

Synthese von Naturstoff-Analoga zur Inhibition verschiedener Signaltransduktionswege

Zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
vom Fachbereich Chemie der
Universität Dortmund
angenommene

DISSERTATION

von

Diplom-Chemiker

Lars-Oliver Wittenberg

aus Pegestorf

1. Gutachter: Prof. Dr. H. Waldmann

2. Gutachter: Prof. Dr. P. Eilbracht

Tag der mündlichen Prüfung: 16.01.2004

Die vorliegende Arbeit wurde unter Betreuung von Prof. Dr. H. Waldmann in der Zeit von November 1999 bis August 2003 am Institut für Organische Chemie der Universität Dortmund und am Max-Planck-Institut für Molekulare Physiologie in Dortmund angefertigt.

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Allgemeiner Teil	2
2.1 Protein-Phosphatasen	2
2.1.1 Struktur der Phosphorylierungsstellen von Dual-Spezifischen Phosphatasen.....	3
2.2 Signaltransduktionswege.....	4
2.2.1 Die Ras/Raf-MAP-Kinase Signaltransduktionskaskade	4
2.2.2 Phospholipase C	6
2.3 Peptidsynthese	7
2.3.1 Pholipeptin	7
2.4 Der Zellzyklus	9
2.4.1 Mechanismus der Cdc25-Familie.....	10
2.4.2 Cdc25 Regulation im Zellzyklus.....	11
2.5 Phosphatase Inhibitoren	13
2.5.1 Inhibitoren der Cdc25 Phosphatase.....	13
3. Aufgabenstellung	16
4. Ergebnisse und Diskussion	18
4.1 Ausgangspunkt: γ -Hydroxybutenolid als Strukturmotiv in der Retrosynthese.....	18
4.2. Synthese von 3-substituierten γ -Hydroxybutenoliden	18
4.2.1 Synthese von 3-Bromfuran.....	18
4.2.2 Synthese von 3-alkylsubstituierten Hydroxybutenoliden	19
4.2.3 Synthese von bis- γ -Hydroxybutenoliden	21
4.2.4 Synthese von γ -Hydroxybutenoliden mit aromatischen Seitenketten.....	22
4.2.5 Synthese von <i>o</i> -, <i>m</i> -, <i>p</i> -Alkylbenzylhydroxybutenoliden.....	23
4.2.6 Synthese von Naphthyl-bis- γ -hydroxybutenoliden.....	25
4.2.7 Synthese von γ -Hydroxybutenoliden mit Heteroatomen in den Seitenketten.....	26
4.2.8 Synthese von γ -Hydroxybutenoliden über Furan-Ketone.....	29
4.3. Versuche zur Synthese von 5-alkylsubstituierten γ -Hydroxybutenoliden	31
4.3.1 Synthese von 2-substituierten Alkylfuranen	31
4.3.2 Synthese von in 5-Position-substituierten- γ -Hydroxybutenoliden	32
4.4 Versuche zur Synthese von β -Brom-5-alkyl-substituierte- γ -hydroxy-butenoliden	34
4.4.1 Versuche zur Synthese von β -Brom-5-alkyl-substituierte- γ -hydroxybutenoliden..	34
4.5 Versuche zur Synthese von Thiolactonen	35
4.5.1 Versuche zur Synthese von Thiolactonen	35
4.6 Synthese von Dihydrofuranonen	35
4.6.1 Synthese von 5-Alkyl-dihydrofuranonen	35
4.6.2 Synthese von Dihydrofuranonen mit aromatischen Substituenten	37
4.6.3 Synthese von bis-Dihydrofuranonen.....	38

4.7 Cerulenin-Analoga	38
4.7.1 Synthese von einem Cerulenin-Analogon.....	38
4.8 Bewertung der Synthese der Hydroxybutenolid-Bibliothek	40
4.9 Biologische Untersuchungen.....	42
4.9.1 Screening der Substanzbibliothek auf Cdc25a, VHR und PTP1B Inhibition.....	42
4.10 Versuche zur Totalsynthese von Radicol	57
4.10.1 Allgemeines.....	57
4.10.2 Bisher bekannte Totalsynthesen.....	57
4.10.3 Retrosynthese von Radicol.....	59
4.10.4 Synthese der Nordhälfte von Radicol.....	60
4.10.5 Versuche zur Synthese der Südhälfte.....	62
4.10.6 Veresterungen der Nordhälfte mit verschiedenen Säurebausteinen.....	65
4.11 Versuche zur Synthese von Decarestrictin-Analoga	68
4.11.1 Decarestrictine.....	68
4.11.2 Retrosynthese von Decarestrictin-Analoga.....	68
4.11.3 Synthese der Bausteine.....	69
4.11.4 Synthese von Decarestrictin-Analoga	70
4.11.5 Bewertung der Fragmentsynthesen von Radicol und der Synthese von Decarestrictin-Analoga.....	72
4.12 Synthese von Pholipeptin-Analoga	73
4.12.1 Retrosynthese, Schutzgruppen- und Synthesestrategie von Pholipeptin-Analoga	73
4.12.2 Synthese der Bausteine.....	74
4.12.3 Synthese eines Pholipeptin-Analogons am HYCRON-Linker	75
4.12.4 Synthese eines Pholipeptin-Analogons am 2-Chlortrityl-Linker	76
4.12.5 Retrosynthese, Synthese- und Schutzgruppenstrategie am Wang-Linker	77
4.12.6 Synthese von offenkettigen Pholipeptin-Analoga am Wang-Linker	78
4.12.7 <i>On-resin</i> -Zyklisierung am Wang-Linker	79
4.12.8 Versuch zur Zyklisierung über Ringschlussmetathese am Wang-Linker	81
4.12.9 Bewertungen zu den Synthesen von Pholipeptin-Analoga	82
5. Zusammenfassung und Ausblick	83
5.1 Zusammenfassung zur Synthese und zur biologischen Evaluierung der γ - Hydroxybutenolid-Substanzbibliothek als Phosphatase Inhibitoren.....	83
5.2 Ausblick zur Hydroxybutenolid-Bibliothek als Phosphatase-Inhibitoren.....	85
5.3 Zusammenfassung zu den Fragmentsynthesen von Radicol.....	86
5.4 Zusammenfassung zur Decarestrictin-Analoga-Synthese.....	87
5.5 Ausblick zur Decarestrictin-Analoga-Synthese	88
5.6 Zusammenfassung zur Synthese von Pholipeptin-Analoga	88
5.7 Ausblick zur Synthese von Pholipeptin-Analoga.....	89

6. Experimenteller Teil.....	90
6.1 Messgeräte und Hilfsmittel	90
6.2 Versuche zu Kapitel 4.2	96
6.2.1 Versuche zu Kapitel 4.2.1	96
6.2.2 Versuche zu Kapitel 4.2.2	96
6.2.3 Versuche zu Kapitel 4.2.3	103
6.2.4 Versuche zu den Kapiteln 4.2.4 und 4.2.5	106
6.2.5 Versuche zu Kapitel 4.2.6	124
6.2.6 Versuche zu Kapitel 4.2.7	132
6.2.7 Versuche zu Kapitel 4.2.7	137
6.2.8 Versuche zu Kapitel 4.2.8	145
6.3 Versuche zu Kapitel 4.3	155
6.3.1 Versuche zu Kapitel 4.3.1	155
6.4 Versuche zu Kapitel 4.4	160
6.4.1 Versuche zu Kapitel 4.4.1	160
6.5. Versuche zu Kapitel 4.5	162
6.5.1 Versuche zu Kapitel 4.5.1	162
6.6 Versuche zu Kapitel 4.6	164
6.6.1 Versuche zu Kapitel 4.6.1	164
6.6.2 Versuche zu Kapitel 4.6.2	172
6.6.3 Versuche zu Kapitel 4.6.3	174
6.7 Versuche zu Kapitel 4.7	176
6.7.1 Versuche zu Kapitel 4.7.1	176
6.8 Versuche zu Kapitel 4.9	177
6.8.1 Versuche zu Kapitel 4.9.1	177
6.9 Versuche zu Kapitel 4.10.4	178
6.9.1 Versuche zu Kapitel 4.10.4	178
6.9.2 Versuche zu Kapitel 4.10.5	182
6.9.3 Versuche zu Kapitel 4.10.6	186
6.10 Versuche zu Kapitel 4.11	188
6.10.1 Versuche zu Kapitel 4.11.3	188
6.10.2 Versuche zu Kapitel 4.11.5	190
6.11 Versuche zu Kapitel 4.12	195
6.11.1 Allgemeine Arbeitsvorschriften zu Kapitel 4.12.....	195
6.11.2 Versuche zu Kapitel 4.12.2	198
6.11.3 Versuche zu Kapitel 4.12.6	200
6.11.4 Versuche zu Kapitel 4.12.8	202
7. Literaturverzeichnis	202
8. Abkürzungsverzeichnis.....	209

*Die Wissenschaft fängt eigentlich erst da an interessant zu werden,
wo sie aufhört.*
Justus von Liebig (1803-1873)

1. Einleitung

Irrweg der Natur – die Macht des Bösen – wie man es auch nennen mag, es ist eine Fehlsteuerung der Prozesse, die unser Leben beeinflusst: Krebs ist das übersteigerte Wachstum unserer wichtigsten Funktionseinheiten, der Zellen. Sie harmonisieren normalerweise in vielzelligen Organismen mit einer vielseitigen gegenseitigen Absprache, die Proliferation (Zellteilung) und Differenzierung regeln. Diese gegenseitige Verständigung der Zellen geschieht u. a. über ein kompliziertes Zusammenwirken von Signalen, die ausgesendet werden und von Rezeptoren – den Antennen der Zelle – aufgefangen werden, um dann ein Signal ins Innere der Zelle weiter zu leiten. Im Zellinneren findet der vielseitige Vorgang der Transduktion statt, d.h. die Weiterleitung der Signale an die richtige Stelle in der Zelle. Diese Weiterleitung erfolgt z.B. über Botenstoffe [so genannte second messenger^[1] wie z.B. Ca^{2+} , Diacylglycerol (DAG), Inosit-1,4,5-Triphosphat (InsP_3),] über Protein-Protein-Wechselwirkungen oder über reversible Phosphorylierungen (Kinasen/Phosphatasen).

Wird das Zusammenwirken von externer Signalübertragung und interner Signaltransduktion gestört, so gerät die harmonisch abgestimmte Kommunikation der Zellen zum egozentrischen Selbstgespräch. Die Zelle teilt sich unkontrolliert: Entartete Zellen entstehen, die aufgrund ihrer genetischen Schäden und ihrer Funktionsunfähigkeit zu einer Gefahr für den gesamten Organismus werden. So kann es zur Ausbildung von Tumoren kommen.

Andererseits sollte nicht übersehen werden, dass eine gewisse Veränderbarkeit der Erbsubstanz eine Grundvoraussetzung der Evolution darstellt. Diese Flexibilität und Veränderbarkeit unserer Erbsubstanz hat uns zu dem gemacht, was wir heute sind: eines der höchstentwickelten Lebewesen der Erde. *„Fehler“ im Erbgut kommen vor und müssen sein!*

In der modernen Medizinischen Chemie steht der Gedanke ganz oben, den Krebs erfolgreich an „seiner molekularen Wurzel zu packen“. Es wird versucht, maßgeschneiderte Medikamente zu entwickeln – Signaltransduktionshemmer bzw. Signal-Transduktions-Inhibitoren – die präzise an den für Tumorzellen typischen molekularen Informationswegen ansetzen. Bisher steht neben radiologischen Verfahren und der chirurgischen Entfernung des betroffenen Tumorgewebes nur noch die Chemotherapie zur Verfügung. Diese Krebsmedikamente, so genannte Zytostatika wie Taxol, Etoposid oder cis-Platin, hemmen das Zellwachstum. Sie können zwischen gesunden und entarteten Zellen nur bedingt unterscheiden und deshalb wird der Einsatz von Zytostatika häufig von schweren Nebenwirkungen, wie Haarausfall, Erbrechen oder Muskelschwäche, begleitet.

Ziel wäre es Signal-Transduktions-Inhibitoren herzustellen, mit denen z.B. der Phosphorylierungsgrad bestimmter Proteine wie Cdc25 reguliert werden könnte.

In der vorliegenden Arbeit werden biologisch aktive Naturstoffe als Vorlage zum Design für neue Substanzbibliotheken benutzt. Hierbei steht die Synthese von Hydroxybutenoliden als Inhibitoren der Cdc25 Phosphatase im Vordergrund. Des Weiteren wird die Alkenmetathesemethodik aus den Untersuchungen zur Synthese von Radicol-Analoga auf die Synthese von Decarestrictin-Analoga angewandt. Zusätzlich wird die Synthese von Pholipeptin-Analoga als Inhibitoren der Phospholipase C beschrieben.

2. Allgemeiner Teil

2.1 Protein-Phosphatasen^[2]

Reversible Proteinphosphorylierung wurde von Fischer und Krebs 1955 am Beispiel der Glycogenphosphorylase entdeckt und ist wohl der wichtigste Mechanismus für die Kontrolle von Enzymaktivität. Die enorme Bedeutung wird durch die große Anzahl von Proteinkinasegenen in eukaryotischen Genomen verdeutlicht. So wird die Aktivität von 30 % aller zellulären Proteine über gebundenes Phosphat gesteuert. Die Phosphorylierung wird von Proteinkinasen katalysiert und die Dephosphorylierung wird vom Antagonisten, den Proteinphosphatasen, durchgeführt. Die über 1000 Kinasen und Phosphatasen haben je unterschiedliche, zum Teil auch überlappende Spezifität. Ein und dieselbe Proteinkinase kann mehrere verschiedene Proteine phosphorylieren. Ein Protein kann bis zu 20 Phosphorylierungsstellen aufweisen, die von verschiedenen Proteinkinasen erkannt werden und in einer geordneten oder ungeordneten Reihenfolge phosphoryliert werden. Kinasen und Phosphatasen können selbst auch phosphoryliert werden, entweder von sich selbst (Autophosphorylierung) oder von anderen Kinasen. Die Kinasen werden aufgrund ihrer Substratspezifität in verschiedene Gruppen eingeteilt: Serin/Threonin-, Tyrosin-, Histidin- (auch Lysin und Arginin) und Aspartat- oder Glutamat-spezifische Proteinkinasen.^[3] Die Proteinphosphatasen werden ebenso aufgrund ihrer Substratspezifität in nur zwei Klassen eingeteilt: die Protein-Serin/Threonin-Phosphatasen (PSPs) und die Protein-Tyrosin-Phosphatasen (PTPs). Diese werden in drei Subfamilien unterteilt: klassische Tyrosin-, Dual-Spezifische- und *low-molecular-weight*-Phosphatasen. Im Folgenden wird ein Schwerpunkt auf den Dual-spezifischen Phosphatasen VHR und Cdc25 liegen. Über die Serin-/Threonin-Phosphatasen (PSPs) und über die klassischen Tyrosin-Phosphatasen kann in der Literatur nachgelesen werden. Merkmal der Dual-Spezifischen PTPs ist es, dass sie Phosphatreste von Serin, Threonin und Tyrosin abspalten können.^[4, 5]

2.1.1 Struktur der Phosphorylierungsstellen von Dual-Spezifischen Phosphatasen^[6-8]

Für das menschliche Genom sind 29 Dual-spezifische Phosphatasen bekannt. Die Hydrolyse durch Protein-Serin/Threonin-Phosphatasen verläuft mit Metallionen als Cofaktoren in einem einstufigen Prozess ab. Alle Tyrosin-Phosphatasen zeigen dagegen den zweistufigen hydrolytischen Katalysemechanismus der Phosphorylsäureester. Das aktive Zentrum ist daher bei allen Tyrosin- und Dual-spezifischen-Phosphatasen ähnlich. Es enthält ein (H/V)-C(X)₅-R-(S/T)-Motiv (X: beliebige Aminosäure) im katalytischen Zentrum.^[9-12] Wichtige Vertreter dieser Dual-spezifischen Phosphatasen sind z.B. VHR^[13] und Cdc25-Familie, die den Zellzyklus steuern.^[14, 15] Von den Cdc25-Zellzyklusproteinen sind drei Familienmitglieder Cdc25a, Cdc25b und Cdc25c bekannt. Cdc25a und Cdc25b werden vermutlich durch Raf (Ras/Raf-Signalweg) phosphoryliert und aktiviert.

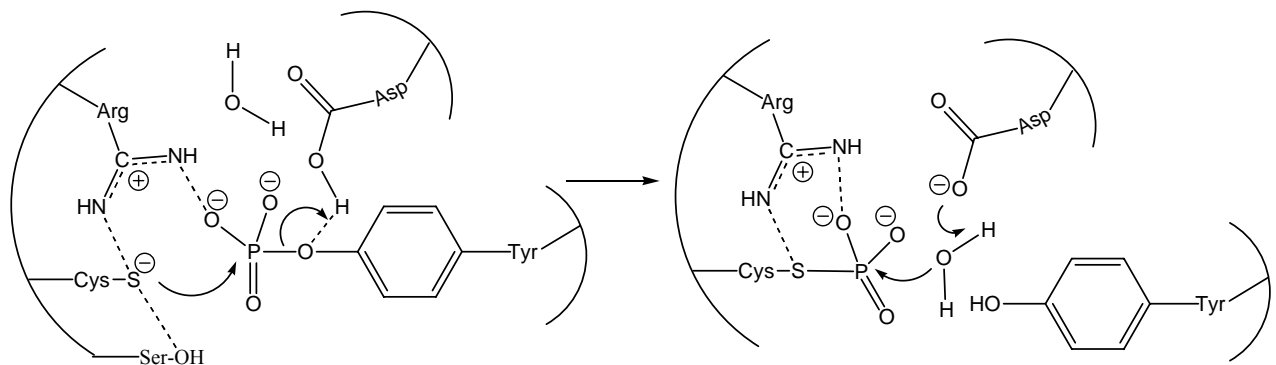


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Katalysemechanismus von Tyrosin- und Dual-spezifischen-Phosphatasen

Von den Dual-spezifischen-Phosphatasen der VHR-Proteine (*Vaccinia Virus1-related*, 21 kDa) sind 15 Vertreter bekannt. Sie greifen in den Signalweg der MAP-Kinasen-Superfamilie (bzw. Ras/Raf-Signalweg) ein, da sie die Phosphatreste der Phosphopeptide von Erk- und Jnk-MAP-Kinasen abspalten.

Bei der Bindung und Abspaltung des Phosphatrestes haben die invarianten Cys- und Arg-Reste der phosphatbindenden P-Schleife eine zentrale Funktion. Der Cystein-Rest liegt als Thiolat vor, das einen nucleophilen Angriff auf das Phosphat des Phosphotyrosin-Rests durchführt. Ein invariantes benachbartes Serin erhöht wahrscheinlich durch Wasserstoffbrückenbindung die Nucleophilie des Cysteins. Das Thiolat wird durch den positiv geladenen Arginin-Rest stabilisiert. Beim nucleophilen Angriff wird das Tyrosin durch das Thiolat verdrängt und es bildet sich ein enzymgebundenes Cystein-Phosphat. Der Austritt des Tyrosins wird erleichtert, indem ein essentieller Asparaginsäure-Rest säurekatalytisch das Sauerstoffatom des Tyr-Rests protoniert. Das Phosphatanion im Cystein-Phosphat wird durch den Arginin-Rest sowie vermutlich durch zwei Glutaminsäuren, die an der Katalyse nicht beteiligt sind, stabilisiert. Aus dem intermediär gebildeten Cystein-Phosphat wird dann das

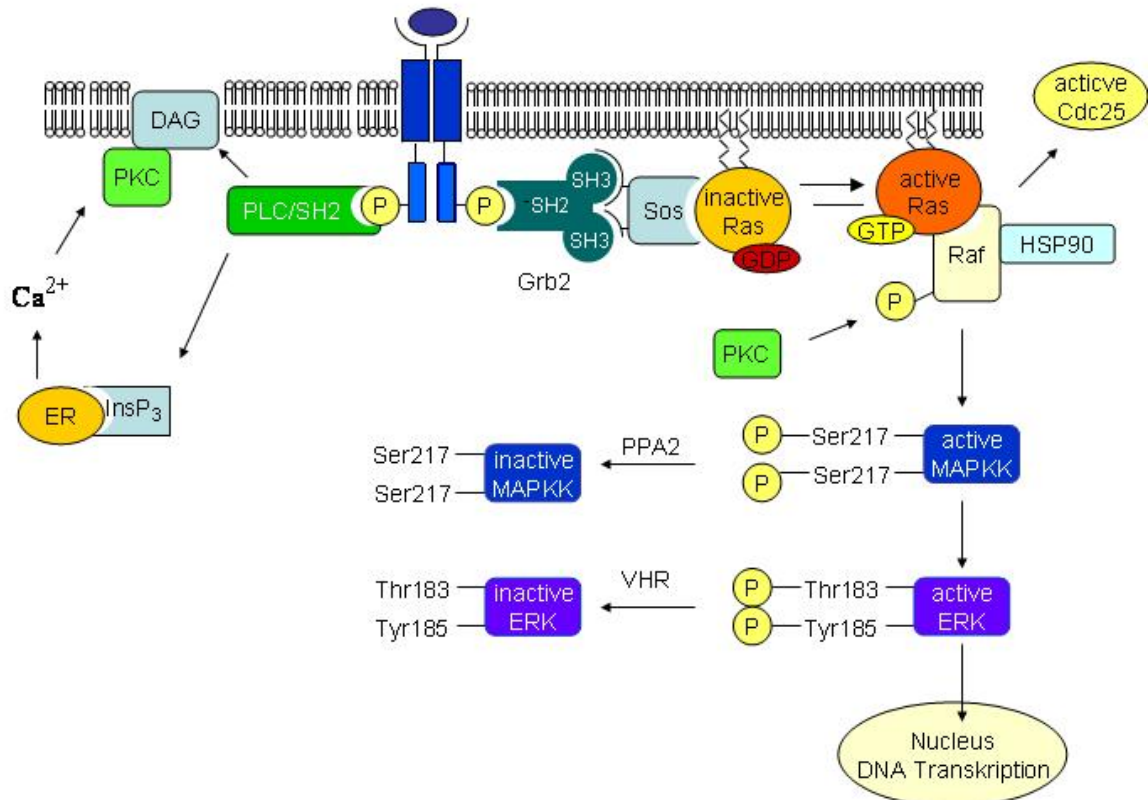
Phosphat durch den nucleophilen Angriff eines Wassermoleküls freigesetzt. Hierbei fungiert der gleiche Asparaginsäure-Rest, der vorher als Säure wirkte, als Base.^[16-22]

2.2 Signaltransduktionswege

An dieser Stelle soll ein kurzer Einblick in die verschiedenen Signaltransduktionswege gegeben werden, damit die Inhibitoren von Cdc25, VHR, HSP90 und PLC eingeordnet werden können (vgl. Schema 1). Anschließend werden in Kap. 2.4 die Zellzyklusproteine der Cdc25-Phosphatase besprochen.

2.2.1 Die Ras/Raf-MAP-Kinase Signaltransduktionskaskade^[23-28]

Die interzelluläre Signalübertragung verwendet zentrale Schaltstationen, die Signale empfangen, modulieren und weitergeben.^[29] Eine Schaltstation von besonderer Bedeutung für Wachstums- und Differenzierungsvorgänge sind Ras-Proteine.^[30-32] Mutierte Varianten, die dauerhaft stimuliert sind, wurden in 30 % aller bösartigen menschlichen Tumore gefunden. Daher stellt die Inhibition des Ras/Raf-MAP-Kinase-Signalweges einen viel versprechenden Ansatzpunkt für die Bekämpfung von Krebs dar.



Schema 1: Ras/Raf Signalweg mit crosstalk

Die EGF-Rezeptor-Tyrosinkinase (EGF = *epidermal growth factor* RTK) sind monomere Transmembranproteine, die aus einer extrazellulären Bindungsdomäne und einer membrandurchspannenden α -Helix bestehen. Diese Monomere dimerisieren durch Anbindung des epidermalen Wachstumsfaktors, wodurch eine Autophosphorylierung der Tyrosinreste im cytoplasmatischen Abschnitt des Rezeptors bewirkt wird.^[33] Daraus resultiert eine Konformationsänderung, die von einem Adapterprotein Grb2 (*growth factor receptor binding protein 2*) erkannt wird. Die Erkennung erfolgt über SH-2 Domänen (Src homology 2) des Grb2, die spezifisch an Tyrosinreste bindet. Die zwei SH-3 Domänen des Grb2 binden an die Prolin-reiche Domäne des Adapterproteins Sos (*son of sevenless*). So kommt es zu einer starken Erhöhung der lokalen Sos-Konzentration an der Plasmamembran. Sos kann nun mit dem in der Plasmamembran verankerten inaktiven GTP-bindenden Ras-Protein (*rat sarcoma*) und GDP wechselwirken. Durch diese Wechselwirkung des inaktiven Ras-Protein mit dem Grb2/Sos-Komplex kommt es zum Austausch von GDP gegen GTP und damit zu einer Aktivierung von Ras.^[34-38] Der *molekulare Schalter* wird angeschaltet.^[39] Die aktivierte Form von Ras (Ras-GTP) bindet an den N-Terminus von der Serin/Threonin-spezifischen Proteinkinase Raf-1 (*rapid fibrosarcoma*).^[40, 41] Die Bindung und Fixierung an die Plasmamembran wird durch das Mitwirken des Chaperonins HSP90 (*heat shock Protein*) ermöglicht.^[42] Zusätzlich wird das Zusammenfallen bzw. die Knöllchenbildung des Ras/Raf-Komplexes verhindert. Das durch die Rekrutierung an die Plasmamembran aktivierte Raf bindet und phosphoryliert die MAP-Kinase-Kinase-Signalkaskade (*mitogen activated protein kinase kinase*, MAPKK).^[43-46] Diese wird oft auch als MEK bezeichnet (von MAP und ERK, *extracellular signal regulated kinase*). So kann Raf auch als MAP-Kinase-Kinase-Kinase (MAPKKK) aufgefasst werden. Die MEK wird durch Phosphorylierung (an Ser217 und Ser221) aktiviert. Diese leitet nun die nächste Phosphorylierung der MAP-Kinasen ein (in diesem Fall ERK, z. B. ERK1: Thr183 und Tyr185, ERK2: Thr202 und Tyr204). Diese phosphorylierten Module (hier ERK1 oder ERK2) diffundieren in den Zellkern um dort die Transkriptionsfaktoren (z.B. Elk-1 oder c-Fos) zu phosphorylieren, was zur Expression verschiedener Gene führt.^[47]

Die phosphorylierten MAPKKs werden von der Serin/Threonin-spezifischen PPA2-Phosphatase deaktiviert. Ebenso werden die ERKs durch Dephosphorylierung durch die Tyrosin-spezifische Phosphatase PTP1 deaktiviert. Neueste Forschungen ergaben, dass die Dual-Spezifische Phosphatase VHR ebenfalls einen deaktivierenden Einfluss auf ERK hat. Sie spaltet sowohl die Phosphatreste vom Thr183 als auch vom Tyr185 ab. Die ERKs können nur in phosphorylierten Zustand in den Zellkern gelangen. Bisher ist nicht bekannt, welche Auswirkungen VHR-Inhibitoren auf den Ras/Raf-Signalweg haben. Vermutlich phosphoryliert Raf-1 zudem die Zellzyklusproteine Cdc25a und Cdc25b. Dieser *crossstalk* bzw. die Funktionsweise der der Cdc25-Proteine wird in Kap 2.4 näher erläutert.

Ein Ansatzpunkt, den Ras/Raf-Signalweg zu unterbrechen ist die Inhibierung des Chaperons HSP90.^[48, 49] Dieses Protein ist für die Stabilität bzw. korrekte Faltung des Ras/Raf-Komplexes verantwortlich. Wird es inhibiert, zerfällt der Ras/Raf-Komplex und ist deaktiviert. Chaperone sind Proteine, die als Folge einer Stresssituation wie z.B. Temperaturerhöhung vermehrt gebildet werden (*heat shock*) und sie erleichtern die Proteinfaltung. Es sind bisher drei heat shock Proteine HSP56, HSP70 und HSP90 bekannt. Ein HSP90 Inhibitor ist Radicolol, das in Kap. 4.8 vorgestellt wird.^[50]

Raf kann unter Umgehung des Ras-Proteins durch die Proteinkinase C (PKC) phosphoryliert und aktiviert werden. Im folgenden Abschnitt wird der Phospholipase C Inhibitor Pholipeptin erläutert.

2.2.2 Phospholipase C^[1, 51]

Phospholipasen sind Enzyme, die Phospholipide spalten. Anhand der Spezifität des Angriffspunktes am Phospholipid werden die Phospholipasen A₁, A₂, C und D unterschieden.

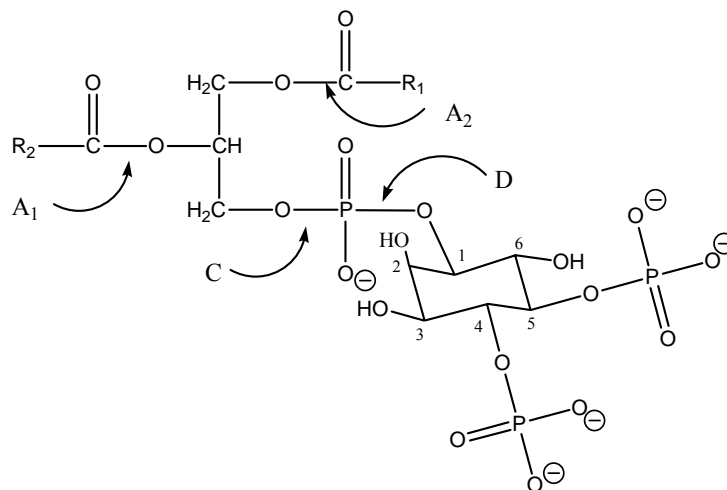


Abbildung 2: Die Phospholipasen A₁, A₂, C und D

Von besonderer regulatorischer Bedeutung ist die Spaltung von Inosit-haltigen Phospholipiden durch die Phospholipase C. Die Phospholipase C katalysiert die Freisetzung von Diacylglycerol (DAG) und Inosit-1,4,5-Triphosphat (InsP₃) aus Phosphatidyl-Inosit-4,5-Bisphosphat (PIP₂), einem in Membranen nur in geringen Mengen vorkommenden Phospholipid. Beide Stoffe stellen Botenstoffe (*second messenger*) dar, die weitere spezifische Reaktionen aktivieren können. Das wasserlösliche Ins(1,4,5)P₃ diffundiert von der Plasmamembran zum *Endoplasmatischen Retikulum* (ER), wo es an spezifische IP₃-Rezeptoren bindet und die Ca²⁺ Kanäle des ER veranlasst, sich zu öffnen. Dadurch wird gespeichertes Ca²⁺ ins Cytosol freigesetzt. Aufgrund der erhöhten Ca²⁺ Konzentration kommt

es zur Aktivierung der Proteinkinase C ($C = Ca^{2+}$ dependent). Diacylglycerin verbleibt in der Plasmamembran und bindet die Proteinkinase C (PKC). PKC gehört zu den Ser/Thr-Kinasen und ist u.a. ein Verbindungsglied (*crosstalk*) zu den Signalübertragungswegen, die durch Tyrosinkinasen vermittelt werden. PKC kann Raf unabhängig von Ras phosphorylieren und aktivieren (vgl. Schema 1). Damit kommt der PLC eine Schlüsselfunktion in der Bildung der interzellulären Botenstoffe (second messenger) DAG, $InsP_3$ und Ca^{2+} zu. Die Phospholipase C kann sowohl über G-Proteine als auch über Rezeptor-Tyrosinkinasen aktiviert werden. So ist PLC in viele Signalwege eingebunden (vgl. Schema 1).

2.3 Peptidsynthese

Die Lösungssynthese von Peptiden mit ihren Reinigungs- und Löslichkeitsproblemen wird im zunehmenden Maße durch die Festphasensynthese ersetzt. Der grundlegende Gedanke der Festphasensynthese geht auf B. Merrifield aus dem Jahr 1963 zurück. Später entwickelte sich hieraus die kombinatorische Synthese mit ihren Substanzbibliotheken. Das anfängliche Problem der Racemisierung, sowie schlechter Kupplungsausbeuten konnte durch die Entwicklung neuer Kupplungsreagenzien behoben werden.

Für eine weitere detaillierte Beschreibung der modernen Synthese von Peptiden an der Festen Phase erscheint der Platz in dieser Arbeit nicht ausreichend. Einen umfangreichen Einblick über die Entwicklung und des derzeitigen Kenntnisstand der Peptidchemie gibt der neue Band des *Houben-Weyl „Methoden der Organischen Chemie“* wieder.

2.3.1 Pholipeptin^[52, 53]

Phosphatidylinositol-spezifische Phospholipase C (PI-PLC) ist ein Schlüsselenzym in der Signaltransduktion von Wachstumsfaktoren und Hormonen (vgl. Kap. 2.2).^[54-56] Daher sollten Inhibitoren der PI-PLC geeignete und nützliche Sonden sein, um die Mechanismen der intrazellulären Signaltransduktion zu erforschen.

Pholipeptin wurde 1995 von Kazuo Umezawa und seinen Mitarbeitern aus *Pseudomonas fluorescens* isoliert. Das zyklische Lipoundecapeptid **1** gehört zu der Klasse der Depsipeptide mit einer β -Hydroxydecan säure als Seitenkette. Es inhibiert die PI-PLC der menschlichen Krebszelllinie A431 mit einem IC_{50} -Wert von $5.8 \mu M$.^[57] Nach Aminosäureanalyse, MS-Spektroskopie und 2D-NMR-Spektroskopie konnte die Peptidsequenz festgestellt werden. Erst 1997 konnte die D/L-Konfigurationen der Aminosäuren bestimmt werden. Die Konfiguration der β -Hydroxyfunktion der Seitenkette ist bis heute nicht bekannt.

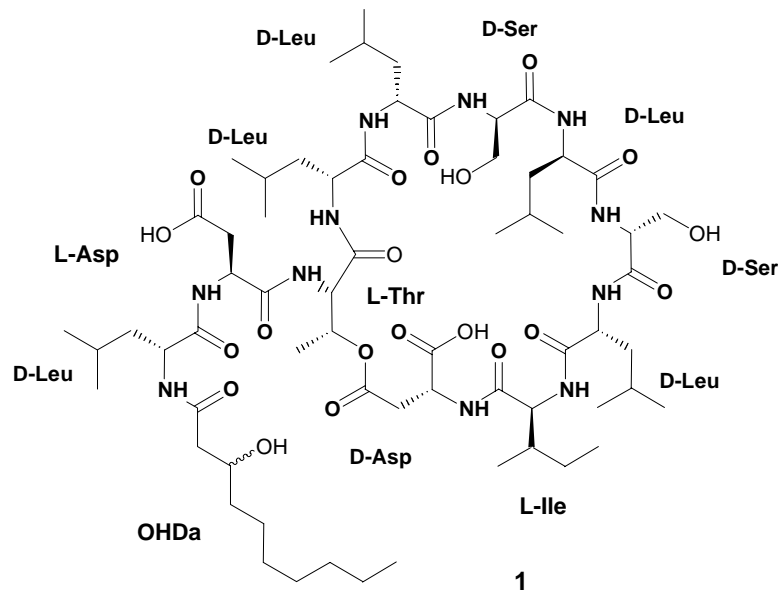


Abbildung 3: Pholipeptin 1

Die Seitenkette des Pholipeptin liegt möglicherweise in der *R*-Konfiguration vor. Gestützt wird diese Vermutung durch den Aufbau verwandter Cyclopeptide, die alle in ihrer lipophilen Seitenkette die *R*- β -Hydroxydecansäure enthalten. Lokisin 2 wurde ursprünglich für Pholipeptin 1 gehalten, da die NMR-spektroskopischen Resultaten sehr ähnlich sind.^[58] Erst eine genauere Aminosäureanalyse mit chiraler Gaschromatographie brachte die Unterschiede hervor. Im Lokisin liegt eine D/L-Leucin Verteilung von 3:2 vor. Zusätzlich ist das Threonin durch das *allo*-Isomer (*allo*-Thr) ersetzt und das Makrolacton ist über den C-Terminus von *L*-Asp mit *D*-*allo*-Thr geschlossen. Dagegen ist das Pholipeptin über die Seitenkette von *D*-Asp mit *L*-Thr geschlossen. Weitere ähnliche Cyclopeptide sind Amphisin 3 und Tensin 4, die in Abbildung 4 dargestellt sind.^[58]

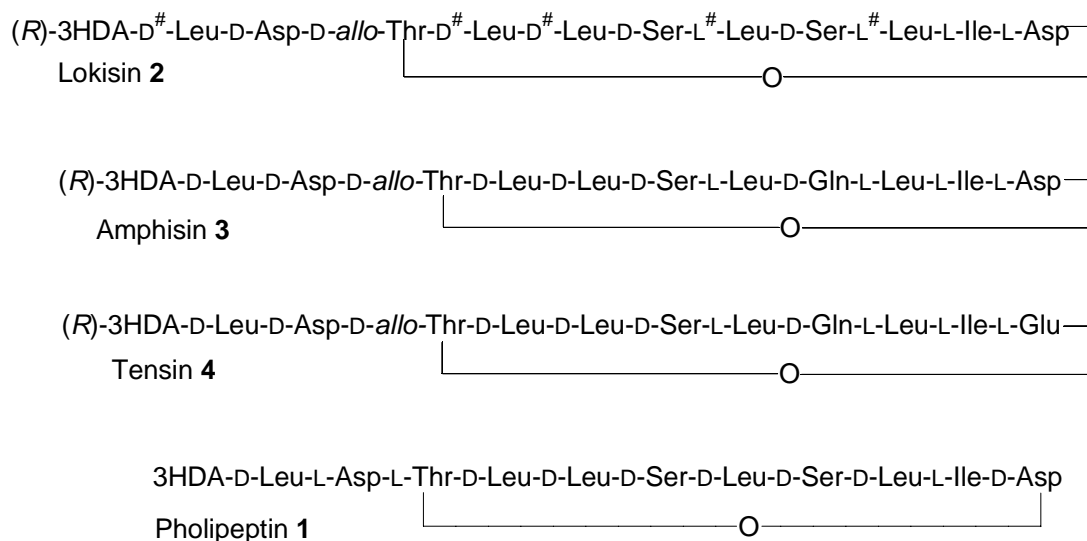


Abbildung 4: Lokisin 2, Amphisin 3, Tensin 4, Pholipeptin 1

2.4 Der Zellzyklus^[59-61]

Die biologische Zelle zeigt alle charakteristischen Eigenschaften des Lebens, insbesondere die Fähigkeit zur Reproduktion. Es ist interessant zu beobachten, wie Zellen ihre Erbsubstanz – ihr Genom – möglichst unverändert von einer Zellgeneration zur nächsten weitergeben. Somit ist die Zellteilung ein Vorgang, der seit Entstehung der Urzelle – seit Beginn des Lebens auf diesem Planeten – ununterbrochen abläuft. Diese Reproduktion wird in einem zyklischen Prozess, dem *Zellzyklus* vollzogen. Der Zellzyklus lässt sich in vier Phasen einteilen. In der G₁ Phase (engl. *gap* = *Lücke*) überprüft und entscheidet die Zelle, ob sie einen neuen Zellzyklus startet oder ob sie in einen Ruhestand, die G₀-Phase, übergeht. In der G₁-Phase ist die Zelle noch von extrazellulären Wachstumsfaktoren abhängig und das Fortschreiten des Zyklus kann bis zum Restriktionspunkt gehemmt werden (späte G₁-Phase). Nach dem Überschreiten des Restriktionspunktes läuft der Zellzyklus automatisch weiter und es bedarf keiner aktivierender Signale. Die Zelle beginnt mit der Vorbereitung auf der DNA-Replikation und geht in die S-Phase (*Synthese*) über. Hier findet die Verdopplung der DNA statt. In der sich anschließenden G₂-Phase wird die synthetisierte DNA auf Fehler überprüft und gegebenenfalls wird der Zelle Zeit gegeben, diesen Defekt zu beheben. Alternativ kann die Zelle der Apoptose zugeführt werden. Ist die Verdopplung fehlerfrei verlaufen, tritt die Zelle in die M-Phase (*Mitose*) ein. In dieser Phase wird Verteilung der Chromosomen auf beide Tochterzellen vorbereitet und durchgeführt. Nach der Trennung der beiden Tochterzellen können diese wieder in die G₁-Phase übergehen und einen neuen Zellzyklus beginnen oder in die Ruhephase G₀ gelangen.

Die Konstanz der genetischen Informationen ist eine unabdingbare Voraussetzung für die Gesundheit eines Lebewesens und für das Bestehen einer jeden Spezies. Demzufolge ist es nicht erstaunlich, dass die korrekte Durchführung des Zellzyklus einer strengen „Qualitätskontrolle“ unterliegt. Einzelne Zellzyklusvorgänge müssen sowohl zeitlich und räumlich exakt koordiniert werden. Diese Kontrollstationen werden auch als „Checkpoints“ bezeichnet. Die zentrale Funktion dieses autoregulatorischen Systems wird von den Cyclin-abhängigen Proteinkinasen (*cycline dependent protein kinase, CDK/ oder Cdc*)^[62-64] ausgeübt, deren Aktivität durch die Cycline^[65, 66] und die zugeordneten Inhibitoren (CKI) kontrolliert und bestimmt wird. Andere Kontrollelemente des Systems sind Protein-Phosphorylierung und Protein-Dephosphorylierung sowie eine gezielte Proteolyse. Bisher sind zehn CDKs (z.B. Cdc2, CDK2-10) und 16 Cycline bekannt. Die Gesamtkonzentration der CDKs ändert sich während des Zellzyklus kaum. Dagegen ist jede Phase durch die Expression bestimmter Cycline charakterisiert. Sie unterliegen selbst einer strengen Kontrolle durch proteolytischen Abbau. Erst wenn die katalytische Untereinheit der CDKs mit der zugehörigen regulatorischen Einheit der Cycline assoziiert, können sie aktiviert werden. Es wurde festgestellt, dass nur ganz bestimmte Kombinationen von CDK/Cyclin-Komplexen während

des Zellzyklus anzutreffen sind. Die CDKs können in einem inaktiven und einem aktiven Zustand vorliegen.

2.4.1 Mechanismus der Cdc25-Familie

Der Phasenübergang wird in vielfältiger Weise kontrolliert. Die CDKs besitzen mehrere Phosphorylierungsstellen für Proteinkinasen, die einen aktivierenden oder inaktivierenden Einfluss haben. Aktivierend wirkt die Phosphorylierung an Thr160 durch Cdk7/Cyclin H. Inhibierend wirkt dagegen die Phosphorylierung an Tyr15 durch die Wee1-Kinase und die Phosphorylierung an Thr14 durch die Myt1-Kinase.

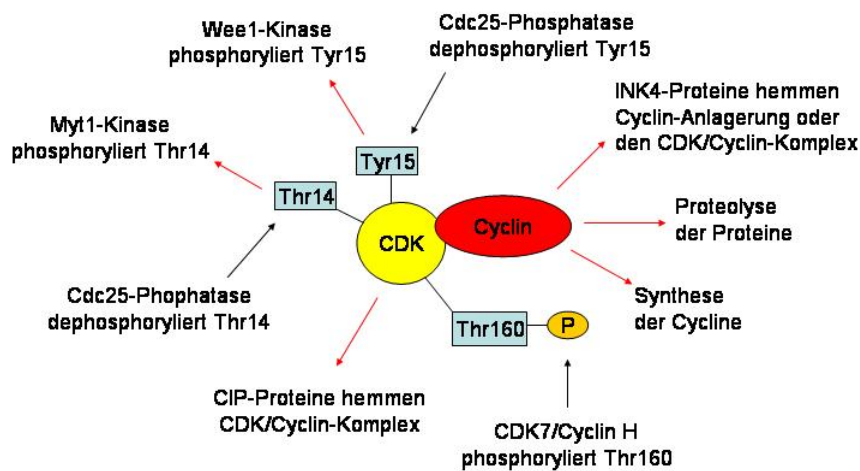


Abbildung 5: Regulationspunkte für CDK/Cyclin-Komplexe: rote Pfeile haben inhibierende- und schwarze Pfeile aktivierende Einflüsse.

Eine besondere Bedeutung haben diese Phosphorylierungen für die Regulation der CDK-Aktivität an den Kontrollpunkten: G_1/S , S/G_2 und G_2/M . Dort werden die Cdk/Cyclin-Komplex durch die Phosphorylierung an Thr14 und Tyr15 bis zum Ende der z.B. der G_1 -Phase in einem inaktiven Zustand gehalten. Am G_1/S -Übergang wird der inaktive Zustand durch die Einwirkung der Cdc25-Phosphatase beendet, die die inhibitorischen Phosphatreste abspaltet. Die Cdc25-Phosphatase ist selbst einer Regulation durch Phosphorylierung an Ser/Thr-Resten unterworfen. Sie kann durch Phosphorylierung von chk1-Kinase aktiviert werden. Es wird weiter angenommen, dass die Phosphorylierung auch z.B. durch den aktivierten CDK/Cyclin-Komplex durchgeführt wird. Es kommt so zu einer sich selbst verstärkenden positiven Rückkopplungsschleife (Feedback-Mechanismus), die zu einer raschen weiteren Aktivierung des Cdk/Cyclin-Komplexes führt und somit zu einem schnellen Phasenübergang. Eine dämpfende Wirkung auf die Phosphatasen der Cdc25 Familie haben

Eine besondere Bedeutung in der Kontrolle kommt in der G₁-Phase den Cyclinen des Typs D zu. Ihre Hauptaufgabe besteht darin, externe Signale in den Zellzyklus zu integrieren. Mitogene Signale wie z.B. Wachstumsfaktoren bewirken eine Aktivierung der Transkription von Cyclin D. Daneben fördern mitogene Signale die Assoziation der D-Typ-Cycline mit der zugehörigen CDK (Cdk4 und Cdk6). Eine negative Regulation in der G₁-Phase des Zellzyklus wird vor allem durch die Inhibitoren (CDIs) p15, p18, p21 und p27 ausgeübt, die durch externe Signale aktiviert werden. Entscheidend ist das Konzentrationsverhältnis der CDIs zu den G₁ spezifischen CDK-Komplexen. Übersteigt die Cdk4/Cyclin D-Konzentration die Konzentration der Inhibitoren, stellt dies ein positives Signal für den Fortgang des Zellzyklus dar. Ist dagegen die Konzentration der CDIs höher als die des Cdk4/Cyclin D-Komplexes bleibt die Zelle in der G₁-Phase stehen. Die weitere Umsetzung und Koordination der positiv und negativ wirkenden externen Signale wird durch ein Regulationssystem vermittelt, in dem das Retinoblastoma-Protein, eine zentrale Rolle spielt. Das entscheidende Kontrollelement der pRb-Funktion ist der Phosphorylierungsstatus, der als Schalter angesehen werden kann. Die Effektorfunktion von pRb besteht in der Kontrolle der Funktion von Transkriptionsfaktoren, die zur E2F-Familie (DNA-Bindungsproteine) gehören. Der Transkriptionsfaktor E2F kontrolliert die Expression von Proteinen, die für den Fortgang des Zellzyklus benötigt werden. pRb kontrolliert die Funktion von E2F, indem es mit diesem einen Komplex eingeht. In der hypophosphorylierten Form (unterphosphoryliert) inhibiert pRb die Wirkung von E2F als Transkriptionsaktivators. Die Aktivierung von pRb hängt eng mit der Konzentration von Cyclin D zusammen. Steigt die Konzentration von Cyclin D aufgrund teilungsfördernder Signale an, wird pRb durch den Cyclin D/Cdk4-Komplex phosphoryliert. Dies ermöglicht E2F die Transkription von Cyclin E, das anschließend von Cdk2 gebunden wird. Dieser katalytisch aktive Komplex kann nun pRb an zusätzlichen Stellen phosphorylieren. Damit ist das inaktiv gewordene hyperphosphorylierte pRb nicht mehr in der Lage E2F zu binden, was zu einem Anstieg der E2F-Konzentration führt. Es kommt zu einer positiven Rückkopplung und zur weiteren Bildung von Cyclin E und E2F. Der Cdk2/Cyclin E-Komplex wird anschließend dreifach phosphoryliert, wobei die Phosphorylierung an Thr160 durch Cdk7/Cyclin H aktivierend wirkt. Die Phosphorylierungen an Thr14 und Tyr15 hemmen den Komplex und verhindern eine vorzeitige Aktivierung. Diese inhibitorischen Phosphatreste werden durch die Cdc25a abgespalten und anschließend wird Cdc25a selbst von Cdk2/Cyclin E-Komplex phosphoryliert.^[87] Durch diese positive Rückkopplungsschleife (Feedback-Mechanismus), erfolgt der eigentliche Phasenübergang sehr schnell. Cdc25a muss vorher selbst durch Phosphorylierung aktiviert werden. Dies geschieht vermutlich durch die Raf1-Kinase.^[77] Auf diese Weise ist auch der Ras-Signalweg direkt eingebunden. Die Cdc25a-Phosphatase wird durch chk1 an Ser216 phosphoryliert. An die so kreierte Bindungsstelle kann das 14-3-3 Exportprotein binden, Cdc25a wird deaktiviert und aus dem Zellkern

transportiert.^[78, 79, 88, 89] Das Tumorsuppressor-Protein p53 kann den Phasenübergang von G₁ nach S stoppen indem es den CDI p21 aktiviert, wenn Schäden an der DNA aufgetreten sind. Die frühe S-Phase ist nicht nur durch den Beginn der DNA-Synthese, sondern auch durch den schnellen Abbau von Cyclin E charakterisiert. Die Rolle von Cyclin E wird nun durch Cyclin A eingenommen. Der Cdk2/Cyclin A-Komplex liegt in der S-Phase in der dreifach phosphorylierten Form vor. Dieser inaktive Komplex wird durch die Dephosphorylierung an Thr14 und Tyr15 von Cdc25b aktiviert und ermöglicht so den schnellen Übergang von der S-Phase in die G₂-Phase. Die Phosphatase Cdc25b wirkt vermutlich auch als Starter für die aktivierende Dephosphorylierung des Cdc2/Cyclin B-Komplexes in der späten G₂-Phase.^[86] Dieser Komplex wird auch als *Mitosis-Promoting-Factor* (MPF) bezeichnet und er reguliert die Zellteilung in der M-Phase.^[90, 91] Es wird vermutet, dass Cdc25b auch durch die Phosphorylierung von der Raf1-Kinase aktiviert wird. In der G₂-Phase wird der gebildete MPF-Komplex durch den Cdk7/Cyclin H-Komplex an Thr161 phosphoryliert. Zusätzlich phosphorylieren die Kinasen Wee1 und Myt1 den MPF-Komplex an Thr14 und Tyr15.^[92] Die Aktivierung des Komplexes erfolgt mit der Abspaltung der inhibitorischen Phosphatreste an Thr14 und Tyr15 durch die Phosphatase Cdc25c.^[83, 84, 93] Nur liegt zu Beginn Cdc25c in seiner dephosphorylierten inaktiven Form vor. Daher beginnt stellvertretend Cdc25b mit der Dephosphorylierung vom Cdc2/Cyclin B-Komplex. Die ersten aktivierten MPF-Komplexe aktivieren dann Cdc25c durch Phosphorylierung und deaktiviert seine Gegenspieler Wee1 und Myt1.^[94-96] Durch diese doppelte Selbstverstärkungsschleife kommt es zum schnellen Phasenübergang von G₂ nach M. Der Cyclin B/Cdc2-Komplex wird für die Ausführung der Mitose benötigt. Zusätzlich ist er an proteolytischen Abbaumechanismen beteiligt, die es der Zelle ermöglichen, die M-Phasen-Proteine zu eliminieren, um so wieder einen neuen Zellzyklus starten zu können.

2.5 Phosphatase Inhibitoren

2.5.1 Inhibitoren der Cdc25 Phosphatase^[4, 97]

Bei den Dual-spezifischen Phosphatasen der Cdc25 Familie wird vermutet, dass sie bei der Entstehung von verschiedenen Krebserkrankungen eine entscheidende Rolle spielen. So wurde in Studien an verschiedenen menschlichen Krebsarten eine sehr starke Expression von Cdc25a und/oder Cdc25b gefunden. Unter diesen Krebsarten waren alle großen Gruppen wie Brust-, Eierstock-, Lungen-, Lymphdrüsen-, Magen/Darmkrebs und Kopfkarzinomen vertreten.^[98-100] In bis zu 74 % einer Krebsfamilie wurde eine sehr starke Exprimierung von Cdc25a und/oder Cdc25b gefunden. Dagegen war keine extreme Expression von Cdc25c in Krebszellen festzustellen. Dieses Ergebnis wird durch die Beobachtung unterstützt, dass bei der Kombination von Cdc25c mit oncohemem H-Ras keine Tumore gebildet wurden.^[98, 101]

Bei Cdc25a und Cdc25b wurde in Kombination mit H-Ras eine sehr starke Tumorbildung registriert. Der Grund dafür könnte darin liegen, dass Cdc25a und Cdc25b durch die oncogenen Proteine Raf1 und c-Myc reguliert werden.^[101-103] Zusätzlich wurden Cdc25a und Cdc25b aus den Gehirnen von Alzheimer Patienten überexprimiert.^[104] In der folgenden Grafik sind einige Naturstoff-Inhibitoren der Cdc25 und VHR Phosphatase abgebildet.

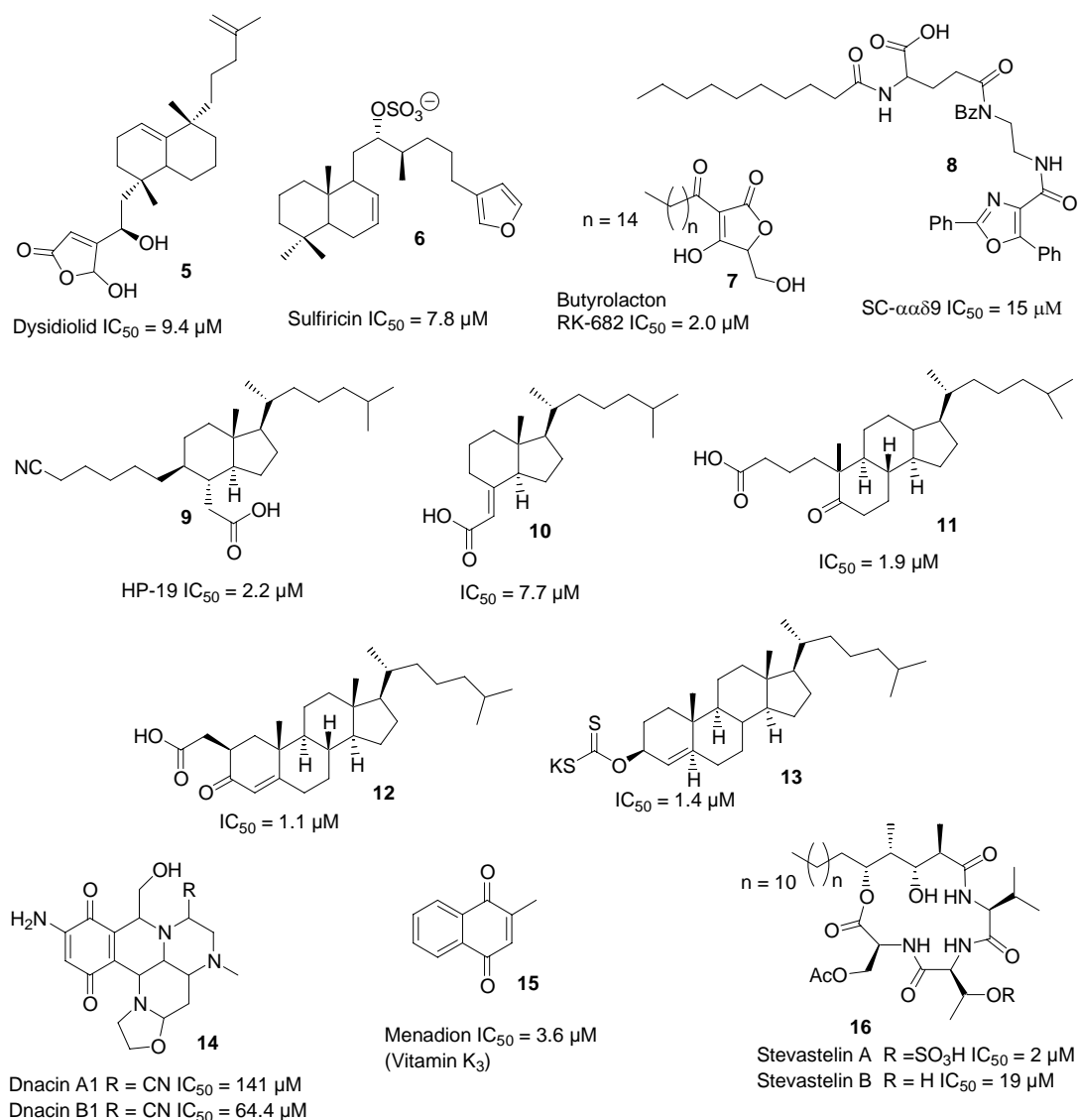


Abbildung 6: Inhibitoren der Cdc25- (**5 bis 15**) und der VHR Phosphatase (**16**).

Der marine Naturstoff Dysidiolid **5** inhibiert Cdc25a mit einem IC_{50} -Wert von $9.4 \mu M$ und VHR wird mit $4.7 \mu M$ inhibiert.^[105] Die von Dirk Brohm synthetisierten Dysidiolid-Analoga wurden von der Bayer AG auf Cdc25c getestet. Sie weisen IC_{50} -Werte von 0.8 bis $16 \mu M$ auf.^[106] All diese Verbindungen haben eine Hydroxybutenolid-Struktureinheit. Eine Ähnlichkeit zu dieser Hydroxybutenolideinheit ist im Butyrolacton RK-682 **7** vorhanden, das einen IC_{50} -Wert von $2.0 \mu M$ aufweist. Die Decalineinheit des Dysidiolids ist auch im Sulfricin **6** (Cdc25a: $IC_{50} = 7.8 \mu M$; VHR: $IC_{50} = 4.7 \mu M$) zu erkennen, das aus einem Tiefseeschwamm isoliert wurde.^[107, 108] Nach Abbaureaktionen von Steroiden ist eine Reihe

von Inhibitoren der Cdc25a gefunden (**9** bis **13**) worden. Die IC_{50} -Werte dieser Steroide liegen alle in einem ähnlichen Bereich von 1.1 bis 7.7 μM . Strukturell sind noch weitere Steroide mit Nitrilfunktion bekannt.^[109-111] Diese Verbindungen besitzen ebenfalls ein lipophiles Grundgerüst, das vergleichbar mit dem des Dysidiolids und des Sulfricins ist. Zusätzlich ist noch das SC- $\alpha\alpha\delta$ -9 **8** als Cdc25a Inhibitor bekannt ($IC_{50} = 15 \mu\text{M}$), das eine saure Gruppe (hier eine Carbonsäure) trägt. Die Benzochinolide **14** Dnacin A und B sind Inhibitoren der Cdc25b-Phosphatase mit mäßigen IC_{50} -Werten von 141 μM und 64.4 μM .^[112, 113] Das Vitamin K₃ (Menadion) **15** inhibiert die Cdc25a mit einem $IC_{50} = 3.6 \mu\text{M}$.^[114, 115] Es ist inaktiv gegen Cdc25b und es wird vermutet, dass es irreversibel an oder in der Nähe des aktiven Zentrums bindet. *Wipf et al* synthetisierten einige sehr interessante Analoga von Menadion.^[116, 117] Die Depsipeptide Stevastelin A ($IC_{50} = 2 \mu\text{M}$) und B ($IC_{50} = 19.8 \mu\text{M}$) **16** sind VHR-Inhibitoren, die von Michael Manger näher untersucht werden. Hier ist das sulfonierte Stevastelin A sehr aktiv.^[118, 119] Des Weiteren sind phosphorylierte Stevasteline bekannt.

Es wird vermutet, dass bei all diesen Inhibitoren die saure Gruppe als Phosphat- oder Sulfonat-Mimetikum wirkt, die an die phosphatbindende Stelle in der aktiven Tasche bindet. Zusätzlich wird wahrscheinlich noch ein lipophiles Strukturelement benötigt. Das kann eine Ringstruktur aber auch eine lipophile Alkylkette sein. Grundlagen dieser Vermutungen sind Phosphat-gebundene Inhibitoren der Tyrosin-Phosphatasen. Dabei wurde festgestellt, dass Tyrosin-, Benzyl- oder Naphthyl-Ringstrukturen gute IC_{50} -Werte im niedrigen μM -Bereich erzielen. Auch Fluor- oder Amin-Substituenten an den aromatischen Ringstrukturen wirkten sich positiv aus.^[120, 121] Auch sulfonierte Aminothiazole oder Sulfonate erzielten gute Ergebnisse.^[117]

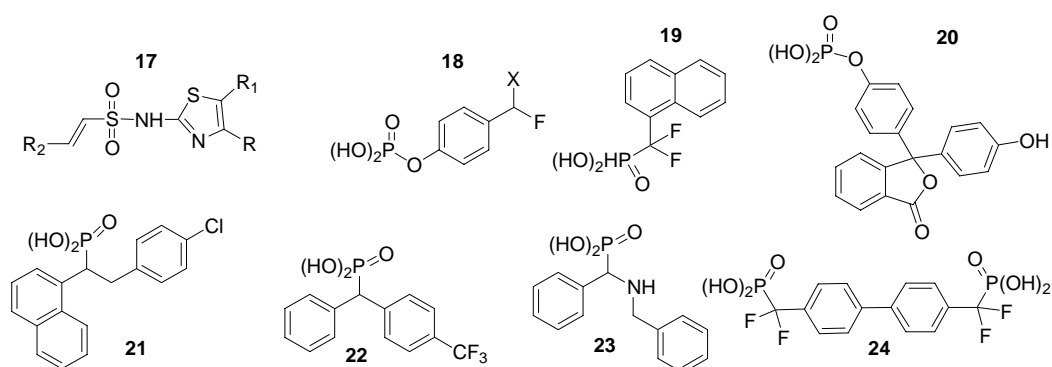


Abbildung 7: Phosphat- und Sulfonat-gebundene PTPs

Der größte Nachteil dieser Phosphat- bzw. Sulfonat-Inhibitoren ist ihr geringes Durchtrittsvermögen durch die Zellwand, aufgrund der ionisierten Phosphat- bzw. Sulfonatgruppen. Das Ziel muss es sein, Inhibitoren zu synthetisieren, die kein Phosphat oder Sulfonat enthalten. Damit sollte das Durchdringen der Zellwand wesentlich einfacher sein. Als Strukturgrundlage für weitere Synthesen kann Dysidiolid mit seiner Hydroxybutenolid-

Einheit oder Sulfirecin mit der Furanstruktur dienen. Die Inhibitoren sollten eine lipophile Struktur z.B. Tyrosin-, Naphthalin- oder Benzyl-Elemente enthalten. Zusätzlich könnten noch elektronenziehende Gruppen wie Fluor-, Chlor- oder Methoxy-Substituenten eingebaut werden.

3. Aufgabenstellung

Die Zellzyklusproteine der Cdc25-Familie spielen eine wichtige Rolle in der Regulation des Zellzyklus. Während des Durchlaufens des Zellzyklus dephosphorylieren und aktivieren sie die Cyclin abhängigen Kinasen an allen entscheidenden Kontrollpunkten. Sie sind die Qualitätskontrolle für alle ablaufenden Vorgänge im Zellzyklus. Eine Fehlfunktion der Cdc25 Phosphatasen steht in engem Zusammenhang mit der Entstehung von proliferativen Erkrankungen, wie Krebs oder Leukämie. Aufgrund dieser Funktionen und Aufgaben der Cdc25-Phosphatase stellen Inhibitoren einen attraktiven Ansatzpunkt in der Entwicklung von neuen maßgeschneiderten Medikamenten für die Krebstherapie dar.

Einer der ersten spezifischen Inhibitoren der Cdc25a war der Naturstoff Dysidiolid **5**. Nach der Totalsynthese dieses Naturstoffs durch D. Brohm stellte sich die Frage, ob die γ -Hydroxybutenolideinheit als Leitstruktur geeignet ist.

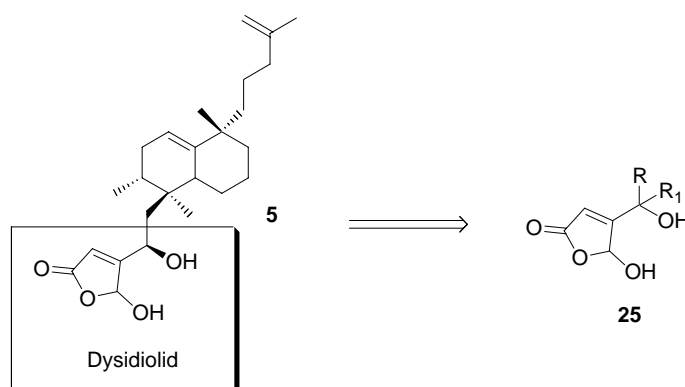


Abbildung 8: Dysidiolid als Leitstruktur

Ziel dieser Dissertation war es, die γ -Hydroxybutenolid-Einheit **25** des Dysidiolids **5** als Leitstruktur für eine Substanzbibliothekssynthese von Furanen, Lactonen und γ -Hydroxybutenoliden zu verwenden. Die Synthese der γ -Hydroxybutenolid-Bibliothek sollte in Lösung erfolgen. Anschließend sollte eine biologische Evaluierung der Bibliothek erfolgen. Aus den Ergebnissen könnte anschließend verbesserte Leitstruktur definiert werden und später in der Arbeitsgruppe synthetisiert werden. Bisher sind in der Literatur nur potente Inhibitoren Cdc25b- und Cdc25c-Phosphatase beschrieben. Dagegen scheint das Design von Cdc25a Inhibitoren erheblich schwieriger zu sein und bisher ist nur ein sehr guter Cdc25a Inhibitor von *Wipf et al.* bekannt.^[4]

Im zweiten Teil der Arbeit sollte gezeigt werden, dass Epoxyalkeneinheiten zur Synthese von interessanten Naturstoffen mittels Metathesemethodik eingesetzt werden kann. Als Beispielsysteme wurden Decarestrictin-Analoga **27** und **28** sowie Radicol **26** gewählt.

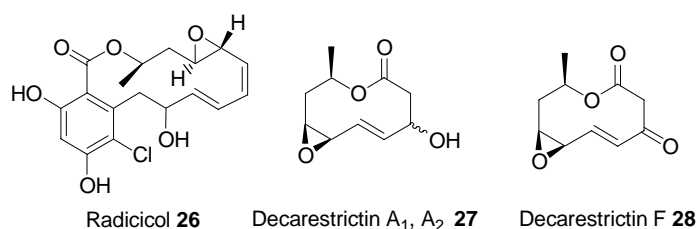


Abbildung 9: Radicol und Decarestrictin-A₁/A₂

Radicol **27** inhibiert das HSP 90 Protein, das für die korrekte Faltung des Ras/Raf-Komplexes mitverantwortlich ist. Die Ras/MAP-Signalkaskade spielt eine zentrale Rolle bei der Ausbildung verschiedener proliferativer Erkrankungen, wie Arteriosklerose oder Krebs.

Die Decarestrictine **27** stellen eine neue Klasse von Inhibitoren der Cholesterin-Biosynthese dar.

Im dritten Teil der Arbeit sollte ein Zugang zu Pholipeptin-Analoga gefunden werden. Das Depsipeptid Pholipeptin **1** wurde als PI-PLC Inhibitor ($IC_{50} = 5.8 \mu M$) entdeckt und dient als Leitstruktur. Die PLC wurde in der Expression von verschiedenen Krebsarten gefunden

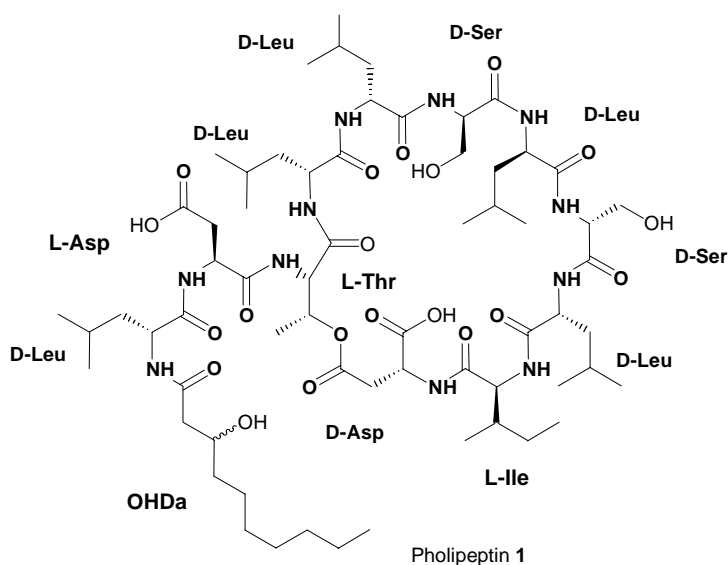


Abbildung 10: Das Depsipeptid Pholipeptin **1**

Das Ziel war es mit Hilfe einer Festphasenstrategie einen Zugang zu offenkettigen Pholipeptin-Analoga zu ermöglichen. Hierbei sollte die Aminosäuresequenz variiert werden, so dass später verschiedene Zyklisierungsmethoden sowohl in Lösung als auch an der festen Phase untersuchen zu können. Zunächst sollte die Variation der 9. Aminosäure und der Seitenkette an den offenkettigen Pholipeptin-Analoga erfolgen. Anschließend sollten verschiedene Zyklisierungsmethoden zwischen der 1. und 9. Aminosäure über ein Lacton oder über ein Lactam getestet werden.

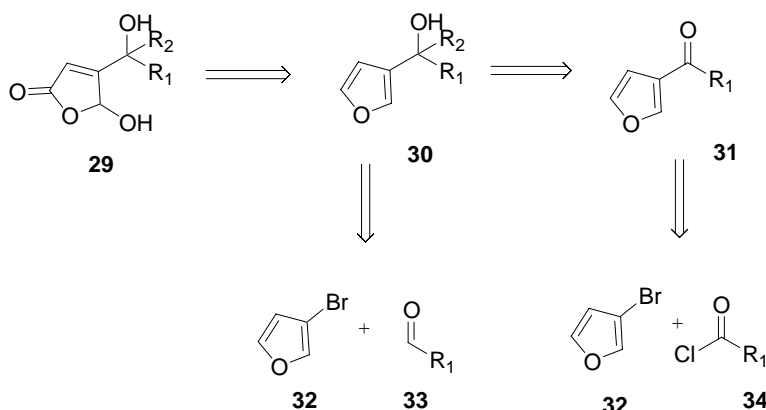
*Ein Mensch in seinem ersten Zorn wirft leicht die Flinte in das Korn.
Wenn dann jedoch der Zorn verfliegt, die Flinte irgendwo im Korne liegt.
Der Mensch bedarf dann mancher Finte zu finden eine neue Flinte.*

Eugen Roth

4. Ergebnisse und Diskussion

4.1 Ausgangspunkt: γ -Hydroxybutenolid als Strukturmotiv in der Retrosynthese

Das Hydroxybutenolid **29** sollten sich aus dem Furan **30** mit Singulett-Sauerstoff in einer [4+2] Cycloaddition herstellen lassen. Der Furanalkohol **30** kann durch die Reaktion des Furanketons **31** mit Grignard-Reagenzien hergestellt werden. Des Weiteren können durch Lithiierung von 3-Bromfuran Aldehyde **33** nukleophil angegriffen werden. Das Furanketon kann durch Lithiierung von 3-Bromfuran **32** und Reaktion mit Säurechloriden **34** erhalten werden. Die Variation von R_1 wird somit über die Verwendung von verschiedenen Aldehyden **33** und Säurechloriden erhalten. R_2 kann durch verschiedene Grignard-Reagenzien eingeführt werden. Die verwendeten Aldehyde sind entweder käuflich oder wurden selbst synthetisiert.



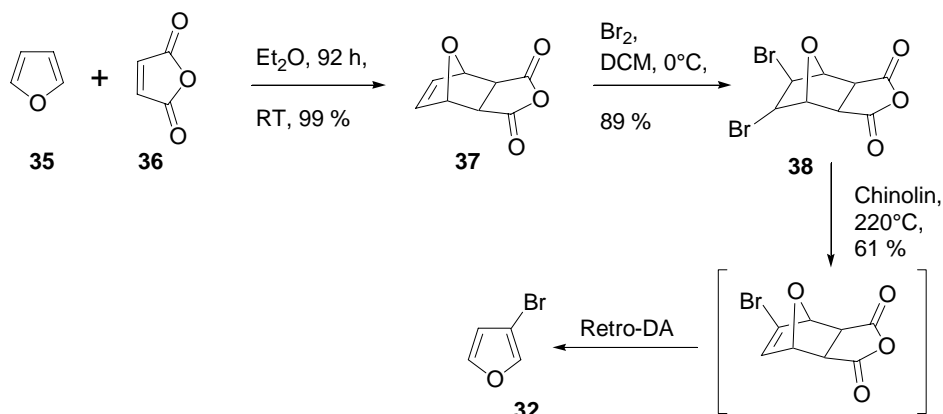
Schema 3: Retrosynthese der Hydroxybutenolid-Bibliothek

4.2. Synthese von 3-substituierten γ -Hydroxybutenoliden

4.2.1 Synthese von 3-Bromfuran

Der Grundbaustein, das 3-Bromfuran **32**, ist kommerziell erhältlich. Bei einer größeren Substanzbibliothek könnte sich sein Preis (5 g = 150 €) zu einem großen Kostenfaktor entwickeln. Deshalb wurde 3-Bromfuran viel kostengünstiger über eine dreistufige Synthese hergestellt. Der Diels-Alder-Reaktion von Furan **35** mit Maleinsäureanhydrid **36** folgte die Bromierung der Doppelbindung. Die anschließende Eliminierung von HBr mit Chinolin bei

220°C initiiert die Retro-Diels-Alder-Reaktion zum 3-Bromfuran. So konnte 3-Bromfuran **32** über drei Stufen mit einer Gesamtausbeute von 54 % gewonnen werden.

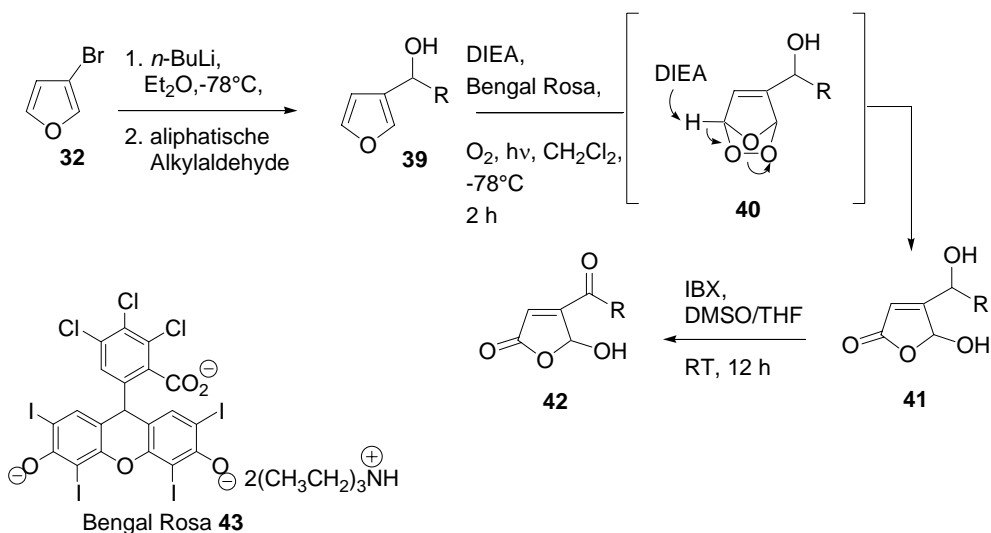


Schema 4: Synthese von 3-Bromfuran

4.2.2 Synthese von 3-alkylsubstituierten Hydroxybutenoliden

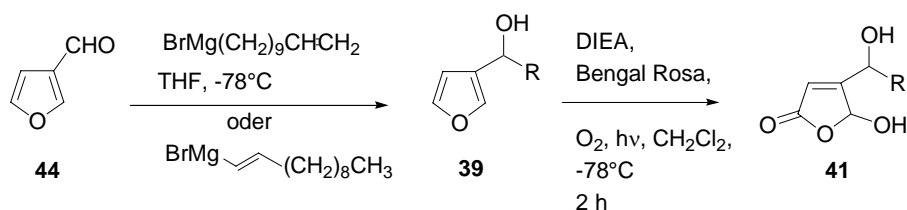
Als erstes sollte die γ -Hydroxybutenolid-Leitstruktur nur mit einer Alkylkette versehen werden. Um 3-alkylsubstituierte γ -Hydroxybutenolide zu erhalten, sind mehrere Reaktionen notwendig. Zunächst wurde 3-Bromfuran mit *n*-Butyllithium bei -78°C in Et_2O versetzt. Nach diesem Metall-Halogen-Austausch wurde das 3-Lithiofuran direkt in einer nucleophilen Addition mit verschiedenen Aldehyden umgesetzt (Schema 6). Auf diese Weise konnten sieben 3-Alkylfurane in hohen Ausbeuten isoliert werden (Tabelle 1). Wurden diese Reaktionen in THF als Lösungsmittel durchgeführt oder die Temperatur erhöht, so wurden Produktgemische aus 2- und 3-alkylsubstituierten Furanen erhalten, die nur unter sehr großem Aufwand chromatographisch voneinander getrennt werden konnten.

Die Oxidation des Furans **39** zum γ -Hydroxybutenolid **41** wurde nach Standardverfahren mit Singulett-Sauerstoff in Gegenwart von Diisopropylethylamin (DIEA) durchgeführt. Der Singulett-Sauerstoff wurde durch Anregung von Triplett-Sauerstoff hergestellt, indem die Reaktionslösung in Gegenwart des Fotoaktivators Bengal Rosa mit Licht bestrahlt wurde. Bei der Oxidation findet zunächst eine [4+2]-Cycloaddition des Singulett-Sauerstoffs statt. Anschließend wird das sterisch weniger gehinderte Proton von **40** durch die Base DIEA abstrahiert, wobei unter Öffnung des Peroxids das gewünschte γ -Hydroxybutenolid als Diastereomergemisch in moderaten Ausbeuten gebildet wird (Schema 6 und Tabelle 1). Die anschließende Oxidation der Hydroxygruppe an C-1' zum γ -Hydroxybutenolid-Keton **42** wurde mit IBX durchgeführt. Die Konkurrenzreaktion, die Oxidation des γ -Hydroxybutenolids zum Anhydrid, wurde unter diesen Bedingungen nicht beobachtet.



Scheme 5: Alkylierung, Oxidation mit Singulett-Sauerstoff und mit IBX

Weiter wurden Alkenfurane **39** und die Alken- γ -Hydroxybutenolide **41** über Grignard-Reaktionen hergestellt (Tabelle 1).

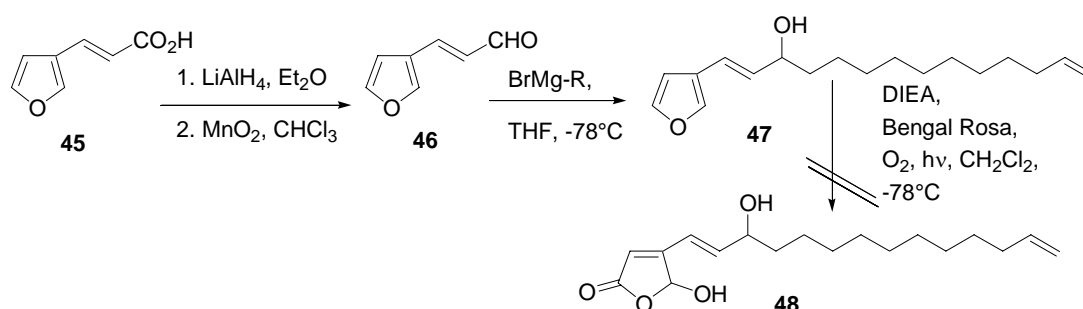


Scheme 6: Darstellung von γ -Hydroxybutenoliden über die Zwischenstufe Grignard-Reaktion

Eintrag	Aldehyd oder Grignard- Reaktion	R =	3- Alkylfuran Ausbeute [%] 39 a-i	γ -Hydroxy- butenolid Ausbeute [%] 41 a-i	γ -Hydroxy- butenolid-keton Ausbeute [%] 42 a-i
a	Butanal	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	87	94	89
b	Octanal	$-(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$	83	65	92
c	Decanal	$-(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$	80	59	91
d	Dodecanal	$-(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	81	49	94
e	Tetradecanal	$-(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	77	43	93
f	Hexadecanal	$-(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$	69	39	90
g	Octadecanal	$-(\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$	65	25	87
h	Grignard	$-\text{CHCH}(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$	98	27	—
i	Grignard	$(\text{CH}_2)_9\text{CHCH}$	70	40	—

Tabelle 1: 3-Alkylsubstituierte Furane, γ -Hydroxybutenolide und γ -Hydroxybutenolidketone

Zusätzlich konnte noch gezeigt werden, dass die Photooxidation mit Sauerstoff nicht durchgeführt werden kann, wenn sich in direkter Nachbarschaft zum Furan **47** eine konjugierte Doppelbindung befindet (Schema: **8**).

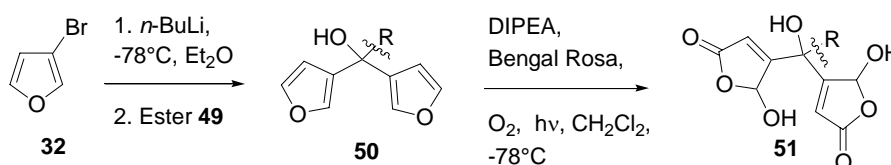


Schema 7: Versuch zur Darstellung von γ -Hydroxybutenoliden in Nachbarschaft zu einer konjugierten Doppelbindung.

4.2.3 Synthese von bis- γ -Hydroxybutenoliden

Nach der Synthese von γ -Hydroxybutenoliden mit Alkylkette sollten bis- γ -Hydroxybutenolide synthetisiert werden, um zu einem späteren Zeitpunkt die biologische Aktivität vergleichen zu können.

Für die Synthese von bis- γ -Hydroxybutenoliden wurde 3-Bromfuran **32** mit Butyllithium versetzt. Das Anion wurde direkt in einer nukleophilen Addition mit verschiedenen Estern umgesetzt (Schema **9**). Auf diese Weise wurden fünf Alkyl-di-3-(furan-yl)-carbinole **50 a-e** synthetisiert (Tabelle **2**). Durch die Oxidation mit Sauerstoff wurden die entsprechenden bis- γ -Hydroxybutenolide **51** als Diastereomere erhalten.



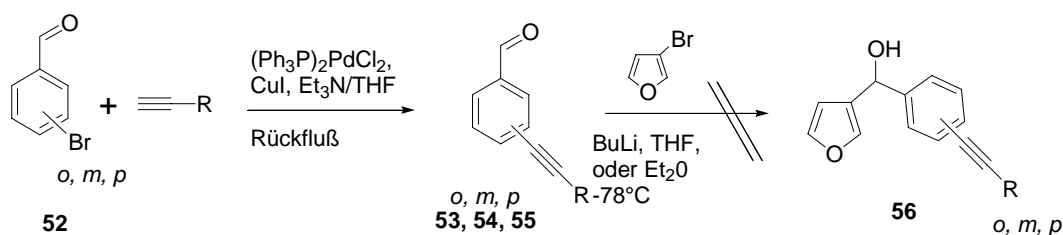
Schema 8: Synthese von bis- γ -Hydroxybutenoliden

Eintrag	Ester 49 a-e	R =	Alkyl- difuran Ausbeute [%] 50 a-e	bis- γ - Hydroxybutenolid Ausbeute [%] 51 a-e
a	Decansäure- methylester	$-(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$	82	53
b	Dodecansäure- methylester	$-(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	73	55
c	Tetradecansäure-	$-(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	71	44

	methylester			
d	Hexadecansäure- ethylester	$-(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$	66	39
e	Octadecansäure- ethylester	$-(\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$	63	35

Tabelle 2: Alkyl-difurane und Bis- γ -hydroxybutenolide**4.2.4 Synthese von γ -Hydroxybutenoliden mit aromatischen Seitenketten**

Nach der Synthese γ -Hydroxybutenoliden mit Alkylkette sollte als nächstes der Einfluss durch den Einbau von Aromaten in die Seitenkette untersucht werden. Für die Darstellung von aromatischen Seitenketten wurde eine drei-stufige Synthesestrategie gewählt. Die Alkylseitenkette sollte über C-C-Knüpfungsreaktionen hergestellt werden. Erste Anknüpfungsversuche durch Sonogashira-Reaktion mit Alkinen, Et_3N , CuI , und $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ in THF (s. Tabelle 3) verliefen erfolgreich. Leider konnte bei der Umsetzung von 3-Lithiofuran mit diesen in ortho-, meta-, para-alkinsubstituierten Benzaldehyden kein Produkt isoliert werden. Eine mögliche Erklärung wäre, dass das Alkin zum Allen deprotoniert wird und anschließend in nicht weiter identifizierte Verbindungen zerfällt.

**Schema 9:** Sonogashira-Reaktion

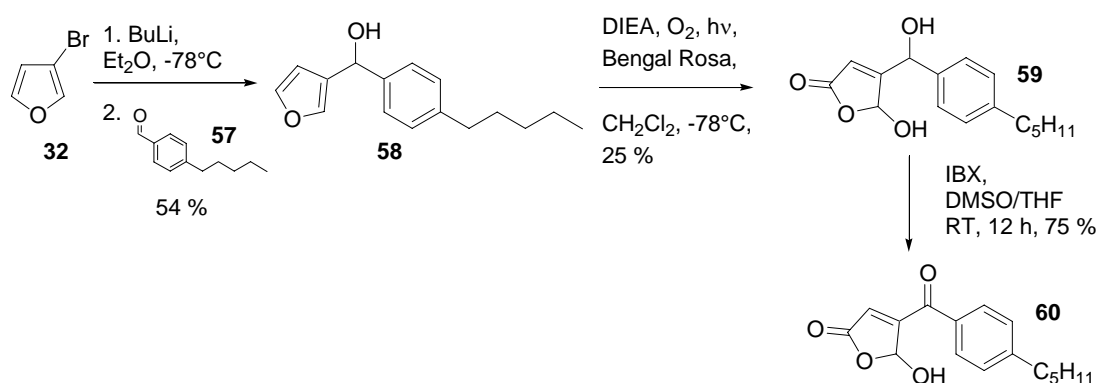
Eintrag	Alkin	R =	<i>o</i> -Alkynyl-	<i>m</i> -Alkynyl-	<i>p</i> -Alkynyl-
			benzaldehyd	benzaldehyd	benzaldehyd
			Ausbeute [%]	Ausbeute [%]	Ausbeute [%]
			53 a-e	54 a-e	55 a-e
a	Pentin	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	79	83	88
b	Octin	$-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$	88	89	92
c	Undecin	$-(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$	90	91	90
d	Tetradecin	$-(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$	89	90	91
e	Hexadecin	$-(\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_3$	87	89	89

Tabelle 3: Sonogashira-Reaktion

Deshalb wurden keine weiteren Versuche mit den Alkin substituierten Verbindungen **56** durchgeführt. Natürlich hätten die Alkine zu den entsprechenden Alkenen hydriert werden können, aber es gab eine präparativ einfache Alternative. Die Alkenylseitenkette konnte als Borsäure in einer Suzuki-Reaktion eingeführt werden.

4.2.5 Synthese von *o*-, *m*-, *p*-Alkylbenzylhydroxybutenoliden

Bevor die Suzuki-Reaktionen durchgeführt wurden, wurde nach der fehlgeschlagenen nukleophilen Addition von 3-Lithiofuran an die alkylsubstituierten Benzaldehyde der einzige käufliche *p*-Pentylbenzaldehyd **57** mit 3-Bromfuran **32** und *n*-Butyllithium umgesetzt. Das in 54 % Ausbeute erhaltene Furan **58** reagierte mit Singulett-Sauerstoff zum entsprechenden γ -Hydroxybutenolid **59**. Nach der anschließenden Oxidation mit IBX konnte das γ -Hydroxybutenolid-Keton **60** isoliert werden. Auf Grund dieser Reaktionen wurden die *o*-, *m*- und *p*-alkylsubstituierten Benzaldehyde synthetisiert (Schema 11).

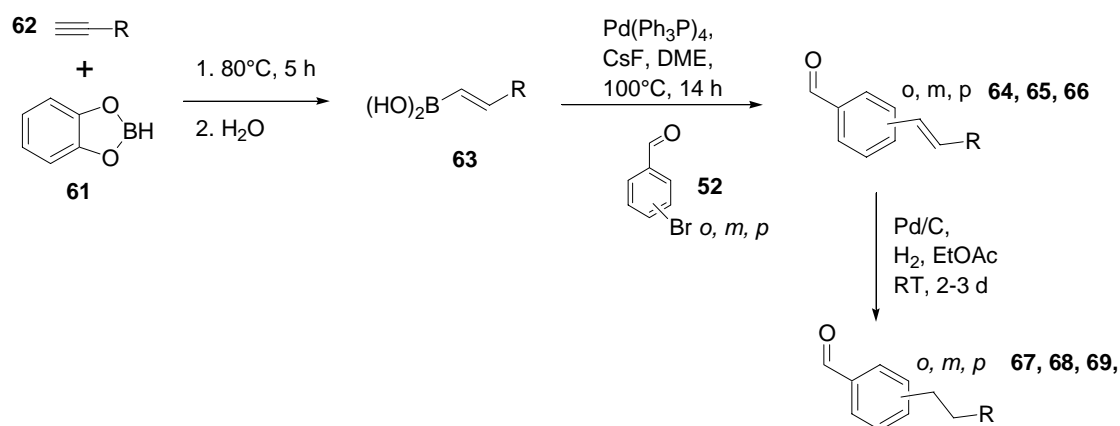


Schema 10: Testsynthese mit Alkylseitenkette am Aromaten zu γ -Hydroxybutenolid-Keton

Dies gelang durch die Hydroborierung von 1-Alkinen mit Catecholboran. Nach anschließender Hydrolyse konnten die als Feststoff ausgefallenen Boronsäuren einfach durch Abnutschen isoliert werden. Die Boronsäuren wurden in einer Suzuki-Reaktion mit Pd-Katalysator, CsF in DME 14 h erhitzt. Nach Filtration der Reaktionslösung über Celite und wässriger Aufarbeitung war keine weitere Reinigung erforderlich (GC-Kontrolle). Die Hydrierung der Doppelbindung mit Pd/C unter Wasserstoffatmosphäre bedurfte einer Reihe von Optimierungsversuchen. Die Hydrierung in MeOH verlief sehr schnell. Nach einer Stunde war kein Alken mehr vorhanden (DC und GC/MS-Kontrolle). Leider war das erwartete Acetal nur als Nebenprodukt vorhanden. Auch nach der säure-katalysierten Hydrolyse des Acetals oder durch Hydrolyse mit Megdrive (aktiviertes CrO_2) konnte das unbekannte Hauptprodukt nicht abgetrennt und identifiziert werden.

Erst die Verwendung von Dioxan oder Essigsäureethylester als Lösungsmittel ergab eine saubere quantitative Hydrierung ohne Nebenprodukte. Leider war die Reaktionszeit mit zwei

bis drei Tagen in absolutem Essigsäureethylester sehr langsam. Die Reaktionszeit in Dioxan war doppelt so lang. Auf diese Weise konnten die entsprechenden *o*-, *m*-, *p*-alkylsubstituierten Benzaldehyde **67**, **68**, **69** nach der Filtration über Celite erhalten werden (Schema 11).

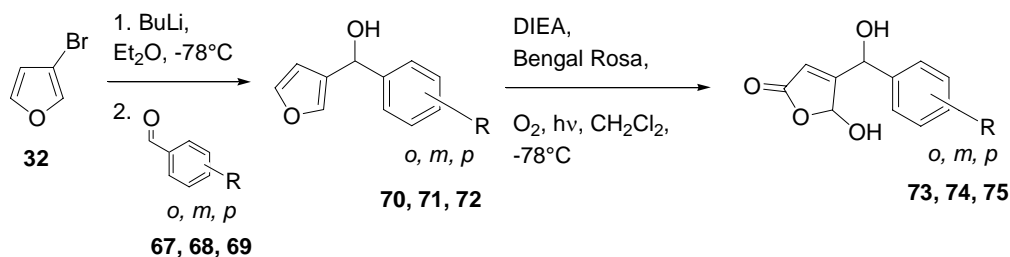


Schema 11: Synthese von *o*, *m*, *p*-alkylsubstituierten Benzaldehyden durch Suzuki-Reaktion

Eintrag	Alkin 62	R =	o-Benzaldehyd	m-Benzaldehyd	p-Benzaldehyd
			Ausbeute [%] über 3-Stufen 67 a-e	Ausbeute [%] über 3-Stufen 68 a-e	Ausbeute [%] über 3-Stufen 69 a-e
a	Pentin	-(CH ₂) ₂ CH ₃	47	49	49
b	Octin	-(CH ₂) ₅ CH ₃	53	52	58
c	Undecin	-(CH ₂) ₈ CH ₃	50	55	56
d	Tetradecin	-(CH ₂) ₁₁ CH ₃	48	51	53
e	Hexadecin	-(CH ₂) ₁₃ CH ₃	45	47	50

Tabelle 4: Hydroborierung, Suzuki-Reaktion und Hydrierung

Die hergestellten *o*-, *m*-, und *p*-alkylsubstituierten Benzaldehyde der Seitenkettenlängen 8, 11 und 16 wurden nach dem Standardverfahren mit 3-Lithiofuran in einer nukleophilen Addition umgesetzt. Die entsprechenden Furane (**70**, **71**, **72**) konnten in guten Ausbeuten isoliert werden. Nach der anschließenden Oxidation mit Singulett-Sauerstoff konnten die γ -Hydroxybutenolide **73**, **74** und **75** isoliert werden (Schema 12).



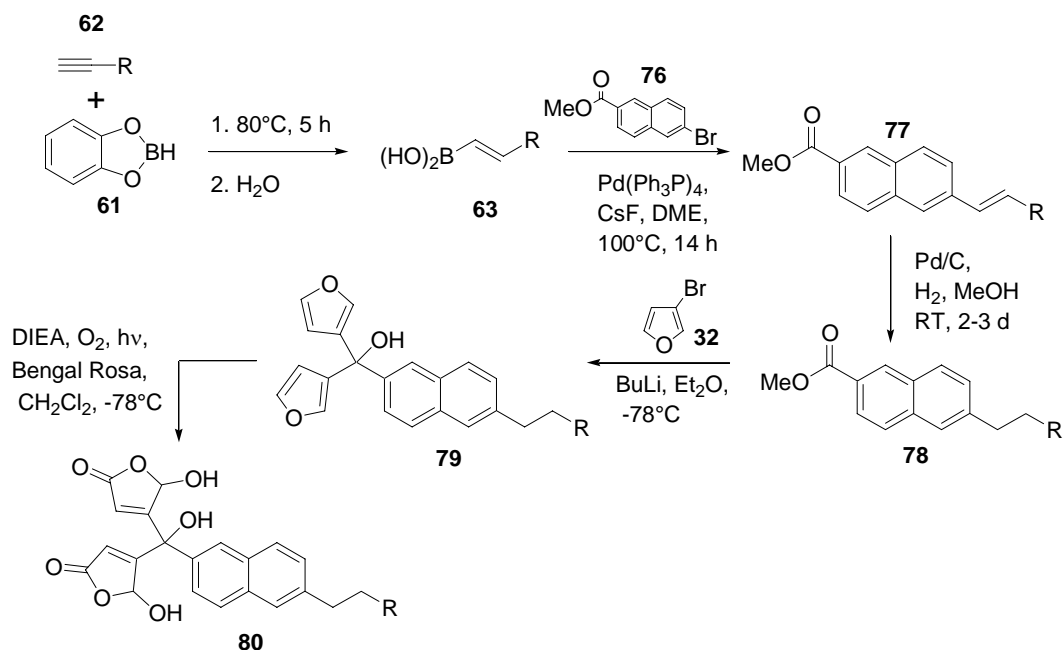
Schema 11: Synthese von γ -Hydroxybutenolid mit Alkylaromaten

Eintrag	R =	<i>o</i> -Alkyl-	<i>m</i> -Alkyl-	<i>p</i> -Alkyl-	<i>o</i> -Alkyl-	<i>m</i> -Alkyl-	<i>p</i> -Alkyl-
		Furan	Furan	Furan	butenolid	butenolid	butenolid
		Ausbeute	Ausbeute	Ausbeute	Ausbeute	Ausbeute	Ausbeute
		[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]
		70 a-e	71 a-e	72 a-e	73 a-e	74 a-e	75 a-e
a	(CH ₂) ₄ CH ₃	—	64	54	—	30	25
b	(CH ₂) ₇ CH ₃	60	66	69	34	37	38
c	(CH ₂) ₁₀ CH ₃	65	63	64	29	33	37
d	(CH ₂) ₁₃ CH ₃	—	63	—	—	35	—
e	(CH ₂) ₁₅ CH ₃	59	60	61	29	36	38

Tabelle 5: *o*-,*m*-,*p*-Furane und -Hydroxybutenolide

4.2.6 Synthese von Naphthyl-bis- γ -hydroxybutenoliden

Der Naturstoff Dysidiolid **5** enthält eine γ -Hydroxybutenolideinheit und ein bicyklisches Grundgerüst. Diese Decalineinheit soll nun durch das ebenfalls bicyklische Naphthalin ersetzt werden. Für die Synthese wurde auf die Synthesestrategie aus Kap 4.2.5 zurückgegriffen. Die verschiedenen Alkine **62** wurden hydroboriert und zu den entsprechenden Boronsäuren **63** hydrolysiert. Diese wurden in Suzuki-Reaktionen mit 6-Bromonaphthalin-2-carbonäuremethylester **76** umgesetzt. Die entstandenen Alkene **77** wurden ohne weitere Aufreinigung direkt zu den Naphthalenestern **78** mit Alkylseitenkette hydriert. Diese Ester **78** wurden mit 3-Lithiofuran umgesetzt. Die nukleophile Addition wie auch die vorangegangenen Reaktionen verliefen ohne Probleme, so dass die Naphthyl-bis-furane-carbinole **79** in guten Ausbeuten über 4 Stufen isoliert werden konnten. Die abschließende Oxidation mit Singulett-Sauerstoff führte zu den erwarteten Naphthyl-bis- γ -hydroxybutenoliden **80** (Schema **13** und Tabelle **6**).



Scheme 12: Synthese von Naphthyl-bis- γ -hydroxybutenoliden

Eintrag	Alkin 61	R =	Naphthyldifurane	Naphthyl-bis-
			Ausbeute über 4 Stufen [%]	hydroxy-butenolide Ausbeute [%]
			79 a-e	80 a-e
a	Pentin	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	19	—
b	Octin	$-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$	52	39
c	Undecin	$-(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$	49	37
d	Tetradecin	$-(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$	46	35
e	Hexadecin	$-(\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_3$	42	31

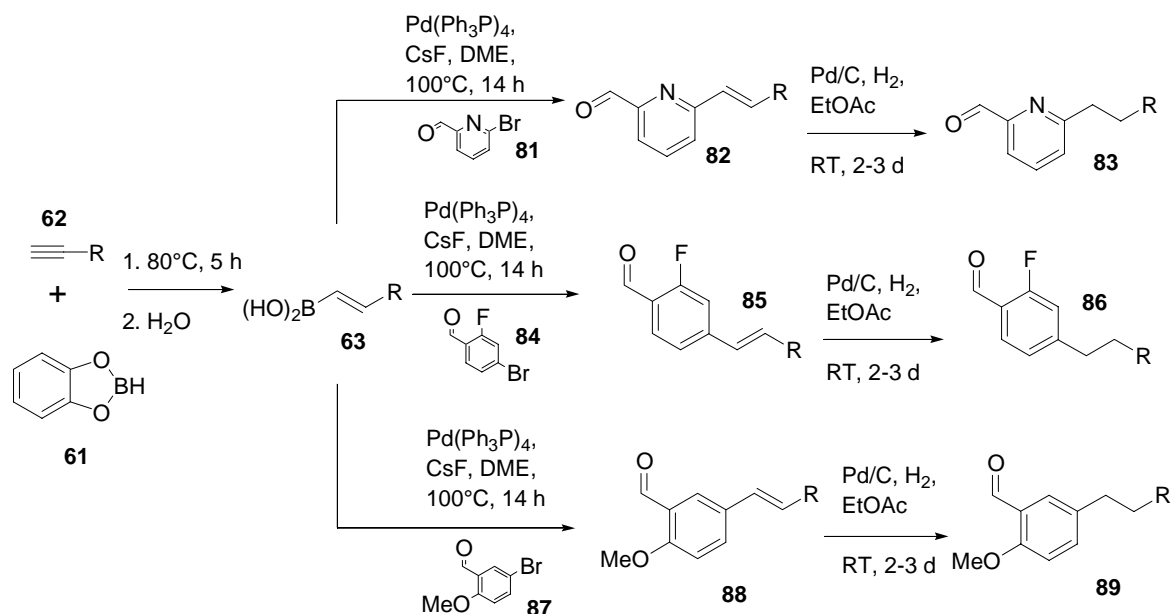
Tabelle 6: Synthese von Naphthyldifuranen und Naphthyl-bis-hydroxybutenoliden

4.2.7 Synthese von γ -Hydroxybutenoliden mit Heteroatomen in den Seitenketten

Des Weiteren sollte untersucht werden, ob elektronenziehende Substituenten am Aromaten der Seitenkette oder auch elektronenarme Pyridine für die Synthese von γ -Hydroxybutenolid-Analoga geeignet sind. Diese Substituenten könnten in der aktiven Tasche der Enzyme evtl. Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden und Hinweise auf Donor-Akzeptor-Wechselwirkungen geben.

Hierfür wurden kommerzielle Brombenzaldehyde **81**, **84** und **88** nach der schon ausgearbeiteten Synthese umgesetzt. Nach der Reaktionssequenz von Hydroborierung,

Hydrolyse und Suzuki-Reaktion konnten die entsprechenden Benzaldehyden isoliert werden (Schema 14 und Tabelle 7).

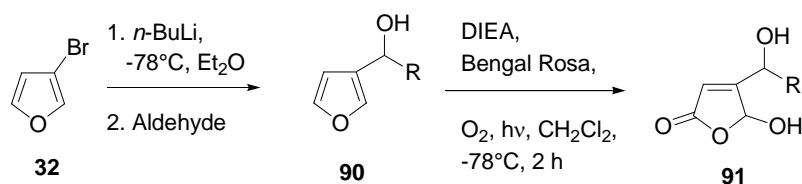


Schema 13: Synthese von Benzaldehyden

Eintrag	Alkin 61	R =	5-Alkyl-2-methoxybenzaldehyd Ausbeute [%] über 4 Stufen 89 a-c	4-Alkyl-2-fluorbenzaldehyd Ausbeute [%] über 4 Stufen 86 a-c	6-Alkyl-2-pyridin-carbaldehyd Ausbeute[%] über 4 Stufen 83 a-c
a	Octin	$-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$	49	45	40
b	Undecin	$-(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$	53	47	44
c	Hexadecin	$(\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_3$	48	44	41

Tabelle 7: Hydroborierung, Suzuki-Reaktion und Hydrierung

Nachdem diese neun Benzaldehyde synthetisiert worden waren, konnten die Umsetzungen mit 3-Lithiofuran erfolgen. Die Reaktionen gelangen in guten Ausbeuten. Dabei erwies sich die Aufreinigung der Furan-Pyridin-Analoga als schwierig. Es folgte die Oxidation mit Sauerstoff, Bengal Rosa und Licht zu den γ -Hydroxybutenoliden in akzeptablen Ausbeuten (Schema 15 und Tabelle 8). In diesem Abschnitt konnte gezeigt werden, dass eine Bibliothek von γ -Hydroxybutenoliden mit verschiedenen Heteroatomen möglich ist.



Schema 14: Synthese von Furanen und γ -Hydroxybutenoliden

Eintrag	Aldehyd	R =	Furan Ausbeute [%] 90 a-n	Hydroxy- butenolid Ausbeute [%] 91 a-n
a	89 a		70	60
b	89 b		74	58
c	89 c		71	55
d	86 a		68	50
e	86 b		70	52
f	86 c		67	49
g	83 a		66	45
h	83 b		67	47
i	83 c		64	43
j	—		63	48*
k	—		55	54*

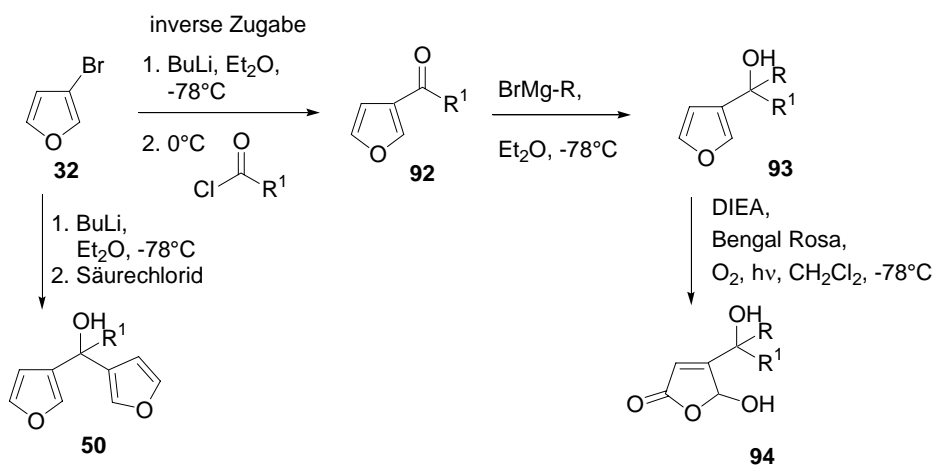
l	—		61	67*
m	—		80	51*
n	—		98	27*

Tabelle 8: Synthese von γ -Hydroxybutenoliden mit Heteroatomen

* von D. A. Jeyaraj synthetisiert

4.2.8 Synthese von γ -Hydroxybutenoliden über Furan-Ketone

Aufbauend auf diesen Ergebnissen wurde eine neue sehr effiziente Synthesesequenz entworfen. So lässt sich das Furan-Keton durch die Methode der *Inversen Zugabe* darstellen. Liegt dabei die Temperatur unter -20°C , so fällt das Säurechlorid aus. Bei der Zugabe des Säurechlorids zum Anion wird als Hauptprodukt der Difuranalkohol **50** erhalten. Im Abschnitt 4.2.3 wurde durch die Reaktion der Ester **49** mit 3-Lithiofuran dieser Difuranalkohol in mäßigen Ausbeuten dargestellt. Werden beide Methoden verglichen, so ist die Darstellung der Difuranalkohole am erfolgreichsten unter Verwendung der Säurechloride. Diese Furan-Ketone wurden anschließend mit Grignard-Reagenzien, die Heteroatome tragen, umgesetzt (Schema 16).

**Schema 15:** Synthese von Furanen und γ -Hydroxybutenoliden über Grignard-Reaktion

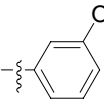
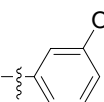
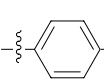
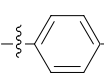
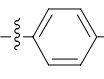
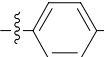
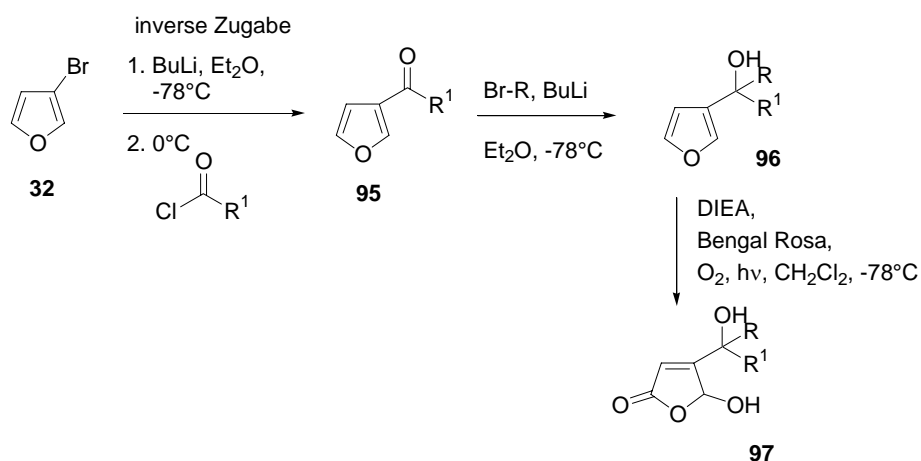
Eintrag	R =	R ¹ =	Furan	γ -Hydroxy-
			Ausbeute [%]	butenolid
			93 a-f	93 a-f
a		-(CH ₂) ₁₀ CH ₃	90	49
b		-(CH ₂) ₁₄ CH ₃	88	53
c		-(CH ₂) ₁₀ CH ₃	93	50
d		-(CH ₂) ₁₄ CH ₃	87	55
e		-(CH ₂) ₁₀ CH ₃	90	51
f		-(CH ₂) ₁₄ CH ₃	89	49

Tabelle 9: Furane und γ -Hydroxybutenolide über Grignard-Reaktion

Anschließend wurden die Nukleophile über Metall-Halogen-Austausch von den entsprechenden aromatischen Bromiden mit *n*-Butyllithium hergestellt und bei -78°C mit den Furan-Ketonen **95** versetzt. Nach abschließender Oxidation der Furane **96** mit Singulett-Sauerstoff konnten die γ -Hydroxybutenolide **97** in guten Ausbeuten isoliert werden (Schema 17 und Tabelle 10).



Schema 16: Furane und γ -Hydroxybutenolide über Halogen-Metalltausch

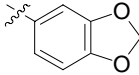
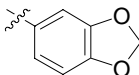
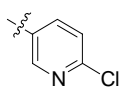
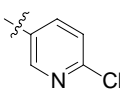


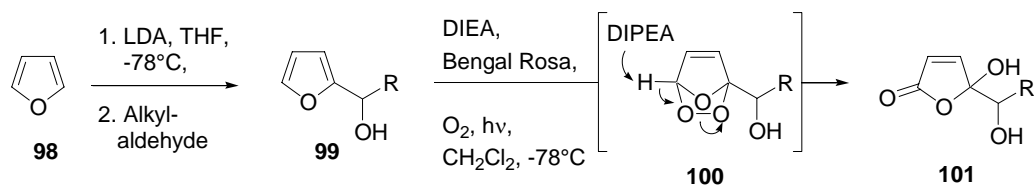
Eintrag	R =	R ¹ =	Furan	γ -Hydroxy-
			Ausbeute [%]	butenolid
			96 a-e	97 a-e
a		$-(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	83	60
b		$-(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$	85	58
c		$-(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	84	39
e		$-(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$	81	35
f		$-(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	78	40
g		$-(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$	75	36

Tabelle 10: Furane und γ -Hydroxybutenolide über Metall-Halogen-Austausch

4.3. Versuche zur Synthese von 5-alkylsubstituierten γ -Hydroxybutenoliden

4.3.1 Synthese von 2-substituierten Alkyfuranen

Für einen späteren Vergleich der in 4- mit den in 5-Position-substituierten γ -Hydroxybutenoliden ziehen zu können sollten im folgenden die 5-alkylsubstituierten γ -Hydroxybutenolide synthetisiert werden. Um die in 5-Position substituierten γ -Hydroxybutenolide zu erhalten, wurde zunächst Furan bei -78°C mit LDA zu 2-Lithiofuran lithiiert, das anschließend in einer nukleophilen Addition mit verschiedenen Aldehyden umgesetzt. Auf diese Weise konnten sieben verschiedene 2-Alkyfuranen erhalten werden. Wurde die Lithierung mit Butyllithium durchgeführt oder bei höheren Temperaturen, kam es zu Produktgemischen aus 2- und 3-alkylsubstituierten Furanen. Das Lösungsmittel hatte bei diesen Reaktionen keinen Einfluss. Die Oxidation des Furans **99** zum γ -Hydroxybutenolid **101** wurde nach Standardverfahren mit Singulett-Sauerstoff in Gegenwart von Diisopropylethylamin (DIEA) durchgeführt. Dabei findet eine [4+2] Cycloaddition des Singulett-Sauerstoffs statt. Anschließend wird das sterisch weniger gehinderte Proton von **100** durch die Base DIEA abstrahiert, wobei unter Öffnung des Peroxids das gewünschte γ -Hydroxybutenolid als Diastereomergemisch gebildet wird (Schema **18** und Tabelle **11**).



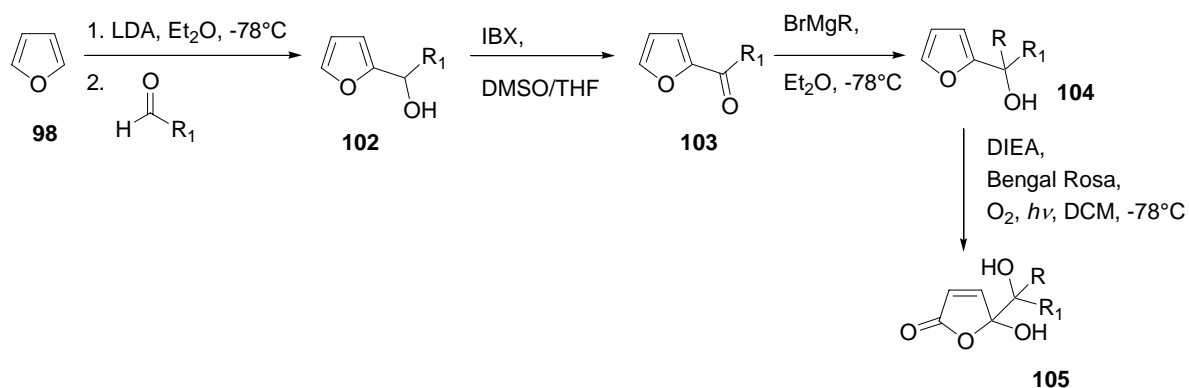
Schema 17: Synthese 2-substituierter Alkylfurane und γ -Hydroxybutenolide

Eintrag	Aldehyd	R =	2-Alkylfuran	γ -Hydroxybutenolid
			Ausbeute [%]	Ausbeute [%]
			99 a-g	101 a-g
a	Butanal	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	90	66
b	Octanal	$-(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$	91	62
c	Decanal	$-(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$	89	59
d	Dodecanal	$-(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	87	60
e	Tetradecanal	$-(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	85	58
f	Hexadecanal	$-(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$	82	54
g	Octadecanal	$-(\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$	79	51

Tabelle 11: 2-Alkylsubstituierte Furane und γ -Hydroxybutenolide

4.3.2 Synthese von in 5-Position-substituierten- γ -Hydroxybutenoliden

In Zusammenarbeit mit Sudipta Basu wurden 5-substituierte- γ -Hydroxybutenolide **105** synthetisiert um im biologischen Teil der Arbeit diese Verbindungen mit den 4-substituierte- γ -Hydroxybutenoliden **41** vergleichen zu können. Furan **98** wurde mit LDA selektiv in 2-Position deprotoniert und anschließend die Alkoholfunktion mit IBX oxidiert. Das Keton **103** wurde mit verschiedenen Grignard-Reagenzien zum Furan **104** umgesetzt, das in einer Singulett-Sauerstoffreaktion zum γ -Hydroxybutenolid **105** reagiert (Schema 19 und Tabelle 12)



Schema 18: Synthese von γ -Hydroxybutenoliden mittels Grignard-Reaktion


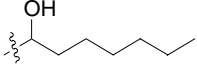

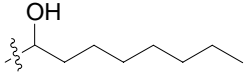

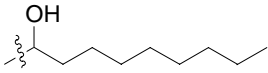

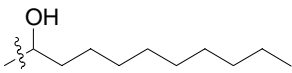

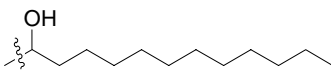
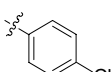
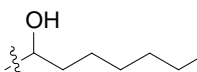
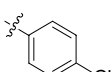
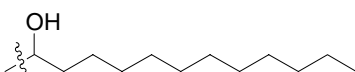
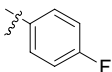
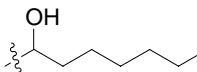
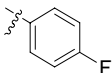
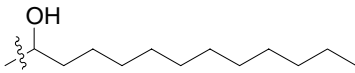
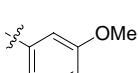
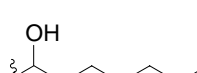
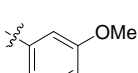
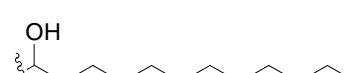

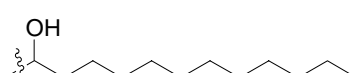

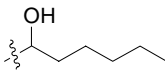
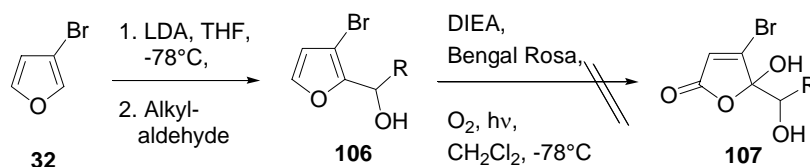
Eintrag	R	R ₁	Furan	γ -Hydroxy- butenolid
			Ausbeute [%] 104 a-m	Ausbeute [%] 105 a-m
a			55	30
b			70	71
c			50	20
d			50	47
e			40	20
f			38	20
g			62	50
h			40	33
i			40	24
j			46	25
k			35	76
l			53	76
m			83	30

Tabelle 12: Synthese von in 5-Position-substituierte- γ -Hydroxybutenoliden; Diese γ -Hydroxybutenolide wurden von Basu Sidipta synthetisiert.

4.4 Versuche zur Synthese von β -Brom-5-alkyl-substituierte- γ -hydroxybutenoliden

4.4.1 Versuche zur Synthese von β -Brom-5-alkyl-substituierte- γ -hydroxybutenoliden

3-Bromfurane wurden mit LDA selektiv in 2-Position lithiiert und in einer nukleophilen Addition mit verschiedenen Aldehyden umgesetzt. Die erhaltenen Furane **106** konnten in guten Ausbeuten isoliert werden. Nach der Reaktion mit Sauerstoff und nach der wässrigen Aufarbeitung konnte jedoch kein Produkt zweifelsfrei isoliert werden. In der Dünnschichtchromatographie waren vor der wässrigen Aufarbeitung nur zwei Spots zu sehen. Der obere Spot war das Edukt und der untere entsprach vom Laufverhalten dem der γ -Hydroxybutenolide. Auch nach der Säulenchromatographie blieben die Spots erhalten. Die anschließende NMR-Analyse zeigte leider nur in zwei Fällen, dass es sich hierbei um das erhoffte Brom- γ -Hydroxybutenolid **107** handeln könnte. Alle anderen zeigten Aldehydsignale, was auf die Öffnung des Lacton hinwies. Aufgrund der Sensibilität dieser vinylogenen Säurebromide wurde auf eine weitere Untersuchung dieser Reaktion verzichtet.



Schema 19: Versuche zur Synthese von β -Brom-5-alkyl-substituierten- γ -hydroxybutenoliden

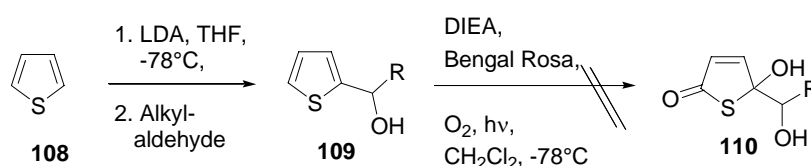
Eintrag	Aldehyd	R =	3-Bromfuran Ausbeute [%] 106 a-e
a	Butanal	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	69
b	Octanal	$-(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$	73
c	Decanal	$-(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$	77
d	Dodecanal	$-(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	79
e	Tetradecanal	$-(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	72
f	Hexadecanal	$-(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$	70
e	Octadecanal	$-(\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$	71

Tabelle 13: Synthese von 3-Brom-2-alkyl-furanen

4.5 Versuche zur Synthese von Thiolactonen

4.5.1 Versuche zur Synthese von Thiolactonen

Meiner Vermutung nach sollten Thiolactone ebenso biologisch aktiv sein wie die Hydroxybutenolide. In der Literatur sind diese Thiolactone als sehr instabil beschrieben.^[122] Die Synthese der Thiolactone sollte analog zu den in 2-Position substituierten γ -Hydroxybutenoliden erfolgen. Die Alkylierungen der Thiophene in 2-Position gelang in guter Ausbeute. Der Reaktionsverlauf der Oxidation mit Sauerstoff und Bengal Rosa wurde dünnschichtchromatographisch überwacht. Nach der wässrigen Aufarbeitung und anschließender NMR-Analyse war jedoch nur das Edukt identifizierbar und reisolierbar. Auch der Verzicht auf die wässrige Aufarbeitung brachte kein anderes Ergebnis.



Schema 20: Versuche zur Synthese von Thiolactonen

Eintrag	Aldehyd	R =	Thiophen Ausbeute [%] 109 a-g
a	Butanal	-(CH ₂) ₂ CH ₃	68
b	Octanal	-(CH ₂) ₆ CH ₃	69
c	Decanal	-(CH ₂) ₈ CH ₃	78
d	Dodecanal	-(CH ₂) ₁₀ CH ₃	72
e	Tetradecanal	-(CH ₂) ₁₂ CH ₃	68
f	Hexadecanal	-(CH ₂) ₁₄ CH ₃	75
g	Octadecanal	-(CH ₂) ₁₆ CH ₃	71

Tabelle 14: Synthese von 2-Alkyl-thiophenen

4.6 Synthese von Dihydrofuranonen

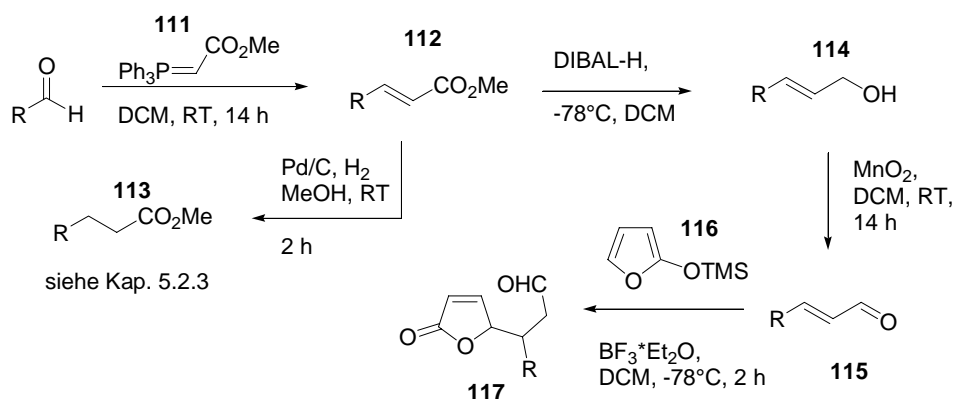
4.6.1 Synthese von 5-Alkyl-dihydrofuranonen

Nach den Hydroxybutenoliden sollte untersucht werden, ob sich Lactone auch als Leitstruktur für die Inhibition von Cdc25a eignen. Um Alkyl-5*H*-furan-2-on **117** herzustellen, mussten vorher die entsprechenden Allylaldehyde **115** synthetisiert werden. Startpunkt dieser 3-Stufensynthese waren sechs Aldehyde verschiedener Kettenlänge (Schema **21**). Diese wurden

in einer Wittigreaktion mit dem Salz **111** in CH_2Cl_2 umgesetzt. Die entstandenen Ester **112** wurden mit DIBAL-H zu den Allylalkoholen **114** reduziert und anschließend mit MnO_2 zu den Aldehyden **115** oxidiert. Alle drei Reaktionen verliefen in sehr guten Ausbeuten.

Zusätzlich wurden die Allylester **112** zu den Estern **113** mit Pd/C unter Wasserstoffatmosphäre hydriert. Diese Ester dienten als Edukte für die Darstellung von Bis- γ -hydroxybutenoliden (s. Kap. 4.2.3).

Die α,β -ungesättigten Aldehyde **115** reagierten mit einem Äquivalent Trimethylsilyloxyfuran **116** in Gegenwart von $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ zu den Dihydrofuranonen **117** (Schema 22 und Tabelle 15).^[123-132]



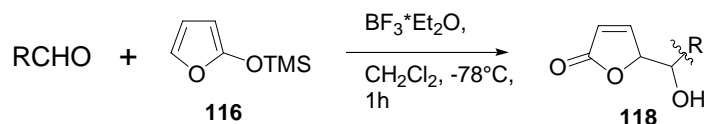
Schema 21: Synthese von Dihydrofuranonen

Eintrag	Aldehyd	R =	α,β -unges. Ester	Ester	Allyl- alkohol	Aldehyd	Dihydro- furanon
			Ausbeute [%]	Ausbeute [%]	Ausbeute [%]	Ausbeute [%]	Ausbeute [%]
			112 a-f	113 a-f	114 a-f	115 a-f	117 a-f
a	Octanal	$-(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$	95	98	96	93	—
b	Decanal	$-(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$	97	97	99	95	73
c	Dodecanal	$(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	96	98	98	94	75
d	Tetradecanal	$(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	94	96	95	90	72
e	Hexadecanal	$(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$	92	93	96	91	70
f	Octadecanal	$(\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$	94	90	93	89	68

Tabelle 15: Synthese von Dihydrofuranonen

4.6.2 Synthese von Dihydrofuranonen mit aromatischen Substituenten

Nach den alkylsubstituierten Lactonen sollte untersucht werden, ob auch aromatische Struktur motive mit Heteroatomen geeignet sind, um Cdc25a zu inhibieren. Dazu wurden verschiedene aromatische Benzaldehyde mit einem Äquivalent Trimethylsilyloxyfuran **116** und $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ zu den entsprechenden Dihydrofuranonen **118** (Schema 23 und Tabelle 16).



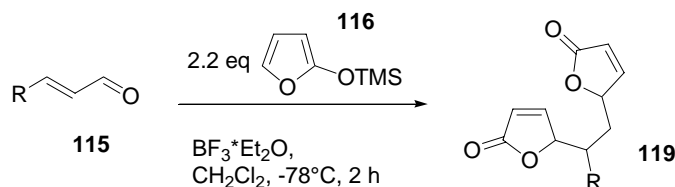
Schema 22: Synthese von Dihydrofuranonen

Eintrag	R =	Dihydrofuranon Ausbeute [%]
		118 a-i
a		66
b		61
c		57
d		51
e		14
f		6
g		50*
h		60*
i	$-(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	98*
j		47*

Tabelle 16: Dihydrofuranon mit aromatischen Substituenten * von D. A. Jeyaraj synthetisiert

4.6.3 Synthese von bis-Dihydrofuranonen

Aufbauend auf den Ergebnissen von 4.6.2 wurden die α,β -ungesättigten Aldehyde mit einem Überschuss an Trimethylsilyoxyfuran versetzt. Danach konnten die entsprechenden Bisfuranone **114** erhalten werden. Dabei wurde das Monofuran als Nebenprodukt isoliert (Schema 24 und Tabelle 17).



Schema 23: Synthese von bis-Dihydrofuranonen

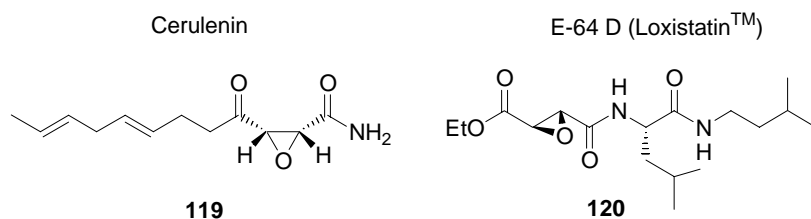
Eintrag	R =	Bislacton Ausbeute [%] 119 a-c
a	-(CH ₂) ₈ CH ₃	74
b	-(CH ₂) ₁₀ CH ₃	69
c	-(CH ₂) ₁₂ CH ₃	72

Tabelle 17: Synthese der bis-Dihydrofuranonen

4.7 Cerulenin-Analoga

4.7.1 Synthese von einem Cerulenin-Analogen

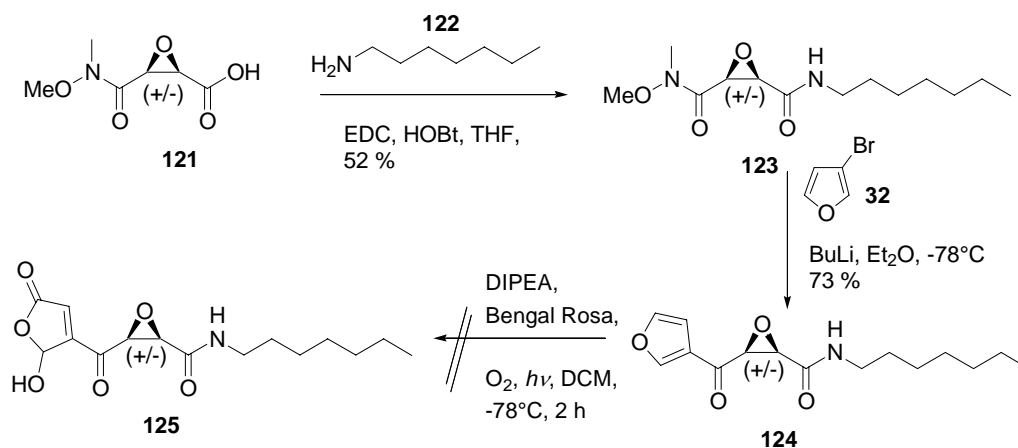
Reinhard Reents beschrieb in seiner Dissertation die Synthese einer kleinen Substanzbibliothek von Cerulenin-Analoga. Dieser fungale Metabolit wurde 1960 von *Hata et al.* aus dem Filtrat einer Kultur von *Cephalosporium caerulens* isoliert und inhibiert die Ras-Palmitoylierung. Dieses ist nach der Farnesylierung der zweite Lipidierungsschritt in der posttranslationalen Modifikation von Ras-Proteinen. Der Medikamenteinsatz von Cerulenin ist aufgrund der zytotoxischen Fettsäuresynthese-Inhibition nicht möglich. Ein verwandter Naturstoff des Cerulenin **119**, das E64 D (LoxistatinTM) **120**, wird gegen muskuläre Dystrophie eingesetzt (Schema 25). Melanie Wagner führte mit einer Substanz, aus der kleinen Bibliothek von R. Reents, einen PC-12-Microinjektionsassay durch. Dabei wurde ein IC₅₀-Wert von 2 μM und ein Ausbleiben von zytotoxischen Effekten festgestellt. Aufgrund dieses viel versprechenden Ergebnisses könnte eine neue Cerulenin-Analogagruppe mit Furan- oder γ -Hydroxybutenolideinheiten synthetisiert werden.



Schema 24: Cerulenin und E-64 D

Von Reinhard Reents wurde freundlicherweise die 3-(Methoxymethylcarbamoyl)-oxiran-2-carbonsäure **121** überlassen. Ausgehend von **121** könnten zum einen durch eine Amidknüpfung an die Carbonsäureeinheit, zum anderen durch die Addition von metallorganischen Reagenzien an die Weinrebamidgruppe neue Cerulenin-Analoga mit Furan- oder γ -Hydroxybutenolideinheiten dargestellt.

Im ersten Schritt wurde 3-(Methoxymethylcarbamoyl)-oxiran-2-carbonsäure **121** mit Heptylamin **122** umgesetzt. Das Amid wurde durch eine EDC/HOBt vermittelte Kupplung in moderater Ausbeute erhalten. Anschließend wurde das Weinrebamid **123** in einer nukleophilen Addition mit 3-Lithiofuran umgesetzt. Die abschließende Oxidation des Furans **124** mit Singulett-Sauerstoff konnte nicht erfolgreich zum γ -Hydroxybutenolid **125** durchgeführt werden. Es konnte nur das Edukt isoliert werden. Wahrscheinlich wird der Furanring von **124** durch die konjugierte Carbonylgruppe so elektronenarm, dass die [4+2] Cycloaddition von Singulett-Sauerstoff nicht mehr möglich ist.



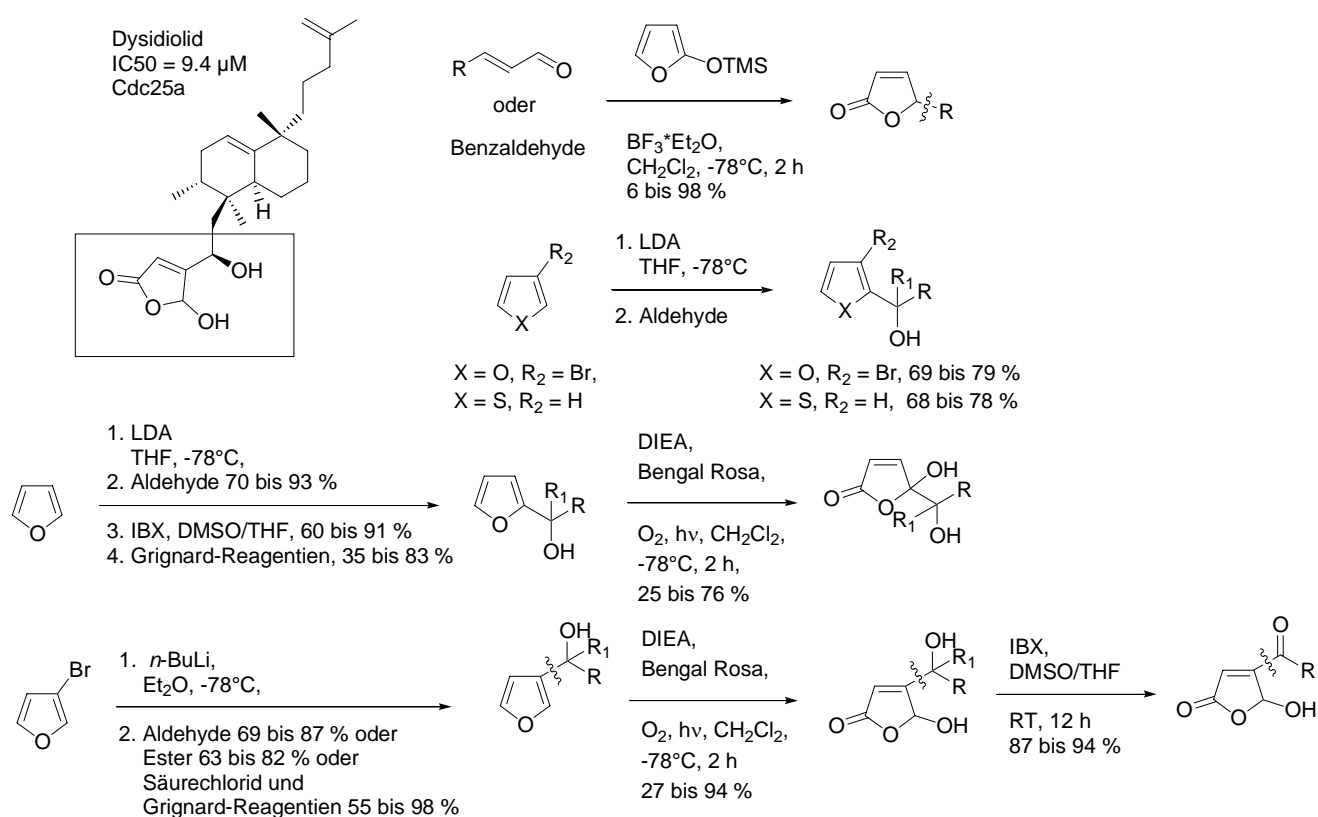
Schema 25: Synthese von Furanopyramid **124**

Somit versagte die Synthesestrategie für die Darstellung von Cerulenin-Analoga mit einer γ -Hydroxybutenolideinheit im letzten Schritt. Deshalb wurden keine weiteren Cerulenin-Analoga synthetisiert. Es ist denkbar, die Ketofunktion zu reduzieren und die anschließende Reaktion mit Singulett-Sauerstoff sollte zum γ -Hydroxybutenolid führen. Dieses Furan-Analoga stellt eine sehr interessante Struktur dar und sollte mit den von Reinhard Reents

synthetisierten Verbindungen auch auf die Inhibition der Cdc25a Phosphatase getestet werden. Zusätzlich sollten diese Substanzen und ein paar ausgewählte Hydroxybutenolide in Zusammenarbeit mit der Gruppe von J. Kuhlmann in einem PC-12-Mikroinjektionsassay eingesetzt werden. Vielleicht ist dieses Strukturmotiv auch für die Inhibition des Ras/Raf-Signalweg geeignet.

4.8 Bewertung der Synthese der Hydroxybutenolid-Bibliothek

Im letzten Kapitel konnte gezeigt werden, dass die Hydroxybutenolid-Substanzbibliothek sehr effizient in nur wenigen Stufen aufgebaut werden konnte. Es wurde versucht, Substanzen mit hoher Diversität zu synthetisieren. Dabei wurden mehrere Struktur motive als Leitstrukturen verwendet: Thiophene, Furane, Lactone und Hydroxybutenolide. Durch Verwendung unterschiedlich langer Alkylketten mit Aromaten, Naphthylene, Pyridine sowie Thiazole wurde eine breite Variation der *headcores* ermöglicht. Daneben wurden unterschiedliche Substituenten, wie Chlor-, Fluor- oder Methoxy-Gruppen verwendet, so dass eine Bibliothek mit hoher Diversität von fast 200 Verbindungen synthetisiert wurde. Eine Zusammenfassung der Leitstrukturen und der synthetisierten Verbindungen ist in Schema 27 und in den Abbildungen 11 und 12 dargestellt.



Schema 26: Übersicht zur Synthese der Leitstrukturen

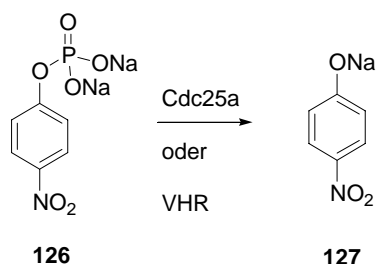
4.9 Biologische Untersuchungen

Die synthetisierte Hydroxybutenolid-Bibliothek wurde auf ihre biologische Aktivität bezüglich der Phosphatasen Cdc25a, VHR und PTP1B getestet. Diese Tests wurden in Zusammenarbeit mit Dr. H. Prinz, K. Reinecke und H. Rimpel vom MPI-Dortmund durchgeführt.

4.9.1 Screening der Substanzbibliothek auf Cdc25a, VHR und PTP1B Inhibition

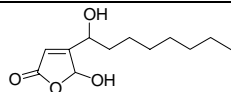
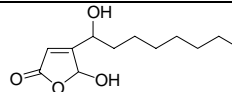
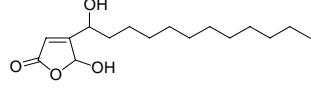
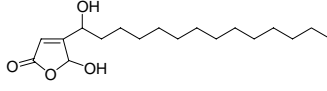
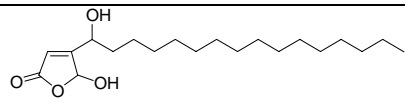
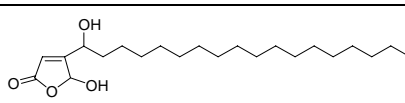
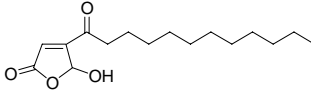
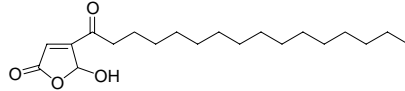
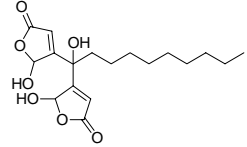
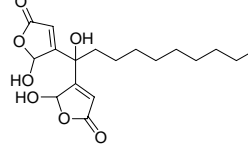
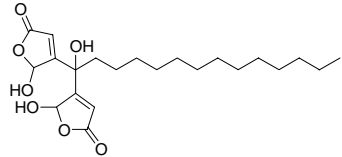
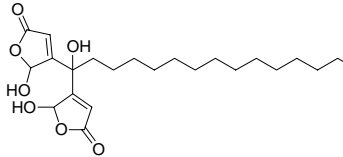
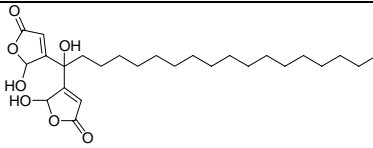
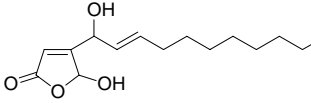
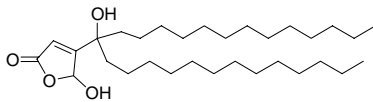
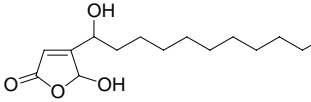
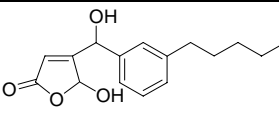
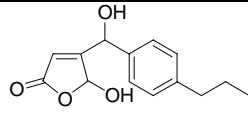
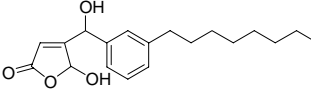
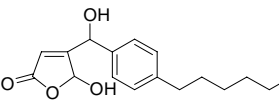
Alle synthetisierten Verbindungen wurden in einem ersten Screening auf Cdc25a- und VHR-Inhibition untersucht. Zusätzlich wurden ausgewählte Hydroxybutenolide auf die Inhibition von PTP1B überprüft. Fast alle Verbindungen waren Inhibitoren von Cdc25a, VHR und PTP1B. Die erste Analyse der VHR-Inhibition ergab, dass sowohl die Hydroxybutenolide und Lactone sowie die Furane biologisch aktiv sind. Die Untersuchungen der IC₅₀-Werte für PTP1B sowie für Acetylcholinesterase werden zu einem späteren Zeitpunkt erfolgen.

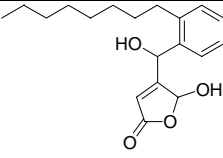
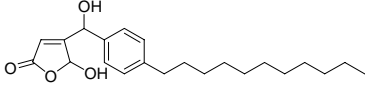
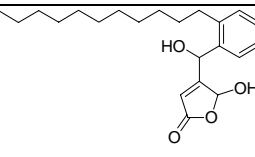
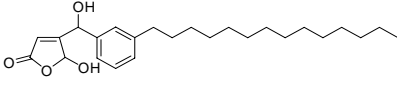
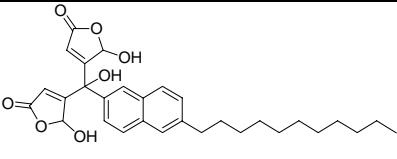
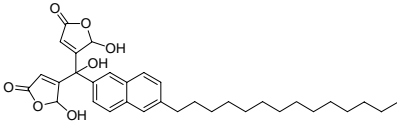
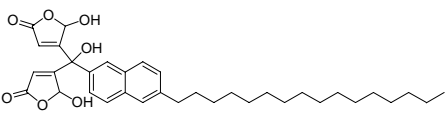
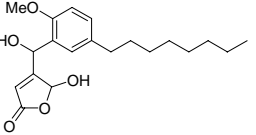
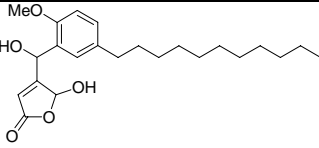
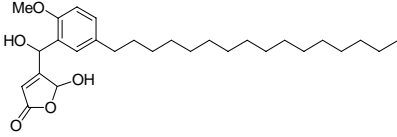
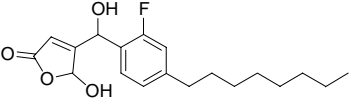
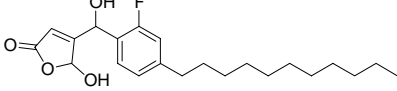
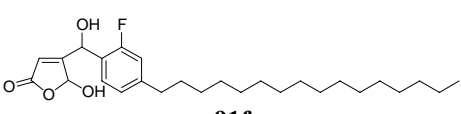
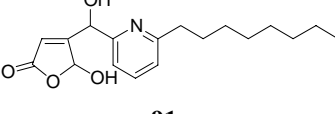
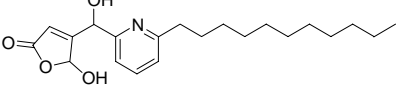
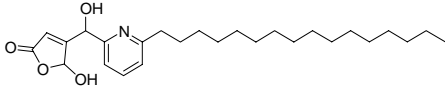
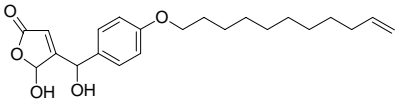
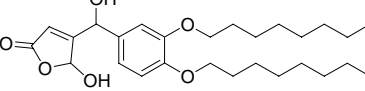
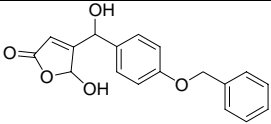
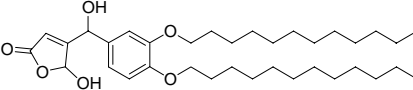
Im Fall der Phosphatase Cdc25a und VHR wurden die IC₅₀-Werte von je 60 Verbindungen bestimmt. Dieses erfolgte mit Hilfe eines Fluoreszenz-basierten-Inhibitionstest.

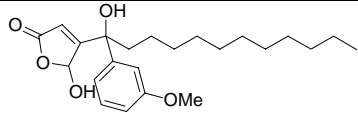
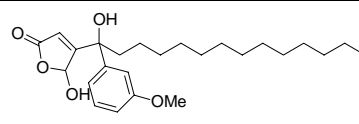
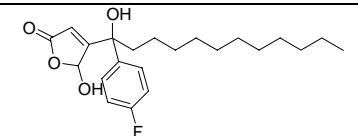
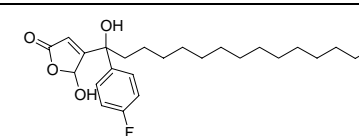
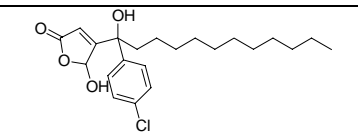
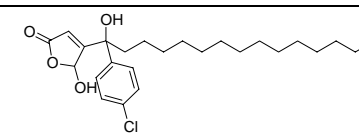
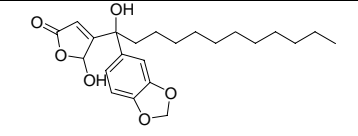
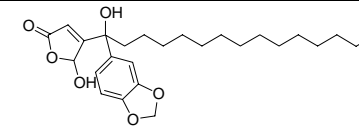
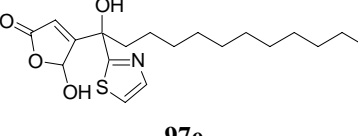
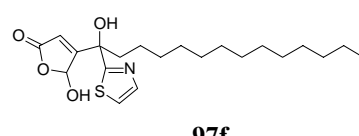
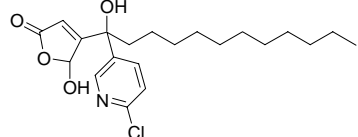
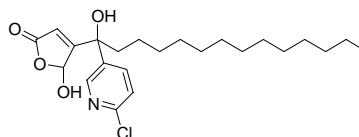
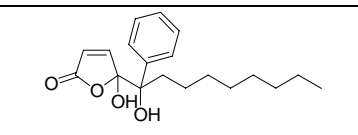
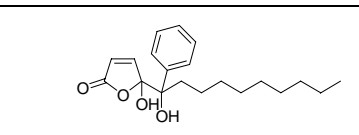
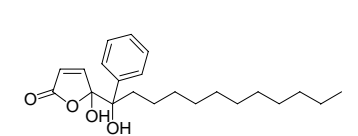
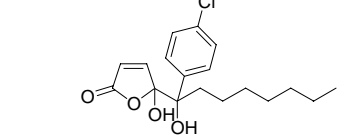
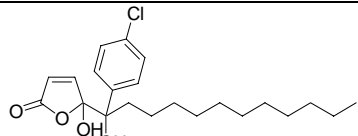
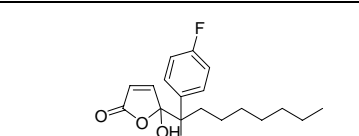
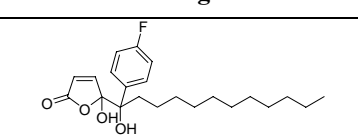
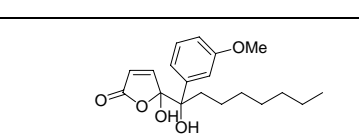


Schema 27: Fluoreszenz-Reaktion

Dabei wurde p-Nitrophenyl-Phosphat (p-NPP) **126** mit Cdc25a oder mit VHR versetzt. Die Cdc25a- bzw. VHR-Phosphatase spaltet das Phosphat ab und der gelbliche Farbstoff p-Nitrophenolat **127** wird freigesetzt. Wird zu diesem Testsystem der Inhibitor gegeben, so wird weniger p-Nitrophenolat **127** freigesetzt und die Farbreaktion fällt schwächer aus. In der folgenden Tabelle sind die IC₅₀-Werte der ausgewählten Verbindungen aufgeführt.

Verbindung Nr.	Cdc25a IC ₅₀ μM (±10)	VHR IC ₅₀ μM (±10)	Verbindung Nr.	Cdc25a IC ₅₀ μM (±10)	VHR IC ₅₀ μM (±10)
 41b	26	n.b.	 41c	8.4	n.b.
 41d	1.6/2.3	4.3	 41e	3.7/2.5	8.0/ 4.2
 41f	7	n.b.	 41g	2	8.5
 42d	8.3	<1	 42f	n.b.	4.0
 51a	5.3	n.b.	 51b	3	n.b.
 51c	6	n.b.	 51d	6.5/2	2.0/ 3.7
 51e	2	<1	 911	5	3.6
 41h	17	3	 41i	4.6	8.5
 74a	n.b.	9.4	 75a	n.b.	11.3
 74b	8.5	n.b.	 75b	6.4	n.b.

 73b	5.4	n.b.	 75c	3.5	2.0
 73c	5.7	n.b.	 74d	4.8	<1
 80c	<1	n.b.	 80d	10	2.5
 80e	n.b.	4.8	 91a	5.4	n.b.
 91b	3.7	2.7	 91c	2.2	<1
 91d	2.7	n.b.	 91e	4	<1
 91f	n.b.	<1	 91g	n.b.	16.9
 91h	12	n.b.	 91i	11	n.b.
 91l	2.5	4.5	 91j	2.8	2.2
 91m	38	>100	 91k	9	5

 <p>94a</p>	2.5	3.5	 <p>94b</p>	10	n.b.
 <p>94c</p>	4.9	3.8	 <p>94d</p>	8.9	n.b.
 <p>94e</p>	5.3	n.b.	 <p>94f</p>	1.9	<1
 <p>97a</p>	30	n.b.	 <p>97b</p>	19	7.1
 <p>97e</p>	35	n.b.	 <p>97f</p>	12	13.0
 <p>97c</p>	4.7	8.2	 <p>97d</p>	7.5	n.b.
 <p>105c</p>	5.9	n.b.	 <p>105d</p>	4.6	n.b.
 <p>105e</p>	3.6	3.3	 <p>105f</p>	7.0	n.b.
 <p>105g</p>	7.5	7.5	 <p>105h</p>	7.8	n.b.
 <p>105i</p>	6.8	4.6	 <p>105j</p>	10.7	n.b.

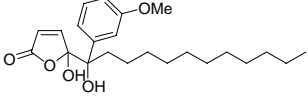
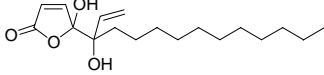
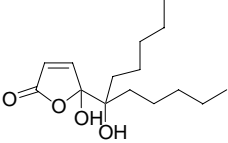
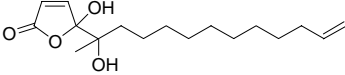
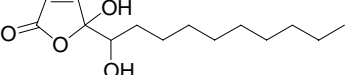
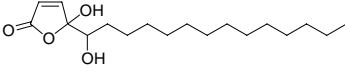
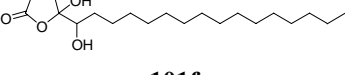
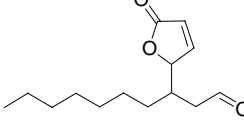
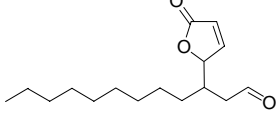
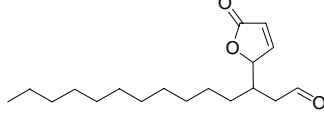
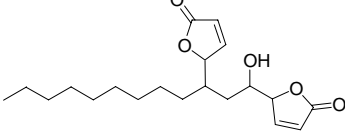
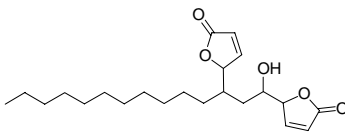
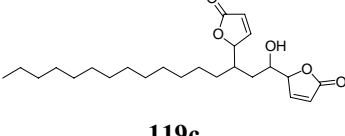
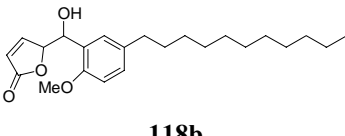
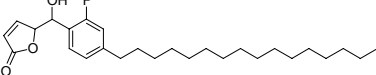
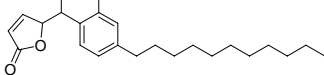
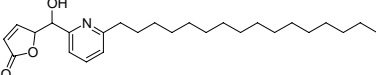
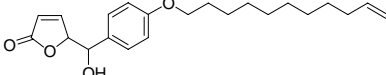
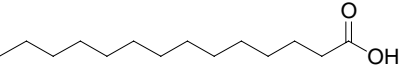
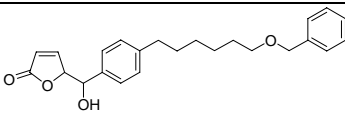
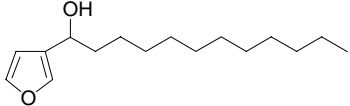
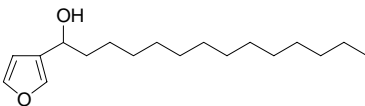
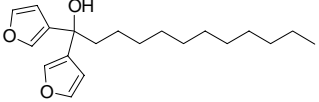
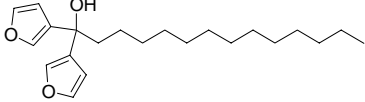
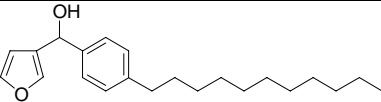
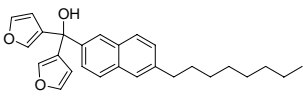
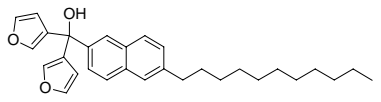
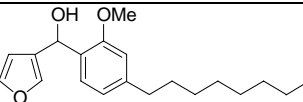
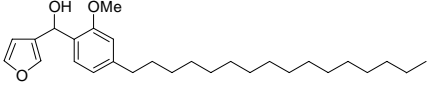
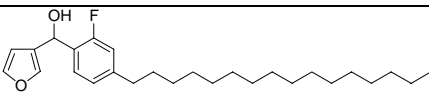
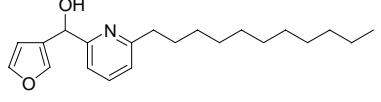
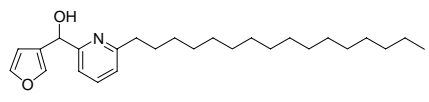
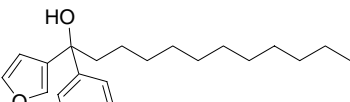
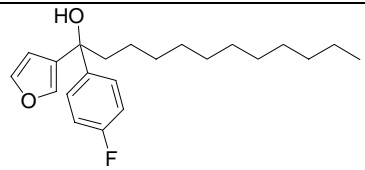
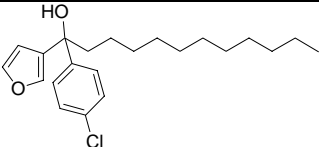
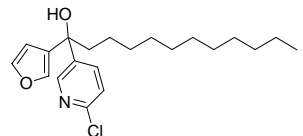
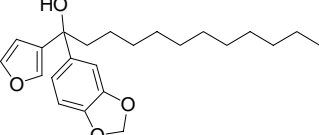
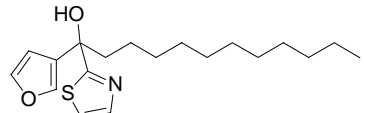
 105k	3.1	7.1	 105l	3.2	n.b.
 105m	n.b.	13	 105n	9.2	16
 101c	12	n.b.	 101e	13	n.b.
 101f	14	9	 117a	22	n.b.
 117b	11/3.1	33.	 117c	10.7	27
 119a	43	n.b.	 119b	45	n.b.
 119c	30	36	 118b	>100	4.3
 118d	40	n.b.	 118c	n.b.	6.5
 118f	50	n.b.	 118k	6	n.b.
 118j	51	n.b.	 118j	>100	>100

Tabelle 18: Cdc25a- und VHR Inhibitoren und ihre IC₅₀-Werte

In der folgenden Tabelle sind die Furane und deren VHR IC₅₀-Werte aufgelistet:

Verbindung Nr.	Cdc25a IC ₅₀ μM (±10)	VHR IC ₅₀ μM (±10)	Verbindung Nr.	Cdc25a IC ₅₀ μM (±10)	VHR IC ₅₀ μM (±10)
 39d	n.b.	13.5	 39e	n.b.	31
 50b	n.b.	17	 50c	n.b.	16.6
 72c	n.b.	9.5	 79b	n.b.	31
 79c	n.b.	40	 90a	n.b.	13.6
 90c	2.8	n.b.	 90f	n.b.	4.5
 90h	n.b.	27	 90i	>100	n.b.
 93a	n.b.	17.4	 93c	n.b.	8.2
 93e	n.b.	11	 96c	n.b.	9.3
 96a	n.b.	7.9	 96f	n.b.	10.6

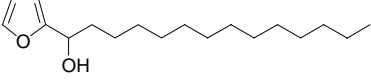
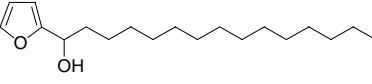
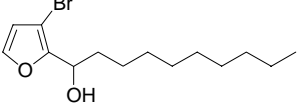
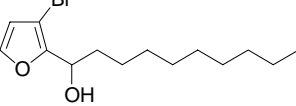
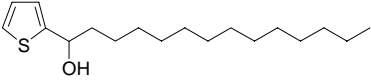
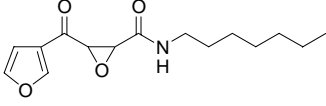
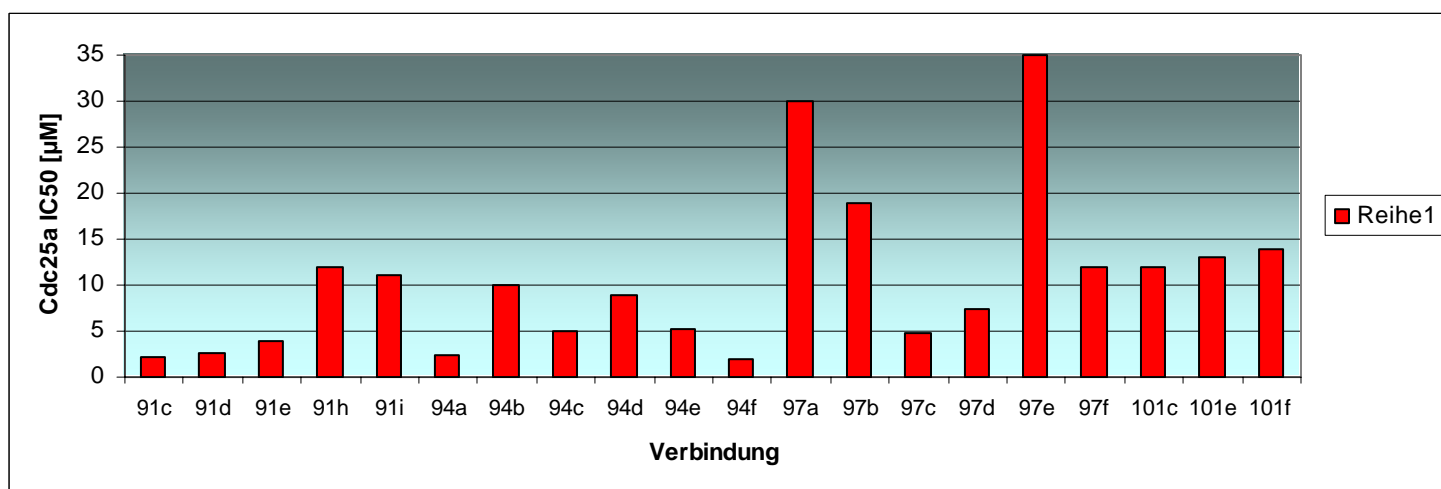
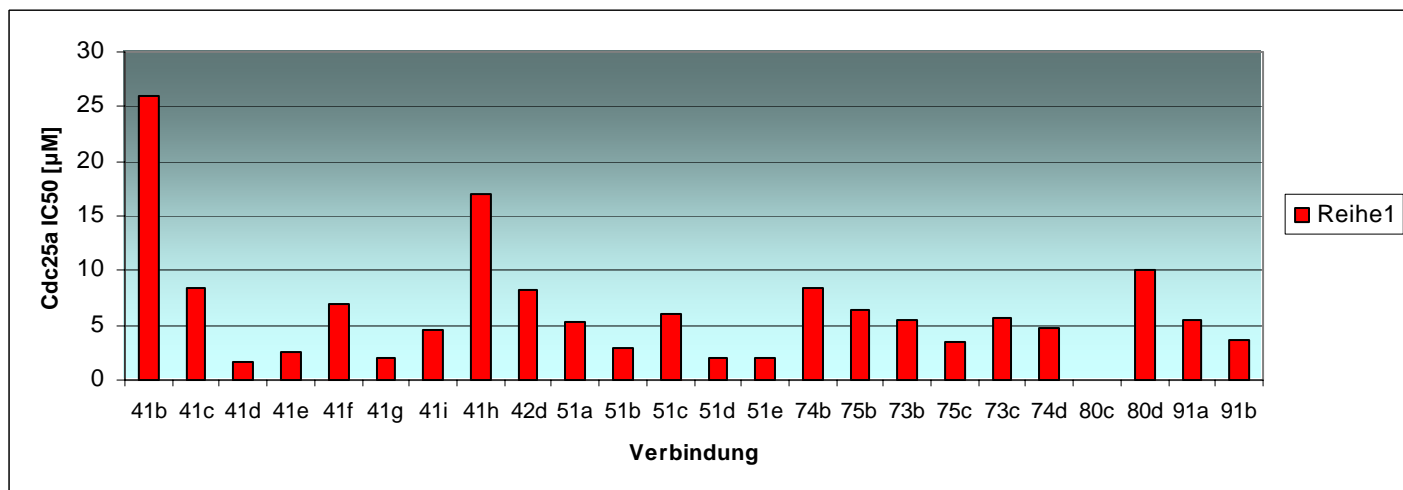
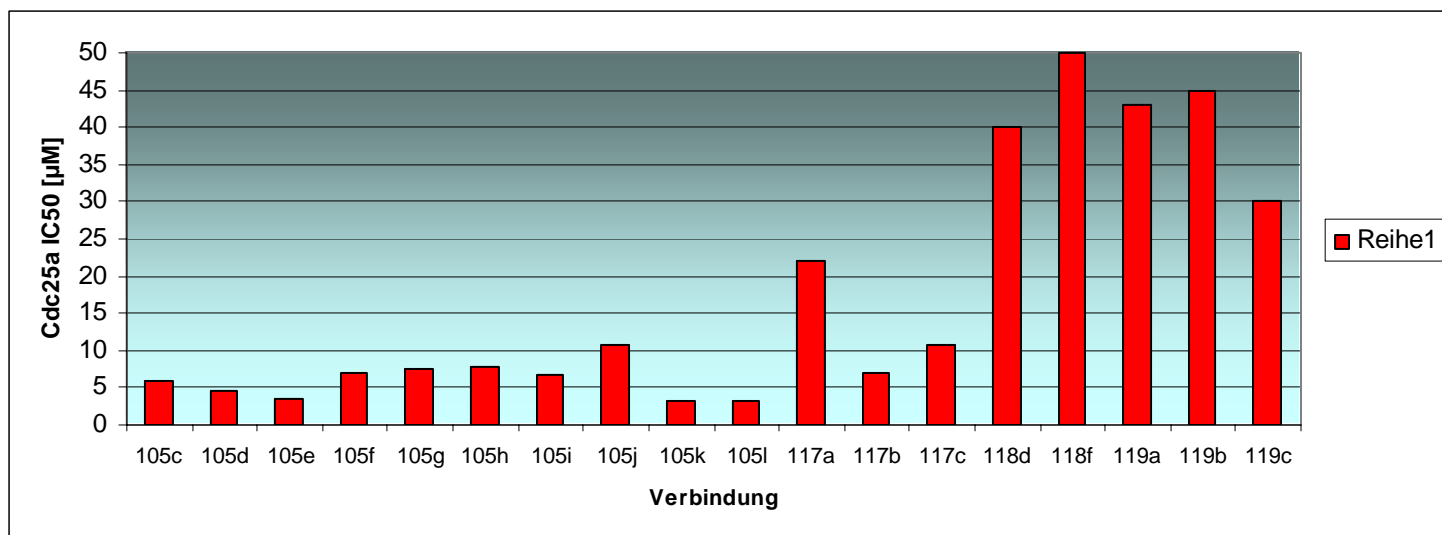
 99e	n.b.	7.8	 99g	n.b.	21
 106c	n.b.	3.8	 106d	n.b.	<1
 109e	n.b.	7.3	 124	90	—

Tabelle 19: VHR IC₅₀-Werte der Furan

Übersicht zur grafische Darstellung der Cdc25a Testergebnisse:

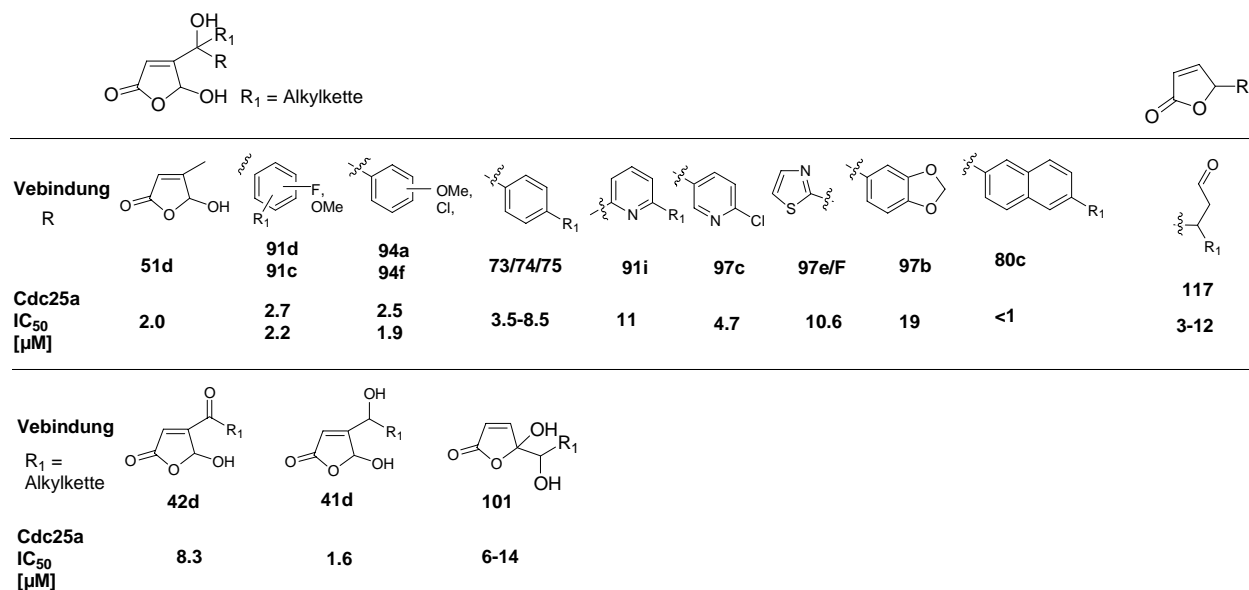




Von jedem synthetisierten Strukturmotiv wurde ein Vertreter auf Cdc25a-Inhibition getestet, wobei von den Furanen nur eine Verbindung **90c** untersucht. Alle anderen Furane wurden schon nach einem ersten Grobscreening auf Grund ihrer geringen Aktivität als Inhibitoren der Cdc25a Phosphatase nicht berücksichtigt. Eine Ausnahme bildet das Furan **90c**, das mit seinem IC₅₀-Wert von 2.8 µM überrascht. Die Dihydrofuranon-Verbindungen zeigen ebenfalls eine geringere Aktivität auf. Nur die Dihydrofuranone **117**, die eine Aldehydfunktion in der Seitenkette besitzen, bewegen sich mit ihren Werten um ca. 10 µM. Die Dihydrofuranone **118** und **119** sind etwas schlechtere Inhibitoren. Insgesamt zeigte sich, dass Lactone wesentlich bessere Inhibitoren sind als die Furane, aber schlechtere Inhibitoren als Hydroxybutenolide sind.

Bei allen getesteten Verbindungen lässt sich eine allgemeingültige Tendenz in Bezug auf die Kettenlänge feststellen. Ist sie kürzer als 11- oder länger als 12-C-Atome, so nimmt die Aktivität der Verbindung ab. Ist am Ende der Alkylkette eine Benzylgruppe wie in **118j** vorhanden, so sind diese Verbindungen sehr viel schlechter aktiv.

Fast alle synthetisierten γ -Hydroxybutenolide weisen einen IC₅₀-Wert von unter 10 µM auf. Im Vergleich von Alkohol- und Ketofunktion einer Alkylkette liegen die Alkohol-IC₅₀-Werte etwas niedriger als bei den Ketonen. Der Vergleich von den in 5-Position substituierten Hydroxybutenoliden mit Alkylseitenkette **101** mit den 4-substituierten Hydroxybutenoliden **41** zeigt, dass die γ -Hydroxybutenolide **41** bessere Ergebnisse erzielen. Ist aber eine quartäre Hydroxyfunktion der Seitenkette vorhanden, dann liegen die IC₅₀-Werte von den in 4- und 5-Position-substituierten-Hydroxybutenoliden bei gleichen Substituenten im selben einstelligen µM-Bereich. Die Bis- γ -Hydroxybutenolide **51** weisen eine ähnlich gute Inhibition von Cdc25a auf wie ihre verwandten γ -Hydroxybutenolide **41**.

**Abbildung 13:** Strukturen

Eine Alkylkettensubstitution am Benzylring in *o*-, *m*-, oder *p*-Stellung **73**, **74**, **75** hat keinen Einfluss auf die Aktivität. Des Weiteren scheinen elektronenziehende Substituenten wie F, Cl oder MeO-Gruppen, die an einen Aromaten **94** gebunden sind, keinen großen Effekt auf ihre IC₅₀-Werte zu haben. Diese liegen IC₅₀-Werte niedriger als die der unsubstituierten Aromaten. Elektronenarme Verbindungen wie Pyridin **90i** (>100) oder Thiazol **97e**, **97f** (IC₅₀ = 35 μM/ IC₅₀ = 12 μM) zeigen schlechtere IC₅₀-Werte als benzyliche Aromaten. Auffallend sind die beiden chloresubstituierten Pyridine **97c/97d** (IC₅₀ = 4.7 μM). Auch ihre Aktivität liegt deutlich über denen der unsubstituierten Pyridine **91h/ 91i** (IC₅₀ = 11 μM). Insgesamt sticht aus diesem Screening das Naphthyl-Derivat **80c** mit einem IC₅₀-Wert von <1 μM heraus. Es hat eine Seitenkette von 11-C-Atomen. Dagegen ist das Naphthyl mit 14-C-Atomen in der Seitenkette **80d** ein deutlich schlechterer Inhibitor (9 μM).

Im Vergleich mit den bisher bekannten Naturstoffen, die in Kap. 2.5.1 aufgeführt sind, so liegen diese im μM-Bereich. Damit ist dieser Inhibitor um eine Größenordnung aktiver als der Naturstoff Dysidiolid **5** (9.4 μM) oder bisher bekannte Hydroxybutenolid-Analoga. Einige dieser Dysidiolid-Analoga wurden von D. Brohm synthetisiert und auf Ccd25c getestet, wobei alle Verbindungen im einstelligen μM-Bereich aktiv sind. Des Weiteren weisen ca. 40 der 60 von uns synthetisierten und getesteten Verbindungen IC₅₀-Werte <10 μM auf. Dieses ist bei der Anzahl der getesteten Verbindungen und der Größe der Bibliothek schon ein sehr großer Erfolg. In der Literatur ist bisher nur eine Verbindung beschrieben, die eine bessere Cdc25a Aktivität aufweist. Diese Verbindung ist ein Analogon des Menadions **128** (Vitamin K₃), das einen IC₅₀-Wert bei der Inhibition von Cdc25a von 22 nM besitzt. Bei weiteren Verbindungen dieses Strukturmotivs wurden die IC₅₀-Werte auf Cdc25b- und Cdc25c-Phosphatase bestimmt. Dabei wurden mehrere Substanzen im nanomolaren Bereich beobachtet. [4, 116, 133,

^{134]} Allerdings erscheint es, dass es wesentlich leichter ist einen Inhibitor für die Cdc25b- und Cdc25c-Phosphatase zu finden als für Cdc25a. Dieses könnte daraufhin deuten, dass die aktiven Zentren der Enzymtasche jeweils kleine Unterschiede besitzen.

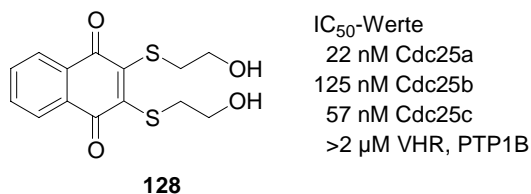


Abbildung 14: Menadion-Analogon

Bisher ist noch keine Enzym-Inhibitor-Kristallstruktur verfügbar. Deshalb wird bei den Hydroxybutenoliden und einigen anderen Verbindungen vermutet, dass das Cystein in der aktiven Tasche des Enzyms Cdc25a eine Michael-Addition an die α,β -ungesättigten Carbonyle durchführt und/oder die Hydroxybutenolid-Einheit als Phosphat-Mimetium wirkt. Dabei können die Arginine Wasserstoffbrückenbindungen zum γ -Hydroxybutenolid oder zu seinem geöffneten Analogon eingehen.

P. Wipf *et al.* vermutet durch Molecular Modelling Experimente des Menadions auf die Cdc25b-Phosphatase, dass wahrscheinlich bei diesen Verbindungen ein anderer Mechanismus vorliegt (Abbildung 12). ^[133] Das Cystein 473 reagiert nicht in einer Micheal-Addition mit dem Chinon, sondern es geht zusammen mit dem Tyrosin 428 eine Wechselwirkung zum Aromaten ein. Das *para*-Chinon und die Hydroxyfunktionen der Seitenkette bilden ihrerseits starke Wasserstoffbrückenbindungen zu den Argininen 482 und 544 aus. Damit könnten sowohl elektrostatische als auch sterische Gründe für die selektive Inhibierung der Cdc25-Phosphatase verantwortlich sein.

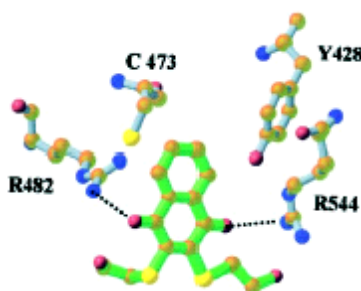


Abbildung 15: Molecular Modelling des Menadions **128** (Vitamin K₃) von P. Wipf *et al.*

Fazit: Struktur-Wirkungs-Beziehungen (SAR) für Cdc25a

Die durchgeführten umfangreichen biologischen Tests belegen, dass γ -Hydroxybutenolide als Inhibitoren von Cdc25a großes Potential haben. Viele Verbindungen mit sehr einfachen Strukturmotiven wie einer Alkylkette weisen sogar um eine Größenordnung bessere IC₅₀-

Werte auf als der Naturstoff Dysidiolid **5**. Diese Arbeit ist ein Beispiel für privilegierte Struktur motive der Natur und untermauert das Domänenkonzept von H. Waldmann. Anhand der biologischen Daten konnte bewiesen werden, dass die γ -Hydroxybutenolideinheit des Dysidiolid als Leitstruktur eignet ist.

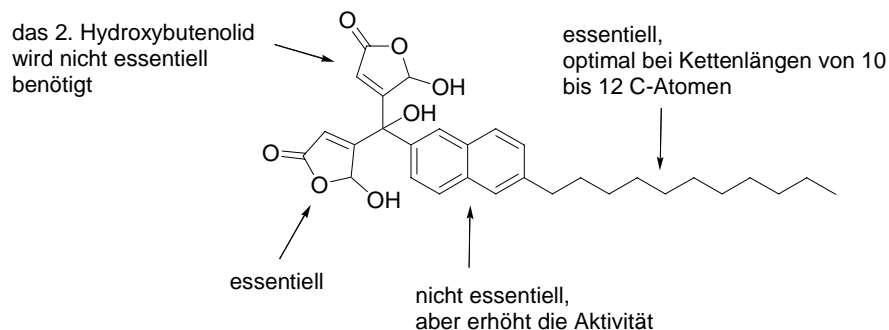


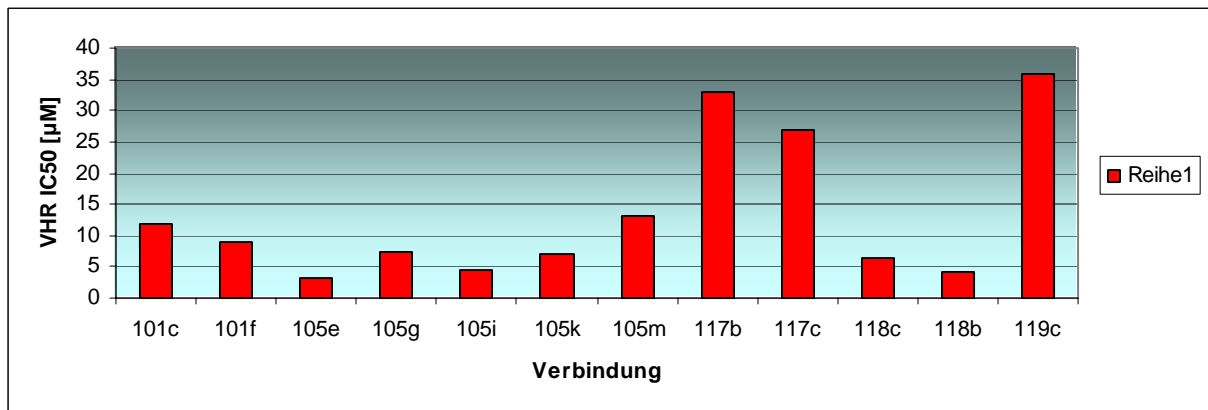
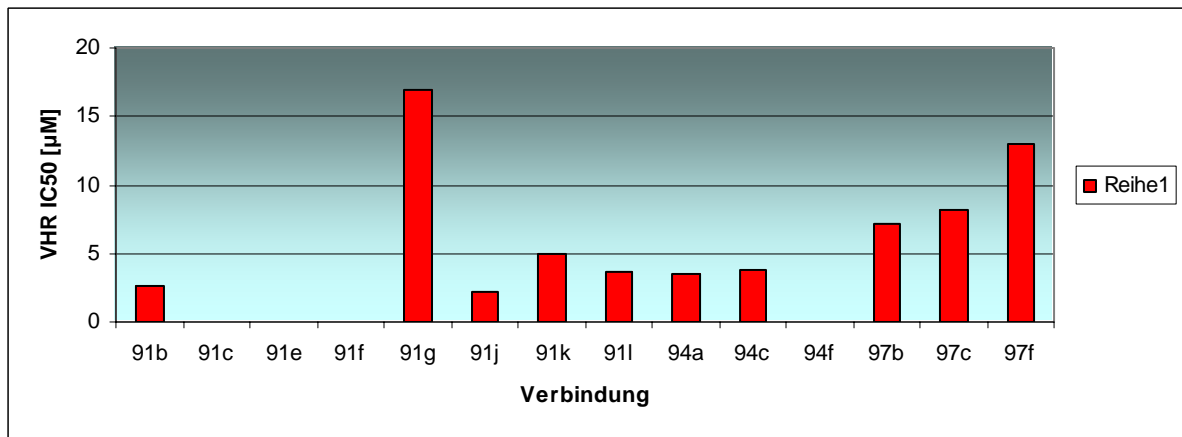
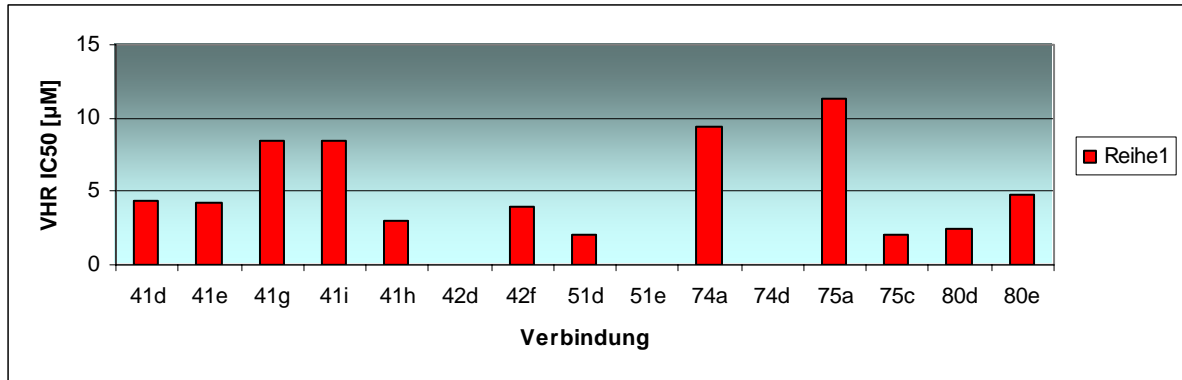
Abbildung 16: SAR von Hydroxybutenoliden

Zusammenfassend ergaben sich folgende Trends zu Cdc25a:

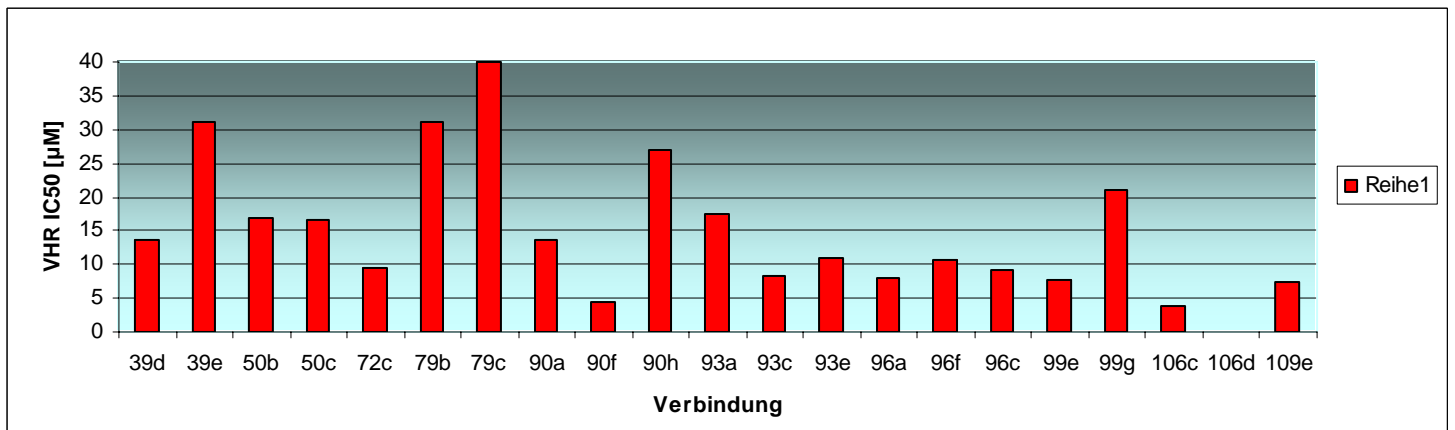
- Furane sind inaktiv.
- Lactone sind nur bedingt aktiv.
- γ -Hydroxybutenolide sind aktiv. Sie könnten vermutlich als Phosphat-Mimik über Wasserstoffbrückenbindung oder kovalent als 1,4-Thioether wirken.
- Die Alkylkettelänge ist optimal bei 10 bis 12 C-Atomen.
- Ketten mit voluminösen Enden wie z.B. Benzyl sind schlechte Inhibitoren.
- Elektronenziehende Substituenten haben einen positiven Einfluss.
- Benzyle und besonders Naphthyle in der Seitenkette mit Alkylkettenlängen von 11 oder 12 C-Atomen eignen sich hervorragend.
- *o*-, *m*-, *p*-Alkylsubstitutionen am Aromaten haben keinen großen Einfluss.
- Mit den Naphthylen konnte erstmalig ein Wert bei Ccd25a von $<1 \mu\text{M}$ mit der Hydroxybutenolid-Struktur erreicht werden. Dieses konnte im Cdc25a Test bisher nur mit dem Menadion-Analogon **128** beobachtet werden. Im Cdc25c Test der Bayer AG wies ein Dysidiolid-Analogon von D. Brohm einen IC_{50} -Wert von 800 nM auf.
- Die γ -Hydroxybutenolideinheit ist geeignet als Leitstruktur.
- Aufbauend auf diesem Strukturmotiv können weitere Analoga synthetisiert werden, die zur Bekämpfung von verschiedenen Krebsarten eingesetzt werden könnten.

VHR-Analyse:

Übersicht zur grafische Darstellung der VHR Testergebnisse:



Grafische Darstellung der VHR aktiven Furane:



Nach einem ersten Screening auf die Inhibition von VHR wurde von jedem synthetisierten Strukturmotiv mindestens ein Vertreter ausgewählt und so insgesamt von mehr als 60 Verbindungen die IC₅₀-Werte bestimmt. Das erste Screening ergab, dass Furane, Dihydrofuranone, Thiophene und γ -Hydroxybutenolide aktiv sind. Bei allen Verbindungen eines Strukturmotivs wurde die Kettenlänge variiert. Dabei konnte anhand der IC₅₀-Werte beobachtet werden, dass die Kettenlänge über 10-C-Atomen liegen sollte. Im Gegensatz zu den Cdc25a-Auswertungen sind die Furane und Thiophen sehr aktive Inhibitoren mit IC₅₀-Werten um 10 μ M (**39**, **50**, **72**, **79**, **92**, **93**, **96**, **99**, **106**, **109**). Dabei sind die 3-Bromfurane **106c** (IC₅₀-Wert: 3.6 μ M) und **106d** (IC₅₀-Wert: <1 μ M) die beiden aktivsten Furane. Furane mit Aryl-(**72c**) (9.5 μ M), Dioxophenyl (**96a**) (7.9 μ M) oder Thiazol (**96f**) (10.6 μ M) Substituenten sind ebenfalls sehr gute Inhibitoren. Elektronenziehende Substituenten wie F-, Cl-, Br- oder MeO-Gruppen bewirken eine Aktivitätssteigerung. Dagegen bildet die Verbindung **90f** mit einem IC₅₀-Wert von 4.5 μ M eine Ausnahme. Der Grund für die gute Aktivität könnte darin liegen, dass sich der Aromat direkt in der Seitenkette befindet. Bei dem Furan mit einem Pyridin-Substituenten in der Seitenkette **90h** (27 μ M) kann dessen Aktivität durch einen Cl-Substituenten (**96c**) (9.3 μ M) erheblich gesteigert werden. Das Thiophen **109e** liegt mit 7.3 μ M im gleichen Bereich wie das in 2-Position substituierte Furan **99c** oder des in 3-Position substituierte Furan **39d**. Etwas schwächer sind die Bisfurane **50b** und **50c**. Die Lactone **117** und **119** waren schlechtere VHR-Inhibitoren als die Furane, mit Ausnahme des Dihydrofuranons mit einem F-Substituenten am Aromaten der Seitenkette (**118c**). Verbindung **118c** besitzt einen IC₅₀-Wert von 6.5 μ M. Die Hydroxybutenolide sind die aktivsten Verbindungen, von denen sieben Verbindungen einen IC₅₀-Wert von <1 μ M aufweisen. Dabei sind das Keton **42d** (<1 μ M) und die Bis- γ -hydroxybutenolide **51d** (2.0 μ M) und **51e** (<1 μ M) etwas aktiver als der verwandte Alkohol **41f** (8 μ M). Auch das Aryl-Derivat **75c** und die Naphthyl-Verbindungen **80c** (2.5 μ M) und **80d** (4.5 μ M) liegen im niedrigen einstelligen μ M-Bereich. Der allgemeine bisherige Trend der Aktivitätssteigerung mit elektronenziehenden Substituenten wie F-, Cl-, Br- oder MeO-Gruppen wird auch hier bestätigt. Allerdings sind die in 4-Position substituierten γ -Hydroxybutenolide **91** wesentlich bessere Inhibitoren als die in 5-Position substituierten γ -Hydroxybutenolide **105**. Dabei weisen die Fluorverbindungen **91e** und **91f** sowie die Chlor-(**94f**) und die Methoxyverbindung **91c** IC₅₀-Werte von <1 μ M auf.

VHR IC ₅₀ [μM]	<1	16/17	4.5	11/8.2/17.4	9.5	27	9.3	10.6	7.9	6.5	4.3	30	

VHR IC ₅₀ [μM]	<1	16/17	4.5	11/8.2/17.4	9.5	27	9.3	10.6	7.9	6.5	4.3	30	

VHR IC ₅₀ [μM]	<1	16/17	4.5	11/8.2/17.4	9.5	27	9.3	10.6	7.9	6.5	4.3	30	

Abbildung 17: VHR-Strukturen

Zusammenfassend ergaben sich folgende Trends zu VHR:

- Furane, Thiophene, Lactone und γ -Hydroxybutenolide sind aktive Inhibitoren. Von diesen Strukturmotiven sind die Lactone die schwächsten Inhibitoren.
- γ -Hydroxybutenolide sind aktiv. Sie könnten vermutlich als Phosphat-Mimik über Wasserstoffbrückenbindung oder kovalent als 1,4-Thioether wirken.
- Die Alkylkettenlänge sollte über 10-C-Atome lang sein.
- Benzyle und Naphthyle in der Alkylseitenkette sind sehr geeignet.
- *o*-, *m*-, *p*-Alkylsubstitutionen am Aromaten haben keinen großen Einfluss.
- Elektronenziehende Substituenten haben einen positiven Einfluss auf die Aktivität, besonders positiv wirkt sich ein Fluor-Substituenten bei allen Strukturmotiven aus.
- Bei den Furanen ist ein Brom-Substituent vorteilhaft.
- Furan und γ -Hydroxybutenolideinheit ist geeignet als Leitstruktur.
- Acht Verbindungen weisen einen Wert <1 μ M auf. Darunter ist ein 3-Bromfuran und sieben Hydroxybutenolide. Aufbauend auf diesen Strukturmotiven können weitere Analoga synthetisiert werden. Leider ist noch nicht genau bekannt, welchen biologischen Einfluss und welche Konsequenzen die Inhibition von VHR hat. Vielleicht sind auch deshalb in der Literatur keine VHR-Inhibitoren <1 μ M beschrieben, weil deren Bedeutung noch unklar ist.

Fazit: Struktur-Wirkungs-Beziehungen (SAR) für VHR

Die durchgeführten biologischen Tests belegen, dass Furan und γ -Hydroxybutenolide beweisen das Potential als Inhibitoren von der VHR-Phosphatase besitzen und als Leitstruktur geeignet sind. Erstmals wurden acht VHR-Inhibitoren mit einem IC_{50} -Werte von unter $1 \mu M$ synthetisiert.

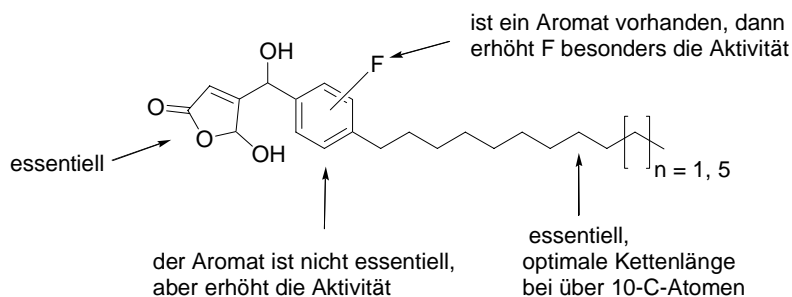


Abbildung 18: SAR Betrachtung von VHR-Inhibitoren

Diese Ergebnisse zeigen eine selektivität der Furane und Dihydrofurane auf (s. Abb. 17). Sie inhibieren VHR im einstelligen μ Bereich. Dagegen sind alle Furane im Cdc25a-Test nicht aktiv. Bei den Dihydrofuranonen sind im Cdc25a-Screening nur die Dihydrofuranone mit einer Aldehydfunktion in der Seitenkette nennenswert aktiv. Im VHR-Test sind Verbindungen mit Fluoratomen, die an Aromaten in der Seitenkette gebunden sind besonders aktiv. Die Hydroxybutenolide sind in beiden Tests sehr aktiv.

4.10 Versuche zur Totalsynthese von Radicol

4.10.1 Allgemeines

Radicol wurde in den fünfziger Jahren aus dem Pilz *Monosporium bonorden* isoliert. Interessanterweise wurden Radicol **26** und die Monocilline I-V noch in anderen Pilzarten wie z.B. *Monocillium nordinii* entdeckt.^[135, 136] So lässt sich vermuten, dass Radicol eine besondere Bedeutung in der Natur besitzt. Zehn Jahre später konnte mit einer Kristallstrukturanalyse die Konfiguration der Doppelbindungen bestimmt werden und erst 1987 wurde die absolute (*R*)-Konfiguration der Methylgruppe bestimmt.^[137-139] Anfangs wurde Radicol irrtümlich für einen PTK-Inhibitor gehalten. Nach neueren Ergebnissen hat Radicol aber einen anderen Wirkmechanismus. Es inhibiert im nanomolaren Bereich (20 nM) HSP90, das an der Bindungsknüpfung von *Ras* an Raf beteiligt ist. Geldanamycin ist ebenso wie Radicol ein Inhibitor von HSP90.^[48, 50, 140-146]

Zusätzlich unterdrückt der Naturstoff nicht nur onkogene *Ras*, *Raf* und *Src*-Transformationen, sondern stellt den normalen Phänotyp wieder her.^[147-149] Die Monocilline sind trotz ihrer strukturellen Ähnlichkeit zu Radicol biologisch nicht aktiv. Dabei unterscheiden sich Radicol und Monocillin I nur durch den Chlorsubstituenten am Aromaten.^[136, 150]

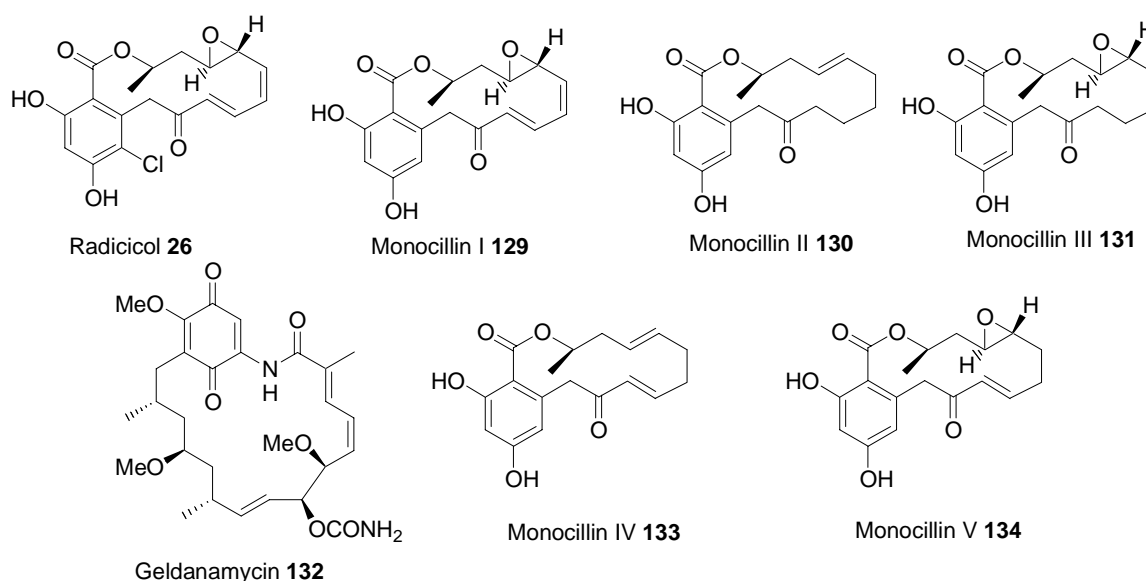


Abbildung 19: Radicol, Monocilline I-V und Geldanamycin

4.10.2 Bisher bekannte Totalsynthesen

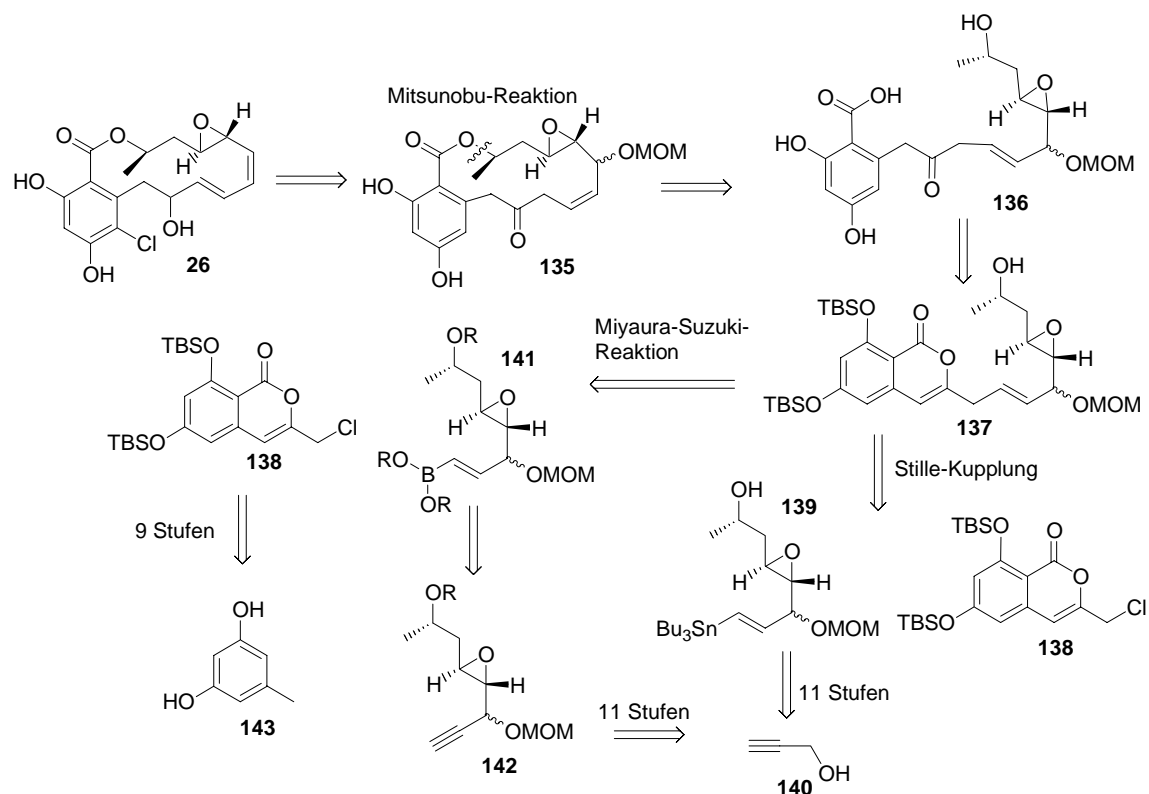
Als dieses Projekt von U. Schlede begonnen wurde, war erst eine Totalsynthese von Robert Lett aus dem Jahr 1992 bekannt.^[151] Die Epoxyalkenmetathesemethodik war bis zu diesem

Zeitpunkt noch nicht bekannt und bevor ich mit dem Radicol-Projekt begann testete ich diese Metathesemethodik an den Decarestrictin-Analoga, die in Kap. 4.11 beschrieben werden.

Im Jahr 2002 veröffentlichte Lett eine verbesserte Synthese, in der die Stille Kupplung durch eine Miyaura-Suzuki Kupplung ersetzt wurde.^[152-155] Samuel Danishefsky veröffentlichte im Jahr 2000 eine sehr effiziente Synthese von Radicol-Dimethylether, es folgte 2001 die Totalsynthese von Radicol.^[156-160] Dabei verwendete Danishefsky eine von H. Waldmann *et al.* entwickelte Synthese der Epoxyseitenkette als Grundlage.^[161]

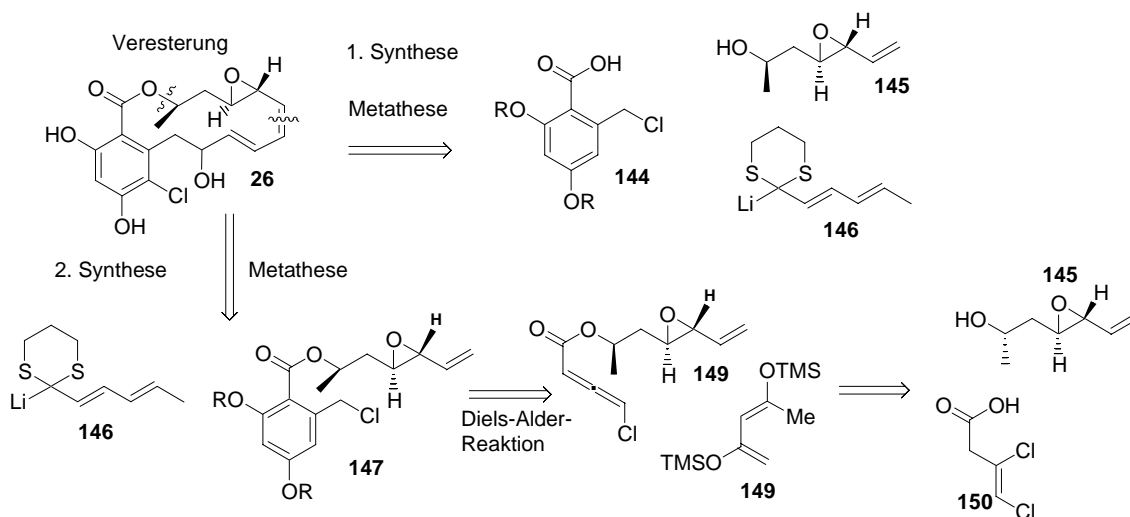
Parallel zu von Danishefsky veröffentlichten Ergebnissen optimierten wir die Nordhäftensynthese mit der TBDPS-Hydroxyschutzgruppe in *R*- und *S*-Konfiguration. Nach den Veröffentlichungen von Danishefsky, der eine fast identische Synthesestrategie verwendete, wurde das Projekt nicht weiter verfolgt. Die Unterschiede unserer Synthesestrategie zur Danishefsky Synthese liegen in einer Kishi-Nozaki-Kupplung sowie in einer etwas anderen Umpolungs- und Ringschlussmetathese-Reaktion. Trotzdem sollen meine bis dahin erzielten Ergebnisse kurz erläutert werden. Die Synthesen von Lett und Danishefsky kann in der angegebenen Literatur nachgelesen werden, deshalb wird an dieser Stelle der Fokus nur auf die Retrosynthese mit ihren Schlüsselschritten gelegt.

Lett verwendete folgende Schlüsselschritte: eine Stille-Kupplung, eine schwer zu kontrollierende Reduktion vom Isocumarins mit anschließender Reoxidation des Aldehyds zur Secosäure und eine Mitsunobu-Reaktion zur Lactonisierung.



Schema 28: Synthesestrategien nach Lett

Danishefsky wählte bei seinen beiden Synthesen die Ringschlussmetathese-Reaktion des Vinylepoxids und eine regioselektive Alkylierung mit dem Dithian **146** als Schlüsselschritte. Allerdings kam es bei der Lewis-Säure-katalysierten Abspaltung mit BBr_3 oder BCl_3 der phenolischen Methylether zur Öffnung des Epoxids. In der zweiten Synthese bediente sich Danishefsky ebenfalls der Ringschlussmetathese und der Alkylierung mit dem Dithian **146**. Als Schlüsselschritt sticht eine Diels-Alder-Reaktion mit dem disubstituierten Allen **148** mit dem Danishefsky-Dien **149** hervor. Insgesamt ist Danishefsky's Totalsynthese sehr effizient und in der Zahl der Stufen sowie der Gesamtausbeute der Synthese von Lett überlegen.

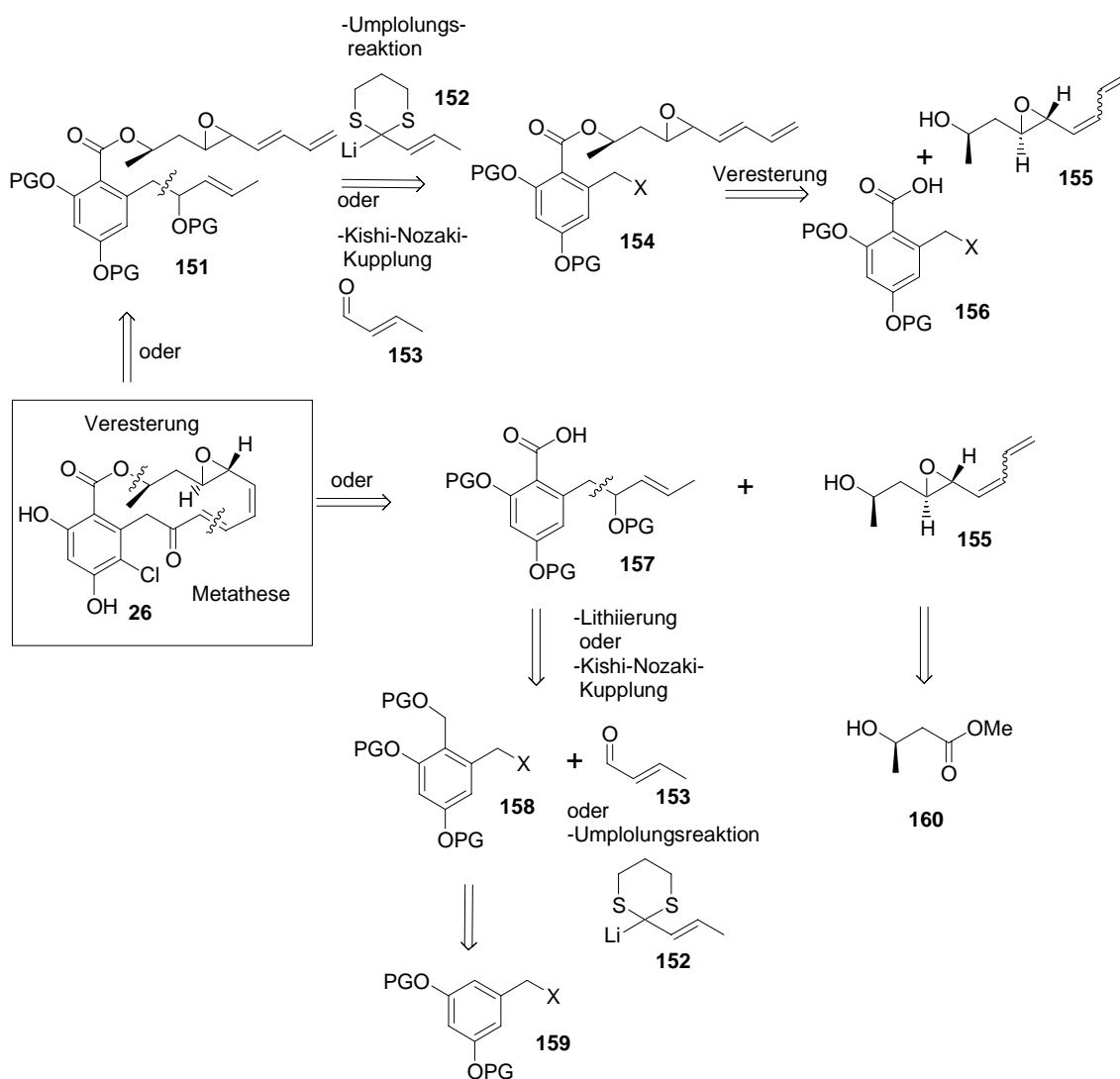


Schema 29: Synthesen nach Danishefsky

4.10.3 Retrosynthese von Radicol

Aus der Retrosynthese von Radicol ergaben sich mehrere mögliche Syntheseansätze. Im oberen Teil sollte zuerst die Veresterung der Säure **156** mit der Nordhälfte **155** erfolgen und anschließend soll eine Kishi-Nozaki oder eine Umpolungsreaktion durchgeführt werden. Im unteren Teil soll erst eine Kishi-Nozaki-Kupplung oder Umpolungsreaktion und anschließend erst die Veresterung mit der Nordhälfte **155** erfolgen. Bei diesen Strategien sollte der Makrozyklus des Radicol durch Ringschlussmetathese geschlossen werden. Als erstes wollten wir untersuchen, ob eine Lithiierung von 2-Iodmethylbenzoesäuren und der anschließende nukleophile Angriff auf Crotonaldehyd **153** eine Möglichkeit darstellt um den Baustein **157** herzustellen. Falls diese Strategie keinen Erfolg haben sollte, wäre der entgegengesetzte Weg, eine Umpolungsreaktion mit Dithianen **152** denkbar. Als dritte Alternative sollte eine Kishi-Nozaki-Kupplung eingesetzt werden, um das Fragment **157** aufzubauen. Die Veresterung von **157** mit **155** sollte mit DIC/DMAP erfolgen. Das Fragment **155** sollte in einer überarbeiteten neunstufigen Synthesesequenz aus **160** hergestellt werden. Dabei wäre auch die umgekehrte Reihenfolge von Veresterung und anschließender Kishi-Nozaki-Kupplung oder Umpolungsreaktion möglich. Dieses ist im oberen Weg dargestellt.

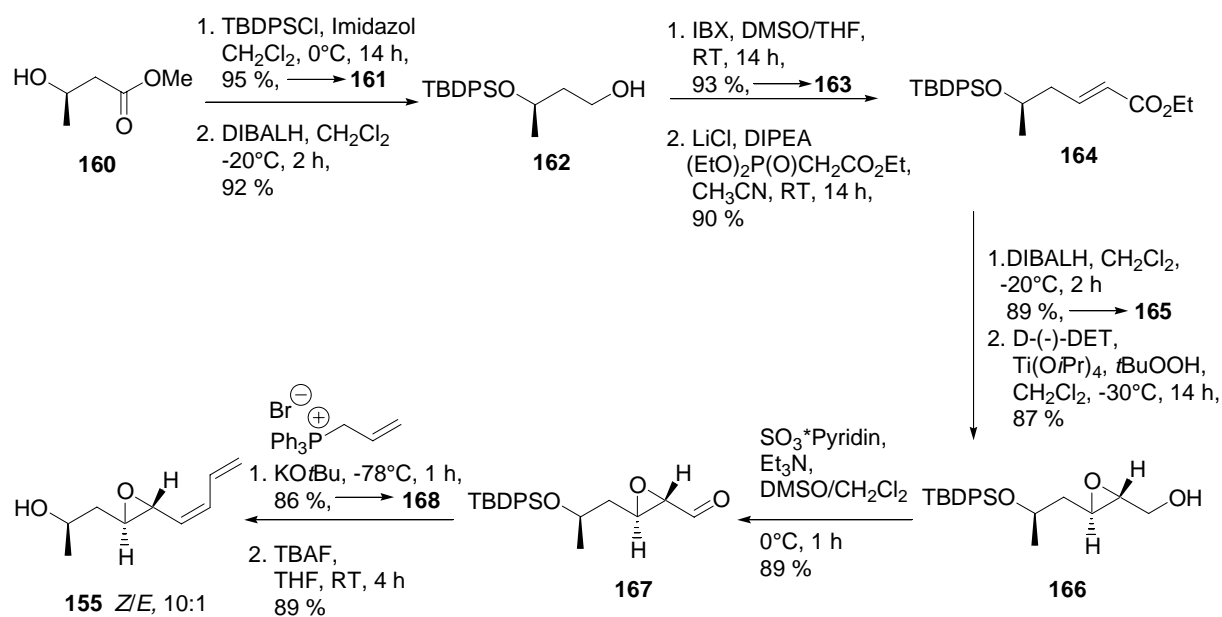
Dort kann das Fragment **151** durch Kishi-Nozaki-Kupplung oder Dithian-Umpolungsreaktion aus **154** hergestellt werden. Das Fragment **154** kann aus den Fragmenten **155** und **156** durch DIC/DMAP- oder EDC/DMAP-vermittelte Veresterung synthetisiert werden.



Schema 30: Retrosynthetische Analyse von Radicol

4.10.4 Synthese der Nordhälfte von Radicol

Ausgangspunkt der *R*-Hydroxy-konfigurierten Nordhälfte war *R*-3-Hydroxybuttersäure **160**. Dabei wurde die Hydroxyfunktion mit *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid (TBDPSCl) silyliert und das Produkt **161** mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBALH) zum Alkohol **162** reduziert. Dieser wurde mit IBX oxidiert und der entstandene Aldehyd **163** wurde in einer Wadsworth-Horner-Emmons-Reaktion unter Roush-Masamune-Bedingungen zum *E*-konfigurierten Ester **164** umgesetzt (Schema 32).



Schema 31: Synthese des *Z*-konfigurierten Diens **155**

Der Ester **164** wurde mit DIBALH zum *trans*-Allylalkohol **165** reduziert und nach asymmetrischen Sharpless-Epoxidation konnte der Epoxyalkohol **166** isoliert werden. Dieser wurde in einer Döring-Oxidation mit dem SO₃*Pyridin-Komplex oxidiert und anschließend wurde der Aldehyd **167** in einer Wittig-Olefinierung unter salzfreien Bedingungen zum *Z*-Epoxydien **168** umgesetzt. Die Fluorid-katalysierte Abspaltung der TBDPS-Gruppe lieferte den erwarteten sekundären Alkohol **155** (Schema 32).

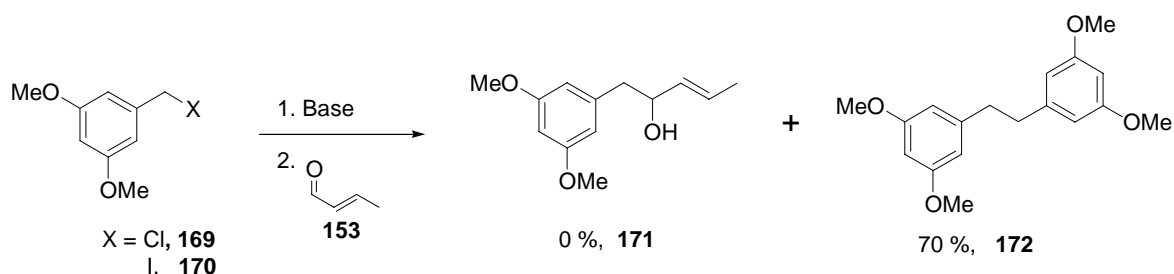
Der Epoxyalkohol **155** konnte in neun Stufen mit einer Gesamtausbeute von 39 % synthetisiert werden. Die gleiche Synthesesequenz wurde auch mit TBS als Schutzgruppe durchgeführt, wobei ähnliche Ausbeuten erzielt wurden. Bei der Fluorid-katalysierten Abspaltung der TBDPS- bzw. TBS-Gruppen war es wichtig, nur 1.2 Äquivalente TBAF zu verwenden. Bei Verwendung von einem TBAF-Überschuss (4 Äquivalente) trat wahrscheinlich eine Zersetzung des Epoxydien-Bausteins ein, da die Ausbeute des Alkohols **156** sehr gering war und zudem konnte das Edukt **168** nicht reisoliert werden.

Somit steht die *R*-Hydroxy-konfigurierte Nordhälfte für Veresterung mit der Südhälfte durch DIC/DMAP oder EDC/DMAP zur Verfügung.

Zusätzlich wurde die *S*-Hydroxy-konfigurierte Nordhälfte von Radicol synthetisiert. Der *S*-3-Hydroxybuttersäureethylester wurde durch Reduktion von Acetessigsäureethylester mit Bäcker-Hefe hergestellt. Die Alkoholfunktion wurde als TBS-Ether geschützt und die anschließenden Modifikationen verlaufen mit analogen Ausbeuten zu der oben beschriebenen Synthesestrategie der *R*-Hydroxy-konfigurierten Nordhälfte von Radicol und wurden deshalb hier nicht grafisch dargestellt.

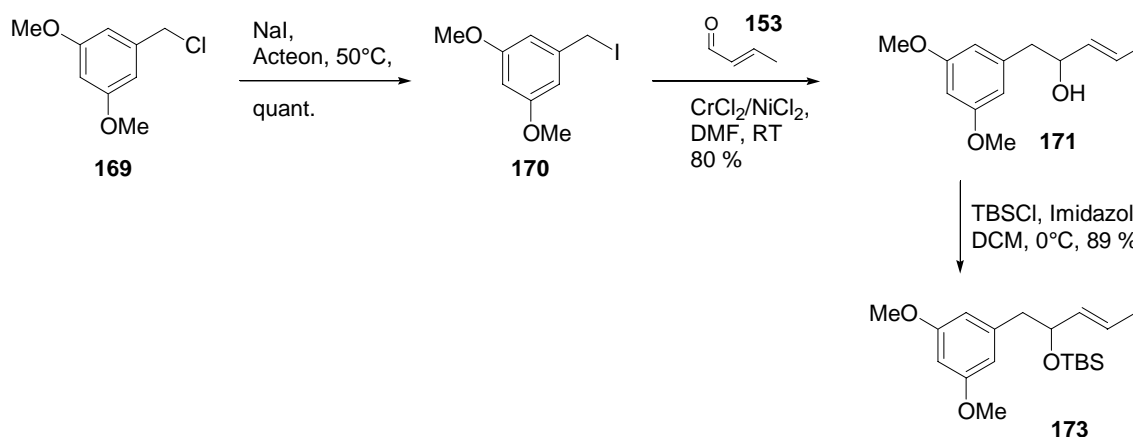
4.10.5 Versuche zur Synthese der Südhälfte

Die Strategie zum kompletten Aufbau der Südhälfte, die später mit der Nordhälfte verestert werden sollte, sah drei mögliche Syntheserouten vor. Als erstes wurde versucht, 2-Methylbenzylhalogenide **169** oder **170** mit den Basen LDA, BuLi oder *t*BuLi zu lithiiieren. Dieses „Stabanion“ sollte Crotonaldehyd nucleophil angreifen. Leider blieben diese Versuche ohne Erfolg. Auch die Variation der Temperatur von -100°C bis RT oder der Wechsel des Lösungsmittels von THF zu Et_2O war erfolglos und es wurde immer nur das dimerisierte Produkt **172** isoliert.



Schema 32: Versuche zur Synthese von **171**

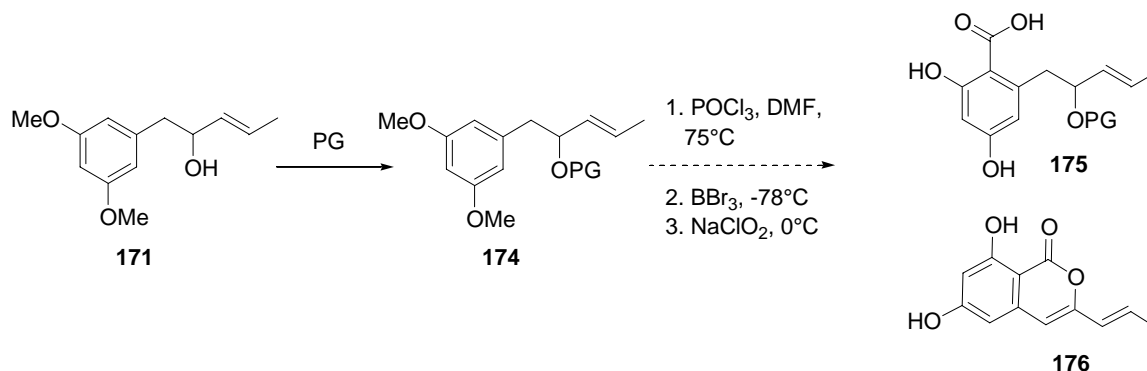
Die Strategie der Kishi-Nozaki-Kupplung sollte an einer Beispielverbindung getestet werden. Hierzu wurde Benzylchlorid **169** mit NaI in einer Finkelstein-Reaktion in das Iodid **170** überführt. Dieses reagierte in einer Kishi-Nozaki-Kupplung mit 20 Äquivalenten Crotonaldehyd zu **171** und anschließend wurde die Hydroxyfunktion als TBS-Ether geschützt. Weitere Kishi-Nozaki-Kupplungen, Grignard- oder Reformatsky-Reaktionen mit Hexa-2,4-dien-1-al oder Crotonaldehyd blieben erfolglos (Schema 34).



Schema 33: Versuche zur Synthese einer Südhälfteneispielverbindung

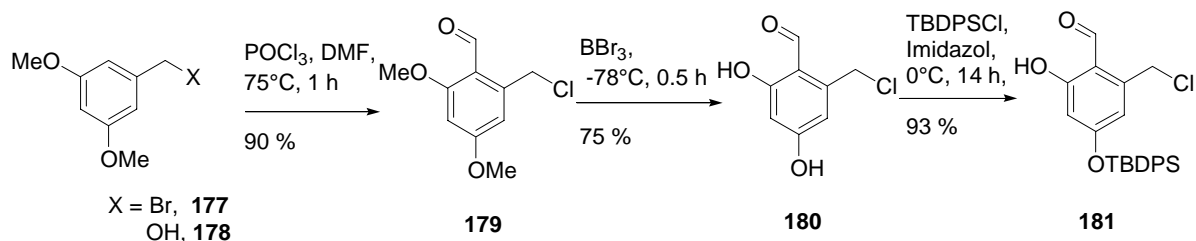
Nach einer erfolgreichen Kishi-Nozaki-Kupplung sollte die Abspaltung der Methoxy-Gruppen nicht als letzter Schritt in der Synthese der Südhälfte verwendet werden.

Danishefsky hatte in seiner Synthese des Methoxyradicols festgestellt, dass die Entschützung möglich war. Dabei kam es jedoch zur Öffnung des Epoxids durch BCl_3 oder BBr_3 . Somit sollte die Entschützung der phenolischen Methylether als nächstes erfolgen. Für die weitere Synthese musste eine Schutzgruppe (PG) gefunden werden, die den Bedingungen während der Umsetzung mit POCl_3 und BBr_3 Stand halten sollte, so dass es nicht zur Ausbildung des unerwünschten Isocumarins **176** kommt. Eine Schutzgruppe, die beide Reaktionen „überlebt“ wurde nach einer kurzen Recherche nicht gefunden. Um dieses Problem lösen zu können wurden zwei weitere sich aufbauende Wege entwickelt.



Schema 34: Synthesestrategie und Schutzgruppensuche

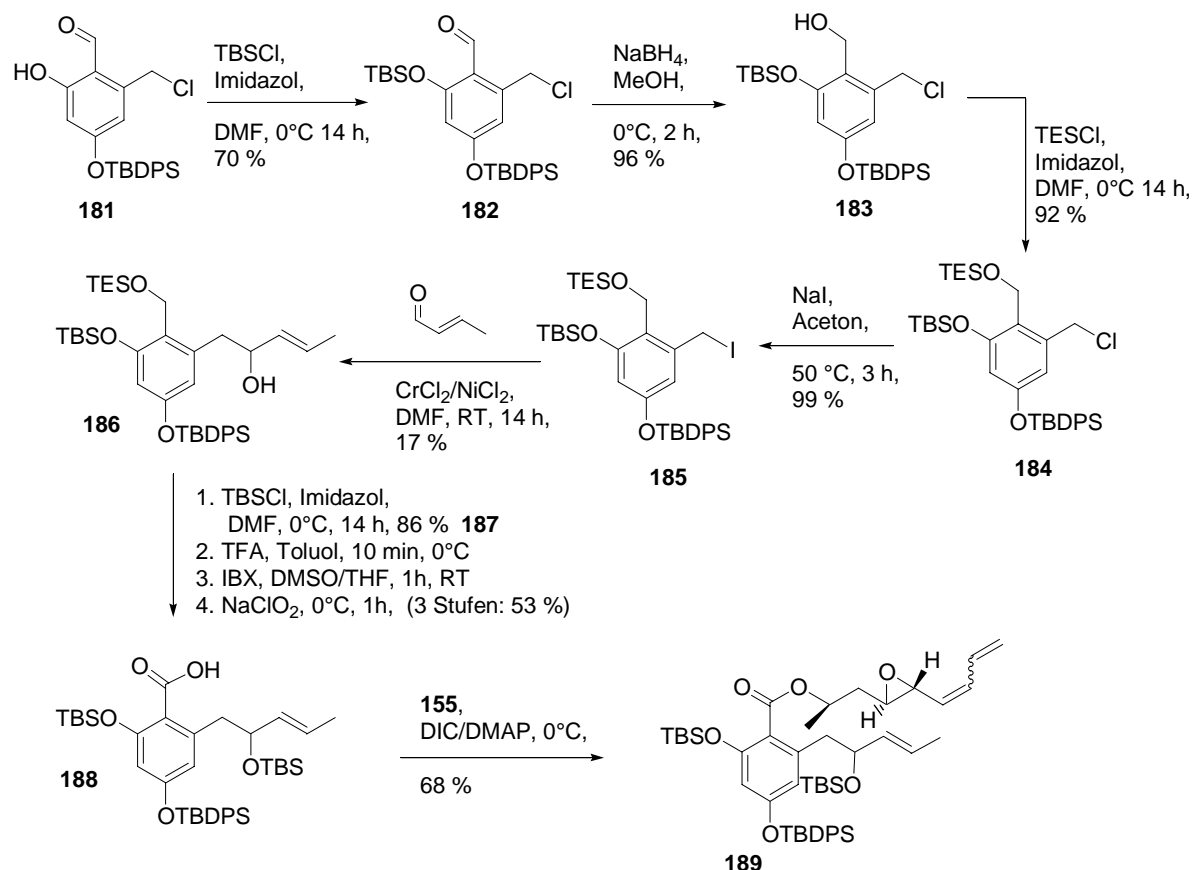
Bei den folgenden Überlegungen war es besonders wichtig, dass wir orthogonale Schutzgruppen verwenden wollten, die sich unter milden Bedingungen abspalten lassen sollten. Nun sollte ein Benzaldehyd hergestellt werden, der anschließend als Acetal geschützt werden sollte, damit dieser nicht nach der Kishi-Nozaki-Kupplung mit dem entstehenden Alkohol zum Isocoumarin reagieren kann. Der Benzaldehyd **179** wurde durch eine Vilsmeier-Reaktion hergestellt. Dabei war kein Unterschied zu beobachten, ob der Benzylalkohol **178** oder das Benzylbromid **177** mit POCl_3 reagiert. Dabei kam es immer zur nukleophilen Substitution mit dem Chlorid als Produkt (**179**). Anschließend folgten die Entschützung der Methoxyether mit der Lewisäure BBr_3 und die selektive Schützung einer Phenolfunktionen als TBDPS-Ether **181** (Schema 36).



Schema 35: Synthese des Benzaldehyds **181**

Jetzt wurde versucht die Aldehydfunktionen von **179** oder **181** als Acetal mit Ethylenglykol und TsOH zu schützen. Leider blieben alle Versuche erfolglos. In der Literatur wurde schon

auf die Problematik der Schützung von elektronenarmen Benzaldehyden hingewiesen. In einem alternativen Weg schützten wir die Phenolfunktion von **181** als TBS-Ether (**182**) und reduzierten mit NaBH₄ die Aldehydfunktion (**182**) zum Alkohol **183**. Dieser entstandene Alkohol wurde als TES-Ether (**184**) geschützt und in einer Finkelsteinreaktion das Chlorid (**184**) in das Iodid (**185**) überführt. Die sich anschließende Kishi-Nozaki-Kupplung mit Crotonaldehyd konnte erfolgreich zu **186** durchgeführt werden.

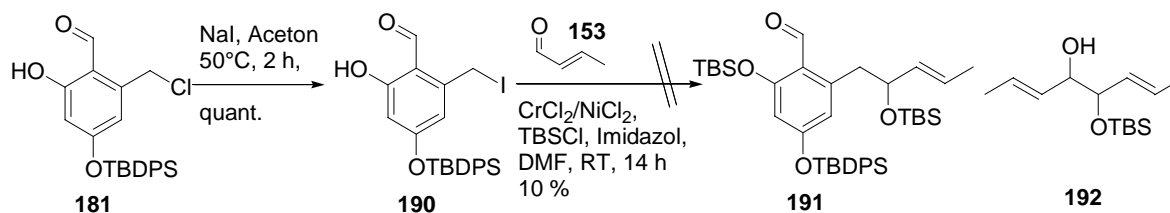


Schema 36: Synthese von **189**

Nach der Kishi-Nozaki-Kupplung wurden einfache Transformierungen durchgeführt: Schützung der Hydroxygruppe als TBS-Ether, die Abspaltung der TES-Gruppe, die Oxidationen vom Alkohol zur Säure über die Aldehydzwischenstufe. In dieser Reaktionssequenz wurde keine Aufreinigung der Produkte vorgenommen. Es folgte eine Veresterung unter Steglich-Bedingungen und Damit stand der Baustein für die Epoxyalkenmetathese zur Verfügung.

Eine Verkürzung dieser Sequenz sollte nach einer von *Fürstner et al.* beschriebenen *in situ* Schützung der Hydroxyfunktion nach der Kishi-Nozaki-Kupplung erfolgen.^[162] Hierfür wurde der Chloridbaustein **181** in einer Finkelstein-Reaktion mit NaI quantitativ in das Iodid **188** überführt. Die anschließende CrCl₂/NiCl₂-Kupplung mit *in situ* Schützung der beiden Hydroxygruppen konnte nicht realisiert werden. Als Hauptprodukt wurde das mono-TBS-

geschützte Pinakol-Kupplungsprodukt **192** des Crotonaldehyds **153** isoliert. Es wurde keine Kreuzkupplungen des Iodids oder des Aldehyds beobachtet.^[163]

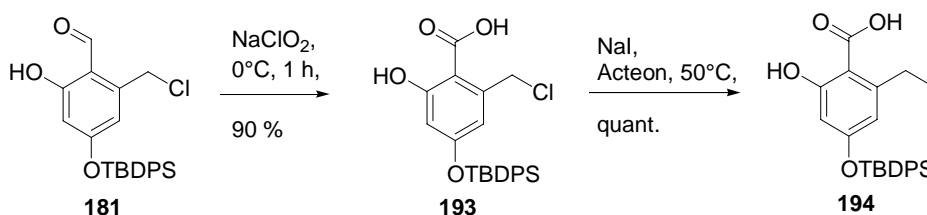


Schema 37: Versuch zur Kishi-Nozaki-Kupplung mit *in situ* TBS-Schätzung

4.10.6 Veresterungen der Nordhälfte mit verschiedenen Säurebausteinen

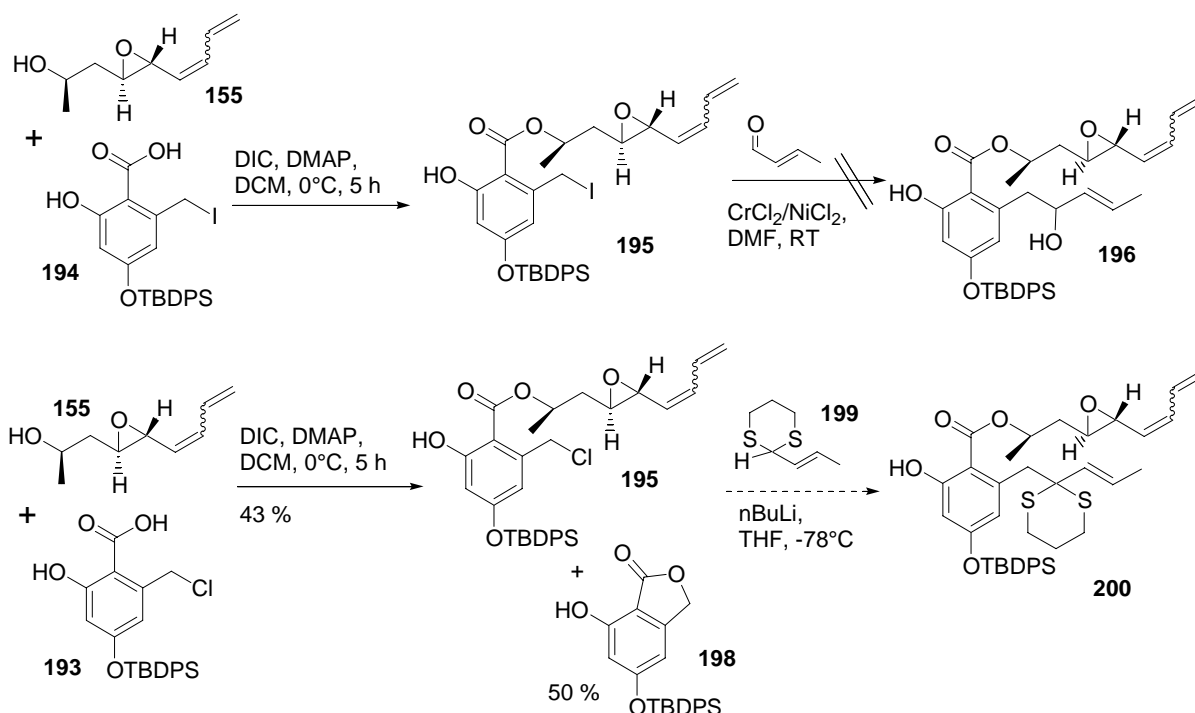
Nach den erfolgreichen Versuchen zur Synthese der kompletten Südhälfte wurde alternativ auf die in der Retrosynthese vorgestellte Umpolungsreaktion mit Dithianen oder der vorgesehenen Kishi-Nozaki-Kupplung durchgeführt. Diese Strategien sahen eine Veresterung des Benzoesäurebausteins mit der Nordhälfte vor. Anschließend sollte eine Umpolungsreaktion mit Dithian oder alternativ die Kishi-Nozaki-Kupplung durchgeführt werden. Beide Reaktionen sollten die entsprechenden Bausteine für die Ringschlussmetathese bereitstellen.

Der 2-Iodmethylbenzoesäurebaustein **194** wurde in zwei Stufen synthetisiert. Die Aldehydfunktion des Chloridbausteins **181** wurde mit Natriumhypochlorit zur Säure **193** oxidiert. Anschließend wurde in einer Finkelstein-Reaktion mit NaI das Chlorid **193** in das Iodid **194** überführt.



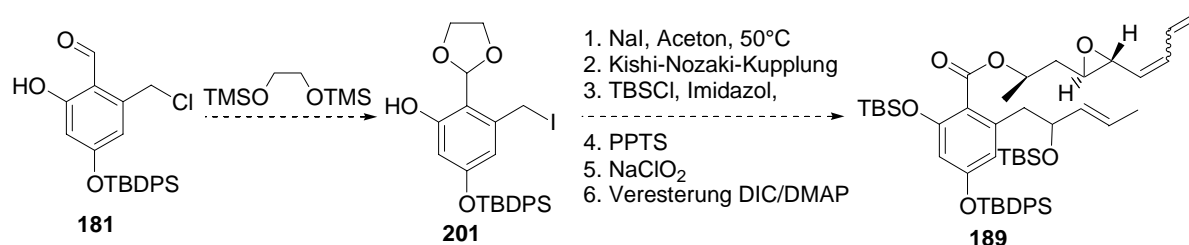
Schema 38: Synthese des Iodsäurebausteins

Der 2-Iodmethylbenzoesäurebaustein **194** und der 2-Chlormethylbenzoesäurebaustein **193** wurden mit Hilfe von DIC mit dem sekundären Alkohol der Nordseite **155** von Radicol verestert werden. Dabei wurde die Bildung des Lactons **198** als Hauptprodukt beobachtet. Das Iodid **195** wurde direkt weiter eingesetzt. Die anschließende Kishi-Nozaki-Kupplung zu **196** hatte keinen Erfolg. Zu Beginn dieser Arbeit wurde der *S*-Hydroxy-Baustein von **155** bei der Veresterung unter Mitsunobu-Bedingungen eingesetzt. Dabei wurde nur das Lacton **198** isoliert. Zum gleichen Ergebnis gelangte ich auch bei der Veresterung von *S*-Hydroxy-**155** mit 2-Chloromethyl-4,6-di-methoxy-bezoensäure (s. **179** Säureanalogon).



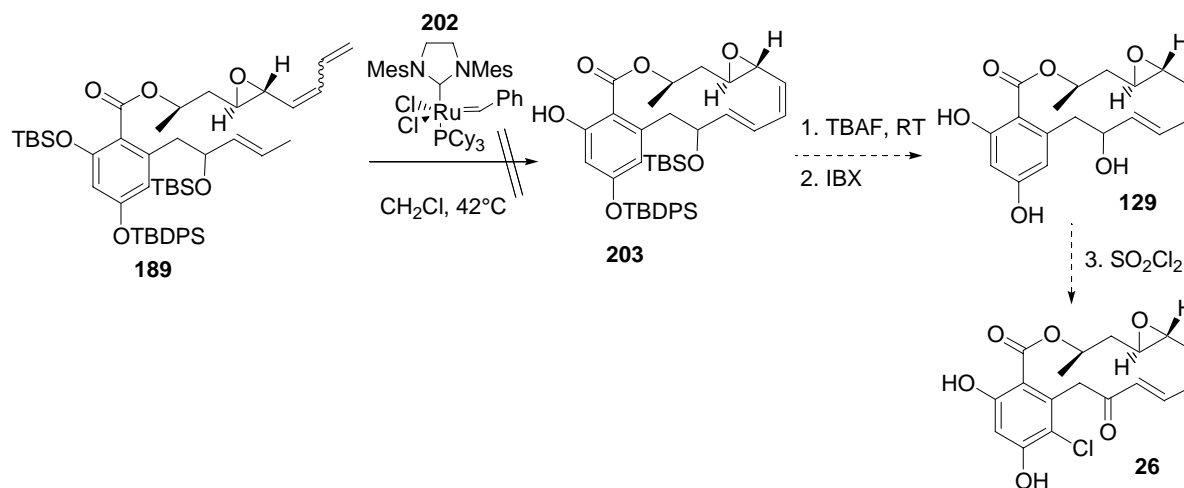
Schema 39: Versuche zur Kishi-Nozaki-Kupplung und zur Umpolungsreaktion mit Dithian

Eine zusätzliche alternative den Reaktionsweg abzukürzen wäre die Schützung **181** als Acetal **201** unter Noyori-Bedingungen. In einer Finkelsteinreaktion könnte das Chlorid durch das reaktivere Iodid ersetzt werden. Anschließend sollte eine Kishi-Nozaki-Kupplung die Alkoholschützungen, die Hydrolyse des Acetals zum Aldehyd sowie dessen Oxidation zur Säure und Veresterung zu **189** durchgeführt werden. Alternativ der Alkohol z.B. als SEM-Ether geschützt werden und anschließend würden die Reaktion 1-6 gemäß Schema **41** durchgeführt. Dabei wird die 4. Umsetzung mit PPTS durch eine von *H. M. R. Hoffmann et al.* entwickelte SEM-Entschützung ersetzt und der entstandene Alkohol kann mit IBX zum Aldehyd oxidiert werden.^[164] Die anschließenden Reaktionen unter 5. und 6. aus dem Schema **40** könnten die Synthese zu **189** komplettieren. Bei dieser Synthesestrategie sollte das unerwünschte Lacton **196** (vgl. Kap. 4.10.6) nicht gebildet werden.



Schema 40: Mögliche Darstellung von **189**

Als nächstes folgte ein erfolgloser Versuch zur Metathese. Leider war zu diesem Zeitpunkt keine Nachsubstanz mehr vorhanden, um diesen Versuch zu wiederholen. An dieser Stelle wurde das Projekt gestoppt, da mittlerweile zwei Totalsynthesen von Danishefsky beschrieben waren, die sich einer fast identischen Strategie bedienten. Aber die sich anschließenden Reaktionen sollten zur Totalsynthese von Radicol realisiert werden, da es sich um schon von R. Lett und S. Danishefsky in ihren Synthesen verwendete Methoden handelt.



Schema 41: Mögliche Darstellung von Radicol **26**

Im nächsten Kapitel sollen die Testergebnisse bei der Verwendung des Epoxyaldehydbausteins **167** in der Epoxyalkenmetathesemethodik dargestellt werden. Diese Ergebnisse wurden nach der Synthese der Norseitenkette des Radicols erzielt. Die nicht optimierten Ergebnisse der Decarestrictin-Analoga sollten sich anschließend problemlos auf die Ringschlussmetathese im Radicol übertragen lassen.

4.11 Versuche zur Synthese von Decarestrictin-Analoga

4.11.1 Decarestrictine

Die Kontrolle des Cholesterinspiegels im Blut hat in den letzten Jahren ein enormes wirtschaftliches Interesse gewonnen. Man spricht von einem 18 Milliarden-Dollar-Markt. Ein zu hoher Cholesterinspiegel wird in den Industrienationen für 40 % der Herzinfarkte verantwortlich gemacht. Zur Behandlung von erhöhtem Cholesterinspiegel werden Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase (3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzym-A- Reduktase, HMGR) eingesetzt.^[165] Diese Inhibitoren wie Lovastatin und Compactin (Mevastatin) gehören zur Klasse der Statine.^[166, 167] Die bekanntesten synthetischen Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase sind das Atorvastatin (Lipidor) von Pfizer und das Cerivastatin (Lipobay) der Bayer AG.^[165] Die Decarestrictine stellen eine neue Substanzklasse von Cholesterinsenkern dar.^[168]

Die Decarestrictine wurden als Fermentationsprodukte von *Penicillium Simplicissimum* isoliert.^[169-171] Die Zehnring Makrolactone A bis J weisen untereinander starke Ähnlichkeit auf: Sie enthalten alle einen Epoxyaldehydbaustein. Dieser ist in ähnlicher Form im Radicolol **26** enthalten und wurde schon in Kap. 4.8.4 dargestellt. Der Unterschied besteht in der Konfiguration des Epoxids. Bisher wurden Decarestrictin D, Decarestrictin J und Decarestrictin L synthetisiert.^[172-179]

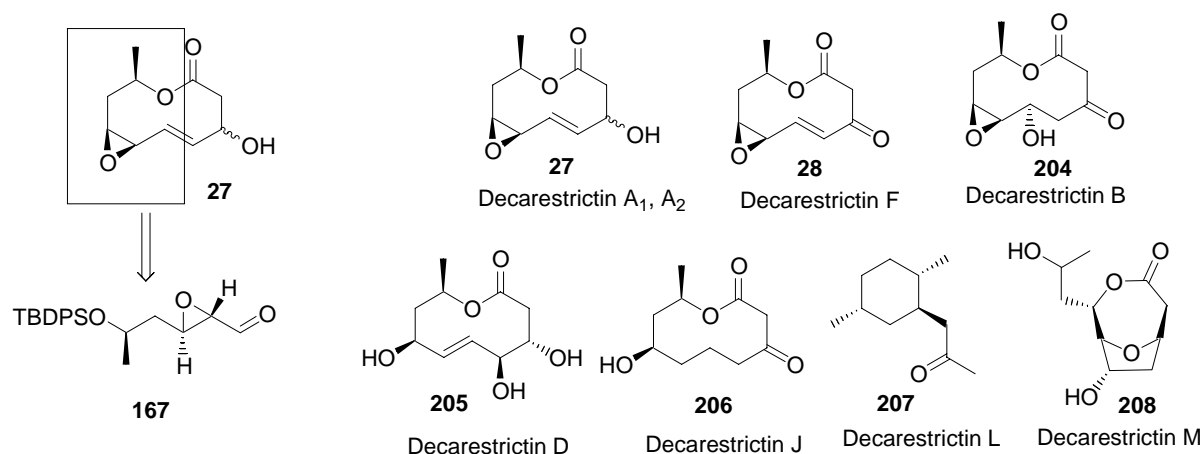
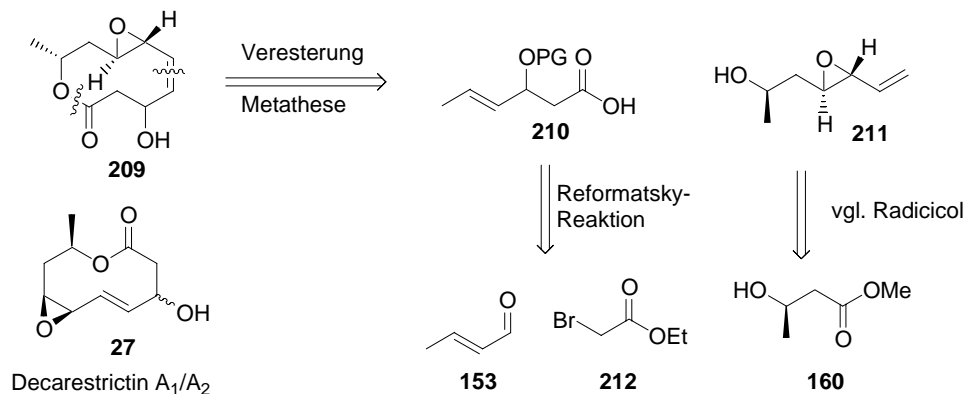


Abbildung 20: Decarestrictine

4.11.2 Retrosynthese von Decarestrictin-Analoga

Der Makrozyklus der Decarestrictin_{A1/A2}-Analoga sollte durch Ringschlussmetathese erhalten werden. Der Ester sollte aus der Säure **210** und dem Alkohol **211** erhältlich sein. Die Säure **210** sollte durch Reformatsky-Reaktion hergestellt werden. Das Epoxyalken kann aufbauend auf der Fragmentsynthese von Radicolol in mehreren Stufen aus R-3-

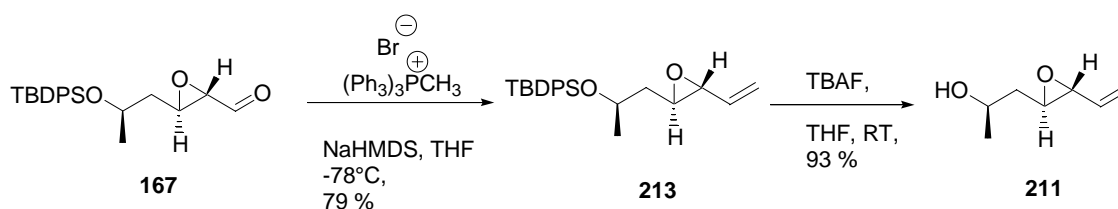
Hydroxybutansäuremethylester **160** dargestellt werden. Der Unterschied der Analoga zum Decarestrictin A₁/A₂ besteht in der Konfiguration des Epoxids. Auf diese Weise sollten weitere Analoga synthetisiert werden, wobei verschiedene Ringschlussmetathesestrategien angewendet werden sollten.^[180-182]



Schema 42: Retrosynthese der Analoga

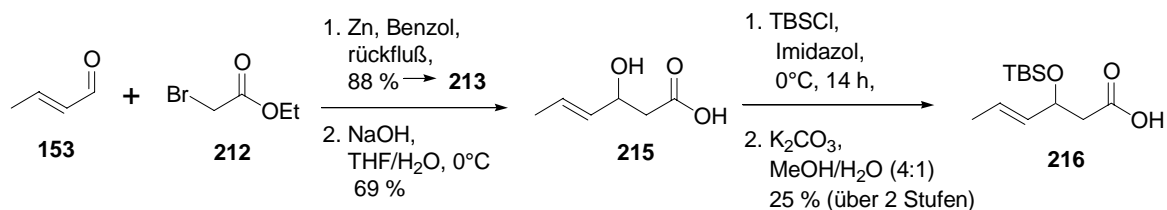
4.11.3 Synthese der Bausteine

Der Baustein **211** kann aufbauend auf der in Kap. 4.8.4 beschriebenen Synthese des Epoxyaldehyds **167** hergestellt werden. Dieser Epoxyaldehyd **167** wird mit Methyltriphenylphosphoniumbromid in einer Wittig-Reaktion zu **213** umgesetzt. Die anschließende Abspaltung der Silylschutzgruppe gelingt mit TBAF und führt zum gewünschten Alkohol **211**.



Schema 43: Synthese des Epoxyalkohols **211**

Der zweite Baustein **216** wird über eine Reformatsky-Reaktion von Crotonaldehyd **153** und Bromessigsäureethylester **212** hergestellt. Der Ester **213** wurde mit NaOH zur β -Hydroxysäure **215** verseift.



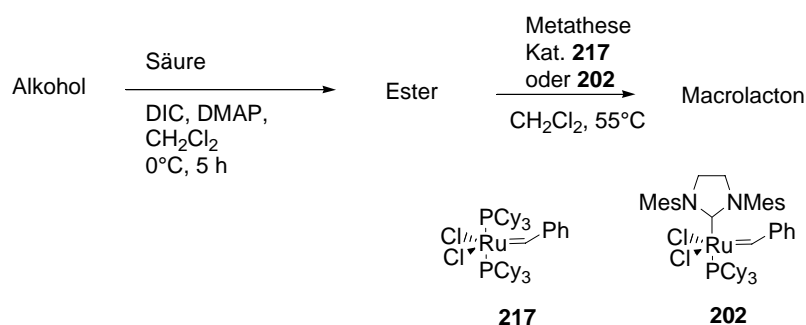
Schema 44: Synthese der β -Hydroxysäure **216**

Die Säure **215** wurde mit TBSCl als Silylether und Silylester geschützt und unter leicht basischen Bedingungen der Silylester zur Säure **216** hydrolysiert. Wurde zuerst die Hydroxyfunktion des Ethylesters als TBS- oder TBDPS-Ether geschützt, so wurde im Fall von TBDPS gar keine Reaktion bei der anschließenden Verseifung mit NaOH beobachtet. Dagegen wurde die TBSO-Gruppe bei der Hydrolyse mit NaOH eliminiert und es wurde Sorbinsäure **226** isoliert. Auch die Spaltung des Ethylesters mit Kalium-*tert.*-butanolat hatte keinen Erfolg. Ebenso wenig erwies sich der *tert.*-Butylester als vorteilhaft.

Zusätzlich wurde der Grubbs-Katalysator der 2. Generation **202** wurde, wie von Grubbs *et al* beschrieben, synthetisiert.^[183, 184]

4.11.4 Synthese von Decarestrictin-Analoga

Die Säuren (**216**, **218**, **221**, **226**) wurden mit Epoxyalkohole **155** oder **211** unter DIC/DAMP-Bedingungen verestert. Anschließend wurde versucht die Alkenester (**219**, **222**, **224**, **227**, **229**, **231**) über Ringschlussmetathese zu den Macrolactonen (**220**, **222**, **225**, **228**, **230**, **232**) zu zyklisieren. Dabei wurden der Grubbs-Katalysator der 1. Generation **217** (10 mol %) oder der Grubbs-Katalysator der 2. Generation **202** (10 mol %) in einer 1 mM Lösung von Dichlormethan verwendet.



Schema 45: Allgemeines Reaktionsschema von Veresterung und Metathese

Die Ergebnisse sind Tabelle **20** erläutert. Bei den Einträgen 1 und 2 wurde der Grubbs-Katalysator **217** und bei den Einträgen 3 bis 6 wurde der Grubbs-Katalysator **202** verwendet.

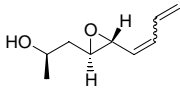
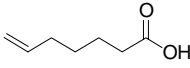
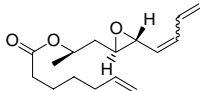
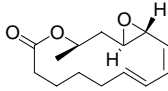
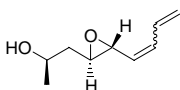
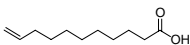
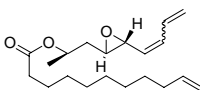
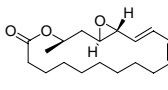
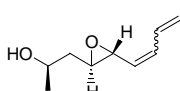
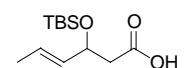
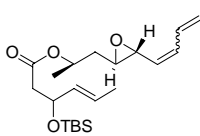
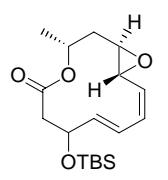
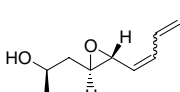
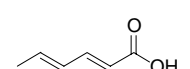
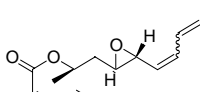
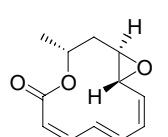
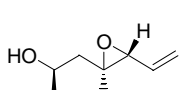
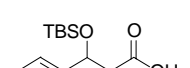
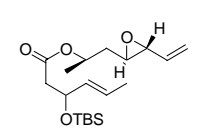
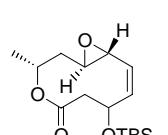
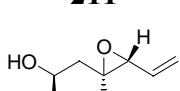
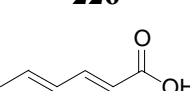
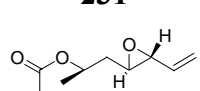
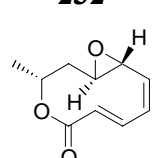
Eintrag	Alkohol	Säure	Ester	Ausbeute [%]	Metathese-Produkt	Ausbeute [%]
1	155 	218 	219 	80	220 	*23
2	155 	221 	222 	37	223 	11*
3	155 	216 	224 	28	225 	MS-Spuren **
4	155 	226 	227 	58	228 	—**
5	211 	216 	229 	60	230 	27**
6	211 	226 	231 	77	232 	13**

Tabelle 20: Metathese:

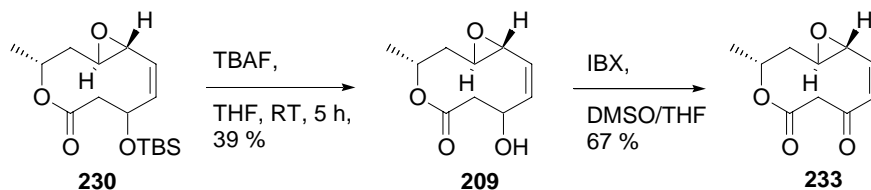
*Grubbs-Katalysator der 1. Generation **217**, 10 mol %,**Grubbs-Katalysator der 2. Generation **202**, 10 mol %

Die ersten beiden Reaktionen wurden mit Grubbs-Katalysator **217** erfolgreich durchgeführt. Hierbei wurde beobachtet, dass bei größer werdendem Macrolacton die Ausbeute rückläufig war. Allerdings wurde bei einer ersten Testreaktion, in einer 10 mM Lösung von CH₂Cl₂, das Ringverkleinerungsprodukt von **219** bzw. **220** beobachtet.

Beim Einsatz von den Alkenestern **224** und **227** mit dem Grubbs-Katalysator der 2. Generation **202** konnten die Synthesen zu den Macrolactonen **225** und **228** nicht erfolgreich

durchgeführt werden. Die Reaktionen wurden dünschichtchromatographisch überwacht. Aber nach säulenchromatographischer Reinigung konnte weder das Produkt noch das Edukt isoliert werden. Allerdings wurden Massenspuren von **225** im GC-MS beobachtet. Dagegen waren die Metathesen der Epoxyalkene **229** und **231** mit dem Grubbs-Katalysator **202** zu den Lactonen **230** und **232** erfolgreich.

Die Fluorid-katalysierte Abspaltung der TBS-Gruppe von **230** lieferte den sekundären Alkohol **209** (Schema 46). Anschließend wurde die Alkoholfunktion mit IBX zum Keton **233** oxidiert.



Schema 46: Darstellung des Decarestrictin F Analogons

4.11.5 Bewertung der Fragmentsynthesen von Radicol und der Synthese von Decarestrictin-Analoga

Die Synthese der Nordhälfte von Radicol gelang in neun Stufen in einer Gesamtausbeute von 39 %. Die Südhälftenbausteine von 2-Iodmethylbenzoesäure und 2-Chlormethylbenzoesäure konnten in vier oder fünf Stufen hergestellt werden. Die Veresterung mit DIC/DMAP konnte in mäßiger Ausbeute realisiert werden. Die Kishi-Nozaki-Kupplung des 2-Iodmethylbenzoesäureesters mit Crotonaldehyd war erfolgreich. Leider konnte die Schlüsselreaktion, die Epoxyalkenmetathese nicht wie erhofft beendet werden. Alternativ war Danishefsky *et al.* bei seiner Umpolungsreaktion und Epoxyalkenmetathese erfolgreich.

Nach der Ringschlussmetathese wären nur noch beschriebene Umwandlungen nach R. Lett oder S. Danishefsky zur Synthese von Radicol vorzunehmen.

Die Synthese von Decarestrictin-Analoga konnte in nur drei Stufen durchgeführt werden. Die Synthese des Epoxybausteins konnte analog der Synthese der Nordhälfte von Radicol über neun Stufen in 37 % Ausbeute durchgeführt werden. Der Säurebaustein **216** war nach einigen Syntheseproblemen in mäßiger Gesamtausbeute über vier Stufen verfügbar. Die Metathese-Reaktion lieferte nicht optimierte Ausbeuten. Hier besteht noch Verbesserungspotential.^[160] Vielleicht könnte ein Grund für die geringen Ausbeuten auch die Ringspannung des Zehnrings sein oder evtl. könnte auch die Konfiguration des Epoxids entscheidende Rolle spielen. Die Reaktionsdauer, das Lösungsmittel und die Temperatur könnten weitere Gründe für die moderaten Ausbeuten sein. Ein Einsatz von Titanisopropylat wäre zusätzlich noch sehr sinnvoll. Die Ausbeuten könnten noch gesteigert werden, indem mehr Grubbs-Katalysator der 1. oder 2. Generation verwendet wird. Zusätzlich könnte eine noch weitere Verdünnung

der Reaktionslösung einen positiven Effekt haben.^[160] Oder es könnte auch der luftstabile Hoveyda-Katalysator verwendet werden.

Insgesamt konnten vier Decarestrictin-Analoga über Alkenmetathese synthetisiert werden. Somit liefert die Synthese der Decarestrictin-Analoga den Beweis für die Verwendbarkeit der Epoxyalkeneinheiten **155** und **213** in der Ringschlussmetathesetechnik.

4.12 Synthese von Pholipeptin-Analoga

Phosphatidylinositol-spezifische Phospholipase C (PI-PLC) ist ein Schlüsselenzym in der Signaltransduktion von Wachstumsfaktoren und Hormonen.^[54-56, 185] Das zyklische Lipopeptid Pholipeptin inhibiert die PI-PLC der menschlichen Krebszelllinie A431 mit einem IC₅₀-Wert von 5.8 µM.^[52, 53, 57] Das Ziel war es, mit Hilfe einer Festphasenstrategie einen Zugang zu offenkettigen und zyklischen Pholipeptin-Analoga zu ermöglichen. Hierbei sollte die Aminosäuresequenz variiert werden, so dass verschiedene Zyklisierungsmethoden sowohl in Lösung als auch an der festen Phase erprobt werden können.

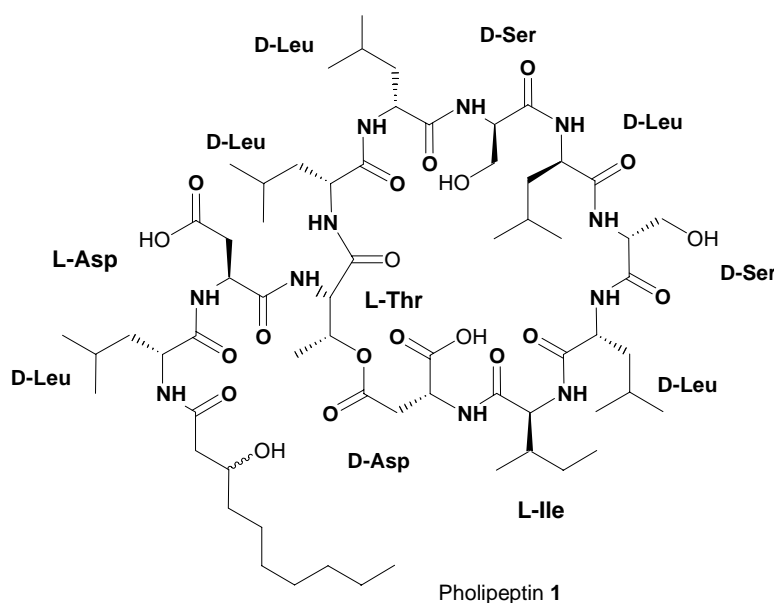


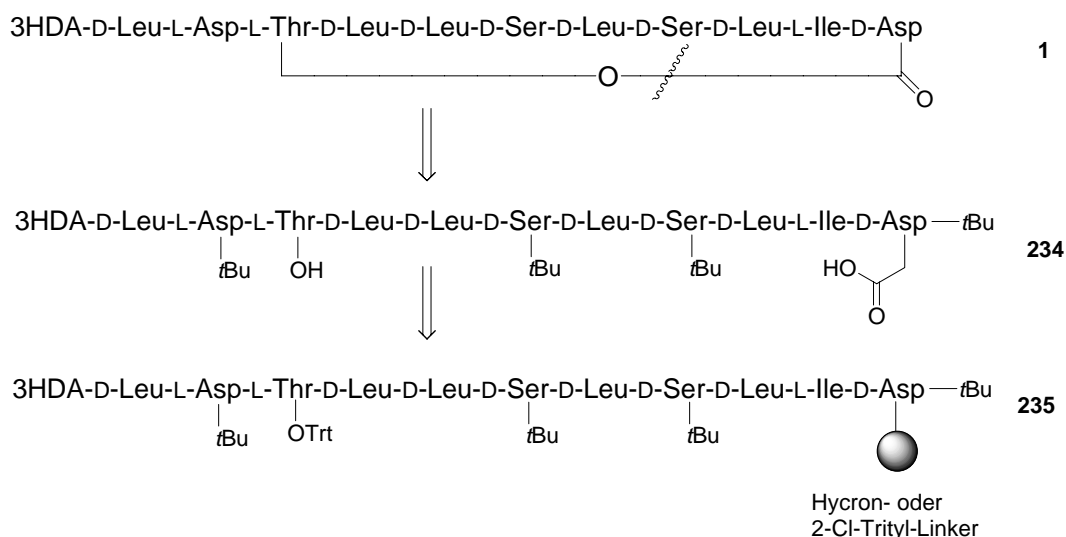
Abbildung 21: Pholipeptin 1

4.12.1 Retrosynthese, Schutzgruppen- und Synthesestrategie von Pholipeptin-Analoga

Pholipeptin sollte an der festen Phase mit einer Fmoc-Strategie aufgebaut werden. Der Ringschluss des Depsipeptides sollte über die Lactonisierungsstelle zwischen dem Thr und dem D-Asp in Lösung erfolgen. Als Schutzgruppen boten sich für die Ser- und die Asp-Aminosäuren *tert*-Butylgruppen an. Als Linker könnten der Hycron- oder der 2-Chlortrityl-Linker eingesetzt werden, da das Peptid von beiden Linkern unter sehr milden Bedingungen

abgespalten werden kann. Bei den Abspaltungen sollten die *tert*-Butylschutzgruppen stabil bleiben, um in Lösung Zyklisierungsversuche durchführen zu können. Alle N-terminal geschützten Aminosäuren sollten unter Standardpeptidkupplungsbedingungen mit HOBt und HBTU voraktiviert und auf die anwachsende Kette aufgekuppelt werden. Dabei wurde DIEA als Base zugesetzt.^[186]

Pholipeptin



Schema 47: Retrosynthese zur Lactonisierung in Lösung

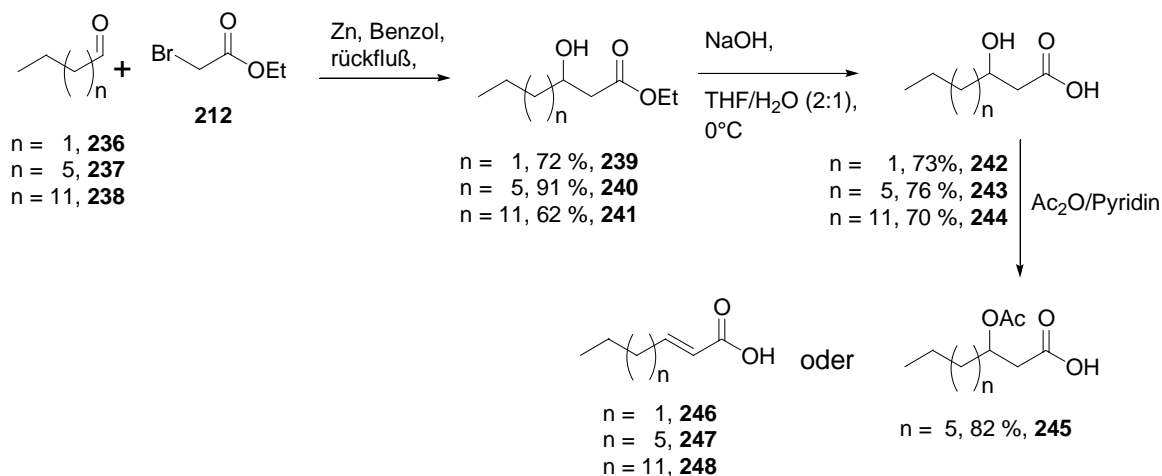
Die Strategie mit dem 2-Chlortrityl-Linker könnte auch auf eine Reihe von Analoga angewandt werden. So sollte die 9. Aminosäure variiert werden. Dabei könnte Ser(Trt) zur Lactonisierung eingesetzt werden und 2,3-Diaminopropanensäure [Dap(Aloc)] wäre für eine Lactamisierung in Lösung denkbar. Ein Ringschluss über den C-Terminus des D-Asp wäre ebenso einsetzbar, wenn die Seitenkette als Allylester geschützt wird. Bei allen Peptiden kann zusätzlich noch die Seitenkette variiert werden.

4.12.2 Synthese der Bausteine

Die Synthese der D-Aminosäuren wurden gemäß Vorschriften aus dem *Houben-Weyl* durchgeführt. Fmoc-D-Ser(*t*Bu)-OH konnte in einer vier-stufigen Synthese mit einem *ee*-Wert von 98.2 % dargestellt. Fmoc-D-Leu-OH wurde durch Fmoc-Schätzung ausgehend von D-Leu erhalten und anschließend wurde der *ee*-Wert bestimmt. Fmoc-D-Asp-O*t*Bu und Fmoc-D-Asp(OAll)-OH wurden ausgehend von Asparaginsäure in zwei bzw. vier Stufen dargestellt.

Die Seitenkette wurde über eine Reformatsky-Reaktion von Butanal, Octanal oder Tetradecanal mit Bromessigsäureethylester hergestellt. Anschließend wurde der Ester mit NaOH zur β -Hydroxysäure verseift. Die Hydroxy- und die Säurefunktion wurde mit Ac₂O in Pyridin geschützt und der entstandene Ester wurde mit NaHCO₃ gespalten. Dabei war genau

auf die Reaktionszeit zu achten. Bei zu langer Reaktionszeit wurde das Hydroxy-Eliminierungsprodukt isoliert.



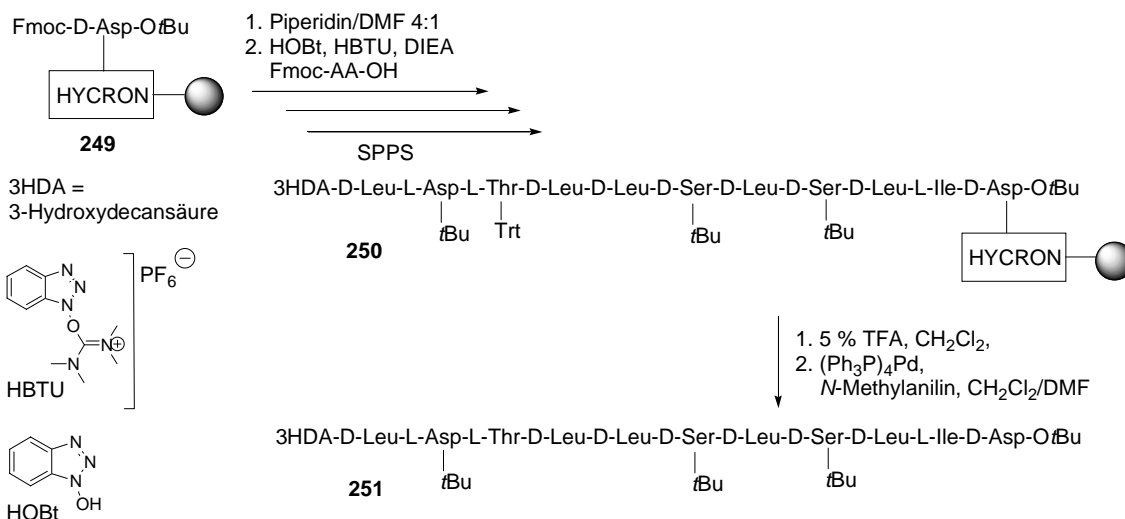
Schema 48: Synthese von β -Hydroxysäuren

Wurde die β -Hydroxyfunktion zuerst als TBS-Ether geschützt und anschließend der Ester mit NaOH verseift, so konnte wiederum nur das Eliminierungsprodukt beobachtet werden. Weitere Versuche zur Spaltung des Ethylesters mit Kalium-*tert.*-butanolat blieben ebenso erfolglos. Allerdings sind diese β -Hydroxysäuren bei RT nicht lagerfähig und sollten nach ihrer Herstellung sofort umgesetzt werden.

4.12.3 Synthese eines Pholipeptin-Analogons am HYCRON-Linker

Gemäß der Synthesestrategie sollte das Peptid am HYCRON-Linker aufgebaut werden und anschließend sollte die Zyklisierung in Lösung erfolgen. Die Synthese des HYCRON-Linker wurde in Zusammenarbeit mit C. Peters gemäß der Literaturvorschrift von O. Seitz und H. Kunz synthetisiert.^[187, 188]

Die Peptidsynthese am HYCRON-Linker wurde mittels Fmoc-Strategie durchgeführt, wobei HBTU und HOBT als Kupplungsreagenzien verwendet wurden. Die Tritylschutzgruppe des Threonins ließ sich am polymeren Träger mit 2-3 % TFA selektiv in Gegenwart der *tert.*-Butylgruppen abspalten. Nach Pd(0)-vermittelter Abspaltung des Linkers wurde das offenkettige Peptid erhalten.

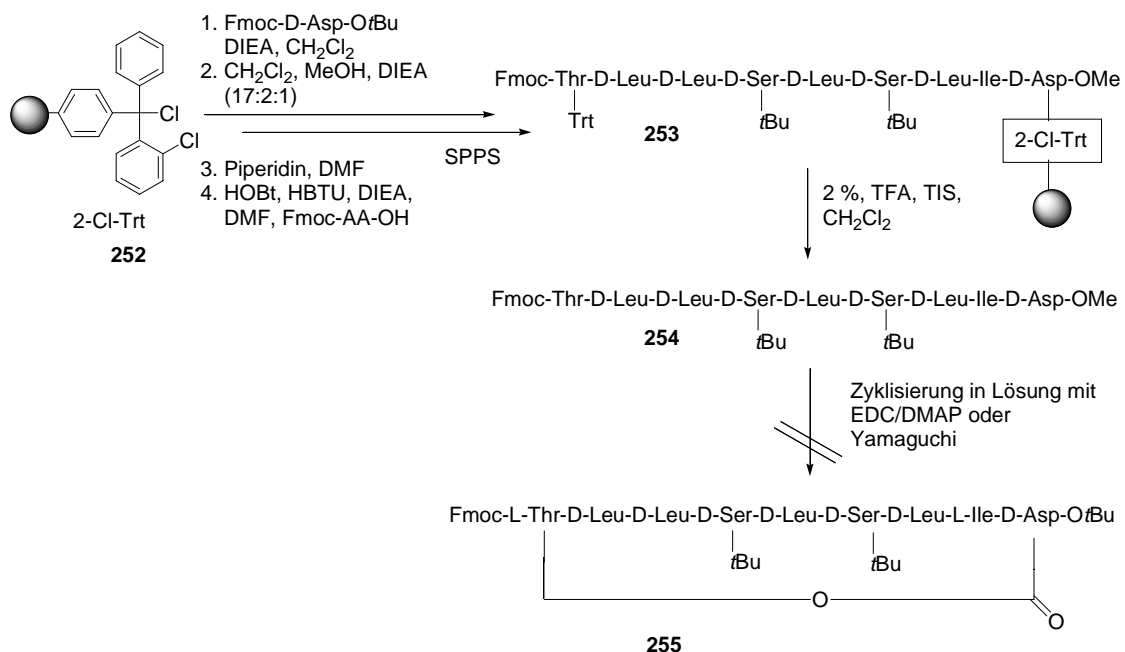


Schema 49: Synthese am HYCRON-Linker

Leider waren die Lösungseigenschaften des offenkettigen Pholipeptin-Analogons so schlecht, dass das Palladium nicht abgetrennt werden konnte. Deshalb wurde ein anderer Linker ausgewählt, der sich leicht in Gegenwart von *tert*-Butylschutzgruppen abspalten lässt. All diese Ansprüche kann der 2-Chlortrityllinker erfüllen.

4.12.4 Synthese eines Pholipeptin-Analogons am 2-Chlortrityl-Linker

Die Peptidsynthese am 2-Chlortrityl-Linker kann mit den bisher verwendeten Schutzgruppen durchgeführt werden. Die Anknüpfung der ersten Aminosäure gelang in Gegenwart von DIEA. Das Peptid wurde mit Standardbedingungen der Fmoc-Strategie aufgebaut. Dabei wurde die Tritylschutzgruppe des Thr zusammen mit der Harzabspaltung entfernt. An diesem Beispielpeptid sollte die Zyklisierung untersucht werden. Die Fmoc-Gruppe sollte zur besseren UV-Kontrolle erhalten bleiben. Das abgespaltene Nona-Peptid **254** zeigte eine sehr geringe Löslichkeit. Es ließ sich in keinem Lösungsmittel in Lösung bringen. Dabei konnte auch durch Zusätze von Salzen, wie LiCl etc. zum Aufbrechen der Sekundärstruktur, keine Verbesserung der Lösungseigenschaften erzielt werden. Nur mit einem erheblichen Zusatz an TFA konnte das Fmoc-geschützte-Peptid in Lösung gehen. Dieses hat aber den Nachteil, dass die weiteren *tert*-Butylgruppen abgespalten werden können.



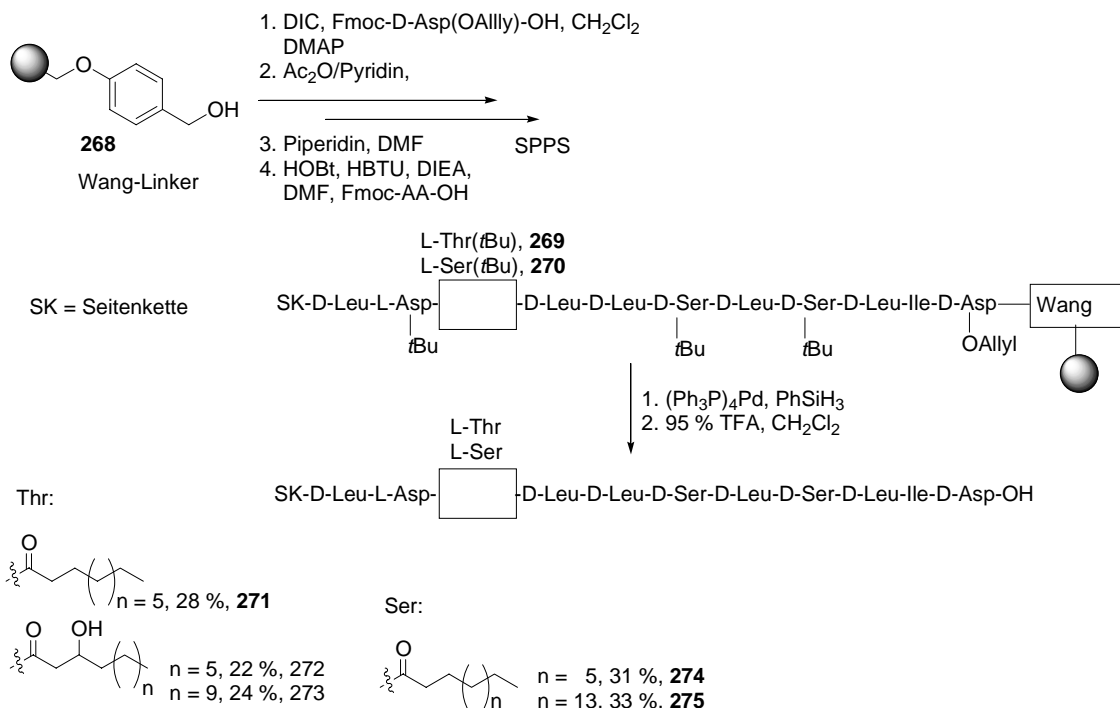
Schema 50: Synthese am 2-Chlortrityl-Linker

Trotz dieser negativen Lösungseigenschaften wurde eine Zyklisierung in Lösung untersucht. Bei den Zyklisierungsversuchen wurde die Methode von Yamaguchi in verschiedenen Lösungsmitteln und unterschiedlichen Temperaturen (Toluol, THF oder CH₂Cl₂; RT oder Rückfluss) untersucht. Der Grundgedanke war, dass durch die Bildung des Yamaguchi-Ester die Löslichkeit soweit erhöht wird, dass eine Zyklisierung möglich wäre. Alle Versuche blieben jedoch erfolglos. Ebenso brachte die Verwendung von EDC/HOBt bzw. EDC/DMAP in verschiedenen Lösungsmitteln bei unterschiedlichen Temperaturen (DMSO, DMF oder CH₂Cl₂; RT oder Rückfluss) nicht den gewünschten Erfolg. Es wurde bei allen Versuchen immer nur das offenkettige Nona-Peptid beobachtet.

Um das Problem der Schwerlöslichkeit des offenkettigen Pholipeptin-Analogons zu umgehen müsste das Peptid an der festen Phase zyklisiert werden. Die Synthese und Zyklisierung könnte am Wang-Linker erfolgen. Somit könnte auch zuerst der Zugang zu offenkettigen Analoga erfolgen. Im nächsten Kapitel soll kurz die neue Synthesestrategie erläutert werden.

4.12.5 Retrosynthese, Synthese- und Schutzgruppenstrategie am Wang-Linker

Am Wang-Linker könnten offenkettige Pholipeptin-Analoga synthetisiert werden. Dabei kann eine Variation der 9. Aminosäure des Pholipetins und/oder der Seitenkette vorgenommen werden. Eine *on-resin*-Zyklisierung könnte ebenfalls bei der Verwendung des Wang-Linker durchführbar sein. Dabei könnten die schon beschriebenen *tert.*-Butylschutzgruppen zum Einsatz kommen. Diese sind orthogonal zu den Trt- und Mtt-Schutzgruppe, die schon mit 1-2 % TFA abgespalten werden können. Dabei sollten die *t*-Butylschutzgruppen unangetastet

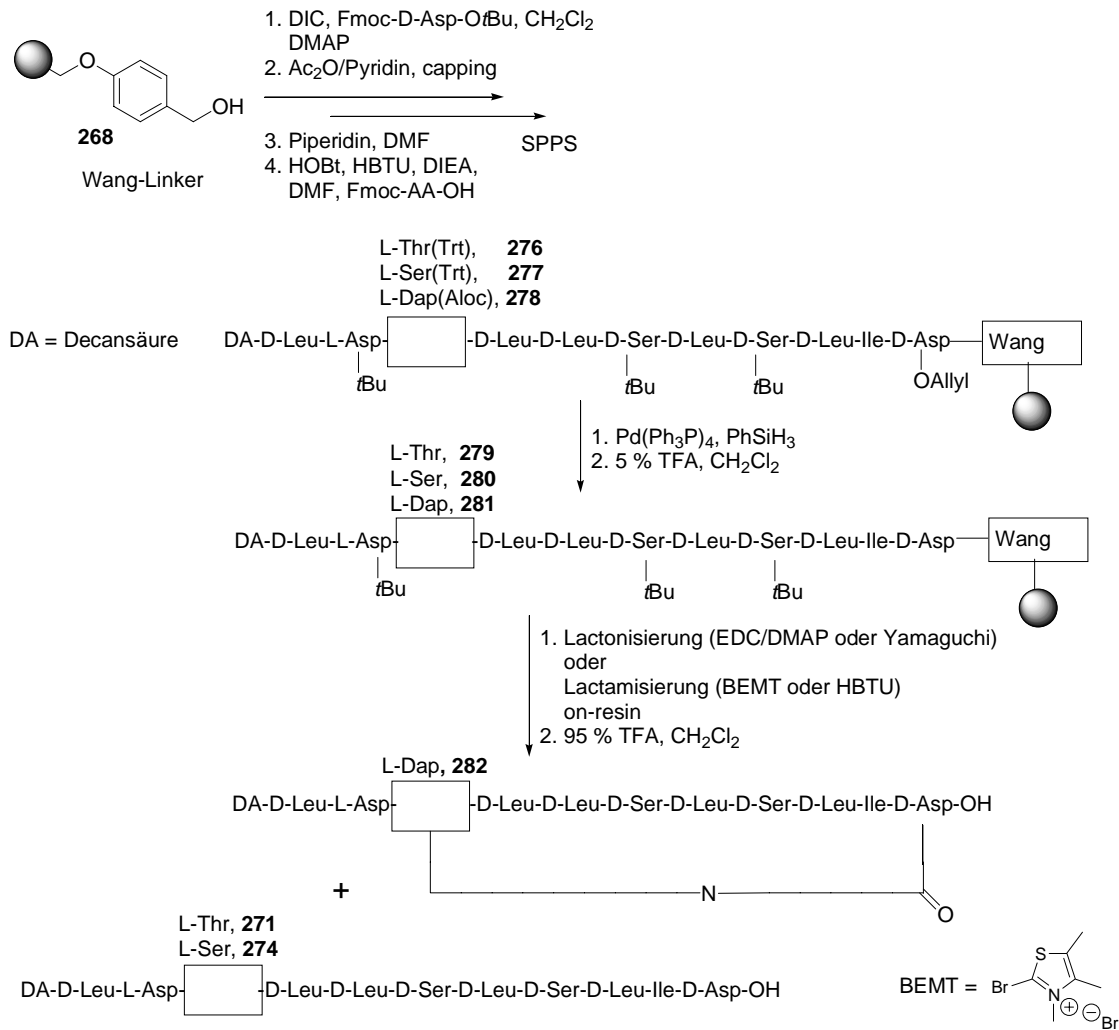


Schema 52: Synthese von offenkettigen Polipeptin-Analoga am Wang-Linker

Die Entschützung und Abspaltung der Peptide gelang mit 95 % TFA. Diese wurden mit wenig Wasser/Acetonitril ausgefällt und nach HPLC-Aufreinigung konnten die nicht ganz reinen Analoga im ESI massenspektroskopisch und mittels ¹H-NMR identifiziert werden. Damit wurde die Grundlage für die Synthese weiterer offenkettiger Peptide geschaffen, bei denen eine Variation der Seitenkette ohne Probleme möglich ist. Zusätzlich könnte ein Alanin- oder Glycin-Scan durchgeführt werden, um Erkenntnisse über essentielle Aminosäuren in der Peptidsequenz zu erhalten.

4.12.7 On-resin-Zyklisierung am Wang-Linker

Die Synthese der drei Polipeptin-Analoga mit Variation der 9. Aminosäure (Ser, Thr, Dap) und mit Decansäure als Seitenkette gelang ohne Probleme. Die Schutzgruppen wurden mit Palladium-(0)-vermittelter Katalyse und anschließend mit 3-4 % TFA entfernt. Die Lactonisierungs- und Lactamisierungsversuche wurden am polymeren Träger untersucht. Die Lactonisierungsversuche wurden am Serin- und Threonin-Peptid mit EDC/DMAP oder nach Yamaguchi-Bedingungen erfolglos durchgeführt, da nach der Abspaltung vom Harz nur das offene Serin- und Threonin-Peptid isoliert werden konnte.



Schema 53: Synthese von Zyklopeptiden am Wang-Linker

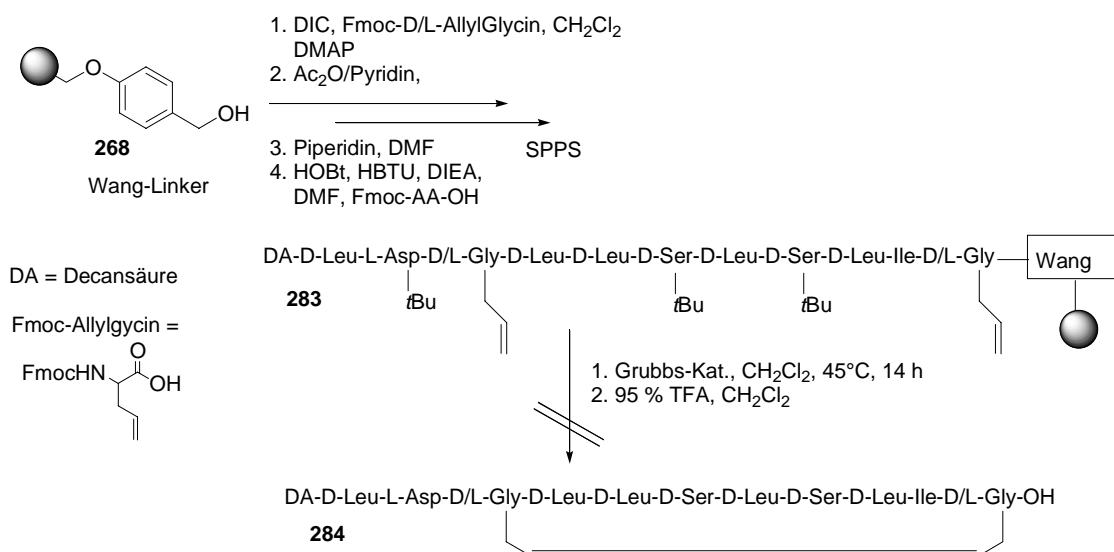
Die Lactamisierungsversuche mit HBTU als Zyklisierungsreagenz blieben erfolglos. Massenspektroskopisch konnte weder das offene noch das zyklische Dap-Peptid beobachtet werden. Mit BEMT als Zyklisierungsreagenz konnte dagegen im ESI massenspektroskopisch das zyklisierte Dap-Peptid beobachtet werden. Nach der HPLC-Aufreinigung wurden im ESI-Massenspektrum ein Massenbereich mit der Masse des Zyklopeptids gefunden. Dies könnte auf ein racemisches Gemisch des Dap-Peptids deuten. Durchgeführte MS-MS-Zerschlagungsexperimente sprechen zudem für das Zyklopeptid, da verschiedene aufeinander folgende Fragmentpeaks gefunden wurden. Allerdings ist im erhaltenen zyklischen Produkt noch mindestens eine weitere Verunreinigung enthalten, die nicht abgetrennt werden konnte. Diese Verunreinigung machte 2D-Korrelationsexperimente unmöglich, da gerade im Bereich der R-β-CH₂-NH-Gruppe, der Dap-Aminosäureeinheit diese Verunreinigungen vorhanden sind.

Der Grund für erfolglose Reaktion mit HBTU als Zyklisierungsreagenz könnte in der Reaktionsdauer liegen. Die Reaktionszeit war wahrscheinlich mit zwei Tagen zu lang.

Zusätzlich wurden pro Tag zwei Äquivalente Kupplungsreagenz und vier Äquivalente DIEA zugesetzt. Beides könnte zur Zersetzung und Nichtzyklisierung geführt haben. Diese Zyklisierung sollte mit einer kürzeren Reaktionsdauer wiederholt werden. Auch sollte der Einsatz eines Spacers einen positiven Einfluss haben, da keine sterischen Hinderungen durch den polymeren Träger zu erwarten sind. Als weitere Zyklisierungsmethode wurde eine Ringschlussmetathese am polymeren Träger geplant.

4.12.8 Versuch zur Zyklisierung über Ringschlussmetathese am Wang-Linker

Für eine geplante Ringschlussmetathese als Zyklisierungsmethode wurde an die 1. Position und an die 9. Position des 11-er-Peptids Allylglycin gesetzt. Das Peptid wurde am Wang-Linker aufgebaut und als Seitenkette wurde Decansäure eingesetzt. In der ersten Metathesereaktion wurde der Grubbs-Katalysator der 1. Generation verwendet. Nach der Abspaltung vom Harz wurde das Peptid aus Wasser/Acetonitril ausgefällt. Leider konnte massenspektroskopisch nur das offenkettige Peptid identifiziert werden. Bei der Alkenmetathese mit dem Grubbs-Katalysator der 2. Generation konnte im ESI die Massespuren des Zyklopeptids beobachtet werden, aber anschließend konnte nach der Aufreinigung nur das offenkettige Allyl-Glycin-Peptid isoliert.



Schema 54: Versuch zur Ringschlussmetathese eines Pholipeptin-Analogons

In der Literatur sind ähnliche Metathesereaktionen beschrieben. So führte *S. Gibson et al.* am Wang-Linker eine Cross-Metathese durch und *Kessler et al.* verwendete eine Ringschlussmetathese um ein Zyklopeptide herzustellen.^[189, 190] Allerdings waren diese Reaktionen bei *Kessler et al.* nicht immer erfolgreich. Dabei wurden Zyklopeptide am Trityl-Polystyrol-Harz mit Ringgrößen von vier bis sechs Aminosäuren synthetisiert. Allerdings besitzt jedes Peptid ein Spacer aus vier Aminosäuren zum polymeren Träger.

4.12.9 Bewertungen zu den Synthesen von Pholipeptin-Analoga

Im letzte Abschnitt der Arbeit konnte gezeigt werden, dass sich offenkettige Pholipeptin-Analoga an der festen Phase synthetisieren lassen. Dabei wurden verschiedene Linker verwendet: HYCRON-, 2-Chlortrityl- und der Wang-Linker. Am Wang-Linker wurden bei diesen Peptiden die Seitenkette und die 9. Aminosäure in der Aminosäuresequenz des Pholipeptis variiert (Thr, Ser, Dap). Nach der Abspaltung vom HYCRON-Linker konnte das Palladium nicht abgetrennt werden. Am 2-Chlortrityl-Linker wurden Analoga für eine Zyklisierung über ein Lacton in Lösung erfolglos versucht, allerdings war die Fmoc-Schutzgruppe der Grund für die schlechten Lösungseigenschaften diese Peptids bei den Zyklisierungsversuchen. Anschließend wurden Pholipeptin-Analoga am Wang-Linker synthetisiert. Diese ließen sich mit einem Gemisch von Wasser/Acetonitril ausfällen. Bei diesen offenkettige Analoga wurde die Seitenkette und die 9. Aminosäure variiert. Zusätzlich wurden mehrere Versuche zur Zyklisierung *on-resin* durchgeführt. Dabei konnte keine Lactonisierung mit EDC/DMAP oder unter Yamaguchi-Bedingungen realisiert werden. Nach der Lactamisierung mit BEMT, Harzabspaltung und HPLC-Aufreinigung wurde Dap-Lactam-Peptid erhalten. Es wurde im ESI ein Massenbereich für das zyklisierte Dap-Peptid beobachtet, was für ein racemisches Dap-Peptid sprechen würde. Zusätzlich wurden MS-MS-Zerschlagungsexperimente durchgeführt und die Ergebnisse sprechen für das Zyklopeptid. Das ¹H-Spektrum zeigt, dass das Peptid vorhanden ist, aber Verunreinigungen im Bereich der CH₂-NH-Einheit der Dap-Aminosäureeinheit liegen und somit 2D-Korrelationsexperimente nicht möglich waren.

Die Zyklisierung über eine Ringschlussmetathese mit dem Grubbs-Katalysator der 2. Generation zeigte ESI-Massenspuren des Zyklopeptids aber auch hier konnte anschließend nur das offene Allylglycin-Peptid isoliert werden.

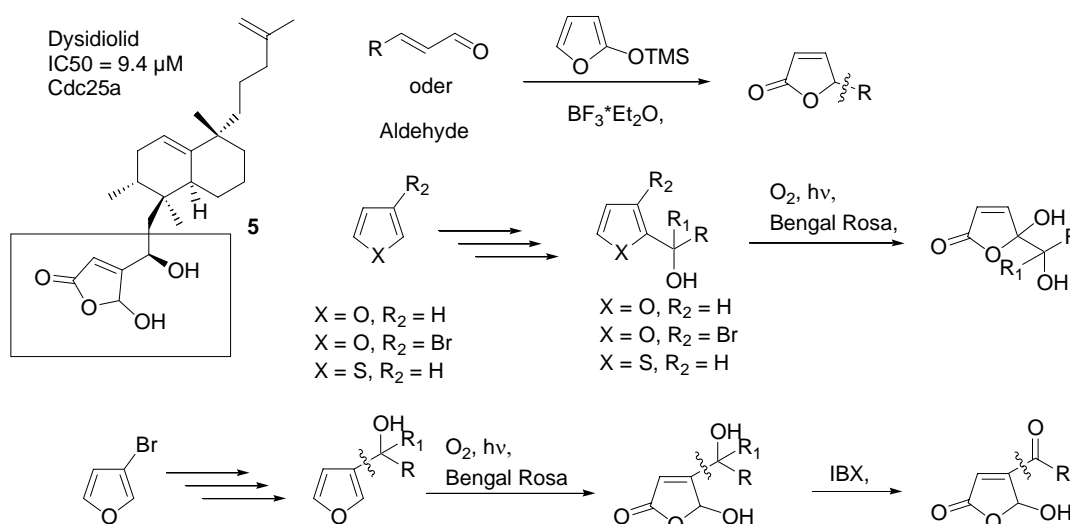
Bei weiteren Zyklisierungsversuchen *on-resin* (Lacton, Lactam, Ringschlussmetathese) sollte ein Spacer eingebaut werden. Alternativ wäre aufgrund der Löslichkeit der Decansäureseitenkettenpeptide in DMF auch wieder eine Zyklisierung in Lösung denkbar. Dabei könnten zusätzlich Analoga über den C-Terminus der 1. D-Asparaginsäure zyklisiert werden, ähnlich der Struktur des Lokisins **2**. Insgesamt wurden in dieser Arbeit mit Hilfe einer Festphasenstrategie 6 offene und ein zyklisches Pholipeptin-Analoga synthetisiert.

5 Zusammenfassung und Ausblick

5.1 Zusammenfassung zur Synthese und zur biologischen Evaluierung der γ -Hydroxybutenolid-Substanzbibliothek als Phosphatase Inhibitoren

In dieser Arbeit wurde die γ -Hydroxybutenolid-Einheit des Dysidiolids als Leitstruktur zur Synthese einer Bibliothek verwendet. Anschließend wurde diese Bibliothek auf die Inhibition der Phosphatasen von VHR und Cdc25a untersucht. Die Familienmitglieder der Cdc25 Phosphatasen kontrollieren durch Dephosphorylierung der CDKs alle wichtigen *Checkpoints* während des Durchlaufens des Zellzykluses. Damit spielen sie eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von proliferativen Krankheiten. Dagegen greift die VHR-Phosphatase in den MAP-Kinase-Weg ein, aber dabei ist ihre biologische Bedeutung noch nicht geklärt ist.

Im ersten Teil der Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Hydroxybutenolid-Substanzbibliothek sehr effizient in nur wenigen Stufen aufgebaut werden kann. Dabei wurden Struktur motive als Leitstrukturen verwendet: Furane, Dihydrofuranone Thiophene und γ -Hydroxybutenolide. Durch Verwendung unterschiedlich langer Alkylketten mit Aromaten, Naphthylene, Pyridine sowie Thiazole wurde eine breite Variation der *headcores* ermöglicht. Daneben wurden unterschiedliche Substituenten, wie Chlor-, Fluor- oder Methoxy-Gruppen verwendet, so dass eine Bibliothek mit hoher Diversität von fast 200 Verbindungen synthetisiert wurde (vgl. Kap. 4.8). Die Struktur motive sind kurz in Schema 55 zusammengefasst. Anschließend wurde von ausgewählten Verbindungen der IC_{50} -Werte auf die Inhibition von Cdc25a und VHR bestimmt (Tabelle 21 und 22).



Schema 55: Überblick der verschiedenen Reaktionswege

Untersuchungen zur Cdc25a-Inhibition:

Die aktivsten Verbindungen eines Struktur motivs bei der Inhibition von Cdc25a sind in der Tabelle 21 dargestellt.

Verbindungs-Nr.	80c	41d	94f	51d	91c	94a	91d	91j
R =		-C ₁₁ H ₂₃	-C ₁₅ H ₃₁	-C ₁₇ H ₃₅		-C ₁₁ H ₂₃		
R ₁ =		H			H		H	H
Cdc25a IC ₅₀	<1	1,6	1,9	2	2,2	2,5	2,7	2,8

Tabelle 21: Synthetisierte γ -Hydroxybutenolide mit IC₅₀-Werten

Aus diesen Untersuchungen konnten wir folgende Erkenntnisse gewinnen: Die Furane, Thiophene und Dihydrofuranone sind nur ausreichend aktiv. Dagegen weisen fast alle untersuchten γ -Hydroxybutenolide einen IC₅₀-Wert von <10 μ M auf. Dabei erwiesen sich Benzyl- und Naphthyl-Substituenten mit einer Seitenkettenlänge von 10 bis 12 C-Atomen als besonders gute Inhibitoren. Zusätzlich hatten elektronenziehende Substituenten am Benzyl-Substituenten (F-, Cl-, OMe-) einen positiven Effekt auf die Inhibition von Cdc25a. Das Naphthyl-substituierte Hydroxybutenolid besitzt sogar einen IC₅₀-Wert von <1 μ M. Mit diesem γ -Hydroxybutenolid-Strukturmotiv konnte erstmalig bei der Inhibition von Cdc25a ein IC₅₀-Wert von <1 μ M bei der erreicht werden. Dieses konnte bisher nur mit dem Menadion-Analogon **128** beobachtet werden. Zusätzlich wurde ein SAR-Bild angefertigt.

Untersuchungen zur VHR-Inhibition:

Zusätzlich wurden ausgewählte Verbindungen auf die Inhibition von VHR untersucht. Die aktivsten Verbindungen sind Tabelle 22 dargestellt.

Verbindungs-Nr.	51e	74d	91c	91e	91f	42d	106d	90f	118c
R =	-C ₁₇ H ₃₅					-C ₁₁ H ₂₃	-C ₁₁ H ₂₃		
R ₁ =		H	H	H	H	H	H	H	H
VHR IC ₅₀	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	4,5	6,5

Tabelle 22: Inhibitoren der VHR-Phosphatase

Zusammenfassend ergaben sich folgende Trends zur Inhibition von VHR: Die Furane, Thiophene, Dihydrofuranone und γ -Hydroxybutenolide sind aktive Inhibitoren. Von diesen

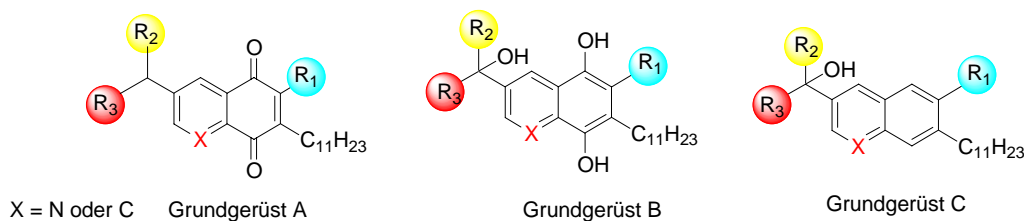
sind die Dihydrofuranone die schwächsten Inhibitoren. Bei der VHR-Inhibition erwiesen sich Benzyl- und Naphthyl-Substituenten in der Seitenkette als geeignete Struktur motive. Dabei sollte die Seitenkettenlänge mehr als 10-C-Atome betragen. Auffallend positiv wirkten sich elektronenziehende Gruppen wie Fluor oder Brom aus (s. Tabelle 21). Insgesamt konnten acht Verbindungen mit einem IC₅₀-Wert von <1 synthetisiert werden. Zusätzlich konnte ein SAR-Bild aufgestellt werden.

Die biologischen Daten belegen das Potenzial von Hydroxybutenoliden als Leitstruktur für die Entwicklung von neuen Cdc25a- und VHR-Phosphatase-Inhibitoren. Aufbauend auf diesem Strukturmotiv könnten weitere Analoga synthetisiert werden, die zur Entwicklung neuer Krebsmedikamente beitragen könnten.

5.2 Ausblick zur Hydroxybutenolid-Bibliothek als Phosphatase-Inhibitoren

Bei einem ersten Test-Screening von einzelnen synthetisierten Substanzen auch aktiv auf die Inhibitionen von PTP1B (μM -Bereich) und Acetylcholinesterase (nM-Bereich). Zusätzlich könnten diese Substanzen noch auf die Inhibition von weiteren Phosphatasen und Kinasen untersucht werden. Daraus könnten Gemeinsamkeiten, Unterschiede oder Selektivitäten abgeleitet werden. So könnten diese Inhibitoren vielleicht nicht nur gegen verschiedene Krebsarten sondern auch bei Alzheimer oder Diabetes eingesetzt werden.

Mit dem Naphthyl-substituierte Hydroxybutenolid ist der Durchbruch unter die magische Grenze von 1 μM gelungen. An diesem Naphthyl-Gerüst könnten Veränderungen vorgenommen werden. Ähnlich dem Menadion wären mehrere Grundgerüste wie z.B. Naphthyl, Phenol bzw. Chinon oder Chinonlin denkbar. Der R₁-Substituent sollte entweder Mercaptoethanol, Fluor- oder Chlor-Substituent sein, da *P. Wipf et al.* mit diesen Substituenten an seinen Menadion-Analoga die besten biologischen Ergebnisse in der Inhibition von Cdc25b und Cdc25c erzielte. Der R₂-Substituent könnte aus z.B. Aromaten oder Heterocyclen mit F-, Cl-, Br-, OMe, OH-Substituenten oder Aminbasen-Derivate z.B. Morpholin, Piperazin oder Pyrolidin bestehen. In der R₃-Einheit sollte eine γ -Hydroxybutenolide-Einheit erhalten bleiben. Hier könnten weitere Umsetzungen z.B. mit Hydrazin zu Iminen oder die Doppelbindung könnte in einer Sharpless-Oxidation ins Epoxid überführt werden.

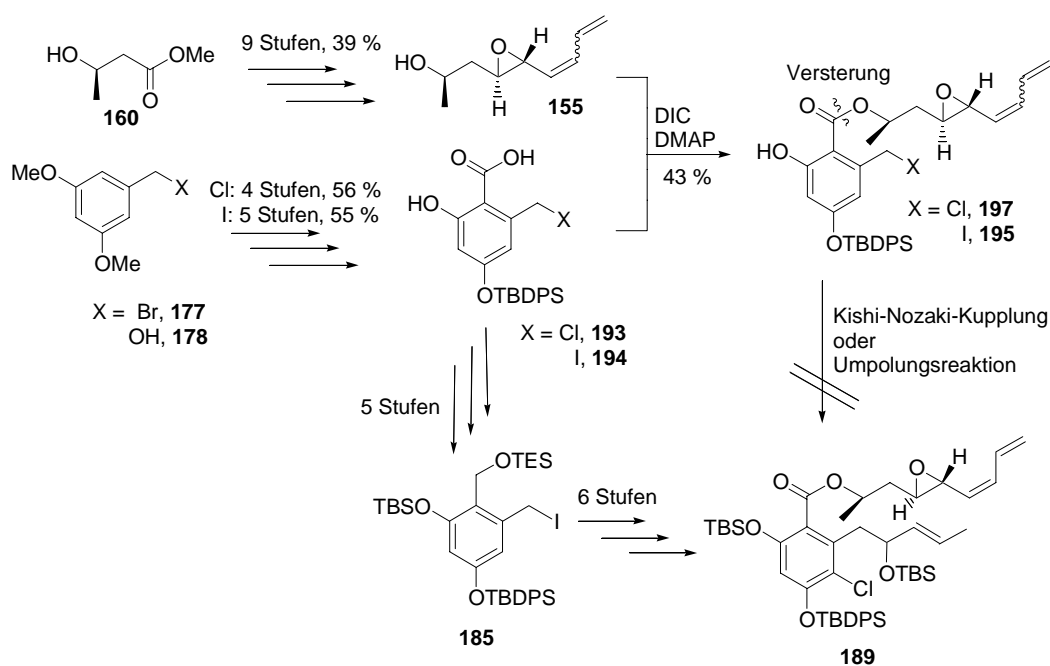


Schema 56: Mögliche zukünftige Grundgerüste

5.3 Zusammenfassung zu den Fragmentsynthesen von Radicol

Im Zweiten Teil der vorliegenden Arbeit sollte ein flexibler Zugang zu Radicol gefunden werden. Der Naturstoff inhibiert das Chaperonin HSP90 und unterbricht dadurch den Ras-Raf-Signalweg. Bei über 30 % aller bösartigen Geschwülste konnten punktmutierte Ras-Proteine nachgewiesen werden.

Die Synthesestrategien sahen eine Ringschlussmetathese, eine Kishi-Nozaki-Reaktion oder eine Umpolungsreaktion als Schlüsselschritte vor. Leider konnten weder die Kishi-Nozaki-Kupplungen noch die Umpolungsreaktion erfolgreich durchgeführt werden. Die Kishi-Nozaki-Kupplung konnte an einer Modellverbindung erfolgreich getestet werden. Die Veresterung der Bausteine **155** und **193** gelang mit DIC/DMAP in 43 %. Der Säurebausteine **193** und **194** wurde in vier bzw. fünf Stufen mit einer Gesamtausbeute von 56 % bzw. 55 % synthetisiert. Der Alkohol-Bausteins **155** wurde mit einer Reihe von einfachen chemischen Transformationen in neun Stufen mit einer Gesamtausbeute von 39 % synthetisiert. Der Baustein **189** konnte in 15 Stufen in einer Gesamtausbeute von 2 % synthetisiert werden.

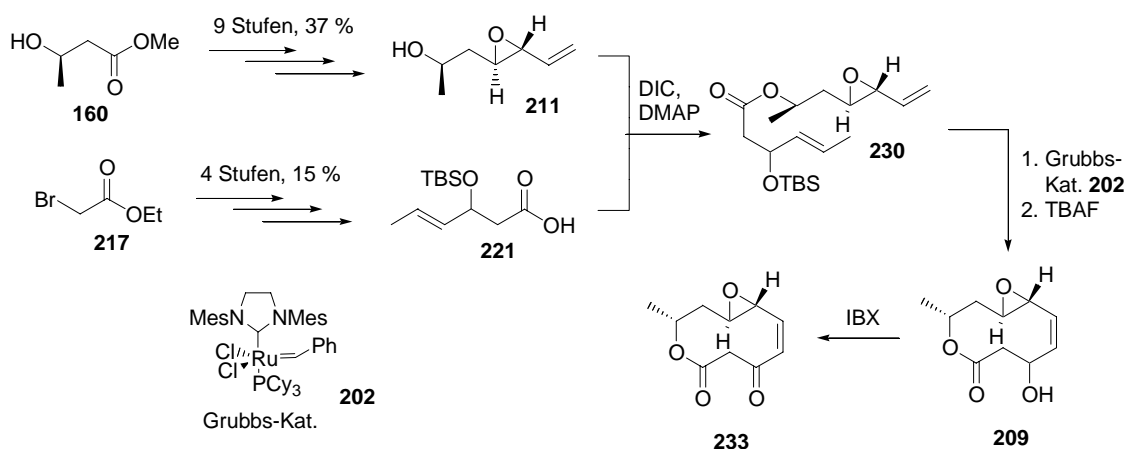


Schema 57: Fragmentsynthesen des Radicol

Die Epoxyalkenmetathese des Bausteins **189** konnte nicht erfolgreich durchgeführt werden. Hier sind weitere Optimierungsversuche notwendig. Anschließend werden nur noch literaturbekannte Methoden zur Synthese von Radicol verwendet. Aber nachdem Danishefsky *et al.* seine Totalsynthesen von Radicol mit einer Umpolungs- und Alkenmetathese-strategie veröffentlichte wurde dieses Projekt nicht weiter verfolgt.

5.4 Zusammenfassung zur Decarestrictin-Analoga-Synthese

Weiterhin wurde in dieser Arbeit die Ringschlussmethodik an einigen Beispielen von Decarestrictin-Analoga untersucht werden. Die Decarestrictine A₁/A₂ und F unterscheiden sich nur in der Konfiguration des Epoxids zu den synthetisierten Analoga. Die Synthese der Bausteine wurde in wenigen Stufen vollzogen. Das Alken wurde analog der Nordhälfensynthese von Radicol synthetisiert und einer Gesamtausbeute von 37 % über 9 Stufen erhalten. Die Säure wurde in vier Stufen hergestellt. Der Veresterung der beiden Bausteine mit DIC/DMAP folgte die Ringschlussmetathese. Anschließend lieferte die Silyl-Abspaltung und Oxidation das Decarestrictin-Analoga.



Schema 58: Zusammenfassung Decarestrictin-Analoga

Weitere Lacton-Analoga wurden mit den Alkohol-Bausteinen **155** und **216** sowie mit verschiedenen Säuren verestert und anschließend in einer Ringschlussreaktion zu den Lactonen zyklisiert. Die Ergebnisse sind in der Tabelle **23** dargestellt.

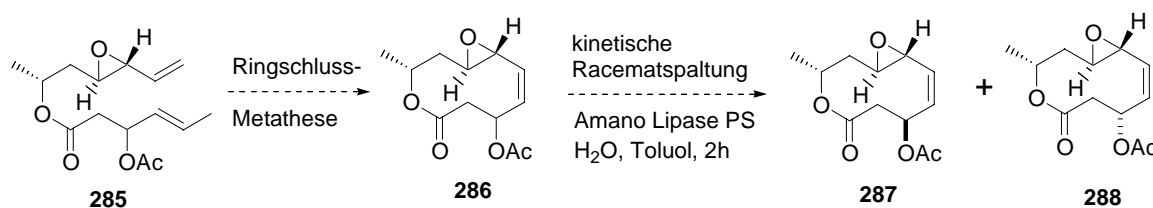
Alkohol	Säure	Ester	Ausbeute [%]	Makrolacton	Ausbeute [%]
			80		27*
			37		11*
			60		27**
			77		13**

Tabelle 23: Metathese:

*Grubbs-Katalysator der 1. Generation,
 **Grubbs-Katalysator der 2. Generation

5.5 Ausblick zur Decarestrictin-Analoga-Synthese

Das acetylierte Analogon kann einer kinetischen Racematspaltung unterworfen werden um so enantiomerreine Verbindungen zu erhalten.



Schema 59: Kinetische Racematspaltung

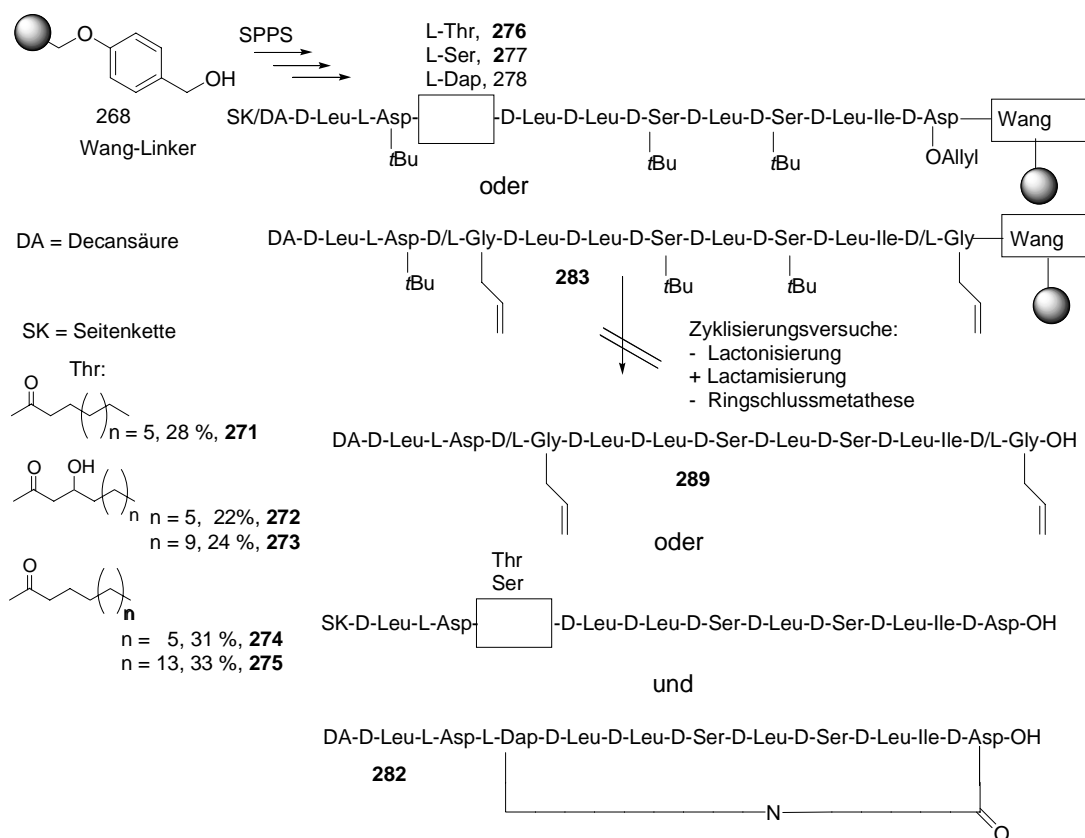
Des Weiteren lassen sich die Decarestrictine A₁/A₂ und F mit einer einfachen Umstellung in der Nordhälften-Synthese von Radicol darstellen. Die *E*-selektive Wadsworth-Horner-Emmons-Reaktion zum Ester **164** wird durch die *Z*-selektive Still-Gennari-Reaktion ersetzt.

Die Metathesereaktionen mit den Epoxidienen könnten optimiert werden. Dabei könnte mehr Grubbs-Katalysator eingesetzt werden. Vielleicht könnte auch der etwas stabilere Hoveyda-Katalysator Verwendung finden. Des Weiteren wären eine Temperaturerhöhung sowie eine Lösungsmittelvariierung denkbar.

Insgesamt konnte im Rahmen dieser Arbeit an vier Beispielen gezeigt werden, dass diese labilen Epoxy-Alken-Einheiten in der Ringschlussmetathese eingesetzt werden kann, um interessante Naturstoffe zu synthetisieren.

5.6 Zusammenfassung zur Synthese von Pholipeptin-Analoga

Die Phospholipase ist eines der wichtigsten Enzyme zur Generierung von second messengern wie Ca²⁺, DAG und InsP₃. Damit spielt sie in der Signaltransduktion eine entscheidende Rolle. In dieser Arbeit gelang der synthetische Zugang zu sieben verschiedenen Pholipeptin-Analoga am Wang-Linker. Es wurden *on-resin* Zyklisierungsversuche über Ringschlussmetathese, Lactonisierung und Lactamisierung untersucht. Ein zyklisches Dap-Analoga-Peptid konnte nach Lactamisierung isoliert werden. Im ESI konnten Massenspuren des zyklischen Allyglycin-Peptid nach dem Versuch der Ringschlussmetathese beobachtet werden. *Kessler et al.* zeigte bei seinen Arbeiten, dass solche Ringschlussmetathese an Peptiden möglich sind, allerdings verwendete er dabei immer einen Aminosäuren-Spacer. Die Lactonisierungsversuche blieben erfolglos und die offenen Analoga konnte anschließend isoliert werden.



Schema 60: Synthese der Pholipeptin-Analoga

5.7 Ausblick zur Synthese von Pholipeptin-Analoga

Aufbauend auf diesen Ergebnissen können viele Variationen der Seitenkette vorgenommen werden. Zusätzlich sollte die Verwendung von kommerziell erhältlichen Kenner-Linker oder dem modifizierten Ellman-Linker die Lactamisierung über Dap oder Lys als 9. Aminosäure der Peptidsequenz gangbar sein. Diese Methode hätte den Vorteil, dass hier nur zyklisiertes Lactam vom polymeren Träger abgespalten wird.^[191-193] Dadurch könnte die HPLC-Aufreinigung erheblich erleichtert werden. Zusätzlich könnte die Zyklisierung nochmals in Lösung untersucht werden. Die dafür benötigten Peptide könnte am Chlor-Trityl-Linker aufgebaut werden, da diese schon mit 2 % TFA vom polymeren Träger abgespalten werden. Dabei ist aber genau auf die Seitenkette zu achten, dass die Lösungseigenschaften des Peptids beeinflusst. So könnten Analoga nicht nur wie im Pholipeptin **1** über die Seitenkette der Asparaginsäure sondern auch über den C-Terminus, ähnlich dem Lokisin **4**, zyklisiert werden. Diese Zyklisierungen könnten wiederum über ein Lacton (Yamaguchi) oder Lactam (HBTU, TBTU, BEMT, DEPBT) erfolgen. An den synthetisierten Peptiden könnte ein Alanin-Scan durchgeführt werden, um Aussagen über essentielle Aminosäuren in der Peptidsequenz zu erhalten. So könnten die in dieser Arbeit gemachten Aussagen und aufgezeigten Wege dazu beitragen einen hochselektiven Wirkstoff gegen die Entstehung von proliferativen Krankheiten zu finden.

6 Experimenteller Teil

Alle selbsthergestellten Chemikalien die kommerziell erworben werden können, sind hier im Experimentellen Teil dieser Arbeit nicht aufgeführt.

6.1 Messgeräte und Hilfsmittel

NMR-Spektroskopie

Die NMR Spektren wurden an folgenden Geräten gemessen:

Brucker AC 250: 250 MHz ^1H -NMR

Brucker AM 400: 400 MHz ^1H -NMR und 100.5 MHz ^{13}C -NMR

Varion Mercury 400: 400 MHz ^1H -NMR und 100.5 MHz ^{13}C -NMR

Brucker DRX 400: 400 MHz ^1H -NMR und 100.5 MHz ^{13}C -NMR

Varion Inova 600: 600 MHz ^1H -NMR

Die chemische Verschiebungen werden in ppm angegeben. Für die Signalmultiplizitäten werden folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett, d = Dublett, dd = Dublett von Dublett, t = Triplett, dt = Dublett von Triplett, q = Quartett, quint. = Quintett, m = Multipllett, br = verbreitertes Signal. Die Kopplungskonstanten J werden in Hertz (Hz) angegeben.

GC-MS Massenspektrometrie (GC-MS)

Die GC-MS Messungen wurden mit einem Gerät von Hewlett-Packard (Agilent), bestehend aus Gaschromatograph 6890 Series, Kapillarsäule HP-5TA (0.33 μm , 25 m x 0.2 mm ID) und einem Massendetektor 5973 Series durchgeführt.

ESI-Massenspektrometrie (ESI-MS)

Die Elektrospray-Ionisationsmethode (ESI-MS) Messungen wurden mit einem Finnigan LCQ Massenspektrometer durchgeführt.

Hochaufgelöste Massenspektrometrie (HRMS)

Die Elektronenionisations- (EI) und Fast Atom Bombardment (FAB) Massenspektren wurden mit einem Finnigen MAT MS 70 und einem Finnigen MAT 8200 gemessen. Als Matrix für die FAB-MS-Spektren wurde 3-Nitrobenzlalkohol (3-NBA) verwendet.

MALDI-TOF Massenspektroskopie (MALDI)

Die MALDI-Massenspektren wurden auf einer Voyager BioSpektrometryTM Workstation und einer Voyager-DE BioSpektrometryTM Workstation aufgenommen. Als Matrix wurde 2,5-Dihydroxybenzoesäure (DHB) verwendet.

Infrarot-Spektroskopie (FT-IR)

Die Fourier-Transform- (FT) Infrarotspektren (IR) wurden mit dem Spektrometer IFS 88 der Firma Brucker aufgenommen. Feststoffe wurden mittels diffuser Reflektion (drift) von KBr-

Verreibungen vermessen. Die Signalintensitäten werden wie folgt abgekürzt: s = stark, m = mittel, w = schwach, br = verbreitertes Signal.

UV/VIS-Spektroskopie

Die UV/VIS-Spektren wurden mit einem Cary50 UV/VIS-Spektrometer der Firma Varian aufgenommen.

Optische Rotation

Die Spezifischen Drehwerte $[\alpha]_D^{20}$ wurden mit einem Polarimeter 241 oder 341 der Perkin Elmer gemessen. Sie beziehen sich auf die Natrium D-Linie. Das Lösungsmittel und die Konzentration (g/100 ml) sind bei den jeweiligen Substanzen angegeben.

Chromatographie

Für die Dünnschichtchromatographie wurden Aluminiumfertigplatten, beschichtet mit Kieselgel 60F₂₅₄, der Firma Merck, verwendet. Zur Detektion der Substanzen wurde UV-Licht der Wellenlänge 254 nm und folgende Anfärbereagenzien verwendet:

Reagenz A: 2.5 g Molybdätophosphorsäure, 1 g Cer(IV)sulfat, 6 ml kon. Schwefelsäure, 94 ml Wasser.

Reagenz B: Kaliumpermanganat-Lösung (0.5 %)

Zur säulenchromatographischen Trennung wurde Flash-Kieselgel der Firma Baker mit einer Korngröße von 40 – 60 µm verwendet.

Chemikalien

Alle verwendeten Lösungsmittel wurden vor Gebrauch destilliert und bei Bedarf nach den in der Literatur beschriebenen Verfahren getrocknet. Die verwendeten Polystyrol-Harze wurden von den Firmen Novabiochem bezogen. Die übrigen Chemikalien wurden von den Firmen Aldrich, Acros, Fluka, Bachem, und Novabiochem kommerziell erworben. Die Reaktionen wurden unter Argonatmosphäre durchgeführt, das über Sicapent der Firma Merck getrocknet wurde.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 2-Alkenestern (AAV 1)

Eine Mischung aus Aldehyd (1 eq) und (Triphenyl- λ^5 phosphanyliden)-essigsäuremethylester (2 eq) in trockenem Dichlormethan (30 ml) wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von Wasser beendet und die wässrige Phase wird mit Essigsäureethylester extrahiert (3 x 30 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel; Essigsäureethylester/Cyclohexan 1:20 v/v).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Hydrierung von 2-E-Alkenylester zu Alkanylestern (AAV 2)

Bei Raumtemperatur wird zu einer Lösung von E-Alkenylester in entgastem Methanol (30 ml) eine Spatelspitze Palladium auf Aktivkohle gegeben und die Suspension unter

Wasserstoffatmosphäre stark gerührt. Nach vollständiger Reaktion (GCMS Kontrolle) wird der Katalysator über Kieselgel und Celite abfiltriert und mit Methanol (4 x 15 ml) nachgewaschen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum eingedampft und eine weitere Reinigung der Rohprodukte ist nicht erforderlich.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 2-Alkenolen (AAV 3) Diisobutylaluminiumhydrid-Reduktion

Unter Argonatmosphäre wird der 2-Alkenester (1 eq) in THF (20 ml) bei -78°C mit Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung (1,6 M in Toluol, 2,5 eq) versetzt. Die Mischung wird über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und die Reaktion durch die Zugabe von Kaliumnatriumtartratlösung (10 ml) beendet. Die wässrige Phase wird mit Essigsäureethylester extrahiert (3 x 30 ml) und die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet. Die Lösung wird im Vakuum eingedampft und das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel; Essigsäureethylester/Cyclohexan 1:10 v/v).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 2-Alkenalen mit Mangandioxid Oxidation (AAV 4)

Eine Suspension aus 2-Alkenol (1 eq) und MnO_2 (20 eq) wird in trockenem Dichlormethan (30 ml) bei Raumtemperatur 1-2 h gerührt. Nach vollständiger Reaktion (GCMS Kontrolle) wird das MnO_2 über Kieselgel und Celite abfiltriert und mit Dichlormethan (4 x 15 ml) nachgewaschen. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und eine weitere Reinigung der 2-Alkenale ist nicht erforderlich.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 1-(1-Alkenyl)boronsäuren (AAV 5)

Catecholboran (1.2 eq) wird unter Argonatmosphäre mit 1-Alkin (1 eq) versetzt und die Mischung für 5 h auf 80°C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das überschüssige Alkin im Vakuum entfernt. Zum öligen Rohprodukt wird bei 0°C 10 ml Wasser gegeben und die Emulsion für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und mehrmals mit kaltem Wasser gewaschen. Die 1-(1-Alkenyl)boronsäuren werden als Rohprodukte weiter eingesetzt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung E-Alkenylbenzaldehyden (AAV 6)

Zu einer Lösung von Brombenzaldehyd (1 eq), 1-(1-Alkenyl)boronsäure (1.5 eq) und CsF (2 eq) in entgastem DME (15 ml) wird $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1-3 mol %) gegeben. Die gelbe Lösung wird für 14 h bei 100°C unter Argonatmosphäre gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird Wasser zugegeben und die Mischung mit Essigsäureethylester (3 x 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Hydrierung von *E*-Alkenylbenzaldehyden zu Alkanylbenzaldehyden (AAV 7)

Bei Raumtemperatur wird zu einer Lösung des *E*-Alkenylbenzaldehyds in entgastem Essigsäureethylester (30 ml) eine Spatelspitze Palladium auf Aktivkohle zugegeben und die Suspension unter Wasserstoffatmosphäre stark gerührt. Nach vollständiger Reaktion (GCMS Kontrolle) wird der Katalysator über Kieselgel und Celite abfiltriert und mit Essigsäureethylester (4 x 15 ml) nachgewaschen. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und eine weitere Reinigung der Rohprodukte ist nicht erforderlich.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 2-Alkyfuranen (AAV 8)

Zu einer Lösung von Diisopropylamin (3.1 eq) in THF (40 ml) bei -78°C *n*-Butyllithium gegeben und 15 Minuten gerührt. Zu dieser Lösung wird bei -78°C Furan (1 eq) gegeben und weitere 20 Minuten gerührt. Anschließend wird ein Aldehyd (1 eq) in Et_2O (5 ml) zugegeben und das Gemisch weitere 2 h bei -78°C gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von NH_4Cl beendet und mit Et_2O (5 x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel; von Essigsäureethylester/Cyclohexan 1:30 bis 1:5 v/v).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 3-Alkyfuranen (AAV 9)

Eine Lösung von 3-Bromfuran (3 eq) in Diethylether (40 ml) wird bei -78°C unter Argonatmosphäre mit 2.5 M *n*-Butyllithium Lösung (2.8 eq) versetzt und bei dieser Temperatur 20 Minuten gerührt. Anschließend wird ein Aldehyd (1 eq) in Et_2O (5 ml) zugegeben und das Gemisch weitere 2 h bei -78°C gerührt. Die Reaktion wird auf RT erwärmt und durch die Zugabe von NH_4Cl beendet. Es wird mit Et_2O (5 x 20 ml) extrahiert und die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet. Der eingeeengte Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel; von Essigsäureethylester/Cyclohexan 1:30 bis 1:5 v/v).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 3-Alkylbisfuranen (AAV 10)

Eine Lösung von 3-Bromfuran (6 eq) in Diethylether (40 ml) wird bei -78°C unter Argonatmosphäre eine 2.5 M *n*-Butyllithium Lösung (5.8 eq) zugetropft und bei dieser Temperatur 20 Minuten gerührt. Anschließend wird ein Ester (1 eq) in Diethylether (5 ml) zugegeben und das Gemisch weitere 2 h bei -78°C gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von NH_4Cl beendet und das Gemisch mit Diethylether (5 x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel; von Essigsäureethylester/Cyclohexan 1:30 bis 1:5 v/v).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Oxidation zu γ -Hydroxybutenoliden (AVV 11)

Eine Lösung von Furan (1 eq) DIPEA (10 eq) und Begal Rosa bis-Triethylammoniumsalz (5 mg) in Dichlormethan (20 ml) wird bei -78°C unter Sauerstoffeinleitung 2 h mit einer 200 W Wolfram-Lampe bestrahlt. Anschließend wird auf Raumtemperatur erwärmt und eine

wässrige Lösung von Oxalsäure (2 ml) zugegeben und weitere 30 min gerührt. Das Gemisch wird mit Wasser verdünnt (10 ml) mit Essigsäureethylester/Chloroform (3:2 v/v) extrahiert (4 x 10 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird anschließend säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel; von Essigsäureethylester/Cyclohexan 1:10 bis 1:1 v/v).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Oxidation von γ -Hydroxybutenoliden zu α -Ketobutenoliden mit IBX (AVV 12)

IBX (10 eq) wird in DMSO (4 ml) gelöst und eine Lösung von γ -Hydroxybutenolid in THF (4 ml) zugetropft. Die Mischung wird 6 h bei Raumtemperatur gerührt (DC Kontrolle) und die Reaktion durch Zugabe von Wasser (10 ml) beendet. Nach 20 Minuten wird der ausgefallene Feststoff abfiltriert und die wässrige Phase mit kaltem Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung (3 x 20 ml) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 ; von Essigsäureethylester/Cyclohexan 1:30 bis 1:1 v/v).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 3-Alkyfuranketonen aus Säurechloriden (AAV 13)

3-Bromfuran (1 eq) in Diethylether (40 ml) wird bei -78°C unter Argonatmosphäre mit 2.5 M *n*-Butyllithium Lösung (1 eq) versetzt und bei dieser Temperatur 20 Minuten gerührt. Anschließend wird diese Mischung zum Säurechlorid (1 eq) in Et_2O (50 ml) bei -10°C zugegeben und das Gemisch 1 h bei 0°C gerührt. Die Reaktion wird auf RT erwärmt und durch die Zugabe von NH_4Cl beendet. Es wird mit Et_2O (5 x 20 ml) extrahiert und die organische Phase über MgSO_4 getrocknet. Der eingeengte Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel; von Essigsäureethylester/Cyclohexan 1:30 bis 1:5 v/v).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat (PCC) zu Furanketonen (AAV14)

Pyridiniumchlorochromat (2 eq) wird in CH_2Cl_2 (20 ml) suspendiert und bei 0°C eine Lösung des Furanalkohols (1 eq) in CH_2Cl_2 (5 ml) zugetropft und 4 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von Cyclohexan (40 ml) wird die Mischung über eine Fritte mit Kieselgel und Celite filtriert und wird mehrmals mit viel CH_2Cl_2 /Cyclohexan (1:1; 100 ml) nachgewaschen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Umsetzung von 3-Alkyfuranketonen mit Grignardverbindungen (AAV 15)

Zu 3-Alkyfuranketon (1 eq) wird bei -78°C eine Phenylmagnesiumverbindung (4 eq) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 1 h gerührt und anschließend auf RT erwärmt. Es wird NH_4Cl -Lsg (10 ml) zugesetzt und mit Et_2O (5 x 20 ml) extrahiert. Die organische Phase wird

über MgSO_4 getrocknet und der eingeeengte Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel; von Essigsäureethylester/Cyclohexan 1:30 bis 1:5 v/v).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 3-Alkylfuranen (AAV 16)

Unter Argonatmosphäre wird das Arylbromid (3 eq) in Diethylether (40 ml) bei -78°C mit 2.5 M *n*-Butyllithium Lösung (2.8 eq) versetzt und bei dieser Temperatur 20 Minuten gerührt. Eine Lösung des Furanketons (1 eq) in Et_2O (5 ml) wird zugegeben und das Gemisch anschließend auf 0°C erwärmt. Die Reaktion wird nach 2 h auf RT erwärmt und durch die Zugabe von NH_4Cl beendet. Es wird mit Et_2O (5 x 20 ml) extrahiert und die organische Phase über MgSO_4 getrocknet. Der eingeeengte Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel; von Essigsäureethylester/Cyclohexan 1:30 bis 1:5 v/v).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung von 3-bis-(5-Oxo-2,5-dihydro-furan-2-yl)-alkanalen mit 2-[(trimethylsilyl)oxy]-furan (TMSOF) (AAV 17)

Zu einer Lösung des Aldehyds (1eq) und $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}$ (1 eq) in CH_2Cl_2 (10 ml) wird bei -78°C 2-[(trimethylsilyl)oxy]-furan (1eq) zugetropft. Nach 1 h Rühren bei -78°C wird die Reaktionslösung auf RT erwärmt und mit gesättigter NaHCO_3 Lösung versetzt. Es wird mit CH_2Cl_2 (3 x 30 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl Lösung gewaschen. Anschließend wird über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel; von Essigsäureethylester/Cyclohexan 1:30 bis 1:1 v/v).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung von 1,3-bis-(5-Oxo-2,5-dihydro-furan-2-yl)-alkanolen mit 2-[(trimethylsilyl)oxy]furan (TMSOF) (AAV 18)

Eine Lösung des Aldehyds (1eq) und $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}$ (3 eq) in CH_2Cl_2 (10 ml) wird bei -78°C mit 2-[(trimethylsilyl)oxy]-furan (3 eq) versetzt. Nach 1 h Rühren bei -78°C wird die Reaktionslösung auf RT erwärmt und mit gesättigter NaHCO_3 Lösung versetzt. Es wird mit CH_2Cl_2 (3 x 30 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl Lösung gewaschen. Anschließend wird mit MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel; von Essigsäureethylester/Cyclohexan 1:30 bis 1:1 v/v).

6.2 Versuche zu Kapitel 4.2

6.2.1 Versuche zu Kapitel 4.2.1

7-Oxa-norborn-5-en-2-exo,3-exo-dicarbonsäureanhydrid (37)

In einer Rückflussapparatur wird Maleinsäureanhydrid (36 g, 0.37 mol, 1 eq) und Furan (25 g, 0.37 mol, 1 eq), in Diethylether (100 ml) 92 h bei Raumtemperatur gerührt. Der suspendierte Feststoff wird abfiltriert und mehrmals mit Et₂O gewaschen.

Ausbeute: 60 g, 99 %

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 6.60 (s, 2H, H-5 und H-6), 5.35 (s, 2H, H-1 und H-4), 3.35 (s, 2H, H-2 und H-3).

Die NMR-Daten entsprechen den Literaturwerten überein.^[194]

cis- und trans-5,6-Dibrom-7-oxanorbornan-2-exo,3-exo-dicarbonsäureanhydrid (38)

In einer Rückflussapparatur mit Abzugsschlauch wird 7-Oxa-norborn-5-en-2-exo,3-exo-dicarbonsäureanhydrid (40 g, 0.24 mol, 1 eq) in Methylenchlorid (100 ml) suspendiert. Bei 0°C wird Brom (43.2 g, 0.24 mol, 1 eq) langsam zugetropft. Die Reaktion wird noch eine Stunde bei 0°C gehalten und anschließend 2h bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert und solange mit Methylenchlorid gewaschen bis er reinweiß ist.

Ausbeute: 69,3 g, 89 %

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): cis: 4.95 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.65 (s, 2H) trans: 5.20 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.85 (s, 2H).

Die NMR-Daten entsprechen den Literaturwerten überein.^[195]

3-Bromfuran (32)

In einer Destillationsapparatur wird cis- und trans-5,6-Dibrom-7-oxanorbornan-2-exo,3-exo-dicarbonsäureanhydrid (121.72 g, 0.37 mol, 1 eq) mit Chinolin (97.5 g, 0.75 mol, 3 eq) versetzt und auf 220°C erhitzt, wobei das Produkt überdestilliert.

Ausbeute: 32.95 g, 61 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.45 (s, 1H, H-2), 7.35 (d, 1H, *J* = 1.56 Hz, H-5), 6.43 (d, 1H, *J* = 1.56 Hz, H-4).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): 143.34 (C-5), 140.80 (C-2), 113.25 (C-4), 99.57 (C-3).

Die NMR-Daten entsprechen den Literaturwerten überein.^[196]

6.2.2 Versuche zu Kapitel 4.2.2

1-Furan-3-yl-butan-1-ol (39 a)

Gemäß AAV 13 wird 3-Bromfuran (0.59 ml, 6.75 mmol, 3 eq) mit 2.5 M Butyllithium (2.52 ml, 6.3 mmol, 2.8 eq), und mit Butanl (0.162 g, 2.25 mmol, 1 eq) umgesetzt. Das erhaltene gelbe Öl wird säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.28 g, 87 %

R_f = 0.3 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.30-7.33 (m, 2H, H-2'/H-5' Furan), 6.34-6.35 (m, 2H, H-4' Furan), 4.55-4.58 (t, *J* = 6.65 Hz, 1H, -CHOH), 2.64 (br, 1H, OH), 1.58-1.73 (m, 2H, CH₂, H-2), 1.24-1.43 (m, 2H, CH₂, H-3), 0.87-0.91 (t, *J* = 7.23 Hz, 3H, CH₃, H-4).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 142.85$ (C-5'), 138.67 (C-2'), 129.01 (C-3'), 108.34 (C-4'), 66.45 (C-1), 39.85 (C-2), 18.83 (C-3), 13.87 C-4).

GC-MS (m/z): 140 $[\text{M}]^+$

HR-MS (FAB: 3-NBA): 140.0819 (3.4) 123.1012 (100) $[\text{M-H}_2\text{O}]^+$

$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2$: 140.0837 g/mol

1-Furan-3-yl-octan-1-ol (39 b)

Gemäß AAV 13 wird 3-Bromfuran (0.51 ml, 5.7 mmol, 3 eq) mit 2.5 M Butyllithium (2.2 ml, 5.3 mmol, 2.8 eq), und mit Octanal (0.3 g, 1.9 mmol, 1 eq) umgesetzt. Das erhaltene gelbe Öl wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.31 g, 83 %

$R_f = 0.33$ (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.33$ -7.35 (m, 2H, H-2'/H-5' Furan), 6.36-6.37 (m, 2H, H-4' Furan), 4.57-4.60 (t, $J = 6.64$ Hz, 1H, -CHOH), 2.19 (br, 1H, OH), 1.68-1.71 (m, 2H, CH_2 , H-2), 1.26-1.40 (m, 10H, 5* CH_2 , H-3 bis H-7), 0.87-0.91 (t, $J = 7.04$ Hz, 3H, CH_3 , H-8).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 142.96$ (C-5'), 138.74 (C-2'), 129.09 (C-3'), 108.35 (C-4'), 66.88 (C-1), 37.85 (C-2), 31.85, 29.49, 29.28, 25.70, 22.70 (C-3 bis C-7), 13.87 C-8).

GC-MS (m/z): 196 $[\text{M}]^+$

HR-MS (FAB: 3-NBA): 196.1438 (3.4) $[\text{M}]^+$ 179.1423 (100) $[\text{M-H}_2\text{O}]^+$

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2$: 196.1463 g/mol

1-Furan-3-yl-decan-1-ol (39 c)

Gemäß AAV 13 wird 3-Bromfuran (0.52 ml, 5.8 mmol, 3 eq) mit 2.5 M Butyllithium (2.2 ml, 5.4 mmol, 2.8 eq), und mit Decanal (0.33 g, 1.92 mmol, 1 eq) umgesetzt. Das erhaltene gelbe Öl wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 80 %

$R_f = 0.32$ (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.32$ -7.33 (m, 2H, H-2'/H-5' Furan), 6.35-6.36 (m, 1H, H-4' Furan), 4.55-4.58 (t, $J = 6.64$ Hz, 1H, -CHOH), 2.43 (br, 1H, OH), 1.65-1.73 (m, 2H, CH_2 , H-2), 1.25-1.40 (m, 14H, 7* CH_2 , H-3 bis H-9), 0.85-0.88 (t, $J = 6.64$ Hz, 3H, CH_3 , H-10).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 142.88$ (C-5'), 138.70 (C-2'), 129.07 (C-3'), 108.34 (C-4'), 66.80 (C-1), 37.82 (C-2), 31.91, 29.61, 29.59, 29.52, 29.48, 29.46, 25.68, 22.71 (C-3 bis C-9), 14.13 C-10).

GC-MS (m/z): 224 $[\text{M}]^+$

HR-MS (FAB: 3-NBA): 224.1021 (3.4) $[\text{M}]^+$ 207.1020 (100) $[\text{M-H}_2\text{O}]^+$

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2$: 224.1776 g/mol

1-Furan-3-yl-dodecan-1-ol (39 d)

Gemäß AAV 13 wird 3-Bromfuran (0.52 ml, 5.88 mmol, 3 eq) mit 2.5 M Butyllithium (2.2 ml, 5.5 mmol, 2.8 eq), und mit Dodecanal (0.36 g, 1.96 mmol, 1 eq) umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.4 g, 81 %

$R_f = 0.33$ (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.34$ -7.37 (m, 2H, H-2'/H-5' Furan), 6.38 (m, 1H, H-4' Furan), 4.59-4.62 (t, $J = 6.65$ Hz, 1H, -CHOH), 2.02 (br, 1H, OH), 1.66-1.75 (m, 2H, CH_2 , H-2), 1.25-1.42 (m, 18H, 9* CH_2 , H-3 bis H-11), 0.85-0.88 (t, $J = 6.65$ Hz, 3H, CH_3 , H-12).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 143.01 (C-5'), 138.77 (C-2'), 129.10 (C-3'), 108.35 (C-4'), 66.94 (C-1), 37.88 (C-2), 31.98, 29.73, 29.70, 29.67, 29.65, 29.55, 29.42, 25.72, 22.77 (C-3 bis C-11), 14.20 C-12).

GC-MS (m/z): 252 [M]⁺

HR-MS (FAB: 3-NBA): 252.2096 (8.4) [M]⁺ 235.2047 (100) [M-H₂O]⁺

C₁₆H₂₈O₂: 252.2089 g/mol

1-Furan-3-yl-tetradecan-1-ol (39 e)

Gemäß AAV 13 wird 3-Bromfuran (0.5 ml, 5.66 mmol, 3 eq) mit 2.5 M Butyllithium (2.11 ml, 5.28 mmol, 2.8 eq), und mit Tetradecanal (0.4 g, 1.89 mmol, 1 eq) umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.4 g, 77 %

R_f = 0.34 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.36-7.37 (m, 2H, H-2'/H-5' Furan), 6.38-6.39 (m, 1H, H-4' Furan), 4.60-4.64 (t, *J* = 6.65 Hz, 1H, -CHOH), 1.89 (br, 1H, OH), 1.66-1.77 (m, 2H, CH₂, H-2), 1.25-1.42 (m, 22H, 11*CH₂, H-3 bis H-13), 0.85-0.87 (t, *J* = 7.04 Hz, 3H, CH₃, H-14).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 143.05 (C-5'), 138.79 (C-2'), 129.10 (C-3'), 108.36 (C-4'), 66.99 (C-1), 37.90 (C-2), 32.00, 29.77, 29.75, 29.75, 29.74, 29.68, 29.66, 29.56, 29.44, 25.74, 22.79 (C-3 bis C-13), 14.22 C-14).

GC-MS (m/z): 280 [M]⁺

HR-MS (FAB: 3-NBA): 280.2421 (6.8) [M]⁺ 263.2371 (100) [M-H₂O]⁺

C₁₈H₃₂O₂: 280.2402 g/mol

1-Furan-3-yl-hexadecan-1-ol (39 f)

Gemäß AAV 13 wird 3-Bromfuran (0.49 ml, 5.5 mmol, 3 eq) mit 2.5 M Butyllithium (2.05 ml, 5.1 mmol, 2.8 eq), und mit Hexadecanal (0.44 g, 1.84 mmol, 1 eq) umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.39 g, 69 %

R_f = 0.33 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.34-7.36 (m, 2H, H-2'/H-5' Furan), 6.38-6.39 (m, 1H, H-4' Furan), 4.59-4.62 (t, *J* = 6.64 Hz, 1H, -CHOH), 2.05 (br, 1H, OH), 1.67-1.73 (m, 2H, CH₂, H-2), 1.25-1.42 (m, 26H, 13*CH₂, H-3 bis H-15), 0.86-0.89 (t, *J* = 6.65 Hz, 3H, CH₃, H-16).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 143.00 (C-5'), 138.76 (C-2'), 129.10 (C-3'), 108.35 (C-4'), 66.94 (C-1), 37.89 (C-2), 32.00, 29.78, 27.78, 29.76, 29.74, 29.74, 29.71, 29.68, 29.66, 29.56, 29.45, 25.73, 22.78 (C-3 bis C-15), 14.21 C-16).

GC-MS (m/z): 308 [M]⁺

HR-MS (FAB: 3-NBA): 308.2718 (12.9) [M]⁺ 291.2682 (100) [M-H₂O]⁺

C₂₀H₃₆O₂: 308.2715 g/mol

1-Furan-3-yl-octadecan-1-ol (39 g)

Gemäß AAV 13 wird 3-Bromfuran (0.49 ml, 5.5 mmol, 3 eq) mit 2.5 M Butyllithium (2.05 ml, 5.1 mmol, 2.8 eq), und mit Octadecanal (0.49 g, 1.83 mmol, 1 eq) umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.4 g, 65 %

R_f = 0.34 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.36-7.37 (m, 2H, H-2'/H-5' Furan), 6.38-6.39 (m, 1H, H-4' Furan), 4.61-4.64 (t, *J* = 6.65 Hz, 1H, -CHOH), 1.89 (br, 1H, OH), 1.69-1.77 (m, 2H, CH₂, H-2), 1.25-1.42 (m, 30H, 15*CH₂, H-3 bis H-17), 0.86-0.89 (t, *J* = 6.65 Hz, 3H, CH₃, H-18).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 143.01 (C-5'), 138.76 (C-2'), 129.10 (C-3'), 108.35 (C-4'), 66.94 (C-1), 37.89 (C-2), 32.00, 29.79, 29.78, 29.76, 29.75, 29.74, 29.74 29.73, 29.71, 29.68, 29.66, 29.56, 29.45, 25.73, 22.78 (C-3 bis C-17), 14.20 C-18).

GC-MS (m/z): 336 [M]⁺

HR-MS (FAB: 3-NBA): 336.3025 (14.6) [M]⁺ 319.3023 (100) [M-H₂O]⁺

C₂₂H₄₀O₂: 336.3028 g/mol

5-Hydroxy-4-(1-hydroxy-butyl)-5-*H*-furan-2-on (41 a)

Gemäß AAV 11 wird Furan 39 a (40 mg, 0.28 mmol, 1 eq) mit DIPEA (0.5 ml, 2.8 mmol, 10 eq) und Bengal Rosa (5 mg) unter Sauerstoffatmosphäre umgesetzt. Das erhaltene gelbe Öl wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 45 mg, 94 %

R_f = 0.49 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.11 (s, 2H, H-5), 5.97 (s, 1H, H-3 Furan), 4.52-4.55 (m, 1H, CHOH, H-1'), 3.85 (br, 1H, OH), 1.37-1.66 (m, 4H, 2*CH₂, H-2' und H-3'), 0.88-0.92 (t, *J* = 7.04 Hz, H-4').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 171.57 (C-2), 171.26 (C-4), 117.18 (C-3), 98.55 (C-5), 67.58 (C-1'), 37.23 (C-2'), 18.47 (C-3'), 13.79 (C-4').

HR-MS (FAB: 3-NBA): 173.0807 (89.0) [M+H]⁺ 155.0742 (21.0) [M-H₂O]⁺

C₈H₁₂O₄: 172.1785 g/mol

5-Hydroxy-4-(1-hydroxy-octyl)-5-*H*-furan-2-on (41 b)

Gemäß AAV 11 wird Furan 39 b (25 mg, 0.13 mmol, 1 eq) mit DIPEA (0.22 ml, 1.3 mmol, 10 eq) und Bengal Rosa (5 mg) unter Sauerstoffatmosphäre umgesetzt. Das erhaltene gelbe Öl wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 19 mg, 65 %

R_f = 0.49 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.03-6.24 (m, 2H, H-3 und H-5 Furan), 4.50-4.60 (m, 1H, CHOH, H-1'), 3.75 (br, 1H, OH), 1.61-1.72 (m, 2H, CH₂, H-2'), 1.23-1.42 (m, 10H, 5*CH₂, H-3' bis H-7'), 0.85-0.88 (t, *J* = 7.04 Hz, H-8').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 171.27 (C-2), 170.23 (C-4), 117.00 (C-3), 98.36 (C-5), 68.13 (C-1'), 35.43 (C-2'), 31.86, 29.40, 29.27, 25.23, 22.71 (C-3' bis C-7'), 14.17 (C-8').

HR-MS (FAB: 3-NBA): 229.1488 (55.3) [M+H]⁺ 211.1358 (50.6) [M-H₂O]⁺

C₁₂H₂₀O₄: 228.1362 g/mol

5-Hydroxy-4-(1-hydroxy-decyl)-5-*H*-furan-2-on (41 c)

Gemäß AAV 11 wird Furan 39 c (25 mg, 0.11 mmol, 1 eq) mit DIPEA (0.20 ml, 1.1 mmol, 10 eq) und Bengal Rosa (5 mg) unter Sauerstoffatmosphäre umgesetzt. Das erhaltene zehflüssige gelbe Öl wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 17 mg, 59 %

R_f = 0.50 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.99-6.11 (m, 2H, H-3 und H-5 Furan), 4.56 (m, 1H, CHOH, H-1'), 3.71 (br, 1H, OH), 1.63-1.71 (m, 2H, CH₂, H-2'), 1.23-1.44 (m, 14H, 7*CH₂, H-3' bis H-9'), 0.85-0.88 (t, *J* = 7.04 Hz, H-10').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 171.57 (C-2), 171.41 (C-4), 117.23 (C-3), 98.36 (C-5), 68.49 (C-1'), 35.33 (C-2'), 31.95, 29.64, 29.62, 29.47, 29.38, 25.41, 22.76 (C-3' bis C-9'), 14.20 (C-10').

HR-MS (FAB: 3-NBA): 257.1788 (48.6) [M+H]⁺ 239.1656 (59.4) [M-H₂O]⁺

C₁₄H₂₄O₄: 256.1675 g/mol

5-Hydroxy-4-(1-hydroxy-dodecyl)-5-H-furan-2-on (41 d)

Gemäß AAV 11 wird Furan 39 d (25 mg, 0.099 mmol, 1 eq) mit DIPEA (0.17 ml, 0.99 mmol, 10 eq) und Bengal Rosa (5 mg) unter Sauerstoffatmosphäre umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 28 mg, 49 %

R_f = 0.50 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.93-6.24 (m, 2H, H-3 und H-5 Furan), 4.51-4.61 (m, 1H, CHOH, H-1'), 3.62 (br, 1H, OH), 1.62-1.72 (m, 2H, H-2'), 1.23-1.41 (m, 18H, 9*CH₂, H-3' bis H-11'), 0.85-0.88 (t, *J* = 7.04 Hz, 3H, H-12').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 172.48 (C-2), 170.41 (C-4), 117.39 (C-3), 98.64 (C-5), 68.49 (C-1'), 35.85 (C-2'), 32.33, , 30.09, 30.07, 29.97, 29.82, 29.78, 29.57, 25.41, 23.12 (C-3' bis C-11'), 14.56 (C-12').

EI-MS = 266.2 [M-H₂O]⁺

HR-MS (FAB: 3-NBA): 285.2041 (37.5) [M+H]⁺ 267.2039 (61.0) [M-H₂O]⁺

C₁₆H₂₈O₄: 284.1988 g/mol

5-Hydroxy-4-(1-hydroxy-tetradecyl)-5-H-furan-2-on (41 e)

Gemäß AAV 11 wird Furan 39 e (25 mg, 0.089 mmol, 1 eq) mit DIPEA (0.16 ml, 0.89 mmol, 10 eq) und Bengal Rosa (5 mg) unter Sauerstoffatmosphäre umgesetzt. Der erhaltene Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 27 mg, 43 %

R_f = 0.51 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.94-6.24 (m, 2H, H-3 und H-5 Furan), 4.55-4.60 (m, 1H, CHOH, H-1'), (m, 2H), 3.52 (br, 1H, OH), 1.62-1.71 (m, 2H, H-2'), 1.24-1.42 (m, 22H, 11*CH₂, H-3' bis H-13'), 0.85-0.89 (t, *J* = 7.04 Hz, 3H, H-14').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 171.73 (C-2), 170.40 (C-4), 117.42 (C-3), 98.55 (C-5), 68.46 (C-1'), 35.88 (C-2'), 32.34, 30.13, 30.11, 30.09, 29.98, 29.82, 29.78, 25.60, 23.12 (C-3' bis C-13'), 14.56 (C-14').

HR-MS (FAB: 3-NBA): 313.2357 (27.8) [M+H]⁺ 295.2281 (26.3) [M-H₂O]⁺

C₁₈H₃₂O₄: 312.2301 g/mol

5-Hydroxy-4-(1-hydroxy-hexadecyl)-5-H-furan-2-on (41 f)

Gemäß AAV 11 wird Furan 39 f (25 mg, 0.081 mmol, 1 eq) mit DIPEA (0.14 ml, 0.81 mmol, 10 eq) und Bengal Rosa (5 mg) unter Sauerstoffatmosphäre umgesetzt. Der erhaltene Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 11 mg, 39 %

R_f = 0.52 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.94-6.24 (m, 2H, H-3 und H-5 Furan), 4.54-4.62 (m, 1H, CHOH, H-1'), (m, 2H), 3.52 (br, 1H, OH), 1.61-1.78 (m, 2H, H-2'), 1.25-1.42 (m, 26H, 13*CH₂, H-3' bis H-15'), 0.85-0.89 (t, *J* = 7.04 Hz, 3H, H-16').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 172.65 (C-2), 170.95 (C-4), 117.16 (C-3), 98.05 (C-5), 68.13 (C-1'), 35.72 (C-2'), 32.02, 30.13, 30.11, 30.05, 29.98, 29.81, 29.80, 29.76, 29.72, 29.46, 29.30, 25.25, 22.80 (C-3' bis C-15'), 14.24 (C-16').

HR-MS (FAB: 3-NBA): 341.2926 (15.5) [M+H]⁺ 322.2927 (21.0) [M-H₂O]⁺

C₁₈H₃₂O₄: 340.4 g/mol

5-Hydroxy-4-(1-hydroxy-octadecyl)-5-H-furan-2-on (41 g)

Gemäß AAV 11 wird Furan 39 g (60 mg, 0.178 mmol, 1 eq) mit DIPEA (1.6 ml, 1.78 mmol, 10 eq) und Bengal Rosa (5 mg) unter Sauerstoffatmosphäre umgesetzt. Der erhaltene Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 16 mg, 25 %

R_f = 0.52 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.93-6.21 (m, 2H, H-2 und H-5), 4.54-4.60 (m, 1H, CHOH, H-1'), 1.61-1.74 (m, 2H, H-2'), 1.20-1.50 (m, 30H, 15*CH₂, H-3' bis H-17'), 0.83-0.87 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH₃, H-18').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 172.74 (C-2), 167.57 (C-4), 113.74 (C-3), 100.57 (C-5), 68.47 (C-1'), 35.72 (C-2'), 32.33, 30.13, 30.11, 30.08, 30.05, 30.03, 29.97, 29.81, 29.80, 29.78, 29.72, 29.46, 29.30, 25.55, 23.12 (C-3' bis C-17'), 14.56 (C-18').

HR-MS (FAB: 3-NBA): 391.2854 [M+Na]⁺ 369.3024 (13.5) [M+H]⁺ 351.2927 (21.0) [M-H₂O]⁺

C₂₂H₄₀O₄: 368.5 g/mol

4-(Butyl-1-on)-5-hydroxy-5-H-furan-2-on (42 a)

Gemäß AAV 12 wird Hydroxybutenolid 41 a (15 mg, 0.087 mmol, 1 eq) mit IBX (0.24 g, 0.8 mmol, 10 eq) umgesetzt. Das erhaltene gelbe Öl wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 13 mg, 89 %

R_f = 0.59 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.55 (s, 1H, H-3 Furan), 6.39 (s, 1H, H-5 Furan), 4.50 (br, 1H, OH), 2.72-2.78 (m, 2H, H-2'), 1.63-1.69 (m, 2H, H-3'), 0.92-0.96 (t, J = 7.43 Hz, 3H, H-4').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 197.29 (C-1'), 169.12 (C-2), 158.24 (C-4), 125.85 (C-3), 94.29 (C-5), 43.02, (C-2'), 16.84 (C-3'), 13.57 (C-4').

HR-MS (FAB: 3-NBA): 152.0742 (10.9) [M-H₂O]⁺

C₈H₁₀O₄: 170.0579 g/mol

4-(Octyl-1-on)-5-hydroxy-5-H-furan-2-on (42 b)

Gemäß AAV 12 wird Hydroxybutenolid 41 b (15 mg, 0.066 mmol, 1 eq) mit IBX (0.19 g, 0.66 mmol, 10 eq) umgesetzt. Das erhaltene gelbe Öl wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 14 mg, 92 %

R_f = 0.59 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.49 (s, 1H, H-3 Furan), 6.33 (s, 1H, H-5 Furan), 4.40 (br, 1H, OH), 2.67-2.73 (m, 2H, H-2'), 1.56-1.59 (m, 2H, H-3'), 1.16-1.25 (m, 8H, 4*CH₂, H-4' bis H-7'), 0.92-0.96 (t, J = 7.04 Hz, 3H, H-8').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 196.46 (C-1'), 168.87 (C-2), 158.75 (C-4), 126.14 (C-3), 94.54 (C-5), 41.59, (C-2'), 31.99, 29.39, 29.32, 23.67, 22.98 (C-3' bis C-7'), 13.57 (C-8').

HR-MS (FAB: 3-NBA): 227.1224 (15.5) [M+H]⁺

C₁₂H₁₈O₄: 226.1205 g/mol

4-(Decyl-1-on)-5-hydroxy-5-*H*-furan-2-on (42 c)

Gemäß AAV 12 wird Hydroxybutenolid 41 c (15 mg, 0.059 mmol, 1 eq) mit IBX (0.16 g, 0.59 mmol, 10 eq) umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 14 mg, 91 %

R_f = 0.60 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.55 (s, 1H, H-3 Furan), 6.40 (s, 1H, H-5 Furan), 4.40 (br, 1H, OH), 2.73-2.79 (m, 2H, H-2'), 1.62-1.66 (m, 2H, H-3'), 1.24-1.41 (m, 12H, 6*CH₂, H-4' bis H-9'), 0.92-0.96 (t, *J* = 7.04 Hz, 3H, H-10').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 196.05 (C-1'), 169.49 (C-2), 158.21 (C-4), 125.85 (C-3), 94.35 (C-5), 41.25, (C-2'), 31.88, 29.42, 29.39, 29.28, 29.03, 23.35, 22.72 (C-3'bis C-7'), 14.18 (C-10').

HR-MS (FAB: 3-NBA): 255.1622 (6.9) [M+H]⁺

C₁₄H₂₂O₄: 254.1518 g/mol

4-(Dodecyl-1-on)-5-hydroxy-5-*H*-furan-2-on (42 d)

Gemäß AAV 12 wird Hydroxybutenolid 41 d (15 mg, 0.053 mmol, 1 eq) mit IBX (0.15 g, 0.53 mmol, 10 eq) umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 14 mg, 94 %

R_f = 0.6 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.59 (s, 1H, H-3 Furan), 6.45 (s, 1H, H-5 Furan), 2.77-2.82 (m, 2H, H-2'), 1.63-1.72 (m, 2H, H-3'), 1.25-1.31 (m, 16H, 8*CH₂, H-4' bis H-11'), 0.86-0.89 (t, *J* = 7.04 Hz, 3H, H-12').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 196.05 (C-1'), 169.99 (C-2), 157.73 (C-4), 126.08 (C-3), 94.64 (C-5), 41.26, (C-2'), 31.98, 29.68, 29.66, 29.50, 29.42, 29.41, 29.08, 23.43, 22.79 (C-3'bis C-11'), 14.25 (C-12').

HR-MS (FAB: 3-NBA): 305.1718 (28.9) [M+Na]⁺ 283.1915 (34.4) [M+H]⁺

C₁₆H₂₆O₄: 282.2144 g/mol

4-(Tetradecyl-1-on)-5-hydroxy-5-*H*-furan-2-on (42 e)

Gemäß AAV 12 wird Hydroxybutenolid 41 e (15 mg, 0.048 mmol, 1 eq) mit IBX (0.14 g, 0.048 mmol, 10 eq) umgesetzt. Der erhaltene Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 14 mg, 93 %

R_f = 0.6 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.50 (s, 1H, H-3 Furan), 6.37 (s, 1H, H-5 Furan), 2.69-2.72 (m, 2H, H-2'), 1.58-1.60 (m, 2H, H-3'), 1.14-1.24 (m, 20H, 10*CH₂, H-4' bis H-13'), 0.79-0.82 (t, *J* = 7.04 Hz, 3H, H-14').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 195.91 (C-1'), 168.90 (C-2), 157.72 (C-4), 126.01 (C-3), 96.98 (C-5), 41.25, (C-2'), 32.01, 29.76, 29.73, 29.72, 29.67, 29.51, 29.45, 29.43, 29.09, 23.44, 22.80 (C-3'bis C-13'), 14.26 (C-14').

HR-MS (FAB: 3-NBA): 311.2476 (15.5) [M+H]⁺

C₁₈H₃₀O₄: 310.2144 g/mol

4-(Hexadecyl-1-on)-5-hydroxy-5-*H*-furan-2-on (42 f)

Gemäß AAV 12 wird Hydroxybutenolid 41 f (15 mg, 0.044 mmol, 1 eq) mit IBX (0.12 g, 0.44 mmol, 10 eq) umgesetzt. Der erhaltene Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 13 mg, 90 %

$R_f = 0.61$ (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.97$ (s, 1H, H-3 Furan), 6.76 (s, 1H, H-5 Furan), 2.69-2.72 (m, 2H, H-2'), 1.19-1.68 (m, 26H, 13* CH_2 , H-3' bis H-15'), 0.86-0.89 (t, $J = 7.04$ Hz, 3H, H-16').

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 195.95$ (C-1'), 170.15 (C-2), 159.99 (C-4), 126.51 (C-3), 94.59 (C-5), 40.61, (C-2'), 32.02, 29.79, 29.76, 29.72, 29.71, 29.67, 29.58, 29.54, 29.46, 29.43, 29.09, 23.44, 22.81 (C-3'bis C-15'), 14.26 (C-16').

HR-MS (FAB: 3-NBA): 339.2429 (15.9) $[\text{M}+\text{H}]^+$

$\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_4$: 338.2457 g/mol

4-(Octadecyl-1-on)-5-hydroxy-5-*H*-furan-2on (42 g)

Gemäß AAV 12 wird Hydroxybutenolid 41 g (15 mg, 0.0041 mmol, 1 eq) mit IBX (0.11 g, 0.41 mmol, 10 eq) umgesetzt. Der erhaltene Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 13 mg, 87 %

$R_f = 0.62$ (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.57$ (s, 1H, H-3 Furan), 6.44 (s, 1H, H-5 Furan), 2.72-2.79 (m, 2H, H-2'), 1.15-1.68 (m, 30H, 15* CH_2 , H-3' bis H-17'), 0.85-0.89 (t, $J = 7.04$ Hz, 3H, H-18').

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 195.98$ (C-1'), 170.23 (C-2), 158.97 (C-4), 125.98 (C-3), 94.59 (C-5), 41.27, (C-2'), 32.00, 30.40, 29.79, 29.78, 29.76, 29.74, 29.72, 29.71, 29.68, 29.52, 29.45, 29.43, 29.09, 23.33, 22.79 (C-3'bis C-17'), 14.25 (C-18').

HR-MS (FAB: 3-NBA): 367.2901 (15.5) $[\text{M}+\text{H}]^+$

$\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{O}_4$: 366.2770 g/mol

6.2.3 Versuche zu Kapitel 4.2.3**1,1-Bisfuran-3-yl-decan-1-ol (50 a)**

Gemäß AAV 10 wird 3-Bromfuran (0.15 ml, 1.61 mmol, 6 eq) mit 2.5 M Butyllithium (1.25 ml, 1.6 mmol, 5.8 eq), und mit Decansäuremethylester (50 g, 0.27 mmol, 1 eq) umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 63 mg, 82 %

$R_f = 0.37$ (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.21$ -7.29 (m, 4H, H-2'/H-5' Furan), 6.26 (m, 1H, H-4' Furan), 1.59-1.63 (m, 2H, CH_2 , H-2), 1.17-1.30 (m, 14H, 7* CH_2 , H-3 bis H-9), 0.77-0.81 (t, $J = 6.65$ Hz, 3H, CH_3 , H-10).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 142.94$, 142.74 (C-5'), 138.98, 138.52 (C-2'), 131.88 (C-3'), 108.92, 108.64 (C-4'), 73.62, (C-1), 42.46 (C-2), 31.95, 29.91, 29.64, 29.63, 29.37, 25.82, 22.77 (C-3 bis C-9), 14.17 C-10).

GC-MS (m/z): 290

HR-MS (FAB: 3-NBA): 289.2502 (17.9) $[\text{M}^+-\text{H}]$ 373.1844 $[\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}]^+$

$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_3$: 290.1882 g/mol

1,1-Bisfuran-3-yl-dodecan-1-ol (50 b)

Gemäß AAV 10 wird 3-Bromfuran (0.12 ml, 1.4 mmol, 6 eq) mit 2.5 M Butyllithium (0.54 ml, 1.35 mmol, 5.8 eq), und mit Dodecansäuremethylester (50 mg, 0.23 mmol, 1 eq) umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 40 mg, 55 %

R_f = (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.29-7.36 (m, 2H, H-2'/H-5' Furan), 6.25-6.26 (m, 1H, H-4' Furan), 1.67-1.70 (m, 2H, CH₂, H-2), 1.19-1.39 (m, 18H, 9*CH₂, H-3 bis H-11), 0.85-0.89 (t, *J* = 7.23 Hz, 3H, CH₃, H-12).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 142.74 (C-5'), 138.53 (C-2'), 131.93 (C-3'), 108.65, (C-4'), 73.60, (C-1), 41.80 (C-2), 32.01, 30.09, 29.74, 29.71, 29.70, 29.67, 29.44, 25.84, 22.79 (C-3 bis C-11), 14.25 C-12).

GC-MS (m/z): 318

HR-MS (FAB: 3-NBA): 317.3130 (10.2) [M-H]⁺ 300.3989 [M-H₂O]⁺

C₂₀H₃₀O₃: 318.2195 g/mol

1,1-Bisfuran-3-yl-tetradecan-1-ol (50 c)

Gemäß AAV 10 wird 3-Bromfuran (0.11 ml, 1.24 1.2 mmol, 6 eq) mit 2.5 M Butyllithium (0.48 ml, mmol, 5.8 eq), und mit Tetradecansäuremethylester (50 mg, 0.2 mmol, 1 eq) umgesetzt. Der erhaltene Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 31 mg, 44 %

R_f = 0.37 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.28-7.36 (m, 2H, H-2'/H-5' Furan), 6.28-6.29 (m, 1H, H-4' Furan), 1.66-1.75 (m, 2H, CH₂, H-2), 1.23-1.41 (m, 22H, 11*CH₂, H-3 bis H-13), 0.85-0.87 (t, *J* = 7.04 Hz, 3H, CH₃, H-14).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 143.08 (C-5'), 138.86 (C-2'), 132.25 (C-3'), 108.97 (C-4'), 73.95 (C-1), 42.14 (C-2), 32.34, 30.42, 30.11, 30.07, 30.03, 30.00, 29.99, 29.80, 29.78, 26.17, 23.13 (C-3 bis C-13), 14.58 C-14).

GC-MS (m/z): 346

HR-MS (FAB: 3-NBA): 345.3121 (4.5) [M-H]⁺ 328.4758 [M-H₂O]⁺

C₂₂H₃₄O₃: 346.2508 g/mol

1,1-Bisfuran-3-yl-hexadecan-1-ol (50 d)

Gemäß AAV 10 wird 3-Bromfuran (0.098 ml, 1.11 mmol, 6 eq) mit 2.5 M Butyllithium (0.43 ml, 1.07 mmol, 5.8 eq), und mit Hexadecansäuremethylester (50 mg, 0.19 mmol, 1 eq) umgesetzt. Der erhaltene Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 24 mg, 39 %

R_f = 0.37 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.32-7.36 (m, 2H, H-2'/H-5' Furan), 6.32-6.33 (m, 1H, H-4' Furan), 1.66-1.69 (m, 2H, CH₂, H-2), 1.23-1.41 (m, 26H, 13*CH₂, H-3 bis H-15), 0.85-0.88 (t, *J* = 7.04 Hz, 3H, CH₃, H-16).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 142.95, 142.74, (C-5'), 138.99, 138.53 (C-2'), 131.90 (C-3'), 108.93 (C-4'), 73.68 (C-1), 42.47 (C-2), 32.02, 30.09, 29.94, 27.79, 29.78, 29.76, 29.73, 29.69, 29.68, 29.65, 29.46, 25.84, 22.81 (C-3 bis C-15), 14.24 C-16).

GC-MS (m/z): 374

HR-MS (FAB: 3-NBA): 373.3050 (11.9) [M-H]⁺ 356.4119 [M-H₂O]⁺

C₂₄H₃₈O₃: 374.2821 g/mol

1,1-Bisfuran-3-yl-octadecan-1-ol (50 e)

Gemäß AAV 10 wird 3-Bromfuran (0.09 ml, 1 mmol, 6 eq) mit 2.5 M Butyllithium (0.39 ml, 0.97 mmol, 5.8 eq), und mit Octadecansäuremethylester (50 mg, 0.17 mmol, 1 eq) umgesetzt. Der erhaltene Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 43 mg, 63 %

R_f = 0.38 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.36-7.37 (m, 2H, H-2'/H-5' Furan), 6.38-6.39 (m, 1H, H-4' Furan), 1.95-1.90 (m, 2H, CH₂, H-2), 1.10-1.29 (m, 30H, 15*CH₂, H-3 bis H-17), 0.78-0.81 (t, *J* = 7.04 Hz, 3H, CH₃, H-18).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 142.93 (C-5'), 138.98 (C-2'), 131.89 (C-3'), 108.92 (C-4'), 70.90 (C-1), 42.47 (C-2), 32.02, 29.93, 29.80, 29.79, 29.78, 29.76, 29.75, 29.73, 29.71, 29.69, 29.65, 29.57, 29.46, 29.37, 22.80 (C-3 bis C-17), 14.24 C-18).

GC-MS (m/z): 402

HR-MS (FAB: 3-NBA): 401.3068 (15.5) [M-H]⁺ 385.3128 [M-H₂O]⁺

C₂₆H₄₂O₃: 402.3134 g/mol

Bis-[5-Hydroxy-4-(1-hydroxy-decyl)-5-H-furan-2-on] (51 a)

Gemäß AAV 11 wird Furan 50 a (20 mg, 0.069 mmol, 1 eq) mit DIPEA (0.12 ml, 0.69 mmol, 10 eq) und Bengal Rosa (5 mg) unter Sauerstoffatmosphäre umgesetzt. Der erhaltene Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 13 mg, 53 %

R_f = 0.37 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.86-6.26 (m, 4, H-3 und H-5 Furan), 1.60-1.73 (m, 2H, CH₂, H-2'), 1.20-1.46 (m, 14H, 7*CH₂, H-3' bis H-9'), 0.83-0.87 (t, *J* = 7.04 Hz, H-10').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 170.39, 170.17 (C-2), 162.01, 161.04 (C-4), 116.04 (C-3), 93.45 (C-5), 75.76 (C-1'), 40.36 (C-2'), 31.94, 31.04, 29.62, 29.60, 29.45, 29.37, 22.77 (C-3' bis C-9'), 14.23 (C-10').

HR-MS (FAB: 3-NBA): 377.1566 (37.6) [M+Na]⁺ 355.1736 (36.2) [M+H]⁺ 337.1661 [M-H₂O]⁺

C₁₈H₂₆O₇: 354.1679 g/mol

Bis-[5-Hydroxy-4-(1-hydroxy-dodecyl)-5-H-furan-2-on] (51 b)

Gemäß AAV 11 wird Furan 50 b (20 mg, 0.063 mmol, 1 eq) mit DIPEA (0.11 ml, 0.63 mmol, 10 eq) und Bengal Rosa (5 mg) unter Sauerstoffatmosphäre umgesetzt. Der erhaltene Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 13 mg, 55 %

R_f = 0.37 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.88-6.16 (m, 4H, H-3 und H-5 Furan), 1.67-1.72 (m, 2H, H-2'), 1.18-1.32 (m, 18H, 9*CH₂, H-3' bis H-11'), 0.83-0.89 (t, *J* = 7.04 Hz, 3H, H-12').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 172.50 (C-2), 170.85 (C-4), 117.98, 117.96 (C-3), 98.29 (C-5), 75.79 (C-1'), 40.42 (C-2'), 31.97, 29.94, 29.93, 29.71, 29.70, 29.69, 25.61, 29.42, 22.77 (C-3' bis C-11'), 14.22 (C-12').

HR-MS (FAB: 3-NBA): 363.2298 (10.2) [M-H₂O]⁺

C₂₀H₃₀O₇: 382.1992 g/mol

Bis-[5-Hydroxy-4-(1-hydroxy-tetradecyl)-5-H-furan-2-on] (51 c)

Gemäß AAV 11 wird Furan 50 c (20 mg, 0.058 mmol, 1 eq) mit DIPEA (0.1 ml, 0.58 mmol, 10 eq) und Bengal Rosa (5 mg) unter Sauerstoffatmosphäre umgesetzt. Der erhaltene Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 10 mg, 44 %

R_f = 0.37 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.86-6.16 (m, 4, H-3 und H-5 Furan), 1.64-1.72 (m, 2H, H-2'), 1.20-1.32 (m, 22H, 11*CH₂, H-3' bis H-13'), 0.83-0.89 (t, *J* = 7.04 Hz, 3H, H-14').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 172.44 (C-2), 170.65 (C-4), 117.92, 117.91 (C-3), 98.25 (C-5), 75.70 (C-1'), 40.86 (C-2'), 31.99, 29.95, 29.76, 29.75, 29.74, 29.73, 29.61, 29.44, 25.60, 22.78 (C-3' bis C-13'), 14.23 (C-14').

HR-MS (FAB: 3-NBA): 391.2896[M-H₂O]⁺

C₂₂H₃₄O₇: 410.2305 g/mol

Bis-[5-Hydroxy-4-(1-hydroxy-hexadecyl)-5-H-furan-2-on] (51 d)

Gemäß AAV 11 wird Furan 50 d (20 mg, 0.054 mmol, 1 eq) mit DIPEA (0.093 ml, 0.54 mmol, 10 eq) und Bengal Rosa (5 mg) unter Sauerstoffatmosphäre umgesetzt. Der erhaltene Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 9 mg, 39 %

R_f = (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.08-6.26 (m, 4H, H-3 und H-5 Furan), 1.41-1.71 (m, 2H, H-2'), 1.20-1.30 (m, 26H, 13*CH₂, H-3' bis H-15'), 0.83-0.87 (t, *J* = 7.04 Hz, 3H, H-16').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 171.24 (C-2), 170.39 (C-4), 116.39 (C-3), 98.24 (C-5), 75.77 (C-1'), 44.48 (C-2'), 32.02, 31.04, 29.82, 29.81, 29.80, 29.79, 29.77, 29.65, 29.56, 29.51, 29.48, 29.47, 22.80 (C-3' bis C-15'), 14.25 (C-16').

HR-MS (FAB: 3-NBA): 420.2983[M-H₂O]⁺

C₂₄H₃₈O₇: 438.2690 g/mol

Bis-[5-Hydroxy-4-(1-hydroxy-octadecyl)-5-H-furan-2-on] (51 e)

Gemäß AAV 11 wird Furan 50 e (20 mg, 0.05 mmol, 1 eq) mit DIPEA (0.087 ml, 0.5 mmol, 10 eq) und Bengal Rosa (5 mg) unter Sauerstoffatmosphäre umgesetzt. Der erhaltene Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 8 mg, 35 %

R_f = 0.38 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.08-6.23 (m, 4H, H-2 und H-5), 1.60-1.71 (m, 2H, H-2'), 1.21-1.36 (m, 30H, 15*CH₂, H-3' bis H-17'), 0.83-0.87 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃, H-18').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 170.19 (C-2), 161.95 (C-4), 115.29 (C-3), 99.30 (C-5), 76.05 (C-1'), 40.36 (C-2'), 32.02, 31.04, 29.89, 29.87, 29.85, 29.84, 29.83, 29.82, 29.77, 29.75, 29.71, 29.68, 29.64, 29.47, 22.81 (C-3' bis C-17'), 14.26 (C-18').

HR-MS (FAB: 3-NBA): 448.3536 [M-H₂O]⁺

C₂₆H₄₂O₇: 466.2931 g/mol

6.2.4 Versuche zu den Kapiteln 4.2.4 und 4.2.5**2-Pent-1-enyl-benzaldehyd (64 a)**

Gemäß AAV 6 wird 2-Bromo-benzaldehyd (0.41 g, 2.19 mmol, 1 eq) mit 1-Pentenylborsäure (0.3 g, 2.63 mmol, 1.2 eq), CsF (0.8 g, 5.26 mmol, 2.4eq) und Pd(PPh₃)₄ (10 mg) umgesetzt. Das erhaltene gelbe Öl wird ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.36 g, 95 %

R_f = 0.54 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.94 (s, 1H, CHO), 7.20-7.70 (m, 4H, Aromat), 6.70-6.80 (m, 2H, Alken), 2.18-2.22 (m, 2H, CH₂, H-3'), 1.47-1.57 (m, 2H, H-4'), 0.93-0.96 (t, 3H, J = 7.43 Hz, CH₃, H-5').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 191.30 C-Aldehyd, 143.77, 134.89, 134.60, 132.18, 130.71, 129.88, 128.87, 126.12 (Aromat und Alken), 35.25, 22.32 (C-3' und C-4'), 13.80 (C-5').

GC-MS (m/z): 174 [M]⁺

C₁₂H₁₄O: 174.2 g/mol

2-Oct-1-enyl-benzaldehyd (64 b)

Gemäß AAV 6 wird 2-Bromo-benzaldehyd (0.72 g, 3.9 mmol, 1 eq) mit 1-Octenylborsäure (0.73 g, 4.68 mmol, 1.2 eq), CsF (1.42 g, 9.35 mmol, 2 eq) und Pd(PPh₃)₄ (10 mg) umgesetzt. Das erhaltene gelbe Öl wird ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.78 g, 93 %

R_f = 0.55 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.92 (s, 1H, CHO), 7.22-7.65 (m, 4H, Aromat), 6.69-6.78 (m, 2H, Alken), 2.19-2.21 (m, 2H, CH₂, H-3'), 1.43-1.47 (m, 2H, H-4') 1.28-1.34 (m, 6H, 3*CH₂-H-5' bis H-7'), 0.85-0.88 (t, 3H, J = 6.84 Hz, CH₃, H-8').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 191.62 C-Aldehyd, 143.72, 135.08, 134.54, 132.10, 130.64, 129.80, 128.62, 126.04 (Aromat und Alken), 33.18, 31.67, 29.03, 28.89, 22.60 (C-3' bis C-7'), 14.11 (C-8').

GC-MS (m/z): 216 [M]⁺

C₁₅H₂₀O: 216.3 g/mol

2-Undec-1-enyl-benzaldehyd (64 c)

Gemäß AAV 6 wird 2-Bromo-benzaldehyd (0.35 g, 1.89 mmol, 1 eq) mit 1-Undecenylborsäure (0.45 g, 2.27 mmol, 1.2 eq), CsF (0.69 g, 4.54 mmol, 2.4 eq) und Pd(PPh₃)₄ (10 mg) umgesetzt. Das erhaltene gelbe Öl wird ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.47 g, 97 %

R_f = 0.55 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.92 (s, 1H, CHO), 7.21-7.72 (m, 4H, Aromat), 6.71-6.82 (m, 2H, Alken), 2.20-2.25 (m, 2H, CH₂, H-3'), 1.43-1.49 (m, 2H, H-4') 1.20-1.35 (m, 12H, 6*CH₂, H-5' bis H-10'), 0.85-0.88 (t, 3H, J = 7.04 Hz, CH₃, H-11').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 191.68 C-Aldehyd, 144.21, 135.59, 135.00, 132.59, 131.12, 130.29, 129.00, 126.51 (Aromat und Alken), 33.65, 32.31, 29.99, 29.93, 29.78, 29.68, 29.53, 23.13 (C-3' bis C-10'), 14.59 (C-11').

GC-MS (m/z): 258 [M]⁺

C₁₈H₂₆O: 258.4 g/mol

2-Tetradec-1-enyl-benzaldehyd (64 d)

Gemäß AAV 6 wird 2-Bromo-benzaldehyd (0.52 g, 2.77 mmol, 1 eq) mit 1-Tetradecenylborsäure (0.8g, 3.33 mmol, 1.2 eq), CsF (1.01 g, 6.66 mmol, 2.4 eq) und Pd(PPh₃)₄ (g) umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.8 g, 96 %

R_f = 0.55 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.93 (s, 1H, CHO), 7.24-7.73 (m, 4H, Aromat), 6.70-6.81 (m, 2H, Alken), 2.21-2.23 (m, 2H, CH₂, H-3'), 1.43-1.49 (m, 2H, H-4') 1.20-1.35 (m, 18H, 9*CH₂, H-5' bis H-13'), 0.85-0.89 (t, 3H, *J* = 7.04 Hz, CH₃, H-14').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 192.90 C-Aldehyd), 139.14, 136.70, 133.57, 132.17, 129.32, 128.57, 128.36, 127.08 (Aromat und Alken), 33.49, 32.37, 30.14, 30.13, 30.10, 30.07, 29.97, 29.82, 29.69, 29.66, 23.16 (C-3' bis C-13'), 14.61 (C-14').

GC-MS (m/z): 300 [M]⁺

C₂₁H₃₂O: 300.4 g/mol

2-Hexadec-1-enyl-benzaldehyd (64 e)

Gemäß AAV 6 wird 2-Bromo-benzaldehyd (0.35 g, 1.87 mmol, 1 eq) mit 1-Hexadecenylborsäure (0.75 g, 2.8 mmol, 1.5 eq), CsF (0.68 g, 4.47 mmol, 2.4 eq) und Pd(PPh₃)₄ (20 g) umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.59 g, 96 %

R_f = (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.94 (s, 1H, CHO), 7.19-7.68 (m, 4H, Aromat), 6.68-6.78 (m, 2H, Alken), 2.20-2.23 (m, 2H, CH₂, H-3'), 1.45-1.49 (m, 2H, H-4') 1.20-1.36 (m, 22H, 11*CH₂, H-5' bis H-15'), 0.85-0.89 (t, 3H, *J* = 6.84 Hz, CH₃, H-16').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 192.81 C-Aldehyd), 139.10, 136.69, 133.56, 132.15, 129.33, 128.59, 128.37, 127.10 (Aromat und Alken), 33.49, 32.38, 30.21, 30.15, 30.13, 30.11, 30.10, 30.07, 29.97, 29.82, 29.68, 29.64, 23.16 (C-3' bis C-15'), 14.63 (C-16').

GC-MS (m/z): 328 [M]⁺

C₂₃H₃₆O: 328.5 g/mol

2-Pentyl-benzaldehyd (67 a)

Gemäß AAV 7 wird 2-Pent-1-enyl-benzaldehyd (0.3 g, 1.7 mmol) in Essigsäureethylester (30 ml) mit Pd/C unter Wasserstoffatmosphäre umgesetzt. Das erhaltene gelbe Öl wird ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.3 g, 99%

R_f = 0.57 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 10.27 (s, 1H, CHO), 7.11-7.83 (m, 4H, Aromat), 2.63-2.67 (m, 2H, CH₂, H-1'), 1.55-1.63 (m, 2H, H-2') 1.30-1.39 (m, 4H, 2*CH₂, H-3' und H-4'), 0.87-0.91 (t, 3H, *J* = 7.04 Hz, CH₃, H-5').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 192.83 C-Aldehyd), 142.33, 134.19, 131.52, 131.17, 128.03, 126.61 (Aromat) 32.93 (C-1'), 32.29, 29.68, 23.12 (C-2' bis C-4'), 14.59 (C-5').

GC-MS (m/z): 176[M]⁺

C₁₂H₁₆O: 176.2 g/mol

2-Octyl-benzaldehyd (67 b)

Gemäß AAV 7 wird 2-Oct-1-enyl-benzaldehyd (0.3 g, 1.4 mmol) in Essigsäureethylester (30 ml) mit Pd/C unter Wasserstoffatmosphäre umgesetzt. Das erhaltene gelbe Öl wird ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.3, 99 %

R_f = 0.58 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 10.28 (s, 1H, CHO), 7.25-7.85 (m, 4H, Aromat), 3.00-3.04 (m, 2H, CH₂, H-1'), 1.58-1.65 (m, 2H, H-2') 1.25-1.42 (m, 10H, 5*CH₂, H-3' bis H-7'), 0.87-0.91 (t, 3H, *J* = 7.04 Hz, CH₃, H-8').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 192.43 C-Aldehyd), 143.71, 133.78, 131.12, 130.77, 128.01, 126.20 (Aromat) 32.52 (C-1'), 31.89, 29.58, 29.47, 29.28, 29.27, 22.72 (C-2' und C-7'), 14.19 (C-8').

GC-MS (m/z): 218 [M]⁺

C₁₅H₂₂O: 218.3 g/mol

2-Undeyle-benzaldehyd (67 c)

Gemäß AAV 7 wird 2-Undec-1-enyl-benzaldehyd (0.3 g, 1.2 mmol) in Essigsäureethylester (30 ml) mit Pd/C unter Wasserstoffatmosphäre umgesetzt. Das erhaltene gelbe Öl wird ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.3 g, 99 %

R_f = 0.57 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 10.28 (s, 1H, CHO), 7.12-7.70 (m, 4H, Aromat), 2.65-2.69 (m, 2H, CH₂, H-1'), 1.56-1.64 (m, 2H, H-2') 1.20-1.41 (m, 18H, 8*CH₂, H-3' bis H-10'), 0.90-0.93 (t, 3H, *J* = 7.04 Hz, CH₃, H-11').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 192.76 C-Aldehyd), 141.12, 138.02, 130.25, 128.37, 128.16, 126.27 (Aromat) 32.79 (C-1'), 31.79, 30.77, 30.20, 30.15, 30.11, 30.10, 30.04, 29.82, 23.18 (C-2' bis C-10'), 14.63 (C-11').

GC-MS (m/z): 260 [M]⁺

C₁₈H₂₈O: 260.4 g/mol

2-Tetradecyl-benzaldehyd (67 d)

Gemäß AAV 7 wird 2-Tetradec-1-enyl-benzaldehyd (g, mmol) in Essigsäureethylester (30 ml) mit Pd/C unter Wasserstoffatmosphäre umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.3 g, 99 %

R_f = 0.58 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 10.28 (s, 1H, CHO), 7.26-7.84 (m, 4H, Aromat), 3.00-3.04 (m, 2H, CH₂, H-1'), 1.58-1.64 (m, 2H, H-2') 1.22-1.42 (m, 22H, 11*CH₂, H-3' bis H-13'), 0.90-0.93 (t, 3H, *J* = 6.84 Hz, CH₃, H-14').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 192.55 C-Aldehyd), 146.14, 134.04, 133.74, 131.52, 131.14, 126.57 (Aromat) 32.94 (C-1'), 32.38, 30.16, 30.14, 30.13, 30.12, 30.11, 30.10, 30.04, 30.00, 29.93, 29.82, 23.17 (C-2' bis C-13'), 14.61 (C-14').

GC-MS (m/z): 302 [M]⁺

C₂₁H₃₄O: 302.4 g/mol

2-Hexadeyle-benzaldehyd (67 e)

Gemäß AAV 7 wird 2-Hexadec-1-enyl-benzaldehyd (0.3 g, 0.91 mmol) in Essigsäureethylester (30 ml) mit Pd/C unter Wasserstoffatmosphäre umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.3 g, 99 %

R_f = 0.58 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 10.28 (s, 1H, CHO), 7.25-7.83 (m, 4H, Aromat), 2.99-3.03 (m, 2H, CH₂, H-1'), 1.57-1.64 (m, 2H, H-2') 1.20-1.44 (m, 26H, 13*CH₂, H-3' bis H-15'), 0.86-0.89 (t, 3H, *J* = 7.03 Hz, CH₃, H-16').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 191.96 (C-Aldehyd), 145.70, 133.58, 131.98, 131.08, 128.52, 126.20 (Aromat) 32.56 (C-1'), 32.01, 29.83, 29.79, 29.78, 29.76, 29.75, 29.73, 29.71, 29.69, 29.66, 29.63, 29.55, 29.45, 22.80 (C-2' bis C-15'), 14.24 (C-16').

GC-MS (m/z): 330 [M]⁺

C₂₃H₃₈O: 330.5 g/mol

Furan-3-yl-(2-octyl-phenyl)-methanol (70 b)

Gemäß AAV 9 wird 3-Bromfuran (0.55 ml, 6.19 mmol, 4.5 eq) mit 2.5 M Butyllithium (2.32 ml, 5.78 mmol, 4.2 eq), und mit 2-Octyl-benzaldehyd (0.3 g, 1.38 mmol, 1 eq) umgesetzt. Das erhaltene gelbe Öl wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.23 g, 60 %

R_f = 0.35 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.16-7.52 (m, 6H, 4H*Aromat, H-2' Furan und H-5' Furan), 6.32 (d, 1H, J = 0.78 Hz, H-4' Furan), 6.00 (s, 1H, CHOH), 2.61-2.65 (m, 2H, CH₂, H-1'), 1.49-1.59 (m, 2H, H-2') 1.24-1.40 (m, 10H, 5*CH₂, H-3' bis H-7'), 0.87-0.91 (t, 3H, J = 7.04 Hz, CH₃, H-8').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 143.06 (C-5' Furan), 140.31, 139.86 (C-2' Furan), 139.64, 129.25, 128.72, 127.54, 126.16, 126.02, (Aromat und C-3' Furan) 109.42 (C-4' Furan), 65.76 (CHOH), 32.45 (C-1'), 31.92, 31.53, 29.77, 29.52, 29.30, 22.74 (C-2' bis C-7'), 14.20 (C-8').

GC-MS (m/z): 286 [M]⁺

HR-MS (FAB: 3-NBA): 285.1833 (9.6) [M-H]⁺ 269.1919 (100) [M-H₂O]⁺

C₁₉H₂₆O: 286.1933 g/mol

Furan-3-yl-(2-undecyl-phenyl)-methanol (70 c)

Gemäß AAV 9 wird 3-Bromfuran (0.46 ml, 5.19 mmol, 4.5 eq) mit 2.5 M Butyllithium (1.94 ml, 4.84 mmol, 4.2 eq), und mit 2-Undecyl-benzaldehyd (0.3 g, 1.15 mmol, 1 eq) umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.25 g, 65 %

R_f = 0.36 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.18-7.38 (m, 6H, 4H*Aromat, H-2' Furan und H-5' Furan), 6.32 (d, 1H, J = 0.78 Hz, H-4' Furan), 6.01 (s, 1H, CHOH), 2.64-2.68 (m, 2H, CH₂, H-1'), 1.55-1.63 (m, 2H, H-2') 1.24-1.41 (m, 16H, 8*CH₂, H-3' bis H-10'), 0.88-0.91 (t, 3H, J = 7.04 Hz, CH₃, H-11').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 143.08 (C-5' Furan), 140.74, 138.54 (C-2' Furan), 138.02, 129.18, 128.48, 127.89, 127.68, 125.86, (Aromat und C-3' Furan) 108.83 (C-4' Furan), 63.03 (CHOH), 32.41 (C-1'), 31.99, 31.42, 29.82, 29.75, 29.72, 29.70, 29.64, 29.43, 22.79 (C-2' bis C-10'), 14.24 (C-11').

GC-MS (m/z): 328 [M]⁺

HR-MS (FAB: 3-NBA): 310.3526 (38.4) [M-H₂O]⁺

C₂₂H₃₂O: 328.24 g/mol

Furan-3-yl-(2-hexadecyl-phenyl)-methanol (70 e)

Gemäß AAV 9 wird 3-Bromfuran (0.36 ml, 4.1 mmol, 4.5 eq) mit 2.5 M Butyllithium (1.53 ml, 3.81 mmol, 4.2 eq), und mit 2-Hexadecyl-benzaldehyd (0.3 g, 0.99 mmol, 1 eq) umgesetzt. Der erhaltene Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.21 g, 59 %

R_f = 0.37 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.07-7.48 (m, 6H, 4H*Aromat, H-2' Furan und H-5' Furan), 6.23-6.24 (d, 1H, *J* = 0.59 Hz, H-4' Furan), 5.92 (s, 1H, CHOH), 2.52-2.59 (m, 2H, CH₂, H-1'), 1.40-1.51 (m, 2H, H-2') 1.10-1.22 (m, 26H, 13*CH₂, H-3' bis H-15'), 0.78-0.82 (t, 3H, *J* = 7.03 Hz, CH₃, H-16').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 143.12 (C-5' Furan), 140.30, 139.90 (C-2' Furan), 138.68, 129.30, 128.72, 127.60, 126.17, 126.06, (Aromat und C-3' Furan) 109.43 (C-4' Furan), 65.83 (CHOH), 32.49 (C-1'), 32.02, 31.57, 29.80, 29.79, 29.78, 29.77, 29.76, 29.71, 29.69, 29.67, 29.65, 29.59, 29.46, 22.81 (C-2' bis C-15'), 14.25 (C-16').

GC-MS (m/z): 398 [M]⁺

HR-MS (FAB: 3-NBA): 398.3648 (68.3) [M-H₂O]⁺

C₂₇H₄₂O: 398.3185 g/mol

5-Hydroxy-4-[1-hydroxy-(2-octyl-phenyl)-methyl]-5-*H*-furan-2-on (73 b)

Gemäß AAV 9 wird Furan 70 b 20 mg, 0.07 mmol, 1 eq) mit DIPEA (0.12 ml, 0.7 mmol, 10 eq) und Bengal Rosa (5 mg) unter Sauerstoffatmosphäre umgesetzt. Das erhaltene gelbe Öl wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 7 mg, 34 %

R_f = 0.37 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.22-7.46 (m, 4H, Aromat), 6.26 (s, 1H, H-5 Furan), 5.91-5.92 (s, 1H, H-3 Furan), 5.69 (s, 1H, CHOH, H-5 Furan), 2.59-2.79 (m, 2H, CH₂, H-1'), 1.57-1.66 (m, 2H, CH₂, H-2'), 1.18-1.48 (m, 10H, 5*CH₂, H-3' bis H-7'), 0.89-0.92 (t, *J* = 7.04 Hz, H-8').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 171.10 (C-2), 162.68 (C-4), 140.99, 135.95, 130.11, 128.96, 127.46, 126.50 (Aromat), 117.44 (C-3), 97.75 (C-5), 67.41 (CHOH), 32.59 (C-1'), 31.93, 31.88, 29.75, 29.53, 29.34, 22.75 (C-2' bis C-7'), 14.22 (C-8').

HR-MS (FAB: 3-NBA): 300.2012 [M-H₂O]⁺

C₁₉H₂₆O₄: 318.1831 g/mol

5-Hydroxy-4-[1-hydroxy-(2-undecyl-phenyl)-methyl]-5-*H*-furan-2-on (73 c)

Gemäß AAV 9 wird Furan 70 c (20 mg, 0.06 mmol, 1 eq) mit DIPEA (0.11 ml, 0.6 mmol, 10 eq) und Bengal Rosa (5 mg) unter Sauerstoffatmosphäre umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 6 mg, 29 %

R_f = 0.38 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.19-7.30 (m, 4H, Aromat), 6.23 (s, 1H, H-5 Furan), 5.89 (s, 1H, H-3 Furan), 5.67 (s, 1H, CHOH, H-5 Furan), 2.54-2.75 (m, 2H, CH₂, H-1'), 1.54-1.62 (m, 2H, CH₂, H-2'), 1.20-1.38 (m, 16H, 8*CH₂, H-3' bis H-10'), 0.86-0.88 (t, *J* = 7.04 Hz, H-11').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 171.11 (C-2), 162.69 (C-4), 140.98, 136.04, 130.10, 128.95, 127.47, 126.65 (Aromat), 117.48 (C-3), 97.69 (C-5), 67.42 (CHOH), 32.61 (C-1'), 32.00, 29.80, 29.79, 29.78, 29.75, 29.73, 29.63, 29.45, 22.79 (C-2' bis C-10'), 14.25 (C-11').

HR-MS (FAB: 3-NBA): 343.2263 (3.4) [M-H₂O]⁺

C₂₂H₃₂O₄: 360.2301 g/mol

5-Hydroxy-4-[1-hydroxy-(2-hexadecyl-phenyl)-methyl]-5-*H*-furan-2-on (73e)

Gemäß AAV 9 wird Furan 70 e (20 mg, 0.05 mmol, 1 eq) mit DIPEA (0.088 ml, 0.5 mmol, 10 eq) und Bengal Rosa (5 mg) unter Sauerstoffatmosphäre umgesetzt. Der erhaltene Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 6 mg, 29 %

R_f = 0.38 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.12-7.34 (m, 4H, Aromat), 6.22 (s, 1H, H-5 Furan), 5.87 (s, 1H, H-3 Furan), 5.69 (s, 1H, CHOH, H-5 Furan), 2.62-2.66 (m, 2H, CH₂, H-1'), 1.52-1.58 (m, 2H, CH₂, H-2'), 1.20-1.34 (m, 26H, 13*CH₂, H-3' bis H-15'), 0.84-0.87 (t, *J* = 7.04 Hz, H-16').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 168.98 (C-2), 162.66 (C-4), 140.82, 136.01, 129.25, 128.01, 127.80, 125.93 (Aromat), 118.02 (C-3), 98.89 (C-5), 63.13 (CHOH), 32.66 (C-1'), 32.00, 31.45, 31.40, 29.82, 29.78, 29.75, 29.72, 29.70, 29.69, 29.64, 29.63, 29.59, 29.44, 22.80 (C-2' bis C-15'), 14.25 (C-16').

HR-MS (FAB: 3-NBA): 430.3070 (8.4) [M-H₂O]⁺ 413.3068 (100) [M-H₂O]⁺

C₂₅H₃₈O₄: 430.3083 g/mol

3-Pent-1-enyl-benzaldehyd (65 a)

Gemäß AAV 6 wird 3-Bromo-benzaldehyd (0.41 g, 2.19 mmol, 1 eq) mit 1-Pentenylborsäure (0.3 g, 2.63 mmol, 1.2 eq), CsF (0.8 g, 5.26 mmol, 2.4 eq) und Pd(PPh₃)₄ (g) umgesetzt. Das erhaltene gelbe Öl wird ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.37 g, 97%

R_f = 0.54 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.94 (s, 1H, CHO), 7.19-7.70 (m, 4H, Aromat), 6.72-6.85 (m, 2H, Alken), 2.65-2.69 (m, 2H, CH₂, H-3'), 1.55-1.65 (m, 2H, H-4'), 0.93-0.96 (t, 3H, *J* = 7.43 Hz, CH₃, H-5').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 191.30 C-Aldehyd), 143.77, 134.89, 134.60, 132.18, 130.71, 129.88, 128.87, 126.12 (Aromat und Alken), 35.25, 22.32 (C-3' und C-4'), 13.80 (C-5').

GC-MS (m/z): 174 [M]⁺

C₁₂H₁₄O: 174.2 g/mol

3-Oct-1-enyl-benzaldehyd (65 b)

Gemäß AAV 6 wird 3-Bromo-benzaldehyd (0.72 g, 3.9 mmol, 1 eq) mit 1-Octenylborsäure (0.73 g, 4.7 mmol, 1.2 eq), CsF (1.42 g, 9.35 mmol, 2.4 eq) und Pd(PPh₃)₄ (10 mg) umgesetzt. Das erhaltene gelbe Öl wird ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.79 g, 94 %

R_f = 0.55 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.92 (s, 1H, CHO), 7.18-7.70 (m, 4H, Aromat), 6.73-6.88 (m, 2H, Alken), 2.66-2.71 (m, 2H, CH₂, H-3'), 1.57-1.66 (m, 2H, H-4') 1.28-1.34 (m, 6H, 3*CH₂, H-5' bis H-7'), 0.85-0.88 (t, 3H, *J* = 6.84 Hz, CH₃, H-8').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 191.62 (C-Aldehyd), 143.72, 135.08, 134.54, 132.10, 130.64, 129.80, 128.62, 126.04 (Aromat und Alken), 33.18, 31.67, 29.03, 28.89, 22.60 (C-3' bis C-7'), 14.11 (C-8').

GC-MS (m/z): 216 [M]⁺

C₁₅H₂₀O: 216.3 g/mol

3-Undec-1-enyl-benzaldehyd (65 c)

Gemäß AAV 6 wird 3-Bromo-benzaldehyd (0.35g, 1.89 mmol, 1 eq) mit 1-Undecenylborsäure (0.45 g, 2.27 mmol, 1.2 eq), CsF (0.69 g, 4.54 mmol, 2.5 eq) und

Pd(PPh₃)₄ (10 mg) umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.46 g, 95 %

R_f = 0.55 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.92 (s, 1H, CHO), 7.20-7.69 (m, 4H, Aromat), 6.70-6.85 (m, 2H, Alken), 2.63-2.69 (m, 2H, CH₂, H-3'), 1.52-1.65 (m, 2H, H-4') 1.20-1.35 (m, 12H, 6*CH₂, H-5' bis H-10'), 0.85-0.88 (t, 3H, *J* = 7.04 Hz, CH₃, H-11').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 191.68 C-Aldehyd), 144.21, 135.59, 135.00, 132.59, 131.12, 130.29, 129.00, 126.51 (Aromat und Alken), 33.65, 32.31, 29.99, 29.93, 29.78, 29.68, 29.53, 23.13 (C-3' bis C-10'), 14.59 (C-11').

GC-MS (m/z): 258 [M]⁺

C₁₈H₂₆O: 258.4 g/mol

3-Tetradec-1-enyl-benzaldehyd (65 d)

Gemäß AAV 6 wird 3-Bromo-benzaldehyd (0.52 g, 2.77 mmol, 1 eq) mit 1-Tetradecenylborsäure (0.8 g, 3.33 mmol, 1.2 eq), CsF (1.01 g, 6.66 mmol, 2.4 eq) und Pd(PPh₃)₄ (13 mg) umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.81 g, 98 %

R_f = (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.96 (s, 1H, CHO), 7.18-7.70 (m, 4H, Aromat), 6.73-6.88 (m, 2H, Alken), 2.67-2.71 (m, 2H, CH₂, H-3'), 1.57-1.67 (m, 2H, H-4') 1.20-1.35 (m, 18H, 9*CH₂, H-5' bis H-13'), 0.89-0.92 (t, 3H, *J* = 7.04 Hz, CH₃, H-14').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 192.59 C-Aldehyd), 143.69, 136.14, 134.57, 129.18, 128.64, 128.24, 127.33, 126.81 (Aromat und Alken), 35.62, 31.95, 31.28, 29.74, 29.72, 29.70, 29.69, 29.69, 29.60, 29.50, 29.40, 29.26, 22.74 (C-3' bis C-13'), 14.17 (C-14').

GC-MS (m/z): 300 [M]⁺

C₂₁H₃₂O: 300.4 g/mol

3-Hexadec-1-enyl-benzaldehyd (65 e)

Gemäß AAV 6 wird 3-Bromo-benzaldehyd (0.345 g, 1.9 mmol, 1 eq) mit 1-Hexadecenylborsäure (0.75 g, 2.8 mmol, 1.5 eq), CsF (0.68 g, 4.47 mmol, 2 eq) und Pd(PPh₃)₄ (15 mg) umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.59 g, 97 %

R_f = 0.57 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.94 (s, 1H, CHO), 7.19-7.71 (m, 4H, Aromat), 6.71-6.85 (m, 2H, Alken), 2.68-2.73 (m, 2H, CH₂, H-3'), 1.58-1.62 (m, 2H, H-4') 1.20-1.36 (m, 22H, 11*CH₂, H-5' bis H-15'), 0.85-0.89 (t, 3H, *J* = 6.84 Hz, CH₃, H-16').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 192.81 C-Aldehyd), 139.10, 136.69, 133.56, 132.15, 129.33, 128.59, 128.37, 127.10 (Aromat und Alken), 33.49, 32.38, 30.21, 30.15, 30.13, 30.11, 30.10, 30.07, 29.97, 29.82, 29.68, 29.64, 23.16 (C-3' bis C-15'), 14.63 (C-16').

GC-MS (m/z): 328 [M]⁺

C₂₃H₃₆O: 328.5 g/mol

3-Pentyl-benzaldehyd (68 a)

Gemäß AAV 7 wird 3-Pent-1-enyl-benzaldehyd (0.3 g, 1.7 mmol) in Essigsäureethylester (30 ml) mit Pd/C unter Wasserstoffatmosphäre umgesetzt. Das erhaltene gelbe Öl wird ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.3 g, 99 %

R_f = 0.57 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 10.26 (s, 1H, CHO), 7.16-7.82 (m, 4H, Aromat), 2.98-3.02 (m, 2H, CH₂, H-1'), 1.55-1.66 (m, 2H, H-2') 1.30-1.40 (m, 4H, 2*CH₂, H-3' und H-4'), 0.87-0.91 (t, 3H, *J* = 7.23 Hz, CH₃, H-5').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 192.21 C-Aldehyd), 145.69, 133.64, 131.09, 130.72, 129.05, 126.15 (Aromat) 32.42 (C-1'), 32.12, 31.67, 22.51 (C-2' und C-7'), 14.03 (C-5').

GC-MS (m/z): 176[M]⁺

C₁₂H₁₆O: 176.2 g/mol

3-Octyl-benzaldehyd (68 b)

Gemäß AAV 7 wird 3-Oct-1-enyl-benzaldehyd (0.3 g, 1.4 mmol) in Essigsäureethylester (30 ml) mit Pd/C unter Wasserstoffatmosphäre umgesetzt. Das erhaltene gelbe Öl wird ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute:

R_f = 0.57 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.94 (s, 1H, CHO), 7.39-7.67 (m, 4H, Aromat), 2.63-2.67 (m, 2H, CH₂, H-1'), 1.58-1.65 (m, 2H, H-2') 1.20-1.31 (m, 10H, 5*CH₂, H-3' bis H-7'), 0.83-0.87 (t, 3H, *J* = 7.04 Hz, CH₃, H-8').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 192.56 C-Aldehyd), 143.75, 136.21, 134.60, 129.21, 128.70, 127.36 (Aromat) 32.52 (C-1'), 31.90, 29.47, 29.31, 29.29, 29.27, 22.72 (C-2' bis C-7'), 14.18 (C-8').

GC-MS (m/z): 218 [M]⁺

C₁₅H₂₂O: 218.3 g/mol

3-Undecl-benzaldehyd (68 c)

Gemäß AAV 7 wird 3-Undec-1-enyl-benzaldehyd (0.3 g, 1.2 mmol) in Essigsäureethylester (30 ml) mit Pd/C unter Wasserstoffatmosphäre umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.3 g, 99 %

R_f = 0.57 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.96 (s, 1H, CHO), 7.20-7.70 (m, 4H, Aromat), 2.66-2.70 (m, 2H, CH₂, H-1'), 1.60-1.67 (m, 2H, H-2') 1.20-1.40 (m, 18H, 8*CH₂, H-3' bis H-10'), 0.87-0.90 (t, 3H, *J* = 7.04 Hz, CH₃, H-11').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 192.64 C-Aldehyd), 143.75, 136.17, 134.62, 129.23, 128.69, 127.37 (Aromat) 35.66 (C-1'), 31.96, 31.31, 29.70, 29.67, 29.61, 29.51, 29.39, 29.27, 22.76 (C-2' bis C-10'), 14.20 (C-11').

GC-MS (m/z): 260 [M]⁺

C₁₈H₂₈O: 260.4 g/mol

3-Tetradecyl-benzaldehyd (68 d)

Gemäß AAV 7 wird 3-Tetradec-1-enyl-benzaldehyd (0.3 g, 1.2 mmol) in Essigsäureethylester (30 ml) mit Pd/C unter Wasserstoffatmosphäre umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.3 g, 99 %

R_f = 0.57 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.96 (s, 1H, CHO), 7.25-7.99 (m, 4H, Aromat), 2.56-2.69 (m, 2H, CH₂, H-1'), 1.57-1.66 (m, 2H, H-2') 1.20-1.38 (m, 22H, 11*CH₂, H-3' bis H-13'), 0.85-0.89 (t, 3H, *J* = 6.84 Hz, CH₃, H-14').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 192.33 C-Aldehyd), 143.70, 137.04, 136.24, 129.14, 128.65, 127.29 (Aromat) 35.65 (C-1'), 31.96, 31.31, 29.75, 29.74, 29.73, 29.71, 29.69, 29.65, 29.50, 29.41, 29.27, 22.75 (C-2' bis C-13'), 14.19 (C-14').

GC-MS (m/z): 302 [M]⁺

C₂₁H₃₄O: 302.4 g/mol

3-Hexadecyl-benzaldehyd (68 e)

Gemäß AAV 7 wird 3-Hexadec-1-enyl-benzaldehyd (0.3 g, 0.91 mmol) in Essigsäureethylester (30 ml) mit Pd/C unter Wasserstoffatmosphäre umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.3 g, 99 %

R_f = 0.57 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.97 (s, 1H, CHO), 7.20-7.71 (m, 4H, Aromat), 2.66-2.70 (m, 2H, CH₂, H-1'), 1.58-1.66 (m, 2H, H-2') 1.20-1.40 (m, 26H, 13*CH₂, H-3' bis H-15'), 0.87-0.91 (t, 3H, *J* = 7.04 Hz, CH₃, H-16').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 192.57 C-Aldehyd), 143.74, 136.20, 134.60, 129.21, 128.68, 127.36 (Aromat) 35.66 (C-1'), 31.98, 31.32, 29.76, 29.74, 29.72, 29.71, 29.66, 29.62, 29.58, 29.52, 29.45, 29.42, 29.28, 22.77 (C-2' bis C-15'), 14.21 (C-16').

GC-MS (m/z): 330 [M]⁺

C₂₃H₃₈O: 330.5

Furan-3-yl-(3-pentyl-phenyl)-methanol (71 a)

Gemäß AAV 9 wird 3-Bromfuran (0.34 ml, 3.83 mmol, 4.5 eq) mit 2.5 M Butyllithium (1.4 ml, 3.58 mmol, 4.2 eq), und mit 3-Pentyl-benzaldehyd (0.15 g, 0.85 mmol, 1 eq) umgesetzt. Das erhaltene gelbe Öl wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.132 g, 64 %

R_f = 0.34 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.08-7.44 (m, 6H, 4H*Aromat, H-2' Furan und H-5' Furan), 6.23-6.24 (d, 1H, *J* = 0.78 Hz, H-4' Furan), 5.92 (s, 1H, CHO), 2.52-2.59 (m, 2H, CH₂, H-1'), 1.40-1.53 (m, 2H, H-2') 1.15-1.29 (m, 4H, 2*CH₂, H-3' bis H-4'), 0.79-0.82 (t, 3H, *J* = 7.04 Hz, CH₃, H-5').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 143.12 (C-5' Furan), 140.27, 139.90 (C-2' Furan), 139.66, 129.29, 129.19, 128.66, 127.91, 126.16 (Aromat und C-3' Furan) 109.42 (C-4' Furan), 65.76 (CHO), 32.42 (C-1'), 31.21, 30.39, 22.68 (C-2' bis C-4'), 14.15 (C-5').

GC-MS (m/z): 244 [M]⁺

HR-MS (FAB: 3-NBA): 245.1549 (9.1) [M]⁺ 227.1435 (100) [M-H₂O]⁺

C₁₆H₂₀O: 244.1463 g/mol

Furan-3-yl-(3-octyl-phenyl)-methanol (71 b)

Gemäß AAV 9 wird 3-Bromfuran (0.55 ml, 6.19 mmol, 4.5 eq) mit 2.5 M Butyllithium (2.32 ml, 5.78 mmol, 4.2 eq), und mit 3-Octyl-benzaldehyd (0.3 g, 1.4 mmol, 1 eq) umgesetzt. Das erhaltene gelbe Öl wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.26 g, 66 %

R_f = 0.35 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.11-7.37 (m, 6H, 4H*Aromat, H-2' Furan und H-5' Furan), 6.33-6.34 (d, 1H, *J* = 0.59 Hz, H-4' Furan), 5.73 (s, 1H, CHOH), 2.59-2.63 (m, 2H, CH₂, H-1'), 1.57-1.63 (m, 2H, H-2') 1.20-1.35 (m, 10H, 5*CH₂, H-3' bis H-7'), 0.88-0.91 (t, 3H, *J* = 7.04 Hz, CH₃, H-8').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 143.13 (C-5' Furan), 142.74, 140.21 (C-2' Furan), 139.56, 128.84, 128.19, 127.73, 126.21, 123.47 (Aromat und C-3' Furan) 109.16 (C-4' Furan), 69.55 (CHOH), 36.02 (C-1'), 31.94, 31.57, 29.53, 29.43, 29.34, 22.76 (C-2' bis C-7'), 14.21 (C-8').

GC-MS (m/z): 286 [M]⁺

HR-MS (FAB: 3-NBA): 285.1831 (7.6) [M-H]⁺ 269.1885 (100) [M-H₂O]⁺

C₁₉H₂₆O: 286.1933 g/mol

Furan-3-yl-(3-tetradecyl-phenyl)-methanol (71 d)

Gemäß AAV 9 wird 3-Bromfuran (0.4 ml, 4.45 mmol, 4.5 eq) mit 2.5 M Butyllithium (1.66 ml, 4.16 mmol, 4.2 eq), und mit 3-Tetradecyl-benzaldehyd (0.3 g, 0.99 mmol, 1 eq) umgesetzt. Der erhaltene Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.23 g, 63 %

R_f = 0.36 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.02-7.28 (m, 6H, 4H*Aromat, H-2' Furan und H-5' Furan), 6.25 (d, 1H, *J* = 0.59 Hz, H-4' Furan), 5.66 (s, 1H, CHOH), 2.50-2.54 (m, 2H, CH₂, H-1'), 1.48-1.54 (m, 2H, H-2') 1.16-1.23 (m, 22H, 11*CH₂, H-3' bis H-13'), 0.78-0.82 (t, 3H, *J* = 7.04 Hz, CH₃, H-14').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 143.18 (C-5' Furan), 142.75, 139.59 (C-2' Furan), 135.56, 128.86, 128.23, 127.78, 126.23, 123.49 (Aromat und C-3' Furan) 109.16 (C-4' Furan), 69.62 (CHOH), 36.05 (C-1'), 32.02, 31.60, 31.42, 29.79, 29.78, 29.75, 29.73, 29.70, 29.63, 29.60, 29.47, 22.81 (C-2' bis C-13'), 14.26 (C-14').

GC-MS (m/z): 370 [M]⁺

HR-MS (FAB: 3-NBA): 370.2886 (8.9) [M]⁺ 353.2859 (100) [M-H₂O]⁺

C₂₅H₃₈O: 370.2872 g/mol

Furan-3-yl-(3-hexadecyl-phenyl)-methanol (71 e)

Gemäß AAV 9 wird 3-Bromfuran (0.36 ml, 4.1 mmol, 4.5 eq) mit 2.5 M Butyllithium (1.53 ml, 3.81 mmol, 4.2 eq), und mit 3-Hexadecyl-benzaldehyd (0.3 g, 0.99 mmol, 1 eq) umgesetzt. Der erhaltene Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.22 g, 60 %

R_f = 0.36 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.07-7.48 (m, 6H, 4H*Aromat, H-2' Furan und H-5' Furan), 6.23-6.24 (d, 1H, *J* = 0.59 Hz, H-4' Furan), 5.92 (s, 1H, CHOH), 2.52-2.59 (m, 2H, CH₂, H-1'), 1.40-1.51 (m, 2H, H-2') 1.10-1.22 (m, 26H, 13*CH₂, H-3' bis H-15'), 0.78-0.82 (t, 3H, *J* = 7.03 Hz, CH₃, H-16').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 143.79 (C-5' Furan), 143.49, 140.01 (C-2' Furan), 139.93, 130.20, 128.56, 128.10, 126.59, 123.84, (Aromat und C-3' Furan) 109.54 (C-4' Furan), 69.92 (CHOH), 36.40 (C-1'), 32.37, 31.95, 30.15, 30.14, 30.13, 30.12, 30.11, 30.06, 29.97, 29.95, 29.84, 29.81, 27.36, 23.16 (C-2' bis C-15'), 14.60 (C-16').

GC-MS (m/z): 398 [M]⁺

HR-MS (FAB: 3-NBA): 397.3002 (15.3) [M-H]⁺ 381.3179 (100) [M-H₂O]⁺
C₂₇H₄₂O: 398.3185 g/mol

5-Hydroxy-4-[1-hydroxy-(3-pentyl-phenyl)-methyl]-5-H-furan-2-on (74 a)

Gemäß AAV 11 wird Furan 71 a (20 mg, 0.08 mmol, 1 eq) mit DIPEA (0.14 ml, 0.8 mmol, 10 eq) und Bengal Rosa (5 mg) unter Sauerstoffatmosphäre umgesetzt. Das erhaltene gelbe Öl wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 7 mg, 30 %

R_f = 0.37 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.07-7.38 (m, 4H, Aromat), 6.19 (s, 1H, H-5 Furan), 5.83 (s, 1H, H-3 Furan), 5.63 (s, 1H, CHOH, H-5 Furan), 2.50-2.70 (m, 2H, CH₂, H-1'), 1.50-1.57 (m, 2H, CH₂, H-2'), 1.14-1.44 (m, 4H, 2*CH₂, H-3' und H-4'), 0.80-0.84 (t, *J* = 7.04 Hz, H-5').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 166.89 (C-2), 161.43 (C-4), 137.41, 135.95, 130.34, 127.81, 127.40 123.65 (Aromat), 117.80 (C-3), 95.77 (C-5), 67.59 (CHOH), 37.59 (C-1'), 32.00, 30.02, 23.37 (C-2' bis C-4'), 14.15 (C-5').

HR-MS (FAB: 3-NBA): 259.1075 (4.9) [M-H₂O]⁺

C₁₆H₂₀O₄: 276.1362 g/mol

5-Hydroxy-4-[1-hydroxy-(3-octyl-phenyl)-methyl]-5-H-furan-2-on (74 b)

Gemäß AAV 11 wird Furan 71 b (20 mg, 0.07 mmol, 1 eq) mit DIPEA (0.12 ml, 0.7 mmol, 10 eq) und Bengal Rosa (5 mg) unter Sauerstoffatmosphäre umgesetzt. Das erhaltene gelbe Öl wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 8 mg, 37 %

R_f = 0.37 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.29-7.36 (m, 4H, Aromat), 6.82 (s, 1H, H-5 Furan), 6.34 (s, 1H, H-3 Furan), 6.00 (s, 1H, CHOH, H-5 Furan), 2.55-2.59 (m, 2H, CH₂, H-1'), 1.55-1.62 (m, 2H, CH₂, H-2'), 1.20-1.31 (m, 10H, 5*CH₂, H-3' bis H-7'), 0.85-0.89 (t, *J* = 7.03 Hz, H-8').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 171.23 (C-2), 163.46 (C-4), 143.91, 138.52, 128.89, 128.82, 127.03, 124.02 (Aromat), 116.44 (C-3), 97.83 (C-5), 71.00 (CHOH), 37.22 (C-1'), 31.92, 31.53, 29.49, 29.44, 29.32, 22.73 (C-2' bis C-7'), 14.20 (C-8').

HR-MS (FAB: 3-NBA): 301.1787 (12.4) [M-H₂O]⁺

C₁₉H₂₆O₄: 318.1831 g/mol

5-Hydroxy-4-[1-hydroxy-(3-tetradecyl-phenyl)-methyl]-5-H-furan-2-on (74 d)

Gemäß AAV 11 wird Furan 71 d (20 mg, 0.054 mmol, 1 eq) mit DIPEA (0.094 ml, 0.54 mmol, 10 eq) und Bengal Rosa (5 mg) unter Sauerstoffatmosphäre umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 8 mg, 35 %

R_f = 0.37 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.14-7.34 (m, 4H, Aromat), 6.21 (s, 1H, H-5 Furan), 5.65 (s, 1H, H-3 Furan), 5.58 (s, 1H, CHOH, H-5 Furan), 2.55-2.61 (m, 2H, CH₂, H-1'), 1.54-1.62 (m, 2H, CH₂, H-2'), 1.21-1.35 (m, 22H, 11*CH₂, H-3' bis H-13'), 0.86-0.89 (t, *J* = 7.04 Hz, H-14').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 171.11 (C-2), 163.14 (C-4), 144.36, 138.87, 129.36, 129.25, 127.03, 124.38 (Aromat), 116.95 (C-3), 97.69 (C-5), 71.10 (CHOH), 35.98 (C-1'),

32.00, 31.58, 29.79, 29.78, 29.77, 29.75, 29.71, 29.59, 29.53, 29.46, 29.45, 22.79 (C-2' bis C-13'), 14.24 (C-14').

HR-MS (FAB: 3-NBA): 384.2802 (58.8) [M-H₂O]⁺

C₂₅H₃₈O₄: 402.2770 g/mol

5-Hydroxy-4-[1-hydroxy-(3-hexadecyl-phenyl)-methyl]-5-H-furan-2-on (74 e)

Gemäß AAV 11 wird Furan 71 e (20 mg, 0.05 mmol, 1 eq) mit DIPEA (0.088 ml, 0.5 mmol, 10 eq) und Bengal Rosa (5 mg) unter Sauerstoffatmosphäre umgesetzt. Der erhaltene Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 7 mg, 36 %

R_f = 0.37 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.12-7.44 (m, 4H, Aromat), 6.20 (s, 1H, H-5 Furan), 5.65 (s, 1H, H-3 Furan), 5.56 (s, 1H, CHOH, H-5 Furan), 2.54-2.61 (m, 2H, CH₂, H-1'), 1.54-1.59 (m, 2H, CH₂, H-2'), 1.20-1.34 (m, 26H, 13*CH₂, H-3' bis H-15'), 0.84-0.87 (t, *J* = 7.04 Hz, H-16').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 170.65 (C-2), 162.72 (C-4), 144.11, 135.91, 129.01, 128.74, 128.25, 126.68 (Aromat), 119.51 (C-3), 97.80 (C-5), 71.20 (CHOH), 36.00 (C-1'), 32.69, 32.02, 31.59, 30.08, 29.81, 29.80, 29.79, 29.76, 29.72, 29.60, 29.53, 29.48, 29.47, 22.81 (C-2' bis C-15'), 14.26 (C-16').

HR-MS (3-NBA):

HR-MS (FAB: 3-NBA): 430.3069 [M]⁺ 413.3042 (100) [M-H₂O]⁺

C₂₅H₃₈O₄: 430.3083 g/mol

4-Pent-1-enyl-benzaldehyd (66 a)

Gemäß AAV 6 wird 4-Bromo-benzaldehyd (0.41 g, 2.19 mmol, 1 eq) mit 1-Pentenylborsäure (0.3 g, 2.63 mmol, 1.2 eq), CsF (0.8 g, 5.26 mmol, 2.4 eq) und Pd(PPh₃)₄ (10 mg) umgesetzt. Das erhaltene gelbe Öl wird ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.36 g, 95 %

R_f = 0.54 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.94 (s, 1H, CHO), 7.76-7.78 (d, *J* = 8.21 Hz, 2H, arom.), 7.44-7.45 (d, *J* = 8.21 Hz, 2H, Aromat) 6.38-6.40 (m, 2H, Alken), 2.18-2.22 (m, 2H, CH₂, H-3'), 1.47-1.57 (m, 2H, H-4'), 0.93-0.96 (t, 3H, *J* = 7.43 Hz, CH₃, H-5').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 191.30 (CHO), 143.77, 134.89, 134.60, 132.18, 130.71, 129.88, 128.87, 126.12 (Aromat und Alken), 35.25, 22.32 (C-3' und C-4'), 13.80 (C-5').

GC-MS (m/z): 174 [M]⁺

C₁₂H₁₄O: 174.2 g/mol

4-Oct-1-enyl-benzaldehyd (66 b)

Gemäß AAV 6 wird 4-Bromo-benzaldehyd (0.72 g, 3.9 mmol, 1 eq) mit 1-Octenylborsäure (0.73 g, 4.7 mmol, 1.2 eq), CsF (1.42 g, 9.35 mmol, 2 eq) und Pd(PPh₃)₄ (10 mg) umgesetzt. Das erhaltene gelbe Öl wird ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.77 g, 90 %

R_f = 0.55 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.92 (s, 1H, CHO), 7.74-7.76 (d, *J* = 8.02 Hz, 2H, arom.), 7.41-7.43 (d, *J* = 8.21 Hz, 2H, Aromat) 6.37-6.38 (m, 2H, Alken), 2.19-2.21 (m, 2H, CH₂, H-3'), 1.43-1.47 (m, 2H, H-4') 1.28-1.34 (m, 6H, 3*CH₂ H-5' bis H-7'), 0.85-0.88 (t, 3H, *J* = 6.84 Hz, CH₃, H-8').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 191.62 C-Aldehyd), 143.72, 135.08, 134.54, 132.10, 130.64, 129.80, 128.62, 126.04 (Aromat und Alken), 33.18, 31.67, 29.03, 28.89, 22.60 (C-3' bis C-7'), 14.11 (C-8').

GC-MS (m/z): 216 [M]⁺

C₁₅H₂₀O: 216.3 g/mol

4-Undec-1-enyl-benzaldehyd (66 c)

Gemäß AAV 6 wird 4-Bromo-benzaldehyd (0.35 g, 1.89 mmol, 1 eq) mit 1-Undecenylborsäure (0.45 g, 2.27 mmol, 1.2 eq), CsF (0.69 g, 4.54 mmol, 2.4 eq) und Pd(PPh₃)₄ (10 mg) umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.47 g, 96 %

R_f = 0.55 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.92 (s, 1H, CHO), 7.76-7.78 (d, *J* = 8.21 Hz, 2H, arom.), 7.44-7.46 (d, *J* = 8.22 Hz, 2H, Aromat), 6.40 (m, 2H, Alken), 2.20-2.25 (m, 2H, CH₂, H-3'), 1.43-1.49 (m, 2H, H-4') 1.20-1.35 (m, 12H, 6*CH₂, H-5' bis H-10'), 0.85-0.88 (t, 3H, *J* = 7.04 Hz, CH₃, H-11').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 191.68 C-Aldehyd), 144.21, 135.59, 135.00, 132.59, 131.12, 130.29, 129.00, 126.51 (Aromat und Alken), 33.65, 32.31, 29.99, 29.93, 29.78, 29.68, 29.53, 23.13 (C-3' bis C-10'), 14.59 (C-11').

GC-MS (m/z): 258 [⁺]

C₁₈H₂₆O: 258.4 g/mol

4-Tetradec-1-enyl-benzaldehyd (66 d)

Gemäß AAV 6 wird 4-Bromo-benzaldehyd 0.52 g, 2.77 mmol, 1 eq) mit 1-Tetradecenylborsäure (0.8 g, 3.33 mmol, 1.2 eq), CsF (1.01 g, 6.66 mmol, 2.4 eq) und Pd(PPh₃)₄ (12 mg) umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.8 g, 96 %

R_f = 0.56 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.93 (s, 1H, CHO), 7.77-7.79 (d, *J* = 8.21 Hz, 2H, arom.), 7.44-7.46 (d, *J* = 8.21 Hz, 2H, Aromat), 6.39-6.40 (m, 2H, Alken), 2.21-2.23 (m, 2H, CH₂, H-3'), 1.43-1.49 (m, 2H, H-4') 1.20-1.35 (m, 18H, 9*CH₂, H-5' bis H-13'), 0.85-0.89 (t, 3H, *J* = 7.04 Hz, CH₃, H-14').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 192.90 C-Aldehyd), 139.14, 136.70, 133.57, 132.17, 129.32, 128.57, 128.36, 127.08 (Aromat und Alken), 33.49, 32.37, 30.14, 30.13, 30.10, 30.07, 29.97, 29.82, 29.69, 29.66, 23.16 (C-3' bis C-13'), 14.61 (C-14').

GC-MS (m/z): 300 [M]⁺

C₂₁H₃₂O: 300.4 g/mol

4-Hexadec-1-enyl-benzaldehyd (66 e)

Gemäß AAV 6 wird 4-Bromo-benzaldehyd (0.34 g, 1.87 mmol, 1 eq) mit 1-Hexadecenylborsäure (0.75 g, 2.8 mmol, 1.5 eq), CsF (0.68 g, 6.66 mmol, 2.4 eq) und Pd(PPh₃)₄ (16 mg) umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.59 g, 97 %

R_f = 0.57 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.94 (s, 1H, CHO), 7.76-7.78 (d, *J* = 7.82 Hz, 2H, arom.), 7.43-7.45 (d, *J* = 8.01 Hz, 2H, Aromat), 6.40 (m, 2H, Alken), 2.20-2.23 (m, 2H, CH₂, H-3'), 1.45-1.49 (m, 2H, H-4') 1.20-1.36 (m, 22H, 11*CH₂, H-5' bis H-15'), 0.85-0.89 (t, 3H, *J* = 6.84 Hz, CH₃, H-16').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 192.81 C-Aldehyd), 139.10, 136.69, 133.56, 132.15, 129.33, 128.59, 128.37, 127.10 (Aromat und Alken), 33.49, 32.38, 30.21, 30.15, 30.13, 30.11, 30.10, 30.07, 29.97, 29.82, 29.68, 29.64, 23.16 (C-3' bis C-15'), 14.63 (C-16').

GC-MS (m/z): 328 [M]⁺

C₂₃H₃₆O: 328.5 g/mol

4-Pentyl-benzaldehyd (69 a)

Gemäß AAV 7 wird 4-Pent-1-enyl-benzaldehyd (0.3 g, 1.7 mmol) in Essigsäureethylester (30 ml) mit Pd/C unter Wasserstoffatmosphäre umgesetzt. Das erhaltene gelbe Öl wird ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.3 g, 99 %

R_f = 0.57 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 10.26 (s, 1H, CHO), 7.16-7.82 (m, 4H, Aromat), 2.98-3.02 (m, 2H, CH₂, H-1'), 1.55-1.66 (m, 2H, H-2') 1.30-1.40 (m, 4H, 2*CH₂, H-3' und H-4'), 0.87-0.91 (t, 3H, *J* = 7.23 Hz, CH₃, H-5').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 192.21 C-Aldehyd), 145.69, 133.64, 131.09, 130.72, 129.05, 126.15 (Aromat) 32.42 (C-1'), 32.12, 31.67, 22.51 (C-2' und C-7'), 14.03 (C-5').

GC-MS (m/z): 176 [M]⁺

C₁₂H₁₆O: 176.2 g/mol

4-Octyl-benzaldehyd (69 b)

Gemäß AAV 7 wird 4-Oct-1-enyl-benzaldehyd (0.3 g, 1.4 mmol) in Essigsäureethylester (30 ml) mit Pd/C unter Wasserstoffatmosphäre umgesetzt. Das erhaltene gelbe Öl wird ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.3 g, 99 %

R_f = (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 10.07 (s, 1H, CHO), 7.93-7.95 (d, *J* = 8.02 Hz, 2H, arom.), 7.48-7.50 (d, *J* = 8.02 Hz, 2H, Aromat.), 2.70-2.77 (m, 2H, CH₂, H-1'), 1.74-1.80 (m, 2H, H-2') 1.40-1.50 (m, 10H, 5*CH₂, H-3' bis H-7'), 1.03-1.07 (t, 3H, *J* = 6.84 Hz, CH₃, H-8').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 192.17 C-Aldehyd), 142.33, 134.01, 129.81, 128.89, 128.53, 127.01 (Aromat) 35.71 (C-1'), 31.94, 31.58, 29.54, 29.39, 29.32, 22.74 (C-2' bis C-7'), 14.20 (C-8').

GC-MS (m/z): 218 [M]⁺

C₁₅H₂₂O: 218.3 g/mol

4-Undecyl-benzaldehyd (69 c)

Gemäß AAV 7 wird 4-Undec-1-enyl-benzaldehyd (0.3 g, 1.2 mmol) in Essigsäureethylester (30 ml) mit Pd/C unter Wasserstoffatmosphäre umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.3 g, 99 %

R_f = 0.57 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 10.09 (s, 1H, CHO), 7.94-7.96 (d, *J* = 8.21 Hz, 2H, arom.), 7.48-7.50 (d, *J* = 8.21 Hz, 2H, Aromat.), 2.67-2.77 (m, 2H, CH₂, H-1'), 1.76-1.82 (m, 2H, H-2') 1.38-1.52 (m, 16H, 8*CH₂, H-3' bis H-10'), 1.04-1.07 (t, 3H, *J* = 7.04 Hz, CH₃, H-11').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 192.11 C-Aldehyd), 142.03, 133.98, 129.78, 128.87, 128.53, 127.01 (Aromat) 36.23 (C-1'), 31.94, 31.08, 29.66, 29.64, 29.57, 29.47, 29.37, 29.28, 22.72 (C-2' bis C-10'), 14.17 (C-11').

GC-MS (m/z): 260 [M]⁺

C₁₈H₂₈O: 260.4 g/mol

4-Tetradecyl-benzaldehyd (69 d)

Gemäß AAV 7 wird 4-Tetradec-1-enyl-benzaldehyd (0.3 g, 1.2 mmol) in Essigsäureethylester (30 ml) mit Pd/C unter Wasserstoffatmosphäre umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.3 g, 99 %

R_f = 0.58 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.81 (s, 1H, CHO), 7.66-7.68 (d, *J* = 8.21 Hz, 2H, arom.), 7.20-7.23 (d, *J* = 8.21 Hz, 2H, Aromat), 2.55-2.59 (m, 2H, CH₂, H-1'), 1.50-1.58 (m, 2H, H-2') 1.16-1.24 (m, 22H, 11*CH₂, H-3' bis H-13'), 0.76-0.78 (t, 3H, *J* = 7.04 Hz, CH₃, H-14').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 192.06 C-Aldehyd), 143.91, 133.99, 129.77, 128.85, 128.27, 127.11 (Aromat) 36.23 (C-1'), 31.95, 31.08, 29.73, 29.71, 129.69, 29.67, 29.65, 29.58, 29.48, 29.40, 29.29, 22.74 (C-2' bis C-13'), 14.18 (C-14').

GC-MS (m/z): 302 [M]⁺

C₂₁H₃₄O: 302.4 g/mol

4-Hexadecyl-benzaldehyd (69 e)

Gemäß AAV 7 wird 4-Hexadec-1-enyl-benzaldehyd (0.3 g, 0.91 mmol) in Essigsäureethylester (30 ml) mit Pd/C unter Wasserstoffatmosphäre umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.3 g, 99 %

R_f = 0.57 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.95 (s, 1H, CHO), 7.76-7.78 (d, *J* = 8.21 Hz, 2H, arom.), 7.30-7.32 (d, *J* = 8.02 Hz, 2H, arom.), 2.64-2.68 (m, 2H, CH₂, H-1'), 1.60-1.63 (m, 2H, H-2') 1.20-1.35 (m, 26H, 13*CH₂, H-3' bis H-15'), 0.84-0.87 (t, 3H, *J* = 7.03 Hz, CH₃, H-16').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 191.74 C-Aldehyd), 150.31, 134.41, 132.27, 130.80, 129.73, 128.91 (Aromat) 36.29 (C-1'), 32.01, 31.16, 29.79, 29.78, 129.76, 129.75, 129.74, 129.72, 29.69, 29.63, 29.53, 29.45, 29.35, 22.80 (C-2' bis C-15'), 14.25 (C-16').

GC-MS (m/z): 330 [M]⁺

C₂₃H₃₈O: 330.5 g/mol

1-(Furan-3-yl)-4-pentylbenzyl-ol (72 a)

Gemäß AAV 9 wird 3-Bromfuran (0.34 ml, 3.83 mmol, 4.5 eq) mit Butyllithium (1.4 ml, 3.58 mmol, 4.2 eq) und mit p-Pentyl-benzaldehyd (0.15 g, 0.85 mmol, 1 eq) versetzt. Das erhaltene Öl wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.11 g, 54 %

R_f = 0.35 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.31 (d, *J* = 1.36 Hz 1H, H-5' Furan), 7.24-7.30 (m, 3H, H-4' Furan und 2*H-Phenyl, d, *J* = 8.02 Hz), 7.11-7.13 (d, *J* = 8.02 Hz, 2*H-Phenyl), 6.28 (d, *J*

= 0.97 Hz, H-4' Furan), 2.54-2.56 (m, 2H, H-1-Pentyl), 1.54-1.62 (m, 2H, H-2-Pentyl), 1.28-1.30 (m, 4H, H-3 und H-4-Pentyl), 0.85-0.88 (t, $J = 6.85$ Hz, 3H, H-5-Pentyl).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 143.08$ (C-5'), 142.37 (C-2'), 140.12 (Phenyl), 139.49 (Phenyl), 128.84 (Phenyl), 128.31 (Phenyl), 126.15 (C-3'), 109.14 (C-4'), 69.35 (CH-OH), 35.65 (C-1 Pentyl), 31.57, 26.98, 22.61 (C-2 bis C-4 Pentyl), 14.12 (C-5 Pentyl).

GC-MS (m/z): 244 $[\text{M}]^+$

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}$: 244.1463 g/mol

Furan-3-yl-(4-octyl-phenyl)-methanol (72 b)

Gemäß AAV 9 wird 3-Bromfuran (0.55 ml, 6.19 mmol, 4.5 eq) mit 2.5 M Butyllithium (2.32 ml, 5.78 mmol, 4.2 eq), und mit 4-Octyl-benzaldehyd (0.3 g, 1.4 mmol, 1 eq) umgesetzt. Das erhaltene gelbe Öl wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.27 g, 69 %

$R_f = 0.35$ (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.13$ -7.35 (m, 6H, 4H*Aromat, H-2' Furan und H-5' Furan), 6.36 (d, 1H, $J = 0.98$ Hz, H-4' Furan), 5.69 (s, 1H, CHOH), 2.56-2.60 (m, 2H, CH_2 , H-1'), 1.55-1.60 (m, 2H, H-2') 1.23-1.41 (m, 10H, 5^*CH_2 , H-3' bis H-7'), 0.85-0.88 (t, 3H, $J = 7.04$ Hz, CH_3 , H-8').

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 143.03$ (C-5' Furan), 142.24, 138.51 (C-2' Furan), 137.90, 132.73, 128.39, 128.32, 126.91, 126.15, (Aromat und C-3' Furan) 108.83 (C-4' Furan), 67.87 (CHOH), 35.70 (C-1'), 31.94, 31.60, 30.42, 29.53, 29.32, 22.74 (C-2' bis C-7'), 14.20 (C-8').

GC-MS (m/z): 286 $[\text{M}]^+$

HR-MS (FAB: 3-NBA): 269.1925 (64.1) $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$

$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}$: 286.1933 g/mol

Furan-3-yl-(4-undecyl-phenyl)-methanol (72 c)

Gemäß AAV 9 wird 3-Bromfuran (0.46 ml, mmol, 4.5 eq) mit 2.5 M Butyllithium (1.94 ml, 4.84 mmol, 4.2 eq), und mit 4-Undecyl-benzaldehyd (0.3 g, 1.15 mmol, 1 eq) umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.24 g, 64 %

$R_f = 0.35$ (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.07$ -7.27 (m, 6H, 4H*Aromat, H-2' Furan und H-5' Furan), 6.30 (d, 1H, $J = 0.78$ Hz, H-4' Furan), 5.65 (s, 1H, CHOH), 2.49-2.53 (m, 2H, CH_2 , H-1'), 1.47-1.55 (m, 2H, H-2') 1.14-1.26 (m, 16H, 8^*CH_2 , H-3' bis H-10'), 0.78-0.82 (t, 3H, $J = 7.04$ Hz, CH_3 , H-11').

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 143.06$ (C-5' Furan), 142.43, 139.51 (C-2' Furan), 138.53, 132.74, 128.89, 128.35, 126.93, 126.15 (Aromat und C-3' Furan) 108.83 (C-4' Furan), 69.40 (CHOH), 35.71 (C-1'), 31.98, 31.55, 30.45, 29.74, 29.71, 29.67, 29.59, 29.42, 22.78 (C-2' bis C-10'), 14.23 (C-11').

GC-MS (m/z): 328 $[\text{M}]^+$

HR-MS (FAB: 3-NBA): 328.2434 (11.7) $[\text{M}]^+$ 311.2367 (100) $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$

$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}$: 328.2402 g/mol

Furan-3-yl-(4-hexadecyl-phenyl)-methanol (72 e)

Gemäß AAV 9 wird 3-Bromfuran (0.36 ml, 4.1 mmol, 4.5 eq) mit 2.5 M Butyllithium (1.53 ml, mmol, 4.2 eq), und mit 4-Hexadecyl-benzaldehyd (0.3 g, 0.99 mmol, 1 eq) umgesetzt. Der erhaltene Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 61 %

R_f = 0.36 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.16-7.37 (m, 6H, 4H*Aromat, H-2' Furan und H-5' Furan), 6.33-6.34 (d, 1H, *J* = 0.78 Hz, H-4' Furan), 5.72 (s, 1H, CHOH), 2.59-2.63 (m, 2H, CH₂, H-1'), 1.56-1.65 (m, 2H, H-2') 1.20-1.35 (m, 26H, 13*CH₂, H-3' bis H-15'), 0.89-0.92 (t, 3H, *J* = 7.03 Hz, CH₃, H-16').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 143.39 (C-5' Furan), 142.43, 140.13 (C-2' Furan), 139.51, 128.87, 128.40, 128.34, 127.89, 126.16, (Aromat und C-3' Furan) 109.15 (C-4' Furan), 69.40 (CHOH), 32.49 (C-1'), 35.72, 32.01, 31.56, 29.79, 29.79, 29.78, 29.77, 29.75, 29.69, 29.67, 29.61, 29.45, 29.44, 22.80 (C-2' bis C-15'), 14.24 (C-16').

GC-MS (m/z): 398 [M]⁺

HR-MS (FAB: 3-NBA): 380.3078 (47.4) [M-H₂O]⁺

C₂₇H₄₂O: 398.3185 g/mol

5-Hydroxy-4-[hydroxy-4-pentyl-phenyl-methyl]-5-H-furan-2-on (75 a)

Gemäß AAV 11 wird Furan 72 a (20 mg, 0.08 mmol, 1 eq) mit DIPEA (0.14 ml, 0.8 mmol, 10 eq) und Bengal Rosa (5 mg) unter Sauerstoffatmosphäre umgesetzt.

Ausbeute: 6 mg, 25 %

R_f = 0.38 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.14-7.18 (d, 8.02 Hz, 2H, 2*H-Phenyl), 7.07-7.11 (d, *J* = 8.02 Hz, 2*H-Phenyl), 6.11 (d, *J* = 1.37 Hz, H-5' Furan), 5.56 (s, 1H, H-3' Furan), 5.47-5.48 (s, 1H, H-4' Furan), 2.48-2.53 (m, 2H, H-1-Pentyl), 1.49-1.52 (m, 2H, H-2-Pentyl), 1.14-1.25 (m, 4H, H-3 und H-4-Pentyl), 0.79-0.82 (t, *J* = 6.65 Hz, 3H, H-5-Pentyl).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 170.61 (C-2' Furan), 143.87, 135.82, 129.02, 128.73, 126.72, 126.32 (4*CH-Phenyl und 2*C-Phenyl), 116.42 (C-3' Furan), 97.98 (CHOH Furan, C-5'), 69.85 (CH-OH), 35.68 (C-1 Pentyl), 31.57, 31.14, 22.60 (C-2 bis C-4 Pentyl), 14.13 (C-5 Pentyl).

HR-MS (FAB: 3-NBA): 301.1778 (47.4) [M-H₂O]⁺

C₁₆H₂₀O₄: 276.1362 g/mol

5-Hydroxy-4-[1-hydroxy-(4-octyl-phenyl)-methyl]-5-H-furan-2-on (75 b)

Gemäß AAV 11 wird Furan 72 b (20 mg, 0.07 mmol, 1 eq) mit DIPEA (0.12 ml, 0.7 mmol, 10 eq) und Bengal Rosa (5 mg) unter Sauerstoffatmosphäre umgesetzt. Das erhaltene gelbe Öl wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 8 mg, 38 %

R_f = 0.37 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.07-7.24 (m, 4H, Aromat), 6.14 (s, 1H, H-5 Furan), 5.86 (s, 1H, H-3 Furan), 5.51 (s, 1H, CHOH), 2.49-2.53 (m, 2H, CH₂, H-1'), 1.55-1.67 (m, 2H, CH₂, H-2'), 1.18-1.29 (m, 10H, 5*CH₂, H-3' bis H-7'), 0.78-0.81 (t, *J* = 7.03 Hz, H-8').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 172.67 (C-2), 162.87 (C-4), 144.01, 135.73, 128.83, 128.80, 128.62, 128.54 (Aromat), 117.50 (C-3), 97.77 (C-5), 72.99 (CHOH), 35.74 (C-1'), 31.95, 31.48, 29.53, 29.43, 29.34, 22.75 (C-2' bis C-7'), 14.23 (C-8').

HR-MS (FAB: 3-NBA): 301.1785 (13.7) [M-H₂O]⁺

C₁₉H₂₆O₄: 318.1831 g/mol

5-Hydroxy-4-[1-hydroxy-(4-undecyl-phenyl)-methyl]-5-H-furan-2-on (75 c)

Gemäß AAV 11 wird Furan 72 c (20 mg, 0.06 mmol, 1 eq) mit DIPEA (0.11 ml, 0.6 mmol, 10 eq) und Bengal Rosa (5 mg) unter Sauerstoffatmosphäre umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 8 mg, 37 %

$R_f = 0.37$ (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.13\text{-}7.31$ (m, 4H, Aromat), 6.18 (s, 1H, H-5 Furan), 5.62 (s, 1H, H-3 Furan), 5.54 (s, 1H, CHOH), 2.54-2.57 (m, 2H, CH_2 , H-1'), 1.52-1.60 (m, 2H, CH_2 , H-2'), 1.19-1.34 (m, 16H, 8^*CH_2 , H-3' bis H-10'), 0.84-0.87 (t, $J = 7.04$ Hz, H-11').

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.24$ (C-2), 163.06 (C-4), 143.98, 135.76, 129.05, 129.03, 126.72, 126.70 (Aromat), 116.50 (C-3), 97.79 (C-5), 70.83 (CHOH), 35.76 (C-1'), 32.00, 31.50, 29.78, 29.73, 29.70, 29.61, 29.48, 29.44, 22.79 (C-2' bis C-10'), 14.25 (C-11').

HR-MS (FAB: 3-NBA): 383.2209 (21.2) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 343.2283 (100) $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$

$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_4$: 360.2301 g/mol

5-Hydroxy-4-[1-hydroxy-(4-hexadecyl-phenyl)-methyl]-5-H-furan-2-on (75 e)

Gemäß AAV 11 wird Furan 72 a (20 mg, 0.05 mmol, 1 eq) mit DIPEA (0.088 ml, 0.5 mmol, 10 eq) und Bengal Rosa (5 mg) unter Sauerstoffatmosphäre umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 8 mg, 38 %

$R_f = 0.37$ (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.14\text{-}7.48$ (m, 4H, Aromat), 6.19 (s, 1H, H-5 Furan), 5.64 (s, 1H, H-3 Furan), 5.56 (s, 1H, CHOH), 2.54-2.58 (m, 2H, CH_2 , H-1'), 1.52-1.58 (m, 2H, CH_2 , H-2'), 1.19-1.33 (m, 26H, 13^*CH_2 , H-3' bis H-15'), 0.84-0.87 (t, $J = 7.04$ Hz, H-16').

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.27$ (C-2), 162.63 (C-4), 144.08, 132.15, 129.09, 128.43, 126.73, 126.70 (Aromat), 119.33 (C-3), 97.61 (C-5), 70.93 (CHOH), 35.77 (C-1'), 32.02, 31.51, 29.83, 29.81, 29.80, 29.80, 29.79, 29.76, 29.72, 29.61, 29.47, 29.46, 27.02, 22.81 (C-2' bis C-15'), 14.26 (C-16').

HR-MS (FAB: 3-NBA): 453.3039 (20.5) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 430.3070 (8.4) $[\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}]$ 413.3066 (100) $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$

$\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_4$: 430.6 g/mol

6.2.5 Versuche zu Kapitel 4.2.6**6-Bromo-naphtalen-2-carboxylsäuremethylester (76)**

6-Bromo-naphtylen-2-carboxylsäure (0.599 g, 2.4 mmol, 1eq) wird in absolutem Methanol (50 ml) eine Stunde auf 50°C erhitzt. Die abgekühlte Lösung wird am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird in Et_2O (100 ml) aufgenommen und mehrmals mit NaHCO_3 (3x 50 ml) gewaschen. Es ist keine weitere Reinigung des Esters erforderlich.

Ausbeute: 0.41 g, quant.

$R_f = 0.34$ (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.53$ (s, br, 1H), 8.04-8.06 (dd, $J = 1.76$ Hz, $J = 8.60$ Hz), 8.01 (d, $J = 8.60$ Hz), 7.74-7.79 (dd, $J = 9.38$ Hz, $J = 9.39$ Hz), 7.57-7.60 (dd, $J = 1.95$ Hz, $J = 8.60$ Hz), 3.96 (s, 3H, OMe)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.63$ (C-quatr. Ester), 136.22, 130.74, 130.69, 130.01, 129.75, 127.68, 127.07, 126.20, 122.47 (Naphtalen), 52.38 (OMe, Ester)

GC-MS (m/z): 263 [M]⁺
C₁₂H₁₆BrO₂: 263.9 g/mol

6-Pent-1-enyl-naphtalen-2-carboxylsäuremethylester (77 a)

Gemäß AAV 6 wird 6-Bromo-naphtalen-2-carboxylsäuremethylester (0.2 g, 0.76 mmol, 1 eq) mit 1-Pentenylborsäure (0.1 g, 0.91 mmol, 1.2 eq), CsF (0.28 g, 1.8 mmol, 2.4 eq) und Pd(PPh₃)₄ (8 mg) umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.17 g, 90 %

R_f = 0.60 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 30:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.53-8.57 (d, 1H, *J* = 10.36 Hz, 1H), 8.06-8.09 (dd, 1H, *J* = 1.76 Hz, *J* = 8.61 Hz), 7.99-8.04 (d, 1H, *J* = 8.60 Hz), 7.75-7.87 (dd, 1H, *J* = 8.60 Hz, *J* = 8.41 Hz), 7.68 (s, 1H), 7.58-7.63 (dd, 1H, *J* = 1.95 Hz, *J* = 8.60 Hz), 6.38-6.56 (m, 2H, H-1' und H-2', Alken), 3.97 (s, 3H, OMe), 2.23-2.26 (m, 2H, CH₂, H-3'), 1.24-1.57 (m, 2H, CH₂, H-4'), 0.97-1.00 (t, 3H, *J* = 7.24 Hz, CH₃, H-5').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 166.63 (C-quatr. Ester), 136.24, 135.77, 132.90, 130.73, 130.56, 129.54, 127.79, 127.07, 126.20, 125.41, 124.81, 122.47 (Naphtalen und Alken), 52.36 (OMe, Ester), 35.35, 22.58 (C-3' und C-4'), 13.90 (C-5').

GC-MS (m/z): 254 [M]⁺
C₁₇H₁₈O₂: 254.3 g/mol

6-Oct-1-enyl-naphtalen-2-carboxylsäuremethylester (77 b)

Gemäß AAV 6 wird 6-Bromo-naphtalen-2-carboxylsäuremethylester (0.2 g, 0.76 mmol, 1 eq) mit 1-Octenylborsäure (0.83 g, 0.91 mmol, 1.2 eq), CsF (0.27 g, 1.8 mmol, 2.4 eq) und Pd(PPh₃)₄ (9 mg) umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.21 g, 95 %

R_f = 0.61 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 30:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.53 (m, 1H), 8.00-8.03 (dd, 1H, *J* = 1.76 Hz, *J* = 8.61 Hz), 7.99-8.04 (d, 1H, *J* = 8.60 Hz), 7.83-7.86 (d, 1H, *J* = 8.61), 7.79-7.81 (d, 1H, *J* = 8.61), 7.68 (s, 1H), 7.61-7.64 (dd, 1H, *J* = 1.56 Hz, *J* = 8.60 Hz), 6.38-6.56 (m, 2H, H-1' und H-2', Alken), 3.97 (s, 3H, OMe), 2.24-2.30 (m, 2H, CH₂, H-3'), 1.26-1.53 (m, 8H, 4xCH₂, H-4'-H-7'), 0.89-0.92 (t, 3H, *J* = 7.24 Hz, CH₃, H-8').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 167.05 (C-quatr. Ester), 137.67, 135.78, 133.20, 131.45, 130.73, 130.57, 129.35, 127.80, 126.65, 125.42, 124.80, 124.27, (Naphtalen und Alken), 52.20 (OMe, Ester), 33.32, 31.84, 29.37, 29.04, 22.75 (C-3'-C-7'), 14.25 (C-8').

GC-MS (m/z): 296 [M]⁺
C₂₀H₂₄O₂: 296.4 g/mol

6-Undec-1-enyl-naphtalen-2-carboxylsäuremethylester (77 c)

Gemäß AAV 6 wird 6-Bromo-naphtalen-2-carboxylsäuremethylester (0.2 g, 0.76 mmol, 1 eq) mit 1-Undecenylborsäure (0.14 g, 0.91 mmol, 1.2 eq), CsF (0.27 g, 1.8 mmol, 2.4 eq) und Pd(PPh₃)₄ (g) umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.24 g, 94 %

R_f = 0.62 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 30:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.54 (m, 1H,) 8.01-8.03 (dd, 1H, *J* = 1.76 Hz, *J* = 8.61 Hz), 7.83-7.86 (d, 1H, *J* = 8.60), 7.79-7.81 (d, 1H, *J* = 8.61) 7.68 (s, 1H,), 7.61-7.64 (dd, 1H, *J* = 1.56 Hz, *J* = 8.60 Hz), 6.40-6.56 (m, 2H, H-1' und H-2', Alken), 3.97 (s, 3H, OMe), 2.24-2.30 (m, 2H, CH₂, H-3'), 1.25-1.51 (m, 14H, 7xCH₂, H-4'-H-10'), 0.86-0.90 (t, 3H, *J* = 7.24 Hz, CH₃, H-11').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 167.54 (C-quatr. Ester), 138.06, 136.16, 133.56, 131.79, 130.97, 129.69, 129.63, 128.15, 126.91, 125.74, 125.15, 124.63, (Naphtalen und Alken), 52.59 (OMe, Ester), 33.66, 32.34, 30.03, 29.99, 29.79, 29.75, 29.72, 23.14 (C-3 bis C-10'), 14.59 (C-11').

GC-MS (m/z): 338 [M]⁺

C₂₃H₃₀O₂: 338.4 g/mol

6-Tetradec-1-enyl-naphtalen-2-carboxylsäuremethylester (77 d)

Gemäß AAV 6 wird 6-Bromo-naphtalen-2-carboxylsäuremethylester (0.2 g, 0.76 mmol, 1 eq) mit 1-Tetradecenylborsäure (0.18 g, 0.91 mmol, 1.2 eq), CsF (0.27 g, 1.8 mmol, 2.4 eq) und Pd(PPh₃)₄ (10 mg) umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.27 g, 93 %

R_f = 0.62 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 30:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.54 (m, 1H,) 8.01-8.03 (dd, 1H, *J* = 1.76 Hz, *J* = 8.61 Hz), 7.84-7.87 (d, 1H, *J* = 8.60), 7.79-7.80 (d, 1H, *J* = 8.80) 7.68 (s, 1H), 7.61-7.64 (dd, 1H, *J* = 1.56 Hz, *J* = 8.60 Hz), 6.39-6.58 (m, 2H, H-1' und H-2', Alken), 3.97 (s, 3H, OMe), 2.25-2.37 (m, 2H, CH₂, H-3'), 1.24-1.53 (m, 20H, 10xCH₂, H-4'-H-13'), 0.87-0.90 (t, 3H, *J* = 7.04 Hz, CH₃, H-14').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 167.18 (C-quatr. Ester), 137.71, 135.81, 133.23, 131.45, 130.62, 129.35, 129.29, 127.81, 126.58, 125.41, 124.81, 124.29, (Naphtalen und Alken), 52.25 (OMe, Ester), 33.32, 32.02, 29.81, 29.80, 29.78, 29.76, 29.73, 29.64, 29.47, 29.38, 22.81 (C-3 bis C-13'), 14.26 (C-14').

GC-MS (m/z): 380 [M]⁺

C₂₆H₃₆O₂: 380.5 g/mol

6-Hexadec-1-enyl-naphtalen-2-carboxylsäuremethylester (77 e)

Gemäß AAV 6 wird 6-Bromo-naphtalen-2-carboxylsäuremethylester (0.2 g, mmol, 1 eq) mit 1-Tetradecenylborsäure (0.2 g, 0.91 mmol, 1.2 eq), CsF (0.27 g, 1.8 mmol, 2.4 eq) und Pd(PPh₃)₄ (10 mg) umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.29 g, 93 %

R_f = 0.63 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 30:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.54 (m, 1H,) 8.00-8.03 (dd, 1H, *J* = 1.76 Hz, *J* = 8.61 Hz), 7.84-7.87 (d, 1H, *J* = 8.60), 7.78-7.81 (d, 1H, *J* = 8.60) 7.68 (s, 1H,), 7.61-7.65 (dd, 1H, *J* = 1.56 Hz, *J* = 8.60 Hz), 6.39-6.58 (m, 2H, H-1' und H-2', Alken), 3.97 (s, 3H, OMe), 2.24-2.30 (m, 2H, CH₂, H-3'), 1.21-1.58 (m, 24H, 12xCH₂, H-4'-H-15'), 0.87-0.90 (t, 3H, *J* = 7.04 Hz, CH₃, H-16').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 167.41 (C-quatr. Ester), 138.02, 136.13, 133.54, 131.79, 130.93, 129.69, 129.62, 128.14, 126.97, 125.76, 125.15, 124.62, (Naphtalen und Alken), 52.54 (OMe, Ester), 33.66, 32.37, 30.15, 30.14, 30.13, 30.11, 30.07, 29.98, 29.83, 29.81, 29.75, 29.72, 23.16 (C-3 bis C-15'), 14.60 (C-16').

GC-MS (m/z): 408 [M]⁺

C₂₈H₄₀O₂: 408.6 g/mol

6-Pentyl-naphtalen-2-carboxylsäuremethylester (78 a)

Gemäß AAV 2 wird 6-Pent-1-enyl-naphtalen-2-carboxylsäuremethylester (0.1 g, 0.38 mmol) in Methanol (30 ml) mit Pd/C unter Wasserstoffatmosphäre umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.1 g, 99 %

R_f = 0.65 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 30:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.56 (s, 1H,) 8.03-8.06 (dd, 1H, *J* = 1.76 Hz, *J* = 8.61 Hz), 7.92-7.94 (d, 1H, *J* = 8.60 Hz), 7.77-7.79 (d, 1H, *J* = 8.41), 7.79-7.81 (d, 1H, *J* = 8.61), 7.61 (s, 1H), 7.36-7.38 (dd, 1H, *J* = 1.57 Hz, *J* = 8.41 Hz), 3.97 (s, 3H, OMe), 2.74-2.78 (m, 2H, CH₂, H-1'), 1.68-1.72 (m, 2H, H-2'), 1.26-1.35 (m, 4H, 2xCH₂, H-3' und H-4'), 0.86-0.91 (t, 3H, *J* = 7.04 Hz, CH₃, H-5').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 167.11 (C-quar. Ester), 143.12, 135.59, 130.87, 130.64, 128.10, 127.41, 126.01, 125.07, 125.07 (Naphtalen), 52.14 (OMe, Ester), 36.26 (C-1'), 31.59, 30.95, 22.64 (C-2' bis C-7'), 14.13 (C-5').

GC-MS (m/z): 256 [M]⁺

C₁₇H₂₀O₂: 256.3 g/mol

6-Octyl-naphtalen-2-carboxylsäuremethylester (78 b)

Gemäß AAV 2 wird 6-Oct-1-enyl-naphtalen-2-carboxylsäuremethylester (0.1 g, 0.33 mmol) in Methanol (30 ml) mit Pd/C unter Wasserstoffatmosphäre umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.1 g, 99 %

R_f = 0.66 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 30:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.56 (s, 1H,) 8.01-8.03 (dd, 1H, *J* = 1.76 Hz, *J* = 8.61 Hz), 7.99-8.04 (d, 1H, *J* = 8.60 Hz), 7.83-7.86 (d, *J* = 8.41), 7.79-7.81 (d, 1H, *J* = 8.61), 7.61 (s, 1H), 7.35-7.38 (dd, 1H, *J* = 1.57 Hz, *J* = 8.41 Hz), 3.96 (s, 3H, OMe), 2.74-2.78 (m, 2H, CH₂, H-1'), 1.66-1.73 (m, 2H, H-2'), 1.26-1.35 (m, 10H, 5xCH₂, H-3' bis H-7'), 0.86-0.90 (t, 3H, *J* = 7.04 Hz, CH₃, H-8').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 167.07 (C-quatr. Ester), 143.11, 135.59, 130.75, 130.63, 128.08, 127.40, 126.36, 125.99, 125.07 (Naphtalen), 52.11 (OMe, Ester), 36.30 (C-1'), 31.94, 31.27, 29.55, 29.43, 29.32, 22.76 (C-2'-C-7'), 14.21 (C-8').

GC-MS (m/z): 298 [M]⁺

C₂₀H₂₆O₂: 298.0 g/mol

6-Undecyl-naphtalen-2-carboxylsäuremethylester (78 c)

Gemäß AAV 2 wird 6-Undec-1-enyl-naphtalen-2-carboxylsäuremethylester (0.1 g, 0.29 mmol) in Methanol (30 ml) mit Pd/C unter Wasserstoffatmosphäre umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.1 g, 99 %

R_f = 0.66 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 30:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.59 (s, 1H,) 8.04-8.06 (dd, 1H, *J* = 1.76 Hz, *J* = 8.61 Hz), 7.84-7.86 (d, 1H, *J* = 8.60 Hz), 7.83-7.86 (d, 1H, *J* = 8.41), 7.78-7.80 (d, 1H, *J* = 8.60), 7.62 (s, 1H), 7.37-7.39 (dd, 1H, *J* = 1.76 Hz, *J* = 8.60 Hz), 3.96 (s, 3H, OMe), 2.74-2.78 (m, 2H,

CH₂, H-1'), 1.66-1.73 (m, 2H, H-2'), 1.26-1.35 (m, 16H, 8xCH₂, H-3' bis H-10'), 0.86-0.90 (t, 3H, *J* = 7.04 Hz, CH₃, H-11').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 166.97 (C-quat. Ester), 143.00, 135.57, 130.74, 130.59, 128.94, 127.99, 126.32, 125.94, 125.03 (Naphtalen), 52.11 (OMe, Ester), 36.28 (C-1'), 31.99, 31.24, 29.75, 29.71, 29.67, 29.60, 29.46, 29.43, 22.77 (C-2'-C-10'), 14.19 (C-11').

GC-MS (m/z): 340 [M]⁺

C₂₃H₃₂O₂: 340.5 g/mol

6-Tetradecyl-naphtalen-2-carboxylsäuremethylester (78 d)

Gemäß AAV 2 wird 6-Tetradec-1-enyl-naphtalen-2-carboxylsäuremethylester (0.1 g, 0.26 mmol) in Methanol (30 ml) mit Pd/C unter Wasserstoffatmosphäre umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute:

R_f = 0.67 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 30:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.55 (s, 1H,) 8.02-8.07 (dd, 1H, *J* = 1.76 Hz, *J* = 8.61 Hz), 7.85-7.88 (d, 1H, *J* = 8.60 Hz), 7.78-7.83 (d, 1H, *J* = 8.60), 7.67 (s, 1H), 7.61-7.63 (dd, 1H, *J* = 1.76 Hz, *J* = 8.60 Hz), 3.97 (s, 3H, OMe), 2.26-2.31 (m, 2H, CH₂, H-1'), 1.26-1.56 (m, 24H, 12xCH₂, H-2' bis H-13'), 0.90-0.94 (t, 3H, *J* = 7.04 Hz, CH₃, H-14').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 166.90 (C-quat. Ester), 143.01, 135.76, 131.44, 130.54, 129.38, 129.22, 127.73, 126.62, 125.40, 124.80 (Naphtalen), 52.06 (OMe, Ester), 33.33 (C-1'), 32.05, 29.85, 29.83, 29.82, 29.80, 29.79, 29.77, 29.68, 29.50, 29.43, 29.42, 22.83 (C-2'-C-13'), 14.25 (C-14').

GC-MS (m/z): 382 [M]⁺

C₂₆H₃₈O₂: 382.5 g/mol

6-Hexadecyl-naphtalen-2-carboxylsäuremethylester (78 e)

Gemäß AAV 2 wird 6-Hexadec-1-enyl-naphtalen-2-carboxylsäuremethylester (0.1 g, 0.24 mmol) in Methanol (30 ml) mit Pd/C unter Wasserstoffatmosphäre umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.1 g, 99 %

R_f = 0.67 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 30:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.58 (s, 1H,) 8.03-8.06 (dd, 1H, *J* = 1.76 Hz, *J* = 8.61 Hz), 7.84-7.86 (d, 1H, *J* = 8.60 Hz), 7.78-7.80 (d, 1H, *J* = 8.60), 7.62 (s, 1H), 7.37-7.39 (dd, 1H, *J* = 1.76 Hz, *J* = 8.60 Hz), 3.98 (s, 3H, OMe), 2.76-2.80 (m, 2H, CH₂, H-1'), 1.26-1.74 (m, 28H, 14xCH₂, H-2' bis H-15'), 0.90-0.93 (t, 3H, *J* = 7.03 Hz, CH₃, H-16').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 166.97 (C-quat. Ester), 143.02, 135.58, 130.76, 130.60, 128.96, 128.01, 127.36, 126.35, 125.96, 125.06, (Naphtalen), 52.01 (OMe, Ester), 36.30 (C-1'), 32.02, 31.26, 29.89, 29.83, 29.81, 29.80, 29.79, 29.77, 29.68, 29.65, 29.61, 29.47, 29.45, 22.80 (C-2'-C-15'), 14.22 (C-16').

GC-MS (m/z): 410 [M]⁺

C₂₈H₄₂O₂: 410.6 g/mol

Bis-furan-3-yl-(6-pentyl-naphtalen-2-yl)-methanol (79 a)

Gemäß AAV 10 wird 3-Bromfuran (0.19 ml, 2.11 mmol, 9 eq) mit 2.5 M Butyllithium (0.82 ml, 2.06 mmol, 8.8 eq), und mit 6-Pentyl-naphtalen-2-carboxylsäuremethylester (60 mg, 0.234 mmol, 1 eq) umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 16 mg, 19 %

R_f = 0.43 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.87 (d, 1H, *J* = 1.57 Hz) 7.71-7.73 (d, 2H, *J* = 8.41 Hz), 7.59 (s, 1H), 7.47-7.50 (dd, 1H, *J* = 1.57, *J* = 8.60 Hz), 7.39-7.40 (m, 2H, 2*H-5' Furan), 7.32-7.34 (dd, 1H, *J* = 1.57 Hz, *J* = 8.41), 7.21 (m, 2H, 2*H-2' Furan), 6.37 (m, 2H, 2*H-4' Furan), 2.70-2.78 (m, 2H, CH₂, H-1'), 1.68-1.72 (m, 2H, H-2'), 1.23-1.44 (m, 4H, 2xCH₂, H-3' und H-4'), 0.88-0.92 (t, 3H, *J* = 7.03 Hz, CH₃, H-5').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 143.23, 141.47, 140.45, 132.70, 132.06, 131.13, 128.04, 127.64, 127.12, 126.00, 125.81 124.77, 124.35 (Naphthalen und Furan) 109.78 (C-4' Furan), 72.57 (C-quat-OH.), 36.13 (C-1'), 31.59, 31.14, 22.67 (C-2' bis C-4'), 14.17 (C-5').

GC-MS (m/z): 360 [M]⁺

HR-MS (FAB: 3-NBA): 360.2894 (4.8) [M]⁺ 342.2797 (100) [M-H₂O]⁺

C₂₄H₂₄O₃: 360.1725 g/mol

Bis-furan-3-yl-(6-octyl-naphthalen-2-yl)-methanol (79 b)

Gemäß AAV 10 wird 3-Bromfuran (0.16 ml, 1.81 mmol, 9 eq) mit 2.5 M Butyllithium (0.7 ml, 1.77 mmol, 8.8 eq), und mit 6-Octyl-naphthalen-2-carboxylsäuremethylester (60 mg, 0.2 mmol, 1 eq) umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 41 mg, 52 %

R_f = 0.44 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.87 (s, 1H,) 7.71-7.73 (d, 2H, *J* = 8.41 Hz), 7.59 (s, 1H), 7.47-7.50 (dd, 1H, *J* = 1.57, *J* = 8.61 Hz), 7.39-7.40 (m, 2H, 2*H-5' Furan), 7.32-7.34 (dd, 1H, *J* = 1.57 Hz, *J* = 8.41), 7.21 (s, br, 2H, 2*H-2' Furan), 6.37 (d, 2H, *J* = 0.96 Hz, 2*H-4' Furan), 2.74-2.78 (m, 2H, CH₂, H-1'), 1.68-1.71 (m, 2H, H-2'), 1.23-1.40 (m, 10H, 5xCH₂, H-3' bis H-7'), 0.86-0.89 (t, 3H, *J* = 7.04 Hz, CH₃, H-8').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 143.25, 141.46, 140.40, 132.71, 132.06, 131.14, 128.04, 127.65, 127.13, 125.99, 125.80 124.77, 124.35 (Naphthalen und Furan) 109.78 (C-4' Furan), 72.59 (C-quat-OH.), 36.18 (C-1'), 31.97, 31.48, 29.60, 29.44, 29.36, 22.78 (C-2'-C-7'), 14.24 (C-8').

GC-MS (m/z): 402 [M]⁺

HR-MS (3-NBA): 384.3672 (100) [M-H₂O]⁺

C₂₇H₃₀O₃: 402.2195 g/mol

Bis-furan-3-yl-(6-undecyl-naphthalen-2-yl)-methanol (79 c)

Gemäß AAV 10 wird 3-Bromfuran (0.14 ml, 1.59 mmol, 9 eq) mit 2.5 M Butyllithium (0.62 ml, 1.55 mmol, 8.8 eq), und mit 6-Undecyl-naphthalen-2-carboxylsäuremethylester (60 mg, 0.176 mmol, 1 eq) umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 38 mg, 49 %

R_f = 0.45 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.86 (s, 1H,) 7.71-7.73 (d, 2H, *J* = 8.41 Hz), 7.59 (s, 1H), 7.47-7.50 (dd, 1H, *J* = 1.57, *J* = 8.61 Hz), 7.39-7.40 (m, 2H, 2*H-5' Furan), 7.32-7.34 (dd, 1H, *J* = 1.57 Hz, *J* = 8.60), 7.21 (s, br, 2H, 2*H-2' Furan), 6.36 (d, 2H, *J* = 0.96 Hz, 2*H-4' Furan), 2.73-2.77 (m, 2H, CH₂, H-1'), 1.67-1.71 (m, 2H, H-2'), 1.21-1.43 (m, 16H, 8xCH₂, H-3' bis H-10'), 0.87-0.90 (t, 3H, *J* = 7.04 Hz, CH₃, H-11').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 143.23, 141.47, 140.76, 140.44, 132.71, 132.07, 131.14, 128.04, 127.64, 127.12, 125.80, 124.77, 124.35 (Naphtalen und Furan) 109.78 (C-4' Furan), 72.58 (C-quat-OH), 36.18 (C-1'), 32.00, 31.48, 29.77, 29.72, 29.69, 29.63, 29.44, 29.43, 22.80 (C-2'-C-10'), 14.25 (C-11').

GC-MS (m/z): 444 [M]⁺

HR-MS (3-NBA): 444.2625 (8.8) [M]⁺ 426.2647 (55.3) [M-H₂O]⁺

C₃₀H₃₆O₃: 444.2664 g/mol

Bis-furan-3-yl-(6-tetradecyl-naphtalen-2-yl)-methanol (79 d)

Gemäß AAV 10 wird 3-Bromfuran (0.125 ml, 1.41 mmol, 9 eq) mit 2.5 M Butyllithium (0.55 ml, 1.38 mmol, 8.8 eq), und mit 6-Tetradecyl-naphtalen-2-carboxylsäuremethylester (60 mg, 0.157 mmol, 1 eq) umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 37 mg, 46 %

R_f = 0.45 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.84 (d, 1H, J = 1.57 Hz), 7.69-7.72 (d, 2H, J = 8.41 Hz), 7.64 (s, 1H), 7.46-7.48 (dd, 1H, J = 1.76 Hz, J = 8.60 Hz), 7.38-7.40 (d, 2H, J = 1.76 Hz, 2*H-5' Furan), 7.32-7.34 (dd, 1H, J = 1.57 Hz, J = 8.60 Hz), 7.20 (s, br, 2H, 2*H-2' Furan), 6.36-6.37 (d, 2H, J = 1.76 Hz, 2*H-4' Furan), 2.22-2.27 (m, 2H, CH₂, H-1'), 1.21-1.51 (m, 24H, 12xCH₂, H-2' bis H-13'), 0.85-0.88 (t, 3H, J = 7.04 Hz, CH₃, H-14').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 143.30, 141.87, 140.46, 140.44, 132.83, 132.01, 131.83, 129.54, 128.34, 127.53, 125.05, 124.71, 124.41 (Naphtalen und Furan) 109.76 (C-4' Furan), 72.59 (C-quat-OH), 33.29 (C-1'), 32.02, 31.88, 131.83, 29.79, 29.78, 29.76, 29.74, 29.65, 29.50, 29.47, 29.38, 22.81 (C-2'-C-13'), 14.27 (C-14').

GC-MS (m/z): 514 [M]⁺

HR-MS (FAB: 3-NBA): 496.3576 (100) [M-H₂O]⁺

C₃₃H₄₂O₃: 514.3447 g/mol

Bis-furan-3-yl-(6-hexadecyl-naphtalen-2-yl)-methanol (79 e)

Gemäß AAV 10 wird 3-Bromfuran (0.12 ml, 1.32 mmol, 9 eq) mit 2.5 M Butyllithium (0.51 ml, 1.29 mmol, 5.8 eq), und mit 6-Hexadecyl-naphtalen-2-carboxylsäuremethylester (60 mg, 0.143 mmol, 1 eq) umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 22 mg, 31 %

R_f = 0.45 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.87 (d, 1H, J = 1.17 Hz), 7.71-7.73 (d, 2H, J = 8.40 Hz), 7.59 (s, 1H), 7.47-7.49 (dd, 1H, J = 1.76 Hz, J = 8.61 Hz), 7.39-7.42 (d, 2H, J = 1.76 Hz, 2*H-5' Furan), 7.31-7.34 (dd, 1H, J = 1.56 Hz, J = 8.41 Hz), 7.21 (s, br, 2H, 2*H-2' Furan), 6.37 (d, 2H, J = 1.76 Hz, 2*H-4' Furan), 2.72-2.77 (m, 2H, CH₂, H-1'), 1.65-1.71 (m, 2H, H-2'), 1.21-1.51 (m, 26H, 13xCH₂, H-3' bis H-15'), 0.86-0.90 (t, 3H, J = 7.04 Hz, CH₃, H-16').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 143.59, 141.85, 141.12, 140.80, 133.07, 132.44, 131.51, 128.40, 128.00, 127.48, 126.15, 125.14, 124.71, (Naphtalen und Furan) 110.14 (C-4' Furan), 72.93 (C-quat-OH), 36.54 (C-1'), 32.38, 31.85, 30.16, 30.13, 30.12, 30.07, 30.00, 29.82, 29.81, 29.74, 29.65, 29.50, 29.38, 23.17 (C-2'-C-15'), 14.62 (C-16').

GC-MS (m/z): 514 [M]⁺

HR-MS (FAB: 3-NBA): 514.3425 (2.6) [M]⁺ 496.3501 (100) [M-H₂O]⁺

C₃₅H₄₆O₃: 514.3447 g/mol

Bis-5-hydroxy-5-H-furan-2-on-4-ly-(6-pentyl-naphtalen-2-yl)-methanol (80 a)

Gemäß AAV 11 wird Furan 79 a (20 mg, 0.055 mmol, 1 eq) mit DIPEA (0.1 ml, 0.55 mmol, 10 eq) und Bengal Rosa (5 mg) unter Sauerstoffatmosphäre umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 2 mg, 11 %

$R_f = 0.36$ (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.15\text{-}7.50$ (m, 6H, Naphtalen), 5.86-6.45 (m, 4H, 2*H-3' Furan und 2*H-5' Furan), 2.74-2.78 m, 2H, H-2'), 1.68-1.70 (m, 2H, H-3'), 1.21-1.37 (m, 4H, 2xCH₂, H-4' und H-5'), 0.88-0.90 (t, 3H, $J = 6.65$ Hz, CH₃, H-5').

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.35$ (C-2' Furan, C-quat. Carbonyl), 163.03 (C-4' Furan, C-quat. Alken) 141.25, 136.38, 131.92, 131.14, 128.56, 128.39, 127.65, 127.13, 126.26, 124.62, (Naphtalen) 114.91 (C-3' Furan, CH Alken), 98.11 (C-5' Furan, CHOH), 82.02 (C-quat-OH.), 36.48 (C-1'), 31.92, 31.44, , 23.00 (C-2'-C-4'), 14.50 (C-5').

HR-MS (FAB: 3-NBA): 424.1625 (6.8) $[\text{M}]^+$ 4406.1647 (55.3) $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$

$\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_7$: 424.1525 g/mol

Bis-5-hydroxy-5-H-furan-2-on-4-ly-(6-octyl-naphtalen-2-yl)-methanol (80 b)

Gemäß AAV 11 wird Furan 79 b (20 mg, 0.049 mmol, 1 eq) mit DIPEA (0.089 ml, 0.49 mmol, 10 eq) und Bengal Rosa (5 mg) unter Sauerstoffatmosphäre umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 9 mg, 39 %

$R_f = 0.36$ (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.14\text{-}8.12$ (m, 6H, Naphtalen), 5.88-6.44 (m, 4H, 2*H-3' Furan und 2*H-5' Furan), 2.73-2.77 (m, 2H, H-2'), 1.66-1.69 (m, 2H, H-3'), 1.17-1.31 (m, 8H, 4xCH₂, H-4' bis H-7'), 0.84-0.87 (t, 3H, $J = 7.04$ Hz, CH₃, H-8').

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.89$ (C-2' Furan, C-quat. Carbonyl), 160.69 (C-4' Furan, C-quat. Alken) 137.39, 136.38, 131.51, 131.14, 128.29, 128.04, 127.65, 127.13, 125.99, 125.80, (Naphtalen) 113.41 (C-3' Furan, CH Alken), 96.46 (C-5' Furan, CHOH), 79.60 (C-quat-OH.), 37.71 (C-1'), 31.98, 31.48, 29.59, 29.44, 29.36, 22.79 (C-2'-C-7'), 14.25 (C-8').

HR-MS (FAB: 3-NBA): 466.2236 (26.2) $[\text{M}]^+$

$\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_7$: 466.1992 g/mol

Bis-5-hydroxy-5-H-furan-2-on-4-ly-(6-undeyl-naphtalen-2-yl)-methanol (80 c)

Gemäß AAV 11 wird Furan 79 c (20 mg, 0.045 mmol, 1 eq) mit DIPEA (0.079 ml, 0.45 mmol, 10 eq) und Bengal Rosa (5 mg) unter Sauerstoffatmosphäre umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 9 mg, 37 %

$R_f = 0.36$ (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.28\text{-}8.00$ (m, 6H, Naphtalen), 5.90-6.40 (m, 4H, 2*H-3' Furan und 2*H-5' Furan), 2.69-2.75 (m, 2H, H-2'), 1.60-1.67 (m, 2H, H-3'), 1.18-1.35 (m, 14H, 7xCH₂, H-4' bis H-10'), 0.84-0.87 (t, 3H, $J = 6.84$ Hz, CH₃, H-11').

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.83$ (C-2' Furan, C-quat. Carbonyl), 158.67 (C-4' Furan, C-quat. Alken) 137.11, 136.28, 131.33, 131.14, 128.44, 128.20, 127.65, 127.13, 125.99, 125.24, (Naphtalen) 114.84 (C-3' Furan, CH Alken), 93.66 (C-5' Furan, CHOH), 82.48 (C-quat-OH.), 36.20 (C-1'), 32.01, 31.42, 29.80, 29.74, 29.73, 29.66, 29.52, 29.46, 22.81 (C-2'-C-10'), 14.26 (C-11')

HR-MS (FAB: 3-NBA): 508.2506 (6.8) [M+H]⁺ 490.2504 (50.8) [M-H₂O]⁺
C₃₀H₃₆O₇: 508.2461 g/mol

Bis-5-hydroxy-5-H-furan-2-on-4-ly-(6-tetradeyl-naphtalen-2-yl)-methanol (80 d)

Gemäß AAV 11 wird Furan 79 d (20 mg, 0.041 mmol, 1 eq) mit DIPEA (0.071 ml, 0.41 mmol, 10 eq) und Bengal Rosa (5 mg) unter Sauerstoffatmosphäre umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 8 mg, 35 %

R_f = 0.36 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.30-7.92 (m, 6H, Naphtalen), 5.85-6.52 (m, 4H, 2*H-3' Furan und 2*H-5' Furan), 2.21-2.25 (m, 2H, H-2'), 1.16-1.65 (m, 24H, 12xCH₂, H-3' bis H-13'), 0.82-0.87 (t, 3H, *J* = 7.43 Hz, CH₃, H-14').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 170.60 (C-2' Furan, C-quat. Carbonyl), 162.11 (C-4' Furan, C-quat. Alken) 137.11, 136.26, 132.27, 131.14, 128.44, 128.20, 127.65, 127.13, 125.99, 125.24, (Naphtalen) 116.30 (C-3' Furan, CH Alken), 93.93 (C-5' Furan, CHOH), 74.77 (C-quat-OH), 36.20 (C-1'), 33.29, 32.71, 31.42, 29.80, 29.78, 29.75, 29.73, 29.65, 29.60, 29.52, 29.46, 22.80 (C-2'-C-10'), 14.26 (C-14').

HR-MS (FAB: 3-NBA): 550.3097 (6.8) [M+H]⁺ 532.3083 (62.1) [M-H₂O]⁺
C₃₃H₄₂O₇: 550.2931 g/mol

Bis-5-hydroxy-5-H-furan-2-on-4-ly-(6-hexadeyl-naphtalen-2-yl)-methanol (80 e)

Gemäß AAV 11 wird Furan 79 e (20 mg, 0.039 mmol, 1 eq) mit DIPEA (0.068 ml, 0.39 mmol, 10 eq) und Bengal Rosa (5 mg) unter Sauerstoffatmosphäre umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 7 mg, 31 %

R_f = 0.36 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.09-7.84 (m, 6H, Naphtalen), 5.84-6.37 (m, 4H, 2*H-3' Furan und 2*H-5' Furan), 2.67-2.71 (m, 2H, H-2'), 1.15-1.68 (m, 28H, 14xCH₂, H-3' bis H-15'), 0.76-0.82 (t, 3H, *J* = 7.04 Hz, CH₃, H-16').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 170.58 (C-2' Furan, C-quat. Carbonyl), 161.87 (C-4' Furan, C-quat. Alken) 137.11, 136.26, 132.27, 131.14, 128.44, 128.20, 127.65, 127.13, 125.99, 125.24, (Naphtalen) 110.42 (C-3' Furan, CH Alken), 89.71 (C-5' Furan, CHOH), 70.09 (C-quat-OH), 36.24 (C-1'), 33.29, 32.02, 31.47, 29.82, 29.80, 29.77, 29.76, 29.73, 29.71, 29.65, 29.60, 29.47, 29.44, 22.81 (C-2'-C-15'), 14.26 (C-16').

HR-MS (FAB: 3-NBA): 560.3279 (70.1) [M+H₂O]⁺
C₃₅H₄₆O₇: 578.3244 g/mol

6.2.6 Versuche zu Kapitel 4.2.7

5-Oct-1-enyl-2-methoxy-benzaldehyd (88 a)

Gemäß AAV 6 wird 5-Bromo-2-methoxy-benzaldehyd (0.5 g, 2.33 mmol, 1 eq) mit 1-Octenylborsäure (0.54 g, 3.49 mmol, 1.5 eq), CsF (0.7 g, 4.65 mmol, 2 eq) und Pd(PPh₃)₄ (10 mg) umgesetzt. Das erhaltene gelbe Öl wird ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.51 g, 90 %

R_f = 0.35 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.93 (s, 1H, CHO), 6.70-7.87 (m, 5H, 3*CH Aromat und 2* CH Alken), 3.80 (s, 3H, OMe), 2.62-2.66 (m, 2H, CH₂, H-3'), 1.56-1.62 (m, 2H, H-4') 1.20-1.28 (m, 6H, 3*CH₂, H-5' bis H-7'), 0.84-0.87 (t, 3H, *J* = 7.04 Hz, CH₃, H-8').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 190.02 (C-Aldehyd), 159.88 (C-OMe Aromat), 135.98, 134.90, 127.96, 127.69, 125.54, 124.09 111.39 (Aromat und Alken) 55.68 (OMe), 33.71 (C-4'), 31.41, 29.42, 29.19, 22.86 (C-3' bis C-7'), 14.11 (C-8').

GC-MS (m/z): 246 [M]⁺

C₁₆H₂₂O₂: 246.3 g/mol

5-Undec-1-enyl-2-methoxy-benzaldehyd (88 b)

Gemäß AAV 6 wird 5-Bromo-2-methoxy-benzaldehyd (0.5 g, 2.33 mmol, 1 eq) mit 1-Undecenylborsäure (0.69 g, 3.49 mmol, 1.5 eq), CsF (0.7 g, 4.65 mmol, 2 eq) und Pd(PPh₃)₄ (10 mg) umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.6 g, 89 %

R_f = 0.36 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.98 (s, 1H, CHO), 6.69-7.51 (m, 5H, 3*CH Aromat und 2* CH Alken), 3.88 (s, 3H, OMe), 2.60-2.65 (m, 2H, CH₂, H-3'), 1.54-1.60 (m, 2H, H-4') 1.20-1.28 (m, 12H, 6*CH₂, H-5' bis H-10'), 0.84-0.87 (t, 3H, *J* = 7.04 Hz, CH₃, H-11'),

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 190.33 (C-Aldehyd), 160.28 (C-OMe Aromat), 136.31, 135.37, 128.18, 127.59, 125.96, 124.61 111.80 (Aromat und Alken) 56.01 (OMe), 33.81, (C-4'), 31.96, 31.47, 29.71, 29.67, 29.63, 29.52, 22.77 (C-5' bis C-10'), 14.23 (C-11')

GC-MS: 288 [M]⁺

C₁₉H₂₈O₂: 288.4 g/mol

5-Hexadec-1-enyl-2-methoxy-benzaldehyd (88 c)

Gemäß AAV 6 wird 5-Bromo-2-methoxy-benzaldehyd (0.5g, 2.33 mmol, 1 eq) mit 1-Hexadecenylborsäure (0.94 g, 3.49 mmol, 1.5 eq), CsF (0.7 g, 4.65 mmol, 2 eq) und Pd(PPh₃)₄ (10 mg) umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.87 %

R_f = 0.36 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.95 (s, 1H, CHO), 6.68-7.57 (m, 5H, 3*CH Aromat und 2* CH Alken), 3.81 (s, 3H, OMe), 2.62-2.66 (m, 2H, CH₂, H-3'), 1.56-1.62 (m, 2H, H-4') 1.20-1.30 (m, 22H, 11*CH₂, H-5' bis H-15'), 0.86-0.89 (t, 3H, *J* = 7.04 Hz, CH₃, H-16').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 190.41 (C-Aldehyd), 159.98 (C-OMe Aromat), 135.87, 134.94, 127.73, 126.91, 125.97, 124.23 111.37 (Aromat und Alken) 55.65 (OMe), 33.78 (C-4'), 31.95, 31.44, 29.75, 29.73, 29.71, 29.70, 29.66, 29.63, 29.52, 29.42, 29.23, 22.77 (C-5' bis C-15'), 14.21 (C-16').

GC-MS (m/z): 358 [M]⁺

C₂₄H₃₈O₂: 358.5 g/mol

2-Methoxy-5-octyl-benzaldehyd (89 a)

Gemäß AAV 7 wird 2-Methoxy-5-Oct-1-enyl-benzaldehyd (0.5 g, 2 mmol) in Essigsäureethylester (30 ml) mit Pd/C unter Wasserstoffatmosphäre umgesetzt. Das erhaltene gelbe Öl ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.5 g, 99 %

$R_f = 0.36$ (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.43$ (s, 1H, CHO), 7.62-7.63 (d, 1H, $J = 2.35$ Hz, Aromat), 7.34-7.37 (dd, 1H, $J = 2.35$ Hz, $J = 8.41$ Hz, Aromat), 6.88-6.91 (d, 1H, $J = 8.41$ Hz, Aromat), 3.86 (s, 3H, OMe), 2.52-2.56 (m, 2H, CH_2 , H-1'), 1.53-1.57 (m, 2H, H-2') 1.20-1.28 (m, 10H, 5* CH_2 , H-3' bis H-7'), 0.84-0.87 (t, 3H, $J = 7.04$ Hz, CH_3 , H-8').

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 190.02$ (C-Aldehyd), 159.88 (C-OMe Aromat), 135.98, 127.69, 124.09 111.39 (Aromat) 55.58 (OMe), 34.71 (C-1'), 31.83, 31.37, 29.40, 29.21, 29.14, 22.65 (C-2' bis C-7'), 14.11 (C-8').

GC-MS (m/z): 248 $[\text{M}]^+$

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_2$: 246.3 g/mol

2-Methoxy-5-undecyl-benzaldehyd (89 b)

Gemäß AAV 7 wird 2-Methoxy-5-Oct-1-enyl-benzaldehyd (0.5 g, 1.7 mmol) in Essigsäureethylester (30 ml) mit Pd/C unter Wasserstoffatmosphäre umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.5 g, 99 %

$R_f = 0.37$ (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.40$ (s, 1H, CHO), 7.60-7.61 (d, 1H, $J = 2.35$ Hz, Aromat), 7.32-7.34 (dd, 1H, $J = 2.35$ Hz, $J = 8.41$ Hz, Aromat), 6.86-6.88 (d, 1H, $J = 8.41$ Hz, Aromat), 3.86 (s, 3H, OMe), 2.52-2.56 (m, 2H, CH_2 , H-1'), 1.53-1.57 (m, 2H, H-2') 1.20-1.28 (m, 16H, 8* CH_2 , H-3' bis H-10'), 0.84-0.87 (t, 3H, $J = 7.04$ Hz, CH_3 , H-11').

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 190.33$ (C-Aldehyd), 160.28 (C-OMe Aromat), 136.31, 128.18, 124.61 111.80 (Aromat) 56.03 (OMe), 34.81 (C-1'), 31.96, 31.46, 29.70, 29.67, 29.63, 29.52, 29.40, 29.22, 22.76 (C-2' bis C-10'), 14.21 (C-11').

GC-MS (m/z): 290 $[\text{M}]^+$

$\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_2$: 290.4 g/mol

2-Methoxy-5-hexadecyl-benzaldehyd (89 c)

Gemäß AAV 7 wird 2-Methoxy-5-Oct-1-enyl-benzaldehyd (0.5 g, 1.4 mmol) in Essigsäureethylester (30 ml) mit Pd/C unter Wasserstoffatmosphäre umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.5 g, 99 %

$R_f = 0.37$ (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.42$ (s, 1H, CHO), 7.62-7.63 (d, 1H, $J = 2.35$ Hz, Aromat), 7.33-7.36 (dd, 1H, $J = 2.35$ Hz, $J = 8.60$ Hz, Aromat), 6.87-6.89 (d, 1H, $J = 8.60$ Hz, Aromat), 3.87 (s, 3H, OMe), 2.53-2.57 (m, 2H, CH_2 , H-1'), 1.55-1.59 (m, 2H, H-2') 1.20-1.30 (m, 26H, 13* CH_2 , H-3' bis H-15'), 0.86-0.89 (t, 3H, $J = 7.04$ Hz, CH_3 , H-16').

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 189.81$ (C-Aldehyd), 159.87 (C-OMe Aromat), 135.87, 127.72, 124.23 111.37 (Aromat) 55.59 (OMe), 34.79 (C-1'), 31.97, 31.44, 29.75, 29.75, 29.74, 29.73, 29.71, 29.70, 29.66, 29.63, 29.52, 29.42, 29.22, 22.75 (C-2' bis C-15'), 14.19 (C-16').

GC-MS (m/z): 360 $[\text{M}]^+$

$\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_2$: 360.5 g/mol

Furan-3-yl-(5-octyl-2-methoxy-phenyl)-methanol (90 a)

Gemäß AAV 9 wird 3-Bromfuran (0.25 ml, 2.7 mmol, 4.5 eq) mit 2.5 M Butyllithium (1.03 ml, 2.5 mmol, 4.2 eq), und mit 2-Methoxy-5-octyl-benzaldehyd (0.15 g, 0.6 mmol, 1 eq) umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.13 g, 70 %

R_f = 0.51 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.74-7.47 (m, 5H, 3H*Aromat, H-2' Furan und H-5' Furan), 6.36 (d, 1H, *J* = 1.18 Hz, H-4' Furan), 5.92 (s, 1H, CHOH), 3.80 (s, 3H, OMe) 2.50-2.54 (m, 2H, CH₂, H-1'), 1.52-1.58 (m, 2H, H-2') 1.25-1.30 (m, 10H, 5*CH₂, H-3' bis H-7'), 0.86-0.90 (t, 3H, *J* = 7.04 Hz, CH₃, H-8').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 154.50 (C-OMe Aromat), 142.73 (C-5' Furan), 139.38 (C-2' Furan), 135.10, 130.54, 128.22, 127.36, 120.50 110.55, 109.44 (Aromat, C-3' Furan und C-4' Furan), 66.33 (CH-OH), 55.47 (OMe), 35.15 (C-1'), 31.93, 31.75, 29.52, 29.34, 29.34, 22.74 (C-2' bis C-7'), 14.21 (C-8').

GC-MS (m/z): 316 [M]⁺

HR-MS (FAB: 3-NBA): 316.2066 (46.7) [M]⁺ 299.2001 (100) [M-H₂O]⁺

C₂₀H₂₈O₃: 316.2038 g/mol

Furan-3-yl-(5-undecyl-2-methoxy-phenyl)-methanol (90 b)

Gemäß AAV 9 wird 3-Bromfuran (0.21 ml, 2.3 mmol, 4.5 eq) mit 2.5 M Butyllithium (0.88 ml, mmol, 4.2 eq), und mit 2-Methoxy-5-undecyl-benzaldehyd (0.15 g, 0.5 mmol, 1 eq) umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.132 g, 74 %

R_f = 0.51 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.72-7.25 (m, 5H, 3H*Aromat, H-2' Furan und H-5' Furan), 6.25 (m, 1H, H-4' Furan), 5.88 (s, 1H, CHOH), 3.77 (s, 3H, OMe) 2.49-2.55 (m, 2H, CH₂, H-1'), 1.43-1.51 (m, 2H, H-2') 1.23-1.30 (m, 16H, 8*CH₂, H-3' bis H-10'), 0.86-0.90 (t, 3H, *J* = 7.03 Hz, CH₃, H-11').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 154.44 (C-OMe Aromat), 140.09 (C-5' Furan), 139.35 (C-2' Furan), 134.93, 129.39, 129.10, 128.30, 127.17, 118.86, 111.02 (Aromat, C-3' Furan und C-4' Furan), 60.39 (CH-OH), 55.38 (OMe), 35.24 (C-1'), 31.99, 29.75, 29.72, 29.69, 29.63, 29.60, 29.43, 26.99, 22.78 (C-2' bis C-10'), 14.22 (C-11').

GC-MS (m/z): 358 [M]⁺

HR-MS (FAB: 3-NBA): 341.2469 (3.1) [M-H₂O]⁺

C₂₃H₃₄O₃: 358.2508 g/mol

Furan-3-yl-(5-hexadecyl-2-methoxy-phenyl)-methanol (90 c)

Gemäß AAV 9 wird 3-Bromfuran (0.17 ml, 1.9 mmol, 4.5 eq) mit 2.5 M Butyllithium (0.7 ml, 1.75 mmol, 4.2 eq), und mit 2-Methoxy-5-hexadecyl-benzaldehyd (0.15 g, 0.42 mmol, 1 eq) umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 71 %

R_f = 0.51 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.79-7.35 (m, 5H, 3H*Aromat, H-2' Furan und H-5' Furan), 6.36 (d, 1H, *J* = 0.98 Hz, H-4' Furan), 5.93 (s, 1H, CHOH), 3.79 (s, 3H, OMe) 2.49-2.55 (m, 2H, CH₂, H-1'), 1.51-1.59 (m, 2H, H-2') 1.19-1.29 (m, 26H, 13*CH₂, H-3' bis H-15'), 0.85-0.89 (t, 3H, *J* = 7.04 Hz, CH₃, H-16').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 154.45 (C-OMe Aromat), 142.66 (C-5' Furan), 139.35 (C-2' Furan), 135.05, 130.62, 128.15, 127.30, 124.28 110.48, 109.41 (Aromat, C-3' Furan und C-4' Furan), 60.34 (CH-OH), 55.43 (OMe), 35.15 (C-1'), 31.97, 31.74, 29.75, 29.73, 29.71, 29.69, 29.67, 29.62, 29.56, 29.52, 29.41, 29.33, 29.22, 22.75 (C-2' bis C-15'), 14.19 (C-16').

GC-MS (m/z): 428 [M]⁺

HR-MS (FAB: 3-NBA): 411.0031 (38.4) [M-H₂O]⁺

C₂₈H₄₄O₃: 428.3290 g/mol

5-Hydroxy-3-[hydroxy-(2-methoxy-5-octyl-phenyl)-methyl]-5-*H*-furan-2-on (91 a)

Gemäß AAV 11 wird Furan 90 a (20 mg, 0.063 mmol, 1 eq) mit DIPEA (0.12 ml, 0.63 mmol, 10 eq) und Bengal Rosa (5 mg) unter Sauerstoffatmosphäre umgesetzt. Der erhaltene Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 13 mg, 60 %

R_f = 0.5 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.80-7.15 (m, 3H, Aromat), 6.12 (s, 1H, H-5 Furan), 5.72 (s, 1H, H-3 Furan), 5.69 (s, 1H, CHOH), 3.80 (s, 3H, OMe), 2.49-2.54 (m, 2H, CH₂, H-1'), 1.51-1.55 (m, 2H, CH₂, H-2'), 1.20-1.30 (m, 10H, 5*CH₂, H-3' bis H-7'), 0.84-0.87 (t, *J* = 7.04 Hz, H-8').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 169.90 (C-2 Furan), 162.49 (C-4 Furan), 155.37 (C-OMe Aromat), 135.93, 129.70, 128.19, 126.06, 118.52, 117.08, 111.09 (Aromat und C-3 Furan), 97.54 (C-5 Furan), 68.46 (CHOH), 55.58 (CHOMe), 35.08 (C-1'), 31.96, 31.78, 29.79, 29.53, 29.38, 22.77 (C-2' bis C-7'), 14.24 (C-8').

HR-MS (FAB: 3-NBA): 348.1949 (28.9) [M]⁺ 330.7610 (44.6) [M-H₂O]⁺

C₂₀H₂₈O₅: 348.1937 g/mol

5-Hydroxy-3-[hydroxy-(2-methoxy-5-undecyl-phenyl)-methyl]-5-*H*-furan-2-on (91 b)

Gemäß AAV 11 wird Furan 90 b (20 mg, 0.06 mmol, 1 eq) mit DIPEA (0.12 ml, 0.6 mmol, 10 eq) und Bengal Rosa (5 mg) unter Sauerstoffatmosphäre umgesetzt. Der erhaltene Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 12 mg, 58 %

R_f = 0.5 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.79-7.13 (m, 3H, Aromat), 6.12 (s, 1H, H-5 Furan), 5.72 (s, 1H, H-3 Furan), 5.70 (s, 1H, CHOH), 3.80 (s, 3H, OMe), 2.49-2.54 (m, 2H, CH₂, H-1'), 1.51-1.56 (m, 2H, CH₂, H-2'), 1.18-1.31 (m, 16H, 8*CH₂, H-3' bis H-10'), 0.84-0.87 (t, *J* = 7.04 Hz, H-11').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 169.94 (C-2 Furan), 156.20 (C-4 Furan), 154.50 (C-OMe Aromat), 135.96, 129.72, 128.21, 127.81, 126.02, 118.90, 110.98 (Aromat und C-3 Furan), 97.51 (C-5 Furan), 68.54 (CHOH), 55.65 (CHOMe), 35.09 (C-1'), 32.02, 29.80, 29.78, 29.76, 29.73, 29.60, 29.46, 29.41, 22.81 (C-2' bis C-10'), 14.26 (C-11').

HR-MS (FAB: 3-NBA): 372.7921 (6.8) [M-H₂O]⁺

C₂₃H₃₄O₅: 390.2406 g/mol

5-Hydroxy-3-[hydroxy-(2-methoxy-5-hexadecyl-phenyl)-methyl]-5-*H*-furan-2-on (91 c)

Gemäß AAV 11 wird Furan 90 c (20 mg, 0.047 mmol, 1 eq) mit DIPEA (0.082 ml, 0.47 mmol, 10 eq) und Bengal Rosa (5 mg) unter Sauerstoffatmosphäre umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 11 mg, 55 %

R_f = 0.5 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.79-7.13 (m, 3H, Aromat), 6.12 (s, 1H, H-5 Furan), 5.72 (s, 1H, H-3 Furan), 5.70 (s, 1H, CHOH), 3.80 (s, 3H, OMe), 2.51-2.58 (m, 2H, CH₂, H-1'), 1.51-1.56 (m, 2H, CH₂, H-2'), 1.19-1.31 (m, 26H, 13*CH₂, H-3' bis H-15'), 0.86-0.89 (t, *J* = 7.04 Hz, H-16').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 169.94 (C-2 Furan), 156.20 (C-4 Furan), 151.68 (C-OMe Aromat), 136.11, 131.20, 128.04, 127.81, 126.02, 122.07, 110.38 (Aromat und C-3 Furan), 95.50 (C-5 Furan), 64.17 (CHOH), 56.09 (CHOMe), 35.08 (C-1'), 32.01, 31.03, 29.80, 29.79, 29.78, 29.76, 29.75, 29.74, 29.62, 29.49, 29.45, 28.74, 27.58, 22.81 (C-2' bis C-15'), 14.26 (C-16').

HR-MS (FAB: 3-NBA): 483.3116 (34.) [M+Na]⁺ 460.3223 (100) [M]⁺

C₂₈H₄₄O₅: 460.3189 g/mol

6.2.7 Versuche zu Kapitel 4.2.7

2-Fluor-4-oct-1-enyl-benzaldehyd (85 a)

Gemäß AAV 6 wird 4-Bromo-2-fluor-benzaldehyd (0.5 g, 2.46 mmol, 1 eq) mit 1-Octenylborsäure (0.58 g, 3.69 mmol, 1.5 eq), CsF (0.74 g, 4.92 mmol, 2 eq) und Pd(PPh₃)₄ (10 mg) umgesetzt. Das erhaltene gelbe Öl wird ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.51 g, 90 %

R_f = 0.36 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.93 (s, 1H, CHO), 6.70-7.71 (m, 5H, Aromat und Alken), 2.60-2.65 (m, 2H, CH₂, H-3'), 1.56-1.62 (m, 2H, H-4') 1.20-1.28 (m, 6H, 3*CH₂, H-5' bis H-7'), 0.84-0.87 (t, 3H, *J* = 7.04 Hz, CH₃, H-8'),

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 187.37 (C-Aldehyd), 161.24 (C-F Aromat), 150.10, 128.91, 127.76, 126.54, 121.72, 117.99 (Aromat und Alken) 32.87, (C-3'), 30.13, 29.82, 29.70, 22.73 (C-4' bis C-7'), 14.27 (C-8').

GC-MS (m/z): 234

C₁₅H₁₉OF: 234.3 g/mol

2-Fluor-4-undec-1-enyl-benzaldehyd (85 b)

Gemäß AAV 6 wird 4-Bromo-2-fluor-benzaldehyd (0.5 g, 2.46 mmol, 1 eq) mit 1-Undecenylborsäure (0.73 g, 3.69 mmol, 1.5 eq), CsF (0.74 g, 4.92 mmol, 2 eq) und Pd(PPh₃)₄ (10 mg) umgesetzt. Das erhaltene gelbe Öl wird ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.6 g, 89 %

R_f = (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.91 (s, 1H, CHO), 6.69-7.67 (m, 5H, Aromat und 2* CH Alken), 2.59-2.64 (m, 2H, CH₂, H-3'), 1.49-1.53 (m, 2H, H-4') 1.20-1.28 (m, 12H, 6*CH₂, H-5' bis H-10'), 0.84-0.87 (t, 3H, *J* = 7.04 Hz, CH₃, H-11').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 188.37 (C-Aldehyd), 162.24 (C-F Aromat), 149.10, 128.91, 127.67, 126.61, 121.72, 117.99 (Aromat und Alken) 34.01, (C-3'), 31.97, 30.13, 29.81, 29.75, 29.70, 29.54, 22.73 (C-4' bis C-10'), 14.27 (C-11').

GC-MS (m/z): 276

C₁₈H₂₅OF: 276.3 g/mol

2-Fluor-4-hexadec-1-enyl-benzaldehyd (85 c)

Gemäß AAV 6 wird 4-Bromo-2-fluor-benzaldehyd (0.5 g, 2.46 mmol, 1 eq) mit 1-Hexadecenylborsäure (0.99 g, 3.69 mmol, 1.5 eq), CsF (0.74 g, 4.92 mmol, 2 eq) und Pd(PPh₃)₄ (10 mg) umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.74 g, 87 %

R_f = 0.37 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.90 (s, 1H, CHO), 6.67-7.63 (m, 5H, Aromat und 2* CH Alken), 2.60-2.65 (m, 2H, CH₂, H-3'), 1.50-1.54 (m, 2H, H-4') 1.20-1.28 (m, 22H, 11*CH₂, H-5' bis H-15'), 0.85-0.88 (t, 3H, *J* = 7.04 Hz, CH₃, H-16').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 188.58 (C-Aldehyd), 162.32 (C-F Aromat), 149.31, 128.90, 127.66, 126.60, 121.73 117.97 (Aromat und Alken) 34.00, (C-3'), 31.95, 30.11, 29.80, 29.77, 29.74, 29.71, 29.67, 29.53, 29.43, 22.72 (C-4' bis C-15'), 14.25 (C-16').

GC-MS (m/z): 346

C₂₃H₃₅OF: 346.2 g/mol

2-Fluor-4-octyl-benzaldehyd (86 a)

Gemäß AAV 7 wird 2-Fluor-4-oct-1-enyl-benzaldehyd (0.5 g, 2.1 mmol) in Essigsäureethylester (30 ml) mit Pd/C unter Wasserstoffatmosphäre umgesetzt. Das erhaltene gelbe Öl wird ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.5 g, 99 %

R_f = 0.38 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 10.22 (s, 1H, CHO), 6.95-7.60 (m, 4H, Aromat), 1.60-1.65 (m, 2H, CH₂, H-1'), 1.46-1.50 (m, 2H, H-2') 1.16-1.29 (m, 10H, 5*CH₂, H-3' bis H-7'), 0.76-0.81 (t, 3H, *J* = 7.04 Hz, CH₃, H-8').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 187.37 (C-Aldehyd), 161.24 (C-F Aromat), 150.10, 128.91, 121.72 117.99 (Aromat) 37.95 (C-1'), 32.35, 32.27, 30.13, 29.82, 29.70, 23.13 (C-2' bis C-7'), 14.57 (C-8').

GC-MS (m/z): 236

C₁₅H₂₁OF: 236.3 g/mol

2-Fluor-4-undecyl-benzaldehyd (86 b)

Gemäß AAV 7 wird 2-Fluor-4-undec-1-enyl-benzaldehyd (0.5 g, 1.8 mmol) in Essigsäureethylester (30 ml) mit Pd/C unter Wasserstoffatmosphäre umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.5 g, 99 %

R_f = (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 10.25 (s, 1H, CHO), 6.95-7.74 (m, 3H, Aromat), 2.50-2.67 (m, 2H, CH₂, H-1'), 1.54-1.65 (m, 2H, H-2') 1.22-1.31 (m, 16H, 8*CH₂, H-3' bis H-10'), 0.86-0.90 (t, 3H, *J* = 7.03 Hz, CH₃, H-11').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 187.08 (C-Aldehyd), 163.29 (C-F Aromat), 153.41, 128.40, 124.73 115.78 (Aromat), 36.15 (C-1'), 31.97, 30.74, 29.68, 29.66, 29.57, 29.45, 29.39, 29.23, 22.76 (C-2' bis C-10'), 14.19 (C-11').

GC-MS (m/z): 278

C₁₈H₂₇OF: 278.4 g/mol

2-Fluor-4-hexadecyl-benzaldehyd (86 c)

Gemäß AAV 7 wird 2-Fluor-4-hexadec-1-enyl-benzaldehyd (0.5 g, 1.45 mmol) in Essigsäureethylester (30 ml) mit Pd/C unter Wasserstoffatmosphäre umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.5 g, 99 %

R_f = 0.38 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 10.27 (s, 1H, CHO), 6.94-7.77 (m, 3H, Aromat), 2.62-2.66 (m, 2H, CH₂, H-1'), 1.58-1.63 (m, 2H, H-2') 1.22-1.31 (m, 26H, 13*CH₂, H-3' bis H-15'), 0.85-0.88 (t, 3H, *J* = 7.04 Hz, CH₃, H-16').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 186.76 (C-Aldehyd), 163.27 (C-F Aromat), 153.24, 128.37, 124.73 115.98 (Aromat) 36.16 (C-1'), 31.99, 30.76, 29.77, 29.77, 29.76, 29.73, 29.71, 29.70, 29.69, 29.58, 29.46, 29.44, 29.24, 22.77 (C-2' bis C-15'), 14.20 (C-16').

GC-MS (m/z): 348

C₂₃H₃₇OF: 348.5 g/mol

Furan-3-yl-(4-octyl-2-fluor-phenyl)-methanol (90 d)

Gemäß AAV 9 wird 3-Bromfuran (0.26 ml, 2.86 mmol, 4.5 eq) mit 2.5 M Butyllithium (1.1 ml, 2.67 mmol, 4.2 eq), und mit 2-Fluor-5-octyl-benzaldehyd (0.15 g, 0.63 mmol, 1 eq) umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.13 g, 68 %

R_f = 0.5 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.29-7.39 (m, 3H, Aromat, H-2' Furan und H-5' Furan), 6.93-6.95 (d, 1H, *J* = 7.82 Hz, Aromat), 6.83-6.86 (d, 1H, *J* = 11.54 Hz, Aromat), 6.34-6.35 (d, 1H, *J* = 1.17 Hz, H-4' Furan), 6.00 (s, 1H, CHOH), 2.55-2.58 (m, 2H, CH₂, H-1'), 1.54-1.60 (m, 2H, H-2') 1.21-1.31 (m, 16H, 8*CH₂, H-3' bis H-7'), 0.85-0.89 (t, 3H, *J* = 7.03 Hz, CH₃, H-8').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 160.77 (C-F Aromat), 144.84 (C-5' Furan), 143.11 (Aromat), 139.46 (C-2' Furan), 127.89, 127.24, 127.07, 124.16, 115.15, 109.01 (Aromat, C-3' Furan und C-4' Furan), 63.54 (CH-OH), 35.50 (C-1'), 31.93, 31.18, 29.49, 29.29, 29.29, 22.74 (C-2' bis C-7'), 14.20 (C-8').

GC-MS (m/z): 304

HR-MS (FAB: 3-NBA): 287.1782 (100) [M-H₂O]⁺

C₁₉H₂₅O₂F: 304.1839 g/mol

Furan-3-yl-(4-undecyl-2-fluor-phenyl)-methanol (90 e)

Gemäß AAV 9 wird 3-Bromfuran (0.22 ml, 2.43 mmol, 4.5 eq) mit 2.5 M Butyllithium (0.95 ml, 2.26 mmol, 4.2 eq), und mit 2-Fluor-5-undecyl-benzaldehyd (0.15 g, 0.5 mmol, 1 eq) umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.12 g, 70 %

R_f = 0.5 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.29-7.36 (m, 3H, Aromat, H-2' Furan und H-5' Furan), 6.93-6.95 (dd, 1H, *J* = 1.17 Hz, *J* = 7.82 Hz, Aromat), 6.83-6.86 (d, 1H, *J* = 11.54 Hz, Aromat), 6.34 (d, 1H, *J* = 1.17 Hz, H-4' Furan), 6.00 (s, 1H, CHOH), 2.55-2.59 (m, 2H, CH₂, H-1'), 1.55-1.62 (m, 2H, H-2') 1.21-1.32 (m, 10H, 5*CH₂, H-3' bis H-10'), 0.86-0.89 (t, 3H, *J* = 7.04 Hz, CH₃, H-11').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 160.77 (C-F Aromat), 144.80 (C-5' Furan), 143.07 (Aromat), 139.45 (C-2' Furan), 127.93, 127.25, 127.20, 124.14, 115.12, 109.01 (Aromat, C-3'

Furan und C-4' Furan), 63.49 (CH-OH), 35.51 (C-1'), 32.00, 31.19, 29.78, 29.76, 29.74, 29.69, 29.55, 29.45, 22.79 (C-2' bis C-10'), 14.22 (C11').

GC-MS (m/z): 346

HR-MS (FAB: 3-NBA): 346.2038 (14.9) [M]⁺ 328.5102 (84.2) [M-H₂O]⁺

C₂₂H₃₁O₂F: 346.2308 g/mol

Furan-3-yl-(4-hexadecyl-2-fluor-phenyl)-methanol (90 f)

Gemäß AAV 9 wird 3-Bromfuran (0.172 ml, 1.94 mmol, 4.5 eq) mit 2.5 M Butyllithium (0.75 ml, 1.62 mmol, 4.2 eq), und mit 2-Fluor-5-hexadecyl-benzaldehyd (0.15 g, 0.43 mmol, 1 eq) umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.12 g, 67 %

R_f = 0.51 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.29-7.36 (m, 3H, Aromat, H-2' Furan und H-5' Furan), 6.93-6.95 (dd, 1H, *J* = 1.37 Hz, *J* = 7.82 Hz, Aromat), 6.83-6.86 (d, 1H, *J* = 11.53 Hz, Aromat), 6.34 (d, 1H, *J* = 1.17 Hz, H-4' Furan), 6.00 (s, 1H, CHOH), 2.55-2.59 (m, 2H, CH₂, H-1'), 1.54-1.61 (m, 2H, H-2') 1.21-1.32 (m, 22H, 11*CH₂, H-3' bis H-15'), 0.86-0.89 (t, 3H, *J* = 7.04 Hz, CH₃, H-16').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 160.77 (C-F Aromat), 144.81 (C-5' Furan), 143.08 (Aromat), 139.45 (C-2' Furan), 127.92, 127.25, 127.20, 124.15, 115.13, 109.02 (Aromat, C-3' Furan und C-4' Furan), 63.50 (CH-OH), 35.50 (C-1'), 31.98, 31.19, 31.24, 29.78, 29.76, 29.73, 29.70, 29.69, 29.64, 29.54, 29.42, 29.30, 29.27, 22.78 (C-2' bis C-15'), 14.22 (C16').

GC-MS (m/z): 416

HR-MS (FAB: 3-NBA): 416.3238 (26.7) [M]⁺ 398.3231 (100) [M-H₂O]⁺

C₂₇H₄₁O₂F: 416.3091 g/mol

5-Hydroxy-3-[hydroxy-(2-fluor-5-octyl-phenyl)-methyl]-5-*H*-furan-2-on (91 d)

Gemäß AAV 11 wird Furan 90 d (20 mg, 0.066 mmol, 1 eq) mit DIPEA (0.11 ml, 0.66 mmol, 10 eq) und Bengal Rosa (5 mg) unter Sauerstoffatmosphäre umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 11 mg, 50 %

R_f = 0.40 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.84-7.34 (m, 3H, Aromat), 6.13 (s, 1H, H-5 Furan), 5.86 (s, 1H, H-3 Furan), 5.78 (s, 1H, CHOH), 2.53-2.58 (m, 2H, CH₂, H-1'), 1.51-1.59 (m, 2H, CH₂, H-2'), 1.20-1.32 (m, 10H, 5*CH₂, H-3' bis H-7'), 0.84-0.87 (t, *J* = 7.04 Hz, H-8').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 171.09 (C-2 Furan), 162.73 (C-4 Furan), 158.38 (C-F Aromat), 146.49, 128.12, 124.85, 122.70, 117.63, 115.67 (Aromat und C-3 Furan), 97.87 (C-5 Furan), 64.80 (CHOH), 35.60 (C-1'), 31.99, 31.14, 29.79, 29.53, 29.38, 22.80 (C-2' bis C-7'), 14.24 (C-8').

HR-MS (FAB: 3-NBA): 319.1708 (41.4) [M-H₂O]⁺

C₁₉H₂₅O₄F: 336.1737 g/mol

5-Hydroxy-3-[hydroxy-(2-fluor-5-undecyl-phenyl)-methyl]-5-*H*-furan-2-on (91 e)

Gemäß AAV 11 wird Furan 90 e (20 mg, 0.057 mmol, 1 eq) mit DIPEA (0.1 ml, 0.57 mmol, 10 eq) und Bengal Rosa (5 mg) unter Sauerstoffatmosphäre umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 11 g, 52 %

R_f = 0.4 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.86-7.35 (m, 3H, Aromat), 6.18 (s, 1H, H-5 Furan), 5.87 (s, 1H, H-3 Furan), 5.80 (s, 1H, CHOH), 2.54-2.59 (m, 2H, CH₂, H-1'), 1.52-1.58 (m, 2H, CH₂, H-2'), 1.19-1.35 (m, 16H, 8*CH₂, H-3' bis H-10'), 0.84-0.87 (t, *J* = 7.04 Hz, H-11').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 170.53 (C-2 Furan), 163.24 (C-4 Furan), 156.21 (C-F Aromat), 148.06, 128.04, 124.85, 122.07, 117.81, 115.50 (Aromat und C-3 Furan), 97.47 (C-5 Furan), 64.80 (CHOH), 35.61 (C-1') 32.02, 31.14, 29.80, 29.77, 29.68, 29.56, 29.46, 29.37, 22.81 (C-2' bis C-10'), 14.26 (C-11').

HR-MS (FAB: 3-NBA): 360.2001 (40.0) [M-H₂O]⁺

C₂₂H₃₁O₄F: 378.2206 g/mol

5-Hydroxy-3-[hydroxy-(2-fluor-5-hexadecyl-phenyl)-methyl]-5-*H*-furan-2-on (91 e)

Gemäß AAV 11 wird Furan 90 e (20 mg, 0.048 mmol, 1 eq) mit DIPEA (0.084 ml, 0.48 mmol, 10 eq) und Bengal Rosa (5 mg) unter Sauerstoffatmosphäre umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 10 mg, 49 %

R_f = 0.4 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.85-7.34 (m, 3H, Aromat), 6.17 (s, 1H, H-5 Furan), 5.86 (s, 1H, H-3 Furan), 5.79 (s, 1H, CHOH), 2.53-2.58 (m, 2H, CH₂, H-1'), 1.52-1.58 (m, 2H, CH₂, H-2'), 1.20-1.30 (m, 16H, 8*CH₂, H-3' bis H-15'), 0.84-0.87 (t, *J* = 7.04 Hz, H-16').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 169.36 (C-2 Furan), 160.84 (C-4 Furan), 156.22 (C-F Aromat), 146.60, 128.07, 124.86, 122.72, 117.66, 115.48 (Aromat und C-3 Furan), 97.69 (C-5 Furan), 64.77 (CHOH), 35.59 (C-1') 31.99, 31.12, 29.80, 29.77, 29.75, 29.73, 29.71, 29.69, 29.66, 29.58, 29.54, 29.43, 29.35, 22.79 (C-2' bis C-15'), 14.24 (C-16').

HR-MS (FAB: 3-NBA): 448.2945 (16.7) [M]⁺

C₂₇H₄₁O₄F: 448.2989 g/mol

6-Oct-1-enyl-pyridin-2-carbaldehyd (82 a)

Gemäß AAV 6 wird 6-Bromo-pyridin-2-carbaldehyd (0.3 g, 1.61 mmol, 1 eq) mit 1-Octenylborsäure (0.38 g, 2.42 mmol, 1.5 eq), CsF (0.49 g, 3.22 mmol, 2 eq) und Pd(PPh₃)₄ (g) umgesetzt. Das erhaltene gelbe Öl wird ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.28 g, 82 %

R_f = 0.2 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.90 (s, 1H, CHO), 6.75-7.55 (m, 5H, Aromat und Alken), 2.51-2.55 (m, 2H, CH₂, H-3'), 1.50-1.56 (m, 2H, H-4') 1.20-1.29 (m, 6H, 3*CH₂, H-3' bis H-7'), 0.83-0.86 (t, 3H, *J* = 7.04 Hz, CH₃, H-8').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 198.91 (C-Aldehyd), 160.83, 153.24, 137.12, 132.10, 128.39, 124.75, 116.00 (Aromat) 31.98, 29.77, 29.42, 29.24, 22.72 (C-3' bis C-7'), 14.21 (C-8').

GC-MS (m/z): 217 [M]⁺

C₁₄H₁₉NO: 217.3 g/mol

6-Undec-1-enyl-pyridin-2-carbaldehyd (82 b)

Gemäß AAV 6 wird 6-Bromo-pyridin-2-carbaldehyd (0.3 g, 1.61 mmol, 1 eq) mit 1-Undecenylborsäure (0.48 g, 2.42 mmol, 1.5 eq), CsF (0.49 g, 3.22 mmol, 2 eq) und Pd(PPh₃)₄ (10 mg) umgesetzt. Das erhaltene gelbe Öl wird ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.33 g, 80 %

$R_f = 0.13$ (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.83$ (s, 1H, CHO), 6.55-7.63 (m, 5H, Aromat und Alken), 2.65-2.69 (m, 2H, CH_2 , H-3'), 1.52-1.57 (m, 2H, H-4') 1.17-1.32 (m, 12H, 6* CH_2 , H-3' bis H-10'), 0.87-0.91 (t, 3H, $J = 7.04$ Hz, CH_3 , H-11').

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 200.90$ (C-Aldehyd), 160.66, 157.71, 138.20, 132.05, 131.84, 128.58, 118.43 (Aromat) 31.94, 29.75, 29.67, 29.64, 29.56, 29.44, 29.39, 22.72 (C-3' bis C-10'), 14.15 (C-11').

GC-MS (m/z): 259 $[\text{M}]^+$

$\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}$: 259.3 g/mol

6-Hexadec-1-enyl-pyridin-2-carbaldehyd (82 c)

Gemäß AAV 6 wird 6-Bromo-pyridin-2-carbaldehyd (0.3 g, 1.61 mmol, 1 eq) mit 1-Hexadecenylborsäure (0.65 g, 2.42 mmol, 1.5 eq), CsF (0.49 g, 3.22 mmol, 2 eq) und $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10 mg) umgesetzt. Der erhaltene Feststoff wird ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.41 g, 79 %

$R_f = 0.13$ (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.84$ (s, 1H, CHO), 6.55-7.63 (m, 5H, Aromat und Alken), 2.64-2.68 (m, 2H, CH_2 , H-3'), 1.57-1.61 (m, 2H, H-4') 1.23-1.35 (m, 22H, 11* CH_2 , H-3' bis H-15'), 0.86-0.89 (t, 3H, $J = 7.04$ Hz, CH_3 , H-16').

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 200.52$ (C-Aldehyd), 160.24, 157.87, 137.00, 132.09, 131.94, 128.55, 117.69 (Aromat und Alken) 32.00, 29.86, 29.80, 29.79, 29.74, 29.69, 29.65, 29.56, 29.45, 29.44, 29.39, 29.37, 22.78 (C-3' bis C-15'), 14.21 (C-16').

GC-MS (m/z): 329 $[\text{M}]^+$

$\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{NO}$: 329.5 g/mol

6-Octyl-pyridin-2-carbaldehyd (83 a)

Gemäß AAV 7 wird 6-Oct-1-enyl-2-carbaldehyd (0.25g, 1.15 mmol) in Essigsäureethylester (30 ml) mit Pd/C unter Wasserstoffatmosphäre umgesetzt. Das erhaltene gelbe Öl wird ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.25 g, 99 %

$R_f = 0.13$ (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.26$ (s, 1H, CHO), 7.71-7.75 (dd, $J = 7.63$ Hz, $J = 7.63$ Hz, 1H, H-3 Aromat), 7.03-7.05 (d, $J = 8.02$ Hz, Aromat), 6.93-6.96 (d, $J = 7.82$ Hz, Aromat), 2.61-2.65 (m, 2H, CH_2 , H-1'), 1.56-1.61 (m, 2H, H-2') 1.20-1.29 (m, 10H, 5* CH_2 , H-3' bis H-7'), 0.83-0.86 (t, 3H, $J = 7.04$ Hz, CH_3 , H-8').

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 186.81$ (C-Aldehyd), 165.83, 153.24, 128.39, 124.75, 116.00 (Aromat) 36.17 (C-1'), 31.88, 30.76, 29.77, 29.42, 29.24, 22.72 (C-2' bis C-7'), 14.21 (C-8').

GC-MS (m/z): 219 $[\text{M}]^+$

$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}$: 219.3 g/mol

6-Undecyl-pyridin-2-carbaldehyd (83 b)

Gemäß AAV 7 wird 6-Undec-1-enyl-2-carbaldehyd (0.3 g, 1.16 mmol) in Essigsäureethylester (30 ml) mit Pd/C unter Wasserstoffatmosphäre umgesetzt. Der erhaltene Feststoff wird ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.3 g, 99 %

$R_f = 0.13$ (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.73$ (s, 1H, CHO), 7.59-7.63 (dd, $J = 7.62$ Hz, $J = 7.82$ Hz, 1H, H-3 Aromat), 7.13-7.15 (d, $J = 7.82$ Hz, Aromat), 7.06-7.08 (d, $J = 7.82$ Hz, Aromat), 2.75-2.79 (m, 2H, CH_2 , H-1'), 1.62-1.67 (m, 2H, H-2') 1.17-1.32 (m, 16H, 8* CH_2 , H-3' bis H-10'), 0.87-0.91 (t, 3H, $J = 7.04$ Hz, CH_3 , H-11').

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 202.90$ (C-Aldehyd), 160.66, 157.71, 131.84, 128.58, 118.43 (Aromat) 37.10 (C-1'), 31.94, 29.69, 29.66, 29.64, 29.56, 29.44, 29.39, 29.37, 22.72 (C-2' bis C-10'), 14.15 (C-11').

GC-MS (m/z): 261 $[\text{M}]^+$

$\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}$: 261.4 g/mol

6-Hexadecyl-pyridin-2-carbaldehyd (83 c)

Gemäß AAV 7 wird 6-Hexadec-1-enyl-2-carbaldehyd (0.3 g, 0.91 mmol) in Essigsäureethylester (30 ml) mit Pd/C unter Wasserstoffatmosphäre umgesetzt. Der erhaltene Feststoff wird ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.3 g, 99 %

$R_f = 0.13$ (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.74$ (s, 1H, CHO), 7.55-7.59 (dd, $J = 7.82$ Hz, $J = 7.82$ Hz, 1H, H-3 Aromat), 7.06-7.08 (d, $J = 7.63$ Hz, Aromat), 7.02-7.04 (d, $J = 7.63$ Hz, Aromat), 2.74-2.78 (m, 2H, CH_2 , H-1'), 1.67-1.71 (m, 2H, H-2') 1.23-1.35 (m, 26H, 13* CH_2 , H-3' bis H-15'), 0.86-0.89 (t, 3H, $J = 7.04$ Hz, CH_3 , H-16').

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 202.52$ (C-Aldehyd), 161.14, 157.87, 131.94, 128.55, 117.69 (Aromat) 37.91 (C-1'), 32.00, 29.86, 29.80, 29.79, 29.78, 29.74, 29.69, 29.65, 29.56, 29.45, 29.44, 29.39, 29.37, 22.78 (C-2' bis C-15'), 14.21 (C-16').

GC-MS (m/z): 331 $[\text{M}]^+$

$\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{NO}$: 331.5 g/mol

Furan-3-yl-(6-octyl-pyridin-2-yl)-methanol (90 g)

Gemäß AAV 9 wird 3-Bromfuran (0.364 ml, 4.3 mmol, 4.5 eq) mit 2.5 M Butyllithium (1.54 ml, 3.83 mmol, 4.2 eq), und mit 6-Octyl-pyridin-2-carbaldehyd (0.2 g, 0.91 mmol, 1 eq) umgesetzt. Das erhaltene gelbe Öl wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.172 g, 66 %

$R_f =$ (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.68$ -7.63 (m, 6H, Aromat und Furan), 4.73 (s, 1H, CHOH), 2.74-2.78 (m, 2H, CH_2 , H-1'), 1.61-1.68 (m, 2H, H-2') 1.18-1.28 (m, 10H, 5* CH_2 , H-3' bis H-7'), 0.83-0.88 (t, 3H, $J = 7.04$ Hz, CH_3 , H-8').

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 160.92$, 157.55, 144.91, 142.01, 138.01, 121.73, 118.32, 115.13, 113.60 (Aromat und Furan), 62.97 (CH-OH), 37.33 (C-1'), 31.93, 31.86, 29.40, 29.37, 29.22, 22.69 (C-2' bis C-7'), 14.17 (C-8').

GC-MS (m/z): 287 $[\text{M}]^+$

HR-MS (FAB: 3-NBA): 288.1902 (19.9) $[\text{M}+\text{H}]^+$

$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_2$: 287.1885 g/mol

Furan-3-yl-(6-undecyl-pyridin-2-yl)-methanol (90 h)

Gemäß AAV 9 wird 3-Bromfuran (0.46 ml, 3.5 mmol, 4.5 eq) mit 2.5 M Butyllithium (1.3 ml, 3.2 mmol, 4.2 eq), und mit 6-Undecyl-pyridin-2-carbaldehyd (0.3 g, 0.77 mmol, 1 eq) umgesetzt. Der erhaltene Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.167 g, 67 %

R_f = 0.13 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.69-7.60 (m, 6H, Aromat und Furan), 4.72 (s, 1H, CHOH), 2.73-2.77 (m, 2H, CH₂, H-1'), 1.62-1.68 (m, 2H, H-2') 1.20-1.30 (m, 16H, 8*CH₂, H-3' bis H-10'), 0.84-0.88 (t, 3H, *J* = 7.03 Hz, CH₃, H-11').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 161.29, 157.66, 144.26, 137.29, 121.45, 120.36, 118.00, 115.16, 113.60 (Aromat und Furan), 63.81 (CH-OH), 37.81 (C-1'), 31.97, 31.86, 29.94, 29.71, 29.68, 29.62, 29.52, 29.43, 22.77 (C-2' bis C-10'), 14.22 (C-11').

GC-MS (m/z): 329 [M]⁺

HR-MS (FAB: 3-NBA): 330.1049 (10.0) [M+H]⁺

C₂₁H₃₁NO₂: 329.2355

Furan-3-yl-(6-hexadecyl-pyridin-2-yl)-methanol (90 i)

Gemäß AAV 9 wird 3-Bromfuran (0.24 ml, mmol, 4.5 eq) mit 2.5 M Butyllithium (1.02 ml, 2.54 mmol, 4.2 eq), und mit 6-Hexadecyl-pyridin-2-carbaldehyd (0.32 g, 0.6 mmol, 1 eq) umgesetzt. Der erhaltene Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.153 g, 64 %

R_f = 0.13 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.66-7.56 (m, 6H, Aromat und Furan), 4.69 (s, 1H, CHOH), 2.71-2.75 (m, 2H, CH₂, H-1'), 1.62-1.67 (m, 2H, H-2') 1.20-1.32 (m, 26H, 13*CH₂, H-3' bis H-15'), 0.83-0.87 (t, 3H, *J* = 7.04 Hz, CH₃, H-16').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 161.17, 157.93, 144.45, 136.96, 121.14, 120.13, 117.71, 115.09 (Aromat und Furan), 63.82 (CH-OH), 37.91 (C-1'), 31.96, 31.86, 29.94, 29.76, 29.75, 29.74, 29.71, 29.71, 29.68, 29.62, 29.53, 29.43, 29.41, 22.74 (C-2' bis C-15'), 14.19 (C-16').

GC-MS (m/z): 399 [M]⁺

HR-MS (FAB: 3-NBA): 400.3171 (28.9) [M+H]⁺

C₂₆H₄₁NO₂: 399.3137 g/mol

5-Hydroxy-4-[hydroxy-(6-octyl-pyridin-2-yl)-methyl]-5-H-furan-2-on (91 g)

Gemäß AAV 11 wird Furan 90 g (20 mg, 0.07 mmol, 1 eq) mit DIPEA (0.12 ml, 0.7 mmol, 10 eq) und Bengal Rosa (5 mg) unter Sauerstoffatmosphäre umgesetzt. Der erhaltene Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 10 mg, 45 %

R_f = 0.28 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.60-7.34 (m, 5H, Aromat, Alken und CH-OH Furan), 5.27 (s, 1H, CHOH), 2.94-2.97 (m, 2H, CH₂, H-1'), 1.55-1.63 (m, 2H, CH₂, H-2'), 1.15-1.30 (m, 10H, 5*CH₂, H-3' bis H-7'), 0.83-0.87 (t, *J* = 7.04 Hz, H-8').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 169.96 (C-2 Furan), 163.26 (C-4 Furan), 157.89, 156.21 (Aromat), 136.10, 122.06, 120.89, 115.43 94.81 (Aromat, C-3 Furan und C-5 Furan), 73.64 (CHOH), 35.60 (C-1'), 31.98, 29.79, 29.68, 29.66, 29.42, 22.79 (C-2' bis C-7'), 14.26 (C-8').

HR-MS (FAB: 3-NBA): 301.1802 (25.2) [M-H₂O]⁺

C₁₈H₂₅O₄N: 319.1784 g/mol

5-Hydroxy-4-[hydroxy-(6-undecyl-pyridin-2-yl)-methyl]-5-H-furan-2-on (91 h)

Gemäß AAV 11 wird Furan 90 h (20 mg, 0.06 mmol, 1 eq) mit DIPEA (0.1 ml, 0.6 mmol, 10 eq) und Bengal Rosa (5 mg) unter Sauerstoffatmosphäre umgesetzt. Der erhaltene Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 10 mg, 47 %

R_f = 0.29 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.72-7.64 (m, 5H, Aromat, Alken und CH-OH Furan), 5.27 (s, 1H, CHOH), 3.07-3.11 (m, 2H, CH₂, H-1'), 1.72-1.76 (m, 2H, CH₂, H-2'), 1.15-1.38 (m, 16H, 8*CH₂, H-3' bis H-10'), 0.83-0.87 (t, *J* = 7.04 Hz, H-11').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 171.18 (C-2 Furan), 162.40 (C-4 Furan), 160.99, 158.56, (Aromat), 135.89, 122.12, 120.71, 115.34 94.45 (Aromat, C-3 Furan und C-5 Fuarn), 68.43 (CHOH), 35.61 (C-1'), 32.01, 29.81, 29.80, 29.79, 29.68, 29.66, 29.46, 29.42, 22.81 (C-2' bis C-10'), 14.26 (C-11').

HR-MS (FAB: 3-NBA): 343.2361 (30.0) [M-H₂O]⁺

C₂₁H₃₁O₄F: 361.2253 g/mol

5-Hydroxy-4-[hydroxy-(6-hexadecyl-pyridin-2-ly)-methyl]-5-*H*-furan-2-on (91 i)

Gemäß AAV 11 wird Furan 90 i (20 mg, 0.05 mmol, 1 eq) mit DIPEA (0.87 ml, 0.5 mmol, 10 eq) und Bengal Rosa (5 mg) unter Sauerstoffatmosphäre umgesetzt. Der erhaltene Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 9 mg, 43 %

R_f = 0.3 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.61-7.44 (m, 5H, Aromat, Alken und CH-OH Furan), 5.22 (s, 1H, CHOH), 2.27-2.30 (m, 2H, CH₂, H-1'), 1.51-1.69 (m, 2H, CH₂, H-2'), 1.10-1.30 (m, 26H, 13*CH₂, H-3' bis H-15'), 0.78-0.82 (t, *J* = 7.04 Hz, H-16').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 171.70 (C-2 Furan), 158.26 (C-4 Furan), 156.21, 151.69, (Aromat), 136.10, 124.57, 121.04, 115.38, 91.44 (Aromat, C-3 Furan und C-5 Fuarn), 68.07 (CHOH), 35.61 (C-1'), 32.02, 30.13, 29.81, 29.80, 29.80, 29.79, 29.74, 29.68, 29.66, 29.46, 29.42, 29.33, 29.18, 22.81 (C-2' bis C-15'), 14.26 (C-16').

HR-MS (FAB: 3-NBA): 413.6112 (20.5) [M-H₂O]⁺

C₂₆H₄₁O₄N: 431.6081 g/mol

6.2.8 Versuche zu Kapitel 4.2.8

1-Furan-3-yl-octan-1-on (92 a)

Gemäß AAV 13 wird 3-Bromfuran (1.16 ml, 0.013 mol, 1 eq) mit 2.5 M Butyllithium (5.23 ml, 0.013 mol, 1 eq), und mit Octanoylchlorid (2.12 g, 0.013 mol, 1 eq) umgesetzt. Das erhaltene gelbe Öl wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 1.87 g, 73 %

R_f = 0.7 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.30-7.33 (m, 2H, H-2'/H-5' Furan), 6.31 (m, 2H, H-4' Furan), 2.67-2.71 (m, 2H, CH₂, H-2), 1.56-1.68 (m, 2H, H-3), 1.19-1.30 (m, 8H, 4*CH₂, H-3 bis H-7), 0.82-0.87 (t, *J* = 7.04 Hz, 3H, CH₃, H-8).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 195.19 (C-1, Keton), 142.87 (C-2' Furan), 138.96 (C-5' Fuarn), 131.85 (C-3' Furan), 108.91 (C-4' Furan), 42.43 (C-2), 31.85, 29.86, 29.33, 29.27, 29.15, 22.70 (C-3 bis C-7), 14.15 C-8).

GC-MS (m/z): 194 [M]⁺

C₁₂H₁₈O₂: 194.2 g/mol

1-Furan-3-yl-dodecan-1-on (92 b)

Gemäß AAV 13 wird 3-Bromfuran (1.16 ml, 0.013 mol, 1 eq) mit 2.5 M Butyllithium (5.23 ml, 0.013 mol, 1 eq), und mit Dodecanoylchlorid (2.85 g, 0.013 mol, 1 eq) umgesetzt. Der erhaltene Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 2.27 g, 70 %

$R_f = 0.7$ (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.31\text{-}7.34$ (m, 2H, H-2'/H-5' Furan), 6.31-6.32 (m, 2H, H-4' Furan), 2.68-2.71 (m, 2H, CH_2 , H-2), 1.56-1.69 (m, 2H, H-3), 1.18-1.32 (m, 16H, $8*\text{CH}_2$, H-3 bis H-11), 0.83-0.87 (t, $J = 7.04$ Hz, 3H, CH_3 , H-12).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 195.16$ (C-1, Keton), 142.92 (C-2' Furan), 138.98 (C-5' Furan), 131.86 (C-3' Furan), 108.92 (C-4' Furan), 42.45 (C-2), 31.98, 29.92, 29.71, 29.69, 29.68, 29.63, 29.57, 29.52, 29.42, 22.78 (C-3 bis C-11), 14.22 C-12).

GC-MS (m/z): 250 $[\text{M}]^+$

$\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_2$: 250.3 g/mol

1-Furan-3-yl-hexadecan-1-on (92 c)

Gemäß AAV 13 wird 3-Bromfuran (1.16 ml, 0.013 mol, 1 eq) mit 2.5 M Butyllithium (5.23 ml, 0.013 mol, 1 eq), und mit Hexadecanoylchlorid (3.58 g, 0.013 mol, 1 eq) umgesetzt. Der erhaltene Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 2.84 g, 71 %

$R_f = 0.71$ (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.33\text{-}7.36$ (m, 2H, H-2'/H-5' Furan), 6.34 (m, 2H, H-4' Furan), 2.70-2.73 (m, 2H, CH_2 , H-2), 1.67-1.71 (m, 2H, H-3), 1.18-1.32 (m, 24H, $12*\text{CH}_2$, H-3 bis H-15), 0.86-0.89 (t, $J = 7.04$ Hz, 3H, CH_3 , H-16).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 195.16$ (C-1, Keton), 142.91 (C-2' Furan), 138.97 (C-5' Furan), 131.83 (C-3' Furan), 108.91 (C-4' Furan), 42.42 (C-2), 31.97, 29.92, 29.80, 29.75, 29.74, 29.73, 29.71, 29.69, 29.68, 29.63, 29.57, 29.52, 29.42, 22.76 (C-3 bis C-15), 14.21 C-16).

GC-MS (m/z): 306 $[\text{M}]^+$

$\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_2$: 306.4 g/mol

1-(4-Fluor-phenyl)-1-furan-3-yl-dodecan-1-ol (93 c)

Gemäß AAV 15 wird 1-Furan-3-yl-dodecanon (0.13 g, 0.52 mmol, 1 eq) mit 4-Fluorphenylmagnesiumbromid (1.04 ml, 2.1 mmol, 4 eq) umgesetzt. Der erhaltene Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.16 g, 90 %

$R_f = 0.59$ (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.98\text{-}7.42$ (m, 6H, Aromat, H-2' Furan und H-5' Furan), 6.28 (m 1H, H-4' Furan), 2.09-2.13 (m, 2H, CH_2 , H-1'), 1.20-1.40 (m, 18H, $9*\text{CH}_2$, H-2' bis H-11'), 0.87-0.90 (t, 3H, $J = 7.04$ Hz, CH_3 , H-12').

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 162.69$, 160.26 (C-F Aromat), 143.10 (C-5 Furan), 141.40, 141.37 (Aromat), 138.96 (C-2 Furan), 127.29, 127.21 (Aromat), 114.69, 114.48 (C-3 Furan) 109.15 (C-4 Furan), 74.26 (C-1), 42.77 (C-2), 31.98, 29.95, 29.72, 29.71, 29.69, 29.67, 29.61, 29.42, 22.79 (C-3 bis C-11), 14.23 (C12).

GC-MS (m/z): 346 (4.6) $[\text{M}]^+$

HR-MS (3-NBA): 346.2334 (4.6) $[\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}]$ 329.2300(3.9) $[\text{M} - \text{H}_2\text{O}]^+$

$\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{F}$: 346.2308 g/mol

1-(4-Fluor-phenyl)-1-furan-3-yl-hexadecan-1-ol (93 d)

Gemäß AAV 15 wird 1-Furan-3-yl-hexadecanon (0.13 g, 0.42 mmol, 1 eq) mit 4-Fluorphenylmagnesiumbromid (0.85 ml, 1.7 mmol, 4 eq) umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.148 g, 88 %

$R_f = 0.49$ (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.98\text{-}7.42$ (m, 6H, Aromat, H-2' Furan und H-5' Furan), 6.28 (m 1H, H-4' Furan), 2.08-2.12 (m, 2H, CH_2 , H-1'), 1.14-1.35 (m, 26H, $13 \cdot \text{CH}_2$, H-2' bis H-15'), 0.87-0.91 (t, 3H, $J = 7.04$ Hz, CH_3 , H-16').

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 162.69, 160.27$ (C-F Aromat), 143.11 (C-5 Furan), 141.40, 141.37 (Aromat), 138.96 (C-2 Furan), 127.29, 127.21 (Aromat), 114.70, 114.49 (C-3 Furan) 109.15 (C-4 Furan), 74.26 (C-1), 42.78 (C-2), 32.02, 29.96, 29.80, 29.79, 29.78, 29.76, 29.75, 29.72, 29.68, 29.62, 29.55, 29.47, 22.79 (C-3 bis C-15), 14.23 (C16).

GC-MS (m/z): 402[M^+]

HR-MS (FAB: 3-NBA): 402.2967 (22.8) [M^+] 384.2975 (100) [$\text{M-H}_2\text{O}^+$]

$\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{O}_2$: 402.2934 g/mol

4-[1-(4-Fluor-phenyl)-1-hydroxy-dodecyl]-5-hydroxy-5-H-furan-2-on (94 c)

Gemäß AAV 11 wird Furan 93 c (20 mg, 0.058 mmol, 1 eq) mit DIPEA (0.1 ml, 0.58 mmol, 10 eq) und Bengal Rosa (5 mg) unter Sauerstoffatmosphäre umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 10 mg, 50 %

$R_f = 0.35$ (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.00\text{-}7.42$ (m, 4H, Aromat), 6.08 (s, 1H, H-5 Furan), 5.83 (s, 1H, H-3 Furan), 1.94-2.15 (m, 2H, CH_2 , H-2'), 1.20-1.39 (m, 18, $9 \cdot \text{CH}_2$, H-2' bis H-11'), 0.83-0.86 (t, $J = 7.03$ Hz, H-12').

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.24$ (C-2 Furan), 169.33 (C-4 Furan), 162.19, 137.99, 127.00, 126.92, 117.80, 115.31, 115.25 (Aromat und C-3 Furan), 97.69 (C-5 Furan), 75.31 (CHOH), 40.80 (C-1'), 31.97, 29.78, 29.70, 29.68, 29.67, 29.64, 29.63, 29.55, 29.41, 22.78 (C-2' bis C-11'), 14.24 (C-12').

HR-MS (FAB: 3-NBA): 401.2095 (100) [$\text{M}+\text{Na}^+$] 361.2168 (92.2) [$\text{M-H}_2\text{O}^+$]

$\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{O}_4\text{F}$: 378.2206 g/mol

4-[1-(4-Fluor-phenyl)-1-hydroxy-hexadecyl]-5-hydroxy-5-H-furan-2-on (94 d)

Gemäß AAV 11 wird Furan 93 d (20 mg, 0.049 mmol, 1 eq) mit DIPEA (0.87 ml, 0.49 mmol, 10 eq) und Bengal Rosa (5 mg) unter Sauerstoffatmosphäre umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 11 mg, 55 %

$R_f = 0.35$ (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.00\text{-}7.43$ (m, 4H, Aromat), 6.08 (s, 1H, H-5 Furan), 5.82 (s, 1H, H-3 Furan), 1.93-2.14 (m, 2H, CH_2 , H-2'), 1.15-1.40 (m, 26, $13 \cdot \text{CH}_2$, H-2' bis H-15'), 0.83-0.87 (t, $J = 7.03$ Hz, H-16').

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 169.92$ (C-2 Furan), 169.06 (C-4 Furan), 163.02, 138.28, 127.00, 126.92, 117.71, 115.22, 115.16 (Aromat und C-3 Furan), 97.64 (C-5 Furan), 75.20 (CHOH), 40.96 (C-1'), 32.00, 29.81, 29.78, 29.77, 29.76, 29.74, 29.72, 29.69, 29.65, 29.64, 29.60, 29.56, 29.44, 22.79 (C-2' bis C-15'), 14.24 (C-16').

HR-MS (FAB: 3-NBA): 433.3271 (5.5) [M-H^+] 417.2787 (100) [$\text{M-H}_2\text{O}^+$]

$\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{O}_4\text{F}$: 434.2832 g/mol

1-(4-Chlor-phenyl)-1-furan-3-yl-dodecan-1-ol (93 e)

Gemäß AAV 9 wird 1-Furan-3-yl-dodecanon (0.13 g, 0.52 mmol, 1 eq) mit 4-Chlor-phenylmagnesiumbromid (2.08 ml, 2.08 mmol, 4 eq) umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.169 g, 90 %

R_f = 0.5 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.13-7.43 (m, 6H, Aromat, H-2' Furan und H-5' Furan), 6.27 (m 1H, H-4' Furan), 2.07-2.11 (m, 2H, CH₂, H-1'), 1.10-1.34 (m, 18H, 9*CH₂, H-2' bis H-11'), 0.87-0.90 (t, 3H, *J* = 7.04 Hz, CH₃, H-12').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 144.03 (Aromat), 143.14 (C-5 Furan), 138.96 (C-2 Furan), 132.67, 132.46, 127.93, 127.02 (Aromat), 116.53, (C-3 Furan) 109.08 (C-4 Furan), 74.30 (C-1), 42.56 (C-2), 31.96, 29.95, 29.90, 29.68, 29.66, 29.64, 29.57, 29.40, 22.77 (C-3 bis C-11), 14.23 (C12).

HR-MS (FAB: 3-NBA): 363.1874 (14.9) [M+H]⁺ 345.1961 (100) [M-H₂O]⁺

C₂₂H₃₁O₂Cl: 362.2013 g/mol

1-(4-Chlor-phenyl)-1-furan-3-yl-hexadecan-1-ol (93 f)

Gemäß AAV 9 wird 1-Furan-3-yl-hexadecanon (0.13 g, 0.42 mmol, 1 eq) mit 4-Chlor-phenylmagnesiumbromid (1.7 ml, 1.7 mmol, 4 eq) umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.156 g, 89 %

R_f = 0.5 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.16-7.36 (m, 6H, Aromat, H-2' Furan und H-5' Furan), 6.28 (m 1H, H-4' Furan), 2.09-2.13 (m, 2H, CH₂, H-1'), 1.10-1.40 (m, 26H, 13*CH₂, H-2' bis H-15'), 0.88-0.91 (t, 3H, *J* = 7.04 Hz, CH₃, H-16').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 144.05 (Aromat), 143.18 (C-5 Furan), 138.98 (C-2 Furan), 132.71, 132.49, 127.97, 127.04 (Aromat), 116.52, (C-3 Furan) 109.09 (C-4 Furan), 74.32 (C-1), 42.60 (C-2), 32.02, 29.93, 29.90, 29.79, 29.77, 29.75, 29.74, 29.71, 29.67, 29.59, 29.54, 29.46, 22.81 (C-3 bis C-15), 14.25 (C16).

HR-MS (FAB: 3-NBA): 400.2541 (100) [M-H₂O]⁺

C₂₆H₃₉O₂Cl: 418.2639 g/mol

4-[1-(4-Chlor-phenyl)-1-hydroxy-dodecyl]-5-hydroxy-5-H-furan-2-on (94 e)

Gemäß AAV 11 wird Furan 93 e (20 mg, 0.055 mmol, 1 eq) mit DIPEA (0.1 ml, 0.55 mmol, 10 eq) und Bengal Rosa (5 mg) unter Sauerstoffatmosphäre umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 11 mg, 51 %

R_f = 0.35 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.03-7.33 (m, 4H, Aromat), 6.49-6.69 (m, 1H, H-5 Furan), 6.12 (s, 1H, H-3 Furan), 1.98-2.31 (m, 2H, CH₂, H-2'), 1.19-1.38 (m, 18, 9*CH₂, H-2' bis H-11'), 0.84-0.87 (t, *J* = 7.03 Hz, H-12').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 171.04 (C-2 Furan), 163.68 (C-4 Furan), 142.77, 130.28, 128.69, 128.67, 126.67, 126.55, 116.55 (Aromat und C-3 Furan), 97.42 (C-5 Furan), 75.32 (CHOH), 40.67 (C-1'), 31.98, 30.13, 29.77, 29.68, 29.65, 29.56, 29.42, 29.39, 29.01, 22.79 (C-2' bis C-11'), 14.25 (C-12').

HR-MS (FAB: 3-NBA): 417.1791 [M+Na]⁺ 377.1861 (100) [M-H₂O]⁺

C₂₂H₃₁O₄Cl: 394.1911 g/mol

4-[1-(4-Chlor-phenyl)-1-hydroxy-hexadecyl]-5-hydroxy-5-H-furan-2-on (94 f)

Gemäß AAV 11 wird Furan 93 f (20 g, 0.048 mmol, 1 eq) mit DIPEA (0.83 ml, 0.48 mmol, 10 eq) und Bengal Rosa (5 mg) unter Sauerstoffatmosphäre umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 10 mg, 49 %

R_f = 0.35 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.04-7.38 (m, 4H, Aromat), 6.48-6.56 (m, 1H, H-5 Furan), 6.33 (s, 1H, H-3 Furan), 1.99-2.30 (m, 2H, CH₂, H-2'), 1.19-1.40 (m, 28, 14*CH₂, H-2' bis H-15'), 0.84-0.87 (t, *J* = 7.03 Hz, H-16').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 171.04 (C-2 Furan), 163.89 (C-4 Furan), 142.49, 132.55, 130.30, 130.30, 128.83, 128.66, 116.55 (Aromat und C-3 Furan), 97.56 (C-5 Furan), 75.32 (CHOH), 40.67 (C-1'), 31.98, 30.13, 29.77, 29.68, 29.65, 29.56, 29.42, 29.39, 29.01, 22.79 (C-2' bis C-15'), 14.25 (C-16').

HR-MS (FAB: 3-NBA): 433.1868 (100) [M-H₂O]⁺

C₂₆H₃₉O₄Cl: 451.2537 g/mol

1-(3-Methoxy-phenyl)-1-furan-3-yl-dodecan-1-ol (93 a)

Gemäß AAV 9 wird 1-Furan-3-yl-dodecanon (0.13 g, 0.52 mmol, 1 eq) mit 3-Methoxyphenylmagnesiumbromid (2.08 ml, 2.08 mmol, 4 eq) umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.167 g, 90 %

R_f = 0.51 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.78-7.35 (m, 6H, Aromat, H-2' Furan und H-5' Furan), 6.32 (m 1H, H-4' Furan), 3.80 (s, 3H, OMe), 2.10-2.14 (m, 2H, CH₂, H-1'), 1.20-1.33 (m, 18H, 9*CH₂, H-2' bis H-11'), 0.88-0.91 (t, 3H, *J* = 7.04 Hz, CH₃, H-12').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 159.16, (C-OMe Aromat), 147.42 (Aromat), 142.92 (C-5 Furan), 138.96 (C-2 Furan), 132.94, 128.82 (Aromat), 117.98 (C-3 Furan) 111.75, 111.66, (Aromat), 109.21 (C-4 Furan), 74.50 (C-1), 42.65 (C-2), 31.98, 29.98, 29.71, 29.69, 29.68, 29.60, 29.57, 29.42, 22.78 (C-3 bis C-11), 14.23 (C12).

HR-MS (FAB: 3-NBA): 357.2455 (9.1) [M-H]⁺ 341.2490 (100) [M-H₂O]⁺

C₂₁H₃₄O₃: 358.2508 g/mol

1-(3-Methoxy-phenyl)-1-furan-3-yl-hexadecan-1-ol (93 b)

Gemäß AAV 9 wird 1-Furan-3-yl-hexadecanon (0.13 g, 0.52mmol, 1 eq) mit 3-Methoxyphenylmagnesiumbromid (1.7 ml, 1.7 mmol, 4 eq) umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.16 g, 88 %

R_f = 0.51 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.78-7.35 (m, 6H, Aromat, H-2' Furan und H-5' Furan), 6.32 (m 1H, H-4' Furan), 3.80 (s, 3H, OMe), 2.09-2.15 (m, 2H, CH₂, H-1'), 1.17-1.40 (m, 26H, 13*CH₂, H-2' bis H-15'), 0.89-0.92 (t, 3H, *J* = 7.04 Hz, CH₃, H-16').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 159.16, (C-OMe Aromat), 147.43 (Aromat), 142.91 (C-5 Furan), 138.96 (C-2 Furan), 132.94, 128.81 (Aromat), 117.98 (C-3 Furan) 111.74, 111.67, (Aromat), 109.21 (C-4 Furan), 74.49 (C-1), 42.65 (C-2), 32.02, 29.99, 29.79, 29.77, 29.76, 29.74, 29.72, 29.69, 29.61, 29.58, 29.45, 29.36, 22.79 (C-3 bis C-15), 14.24 (C16).

HR-MS (FAB: 3-NBA): 414.3278 (12.6) [M]⁺ 398.3231 (86.9) [M-H₂O]⁺

C₂₇H₄₂O₃: 414.3134 g/mol

4-[1-(3-Methoxy-phenyl)-1-hydroxy-dodecyl]-5-hydroxy-5-*H*-furan-2-on (94 a)

Gemäß AAV 11 wird Furan 93 a (20 mg, 0.056 mmol, 1 eq) mit DIPEA (0.1 ml, 0.56 mmol, 10 eq) und Bengal Rosa (5 mg) unter Sauerstoffatmosphäre umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 10 mg, 49 %

R_f = 0.35 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.78-7.29 (m, 4H, Aromat), 6.09 (s, 1H, H-5 Furan), 5.83 (s, 1H, H-3 Furan), 3.79 (s, 3H, OMe), 1.97-2.14 (m, 2H, CH₂, H-2'), 1.19-1.27 (m, 18, 9*CH₂, H-2' bis H-11'), 0.83-0.87 (t, *J* = 7.03 Hz, H-12').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 171.05 (C-2 Furan), 162.39 (C-4 Furan), 159.61, 143.90, 129.61, 118.44, 117.45, 112.53, 111.42 (Aromat und C-3 Furan), 97.59 (C-5 Furan), 75.54 (CHOH), 55.36 (OMe), 40.67 (C-1'), 31.98, 29.84, 29.81, 29.69, 29.69, 29.68, 29.65, 29.55, 29.42, 22.79 (C-2' bis C-11'), 14.25 (C-12').

HR-MS (FAB: 3-NBA): 413.2302 [M+Na]⁺ 390.2429 (20.2) [M]⁺ 373.2416 (92.6) [M-H₂O]⁺
C₂₃H₃₄O₅: 390.2406 g/mol

4-[1-(3-Methoxy-phenyl)-1-hydroxy-hexadecyl]-5-hydroxy-5-*H*-furan-2-on (94 b)

Gemäß AAV 11 wird Furan 93 b (20 mg, 0.048 mmol, 1 eq) mit DIPEA (0.084 ml, 0.48 mmol, 10 eq) und Bengal Rosa (5 mg) unter Sauerstoffatmosphäre umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 11 mg, 53 %

R_f = 0.35 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.79-7.27 (m, 4H, Aromat), 6.09 (s, 1H, H-5 Furan), 5.84 (s, 1H, H-3 Furan), 3.79 (s, 3H, OMe), 1.99-2.14 (m, 2H, CH₂, H-2'), 1.19-1.27 (m, 26, 13*CH₂, H-2' bis H-15'), 0.84-0.87 (t, *J* = 7.03 Hz, H-16').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 169.94 (C-2 Furan), 162.35 (C-4 Furan), 159.63, 144.13, 129.59, 118.49, 117.47, 112.52, 111.37 (Aromat und C-3 Furan), 97.60 (C-5 Furan), 75.50 (CHOH), 55.34 (OMe), 40.63 (C-1'), 32.01, 29.86, 29.84, 29.81, 29.79, 29.78, 29.77, 29.75, 29.74, 29.70, 29.67, 29.57, 29.45, 22.80 (C-2' bis C-15'), 14.25 (C-16').

HR-MS (3-NBA): 446.3041 [M]⁺ (27.2), 429.3004 (100) [M-H₂O]⁺
C₂₇H₄₂O₅: 446.3032 g/mol

1-(6-Chlor-pyridin-3-yl)-1-furan-3-yl-dodecan-1-ol (96 c)

Gemäß AAV 9 wird 5-Brom-2-Chlor-pyridin (0.35 g, 1.8 mmol, 4.5 eq) und BuLi (0.69 ml, 1.72 mmol, 4.2 eq) mit 1-Furan-3-yl-dodecanon (0.1 g, 0.4 mmol, 1 eq) umgesetzt. Der erhaltene Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 012 g, 84 %

R_f = 0.29 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.34-8.35 (d, 1H, *J* = 2.54 Hz), 7.68-7.71 (m, 1H, Aromat), 7.22-7.34 (m, 3H, Aromat, H-2 Furan und H-5 Furan), 6.24 (m 1H, H-4' Furan), 2.07-2.11 (m, 2H, CH₂, H-1'), 1.06-1.39 (m, 18H, 9*CH₂, H-2' bis H-11'), 0.83-0.86 (t, 3H, *J* = 7.04 Hz, CH₃, H-12').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 149.53, 147.30 (Aromat), 143.45 (C-5 Furan), 140.25, (Aromat), 138.91 (C-2 Furan), 136.54, 132.08, (Aromat), 123.31, 108.86, (C-3 und C-4 Furan), 72.90 (C-1'), 42.52 (C-2'), 31.93, 29.81, 29.64, 29.63, 29.60, 29.54, 29.37, 23.51, 22.74 (C-3 bis C-11'), 14.20 (C-12').

HR-MS (FAB: 3-NBA): 364.2048 (100) [M+H]⁺ 346.1919 (9.6) [M-H₂O]⁺
C₂₁H₃₀O₂ClN: 363.1965 g/mol

1-(6-Chlor-pyridin-3-yl)-1-furan-3-yl-hexadecan-1-ol (96 d)

Gemäß AAV 9 wird 5-Brom-2-Chlor-pyridin (0.283 g, 1.47 mmol, 4.5 eq) und BuLi (0.56 ml, 1.41 mmol, 4.2 eq) mit 1-Furan-3-yl-dodecanon (0.1 g, 0.33 mmol, 1 eq) umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.112 g, 81 %

$R_f = 0.29$ (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.33-8.34$ (d, 1H, $J = 2.54$ Hz), 7.68-7.70 (m, 1H, Aromat), 7.21-7.33 (m, 3H, Aromat, H-2 Furan und H-5 Furan), 6.23-6.24 (m 1H, H-4' Furan), 2.02-2.10 (m, 2H, CH_2 , H-2'), 1.05-1.39 (m, 26H, 13^*CH_2 , H-3' bis H-15'), 0.82-0.86 (t, 3H, $J = 7.04$ Hz, CH_3 , H-16').

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 149.47$, 147.29 (Aromat), 143.39 (C-5 Furan), 140.30, (Aromat), 138.89 (C-2 Furan), 136.54, 132.09, (Aromat), 123.28, 108.86, (C-3 und C-4 Furan), 72.85 (C-1'), 42.50 (C-2'), 31.94, 29.80, 29.72, 29.71, 29.70, 29.68, 29.66, 29.63, 29.59, 29.53, 29.39, 23.50, 22.73 (C-3 bis C-15'), 14.18 (C16').

HR-MS (FAB: 3-NBA): 420.2667 (14.9) $[\text{M}]^+$ 402.2544 (10.1) $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$

$\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_2$ ClN: 420.2591 g/mol

4-[1-(6-Chlor-pyridin-3-yl)-1-hydroxy-dodecyl]-5-hydroxy-5-H-furan-2-on (97 c)

emäß AAV 11 wird Furan 95 c (20 mg, 0.055 mmol, 1 eq) mit DIPEA (0.1 ml, 0.56 mmol, 10 eq) und Bengal Rosa (5 mg) unter Sauerstoffatmosphäre umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 8 mg, 39 %

$R_f = 0.29$ (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.66-7.67$ (d, 1H, $J = 2.54$ Hz, Aromat), 7.23-7.42 (m, 3H, Aromat, und H-5 Furan), 6.43 (m 1H, H-3 Furan), 2.15-2.25 (m, 2H, CH_2 , H-2'), 1.20-1.41 (m, 18H, 9^*CH_2 , H-3' bis H-11'), 0.83-0.86 (t, 3H, $J = 7.04$ Hz, CH_3 , H-12').

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 176.97$, 170.90, 142.98 141.86, 139.08, 130.81 123.61, 119.07, 108.73, 75.15 (C-1'), 43.03 (C-2'), 31.94, 29.71, 29.66, 29.65, 29.60, 29.52, 29.38, 23.45, 22.74 (C-3 bis C-11'), 14.21 (C12').

HR-MS (FAB: 3-NBA): 396.1930 (98.2) $[\text{M}+\text{H}]^+$

$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_4$ ClN: 395.1863 g/mol

4-[1-(6-Chlor-pyridin-3-yl)-1-hydroxy-hexadecyl]-5-hydroxy-5-H-furan-2-on (97 d)

Gemäß AAV 11 wird Furan 96 d (20 mg, 0.048 mmol, 1 eq) mit DIPEA (0.083 ml, 0.48 mmol, 10 eq) und Bengal Rosa (5 mg) unter Sauerstoffatmosphäre umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 7 mg, 35 %

$R_f = 0.29$ (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.66-7.68$ (d, 1H, $J = 2.54$ Hz, Aromat), 7.23-7.42 (m, 3H, Aromat, und H-5 Furan), 6.42 (m 1H, H-3 Furan), 2.14-2.24 (m, 2H, CH_2 , H-2'), 1.19-1.40 (m, 26H, 13^*CH_2 , H-3' bis H-15'), 0.83-0.86 (t, 3H, $J = 7.04$ Hz, CH_3 , H-16').

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 176.97$, 170.89, 142.99, 141.85, 139.08, 130.82 122.78, 119.09, 108.72, 75.16 (C-1'), 43.05 (C-2'), 31.97, 29.75, 29.74, 29.73, 29.71, 29.70, 29.70, 29.67, 29.61, 29.53, 29.42, 23.45, 22.76 (C-3 bis C-15'), 14.22 (C16').

HR-MS (FAB: 3-NBA): 452.2587 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 434.2825 (25.5) $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$

$\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_4$ ClN: 451.2489 g/mol

1-Benzol[1,3]dioxo-5-yl-1-furan-3-yl-dodecan-1-ol (96 a)

Gemäß AAV 9 wird 5-Brom-1,3-dioxomethylen-benzol (0.362 g, 1.8 mmol, 4.5 eq) mit BuLi (0.69 ml, 1.72 mmol, 4.3 eq) und mit 1-Furan-3-yl-dodecanon (0.1 g, 0.4 mmol, 1 eq) umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.123 g, 83 %

R_f = 0.48 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.30-7.36 (m, 2H, H-2' Furan und H-5' Furan), 6.59-6.98 (m, 3H, Aromat), 6.27 (m 1H, H-4' Furan), 5.92-5.97 (m, 2H, -OCH₂-O-), 1.68-1.72 (m, 2H, CH₂, H-2), 1.16-1.34 (m, 18H, 9*CH₂, H-3 bis H-11), 0.85-0.89 (t, 3H, *J* = 7.04 Hz, CH₃, H-12).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 148.28, 146.68 (Aromat), 142.62 (C-5 Furan), 138.45 (C-2 Furan), 132.94, 124.05 (Aromat), 120.01 (C-3 Furan) 112.07, (Aromat), 109.34 (C-4 Furan), 108.27 (Aromat), 101.40 (-OCH₂-O-), 73.53 (C-1), 41.67 (C-2), 31.93, 30.03, 29.68, 29.66, 29.65, 29.61, 29.37, 25.76, 22.73 (C-3 bis C-11), 14.18 (C12).

HR-MS (FAB: 3-NBA): 355.2258 (33.4) [M-H₂O]⁺

C₂₃H₃₂O₄: 372.2301 g/mol

1-Benzol[1,3]dioxo-5-yl-1-furan-3-yl-hexadecan-1-ol (96 b)

Gemäß AAV 9 wird 5-Brom-1,3-dioxomethylen-benzol (0.3, 1.48 mmol, 4.5 eq) mit BuLi (0.56 ml, 1.41 mmol, 4.3 eq) und mit 1-Furan-3-yl-hexadecanon (0.1 g, 0.33 mmol, 1 eq) umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.12 g, 85 %

R_f = 0.48 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.30-7.36 (m, 2H, H-2' Furan und H-5' Furan), 6.59-6.98 (m, 3H, Aromat), 6.28 (m 1H, H-4' Furan), 5.92-5.97 (m, 2H, -OCH₂-O-), 1.75-1.82 (m, 2H, CH₂, H-2), 1.16-1.34 (m, 26H, 13*CH₂, H-3 bis H-11), 0.87-0.90 (t, 3H, *J* = 7.04 Hz, CH₃, H-16).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 148.30, 146.71 (Aromat), 142.67 (C-5 Furan), 138.48 (C-2 Furan), 131.90, 124.08 (Aromat), 120.04 (C-3 Furan) 112.10, (Aromat), 109.37 (C-4 Furan), 108.48 (Aromat), 101.43 (-OCH₂-O-), 73.51 (C-1), 41.74 (C-2), 31.97, 30.05, 29.97, 29.76, 29.75, 29.74, 29.71, 29.67, 29.64, 29.62, 29.42, 25.79, 22.76 (C-3 bis C-15), 14.21 (C16).

HR-MS (FAB: 3-NBA): 428.2892 (28.7) [M]⁺ 411.2891 (63.7) [M-H₂O]⁺

C₂₇H₄₀O₄: 428.2927 g/mol

4-[1-(1-Benzol[1,3]dioxo-5-yl)-1-hydroxy-dodecyl]-5-hydroxy-5-*H*-furan-2-on (97 a)

Gemäß AAV 11 wird Furan 96 a (20 mg, 0.053 mmol, 1 eq) mit DIPEA (0.092 ml, 0.53 mmol, 10 eq) und Bengal Rosa (5 mg) unter Sauerstoffatmosphäre umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 12 mg, 60 %

R_f = (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.77-6.96 (m, 3H, Aromat), 6.14 (s, 1H, H-5 Furan), 5.95-5.96 (s, 2H, (-OCH₂-O-), 5.89 (s, 1H, H-3 Furan), 1.67-1.74 (m, 2H, CH₂, H-2'), 1.18-1.31 (m, 13, 9*CH₂, H-2' bis H-15'), 0.84-0.88 (t, *J* = 7.03 Hz, H-16').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 171.96 (C-2 Furan), 170.18 (C-4 Furan), 158.27, 148.82, 145.24, 120.15, 118.15, 107.43, 105.95, (Aromat und C-3 Furan), 97.81 (C-5 Furan), 75.46

(C-1), 40.61 (C-2'), 31.99, 29.94, 29.92, 29.71, 29.69, 29.60, 29.43, 25.64, 22.79 (C-2' bis C-11'), 14.25 (C-12').

HR-MS (FAB: 3-NBA): 387.2154 (20.1) [M-H₂O]⁺

C₂₃H₃₂O₆: 404.2199 g/mol

4-[1-(1-Benzol[1,3]dioxo-5-yl)-1-hydroxy-hexadecyl]-5-hydroxy-5-H-furan-2-on (97 b)

Gemäß AAV 11 wird Furan 96 b (20 mg, 0.047 mmol, 1 eq) mit DIPEA (0.082 ml, 0.47 mmol, 10 eq) und Bengal Rosa (5 mg) unter Sauerstoffatmosphäre umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 12 mg, 58 %

R_f = (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.77-6.90 (m, 3H, Aromat), 6.14 (s, 1H, H-5 Furan), 5.95-5.97 (s, 2H, (-OCH₂-O-), 5.88 (s, 1H, H-3 Furan), 1.67-1.74 (m, 2H, CH₂, H-2'), 1.15-1.39 (m, 26, 13*CH₂, H-2' bis H-15'), 0.84-0.87 (t, *J* = 7.03 Hz, H-16').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 170.11 (C-2 Furan), 162.54 (C-4 Furan), 156.21, 147.27, 136.27, 126.49, 116.15, 107.55, 105.98, (Aromat und C-3 Furan), 96.98 (C-5 Furan), 75.80 (CHOH), 40.92 (C-1'), 32.01, 29.94, 29.92, 29.82, 29.79, 29.75, 29.73, 29.72, 29.69, 29.61, 29.45, 25.64, 22.80 (C-2' bis C-15'), 14.26 (C-16').

HR-MS (FAB: 3-NBA): 460.2987 (90.2) [M]⁺ 443.2817 (100) [M+H₂O]⁺

C₂₇H₄₀O₆: 460.2825 g/mol

1-Furan-3-yl-1-thiazol-2-yl-dodecan-1-ol (96 e)

Gemäß AAV 9 wird 2-Bromthiazol (0.17 ml, 1.8 mmol, 4.5 eq) mit BuLi (0.69 ml, 1.72 mmol, 4.3 eq) und mit 1-Furan-3-yl-dodecanon (0.1 g, 0.4 mmol, 1 eq) umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

R_f = 0.38 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

Ausbeute: 0.104 g, 78 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.45-8.46 (m, 1H, Thiazol), 7.74-7.84 (m, 1H, H-5'-Furan), 7.23-7.25 (m, 1H, H-2' Furan), 6.15 (m 1H, H-4' Furan), 5.95-6.0 (m, 1H, Thiazol), 1.99-2.19 (m, 2H, CH₂, H-2), 1.08-1.40 (m, 18H, 9*CH₂, H-3 bis H-11), 0.87-0.90 (t, 3H, *J* = 7.04 Hz, CH₃, H-12).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 170.10 (Thiazol), 149.80 (Thiazol), 146.33 (C-5 Furan), 137.98 (C-2 Furan), 124.43 (C-3 Furan), 118.79, (C-4 Furan) 98.14 (Thiazol), 74.15 (C-1), 40.86 (C-2), 31.97, 29.76, 29.72, 29.68, 29.67, 29.64, 29.55, 29.41, 22.77 (C-3 bis C-11), 14.24 (C12).

HR-MS (FAB: 3-NBA): 336.1980 (97.9) [M+H]⁺ 318.1874 (100) [M-H₂O]⁺

C₁₉H₂₉O₂NS: 335.1919 g/mol

1-Furan-3-yl-1-thiazol-2-yl-hexadecan-1-ol (96 f)

Gemäß AAV 9 wird 2-Bromthiazol (0.133 ml, 1.47 mmol, 4.5 eq) mit BuLi (0.56 ml, 1.4 mmol, 4.3 eq) und mit 1-Furan-3-yl-hexadecanon (0.1 g, 0.33 mmol, 1 eq) umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.096 g, 75 %

R_f = 0.38 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.46-8.47 (m, 1H, Thiazol), 7.73-7.78 (m, 1H, H-5'-Furan), 7.33-7.36 (m, 1H, H-2' Furan), 6.15 (s 1H, H-4' Furan), 5.94-6.0 (m, 1H, Thiazol), 2.01-2.19

(m, 2H, CH₂, H-2), 1.11-1.40 (m, 26H, 13*CH₂, H-3 bis H-15), 0.83-0.86 (t, 3H, *J* = 7.04 Hz, CH₃, H-16).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 170.62 (Thiazol), 149.69 (Thiazol), 145.25 (C-5 Furan), 138.32 (C-2 Furan), 124.78 (C-3 Furan), 119.11, (C-4 Furan) 98.42 (Thiazol), 74.98 (C-1), 40.87 (C-2), 32.00, 29.80, 29.79, 29.75, 29.72, 29.71, 29.69, 29.67, 29.64, 29.58, 29.50, 29.45, 22.80 (C-3 bis C-15), 14.25 (C16).

HR-MS (FAB: 3-NBA): 392.2634 (28.8) [M+H]⁺ 374.2520 (100) [M-H₂O]⁺

C₂₃H₃₇O₂NS: 391.2545 g/mol

5-Hydroxy-4-(1-hydroxy-1-thiazol-2-yl-dodecanyl)-5H-furan-2-on (97 e)

Gemäß AAV 11 wird Furan 96 e (20 mg, 0.059 mmol, 1 eq) mit DIPEA (0.1 ml, 0.59 mmol, 10 eq) und Bengal Rosa (5 mg) unter Sauerstoffatmosphäre umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 9 mg, 40 %

R_f = 0.52 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.79-7.91 (m, 1H, Thiazol), 7.47-7.59 (m, 1H, Thiazol), 6.26 (s, 1H, H-5-Furan), 6.19-6.20 (m 1H, H-3 Furan), 2.15-2.26 (m, 2H, CH₂, H-2), 1.20-1.45 (m, 18H, 9*CH₂, H-3 bis H-11), 0.82-0.88 (t, 3H, *J* = 7.04 Hz, CH₃, H-12).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 171.01, 170.44 (Thiazol und C-2 Furan), 163.02, 158.93 (Thiazol und C-5 Furan), 120.13, 102.80, 97.79, (Furan C-3, C-5 und Thiazol), 76.25 (C-1), 41.26 (C-2), 31.81, 29.50, 29.45, 29.41, 29.37, 29.36, 29.35, 29.24, 22.60 (C-3 bis C-11), 14.03 (C12).

HR-MS (FAB: 3-NBA): 368.1876 (100) [M+H]⁺ 350.1781 (31.4) [M-H₂O]⁺

C₁₉H₂₉O₄NS: 367.1817 g/mol

5-Hydroxy-4-(1-hydroxy-1-thiazol-2-yl-hexadecanyl)-5H-furan-2-on (97 f)

Gemäß AAV 11 wird Furan 96 f (20 mg, 0.051 mmol, 1 eq) mit DIPEA (0.089 ml, 0.51 mmol, 10 eq) und Bengal Rosa (5 mg) unter Sauerstoffatmosphäre umgesetzt. Der erhaltene weiße Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 8 mg, 36 %

R_f = 0.52 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.71-7.80 (m, 1H, Thiazol), 7.39-7.46 (m, 1H, Thiazol), 6.19 (s, 1H, H-5-Furan), 6.12-6.14 (m 1H, H-3 Furan), 2.10-2.18 (m, 2H, CH₂, H-2), 1.10-1.40 (m, 26H, 13*CH₂, H-3 bis H-11), 0.77-0.80 (t, 3H, *J* = 7.04 Hz, CH₃, H-12).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 170.63, 168.45 (Thiazol und C-2 Furan), 162.85, 158.51 (Thiazol und C-5 Furan), 120.04, 103.65, 97.87, (Furan C-3, C-5 und Thiazol), 74.15 (C-1), 40.86 (C-2), 31.82, 29.60, 29.58, 29.55, 29.52, 29.50, 29.46, 29.41, 29.38, 29.34, 29.26, 23.05, 22.60 (C-3 bis C-15), 14.01 (C16).

HR-MS (FAB: 3-NBA): 424.2546 (100) [M+H]⁺ 406.2425 (23.0) [M-H₂O]⁺

C₂₃H₃₇O₄NS: 423.2443 g/mol

6.3 Versuche zu Kapitel 4.3

6.3.1 Versuche zu Kapitel 4.3.1

1-Furan-2-yl-butan-1-ol (99 a)

Gemäß AAV 8 wird Diisopropylamin (2.7 ml, 12.5 mmol, 3 eq) mit Butyllithium (4.6 ml, 2.8 eq) und mit Furan (2.56 ml, 12.5 mmol, 3 eq) versetzt. Anschließend wird Butanal (0.37 ml, 4.16 mmol, 1 eq) zugetropft und das erhaltene gelbe Öl wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.52 g, 90 %

R_f = 0.30 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.30 (d, *J* = 1.76 Hz, 1H, H-5' Furan), 6.25-6.27 (dd, *J* = 3.13 Hz, *J* = 1.76 Hz, 1H, H-4' Furan), 6.15-6.16 (d, *J* = 3.12 Hz, 1H H-3'), 4.58-4.61 (t, *J* = 7.03 Hz, -CHOH), 2.63 (br, 1H, OH), 1.74-1.79 (m, 2H, CH₂, H-2), 1.18-1.44 (m, 2H, CH₂, H-3), 0.86-0.89 (t, *J* = 7.23 Hz, CH₃, H-4).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 156.71 (C-2'), 141.41 (C-5'), 109.82 (C-4'), 105.46 (C-3'), 67.27 (C-1), 37.57 (C-2), 18.57 (C-3), 13.83 (C-4).

GC-MS (m/z): 140 [M]⁺

HR-MS (FAB: 3-NBA): 140.0924 (42.5) [M]⁺ 122.0916 (100) [M-H₂O]⁺

C₈H₁₂O₂: 140.0837 g/mol

1-Furan-2-yl-octan-1-ol (99 b)

Gemäß AAV 8 wird Diisopropylamin (1.32 ml, 9.3 mmol, 3 eq) mit Butyllithium (ml, 2.8 eq) und mit Furan (0.68 ml, 9.3 mmol, eq) versetzt. Anschließend wird Octanal (0.47 ml, 3.1 mmol, eq) zugetropft und das erhaltene gelbe Öl wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.56 g, 91 %

R_f = 0.33 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.28-7.29 (d, *J* = 1.76 Hz, 1H, H-5' Furan), 6.25-6.27 (dd, *J* = 3.13 Hz, *J* = 1.95 Hz, 1H, H-4' Furan), 6.15-6.16 (d, *J* = 3.12 Hz, 1H H-3'), 4.57-4.61 (t, *J* = 6.85 Hz, -CHOH), 2.56 (br, 1H, OH), 1.77-1.80 (m, 2H, CH₂, H-2), 1.19-1.39 (m, 10H, 5*CH₂, H-3 bis H-7), 0.82-0.85 (t, *J* = 7.04 Hz, CH₃, H-8).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 156.75 (C-2'), 141.43 (C-5'), 109.84 (C-4'), 105.49 (C-3'), 67.63 (C-1), 35.57 (C-2), 31.80, 29.39, 29.21, 25.56, 22.66 (C-3 bis C-7), 14.11 (C-8).

GC-MS (m/z): 196 [M]⁺

HR-MS (FAB: 3-NBA): 196.1653 (58.4) [M]⁺

C₈H₂₀O₂: 196.1463 g/mol

1-Furan-2-yl-decan-1-ol (99 c)

Gemäß AAV 8 wird Diisopropylamin (1.34 ml, 9.6 mmol, 3 eq) mit Butyllithium (3.6 ml, 2.8 eq) und mit Furan (0.72 ml, 9.6 mmol, eq) versetzt. Anschließend wird Decanal (0.6 ml, 3.2 mmol, 1 eq) zugetropft und das erhaltene gelbe Öl wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.63 g, 89 %

R_f = 0.34 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.32 (d, *J* = 1.96 Hz, 1H, H-5' Furan), 6.27-6.29 (dd, *J* = 3.13 Hz, *J* = 1.96 Hz, 1H, H-4' Furan), 6.16-6.17 (d, *J* = 3.13 Hz, 1H H-3'), 4.59-4.62 (t, *J* =

6.84 Hz, -CHOH), 2.54 (br, 1H, OH), 1.79-1.81 (m, 2H, CH₂, H-2), 1.21-1.41 (m, 14H, 7*CH₂, H-3 bis H-9), 0.85-0.88 (t, *J* = 7.04 Hz, CH₃, H-10).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 156.76 (C-2'), 141.42 (C-5'), 109.84 (C-4'), 105.48 (C-3'), 67.62 (C-1), 35.57 (C-2), 31.90, 29.56, 29.56, 29.44, 29.33, 25.57, 22.70 (C-3 bis C-9), 14.14 (C-10).

GC-MS (m/z): 224 [M]⁺

HR-MS (FAB: 3-NBA): 224.1859(8.1) [M]⁺ 224.1878 [M-H₂O]⁺

C₁₄H₂₄O₂: 224.1776 g/mol

1-Furan-2-yl-dodecan-1-ol (99 d)

Gemäß AAV 8 wird Diisopropylamin (1.38 ml, 9.6 mmol, 3 eq) mit Butyllithium (3.2 ml, 9.1 mmol, 2.8 eq) und mit Furan (0.72 ml, 9.6 mmol, 3 eq) versetzt. Anschließend wird Dodecanal (0.6 g, 3.2 mmol, eq) zugetropft und der erhaltene Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.71 g, 87 %

R_f = 0.35 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.33-7.34 (d, *J* = 1.76 Hz, 1H, H-5' Furan), 6.29-6.30 (dd, *J* = 3.13 Hz, *J* = 1.76 Hz, 1H, H-4' Furan), 6.19-6.20 (d, *J* = 3.13 Hz, 1H H-3'), 4.62-4.65 (t, *J* = 6.84 Hz, -CHOH), 2.25 (br, 1H, OH), 1.62-1.85 (m, 2H, CH₂, H-2), 1.22-1.42 (m, 18H, 9*CH₂, H-3 bis H-11), 0.85-0.89 (t, *J* = 7.04 Hz, CH₃, H-12).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 156.76 (C-2'), 141.52 (C-5'), 109.90 (C-4'), 105.54 (C-3'), 67.73 (C-1), 34.62 (C-2), 31.97, 29.69, 29.60, 29.56, 29.48, 29.44, 29.42, 25.61, 22.76 (C-3 bis C-11), 14.20 (C-12).

GC-MS (m/z): 252 [M]⁺

HR-MS (FAB: 3-NBA): 252.4139 (4.2) [M]⁺ 234.2878 (100) [M-H₂O]⁺

C₁₆H₂₈O₂: 252.2089 g/mol

1-Furan-2-yl-Tetradecan-1-ol (99 e)

Gemäß AAV 8 wird Diisopropylamin (0.2 ml, 1.4 mmol, 3 eq) mit Butyllithium (0.53 ml, 1.3 mmol, 2.8 eq) und mit Furan (0.1 ml, 1.4 mmol, 3 eq) versetzt. Anschließend wird Tetradecanal (0.1 g, 0.47 mmol, 1 eq) zugetropft und der erhaltene Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.11 g, 85 %

R_f = 0.35 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.32-7.33 (d, *J* = 1.76 Hz, 1H, H-5' Furan), 6.28-6.29 (dd, *J* = 3.13 Hz, *J* = 1.76 Hz, 1H, H-4' Furan), 6.18-6.19 (d, *J* = 3.13 Hz, 1H H-3'), 4.60-4.64 (t, *J* = 6.85 Hz, -CHOH), 2.24 (br, 1H, OH), 1.78-1.84 (m, 2H, CH₂, H-2), 1.21-1.40 (m, 22H, 11*CH₂, H-3 bis H-13), 0.84-0.87 (t, *J* = 7.04 Hz, CH₃, H-14).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 156.75 (C-2'), 141.55 (C-5'), 109.92 (C-4'), 105.56 (C-3'), 67.75 (C-1), 35.62 (C-2), 31.99, 29.76, 29.74, 29.72, 29.72, 29.65, 29.61, 29.48, 29.43, 25.62, 22.77 (C-3 bis C-13), 14.21 (C-14).

GC-MS (m/z): 280 [M]⁺

HR-MS (FAB: 3-NBA): 240.2492 (8.1) [M]⁺ 222.2408 (100) [M-H₂O]⁺

C₁₈H₃₂O₂: 280.2402 g/mol

1-Furan-2-yl-Hexadecan-1-ol (99 f)

Gemäß AAV 8 wird Diisopropylamin (0.18 ml, 1.25 mmol, 3 eq) mit Butyllithium (0.47 ml, 1.16 mmol, 2.8 eq) und mit Furan (0.092 ml, 1.25 mmol, eq) versetzt. Anschließend wird Hexadecanal (0.1 g, 0.41 mmol, 1 eq) zugetropft und der erhaltene Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.11 g, 82 %

R_f = 0.35 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.33-7.34 (d, *J* = 1.76 Hz, 1H, H-5' Furan), 6.29-6.30 (dd, *J* = 3.32 Hz, *J* = 1.76 Hz, 1H, H-4' Furan), 6.19 (d, *J* = 3.33 Hz, 1H H-3'), 4.62-4.65 (t, *J* = 7.04 Hz, -CHOH), 2.24 (br, 1H, OH), 1.79-1.82 (m, 2H, CH₂, H-2), 1.21-1.41 (m, 26H, 13*CH₂, H-3 bis H-15), 0.84-0.87 (t, *J* = 7.04 Hz, CH₃, H-16).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 156.75 (C-2'), 141.60 (C-5'), 109.95 (C-4'), 105.59 (C-3'), 67.80 (C-1), 35.65 (C-2), 32.02, 29.80, 29.76, 29.76, 29.75, 29.74, 29.71, 29.68, 29.63, 29.50, 29.46, 25.64, 22.80 (C-3 bis C-15), 14.24 (C-16).

GC-MS (m/z): 308 [M]⁺

HR-MS (FAB: 3-NBA): 290.2952 (90.8) [M-H₂O]⁺

C₂₀H₃₆O₂: 308.2715 g/mol

1-Furan-2-yl-Octadecan-1-ol (99 g)

Gemäß AAV 8 wird Diisopropylamin (0.13 ml, 0.89 mmol, 3 eq) mit Butyllithium (0.33 ml, 0.83 mmol, 2.8 eq) und mit Furan (ml, 0.89 mmol, 3 eq) versetzt. Anschließend wird Octadecanal (80 mg, 0.29 mmol, 1 eq) zugetropft und der erhaltene Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 79 mg, 79 %

R_f = 0.35 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.32-7.33 (d, *J* = 1.76 Hz, 1H, H-5' Furan), 6.28-6.29 (dd, *J* = 3.12 Hz, *J* = 1.76 Hz, 1H, H-4' Furan), 6.18-6.19 (d, *J* = 3.13 Hz, 1H H-3'), 4.62-4.65 (t, *J* = 6.84 Hz, -CHOH), 2.14 (br, 1H, OH), 1.78-1.83 (m, 2H, CH₂, H-2), 1.20-1.40 (m, 30H, 15*CH₂, H-3 bis H-17), 0.83-0.87 (t, *J* = 7.04 Hz, CH₃, H-18).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 156.77 (C-2'), 141.57 (C-5'), 109.93 (C-4'), 105.57 (C-3'), 67.77 (C-1), 35.65 (C-2), 32.00, 29.77, 29.76, 29.75, 29.74, 29.73, 29.71, 29.69, 29.66, 29.61, 29.53, 29.49, 29.45, 25.63, 22.79 (C-3 bis C-15), 14.22 (C-16).

GC-MS (m/z): 336 [M]⁺

HR-MS (FAB: 3-NBA): 336.2959(10.4) [M]⁺ 318.2903 (100) [M-H₂O]⁺

C₂₂H₄₀O₂: 336.3028 g/mol

5-Hydroxy-5-(1-hydroxy-butyl)-5H-furan-2-on (101 a)

Gemäß AAV 11 wird Furan 99 a(0.1 g, 0.71 mmol, 1 eq) mit DIPEA (1.22 ml, 7.1 mmol, 10 eq) und Bengal Rosa (5 mg) unter Sauerstoffatmosphäre umgesetzt. Das erhaltene gelbe Öl wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 80 mg, 66 %

R_f = 0.38 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.21-7.28 (m, 1H, H-4 Furan), 6.15-6.18 (m, 1H, H-3 Furan), 3.74-3.79 (m, 1H, CHOH), 1.33-1.69 (m, 4H, 2*CH₂, H-2' und H-3'), 0.89-0.93 (t, *J* = 7.03 Hz, H-4').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 170.97 (C-2), 152.49 (C-4), 124.08 (C-3), 109.01 (C-5), 84.38 (C-1'), 33.54 (C-2'), 19.54 (C-3' und C-3'), 14.24 (C-4').

HR-MS (FAB: 3-NBA): 171.1056 (7.6) [M-H]⁺ 154.1029 (45.4) [M-H₂O]⁺
C₈H₁₂O₄: 172.0736 g/mol

5-Hydroxy-5-(1-hydroxy-octyl)-5H-furan-2-on (101 b)

Gemäß AAV 11 wird Furan 99 b (0.1 g, 0.44 mmol, 1 eq) mit DIPEA (0.77 ml, 4.4 mmol, 10 eq) und Bengal Rosa (5 mg) unter Sauerstoffatmosphäre umgesetzt. Das erhaltene gelbe Öl wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 62 mg, 62 %

R_f = 0.41 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.25-7.30 (m, 1H, H-4 Furan), 6.10-6.20 (m, 1H, H-3 Furan), 3.79 (m, 1H, CHOH), 1.21-1.63 (m, 12H, 6*CH₂, H-2' bis H-7'), 0.84-0.87 (t, *J* = 7.04 Hz, H-8').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 167.74 (C-2), 151.13 (C-4), 124.32 (C-3), 112.79 (C-5), 84.27 (C-1'), 33.54 (C-2'), 31.79, 29.42, 29.24, 29.15, 22.71 (C-3' bis C-7'), 14.18 (C-8').

HR-MS (FAB: 3-NBA): 227.2164 (10.2) [M-H]⁺ 210.5740 (100) [M-H₂O]⁺

C₁₂H₂₀O₄: 228.2 g/mol

5-Hydroxy-5-(1-hydroxy-decyl)-5H-furan-2-on (101 c)

Gemäß AAV 11 wird Furan 99 c (0.1 g, 0.397 mmol, 1 eq) mit DIPEA (0.68 ml, mmol, 10 eq) und Bengal Rosa (5 mg) unter Sauerstoffatmosphäre umgesetzt. Das erhaltene gelbe Öl wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 59 mg, 59 %

R_f = 0.41 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.23-7.25 (m, 1H, H-4 Furan), 6.17-6.22 (m, 1H, H-3 Furan), 3.74-3.79 (m, 1H, CHOH), 1.21-1.58 (m, 16H, 8*CH₂, H-2' bis H-9'), 0.85-0.89 (t, *J* = 7.04 Hz, H-10').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 170.64 (C-2), 152.14 (C-4), 124.78 (C-3), 108.68 (C-5), 74.77 (C-1'), 31.95 (C-2'), 29.63, 29.61, 29.58, 29.47, 29.40, 29.37, 22.77 (C-3' bis C-9'), 14.23 (C-10').

HR-MS (FAB: 3-NBA): 279.1595 (47.6) [M+Na]⁺ 239.1624 (47.6) [⁺-H₂O]

C₁₄H₂₄O₄: 256.1675 g/mol

5-Hydroxy-5-(1-hydroxy-dodecyl)-5H-furan-2-on (101 d)

Gemäß AAV 11 wird Furan 99 d (0.1 g, 0.39 mmol, 1 eq) mit DIPEA (0.54 ml, 3.9 mmol, 10 eq) und Bengal Rosa (5 mg) unter Sauerstoffatmosphäre umgesetzt. Der erhaltene Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 66 mg, 60 %

R_f = 0.41 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.25-7.27 (m, 1H, H-4 Furan), 6.18-6.22 (m, 1H, H-3 Furan), 3.75-3.80 (m, 1H, CHOH), 1.20-1.67 (m, 20H, 10*CH₂, H-2' bis H-11'), 0.86-0.90 (t, *J* = 7.03 Hz, H-12').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 170.52 (C-2), 152.07 (C-4), 124.82 (C-3), 108.62 (C-5), 74.80 (C-1'), 31.99 (C-2'), 29.79, 29.72, 29.66, 29.58, 29.56, 29.47, 29.43, 29.37, 22.79 (C-3' bis C-11'), 14.24 (C-12').

HR-MS (FAB: 3-NBA): 285.2093 (6.4) [M-H]⁺ 267.2049 (38.8) [M-H₂O]⁺

C₁₆H₂₈O₄: 284.1988 g/mol

5-Hydroxy-5-(1-hydroxy-tetradecyl)-5H-furan-2-on (101 e)

Gemäß AAV 11 wird Furan 99 e (50 mg, 0.17 mmol, 1 eq) mit DIPEA (0.25 ml, 1.78 mmol, 10 eq) und Bengal Rosa (5 mg) unter Sauerstoffatmosphäre umgesetzt. Der erhaltene Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 30 mg, 58 %

R_f = (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.35-7.38 (m, 1H, H-4 Furan), 6.31-6.33 (m, 1H, H-3 Furan), 3.70-3.75 (m, 1H, CHOH), 1.30-1.72 (m, 22H, 12*CH₂, H-2' bis H-13'), 0.95-0.98 (t, *J* = 7.03 Hz, H-14').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 174.20 (C-2), 156.22 (C-4), 132.13 (C-3), 110.84 (C-5), 73.64 (C-1'), 32.02 (C-2'), 29.81, 29.78, 29.77, 29.75, 29.72, 29.69, 29.3, 29.53, 29.46, 29.43, 22.81 (C-3' bis C-13'), 14.26 (C-14').

HR-MS (FAB: 3-NBA): 311.2267 (8.9) [M-H]⁺ 295.2272 (31.8) [M-H₂O]⁺

C₁₈H₃₂O₄: 312.2301 g/mol

5-Hydroxy-5-(1-hydroxy-hexadecyl)-5H-furan-2-on (101 f)

Gemäß AAV 11 wird Furan 99 f (50 mg, 0.16 mmol, 1 eq) mit DIPEA (0.23 ml, 1.62 mmol, 10 eq) und Bengal Rosa (5 mg) unter Sauerstoffatmosphäre umgesetzt. Der erhaltene Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 29 mg, 54 %

R_f = 0.43 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.35 (m, 1H, H-4 Furan), 6.31-6.34 (m, 1H, H-3 Furan), 3.70-3.77 (m, 1H, CHOH), 1.30-1.74 (m, 28H, 14*CH₂, H-2' bis H-15'), 0.95-0.98 (t, *J* = 7.04 Hz, H-16').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 173.79 (C-2), 152.03 (C-4), 131.72 (C-3), 110.60 (C-5), 79.68 (C-1'), 32.35 (C-2'), 30.14, 30.13, 30.12, 30.08, 30.07, 30.05, 30.03, 29.98, 29.92, 29.89, 29.87, 29.79, 23.14 (C-3' bis C-15'), 14.59 (C-16').

HR-MS (FAB: 3-NBA): 341.2680 (26.2) [M+H]⁺

C₂₀H₃₆O₄: 340.2614 g/mol

5-Hydroxy-5-(1-hydroxy-octadecyl)-5H-furan-2-on (101 g)

Gemäß AAV 11 wird Furan 99 g (50 mg, 0.15 mmol, 1 eq) mit DIPEA (0.21 ml, 1.5 mmol, 10 eq) und Bengal Rosa (5 mg) unter Sauerstoffatmosphäre umgesetzt. Der erhaltene Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 28 mg, 51 %

R_f = 0.43 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.35 (m, 1H, H-4 Furan), 6.31 (m, 1H, H-3 Furan), 3.71-3.74 (m, 1H, CHOH), 1.30-1.73 (m, 32H, 16*CH₂, H-2' bis H-17'), 0.95-0.99 (t, *J* = 7.04 Hz, H-18').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 169.29 (C-2), 153.96 (C-4), 126.55 (C-3), 113.76 (C-5), 81.00 (C-1'), 32.02 (C-2'), 29.86, 29.84, 29.83, 29.79, 29.77, 29.76, 29.74, 29.69, 29.67, 29.64, 29.58, 29.50, 29.50, 29.48, 22.81 (C-3' bis C-17'), 14.27 (C-18').

HR-MS (FAB: 3-NBA): 368.2989 [M]⁺, 350.2983 [M-H₂O]⁺,

C₂₂H₄₀O₄: 368.2927 g/mol

6.4 Versuche zu Kapitel 4.4

6.4.1 Versuche zu Kapitel 4.4.1

1-(3-Bromo-furan-2-yl)-butan-1-ol (106 a)

Gemäß AAV 8 wird Diisopropylamin (1.16 ml, 8.1 mmol, 3 eq) mit Butyllithium (2.8 ml, 7.57 mmol, 2.8 eq) und mit 3-Bromfuran (0.74 ml, 8.1 mmol, 3 eq) versetzt. Anschließend wird Butanal (0.2, 2.7 mmol, 1 eq) zugetropft und das erhaltene gelbe Öl wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.37 g, 69 %

R_f = 0.31 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.29 (d, *J* = 1.95 Hz, 1H, H-5' Furan), 6.33-6.34 (d, *J* = 1.95 Hz, 1H, H-4' Furan), 4.73-4.76 (t, *J* = 7.23 Hz, -CHOH), 2.67 (br, 1H, OH), 1.77-1.86 (m, 2H, CH₂, H-2), 1.18-1.40 (m, 2H, CH₂, H-3), 0.87-0.90 (t, *J* = 7.24 Hz, CH₃, H-4).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 152.21 (C-2'), 141.85 (C-5'), 113.49 (C-4'), 97.02 (C-3'), 65.35 (C-1), 37.21 (C-2), 18.67 (C-3), 13.78 (C-4).

GC-MS (m/z): 217 [M⁺]

HR-MS (FAB: 3-NBA): 217.9948 (76.8) [M]⁺ 201.9944 (38.2) [M-H₂O]⁺

C₈H₁₁BrO₂: 217.9942 g/mol

1-(3-Bromo-furan-2-yl)-octan-1-ol (106 b)

Gemäß AAV 8 wird Diisopropylamin (65 ml, 4.68 mmol, 3 eq) mit Butyllithium (1.6 ml, 4.36 mmol, 2.8 eq) und mit 3-Bromfuran (ml, mmol, eq) versetzt. Anschließend wird Octanal (0.2 g, 1.56 mmol, 1 eq) zugetropft und das erhaltene gelbe Öl wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.31g, 73 %

R_f = 0.33 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.29-7.30 (d, *J* = 1.96 Hz, 1H, H-5' Furan), 6.34 (d, *J* = 1.96 Hz, 1H, H-4' Furan), 4.73-4.76 (t, *J* = 7.20 Hz, -CHOH), 2.26 (br, 1H, OH), 1.79-1.88 (m, 2H, CH₂, H-2), 1.15-1.40 (m, 10H, 5*CH₂, H-3 bis H7), 0.82-0.86 (t, *J* = 7.04 Hz, H-8).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 152.26 (C-2'), 141.91 (C-5'), 113.59 (C-4'), 97.11 (C-3'), 65.79 (C-1), 35.23 (C-2), 31.79, 29.29, 29.19, 25.43, 22.68 (C-3 bis C-7), 14.15 (C-8).

GC-MS (m/z): 274 [M]⁺

HR-MS (FAB: 3-NBA): 275.0439 (6.2) [M+H]⁺ 257.0508 (100) [M-H₂O]⁺

C₁₂H₁₉BrO₂: 274.0568 g/mol

1-(3-Bromo-furan-2-yl)-Decan-1-ol (106 c)

Gemäß AAV 8 wird Diisopropylamin (0.54 ml, 3.84 mmol, 3 eq) mit Butyllithium (1.32 ml, 3.2 mmol, 2.8 eq) und mit 3-Bromfuran (0.34 ml, 3.84 mmol, 3 eq) versetzt. Anschließend wird Decanal (0.24 ml, 1.28 mmol, 1 eq) zugetropft und das erhaltene gelbe Öl wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.3 g, 77 %

R_f = 0.34 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.32 (d, *J* = 1.96 Hz, 1H, H-5' Furan), 6.36-6.37 (d, *J* = 1.95 Hz, 1H, H-4' Furan), 4.75-4.79 (t, *J* = 7.23 Hz, -CHOH), 2.15 (br, 1H, OH), 1.82-1.89 (m, 2H, CH₂, H-2), 1.19-1.33 (m, 14H, 7*CH₂, H-3 bis H9), 0.85-0.88 (t, *J* = 7.04 Hz, H-10).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 152.26 (C-2'), 141.91 (C-5'), 113.59 (C-4'), 97.11 (C-3'), 65.79 (C-1), 35.23 (C-2), 31.79, 29.71, 29.57, 29.29, 29.19, 25.43, 22.68 (C-3 bis C-9), 14.15 (C-10).

GC-MS (m/z): 302 [M]⁺

HR-MS (FAB: 3-NBA): 285.0862 (88.4) [M-H₂O]⁺

C₁₄H₂₃BrO₂: 302.0881 g/mol

1-(3-Bromo-furan-2-yl)-Dodecan-1-ol (106 d)

Gemäß AAV 8 wird Diisopropylamin (4.56 ml, 3.26 mmol, 3 eq) mit Butyllithium (1.12 ml, 3.04 mmol, 2.8 eq) und mit 3-Bromfuran (0.29 ml, 3.26 mmol, 3 eq) versetzt. Anschließend wird Dodecanal (0.2 g, 1.1 mmol, 1 eq) zugetropft und der erhaltene Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.29 g, 79 %

R_f = 0.34 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.33 (d, *J* = 1.95 Hz, 1H, H-5' Furan), 6.37-6.38 (d, *J* = 1.95 Hz, 1H, H-4' Furan), 4.77-4.80 (t, *J* = 7.23 Hz, -CHOH), 2.15 (br, 1H, OH), 1.83-1.92 (m, 2H, CH₂, H-2), 1.18-1.33 (m, 18H, 9*CH₂, H-3 bis H11), 0.86-0.89 (t, *J* = 7.04 Hz, H-12).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 152.29 (C-2'), 141.98 (C-5'), 113.68 (C-4'), 97.19 (C-3'), 65.93 (C-1), 35.32 (C-2), 32.01, 29.72, 29.71, 29.63, 29.57, 29.44, 29.37, 25.49, 22.80 (C-3 bis C-11), 14.28 (C-12).

GC-MS (m/z): 330 [M]⁺

HR-MS (FAB: 3-NBA): 330.1182 (10.0) [M]⁺ 313.1135 (100) [M-H₂O]⁺

C₁₆H₂₇BrO₂: 330.1194 g/mol

1-(3-Bromo-furan-2-yl)-Tetradecan-1-ol (106 e)

Gemäß AAV 8 wird Diisopropylamin (0.4 ml, 2.8 mmol, 3 eq) mit Butyllithium (0.98 ml, 2.6 mmol, 2.8 eq) und mit 3-Bromfuran (0.25 ml, 2.8 mmol, 1 eq) versetzt. Anschließend wird Tetradecanal (0.2 g, 0.94 mmol, 1 eq) zugesetzt und der erhaltene Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.24 g, 72 %

R_f = 0.40 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.30 (d, *J* = 1.95 Hz, 1H, H-5' Furan), 6.35 (d, *J* = 1.96 Hz, 1H, H-4' Furan), 4.75-4.78 (t, *J* = 7.23 Hz, -CHOH), 2.05 (br, 1H, OH), 1.80-1.89 (m, 2H, CH₂, H-2), 1.18-1.33 (m, 22H, 11*CH₂, H-3 bis H13), 0.82-0.87 (t, *J* = 7.04 Hz, H-14).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 152.29 (C-2'), 141.94 (C-5'), 113.65 (C-4'), 97.15 (C-3'), 65.87 (C-1), 35.28 (C-2), 32.00, 29.77, 29.73, 29.72, 29.71, 29.63, 29.56, 29.44, 29.36, 25.47, 22.79 (C-3 bis C-15), 14.23 (C-16).

GC-MS (m/z): 358 [M]⁺

HR-MS (FAB: 3-NBA): 359.1552 (10.9) [M+H]⁺ 341.1515 (100) [M-H₂O]⁺

C₁₆H₂₇BrO₂: 358.1507 g/mol

1-(3-Bromo-furan-2-yl)-Hexadecan-1-ol (106 e)

Gemäß AAV 8 wird Diisopropylamin (0.35 ml, 2.5 mmol, 3 eq) mit Butyllithium (0.863 ml, 2.32 mmol, 2.8 eq) und mit 3-Bromfuran (0.22 ml, 2.5 mmol, 3 eq) versetzt. Anschließend wird Hexadecanal (0.2 g, 0.83 mmol, 1 eq) zugetropft und der erhaltene Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.23 g, 70 %

$R_f = 0.42$ (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.32$ (d, $J = 1.96$ Hz, 1H, H-5' Furan), 6.37 (d, $J = 1.95$ Hz, 1H, H-4' Furan), 4.76-4.79 (t, $J = 7.23$ Hz, -CHOH), 2.13 (br, 1H, OH), 1.80-1.89 (m, 2H, CH_2 , H-2), 1.18-1.38 (m, 26H, 13^*CH_2 , H-3 bis H15), 0.86-0.89 (t, $J = 7.04$ Hz, H-16).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 152.28$ (C-2'), 141.96 (C-5'), 113.64 (C-4'), 97.16 (C-3'), 65.89 (C-1), 35.29 (C-2), 32.01, 29.77, 29.75, 29.74, 29.72, 29.71, 29.69, 29.63, 29.56, 29.44, 29.36, 25.47, 22.79 (C-3 bis C-15), 14.23 (C-16).

GC-MS (m/z): 386 $[\text{M}]^+$

HR-MS (FAB: 3-NBA): 387.1713 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 369.1813 (100) $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$

$\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{BrO}_2$: 386.1820 g/mol

1-(3-Bromo-furan-2-yl)-Octadecan-1-ol (106 f)

Gemäß AAV 8 wird Diisopropylamin (0.32 ml, 2.2 mmol, 3 eq) mit Butyllithium (0.77 ml, 2.1 mmol, 2.8 eq) und mit 3-Bromfuran (0.2 ml, 2.1 mmol, 3 eq) versetzt. Anschließend wird Hexadecanal (0.2 g, 0.74 mmol, 1 eq) zugetropft und der erhaltene Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.22 g, 71 %

$R_f = 0.42$ (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.31$ (d, $J = 1.96$ Hz, 1H, H-5' Furan), 6.36 (d, $J = 1.95$ Hz, 1H, H-4' Furan), 4.75-4.78 (t, $J = 7.23$ Hz, -CHOH), 2.13 (br, 1H, OH), 1.80-1.90 (m, 2H, CH_2 , H-2), 1.15-1.39 (m, 30H, 15^*CH_2 , H-3 bis H17), 0.86-0.89 (t, $J = 7.04$ Hz, H-16).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 152.25$ (C-2'), 141.93 (C-5'), 113.63 (C-4'), 97.13 (C-3'), 65.88 (C-1), 35.27 (C-2), 32.00, 29.76, 29.75, 29.75, 29.74, 29.73, 29.72, 29.71, 29.69, 29.63, 29.56, 29.44, 29.36, 25.47, 22.79 (C-3 bis C-17), 14.23 (C-18).

GC-MS (m/z): 414 $[\text{M}]^+$

HR-MS (FAB: 3-NBA): 414.2112 (13.4) $[\text{M}]^+$ 397.2076 (100) $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$

$\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{BrO}_2$: 414.2133 g/mol

6.5. Versuche zu Kapitel 4.5

6.5.1 Versuche zu Kapitel 4.5.1

1-Thiophen-2-yl-butan-1-ol (109 a)

Gemäß AAV 8 wird Diisopropylamin (1.75 ml, 12.5 mmol, 3 eq) mit Butyllithium (4.67 ml, 11.6 mmol, 2.8 eq) und mit Thiophen (1.0 ml, 12.5 mmol, 3 eq) versetzt. Anschließend wird Butanal (0.37 ml, 4.1 mmol, 1 eq) zugetropft und das erhaltene gelbe Öl wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.44 g, 68 %

$R_f = 0.3$ (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.17$ -7.19 (m, 1H, H-5' Furan), 6.90-6.91 (m, 2H, H-3' und H-4' Furan), 4.58-4.61 (m, -CHOH), 2.85 (br, 1H, OH), 1.69-1.86 (m, 2H, CH_2 , H-2), 1.30-1.47 (m, 2H, CH_2 , H-3), 0.90-0.93 (t, $J = 7.23$ Hz, CH_3 , H-4).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 148.83$ (C-2'), 126.16 (C-4'), 123.95 (C-3'), 123.24 (C-5'), 69.72 (C-1), 41.31 (C-2), 18.98 (C-3), 13.81 (C-4).

GC-MS (m/z): 156 $[\text{M}]^+$

HR-MS (FAB: 3-NBA): 139.0587 (100) $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$

$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{OS}$: 156.0609 g/mol

1-Thiophen-2-yl-octan-1-ol (109 b)

Gemäß AAV 8 wird Diisopropylamin (1.3 ml, 9.3 mmol, 3 eq) mit Butyllithium (ml, 2.8 eq) und mit Thiophen (0.75 ml, 9.3 mmol, 3 eq) versetzt. Anschließend wird Octanal (0.49 ml, 3.1 mmol, 1 eq) zugetropft und das erhaltene gelbe Öl wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.45 g, 69 %

R_f = 0.34 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.19-7.20 (m, 1H, H-5' Furan), 6.92-6.93 (m, 2H, H-3' und H-4' Furan), 4.84-4.87 (m, -CHOH), 2.38 (br, 1H, OH), 1.75-2.00 (m, 2H, CH₂, H-2), 1.25-1.42 (m, 10H, 5*CH₂, H-3 bis H-7), 0.84-0.87 (t, *J* = 6.84 Hz, CH₃, H-8).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 148.78 (C-2'), 126.33 (C-4'), 124.17 (C-3'), 123.44 (C-5'), 70.24 (C-1), 39.34 (C-2), 31.84, 29.41, 29.25, 25.85, 18.98 (C-3 bis C-7), 14.17 (C-8).

GC-MS (m/z): 212 [M]⁺

HR-MS (FAB: 3-NBA): 195.1220 (100) [M-H₂O]⁺

C₁₂H₂₀OS: 212.1235 g/mol

1-Thiophen-2-yl-dodecan-1-ol (109 c)

Gemäß AAV 8 wird Diisopropylamin (1.4 ml, 9.78 mmol, 3 eq) mit Butyllithium (3.65 ml, 9.1 mmol, 2.8 eq) und mit Thiophen (0.78 ml, 9.78 mmol, eq) versetzt. Anschließend wird Dodecanal (0.6 g, 3.26 mmol, eq) zugetropft und der erhaltene Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.62 g, 72 %

R_f = 0.35 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.20 (m, 1H, H-5' Furan), 6.93-6.94 (m, 2H, H-3' und H-4' Furan), 4.86-4.90 (m, -CHOH), 2.29 (br, 1H, OH), 1.75-1.87 (m, 2H, CH₂, H-2), 1.22-1.43 (m, 18H, 9*CH₂, H-3 bis H-11), 0.85-0.88 (t, *J* = 7.03 Hz, CH₃, H-12).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 148.88 (C-2'), 126.32 (C-4'), 124.15 (C-3'), 123.39 (C-5'), 70.24 (C-1), 39.39 (C-2), 31.97, 29.71, 29.69, 29.63, 29.59, 29.46, 29.40, 25.86, 22.76, 21.07 (C-3 bis C-11), 14.20 (C-12).

GC-MS (m/z): 268 [M]⁺

HR-MS (FAB: 3-NBA): 268.1838 [M]⁺ 251.1855 (100) [M-H₂O]⁺

C₁₆H₂₈OS: 268.1861 g/mol

1-Thiophen-2-yl-Tetradecan-1-ol (109 d)

Gemäß AAV 8 wird Diisopropylamin (0.15 ml, 1.05 mmol, 3 eq) mit Butyllithium (ml, 2.8 eq) und mit Thiophen (0.87 ml, 1.05 mmol, 3 eq) versetzt. Anschließend wird Tetradecanal (0.1 g, 0.35 mmol, 1 eq) zugetropft und der erhaltene Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 63 mg, 68 %

R_f = 0.35 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.22-7.23 (m, 1H, H-5' Furan), 6.94-6.96 (m, 2H, H-3' und H-4' Furan), 4.89-4.92 (m, -CHOH), 1.85 (br, 1H, OH), 1.59-1.66 (m, 2H, CH₂, H-2), 1.20-1.36 (m, 22H, 11*CH₂, H-3 bis H-13), 0.86-0.90 (t, *J* = 7.04 Hz, CH₃, H-14).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 148.66 (C-2'), 126.39 (C-4'), 124.29 (C-3'), 123.55 (C-5'), 70.37 (C-1), 39.36 (C-2), 32.02, 29.77, 29.74, 29.69, 29.62, 29.53, 29.45, 29.34, 29.16, 24.79, 22.81, (C-3 bis C-13), 14.24 (C-14).

GC-MS (m/z): 296 [M⁺]

HR-MS (FAB: 3-NBA): 296.2177 (14.5) [M]⁺ 279.2174 (100) [M-H₂O]⁺

C₁₂H₂₈OS: 296.2174 g/mol

1-Thiophen-2-yl-Hexadecan-1-ol (109 e)

Gemäß AAV 8 wird Diisopropylamin (0.16 ml, 1.1 mmol, 3 eq) mit Butyllithium (0.42 ml, 1.0 mmol, 2.8 eq) und mit Thiophen (0.09 ml, 1.1 mmol, 3 eq) versetzt. Anschließend wird Tetradecanal (0.1 g, 0.37 mmol, 1 eq) zugetropft und der erhaltene Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 92 mg, 71 %

R_f = 0.35 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.20-7.22 (m, 1H, H-5' Furan), 6.93-6.94 (m, 2H, H-3' und H-4' Furan), 4.87-4.90 (m, -CHOH), 1.78-1.88 (m, 2H, CH₂, H-2), 1.61 (br, 1H, OH), 1.23-1.34 (m, 30H, 15*CH₂, H-3 bis H-17), 0.86-0.90 (t, *J* = 7.04 Hz, CH₃, H-18).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 148.82 (C-2'), 126.31 (C-4'), 124.15 (C-3'), 123.41 (C-5'), 70.25 (C-1), 39.37 (C-2), 31.99, 29.78, 29.76, 29.74, 29.73, 29.71, 29.70, 29.68, 29.66, 29.61, 29.59, 29.47, 29.44, 25.87, 22.77, (C-3 bis C-17), 14.21 (C-18).

GC-MS (m/z): 324 [M]⁺

HR-MS (FAB: 3-NBA): 323.2464 (10.8) [M-H]⁺ 306.2453 (29.8) [M-H₂O]⁺

C₂₂H₄₀OS: 324.2487 g/mol

1-Thiophen-2-yl-Octadecan-1-ol (109 f)

Gemäß AAV 8 wird Diisopropylamin (0.16 ml, 1.1 mmol, 3 eq) mit Butyllithium (0.42 ml, 1.0 mmol, 2.8 eq) und mit Thiophen (0.09 ml, 1.1 mmol, 3 eq) versetzt. Anschließend wird Tetradecanal (0.1 g, 0.37 mmol, 1 eq) zugetropft und der erhaltene Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 92 mg, 71 %

R_f = 0.35 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.20-7.22 (m, 1H, H-5' Furan), 6.93-6.94 (m, 2H, H-3' und H-4' Furan), 4.87-4.90 (m, -CHOH), 1.78-1.88 (m, 2H, CH₂, H-2), 1.61 (br, 1H, OH), 1.23-1.34 (m, 30H, 15*CH₂, H-3 bis H-17), 0.86-0.90 (t, *J* = 7.04 Hz, CH₃, H-18).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 148.82 (C-2'), 126.31 (C-4'), 124.15 (C-3'), 123.41 (C-5'), 70.25 (C-1), 39.37 (C-2), 31.99, 29.78, 29.76, 29.74, 29.73, 29.71, 29.70, 29.68, 29.66, 29.61, 29.59, 29.47, 29.44, 25.87, 22.77, (C-3 bis C-17), 14.21 (C-18).

GC-MS (m/z): 352 [M]⁺

HR-MS (FAB: 3-NBA): 352.2864 (12.7) [M-H]⁺ 334.2836 (31.8) [M-H₂O]⁺

C₂₂H₄₀OS: 352.2800 g/mol

6.6 Versuche zu Kapitel 4.6

6.6.1 Versuche zu Kapitel 4.6.1

Dec-2-en-säuremethylester (112 a)

Gemäß AAV 1 wird Octanal (0.7 g, 5.4 mmol, 1 eq) zum Ylen 106 (3.65 g, 10.6 mmol, 2 eq) getropft. Das entstandene Öl wird säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.94 g, 98 %

$R_f = 0.68$ (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.84\text{-}6.88$ (dt, $J = 6.84$ Hz, $J = 15.64$ Hz, 1H, H-3), 5.68-5.73 (d, $J = 15.64$ Hz, 1H, H-2), 3.60 (s, 3H, OMe), 2.05-2.09 (m, 2H, H-4), 1.17-1.36 (m, 10H, 5* CH_2 , H-5 bis H-9), 0.75-0.79 (t, $J = 7.04$ Hz, H-10).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.93$ (C-1), 149.50 (C-3), 120.92 (C-2), 51.35 (OMe), 32.50, 32.06, 29.42 29.40, 28.36, 22.95 (C-4 bis C-7), 14.31 (C-10).

GC-MS (m/z): 184 $[\text{M}]^+$

$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_2$: 184.2 g/mol

Dodec-2-en-säuremethylester (112 b)

Gemäß AAV 1 wird Decanal (0.8 g, 5.1 mmol, 1 eq) zum Ylen 106 (3.4 g, 10.2 mmol, 2 eq) getropft. Das entstandene Öl wird säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 1.05 g, 97 %

$R_f = 0.68$ (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.84\text{-}6.88$ (dt, $J = 6.84$ Hz, $J = 15.64$ Hz, 1H, H-3), 5.68-5.73 (d, $J = 15.64$ Hz, 1H, H-2), 3.60 (s, 3H, OMe), 2.05-2.09 (m, 2H, H-4), 1.17-1.36 (m, 14H, 7* CH_2 , H-5 bis H-9), 0.75-0.79 (t, $J = 7.04$ Hz, H-12).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.00$ (C-1), 148.74 (C-3), 120.54 (C-2), 50.72 (OMe), 32.00, 31.76, 29.39, 29.30 29.15, 29.05, 27.95, 22.53 (C-4 bis C-9), 13.85 (C-12).

GC-MS (m/z): 212 $[\text{M}]^+$

$\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_2$: 212.3 g/mol

Tetradec-2-en-säuremethylester (112 c)

Gemäß AAV 1 wird Dodecanal (ml, 4.3 mmol, 1 eq) zum Ylen 106 (2.9 g, 8.6 mmol, 2 eq) getropft. Der erhaltene Feststoff wird säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.99 g, 96 %

$R_f = 0.69$ (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.92\text{-}6.95$ (dt, $J = 6.84$ Hz, $J = 15.64$ Hz, 1H, H-3), 5.74-5.78 (d, $J = 15.64$ Hz, 1H, H-2), 3.66 (s, 3H, OMe), 2.14-2.16 (m, 2H, H-4), 1.20-1.40 (m, 18H, 9* CH_2 , H-5 bis H-13), 0.83-0.85 (t, $J = 7.04$ Hz, H-14).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 167.03$ (C-1), 149.71 (C-3), 120.97 (C-2), 51.19 (OMe), 32.58, 32.30, 29.93, 29.79, 29.74, 29.53, 29.42, 29.15, 28.42, 23.08 (C-4 bis C-13), 14.48 (C-14).

GC-MS (m/z): 40 $[\text{M}]^+$

$\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_2$: 240.3 g/mol

Hexadec-2-en-säuremethylester (112 d)

Gemäß AAV 1 wird Tetradecanal (0.5 g, 2.3 mmol, 1 eq) zum Ylen 106 (1.6 g, 4.6 mmol, 2 eq) getropft. Der erhaltene Feststoff wird säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.57 g, 94 %

$R_f = 0.69$ (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.91\text{-}6.99$ (dt, $J = 6.84$ Hz, $J = 15.64$ Hz, 1H, H-3), 5.77-5.81 (d, $J = 15.64$ Hz, 1H, H-2), 3.70 (s, 3H, OMe), 2.15-2.18 (m, 2H, H-4), 1.22-1.45 (m, 22H, 11* CH_2 , H-5 bis H-15), 0.84-0.88 (t, $J = 7.04$ Hz, H-16).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 166.88 (C-1), 149.59 (C-3), 120.64 (C-2), 51.34 (OMe), 32.29, 32.00, 29.76, 29.73, 29.71, 29.65, 29.61, 29.47, 29.44, 29.22, 28.10, 22.79 (C-4 bis C-15), 14.21 (C-16).

GC-MS (m/z): 268 [M]⁺

C₁₇H₃₂O₂: 268.4 g/mol

Octadec-2-en-säuremethylester(112 e)

Gemäß AAV 1 wird Hexadecanal (0.5, 2.1 mmol, 1 eq) zum Ylen 106 (1.4 g, 4.2 mmol, 2 eq) getropft. Der erhaltene Feststoff wird säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.57 g, 92 %

R_f = 0.69 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.89-6.95 (dt, *J* = 6.84 Hz, *J* = 15.64 Hz, 1H, H-3), 5.75-5.79 (d, *J* = 15.44 Hz, 1H, H-2), 3.67 (s, 3H, OMe), 2.13-2.18 (m, 2H, H-4), 1.22-1.45 (m, 26H, 13*CH₂, H-5 bis H-17), 0.84-0.88 (t, *J* = 7.04 Hz, H-18).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 166.65 (C-1), 149.33 (C-3), 120.55 (C-2), 51.15 (OMe), 32.15, 32.89, 29.73, 29.71, 29.65, 29.60, 29.50, 29.44, 29.36, 29.34, 29.24, 29.10, 27.99, 22.67 (C-4 bis C-17), 14.11 (C-18).

GC-MS (m/z): 296 [M]⁺

C₁₉H₃₆O₂: 296.4 g/mol

Eicos-2-en-säuremethylester (112 f)

Gemäß AAV 1 wird Octadecanal (0.5 g, 1.8 mmol, 1 eq) zum Ylen 106 (1.2 g, 3.7 mmol, 2 eq) getropft. Der erhaltene Feststoff wird säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.55 g, 94 %

R_f = 0.69 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.91-6.97 (dt, *J* = 7.04 Hz, *J* = 15.64 Hz, 1H, H-3), 5.76-5.80 (d, *J* = 15.44 Hz, 1H, H-2), 3.67 (s, 3H, OMe), 2.15-2.17 (m, 2H, H-4), 1.16-1.42 (m, 30H, 15*CH₂, H-5 bis H-19), 0.83-0.86 (t, *J* = 7.04 Hz, H-20).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 166.76 (C-1), 149.42 (C-3), 120.63 (C-2), 51.24 (OMe), 32.26, 31.99, 29.77, 29.76, 29.75, 29.73, 29.70, 29.65, 29.60, 29.57, 29.50, 29.46, 29.44, 29.21, 28.09, 22.76 (C-4 bis C-19), 14.17 (C-20).

GC-MS (m/z): 324[M]⁺

C₂₁H₄₀O₂: 324.5 g/mol

Dec-2-en-1-ol (114 a)

Gemäß AAV 3 wird zu Dec-2-en-säuremethylester (0.5 g, 2.7 mmol, 1 eq) DIBALH (6.8 ml, 6.8 mmol, 2.5 eq) getropft. Das erhaltene Öl wird säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.4 g, 96 %

R_f = 0.2 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.56-5.63 (m, 2H, Alken, H-2 und H-3), 3.98-3.99 (d, *J* = 5.28 Hz, 2H, H-1), 2.30 (br, 1H OH), 1.98 (m, 2H, H-4), 2.30 (br, 1H OH), 1.22-1.32 (m, 10H, 5*CH₂, H-5 bis H-9), 0.83 (t, *J* = 7.04 Hz, H-10).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 132.76 (C-3), 128.64 (C-2), 63.28 (C-1), 32.22, 31.82, 29.17, 25.79 (C-4 bis C-7), 14.07 (C-10).

GC-MS (m/z): 156 [M]⁺

C₁₀H₂₀O: 156.2 g/mol

Dodec-2-en-1-ol(114 b)

Gemäß AAV 3 wird zu Dodec-2-en-säuremethylester (0.5 g, 2.4 mmol, 1 eq) DIBALH (6 ml, 6 mmol, 2.5 eq) getropft. Das erhaltene Öl wird säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.43 g, 98 %

R_f = 0.21 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.55-5.66 (m, 2H, Alken, H-2 und H-3), 4.01-4.02 (d, *J* = 5.28 Hz, 2H, H-1), 2.22 (br, 1H OH), 1.97-2.02 (m, 2H, H-4), 1.23-1.34 (m, 14H, 7*CH₂, H-5 bis H-11), 0.83-0.86 (t, *J* = 7.03 Hz, H-12).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 133.00 (C-3), 128.65 (C-2), 63.48 (C-1), 32.26, 31.93, 29.61, 29.55, 29.37, 29.25, 29.21, 22.72 (C-4 bis C-11), 14.14 (C-12).

GC-MS (m/z): 184 [M]⁺

C₁₂H₂₄O: 184.3 g/mol

Tetradec-2-en-1-ol (114 c)

Gemäß AAV 3 wird zu Teradec-2-en-säuremethylester (0.5 g, 2.1 mmol, 1 eq) DIBALH (5.2 ml, 5.2 mmol, 2.5 eq) getropft. Der erhaltene Feststoff wird säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.42 g, 96 %

R_f = 0.22 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.63-5.70 (m, 2H, Alken, H-2 und H-3), 4.05-4.07 (d, *J* = 5.08 Hz, 2H, H-1), 2.00-2.05 (m, 2H, H-4), 1.91 (br, 1H OH), 1.20-1.40 (m, 18H, 9*CH₂, H-5 bis H-13), 0.85-0.88 (t, *J* = 6.84 Hz, H-14).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 133.32 (C-3), 128.64 (C-2), 63.77 (C-1), 32.30, 32.00, 29.76, 29.72, 29.70, 29.59, 29.44, 29.29, 29.23, 22.79 (C-4 bis C-13), 14.22 (C-14).

GC-MS (m/z): 212 [M]⁺

C₁₄H₂₈O: 212.3 g/mol

Hexadec-2-en-1-ol (114 d)

Gemäß AAV 3 wird zu Hexadec-2-en-säuremethylester (0.5 g, 1.8 mmol, 1 eq) DIBALH (4.7 ml, 4.7 mmol, 2.5 eq) getropft. Der erhaltene Feststoff wird säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.41 g, 93 %

R_f = 0.23 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.58-5.70 (m, 2H, Alken, H-2 und H-3), 4.04-4.06 (d, *J* = 5.47 Hz, 2H, H-1), 2.01-2.04 (m, 2H, H-4), 1.85 (br, 1H OH), 1.20-1.37 (m, 22H, 11*CH₂, H-5 bis H-15), 0.85-0.88 (t, *J* = 6.84 Hz, H-16).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 133.32 (C-3), 128.64 (C-2), 63.77 (C-1), 32.30, 32.00, 29.76, 29.74, 29.72, 29.70, 29.65, 29.60, 29.44, 29.29, 29.24, 22.79 (C-4 bis C-15), 14.22 (C-16).

GC-MS (m/z): 240[M]⁺

C₁₆H₃₂O: 240.4 g/mol

Octadec-2-en-1-ol (114 e)

Gemäß AAV 3 wird zu Octadec-2-en-säuremethylester (0.5 g, 1.7 mmol, 1 eq) DIBALH (4.2 ml, 4.2 mmol, 2.5 eq) getropft. Der erhaltene Feststoff wird säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.42 g, 93 %

R_f = 0.23 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.58-5.71 (m, 2H, Alken, H-2 und H-3), 4.05-4.06 (d, *J* = 5.28 Hz, 2H, H-1), 1.99-2.04 (m, 2H, H-4), 1.69 (br, 1H OH), 1.21-1.37 (m, 26H, 13*CH₂, H-5 bis H-17), 0.85-0.88 (t, *J* = 7.04 Hz, H-18).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 133.30 (C-3), 128.65 (C-2), 63.75 (C-1), 32.30, 32.01, 29.79, 29.78, 29.76, 29.75, 29.71, 29.65, 29.60, 29.54, 29.45, 29.29, 29.24, 22.79 (C-4 bis C-17), 14.22 (C-18).

GC-MS (m/z): 268[M]⁺

C₁₈H₃₆O: 268.4 g/mol

Eicos-2-en-1-ol (114 f)

Gemäß AAV 3 wird zu Eicos-2-en-säuremethylester (0.5 g, 1.5 mmol, 1 eq) DIBALH (3.75 ml, 3.75 mmol, 2.5 eq) getropft. Der erhaltene Feststoff wird säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.4 g, 90 %

R_f = 0.23 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.62-5.71 (m, 2H, Alken, H-2 und H-3), 4.07-4.08 (d, *J* = 5.48 Hz, 2H, H-1), 2.02-2.04 (m, 2H, H-4), 1.65 (br, 1H OH), 1.20-1.42 (m, 30H, 15*CH₂, H-5 bis H-19), 0.86-0.89 (t, *J* = 7.04 Hz, H-20).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 133.30 (C-3), 128.65 (C-2), 63.75 (C-1), 32.30, 32.01, 29.79, 29.78, 29.76, 29.75, 29.74, 29.72, 29.71, 29.65, 29.60, 29.54, 29.45, 29.29, 29.24, 22.79 (C-4 bis C-19), 14.22 (C-20).

GC-MS (m/z): 296 [M]⁺

C₂₀H₄₀O: 296.5 g/mol

Dec-2-en-1-al (115 a)

Gemäß AAV 4 wird zu Dec-2-en-1-ol (0.4 g, 2.5 mmol, 1 eq) MnO₂ (4.5 g, 51 mmol, 20 eq) gegeben und anschließend über Celite und Kieselgel filtriert.

Ausbeute: 0.38 g, 98 %

R_f = 0.33 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.44-9.46 (d *J* = 7.82 Hz, 1H, H-1), 6.77-6.84 (dt, *J* = 6.65 Hz, *J* = 15.45 Hz, H-3), 6.03-6.10 (ddt, *J* = 1.56 Hz, *J* = 7.82 Hz, *J* = 15.45 Hz, H-3), 2.25-2.31 (m, 2H, H-4), 1.21-1.48 (m, 10H, 5*CH₂, H-5 bis H-9), 0.82-0.85 (t, *J* = 7.04 Hz, H-10).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 193.78 (C-1), 158.80 (C-2), 132.76 (C-3), 32.76, 31.74, 29.13, 29.05, 27.88, 22.66 (C-4 bis C-9), 14.13 (C-10).

GC-MS (m/z): 154 [M]⁺

C₁₀H₁₈O: 152.2 g/mol

Dodec-2-en-1-al (115 b)

Gemäß AAV 4 wird zu Dodec-2-en-1-ol (0.4 g, 2.2 mmol, 1 eq) MnO₂ (3.7 g, 44 mmol, 20 eq) gegeben und anschließend über Celite und Kieselgel filtriert.

Ausbeute: 0.39 g, 97 %

R_f = 0.34 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.44-9.46 (d J = 7.82 Hz, 1H, H-1), 6.77-6.84 (dt, J = 6.84 Hz, J = 15.65 Hz, H-3), 6.03-6.10 (ddt, J = 1.37 Hz, J = 7.82 Hz, J = 15.64 Hz, H-3), 2.25-2.31 (m, 2H, H-4), 1.20-1.48 (m, 14H, 7*CH₂, H-5 bis H-11), 0.81-0.85 (t, J = 7.04 Hz, H-12).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 193.73 (C-1), 158.76 (C-2), 132.69 (C-3), 32.73, 31.86, 29.47, 29.35, 29.27, 29.15, 27.85, 22.68 (C-4 bis C-11), 14.12 (C-12).

GC-MS (m/z): 182 [M]⁺

C₁₂H₂₂O: 182.3 g/mol

Tetradec-2-en-1-al (115 c)

Gemäß AAV 4 wird zu Tetradec-2-en-1-ol (0.4 g, 1.9 mmol, 1 eq) MnO₂ (3.3 g, 38 mmol, 20 eq) gegeben und anschließend über Celite und Kieselgel filtriert.

Ausbeute: 0.4 g, 98 %

R_f = 0.33 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.44-9.46 (d J = 7.82 Hz, 1H, H-1), 6.78-6.83 (dt, J = 6.85 Hz, J = 15.64 Hz, H-3), 6.03-6.09 (ddt, J = 1.17 Hz, J = 7.82 Hz, J = 15.64 Hz, H-3), 2.25-2.31 (m, 2H, H-4), 1.21-1.48 (m, 18H, 9*CH₂, H-5 bis H-13), 0.81-0.85 (t, J = 7.04 Hz, H-14).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 193.68 (C-1), 158.68 (C-2), 132.75 (C-3), 32.76, 31.94, 29.65, 29.55, 29.42, 29.40, 29.37, 29.19, 27.85, 22.74 (C-4 bis C-13), 14.11 (C-14).

GC-MS (m/z): 210 [M]⁺

C₁₀H₂₀O: 210.3 g/mol

Hexadec-2-en-1-al (115 d)

Gemäß AAV 4 wird zu Hexadec-2-en-1-ol (0.4 g, 1.7 mmol, 1 eq) MnO₂ (2.9 g, 34 mmol, 20 eq) gegeben und anschließend über Celite und Kieselgel filtriert.

Ausbeute: 0.39 g, 96 %

R_f = 0.33 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.48-9.50 (d J = 7.82 Hz, 1H, H-1), 6.80-6.87 (dt, J = 6.85 Hz, J = 15.64 Hz, H-3), 6.07-6.14 (ddt, J = 1.17 Hz, J = 7.82 Hz, J = 15.64 Hz, H-3), 2.29-2.33 (m, 2H, H-4), 1.25-1.49 (m, 22H, 11*CH₂, H-5 bis H-15), 0.85-0.88 (t, J = 7.04 Hz, H-16).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 193.91 (C-1), 158.91 (C-2), 132.81 (C-3), 32.84, 32.02, 29.77, 29.75, 29.71, 29.65, 29.61, 29.46, 29.25, 29.19, 27.95, 22.81 (C-4 bis C-15), 14.26 (C-16).

GC-MS (m/z): 238 [M]⁺

C₁₆H₃₀O: 238.4 g/mol

Octadec-2-en-1-al (115 e)

Gemäß AAV 4 wird zu Octadec-2-en-1-ol (0.4 g, 1.5 mmol, 1 eq) MnO₂ (2.6 g, 30 mmol, 20 eq) gegeben und anschließend über Celite und Kieselgel filtriert.

Ausbeute: 93 %

R_f = 0.33 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.46-9.48 (d J = 7.82 Hz, 1H, H-1), 6.79-6.86 (dt, J = 6.64 Hz, J = 15.44 Hz, H-3), 6.06-6.12 (ddt, J = 1.37 Hz, J = 8.01 Hz, J = 15.64 Hz, H-3), 2.28-2.34 (m, 2H, H-4), 1.22-1.50 (m, 26H, 13*CH₂, H-5 bis H-17), 0.84-0.87 (t, J = 7.04 Hz, H-18).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 193.80 (C-1), 158.80 (C-2), 132.79 (C-3), 32.82, 32.01, 29.78, 29.77, 29.76, 29.74, 29.70, 29.65, 29.60, 29.45, 29.44, 29.23, 27.94, 22.79 (C-4 bis C-16), 14.24 (C-18).

GC-MS (m/z): 266 [M]⁺

C₁₈H₃₄O: 266.4 g/mol

Eicos-2-en-1-al (115 f)

Gemäß AAV 4 wird zu Octadec-2-en-1-ol (0.4 g, 1.4 mmol, 1 eq) MnO₂ (2.4 g, 28 mmol, 20 eq) gegeben und anschließend über Celite und Kieselgel filtriert.

Ausbeute: 03.7 g, 90 %

R_f = 0.33 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.48-9.50 (d, *J* = 7.82 Hz, 1H, H-1), 6.80-6.87 (dt, *J* = 6.64 Hz, *J* = 15.44 Hz, H-3), 6.08-6.13 (ddt, *J* = 1.37 Hz, *J* = 7.82 Hz, *J* = 15.64 Hz, H-3), 2.29-2.35 (m, 2H, H-4), 1.23-1.51 (m, 30H, 15*CH₂, H-5 bis H-19), 0.85-0.89 (t, *J* = 7.04 Hz, H-20).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 193.83 (C-1), 158.82 (C-2), 132.81 (C-3), 32.83, 32.02, 29.79, 29.78, 29.76, 29.75, 29.71, 29.70, 29.68, 29.61, 29.53, 29.47, 29.44, 29.23, 27.95, 22.81 (C-4 bis C-19), 14.25 (C-20).

GC-MS: 294 [M]⁺

C₂₀H₃₈O: 294.5 g/mol

3-(5-Oxo-2,5-dihydro-furan-2-yl)-decanal (117 a)

Gemäß AAV 17 wird Dec-2-enal (72 mg, 0.51 mmol, 1.1 eq) und BF₃*EtO₂ (65 mg, 0.46 mmol, 1 eq), und mit TMSO-Furan (Furan-2-yloxy)-trimethylsilan) (0.058 ml, 0.46 mmol, 1 eq) umgesetzt. Das erhaltene gelbe Öl wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.79 mg, 73 %

R_f = 0.44 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.63 (s, 1H, H-1) 7.35-7.38 (dd, *J* = 1.36, 5.67 Hz, 1H, H-5'); 6.03-6.10 (dd, *J* = 2.15, 5.67 Hz, 1H, H-4'); 5.05-5.06 (m, 1H, H-3'); 2.33-2.34 (m, 2H, H-2); 1.96-1.98 (m, 1H, H-3); 1.20-1.50 (m, 12H, 6*CH₂, H-4 bis H-9); 0.78-0.81 (t, *J* = 7.03 Hz, 3H, H-10).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 200.27 (C-1), 172.51 (C-1'), 155.45 (C-4'), 121.81 (C-4'), 84.56 (C-3'), 42.91 (C-2), 35.20, 31.68, 31.57, 29.46, 29.08, 27.01, 22.59 (C-3 bis C-9), 14.10 (C-10).

HR-MS (FAB: 3-NBA): 239.1667 (100) [M+H]⁺ 221.1688 (45.6) [M-H₂O]⁺

C₁₄H₂₂O₃: 238.1569 g/mol

3-(5-Oxo-2,5-dihydro-furan-2-yl)-dodecanal (117 b)

Gemäß AAV 17 wird Dodec-2-enal (0.1 g, 0.44 mmol, 1.1 eq) und BF₃*EtO₂ (0.057 g, 0.41 mmol, 1 eq), und mit TMSO-Furan (Furan-2-yloxy)-trimethylsilan) (0.063, 0.41 mmol, 1 eq) umgesetzt. Das erhaltene gelbe Öl wird Säulenchromatographisch gereinigt. Als Nebenprodukt konnte 1,3-bis-(5-Oxo-2,5-dihydro-furan-2-yl)-dodecanol isoliert werden.

Ausbeute: 81 mg, 75 %

R_f = 0.44 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.68 (s, 1H, H-1) 7.37-7.40 (dd, *J* = 1.36, 5.87 Hz, 1H, H-5'); 6.07-6.15 (dd, *J* = 2.15, 5.87 Hz, 1H, H-4'); 5.10 (m, 1H, H-3'); 2.36-2.44 (m, 2H, H-2);

1.99-2.01 (m, 1H, H-3); 1.22-1.56 (m, 16H, 8*CH₂, H-4 bis H-11); 0.82-0.86 (t, *J* = 7.04 Hz, 3H, H-12).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 200.24 (C-1), 172.50 (C-1'), 155.42 (C-4'), 121.95 (C-4'), 84.55 (C-3'), 42.97 (C-2), 35.27, 32.32, 31.92, 29.58, 29.50, 29.36, 29.31, 27.11, 22.73 (C-3 bis C-11), 14.19 (C-12).

HR-MS (FAB: 3-NBA): 267.1990 (46.8) [M+H]⁺ 249.1993 (100) [M-H₂O]⁺

C₁₆H₂₆O₃: 266.1882 g/mol

3-(5-Oxo-2,5-dihydro-furan-2-yl)-tetradecanal (117 c)

Gemäß AAV 17 wird Tetradec-2-enal (0.1, 0.39 mmol, 1.1 eq) und BF₃*EtO₂ (51 mg, 0.36 mmol, 1 eq), und mit TMSO-Furan (Furan-2-yloxy)-trimethylsilan (56 mg, 0.36 mmol, 1 eq) umgesetzt. Der erhaltene Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 76 mg, 72 %

R_f = 0.45 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.68 (s, 1H, H-1) 7.37-7.40 (dd, *J* = 1.36, 5.86 Hz, 1H, H-5'); 6.08-6.16 (dd, *J* = 2.15, 5.87 Hz, 1H, H-4'); 5.10 (m, 1H, H-3'); 2.39-2.45 (m, 2H, H-2); 2.02-2.05 (m, 1H, H-3); 1.20-1.60 (m, 20H, 10*CH₂, H-4 bis H-13); 0.85-0.88 (t, *J* = 7.04 Hz, 3H, H-14).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 200.22 (C-1), 172.49 (C-1'), 155.40 (C-4'), 121.97 (C-4'), 84.54 (C-3'), 42.99 (C-2), 35.28, 31.96, 31.74, 29.68, 29.66, 29.61, 29.60, 29.52, 29.39, 27.13, 22.77 (C-3 bis C-13), 14.22 (C-14)

HR-MS (FAB: 3-NBA): 295.2252 (100) [M+H]⁺ 277.2263 (70.2) [M-H₂O]⁺

C₁₈H₃₀O₃: 294.2195

3-(5-Oxo-2,5-dihydro-furan-2-yl)-hexadecanal (117 d)

Gemäß AAV 17 wird Hexadec-2-enal (0.1, 0.37 mmol, 1.1 eq) und BF₃*EtO₂ (48 mg, 0.34 mmol, 1 eq), und mit TMSO-Furan (Furan-2-yloxy)-trimethylsilan (50, mmol, 1 eq) umgesetzt. Der erhaltene Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 73 mg, 70 %

R_f = 0.46 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.67 (s, 1H, H-1) 7.37-7.41 (dd, *J* = 1.37, 5.67 Hz, 1H, H-5'); 6.06-6.13 (dd, *J* = 2.15, 5.67 Hz, 1H, H-4'); 5.09 (m, 1H, H-3'); 2.35-2.41 (m, 2H, H-2); 1.99-2.03 (m, 1H, H-3); 1.17-1.49 (m, 24H, 12*CH₂, H-4 bis H-15); 0.85-0.88 (t, *J* = 7.04 Hz, 3H, H-16).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 200.24 (C-1), 172.50 (C-1'), 155.42 (C-4'), 121.90 (C-4'), 84.55 (C-3'), 42.94 (C-2), 35.24, 31.93, 31.67, 29.71, 29.69, 29.66, 29.64, 29.58, 29.56, 29.48, 29.37, 27.08, 22.72 (C-3 bis C-15), 14.18 (C-16).

HR-MS (FAB: 3-NBA): 291.4013 (100) [M-H₂O]⁺

C₁₉H₃₃O₃: 309.2430 g/mol

3-(5-Oxo-2,5-dihydro-furan-2-yl)-octadecanal (117 e)

Gemäß AAV 17 wird Octadec-2-enal (0.1 g, 0.35 mmol, 1 eq) und BF₃*EtO₂ (46 mg, 0.32 mmol, 1 eq), und mit TMSO-Furan (Furan-2-yloxy)-trimethylsilan (50 mg, 0.32 mmol, 1 eq) umgesetzt. Der erhaltene Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 76 mg, 68 %

R_f = 0.45 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.70 (s, 1H, H-1) 7.39-7.42 (dd, *J* = 1.37, 5.67 Hz, 1H, H-5'); 6.10-6.18 (dd, *J* = 2.15, 5.67 Hz, 1H, H-4'); 5.11 (m, 1H, H-3'); 2.39-2.45 (m, 2H, H-2); 1.95-2.10 (m, 1H, H-3); 1.18-1.44 (m, 28H, 14*CH₂, H-4 bis H-17); 0.85-0.88 (t, *J* = 7.03 Hz, 3H, H-18).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 200.21 (C-1), 172.50 (C-1'), 155.41 (C-4'), 121.97 (C-4'), 84.55 (C-3'), 42.98 (C-2), 35.28, 31.99, 31.75, 29.77, 29.76, 29.74, 29.73, 29.69, 29.66, 29.63, 29.61, 29.53, 29.43, 27.13, 22.78 (C-3 bis C-17), 14.23 (C-18).

HR-MS (FAB: 3-NBA): 332.2893 (84.2) [M-H₂O]⁺

C₂₂H₃₈O₃: 350.2821 g/mol

3-(5-Oxo-2,5-dihydro-furan-2-yl)-eicosanal (117 f)

Gemäß AAV 17 wird Eicos-2-enal (0.1 g, 0.32 mmol, 1.1 eq) und BF₃*EtO₂ (42 mg, 0.29 mmol, 1 eq), und mit TMSO-Furan (Furan-2-yloxy)-trimethylsilan (46 mg, 0.29 mmol, 1 eq) umgesetzt. Der erhaltene Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 65 mg, 60 %

R_f = (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.67 (s, 1H, H-1) 7.37-7.41 (dd, *J* = 1.37, 5.67 Hz, 1H, H-5'); 6.06-6.14 (dd, *J* = 2.15 Hz, 5.67 Hz, 1H, H-4'); 4.95-5.01 (m, 1H, H-3'); 2.36-2.42 (m, 2H, H-2); 1.99-2.13 (m, 1H, H-3); 1.17-1.41 (m, 32H, 16*CH₂, H-4 bis H-19); 0.81-0.85 (t, *J* = 7.04 Hz, 3H, H-20).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 200.22 (C-1), 172.49 (C-1'), 155.41 (C-4'), 121.91 (C-4'), 84.54 (C-3'), 42.94 (C-2), 35.24, 32.30, 31.95, 31.69, 29.73, 29.73, 29.71, 29.69, 29.65, 29.63, 29.63, 29.60, 29.58, 29.50, 29.39, 27.10, 22.74 (C-3 bis C-19), 14.19 (C-20).

HR-MS (FAB: 3-NBA): 378.3908 (75.6) [M-H₂O]⁺

C₂₄H₄₂O₃: 378.3134 g/mol

6.6.2 Versuche zu Kapitel 4.6.2

5-[Hydroxy-(2-methoxy-5-undecyl-phenyl)-methyl]-5-*H*-furan-2-on (118 a)

Gemäß AAV 17 wird Benzaldehyd 89 b (20 mg, 0.068 mmol, 1 eq) und BF₃*EtO₂ (19 mg, 0.13 mmol, 1 eq), und mit TMSO-Furan (Furan-2-yloxy)-trimethylsilan (21 mg, 0.13 mmol, 2 eq) umgesetzt. Der erhaltene Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 16 mg, 66 %

R_f = 0.51 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.10-7.33 (m, 3H, 2H Aromat und 1H Lacton), 6.81-6.83 (m, 1H), 6.14-6.18 (m, 1H), 5.36-5.37 (m, 1H, CH-Lacton), 5.27-5.28 (m, 1H, CH-OH), 3.85 (s, 3H, OMe), 2.53-2.57 (m, 2H, H-1'), 1.55-1.59 (m, 2H, H-2'), 1.20-1.35 (16H, 8*CH₂, H-3' bis H-10'), 0.86-0.89 (t, 3H, *J* = 7.04 Hz, H-11').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 173.05 (Lacton), 153.87, 153.29 (C-3 Lacton und C-OMe Aromat), 135.48, 128.85, 127.12, 125.38, 122.69, 110.23 (C-2 Lacton, C-3 Lacton und Aromat), 85.01 (C-5 Lacton), 69.63 (CH-OH), 55.44 (OMe), 35.22 (C-1'), 32.00, 31.85, 29.78, 29.76, 29.71, 29.59, 29.44, 29.40, 22.79 (C-3' bis C-10'), 14.24 (C-11').

HR-MS (FAB: 3-NBA): 397.2439 (56.5) [M+Na]⁺ 374.2440 (6.3) [M]⁺ 357.2448 (100) [M-H₂O]⁺

C₂₃H₃₄O₄: 374.2457 g/mol

5-[Hydroxy-(2-methoxy-5-hexadecyl-phenyl)-methyl]-5-*H*-furan-2-on (118 b)

Gemäß AAV 17 wird Benzaldehyd 89 c (20 mg, 0.05 mmol, 1 eq) und BF₃*EtO₂ (15 mg, 0.1 mmol, 1 eq), und mit TMSO-Furan (Furan-2-yloxy)-trimethylsilan) (17 mg, 0.1 mmol, 1 eq) umgesetzt. Der erhaltene Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 13 mg, 61 %

R_f = 0.51 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.08-7.16 (m, 3H, 2H Aromat und 1H Lacton), 6.80-6.82 (m, 1H), 6.13-6.15 (m, 1H), 5.34-5.36 (m, 1H, CH-Lacton), 5.26-5.27 (m, 1H, CH-OH), 3.84 (s, 3H, OMe), 2.52-2.56 (m, 2H, H-1'), 1.54-1.58 (m, 2H, H-2'), 1.18-1.35 (26H, 13*CH₂, H-3' bis H-15'), 0.85-0.88 (t, 3H, *J* = 7.05 Hz, H-16').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 173.01 (Lacton), 153.87, 153.27 (C-3 Lacton und C-OMe Aromat), 135.48, 128.84, 127.12, 125.36, 122.69, 110.23 (C-2 Lacton, C-3 Lacton und Aromat), 85.00 (C-5 Lacton), 69.62 (CH-OH), 55.44 (OMe), 35.23 (C-1'), 32.01, 31.86, 29.79, 29.79, 29.78, 29.77, 29.75, 29.72, 29.71, 29.60, 29.45, 29.43, 29.41, 22.80 (C-3' bis C-15'), 14.25 (C-16').

HR-MS (FAB: 3-NBA): 467.3115 (15.5) [M+Na]⁺ 427.3174 (22.2) [M-H₂O]⁺

C₂₈H₄₄O₄: 444.3240 g/mol

5-[(2-Fluor-4-undecyl-phenyl)-hydroxymethyl]-5-*H*-furan-2-on (118 c)

Gemäß AAV 17 wird Benzaldehyd 86 b (20 mg, 0.07 mmol, 1 eq) und BF₃*EtO₂ (20 mg, 0.14 mmol, 1 eq), und mit TMSO-Furan (Furan-2-yloxy)-trimethylsilan) (22 mg, 0.14 mmol, 1 eq) umgesetzt. Der erhaltene Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 17 mg, 57 %

R_f = 0.50 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.20-7.44 (m, 2H, 1H Aromat und 1H Lacton), 6.99-7.02 (m, 1H, Aromat), 6.86-9.92 (m, 1H, Aromat), 6.13-6.17 (m, 1H, Lacton), 5.36-5.37 (m, 1H, CH-Lacton), 5.28-5.29 (m, 1H, CH-OH), 2.55-2.60 (m, 2H, H-1'), 1.55-1.60 (m, 2H, H-2'), 1.18-1.33 (16H, 8*CH₂, H-3' bis H-10'), 0.85-0.88 (t, 3H, *J* = 7.05 Hz, H-11').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 172.66 (Lacton), 160.43 (C-F Aromat), 152.33 (C-3 Lacton) 145.77, 127.26, 124.60, 123.20, 121.77, 115.34 (C-2 Lacton, C-3 Lacton und Aromat), 85.05 (C-5 Lacton), 69.50 (CH-OH), 35.53 (C-1'), 32.00, 31.16, 29.74, 29.71, 29.65, 29.54, 29.46, 29.31, 22.80 (C-3' bis C-10'), 14.25 (C-11').

HR-MS (FAB: 3-NBA): 385.2143 (100) [M+Na]⁺

C₂₂H₃₁FO₃: 362.2257 g/mol

5-[(2-Fluor-4-hexadecyl-phenyl)-hydroxymethyl]-5-*H*-furan-2-on (118 d)

Gemäß AAV 17 wird Benzaldehyd 86 c (20mg, 0.057 mmol, 1 eq) und BF₃*EtO₂ (16 mg, 0.14 mmol, 2 eq), und mit TMSO-Furan (Furan-2-yloxy)-trimethylsilan) (17 mg, 0.14 mmol, 1 eq) umgesetzt. Das erhaltene Öl wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 12 mg, 51 %

R_f = 0.5 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.20-7.44 (m, 2H, 1H Aromat und 1H Lacton), 6.99-7.03 (m, 1H, Aromat), 6.86-9.92 (m, 1H, Aromat), 6.13-6.16 (m, 1H, Lacton), 5.36-5.37 (m, 1H, CH-Lacton), 5.28-5.30 (m, 1H, CH-OH), 2.56-2.60 (m, 2H, H-1'), 1.56-1.60 (m, 2H, H-2'), 1.18-1.35 (26H, 13*CH₂, H-3' bis H-15'), 0.85-0.88 (t, 3H, *J* = 7.04 Hz, H-16').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 172.62 (Lacton), 160.43 (C-F Aromat), 152.30 (C-3 Lacton) 145.70, 127.26, 124.60, 123.21, 121.90, 115.19 (C-2 Lacton, C-3 Lacton und Aromat), 85.05 (C-5 Lacton), 67.54 (CH-OH), 35.55 (C-1'), 32.00, 31.16, 29.80, 29.77,

29.75, 29.72, 29.70, 29.65, 29.55, 29.47, 29.44, 29.31, 29.28, 22.80 (C-3' bis C-15'), 14.25 (C-16').

HR-MS (FAB: 3-NBA): 432.3168 (100) [M+Na]⁺ 432.3159 (4.8) [M]⁺

C₂₇H₃₁FO₃: 432.3040 g/mol

5-[Hydroxy-(6-undecyl-pyridin-2-yl)-methyl]-5-*H*-furan-2-on (118 e)

Gemäß AAV 17 wird Benzaldehyd 83 b (20 mg, 0.076 mmol, 1 eq) und BF₃*EtO₂ (21 mg, 0.15 mmol, 1 eq), und mit TMSO-Furan (Furan-2-yloxy)-trimethylsilan) (23, 0.15 mmol, 1 eq) umgesetzt. Das erhaltene Öl wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 3 mg, 14 %

R_f = 0.29 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.41-7.58 (m, 2H), 6.76-6.87 (m, 4H), 6.26-6.28 (m, 1H), 3.63-3.66 (m, 2H, H-1'), 1.50-1.69 (m, 2H, H-2'), 1.20-1.40 (m, 16H, 8xCH₂, H-3' bis H-10'), 0.85-0.89 (t, 3H, *J* = Hz, H-11').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 174.81 (Lacton), 171.42 152.50 143.56, 131.98, 123.88, 120.89, 115.32 (Lacton und Pyridin), 82.28 (C-5 Lacton), 68.48 (CH-OH), 38.17 (C-1'), 32.77, 32.01, 29.79, 29.79, 29.75, 29.69, 29.46, 25.80, 22.81 (C-3' bis C-10'), 14.25 (C-11').

HR-MS (FAB: 3-NBA): 346.2282 (18.4) [M+H]⁺ 328.2206 [M-H₂O]⁺

C₂₁H₃₁NO₃: 345.2304 g/mol

5-[Hydroxy-(6-hexadecyl-pyridin-2-yl)-methyl]-5-*H*-furan-2-on (118 f)

Gemäß AAV 17 wird Benzaldehyd 83 c (20 mg, 0.06 mmol, 1 eq) und BF₃*EtO₂ (17 mg, 0.12 mmol, 1 eq), und mit TMSO-Furan (Furan-2-yloxy)-trimethylsilan) (19 mg, mmol, 1 eq) umgesetzt. Das erhaltene Öl wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 1.5 mg, 6 %

R_f = (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.43-7.69 (m, 2H), 6.61-6.88 (m, 4H), 6.17-6.19 (m, 1H), 3.60-3.75 (m, 2H, H-1'), 1.59-1.71 (m, 2H, H-2'), 1.25-1.40 (m, 26H, 13xCH₂, H-3' bis H-15'), 0.86-0.89 (t, 3H, *J* = Hz, H-16').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 175.84 (Lacton), 172.61 153.46 143.58, 138.59, 122.63, 120.89, 115.33 (Lacton und Pyridin), 86.06 (C-5 Lacton), 71.92 (CH-OH), 33.72 (C-1'), 33.34, 32.02, 29.80, 29.79, 29.76, 29.70, 29.67, 29.65, 29.58, 29.46, 29.41, 29.18, 25.56, 22.81 (C-3' bis C-15'), 14.26 (C-16').

HR-MS (FAB: 3-NBA): 416.3012 (26.0) [M+H]⁺ 399.3125 [M-H₂O]⁺

C₂₆H₄₁NO₃: 415.3086 g/mol

6.6.3 Versuche zu Kapitel 4.6.3

1,3-bis-(5-Oxo-2,5-dihydro-furan-2-yl)-decanol (119 a)

Gemäß AAV 18 wird Dec-2-enal (50 mg, 0.32 mmol, 1 eq) und BF₃*EtO₂ (0.14 g, 0.96 mmol, 3 eq), und mit TMSO-Furan (Furan-2-yloxy)-trimethylsilan) (0.15, 0.96 mmol, 3 eq) umgesetzt. Der erhaltene Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 82 mg, 74 %

R_f = 0.21 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.56-7.58 (2H, dt, *J* = 1.56, *J* = 5.67 Hz, 2*1H, 2*H-5'); 6.11-6.14 (2H, dt, *J* = 2.15 Hz, *J* = 5.87 Hz, 2*1H, 2*H-4'), 4.87-4.88 (m, 2*1H, 2*H-3'), 4.10 (m, 1H, H-1), 2.27 (m, 1H, H-3); 1.16-1.31 (m, 14H, 7*CH₂, H-2 und H-4 bis H-11); 0.82-85 (t, *J* = 7.04 Hz, 3H, H-10).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 173.51 (2*C-1'), 152.79 (2*C-4'), 121.23 (2*C-4'), 84.59 (2*C-3'), 72.21 (C-1), 35.25, 31.73, 29.66, 29.47, 29.08, 22.60 (C-2 bis C-7), 14.09 (C-8).

HR-MS (FAB: 3-NBA): 332.2425 (2.9) [M-H₂O]⁺

C₂₀H₃₀O₅: 350.2093 g/mol

1,3-bis-(5-Oxo-2,5-dihydro-furan-2-yl)-dodecanol (119 b)

Gemäß AAV 18 wird Dodec-2-enal (50 mg, 0.25 mmol, 1 eq) und BF₃*EtO₂ (0.11 g, 0.75 mmol, 3 eq), und mit TMSO-Furan (Furan-2-yloxy)-trimethylsilan) (0.12, 0.75 mmol, 3 eq) umgesetzt. Der erhaltene Feststoff wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 65 mg, 69 %

R_f = 0.23 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.54-7.56 (dt, 2*1H, J = 1.56, 5.86 Hz, 2*1H, 2*H-5'); 6.11-6.14 (dt, 2*1H, J = 2.15, 5.87 Hz, 2*1H, 2*H-4'), 4.87 (m, 2*1H, 2*H-3'), 4.10 (m, 1H, H-1), 2.19 (m, 1H, H-3); 1.54 (m, 1H, OH), 1.16-1.35 (m, 18H, 9*CH₂, H-2 und H-4 bis H-11); 0.81-0.84 (t, J = 7.04 Hz, 3H, H-12).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 173.52 (2*C-1'), 152.69 (2*C-4'), 121.90 (2*C-4'), 84.59 (2*C-3'), 72.13 (C-1), 35.27, 31.86, 29.60, 29.56, 29.53, 28.48, 29.44, 29.33, 29.29, 22.69 (C-2 bis C-11), 14.17 (C-12).

HR-MS (FAB: 3-NBA): 361.2377 (7.4) [M-H₂O]⁺

C₂₂H₃₄O₅: 378.2406 g/mol

1,3-bis-(5-Oxo-2,5-dihydro-furan-2-yl)-tetradecanol (119 c)

Gemäß AAV 18 wird Tetradec-2-enal (50 mg, 0.12 mmol, 1 eq) und BF₃*EtO₂ (52 mg, 3.6 mmol, 3 eq), und mit TMSO-Furan (Furan-2-yloxy)-trimethylsilan) (57 mg, 3.6 mmol, 3 eq) umgesetzt. Das erhaltene gelbe Öl wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 77 mg, 72 %

R_f = (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.53-7.56 (dt, 2*1H, J = 1.56, 5.86 Hz, 2*1H, 2*H-5'); 6.07-6.09 (dt, 2*1H, J = 2.15, 5.87 Hz, 2*1H, 2*H-4'), 4.84-4.85 (m, 2*1H, 2*H-3'), 4.10 (m, 1H, H-1), 1.49-1.98 (m, 2H, H-3 und 1H, OH), 1.16-1.38 (m, 22H, 11*CH₂, H-2 und H-4 bis H-13); 0.77-0.81 (t, J = 7.04 Hz, 3H, H-14).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 173.45 (2*C-1'), 152.84 (2*C-4'), 121.10 (2*C-4'), 84.54 (2*C-3'), 72.09 (C-1), 35.44, 31.80, 29.75, 29.69, 29.62, 29.54, 29.52, 29.49, 29.46, 29.31, 29.24, 22.60 (C-2 bis C-13), 14.08 (C-14).

HR-MS (FAB: 3-NBA): 389.2690 (4.0) [M-H₂O]⁺

C₂₄H₃₈O₅: 406.2719 g/mol

6.7 Versuche zu Kapitel 4.7

6.7.1 Versuche zu Kapitel 4.7.1

Oxiran-2,3-dicarbonsäure-2-heptylamid-3-(methoxy-methyl-amid) (123)

Zu einer Lösung von Weinrebamid **117** (0.365 g, 2.1 mmol, 1 eq), Heptylamin (ml, 2.1 mmol, 1 eq) und HOBt (g, 3.17 mmol, 1.5 eq) in THF (20 ml) wird nach 10 min bei 0°C EDC (g, 2.75 mmol, 1.3 eq) in THF (5 ml) zugegeben. Es wird 24 h bei RT gerührt und anschließend werden H₂O (20 ml) und Ethylacetat (100 ml) zugesetzt. Die Reaktionsmischung wird mit NaCl Lösung (3x50 ml) gewaschen. Die organische Phase wird mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das ölige Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung verwendet.

Ausbeute: 0.298 g, 52 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.01-4.07 (m, 1H, Epoxid), 3.68-3.69 (d, 1H, *J* = 5.08 Hz, Epoxid), 3.67 (s, 3H, OMe Weinrebamid), 3.05-3.20 (m, 2H, C-1'), 3.15 (s, 3H, MeONCH₃ Weinrebamid), 1.35-1.41 (m, 2H, H-2'), 1.13-1.24 (m, 8H, 4*CH₂, H-3' bis H-6'), 0.78-0.81 (t, 3H, *J* = 7.04 Hz, H-7').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 170.71 (Carbonyl, CONHR, C-1), 164.89 (Carbonyl Weinrebamid, C-4), 61.91 (Epoxid), 60.23 (Epoxid), 54.46, 54.25 (OMe), 38.22 (C-1'), 32.25, 31.67, 29.31, 28.84, 26.06, 22.54 (C-2' bis C-6' und NCH₃ Weinrebamid), 14.03 (C-7').

C₁₃H₂₄N₂O₄: 272.3 g/mol

3-(Furan-3-carbonyl)-Oxiran-2,3-carbonsäureheptylamid (124)

Gemäß AAV 9 wird 3-Bromfuran (0.49 ml, 5.5 mmol, 6 eq) mit Butyllithium (2.13 ml, 5.3 mmol, 5.8 eq) und mit Oxiran-2,3-dicarbonsäure-2-heptylamid-3-(methoxy-methyl-amid) (0.25 g, 0.92 mmol, 1 eq) versetzt. Das erhaltene Öl wird säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 180 mg, 70 %

R_f = 0.28 Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.18 (m, 1H, H-2 Fuarn), 7.43-7.44 (m, 1H, H-5 Fuarn), 6.73-6.74 (m, 1H, H-4 Fuarn), 4.14-4.16 (d, 1H, *J* = 5.08 Hz, Epoxid), 3.79-3.80 (d, 1H, *J* = 5.28 Hz, Epoxid), 3.01-3.17 (m, 2H, H-1), 1.10-1.34 (m, 10H, 5*CH₂, H-2 bis H-6), 0.77-0.83 (t, 3H, *J* = 7.04 Hz, H-7).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 185.36 (Carbonyl), 164.32 (Carbonyl), 148.36 (C-2 Fuarn), 144.47 (C-5 Fuarn), 125.35 (C-3 Fuarn), 107.88 (C-4 Fuarn), 57.74 (Epoxid), 55.42 (Epoxid), 39.07 (C-1), 31.69, 29.33, 28.89, 26.66, 22.61 (C-2 bis C-6), 14.14 (C-7).

HR-MS (FAB: 3-NBA): 280.1534 (100) [M+H]⁺

C₁₅H₂₁NO₄: 279.1471 g/mol

6.8 Versuche zu Kapitel 4.9

6.8.1 Versuche zu Kapitel 4.9.1

Messung der Cdc25a-Inhibition

Pro Feld einer 96er-Mikrotiterplatte wurden die aufgeführten μl hineinpipettiert:

- 78 μl Tris-Puffer [50 mM Tris, 50 mM NaCl, 1 mM EDTA und HCl Lösung (pH = 8.0)] filtriert und entgast
- 1 μl DTE-Lösung (End-Konzentration 1 mM)
- 1 μl einer 100 μM DMSO-Lösung mit Inhibitor (Anfangs-Konzentration von 10 mM des Inhibitors in abs. DMSO)
- 10 μl Cdc25a

Die hergestellte Lösung wurde bei Raumtemperatur inkubiert und nach 30 min mit 10 μl einer 0,5 M Npp-Lösung versetzt und sofort in den Mikrotiterplattenreader gestellt. Anschließend wurde der Kurvenverlauf bei 405 nm über 80 min bei 37°C aufgenommen. Die erhaltenen Daten wurden mit einem von H. Prinz entwickelten Programm ausgewertet und die IC_{50} -Werte graphisch ermittelt.

Messung der VHR-Inhibition

Pro Feld einer 96er-Mikrotiterplatte wurden die aufgeführten μl hineinpipettiert:

- 46 μl MOPS-Puffer [25 mM MOPS (5.23g/l), 5 mM EDTA (1.86g/l) und 6 ml einer 1 N NaOH Lösung (pH = 6.5)] filtriert und entgast
- 2 μl DTE-Lösung (End-Konzentration 1 mM)
- 1 μl einer 100 μM DMSO-Lösung mit Inhibitor (Anfangs-Konzentration von 10 mM des Inhibitors in abs. DMSO)
- 1 μl VHR

Die hergestellte Lösung wurde bei Raumtemperatur inkubiert und nach 30 min mit 10 μl einer 0,5 M Npp-Lösung versetzt und sofort in den Mikrotiterplattenreader gestellt. Anschließend wurde der Kurvenverlauf bei 405 nm über 80 min bei 37°C aufgenommen. Die erhaltenen Daten wurden mit einem von H. Prinz entwickelten Programm ausgewertet und die IC_{50} -Werte graphisch ermittelt.

6.9 Versuche zu Kapitel 4.10.4

6.9.1 Versuche zu Kapitel 4.10.4

(3*R*)-3-(*tert*-Butyl-diphenyl-siloxy)-butansäuremethylester (161)

Eine Lösung von (*R*)-3-Hydroxybutansäuremethylester **160** (4.73 g, 40 mmol, 1 eq) in DCM (60 ml) wird bei 0°C mit Imidazol (5.64 g, 72 mmol, 1.8 eq) versetzt. Nach 10 min wird *tert*-Butyldiphenylsilylchlorsilan (12.5 ml, 48 mmol, 1.1 eq) zugetroft und die Reaktionsmischung auf RT erwärmt und 4 h gerührt. Es wird Et₂O (250 ml) verdünnt und mit NH₄Cl Lösung und anschließend mit NaCl Lösung gewaschen. Die organische Phase wird mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das ölige Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 13.52 g, 95 %

R_f = 0.4 Cyclohexan/Essigsäureethylester 30:1 (v/v)

[α]²⁰_D = -5.1° (c = 0.7 CH₂Cl₂)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.69 (m, 4H, Phenyl), 7.41 (m, 6H, Phenyl), 4.31 (m, 1H, CH-OTBDPS), 3.60 (s, 3H, OMe), 2.57 (dd, 1H, *J* = 7.1 Hz, *J* = 14.6 Hz, H-2_a), 2.40 (dd, 1H, *J* = 7.1 Hz, *J* = 14.6 Hz, H-2_b), 1.12 (d, 3H, *J* = 6.1 Hz, Me, H-4), 1.03 (s, 9H, *t*-Bu)

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 171.8 (C-Ester), 135.8, 135.8, 134.2, 133.8, 129.6, 129.5, 127.5, 127.5, (Phenyl), 66.8 (CH-OTBDPS, C-3), 51.4 (OMe), 44.4 (C-2), 26.8, 23.6, 19.1

GCMS (m/z) 299 [M - *t*-Bu]

HR-MS (FAB: 3-NBA): 379.1834 (66.2) [M+Na]⁺

C₂₁H₂₈O₃Si: 356.1808 g/mol

(3*R*)-3-(*tert*-Butyl-diphenyl-siloxy)-butan-1-ol (162)

Zu einer Lösung von (3*R*)-3-(*tert*-Butyl-diphenyl-siloxy)-butansäuremethylester **161** (10 g, 28 mmol, 1 eq) in DCM (100 ml) wird DIBAL-H (70 ml, 70 mmol, 2.5 eq) bei -20°C langsam zugetropft. Nach 2 h wird über eine Stunde auf RT erwärmt. Es wird mit NH₄Cl Lösung (10 ml) zugesetzt und 30 min gerührt. Anschließend wird mit Et₂O (200 ml) verdünnt und MgSO₄ (10 g) zugegeben und weitere 30 min gerührt. Die Suspension wird über Celite filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum eingeeengt. Das ölige Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 9.2 g, 92 %

R_f = 0.18 Cyclohexan/Essigsäureethylester 30:1 (v/v)

[α]²⁰_D = +2.3° (c = 0.1 CH₂Cl₂)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.69 (m, 4H, Phenyl), 7.44 (m, 6H, Phenyl), 4.04-4.09 (m, 1H, CH-OTBDPS), 3.76-3.82 (m, 1H, H_a-1), 3.65-3.70 (m, 1H, H_b-1), 2.47 (br, 1H, OH), 1.70-1.78 (m, 1H, H_a-2), 1.56-1.63 (m, 1H, H_b-2), 1.15-1.17 (d, 3H, *J* = 6.06 Hz, Me, H-4) 1.04 (s, 9H, *t*-Bu)

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 135.8, 135.8, 134.0, 133.5, 129.8, 129.7, 127.7, 127.5, (Phenyl), 68.30 (CH-OTBDPS, C-3), 60.44 (C-1, CH₂-OH), 40.55 (C-2), 25.92, 23.6, 19.1

GCMS (m/z): 271 [M - *t*-Bu]

HR-MS (FAB: 3-NBA): 327.1841 (10.9) [M-H]⁺

C₂₀H₂₈O₂Si: 328.1859 g/mol

(3*R*)-3-(*tert*-Butyl-diphenyl-siloxy)-butan-1-ol (163)

IBX (8.2 g, 29 mmol, 1.2 eq) wird in DMSO (10 ml) gelöst und einer Mischung von (3*R*)-3-(*tert*-Butyl-diphenyl-siloxy)-butan-1-ol **162** (8 g, 25 mmol, 1 eq) in THF (10 ml) bei 0°C zugetropft. Es wird auf RT erwärmt und 2 h gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung

mit H₂O (30 ml) und Et₂O (30 ml) versetzt und der nach kurzer Zeit ausfallende weiße Feststoff abfiltriert. Das ölige Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 7.55 g, 93 %

R_f = 0.36 Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v)

$[\alpha]_D^{20} = +10.8^\circ$ (c = 0.1 CH₂Cl₂)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.77 (t, 1H, *J* = 2.5 Hz), 7.69 (m, 4H, Phenyl), 7.44 (m, 6H, Phenyl), 4.34 (m, 1H, CH-OTBDPS), 2.50 (m, 2H, H-2), 1.18 (d, 3H, *J* = 6.2 Hz, Me, H-4) 1.04 (s, 9H, *t*-Bu).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 202.0 (Aldehyd), 135.8, 135.8, 134.0, 133.5, 129.8 129.7, 127.7, 127.5, (Phenyl), 65.6 (CH-OTBDPS, C-3), 52.7 (C-2), 26.8, 23.6, 19.1

GCMS (m/z): 269 [M – *t*-Bu]

HR-MS (FAB: 3-NBA): 349.1725 (78.0) [M+Na]⁺

C₂₀H₂₆O₂Si: 326.1702 g/mol

(5*R*)-5-(*tert*-Butyl-diphenyl-siloxy)-hex-2-en-säureethylester (164)

Zu einer Suspension aus LiCl (1.05 g, 25 mmol, 1.2 eq), Triethylphosphonoacetat (5 ml, 25 mmol 1.2 eq) und DIPEA (3.65 ml, 21 mmol, 1 eq) in CH₃CN (40 ml) wird bei RT eine Lösung aus (3*R*)-3-(*tert*-Butyl-diphenyl-siloxy)-butan-1-al **163** (6.87 g, 21 mmol, 1 eq) in CH₃CN (10 ml) zugetropft. Nach 12 h wird die Reaktionsmischung mit Et₂O (100 ml) verdünnt und nacheinander mit H₂O (50 ml) und NaCl Lösung (50 ml) gewaschen. Die organische Phase wird mit MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das ölige Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 7.46 g, 90 %

R_f = 0.4 Cyclohexan/Essigsäureethylester 30:1 (v/v)

$[\alpha]_D^{20} = +31^\circ$ (c = 0.7 CH₂Cl₂)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.70 (m, 4H, Phenyl), 7.43 (m, 6H, Phenyl), 6.94 (dt, 1H, *J* = 7.5 Hz, *J* = 15.3 Hz, H-3), 5.78 (d, 1H, *J* = 15.3 Hz, H-2), 4.19 (q, 2H, *J* = 7.0 Hz, O-CH₂), 3.98 (m, 1H, CH-OTBDPS), 2.33 (m, 2H, H-4), 1.30 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz, O-CH₂-CH₃), 1.11 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz, Me, H-6), 1.06 (s, 9H, *t*-Bu).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 166.4 (C-Ester), 145.5, 135.8, 135.8, 134.3, 133.9, 131.3, 129.6, 129.6, 127.6, 127.5, 123.4 (Phenyl und Alken), 68.5 (CH-OTBDPS, C-5), 60.1, 42.1, 26.9, 23.2, 19.2, 14.2

GCMS (m/z): 339 [M – *t*-Bu]

HR-MS (FAB: 3-NBA): 419.2319 (65.2) [M+Na]⁺

C₂₄H₃₂O₃Si: 396.2121 g/mol

(5*R*)-5-(*tert*-Butyl-diphenyl-siloxy)-hex-2-en-1-ol (165)

Zu einer Lösung von (5*R*)-5-(*tert*-Butyl-diphenyl-siloxy)-hex-2-en-säureethylester **164** (3.1 g, 8 mmol, 1 eq) in DCM (100 ml) wird DIBAL-H (20 ml, 20 mmol, 2.5 eq) bei -20°C langsam zugetropft. Nach 2 h wird über eine Stunde auf RT erwärmt. Es wird NH₄Cl Lösung (10 ml) zugesetzt und 30 min gerührt. Anschließend wird mit Et₂O (200 ml) verdünnt und MgSO₄ (10 g) zugegeben und weitere 30 min gerührt. Die Suspension wird über Celite filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum eingeeengt. Das ölige Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 2.5 g, 89 %

R_f = 0.18 Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v)

$[\alpha]_D^{20} = +20^\circ$ (c = 0.7 CH₂Cl₂)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.69 (m, 4H, Phenyl), 7.42 (m, 6H, Phenyl), 5.57 (m, 2H, Alken), 4.01 (d, 2H, *J* = 4.1 Hz, H-2), 3.90 (m, 1H, CH-OTBDPS), 2.18 (m, 2H, H-4), 1.09 (d, 3H, *J* = 6.0 Hz, Me, H-6), 1.06 (s, 9H, *t*-Bu).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 135.8, 135.8, 134.7, 134.6, 131.3, 129.4, 129.3, 127.5, 127.4, (Phenyl), 69.2 (CH-OTBDPS, C-5), 63.6, 42.2, 26.9, 23.2, 19.2

GCMS (m/z): 297 [M - *t*-Bu]

HR-MS (FAB: 3-NBA): 377.2103 (54.9) [M+Na]⁺

C₂₂H₃₀O₂Si: 354.2015 g/mol

(2*R*, 3*R*, 5*R*)-5-(*tert*-Butyl-diphenyl-silyl)-2,3-(oxiranyl)-hexan-1-ol (166)

Zu Molsieb und DCM (20 ml) bei -30°C wird (D)-(-)-Dietyltartrat (0.6 ml, 3.35 mmol, 1.2 eq) Ti(O^{*i*}Pr)₄ (0.85 ml, 2.8 mmol, 1 eq) und *tert*-Butylhydroperoxid-Lösung (1.25 ml, 4.2 mmol, 1.5 eq) gegeben. Die Mischung wird für 30 min bei -30°C gerührt. Anschließend wird eine Lösung von (5*R*)-5-(*tert*-Butyl-diphenyl-siloxy)-hex-2-en-1-ol **165** (1 g, 2.8 mmol, 1 eq) in DCM (5 ml) bei -30°C zugetropft. Die Reaktionslösung wird über Nacht (14 h) bei -30°C ins Eisfach gestellt. Zur Reaktionslösung bei -20°C wird eine Lösung von 1N NaOH in gesättigter NaCl-Lösung (2 ml) gegeben. Es wird auf RT erwärmt und mit Et₂O (100 ml) verdünnt. Nach der Zugabe von MgSO₄ (2 g) wird noch 1 h gerührt. Die Suspension wird über Celite filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das ölige Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.9 g, 87 %

R_f = 0.18 Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v)

[α]²⁰_D = + 22° (c = 0.75 CH₂Cl₂)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.71 (m, 4H, Phenyl), 7.43 (m, 6H, Phenyl), 4.01 (d, 2H, *J* = 4.1 Hz, H-2), 4.07 (m, 1H, CH-OTBDPS), 3.85 (ddd, 1H, *J* = 2.6 Hz, *J* = 5.7 Hz, *J* = 12.6 Hz, H-3), 3.55 (ddd, 1H, *J* = 4.5 Hz, *J* = 7.2 Hz, *J* = 12.6 Hz, H-2), 3.08, (dt, 1H, *J* = 2.3 Hz, *J* = 5.9 Hz, H-1_a), 2.84 (m, 1H, H-1_b), 1.81 (m, 1H, H-4_a), 1.74 (dt, 1H, *J* = 5.8 Hz, *J* = 13.9 Hz, H-4_b), 1.17 (d, 3H, *J* = 6.0 Hz, Me, H-6), 1.07 (s, 9H, *t*-Bu).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 135.8, 135.8, 134.7, 134.3, 134.0, 129.6, 129.6, 127.6, 127.5, (Phenyl), 67.4 (CH-OTBDPS, C-5), 61.6, 58.1, 41.1, 26.9, 23.2, 19.1

GCMS (m/z): 313 [M - *t*-Bu]

HR-MS (FAB: 3-NBA): 393.1992 (60.8) [M+Na]⁺

C₂₂H₃₀O₃Si: 370.1964 g/mol

(2*R*, 3*R*, 5*R*)-5-(*tert*-Butyl-diphenyl-silyl)-2,3-(oxiranyl)-hexan-1-al (167)

Eine Lösung aus (2*R*, 3*R*, 5*R*)-5-(*tert*-Butyl-diphenyl-silyl)-2,3-(oxiranyl)-hexan-1-ol **166** (2 g, 5.4 mmol, 1 eq) und Et₃N (3.8 ml, 27 mmol, 5 eq) in DCM/DMSO (4:1, 50 ml) wird bei 0°C portionsweise mit SO₃*Pyridin (3.4 g, 21 mmol, 4 eq) versetzt. Die Reaktion wird 4 h bei RT gerührt und anschließend mit Et₂O (100 ml) verdünnt. Die Reaktionslösung wird nacheinander mit H₂O (3 x 50 ml), gesättigter NaHCO₃ Lösung (3 x 50 ml) und gesättigter NaCl Lösung (3 x 50 ml) gewaschen. Die organische Phase wird mit MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das ölige Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 1.8 g, 90 %

R_f = 0.30 Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v)

[α]²⁰_D = - 15° (c = 0.5 CH₂Cl₂)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.31 (d, 1H, *J* = 6.3 Hz, Aldehyd), 7.64-7.67 (m, 4H, Phenyl), 7.36-7.54 (m, 6H, Phenyl), 4.04-4.14 (m, 1H, CH-OTBDPS), 3.36-3.40 (dt, 1H, *J* = 1.9 Hz, *J* = 6.6 Hz, H-3), 3.30-3.32- (dt, 1H, *J* = 1.9 Hz, *J* = 6.3 Hz, H-2), 1.97-2.00 (dt, 1H, *J* = 2.3 Hz, *J* = 5.9 Hz, H-4_a), 1.79-1.82 (m, 2H, H-4) 1.09-1.11 (d, 3H, *J* = 6.2 Hz, Me, H-6), 1.06 (s, 9H, *t*-Bu).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 198.43 (Aldehyd), 135.64, 135.61, 131.98, 131.88, 131.20, 129.65, 128.40, 128.28, 127.56, 127.44, (Phenyl), 67.57 (CH-OTBDPS, C-5), 57.70, 56.35, 37.44, 27.06, 23.79, 19.34

GCMS (m/z): 311 [M – *t*-Bu]

HR-MS (FAB: 3-NBA): 391.1851 (60.8) [M+Na]⁺

C₂₂H₂₈O₃Si: 368.1808 g/mol

(5*R*, 6*R*, 8*R*)-8-(*tert*-Butyl-diphenyl-silyl)-5,6-(oxiranyl)-non-1,3-dien (168)

Eine Lösung von Allyltriphenylphosphin (7.5 g, 19 mmol, 3 eq) in THF (20 ml) wird bei -78°C mit KO^tBu (2.05 g, 18 mmol, 2.8 eq) versetzt und 30 min gerührt. Anschließend wird bei -78°C eine Lösung von (2*R*, 3*R*, 5*R*)-5-(*tert*-Butyl-diphenyl-silyl)-2,3-(oxiranyl)-hexan-1-al **167** (2.4 g, 6.52 mmol, 1 eq) in THF (5 ml) zugetropft und 2 h gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf RT erwärmt und Et₂O (50 ml) und NH₄Cl Lösung (10 ml) zugesetzt. Es wird mit Et₂O (3 x 50 ml) extrahiert und die organische Phase mit MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 2.2 g, 86 %

R_f = 0.57 Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v)

[α]_D²⁰ = +19° (c = 0.7 CH₂Cl₂)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.67-7.73 (m, 4H, Phenyl), 7.36-7.46 (m, 6H, Phenyl), 6.70-6.80 (m, 1H, Alken), 6.21-6.27 (m, 1H, Alken), 5.23-5.32 (m, 2H, CH₂, Alken), 5.10-5.15 (m, 1H, Alken), 4.06-4.10 (m, 1H, CH-OTBDPS), 3.73-3.76 (dt, 1H, *J* = 1.9 Hz, *J* = 6.6 Hz, H-3), 3.25-3.29- (dt, 1H, *J* = 1.9 Hz, *J* = 6.3 Hz, H-2), 1.64-1.79 (m, 2H), 1.10-1.12 (d, 3H, *J* = 6.2 Hz, Me, H-6), 1.07 (s, 9H, *t*-Bu).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 135.68, 135.05, 134.31, 133.84, 131.44, 129.47, 129.37, 127.47, 127.45, 127.33, 125.18, 119.96 (Phenyl und Alken), 67.84 (CH-OTBDPS, C-8), 56.08, 52.85, 37.96, 27.08, 23.87, 19.37

GCMS (m/z): 335 [M – *t*-Bu]

HR-MS (FAB: 3-NBA): 415.2198 (60.8) [M+Na]⁺

C₂₅H₃₂O₂Si: 392.2172 g/mol

(5*R*, 6*R*, 8*R*)-8-Hydroxy-5,6-oxiranyl-non-1,3-dien (155)

Eine Lösung von (5*R*, 6*R*, 8*R*)-8-(*tert*-Butyl-diphenyl-silyl)-5,6-(oxiranyl)-non-1,3-dien **170** (1.98 g, 5.05 mmol, 1 eq) in THF (30 ml) wird bei RT mit TABF (2.07 g, 6.5 mmol, 1.2 eq) versetzt. Es wird 4 h bei RT gerührt und die Reaktionsmischung im Vakuum eingengt. Das ölige Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.69 g, 89 %

R_f = 0.19 Cyclohexan/Essigsäureethylester 2:1 (v/v)

[α]_D²⁰ = +7.5° (c = 1 CH₂Cl₂)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.70-6.80 (m, 1H, Alken), 6.21-6.27 (m, 1H, Alken), 5.23-5.32 (m, 2H, CH₂, Alken), 5.10-5.15 (m, 1H, Alken), 4.00-4.07 (m, 1H, CH-OH), 3.77-3.80 (dd, 1H, *J* = 4.6 Hz, *J* = 7.82 Hz, H-5), 3.28-3.32- (dt, 1H, *J* = 4.31 Hz, *J* = 7.62 Hz, H-6), 1.56-1.77 (m, 2H, H-7), 1.23-1.25 (d, 3H, *J* = 6.2 Hz, Me, H-9), 1.04 (s, 9H, *t*-Bu).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 135.13, 131.33, 124.88, 120.22 (Alkene), 66.02 (CH-OH, C-8), 56.08, 52.93, 37.25, 23.89,

GCMS (m/z): 154

HR-MS (FAB: 3-NBA): 154.1002 (9.6) [M]⁺

C₉H₁₄O₂: 154.0994 g/mol

6.9.2 Versuche zu Kapitel 4.10.5

2-(Chlormethyl)-4,6-dimethoxybenzaldehyd (179)

Bei 0°C wird zu DMF (20 ml) POCl₃ (2.17 ml, 24 mmol, 4 eq) getropft und die Reaktionslösung wird bei RT 20 min stehen gelassen. Anschließend wird bei RT 3,5-Dimethoxybenzylalkohol (1 g, 5.95 mmol, 1 eq), in DMF (5 ml) langsam zugetropft und die Lösung für 2 h auf 75°C erhitzt. Die abgekühlte Reaktionslösung wird auf Eiswasser gegossen und mit 2N NaOH-Lösung auf PH = 7 eingestellt. Nach 1.5 h rühren bei RT wird der ausgefallene Niederschlag abfiltriert und mit H₂O (3 x 30 ml) gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 1.15 g, 90 %

R_f = 0.64 Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 10.45 (s, 1H, CHO), 6.76-6.75 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 6.43-6.44 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 5.05 (s, 2H, CH₂-Cl), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 3.90 (s, 3H, OCH₃),

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 189.66 (CHO), 165.04, 164.82, 142.23, 115.83, 107.47, (Aromat), 56.04, 55.69 (OMe), 44.91 (CH₂-Cl).

HR-MS (FAB: 3-NBA): 237.0407 (49.6) [M+Na]⁺

C₁₀H₁₁O₄Cl: 214.0397 g/mol

2-(Chlormethyl)-4,6-dihydroxybenzaldehyd (180)

Zu einer Lösung aus 2-(Chlormethyl)-4,6-dimethoxybenzaldehyd (2 g, 9.4 mmol, 1 eq) in DCM (50 ml) wird bei -78°C BF₃ (3.6 ml, 37 mmol, 4 eq) zugetropft. Es wird noch weitere 10 min bei -78°C gerührt und anschließend auf RT erwärmt. Nach 20 min rühren bei RT wird die Reaktion durch Zugabe von 1N HCl beendet und mit Essigsäureethylester (3x50 ml) extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet und das Filtrat im Vakuum eingeeengt.

Ausbeute: 1.3 g, 75 %

R_f = 0.11 Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ = 10.06 (s, 1H, CHO), 6.34 (s, 1H, Aromat), 6.24 (s, 1H, Aromat), 4.64 (s, 2H, CH₂-Cl).

¹³C-NMR (100.6 MHz, DMSO): δ = 189.66 (CHO), 165.04, 164.82, 142.23, 115.83, 107.47, (Aromat), 56.04, 55.69 (OMe), 44.91 (CH₂-Cl).

HR-MS (FAB: 3-NBA): 186.0102 (9.6) [M]⁺

C₈H₇O₃Cl: 186.0084 g/mol

4-tert-Butyldiphenylsiloxy-2-(Chlormethyl)-6-hydroxybenzaldehyd (181)

Eine Lösung von 2-(Chlormethyl)-4,6-dihydroxybenzaldehyd (0.35 g, 1.88 mmol, 1 eq) in DCM/THF (1:1) (20 ml) wird bei 0°C mit Imidazol (0.14 g, 2.1 mmol, 1.1 eq) versetzt. Nach 10 min werden eine katalytische Menge an DMAP (23 mg) und tert-Butyldiphenylsilylchlorosilan (0.517 g, 1.88 mmol, 1.0 eq) zugetroffen. Die Reaktionsmischung wird auf RT erwärmt und 4 h gerührt. Es wird Et₂O (250 ml) verdünnt und nacheinander mit NH₄Cl Lösung (2 x 30 ml) und mit gesättigter NaCl Lösung (2 x 30 ml) gewaschen. Die organische Phase wird mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das ölige Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.74 g, 93 %

R_f = 0.61 Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 12.13 (s, 1H), 10.20 (s, 1H, CHO), 7.65-7.67 (d, 4H, *J* = 6.8 Hz), 7.43-7.48 (t, 2H, *J* = 6.35 Hz), 7.36-7.42 (t, 2H, *J* = 6.35 Hz), 6.28-6.29 (d, 1H, *J* = 2.35 Hz), 6.16 (d, 1H, *J* = 2.15 Hz), 4.51 (s, 2H, CH₂-Cl), 1.09 (s, 9H, ^tBu).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 191.58 (CHO), 165.85 (C-O-TBDPS), 162.75 (C-OH), 143.76, 135.17, 131.29, 130.27, 127.94, 127.59, 114.23, 111.47, 108.41, 45.01 (CH₂-Cl), 26.45 (^tBu), 19.58 (quätär. ^tBu).

HR-MS (FAB: 3-NBA): 424.1293 (26.8) [M]⁺

C₂₄H₂₅O₃SiCl: 424.1261 g/mol

4-tert-Butyldiphenylsiloxy-2-(Iodmethyl)-6-hydroxybenzaldehyd (186)

Eine Lösung von 4-tert-Butyldiphenylsiloxy-2-(Chlormethyl)-6-hydroxybenzaldehyd (g, mmol, 1 eq) in Acton (5 ml) wird mit NaI (g, mmol, 1 eq) versetzt. Die Reaktionslösung wird 3 h auf 50°C erhitzt und nach dem Abkühlen im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird in DCM (10 ml) aufgenommen und der verbleibende Rückstand abfiltriert. Die Lösung wird im Vakuum eingengt und ohne weitere Reinigung weiter verwendet.

Ausbeute: quantitativ

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 12.13 (s, 1H), 10.20 (s, 1H, CHO), 7.65-7.67 (d, 4H, J = 6.8 Hz), 7.43-7.48 (t, 2H, J = 6.35 Hz), 7.36-7.42 (t, 2H, J = 6.35 Hz), 6.28-6.29 (d, 1H, J = 2.35 Hz), 6.16 (d, 1H, J = 2.15 Hz), 4.23 (s, 2H, CH₂-I), 1.09 (s, 9H, ^tBu).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 191.58 (CHO), 165.85 (C-O-TBDPS), 162.75 (C-OH), 143.76, 135.17, 131.29, 130.27, 127.94, 127.59, 114.23, 111.47, 108.41, 26.45 (^tBu), 19.58 (quätär. ^tBu), -1.3 (CH₂-I).

HR-MS (3-NBA): 405.1572 [M-I]⁺

C₂₄H₂₅O₃SiI: 516.0618 g/mol

4-tert-Butyldiphenylsiloxy-2-(Chlormethyl)-6-hydroxybenzylsäure (191)

Zu einer Lösung von 4-tert-Butyldiphenylsiloxy-2-(Chlormethyl)-6-hydroxybenzaldehyd (1.0 g, 2.3 mmol, 1 eq) in THF/H₂O/DMSO (26 ml : 52 ml : 26 ml) wird bei 0°C erst Sulfaminsäure (640 mg, 6.6 mmol, 2.87 eq) und anschließend NaOCl₂ (550 mg, 6.1 mmol, 2.65 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wird bei 0°C 30 min gerührt und durch die Zugabe von NH₄Cl Lösung (100 ml) beendet. Es wird mit Et₂O (3x100 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung weiter verwendet.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 12.20 (s, 1H), 7.55-7.59 (d, 4H, J = 6.8 Hz), 7.18-7.31 (m, t, 6H, J = 6.35 Hz), 6.40 (d, 1H, J = 2.35 Hz), 6.27 (d, 1H, J = 2.15 Hz), 4.65 (s, 2H, CH₂-Cl), 0.97 (s, 9H, ^tBu).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 172.88 (CO₂H), 165.37 (C-O-TBDPS), 160.78 (C-OH), 141.37, 135.13, 134.57, 131.51, 130.04, 129.36, 127.58, 127.47, 115.65, 108.13, 45.95 (CH₂-Cl), 26.43 (^tBu), 19.49 (quätär. ^tBu).

HR-MS (FAB: 3-NBA): 440.1262 (14.8) [M]⁺

C₂₄H₂₅O₄SiCl: 440.1211 g/mol

4-tert-Butyldiphenylsiloxy-6-tert-Butyldimethylsiloxy-2-(Chlormethyl)-6-hydroxybenzaldehyd (182)

Eine Lösung von 2-(Chlormethyl)-4-tert-Butyldiphenylsiloxybenzaldehyd (1.66 g, 4.88 mmol, 1 eq) in DMF (1:1) (3 ml) wird bei 0°C mit Imidazol (0.39 g, 5.86 mmol, 1.2 eq) versetzt. Nach 10 min werden eine katalytische Menge an DMAP (60 mg) und tert-Butyldimethylsilylchlorsilan (0.73 g, 4.88 mmol, 1.0 eq) zugefroht. Die Reaktionsmischung wird auf RT erwärmt und 4 h gerührt. Es wird mit Et₂O (200 ml) verdünnt und mit NH₄Cl Lösung und anschließend mit NaCl Lösung gewaschen. Die organische Phase wird mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das ölige Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 1.45 g, 70 %

R_f = 0.81 Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 10.35 (s, 1H, CHO), 7.69-7.71 (d, 4H, *J* = 6.8 Hz, Phenyl), 7.31-7.46 (m, 6H, Phenyl), 6.84 (d, 1H, *J* = 2.35 Hz), 5.98 (d, 1H, *J* = 2.35 Hz), 4.97 (s, 2H, CH₂-Cl), 1.09 (s, 9H, ^tBu, TBDPS), 0.81 (s, 9H, ^tBu, TBS), -0.22 (s 6H, 2*CH₃-Si).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 190.16 (CHO), 161.72 (C-O-TBDPS), 160.98 (C-OTBS), 141.69, 135.14, 131.47, 130.17, 127.97, 127.60, 118.28, 115.55, 110.05, 44.64 (CH₂-Cl), 27.03 (^tBu), 25.58 (^tBu), 19.44 (qutär. ^tBu), 18.23 (qutär. ^tBu), -4.06 (SiCH₃), -4.77 (SiCH₃).

HR-MS (3-NBA): 538.2134 (6.8) [M⁺, 481,2107 (90,8) [M-^tBu]⁺

C₃₀H₃₉ClO₃Si₂: 538.2126 g/mol

4-*tert*-Butyldiphenylsiloxy-6-*tert*-Butyldimethylsiloxy-2-(Chlormethyl)-6-hydroxybenzalkohol (183)

Eine Lösung von NaBH₄ (0.3 g, 7.9 mmol, 4 eq) in Methanol (60 ml) wird mit 2-(Chlormethyl)-4-*tert*-Butyldiphenylsiloxy-6-*tert*-butyldimethylsiloxy-benzaldehyd (1.06 g, 1.97 mmol, 1 eq) versetzt und 2 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NH₄Cl Lösung (30 ml) beendet. Es wird mit Et₂O (200 ml) verdünnt und anschließend mit NaCl Lösung (3x50 ml) gewaschen. Die organische Phase wird mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das ölige Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 1.02 g, 96 %

R_f = 0.39 Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.71-7.74 (d, 4H, *J* = 6.8 Hz, Phenyl), 7.28-7.46 (m, 6H, Phenyl), 6.63-6.64 (d, 1H, *J* = 2.35 Hz), 6.08-6.09 (d, 1H, *J* = 2.35 Hz), 4.69 (s, 2H, CH₂-OH), 4.61 (s, 2H, CH₂-Cl), 1.11 (s, 9H, ^tBu, TBDPS), 0.87 (s, 9H, ^tBu, TBS), -0.17 (s 6H, 2*CH₃-Si).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 155.49 (C-O-TBDPS), 154.91 (C-OTBS), 137.98, 135.40, 132.25, 129.87, 127.79, 127.65, 122.73, 114.68, 110.59, 56.51 (CH₂-OH), 44.16 (CH₂-Cl), 27.03 (^tBu), 25.75 (^tBu), 19.47 (qutär. ^tBu), 18.11 (qutär. ^tBu), -4.04 (SiCH₃), -4.68 (SiCH₃).

HR-MS (3-NBA): 540.2305 (4.2) [M]⁺, 483,2273 (100) [M-^tBu]⁺

C₃₀H₄₁ClO₃Si₂: 540.2283 g/mol

4-*tert*-Butyldiphenylsiloxy-6-*tert*-Butyldimethylsiloxy-2-(Chlormethyl)-6-triethylsiloxybenzylether (184)

Eine Lösung von 4-*tert*-Butyldiphenylsiloxy-6-*tert*-Butyldimethylsiloxy-2-(Chlormethyl)-6-hydroxybenzalkohol (1.25 g, 2.32 mmol, 1 eq) wird in DMF (3 ml) bei 0°C mit Imidazol (0.19 g, 2.8 mmol, 1.2 eq) versetzt. Nach 10 min werden eine katalytische Menge an DMAP (30 mg) und Triethylchlorsilan (0.35 g, 2.32 mmol, 1.0 eq) zugetroft. Die Reaktionsmischung wird auf RT erwärmt und 4 h gerührt. Es wird mit Et₂O (150 ml) verdünnt und mit NH₄Cl Lösung und anschließend mit NaCl Lösung gewaschen. Die organische Phase wird mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das ölige Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 1.40 g, 92 %

R_f = 0.89 Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.70-7.73 (d, 4H, *J* = 6.8 Hz, Phenyl), 7.34-7.41 (m, 6H, Phenyl), 6.67 (d, 1H, *J* = 2.35 Hz), 6.02-6.03 (d, 1H, *J* = 2.35 Hz), 4.76 (s, 2H, CH₂-OTES), 4.72 (s, 2H, CH₂-Cl), 1.09 (s, 9H, ^tBu, TBDPS), 0.90-1.05 (m, 15H, 3+CH₂ und 3*CH₃, TES), 0.84 (s, 9H, ^tBu, TBS), -0.20 (s 6H, 2*CH₃-Si).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 155.20 (C-O-TBDPS), 153.59 (C-OTBS), 139.36, 135.30, 132.44, 129.78, 127.72, 127.39, 122.41, 114.94, 110.30, 55.68 (CH₂-OTES), 44.64 (CH₂-Cl), 26.50 (^tBu), 25.77 (^tBu), 19.48 (qutär. ^tBu), 18.23 (qutär. ^tBu), 6.95 (CH₃, TES), 4.54 (CH₂, TES), -4.03 (SiCH₃), -4.64 (SiCH₃).

HR-MS (3-NBA): 655.3185 (20.4) $[M+H]^+$, 654.3121 (18.0) $[M]^+$, 597,2996 (100) $[M-tBu]^+$
 $C_{36}H_{55}ClO_3Si_3$: 654.3148 g/mol

4-tert-Butyldiphenylsiloxy-6-tert-Butyldimethylsiloxy-2-(Iodmethyl)-6-triethylsiloxy-benzylether (185)

Eine Lösung von 4-tert-Butyldiphenylsiloxy-6-tert-Butyldimethylsiloxy-2-(chlormethyl)-6-triethylsiloxy-benzylether (1.3 g, 1.98 mmol, 1 eq) in Acton (20 ml) wird mit NaI (0.296 g, mmol, 1 eq) versetzt. Die Reaktionslösung wird 3 h auf 50°C erhitzt und nach dem Abkühlen im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird in DCM (10 ml) aufgenommen und der verbleibende Rückstand abfiltriert. Die Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und das gelbliche Öl wird ohne weitere Reinigung verwendet.

Ausbeute: 1.46 g, 99 %

R_f = 0.92 Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.68-7.71 (m, Phenyl), 7.33-7.40 (m, 6H, Phenyl), 6.57-6.58 (d, 1H, J = 2.35 Hz), 5.98 (d, 1H, J = 2.35 Hz), 5.27 (s, 2H, CH_2 -OTES), 4.72 (s, 2H, CH_2 -I), 1.08 (s, 9H, t Bu, TBDPS), 0.86-1.04 (m, 15H, 3+ CH_2 und 3* CH_3 , TES), 0.83 (s, 9H, t Bu, TBS), -0.19 (s 6H, 2* CH_3 -Si).

^{13}C -NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ = 155.07 (C-O-TBDPS), 153.87 (C-OTBS), 140.80, 135.28, 132.44, 129.76, 127.71, 127.38, 122.30, 115.07, 110.16, 55.65 (CH_2 -OTES), 26.48 (t Bu), 25.75 (t Bu), 19.48 (quär. t Bu), 18.21 (quär. t Bu), 7.00 (CH_3 , TES), 6.95 (CH_2 -I), 4.56 (CH_2 , TES), -4.21 ($SiCH_3$), -4.66 ($SiCH_3$).

HR-MS (3-NBA): 746.2484 (6.7) $[M]^+$, 745.2422 (6.7) $[M-H]^+$

$C_{36}H_{55}IO_3Si_3$: 746.2504 g/mol

1-(3,5-Dimethoxy-phenyl)-pent-3-en-2-ol (171)

Eine Lösung von 3,5 Dimethoxybenzyljodid (1.9 g, 6.9 mmol, 1 eq) in entgastem DMF (10 ml) wird bei RT mit $CrCl_2/1\%$ $NiCl_2$ (1.6 g, 13.8 mmol, 2 eq) und Crotonaldehyd (4.97 g, 69 mmol, 10 eq) gegeben. Die Reaktion wird 20 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Suspension mit 0.5 M Serin/0.5 M Na_2CO_3 Lösung versetzt und weitere 5 h gerührt. Es wird mit Et_2O (50 ml) verdünnt und mit NaCl Lösung (3 x 50 ml) gewaschen. Die organische Phase wird mit $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum eingengt. Das ölige Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 1.24 g, 80 %

R_f = 0.14 Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.27-6.35 (m, 3H, Aromat), 5.46-5.67 (m, 2H, H-3 und H-4), 4.19-4.24 (m, 1H, CH -OH), 3.71 (s, 6H, OMe), 2.65-2.81 (m, 2H Benzyl- CH_2), 1.63-1.66 (d, 3H, J = 6.45 Hz)

^{13}C -NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ = 160.42 (C-OMe Aromat), 140.16, 132.93 (C-3), 126.62 (C-4), 107.28, 98.27, 55.15 (OMe), 44.38 (CH_2 , C-1), 17.69 (C-5)

HR-MS (3-NBA): 245.1231 (10.9) $[M+Na]^+$,

$C_{13}H_{18}O_3$: 222.1256 g/mol

tert-Butyl-1-[3,5-Dimethoxy-benzyl)-but-2-enloxy]-diphenyl-silan (173)

Eine Lösung von 1-(3,5-Dimethoxy-phenyl)-pent-3-en-2-ol (0.1 g, 0.45 mmol, 1 eq) in DCM (60 ml) wird bei 0°C mit Imidazol (50 mg, 0.7 mmol, 1.6 eq) versetzt. Nach 10 min wird tert-Butyldiphenylsilylchlorsilan (0.15 g, 0.54 mmol, 1.2 eq) zugetropft und die Reaktionsmischung auf RT erwärmt und 4 h gerührt. Es wird Et_2O (250 ml) verdünnt und mit NH_4Cl Lösung und anschließend mit NaCl Lösung gewaschen. Die organische Phase wird mit $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das ölige Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.19 g, 93 %

R_f = 0.65 Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.33-7.67 (m, 8H, Diphenyl), 6.17-6.36 (m, 3H, Aromat), 5.19-5.43 (m, 2H, H-2 und H-3), 4.29-4.44 (m, 1H, CH-OH), 3.71 (s, 6H, OMe), 2.64-2.77 (m, 2H, CH₂, Benzyl), 1.49-1.51 (d, 3H, *J* = 6.45 Hz), 1.06 (s, 6H, Si(CH₃)₂)

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 160.10 (C-OMe Aromat), 140.56, 135.91 (C-2), 127.56 (C-3), 107.65, 98.36, 75.47 (CH-OH), 55.21 (OMe), 45.59 (CH₂ Benzyl), 27.13 (C(CH₃)₃), 19.39 (C(CH₃)₃), 17.39 (C-4)

HR-MS (3-NBA): 483.2396 (18.6) [M+Na]⁺,

C₂₉H₃₆O₃Si: 460.2434 g/mol

1-[3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-2-(triethylsilanyloxymethyl-phenyl]-pent-3-en-2-ol (186)

Eine Lösung von **185** (0.4 g, 0.53 mmol, 1 eq) in entgastem DMF (5 ml) wird bei RT mit CrCl₂/1 % NiCl₂ (0.13 g, 1.07 mmol, 2 eq) und Crotonaldehyd (0.375 g, 5.3 mmol, 10 eq) gegeben. Die Reaktion wird 20 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Suspension mit 0.5 M Serin/0.5 M Na₂CO₃ Lösung versetzt und weitere 5 h gerührt. Es wird mit Et₂O (50 ml) verdünnt und mit NaCl Lösung (3 x 50 ml) gewaschen. Die organische Phase wird mit MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das ölige Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 62 mg, 17 %

R_f = 0.22 Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.60-7.63 (d, 4H, *J* = 6.8 Hz, Phenyl), 7.30-7.36 (m, 6H, Phenyl), 6.67 (d, 1H, *J* = 2.35 Hz), 6.02-6.03 (d, 1H, *J* = 2.35 Hz), 5.46-5.67 (m, 2H, Alken), 4.76 (s, 2H, CH₂-OTES), 4.22-4.29 (m, 1H, CH-OH), 2.68-2.81 (m, 2H Benzyl-CH₂), 1.67-1.70 (d, 3H, *J* = 6.45 Hz), 1.09 (s, 9H, ^tBu, TBDPS), 0.90-1.05 (m, 15H, 3*CH₂ und 3*CH₃, TES), 0.84 (s, 9H, ^tBu, TBS), -0.20 (s 6H, 2*CH₃-Si).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 155.20 (C-O-TBDPS), 153.59 (C-OTBS), 139.36, 135.30, 132.93, 132.44, 129.78, 127.72, 127.39, 126.62, 122.41, 114.94, 110.30, 77.89 (CH-OH), 55.68 (CH₂-OTES), 37.94 (CH₂ Benzyl), 26.50 (^tBu), 25.77 (^tBu), 19.48 (quätär. ^tBu), 18.23 (quätär. ^tBu), 17.69 (CH₃), 6.95 (CH₃, TES), 4.54 (CH₂, TES), -4.03 (SiCH₃)₂,

HR-MS (3-NBA): 713.3868 (8.9) [M+Na]⁺,

C₄₀H₆₂O₄Si₃: 690.3956 g/mol

1-[3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-2-(triethylsilanyloxymethyl-phenyl]-pent-3-en-2-tert-butyl-diphenyl-silanyloxy (187)

Eine Lösung von **186** (60 mg, 0.087 mmol, 1 eq) in DMF (5 ml) wird bei 0°C mit Imidazol (7 mg, 0.1 mmol, 1.2 eq) versetzt. Nach 10 min werden eine katalytische Menge an DMAP (60 mg) und *tert*-Butyldimethylsilylchlorosilan (0.015 g, 0.96 mmol, 1.1 eq) zugefroht. Die Reaktionsmischung wird auf RT erwärmt und 4 h gerührt. Es wird mit Et₂O (20 ml) verdünnt und mit NH₄Cl Lösung und anschließend mit NaCl Lösung gewaschen. Die organische Phase wird mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das ölige Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 59 mg, 86 %

R_f = 0.69 Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.60-7.63 (d, 4H, *J* = 6.8 Hz, Phenyl), 7.30-7.36 (m, 6H, Phenyl), 6.67 (d, 1H, *J* = 2.35 Hz), 6.02-6.03 (d, 1H, *J* = 2.35 Hz), 5.46-5.67 (m, 2H, Alken), 4.76 (s, 2H, CH₂-OTES), 4.22-4.29 (m, 1H, CH-OH), 2.68-2.81 (m, 2H Benzyl-CH₂), 1.67-1.70 (d, 3H, *J* = 6.45 Hz), 1.09 (s, 9H, ^tBu, TBDPS), 0.90-1.05 (m, 15H, 3*CH₂ und 3*CH₃, TES), 0.88 (s, 9H, ^tBu, TBS), 0.84 (s, 9H, ^tBu, TBS), -0.17 (s 6H, 2*CH₃-Si), -0.20 (s 6H, 2*CH₃-Si).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 155.20 (C-O-TBDPS), 153.59 (C-OTBS), 139.36, 135.30, 132.44, 130.68, 129.78, 127.72, 127.39, 124.84, 122.41, 114.94, 110.30, 76.93 (CH-OH), 55.68 (CH₂-OTES), 37.94 (CH₂ Benzyl), 26.50 (^tBu), 25.77 (^tBu), 22.46 (^tBu), 19.47

(qutär. ^tBu), 18.54 (qutär. ^tBu), 18.24 (qutär. ^tBu), 17.40 (CH₃), 6.95 (CH₃, TES), 4.54 (CH₂, TES), -4.03 (Si(CH₃)₂), -4.64 (Si(CH₃)₂)

HR-MS (3-NBA): 825.4730 (6.4) [M+Na]⁺

C₄₆H₇₆O₄Si₄: 802.4821 g/mol

2-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-6-[2-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-pent-3-enyl]-4-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-benzoesäure

Zu einer Lösung 5 % TFA in Toluol (5 ml) wird **187** (55 mg, 0.0686 mmol) in CH₂Cl₂ (0.5 ml) zugegeben und ca. 10 min bei RT gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung in 1N NaOH (0.5 ml) und H₂O (5 ml) aufgenommen. Es wird mit CH₂Cl₂ (3 x 5 ml) extrahiert und mit NaCl Lösung (3 x 5 ml) gewaschen. Die organische Phase wird mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum mit Toluol Coevaporiert.

HR-MS (3-NBA): 713.3859 (12.8) [M+Na]⁺, C₄₀H₆₂O₄Si₃: 690.3956 g/mol

Das ölige Rohprodukt wird in THF (5 ml) aufgenommen und zu einer Lösung aus IBX (8.2 g, 29 mmol, 1.2 eq) in DMSO (10 ml) getropft. Nach 1 h bei RT wird die Reaktionslösung mit H₂O (30 ml) und Et₂O (30 ml) versetzt und der nach kurzer Zeit ausfallende weiße Feststoff abfiltriert.

HR-MS (3-NBA): 711.3705 (9.2) [M+Na]⁺, C₄₀H₆₀O₄Si₃: 688.3799 g/mol

Der entstanden Aldehyd wird in THF/H₂O/DMSO (0.26 ml : 0.52 ml : 0.26 ml) wird bei 0°C erst Sulfaminsäure (13 mg, 0.13 mmol, 2.87 eq) und anschließend NaOCl₂ (11 mg, 12.2 mmol, 2.65 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wird bei 0°C 30 min gerührt und durch die Zugabe von NH₄Cl Lösung (10 ml) beendet. Es wird mit Et₂O (3 x 10 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung weiter verwendet.

Ausbeute: 25 mg, 53 % über 3 Stufen

R_f = 0.52 Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 11.10 (br, 1H), 7.60-7.63 (d, 4H, *J* = 6.8 Hz, Phenyl), 7.30-7.36 (m, 6H, Phenyl), 6.67 (d, 1H, *J* = 2.35 Hz), 6.02-6.03 (d, 1H, *J* = 2.35 Hz), 5.46-5.67 (m, 2H, Alken), 4.22-4.29 (m, 1H, CH-OH), 2.68-2.81 (m, 2H Benzyl-CH₂), 1.67-1.70 (d, 3H, *J* = 6.45 Hz), 1.09 (s, 9H, ^tBu, TBDPS), 0.88 (s, 9H, ^tBu, TBS), 0.84 (s, 9H, ^tBu, TBS), -0.17 (s 6H, 2*CH₃-Si), -0.20 (s 6H, 2*CH₃-Si).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 172.14 (COOH), 155.20 (C-O-TBDPS), 153.59 (C-OTBS), 139.36, 135.30, 132.44, 130.68, 129.78, 127.72, 127.39, 124.84, 122.41, 114.94, 110.30, 76.93 (CH-OH), 37.94 (CH₂ Benzyl), 26.50 (^tBu), 25.77 (^tBu), 22.46 (^tBu), 19.47 (qutär. ^tBu), 18.54 (qutär. ^tBu), 18.24 (qutär. ^tBu), 17.40 (CH₃), -4.03 (Si(CH₃)₂), -4.64 (Si(CH₃)₂)

HR-MS (3-NBA): 727.3867 (7.6) [M+Na]⁺

C₄₀H₆₀O₅Si₃: 704.3749 g/mol

6.9.3 Versuche zu Kapitel 4.10.6

4-tert-Butyldiphenylsiloxy-2-(Chlormethyl)-6-hydroxybenzylsäure-8R-(5,6R-Epoxy-oct-1,3-dien)-ester (197)

Zu einer Lösung aus Säure **193** (145 mg, 0.27 mmol, 1.05 eq) DMAP (25 mg, 0.26 mmol, 0.8 eq) und Alkohol **155** (40 mg, 0.31 mmol, 1 eq) in DCM (10 ml) wird bei 0°C DIC (36 mg, 0.29 mmol, 1.1 eq) zugetropft. Die Reaktionslösung wird 5 h bei RT gerührt und nacheinander mit Wasser (3 x 10 ml), NaHCO₃-Lösung (3 x 10 ml) und NaCl-Lösung (3 x 10 ml) gewaschen. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 67 mg, 43 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 11.56 (s, 1H), 7.71 (m, 4H), 7.46 (m, 6H), 6.40 (d, 1H, *J* = 2.35 Hz), 6.27 (d, 1H, *J* = 2.15 Hz), 5.29-5.58 (m, 4H), 4.89 (m, 1H), 4.65 (s, 2H, CH₂-Cl),

3.13 (m, 1H, Epoxid), 2.99 (m, Epoxid), 2.10 (m, 1H, 1.95-2.10 (m, 2H), 1.48 (d, 3H, $J = 6.45$ Hz), 1.11 (s, 9H, ^tBu),

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 170.02$ (Ester), 165.39 (C-O-TBDPS), 160.80 (C-OH), 140.81, 135.56, 135.01, 131.98, 130.45, 128.36, 119.92, 116.33, 108.80, 70.92, 58.20, 57.21, 45.95 (CH₂-Cl), 38.29, 26.43 (^tBu), 20.01, 19.49 (quätär. ^tBu)

LR-MS (FAB: 3-NBA): 616.1741 [M+H+K]⁺

C₃₃H₃₇O₅SiCl: 576.2099 g/mol

4-tert-Butyldiphenylsiloxy-2-(Iodmethyl)-6-hydroxybenzylsäure-8R-(5,6R-Epoxy-oct-1,3-dien)-ester (195)

Zu einer Lösung aus Säure **194** (145 mg, 0.27 mmol, 1.05 eq) DMAP (25 mg, 0.26 mmol, 0.8 eq) und Alkohol **155** (40 mg, 0.31 mmol, 1 eq) in DCM (10 ml) wird bei 0°C DIC (36 mg, 0.29 mmol, 1.1 eq) zugetropft. Die Reaktionslösung wird 5 h bei RT gerührt und ohne weiter Reinigung eingesetzt.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 11.56$ (s, 1H), 7.71 (m, 4H), 7.46 (m, 6H), 6.40 (d, 1H, $J = 2.35$ Hz), 6.27 (d, 1H, $J = 2.15$ Hz), 5.29-5.58 (m, 4H), 4.89 (m, 1H), 4.35 (s, 2H, CH₂-I), 3.13 (m, 1H, Epoxid), 2.99 (m, Epoxid), 2.10 (m, 1H, 1.95-2.10 (m, 2H), 1.48 (d, 3H, $J = 6.45$ Hz), 1.11 (s, 9H, ^tBu),

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 170.02$ (Ester), 165.39 (C-O-TBDPS), 160.80 (C-OH), 140.81, 135.56, 135.01, 131.98, 130.45, 128.36, 119.92, 116.33, 108.80, 70.92, 58.20, 57.21, 45.95 (CH₂-Cl), 38.29, 26.43 (^tBu), 20.01, 19.49 (quätär. ^tBu)

HR-MS (FAB: 3-NBA): 541.2410 [M-I]⁺

C₃₃H₃₇O₅SiI: 668.1455 g/mol

E-2-(1-Propen-1-yl)-1,3-dithian (199)

Zu einer Lösung aus 1,3-Propandithiol (5 ml, 50 mmol, 1 eq), Magnesiumperchlorat (0.6 g, 2.5 mmol, 0.5 eq), einem Tropfen konz. H₂SO₄ in CHCl₃ (80 ml) wird bei -10°C langsam mit einer Lösung von Crotonaldehyd (3.5 g 50 mmol, 1 eq) in CHCl₃ (18 ml) versetzt. Nach 2 h wird die Reaktionslösung auf eine eiskalte 10% KOH-Lösung (40 ml) gegeben. Nach 15 min werden die Phasen getrennt und die organische Phase mit H₂O (3x40 ml) gewaschen. Anschließend wird über K₂CO₃ getrocknet und das Rohprodukt im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird im Vakuum bei 72°C (0.4 mmHg) destilliert.

Ausbeute: 7.6 g, 95 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.70$ -5.86 (dq, 1H, $J = 15.11$ Hz), 5.46-5.52 (dd, 1H, $J = 7.63$ Hz, $J = 15.11$ Hz), 4.56-5.58 (d, 1H, $J = 7.63$ Hz), 2.75-2.91 (m, 4H, Dithian), 1.77-1.83 (m, 1H, Dithian), 2.02-2.08 (m, 1H, Dithian), 1.67-1.69 (d, 3H, $J = 6.46$ Hz CH₃),

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 129.80$, 126.49 (Alken), 47.66 (CH), 30.47, 30.34 25.24, (CH₂), 17.86 (CH₃)

GC/MS: 160 [M]⁺

Die Analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein^[197]

6.10 Versuche zu Kapitel 4.11

6.10.1 Versuche zu Kapitel 4.11.3

(3R, 4R, 6R)-6-(tert-Butyl-diphenyl-silyl)-3,4-(oxiranyl)-hept-1-en (213)

Zu einer Lösung von Methyltriphenylphosphin (1.1 g, 2.85 mmol, 2.1 eq) in THF (20 ml) wird bei -78°C 1 M NaHMDS (2.7 ml, 2.7 mmol, 2 eq) gegeben und 30 min gerührt. Anschließend wird bei -78°C eine Lösung von (2R, 3R, 5R)-5-(tert-Butyl-diphenyl-silyl)-2,3-(oxiranyl)-hexan-1-al **167** (0.5 g, 1.36 mmol, 1 eq) in THF (5 ml) zugetropft und 2 h gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf RT erwärmt und Et₂O (50 ml) und NH₄Cl Lösung (10 ml) zugesetzt. Es wird mit Et₂O (3 x 50 ml) extrahiert und die organische Phase mit MgSO₄

getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.39 g, 79 %

R_f = 0.56 Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 (v/v)

$[\alpha]^{20}_D = +15^\circ$ (c = 0.6 CH₂Cl₂)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.65-7.70 (m, 4H, Phenyl), 7.32-7.42 (m, 6H, Phenyl), 5.37-5.55 (m, 2H, CH₂, Alken), 5.17-5.20 (m, 1H, Alken), 3.98-4.02 (m, 1H, CH-OH), 3.05-3.14 (m, 1H, Epoxid), 2.87-2.98 (m, 1H, Epoxid), 1.45-1.77 (m, 2H, H-5), 1.12-1.14 (d, 3H, J = 6.06 Hz, Me, H-7), 1.01 (s, 9H, *t*-Bu).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 135.68, 135.04, 134.31, 133.84, 131.44, 129.47, 129.37, 127.47, 127.45, 127.33, 125.18, 119.12 (Alkene), 65.75 (CH-OH, C-8), 58.17, 57.85, 40.79, 27.08, 23.57,

GC/MS (m/z): 309 [M-*t*Bu]⁺

HR-MS (FAB: 3-NBA): 389.2084 (46.2) [M+Na]⁺

C₂₃H₃₀O₂Si: 366.2015 g/mol

(3*R*, 4*R*, 6*R*)-6-Hydroxy-3,4-oxiranyl-hept-1-en (211)

Eine Lösung von (3*R*, 4*R*, 6*R*)-6-(*tert*-Butyl-diphenyl-silyl)-3,4-(oxiranyl)-hept-1-en (0.3 g, 0.82 mmol, 1 eq) in THF (30 ml) wird bei RT mit TABF (0.98 ml, 0.98 mmol, 1.2 eq) versetzt. Es wird 4 h bei RT gerührt und die Reaktionsmischung im Vakuum eingengt. Das ölige Ruhprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.98 g, 93 %

R_f = 0.18 Cyclohexan/Essigsäureethylester 2:1 (v/v)

$[\alpha]^{20}_D = -8.3^\circ$ (c = 1 CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.35-5.52 (m, 2H, CH₂, Alken), 5.16-5.19 (m, 1H, Alken), 3.90-3.96 (m, 1H, CH-OH), 3.03-3.13 (m, 1H, Epoxid), 2.86-2.97 (m, 1H, Epoxid), 1.46-1.79 (m, 2H, H-7), 1.13-1.15 (d, 3H, J = 6.06 Hz, Me, H-9), 1.01 (s, 9H, *t*-Bu).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 135.04, 119.12 (Alkene), 65.75 (CH-OH, C-8), 58.17, 57.85, 40.79, 23.57,

GCMS (m/z): 128

HR-MS (FAB: 3-NBA): 151.1002 (8.9) [M+Na]⁺

C₇H₁₂O₂: 128.0837 g/mol

3-Hydroxy-4-hexensäureethylester (214)

Gemäß AAV 30 wird Zn (7.22 g, 110 mmol, 4 eq), einige Iodkörner in Benzol (10 ml) mit einem Gemisch aus Crotonaldehyd (1.9 g, 27 mol, 1 eq) und Bromessigsäureethylester (6.16 ml, 55 mmol, 2 eq) in Benzol (15 ml) unter Rückfluss versetzt.

Ausbeute: 3.75 g, 88 %

R_f = 0.25 Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v)

$[\alpha]^{20}_D = +19^\circ$ (c = 0.4 CH₂Cl₂)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.44-5.72 (m, 2H, Alken), 4.42-4.46 (m, 1H, CH-OH), 4.10-4.15 (q, 2H, J = 7.24 Hz, OCH₂CH₃) 3.01 (br, 1H, OH), 2.47-2.49 (d, 2H, J = 6.45 Hz, CH₂, H-2), 1.65-1.66 (d, 3H, J = 6.45 Hz, H-6), 1.21-1.25 (t, 3H, J = 7.24 Hz, OCH₂CH₃),

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 172.04 (C-1), 131.64, 127.19 (Alken), 68.85 (C-3, CH-OH), 60.64 (OCH₂CH₃), 41.60 (C-2), 17.69, 14.22 (C-6 und OCH₂CH₃)

GCMS (m/z): 160

Die Analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[198, 199]

3-Hydroxy-4-hexensäure (215)

Gemäß AVV 31 wird 3-Hydroxy-4-hexensäureethylester (0.5 g, 3.2 mmol, 1 eq) in THF/H₂O (2:1; 8 ml) mit 2N NaOH (0.26 g, 2 eq) bei 0°C versetzt.

Ausbeute: 69 %

R_f = 0.45 Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.01 (br, 1H, CO₂H), 5.45-5.73 (m, 2H, Alken), 4.45-4.49 (m, 1H, CH-OH), 3.01 (br, 1H, OH), 2.52-2.54 (d, 2H, *J* = 6.45 Hz, CH₂, H-2), 1.65-1.66 (d, 3H, *J* = 5.67 Hz, H-6),

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 176.31 (C-1), 131.23, 127.60 (Alken), 68.84 (C-3, CH-OH), 41.42 (C-2), 17.67 (C-6)

Die Analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[198, 199]

3-Acetoxy-hex-4-en-säure (285)

Eine Mischung aus Acetanhydrid (5 ml) und Pyridin (15 ml) wird zu 3-Hydroxyhex-2-en-säure (0.4 g, 3 mmol) gegeben und 2 h bei RT gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingengt und der Rückstand in Essigsäureethylester (10 ml) und gesättigter NaHCO₃ Lösung (10 ml) über Nacht stehen gelassen. Die wässrige Phase wird mit Essigsäureethylester (3x50 ml) extrahiert und mit MgSO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.3 g, 57 %

R_f = 0.48 Cyclohexan/Essigsäureethylester 2:1 (v/v)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.41-6.45 (m, 1H), 6.00-6.04 (m, 1H) 4.08-4.21 (CH-OH), 2.73-2.88 (m, 2H, H-2), 1.73 (s, 3H; COCH₃), 1.81-1.83 (d, 3H, *J* = 7.04 Hz, H-6)

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 176.04 (C-1), 170.00 (COCH₃), 127.73, 124.23 (Alken), 70.91 (CH-OAc), 39.64 (C-2), 21.16 (CH₃-Ac), 17.69 (C-6)

HR-MS (FAB: 3-NBA): 205.0803 (18.2) [M+Na]⁺

C₈H₁₂O₄ 172.0736 g/mol

3-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxy-hex-4-en-säure (216)

Eine Lösung von 4-Hexensäure (0.7 g, 5.38 mmol, 1 eq) wird in DCM (10 ml) mit Imidazol (1.1 g, 16 mmol, 3 eq) DMAP (70 mg, 0.54 mmol, 0.1 eq) und TBSCl (1.77 g, 12 mmol, 2.2 eq) bei RT versetzt und 14 h gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung im Vakuum eingengt und eine Lösung aus MeOH/H₂O (4:1; 25 ml) mit K₂CO₃ (3.38 g, 24 mmol, 4 eq) zugegeben. Nach einer Stunde wird mit Wasser (10 ml) verdünnt und mit Et₂O (3x50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum eingengt. Das ölige Rohprodukt wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.32 g, 25 %

R_f = 0.5 Cyclohexan/Essigsäureethylester 2:1 (v/v)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.52 (br, 1H, OH), 5.57-5.66 (dt, 1H, *J* = 6.45 Hz, *J* = 8.80 Hz), 5.38-5.44 (ddd, 1H, *J* = 1.37 Hz, *J* = 6.84 Hz, *J* = 15.25 Hz), 4.47-4.52 (dd, 1H, *J* = 6.84 Hz, *J* = 12.70 Hz, CH-OTBS), 2.40-2.53 (m, 2H, H-2), 1.63-1.64 (d, 3H, *J* = 6.45 Hz, H-6), 0.83 (s, 9H, *t*Bu), 0.01 (s, 3H, Si-CH₃), 0.00 (s, 3H, Si-CH₃)

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 176.44 (COOH), 132.69, 70.86 (CH-OTBS), 43.67 (C-2), 25.67 (*t*Bu), 17.55 (C-6), -4.15 (Si-CH₃), -4.96 (Si-CH₃),

HR-MS (FAB: 3-NBA): 267.1453 (11.6) [M+Na]⁺

C₁₂H₂₄O₃Si: 244.1495 g/mol

6.10.2 Versuche zu Kapitel 4.11.5

Allgemeine Vorschrift zur Veresterung (AAV 33)

Zu einer Lösung aus Säure (1 eq), DMAP (0.8 eq) und Alkohol (1 eq) in CH₂Cl₂ (20 ml) wird bei 0°C DIC (1.1 eq) zugetropft. Die Reaktionslösung wird 5 h bei RT gerührt und nacheinander mit Wasser (3x10 ml), NaHCO₃-Lösung (3x10 ml) und NaCl-Lösung (3x10 ml) gewaschen. Das Rohprodukt wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Allgemeine Vorschrift zur Ringschlussmetathese (AAV 34)

Unter Argonatmosphäre wird zu einer 1 mM Lösung des Alkens (1 eq) von entgastem CH₂Cl₂ Grubbs-Katalysator (0.1 eq) gegeben und 14 h unter Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

(5,6R,8R,Z)-8(6-Heptenoyloxy)-5,6.epoxy-nona-1,3-dien (219)

Gemäß AAV33 wird 6-Heptensäure **218** (0.084 g, 6.5 mmol, 1 eq) DMAP (0.064 g, 5 mmol, 0.8 eq) und Alkohol **155** (0.1 g, 6.5 mmol, 1 eq) mit DIC (0.09 g, 7 mmol, 1.1 eq) umgesetzt.

Ausbeute: 136 mg, 80 %

R_f = 0.41 Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v)

[α]_D²⁰ = - 17.5° (c = 1 CH₂Cl₂)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.68-6.78 (m, 1H, H-2), 6.25-6.31 (m, 1H, H-3), 5.73-5.79 (m, 1H, H-4), 5.20-5.32 (m, 2H, H-1), 5.06-5.10 (m, 1H, H-6'), 4.91-5.03 (m, 3H, C-7' und CH-OR), 3.51-3.55 (m, 1H, H-5, Epoxid), 3.14-3.19 (m, 1H, H-4, Epoxid), 2.22-2.26 (m, 2H, 2'), 2.01-2.06 (m, 2H, H-5'), 1.72-1.84 (m, 2H, H-3'), 1.56-1.63 (m, 2H, H-7), 1.36-1.42 (m, 2H, H-4'), 1.26-1.27 (d, 3H, J = 6.45 Hz)

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 172.82 (C-Ester), 135.22, 131.30, 127.48, 124.80, 120.25, 114.53 (Alkene), 68.49 (CH-OR), 55.69 (C-5, Epoxid), 52.69 (C-6, Epoxid), 34.41, 33.40, 28.39, 24.45, 20.41 (CH₃)

HR-MS (FAB: 3-NBA): 265.1821 (76.6) [M+H]⁺, 264.1746 (71.1) [M]⁺

C₁₆H₂₄O₃: 264.3 g/mol

(5,6R,8R,Z)-8(10-Undecenoyloxy)-5,6.epoxy-nona-1,3-dien (222)

Gemäß AAV33 wird 10-Undecensäure **221** (60 mg, 0.34 mmol, 1.05 eq), DMAP (40 mg, 0.25 mmol, 0.8 eq) und Alkohol **155** (50 mg, 0.32 mmol, 1 eq) mit DIC (0.09 g, 7 mmol, 1.1 eq) umgesetzt.

Ausbeute: 40 mg, 37 %

R_f = 0.50 Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v)

[α]_D²⁰ = - 10.5° (c = 1 CH₂Cl₂)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.32-7.36 (m, 1H), 6.67-6.77 (m, 1H), 6.25-6.31 (m, 1H), 5.72-5.82 (m, 1H), 5.19-5.30 (m, 2H), 5.05-5.9 (m, 1H), 4.88-4.98 (m, 2H), 3.75 (m, 1H, H-5, Epoxid), 3.14-3.18 (m, 1H, H-4, Epoxid), 2.20-2.23 (m, 2H, 2'), 1.98-2.03 (m, 2H, H-9'), 1.73-1.80 (m, 2H, H-3'), 1.54-1.58 (m, 2H, H-7), 1.25-1.40 (m, d, 13 H, J = 6.45 Hz, H-4' bis H-11')

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 173.01 (C-Ester), 138.94, 135.22, 131.30, 127.48, 120.25, 114.01 (Alkene), 68.43 (CH-OR), 55.70 (C-5, Epoxid), 52.70 (C-6, Epoxid), 34.61, 33.80, 29.35, 29.26, 29.16, 29.11, 28.95, 25.01 (C-2' bis C9' und C-7), 20.42 (CH₃)

HR-MS (FAB: 3-NBA): 321.2382 (22.4) [M+H]⁺, 320.2318 (11.7) [M]⁺

C₂₀H₃₂O₂: 320.2351 g/mol

(5,6R,8R,Z)-8(2,4-Hex-dienoyloxy)-5,6.epoxy-nona-1,3-dien (227)

Gemäß AAV33 wird Sorbinsäure **226** (38 mg, 0.34 mmol, 1.05 eq), DMAP (40 mg, 0.26 mmol, 0.8 eq) und Alkohol **155** (50 mg, 0.32 mmol, 1 eq) mit DIC (45 mg, 0.35 mmol, 1.1 eq) umgesetzt.

Ausbeute: 45 mg, 58 %

R_f = 0.39 Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v)

[α]_D²⁰ = - 10° (c = 1 CH₂Cl₂)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.32-7.34 (m, 1H), 7.15-7.24 (m, 1H), 6.65-6.75 (m, 1H), 6.24-6.29 (m, 1H), 6.06-6.16 (m, 2H), 5.66-5.70 (m, 1H), 5.20-5.28 (m, 3H), 5.12-5.15 (m, 1H, CH-OR), 3.71-3.74 (m, 1H, H-5, Epoxid), 3.16-3.20 (m, 1H, H-4, Epoxid), 1.78-1.85 (m, 2H, H-7), 1.28-1.30 (d, 3H, J = 6.26 Hz)

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 166.45 (C-Ester), 144.89 139.17, 135.16, 131.38, 129.56, 127.49, 124.83, 120.12, 118.93 (Alkene), 68.46 (CH-OR), 55.78 (C-5, Epoxid), 52.80 (C-6, Epoxid), 34.96, 20.47, 18.74 (CH₃)

HR-MS (FAB: 3-NBA): 248.1279 (12.4) [M]⁺

C₁₅H₂₀O₃: 248.1412 g/mol

(5,6*R*,8*R*,*Z*)-8(3-*tert*-butyldimethylsilyloxy-4-Hex-enoyloxy)-5,6.epoxy-nona-1,3-dien (224)

Gemäß AAV33 wird Säure **216** (79 mg, 0.34 mmol, 1.05 eq), DMAP (40 mg, 0.26 mmol, 0.8 eq) und Alkohol **155** (50 mg, 0.32 mmol, 1 eq) mit DIC (45 mg, 0.35 mmol, 1.1 eq) umgesetzt.

Ausbeute: 35 mg, 28 %

R_f = 0.51 Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.68-6.78 (m, 1H), 6.25-6.31 (m, 1H), 5.54-5.63 (m, 1H), 5.37-5.43 (m, 1H), 5.19-5.31 (m, 3H), 5.03-5.08 (m, 1H, CHOR), 4.47-4.51 (m, 1H, CHOSiR₃) (m, 1H), 3.71-3.74 (m, 1H, H-5, Epoxid), 3.16-3.20 (m, 1H, H-4, Epoxid), 2.30-2.37 (m, 1H), 2.42-2.49 (m, 1H), 1.78-1.85 (m, 2H, H-7), 1.28-1.30 (d, 3H, *J* = 6.26 Hz), 0.82 (s, 9H, *t*Bu), 0.02 (s, 3H, SiCH₃), 0.008 (s, 3H, SiCH₃).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 170.44 (C-Ester), 144.89 139.17, 135.16, 131.38, 129.56, 127.49, 124.83, 120.12, 118.93 (Alkene), 70.69 (CH-OSiR₃), 68.84 (CH-OR), 55.67 (C-5, Epoxid), 52.74 (C-6, Epoxid), 44.16, 34.87, 25.99 (*t*Bu), 20.44 17.61 (CH₃) -4.03 (SiCH₃), -4.71 (SiCH₃).

HR-MS (FAB: 3-NBA): 403.2412 (15.6) [M+Na]⁺, 380.2406 (37.2) [M]⁺

C₂₁H₃₆O₄Si: 380.2383 g/mol

(3,4*R*,6*R*)-6(3-*tert*-butyldimethylsilyloxy-4-hex-enoyloxy)-5,6.epoxy-hex-1-en (229)

Gemäß AAV33 wird Säure **216** (120 mg, 0.41 mmol, 1.05 eq), DMAP (46 mg, 0.37 mmol, 0.8 eq) und Alkohol **211** (60 mg, 0.46 mmol, 1 eq) mit DIC (65 mg, 0.51 mmol, 1.1 eq) umgesetzt.

Ausbeute: 100 mg, 60 %

R_f = 0.51 Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.44-5.64 (m, 3H), 5.39-5.42 (m, 2H), 5.22-5.24 (m, 1H), 5.02-5.08 (m, 1H, CHOR), 4.47-4.51 (m, 1H, CHOSiR₃) (m, 1H), 3.02-3.06 (m, 1H, H-5, Epoxid), 2.82-2.88 (m, 1H, H-4, Epoxid), 2.31-2.39 (m, 1H), 2.44-2.51 (m, 1H), 1.77-1.81 (m, 2H), 1.61-1.63 (d, 3H, *J* = 6.46 Hz), 1.25-1.28 (d, 3H, *J* = 6.45 Hz) 0.82 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), -0.005 (s, 3H),

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 170.36 (C-Ester), 135.14, 133.15, 126.04, 119.28 (Alkene), 70.65 (CH-OSiR₃), 68.49 (CH-OR), 58.10 (C-5, Epoxid), 56.91 (C-6, Epoxid), 44.18, 38.92, 25.90 (*t*Bu), 20.03, 17.61 (CH₃) -4.05 (SiCH₃), -4.72 (SiCH₃),

HR-MS (FAB: 3-NBA): 355.2286 (14.8) [M+H]⁺, 354.2196 (8.6) [M]⁺

C₁₉H₃₄O₄Si: 354.2226 g/mol

(3,4*R*,6*R*)-6-(3-Acetoxy-4-hex-enoyloxy)-5,6.epoxy-hex-1-en (285)

Gemäß AAV33 wird β-Acetoxy-hex-4-en-säure (87 mg, 0.41 mmol, 1.05 eq), DMAP (46 mg, 0.37 mmol, 0.8 eq) und Alkohol **155** (60 mg, 0.46 mmol, 1 eq) mit DIC (65 mg, 0.51 mmol, 1.1 eq) umgesetzt.

Ausbeute: 40 mg, 60 %

R_f = 0.32 Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.41-5.55 (m, 3H), 5.24-5.26 (m, 1H), 5.03-5.10 (m, 2H, CHOR), (m, 1H), 3.04-3.08 (m, 1H, H-5, Epoxid), 2.86-2.90 (m, 1H, H-4, Epoxid), 2.03 (s, 3H, CH₃ Ac), 1.69-1.84 (m, 4H), 1.27-1.29 (d, 3H, *J* = 6.45 Hz)

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 170.24 (C-Ester), 135.14, 133.15, 126.04, 119.28 (Alkene), 68.69 68.39 (CH-OAc und CH-OR), 58.01 (C-5, Epoxid), 56.97 (C-6, Epoxid), 38.71, 38.22, 21.37, 20.10, (CH₃)

HR-MS (FAB: 3-NBA): 283.1564 (5.8) [M+H]⁺

C₁₅H₂₂O₅: 282.1467 g/mol

(3,4*R*,6*R*)-6(2,4-Hex-dienoyloxy)-3,4.epoxy-hex-1-en (231)

Gemäß AAV33 wird Sorbinsäure **226** (58 mg, 0.49 mmol, 1.05 eq), DMAP (46 mg, 0.37 mmol, 0.8 eq) und Alkohol **211** (60 mg, 0.47 mmol, 1 eq) mit DIC (65 mg, 0.51 mmol, 1.1 eq) umgesetzt.

Ausbeute: 80 mg, 77 %

R_f = 0.41 Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v)

[α]²⁰_D = + 21° (c = 1 CH₂Cl₂)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.19-7.28 (m, 1H), 6.10-6.22 (m, 2H), 5.72-5.78 (m, 1H), 5.40-5.58 (m, 2H), 5.14-5.27 (m, 2H), 3.07-3.10 (m, 1H, H-4, Epoxid), 2.89-2.94 (m, 1H, H-3, Epoxid), 1.80-1.89 (m, 2H), 1.31-1.34 (d, 3H, *J* = 6.45 Hz)

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 166.45 (C-Ester), 144.89 139.17, 135.16, 131.38, 129.56, 127.49, 124.83, 120.12, 118.93 (Alkene), 68.19 (CH-OR), 58.07 (C-3, Epoxid), 56.92 (C-4, Epoxid), 38.18, 20.06, 17.71 (CH₃)

HR-MS (FAB: 3-NBA): 223.1325 (100) [M+H]⁺

C₁₃H₁₈O₃: 222.1256 g/mol

(11,12*R*,14*R*,8*Z*)- 11,12-Epoxy-14-methyl-tetradeca-6,8-dienmacrolacton (220)

Gemäß AAV34 wird das Alken **219** (20 mg, 0.075 mmol, 1 eq) wird in DCM (76 ml) mit Grubbs-Katalysator **217** (6 mg, 0.1 eq) versetzt.

Ausbeute: 4 mg, 23 %

R_f = 0.35 Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.20-6.48 (m, 2H), 5.49-5.77 (m, 1H), 5.13-5.33 (m, 1H, H), 5.20-5.32 (m, 2H, H-1), 5.08-5.12 (m, 1H, H-6'), 5.03-5.06 (m, 1H, CH-OR), 3.55-3.74 (m, 1H, Epoxid), 3.09-3.20 (m, 1H Epoxid), 2.12-2.30 (m, 4H), 1.55-1.74 (m, 4H), 1.23-1.31 (m, d, 5H, *J* = 6.45 Hz)

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 173.44 (C-Ester), 134.92, 133.43, 129.58, 127.54, (Alkene), 68.94 (CH-OR), 57.01 (Epoxid), 54.36 (Epoxid), 39.23 34.89, 29.44, 24.56, 21.23 (CH₃)

HR-MS (FAB: 3-NBA): 237.2113 (18.6) [M+H]⁺

C₁₄H₂₀O₃: 236.1412g/mol

(14,15*R*,17*R*,10*Z*)- 11,12-Epoxy-14-methyl-octadeca-10,12-dienmacrolacton (223)

Gemäß AAV34 wird das Alken **222** (20 mg, 0.062 mmol, 1 eq) in DCM (63 ml) mit Grubbs-Katalysator **217** (6 mg, 0.1 eq) versetzt.

Ausbeute: 2 mg, 11 %

R_f = 0.31 Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v)

[α]²⁰_D = - 2° (c = 1 MeOH)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.18-6.46 (m, 2H), 5.47-5.75 (m, 1H), 5.12-5.30 (m, 1H, H), 5.20-5.32 (m, 2H, H-1), 5.07-5.11 (m, 1H), 5.00-5.03 (m, 1H, CH-OR), 3.53-3.70 (m, 1H, Epoxid), 3.07-3.18 (m, 1H Epoxid), 2.11-2.32 (m, 4H), 1.39-1.74 (m, 12H), 1.20-1.31 (m, d, 5H, *J* = 6.45 Hz)

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 172.74 (C-Ester), 134.89, 133.23, 128.31, 125.75, (Alkene), 68.84 (CH-OR), 56.91 (Epoxid), 54.42 (Epoxid), 39.20 34.89, 29.44, 27.01, 26.65, 26.38, 25.82, 24.56, 21.23 (CH₃)

HR-MS (FAB: 3-NBA): 293.2125 (30.5) [M+H]⁺

C₁₈H₂₈O₃: 292.2038 g/mol

(6,7R,9R,4Z)- (tert-Butyldimethylsilyloxy)-6,7-Epoxy-7-methyl-oct-4-en-macrolacton (230)

Gemäß AAV34 wird das Alken **229** (40 mg, 0.1 mmol, 1 eq) in DCM (105 ml) mit Grubbs-Katalysator **202** (8 mg, 0.1 eq) versetzt.

Ausbeute: 9 mg, 27 %

$R_f = 0.30$ Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v)

$[\alpha]^{20}_D = +1^\circ$ (c = 1 CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.56$ -5-63 (m, 1H), 5.38-5-44 (m, 1H), 5.03-5.07 (m, 1H, CHOR), 4.48-4.50 (m, 1H, CHOSiR₃) 3.04-3.07 (m, 1H, Epoxid), 2.84-2.88 (m, 1H, Epoxid), 2.35-2.40 (m, 1H), 2.45-2.49 (m, 1H), 1.78-1.80 (m, 2H), 1.62-1.64 (d, 3H, $J = 6.45$ Hz), 0.83 (s, 9H, *t*Bu), 0.01 (s, 3H, SiCH₃), 0.0009 (s, 3H, SiCH₃),

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 170.26$ (C-Ester), 133.14, 126.09 (Alkene), 70.68 (CH-OSiR₃), 68.41 (CH-OR), 57.30 (Epoxid), 56.78 (Epoxid), 44.20, 38.18, 25.92 (*t*Bu), 17.64 (CH₃) -4.03 (SiCH₃), -4.74 (SiCH₃),

HR-MS (3-NBA): 255.1745 (62.8) [M-*t*Bu]⁺

C₁₆H₂₈O₄Si: 312.1757 g/mol

(6,7R,9R,4Z)-3-Hydroxy-6,7-epoxy-7-methyl-dec-4-en-macrolacton (209)

Zu einer Lösung von (6,7R,9R,4Z)- (tert-Butyldimethylsilyloxy)-6,7-Epoxy-7-methyl-oct-4-en-macrolacton **230** (9 mg, 0.025 mmol, 1 eq) in THF (3 ml) wird bei RT TABF (0.033 ml, 0.033 mmol, 1.3 eq) zugegeben. Es wird 4 h bei RT gerührt und die Reaktionsmischung im Vakuum eingengt. Das ölige Ruhprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 2 mg, 39 %

$R_f = 0.10$ Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.65$ -5-85 (m, 2H), 5.45-5-61 (m, 2H), 4.92-5.17 (m, 2H, CHOR), 4.46-4.49 (m, 2H, CHOH) 3.04-3.17 (m, 2H, Epoxid), 2.84-2.88 (m, 2H, Epoxid), 2.45-2.49 (m, 2H), 1.78-1.84 (m, 2H), 1.65-1.68 (d, 3H, $J = 6.45$ Hz), 1.27-1.29 (d, 3H, $J = 6.45$ Hz)

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 173.32$ (C-Ester), 172.70 (C-Ester), 131.93, 131.69 127.23 (Alkene), 69.04 (CH-OH), 68.95 (CH-OH), 68.81 (CH-OR), 66.41 (CH-OR), 58.94 (Epoxid), 56.98 (Epoxid), 56.72 (Epoxid), 44.20, 40.82, 38.35, 38.26, 19.85, 17.80 (CH₃)

HR-MS (FAB: 3-NBA): 198.0861(36.2) [M]⁺

C₁₀H₁₄O₄: 198.0892 g/mol

(6,7R,9R,4Z)-3-Oxa-6,7-epoxy-9-methyl-dec-4-en-macrolacton (233)

Zu einer Lösung von IBX (5 mg, 0,015 mmol, 1.5 eq) in DMSO/THF (2 ml, 1:1) wird eine Lösung von Macrolacton **209** (2 mg, 0,01 mmol, 1 eq) in THF (1 ml) gegeben. Es wird 4 h bei RT gerührt und die Reaktionsmischung im Vakuum eingengt. Das ölige Ruhprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 1.35 mg, 67 %

$R_f = 0.2$ Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v)

$[\alpha]^{20}_D = +17^\circ$ (c = 0.2 CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.85$ -6-95 (m, 1H), 6.35-6-44 (d, 1H, $J = 15.3$ Hz), 5.08-4.36-4.41 (m, 1H, CHOR) 3.86-3.98 (m, 2H), 3.14-3.19 (m, 1H, Epoxid), 2.63-2.68 (m, 1H, Epoxid), 1.70-1.82 (m, 2H), 1.37-1.39 (d, 3H, $J = 6.45$ Hz)

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 200.12$ (Keton), 170.93 (C-Ester), 145.31, 128.75 (Alkene), 67.81 (CH-OR), 58.92 (Epoxid), 52.01, 50.23 (Epoxid und C-2), 36.45, 20.69 (CH₃)

HR-MS (FAB: 3-NBA): 196.0872 (3.4) [M]⁺

C₁₀H₁₄O₄: 196.0736 g/mol

(6,7R,9R,4Z)-6,7-Epoxy-7-methyl-dec-2,4-dien-macrolacton (232)

Gemäß AAV34 wird das Alken **231** (30 mg, 0.13 mmol, 1 eq) in DCM (135 ml) mit Grubbs-Katalysator (10 mg, 0.1 eq) versetzt.

Ausbeute: 3 mg, 13 %

R_f = 0.24 Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v)

$[\alpha]^{20}_D = +20^\circ$ (c = 1 CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.15-7.25 (m, 1H), 6.10-6.19 (m, 1H), 5.69-5.79 (m, 1H), 5.53-5.60 (m, 1H), 5.10-5.14 (m, 1H), 3.01-3.05 (m, 1H, Epoxid), 2.85-2.90 (m, 1H, Epoxid), 1.76-1.86 (m, 2H), 1.28-1.32 (d, 3H, *J* = 6.45 Hz)

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 166.37 (C-Ester), 145.01 139.34, 129.56, 118.86 (Alkene), 68.19 (CH-OR), 57.35 (Epoxid), 56.80 (Epoxid), 38.19, 18.77 (CH₃)

HR-MS (FAB: 3-NBA): 179.7901 (28.4) [M-H]⁺

C₁₀H₁₂O₃: 180.786 g/mol

6.11 Versuche zu Kapitel 4.12

6.11.1 Allgemeine Arbeitsvorschriften zu Kapitel 4.12

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Erstbeladung von 2-Chlortritylchlorid-Harz (Cl-Trt-Harz) AAV 19

Fmoc-Strategie: Eine Lösung von der ersten Aminosäure (2 eq) und DIPEA (4 eq) in DCM (5 ml) wird zum in DCM (5 ml) vorgequollenem 2-Chlortritylchlorid-Harz (1 eq) gegeben und 2 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Anschließend wird das Harz mit DCM (3x10 ml), DMF (3x10 ml) und mit DCM (3x10 ml) gewaschen.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zum Capping am 2-Chlortritylchlorid-Harz AAV 20

Nachdem die Erstbeladung ermittelt worden ist wird die Capping-Lösung (MeOH 2 ml/ DCM 17 ml/ DIPEA 1 ml) zum 2-Chlortritylchlorid-Harz gegeben (2x 10 ml) und jeweils für 10 min bei Raumtemperatur geschüttelt. Anschließend wird das Harz mit DCM (3x10 ml), DMF (3x10 ml) und mit DCM (3x10 ml) gewaschen.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Erstbeladung von Wang-Harz AAV 21

Fmoc-Strategie: Zu einer Lösung von der ersten Aminosäure (2 eq) in DCM (20 ml) wird bei 0°C DIC (1 eq) zugetropft. Die Mischung wird 1 bei RT gerührt bevor das Lösungsmittel im Vakuum entfernt wird. Der entstandene Aktivester wird in DMF (5 ml) aufgenommen und zum in DMF (2 ml) vorgequollenem Wang-Harz gegeben. Es wird noch katalytisch DMAP (0.1 eq) zugesetzt und 4 h bei RT geschüttelt. Anschließend wird das Harz mit DCM (3x10 ml), DMF (3x10 ml) und mit DCM (3x10 ml) gewaschen.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zum Capping am Wang-Harz AAV 22

Nachdem die Erstbeladung ermittelt worden ist wird die Capping-Lösung (Acetanhydrid/Pyridin 1:10 (v/v)) zum Wang-Harz gegeben (2x 10 ml) und zweimal für jeweils 10 min bei Raumtemperatur geschüttelt. Anschließend wird das Harz mit DCM (3x10 ml), DMF (3x10 ml) und mit DCM (3x10 ml) gewaschen.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Bestimmung des Belegungsgrades mittels UV-Spektroskopie (Fmoc-Bestimmung) AAV 23

Eine eingewogene Menge Menge zwischen 4 und 7 mg Polymer wird mit 5 ml einer 20%igen Lösung von Piperidin in DMF versetzt und 20 min geschüttelt. Anschließend wird 1 ml entnommen und in eine 3 ml Küvette mit 2 ml Abspalllösung (20%ige Lösung von Piperidin in DMF) gegeben. In eine zweiten Küvette, der Referenzküvette für die Baseline, werden 3 ml der Abspalllösung gegeben. Am UV-Spektrometer wird die Absorption bei 301 nm gemessen. Die Konzentration und damit der Belegungsgrad lässt sich mit Hilfe des Lambert-Beerschen-Gesetzes berechnen ($\epsilon = 7800 \text{ l/mol}\cdot\text{cm}$).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur basenvermittelten Abspaltung von der Fluorenylmethoxycarbonylschutzgruppe an der festen Phase (Fmoc-Abspaltung) AAV 24

Das Polymer wird dreimal nacheinander mit einer Mischung von jeweils 10 ml Piperidin in DMF (1:4 (v/v)) versetzt jeweils für 10 min bei RT geschüttelt (3x10min je 10 ml). Anschließend wird das Harz mit DCM (3x10 ml), DMF (3x10 ml) MeOH (3x10 ml) und mit DCM (3x10 ml) gewaschen.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur N-terminalen Kupplung von N-9-Fluorenylmethoxycarbonyl-Aminosäuren an der festen Phase AAV 25

Zum in DMF (2 ml) vorgequollenem polymeren Träger wird eine Lösung aus HBTU (3.6 eq), HOBT (4 eq), Fmoc-Aminosäure (4 eq) und DIPEA (8 eq) in DMF (8 ml) gegeben. Die Mischung wird 2 h bei RT geschüttelt und anschließend wird das Harz mit DMF (3x10 ml) MeOH (3x10 ml) und mit DCM (3x10 ml) gewaschen.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Palladium⁰-katalysierten Abspaltung von Allylestern und Alloc-Gruppen AAV 26

Der polymere Träger wird unter Inertgasatmosphäre mit DCM (10 ml) versetzt und die Ultraschallbad entgast. Die Mischung wird mit einer Spatelspitze Pd(PPh₃)₄-Katalysator und Phenylsilan (20 eq) versetzt und 2 h bei RT geschüttelt. Diese Prozedur wird nochmals wiederholt und anschließend wird das Harz mit DCM (3x10 ml), DMF/H₂O (1:1 (v/v), 3x10 ml), DMF (3x10 ml) MeOH (3x10 ml) und mit DCM (3x10 ml) gewaschen.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Abspaltung von einer Tritylschutzgruppe der Seitenkette vom Wang-Harz AAV 27

Der polymere Träger wird mit 10 ml 3%igen Lösung von TFA in DCM und Phenylsilan (20 eq) versetzt und 10 min bei RT geschüttelt. Diese Prozedur wird noch zweimal wiederholt und anschließend das Harz mit DMF (3x10 ml) MeOH (3x10 ml) und mit DCM (3x10 ml) gewaschen.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Abspaltung vom Wang-Harz AAV 28

Der polymere Träger wird mit 2 ml TFA/DCM (95:5) und Phenylsilan (20 eq) versetzt und 20 min bei RT geschüttelt. Das Harz wird abfiltriert und mit DCM gewaschen (3x5 ml). Das

Lösungsmittel des Filtrats wird durch mehrfache Coevaporation mit Toluol entfernt. Der Rückstand lässt sich mittels MALDI-TOF und ESI-MS analysieren.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Abspaltung vom 2-Chlortritylchlorid-Harz AAV 29

Der polymere Träger wird mit 2 ml 3%igen Lösung von TFA in DCM und Phenylsilan (20 eq) versetzt. Es wird 20 min bei RT geschüttelt. Das Harz wird abfiltriert und mit DCM gewaschen (3x5 ml). Das Lösungsmittel des Filtrats wird durch mehrfache Coevaporation mit Toluol entfernt. Der Rückstand lässt sich mittels MALDI-TOF und ESI-MS analysieren.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Reformatsky-Reaktion AAV 30

In einem Zweihalskolben mit Tropftrichter und Rückflusskühler wird Zn (g, mmol, 4 eq) und einige Iodkörner kurz mit einem Fön erwärmt bis eine rote Iodatmosphäre entsteht. Es wird Benzol (10 ml) zugesetzt und mit einem vorgeheiztem Ölbad die Mischung zum leichten Sieden gebracht. Anschließend wird ein Gemisch aus Aldehyd (ml, mmol, 1 eq) und Bromessigsäureethylester (ml, mmol, 2 eq) in Benzol (15 ml) langsam unter Rückfluss zugegeben. Die Suspension wird 3 h rückflusiert und anschließend auf RT abgekühlt. Die Reaktionsmischung über Celite filtriert und mit NH_4Cl Lösung (20 ml) versetzt. Es wird mit Et_2O (3x50 ml) extrahiert und mit MgSO_4 getrocknet. Die organische Phase wird im Vakuum eingedunstet und das ölige Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Verseifung mit NaOH AAV 31

Der β -Hydroxyethylester (g, mmol, 1 eq) in THF (50 ml) wird mit 2N NaOH (2 eq) bei 0°C versetzt und anschließend bei RT 14 h gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit H_2SO_4 auf $\text{pH} = 2$ eingestellt, mit Ethylacetat (3x50 ml) extrahiert und mit MgSO_4 getrocknet. Die organische Phase wird im Vakuum eingedunstet und das ölige Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Aufreinigung der Peptide AAV32

Das Zielpeptid lässt sich durch die Zugabe von Et_2O oder alternativ durch die Zugabe von Wasser/Acetonitril (1:1) ausfällen. Der Rückstand wird in Et_2O (3 x 5 ml) aufgenommen und die Suspension 10 min in die Zentrifuge bei 1000/min behandelt. Anschließend wird diese Prozedur mit CH_2Cl_2 /Cyclohexan (1:1; 3 x 5 ml) wiederholt. Das vorgereinigte Produkt wird über eine SepPac®-C18-Kartusche tropfenweise gegeben (im Gradienten von CHCl_3 nach MeOH). Die einzelnen Fraktionen lassen sich über ESI-MS analysieren. Falls die Trennung nicht ausreichend war wurde die im Vakuum eingedunstete Fraktion über eine SepPac®-C4-Kartusche tropfenweise gegeben (im Gradienten von CHCl_3 nach MeOH) und über ESI-MS analysiert. Sollte die Trennung wieder nicht genügend sein, dann wird der Rückstand mittels HPLC an einer C4-Säule gereinigt (Fraktionen wurden im 25s Takt aufgefangen).

6.11.2 Versuche zu Kapitel 4.12.2

3-Hydroxyhexansäureethylester (239)

Gemäß AAV 30 wird Zn (7.22 g, 110 mmol, 4 eq), einige Iodkörner in Benzol (10 ml) mit einem Gemisch aus Butanal (2.47 ml, 27 mol, 1 eq) und Bromessigsäureethylester (6.16 ml, 55 mmol, 2 eq) in Benzol (15 ml) unter Rückfluss versetzt.

Ausbeute: 3.17 g, 72 %

R_f = 0.27 Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.12-4.17 (t, 2H, J = 7.24 Hz, OCH_2CH_3) 3.96-4.02 (m, 1H, CH-OH, H-3), 2.65 (br, 1H, OH), 2.34-2.50 (m, 2H, CH_2 , H-2), 1.20-1.50 (m, 4H, $2 \cdot \text{CH}_2$, H-4 und H-5), 1.24-1.27 (t, 3H, J = 7.24 Hz, OCH_2CH_3), 0.86-0.93 (t, 3H, J = 7.04 Hz, CH_3 , H-6)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 172.84 (C-1), 67.72 (C-3, CH-OH), 60.65 (OCH_2CH_3), 41.37 (C-2), 38.68 (C-4), 18.76 (C-5), 14.27, 14.06 (C-6 und OCH_2CH_3)

Die Analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[200]

3-Hydroxydecansäureethylester (240)

Gemäß AAV 30 wird Zn (3.33 g, 51 mmol, 4 eq), einige Iodkörner in Benzol (10 ml) mit einem Gemisch aus Octanal (2 g, 13 mmol, 1 eq) und Bromessigsäureethylester (2.85 ml, 26 mmol, 2 eq) in Benzol (15 ml) unter Rückfluss versetzt.

Ausbeute: 2.84 g, 91 %

R_f = 0.26 Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.12-4.17 (t, 2H, J = 7.24 Hz, OCH_2CH_3) 3.95-3.99 (m, 1H, CH-OH, H-3), 2.76 (br, 1H, OH), 2.34-2.50 (m, 2H, CH_2 , H-2), 1.20-1.50 (m, 15H, $6 \cdot \text{CH}_2$, H-4 bis H-9, OCH_2CH_3), 0.84-0.87 (t, 3H, J = 7.04 Hz, CH_3 , H-10)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 172.83 (C-1), 68.01 (C-3, CH-OH), 60.63 (OCH_2CH_3), 41.36 (C-2), 36.58 (C-4), 31.85, 29.55, 29.29, 25.55, 22.72 (C-4 bis C-9), 14.27, 14.18 (C-10 und OCH_2CH_3)

Die Analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[201]

3-Hydroxytetradecansäureethylester (241)

Gemäß AAV 30 wird Zn (5.65 g, 86 mmol, 4 eq), einige Iodkörner in Benzol (10 ml) mit einem Gemisch aus Dodecanal (4 g, 21 mmol, 1 eq) und Bromessigsäureethylester (4.82 ml, 43 mmol, 2 eq) in Benzol (25 ml) unter Rückfluss versetzt.

Ausbeute: 3.66 g, 62 %

R_f = 0.26 Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 (v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.12-4.18 (t, 2H, J = 7.24 Hz, OCH_2CH_3) 3.95-4.00 (m, 1H, CH-OH, H-3), 2.69 (br, 1H, OH), 2.34-2.50 (m, 2H, CH_2 , H-2), 1.20-1.55 (m, 23H, $10 \cdot \text{CH}_2$, H-4 bis H-13, OCH_2CH_3), 0.84-0.88 (t, 3H, J = 7.04 Hz, CH_3 , H-14)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 172.85 (C-1), 68.02 (C-3, CH-OH), 60.65 (OCH_2CH_3), 41.36 (C-2), 36.59 (C-4), 31.98, 29.73, 29.70, 29.69, 29.66, 29.65, 29.61, 25.56, 22.78 (C-4 bis C-13), 14.29, 14.22 (C-14 und OCH_2CH_3)

Die Analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[201]

3-Hydroxyhexansäure (242)

Gemäß AVV 31 wird β -Hydroxyhexansäureethylester (1.2 g, 7.5 mmol, 1 eq) mit 2N NaOH (3 g, 75 mmol, 10 eq) in THF/ H_2O (2:1; 30 ml) versetzt.

Ausbeute: 0.722 g, 73 %

R_f = 0.4 Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.00-4.06 (m, 1H, CH-OH, H-3), 2.41-2.57 (m, 2H, CH₂, H-2), 1.33-1.54 (m, 4H, H-4 und H-5), 0.88-0.92 (t, 3H, *J* = 7.04 Hz, CH₃, H-6)

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 177.33 (C-1), 67.76 (C-3, CH-OH), 41.16 (C-2), 38.62 (C-4), 18.77 (C-5), 14.03 (C-6)

Die Analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein. ^[200]

3-Hydroxy-decansäure (243)

Gemäß AVV 31 wird β-Hydroxy-decansäureethylester (1.2 g, 5.5 mmol, 1 eq) mit 2N NaOH (2.2 g, 55 mmol, 10 eq) in THF/H₂O (2:1; 30 ml) versetzt.

Ausbeute: 0.9 g, 76 %

R_f = 0.4 Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.00-4.06 (m, 1H, CH-OH, H-3), 2.44-2.60 (m, 2H, CH₂, H-2), 1.25-1.56 (m, 12H, 6*CH₂, H-4 bis H-9), 0.86-0.89 (t, 3H, *J* = 7.04 Hz, CH₃, H-10)

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 177.20 (C-1), 67.99 (C-3, CH-OH), 41.04 (C-2), 36.60 (C-4), 31.87, 29.53, 29.31, 25.55, 22.76 (C-4 bis C-9), 14.23 (C-10)

Die Analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein. ^[201]

3-Hydroxy-tetradecansäure (244)

Gemäß AVV 31 wird β-Hydroxy-tetradecansäureethylester (1.2 g, 4.4 mmol, 1 eq) mit 2N NaOH (1.76 g, 44 mmol, 10 eq) versetzt.

Ausbeute: 0.75 g, 70 %

R_f = Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 (v/v)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.02-4.04 (m, 1H, CH-OH, H-3), 2.44-2.60 (m, 2H, CH₂, H-2), 1.20-1.54 (m, 20H, 10*CH₂, H-4 bis H-13), 0.86-0.89 (t, 3H, *J* = 7.04 Hz, CH₃, H-14)

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 177.44 (C-1), 67.99 (C-3, CH-OH), 41.05 (C-2), 36.60 (C-4), 32.01, 29.75, 29.73, 29.68, 29.65, 29.58, 29.45, 25.55, 22.81 (C-4 bis C-13), 14.26 (C-14)

Die Analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein. ^[202, 203]

3-Acetoxy-decansäure(245)

Eine Mischung aus Acetanhydrid (5 ml) und Pyridin (15 ml) wird zu 3-Hydroxydecansäure (0.45 g, 2.4 mmol) gegeben und 2 h bei RT gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand in Essigsäureethylester (10 ml) und gesättigter NaHCO₃ Lösung (10 ml) über Nacht stehen gelassen. Die wässrige Phase wird mit Essigsäureethylester (3x50 ml) extrahiert und mit MgSO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wird Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.45 g, 82 %

R_f = 0.49 Cyclohexan/Essigsäureethylester 2:1 (v/v)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 12.52 (CO₂H), 4.03-4.09 (CH-OH), 2.14-2.19 (m, 2H, H-2), 1.99 (s, 3H; COCH₃), 1.38-1.42 (2H, H-4), 1.17-1.25 (m, 10 H-5 bis H-9), 0.81-0.83 (t, 3H, *J* = 7.04 Hz, H-10)

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 175.34 (C-1), 170.43 (COCH₃), 70.53 (CH-OAc), 39.15, 34.05, 32.35, 29.37, 29.19, 25.19, 22.69 21.20 (C-6 bis C-9 und CH₃ Ac), 14.16 (C-10)

Die Analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein. ^[204]

6.11.3 Versuche zu Kapitel 4.12.6

N*-(Decanoyl)-D-Leucyl-L-asparagyl-L-threonyl-D-leucyl-D-leucyl-D-seryl-D-leucyl-D-seryl-D-Leucyl-L-isoleucyl-asparaginsäure**(N-(Decanoyl)-D-Leu-L-Asp-L-Thr-D-Leu-D-Leu-D-Ser-D-Leu-D-Ser-D-Leu-L-Ile-Asp-OH) (271)***

Gemäß den Arbeitsvorschriften AAV 21, AAV 22, AAV 23, AAV 24, AAV 25, AAV 26, AAV 28 und AAV 32 wird das Peptid aufgebaut und gereinigt.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.69-8.48 (m, 11H, 11*NH), 4.52-4.63 (m, 2H), 4.14-4.31 (m, 13H, α-CH, β-Thr und β-OH Ser), 3.50-3.66 (m, 4H, 2*β-CH₂ Ser), 3.28-3.32 (m, 1H, β-CH Asp), 2.53-2.75 (m, 5H, β-CH Asp), 2.08-2.13 (m, 1H, β-Ile), 1.54-1.65 (m, 5H, 5*γ-CH Leu), 1.40-1.51 (m, 12H, 5*β-CH₂ Leu und H-3'), 1.17-1.28 (m, 12H, H-4 bis H-9'), 1.01-1.03 (m, 3H, γ-Thr), 0.77-0.88 (39 H, 10*δ-CH₃ Leu, β-CH₃ Ile, δ-CH₃ Ile, H-10')

Ausbeute: 18 mg, 28 %

[α]²⁰_D = 0.104° (MeOH, C = 1)

R_t = 5.36 min.

IR: 3295, 2957, 1685, 1550, 1224 cm⁻¹

ESI-MS (Wasser/Acetonitril/Ameisensäure): 1354.8 [M-H]⁺ (negative mode)

Maldi: 1379.3551 [M+Na]⁺

HR-MS (FAB: 3-NBA): 1354.7729 (20.6) [M-H]⁺

C₆₄H₁₁₃N₁₁O₂₀: 1355.8163

N*-(β-Hydroxydecanoyl)-D-Leucyl-L-asparagyl-L-threonyl-D-leucyl-D-leucyl-D-seryl-D-leucyl-D-seryl-D-Leucyl-L-isoleucyl-asparaginsäure**(N-(β-Hydroxydecanoyl)-D-Leu-L-Asp-L-Thr-D-Leu-D-Leu-D-Ser-D-Leu-D-Ser-D-Leu-L-Ile-Asp-OH) (272)***

Gemäß den Arbeitsvorschriften AAV 21, AAV 22, AAV 23, AAV 24, AAV 25, AAV 26, AAV 28 und AAV 32 wurde das Peptid aufgebaut, abgespalten und gereinigt.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.66-8.46 (m, 11H, 11*NH), 4.49-4.62 (m, 2H), 4.12-4.34 (m, 13H, α-CH, β-Thr und β-OH Ser), 3.55-3.76 (m, 4H, 2*β-CH₂ Ser), 3.28-3.30 (m, 1H, β-CH Asp), 2.96-3.10 (m, 4H, β-CH Asp, CH-OH H-3'), 2.50-2.51 (m, 2H, H-2'), 2.20-2.22 (m, 1H, β-Ile), 1.58-1.66 (m, 5H, 5*γ-CH Leu), 1.42-1.53 (m, 12H, 5*β-CH₂ Leu und H-4'), 1.18-1.22 (m, 10 H, H-5' bis H-9'), 1.00-1.03 (m, 3H, γ-Thr), 0.74-0.87 (39 H, 10*δ-CH₃ Leu, β-CH₃ Ile, δ-CH₃ Ile, H-10')

Ausbeute: 13 mg 22 %

R_t = 5.83 min.

IR: 3588, 3310, 2980, 1747, 1568, 1501, 1223, 853 cm⁻¹

ESI-MS (Wasser/Acetonitril/Ameisensäure): 1410.8 [M+K]⁺ (negative mode)

C₆₄H₁₁₃N₁₁O₂₁: 1371.8113

N*-(β-Hydroxytetradecanoyl)-D-Leucyl-L-asparagyl-L-threonyl-D-leucyl-D-leucyl-D-seryl-D-leucyl-D-seryl-D-Leucyl-L-isoleucyl-asparaginsäure**(N-(β-Hydroxytetradecanoyl)-D-Leu-L-Asp-L-Thr-D-Leu-D-Leu-D-Ser-D-Leu-D-Ser-D-Leu-L-Ile-Asp-OH) (273)***

Gemäß den Arbeitsvorschriften AAV 21, AAV 22, AAV 23, AAV 24, AAV 25, AAV 26, AAV 28 und AAV 32 wurde das Peptid aufgebaut, abgespalten und gereinigt.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.67-8.46 (m, 11H, 11*NH), 4.49-4.63 (m, 2H), 4.15-4.33 (m, 13H, α-CH, β-Thr und β-OH Ser), 3.50-3.75 (m, 4H, 2*β-CH₂ Ser), 3.28-3.31 (m, 1H, β-CH Asp), 3.05-3.09 (m, 3H, β-CH Asp), 2.96-3.00 (m, 1H, CH-OH H-3'), 2.66-2.84 (m, 2H, H-2'), 2.20-2.22 (m, 1H, β-Ile), 1.59-1.66 (m, 5H, 5*γ-CH Leu), 1.44-1.53 (m, 12H, 5*β-CH₂

Leu und H-4'), 1.18-1.22 (m, 10 H, H-5' bis H-13'), 1.01-1.04 (m, 3H, γ -Thr), 0.74-0.87 (39 H, 10* δ -CH₃ Leu, β -CH₃ Ile, δ -CH₃ Ile, H-14')

Ausbeute: 15 mg, 24 %

R_t = 6.33 min.

IR: 3625, 3308, 3009, 1755, 1567, 1503, 1224, 855 cm⁻¹

ESI-MS (Wasser/Acetonitril/Ameisensäure): 1466.7 [M+K]⁺ (negative mode)

Maldi: 1490.5547 [M+H+Na+K]⁺

C₆₈H₁₂₁N₁₁O₂₁: 1427.8739

***N*-(Decanoyl)-D-Leucyl-L-asparagyl-L-seryl-D-leucyl-D-leucyl-D-seryl-D-leucyl-D-seryl-D-Leucyl-L-isoleucyl-asparaginsäure**

***(N*-(Decanoyl)-D-Leu-L-Asp-L-Ser-D-Leu-D-Leu-D-Ser-D-Leu-D-Ser-D-Leu-L-Ile-Asp-OH) (274)**

Gemäß den Arbeitsvorschriften AAV 21, AAV 22, AAV 23, AAV 24, AAV 25, AAV 26, AAV 28 und AAV 32 wird das Peptid aufgebaut und gereinigt.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.72-8.45 (m, 11H, 11*NH), 4.52-4.63 (m, 2H), 4.14-4.31 (m, 11H, α -CH, und β -OH Ser), 3.50-3.76 (m, 6 H, 3* β -CH₂ Ser), 3.28-3.32 (m, 1H, β -CH Asp), 2.71-3.11 (m, 3H, β -CH Asp), 2.53-2.55 (m, 2H, H-2'), 2.10-2.13 (m, 1H, β -Ile), 1.54-1.64 (m, 5H, 5* γ -CH Leu), 1.40-1.50 (m, 12H, 5* β -CH₂ Leu und H-3'), 1.20-1.30 (m, 12H, H-4 bis H-9'), 0.76-0.87 (39 H, 10* δ -CH₃ Leu, β -CH₃ Ile, δ -CH₃ Ile, H-10')

Ausbeute: 19 mg, 31 %

$[\alpha]^{20}_D$ = 0.044° (bei SerDA) und 0.048° (bei EDC) DMSO, C = 1);

R_t = 5.35 min.

IR: 3289, 2958, 1664, 1545, 1204 cm⁻¹

ESI-MS (Wasser/Acetonitril/Ameisensäure): 1340.8 [M-H]⁺ (negative mode)

Maldi: 1364.9731 [M+Na]⁺, 1380.9404 [M+K]⁺

HR-MS (FAB: 3-NBA): 1340.7969 (30.8) [M+H]⁺, 1364.7910 (38.4) [M+Na]⁺,

C₆₃H₁₁₁N₁₁O₂₀: 1341.8007

***N*-(Decanoyl)-D-Leucyl-L-asparagyl-L-seryl-D-leucyl-D-leucyl-D-seryl-D-leucyl-D-seryl-D-Leucyl-L-isoleucyl-asparaginsäure**

***(N*-(Octadecanoyl)-D-Leu-L-Asp-L-Ser-D-Leu-D-Leu-D-Ser-D-Leu-D-Ser-D-Leu-L-Ile-Asp-OH) (375)**

Gemäß den Arbeitsvorschriften AAV 21, AAV 22, AAV 23, AAV 24, AAV 25, AAV 26, AAV 28 und AAV 32 wird das Peptid aufgebaut und gereinigt.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.67-8.44 (m, 11H, 11*NH), 4.48-4.60 (m, 4H, α -CH, und β -OH Ser), 4.11-4.31 (m, 9H, α -CH, und β -OH Ser), 3.54-3.74 (m, 6 H, 3* β -CH₂ Ser), 3.30 (1H, β -CH Asp), 2.90-3.00 (m, 5H, β -CH Asp), 2.53-2.55 (m, 2H, H-2), 2.10-2.13 (m, 1H, β -Ile), 1.55-1.65 (m, 5H, 5* γ -CH Leu), 1.40-1.52 (m, 12H, 5* β -CH₂ Leu und H-3'), 1.20-1.30 (m, 28H, H-4 bis H-17'), 0.73-0.84 (39 H, 10* δ -CH₃ Leu, β -CH₃ Ile, δ -CH₃ Ile, H-10')

Ausbeute: 21 mg, 33 %

$[\alpha]^{20}_D$ = 0.118° (DMSO, C = 1)

R_t = 6.95 min.

IR: 3275, 3083, 2956, 1643, 1566, 1225 cm⁻¹

ESI-MS (Wasser/Acetonitril/Ameisensäure): 1492.9 [M+K]⁺ (negative mode)

Maldi: 1517.4160 [M+H+Na+K]⁺,

C₇₁H₁₂₇N₁₁O₂₀: 1453.9259

***N*-(Decanoyl)-D-Leucyl-L-asparagyl-L-diaminopropyl-D-leucyl-D-leucyl-D-seryl-D-leucyl-D-seryl-D-Leucyl-L-isoleucyl-asparaginsäure**

***(N*-(Octadecanoyl)-D-Leu-L-Asp-L-Dap-D-Leu-D-Leu-D-Ser-D-Leu-D-Ser-D-Leu-L-Ile-Asp-OH) (282)**

Gemäß den Arbeitsvorschriften AAV 21, AAV 22, AAV 23, AAV 24, AAV 25, AAV 26, AAV 28 und AAV 32 wird das Peptid aufgebaut und gereinigt.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.70-8.40 (m, 12H, 12*NH), 5.18 (1H, α-CH Dap), 4.48-4.60 (m, 4H, α-CH, und β-OH Ser), 4.15-4.31 (m, 10H, α-CH, und β-OH Ser), 3.56-3.74 (m, 4 H, 2*β-CH₂ Ser), 3.39-3.44 (m, 2H, β-CH₂ Dap), 3.30 (1H, β-CH Asp), 2.90-3.00 (m, 5H, β-CH Asp), 2.53-2.55 (m, 2H, H-2), 2.10-2.13 (m, 1H, β-Ile), 1.55-1.65 (m, 5H, 5*γ-CH Leu), 1.40-1.52 (m, 12H, 5*β-CH₂ Leu und H-3'), 1.20-1.30 (m, 28H, H-4 bis H-17'), 0.73-0.84 (39 H, 10*δ-CH₃ Leu, β-CH₃ Ile, δ-CH₃ Ile, H-10')

Ausbeute: 18 mg, 30 %

R_t = 6.42-6.65 min.

IR: 3275, 3083, 2956, 1643, 1566, 1225 cm⁻¹

ESI-MS (Wasser/Acetonitril/Ameisensäure): 1321.8 [M-H]⁺ 1322.8 [M]⁺ 1304.7 [M-H₂O]⁺ (negative mode)

Maldi: 1345.8782 [M+Na]⁺

HR-MS (FAB: 3-NBA): 1323.7714 (26.7) [M+H]⁺

C₆₃H₁₁₀N₁₂O₁₈: 1322.8061

6.11.4 Versuche zu Kapitel 4.12.8

***N*-(Decanoyl)-D-Leucyl-L-asparagyl-D/L-allyl-glycyl-D-leucyl-D-leucyl-D-seryl-D-leucyl-D-seryl-D-Leucyl-L-isoleucyl-D/L-allyl-glycin**

***(N*-(Decanoyl)-D-Leu-L-Asp-D/L-allyl-Gly-D-Leu-D-Leu-D-Ser-D-Leu-D-Ser-D-Leu-L-Ile-D/L-allyl-Gly-OH) (289)**

Gemäß den Arbeitsvorschriften AAV 21, AAV 22, AAV 23, AAV 24, AAV 25, AAV 26, AAV 28 und AAV 32 wird das Peptid aufgebaut und gereinigt.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.73-8.48 (m, 11H, 11*NH), 5.63-5.71 (m, 2H, δ-Gly), 5.37-5.41 (1H, m, γ-Gly), 4.52-4.63 (m, 2H), 4.17-4.31 (m, 11H, α-CH, und β-OH Ser), 3.72-3.75 (m, 1H, α-CH Gly), 3.49-3.60 (m, 4H, 2*β-CH₂ Ser), 3.26-3.30 (m, 1H, α-CH Gly), 2.50-2.53 (m, 2H, H-2'), 2.43-2.48 (m, 4H, 2*β-CH₂), 2.08-2.13 (m, 1H, β-Ile), 1.53-1.63 (m, 5H, 5*γ-CH Leu), 1.40-1.50 (m, 12H, 5*β-CH₂ Leu und H-3'), 1.18-1.23 (m, 12H, H-4 bis H-9'), 0.74-0.86 (39 H, 10*δ-CH₃ Leu, β-CH₃ Ile, δ-CH₃ Ile, H-10')

Ausbeute: 18 mg, 35 %

R_t = 5.87 min.

IR: 3288, 2958, 1664, 1540, 1466, 1205 cm⁻¹

ESI-MS (Wasser/Acetonitril/Ameisensäure): 1354.8 [M-H]⁺ (negative mode)

Maldi: 1356.9509 [M+Na]⁺

HR-MS (FAB: 3-NBA): 1333.8013 (81.1) [M]⁺

C₆₄H₁₁₃N₁₁O₂₀: 1333.8472

7 Literaturverzeichnis

- [1] G. Krauss, *Biochemie der Regulation und Signaltransduktion Wiley VCH 1997*, 223-252.
- [2] G. Krauss, *Biochemie der Regulation und Signaltransduktion Wiley VCH 1997*, 292-253.
- [3] G. Krauss, *Biochemie der Regulation und Signaltransduktion Wiley VCH 1997*, 253-292.

- [4] P. Wipf, Lyon, M. A. , Ducruet, A. P. , Lazo, A. S., *Nature Drug Discovery* **2002**, *1*, 961-976.
- [5] T. Hunter, *Cell* **1995**, *80*, 225-236.
- [6] T. R. Burke, Z. Y. Zhang, *Biopolymers* **1998**, *47*, 225-241.
- [7] T. Mustelin, *Front. Biosci.* **2002**, *7*, d85-142.
- [8] T. Mustelin, *Front. Biosci.* **1998**, d1060-1096.
- [9] Z. Y. Zhang, *Current Topics in Cellular Regulation, Vol 35* **1997**, *35*, 21-68.
- [10] Z. Y. Zhang, Y. Wang, L. Wu, E. B. Fauman, J. A. Stuckey, H. L. Schubert, M. A. Saper, J. E. Dixon, *Biochemistry* **1994**, *33*, 15266-15270.
- [11] Z. Y. Zhang, J. E. Dixon, *Advances in Enzymology and Related Areas of Molecular Biology, Vol 68* **1994**, *68*, 1-36.
- [12] J. W. Eckstein, P. BeerRomero, I. Berdo, *Protein Sci.* **1996**, *5*, 5-12.
- [13] T. Ishibashi, Bottaro, D. P., Chan, A., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1992**, *89*, 12170-12174.
- [14] X. H. Zou, T. Tsutsui, D. Ray, J. F. Blomquist, H. Ichijo, D. S. Ucker, H. Kiyokawa, *Mol. Cell. Biol.* **2001**, *21*, 4818-4828.
- [15] G. Draetta, J. Eckstein, *Biochim. Biophys. Acta-Rev. Cancer* **1997**, *1332*, M53-M63.
- [16] W. Chen, M. Wilborn, J. Rudolph, *Biochemistry* **2000**, *39*, 10781-10789.
- [17] E. B. Fauman, Cogswell, J. E. Lovejoy, B. Rocque, W. J., Holmes, W., Saper, M. A., *Cell* **1998**, *93*, 617-625.
- [18] J. Eckstein, Dixon, J. E., Gottlin, E. B., *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 27445-27449.
- [19] K. D. Watenpaugh, Reynolds, R. A., Yem, A. W., Wolfe, C. L., Deibel Jr., M. R., Chidester, K. D., *J. Mol. Biol.* **1999**, 559-568.
- [20] J. Yuvaniyama, J. M. Denu, J. E. Dixon, M. A. Saper, *Science* **1996**, *272*, 1328-1331.
- [21] G. C. Zhou, J. M. Denu, L. Wu, J. E. Dixon, *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 28084-28090.
- [22] J. H. Kim, D. Y. Shin, M. H. Han, M. U. Choi, *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 27568-27574.
- [23] G. Krauss, *Biochemie der Regulation und Signaltransduktion Wiley VCH* **1997**, 328-357.
- [24] H. Waldmann, Hinterding, D. Alonzo-Diaz, D., *Angw. Chem.* **1998**, 717-780.
- [25] H. Waldmann, Wittinghofer, A., *Angw. Chem.* **2000**, 4360-4383.
- [26] B. D. Aguda, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1999**, *96*, 11352-11357.
- [27] D. Hanahan, Weinberg, A., *Cell* **2000**, *100*, 57-70.
- [28] T. Hunter, *Cell* **2000**, *100*, 113-127.
- [29] J. L. Bos, *Embo J.* **1998**, 6776-6782.
- [30] M. Barbacid, *Annu. Rev. Biochem.* **1987**, 779-827.
- [31] J. L. Bos, *Cancer Res.* **1989**, 4682-4689.
- [32] F. McCormick, *Nature* **1993**, 15-16.
- [33] J. L. B. G. J. Pronk, *Biochimica et Biophysica Acta* **1994**, 131-147.
- [34] A. L. A. Minden, M. McMahon, C. Langercarter, B. Derijard, R. J. Davis, G. L. Johnson, M. Karin, *Science* **1994**, 1719-1723.
- [35] B. B. R. M. F. Wolthuis, L. J. vantVeer, A. M. M. deVriesSmits, R. H. Cool, M. Spaargaren, A. Wittinghofer, B. M. Burgering, J. L. Bos, *Oncogene* **1996**, 353-362.

- [36] L. T. S. N. Peterson, T. R. Brtva, T. Fischer, D. L. Altschuler, P. Martelli, E. G. Lapetina, G. C. White, *Journal Biological Chemistry* **1996**, 29903-29908.
- [37] J. L. B. R. M. F. Wolthuis, *Curr. Opin. Genet. Dev.* **1999**, 112-117.
- [38] A. E. P.T. Hawkins, R. G. Qui, D. Stokoe, F. T. Cooke, R. Walters, S. Wennstrom, T. Evans, M. Symons, L. Stephens, *Curr. Biol.* **1995**, 393-403.
- [39] L. Buday, *Biophys. Act.* **1999**, 187-204.
- [40] U. R. R. C. Hagemann, *Exp. Cell Res.* **1999**, 34-46.
- [41] K. K. C. D. Hu, M. Tamada, K. Akasaka, M. Shirouzu, S. Yokoyama, T. Kataoka, *Journal Biological Chemistry* **1995**, 30274-30277.
- [42] J. D. S. T. Pawson, *Science* **1997**, 2075-2080.
- [43] A. W. C. Block, *Structure* **1995**, 1281-1284.
- [44] T. Mustelin, Saxena, M., *Immunology* **2000**, *1*, 387-396.
- [45] S. M. Keyse, *Cell & Development Biology* **1998**, *9*, 143-152.
- [46] S. M. Keyse, *Free Radic. Res.* **1999**, *31*, 341-349.
- [47] R. K.-F. S. L. Campell, K. L. Rossmann, G. L. Clark, C.J. Der, *Oncogene* **1998**, 1395-1413.
- [48] P. Workmann, Maloney, Alison, *Expert Opin. Bio. Ther.* **2002**, *2*, 3-24.
- [49] T. Mustelin, Williams, S., Alonso, A., *J. Biol. Chem.* **2000**, *276*, 4766-4771.
- [50] S. V. Sharma, Agatsuma, T, Nakano, H, *Oncogene* **1998**, 2639-2645.
- [51] G. Krauss, *Biochemie der Regulation und Signaltransduktion Wiley VCH* **1997**, 179-222.
- [52] H. Ui, Miyke, T, Iinuma, H, Umezawa, S., Umezawa, K., *J. Org. Chem.* **1997**, 103-108.
- [53] H. Ui, Miyke, T, Iinuma, H, Umezawa, S., Umezawa, K., *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7479-7480.
- [54] M. J. Berridge, Irvine, R., **1994**, 315-321.
- [55] M. I. Wahl, Nishibe, S., Hernandez-Sotomyor, S. M. T., Tonks, N. K., Rhee, S. G., Carpenter, G., *Science* **1990**, 1253-1256.
- [56] M. I. Wahl, Nishibe, S., Pledger, S. G., Rhee, S. G., Carpenter, G., *Mol. Cell. Biochem.* **1989**, 2934-2934.
- [57] H. Ui, Imoto, M., Umezawa, K., *J. Antibiot.* **1994**, *48*, 387-390.
- [58] D. Sorensen, Nielson, T. H., Sorensen, J., Christophersen, C., *Tetrahedron Lett.* **2002**, 4421-4423.
- [59] G. Krauss, *Biochemie der Regulation und Signaltransduktion Wiley VCH* **1997**, 392-464.
- [60] B. Alberts, Bray, D., Lewis, J., Raff, M., Watson, J. D., *Molekularbiologie der Zelle* **1990**, 867-880.
- [61] A. Giannis, Huwe, A., Mazitschek, R., *Angw. Chem.* **2003**, 2170-2187.
- [62] D. O. Morgan, *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* **1997**, *13*, 261-291.
- [63] D. O. Morgan, *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.* **1997**, 261-291.
- [64] D. O. Morgan, *Nature* **1995**, *374*, 131-134.
- [65] T. Hunter, *Cell* **1995**, 573-582.
- [66] C. J. Sherr, *Cell* **1993**, 1059-1065.

- [67] C. J. Sherr, J. M. Roberts, *Genes Dev.* **1995**, *9*, 1149-1163.
- [68] C. J. Sherr, J. M. Roberts, *Genes Dev.* **1999**, *13*, 1501-1512.
- [69] T. Hunter, Toyoshima, H., *Cell* **1994**, 67-74.
- [70] I. Hoffmann, *Protoplasma* **2000**, *211*, 8-11.
- [71] I. Hoffmann, G. Draetta, E. Karsenti, *Embo J.* **1994**, *13*, 4302-4310.
- [72] S. Jinno, K. Suto, A. Nagata, M. Igarashi, Y. Kanaoka, H. Nojima, H. Okayama, *Embo J.* **1994**, *13*, 1549-1556.
- [73] U. e. a. Strausfeld, *Nature* **1991**, 242-245.
- [74] J. Gautier, M. J. Solomon, R. N. Booher, J. F. Bazan, M. W. Kirschner, *Cell* **1991**, *67*, 197-211.
- [75] M. S. Lee, S. Ogg, M. Xu, L. L. Parker, D. J. Donoghue, J. L. Maller, H. Piwnicaworms, *Mol. Biol. Cell* **1992**, *3*, 73-84.
- [76] J. B. A. Millar, C. H. McGowan, G. Lenaers, R. Jones, P. Russell, *Embo J.* **1991**, *10*, 4301-4309.
- [77] K. Galaktionov, C. Jesus, D. Beach, *Genes Dev.* **1995**, *9*, 1046-1058.
- [78] J. Pines, *Nature* **1999**, 104-105.
- [79] Y. Sanchez, Wong, C., Thoma, R. S., Richman, R., Piwnica-Worms, H., Wu, Z. Elledge, S. J., *Science* **1997**, 1497-1501.
- [80] K. Galaktionov, Beach, K., *Cell* **1991**, 1181-1194.
- [81] S. Goldstone, S. Pavey, A. Forrest, J. Sinnamon, B. Gabrielli, *Oncogene* **2001**, *20*, 921-932.
- [82] S. Jinno, Suto, S., Nagata, A., Igarashi, M., Kanaoka, Y., Nojima, H., Okayama, H., *Embo J.* **1994**, 1549-1556.
- [83] K. Sadhu, Reed, H., Richardson, H., Russell, P., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1990**, 5139-5143.
- [84] A. Nagata, Igaragashi, S., Jinno, S., Okayama, H., *New Biol.* **1991**, 959-968.
- [85] R. Honda, Y. Ohba, A. Nagata, H. Okayama, H. Yasuda, *FEBS Lett.* **1993**, *318*, 331-334.
- [86] C. Lammer, S. Wagerer, R. Saffrich, D. Mertens, W. Ansorge, I. Hoffmann, *J. Cell Sci.* **1998**, *111*, 2445-2453.
- [87] I. Hoffmann, Draetta, G., Karsenti, E., *Embo J.* **1994**, *13*, 4302-4310.
- [88] B. Furnari, A. Blasina, M. N. Boddy, C. H. McGowan, P. Russell, *Mol. Biol. Cell* **1999**, *10*, 833-845.
- [89] C. Lammer, Wagner, S., Saffrich, R., Mertens, D., Ansorge, Hoffmann, I., *Journal Cell Science* **1998**, 2445-2453.
- [90] T. Hunt, Maller, L., Gautier, J., Minshull, M., Lohka, M., Glotzer, M., *Cell* **1990**, 487-494.
- [91] J. Newport, Dunphy, W., G., Brizuela, D., Beach, D., *Cell* **1988**, 423-431.
- [92] M. Igarashi, Nagata, A., Jinno, S., Okayama, H., *Nature* **1991**, *353*, 80-83.
- [93] K. Galaktionov, D. Beach, *Cell* **1991**, *67*, 1181-1194.
- [94] N. Nakajo, T. Oe, K. Uto, N. Sagata, *Dev. Biol.* **1999**, *207*, 432-444.
- [95] I. Hoffmann, Clarke, P. R., Marcrote M. J., Karsenti, E., Graetta, *Embo J.* **1993**, 53-63.

- [96] J. W. Newport, Guadagno, T., *Cell* **1996**, 73-82.
- [97] Z. Y. Zhang, *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* **1998**, 33, 1-52.
- [98] K. Galaktionov, A. K. Lee, J. Eckstein, G. Draetta, J. Meckler, M. Loda, D. Beach, *Science* **1995**, 269, 1575-1577.
- [99] D. Gasparotto, R. Maestro, S. Piccinin, T. Vukosavljevic, L. Barzan, S. Sulfaro, M. Boiocchi, *Cancer Res.* **1997**, 57, 2366-2368.
- [100] R. Parsons, *Curr. Opin. Oncol.* **1998**, 88-91.
- [101] J. W. Eckstein, *Invest. New Drugs* **2000**, 18, 149-156.
- [102] K. Galaktionov, Chen, X., Beach, D, *Nature* **1996**, 511-517.
- [103] M. Zoring, Evan, G. I., *Curr. Biol.* **1996**, 1553-1556.
- [104] I. Vincent, B. Bu, K. Hudson, J. Husseman, D. Nochlin, L. W. Jin, *Neuroscience* **2001**, 105, 639-650.
- [105] D. Brohm, Philippe, N., Metzger S., Bharagava, A., Müller, O., Waldmann, H., *J. Am. Chem. Soc.*, 13171-13178.
- [106] D. Brohm, *Dissertation Universität Dortmund 2002*.
- [107] R. E. Cebula, Blanchard, J., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 2015-2020.
- [108] A. Wright, McCarthy, P. J., Schulte, G. K., *J. Org. Chem.* **1989**, 3472-3474.
- [109] H. R. Peng, W. G. Xie, D. M. Otterness, J. P. Cogswell, R. T. McConnell, H. L. Carter, G. Powis, R. T. Abraham, L. H. Zalkow, *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 834-848.
- [110] H. R. Peng, W. G. Xie, D. I. Kim, L. H. Zalkow, G. Powis, D. M. Otterness, R. T. Abraham, *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, 8, 299-306.
- [111] H. R. Peng, L. H. Zalkow, R. T. Abraham, G. Powis, *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 4677-4680.
- [112] S. H. Tanida, T., Murori, M., Higashide, R., *Journal of Antibiotics (Tokyo)* **1980**, 1443-1448.
- [113] T. Horiguchi, K. Nishi, S. Hakoda, S. Tanida, A. Nagata, H. Okayama, *Biochem. Pharmacol.* **1994**, 48, 2139-2141.
- [114] S. W. Ham, J. Park, H. I. Kim, J. H. Song, J. Y. Bae, S. H. Cho, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2000**, 21, 35-36.
- [115] K. Tamura, E. C. Southwick, J. Kerns, K. Rosi, B. I. Carr, C. Wilcox, J. S. Lazo, *Cancer Res.* **2000**, 60, 1317-1325.
- [116] P. Wipf, D. C. Aslan, D. K. Luci, E. C. Southwick, J. S. Lazo, *Biotechnol. Bioeng.* **2000**, 71, 58-70.
- [117] P. Wipf, D. C. Aslan, E. C. Southwick, J. S. Lazo, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 313-317.
- [118] T. e. a. Morino, *Chem. Bio* **1997**.
- [119] T. e. a. Morino, *Journal of Antibiotics (Tokyo)* **1996**, 564-568.
- [120] Z. Y. Zhang, *Biopolymers* **1998**, 225-241.
- [121] Z. Y. Zhang, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2002**, 42, 209-234.
- [122] J. A. Joule, Mills, K., Smith, G. F., *Heterocyclic Chemistry* **1998**.
- [123] D. W. C. MacMillan, Brown, S. P., Goodwin, N. C., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 1192-1194.
- [124] B. Figadère, Szlosek, M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 1799-1801.

- [125] B. Figadère, Franck, X., *Tetrahedron Lett.* **2001**, 2801-2803.
- [126] B. Figadère, Szlosek, M., Franck, X., *Journal of Organic Chemistry* **1998**, 5169-5172.
- [127] T. Shibata, Yamamoto, J., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 12157.
- [128] H. Shibata, Hayase, T., *J. Am. Chem. Soc.*, 471.
- [129] H. Shibata, Hayase, T., Yamamoto, J., *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, 1717.
- [130] A. H. Alberts, Wynberg, H., *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 7265.
- [131] H. Danda, Nishikawa, H., Otaka, K., *Journal of Organic Chemistry* **1991**, 6740.
- [132] L. Shengjian, Yaozhong, M., Aiqiao, M., Guishu, Y., **1993**, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 885.
- [133] P. Wipf, Lazo, J. S., *Mol. Pharmacol.* **2002**, 720-728.
- [134] P. Wipf, Lazo, J. S., Hopkins, C. R., Phillips, E. O., *Tetrahedron* **2002**, 6367-6372.
- [135] P. Delmotte, Delmotte-Plaquée, J., *Nature* **1953**, 344-347.
- [136] A. W. Ayer, Lee, S. P., Tsuneda, A., Hiratsuka, Y., *Can. J. Microbiol.* **1980**, 766-773.
- [137] R. N. Mirrington, Ritchie, C. W., Shoppee, C. W., Taylor, W. C., Sternhell, S., *Tetrahedron Lett.* **1964**, 365-384.
- [138] P. Delmotte, Delmotte-Plaquée, J., McCapa, F., Scott, A. I., *Tetrahedron Lett.* **1964**, 869-875.
- [139] H. J. Cutler, Arrendale, J. P., Springer, J. P., Cole, P. D., Roberts, R. G., Hanlin, R. T., *Agric. Biol. Chem.* **1987**, 51, 3331-3338.
- [140] H. J. Kwon, Yoshida, M., Muroya, A., Hattori, S., Nishada, E., Fukui, Y., Beppu, T., Horinouchi, S., *J. Biochem.* **1995**, 221-228.
- [141] T. Oikawa, Ito, H., Ashino, H., Toi, M., Tominaga, T., Morita, I., Murota, S. I., *Eur. J. Pharmacol.* **1993**, 221-227.
- [142] S. M. Roe, Prodromou, C., O'Brien, R., Ladbury, J. L., Piper, P., Pearl, W., *J. Med. Chem.* **1999**, 260.
- [143] H. J. Kwon, Yoshida, S., Nagaoka, M., Obinata, T., Beppu, T., Horinouchi, S., J., *Oncogene* **1997**, 2625.
- [144] B. G. Gold, Densomre, V., Shou, W., Matzuk, M. M., Gordon, H., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1999**, 1202.
- [145] S. J. Danishefsky, Kuduk, S., Zheng, F. F., Sepp-Lorenzino, L., Rosen, L., Harris, C. R., Querfelli, Q., *J. Bioorg. Med. Chem. Lett* **2000**, 4325.
- [146] S. J. Danishefsky, Kuduk, S., Zheng, F. F., Sepp-Lorenzino, L., Rosen, L., *J. of Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 1233.
- [147] H. P. Sigg, Loeffner, W. (Sandoz AG), *US Patent (1969)*, 2, 828,526.
- [148] J. F. Zhao, Nakano, H., Sharma, S., *Oncogene* **1995**, 161-173.
- [149] Y. Shimada, Ogawa, T., Sato, A., Kaneko, I., Tsujita, Y., *J. Antibiot.* **1995**, 824-830.
- [150] M. Isaka, Suyarnsestakorn, C., Tanticharoen, M., *Journal of the Organic Chemistry* **2002**, 1561-1566.
- [151] R. Lett, Lampilas, M., *Tetrahedron Lett.* **1992**, 777-780.
- [152] R. Lett, Tichkowsky, I., *Tetrahedron Lett.* **2002**, 3997-4001.
- [153] R. Lett, Tichkowsky, I., *Tetrahedron Lett.* **2002**, 4003-4007.
- [154] R. Lett, Sellès, P., *Tetrahedron Lett.* **2002**, 4627-4631.

- [155] R. Lett, Sellès, P., *Tetrahedron Lett.* **2002**, 4621-4625.
- [156] S. J. Danishefsky, Garbaccio, R. M., *Org. Lett.* **2000**, 2, 3127-3129.
- [157] S. J. Danishefsky, Garbaccio, R. M., Stachel, S. J., Baeschlin, D. K., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 10903-10908.
- [158] S. J. Danishefsky, Garbaccio, R. M., Stachel, S. J., Baeschlin, D. K., Solit, D. B., Chiosis, G., Rosen, N., Yamamoto, K., *Angw. Chem.* **2003**, 115, 1318-1322.
- [159] S. J. Danishefsky, Yang, Z. Q., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 9602-9603.
- [160] S. J. Danishefsky, Yamamoto, K., Biswas, K., Gaul, C., *Tetrahedron Lett.* **2003**, 3297-3299.
- [161] H. Waldmann, Schlede, U., Nazaré, M., *Tetrahedron Lett.* **1998**, 1143-1144.
- [162] A. Fürstner, Nongyan, S., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 2533-2534.
- [163] R. Peters, *Persönliche Mitteilung*.
- [164] H. M. R. Hoffmann, Vakalopoulos, A., *Org. Lett.* **2000**, 2, 1447-1450.
- [165] J. A. Tobert, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2002**, 517-526.
- [166] J. A. Tobert, *Am. J. Cardiol.* **1988**, 62, J28-J34.
- [167] J. A. Tobert, *JAMA-J. Am. Med. Assoc.* **1988**, 260, 359-366.
- [168] Y. Z. Shu, *J. Nat. Prod.* **1998**, 1053-1071.
- [169] A. Göhrt, Zeeck, A., *J. Antibiot.* **1992**, 45, 66-72.
- [170] S. Grabley, Grazer, E., Hütter, D., Ludwig, D., Mayer, M., Thiericke, R., Till, G., Wink, J., *J. Antibiot.* **1992**, 56-73.
- [171] H. S. Grabley, D., Hammann, K., Kirsch, R., Kluge, H., Thiericke, R., *J. Antibiot.* **1992**, 1176-1181.
- [172] M. Andrus, Shih, T., *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8780-8785.
- [173] S. Colle, Taillefumier, C., Chapleur, Y., Liebl, R., Schmidt, A., *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 7.
- [174] G. Solladié, Arce, E., Bauder, C., Carreno, C., *J. Org. Chem.* **1998**, 2332-2337.
- [175] R. A. Pilli, Victor, M. M., *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4421-4424.
- [176] N. Machinaga, Kibayashi, C., *Tetrahedron Lett.* **1993**, 5739-5742.
- [177] J. S. Clark, Whitelock, G. A., *Tetrahedron Lett.* **1994**, 6381-6382.
- [178] J. Nokami, Taniguchi, T., Ogawa, Y., *Chem. Lett.* **1995**, 43-44.
- [179] H. Yamada, Tanaka, T., Oritani, T., *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1995**, 1657-1660.
- [180] A. Fürstner, *Angw. Chem.* **2000**, 3140-3172.
- [181] I. Meyers, Dvorak, C. A., Schmitz, W. D., Poon, D. J., Pryde, D. C., Lawson, J. J., Amos, A. A., *Angw. Chem.* **2000**, 1730-1732.
- [182] J. Wagner, Cabrejas, M. L. M., Rohrbach, S., Wagner, D., Kallen, J., Zenke, G., *Angw. Chem.* **1999**, 2595-2598.
- [183] R. H. Grubbs, Scholl, M., Ding, C., Lee, R. H., *Org. Lett.* **1999**, 953-956.
- [184] R. H. Grubbs, Morgan, J. P., *Org. Lett.* **2000**, 2, 3153-3155.
- [185] G. Krauss, *Biochemie der Regulation und Signaltransduktion Wiley VCH* **1997**.
- [186] *Novabiochem-Katalog* **2000/2001**.
- [187] H. Kunz, Seitz, O., *Journal of Organic Chemistry* **1997**, 813-826.
- [188] H. Kunz, Seitz, O., *Angw. Chem.* **1995**, 107, 901-904.
- [189] S. Gibson, Biagini, S. C. G., Keen, S., *J. Chem. Soc., Perkin Rans I* **1998**, 2485-2499.

- [190] H. Kessler, Schmiedeberg, N., *Org. Lett.* **2002**, *4*, 59-62.
- [191] G. W. Kenner, McDermott, J. R., Sheppard, R. C., *Chemical Communications* **1971**, 636-637.
- [192] J. A. Ellman, Backes, J. B., Virgilio, A. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 3055-3056.
- [193] J. N. Lambert, Mitchell, J. P., Roberts, K. D., *J. Chem. Soc., Perkin Rans 1* **2000**, 471-484.
- [194] O. Diels, Alder, K., *Chem. Ber.* **1929**, 557.
- [195] J. A. Berson, Swidler, J., *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 4060.
- [196] M. J. J. Srogl, I. Stibor, *Collect. Czech.* **1970**, *35*, 3478.
- [197] J. M. Fang, Liao, L. F., Hong, B. C., *Journal of Organic Chemistry* **1986**, 2828-2929.
- [198] N. James, Kellny, D. R., *Tetrahedron Lett.* **1999**, 3251-3254.
- [199] *Justus Liebigs Ann. Chem* **1932**, 283.
- [200] M. J. Burk, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10125-10138.
- [201] S. Yasuyo, *Journal of Organic Chemistry* **2001**, *66*, 5649-5656.
- [202] P. Kocienski, *Tetrahedron* **1993**, *34*, 277-280.
- [203] R. O. Duthaler, *Angw. Chem.* **1989**, 490-491.
- [204] E. Lemmich, *Phytochemistry* **1981**, *20*, 1419-1420.

8. Abkürzungsverzeichnis

abs.	absolut
Ac	Acetyl
All	Allyl
Aloc	Allyloxycarbonyl
Ar	Aryl
Cdk	cyclin dependent kinase
CKI	Cyclin inhibierende Kinase
CH ₂ Cl ₂	Dichlormethan
Bn	Benzyl
<i>t</i> -Bu	<i>tertiär</i> -Butyl
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
d	Tag(e)
DAG	Diacylglycerol
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid
DIC	<i>N,N'</i> Diisopropylcarbodiimid
DIEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin, Hünig Base
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DME	Dimethoxyethan
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DTE	1,4-Dithioerythritol
EDC	<i>N</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N'</i> -ethyl-carbodiimid-hydrochlorid
EDTA	<i>N,N,N',N'</i> -Ethylendiamintetraessigsäure

ee	enantiomeric excess
eq.	Äquivalent(e)
ER	Endoplasmatisches Retikulum
ESI	Elektrospray Ionisation
Et	Ethyl
Et ₂ O	Diethylether
EtOAc	Essigsäureethylester
ges.	gesättigt
FAB	Fast Atom Bombardment
Fmoc	<i>N</i> -9-Fluorenylmethoxycarbonyl
GCMS	Gaschromatograph-Massenspektrometer
h	Stunde(n)
HBTU	2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorophosphat
HOBT	1-Hydroxybenzotriazol
HPLC	Hochdruckflüssigchromatographie
HR-MS	High Resolution Mass Spektroskopie
HSP	heat shock Protein
Hz	Hertz
IBX	1-Hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1 <i>H</i>)-on-1-oxid
InsP ₃	Inosit-1,4,5-Triphosphat
IR	Infrarotspektroskopie
<i>J</i>	Kopplungskonstante
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
LDA	Lithiumdiisopropylamid
Lsg.	Lösung
M	Molar
MALDI	Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation
Me	Methyl
MeOH	Methanol
Mes	Mesityl, 2,4,6-Trimethylphenyl
Mg	Milligramm
min	Minute(n)
ml	Milliliter
mmol	Millimol
μM	Micromol
MOPS	3-(<i>N</i> -Morphololino)-propansulfonsäure
MS	Massenspektrometrie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
NPP	para-Nitrophenol-phosphat
PG	Schutzgruppe
PCC	Pyridiniumchlorochromat
Pd(PPh ₃) ₄	Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0)
Ph	Phenyl
PKC	Proteinkinase C
PLC	Phospholipase C
ppm	parts per million
PPTS	Pyridinium-4-toluolsulfonsäure
pRb	Retinoblastoma-Protein
PSP	Protein-Serin/Threonin-Phosphatase
PTP	Protein-Tyrosin-Phosphatase
Py	Pyridin
quant.	quantitativ
<i>p</i> -TsOH	4-Toluolsulfonsäure

R	Rest
Ras	Adenosarkom aus Ratten
Raf	rapid fibrosarcosis
Ref.	Referenz
R _f	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
SAR	Structure Activity Relationship
SEM	2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl
Sdp.	Siedepunkt
Smp.	Schmelzpunkt
SiO ₂	Kieselgel
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butyl-ammoniumfluorid
TBS	<i>tertiär</i> -Butyldimethylsilyl
TEA	Triethylamin
TES	Triethylsilyl
<i>tert</i>	tertiär
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TIS	Triisopropylsilan
Tris	2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol
Trt	Trityl = Triphenylmethyl
2-Cl-Trt	2-Chlor-trityl
UV	Ultraviolett
v	Volumen
VHR	Vaccina Virus1-related

Danksagung

Zum Gelingen dieser Arbeit haben viele Menschen beigetragen, bei denen ich mich an dieser Stelle ausdrücklich bedanken möchte.

Den Mitgliedern des Arbeitskreises danke ich für die freundliche Arbeitsatmosphäre und die zahlreichen gemeinsamen Unternehmungen. Mein besonderer Dank gilt Dr. Rolf-Peter Breinbauer, Dr. Dirk Brohm, Dr. Martin Völkert, Dr. Carsten Peters, und Birte Döring für die gewissenhafte Korrektur dieser Arbeit.

Für die gute Zusammenarbeit möchte ich mich bei meinen Kooperationspartnern Dr. Heino Prinz, Sudipta Basu, Dr. Duraiswamy A. Jeyaraj, Dr. Carsten Schulz und Dr. Upadhaya Timmanna bedanken. Kerstin Reinecke sei sehr herzlich für die Isolierung von Cdc25a gedankt sowie Heike Rimpel für die Durchführung der biologischen Untersuchungen.

Den Mitarbeitern der analytischen Abteilungen des Instituts für Organische Chemie der Universität Dortmund und des Max-Planck-Instituts für Molekulare Physiologie Dortmund danke ich herzlich für die schnellen und sorgfältigen Analysen und Spektren: Dr. Heino Prinz, Dr. Petra Janning, Kerstin Reinecke, Christiane Vorweg, Sandra Eichhorn, Dörte Görhrke, Bernhard Griewel, Dr. Burkhard Costisella und Annette Danzmann.

Für die großartige Laboratmosphäre sowie auch nach Rückschlägen nie aufzugeben und für Aufmunterung die Dinge positiv zu sehen danke ich meinen Laborkollegen aus D3.14. Dr. Reinhard Reents versprühte immer Optimismus im Labor und unter Einsatz seines Lebens organisierte er *Meisterrasen!* Dr. Carsten Peters entführte uns auf die Canarischen Inseln und war ein ausgezeichneter Laborausflugsführer. Dr. Martin Völkert hatte immer den Blick für das Wesentliche im Leben und im Labor. Unserem Laborengel Sasiskala *Sasi* Thavam sei für die brillante praktische Hilfe und umsichtigen Art sehr herzlich gedankt. Sie hatte unser Labor immer fest in ihrer Hand. Weiterhin danke ich dem „Frauenlabor“ Maja Köhn, Anja Watzke und Nicola Bisek, die mich in den letzten Monaten meiner Arbeit begleitet haben. Unseren Laborehregästen Catherine Katzka und Elisabeth Gonthier sei für all ihre Hilfe und guten Tipps sehr herzlich gedankt.

Mein besonderer Dank gilt all meinen Freunden, die mich während meines Studiums begleitet haben.

Last but not least möchte ich mich bei meiner Familie und bei meiner Freundin Birte bedanken. Ohne ihre finanzielle und liebevolle Unterstützung wäre all dies nicht möglich gewesen.

Lebenslauf

Name: Lars-Oliver Wittenberg

Geburtsdatum und -ort: 26.01.1972

Familienstand: ledig

Schulbildung:

1979-1983 Grundschule Bodenwerder

1983-1985 Orientierungsstufe Bodenwerder

1985-1989 Realschule Bodenwerder

1989-1992 Fachgymnasium Wirtschaft Holzminden

Juni 1992 Allgemeine Hochschulreife

Wehrdienst:

07/1992-9/1993 Grundwehrdienst und Soldat auf Monate (SAM15), Yorck-Kaserne Stadtoldendorf

Studium:

10/1993-09/1999 Chemiestudium an der Universität von Hannover

10/1997-04/1998 Forschungsaufenthalt am Imperial College of London, England, in der Gruppe von Prof. A. M. G. Barrett „New chlorination methodology of epoxyketones and synthesis of the headcore of Gymnastatin A“

02/1999-08/1999 Diplomarbeit unter der Betreuung von Prof. H. M. R. Hoffmann „Synthese des C6'-C16' Segmentes von Disorazol A“
Diplomgesamtnote „sehr gut“

Promotion:

11/1999-08/2003 Doktorarbeit unter der Betreuung von Prof. Dr H. Waldmann an der Universität Dortmund und am Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie Dortmund

Praktikum:

09/2003-10/2003 Industriepraktikum bei der Bayer Health Care in Wuppertal