Prins-Cyclisierung an fester Phase – Kombinatorische Synthese einer Tetrahydropyran-Bibliothek

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

Dissertation

von
Diplom-Chemiker

Tobias Voigt

aus
Göttingen

1. Gutachter: **Prof. Dr. Herbert Waldmann**

2. Gutachter: **Prof. Dr. Peter Eilbracht**

Tag der mündlichen Prüfung: 10. August 2006

Die vorliegende Arbeit wurde unter Anleitung von Prof. Dr. Herbert Waldmann am Fachbereich Chemie der Universität Dortmund und am Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie in der Zeit von Oktober 2001 bis April 2006 angefertigt.

Meiner Familie und meinen Freunden

You gotta say yes to another excess

Yello, 1983

Inhaltsverzeichnis

1 Allgemeiner Teil 1

1.1 Auf der Suche nach Wirkstoffen für neue Medikamente 1

1.2 Kombinatorische Chemie – Erwartungen und Realität 2

1.3 Naturstoffe als vielseitige Substanzen 3

1.4 Vergleich von Naturstoffen, Wirkstoffen und Substanzbibliotheken 4

1.5 Tetrahydropyrane als erfolgversprechendes Strukturmotiv 6

2. Aufgabenstellung 9

3 Spezieller Teil 11

3.1 (–)-Centrolobin – Ein Testfall für die Anwendbarkeit von Tetrahydropyran-Synthesen 11

3.2 Die Prins-Reaktion und die Prins-Cyclisierung 16

3.3 Strategien zum Aufbau von Tetrahydropyranen an fester Phase 23

3.4 Wahl des Linkers 27

3.5 Synthese der Bausteine für die Prins-Cyclisierung 28

3.5.1 Vorüberlegungen 28

3.5.2 Synthese der Hydroxybenzaldehyde 28

3.5.3 Asymmetrische Synthese der Homoallylalkohole 31

3.5.3.1 Zimtsäurederivate ohne Phenolfunktionalität 31

3.5.3.2 Zimtsäurederivate mit Phenolfunktionalität 33

3.5.3.3 Oxidation der Alkohole 35

3.5.3.4 Asymmetrische Allylierung der Aldehyde 36

3.6 Prins-Cyclisierung in Lösung 38

3.7 Synthese an fester Phase 39

3.7.1 Methoden der kombinatorischen Chemie 39

3.7.2 IRORI MacroKans™ 41

3.7.3 Auswahl und Beladung des polymeren Trägers 43

3.7.4 Prins-Cyclisierung an der festen Phase 46

3.7.5 Abspaltung mit gleichzeitiger Debenzylierung 48

3.7.6 Hydrolyse der Tetrahydropyran-4-ylacetate 53

3.7.7 Synthese der Carbamate 57

3.7.8 Synthese der Carbonate 59

3.7.9 Synthese der Benzoesäureester 62
3.7.10 Versuche zur Synthese von Tetrahydropyran-4-onen 63
3.8 Versuche zur Darstellung von Tetrahydropyranen über eine Cycloaddition/Michael-Additions-Sequenz 65
3.8.1 Vorüberlegungen 65
3.8.2 Darstellung eines substituierten Danishefsky-Diens 67
3.8.3 Cycloaddition des Diens mit einem Aldehyd 68
3.8.4 Versuche zur Michael-Addition 68
3.9 Biologische Evaluierung der synthetisierten Tetrahydropyrane 71
3.9.1 PathDetect® Reportergen-Assay 72
3.9.2 Zellvitalitäts-(MTT-)Assay 73
3.9.3 Ergebnisse der Assays 74
4 Diskussion der Ergebnisse 77
5 Zusammenfassung 81
6 Experimenteller Teil 83
6.1 Allgemeines, Messgeräte, Hilfsmittel 83
6.2 Synthese der Bausteine für die Prins-Cyclisierung 86
6.3 Prins-Cyclisierung in Lösung 103
6.4 Darstellung der Verbindungen an fester Phase 104
6.4.1 Allgemeine Arbeitsvorschriften 104
6.4.2 Synthese der Essigsäuretetrahydropyran-4-ylester 110
6.4.3 Synthese der Tetrahydropyran-4-ole 131
6.4.4 Synthese der Carbamate 149
6.4.5 Synthese der Carbonate 159
6.4.6 Synthese der Benzoesäureester 177
6.5 Tabellarische Übersicht über die synthetisierten Tetrahydropyrane 181
6.6 Versuche zur Darstellung von Tetrahydropyranen über eine Cycloaddition/Michael-Additions-Sequenz 188
6.7 Biochemische Assays 191
7 Literaturverzeichnis 193
8 Abkürzungsverzeichnis 197
9 Anhang 198

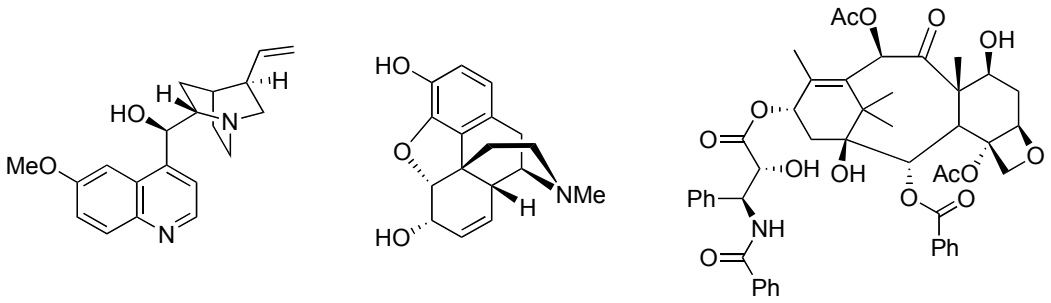
1 Allgemeiner Teil

1.1 Auf der Suche nach Wirkstoffen für neue Medikamente

Die Lebenserwartung in Deutschland hat sich in den letzten 120 Jahren mehr als verdoppelt.[1] Waren am Ende des 19. Jahrhunderts Infektionskrankeiten die häufigste Todesursache, so stellen sie heute – unter anderem durch die Entwicklung effektiver Wirkstoffe – in Deutschland nur noch einen kleinen Anteil von weniger als 2 % dar.[2] Mittlerweile sind Herz-Kreislauferkrankungen und Krebs mit zusammengenommen etwa 70 % die häufigsten Todesursachen in Deutschland. Infektionskrankheiten haben deshalb aber nicht an ihrer globalen Bedeutung verloren: Weltweit gesehen sind Infektionskrankheiten wie Tuberkulose, Malaria oder AIDS für mehr als ein Viertel der Todesfälle verantwortlich.[3]

Kann für jede dieser Krankheiten ein spezifisches und hochwirksames Mittel gefunden werden? Da aus dem chemischen Strukturraum von geschätzten 10^{60} verschieden wirkstoffähnlichen Molekülen mit einer molaren Masse bis 500 bis jetzt nur ein verschwindend geringer Bruchteil hergestellt wurde, sollte die Anzahl der noch nicht synthetisierten potentiellen Wirkstoffe nahezu unbegrenzt groß sein.[4]

Schon bevor organische Moleküle gezielt synthetisiert wurden, kamen zahlreiche Substanzen aus der Natur als Wirkstoffe zum Einsatz. Chinin (**1**), Morphin (**2**) und Taxol (**3**) (Abbildung 1) sind einige Beispiele für Naturstoffe, die heute als Wirkstoffe eingesetzt werden.



Chinin (**1**)
Malaria-Medikament

Morphin (**2**)
starkes Schmerzmittel

Taxol (**3**)
Krebs-Medikament

Abbildung 1: Naturstoffe mit bedeutender pharmakologischer Aktivität

Häufig brachte bei Naturstoffen eine geringfügige Veränderung der chemischen Struktur eine bessere Verträglichkeit oder stärkere Wirkung mit sich. Bekannte Beispiele hierfür sind die

aus den Naturstoffen **4**–**6** entwickelten Wirkstoffe Acetylsalicylsäure (**7**), Bisoprolol (**8**) und Dihydroergotamin (**9**) (Abbildung 2).

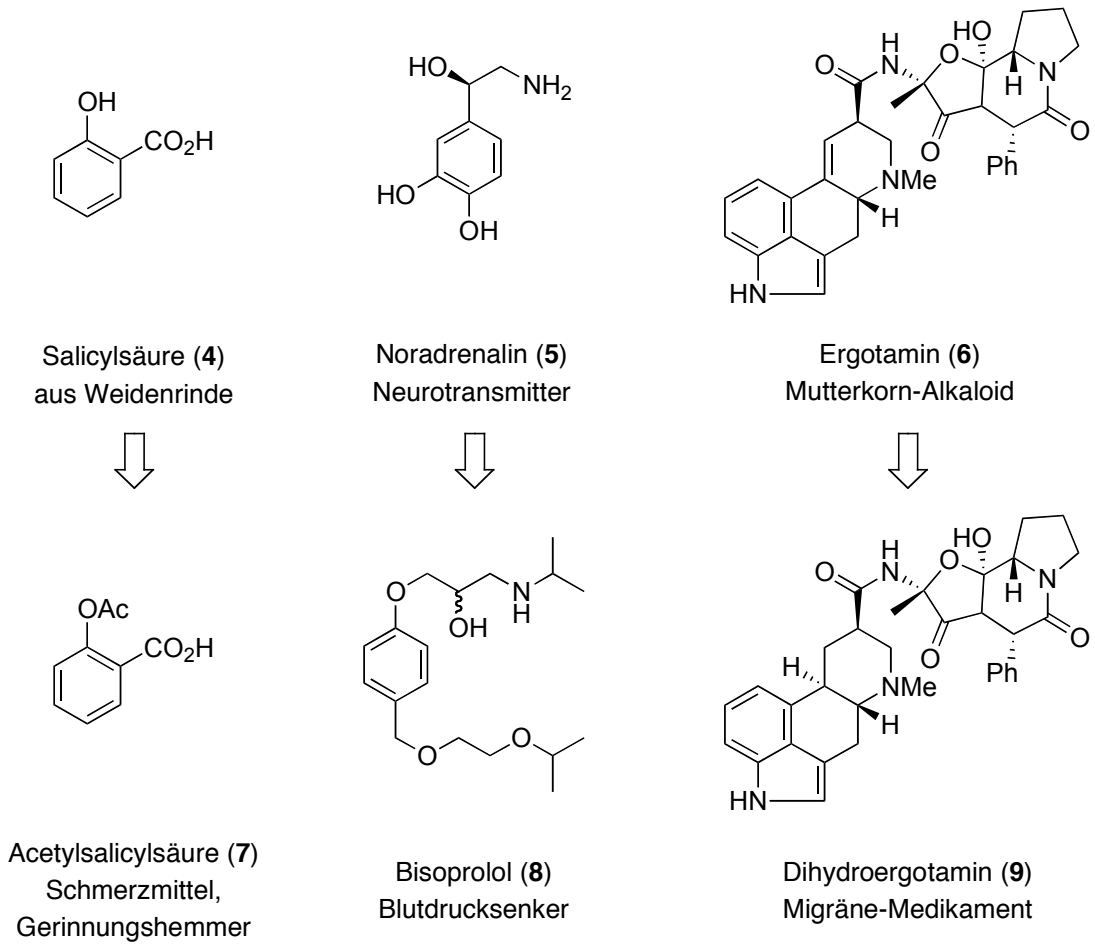


Abbildung 2: Naturstoffe und daraus abgeleitete Derivate mit bedeutender pharmakologischer Aktivität

1.2 Kombinatorische Chemie – Erwartungen und Realität

Die Entdeckungen von Wirkstoffen mit ganz neuen Grundstrukturen geschah jedoch selten.[5] Mit der Entwicklung des Hochdurchsatz-Screenings Ende der 80er Jahre des vergangenen Jahrhunderts bestand die Möglichkeit, sehr viele verschiedene Substanzen in kurzer Zeit auf ihre biologische Aktivität zu testen.[6] Die sich in Folge dessen in den 90er Jahren rasant entwickelnde kombinatorische Chemie eröffnete ihrerseits die Möglichkeit eines schnellen Zugangs zu einer großen Anzahl an neuen Verbindungen. Insbesondere die festphasengestützte Synthese ermöglichte die Darstellung großer Substanzbibliotheken in kürzester Zeit. So stieg allein die Zahl der vom *Chemical Abstracts Service* registrierten Substanzen in den letzten zehn Jahren um 90 % auf 27 Millionen an (Abbildung 3).[7] Die

Anzahl aller synthetisierten Substanzen wurde 2004 sogar auf 120 Millionen geschätzt.[8] Von diesem Zusammenspiel zwischen Hochdurchsatz-Screening und kombinatorischer Chemie wurden viele neue Leitstrukturen erwartet, die letztlich neue Wirkstoffe hervorbringen sollten.

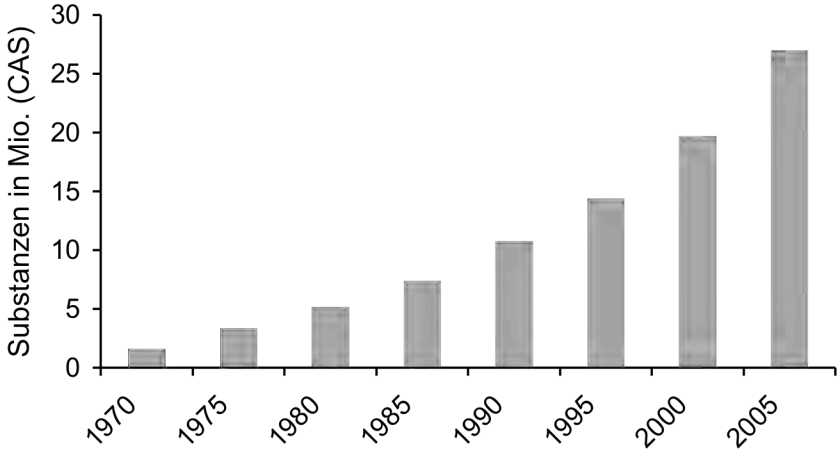


Abbildung 3: Zahl der beim *Chemical Abstracts Service* registrierten Substanzen[7]

Diese Hoffnungen wurden jedoch bis heute nicht erfüllt: Die durch kombinatorische Synthese hergestellten Substanzbibliotheken wiesen in Tests auf biologische Wirksamkeit eine wesentlich geringere Aktivität gegenüber denen historischer Substanzbibliotheken auf.[9] Man hatte größtenteils Stoffe mit geringer biologischer Relevanz synthetisiert und so nur eine sehr geringe Erfolgsquote für die Entwicklung neuer Wirkstoffe erzielt. Die Anzahl der neu zugelassenen Wirkstoffe lag in den letzten fünf Jahren unter dem Durchschnitt der letzten Jahrzehnte (Abbildung 4).[10]

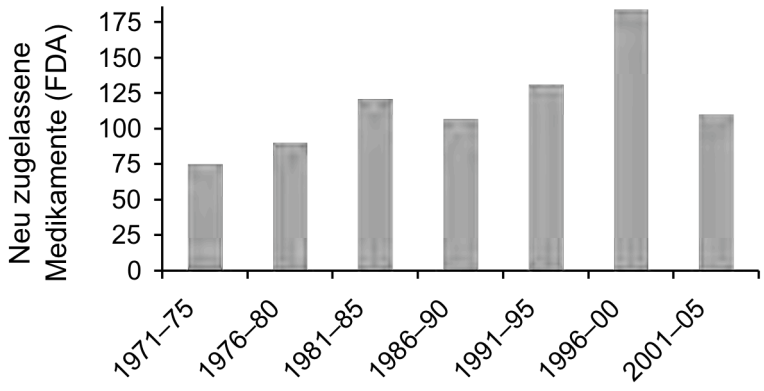


Abbildung 4: Bei der US-amerikanischen *Food and Drug Association* (FDA) neu zugelassene Wirkstoffe von 1971 bis 2005[10]

1.3 Naturstoffe als vielseitige Substanzen

Mittlerweile sind aus den verschiedensten Organismen fast 250.000 Naturstoffe isoliert und identifiziert worden.[11] Jeder dieser Naturstoffe muss während seiner Biosynthese oder Wirkung mit Proteinen in Wechselwirkung treten. Die Gruppe der Naturstoffe bietet daher einen guten Ausgangspunkt für die Suche nach biologisch relevanten Substanzen. Betrachtet man die Substanzen in Abbildung 1 näher, so fällt auf, dass sie am Ort ihres natürlichen Vorkommens eine völlig andere Funktion als beim Menschen zeigen. Ein großer Teil der Naturstoffe bzw. deren Grundstrukturen können also offensichtlich in verschiedenen Organismen als Modulatoren von unterschiedlichen Proteinen dienen.

Evans et al. untersuchten diese Eigenschaft eingehend an Benzodiazepinderivaten und prägten den Begriff der „privilegierten Strukturen".[12] Weitergehende, detaillierte Ansätze zur Auffindung solcher Grundstrukturen wurden von Waldmann et al. mit den Konzepten des *Structural Classification of Natural Products* (SCONP)[13] und des *Protein Structural Similarity Clustering* (PSSC)[14] und der hieraus resultierenden *Biology Oriented Synthesis* (BIOS)[15] entwickelt. Der nahezu unbegrenzt große chemische Strukturraum wird so für die Suche nach wirkungsvollen Modulatoren für Proteine auf einen deutlich kleineren und erfolgversprechenderen reduziert.

1.4 Vergleich von Naturstoffen, Wirkstoffen und Substanzbibliotheken

Charakteristische Eigenschaften von Wirkstoffen untersuchten Lipinski et al. 1997. Die 50 000 Substanzen des *World Drug Index* wurden mit einer Untergruppe von etwa 2000 Substanzen verglichen, die bereits eine erfolgversprechende klinische Wirksamkeit gezeigt hatten.[16] Als Kriterien für einen oral bioverfügbaren Wirkstoff wurden dabei folgende Eigenschaften abgeleitet:

- maximal 5 Wasserstoffbrückenbindungs-Donoren
- maximal 10 Wasserstoffbrückenbindungs-Akzeptoren
- eine maximale molare Masse von 500
- einen berechneten Verteilungskoeffizient in Wasser/*n*-Oktanol (*c*logP) kleiner als 5
- Für Substanzen die in einem biologischen System aktiv transportiert werden, gelten diese Regeln nicht

Für einen Vergleich wurden von Feher et al. für jede der oben genannten Substanzgruppen die Einträge mehrer Datenbanken kombiniert.[17] Einige der untersuchten Eigenschaften sind in Abbildung 5 aufgeführt:

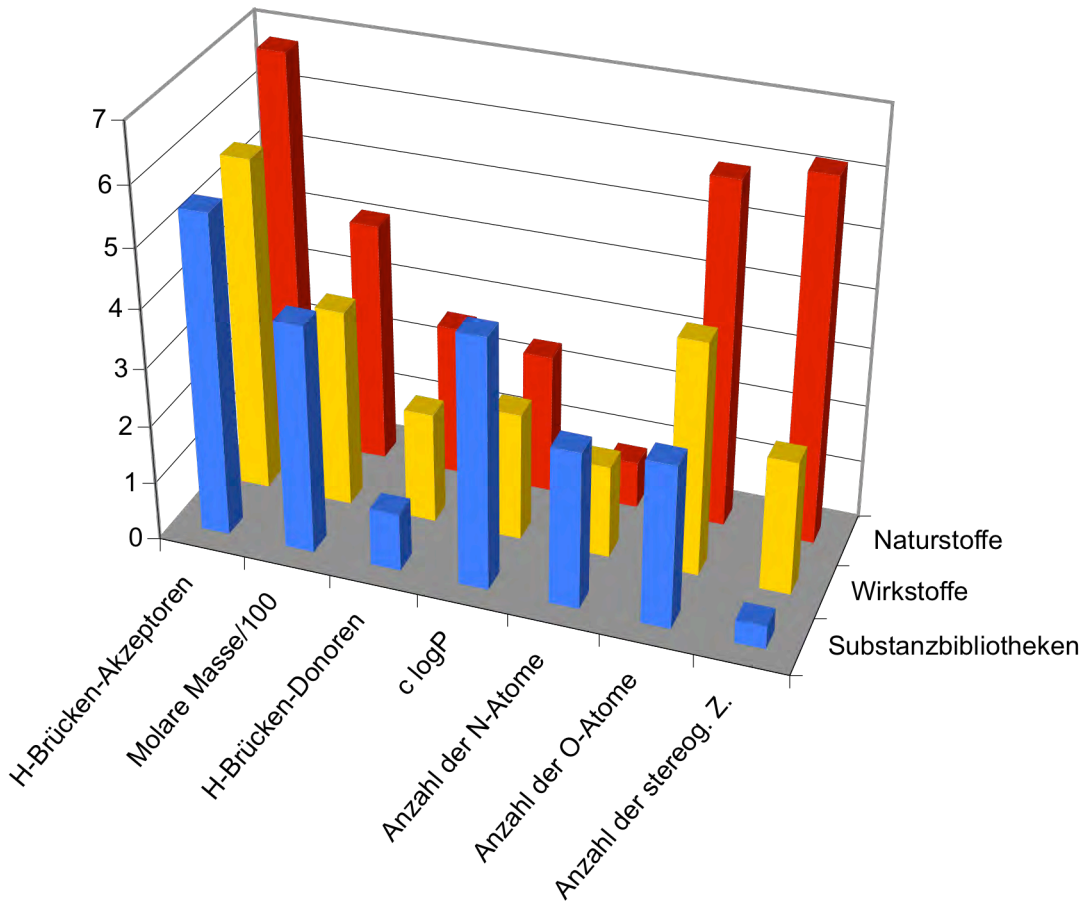


Abbildung 5: Vergleich einiger Eigenschaften von Naturstoffen, Wirkstoffen und kombinatorischen Substanzbibliotheken[17]

Geringe Unterschiede zeigen sich in der Anzahl der Wasserstoffbrückenbindungs-Akzeptoren und in der molaren Masse. Die übrigen Eigenschaften weichen jedoch erheblich voneinander ab. Auffällig ist, dass ein etwa gleich großer Anteil der Naturstoffe wie auch der Wirkstoffe diese „*Rule-of-five*“ erfüllen. Substanzen aus kombinatorischen Bibliotheken besitzen etwa halb so viele Wasserstoffbrückenbindungs-Donoren wie Naturstoffe und Wirkstoffe. Hauptsächlich hierdurch sind letztere um zwei Größenordnungen hydrophober als Wirkstoffe oder Naturstoffe. Der Grund hierfür ist, dass sich anfangs gefundene aktive Verbindungen bei lipophilen Substanzen in der späteren Optimierung besser in Leitstrukturen umsetzen und weiterentwickeln lassen.[8]

Während Naturstoffe im Durchschnitt 6.2 und Wirkstoffe 2.3 stereogene Zentren enthalten, liegt dieser Wert für Substanzbibliotheken bei lediglich 0.4. Die Gründe hierfür liegen zum einen in der kleinen Anzahl kommerziell verfügbarer chiraler (gegenüber achiralen) Bausteinen. Zum andern findet die kombinatorische Chemie zum großen Teil an fester Phase

statt, und hier sind für die Generierung neuer Stereozentren zwar schon viele, aber längst noch nicht genug Methoden entwickelt worden.[18]

Viele Naturstoffe gehören zur Klasse der Terpene oder Polyketide und enthalten daher in der Regel wenige Stickstoffatome (Ausnahme: Alkaloide). Baut man hingegen kombinatorisch eine Substanzbibliothek auf, so enthalten (aromatische) Heterocyclen fast immer Stickstoff. Betrachtet man die alljährlich erscheinenden Zusammenfassungen aller veröffentlichter Bibliothekssynthesen fällt auf, dass sauerstoffhaltige Heterocyclen fast nie zum Aufbau des eines Grundgerüsts verwendet werden, obwohl sie in Naturstoffen häufig vorkommen.[19-25] So war bis jetzt keine Bibliotheksynthese bekannt, in der ein Tetrahydropyran als zentrale Struktur aufgebaut wird.

1.5 Tetrahydropyrane als erfolgversprechendes Strukturmotiv

Naturstoffe mit Tetrahydropyran-Grundstruktur wurden aus verschiedenen marinen und terrestrischen Organismen isoliert. Die auf biologische Aktivität hin untersuchten Naturstoffe zeigten die unterschiedlichsten Eigenschaften, wie antioxidative oder antibiotische bzw. Anti-Tumor-Aktivität.

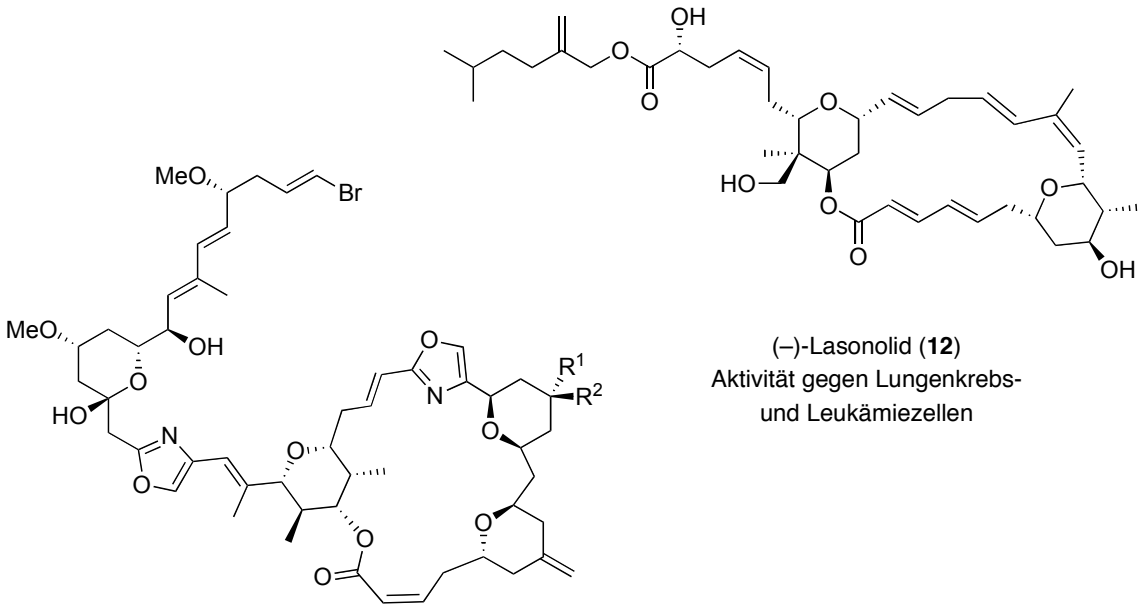
Im folgenden seien einige Vertreter aufgeführt (Abbildung 6):

Die Makrolide *Phorboxazol A* und *B* (**10** und **11**) wurden aus dem marinen Schwamm *Phorbas sp*. isoliert und zeigten mit einem GI_{50}-Wert von <1.6 nM eine außerordentlich hohe Aktivität gegenüber 60 verschiedenen Tumorzelllinien.[26]

(–)-Lasonolid (**12**) wurde aus *Forcepia sp*., ebenfalls einem marinen Schwamm, isoliert. Es zeigt GI_{50}-Werte von 2.7 nM gegenüber menschlichen Lungenkrebszellen A-549 bzw. 57 nM gegen Leukämiezellen P338.[27]

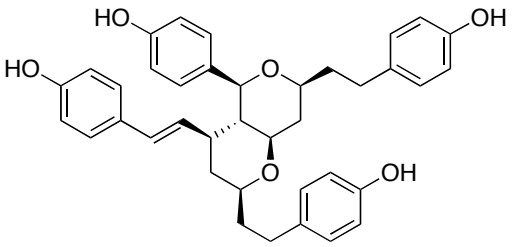
Blepharocalyxin D (**13**) wurde aus dem Samen des ostasiatischen Ingwergewächses *Alpinia blepharocalyx* isoliert. Es zeigt ebenfalls Aktivität gegenüber verschiedenen menschlichen Tumorzelllinien, unter anderem einen GI_{50}-Wert von 3.6 µM gegenüber Dickdarmkrebszellen 26-L5.[28, 29]

(–)-Centrolobin (**14**) wurde aus dem Holz zweier in Brasilien vorkommender Bäume isoliert. Sowohl aus dem zur Familie der Hülsenfrüchte gehörenden *Centrolobium robustum*[30] als auch aus dem zur Familie der Maulbeergewächse gehörenden *Brosimum potabile*[31] konnten jeweils einige 100 mg/kg Holz gewonnen werden. (–)-Centrolobin zeigt eine wachstumshemmende Wirkung auf den intrazellulären Parasiten *Leishmania amazonensis* im mikromolaren Bereich (GI_{50} = 77 µM).[32]

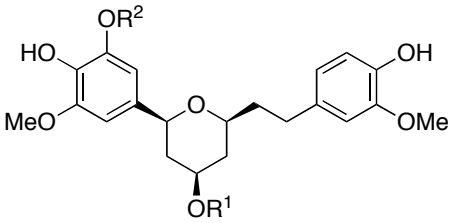


(–)-Lasonolid (**12**)
Aktivität gegen Lungenkrebs- und Leukämiezellen

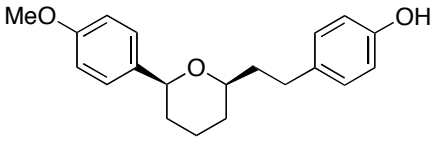
Phorboxazol A (**10**): R^1 = OH, R^1 = H
Phorboxazol B (**11**): R^1 = H, R^1 = OH
Aktivität gegen viele Tumor-Zelllinien



Blepharocalyxin D (**13**)
Aktivität gegen Dickdarmkrebszellen



15a R^1 = Ac, R^2 = H
15b R^1 = R^2 = H
15c R^1 = H, R^2 = CH_3
Isoliert aus *Zingiber officinale*
Antioxidative Wirkung



(–)-Centrolobin (**14**)
Antibiotische Wirkung

Abbildung 6: Naturstoffe mit zentraler Tetrahydropyraneinheit und verschiedener biologischer Aktivität

Vergleicht man die beiden letztgenannten Strukturen, so fällt auf, dass das Gerüst von Blepharocalyxin D (**13**) im Bezug auf die Kohlenstoffatome ein „Dimer“ von (–)-Centrolobin (**14**) ist. (–)-Centrolobin gehört zu den sogenannten Diarylheptanoiden, da hier zwei Aryleinheiten über eine Kette von sieben Kohlenstoffatomen verknüpft sind.[33] Blepharocalyxin D setzt sich dementsprechend aus vier Aryleinheiten und 14 Kohlenstoffatomen zusammen.

Während (–)-Centrolobin (**14**) nur zwei Substituenten am zentralen Tetrahydropyran trägt, sind andere Diarylheptanoide höher substituiert. So wurden beispielsweise aus den Wurzeln des Ingergewächses *Zingiber officinale* die Tetrahydropyrane **15a**–**c** isoliert, die eine antioxidative Wirkung aufwiesen.[34, 35]

Das *Dictionary of Natural Products* ist zur Zeit das umfangsreichste Verzeichnis isolierter Naturstoffe.[11] Von den fast 250 000 Substanzen in der Version 14.2 sind Daten über die Struktur, Herkunft, so wie teilweise zur biologischen Wirksamkeit und Biosynthese verzeichnet. Eine statistische Analyse des *Dictionary of Natural Products* in Bezug auf Tetrahydropyrane führte zu folgenden Ergebnissen (Tabelle 1):

	Anzahl der Substanzen	**Anteil am DNP**	**davon mit beschriebener biol. Aktivität**
Alle Naturstoffe	244464	100 %	19388
Substanzen mit Tetrahydropyran-Substrukturen	43223	17.7 %	3860
nicht-glykosidische Tetrahydropyrane	1781	0.7 %	350

Tabelle 1: Vergleich der biologischen Aktivität von Tetrahydropyranen mit der Gesamtheit der im *Dictionary of Natural Products* aufgeführten Naturstoffe[11]

Da postuliert wird, dass Glykoside in vielen Fällen nur eine Veränderung der Eigenschaften eines Aglykons verursachen, wie z. B. die Verbesserung der Löslichkeit vor der Abspaltung von einem inaktiven Vorläufer durch eine Glykosidase, wurden sie hier nicht als Tetrahydropyrane im engeren Sinne berücksichtigt.[36]

Auffällig bei allen in Abbildung 6 vorgestellten Tetrahydropyranen ist die 2,6-Substitution. Dies trifft auch auf über 90 % der im *Dictionary of Natural Products* enthaltenen Tetrahydropyrane zu. Für den Aufbau einer Substanzbibliothek sollten dies also die bevorzugten Positionen der Substituenten sein.

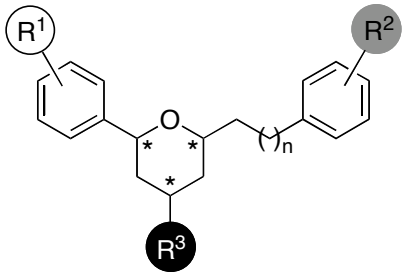
2 Aufgabenstellung

Im vorangegangenen Kapitel wurde die herausragende Bedeutung von Naturstoffen für die Suche nach neuen Wirkstoffen diskutiert. Beim Vergleich der Naturstoffe mit existierenden Substanzbibliotheken fiel bei letzteren besonders die geringe Anzahl an stereogenen Zentren und Sauerstoffatomen auf.

Das Ziel dieser Arbeit ist der Aufbau einer Bibliothek von Naturstoffanaloga mit zentraler Tetrahydropyraneinheit. Wünschenswert ist die Einführung dreier unabhängiger Substituenten zu 2,4,6-substituierten Tetrahydropyranen **16** (Abbildung 7). Von den möglichen acht Diastereomeren sollte nur eines mit hohem Enantiomerenüberschuss gebildet werden.

Um eine große Anzahl von Verbindungen herzustellen, soll der Aufbau der Substanzbibliothek durch kombinatorische Chemie an fester Phase erfolgen. Zum Aufbau eines 2,4,6-substituierten Tetrahydropyrans **13** werden drei diversitätserzeugende Schritte benötigt.

Besonders die Grundstrukturen von **13**, **14** und **15** erscheinen für eine kombinatorische Synthese geeignet, erlauben sie doch eine große Variabilität in der Substitution der Aromaten. So sollten R^1, R^2 und R^3 im Hinblick auf die Naturstoffähnlichkeit größtenteils sauerstoffhaltige Substituenten sein, um eine genügend große Diversität zu gewährleisten, können jedoch auch z.B. Halogene eingesetzt werden. Um aussagekräftige Struktur-Aktivitätsbeziehungen aufstellen zu können, wurde die Synthese mehrerer hundert strukturell verschiedener Tetrahydropyrane geplant.



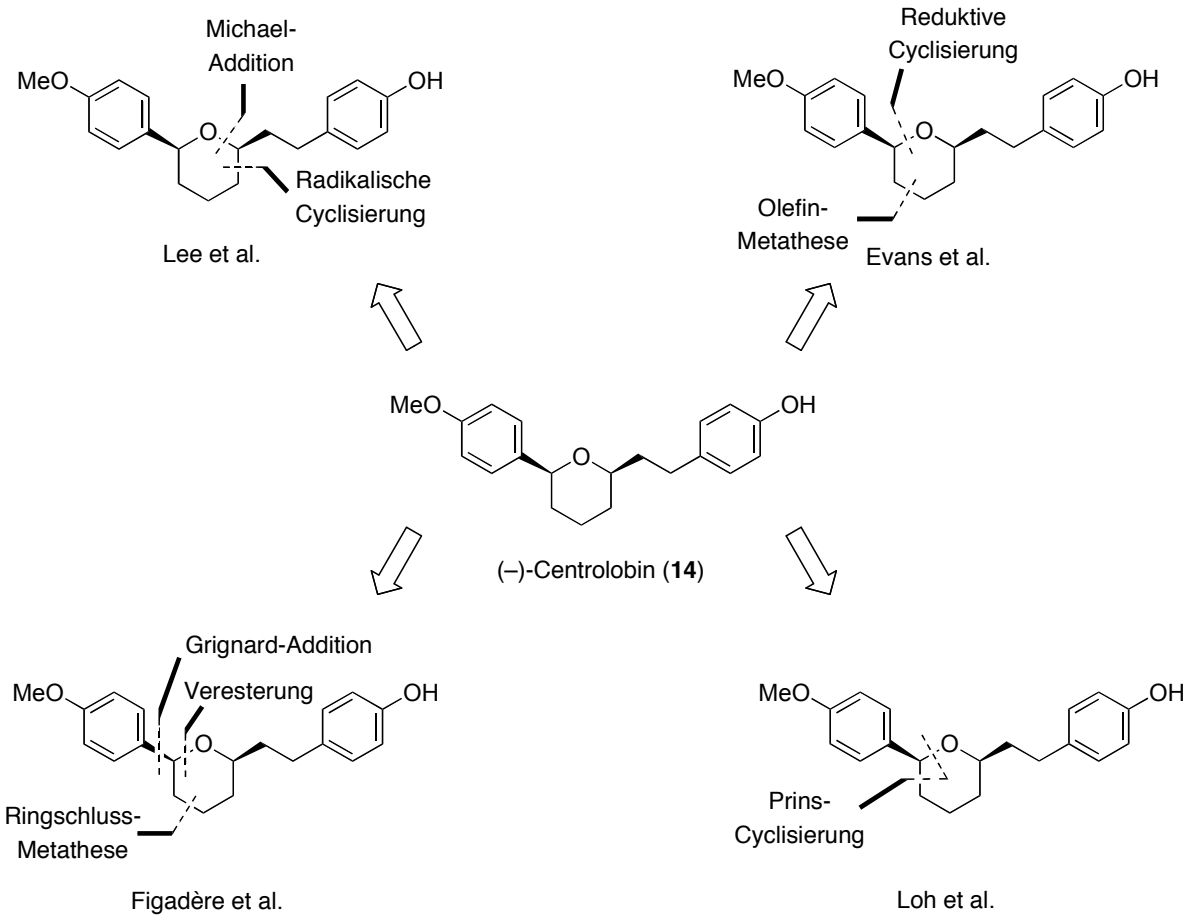
16

Abbildung 7: Geplante Tetrahydropyrane

3 Spezieller Teil

3.1 (–)-Centrolobin – Ein Testfall für die Anwendbarkeit von Tetrahydropyran-Synthesen

In der Literatur ist eine Vielzahl unterschiedlicher Tetrahydropyran-Synthesen beschrieben.[37-45] Einige von ihnen sollen hier am Beispiel des (–)-Centrolobins (**14**) vorgestellt werden. Wegen seiner einfachen Struktur hat sich dieses Molekül in den letzten Jahren zu einem Prüfstein der praktischen Anwendbarkeit von Tetrahydropyran-Synthesen entwickelt. So wurden von 2002 bis 2005 nicht weniger als neun stereoselektive Synthesen dieses Tetrahydropyrans entwickelt:[46-54]

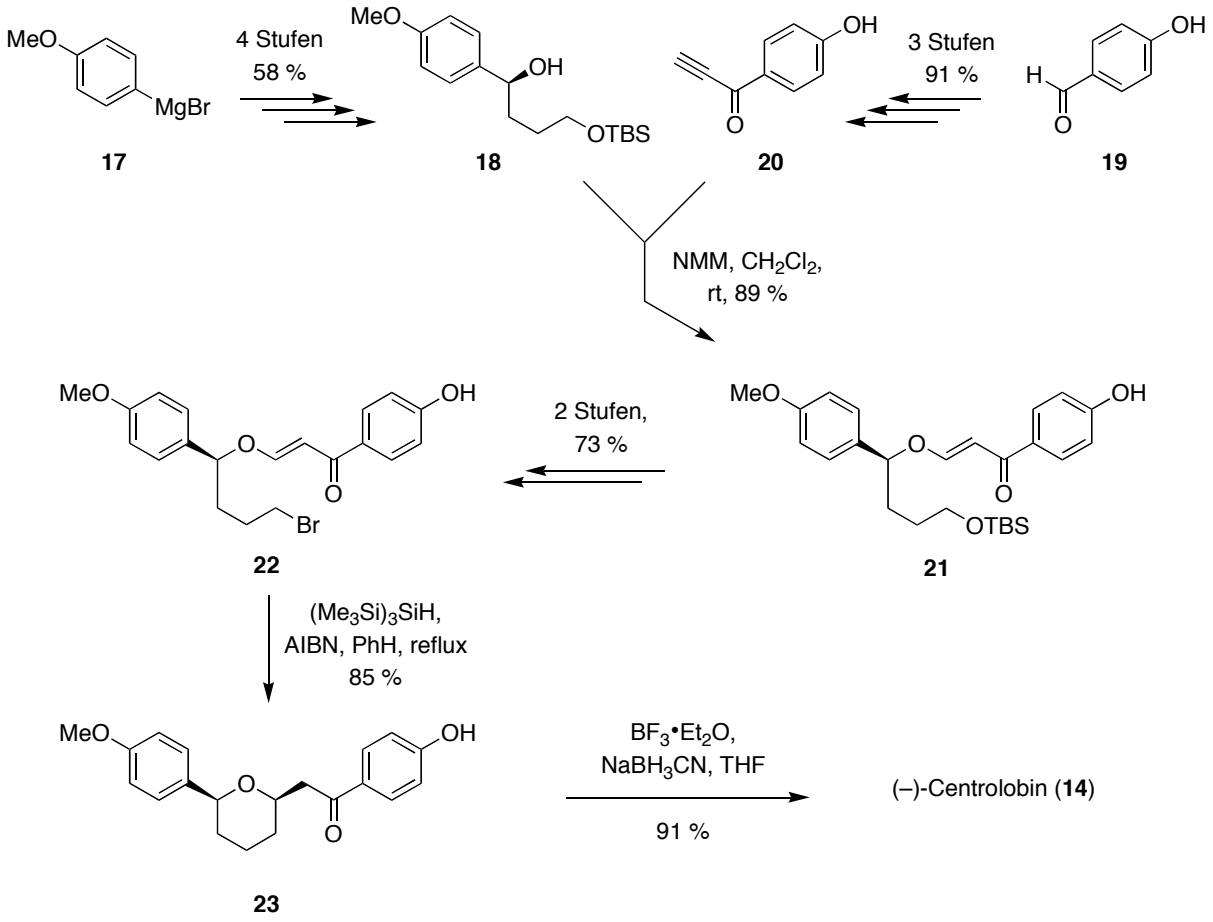


Schema 1: Retrosynthesen zum stereoselektiven Aufbau des (–)-Centrolobins (**14**)

Lee et al.: Michael-Addition eines Alkohols an ein Alkin und radikalische Cyclisierung des entstandenen β-Alkoxyvinylketons (Schema 2)[49]

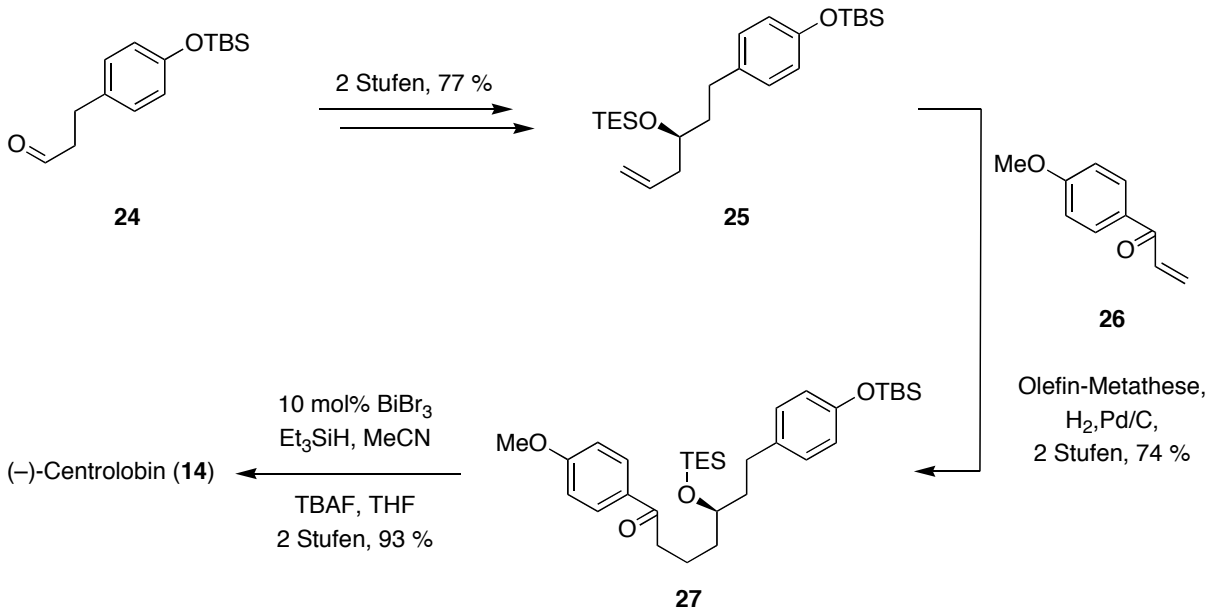
In dieser Synthese wird zunächst aus einem Arylmagnesiumbromid **17** über vier Stufen ein chirales, einfach geschütztes Diol **18** hergestellt, das anschließend an ein Alkin **20** addiert. Nach der Überführung des geschützten Alkohols **21** in ein primäres Alkylbromid **22** kann eine radikalische Cyclisierung dieses β-Alkoxyvinyl-Ketons stattfinden. Im letzten Schritt wird das entstandene Keton **23** reduziert.

Diese Reaktionssequenz beinhaltet insgesamt neun aufeinanderfolgende Stufen, von denen aber nicht jede an fester Phase durchgeführt werden muss. So genügt es, die Bausteine **18** und **20** in Lösung zu synthetisieren, einen von ihnen zu immobilisieren und den Rest der Reaktionssequenz am polymeren Träger durchzuführen. Immerhin müssen so noch fünf Schritte an fester Phase erfolgen, die in Lösung eine Gesamtausbeute von 50 % liefern.



Schema 2: Synthese von (–)-Centrolobin nach Lee et al. [49]

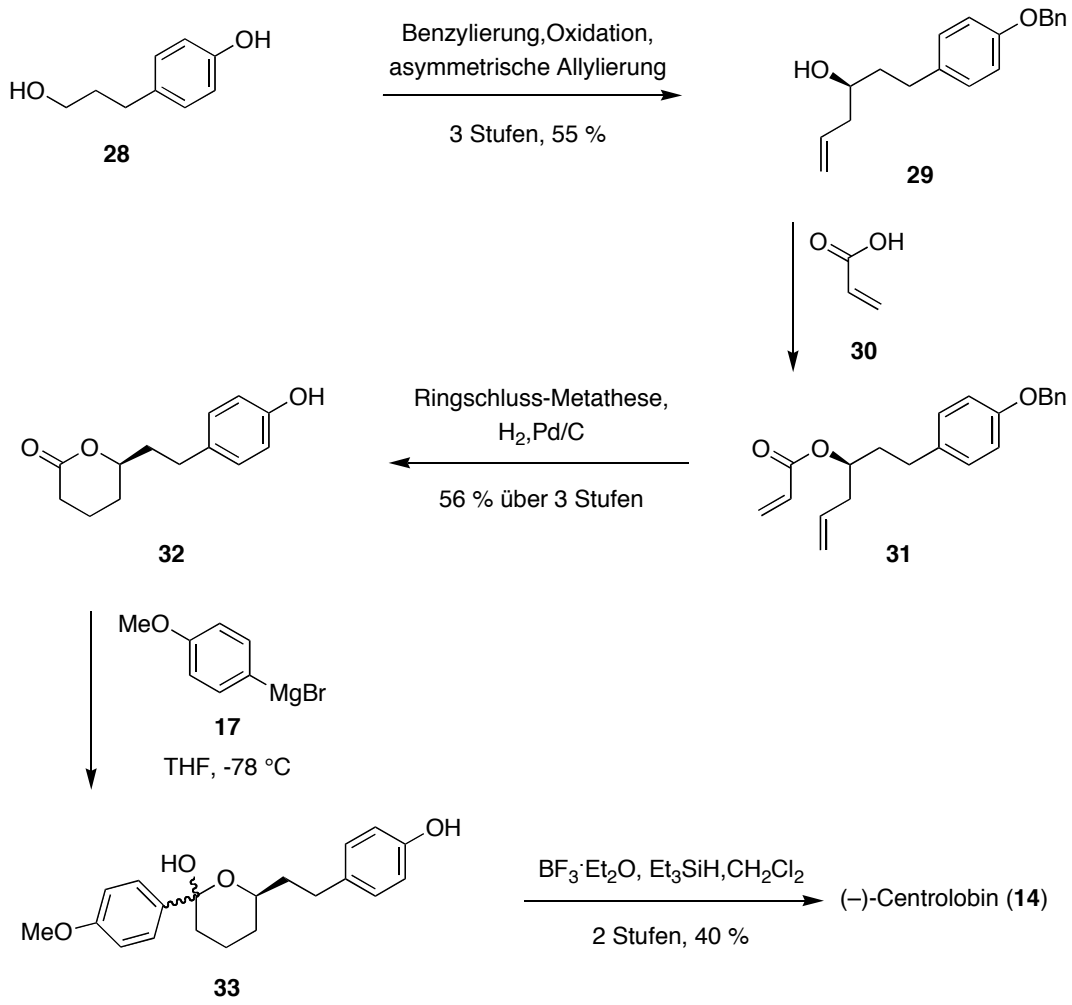
Evans et al.: Olefin-Metathese und Bismuth-katalysierte reduktive Cyclisierung (Schema 3)[51] Vier der neun veröffentlichten asymmetrischen Centrolobin-Synthesen enthalten mindestens eine Olefin-Metathese, entweder zur Verknüpfung der beiden Aryleinheiten oder zum Ringschluss. So wurde auch von Evans et al. ein silylgeschützter Homoallylalkohol **25** mit einem weiteren terminalen Olefin **26** verknüpft. Durch anschließende Hydrierung der entstandenen Doppelbindung und Bismuth-katalysierter reduktiver Cyclisierung des Ketons **27** gelang die Synthese (–)-Centrolobins (**14**) in acht Stufen. Ab der Olefin-Metathese, also dem ersten diversitätserzeugenden Schritt, werden hier vier Schritte benötigt, die in Lösung eine Gesamtausbeute von 69 % liefern.



Schema 3: Synthese von (–)-Centrolobin nach Evans et al.[51]

Figadère et al.: Veresterung, Olefin-Metathese und Grignard-Addition (Schema 4)[50]

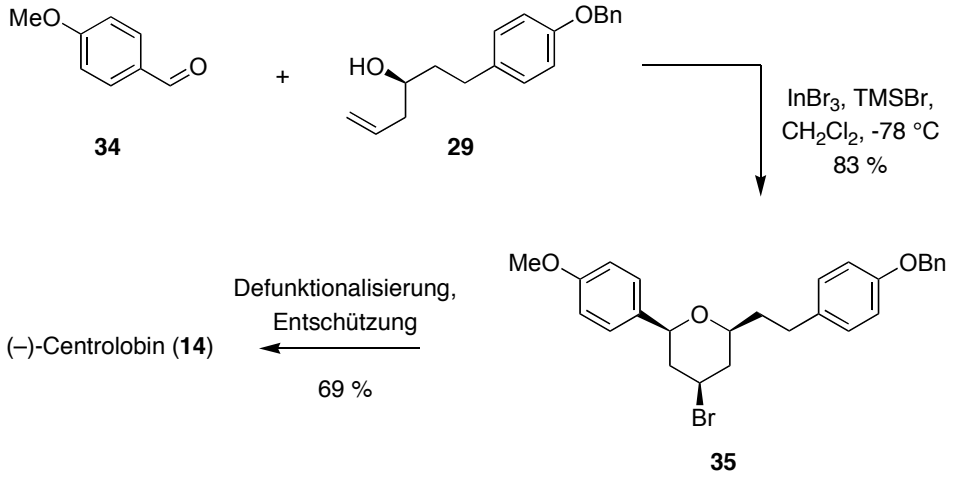
Eine andere Möglichkeit bietet die Einführung der zweiten Aryleinheit nach der Cyclisierung. Hierbei wurde zunächst aus einem chiralen Homoallylalkohol **29** und Acrylsäure (**30**) mit anschließender Metathese und Hydrierung ein Lacton **32** hergestellt. Durch Addition eines Arylmagnesiumbromids **14** und anschließender Reduktion des Hemiketals **33** wurde (–)-Centrolobin (**14**) erhalten. Einschließlich der Darstellung des Homoallylalkohols **29** beinhaltet die Synthese sieben Stufen. Nach dem diversitätserzeugendem Schritt wird nur noch ein weiterer benötigt, zusammen liefern diese beiden Schritte in Lösung eine Ausbeute von 40 %.



Schema 4: Synthese von (–)-Centrolobin nach Figadère et al.[50]

Loh et al.: Prins-Cyclisierung und Defunktionalisierung (Schema 5)[46]

Zwei der neun publizierten (–)-Centrolobin-Synthesen enthalten eine Prins-Cyclisierung als Schlüsselreaktion. Auch hier muss zunächst der Homoallylalkohol **29** synthetisiert werden. Im nächsten Schritt kann dieser mit Anisaldehyd (**34**) zum 4-Bromtetrahydropyran **35** cyclisieren. Der Vorteil hierbei ist die Knüpfung einer C–O-Bindung und einer C–C-Bindung in nur einem Schritt. Zusätzlich werden selektiv zwei neue Stereozentren erzeugt. Nach diesem diversitätserzeugenden Schritt sind noch zwei weitere nötig. Die Gesamtausbeute hierfür beträgt 57 %.



Schema 5: Synthese von (–)-Centrolobin nach Loh et al.[46]

Welche dieser Totalsynthesen kann nun als Vorlage zum festphasengestützten Aufbau einer Bibliothek verwendet werden?

Da sich der Anteil an Nebenprodukten bei jedem Schritt der Synthese am polymeren Träger erhöht sollte die Sequenz möglichst kurz sein, daher ist der Syntheseweg in Schema 2 ungünstig.

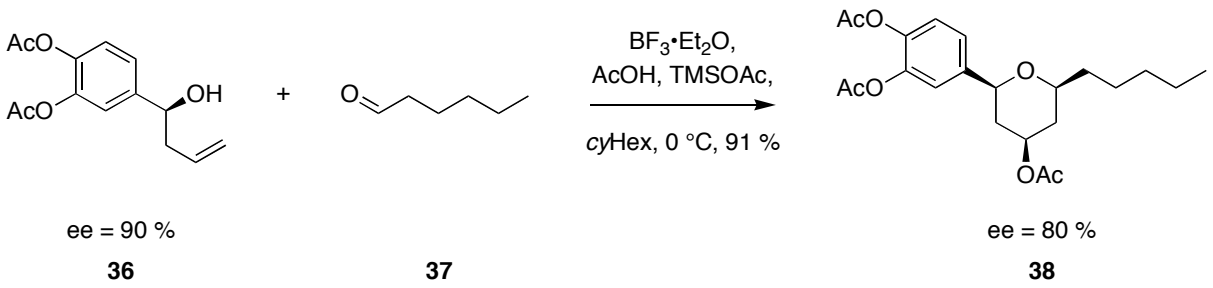
Zum anderen sollten sämtliche an fester Phase verlaufenden Schritte unter homogenen Bedingungen erfolgen, da heterogene Reagenzien nicht in den polymeren Träger eindringen können. Hierdurch scheidet der zweite Syntheseweg, zumindest bei einer Hydrierung mit Wasserstoff und Palladium/Aktivkohle aus (Schema 3).

Bei der dritte Route werden nach einer mindestens vierstufigen Flüssigphasensynthese des chiralen Homoallylalkohols **29** noch zwei weitere Schritte in Lösung zur Synthese des Lactons **32** benötigt, was diesen Weg zwar möglich, aber nicht attraktiv erscheinen lässt (Schema 4).

Der von Loh et al. eingeschlagene Weg erscheint somit am erfolgversprechendsten: Dieser beinhaltet nur eine Schlüsselreaktion, bei der die Cyclisierung und die Einführung der zweiten Aryleinheit in einem Schritt erfolgt. (Schema 5)

Der bei einer Prins-Cyclisierung zwangsläufig entstehende Substituent in 4-Position muss kein Nachteil sein: Obwohl so (–)-Centrolobin (**14**) erst durch eine Defunktionalisierung erhalten werden kann, ist auch eine weitere Funktionalisierung des Tetrahydropyrans **35** möglich.

Führt man die Prins-Cyclisierung in Anwesenheit von Essigsäure durch, erhält man einen Essigsäuretetrahydropyran-4-ylester **38**, der leicht hydrolysiert und weiter derivatisiert werden kann. (Schema 6) Der bei dieser Reaktion eingesetzte Essigsäuretrimethylsilylester fängt entstehende Fluorid-Ionen ab, damit diese nicht als Nucleophil angreifen können. Auch hier werden zwei neue Stereozentren in einem Schritt selektiv aufgebaut.[55] Die so darstellbaren Tetrahydropyrane weisen eine große Ähnlichkeit mit den 4-Sauerstoff-substituierten Naturstoffen **15a–c** auf.



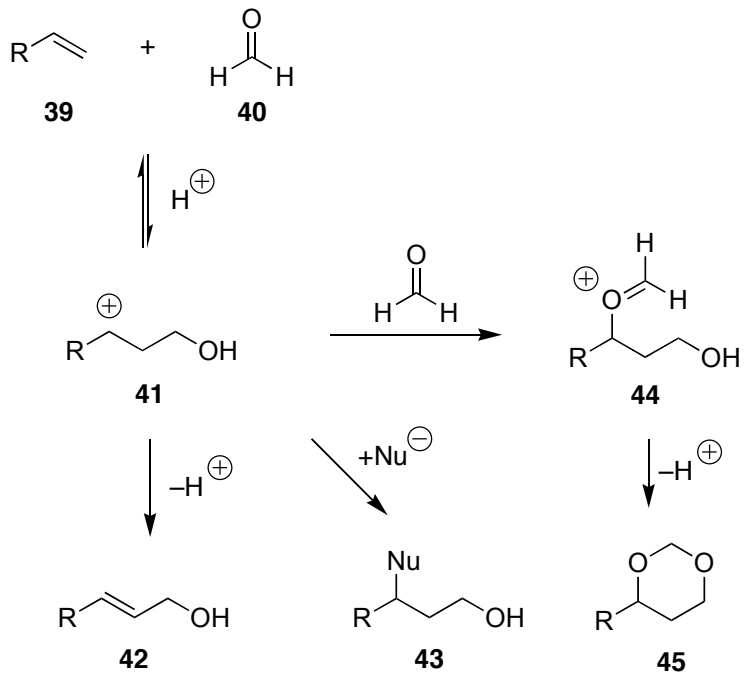
Schema 6: Prins-Cyclisierung nach Willis et al.[55]

3.2 Die Prins-Reaktion und die Prins-Cyclisierung

Im Jahr 1919 berichtete der Niederländer Hendrik Jacobus Prins in einer Veröffentlichung mit dem Titel „Over de condensatie van formaldehyd met eenige onverzadige verbindingen" erstmals über eine säurekatalysierte Reaktion von Formaldehyd mit verschiedenen Olefinen.[56] In den folgenden Jahrzehnten wurden für diese Reaktion vielfältige Anwendungsmöglichkeiten gefunden.[57, 58]

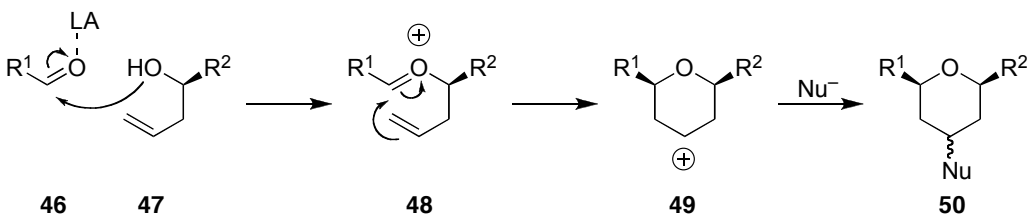
Der erste Schritt einer Prins-Reaktion ist immer der elektrophile Angriff von protoniertem oder Lewis-Säure-aktiviertem Formaldehyd (**40**) oder einer anderen Carbonylkomponente auf ein Olefin **39**. (Schema 7) Das entstandene Carbokation **41** kann nun entweder zum Allylalkohol **42** eliminieren oder durch ein Nucleophil abgefangen werden. Auf diese Art und Weise lassen sich 1,3-Diole oder auch 3-Halogen- bzw. 3-acetoxysubstituierte Alkohole **43**

darstellen. Formaldehyd (**40**) kann das Carbokation **41** allerdings auch als Nucleophil angreifen. Durch den abschließenden intramolekularen nucleophilen Angriff der Hydroxylfunktion in **44** können so 1,3-Dioxane **45** erhalten werden.



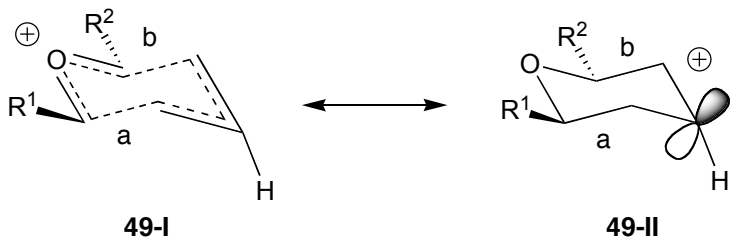
Schema 7: Möglichkeiten Produkte der Prins-Reaktion

Während bei der Prins-Reaktion das Elektrophil intermolekular ein Olefin angreift, spricht man bei einem intramolekularen Angriff von einer „Prins-artigen Cyclisierung“ oder einer Prins-Cyclisierung.[59, 60] Das Elektrophil kann auch hier aus einem Olefin und einer aktivierten Carbonylkomponente erzeugt werden,[61] in den meisten Fällen entsteht es jedoch aus einer Lewis-Säure-katalysierten Kondensation eines Aldehyds **46** mit einem Alkohol **47** (Schema 7). Im folgenden ist mit dem Begriff „Prins-Cyclisierung“ ausschließlich die zum Tetrahydropyran **50** führende Reaktionssequenz in Schema 8 gemeint.



Schema 8: Mechanismus der Prins-Cyclisierung[62]

Das bei dieser Reaktion entstehende sekundäre Carbokation in **49** sollte eigentlich sehr instabil sein, ist aber durch die Bindungen **a** und **b** (Grenzformel **49-I**) sowie durch ein freies Elektronenpaar am Sauerstoff stabilisiert. In DFT-Berechnungen konnte gezeigt werden, dass diese drei Elektronenpaare ein Elektronen-Sextett bilden können welches einen gewissen aromatischen Charakter aufweist, obwohl die Atome dieses Cyclus nicht in einer Ebene liegen.(Schema 9).[63]



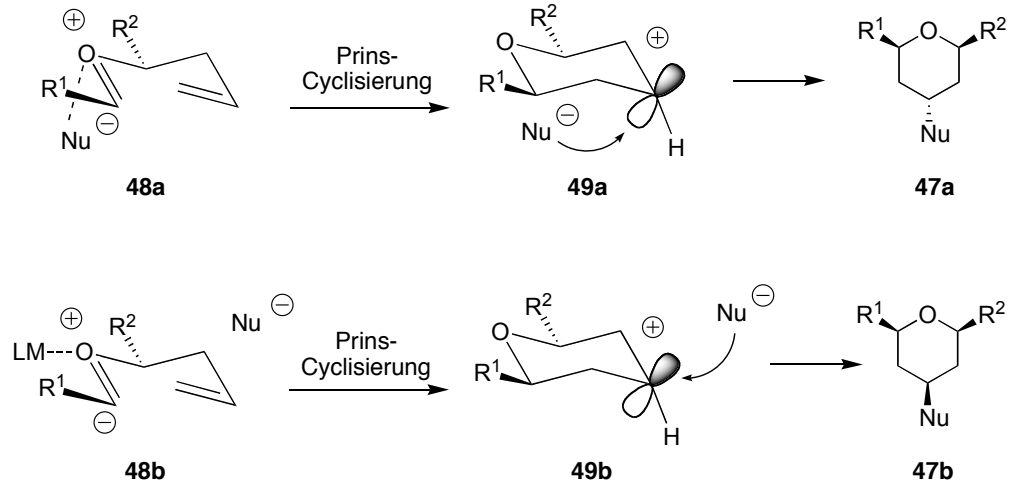
49-I **49-II**

Schema 9: Stabilisierung der kationischen Zwischenstufe **46**[63]

Während die Bindungen zum Sauerstoffatom und zum gegenüberliegenden Kohlenstoff eine Bindungsordnung > 1 aufweisen, sind die Bindungen **a** und **b** mit einer Bindungsordnung von < 1 und einer C-C-Abstand von 1.67 Å deutlich länger als gewöhnliche C–C-Einfachbindungen (1.54 Å).

Die Zwischenstufe **49** kann nun durch ein sehr schwaches Nucleophil wie Halogenid-Anionen oder Carbonsäuren abgefangen werden, da stärkere mit der eingesetzten Lewis-Säure reagieren würden.

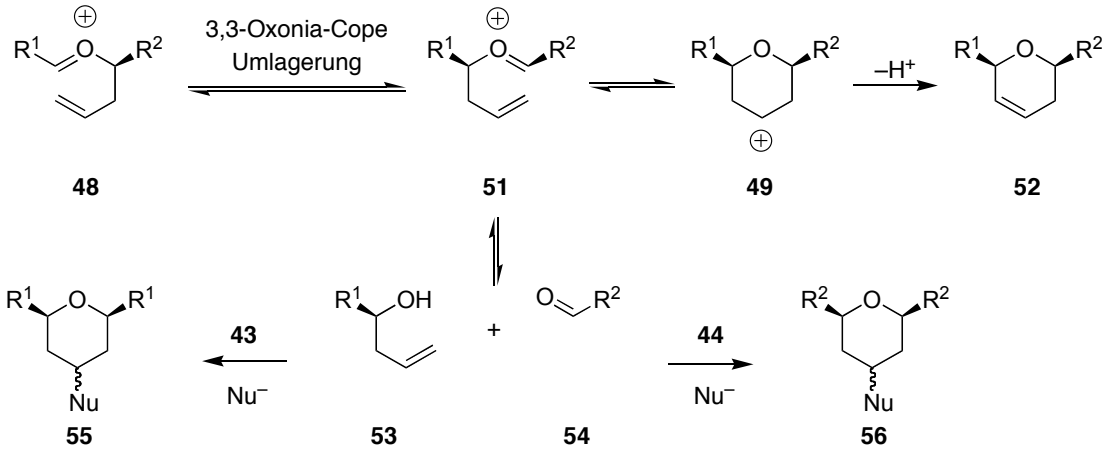
Ob der Angriff auf das Carbokation **49** äquatorial oder axial erfolgt, hängt dabei von der Natur des Nucleophils und des Lösungsmittel ab. So begünstigt die Kombination aus einem unpolaren Lösungsmittel und einem harten Nucleophil einen axialen Angriff (**50a**), bei polaren Lösungsmitteln und/oder weichen Nucleophilen ist dagegen ein äquatorialer Angriff bevorzugt (**50b**).[62, 64] Als Grund hierfür wird von Rychnovsky et al. eine Koordination des Nucleophils bereits auf der Stufe des Oxonium-Ions angenommen. Ist die Prins-Cyclisierung zum Tetrahydropyranyl-Kation erfolgt, gereift das Nucleophils auf dem kürzesten Weg (least-motion pathway) das C-4 Kohlenstoffatom an. In Dichlormethan kann das Oxoniom-Ion häufig eine gute Stabilisierung durch das Lösungsmittel erfahren, so dass das Nucleophil auf dem sterisch günstigeren Weg äquatorial angreift (Schema 10).



Schema 10: Axialer (oben) und äquatorialer (unten) Angriff des Nucleophils nach einer Prins-Cyclisierung[62]

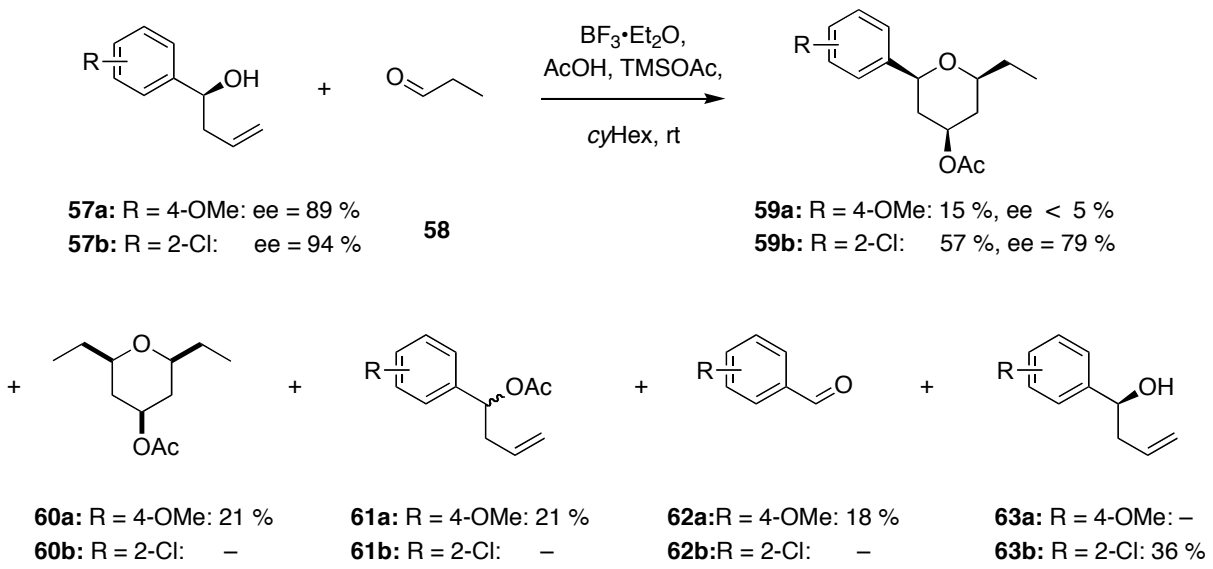
Allerdings können bei einer Prins-Cyclisierung auch eine Reihe von Nebenreaktionen auftreten. So kann beispielsweise bei Abwesenheit eines Nucleophils das Carbokation **49** zum Dihydropyran **52** eliminieren (Schema 11).

Das Kondensationsprodukt **48** aus Alkohol und Aldehyd kann jedoch auch in einer Oxonia-Cope-Umlagerung zu Oxoniumion **51** reagieren, welches wieder zu einem Homoallylalkohol **53** und einem Aldehyd **54** hydrolysieren kann. Diese Nebenprodukte können nun ihrerseits in einer Prins-Cyclisierung mit den Edukten Aldehyd **46** bzw. Homoallylalkohol **47** (Schema 8) reagieren, was zu Bildung der symmetrischen Tetrahydropyrane **55** und **56** führt.[52, 65]



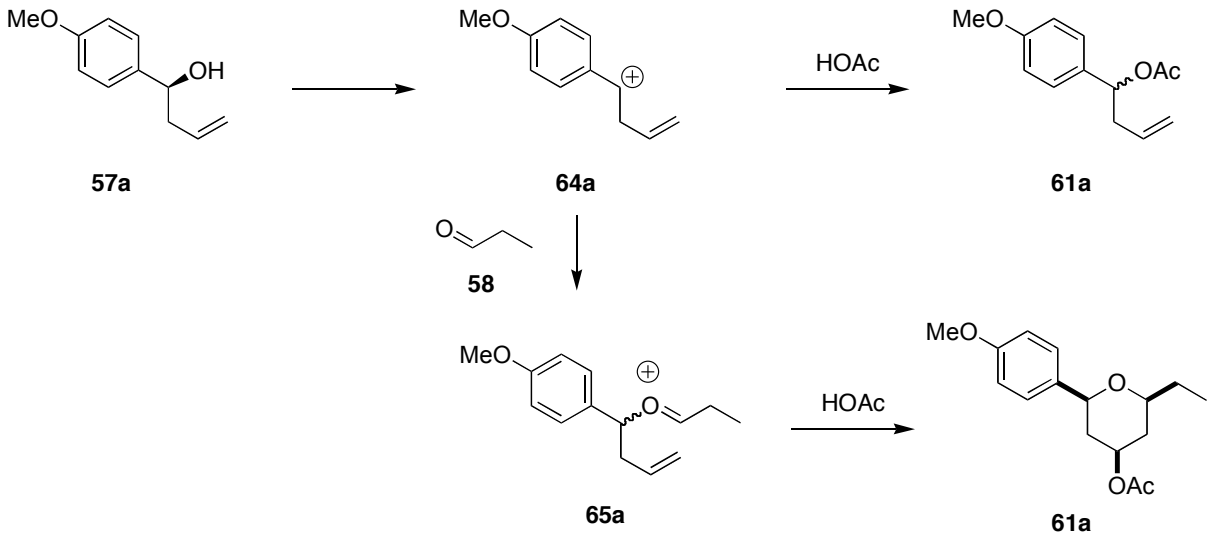
Schema 11: Mögliche Nebenreaktionen der Prins-Cyclisierung[52, 65]

Weiterhin kann bei einer Prins-Cyclisierung auch eine Racemisierung durch eine S_N1-Reaktion am Homoallylalkohol auftreten. So wurden bei der Reaktion eines elektronenreichen aromatischen Homoallylalkohols **57a** und eines elektronenarmen aromatischen Homoallylalkohols **57b** mit Propionaldehyd (**58**) (Schema 12) jeweils unterschiedliche Stereoselektivitäten und Nebenprodukte beobachtet:[65]



Schema 12: Effekt der Substituenten auf die Enantioselektivität der Prins-Cyclisierung[65]

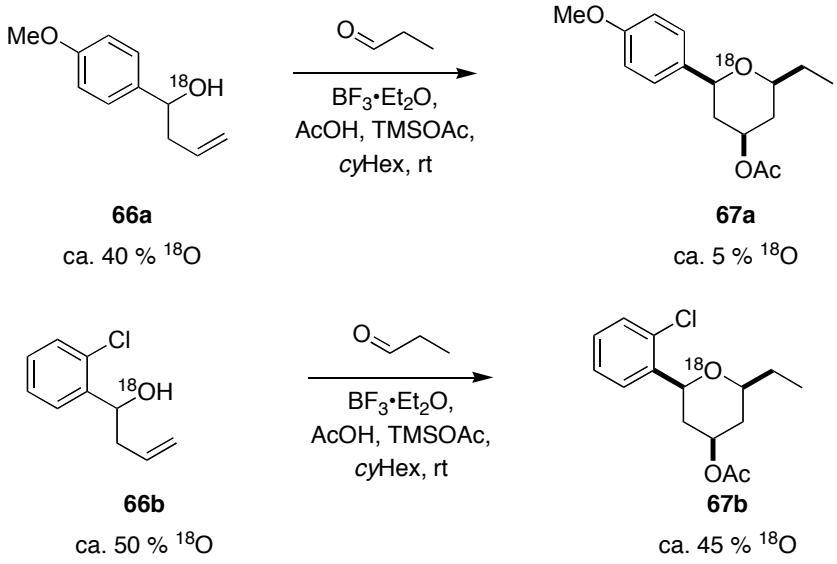
Besonders das Aufreten des Acetats **61a** deutet darauf hin, dass möglicherweise ein Benzylkation **64a** als Zwischenstufe vorliegt (Schema 13).



Schema 13: Mechanismus der Racemisierung bei der Prins-Cyclisierung nach Willis[65]

Dies wird durch den methoxysubstituierten Aromaten stabilisiert und ermöglicht so einem nucleophilen Angriff des Aldehyd-Sauerstoffs von einer beliebigen Seite. Die anschließende Prins-Cyclisierung des Oxoniumions **65a** führt dann zum racemischen Tetrahydropyran **59a**.[55]

Dieser Mechanismus konnte durch Verwendung zweier mit Sauerstoff-18 markierten Homoallylalkohole **66a** und **66b** bestätigt werden. Im Tetrahydropyran **67a** wurde fast ausschließlich der Sauerstoff des Aldehyds eingebaut, während **67b** entsprechend dem Schema 7 entstanden ist (Schema 14).[55]

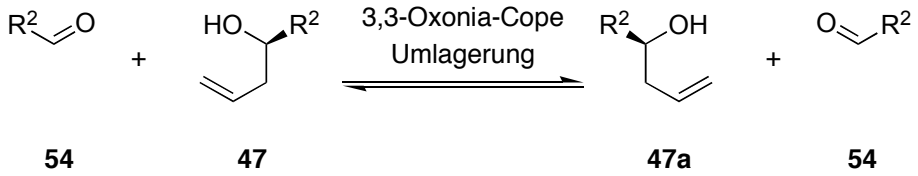


Schema 14: Überprüfung des S_N1-Mechanismus durch Isotopenmarkierung nach Willis[55]

Um bei einer Prins-Cyclisierung eine hohe Ausbeute und eine möglichst geringe Racemisierung zu erhalten, darf der Homoallylalkohol also nur möglichst wenig zur Stabilisierung einer Benzylkations wie **64a** beitragen. Da bei der Reaktion des 2-Chlorphenyl-substituierten Homoallylalkohols **57b** das Tetrahydropyran **59b** lediglich mit einem Enantiomerenüberschusses von 79 % entsteht, stellt diese Reaktion schon die Grenze dessen dar, was für eine stereoselektive Synthese akzeptabel ist (Schema 12).

Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, dass zur Racemisierung eines Homoallylalkohols **47** zu **47a** und somit auch der entstehenden Tetrahydropyrane noch ein anderer Mechanismus von Rychnovsky et al. vorgeschlagen wurde (Schema 15).[52] Dieser beinhaltet einen Allyltransfer via Cope-Umlagerung, kann jedoch nicht Ergebnisse des Isotopenmarkierungsexperiments von Willis et al. erklären (Schema 13, Schema 14). Ob und in welchen Fällen dieser Mechanismus von Bedeutung ist, wurde noch nicht abschließend

aufgeklärt. Tendenziell sagt dieser Mechanismus jedoch ebenfalls eine bessere Enantioselektivität bei elektronenarmen Homoallylalkoholen voraus.[62, 66]



Schema 15: Mechanismus der Racemisierung durch Cope-Umlagerungen nach Rychnovsky (siehe auch Schema 11)[62]

Für die Bibliothekssynthese sind jedoch nicht elektronenarme Homoallylalkohole **68**, sondern sauerstoffsubstituierte und somit elektronenreiche aromatische Homoallylalkohole **72** erforderlich (Abbildung 8). Eine mögliche Lösung des Problems besteht in der Verwendung von Phenylestern **70**, um eine Stabilisierung des Carbokations durch den mesomeren Effekt zu unterdrücken. Diese Methode wurde bei der Synthese arylsubstituierter Tetrahydropyrane schon mehrfach angewandt.[52, 55]

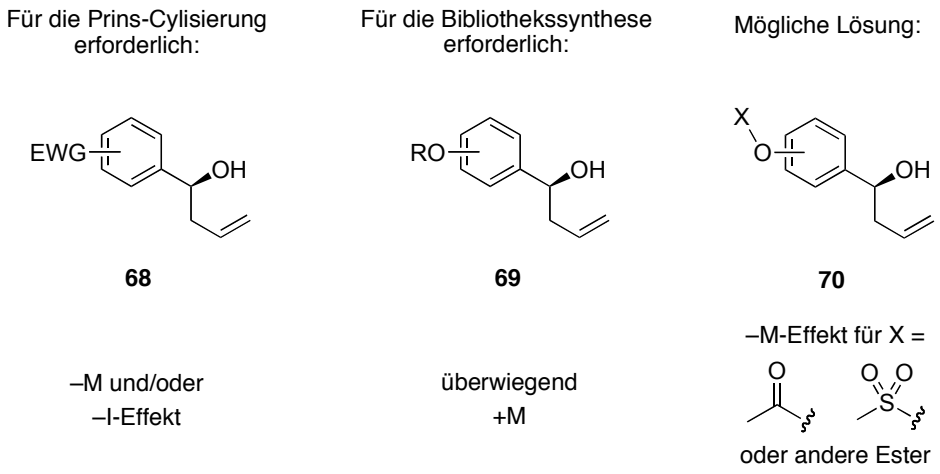
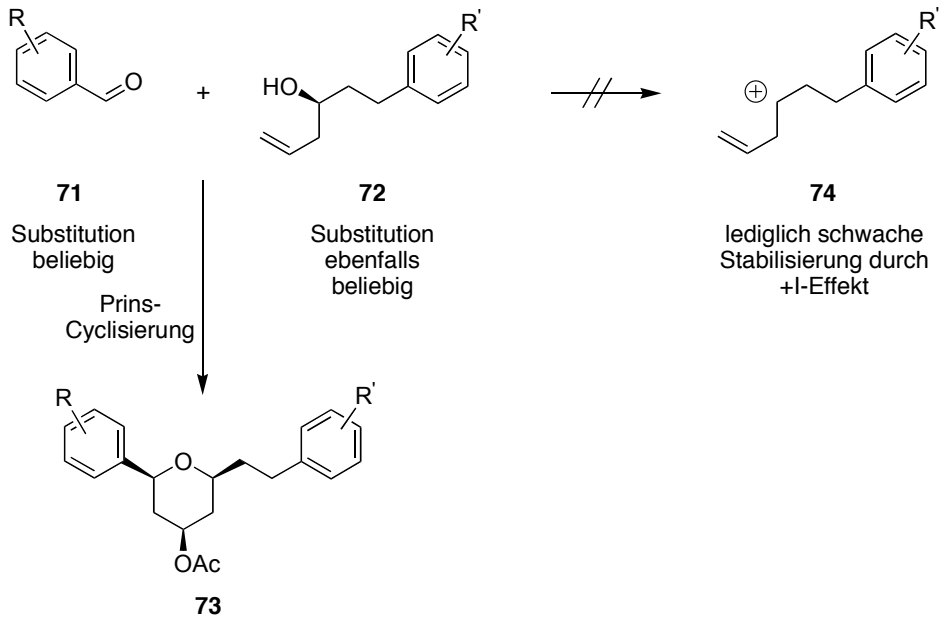


Abbildung 8: Anforderungen der Prins-Cyclisierung und Vorgaben der Bibliothekssynthese an die aromatischen Homoallylalkohole

Nachteile dieser Methode ist, dass methoxysubstituierte Aromaten ausgeschlossen sind und dass die Ester **70** sehr leicht hydrolysiert werden können, was wiederum eine weitere Derivatisierung der Tetrahydropyrane stark einschränkt.

Eine deutlich bessere Möglichkeit bietet die Verwendung aromatischer Aldehyde **71** und aliphatischer Homoallylalkohole **72** zur Synthese von Tetrahydropyranen **73**. Hier wäre ein durch Eliminierung der Hydroxylgruppe entstandenes Carbokation **74** kaum stabilisiert, dementsprechend ist hier auch nicht mit einer Racemisierung zu rechnen (Schema 13).



Schema 16: Bei der Verwendung eines aromatischen Aldehyds und eines aliphatischen Homoallylalkohols ist keine Racemisierung zu erwarten.

3.3 Strategien zum Aufbau einer Tetrahydropyran-Bibliothek an fester Phase

Zum Aufbau einer Bibliothek mehrerer hundert enantiomerenreiner Tetrahydropyrane mit Centrolobin-Grundstruktur bietet sich die Synthese am polymeren Träger aus mehreren Gründen an:

1. Wie in Schema 11 gezeigt, können bei einer Prins-Cyclisierung durch Allyltransfer der Homoallylalkohole auf die Aldehyde symmetrische Tetrahydropyrane **55** und **56** entstehen, die sich aufgrund ihrer ähnlichen Polarität nur schwer von den gewünschten Produkten abtrennen ließen. Dieses Problem besteht bei einer festphasengestützten Synthese nicht. Zwar wäre ein Allyltranfer auch hier möglich, jedoch wären die Reaktionsprodukte entweder nicht festphasengebunden und könnten somit durch Waschen des Harzes entfernt werden, oder es müssten zwei polymer gebundenen Moleküle miteinander reagieren. Am polymeren Träger sind solche Reaktionen jedoch

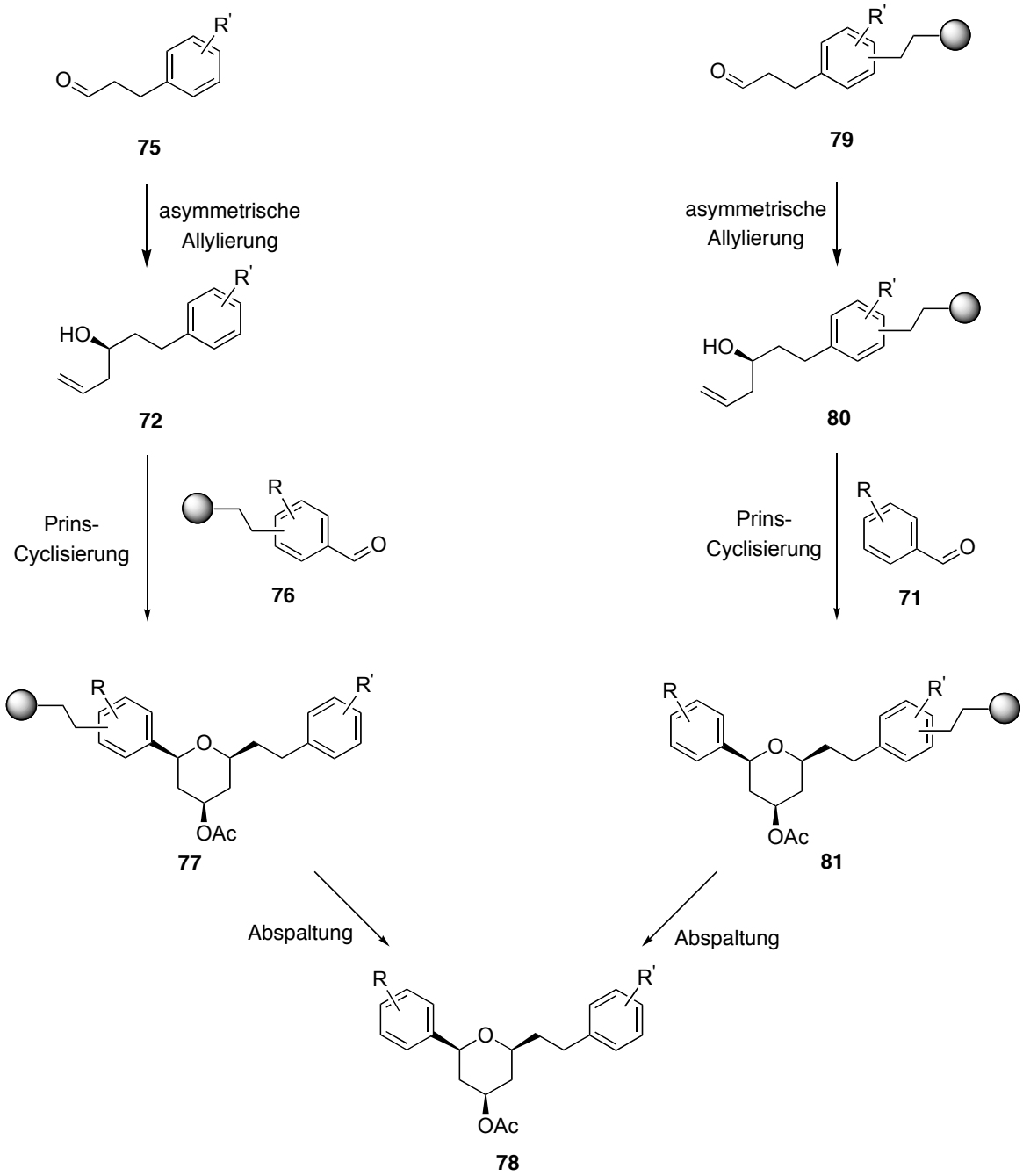
unwahrscheinlich, da die Reaktionspartner meist nicht den richtigen Abstand zueinander besitzen. Bei der Verwendung langer, flexibler Linker könnte dieses Problem der „Quervernetzung“ jedoch durchaus auftreten.

2. Nach einer Abspaltung vom polymeren Träger kann das Produkt häufig ohne vorherige Extraktion direkt durch HPLC gereinigt werden.
3. Bei einem parallelsynthetischen Flüssigphasen-Ansatz ist die Anzahl der durchgeführten Reaktionen ohne spezielle Ausrüstung auf den zweistelligen Bereich beschränkt. Wie in Kapitel 3.7 gezeigt wird, sind der Anzahl der synthetisierten Substanzen in der Synthese am polymeren Träger jedoch kaum Grenzen gesetzt.
4. Kommen nach dem ersten Reaktionsschritt an fester Phase noch weitere hinzu, so ist bei der Synthese an fester Phase nur eine Aufreinigung nach der letzen Stufe (Abspaltung) nötig.
5. Für den kombinatorischen Aufbau einer Substanzbibliothek nach der „Split-and-Pool“-Methode (Schema 32) ist Synthese an fester Phase die einzig praktikable Möglichkeit.

Zum festphasengestützen Aufbau einer Bibliothek enantiomerenreiner Tetrahydropyrane mit Centrolobin-Grundstruktur **78** existieren damit grundsätzlich zwei Strategien (Schema 17):

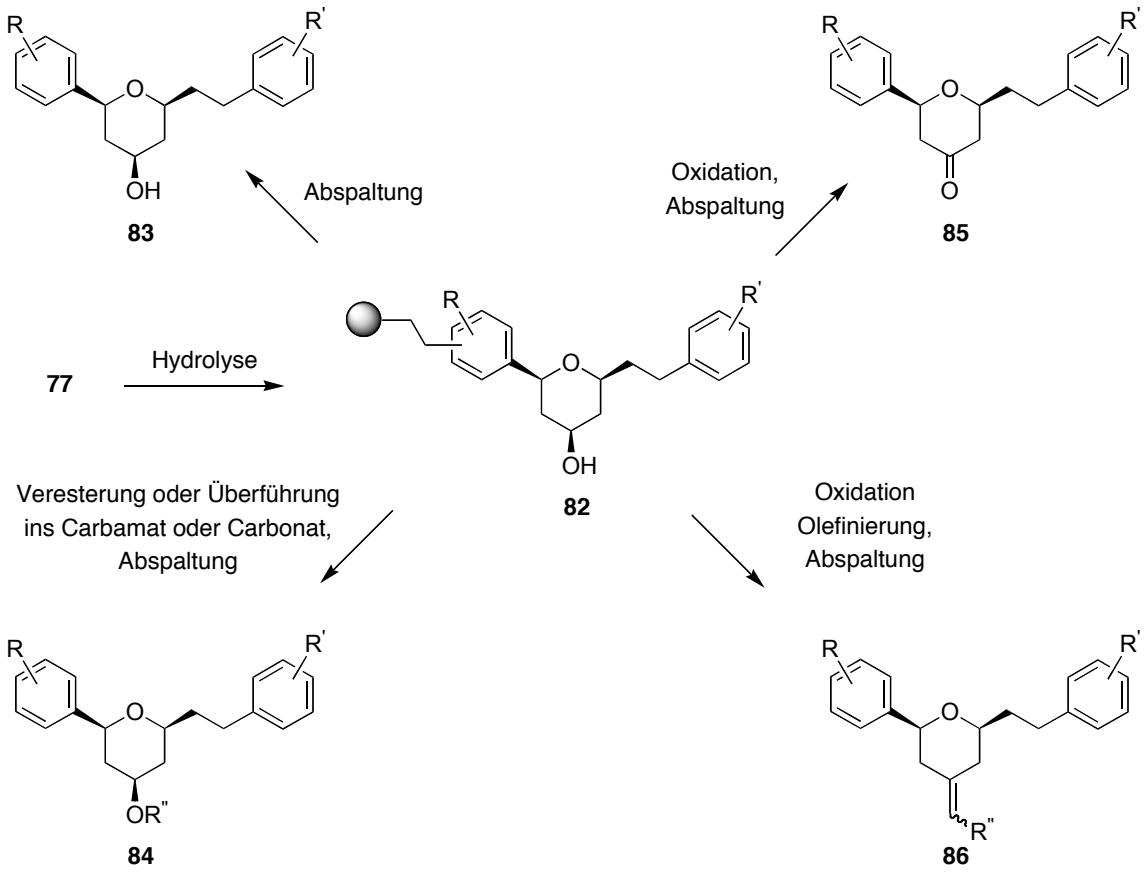
1. Ein immobilisierter aromatischer Aldehyd **76** kann mit einem chiralen, enantiomerenreinen Homoallylalkohol **72** zum Tetrahydropyran **77** reagieren. Diese Methode beinhaltet einschließlich der Anknüpfung des Aldehyds nur zwei Schritte am polymeren Träger. Wird Essigsäure als Nucleophil benutzt, so kann der nach der Cyclisierung entstandene Ester **77** hydrolysiert und weiter funktionalisiert werden.
2. Ein immobilisierter chiraler, aliphatischer Homoallylalkohol **80** reagiert mit einem aromatischen Aldehyd **71**. Hierzu muss allerdings ein aliphatischer Aldehyd an fester Phase **79** synthetisiert und anschließend asymmetrisch allyliert werden.

Da der erste Weg keine Allylierung an fester Phase benötig und so einen schnelleren Weg zur enantioselektiven Darstellung von Tetrahydropyranen an der festen Phase verspricht, wurde dieser gewählt.



Schema 17: Prins-Cyclisierung an fester Phase: Strategie mit asymmetrischer Allylierung in Lösung (links) bzw. an fester Phase (rechts)

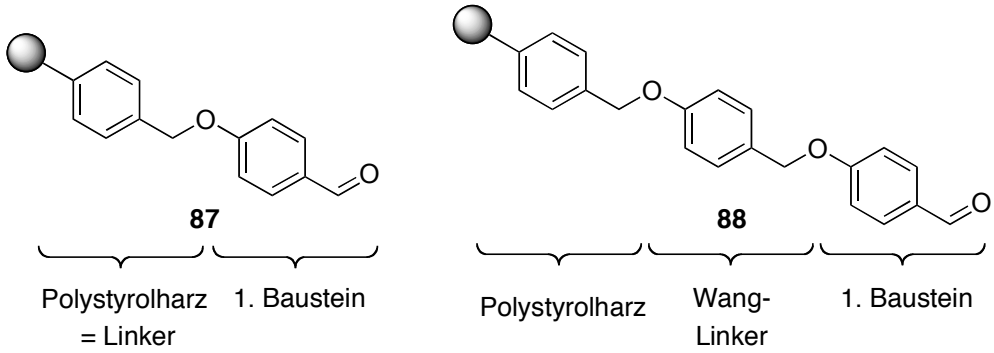
Nach Hydrolyse der festphasengebundenen Tetrahydropyran-4-ylacetate **77** (oder auch **81**) können die Tetrahydropyran-4-ole **82** vom polymereren Träger abgespalten oder weiter derivatisiert werden (Schema 18). Mögliche Produkte sind Carbamate, Carbonate und Ester **84**. Schließlich besteht noch die Möglichkeit der Oxidation zum Tetrahydropyran-4-on **85** und anschließender Olefinierung zu Methylentetrahydropyranen **86**.



Schema 18: Mögliche Derivatisierung der Tetrahydropyranole **82**

3.4 Wahl des Linkers

Da die Naturstoffe **13**–**15** mindestens ein freies Phenol enthalten, bietet sich diese Funktionalität zur Anknüpfung an die feste Phase an. Aus der Vielzahl der existierenden Linker[67] ist die einfachste Möglichkeit die direkte Anbindung des Phenols an Chlormethyl- oder Hydroxymethyl-Polystyrolharz (**87**).[68] In diesem Fall könnte man den polymeren Träger auch als immobilisierte Benzylschutzgruppe des Phenols betrachten (Tabelle 2). Ebenso wäre auch die Verwendung eines um eine *p*-Hydroxybenzyleinheit verlängerten Linkers (Wang-Linker) möglich (**88**). In Stabilitäts- und Abspaltungsexperimenten mit immobilisiertem Hydroxybenzaldehyd erwies sich der Wang-Linker als stabil genug gegenüber den Bedingungen einer Prins-Cyclisierung nach Willis et al. Wie in Kapitel 3.7.4 allerdings gezeigt wird, war für die Prins-Cyclisierung am polymeren Träger ein polares Lösungsmittel nötig. Hierdurch wurde allerdings auch die Reaktivität des Bortrifluorids erhöht, so dass ein Wang-Linker nicht mehr stabil war. Daher erwies sich die direkte Anbindung des Phenols als die beste Variante, sie ermöglichte die quantitative Abspaltung mit einer 1:1 Mischung aus Trifluoressigsäure (TFA) und Dichlormethan.



Reaktionsbedingungen (jeweils 2 h, rt)	**87**	**88**
TFA/CH_2Cl_2 1:1	Abspaltung	–
TFA/CH_2Cl_2 1:9	nur Spuren des Abspaltungsprodukts	Abspaltung
1 M $BF_3 \cdot Et_2O$ in *cy*Hex	stabil	stabil
1 M $BF_3 \cdot Et_2O$ in CH_2Cl_2	stabil	Abspaltung

Tabelle 2: Linker für die Reaktionssequenz zum Aufbau der Tetrahydropyrane.

3.5 Synthese der Bausteine für die Prins-Cyclisierung

3.5.1 Vorüberlegungen

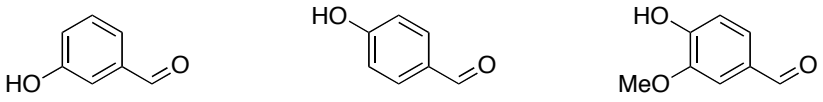
Die Substanzen der Bibliothek sollten zum Teil Ähnlichkeit mit bereits bekannten Naturstoffen wie (–)-Centrolobin (**11**) aufweisen, zum Teil aber auch deutliche Unterschiede im Substitutionsmuster besitzen. Hierdurch sollten nach den Konzepten des *Structural Classification of Natural Products* (SCONP)[13] und der *Biology Oriented Synthesis* (BIOS)[15] nicht nur Proteine, von denen bekannt ist, dass sie durch (–)-Centrolobin moduliert werden können, sondern auch Proteine ganz anderer Funktion beeinflussen lassen.

Während von (–)-Centrolobin nur antibiotische Eigenschaften bekannt sind, besitzt Blepharocalyxin D (**10**) zwei zusätzliche phenolische Aryleinheiten und weist antiproliferative Eigenschaften gegenüber veschiedenen Krebszellinien auf. Daher erscheint der Einbau zumindest einer weiterer Aryleinheit sinnvoll, um so Substanzen zu erhalten, die beiden Naturstoffen ähnlich sind.

Pharmakologisch interessante Derivate könnten z.B. durch den Austausch des Wasserstoffs durch Halogene, Hydroxy-, Methoxy- und Benzyloxygruppen am Aromaten hergestellt werden. Neben der chemischen Diversität müssen auch immer die Faktoren der chemischen Zugänglichkeit der Bausteine und die Kosten der Edukte berücksichtigt werden, da alle im folgenden genannten Substanzen mindestens im 20 g-Maßstab benötigt wurden, um eine Bibliothek von mehreren hundert Tetrahydropyranen aufzubauen.

3.5.2 Synthese der Hydroxybenzaldehyde

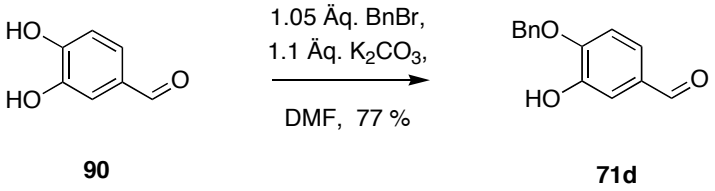
3-Hydroxybenzaldehyd (**71a**), 4-Hydroxybenzaldehyd (**71b**) und Vanillin (**71c**, 3-Methoxy-4-hydroxybenzaldehyd) sind kommerziell günstig verfügbar und können als Bausteine verwendet werden (Abbildung 9).[69]



71a **71b** **71c**

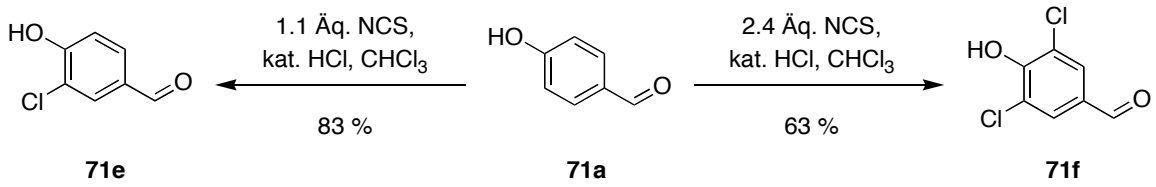
Abbildung 9: Kommerziell erhältliche Hydroxybenzaldehyde

Eine weitere Ausgangssubstanz ist 3,4-Dihydroxybenzaldehyd (**90**), der vor der Anbindung an die feste Phase einfach benzyliert wurde (Schema 19).[70]



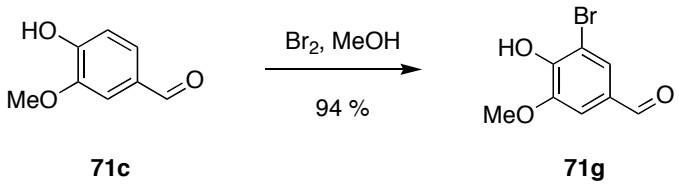
Schema 19: Synthese von 4-Benzyloxy-3-hydroxybenzaldehyd **71d**[70]

Hierdurch erhält man zusätzlich die Möglichkeit, bei der Abspaltung wahlweise das benzylierte oder debenzylierte Produkt zu erhalten. Für die Synthese anderer Bausteine boten sich die oben genannten Hydroxybenzaldehyde an. So ließ sich 4-Hydroxybenzaldehyd (**71a**) in 3-Position mit *N*-Chlorsuccinimid chlorieren.[71] Durch die Verwendung von 2.4 Äquivalenten dieses Reagenzes war auch eine Chlorierung in 3- und 5-Position möglich, die Produkte **71e** und **71f** konnten in guten Ausbeuten und hohen Reinheitsgraden durch Kristallisation erhalten werden (Schema 20)



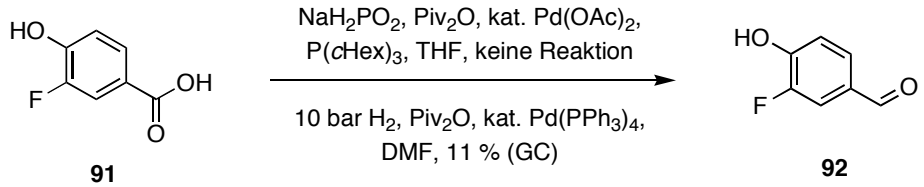
Schema 20: Synthese der chlorsubstituierten 4-Hydroxybenzaldehyde **71e** und **71f**[71]

Für die Darstellung eines bromierten Hydroxybenzaldehyds wurde von Vanillin (**71c**) ausgegangen, da es sich leicht und selektiv in 5-Position zu **71g** bromieren lässt (Schema 21).[72]



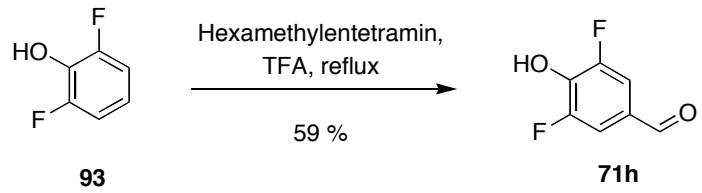
Schema 21: Synthese von 3-Brom-5-methoxy-4-hydroxybenzaldehyd **71g**[72]

Zur Synthese eines fluorsubstituierten Bausteins sollte statt der Einführung eines Halogens auch eine Reduktion der kommerziell erhältlichen 3-Fluor-4-hydroxybenzoesäure (**91**) möglich sein. Gooßen konnte zeigen, dass eine Reduktion von Benzoesäuren mit Natriumhypophosphit und Pivalinsäureanhydrid zum Benzaldehyd in einem Schritt möglich ist.[73] Yamamoto konnte die gleiche Umsetzung unter hydrogenolytischen Bedingungen durchführen.[74] Die Reduktion von 3-Fluor-4-hydroxybenzoesäure (**91**) lieferte aber im ersten Fall kein Reaktionsprodukt, im zweiten Fall wurde der gewünschte Aldehyd **92** nur im Gemisch mit einer Vielzahl von Nebenprodukten in geringer Ausbeute erhalten (Schema 22). Grund hierfür könnte die störende freie Hydroxylfunktion sein.



Schema 22: Versuche zur Synthese von 3-Fluor-4-Hydroxybenzaldehyd **92**[73, 74]

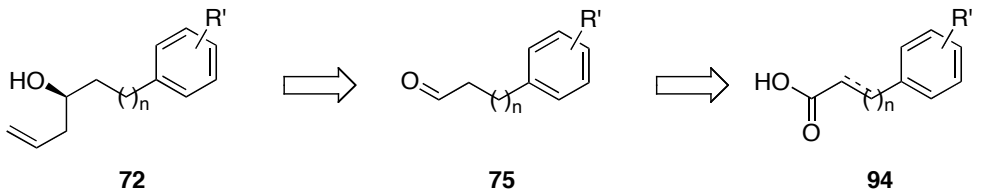
Als weitere Alternative ist – zumindest bei elektronenreichen Aromaten – eine Einführung der Formylgruppe möglich. Sowohl bei der Vilsmeier-Haack-Formylierung als auch bei der Duff-Reaktion findet jedoch die Formylierung bevorzugt *ortho* zum Sauerstoffsubstituenten statt. Nur wenn beide *ortho*-Positionen wie bei 2,6-Difluorphenol (**93**) blockiert sind, kann eine selektive *para*-Formylierung erfolgen. Ein in der Literatur bekanntes Beispiel zur Synthese von 3,5-Difluor-4-hydroxybenzaldehyd (**71h**) konnte problemlos reproduziert werden (Schema 23).[75]



Schema 23: Synthese von 3,5-Difluor-4-hydroxybenzaldehyd **71h**[75]

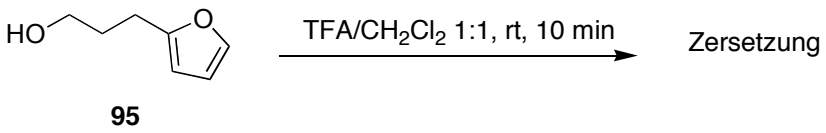
3.5.3 Asymmetrische Synthese der Homoallylalkohole

Chirale, enantiomerenreine Homoallyalkohole (**72**) werden in der Literatur meist durch eine asymmetrische Allylierung von Aldehyden (**75**) dargestellt. Die Aldehyde lassen sich durch Reduktion der entsprechenden Säure (**94**) und anschließende Oxidation des dabei erhaltenen Alkohols erhalten (Schema 24). Durch die Verwendung heterocyclischer statt carbocyclischer Aromaten ließe sich die Diversität weiter erhöhen.



Schema 24: Retrosynthese der arylsubstituierten, aliphatischen Homoallylalkohole **72**

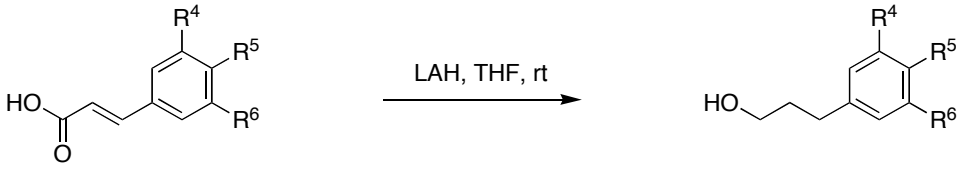
Gleichzeitig stellt sich hierbei aber auch die Frage, welche Substituenten überhaupt mit den Bedingungen der Prins-Cyclisierung und der stark sauren Abspaltung kompatibel sind. So konnte die Verwendung eines furylsubstituierten Homoallylalkohols schon vor der Prins-Cyclisierung ausgeschlossen werden: Unter den Abspaltungsbedingungen des Tetrahydropyrans zersetzte sich der Alkohol **95** bereits nach 10 min vollständig (Schema 25).



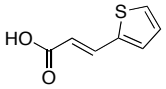
Schema 25: Der Alkohol **95** erwies sich als ungeeignet für die Tetrahydropyran-Synthese.

3.5.3.1 Zimtsäurederivate ohne Phenolfunktionalität

4-Methoxyzimtsäure (**94a**), 3,4-Methylendioxyzimtsäure (**94b**), 3,4-Dimethoxyzimtsäure (**91c**), 3,4,5-Trimethoxyzimtsäure (**94d**), 4-Fluorzimtsäure (**94e**), 4-Chlorzimtsäure (**94f**) und 3-(2'-Thienyl)-acrylsäure (**94g**) wurden mit Lithiumaluminiumhydrid in THF umgesetzt (Tabelle 3).[76] Hierbei bildete sich jedoch nicht der Allylalkohol, sondern die jeweilige Doppelbindung wurde zusätzlich reduziert.



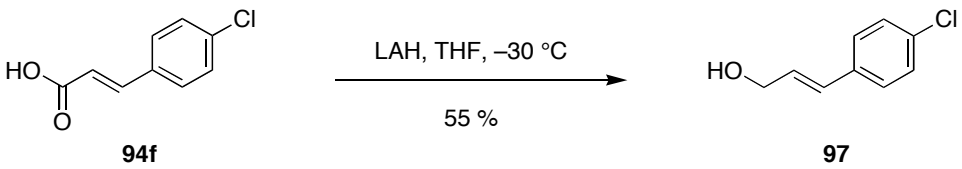
94 **96**

Zimtsäure	R^4	R^5	R^6	Ausbeute
94a	H	OMe	H	97 %
94b	– O C H_2 O –		H	98 %
94c	OMe	OMe	H	94 %
94d	OMe	OMe	OMe	90 %
94e	H	F	H	74 %[1]
94f	H	Cl	H	≈ 20 %[2]
94f	H	Cl	H	39 %[1,3]
94g				50 %[4]

[1]Reinigung durch Destillation [2]Ausbeute gaschromatogaphisch bestimmt, keine Aufarbeitung, [3]Reaktion und Aufarbeitung bei 0 °C [4]Reinigung durch Säulenchromatographie

Tabelle 3: Reduktion der Zimtsäuren **94** zu den gesättigten Alkoholen **96**

Die Reduktion von 4-Chlorzimtsäure (**94f**) lieferte nur etwa 20 % des gewünschten Alkohols **95f** im Gemisch mit einer Vielzahl an Nebenprodukten. Offensichtlich ist der Chloraromat unter den Reaktionsbedingungen nicht stabil. Während sich eine Temperatur von 0° C und 1 h Reaktionsdauer als hinreichend milde Reaktionsbedingungen erwiesen, erfolgte bei –30 °C keine Reduktion der Doppelbindung mehr (Schema 26).



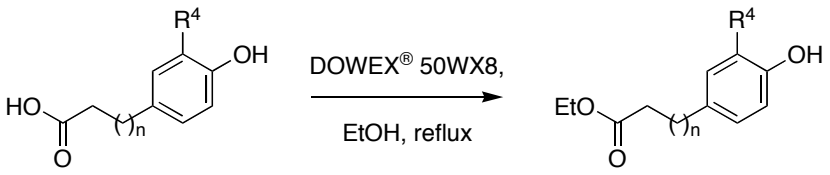
94f **97**

Schema 26: Reduktion von 4-Chlorzimtsäure **94f** zu Allylalkohol **97**

Da sich bereits Chloraromaten unter diesen Reaktionsbedingungen als instabil erwiesen, wurde auf den Einsatz von Brom- und Iodaromaten verzichtet. Bis auf die Alkohole **96e–g** konnten alle Reaktionsprodukte ohne Aufreinigung weiterverarbeitet werden.

3.5.3.2 Zimtsäurederivate mit Phenolfunktionalität

Soll die Aryleinheit der Zielmoleküle freie Hydroxylgruppen enthalten, müssen diese bei der Synthese der Bausteines spätestens vor der Oxidation geschützt werden. Hierzu wurden die freien Phenole benzyliert. In diesem Fall ist es weiterhin von Vorteil, zunächst die freie Carbonsäure **94** vor der Schützung des Phenols in einen Ethylester **98** zu überführen, um bei der anschließende Reduktion nicht Benzylalkohol, sondern nur Ethanol als Nebenprodukt zu erhalten. Als Ausgangsmaterialien wurden 3-(4'-Hydroxyphenyl)propionsäure (**94h**), 3-(3',4'-Dihydroxyphenyl)propionsäure (**94i**, Dihydrokaffeesäure) und die um ein Kohlenstoffatom kürzere 3-(4'-Hydroxyphenyl)essigsäure (**94j**) eingesetzt. Die Veresterung mit dem stark sauren Ionentauscherharz DOWEX® 50WX8 verlief bei den nicht-konjugierten Carbonsäuren fast quantitativ, so dass das Produkt nach Abtrennung des Harzes durch Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhalten werden konnte (Tabelle 4).

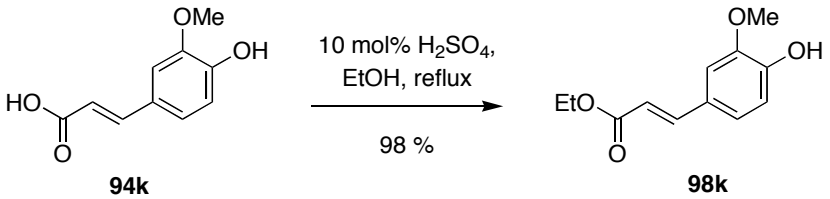


94 **98**

Carbonsäure	n	R^4	Ausbeute
94h	1	H	99 %
94i	1	OH	89 %
94j	0	H	98 %

Tabelle 4: Veresterung der Carbonsäuren **94h–j**.

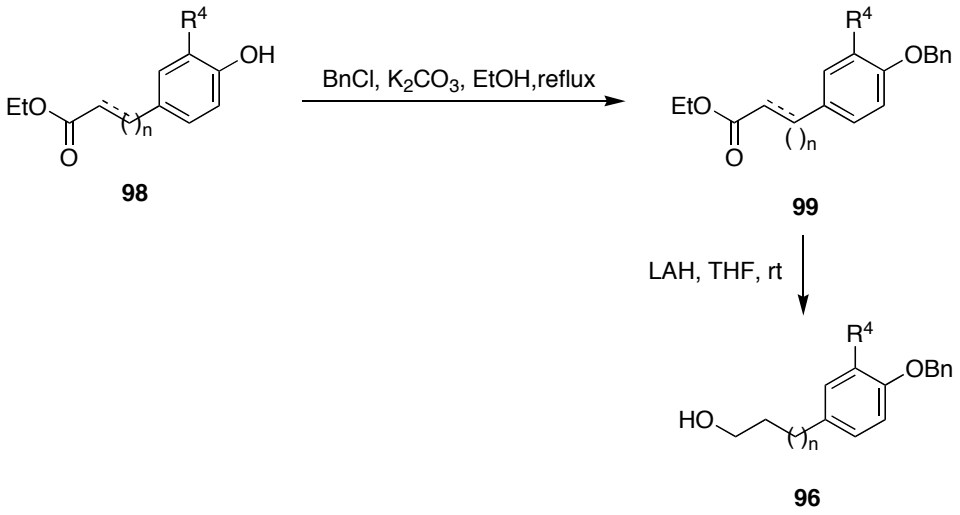
Die ungesättigte Ferulasäure (**94k**, 4-Hydroxy-3-methoxyzimtsäure) lieferte unter diesen Reaktionsbedingungen nur Spuren des Esters **98k**, mit 10 mol% Schwefelsäure verlief die Reaktion jedoch nahezu quantitativ (Schema 27).



94k **98k**

Schema 27: Veresterung der Ferulasäure **94k**

Die anschließenden Umsetzungen zu den Benzylethern **99**[77] und Reduktionen zu den Alkoholen **96**[76] verliefen wie erwartet, so dass bis hierhin keine Aufreinigung erfolgen musste (Tabelle 5).



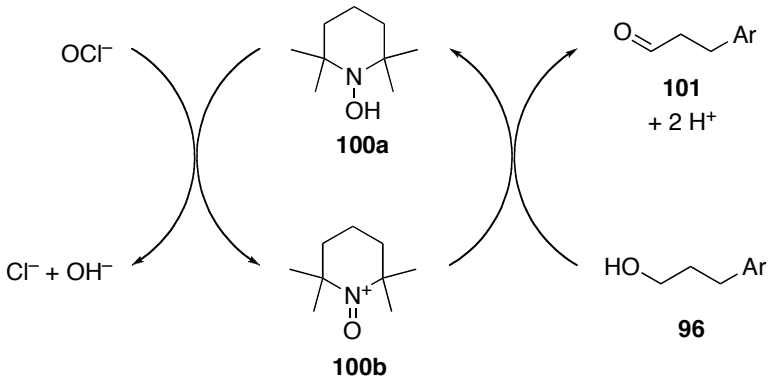
Ester 98	n	Ester 98: R^4	Ester 98 und Alkohol 96: R^4	Ausbeute über 2 Stufen
98h	1	H	H	72 %
98i	1	OH	OBn	75 %
98j	0	H	H	87 %
98k	1	OMe	OMe	55 %

Tabelle 5: Benzylierung und Reduktion der Carbonsäureester **98** zu den gesättigten Alkoholen **96**.

Durch die Verwendung dieser beiden Reaktionssequenzen konnten 11 arylsubstituierte, primäre Alkohole erhalten werden. Bis auf den thienyl-substituierten Alkohol **96g** konnte in allen Fällen auf eine chromatographische Aufreinigung verzichtet werden. Für die nächsten Schritte wurde zusätzlich zu den 11 synthetisierten Alkoholen noch der kommerziell erhältliche pyridyl-substituierte Alkohol **96l** verwendet.

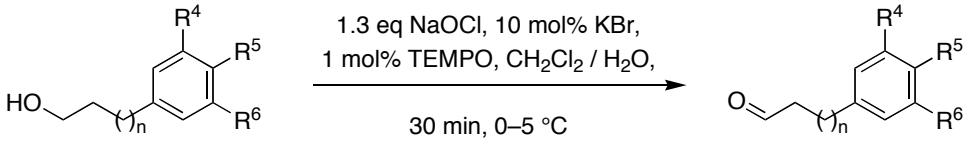
3.5.3.3 Oxidation der Alkohole

Für die Oxidation von Alkoholen im größerem Maßstab wurde Natriumhypochlorid mit TEMPO (**100**) als Katalysator verwendet.[78] Die oxidierende Spezies ist hierbei das 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxoammoniumion (**100b**), (Schema 28).



Schema 28: Mechanismus der TEMPO-katalysierten Oxidation von Alkoholen

Die meisten der oben genannten Alkohole **96** konnten mit mäßigen bis guten Ausbeuten in den entsprechenden Aldehyd **101** überführt werden (Tabelle 6).

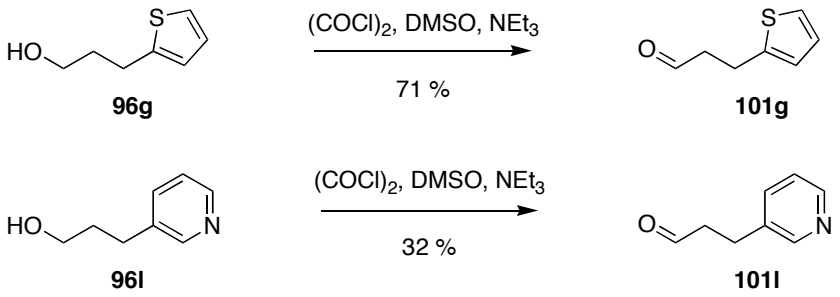


Alkohol	n	R^4	R^5	R^6	Ausbeute
96a	1	H	OMe	H	72 %
96b	1	– O C H_2 O –		H	55 %
96c	1	OMe	OMe	H	75 %
96d	1	OMe	OMe	OMe	19 %
96e	1	H	F	H	44 %
96f	1	H	Cl	H	70 %
96h	1	H	OBn	H	53 %
96i	0	H	OBn	H	59 %
96j	1	OBn	OBn	H	45 %
96k	1	OMe	OBn	H	40 %

Tabelle 6: TEMPO-katalysierte Oxidation von Alkoholen **96** zu Aldehyden **101**

Die Methode lieferte jedoch nur schlechte Ausbeuten bei 3-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)propanal (**101d**), offensichtlich ist der Aromat bereits zu elektronenreich für diese Reaktionsbedingungen.

Alkohole mit heterocyclischen Substituenten zersetzten sich größtenteils und lieferten das gewünschte Produkt nur in Spuren. Als Methode der Wahl erwies sich die Swern-Oxidation zur Oxidation dieser Alkohole.[79] Sie lieferte für die heterocyclischen Aldehyde **101g** und **101l** auch im großen Maßstab akzeptable Ausbeuten (Schema 29).

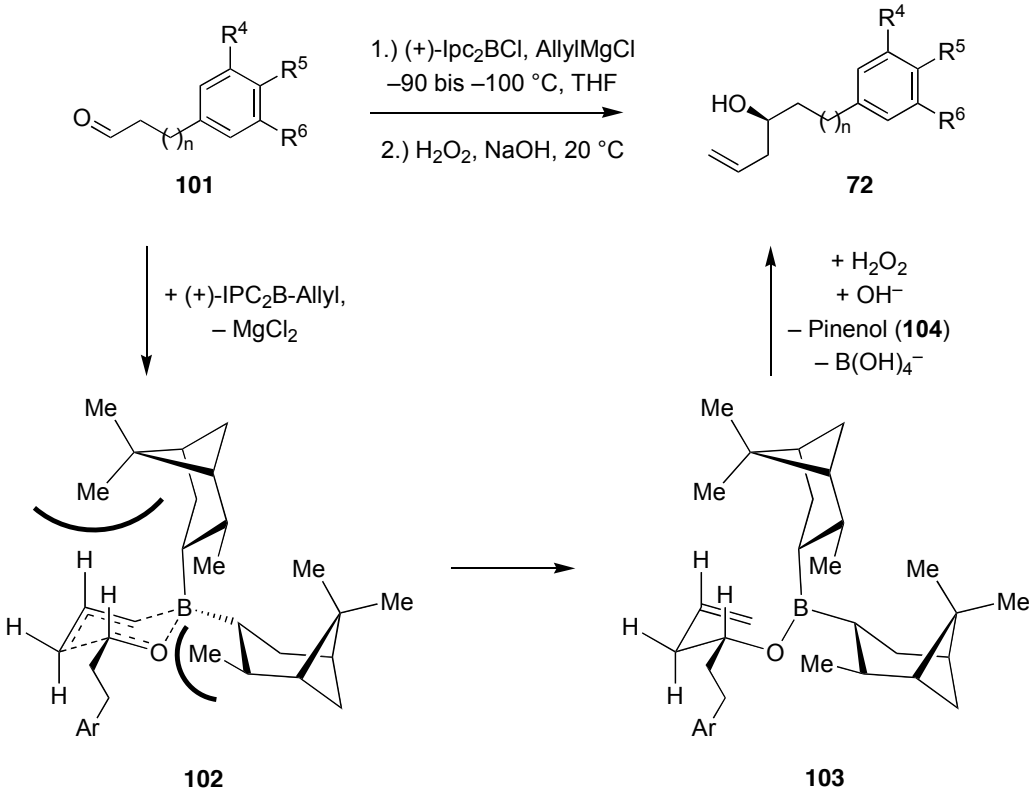


Schema 29: Swern-Oxidation von Alkoholen mit heterocyclischem Substituenten

3.5.3.4 Asymmetrische Allylierung der Aldehyde

Für die Allylierung der Aldehyde wurde Browns Allylboran (Schema 30) verwendet, welches *in situ* hergestellt wurde. Zwar liefern „salzfreie" Reaktionsbedingungen bei –78 °C bessere Enantioselktivitäten, bei –90 bis –100 °C wirkt sich jedoch die Anwesenheit von Magnesiumsalzen nicht mehr störend aus.[80] Die Kühlung erfolgte direkt mit flüssigen Stickstoff, was sich bei einer Ansatzgröße ab 100 mmol (≈ 1000 ml) als praktikabler gegenüber dem System Ethanol/flüssiger Stickstoff erwies. Da THF einen Gefrierpunkt von –108 °C besitzt, war der Einsatz eines KPG-Rührers unverzichtbar.

Die Reinigung des Produkts stellte allerdings ein Problem dar. Da Pinenol (**104**) als Nebenprodukt genau wie der entstandene Homoallylalkohol ein sekundärer Alkohol ist, lassen sich beide chromatographisch aufgrund ihrer ähnlichen Polarität nur schwer trennen. Weder Kieselgel noch Aluminiumoxid mit Laufmittelgemischen aus Cyclohexan/Ethylacetat oder Dichlormethan/Methanol ergaben bei einem Massenverhältnis von Rohprodukt zu stationärer Phase von 1:100 ausreichende Trennungen.



Schema 30: Mechanismus der Allylierung nach Brown[81]

Befriedigende Resultate konnten erst durch die Verwendung von Kieselgel, das mit 5 % Silbernitrat beladen war, erhalten werden.[82] Als Lewis-Säure können Silber(I)ionen an die Doppelbindung des Homoallylalkohols **72** koordinieren (Abbildung 10). Durch diese zusätzliche Wechselwirkung wird der R_f-Wert des Homoallylalkohols gegenüber dem des Pinenols **104** entscheidend gesenkt (Tabelle 7).

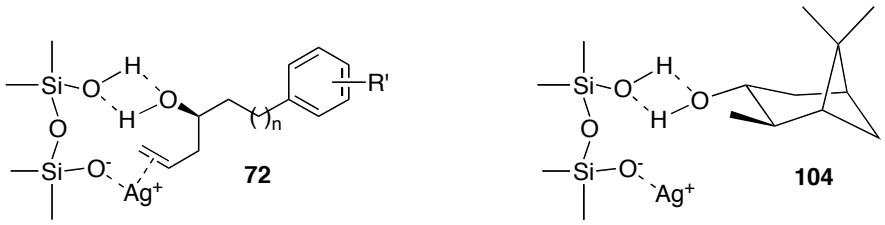
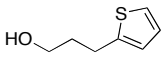
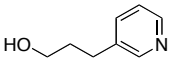


Abbildung 10: Unterschiedliche Affinitäten von Homoallylalkoholen **72** und Pinenol **104** gegenüber mit Silbernitrat beladenem Kieselgel.

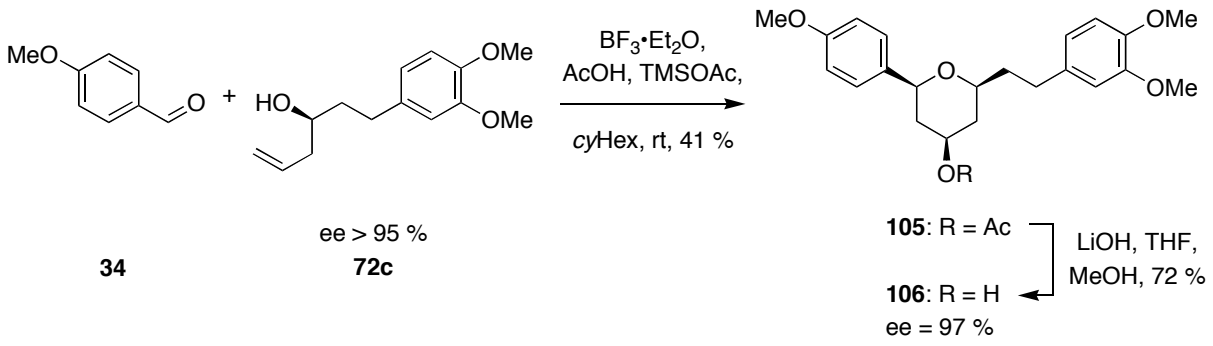
Aldehyd	n	R^4	R^5	R^6	Ausbeute	ee[1]
101a	1	H	OMe	H	71 %	> 95 %
101b	1	– O C H_2 O –		H	71 %	> 95 %
101c	1	OMe	OMe	H	58 %	> 95 %
101d	1	OMe	OMe	OMe	19 %	> 95 %
101e	1	H	F	H	53 %	> 95 %
101f	1	H	Cl	H	43 %	> 95 %
101g	1				61 %	> 95 %
101h	1	H	OBn	H	70 %	> 95 %
101i	0	H	OBn	H	48 %	> 95 %
101j	1	OBn	OBn	H	75 %	> 95 %
101k	1	OMe	OBn	H	63 %	92 %
101l	1				68 %	> 95 %

[1]Von den Homoallylalkoholen **72c**, **72j**, **72l** wurden racemische Mischungen synthetisiert und der Enantiomerenüberschuss mittels chiraler HPLC bestimmt. Da die Differenz der Retentionszeiten der Enantiomere immer ähnlich war, wurde dies auch für die übrigen Homoallylalkohe **72** angenommen und auf dieser Basis die ee-Werte durch HPLC bestimmt. [2]Reinigung an Aluminiumoxid

Tabelle 7: Darstellung der Homoallylalkohole **72** durch Asymmetrische Allylierung

3.6 Prins-Cyclisierung in Lösung

Eine Testreaktion in Lösung mit einem aromatischen Aldehyd (**34**) und einem aliphatischen Homoallylalkohol **72c** bei Raumtemperatur lieferte unter den Bedingungen von Willis et al.[55] das Tetrahydropyran **105** in einer Ausbeute von 41 %. Parallel hierzu wurde dieses Tetrahydropyran als racemische Mischung synthetisiert. Der Enantiomerenüberschuss dieses Tetrahydropyrans ließ sich allerdings durch chirale HPLC mit einer AD-H-Säule nicht bestimmen. Die Breite der Peaks war größer als die Differenz der Retentionszeiten der Enantiomere. Da das nach der Hydrolyse des Essigsäureesters erhaltene Tetrahydropyran-4-ol **106** deutlich schmalere Peaks zeigte, wurde dieses zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses heangezogen (Schema 31). Der Enantiomerenüberschuss von 97 % zeigte, dass achirale Kationen wie **64a** in Schema 13 praktisch nicht auftreten.

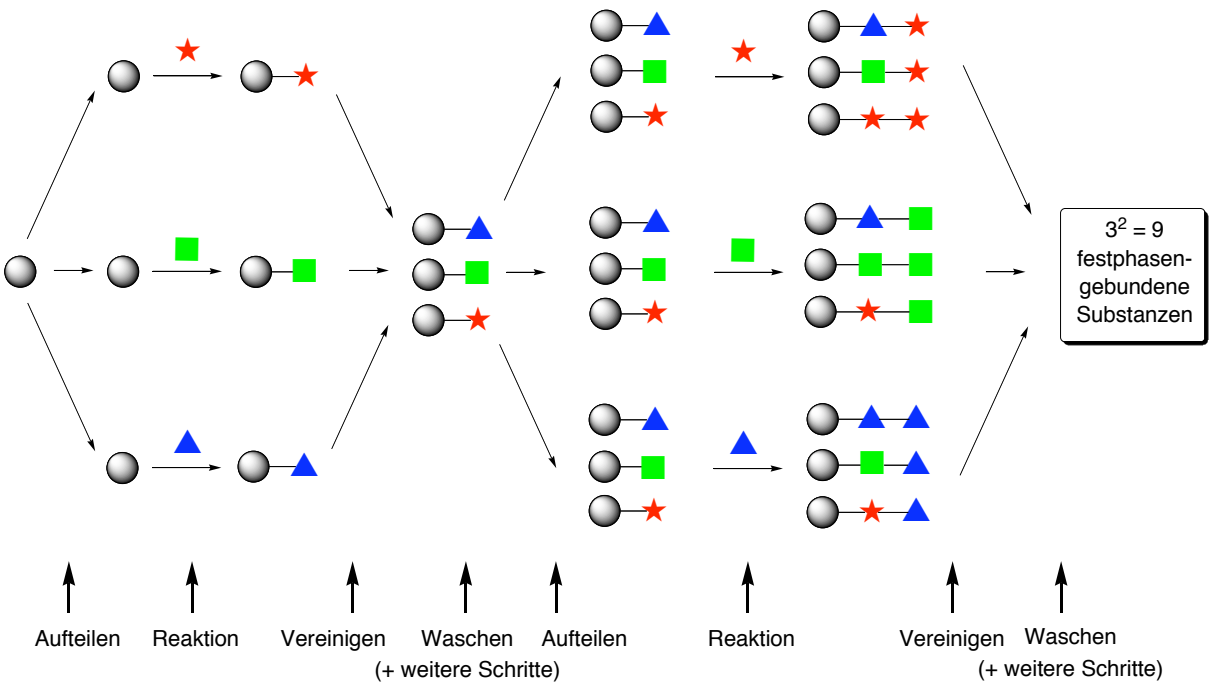


Schema 31: Flüssigphasen-Testreaktion der Prins-Cyclisierung.

3.7 Synthese an fester Phase

3.7.1 Methoden der kombinatorischen Chemie

Seit Merrifield et al. in den 60er Jahren des vergangenen Jahrhunderts das Potential der Synthese an fester Phase demonstrierten, hat sich diese Methode mittlerweile zum Standard für die Peptidsynthese etabliert.[83, 84] Seit Mitte der 80er Jahre wird diese Technik auch zum Aufbau von Substanzbibliotheken eingesetzt. So konnten nach Furka et al. ab 1988 durch die „Split-and-Pool"-Methode Bibliotheken sehr großen Umfangs hergestellt werden.[85]



Schema 32: Prinzip der „Split-and-Pool"-Methode zum Aufbau großer Bibliotheken.

In Schema 32 ist das Prinzip dargestellt. Das Harz wird zunächst auf drei Reaktionsgefäße aufgeteilt, in denen jeweils ein Baustein angeknüpft wird. Nach der Reaktion wird die Harzmenge wieder vereinigt und gewaschen. Reaktionen, die keine Diversität hinzufügen, also beispielsweise Entschützungen, Hydrolysen oder Aktivierungen, können jetzt an allen festphasengebundenen Substanzen gleichzeitig durchgeführt werden. Nach erneuter Aufteilung des Harzes und Kupplung des zweiten Bausteins erhält man in diesem Beispiel schon neun festphasengebundene Substanzen. Durch die Kupplung von 6 mal jeweils 10 Bausteinen ließen sich also 10^6 = 1 Millionen verschiedene Substanzen in wenig mehr als 60 einzelnen Reaktionen erhalten. Bei Synthese von Bibliotheken mehrerer tausend Verbindungen wird die Harzmenge häufig so ausgelegt, dass jede Substanz nur auf einem Harzkügelchen synthetisiert wird („one bead one compound“).[86] Für die Synthese von 1 Millionen würde allerdings mindestens 1 Kilogramm Harz (50–100 mesh) benötigt, um jede Substanz theoretisch einmal herzustellen.[85]

Werden nun die Substanzen abgespalten und beispielsweise auf biologische Aktivität hin untersucht, kann in der Regel der Syntheseweg, d.h. die Struktur der Substanz nicht mehr ermittelt werden. Um den Syntheseweg dennoch nachzuvollziehen, gibt es die Möglichkeit, einzelne Harzkügelchen bei jedem diversitätserzeugendem Schritt unterschiedlich zu markieren, also ein *tag* anzubringen, um so die Struktur der synthetisierten Substanz zu erfahren.[87] Diese Methode bietet sich bei sehr großen Substanzbibliotheken an, wenn tatsächlich nur an sehr wenigen Harzkügelchen jeweils die gleiche Substanz synthetisiert wird.

Um große Mengen (bis zu 100 mg) einer einzelnen Substanz für eine Vielzahl von biologischen Tests zu erhalten, entwickelten Houghten et al. die sogenannte Teebeutel-Methode.[88] Hierbei werden die Harzportionen in Beuteln aus einem engmaschigen Polypropylennetz eingeschlossen. Dieses Netz ermöglicht den Zu- und Abfluss von Lösungsmitteln, Reagenzien, Nebenprodukten und Waschflüssigkeiten zu den in diesem Reaktor enthaltenen Polymerkügelchen. In oder an diese Netze lassen sich physikalische *tags* wie Strichcodes oder Radiofrequenz-*tags* anbringen, in denen der Syntheseweg schon vor der Reaktion codiert ist. Seit etwa zehn Jahren sind neben den Polypropylennetzen auch formstabile, wieder verwendbare Festphasenreaktoren kommerziell erhältlich und werden zur industriellen Synthese von Substanzbibliotheken eingesetzt.[89]

3.7.2 IRORI MacroKans™

Die hier als „Teebeutel" verwendeten MacroKans sind zylinderförmige Festphasenreaktoren, die größtenteils aus einem Polypropylen-Netz bestehen (Abbildung 11). Ein MacroKan lässt sich mit ca. 250 mg Polystyrolharz befüllen. Zur Codierung wird in jeden Festphasenreaktor ein in Glas gegossenes Radiofrequenz-*tag* gegeben.

Abbildung 11: IRORI MacroKan™, 250 mg Chlormethyl-Polystyrolharz, RFID-tag und Deckel des MacroKans

Dieses kann einen fest einprogrammierten 40 bit-Code senden, sobald es durch elektromagnetische Strahlung einer bestimmten Frequenz und Intensität mit Energie versorgt wird. So lassen sich bis zu $2^{40} \approx 10^{12}$ Festphasenreaktoren mit der entsprechenden Hard- und Software eindeutig codieren und vor jedem diversitätserzeugendem Syntheseschritt sortieren. Die gesamte Bibliothekssynthese, insbesondere die Waschvorgänge, wurden gegenüber einem parallelsynthetischen Ansatz erheblich vereinfacht (Abbildungen 12, 13).
Die Kosten dieser Technik sind moderat, ein MacroKan kostet etwa 5 €, das Radiofrequenz-*tag* lediglich 2 €.

Abbildungen 12, **13**: Gemeinsamer Waschvorgang nach der Anknüpfung der Hydroxybenzaldehyde **71**, die ebenfalls entstandenen unterschiedlich gefärbten Nebenprodukte visualisieren die Diversität dieses Schrittes eindrucksvoll.

Vor der Abspaltung der festphasengebundenen Tetrahydropyrane wurde jedes MacroKan wieder sortiert und einzeln in einen Kolben gegeben, auf dem der Syntheseweg gekennzeichnet war. Nach der Zugabe des Abspaltungsreagenzes konnte das Produkt durch das Netz des MacroKans aus dem Reaktor gelangen und aufgereinigt werden (Abbildung 14).

Abbildung 14: Parallele Abspaltung der Tetrahydropyrane.

Ein Wiederverwendung der Radiofrequenz-*tags* und der MacroKans nach Entfernen des Harzes ist problemlos möglich und wurde im Rahmen dieser Arbeit bis zu fünfmal durchgeführt.

3.7.3 Auswahl und Beladung des polymeren Trägers

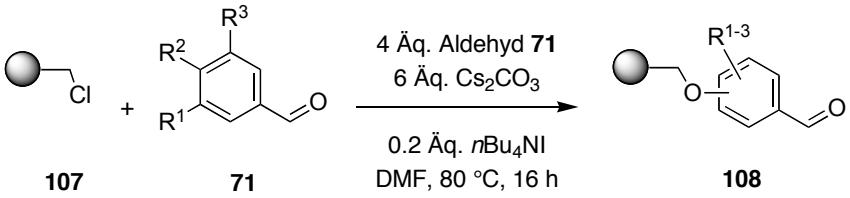
Quervernetzte Polystyrolharze bieten für Reaktionen in polaren, aprotischen Lösungsmitteln die besten Quelleigenschaften. Prinzipiell lassen sich funktionalisierte, quervernetzte Harze auf zwei Wegen herstellen:

1. Durch nachträgliche Funktionalisierung eines reinen Polystyrolharzes z.B. durch Chlormethylierung. Die Phenylgruppen besitzen dann aber kein einheitliches Substitutionsmuster, außerdem kann diese Funktionalisierung zu zusätzlicher Quervernetzung führen, was die Quelleigenschaften verschlechtert.
2. Durch direkte Copolymerisation von Styrol mit funktionalisiertem Styrol gewonnenes Polystyrolharz ist zwar etwas teurer, bietet allerdings eine Reihe von Vorzügen: So quellen diese Harze besser, besitzen ein einheitliches Substitutionsmuster und sind so auch besser für NMR-Untersuchungen geeignet.

Aufgrund dieser Eigenschaften wurde ein durch Copolymerisation gewonnenes Harz eingesetzt. Die Größe der Polymerkügelchen ist durch das Netz des MacroKans vorgegeben, so lassen sich nur Harze bis maximal 100 mesh (= minimaler Harzkügelchendurchmesser von 0.2 mm) benutzen lassen.

Bei der Synthese einer Bibliothek von Naturstoffanaloga, die freie Phenole enthalten sollen, bietet sich diese Funktionalität zur Anknüpfung an die feste Phase an.

Durch nucleophile Substitution konnte Chlormethyl-Polystyrolharz **107** mit den entsprechenden Hydroxybenzaldehyden **71** und Cäsiumcarbonat sowie katalytischen Mengen Tetra-*n*-butylammoniumiodid in DMF bei 80 °C umgesetzt werden (Tabelle 8).[68]



107 **71** **108**

Aldehyd	R^1	R^2	R^3	Beladung in mmol/g
71a	OH	H	H	1.35(±0.05)
71b	H	OH	H	1.44(±0.05)
71c	OMe	OH	H	1.51(±0.07)
71d	OH	OBn	H	1.37(±0.10)
71e	Cl	OH	H	1.39(±0.06)
71f	Cl	OH	Cl	1.02(±0.02)
71g	Br	OH	OMe	1.33(±0.12)
71h	F	OH	F	1.20(±0.05)

Tabelle 8: Darstellung der immobilisierten Aldehyde **108**

Die Beladungen des Harz mit den Hydroxybenzaldehyden **71** wurden durch Gravimetrie bestimmt. Im Falle der IRORI MacroKans™ bietet sich diese Methode an, da hier der komplette Festphasenreaktor mit Inhalt gewogen werden kann. Voraussetzung sind allerdings gleiche Wasch- und Trocknungsprozeduren vor den Wägungen. Die aus der Gravimetrie erhaltenen Beladungen stimmten mit einer Genauigkeit von ± 10 % mit den durch Abspaltung mit Trifluoressigsäure gewonnenen Ergebnissen überein.

Eine weitere Ausbeutesteigerung durch längere Reaktionszeiten oder höhere Temperaturen kam nicht in Betracht, da die genannten Bedingungen bereits die Grenzen der Spezifikationen für MacroKans darstellten. So öffneten sich zwei der Festphasenreaktoren bereits während der Beladung.

Die Technik des *magic angle spinning* (MAS-)NMR ist für die Analyse festphasengebundener Zwischenprodukte eine elegante Analysemethode über fast den gesamten Resonanzbereich.[90] Lediglich Signale, die im Bereich der chemischen Verschiebung des polymeren Trägers liegen, sind nicht sichtbar. Im ^{1}H-NMR sind dies für Polystyrol die Bereiche von 1.2–2.4 ppm (aliphatisches Polymer-Rückgrat) und 6.3–7.5 ppm (Aromaten). Um möglichst starke Signale des Produkts relativ zum polymeren Träger zu

erhalten, wird die Technik der Vorsättigung eingesetzt. So wird das intensive Signal der Phenylprotonen (etwa 7.0–7.5 ppm) nahezu vollständig unterdrückt. Ein weiteres charakteristisches Signal des unbeladenen Chlormethyl-Polystyrolharzes ist das Chlormethylensignal bei 4.5 ppm (Abbildung 15).

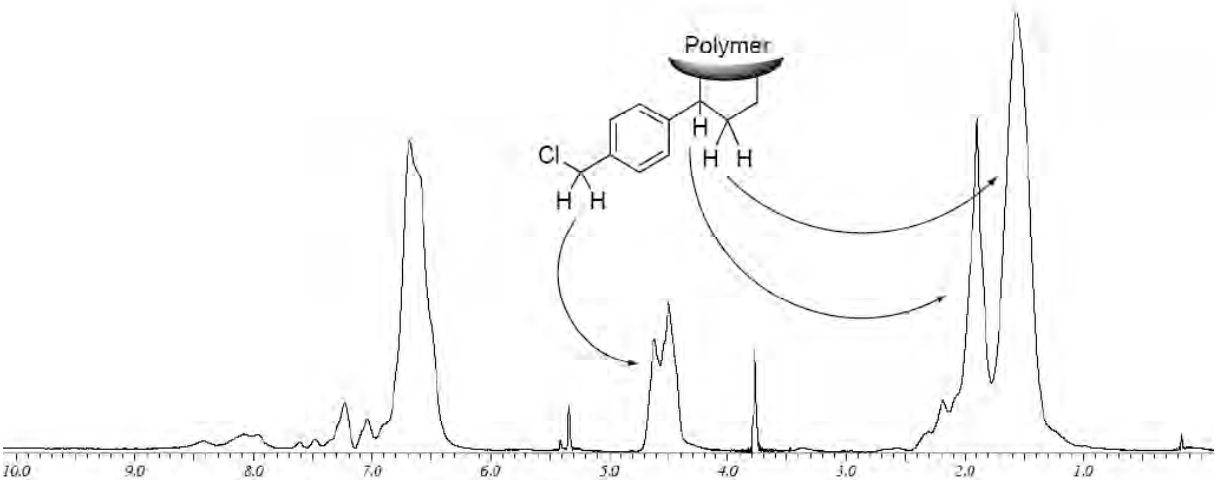


Abbildung 15: MAS-Spektrum des unbeladenen Chlormethyl-Polystyrolharzes **107** (in $CDCl_3$).

Nach der Beladung des Harzes mit Vanillin (**71c**) zeigte sich das völlige Verschwinden des Chlormethylensignals. Statt dessen waren die Methoxygruppe des Vanillins (3.8 ppm), die Phenoxymethyleneinheit (5.3 ppm) und der Aldehyd (9.8 ppm) zu erkennen (Abbildung 16).

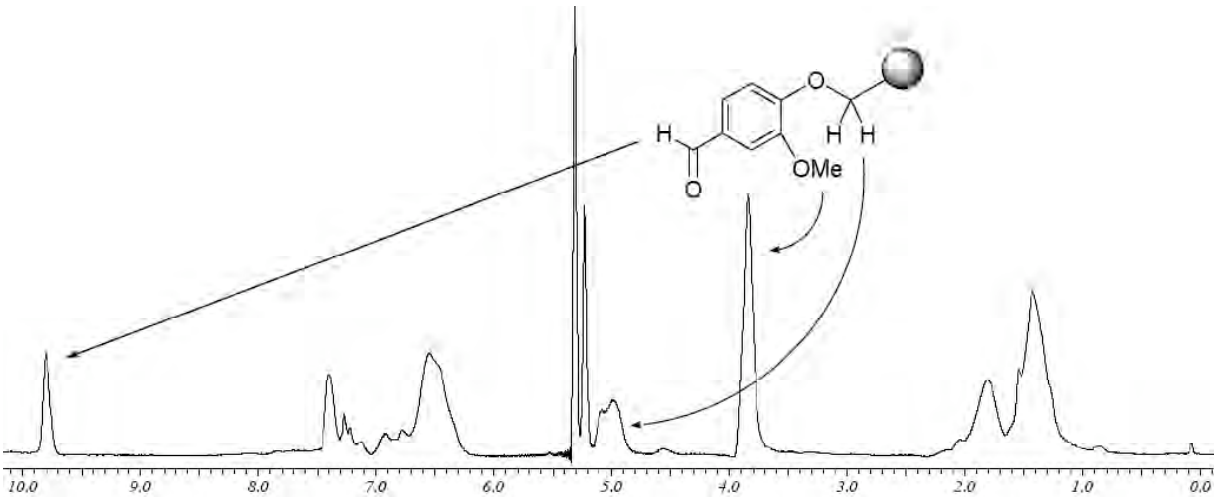
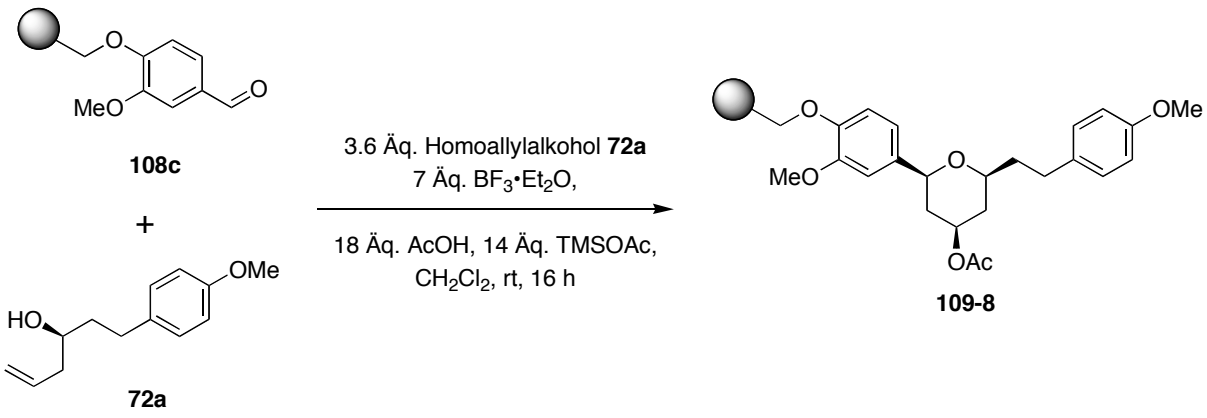


Abbildung 16: MAS-Spektrum des immobilisierten Vanillins **108c** (in CD_2Cl_2).

3.7.4 Prins-Cyclisierung an der festen Phase

Die Prins-Cyclisierung wurde bis jetzt nur in Lösung beschrieben (Siehe Kapitel 3.2). In einer Synthese von Kumar et al. wurde diese Reaktion zwar an löslichem Polyethylenglykol durchgeführt, eine Synthese an unlöslichen Polymeren war bis jetzt nicht bekannt.[91]

Eine direkte Übertragung der von Willis et al. beschriebenen Bedingungen (Schema 31) für die Prins-Cyclisierung führte nicht zum Erfolg. Grund hierfür war wahrscheinlich die schlechte Quellfähigkeit von Polystyrolharz in Cyclohexan. Auch die Verwendung von Toluol als Lösungsmittel führte zu keiner Reaktion des festphasengebundenen Aldehyds **108c**. In Dichlormethan verlief die Reaktion überraschend gut, im MAS-NMR-Spektrum waren deutlich charakteristische Signale des festphasengebundenen Tetrahydropyrans **109-1** zu beobachten, während das Signal des Aldehyds nahezu völlig verschwunden war (Schema 33, Abbildung 17).



Schema 33: Darstellung des festphasengebundenen Tetrahydropyrans **109-8**

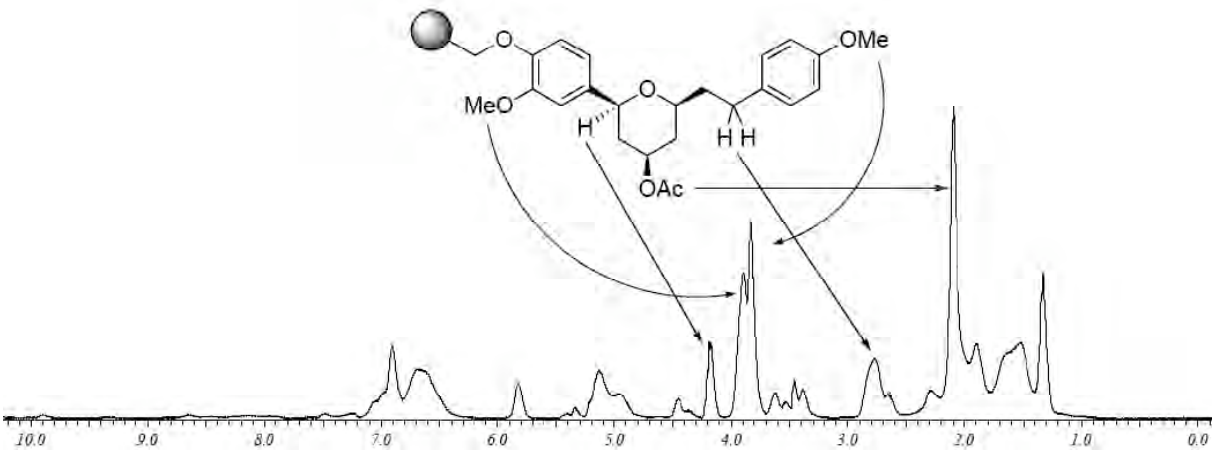
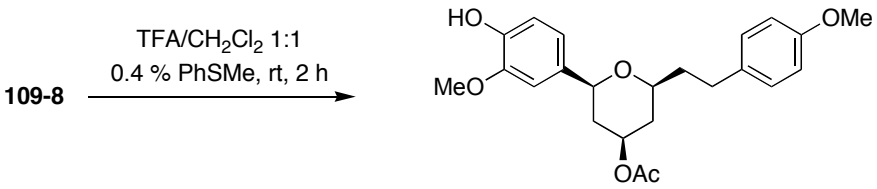


Abbildung 17: MAS-Spektrum des Tetrahydropyrans **109-8** (in $CDCl_3$)

Nach Abspaltung mit Trifluoressigsäure und Reinigung des Rohprodukts mittels HPLC konnten das Tetrahydropyran **110-8** mit einer Ausbeute von 0.39 mmol/g bzw. 26 % (bezogen auf den Aldehyd **108c**) in einer Reinheit von > 90 % erhalten werden (Schema 34). Während sich der Zusatz von Thioanisol als vorteilhaft im Hinblick auf die Reinheit der Produkte erwies, führten längere Reaktionszeiten nur zu einer langsamen Zersetzung der Produkte, jedoch nicht zu einer Erhöhung der Ausbeute.



Schema 34: Abspaltung des Tetrahydropyrans **110-8**

Zur Ermittlung der relativen Konfiguration wurden zwei NOE-Experimente am Tetrahydropyran-4-ylacetat **110-1** durchgeführt. Zwischen dem Proton an 4'-Position und denen in 2'- und 6'-Position zeigte sich ein deutliches NOE-Signal (Abbildung 18). Das Signal zwischen den Protonen in 2'- und 6'-Position war bedingt durch die durch die kürzere C–O-Bindung sogar noch stärker. Hieraus ergab sich die *all-cis*-Konfiguration mit der erwarteten *all*-äquatorialen Position der Substituenten. Da die Kopplungsmuster der Protonen im Tetrahydropyran-Grundgerüst für sämtliche Tetrahydropyran-4-ylacetate **110** sehr ähnlich waren, ist die Diastereoselektivität der Prins-Cyclisierung am polymeren Träger somit identisch mit der in Lösung.

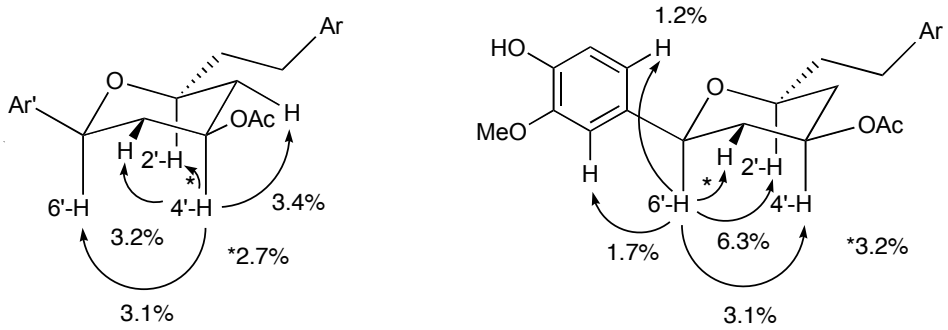


Abbildung 18: Bestimmung der Konfiguration und Konformation von **110-8**

Der Enantiomerenüberschuss der Tetrahydropyran-4-ylacetate **110** ließ sich durch chirale HPLC mit einer AD-H-Säule nicht bestimmen. Die Breite der Peaks war größer als die Differenz der Retentionszeiten der Enantiomere. Da die entsprechenden Tetrahydropyran-4-ole deutlich schmalere Peaks zeigten, wurden diese zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses heangezogen (Kapitel 3.7.6).

Ausgehend von den anfangs gewählten Bedingungen konnten bei der Prins-Cyclisierung kaum Ausbeutesteigerungen erzielt werden. Die Verwendung eines größeren Überschusses an Bortrifluorid-Etherat und/oder Essigsäuretrimethylsilylester sowie eine Verlängerung der Reaktionszeit brachte keine Ausbeutesteigerung mit sich (Tabelle 9). Die Verwendung des Bortrifluorid-Tetrahydrofuran-Komplexes als Lewis-Säure bewirkte eine Verringerung der Ausbeute, gleichzeitig wurden verstärkt Nebenprodukte gebildet.

Eine Verringerung der Reaktionstemperatur bzw. eine langsamere Zugabe des Bortrifluorid-Etherats wurde an der Prins-Cyclisierung von festphasengebundenem Vanillin **108c** mit drei verschiedenen Homoallylalkoholen **72a**, **72b** und **72k** untersucht, zeigte aber ebenfalls kein eindeutiges Ergebnis:

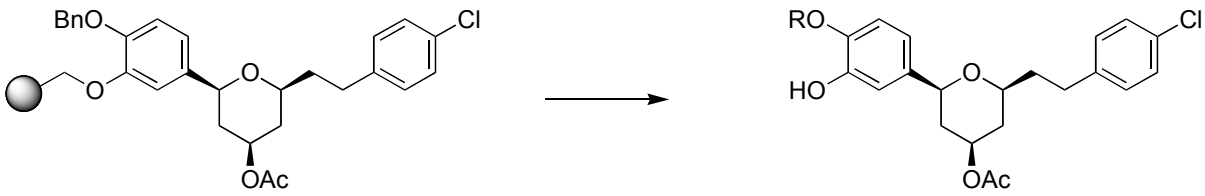
Homoallyl-akohol	**Zugabe des BF_3•Et_2O innerhalb 5 min, dann 16 h, rt**	**Zugabe des BF_3•Et_2O innerhalb 1 h, dann 16 h, rt**	**Reaktion 1h bei – 40 °C, dann – 40 °C → rt, 16 h**
72a	16 %	14 %	18 %
72b	20 %	19 %	18 %
72e	19 %	16 %	19 %

Tabelle 9: Optimierung der Prins-Cyclisierung von drei verschiedenen Homoallyl-alkoholen **72** mit dem festphasengebunden Aldehyd **108c**.

3.7.5 Abspaltung mit gleichzeitiger Debenzylierung

Erwartungsgemäß waren die Benzyloxysubstituenten in einer 50 %igen Lösung von Trifluoressigsäure in Dichlormethan weitgehend stabil. Um auch diese abzuspalten, wurden am Beispiel des festphasengebundenen Tetrahydropyrans **109-16** verschiedene Abspaltungsbedingungen untersucht (Tabelle 10).

50%ige Trifluoressigsäure ergab nur benzylierte Tetrahydropyrane in befriedigenden Ausbeuten als Abspaltungsprodukt, längere Reaktionszeiten führten zur langsamen Zersetzung der Tetrahydropyrane (Eintrag 1). Wong et al. berichteten von einer hydrogenolytischen Debenzylierung durch Palladium-Nanopartikel.[92]



109-16

110-16: R = Bn
110-20: R = H

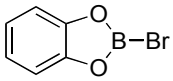
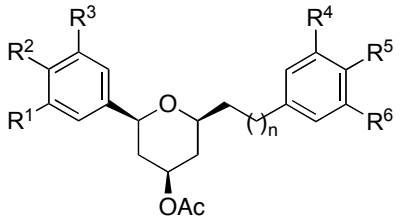
Eintrag	Reagenz	Lösungsmittel	t	Produkt
1	TFA 50 %, 0.4 % PhSMe	CH_2Cl_2	16 h	12 % **110-16** < 1 % **110-20**
2	Palladium-Nanopartikel, 1 bar H_2	EtOH	16 h	keine Abspaltung
3	Palladium-Nanopartikel, 1 M HCl, 1 bar H_2	EtOH	16 h	keine Abspaltung
4	Palladium-Nanopartikel, 5 % TFA, 1 bar H_2	EtOH	16 h	keine Abspaltung
5	3 Äq. BBr_3	CH_2Cl_2	5 min	4 % **110-20**
6	3 Äq. BBr_3	CH_2Cl_2	1 h	< 1 % **110-20**, Zersetzung
7	3 Äq. BCl_3	CH_2Cl_2	1 h	8 % **110-16** ≈ 1 % **110-20**
8	3 Äq. BCl_3	CH_2Cl_2	16 h	9 % **110-20**, Reinheit < 50 %
9	2.4 Äq.  **111**	CH_2Cl_2	20 min	8 % **110-20**, Reinheit < 50 %
10	2.4 Äq. **111**, 12 Äq. $BF_3 \bullet Et_2O$	CH_2Cl_2	5 min	5 % **110-20**, Reinheit > 80 %
11	2.4 Äq. **111**, 12 Äq. $BF_3 \bullet Et_2O$	CH_2Cl_2	20 min	11 % **110-20**, Reinheit > 70 %
12	2.4 Äq. **111**, 12 Äq. $BF_3 \bullet Et_2O$	CH_2Cl_2	2 h	6 % **110-20**, Reinheit < 50 %

Tabelle 10: Optimierung der simultanen Abspaltung und Debenzylierung, alle Reaktionen wurden bei Raumtemperatur durchgeführt, Ausbeuten beziehen sich auf den Aldehyd **108d**

Die Ergebnisse konnten jedoch – möglicherweise wegen der nur unvollständig angegeben Reaktionsbedingungen – nicht reproduziert werden (Eintrag 2–4). Mit Borhalogeniden konnten die Tetrahydropyrane schließlich vom Harz abgespalten werden. Hierbei erwies sich Bortribromid als zu Lewis-sauer, da sich die Produkte schon nach wenigen Minuten zu zersetzen begannen (Eintrag 5 und 6). Mit Bortrichlorid hingegen wurde nach einer Stunde das benzylierte Tetrahydropyran **110-16** erhalten (Eintrag 7). Eine vollständige Debenzylierung zu **110-20** wurde jedoch erst nach 16 h erreicht, wobei sich wieder eine leichte Zersetzung zeigte (Eintrag 8). Das in der Reaktivität zwischen den beiden Borhalogeniden liegende *B*-Bromcatecholboran (2-Brombenzo[*d*][1,3,2]dioxaborol, **111**) in Kombination mit Bortrifluorid-Etherat lieferte dagegen nach 20 min vollständig entschütztes Tetrahydropyran **110-20** (Eintrag 11).[93]

Jedoch waren auch hier bereits nach einer Stunde die Ausbeuten erheblich geringer. Die Abspaltungen mit Borreagenzien brachten gegenüber Trifluoressigsäure den Nachteil einer wässrigen Aufarbeitung mit sich, lieferten jedoch Tetrahydropyrane mit bis zu vier freien Hydroxylgruppen. Insgesamt wurden 68 Tetrahydropyran-4-ylacetate **110** mit einer Ausbeute von 3 bis 35 % bezogen auf den immobilisierten Aldehyd **108** vor der Prins-Cyclisierung durch beide Abspaltungsmethoden erhalten (Tabelle 11).



110

Substanz	R^1	R^2	R^3	n	R^4	R^5	R^6	Abspaltung[a]	Ausbeute in %[b]	Reinheit in %[c]
110-1	H	OH	H	1	H	OMe	H	A	17	> 90*
110-2	H	OH	H	1	–OCH$_2$O–		H	A	18	> 50†
110-3	H	OH	H	1	OMe	OMe	H	A	12	> 90*
110-4	H	OH	H	1	OMe	OMe	OMe	A	13	> 90*
110-5	H	OH	H	1	H	F	H	A	18	> 90*
110-6	H	OH	H	1	3-pyridyl			A	15	> 90*
110-7	H	OH	H	1	2-thienyl			A	12	> 90*
110-8	OMe	OH	H	1	H	OMe	H	A	17	> 80*

Substanz	R^1	R^2	R^3	n	R^4	R^5	R^6	Abspaltung[a]	Ausbeute in %[b]	Reinheit in %[c]
110-9	OMe	OH	H	1	$-OCH_2O-$		H	A	20	> 90*
110-10	OMe	OH	H	1	OMe	OMe	H	A	11	> 90*
110-11	OMe	OH	H	1	OMe	OMe	OMe	A	12	> 90*
110-12	OMe	OH	H	1	H	F	H	A	19	> 90*
110-13	OMe	OH	H	1	3-pyridyl			A	21	> 90*
110-14	OMe	OH	H	1	2-thienyl			A	13	> 70†
110-15	OH	OBn	H	1	H	OMe	H	A	28	> 90*
110-16	OH	OBn	H	1	H	Cl	H	A	24	> 90*
110-17	OH	OH	H	1	H	OMe	H	A	31	> 50†
110-18	OH	OH	H	1	H	OMe	H	B	14	> 60†
110-19	OH	OH	H	1	H	OMe	H	B	7	> 80†
110-20	OH	OH	H	1	H	OMe	H	B	12	> 70†
110-21	OH	OH	H	1	H	OMe	H	B	6	> 80†
110-22	Br	OH	OMe	1	H	OMe	H	A	18	> 90*
110-23	Br	OH	OMe	1	$-OCH_2O-$		H	A	31	> 90*
110-24	Br	OH	OMe	1	OMe	OH	H	B	9	> 80*
110-25	Br	OH	OMe	1	OMe	OMe	H	A	28	> 90*
110-26	Br	OH	OMe	1	OMe	OMe	OMe	A	13	> 90*
110-27	Br	OH	OMe	0	H	OBn	H	A	7	> 90*
110-28	Br	OH	OMe	1	H	F	H	A	35	> 90*
110-29	Br	OH	OMe	1	H	Cl	H	A	18	> 90*
110-30	Br	OH	OMe	1	3-pyridyl			A	18	> 90*
110-31	Br	OH	OMe	1	2-thienyl			A	8	> 90*
110-32	F	OH	F	1	H	OMe	H	A	16	> 90*
110-33	F	OH	F	1	$-OCH_2O-$		H	A	9	> 80*
110-34	F	OH	F	1	OMe	OMe	H	A	10	> 90*
110-35	F	OH	F	1	OMe	OMe	OMe	A	3	> 90*
110-36	F	OH	F	1	H	F	H	A	14	> 90*
110-37	F	OH	F	1	H	Cl	H	A	14	> 90*
110-38	F	OH	F	1	3-pyridyl			A	21	> 90*
110-39	Br	OH	OMe	1	OBn/OH		H	B	9	> 90*
110-40	Cl	OH	H	1	H	OMe	H	A	8	> 90*

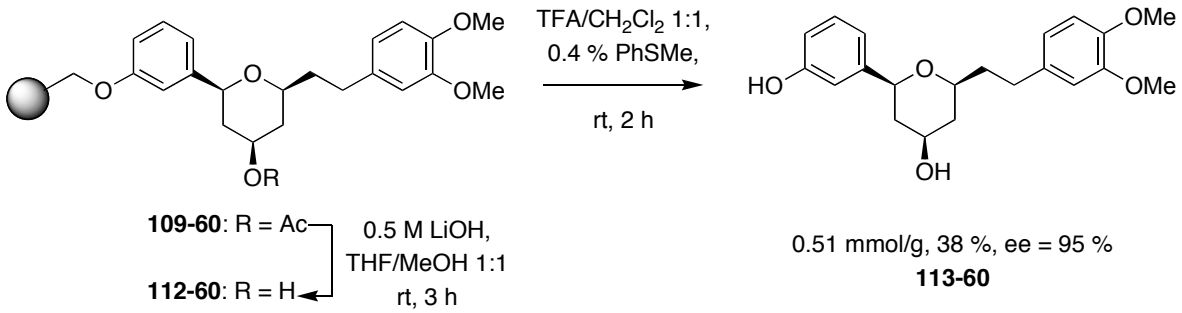
Substanz	R^1	R^2	R^3	n	R^4	R^5	R^6	Abspaltung[a]	Ausbeute in %[b]	Reinheit in %[c]
110-41	Cl	OH	H	1	$-OCH_2O-$		H	A	7	> 90*
110-42	Cl	OH	H	1	OMe	OMe	H	A	14	> 90*
110-43	Cl	OH	H	1	OMe	OMe	OMe	A	6	> 90*
110-44	Cl	OH	H	1	H	F	H	A	30	> 90*
110-45	Cl	OH	H	1	H	Cl	H	A	24	> 90*
110-46	Cl	OH	H	1	3-pyridyl			A	19	> 90*
110-47	Cl	OH	H	1	2-thienyl			A	20	> 90*
110-48	Cl	OH	Cl	1	H	OMe	H	A	3	> 80*
110-49	Cl	OH	Cl	1	$-OCH_2O-$		H	A	12	> 50†
110-50	Cl	OH	Cl	1	H	OH	H	B	11	> 90*
110-51	Cl	OH	Cl	1	OH	OH	H	B	7	> 80*
110-52	Cl	OH	Cl	1	OMe	OMe	H	A	5	> 80*
110-53	Cl	OH	Cl	1	OMe	OMe	OMe	A	6	> 50†
110-54	Cl	OH	Cl	1	H	F	H	A	6	> 80*
110-55	Cl	OH	Cl	1	H	Cl	H	A	8	> 90*
110-56	OH	H	H	1	H	OMe	H	A	7	> 90*
110-57	OH	H	H	1	$-OCH_2O-$		H	A	18	> 90*
110-58	OH	H	H	1	H	OH	H	B	23	> 90*
110-59	OH	H	H	1	OMe	OH	H	B	11	> 90*
110-60	OH	H	H	1	H	F	H	A	13	> 50†
110-61	OH	H	H	1	OMe	OMe	H	A	13	> 90*
110-62	OH	H	H	1	OMe	OMe	H	A	3	> 80†
110-63	OH	H	H	1	OMe	OMe	OMe	A	31	> 90*
110-64	OH	H	H	1	H	F	H	A	10	> 90*
110-65	OH	H	H	0	H	OH	H	B	8	> 90*
110-66	OH	H	H	1	H	Cl	H	A	31	> 90*
110-67	OH	H	H	1	3-pyridyl			A	10	> 90*
110-68	OH	H	H	1	H	H	H	A	11	> 90*

[a] Methode A: TFA/CH_2Cl_2 1:1; Methode B: *B*-Bromcatecholboran. [b] Ausbeute basierend auf den Aldehyden **108a–h**. [c] Reinheitsbestimmung durch NMR* bzw. LC-MS†.

Tabelle 11: Synthese der Tetrahydropyran-4-ylacetate **110**

3.7.6 Hydrolyse der Tetrahydropyran-4-ylacetate

Durch eine Hydrolyse des Essigsäureesters in 4-Position besteht die Möglichkeit, noch zahlreiche weitere diversitätserzeugende Schritte durchzuführen (Schema 18). Auch stellen die Tetrahydropyran-4-ole **113** selbst interessante Verbindungen dar, zeigen sie doch eine sehr große Ähnlichkeit zu (–)-Centrolobin (**14**) und den Diarylheptanoiden **15a** und **15b**. Da sie im Gegensatz zu den Tetrahydropyran-4-ylacetaten **110** auf einer chiralen AD-H Säule eine vollständige Trennung der Enantiomere zeigten, wurden sie zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses herangezogen (Schema 35).

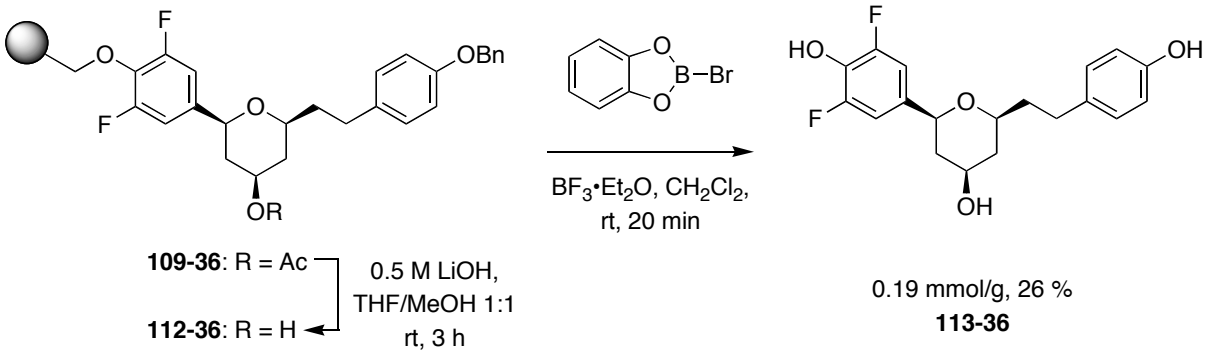


Schema 35: Beispiel der Hydrolyse des festphasengebundenen Tetrahydropyran-4-ylacetats **109-60** und Abspaltung zum Tetrahydropyran-4-ol **113-60**, die Ausbeuten beziehen sich auf den festphasengebunden Aldehyd **108a**

Insgesamt lag der Enantiomerenüberschuss der 14 durch chirale HPLC analysierten Tetrahydropyran-4-ole **113** eine mit 89 bis 98 % nur etwa 5 % unter denen der Homoallylalkohole **72**. Durch die Verwendung aliphatischer Homoallylalkohole für die Prins-Cyclisierung konnte damit auch am polymeren Träger das Auftreten eines achiralen Kations wie **64a** in Schema 13 unterdrückt werden.

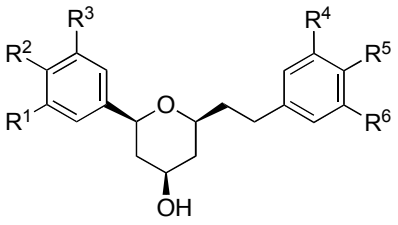
Neben dem Tetrahydropyran-4-ol **113-61** (racemische Mischung von **113-60**) wurden von drei weiteren racemische Mischungen synthetisiert (Tabelle 12). Hierfür wurde neben dem als racemische Mischung hergestelltem Homoallylalkohol **72c** auch das kommerziell erhältliche *rac.* 1-Phenylhex-5-en-3-ol (**72m)** eingesetzt (Tabelle 12, **113-9, 113-15, 113-65**) Da die Differenz der Retentionszeiten der Enantiomere immer sehr ähnlich war, wurde dies auch für die übrigen durch chirale HPLC analysierten Tetrahydropyran-4-ole **113** angenommen.

Durch Hydrolyse und Abspaltung mit Debenzylierung konnten Tetrahydropyrane mit mehr als zwei freien Hydroxylfunktionen erhalten werden (Schema 36).



Schema 36: Hydrolyse eines festphasengebundenen Tetrahydropyran-4-ylacetats **109-36** und Abspaltung mit Debenzylierung zum Tetrahydropyran-4-ol **113-36,** die Ausbeuten beziehen sich auf den festphasengebunden Aldehyd **108g**.

Durch die Hydrolyse des Essigsäureesters in den Tetrahydropyran-4-ylacetaten **109** und anschließender Abspaltung konnten insgesamt 65 Tetrahydropyran-4-ole **113** in einer Ausbeute von 2 % bis 44 % bezogen auf den Aldehyd **108** bei der Prins-Cyclisierung dargestellt werden.



113

Substanz	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	Abspaltung[a]	ee in %[b]	Ausbeute in %[c]	Reinheit in %[d]
113-1	H	OH	H	$-OCH_2O-$		H	A	–	36	> 90*
113-2	H	OH	H	OMe	OMe	H	A	96	3	> 60†
113-3	H	OH	H	OMe	OMe	OMe	A	96	31	> 90*
113-4	H	OH	H	H	F	H	A	–	35	> 90*
113-5	H	OH	H	H	Cl	H	A	–	5	> 50†
113-6	H	OH	H	3-pyridyl			A	–	8	> 70†
113-7	H	OH	H	2-thienyl			A	–	2	> 50†
113-8	OMe	OH	H	$-OCH_2O-$		H	A	96	38	> 90*
113-9	OMe	OH	H	OMe	OMe	H	A	0	8	> 90*

Substanz	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	Abspaltung[a]	ee in %[b]	Ausbeute in %[c]	Reinheit in %[d]
113-10	OMe	OH	H	OMe	OMe	OMe	A	98	32	> 90*
113-11	OMe	OH	H	H	F	H	A	96	32	> 90*
113-12	OMe	OH	H	H	Cl	H	A	97	6	> 90*
113-13	OMe	OH	H	3-pyridyl			A	–	28	> 90*
113-14	OMe	OH	H	2-thienyl			A	–	28	> 50†
113-15	OMe	OH	H	phenyl			A	0	10	> 80†
113-16	OH	OBn	H	$-OCH_2O-$		H	A	89	25	> 90*
113-17	OH	OBn	H	OMe	OMe	H	A	–	10	> 90*
113-18	OH	OBn	H	OMe	OMe	OMe	A	96	27	> 90*
113-19	OH	OBn	H	H	F	H	A	96	17	> 80†
113-20	OH	OBn	H	3-pyridyl			A	95	20	> 90*
113-21	OH	OH	H	H	OMe	H	B	–	7	> 80†
113-22	OH	OH	H	OMe	OH	H	B	–	2	> 50†
113-23	OH	OH	H	OMe	OMe	H	B	–	13	> 80†
113-24	OH	OH	H	OMe	OMe	OMe	B	–	4	> 80†
113-25	Br	OH	OMe	H	OMe	H	A	92	15	> 90*
113-26	Br	OH	OMe	$-OCH_2O-$		H	A	90	44	> 90*
113-27	Br	OH	OMe	H	OH	H	B	–	14	> 80†
113-28	Br	OH	OMe	OMe	OMe	H	A	–	28	> 90*
113-29	Br	OH	OMe	OMe	OMe	OMe	A	96	16	> 90*
113-30	Br	OH	OMe	H	F	H	A	–	9	> 90*
113-31	Br	OH	OMe	H	Cl	H	A	–	13	> 50†
113-32	Br	OH	OMe	3-pyridyl			A	97	20	> 90*
113-33	Br	OH	OMe	2-thienyl			A	–	8	> 50†
113-34	F	OH	F	H	OMe	H	A	–	27	> 90*
113-35	F	OH	F	$-OCH_2O-$		H	A	–	27	> 90*
113-36	F	OH	F	H	OH	H	B	–	16	> 90*
113-37	F	OH	F	OMe	OMe	H	A	–	8	> 90*
113-38	F	OH	F	OMe	OMe	OMe	A	–	32	> 90*
113-39	F	OH	F	H	F	H	A	–	39	> 90*
113-40	F	OH	F	3-pyridyl			A	–	8	> 80†
113-41	Cl	OH	H	H	OMe	H	A	–	29	> 90*

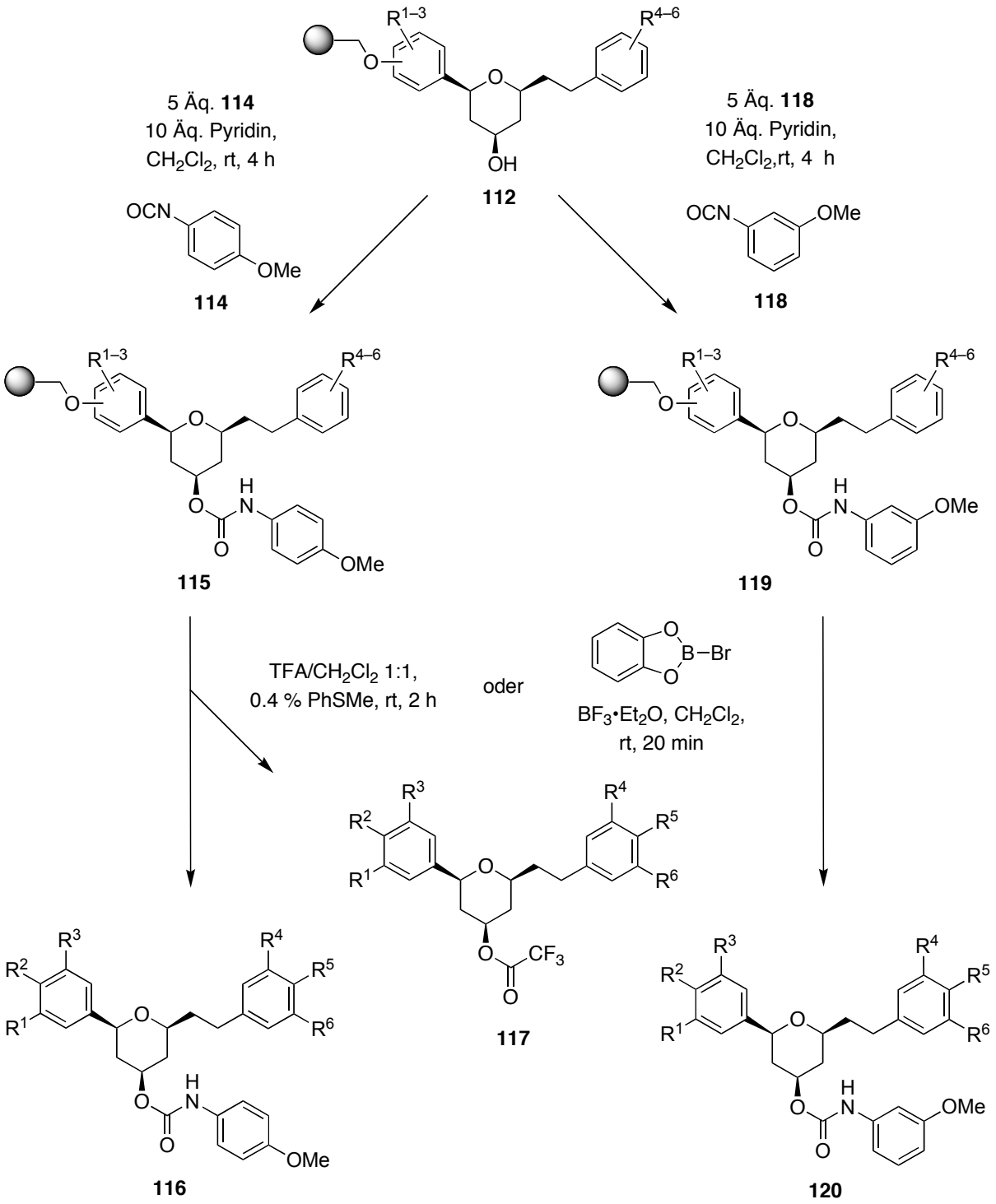
Substanz	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	Abspaltung[a]	ee in %[b]	Ausbeute in %[c]	Reinheit in %[d]
113-42	Cl	OH	H	$-OCH_2O-$		H	A	–	28	> 90*
113-43	Cl	OH	H	H	OH	H	B	–	11	> 80*
113-44	Cl	OH	H	OMe	OMe	H	A	–	6	> 90*
113-45	Cl	OH	H	H	F	H	A	–	22	> 90*
113-46	Cl	OH	H	H	Cl	H	A	–	6	> 50†
113-47	Cl	OH	H	3-pyridyl			A	–	12	> 90*
113-48	Cl	OH	Cl	H	OMe	H	A	–	10	> 90*
113-49	Cl	OH	Cl	$-OCH_2O-$		H	A	–	19	> 90*
113-50	Cl	OH	Cl	H	OH	H	B	–	13	> 90*
113-51	Cl	OH	Cl	OMe	OH	H	B	–	11	> 90*
113-52	Cl	OH	Cl	OMe	OMe	H	A	–	13	> 90*
113-53	Cl	OH	Cl	OMe	OMe	OMe	A	–	18	> 90*
113-54	Cl	OH	Cl	H	F	H	A	–	14	> 90*
113-55	OH	H	H	H	OMe	H	A	–	40	> 90*
113-56	OH	H	H	$-OCH_2O-$		H	A	–	41	> 90*
113-57	OH	H	H	H	OH	H	B	–	6	> 90*
113-58	OH	H	H	OMe	OH	H	B	–	13	> 90*
113-59	OH	H	H	OBn / OH		H	B	–	4	> 50†
113-60	OH	H	H	OMe	OMe	H	A	95	38	> 90*
113-61	OH	H	H	OMe	OMe	H	A	0	4	> 80†
113-62	OH	H	H	OMe	OMe	OMe	A	–	33	> 90*
113-63	OH	H	H	H	F	H	A	97	9	> 90*
113-64	OH	H	H	3-pyridyl			A	–	13	> 80†
113-65	OH	H	H	H	H	H	A	0	12	> 90*

[a] Methode A: TFA/CH_2Cl_2 1:1; Methode B: *B*-Bromcatecholboran. [b] Bestimmt durch chirale HPLC, AD-H-Säule. Wurde ein racemischer Homoallylalkohol eigesetzt, ist ee = 0. [c] Ausbeute basierend auf den Aldehyden **108a–h**. [d] Reinheitsbestimmung durch NMR* bzw. LC-MS†.

Tabelle 12: Synthese der Tetrahydropyran-4-ole **113.**

3.6.7 Synthese der Carbamate

Durch Umsetzung der festphasengebundenen Tetrahydropyran-4-ole **112** mit 4-Methoxyphenylisocyanat **114** und Pyridin konnten die festphasengebundenen Carbamate **115** erhalten werden.[94]



Schema 37: Synthese der Carbamate **116** und **120**.

Bei der anschließenden sauren Abspaltung wurden aber die erwarteten Carbamate **116** nur in einer geringen Ausbeute erhalten. Hauptprodukt waren die Triflouressigsäuretetrahydropyran-4-ylester **117** (Schema 37).

Durch die Verwendung von 3-Methoxyphenylisocyanat **118** konnte die Acetolyse des Carbamats bei der Abspaltung mit Trifluoressigsäure fast vollständig unterdrückt werden. Insgesamt wurden 28 Carbamate **116** und **120** in einer Ausbeute von 2 % bis 22 %, bezogen auf die entsprechenden immobilisierten Aldehyde **108**, und zusätzlich fünf Trifluoressigsäureester **117** in Ausbeuten von 3 % bis 12 % erhalten (Tabelle 13).

Substanz	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	Abspaltung[a]	Ausbeute in %[b]	Reinheit in %[c]
116	H	OH	H	H	F	H	A	4	> 90[*]
120-1	H	OH	H	OMe	OH	H	B	9	> 80[*]
120-2	H	OH	H	OH	OH	H	B	2	> 70[†]
120-3	H	OH	H	OMe	OMe	H	A	2	> 90[*]
120-4	OMe	OH	H	$-OCH_2O-$		H	A	4	> 90[*]
120-5	OMe	OH	H	H	OH	H	B	13	> 80[*]
120-6	OMe	OH	H	OH	OMe	H	B	11	> 60[†]
120-7	OMe	OH	H	OH	OH	H	B	11	> 80[*]
120-8	OMe	OH	H	3-pyridyl			A	5	> 80[†]
120-9	OH	OH	H	H	OMe	H	B	3	> 70[†]
120-10	OH	OH	H	OMe	OMe	H	B	5	> 70[†]
120-11	OH	OH	H	H	F	H	B	13	> 80[†]
120-12	Br	OH	OMe	H	OMe	H	A	22	> 90[*]
120-13	Br	OH	OMe	H	OH	H	B	11	> 80[*]
120-14	Br	OH	OMe	OH	OH	H	B	7	> 70[†]
120-15	F	OH	F	H	OMe	H	A	5	> 80[†]
120-16	F	OH	F	OMe	OH	H	B	8	> 80[*]
120-17	Cl	OH	H	OMe	OH	H	B	11	> 90[*]
120-18	Cl	OH	H	OMe	OMe	H	A	6	> 80[†]
120-19	Cl	OH	Cl	$-OCH_2O-$		H	A	19	> 90[*]
120-20	Cl	OH	Cl	H	OH	H	B	3	> 80[†]
120-21	Cl	OH	Cl	OH	OH	H	B	4	> 50[†]
120-22	Cl	OH	Cl	H	F	H	A	6	> 90[*]

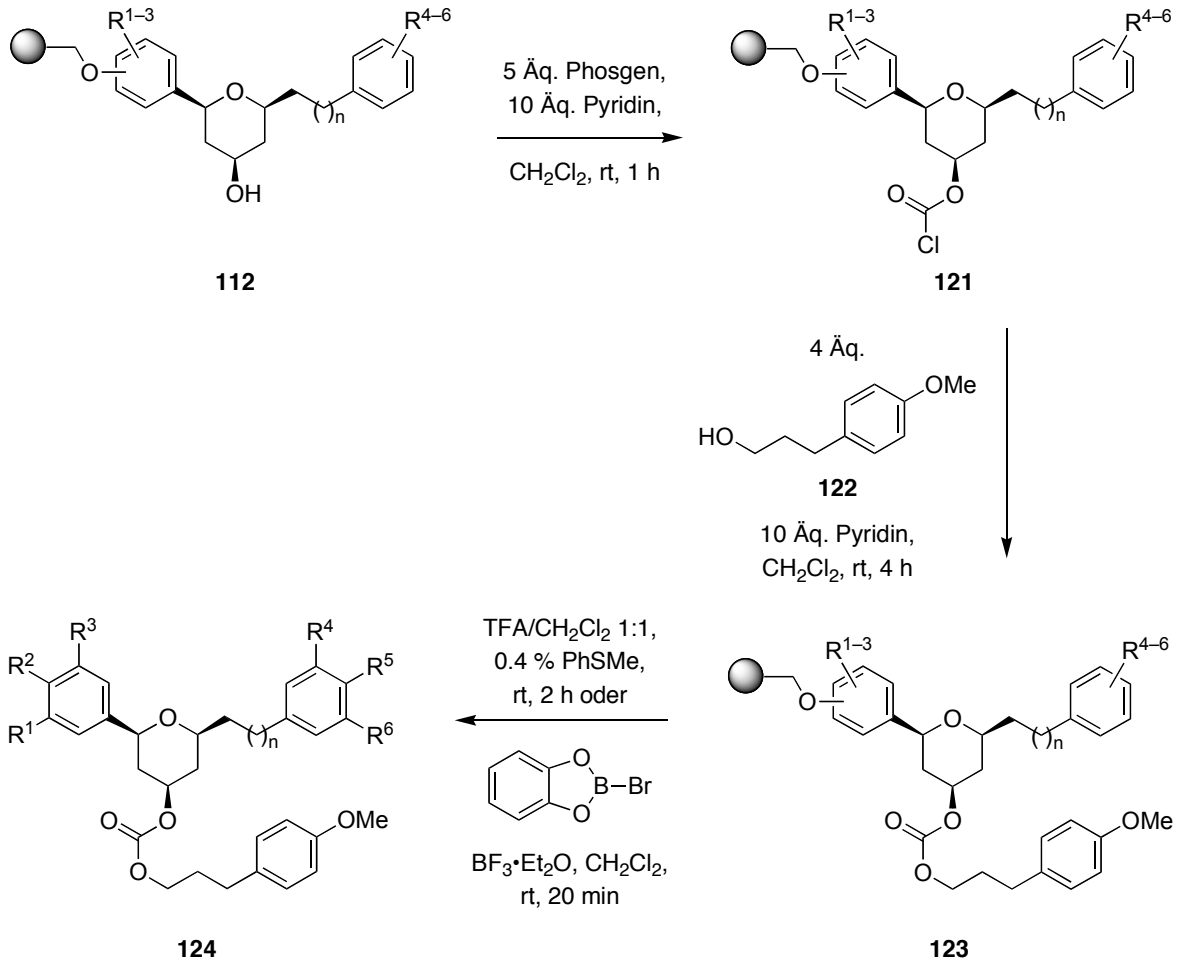
Substanz	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	Abspaltung[a]	Ausbeute in %[b]	Reinheit in %[c]
120-23	OH	H	H	H	OMe	H	A	6	> 90*
120-24	OH	H	H	H	OH	H	B	15	> 80†
120-25	OH	H	H	OMe	OH	H	B	13	> 80*
120-26	OH	H	H	OH	OH	H	B	12	> 70†
120-27	OH	H	H	OMe	OMe	H	A	4	> 90*
117-1	H	OH	H	H	F	H	A	3	> 90*
117-2	OMe	OH	H	H	OMe	H	A	4	> 90*
117-3	OMe	OH	H	OMe	OMe	H	A	3	> 90*
117-4	Br	OH	OMe	$-OCH_2O-$		H	A	6	> 50†
117-5	Br	OH	OMe	H	F	H	A	12	> 50†

[a] Methode A: TFA/CH_2Cl_2 1:1; Methode B: *B*-Bromcatecholboran. [b] Ausbeute basierend auf den Aldehyden **108a–h**. [c] Reinheitsbestimmung durch NMR* bzw. LC-MS†.

Tabelle 13: Synthese der Carbamate **116** und **120** so wie der Trifluoracetate **117**.

3.7.8 Synthese der Carbonate

Eine andere mögliche Derivatisierung der festphasengebundenen Alkohole **112** ist die Überführung in Carbonate. Hierzu wurde zunächst durch Umsetzung mit Phosgen und Pyridin die festphasengebundenen Chlorameisensäureester **121** hergestellt (Schema 38).[95] Nach dieser Reaktion konnte das Harz nicht wie üblich gewaschen werden, da die festphasengebundenen Chlorameisensäureester **121** hydrolyseempfindlich sind. So erfolgte die Waschprozedur lediglich mit getrocknetem Dichlormethan und Diethylether. Anschließend wurden die Festphasenreaktoren ohne Trocknung mit 3-(4'-Methoxyphenyl)propanol (**122**) und Pyridin in Dichlormethan umgesetzt. Durch Abspaltung mit Trifluoressigsäure oder *B*-Bromcatecholboran **113** konnten so 46 Carbonate **124** mit einer Ausbeute von 2 bis 16 % über 5 Stufen ausgehend von den Aldehyden **108** erhalten werden (Tabelle 14).



Schema 38: Synthese der Carbonate **124**.

Substanz	R^1	R^2	R^3	n	R^4	R^5	R^6	Abspaltung[a]	Ausbeute in %[b]	Reinheit in %[c]
124-1	H	OH	H	1	H	OMe	H	A	3	> 90*
124-2	H	OH	H	1	H	OH	H	B	7	> 50†
124-3	H	OH	H	1	OMe	OH	H	B	2	> 60†
124-4	H	OH	H	1	OH	OH	H	B	2	> 60†
124-5	H	OH	H	1	OMe	OMe	H	A	4	> 90*
124-6	H	OH	H	1	H	Cl	H	A	6	> 90*
124-7	H	OH	H	1	3 – p y r i d y l			A	3	> 90*
124-8	OMe	OH	H	1	H	OMe	H	A	9	> 90*
124-9	OMe	OH	H	1	H	OH	H	B	5	> 90*
124-10	OMe	OH	H	1	OMe	OH	H	B	3	> 90*

Substanz	R^1	R^2	R^3	n	R^4	R^5	R^6	Abspaltung[a]	Ausbeute in %[b]	Reinheit in %[c]
124-11	OMe	OH	H	1	OH	OH	H	B	10	> 70[†]
124-12	OMe	OH	H	1	OMe	OMe	H	A	9	> 90[*]
124-13	OMe	OH	H	1	H	F	H	A	9	> 90[*]
124-14	OH	OBn	H	1	3-pyridyl			A	6	> 90[*]
124-15	OH	OH	H	1	$-OCH_2O-$		H	B	2	> 50[†]
124-16	OH	OH	H	1	OMe	OH	H	B	2	> 90[*]
124-17	OH	OH	H	1	H	Cl	H	A	3	> 90[*]
124-18	OH	OH	H	1	3-pyridyl			A	16	> 80[*]
124-19	Br	OH	OMe	1	H	OMe	H	A	12	> 80[*]
124-20	Br	OH	OMe	1	$-OCH_2O-$		H	A	11	> 90[*]
124-21	Br	OH	OMe	1	H	OH	H	B	11	> 90[*]
124-22	Br	OH	OMe	1	OMe	OH	H	B	5	> 90[*]
124-23	Br	OH	OMe	1	OH	OH	H	B	6	> 80[*]
124-24	Br	OH	OMe	1	OMe	OMe	H	A	6	> 90[*]
124-25	Br	OH	OMe	0	H	OH	H	B	2	> 70[†]
124-26	Br	OH	OMe	1	H	F	H	A	7	> 90[*]
124-27	F	OH	F	1	H	OMe	H	A	3	> 90[*]
124-28	F	OH	F	1	H	OH	H	B	7	> 90[*]
124-29	F	OH	F	1	OMe	OH	H	B	3	> 90[*]
124-30	F	OH	F	1	H	Cl	H	A	7	> 90[*]
124-31	Cl	OH	H	1	H	OMe	H	A	5	> 90[*]
124-32	Cl	OH	H	1	$-OCH_2O-$		H	A	5	> 50[†]
124-33	Cl	OH	H	1	H	OH	H	B	12	> 90[*]
124-34	Cl	OH	H	1	OMe	OH	H	B	6	> 90[*]
124-35	Cl	OH	H	1	OH	OH	H	B	10	> 80[*]
124-36	Cl	OH	H	1	OMe	OMe	H	A	4	> 90[*]
124-37	Cl	OH	H	0	H	OH	H	A	7	> 90[*]
124-38	Cl	OH	H	1	H	Cl	H	A	6	> 90[*]
124-39	Cl	OH	H	1	3-pyridyl			A	12	> 90[*]
124-40	OH	H	H	1	$-OCH_2O-$		H	A	3	> 90[*]
124-41	OH	H	H	1	H	OH	H	B	16	> 90[*]
124-42	OH	H	H	1	OMe	OH	H	B	7	> 90[*]

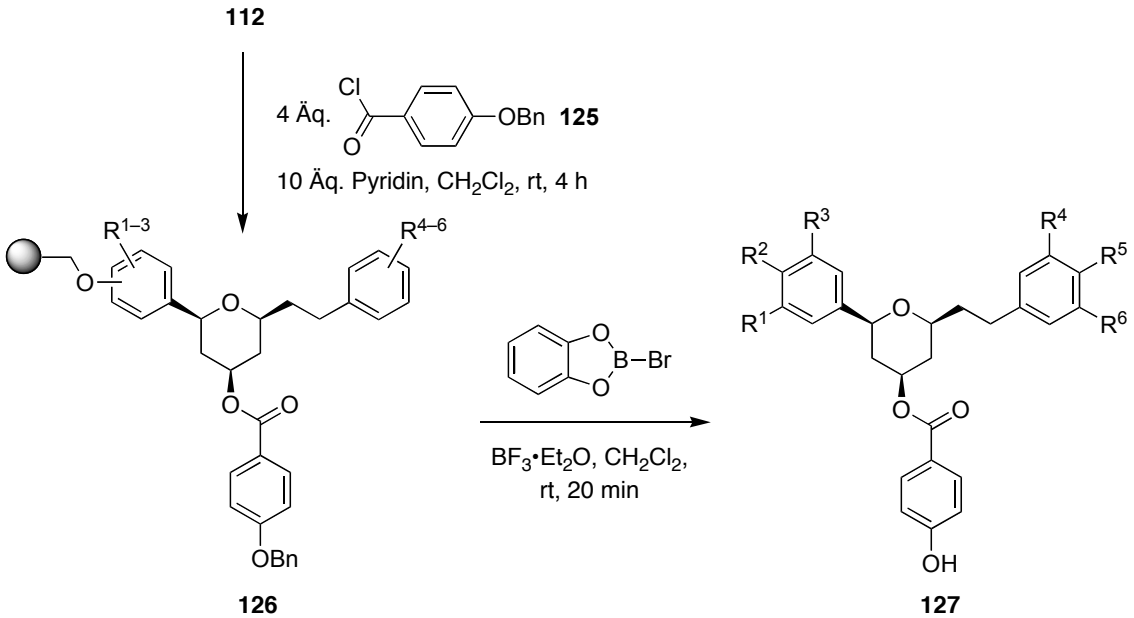
Substanz	R^1	R^2	R^3	n	R^4	R^5	R^6	Abspaltung[a]	Ausbeute in %[b]	Reinheit in %[c]
124-43	OH	H	H	1	OH	OH	H	B	14	> 80*
124-44	OH	H	H	1	OMe	OMe	H	A	2	> 90*
124-45	OH	H	H	1	H	Cl	H	A	7	> 90*
124-46	OH	H	H	1	3 – p y r i d y l			A	3	> 90*

[a] Methode A: TFA/CH_2Cl_2 1:1; Methode B: *B*-Bromcatecholboran. [b] Ausbeute basierend auf den Aldehyden **108a–h**. [c] Reinheitsbestimmung durch NMR* bzw. LC-MS†.

Tabelle 14: Synthese der Carbonate **124**.

3.6.9 Synthese der Benzoesäureester

Um Tetrahydropyrane mit einer weiteren aromatischen Hydroxylgruppe zu erhalten und die Möglichkeiten einer Veresterung an fester Phase zu demonstrieren, wurden die festphasengebundenen Tetrahydropyran-4-ole **112** mit 4-Benyloxybenzoylchlorid (**125**) und Pyridin in Dichlormethan umgesetzt (Schema 39). Nach der Abspaltung und Debenzylierung mit *B*-Bromcatecholboran (**111**) wurden insgesamt 15 Ester **127** mit Ausbeuten von 2 bis 11 % (bezogen auf die entsprechenden Aldehyde **108**) erhalten werden (Tabelle 15). Im Falle von **127-2** und **127-3** war die Menge des eingesetzten *B*-Bromcatecholborans nicht ausreichend: Hier wurden die teilweise debenzylierten Tetrahydropyrane als Hauptprodukt erhalten.



Schema 39: Synthese der Benzoesäureester **127**.

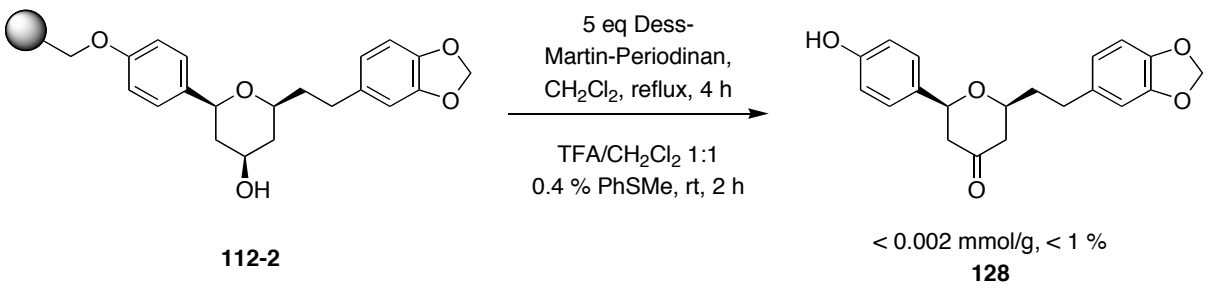
Substanz	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	Ausbeute in %[a]	Reinheit in %[b]
127-1	H	OH	H	3–pyridyl			4	> 60†
127-2	OH	OBn	H	H	OMe	H	6	> 90*
127-3	OH	OBn	H	H	F	H	12	> 80†
127-4	OH	OH	H	3–pyridyl			7	> 80†
127-5	Br	OH	OMe	OMe	OH	H	7	> 70†
127-6	Br	OH	OMe	H	OH	H	2	> 70†
127-7	F	OH	F	OMe	OH	H	2	> 80†
127-8	F	OH	F	OMe	OMe	H	3	> 80†
127-9	F	OH	F	H	F	H	4	> 80†
127-10	Cl	OH	H	H	OMe	H	9	> 80†
127-11	Cl	OH	H	OMe	OMe	H	6	> 80†
127-12	Cl	OH	H	H	F	H	19	> 80*
127-13	OH	H	H	H	OMe	H	11	> 90*
127-14	OH	H	H	$-OCH_2O-$		H	4	> 80†
127-15	OH	H	H	3–pyridyl			2	> 80†

[a] Ausbeute basierend auf den Aldehyden **108a–h**. [b] Reinheitsbestimmung durch NMR* bzw. LC-MS†. Die Abspaltung erfolgte in allen Fällen mit *B*-Bromcatecholboran. Bei **127-2** und **127-3** wurde nur die Benzylschutzgruppe des Benzoesäureesters entfernt.

Tabelle 15: Synthese der Benzoesäureester **127**.

3.7.10 Versuche zur Synthese von Tetrahydropyran-4-onen

Wie in Schema 18 beschrieben, würde eine Oxidation der festphasengebundenen Tetrahydropyran-4-ole **114** nicht nur Tetrahydropyran-4-one **83** liefern, sondern gleichzeitig auch über eine anschließende Olefinierung den Weg zu beliebig substituierten Methylentetrahydropyranen **84** eröffnen. Eine Umsetzung mit Dess-Martin-Periodinan lieferte allerdings das gewünschte Tetrahydropyran-4-on **128** nur in Spuren (Schema 40).[96] Möglicherweise wurde hierbei das eine *p*-Methoxybenzyleinheit beinhaltende arylsubstituierte Tetrahydropyran **114-1** selbst oxidiert.



Schema 40: Versuch zur Synthese eines Tetrahydropyran-4-ons **128**.

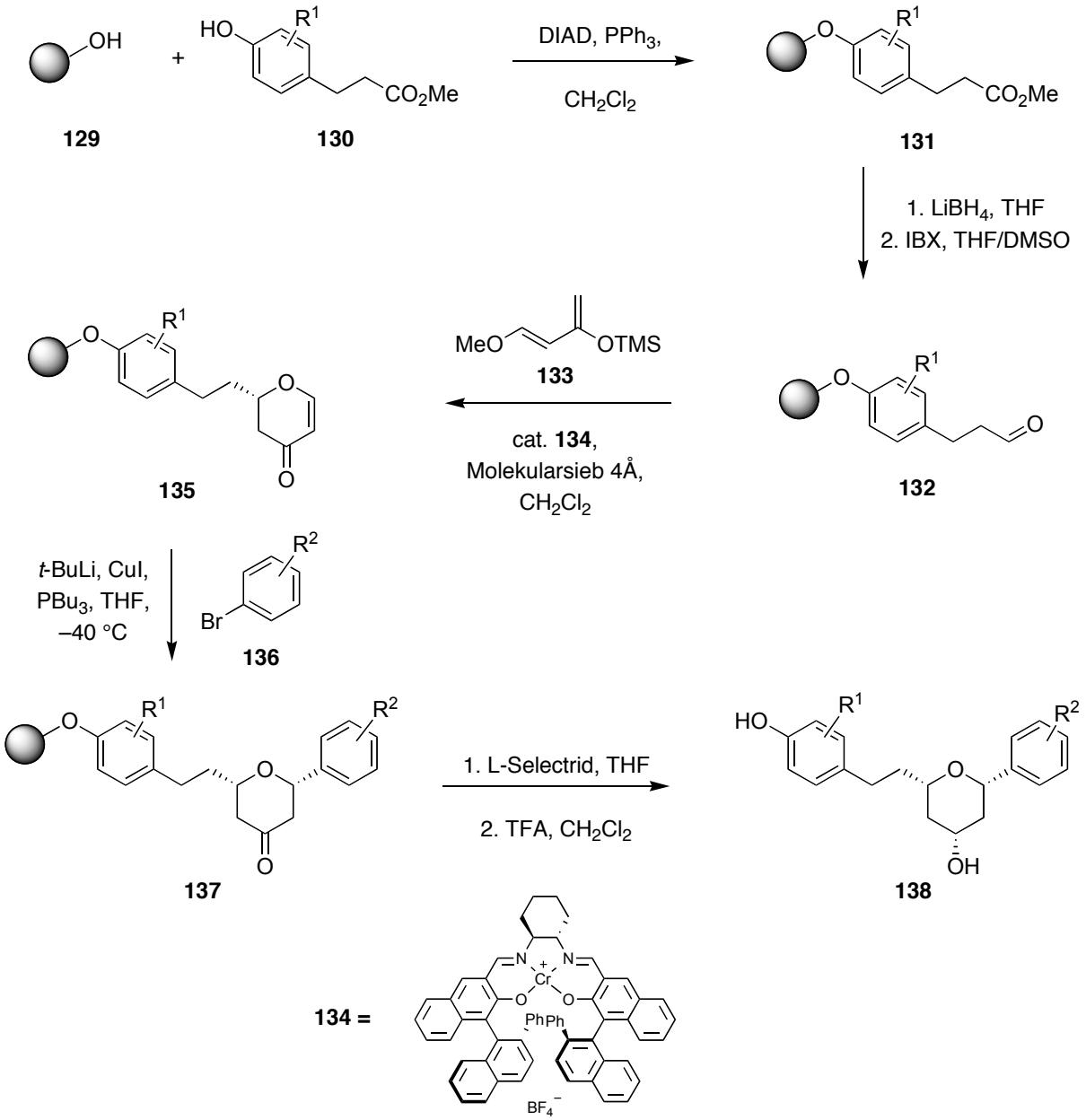
Durch die Etablierung der Prins-Cyclisierung an fester Phase und anschließender Derivatisierung konnte eine Bibliothek von 227 Tetrahydropyranen diastereo- und enantioselektiv dargestellt werden. Die Ausbeute lag hierbei im Bereich von 2 bis 44 % (im Durchschnitt 12 %). Pro MacroKan konnten nach Aufreinigung durch präparative HPLC (im Durchschnitt 18 mg) Substanz erhalten werden.

Die Ausbeuten waren im Allgemeinen unabhängig von dem verwendeten Aldehyd und dem Homoallylalkohol. Lediglich der Thienyl-substituierte Homoallalkohol **92g** und der zweifach Benzyl-geschützte Homoallylalkohol **92j** lieferten schlechtere Ausbeuten. Grund hierfür ist möglicherweise die Säurelabilität des Thiophens in **92g**. Bei der Abspaltung mit Trifluoressigsäure ergaben diese Thienyl-substituierte Tetrahydropyrane eine tief rot gefärbte Lösung, während die Abspaltungslösungen der anderen Tetrahydropyrane eher schwach gefärbt waren. Für die vollständige Abspaltung und zweifache Debenzylierung der aus dem Homoallylalkohol **92j** entstandenen Tetrahydropyrane war wahrscheinlich die Menge des eingesetzten *B*-Bromcatecholborans (**111**) zu gering. So konnte in zwei Fällen (**110-39, 113-59**) das teilweise debenzylierte Tetrahydropyran isoliert werden.

3.8 Versuche zur Darstellung von Tetrahydropyranen über eine Cycloaddition/Michael-Additions-Sequenz

3.8.1 Vorüberlegungen

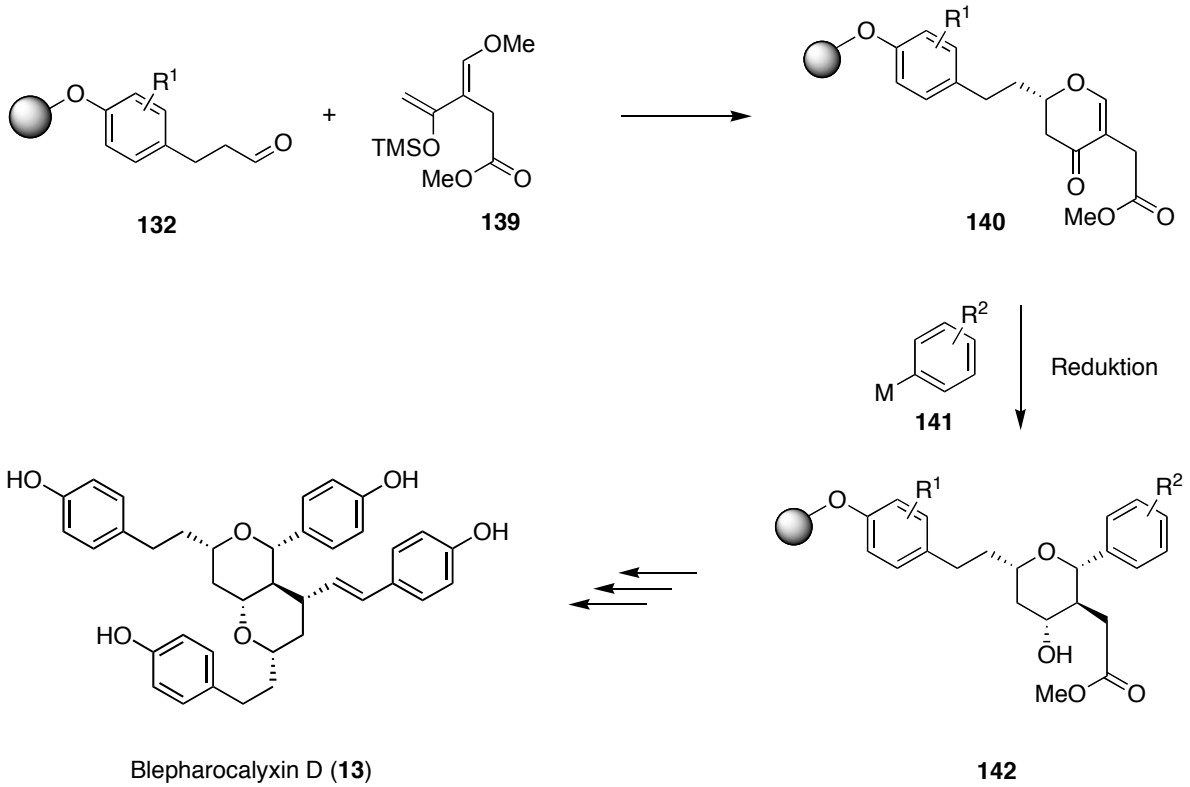
Neben der Prins-Cyclisierung bietet auch die Hetero-Diels-Alder-Reaktion eine Möglichkeit zum Aufbau von Sauerstoff-Heterocyclen. In Zusammenarbeit mit Dr. Miguel A. Sanz, der von 2001 bis 2004 als Postdoktorand in der Gruppe von Prof. Waldmann tätig war, gelang die enantioselektive, Chrom(III)katalysierte Hetero-Diels-Alder-Reaktion an fester Phase.[97]



Schema 41: Tetrahydropyransynthese an fester Phase durch Hetero-Diels-Alder-Reaktion und Cuprat-Addition

Aus dem Danishefsky-Dien **133** und dem festphasengebundenen Aldehyd **134** konnte so ein 5,6-Dihydropyranon **135** aufgebaut werden, das durch eine Michael-Addition mit einem Arylcuprat **136** weiter funktionalisiert werden konnte (Schema 41). Bemerkenswert ist die *cis*-Selektivität der Cuprat-Addition an fester Phase bei donorsubstituierten Nucleophilen. In Lösung wurde bei entsprechenden Cuprat-Additionen fast ausschließlich das *trans*-Produkt erhalten. Durch Reduktion mit L-Selectrid und anschließender Abspaltung konnten *all-cis*-2,4,6-substituierte Tetrahydropyrane **138** erhalten werden.

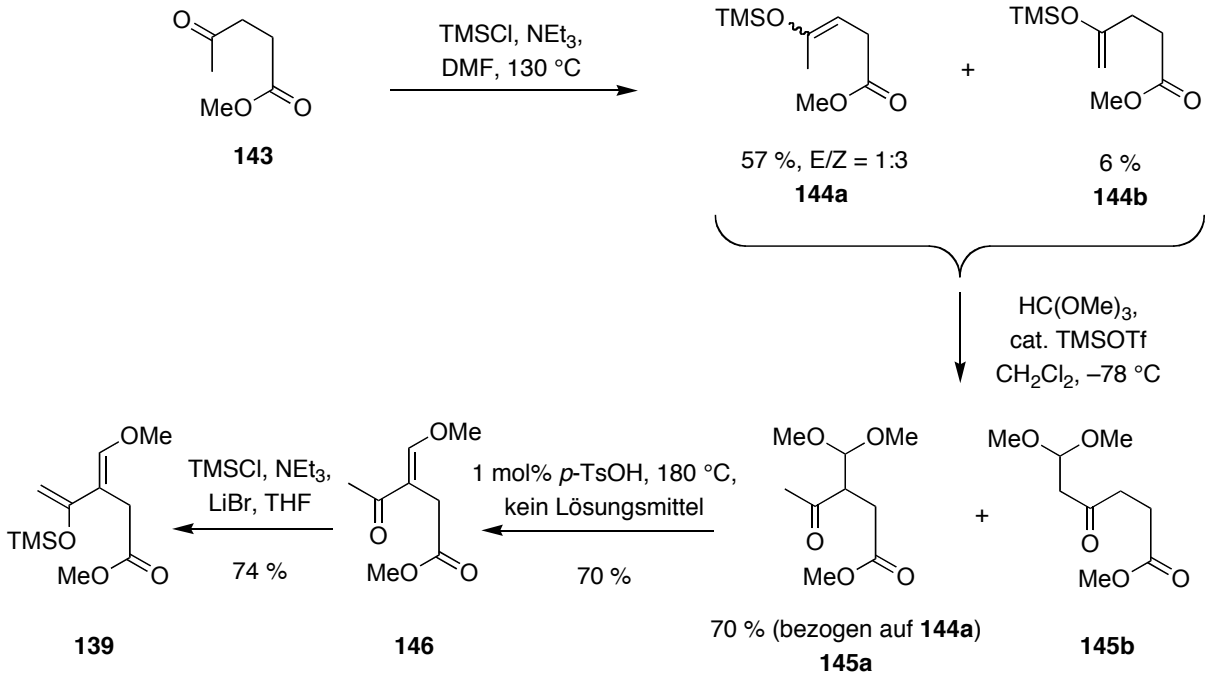
Durch das substituierte Danishefsky-Dien **139** sollten sich mit dieser Sequenz auch 3,4,6-substituierte Dihydropyranone **140** darstellen lassen (Schema 41). Durch anschließende Michael-Addition eines Nucleophils **141** und Reduktion des Ketons ließen sich 2,3,4,6-substituierte Tetrahydropyrane **142** aufbauen, die schließlich zu Blepharocalyxin D (**13**) oder analogen Verbindungen derivatisiert werden könnten.



Schema 42: Strategie zum Aufbau 2,3,4,6-substituierter Tetrahydropyrane wie Blepharocalyxin D (**13**).

3.8.2 Synthese eines substituierten Danishefsky-Diens

Hierzu wurde in einer vierstufigen Sequenz das substituierte Danishefsky-Dien **139** dargestellt. Die Synthese eines ähnlichen Diens ausgehend von 2-Pentanon ist bereits literaturbekannt.[98] Für diese Synthese wurde Lävulinsäure (**143**) zunächst zum Enolether **144a** umgesetzt. Da hier das thermodynamisch bevorzugte Enolat gebildet werden muss, ist eine möglichst hohe Reaktionstemperatur vorteilhaft. Vollständig unterdrücken ließ sich die Bildung des Enolethers **144b** jedoch nicht. Da sich beide Produkte destillativ nicht trennen ließen, wurde das Gemisch beider Enolether in der folgenden Reaktion umgesetzt. Durch eine säurekatalysierte Umsetzung von Orthoameisensäuretrimethylester konnten so die Dimethylketale **145a** und **145b** dargestellt werden. Diese ließen sich schließlich durch Destillation mit einer Fischer-Spaltrohrkolonne trennen, wobei 70 % des gewünschten Produkts **145a** erhalten wurden. Durch seinen um etwa 5 °C höheren Siedepunkt verblieb das Nebenprodukt **145b** größtenteils in der Destillationsapparatur (Schema 43).



Schema 43: Synthese des substituierten Danishefsky-Diens **139**

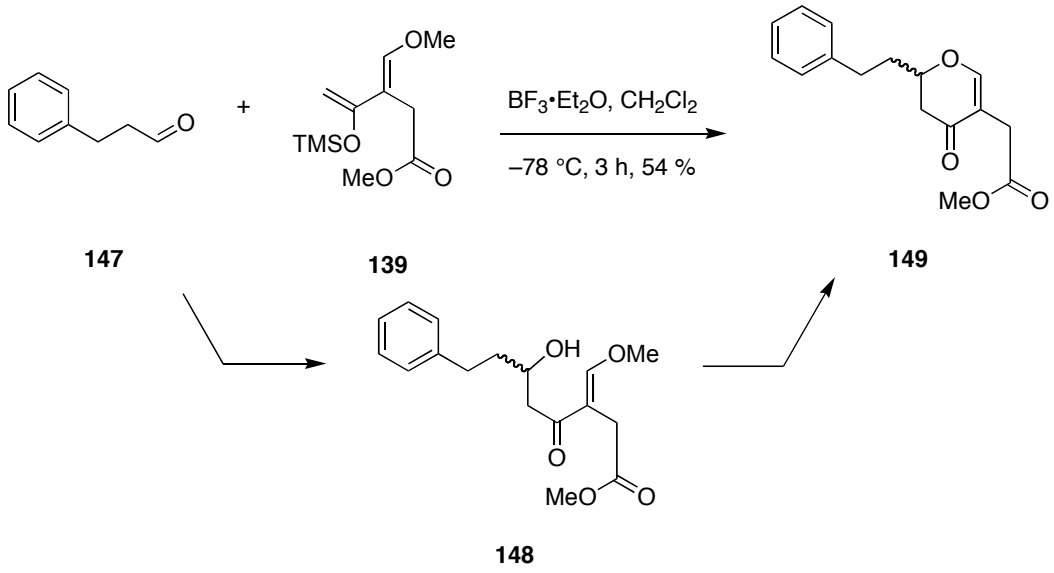
Aus dem Dimethylketal **145a** konnte nun mit *p*-Toluolsulfonsäure Methanol eliminiert werden, und aus dem entstandenen α,β-ungesättigten Keton **146** wurde das Dien **138** dargestellt. Die *E*-Konfiguration der zentralen Doppelbindung konnte durch ein

NOE-Experiment bestimmt werden, d.h. sie ist identisch mit der im unsubstituierten Danishefsky-Dien **133**.

3.8.3 Cycloaddition des Diens mit einem Aldehyd

Eine Hetero-Diels-Alder-Reaktion eines aliphatischen Aldehyds **147** mit dem Dien **139** konnte weder mit dem Chrom(III)-Katalysator **134**,[99] noch mit anderen Lewis-Säuren wie Magnesiumbromid[100] oder Zinkchlorid[101] durchgeführt werden, da das Dien eine zu geringe Reaktivität aufwies.

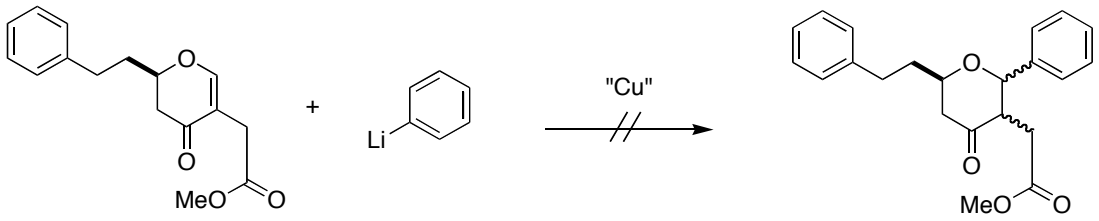
Durch die Verwendung von Bortrifluorid-Etherat[102] konnte das gewünschte Cycloaddukt **149** über eine Mukaiyama-Aldol-Reaktion[103, 104] mit anschließender Cyclisierung als Racemat erhalten werden (Schema 44).



Schema 44: Darstellung des 5,6-Dihydropyran-4-ons **149** über eine Mukaiyama-Aldol-Reaktion

3.8.4 Versuche zur Michael-Addition

Die Kupplung mit der zweiten Aryleinheit gelang nicht. Bei der Verwendung von Homo- oder higher-order-Cupraten[105] war keine Reaktion zum erwarteten Tetrahydropyranon **151** zu beobachten, wohingegen ein in 3-Position unsubstituiertes 5,6-Dihydropyran-4-on problemlos umgesetzt werden konnte. Offensichtlich senkt der Substituent in 3-Position die Reaktivität dieses Michael-Akzeptors zu sehr ab (Tabelle 16).

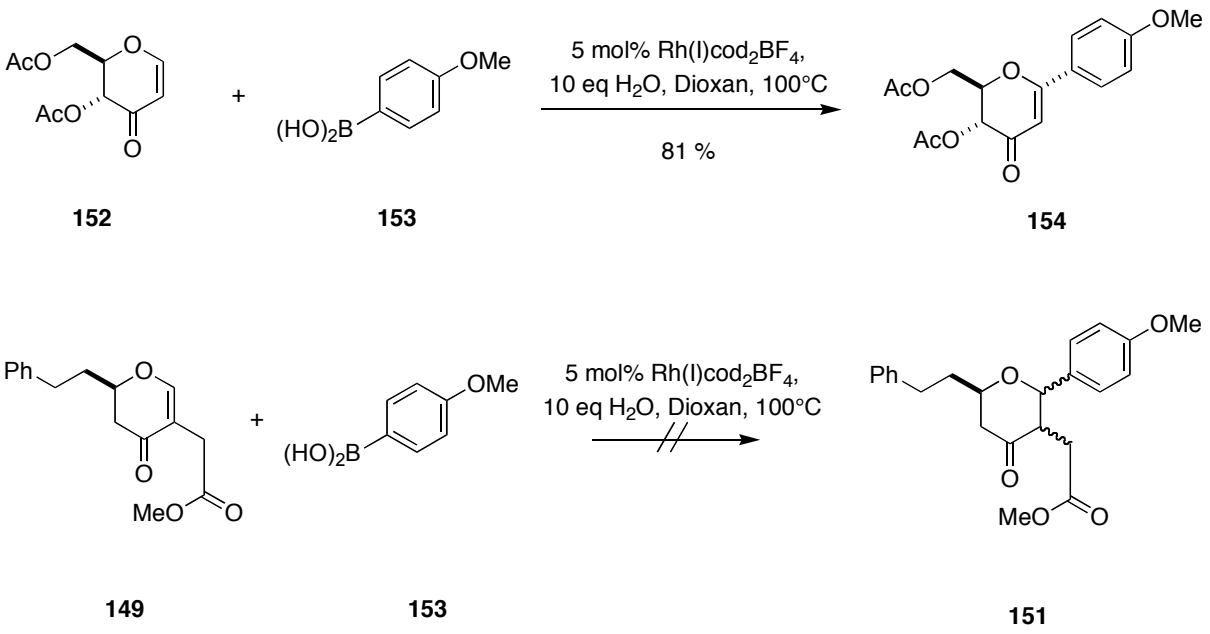


149 **150** **151**

Darstellung des Cuprats	**Reaktionsbedingungen**	**Produkt**	**Edukt 149** (isoliert)
3 Äq. PhLi (**150**), 1.5 Äq. CuBr•Me_2S, 10 Äq. Me_2S, –40° C, 10 min	Zugabe von **149** bei –40 °C, dann –40 °C, 30 min, –40 °C → 0 °C, 1 h	Diphenyl und andere Nebenprodukte, erwartetes Produkt **151** konnte nicht identifiziert werden	11 %
2.5 Äq. PhLi (**150**), 1.25 Äq. CuCN, –78 °C → –10 °C, 1 h	Zugabe von **149** bei –78 °C, dann –78 °C → 0 °C, 1 h		57 %
2.5 Äq. PhLi (**150**), 1.25 Äq. CuCN, –78 °C → –10 °C, 1 h	Zugabe von 5 Äq. TMSCl, 10 Äq. NEt_3, **149** bei –78 °C, –78 °C → 0 °C, 1 h		≈ 20 %
2.5 Äq. PhLi (**150**), 1.25 Äq. CuCN, 5 Äq. HMPA –78 °C → –10 °C, 1 h	–78 °C → 0 °C, 1 h		≈ 20 %

Tabelle 16: Versuche zur Cuprat-Addition am 5,6-Dihydropyran-4-on **151**

Eine mögliche Alternative zur Cuprat-Addition ist die Rhodium-katalysierte 1,4-Addition einer Arylboronsäure **153** an das 5,6-Dihydropyran-4-on **149**. So kann das 5,6-Dihydropyran-4-on **152** nach Maddaford et al. zu **154** umgesetzt werden (Schema 45).[106] Unter den gleichen Reaktionsbedingungen zeigte sich allerdings mit dem 5,6-Dihydropyran-4-on **149** keine Reaktion.



Schema 45: Versuche zur Ruthenium-katalysierten Arylierung des 5,6-Dihydropyran-4-ons **154**

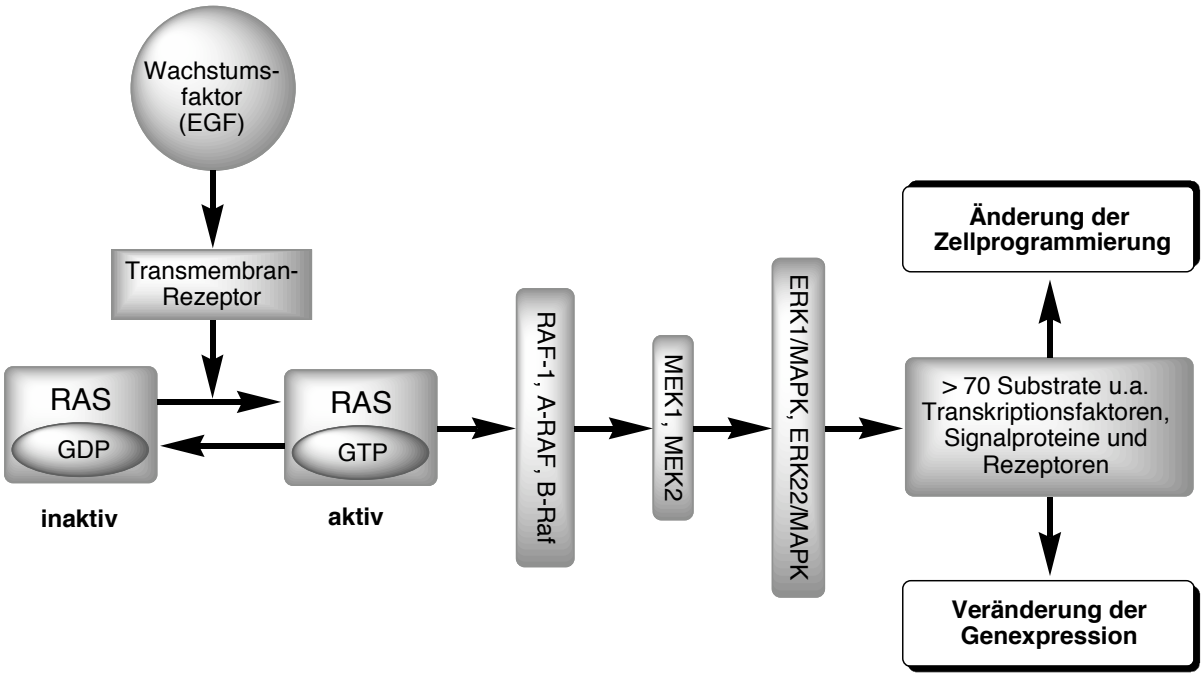
Wahrscheinlich verhindert der Substituent in 5-Position die Addition, in der Literatur sind zumindest keine Beispiele für an 5-Position substituierte 5,6-Dihydropyran-4-one bekannt.

3.9 Biologische Evaluierung der synthetisierten Tetrahydropyrane

Für Zellen ist die Kommunikation mit der Umgebung und auch innerhalb der Zelle von fundamentaler Bedeutung. So werden das Wachstum, der Stoffwechsel, die Differenzierung, die Beweglichkeit und auch der programmierte Zelltod durch bestimmte Botenstoffe kontrolliert. Die genannten Prozesse werden unter anderem über den sogenannten Ras-Raf-MEK-ERK/MAPK Signalweg beeinflußt (Schema 46).[107] Dieser evolutionär konservierte Signalweg war einer der ersten, mit dem man die extrazelluläre Wirkung von Wachstumsfaktoren und Hormonen erklären konnte. Letztendlich beruht die Wirkung auf einer veränderten Genexpression oder einer Änderung der biologischen Programmierung der Zelle. Während die biochemischen Grundlagen dieses Signalwegs aufgeklärt sind, ist die Art und Weise, wie eine Vielzahl von spezifischen Signalen jeweils einen bestimmten biologischen Effekt hervorrufen kann, immer noch Gegenstand intensiver Forschung.

Binden Wachstumsfaktoren an extrazelluläre Rezeptoren, können diese ein Ras-Protein[108] aktivieren. Dies geschieht durch Austausch eines Ras-gebundenen GDP (Guanosindiphosphat) durch ein GTP (Guanosintriphosphat).

Aktiviertes Ras kann Raf-Kinasen an die Zellmembran binden und diese ebenfalls aktivieren. Dies ist nun der Ausgangspunkt für eine mehrstufige Signaltransduktions-Kaskade in der nacheinander Raf, MEK und ERK/MAPK phosphoryliert und aktiviert werden.



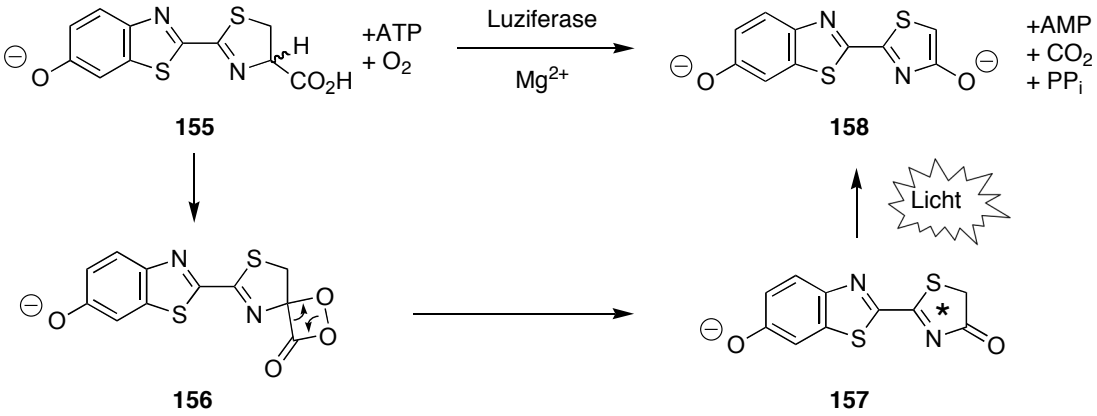
Schema 46: Der stark vereinfachte Ras-Raf-MEK-ERK/MAPK Signalweg

ERK/MAPK wird als der Haupteffektor dieses Signalwegs angesehen und besitzt mehr als 70 bisher bekannte Substrate, darunter Transkriptionsfaktoren, Signalproteine und Rezeptoren.[109]

Mutationen der Ras-Proteine können dazu führen, dass die GTP-gebunden, also aktivierten Formen nicht mehr hydrolysiert und somit deaktiviert werden können. Diese permanent aktivierten Enzyme bewirken eine ständige Genexpression und können bei etwa 30 % aller Krebserkrankungen bei Menschen nachgewiesen werden.[110] Inhibitoren dieses Signalwegs befinden sich in der klinischen Prüfung oder wurden kürzlich als Krebsmedikament zugelassen.[111, 112]

3.9.1 PathDetect® Reportergen-Assay

Der PathDetect® Reportergen-Assay ermöglicht eine qualitative Analyse des Aktivierungsgrades des Ras-Raf-MEK-ERK/MAPK Signalwegs. Gemessen wird die Aktivität des Signalwegs anhand der Expression eines in menschliche Zellen eingeschleusten Reportergens, welches für das Enzym Luziferase codiert. Aus der Luziferase-katalysierten Reaktion von Luziferin (**155**) mit Adenosintriphosphat und Sauerstoff kann die Menge des Enzyms aus der Lichtintensität bestimmt werden (Schema 47).



Schema 47: Mechanismus der Luziferase-katalysierten Biolumineszenz

Der Mechanismus dieser Reaktion läuft hierbei über das Dioxetanon **156**, das in einer Cycloreversion zum elektronisch angeregten Oxyluziferin **157** reagiert. Dieser angeregte Singulett-Zustand kann unter Lichtemission zum Oxyluziferin **158** im Grundzustand übergehen.[113]

Um eine Inhibition zu erkennen, wird als Referenz die Aktivität der Zellen bei Anwesenheit eines Wachstumsfaktors gemessen. Parallel hierzu wird der Wachtumsfaktor zusammen mit dem potentiellen Inhibitor zu den Zellen gegeben. Ein Rückgang der Aktivität dieses Signalwegs deutet hierbei auf eine Unterbrechung der Signalübertragung, z.B. durch Inhibition eines beteiligten Enzyms, hin. Die umgekehrte Schlussfolgerung ist allerdings nicht möglich. Da der Ras-Raf-MEK-ERK/MAPK Signalweg an vielen Stellen redundant ist, kann die Inhibition eines einzelnen Enzyms auch ohne feststellbare Wirkung bleiben. Für eine genauere Beschreibung sei auf Ref.[114] selbst verwiesen.
Durch diesen Assay lassen sich also die Wirkungen eines potentiellen Inhibitors auf mehrere an der Krebsentstehung beteiligten Enzyme gleichzeitig testen.

3.9.2 Zellvitalitäts-(MTT-)Assay

Grundsätzlich kann eine Verringerung der Luziferase-Expression nicht nur auf Grund einer spezifischen Inhibition einer oder weniger Enzyme dieses Signalwegs, sondern auch durch eine Vergiftung der Zelle ausgelöst werden. Ein oft genutzter Vitalitäts- und Aktivitätstest für Zellen ist der MTT-Assay. Lebende Zellen setzen das schwach gelbe Tetrazolium-Salz MTT (**158**) mit Hilfe mitochondrialer Dehydrogenasen zu einem intensiv blauen wasserunlöslichen 3,5-Diphenylformazan (**159**) um, tote hingegen nicht (Schema 48).[115]

159 **160**

Schema 48: Umsetzung des Farbstoffs MTT in lebenden Zellen

Die Intensität der Blaufärbung korreliert mit der Zahl und Aktivität der lebenden Zellen. Eine selektiv auf den Ras-Raf-MEK-ERK/MAPK Signalweg wirkende Substanz sollte also selbst in hohen Konzentrationen keinen Effekt auf den MTT-Assay haben, andernfalls wäre der Inhibitor toxisch.

3.9.3 Ergebnisse der Assays

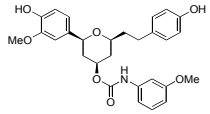
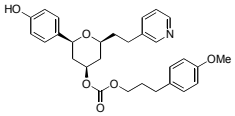
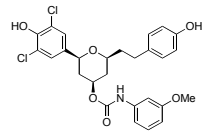
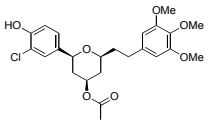
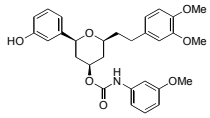
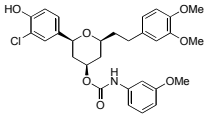
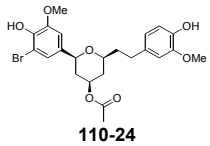
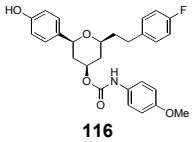
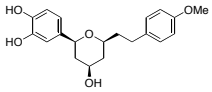
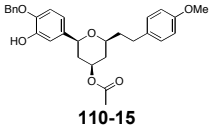
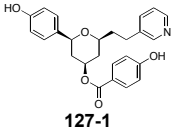
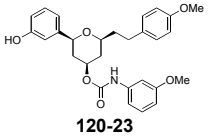
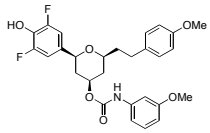
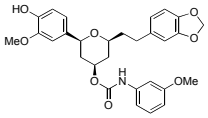
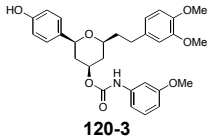
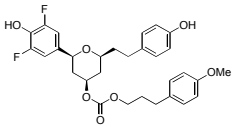
Die synthetisierten Tetrahydropyrane wurden in Zusammenarbeit mit Dipl.-Biol. Sascha Menninger auf ihren Einfluss auf den Ras-Raf-MEK-ERK/MAPK-Signalweg und ihre Cyctotoxizität hin untersucht. 16 der 227 Tetrahydropyrane bewirkten mit der PathDetect®-HLR-ELK1-Reportergen-Zellinie bei einer Konzentration von 10 μM eine Reduktion der Luciferase-Expression um mehr als 50 %. Bei einer Konzentration von 1 μM waren noch 3 Substanzen in der Lage, die Expression um mehr als 50 % zu inhibieren (Tabelle 17).

Offensichtlich ist die Carbamat-Funktion an der 4-Position des Tetrahydropyrans von herausragender Bedeutung. Die neun der aufgeführten Inhibitoren besitzen diese Funktionalität, darunter die drei aktivsten. Da insgesamt nur 28 Carbamate synthetisiert wurden, zeigen mehr als ein Drittel eine deutliche Aktivität. In den Gruppen der Tetrahydropyranole, Acetate, Trifluoracetate, Benzoesäureester und Carbonate weisen jeweils weniger als 7 % der Substanzen eine solche Aktivität auf.

Der Einfluss der anderen Substituenten auf Aktivität ist weniger einheitlich. Unter den 16 aktivsten Verbindungen ist der 4-Hydroxyphenylsubstituent an 6-Position am häufigsten vertreten, alle anderen Phenylsubstituenten kommen ein- bis zweimal vor.

Die Phenethylgruppen in 2-Position besitzen am häufigsten eine Methoxy-, Dimethoxy- oder Hydroxysubstitution. Zusammen mit dem Pyridinethyl-Substituenten stellen sie 75 % der aktivsten Verbindungen.

Die MTT-Assay ergab eine recht hohe Cytotixizität für die Tetrahydropyrane **116** und **124-28**. Möglicherweise wird die Expression der Luciferase hier durch eine Vergiftung der Zellen verringert. Die Verbindung **120-5** zeigt zwar auch in einer Konzentration von 50 μM eine deutliche Cytotixizität, ist aber im PathDetect® Reportergen-Assay noch bei einer Konzentration von 1 μM aktiv, was auch hier wie bei allen anderen hier aufgeführten Substanzen in Tabelle 17 auf eine mögliche Inhibition von zumindest einem wichtigen Protein im Ras-Raf-MEK-ERK/MAPK-Signalweg deuten kann.

Substanz	Inhibition im PathDetect®-Assay	Cytotox. im MTT-Assay (Inhibition)	Substanz	Inhibition im PathDetect®-Assay	Cytotox. im MTT-Assay (Inhibition)
 **120-5**	77 % (10 µM) 55 % (1 µM)	66 % (50 µM)	 **124-7**	71 % (10 µM) < 30 % (1 µM)	nicht cytotoxisch bis 100 µM
 **120-20**	80 % (10 µM) 54 % (1 µM)	nicht cytotoxisch bis 100 µM	 **110-43**	68 % (10 µM) < 30 % (1 µM)	36 % (100 µM)
 **120-27**	83 % (10 µM) 50 % (1 µM)	nicht cytotoxisch bis 100 µM	 **120-18**	68 % (10 µM) < 30 % (1 µM)	nicht cytotoxisch bis 100 µM
 **110-24**	63 % (10 µM) 40 % (1 µM)	64 % 50 µM	 **116**	64 % (10 µM) < 30 % (1 µM)	88 % (30 µM)
 **113-21**	74 % (10 µM) 37 % (1 µM)	83 % (50 µM)	 **110-15**	64 % (10 µM) < 30 % (1 µM)	nicht cytotoxisch bis 100 µM
 **127-1**	76 % (10 µM) 31 % (1 µM)	nicht cytotoxisch bis 100 µM	 **120-23**	63 % (10 µM) < 30 % (1 µM)	50 % (30 µM)
 **120-15**	89 % (10 µM) < 30 % (1 µM)	96 % (50 µM)	 **120-4**	55 % (10 µM) < 30 % (1 µM)	nicht cytotoxisch bis 100 µM
 **120-3**	88 % (10 µM) < 30 % (1 µM)	nicht cytotoxisch bis 100 µM	 **124-28**	53 % (10 µM) < 30 % (1 µM)	89 % (30 µM)

Die ersten sechs Substanzen sind nach ihrer Aktivität im PathDetect® Assay bei einer Konzentration von 1 µM geordnet, die übrigen nach ihrer Aktivität bei 10 µM. Die Cytotoxizität wurde bei Konzentrationen von 0.1, 1, 10, 30, 50 und 100 µM gemessen. Angegeben ist jeweils der erste Wert, bei dem eine Inhibition von mehr als 50 % auftrat.

Tabelle 17: Ergebnisse der 16 aktivsten Subsatnzen im PathDetect® Reportergen-Assay

4 Diskussion der Ergebnisse

Durch eine Reaktionssequenz mit Prins-Cyclisierung am polymeren Träger konnten durch kombinatorischen Synthese eine Substanzbibliothek von 227 Tetrahydropyranen aufgebaut werden.

Die Stärken der verwendeten Reaktionssequenz sind vor allem:

1. Die Kürze der Reaktionssequenz. Durch Verwendung der Prins-Cyclisierung kann das zentrale Tetrahydropyran in einem Schritt aufgebaut werden. Der Acetoxysubstituent in 4-Position ermöglicht anschließend eine einfache Derivatisierung. Für den Aufbau der Carbamate und der Carbonate wurden einschließlich der Anknüpfung und der Abspaltung vom polymeren Träger jeweils nur fünf bzw. sechs Schritte benötigt, um drei unabhängige Substituenten einzuführen.
2. Die einfache Zugänglichkeit der meisten Synthesebausteine. Sämtliche Hydroxybenzaldehyde sowie die Bausteine für die Tetrahydropyranol-Derivatisierung sind kommerziell im großen Maßstab erhältlich oder in einem Schritt darstellbar.
3. Die Reaktionssequenz erlaubt die Verwendung des günstigen Chlormethyl-Merrifield-Harzes (4 €/g). Die Kosten des polymeren Trägers fallen somit kaum ins Gewicht.
4. Die Reaktionssequenz kann in MacroKans™ erfolgen.
5. Bis auf die Beladung verlaufen sämtliche Reaktionen bei Raumtemperatur.
6. Direkt nach der Beladung kann bereits die erste diversitätserzeugende Reaktion erfolgen.
7. Je nach Abspaltungsbedingungen können bei benzylierten Tetrahydropyranen unterschiedliche Produkte erhalten werden.

Allerdings besitzt die Reaktionssequenz auch einige Schwächen:

1. Da die Prins-Cyclisierung im stark Lewis-saurem Reaktionsmedium erfolgt, scheiden säurelabile Substituenten und Schutzgruppen aus.
2. Die Abspaltungsbedingungen mit 50 %iger Trifluoressigsäure bzw. *B*-Bromcatechol-boran sind sehr stark sauer. Dies schränkt die Wahl der Substituenten weiter ein. Selbst das Tetrahydropyran-Grundgerüst mit Aryl-Substitution in 2-Position ist unter diesen Bedingungen nicht vollständig stabil. Um mildere Abspaltungsbedingungen nutzen zu können (z.B. mit einem Silyl-Linker), müsste man aber einen oder mehrere der unter Punkt 1, 4 oder 7 genannten Stärken aufgeben.

3. Die chiralen Homoallylalkohole müssen in drei bis fünf Stufen in Lösung synthetisiert werden. Hierbei sind mindestens zwei chromatographische Aufreinigungen nötig. Bei Verwendung einer asymmetrischen Allylierung am polymeren Träger könnte man diesen Nachteil umgehen. Diese Reaktion ist zur Zeit Gegenstand intensiver Forschung.[116, 117]
4. Die Ausbeuten sind, absolut gesehen, nur moderat. Wichtiger ist allerdings, dass sich mit dieser Reaktionssequenz Naturstoff-ähnliche Substanzen durch kombinatorische Synthese darstellen lassen, die bis jetzt nur in Flüssigphasensynthese erhältlich waren.

Insgesamt überwiegen eindeutig die Stärken dieser Synthese an fester Phase. Die unter Punkt 2 und 3 genannten Schwächen ließen sich durch die Wahl anderer Schutzgruppen und einer Anwendung der enantioselektiven Allylierung am polymeren Träger umgehen.
Größter Vorzug dieser Synthese ist die schon in Kapitel 3.3 genannte große Skalierbarkeit der Bibliotheksgröße. Ein Protokoll, dass sich auf die Synthese mehrere hundert Substanzen anwenden lässt, erlaubt ohne zusätzliche apparative Mittel auch die gleichzeitige Darstellung mehrer tausend Substanzen.

In Kapitel 1.4 wurden die chemischen Eigenschaften von Naturstoffen, Wirkstoffen und Substanzbibliotheken verglichen. Hierbei fiel auf, das Substanzbibliotheken im Durchschnitt mehr Stickstoffatome, aber deutlich weniger Sauerstoffatome und stereogene Zentren als Wirkstoffe oder Naturstoffe enthalten.
Vergleicht man diese drei Substanzgruppen mit der synthetisierten Tetrahydropyran-Bibliothek, so ergibt sich folgendes Bild (Abbildung 19).
Die Tetrahydropyran-Bibliothek weist eine ähnliche Anzahl an Wasserstoffbrückenbindungs-Akzeptoren und eine ähnliche durchschnittliche molare Masse wie die übrigen Substanzgruppen auf. Die Anzahl der Wasserstoffbrückenbindungs-Donoren liegt mit 1.8 etwa bei denen der Wirkstoffe und somit zwischen denen der kombinatorischen Bibliotheken und Naturstoffen. Da außer den Pyridyl-substituierten Tetrahydropyranen jedoch keine der Substanzen im neutralen Medium protoniert oder deprotoniert vorliegt, ist der Wert für *c*logP mit 4.7 recht hoch.
Während die Anzahl der Stickstoffatome mit 0.2 noch unter denen der Naturstoffe liegt, wurde bei der Anzahl der Sauerstoffatome ein Wert von 5.9 erreicht, was fast genau dem der Naturstoffe entspricht.

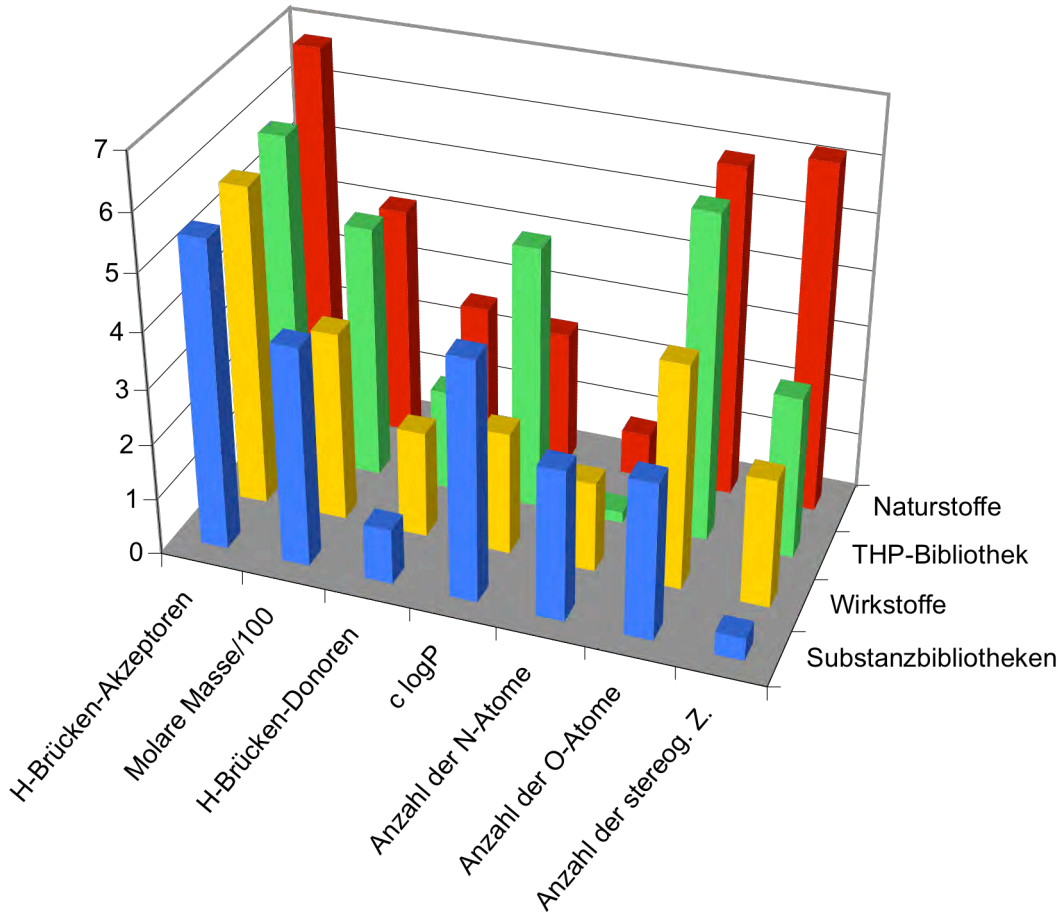


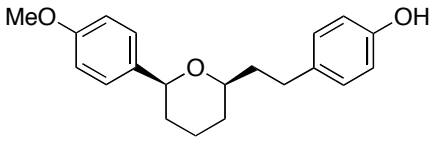
Abbildung 19: Vergleich der Eigenschaften von Naturstoffen, in dieser Arbeit synthetisierten Tetrahydropyranen, Wirkstoffen und kombinatorischen Substanzbibliotheken

Mit drei stereogenen Zentren in jedem synthetisierten Tetrahydropyran hebt sich diese Bibliothek deutlich von bisher synthetisierter Bibliotheken mit durchschnittlich 0.4 Stereozentren pro Molekül ab. Die Anzahl der Stereozentren in Naturstoffen liegt mit 6.2 jedoch deutlich höher. Insgesamt wurde eine Bibliothek synthetisiert, deren Substanzen eine deutlich größere Ähnlichkeit zu Naturstoffen als bisherige Substanzbibliotheken aufweisen. Dies sollte sich, wie in Kapitel 1.3 erläutert, auch in einer entsprechend höheren biologischen Relevanz widerspiegeln.

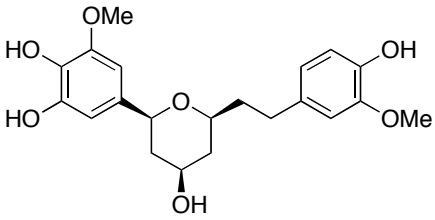
Um den erfolgversprechenden chemischen Strukturraum um die Naturstoffe zu füllen, stellt die Prins-Cyclisierung somit einen wichtigen Schritt zum Aufbau Naturstoff-ähnlicher Substanzbibliotheken dar. Durch die Etablierung dieser Reaktion am polymeren Träger lassen sich nun mittelgroße Bibliotheken mit Tetrahydropyran-Grundstruktur in wenigen Schritten diastereo- und enantioselektiv aufbauen.

Die Ergebnisse des PathDetect® Reportergen-Assays zeigen, dass die 2,4,6-substituierten Tetrahydropyrane ein biologisch relevantes Strukturmotiv darstellen. Die den Naturstoffen **14**

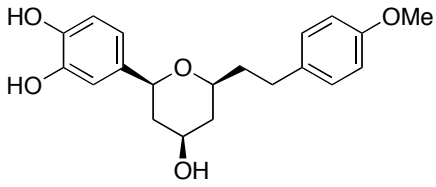
und **15b** sehr ähnliche Substanz **113-21** zeigte eine starke Inhibition des Ras-Raf-MEK-ERK/MAPK-Signalwegs (Abbildung 20). Ursache hierfür war aber möglicherweise auch die Cytotoxizität dieser Substanz.



(–)-Centrolobin (**14**)



15b

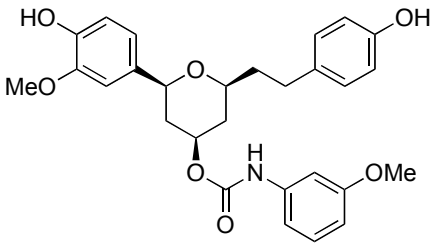


113-21
Inhibition im PathDetect® Assay:
37 % bei (1 μM)

Cytotoxizität im MTT-Assay (Inhibition):
83 % (50 μM)

Abbildung 20: Vergleich der Strukturen von Naturstoffen mit dem Tetrahydropyranol **113-21**

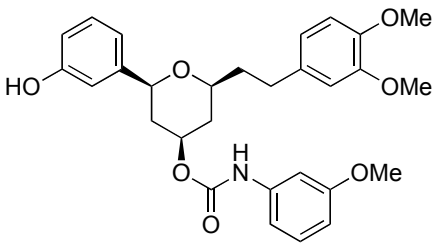
Eine deutlich selektivere Wirkung zeigten die Substanzen **120-5** und **120-27**. Diese besaßen zwar eine ähnliche Wirkung auf den Ras-Raf-MEK-ERK/MAPK-Signalweg, zeigten jedoch eine geringere oder keine Cytotoxizität. Obwohl Carbamat-substituierte Tetrahydropyrane nicht in der Natur vorkommen, lassen sich aufbauend auf diesem Naturstoff-Grundgerüst Modulatoren für wichtige Proteine des menschlichen Organismus finden.



120-5

Inhibition im PathDetect® Assay:
55 % (1 μM)

Cytotoxizität im MTT-Assay (Inhibition):
66 % (50 μM)



120-27

Inhibition im PathDetect® Assay:
50 % (1 μM)

Cytotoxizität im MTT-Assay:
nicht cytotoxisch bis 100 μM

Abbildung 21: Vergleich der Eigenschaften der Carbamate **120-5** und **120-27**.

5 Zusammenfassung

Tetrahydropyrane sind ein häufig vorkommendes Strukturmotiv in Naturstoffen unterschiedlicher Herkunft und Wirkung. Über 90 % der Tetrahydropyrane weisen zumindest eine 2,6-Substitution auf, wobei viele von ihnen auch höher substituiert sind. Um eine Bibliothek von Naturstoff-ähnlichen Substanzen durch kombinatorische Chemie aufzubauen, wurde die Prins-Cyclisierung erstmals an unlöslichen Polymeren durchgeführt. So konnte durch diese Reaktion und weitere Derivatisierungen diastereo- und enantioselektiv eine Bibliothek von 227 2,4,6-substituierten Tetrahydropyranen in zwei bis sechs Schritten aufgebaut werden (Schema 49).

Um jeweils genug Substanz für zahlreiche biologische Tests zur Verfügung zu haben, wurde Synthese nach der „Teebeutel-Methode“ durchgeführt, und so nach Abspaltung und Aufreinigung von jeder Substanz im etwa 10 bis 20 mg zu erhalten.

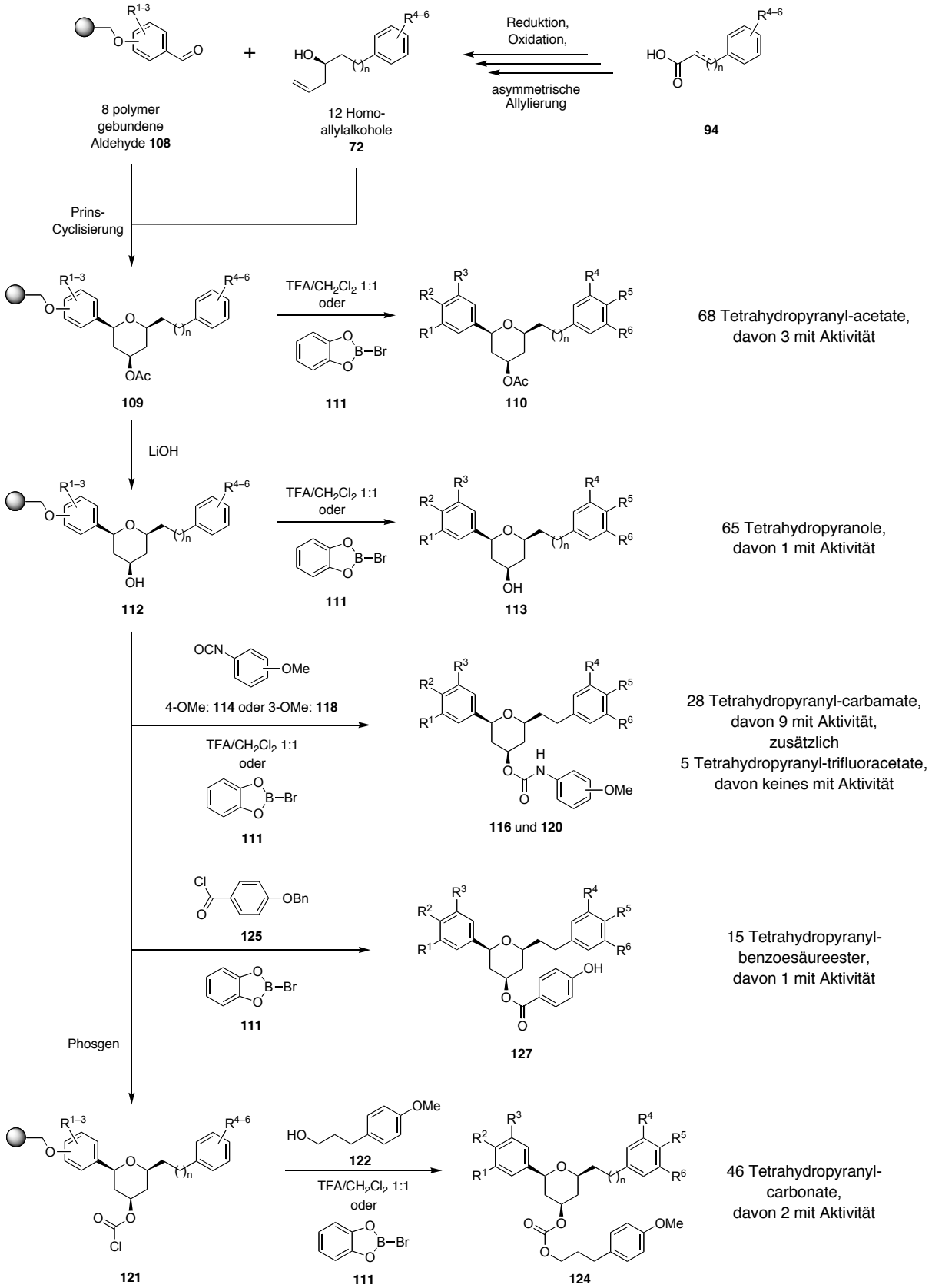
Durch die Verwendung von aromatischen Aldehyden und aliphatischen Homoallylalkoholen konnten die sonst bei Prins-Cyclisierungen häufig auftretende Racemisierung nahezu vollständig unterdrückt werden. Die Enantiomerenüberschuss der synthetisierten Tetrahydropyrane lag mit 89 bis 98 % (im Durchschnitt 95 %) kaum unter dem der verwendeten Homoallylalkohole (> 95 %).

Durch weiter Derivatisierung am polymeren Träger konnten verschiedene Tetrahydropyranyl-carbamate, -carbonate und -benzoesäureester aufgebaut werden.

Während durch Abspaltung der Produkte mit Trifluoressigsäure Tetrahydropyrane mit nur einem freien Phenol erzeugt wurden, gelang durch simultane Abspaltung und Debenzylierung mit *B*-Bromcatecholboran die Darstellung der Zielmoleküle mit bis zu drei freien Phenolen. Dieses Reagenz wurde hiermit erstmals erfolgreich in der Festphasenchemie eingesetzt.

Die Tetrahydropyrane wurden auf ihre Aktivität im Ras-Raf-MEK-ERK/MAPK-Signalweg hin untersucht. Hierbei zeigten 16 der 227 Tetrahydropyrane in einer Konzentration von 10 μM eine Inhibition um mehr als 50 %, bei 1 μM konnte noch bei 3 Substanzen eine Inhibition von mindestes 50 % nachgewiesen werden. Die Carbamat-substituierten Tetrahydropyrane erwiesen sich hierbei als die mit deutlichem Abstand aktivsten Inhibitoren.

Zur Auffindung neuartiger Modulaturen für Proteine, die den ersten Schritt für die Entwicklung zukünftiger Wirkstoffe darstellen, eröffnet die Prins-Cyclisierung an fester Phase somit einen schnellen Zugang zu Naturstoff-basierten Bibliotheken mit Tetrahydropyran-Grundstruktur.



Schema 49: Übersicht des gesamten Syntheseweges, der erhaltenen Substanzen und ihrer biologischen Aktivität im Ras-Raf-MEK-ERK/MAPK-Signalweg. Aktivität ist definiert als Inhibition von > 50 % bei einer Konzentration von < 10 μM.

6 Experimenteller Teil

6.1 Allgemeines, Messgeräte, Hilfsmittel

NMR-Spektren wurden mit einem Varian Mercury-Vx 400 und einem Bruker AVANCE DRX 500 aufgenommen. Die in ppm angegebenen chemischen Verschiebungen beziehen sich auf das jeweilige Restsignal des nicht deuterierten Lösungsmittels (Chloroform-d_1: $\delta = 7.26$ ppm für ^{1}H, $\delta = 77.0$ ppm für ^{13}C; Methanol-d_4: $\delta = 3.35$ ppm für ^{1}H, $\delta = 49.3$ ppm für ^{13}C). Signalmultiplizitäten werden wie folgt abgekürzt: s = Singulett, br.s = breites Singulett, d = Dublett, dd = Dublett vom Dublett, ddd = Dublett vom Dublett vom Dublett, t = Triplett, td = Triplett vom Dublett, tdd = Triplett vom Dublett vom Dublett, q = Quartett, m = Multiplett. Die Kopplungskonstanten *J* sind in Hertz (Hz) angegeben. Nicht eindeutige Zuordnungen werden durch „*“ oder „**“ bzw. „***“ gekennzeichnet.

War die Substanzmenge für ein ^{13}C-Spektrum zu gering, um nach 1000 Pulsen ein gutes Signal-Rauschverhältnis zu liefern, wurden von der Substanz **HSQC**- und **HMBC** -Spektrem aufgenommen. Die Projektion dieser zweidimensionalen Spektren wurde als ^{13}C-Spektrum ausgewertet. Der Zusatz „HSQC“ bzw. „HMBC“ gibt an, ob das jeweilige Kohlenstoffatom in einem der beiden oder in beiden Experimenten detektierbar war.

MAS-NMR-Spektren wurden an einem Varian Merury 400 mit einem Varian 400 gHX nano Probenkopf aufgenommen.

Die **GC-MS-Untersuchungen** wurden mit einem Gaschromatographen 6890 der Fa. Hewlett Packard mit einer Kapillarsäule HP-5MS, 25 m × 0.2 mm; 0.33 µm. der Fa. Agilent, Helium als Trägergas und einem Massendetektor 5973 von der Fa. Hewlett Packard durchgeführt. Das Temperaturprogramm hielt 1 min 100 °C und heizte anschließend über 5 min auf 300 °C. Die Temperatur wurde für weitere 5 min auf 300 °C gehalten.

Für die **Dünnschichtchromatographie (DC)** wurden mit Kieselgel 60 F_{254} beschichtete Aluminiumplatten der Fa. Merck verwendet. Zur Detektion wurden UV-Licht ($\lambda = 254$ nm) und folgende Anfärbereagenzien verwendet:

Reagenz A 2.5 g Molybdatophosphorsäure, 1 g Cer(IV)-sulfat und
6 ml konz. Schwefelsäure in 94 ml Wasser

Reagenz B 8 g Vanillin in 95 ml Ethanol und 5 ml konz. Schwefelsäure

Reagenz C 0.5%ige Lösung von Kaliumpermanganat in Wasser

Hochaufgelöste Massenspektren wurden mit einem Jeol SX102A Spektrometer gemessen. Als Ionisierungsmethode wurde Fast Atom Bombardment (FAB) mit *m*-Nitrobenzylalkohol als Matrix verwendet.

Für die **präparative Säulenchromatographie** wurde ein CombiFlash Sq16x der Fa. Isco eingesetzt. Hierzu wurde das Rohprodukt zunächst in der gleichen Masse Dichlormethan gelöst und dann so viel Isolute® der Fa. Separtis hinzugefügt, bis die Lösung vollständig aufgesogen war. Das Dichlormethan wurde anschließend im Vakuum entfernt und der Rückstand direkt auf die gepackte Chromatographiesäule gegeben.
Es wurden folgende stationäre Phasen verwendet:

- Kieselgel der Fa. Acros mit der Korngröße 35–70 μm.
- Mit 5 % Silbernitrat beladenes Kieselgel: Zu einer Suspension von 190 g des oben genannten Kieslgels in 400 ml Acetonitril wurde eine Lösung von 10 g Silbernitrat in 50 ml Acetonitril gegeben. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Kieselgel mindestens 12 h bei 40 °C / < 1 mbar aktiviert.[82]
- Neutrales Aluminiumoxid der Fa. Fluka mit der Korngröße 50–150 μm und der Brockmann Aktivitätsstufe III.

Für die Chromatographie kleiner Substanzmengen (< 5 g) wurden Polypropylensäulen mit Polyethylenfritten (20 μm Porendurchmesser) der Fa. Alltech verwendet. Für größere Substanzmengen kamen MPLC-Glassäulen B-685 der Fa. Merck zum Einsatz.

Die **spezifischen Drehwerte** $[\alpha]_D^{20}$ wurden auf einem Schmidt&Hänsch Polartronic HHP ermittelt und sind auf das Licht der Natrium-D-Linie bezogen. Die Konzentration *c* in g/100 ml und das verwendete Lösungsmittel sind bei den jeweiligen Substanzen angegeben.

Schmelzpunkte wurden an einer Schmelzpunktapparatur 540 der Fa. Büchi gemessen und sind unkorrigiert.

Für die **analytische chirale HPLC** wurde folgendes System verwendet:
HP Modell Hewlett Packard Serie 1100; Ciralcpak AD-H (Daicel Chemical Industries); Detektion: 210 und 254 nm; Flussrate: 0.5 ml/min; Eluent A: Hexan; Eluent B: *i*-PrOH. Bei den 4-Tetrahydropyranolen wurde folgender Laufmittelgradient verwendet: 0 min 95 % A →

40 min 30 % A, die Homoallylakohole wurden mit dem jeweils angegebenen Eluent isokratisch getrennt.

Für die **MS-gekoppelte, präparative HPLC** wurde folgendes System verwendet:
Agilent Series 1100/LC/MSD VL (ESI); Vorsäule: VP50/21 Nucleodur C18 Gravity 5 µm, Hauptsäule: VP125/21 Nucleodur C18 Gravity 5 µm, (beide Macherey&Nagel); Detektion: 215 und 254 nm; Flußrate: 25 ml/min; Eluent A: Acetonitril; Eluent B: Wasser. Es wurde folgender Gradient verwendet: 0 min 10 % A → 1 min 10 % A → 6 min 80 % A → 10 min 100 % A → 17 min 100 % A → 17.1 min 10 % A → 18 min 10 % A.
Als Lösungsmittel für die Ionisierung wurde entweder Wasser/Acetonitril 1:1 plus 0.1 % Ameisensäure (positive Ionen) bzw. 20 mM wässrige Ammoniaklösung/Acetonitril 1:1 (negative Ionen) verwendet. Da positiv ionisierte Tetrahydropyrane im ESI eine starke Fragmentierung zeigten, wurden in den meisten Fällen die negativ geladenen Ionen erzeugt.

Zum Einengen der Substanzen nach der präparativen HPLC-Trennung wurden **Rotationsvakuumkonzentratoren** RVC 2-25 und eine Kühlfalle CT 02-50 der Fa. Christ verwendet.

Spaltrohrdestillationen wurden mit den Spaltrohrdestillen MS 202 und HMS 500 der Fa. Fischer durchgeführt.

Als **Festphasenreaktoren** wurden MK-M002 Polypropylen-MacroKan Reaktoren mit RFT-001 Radiofrequenz-*tags* der Fa. Discovery Partners verwendet. Das Auslesen erfolgte mit dem Lesegerät AccuTag 100 Scanning Station™ des gleichen Herstellers, das Sortieren wurde manuell ausgeführt.

Fotografien wurden mit einer IXUS Digital 400 der Fa. Canon aufgenommen.

Die **Lumineszenzmessungen** bei den PathDetect® Reportergen-Assays wurden mit einem Fluoroscan Ascent FL Luminometer der Fa. Lab Systems durchgeführt.

Die Absorbtionsänderung bei den MTT-Assays wurden auf dem Gerät Titerteck Multiscan MCC/340 der Fa. Lab Systems bei einer Wellenlänge von 540 nm gemessen.

Das verwendete **Merrifield-Harz** wurde von Novabiochem bezogen. Für die Bibliothekssynthese wurde Merrifield Harz VHL, Copolymer, 50–100 mesh, Beladung = 1.7 mmol/g eingesetzt.

Die genauen Konzentrationen der metallorganischen Reagenzien und der Natriumhypochloritlösung wurden dem Analysenzertifikat des Herstellers entnommen.

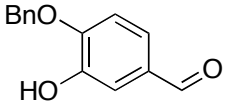
Die Identität synthetisierter, aber bereits bekannter Chemikalien wurde anhand ihrer spektroskopischen Daten bestätigt. Nicht gesondert aufgeführte Chemikalien waren kommerziell erhältlich.

Dichlormethan wurde über Calciumhydrid getrocknet und vor Gebrauch destilliert. Cyclohexan wurde über Kaliumhydroxid getrocknet und vor Gebrauch destilliert. Alle anderen Lösungsmittel wurden ohne weitere Reinigung verwendet. Wasser für HPLC-Trennungen wurde durch ein Milli-Q-System mit Q-Gard®2-Kartuschen der Fa. Millipore gereinigt.

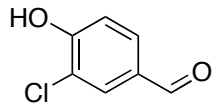
Alle Reaktionen, bei denen getrocknete Lösungsmittel eingesetzt wurden, wurden unter Argon als Schutzgas durchgeführt.

6.2 Synthese der Bausteine für die Prins-Cyclisierung

4-Benzyloxy-3-hydroxybenzaldehyd **(71d):** Zu einer Lösung von 6.91 g (50 mmol) 3,4-Dihydroxybenzaldehyd in 400 ml DMF wurden 8.98 g (52.2 mmol) Benzylbromid und 7.60 g (55.0 mmol) Kaliumcarbonat gegeben und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in einen Scheidetrichter mit 200 g Eis gegeben und die Mischung 3 × mit 200 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 100 ml Wasser und 100 ml einer ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt. Säulendimensionen 470 × 50 mm, 500 g Kieselgel, Eluent A: Cyclohexan, Eluent B: Ethylacetat; Gradient: 0 min 95 % A → 60 min 60 % A → 60 min 50 % A → 5 min 100 % A → 5 min 100 % A; Fluss 100 ml/min; UV-Detektion: 254 nm. Es wurden 8.76 g (46 %) eines farblosen, kristallinen Feststoffs erhalten. Die spektroskopischen Daten (^{1}H-NMR) stimmten mit den Literaturangaben überein.[70] Zusätzlich entstanden als

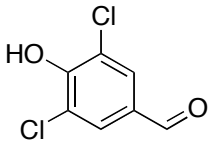


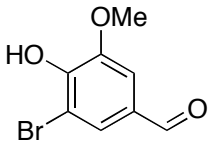
Nebenprodukte 80 mg (1 %) 3,4-Dioxocyclohexa-1,5-diencarbaldehyd (*o*-Benzochinon-4-carbaldehyd) und 1.61 g (10 %) 3,4-Dibenzyloxybenzaldehyd.



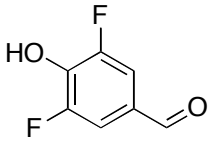
3-Chlor-4-hydroxybenzaldehyd (**71e**) wurde nach Speicher et al. synthetisiert. Die spektroskopischen Daten (^{1}H-NMR) stimmten mit den Literaturangaben überein.[71]

3,5-Dichlor-4-hydroxybenzaldehyd (**71f**) wurde in Anlehnung an eine Literaturvorschrift von Speicher et al. synthetisiert.[71] Es wurden jedoch 2.4 Äq. NCS statt 1.1 Äq. eingesetzt. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.41 (s, 1H, OH), 7.82 (s 2H, 2-H, 6-H), 9.81 (s, 1H, CHO). – GC-MS: 3.94 min, 194 (10) $[M(^{37}Cl_2)]^+$, 193 (17) $[M(^{37}Cl_2)–H]^+$, 192 (41) $[M(^{37}C,^{35}Cl)]^+$, 191 (66) $[M(^{37}C,^{35}Cl)–H]^+$, 190 (63) $[M(^{35}Cl_2)]^+$, 198 (100) $[M(^{35}Cl_2)–H]^+$, 163 (39) $[M(^{37}C,^{35}Cl)–CHO]^+$, 161 (39) $[M(^{35}Cl_2)–CHO]^+$.





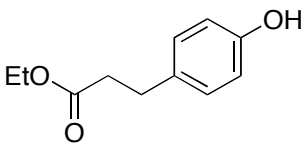
3-Brom-4-hydroxy-5-methoxybenzaldehyd (**71d**) wurde nach Fürstner et al. synthetisiert. Die spektroskopischen Daten (^{1}H-NMR) stimmten mit den Literaturangaben überein.[72]



3,5-Difluor-4-hydroxybenzaldehyd (**71h**) wurde nach Lawrence et al. synthetisiert. Die spektroskopischen Daten (^{1}H-NMR) stimmten mit den Literaturangaben überein.[75]

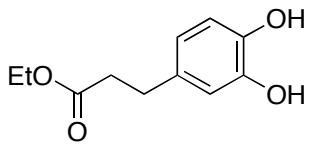
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Veresterung von α-gesättigten Carbonsäuren 94h–j zu Ethylestern 98h–j (AAV 1): 100 mmol der Carbonsäure wurden mit 2.0 g des zuvor 24 h im Hochvakuum getrockneten Ionentauscherharzes DOWEX 50WX8, 100–200 mesh in 500 ml Ethanol 16 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung wurde das Harz abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wurde, falls nicht anders angegeben, ohne weitere Reinigung weiterverwendet.

3-(4'-Hydroxyphenyl)propionsäureethylester (**98h**): Nach AAV 1 wurden 191.1 g (1150 mmol) 3-(4'-Hydroxyphenyl)propionsäure (**94h**) umgesetzt. Es ergaben sich 221.6 g (99 %) einer hellbraunen, klaren Flüssigkeit. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.23 (t, ^3J = 7.0 Hz,

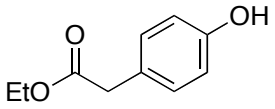


3H, CH_2CH_3), 2.60 (q, ^3J = 7.7 Hz, 2H, 2-H), 2.87 (t, ^3J = 7.7 Hz, 2H, 3-H), 4.13 (q, ^3J = 7.0 Hz, 2H, CH_2CH_3), 5.75 (s, 1H, OH), 6.80 (d, ^3J = 8.6 Hz, 2H, 3'-H, 5'-H), 6.87 (d, ^3J = 8.6 Hz, 2H, 2'-H, 6'-H). – GC-MS: 4.38 min, 194 (39) $[M]^+$, 120 (76) $[C_8H_8O]^+$, 107 (100) $[C_7H_7O]^+$.

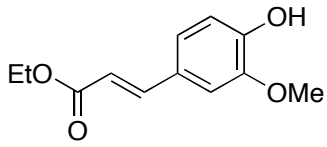
3-(3',4'-Dihydroxyphenyl)propionsäureethylester (**98i**): Nach AAV 1 wurden 99.2 g (585 mmol) 3-(3',4'-Dihydroxyphenyl)propionsäure (**94i**, Dihydrokaffeesäure) umgesetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das als Öl vorliegende dunkelbraune Rohprodukt durch Filtration über 500 g Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 1:1 gereinigt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurden 100.7 g (89 %) eines hellbraunen, klaren Öls erhalten. Die spektroskopischen Daten (^{1}H-NMR) stimmten mit den Literaturangaben überein.[118]



2-(4'-Hydroxyphenyl)essigsäureethylester (**98j**): Nach AAV 1 wurden 99.2 g (585 mmol) 3-(3',4'-Dihydroxyphenyl)propionsäure (**94j**) umgesetzt. Es ergaben sich 116.5 g (98 %) einer hellbraunen, klaren Flüssigkeit. Die spektroskopischen Daten (^{1}H-NMR) stimmten mit den Literaturangaben überein.[119]

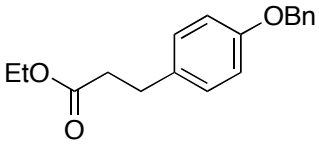


4'-Hydroxy-3'-methoxyzimtsäureethylester (**98k**): Als α,β-ungesättigte Carbonsäure konnte 4 Hydroxy-3-methoxyzimtsäure (**94k**, Ferulasäure) nicht nach AAV 2 verestert werden. Zu einer Lösung von 99.2 g (585 mmol) **94k** in 3000 ml Ethanol wurden 3.2 ml (60 mmol) konz. Schwefelsäure gegeben und 16 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wurde die Reaktionsmischung mit 3000 ml Ethylacetat verdünnt und vorsichtig mit einer Mischung von 600 g Eis, 1200 ml Wasser und 1200 ml ges. $NaHCO_3$-Lsg. gewaschen. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und 3 × mit 600 ml Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wurden 116.5 g (98 %) einer hellbraunen, klaren Flüssigkeit erhalten, die weitere Reinigung weiterverwendet wurden. Die spektroskopischen Daten (^{1}H-NMR) stimmten mit den Literaturangaben überein.[120]

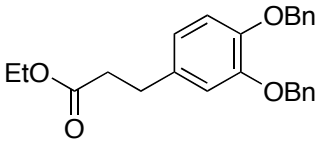


Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Benzylierung von aromatischen Hydroxylgruppen in 98h–k zu Arylbenzylethern 99h–k (AAV 2):[77] Zu einer Lösung von 100 mmol des Phenols (50 mmol bei zweiwertigen Phenolen) in 700 ml Ethanol wurden 110 mmol Benzylchlorid und 130 mmol Kaliumcarbonat gegeben und 16 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung wurde das Lösungsmittel in Vakuum so weit entfernt, dass das Rückstand nicht vollständig fest wurde. Dieser wurde dann mit 500 ml Diethylether verdünnt und die entstehende Suspension filtriert. Das Filtrat wurde anschließend im Vakumm so weit wie möglich eingeengt und in 500 ml Diethylether aufgenommen. Der entstandene Suspension wurde wiederum abfiltriert und das Lösungsmittel des Filtrats im Vakuum entfernt. Das Produkt wurde ohne Reinigung weiterverwendet.

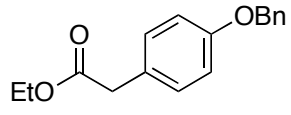
3-(4'-Benzyloxyphenyl)propionsäureethylester (**99h**): Nach AAV 2 wurden 155.4 g (800 mmol) 3-(4-Hydroxyphenyl)propionsäureethylester (**98h**) umgesetzt. Es wurden 167.0 g (73 %) eines hellgelben, kristallinen Feststoffs erhalten. Die spektroskopischen Daten (^{1}H-NMR) stimmten mit den Literaturangaben überein.[121]



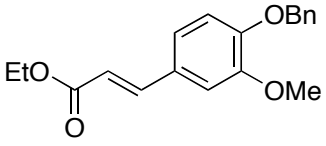
3-(3',4'-Dibenzyloxyphenyl)propansäureethylester (**99i**): Nach AAV 2 wurden 101.4 g (459 mmol) 3-(3',4'-Dihydroxyphenyl)propionsäure-ethylester (**98i**) umgesetzt. Es wurden 128.7 g (89 %) eines dunkelbraunen Öls erhalten. Die spektroskopischen Daten (^{1}H-NMR) stimmten mit den Literaturangaben überein.[122]



2-(4'-Benzyloxyphenyl)essigsäureethylester (**99j**): Nach AAV 2 wurden 116.5 g (647 mmol) 2-(4'-Hydroxyphenyl)essigsäureethylester (**98j**) umgesetzt. Es wurden 114.6 g (66 %) einer gelben Flüssigkeit erhalten. Die spektroskopischen Daten (^{1}H-NMR) stimmten mit den Literaturangaben überein.[123]



3-(4'-Benzyloxy-3'-methoxyphenyl)propionsäureethylester (**99k**): Nach AAV 2 wurden 102.0 g (459 mmol) 3-(4'-Hydroxy-3'-methoxyphenyl)propionsäureethylester (**98k**) umgesetzt. Es wurden 110.6 g (77 %) eines dunkelbraunen Öls erhalten. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.33 (t, ^3J = 7.1 Hz, 3H, CH_2CH_3), 3.91 (s, 3H, OMe), 4.26 (q, ^3J = 7.1 Hz, 2H, CH_2CH_3),



5.18 (s, 2H, OCH_2Ph), 6.30 (d, ^3J = 16.0 Hz, 1H, 2-H), 6.87 (d, ^3J = 8.4 Hz, 1H, 3'-H), 7.03 (dd, ^3J = 8.2 Hz, ^4J = 2.0 Hz, 1H, 5'-H), 7.07 (d, ^3J = 2.0 Hz, 1H, 5'-H), 7.29–7.44 (m, 5H, Ph-H), 7.61 (d, ^3J = 16.0 Hz, 1H, 3-H). – GC-MS: 6.56 min, 312 (22) $[M]^+$, 221 (6) $[M–C_7H_7]^+$, 91 (100) $[C_7H_7]^+$.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Reduktion von α,β-ungesättigten Carbonsäuren 94a–g, α-gesättigten Carbonsäureethylestern 99h–j und des α,β-ungesättigten Carbonsäureethylesters 99k zu $\alpha(,\beta)$-gesättigten Alkoholen 96a–k (AAV 3):[76]

Zu einer Suspension von

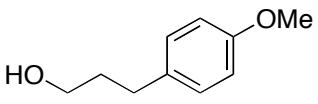
– 125 mmol Lithiumaluminiumhydrid (bei α,β-ungesättigten Carbonsäuren)

– 100 mmol Lithiumaluminiumhydrid (bei α,β-ungesättigten Carbonsäureethylestern)

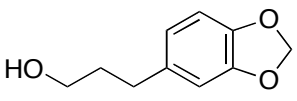
– 75 mmol Lithiumaluminiumhydrid (bei $\alpha(,\beta)$-gesättigten Carbonsäureethylestern)

in 100 ml THF wurde unter Rühren (KPG-Rührer) bei 10 °C eine Lösung von 100 mmol der Carbonsäure bzw. des Carbonsäureesters in 200 ml THF binnen 30 min zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend auf 10 °C gekühlt und unter starken Rühren 300 ml 2 M Salzsäure innerhalb von 15 min zugetropft. Nach 1 h wurden zur Reaktionsmischung 100 g Eis und 400 ml Ethylacetat gegeben und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde 2 × mit 400 ml Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit 100 ml ges. $NaHCO_3$-Lsg., mit 100 ml Wasser, dann mit 100 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wurde ohne weitere Reinigung weiterverwendet.

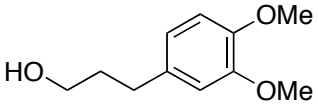
3-(4'-Methoxyphenyl)propan-1-ol (**96a**): Nach AAV 3 wurden 99.6 g (559 mmol) 4'-Methoxyzimtsäure (**94a**) umgesetzt. Es wurden 90.1 g (97 %) einer gelben Flüssigkeit erhalten. Die spektroskopischen Daten (^{1}H-NMR) stimmten mit den Literaturangaben überein.[124]



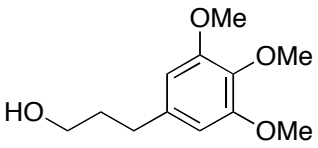
3-(3',4'-Methylendioxyphenyl)propan-1-ol (**96b**): Nach AAV 3 wurden 99.9 g (520 mmol) 3',4'-Methylendioxyzimtsäure (**94b**) umgesetzt. Es wurden 91.5 g (98 %) eines hellbraunen klaren Öls erhalten. Die spektroskopischen Daten (^{1}H-NMR) stimmten mit den Literaturangaben überein.[125]



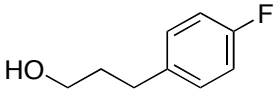
3-(3',4'-Dimethoxyphenyl)propan-1-ol (**96c**): Nach AAV 3 wurden 94.9 g (456 mmol) 3',4'-Dimethoxyzimtsäure (**94c**) umgesetzt. Die Säure wurde wegen ihrer schlechten Löslichkeit im doppelten Volumen THF gelöst. Es wurden 84.4 g (94 %) eines hellbraunen, klaren Öls erhalten. Die spektroskopischen Daten (^{1}H-NMR) stimmten mit den Literaturangaben überein.[126]



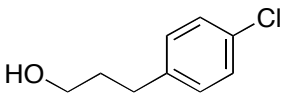
3-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)propan-1-ol (**96d**): Nach AAV 3 wurden 96.5 g (405 mmol) 3',4',5'-Trimethoxyzimtsäure (**94d**) umgesetzt. Es wurden 82.6 g (90 %) eines hellbraunen, trüben Öls erhalten. Die spektroskopischen Daten (^{1}H-NMR) stimmten mit den Literaturangaben überein.[127]



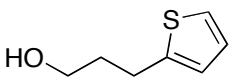
3-(4'-Fluorphenyl)propan-1-ol (**96e**): Nach AAV 3 wurden 99.0 g (596 mmol) 4-Fluorzimtsäure (**94e**) umgesetzt. Da das Produkt nach der Aufarbeitung noch verunreinigt war, wurde es bei 110 °C / 0.1 mbar umkondensiert. Es wurden 68.0 g (74 %) einer farblosen Flüssigkeit erhalten. Die spektroskopischen Daten (^{1}H-NMR) stimmten mit den Literaturangaben überein.[128]



3-(4'-Chlorphenyl)propan-1-ol (**96f**): Nach AAV 3 wurden 91.3 g (500 mmol) 4'-Chlorzimtsäure (**94f**) umgesetzt, jedoch nur für 1 h bei 0 °C. Da das Produkt nach der Aufarbeitung noch verunreinigt war, wurde es bei 130 °C / 0.1 mbar umkondensiert. Es wurden 33.3 g (39 %) einer farblosen Flüssigkeit erhalten. Die spektroskopischen Daten (^{1}H-NMR) stimmten mit den Literaturangaben überein.[129]

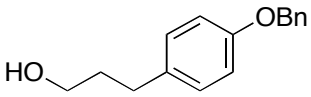


3-(Thien-2'-yl)propan-1-ol (**96g**): Nach AAV 3 wurden 40.0 g (259 mmol) 3-(Thien-2'-yl)acrylsäure (**94g**) umgesetzt. Abweichend von der AAV 3 wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Säulendimensionen 470 × 49 mm, 500 g Kieselgel, Eluent A: Cyclohexan, Eluent B: Ethylacetat; Gradient: 0 min 95 % A → 50 min 50 % A → 10 min 50 % A → 5 min 100 % A → 5 min 100 % A; Fluss 70 ml/min; UV-Detektion: 254 nm. Es wurden 18.4 g (50 %) einer leicht gelblichen Flüssigkeit erhalten. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.34 (s, 1H, OH), 1.82 (tt, ^3J = 7.7 Hz, ^3J = 6.5 Hz, 2H, 2-H), 2.61 (t, ^3J = 7.7 Hz,

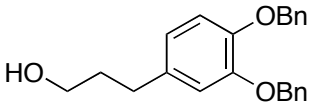


2H, 3-H), 2.61 (t, ^3J = 6.5 Hz, 2H, 1-H), 5.14 (s, 2H, OCH_2Ph), 5.16 (s, 2H, OCH_2Ph), 6.71 (dd, ^3J = 8.1 Hz, ^4J = 2.1 Hz, 1H, 6'-H), 6.80 (d, ^4J = 2.1 Hz, 1H, 2'-H), 6.87 (d, ^3J = 8.1 Hz, 1H, 5'-H). – GC-MS: 7.58 min, 348 (5) $[M]^+$, 257 (3) $[M–C_7H_7]^+$, 91 (100) $[C_7H_7]^+$.

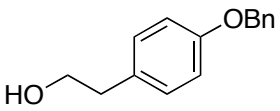
3-(4'-Benzyloxyphenyl)propan-1-ol (**96h**): Nach AAV 3 wurden 167.0 g (587 mmol) 3-(4'-Benzyloxyphenyl)propionsäureethylester (**99h**) umgesetzt. Es wurden 140.1 g (98 %) eines hellbraunen, klaren Öls erhalten. Die spektroskopischen Daten (^{1}H-NMR) stimmten mit den Literaturangaben überein.[130]



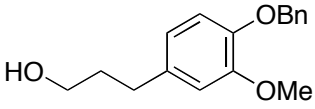
3-(3',4'-Dibenzyloxyphenyl)propan-1-ol (**96i**): Nach AAV 3 wurden 128.7 g (429 mmol) 3 (3',4'-Dibenzyloxyphenyl)propionsäureethylester (**94i**) umgesetzt. Es wurden 107.7 g (72 %) eines hellbraunen, klaren Öls erhalten. Die spektroskopischen Daten (^{1}H-NMR) stimmten mit den Literaturangaben überein.[122]



2-(4'-Benzyloxy)phenylethanol (**96j**): Nach AAV 3 wurden 96.5 g (405 mmol) 3-(4'-Benzyloxy)phenylessigsäure (**99j**) umgesetzt. Es wurden 79.9 g (83 %) farblose Kristalle erhalten. Die spektroskopischen Daten (^{1}H-NMR) stimmten mit den Literaturangaben überein.[131]



3-(3'-Methoxy-4'-benzyloxyphenyl)propan-1-ol (**96k**): Nach AAV 3 wurden 136.4 g (437 mmol) 3-(3'-Methoxy-4'-benzyloxyphenyl)zimtsäure-ethylester (**99k**) umgesetzt. Es wurden 114.1 g (96 %) eines braunen, klaren Öls erhalten. Die spektroskopischen Daten (^{1}H-NMR) stimmten mit den Literaturangaben überein.[132]

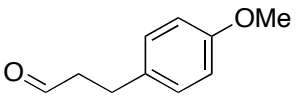


Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Oxidation von Alkoholen 96 zu Aldehyden 101 mit Natriumhypochlorid/TEMPO (AAV 4): In Anlehnung an eine Literaturvorschrift[78] wurden zu einer auf –10 °C gekühlten Lösung von 100 mmol des Alkohls in 100 ml Dichlormethan 1.00 mmol 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl (TEMPO) und eine Lösung von 10 mmol KBr in 5 ml Wasser gegeben. Anschließend wurde unter sehr starkem Rühren (KPG-Rührer) 140 mmol einer 10 bis 15%igen Natriumhypochlorit-Lsg., in der 21 mmol $NaHCO_3$ gelöst waren, innerhalb von 20 min zugetropft, wobei die Reaktionstemperatur

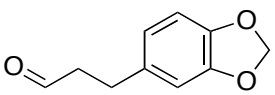
zwischen 0 und 5 °C gehalten wurde. War nach weiteren 20 min noch kein vollständiger Umsatz zu beobachten (DC-Kontrolle) wurden in Abständen von jeweils 20 min weitere 0.20 mmol TEMPO direkt in die Reaktionsmischung gegeben und 20 mmol Natriumhypochlorit-Lsg., in der 3 mmol $NaHCO_3$ gelöst waren, zugetropft, bis der Alkohol vollständig zum Aldehyd oxidiert war. Nach Beendigung der Reaktion wurde die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase 2 × mit 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Phasen wurden nacheinander mit einer Lösung von 2 mmol Kaliumiodid in 20 ml 3 M Salzsäure, 20 ml einer 10%igen Natriumthiosulfatlösung, 20 ml Wasser und 20 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde – falls nicht anders angegeben – säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Säulendimensionen 470 × 36 mm, 250 g Kieselgel, Eluent A: Cyclohexan, Eluent B: Ethylacetat; Gradient: 0 min 98 % A → 50 min 50 % A → 10 min 50 % A → 5 min 100 % A → 5 min 100 % A; Fluss 40 ml/min; UV-Detektion: 254 nm.

Ab einer Ansatzgröße von 100 mmol konnte nur mit einem Aceton/Trockeneis-Kühlbad eine befriedigende Kühlung erreicht werden. Zur Reinigung des Produkts ist bei den nicht benzylierten Aldehyden auch eine Destillation möglich, jedoch muss hierbei das Rohprodukt neutral reagieren, da es sonst im Sumpf polymerisiert. Die säulenchromathographischen Aufreinigungen waren in jedem Fall besser reproduzierbar und lieferten ähnliche oder bessere Ausbeuten.

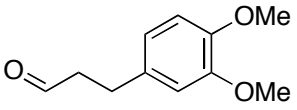
3-(4'-Methoxyphenyl)propanal (**101a**): Nach AAV 4 wurden 65.1 g (392 mmol) 3-(4-Methoxyphenyl)propan-1-ol (**96a**) umgesetzt. Es wurden nach Destillation im Vakuum 46.1 g (72 %) einer blaßgelben Flüssigkeit erhalten. Sdp.: 89 °C / 0.2 mbar. Die spektroskopischen Daten (^{1}H-NMR) stimmten mit den Literaturangaben überein.[133]



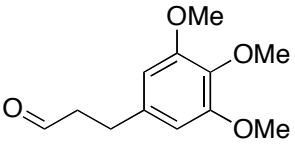
3-(3',4'-Methylendioxyphenyl)propanal (**101b**): Nach AAV 4 wurden 78.3 g (435 mmol) 3-(3',4'-Methylendioxyphenyl)propan-1-ol (**96b**) umgesetzt. Es wurden 42.6 g (55 %) einer blaßgelben Flüssigkeit erhalten. Die spektroskopischen Daten (^{1}H-NMR) stimmten mit den Literaturangaben überein.[125]



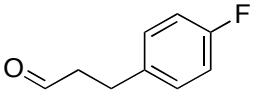
3-(3',4'-Dimethoxyphenyl)propanal (**101c**): Nach AAV 4 wurden 81.2 g (414 mmol) 3-(3',4'-Dimethoxyphenyl)propan-1-ol (**96c**) umgesetzt. Es wurden 60.5 g (75 %) einer blaßgelben Flüssigkeit erhalten. Die spektroskopischen Daten (^{1}H-NMR) stimmten mit den Literaturangaben überein.[134]



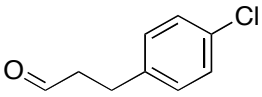
3-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)propanal (**101d**): Nach AAV 4 wurden 84.3 g (373 mmol) 3-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)propan-1-ol (**96d**) umgesetzt. Es wurden 15.9 g (19 %) einer orangegelben Flüssigkeit erhalten. Die spektroskopischen Daten (^{1}H-NMR) stimmten mit den Literaturangaben überein.[127]



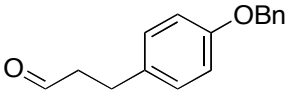
3-(4'-Fluorphenyl)propanal (**101e**): Nach AAV 4 wurden 75.1 g (487 mmol) 3-(4'-Fluorphenyl)propan-1-ol (**96e**) umgesetzt. Es wurden nach Destillation im Vakuum 32.7 g (44 %) einer blaßroten Flüssigkeit erhalten. Sdp.: 52 °C / 0.3 mbar. Die spektroskopischen Daten (^{1}H-NMR) stimmten mit den Literaturangaben überein.[135]



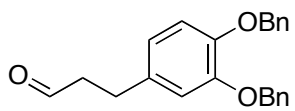
3-(4'-Chlorphenyl)propanal (**101f**): Nach AAV 4 wurden 28.9 g (169 mmol) 3-(4'-Chlorphenyl)propan-1-ol (**96f**) umgesetzt. Es wurden 20.1 g (70 %) einer blaßgelben Flüssigkeit erhalten. Die spektroskopischen Daten (^{1}H-NMR) stimmten mit den Literaturangaben überein.[136]



3-(4'-Benzyloxyphenyl)propanal (**101h**): Nach AAV 4 wurden 123.7 g (511 mmol) 3-(4-Benzyloxyphenyl)propan-1-ol (**96h**) umgesetzt. Es wurden 65.6 g (53 %) eines blaßgelben Feststoffs erhalten. Die spektroskopischen Daten (^{1}H-NMR) stimmten mit den Literaturangaben überein.[130]

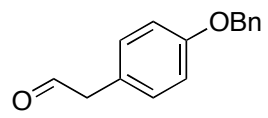


3-(3',4'-Dibenzyloxyphenyl)propanal (**101i**): Nach AAV 4 wurden 122.7 g (352 mmol) 3-(3',4'-Dibenzyloxyphenyl)propan-1-ol (**96i**) umgesetzt. Es wurden 55.1 g (45 %) eines hellgelben Feststoffs erhalten. Smp.: 28 °C – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.28–2.72 (m, 2H, 2-H), 2.86 (t, ^3J = 7.5 Hz, 2H, 3-H), 5.13 (s, 2H, OCH_2Ph), 5.15 (s, 2H, OCH_2Ph), 6.70 (dd, ^3J = 8.2 Hz, ^4J =

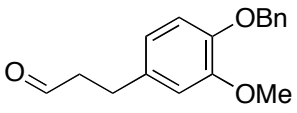


2.0 Hz, 1H, 6'-H), 6.79 (d, ^4J = 2.1 Hz, 1H, 2'-H), 6.87 (d, ^3J = 8.2 Hz, 1H, 5'-H), 7.28–7.39 (m, 6H, Ph-H). 7.43–7.46 (m, 4H, Ph-H), 9.78 (t, ^3J = 1.5 Hz, 1H, 1-H). – ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 27.6 (C-3), 45.3 (C-2), 71.4 (Ph*C*H_2), 71.5 (Ph*C*H_2), 115.5 (C-2'*), 115.6 (C-5'*), 121.1 (C-6'), 127.3 (2C, Ph-C), 127.4 (2C, Ph-C), 127.7 (Ph-C), 127.8 (Ph-C), 128.43 (2C, Ph-C), 128.44 (2C, Ph-C), 133.8 (C-1'), 137.3 (Ph-C), 137.4 (Ph-C), 147.6 (C-4'), 149.0 (C-3'), 201.6 (C-1). – GC-MS: 7.44 min, 346 (9) $[M]^+$, 255 (4) $[M–C_7H_7]^+$, 91 (100) $[C_7H_7]^+$. – HRMS(FAB) *m/z* ber. für $C_{23}H_{22}O_3$ 346.1569, gef. 346.1540 $[M]^+$.

2-(4'-Benzyloxyphenyl)ethanal (**101j**): Nach AAV 4 wurden 79.9 g (350 mmol) 2-(4'-Benzyloxyphenyl)ethanol (**96j**) umgesetzt. Es wurden 46.9 g (59 %) eines blaßgelben Feststoffs erhalten. Die spektroskopischen Daten (^{1}H-NMR) stimmten mit den Literaturangaben überein.[131]



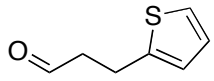
3-(3'-Methoxy-4'-benzyloxyphenyl)propanal (**101k**): Nach AAV 4 wurden 120.0 g (441 mmol) 3-(3'-Methoxy-4'-benzyloxyphenyl)propanol (**96k**) umgesetzt. Es wurden 47.3 g (40 %) einer blaßroten Flüssigkeit erhalten. Die spektroskopischen Daten (^{1}H-NMR) stimmten mit den Literaturangaben überein.[132]



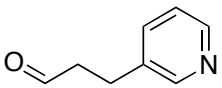
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Oxidation der Alkohole 96g und 96l zu Aldehyden 101g und 101l mit Oxalylchlorid/DMSO (Swern-Oxidation) (AAV 5): In Anlehnung an eine Literaturvorschrift[79] wurde zu einer Lösung von 12.9 ml (150 mmol) Oxalylchlorid in 150 ml Dichlormethan unter Rühren (KPG-Rührer) bei –70 °C innerhalb von 20 min eine Lösung von 18.5 ml (260 mmol) DMSO in 50 ml Dichlormethan getropft. Nach 10 min wurde eine Lösung von 100 mmol des Alkohols in 100 ml Dichlormethan binnen 20 min zugetropft. Es wurde 30 min bei –70 °C gerührt, dann wurden 69.5 ml (500 mmol) Triethylamin zugegeben und die Mischung innerhalb von 30 min auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wurden 100 ml Wasser zugegeben, 10 min gerührt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase wurde 3 × mit 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 200 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt.

Säulendimensionen 470 × 36 mm, 250 g Kieselgel, Eluent A: Cyclohexan, Eluent B: Ethylacetat; Gradient: 0 min 98 % A → 50 min 50 % A → 10 min 50 % A → 5 min 100 % A → 5 min 100 % A; Fluss 40 ml/min; UV-Detektion: 254 nm.

3-(Thien-2'-yl)propanal (**101g**): Nach AAV 5 wurden 28.9 g (169 mmol) 3-(Thien-2'-yl)propan-1-ol (**96g**) umgesetzt. Es wurden 20.1 g (71 %) einer blassgelben Flüssigkeit erhalten. Die spektroskopischen Daten (^{1}H-NMR) stimmten mit den Literaturangaben überein.[135]



3-(Pyridin-3'-yl)propanal (**101l**): Nach AAV 5 wurden 50.0 g (364 mmol) 3-(Pyridin-3'-yl)propan-1-ol (**96l**) umgesetzt, jedoch wurde die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und der Rückstand säulenchromatographisch an neutralen Aluminiumoxid der Brockmann Aktivitätsstufe III gereinigt. Säulendimensionen 470 × 70 mm, 1 kg Aluminiumoxid, Eluent A: Cyclohexan, Eluent B: Ethylacetat; Gradient: 0 min 100 % A → 80 min 40 % A → 10 min 40 % A → 5 min 100 % A → 5 min 100 % A; Fluss 125 ml/min; UV-Detektion: 254 nm. Es wurden 15.9 g (117 mmol, 32 %) einer gelben Flüssigkeit erhalten. Die spektroskopischen Daten (^{1}H-NMR) stimmten mit den Literaturangaben überein.[137]

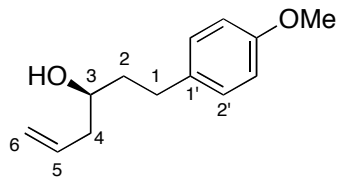


Allgemeine Arbeitsvorschrift zur enantioselektiven Allylierung von Aldehyden 101 zu Homoallylalkoholen 72 (AAV 6): In Anlehnung an eine die Literaturvorschrift[80] wurde zu einer auf –75 °C gekühlten Lösung von 130 mmol (+)-*B*-Chlordiisopinocampheylboran ((+)-Ipc$_2$Cl) in 600 ml THF 130 mmol einer etwa 2 M Lösung von Allylmagnesiumchlorid in THF unter Rühren (KPG-Rührer) innerhalb von 30 min zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde 1 h bei -75 °C gerührt und dann innerhalb 1 h auf Raumtemperatur kommen lassen. Anschließend wurde die Reaktionsmischung auf –90 °C bis –100 °C gekühlt und innerhalb von 30 min eine 2 M Lösung von 100 mmol des entsprechenden Aldehyds in THF zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde 1 h bei –90 °C gerührt und dann über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Zur Spaltung des entstandenen Borinsäureesters wurde bei 20 °C innerhalb von 15 min unter starkem Rühren eine Mischung von 41 ml (400 mmol) 30%iger Wasserstoffperoxidlösung und 250 ml (500 mmol) 2 M NaOH zugegeben und weitere 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Zur Reaktionsmischung wurde anschließend 500 g Eis gegeben und diese mit 3 l Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit 500 ml Wasser und 500 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Nach Trocknung über $MgSO_4$ wurde das

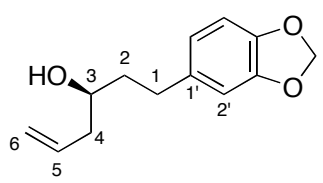
Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel/Silbernitrat 95 : 5 gereinigt.[82]

Säulendimensionen 470 × 70 mm, 1 kg Kieselgel/$AgNO_3$, Eluent A: Cyclohexan, Eluent B: Ethylacetat; Gradient: 0 min 95 % A → 60 min 60 % A → 60 min 50 % A → 5 min 100 % A → 5 min 100 % A; Fluss 125 ml/min; UV-Detektion: 254 nm. Zusätzlich wurden die Produktfraktionen gaschromatographisch detektiert, um die Abwesenheit von Pinenol sicherzustellen.

(S)-1-(4'-Methoxyphenyl)hex-5-en-3-ol (**72a**): Nach AAV 6 wurden 16.4 g (100 mmol) 3-(4'-Methoxyphenyl)propanal (**101a**) umgesetzt. Es wurden 9.49 g (46 %) eines grauen Feststoffs erhalten. Smp.: 35 °C – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR, LC-MS) – $[\alpha]_D^{20}$ = −16.0 ° (*c* = 1.0 in MeOH) – ee > 95 %, t_R = 48.3 min, t_S = 52.3 min, Hexan/*i*-PrOH = 98.5 : 1.5 – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.67 (br.s, 1H, OH), 1.73–1.79 (m, 2H, 2-H), 2.14–2.22 (m, 1H, 4-H), 2.29–2.36 (m, 1H, 4-H), 2.60–2.67 (m, 1H, 1-H), 2.71–2.79 (m, 1H, 1-H), 3.63–3.71 (m, 1H, 3-H), 3.79 (s, 3H, OMe), 5.11–5.13 (m, 1H, 6-H), 5.15–5.17 (m, 1H, 6-H), 5.77–5.87 (m, 1H, 5-H), 6.84 (d, ^3J = 8.8 Hz, 2H, 3'-H, 5'-H), 7.12 (d, ^3J = 8.8 Hz, 2H, 2'-H, 6'-H). – ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 31.1 (C-1), 38.6 (C-2*), 42.0 (C-4*), 55.2 (OMe), 69.9 (C-3), 113.8 (C-3', C-5'), 118.3 (C-6), 129.3 (C-2', C-6'), 134.0 (C-1'), 134.6 (C-5), 157.7 (C-4'). – GC-MS: 4.46 min, 206 (10) $[M]^+$, 147 (21) $[M–C_3H_7O]^+$, 121 (100) $[M–C_5H_9O]^+$, 91 (10) $[C_7H_7]^+$, 77 (9) $[C_6H_5]^+$. – HRMS(FAB) *m/z* ber. für $C_{13}H_{18}O_2$ 206.1307, gef. 206.1316 $[M+H]^+$.



(S)-1-(3',4'-Methylendioxy)-hex-5-en-3-ol (**72b**): Nach AAV 6 wurden 21.3 g (170 mmol) 3-(3',4'-Methylendioxyphenyl)propanal (**101b**) umgesetzt. Es wurden 26.1 g (70 %) eines grauen Feststoffs erhalten. Smp.: 43°C – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR, LC-MS) – $[\alpha]_D^{20}$ = −17.1° (*c* = 1.0 in MeOH) – ee > 95 %, t_R (*R*) = 37.7 min, t_R (*S*) = 40.3 min, Hexan/*i*-PrOH = 97 : 3 – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.60 (br.s, 1H, OH), 1.71–1.77 (m, 2H, 2-H), 2.13–2.21 (m, 1H, 4-H), 2.28–2.35 (m, 1H, 4-H), 2.58–2.65 (m, 1H, 1-H), 2.69–2.76 (m, 1H, 1-H), 3.63–3.69 (m, 1H, 3-H), 5.11–5.13 (m, 1H, 6-H), 5.15–5.17 (m, 1H, 6-H), 5.76–5.87 (m, 1H, 5-H), 5.92 (s, 2H, OCH_2O), 6.65 (dd, ^3J = 8.0 Hz, ^4J = 1.8 Hz, 1H, 6'-H), 6.70 (d, ^4J = 1.8 Hz, 1H, 2'-H), 6.73 (d, ^3J = 8.0 Hz, 1H, 5'-H). – ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 31.8 (C-1), 38.6 (C-2*), 42.1 (C-4*), 69.8 (C-3), 100.7 (OCH_2O), 108.2 (C-2'),



108.9 (C-5'), 118.3 (C-6), 121.1 (C-6'), 134.6 (C-5), 135.9 (C-1'), 145.6 (C-4'), 147.6 (C-3'). – GC-MS: 4.89 min, 220 (13) $[M]^+$, 135 (100) $[M–C_3H_7O]^+$, 91 (10) $[C_7H_7]^+$, 77 (23) $[C_6H_5]^+$, 51 (13). – HRMS(FAB) *m/z* ber. für $C_{13}H_{15}O_3$ 220.1009, gef. 220.1084 $[M]^+$.

(S)-1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)hex-5-en-3-ol (**72c**): Nach AAV 6 wurden 35.0 g (180 mmol) 3-(3',4'-Dimethoxyphenyl)propanal (**101c**) umgesetzt. Es wurden 27.6 g (65 %) einer leicht gelblichen Flüssigkeit erhalten. – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR, LC-MS) – $[\alpha]_D^{20}$ = –13.7 ° (*c* = 1.0 in MeOH) – ee > 95 %, t_R (*R*) = 27.7 min, t_R (*S*) = 29.9 min, Hexan/*i*-PrOH = 95 : 5 – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.71–1.80 (m, 3H, 2-H, OH), 2.14–2.21 (m, 1H, 4-H), 2.27–2.34 (m, 1H, 4-H), 2.58–2.66 (m, 1H, 1-H), 2.71–2.78 (m, 1H, 1-H), 3.63–3.69 (m, 1H, 3-H), 3.88 (s, 3H, OMe), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.85 (s, 3H, OMe), 5.09–5.11 (m, 1H, 6-H), 5.13–5.15 (m, 1H, 6-H), 5.76–5.86 (m, 1H, 5-H), 6.72–6.74 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 6.78 (d, ^3J = 8.6 Hz, 1H, 5'-H). – ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 31.5 (C-1), 38.5 (C-2*), 42.0 (C-4*), 55.7 (OMe), 55.8 (OMe), 69.8 (C-3), 111.2 (C-2'**), 111.7 (C-5'**), 118.1 (C-6), 120.1 (C-6'), 134.56 (C-5***), 134.61 (C-1'***), 147.1 (C-4'), 148.8 (C-3'). – GC-MS: 3.12 min, 236 (11) $[M]^+$, 177 (8) $[M–C_3H_7O]^+$, 151 (100) $[M–C_5H_9O]^+$, 121 (8) $[C_8H_9O]^+$, 107 (10) $[C_7H_7O]^+$, 91 (8) $[C_7H_7]^+$, 77 (8) $[C_6H_5]^+$. – HRMS(FAB) *m/z* ber. für $C_{14}H_{20}O_3$ 236.1412, gef. 236.1397 $[M]^+$.

(S)-1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)hex-5-en-3-ol (**72d**): Nach AAV 6 wurden 15.7 g (70.0 mmol) 3-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)propanal (**101d**) umgesetzt. Es wurden 10.7 g (58 %) einer leicht gelblichen Flüssigkeit erhalten. – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR, LC-MS) – $[\alpha]_D^{20}$ = −12.4° (*c* = 1.0 in MeOH) – ee > 95 %, t_R (*R*) = 29.9 min, t_R (*S*) = 35.0 min, Hexan/*i*-PrOH = 93 : 7 – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.69 (br.s, 1H, OH), 1.72–1.84 (m, 2H, 2-H), 2.15–2.22 (m, 1H, 4-H), 2.30–2.36 (m, 1H, 4-H), 2.58–2.66 (m, 1H, 1-H), 2.72–2.79 (m, 1H, 1-H), 3.66–3.72 (m, 1H, 3-H), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.84 (s, 6H, OMe), 5.13 (s, 1H, 6-H), 5.16 (s, 1H, 6-H), 5.77–5.88 (m, 1H, 5-H), 6.42 (s, 2H, 6'-H, 6'-H). – ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 32.5 (C-1), 38.5 (C-2*), 42.1 (C-4*), 56.0 (2 OMe), 60.8 (OMe), 69.9 (C-3), 105.3 (C-2', C-6'), 118.3 (C-6), 134.5 (C-5), 136.1 (C-1'***), 137.8 (C-4'***), 153.1 (C-3', C-5'). – GC-MS: 5.35 min, 266 (27) $[M^+]$, 225 (7) $[M^+ – C_3H_7O]$, 181 (100) $[M^+ – C_5H_9O]$, 167 (8) $[C_9H_{11}O_3^+]$. – HRMS(FAB) *m/z* ber. für $C_{14}H_{20}O_3$ 266.1518, gef. 266.1508 $[M]^+$.

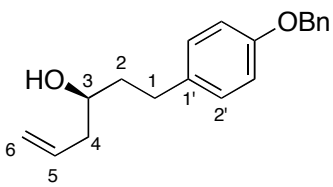
(S)-1-(4'-Fluorphenyl)hex-5-en-3-ol (**72e**): Nach AAV 6 wurden 30.4 g (200 mmol) 3-(4'-Fluorphenyl)propanal (**101e**) umgesetzt. Es wurden 20.2 g (53 %) eines grauen Feststoffs erhalten. – Smp.: 41°C Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR, LC-MS) – $[\alpha]_D^{20}$ = −9.4° (*c* = 1.0 in MeOH) – ee > 95 %, t_R (*R*) = 45.2 min, t_R (*S*) = 48.9 min, Hexan/*i*-PrOH = 99 : 1 – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.73–1.97 (m, 3H, 2-H, OH), 2.15–2.22 (m, 1H, 4-H), 2.29–2.35 (m, 1H, 4-H), 2.63–2.70 (m, 1H, 1-H), 2.75–2.82 (m, 1H, 1-H), 3.63–3.69 (m, 1H, 3-H), 5.12–5.14 (m, 1H, 6-H), 5.16–5.17 (m, 1H, 6-H), 5.77–5.87 (m, 1H, 5-H), 6.96 (t, ^3J(H,F) = ^3J(H,H) = 8.7 Hz, 2H, 3'-H, 5'-H), 7.15 (dd, ^3J = 8.7 Hz, ^4J(H,F) = 5.7 Hz, 2H, 2'-H, 6'-H). – ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 31.1 (C-1), 38.5 (C-2*), 42.1 (C-4*), 69.7 (C-3), 115.0 (d, ^2J(C,F) = 30.8 Hz, C-3', C-5'), 118.3 (C-6), 129.7 (d, ^3J(C,F) = 7.7 Hz, C-2', C-6'), 134.5 (C-5), 137.6 (d, ^4J(C,F) = 3.1 Hz, C-1'), 161.2 (d, ^1J(C,F) = 243.7 Hz, C-4'). – ^{19}F-NMR (377 Hz, $CDCl_3$): δ = –118.2 (s, F, 1F). – GC-MS: 4.46 min, 194 (1) $[M]^+$, 153 (11) $[M–C_3H_5]^+$, 135 (21) $[M–C_3H_7O]^+$, 109 (100) $[C_7H_6F]^+$, 83 (13). – HRMS(FAB) *m/z* ber. für $C_{12}H_{16}FO$ 195.1185, gef. 195.1163 $[M+H]^+$.

(S)-1-(4'-Chlorphenyl)hex-5-en-3-ol (**72f**): Nach AAV 6 wurden 20.1 g (119 mmol) 3-(4'-Chlorphenyl)propanal (**101f**) umgesetzt. Es wurden 10.7 g (43 %) eines grauen Feststoffs erhalten. Smp.: 37°C – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR, LC-MS) – $[\alpha]_D^{20}$ = −8.5 (*c* = 1.0 in MeOH) – ee > 95 %, t_R (*R*) = 49.3 min, t_R (*S*) = 50.4 min, Hexan/*i*-PrOH = 99 : 1 – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.67 (br.s, 1H, OH), 1.77–1.81 (m, 2H, 2-H), 2.16–2.24 (m, 1H, 4-H), 2.31–2.37 (m, 1H, 4-H), 2.65–2.72 (m, 1H, 1-H), 2.77–2.84 (m, 1H, 1-H), 3.64–3.70 (m, 1H, 3-H), 5.14–5.17 (m, 1H, 6-H), 5.18–5.20 (m, 1H, 6-H), 5.78–5.86 (m, 1H, 5-H), 7.16 (d, ^3J = 8.2 Hz, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.27 (d, ^3J = 8.2 Hz, 2H, 3'-H, 5'-H). – ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 31.3 (C-1), 38.3 (C-2*), 42.1 (C-4*), 69.7 (C-3), 118.5 (C-6), 128.4 (C-3', C-5'), 129.8 (C-2', C-6'), 137.6 (C-4'), 134.5 (C-5), 161.2 (C-1'). – GC-MS: 4.35 min, 210 (3) $[M^+]$, 192 (5) $[M^+ – OH_2]$, 169 (12) $[M^+ – C_3H_5]$, 151 (23) $[M^+ – C_3H_7O]$, 125 (100) $[C_7H_6Cl^+]$.– HRMS(FAB) *m/z* ber. für $C_{12}H_{15}ClO$ 210.0811, gef. 210.0798 $[M]^+$.

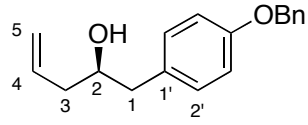
(S)-1-(Thien-3'-yl)hex-5-en-3-ol (**72g**): Nach AAV 6 wurden 19.6 g (140 mmol) 3-(Thiophen-2'-yl)propanal (**101g**) umgesetzt. Es wurden 15.3 g (61 %) einer gelben Flüssigkeit erhalten. Reinheit > 90 %

(^{1}H-NMR, LC-MS) – $[\alpha]_D^{20}$ = −24.0 (*c* = 1.0 in $CHCl_3$) – ee > 95 %, t_R (*R*) = 31.0 min, t_R (*S*) = 32.2 min, Hexan/*i*-PrOH = 98.5 : 1.5 – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.74 (br.s, 1H, OH), 1.82–1.88 (m, 2H, 2-H), 2.16–2.24 (m, 1H, 4-H), 2.30–2.36 (m, 1H, 4-H), 2.90–3.07 (m, 2H, 1-H), 3.68–3.75 (m, 1H, 3-H), 5.12–5.18 (m, 2H, 6-H), 5.77–5.88 (m, 1H, 5-H), 6.82 (dq, ^3J = 5.3 Hz, ^4J = 1.1 Hz, 1H, 3'-H), 6.92 (dd, ^3J = 5.1 Hz, ^3J = 3.5 Hz, 1H, 4'-H), 7.11 (dd, ^3J = 5.1 Hz, ^4J = 1.3 Hz, 1H, 5'-H). – ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 26.1 (C-1), 38.6 (C-2*), 42.0 (C-4*), 69.6 (C-3), 118.3 (C-6), 123.0 (C- 5'), 124.2 (C-3'), 126.7 (C-4'), 134.4 (C-5), 144.8 (C-2'). – GC-MS: 3.68 min, 182 (4) $[M]^+$, 164 (6) $[M–H_2O]^+$, 123 (32) $[M–C_3H_5]^+$, 97 (100) $[C_5H_5S]^+$, 84 (6) $[C_4H_4S]^+$. – HRMS(FAB) *m/z* ber. für $C_{10}H_{14}OS$ 182.0765, gef. 182.0783 $[M]^+$.

(S)-1-(4'-Benzyloxyphenyl)hex-5-en-3-ol (**72h**): Nach AAV 6 wurden 24.0 g (100 mmol) 3-(4'-Benzyloxyphenyl)propanal (**101h**) umgesetzt. Es wurden 20.0 g (71 %) eines grauen Feststoffs erhalten. Smp.: 66°C – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR, LC-MS) – $[\alpha]_D^{20}$ = −10.8° (*c* = 1.0 in MeOH) – $[\alpha]_D^{20}$ −10.2° (*c* 2.6, CH_2Cl_2) – ee > 95 %, t_R (*R*) = 34.9 min, t_R (*S*) = 37.7 min, Hexan/*i*-PrOH = 96 : 4 – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.63 (br.s, 1H, OH), 1.74–1.79 (m, 2H, 2-H), 2.15–2.22 (m, 1H, 4-H), 2.29–2.36 (m, 1H, 4-H), 2.61–2.68 (m, 1H, 1-H), 2.72–2.80 (m, 1H, 1-H), 3.63–3.71 (m, 1H, 3-H), 5.05 (s, 2H, OCH_2Ph), 5.12–5.14 (m, 1H, 6-H), 5.16–5.18 (m, 1H, 6-H), 5.77–5.86 (m, 1H, 5-H), 6.92 (d, ^3J = 8.7 Hz, 2H, 3'-H, 5'-H), 7.12 (d, ^3J = 8.7 Hz, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.30–7.45 (m, 5H, Ph-H). – ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 31.1 (C-1), 38.6 (C-2*), 42.1 (C-4*), 69.9 (C-3**), 70.0 (PhCH_2**), 114.8 (C-3', C-5'), 118.3 (C-6), 127.4 (2 C, Ph-C), 127.9 (Ph-C), 128.5 (2 C, Ph-C), 129.3 (C-2', C-6'), 134.4 (C-1'), 134.6 (C-5), 137.2 (Ph-C), 157.0 (C-4'). – GC-MS: 6.05 min, 282 (11) $[M]^+$, 197 (10) $[M–C_5H_9O]^+$, 91 (100) $[C_7H_7]^+$. – HRMS(FAB) *m/z* ber. für $C_{19}H_{22}O_2$ 282.1620, gef. 282.1589 $[M]^+$. Der von Loh gefundene Drehwert für einen Enantiomerenüberschuss von 84 % ist $[\alpha]_D^{20}$ = −16.6° (*c* = 2.6 in CH_2Cl_2).[46]

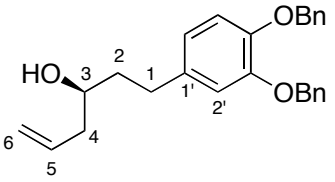


(R)-1-(4'-Benzyloxyphenyl)pent-4-en-2-ol (**72i**): Nach AAV 6wurden 32.4 g (143 mmol) 3-(4'-Benzyloxy)phenylethanal (**101i**) umgesetzt. Es wurden 18.3 g (48 %) eines grauen Feststoffs erhalten. Smp.: 63°C – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR, LC-MS) – $[\alpha]_D^{20}$ = +49.6° (*c* = 1.0 in MeOH) – ee > 95 %, t_R (*R*) = 46.2 min, t_R (*S*) = 47.4 min, Hexan/*i*-PrOH = 97 : 3 – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.73 (s, 1H, OH), 2.18–2.26 (m,

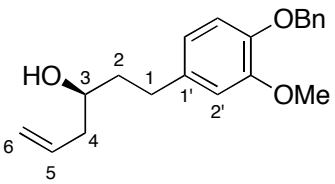


1H, 3-H), 2.31–2.37 (m, 1H, 3-H), 2.67 (dd, ^2J = 13.7 Hz, ^3J = 7.9 Hz, 1H, 1-H), 2.78 (dd, ^2J = 13.7 Hz, ^3J = 4.9 Hz, 1H, 1-H), 3.82–3.88 (m, 1H, 2-H), 5.06 (s, 2H, OCH_2Ph), 5.13–5.15 (m, 1H, 5-H), 5.16–5.19 (m, 1H, 5-H), 5.82–5.93 (m, 1H, 4-H), 6.92 (d, ^3J = 8.6 Hz, 2H, 3'-H, 5'-H), 7.12 (d, ^3J = 8.6 Hz, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.30–7.45 (m, 5H, Ph-H). – ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 41.4 (C-1*), 42.6 (C-3*), 70.3 (Ph*C*H_2), 72.0 (C-2), 115.2 (C-3', C-5'), 118.2 (C-5), 127.7 (2 C, Ph-C), 128.2 (Ph-C), 128.8 (2 C, Ph-C), 130.6 (C-2', C-6'), 130.9 (C-1'), 135.0 (C-4), 137.4 (Ph-C), 157.8 (C-4'). – GC-MS: 6.05 min, 268 (12) $[M]^+$, 198 (10) $[M–C_4H_6O]^+$, 107 (13) $[C_7H_7O]^+$, 91 (100) $[C_7H_7]^+$. – HRMS(FAB) *m/z* ber. für $C_{18}H_{19}O_2$ 268.1463, gef. 268.1436 $[M]^+$.

(S)-1-(3',4'-Dibenzyloxyphenyl)hex-5-en-3-ol (**72j**): Nach AAV 6 wurden 55.1 g (159 mmol) 3-(3',4'-Dibenzyloxy)phenyl)propanal (**101j**) umgesetzt. Es wurden 46.1 g (75 %) eines grauen Feststoffs erhalten. Smp.: 68°C – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR, LC-MS) – $[\alpha]_D^{20}$ = −7.6° (*c* = 1.0 in MeOH) – ee = 96 %, t_R (*R*) = 37.2 min, t_R (*S*) = 38.7 min, Hexan/*i*-PrOH = 90 : 10 – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.68–1.75 (m, 3H, 2-H, OH), 2.12–2.20 (m, 1H, 4-H), 2.26–2.33 (m, 1H, 4-H), 2.57–2.64 (m, 1H, 1-H), 2.68–2.75 (m, 1H, 1-H), 3.57–3.63 (m, 1H, 3-H), 3.88 (s, 3H, OMe), 5.12–5.13 (m, 1H, 6-H), 5.13–5.14 (m, 1H, 6-H), 5.15 (s, 2H, OCH_2Ph), 5.17 (s, 2H, OCH_2Ph), 5.75–5.86 (m, 1H, 5-H), 6.73 (dd, ^3J = 8.1 Hz, ^4J = 2.0 Hz, 1H, 6'-H), 6.76 (d, ^4J = 2.0 Hz, 1H, 2'-H), 6.81 (d, ^3J = 8.1 Hz, 1H, 5'-H), 7.29–7.50 (m, 10H, Ph-H). – ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 31.4 (C-1), 38.3 (C-2*), 42.0 (C-4*), 69.7 (C-3), 71.3 (Ph*C*H_2), 71.5 (Ph*C*H_2), 115.3 (C-2'**), 115.7 (C-5'**), 118.2 (C-6), 121.1 (C-6'), 127.27 (2 C, Ph-C), 127.30 (2 C, Ph-C), 127.65 (Ph-C), 127.67 (Ph-C), 128.4 (4 C, Ph-C), 134.6 (C-5), 135.5 (C-1'), 137.4 (Ph-C), 137.5 (Ph-C), 147.1 (C-4'), 148.8 (C-3'). – GC-MS: 9.87 min, 388 (9) $[M]^+$, 91 (100) $[C_7H_7]^+$, 77 (3) $[C_6H_5]^+$. – HRMS(FAB) *m/z* ber. für $C_{26}H_{28}O_3$ 388.2038, gef. 388.2001 $[M]^+$.

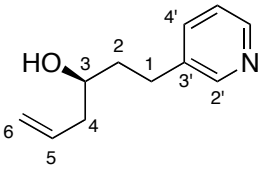


(S)-1-(4'-Benzyloxy-3'-methoxyphenyl)hex-5-en-3-ol (**72k**): Nach AAV 6 wurden 47.3 g (175 mmol) 3-(4'-Benzyloxy-3'-methoxy)propanal (**101k**) umgesetzt. Es wurden 34.4 g (63 %) eines grauen Feststoffs erhalten. Smp.: 68°C – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR, LC-MS) – $[\alpha]_D^{20}$ = −11.2° (*c* = 1.0 in MeOH) – ee = 92 %, t_R (*R*) = 36.5 min, t_R (*S*) = 38.0 min, Hexan/*i*-PrOH = 93 : 7 – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.64 (br.s, 1H, OH), 1.74–1.80 (m, 2H, 2-H), 2.14–2.22 (m, 1H, 4-H), 2.29–2.36



(m, 1H, 4-H), 2.59–2.66 (m, 1H, 1-H), 2.71–2.79 (m, 1H, 1-H), 3.64–3.71 (m, 1H, 3-H), 3.88 (s, 3H, OMe), 5.12–5.14 (m, 3H, 6-H, OC*H*$_2$Ph), 5.15–5.18 (m, 1H, 6-H), 5.77–5.88 (m, 1H, 5-H), 6.68 (dd, ^3J = 8.2 Hz, ^4J = 2.1 Hz, 1H, 6'-H), 6.76 (d, ^4J = 2.1 Hz, 1H, 2'-H), 6.81 (d, ^3J = 8.0 Hz, 1H, 5'-H), 7.27–7.45 (m, 5H, Ph-H). – ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 31.7 (C-1), 38.6 (C-2*), 42.1 (C-4*), 56.0 (OMe), 69.9 (C-3), 71.2 (Ph*C*H$_2$), 112.4 (C-2'), 114.4 (C-5'), 118.3 (C-6), 121.2 (C-6'), 127.3 (2 C, Ph-C), 127.7 (Ph-C), 128.5 (2 C, Ph-C), 134.6 (C-5), 135.4 (C-1'), 137.4 (Ph-C), 147.0 (C-4'), 149.6 (C-3'). – GC-MS: 6.72 min, 312 (20) $[M]^+$, 203 (13) $[M–C_7H_7]^+$, 149 (19) $[M–C_{11}H_{13}O]^+$, 91 (10) $[C_7H_7]^+$, 77 (23) $[C_6H_5]^+$. – HRMS(FAB) *m/z* ber. für $C_{20}H_{24}O_3$ 312.1725, gef. 312.1750 $[M]^+$.

(S)-1-(Pyridin-3'-yl)hex-5-en-3-ol: (**72l**) Nach AAV 6 wurden 15.8 g (117 mmol) 3-(3'-Pyridyl)propanal (**101l**) umgesetzt, jedoch wurde die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und der Rückstand säulenchromatographisch an neutralen Aluminiumoxid der Brockmann Aktivitätsstufe III gereinigt. Säulendimensionen 470 × 70 mm, 800 g Aluminiumoxid, Eluent A: Cyclohexan, Eluent B: Ethylacetat; Gradient: 0 min 100 % A → 80 min 40 % A → 10 min 40 % A → 5 min 100 % A → 5 min 100 % A; Fluss 125 ml/min; UV-Detektion: 254 nm. Es wurden 13.9 g (68 %) einer gelben Flüssigkeit erhalten. Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR, LC-MS) – $[\alpha]_D^{20}$ = −27.2 (*c* = 1.0 in $CHCl_3$) – ee > 95 %, t_R (*R*) = 60.2 min, t_R (*S*) = 61.7 min, Hexan/*i*-PrOH = 97 : 3 – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.72–1.78 (m, 2H, 2-H), 2.16–2.23 (m, 1H, 4-H), 2.26–2.31 (m, 1H, 4-H), 2.64–2.85 (m, 3H, 1-H, OH), 3.61–3.68 (m, 1H, 3-H), 5.05–5.13 (m, 2H, 6-H), 5.75–5.83 (m, 1H, 5-H), 7.18 (dd, ^3J = 7.9 Hz, ^3J = 4.9 Hz, 1H, 5'-H), 7.50 (dt, ^3J = 7.7 Hz, ^4J = 1.6 Hz, 1H, 6'-H), 8.39 (dd, ^3J = 4.9 Hz, ^4J = 1.6 Hz, 1H, 4'-H), 8.43 (d, ^4J = 1.6 Hz, 1H, 2'-H). – ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 29.0 (C-1), 38.0 (C-2*), 42.1 (C-4*), 69.4 (C-3), 118.1 (C-6), 123.3 (C-5'), 134.5 (C-5), 135.9 (C-4'*), 137.5 (C-3'*), 147.1 (C-6'), 149.7 (C-2'). – GC-MS: 4.08 min, 177 (0.5) $[M]^+$, 176 (1) $[M–H]^+$, 159 (2) $[M–H_2O]^+$, 136 (68) $[M–C_3H_5]^+$, 118 (9) $[M–C_3H_7O]^+$, 92 (100) $[C_6H_6N]^+$. – HRMS(FAB) *m/z* ber. für $C_{11}H_{15}NO$ 177.1154, gef. 178.1246 $[M+H]^+$.



6.3 Prins-Cyclisierung in Lösung

(2'S,4'R,6'S)-Essigsäure-2'-(3''',4'''-dimethoxyphenethyl)-6'-(4''''-methoxyphenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**105**) Zu einer Lösung von 128 mg (500 µmol) (*S*)-1-(3',4'-Dimethoxy-phenyl)hex-5-en-3-ol (**72c**), 102 mg (750 µmol, 1.5 Äq.) Anisaldehyd (**31**), 0.15 ml (2.5 mmol, 5.0 Äq.) Essigsäure und 0.30 ml (2.0 mmol, 4.0 Äq.) Essigsäuretrimethylsilylester in 10 ml getrocknetem Cyclohexan wurde unter starkem Rühren eine Lösung von 0.12 ml (1.0 mmol, 2.0 Äq.) Bortrifluorid-Etherat in 0.4 ml Dichlormethan innerhalb von 5 min hinzugegeben und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 10 ml ges. $NaHCO_3$-Lsg. und 10 ml Wasser hinzugegeben und die Mischung mit 2 × 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nacheinander mit 20 ml Wasser und 20 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde über 20 g Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 filtriert. Es wurden 85 mg (41 %) eines gelblichen Öls erhalten. Der Enantiomerenüberschuss wurde nach Hydrolyse des Esters bestimmt. GC-MS: 8.17 min, 414 (62) $[M]^+$, 354 (3) $[M–OH_2]^+$, 151 (100) $[(MeO)_2C_6H_4CH_2]^+$. Analog hierzu konnte auch die racemische Mischung beider Enantiomere hergestellt werden.

(2S,4R,6S)-2-(3'',4''-Dimethoxyphenethyl)-6-(4'''-methoxyphenyl)tetrahydropyran-4-ol (**106**) Zu einer Lösung von 41 mg (0.10 mmol) (2'*S*,4'*R*,6'*S*)-Essigsäure-2'-(3''',4'''-dimethoxyphenethyl)-6'-(4''''-methoxyphenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**105**) in 0.5 ml THF wurden 0.5 ml Methanol und 21 mg (0.50 mmol, 5 Äq.) Lithiumhydroxid-Hydrat gegeben und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Zum Reaktionsgemisch wurde 1.0 ml 1 M Salzsäure gegeben und mit jeweils 10 ml Wasser und Dichlormethan verdünnt. Die organische Phase wurde mit Wasser und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in 1 ml Acetonitril gelöst und durch präparative HPLC gereinigt. Es wurden 27.1 mg (72 %) eines gelblichen Öls erhalten. Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR, LC-MS) – $[\alpha]_D^{20}$ = −24.0 (*c* = 1.0 in $CHCl_3$) – ee = 97 %, t_R (2*R*,4*S*,6*R*) = 39.2 min, t_R (2*S*,4*R*,6*S*) = 42.0 min, Hexan/*i*-PrOH = 96 : 4 – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.32 (q, ^2J = ^3J = 11.5 Hz, 1H, 3-H), 1.49 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 5-H), 1.55 (br.s, 1H, OH), 1.70–1.84 (m,

1H, 1'-H), 1.92–2.04 (m, 2H, 5-H, 1'-H), 2.17–2.22 (m, 1H, 3-H), 2.65–2.80 (m, 2H, 2'-H), 3.42–3.49 (m, 1H, 2-H), 3.81 (3H, OMe), 3.83 (3H, OMe), 3.85 (3H, OMe), 3.89–3.97 (m, 1H, 4-H), 4.30 (dd, ^3J = 11.3 Hz, ^3J = 2.0 Hz, 1H, 6-H), 6.71–6.76 (m, 2H, 2''-H, 6''-H), 6.79 (d, ^3J = 8.6 Hz, 1H, 5''-H), 6.90 (d, ^3J = 8.9 Hz, 2H, 3'''-H, 5'''-H), 7.32 (d, ^3J = 8.9 Hz, 2H, 2'''-H, 6'''-H). – ^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 31.3 (C-2'), 37.7 (C-5), 41.0 (C-1'), 42.8 (C-3), 55.3 (OMe), 55.8 (OMe), 55.9 (OMe), 68.6 (C-4), 74.7 (C-6), 76.9 (C-2), 111.2 (C-5''*), 111.9 (C-6''*), 113.8 (C-3''', C-5'''), 120.2 (C-2''), 126.0 (C-2'''**), 127.2 (C-3''', C-5'''), 134.4 (C-1''), 134.7 (C-1'''), 147.1 (C-4''), 148.8 (C-3''), 159.0 (C-4'''). – GC-MS: 8.17 min, 372 (62) $[M]^+$, 354 (3) $[M–OH_2]^+$, 151 (100) $[(MeO)_2C_6H_4CH_2]^+$. – HRMS(FAB) *m/z* ber. für $C_{22}H_{28}O_5$ 372.1937, gef. 372.1923 $[M]^+$. Die racemische Mischung beider Enantiomere wurde als Referenzsubstanz bei der chiralen HPLC eingesetzt. Sie konnte analog dargestellt werden und zeigte die gleichen spektroskopischen Daten wie die enantiomerenreine Substanz.

6.4 Darstellung der Verbindungen an fester Phase

6.4.1 Allgemeine Arbeitsvorschriften

MacroKans sind zylinderförmige Festphasenreaktoren (Maße ca. 34 × 13 mm), die größtenteils aus einem Polypropylen-Netz bestehen. Dieses Netz ermöglicht den Zu- und Abfluss von Lösungsmittel, Reagenzien, Nebenprodukten und Waschflüssigkeiten zu dem im Reaktor enthaltenen Polymerkügelchen. Ein MacroKan lässt sich mit ca. 250 mg (Trockengewicht) in Dichlormethan oder *N*,*N*-Dimethylformamid gequollenem Polystyrolharz (50–100 mesh) befüllen. Es erwies sich als zweckmäßig, die MacroKans mit trockenem Harz zu befüllen. Dies gelang in einer akzeptablen Geschwindigkeit mit einer Genauigkeit von ± 10 mg, was hier ± 4 % entspricht. Dieser Fehler ist in der weiter unten angegebenen Bestimmung der ersten Beladung des polymeren Trägers bereits enthalten. Nach der Befüllung wurde in jedes MacroKan ein in Glas gegossenes RFT-001 Radiofrequenz-*tag* gegeben.

Nach der Eingabe aller für die Bibliothekssynthese relevanten Parameter in das Programm AccuTag Synthesis Manager™ konnte das Einlesen der MacroKans (bzw. der enthaltenen *tags*) durchgeführt werden. Hierbei wurde jedes MacroKan über das Lesegerät AccuTag 100 Scanning Station™ geführt und so jeweils einem eindeutigen, individuellen Syntheseweg zugeordnet. Dieser Sortiervorgang wurde vor jedem diversitätserzeugendem Schritt durchgeführt.

War vor der Reaktion ein Waschvorgang mit getrockneten Lösungsmitteln nötig, so wurde dieser im jeweiligen Reaktionsgefäß durchgeführt. Das Reaktionsgefäß wurde zunächst

evakuiert und mit Argon befüllt, dann wurden mittels einer Transferkanüle (60 cm, 16 gg) die getrockneten Lösungsmittel in bzw. aus dem Gefäß heraus gebracht.
Nach der Reaktion in verschiedenen Gefäßen können die MacroKans zusammen gewaschen werden, was einen erheblichen Zeitvorteil gegenüber einer Synthese in Spritzenreaktoren bedeutet. Hierfür wurden die Reaktoren in einen Scheidetrichter gegeben, 2 min mit den angegebenen Lösungsmittel kräftig geschüttelt und das Lösungsmittel nach weiteren 5 min abgelassen. Im Anschluß musste der Scheidetrichter noch zwei- bis dreimal geschüttelt werden, um das durch Oberflächenspannung in den MacroKans verbliebene Lösungsmittel komplett zu entfernen. Die Trocknung erfolge zunächst 1 h an einer Membranpumpe und erst danach an einer Drehschieberpumpe, da sich die Kapazität einer herkömmlichen Kühlfalle für das direkte Trocknen von mehr als 10 g Harz als nicht ausreichend erwies.
Vor der Abspaltung der festphasengebundenen Tetrahydropyrane wurde jedes MacroKan wieder sortiert und einzeln in einen Kolben gegeben, auf dem der Syntheseweg gekennzeichnet war. Nach der Zugabe des Abspaltungsreagenzes konnte das Produkt durch das Netz des MacroKans aus dem Reaktor gelangen, während der Reaktor mit dem darin enthaltenden polymeren Träger problemlos entfernt werden konnte.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Immobilisierung von Hydroxybenzaldehyden (AAV 7):[68] In die IRORI MacroKans™ wurden jeweils (250+/–10) mg Chlormethylpolystyrol-Harz (Beladung = 1.7 mmol/g) sowie ein Radiofrequenz-*tag* gegeben und vor der Reaktion mit jeweils 10 ml Dichlormethan, MTBE, Methanol und 2 × Dichlormethan gewaschen. Nach mindestens 12 h Trocknen bei 40 °C / < 1 mbar wurden die Reaktoren in die jeweiligen Reaktionskolben sortiert. Diese wurden evakuiert und mit Argon befüllt. Dann wurden 1.7 mmol (4.0 Äq.) Hydroxybenzaldehyd, 2.6 mmol (6.0 Äq.) Cäsiumcarbonat, 0.34 mmol (0.2 Äq.) Tetra-*n*-butylammoniumiodid und 8 ml getrocknetes *N*,*N*-Dimethylformamid hinzugegeben und für 16 h bei 80 °C langsam gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurden die Festphasenreaktoren mit jeweils 10 ml *N*,*N*-Dimethyl-formamid, *N*,*N*-Dimethylformamid/Methanol 1:1, Methanol/Essigsäure 9:1, Methanol, Dichlormethan, MTBE, Methanol und 2 × Dichlormethan gewaschen und mindestens 12 h bei 40 °C / < 1 mbar getrocknet.
Die quantitative Bestimmung der Beladung erfolget gravimetrisch mit jeweils 5 Reaktoren.
Folgende Formel wurde verwendet:

$$\text{Beladung} = \frac{\text{m(vor der Beladung)} - \text{m(nach der Beladung)}}{\left[\text{M}_\text{r}\,\text{(Aldehyd)} - \text{M}_\text{r}\,\text{(HCl)}\right] \times \text{m(Harz)}}$$

Wobei jeweils die Masse des gefüllten Reaktors zwischen dem ersten Waschen und Trocknen (vor der Beladung) bzw. dem zweiten Waschen und Trocknen (nach der Beladung) gemessen wurde. Tatsächlich erhält man durch die Formel nur die Beladung des Harzes in mmol/g im Bezug auf sein Edukt (also Chlormethylpolystyrol). Da das Harz jedoch vor der ersten Funktionalisierung gewogen wird, stimmt die so errechnete Stoffmenge n = Beladung × m(Chlormethylpolystyrol-Harz) mit der tatsächlichen überein. Für die Beladung mit den Hydroxybenzaldehyden ergaben sich folgende Werte:

Aldehyd	R^1	R^2	R^3	Beladung in mmol/g
71a	OH	H	H	1.35(±0.05)
71b	H	OH	H	1.44(±0.05)
71c	OMe	OH	H	1.51(±0.07)
71d	OH	OBn	H	1.37(±0.10)
71e	Cl	OH	H	1.39(±0.06)
71f	Cl	OH	Cl	1.02(±0.02)
71g	Br	OH	OMe	1.33(±0.12)
71h	F	OH	F	1.20(±0.05)

Von den festphasengebundenen Hydroxybenzaldehyden wurde ein MAS ^{1}H-NMR-Spektrum aufgenommen. Es war jeweils das charakteristische Signal eines Aldehyd-Protons zu erkennen. Festphasengebundenes Vanillin: (400 MHz, CD_2Cl_2): δ = 3.84 (s, 3H, OMe), 9.80 (s, 1H, CHO).

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Prins-Cyclisierung von aromatischen Aldehyden mit aliphatischen Homoallylalkoholen (AAV 8): Die IRORI MacroKans™ wurden sortiert und vor der Reaktion mit jeweils 10 ml getrocknetem Dichlormethan, getrocknetem Diethylether und getrocknetem Dichlormethan gewaschen. Dann wurden 6 ml getrocknetes Dichlormethan, 1.2 mmol (3.6 Äq.) Homoallylalkohol, 0.36 ml (6.0 mmol, 18 Äq.) Essigsäure, 0.72 ml (4.8 mmol, 14 Äq.) Essigsäuretrimethylsilylester hinzugegeben und bei Raumtemperatur geschüttelt. Nach 10 min wurde eine Lösung von 0.30 ml (2.4 mmol, 7 Äq.) Bortrifluorid-Etherat in 0.7 ml getrocknetem Dichlormethan innerhalb von 10 min hinzugegeben und 16 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Nach Beendigung der Reaktion wurden die Festphasenreaktoren mit jeweils 10 ml Dichlormethan, MTBE, Methanol, THF,

MTBE, Methanol, Dichlormethan, MTBE, Methanol und 2 × Dichlormethan gewaschen und mindestens 12 h bei 40 °C / < 1 mbar getrocknet.
Von festphasengebundenem *(2'S,4'R,6'S)-Essigsäure-2'-(4'''-methoxyphenethyl)-6'-(4''''-hydroxy-3''''-methoxyphenyl)-tetrahydropyran-4'-yl-ester* (**109-8**) wurde ein MAS ^{1}H-NMR-Spektrum aufgenommen. (400 MHz, CD_2Cl_2): δ = 2.05 (1-H), 2.73 (2''-H), 3.42 (2'-H), 3.79 (OMe), 3.85 (OMe), 5.09 (4'-H).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Abspaltung von Tetrahydropyranen (AAV 9): Zu einem IRORI MacroKan™ in einen 50 ml Rundkolben wurde eine Lösung von 7.5 ml Trifluoressigsäure und 60 µl Thioanisol in 7.5 ml getrocknetem Dichlormethan gegeben. Der Kolben wurde mit einem Glasstopfen mit PTFE-Dichtungsring verschlossen und 2 h beim Raumtemperatur geschüttelt (Gummistopfen zersetzten sich unter diesen Reaktionsbedingen). Anschließend wurden 10 ml Toluol hinzugefügt, nach 10 min der IRORI MacroKan™ aus dem Reaktionsgefäß entfernt und mit 10 ml Dichlormethan gewaschen. Die vereinigte Wasch- und Abspaltungslösung wurde jetzt am Rotationsverdampfer bei Raumtemperatur möglichst weit eingeengt und dann bei < 1 mbar 30 min getrocknet. Der Rückstand wurde in 1 ml Acetonitril gelöst und durch präparartive HPLC gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Abspaltung von Tetrahydropyranen mit gleichzeitiger Debenzylierung (AAV 10): Zu einem IRORI MacroKan™ in einem 50 ml Rundkolben wurde eine Lösung von 2.0 ml einer 2.0 molaren Lösung (4.0 mmol, 12 Äq.) 2-Brombenzo[*d*][1,3,2]dioxaborol (hergestellt durch Zutropfen von Bortribromid in eine Katechol/Dichlormethan-Suspension) und 0.10 ml (0.79 mmol, 2.4 Äq.) Bortrifluorid-Etherat gegeben. Der Kolben wurde mit einem Glasstopfen mit PTFE-Dichtungsring verschlossen und 15 min bei Raumtemperatur geschüttelt (Gummistopfen zersetzten sich unter diesen Reaktionsbedingen). Anschließend wurde der Inhalt des Kolbens in einen Scheidetrichter gegeben, der Reaktor wurde dabei entfernt und mit 10 ml Dichlormethan gewaschen. Die vereinigte Wasch- und Abspaltungslösung wurde 2 × mit 10 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde am Rotationsverdampfer bei Raumtemperatur möglichst weit eingeengt und dann bei < 1 mbar 30 min getrocknet. Der Rückstand wurde in 1 ml Acetonitril gelöst und durch präparative HPLC gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Verseifung von Essigsäure-4-tetrahydropyranylestern (AAV 11): Zu den IRORI MacroKans™ wurde eine Lösung von jeweils 0.17 g (4.0 mmol, 12 Äq.) Lithiumhydroxid-Hydrat in 8 ml THF/Methanol 1:1 gegeben und 3 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Nach Beendigung der Reaktion wurden die Festphasenreaktoren mit jeweils 10 ml THF/Methanol 1:1, Methanol, THF, MTBE, Methanol, Dichlormethan, MTBE, Methanol und 2 × Dichlormethan gewaschen und mindestens 12 h bei 40 °C / < 1 mbar getrocknet.

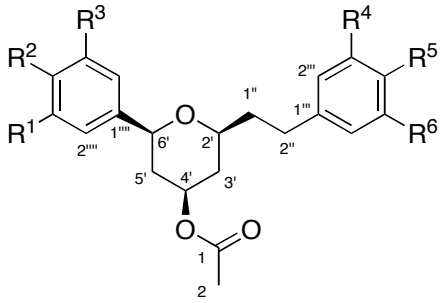
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung eines Carbamats aus einem festphasengebundenen 4-Tetrahydropyranol (AAV 12): Die IRORI MacroKans™ wurden sortiert und vor der Reaktion mit jeweils 10 ml getrocknetem Dichlormethan gewaschen. Dann wurden jeweils 8 ml getrocknetes Dichlormethan, 0.25 g (1.7 mmol, 5 Äq.) 3-Methoxyphenylisocyanat und 0.26 ml (3.3 mmol, 10 Äq.) Pyridin hinzugegeben und 4 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Nach Beendigung der Reaktion wurden die Festphasenreaktoren mit jeweils 10 ml Dichlormethan, MTBE, Methanol, THF, MTBE, Methanol, Dichlormethan, MTBE, Methanol und 2 × Dichlormethan gewaschen und mindestens 12 h bei 40 °C / < 1 mbar getrocknet.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung eines Carbonats aus einem festphasengebundenen 4-Tetrahydropyranol (AAV 13): Die IRORI MacroKans™ wurden sortiert und vor der Reaktion mit jeweils 10 ml getrocknetem Dichlormethan, getrocknetem Diethylether und getrocknetem Dichlormethan gewaschen. Dann wurden jeweils 6 ml getrocknetes Dichlormethan, 0.83 ml (1.7 mmol, 5 Äq.) einer 20%igen Lösung von Phosgen in Toluol und 0.26 ml (3.3 mmol, 10 Äq.) Pyridin hinzugegeben und 1 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Anschließend wurde die Lösung entfernt und unter einer Argonatmosphäre wurden die Festphasenreaktoren mit jeweils 10 ml Dichlormethan, Diethylether und Dichlormethan gewaschen, wobei sich das während der Reaktion ausgefallene Pyridiniumhydrochlorid nur sehr schlecht löste. Dann wurden jeweils 8 ml getrocknetes Dichlormethan, 0.22 g (1.3 mmol, 4 Äq.) 3-(4'-Methoxyphenyl)propanol und 0.26 ml (3.3 mmol, 10 Äq.) Pyridin hinzugegeben und 4 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Nach Beendigung der Reaktion wurden die Festphasenreaktoren mit jeweils 10 ml Dichlormethan, MTBE, Methanol, THF, MTBE, Methanol, Dichlormethan, MTBE, Methanol und 2 × Dichlormethan gewaschen und mindestens 12 h bei 40 °C / < 1 mbar getrocknet.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung eines Esters aus einem festphasengebundenen 4-Tetrahydropyranol (AAV 14): Die IRORI MacroKans™ wurden sortiert und vor der Reaktion mit jeweils 10 ml getrocknetem Dichlormethan, getrocknetem Diethylether und getrocknetem Dichlormethan gewaschen. Dann wurden jeweils 7 ml getrocknetes Dichlormethan, 0.33 g (1.3 mmol, 4 Äq.) einer Lösung von *p*-Benzyloxybenzoylchlorid in 1 ml Dichlormethan und 0.26 ml (3.3 mmol, 10 Äq.) Pyridin hinzugegeben und 4 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Nach Beendigung der Reaktion wurden die Festphasenreaktoren mit jeweils 10 ml Dichlormethan, MTBE, Methanol, THF, MTBE, Methanol, Dichlormethan, MTBE, Methanol und 2 × Dichlormethan gewaschen und mindestens 12 h bei 40 °C / < 1 mbar getrocknet.

6.4.2 Synthese der Essigsäuretetrahydropyran-4-ylester

Nach den allgemeinen Arbeitsvorschriften AAV 7 und AAV 8 wurden die Essigsäuretetrahydropyran-4-ylester **109** an fester Phase synthetisiert. Die Abspaltung erfolgte nach AAV 9, wenn die Produkte **110** nur eine freie aromatische Hydroxyfunktion enthielten, und nach AAV 10, wenn die Produkte **110** zwei oder mehr aromatische Hydroxyfunktion enthielten. Die Nomenklatur der Essigsäuretetrahydropyran-4-ylester **110** wurde einheitlich nach folgendem Schema durchgeführt, obwohl sie damit nicht in allen Fällen der Empfehlung der IUPAC folgt:



110

Bei Tetrahydropyranderivaten **110** mit heterocyclischen Substituenten wurde abweichend hiervon dem Heteroatom immer die höchste Priorität im Cyclus zugewiesen. Bei Essigsäuretetrahydropyran-4-ylestern **110** mit einem um ein Kohlenstoffatom verkürzten Substituenten wurde immer die jeweilige Struktur mit Nummerierung abgebildet.

(2'S,4'R,6'S)-Essigsäure-2'-(4'''-methoxyphenethyl)-6'-(4''''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**110-1**, **AAT**) Ausbeute: 22.6 mg (61 μmol, 0.24 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.39 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3'-H), 1.56 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 5'-H), 1.76–1.83 (m, 1H, 1"-H), 1.87–1.95 (m, 1H, 1"-H), 2.04–2.08 (m, 4H, 1-H, 3'-H), 2.15–2.19 (m, 1H, 5'-H), 2.65–2.77 (m, 2H, 2"-H), 3.53–3.58 (m, 1H, 2'-H), 3.79 (s, 3H, OMe), 4.37 (dd, ^3J = 11.1 Hz, ^3J = 1.6 Hz, 1H, 6'-H), 5.02 (tt, ^3J = 11.2 Hz, ^3J = 4.7 Hz, 1H, 4'-H), 6.82 (d, ^3J = 8.6 Hz, 2H, 3''''-H, 5''''-H), 6.81 (d, ^3J = 8.6 Hz, 2H, 3'''-H, 5'''-H), 7.13 (d, ^3J = 8.6 Hz, 2H, 2'''-H, 6'''-H), 7.24 (d, ^3J = 8.6 Hz, 2H, 2''''-H, 6''''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 8.1 min, *m/z* = 369.1 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-Essigsäure-2'-(3''',4'''-methylendioxyphenethyl)-6'-(4''''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**110-2**, **ABT**) Ausbeute: 25.4 mg (66 µmol, 0.26 mmol/g) – Reinheit > 50 % (LC-MS) – LC-MS(ESI): t_R = 12.8 min, *m/z* = 383.1 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-Essigsäure-2'-(3''',4'''-dimethoxyphenethyl)-6'-(4''''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**110-3**, **AGT**) Ausbeute: 17.2 mg (43 µmol, 0.17 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.41 (q, ^2J = ^3J = 11.5 Hz, 1H, 3'-H), 1.46 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5'-H), 1.74–1.83 (m, 1H, 1''-H), 1.91–2.07 (m, 5H, 1-H, 3'-H, 1''-H), 2.17–2.24 (m, 1H, 5'-H), 2.64–2.79 (m, 2H, 2''-H), 3.48–3.55 (m, 1H, 2'-H), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.85 (s, 3H, OMe), 4.35 (dd, ^3J = 11.4 Hz, ^3J = 2.0 Hz, 1H, 6'-H), 5.01 (tt, ^3J = 11.2 Hz, ^3J = 4.7 Hz, 1H, 4'-H), 6.70–6.73 (m, 2H, 2'''-H, 6'''-H), 6.78 (d, ^3J = 7.4 Hz, 1H, 5'''-H), 6.81 (d, ^3J = 8.6 Hz, 2H, 3''''-H, 5''''-H), 7.25 (d, ^3J = 8.6 Hz, 2H, 2''''-H, 6''''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 8.8 min, *m/z* = 399.1 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-Essigsäure-2'-(3''',4''',5'''-trimethoxyphenethyl)-6'-(4''''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**110-4**, **AHT**) Ausbeute: 20.0 mg (46 µmol, 0.19 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.32 (q, ^2J = ^3J = 11.5 Hz, 1H, 3'-H), 1.49 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 5'-H), 1.76–1.84 (m, 1H, 1''-H), 1.92–2.08 (m, 5H, 1-H, 3'-H, 1''-H), 2.19–2.24 (m, 1H, 5'-H), 2.63–2.79 (m, 2H, 2''-H), 3.55–3.55 (m, 1H, 2'-H), 3.81 (s, 6H, MeO), 3.82 (s, 3H, MeO), 4.36 (dd, ^3J = 11.4 Hz, ^3J = 1.6 Hz, 1H, 6'-H), 5.02 (tt, ^3J = 11.4 Hz, ^3J = 4.5 Hz, 1H, 4'-H), 6.39 (s, 2H, 2''-H, 6''-H), 6.81 (d, ^3J = 8.0 Hz, 2H, 3''''-H, 5''''-H), 7.26 (d, ^3J = 8.0 Hz, 2H, 2''H, 6''''-H). –LC-MS(ESI): t_R = 8.6 min, *m/z* = 429.1 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-Essigsäure-2'-(4'''-fluorphenethyl)-6'-(4''''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**110-5**, **AKT**) Ausbeute: 23.6 mg (66 µmol, 0.26 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.41 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3'-H), 1.57 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5'-H), 1.74–1.81 (m, 1H, 1''-H), 1.91–1.98 (m, 1H, 1''-H), 2.00–2.06 (m, 4H, 1-H, 3'-H), 2.19–2.23 (m, 1H, 5'-H), 2.66–2.80 (m, 2H, 2''-H), 3.48–3.52 (m, 1H, 2'-H), 4.28 (dd, ^3J = 11.5 Hz, ^3J = 1.8 Hz, 1H, 6'-H), 4.92 (br.s, 1H, OH), 4.96 (tt, ^3J = 11.4 Hz, ^3J = 4.2 Hz, 1H, 4'-H), 6.81 (d, ^3J = 8.5 Hz, 2H, 3''''-H, 5''''-H), 6.95 (t, ^3J(H,F) = ^3J(H,H) = 8.5 Hz, 2H, 3'''-H, 5'''-H), 7.12 (dd, ^3J = 8.5 Hz, ^4J(H,F) = 5.7 Hz, 2H, 2'''-H, 6'''-H), 7.24 (d, ^3J = 8.5 Hz, 2H, 2''''-H, 6''''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 13.2 min, *m/z* = 357.1 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-Essigsäure-2'-(2'-Pyridin-3''-yl-ethyl)-6'-(4''''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**110-6**, **AMT**) Ausbeute: 18.3 mg (54 µmol, 0.21 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.42 (q, ^2J = ^3J = 11.5 Hz, 1H, 3'-H), 1.60 (q, ^2J = ^3J = 11.8 Hz, 1H, 5'-H), 1.77–1.88 (m, 1H, 1''-H), 1.91–2.07 (m, 5H, 1-H, 3'-H, 1''-H), 2.17–2.22 (m, 1H, 5'-H), 2.74–2.88 (m, 2H, 2''-H), 3.46–3.53 (m, 1H, 2'-H), 4.32 (dd, ^3J = 11.4 Hz, ^3J = 1.6 Hz, 1H, 6'-H), 5.00 (tt, ^3J = 11.6 Hz, ^3J = 3.7 Hz, 1H, 4'-H), 6.82 (d, ^3J = 6.8 Hz, 2H, 3''''-H, 5''''-H), 7.19 (d, ^3J = 6.8 Hz, 2H, 2''''-H, 6''''-H), 7.28 (dd, ^3J = 7.6 Hz, ^3J = 4.8 Hz, 1H, 5'''-H), 7.59 (td, ^3J = 7.8 Hz, ^4J = 1.8 Hz, 1H, 4'''-H), 8.43–8.45 (m, 2H, 2'''-H, 6'''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 7.4 min, *m/z* = 340.1 $[M–H]^+$.

(2'S,4'R,6'S)-Essigsäure-2'-(2''thien-2'''-yl-ethyl)-6'-(4''''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**110-7**, **ANT**) Ausbeute: 14.6 mg (42 µmol, 0.17 mmol/g) – Reinheit > 80 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.42 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 3'-H), 1.57 (q, ^2J = ^3J = 11.8 Hz, 1H, 5'-H), 1.82–1.91 (m, 1H, 1''-H), 1.97–2.07 (m, 5H, 1-H, 3'-H, 1''-H), 2.19–2.24 (m, 1H, 5'-H), 2.92–3.06 (m, 2H, 2''-H), 3.54–3.61 (m, 1H, 2'-H), 4.36 (dd, ^3J = 11.6 Hz, ^3J = 2.0 Hz, 1H, 6'-H), 5.02 (tt, ^3J = 11.6 Hz, ^3J = 4.3 Hz, 1H, 4'-H), 6.77–6.83 (m, 2H, 3''''-H, 5''''-H), 6.91 (dd, ^3J = 5.1 Hz, ^3J = 3.5 Hz, 1H, 4'''-H), 7.11 (dd, ^3J = 5.1 Hz, ^3J = 1.2 Hz, 1H, 3'''-H), 7.23–7.27 (m, 3H, 2''''-H, 6''''-H, 5'''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 9.3 min, *m/z* = 345.1 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-Essigsäure-2'-(4'''-methoxyphenethyl)-6'-(4''''-hydroxy-3''''-methoxyphenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**110-8**, **BAT**) Ausbeute: 24.6 mg (61 µmol, 0.25 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.42 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3'-H), 1.58 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5'-H), 1.75–1.81 (m, 1H, 1''-H), 1.93–2.08 (m, 5H, 1-H, 3'-H, 1''-H), 2.21–2.24 (m, 1H, 5'-H), 2.65–2.77 (m, 2H, 2''-H), 3.49–3.54 (m, 1H, 2'-H), 3.79 (s, 3H, MeO), 3.91 (s, 3H, MeO), 4.28 (d, ^3J = 11.2 Hz, 1H, 6'-H), 5.02 (tt, ^3J = 11.5 Hz, ^3J = 3.7 Hz, 1H, 4'-H), 5.60 (br.s, 1H, OH), 6.82 (d, ^3J = 8.7 Hz, 2H, 3'''-H, 5'''-H), 6.85–6.91 (m, 3H, 2''''-H, 5''''-H, 6''''-H), 7.10 (d, ^3J = 8.7 Hz, 2H, 2'''-H, 6'''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 8.3 min, *m/z* = 399.1 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-Essigsäure-2'-(3''',4'''-methylendioxyphenethyl)-6'-(4''''-hydroxy-3''''-methoxyphenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**110-9**, **BBT**) Ausbeute: 31.6 mg (76 µmol, 0.30 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.41 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3'-H), 1.60 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5'-H), 1.76–1.83 (m, 1H, 1''-H), 1.87–1.94 (m, 1H,

1''-H), 2.04–2.09 (m, 4H, 1-H, 3'-H), 2.18–2.21 (m, 1H, 5'-H), 2.64–2.76 (m, 2H, 2''-H), 3.53–3.59 (m, 1H, 2'-H), 3.90 (s, 3H, OMe), 4.37 (dd, ^3J = 11.5 Hz, ^3J = 1.8 Hz, 1H, 6'-H), 5.03 (tt, ^3J = 11.2 Hz, ^3J = 4.7 Hz, 1H, 4'-H), 5.91 (s, 2H, OCH_2O), 6.68 (dd, ^3J = 7.7 Hz, ^3J = 1.8 Hz, 1H, 6'''-H), 6.73–6.74 (m, 2H, 2''''-H, 5'''-H), 6.81 (d, ^3J = 8.2 Hz, 1H, 5''''-H), 6.85 (dd, ^3J = 8.2 Hz, ^4J = 1.7 Hz, 1H, 6''''-H), 7.00 (d, ^4J = 1.7 Hz, 1H, 2'''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 8.2 min, *m/z* = 413.1 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-Essigsäure-2'-(3''',4'''-dimethoxyphenethyl)-6'-(4''''-hydroxy-3''''-methoxyphenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**110-10**, **BGT**) Ausbeute: 17.8 mg (41 µmol, 0.17 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.41 (q, ^2J = ^3J = 11.5 Hz, 1H, 3'-H), 1.46 (q, ^2J = ^3J = 12.7 Hz, 1H, 5'-H), 1.74–1.83 (m, 1H, 1''-H), 1.91–2.07 (m, 5H, 1-H, 3'-H, 1''-H), 2.17–2.24 (m, 1H, 5'-H), 2.64–2.79 (m, 2H, 2''-H), 3.48–3.55 (m, 1H, 2'-H), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.85 (s, 3H, OMe), 3.91 (s, 3H, OMe), 4.35 (dd, ^3J = 11.4 Hz, ^3J = 2.0 Hz, 1H, 6'-H), 5.01 (tt, ^3J = 11.2 Hz, ^3J = 4.7 Hz, 1H, 4'-H), 6.70–6.73 (m, 2H, 2'''-H, 6'''-H), 6.79 (d, ^3J = 8.4 Hz, 1H, 5'''-H), 6.87–6.91 (m, 3H, 2''''-H, 5''''-H, 6''''-H). LC-MS(ESI): t_R = 8.8 min, *m/z* = 429.1 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-Essigsäure-2'-(3''',4''',5'''-trimethoxyphenethyl)-6'-(4''''-hydroxy-3''''-methoxyphenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**110-11**, **BHT**) Ausbeute: 20.8 mg (45 µmol, 0.18 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.43 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 3'-H), 1.59 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5'-H), 1.77–1.85 (m, 1H, 1''-H), 1.93–2.09 (m, 5H, 1-H, 3'-H, 1''-H), 2.20–2.25 (m, 1H, 5'-H), 2.63–2.79 (m, 2H, 2''-H), 3.50–3.56 (m, 1H, 2'-H), 3.81 (s, 6H, OMe), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.91 (s, 3H, OMe), 4.35 (dd, ^3J = 11.5 Hz, ^3J = 2.2 Hz, 1H, 6'-H), 5.02 (tt, ^3J = 11.6 Hz, ^3J = 4.3 Hz, 1H, 4'-H), 5.59 (br.s, 1H, OH), 6.39 (s, 2H, 2'''-H, 6'''-H), 6.86–6.92 (m, 3H, 2''''-H, 5''''-H, 6''''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 8.8 min, *m/z* = 459.1 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-Essigsäure-2'-(4'''-fluorphenethyl)-6'-(4''''-hydroxy-3''''-methoxyphenyl)-tetrahydropyran-4'-ylester (**110-12**, **BKT**) Ausbeute: 27.4 mg (71 µmol, 0.28 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.42 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3'-H), 1.58 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5'-H), 1.74–1.83 (m, 1H, 1''-H), 1.92–2.08 (m, 5H, 1-H, 3'-H, 1''-H), 2.20–2.25 (m, 1H, 5'-H), 2.66–2.81 (m, 2H, 2''-H), 3.47–3.54 (m, 1H, 2'-H), 3.91 (s, 3H, OMe), 4.34 (dd, ^3J = 11.4 Hz, ^3J = 2.1 Hz, 1H, 6'-H), 5.01 (tt, ^3J = 10.0 Hz, ^3J = 3.7 Hz, 1H, 4'-H), 5.58 (br.s, 1H, OH), 6.84–6.92 (m, 3H, 2''''-H, 5''''-H, 6''''-H), 6.95 (t,

^3J(H,F) = ^3J(H,H) = 7.5 Hz, 2H, 3'''-H, 5'''-H), 7.12 (dd, ^3J = 8.7 Hz, ^4J(H,F) = 5.5 Hz, 2H, 2'''-H, 6'''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 9.7 min, *m/z* = 387.1 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-Essigsäure-2'-(2''-pyridin-3'''-yl-ethyl)-6'-(4''''-hydroxy-3''''-methoxyphenyl)-tetrahydropyran-4'-ylester (**110-13**, **BMT**) Ausbeute: 29.7 mg (80 µmol, 0.32 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.43 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3'-H), 1.59 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5'-H), 1.77–1.88 (m, 1H, 1''-H), 1.94–2.08 (m, 5H, 1-H, 3'-H, 1''-H), 2.19–2.24 (m, 1H, 5'-H), 2.71–2.86 (m, 2H, 2''-H), 3.48–3.54 (m, 1H, 2'-H), 3.90 (s, 3H, OMe), 4.34 (dd, ^3J = 11.5 Hz, ^3J = 2.0 Hz, 1H, 6'-H), 5.01 (tt, ^3J = 11.8 Hz, ^3J = 4.1 Hz, 1H, 4'-H), 6.85 (dd, ^3J = 8.2 Hz, ^4J = 1.7 Hz, 1H, 6''''-H), 6.88–6.91 (m, 2H, 2''''-H, 5''''-H), 7.22 (ddd, ^3J = 7.8 Hz, ^3J = 4.9 Hz, ^5J = 0.8 Hz, 1H, 5'''-H), 7.52 (td, ^3J = 7.8 Hz, ^4J = 1.8 Hz, 1H, 4'''-H), 8.44 (dd, ^3J = 4.9 Hz, ^4J = 1.8 Hz, 1H, 6'''-H), 8.46 (d, ^4J = 2.1 Hz, 1H, 2'''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 7.5 min, *m/z* = 370.1 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-Essigsäure-2'-(2''-thien-2'''-yl-ethyl)-6'-(4''''-hydroxy-3''''-methoxyphenyl)tetra-hydropyran-4'-ylester (**110-14**, **BNT**) Ausbeute: 18.5 mg (49 µmol, 0.20 mmol/g) – Reinheit > 70 % (LC-MS) – LC-MS(ESI): t_R = 9.8 min, *m/z* = 375.1 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-Essigsäure-2'-(4'''-methoxyphenethyl)-6'-(4''''-benzyloxy-3''''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**110-15**, **CAT**): Ausbeute: 46.6 mg (98 µmol, 0.39 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – $[\alpha]_D^{20}$ = −25.4 ° (*c* = 1.0 in MeOH) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.40 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3'-H), 1.55 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5'-H), 1.72–1.80 (m, 1H, 1''-H), 1.90–2.06 (m, 5H, 1''-H, 3'-H), 2.18–2.23 (m, 1H, 5'-H), 2.63–2.78 (m, 2H, 2''-H), 3.46–3.53 (m, 1H, 2'-H), 3.79 (s, 3H, OMe), 4.25 (d, ^3J = 11.6 Hz, 1H, 6'-H), 5.00 (tt, ^3J = 11.9 Hz, ^3J = 4.2 Hz, 1H, 4'-H), 5.11 (s, 2H, PhCH_2), 5.66 (br.s, 1H, OH), 6.80–6.86 (m, 3H, 6''''-H, 3'''-H, 5'''-H), 6.90 (d, ^3J = 8.4 Hz, 1H, 5''''-H), 7.01 (d, ^4J = 2.0 Hz, 1H, 2''''-H), 7.09 (d, ^3J = 8.5 Hz, 1H, 2'''-H, 6'''-H), 7.34–7.43 (m, 5 H, Ph-H). – ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.3 (C-2), 30.7 (C-2''), 37.1 (C-3'), 37.8 (C-1''), 38.9 (C-5'), 55.3 (OMe), 70.7 (C-4'), 71.2 (CH$_2$Ph), 74.6 (C-2'), 76.2 (C-6'), 112.0 (C-2''''*), 112.7 (C-5''''*), 113.8 (C-3''', C-5'''), 117.5 (C-6''''), 127.8 (2 C, Ph-C), 128.4 (Ph-C), 128.7 (2 C, Ph-C), 129.4 (C-2''', C-6'''), 134.0 (C-1'''), 135.7 (C-1''''), 136.4 (Ph-C), 145.2 (C-3''''**), 145.8 (C-4''''**), 157.8 (C-4'''), 170.5 (C-1). – LC-MS(ESI): t_R = 10.6 min, *m/z* = 475.1 $[M–H]^-$. – HRMS(FAB) *m/z* ber. für $C_{29}H_{32}O_6$ 476.2199, gef. 476.2224 $[M]^+$.

(2'S,4'R,6'S)-Essigsäure-2'-(4'''-chlorphenethyl)-6'-(4''''-benzyloxy-3''''-hydroxy)tetrahydropyran-4'-ylester (**110-16**, **CLT**) Ausbeute: 40.1 mg (83 µmol, 0.33 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.40 (q, ^2J = ^3J = 11.5 Hz, 1H, 3'-H), 1.55 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5'-H), 1.73–1.81 (m, 1H, 1''-H), 1.88–2.06 (m, 5H, 1-H, 3'-H, 1''-H), 2.18–2.23 (m, 1H, 5'-H), 2.66–2.82 (m, 2H, 2''-H), 3.45–3.52 (m, 1H, 2'-H), 4.32 (dd, ^3J = 11.5 Hz, ^3J = 2.0 Hz, 1H, 6'-H), 5.00 (tt, ^3J = 11.7 Hz, ^3J = 3.7 Hz, 1H, 4'-H), 5.11 (s, 2H, PhCH_2), 5.67 (br.s, 1H, OH), 6.81 (ddd, ^3J = 8.3 Hz, ^4J = 2.2 Hz, ^4J = 0.5 Hz, 1H, 6''''-H), 6.89 (d, ^3J = 8.3 Hz, 1H, 5''''-H), 7.00 (d, ^4J = 2.0 Hz, 1H, 2''''-H), 7.10 (d, ^3J = 8.5 Hz, 1H, 3'''-H, 5'''-H), 7.23 (d, ^3J = 8.5 Hz, 1H, 2'''-H, 6'''-H), 7.34–7.43 (m, 5 H, Ph-H). – LC-MS(ESI): t_R = 11.5 min, *m/z* = 479.1 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-Essigsäure-2'-(4'''-methoxyphenethyl)-6'-(3'''',4''''-dihydroxyphenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**110-17**, **DAT**) Ausbeute: 40.5 mg (105 µmol, 0.42 mmol/g) – Reinheit > 50 % (LC-MS) – LC-MS(ESI): t_R = 8.6 min, *m/z* = 385.1 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-Essigsäure-2'-(3''',4'''-methylendioxyphenethyl)-6'-(3'''',4''''-dihydroxyphenyl)-tetrahydropyran-4'-ylester (**110-18**, **DBT**) Ausbeute: 17.4 mg (43 µmol, 0.17 mmol/g) – Reinheit > 60 % (LC-MS) – LC-MS(ESI): t_R = 8.6 min, *m/z* = 399.1 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-Essigsäure-2'-(3''',4'',5'''-trimethoxyphenethyl)-6'-(3'''',4''''-dihydroxyphenyl)-tetrahydropyran-4'-ylester (**110-19**, **DHT**) Ausbeute: 9.5 mg (21 µmol, 0.09 mmol/g) – Reinheit > 80 % (LC-MS) – LC-MS(ESI): t_R = 7.1 min, *m/z* = 445.2 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-Essigsäure-2'-(4'''-fluorphenethyl)-6'-(3'''',4''''-dihydroxyphenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**110-20**, **DLT**) Ausbeute: 14.3 mg (38 µmol, 0.15 mmol/g) – Reinheit > 70 % (LC-MS) – LC-MS(ESI): t_R = 7.7 min, *m/z* = 373.1 $[M–H]^-$, 748.4 $[2M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-Essigsäure-2'-(4'''-chlorphenethyl)-6'-(3'''',4''''-dihydroxyphenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**110-21**, **DKT**) Ausbeute: 7.9 mg (20 µmol, 0.08 mmol/g) – Reinheit > 80 % (LC-MS) – LC-MS(ESI): t_R = 12.2 min, *m/z* = 389.1 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-Essigsäure-2'-(4'''-methoxyphenethyl)-6'-(3''''-brom-4''''-hydroxy-5''''-methoxyphenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**110-22**, **EAT**) Ausbeute: 28.6 mg (60 µmol, 0.24 mmol/g)

– Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.41 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3'-H), 1.53 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5'-H), 1.74–1.83 (m, 1H, 1''-H), 1.92–2.08 (m, 5H, 1-H, 3'-H, 1''-H), 2.19–2.24 (m, 1H, 5'-H), 2.63–2.78 (m, 2H, 2''-H), 3.47–3.53 (m, 1H, 2'-H), 3.79 (s, 3H, OMe), 3.91 (s, 3H, OMe), 4.31 (dd, ^3J = 11.4 Hz, ^3J = 1.9 Hz, 1H, 6'-H), 5.00 (tt, ^3J = 11.6 Hz, ^3J = 3.7 Hz, 1H, 4'-H), 5.60 (br.s, 1H, OH), 6.80–6.86 (m, 3H, 2''''-H, 3'''-H, 5'''-H), 7.08–7.12 (m, 3H, 2'''-H, 6'''-H, 6''''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 10.5 min, *m/z* = 477.0 $[M–H]^-$.

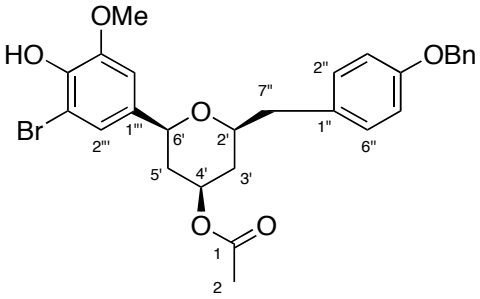
(2'S,4'R,6'S)-Essigsäure-2'-(3''',4'''-methylendioxyphenethyl)-6'-(3''''-brom-4''''-hydroxy-5''''-methoxyphenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**110-23**, **EBT**) Ausbeute: 50.0 mg (101 µmol, 0.41 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – $[\alpha]_D^{20}$ = –31.4 ° (*c* = 1.0 in MeOH) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.41 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3'-H), 1.52 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5'-H), 1.71–1.82 (m, 1H, 1''-H), 1.88–2.08 (m, 5H, 1-H, 3'-H, 1''-H), 2.18–2.24 (m, 1H, 5'-H), 2.61–2.75 (m, 2H, 2''-H), 3.46–3.52 (m, 1H, 2'-H), 3.91 (s, 3H, OMe), 4.30 (dd, ^3J = 11.5 Hz, ^3J = 1.9 Hz, 1H, 6'-H), 5.00 (tt, ^3J = 11.2 Hz, ^3J = 4.0 Hz, 1H, 4'-H), 5.91 (s, 3H, OCH_2O, OH), 6.62 (dd, ^3J = 8.0 Hz, ^4J = 1.7 Hz, 1H, 6'''-H), 6.67 (d, ^4J = 1.7 Hz, 1H, 2'''-H), 6.72 (d, ^3J = 8.0 Hz, 1H, 6'''-H), 6.83 (d, ^4J = 1.9 Hz, 1H, 6''''-H), 7.11 (dd, ^4J = 1.9 Hz, ^4J = 0.7 Hz, 1H, 2''''-H). – ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.2 (C-2), 31.3 (C-2''), 36.9 (C-3'), 37.7 (C-1''), 39.0 (C-5'), 55.3 (OMe), 70.4 (C-4'), 74.6 (C-2'), 76.3 (C-6'), 100.7 (OCH_2O), 107.9 (C-2'''*), 108.0 (C-5'''*), 108.1 (C-3''''*), 108.9 (C-5''''*), 121.1 (C-6'''), 122.1 (C-6''''), 134.6 (C-4''''), 135.6 (C-1'''), 142.4 (C-1''''), 145.6 (C-4'''), 147.1 (C-5''''), 147.5 (C-3'''), 170.5 (C-1). – LC-MS(ESI): t_R = 8.6 min, *m/z* = 451.0 $[M–H]^-$. – HRMS(FAB) *m/z* ber. für $C_{23}H_{25}{}^{81}BrO_7$ 494.0763, gef. 494.0751 $[M]^+$.

(2'S,4'R,6'S)-Essigsäure-2'-(4'''-hydroxy-3'''-methoxyphenethyl)-6'-(3''''-brom-4''''-hydroxy-5''''methoxyphenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**110-24**, **EDT**) Ausbeute: 15.0 mg (30 µmol, 0.12 mmol/g) – Reinheit > 80 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.42 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 3'-H), 1.53 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5'-H), 1.72–1.86 (m, 1H, 1''-H), 1.92–2.07 (m, 5H, 1-H, 3'-H, 1''-H), 2.19–2.24 (m, 1H, 5'-H), 2.61–2.77 (m, 2H, 2''-H), 3.47–3.55 (m, 1H, 2'-H), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.91 (s, 3H, OMe), 4.31 (dd, ^3J = 11.5 Hz, ^3J = 2.1 Hz, 1H, 6'-H), 5.00 (tt, ^3J = 11.5 Hz, ^3J = 3.8 Hz, 1H, 4'-H), 5.88 (s, 3H, OCH_2O, OH), 6.66–6.69 (m, 3H, 2'''-H, 3'''-H, 6'''-H), 6.83 (d, ^4J = 1.7 Hz, 1H, 6''''-H), 7.12 (dd, ^4J = 1.9 Hz, ^4J = 1.2 Hz, 1H, 2''''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 9.3 min, *m/z* = 493.0 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-Essigsäure-2'-(3''',4'''-dimethoxyphenethyl)-6'-(3''''-brom-4''''-hydroxy-5''''-methoxyphenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**110-25**, **EGT**) Ausbeute: 46.8 mg (92 µmol, 37 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.42 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 3'-H), 1.53 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5'-H), 1.76–1.85 (m, 1H, 1''-H), 1.93–2.08 (m, 2H, 3'-H, 1''-H), 2.19–2.24 (m, 1H, 5'-H), 2.64–2.79 (m, 2H, 2''-H), 3.48–3.54 (m, 1H, 2'-H), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.85 (s, 3H, OMe), 3.91 (s, 3H, OMe), 4.24 (dd, ^3J = 11.6 Hz, ^3J = 2.0 Hz, 1H, 6'-H), 5.00 (tt, ^3J = 11.1 Hz, ^3J = 3.5 Hz, 1H, 4'-H), 5.89 (s, 1H, OH), 6.70–6.73 (m, 2H, 2'''-H, 6'''-H), 6.79 (d, ^3J = 8.5 Hz, 1H, 5'''-H), 6.83 (d, ^4J = 1.8 Hz, 1H, 6''''-H), 7.13 (dd, ^4J = 1.5 Hz, ^4J = 0.6 Hz, 1H, 2''''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 9.8 min, *m/z* = 507.0 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-Essigsäure-2'-(3''',4''',5'''-trimethoxyphenethyl)-6'-(3''''-brom-4''''-hydroxy-5''''-methoxyphenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**110-26**, **EHT**) Ausbeute: 22.8 mg (42 µmol, 0.17 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.42 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 3'-H), 1.54 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5'-H), 1.77–1.86 (m, 1H, 1''-H), 1.94–2.08 (m, 5H, 1-H, 3'-H, 1''-H), 2.19–2.24 (m, 1H, 5'-H), 2.63–2.78 (m, 2H, 2''-H), 3.48–3.55 (m, 1H, 2'-H), 3.820 (s, 6H, OMe), 3.822 (s, 3H, OMe), 3.91 (s, 3H, OMe), 4.32 (dd, ^3J = 11.4 Hz, ^3J = 1.9 Hz, 1H, 6'-H), 5.00 (tt, ^3J = 11.3 Hz, ^3J = 4.6 Hz, 1H, 4'-H), 5.90 (br.s, 1H, OH), 6.39 (s, 2H, 2'''-H, 6'''-H), 6.83 (d, ^3J = 1.8 Hz, 1H, 6''''-H), 7.14 (d, ^4J = 1.8 Hz, 1H, 2''''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 9.7 min, *m/z* = 539.0 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-Essigsäure-2'-(4''-benzyloxybenzyl)-6'-(3'''-brom-4'''-hydroxy-5'''-methoxyphenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**110-27**, **EIT**) Ausbeute: 13.6 mg (25 µmol, 0.10 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.37 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 3'-H), 1.49 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5'-H), 1.97–2.03 (m, 4H, 1-H, 3'-H), 2.19–2.24 (m, 1H, 5'-H), 2.76 (dd, ^2J = 13.7 Hz, ^3J = 6.1 Hz, 1H, 7''-H), 2.96 (dd, ^2J = 13.7 Hz, ^3J = 6.4 Hz, 1H, 7''-H), 3.68–3.74 (m, 1H, 6'-H), 3.89 (s, 3H, OMe), 4.33 (dd, ^3J = 11.5 Hz, ^3J = 2.0 Hz, 1H, 2'-H), 4.94–5.02 (m, 1H, 4'-H), 5.05 (s, 2H, CH_2Ph), 5.85 (br.s, 1H, OH), 6.80 (d, ^4J = 1.9 Hz, 1H, 6'''-H), 6.91 (d, ^3J = 8.6 Hz, 2H, 3''-H, 5''-H), 7.08 (dd, ^4J = 2.0 Hz, ^4J = 0.6 Hz, 1H, 2'''-H), 7.15 (d, ^3J = 8.6 Hz, 2H, 2''-H, 6''-H), 7.30–7.44 (m, 5H, Ph-H). – LC-MS(ESI): t_R = 11.2 min, *m/z* = 539.0 $[M–H]^-$.



(2'S,4'R,6'S)-Essigsäure-2'-(4'''-fluorphenethyl)-6'-(3''''-brom-4''''-hydroxy-5''''-methoxy-phenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**110-28**, **EKT**) Ausbeute: 55.1 mg (118 µmol, 0.47 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.42 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 3'-H), 1.53 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5'-H), 1.65–1.84 (m, 1H, 1''-H), 1.92–2.08 (m, 5H, 1-H, 3'-H, 1''-H), 2.19–2.24 (m, 1H, 5'-H), 2.65–2.81 (m, 2H, 2''-H), 3.46–3.53 (m, 1H, 2'-H), 3.91 (s, 3H, OMe), 4.31 (dd, ^3J = 11.5 Hz, ^3J = 1.0 Hz, 1H, 6'-H), 5.01 (tt, ^3J = 11.9 Hz, ^3J = 4.4 Hz, 1H, 4'-H), 5.93 (s, 1H, OH), 6.83 (d, ^4J = 1.8 Hz, 1H, 6''''-H), 6.95 (t, ^3J(H,F) = ^3J(H,H) = 7.5 Hz, 2H, 3'''-H, 5'''-H), 7.09–7.15 (m, 3H, 2''''-H, 2'''-H, 6'''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 10.6 min, *m/z* = 465.0 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-Essigsäure-2'-(4'''-fluorphenethyl)-6'-(3''''-brom-4''''-hydroxy-5''''-methoxy-phenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**110-29**, **ELT**): Ausbeute: 41.1 mg (85 µmol, 0.34 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – $[\alpha]_D^{20}$ = −33.3 ° (*c* = 1.0 in MeOH) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.41 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3'-H), 1.52 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5'-H), 1.75–1.83 (m, 1H, 1''-H), 1.91–2.05 (m, 5H, 1-H, 3'-H, 1''-H), 2.18–2.23 (m, 1H, 5'-H), 2.65–2.81 (m, 2H, 2''-H), 3.45–3.52 (m, 1H, 2'-H), 3.91 (s, 3H, OMe), 4.30 (dd, ^3J = 11.5 Hz, ^3J = 1.8 Hz, 1H, 6'-H), 4.99 (tt, ^3J = 11.3 Hz, ^3J = 4.7 Hz, 1H, 4'-H), 5.90 (s, 1H, OH), 6.82 (d, ^4J = 1.6 Hz, 1H, 6''''-H), 7.09–7.11 (m, 3H, 3'''-H, 5'''-H, 2''''-H), 7.24 (d, ^3J = 8.4 Hz, 2H, 2'''-H, 6'''-H). – ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.2 (C-2), 31.0 (C-2''), 36.9 (C-3'), 37.3 (C-1''), 39.0 (C-5'), 56.3 (OMe), 70.3 (C-4'), 74.7 (C-2'), 76.4 (C-6'), 107.9 (C-3''''*), 108.0 (C-6''''*), 122.1 (C-2''''), 128.4 (C-2''', C-6'''), 129.8 (C-3''', C-5'''), 131.5 (C-4'''), 134.6 (C-1''''), 140.2 (C-1'''), 142.4 (C-4''''), 147.1 (C-5''''), 170.5 (C-1). – LC-MS(ESI): t_R = 11.3 min, *m/z* = 481.0 $[M–H]^-$. – HRMS(FAB) *m/z* ber. für $C_{22}H_{24}{}^{81}Br^{35}ClO_5$ 484.0475, gef. 484.0467 $[M]^+$.

(2'S,4'R,6'S)-Essigsäure-2'-(2''-pyridin-3'''-yl-ethyl)-6'-(3''''-brom-4''''-hydroxy-5''''-methoxy-phenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**110-30**, **EMT**): Ausbeute: 27.0 mg (60 µmol, 0.24 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – $[\alpha]_D^{20}$ = −28.8 ° (*c* = 1.0 in MeOH) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.42 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3'-H), 1.53 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5'-H), 1.75–1.87 (m, 1H, 1''-H), 1.93–2.06 (m, 5H, 1-H, 3'-H, 1''-H), 2.18–2.23 (m, 1H, 5'-H), 2.70–2.85 (m, 2H, 2''-H), 3.46–3.53 (m, 1H, 2'-H), 3.89 (s, 3H, OMe), 4.31 (dd, ^3J = 11.5 Hz, ^3J = 2.0 Hz, 1H, 6'-H), 4.99 (tt, ^3J = 11.3 Hz, ^3J = 4.0 Hz, 1H, 4'-H), 6.80 (d, ^4J = 1.8 Hz, 1H, 6''''-H), 7.10 (d, ^4J = 1.8 Hz, 1H, 2''''-H), 7.22 (dd, ^3J = 7.8 Hz, ^3J = 4.9 Hz, 1H, 5'''-H), 7.56 (td, ^3J = 7.8 Hz, ^4J = 1.6 Hz, 1H, 4'''-H), 8.42–44 (m, 2H, 2'''-H, 6'''-H). – ^{13}C-NMR

(100 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.2 (C-2), 28.8 (C-2''), 36.9 (C-3'), 37.0 (C-1''), 39.0 (C-5'), 56.3 (OMe), 70.3 (C-4'), 74.5 (C-2'), 76.5 (C-6'), 108.0 (C-3''''*), 108.3 (C-6''''*), 122.1 (C-2''''), 123.4 (C-5'''), 134.3 (C-1''''), 136.2 (C-3'''**), 137.2 (C-4'''**), 142.7 (C-4''''), 147.0 (C-5''''***), 147.2 (C-6'''***), 149.5 (C-2''''), 170.5 (C-1). – LC-MS(ESI): t_R = 8.7 min, *m/z* = 450.0 $[M–H]^-$. – HRMS(FAB) *m/z* ber. für $C_{21}H_{24}{}^{79}BrNO_5$ 449.0838, gef. 449.0845 $[M]^+$.

(2'S,4'R,6'S)-Essigsäure-2'-(2''-thien-2'''yl-ethyl)-6'-(3''''-brom-4''''-hydroxy-5''''-methoxy-phenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**110-31**, **ENT**) Ausbeute: 12.4 mg (27 µmol, 0.11 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.42 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3'-H), 1.53 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5'-H), 1.82–1.92 (m, 1H, 1''-H), 1.99–2.07 (m, 5H, 1-H, 3'-H, 1''-H), 2.20–2.25 (m, 1H, 5'-H), 2.93–3.06 (m, 2H, 2''-H), 3.53–3.60 (m, 1H, 2'-H), 3.92 (s, 3H, OMe), 4.33 (dd, ^3J = 11.4 Hz, ^3J = 2.0 Hz, 1H, 6'-H), 5.01 (tt, ^3J = 11.3 Hz, ^3J = 4.1 Hz, 1H, 4'-H), 5.87 (br.s, 1H, OH), 6.79 (dq, ^3J = 3.5 Hz, ^4J = 1.1 Hz, 1H, 3'''-H), 6.84 (d, ^4J = 1.8 Hz, 1H, 6''''-H), 6.92 (dd, ^3J = 5.2 Hz, ^3J = 3.5 Hz, 1H, 4'''-H), 7.09–7.13 (m, 2H, 2''''-H, 5'''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 10.5 min, *m/z* = 455.0 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-Essigsäure-2'-(4'''-methoxyphenethyl)-6'-(3'''',5''''-difluor-4''''-hydroxyphenyl)-tetrahydropyran-4'-ylester (**110-32**, **FAT**) Ausbeute: 19.7 mg (48.0 µmol, 0.19 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.40 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3'-H), 1.46 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5'-H), 1.75–1.81 (m, 1H, 1''-H), 1.91–2.07 (m, 5H, 1-H, 3'-H, 1''-H), 2.16–2.27 (m, 1H, 5'-H), 2.63–2.77 (m, 2H, 2''-H), 3.47–3.52 (m, 1H, 2'-H), 3.79 (s, 3H, OMe), 4.31 (dd, ^3J = 11.5 Hz, ^3J = 1.8 Hz, 1H, 6'-H), 4.99 (tt, ^3J = 11.2 Hz, ^3J = 4.1 Hz, 1H, 4'-H), 5.22 (br.s, 1H, OH), 6.83 (d, 2H, ^3J = 8.6 Hz, 3'''-H, 5'''-H), 6.93 (d, ^3J(H,F) = 8.3 Hz, 2H, 2''''-H, 6''''-H), 7.09 (d, ^3J = 8.6 Hz, 2H, 2'''-H, 6'''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 13.5 min, *m/z* = 405.1 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-Essigsäure-2'-(3''',4'''-methylendioxyphenethyl)-6'-(3'''',5''''-difluor-4''''-hydroxy-phenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**110-33**, **FBT**) Ausbeute: 12.0 mg (29 µmol, 0.11 mmol/g) – Reinheit > 80 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.37 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 3'-H), 1.46 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5'-H), 1.72–1.82 (m, 1H, 1''-H), 1.88–1.98 (m, 1H, 1''-H), 1.99–2.05 (m, 4H, 1-H, 3'-H), 2.17–2.23 (m, 1H, 5'-H), 2.61–2.76 (m, 2H, 2''-H), 3.46–3.53 (m, 1H, 2'-H), 4.30 (dd, ^3J = 11.4 Hz, ^3J = 2.1 Hz, 1H, 6'-H), 4.99 (tt, ^3J = 11.2 Hz, ^3J = 4.1 Hz, 1H, 4'-H), 5.17 (br.s, 1H, OH), 5.92 (s, 1H, OCH_2O), 6.61 (dd, ^3J = 8.0 Hz, ^4J =

1.6 Hz, 1H, 6'''-H), 6.66 (d, ^4J = 1.6 Hz, 1H, 2'''-H), 6.72 (d, ^3J = 8.0 Hz, 1H, 5'''-H), 6.92 (d, ^3J(H,F) = 8.2 Hz, 2H, 2''''-H, 6''''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 9.5 min, *m/z* = 419.1 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-Essigsäure-2'-(3''',4'''-dimethoxyphenethyl)-6'-(3'''',5''''-difluor-4''''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**110-34**, **FGT**) Ausbeute: 13.1 mg (30 µmol, 0.12 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.40 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3'-H), 1.47 (q, ^2J = ^3J = 11.8 Hz, 1H, 5'-H), 1.76–1.84 (m, 1H, 1''-H), 1.92–1.99 (m, 1H, 1''-H), 2.00–2.08 (m, 4H, 1-H, 3'-H), 2.19–2.24 (m, 1H, 5'-H), 2.63–2.79 (m, 2H, 2''-H), 3.48–3.54 (m, 1H, 2'-H), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.86 (s, 3H, OMe), 4.31 (dd, ^3J = 11.5 Hz, ^3J = 2.1 Hz, 1H, 6'-H), 4.99 (tt, ^3J = 11.2 Hz, ^3J = 4.7 Hz, 1H, 4'-H), 5.14 (br.s, 1H, OH), 6.70–6.74 (m, 2H, 2'''-H, 6'''-H), 6.79 (d, ^3J = 8.0 Hz, 1H, 5'''-H), 6.93 (d, ^3J(H,F) = 8.4 Hz, 2H, 2''''-H, 6''''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 9.1 min, *m/z* = 435.1 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-Essigsäure-2'-(3''',4''',5'''-trimethoxyphenethyl)-6'-(3'''',5''''-difluor-4''''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**110-35**, **FHT**) Ausbeute: 4.8 mg (10 µmol, 0.04 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.41 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 3'-H), 1.48 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5'-H), 1.77–1.89 (m, 1H, 1''-H), 1.92–2.08 (m, 5H, 1-H, 3'-H, 1''-H), 2.19–2.24 (m, 1H, 5'-H), 2.62–2.80 (m, 2H, 2''-H), 3.49–3.55 (m, 1H, 2'-H), 3.82 (s, 6H, OMe), 3.83 (s, 3H, OMe), 4.32 (dd, ^3J = 11.5 Hz, ^3J = 1.9 Hz, 1H, 6'-H), 5.00 (tt, ^3J = 11.2 Hz, ^3J = 4.0 Hz, 1H, 4'-H), 5.14 (br.s, 1H, OH), 6.39 (s, 2H, 2'''-H, 6'''-H), 6.94 (d, ^3J(H,F) = 8.4 Hz, 2H, 2''''-H, 6''''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 9.0 min, *m/z* = 465.1 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-Essigsäure-2'-(4'''-fluorphenethyl)-6'-(3'''',5''''-difluor-4''''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**110-36**, **FKT**) Ausbeute: 17.1 mg (43 µmol, 0.17 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.40 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 3'-H), 1.46 (q, ^2J = ^3J = 11.8 Hz, 1H, 5'-H), 1.75–1.84 (m, 1H, 1''-H), 1.90–1.98 (m, 1H, 1''-H), 2.00–2.05 (m, 4H, 1-H, 3'-H), 2.18–2.23 (m, 1H, 5'-H), 2.66–2.82 (m, 2H, 2''-H), 3.46–3.53 (m, 1H, 2'-H), 4.30 (dd, ^3J = 11.5 Hz, ^3J = 2.2 Hz, 1H, 6'-H), 4.99 (tt, ^3J = 11.2 Hz, ^3J = 4.7 Hz, 1H, 4'-H), 5.17 (br.s, 1H, OH), 6.92 (d, ^3J(H,F) = 8.4 Hz, 2H, 2''''-H, 6''''-H), 6.96 (t, ^3J(H,F) = ^3J(H,H) = 8.8 Hz, 2H, 3'''-H, 5'''-H), 7.12 (dd, ^3J = 8.8 Hz, ^4J(H,F) = 5.3 Hz, 2H, 2'''-H, 6'''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 9.0 min, *m/z* = 465.1 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-Essigsäure-2'-(4'''-chlorphenethyl)-6'-(3'''',5''''-difluor-4''''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**110-37**, **FLT**) Ausbeute: 17.5 mg (43 µmol, 0.17 mmol/g) – Reinheit

> 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.40 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 3'-H), 1.46 (q, ^2J = ^3J = 11.8 Hz, 1H, 5'-H), 1.75–1.85 (m, 1H, 1''-H), 1.90–2.08 (m, 4H, 1-H, 3'-H, 1''-H), 2.18–2.23 (m, 1H, 5'-H), 2.65–2.81 (m, 2H, 2''-H), 3.46–3.52 (m, 1H, 2'-H), 4.30 (dd, ^3J = 11.4 Hz, ^3J = 1.4 Hz, 1H, 6'-H), 4.99 (tt, ^3J = 11.9 Hz, ^3J = 4.4 Hz, 1H, 4'-H), 5.17 (br.s, 1H, OH), 6.92 (d, ^3J(H,F) = 8.2 Hz, 2H, 2''''-H, 6''''-H), 7.10 (d, ^3J = 8.3 Hz, 2H, 2'''-H, 6'''-H), 7.24 (d, ^3J = 8.3 Hz, 2H, 3'''-H, 5'''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 10.3 min, *m/z* = 411.0 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-Essigsäure-2'-(2''-pyridin-3'''-yl-ethyl)-6'-(3'''',5''''-difluor-4''''-hydroxyphenyl)-tetrahydropyran-4'-ylester (**110-38**, **FMT**) Ausbeute: 27.0 mg (60 µmol, 0.24 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.42 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3'-H), 1.50 (q, ^2J = ^3J = 11.8 Hz, 1H, 5'-H), 1.79–1.89 (m, 1H, 1''-H), 1.93–2.06 (m, 5H, 1-H, 3'-H, 1''-H), 2.17–2.23 (m, 1H, 5'-H), 2.77–2.89 (m, 2H, 2''-H), 3.36–3.58 (m, 1H, 2'-H), 4.30 (dd, ^3J = 11.7 Hz, ^3J = 1.8 Hz, 1H, 6'-H), 4.98 (tt, ^3J = 11.1 Hz, ^3J = 4.7 Hz, 1H, 4'-H), 6.89 (d, ^3J(H,F) = 8.8 Hz, 2H, 2''''-H, 6''''-H), 7.33 (dd, ^3J = 7.7 Hz, ^3J = 5.0 Hz, 1H, 5'''-H), 7.63 (d, ^3J = 7.7 Hz, ^4J = 1.6 Hz, 1H, 4'''-H), 8.46–8.47 (m, 2H, 2'''-H, 6'''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 7.9 min, *m/z* = 376.1 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-Essigsäure-2'-(3'''-benzyloxy-4'''-hydroxyphenethyl)-6'-(3''''-brom-4''''-hydroxy-5''''-methoxyphenyl)tetrahydropyran-4'-ylester und *(2'S,4'R,6'S)-Essigsäure-2'-(4'''-benzyloxy-3'''-hydroxyphenethyl)-6'-(3''''-brom-4''''-hydroxy-5''''-methoxyphenyl)tetrahydropyran-4'-yl-ester* (1:1 Gemisch aus beiden Isomeren, **110-39**, **EET**) Ausbeute: 16.9 mg (30 µmol, 0.12 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.41 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 3'-H), 1.53 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5'-H), 1.71–1.83 (m, 1H, 1''-H), 1.88–2.08 (m, 5H, 1-H, 5-H, 1''-H), 2.18–2.24 (m, 1H, 5'-H), 2.59–2.75 (m, 2H, 2''-H), 3.44–3.53 (m, 1H, 2'-H), 3.90 (s, 1.5 H, OMe), 3.92 (s, 1.5 H, OMe), 4.26–4.32 (m, 1H, 6'-H), 4.92–5.12 (m, 3H, 4'-H, PhCH_2), 5.87 (s, 1H, OH), 6.63 (dd, ^3J = 8.1 Hz, ^4J = 2.0 Hz, 0.5H, 6'''-H), 6.69 (dd, ^3J = 8.1 Hz, ^4J = 2.0 Hz, 0.5H, 6'''-H), 6.76 (d, ^4J = 2.0 Hz, 0.5H, 2'''-H), 6.79 (dd, ^4J = 2.0 Hz, 0.5H, 2'''-H), 6.81–6.87 (m, 2H, 5'''-H, 6''''-H), 7.11 (dd, ^4J = 1.8 Hz, ^4J = 0.6 Hz, 0.5H, 2''''-H), 7.12 (dd, ^4J = 1.8 Hz, ^4J = 0.6 Hz, 0.5H, 2''''-H), 7.34–7.43 (m, 5 H, Ph-H). – LC-MS(ESI): t_R = 10.4 min, *m/z* = 569.0 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-Essigsäure-2'-(4'''-methoxyphenethyl)-6'-(3''''-chlor-4''''-hydroxyphenyl)-tetrahydropyran-4'-ylester (**110-40**, **GAT**): Ausbeute: 11.3 mg (28 µmol, 0.11 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – $[\alpha]_D^{20}$ = −25.0 ° (*c* = 1.0 in MeOH) – ^{1}H-NMR (400 MHz,

$CDCl_3$): δ = 1.40 (q, $^2J = {}^3J$ = 11.6 Hz, 1H, 3'-H), 1.52 (q, $^2J = {}^3J$ = 11.7 Hz, 1H, 5'-H), 1.73–1.82 (m, 1H, 1''-H), 1.91–2.07 (m, 5H, 1-H, 3'-H, 1''-H), 2.18–2.24 (m, 1H, 5'-H), 2.63–2.78 (m, 2H, 2''''-H), 3.47–3.53 (m, 1H, 2'-H), 3.79 (s, 3H, OMe), 4.33 (dd, ^3J = 11.5 Hz, ^3J = 2.0 Hz, 1H, 6'-H), 5.00 (tt, ^3J = 11.6 Hz, ^3J = 4.3 Hz, 1H, 4'-H), 5.54 (br. s, 1H, OH), 6.82 (d, ^3J = 8.6 Hz, 2H, 3'''-H, 5'''-H), 6.99 (d, ^3J = 8.4 Hz, 1H, 5''''-H), 7.09 (d, ^3J = 8.6 Hz, 2H, 2'''-H, 6'''-H), 7.15 (ddd, ^3J = 8.4 Hz, ^4J = 2.2 Hz, ^4J = 0.6 Hz, 1H, 6''''-H), 7.36 (d, ^4J = 2.0 Hz, 1H, 2''''-H). – ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.2 (C-1), 30.7 (C-2''), 37.0 (C-3'), 37.7 (C-1''), 38.9 (C-5'), 55.2 (OMe), 70.5 (C-4'), 74.7 (C-2'), 76.0 (C-6'), 113.8 (C-3''', C-5'''), 116.0 (C-5''''), 119.8 (C-3''''), 126.0 (C-2''''*), 126.5 (C-6''''*), 129.3 (C-2''', C-6'''), 133.8 (C-1'''), 135.3 (C-1''''), 150.7 (C-4''''), 157.8 (C-4'''), 170.5 (C-1). – LC-MS(ESI): t_R = 10.1 min, *m/z* = 403.1 $[M–H]^-$. – HRMS(FAB) *m/z* ber. für $C_{22}H_{25}{}^{35}ClO_5$ 4041391, gef. 404.1370 $[M]^+$.

(2'S,4'R,6'S)-Essigsäure-2'-(3''',4'''-methylendioxyphenethyl)-6'-(3''''-chlor-4''''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**110-41**, **GBT**) Ausbeute: 10.8 mg (26 µmol, 0.10 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.40 (q, $^2J = {}^3J$ = 11.6 Hz, 1H, 3'-H), 1.51 (q, $^2J = {}^3J$ = 11.7 Hz, 1H, 5'-H), 1.71–1.80 (m, 1H, 1''-H), 1.88–1.96 (m, 1H, 1''-H), (m, 4H, 1-H, 3'-H), 2.18–2.23 (m, 1H, 5'-H), 2.61–2.75 (m, 2H, 2''-H), 3.46–3.53 (m, 1H, 2'-H), 4.32 (dd, ^3J = 11.5 Hz, ^3J = 2.1 Hz, 1H, 6'-H), 5.00 (tt, ^3J = 11.2 Hz, ^3J = 4.2 Hz, 1H, 4'-H), 5.52 (br. s, 1H, OH), 6.62 (dd, ^3J = 7.9 Hz, ^4J = 1.7 Hz, 1H, 6'''-H), 6.67 (d, ^4J = 1.7 Hz, 1H, 2'''-H), 6.72 (d, ^3J = 7.9 Hz, 1H, 5'''-H), 6.99 (d, ^3J = 8.4 Hz, 1H, 5''''-H), 7.16 (ddd, ^3J = 8.4 Hz, ^4J = 2.1 Hz, ^5J = 0.5 Hz, 1H, 6''''-H), 7.35 (d, ^4J = 2.1 Hz, 1H, 2''''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 13.5 min, *m/z* = 417.0 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-Essigsäure-2'-(3''',4'''-dimetoxyphenethyl)-6'-(3''''-chlor-4''''-hydroxyphenyl)-tetrahydropyran-4'-ylester (**110-42**, **GGT**) Ausbeute: 20.4 mg (47 µmol, 0.19 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.41 (q, $^2J = {}^3J$ = 11.6 Hz, 1H, 3'-H), 1.52 (q, $^2J = {}^3J$ = 11.7 Hz, 1H, 5'-H), 1.75–1.84 (m, 1H, 1''-H), 1.92–2.08 (m, 5H, 1-H, 1''-H, 3'-H), 2.19–2.23 (m, 1H, 5'-H), 2.63–2.79 (m, 2H, 2''-H), 3.48–3.55 (m, 1H, 2'-H), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.86 (s, 3H, OMe), 4.33 (dd, ^3J = 11.5 Hz, ^3J = 1.9 Hz, 1H, 6'-H), 5.00 (tt, ^3J = 11.2 Hz, ^3J = 4.8 Hz, 1H, 4'-H), 5.53 (br. s, 1H, OH), 6.70–6.73 (m, 2H, 2'''-H, 6'''-H), 6.79 (d, ^4J = 8.2 Hz, 1H, 5'''-H), 6.99 (d, ^3J = 8.4 Hz, 1H, 5''''-H), 7.17 (dd, ^3J = 8.4 Hz, ^4J = 2.0 Hz, 1H, 6''''-H), 7.37 (d, ^4J = 2.0 Hz, 1H, 2''''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 9.2 min, *m/z* = 433.1 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-Essigsäure-2'-(3''',4''',5'''-trimethoxyphenethyl)-6'-(3''''-chlor-4''''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**110-43**, **GHT**) Ausbeute: 9.1 mg (20 µmol, 0.08 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.42 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3'-H), 1.53 (q, ^2J = ^3J = 11.8 Hz, 1H, 5'-H), 1.73–1.86 (m, 1H, 1''-H), 1.92–2.10 (m, 5H, 1-H, 3'-H, 1''-H), 2.18–2.25 (m, 1H, 5'-H), 2.62–2.79 (m, 2H, 2''''-H), 3.49–3.55 (m, 1H, 6-H), 3.822 (s, 6H, OMe), 3.824 (s, 3H, OMe), 4.34 (dd, ^3J = 12.1 Hz, ^3J = 2.0 Hz, 1H, 6'-H), 5.01 (tt, ^3J 11.6 Hz, ^3J = 4.6 Hz, 1H, 4'-H), 5.53 (br. s, 1H, OH), 6.39 (s, 2H, 2'''-H, 6'''-H), 6.99 (d, ^3J = 8.4 Hz 1H, 5''''-H), 7.17 (ddd, ^3J = 8.4 Hz, ^4J = 2.2 Hz, ^4J = 0.6 Hz, 1H, 6''''-H), 7.38 (d, ^4J = 2.1 Hz 1H, 2''''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 9.2 min, *m/z* = 463.1 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-Essigsäure-2'-(4'''-fluorphenethyl)-6'-(3''''-chlor-4''''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**110-44**, **GKT**) Ausbeute: 41.4 mg (105 µmol, 0.42 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.41 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 3'-H), 1.52 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5'-H), 1.74–1.83 (m, 1H, 1''-H), 1.91–2.08 (m, 5H, 1-H, 3'-H, 1''-H), 2.18–2.24 (m, 1H, 5'-H), 2.66–2.81 (m, 2H, 2''-H), 3.46–3.53 (m, 1H, 2'-H), 4.32 (dd, ^3J = 11.5 Hz, ^3J = 2.2 Hz, 1H, 6'-H), 5.00 (tt, ^3J = 11.5 Hz, ^3J = 4.4 Hz, 1H, 4'-H), 5.55 (br. s, 1H, OH), 6.91–7.03 (m, 3H, 3'-H, 3'''-H, 5'''-H), 7.10–7.20 (m, 3H, 2'-H, 2'''-H, 6'''-H), 7.35 (d, ^4J = 2.1 Hz, 1H, 2''''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 10.1 min, *m/z* = 391.1 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-Essigsäure-2'-(4'''-chlorphenethyl)-6'-(3''''-chlor-4''''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**110-45**, **GLT**) Ausbeute: 34.0 mg (83 µmol, 0.33 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.40 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3'-H), 1.52 (q, ^2J = ^3J = 11.8 Hz, 1H, 5'-H), 1.74–1.83 (m, 1H, 1''-H), 1.90–1.98 (m, 1H, 1''-H), 1.99–2.05 (m, 4H, 1-H, 3'-H), 2.18–2.23 (m, 1H, 5'-H), 2.65–2.81 (m, 2H, 2''-H), 3.46–3.52 (m, 1H, 2'-H), 4.32 (dd, ^3J = 11.5 Hz, ^3J = 2.2 Hz, 1H, 6'-H), 4.99 (tt, ^3J = 11.2 Hz, ^3J = 4.8 Hz, 1H, 4'-H), 5.54 (br. s, 1H, OH), 6.99 (d, ^3J = 8.4 Hz, 1H, 5''''-H), 7.10 (d, ^3J = 8.6 Hz, 2H, 2'''-H, 6'''-H), 7.14 (ddd, ^3J = 8.4 Hz, ^4J = 2.1 Hz, ^5J = 0.6 Hz, 1H, 6''''-H), 7.25 (d, ^3J = 8.6 Hz, 2H, 3'''-H, 5'''-H), 7.34 (d, ^4J = 2.1 Hz, 1H, 2''''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 9.0 min, *m/z* = 367.0 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-Essigsäure-2'-(2''-pyridin-3'''-yl-ethyl)-6'-(3''''-chlor-4''''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**110-46**, **GMT**): Ausbeute: 25.6 mg (68 µmol, 0.27 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – $[\alpha]_D^{20}$ = −22.2 ° (*c* = 1.0 in MeOH) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ =

1.42 (q, $^2J = {}^3J$ = 11.6 Hz, 1H, 3'-H), 1.53 (q, $^2J = {}^3J$ = 11.7 Hz, 1H, 5'-H), 1.78–1.89 (m, 1H, 1''-H), 1.93–2.07 (m, 5H, 5'-H, 1''-H, 1-H), 2.17–2.22 (m, 1H, 3'-H), 2.72–2.87 (m, 2H, 2''-H), 3.46–3.53 (m, 1H, 2'-H), 4.31 (dd, ^3J = 11.4 Hz, ^3J = 1.9 Hz, 1H, 6'-H), 4.99 (tt, ^3J = 11.2 Hz, ^3J = 4.7 Hz, 1H, 4'-H), 6.96 (d, ^3J = 8.4 Hz, 1H, 5''''-H), 7.10 (dd, ^3J = 8.3 Hz, ^4J = 2.1 Hz, 1H, 6''''-H), 7.26 (t, ^3J = 6.3 Hz, 1H, 5'''-H), 7.31 (d, ^4J = 2.0 Hz 1H, 2''''-H), 7.56 (d, ^3J = 7.8 Hz, 1H, 4'''-H), 8.44–8.45 (m, 2H, 2'''-H, 6'''-H). – ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.2 (C-2), 28.8 (C-2''), 36.9 (C-3'), 37.0 (C-1''), 38.8 (C-5'), 70.3 (C-4'), 74.4 (C-2'), 76.3 (C-6'), 116.3 (C-5''''), 120.2 (C-3''''), 123.7 (C-5'''), 125.9 (C-6''''), 126.8 (C-2''''), 134.5 (C-1''''), 136.7 (C-3'''*), 137.6 (C-4'''*), 146.5 (C-6'''), 149.1 (C-2'''), 151.5 (C-4''''), 170.5 (C-1). – LC-MS(ESI): t_R = 11.3 min, *m/z* = 374.1 $[M–H]^-$. – HRMS(FAB) *m/z* ber. für $C_{20}H_{22}{}^{35}ClNO_4$ 375.1237, gef. 375.1233 $[M]^+$.

(2'S,4'R,6'S)-Essigsäure-2'-(2''-thien-2'''-yl-ethyl)-6'-(3''''-chlor-4''''-hydroxyphenyl)tetra-hydropyran-4'-ylester (**110-47**, **GNT**) Ausbeute: 26.2 mg (69 µmol, 0.28 mmol/g) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.42 (q, $^2J = {}^3J$ = 11.7 Hz, 1H, 3'-H), 1.52 (q, $^2J = {}^3J$ = 11.7 Hz, 1H, 5'-H), 1.83–1.91 (m, 1H, 1''-H), 1.98–2.07 (m, 5H, 1-H, 3'-H, 1''-H), 2.19–2.24 (m, 1H, 5'-H), 2.92–3.06 (m, 2H, 2''-H), 3.54–3.60 (m, 1H, 2'-H), 4.34 (dd, ^3J = 11.6 Hz, ^3J = 2.3 Hz, 1H, 6'-H), 5.01 (tt, ^3J = 11.2 Hz, ^3J = 4.7 Hz, 1H, 4'-H), 5.50 (br.s, 1H, OH), 6.78 (dd, ^3J = 3.4 Hz, ^4J = 1.2 Hz, 1H, 3'''-H), 6.92 (dd, ^3J = 5.2 Hz, ^4J = 3.4 Hz, 1H, 4'''-H), 6.99 (d, ^3J = 8.4 Hz, 1H, 5''''-H), 7.12 (dd, ^3J = 5.2 Hz, ^4J = 1.2 Hz, 1H, 5'''-H), 7.16 (ddd, ^3J = 8.4 Hz, ^4J = 2.1 Hz, ^4J = 0.7 Hz, 1H, 6''''-H), 7.35 (t, ^4J = 6.3 Hz, 1H, 2''''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 10.1 min, *m/z* = 379.0 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-Essigsäure-2'-(4'''-methoxyphenethyl)-6'-(3'''',5''''-dichlor-4''''-hydroxyphenyl)-tetrahydropyran-4'-ylester (**110-48**, **HAT**) Ausbeute: 3.2 mg (7 µmol, 0,03 mmol/g) – Reinheit > 80 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.40 (q, $^2J = {}^3J$ = 11.7 Hz, 1H, 3'-H), 1.48 (q, $^2J = {}^3J$ = 11.7 Hz, 1H, 5'-H), 1.72–1.84 (m, 1H, 1''-H), 1.91–2.05 (m, 5H, 1-H, 3'-H, 1''-H), 2.18–2.23 (m, 1H, 5'-H), 2.63–2.78 (m, 2H, 2''-H), 3.45–3.52 (m, 1H, 2'-H), 3.79 (s, 3H, OMe), 4.30 (dd, ^3J = 11.4 Hz, ^3J = 2.2 Hz, 1H, 6'-H), 4.98 (tt, ^3J = 11.3 Hz, ^3J = 4.6 Hz, 1H, 4'-H), 5.81 (br.s, 1H, OH), 6.83 (d, 2H, ^3J = 8.6 Hz, 3'''-H, 5'''-H), 7.09 (d, ^3J = 8.6 Hz, 2H, 2'''-H, 6'''-H), 7.27 (s, 2H, 2''''-H, 6''''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 10.8 min, *m/z* = 439.0 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-Essigsäure-2'-(3''',4'''-dimethylendioxyphenethyl)-6'-(3'''',5''''-dichlor-4''''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**110-49**, **HBT**) Ausbeute: 13.8 mg (30 µmol, 0.12 mmol/g) – Reinheit > 50 % (LC-MS) – LC-MS(ESI): t_R = 8.9 min, *m/z* = 411.0 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-Essigsäure-2'-(4'''-hydroxyphenethyl)-6'-(3'''',5''''-dichlor-4''''-hydroxyphenyl)-tetrahydropyran-4'-ylester (**110-50**, **HCT**) Ausbeute: 11.4 mg (27 µmol, 0.11 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.40 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 3'-H), 1.48 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5'-H), 1.71–1.83 (m, 1H, 1''-H), 1.90–2.05 (m, 5H, 1-H, 3'-H, 1''-H), 2.18–2.23 (m, 1H, 5'-H), 2.61–2.76 (m, 2H, 2''-H), 3.46–3.52 (m, 1H, 2'-H), 4.29 (dd, ^3J = 11.5 Hz, ^3J = 2.2 Hz, 1H, 6'-H), 4.98 (tt, ^3J = 11.2 Hz, ^3J = 4.7 Hz, 1H, 4'-H), 5.81 (br.s, 1H, OH), 6.75 (d, 2H, ^3J = 8.6 Hz, 3'''-H, 5'''-H), 7.04 (d, ^3J = 8.6 Hz, 2H, 2'''-H, 6'''-H), 7.27 (d, ^4J = 0.8 Hz, 2H, 2''''-H, 6''''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 7.4 min, *m/z* = 425.0 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-Essigsäure-2'-(3''',4'''-dihydroxyphenethyl)-6'-(3'''',5''''-dichlor-4''''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**110-51**, **HFT**) Ausbeute: 7.9 mg (27 µmol, 0.07 mmol/g) – Reinheit > 80 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.40 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 3'-H), 1.48 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5'-H), 1.72–1.84 (m, 1H, 1''-H), 1.91–2.05 (m, 5H, 1-H, 3'-H, 1''-H), 2.18–2.23 (m, 1H, 5'-H), 2.63–2.78 (m, 2H, 2''-H), 3.45–3.52 (m, 1H, 2'-H), 3.79 (s, 3H, OMe), 4.30 (dd, ^3J = 11.4 Hz, ^3J = 2.2 Hz, 1H, 6'-H), 4.98 (tt, ^3J = 11.3 Hz, ^3J = 4.6 Hz, 1H, 4'-H), 5.82 (br.s, 1H, OH), 6.60 (dd, ^3J = 8.4 Hz, ^4J = 1.8 Hz, 1H, 6'''-H), 7.09 (d, ^4J = 1.8 Hz, 1H, 2'''-H), 7.09 (d, ^4J = 8.4 Hz, 1H, 5'''-H), 7.26 (s, 2H, 2''''-H, 6''''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 6.9 min, *m/z* = 441.0 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-Essigsäure-2'-(3''',4'''-dimethoxyphenethyl)-6'-(3'''',5''''-dichlor-4''''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**110-52**, **HGT**): Ausbeute: 5.9 mg (13 µmol, 0.05 mmol/g) – Reinheit > 80 % (^{1}H-NMR) – $[\alpha]_D^{20}$ = −25.5 ° (*c* = 0.6 in MeOH) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.41 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 3'-H), 1.49 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5'-H), 1.76–1.86 (m, 1H, 1''-H), 1.92–2.01 (m, 1H, 1''-H), 2.01–2.07 (m, 4H, 1-H, 3'-H), 2.14–2.24 (m, 1H, 5'-H), 2.63–2.79 (m, 2H, 2''-H), 3.47–3.54 (m, 1H, 2'-H), 3.85 (s, 3H, OMe), 3.86 (s, 3H, OMe), 4.31 (dd, ^3J = 11.5 Hz, ^3J = 2.2 Hz, 1H, 6'-H), 4.99 (tt, ^3J = 11.2 Hz, ^3J = 4.7 Hz, 1H, 4'-H), 5.82 (br.s, 1H, OH), 6.68–6.74 (m, 2H, 2'''-H, 6'''-H), 6.79 (d, ^3J = 8.2 Hz, 1H, 5'''-H), 7.28 (s, 2H, 2''''-H, 6''''-H). – ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.2 (C-1), 31.2 (C-2''), 36.9 (C-3'), 37.6 (C-1''), 38.9 (C-5'), 55.8 (OMe), 55.9 (OMe), 70.2 (C-4'), 74.9 (C-2'), 75.6 (C-6'),

111.3 (C-6'''*), 111.8 (C-5'''*), 120.2 (C-2'''), 120.9 (C-3'''', C-5''''), 126.0 (C-2'''', C-6''''), 134.3 (C-1''''), 135.4 (C-1'''), 147.1 (C-4''''**), 147.3 (C-4''''**), 148.9 (C-3''''**), 170.5 (C-1). – LC-MS(ESI): t_R = 10.0 min, *m/z* = 467.1 $[M–H]^-$. – HRMS(FAB) *m/z* ber. für $C_{23}H_{26}{}^{35}Cl^{37}ClO_6$ 470.1077, gef. 470.1090 $[M]^+$.

(2'S,4'R,6'S)-Essigsäure-2'-(3''',4''',5'''-trimethoxyphenethyl)-6'-(3'''',5''''-dichlor-4''''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**110-53**, **HHT**) Ausbeute: 7.6 mg (15 µmol, 0.06 mmol/g) – Reinheit > 50 % (LC-MS) – LC-MS(ESI): t_R = 10.0 min, *m/z* = 497.1 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-Essigsäure-2'-(4'''-fluorphenethyl)-6'-(3'''',5''''-dichlor-4''''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**110-54**, **HKT**) Ausbeute: 12.7 mg (15 µmol, 0.06) – Reinheit > 80 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.40 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3'-H), 1.48 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5'-H), 1.74–1.84 (m, 1H, 1''-H), 1.91–1.99 (m, 1H, 1''-H), 2.00–2.05 (m, 4H, 1-H, 3'-H), 2.18–2.23 (m, 1H, 5'-H), 2.65–2.81 (m, 2H, 2''-H), 3.46–3.52 (m, 1H, 2'-H), 4.30 (dd, ^3J = 11.4 Hz, ^3J = 2.1 Hz, 1H, 6'-H), 4.98 (tt, ^3J = 11.3 Hz, ^3J = 4.7 Hz, 1H, 4'-H), 5.82 (br.s, 1H, OH), 6.96 (t, ^3J (H,H) = ^3J (H,F) = 8.7 Hz, 2H, 3'''-H, 5'''-H), 7.12 (dd, ^3J (H,H) = 8.7 Hz, ^4J (H,F) = 4.7 Hz, 2H, 2'''-H, 6'''-H), 7.26 (m, 2H, 2''''-H, 6''''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 11.0 min, *m/z* = 427.1 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-Essigsäure-2'-(4'''-chlorphenethyl)-6'-(3'''',5''''-dichlor-4''''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**110-55**, **HLT**) Ausbeute: 8.9 mg (20 µmol, 0.08 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.40 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 3'-H), 1.48 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5'-H), 1.74–1.83 (m, 1H, 1''-H), 1.91–2.05 (m, 5H, 1-H, 3'-H, 1''-H), 2.18–2.23 (m, 1H, 5'-H), 2.65–2.81 (m, 2H, 2''-H), 3.45–3.52 (m, 1H, 2'-H), 4.29 (dd, ^3J = 11.5 Hz, ^3J = 2.2 Hz, 1H, 6'-H), 4.98 (tt, ^3J = 11.2 Hz, ^3J = 4.6 Hz, 1H, 4'-H), 5.81 (br.s, 1H, OH), 7.03 (d, ^3J = 8.7 Hz, 2H, 3'''-H, 5'''-H), 7.17 (d, ^3J = 10.2 Hz, 2H, 2'''-H, 6'''-H), 7.19 (s, 2H, 2''''-H, 6''''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 10.0 min, *m/z* = 467.1 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-Essigsäure-2'-(4'''-methoxyphenethyl)-6'-(3''''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**110-56**, **IAT**) Ausbeute: 9.4 mg (25 µmol, 0.10 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.42 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 3'-H), 1.52 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5'-H), 1.75–1.83 (m, 1H, 1''-H), 1.92–1.97 (m, 1H, 1''-H), 1.99–2.05 (m, 4H, 1-H, 3'-H), 2.21–2.26 (m, 1H, 5'-H), 2.65–2.79 (m, 2H, 2''-H), 3.48–3.55 (m, 1H, 2'-H), 3.79 (s, 3H, OMe), 4.36 (dd, ^3J = 11.5 Hz, ^3J = 2.1 Hz, 1H, 6'-H), 5.01 (tt, ^3J = 11.2 Hz,

^3J = 4.7 Hz, 1H, 4'-H), 6.74 (ddd, ^3J = 8.0 Hz, ^4J = 2.5 Hz, ^4J = 0.9 Hz, 1H, 6''''-H), 6.81–6.85 (m, 3H, 6''''-H, 3'''-H, 5'''-H), 6.89–6.91 (m, 1H, 4''''-H), 7.11 (d, ^3J = 8.8 Hz, 2H, 2'''-H, 6'''-H), 7.21 (t, ^3J = 7.8 Hz, 1H, 5''''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 9.7 min, *m/z* = 396.1 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-Essigsäure-2'-(3''',4'''-dimethoxyphenethyl)-6'-(3''''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**110-57**, **IBT**) Ausbeute: 23.2 mg (60 µmol, 0.24 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.41 (q, ^2J = ^3J = 11.2 Hz, 1H, 3'-H), 1.53 (q, ^2J = ^3J = 11.8 Hz, 1H, 5'-H), 1.73–1.81 (m, 1H, 1''-H), 1.88–2.05 (m, 5H, 1-H, 3'-H, 1''-H), 2.21–2.26 (m, 1H, 5'-H), 2.63–2.77 (m, 2H, 2''-H), 3.48–3.54 (m, 1H, 2'-H), 4.37 (dd, ^3J = 11.5 Hz, ^3J = 2.0 Hz, 1H, 6'-H), 5.02 (tt, ^3J = 11.5 Hz, ^3J = 4.7 Hz, 1H, 4'-H), 5.14 (br.s, 1H, OH), 5.92 (s, 2H, OCH_2O), 6.62 (dd, ^3J = 7.9 Hz, ^4J = 1.7 Hz, 1H, 6'''-H), 6.68 (d, ^4J = 1.6 Hz, 1H, 2'''-H), 6.72 (d, ^3J = 7.8 Hz, 5'''-H), 6.74 (ddd, ^3J = 7.9 Hz, ^4J = 2.6 Hz, ^4J = 0.8 Hz, 6''''-H), 6.85 (t, ^4J = 1.9 Hz, 1H, 2''''-H), 6.91 (d, ^3J = 8.1 Hz, 1H, 4''''-H), 7.23 (t, ^3J = 7.9 Hz, 1H, 5''''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 9.4 min, *m/z* = 383.1 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-Essigsäure-2'-(4'''-hydroxyphenethyl)-6'-(3''''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**110-58**, **ICT**) Ausbeute: 27.5 mg (77 µmol, 0.31 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.41 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 3'-H), 1.52 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5'-H), 1.72–1.81 (m, 1H, 1''-H), 1.89–2.11 (m, 5H, 1-H, 3'-H, 1''-H), 2.20–2.25 (m, 1H, 5'-H), 2.62–2.75 (m, 2H, 2''-H), 3.46–3.52 (m, 1H, 2'-H), 4.33 (dd, ^3J = 11.1 Hz, ^3J = 1.8 Hz, 1H, 6'-H), 5.01 (tt, ^3J = 11.1 Hz, ^3J = 4.7 Hz, 1H, 4'-H), 5.16 (br.s, 1H, OH), 5.36 (br.s, 1H, OH), 6.70–6.75 (m, 3H, 6''''-H, 3'''-H, 5'''-H), 6.79 (s, 1H, 2''''-H), 6.89 (d, ^3J = 7.6 Hz, 1H, 4''''-H), 7.02 (d, ^3J = 8.4 Hz, 1H, 2'''-H, 6'''-H), 7.19 (t, ^3J = 7.8 Hz, 1H, 5''''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 7.6 min, *m/z* = 355.1 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-Essigsäure-2'-(4'''-hydroxy-3'''-methoxyphenethyl)-6'-(3''''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**110-59**, **IDT**) Ausbeute: 14.1 mg (36 µmol, 0.15 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.43 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3'-H), 1.53 (q, ^2J = ^3J = 11.5 Hz, 1H, 5'-H), 1.75–1.84 (m, 1H, 1''-H), 1.91–1.99 (m, 1H, 1''-H), 2.00–2.07 (m, 4H, 1-H, 3'-H), 2.21–2.26 (m, 1H, 5'-H), 2.63–2.77 (m, 2H, 2''-H), 3.48–3.55 (m, 1H, 2'-H), 4.35 (dd, ^3J = 11.5 Hz, ^3J = 2.0 Hz, 1H, 6'-H), 5.02 (tt, ^3J = 11.2 Hz, ^3J = 4.8 Hz, 1H, 4'-H), 5.19 (br.s, 1H, OH), 5.49 (br.s, 1H, OH), 6.62–6.68 (m, 2H, 2'''-H, 6'''-H), 6.74 (ddd, ^3J = 7.9 Hz, ^4J = 2.6 Hz, ^4J = 0.8 Hz, 6''''-H), 6.82–6.84 (m, 2H, 2''''-H, 5'''-H), 6.91

(d, ^3J = 8.1 Hz, 1H, 4''''-H), 7.12 (t, ^3J = 7.8 Hz, 1H, 5''''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 6.8 min, *m/z* = 385.1 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-Essigsäure-2'-(3''',4'''-dihydroxyphenethyl)-6'-(3''''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**110-60**, **IFT**) Ausbeute: 17.0 mg (46 µmol, 0.18 mmol/g) – Reinheit > 50 % (LC-MS) – LC-MS(ESI): t_R = 6.3 min, *m/z* = 371.1 $[M–H]^-$.

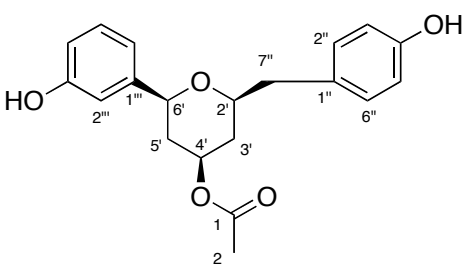
(2'S,4'R,6'S)-Essigsäure-2'-(3''',4'''-dimethoxyphenethyl)-6'-(3''''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**110-61**, **IGT**) Ausbeute: 21.7 mg (46 µmol, 0.18 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.43 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3'-H), 1.53 (q, ^2J = ^3J = 11.8 Hz, 1H, 5'-H), 1.78–1.85 (m, 1H, 1''-H), 1.93–2.07 (m, 5H, 1-H, 3'-H, 1''-H), 2.22–2.25 (m, 1H, 5'-H), 2.66–2.79 (m, 2H, 2''-H), 3.50–3.55 (m, 1H, 2'-H), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.85 (s, 3H, OMe), 4.36 (dd, ^3J = 11.5 Hz, ^3J = 1.5 Hz, 1H, 6'-H), 5.02 (tt, ^3J = 11.4 Hz, ^3J = 4.7 Hz, 1H, 4'-H), 5.14 (br.s, 1H, OH), 6.72–6.75 (m, 3H, 6''''-H, 2'''-H, 6'''-H), 6.79 (d, ^3J = 8.5 Hz, 1H, 5'''-H), 6.82 (s, 1H, 2''''-H), 6.90 (d, ^3J = 7.8 Hz, 1H, 4''''-H), 7.20 (t, ^3J = 7.9 Hz, 1H, 5''''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 9.1 min, *m/z* = 399.1.1 $[M–H]^-$.

rac all-cis- Essigsäure-2'-(3''',4'''-dimethoxyphenethyl)-6'-(3''''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**110-62**, **IGTR**) Ausbeute: 7.2 mg (15 µmol, 0.04 mmol/g) – Reinheit > 90 % (LC-MS) – LC-MS(ESI): t_R = 7.7 min, *m/z* = 339.1 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-Essigsäure-2'-(3''',4''',5'''-trimethoxyphenethyl)-6'-(3''''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**110-63**, **IHT**): Ausbeute: 45.3 mg (105 µmol, 0.42 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – $[\alpha]_D^{20}$ = −21.1 ° (*c* = 1.0 in MeOH) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.43 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3'-H), 1.53 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5'-H), 1.78–1.89 (m, 1H, 1''-H), 1.92–2.07 (m, 5H, 1-H, 3'-H, 1''-H), 2.21–2.26 (m, 1H, 5'-H), 2.66–2.80 (m, 2H, 2''-H), 3.50–3.57 (m, 1H, 2'-H), 3.81 (s, 6H, OMe), 3.83 (s, 3H, OMe), 4.36 (dd, ^3J = 11.4 Hz, ^3J = 1.9 Hz, 1H, 6'-H), 5.03 (tt, ^3J = 11.3 Hz, ^3J = 4.6 Hz, 1H, 4'-H), 6.41 (s, 2H, 2'''-H, 6'''-H), 6.74 (ddd, ^3J = 8.2 Hz, ^4J = 2.6 Hz, ^4J = 1.0 Hz, 1H, 6''''-H), 6.82 (t, ^4J = 2.1 Hz, 1H, 2''''-H), 6.89 (d, ^3J = 7.8 Hz, 1H, 4''''-H), 7.20 (t, ^3J = 7.9 Hz, 1H, 5''''-H). – ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.3 (C-2), 32.1 (C-2''), 37.0 (C-3'), 37.4 (C-1''), 39.0 (C-5'), 56.1 (2 OMe), 60.9 (OMe), 70.6 (C-4'), 74.8 (C-2'), 76.8 (C-6'), 105.6 (C-2''', C-6'''), 112.7 (C-2''''), 114.5 (C-6''''), 117.9 (C-4''''), 129.6 (C-5''''), 136.1 (C-1'''), 137.7 (C-4'''), 143.7

(C-1''''), 153.1 (C-3''', C-5'''), 155.8 (C-3''''), 170.6 (C-1). – LC-MS(ESI): t_R = 9.0 min, *m/z* = 429.1 $[M–H]^-$. – HRMS(FAB) *m/z* ber. für $C_{24}H_{30}O_7$ 430.1992, gef. 430.1993 $[M]^+$.

(2'S,4'R,6'S)-Essigsäure-2'-(4''-hydroxybenzyl)-6'-(3'''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**110-64**, **IJT**)



Ausbeute: 9.2 mg (27 µmol, 0.11 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.36 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 3'-H), 1.50 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5'-H), 1.95–2.00 (m, 1H, 3'-H), 2.02 (s, 3H, 1-H), 2.18–2.24 (m, 1H, 5'-H), 2.74 (dd, ^2J = 13.1 Hz, ^3J = 7.2 Hz, 1H, 7''-H), 2.97 (dd, ^2J = 11.9 Hz, ^3J = 7.8 Hz, 1H, 7''-H), 3.53 (tdd, ^3J = 6.3 Hz, ^3J = 5.6 Hz, ^3J = 2.0 Hz, 1H, 2'-H), 4.38 (dd, ^3J = 11.5 Hz, ^3J = 1.9 Hz, 1H, 6'-H), 4.99 (tt, ^3J = 11.2 Hz, ^3J = 4.0 Hz, 1H, 4'-H), 6.73 (ddd, ^3J = 8.0 Hz, ^4J = 2.6 Hz, ^4J = 0.9 Hz, 1H, 6'''-H), 6.75 (d, ^3J = 8.5 Hz, 2H, 3''-H, 5''-H), 6.83 (t, ^4J = 2.1 Hz, 1H, 2'''-H), 6.89 (d, ^3J = 7.8 Hz, 1H, 4'''-H), 7.10 (d, ^3J = 8.5 Hz, 2H, 2''-H, 6''-H), 7.19 (t, ^3J = 7.9 Hz, 1H, 5'''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 6.5 min, *m/z* = 387.1 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-Essigsäure-2'-(4'''-fluorphenethyl)-6'-(3''''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**110-65**, **IKT**) Ausbeute: 14.1 mg (39 µmol, 0.16 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.42 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3'-H), 1.53 (q, ^2J = ^3J = 11.8 Hz, 1H, 5'-H), 1.74–1.83 (m, 1H, 1''-H), 1.91–1.97 (m, 1H, 1''-H), 1.98–2.05 (m, 4H, 1-H, 3'-H), 2.21–2.26 (m, 1H, 5'-H), 2.67–2.82 (m, 2H, 2''-H), 3.47–3.54 (m, 1H, 2'-H), 4.36 (dd, ^3J = 11.6 Hz, ^3J = 2.1 Hz, 1H, 6'-H), 5.02 (tt, ^3J = 11.7 Hz, ^3J = 4.0 Hz, 1H, 4'-H), 6.74 (ddd, ^3J = 8.2 Hz, ^4J = 2.7 Hz, ^4J = 1.0 Hz, 1H, 6''''-H), 6.85 (t, ^4J = 1.8 Hz, 1H, 2''''-H), 6.89–6.92 (m, 1H, 4''''-H), 6.92 (t, ^3J(H,F) = ^3J(H,H) = 7.5 Hz, 2H, 3'''-H, 5'''-H), 7.12 (dd, ^3J = 8.5 Hz, ^4J(H,F) = 5.5 Hz, 2H, 2'''-H, 6'''-H), 7.21 (t, ^3J = 7.8 Hz, 1H, 5''''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 13.4 min, *m/z* = 357.1 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-Essigsäure-2'-(4'''-chlorphenethyl)-6'-(3''''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**110-66**, **ILT**) Ausbeute: 38.6 mg (103 µmol, 0.42 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.41 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3'-H), 1.53 (q, ^2J = ^3J = 11.8 Hz, 1H, 5'-H), 1.75–1.83 (m, 1H, 1''-H), 1.91–1.97 (m, 1H, 1''-H), 1.98–2.05 (m, 4H, 1-H, 3'-H), 2.21–2.26 (m, 1H, 5'-H), 2.67–2.82 (m, 2H, 2''-H), 3.47–3.53 (m, 1H, 2'-H), 4.36 (dd, ^3J = 11.5 Hz, ^3J = 1.9 Hz, 1H, 6'-H), 5.01 (tt, ^3J = 11.3 Hz, ^3J = 4.7 Hz, 1H,

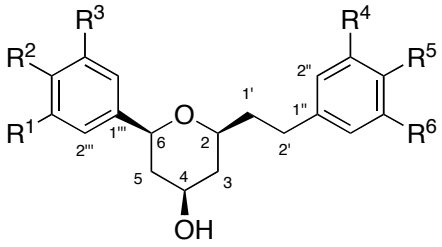
4'-H), 6.74 (dd, ^3J = 8.0 Hz, ^4J = 1.7 Hz, 1H, 6''''-H), 6.84 (t, ^4J = 2.0 Hz, 1H, 2''''-H), 6.90 (d, ^3J = 7.6 Hz, 1H, 4''''-H), 7.11 (d, ^3J = 8.2 Hz, 2H, 2'''-H, 6'''-H), 7.19–7.25 (m, 3H, 5''''-H, 3'''-H, 5'''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 6.6 min, *m/z* = 373.1 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-Essigsäure-2'-(2'-Pyridin-3''-yl-ethyl)-6'-(3''''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**110-67**, **IMT**) Ausbeute: 12.1 mg (35 µmol, 14 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.41 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3'-H), 1.57 (q, ^2J = ^3J = 11.8 Hz, 1H, 5'-H), 1.73–1.88 (m, 1H, 1''-H), 1.90–2.05 (m, 5H, 1-H, 3'-H, 1''-H), 2.20–2.25 (m, 1H, 5'-H), 2.71–2.81 (m, 2H, 2''-H), 3.44–3.50 (m, 1H, 2'-H), 4.31 (dd, ^3J = 11.5 Hz, ^3J = 1.8 Hz, 1H, 6'-H), 5.00 (tt, ^3J = 11.3 Hz, ^3J = 4.7 Hz, 1H, 4'-H), 6.74 (dd, ^3J = 8.0 Hz, ^4J = 2.5 Hz, 1H, 6''''-H), 6.82 (d, ^3J = 7.8 Hz, 1H, 4''''-H), 6.89 (t, ^4J = 1.9 Hz, 1H, 2''''-H), 7.19 (t, ^3J = 7.8 Hz, 1H, 5''''-H), 7.23–7.27 (m, 1H, 5'''-H), 7.54 (dd, ^3J = 7.9 Hz, ^4J = 1.7 Hz, 1H, 4'''-H), 8.44 (dd, ^3J = 4.9 Hz, ^4J = 1.6 Hz, 1H, 6'''-H), 8.48 (s, 1H, 6'''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 7.9 min, *m/z* = 340.1 $[M–H]^-$.

rac all-cis-Essigsäure-2-Phenethyl-6-(3'''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**110-68**, **IRT**) Ausbeute: 12.9 mg (38 µmol, 0.15 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.43 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3'-H), 1.54 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5'-H), 1.78–1.89 (m, 1H, 1''-H), 1.95–2.06 (m, 5H, 1-H, 3'-H, 1''-H), 2.22–2.27 (m, 1H, 5'-H), 2.70–2.86 (m, 2H, 2''-H), 3.50–3.56 (m, 1H, 2'-H), 4.37 (dd, ^3J = 11.4 Hz, ^3J = 1.2 Hz, 1H, 6'-H), 5.03 (tt, ^3J = 11.2 Hz, ^3J = 4.8 Hz, 1H, 4'-H), 5.15 (br.s, 1H, OH), 6.74 (dd, ^3J = 8.0 Hz, ^4J = 2.3 Hz, 1H, 6''''-H), 6.82 (s, 1H, 2''''-H), 6.91 (d, ^3J = 7.6 Hz 1H, 4''''-H), 7.17–7.30 (m, 6H, Ph-H, 5''''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 8.0 min, *m/z* = 339.1 $[M–H]^-$.

6.4.3 Synthese der Tetrahydropyran-4-ole

Nach den allgemeinen Arbeitsvorschriften AAV 7, AAV 8 und AAV 11 wurden die Tetrahydropyran-4-ole **112** an fester Phase synthetisiert. Die Abspaltung erfolgte nach AAV 9, wenn die Produkte **113** nur eine freie aromatische Hydroxyfunktion enthielten, und nach AAV 10, wenn die Produkte **113** zwei oder mehr aromatische Hydroxyfunktion enthielten. Die Nomenklatur der Essigsäuretetrahydropyran-4-ole **113** wurde einheitlich nach folgendem Schema durchgeführt, obwohl sie damit nicht in allen Fällen der Empfehlung der IUPAC folgt:



113

Bei Tetrahydropyranderivaten **113** mit heterocyclischen Substituenten wurde abweichend hiervon dem Heteroatom immer die höchste Priorität im Cyclus zugewiesen.

(2S,4R,6S)-2-(3'',4''-Methylendioxyphenethyl)-6-(4'''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-ol (**113-1**, **ABU**) Ausbeute: 42.1 mg (120 µmol, 0.48 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.30 (q, ^2J = ^3J = 11.5 Hz, 1H, 3-H), 1.47 (q, ^2J = ^3J = 12.6 Hz, 1H, 5-H), 1.55 (br.s, 1H, OH), 1.71–1.80 (m, 1H, 1'-H), 1.89–2.05 (m, 2H, 5-H, 1'-H), 2.16–2.21 (m, 1H, 3-H), 2.62–2.76 (m, 2H, 2'-H), 3.41–3.47 (m, 1H, 2-H), 3.93 (tt, ^3J = 11.3 Hz, ^3J = 4.2 Hz, 1H, 4-H), 4.28 (dd, ^3J = 11.1 Hz, ^3J = 1.8 Hz, 1H, 6-H), 4.72 (br.s, 1H, OH), 5.91 (s, 2H, OCH_2O), 6.63 (dd, ^3J = 8.0 Hz, ^4J = 1.8 Hz, 1H, 6''-H), 6.68 (d, ^4J = 1.8 Hz, 1H, 2''-H), 6.72 (d, ^3J = 8.0 Hz, 1H, 5''-H), 6.82 (d, ^3J = 8.7 Hz, 2H, 3'''-H, 5'''-H), 7.26 (d, ^3J = 8.7 Hz, 2H, 2'''-H, 6'''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 10.8 min, *m/z* = 341.1 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(3'',4''-Dimethoxyphenethyl)-6-(4'''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-ol (**113-2**, **AGU**): Ausbeute: 3.4 mg (9 µmol, 0.04 mmol/g) – Reinheit > 60 % (LC-MS) – LC-MS(ESI): t_R = 6.9 min, *m/z* = 381.1 $[M+Na]^+$.

(2S,4R,6S)-2-(3'',4'',5''-Trimethoxyphenethyl)-6-(4'''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-ol (**113-3**, **AHU**): Ausbeute: 43.9 mg (113 µmol, 0.45 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ee = 96 %, t_R (2*R*,4*S*,6*R*) = 27.4 min, t_R (2*S*,4*R*,6*S*) = 28.3 min – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.32 (q, ^2J = ^3J = 11.5 Hz, 1H, 3-H), 1.49 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 5-H), 1.59 (br.s, 1H, OH), 1.76–1.85 (m, 1H, 1'-H), 1.92–2.04 (m, 2H, 3-H, 1'-H), 2.16–2.22 (m, 1H, 5-H), 2.64–2.78 (m, 2H, 2'-H), 3.43–3.50 (m, 1H, 2-H), 3.81 (s, 6H, MeO), 3.82 (s, 3H, MeO), 3.95 (tt, ^3J = 12.4 Hz, ^3J = 4.6 Hz, 1H, 4-H), 4.28 (dd, ^3J = 11.3 Hz, ^3J = 2.0 Hz, 1H, 6-H), 4.97 (br.s, 1H, OH), 6.40 (s, 2H, 2''-H, 6''-H), 6.81 (d, ^3J = 8.2 Hz, 2H, 3'''-H, 5'''-H), 7.26 (d, ^3J = 8.2 Hz, 2H, 2'''-H, 6'''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 10.2 min, *m/z* = 387.1 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(4''-Fluorphenethyl)-6-(4'''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-ol (**113-4**, **AKU**): Ausbeute: 39.8 mg (126 µmol, 0.50 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.31 (q, ^2J = ^3J = 12.7 Hz, 1H, 3-H), 1.48 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 5-H), 1.55 (br.s, 1H, OH), 1.74–1.83 (m, 1H, 1'-H), 1.91–2.02 (m, 2H, 3-H, 1'-H), 2.16–2.21 (m, 1H, 5-H), 2.67–2.82 (m, 2H, 2'-H), 3.40–3.47 (m, 1H, 2-H), 3.95 (tt, ^3J = 11.4 Hz, ^3J = 4.1 Hz, 1H, 4-H), 4.28 (dd, ^3J = 11.6 Hz, ^3J = 1.9 Hz, 1H, 6-H), 4.75 (br.s, 1H, OH), 6.82 (d, ^3J = 8.6 Hz, 2H, 3'''-H, 5'''-H), 6.95 (t, ^3J (H,H) = ^3J (H,F) = 6.7 Hz, 2H, 3''-H, 5''-H), 7.13 (dd, ^3J (H,H) = 8.6 Hz, ^4J (H,F) = 5.4 Hz, 2H, 2''-H, 6''-H), 7.25 (d, ^3J = 8.6 Hz, 2H, 2'''-H, 6'''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 11.2 min, *m/z* = 315.1 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(4''-Chlorphenethyl)-6-(4'''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-ol (**113-5**, **ALU**): Ausbeute: 5.5 mg (17 µmol, 0.07 mmol/g) – Reinheit > 50 % (LC-MS) – LC-MS(ESI): t_R = 8.4 min, *m/z* = 333.1 $[M+H]^+$.

(2S,4R,6S)-2-(2'-Pyridin-3''-yl-ethyl)-6-(4'''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-ol (**113-6**, **AMU**) Ausbeute: 8.6 mg (29 µmol, 0.11 mmol/g) – Reinheit > 70 % (LC-MS) – LC-MS(ESI): t_R = 1.7 min, *m/z* = 300.1 $[M+H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(2'-Thien-3''-yl-ethyl)-6-(4'''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-ol (**113-7**, **ANU**) Ausbeute: 2.2 mg (7 µmol, 0.03 mmol/g). – LC-MS(ESI): t_R = 7.6 min, *m/z* = 305.1 $[M+H]^+$.

(2S,4R,6S)-2-(3'',4''-Methylendioxyphenethyl)-6-(4'''-hydroxy-3'''-methoxyphenyl)tetrahydropyran-4-ol (**113-8**, **BBU**) Ausbeute: 49.9 mg (134 µmol, 0.54 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – $[\alpha]_D^{20}$ = −54.6 ° (*c* = 1.0 in MeOH) – ee = 96 %, t_R (2*R*,4*S*,6*R*) = 23.6 min, t_R

(2*S*,4*R*,6*S*) = 27.0 min – ^{1}H-NMR (500 MHz, MeOD): δ = 1.29 (q, ^{2}J = ^{3}J = 11.6 Hz, 1H, 3-H), 1.50 (q, ^{2}J = ^{3}J = 11.6 Hz, 1H, 5-H), 1.78–1.84 (m, 1H, 1'-H), 1.88–1.95 (m, 1H, 1'-H), 2.00–2.03 (m, 1H, 3-H), 2.13–2.16 (m, 1H, 5-H), 2.66–2.78 (m, 2H, 2'-H), 3.48–3.53 (m, 1H, 2-H), 3.90 (tt, ^{3}J = 11.1 Hz, ^{3}J = 4.1 Hz, 1H, 4-H), 3.92 (s, 3H, MeO), 4.31 (d, ^{3}J = 11.3 Hz, 1H, 6-H), 5.93 (s, 2H, OCH_2O), 6.70 (d, ^{3}J = 8.2 Hz, 1H, 5''-H), 6.74–6.77 (m, 2H, 2'''-H, 6''-H), 6.83 (d, ^{3}J = 8.1 Hz, 1H, 5'''-H), 6.87 (dd, ^{3}J = 8.1 Hz, ^{4}J = 1.4 Hz, 1H, 6'''-H), 7.02 (s, 1H, 2''-H). – ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 31.4 (C-2'), 37.8 (C-1'), 40.9 (C-3), 42.7 (C-5), 55.9 (OMe), 68.5 (C-4), 74.7 (C-6), 77.2 (C-2), 100.7 (OCH_2O), 108.1 (C-2'''), 108.7 (C-2'), 108.9 (C-6'''), 114.1 (C-5'), 119.0 (C-6'), 121.1 (C-6'''), 134.2 (C-1'), 135.9 (C-1'''), 145.0 (C-4'), 145.5(C-3'''), 146.4 (C-3'''), 147.5 (C-3'). – LC-MS(ESI): t_R = 6.8 min, *m/z* = 371.1 $[M–H]^-$. – HRMS(FAB) *m/z* ber. für $C_{21}H_{24}O_6$ 372.1473, gef. 372.1548 $[M]^+$.

rac all-cis-2-(3'',4''-Dimethoxyphenethyl)-6-(4'''-hydroxy-3'''-methoxyphenyl)tetrahydropyran-4-ol (**113-9**, **BGUR**): Ausbeute: 10.9 mg (28 μmol, 0.11 mmol/g) – Reinheit = 88 % (LC-MS) – ee = 0 %, t_R (2*S*,4*R*,6*S*) = 31.7 min, t_R (2*S*,4*R*,6*S*) = 32.6 min – LC-MS(ESI): t_R = 9.4 min, *m/z* = 487.1 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(3'',4'',5''-Trimethoxyphenethyl)-6-(4'''-hydroxy-3'''-methoxyphenyl)tetrahydropyran-4-ol (**113-10**, **BHU**) Ausbeute: 51.4 mg (123 μmol, 0.49 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – $[\alpha]_D^{20}$ = −40.3 ° (*c* = 1.0 in MeOH) – ee = 98 %, t_R (2*R*,4*S*,6*R*) = 28.8 min, t_R (2*S*,4*R*,6*S*) = 30.6 min – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.33 (q, ^{2}J = ^{3}J = 11.5 Hz, 1H, 3-H), 1.50 (q, ^{2}J = ^{3}J = 11.6 Hz, 1H, 5-H), 1.64 (br.s, 1H, OH), 1.77–1.86 (m, 1H, 1'-H), 1.94–2.05 (m, 2H, 3-H, 1'-H), 2.16–2.28 (m, 1H, 5-H), 2.64–2.79 (m, 2H, 2'-H), 3.43–3.50 (m, 1H, 2-H), 3.81 (s, 6H, MeO), 3.82 (s, 3H, MeO), 3.86 (s, 3H, MeO), 3.95 (tt, ^{3}J = 11.2 Hz, ^{3}J = 4.5 Hz, 1H, 4-H), 4.28 (dd, ^{3}J = 11.5 Hz, ^{3}J = 1.8 Hz, 1H, 6-H), 5.59 (br.s, 1H, OH), 6.40 (s, 2H, 2''-H, 6''-H), 6.86 (dd, ^{3}J = 8.1 Hz, ^{4}J = 1.5 Hz, 1H, 6'''-H), 6.89 (d, ^{4}J = 1.5 Hz, 1H, 2'''-H), 6.93 (d, ^{3}J = 8.1 Hz, 1H, 5'''-H). – ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 32.1 (C-2'), 37.5 (C-3), 40.9 (C-1'), 42.8 (C-5), 55.9 (OMe), 56.0 (2 OMe), 60.8 (OMe), 68.4 (C-4), 74.8 (C-6), 77.3 (C-2), 105.4 (C-2'', C-6''), 108.6 (C-2'''), 114.1 (C-5'''), 119.0 (C-6'''), 134.1 (C-1'''), 136.1 (C-1''), 137.8 (C-4''), 145.1 (C-4'''), 147.5 (C-3'''), 153.1 (C-3'', C-5''). – LC-MS(ESI): t_R = 7.2 min, *m/z* = 417.1 $[M–H]^-$. – HRMS(FAB) *m/z* ber. für $C_{23}H_{30}O_7$ 418.1992, gef. 418.1994 $[M]^+$.

(2S,4R,6S)-2-(4''-Fluorphenethyl)-6-(4'''-hydroxy-3'''-methoxyphenyl)tetrahydropyran-4-ol (**113-11**, **BKU**) Ausbeute: 42.0 mg (121 µmol, 0.48 mmol/g) – ee = 96 %, t_R (2*R*,4*S*,6*R*) = 21.8 min, t_R (2*S*,4*R*,6*S*) = 23.5 min – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.31 (q, $^2J = {}^3J$ = 11.5 Hz, 1H, 3-H), 1.49 (q, $^2J = {}^3J$ = 11.6 Hz, 1H, 5-H), 1.59 (br.s, 1H, OH), 1.75–1.83 (m, 1H, 1'-H), 1.92–2.02 (m, 2H, 3-H, 1'-H), 2.16–2.21 (m, 1H, 5-H), 2.67–2.82 (m, 2H, 2'-H), 3.40–3.47 (m, 1H, 2-H), 3.87–4.00 (m, 4H, OMe, 4-H), 4.27 (dd, ^3J = 11.3 Hz, ^3J = 2.2 Hz, 1H, 6-H), 5.59 (br.s, 1H, OH), 6.85 (ddd, ^3J = 8.2 Hz, ^4J = 1.8 Hz, ^5J = 0.6 Hz, 1H, 6'''-H), 6.90 (d, ^3J = 8.2 Hz, 1H, 5'''-H), 6.92 (d, ^4J = 1.8 Hz, 1H, 2'''-H), 6.95 (t, ^3J(H,F) = ^3J(H,H) = 8.8 Hz, 2H, 3''-H, 5''-H), 7.13 (dd, ^3J (H,H) = 8.8 Hz, ^4J(H,F) = 5.4 Hz, 2H, 2''-H, 6''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 8.1 min, *m/z* = 345.1 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(4''-Chlorphenethyl)-6-(4'''-hydroxy-3'''-methoxyphenyl)tetrahydropyran-4-ol (**113-12**, **BLU**) Ausbeute: 8.0 mg (22 µmol, 0.09 mmol/g) – ee = 97 %, t_R (2*R*,4*S*,6*R*) = 20.4 min, t_R (2*S*,4*R*,6*S*) = 23.6 min – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (500 MHz, MeOD): δ = 1.28 (q, $^2J = {}^3J$ = 11.5 Hz, 1H, 3-H), 1.48 (q, $^2J = {}^3J$ = 11.7 Hz, 1H, 5-H), 1.80–1.87 (m, 1H, 1'-H), 1.90–1.97 (m, 1H, 1'-H), 1.99–2.02 (m, 2H, 3-H), 2.11–2.15 (m, 1H, 5-H), 2.72–2.84 (m, 2H, 2'-H), 3.46–3.52 (m, 1H, 2-H), 3.89 (tt, ^3J = 11.0 Hz, ^3J = 4.8 Hz, 1H, 4-H), 3.90 (s, 3H, OMe), 4.31 (d, ^3J = 10.0 Hz, ^3J = 1.8 Hz, 1H, 6-H), 6.81 (d, ^3J = 8.1 Hz, 1H, 5'''-H), 6.85 (dd, ^3J = 8.1 Hz, ^4J = 1.6 Hz, 1H, 6'''-H), 7.00 (d, ^4J = 1.6 Hz, 1H, 2'''-H), 7.12 (d, ^3J = 8.3 Hz, 2H, 2''-H, 6''-H), 7.28 (d, ^3J = 8.3 Hz, 2H, 3''-H, 5''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 7.6 min, *m/z* = 361.1 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(2'-Pyridin-3''-yl-ethyl)-6-(4'''-hydroxy-3'''-methoxyphenyl)tetrahydropyran-4-ol (**113-13**, **BMU**) Ausbeute: 35.6 mg (108 µmol, 0.43 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.33 (q, $^2J = {}^3J$ = 11.5 Hz, 1H, 3-H), 1.51 (q, $^2J = {}^3J$ = 11.6 Hz, 1H, 5-H), 1.77–1.85 (m, 1H, 1'-H), 1.93–2.03 (m, 2H, 3-H, 1'-H), 2.15–2.20 (m, 1H, 5-H), 2.71–2.86 (m, 2H, 2'-H), 3.43–3.50 (m, 1H, 2-H), 3.86–3.96 (m, 4H, OMe, 4-H), 4.26 (dd, ^3J = 11.5 Hz, ^3J = 2.0 Hz, 1H, 6-H), 6.84 (dd, ^3J = 8.2 Hz, ^4J = 1.8 Hz, 1H, 6'''-H), 6.90 (d, ^4J = 1.8 Hz, 1H, 2'''-H), 6.91 (d, ^3J = 8.2 Hz, 1H, 5'''-H), 7.22 (ddd, ^3J = 7.8 Hz, ^3J = 4.9 Hz, ^5J = 0.6 Hz, 1H, 5''-H), 7.53 (td, ^3J = 7.8 Hz, ^4J = 2.0 Hz, 1H, 4''-H), 8.43 (dd, ^3J = 4.9 Hz, ^4J = 1.5 Hz, 1H, 6''-H), 8.45 (d, ^4J = 1.5 Hz, 1H, 2''-H).– LC-MS(ESI): t_R = 5.5 min, *m/z* = 328.1 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(2'-Thien-2''-yl-ethyl)-6-(4'''-hydroxy-3'''-methoxyphenyl)tetrahydropyran-4-ol (**113-14**, **BNU**) Ausbeute: 6.8 mg (20 µmol, 0.08 mmol/g) – Reinheit > 50 % (LC-MS) – LC-MS(ESI): t_R = 7.7 min, *m/z* = 335.1 $[M+H]^+$.

rac. all-cis-2-Phenethyl-6-(4'''-hydroxy-3'''-methoxyphenyl)tetrahydropyran-4-ol (**113-15**, **BRU**) Ausbeute: 10.7 mg (33 µmol, 0.13 mmol/g) – t_R (2*R*,4*S*,6*R*) = 28.2 min, t_R (2*S*,4*R*,6*S*) = 32.9 min, Hexan/*i*-PrOH = 85 : 15 – LC-MS(ESI): t_R = 7.0 min, *m/z* = 327.0 $[M-H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(3'',4''-Methylendioxyphenethyl)-6-(4'''-benzyloxy-3'''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-ol (**113-16**, **CBU**) Ausbeute: 42.8 mg (93 µmol, 0.37 mmol/g) – ee = 89 %, t_R (2*R*,4*S*,6*R*) = 36.2 min, t_R (2*S*,4*R*,6*S*) = 39.1 min – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.29 (q, ^2J = ^3J = 11.5 Hz, 1H, 3-H), 1.48 (q, ^2J = ^3J = 12.6 Hz, 1H, 5-H), 1.55 (br.s, 1H, OH), 1.71–1.80 (m, 1H, 1'-H), 1.89–2.01 (m, 2H, 3-H, 1'-H), 2.15–2.20 (m, 1H, 5-H), 2.62–2.76 (m, 2H, 2'-H), 3.39–3.46 (m, 1H, 2-H), 3.93 (tt, ^3J = 11.4 Hz, ^3J = 4.1 Hz, 1H, 4-H), 4.25 (dd, ^3J = 11.1 Hz, ^3J = 1.8 Hz, 1H, 6-H), 5.11 (s, 2H, PhCH_2), 5.68 (br.s, 1H, OH), 5.91 (s, 2H, OCH_2O), 6.63 (dd, ^3J = 7.9 Hz, ^4J = 1.6 Hz, 1H, 6''-H), 6.68 (d, ^4J = 1.6 Hz, 1H, 2''-H), 6.72 (d, ^3J = 7.9 Hz, 1H, 5''-H), 6.83 (dd, ^3J = 8.4 Hz, ^4J = 2.0 Hz, 1H, 6'''-H), 6.90 (d, ^3J = 8.4 Hz, 1H, 5'''-H), 7.00 (d, ^4J = 2.0 Hz, 1H, 2'''-H), 7.34–7.43 (m, 5 H, Ph-H). – LC-MS(ESI): t_R = 9.3 min, *m/z* = 447.1 $[M-H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(3'',4''-Dimethoxyphenethyl)-6-(4'''-benzyloxy-3'''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-ol (**113-17**, **CGU**) Ausbeute: 16.4 mg (35 µmol, 0.14 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.30 (q, ^2J = ^3J = 11.5 Hz, 1H, 3-H), 1.46 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 5-H), 1.56 (br.s, 1H, OH), 1.74–1.83 (m, 1H, 1'-H), 1.92–2.02 (m, 2H, 3-H, 1'-H), 2.16–2.21 (m, 1H, 5-H), 2.65–2.80 (m, 2H, 2'-H), 3.41–3.47 (m, 1H, 2-H), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.85 (s, 3H, OMe), 3.91 (tt, ^3J = 11.5 Hz, ^3J = 4.6 Hz, 1H, 4-H), 4.26 (dd, ^3J = 11.2 Hz, ^3J = 4.0 Hz, 1H, 6-H), 5.11 (s, 2H, PhCH_2), 5.70 (br.s, 1H, OH), 6.74–6.78 (m, 2H, 2''-H, 6''-H), 6.79 (d, ^3J = 8.6 Hz, 1H, 5''-H), 6.85 (dd, ^3J = 8.4 Hz, ^4J = 2.0 Hz, 1H, 6'''-H), 6.90 (d, ^3J = 8.4 Hz, 1H, 5'''-H), 7.02 (d, ^4J = 2.0 Hz, 1H, 2'''-H), 7.34–7.44 (m, 5 H, Ph-H). – LC-MS(ESI): t_R = 8.8 min, *m/z* = 463.1 $[M-H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(3'',4'',5''-Trimethoxyphenethyl)-6-(4'''-benzyloxy-3'''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-ol (**113-18**, **CHU**) Ausbeute: 46.0 mg (93 µmol, 0.37 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – $[\alpha]_D^{20}$ = −36.0 ° (*c* = 1.0 in MeOH) – ee = 96 %, t_R (2*R*,4*S*,6*R*) = 29.8 min, t_R

(2*S*,4*R*,6*S*) = 35.0 min – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.31 (q, ^2J = ^3J = 11.5 Hz, 1H, 3-H), 1.47 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 5-H), 1.59 (br.s, 1H, OH), 1.76–1.85 (m, 1H, 1'-H), 1.92–2.03 (m, 2H, 3-H, 1'-H), 2.16–2.21 (m, 1H, 5-H), 2.64–2.80 (m, 2H, 2'-H), 3.43–3.49 (m, 1H, 2-H), 3.82 (s, 9H, 3 OMe), 3.91 (tt, ^3J = 11.5 Hz, ^3J = 5.1 Hz, 1H, 4-H), 4.27 (dd, ^3J = 11.2 Hz, ^3J = 4.2 Hz, 1H, 6-H), 5.11 (s, 2H, PhCH_2), 5.69 (br.s, 1H, OH), 6.41 (s, 2H, 2"-H, 6"-H), 6.84 (dd, ^3J = 8.3 Hz, ^4J = 2.0 Hz, 1H, 6'''-H), 6.90 (d, ^3J = 8.3 Hz, 1H, 5'''-H), 7.02 (d, ^4J = 2.0 Hz, 1H, 2'''-H), 7.34–7.43 (m, 5 H, Ph-H). – ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 32.1 (C-2'), 37.6 (C-3), 40.9 (C-1'), 42.8 (C-5), 56.0 (2 OMe), 60.8 (OMe), 68.5 (C-4), 71.2 (*C*H_2Ph), 74.8 (C-6), 76.9 (C-2), 105.4 (C-2", C-6"), 112.0 (C-2'''*), 112.7 (C-5'''*), 117.4 (C-6'''), 127.8 (2 C, Ph-C), 128.4 (Ph-C), 128.7 (2 C, Ph-C), 135.96 (C-1'''**), 136.03 (C-1"**), 136.3 (Ph-C**), 137.8(C-4"), 145.1 (C-3'''***), 145.8 (C-4'''***), 153.1 (C-3", C-5"). – LC-MS(ESI): t_R = 8.6 min, *m/z* = 493.2 $[M–H]^-$. – HRMS(FAB) *m/z* ber. für $C_{29}H_{34}O_7$ 494.2305, gef. 494.2321 $[M]^+$.

(2S,4R,6S)-2-(4''-Chlorphenethyl)-6-(4'''-benzyloxy-3'''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-ol (**113-19**, **CKU**) Ausbeute: 24.3 mg (58 µmol, 0.23 mmol/g) – Reinheit > 80 % (LC-MS) – LC-MS(ESI): t_R = 9.4 min, *m/z* = 421.1 $[M–H]^-$.

(2S, 4R, 6S)-2-(2'-Pyridin-3''-yl-ethyl)-6-(4'''-benzyloxy-3'''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-ol (**113-20**, **CMU**) Ausbeute: 28.6 mg (71 µmol, 0.28 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ee = 95 %, t_R (2*R*,4*S*,6*R*) = 34.8 min, t_R (2*S*,4*R*,6*S*) = 36.2 min – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.31 (q, ^2J = ^3J = 11.5 Hz, 1H, 3-H), 1.47 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 5-H), 1.75–1.84 (m, 1H, 1'-H), 1.91–2.00 (m, 2H, 3-H, 1'-H), 2.14–2.19 (m, 1H, 5-H), 2.70–2.85 (m, 2H, 2'-H), 3.38–3.45 (m, 1H, 2-H), 3.82 (s, 9H, 3 OMe), 3.90 (tt, ^3J = 11.3 Hz, ^3J = 4.2 Hz, 1H, 4-H), 4.24 (dd, ^3J = 11.4 Hz, ^3J = 1.8 Hz, 1H, 6-H), 5.10 (s, 2H, PhCH_2), 6.82 (dd, ^3J = 8.3 Hz, ^4J = 2.0 Hz, 1H, 6'''-H), 6.89 (d, ^3J = 8.3 Hz, 1H, 2'''-H), 6.90 (d, ^4J = 2.0 Hz, 1H, 5'''-H), 7.21 (dd, ^3J = 7.4 Hz, ^3J = 4.7 Hz, 1H, 5"-H), 7.32–7.43 (m, 5 H, Ph-H), 7.53 (td, ^3J = 7.8 Hz, ^4J = 1.7 Hz, 1H, 4"-H), 8.41 (dd, ^3J = 4.7 Hz, ^4J = 1.7 Hz, 1H, 6"-H), 8.44 (d, ^4J = 1.7 Hz, 1H, 2"-H). – LC-MS(ESI): t_R = 7.6 min, *m/z* = 404.1 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(4''-Methoxyphenethyl)-6-(3''',4'''-dihydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-ol (**113-21**, **DAU**) Ausbeute: 8.1 mg (24 µmol, 0.09 mmol/g) – Reinheit > 80 % (LC-MS) – LC-MS(ESI): t_R = 7.3 min, *m/z* = 343.1 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(4''-hydroxy-3''-methoxyphenethyl)-6-(3''',4'''-dihydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-ol (**113-22**, **DDU**) Ausbeute: 2.7 mg (7 µmol, 0.03 mmol/g) – Reinheit > 50 % (LC-MS) – LC-MS(ESI): t_R = 5.1 min, *m/z* = 359.1 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(3'',4''-Dimethoxyphenethyl)-6-(3''',4'''-dihydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-ol (**113-23**, **DGU**) Ausbeute: 15.8 mg (42 µmol, 0.17 mmol/g) – Reinheit > 80 % (LC-MS) – LC-MS(ESI): t_R = 6.6 min, *m/z* = 373.1 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(3'',4'',5''-Trimethoxyphenethyl)-6-(3''',4'''-dihydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-ol (**113-24**, **DHU**) Ausbeute: 5.6 mg (14 µmol, 0.06 mmol/g) – Reinheit > 80 % (LC-MS) – LC-MS(ESI): t_R = 8.6 min, *m/z* = 403.1 $[M–H]^-$, 808.4 $[2M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(4'-Methoxyphenethyl)-6-(3'''-brom-4'''-hydroxy-5'''-methoxyphenyl)tetrahydropyran-4-ol (**113-25**, **EAU**): Ausbeute: 22.0 mg (50 µmol, 0.20 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ee = 92 %, t_R (2*R*,4*S*,6*R*) = 28.4 min, t_R (2*S*,4*R*,6*S*) = 31.8 min – ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.23 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3-H), 1.36 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5-H), 1.73–1.79 (m, 1H, 1'-H), 1.85–1.91 (m, 1H, 1'-H), 1.94–1.97 (m, 1H, 3-H), 2.07–2.11 (m, 1H, 5-H), 2.62–2.76 (m, 2H, 2'-H), 3.41–3.46 (m, 1H, 6-H), 3.74 (s, 3H, OMe), 3.77–3.85 (m, 1H, 4-H), 3.88 (s, 3H, OMe), 4.24 (dd, ^3J = 11.3 Hz, ^3J = 2.0 Hz, 1H, 2-H), 6.81 (d, 2H, ^3J = 8.5 Hz, 3''-H, 5''-H), 6.92 (d, ^4J = 1.3 Hz, 1H, 2'''-H), 6.92 (d, ^4J = 1.3 Hz, 1H, 6'''-H), 7.09 (d, 2H, ^3J = 8.5 Hz, 2''-H, 6''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 8.7 min, *m/z* = 435.0 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(3'',4''-Methylendioxyphenethyl)-6-(3'''-brom-4'''-hydroxy-5'''-methoxyphenyl)-tetrahydropyran-4-ol (**113-26**, **EBU**): Ausbeute: 66.1 mg (146 µmol, 0.59 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ee = 90 %, t_R (2*R*,4*S*,6*R*) = 27.7 min, t_2 (2*S*,4*R*,6*S*) = 31.4 min – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.29 (q, ^2J = ^3J = 11.5 Hz, 1H, 3-H), 1.44 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 5-H), 1.65 (br.s, 1H, OH), 1.71–1.81 (m, 1H, 1'-H), 1.90–2.02 (m, 2H, 3-H, 1'-H), 2.14–2.19 (m, 1H, 5-H), 2.61–2.75 (m, 2H, 2'-H), 3.39–3.46 (m, 1H, 2-H), 3.86–3.98 (m, 4H, OMe, 4-H), 4.23 (dd, ^3J = 11.3 Hz, ^3J = 2.0 Hz, 1H, 6-H), 5.91 (s, 3H, OH, OCH_2O), 6.62 (dd, ^3J = 7.9 Hz, ^4J = 1.7 Hz, 1H, 6''-H), 6.68 (d, ^4J = 1.7 Hz, 1H, 2''-H), 6.72 (d, ^3J = 7.9 Hz, 1H, 5''-H), 6.86 (d, ^4J = 1.8 Hz, 1H, 6'''-H), 7.10 (d, ^4J = 1.7 Hz, 1H, 2'''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 8.6 min, *m/z* = 449.0 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(4'-Hydroxyphenethyl)-6-(3'''-brom-4'''-hydroxy-5'''-methoxyphenyl)tetrahydropyran-4-ol (**113-27**, **ECU**): Ausbeute: 19.9 mg (47 µmol, 0.19 mmol/g) – Reinheit > 80 % (LC-MS) – LC-MS(ESI): t_R = 7.0 min, *m/z* = 421.0.0 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(3'',4''-Dimethoxyphenethyl)-6-(3'''-brom-4'''-hydroxy-5'''-methoxyphenyl)tetrahydropyran-4-ol (**113-28**, **EGU**): Ausbeute: 43.7 mg (94 µmol, 0.37 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.31 (q, ^2J = ^3J = 11.5 Hz, 1H, 3-H), 1.45 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 5-H), 1.61 (br.s, 1H, OH), 1.77–1.84 (m, 1H, 1'-H), 1.94–2.04 (m, 2H, 3-H, 1'-H), 2.15–2.19 (m, 1H, 5-H), 2.65–2.77 (m, 2H, 2'-H), 3.41–3.46 (m, 1H, 2-H), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.85 (s, 3H, OMe), 3.88–4.01 (m, 4H, OMe, 4-H), 4.24 (dd, ^3J = 11.2 Hz, ^3J = 1.8 Hz, 1H, 6-H), 5.90 (s, 1H, OH), 6.71–6.73 (m, 2H, 2''-H, 6''-H), 6.79 (d, ^3J = 8.3 Hz, 1H, 5''-H), 6.86 (d, ^4J = 1.5 Hz, 1H, 6'''-H), 7.10 (d, ^4J = 1.5 Hz, 1H, 2'''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 7.8 min, *m/z* = 465.0 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(3'',4'',5''-Trimethoxyphenethyl)-6-(3'''-brom-4'''-hydroxy-5'''-methoxyphenyl)-tetrahydropyran-4-ol (**113-29**, **EHU**): Ausbeute: 25.9 mg (52 µmol, 0.21 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ee = 96 %, t_R (2*R*,4*S*,6*R*) = 28.2 min, t_R (2*S*,4*R*,6*S*) = 32.4 min – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.32 (q, ^2J = ^3J = 10.9 Hz, 1H, 3-H), 1.45 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 5-H), 1.74 (br.s, 1H, OH), 1.78–1.87 (m, 1H, 1'-H), 1.93–2.05 (m, 2H, 3-H, 1'-H), 2.14–2.19 (m, 1H, 5-H), 2.62–2.78 (m, 2H, 2'-H), 3.40–3.48 (m, 1H, 2-H), 3.81 (s, 9H, OMe), 3.85–4.01 (m, 4H, OMe, 4-H), 4.24 (dd, ^3J = 11.5 Hz, ^3J = 2.0 Hz, 1H, 6-H), 5.93 (br.s, 1H, OH), 6.40 (s, 2H, 2''-H, 6''-H), 6.85 (d, ^4J = 1.8 Hz, 1H, 6'''-H), 6.68 (dd, ^4J = 1.8 Hz, ^4J = 0.5 Hz, 1H, 2'''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 6.4 min, *m/z* = 537.0 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(4''-Fluorphenethyl)-6-(3'''-brom-4'''-hydroxy-5'''-methoxyphenyl)tetrahydropyran-4-ol (**113-30**, **EKU**): Ausbeute: 12.8 mg (30 µmol, 0.12 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – $[\alpha]_D^{20}$ = −46.3 ° (*c* = 1.0 in MeOH) – ^{1}H-NMR (500 MHz, MeOD): δ = 1.28 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3-H), 1.41 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 5-H), 1.79–1.86 (m, 1H, 1'-H), 1.90–1.97 (m, 1H, 1'-H), 1.98–2.02 (m, 1H, 3-H), 2.12–2.15 (m, 1H, 5-H), 2.71–2.84 (m, 2H, 2'-H), 3.46–3.51 (m, 1H, 2-H), 3.89 (tt, ^3J = 11.2 Hz, ^3J = 6.5 Hz, 1H, 4-H), 3.92 (s, 3H, OMe), 4.29 (dd, ^3J = 11.5 Hz, ^3J = 1.5 Hz, 1H, 6-H), 6.96 (d, ^4J = 1.5 Hz, 1H, 6'''-H), 6.95 (t, ^3J(H,F) = ^3J(H,H) = 8.8 Hz, 2H, 3''-H, 5''-H), 7.11 (d, ^4J = 1.5 Hz, 1H, 2'''-H), 7.23 (t, ^3J(H,H) = 8.5 Hz, ^4J(H,F) = 5.5 Hz, 2H, 2''-H, 6''-H). – HSQC, HMBC (126 MHz, MeOD) δ = 30.7 (HMBC, HSQC, C-2'), 37.7 (HMBC, HSQC, C-1'), 40.6 (HSQC, C-5), 42.8 (HSQC, C-3),

55.6 (HSQC, OMe), 67.6 (HMBC, HSQC, C-4), 75.0 (HMBC, HSQC, C-6), 77.0 (HMBC, HSQC, C-2), 108.5 (HMBC, HSQC, 6'''-H), 114.8 (HMBC, HSQC, C-3'', C-5''), 116.8 (HMBC, C-3'''), 122.1 (HMBC, HSQC, C-2'''), 129.8 (HMBC, HSQC, C-2'', C-6''), 134.7 (HMBC, C-1'''), 137.9 (HMBC, C-1''), 143.2 (HMBC, C-4'''), 148.2 (HMBC, C-5'''), 161.3 (HMBC, d, ^2J(C,F) = 165 Hz, C-4''). – LC-MS(ESI): t_R = 8.9 min, *m/z* = 425.0 $[M–H]^-$. – HRMS(FAB) *m/z* ber. für $C_{20}H_{23}{}^{79}BrFO_4$ 424.0685, gef. 424.0712 $[M]^+$.

(2S,4R,6S)-2-(4''-Chlorphenethyl)-6-(3'''-brom-4'''-hydroxy-5'''-methoxyphenyl)tetrahydropyran-4-ol (**113-31**, **ELU**): Ausbeute: 19.9 mg (45 µmol, 0.18 mmol/g) – Reinheit > 50 % (LC-MS) – LC-MS(ESI): t_R = 9.3 min, *m/z* = 463.0 $[M+H]^+$.

(2S,4R,6S)-2-(2'-Pyridin-3''-yl-ethyl)-6-(3'''-brom-4'''-hydroxy-5'''-methoxyphenyl)tetrahydropyran-4-ol (**113-32**, **EMU**): Ausbeute: 26.9 mg (66 µmol, 0.26 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ee = 97 %, t_R (2*R*,4*S*,6*R*) = 28.7 min, t_R (2*S*,4*R*,6*S*) = 30.8 min – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.32 (q, ^2J = ^3J = 11.5 Hz, 1H, 3-H), 1.45 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 5-H), 1.74 (br.s, 1H, OH), 1.78–1.87 (m, 1H, 1'-H), 1.94–2.03 (m, 2H, 3-H, 1'-H), 2.14–2.18 (m, 1H, 5-H), 2.62–2.78 (m, 2H, 2'-H), 3.40–3.46 (m, 1H, 2-H), 3.87–4.96 (m, 4H, OMe, 4-H), 4.23 (dd, ^3J = 11.5 Hz, ^3J = 2.2 Hz, 1H, 6-H), 6.83 (d, ^4J = 1.9 Hz, 1H, 6'''-H), 7.09 (dd, ^4J = 1.9 Hz, ^4J = 0.6 Hz, 1H, 2'''-H), 7.25 (ddd, ^3J = 7.8 Hz, ^3J = 4.9 Hz, ^5J = 0.8 Hz, 1H, 5''-H), 7.56 (td, ^3J = 8.2 Hz, ^4J = 1.7 Hz, 1H, 4''-H), 8.46 (dd, ^3J = 4.9 Hz, ^4J = 1.7 Hz, 1H, 6''-H), 8.48 (d, ^4J = 1.7 Hz, 1H, 2''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 6.5 min, *m/z* = 408.0 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(2'-Thien-2''-yl-ethyl)-6-(3'''-brom-4'''-hydroxy-5'''-methoxyphenyl)tetrahydropyran-4-ol (**113-33**, **ENU**): Ausbeute: 10.8 mg (26 µmol, 0.10 mmol/g) – Reinheit > 50 % (LC-MS) – LC-MS(ESI): t_R = 8.5 min, *m/z* = 413.0 $[M+H]^+$.

(2S,4R,6S)-2-(4''-Methoxyphenethyl)-6-(3''',5'''-difluor-4'''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-ol (**113-34**, **FAU**): Ausbeute: 33.1 mg (91 µmol, 0.36 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.29 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 3-H), 1.35 (q, ^2J = ^3J = 11.8 Hz, 1H, 5-H), 1.58 (br.s, 1H, OH), 1.75–1.83 (m, 1H, 1'-H), 1.91–2.03 (m, 2H, 3-H, 1'-H), 2.14–2.19 (m, 1H, 5-H), 2.63–2.78 (m, 2H, 2'-H), 3.40–3.46 (m, 1H, 2-H), 3.79 (s, 3H, OMe), 3.92 (tt, ^3J = 11.8 Hz, ^3J = 4.3 Hz, 1H, 4-H), 4.24 (dd, ^3J = 11.5 Hz, ^3J = 4.3 Hz, 1H, 6-H), 5.16 (br.s, 1H, OH), 6.82 (d, 2H, ^3J = 8.7 Hz, 3''-H, 5''-H), 6.93 (d, ^3J(H,F) = 8.4

Hz, 2H, 2'''-H, 6'''-H), 7.10 (d, ^3J = 8.7 Hz, 2H, 2''-H, 6''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 11.5 min, *m/z* = 363.2 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(3'',4''-Methylendioxyphenethyl)-6-(3''',5'''-difluor-4'''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-ol (**113-35**, **FBU**): Ausbeute: 30.6 mg (81 µmol, 0.32 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.29 (q, ^2J = ^3J = 11.4 Hz, 1H, 3-H), 1.37 (q, ^2J = ^3J = 11.5 Hz, 1H, 5-H), 1.56 (br.s, 1H, OH), 1.73–1.81 (m, 1H, 1'-H), 1.89–2.02 (m, 2H, 3-H, 1'-H), 2.14–2.19 (m, 1H, 5-H), 2.62–2.76 (m, 2H, 2'-H), 3.40–3.46 (m, 1H, 2-H), 3.93 (tt, ^3J = 11.2 Hz, ^3J = 4.3 Hz, 1H, 4-H), 4.25 (dd, ^3J = 11.5 Hz, ^3J = 2.1 Hz, 1H, 6-H), 5.14 (br.s, 1H, OH), 5.92 (s, 1H, OCH_2O), 6.61 (dd, ^3J = 7.8 Hz, ^4J = 1.7 Hz, 1H, 6''-H), 6.66 (d, ^4J = 1.7 Hz, 1H, 2''-H), 6.72 (d, ^3J = 7.8 Hz, 1H, 5''-H), 6.93 (d, ^3J(H,F) = 8.4 Hz, 2H, 2'''-H, 6'''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 11.4 min, *m/z* = 377.0 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(4''-Hydroxyphenethyl)-6-(3''',5'''-difluor-4'''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-ol (**113-36**, **FCU**): Ausbeute: 16.8 mg (48 µmol, 0.19 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.25 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3-H), 1.33 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 5-H), 1.75–1.82 (m, 1H, 1'-H), 1.88–1.95 (m, 1H, 1'-H), 1.97–2.01 (m, 1H, 3-H), 2.12–2.16 (m, 1H, 5-H), 2.63–2.75 (m, 2H, 2'-H), 3.45–3.50 (m, 1H, 2-H), 3.86 (tt, ^3J = 11.0 Hz, ^3J = 4.5 Hz, 1H, 4-H), 4.29 (d, ^3J = 10.0 Hz, 1H, 6-H), 6.71–6.74 (m, 3''-H, 5''-H), 6.96 (d, ^3J(H,F) = 9.0 Hz, 2H, 2'''-H, 6'''-H), 7.03 (d, ^3J = 8.1 Hz, 2H, 2''-H, 6''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 7.1 min, *m/z* = 349.1 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(3'',4''-Dimethoxyphenethyl)-6-(3''',5'''-difluor-4'''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-ol (**113-37**, **FGU**): Ausbeute: 9.9 mg (25 µmol, 0.10 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.30 (q, ^2J = ^3J = 11.5 Hz, 1H, 3-H), 1.38 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5-H), 1.58 (br.s, 1H, OH), 1.76–1.85 (m, 1H, 1'-H), 1.92–2.04 (m, 2H, 3-H, 1'-H), 2.15–2.20 (m, 1H, 5-H), 2.64–2.80 (m, 2H, 2'-H), 3.41–3.48 (m, 1H, 2-H), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.86 (s, 3H, OMe), 3.87–3.96 (m, 1H, 4-H), 4.25 (dd, ^3J = 11.4 Hz, ^3J = 2.1 Hz, 1H, 6-H), 5.16 (br.s, 1H, OH), 6.71–6.73 (m, 2H, 2''-H, 6''-H), 6.79 (d, ^3J = 8.4 Hz, 1H, 5''-H), 6.94 (d, ^3J(H,F) = 8.2 Hz, 2H, 2'''-H, 6'''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 10.7 min, *m/z* = 393.1 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(3',4',5'-Trimethoxyphenethyl)-6-(3''',5'''-difluor-4'''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-ol (**113-38**, **FHU**): Ausbeute: 40.0 mg (94 µmol, 0.38 mmol/g) – Reinheit > 80 %

(^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.31 (q, ^2J = ^3J = 11.5 Hz, 1H, 3-H), 1.39 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5-H), 1.59 (br.s, 1H, OH), 1.78–1.86 (m, 1H, 1'-H), 1.93–2.12 (m, 3H, 5-H, 3-H, 1'-H), 2.63–2.80 (m, 2H, 2'-H), 3.43–3.49 (m, 1H, 2-H), 3.82 (s, 9H, OMe), 3.93 (tt, ^3J = 11.4 Hz, ^3J = 4.1 Hz, 1H, 4-H), 4.25 (dd, ^3J = 11.5 Hz, ^3J = 1.9 Hz, 1H, 6-H), 5.30 (br.s, 1H, OH), 6.40 (s, 2H, 2''-H, 6''-H), 6.95 (d, ^3J(H,F) = 8.4 Hz, 2H, 2'''-H, 6'''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 10.7 min, *m/z* = 423.1 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(4''-Fluorphenethyl)-6-(3''',5'''-difluor-4'''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-ol (**113-39**, **FKU**): Ausbeute: 41.6 mg (118 µmol, 0.47 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.30 (q, ^2J = ^3J = 11.5 Hz, 1H, 3-H), 1.38 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 5-H), 1.56 (br.s, 1H, OH), 1.75–1.84 (m, 1H, 1'-H), 1.91–2.02 (m, 2H, 3-H, 1'-H), 2.14–2.20 (m, 1H, 5-H), 2.67–2.82 (m, 2H, 2'-H), 3.39–3.46 (m, 1H, 2-H), 3.92 (tt, ^3J = 11.2 Hz, ^3J = 4.0 Hz, 1H, 4-H), 4.24 (dd, ^3J = 11.4 Hz, ^3J = 1.9 Hz, 1H, 6-H), 5.15 (br.s, 1H, OH), 6.91–6.98 (m, 4H, 2'''-H, 6'''-H, 3''-H, 5''-H), 7.13 (dd, ^3J = 8.2 Hz, ^4J(H,F) = 5.4 Hz, 2H, 2''-H, 6''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 11.8 min, *m/z* = 351.1 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(2'-Pyridin-3-yl''-ethyl)-6-(3''',5'''-difluor-4'''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-ol (**113-40**, **FMU**): Ausbeute: 7.4 mg (22 µmol, 0.09 mmol/g) – Reinheit > 80 % (LC-MS) – LC-MS(ESI): t_R = 5.8 min, *m/z* = 336.1 $[M–H]^+$.

(2S,4R,6S)-2-(4''-Methoxyphenethyl)-6-(3'''-Chlor-4'''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-ol (**113-41**, **GAU**): Ausbeute: 31.3 mg (86 µmol, 0.35 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.30 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3-H), 1.43 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 5-H), 1.56 (br.s, 1H, OH), 1.74–1.82 (m, 1H, 1'-H), 1.91–2.03 (m, 2H, 3-H, 1'-H), 2.15–2.20 (m, 1H, 5-H), 2.64–2.78 (m, 2H, 2'-H), 3.40–3.47 (m, 1H, 2-H), 3.79 (s, 3H, OMe), 3.92 (tt, ^3J = 11.8 Hz, ^3J = 4.3 Hz, 1H, 4-H), 4.26 (dd, ^3J = 11.5 Hz, ^3J = 2.2 Hz, 1H, 6-H), 5.53 (br.s, 1H, OH), 6.82 (d, 2H, ^3J = 8.8 Hz, 3''-H, 5''-H), 6.99 (d, ^3J = 8.4 Hz, 1H, 5'''-H), 7.10 (d, ^3J = 8.8 Hz, 2H, 2''-H, 6''-H), 7.17 (ddd, ^3J = 8.4 Hz, ^4J = 2.2 Hz, ^4J = 0.6 Hz, 1H, 6'''-H), 7.36 (d, ^4J = 2.2 Hz, 1H, 2'''-H). –LC-MS(ESI): t_R = 11.6 min, *m/z* = 361.0 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(3'',4''-Methylendioxyphenethyl)-6-(3''''-chlor-4'''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-ol (**113-42**, **GBU**): Ausbeute: 37.0 mg (98 µmol, 0.39 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.29 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3-H), 1.43 (q,

^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 5-H), 1.54 (s, 1H, OH), 1.72–1.81 (m, 1H, 1'-H), 1.88–2.02 (m, 2H, 3-H, 1'-H), 2.15–2.20 (m, 1H, 5-H), 2.62–2.76 (m, 2H, 2'-H), 3.40–3.47 (m, 1H, 2-H), 3.92 (tt, ^3J = 11.3 Hz, ^3J = 4.3 Hz, 1H, 4-H), 4.26 (dd, ^3J = 11.3 Hz, ^3J = 2.1 Hz, 1H, 6-H), 5.49 (s, 1H, OH), 5.92 (s, 2H, OCH_2O), 6.63 (dd, 2H, ^3J = 7.9 Hz, ^4J = 1.6 Hz, 6''-H), 6.68 (d, ^4J = 1.6 Hz, 1H, 2''-H), 6.72 (d, ^3J = 7.9 Hz, 1H, 5''-H), 7.00 (d, ^3J = 8.4 Hz, 1H, 5'''-H), 7.17 (dd, ^3J = 8.4 Hz, ^4J = 2.1 Hz, 1H, 6'''-H), 7.36 (d, ^4J = 2.1 Hz, 1H, 2'''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 9.2 min, *m/z* = 375.0 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(4''-Hydroxyphenethyl)-6-(3'''-Chlor-4'''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-ol (**113-43**, **GCU**): Ausbeute: 13.0 mg (37.0 μmol, 0.15 mmol/g) – Reinheit > 80 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.26 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3-H), 1.40 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 5-H), 1.74–1.81 (m, 1H, 1'-H), 1.87–1.94 (m, 2H, 1'-H), 1.97–2.01 (m, 2H, 3-H), 2.11–2.14 (m, 1H, 5-H), 2.62–2.74 (m, 2H, 2'-H), 3.45–3.50 (m, 1H, 2-H), 3.87 (tt, ^3J = 11.0 Hz, ^3J = 4.6 Hz, 1H, 4-H), 4.28 (d, ^3J = 10.0 Hz, 1H, 6-H), 6.72 (d, ^3J = 8.4 Hz, 2H, 3''-H, 5''-H), 6.92 (d, ^3J = 8.3 Hz, 1H, 5'''-H), 7.03 (d, ^3J = 8.4 Hz, 2H, 2''-H, 6''-H), 7.16 (dd, ^3J = 8.3 Hz, ^4J = 1.9 Hz, 1H, 6'''-H), 7.35 (d, ^4J = 1.9 Hz, 1H, 2'''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 7.2 min, *m/z* = 347.0 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(3'',4''-Dimethoxyphenethyl)-6-(3'''-Chlor-4'''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-ol (**113-44**, **GGU**): Ausbeute: 8.5 mg (22 μmol, 0.09 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – $[\alpha]_D^{20}$ = −24.3 ° (*c* = 1.0 in MeOH) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.31 (q, ^2J = ^3J = 11.5 Hz, 1H, 3-H), 1.44 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5-H), 1.56 (s, 1H, OH), 1.76–1.84 (m, 1H, 1'-H), 1.96–2.04 (m, 2H, 3-H, 1'-H), 2.15–2.20 (m, 1H, 5-H), 2.65–2.79 (m, 2H, 2'-H), 3.40–3.47 (m, 1H, 2-H), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.86 (s, 3H, OMe), 3.87–3.96 (m, 1H, 4-H), 4.26 (dd, ^3J = 11.3 Hz, ^3J = 2.1 Hz, 1H, 6-H), 5.52 (s, 1H, OH), 6.71–6.73 (m, 2H, 2''-H, 6''-H), 6.79 (d, ^4J = 8.6 Hz, 1H, 5''-H), 7.00 (d, ^3J = 8.4 Hz, 1H, 5'''-H), 7.17 (ddd, ^3J = 8.4 Hz, ^4J = 2.1 Hz, ^4J = 0.4 Hz, 1H, 6'''-H), 7.37 (d, ^4J = 1.8 Hz, 1H, 2'''-H). – ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 31.2 (C-2'), 37.6 (C-5), 40.9 (C-1'), 42.8 (C-3), 55.8 (OMe), 55.9 (OMe), 68.4 (C-4), 74.9 (C-6), 76.3 (C-2), 111.3 (C-6''*), 111.9 (C-5''*), 116.0 (C-5'''), 119.8 (C-3'''), 120.2 (C-2''), 126.0 (C-2'''**), 126.6 (C-6'''**), 134.5 (C-1''), 135.6 (C-1'''), 147.2 (C-4''), 148.8 (C-3''), 150.6 (C-4'''). – LC-MS(ESI): t_R = 10.9 min, *m/z* = 391.1 $[M–H]^-$. – LC-MS(ESI): t_R = 10.9 min, *m/z* = 391.1 $[M–H]^-$. – HRMS(FAB) *m/z* ber. für $C_{21}H_{25}{}^{35}ClO_5$ 392.1391, gef. 392.1408 $[M]^+$.

(2S,4R,6S)-2-(4''-Fluorphenethyl)-6-(3'''-Chlor-4'''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-ol (**113-45**, **GKU**): Ausbeute: 32.3 mg (92 µmol, 0.37 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.30 (q, ^2J = ^3J = 11.5 Hz, 1H, 3-H), 1.43 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 5-H), 1.58 (br.s, 1H, OH), 1.75–1.83 (m, 1H, 1'-H), 1.91–2.03 (m, 2H, 3-H, 1'-H), 2.15–2.20 (m, 1H, 5-H), 2.67–2.82 (m, 2H, 2'-H), 3.39–3.46 (m, 1H, 2-H), 3.92 (tt, ^3J = 11.4 Hz, ^3J = 4.2 Hz, 1H, 4-H), 4.25 (dd, ^3J = 11.3 Hz, ^3J = 2.1 Hz, 1H, 6-H), 5.56 (br.s, 1H, OH), 6.92–7.01 (m, 3H, 5'''-H, 3''-H, 5''-H), 7.10–7.18 (m, 3H, 6'''-H, 2''-H, 6''-H), 7.36 (dd, ^4J = 2.1 Hz, ^4J = 2.2 Hz, 1H, 2'''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 12.0 min, *m/z* = 349.1 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(4''-Chlorphenethyl)-6-(3'''-Chlor-4'''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-ol (**113-46**, **GLU**): Ausbeute: 8.3 mg (23 µmol, 0.09 mmol/g) – Reinheit > 50 % (LC-MS) – LC-MS(ESI): t_R = 8.9 min, *m/z* = 367.1 $[M+H]^+$.

(2S,4R,6S)-2-(2'-Pyridin-3''-yl-ethyl)-6-(3'''-chlor-4'''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-ol (**113-47**, **GMU**): Ausbeute: 13.8 mg (41 µmol, 0.17 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.32 (q, ^2J = ^3J = 11.5 Hz, 1H, 3-H), 1.45 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5-H), 1.77–1.86 (m, 1H, 1'-H), 1.93–2.02 (m, 2H, 5-H, 1'-H), 2.14–2.19 (m, 1H, 3-H), 2.72–2.86 (m, 2H, 2'-H), 3.39–3.46 (m, 1H, 2-H), 3.87–3.96 (tt, ^3J = 11.3 Hz, ^3J = 4.2 Hz, 1H, 4-H), 4.24 (dd, ^3J = 11.3 Hz, ^3J = 2.0 Hz, 1H, 6-H), 6.96 (d, ^3J = 8.4 Hz, 1H, 5'''-H), 7.12 (ddd, ^3J = 8.4 Hz, ^4J = 1.8 Hz, ^4J = 0.6 Hz, 1H, 6'''-H), 7.23 (ddd, ^3J = 7.8 Hz, ^3J = 4.9 Hz, ^5J = 0.8 Hz, 1H, 5''-H), 7.32 (d, ^4J = 2.0 Hz, 1H, 2'''-H), 7.54 (ddd, ^3J = 7.8 Hz, ^4J = 2.2 Hz, ^4J = 1.8 Hz, 1H, 4''-H), 8.42–8.45 (m, 2H, 2''-H, 6''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 9.4 min, *m/z* = 332.0 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(4''-Methoxyphenethyl)-6-(3''',5'''-dichlor-4'''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-ol (**113-48**, **HAU**): Ausbeute: 13.5 mg (34 µmol, 0.14 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.29 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3-H), 1.39 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 5-H), 1.56 (br.s, 1H, OH), 1.75–1.82 (m, 1H, 1'-H), 1.92–2.03 (m, 2H, 3-H, 1'-H), 2.14–2.18 (m, 1H, 5-H), 2.64–2.77 (m, 2H, 2'-H), 3.40–3.45 (m, 1H, 2-H), 3.79 (s, 3H, OMe), 3.92 (tt, ^3J = 11.3 Hz, ^3J = 4.0 Hz, 1H, 4-H), 4.24 (dd, ^3J = 11.3 Hz, ^3J = 1.8 Hz, 1H, 6-H), 5.81 (br.s, 1H, OH), 6.83 (d, 2H, ^3J = 8.5 Hz, 3''-H, 5''-H), 7.10 (d, ^3J = 8.5 Hz, 2H, 2''-H, 6''-H), 7.28 (s, 2H, 2'''-H, 6'''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 8.8 min, *m/z* = 397.0 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(3'',4''-Methylendioxyphenethyl)-6-(3''',5'''-dichlor-4'''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-ol (**113-49**, **HBU**): Ausbeute: 20.0 mg (49 µmol, 0.19 mmol/g) – Reinheit > 80 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.29 (q, ^2J = ^3J = 11.5 Hz, 1H, 3-H), 1.39 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5-H), 1.55 (br.s, 1H, OH), 1.73–1.82 (m, 1H, 1'-H), 1.83–1.90 (m, 1H, 1'-H), 1.97–2.02 (m, 1H, 3-H), 2.13–2.19 (m, 1H, 5-H), 2.61–2.78 (m, 2H, 2'-H), 3.39–3.46 (m, 1H, 2-H), 3.87–3.95 (m, 1H, 4-H), 4.24 (dd, ^3J = 11.4 Hz, ^3J = 1.9 Hz, 1H, 6-H), 6.62 (dd, ^3J = 8.0 Hz, ^4J = 1.7 Hz, 1H, 6''-H), 6.67 (d, ^4J = 1.9 Hz, 1H, 6''-H), 6.72 (d, ^3J = 8.0 Hz, 1H, 5''-H), 7.25 (s, 2H, 2'''-H, 6'''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 8.8 min, *m/z* = 409.0 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(4''-Hydroxyphenethyl)-6-(3''',5'''-dichlor-4'''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-ol (**113-50**, **HCU**): Ausbeute: 12.4 mg (32 µmol, 0.13 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.26 (q, ^2J = ^3J = 12.0 Hz, 1H, 3-H), 1.34 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 5-H), 1.75–1.82 (m, 1H, 1'-H), 1.88–1.96 (m, 1H, 1'-H), 1.97–2.01 (m, 1H, 3-H), 2.12–2.15 (m, 1H, 5-H), 2.62–2.75 (m, 2H, 2'-H), 3.45–3.50 (m, 1H, 2-H), 3.86 (tt, ^3J = 11.1 Hz, ^3J = 4.6 Hz, 1H, 4-H), 4.28 (d, ^3J = 10.2 Hz, 1H, 6-H), 6.72 (m, 2H, 3''-H, 5''-H), 7.03 (d, ^3J = 8.3 Hz, 2H, 2''-H, 6''-H), 7.31 (s, 2H, 2'''-H, 6'''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 7.7 min, *m/z* = 383.0 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(4''-Hydroxy-3''-Methoxyphenethyl)-6-(3''',5'''-dichlor-4'''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-ol (**113-51**, **HDU**): Ausbeute: 11.8 mg (29 µmol, 0.11 mmol/g) – Reinheit > 80 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.27 (q, ^2J = ^3J = 12.1 Hz, 1H, 3-H), 1.34 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 5-H), 1.78–1.85 (m, 1H, 1'-H), 1.90–1.96 (m, 1H, 1'-H), 1.98–2.01 (m, 1H, 3-H), 2.12–2.15 (m, 1H, 5-H), 2.65–2.77 (m, 2H, 2'-H), 3.45–3.50 (m, 1H, 2-H), 3.84–3.90 (m, 1H, 4-H), 4.29 (dd, ^3J = 10.3 Hz, 1H, 6-H), 6.54 (dd, ^3J = 8.0 Hz, ^4J = 1.8 Hz, 1H, 6''-H), 6.61 (d, ^4J = 1.8 Hz, 1H, 2''-H), 6.66 (d, ^3J = 8.0 Hz, 1H, 5''-H), 7.31 (s, 2H, 2'''-H, 6'''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 7.9 min, *m/z* = 413.0 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(3'',-4''-Dimethoxyphenethyl)-6-(3''',5'''-dichlor-4'''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-ol (**113-52**, **HGU**): Ausbeute: 13.5 mg (32 µmol, 0.13 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.30 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3-H), 1.40 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 5-H), 1.57 (br.s, 1H, OH), 1.77–1.84 (m, 1H, 1'-H), 1.94–2.04 (m, 2H, 3-H, 1'-H), 2.15–2.19 (m, 1H, 5-H), 2.65–2.78 (m, 2H, 2'-H), 3.41–3.46 (m, 1H, 2-H), 3.85 (s, 3H, OMe), 3.86 (s, 3H, OMe), 3.92 (tt, ^3J = 10.7 Hz, ^3J = 4.5 Hz, 1H, 4-H), 4.24 (dd, ^3J =

11.5 Hz, ^3J = 1.8 Hz, 1H, 6-H), 5.82 (br.s, 1H, OH), 6.71–6.73 (m, 2H, 2''-H, 6''-H), 7.10 (d, ^3J = 7.8 Hz, 1H, 5''-H), 7.29 (s, 2H, 2'''-H, 6'''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 8.1 min, *m/z* = 427.1 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(3'',4'',5''-Trimethoxyphenethyl)-6-(3''',5'''-dichlor-4'''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-ol (**113-53**, **HHU**): Ausbeute: 20.4 mg (45 µmol, 0.18 mmol/g) – Reinheit > 80 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.31 (q, ^2J = ^3J = 11.1 Hz, 1H, 3-H), 1.41 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 5-H), 1.57 (br.s, 1H, OH), 1.78–1.86 (m, 1H, 1'-H), 1.93–2.20 (m, 3H, 5-H, 3-H, 1'-H), 2.63–2.79 (m, 2H, 2'-H), 3.38–3.49 (m, 1H, 2-H), 3.82 (s, 6H, OMe), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.92 (tt, ^3J = 11.7 Hz, ^3J = 4.2 Hz, 1H, 4-H), 4.24 (dd, ^3J = 11.6 Hz, ^3J = 1.3 Hz, 1H, 6-H), 5.85 (br.s, 1H, OH), 6.40 (s, 2H, 2''-H, 6''-H), 7.11 (s, 2H, 2'''-H, 6'''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 11.6 min, *m/z* = 457.0 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(4''-Fluorphenethyl)-6-(3''',5'''-dichlor-4'''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-ol (**113-54**, **HKU**): Ausbeute: 13.5 mg (35 µmol, 0.14 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.30 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3-H), 1.39 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 5-H), 1.58 (br.s, 1H, OH), 1.76–1.83 (m, 1H, 1'-H), 1.93–2.02 (m, 2H, 3-H, 1'-H), 2.14–2.18 (m, 1H, 5-H), 2.67–2.80 (m, 2H, 2'-H), 3.39–3.44 (m, 1H, 2-H), 3.91 (tt, ^3J = 9.5 Hz, ^3J = 3.7 Hz, 1H, 4-H), 4.23 (dd, ^3J = 11.5 Hz, ^3J = 2.0 Hz, 1H, 6-H), 5.83 (br.s, 1H, OH), 6.96 (t, ^3J(H,F) = ^3J(H,H) = 7.5 Hz, 2H, 3''-H, 5''-H), 7.13 (dd, ^3J = 8.5 Hz, ^4J(H,F) = 5.5 Hz, 2H, 2''-H, 6''-H), 7.27 (d, ^4J = 0.5 Hz, 2'''-H, 6'''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 9.0 min, *m/z* = 385.0 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(4''-Methoxyphenethyl)-6-(3'''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-ol (**113-55**, **IAU**): Ausbeute: 43.7 mg (133 µmol, 0.53 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.31 (q, ^2J = ^3J = 11.5 Hz, 1H, 3-H), 1.43 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 5-H), 1.57 (br.s, 1H, OH), 1.76–1.84 (m, 1H, 1'-H), 1.93–2.03 (m, 2H, 3-H, 1'-H), 2.18–2.23 (m, 1H, 5-H), 2.66–2.80 (m, 2H, 2'-H), 3.42–3.48 (m, 1H, 2-H), 3.79 (s, 3H, OMe), 3.93 (tt, ^3J = 11.7 Hz, ^3J = 3.6 Hz, 1H, 4-H), 4.30 (dd, ^3J = 11.4 Hz, ^3J = 2.1 Hz, 1H, 6-H), 4.92 (br.s, 1H, OH), 6.74 (ddd, ^3J = 8.0 Hz, ^4J = 2.6 Hz, ^4J = 1.0 Hz, 1H, 6'''-H), 6.81–6.84 (m, 3H, 2'''-H, 3''-H, 5''-H), 6.89–6.92 (m, 1H, 4'''-H), 7.11 (d, ^3J = 8.0 Hz, 1H, 2''-H, 6''-H), 7.21 (t, ^3J = 7.8 Hz, 1H, 5'''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 11.3 min, *m/z* = 327.1 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(3'',4''-Methylendioxyphenethyl)-6-(3'''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-ol (**113-56**, **IBU**): Ausbeute: 49.9 mg (134 µmol, 0.54 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – $[\alpha]_D^{20}$ = −32.7 ° (*c* = 1.0 in MeOH) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.30 (q, ^2J = ^3J = 11.5 Hz, 1H, 3-H), 1.44 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5-H), 1.61 (br.s, 1H, OH), 1.73–1.82 (m, 1H, 1'-H), 1.90–2.02 (m, 2H, 3-H, 1'-H), 2.18–2.23 (m, 1H, 5-H), 2.63–2.77 (m, 2H, 2'-H), 3.41–3.48 (m, 1H, 2-H), 3.93 (tt, ^3J = 11.6 Hz, ^3J = 3.6 Hz, 1H, 4-H), 4.29 (dd, ^3J = 11.5 Hz, ^3J = 1.9 Hz, 1H, 6-H), 5.12 (br.s, 1H, OH), 5.91 (s, 2H, OCH_2O), 6.63 (dd, ^3J = 7.8 Hz, ^4J = 1.6 Hz, 1H, 6''-H), 6.69 (d, ^4J = 1.6 Hz, 1H, 2''-H), 6.71–6.76 (m, 2H, 6'''-H, 5''-H), 6.86–6.88 (m, 1H, 2'''-H), 6.91 (d, ^3J = 7.6 Hz, 1H, 4'''-H), 7.21 (t, ^3J = 7.9 Hz, 1H, 5'''-H). – ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 31.4 (C-2'), 37.7 (C-3), 40.9 (C-1'), 42.8 (C-5), 68.5 (C-4), 74.7 (C-2), 76.9 (C-6), 100.7 (OCH_2O), 108.1 (C-2''), 109.0 (C-5''), 112.8 (C-2'''), 114.4 (C-6'''), 118.2 (C-4'''), 121.2 (C-6''), 129.6 (C-5'''), 135.8 (C-1''), 144.0 (C-1'''), 145.5 (C-4''), 147.5 (C-3''), 155.7 (C-3'''). – LC-MS(ESI): t_R = 11.1 min, *m/z* = 341.1 $[M–H]^-$. – HRMS(FAB) *m/z* ber. für $C_{20}H_{22}O_7$ 342.1467, gef. 342.1448 $[M]^+$.

(2S,4R,6S)-2-(4''-Hydroxyphenethyl)-6-(3'''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-ol (**113-57**, **ICU**): Ausbeute: 6.1 mg (19 µmol, 0.08 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.27 (q, ^2J = ^3J = 11.5 Hz, 1H, 3-H), 1.42 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 5-H), 1.74–1.82 (m, 1H, 1'-H), 1.88–1.95 (m, 1H, 1'-H), 1.98–2.01 (m, 1H, 3-H), 2.14–2.17 (m, 1H, 5-H), 2.64–2.76 (m, 2H, 2'-H), 3.46–3.51 (m, 1H, 2-H), 3.88 (tt, ^3J = 11.0 Hz, ^3J = 4.6 Hz, 1H, 4-H), 4.24 (d, ^3J = 10.7 Hz, 1H, 6-H), 6.71–6.73 (m, 3H, 6'''-H, 3''-H, 5''-H), 6.87 (d, ^3J = 7.5 Hz, 1H, 4'''-H), 6.90 (s, 1H, 2'''-H), 7.04 (d, ^3J = 8.5 Hz, 1H, 2''-H, 6''-H), 7.19 (t, ^3J = 7.9 Hz, 1H, 5'''-H).– LC-MS(ESI): t_R = 6.8 min, *m/z* = 313.1 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(4''-Hydroxy-3''-methoxyphenethyl)-6-(3'''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-ol (**113-58**, **IDU**): Ausbeute: 14.5 mg (42 µmol, 0.17 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – $[\alpha]_D^{20}$ = −23.7 ° (*c* = 1.0 in MeOH) – ^{1}H-NMR (500 MHz, MeOD): δ = 1.28 (q, ^2J = ^3J = 11.5 Hz, 1H, 3-H), 1.42 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 5-H), 1.76–1.84 (m, 1H, 1'-H), 1.89–1.95 (m, 1H, 1'-H), 1.98–2.01 (m, 1H, 3-H), 2.14–2.18 (m, 1H, 5-H), 2.67–2.78 (m, 2H, 2'-H), 3.45–3.50 (m, 1H, 2-H), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.88 (tt, ^3J = 11.0 Hz, ^3J = 4.6 Hz, 1H, 4-H), 4.31 (d, ^3J = 10.0 Hz, 1H, 6-H), 6.66 (dd, ^3J = 8.0 Hz, ^4J = 1.8 Hz, 1H, 6''-H), 6.72–6.74 (m, 2H, 6'''-H, 5''-H), 6.80 (d, ^4J = 2.0 Hz, 1H, 2''-H), 6.87 (d, ^3J = 7.5 Hz, 1H, 4'''-H), 6.91 (s, 1H, 2'''-H), 7.19 (t, ^3J = 7.9 Hz, 1H, 5'''-H). – HSQC, HMBC (126 MHz, MeOD) δ = 30.6 (HMBC, HSQC, C-2'), 37.5 (HMBC, HSQC, C-1'), 40.2 (HSQC, C-3), 42.3 (HSQC, C-5),

54.6 (HSQC, OMe), 67.2 (HMBC, HSQC, C-4), 74.4 (HMBC, HSQC, C-2), 77.1 (HMBC, HSQC, C-6), 111.6 (HMBC, HSQC, C-2''), 112.3 (C-2'''), 113.5 (HMBC, HSQC, C-6''', C-5''), 116.5 (HMBC, HSQC, C-4'''), 120.2 (HMBC, HSQC, C-6''), 128.7 (HSQC, C-5'''), 133.4 (HMBC, C-1''), 143.9 (HMBC, C-1''', C-4''), 147.2 (HMBC, C-3''), 156.8 (HMBC, C-3'''). – LC-MS(ESI): t_R = 5.6 min, *m/z* = 343.1 $[M–H]^-$. – HRMS(FAB) *m/z* ber. für $C_{20}H_{24}O_5$ 344.1624, gef. 344.1631 $[M]^+$.

(2S,4R,6S)-2-(3''-Benzyloxy-4''-hydroxyphenethyl)-6-(3'''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-ol und *(2S,4R,6S)-2-(3''-Benzyloxy-4''-hydroxyphenethyl)-6-(3'''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-ol* (**113-59**, **IEU**, 1:1 Gemisch der Isomere) Ausbeute: 4.8 mg (11 µmol, 0.05 mmol/g) – Reinheit > 50 % (LC-MS) – LC-MS(ESI): t_R = 6.4 min, *m/z* = 419.1 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(3'',4''-Dimethoxyphenethyl)-6-(3'''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-ol (**113-60**, **IGU**): Ausbeute: 54.9 mg (128 µmol, 0.51 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ee = 95 %, t_R (2*R*,4*S*,6*R*) = 28.5 min, t_R (2*S*,4*R*,6*S*) = 30.7 min – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.32 (q, ^2J = ^3J = 11.5 Hz, 1H, 3-H), 1.44 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 5-H), 1.60 (br.s, 1H, OH), 1.77–1.86 (m, 1H, 1'-H), 1.93–2.04 (m, 2H, 3-H, 1'-H), 2.17–2.23 (m, 1H, 5-H), 2.67–2.80 (m, 2H, 2'-H), 3.42–3.49 (m, 1H, 2-H), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.85 (s, 3H, OMe), 3.93 (tt, ^3J = 11.5 Hz, ^3J = 3.5 Hz, 1H, 4-H), 4.29 (dd, ^3J = 11.3 Hz, ^3J = 1.7 Hz, 1H, 6-H), 5.15 (br.s, 1H, OH), 6.71–6.76 (m, 3H, 2''-H, 6''-H, 6'''-H), 6.79 (d, ^3J = 8.8 Hz, 1H, 5''-H), 6.83–6.86 (m, 1H, 2'''-H), 6.90 (d, ^3J = 7.6 Hz, 1H, 4'''-H), 7.20 (t, ^3J = 7.9 Hz, 1H, 5'''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 10.5 min, *m/z* = 357.1 $[M–H]^-$.

rac all-cis-2-(3'',4''-Dimethoxyphenethyl)-6-(3'''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-ol (**113-61**, **IGUR**): Ausbeute: 7.2 mg (21 µmol, 0.05 mmol/g) – Reinheit > 80 % (LC-MS) – ee = 0 %, t_R (2*R*,4*S*,6*R*) = 28.5 min, t_R (2*S*,4*R*,6*S*) = 30.7 min – LC-MS(ESI): t_R = 9.3 min, *m/z* = 357.1 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(3'',4'',5''-Trimethoxyphenethyl)-6-(3'''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-ol (**113-62**, **IHU**): Ausbeute: 43.5 mg (112 µmol, 0.45 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.33 (q, ^2J = ^3J = 11.5 Hz, 1H, 3-H), 1.44 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 5-H), 1.57 (br.s, 1H, OH), 1.80–1.88 (m, 1H, 1'-H), 1.94–2.05 (m, 2H, 3-H, 1'-H), 2.19–2.24 (m, 1H, 5-H), 2.67–2.80 (m, 2H, 2'-H), 3.44–3.50 (m, 1H, 2-H), 3.82 (s, 6H, OMe), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.88–4.00 (m, 1H, 4-H), 4.30 (dd, ^3J = 11.4 Hz, ^3J = 1.9 Hz,

1H, 6-H), 5.07 (br.s, 1H, OH), 6.42 (s, 2H, 2''-H, 6''-H), 6.74 (ddd, ^3J = 8.0 Hz, ^4J = 2.7 Hz, ^4J = 0.9 Hz, 1H, 6'''-H), 6.84 (t, ^4J = 1.8 Hz, 1H, 2'''-H), 6.90 (d, ^3J = 7.6 Hz, 1H, 4'''-H), 7.21 (t, ^3J = 7.8 Hz, 1H, 5'''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 10.5 min, *m/z* = 387.1 $[M–H]^-$.

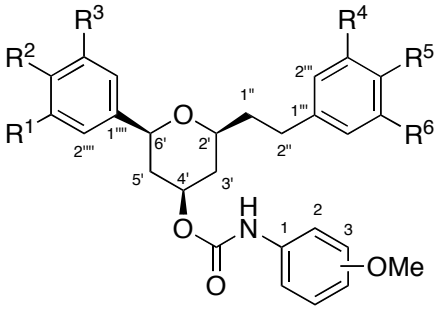
(2S,4R,6S)-2-(4''-Fluorphenethyl)-6-(3'''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-ol (**113-63**, **IKU**): Ausbeute: 9.8 mg (31 µmol, 0.12 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – $[\alpha]_D^{20}$ = −37.7 ° (*c* = 1.0 in MeOH) – ee = 97 %, t_R (2*R*,4*S*,6*R*) = 21.7 min, t_R (2*S*,4*R*,6*S*) = 23.4 min – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.31 (q, ^2J = ^3J = 11.5 Hz, 1H, 3-H), 1.44 (q, ^2J = ^3J = 11.2 Hz, 1H, 5-H), 1.59 (br.s, 1H, OH, 1.75–1.83 (m, 1H, 1'-H), 1.92–2.02 (m, 2H, 3-H, 1'-H), 2.18–2.24 (m, 1H, 5-H), 2.68–2.83 (m, 2H, 2'-H), 3.40–3.47 (m, 1H, 2-H), 3.94 (tt, ^3J = 11.7 Hz, ^3J = 3.6 Hz, 1H, 4-H), 4.36 (dd, ^3J = 11.3 Hz, ^3J = 1.8 Hz, 1H, 6-H), 4.97 (br.s, 1H, OH), 6.75 (ddd, ^3J = 8.0 Hz, ^4J = 2.5 Hz, ^4J = 0.7 Hz, 1H, 6'''-H), 6.87–6.89 (m, 1H, 2'''-H), 6.89–6.98 (m, 3H, 4'''-H, 3''-H, 5''-H), 7.13 (dd, ^3J = 8.6 Hz, ^4J(H,F) = 5.5 Hz, 2H, 2''-H, 6''-H), 7.22 (t, ^3J = 7.9 Hz, 1H, 5'''-H). – ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 30.9 (C-2'), 37.6 (C-3), 40.9 (C-1'), 42.9 (C-5), 68.5 (C-4), 74.7 (C-2), 76.9 (C-6), 112.8 (C-2'''), 114.4 (C-6'''), 115.0 (d, ^2J(C,F) = 21.1 Hz, C-3'', C-5''), 118.2 (C-4'''), 129.6 (C-5'''), 129.8 (d, ^3J = 7.7 Hz, C-2'', C-6''), 137.6 (d, ^4J = 3.5 Hz, C-1''), 144.1 (C-1'''), 155.6 (C-3'''), 161.2 (d, ^1J(C,F) = 243.3 Hz, C-4''). – LC-MS(ESI): t_R = 11.5 min, *m/z* = 315.1 $[M–H]^-$. – HRMS(FAB) *m/z* ber. für $C_{19}H_{21}FO_3$ 316.1475, gef. 316.1462 $[M]^+$.

(2S,4R,6S)-2-(2'-Pyridin-3''-yl-ethyl)-6-(3'''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-ol (**113-64**, **IMU**): Ausbeute: 12.6 mg (42 µmol, 0.17 mmol/g) – Reinheit > 80 % (LC-MS) – LC-MS(ESI): t_R = 8.8 min, *m/z* = 298.1 $[M–H]^-$.

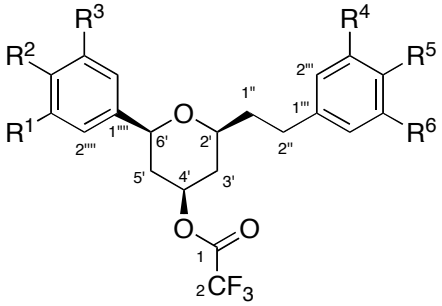
rac all-cis-2-Phenethyl-6-(3'''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-ol (**113-65**, **IRU**): Ausbeute: 10.0 mg (37 µmol, 0.15 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ee = 0 %, t_R (2*R*,4*S*,6*R*) = 21.7 min, t_R (2*S*,4*R*,6*S*) = 24.0 min – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.32 (q, ^2J = ^3J = 11.5 Hz, 1H, 3-H), 1.45 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 5-H), 1.54 (br.s, 1H, OH), 1.80–1.89 (m, 1H, 1'-H), 1.97–2.06 (m, 2H, 5-H, 1'-H), 2.20–2.25 (m, 1H, 3-H), 2.73–2.87 (m, 2H, 2'-H), 3.44–3.51 (m, 1H, 2-H), 3.94 (tt, ^3J = 10.9 Hz, ^3J = 4.6 Hz, 1H, 4-H), 4.32 (dd, ^3J = 11.2 Hz, ^3J = 2.2 Hz, 1H, 6-H), 4.67 (br.s, 1H, OH), 6.75 (ddd, 1H, ^3J = 8.1 Hz, ^4J = 2.7 Hz, ^4J = 0.8 Hz, 6'''-H), 6.87 (t, ^4J = 2.3 Hz, 1H, 2'''-H), 6.93 (d, ^3J = 7.6 Hz, 1H, 4'''-H), 7.19–7.30 (m, 6H, Ph-H, 5'''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 11.3 min, *m/z* = 297.1 $[M–H]^-$.

6.4.4 Synthese der Carbamate

Nach den allgemeinen Arbeitsvorschriften AAV 7, AAV 8, AAV 11 und AAV 12 wurden die Tetrahydropyran-4-ylmethoxyphenylcarbamate **115** und **119** an fester Phase synthetisiert. Abhängig davon, ob 3- oder 4-Methoxyphenylisocyanat **114** oder **118** eingesetzt wurde, konnten auch bzw. ausschließlich die Trifluoressigsäuretetrahydropyran-4-ylester **117** als Nebenprodukte isoliert werden. Daher sind diese auch hier aufgeführt. Die Abspaltung erfolgte nach AAV 9, wenn die Produkte **116** bzw. **120** nur eine freie aromatische Hydroxyfunktion enthielten, und nach AAV 10, wenn die Produkte **120** zwei oder mehr aromatische Hydroxyfunktion enthielten. Die Nomenklatur der Produkte wurde einheitlich nach folgendem Schema durchgeführt, obwohl sie damit nicht in allen Fällen der Empfehlung der IUPAC folgt:



116 und **120**



117

Bei Tetrahydropyranderivaten mit heterocyclischen Substituenten wurde abweichend hiervon dem Heteroatom immer die höchtste Priorität im Cyclus zugewiesen.

(2'S,4'R,6'S)-2'-(4'''-Fluorphenethyl)-6'-(4''''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4'-yl-4-methoxyphenylcarbamat (**116**, **AKM**): Ausbeute: 6.9 mg (15 µmol, 0.06 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (500 MHz, MeOD): δ = 1.45 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3'-H), 1.63 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5'-H), 1.81–1.88 (m, 1H, 1''-H), 1.90–1.98 (m, 1H, 1''-H), 2.14–2.17 (m, 1H, 3'-H), 2.25–2.28 (m, 1H, 5'-H), 2.72–2.85 (m, 2H, 2''-H), 3.57–3.61 (m, 1H, 2'-H), 3.79 (s, 3H, OMe), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.83 (s, 3H, OMe), 4.41 (d, ^3J = 10.7 Hz, 1H, 6'-H), 4.98 (tt, ^3J = 11.2 Hz, ^3J = 4.9 Hz, 1H, 4'-H), 6.81 (d, ^3J = 8.7 Hz, 2H, 3''''-H, 5''''-H), 6.88 (d, ^3J = 8.7 Hz, 2H, 3-H, 5-H), 7.01 (t, ^3J(H,F) = ^3J(H,H) = 8.7 Hz, 2H, 3'''-H, 5'''-H), 7.23 (dd, ^3J = 8.5 Hz, ^4J(H,F) = 5.5 Hz, 2H, 2'''-H, 6'''-H), 7.25 (d, ^3J = 8.5 Hz, 2H, 2''''-H, 6''''-H), 7.34 (d, ^3J = 7.0 Hz, 2H, 2-H, 6-H). – LC-MS(ESI): t_R = 8.0 min, *m/z* = 464.1 $[M–H]^+$.

(2'S,4'R,6'S)-2'-(4'''-hydroxy-3'''-methoxyphenethyl)-6'-(4''''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4'-yl-3-methoxyphenylcarbamat (**120-1**, **ADM**) Ausbeute: 14.3 mg (29 µmol, 0.12 mmol/g) – Reinheit > 80 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (500 MHz, ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.44 (q, ^2J = ^3J = 11.5 Hz, 1H, 3'-H), 1.59 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5'-H), 1.76–1.83 (m, 1H, 1''-H), 1.92–1.98 (m, 1H, 1''-H), 2.11–2.15 (m, 1H, 3'-H), 2.29–2.33 (m, 1H, 5'-H), 2.63–2.77 (m, 2H, 2''-H), 3.51–3.56 (m, 1H, 2'-H), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.83 (s, 3H, OMe), 4.37 (d, ^3J = 11.7 Hz, 1H, 6'-H), 4.95 (br.s, 1H, OH), 4.86 (tt, ^3J = 11.2 Hz, ^3J = 3.9 Hz, 1H, 4'-H), 5.47 (s, 1H, OH), 6.72 (dd, ^3J = 8.3 Hz, ^4J = 1.8 Hz, 1H, 4-H), 6.67–6.69 (m, 2H, 5'''-H, 6'''-H), 6.80–6.85 (m, 4H, 6-H, 2'''-H, 3''''-H, 5''''-H), 7.14–7.18 (m, 1H, 2-H), 7.19 (t, ^3J = 7.1 Hz, 1H, 5-H), 7.24–7.27 (m, 2H, 2''''-H, 6''''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 7.6 min, *m/z* = 492.2 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-2'-(3''',4'''-Dihydroxyphenethyl)-6'-(4''''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4'-yl-3-methoxyphenylcarbamat (**120-2**, **AFM**) Ausbeute: 3.6 mg (8 µmol, 0.02 mmol/g) – Reinheit > 70 % (LC-MS) – LC-MS(ESI): t_R = 7.1 min, *m/z* = 478.1 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-2'-(3''',4'''-Dimethoxyphenethyl)-6'-(4''''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4'-yl-3-methoxyphenylcarbamat (**120-3**, **AGM**) Ausbeute: 2.5 mg (5 µmol, 0.02 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (500 MHz, MeOD): δ = 1.45 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 3'-H), 1.63 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 5'-H), 1.81–1.88 (m, 1H, 1''-H), 1.91–1.99 (m, 1H, 1''-H), 2.15–2.20 (m, 1H, 3'-H), 2.17–2.24 (m, 1H, 5'-H), 2.69–2.80 (m, 2H, 2''-H), 3.57–3.62 (m, 1H, 2'-H), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.83 (s, 3H, OMe), 4.41 (d, ^3J = 10.2 Hz, 1H, 6'-H), 4.99 (tt, ^3J = 11.2 Hz, ^3J = 4.9 Hz, 1H, 4'-H), 6.62 (dd, ^3J = 8.3 Hz, ^4J = 1.8 Hz, 4-H), 6.62 (dd, ^3J = 8.0 Hz, ^4J = 1.8 Hz, 6''''-H), 6.81 (d, ^3J = 8.7 Hz, 2H, 3''''-H, 5''''-H), 6.84 (d, ^4J = 1.8 Hz, 1H, 2'''-H), 6.89 (d, ^3J = 8.0 Hz, 1H, 5'''-H), 6.97 (d, ^3J = 8.0 Hz, 1H, 6-H), 7.15 (s, 1H, 2-H), 7.19 (t, ^3J = 8.2 Hz, 1H, 5-H), 7.25 (d, ^3J = 8.6 Hz, 2H, 2''''-H, 6''''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 8.0 min, *m/z* = 506.1 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-2'-(3''',4'''-Methylendioxyphenethyl)-6'-(4''''-hydroxy-3''''-methoxyphenyl)tetrahydropyran-4'-yl-3-methoxyphenylcarbamat (**120-4**, **BBM**): Ausbeute: 7.6 mg (15 µmol, 0.06 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – $[\alpha]_D^{20}$ = −14.3 ° (*c* = 1.0 in MeOH) – ^{1}H-NMR (500 MHz, MeOD): δ = 1.46 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3'-H), 1.66 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 5'-H), 1.79–1.86 (m, 1H, 1''-H), 1.90–1.97 (m, 1H, 1''-H), 2.15–2.18 (m, 1H, 3'-H), 2.28–2.32 (m, 1H, 5'-H), 2.67–2.79 (m, 2H, 2''-H), 3.57–3.62 (m, 1H, 2'-H), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.92 (s, 3H, OMe), 4.42 (dd, ^3J = 11.3 Hz, ^4J = 1.4 Hz, 1H, 6'-H), 5.01 (tt, ^3J = 11.1 Hz, ^3J = 4.6 Hz,

1H, 4'-H), 5.92 (s, 2H, OCH_2O), 6.63 (dd, ^3J = 7.7 Hz, ^3J = 1.8 Hz, 1H, 4-H), 6.70 (dd, ^3J = 7.8 Hz, ^3J = 1.5 Hz, 1H, 6'''-H), 6.749 (d, ^3J = 7.8 Hz, 1H, 5'''-H), 6.751 (d, ^4J = 1.5 Hz, 1H, 2'''-H), 6.83 (d, ^3J = 8.2 Hz, 1H, 5''''-H), 6.88 (dd, ^3J = 8.1 Hz, ^4J = 1.7 Hz, 1H, 6''''-H), 6.99 (d, ^3J = 8.1 Hz, 1H, 6-H), 7.02 (d, ^4J = 1.7 Hz, 1H, 2''''-H), 7.14–7.18 (m, 1H, 2-H), 7.20 (t, ^3J = 8.2 Hz, 1H, 5-H). – HSQC, HMBC (126 MHz, MeOD) δ = 31.2 (HMBC, HSQC, C-2''), 37.8 (HSQC, HMBC C-3'), 38.0 (HSQC, C-1''), 39.5 (HSQC, C-5'), 54.5 (HSQC, OMe), 55.3 (HSQC, OMe), 71.4 (HMBC, HSQC, C-4'), 74.9 (HMBC, HSQC, C-2'), 77.4 (HMBC, HSQC, C-6'), 100.8 (HMBC, HSQC, OCH_2O), 104.7 (HSQC, C-2), 108.8–109.9 (HMBC, HSQC, C-4, C-6, C-2''', C-5'''), 111.1 (HSQC, C-2''''), 115.0 (HSQC, C-5''''), 118.7 (HMBC, HSQC, C-6''''), 121.1 (HMBC, HSQC, C-6'''), 129.5 (HSQC, C-5), 133.6 (HMBC, C-1''''), 136.0 (HMBC, C-1'''), 140.2 (HMBC, C-1), 146.0–147.6 (HMBC, C-3'''', C-4'''', C-3''', C-4'''), 160.4 (HMBC, C-3). – LC-MS(ESI): t_R = 8.5 min, *m/z* = 520.1 $[M–H]^-$.– HRMS(FAB) *m/z* ber. für $C_{29}H_{31}NO_8$ 521.2050, gef. 521.2062 $[M]^+$.

(2'S,4'R,6'S)-2'-(4'''-Hydroxyphenethyl)-6'-(4''''-hydroxy-3''''-methoxyphenyl)tetrahydropyran-4'-yl-3-methoxyphenylcarbamat (**120-5**, **BCM**): Ausbeute: 24.4 mg (49 μmol, 0.20 mmol/g) – Reinheit > 80 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.44 (q, ^2J = ^3J = 11.5 Hz, 1H, 3'-H), 1.60 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5'-H), 1.74–1.81 (m, 1H, 1''-H), 1.92–2.00 (m, 1H, 1''-H), 2.11–2.14 (m, 1H, 3'-H), 2.30–2.33 (m, 1H, 5'-H), 2.63–2.76 (m, 2H, 2''-H), 3.50–3.55 (m, 1H, 2'-H), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.90 (s, 3H, OMe), 4.35 (d, ^3J = 11.0 Hz, 1H, 6'-H), 5.02 (tt, ^3J = 11.2 Hz, ^3J = 5.0 Hz, 1H, 4'-H), 5.60 (s, 1H, OH), 6.62 (dd, ^3J = 8.5 Hz, ^3J = 1.8 Hz, 1H, 4-H), 6.74 (d, ^2J = 8.4 Hz, 2H, 3'''-H, 5'''-H), 6.85 (d, ^3J = 9.2 Hz, 1H, 5''''-H), 6.88–6.91 (m, 3H, 6-H, 2''''-H, 6''''-H), 7.03 (d, ^3J = 8.3 Hz, 2H, 2'''-H, 6'''-H), 7.11 (m, 1H, 2-H), 7.19 (t, ^3J = 8.2 Hz, 1H, 5-H). – LC-MS(ESI): t_R = 7.5 min, *m/z* = 492.1 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-2'-(4'''-Hydroxy-3'''-methoxyphenethyl)-6'-(4''''-hydroxy-3''''-methoxyphenyl)-tetrahydropyran-4'-yl-3-methoxyphenylcarbamat (**120-6**, **BDM**): Ausbeute: 22.3 mg (43 μmol, 0.17 mmol/g) – Reinheit > 60 % (LC-MS) – LC-MS(ESI): t_R = 7.7 min, *m/z* = 522.1 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-2'-(3''',4'''-Diydroxyphenethyl)-6'-(4''''-hydroxy-3''''-methoxyphenyl)tetrahydro-pyran-4'-yl-3-methoxyphenylcarbamat (**120-7**, **BFM**): Ausbeute: 21.0 mg (41 μmol, 0.16 mmol/g) – Reinheit > 80 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.42 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3'-H), 1.60 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 5'-H), 1.71–1.80 (m, 1H, 1''-H), 1.90–

1.98 (m, 1H, 1''-H), 2.10–2.13 (m, 1H, 3'-H), 2.28–2.32 (m, 1H, 5'-H), 2.59–2.71 (m, 2H, 2''-H), 3.49–3.53 (m, 1H, 2'-H), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.90 (s, 3H, OMe), 4.44 (d, ^3J = 10.2 Hz, 1H, 6'-H), 5.01 (tt, ^3J = 11.3 Hz, ^3J = 4.8 Hz, 1H, 4'-H), 5.13 (s, 1H, OH), 5.23 (s, 1H, OH), 5.59 (s, 1H, OH), 6.59–6.64 (2H, 4-H, 6'''-H), 6.68 (s, ^3J = 1H, 2'''-H), 6.76 (d, ^3J = 8.0 Hz, 1H, 5'''-H), 6.84–6.90 (m, 4H, 6-H, 2''''-H, 5''''-H, 6''''-H), 7.11 (s, 1H, 2-H), 7.19 (t, ^3J = 8.2 Hz, 1H, 5-H). – LC-MS(ESI): t_R = 7.1 min, *m/z* = 508.1 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-2'-(2''-Pyridin-3'''-yl-ethyl)-6'-(4''''-hydroxy-3''''-methoxyphenyl)tetrahydropyran-4'-yl-3-methoxyphenylcarbamat (**120-8**, **BMM**): Ausbeute: 8.4 mg (18 µmol, 0.07 mmol/g) – Reinheit > 80 % (LC-MS) – LC-MS(ESI): t_R = 7.8 min, *m/z* = 477.1 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-2'-(4'''-Methoxyphenethyl)-6'-(3'''',4''''-dihydroxyphenyl)tetrahydropyran-4'-yl-3-methoxyphenylcarbamat (**120-9**, **DAM**): Ausbeute: 4.4 mg (9 µmol, 0.04 mmol/g) – Reinheit > 70 % (LC-MS) – LC-MS(ESI): t_R = 12.2 min, *m/z* = 492.1 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-2'-(3''',4'''-Dimethoxyphenethyl)-6'-(3'''',4''''-dihydroxyphenyl)tetrahydropyran-4'-yl-3-methoxyphenylcarbamat (**120-10**, **DGM**): Ausbeute: 9.8 mg (19 µmol, 0.07 mmol/g) – Reinheit > 70 % (LC-MS) –LC-MS(ESI): t_R = 7.6 min, *m/z* = 522.2 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-2'-(4'''-Fluorphenethyl)-6'-(3'''',4''''-dihydroxy-5''''methoxyphenyl)tetrahydropyran-4'-yl-3-methoxyphenylcarbamat (**120-11**, **DKM**): Ausbeute: 22.7 mg (47 µmol, 0.19 mmol/g) – Reinheit > 80 % (LC-MS) – LC-MS(ESI): t_R = 8.2 min, *m/z* = 480.1 $[M–H]^-$, 961.4 $[2M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-2'-(4'''-Methoxyphenethyl)-6'-(3''''-brom-4''''-hydroxy-5''''-methoxyphenyl)tetrahydropyran-4'-yl-3-methoxyphenylcarbamat (**120-12**, **EAM**): Ausbeute: 43.1 mg (73 µmol, 0.29 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – $[\alpha]_D^{20}$ = −12.5 ° (*c* = 1.0 in MeOH) –^{1}H-NMR (500 MHz, MeOD): δ = 1.42 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3'-H), 1.56 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 5'-H), 1.76–1.83 (m, 1H, 1''-H), 1.89–1.96 (m, 1H, 1''-H), 2.11–2.14 (m, 1H, 3'-H), 2.25–2.29 (m, 1H, 5'-H), 2.64–2.77 (m, 2H, 2''-H), 3.52–3.57 (m, 1H, 2'-H), 3.77 (s, 3H, OMe), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.90 (s, 3H, OMe), 4.36 (d, ^3J = 11.2 Hz, 1H, 6'-H), 4.96 (tt, ^3J = 11.1 Hz, ^3J = 4.6 Hz, 1H, 4'-H), 6.61 (dd, ^3J = 8.2 Hz, ^4J = 1.7 Hz, 1H, 4-H), 6.83 (d, ^3J = 8.8 Hz, 2H, 3'''-H, 5'''-H), 6.95 (d, ^4J = 1.5 Hz, 1H, 6''''-H), 6.98 (d, ^3J = 8.7 Hz, 1H, 6-H), 7.11 (d, ^3J = 8.5 Hz, 2H, 2'''-H, 6'''-H), 7.13 (d, ^4J = 1.5 Hz, 1H, 2''''-H), 7.16–7.20 (m, 2H, 2-H, 5-H). –

HSQC, HMBC (126 MHz, MeOD) δ = 31.0 (HMBC, HSQC, C-2''), 38.2 (HSQC, C-3', C-1''), 39.8 (HSQC, C-5'), 54.7 (HSQC, OMe), 55.9 (HSQC, OMe), 71.5 (HMBC, HSQC, C-4'), 75.3 (HMBC, HSQC, C-2'), 77.0 (HMBC, HSQC, C-6'), 104.9 (HMBC, HSQC, C-2), 108.4 (HMBC, HSQC, C-4, C-3'''', C-6''''), 111.3 (HMBC, HSQC, C-6), 114.0 (HMBC, HSQC, C-3''', C-5'''), 122.4 (HSQC, HMBC, C-2''''), 129.6 (HMBC, HSQC, C-5, C-2''', C-6'''), 134.4 (HMBC, C-1'''), 140.6 (HMBC, C-1), 143.9 (HMBC, C-1''''), 148.7 (HMBC, C-5''''), 158.4 (HMBC, C-4'''), 160.9 (HMBC, C-3). – LC-MS(ESI): t_R = 9.4 min, *m/z* = 586.1 $[M–H]^-$. HRMS(FAB) *m/z* ber. für $C_{29}H_{32}{}^{81}BrNO_7$ 587.1342, gef. 587.1302 $[M]^+$.

(2'S,4'R,6'S)-2'-(4'''-Hydroxyphenethyl)-6'-(3''''-brom-4''''-hydroxy-5''''-methoxyphenyl)- tetrahydropyran-4'-yl-3-methoxyphenylcarbamat (**120-13**, **ECM**): Ausbeute: 22.0 mg (38 µmol, 0.15 mmol/g) – Reinheit > 80 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (500 MHz, MeOD): δ = 1.39 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3'-H), 1.53 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 5'-H), 1.72–1.79 (m, 1H, 1''-H), 1.83–1.92 (m, 1H, 1''-H), 2.08–2.11 (m, 1H, 3'-H), 2.22–2.25 (m, 1H, 5'-H), 2.58–2.71 (m, 2H, 2''-H), 3.49–3.54 (m, 1H, 2'-H), 3.74 (s, 3H, OMe), 3.86 (s, 3H, OMe), 4.32 (d, ^3J = 10.8 Hz, 1H, 6'-H), 4.78–4.95 (m, 1H, 4'-H), 6.57 (dd, ^3J = 8.2 Hz, ^4J = 1.8 Hz, 1H, 4-H), 6.68 (d, ^3J = 8.4 Hz, 2H, 3'''-H, 5'''-H), 6.91 (s, 1H, 2''''-H), 6.09 (s, 1H, 6''''-H), 6.93 (d, ^3J = 8.2 Hz, 1H, 6-H), 6.99 (d, ^3J = 8.4 Hz, 2-H, 2'''-H, 6'''-H), 7.12–7.15 (m, 1H, 2-H), 7.31 (t, ^3J = 8.2 Hz, 1H, 5-H). – LC-MS(ESI): t_R = 8.0 min, *m/z* = 570.0 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-2'-(3''',4'''-Dihydroxyphenethyl)-6'-(3''''-brom-4''''-hydroxy-5''''-methoxyphenyl)-tetrahydropyran-4'-yl-3-methoxyphenylcarbamat (**120-14**, **EFM**): Ausbeute: 14.5 mg (25 µmol, 0.10 mmol/g) – Reinheit > 70 % (LC-MS) – LC-MS(ESI): t_R = 11.1 min, *m/z* = 586.1 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-2'-(4'''-Methoxyphenethyl)-6'-(3'''',5''''-difluor-4''''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4'-yl-3-methoxyphenylcarbamat (**120-15**, **FAM**) Ausbeute: 8.1 mg (16 µmol, 0.06 mmol/g) – Reinheit > 80 % (LC-MS) – LC-MS(ESI): t_R = 8.8 min, *m/z* = 512.1 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-2'-(4'''-hydroxy-3'''-methoxyphenethyl)-6'-(3'''',5''''-difluor-4''''-hydroxyphenyl)-tetrahydropyran-4'-yl-3-methoxyphenylcarbamat (**120-16**, **FDM**) Ausbeute: 13.5 mg (25 µmol, 0.10 mmol/g) – Reinheit > 80 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.42 (q, ^2J = ^3J = 11.0 Hz, 1H, 3'-H), 1.49 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5'-H), 1.74–1.87 (m, 1H, 1''-H), 1.91–1.99 (m, 1H, 1''-H), 2.11–2.14 (m, 1H, 3'-H), 2.29–2.33 (m, 1H, 5'-H), 2.63–2.78

(m, 2H, 2''-H), 3.51–3.56 (m, 1H, 2'-H), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.85 (s, 3H, OMe), 4.34 (d, ^3J = 10.2 Hz, 1H, 6'-H), 4.99 (tt, ^3J = 11.2 Hz, ^3J = 4.8 Hz, 1H, 4'-H), 5.11 (br.s, 1H, OH), 5.46 (s, 1H, OH), 6.63 (dd, ^3J = 8.2 Hz, ^4J = 1.7 Hz, 1H, 4-H), 6.67–6.69 (m, 2H, 5'''-H, 6'''-H), 6.80–6.85 (m, 2H, 6-H, 2'''-H), 6.95 (m, ^3J(H,F) = 8.2 Hz, 2H, 2''''-H, 6''''-H), 7.11 (s, 1H, 2-H), 7.20 (t, ^3J = 7.1 Hz, 1H, 5-H). – LC-MS(ESI): t_R = 7.8 min, *m/z* = 528.1 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-2'-(4'''-hydroxy-3'''-methoxyphenethyl)-6'-(3''''-chlor-4''''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4'-yl-3-methoxyphenylcarbamat (**120-17**, **GDM**) Ausbeute: 19.9 mg (38 µmol, 0.15 mmol/g) – Reinheit > 80 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (500 MHz, MeOD): δ = 1.39 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3'-H), 1.52 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5'-H), 1.75–1.81 (m, 1H, 1''-H), 1.85–1.93 (m, 1H, 1''-H), 2.10–2.12 (m, 1H, 3'-H), 2.21–2.24 (m, 1H, 5'-H), 2.27–2.73 (m, 2H, 2''-H), 3.49–3.54 (m, 1H, 2'-H), 3.75 (s, 3H, OMe), 3.78 (s, 3H, OMe), 4.34 (d, ^3J = 11.2 Hz, 1H, 6'-H), 4.93 (tt, ^3J = 10.9 Hz, ^3J = 5.1 Hz, 1H, 4''''-H), 6.57 (dd, ^3J = 8.2 Hz, ^4J = 2.0 Hz, 1H, 4-H), 6.61 (d, ^3J = 6.8 Hz, 1H, 6'''-H), 6.69 (d, ^3J = 8.0 Hz, 1H, 5'''-H), 6.75 (s, 1H, 2'''-H), 6.88 (d, ^3J = 8.5 Hz, 1H, 5''''-H), 6.93 (d, ^3J = 8.2 Hz, 1H, 6-H), 7.12–7.15 (m, 3H, 2-H, 5-H, 6''''-H), 7.33 (s, 1H, 2''''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 7.9 min, *m/z* = 526.1 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-2'-(3''',4'''-Dimethoxyphenethyl)-6'-(3''''-chlor-4''''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4'-yl-3-methoxyphenylcarbamat (**120-18**, **GGM**) Ausbeute: 10.4 mg (19 µmol, 0.08 mmol/g) – Reinheit > 80 % (LC-MS) – LC-MS(ESI): t_R = 8.4 min, *m/z* = 540.1 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-2'-(3''',4'''-Methylendioxyphenethyl)-6'-(3'''',5''''-dichlor-4''''-hydroxyphenyl)-tetrahydropyran-4'-yl-3-methoxyphenylcarbamat (**120-19**, **HBM**) Ausbeute: 24.0 mg (46 µmol, 0.19 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – $[\alpha]_D^{20}$ = −20.3 ° (*c* = 0.4 in MeOH) – ^{1}H-NMR (500 MHz, MeOD): δ = 1.45 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3'-H), 1.52 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 5'-H), 1.79–1.87 (m, 1H, 1''-H), 1.91–1.99 (m, 1H, 1''-H), 2.14–2.18 (m, 1H, 3'-H), 2.27–2.31 (m, 1H, 5'-H), 2.64–2.78 (m, 2H, 2''-H), 3.57–3.62 (m, 1H, 2'-H), 3.80 (s, 3H, OMe), 4.40 (d, ^3J = 11.2 Hz, 1H, 6'-H), 4.99 (tt, ^3J = 11.2 Hz, ^3J = 4.9 Hz, 1H, 4'-H), 5.91 (s, 2H, OCH_2O), 6.62 (dd, ^3J = 8.3 Hz, ^4J = 1.8 Hz, 1H, 4-H), 6.68 (dd, ^3J = 7.7 Hz, ^4J = 1.7 Hz, 1H, 6'''-H), 6.73 (d, ^4J = 1.7 Hz, 1H, 2''-H), 6.73 (d, ^3J = 7.7 Hz, 1H, 5''''-H), 6.97 (d, ^3J = 8.2 Hz, 1H, 6-H), 7.15 (s, 1H, 2-H), 7.19 (t, ^3J = 8.2 Hz, 1H, 5-H), 7.33 (s, 2H, 2''''-H, 6''''-H). – HSQC, HMBC (126 MHz, MeOD) δ = 32.8 (HMBC, HSQC, C-2''), 39.4 (HSQC, HMBC C-3'), 41.0 (HSQC, C-1'', C-5'), 56.0 (HSQC, OMe), 72.3 (HMBC, HSQC, C-4'), 76.5 (HMBC, HSQC, C-2'), 77.3 (HMBC, HSQC, C-6'), 102.3 (HMBC, HSQC, OCH_2O), 106.0

(HSQC, C-2), 110.0 (HMBC, HSQC, C-4, C-2''', C-5'''), 112.4 (HMBC, HSQC, C-6), 122.4 (HMBC, HSQC, C-6'''), 123.7 (HMBC, C-3'''', C-5''''), 127.4 (HMBC, HSQC, C-2'''', C-6''''), 130.9 (HSQC, C-5), 137.4 (HMBC, C-1''', C-1''''), 141.7 (HMBC, C-1), 147.3 (C-4'''), 150.1 (HMBC, C-3'''), 162.0 (HMBC, C-3). – LC-MS(ESI): t_R = 9.3 min, *m/z* = 558.0 $[M–H]^-$. – HRMS(FAB) *m/z* ber. für $C_{28}H_{27}{}^{35}ClNO_7$ 559.1165, gef. 559.1147 $[M]^+$.

(2'S,4'R,6'S)-2'-(4'''-Hydroxyphenethyl)-6'-(3'''',5''''-dichlor-4''''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4'-yl-3-methoxyphenylcarbamat (**120-20**, **HCM**) Ausbeute: 4.3 mg (9 µmol, 0.03 mmol/g) – Reinheit > 80 % (LC-MS) – LC-MS(ESI): t_R = 12.0 min, *m/z* = 530.0 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-2'-(3''',4'''-Dihydroxyphenethyl)-6'-(3'''',5''''-dichlor-4''''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4'-yl-3-methoxyphenylcarbamat (**120-21**, **HFM**) Ausbeute: 4.8 mg (9 µmol, 0.04 mmol/g) – Reinheit > 50 % (LC-MS) – LC-MS(ESI): t_R = 7.7 min, *m/z* = 546.0 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-2'-(3''',4'''-Fluorphenethyl)-6'-(3'''',5''''-dichlor-4''''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4'-yl-3-methoxyphenylcarbamat (**120-22**, **HKM**) Ausbeute: 8.2 mg (15 µmol, 0.06 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (500 MHz, MeOD): δ = 1.46 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3'-H), 1.53 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 5'-H), 1.84–1.91 (m, 1H, 1''-H), 1.94–2.02 (m, 1H, 1''-H), 2.16–2.20 (m, 1H, 3'-H), 2.28–2.32 (m, 1H, 5'-H), 2.72–2.86 (m, 2H, 2''-H), 3.58–3.63 (m, 1H, 2'-H), 3.80 (s, 3H, OMe), 4.42 (d, ^3J = 9.7 Hz, 1H, 6'-H), 5.00 (tt, ^3J = 11.1 Hz, ^3J = 4.7 Hz, 1H, 4'-H), 5.91 (s, 2H, OCH_2O), 6.62 (dd, ^3J = 8.3 Hz, ^4J = 1.8 Hz, 1H, 4-H), 6.97 (d, ^3J = 8.3 Hz, 1H, 6-H), 7.02 (t, ^3J (H,H) = ^3J (H,F) = 8.9 Hz, 2H, 3'''-H, 5'''-H), 7.15 (s, 1H, 2-H), 7.12 (t, ^3J = 8.2 Hz, 1H, 5-H), 7.12 (dd, ^3J (H,H) = 8.7 Hz, ^4J (H,F) = 4.7 Hz, 2H, 2'''-H, 6'''-H), 7.33 (s, 2H, 2''''-H, 6''''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 9.7 min, *m/z* = 532.1 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-2'-(4'''-Methoxyphenethyl)-6'-(3''''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4'-yl-3-methoxyphenylcarbamat (**120-23**, **IAM**) Ausbeute: 7.9 mg (17 µmol, 0.07 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (500 MHz, MeOD): δ = 1.45 (q, ^2J = ^3J = 11.5 Hz, 1H, 3'-H), 1.58 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5'-H), 1.80–1.87 (m, 1H, 1''-H), 1.91–1.99 (m, 1H, 1''-H), 2.14–2.18 (m, 1H, 3'-H), 2.29–2.33 (m, 1H, 5'-H), 2.69–2.82 (m, 2H, 2''-H), 3.57–3.61 (m, 1H, 2'-H), 3.79 (s, 3H, OMe), 3.80 (s, 3H, OMe), 4.43 (d, ^3J = 10.5 Hz, 1H, 6'-H), 5.00 (tt, ^3J = 11.1 Hz, ^3J = 4.8 Hz, 1H, 4'-H), 6.62 (dd, ^3J = 8.3 Hz, ^4J = 1.8 Hz, 1H, 4-H), 6.74 (dd, ^3J = 8.0 Hz, ^4J = 1.8 Hz, 1H, 6''''-H), 6.86 (d, ^3J = 8.5 Hz, 2H, 3'''-H, 5'''-H), 6.89 (d, ^3J = 7.8 Hz,

1H, 4''''-H), 6.92 (s, 1H, 2''''-H), 6.97 (d, ^3J = 7.5 Hz, 1H, 6-H) 7.14–7.21 (m, 5H, 2-H, 5-H, 5''''-H, 2'''-H, 6'''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 8.7 min, *m/z* = 476.2 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-2'-(4'''-Hydroxyphenethyl)-6'-(3''''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4'-yl-3-methoxyphenylcarbamat (**120-24**, **ICM**) Ausbeute: 24.1 mg (52 µmol, 21.2 mmol/g) – Reinheit > 80 % (LC-MS) – LC-MS(ESI): t_R = 7.6 min, *m/z* = 462.1 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-2'-(3'''-Hydroxy-4'''-methoxyphenethyl)-6'-(3''''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4'-yl-3-methoxyphenylcarbamat (**120-25**, **IDM**) Ausbeute: 22.5 mg (46 µmol, 0.18 mmol/g) – Reinheit > 80 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.44 (q, ^2J = ^3J = 11.5 Hz, 1H, 3'-H), 1.55 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5'-H), 1.75–1.86 (m, 1H, 1''-H), 1.90–1.99 (m, 1H, 1''-H), 2.11–2.14 (m, 1H, 3'-H), 2.31–2.34 (m, 1H, 5'-H), 2.64–2.79 (m, 2H, 2''-H), 3.52–3.57 (m, 1H, 2'-H), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.83 (s, 3H, OMe), 4.38 (d, ^3J = 10.9 Hz, 1H, 6'-H), 5.02 (tt, ^3J = 11.2 Hz, ^3J = 4.7 Hz, 1H, 4'-H), 5.15 (brs, 1H, OH), 5.49 (br.s, 1H, OH), 6.72 (dd, ^3J = 8.3 Hz, ^4J = 1.8 Hz, 1H, 4-H), 6.67–6.70 (m, 2H, 5'''-H, 6'''-H), 6.74 (dd, ^3J = 8.0 Hz, ^4J = 2.0 Hz, 1H, 6-H), 6.82–6.85 (m, 3H, 6-H, 2-H, 2'''-H), 6.91 (d, ^3J = 7.5 Hz, 1H, 4''''-H), 7.11 (s, 1H, 2-H), 7.17–7.22 (m, 2H, 5-H, 5''''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 7.7 min, *m/z* = 492.2 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-2'-(3''',4'''-Dihydroxyphenethyl)-6'-(3''''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4'-yl-3-methoxyphenylcarbamat (**120-26**, **IFM**) Ausbeute: 19.0 mg (40 µmol, 0.16 mmol/g) – Reinheit > 70 % (LC-MS) – LC-MS(ESI): t_R = 7.2 min, *m/z* = 478.1 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-2'-(3''',4'''-Dimethoxyphenethyl)-6'-(3''''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4'-yl-3-methoxyphenylcarbamat (**120-27**, **IGM**): Ausbeute: 8.0 mg (16 µmol, 0.06 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – $[\alpha]_D^{20}$ = −13.0 ° (*c* = 0.0 in MeOH) – ^{1}H-NMR (500 MHz, MeOD): δ = 1.45 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3'-H), 1.58 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5'-H), 1.82–1.86 (m, 1H, 1''-H), 1.92–2.00 (m, 1H, 1''-H), 2.14–2.18 (m, 1H, 3'-H, 1''-H), 2.29–2.33 (m, 1H, 5'-H), 2.70–2.83 (m, 2H, 2''-H), 3.55–3.60 (m, 1H, 2'-H), 3.796 (s, 3H, OMe), 3.804 (s, 3H, OMe), 3.83 (s, 3H, OMe), 4.42 (d, ^3J = 10.0 Hz, 1H, 6'-H), 4.99 (tt, ^3J = 11.2 Hz, ^3J = 4.9 Hz, 1H, 4'-H), 6.62 (dd, ^3J = 8.3 Hz, ^4J = 1.8 Hz, 1H, 4-H), 6.74 (dd, ^3J = 8.0 Hz, ^4J = 1.8 Hz, 1H, 6''''-H), 6.78 (dd, ^3J = 8.2 Hz, ^4J = 1.8 Hz, 1H, 6'''-H), 6.84 (d, ^4J = 1.8 Hz, 1H, 2''''-H), 6.88 (d, ^3J = 8.0 Hz, 1H, 4''''-H*), 6.89 (d, ^3J = 7.8 Hz, 1H, 5'''-H*), 6.92 (d, ^4J = 1.5 Hz, 1H, 2'''-H), 6.98 (d, ^3J = 8.0 Hz, 1H, 6-H), 7.14–7.18 (m, 1H, 2-H), 7.20 (m, 2H, 5-H,

5''''-H). – HSQC, HMBC (126 MHz, MeOD) δ = 31.1 (HMBC, HSQC, C-2''), 37.7 (HMBC, HSQC, C-3', C-1''), 39.3 (HSQC, C-5'), 54.3 (HSQC, 3 OMe), 71.4 (HMBC, HSQC, C-4'), 74.5 (HMBC, HSQC, C-2'), 77.2 (HMBC, HSQC, C-6'), 104.5 (HMBC, HSQC, C-2), 108.2 (HMBC, HSQC, C-4), 111.0 (HMBC, HSQC, C-6), 112.5 (HMBC, HSQC, C-6''', C-2'''', C-6''''), 114.1 (HMBC, HSQC, C-5'''), 116.8 (HMBC, HSQC, C-4''''), 120.6 (HMBC, HSQC, C-2'''), 129.1 (HSQC, C-5, C-5''''), 135.3 (HMBC, C-1'''), 139.0 (HMBC, C-1''''), 140.5 (HMBC, C-1), 147.5 (HMBC, C-4'''), 149.3 (HMBC, C-3'''), 157.8 (HMBC, C-3''''), 160.6 (HMBC, C-3). – LC-MS(ESI): t_R = 9.9 min, *m/z* = 506.2 $[M–H]^-$. – HRMS(FAB) *m/z* ber. für $C_{29}H_{33}NO_7$ 507.2257, gef. 507.2281 $[M]^+$.

(2'S,4'R,6'S)-Trifluoressigsäure-2'-(4'''-fluorphenethyl)-6'-(4''''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**117-1**, **AKF**) Ausbeute: 3.7 mg (9 μmol, 0.04 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.57 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3'-H), 1.72 (q, ^2J = ^3J = 11.8 Hz, 1H, 5'-H), 1.77–1.85 (m, 1H, 1''-H), 1.93–2.02 (m, 1H, 1''-H), 2.09–2.14 (m, 3H, 3'-H), 2.27–2.32 (m, 1H, 5'-H), 2.67–2.82 (m, 2H, 2''-H), 3.48–3.54 (m, 1H, 2'-H), 4.36 (dd, ^3J = 11.7 Hz, ^3J = 1.5 Hz, 1H, 6'-H), 4.75 (br.s, 1H, OH), 5.21 (tt, ^3J = 11.7 Hz, ^3J = 4.9 Hz, 1H, 4'-H), 6.83 (d, ^3J = 8.8 Hz, 2H, 3''''-H, 5''''-H), 6.96 (t, ^3J(H,F) = ^3J(H,H) = 8.7 Hz, 2H, 3'''-H, 5'''-H), 7.12 (dd, ^3J = 8.6 Hz, ^4J(H,F) = 5.5 Hz, 2H, 2'''-H, 6'''-H), 7.24 (d, ^3J = 8.4 Hz, 2H, 2''''-H, 6''''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 8.7 min, *m/z* = 411.1 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-Trifluoressigsäure-2'-(4'''-Methoxyphenethyl)-6'-(4''''-hydroxy-3''''-methoxyphenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**117-2**, **BAF**) Ausbeute: 7.2 mg (16 μmol, 0.06 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.54 (q, ^2J = ^3J = 12.1 Hz, 1H, 3'-H), 1.73 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5'-H), 1.76–1.85 (m, 1H, 1''-H), 1.95–2.04 (m, 1H, 1''-H), 2.10–2.15 (m, 1H, 3'-H), 2.28–2.33 (m, 1H, 5'-H), 2.65–2.78 (m, 2H, 2''-H), 3.49–3.55 (m, 1H, 2'-H), 3.79 (s, 3H, MeO), 3.92 (s, 3H, MeO), 4.35 (dd, ^3J = 11.4 Hz, ^4J = 2.1 Hz, 1H, 6'-H), 5.21 (tt, ^3J = 11.3 Hz, ^3J = 4.8 Hz, 1H, 4'-H), 5.58 (s, 1H, OH), 6.83 (d, ^3J = 8.7 Hz, 2H, 3'''-H, 5'''-H), 6.88 (dd, ^3J = 8.4 Hz, ^4J = 1.9 Hz, 1H, 6''''-H), 6.90 (d, ^3J = 8.4 Hz, 1H, 5''''-H), 6.91 (d, ^4J = 1.9 Hz, 2''''-H), 7.09 (d, ^3J = 8.7 Hz, 2H, 2'''-H, 6'''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 12.3 min, *m/z* = 453.1 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-Trifluoressigsäure-2'-(3''',4'''-Dimethoxyphenethyl)-6'-(4''''-hydroxy-3''''-methoxyphenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**117-3**, **BGF**) Ausbeute: 4.9 mg (10 μmol, 0.04 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.52 (q, ^2J =

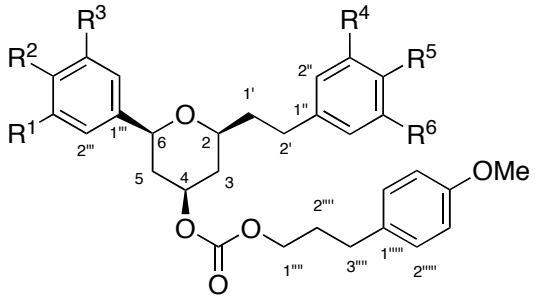
^3J = 11.6 Hz, 1H, 3'-H), 1.66 (q, ^2J = ^3J = 11.8 Hz, 1H, 5'-H), 1.89–1.89 (m, 2H, 1''-H), 1.05–2.13 (m, 1H, 3'-H), 2.21–2.26 (m, 1H, 5'-H), 2.59–2.71 (m, 2H, 2''-H), 3.42–3.49 (m, 1H, 2'-H), 3.76 (s, 3H, OMe), 3.79 (s, 3H, OMe), 3.85 (s, 3H, OMe), 4.29 (dd, ^3J = 11.5 Hz, ^3J = 1.6 Hz, 1H, 6'-H), 5.15 (tt, ^3J = 11.0 Hz, ^3J = 5.0 Hz, 1H, 4'-H), 5.51 (s, 1H, OH), 6.62–6.66 (m, 2H, 2'''-H, 6'''-H), 6.72 (d, ^3J = 8.0 Hz, 1H, 5'''-H), 6.78–6.87 (m, 3H, 2''''-H, 5''''-H, 6''''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 10.9 min, *m/z* = 483.1 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-Trifluoressigsäure-2'-(3''',4'''-methylendioxyphenethyl)-6'-(3''''-brom-4''''-hydroxy-5''''-methoxyphenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**117-4**, **EBF**) Ausbeute: 10.4 mg (19 µmol, 0.08 mmol/g) – Reinheit > 80 % (LC-MS) – LC-MS(ESI): t_R = 9.6 min, *m/z* = 547.0 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-Trifluoressigsäure-2'-(4'''-fluorphenethyl)-6'-(3''''-brom-4''''-hydroxy-5''''-methoxyphenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**117-5**, **EKF**) Ausbeute: 22.3 mg (42 µmol, 0.17 mmol/g) – Reinheit > 50 % (LC-MS) – LC-MS(ESI): t_R = 9.0 min, *m/z* = 519.2 $[M–H]^-$.

6.4.5 Synthese der Carbonate

Nach den allgemeinen Arbeitsvorschriften AAV 7, AAV 8, AAV 11 und AAV 13 wurden die Tetrahydropyran-4-ylcarbonate **123** an fester Phase synthetisiert. Die Abspaltung erfolgte nach AAV 9, wenn die Produkte nur eine freie aromatische Hydroxyfunktion enthielten, und nach AAV 10, wenn die Produkte zwei oder mehr aromatische Hydroxyfunktion enthielten. Die Nomenklatur der Tetrahydropyran-4-ylcarbonate **124** wurde einheitlich nach folgendem Schema durchgeführt, obwohl sie damit nicht in allen Fällen der Empfehlung der IUPAC folgt:



Bei Tetrahydropyranderivaten **124** mit heterocyclischen Substituenten wurde abweichend hiervon dem Heteroatom immer die höchste Priorität im Cyclus zugewiesen. Bei Tetrahydropyran-4-ylcarbonaten **124** mit einem um ein Kohlenstoffatom verkürzten Substituenten wurde immer die jeweilige Struktur mit Nummerierung abgebildet.

(2S,4R,6S)-2-(4''-Methoxyphenethyl)-6-(4'''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-yl-3''''-(4''''''-methoxyphenyl)propylcarbonat (**124-1**, **AAN**) Ausbeute: 5.9 mg (11 μmol, 0.04 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.47 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3-H), 1.63 (q, ^2J = ^3J = 11.8 Hz, 1H, 5-H), 1.74–1.81 (m, 1H, 1'-H), 1.92–2.01 (m, 3H, 1'-H, 2''''-H), 2.08–2.11 (m, 1H, 3-H), 2.28–2.31 (m, 1H, 5-H), 2.63–2.77 (m, 4H, 2'-H, 3''''-H), 3.47–3.53 (m, 1H, 2-H), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.79 (s, 3H, OMe), 4.14 (t, ^3J = 6.5 Hz, 2H, 1''''-H), 4.34 (dd, ^3J = 11.6 Hz, ^3J = 1.4 Hz, 1H, 6-H), 4.78 (br.s, 1H, OH), 4.86 (tt, ^3J = 11.2 Hz, ^3J = 4.7 Hz, 1H, 4-H), 6.80–6.84 (m, 6H, 3''-H, 5''-H, 3'''-H, 5'''-H, 3''''-H, 5''''-H), 7.08–7.11 (m, 4H, 2''-H, 6''-H, 2''''-H, 6''''-H), 7.24–7.27 (m, 2H, 2'''-H, 6'''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 9.0 min, *m/z* = 519.2 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(4''-Hydroxyphenethyl)-6-(4'''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-yl-3''''-(4''''-methoxyphenyl)propylcarbonat (**124-2**, **ACN**) Ausbeute: 12.9 mg (25 µmol, 0.10 mmol/g) – Reinheit > 50 % (LC-MS) – LC-MS(ESI): t_R = 8.3 min, *m/z* = 502.2 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(3''-Methoxy-4''-hydroxyphenethyl)-6-(4'''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-yl-3''''-(4''''-methoxyphenyl)propylcarbonat (**124-3**, **ADN**) Ausbeute: 3.3 mg (6 µmol, 0.02 mmol/g) – Reinheit > 60 % (LC-MS) – LC-MS(ESI): t_R = 8.5 min, *m/z* = 535.2 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(3'',4''-Dihydroxyphenethyl)-6-(4'''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-yl-3''''-(4''''-methoxyphenyl)-propylcarbonat (**124-4**, **AFN**) Ausbeute: 4.0 mg (8 µmol, 0.03 mmol/g) – Reinheit > 80 % (LC-MS) – LC-MS(ESI): t_R = 7.8 min, *m/z* = 521.2 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(3'',4''-Dimethoxyphenethyl)-6-(4'''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-yl-3''''-(4''''-methoxyphenyl)propylcarbonat (**124-5**, **AGN**) Ausbeute: 7.3 mg (13 µmol, 0.05 mmol/g) – Reinheit > 95 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (500 MHz, MeOD): δ = 1.42 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3-H), 1.60 (q, ^2J = ^3J = 11.8 Hz, 1H, 5-H), 1.80–1.87 (m, 1H, 1'-H), 1.90–2.09 (m, 3H, 2''''-H, 1'-H), 2.12–2.16 (m, 1H, 3-H), 2.22–2.26 (m, 1H, 5-H), 2.66 (t, ^3J = 7.6 Hz, 2H, 3''''-H), 2.69–2.79 (m, 2H, 2'-H), 3.53–3.57 (m, 1H, 2-H), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.83 (s, 3H, OMe), 4.13 (t, ^3J = 6.5 Hz, 2H, 1''''-H), 4.37 (dd, ^3J = 11.3 Hz, ^3J = 1.4 Hz, 1H, 6-H), 4.86 (tt, ^3J = 11.4 Hz, ^3J = 4.9 Hz, 1H, 4''-H), 6.77 (dd, ^3J = 8.3 Hz, ^4J = 1.7 Hz, 1H, 6''-H), 6.81 (d, ^3J = 8.6 Hz, 2H, 3'''-H, 5'''-H), 6.82–6.89 (m, 4H, 3''''-H, 5''''-H, 2''-H, 5''-H), 7.13 (d, ^3J = 8.5 Hz, 2H, 2''''-H, 6''''-H), 7.25 (d, ^3J = 8.6 Hz, 2H, 2'''-H, 6'''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 10.8 min, *m/z* = 594.2 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(4''-Clorphenethyl)-6-(4'''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-yl-3''''-(4''''-methoxyphenyl)propylcarbonat (**124-6**, **ALN**) Ausbeute: 10.2 mg (13 µmol, 0.08 mmol/g) – Reinheit > 95 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (500 MHz, MeOD): δ = 1.37 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3-H), 1.55 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 5-H), 1.76–1.83 (m, 1H, 1'-H), 1.85–1.94 (m, 3H, 2''''-H, 1'-H), 2.07–2.11 (m, 1H, 3-H), 2.18–2.21 (m, 1H, 5-H), 2.61 (t, ^3J = 7.6 Hz, 2H, 3''''-H), 2.66–2.79 (m, 2H, 2'-H), 3.48–3.53 (m, 1H, 2-H), 3.73 (s, 3H, OMe), 4.08 (t, ^3J = 6.4 Hz, 2H, 1''''-H), 4.32 (d, ^3J = 10.8 Hz, 1H, 6-H), 4.86 (tt, ^3J = 11.0 Hz, ^3J = 4.9 Hz, 1H, 4''-H), 6.76 (d, ^3J = 8.5 Hz, 2H, 3'''-H, 5'''-H), 6.81 (d, ^3J = 8.5 Hz, 2H, 3''''-H, 5''''-H), 7.08 (d, ^3J = 8.5 Hz, 2H, 2''-H, 6''-H), 7.16 (d, ^3J = 8.5 Hz, 2H, 2''''-H*, 6''''-H*), 7.19 (d, ^3J = 8.5 Hz,

2H, 3''-H*, 5''-H*), 7.24 (d, ^3J = 8.2 Hz, 2H, 2'''-H, 6'''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 12.7 min, *m/z* = 523.0 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(2'-Pyridin-3''-ylethyl)-6-(4'''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-yl-3''''-(4'''''-methoxyphenyl)propylcarbonat (**124-7**, **AMN**) Ausbeute: 6.0 mg (12 µmol, 0.05 mmol/g) – Reinheit > 95 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (500 MHz, MeOD): δ = 1.44 (q, ^2J = ^3J = 11.5 Hz, 1H, 3-H), 1.61 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5-H), 1.86–2.01 (m, 4H, 2''''-H, 1'-H), 2.13–2.16 (m, 1H, 3-H), 2.22–2.26 (m, 1H, 5-H), 2.66 (t, ^3J = 7.6 Hz, 2H, 3''''-H), 2.79–2.93 (m, 2H, 2'-H), 3.55–3.60 (m, 1H, 2-H), 3.78 (s, 3H, OMe), 4.13 (t, ^3J = 6.4 Hz, 2H, 1''''-H), 4.37 (d, ^3J = 10.0 Hz, 1H, 6-H), 4.89 (tt, ^3J = 11.0 Hz, ^3J = 4.5 Hz, 1H, 4''-H), 6.81 (d, ^3J = 8.5 Hz, 2H, 3'''-H, 5'''-H), 6.85 (d, ^3J = 8.5 Hz, 2H, 3''''-H, 5''''-H), 7.13 (d, ^3J = 8.5 Hz, 2H, 2''''-H, 6''''-H), 7.23 (d, ^3J = 8.5 Hz, 2H, 2'''-H, 6'''-H), 7.25 (dd, ^3J = 7.8 Hz, ^3J = 5.0 Hz, 1H, 5''-H), 7.77 (d, ^3J = 7.8 Hz, 1H, 4''-H), 8.39 (d, ^3J = 3.8 Hz, 1H, 6''-H), 8.48 (s, 1H, 2''-H). – HSQC, HMBC (126 MHz, MeOD) δ = 28.2 (HSQC, C-2'), 30.4 (HMBC, HSQC, C-2'''', C-3''''), 30.5 (HSQC, C-3), 36.7 (HMBC, HSQC, C-1'), 38.5 (HSQC, C-5), 54.1 (HSQC, OMe), 66.8 (HMBC, HSQC, C-1''''), 74.3 (HMBC, HSQC, C-2, C-4), 77.1 (HMBC, HSQC, C-6), 113.5 (HMBC, HSQC, C-3''''', C-5'''''), 114.7 (HMBC, HSQC, C-3''', C-5'''), 123.9 (HSQC, C-5''), 127.2 (HMBC, HSQC, C-2''', C-6'''), 129.0 (HMBC, HSQC, C-2''''', C-6'''''), 132.8 (HMBC, C-1''', C-1'''''), 137.9 (HMBC, HSQC, C-3'', C-4''), 145.8 (HMBC, HSQC, C-6''), 148.4 (HMBC, HSQC, C-2''), 156.8 (HMBC, C-4'''), 158.2 (HMBC, C-4'''''). – LC-MS(ESI): t_R = 9.8 min, *m/z* = 490.2 $[M–H]^-$. – HRMS(FAB) *m/z* ber. für $C_{29}H_{33}NO_6$ 491.2308, gef. 492.2391 $[M]^+$.

(2S,4R,6S)-2-(4''-Methoxyphenethyl)-6-(4'''-hydroxy-3'''-methoxyphenyl)tetrahydropyran-4-yl-3''''-(4'''''-methoxyphenyl)propylcarbonat (**124-8**, **BAN**) Ausbeute: 17.3 mg (31 µmol, 0.13 mmol/g) –Reinheit > 95 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (500 MHz, MeOD): δ = 1.48 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3-H), 1.65 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5-H), 1.83–1.94 (m, 1H, 1'-H), 1.94–2.01 (m, 3H, 2''''-H, 1'-H), 2.10–2.14 (m, 1H, 3-H), 2.29–2.33 (m, 1H, 5-H), 2.64–2.78 (m, 4H, 3''''-H, 2'-H), 3.48–3.53 (m, 1H, 2-H), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.79 (s, 3H, OMe), 3.91 (s, 3H, OMe), 4.14 (t, ^3J = 6.5 Hz, 2H, 1''''-H), 4.32 (dd, ^3J = 11.2 Hz, ^4J = 1.0 Hz, 1H, 6-H), 4.87 (tt, ^3J = 11.2 Hz, ^3J = 4.7 Hz, 1H, 4''-H), 6.825 (d, ^3J = 8.5 Hz, 2H, 3''''-H*, 5''''-H*), 6.828 (d, ^3J = 8.5 Hz, 2H, 3''-H*, 5''-H*), 6.85–6.93 (m, 3H, 2'''-H, 5'''-H, 6'''-H), 7.10 (d, ^3J = 8.0 Hz, 4H, 2''''-H, 6''''-H, 2''-H, 6''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 15.0 min, *m/z* = 549.2 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(4''-Hydroxyphenethyl)-6-(4'''-hydroxy-3'''-methoxyphenyl)tetrahydropyran-4-yl-3''''-(4''''-methoxyphenyl)propylcarbonat (**124-9**, **BCN**) Ausbeute: 11.3 mg (21 µmol, 0.08 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – $[\alpha]_D^{20}$ = −8.7 ° (*c* = 1.0 in MeOH) – ^{1}H-NMR (500 MHz, MeOD): δ = 1.42 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3-H), 1.61 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 5-H), 1.77–1.84 (m, 1H, 1'-H), 1.89–1.99 (m, 3H, 2''''-H, 1'-H), 2.12–2.15 (m, 1H, 3-H), 2.24–2.27 (m, 1H, 5-H), 2.63–2.75 (m, 4H, 3''''-H, 2'-H), 3.53–3.58 (m, 1H, 2-H), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.90 (s, 3H, OMe), 4.13 (t, ^3J = 6.5 Hz, 2H, 1''''-H), 4.37 (dd, ^3J = 11.3 Hz, ^4J = 1.4 Hz, 1H, 6-H), 4.86 (tt, ^3J = 11.2 Hz, ^3J = 4.8 Hz, 1H, 4''-H), 6.73 (d, ^3J = 8.5 Hz, 2H, 3''-H, 5''-H), 6.82 (d, ^3J = 6.4 Hz, 1H, 5'''-H), 6.84–6.87 (m, 3H, 3''''-H, 5''''-H, 6'''-H), 7.01 (d, ^4J = 1.8 Hz, 1H, 2'''-H), 7.04 (d, ^3J = 8.5 Hz, 2H, 2''-H, 6''-H), 7.12 (d, ^3J = 8.8 Hz, 2H, 2''''-H, 6''''-H). – HSQC, HMBC (126 MHz, MeOD) δ = 29.6 (HMBC, HSQC, C-2', C-2'''', C-3''''), 35.8 (HSQC, C-3), 36.9 (HMBC, HSQC, C-1'), 37.8 (HSQC, C-5), 53.2 (HSQC, OMe), 54.0 (HSQC, OMe), 66.0 (HMBC, HSQC, C-1''''), 73.6 (HMBC, HSQC, C-2, C-4), 76.2 (HMBC, HSQC, C-6), 108.9 (HMBC, HSQC, C-2'''), 112.6 (HMBC, HSQC, C-3'''', C-5'''') 113.9 (HMBC, HSQC, C-3'', C-5'', C-5'''), 117.8 (HMBC, HSQC, C-6'''), 128.2 (HMBC, HSQC, C-2'', C-6'', C-2'''', C-6''''), 132.2 (HMBC, C-1'', C-1''', C-1''''), 145.0 (HMBC, C-4'''), 146.9 (HMBC, C-3'''), 154.3 (HMBC, C-4'') 157.4 (HMBC, C-4''''). – LC-MS(ESI): t_R = 8.4 min, *m/z* = 535.2 $[M–H]^-$. – HRMS(FAB) *m/z* ber. für $C_{31}H_{34}{}^{79}BrFO_7$ 536.2410, gef. 536.2386 $[M]^+$.

(2S,4R,6S)-2-(4''-Hydroxy-3''-methoxyphenethyl)-6-(4'''-hydroxy-3'''-methoxyphenyl)tetrahydropyran-4-yl-3''''-(4''''-methoxyphenyl)propylcarbonat (**124-10**, **BDN**) Ausbeute: 7.5 mg (13 µmol, 0.05 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.49 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3-H), 1.65 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5-H), 1.76–1.83 (m, 1H, 1'-H), 1.93–2.00 (m, 3H, 2''''-H, 1'-H), 2.11–2.14 (m, 1H, 3-H), 2.29–2.32 (m, 1H, 5-H), 2.65 (t, ^3J = 7.5 Hz, 2H, 3''''-H), 2.67–2.76 (m, 2H, 2'-H), 3.48–3.53 (m, 1H, 2-H), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.91 (s, 3H, OMe), 4.14 (t, ^3J = 6.5 Hz, 2H, 1''''-H), 4.34 (d, ^3J = 10.0 Hz, 1H, 6-H), 4.87 (tt, ^3J = 11.4 Hz, ^3J = 4.9 Hz, 1H, 4''-H), 5.46 (s, 1H, OH), 5.58 (s, 1H, OH), 6.66–6.68 (m, 2H, 2''-H, 6''-H), 6.82 (d, ^3J = 8.5 Hz, 1H, 5''-H), 6.83 (d, ^3J = 8.5 Hz, 2H, 3''''-H, 5''''-H), 6.86 (dd, ^3J = 8.2 Hz, ^4J = 1.5 Hz, 1H, 6'''-H), 6.89 (d, ^3J = 8.3 Hz, 1H, 5'''-H), 6.91 (s, 1H, 2'''-H), 7.12 (d, ^3J = 8.8 Hz, 2H, 2''''-H, 6''''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 8.6 min, *m/z* = 565.2 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(3'',4''-Dihydroxyphenethyl)-6-(4'''-hydroxy-3'''-methoxyphenyl)tetrahydropyran-4-yl-3''''-(4'''''-methoxyphenyl)-propylcarbonat (**124-11**, **BFN**) Ausbeute: 20.9 mg (38 µmol, 0.20 mmol/g) – Reinheit > 70 % (LC-MS) – LC-MS(ESI): t_R = 11.6 min, *m/z* = 552.2 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(3'',4''-Dimethoxyphenethyl)-6-(4'''-hydroxy-3'''-methoxyphenyl)tetrahydropyran-4-yl-3''''-(4'''''-methoxyphenyl)propylcarbonat (**124-12**, **BGN**) Ausbeute: 19.1 mg (33 µmol, 0.13 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – $[\alpha]_D^{20}$ = −22.9 ° (*c* = 1.0 in MeOH) – ^{1}H-NMR (500 MHz, MeOD): δ = 1.42 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3-H), 1.61 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5-H), 1.80–1.86 (m, 1H, 1'-H), 1.91–1.98 (m, 3H, 2''''-H, 1'-H), 2.12–2.15 (m, 1H, 3-H), 2.23–2.27 (m, 1H, 5-H), 2.65 (t, 3''''-H, 2H, ^3J = 7.5 Hz), 2.69–2.78 (m, 2H, 2'-H), 3.51–3.56 (m, 1H, 2-H), 3.77 (s, 3H, OMe), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.89 (s, 3H, OMe), 4.12 (t, ^3J = 6.5 Hz, 2H, 1''''-H), 4.36 (d, ^3J = 10.0 Hz, 1H, 6-H), 4.86 (tt, ^3J = 11.2 Hz, ^3J = 4.8 Hz, 1H, 4''-H), 6.76 (dd, ^3J = 8.1 Hz, ^3J = 1.8 Hz, 1H, 6''-H), 6.81–6.88 (m, 6H, 3''''-H, 5''''-H, 5'''-H, 6'''-H, 2''-H, 5''-H), 7.00 (d, ^4J = 1.5 Hz, 1H, 2'''-H), 7.12 (d, ^3J = 8.7 Hz, 2H, 2''''-H, 6''''-H). – HSQC, HMBC (126 MHz, MeOD) δ = 30.6 (HMBC, HSQC, C-2', C-2'''', C-3''''), 37.1 (HSQC, C-3), 37.8 (HMBC, HSQC, C-1'), 39.1 (HSQC, C-5), 54.5 (HSQC, 2 OMe), 55.3 (HSQC, OMe), 66.9 (HMBC, HSQC, C-1''''), 74.6 (HMBC, HSQC, C-2, C-4), 77.3 (HMBC, HSQC, C-6), 109.9 (HMBC, HSQC, C-2'''), 112.0 (HMBC, HSQC, C-2'', C-3'''', C-5'''') 113.9 (HSQC, C-5'''), 115.0 (HSQC, C-5''), 118.7 (HMBC, HSQC, C-6'''), 120.6 (HMBC, HSQC, C-6''), 129.2 (HMBC, HSQC, C-2''''', C-6'''''), 133.2 (HMBC, C-1'', C-1''', C-1''''), 145.9 (HMBC, C-4'''), 147.5 (HMBC, C-4''), 149.0 (HMBC, C-3''), 154.7 (HMBC, C-3''') 158.2 (HMBC, C-4'''''). – LC-MS(ESI): t_R = 9.1 min, *m/z* = 579.2 $[M–H]^-$. – HRMS(FAB) *m/z* ber. für $C_{33}H_{40}O_9$ 580.2672, gef. 580.2676 $[M]^+$.

(2S,4R,6S)-2-(4''-Fluorphenethyl)-6-(4'''-hydroxy-3'''-methoxyphenyl)tetrahydropyran-4-yl-3''''-(4'''''-methoxyphenyl)propylcarbonat (**124-13**, **BKN**) Ausbeute: 17.5 mg (32 µmol, 0.13 mmol/g) – Reinheit > 95 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (500 MHz, MeOD): δ = 1.48 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3-H), 1.65 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5-H), 1.83–1.94 (m, 1H, 1'-H), 1.94–2.01 (m, 3H, 2''''-H, 1'-H), 2.10–2.14 (m, 1H, 3-H), 2.29–2.33 (m, 1H, 5-H), 2.64–2.78 (m, 4H, 3''''-H, 2'-H), 3.48–3.53 (m, 1H, 2-H), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.79 (s, 3H, OMe), 3.91 (s, 3H, OMe), 4.14 (t, ^3J = 6.5 Hz, 2H, 1''''-H), 4.32 (dd, ^3J = 11.2 Hz, ^4J = 1.0 Hz, 1H, 6-H), 4.87 (tt, ^3J = 11.2 Hz, ^3J = 4.7 Hz, 1H, 4''-H), 6.82 (d, ^3J = 8.0 Hz, 1H, 5'''-H), 6.84–6.92 (m, 3H, 3''''-H, 5''''-H, 6'''-H,), 6.98–7.02 (m, 3H, 2'''-H, 3''-H, 5''-H), 7.12 (d, ^3J = 8.5 Hz, 2H, 2''''-H,

6''''-H), 7.21 (dd, ^3J(H,H) = 8.5 Hz, ^4J(H,F) = 5.5 Hz, 2H, 2''-H, 6''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 9.9 min, *m/z* = 537.2 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(2'-Pyridin-3''-ylethyl)-6-(4'''-benzyloxy-3'''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-yl-3''''-(4'''''-methoxyphenyl)propylcarbonat (**124-14**, **CMN**) Ausbeute: 12.3 mg (19 µmol, 0.08 mmol/g) – Reinheit > 95 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.48 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3-H), 1.63 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5-H), 1.78–1.85 (m, 1H, 1'-H), 1.93–2.01 (m, 3H, 2''''-H, 1'-H), 2.08–2.11 (m, 1H, 3-H), 2.28–2.31 (m, 1H, 5-H), 2.65 (t, ^3J = 7.6 Hz, 2H, 3''''-H), 2.66–2.71 (m, 2H, 2'-H), 3.47–3.52 (m, 1H, 2-H), 3.78 (s, 3H, OMe), 4.14 (t, ^3J = 6.5 Hz, 2H, 1''''-H), 4.32 (dd, ^3J = 11.4 Hz, ^4J = 1.4 Hz, 1H, 6-H), 4.86 (tt, ^3J = 11.2 Hz, ^3J = 4.8 Hz, 1H, 4''-H), 5.11 (s, 2H, CH_2Ph), 5.84 (br.s, 1H, OH), 6.81–6.84 (m, 3H, 3''''-H, 5''''-H, 6'''-H), 6.90 (d, ^3J = 8.6 Hz, 1H, 5'''-H), 7.00 (d, ^4J = 2.0 Hz, 1H, 5'''-H), 7.09 (d, ^3J = 8.6 Hz, 2H, 2''''-H, 6''''-H), 7.20 (dd, ^3J = 7.7 Hz, ^3J = 4.7 Hz, 1H, 5''-H), 7.34–7.42 (m, 5H, Ph-H), 7.49 (td, ^3J = 7.8 Hz, ^4J = 1.9 Hz, 1H, 4''-H), 8.44 (dd, ^3J = 5.0 Hz, ^4J = 1.6 Hz, 1H, 6''-H), 8.45 (d, ^4J = 1.6 Hz, 1H, 2''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 9.1 min, *m/z* = 596.2 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(3'',4''-Methylendioxyphenethyl)-6-(3''',4'''-dihydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-yl-3''''-(4'''''-methoxyphenyl)-propylcarbonat (**124-15**, **DBN**) Ausbeute: 4.1 mg (7 µmol, 0.03 mmol/g) – Reinheit > 50 % (LC-MS) – LC-MS(ESI): t_R = 10.7 min, *m/z* = 549.1 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(4''-Hydroxy-3''-methoxyphenethyl)-6-(3''',4'''-dihydroxyphenyl)tetrahydro-pyran-4-yl-3''''-(4'''''-methoxyphenyl)propylcarbonat (**124-16**, **DDN**) Ausbeute: 4.7 mg (9 µmol, 0.03 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.48 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3-H), 1.59 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5-H), 1.76–1.83 (m, 1H, 1'-H), 1.92–1.99 (m, 3H, 2''''-H, 1'-H), 2.08–2.12 (m, 1H, 3-H), 2.26–2.29 (m, 1H, 5-H), 2.64–2.75 (m, 4H, 3''''-H, 2'-H), 3.48–3.53 (m, 1H, 2-H), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.82 (s, 3H, OMe), 4.14 (t, ^3J = 6.5 Hz, 2H, 1''''-H), 4.27 (d, ^3J = 10.0 Hz, 1H, 6-H), 4.85 (tt, ^3J = 11.4 Hz, ^3J = 4.9 Hz, 1H, 4''-H), 5.36 (s, 1H, OH), 5.49 (s, 1H, OH), 6.66–6.68 (m, 2H, 2''-H, 6''-H), 6.77 (dd, ^3J = 8.2 Hz, ^4J = 1.5 Hz, 1H, 6'''-H), 6.80–6.84 (m, 5H, 3''''-H, 5''''-H, 2'''-H, 6'''-H, 5''-H), 7.09 (d, ^3J = 8.8 Hz, 2H, 2''''-H, 6''''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 7.9 min, *m/z* = 551.1 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(4''-Chlorphenethyl)-6-(3''',4'''-dihydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-yl-3''''-(4'''''-methoxyphenyl)propylcarbonat (**124-17**, **DLN**) Ausbeute: 5.6 mg (10 µmol, 0.04 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (500 MHz, MeOD): δ = 1.46 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3-H), 1.58 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5-H), 1.80–1.87 (m, 1H, 1'-H), 1.89–1.98 (m, 3H, 2''''-H, 1'-H), 2.11–2.14 (m, 1H, 3-H), 2.22–2.25 (m, 1H, 5-H), 2.66 (t, ^3J = 7.6 Hz, 2H, 3''''-H), 2.71–2.85 (m, 2H, 2'-H), 3.51–3.56 (m, 1H, 2-H), 3.78 (s, 3H, OMe), 4.13 (t, ^3J = 6.4 Hz, 2H, 1''''-H), 4.31 (d, ^3J = 10.0 Hz, 1H, 6-H), 4.87 (tt, ^3J = 11.0 Hz, ^3J = 4.8 Hz, 1H, 4''-H), 6.73 (dd, ^3J = 8.1 Hz, ^4J = 1.8 Hz, 1H, 6'''-H), 6.78 (d, ^3J = 8.1 Hz, 1H, 5'''-H), 6.85 (d, ^3J = 8.0 Hz, 2H, 3'''''-H, 5'''''-H), 6.89 (d, ^4J = 1.8 Hz, 1H, 2'''-H), 7.13 (d, ^3J = 8.8 Hz, 2H, 2'''''-H, 6'''''-H), 7.22 (d, ^3J = 8.5 Hz, 1H, 3''-H, 5''-H), 7.28 (d, ^3J = 8.5 Hz, 1H, 2''-H, 6''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 9.9 min, *m/z* = 539.1 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(2'-Pyridin-3''-ylethyl)-6-(3''',4'''-dihydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-yl-3''''-(4'''''-methoxyphenyl)propylcarbonat (**124-18**, **DMN**) Ausbeute: 28.3 mg (56 µmol, 0.22 mmol/g) – Reinheit > 80 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.46 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3-H), 1.53 (q, ^2J = ^3J = 11.3 Hz, 1H, 5-H), 1.75–1.85 (m, 1H, 1'-H), 1.86–1.94 (m, 3H, 2''''-H, 1'-H), 2.04–2.08 (m, 1H, 3-H), 2.17–2.21 (m, 1H, 5-H), 2.59 (t, ^3J = 7.6 Hz, 2H, 3''''-H), 2.67–2.84 (m, 2H, 2'-H), 3.41–3.52 (m, 1H, 2-H), 3.71 (s, 3H, OMe), 4.07 (t, ^3J = 6.4 Hz, 2H, 1''''-H), 4.26 (dd, ^3J = 11.4 Hz, ^4J = 1.7 Hz, 1H, 6-H), 4.78 (s, 3H, OMe), 4.74 (tt, ^3J = 11.4 Hz, ^3J = 5.0 Hz, 1H, 4''-H), 5.11 (s, 2H, OH), 6.72 (dd, ^3J = 8.4 Hz, ^4J = 2.2 Hz, 1H, 6'''-H), 6.86 (d, ^3J = 8.4 Hz, 1H, 5'''-H), 6.89 (d, ^4J = 2.2 Hz, 1H, 2'''-H), 7.05 (d, ^3J = 8.8 Hz, 1H, 3'''''-H, 5'''''-H), 7.23–7.35 (m, 1H, 5''-H), 7.42 (d, ^3J = 7.5 Hz, 2H, 2'''''-H, 6'''''-H), 7.62 (td, ^3J = 8.0 Hz, ^4J = 1.9 Hz, 1H, 4''-H), 8.31 (dd, ^3J = 4.9 Hz, ^4J = 1.6 Hz, 1H, 6''-H), 8.34 (d, ^4J = 1.8 Hz, 1H, 2''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 7.3 min, *m/z* = 506.1 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(4''-Methoxyphenethyl)-6-(3'''-brom-4'''-hydroxy-5'''methoxyphenyl)tetrahydropyran-4-yl-3''''-(4'''''-methoxyphenyl)propylcarbonat (**124-19**, **EAN**) Ausbeute: 25.4 mg (40 µmol, 0.16 mmol/g) – Reinheit > 80 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.48 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3-H), 1.59 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 5-H), 1.76–1.83 (m, 1H, 1'-H), 1.94–2.02 (m, 3H, 2''''-H, 1'-H), 2.10–2.13 (m, 1H, 3-H), 2.29–2.32 (m, 1H, 5-H), 2.64–2.74 (m, 4H, 3''''-H, 2'-H), 3.47–3.53 (m, 1H, 2-H), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.79 (s, 3H, OMe), 3.91 (s, 3H, OMe), 4.14 (t, ^3J = 6.5 Hz, 2H, 1''''-H), 4.32 (d, ^3J = 11.0 Hz, 1H, 6-H), 4.85 (tt, ^3J = 11.2 Hz, ^3J = 5.0 Hz, 1H, 4''-H), 5.89 (s, 1H, OH), 6.83 (d, ^3J = 8.5 Hz, 4H, 3'''''-H,

5''''-H, 3''-H, 5''-H), 6.85 (s, 1H, 2'''-H), 7.10 (d, ^3J = 8.5 Hz, 4H, 2''''-H, 6''''-H, 2''-H, 6''-H), 7.11 (s, 1H, 6'''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 15.7 min, *m/z* = 627.1 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(3'',4''-Methylendioxyphenethyl)-6-(3'''-brom-4'''-hydroxy-5'''methoxyphenyl)-tetrahydropyran-4-yl-3''''-(4'''''-methoxyphenyl)propylcarbonat (**124-20**, **EBN**) Ausbeute: 24.9 mg (39 µmol, 0.15 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.47 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 3-H), 1.59 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5-H), 1.74–1.81 (m, 1H, 1'-H), 1.92–1.99 (m, 3H, 2''''-H, 1'-H), 2.09–2.12 (m, 1H, 3-H), 2.28–2.32 (m, 1H, 5-H), 2.62–2.75 (m, 4H, 3''''-H, 2'-H), 3.47–3.51 (m, 1H, 2-H), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.92 (s, 3H, OMe), 4.14 (t, ^3J = 6.5 Hz, 2H, 1''''-H), 4.30 (d, ^3J = 10.5 Hz, 1H, 6-H), 4.85 (tt, ^3J = 11.2 Hz, ^3J = 4.7 Hz, 1H, 4''-H), 5.89 (s, 1H, OH), 5.92 (s, 2H, OCH_2O), 6.85 (s, 1H, 2'''-H), 6.62 (d, ^3J = 8.0 Hz, 1H, 6''-H), 6.67 (s, 1H, 2''-H), 6.72 (d, ^3J = 8.0 Hz, 1H, 5''-H), 6.83 (d, ^3J = 8.9 Hz, 2H, 3''''-H, 5''''-H), 6.84 (s, 1H, 2'''-H), 7.09 (d, ^3J = 8.9 Hz, 2H, 2''''-H, 6''''-H), 7.11 (s, 1H, 6'''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 15.5 min, *m/z* = 641.1 $[M–H]^-$.

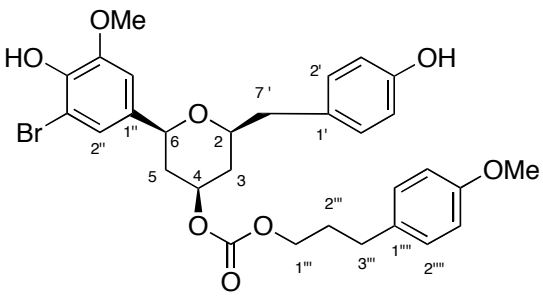
(2S,4R,6S)-2-(4''-Hydroxyphenethyl)-6-(3'''-brom-4'''-hydroxy-5'''methoxyphenyl)tetrahydropyran-4-yl-3''''-(4'''''-methoxyphenyl)propylcarbonat (**124-21**, **ECN**) Ausbeute: 20.8 mg (34 µmol, 0.14 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.47 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3-H), 1.59 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5-H), 1.74–1.83 (m, 1H, 1'-H), 1.93–2.02 (m, 3H, 2''''-H, 1'-H), 2.09–2.13 (m, 1H, 3-H), 2.28–2.31 (m, 1H, 5-H), 2.65 (t, ^3J = 7.6 Hz, 2H, 3''''-H), 2.69–2.76 (m, 2H, 2'-H), 3.46–3.51 (m, 1H, 2-H), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.91 (s, 3H, OMe), 4.14 (t, ^3J = 6.5 Hz, 2H, 1''''-H), 4.30 (dd, ^3J = 11.5 Hz, ^4J = 1.3 Hz, 1H, 6-H), 4.69 (s, 1H, OH), 4.85 (tt, ^3J = 11.2 Hz, ^3J = 5.0 Hz, 1H, 4''-H), 5.88 (s, 1H, OH), 6.75 (d, ^3J = 8.5 Hz, 2H, 3''-H, 5''-H), 6.83 (m, 3H, 3''''-H, 5''''-H, 2'''-H), 7.04 (d, ^3J = 8.5 Hz, 2H, 2''-H, 6''-H), 7.09 (d, ^3J = 9.0 Hz, 2H, 2''''-H, 6''''-H), 7.11 (s, 1H, 6'''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 9.0 min, *m/z* = 613.1 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(4''-Hydroxy-3''-methoxyphenethyl)-6-(3'''-brom-4'''-hydroxy-5'''methoxyphenyl)tetrahydropyran-4-yl-3''''-(4'''''-methoxyphenyl)propylcarbonat (**124-22**, **EDN**) Ausbeute: 11.2 mg (17 µmol, 0.07 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.48 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 3-H), 1.60 (q, ^2J = ^3J = 11.8 Hz, 1H, 5-H), 1.77–1.84 (m, 1H, 1'-H), 1.93–2.01 (m, 3H, 2''''-H, 1'-H), 2.11–2.14 (m, 1H, 3-H), 2.28–2.32 (m, 1H, 5-H), 2.64–2.76 (m, 4H, 3''''-H, 2'-H), 3.47–3.52 (m, 1H, 2-H), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.92 (s, 3H, OMe), 4.14 (t, ^3J = 6.5 Hz, 2H, 1''''-H), 4.30 (d, ^3J =

10.0 Hz, 1H, 6-H), 4.85 (tt, ^3J = 11.0 Hz, ^3J = 4.7 Hz, 1H, 4''-H), 5.46 (s, 1H, OH), 5.89 (s, 1H, OH), 6.66–6.68 (m, 2H, 2''-H, 6''-H), 6.82–6.84 (m, 4H, 3''''-H, 5''''-H, 2'''-H, 5''-H), 7.09 (d, ^3J = 8.8 Hz, 2H, 2''''-H, 6''''-H), 7.12 (d, ^4J = 1.5 Hz, 1H, 6'''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 9.3 min, *m/z* = 645.1 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(3'',4''-Dihydroxyphenethyl)-6-(3'''-brom-4'''-hydroxy-5'''methoxyphenyl)tetrahydropyran-4-yl-3''''-(4''''-methoxyphenyl)propylcarbonat (**124-23**, **EFN**) Ausbeute: 13.2 mg (21 µmol, 0.08 mmol/g) – Reinheit > 80 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.43 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 3-H), 1.57 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5-H), 1.71–1.78 (m, 1H, 1'-H), 1.89–1.95 (m, 3H, 2''''-H, 1'-H), 2.08–2.11 (m, 1H, 3-H), 2.24–2.28 (m, 1H, 5-H), 2.55–2.66 (m, 4H, 3''''-H, 2'-H), 3.43–3.49 (m, 1H, 2-H), 3.76 (s, 3H, OMe), 3.89 (s, 3H, OMe), 4.11 (t, ^3J = 6.5 Hz, 2H, 1''''-H), 4.27 (d, ^3J = 11.0 Hz, 1H, 6-H), 4.81 (tt, ^3J = 11.2 Hz, ^3J = 4.9 Hz, 1H, 4''-H), 6.54 (d, ^3J = 8.1 Hz, 1H, 6''-H), 6.65 (s, 1H, 2''-H), 6.72 (d, ^3J = 8.1 Hz, 1H, 5''-H), 6.80–6.82 (m, 3H, 3''''-H, 5''''-H, 2'''-H), 7.06–7.08 (m, 3H, 2''''-H, 6''''-H, 6'''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 8.5 min, *m/z* = 631.1 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(3'',4''-Dimethoxyphenethyl)-6-(3'''-brom-4'''-hydroxy-5'''methoxyphenyl)tetrahydropyran-4-yl-3''''-(4''''-methoxyphenyl)propylcarbonat (**124-24**, **EGN**) Ausbeute: 12.6 mg (19 µmol, 0.08 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.48 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3-H), 1.60 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5-H), 1.78–1.85 (m, 1H, 1'-H), 1.93–2.01 (m, 3H, 2''''-H, 1'-H), 2.11–2.15 (m, 1H, 3-H), 2.29–2.32 (m, 1H, 5-H), 2.64–2.78 (m, 4H, 3''''-H, 2'-H), 3.48–3.52 (m, 1H, 2-H), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.86 (s, 3H, OMe), 3.92 (s, 3H, OMe), 4.14 (t, ^3J = 6.5 Hz, 2H, 1''''-H), 4.31 (d, ^3J = 10.2 Hz, 1H, 6-H), 4.85 (tt, ^3J = 11.4 Hz, ^3J = 4.9 Hz, 1H, 4''-H), 5.88 (s, 1H, OH), 6.71–6.72 (m, 2H, 2''-H, 6''-H), 6.79 (d, ^3J = 8.0 Hz, 1H, 5''-H), 6.82–6.83 (m, 3H, 3''''-H, 5''''-H, 2'''-H), 7.09 (d, ^3J = 8.8 Hz, 2H, 2''''-H, 6''''-H), 7.12 (s, 1H, 6'''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 10.0 min, *m/z* = 657.1 $[M–H]^-$.



(2'S,4'R,6'S)-2'-(4''-Hydroxybenzyl)-6'-(3'''-brom-4'''-hydroxy-5'''-methoxyphenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**124-25**, **EJN**) Ausbeute: 4.1 mg (7 µmol, 0.03 mmol/g) – Reinheit > 70 % (LC-MS) – LC-MS(ESI): t_R = 8.7 min, *m/z* = 599.0 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(4''-Fluorphenethyl)-6-(3'''-brom-4'''-hydroxy-5'''methoxyphenyl)tetrahydropyran-4-yl-3''''-(4''''-methoxyphenyl)propylcarbonat (**124-26**, **EKN**) Ausbeute: 13.6 mg (22 μmol, 0.09 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – $[\alpha]_D^{20}$ = −17.3 ° (*c* = 1.0 in MeOH) – ^{1}H-NMR (500 MHz, MeOD): δ = 1.43 (q, ^2J = ^3J = 10.9 Hz, 1H, 3-H), 1.57 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5-H), 1.82–1.88 (m, 1H, 1'-H), 1.92–1.99 (m, 3H, 2''''-H, 1'-H), 2.12–2.16 (m, 1H, 3-H), 2.25–2.28 (m, 1H, 5-H), 2.66 (t, ^3J = 7.5 Hz, 2H, 3''''-H), 2.71–2.84 (m, 2H, 2'-H), 3.53–3.58 (m, 1H, 2-H), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.92 (s, 3H, OMe), 4.13 (t, ^3J = 6.5 Hz, 2H, 1''''-H), 4.32 (d, ^3J = 10.0 Hz, 1H, 6-H), 4.87 (tt, ^3J = 11.2 Hz, ^3J = 5.0 Hz, 1H, 4''-H), 6.85 (d, ^3J = 8.5 Hz, 2H, 3''''-H, 5''''-H), 6.86 (d, ^4J = 1.9 Hz, 1H, 2'''-H), 7.01 (dd, ^3J(H,H) = ^3J(H,F) = 8.9 Hz, 2H, 3''-H, 5''-H), 7.123 (d, ^4J = 1.9 Hz, 1H, 6'''-H), 7.124 (d, ^3J = 8.5 Hz, 2H, 2''''-H, 6''''-H), 7.23 (dd, ^3J(H,H) = 8.5 Hz, ^4J(H,F) = 5.5 Hz, 2H, 2''-H, 6''-H). – HSQC, HMBC (126 MHz, MeOD) δ = 31.0 (HMBC, HSQC, C-2', C-2'''', C-3''''), 37.3 (HSQC, C-3), 38.1 (HMBC, HSQC, C-1'), 39.5 (HSQC, C-5), 54.8 (HSQC, OMe), 56.0 (HSQC, OMe), 67.5 (HMBC, HSQC, C-1''''), 75.0 (HMBC, HSQC, C-4, C-2), 77.1 (HMBC, HSQC, C-6), 109.0 (HSQC, 6'''-C), 114.1 (HMBC, HSQC, 3''-C, 5''-C, 3''''-C, 5''''-C), 115.2 (HMBC, 3'''-C), 122.6 (HMBC, HSQC, 2'''-C), 129.6 (HMBC, HSQC, 2''''-C, 6''''-C), 130.4 (HSQC, 2''-C, 6''-C), 133.6 (HMBC, 1'''-C, 1''''-C), 138.3 (HMBC, 1''-C), 144.1 (HMBC, 1'''-C), 148.8 (HMBC, 5'''-C), 158.8 (HMBC, C-4''''), 162.0 (d, ^2J(C,F)= 153 Hz, 4''-C). – LC-MS(ESI): t_R = 11.1 min, *m/z* = 615.1 $[M–H]^-$. HRMS(FAB) *m/z* ber. für $C_{31}H_{34}{}^{79}BrFO_7$ 616.1472, gef. 616.1473 $[M]^+$.

(2S,4R,6S)-2-(4''-Methoxyphenethyl)-6-(3''',5'''-difluor-4'''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-yl-3''''-(4''''-methoxyphenyl)propylcarbonat (**124-27**, **FAN**) Ausbeute: 4.7 mg (8 μmol, 0.03 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (500 MHz, MeOD): δ = 1.41 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3-H), 1.48 (q, ^2J = ^3J = 11.8 Hz, 1H, 5-H), 1.79–1.87 (m, 1H, 1'-H), 1.91–1.99 (m, 3H, 2''''-H, 1'-H), 2.12–2.15 (m, 1H, 3-H), 2.26–2.29 (m, 1H, 5-H), 2.64–2.80 (m, 4H, 3''''-H, 2'-H), 3.53–3.58 (m, 1H, 2-H), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.79 (s, 3H, OMe), 4.13 (t, ^3J = 6.5 Hz, 2H, 1''''-H), 4.37 (d, ^3J = 11.0 Hz, 1H, 6-H), 4.86 (tt, ^3J = 11.2 Hz, ^3J = 4.9 Hz, 1H, 4''-H), 6.86 (d, ^3J = 8.3 Hz, 4H, 3''''-H, 5''''-H, 3''-H, 5''-H), 6.97 (d, ^3J(H,F) = 8.0 Hz, 2H, 2'''-H, 6'''-H), 7.129 (d, ^3J = 8.7 Hz, 2H, 2''''-H*, 6''''-H*), 7.135 (d, ^3J = 8.5 Hz, 2H, 2''-H*, 6''-H*). – LC-MS(ESI): t_R = 11.7 min, *m/z* = 555.2 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(4''-Hydroxyphenethyl)-6-(3''',5'''-difluor-4'''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-yl-3''''-(4''''-methoxyphenyl)propylcarbonat (**124-28**, **FCN**) Ausbeute: 10.6 mg (20 µmol, 0.08 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – $[\alpha]_D^{20}$ = −18.5 ° (*c* = 1.0 in MeOH) – ^{1}H-NMR (500 MHz, MeOD): δ = 1.40 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3-H), 1.48 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5-H), 1.77–1.84 (m, 1H, 1'-H), 1.89–1.98 (m, 3H, 2''''-H, 1'-H), 2.11–2.14 (m, 1H, 3-H), 2.25–2.28 (m, 1H, 5-H), 2.65–2.79 (m, 4H, 3''''-H, 2'-H), 3.52–3.57 (m, 1H, 2-H), 3.78 (s, 3H, OMe), 4.13 (t, ^3J = 6.5 Hz, 2H, 1''''-H), 4.36 (d, ^3J = 10.0 Hz, 1H, 6-H), 4.85 (tt, ^3J = 11.2 Hz, ^3J = 4.7 Hz, 1H, 4''-H), 6.73 (d, ^3J = 8.5 Hz, 2H, 3''-H, 5''-H), 6.85 (d, ^3J = 8.5 Hz, 2H, 3''''-H, 5''''-H), 6.97 (d, ^3J(H,F)= 8.7 Hz, 2H, 2'''-H, 6'''-H), 7.04 (d, ^3J = 8.5 Hz, 2H, 2''-H, 6''-H), 7.12 (d, ^3J = 8.7 Hz, 2H, 2''''-H, 6''''-H). – HSQC, HMBC (126 MHz, MeOD) δ = 31.4 (HMBC, HSQC, C-2', C-2''', C-3'''), 37.2 (HSQC, C-3), 38.1 (HSQC, HMBC, C-1'), 39.3 (HSQC, C-5), 54.3 (HSQC, OMe), 67.9 (HMBC, HSQC, C-1'''), 75.0 (HMBC, HSQC, C-4, C-2), 76.2 (HMBC, HSQC, C-6), 109.8 (HMBC, HSQC, C-2''', C-6'''), 114.5 (HMBC, HSQC, C-3'''', C-5'''') 115.9 (HMBC, HSQC, C-3'', C-5''), 130.1 (HMBC, HSQC, C-2'', C-6'', C-2'''', C-6''''), 134.4–134.7 (HMBC, C-1'', C-1''', C-1''''), 154.1 (HMBC, d, ^2J(C,F)= 178 Hz, C-3''', C-5'''), 156.7 (HMBC, C-4'') 159.8 (HMBC, C-4''''). – LC-MS(ESI): t_R = 8.5 min, *m/z* = 541.1 $[M–H]^-$. – HRMS(FAB) *m/z* ber. für $C_{30}H_{32}F_2O_7$ 542.2116, gef. 542.2094 $[M]^+$.

(2S,4R,6S)-2-(4''Hydroxy-3''-methoxyphenethyl)-6-(3''',5'''-difluor-4'''-hydroxyphenyl)tetra-hydropyran-4-yl-3''''-(4''''-methoxyphenyl)propylcarbonat (**124-29**, **FDN**) Ausbeute: 5.7 mg (10 µmol, 0.04 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – $[\alpha]_D^{20}$ = −11.5 ° (*c* = 0.55 in MeOH) – ^{1}H-NMR (500 MHz, MeOD): δ = 1.41 (q, ^2J = ^3J = 11.5 Hz, 1H, 3-H), 1.49 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 5-H), 1.80–1.87 (m, 1H, 1'-H), 1.91–1.99 (m, 3H, 2''''-H, 1'-H), 2.12–2.16 (m, 1H, 3-H), 2.26–2.29 (m, 1H, 5-H), 2.64–2.78 (m, 4H, 3''''-H, 2'-H), 3.52–3.57 (m, 1H, 2-H), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.83 (s, 3H, OMe), 4.13 (t, ^3J = 6.5 Hz, 2H, 1''''-H), 4.37 (d, ^3J = 10.0 Hz, 1H, 6-H), 4.86 (tt, ^3J = 11.2 Hz, ^3J = 5.0 Hz, 1H, 4''-H), 6.66 (dd, ^3J = 8.0 Hz, ^4J = 1.8 Hz, 1H, 6''-H), 6.74 (d, ^3J = 8.0 Hz, 1H, 5''-H), 6.79 (d, ^4J = 1.8 Hz, 1H, 2''-H), 6.88 (d, ^3J = 8.8 Hz, 2H, 3''''-H, 5''''-H), 6.98 (d, ^3J(H,F)= 9.0 Hz, 2H, 2'''-H, 6'''-H), 7.13 (d, ^3J = 8.8 Hz, 2H, 2''''-H, 6''''-H). – HSQC, HMBC (126 MHz, MeOD) δ = 30.9 (HMBC, HSQC, C-2', C-2''', C-3'''), 37.0 (HSQC, C-3), 38.1 (HMBC, HSQC, C-1'), 39.1 (HSQC, C-5), 54.6 (HSQC, OMe), 55.2 (HSQC, OMe), 67.1 (HMBC, HSQC, C-1'''), 74.3 (HMBC, HSQC, C-4), 74.9 (HMBC, HSQC, C-2), 76.0 (HMBC, HSQC, C-6), 109.2 (HMBC, HSQC, C-2''', C-6'''), 112.3 (HMBC, HSQC, C-2''), 114.0 (HMBC, HSQC, C-3'''', C-5''''), 115.1 (HSQC, C-5''), 120.9 (HMBC, HSQC, C-6''), 129.5 (HMBC, HSQC, C-2'''', C-6''''), 133.5 (HMBC,

C-1", C-1‴, C-1⁗), 144.6 (HMBC, C-4"), 148.0 (HMBC, C-3"), 152.7 (HMBC, d, ^2J(C,F)= 168 Hz, C-3‴, C-5‴), 158.6 (HMBC, C-4⁗). – LC-MS(ESI): t_R = 8.7 min, *m/z* = 571.1 $[M–H]^-$. HRMS(FAB) *m/z* ber. für $C_{31}H_{34}O_8F_2$ 572.2222, gef. 572.2230 $[M]^+$.

(2S,4R,6S)-2-(4"-Chlorphenethyl)-6-(3‴,5‴-difluor-4‴-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-yl-3⁗-(4⁗⁗-methoxyphenyl)propylcarbonat (**124-30**, **FLN**) Ausbeute: 11.4 mg (20 µmol, 0.08 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (500 MHz, MeOD): δ = 1.37 (q, ^2J = ^3J = 11.2 Hz, 1H, 3-H), 1.44 (q, ^2J = ^3J = 11.5 Hz, 1H, 5-H), 1.78–1.85 (m, 1H, 1'-H), 1.88–1.94 (m, 3H, 2⁗-H, 1'-H), 2.08–2.11 (m, 1H, 3-H), 2.21–2.25 (m, 1H, 5-H), 2.61 (t, ^3J = 7.5 Hz, 2H, 3⁗-H), 2.68–2.81 (m, 2H, 2'-H), 3.49–3.54 (m, 1H, 2-H), 3.74 (s, 3H, OMe), 4.09 (t, ^3J = 6.5 Hz, 2H, 1⁗-H), 4.37 (d, ^3J = 10.0 Hz, 1H, 6-H), 4.82 (tt, ^3J = 11.5 Hz, ^3J = 4.9 Hz, 1H, 4"-H), 6.81 (d, ^3J = 8.5 Hz, 2H, 3⁗⁗-H, 5⁗⁗-H), 6.92 (d, ^3J(H,F)= 8.5 Hz, 2H, 2‴-H, 6‴-H), 7.08 (d, ^3J = 8.5 Hz, 2H, 2⁗⁗-H, 6⁗⁗-H), 7.17 (d, ^3J = 8.4 Hz, 2H, 2"-H, 6"-H), 7.24 (d, ^3J = 8.4 Hz, 2H, 3‴-H, 5"-H). – LC-MS(ESI): t_R = 10.6 min, *m/z* = 559.1 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(4"-Methoxyphenethyl)-6-(3‴-chlor-4‴-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-yl-3⁗-(4⁗⁗-methoxyphenyl)propylcarbonat (**124-31**, **GAN**) Ausbeute: 9.1 mg (16 µmol, 0.07 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (500 MHz, MeOD): δ = 1.36 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3-H), 1.49 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 5-H), 1.73–1.80 (m, 1H, 1'-H), 1.85–1.94 (m, 3H, 2⁗-H, 1'-H), 2.06–2.09 (m, 1H, 3-H), 2.18–2.22 (m, 1H, 5-H), 2.60–2.73 (m, 4H, 3⁗-H, 2'-H), 3.47–3.52 (m, 1H, 2-H), 3.73 (s, 3H, OMe), 3.74 (s, 3H, OMe), 4.08 (t, ^3J = 6.4 Hz, 2H, 1⁗-H), 4.31 (d, ^3J = 11.2 Hz, 1H, 6-H), 4.80 (tt, ^3J = 11.3 Hz, ^3J = 4.8 Hz, 1H, 4"-H), 6.81 (d, ^3J = 8.2 Hz, 4H, 3⁗⁗-H, 5⁗⁗-H, 3"-H, 5"-H), 6.89 (d, ^3J = 8.3 Hz, 1H, 5‴-H), 7.07–7.09 (m, 4H, 2⁗⁗-H, 6⁗⁗-H, 2"-H, 6"-H), 7.12 (dd, ^3J = 8.3 Hz, ^4J = 1.9 Hz, 1H, 6‴-H), 7.31 (d, ^4J = 1.9 Hz, 1H, 2‴-H). – LC-MS(ESI): t_R = 12.5 min, *m/z* = 553.1 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(3",4"-Methylendioxyphenethyl)-6-(3‴-chlor-4‴-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-yl-3⁗-(4⁗⁗-methoxyphenyl)-propylcarbonat (**124-32**, **GBN**) Ausbeute: 9.9 mg (17 µmol, 0.07 mmol/g) – Reinheit > 50 % (LC-MS) – LC-MS(ESI): t_R = 13.7 min, *m/z* = 567.1 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(4"-Hydroxyphenethyl)-6-(3‴-chlor-4‴-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-yl-3⁗-(4⁗⁗-methoxyphenyl)propylcarbonat (**124-33**, **GCN**) Ausbeute: 23.1 mg (43 µmol, 0.17 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – $[\alpha]_D^{20}$ = −24.3 ° (*c* = 1.0 in MeOH) – ^{1}H-NMR

(500 MHz, MeOD): δ = 1.39 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3-H), 1.52 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 5-H), 1.75–1.82 (m, 1H, 1'-H), 1.87–1.97 (m, 3H, 2""-H, 1'-H), 2.10–2.13 (m, 1H, 3-H), 2.22–2.25 (m, 1H, 5-H), 2.63–2.74 (m, 4H, 3""-H, 2'-H), 3.50–3.55 (m, 1H, 2-H), 3.77 (s, 3H, OMe), 4.12 (t, ^3J = 6.5 Hz, 2H, 1""-H), 4.34 (d, ^3J = 10.0 Hz, 1H, 6-H), 4.69 (s, 1H, OH), 4.84 (tt, ^3J = 11.2 Hz, ^3J = 4.8 Hz, 1H, 4"-H), 6.75 (d, ^3J = 8.5 Hz, 2H, 3"-H, 5"-H), 6.84 (d, ^3J = 8.6 Hz, 2H, 3""-H, 5""-H), 6.93 (d, ^3J = 8.2 Hz, 1H, 5'''-H), 7.03 (d, ^3J = 8.5 Hz, 2H, 2"-H, 6"-H), 7.11 (d, ^3J = 8.6 Hz, 2H, 2""-H, 6""-H), 7.16 (dd, ^3J = 8.2 Hz, ^4J = 2.0 Hz, 1H, 6'''-H), 7.36 (d, ^4J = 2.0 Hz, 1H, 2'''-H). – HSQC, HMBC (126 MHz, MeOD) δ = 31.4 (HMBC, HSQC, C-2', C-2"", C-3""), 37.6 (HSQC, C-3"), 38.7 (HMBC, HSQC, C-1'), 39.6 (HSQC, C-5), 55.1 (HSQC, OMe), 67.8 (HMBC, HSQC, C-1""), 75.0 (HSQC, C-4), 75.6 (HMBC, HSQC, C-2), 77.1 (HMBC, HSQC, C-6), 114.6 (HMBC, HSQC, C-3"", C-5""), 115.8 (HMBC, HSQC, C-3", C-5"), 116.9 (HSQC, C-5'''), 121.2 (HMBC, C-3'''), 126.5 (HMBC, HSQC, C-6'''), 128.5 (HSQC, C-2'''), 130.1 (HMBC, HSQC, C-2", C-6", C-2"", C-6""), 133.8 (HMBC, C-1""), 134.2 (HMBC, C-1'''), 135.5 (HMBC, C-1"), 153.4 (HMBC, C-4'''), 156.1 (HMBC, C-4"), 159.2 (HMBC, C-4""). – LC-MS(ESI): t_R = 8.6 min, *m/z* = 539.1 $[M–H]^-$. – HRMS(FAB) *m/z* ber. für $C_{30}H_{33}{}^{35}ClO_7$ 540.1915, gef. 540.1932 $[M]^+$.

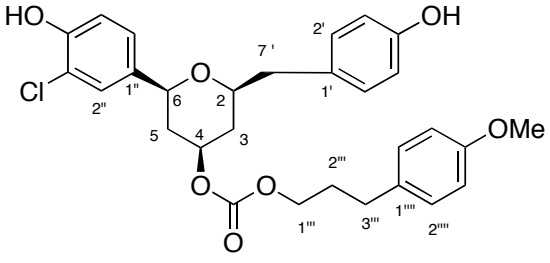
(2S,4R,6S)-2-(4"-Hydroxy-3"-methoxyphenethyl)-6-(3'''-chlor-4'''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-yl-3""-(4"""-methoxyphenyl)propylcarbonat (**124-34**, **GDN**) Ausbeute: 10.6 mg (19 μmol, 0.08 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (500 MHz, MeOD): δ = 1.41 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3-H), 1.53 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5-H), 1.78–1.85 (m, 1H, 1'-H), 1.90–1.99 (m, 3H, 2""-H, 1'-H), 2.12–2.15 (m, 1H, 3-H), 2.23–2.26 (m, 1H, 5-H), 2.65 (t, ^3J = 7.5 Hz, 2H, 3""-H), 2.68–2.76 (m, 2H, 2'-H), 3.51–3.56 (m, 1H, 2-H), 3.77 (s, 3H, OMe), 3.83 (s, 3H, OMe), 4.13 (t, ^3J = 6.4 Hz, 2H, 1""-H), 4.35 (d, ^3J = 10.0 Hz, 1H, 6-H), 4.85 (tt, ^3J = 11.2 Hz, ^3J = 4.7 Hz, 1H, 4"-H), 6.66 (dd, ^3J = 8.0 Hz, ^4J = 1.8 Hz, 1H, 6"-H), 6.73 (d, ^3J = 8.0 Hz, 1H, 5"-H), 6.79 (d, ^4J = 1.8 Hz, 1H, 2"-H), 6.85 (d, ^3J = 8.5 Hz, 2H, 3""-H, 5""-H), 6.93 (d, ^3J = 8.4 Hz, 1H, 5'''-H), 7.12 (d, ^3J = 8.7 Hz, 2H, 2""-H, 6""-H), 7.16 (dd, ^3J = 8.4 Hz, ^4J = 2.0 Hz, 1H, 6'''-H), 7.36 (d, ^4J = 2.0 Hz, 1H, 2'''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 8.9 min, *m/z* = 569.1 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(3",4"-Dihydroxyphenethyl)-6-(3'''-chlor-4'''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-yl-3""-(4"""-methoxyphenyl)propylcarbonat (**124-35**, **GFN**) Ausbeute: 19.8 mg (36 μmol, 0.14 mmol/g) – Reinheit > 80 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (500 MHz, MeOD): δ = 1.35 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3-H), 1.49 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 5-H), 1.67–1.79 (m, 1H, 1'-H), 1.83–

1.94 (m, 3H, 1'-H, 2''''-H), 2.06–2.10 (m, 1H, 3-H), 2.19–2.22 (m, 1H, 5-H), 2.61 (t, ^3J = 7.5 Hz, 2H, 3''''-H), 2.68–2.79 (m, 2H, 2'-H), 3.51–3.56 (m, 1H, 2-H), 3.73 (s, 3H, OMe), 4.08 (t, ^3J = 6.4 Hz, 2H, 1''''-H), 4.32 (d, ^3J = 10.5 Hz, 1H, 6-H), 4.80 (tt, ^3J = 11.2 Hz, ^3J = 4.9 Hz, 1H, 4-H), 6.50 (d, ^3J = 8.0 Hz, 1H, 6''-H), 6.62 (d, ^4J = 1.7 Hz, 1H, 2''-H), 6.66 (d, ^3J = 8.0 Hz, 1H, 5''-H), 6.81 (d, ^3J = 8.8 Hz, 2H, 3''''-H, 5''''-H), 6.89 (d, ^3J = 8.5 Hz, 1H, 5'''-H), 7.08 (d, ^3J = 8.8 Hz, 2H, 2''''-H, 6''''-H), 7.13 (dd, ^3J = 8.5 Hz, ^4J = 1.8 Hz, 1H, 6'''-H), 7.31–7.34 (m, 1H, 2'''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 8.1 min, *m/z* = 555.1 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(3'',4''-Dimethoxyphenethyl)-6-(3'''-chlor-4'''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-yl-3''''-(4''''''-methoxyphenyl)propylcarbonat (**124-36**, **GGN**) Ausbeute: 6.6 mg (11 µmol, 0.05 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (500 MHz, MeOD): δ = 1.41 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3-H), 1.53 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5-H), 1.80–1.87 (m, 1H, 1'-H), 1.91–1.99 (m, 3H, 2''''-H, 1'-H), 2.12–2.15 (m, 1H, 3-H), 2.23–2.26 (m, 1H, 5-H), 2.65 (t, ^3J = 7.6 Hz, 2H, 3''''-H), 2.68–2.79 (m, 2H, 2'-H), 3.51–3.56 (m, 1H, 2-H), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.82 (s, 3H, OMe), 4.13 (t, ^3J = 6.4 Hz, 2H, 1''''-H), 4.35 (d, ^3J = 11.7 Hz, 1H, 6-H), 4.85 (tt, ^3J = 11.9 Hz, ^3J = 4.9 Hz, 1H, 4''-H), 6.67 (dd, ^3J = 8.1 Hz, ^4J = 1.6 Hz, 1H, 6''-H), 6.73 (d, ^3J = 8.1 Hz, 1H, 5''-H), 6.83 (d, ^4J = 1.6 Hz, 1H, 2''-H), 6.84 (d, ^3J = 8.5 Hz, 2H, 3''''-H, 5''''-H), 6.93 (d, ^3J = 8.5 Hz, 1H, 5'''-H), 7.12 (d, ^3J = 8.5 Hz, 2H, 2''''-H, 6''''-H), 7.16 (dd, ^3J = 8.5 Hz, ^4J = 1.9 Hz, 1H, 6'''-H), 7.36 (d, ^4J = 1.9 Hz, 1H, 2'''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 10.2 min, *m/z* = 583.1 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-2-(4'-Hydroxybenzyl)-6-(3''-chlor-4''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-yl-3''''-(4''''''-methoxyphenyl)propylcarbonat (**124-37**, **GJN**) Ausbeute: 11.5 mg (22 µmol, 0.09 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.42 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 5''-H), 1.55 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 3''-H), 1.75–1.82 (m, 2H, 2-H), 2.04–2.08 (m, 1H, 5'''-H), 2.27–2.30 (m, 1H, 3'''-H), 2.64 (t, ^3J = 7.7 Hz, 2H, 3-H), 2.74 (dd, ^2J = 13.1 Hz, ^3J = 6.6 Hz, 1H, 7'''-H), 2.97 (dd, ^3J = 11.7 Hz, ^4J = 6.0 Hz, 1H, 7'''-H), 3.67–3.71 (m, 1H, 6''-H), 3.78 (s, 3H, OMe), 4.14 (t, ^3J = 6.3 Hz, 2H, 1-H), 4.32 (d, ^3J = 10.2 Hz, 1H, 2''-H), 4.70 (s, 1H, OH), 4.83 (tt, ^3J = 11.4 Hz, ^3J = 4.7 Hz, 1H, 4''-H), 5.51 (s, 1H, OH), 6.76 (d, ^3J = 8.5 Hz, 2H, 3'''-H, 5'''-H), 6.84 (d, ^3J = 8.8 Hz, 2H, 3'-H, 5'-H), 6.98 (d, ^3J = 8.5 Hz, 1H, 5''''-H), 7.07–7.10 (m, 4H, 2'''-H, 6'''-H,



2""-H, 6""-H), 7.14 (dd, ^3J = 8.3 Hz, ^4J = 1.9 Hz, 1H, 6"'-H), 7.39 (m, 1H, 2"'-H). – LC-MS(ESI): t_R = 8.4 min, *m/z* = 525.1 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(4''-Chlorphenethyl)-6-(3'''-chlor-4'''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-yl-3''''-(4'''''-methoxyphenyl)propylcarbonat (**124-38**, **GLN**) Ausbeute: 10.6 mg (19 µmol, 0.08 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (500 MHz, MeOD): δ = 1.42 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3-H), 1.53 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5-H), 1.81–1.88 (m, 1H, 1'-H), 1.91–1.98 (m, 3H, 2""-H, 1'-H), 2.11–2.14 (m, 1H, 3-H), 2.22–2.26 (m, 1H, 5-H), 2.65 (t, ^3J = 7.6 Hz, 2H, 3""-H), 2.70–2.84 (m, 2H, 2'-H), 3.52–3.57 (m, 1H, 2-H), 3.78 (s, 3H, OMe), 4.13 (t, ^3J = 6.5 Hz, 2H, 1""-H), 4.36 (d, ^3J = 11.0 Hz, 1H, 6-H), 4.86 (tt, ^3J = 11.2 Hz, ^3J = 4.7 Hz, 1H, 4"-H), 6.85 (d, ^3J = 8.5 Hz, 2H, 3'''''-H, 5'''''-H), 6.93 (d, ^3J = 8.2 Hz, 1H, 5"'-H), 7.12 (d, ^3J = 8.5 Hz, 2H, 2'''''-H, 6'''''-H), 7.15 (dd, ^3J = 8.2 Hz, ^4J = 2.0 Hz, 1H, 6"'-H), 7.20 (d, ^3J = 8.5 Hz, 2H, 2"-H, 6"-H), 7.28 (d, ^3J = 8.5 Hz, 2H, 3"-H, 5"-H), 7.35 (d, ^4J = 2.0 Hz, 1H, 2"'-H). – LC-MS(ESI): t_R = 12.8 min, *m/z* = 559.1 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(2'-Pyridin-3''-ylethyl)-6-(3'''-chlor-4'''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-yl-3''''-(4'''''-methoxyphenyl)propylcarbonat (**124-39**, **GMN**) Ausbeute: 22.3 mg (42 µmol, 0.17 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (500 MHz, MeOD): δ = 1.45 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3-H), 1.54 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5-H), 1.88–2.03 (m, 4H, 2""-H, 1'-H), 2.13–2.17 (m, 1H, 3-H), 2.23–2.26 (m, 1H, 5-H), 2.66 (t, ^3J = 7.6 Hz, 2H, 3""-H), 2.81–2.93 (m, 2H, 2'-H), 3.56–3.61 (m, 1H, 2-H), 3.78 (s, 3H, OMe), 4.13 (t, ^3J = 6.5 Hz, 2H, 1""-H), 4.37 (dd, ^3J = 11.2 Hz, ^4J = 1.5 Hz, 1H, 6-H), 4.88 (tt, ^3J = 11.3 Hz, ^3J = 4.8 Hz, 1H, 4"-H), 6.85 (d, ^3J = 8.7 Hz, 2H, 3'''''-H, 5'''''-H), 6.92 (d, ^3J = 8.5 Hz, 1H, 5"'-H), 7.12 (m, 3H, 2'''''-H, 6'''''-H, 6"'-H), 7.31 (d, ^4J = 1.8 Hz, 1H, 2"'-H), 7.44 (dd, ^3J = 7.7 Hz, ^3J = 4.9 Hz, 1H, 5"-H), 7.82 (d, ^3J = 7.7 Hz, 1H, 4"-H), 8.46 (dd, ^3J = 4.9 Hz, ^4J = 1.3 Hz, 1H, 6"-H), 8.45 (d, ^4J = 1.3 Hz, 1H, 2"-H). – LC-MS(ESI): t_R = 10.3 min, *m/z* = 524.1 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(3'',4''-Methylendioxyphenethyl)-6-(3'''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-yl-3''''-(4'''''-methoxyphenyl)propylcarbonat (**124-40**, **IBN**) Ausbeute: 4.9 mg (9 µmol, 0.04 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (500 MHz, MeOD): δ = 1.42 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3-H), 1.55 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5-H), 1.78–1.85 (m, 1H, 1'-H), 1.89–1.99 (m, 3H, 2""-H, 1'-H), 2.11–2.14 (m, 1H, 3-H), 2.26–2.30 (m, 1H, 5-H), 2.65–2.79 (m, 4H, 3""-H, 2'-H), 3.53–3.58 (m, 1H, 2-H), 3.78 (s, 3H, OMe), 4.13 (t, ^3J = 6.5 Hz, 2H, 1""-H), 4.39 (d, ^3J = 10.3 Hz, 1H, 6-H), 4.87 (tt, ^3J = 11.2 Hz, ^3J = 4.8 Hz, 1H, 4"-H), 5.91 (s, 2H,

OCH_2O), 6.68 (dd, ^3J = 8.0 Hz, ^4J = 1.2 Hz, 1H, 6''-H), 6.73–6.75 (m, 3H, 4'''-H, 2''-H, 5''-H), 6.86 (d, ^3J = 8.8 Hz, 2H, 3''''-H, 5''''-H), 6.88–6.90 (m, 2H, 2'''-H, 6'''-H), 7.13 (d, ^3J = 8.8 Hz, 2H, 2''''-H, 6''''-H), 7.20 (t, ^3J = 7.9 Hz, 1H, 5'''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 10.4 min, *m/z* = 533.0 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(4''-Hydroxyphenethyl)-6-(3'''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-yl-3''''-(4'''''-methoxyphenyl)propylcarbonat (**124-41**, **ICN**) Ausbeute: 28.1 mg (55 µmol, 0.22 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – $[\alpha]_D^{20}$ = −20.9 ° (*c* = 1.0 in MeOH) – ^{1}H-NMR (500 MHz, MeOD): δ = 1.41 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3-H), 1.54 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 5-H), 1.79–1.86 (m, 1H, 1'-H), 1.90–1.99 (m, 3H, 2''''-H, 1'-H), 2.11–2.15 (m, 1H, 3-H), 2.26–2.30 (m, 1H, 5-H), 2.64–2.78 (m, 4H, 3''''-H, 2'-H), 3.51–3.56 (m, 1H, 2-H), 3.77 (s, 3H, OMe), 3.82 (s, 3H, OMe), 4.13 (t, ^3J = 6.5 Hz, 2H, 1''''-H), 4.38 (d, ^3J = 10.2 Hz, 1H, 6-H), 4.86 (tt, ^3J = 11.2 Hz, ^3J = 4.7 Hz, 1H, 4''-H), 6.73 (d, ^3J = 8.6 Hz, 2H, 3''-H, 5''-H), 6.73–6.75 (m, 1H, 4'''-H), 6.84 (d, ^3J = 8.6 Hz, 2H, 3''''-H, 5''''-H), 6.87 (d, ^3J = 7.8 Hz, 1H, 6'''-H), 6.90 (d, ^4J = 1.8 Hz, 1H, 2'''-H), 7.04 (d, ^3J = 8.6 Hz, 2H, 2''-H, 6''-H), 7.12 (d, ^3J = 8.6 Hz, 2H, 2''''-H, 6''''-H), 7.19 (t, ^3J = 8.4 Hz, 1H, 5'''-H). – HSQC, HMBC (126 MHz, MeOD) δ = 30.6 (HMBC, HSQC, C-2', C-2'''', C-3''''), 37.1 (HSQC, C-3), 37.9 (HMBC, HSQC, C-1'), 39.1 (HSQC, C-5), 54.4 (HSQC, OMe), 67.0 (HMBC, HSQC, C-1''''), 74.6 (HMBC, HSQC, C-4, C-2), 77.1 (HMBC, HSQC, C-6), 112.6–117.1 (HMBC, HSQC, C-3'', C-5'', C-2''', C-4''', C-6''', C-3'''', C-5''''), 129.2 (HMBC, HSQC, C-2'', C-6'', C-5''', C-2'''', C-6''''), 132.8 (HMBC, C-1'', C-1''''), 143.4 (HMBC, C-1'''), 153.7–159.4 (HMBC, C-5'', C-3''', C-4''''). – LC-MS(ESI): t_R = 8.6 min, *m/z* = 535.2 $[M–H]^-$. – HRMS(FAB) *m/z* ber. für $C_{30}H_{34}O_7$ 506.2305, gef. 506.2274 $[M]^+$.

(2S,4R,6S)-2-(4''-Hydroxy-3''-methoxyphenethyl)-6-(3'''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-yl-3''''-(4'''''-methoxyphenyl)propylcarbonat (**124-42**, **IDN**) Ausbeute: 12.0 mg (22 µmol, 0.09 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (500 MHz, MeOD): δ = 1.41 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3-H), 1.54 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 5-H), 1.79–1.86 (m, 1H, 1'-H), 1.90–1.99 (m, 3H, 2''''-H, 1'-H), 2.11–2.15 (m, 1H, 3-H), 2.26–2.30 (m, 1H, 5-H), 2.64–2.78 (m, 4H, 3''''-H, 2'-H), 3.51–3.56 (m, 1H, 2-H), 3.77 (s, 3H, OMe), 3.82 (s, 3H, OMe), 4.13 (t, ^3J = 6.5 Hz, 2H, 1''''-H), 4.38 (d, ^3J = 10.2 Hz, 1H, 6-H), 4.86 (tt, ^3J = 11.2 Hz, ^3J = 4.7 Hz, 1H, 4''-H), 6.66 (dd, ^3J = 8.0 Hz, ^4J = 1.8 Hz, 1H, 6''-H), 6.73–6.75 (m, 2H, 6'''-H, 5''-H), 6.79 (d, ^4J = 1.8 Hz, 1H, 2''-H), 6.84–6.91 (m, 4H, 3''''-H, 5''''-H, 2'''-H, 4'''-H), 7.12 (d, ^3J = 8.7 Hz,

2H, 2''''-H, 6''''-H), 7.19 (t, ^3J = 8.4 Hz, 1H, 5'''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 8.6 min, *m/z* = 535.2 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(3'',4''-Dihydroxyphenethyl)-6-(3'''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-yl-3''''-(4''''-methoxyphenyl)propylcarbonat (**124-43**, **IFN**) Ausbeute: 24.4 mg (47 µmol, 0.19 mmol/g) – Reinheit > 80 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (500 MHz, MeOD): δ = 1.40 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3-H), 1.53 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 5-H), 1.75–1.82 (m, 1H, 1'-H), 1.88–1.98 (m, 3H, 2''''-H, 1'-H), 2.10–2.14 (m, 1H, 3-H), 2.26–2.29 (m, 1H, 5-H), 2.58–2.71 (m, 4H, 3''''-H, 2'-H), 3.52–3.57 (m, 1H, 2-H), 3.77 (s, 3H, OMe), 4.12 (t, ^3J = 6.5 Hz, 2H, 1''''-H), 4.39 (d, ^3J = 9.7 Hz, 1H, 6-H), 4.86 (tt, ^3J = 11.1 Hz, ^3J = 4.9 Hz, 1H, 4''-H), 6.55 (dd, ^3J = 8.0 Hz, ^4J = 2.0 Hz, 1H, 6''-H), 6.67 (d, ^4J = 2.0 Hz, 1H, 2''-H), 6.71 (d, ^3J = 8.0 Hz, 1H, 5''-H), 6.74 (dd, ^3J = 8.1 Hz, ^4J = 1.9 Hz, 1H, 4'''-H), 6.85 (d, ^3J = 8.6 Hz, 2H, 3''''-H, 5''''-H), 6.87 (d, ^3J = 7.7 Hz, 1H, 4'''-H), 6.90 (d, ^4J = 1.8 Hz, 1H, 2'''-H), 7.12 (d, ^3J = 8.6 Hz, 2H, 2''''-H, 6''''-H), 7.19 (t, ^3J = 7.7 Hz, 1H, 5'''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 8.0 min, *m/z* = 521.2 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(3'',4''-Dimethoxyphenethyl)-6-(3'''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-yl-3''''-(4''''-methoxyphenyl)propylcarbonat (**124-44**, **IGN**) Ausbeute: 2.1 mg (7 µmol, 0.02 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (500 MHz, MeOD): δ = 1.42 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3-H), 1.54 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 5-H), 1.81–1.88 (m, 1H, 1'-H), 1.92–1.99 (m, 3H, 2''''-H, 1'-H), 2.12–2.16 (m, 1H, 3-H), 2.27–2.30 (m, 1H, 5-H), 2.66 (t, ^3J = 7.6 Hz, 2H, 3''''-H), 2.70–2.82 (m, 2H, 2'-H), 3.52–3.57 (m, 1H, 2-H), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.83 (s, 3H, OMe), 4.13 (t, ^3J = 6.5 Hz, 2H, 1''''-H), 4.39 (d, ^3J = 10.2 Hz, 1H, 6-H), 4.87 (tt, ^3J = 11.0 Hz, ^3J = 4.6 Hz, 1H, 4''-H), 6.74 (dd, ^3J = 8.2 Hz, ^4J = 1.7 Hz, 1H, 6''-H), 6.78 (dd, ^3J = 8.0 Hz, ^4J = 1.7 Hz, 1H, 4'''-H), 6.83–6.91 (m, 6H, 3''''-H, 5''''-H, 2'''-H, 6'''-H, 2''-H, 5''-H), 7.18 (d, ^3J = 8.8 Hz, 2H, 2''''-H, 6''''-H), 7.20 (t, ^3J = 7.9 Hz, 1H, 5'''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 11.0 min, *m/z* = 549.2 $[M–H]^-$.

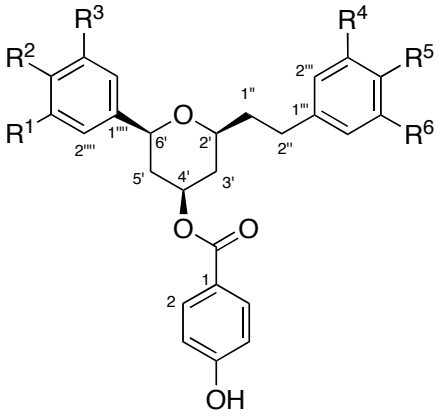
(2S,4R,6S)-2-(4''-Chlorphenethyl)-6-(3'''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-yl-3''''-(4''''-methoxyphenyl)propylcarbonat (**124-45**, **ILN**) Ausbeute: 14.1 mg (25 µmol, 0.10 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (500 MHz, MeOD): δ = 1.43 (q, ^2J = ^3J = 11.4 Hz, 1H, 3-H), 1.55 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 5-H), 1.82–1.90 (m, 1H, 1'-H), 1.92–1.99 (m, 3H, 2''''-H, 1'-H), 2.12–2.16 (m, 1H, 3-H), 2.27–2.30 (m, 1H, 5-H), 2.66 (t, ^3J = 7.6 Hz, 2H, 3''''-H), 2.73–2.87 (m, 2H, 2'-H), 3.54–3.58 (m, 1H, 2-H), 3.78 (s, 3H, OMe), 4.13 (t, ^3J =

6.5 Hz, 2H, 1''''-H), 4.39 (d, ^3J = 10.0 Hz, 1H, 6-H), 4.88 (tt, ^3J = 11.2 Hz, ^3J = 4.8 Hz, 1H, 4''-H), 6.74 (dd, ^3J = 8.0 Hz, ^4J = 1.7 Hz, 1H, 6'''-H), 6.85–6.90 (m, 4H, 3''''-H, 5''''-H, 2'''-H, 4'''-H), 7.13 (d, ^3J = 8.8 Hz, 2H, 2''''-H, 6''''-H), 7.18–7.23 (m, 3H, 5'''-H, 2'-H, 6'-H), 7.13 (d, ^3J = 8.8 Hz, 2H, 3''-H, 5''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 10.4 min, *m/z* = 523.1 $[M–H]^-$.

(2S,4R,6S)-2-(2-Pyridin-3''-ylethyl)-6-(3'''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4-yl-3''''-(4''''-methoxyphenyl)propylcarbonat (**124-46**, **IMN**) Ausbeute: 4.5 mg (9 µmol, 0.04 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (500 MHz, MeOD): δ = 1.45 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3-H), 1.56 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 5-H), 1.91–2.01 (m, 4H, 2''''-H, 1'-H), 2.18–2.18 (m, 1H, 3-H), 2.27–2.30 (m, 1H, 5-H), 2.66 (t, ^3J = 7.5 Hz, 2H, 3''''-H), 2.68–2.82 (m, 2H, 2'-H), 3.56–3.61 (m, 1H, 2-H), 3.78 (s, 3H, OMe), 4.13 (t, ^3J = 6.4 Hz, 2H, 1''''-H), 4.41 (d, ^3J = 10.0 Hz, 1H, 6-H), 4.89 (tt, ^3J = 11.5 Hz, ^3J = 5.0 Hz, 1H, 4''-H), 6.74 (dd, ^3J = 8.1 Hz, ^3J =1.6 Hz, 1H, 6'''-H), 6.85–6.88 (m, 4H, 3''''-H, 5''''-H, 2'''-H, 4'''-H), 7.13 (d, ^3J = 8.5 Hz, 2H, 2''''-H, 6''''-H), 7.19 (t, ^3J = 7.9 Hz, 1H, 5'''-H), 7.42 (dd, ^3J = 7.7 Hz, ^3J = 4.9 Hz, 1H, 5''-H), 7.79 (d, ^3J = 8.0 Hz, 1H, 4''-H), 8.40 (dd, ^3J = 4.9 Hz, ^4J = 1.3 Hz, 1H, 6''-H), 8.45 (d, ^4J = 1.3 Hz, 1H, 2''-H). – LC-MS(ESI): t_R = 8.3 min, *m/z* = 490.2 $[M–H]^-$.

6.4.6 Synthese der Benzoesäureester

Nach den allgemeinen Arbeitsvorschriften AAV 7, AAV 8, AAV 11 und AAV 14 wurden die Tetrahydropyran-4-ylbenzoesäureester **126** an fester Phase synthetisiert. Die Abspaltung erfolgte nach AAV 10. Die Nomenklatur der Tetrahydropyran-4-ylbenzoesäureester **127** wurde einheitlich nach folgendem Schema durchgeführt, obwohl sie damit nicht in allen Fällen der Empfehlung der IUPAC folgt:



Bei Tetrahydropyranderivaten **127** mit heterocyclischen Substituenten wurde abweichend hiervon dem Heteroatom immer die höchste Priorität im Cyclus zugewiesen.

(2'S,4'R,6'S)-4-Hydroxybenzoesäure-2'-(2''-pyridin-3'''-yl-ethyl)-6'-(4''''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**127-1**, **AMS**): Ausbeute: 4.9 mg (12 μmol, 0.05 mmol/g) – Reinheit > 60 % (LC-MS) – LC-MS(ESI): t_R = 9.2 min, *m/z* = 418.1 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-4-Hydroxybenzoesäure-2'-(4'''-methoxyphenethyl)-6'-(4''''-benzyloxy-3''''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**127-2**, **CAS**): Ausbeute: 9.4 mg (17 μmol, 0.07 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (500 MHz, MeOD): δ = 1.48 (q, ^2J = ^3J = 11.5 Hz, 1H, 3'-H), 1.66 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5'-H), 1.74–1.81 (m, 1H, 1''-H), 1.86–1.93 (m, 1H, 1''-H) 2.11–2.14 (m, 1H 3'-H), 2.23–2.26 (m, 1H, 5'-H), 2.63–2.76 (m, 2H, 2''-H), 3.54–3.58 (m, 1H, 2'-H), 3.75 (s, 3H, OMe), 4.34 (d, ^3J = 10.2 Hz, 1H, 6'-H), 5.14 (s, 2H, PhCH_2), 5.18 (tt, ^3J = 11.2 Hz, ^3J = 4.9 Hz, 1H, 4'-H), 6.72 (dd, 1H, ^3J = 8.0 Hz, ^4J = 1.8 Hz, 6''''-H) 6.73 (d, ^3J = 8.0 Hz, 5''''-H), 6.81 (d, ^3J = 8.8 Hz, 3'''-H, 5'''-H), 6.88 (d, ^4J = 1.8 Hz, 1H, 2''''-H), 7.04 (d, ^3J = 9.0 Hz, 3-H, 5-H), 7.10 (d, ^3J = 8.7 Hz, 2'''-H, 6'''-H), 7.29–7.43 (m, 5 H, Ph-H), 7.95 (d, ^3J = 9.0 Hz, 2-H, 6-H). – LC-MS(ESI): t_R = 12.5 min, *m/z* = 553.1 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-4-Hydroxybenzoesäure-2'-(4'''-fluorphenethyl)-6'-(4''''-benzyloxy-3''''-hydroxy-phenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**127-3**, **CKS**): Ausbeute: 21.6 mg (40 µmol, 0.16 mmol/g) – Reinheit > 80 % (LC-MS) – LC-MS(ESI): t_R = 14.0 min, *m/z* = 541.1 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-4-Hydroxybenzoesäure-2'-(2''-pyridin-3'''-yl-ethyl)-6'-(3'''',4''''-dihydroxyphenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**127-4**, **DMS**): Ausbeute: 10.8 mg (25 µmol, 0.10 mmol/g) – Reinheit > 80 % (LC-MS) – LC-MS(ESI): t_R = 8.4 min, *m/z* = 524.1 $[M–H]^-$, 961.4 $[2M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-4-Hydroxybenzoesäure-2'-(3''',4'''-methylendioxyphenethyl)-6'-(3''''-brom-4''''-hydroxy-5''''-methoxyphenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**127-5**, **EBS**): Ausbeute: 13.3 mg (23 µmol, 0.09 mmol/g) – Reinheit > 70 % (LC-MS) – LC-MS(ESI): t_R = 8.5 min, *m/z* = 571.1 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-4Hydroxybenzoesäure-2'-(4'''-fluorphenethyl)-6'-(3''''-brom-4''''-hydroxy-5''''-methoxyphenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**127-6**, **EKS**) Ausbeute: 4.3 mg (8 µmol, 0.09 mmol/g) – Reinheit > 70 % (LC-MS) – LC-MS(ESI): t_R = 8.9 min, *m/z* = 543.0 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-4-Hydroxybenzoesäure-2'-(3''',4'''-methylendioxyphenethyl)-6'-(3'''',5''''-difluor-4''''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**127-7**, **FBS**): Ausbeute: 3.2 mg (6 µmol, 0.03 mmol/g) – Reinheit > 80 % (LC-MS) – LC-MS(ESI): t_R = 8.0 min, *m/z* = 497.1 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-4-Hydroxybenzoesäure-2'-(3''',4'''-Dimethoxyphenethyl)-6'-(3'''',5''''-difluor-4''''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**127-8**, **FGS**): Ausbeute: 4.7 mg (9 µmol, 0.04 mmol/g) – Reinheit > 80 % (LC-MS) – LC-MS(ESI): t_R = 7.7 min, *m/z* = 513.1 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-4-Hydroxybenzoesäure-2'-(4'''-fluorphenethyl)-6'-(3'''',5''''-difluor-4''''-hydroxy–phenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**127-9**, **FKS**): Ausbeute: 6.1 mg (13 µmol, 0.05 mmol/g) – Reinheit > 80 % (LC-MS) – LC-MS(ESI): t_R = 8.3 min, *m/z* = 471.1 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-4-Hydroxybenzoesäure-2'-(4'''-methoxyphenethyl)-6'-(3''''-chlor-4''''-hydroxy-phenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**127-10**, **GAS**): Ausbeute: 15.0 mg (31 µmol, 0.12 mmol/g) – Reinheit > 80 % (LC-MS) – LC-MS(ESI): t_R = 8.3 min, *m/z* = 481.1 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-4-Hydroxybenzoesäure-2'-(3''',4'''-dimethoxyphenethyl)-6'-(3''''-chlor-4''''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**127-11**, **GGS**): Ausbeute: 10.1 mg (20 µmol, 0.08 mmol/g) – Reinheit > 80 % (LC-MS) – LC-MS(ESI): t_R = 7.8 min, *m/z* = 511.1 $[M–H]^-$.

(2'S,4'R,6'S)-4-Hydroxybenzoesäure-2'-(4'''-fluorphenethyl)-6'-(3''''-chlor-4''''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**127-12**, **GKS**): Ausbeute: 19.2 mg (41 µmol, 0.16 mmol/g) – Reinheit > 80 % (^{1}H-NMR) – ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.54 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3'-H), 1.66 (q, ^2J = ^3J = 11.7 Hz, 1H, 5'-H), 1.78–1.85 (m, 1H, 1''-H), 1.94–2.02 (m, 1H, 1''-H) 2.14–2.17 (m, 1H 3'-H), 2.31–2.35 (m, 1H, 5'-H), 2.69–2.82 (m, 2H, 2''-H), 3.54–3.59 (m, 1H, 2'-H), 4.39 (d, ^3J = 10.5 Hz, 1H, 6'-H), 5.23 (tt, ^3J = 11.2 Hz, ^3J = 4.9 Hz, 1H, 4'-H), 5.56 (s, 1H, OH), 5.67 (s, 1H, OH), 6.85 (d, ^3J = 9.0 Hz, 2H, 3-H, 5-H), 6.96 (t, ^3J (H,H) = ^3J (F,H) = 7.0 Hz, 2H, 3'''-H, 5'''-H), 6.99 (d, ^3J = 8.5 Hz, 1H, 4''''-H), 7.13 (dd, ^3J (H,H) = 8.2 Hz, ^4J (F,H) = 5.5 Hz, 2H, 2'''-H, 6'''-H), 7.17 (dd, ^3J = 8.5 Hz, ^4J = 1.8 Hz, 1H, 6''''-H) 6.73 (d, ^3J = 8.0 Hz, 1H, 5''''-H), 6.88 (d, ^4J = 1.8 Hz, 1H, 2''''-H), 7.04 (d, ^3J = 9.0 Hz, 2H, 3-H, 5-H), 7.30–7.41 (m, 1H, 2''''-H), 7.94 (d, ^3J = 9.0 Hz, 2H, 2-H, 6-H). – LC-MS(ESI): t_R = 8.5 min, *m/z* = 469.1 $[M–H]^-$.

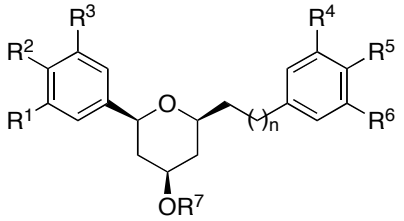
(2'S,4'R,6'S)-4-Hydroxybenzoesäure-2'-(4'''-methoxyphenethyl)-6'-(3''''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**127-13**, **IAS**) Ausbeute: 16.7 mg (37 µmol, 0.15 mmol/g) – Reinheit > 90 % (^{1}H-NMR) – $[\alpha]_D^{20}$ = −18.9 ° (*c* = 1.0 in MeOH) – ^{1}H-NMR (500 MHz, MeOD): δ = 1.49 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 3'-H), 1.62 (q, ^2J = ^3J = 11.6 Hz, 1H, 5'-H), 1.76–1.83 (m, 1H, 1''-H), 1.88–1.92 (m, 1H, 1''-H) 2.12–2.15 (m, 1H 3'-H), 2.27–2.30 (m, 1H, 5'-H), 2.65–2.77 (m, 2H, 2''-H), 3.55–3.60 (m, 1H, 2'-H), 4.41 (d, ^3J = 10.0 Hz, 1H, 6'-H), 5.19 (tt, ^3J = 10.7 Hz, ^3J = 4.7 Hz, 1H, 4'-H), 6.70 (dd, ^3J = 8.0 Hz, ^4J = 1.8 Hz, 1H, 6''''-H), 6.808 (d, ^3J = 8.7 Hz, 2H, 3-H*, 5-H*), 6.812 (d, ^3J = 8.8 Hz, 2H, 3'''-H*, 5'''-H*), 6.85 (d, ^3J = 7.5 Hz, 1H, 4''''-H), 6.89 (d, ^4J = 1.8 Hz, 1H, 2''''-H), 7.10 (d, ^3J = 8.5 Hz, 2H, 2'''-H, 6'''-H), 7.15 (t, ^3J = 7.9 Hz, 1H, 5''''-H), 7.94 (d, ^3J = 9.0 Hz, 2-H, 6-H). – HSQC, HMBC (126 MHz, MeOD) δ = 30.4 (HMBC, HSQC, C-2''), 36.8 (HSQC, C-1''), 38.1 (HMBC, HSQC, C-3'), 39.0 (HSQC, C-5'), 54.1 (HSQC, OMe), 70.9 (HMBC, HSQC, C-4'), 74.7 (HMBC, HSQC, C-2'), 77.1 (HMBC, HSQC, C-6'), 112.6 (HMBC, HSQC, C-2''''), 113.3 (HMBC, HSQC, C-3''', C-5'''), 113.9 (HMBC, HSQC, C-6''''), 114.8 (HMBC, HSQC, C-3, C-5), 117.0 (HMBC, HSQC, C-4''''), 121.5 (HMBC, C-1), 129.1 (HMBC, HSQC, C-2''', C-6''', C-5''''), 131.4 (HMBC, HSQC, C-2, C-6), 134.1 (HMBC, C-1'''), 143.9 (HMBC, C-1''''), 158.2 (HMBC, C-4''', C-3''''),

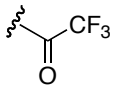
162.4 (HMBC, C-4), 166.2 (HMBC, Ar*C*O(=O)). – LC-MS(ESI): t_R = 8.0 min, *m/z* = 447.1 $[M–H]^-$. – HRMS(FAB) *m/z* ber. für $C_{27}H_{28}O_6$ 448.1886, gef. 448.1866 $[M]^+$.

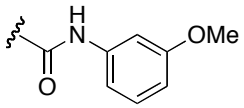
(2'S,4'R,6'S)-4-Hydroxybenzoesäure-2'-(3''',4'''-methylendioxyphenethyl)-6'-(3''''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**127-14**, **IBS**): Ausbeute: 5.5 mg (12 μmol, 0.05 mmol/g) – Reinheit > 80 % (LC-MS) – LC-MS(ESI): t_R = 7.9 min, *m/z* = 461.1 $[M–H]^-$.

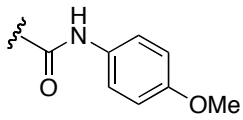
(2'S,4'R,6'S)-4-Hydroxybenzoesäure-2'-(2'-Pyridin-3''-yl-ethyl)-6'-(3''''-hydroxyphenyl)tetrahydropyran-4'-ylester (**127-15**, **IMS**) Ausbeute: 3.6 mg (9 μmol, 0.03 mmol/g) – Reinheit > 80 % (LC-MS) – LC-MS(ESI): t_R = 9.6 min, *m/z* = 418.1 $[M–H]^-$.

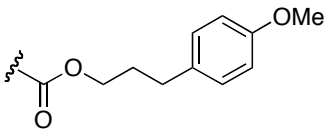
6.5 Tabellarische Übersicht über die synthetisierten Tetrahydropyrane

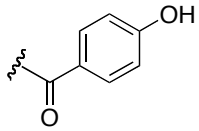


R7: F = 

M = 

L = 

N = 

S = 

T =

U =

Substanz	Substanzname in Datenbank	R^1	R^2	R^3	n	R^4	R^5	R^6	R^7	Abspaltung(AAV)	ee in %	Ausbeute in mg	Ausbeute in mmol/g	Ausbeute in % basierend auf den Aldehyden 108a–h	Reinheit in % NMR*/LC-MS†
110-1	AAT	H	OH	H	1	H	OMe	H	T	9	–	22.6	0.24	17	>90*
110-2	ABT	H	OH	H	1	$-OCH_2O-$		H	T	9	–	25.4	0.26	18	>50†
110-3	AGT	H	OH	H	1	OMe	OMe	H	T	9	–	17.2	0.17	12	>90*
110-4	AHT	H	OH	H	1	OMe	OMe	OMe	T	9	–	20.0	0.19	13	>90*
110-5	AKT	H	OH	H	1	H	F	H	T	9	–	23.6	0.26	18	>90*
110-6	AMT	H	OH	H	1	3-pyridyl			T	9	–	18.9	0.21	15	>90*
110-7	ANT	H	OH	H	1	2-thienyl			T	9	–	110.6	0.17	12	>90*
110-8	BAT	OMe	OH	H	1		OMe	H	T	9	–	24.6	0.25	17	>80*
110-9	BBT	OMe	OH	H	1	$-OCH_2O-$		H	T	9	–	31.6	0.30	20	>90*
110-10	BGT	OMe	OH	H	1	OMe	OMe	H	T	9	–	17.8	0.17	11	>90*
110-11	BHT	OMe	OH	H	1	OMe	OMe	OMe	T	9	–	20.8	0.18	12	>90*
110-12	BKT	OMe	OH	H	1	H	F	H	T	9	–	27.4	0.28	19	>90*
110-13	BMT	OMe	OH	H	1	3-pyridyl			T	9	–	29.7	0.32	21	>90*
110-14	BNT	OMe	OH	H	1	2-thienyl			T	9	–	18.5	0.20	13	>70†
110-15	CAT	OH	OBn	H	1	H	OMe	H	T	9	–	46.6	0.39	28	>90*
110-16	CLT	OH	OBn	H	1	H	Cl	H	T	9	–	40.1	0.33	24	>90*
110-17	DAT	OH	OH	H	1	H	OMe	H	T	10	–	40.5	0.42	31	>50†
110-18	DBT	OH	OH	H	1	H	OMe	H	T	10	–	17.4	0.17	14	>60†
110-19	DHT	OH	OH	H	1	H	OMe	H	T	10	–	9.5	0.09	7	>80†

Substanz	Substanzname in Datenbank	R^1	R^2	R^3	n	R^4	R^5	R^6	R^7	Abspaltung(AAV)	ee in %	Ausbeute in mg	Ausbeute in mmol/g	Ausbeute in % basierend auf den Aldehyden 108a–h	Reinheit in % NMR*/LC-MS†
110-20	DLT	OH	OH	H	1	H	OMe	H	T	10	–	14.3	0.15	12	>70†
110-21	DKT	OH	OH	H	1	H	OMe	H	T	10	–	7.9	0.08	6	>80†
110-22	EAT	Br	OH	OMe	1	H	OMe	H	T	9	–	28.6	0.24	18	>90*
110-23	EBT	Br	OH	OMe	1	$-OCH_2O-$		H	T	9	–	50.0	0.41	31	>90*
110-24	EDT	Br	OH	OMe	1	OMe	OH	H	T	10	–	15.0	0.12	9	>80*
110-25	EGT	Br	OH	OMe	1	OMe	OMe	H	T	9	–	46.8	0.37	28	>90*
110-26	EHT	Br	OH	OMe	1	OMe	OMe	OMe	T	9	–	22.8	0.17	13	>90*
110-27	EIT	Br	OH	OMe	0	H	OBn	H	T	9	–	13.6	0.10	7	>90*
110-28	EKT	Br	OH	OMe	1	H	F	H	T	9	–	55.1	0.47	35	>90*
110-29	ELT	Br	OH	OMe	1	H	Cl	H	T	9	–	41.1	0.34	18	>90*
110-30	EMT	Br	OH	OMe	1	3-pyridyl			T	9	–	27.0	0.24	18	>90*
110-31	ENT	Br	OH	OMe	1	2-thienyl			T	9	–	12.10	0.11	8	>90*
110-32	FAT	F	OH	F	1	H	OMe	H	T	9	–	19.7	0.19	16	>90*
110-33	FBT	F	OH	F	1	$-OCH_2O-$		H	T	9	–	12.0	0.11	9	>80*
110-34	FGT	F	OH	F	1	OMe	OMe	H	T	9	–	13.1	0.12	10	>90*
110-35	FHT	F	OH	F	1	OMe	OMe	OMe	T	9	–	4.8	0.04	3	>90*
110-36	FKT	F	OH	F	1	H	F	H	T	9	–	17.1	0.17	14	>90*
110-37	FLT	F	OH	F	1	H	Cl	H	T	9	–	17.5	0.17	14	>90*
110-38	FMT	F	OH	F	1	3-pyridyl			T	9	–	27.0	0.25	21	>90*
110-39	ELT	Br	OH	OMe	1	OBn/OH		H	T	10	–	16.9	0.12	9	>90*
110-40	GAT	Cl	OH	H	1	H	OMe	H	T	9	–	11.3	0.11	8	>90*
110-41	GBT	Cl	OH	H	1	$-OCH_2O-$		H	T	9	–	10.8	0.10	7	>90*
110-42	GGT	Cl	OH	H	1	OMe	OMe	H	T	9	–	20.4	0.19	14	>90*
110-43	GHT	Cl	OH	H	1	OMe	OMe	OMe	T	9	–	9.1	0.08	6	>90*
110-44	GKT	Cl	OH	H	1	H	F	H	T	9	–	41.4	0.42	30	>90*
110-45	GLT	Cl	OH	H	1	H	Cl	H	T	9	–	43.0	0.33	24	>90*
110-46	GMT	Cl	OH	H	1	3-pyridyl			T	9	–	25.6	0.27	19	>90*
110-47	GNT	Cl	OH	H	1	2-thienyl			T	9	–	26.2	0.28	20	>90*
110-48	HAT	Cl	OH	Cl	1	H	OMe	H	T	9	–	3.2	0.03	3	>80*
110-49	HBT	Cl	OH	Cl	1	$-OCH_2O-$		H	T	9	–	13.8	0.12	12	>50†
110-50	HCT	Cl	OH	Cl	1	H	OH	H	T	10	–	11.4	0.11	11	>90*
110-51	HFT	Cl	OH	Cl	1	OH	OH	H	T	10	–	7.9	0.07	7	>80*
110-52	HGT	Cl	OH	Cl	1	OMe	OMe	H	T	9	–	5.9	0.05	5	>80*
110-53	HHT	Cl	OH	Cl	1	OMe	OMe	OMe	T	9	–	7.6	0.06	6	>50†
110-54	HKT	Cl	OH	Cl	1	H	F	H	T	9	–	12.7	0.06	6	>80*

Substanz	Substanzname in Datenbank	R^1	R^2	R^3	n	R^4	R^5	R^6	R^7	Abspaltung(AAV)	ee in %	Ausbeute in mg	Ausbeute in mmol/g	Ausbeute in % basierend auf den Aldehyden 108a–h	Reinheit in % NMR*/LC-MS†
110-55	HLT	Cl	OH	Cl	1	H	Cl	H	T	9	–	8.9	0.08	8	>90*
110-56	IAT	OH	H	H	1	H	OMe	H	T	9	–	9.4	0.10	7	>90*
110-57	IBT	OH	H	H	1	$-OCH_2O-$		H	T	9	–	23.2	0.24	18	>90*
110-58	ICT	OH	H	H	1	H	OH	H	T	10	–	27.5	0.31	23	>90*
110-59	IDT	OH	H	H	1	OMe	OH	H	T	10	–	14.1	0.15	11	>90*
110-60	IFT	OH	H	H	1	H	F	H	T	9	–	17.0	0.18	13	>50†
110-61	IGT	OH	H	H	1	OMe	OMe	H	T	9	–	21.7	0.18	13	>90*
110-62	IGTR	OH	H	H	1	OMe	OMe	H	T	9	0	7.2	0.04	3	>80†
110-63	IHT	OH	H	H	1	OMe	OMe	OMe	T	9	–	45.3	0.42	31	>90*
110-64	IKT	OH	H	H	1	H	F	H	T	9	–	14.1	0.16	10	>90*
110-65	IJT	OH	H	H	0	H	OH	H	T	10	–	9.2	0.11	8	>90*
110-66	ILT	OH	H	H	1	H	Cl	H	T	9	–	38.6	0.42	31	>90*
110-67	IMT	OH	H	H	1	3-pyridyl			T	9	–	12.1	0.14	10	>90*
110-68	IRT	OH	H	H	1	H	H	H	T	9	0	12.9	0.15	11	>90*
113-1	ABU	H	OH	H	1	$-OCH_2O-$		H	U	9	–	42.1	0.48	36	>90*
113-2	AGU	H	OH	H	1	OMe	OMe	H	U	9	96	3.4	0.04	3	>60†
113-3	AHU	H	OH	H	1	OMe	OMe	OMe	U	9	96	43.9	0.45	31	>90*
113-4	AKU	H	OH	H	1	H	F	H	U	9	–	39.8	0.50	35	>90*
113-5	ALU	H	OH	H	1	H	Cl	H	U	9	–	5.5	0.07	5	>50†
113-6	AMU	H	OH	H	1	3-pyridyl			U	9	–	8.6	0.11	8	>70†
113-7	ANU	H	OH	H	1	2-thienyl			U	9	–	2.2	0.03	2	>50†
113-8	BBU	OMe	OH	H	1	$-OCH_2O-$		H	U	9	96	49.9	0.54	38	>90*
113-9	BGUR	OMe	OH	H	1	OMe	OMe	H	U	9	0	10.9	0.11	8	>90*
113-10	BHU	OMe	OH	H	1	OMe	OMe	OMe	U	9	98	51.4	0.49	32	>90*
113-11	BKU	OMe	OH	H	1	H	F	H	U	9	96	42.0	0.48	32	>90*
113-12	BLU	OMe	OH	H	1	H	Cl	H	U	9	97	8.0	0.09	6	>90*
113-13	BMU	OMe	OH	H	1	3-pyridyl			U	9	–	6.8	0.08	28	>90*
113-14	BNU	OMe	OH	H	1	2-thienyl			U	9	–	95.6	0.43	28	>50†
113-15	BRU	OMe	OH	H	1	phenyl			U	9	0	10.7	0.13	10	>80†
113-16	CBU	OH	OBn	H	1	$-OCH_2O-$		H	U	9	89	42.8	0.37	25	>90*
113-17	CGU	OH	OBn	H	1	OMe	OMe	H	U	9	–	16.4	0.14	10	>90*
113-18	CHU	OH	OBn	H	1	OMe	OMe	OMe	U	9	96	46.0	0.37	27	>90*
113-19	CKU	OH	OBn	H	1	H	F	H	U	9	96	24.3	0.23	17	>80†
113-20	CMU	OH	OBn	H	1	3-pyridyl			U	9	95	28.6	0.28	20	>90*
113-21	DAU	OH	OH	H	1	H	OMe	H	U	10	–	8.1	0.09	7	>80†

Substanz	Substanzname in Datenbank	R^1	R^2	R^3	n	R^4	R^5	R^6	R^7	Abspaltung(AAV)	ee in %	Ausbeute in mg	Ausbeute in mmol/g	Ausbeute in % basierend auf den Aldehyden 108a–h	Reinheit in % NMR*/LC-MS†
113-22	DDU	OH	OH	H	1	OMe	OH	H	U	10	–	2.7	0.03	2	>50†
113-23	DGU	OH	OH	H	1	OMe	OMe	H	U	10	–	15.8	0.17	13	>80†
113-24	DHU	OH	OH	H	1	OMe	OMe	OMe	U	10	–	5.6	0.06	4	>80†
113-25	EAU	Br	OH	OMe	1	H	OMe	H	U	9	92	22.0	0.20	15	>90*
113-26	EBU	Br	OH	OMe	1	$-OCH_2O-$		H	U	9	90	66.1	0.59	44	>90*
113-27	ECU	Br	OH	OMe	1	H	OH	H	U	10	–	19.9	0.19	14	>80†
113-28	EGU	Br	OH	OMe	1	OMe	OMe	H	U	9	–	47.7	0.37	28	>90*
113-29	EHU	Br	OH	OMe	1	OMe	OMe	OMe	U	9	96	25.9	0.21	16	>90*
113-30	EKU	Br	OH	OMe	1	H	F	H	U	9	–	12.8	0.12	9	>90*
113-31	ELU	Br	OH	OMe	1	H	Cl	H	U	9	–	19.8	0.18	13	>50†
113-32	EMU	Br	OH	OMe	1	3-pyridyl			U	9	97	26.9	0.26	20	>90*
113-33	ENU	Br	OH	OMe	1	2-thienyl			U	9	–	10.8	0.10	8	>50†
113-34	FAU	F	OH	F	1	H	OMe	H	U	9	–	33.1	0.36	27	>90*
113-35	FBU	F	OH	F	1	$-OCH_2O-$		H	U	9	–	30.6	0.32	27	>90*
113-36	FCU	F	OH	F	1	H	OH	H	U	10	–	16.8	0.19	16	>90*
113-37	FGU	F	OH	F	1	OMe	OMe	H	U	9	–	9.9	0.10	8	>90*
113-38	FHU	F	OH	F	1	OMe	OMe	OMe	U	9	–	40.0	0.38	32	>90*
113-39	FKU	F	OH	F	1	H	F	H	U	9	–	41.6	0.47	39	>90*
113-40	FMU	F	OH	F	1	3-pyridyl			U	9	–	7.10	0.09	8	>80†
113-41	GAU	Cl	OH	H	1	H	OMe	H	U	9	–	31.3	0.35	29	>90*
113-42	GBU	Cl	OH	H	1	$-OCH_2O-$		H	U	9	–	37.0	0.39	28	>90*
113-43	GCU	Cl	OH	H	1	H	OH	H	U	10	–	13.0	0.15	11	>80*
113-44	GGU	Cl	OH	H	1	OMe	OMe	H	U	9	–	8.5	0.09	6	>90*
113-45	GKU	Cl	OH	H	1	H	F	H	U	9	–	32.2	0.37	22	>90*
113-46	GLU	Cl	OH	H	1	H	Cl	H	U	9	–	8.3	0.09	6	>50†
113-47	GMU	Cl	OH	H	1	3-pyridyl			U	9	–	19.8	0.17	12	>90*
113-48	HAU	Cl	OH	Cl	1	H	OMe	H	U	9	–	13.5	0.14	10	>90*
113-49	HBU	Cl	OH	Cl	1	$-OCH_2O-$		H	U	9	–	20.0	0.19	19	>90*
113-50	HCU	Cl	OH	Cl	1	H	OH	H	U	10	–	12.4	0.13	13	>90*
113-51	HDU	Cl	OH	Cl	1	OMe	OH	H	U	10	–	11.8	0.11	11	>90*
113-52	HGU	Cl	OH	Cl	1	OMe	OMe	H	U	9	–	13.5	0.13	13	>90*
113-53	HHU	Cl	OH	Cl	1	OMe	OMe	OMe	U	9	–	20.4	0.18	18	>90*
113-54	HKU	Cl	OH	Cl	1	H	F	H	U	9	–	13.5	0.14	14	>90*
113-55	IAU	OH	H	H	1	H	OMe	H	U	9	–	43.7	0.53	40	>90*
113-56	IBU	OH	H	H	1	$-OCH_2O-$		H	U	9	–	49.9	0.54	41	>90*

Substanz	Substanzname in Datenbank	R^1	R^2	R^3	n	R^4	R^5	R^6	R^7	Abspaltung(AAV)	ee in %	Ausbeute in mg	Ausbeute in mmol/g	Ausbeute in % basierend auf den Aldehyden 108a–h	Reinheit in % NMR*/LC-MS†
113-57	ICU	OH	H	H	1	H	OH	H	U	10	–	6.1	0.08	6	>90*
113-58	IDU	OH	H	H	1	OMe	OH	H	U	10	–	14.5	0.17	13	>90*
113-59	IEU	OH	H	H	1	OBn / OH		H	U	10	–	4.8	0.05	4	>50†
113-60	IGU	OH	H	H	1	OMe	OMe	H	U	9	95	54.9	0.51	38	>90*
113-61	IGUR	OH	H	H	1	OMe	OMe	H	U	9	0	7.2	0.05	4	>80†
113-62	IHU	OH	H	H	1	OMe	OMe	OMe	U	9	–	43.5	0.45	33	>90*
113-63	IKU	OH	H	H	1	H	F	H	U	9	97	9.8	0.12	9	>90*
113-64	IMU	OH	H	H	1	3-pyridyl			U	9	–	12.6	0.17	13	>80†
113-65	IRU	OH	H	H	1	H	H	H	U	9	0	10.0	0.15	12	>90*
116	AKM	H	OH	H	1	H	F	H	L	9	–	6.9	0.06	4	>90*
120-1	ADM	H	OH	H	1	OMe	OH	H	M	10	–	14.3	0.12	9	>80*
120-2	AFM	H	OH	H	1	OH	OH	H	M	10	–	3.6	0.02	2	>70†
120-3	AGM	H	OH	H	1	OMe	OMe	H	M	9	–	2.5	0.02	2	>90*
120-4	BBM	OMe	OH	H	1	$-OCH_2O-$		H	M	9	–	7.6	0.06	4	>90*
120-5	BCM	OMe	OH	H	1	H	OH	H	M	10	–	24.4	0.20	13	>80*
120-6	BDM	OMe	OH	H	1	OH	OMe	H	M	10	–	22.3	0.17	11	>60†
120-7	BFM	OMe	OH	H	1	OH	OH	H	M	10	–	21.0	0.16	11	>80*
120-8	BMM	OMe	OH	H	1	3-pyridyl			M	9	–	8.10	0.07	5	>80†
120-9	DAM	OH	OH	H	1	H	OMe	H	M	10	–	4.4	0.04	3	>70†
120-10	DGM	OH	OH	H	1	OMe	OMe	H	M	10	–	9.8	0.07	5	>70†
120-11	DKM	OH	OH	H	1	H	F	H	M	10	–	22.7	0.19	13	>80†
120-12	EAM	Br	OH	OMe	1	H	OMe	H	M	9	–	43.1	0.29	22	>90*
120-13	ECM	Br	OH	OMe	1	H	OH	H	M	10	–	22.0	0.15	11	>80*
120-14	EFM	Br	OH	OMe	1	OH	OH	H	M	10	–	14.5	0.10	7	>70†
120-15	FAM	F	OH	F	1	H	OMe	H	M	9	–	8.1	0.06	5	>80†
120-16	FDM	F	OH	F	1	OMe	OH	H	M	10	–	13.5	0.10	8	>80*
120-17	GDM	Cl	OH	H	1	OMe	OH	H	M	10	–	19.9	0.15	11	>90*
120-18	GGM	Cl	OH	H	1	OMe	OMe	H	M	9	–	10.4	0.08	6	>80†
120-19	HBM	Cl	OH	Cl	1	$-OCH_2O-$		H	M	9	–	24.0	0.19	19	>90*
120-20	HCM	Cl	OH	Cl	1	H	OH	H	M	10	–	4.3	0.03	3	>80†
120-21	HFM	Cl	OH	Cl	1	OH	OH	H	M	10	–	4.8	0.04	4	>50†
120-22	HKM	Cl	OH	Cl	1	H	F	H	M	9	–	8.2	0.06	6	>90*
120-23	IAM	OH	H	H	1	H	OMe	H	M	9	–	7.9	0.07	6	>90*
120-24	ICM	OH	H	H	1	H	OH	H	M	10	–	24.1	0.21	15	>80†
120-25	IDM	OH	H	H	1	OMe	OH	H	M	10	–	22.5	0.18	13	>80*

Substanz	Substanzname in Datenbank	R^1	R^2	R^3	n	R^4	R^5	R^6	R^7	Abspaltung(AAV)	ee in %	Ausbeute in mg	Ausbeute in mmol/g	Ausbeute in % basierend auf den Aldehyden 108a–h	Reinheit in % NMR*/LC-MS†
120-26	IFM	OH	H	H	1	OH	OH	H	M	10	–	19.0	0.16	12	>70†
120-27	IGM	OH	H	H	1	OMe	OMe	H	M	9	–	8.0	0.06	4	>90*
117-1	AKF	H	OH	H	1	H	F	H	F	9	–	3.7	0.04	3	>90*
117-2	BAF	OMe	OH	H	1	H	OMe	H	F	9	–	7.2	0.06	4	>90*
117-3	BGF	OMe	OH	H	1	OMe	OMe	H	F	9	–	4.9	0.04	3	>90*
117-4	EBF	Br	OH	OMe	1	$-OCH_2O-$		H	F	9	–	10.4	0.08	6	>50†
117-5	EKF	Br	OH	OMe	1	H	F	H	F	9	–	22.3	0.17	12	>50†
124-1	AAN	H	OH	H	1	H	OMe	H	N	9	–	5.9	0.04	3	>90*
124-2	ACN	H	OH	H	1	H	OH	H	N	10	–	12.9	0.10	7	>50†
124-3	ADN	H	OH	H	1	OMe	OH	H	N	10	–	3.3	0.02	2	>60†
124-4	AFN	H	OH	H	1	OH	OH	H	N	10	–	4.0	0.03	2	>60†
124-5	AGN	H	OH	H	1	OMe	OMe	H	N	9	–	7.3	0.05	4	>90*
124-6	ALN	H	OH	H	1	H	Cl	H	N	9	–	10.2	0.08	6	>90*
124-7	AMN	H	OH	H	1	3-pyridyl			N	9	–	6.0	0.05	3	>90*
124-8	BAN	OMe	OH	H	1	H	OMe	H	N	9	–	17.3	0.13	9	>90*
124-9	BCN	OMe	OH	H	1	H	OH	H	N	10	–	11.3	0.08	5	>90*
124-10	BDN	OMe	OH	H	1	OMe	OH	H	N	10	–	7.5	0.05	3	>90*
124-11	BFN	OMe	OH	H	1	OH	OH	H	N	10	–	20.9	0.15	10	>70†
124-12	BGN	OMe	OH	H	1	OMe	OMe	H	N	9	–	19.1	0.13	9	>90*
124-13	BKN	OMe	OH	H	1	H	F	H	N	9	–	17.5	0.13	9	>90*
124-14	CMN	OH	OBn	H	1	3-pyridyl			N	9	–	12.9	0.08	6	>90*
124-15	DBN	OH	OH	H	1	$-OCH_2O-$		H	N	10	–	4.1	0.03	2	>50†
124-16	DDN	OH	OH	H	1	OMe	OH	H	N	10	–	4.7	0.03	2	>90*
124-17	DLN	OH	OH	H	1	H	Cl	H	N	9	–	5.6	0.04	3	>90*
124-18	DMN	OH	OH	H	1	3-pyridyl			N	9	–	28.9	0.22	16	>80*
124-19	EAN	Br	OH	OMe	1	H	OMe	H	N	9	–	25.4	0.16	12	>80*
124-20	EBN	Br	OH	OMe	1	$-OCH_2O-$		H	N	9	–	24.9	0.15	11	>90*
124-21	ECN	Br	OH	OMe	1	H	OH	H	N	10	–	20.8	0.14	11	>90*
124-22	EDN	Br	OH	OMe	1	OMe	OH	H	N	10	–	11.2	0.07	5	>90*
124-23	EFN	Br	OH	OMe	1	OH	OH	H	N	10	–	13.2	0.08	6	>80*
124-24	EGN	Br	OH	OMe	1	OMe	OMe	H	N	9	–	12.6	0.08	6	>90*
124-25	EJN	Br	OH	OMe	0	H	OH	H	N	10	–	4.1	0.03	2	>70†
124-26	EKN	Br	OH	OMe	1	H	F	H	N	9	–	13.6	0.09	7	>90*
124-27	FAN	F	OH	F	1	H	OMe	H	N	9	–	4.7	0.03	3	>90*
124-28	FCN	F	OH	F	1	H	OH	H	N	10	–	10.6	0.08	7	>90*

Substanz	Substanzname in Datenbank	R^1	R^2	R^3	n	R^4	R^5	R^6	R^7	Abspaltung(AAV)	ee in %	Ausbeute in mg	Ausbeute in mmol/g	Ausbeute in % basierend auf den Aldehyden 108a–h	Reinheit in % NMR*/LC-MS†
124-29	FDN	F	OH	F	1	OMe	OH	H	N	10	–	5.7	0.04	3	>90*
124-30	FLN	F	OH	F	1	H	Cl	H	N	9	–	11.4	0.08	7	>90*
124-31	GAN	Cl	OH	H	1	H	OMe	H	N	9	–	9.1	0.07	5	>90*
124-32	GBN	Cl	OH	H	1	$-OCH_2O-$		H	N	9	–	9.9	0.07	5	>50†
124-33	GCN	Cl	OH	H	1	H	OH	H	N	10	–	23.1	0.17	12	>90*
124-34	GDN	Cl	OH	H	1	OMe	OH	H	N	10	–	10.6	0.08	6	>90*
124-35	GFN	Cl	OH	H	1	OH	OH	H	N	10	–	19.8	0.14	10	>80*
124-36	GGN	Cl	OH	H	1	OMe	OMe	H	N	9	–	6.6	0.05	4	>90*
124-37	GJN	Cl	OH	H	0	H	OH	H	N	9	–	11.5	0.09	7	>90*
124-38	GLN	Cl	OH	H	1	H	Cl	H	N	9	–	10.6	0.08	6	>90*
124-39	GMN	Cl	OH	H	1	3-pyridyl			N	9	–	22.9	0.17	12	>90*
124-40	IBN	OH	H	H	1	$-OCH_2O-$		H	N	9	–	4.9	0.04	3	>90*
124-41	ICN	OH	H	H	1	H	OH	H	N	10	–	28.1	0.22	16	>90*
124-42	IDN	OH	H	H	1	OMe	OH	H	N	10	–	12.0	0.09	7	>90*
124-43	IFN	OH	H	H	1	OH	OH	H	N	10	–	24.4	0.19	14	>80*
124-44	IGN	OH	H	H	1	OMe	OMe	H	N	9	–	2.1	0.02	2	>90*
124-45	ILN	OH	H	H	1	H	Cl	H	N	9	–	14.1	0.10	7	>90*
124-46	IMN	OH	H	H	1	3-pyridyl			N	9	–	10.5	0.04	3	>90*
127-1	AMS	H	OH	H	1	3-pyridyl			S	10	–	10.9	0.05	4	>60†
127-2	CAS	OH	OBn	H	1	H	OMe	H	S	10	–	9.4	0.07	6	>90*
127-3	CKS	OH	OBn	H	1	H	F	H	S	10	–	21.6	0.16	12	>80†
127-4	DMS	OH	OH	H	1	3-pyridyl			S	10	–	10.8	0.10	7	>80†
127-5	EBS	Br	OH	OMe	1	OMe	OH	H	S	10	–	13.3	0.09	7	>70†
127-6	EKS	Br	OH	OMe	1	H	OH	H	S	10	–	4.3	0.03	2	>70†
127-7	FBS	F	OH	F	1	OMe	OH	H	S	10	–	3.2	0.03	2	>80†
127-8	FGS	F	OH	F	1	OMe	OMe	H	S	10	–	4.7	0.04	3	>80†
127-9	FKS	F	OH	F	1	H	F	H	S	10	–	6.1	0.05	4	>80†
127-10	GAS	Cl	OH	H	1	H	OMe	H	S	10	–	15.0	0.12	9	>80†
127-11	GGS	Cl	OH	H	1	OMe	OMe	H	S	10	–	10.1	0.08	6	>80†
127-12	GKS	Cl	OH	H	1	H	F	H	S	10	–	29.2	0.25	19	>80*
127-13	IAS	OH	H	H	1	H	OMe	H	S	10	–	16.7	0.15	11	>90*
127-14	IBS	OH	H	H	1	$-OCH_2O-$		H	S	10	–	5.5	0.05	4	>80†
127-15	IMS	OH	H	H	1	3-pyridyl			S	10	–	9.6	0.03	2	>80†

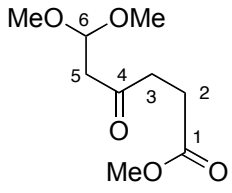
6.6 Versuche zur Darstellung von Tetrahydropyranen über eine Cycloaddition/Michael-Additions-Sequenz

(E,Z)-4-Trimethylsilyloxypent-3-ensäuremethylester und *4-Trimethylsilyloxypent-4-ensäuremethylester* (***E,Z*-144a** und **144b**): Zu einer Lösung von 30.8 ml (32.0 g, 250 mmol) Laevulinsäuremethylester und 37.6 ml (32.6 g, 300 mmol) Trimethylchlorsilan in 125 ml *N*,*N*-Dimethylformamid wurden 83.3 ml (60.7 g, 600 mmol) Triethylamin gegeben und 24 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung wurde diese mit 300 ml Pentan verdünnt. Das entstandene Salz wurde abfiltriert und mit 100 ml Pentan gewaschen. Anschließend wurd die org. Phase 3 × mit 100 ml auf 0 °C gekühlter ges. $NaHCO_3$-Lsg., 1 × mit 200 ml auf 0 °C gekühlter 2 M Salzsäure, 1 × mit 200 ml auf 0 °C gekühlter ges. $NaHCO_3$-Lsg. und 1 × mit 200 ml auf 0 °C gekühlter ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Die org. Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Destillation des Rückstands bei 50 °C / 2 mbar über eine 10 cm-Vigreux-Kolone erhielt man eine Mischung aus 28.3 g (140 mmol, 57 %, E/Z = 1:3) und 4-Trimethylsilyloxypent-3-ensäuremethylester und 3.2 g (16 mmol, 6 %) 4-Trimethylsilyloxy-pent-4-ensäuremethylester als eine farblose Flüssigkeit. (*Z*)-4-Trimethylsilyloxypent-3-ensäuremethylester: ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.18 (s, 9H, $OSiMe_3$), 1.81 (d, ^4J = 1.0 Hz, 3H, 5-H), 3.03 (dd, ^3J = 7.0 Hz, ^5J = 1.2 Hz, 2H, 2-H), 3.66 (s, 3H, OMe), 4.63 (td, ^3J = 7.0 Hz, ^4J = 1.0 Hz, 3-H). (*E*)-4-Trimethylsilyloxypent-3-ensäuremethylester: ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.18 (s, 9H, $OSiMe_3$), 1.73 (d, ^4J = 1.0 Hz, 3H, 5-H), 2.96 (dd, ^3J = 7.0 Hz, ^5J = 1.2 Hz, 2H, 2-H), 3.66 (s, 3H, OMe), 4.78 (td, ^3J = 7.0 Hz, ^4J = 1.0 Hz, 3-H). 4-Trimethylsilyloxypent-4-ensäuremethylester: ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.18 (s, 9H, $OSiMe_3$), 2.36 (t, ^3J = 7.8 Hz, 2H, 2-H), 2.47 (t, ^3J = 7.8 Hz, 2H, 2-H), 3.66 (s, 3H, OMe), 4.62 (d, ^2J = 6.0 Hz, 5-H), 4.64 (d, ^2J = 6.0 Hz, 5-H).

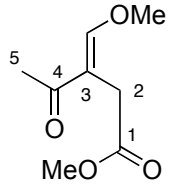
3-Dimethoxymethyl-4-oxopentansäuremethylester (**145a**): Zu einer Lösung von 30.6 g (152 mmol) 4-Trimethylsilyloxypent-3-ensäuremethylester und 7.1 g (35 mmol) 4-Trimethylsilyloxypent-4-ensäuremethylester (insgesamt 187 mmol Enolether) sowie 29.3 ml (30.2 g, 196 mmol Orthoameisensäuretrimethylester in 200 ml Dichlormethan wurden 19 g 4 Å Molekularsieb hinzugegeben und die Mischung auf –78 °C gekühlt. Dann

wurden 0.34 ml (0.42 mg, 1.9 mmol) Trifluormethansäuretrimethylsilylester hinzugegeben und 6 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurden 40 ml ges. $NaHCO_3$-Lsg. zu der Reaktionsmischung gegeben, die Kühlung entfernt und auf 20 °C erwärmt. Das Molekularsieb wurde abfiltriert und die Phasen separiert. Die wässrige Phase wurde 3 × mit 50 ml DCM extrahiert, die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. 50 ml NaCl-Lsg. gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde bei 118-122 °C / 20 mbar mittels einer Fischer-Spaltrohrdestillationsapparatur destilliert. Es ergaben sich 21.6 g (106 mmol, 70 % bezogen auf 4-Trimethylsilyloxypent-3-ensäuremethylester) einer farblosen Flüssigkeit. ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.29 (s, 3H, 5-H), 2.50 (dd, ^2J = 17.4 Hz, ^3J = 4.0 Hz, 1H, 2-H), 2.79 (dd, ^2J = 17.4 Hz, ^3J = 8.6 Hz, 1H, 2-H), 3.30–3.80 (m, 1H, 3-H), 3.33 (s, 3H, OMe), 3.35 (s, 3H, OMe), 3.64 (s, 3H, CO_2Me), 4.31 (d, ^3J = 7.5 Hz, 1H, C*H*$(OMe)_2$).

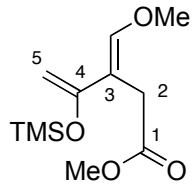
Der bei der Reaktion ebenfalls entstehende *6,6-Dimethoxy-4-oxohexansäuremethylester* (**145b**) zeigte mit 123-127 °C / 20 mbar einen um etwa 5 °C höheren Siedepunkt, blieb aber bei der verwendeten Ansatzgröße fast vollständig im Destillationssumpf und der Kolonne. Es wurden 0.65 g (3.2 mmol, 9 % bezogen auf 4-Trimethylsilyloxypent-3-ensäuremethylester) einer farblosen Flüssigkeit erhalten. ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.28 (t, ^3J = 6.6 Hz, 2H, 2-H), 2.76–2.83 (m, 4H, 3-H, 5-H), 2.79 (dd, ^2J = 17.4 Hz, ^3J = 8.6 Hz, 1H, 2-H), 3.30–3.80 (m, 1H, 3-H), 3.33 (s, 3H, OMe), 3.35 (s, 3H, OMe), 3.66 (s, 3H, CO_2Me), 4.79 (t, ^3J = 5.6 Hz, 1H, 6-H).



(E)-3-(Methoxymethylen)-4-oxopentansäuremethylester (**146**): Zu 21.4 g (105 mmol) 3-Dimethoxymethyl-4-oxopentansäuremethylester wurden 86 mg (0.50 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure gegeben und 5 h bei 160 °C (Ölbadtemperatur) erhitzt. Nach Abkühlen wird zunächst das entstandene Methanol am Rotationsverdampfer entfernt, anschließend der Rückstand bei 100 °C / 2 mbar über eine 10 cm-Vigreux-Kolone destilliert. Es wurden 12.8 g (74.4 mmol, 70 %) einer farblosen Flüssigkeit erhalten, die sich nach mehren Monaten bei 4 °C in ein braunes Öl umwandelte. – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.23 (s, 3H, 5-H), 3.27 (s, 2H, 2-H), 3.64 (s, 3H, OMe), 3.89 (s, 3H, CO_2Me), 7.34 (s, 1H, C=C*H*OMe).

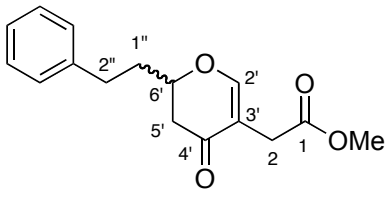


(E)-4-Trimethylsilyloxy-3-(methoxymethylen)-pent-4-ensäuremethylester (**139**): In einem Rundkolben wurden 7.05 g (80.6 mmol) Lithiumbromid gegeben, im Vakuum auf etwa



200 °C erhitzt und unter Argon abgekühlt. Das Salz wird in 30 ml THF gelöst und die Lösung auf–10 °C gekühlt. Es wurden 8.64 ml (6.27 g, 68.2 mmol) Triethylamin, (62.0 mmol) Trimethylchlorsilan sowie 12.7 g (62.0 mmol) 3-Methoxymethylen-4-oxopentansäuremethylester hinzugefügt und 1 h bei dieser Temperatur, dann 24 h bei 40 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde diese mit 50 ml Pentan verdünnt und in einen Scheidetrichter mit einer Mischung aus 80 g Eis, 80 ml Pentan, 80 ml ges. NaCl und 80 ml ges. $NaHCO_3$ gegeben. Anschließend wurde die wässrige Phase abgetrennt und 2 × mit 50 ml Pentan gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden 3 × mit 100 ml 0 °C kaltem Wasser und 1 × mit 100 ml auf 0 °C gekühlter ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Die organische Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde bei 85 °C / 1 mbar über eine 10 cm-Vigreux-Kolone destilliert. Es wurden 12.8 g (45.9 mmol, 74 %) einer farblosen Flüssigkeit erhalten. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.14 (s, 9H, TMS), 3.15 (s, 2H, 2-H), 3.57 (s, 3H, OMe), 3.61 (s, 3H, CO_2Me), 4.03 (d, ^2J = 1.9 Hz, 1H, 5-H), 4.08 (dd, ^2J = 2.4 Hz, ^5J = 0.8 Hz, 1H, 5-H), 6.56 (s, 1H, C=C*H*OMe). – ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.0 (3C, TMS), 30.5 (2-C), 51.7 (CO_2CH_3), 60.4 (OMe), 89.3 (5-C), 109.6 (3-C), 149.1 (C=*C*HOMe), 154.5 (C-1), 172.0 (C-4). – GC-MS(EI): t_R = 2.53 min; m/z (rel. Int. [%]): 244 (29) [M^+], 229 (50) [M^+–Me], 244 (46) [M^+–OMe], 171 (99) [M^+–$SiMe_3$], 89 (73) [$OSiMe_3$], 73 (100) [$SiMe_3$]. HRMS (FAB: NBA) ber. für $C_{11}H_{21}O_4Si$: 244.1209, gem. 245.1217 $[M+H]^+$.

rac. 2-(5,6-Dihydro-4-oxo-6-phenethyl-4H-pyran-3-yl)essigsäuremethylester (**148**): Zu einer Lösung von 3.05 g (12.5 mmol) (*E*)-4-Trimethylsilyloxy-3-(methoxymethylen)-pent-4-ensäuremethylester (**139**) und 1.73 g (12.5 mmol) 3-Phenylpropionaldehyd (**147**) in 15 ml getrocknetem Dichlormethan wurden bei –78 °C tropfenweise 1.57 ml (12.5 mmol) Bortrifluoretherat gegeben und 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde innerhalb von 2 h auf 0 °C erwärmt und mit 15 ml ges. $NaHCO_3$ und mit 60 ml Diethylether versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde 2 × mit Diethylether extrahiert. Dier vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch



gereinigt. Säulendimensionen 150 × 30 mm, 40 g Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 3:1. Es wurden 1.98 g (7.23 mmol, 58 %) eines schwach gelblichen Öls erhalten. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.91–2.00 (m, 1H, 1''-H), 2.12–2.21 (m, 1H, 1''-H), 2.46–2.62 (m, 2H, 2''-H), 2.70–2.87 (m, 2H, 5-H), 3.11 (s, 2H, 2-H), 3.68 (s, 3H, OMe), 4.40 (tdd, ^3J = 12.9 Hz, ^3J = 8.6 Hz, ^3J = 4.3 Hz), 7.18–7.23 (m, 3H, Ph-H), 7.28–7.32 (m, 2H, Ph-H), 7.39 (s, 1H, 2-H). – ^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 30.3 (C-2*), 30.8 (C-2''*), 35.9 (C-1''), 41.2 (C-5'), 52.0 (OMe), 78.6 (C-6'), 106.3 (C-3'), 126.1 (Ph-C), 128.3 (Ph-C), 128.5 (Ph-C), 136.6 (Ph-C), 154.5 (C-1), 161.6 (C-2'), 189.2 (C-4'). – GC-MS(EI): t_R = 4.90 min; m/z (rel. Int. [%]): 274 (2) $[M]^+$, 243 (9) $[M–OMe]^+$, 169 (72) $[M–PhCH_2CH_2]^+$, 91 (100) $[C_7H_7]^+$, 83 (21) $[C_6H_5]^+$.

6.7 Biochemische Assays

Die biologischen Tests wurden mit sämtlichen aufgeführten Tetrahydropyranen durchgeführt. Von den Substanzen wurde jeweils Stammlösungen mit einer Konzentration von 10 mM in DMSO hergestellt und diese dann für die Testreihen weiter verdünnt.

Arbeitsvorschrift zur Durchführung des PathDetect® Reportergen-Assays[114]

Die Assays wurden wie in der Anleitung beschrieben durchgeführt, allerdings mit folgenden Abweichungen:

In einer 96er Mikrotiterplatte (weiß, Polystyrol) wurden pro *well* 2 × 10^4 HLR-ELK1-Zellen in 200 µl Wachstumsmedium ausgesät und über Nacht bei 37 °C in einer Atmosphäre mit 5 % CO_2 inkubiert. Am nächsten Tag wurde das Wachstumsmedium gegen eine Lösung der zu testenden Substanzen in 100 µl eines Hungermediums ausgetauscht. Nach 14 h weiterer Inkubation wurde das Medium erneut gegen eine Lösung der zu testenden Substanzen und dem Wachstumsfaktor EGF (200 ng/ml) in dem Hungermedium ausgetauscht. Die Zellen wurden für 6 h inkubiert und durch Zugabe von 30 µl des Zelllysierungs-Puffers (40 mM Tricin (2-(1,3-Dihydroxy-2-(hydroxymethyl)propan-2-ylamino)essigsäure, pH 7.8), 50 mM NaCl, 2 mM EDTA, 1 mM $MgSO_4$, 5 mM DTT, 1 %, Triton® X-100) pro well 15 min lysiert. Nach Zugabe von 100 µl des Luziferaseassay-Reagenzes (40 mM Tricin (pH 7.8), 0.5 mM ATP, 10 mM $MgSO_4$, 0.5 mM EDTA, 10.0 mM DTT, 0.5 mM Coenzym A, 0.5 mM Luciferin) pro *well* wurde die Lichtemmission mit einem Luminometer gemessen. Es wurde der Mittelwert und die Standardabweichung aus jeweils fünf Messungen gebildet. Die Substanzen wurden zunächst in einer Konzentration von 10 µM getestet. Bei einer Inhibition

von mehr als 50 % wurden zusätzlich Assays bei Konzentrationen von 10, 1 und 0.5 mM, durchgeführt.

Arbeitsvorschrift zur Durchführung des Cytotoxizitätstests (MTT-Assay)[115]

In einer 96er Mikrotiterplatte (klar, Polypropylen) wurden pro *well* 2×10^4 HLR-ELK1-Zellen in 200 µl Wachstumsmedium ausgesät und 24 h bei 37 °C in einer Atmosphäre mit 5 % CO_2 inkubiert. Am nächsten Tag wurde das Wachstumsmedium gegen eine Lösung der zu testenden Substanzen in 100 µl eines Hungermediums ausgetauscht. Nach 18 h weiterer Inkubation wurden 20 µl einer Lösung von MTT (3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5diphenyltetrazoliumbromid, 5 mg/ml) zugeführt. Die Zellen wurden für 2 h inkubiert und durch Zugabe von 150 µl des 40 mM Salzsäure in Isopropanol lysiert und mit einer Mehrkanalpipette gut durchmischt. Die Mikrotiterplatte wird 45 min geschüttelt und danach am Mikroplattenreader bei 570 nm gegen 630 nm als Referenz gemessen. Es wurde der Mittelwert und die Standardabweichung aus jeweils drei Messungen gebildet. Die Substanzen wurden zunächst in Konzentrationen von jeweils 100, 50, 30, 10, 1 und 0.1 µM getestet.

7 Literaturverzeichnis

[1] Statistisches Bundesamt Deutschland, Wiesbaden, *Generationensterbetafeln für Deutschland 1871-2004,* **2006**, http://www-ec.destatis.de/.

[2] Statistisches Bundesamt Deutschland, Wiesbaden, *Todesursachen in Deutschland 2004,* **2005**, http://www-ec.destatis.de/.

[3] Weldgesundheitsorganisation WHO, Genf, Schweiz, *Death and DALY estimates for 2002 by cause for WHO Member States,* **2004**, http://www.who.int/entity/healthinfo/statistics/bodgbddeathdalyestimates.xls.

[4] R. S. Bohacek, C. Mcmartin, W. C. Guida, *Med. Res. Rev.* **1996**, *16*, 3-50.

[5] H. Kubinyi, *Pharmazie* **1995**, *50*, 647-662.

[6] D. V. Patel, E. M. Gordon, *Drug Discov. Today* **1996**, *1*, 134-144.

[7] Chemical Abstract Service, Columbus, Ohio, USA, **2006**, http://www.cas.org/.

[8] M. M. Hann, T. I. Oprea, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2004**, *8*, 255-263.

[9] R. Breinbauer, I. R. Vetter, H. Waldmann, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2878-2890.

[10] *Tufts CSDD Impact Report*, **2005**, *7*, 1-4.

[11] *Dictionary of Natural Products*, Chapman & Hall/CRC Informa, London, **2006**, Version 14.2

[12] B. E. Evans, K. E. Rittle, M. G. Bock, R. M. Dipardo, R. M. Freidinger, W. L. Whitter, G. F. Lundell, D. F. Veber, P. S. Anderson, et al., *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2235-2246.

[13] M. A. Koch, A. Schuffenhauer, M. Scheck, S. Wetzel, M. Casaulta, A. Odermatt, P. Ertl, H. Waldmann, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2005**, *102*, 17272-17277.

[14] M. A. Koch, L.-O. Wittenberg, S. Basu, D. A. Jeyaraj, E. Gourzoulidou, K. Reinecke, A. Odermatt, H. Waldmann, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, *101*, 16721-16726.

[15] A. Nören-Müller, I. Reis Corrêa Jr., H. Prinz, C. Rosenbaum, K. Saxena, H. Schwalbe, D. Vestweber, G. Cagna, S. Schunk, O. Schwarz, S. Hajo, H. Waldmann, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2006**, *103*, im Druck.

[16] C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1997**, *23*, 3-25.

[17] M. Feher, J. M. Schmidt, *J. Chem. Inf. Comp. Sci.* **2003**, *43*, 218-227.

[18] T. Leßmann, H. Waldmann, *Chem. Commun.* **2006**, im Druck.

[19] R. E. Dolle, K. H. Nelson, Jr., *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 235-282.

[20] R. E. Dolle, *J. Comb. Chem.* **2005**, *7*, 739-798.

[21] R. E. Dolle, *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 623-679.

[22] R. E. Dolle, *J. Comb. Chem.* **2003**, *5*, 693-753.

[23] R. E. Dolle, *J. Comb. Chem.* **2002**, *4*, 369-418.

[24] R. E. Dolle, *J. Comb. Chem.* **2001**, *3*, 477-517.

[25] R. E. Dolle, *J. Comb. Chem.* **2000**, *2*, 383-433.

[26] P. A. Searle, T. F. Molinski, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8126-8131.

[27] H. Y. Song, J. M. Joo, J. W. Kang, D.-S. Kim, C.-K. Jung, H. S. Kwak, J. H. Park, E. Lee, C. Y. Hong, S. Jeong, K. Jeon, J. H. Park, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8080-8087.

[28] M. S. Ali, Y. Tezuka, A. H. Banskota, S. Kadota, *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 491-496.

[29] S. Kadota, Y. Tezuka, J. K. Prasain, M. S. Ali, A. H. Banskota, *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, *3*, 203-225.

[30] I. L. De Albuquerque, C. Galeffi, C. G. Casinovi, G. B. Marini-Bettolo, *Gazz. Chim. Ital.* **1964**, *94*, 287-295.

[31] A. F. D. C. Alcantara, M. R. Souza, D. Pilo-Veloso, *Fitoterapia* **2000**, *71*, 613-615.
[32] C. A. C. Araujo, L. V. Alegrio, L. L. Leon, *Phytochemistry* **1998**, *49*, 751-754.
[33] J. Zhu, G. Islas-Gonzalez, M. Bois-Choussy, *Org. Prep. Proc. Int.* **2000**, *32*, 505-546.
[34] W. He, X. Wei, L. Li, Y. Li, S. Guo, B. Guo, *Zhiwu Xuebao* **2001**, *43*, 757-759.
[35] H. Kikuzaki, N. Nakatani, *Phytochemistry* **1996**, *43*, 273-277.
[36] U. Wittstock, N. Agerbirk, E. J. Stauber, C. E. Olsen, M. Hippler, T. Mitchell-Olds, J. Gershenzon, H. Vogel, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, *101*, 4859-4864.
[37] E. J. Kang, E. Lee, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4348-4378.
[38] M. C. Elliott, E. Williams, *J. Chem. Soc., Perk. Trans. 1* **2001**, 2303-2340.
[39] M. C. Elliott, *J. Chem. Soc., Perk. Trans. 1* **2002**, 2301-2323.
[40] M. C. Elliott, *J. Chem. Soc., Perk. Trans. 1* **2000**, 1291-1318.
[41] M. C. Elliott, *J. Chem. Soc., Perk. Trans. 1* **1998**, 4175-4200.
[42] M. C. Elliott, *Contemp. Org. Synth.* **1997**, *4*, 238-259.
[43] C. J. Burns, D. S. Middleton, *Contemp. Org. Synth.* **1996**, *3*, 229-242.
[44] C. J. Burns, *Contemp. Org. Synth.* **1995**, *2*, 189-207.
[45] C. J. Burns, *Contemp. Org. Synth.* **1994**, *1*, 23-29.
[46] K.-P. Chan, T.-P. Loh, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4491-4494.
[47] M. P. Jennings, R. T. Clemens, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2021-2024.
[48] S. Chandrasekhar, S. J. Prakash, T. Shyamsunder, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6651-6653.
[49] E. Lee, H. J. Kim, W. S. Jang, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2004**, *25*, 1609-1610.
[50] L. Boulard, S. Bouzbouz, J. Cossy, X. Franck, B. Figadere, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6603-6605.
[51] P. A. Evans, J. Cui, S. J. Gharpure, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3883-3885.
[52] S. Marumoto, J. J. Jaber, J. P. Vitale, S. D. Rychnovsky, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3919-3922.
[53] F. Colobert, R. Des Mazery, G. Solladie, M. C. Carreno, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1723-1725.
[54] V. Böhrsch, Dissertation, TU Berlin, **2005**.
[55] S. R. Crosby, J. R. Harding, C. D. King, G. D. Parker, C. L. Willis, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3407-3410.
[56] H. J. Prins, *Chem. Weekblad* **1919**, *16*, 1072–1074.
[57] D. R. Adams, S. P. Bhatnagar, *Synthesis* **1977**, 661-672.
[58] E. Arundale, L. A. Mikeska, *Chem. Rev.* **1952**, *51*, 505-555.
[59] P. R. Stapp, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 479-485.
[60] Snider, B. B. *Comprehensive Organic Synthesis: Vol. 9* (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming, C. H. Heathcock) Pergamon Press: New York, **1991**, Vol. 2, 527-561.
[61] P. Kraft, C. Weymuth, C. Nussbaumer, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1403-1412.
[62] R. Jasti, C. D. Anderson, S. D. Rychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9939-9945.
[63] R. W. Alder, J. N. Harvey, M. T. Oakley, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4960-4961.
[64] J. J. Jaber, K. Mitsui, S. D. Rychnovsky, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4679-4686.
[65] S. R. Crosby, J. R. Harding, C. D. King, G. D. Parker, C. L. Willis, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 577-580.
[66] X. Tian, J. J. Jaber, S. D. Rychnovsky, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3176-3183.
[67] N.-H. Nam, S. Sardari, K. Parang, *J. Comb. Chem.* **2003**, *5*, 479-546.
[68] K. C. Nicolaou, N. Watanabe, J. Li, J. Pastor, N. Winssinger, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1559-1561.
[69] Diese 3 Hydroxybenzaldehyde und 3,4-Dihydroxybenzaldehyd sind für sind für weniger als 1 €/g kommerziell erhältlich. Alle anderen zur Beladung des polymeren Trägers

verwendeten Hydroxybenzaldehyde waren mindestens um den Faktor zehn teurer, so das sie synthetisiert wurden.
[70] B. L. Allwood, F. H. Kohnke, A. M. Z. Slawin, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *Chem. Commun.* **1985**, 311-314.
[71] A. Speicher, J. Kolz, R. P. Sambanje, *Synthesis* **2002**, 2503-2512.
[72] A. Fürstner, F. Stelzer, A. Rumbo, H. Krause, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1856-1871.
[73] L. J. Goossen, K. Ghosh, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3254-3267.
[74] K. Nagayama, I. Shimizu, A. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, *74*, 1803-1815.
[75] N. J. Lawrence, L. A. Hepworth, D. Rennison, A. T. Mcgown, J. A. Hadfield, *J. Fluorine Chem.* **2003**, *123*, 101-108.
[76] M. H. K. D. Janda, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 889-894.
[77] P. M. Boll, M. Hald, V. S. Parmar, O. D. Tyagi, K. S. Bisht, N. K. Sharma, S. Hansen, *Phytochemistry* **1992**, *31*, 1035-1037.
[78] P. L. Anelli, F. Montanari, S. Quici, *Org. Synth.* **1990**, *69*, 212-219.
[79] L. F. Tietze, T. Eicher, *Reaktionen und Synthesen, 2. Auflage*, **1995**, 98-99.
[80] U. S. Racherla, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 401-404.
[81] H. C. Brown, K. S. Bhat, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5919-5923.
[82] C. M. Williams, L. N. Mander, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 425-447.
[83] R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149-2154.
[84] R. B. Merrifield, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1985**, *97*, 801-812.
[85] A. Furka, *Drug Dev. Res.* **1995**, *36*, 1-12.
[86] M. Lebl, V. Krchnak, N. F. Sepetov, B. Seligmann, P. Strop, S. Felder, K. S. Lam, *Biopolymers* **1995**, *37*, 177-198.
[87] R. L. Affleck, *Curr. Opin. Chem. Bio.* **2001**, *5*, 257-263.
[88] R. A. Houghten, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1985**, *82*, 5131-5135.
[89] K. C. Nicolaou, X.-Y. Xiao, Z. Parandoosh, A. Senyei, M. P. Nova, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1995**, *34*, 2289-2291.
[90] M. J. Shapiro, J. S. Gounarides, *Biotechnol. Bioeng.* **2001**, *71*, 130-148.
[91] H. M. S. Kumar, N. A. Qazi, S. Shafi, V. N. Kumar, A. D. Krishna, J. S. Yadav, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7205-7207.
[92] O. Kanie, G. Grotenbreg, C.-H. Wong, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 4545-4547.
[93] P. F. King, S. G. Stroud, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1415-1418.
[94] H.-P. Buchstaller, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3465-3470.
[95] L. D. Arnold, H. I. Assil, J. C. Vederas, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3973-3976.
[96] L. A. Thompson, F. L. Moore, Y.-C. Moon, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2066-2067.
[97] M. A. Sanz, T. Voigt, H. Waldmann, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1511–1515.
[98] R. Lock, H. Waldmann, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 143-151.
[99] K. Aikawa, R. Irie, T. Katsuki, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 845-851.
[100] S. J. Danishefsky, W. H. Pearson, D. F. Harvey, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2455-2456.
[101] A. Sera, Y. Iwasaki, M. Umeda, K. Itoh, *Heterocycles* **1991**, *32*, 273-278.
[102] S. Danishefsky, N. Kato, D. Askin, J. F. Kerwin, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 360-362.
[103] T. Mukaiyama, K. Banno, K. Narasaka, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503-7509.
[104] T. Mukaiyama, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5590-5614.
[105] B. H. Lipshutz, S. Sengupta, *Org. Reactions* **1992**, *41*, 135–631.
[106] J. Ramnauth, O. Poulin, S. S. Bratovanov, S. Rakhit, S. P. Maddaford, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2571-2573.

[107] W. Kolch, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2005**, *6*, 827-837.
[108] K. Wennerberg, K. L. Rossman, C. J. Der, *J. Cell Sci.* **2005**, *118*, 843-846.
[109] P. P. Roux, J. Blenis, *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **2004**, *68*, 320-344.
[110] G. A. Repasky, E. J. Chenette, C. J. Der, *Trends Cell Biol.* **2004**, *14*, 639-647.
[111] N. Thompson, J. Lyons, *Curr. Opin. in Pharmacol.* **2005**, *5*, 350-356.
[112] K. Garber, *Nat. Biotechnol.* **2006**, *24*, 127-130.
[113] A.-M. Ren, J. D. Goddard, *J. Photochem. Photobiol., B* **2005**, *81*, 163-170.
[114] *PathDetect® Reporter Cell Lines, Luciferase Assay Kit, Stratagene, La Jolla, Kalifornien, USA*, http://www.stratagene.com/manuals/219020.pdf.
[115] D. Gerlier, N. Thomasset, *J. Immunol. Methods* **1986**, *94*, 57-63.
[116] A. B. Garcia, T. Leßmann, J. D. Umarye, V. Mamane, S. Sommer, H. Waldmann, *Chem. Commun.* **2006**, im Druck.
[117] V. Mamane, S. Sommer, H. Waldmann, unveröffentlichte Ergebnisse.
[118] F. A. Silva, F. Borges, C. Guimaraes, J. L. Lima, C. Matos, S. Reis, *J. Agric. Food Chem.* **2000**, *48*, 2122-2126.
[119] L. Banfi, G. Guanti, R. Riva, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1345-1356.
[120] C. Vafiadi, E. Topakas, K. K. Y. Wong, I. D. Suckling, P. Christakopoulos, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 373-379.
[121] S. N. Louis, T. L. Nero, D. Iakovidis, F. M. Colagrande, G. P. Jackman, W. J. Louis, *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, *34*, 919-937.
[122] Z.-L. Zhou, F. Wang, X.-P. Cao, *Chin. J. Chem.* **2003**, *21*, 1636-1641.
[123] I. H. Hall, M. A. Patrick, J. H. Maguire, *Arch. Pharm.* **1990**, *323*, 579-586.
[124] G. Fronza, C. Fuganti, S. Serra, M. Cisero, J. Koziet, *J. Agric. Food Chem.* **2002**, *50*, 2748-2754.
[125] R. Schobert, S. Siegfried, G. J. Gordon, *J. Chem. Soc., Perk. Trans. 1* **2001**, 2393-2397.
[126] E. Kokkalou, C. Gabrieli, *Pharmazie* **1997**, *52*, 322-324.
[127] M. C. Mcmills, D. L. Wright, R. M. Weekly, *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 2417-2425.
[128] S. Sakamuri, I. J. Enyedy, A. P. Kozikowski, W. A. Zaman, K. M. Johnson, S. Wang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 495-500.
[129] A. Goosen, C. F. Marais, C. W. McCleland, F. C. Rinaldi, *J. Chem. Soc., Perk. Trans. 2* **1995**, 1227-1236.
[130] R. C. Ronald, C. J. Wheeler, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1658-1660.
[131] R. A. Fernandes, M. S. Bodas, P. Kumar, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1223-1227.
[132] G. Solladie, C. Ziani-Cherif, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2181-2185.
[133] Q. Zhang, R. M. Mohan, L. Cook, S. Kazanis, D. Peisach, B. M. Foxman, B. B. Snider, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7640-7651.
[134] A. Padwa, M. A. Brodney, J. P. Marino, Jr., S. M. Sheehan, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 78-87.
[135] Y. Tamaru, Y. Yamada, Z. Yoshida, *Tetrahedron* **1979**, *35*, 329-340.
[136] M. Yus, J. Gomis, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1989-1995.
[137] R. Kitbunnadaj, O. P. Zuiderveld, B. Christophe, S. Hulscher, W. M. P. B. Menge, E. Gelens, E. Snip, R. A. Bakker, S. Celanire, M. Gillard, P. Talaga, H. Timmerman, R. Leurs, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2414-2417.

8 Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Ac	Acetyl
AcOH	Essigsäure
Äq.	Äquivalente
ATP	Adenosintriphosphat
ber.	berechnet
Bn	Benzyl
DFT	Dichtefunktionaltheorie
DMF	*N*,*N*-Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DTT	1,4-Dithiothreitol
EDTA	Ethylendiamin-*N*,*N*,*N*',*N*'-tetraessigsäure
ee	enantiomeric excess
EI	Electron Impact
EGF	epidermal growth factor
ERK	Extracellular Regulated Kinase
ESI	Electron Spray Ionisation
Et	Ethyl
et al.	et altera
Fa.	Firma
FAB	Fast Atom Bombardement
GC	Gaschromatograph
GDP	Guanosindiphosphat
ges.	gesättigt
gg	Gauge (Kanülendurchmesser)
GI_{50}	Wachtums-Inhibitions-(grow inhibition-) Konzentration, bei der nur 50 % der ursprünglichen Wachtumsrate vorliegt.
GTP	Guanosintriphosphat
HMBC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
HMPA	Hexamethylphosphorsäure-triamid
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HSQC	Heteronuclear Multiple Bond Coherence
HR	high resolution
IC_{50}	Inhibitions-Konzentration, bei der nur 50 % der ursprünglichen Aktität vorliegt.
Ipc	Isopinocampheyl
LA	Lewis acid
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
M	molar = mol/l
MAPK	Mitogen Activated Protein Kinase
Me	Methyl
MEK	Mitogen-activated ERK-activating Kinase
mM	millimolar = mmol/l
MS	Massenspektrometer
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
Nu	Nuclephil
MTT	(3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid
Ph	Phenyl
Pr	Propyl
Raf	Ras activated factor
Ras	Rat sarcoma
rt	Raumtemperatur
t	Zeit
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyran
TMS	Trimethylsilyl
t_R	Retentionszeit
Sdp.	Siedepunkt
Smp.	Schmelzpunkt
$[\alpha]_D^{20}$	Spezifischer Drehwert bei 589 nm und 20 °C

9 Anhang

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name:	Tobias Voigt
Geburtstag und -ort:	11. April 1977, Göttingen

Schulbildung

08/1983 bis 07/1987	Grundschule Groß Schneen
08/1987 bis 07/1989	Orientierungsstufe Groß Schneen
08/1989 bis 05/1996	Felix-Klein-Gymnasium Göttingen

Ziviler Ersatzdienst

09/1995 bis 12/2001	Technisches Hilfswerk Göttingen, Fachgruppe Trinkwasseraufbereitung

Hochschulstudium

10/1996 bis 10/1998	Grundstudium, Georg-August-Universität Göttingen
22.10.1998	Diplomvorprüfung in Chemie
10/1998 bis 3/2000	Hauptstudium, Georg-August-Universität Göttingen
06/2000 bis 03/2001	Diplomarbeit im Arbeitskreis von Prof. Dr. Armin de Meijere: „Ein neuer Zugang zu hochsubstituierten Cyclopentadienen – thermische Vinylcyclopropan-Cyclopenten-Umlagerung von Dimethylamino−1−ethenylbicyclo[n.1.0]alkanen“
10. Mai 2001	Diplomhauptprüfung in Chemie
10/2001 bis 04/2006	Promotion im Arbeitskreis von Prof. Dr. Herbert Waldmann: „Prins-Cyclisierung an fester Phase – Kombinatorische Synthese einer Tetrahydropyran-Bibliothek“

Berufstätigkeit

10/1999 bis 10/1999	Industriepraktikum, Bayer AG, Monheim Bereich Pflanzenschutz, Abteilung Chemische Forschung

10/2001 bis 02/2002 und	Wissenschaftlicher Angestellter der Universität Dortmund:
03/2004 bis 05/2006	Betreuung des organischen Fortgeschrittenen-Praktikums und des bioorganischen Praktikums
04/2002 bis 12/2004	Wissenschaftlicher Berater der Aqua Computer Systeme GbR

Stipendien

07/1999 bis 05/2001	Stipendium der Studienstiftung des deutschen Volkes
seit 01/2000	Stipendienprogramm von e-fellows.net
03/2002 bis 02/2004	Kekulé-Stipendium des Fonds der chemischen Industrie
04/2002 bis 03/2005	Doktoranden-Stipendium der Studienstiftung des deutschen Volkes

Publikationen

1. T. Voigt, H. Winsel, A. de Meijere, „Easy Access to (n+3)-Dimethylamino-1−ethenylbicyclo[n.1.0]alkanes and their Facile Conversion to Ring-annelated Cyclopentadienes“, *Synlett* **2002**, 1362–1364.
2. S. Sommer, T. Voigt, I. Heineman, B. Popkirova, R. Reents, J. Kuhlmann „Lipidation of Proteins and Peptides - Farnesylation of the Ras protein“ 107–122 in H. Waldmann, P. Janning, “Chemical Biology – A Practical Course”, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
3. L. Arve, T. Voigt, H. Waldmann, „Charting Biological and Chemical Space: PSSC and SCONP as Guiding Principles for the Development of Compound Collections Based on Natural Product Scaffolds“ *QSAR Comb. Sci*. **2006**, *25*, 449–456.
4. M. A. Sanz, T. Voigt, H. Waldmann, „Enantioselective Catalysis on the Solid Phase: Synthesis of Natural Product Derived Tetrahydropyrans Employing the Enantioselective Oxa-Diels-Alder Reaction“, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1511–1515.
5. T. Voigt, H. Waldmann, „Prins Cyclization on Solid Support – Combinatorial Synthesis of 2,4,6-trisubstituted Tetrahydropyrans“ in Vorbereitung.

Danksagungen

Herrn Prof. Dr. Herbert Waldmann danke ich für alle Mittel und Freiheiten bei der Umsetzung der Themenstellung sowie seine stete materielle und ideelle Unterstützung während der gesamten Zeit der Promotion.

Ich danke der Studienstiftung des deutschen Volkes, dem Verband der Chemischen Industrie und e-fellows.net für die während meiner Promotion gewährten Stipendien.

Bedanken möchte ich mich bei dem „alten Unilabor“ mit Anja Watzke, Courtney Aldrich, Luc Brunsveld, Christian Dose, Simon Ficht, Daniel Gottlieb, Maja Köhn, Svenja Röttger, Stefan Sommer und Ulrike Lemke für die gute Atmosphäre und den leckeren Kuchen.

Des weiteren bedanke ich mich bei für die für die angenehme Zeit in Labor A3.11 und im zuletzt „halbierten“ Büro A3.26 bei Catherine Katzka, Dirk Pendzialek, Maria Lumbierres, Michael Scheck, Marion Müller, Sebastian Koch, Torben Leßmann und Sebastian Schoof.

Für viel Spaß und Auflockerung während und nach der Laborarbeit bedanke ich mich bei Bernhard Ellinger, Corinna Lechleitner, Frank Dekker, Jelena Milic, Lars Arve, Markus Westhus, Matthias Riedrich, Nicola Bisek, Olaf Köhler, Oliver Seitz und Rolf-Peter Breinbauer.

Ein großer Dank geht an Sascha Menninger für die Durchführung der Pathdetect-Assays und des kleinen Grundkurses „Biologie für Chemiker“.

Evelyne Merten, Heike Rimpel und Heino Prins danke ich für die fortwährende Durchführung der Phosphatase-Assays.

Ein besonderer Dank geht an Lars Arve, Stefan Wetzel und Thilo Walther für das unermüdliche Korrekturlesen.

Stefan Wetzel danke ich weiterhin für die intensiven cheminformatischen Diskussionen, zusammen mit Sascha Menninger gebührt ihm der Dank für die erfolgreiche Übernahme des TGIF-Jobs. Für die frühzeitige Übernahme des „Flash-Master“-Jobs bin ich Marc Kühn zu großem Dank verpflichtet.

Petra Janning danke ich für die Hilfe im jahrelangen Kampf gegen die defekte HPLC-Pumpe und andere „schwere Ausnahmefehler“ technischer Geräte.

Meiner ehemaligen Auszubildenden Claudia Seifert danke ich für tatkräftige und zuverlässige Hilfe im Labor. Zum Ende der Arbeit hin war mir Sasikala Thavam eine unerläßliche Hilfe beim Abspalten und Katalogisieren der Tetrahydropyrane. Vielen Dank!

Sandra Eichhorn und Christiane Vornweg danke ich für die Messung der hochaufgelösten Massespektren.

Meinen „alten“ Freunden Alenka Schwerdt, André Wachs, Christine Lang, Hans Wolf Sünnemann, Holger Braun, Lars Arve, Linda Döler, Nicole Hansen, Sonja Rühling, Sebastian Schulze, Stephan Wille und Thorsten Schiele danke dafür, dass sie bei allen nicht-chemischen Problemen immer ein offenes Ohr für mich hatten.

Ganz besonders danke ich meiner Schwester Katharina und meinem Schwager Johannes Jansen für einen stets aktuellen Einblick in den Alltag eines Industriechemikers.

Mein größter Dank geht an meine Eltern und meine Großeltern, ohne deren Verständnis und ständige Unterstützung das Studium und diese Doktorarbeit nicht möglich gewesen wären.