

Totalsynthese von 18-HEPE und unnatürlichen Hydroxy-PUFAs



Dissertation

Zur Erlangung des Grades Dr. rer. nat.
angefertigt an der Fakultät 4, Mathematik und Naturwissenschaften
der Bergischen Universität Wuppertal

Eingereicht von

Martin Jübermann

geboren am 09.12.1988 in Leverkusen

Die Dissertation kann wie folgt zitiert werden:

urn:nbn:de:hbz:468-20180815-111539-1

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=urn%3Anbn%3Ade%3Ahbz%3A468-20180815-111539-1>]


Vorbemerkungen

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von März 2015 bis Juni 2018 unter der Leitung von Prof. Dr. Stefan F. Kirsch an der Bergischen Universität Wuppertal angefertigt.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Geminal Diazides Derived from 1,3-Dicarbonyls: A Protocol for Synthesis, H. Erhardt, A. P. Häring, A. Kotthaus, M. Roggel, M. L. Tong, P. Biallas, M. Jübermann, F. Mohr, S. F. Kirsch, *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 12460-12469.

Die Beschriftung der Reaktionen erfolgte nach folgendem Muster:



Alle beschriebenen Verbindungen sind mit einer Kombination aus einer Kapitelnummer (römische Ziffer) und einer Laufnummer (fette, arabische Ziffer) zur eindeutigen Zuordnung gekennzeichnet. Auf gleicher Art sind Abbildungen und Tabellen gekennzeichnet. Im Falle enantiomerenreiner oder enantiomerenangereicherter Verbindungen wird die Absolut- und Relativkonfiguration in Keilform (fett oder gestrichelt) dargestellt.

Meiner Familie

Dann geh, es gibt andere Welten als diese!

Stephen King - Schwarz

Danksagung

Keine Arbeit kann ohne die Unterstützung durch Andere gelingen. Deshalb will ich an dieser Stelle all Jenen danken, die mich auf meinem Weg durch die Promotion begleitet und mir beigestanden haben.

An erster Stelle gilt mein Dank meinem Doktorvater Prof. Dr. Stefan F. Kirsch. Für die gute Betreuung während meiner Zeit im Arbeitskreis, welche 2012 mit Beginn meiner Bachelorarbeit anfang und nun mit der Promotion endet, möchte ich mich herzlich bedanken. Die Themen, die ich bearbeiten durfte waren allesamt sehr spannend und herausfordernd, so dass mir möglich war, mich zu entfalten und sehr viel dazuzulernen.

Auch Prof. Dr. Nils Schebb und seinem Arbeitskreis danke ich für die Zusammenarbeit auf dem Thema 18-HEPE. Herrn Prof. Scherkenbeck danke ich für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Ein besonderer Dank gilt allen Doktoranden des Arbeitskreises Kirsch, welche mir mit Rat und Tat zur Seite standen. Hervorzuheben sind hier besonders: Hellmuth Erhardt, Yasemin Özkaya und Svenja Schlempp, die mir durch ihr Fachwissen, ihre offene Art und nicht zuletzt durch ihren Musikgeschmack meine Zeit in D.12.10 und V.10.015 sehr viel angenehmer gestaltet haben. Ihnen und den verbliebenen Doktoranden, Kristina Holzschneider, My Linh Tong, Phillip Biallas, Torsten Cellnik, Frederic Ballaschk und Marcel Jaschinski verdanke ich, dass die letzten drei Jahre nicht nur aus Arbeit und Stress bestanden, sondern auch aus Spaß und Unterhaltung. Diesen Teil meiner Promotion werde ich vermissen!

Ohne analytische Daten der synthetisierten Verbindungen kommt kein Chemiker sehr weit. Von daher gilt mein Dank Andreas Siebert, Simone Bettinger und Ilka Polanz für die Messung diverser NMR- und Massenspektren. Auch möchte ich Christine Schneiderei für die Hilfestellung bei bürokratischen Angelegenheiten danken. Den Akademischen Räten Dr. Markus Roggel und Dr. Andreas Kotthaus danke ich für die gute akademische Ausbildung während meines Studiums und für den fachlichen Rat während meiner Promotion.

Mein herzlichster Dank gilt meiner Familie, die mich über mein gesamtes Studium hinweg immer unterstützt und mir den Rücken frei gehalten hat. Meiner Frau Jessica danke ich für alles! Ohne sie hätte ich das alles nicht geschafft.

Inhaltsverzeichnis

I.	Totalsynthese von 18-HEPE und anderen unnatürlichen Hydroxy-PUFAs.....	2
I.1.	Einleitung.....	3
I.1.1.	Zielsetzung.....	10
I.1.2.	Retrosynthetische Analyse.....	11
I.2.	Diskussion der Ergebnisse.....	12
I.2.1.	Synthese von 18-HEPE.....	12
I.2.2.	Synthese von unnatürlichen Hydroxy-PUFAs.....	38
I.3.	Zusammenfassung und Ausblick.....	46
II.	Studien zur Reaktivität von auf Aminosäuren basierender geminaler Diazide.....	50
II.1.	Einleitung und Zielsetzung.....	51
II.2.	Diskussion der Ergebnisse.....	54
II.2.1.	Synthese der geminalen Diazide.....	54
II.2.2.	Reaktivität der geminalen Diazide.....	57
II.2.3.	Racemisierung der β -Ketoester-Diazide.....	62
II.3.	Zusammenfassung.....	65
III.	Experimenteller Teil.....	67
III.1.	Allgemeine Vorbemerkungen.....	67
III.2.	Synthesevorschriften.....	72
III.2.1.	Totalsynthese von 18-HEPE und anderer unnatürlichen Hydroxy-PUFAs.....	72
III.2.2.	Studien zur Reaktivität von auf Aminosäuren basierender geminaler Diazide.....	136
IV.	Verzeichnisse.....	169
IV.1.	Abbreviationsverzeichnis.....	169
IV.2.	Literaturverzeichnis.....	173

***I. Totalsynthese von 18-HEPE und anderen
unnatürlichen Hydroxy-PUFAs***

I.1. Einleitung

Es gilt als allgemein anerkannt, dass ein regelmäßiger Verzehr von Lebensmitteln, die reich an mehrfach ungesättigten ω -3-Fettsäuren (engl.: ω -3-polyunsaturated fatty acid, kurz ω -3-PUFA) wie zum Beispiel Leinsamen, Raps oder insbesondere Fisch, gut für die Gesundheit sind. Schon in den 1940er Jahren fand man heraus, dass die Bevölkerung von Grönland, speziell die Gruppe der Inuits, seltener an Herzerkrankungen leiden, welche zu einem Herzinfarkt führen können.¹ Dieser Befund wurde auf ihre fischreiche Ernährung zurückgeführt, welche einen erhöhten Anteil an ungesättigten Fettsäuren enthält.^{2,3} Im Laufe der letzten Jahrzehnte konnten verschiedene Untersuchungen diese Hypothese bestätigen, so zeigten unterschiedliche Studien sowohl am Mensch als auch am Tier, dass der Verzehr von PUFA-reichen Lebensmitteln einen positiven Effekt auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen hat^{4,5,6} und die dadurch einhergehenden Gefahren von Herzinfarkten eingedämmt werden können.⁷ Auch auf andere Erkrankungen zeigt sich eine positive Wirkung, so konnte unter anderem ein positiver Effekt auf Asthma⁸, die Alzheimer-Erkrankung⁹ und die Bildung von Tumoren und Metastasen nachgewiesen werden.¹⁰

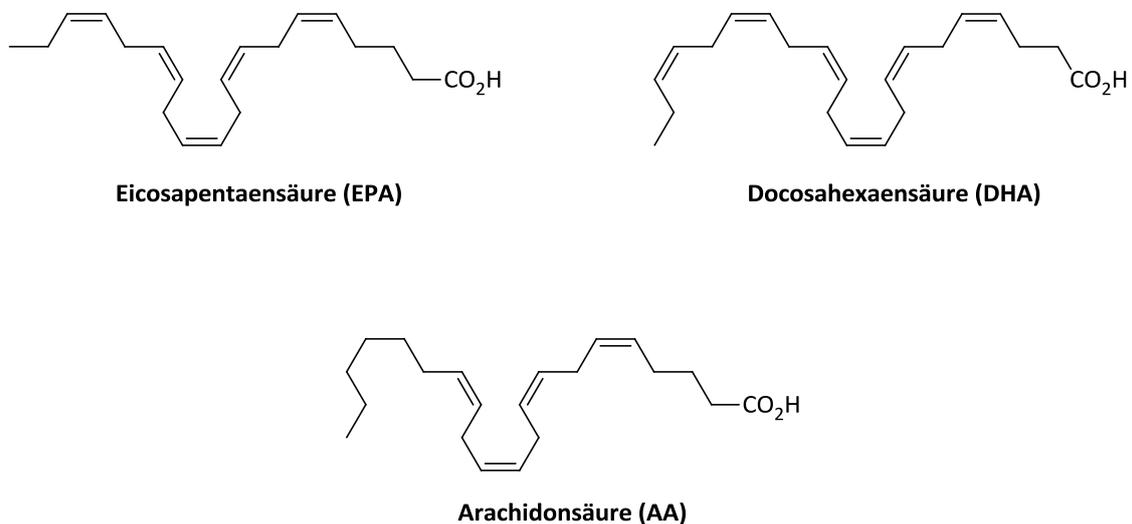


Abbildung I-1: Verschiedene mehrfach ungesättigte Fettsäuren

Der genaue Wirkmechanismus gilt als noch nicht geklärt, es wird aber vermutet, dass eine anti-inflammatorische Wirkung der PUFAs, welche insbesondere bei den ω -3-PUFAs Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) gezeigt werden konnte,^{11,12} dazu beiträgt, diese Erkrankungen zu bekämpfen.¹³ Bei Entzündungen handelt es sich um Abwehrreaktionen des Körpers gegen Mikroorganismen und andere Fremdkörper, bei dem

I.1-Einleitung

verschiedene Mediatoren und Prozesse zusammenspielen um diese zu regulieren,¹⁴ die Homöostasis wieder herzustellen¹⁵ und letztendlich eine Heilung des Gewebes anzuregen.¹⁶ Starke und unkontrollierte Entzündungen können dabei eine Ausbildung von chronischen Erkrankungen wie zuvor genannte Herz-Kreislauf Erkrankungen¹⁷, Stoffwechselstörungen¹⁸ und auch Krebs¹⁹ begünstigen. Für die Regulierung des Entzündungsprozesses sind unter anderem Lipidmediatoren, so genannte Oxylipine, verantwortlich, welche endogen aus den PUFAs gebildet werden. Man kann also davon ausgehen, dass der gesundheitsfördernde Effekt der PUFAs auf deren endogen gebildeten Oxidationsprodukte zurückzuführen ist. Neuere Studien lassen vermuten, dass einfach hydroxylierte ω -3-PUFA, insbesondere 18-Hydroxy-EPA (18-HEPE), biologisch aktiv und anti-inflammatorische Mediatoren sind.²⁰

Das Eicosanoid 18-HEPE gehört zu der Klasse der Oxylipine, welche eine ganze Reihe von Lipidmediatoren beinhaltet und unterschiedliche biologische Prozesse wie beispielsweise Entzündungen, die Signalübertragung oder die Regulation von Schmerzen beeinflussen.^{21,22} Aufgebaut werden Oxylipine über verschiedene enzymatischen Wege, welche in der Arachidonsäurekaskade zusammengefasst werden können (Abb. I-2). Zunächst kann Arachidonsäure (AA) von Cyclooxygenasen (COXs) oxidiert und zum Prostaglandin-H₂ (PGH₂) umgewandelt werden. Dabei wird über eine *bis*-Oxygenierung mit anschließender Cyclisierung PGG₂ gebildet, welches über eine Reduktion des Hydroperoxids zum korrespondierenden Alkohol PGH₂ umgewandelt wird.^{23,24} Mittels verschiedener Prostanoid Synthasen und Isomerasen wird dieses in eine Vielzahl biologisch aktiver Prostanoid weiter metabolisiert.²⁵ Eine weitere Enzymklasse, welche AA oxidieren kann, sind Lipoxygenasen (LOXs). Diese sind in der Lage, molekularen Sauerstoff in das (1Z,4Z)-Pentadien-System von PUFAs einzubauen.^{26,27} Die daraus resultierenden Hydroperoxide werden mit Glutathionperoxidasen zu den entsprechenden Hydroxy-PUFAs reduziert, oder werden zu anderen bioactiven Lipiden wie zum Beispiel Leukotrienen oder Hepoxilinen metabolisiert.

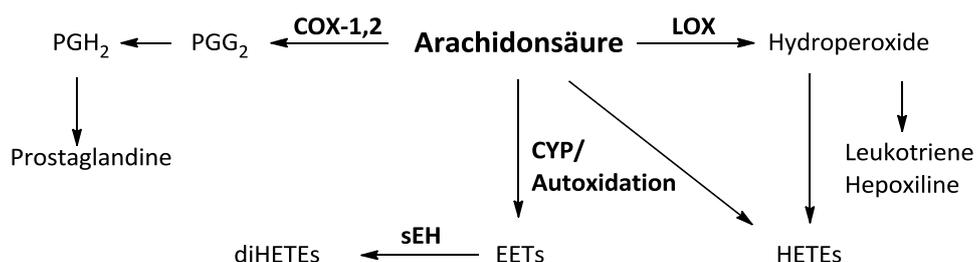


Abbildung I-2: Enzymatischer Syntheseweg von Oxylipinen.

I.1-Einleitung

Das Enzym Cytochrom-P450-mono-oxygenase (CYP) kann AA als Epoxygenase oder aber auch als Hydrolase metabolisieren,²⁸ wobei eine Vielzahl verschiedener Hydroxyeicosatetraensäuren (HETEs) und epoxidierter Eicosatetraensäuren (EETs) gebildet werden²⁹. Letztere werden von Epoxidhydrolasen (sEH) zu den entsprechenden Dihydroxy-eicosatetraensäuren (diHETEs) umgewandelt.³⁰ Analog zur enzymatischen Oxidation führt auch eine Autoxidation zu einer Bildung von Hydroperoxy-PUFAs, welche zu Hydroxy- und Epoxy-PUFAs weiter reagieren.

Neben der Umsetzung von Arachidonsäure in der Arachidonsäurekaskade werden auch andere mehrfach ungesättigte Fettsäuren analog über die gleichen enzymatischen Wege metabolisiert. Über eine kombinierte Umwandlung von Eicosapentaensäure beispielsweise mit COX und LOX entstehen verschiedene Lipidmediatoren.³¹ Hervorzuheben sind dabei die Resolvine (Rv) E1-E3, welche während der Zellreaktion auf Entzündungen und mikrobielle Infektionen gebildet werden und wichtige Mediatoren zur Regulierung des Entzündungsprozesses und zur Wiederherstellung der Homeostase darstellen.³² Die Biosynthese erfolgt dabei überwiegend in sogenannten HUVECs (Human Umbilical Vein Endothelial Cells) und HMVECs (Human Lung Microvascular Endothelial Cells) und verläuft über 18-HEPE als Zwischenstufe.³³

Dieses wird über eine enzymatische Oxidation von Eicosapentaensäure (EPA) mit COX-2 oder Cytochrom P450 gebildet. In der weiteren enzymatischen Umsetzung wird 18-HEPE über das Enzym 5-LOX an der C5-Position hydroperoxidiert, welches nun zum Resolvin E2 reduziert oder über eine weitere Oxidation mit Leukotriene A4 hydrolase (LTA4H) zum Resolvin E1 umgesetzt wird (Abb. I-3).³⁴ Eine Metabolisierung zu Resolvin E3 dagegen erfolgt über eine Oxidation von 18-HEPE mit 15-LOX. Dieser Oxidation verläuft über eine Abspaltung des Wasserstoffatoms H-13 und einer Insertion von Sauerstoff an der C17-Position.³⁵ Die Menge an *in vivo* generiertem 18-HEPE hängt direkt mit der aufgenommenen Menge an EPA zusammen. Eine erhöhte Aufnahme von EPA zeigte bei Probanden eine erhöhte Konzentration an 18-HEPE im Blutplasma, die Konzentration an RvE2 RvE3 hingegen war nur in einem vernachlässigbaren Maße erhöht.³⁶

I.1-Einleitung

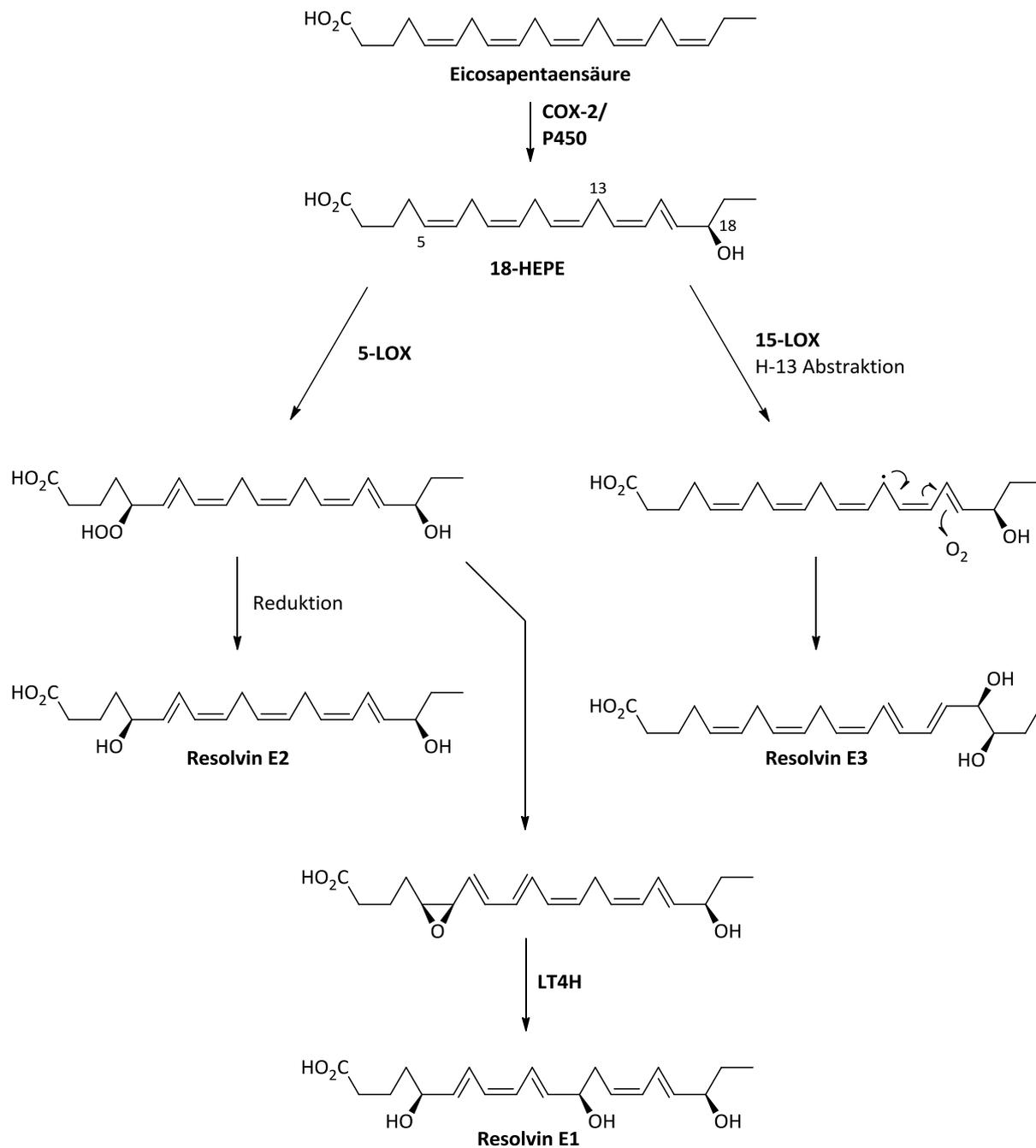


Abbildung I-3: Biosynthese der Resolvine E1-E3 aus EPA über das Intermediat 18-HEPE.

Neben dieser Erkenntnis wurden noch andere Faktoren gefunden, die die Produktion von 18-HEPE beeinflussen können. So wurden bei verschiedenen Studien zur Untersuchung der biologischen Aktivität von PUFAs und deren Metaboliten sowie zur Aufklärung ihrer Biosynthese festgestellt, dass Aspirin die Biosynthese von Lipidmediatoren beeinflusst und die Produktion von 18-HEPE anregen kann. Aspirin kann über eine Acetylierung eines Serin-Restes die Oxygenase-Aktivität von COX irreversibel inhibieren. Dadurch wird die Biosynthese von Prostaglandinen unterdrückt,³⁷ gleichzeitig, so konnten *Arita et al.* zeigen,

I.1-Einleitung

wird die Produktion von verschiedenen einfach hydroxyliertem PUFAs erhöht. Bei einer *in vitro* Versuchsreihe mit rekombinantem menschlichen COX-2, zeigte sich eine um 50% erhöhte Produktion von 18-HEPE, wenn das Enzym neben EPA zusätzlich mit Aspirin versetzt wurde.³⁸ Auch die Enantioselektivität der Biosynthese von 18-HEPE wird durch Aspirin beeinflusst. Im menschlichen Blutplasma liegt das Verhältnis vom (*R*)- zum (*S*)-Enantiomer von 18-HEPE in der Regel bei etwa 3 zu 1. In einer Vergleichsstudie konnte aber gezeigt werden, dass eine Aufnahme von geringen Mengen Aspirin die Konzentration von (*R*)-18-HEPE leicht senkt und gleichzeitig die Konzentration des (*S*)-Enantiomers annähernd verdoppelt.³⁹ Neben der beschriebenen enzymatischen Bildung von 18-HEPE wird dieses auch über eine Autoxidation gebildet. Studien dazu zeigen, dass eine erhebliche Menge an 18-HEPE über diesen Prozess aus EPA entsteht.⁴⁰ Dadurch ist davon auszugehen, dass Lebensmittel, welche EPA enthalten, auch einen großen Anteil an 18-HEPE aufweisen, welcher über einen Verzehr dieser Lebensmittel vom Menschen aufgenommen wird. Genauere Werte dazu liegen aber nicht vor. Auch zur Klärung der biologischen Aktivität von 18-HEPE liegen nur wenige Erkenntnisse vor, wie anfänglich aber schon erwähnt zeigen Untersuchungen, dass es eine gewisse biologische Aktivität besitzt. So zeigte sich in *in vitro* Experimenten mit kardialen Fibroblast, dass 18-HEPE die Expression des Enzyms Interleukin-6 (IL-6) eindämmen kann. IL-6 ist ein Enzym, welches in der Immunreaktion und Regulierung von Entzündungsprozessen involviert ist und als Indikator für Entzündungen genutzt wird. Gleichzeitig kann eine langanhaltende, erhöhte Produktion von IL-6 die Ausbildung von myokardialen Schäden und Herzversagen begünstigen.⁴¹ Des Weiteren zeigte sich bei Untersuchungen an Mäusen, dass eine Verabreichung von 18-HEPE eine therapeutische Wirkung auf Herzfibrose besitzt, welche durch eine Druckbelastung auf die Herzkammerwand hervorgerufen wurde. Erwähnenswert ist hier, dass EPA bei derselben Konzentration diesen Effekt nicht zeigte.⁴² Unkontrollierte Herzfibrose kann zu Herzhypertrophie, der krankhaften Vergrößerung der Herzmuskeln, führen und ist Auslöser verschiedener kardiovaskulärer Erkrankungen.⁴³

I.1-Einleitung

Aufgrund seiner zentralen Rolle in der Biosynthese von Lipidmediatoren und um seine potentiellen positiven biologischen Wirkungen weiter zu untersuchen, ist 18-HEPE auch das Ziel von präparativen organischen Chemikern geworden. Bislang (Stand 2018) sind zwei Totalsynthesen von 18-HEPE veröffentlicht worden. *Chaikof et al.* gelang 2011 die erste enantioselektive Synthese von (*R*)-18-HEPE und sie konnten im Rattenmodell einen positiven Effekt des Oxylipins auf einen induzierten Entzündungsverlauf zeigen.⁴⁴ Schlüsselschritt der Synthese war eine Cu(I)-Pd(0) Kupplung zwischen einem Vinyljodid, welches den chiralen sekundären Alkohol trägt und einem terminalen Acetylen. Der chirale Alkohol wurde dafür über eine Transferhydrierung mit Hilfe des *Noyori*-Katalysators aufgebaut (Abb. I-4).⁴⁵

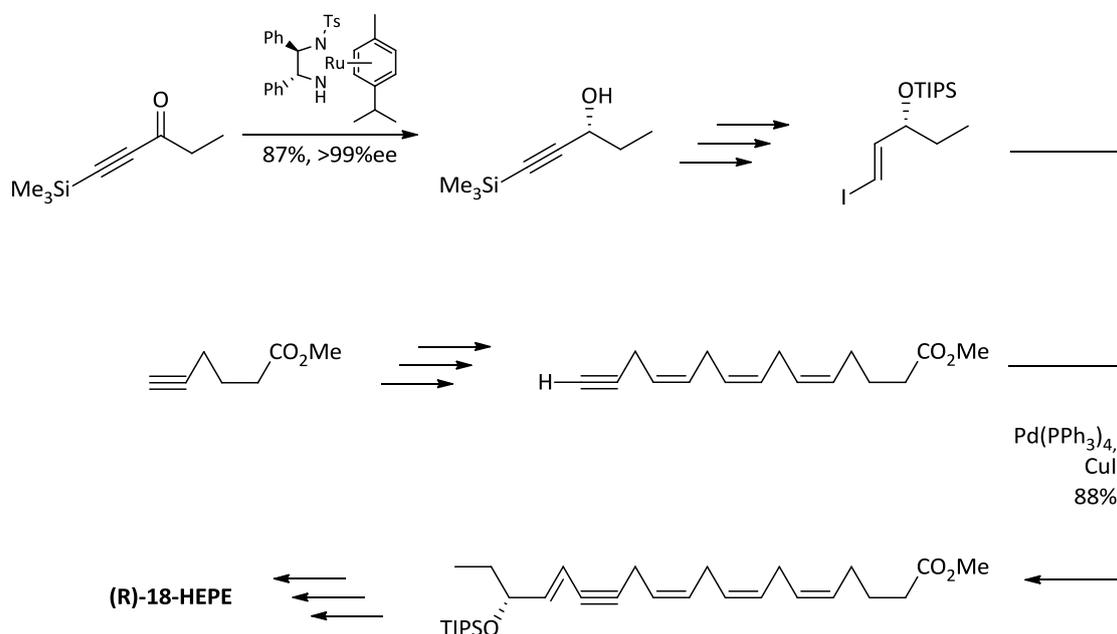


Abbildung I-4: Totalsynthese von (*R*)-18-HEPE nach *Chaikof et al.*

Im Zuge einer Strukturaufklärung des damals neu entdeckten Resolvins E3 veröffentlichten *Isobe et al.* 2012 eine Totalsynthese von eben diesem. Die Synthese verlief über 18-HEPE als Zwischenstufe, welches enzymatisch zu RvE3 oxidiert wurde.⁴⁶ Das Grundgerüst von 18-HEPE wurde über eine Substitution von einem terminalen Alkin und einer Allylbromid-Einheit aufgebaut. Der Baustein mit dem Terminalen Alkin beinhaltete auch den chiralen Sekundären Alkohol, welcher über eine Desymmetrisierung erhalten wurde (Abb. I-5).⁴⁷ So war es möglich beide 18-HEPE Enantiomere synthetisch zugänglich zu machen.

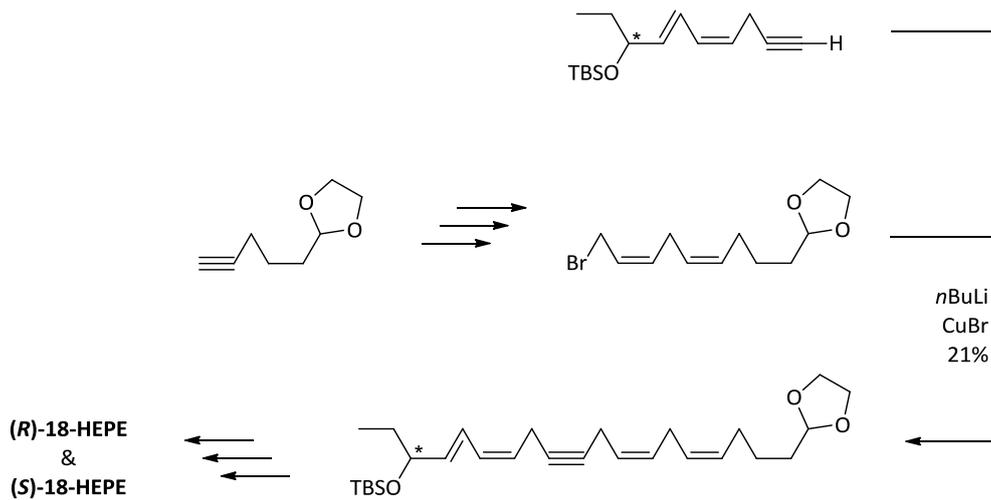


Abbildung I-5: Totalsynthese von (R)- & (S)-18-HEPE nach *Isobe et al.*

Neben einer chemischen Totalsynthese besteht noch alternativ die Möglichkeit, kleine Mengen an 18-HEPE über eine Oxidation von EPA zu erhalten. Dies kann sowohl enzymatisch als auch nicht enzymatisch durchgeführt werden. Für den enzymatischen Weg wird das Bakterium *Bacillus megaterium* genutzt, welches selektiv Fettsäuren monooxygenieren kann. EPA wandelt dieses zum Beispiel selektiv in (R)-18-HEPE um.⁴⁸

I.1.1. Zielsetzung

Da 18-HEPE und andere Hydroxylierten PUFAs sowohl über verschiedene endogene enzymatische Wege gebildet werden als auch über Autoxidation der entsprechenden mehrfach ungesättigten Fettsäuren,⁴⁹ muss davon ausgegangen werden, dass große Mengen 18-HEPE durch EPA enthaltene Lebensmittel vom Menschen aufgenommen werden. Bislang wurden weder Untersuchungen bezüglich der in Lebensmitteln enthaltenen Mengen an 18-HEPE, noch zu der Verfügbarkeit nach oraler Aufnahme durchgeführt.

Im Rahmen der vorliegenden Doktorarbeit sollte eine Totalsynthese von beiden 18-HEPE Enantiomeren entwickelt und durchgeführt werden. Zusätzlich sollten verschiedene unnatürliche 18-Hydroxy-PUFAs, welche sich strukturell von 18-HEPE ableiten sowie ein [¹³C]-isotopenmarkiertes 18-HEPE Derivat über die Syntheseroute zugänglich gemacht werden. Die erhaltenen Proben sollen dazu dienen, die zentrale Fragestellung, ob Hydroxy-PUFAs, insbesondere 18-HEPE, signifikant zur biologischen Wirkung von ω -3-Fettsäuren beitragen, zu klären. Dafür sollen die synthetisierten 18-Hydroxy-PUFAs zunächst als Standards für die Entwicklung und Etablierung von instrumentell analytische Methoden dienen, um Informationen über den Gehalt der 18-Hydroxy-PUFAs in verschiedenen Lebensmitteln und biologischen Proben aus *in vitro* Experimenten sowie im Blut und Gewebeproben zu erhalten. Im weiteren Verlauf des Projektes soll, insbesondere mit Hilfe des [¹³C]-isotopenmarkiertes 18-HEPE Derivates, die Verteilung und der Metabolismus von 18-HEPE untersucht werden. Im Nagermodell soll die Bioverfügbarkeit von 18-HEPE nach oraler Aufnahme beziehungsweise nach intraperitonealen Gabe ermittelt sowie die anti-inflammatorische Wirkung von diesem untersucht werden.

I.1.2. Retrosynthetische Analyse

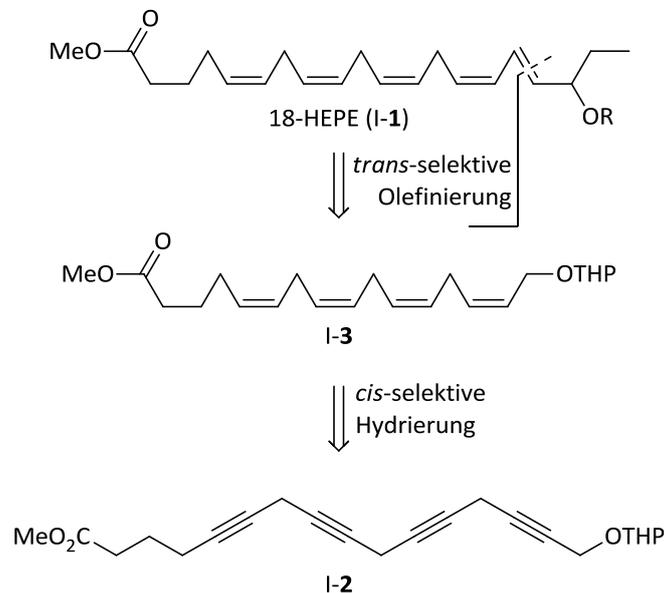


Abbildung I-6: Retrosynthetische Analyse für den Naturstoff 18-HEPE.

Für die Synthese von 18-HEPE (I-1) war geplant, die Verbindung aus zwei Bausteinen zusammenzusetzen. Der Schnitt sollte an der C16-C17 *trans*-Doppelbindung erfolgen, welche über eine *trans*-selektive Olefinierungsreaktion wie zum Beispiel die *Julia-Kocienskie*-Olefinierung⁵⁰ oder einer *Horner-Wadsworth-Emmons* Reaktion⁵¹ aufgebaut werden kann. Als Bausteine ergeben sich dadurch ein all-*cis*-Tetraen I-3 und ein kleineres Molekül, welches die Funktionalität für den chiralen sekundären Alkohol in die Verbindung einbringt. Das all-*cis*-Tetraen I-3 kann über eine *cis*-selektive Hydrierung, zum Beispiel unter Verwendung des *Lindlar* Katalysators,⁵² aus dem Tetraalkin I-2 erhalten werden.

I.2. Diskussion der Ergebnisse

I.2.1. Synthese von 18-HEPE

I.2.1.1. Synthese des Tetraein Bausteins

Terminale Alkine lassen sich recht einfach, zum Beispiel mit Grignard Verbindungen, aber auch mit schwächeren anorganischen Basen, deprotonieren. Durch Zugabe von Kupfer(I) Salzen lassen sie sich in die Cuprate überführen und können so sehr gut als Nucleophile in Substitutionsreaktionen reagieren. Trägt das Elektrophil wiederum ein terminales Alkin, lässt sich die Substitution analog wiederholen und man kann so sukzessiv ein Polyin von beliebiger Länge aufbauen. Da das gewünschte Tetraalkin I-2 formal aus drei Propargyl-Einheiten besteht, wurde zunächst versucht dieses über eine dreifache Verknüpfung von Propargylbromid mit dem THP-geschützten Hex-1-inol I-4 aufzubauen (Abb. I-7). Diese Route würde zu dem Produkt I-7 führen, welches über weitere Modifikationen, Entschützung des Alkohols, Oxidation und Veresterung in das gewünschte Tetraalkin I-2 überführt werden kann.

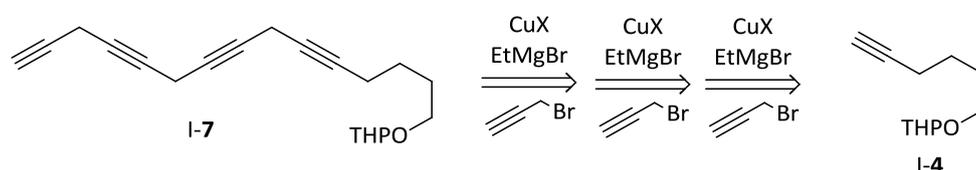


Abbildung I-7: Synthesepfad für den Aufbau des Tetraeins.

Für die Reaktion wurde das Alkin I-4 mit Ethylmagnesiumbromid deprotoniert und im Anschluss durch Zugabe von Kupfer(I)iodid in das Cuprat überführt. Eine Substitution mit Propargylbromid ergab das Dialkin I-5 in einer Ausbeute von 64% (Abb. I-8). Allerdings zeigten sich schon bei der ersten Substitution kleinere Probleme, welche im weiteren Syntheseverlauf größere Schwierigkeiten bereiten sollten. So war das Produkt relativ unbeständig und zeigte schon nach wenigen Stunden bei Raumtemperatur eine Zersetzung. Außerdem gestaltete sich die säulenchromatographische Aufreinigung schwierig, da sich das Produkt kaum vom Edukt trennen ließ.

I.2-Diskussion der Ergebnisse

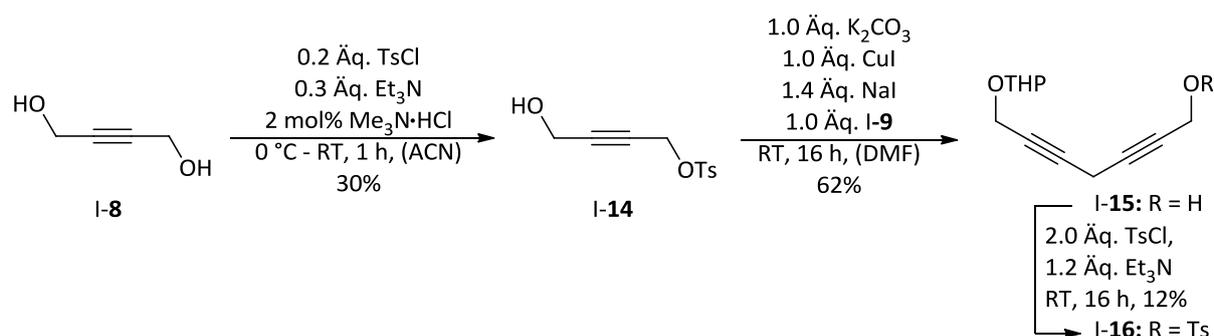


Abbildung I-10: Synthese des Dialkyns I-15.

Die Tosylierung des Alkohols I-15 im nächsten Schritt gelang nur in recht schlechten Ausbeuten von 12%, was daran lag, dass das Produkt I-16 unter den Reaktionsbedingungen mit dem Alkohol I-15 reagiert. Dabei reagiert der Alkohol I-15 mit dem neu gebildete Tosylat I-16 in einer Substitution ab. Zur weiteren Umsetzung zum Tetraalkin I-17 wurde das Tosylat I-16 nun testweise mit dem Dialkin I-5 umgesetzt. Das Tetraalkin wurde aber nicht gebildet (Abb. I-11). Hier lässt sich die Vermutung aufstellen, dass dies an der schon erwähnten Unbeständigkeit des terminalen Alkyns I-5 liegen könnte.

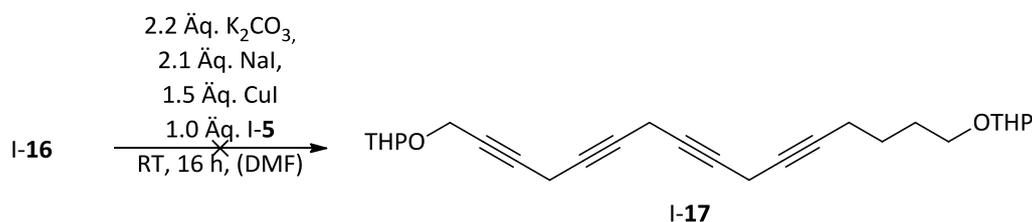


Abbildung I-11: Versuchte Umsetzung zum Tetraalkin.

Erfolgreicher war dagegen ein anderer Ansatz. Dieser sah zunächst vor, beide Alkohole des But-2-in-1,4-diol (I-8) in Abgangsgruppen zu überführen und im zweiten Schritt selektiv nur eine von diesen zu substituieren (Abb. I-12). Dies erspart im weiteren Synthese-Verlauf eine zusätzliche Umsetzung des zweiten Alkohols. Für diese Route wurden insgesamt drei Varianten durchgeführt. Zum einen wurde das Diol I-8 mit Thionylchlorid zu I-18a chloriert, mit Phosphortribromid zu I-18b bromiert und mit Tosylchlorid in den tosylierte Alkohol I-18c umgesetzt. Alle drei Umsetzungen verliefen mit ähnlich guten Ausbeuten und die Verbindungen konnten im Anschluss selektiv einfach mit THP-geschützter Propargylalkohol substituiert werden.

Für diese im nächsten Schritt angesetzte Substitution wurde der THP-geschützte Propargylalkohol I-9 mit Ethylmagnesiumbromid und Kupfer(I)chlorid in das Cuprat

überführt und jeweils mit einem kleinen Überschuss der Verbindungen I-18a-c umgesetzt.⁵⁴ Durch die Verwendung verschiedener Kupfersalze wie zum Beispiel CuCN oder CuI sowie verschiedener Reaktionstemperaturen und Zeiten wurde versucht, die Reaktion zu optimieren. Allerdings führte nur die Umsetzung der chlorierten Verbindung I-18a zu brauchbaren Ergebnissen (Abb. I-12)

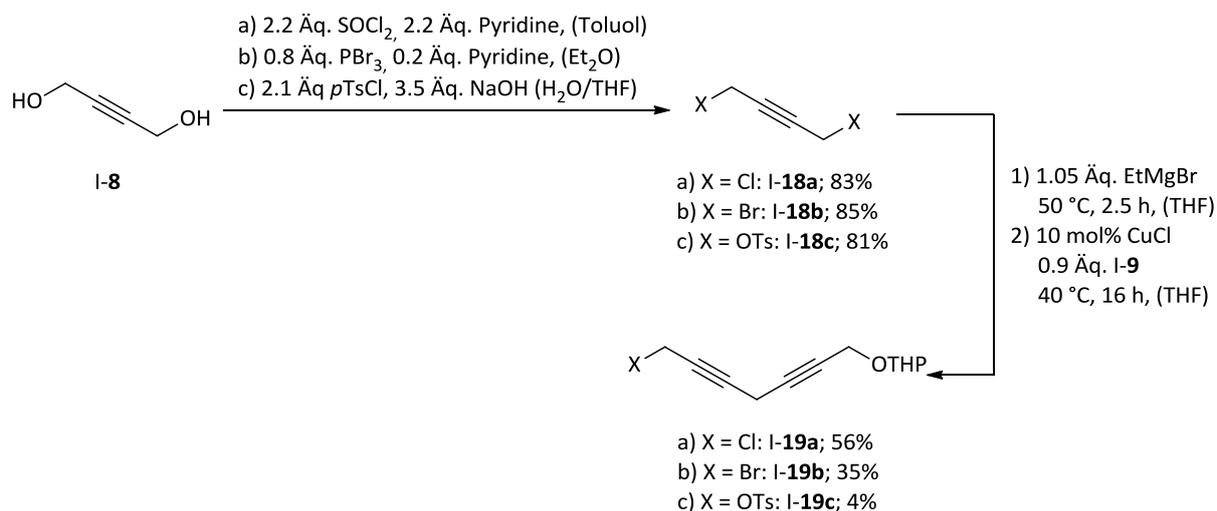


Abbildung I-12: Synthese verschiedener Dialkine.

In diesem Fall konnte das Produkt I-19a in einer Ausbeute von 56% isoliert werden. Bei einer Umsetzung der analogen bromierten Verbindung konnte das Produkt I-19b nur mit 35% Ausbeute und im Falle der tosylierten Variante kaum gewonnen werden. Ein Problem dieser Reaktion war immer, dass neben dem gewünschten einfach substituierten Produkten auch in allen Fällen das zweifach substituierte Nebenprodukt gebildet wurde, was zu Einbußen in der Ausbeute führt. Die gleiche Umsetzung wurde auch mit Kaliumcarbonat als Base in Verbindung mit Kupfer(I)iodid in DMF getestet. Dies lief im Fall des Chlorids I-18a mit 19% aber nur mit sehr viel schlechterer Ausbeuten, eine Umsetzung der zwei anderen Verbindungen I-18b-c unter diesen Bedingungen funktionierte hingegen gar nicht (Abb. I-13).

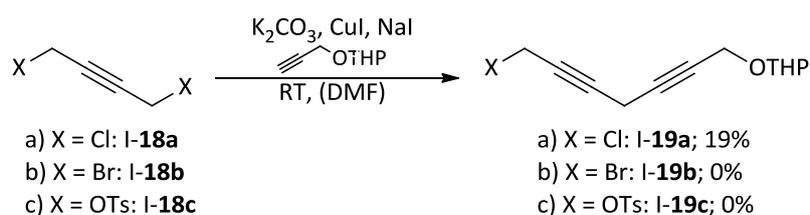


Abbildung I-13: Synthese von Dialkinen.

I.2-Diskussion der Ergebnisse

Im nächsten Schritt sollten die drei Dialkine **I-19a-c** über eine Verlängerung um eine Propargyleinheit in das Trialkin **I-20** umgewandelt werden. Auch hierfür wurde zunächst Propargylalkohol mit Kaliumcarbonat und Kupfer(I)iodid deprotoniert und anschließend zu den Dialkinen umgesetzt. Im Falle des chlorierten Dialkins **I-19a** verlief die Umsetzung sehr gut, mit einer Ausbeute von 85%, die analoge bromierte Verbindung **I-19b** lieferte das Produkt hingegen nur mit 33% (Abb. I-14). Wurde dagegen Ethylmagnesiumbromid oder Isopropylmagnesiumchlorid zur Deprotonierung verwendet, fielen die Ausbeuten in allen Fällen noch geringer aus. Aus Ermangelung ausreichender Mengen an **I-19c** wurde dieses nicht in dieser Reaktion getestet.

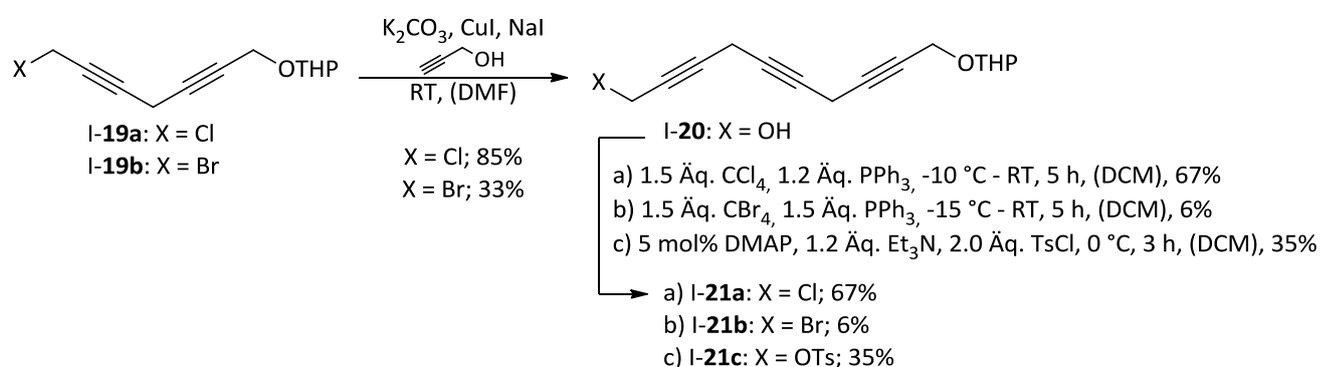


Abbildung I-14: Synthese von Trialkinen.

Der Alkohol des Trialkins **I-20** konnte nun wieder in eine Abgangsgruppe umgewandelt und somit für eine weitere Substitution zugänglich gemacht werden. Eine Chlorierung unter *Appel*-Bedingungen⁵⁵ ergab das chlorierte Trialkin **I-21a** mit einer Ausbeute von 67%, andere Chlorierungsreagenzien wie zum Beispiel Oxalylchlorid konnten nur sehr viel schlechtere Ausbeuten generieren. Erstaunlicherweise verlief die Bromierung des Alkohols sehr viel schlechter und es konnte kaum Produkt **I-21b** isoliert werden. Auch eine Tosylierung zu **I-21c** lieferte mit 35% keine besseren Ausbeuten.

Testweise wurde nun das Chlorid **I-21a** mit Hex-5-in-1-ol (**I-4**) zum Tetrain **I-22** umgesetzt, welches in einer Ausbeute von 33% erhalten werden konnte (Abb. I-15). Der Alkohol hätte nun zur Carbonsäure hochoxydiert und in den Methylester überführt werden müssen. Nach einer ersten Oxidation mit dem Chrom(VI)-Reagenz PCC ⁵⁶ konnte die gewünschte Carbonsäure aber nicht isoliert werden.

I.2-Diskussion der Ergebnisse

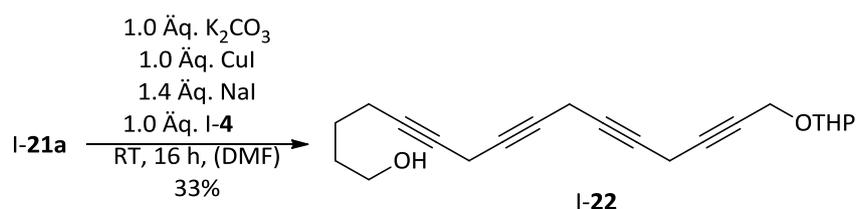


Abbildung I-15: Synthese des Tetraalkinols I-22.

Um eine Oxidation des Alkohols zur Carbonsäure zu umgehen, wurde direkt der Methylester über eine Substitution in das Tetraalkin einzufügen. Dafür musste der Hexincarbonsäuremethylester (I-13) zunächst in vier Stufen aus Tetrahydropyran-2-methanol (I-23) hergestellt werden.

Im ersten Schritt wurde der Alkohol I-23 mit Thionylchlorid zunächst chloriert⁵⁷, um diesen dann im Anschluss mit einem Überschuss an *n*Butyl-Lithium umzusetzen. Dabei wird der Sechsring der Verbindung unter zweifacher Eliminierung geöffnet und Hex-1-in-6-ol (I-10) quantitativ gebildet.⁵⁸ Die anschließende Oxidation konnte sehr gut mit katalytischen Mengen an Natriumdichromat zusammen mit Natriumperiodat als Reoxidant durchgeführt werden. Eine Fischeresterung mit Methanol brachte letztendlich das gewünschte Alkin I-13 in guten Ausbeuten über vier Schritte hervor (Abb. I-16).

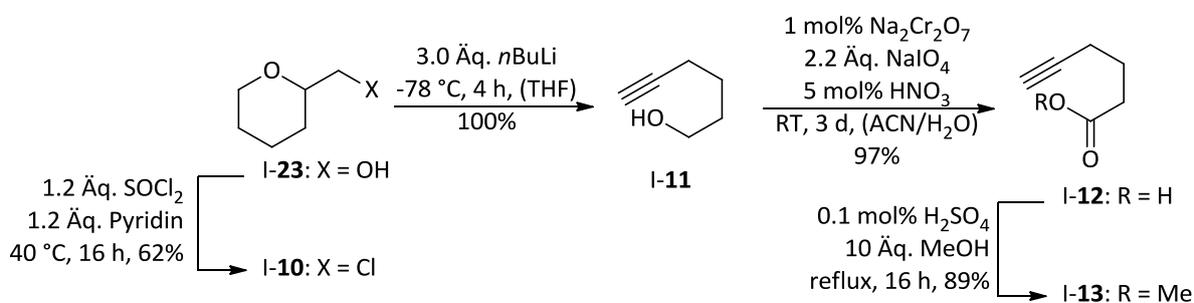


Abbildung I-16: Synthese von Hexincarbonsäuremethylester I-13.

Mit dem Alkin I-13 konnte nun erfolgreich eine weitere Kettenverlängerung zum Tetraalkin I-2 durchgeführt werden. Eine Umsetzung des Chlorids I-21a dafür gelang mit 62% Ausbeute deutlich besser als die gleiche Reaktion mit dem analogen Bromid I-21b, welches sich nur mit 31% Ausbeute in das Tetraalkin I-2 umsetzen ließ (Abb. I-17). Es zeigte sich auch, dass Cäsiumcarbonat als Base besser für diese Reaktion geeignet war als Kaliumcarbonat.

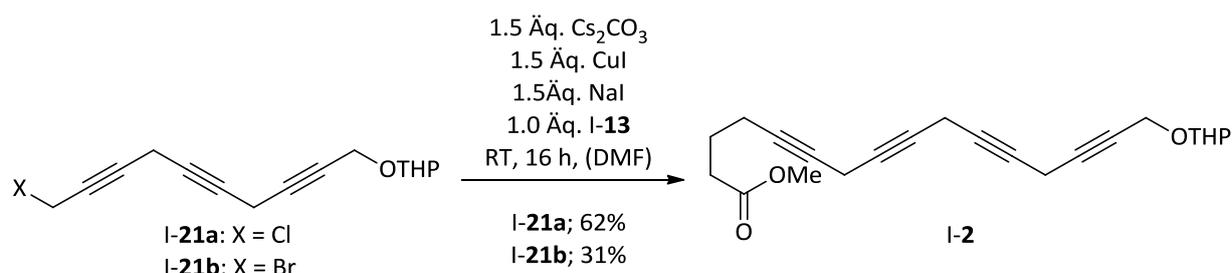


Abbildung I-17: Synthese des Tetraalkins I-2.

Insgesamt betrachtet verlief diese Route in allen Fällen mit den chlorierten Verbindungen sehr viel besser als über die Bromide oder die Tosylate. Sowohl die Synthese der Bromide und Tosylate aus den Alkoholen als auch deren Umsetzung in den Substitutionen stellte sich als deutlich schwieriger heraus. Oft funktionierten diese gar nicht oder nur in sehr geringen Ausbeuten. Aus diesem Grund wurde das Tetraalkin I-2 im weiteren Verlauf der Arbeit nur noch über die chlorierten Zwischenstufen hergestellt und die anderen Routen wurden verworfen.

Zu der Synthese der Polyalkyne lässt sich noch erwähnen, dass diese allesamt recht instabil waren. So konnten bei den Reaktionen immer die Bildung von nicht identifizierbaren Nebenprodukten beobachtet werden. Auch ließen sich die Produkte nur als gelbliche Öle isolieren, deren Farbe sich mit der Zeit immer weiter verdunkelte. Dies deutet auch auf eine Zersetzung hin. Diese Instabilität könnte ein Grund für die durchweg eher schlechten Ausbeuten während der Synthesen sein. Nach einer Hydrierung der Alkine waren die Produkte deutlich stabiler.

I.2.1.2. Hydrierung zum all-*cis*-Tetraen Gerüst

Die Hydrierung des Tetraalkins I-2 zum all-*cis*-Tetraen I-3 wurde über zwei verschiedene Methoden durchgeführt: Zum einen klassisch unter Verwendung des *Lindlar*-Katalysators⁵⁹ und zum anderen mit Dinickelborid (Ni_2B), welches *in situ* aus Nickel(II)acetat und Natriumborhydrid hergestellt wird.⁶⁰ Mit beiden Katalysatorsystemen lassen sich unter Wasserstoffatmosphäre selektiv Alkine in die korrespondierenden *cis*-Alkene reduzieren.

Beide Katalysatoren lieferten ähnliche Ausbeuten des Tetraalkins I-3, Dinickelborid mit maximal 62% aber etwas höhere. Allerdings waren diese Ausbeuten sehr schwer

reproduzierbar, meistens lagen die Ausbeuten nur bei etwa 30%. Als zuverlässiger stellte sich der *Lindlar*-Katalysator heraus, mit ihm ließ sich die Hydrierung durchweg mit Ausbeuten von ca. 55% durchführen (Abb. I-18).

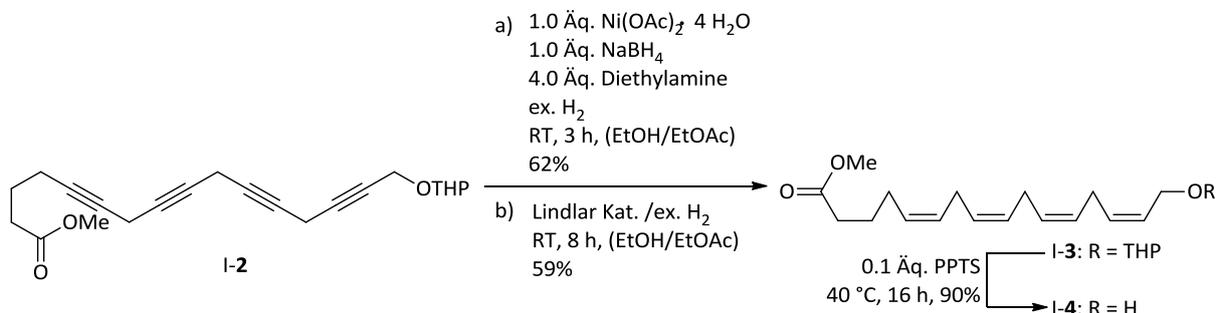


Abbildung I-18: Hydrierung des Tetraalkins I-2.

Im Verlauf der Arbeit zeigte sich aber auch bei diesem Katalysator ein Problem. So kam es während der Reaktion oft vor, dass der Katalysator inaktiv wurde. Um einen vollständigen Umsatz zu gewährleisten musste dieser dann abfiltriert und erneuert werden. Es wurde vermutet, dass die Zersetzungsprodukte des Tetraalkins den Katalysator vergiften. Dieses Problem konnte umgangen werden, indem nach der Synthese des Alkins I-2 dieses gewöhnlich über Säulenchromatographie gereinigt wurde, das Eluentengemisch im Anschluss aber nicht am Rotationsverdampfer entfernt wurde. Stattdessen wurde die Hydrierung direkt im Eluentengemisch als Lösungsmittel durchgeführt. Das Edukt war so deutlich beständiger und konnte besser hydriert werden. Für die Fertigstellung des all-*cis*-Tetraalkins I-4 musste nun nur noch die THP-Schutzgruppe abgespalten werden. Dies gelang mit katalytischen Mengen PPTS bei erhöhten Temperaturen in 90% Ausbeute.

I.2.1.3. Synthese der C16-C17 *trans*-Doppelbindung

I.2.1.3.1. Vorbereitungen für die Olefinierungsreaktion

Nun konnte die Synthese des kleineren Bausteins in Angriff genommen werden. Geplant war, zunächst den chiralen, sekundären Alkohol an der C18-Position des Zielmoleküls über diesen kleineren Baustein einzufügen. Dafür ließ sich über eine *Overman*-Veresterung mit dem chiralen Palladiumkatalysator COP-OAc das chirale Benzoat I-25 mit guten Enantiomerenüberschüssen und Ausbeuten generieren.⁶¹ Über eine weitere Modifikation

des Alkohols I-26 würden sich dann die Edukte für die *trans*-selektive-Olefinierung gewinnen lassen.

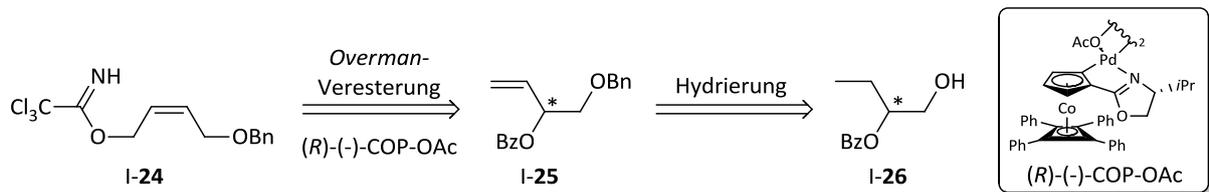


Abbildung I-19: Asymmetrische *Overman*-Veresterung

Prinzipiell gibt es zwei Ansätze, diese Olefinierung zum Aufbau der C16-C17 *trans*-Doppelbindung durchzuführen (Abb. I-20): Zum einen kann der kleine chirale Baustein über den Aldehyd I-27 eingefügt werden. Dafür müsste er mit Tetraen-Derivat I-28 oder I-29 in einer *Julia-Kocienski*- oder *Horner-Wadsworth-Emmons*-Olefinierung umgesetzt werden (Route B). Andererseits kann auch das Tetraen als Aldehyd I-30 eingesetzt werden. Für diese Variante müsste aus dem kleineren Baustein das Sulfon I-31 oder das Phosphonat I-32 synthetisiert werden (Route A).

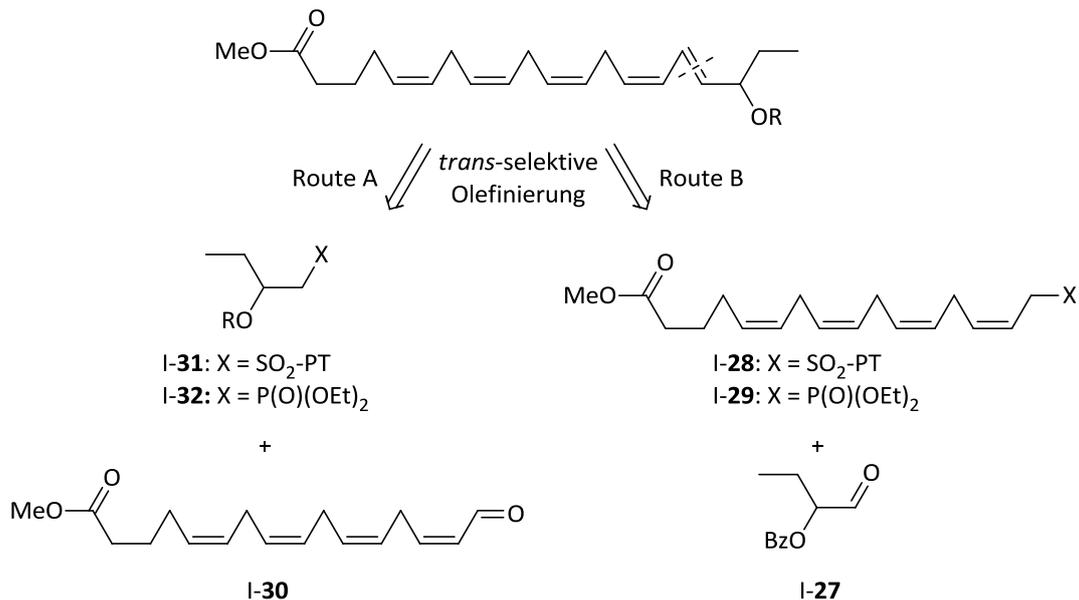


Abbildung I-20: Möglichkeiten für die Olefinierung.

Wie beschrieben wurde der kleine, chirale Baustein über eine asymmetrische *Overman*-Veresterung mit einem chiralem COP-Katalysator in Gegenwart von Benzoesäure hergestellt. Das dafür notwendige Trichloroacetimidat I-24 wurde ausgehend von (*Z*)-But-2-en-1,4-diol über eine einfache Benzylschützung und anschließender Umsetzung mit Trichloroacetonitril in Gegenwart katalytischer Mengen DBU synthetisiert.⁶¹

I.2-Diskussion der Ergebnisse

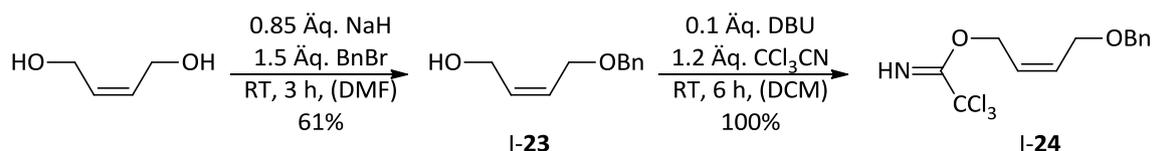


Abbildung I-21: Synthese des Trichloroacetimidats I-24.

Für die Synthese des chiralen Benzoats (*R*)-I-25 wurde (*R*)-(-)-COP OAc verwendet, welches in der Arbeitsgruppe noch vorhanden war. Das Produkt konnte mit einer Ausbeute von 40% und einem Enantiomerenüberschuss von 88%*ee* gewonnen werden (Abb. I-22). Üblicherweise sollten für diese Reaktion Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse von über 90% möglich sein.⁶² Da diese Werte hier sehr viel geringer sind deutet daraufhin, dass sich der Katalysator mit der Zeit zersetzt hat. Leider gelang es im weiteren Verlauf der Arbeit auch nicht, den COP-Katalysator in einer sauberen Form herzustellen und die Reaktion zu verbessern.

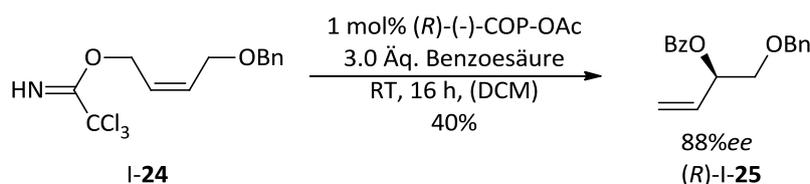


Abbildung I-22: Synthese des chiralen Benzoats (*R*)-I-25.

Deshalb wurde zunächst für die weiteren Syntheseschritte nur eine racemische Mischung des Benzoats (*rac*)-I-25 verwendet. Dieses wurde über den gleichen Weg hergestellt, lediglich anstelle des chiralen COP-Katalysators wurde Pd(OAc)₂ eingesetzt. Über eine Palladium-katalysierte Hydrierung konnte im Anschluss die Benzylschutzgruppe entfernt und die Doppelbindung reduziert werden (Abb. I-23).

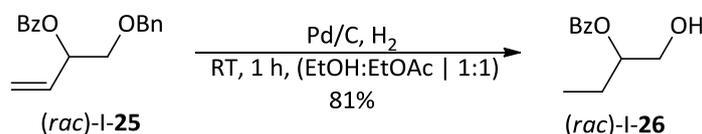


Abbildung I-23: Hydrierung des Benzoats.

Für die Olefinierungsreaktion nach der Route B wurde zunächst versucht, den Aldehyd (*rac*)-I-27 herzustellen. Dafür wurde der Alkohol (*rac*)-I-26 mit Hilfe der *Dess-Martin*-Periodinan in einer Ausbeute von knapp 50% oxidiert (Abb. I-24), allerdings zeigte sich, dass das Produkt sehr instabil war und sich nach einem Tag schon vollständig zersetzt hatte.

I.2-Diskussion der Ergebnisse

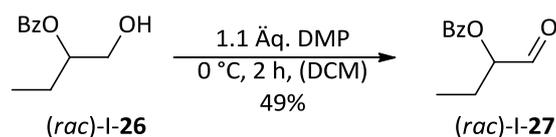


Abbildung I-24: Oxidation des Alkohols zum Aldehyd.

Um den Aldehyd zu stabilisieren wurde entschieden, das Benzoat durch eine TBS-Schutzgruppe zu ersetzen. Dafür wurde der Ester (*rac*)-I-25 zunächst unter basischen Bedingungen gespalten und anschließend mit TBSCl zum Silylether umgesetzt (Abb. I-25).

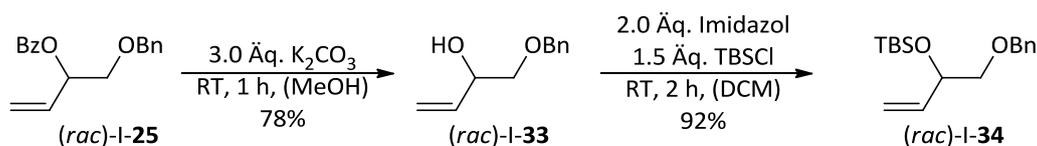


Abbildung I-25: Synthese des TBS-geschützten Bausteins (*rac*)-I-34.

Der TBS geschützte Alkohol (*rac*)-I-34 ließ sich dann analog zum Benzoat hydrieren, um die Benzylschutzgruppe abzuspalten und die Doppelbindung zu reduzieren. Auch die Oxidation mit DMP zum Aldehyd (*rac*)-I-36 gelang in 59% Ausbeute (Abb. I-26). Erfreulicherweise war dieser Aldehyd auch relativ stabil.

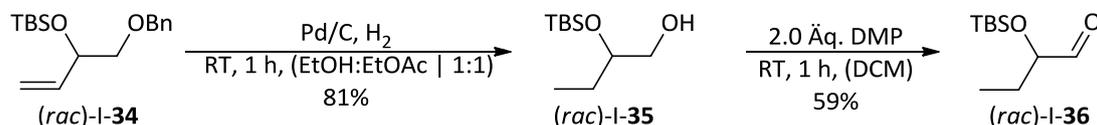


Abbildung I-26: Synthese des Aldehyds (*rac*)-I-36.

Neben dem Aldehyd wurden auch die Sulfone für eine *Julia-Kocienski*-Olefinierung aus den Alkoholen (*rac*)-I-26 und (*rac*)-I-35 hergestellt, um sie in der Route A einzusetzen. Dafür wurde eine *Mitsunobu*-Reaktion⁶³ angewandt, um aus den Alkoholen und 1-Phenyl-1H-tetrazole-5-thiol die entsprechenden Sulfide zu generieren. Diese wurden im Anschluss mit Wasserstoffperoxid und katalytischen Mengen Ammoniumheptamolybdat zu den Sulfonen (*rac*)-I-37 und (*rac*)-I-38 oxidiert (Abb. I-27).⁶⁴

I.2-Diskussion der Ergebnisse

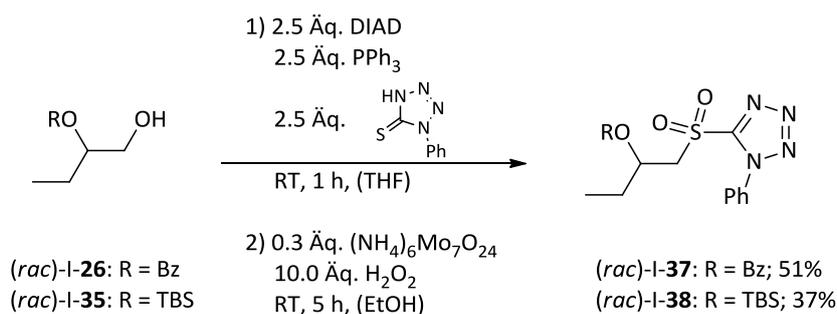
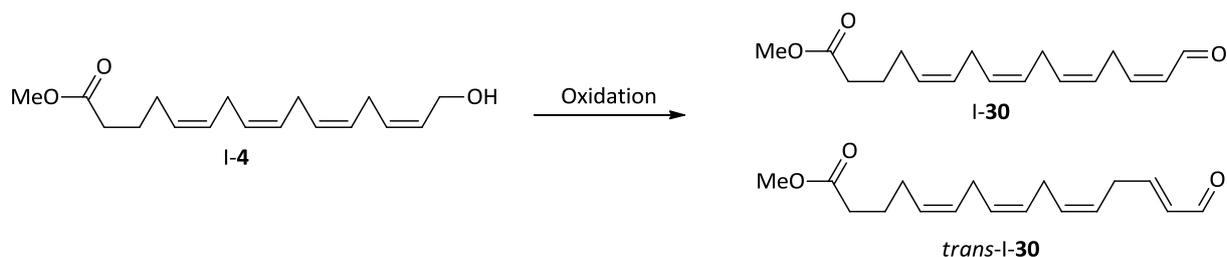


Abbildung I-27: Synthese der Sulfone.

Parallel dazu wurde auch der Alkohol I-4 des Tetraens für eine Olefinierung derivatisiert. Für die Oxidation des Alkohols I-4 zum Aldehyd I-30 wurden verschiedene Methoden getestet: Die Verwendung von Mangan(IV)oxid⁶⁵ lieferte zwar das Produkt, aber in recht schlechten Ausbeuten; zusätzlich war dieses durch verschiedene Nebenprodukte verunreinigt (siehe Tabelle I-1, Einträge 1 und 2). Vermutlich isomerisieren die *Z*-Doppelbindungen unter diesen Bedingungen teilweise zur (*E*)-Konfiguration. Insbesondere die C14-C15 Doppelbindung, welche in Konjugation mit dem Aldehyd steht, ist für eine solche Isomerisierung anfällig. Besonders zeigte sich dies bei der Oxidation unter *Swern*-Bedingungen⁶⁶, hier wurde nur ein einziger Aldehyd gebildet, allerdings der unerwünschte *trans*-I-30, bei welchem sich die konjugierte C14-C15 Doppelbindung zum *trans*-Isomer umgewandelt hat (siehe Tabelle I-1 Eintrag 4).

Tabelle I-1: Oxidation des Tetraenalkohols zum Aldehyd.



#	Reagenz (Äq.)	T [°C]	t [h]	Lösungsmittel	I-30	<i>trans</i> -I-30
1	MnO ₂ (10.0)	25	16	DCM	(22%) ^a	---
2	IBX (1.1)	25	5	DMSO	87%	---
3	DMP	25	3	DCM	50%	---
4	<i>Swern</i> -Oxidation ^b	-50 -> 25	16	DCM	---	46%
5	<i>Swern</i> -Oxidation ^b	-78	0.25	DCM	13% ^c	2% ^c

a) Es wurde eine Mischung aus mehreren isomeren isoliert. b) 2.2 Äq. DMSO, 1.1 Äq. (COCl)₂, 10 Äq. Et₃N. c) Es wurde eine Mischung aus I-30 und *trans*-I-30 erhalten.

I.2-Diskussion der Ergebnisse

Ein Herabsenken der Temperatur auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, welche für den gesamten Reaktionsverlauf beibehalten wurde, und eine Verkürzung der Reaktionszeit konnte dieses Problem nicht vollständig beseitigen. Zum einen gingen die Ausbeuten auf 15% zurück und zum anderen war das Produkt immer noch mit mindestens 10% an unerwünschtem Aldehyd *trans*-I-30 verunreinigt (siehe Tabelle I-1 Eintrag 5). Bessere Ergebnisse lieferte die Verwendung von Hypervalenten-Iod-Reagenzien. Mit IBX⁶⁷ in DMSO konnte der gewünschte Aldehyd I-30 in Ausbeuten in 87% sauber isoliert werden, mit dem *Dess-Martin-Periodinan*⁶⁸ hingegen lediglich von knapp 50% (siehe Tabelle I-1 Einträge 2 und 3). In beiden Fällen führte eine Verlängerung der Reaktionszeit zu Einbußen in der Ausbeute. Dies ist auf die relative Instabilität des Aldehyds zurückzuführen. Deshalb musste dieser im weiteren Syntheseverlauf immer frisch hergestellt und ausschließlich im Gefrierschrank für möglichst kurze Zeit gelagert werden.

Die Konfiguration der Doppelbindung zwischen dem C14 und dem C15 Kohlenstoff wurde über die $^3J_{\text{HH}}$ Kopplungskonstanten im $^1\text{H-NMR}$ Spektrum verifiziert. Die vicinale Kopplungskonstante der entsprechenden Doppelbindung wurde für das *trans*-Isomer mit $^3J_{\text{HH}}=15.4\text{ Hz}$ und für das *cis*-Isomer mit $^3J_{\text{HH}}=11.1\text{ Hz}$ bestimmt und steht im Einklang mit den zu erwartenden Werten. Erwähnenswert ist auch, dass sich die chemische Verschiebung der Aldehyd-Protonen je nach Konfiguration der konjugierten Doppelbindung unterscheidet. Das Signal für das *cis*-Isomer mit 10.15 ppm ist weiter ins Tieffeld verschoben als das analoge Protonen-Signal des *trans*-Isomers, welches bei 9.54 ppm erscheint (Abb. I-28). Dementsprechend lässt sich auch über die Verschiebung des Protonensignals eine Aussage über die Konfiguration der C14-C15 Doppelbindung machen.

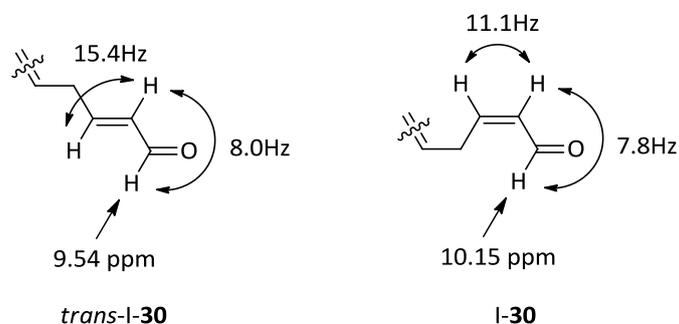


Abbildung I-28: Vergleich der Kopplungskonstanten der Doppelbindungsisomere.

Weiterhin wurde noch versucht, das Sulfon I-28 herzustellen, um dieses in einer *Julia-Kocienski*-Olefinierung für den Aufbau der C16-C17 *trans*-Doppelbindung zu nutzen.

I.2-Diskussion der Ergebnisse

Auch hier wurde das Sulfid über eine *Mitsunobu*-Reaktion eingefügt. Diese Umsetzung funktionierte noch sehr gut und das Sulfid I-39 konnte problemlos isoliert werden. Eine Oxidation zum gewünschten Sulfon I-28 gelang aber nicht mehr. Als Oxidationsmittel wurde hier Wasserstoffperoxid und als Additiv Ammoniumheptamolybdat oder Natriumwolframat⁶⁹ verwendet (Abb. I-29). In allen Fällen konnten nur Produkte isoliert werden, bei denen das Tetraengrundgerüst im ¹H-NMR zwar zu erkennen war, diese ansonsten aber stark verunreinigt und somit unbrauchbar waren.

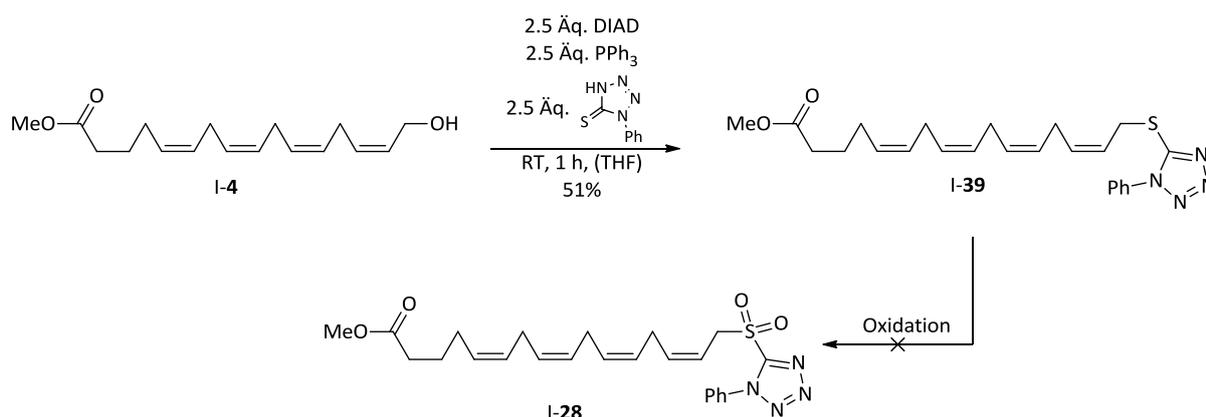


Abbildung I-29: Versuche zur Synthese des Sulfons I-28.

Die Synthese des für eine HWE-Reaktion notwendigen Phosphonats I-29 hingegen klappte gut. Dafür wurde der Alkohol I-4 zunächst bromiert und anschließend in einer *Michaelis-Arbuzow*-Reaktion⁷⁰ zum Diethylphosphonat umgesetzt. Für die Bromierung wurden *Appel*-Bedingungen angewendet und das Produkt I-40 konnte in guten Ausbeuten von 72% isoliert werden. Bei einer Bromierung mit Phosphortribromid dagegen konnte das Produkt nur in einer Ausbeute von 51% erhalten werden. Bei der anschließenden *Michaelis-Arbuzow*-Reaktion⁷¹ zum Phosphonat I-29 zeigte sich, dass niedrigere Temperaturen von 50 °C das Produkt quantitativ liefern konnten (Abb. I-30). Wurde die Reaktion dagegen in Acetonitril unter Rückfluss durchgeführt, konnte I-29 nur in 45% Ausbeute erhalten werden.

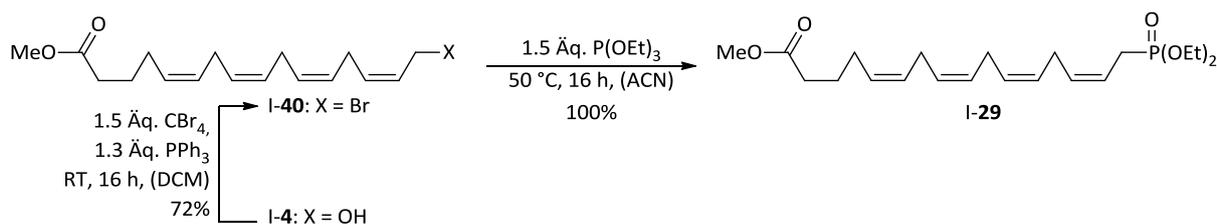


Abbildung I-30: Synthese des Phosphonats I-29.

I.2.1.3.2. Studien zur Olefinierungs-Reaktion

Damit waren die Ausgangsverbindungen für die Olefinierungs-Reaktion nach Route A und Route B synthetisiert und erste Testreaktionen konnten durchgeführt werden. Um eine generelle Reaktivität festzustellen wurden die Sulfone (*rac*)-I-37 und (*rac*)-I-38 des kleineren Bausteins mit Isobutanal als Testsubstrat umgesetzt. Es zeigte sich jedoch, dass das gewünschte Olefinierungsprodukt (*rac*)-I-41 nicht gebildet wurde, vielmehr kam es nach der Deprotonierung mit LiHMDS zu einer Eliminierung des Benzoatrestes und einer Bildung des Nebenproduktes I-42 in 29% Ausbeute (Abb. I-31).

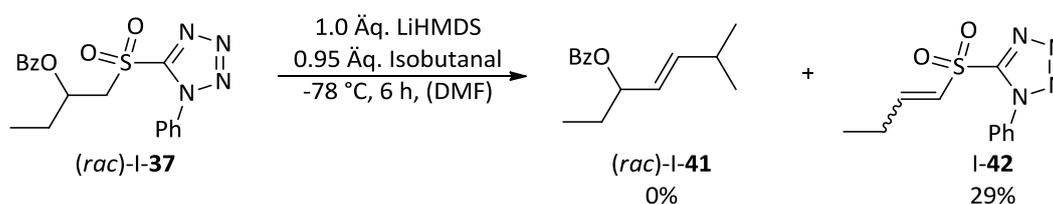


Abbildung I-31: Testreaktion zur *Julia-Kocienski*-Olefinierung.

Auch das TBS-geschützte Sulfon (*rac*)-I-38 zeigte eine ähnliche Reaktivität. Bei einem Deuterierungsexperiment, bei dem das Sulfon mit LDA oder LiHMDS deprotoniert und anschließend mit Deuteriumoxid versetzt wurde, konnte eine vollständige Zersetzung des Sulfons beobachtet werden. Vermutlich kam es auch hier zu einer Eliminierung und Abspaltung der TBS-Gruppe, welche in einem aufgenommenen Roh-¹H-NMR nicht mehr zu sehen war.

Auch eine Umsetzung des Phosphonats I-29 mit dem Aldehyd (*rac*)-I-36 in einer HWE-Reaktion funktionierte nicht. Für die Deprotonierung des Phosphonats I-29 wurden verschiedene Basen wie beispielsweise LDA oder LiHMDS getestet. In keiner der Fälle konnte aber das gewünschte geschützte 18-HEPE I-43 Derivat erhalten werden (Abb. I-32). Auch eine Umsetzung mit Dihydrozimtaldehyd als Testsystem zeigte keine Produktbildung.

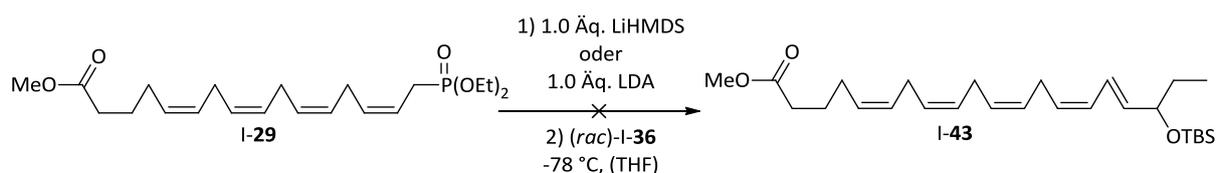


Abbildung I-32: Versuch zur Synthese des 18-HEPE Vorläufers I-43.

Noch ernüchternder verlief ein daraufhin durchgeführtes Deuterierungsexperiment. Das Phosphonat **I-29** wurde dafür bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit LiHMDS deprotoniert und anschließend mit Deuteriumoxid versetzt. Auch hier zeigte ein $^1\text{H-NMR}$ des Rohproduktes eine eindeutige Zersetzung des Phosphonates.

Da die verschiedenen Olefinierungsreaktionen keine Aussicht auf Erfolg zeigten und zusätzlich die *Overman*-Veresterung für den Aufbau des chiralen Alkohols keine brauchbaren Enantiomerenüberschuss lieferte, wurde eine andere Route eingeschlagen. Diese sah vor, den sekundären chiralen Alkohol am C18-Kohlenstoffatom über eine enantioselektive Reduktion eines Ketons zu generieren (Abb. I-33). Dieser sollte über eine *trans*-selektive Olefinierung an dem Aldehyd **I-30** eingeführt werden.

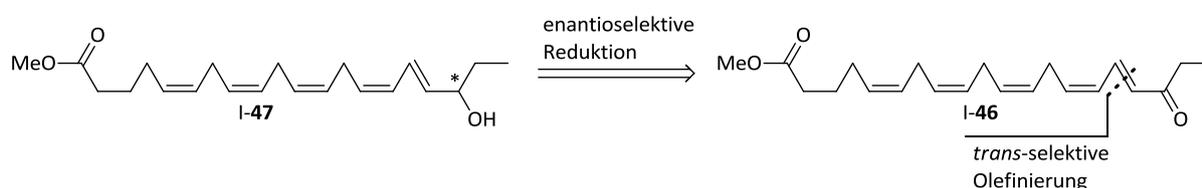
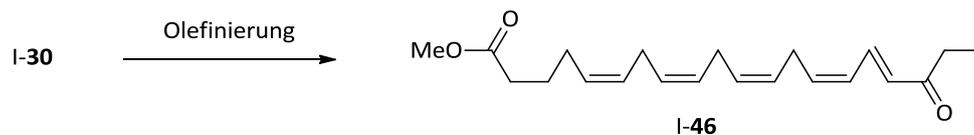


Abbildung I-33: Aufbau des chiralen Alkohols über asymmetrische Reduktion.

Für die Olefinierung wurden zwei Varianten der *Wittig*-Reaktion angewendet. Zum einem wurde die Reaktion mit dem stabilem Phosphor-Ylen **I-49** durchgeführt,⁷² welches in einer klassischen *Wittig*-Reaktion⁷³ das *trans*-Produkt **I-46** bildet. Zum anderen wurden auch die Phosphonata **I-50a** und **I-50b** getestet,⁷⁴ welches in einer *Horner-Wadsworth-Emmons* Reaktion auch selektiv zum *trans*-Produkt **I-46** reagieren.⁷⁵

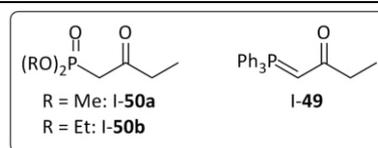
Bei der Verwendung des Phosphorylens **I-49** kam es zwar zu einer Bildung des Produktes, doch konnte dieses nicht sauber isoliert werden. Bei einer Umsetzung bei hohen Temperaturen war es durch Nebenprodukte verunreinigt (siehe Tabelle I-2, Eintrag 1) und bei einer Verminderung der Reaktionstemperatur konnte kein vollständiger Umsatz erzielt werden. Dies führte dazu, dass das Produkt **I-46** nur in einer Mischung mit dem Aldehyd **I-30** isoliert wurde (siehe Tabelle I-2, Eintrag 2), da sich diese nur sehr schwer über Säulenchromatographie voneinander trennen ließen. Über eine HWE-Reaktion mit dem Phosphonat **I-50a** konnte das gewünschte Keton **I-46** sehr sauber isoliert werden. Die Reaktion lieferte immer einen vollständigen Umsatz und es konnte nie die Bildung von Nebenprodukten, wie zum Beispiel dem *cis*-Isomer, beobachtet werden. Um die Ausbeuten zu optimieren wurden verschiedene Basen für die Bildung der reaktiven Spezies getestet.

Tabelle I-2: Synthese des Ketons I-46 über Olefinierungs-Reaktionen.



#	Reagenz	Base	Lösungsmittel	T [°C]	Ausbeute
1	I-49	---	Toluol	105	(27%) ^a
2	I-49	---	Toluol	RT	--- ^b
3	I-50a	NaH	Toluol	0 → RT	25%
4	I-50a	KH	Toluol	0 → RT	30%
5	I-50a	KOtBu	Toluol	0 → RT	31%
6	I-50a	KHMDS	Toluol	0 → RT	22%
7	I-50a	LiHMDS	Toluol	0 → RT	27%
8	I-50a	NaHMDS	Toluol	0 → RT	49%
9	I-50a	NaHMDS	Benzol	10 → RT	58%
10	I-50a	NaHMDS	Cyclohexan	10 → RT	27%
11	I-50b	NaHMDS	Toluol	0 → RT	Spuren ^a

a) Produkt zeigte starke Verunreinigungen; b) Mischung aus Edukt und Produkt wurde isoliert.



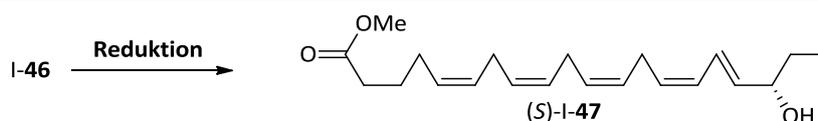
Dafür wurden Metallhydride, Alkoholate und verschiedene sterisch anspruchsvolle Basen in Toluol als Lösungsmittel eingesetzt, von denen die meisten keine bessere Ausbeute als 30% lieferten. Die Verwendung von NaHMDS hingegen brachte bei den ersten Versuchen mit knapp 50% die besten Ausbeuten (siehe Tabelle I-2, Eintrag 8). Eine weitere Verbesserung auf 58% konnte unter gleichen Bedingungen in Benzol als Lösungsmittel erzielt werden (siehe Tabelle I-2, Eintrag 8). Interessanterweise lieferte das Diethylphosphonats I-50b unter den gleichen Bedingungen das Produkt nur in Spuren und stark verunreinigt (siehe Tabelle I-2, Eintrag 11). Generell zeigte sich, dass die Reaktion in unpolaren Lösungsmitteln durchgeführt werden musste, da der Aldehyd in diesen stabiler ist. In THF zersetzt er sich zum Beispiel vollständig innerhalb weniger Stunden. Auch war eine Zersetzung der NMR-Proben, welche in CDCl_3 gelöst waren, zu beobachten. In $\text{Benzol-}d_6$ dagegen war der Aldehyd stabiler. Für den weiteren Syntheseverlauf wurde der Aldehyd immer frisch hergestellt und schnellst möglich weiter umgesetzt, um eine Zersetzung und damit einhergehende Einbußen in der Ausbeute zu vermeiden.

I.2.1.4. Aufbau des C-18 Stereozentrums

I.2.1.4.1. Über eine Enantioselektive Reduktion

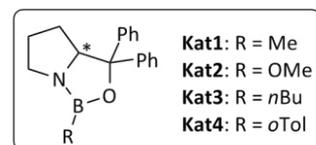
Im nächsten Schritt musste das Keton I-46 nun zum Alkohol I-47 reduziert werden. Dies wurde zunächst unselektiv über eine *Luche*-Reduktion⁷⁶ durchgeführt um das racemische Produkt (*rac*)-I-47 zu erhalten (siehe Tabelle I-3, Eintrag 1). Für die enantioselektive Reduktion kam zunächst die Verwendung verschiedener CBS-Katalysatoren⁷⁷ infrage, da diese sehr gut für die Reduktion von α -Enonen zu sekundären-Alkoholen geeignet sind und hohe Enantiomerenreinheiten und Ausbeuten liefern. Des Weiteren wurde diese Methode schon in der Synthese von anderen chiralen hydroxylierten PUFAs angewendet.⁷⁸ Neben unterschiedlichen CBS-Katalysatoren wurden auch zwei verschiedene Reduktionsmittel verwendet: zum einen Catecholboran (CB) und zum anderen Boran Dimethylsulfid Komplex (BMS). Bei letzterem musste darauf geachtet werden, dass die Temperatur während der gesamten Reaktionszeit nicht zu sehr anstieg, da es sonst zu einer Zersetzung des Eduktes und des Produktes durch eine Hydroborierung der Doppelbindungen kommen würde. Bei Temperaturen unter -20 °C oder bei Verwendung von Catecholboran konnte dies nicht beobachtet werden. Für die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses des Alkohols I-47 wurde dieser zu Beginn noch isoliert und mit enantiomeren reinem MTPA-Cl derivatisiert. Über diese sogenannte *Moshers*-Ester Methode lassen sich damit die Enantiomerenreinheiten der eingesetzten Alkohole über ¹H- bzw. ¹⁹F-NMR bestimmen.⁷⁹ Auch die absolute Konfiguration des chiralen Alkohols wurde über diese Methode bestimmt.⁸⁰ In Kapitel I.2.1.5 wird darauf noch weiter eingegangen. Im späteren Verlauf konnten die Enantiomerenreinheiten der Alkohole über eine Auftrennung der Enantiomere mit Hilfe einer chirale-HPLC bestimmt werden. Dafür konnten die Rohprodukte direkt auf die HPLC aufgetragen werden, ohne den Alkohol vorher sauber zu isolieren. Auf eine Bestimmung der Ausbeute wurden in diesen Fällen dann allerdings verzichtet. Es wurde sehr früh festgestellt, dass bessere Enantiomerenüberschüsse erhalten werden konnten, wenn die Reaktion in unpolaren Lösungsmitteln durchgeführt wurde. In THF oder DCM ließ sich mit keinem der eingesetzten Katalysatoren ein Enantiomerenüberschuss von mehr als 54% erzielen (siehe Tabelle I-3, Einträge 2-8). Die Verwendung von BMS brachte unter diesen Bedingungen bessere Ergebnisse im Vergleich zu CB. Ein Wechsel zu dem unpolaren Lösungsmittel Toluol, unter Verwendung des Katalysators (*R*)-**Kat3**, konnte den Enantiomerenüberschuss auf über 70% steigern (siehe Tabelle I-3, Eintrag 9).

Tabelle I-3: Enantioselektive Reduktion des Ketons I-46.



#	Katalysator (Äq.)	Reduktions-Mittel (Äq.)	Lösungs-Mittel	T [°C]	t [h]	ee	I-47
1	CeCl ₃ (1.1)	NaBH ₄ (1.1)	EtOH	0	0.5	0%	83%
2	(S)-Kat1 (0.3)	BMS (1.05)	THF	-30	14	56% ^{a,d}	19%
3	(S)-Kat2 ^c (0.3)	CB (1.05)	DCM	-78	14	15% ^{a,d}	33%
4	(R)-Kat4 (0.3)	BMS (1.05)	THF	-78 → -25	18	7% ^b	nb
5	(R)-Kat3 (0.3)	BMS (1.05)	THF	-78 → -25	18	40% ^b	nb
6	(R)-Kat4 (0.3)	CB (1.05)	THF	-78 → -25	18	0% ^b	nb
7	(R)-Kat3 (0.3)	BMS (1.05)	THF	-78 → -25	18	30% ^b	nb
8	(R)-Kat3 (0.3)	CB (1.05)	DCM	-78 → -25	18	30% ^b	nb
9	(R)-Kat3 (0.3)	BMS (1.05)	Toluol	-78	8	74% ^b	nb
10	(R)-Kat3 (0.3)	BMS (1.05)	Toluol	-78 → -25	18	75% ^b	nb
11	(R)-Kat4 (0.3)	BMS (1.05)	Toluol	-78 → -25	18	69% ^b	nb
12	(R)-Kat3 (0.3)	BMS (1.05)	Et ₂ O	-78 → -25	18	65% ^b	nb
13	(R)-Kat3 (0.3)	CB (1.05)	Toluol	-78 → -25	18	78% ^b	nb
14	(R)-Kat3 (0.3)	CB (1.05)	<i>n</i> Heptan	-78 → -25	18	60% ^b	nb
15	(R)-Kat3 (0.5)	CB (1.05)	Toluol	-78 → -25	18	79% ^b	nb
16	(R)-Kat3 (0.3)	CB (1.05)	Benzol	7	18	72% ^b	nb

a) *ee* wurde über den Mosher's Ester bestimmt; b) *ee* wurde mittels chiraler HPLC des Roh-Produktes bestimmt; c) Katalysator wurde *in situ* aus Diphenylprolinol und B(OMe)₃ generiert⁸¹; d) bezogen auf das (S)-Enantiomer.



Es zeigte sich auch, dass die Temperatur problemlos von -78 °C auf -25 °C angehoben werden konnte, ohne Einbußen in der Enantiomerenreinheit in Kauf nehmen zu müssen (siehe Tabelle I-3, Eintrag 10). Zwar konnte keiner der anderen getesteten Katalysatoren den Enantiomerenüberschuss noch weiter steigern (siehe Tabelle I-3, Eintrag 11), aber durch einen Wechsel zu dem Reduktionsmittel Catecholboran konnte dieser auf 78% angehoben werden (siehe Tabelle I-3, Eintrag 13). Eine Erhöhung der Katalysatorbeladung auf 50%

brachte keine nennenswerte Verbesserung (siehe Tabelle I-3, Eintrag 15). Um die Reaktion noch weiter zu optimieren wurden diese zusätzlich in verschiedenen anderen unpolaren Lösungsmitteln wie zum Beispiel Benzol, *n*Heptan oder Et₂O durchgeführt. Allerdings konnte dabei keine Verbesserung festgestellt werden (siehe Tabelle I-3, Einträge 12, 14 und 16).

Neben der CBS-Reduktion wurden noch zwei weitere asymmetrische Reduktionsmethoden getestet. Eine Transferhydrierung des Ketons I-46 mit einem Ruthenium-basiertem Katalysator nach *Noyori*⁸² brachte allerdings nur eine racemische Mischung des Produktes I-47 hervor. Auch eine Hydrosilylierung mit unterschiedlichen *Lewis*-Base Katalysatoren⁸³ konnte den Alkohol I-47 nur mit einem maximalen Enantiomerenüberschuss von 35% bilden. Trotz zahlreicher Versuche und Anwendung verschiedener Katalysatoren unter verschiedenen Bedingungen konnte über die asymmetrische Reduktion das Produkt nur in einer Enantiomerenreinheit von unter 80% erhalten werden. Dies war für den weiteren Syntheseverlauf nicht ausreichend, so dass nach einem anderen Weg gesucht werden musste.

I.2.1.4.2. Enzymatische Racematspaltung als Alternative

Neben der asymmetrischen Reduktion eines prochiralen Ketons zum Aufbau enantiomerenreiner Alkohole bietet die enzymatische Racematspaltung eine weitere etablierte Methode, diese zu erhalten.⁸⁴ Bei dieser Methode wird ein Enzym wie beispielsweise eine Lipase eingesetzt, die in der Lage ist, selektiv nur ein Enantiomer des Alkohols zu acetylieren. Dadurch können die zwei Enantiomere im Anschluss durch einfache Säulenchromatographie voneinander getrennt werden. Für gewöhnlich wird in Totalsynthesen nur eins der beiden Enantiomere benötigt, dadurch liegt die Ausbeute bei dieser Methode, bezogen auf das Racemat, nur bei maximal 50%. Da bei der angestrebten Totalsynthese von 18-HEPE aber beide Enantiomere synthetisiert werden sollten, konnte diese Methode problemlos angewendet werden.

Als Enzym für die Racematspaltung wurde Amano Lipase PS (*Burkholderia cepacia*) gewählt. Dieses wurde zusammen mit dem racemischen Gemisch des 18-HEPE Methylesters I-47, Vinylacetat und 4Å Molekularsieb in *n*Heptan umgesetzt und war in der Lage, selektiv das (*R*)-Enantiomer zu acetylieren. Nach einer Reaktionszeit von 20 Stunden lag der nicht acetylierte (*S*)-Alkohol (*S*)-I-47 schon in einem Enantiomerenüberschuss von 82% vor. Nach

I.2-Diskussion der Ergebnisse

weiteren 20 Stunden lag der Enantiomerenüberschuss bei sehr guten 93% und die Ausbeute bei 47%. Das acetylierte (*R*)-Enantiomer (*R*)-I-51 konnte in einer Ausbeute von 51% und einem Enantiomerenüberschuss von 91% erhalten werden (Abb. I-34).

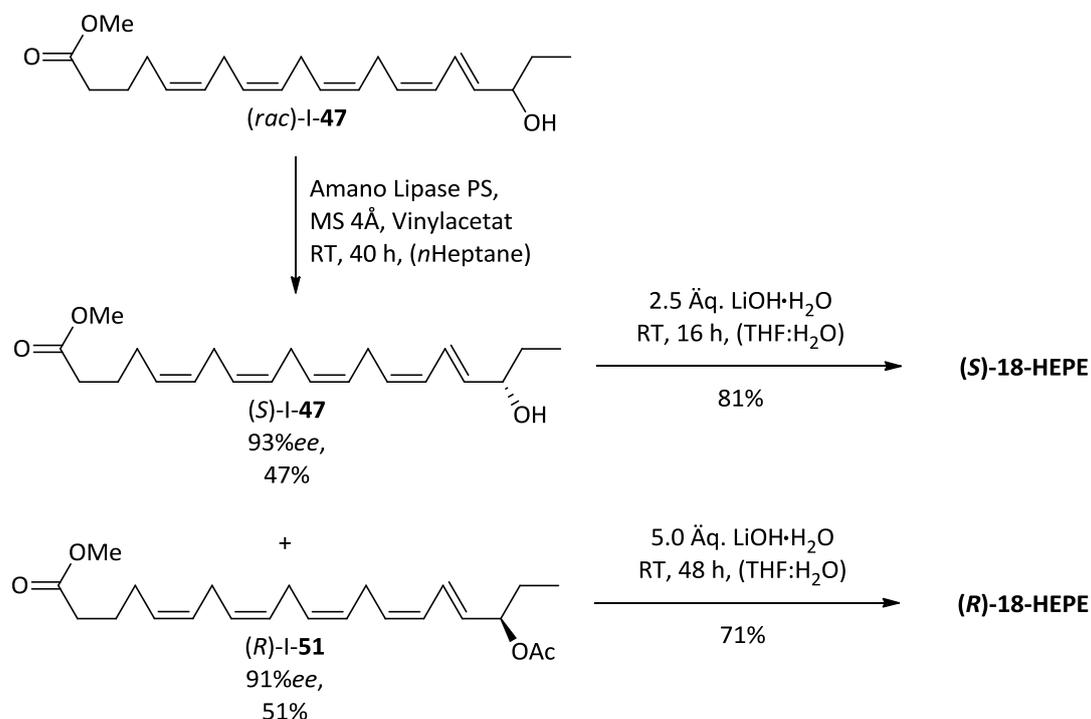


Abbildung I-34: Enzymatische Racematspaltung und Hydrolyse zu 18-HEPE.

Als letzter Schritt erfolgte nur noch die Hydrolyse des Methylrestes mit Lithiumhydroxid, womit beide Enantiomere des Oxylipins 18-HEPE erhalten wurden (Abb. I-34). Die erfolgreiche Totalsynthese ließ sich über einen Vergleich der gemessenen NMR-Spektren mit veröffentlichten Daten⁸⁵ sowie über Massenspektroskopie bestätigen. Die Hydrolyse des acetylierten Methylrestes gestaltete sich dabei ein wenig schwieriger; zum einen waren mehr Äquivalente an Lithiumhydroxid notwendig und die Reaktionszeit musste auf zwei Tage erhöht werden, um einen vollständigen Umsatz zu gewährleisten. Zum anderen waren die Ausbeuten mit knapp 70% geringer als bei der Hydrolyse des nicht acetylierten Enantiomers, dessen Produkt in einer Ausbeute von knapp 80% isoliert werden konnte. Es lässt sich vermuten, dass es unter den basischen Bedingungen der Hydrolyse von (*R*)-I-51 zu einer Eliminierung von Essigsäure kommt, wodurch die Ausbeuten natürlich sinken. Diese These ließ sich aber nicht durch die Isolation entsprechender Nebenprodukte bestätigen. Ein

weiterer auffälliger Punkt bei der Isolierung von 18-HEPE war die für einen Naturstoff erstaunliche Instabilität. Auf diesen Befund wird in Kapitel I.2.1.6 noch näher eingegangen.

I.2.1.5. Bestimmung der absoluten Konfiguration des erhaltenen 18-HEPE Methylesters

Um die absolute Konfiguration des bei der asymmetrischen Reduktion und der enzymatischen Racematspaltung erhaltenen 18-HEPE Methylesters **I-47** zu bestimmen, wurde die so genannte *Moshers*-Ester Methode angewendet.⁸⁶ Bei dieser wird der chirale, sekundäre Alkohol mit enantiomerenreinem MTPA-Cl in den entsprechenden Ester überführt (Abb. I-35). Dabei werden durch das neue Stereozentrum zwei mögliche Diastereomere gebildet, deren NMR-Spektren sich voneinander unterscheiden. Über einen Vergleich der Integrale analoger Signale im ¹H- oder ¹⁹F-NMR Spektrum der zwei Diastereomere, lässt sich nun die Enantiomerenreinheit des eingesetzten Alkohols bestimmen.

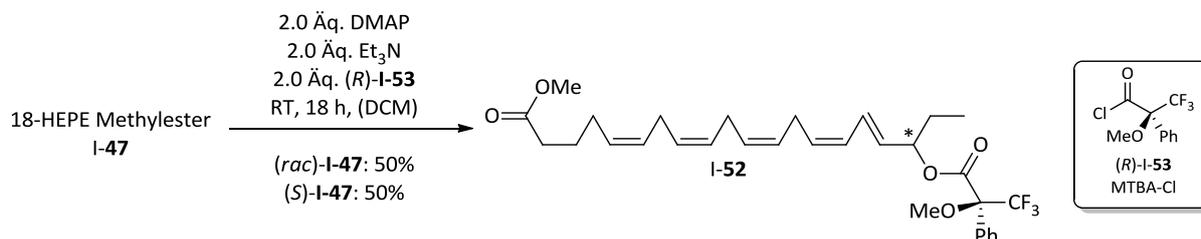


Abbildung I-35: Synthese der *Moshers*-Ester Derivate.

Über die *Mosher*-Methode lässt sich auch die absolute Konfiguration des eingesetzten sekundären Alkohols ermitteln. Dafür müssen beide Enantiomere des Alkohols separat mit (R)-**I-53** umgesetzt werden, so dass man zwei Diastereomere, (S,S)-**I-52** und (R,S)-**I-52** erhält. In der Vorzugskonformation dieser Verbindungen ist der Ester wie gewöhnlich s-trans, in Bezug auf die O-CO Bindung angeordnet. Weiterhin stehen die CF₃-Gruppe und das Methin-Proton des sekundären-Alkohols *syn*-coplanar zur Carbonylgruppe des Esters (Vergleiche Abb. I-36).⁸⁷ Die Phenylgruppe des MTPA-Substituenten bewirkt einen abschirmenden Effekt auf die Protonen, welche sich über oder unter der Ringebene befinden. Dies bewirkt eine Hochfeldverschiebung der Signale der entsprechenden Protonen im ¹H-NMR Spektrum. Die Methoxygruppe hat einen entschirmenden Effekt und führt dementsprechend zu einer Tieffeldverschiebung der

I.2-Diskussion der Ergebnisse

entsprechenden Signale (Abb. I-36). Diese Effekte nehmen zu, je geringer die räumliche Entfernung zwischen der Phenyl- beziehungsweise der Methoxygruppe und dem Proton ist.

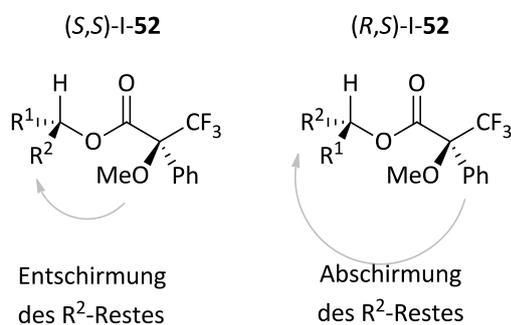


Tabelle I-4: Verschiebungen.

Proton	Chemische Verschiebung	
	(S,S)-I-52	(R,S)-I-52
A	5.67 ppm	5.57 ppm
B	6.67 ppm	6.59 ppm
C	5.99 ppm	5.94 ppm

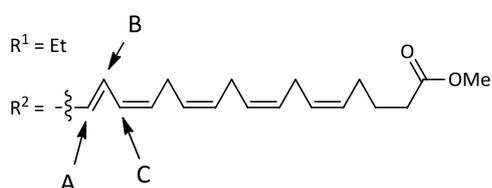


Abbildung I-36: Vergleich der zwei Mosher's-Ester Derivate

Vergleicht man nun die räumliche Anordnung der Substituenten der zwei Diastereomere miteinander, erkennt man, dass die Signale der Protonen des R¹-Restes in dem Diastereomer (S,S)-I-52 im Vergleich zu den analogen Signalen in Verbindung (R,S)-I-52 weiter tieffeld verschoben sein müssen. In Tabelle I-4 sind die gemessenen Verschiebungen der Protonen aufgezeigt. Es ist anzumerken, dass zu dem Zeitpunkt nur das (S)-Enantiomer des Alkohols I-47 in einer enantiomeren angereicherten Form vorlag und derivatisiert werden konnte, nicht aber das (R)-Enantiomer. Um die Protonensignale der Verbindung (R,S)-I-52 zu ermitteln wurde (rac)-I-47 mit (R)-MTBA-Cl umgesetzt, wodurch eine Diastereomerenmischung aus (S,S)-I-52 und (R,S)-I-52 erhalten wurde. Dem ¹H-Spektrum dieser Mischung konnten nun die Signale welche zur Verbindung (R,S)-I-52 gehörten entnommen werden. Verglichen wurden nur die Signale der drei allylischen Protonene A, B und C, da die anderen Signale entweder keine messbaren Veränderungen in den chemischen Verschiebungen aufwiesen, oder diese aufgrund von Überlagerungen verschiedener Signale nicht zu ermitteln waren. Die gemessenen ¹H-NMR Spektren bestätigen eine Tieffeldverschiebung der allylischen Protonen von Verbindung (S,S)-I-52, sie befinden sich somit räumlich auf einer Seite mit der Methoxygruppe des Mosher's-Esters. Dadurch ist der eingesetzten chiralen Alkohols eindeutig als das (S)-Enantiomer zu identifizieren. Zusätzlich

ließ sich die Korrektheit der bestimmten absoluten Konfiguration von (S)-I-47 über einen Vergleich des gemessenen spezifischen Drehwinkels mit Literaturwerten verifizieren.

Spezifischer Drehwinkel von (S)-I-47	
$[\alpha]_D^{20}$ Gemessen	$[\alpha]_D^{20}$ Literatur ⁸⁸
+17.5° (c 0.05, DCM)	+17.9° (c 0.5, CHCl ₃)

I.2.1.6. Zur Stabilität von 18-HEPE

Wie schon im Kapitel zur Synthese von 18-HEPE angedeutet zeigte sich, dass der Naturstoff eine gewisse Unbeständigkeit zeigte, welche so nicht zu erwarten war und deshalb weiter untersucht wurde. Nachdem 18-HEPE über die erarbeitete Route erstmals über Hydrolyse des entsprechenden Methylesters synthetisiert worden ist wurde deutlich, dass dieser nicht über eine standardmäßige Säulenchromatographie über Kieselgel zu reinigen war. Stattdessen zersetzte sich das Produkt vollständig zu nicht näher identifizierten Nebenprodukten. Dass sich der Naturstoff bei der Hydrolyse gebildet hatte, wurde durch ein Roh-NMR vor der Säulenchromatographie zweifelsfrei nachgewiesen. Eine chromatographische Aufreinigung gelang nur über eine präparative HPLC, bei der eine unpolare stationäre Phase (Nucleodur 100-6 C18eC) verwendet wurde. Auch kam es zu einer Zersetzung bei Lagerung des ungelösten Reinstoffes. Dabei bildeten sich ein oder mehrere Nebenprodukte, welche in gängigen Lösungsmitteln nicht löslich waren und deshalb auch nicht weiter charakterisiert werden konnten. Es ist aber zu vermuten, dass sich das Fettsäurederivat mit der Zeit über Autoxidation zersetzt oder polymerisiert. Um eine stabile Lagerung des Naturstoffes zu gewährleisten wurde seine Beständigkeit in verschiedenen Lösungsmitteln untersucht. Dafür wurden jeweils ca. 5 mg 18-HEPE in CDCl₃, Benzol-*d*₆ und Ethanol-*d*₆ gelöst. Die Proben wurden im Anschluss bei Raumtemperatur gelagert und von ihnen im Abstand von mehreren Tagen und Wochen ¹H-NMR Spektren aufgenommen, um eine Zersetzung zu beobachten.

I.2-Diskussion der Ergebnisse

Von den aufgenommenen Spektren sind jeweils die Verschiebungen von ca. 5 – 7 ppm in der Graphik gezeigt. Veränderungen lassen sich am besten anhand der Signale der allylischen Protonen erkennen. Eine eindeutige Zersetzung von 18-HEPE zeigt sich sowohl in Chloroform als auch in Benzol.

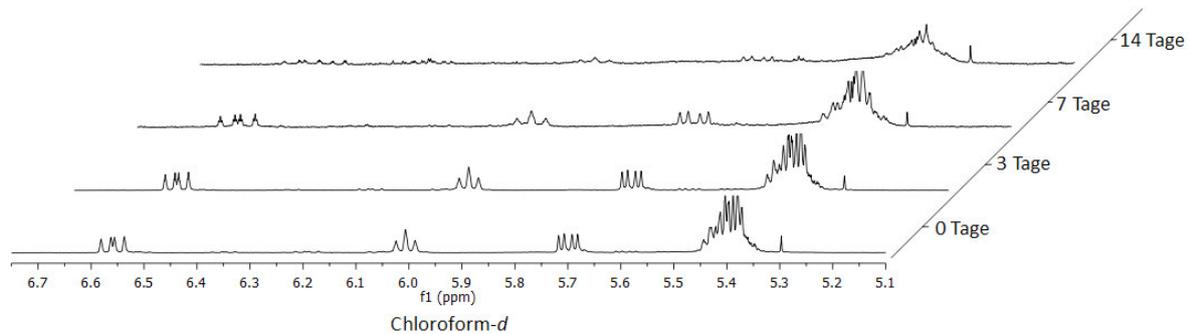


Abbildung I-37: ¹H-NMR von 18-HEPE in CDCl₃ zur Bestimmung der Stabilität.

In Chloroform sind schon nach einer Zeitspanne von einer Woche erste Anzeichen zu erkennen (Abb. I-37). Die Signalpeaks der Protonen nehmen merklich an Intensität ab und in dem Bereich von etwa 6.1 – 6.4 ppm sind neue kleine Peaks zu sehen. Nach weiteren 7 Tagen sind die Protonensignale, welche zu 18-HEPE gehören, nur noch sehr klein und gehen fast im Rauschen unter. Zusätzlich sind zahlreiche neue Protonensignale dazugekommen. 18-HEPE ist demnach eindeutig nicht lagerungsbeständig in CDCl₃.

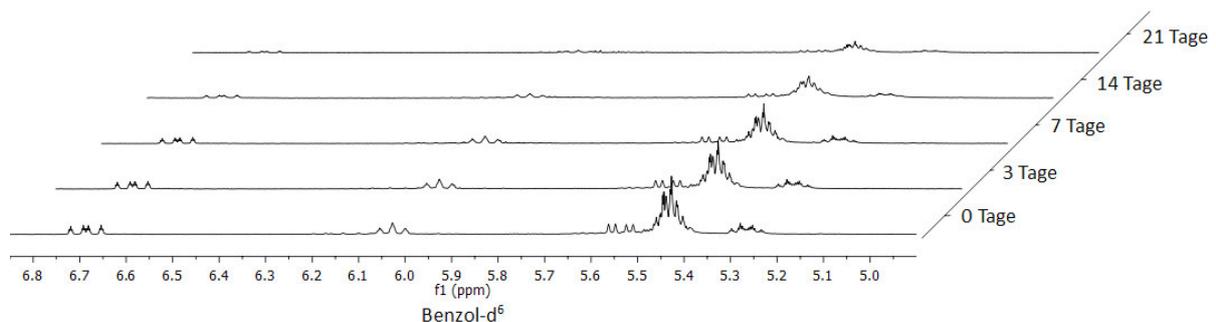


Abbildung I-38: ¹H-NMR von 18-HEPE in Benzol-d₆ zur Bestimmung der Stabilität.

Ähnliches war mit Benzol zu beobachten (Abb. I-38). Auch hier ist eine Abnahme der Intensität der Protonensignale zu erkennen und nach einer Lagerung von 21 Tagen sind die signifikanten Signale fast verschwunden. Anders als bei dem Experiment in Chloroform-*d* sind aber keine neuen Signale aufgetaucht. Es ist zu vermutet, dass der Naturstoff zu unlöslichen Nebenprodukten zerfällt. Diese These wird durch einen im NMR-Röhrchen ausgefallenen Feststoff bekräftigt. Leider war dieser auch in anderen deuterierten Lösungsmittel unlöslich und konnte nicht weiter untersucht werden.

I.2-Diskussion der Ergebnisse

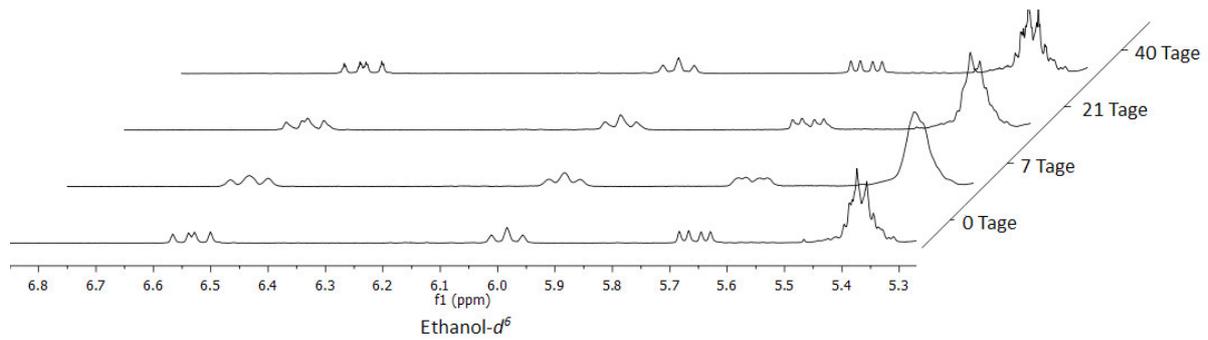


Abbildung I-39: $^1\text{H-NMR}$ von 18-HEPE in $\text{Ethanol-}d_6$ zur Bestimmung der Stabilität.

In Ethanol dagegen scheint 18-HEPE beliebig stabil zu sein (Abb. I-39). Selbst nach einer Lagerung von 40 Tagen bei Raumtemperatur sind keine Anzeichen für eine Zersetzung im NMR-Spektrum, oder durch eine Verfärbung der Lösung oder einen ausgefallenen Feststoff zu beobachten.

I.2.2. Synthese von unnatürlichen Hydroxy-PUFAs

Im Zuge der Totalsynthese von 18-HEPE wurden noch insgesamt vier weitere, unnatürliche Oxylipine über die entwickelte Syntheseroute zugänglich gemacht. Darunter drei strukturelle Derivate (I-55, I-60 und I-71), welche das gleiche Grundgerüst wie 18-HEPE besitzen und sich von diesem nur in der Anzahl oder Ausrichtung der Doppelbindungen unterscheiden (Abb. I-40). Analog zum Naturstoff sollten diese auf ihre biologische Aktivität hin untersucht und verglichen werden. Des Weiteren wurde ein ^{13}C -gelabeltes 18-HEPE [^{13}C]-I-1 synthetisiert. Durch die eingebauten Kohlenstoffisotope ist dieses Derivat um annähernd 2 u schwerer als das natürlich vorkommende 18-HEPE. Folglich ist es anhand von Massenspektroskopie eindeutig von diesem zu unterscheiden. In biologischen Tests lassen sich anhand der Isotopenmarkierung auch mögliche Metaboliten identifizieren.

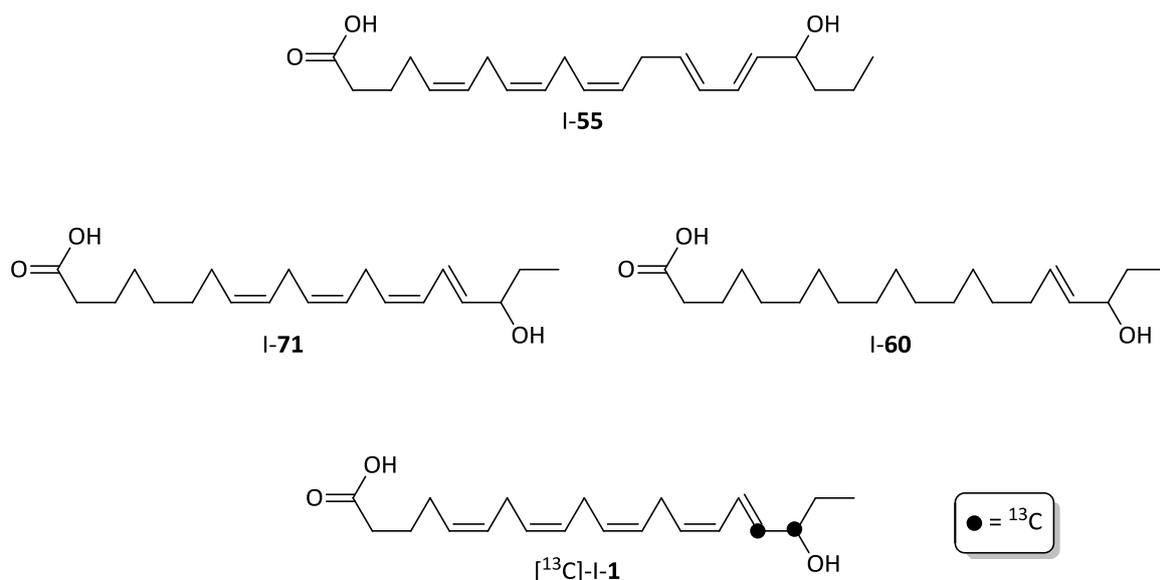


Abbildung I-40: Über die Syntheseroute synthetisierte unnatürliche Oxylipine.

I.2.2.1. Synthese von Strukturellen 18-HEPE Derivaten

Das Derivat **I-55** konnte ausgehend vom Aldehyd *trans*-**I-30** zugänglich gemacht werden, welches über eine *Swern*-Oxidation aus dem Alkohol **I-4** synthetisiert wurde. Unter diesen Oxidationsbedingungen kommt es zu einer *trans*-Isomerisierung der mit dem Carbonyl in Konjugation stehenden C14-C15 Doppelbindung (Siehe Kapitel I.2.1.3, Oxidation von **I-30**).

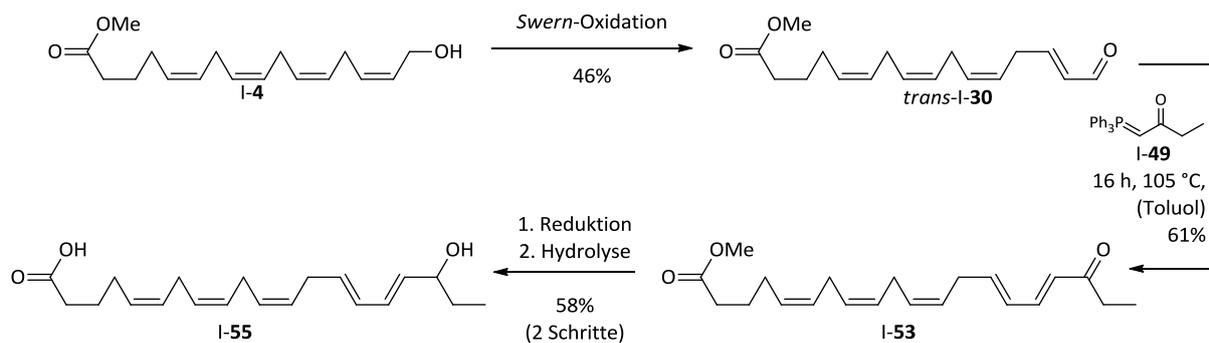


Abbildung I-41: Synthese des Oxylipins **I-55** über die erarbeitete Syntheseroute.

Analog zur Synthese von 18-HEPE erfolgte im nächsten Schritt eine *trans*-selektive *Wittig*-Reaktion mit dem stabilen Phosphorylen **I-49**, um die zweite *trans*-Doppelbindung aufzubauen und das Keton einzufügen (Abb. I-41). Anders als in der Synthese des Naturstoffes lieferte hier die klassische *Wittig*-Reaktion auch bei hohen Temperaturen das Keton **I-53** in guten Ausbeuten von 61%. Zurückzuführen ist dies vermutlich darauf, dass sowohl im Edukt als auch im Produkt die C14-C15 und C16-C17 Doppelbindungen, welche mit den Carbonylen in Konjugation stehen, beide *trans*-ständig sind. Dadurch ist die Gefahr einer *cis*-/*trans*-Isomerisierung sehr viel geringer und die Verbindungen insgesamt stabiler. Über eine Reduktion des Ketons **I-53** unter *Luche*-Bedingungen und einer Hydrolyse des Methylesters mit Lithiumhydroxid konnte das unnatürliche Hydroxy-PUFA **I-55** endgültig erhalten werden.

Für die Synthese des gesättigten 18-HEPE Derivates **I-60** wurden die Doppelbindungen des Tetraens **I-4** zunächst vollständig reduziert (Abb. I-42). Diese Hydrierung gelang mit Palladium auf aktivierter Holzkohle in einer Ausbeute von 81%. Zur Vollendung der Synthese erfolgte analog eine Oxidation des Alkohols mit IBX, eine anschließende *Wittig*-Reaktion mit dem Phosphorylen **I-49**, Reduktion des Ketons und letztendlich die Hydrolyse zur freien Säure.

I.2-Diskussion der Ergebnisse

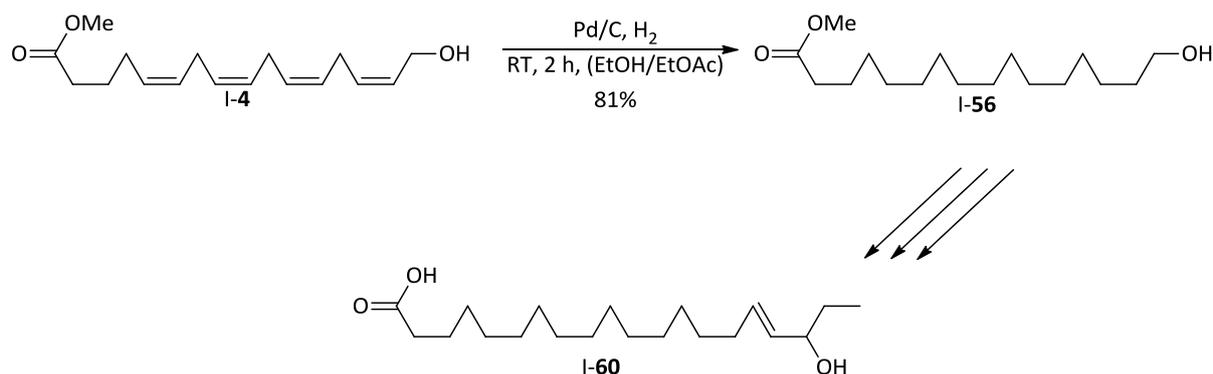


Abbildung I-42: Synthese des gesättigten Oxilypins I-60.

Für die Synthese des Derivats I-71, welches im Grundgerüst eine *cis*-Doppelbindung weniger besitzt, musste zunächst das Trialken I-68 zugänglich gemacht werden. Dafür wurde in drei Schritten der Noninmethylester I-64 ausgehend von Propargylalkohol synthetisiert. Dieser wurde mit einem Überschuss *n*BuLi deprotoniert und mit 1-Bromhexan umgesetzt. In einer so genannten Alkin-Zipper-Reaktion⁸⁹ wurde anschließend die interne Dreifachbindung des Produktes I-61 in eine terminale umgewandelt. Diese Reaktion verläuft sehr gut in einer Ausbeute von 80% unter Verwendung von Diaminopropan, welches *in situ* von der Schlosser-Base⁹⁰ deprotoniert wird und die Isomerisierung in Gang setzt. Im letzten Schritt wurde der Alkohol I-64 noch zur Karbonsäure oxidiert und verestert (Abb. I-43).

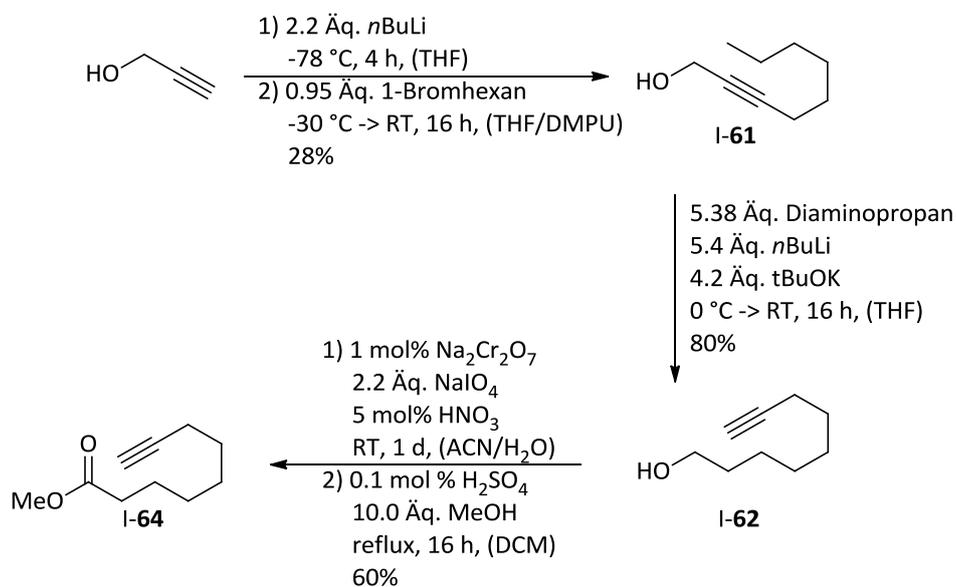


Abbildung I-43: Synthese des Hexinsäuremethylesters I-64.

Der so erhaltene Hexinsäuremethylester I-64 wurde nun in einer Substitutionsreaktion mit dem Dialkin I-19a zu dem Trialkin I-65 umgesetzt. Dieses konnte in guten Ausbeuten von

I.2-Diskussion der Ergebnisse

72% mit Hilfe des Lindlar Katalysators zum Trialken I-66 hydriert werden, welches das Grundgerüst für das Derivat bildet. Analog der Totalsynthese wurde nun noch die THP-Schutzgruppe abgespalten, der Alkohol I-67 zum Aldehyd mit IBX oxidiert und dieser einer HWE-Reaktion unterzogen. Das dabei eingebaute Keton wurde reduziert und im letzten Schritt noch der Methylester gespalten. So konnte das dritte 18-HEPE Derivat I-71 erhalten werden (Abb. I-44).

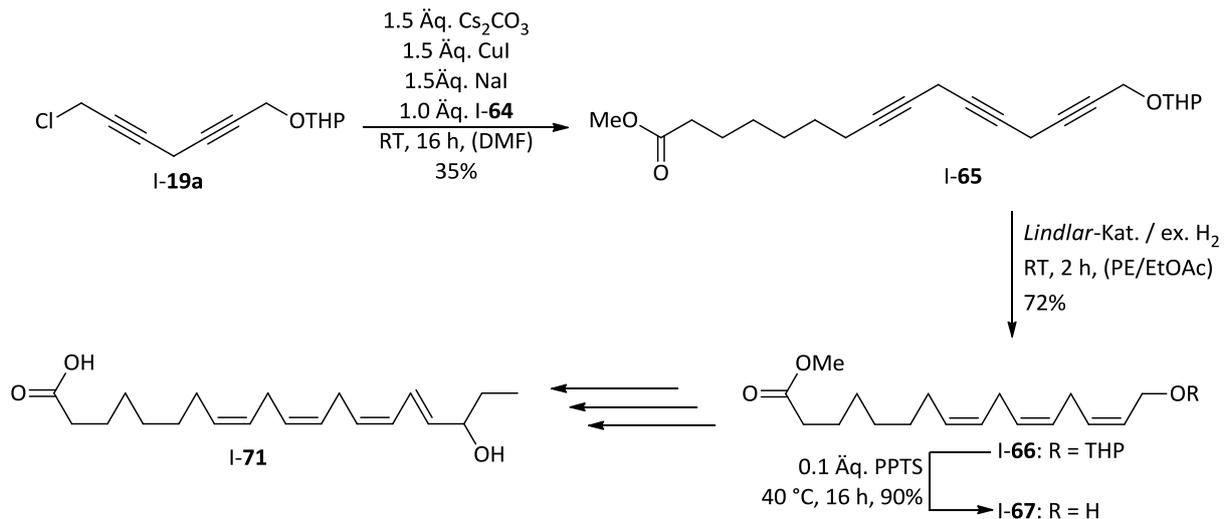


Abbildung I-44: Synthese des teilweise hydrierten 18-HEPE Derivats I-71.

I.2.2.2. Synthese von isotopenmarkierten 18-HEPE Derivaten

Das Kohlenstoffisotop ¹³C kommt in der Natur mit einer relativen Häufigkeit von ca. 1.1% vor und ist neben ¹²C mit 98.9% eins der Hauptisotope vom Kohlenstoff. Will man ein ¹³C-markiertes 18-HEPE Derivat herstellen, welches man anhand der Masse eindeutig von dem natürlich vorkommenden unterscheiden kann, muss man diese Verteilung berücksichtigen. Da 18-HEPE über 20 Kohlenstoffatome verfügt liegt die Wahrscheinlichkeit dafür, dass auch bei dem natürlich vorkommenden eines von diesen ein ¹³C-Isotop ist, bei über 20%, für zwei ¹³C-Isotopen nur noch bei knapp 2%. Um natürliches 18-HEPE von dem markierten noch eindeutig voneinander unterscheiden zu können wurde entschieden, ein Derivat mit zwei ¹³C-Isotopen herzustellen.

Aufgrund des hohen Preises ¹³C-gelabelter Bausteine sollten diese möglichst spät in der Syntheseroute in das Molekül eingebaut werden. Ideal war dafür die HWE-Reaktion, da

I.2-Diskussion der Ergebnisse

dadurch die Syntheseroute bis zum Aldehyd **I-30** unverändert bleiben konnte. Auch das ^{13}C -markierte Phosphonat **I-74** ließ sich sehr einfach aus kommerziell erhältlichen ^{13}C -markierten Grundbausteinen aufbauen.

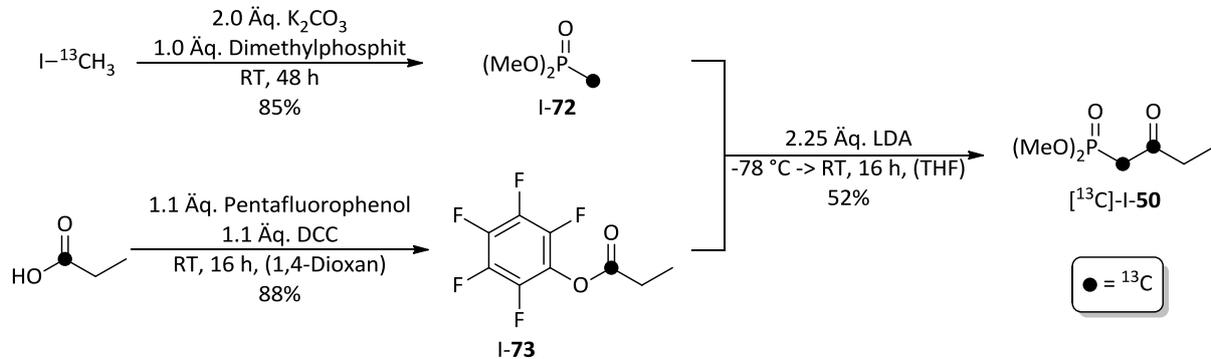


Abbildung I-45: Synthese des ^{13}C -markierten Phosphonats **I-74**.

Auf der einen Seite ließ sich aus ^{13}C -MeI über eine *Michaelis-Becker-Reaktion*⁹¹ das ^{13}C -Methylphosphosphonat **I-72** herstellen. Die Reaktion gelang unter lösungsmittelfreien Bedingungen und mit trockenem Kaliumcarbonat als Base in einer sehr guten Ausbeute von 85%. Auf der anderen Seite wurde ^{13}C -Propionsäure über eine *Steglich-Veresterung*⁹² in den Pentafluorophenylester **I-73** überführt. Die beiden ^{13}C -markierten Verbindungen wurden anschließend zusammen mit LDA in einer Substitutionsreaktion zum Phosphonat ^{13}C -**I-50** umgesetzt (Abb. I-45). Für diese Umsetzung wurden verschieden starke Basen, Additive, wie zum Beispiel Kupfer(I)iodid, oder Reaktionsbedingungen getestet. Allerdings konnten die Ausbeuten nicht über 52% angehoben werden.

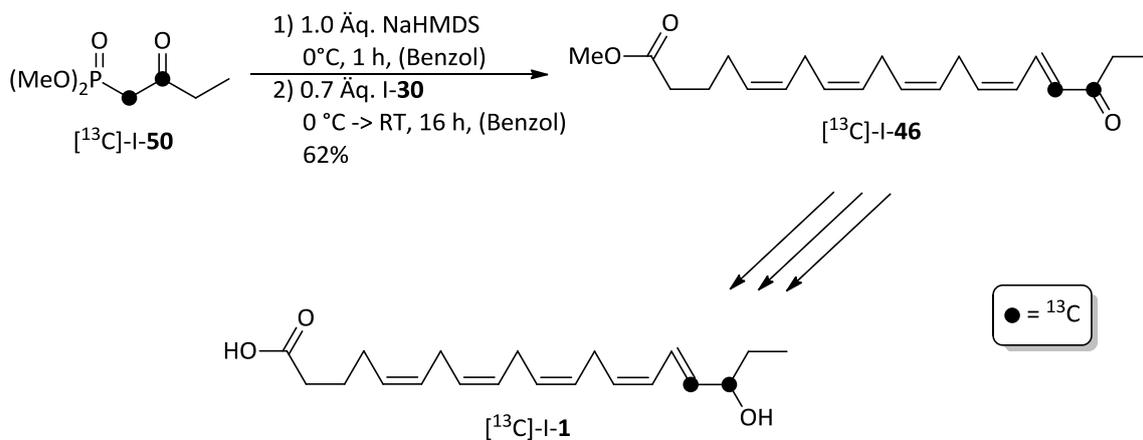


Abbildung I-46: Synthese des zweifach ^{13}C -markierten 18-HEPE Derivats ^{13}C -**I-1**.

Das zweifach ^{13}C -markierte Phosphonat konnte nun erfolgreich in einer HWE-Reaktion mit dem Aldehyd **I-30** umgesetzt und dadurch das Keton ^{13}C -**I-46** zugänglich gemacht werden.

I.2-Diskussion der Ergebnisse

Eine weitere Umsetzung analog der Syntheseroute brachte nun das gewünschte zweifach [^{13}C]-markierte 18-HEPE Derivat [^{13}C]-I-1 hervor (Abb. I-46).

Zusätzlich sollte noch ein deuteriertes 18-HEPE Derivat synthetisiert werden. Über eine Deuterierung des Tetraalkin-Bausteins I-3 mit Deuteriumgas und *Lindlar*-Katalysator ließen sich in einem Schritt gleich acht Deuteriumatome in die Zielverbindung einbauen. Analog der Syntheseroute würde dadurch das D_8 -18-HEPE Derivat D_8 -I-1 erhalten werden (Abb. I-47).

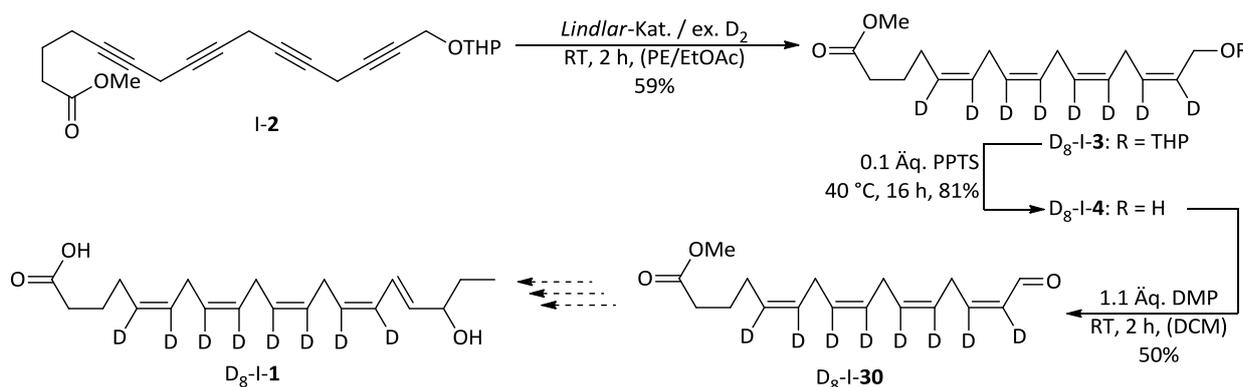


Abbildung I-47: Syntheseroute für D_8 -18-HEPE.

Die Deuterierung zum Tetraen D_8 -I-3 ließ sich sehr gut analog der klassischen *Lindlar*-Hydrierung durchführen. Das entsprechende Produkt ließ sich in einer Ausbeute von 59% isolieren und auch die THP-Schutzgruppe war gut abzuspalten. Die Oxidation zum Aldehyd D_8 -I-30 dagegen verlief schlechter als die analoge Reaktion zum hydrierten Aldehyd I-30. Weder mit IBX noch mit DMP konnte die Ausbeute auf über 50% angehoben werden. Zurückzuführen ist dies auf die Instabilität des Produkts. So wurde schon nach weniger als 24 Stunden eine teilweise Zersetzung des gelösten Aldehyds per Dünnschichtchromatographie und ^1H -NMR beobachtet. Zusätzlich bildete sich auch immer das *trans*-Isomer D_8 -*trans*-I-30 in kleinen Mengen. Diese Isomerisierung konnte zwar auch bei der Synthese des hydrierten Aldehyds I-30 beobachtet werden, kam aber nur bei der Oxidation unter *Swern*-Bedingungen vor und nicht bei Verwendung von IBX oder DMP.

Eine Unterscheidung zwischen dem gewünschten Aldehyd D_8 -I-30 und dem unerwünschten *trans*-Isomer D_8 -*trans*-I-30 konnte aufgrund der nicht vorhandenen Kopplung zwischen den vicinalen Deuteriumatomen der C14-C15 Doppelbindung nicht über die Bestimmung der Kopplungskonstante erfolgen. Die Isomere wurden stattdessen anhand der chemischen Verschiebung des Aldehyd-Protons (H_A) identifiziert (Abb. I-48). Über einen Vergleich mit

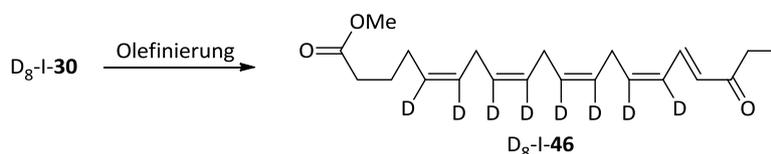
den Verschiebungen der analogen hydrierten Aldehyde konnten die Verbindungen eindeutig zugeordnet werden.

	<i>trans</i> -I-30	I-30
Y = H	9.54 ppm	10.15 ppm
Y = D	9.60 ppm	10.13 ppm

Abbildung I-48: Vergleich der chemischen Verschiebung der Aldehydprotonen H_A.

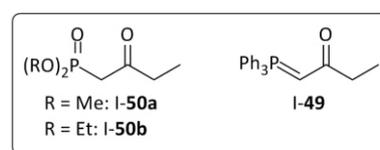
Eine weitere Umsetzung des Aldehyds in einer Olefinierung zum Keton D₈-I-46 gelang anschließend nicht mehr. Bei einer Umsetzung unter HWE-Bedingungen mit den Phosponaten I-50a oder I-50b kam es bei Temperaturen über -40 °C schon nach wenigen Stunden zu einer vollständigen Zersetzung des Aldehyds und keinerlei Produktbildung (siehe Tabelle I-5, Einträge 1, 3-6). Bei tieferen Temperaturen wurde keine oder nur eine sehr langsame Zersetzung beobachtet, allerdings wurde das Keton D₈-I-46 auch nicht gebildet (siehe Tabelle I-5, Eintrag 2).

Tabelle I-5: Studien zur Synthese des deuterierten Ketons D₈-I-46.



#	Reagenz	T [°C]	t [h]	Ergebnis
1	I-50a ^c	RT	16	Zersetzung
2	I-50a ^c	-78	16	Kein Umsatz ^a
3	I-50a ^c	-25	16	Zersetzung
4	I-50a ^c	-35	2	Zersetzung
5	I-50b ^c	-30	16	Zersetzung
6	I-49	RT	16	Kein Umsatz ^a
7	I-49	40	16	--- ^b

a) DC zeigt langsame Zersetzung des Aldehyds; b) Roh-NMR zeigt keine Produktbildung; c) Das Phosponat wurde mit NaHMDS bei 0 °C deprotoniert, anschließend wurde das Gemisch auf die angegebene Temperatur gekühlt und der Aldehyd hinzugegeben.

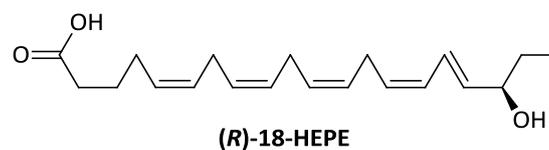


I.2-Diskussion der Ergebnisse

Auch eine *Wittig*-Reaktion mit dem Reagenz I-49 lieferte bei tiefen Temperaturen keinen Umsatz zum Produkt und bei höheren Temperaturen nur zu einer Zersetzung des Eduktes (siehe Tabelle I-5, Einträge 6 und 7). Bis zum Ende der Arbeit konnte keine Lösung oder Erklärung für dieses Problem gefunden werden, so dass die Synthese des deuterierten 18-HEPE D₈-I-1 Derivats letztendlich aufgegeben wurde.

I.3. Zusammenfassung und Ausblick

Im Zuge der vorliegenden Arbeit wurde eine neue Totalsynthese des Oxylipins 18-Hydroxyeicosapentaenoicacid (18-HEPE) entwickelt. Die Syntheseroute besteht aus elf Stufen und beinhaltet eine enzymatische Racematspaltung, um beide Enantiomere des Naturstoffs zugänglich zu machen. Zusätzlich wurden drei Derivate, welche sich strukturell von 18-HEPE ableiten sowie ein [¹³C]-Isotopenmarkiertes 18-HEPE Derivat über dieselbe Syntheseroute synthetisiert.



18-HEPE leitet sich von der ω -3-Fettsäure Eicosapentaensäure (EPA) ab. Es wird aus dieser zum einen enzymatisch über die sogenannte Archidonsäurekaskade und zum anderen über Autoxidation gebildet.⁹³ Es wird allgemein hin angenommen, dass die Aufnahme von langkettigen ω -3-mehrfach ungesättigten Fettsäuren, wie zum Beispiel Eicosapentaensäure oder Docosahexaensäure (DHA), eine gesundheitsförderliche Wirkung haben. Neue Studien zeigen, dass ein Teil der Wirkung durch die endogen gebildeten Oxidationsprodukte, den Oxylipinen, vermittelt wird. Dabei zeigt insbesondere 18-HEPE eine anti-inflammatorische Wirkung.^{94,95} Das durch die entwickelte Totalsynthese erhaltene 18-HEPE wird nun in biologischen Tests analysiert um die Hypothese „Die mit Lebensmitteln aufgenommenen Hydroxy-PUFA, insbesondere 18-HEPE, tragen signifikant zur biologischen Wirkung von langkettigen ω -3-PUFA bei“ zu untersuchen. Der erhaltene Naturstoff soll unter anderem als Standard zur Entwicklung von instrumentellen analytischen Methoden dienen, um zum Beispiel die Gehalte an 18-HEPE in EPA und DHA enthaltenen Lebensmitteln zu bestimmen und die orale Verfügbarkeit von diesem *in vitro* und *in vivo* untersuchen zu können. Weiterhin soll evaluiert werden, ob 18-HEPE zur anti-inflammatorische Wirkung von EPA und DHA beiträgt.

Für die Totalsynthese wurde zunächst eine Polyalkinin Struktur aufgebaut. Dies gelang über insgesamt drei Substitutionsreaktionen mit vier einfachen Alkineinheiten. Eine

I.3-Zusammenfassung und Ausblick

anschließende *cis*-selektive Hydrierung mit dem *Lindlar*-Katalysator lieferte das *all-cis*-Tetraen I-4 Grundgerüst des Oxylipins (Abb. I-49).

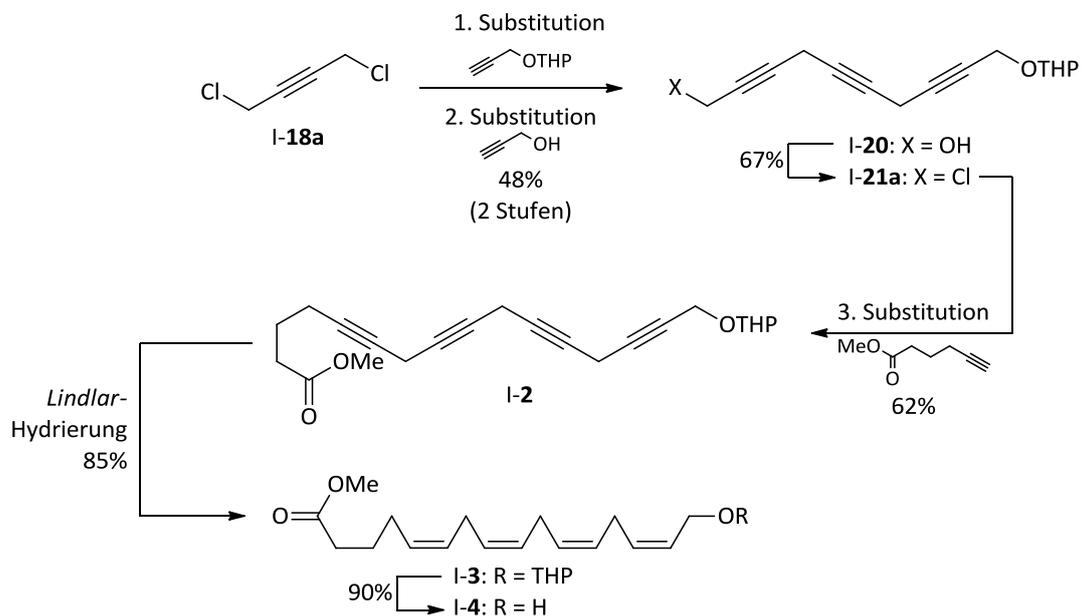


Abbildung I-49: Synthese des *all-cis*-Tetraen Grundgerüsts.

Die einzelne C16-C17 *trans*-Doppelbindung wurde in den darauffolgenden Schritten über eine Oxidation des Alkohols I-4 zum Aldehyd I-30 und anschließender *Horner-Wadsworth-Emmons*-Reaktion eingefügt. Das gleichzeitig über das Phosphonat eingefügte Keton wurde dann über eine *Luche*-Reduktion zum Alkohol (*rac*)-I-47 reduziert, welcher dann über eine enzymatische Racematspaltung in die zwei Enantiomere aufgetrennt wurde. Im letzten Schritt erfolgte eine Hydrolyse des Methylesters, womit die Synthese von (*R*)- und (*S*)-18-HEPE abgeschlossen war (Abb. I-50).

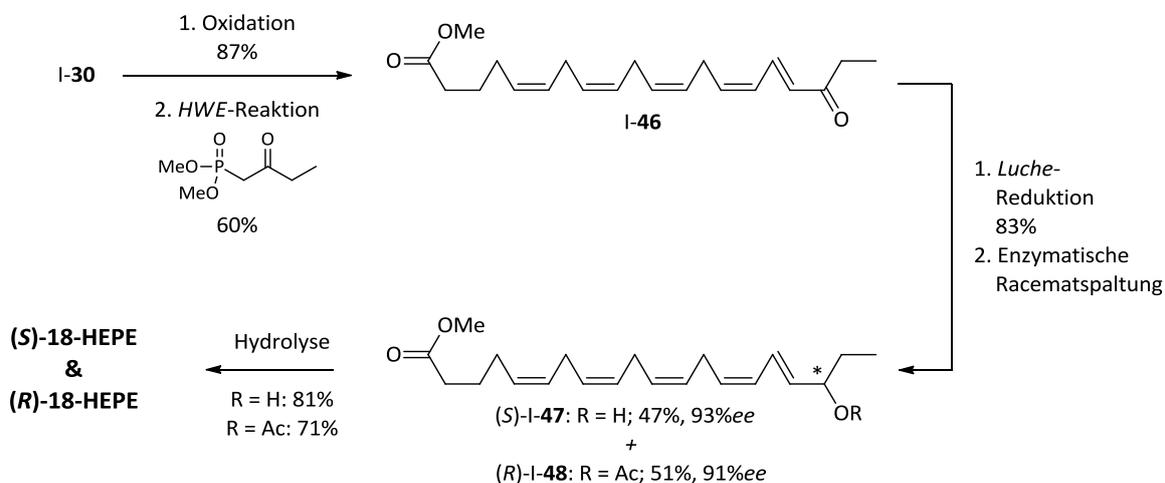


Abbildung I-50: Die letzte Stufen der Totalsynthese.

Neben dem Naturstoff wurden noch drei weitere unnatürliche Oxylipine über die gleiche Syntheseroute aufgebaut. Für die Synthese des ersten Derivats wurde der Tetraenbaustein I-4 ein weiteres Mal mit Palladium auf Aktivkohle zur ungesättigten Verbindung I-57 hydriert. Eine weitere Umsetzung analog der Totalsynthese lieferte das hydrierte 18-HEPE Derivat I-60. Eine Oxidation des Alkohols am Tetraen I-4 unter *Swern*-Bedingungen führt zu einer *trans*-Isomerisierung der C14-C15 Doppelbindung, welche mit dem Aldehyd konjugiert ist. Dieses *trans*-Isomer *trans*-I-30 wurde weiter zu dem Derivat I-55 umgesetzt. Für die Synthese des letzten Derivats wurde analog der Synthese von I-2 ein Trialkin I-65 über Substitutionsreaktionen aufgebaut, anschließend hydriert und analog der Syntheseroute weiter zum Derivat I-71 umgesetzt (Abb. I-51).

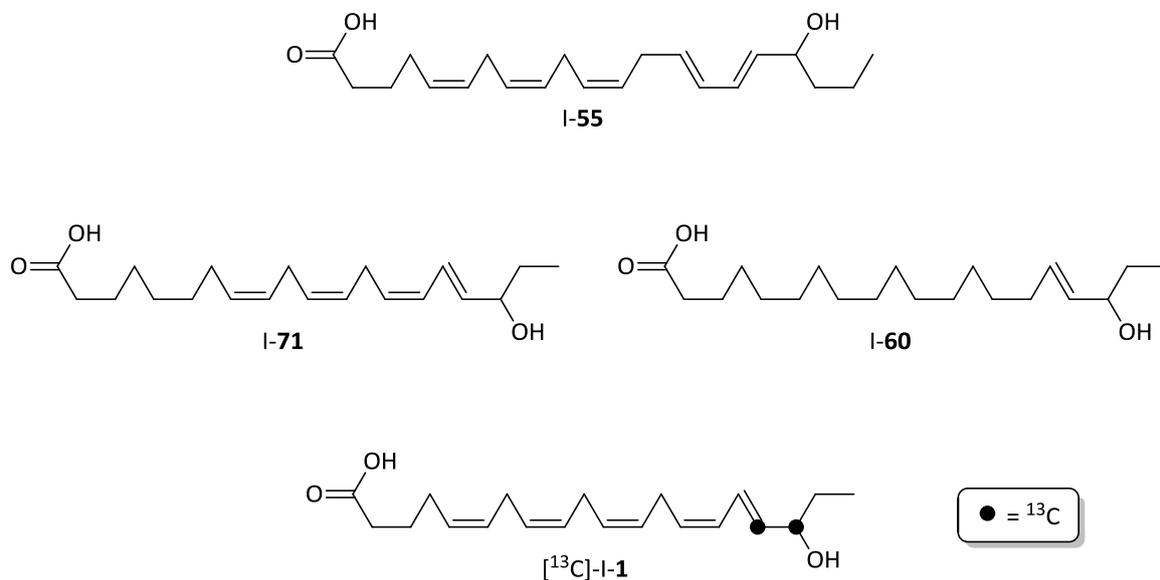


Abbildung I-51: Weitere, unnatürliche, Oxylipine, welche über die Syntheseroute erhalten wurden.

Zu guter Letzt wurde noch ein [¹³C]-Isotopen markiertes 18-HEPE Derivat [¹³C]-I-1 hergestellt. Die zwei [¹³C]-Kohlenstoffisotopen wurden dabei über ein entsprechendes Phosphonat in der *Horner-Wadsworth-Emmons*-Reaktion eingefügt.

Die synthetisierten natürlichen und unnatürlichen Derivate wurden der Arbeitsgruppe von Prof. Schebb übergeben. Dort sollen sie als Standard für die Entwicklung und Etablierung von instrumentell analytischen Methoden dienen. Mit diesen soll untersucht werden, in welcher Konzentration die entsprechenden Oxylipine in unterschiedlichen Lebensmitteln, in biologischen Proben aus *in vitro* Experimenten oder im Blutplasma vorkommen. Des

Weiteren werden die Proben, insbesondere 18-HEPE, in *in vitro* und später auch in *in vivo* Experimenten, auf ihre biologische Aktivität hin untersucht.

Da gezeigt werden konnte, dass die Syntheseroute sehr variabel ist und in der Lage ist, verschiedene unnatürliche 18-HEPE Derivate hervorzubringen, ließen sich in Zukunft eine große Anzahl weiterer unnatürlicher Oxilipine aufbauen (Abb. I-52). Theoretisch kann über das Einfügen der richtigen Alkine in den Substitutionsreaktionen die Anzahl der *cis*-Doppelbindungen beliebig variiert sowie die gesamte Kettenlänge des unnatürlichen Oxilipins bestimmt werden. Des Weiteren könnte über eine radikalische Reduktion des Polyin-Bausteins ein Derivat erhalten werden, bei welchem alle Doppelbindungen *trans*-konfiguriert vorliegen.⁹⁶ Für diese radikalische Reduktion müsste vermutlich nur der Methylester entsprechend geschützt werden.

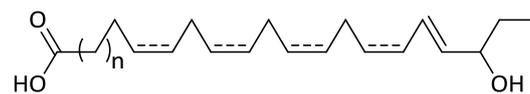


Abbildung I-52: Potentielle Zielverbindungen

Interessant wäre auch eine weitere Oxidation von (*R*)- und (*S*)-18-HEPE. Dadurch ließen sich weitere EPA Metaboliten, die sogenannten Resolvine, erhalten (Abb. I-53). Hierfür müssten selektive Oxidationsmethoden gefunden werden. Für die Synthese von Resolvin E3 aus 18-HEPE haben *Makoto Arita et al.* gezeigt, dass sich dies mit soybean Lipoxygenase durchführen lässt.⁹⁷

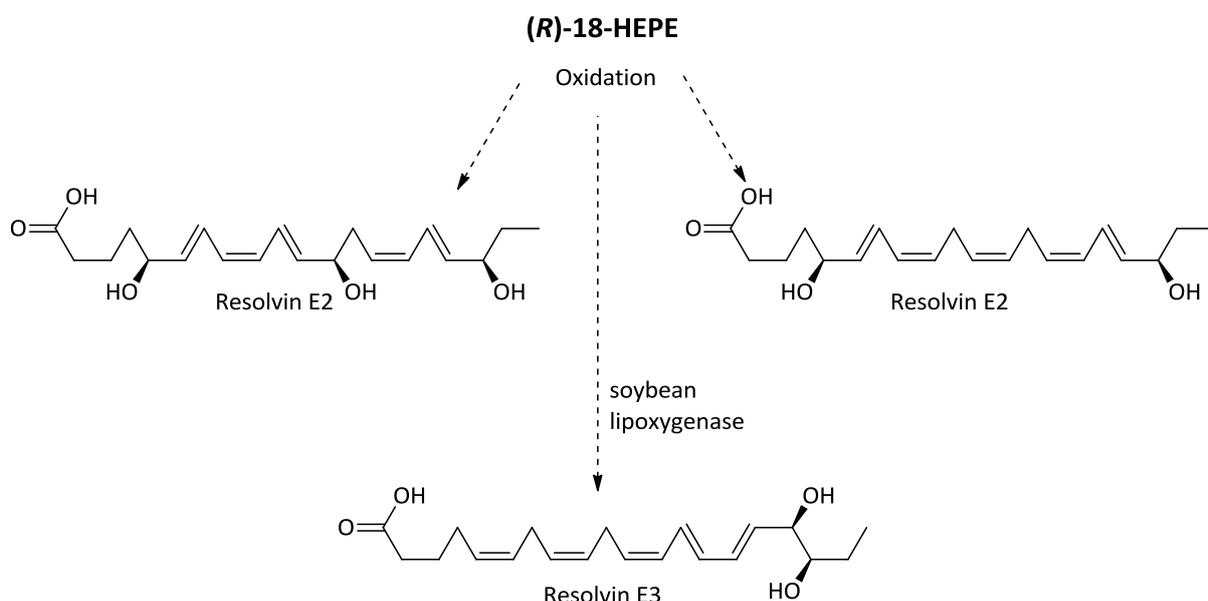


Abbildung I-53: Mögliche Synthese von Resolvinen aus 18-HEPE.

***II. Studien zur Reaktivität von auf Aminosäuren
basierender geminaler Diazide***

II.1. Einleitung und Zielsetzung

Seit *Peter Grieb* 1864 mit Phenylazid die erste Synthese einer organischen Azidverbindung publizierte,⁹⁸ gewann diese interessante und energiereiche Substanzklasse zunehmend an Bedeutung und Interesse in der chemischen Forschung.⁹⁹ Als die bekanntesten Reaktionen, in denen organische Azide als Intermediate eingesetzt werden, ist die *Curtius-Umlagerung*¹⁰⁰ zu erwähnen, welche schon Ende des 19. Jhd. entwickelt wurde, die *Staudinger-Reaktion*¹⁰¹ und natürlich die *Huisgen-Cycloaddition*,¹⁰² welche sich heute in der „Click-Chemie“ einer großen Beliebtheit erfreut.¹⁰³ Anwendungen finden diese Reaktionen auch im industriellen Bereich zur Synthese von Heterocyclen und zum Aufbau funktioneller Gruppen in Arzneimitteln.¹⁰⁴ Neben dem großen Interesse an organischen Aziden spielen geminale Diazide hingegen nur eine untergeordnete Rolle. Obwohl seit 1908 bekannt,¹⁰⁵ sind bislang nur wenige Synthesemethoden und Anwendungen veröffentlicht worden und meist spielen die Diazide in diesen Veröffentlichungen selbst nur eine untergeordnete Rolle.^{106,107} Grund für das mangelnde Interesse liegt wohl in der potentiellen Gefahr, die von Aziden und insbesondere Diaziden ausgeht. Denn trotz oft fehlender wissenschaftlicher Grundlagen¹⁰⁸ werden diese als potentiell hochgradig explosionsgefährlich eingestuft.

In den letzten Jahren entwickelten *Kirsch et al.* Methoden zur einfach und mehrfach Azidierung von organischen Verbindungen und stellten Untersuchungen zu deren Reaktivität an.^{109,110} Unter anderem wurden zwei Protokolle zur Synthese von α,α -Diazido-1,3-dicarbonylen veröffentlicht. Verschiedene 1,3-Dicarbonyle, wie zum Beispiel Malonate und β -Ketoester lassen sich mit diesen oxidativ diazidieren (Abb. II-1).

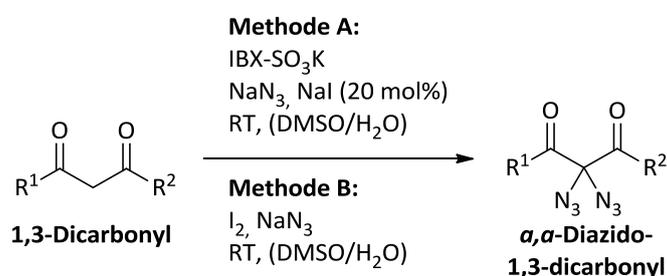


Abbildung II-1: Diazidierung von 1,3-Dicarbonylen nach *Kirsch et al.*

Bei Methode A dient IBX-SO₃K¹¹¹ als Oxidationsmittel und wird in Verbindung mit katalytischen Mengen an Natriumiodid und einem Überschuss an Natriumazid eingesetzt.¹¹²

II.1-Einleitung und Zielsetzung

Alternativ kann auch, analog Methode B, eine stöchiometrische Menge an elementarem Iod verwendet werden.¹¹³ Beide Methoden bieten sehr milde Bedingungen für eine Diazidierung, tolerieren eine große Bandbreite an unterschiedlichen funktionellen Gruppen und liefern in der Regel sehr gute Ausbeuten.

Bei weiteren Studien wurde dann eine interessante Reaktivität entdeckt. α,α -Diazido- β -ketoester sind sehr gute Acyldonoren und reagieren mit Aminen direkt zu Amid.¹¹⁴ Die C2-C3 Kohlenstoffbindung des Diazids wird dabei aufgebrochen und 2,2-Diazidoacetat wird als unkonventionelle Abgangsgruppe abgespalten (Abb. II-2). Die Art dieser Reaktion war vorher nicht beschrieben, der Mechanismus lässt sich aber am ehesten über eine Art retro-Claisen-Reaktion erklären.¹¹⁵

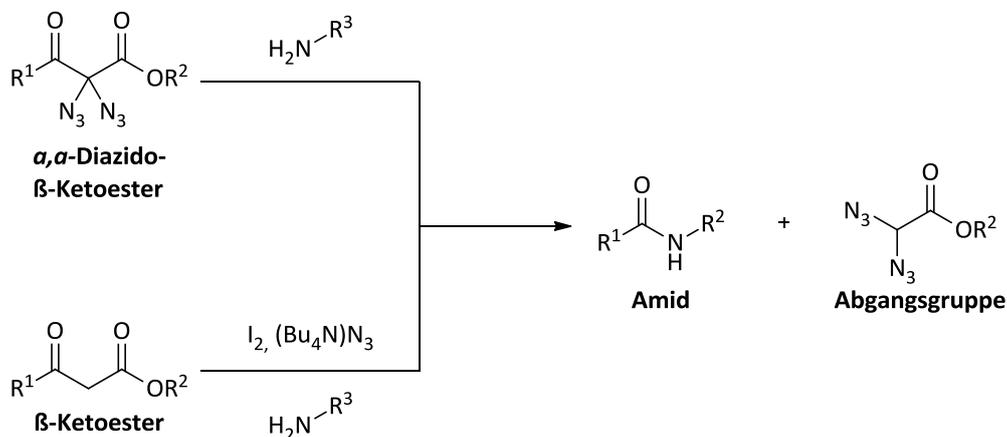


Abbildung II-2: Reaktion von α,α -Diazido- β -ketoester mit Aminen.

Diese Umsetzung toleriert eine Vielzahl unterschiedlicher funktioneller Gruppen und Lösungsmittel und bedarf meist keinen zusätzlichen Reagenzien um das Amid in hohen Ausbeuten zu liefern. Zusätzlich besteht die Möglichkeit der Amidbildung direkt aus dem β -ketoester. Dafür wird das korrespondierende Diazid mit Iod und $(Bu_4N)N_3$ als Azidquelle *in situ* gebildet und reagiert direkt mit einem Amin zum Amid weiter. Dadurch ist es nicht mehr notwendig, das Diazid zu isolieren.

Es bedarf keiner besonderen Ausführung um hervorzuheben, welche wichtige Rolle die Amidbindung sowohl in der Natur als auch in der industriellen Synthese spielt. Aufgrund ihrer Omnipräsenz in verschiedenen Naturstoffen und ebenso Proteinen, genauso wie in synthetischen Polymeren und Arzneistoffen, ist es für einen Chemiker wichtig, auf ein großes Repertoire an Methoden zurückgreifen zu können um Amidbindungen aufzubauen. Auch wenn schon zahlreiche Forschungen zu diesem Thema getätigt wurden um dieses Repertoire

II.1-Einleitung und Zielsetzung

aufzubauen,¹¹⁶ gibt es noch immer nicht die eine allumfassende Methode. Selbst der Aufbau von einfachen Amiden kann noch Probleme bereiten, was zu einer Verwendung von exotischen und teuren Kupplungsreagenzien führt. Besonders bei der Kupplung von sterisch anspruchsvollen Systemen können die gängigen Methoden oft versagen.¹¹⁷ Ein weiteres Problem ist die Notwendigkeit von stöchiometrischen Mengen der Kupplungsreagenzien, was eine schlechte Atomökonomie zur Folge hat. Auch die *American Chemical Society Green Chemistry* erkannte dieses Problem und rief 2007 zur Entwicklung neuer, atomökonomischeren Methoden auf.¹¹⁸

Im Rahmen dieser Arbeit sollte die von Kirsch *et al.* gefundene Reaktion zum Aufbau von Amid-Bindungen aus α,α -Diacido-dicarbonylen weiter untersucht werden. Es sollte getestet werden, ob sich diese Methode auf die Synthese von Peptiden anwenden lässt. Das Ziel war es Peptidbindungen, also Amidbindungen zwischen zwei Aminosäuren, mit guten Ausbeuten und Selektivitäten aufzubauen (Abb. II-3).

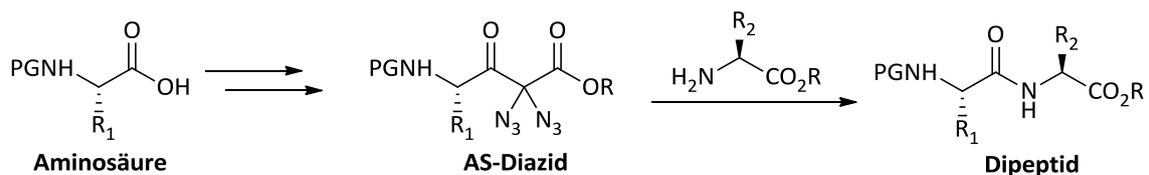


Abbildung II-3: Geplante Synthese eines Dipeptids über die neue Methode.

II.2. Diskussion der Ergebnisse

II.2.1. Synthese der geminalen Diazide

Für die ersten Testreaktionen wurde zunächst Boc-L-Alanin **II-1a** als einfachste, chirale Aminosäure ausgewählt. Für die Umwandlung in den korrespondierenden β -Ketoester standen prinzipiell zwei Wege zur Verfügung. Bei der Methode A wurde die Aminosäure mit CDI aktiviert und mit dem Enolat von *tert*-Butylacetat umgesetzt,¹¹⁹ was den β -Ketoester **II-3a** in einer Ausbeute von 51% lieferte. Weniger gut funktionierte die Methode B, der „Meldrumssäure Weg“. Dabei wurde zunächst ein Meldrumssäurederivat aus Boc-L-Alanin synthetisiert und anschließend bei hohen Temperaturen mit *tert*-Butylalkohol geöffnet.¹²⁰ Der β -Ketoester **II-3a** konnte so in nur 23% Ausbeute über zwei Schritte erhalten werden (Abb. II-4). Auch wenn Methode A bessere Ausbeuten lieferte, zeigte eine Überprüfung der Enantiomerenreinheit eine stärkere Racemisierung der über diesen Weg erhaltenen Produkte. Da sich der Enantiomerenüberschuss des β -Ketoesters **II-3a** nicht mittels einer chiralen HPLC bestimmen ließ, musste dieser indirekt über den Enantiomernüberschuss der daraus erhaltenen Diazide abgeleitet werden. Das Diazide, welches aus dem β -Ketoester der Methode B erhalten wurde, weist einen Enantiomerenüberschuss von 96% auf. Methode A lieferte nur 74%*ee*. Vermutlich führte der Einsatz der starken Base LDA zu einer teilweisen Racemisierung der Aminosäure. Da 74%*ee* für einen weiteren Syntheseverlauf ungeeignet waren, wurde für weitere β -Ketoester-Synthesen nur noch Methode B verwendet, auch wenn diese weitaus geringere Ausbeuten lieferte.

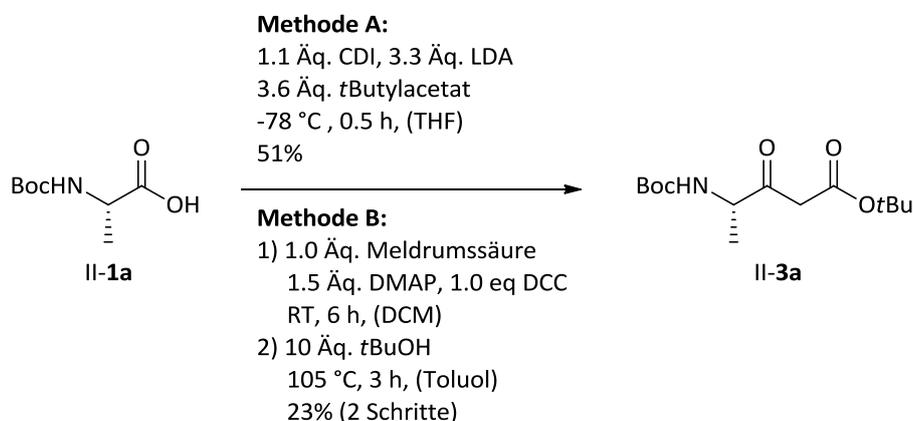


Abbildung II-4: Methoden für die Synthese des β -Ketoesters **II-3a**.

II.2-Diskussion der Ergebnisse

Neben Boc-L-Alanin wurden auch noch Boc-L-Leucin **II-1b** und Boc-Glycin **II-1c** in die entsprechenden β -Ketoester und Diazide umgewandelt. Die Synthese der β -Ketoester verlief dabei problemlos mit 15% Ausbeute über zwei Schritte für **II-3b** und 43% Ausbeute für **II-3c** (Abb. II-5). Da Glycin kein chirales Zentrum besitzt, konnte hierbei für die Umsetzung die effektivere Methode A verwendet werden.

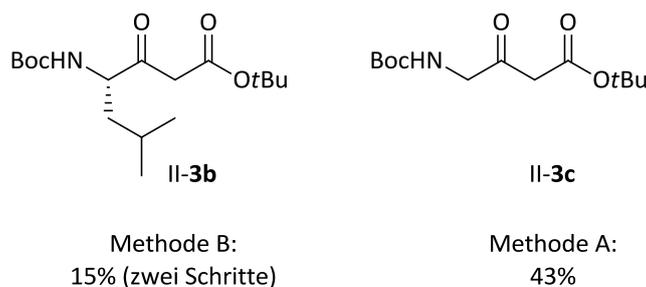


Abbildung II-5: Weitere hergestellte β -Ketoester.

Im nächsten Schritt erfolgte die Umwandlung der β -Ketoester **II-3a** in die korrespondierenden geminalen Diazide **II-4a** über die in der Arbeitsgruppe entwickelten Methoden.^{121,122} Bei Methode A wurde der β -Ketoester mit IBX-SO₃K als Oxidationsmittel zusammen mit Natriumiodid und einem zehnfachen Überschuss an Natriumazid umgesetzt. Das Diazid **II-4a** konnte so in einer Ausbeute von 52% erhalten werden. Bessere Ausbeuten lieferte die Methode B, bei der elementares Iod zusammen mit einem Überschuss an Natriumazid eingesetzt wurde. Das Diazid konnte dabei mit einer Ausbeute von 72% erhalten werden (Abb. II-6).

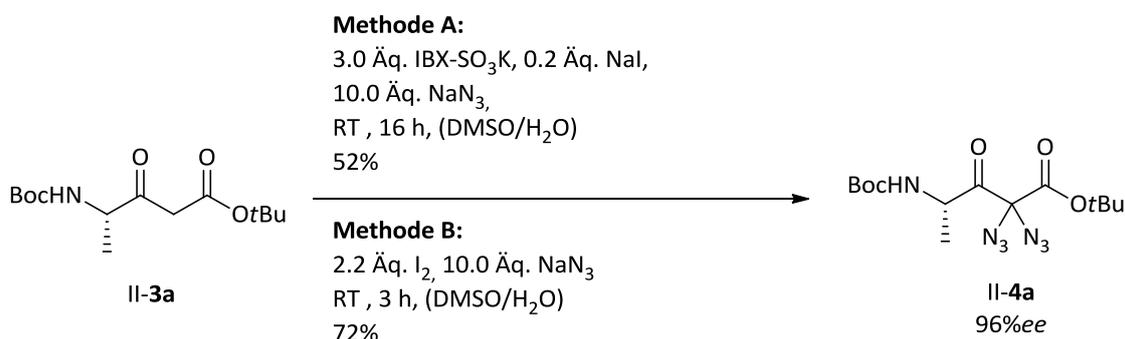


Abbildung II-6: Diazidierung des β -Ketoesters.

Die Diazidierung des Leucin Derivates **II-3b** klappte sehr gut mit einer Ausbeute von 79%, auch der Enantiomerenüberschuss lag mit 93% noch in einem akzeptablen Bereich. Das Glycin Derivat **II-3c** hingegen ließ sich über keine Methode in das Diazid **II-4c** überführen. Es kam immer zu einer Zersetzung des Ausgangsmaterials und es bildete sich eine komplexe

Produktmischung. Das gewünschte Diazid **II-4c** konnte daraus nie erhalten werden (Abb. II-7).

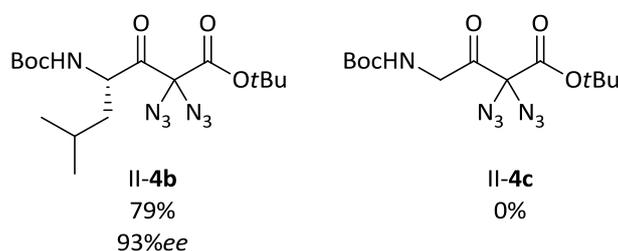


Abbildung II-7: Erhaltene geminale Diazide.

Um dennoch ein geminales Diazid Glycin-Derivat zu erhalten wurden verschiedene Modifikationen des dem β -Ketoester **II-3c** hergestellt. Es sollte überprüft werden, ob eine Variation der Stickstoff-Schutzgruppe die Reaktivität des β -Ketoester in den Diazidierungs-Reaktionen positiv verändern kann. Es konnten verschiedene geschützte Glycin β -Ketoester erhalten werden, unter anderem Fmoc **II-3e** und Cbz **II-3d**, aber auch ein β -Ketoester mit Phenyl und Methyl substituierten Amin **II-3j**. (Abb. 8).

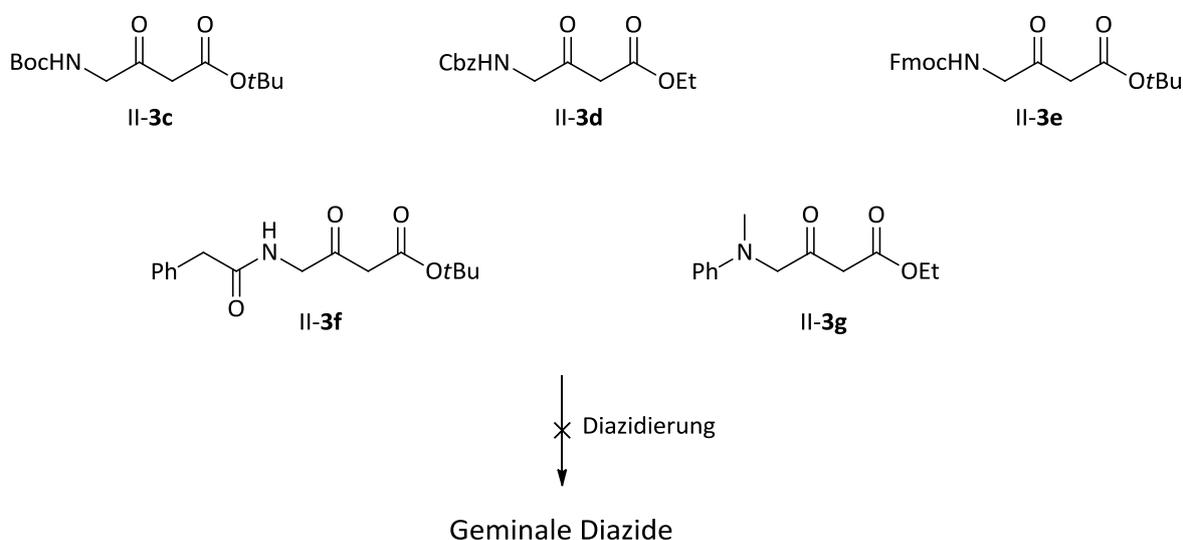


Abbildung II-8: Verschiedene synthetisierte Glycin Derivate.

Leider zeigten auch diese β -Ketoester keine Verbesserung in der Reaktivität. Keines ließ sich über die bekannten Methoden in die korrespondierenden geminalen Diazide umwandeln, sondern sie zersetzten sich unter den Reaktionsbedingungen. Weitere Versuche zur Synthese von Glycin basierten Diaziden wurden deshalb an dieser Stelle eingestellt.

II.2.2. Reaktivität der geminalen Diazide

Mit den zwei erhaltenen geminalen Diaziden **II-4a** und **II-4b** konnten nun erste Tests zur Reaktivität durchgeführt werden. Dafür wurden sie jeweils mit zwei Aminen, Octylamin und Benzylamin in THF bei Raumtemperatur umgesetzt. Es bildeten sich wie erwartet die entsprechenden Amide in sehr guten Ausbeuten von bis zu 93% (Abb. 9).

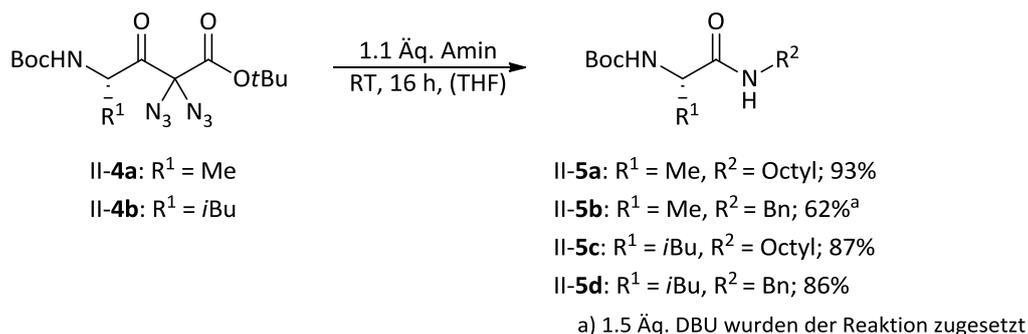


Abbildung II-9: Untersuchungen zur Reaktivität der Diazide.

Nur die Umsetzung zwischen dem Alaninderivat **II-4a** und Benzylamin verlief mit 50% Ausbeute nicht so gut. Sie konnte aber durch einen Zusatz von 1.5 Äquivalenten DBU auf 62% angehoben werden. Zwar konnten die Produkte in durchweg guten Ausbeuten isoliert werden, allerdings zeigte sich, dass das Stereozentrum der Aminosäure-Diazide unter den Reaktionsbedingungen nicht stabil ist. Es ist davon auszugehen, dass die Produkte **II-5a-d** nur als Racemate isoliert wurden. Dieser Erkenntnis wurde leider erst im späteren Verlauf der Untersuchungen gewonnen, weshalb diese Produkte nicht weiter darauf hin untersucht werden konnten. Im Kapitel II.2.3 wird auf die Racemisierung der Diazide weiter eingegangen und diese diskutiert.

Da eine Reaktion des Glycin β -Ketoesters **II-3c** zum geminalen Diazid nicht erfolgreich war, wurde eine etwas andere Methode zur Umsetzung dieses β -Ketoesters zum Amid getestet. Dafür wurde dieses mit Tetrabutylammoniumazid und Iod in das Diazid überführt und *in situ* mit Benzylamin in das Amid **II-5e** umgewandelt (Abb. 10).¹²³

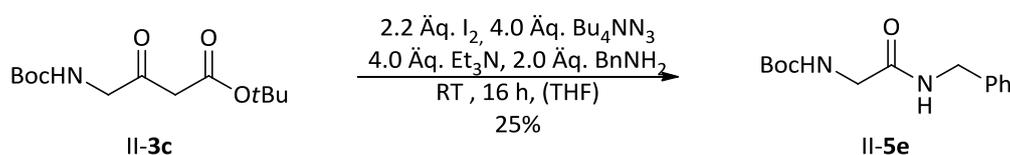


Abbildung II-10: Umsetzung des Glycin β -Ketoester **I-3c** zum Amid unter *in situ* Bedingungen.

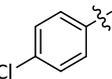
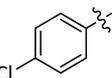
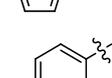
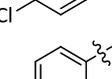
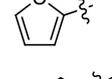
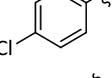
II.2-Diskussion der Ergebnisse

Die Ausbeute war mit 25% zwar sehr gering, doch zeigt dieser Versuch eindeutig, dass das geminale Diazid aus dem Glycin Derivat gebildet wird, dieses sich aber zu sehr schnell wieder zersetzt. In einer zweiten Versuchsreihe zur Reaktivität wurde untersucht, ob Aminosäureester mit dem freien Aminrest als Nucleophile auf die gleiche Art mit β -Ketoesters-Diaziden zu Amiden reagieren können (Tabelle II-1). Dafür wurde zunächst Gly-OMe·HCl zusammen mit dem Diazid II-6a umgesetzt. Um aus dem Hydrochloridsalz *in situ* das freie reaktive Amin zu generieren, wurden 1.5 Äq. Triethylamin der Reaktion zugesetzt. Diese Reaktion funktionierte auf Anhieb sehr gut und das Amid II-7a konnte mit einer Ausbeute von 72% isoliert werden (siehe Tabelle II-1, Eintrag 1). Anschließend wurden weitere, komplexere Aminosäureester auf die gleiche Art mit den zwei Diaziden II-6a und II-6b¹²⁴ umgesetzt. Auch hier konnten im Allgemeinen gute bis sehr gute Ausbeuten erhalten werden. Bei den Experimenten zeigte sich, dass die Ausbeuten in der Regel besser sind (siehe Tabelle II-1, Einträge 2 und 3), wenn das freie Amin direkt in der Reaktion eingesetzt wird anstelle dieses *in situ* aus dem Hydrochloridsalzes zu generieren.

Tabelle II-1: Studien zur Amidbildung aus Aminosäureestern mit Diaziden.

#	R ¹	Aminosäureester	Additiv (Äq.)	Produkt	Ausbeute
1		Gly-OMe·HCl	Et ₃ N (1.5)	II-7a	72%
2		L-Ala-O ^t Bu·HCl	Et ₃ N (1.5)	II-7b	36%
3		L-Ala-OtBu ^a	---	II-7b	57%
4		L-Ala-OtBu ^a	DBU (1.5)	II-7b	68%
5		L-Ala-OtBu ^a	---	II-7c	98%
6		L-Phe-OtBu ^a	---	II-7d	75%
7		L-Phe-OtBu ^a	---	II-7e	22%
8		L-Phe-OtBu ^a	DBU (1.5)	II-7e	44%

Tabelle II-1 Fortsetzung: Studien zur Amidbildung aus Aminosäureestern mit Diaziden.

#	R ¹	Aminosäureester	Additiv (Äq.)	Produkt	Ausbeute
9		L-Ser-OtBu ^a	---	II-7f	92%
10		L-Ser-OtBu ^a	---	II-7g	45%
11		L-Ser-OtBu ^a	DBU (1.5)	II-7g	71%
12		L-Trp-OtBu ^a	---	II-7h	33%
13		L-Trp-OtBu ^a	DBU (1.5)	II-7h	92%
14		L-Trp-OtBu ^a	---	II-7i	32%
15		L-Trp-OtBu ^a	DBU (1.5)	II-7i	41%
16		L-Met-OMe ^a	---	II-7j	13%
17		L-Met-OMe ^a	DBU (1.5)	II-7j	17%
18		L-Met-OMe ^a	---	II-7k	35%
19		L-Met-OMe ^a	DBU (1.5)	II-7k	42%

a) Das freie Amin wurde durch Extraktion des Hydrochlorid Salzes mit wässriger Et₃N-Lösung und Et₂O erhalten.

Des Weiteren konnten die Versuche zeigen, dass ein Zusatz von 1.5 Äq. DBU zu der Reaktion, in allen Fällen eine Steigerung der Ausbeute bewirken kann. So konnte bei der Reaktion zwischen L-Ala-OtBu und dem Furansubstituierten Diazid II-6a die Ausbeute durch die Zugabe von DBU auf 68% gegenüber 57% gesteigert werden (siehe Tabelle II-1, Einträge 3 und 4). Erfreulicherweise reagierte auch die relativ komplexe Aminosäure Tryptophan, welche noch ein sekundäres Amin in der Seitenkette trägt, sehr gut mit den getesteten Diaziden. Hier konnte der Zusatz von DBU die Ausbeute fast verdreifachen, auf 92% gegenüber 33% ohne DBU (siehe Tabelle II-1, Einträge 3 und 4). Serin und Phenylalanin dagegen reagierten auch ohne einen Zusatz von DBU mit dem Diazid II-6a mit sehr guten Ausbeuten von 92% beziehungsweise 75% (siehe Tabelle II-1, Einträge 6 und 9). Nur sehr schlechten Umsatz zeigte die schwefelhaltige Aminosäure Methionin. Mit dem Diazid II-6b ließ sich maximal 42% Produkt isolieren und mit II-6a sogar nur 17%.

II.2-Diskussion der Ergebnisse

Abschließend lässt sich zu dieser Versuchsreihe feststellen, dass es nicht möglich ist eine Vorhersage zur Reaktivität zu machen. Keiner der eingesetzten Aminosäureester reagiert sehr gut mit beiden getesteten Diaziden. Entweder sie lieferte gute Ausbeuten mit **II-6a** oder **II-6b**, aber nie mit beiden. Der Zusatz von DBU hingegen zeigte immer eine Steigerung der Ausbeuten.

Um die Reaktivität der geminalen Diazide mit komplexeren Peptiden zu testen, wurde das Tripeptid **II-8**, Cbz-Gly-Ile-Trp-OtBu synthetisiert und unter den gleichen Bedingungen mit dem Diazid **II-6a** umgesetzt (Abb. II-11).

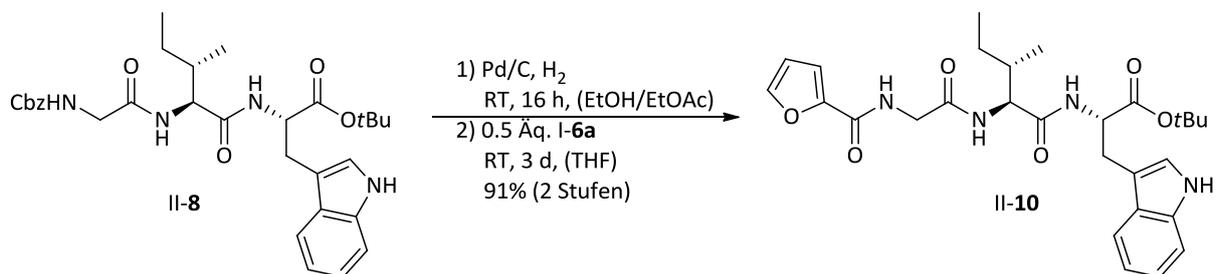
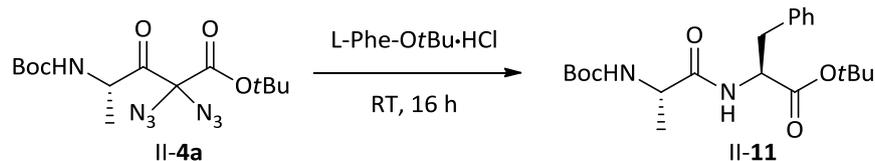


Abbildung II-11: Amidbildung aus einem Tripeptid mit einem Diazid.

Das Cbz-geschützte Tripeptid **II-8** wurde zunächst hydrogenolytisch entschützt und anschließend in THF ohne weitere Additive mit dem Diazid umgesetzt. Das entsprechende Amid **II-10** konnte dabei in einer Ausbeute von 91% über zwei Stufen erhalten werden. Somit konnte gezeigt werden, dass auch komplexere Peptide sehr gut mit Diaziden reagieren können.

Die Experimente haben gezeigt, dass Aminosäuren in die korrespondierenden β -Ketoester Diazide überführt werden können und diese mit einfachen Aminen zu den Amidien reagieren. Außerdem lassen sich auch verschiedene Aminosäuren als Nukleophile mit geminalen Diaziden zu den Amidien umsetzen. Als nächster logischer Schritt sollte die Umsetzung eines Aminosäure β -Ketoester-Diazids mit einer Aminosäure untersucht werden. Diese Reaktion würde ein einfaches Dipeptid hervorbringen. Für anfängliche Tests wurde als Diazid das Alanin Derivat **II-4a** gewählt und als Nukleophil die Aminosäure L-Phe-OtBu·HCl. Die Umsetzung wurde in verschiedenen Lösungsmitteln und unter Zusatz verschiedener Additive durchgeführt.

Tabelle II-2: Studien zur Dipeptidsynthese aus einem Diazid.



#	Additiv (Äq.)	Lösungsmittel	Ausbeute
1	Et ₃ N (3.0)	DMF	41% ^c
2	Et ₃ N (3.0)	THF	--- ^a
3	DBU (1.5)	DMF	34% ^c
4	DBU (1.5)	THF	25% ^c
5	---	Et ₃ N	50% ^c
6	---	DMF	--- ^a
7	K ₂ CO ₃	DMF	16% ^c
8	Cs ₂ CO ₃	DMF	07% ^c
9	--- ^b	DMF	20% ^c
10	--- ^b	THF	--- ^a

a) Produkt wurde nicht gebildet. b) Das freie Amin wurde eingesetzt. c) Eine Mischung aus Diastereoisomeren wurde isoliert.

Erste Versuche wurden in DMF als Lösungsmittel unter Zusatz von 3.0 Äq. Triethylamin durchgeführt. Dabei konnte das Dipeptid II-11 in einer Ausbeute von 41% erhalten werden. (siehe Tabelle II-2, Eintrag 1). Der Zusatz von DBU zeigte in diesem Falle leider keine Erhöhung der Ausbeute, sondern eine Verminderung auf 34% (siehe Tabelle II-2, Eintrag 3). In THF funktionierte die Reaktion entweder gar nicht oder durch einen Zusatz von DBU nur sehr schlecht (siehe Tabelle II-2, Einträge 2 und 4). Auch die Verwendung des freienamins, analog zu vorhergegangenen Experimenten, konnte die Ausbeute nicht steigern (siehe Tabelle II-2, Einträge 9 und 10). Anorganische Basen lieferten sehr schlechte Ausbeuten. Die bislang besten Ausbeuten konnten erreicht werden, wenn die Reaktion in reinem Triethylamin als Lösungsmittel durchgeführt wurde, hier konnte das Dipeptid mit 50% Ausbeute isoliert werden (siehe Tabelle II-2, Eintrag 5). Neben den schlechten Ausbeuten gab es bei dieser Reaktion aber das relevantere Problem, dass immer nur ein Diastereomergemisch des Produktes isoliert werden konnte. Es muss also zu einer Racemisierung während der Reaktion gekommen sein.

Bessere Ausbeuten des Dipeptids II-11 lieferte eine Umsetzung des β -Ketoester II-3a unter den „*in situ*-Bedingungen“. Zwar konnte es mit 59% isoliert werden, aber auch hier nur als Diastereomergemisch (Abb. II-12). Dieses Experiment zeigt auch, dass die Racemisierung des Diazids sehr schnell verlaufen muss.

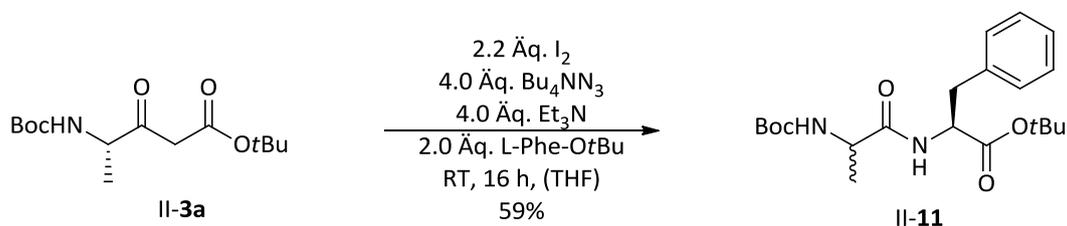


Abbildung II-12: Bildung des Dipeptids unter „*in situ*“-Bedingungen.

II.2.3. Racemisierung der β -Ketoester-Diazide

Um dieser Beobachtung weiter nachzugehen, wurde eine Versuchsreihe mit dem Diazid II-4a durchgeführt. Dieses wurde dafür mit verschiedenen Basen versetzt und nach einer gewissen Zeit der Grad der Racemisierung anhand des Enantiomerenüberschusses bestimmt. Dabei konnte eindeutig gezeigt werden, dass das Diazid selbst und das Stereozentrum insbesondere instabil gegenüber Basen sind. Wurde das Diazid mit 2.0 Äq. Triethylamin über Nacht gerührt, war eine vollständige Racemisierung zu beobachten. Ein Absenken der Reaktionszeit auf zwei Stunden zeigte dabei nur wenig Verbesserung. Unter diesen Bedingungen sank der Enantiomerenüberschuss von vormals 96% auf nur noch 19% (siehe Tabelle II-3, Einträge 1 und 2). Wurden andere Amin-Basen eingesetzt, zeigte sich eine kleine Verbesserung, so lag der Enantiomerenüberschuss bei der Verwendung von Bn_3N , DIPEA und TMP immer noch um die 75% (siehe Tabelle II-3, Einträge 3 bis 5 und 7). DBU zersetzte das Diazid sogar vollständig (siehe Tabelle II-3, Eintrag 6). Bei allen Versuchen zeigte sich noch die Bildung von mehreren Nebenprodukten, welche aber nicht weiter untersucht wurden.

Tabelle II-3: Racemisierungsexperiment.

BocHN[C@@H](C)C(=O)C([N+]=[N-])C(=O)OC(C)C
 $\xrightarrow[\text{RT, (DCM)}]{\text{Base}}$
BocHN[C@H](C)C(=O)C([N+]=[N-])C(=O)OC(C)C

II-4a **II-4a**
 96%*ee*

#	Base (Äq.)	t [h]	ee
1	Et ₃ N (2.0)	16	0% ^a
2	Et ₃ N (1.5)	2	19% ^a
3	Bn ₃ N (1.5)	2	77% ^a
4	DIPEA (1.5)	2	77% ^a
5	Pyridine (1.5)	2	73% ^a
6	DBU (1.5)	2	--- ^{a,b}
7	TMP (1.5)	2	79% ^a

a) Die Bildung von Nebenprodukten war mittels DC zu Beobachten.
 b) Das Diazid war vollständig zerstört.

Mit diesen neuen Erkenntnissen wurde die Synthese des Dipeptids II-**11** aus dem Diazid II-**4a** und Phenylalanin wiederholt. Da Triethylamin das größte Potential für eine Racemisierung des Diazids besitzt, wurde zunächst versucht dieses durch andere Basen zu substituieren. Tribenzylamin, welches in den Experimenten geringere Tendenzen für eine Racemisierung zeigte und auch nicht zu einer Zersetzung des Diazids II-**4a** führte, war die erste logische Wahl. Es zeigte sich aber, dass es unter diesen Bedingungen zu keinerlei Bildung des Dipeptids II-**11** kam. Als letzter Versuch wurde NaHCO₃ als anorganische Base verwendet. Aber auch bei dieser konnte das Produkt nur in sehr geringen Ausbeuten und wieder nur als Diastereomergemisch isoliert werden.

Eine Variation der zugesetzten Base hat offensichtlich kaum Einfluss auf die Racemisierung des Diazids während der Umsetzung. Des Weiteren tritt diese selbst dann auf, wenn gar keine Base der Reaktion zugesetzt wird (Vergleiche Tabelle II-2, Eintrag 9). Es ist also davon auszugehen, dass das Amin der umzusetzenden Aminosäure schon basisch genug ist, um das Stereozentrum des Azids zu racemisieren. Um das Diazid gegenüber einer Racemisierung stabiler zu machen wurden verschiedene Derivate von diesem mit unterschiedlichen Estern beziehungsweise Aminschutzgruppen synthetisiert. Insgesamt gelang es drei solcher Alanin-Diazid Derivate herzustellen (Abb. II-13).

II.2-Diskussion der Ergebnisse

Zum einen wurde der *tert*Butylester durch einen Ethylester **II-4d**¹²⁵, beziehungsweise durch ein Diethylamid **II-4e**, ersetzt. Zum anderen beim dritten Derivat **II-4f** die Boc-Schutzgruppe durch die sterisch sehr anspruchsvolle Tritylgruppe ausgetauscht. Die Verbindungen **II-4d** und **II-4e** reagierten wie gewohnt mit L-Phe-OtBu zu dem gewünschten Dipeptid **II-11**, allerdings auch wieder unter Racemisierung. Das Diazid **II-4f** hingegen reagierte gar nicht mit Aminen, auch nicht mit kleineren wie beispielsweise Octylamin oder Benzylamin. Vermutlich ist die Trityl-Gruppe sterisch zu anspruchsvoll und schirmt das Molekül zu stark ab.

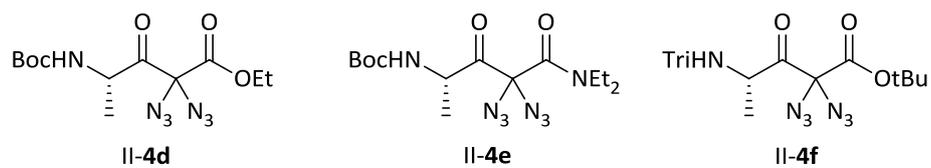


Abbildung II-13: Auf Alanin basierende Diazid Derivate.

Da auch diese Versuche zur Synthese von Peptiden aus geminalen Diaziden fehlschlagen, wurden keine weiteren Experimente zu diesem Thema durchgeführt und es wurde beschlossen das Thema ruhen zu lassen.

II.3. Zusammenfassung

Es konnte gezeigt werden, dass es möglich ist, mit Hilfe der in der Arbeitsgruppe entwickelten Methoden aus Aminosäuren über zwei Stufen und mit guten Ausbeuten, die korrespondierenden β -Ketoester Diazide zu erhalten. Hierfür wurden die Aminosäuren Alanin und Leucin mit unterschiedlichen Schutzgruppen in die korrespondierenden β -Ketoester Diazide überführt. Das Stereozentrum der Diazide blieb unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen stabil. Nur die einfachste Aminosäure, Glycin, konnte nicht umgesetzt werden. Das gewünschte Diazid dieser Aminosäure ist zu instabil und zersetzt sich bei der Reaktion sehr schnell (Abb. II-14).

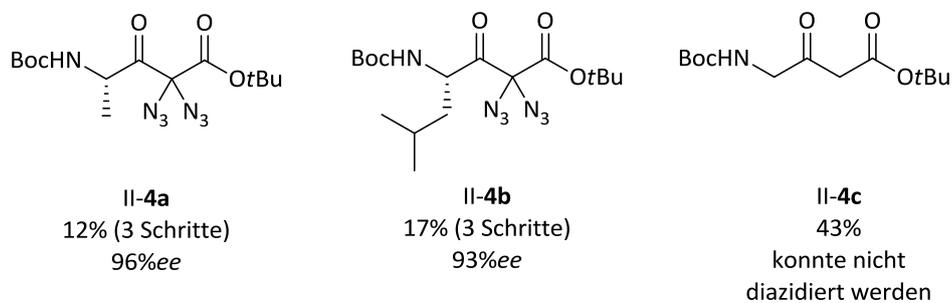
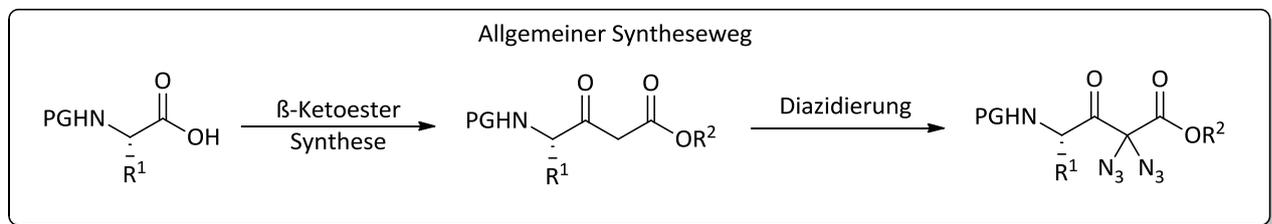


Abbildung II-14: Aminosäure Diazide.

Des Weiteren zeigten die erhaltenen Diazide die bekannte Reaktivität und reagierten mit einfachen Aminen, aber auch mit anderen Aminosäuren zu den entsprechenden Amiden, beziehungsweise Dipeptiden.

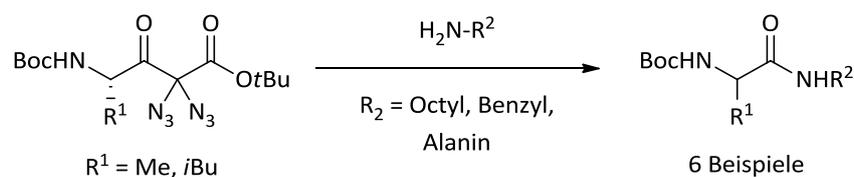


Abbildung II-15: Reaktivität der synthetisierten Diazide.

II.3-Zusammenfassung

Leider kam es dabei immer zu einer Racemisierung des eingesetzten Diazids. Es konnte gezeigt werden, dass die Diazide unter Baseneinwirkung generell sehr instabil sind und das Stereozentrum sehr schnell racemisiert. Weder eine Variation der zugesetzten Basen, noch eine Veränderung an den Schutzgruppen des Diazids konnte dieses Problem beseitigen. Das größte Problem bei dieser Reaktion ist, dass das in der Reaktion eingesetzte Amin immer selbst als Base fungieren kann und die Racemisierung initiiert. Aufgrund dieser Probleme wurde das Thema nicht weiter verfolgt.

III. Experimenteller Teil

III.1. Allgemeine Vorbemerkungen

III.1.1. Allgemeine Methoden

Kommerziell erworbene Chemikalien wurden ohne weitere Aufarbeitung verwendet. Alle Reaktionen mit luft- oder feuchtigkeitsempfindlichen Reagenzien wurden in trockenen, im Vakuum ausgeheizten Glasgeräten unter Stickstoff-Atmosphäre ausgeführt. Für diese Reaktionen wurden nur absolutierte Lösungsmittel verwendet. Als Kühlbäder wurden Dewar-Gefäße, gefüllt mit Aceton/Trockeneis (für -78 °C) oder Eiswasser (für 0 °C), verwendet. Temperaturen bis -10 °C wurden mit Eis/Kochsalz-Mischungen und -78 °C mithilfe von Aceton/Trockeneis realisiert. Dazwischenliegende Temperaturen, sowie langanhaltende tiefe Temperaturen wurden in Ethanol oder Aceton mithilfe eines Kryostaten (Julabo FT902) ermöglicht. Reaktionen, die bei Temperaturen oberhalb von Raumtemperatur gefahren wurden, wurden mithilfe von Silikonölbädern oder unter Verwendung von Heizblöcken erwärmt. Dafür wurden Kontakthermometer zur Regulierung der Temperatur verwendet. Bei Temperaturen unter 0 °C wurden Kälte-Laborthermometer verwendet. Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer bei einer Badtemperatur von 40 °C und einem minimalen Druck von ca. 5 mbar entfernt.

III.1.2. Lösungsmittel und Reagenzien

Trockene Lösungsmittel wurden entweder einer Lösungsmitteltrocknungsanlage der Firma MBraun (Typ: SPS-800) [Tetrahydrofuran (THF), Diethylether (Et_2O) und Dichlormethan (CH_2Cl_2 , DCM)] entnommen oder nach Standardverfahren getrocknet und unter Stickstoff-Atmosphäre aufbewahrt bzw. frisch destilliert eingesetzt. Ansonsten verwendete Lösungsmittel wurden in technischer Qualität genutzt und nur in Einzelfällen durch Destillation aufbereitet. Folgende kommerziell erhältliche Lösungsmittel höherer Qualität beziehungsweise Trockenheit wurden verwendet:

III.1-Allgemeine Vorbemerkungen

- Benzol: Alfa Aesar, 99.8%, anhydrous, < 0.01% Wasser.
- Toluol: Acros, 99.8%, extra dry, < 0.01% Wasser.
- DMF: Acros Organics, 99.8%, extra dry, < 0.005% Wasser oder DMF: Fisher-Chemicals, analytical reagent grade, < 0.024% Wasser.
- DMSO: Acros Organics, 99.7%, extra dry, < 0.01% Wasser oder DMSO: Acros Organics, 99.7%, pure, < 0.2% Wasser.
- MeOH: Acros Organics, 99.8%, extra dry, über Molekularsieb, < 0.005% Wasser.
- EtOH: Acros Organics, 99.8%, extra dry, über Molekularsieb, < 0.005% Wasser.
- *n*-Heptan, Fisher Chemicals, HPLC Grade, < 0.01% Wasser.

III.1.3. Chromatographie

Qualitative Dünnschichtchromatographie (DC) wurden mit passend zurechtgeschnitten Platten der Firma Merck (20 x 20, 0.25 mm Kieselgel 60, F254, Aluminium) durchgeführt. Die Detektion erfolgte mithilfe von UV-Licht ($\lambda = 254 \text{ nm}$) oder eines der folgenden Färbereagenzien:

- Cerammoniummolybdat-Lösung (CAM): 2 g Cer(IV)sulfat, 5 g Ammoniumheptamolybdat, 20 mL konz. H_2SO_4 , 200 mL H_2O
- Kaliumpermanganat-Lösung (KMnO_4): 0.6 g KMnO_4 , 4 g Kaliumcarbonat, 1 g Natriumhydroxid, 200 mL Wasser

Säulenchromatographische Reinigungen wurden mithilfe von mit Kieselgel der Firma Merck (Geduran® Silica Gel 60, 40-62 μm Körngröße, 230-400 mesh) gefüllten Glassäulen unter Verwendung von Druckluft durchgeführt. Die verwendeten Eluenten variieren je nach Reaktion und sind entsprechend in den Arbeitsvorschriften angegeben. Es wurden technische Lösungsmittel verwendet, nur das Ethylacetat wurde vorher einmalig destilliert.

III.1.4. NMR-Spektroskopie

^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren wurden an den Geräten AVANCE 400 (^1H -Messfrequenz 400.13 MHz) oder AVANCE III 600 (^1H -Messfrequenz 600.13 MHz) der *Fa. Bruker* bei

III.1-Allgemeine Vorbemerkungen

normalerweise 300 K gemessen. Abweichungen zur Temperatur sind entsprechend vermerkt. Als deuterierte Lösungsmittel wurden CDCl_3 (Deutero, 99.8%), $\text{DMSO-}d_6$ (Deutero, 99.8%), Benzol- d_6 (Deutero, 99.5%) sowie $\text{EtOH-}d_6$ (Deutero, 99.8%) verwendet. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm angegeben (δ -Skala), wobei das Signal für Tetramethylsilan als 0 ppm festgelegt ist. Alle Spektren wurden sowohl für ^1H - wie auch ^{13}C -NMR entsprechend auf das verwendete deuterierte Lösungsmittel kalibriert (z.B.: ^1H -NMR: $\delta(\text{CDCl}_3) = 7.26$ ppm, ^{13}C -NMR: $\delta(\text{CDCl}_3) = 77.16$ ppm), wobei auf die Werte nach *Gottlieb* und *Nudelman* zurückgegriffen wurde.¹²⁶ Die auftretenden Multiplizitäten wurden mit folgenden Abkürzungen angegeben: (m) Multiplett, (s) Singulett, (d) Dublett, (t), Triplett, (q) Quartett. Entsprechend komplexere Multiplizitäten setzten sich aus diesen zusammen (z.B. td = Triplett von Dublett). Kopplungskonstanten J sind in Hz angegeben und stellen die experimentell ermittelten Mittelwerte da. Diastereomerenverhältnisse (dr) wurden mithilfe geeigneter, diskreter Signale im ^1H -Spektrum ermittelt.

III.1.5. Infrarotspektroskopie

Zur Gewinnung von Infrarotspektren wurde ein Spektrometer der Firma Bruker (Modell Alpha) verwendet. Die Messung der Substanz erfolgt direkt über Totalreflexionsverfahren (ATR).

III.1.6. Chirale HPLC

Zur Messung von Enantiomerenüberschüssen (%*ee*) wurde eine HPLC-Anlage von Agilent Technologies (1200 Series) unter Verwendung verschiedener chiraler Säulenmaterialien (CHIRALPAK IA, CHIRACEL OD-H oder CHIRACEL OJ-H von Daicel Chemical Industries Ltd.) genutzt.

III.1.7. Präparative HPLC

Für die Reinigung von Verbindungen mittels präparativer HPLC, wurde ein Model 1260 Infinity der Firma Agilent Technologies mit einer Nucleodur 100-6 C18eC Säule verwendet. Als Laufmittel diente ein MiliQ-Wasser/ACN Gemisch.

III.1.8. Massenspektroskopische Analysen

Niederaufgelöste Massenspektren (LRMS) wurden mittels Elektronenstoß-Ionisation (EI) oder Elektronenspray-Ionisation (ESI) erhalten. Dabei wurden zwei verschiedene Geräte-Systeme verwendet:

- 1) GC-System: Agilent Technologies 7890A mit einer HP5MS Säule (30 m × 250 µm × 0.25 µm), Trägergas Helium; Massendetektion: Agilent Technologies 5975C mit Triple-Axis Detector; Autosampler: Agilent Technologies 5975C.
- 2) LC-System: Agilent Technologies (Modell 1260 Infinity Serie) mit Agilent Technologies 6120 Quadropole LC/MS.

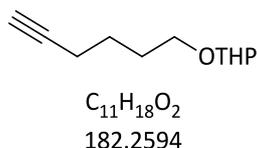
Hochaufgelöste Massenspektren (HRMS) wurden mittels ESI und einem micrOTOF mit Flüssigkeitschromatograph von Bruker (Agilent 1100 Series) gemessen. Die Messungen wurden von I. Polanz und S. Bettinger durchgeführt.

III.1-Allgemeine Vorbemerkungen

III.2. Synthesevorschriften

III.2.1. Totalsynthese von 18-HEPE und anderer unnatürlichen Hydroxy-PUFAs

2-(Hex-5-in-1-yloxy)tetrahydro-2H-pyran (I-4)

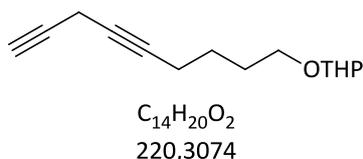


Zu einer Lösung aus DHP (0.92 ml, 10.1 mmol, 1.1 Äq.) in 12 mL trockenem DCM wurde *p*TsOH (17.5 mg, 90 μ mol, 0.01 Äq.) gegeben und die Mischung für zehn Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde tropfenweise 5-Hexin-1-ol (1.0 mL, 9.2 mmol, 1.0 Äq.) hinzugegeben und die Mischung über Nacht gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 100 mg NaHCO₃ abgebrochen und die Lösung filtriert. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und der Überrest über Säulenchromatographie gereinigt (PE:EtOAc | 9:1). Das Produkt konnte in Form eines farblosen Öles (1.54 g, 8.5 mmol, 92%) erhalten werden.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 4.57 (dd, $J = 4.3, 3.0$ Hz, 1H), 3.85 (ddd, $J = 11.1, 7.9, 3.1$ Hz, 1H), 3.75 (dt, $J = 9.7, 6.5$ Hz, 1H), 3.54 – 3.47 (m, 1H), 3.41 (dt, $J = 9.8, 6.3$ Hz, 1H), 2.23 (td, $J = 7.1, 2.7$ Hz, 2H), 1.94 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 1.87 – 1.78 (m, 1H), 1.75 – 1.67 (m, 3H), 1.66 – 1.47 (m, 6H);

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 98.8, 84.4, 68.3, 66.9, 62.3, 30.7, 28.8, 25.5, 25.4, 19.6, 18.3.

Die gemessenen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹²⁷

2-(Nona-5,8-diin-1-yloxy)tetrahydro-2H-pyran (I-5)

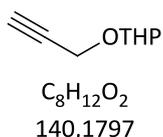
Zu einer Lösung aus EtMgBr (0.9M, 2.7 ml, 2.5 mmol, 2.0 Äq.), verdünnt mit 2 mL trockenem THF unter Stickstoff-Atmosphäre, wurde tropfenweise eine Lösung aus 2-(Nona-5,8-diin-1-yloxy)tetrahydro-2H-pyran (I-4) (300 mg 1.65 mmol, 1.0 Äq.) in 2 mL trockenem THF gegeben und der Reaktionsansatz anschließend für 2.5 Stunden bei 45 °C gerührt. Anschließend wurde dieser auf 0 °C runtergekühlt, mit CuI (8.15 mg, 0.08 mmol, 0.05 Äq.) versetzt und für weitere zehn Minuten bei der Temperatur gerührt. Dann wurde 3-Brom-1-propin (0.35 ml, 3.3 mmol, 2.5 Äq.) hinzuge tropft und der Ansatz über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer gesättigten wässrigen NH₄Cl-Lösung abgebrochen und mit Et₂O (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (PE:Et₂O | 95:5-9:1) gereinigt. Es konnten 154 mg (0.7 mmol, 64%) des Produktes als bräunliches Öl erhalten werden.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 4.57 (dd, *J* = 4.3, 2.8 Hz, 1H), 3.91 – 3.82 (m, 1H), 3.79 – 3.71 (m, 1H), 3.54 – 3.46 (m, 1H), 3.44 – 3.36 (m, 1H), 3.14 (q, *J* = 2.5 Hz, 2H), 2.24 – 2.18 (m, 2H), 2.05 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.88 – 1.77 (m, 1H), 1.75 – 1.64 (m, 3H), 1.64 – 1.47 (m, 6H);

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 98.8, 81.0, 78.9, 73.3, 68.4, 67.0, 62.3, 30.8, 28.9, 25.5, 25.5, 19.6, 18.5, 9.5;

LRMS (EI): [*e/z*] 181,161, 149, 135, 117, 101, 92, 85, 77, 67, 57;

HRMS (ESI): [*e/z*] berechnet für [C₁₄H₂₀O₂Na (M+Na⁺)] 243.1356, gefunden: 243.1356.

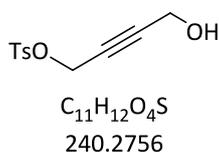
2-(Prop-2-in-1-yloxy)tetrahydro-2H-pyran (I-9)

*p*TsOH (5.3 mg, 27.7 μmol, 0.5 mol%) und DHP (13.9 ml, 152.3 mmol, 1.1 Äq.) wurden in 250 mL DCM gelöst und für 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde Propargylalkohol (8.0 mL, 138.4 mmol, 1.0 Äq.) tropfenweise hinzugegeben und die Mischung für weitere zehn Minuten gerührt. Anschließend wurde NaHCO₃ (0.87 g, 10.4 mmol, 0.08 Äq.) dazugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht gerührt. Die Mischung wurde mit Wasser versetzt und mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abdestilliert. Das Produkt konnte so ohne weitere Aufarbeitung als leicht grünliche Flüssigkeit (19.8 g, 141.3 mmol, 100%) erhalten werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 4.82 (t, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.26 (qd, *J* = 15.7, 2.4 Hz, 2H), 3.88 – 3.80 (m, 1H), 3.57 – 3.50 (m, 1H), 2.40 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 1.90 – 1.69 (m, 2H), 1.67 – 1.49 (m, 4H);

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 96.9, 79.8, 73.9, 62.0, 54.0, 30.2, 25.3, 19.0.

Die gemessenen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹²⁸

4-Hydroxybut-2-in-1-yl 4-methylbenzolsulfonat (I-14)

Zu einer Lösung aus Butin-1,4-diol (I-8) (11.3 g, 131.1 mmol, 5.0 Äq.), Triethylamine (5.82 mL, 41.96 mmol, 1.6 Äq.) und Trimethylamin Hydrochlorid (251 mg, 2.6 mmol, 0.1 Äq.) in 75 mL ACN wurde bei 0 °C Tosylchlorid (5.0 g, 26.2 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und die Reaktion wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde dann durch Zugabe von 50 mL H₂O abgebrochen und mit EtOAc extrahiert (3 x 50 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten, wässrigen NH₄Cl-Lösung und

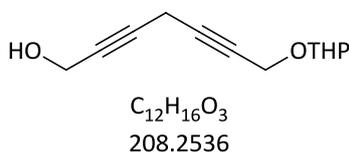
NaCl-Lösung gewaschen (je 50 mL), über Na₂SO₄ getrocknet und bei vermindertem Druck eingeeengt. Der Rest wurde über Silicagel gesäult (PE:EtOAc | 8:2-1:1). Das Produkt konnte so als weißer Feststoff (1.89 g, 7.9 mmol, 30%) erhalten werden.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7.83 – 7.77 (m, 2H), 7.37 – 7.31 (m, 2H), 4.74 – 4.69 (m, 2H), 4.17 – 4.13 (m, 2H), 2.44 (s, 3H);

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 145.2, 133.2, 129.8, 128.2, 87.6, 77.6, 57.8, 50.8, 21.6.

Die gemessenen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹²⁹

7-((Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)hepta-2,5-diin-1-ol (I-15)



CuI (396 mg, 2.1 mmol, 1.0 Äq.), K₂CO₃ (431 mg, 3.1 mmol, 1.5 Äq.) und NaI (436 mg, 2.9 mmol, 1.5 Äq.) wurden in 15 mL entgastem DMF suspendiert. Zu der Suspension wurde THP-geschützter Propargylalkohol I-9 (291 mg, 2.08 mmol, 1.0 Äq.), gelöst in etwas DMF, hinzuge tropft. Nachdem die Mischung für 15 Minuten gerührt wurde, wurde zuletzt das 4-Hydroxybut-2-in-1-yl 4-methylbenzolsulfonat (I-14) (500 mg, 2.1 mmol, 1.0 Äq.), gelöst in ein wenig DMF, hinzuge tropft. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Dann mit 20 mL Wasser und 20 mL Et₂O versetzt und über Celite filtriert. Die zwei Phasen wurden voneinander getrennt und die wässrige mit 20 mL Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und anschließend das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wurde mit Hilfe einer Säulenchromatographie über Silicagel (PE:EtOAc | 8:2-6:4) gereinigt. Es konnten 271 mg (1.3 mmol, 62%) des Produktes in Form eines bräunlichen Öles erhalten werden.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 4.79 (t, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.32 – 4.14 (m, 4H), 3.86 – 3.80 (m, 1H), 3.56 – 3.51 (m, 1H), 3.27 – 3.25 (m, 1H), 1.87 – 1.79 (m, 1H), 1.74 (ddt, *J* = 13.5, 10.4, 3.4 Hz, 1H), 1.66 – 1.50 (m, 4H);

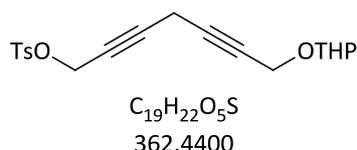
¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 96.9, 79.7, 79.7, 79.4, 78.9, 62.0, 54.4, 51.2, 30.2, 25.3, 19.0, 10.0;

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3411, 2940, 2867, 1453, 1389, 1345, 1314, 1264, 1201, 1116, 1015, 901, 869, 813, 555;

LRMS (EI): [e/z] 207, 133, 101, 85, 67, 55;

HRMS (ESI): [e/z] berechnet für [C₁₂H₁₆O₃Na (M+Na⁺)] 231.0992, gefunden: 231.0992.

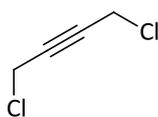
7-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)hepta-2,5-diyn-1-yl 4-methylbenzenesulfonate (I-16)



Zu einer Lösung aus 7-((Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)hepta-2,5-diin-1-ol (I-15) (30 mg, 0.1 mmol, 1.0 Äq.), Triethylamin (24 μ L, 0.2 mmol, 1.2 Äq.) und Trimethylamin Hydrochlorid (1.4 mg, 14.4 μ mol, 0.1 Äq.) in 12 mL ACN wurde *p*-Toluolsulfonsäurechloride (55 mg, 0.3 mmol, 2.0 Äq.) gegeben und die Reaktionsmischung für 16 Stunden gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer 1M wässrigen NaOH-Lösung (10 mL) abgebrochen und die Mischung mit DCM (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde zur Reinigung einer Säulenchromatographie über Silicagel unterzogen (PE:EtOAc | 9:1). Das Produkt konnte in Form eines bräunlichen Öls (6 mg, 17.4 μ mol, 12%) erhalten werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7.84 – 7.78 (m, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.77 (t, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.69 (t, *J* = 2.2 Hz, 2H), 4.31 – 4.15 (m, 2H), 3.87 – 3.79 (m, 1H), 3.57 – 3.49 (m, 1H), 3.12 (tt, *J* = 4.3, 2.2 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.85 – 1.69 (m, 2H), 1.65 – 1.50 (m, 4H);

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 129.8, 128.2, 97.00, 78.6, 77.2, 72.5, 62.0, 58.1, 54.3, 30.2, 25.3, 21.7, 19.0, 10.0.

1,4-Dichlorbut-2-in (I-18a)

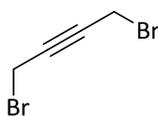
$C_4H_4Cl_2$
122.9806

But-2-in-1,4-diol (I-8) (25.0 g, 290.4 mmol, 1.0 Äq.) wurde in einer Mischung aus 40 mL Toluol und Pyridin (51.6 mL, 638.9 mmol, 2.2 Äq.) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurde bei dieser Temperatur Thionylchlorid (46.6 ml, 638.8 mmol, 2.2 Äq.) langsam hinzugegeben und die Reaktionsmischung für 16 Stunden gerührt, wobei sie langsam auf Raumtemperatur aufgewärmt wurde. Die Mischung wurde anschließend mit 200 mL Eiswasser versetzt und mit EtOAc (3 x 120 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit je 100 mL einer gesättigten wässrigen $NaHCO_3$ -Lösung, mit Wasser und einer gesättigten wässrigen $NaCl$ -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt mit einer Kugelrohrdestillation bei vermindertem Druck gereinigt. Es konnten 29.57 g (240.5 mmol, 83%) des Produktes in Form einer farblosen Flüssigkeit erhalten werden.

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 4.18 (s, 4H);

^{13}C -NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 81.1, 30.0.

Die gemessenen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹³⁰

1,4-Bibromobut-2-in (I-18b)

$C_4H_4Br_2$
211.8785

2-Butin-1,4-diol (I-8) (1.00 g, 11.6 mmol, 1.0 Äq.) wurde zusammen mit Pyridin (0.2 ml, 2.3 mmol, 0.2 Äq.) in 15 mL Et_2O gelöst und tropfenweise mit PBr_3 (0.87 ml, 9.3 mmol, 0.8 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde dann für vier Stunden unter Rückfluss erhitzt, im Anschluss mit 20 mL H_2O versetzt und mit EtOAc (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel bei

III.2-Synthesevorschriften

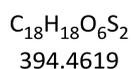
vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt mit Hilfe von Säulenchromatographie (PE:EtOAc | 9:1) aufgereinigt. Das Produkt konnte als farbloser Feststoff (2.09 g, 9.9 mmol, 85%) erhalten werden.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 3.95 (s, 4H);

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 81.6, 13.9.

Die gemessenen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹³¹

But-2-ine-1,4-diyl-bis(4-methylbenzolsulfonate) (I-18c)

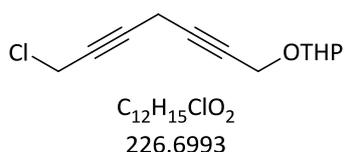


Butin-1,4-diol (2.5 g, 29.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 60 mL THF gelöst und mit einer Lösung aus NaOH (4.1 g, 101.6 mmol, 3.5 Äq.) in 60 mL Wasser versetzt. Die Reaktionsmischung wurde auf 0 °C abgekühlt und im Anschluss zu einer Lösung aus *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (11.6 g, 61.0 mmol, 2.1 Äq.) in 90 mL THF hinzuge tropft. Die Reaktionsmischung wurde bei 0 °C für zwei Stunden gerührt und anschließend mit EtOAc (2 x 250 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten wässrigen NaHCO₃-Lösung und Wasser (je 250 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde eingengt und das Produkt ohne weitere Aufarbeitung sauber als grauer Feststoff (9.3 g, 23.6 mmol, 81%) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7.79 – 7.74 (m, 4H), 7.37 – 7.32 (m, 4H), 4.58 (s, 4H), 2.45 (s, 6H);

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 145.4, 132.8, 129.9, 128.1, 81.0, 57.0, 21.6.

Die gemessenen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹³²

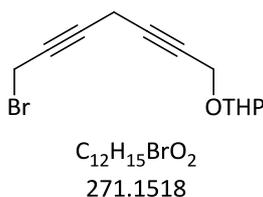
2-((7-Chlorohepta-2,5-diin-1-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran (I-19a)

Eine EtMgBr-Lösung wurde aus Magnesiumspänen (2.49, g 102.5 mmol, 1.05 Äq.) und Ethylbromid (7.6 ml, 102.5 mmol, 1.05 Äq.) in 65 mL trockenem THF frisch hergestellt. Zu dieser Lösung wurde anschließend bei 0 °C tropfenweise 2-(Prop-2-in-1-yloxy)tetrahydro-2H-pyran (I-9) (12.31, g, 87.8 mmol, 0.9 Äq.) in 20 mL trockenem THF gegeben. Das Ganze wurde bei 50 °C für drei Stunden gerührt, dann auf Raumtemperatur abgekühlt, mit CuCl (966 mg, 9.8 mmol, 0.1 Äq.) versetzt und für weitere 20 Minuten bei 40 °C gerührt. Im Anschluss wurde bei Raumtemperatur eine Lösung aus 1,4-Dichlorbut-2-in (I-18a) (12.0 g, 97.6 mmol, 1.0 Äq.) in 20 mL trockenem THF hinzugetropft und die Reaktionsmischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 100 mL gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung abgebrochen und mit EtOAc (3 x 120 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wurde mit Hilfe einer Säulenchromatographie über Silicagel (PE:EtOAc | 95:5-8:2) gereinigt. Es konnten 7.69 g (33.9 mmol, 56%) des Produktes in Form eines gelblichen Öles erhalten werden.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 4.79 (t, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.35 – 4.18 (m, 2H), 4.13 (t, *J* = 2.3 Hz, 2H), 3.87 – 3.79 (m, 1H), 3.57 – 3.49 (m, 1H), 3.27 (p, *J* = 2.2 Hz, 2H), 1.88 – 1.78 (m, 1H), 1.77 – 1.70 (m, 1H), 1.66 – 1.49 (m, 4H);

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 96.9, 80.6, 79.1, 77.0, 75.5, 62.0, 54.4, 30.5, 30.2, 25.3, 19.0, 10.1.

Die gemessenen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹³³

2-((7-Bromohepta-2,5-diin-1-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran (I-19b)

Eine EtMgBr-Lösung (3.0 M in Et₂O, 0.8 mL, 2.4 mmol, 1.0 Äq.) wurde mit 5 mL trockenem THF verdünnt. Zu dieser Lösung wurde anschließend bei 0 °C tropfenweise 2-(Prop-2-in-1-yloxy)tetrahydro-2H-pyran (I-9) (298 mg, 2.1 mmol, 0.9 Äq.) in 1 mL trockenem THF gegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 50 °C für eine Stunde gerührt, dann auf Raumtemperatur abgekühlt, mit CuI (45 mg, 0.2 mmol, 0.1 Äq.) versetzt und für weitere 20 Minuten bei 40 °C gerührt. Im Anschluss wurde bei Raumtemperatur eine Lösung aus 1,4-Brombut-2-in (I-18b) (500 mg, 2.4 mmol, 1.0 Äq.) in 20 mL trockenem THF hinzugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 30 mL gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung abgebrochen und mit EtOAc (3 x 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wurde mit Hilfe einer Säulenchromatographie über Silicagel (PE:EtOAc | 95:5-8:2) gereinigt. Es konnten 200 mg (0.7 mmol, 35%) des Produktes in Form eines gelblichen Öls erhalten werden.

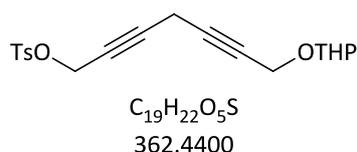
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 4.79 (t, *J* = 3.5 Hz, 3H), 4.32 – 4.16 (m, 2H), 3.90 (t, *J* = 2.3 Hz, 3H), 3.87 – 3.77 (m, 1H), 3.57 – 3.49 (m, 1H), 3.28 (p, *J* = 2.2 Hz, 2H), 1.90 – 1.68 (m, 2H), 1.67 – 1.46 (m, 4H);

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 96.9, 80.9, 79.1, 76.9, 75.7, 62.0, 54.4, 30.2, 25.3, 19.0, 14.6, 10.2;

LRMS (ESI): [*e/z*] 272.0 (M+H⁺);

LRMS (EI): [*e/z*] 187, 170, 143, 135, 119, 111, 101, 98, 85, 77, 63, 55;

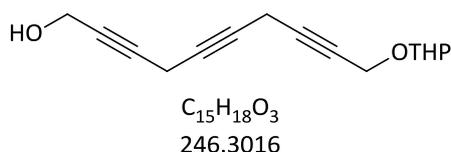
HRMS (ESI): [*e/z*] berechnet für [C₁₂H₁₅O₂Na (M+Na⁺)] 293.0148, gefunden: 293.0153.

7-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)hepta-2,5-diyne-1-yl 4-methylbenzenesulfonate (I-19c)

Eine EtMgBr-Lösung wurde aus Magnesiumspänen (129 mg, 5.3 mmol, 1.05 Äq.) und Ethylbromid (0.4 ml, 5.3 mmol, 1.05 Äq.) in 5 mL trockenem THF frisch hergestellt. Zu dieser Lösung wurde anschließend bei 0 °C tropfenweise 2-(Prop-2-in-1-yloxy)tetrahydro-2H-pyran (I-9) (0.75 g, 5.3 mmol, 1.05 Äq.) in 3 mL trockenem THF gegeben. Das Ganze wurde bei 50 °C für drei Stunden gerührt, dann auf Raumtemperatur abgekühlt, mit CuCl (50 mg, 0.5 mmol, 0.1 Äq.) versetzt und für weitere 20 Minuten bei 40 °C gerührt. Im Anschluss wurde bei Raumtemperatur eine Lösung aus But-2-ine-1,4-diyol-bis(4-methylbenzolsulfonate) (I-18c) (2.0 g, 5.1 mmol, 1.0 Äq.) in 10 mL trockenem THF hinzugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 100 mL gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung abgebrochen und mit EtOAc (3 x 120 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wurde mit Hilfe einer Säulenchromatographie über Silicagel (PE:EtOAc | 95:5-8:2) gereinigt. Es konnten 64 mg (0.2 mmol, 4%) des Produktes in Form eines gelblichen Öles erhalten werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7.84 – 7.78 (m, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.77 (t, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.69 (t, *J* = 2.2 Hz, 2H), 4.31 – 4.15 (m, 2H), 3.87 – 3.79 (m, 1H), 3.57 – 3.49 (m, 1H), 3.12 (tt, *J* = 4.3, 2.2 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.85 – 1.69 (m, 2H), 1.65 – 1.50 (m, 4H);

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 129.8, 128.2, 97.00, 78.6, 77.2, 72.5, 62.0, 58.1, 54.3, 30.2, 25.3, 21.7, 19.0, 10.0.

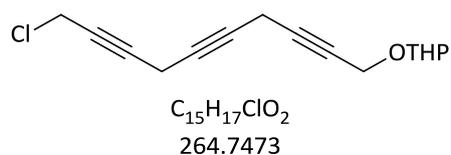
10-((Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)deca-2,5,8-triin-1-ol (I-20)

CuI (8.40 g, 44.1 mmol, 1.0 Äq.), K_2CO_3 (9.14 g, 66.2 mmol, 1.5 Äq.) und NaI (9.26 g, 61.8 mmol, 1.5 Äq.) wurden in 70 ml entgastem DMF suspendiert. Zu der Suspension wurde Propargylalkohol (2.6 ml, 44.1 mmol, 1.0 Äq.), gelöst in etwas DMF, hinzugegeben. Nachdem die Mischung für 15 Minuten gerührt wurde, wurde zuletzt 2-((7-Chlorohepta-2,5-diin-1-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran (I-19a) (10.0 g, 44.1 mmol, 1.0 Äq.), gelöst in ein wenig DMF, hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, dann mit 50 mL Wasser und 50 mL Et_2O versetzt und über Celite filtriert. Die zwei Phasen wurden voneinander getrennt und die wässrige mit Et_2O (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und anschließend das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wurde mit Hilfe einer Säulenchromatographie über Silicagel (PE:EtOAc | 8:2-6:4) gereinigt. Es konnten 9.25 g (37.6 mmol, 85%) des Produktes in Form eines bräunlichen Öles erhalten werden.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 4.80 (t, $J = 3.4$ Hz, 1H), 4.35 – 4.16 (m, 4H), 3.89 – 3.79 (m, 1H), 3.57 – 3.50 (m, 1H), 3.21 – 3.18 (m, 4H), 1.89 – 1.68 (m, 2H), 1.67 – 1.47 (m, 4H);
 ^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 130.2, 129.7, 128.1, 127.0, 96.8, 79.9, 77.3, 77.0, 76.7, 76.4, 74.3, 61.9, 54.4, 30.2, 25.3, 19.0, 9.8;

LRMS (EI): [e/z] 245 (M^+), 199, 187, 173, 153, 141, 126, 115, 101, 85, 67, 55;

HRMS (ESI): [e/z] berechnet für $[C_{15}H_{18}O_3Na (M+Na^+)]$ 269.1148, gefunden: 269.1149.

2-((10-Chlorodeca-2,5,8-triin-1-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran (I-21a)

10-((Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)deca-2,5,8-triin-1-ol (I-20) (4.99 g, 20.3 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 40 mL trockenem DCM gelöst, auf -10 °C abgekühlt und nacheinander mit

III.2-Synthesevorschriften

Tetrachlorkohlenstoff (3.0 ml, 30.4 mmol, 1.5 Äq.) und Triphenylphosphin (6.38 g, 24.3 mmol, 1.2 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend für 30 Minuten bei -10 °C und im Anschluss für vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt mit Hilfe von Säulenchromatographie über Silicagel (PE:EtOAc | 95:5-8:2) gereinigt. Das Produkt konnte als braunes Öl (3.59 g, 13.6 mmol, 67%) gewonnen werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 4.79 (t, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.34 – 4.17 (m, 2H), 4.13 (t, *J* = 2.2 Hz, 2H), 3.91 – 3.78 (m, 1H), 3.58 – 3.47 (m, 1H), 3.24 – 3.17 (m, 4H), 1.92 – 1.68 (m, 2H), 1.67 – 1.47 (m, 4H);

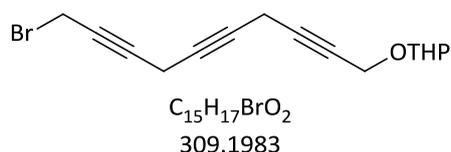
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 96.9, 80.8, 79.8, 75.4, 74.7, 73.7, 62.0, 54.4, 30.6, 30.2, 25.3, 19.0, 10.0, 9.9, 9.8;

LRMS (ESI): [e/z] gefunden 287.0 (M+Na⁺);

LRMS (EI): [e/z] 263, 221, 209, 193, 173, 162, 141, 128, 115, 101, 85, 67, 55;

HRMS (ESI): [e/z] berechnet für [C₁₅H₁₇O₂ClNa (M+Na⁺)] 287.0809, gefunden: 287.0813.

2-((10-Bromodeca-2,5,8-triin-1-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran (I-21b)

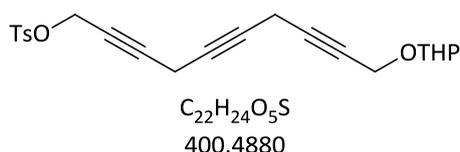


In einem ausgeheizten Rundkolben mit Stickstoff-Atmosphäre wurden 0.5 mL trockenes DCM und (60 mg, 243 μmol, 1.0 Äq.) 10-((Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)deca-2,5,8-triin-1-ol (I-20) gelöst in 0.5 mL DCM vorgelegt und auf -15 °C gekühlt. Anschließend wurden sukzessiv Tetrabromkohlenstoff (121 mg, 365 μmol, 1.5 Äq.) und Triphenylphosphin (96 mg, 365 μmol, 1.5 Äq.) hinzugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss darauf wurden erneut Tetrabromkohlenstoff (66 mg, 199 μmol, 0.82 Äq.) und Triphenylphosphin (49 mg, 187 μmol, 0.77 Äq.) hinzugegeben und für weitere vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Daraufhin wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie über Kieselgel (PE:EtOAc | 10:0-7:3) gereinigt. Das Produkt (5 mg, 16 μmol, 6%) konnte als bräunliches Öl erhalten werden.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 2943, 2870, 1727, 1675, 1441, 1319, 1202, 1119, 1023, 968, 903, 871, 814, 612;

HRMS (ESI): [m/z] berechnet für [C₁₅H₁₇BrNaO₂ (M+Na⁺)] 331.0310, gefunden: 331.0304.

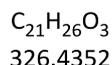
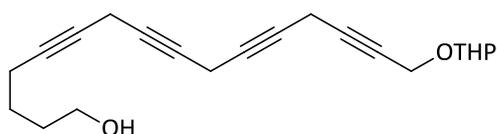
10-((Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)deca-2,5,8-triin-1-yl 4-methylbenzolsulfonat (I-21c)



10-((Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)deca-2,5,8-triin-1-ol (I-20) (0.5 g, 2.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 5 mL trockenem DCM gelöst, bei 0 °C mit DMAP (13 mg, 0.1 mmol, 0.05 Äq.), TsCl (774 mg, 4.1 mmol, 2.0 Äq.) und Triethylamin (0.3 mL, 2.4 mmol, 1.2 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde dann für drei Stunden bei 0 °C gerührt und anschließend mit 10 mL Wasser versetzt. Die Mischung wurde mit DCM (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wurde mit Hilfe von Säulenchromatographie über Silicagel (PE:EtOAc | 9:1-8:2) gereinigt. Das Produkt konnte als braunes Öl (0.28 g, 0.17 mmol, 35%) gewonnen werden.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7.82 – 7.79 (m, 2H), 7.37 – 7.34 (m, 2H), 4.78 (t, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.69 (t, *J* = 2.2 Hz, 2H), 4.32 – 4.17 (m, 2H), 3.85 – 3.78 (m, 1H), 3.52 (dtd, *J* = 11.3, 4.4, 1.5 Hz, 1H), 3.18 (p, *J* = 2.2 Hz, 2H), 3.07 – 3.03 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.88 – 1.78 (m, 1H), 1.76 – 1.69 (m, 1H), 1.65 – 1.49 (m, 4H);

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 145.0, 133.2, 129.7, 128.1, 96.9, 83.7, 79.7, 74.8, 73.2, 72.4, 61.93, 60.34, 58.06, 58.04, 54.4, 51.1, 30.2, 25.3, 21.6, 21.0, 19.0, 14.2, 9.9, 9.8, 9.78.

16-((Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)hexadeca-5,8,11,14-tetrayn-1-ol (I-22)

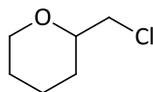
CuI (324 mg, 1.7 mmol, 1.0 Äq.), K₂CO₃ (353 mg, 2.6 mmol, 1.5 Äq.) und NaI (357 mg, 2.4 mmol, 1.4 Äq.) wurden in 4 mL entgastem DMF suspendiert. Zu der Suspension wurde Hex-5-in-1-ol (I-11) (0.18 ml, 1.7 mmol, 1.0 Äq.), gelöst in etwas DMF, hinzuge tropft. Nachdem die Mischung für 15 Minuten gerührt wurde, wurde zuletzt 2-((10-Chlorodeca-2,5,8-triin-1-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran (I-21a) (450 mg, 1.7 mmol, 1.0 Äq.), gelöst in DMF, hinzuge tropft. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, dann mit 10 mL Wasser und 10 mL Et₂O versetzt und über Celite filtriert. Die zwei Phasen des Filtrats wurden voneinander getrennt und die wässrige mit 10 mL Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und anschließend das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wurde mit Hilfe einer Säulenchromatographie über Silicagel (PE:EtOAc | 8:2-6:4) gereinigt. Es konnten 181 mg (0.6 mmol, 33%) des Produktes in Form eines bräunlichen Öls erhalten werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 4.79 (t, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.35 – 4.15 (m, 2H), 3.83 (ddd, *J* = 11.6, 9.0, 3.2 Hz, 1H), 3.67 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.58 – 3.49 (m, 1H), 3.20 (p, *J* = 2.2 Hz, 2H), 3.17 – 3.11 (m, 4H), 2.21 (tt, *J* = 6.8, 2.3 Hz, 2H), 1.91 – 1.44 (m, 6H);

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 96.9, 80.5, 80.0, 77.2, 76.4, 75.2, 74.7, 74.1, 74.0, 62.4, 62.0, 54.5, 31.8, 30.2, 25.3, 24.9, 19.0, 18.5, 9.9, 9.8, 9.7;

LRMS (ESI): [*e/z*] gefunden 349.0 (M+Na⁺);

HRMS (ESI): [*e/z*] berechnet für [C₂₁H₂₆O₃Na (M+Na⁺)] 349.1774, gefunden: 349.1779.

2-(Chlormethyl)tetrahydro-2H-pyran (I-10)C₆H₁₁ClO

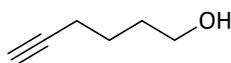
134.6039

Zu einer Mischung aus Tetrahydropyran-2-methanol (14.6 ml, 129.1 mmol, 1.0 Äq.) in Pyridin (12.5 mL, 155.0 mmol, 1.2 Äq.) wurde tropfenweise bei 0 °C Thionylchlorid (11.3 mL, 155.0 mmol, 1.2 Äq.) gegeben. Die Mischung wurde dann über Nacht bei 40 °C gerührt und im Anschluss mit Ether extrahiert (3 x 20 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit je 30 mL Wasser, gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung und gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels bei vermindertem Druck wurde das Rohprodukt einer Wasserstrahldestillation unterzogen und so konnten 10.70 g (79.5 mmol, 62%) des Produktes in Form einer farblosen Flüssigkeit gewonnen werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 4.05 – 3.96 (m, 1H), 3.52 – 3.38 (m, 4H), 1.92 – 1.80 (m, 1H), 1.72 – 1.63 (m, 1H), 1.62 – 1.40 (m, 3H), 1.39 – 1.25 (m, 1H);

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 77.2, 68.6, 47.5, 29.1, 25.6, 22.9.

Die gemessenen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹³⁴

Hex-5-in-1-ol (I-11)C₆H₁₀O

98.1430

Eine Lösung von *n*BuLi (2.4M in Hexan, 58.0 ml, 144.9 mmol, 3.0 Äq.) wurde mit 200 mL trockenem THF verdünnt und auf -78 °C abgekühlt. Im Anschluss wurde 2-(Chloromethyl)tetrahydro-2H-pyran (I-10) (6.50 g, 48.3 mmol, 1.0 Äq.) tropfenweise hinzugegeben und die Reaktionsmischung bei dieser Temperatur gerührt, bis nach fünf Stunden das Edukt vollständig aufgebraucht war. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 100 mL einer gesättigten wässrigen NH₄Cl-Lösung abgebrochen und mit Et₂O (3 x 80 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und bei

III.2-Synthesevorschriften

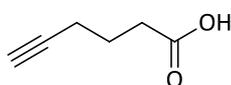
vermindertem Druck das Lösungsmittel entfernt. Das Produkt wurde ohne weitere Aufreinigung im nächsten Schritt verwendet (4.80 g, 48.9 mmol, 100%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 3.72 – 3.64 (m, 1H), 2.28 – 2.19 (m, 2H), 1.98 – 1.94 (m, 1H), 1.77 – 1.56 (m, 4H), 1.52 – 1.32 (m, 1H);

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 84.2, 68.5, 62.3, 31.7, 24.7, 18.2.

Die gemessenen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹³⁵

Hex-5-in-säure (I-12)



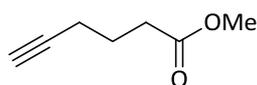
C₆H₈O₂
112.1213

In 30 mL Wasser wurden NaIO₄ (20.05 g, 92.8 mmol, 2.2 Äq.), HNO₃ (88.0 µl, 2.1 mmol, 5 mol%) und Natriumdichromat Dihydrat (126 mg, 0.4 mmol, 1 mol%) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend mit Hex-5-in-1-ol (I-11) (4.14 g, 42.2 mmol, 1.0 Äq.), gelöst in 30 mL ACN, versetzt und das Ganze über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde im Anschluss mit Et₂O (3 x 50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Es konnten so 4.60 g (41.0 mmol, 97%) der Säure in Form einer leicht gelblichen Flüssigkeit gewonnen werden.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 2.51 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.29 (td, *J* = 6.9, 2.6 Hz, 2H), 1.98 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.86 (p, *J* = 7.2 Hz, 2H);

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 179.4, 83.0, 83.0, 69.3, 69.2, 32.6, 32.6, 32.5, 23.3, 17.8, 17.7.

Die gemessenen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹³⁶

Hex-5-in-säure-methylester (I-13)

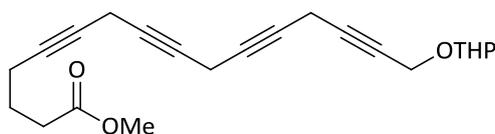
C₇H₁₀O₂
126.0681

Hex-5-in-säure (I-12) (4.30 g, 38.4 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 55 mL DCM und 15.5 mL MeOH gelöst und mit konzentrierter H₂SO₄ (20.6 µl, 0.4 mmol, 1 mol%) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend über Nacht unter Rückfluss erhitzt, dann mit etwas DCM verdünnt und mit 50 mL einer gesättigten wässrigen NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Hilfe von Säulenchromatographie über Silicagel (PE:EtOAc | 9:1-8:2) gereinigt. Es konnten 4.30 g (34.1 mmol, 89%) des Produktes in Form einer farblosen Flüssigkeit gewonnen werden.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 3.67 (s, 3H), 2.45 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.26 (td, *J* = 7.0, 2.6 Hz, 2H), 1.96 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.85 (p, *J* = 7.1 Hz, 2H);

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 173.5, 83.2, 69.1, 51.5, 32.7, 23.6, 17.8.

Die gemessenen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹³⁶

Methyl 16-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)hexadeca-5,8,11,14-tetraynoat (I-2)

C₂₂H₂₆O₄
354.4394

CuI (1.56 g, 8.2 mmol, 1.5 Äq.), Cs₂CO₃ (2.68 g, 8.2 mmol, 1.5 Äq.) und NaI (1.23 g, 8.2 mmol, 1.5 Äq.) wurden in 15 mL entgastem DMF suspendiert. Zu der Suspension wurde Hex-5-in-säuremethylester (I-13) (0.72 ml, 5.5 mmol, 1.0 Äq.), gelöst in etwas DMF, hinzuge tropft. Nachdem die Mischung für 15 Minuten gerührt wurde, wurde zuletzt 2-((10-Chlorodeca-2,5,8-triin-1-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran (I-21a) (1.45 g, 5.5 mmol, 1.0 Äq.) gelöst in DMF hinzu getropft. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Dann mit 50 mL Wasser und 50 mL Et₂O versetzt und über Celite filtriert.

Die zwei Phasen wurden voneinander getrennt und die wässrige mit 50 mL Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und anschließend das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wurde mit Hilfe einer Säulenchromatographie über Silicagel (PE:EtOAc | 9:1-7:3) gereinigt. Es konnten 1.20 g (3.4 mmol, 62%) des Produktes in Form eines bräunlichen Öles erhalten werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 4.77 (t, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.33 – 4.14 (m, 2H), 3.87 – 3.76 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.56 – 3.47 (m, 1H), 3.18 (p, *J* = 2.1 Hz, 2H), 3.16 – 3.09 (m, 4H), 2.46 – 2.37 (m, 2H), 2.26 – 2.18 (m, 2H), 1.87 – 1.67 (m, 4H), 1.66 – 1.47 (m, 4H);

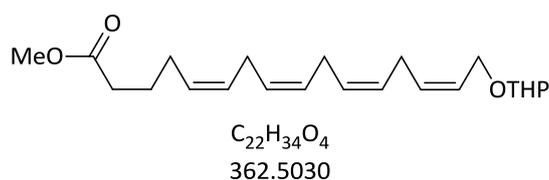
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 173.6, 96.8, 80.0, 79.5, 76.4, 75.0, 74.7, 74.6, 74.1, 74.1, 61.9, 54.4, 51.5, 32.8, 30.2, 25.3, 23.8, 19.0, 18.1, 9.9, 9.7, 9.7;

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 2944, 2870, 1733, 1678, 1437, 1319, 1201, 1157, 1117, 1021, 902, 887, 870;

LRMS (ESI): [e/z] gefunden 377.0 (M+Na⁺);

HRMS (ESI): [e/z] berechnet für [C₂₂H₂₆O₄Na (M+Na⁺)] 377.1723, gefunden: 377.1723.

(5Z,8Z,11Z,14Z)-Methyl-16-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)hexadeca-5,8,11,14-tetraenoat (I-3)



Das Tetralkin I-2 (500 mg, 1.4 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 50 mL einer 1:1 Mischung aus EtOH und EtOAc gelöst und mit *Lindlar*-Katalysator (250 mg) sowie Chinolin (0.1 mL, 0.85 mmol, 0.6 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasserstoff begast und für 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Katalysator über Celite abfiltriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wurde mit Hilfe von Säulenchromatographie über Silicagel (PE:EtOAc | 10:0-9:1) gereinigt. Es konnten 425 mg (1.2 mmol, 85%) des Produktes in Form eines farblosen Öls erhalten werden.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 5.62 – 5.51 (m, 2H), 5.43 – 5.32 (m, 6H), 4.64 (dd, *J* = 4.4, 3.0 Hz, 1H), 4.31 – 4.07 (m, 2H), 3.91 – 3.85 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.54 – 3.48 (m, 1H), 2.90 –

III.2-Synthesevorschriften

2.77 (m, 5H), 2.34 – 2.30 (m, 1H), 2.14 – 2.08 (m, 1H), 1.88 – 1.79 (m, 1H), 1.76 – 1.68 (m, 4H), 1.64 – 1.48 (m, 6H);

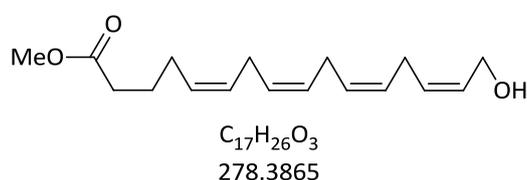
¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 174.0, 131.4, 129.0, 128.8, 128.5, 128.3, 128.0, 127.7, 126.3, 97.9, 62.7, 62.2, 51.4, 33.4, 30.7, 26.6, 26.0, 25.6, 25.5, 24.8, 19.5.;

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3013, 2938, 2871, 1737, 1438, 1373, 1200, 1135, 1118, 1023, 905, 869, 814, 716, 568, 429;

LRMS (EI): [e/z] 207, 145, 131, 117, 105, 91, 79, 67, 55;

HRMS (ESI): [e/z] berechnet für [C₂₂H₃₄O₄Na (M+Na⁺)] 385.2349, gefunden: 385.2328.

(5Z,8Z,11Z,14Z)-Methyl 16-hydroxyhexadeca-5,8,11,14-tetraenoat (I-4)



(5Z,8Z,11Z,14Z)-Methyl-16-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)hexadeca-5,8,11,14-tetraenoat-(I-3) (850 mg, 2.3 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 25 mL EtOH gelöst, mit PPTS (59 mg, 0.2 mmol, 0.1 Äq.) versetzt und bei 40 °C für 16 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck abdestilliert das Rohprodukt mit Hilfe von Säulenchromatografie über Silicagel (PE:EtOAc | 9:1-7:3) gereinigt. Das Produkt konnte als farblose Flüssigkeit (588 mg, 2.1 mmol, 90%) erhalten werden.

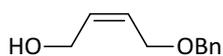
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 5.72 – 5.48 (m, 2H), 5.46 – 5.32 (m, 6H), 4.23 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.94 – 2.76 (m, 5H), 2.32 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.17 – 2.04 (m, 2H), 1.71 (p, *J* = 7.4 Hz, 2H);

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 174.1, 130.8, 129.0, 128.9, 128.8, 128.6, 128.4, 127.9, 127.6, 58.5, 51.5, 33.4, 26.6, 25.8, 25.6, 24.8;

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3453, 3013, 2928, 2856, 1736, 1436, 1374, 1314, 1243, 1199, 1158, 1023;

LRMS (EI): [e/z] 207, 180, 159, 145, 131, 117, 105, 91, 79, 67, 55;

HRMS (ESI): [e/z] berechnet für [C₁₇H₂₆O₃Na (M+Na⁺)] 301.1774, gefunden: 301.1772.

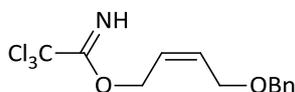
(Z)-4-(Benzyloxy)but-2-en-1-ol (I-23)

$C_{11}H_{14}O_2$
178.2277

Zu einer Suspension aus NaH (60% Dispersion auf Mineralöl, 1.93 g, 48.2 mmol, 0.85 Äq.) in 40 mL trockenem DMF wurde (Z)-But-2-en-1,4-diol (4.7 ml, 56.8 mmol, 1.0 Äq.) in 15 mL trockenem DMF hinzugegeben und für 30 Minuten gerührt. Anschließend wurde Benzylbromid (10.1 ml, 85.1 mmol, 1.5 Äq.) in 15 mL trockenem DMF hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde dann bei Raumtemperatur für drei Stunden gerührt und durch Zugabe von Wasser wurde die Reaktion abgebrochen. Die Mischung wurde mit Et₂O (3 x 50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wurde mit Hilfe von Säulenchromatographie über Silicagel (PE:EtOAc | 9:1-7:3) gereinigt. Das Produkt konnte als farblose Flüssigkeit (5.24 g, 29.4 mmol, 61%) erhalten werden.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7.36 – 7.33 (m, 4H), 7.32 – 7.28 (m, 1H), 5.83 (dtt, *J* = 11.2, 6.3, 1.4 Hz, 1H), 5.75 (dtt, *J* = 11.2, 6.3, 1.3 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.19 (dd, *J* = 6.3, 1.3 Hz, 2H), 4.11 – 4.09 (m, 2H).

Die gemessenen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹³⁷

(Z)-4-(Benzyloxy)but-2-en-1-yl 2,2,2-trichloroacetimidat (I-24)

$C_{13}H_{14}Cl_3NO_2$
322.6148

(Z)-4-(Benzyloxy)but-2-en-1-ol (I-23) (7.60 g, 42.6 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 200 mL trockenem DCM gelöst und bei 0 °C mit DBU (0.6 mL, 4.3 mmol, 0.1 Äq.) sowie Trichloroacetonitril (4.7 ml, 46.9 mmol, 1.1 Äq.) versetzt und die Reaktion für 30 Minuten bei der Temperatur und für sechs Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Anschluss bei vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand über Silicagel chromatographiert.

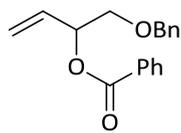
(PE:EtOAc | 9:1-8:2). Das Produkt konnte in Form einer leicht milchigen Flüssigkeit (13.8 g, 42.8 mmol, 100%) gewonnen werden.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 8.35 (s, 1H), 7.44 – 7.33 (m, 4H), 7.35 – 7.30 (m, 1H), 5.92 (dtt, *J* = 11.9, 5.7, 1.2 Hz, 1H), 5.87 (dtt, *J* = 11.3, 6.4, 1.4 Hz, 1H), 4.89 (dd, *J* = 6.3, 1.2 Hz, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.21 (dd, *J* = 6.1, 1.4 Hz, 2H);

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 162.5, 138.0, 131.6, 128.4, 127.8, 127.7, 125.7, 72.4, 65.9, 65.1.

Die gemessenen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹³⁸

1-(Benzyloxy)but-3-en-2-yl benzoat (*rac*-**1-25**)



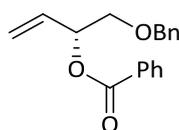
C₁₈H₁₈O₃
282.3272

Zu einer Lösung aus (*Z*)-4-(Benzyloxy)but-2-en-1-yl-2,2,2-trichloroacetimidat (**1-24**) (4.60 g, 14.6 mmol, 1.0 Äq.) und Benzoesäure (5.22 g, 42.8 mmol, 3.0 Äq.) in 15 mL trockenem DCM wurde Pd(OAc)₂ (160 mg, 0.7 mmol, 5 mol%) gegeben und die Reaktionsmischung für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde sie mit 20 mL EtOAc verdünnt und mit einer gesättigten wässrigen NaHCO₃-Lösung (3 x 30 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand mit Hilfe von Säulenchromatographie über Silicagel (PE:EtOAc | 95:5-9:1) gereinigt. Das Produkt konnte in Form einer farblosen Flüssigkeit (1.80 g, 6.4 mmol, 45%) gewonnen werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 8.13 – 8.06 (m, 2H), 7.61 – 7.55 (m, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.37 – 7.27 (m, 5H), 5.97 (ddd, *J* = 17.3, 10.6, 5.9 Hz, 1H), 5.79 – 5.71 (m, 1H), 5.43 (dt, *J* = 17.3, 1.3 Hz, 1H), 5.30 (dt, *J* = 10.6, 1.3 Hz, 1H), 4.61 (q, *J* = 12.2 Hz, 2H), 3.78 – 3.67 (m, 2H);

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 165.7, 138.0, 133.4, 133.0, 130.3, 129.7, 128.4, 128.3, 127.7, 127.6, 118.0, 73.7, 73.2, 71.3.

Die gemessenen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹³⁹

(R)-1-(Benzyloxy)but-3-en-2-yl benzoat (R-I-25)

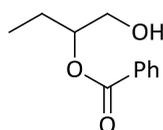
C₁₈H₁₈O₃
282.3272

Zu einer Lösung aus (Z)-4-(Benzyloxy)but-2-en-1-yl 2,2,2-trichloroacetimidat (**I-24**) (200 mg, 0.6 mmol, 1.0 Äq.) und Benzoesäure (227 mg, 1.8 mmol, 3.0 Äq.) in 0.5 mL trockenem DCM wurde (R)-(-)-COP-OAc (9.4 mg, 0.01 mmol, 1 mol%) gegeben und die Reaktionsmischung für 16 Stunden bei Raumtemperatur unter Lichtausschluss gerührt. Anschließend wurde sie mit 20 mL EtOAc verdünnt und mit einer gesättigten wässrigen NaHCO₃-Lösung (3 x 5 mL) gewaschen. Die organische-Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand mit Hilfe von Säulenchromatographie über Silicagel (PE:EtOAc | 95:5-9:1) gereinigt. Das Produkt konnte in Form einer farblosen Flüssigkeit (70 mg, 0.3 mmol, 40%, 88%*ee*) gewonnen werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 8.13 – 8.06 (m, 2H), 7.61 – 7.55 (m, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.37 – 7.27 (m, 5H), 5.97 (ddd, *J* = 17.3, 10.6, 5.9 Hz, 1H), 5.79 – 5.71 (m, 1H), 5.43 (dt, *J* = 17.3, 1.3 Hz, 1H), 5.30 (dt, *J* = 10.6, 1.3 Hz, 1H), 4.61 (q, *J* = 12.2 Hz, 2H), 3.78 – 3.67 (m, 2H);

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 165.7, 138.0, 133.4, 133.0, 130.3, 129.7, 128.4, 128.3, 127.7, 127.6, 118.0, 73.7, 73.2, 71.3.

Die gemessenen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹³⁹

1-Hydroxybutan-2-yl benzoat (rac-I-26)

C₁₁H₁₄O₃
194.2271

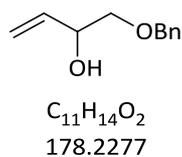
1-(Benzyloxy)butan-2-yl benzoat (**rac-I-25**) (630 mg, 2.2 mmol, 1.0 Äq.) wurde in einer Mischung aus 20 mL EtOH und 20 mL EtOAc gelöst und mit 593 mg Palladium auf Aktivkohle

versetzt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasserstoff begast und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Der Katalysator wurde im Anschluss über Celite abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde mit Hilfe von Säulenchromatographie über Silicagel (PE:EtOAc | 8:2) gereinigt. Das Produkt konnte in Form einer farblosen Flüssigkeit (350 mg, 1.8 mmol, 81%) gewonnen werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 8.09 – 8.03 (m, 2H), 7.57 (ddt, *J* = 7.9, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.49 – 7.41 (m, 2H), 5.10 (qd, *J* = 6.4, 3.5 Hz, 1H), 3.81 (qd, *J* = 12.1, 4.8 Hz, 2H), 1.83 – 1.73 (m, 2H), 1.00 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H);

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 166.9, 133.1, 130.2, 129.6, 128.4, 77.6, 64.6, 23.8, 9.7.
Die gemessenen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁴⁰

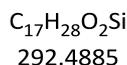
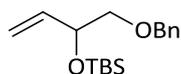
1-(Benzyloxy)but-3-en-2-ol (*rac*-**1-33**)



1-(Benzyloxy)but-3-en-2-yl benzoat (*rac*-**1-25**) (400 mg, 1.4 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 15 mL Methanol gelöst und mit K₂CO₃ (783 mg, 5.7 mmol, 4.0 Äq.) versetzt, anschließend wurde die Reaktion für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck abdestilliert, der Überrest in 20 mL EtOAc aufgenommen und mit 50 mL einer gesättigten wässrigen NH₄Cl-Lösung gewaschen. Die organische-Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und bei vermindertem Druck eingengt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (PE:EtOAc | 7:3) gereinigt. Es konnten 198 mg (1.1 mmol, 78%) des Produktes in Form einer farblosen Flüssigkeit gewonnen werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7.43 – 7.27 (m, 5H), 5.84 (ddd, *J* = 17.2, 10.5, 5.6 Hz, 1H), 5.37 (dt, *J* = 17.3, 1.6 Hz, 1H), 5.20 (dt, *J* = 10.6, 1.5 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.40 – 4.31 (m, 1H), 3.55 (dd, *J* = 9.6, 3.4 Hz, 1H), 3.39 (dd, *J* = 9.6, 7.9 Hz, 1H), 2.46 (s, 1H);

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 137.8, 136.6, 128.5, 127.8, 127.8, 116.4, 74.0, 73.4, 71.5.
Die gemessenen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁴¹

((1-(Benzyloxy)but-3-en-2-yl)oxy)(tert-butyl)dimethylsilan (*rac*-I-34)

1-(Benzyloxy)but-3-en-2-ol (*rac*-I-33) (960 mg, 5.4 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 12 mL trockenem DCM gelöst und mit Imidazol (733 mg, 10.8 mmol, 2.0 Äq.) sowie TBSCl (1.22 g, 8.1 mmol, 1.5 Äq.) versetzt. Die Reaktion wurde dann für zwei Stunden gerührt, durch Zugabe von 20 mL H₂O abgebrochen und die Mischung mit DCM (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (PE:EtOAc | 10:0-9:1) gereinigt. Es konnten so 1.46 g (5.0 mmol, 92%) des Produktes in Form einer farblosen Flüssigkeit gewonnen werden.

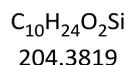
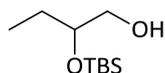
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7.35 – 7.31 (m, 4H), 7.31 – 7.26 (m, 1H), 5.89 (ddd, *J* = 17.2, 10.5, 5.3 Hz, 1H), 5.31 (dt, *J* = 17.2, 1.7 Hz, 1H), 5.14 (dt, *J* = 10.5, 1.6 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 1.0 Hz, 2H), 4.41 – 4.28 (m, 1H), 3.43 (dd, *J* = 5.8, 1.9 Hz, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H);

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] δ 138.6, 138.5, 128.3, 127.5, 127.5, 115.0, 75.0, 73.3, 72.8, 25.9, 18.3, -4.7, -4.8;

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹];

LRMS (ESI): [e/z] gefunden 315.0 (M+Na⁺);

HRMS (ESI): [e/z] berechnet für [C₁₇H₂₈SiO₂Na (M+Na⁺)] 315.1751, gefunden: 315.1761.

2-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)butan-1-ol (*rac*-I-35)

((1-(Benzyloxy)but-3-en-2-yl)oxy)(tert-butyl)dimethylsilan (*rac*-I-34) (1.08 g, 3.7 mmol, 1.0 Äq.) wurde in einer Mischung aus 35 mL EtOH und 35 mL EtOAc gelöst und mit 982 mg Palladium auf Aktivkohle versetzt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasserstoff begast und

bei Raumtemperatur für zwei Stunden gerührt. Der Katalysator wurde im Anschluss über Celite abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingeeengt. der Rückstand wurde mit Hilfe von Säulenchromatographie über Silicagel (PE:EtOAc | 8:2-7:3) gereinigt. Das Produkt konnte in Form einer farblosen Flüssigkeit (770 mg, 3.8 mmol, 100%) gewonnen werden.

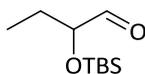
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 3.67 (tdd, *J* = 6.3, 5.4, 3.7 Hz, 0H), 3.57 (ddd, *J* = 11.0, 6.3, 3.7 Hz, 0H), 3.46 (ddd, *J* = 11.0, 6.3, 5.4 Hz, 0H), 1.84 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 1.53 (p, *J* = 7.4 Hz, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.88 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.09 (s, 6H);

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 74.1, 65.9, 26.7, 25.8, 18.1, 9.7, -4.5, -4.6;

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3372, 2956, 2883, 2858, 1463, 1361, 1253, 1086, 863, 832, 773, 665;

HRMS (ESI): [*e/z*] berechnet für [C₁₀H₂₄O₂SiNa (M+Na⁺)] 227.1434, gefunden: 227.1434.

2-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)butanal (*rac*-I-36)



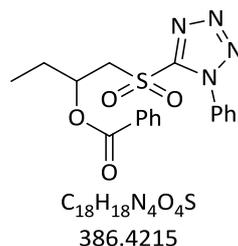
C₁₀H₂₂O₂Si
202.3660

2-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)butan-1-ol (*rac*-I-35) (50 mg, 0.2 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 0.7 mL DCM gelöst und mit *Dess-Martin*- Periodinan (15 wt% in DCM, 1.0 mL, 0.5 mmol, 2.0 Äq.) versetzt. Die Reaktion wurde dann für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und durch Zugabe von 5 mL einer gesättigten wässrigen Natriumthiosulfat-Lösung abgebrochen. Die Mischung wurde mit EtOAc (3 x 10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wurde mit Hilfe von Säulenchromatographie über Silicagel gereinigt (PE:EtOAc | 9:1). Es konnten 29 mg (0.1 mmol, 59%) des Produktes in Form einer farblosen Flüssigkeit erhalten werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 9.59 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 1.73 – 1.58 (m, 2H), 0.95 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.08 (s, 3H);

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 204.4, 78.7, 25.8, 25.7, 18.2, 9.1, -4.7, -4.9.

Die gemessenen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁴²

1-((1-Phenyl-1H-tetrazol-5-yl)sulfonyl)butan-2-yl benzoat (*rac*-I-37)

In 5 mL trockenem THF wurde bei 0 °C DIAD (40%ige Lösung in THF, 315 µL, 0.6 mmol, 2.5 Äq.) und Triphenylphosphin (168 mg, 0.6 mmol, 2.5 mmol) vorgelegt, dann mit 1-Hydroxybutan-2-yl-benzoat (*rac*-I-26) (50 mg, 0.3 mmol, 1.0 Äq.) und anschließend 1-Phenyl-1H-tetrazole-5-thiol (115 mg 0.6 mmol, 2.5 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für eine Stunde gerührt, danach mit 10 mL H₂O versetzt und mit EtOAc (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie gereinigt (PE:EtOAc | 9:1). Es konnten 73 mg (80%) des Sulfids gewonnen werden.

70 mg des Sulfids wurden in 5 ml EtOH gelöst und mit Ammoniumheptamolybdat Tetrahydrat (95 mg, 0.08 mmol, 0.3 Äq.) sowie H₂O₂ (35%ige Lösung in H₂O, 220 µL, 2.6 mmol, 10.0 Äq.) versetzt und für 24 Stunden gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer gesättigten wässrigen Natriumthiosulfat-Lösung abgebrochen und mit EtOAc (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wurde mit Hilfe von Säulenchromatographie über Silicagel gereinigt (PE:EtOAc | 9:1). Es konnten 51 mg (0.1 mmol, 51% über 2 Schritte) des Produktes in Form eines leicht gelblichen Feststoffes erhalten werden.

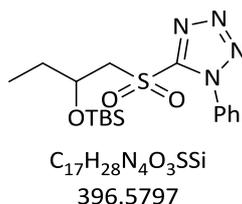
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7.90 – 7.81 (m, 2H), 7.74 – 7.38 (m, 8H), 5.69 (dtd, *J* = 9.2, 6.2, 3.2 Hz, 1H), 4.29 (dd, *J* = 15.2, 8.9 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J* = 15.2, 3.2 Hz, 1H), 1.93 (qd, *J* = 7.4, 6.1 Hz, 2H), 1.04 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H);

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 165.2, 156.5, 153.8, 133.4, 131.4, 129.6, 129.6, 129.5, 129.2, 128.5, 125.3, 125.1, 68.9, 58.9, 27.3, 9.1;

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3067, 2974, 2938, 1720, 1599, 1497, 1452, 1343, 1265, 1151, 1096, 1069, 1026, 762, 711, 687, 519;

HRMS (ESI): [e/z] berechnet für [C₁₈H₁₈SN₄O₄Na (M+Na⁺)] 409.0941, gefunden: 409.0953.

5-((2-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)butyl)sulfonyl)-1-phenyl-1H-tetrazol (*rac*-I-38)



In 15 mL trockenem THF wurde bei 0 °C DIAD (40%ige Lösung in THF, 840 µl, 1.7 mmol, 2.5 Äq.) und Triphenylphosphin (449 mg, 1.7 mmol, 2.5 mmol) vorgelegt, dann mit 2-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)butan-1-ol (*rac*-I-35) (140 mg, 0.7 mmol, 1.0 Äq.) und anschließend 1-Phenyl-1H-tetrazole-5-thiol (305 mg 1.7 mmol, 2.5 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für eine Stunde gerührt und danach mit 20 mL H₂O versetzt und mit EtOAc (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie gereinigt (PE:EtOAc | 9:1). Es konnten 133 mg (53%) des Sulfids gewonnen werden.

130 mg des Sulfids wurden in 15 ml EtOH gelöst, mit Ammoniumheptamolybdat-Tetrahydrat (254 mg, 0.2 mmol, 0.3 Äq.) sowie H₂O₂ (35%ige Lösung in H₂O, 590 µl, 6.9 mmol, 10.0 Äq.) versetzt und für 24 Stunden gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer gesättigten wässrigen Natriumthiosulfat-Lösung abgebrochen und mit EtOAc (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen-Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wurde mit Hilfe von Säulenchromatographie über Silicagel gereinigt (PE:EtOAc | 9:1). Es konnten 101 mg (0.3 mmol, 37% über 2 Schritte) des Produktes in Form einer leicht gelblichen Flüssigkeit erhalten werden.

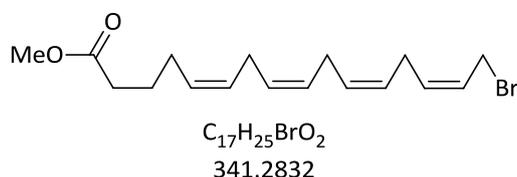
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7.70 – 7.67 (m, 2H), 7.65 – 7.54 (m, 3H), 4.44 (ddt, *J* = 6.7, 5.9, 4.8 Hz, 1H), 3.99 (dd, *J* = 14.6, 6.7 Hz, 1H), 3.85 (dd, *J* = 14.6, 4.7 Hz, 1H), 1.85 – 1.62 (m, 2H), 0.95 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.02 (s, 3H);

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 154.3, 133.1, 131.4, 129.7, 125.1, 67.4, 61.5, 30.3, 25.7, 17.9, 8.4, -4.7, -4.8;

LRMS (ESI): [*e/z*] 339, 311, 251, 232, 197, 175, 139, 118, 91, 73, 55;

HRMS (ESI): [*e/z*] berechnet für [C₁₇H₂₈N₄O₃SSiNa (M+Na⁺)] 419.1544, gefunden: 419.1543.

(5Z,8Z,11Z,14Z)-Methyl 16-bromhexadeca-5,8,11,14-tetraenoat (I-40)



(5Z,8Z,11Z,14Z)-Methyl-16-hydroxyhexadeca-5,8,11,14-tetraenoat (I-4) (50 mg, 0.2 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 8 mL trockenem DCM gelöst und bei 0 °C mit Tetrabromkohlenstoff (89 mg, 0.3 mmol, 1.5 Äq.) und Triphenylphosphin (59 mg, 0.2 mmol, 1.25 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde dann bei Raumtemperatur für 16 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt mit Hilfe von Säulenchromatographie über Silicagel gereinigt (PE:EtOAc | 9:1). Es konnten 44 mg (0.1 mmol, 72%) des Produktes in Form einer farblosen Flüssigkeit erhalten werden.

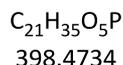
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 5.80 – 5.71 (m, 1H), 5.61 – 5.54 (m, 1H), 5.47 – 5.33 (m, 6H), 4.02 (dd, *J* = 8.4, 0.8 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.95 – 2.78 (m, 5H), 2.32 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.14 – 2.06 (m, 2H), 1.74 – 1.66 (m, 2H);

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 174.0, 133.7, 129.2, 129.0, 128.8, 128.5, 127.8, 126.6, 125.6, 51.5, 33.46, 26.9, 26.6, 25.7, 25.3, 24.8;

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3013, 2948, 2932, 2856, 1735, 1435, 1203, 1153, 718, 590;

LRMS (EI): [*e/z*] 261, 187, 159, 145, 133, 119, 105, 91, 79, 67, 55;

HRMS (APCI): [*e/z*] berechnet für [C₁₇H₂₆O₂BrNa (M+Na⁺)] 341.1111, gefunden: 341.1113.

(5Z,8Z,11Z,14Z)-Methyl 16-(diethoxyphosphoryl)hexadeca-5,8,11,14-tetraenoat (I-29)

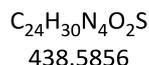
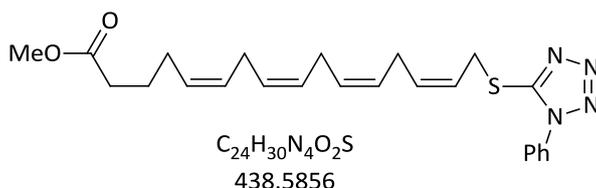
(5Z,8Z,11Z,14Z)-Methyl-16-bromohexadeca-5,8,11,14-tetraenoat (I-40) (200 mg, 0.6 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 10 mL trockenem ACN unter Stickstoff-Atmosphäre gelöst und mit $\text{P}(\text{OEt})_3$ (0.15 mL, 0.9 mmol, 1.5 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde dann bei 50 °C für 16 Stunden gerührt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt mit Hilfe von Säulenchromatographie über Silicagel gereinigt (PE:EtOAc | 9:1). Es konnten 237 mg (0.6 mmol, 100%) des Produktes in Form einer gelblichen Flüssigkeit erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 5.66 – 5.55 (m, 1H), 5.52 – 5.29 (m, 5H), 4.18 – 4.05 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 2.90 – 2.73 (m, 4H), 2.69 – 2.59 (m, 2H), 2.32 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.16 – 2.03 (m, 2H), 1.70 (p, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.36 – 1.29 (m, 7H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 162.2, 132.5, 132.3, 129.0, 128.8, 128.7, 128.4, 127.9, 127.4, 118.5, 118.4, 100.00, 61.9, 61.8, 51.4, 33.4, 26.55, 25.6, 25.2, 24.8, 16.5;

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] 2983, 2932, 2910, 1737, 1443, 1393, 1369, 1255, 1165, 1023, 962, 798, 740, 694, 546, 522, 475;

HRMS (ESI): $[e/z]$ berechnet für $[\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{O}_5\text{PNa} (\text{M}+\text{Na}^+)]$ 421.2114, gefunden: 421.2102.

(5Z,8Z,11Z,14Z)-Methyl 16-((1-phenyl-1H-tetrazol-5-yl)thio)hexadeca-5,8,11,14-tetraenoat (I-39)

Zu einer Lösung aus dem Tetraen I-4 (70 mg, 0.3 mmol, 0.1 Äq.) gelöst in 5 ml trockenem THF wurden zunächst bei 0 °C DIAD (40%ige Lösung in Toluol, 0.3 mL, 0.6 mmol, 2.5 Äq.) und

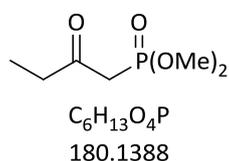
Triphenylphosphin (165 mg, 0.6 mmol, 2.5 Äq.) gegeben. Im Anschluss darauf wurde die Mischung mit 1-Phenyl-1H-tetrazole-5-thiol (112 mg, 0.6 mmol, 2.5 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für eine Stunde bei 0 °C gerührt und dann durch Zugabe von 5 mL Wasser abgebrochen. Die Mischung wurde mit EtOAc extrahiert (3 x 5 mL), die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde über eine Säulenchromatographie über Kieselgel aufgereinigt (PE:EtOAc | 9:1). Das Produkt konnte so in Form eines farblosen Öls (57 mg, 0.1 mmol, 51%) erhalten werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7.65 – 7.52 (m, 5H), 5.74 – 5.61 (m, 2H), 5.56 – 5.32 (m, 6H), 4.13 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.98 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.90 – 2.84 (m, 2H), 2.84 – 2.79 (m, 2H), 2.34 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.16 – 2.09 (m, 2H), 1.77 – 1.67 (m, 2H);

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 181.8, 156.7, 134.3, 130.1, 129.8, 129.2, 129.0, 128.7; 128.5, 127.8, 126.9, 123.8, 122.5, 51.5, 33.4, 30.3, 26.6, 25.7, 25.7, 25.6, 24.8;

HRMS (ESI): [*e/z*] berechnet für [C₂₄H₃₀O₂N₄SNa (M+Na⁺)] 461.1982, gefunden: 461.1977.

Dimethyl (2-oxobutyl)phosphonat (I-50)



*n*BuLi (2.5M in Hexan, 8.2 mL, 20.6 mmol, 1.1 Äq.) wurde mit 50 mL trockenem THF verdünnt und unter Schutzgasatmosphäre auf -78 °C gekühlt. Die Lösung wurde tropfenweise mit Dimethylmethylphosphonat (2.0 mL, 18.7 mmol, 1.0 Äq.) versetzt und für 15 Minuten gerührt, bevor CuI (3.92 g, 20.6 mmol, 1.1 Äq.) in einer Portion hinzugegeben wurde. Die Lösung wurde langsam auf -40 °C aufgewärmt und im Anschluss mit Propansäurechlorid (2.5 mL, 28.1 mmol, 1.5 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht gerührt, wobei sie auf Raumtemperatur aufgewärmt wurde. Dann wurde die Reaktion durch Zugabe von 50 mL Wasser abgebrochen und 100 mL DCM hinzugegeben. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und die zwei Phasen des Filtrats wurden voneinander getrennt. Die organische Phase wurde mit einer gesättigten wässrigen NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das

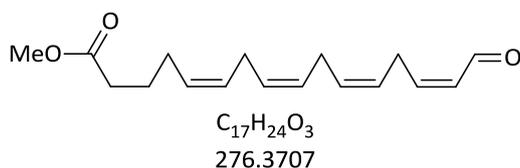
Rohprodukt wurde mit Hilfe einer Säulenchromatographie über Silicagel (DCM:MeOH | 99:1-95:5) gereinigt. Es konnten 2.3 g (12.8 mmol, 68%) des Produktes in Form eines gelblichen Öls erhalten werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 3.80 (d, *J* = 11.2 Hz, 6H), 3.11 (d, *J* = 22.7 Hz, 2H), 2.66 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.09 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H);

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 202.3 (d, *J* = 6.2 Hz), 53.0 (d, *J* = 6.4 Hz), 41.0 (d, *J* = 128.5 Hz), 37.5 (d, *J* = 1.7 Hz), 7.5.

Die gemessenen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁴³

(5Z,8Z,11Z,14Z)-Methyl 16-oxohexadeca-5,8,11,14-tetraenoat (I-30)



Der Alkohol I-4 (50 mg, 0.2 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 2.5 mL DMSO gelöst und mit IBX (55.3 mg, 0.2 mmol, 1.1 Äq.) versetzt. Die Reaktion wurde für fünf Stunden bei Raumtemperatur gerührt und im Anschluss mit 5 mL Wasser versetzt, dann mit EtOAc (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten wässrigen NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wurde mit Hilfe einer Säulenchromatographie über Silicagel (PE:EtOAc | 9:1-8:2) gereinigt. Es konnten 43 g (0.2 mmol, 87%) des Produktes in Form eines gelblichen Öls erhalten werden.

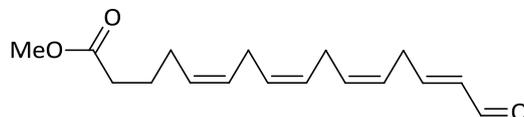
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 10.15 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.58 (dt, *J* = 11.1, 8.1 Hz, 1H), 6.00 (ddt, *J* = 11.1, 7.8, 1.7 Hz, 1H), 5.61 – 5.32 (m, 5H), 3.69 (s, 3H), 3.46 – 3.38 (m, 2H), 2.91 – 2.85 (m, 2H), 2.85 – 2.79 (m, 3H), 2.34 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.17 – 2.09 (m, 2H), 1.79 – 1.68 (m, 2H);

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 190.6, 174.0, 150.2, 130.7, 129.7, 129.2, 128.9, 128.5, 127.2, 125.1, 51.5, 33.4, 26.6, 26.5, 25.7, 25.6, 24.8;

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3011, 2950, 2926, 2854, 1732, 1680, 1641, 1436, 1365, 1315, 1243, 1199, 1155, 987, 913, 730;

HRMS (ESI): [e/z] berechnet für [C₁₇H₂₄O₃Na (M+Na⁺)] 299.1620, gefunden: 299.1620.

(5Z,8Z,11Z,14E)-Methyl 16-oxohexadeca-5,8,11,14-tetraenoat (trans-I-30)



C₁₇H₂₄O₃
276.3707

In 0.5 mL trockenem DCM wurde Oxalylchlorid (25 mg, 0.2 mmol, 1.1 Äq.) vorgelegt und auf -50 °C gekühlt. Anschließend wurde diese Lösung mit DMSO (28 µl, 0.4 mmol, 2.2 Äq.) versetzt und das Ganze bei der Temperatur für 30 Minuten gerührt. Danach wurde der Alkohol I-4 (50 mg, 0.2 mmol, 1.0 Äq.), gelöst in 0.5 mL trockenem DCM, zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde dann für weitere 15 Minuten gerührt, daraufhin mit Triethylamin (250 µl, 1.8 mmol, 10.0 Äq.) versetzt und über Nacht gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 5 mL Wasser abgebrochen und mit EtOAc (2 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wurde mit Hilfe einer Säulenchromatographie über Silicagel (PE:EtOAc | 9:1) gereinigt. Es konnten 23 mg (0.08 mmol, 46%) des Produktes in Form eines gelblichen Öls erhalten werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 9.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 15.3, 10.1 Hz, 1H), 6.40 – 6.21 (m, 2H), 6.08 (dd, *J* = 15.4, 8.0 Hz, 1H), 5.44 – 5.31 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 2.77 (td, *J* = 5.7, 4.9, 1.7, 0.9 Hz, 2H), 2.35 – 2.19 (m, 6H), 2.14 – 2.06 (m, 2H), 1.75 – 1.65 (m, 2H);

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 193.8, 174.0, 152.4, 146.1, 130.3, 129.06, 129.0, 128.7, 128.4, 51.5, 33.4, 33.1, 26.6, 26.2, 25.6, 24.7;

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3010, 2949, 2926, 2852, 1734, 1680, 1638, 1436, 1170, 1154, 1118, 1012, 988, 863, 719, 605;

HRMS (ESI): [e/z] berechnet für [C₁₇H₂₄O₃Na (M+Na⁺)] 299.1618, gefunden: 299.1617.

(5Z,8Z,11Z,14Z,16E)-Methyl 18-oxoicosa-5,8,11,14,16-pentaenoat (I-46)

C₂₁H₃₀O₃
330.4611

Zu einer Lösung aus Dimethyl(2-oxobutyl)phosphonat (I-50) (30 mg, 0.8 mmol, 1.5 Äq.) in 3.5 mL trockenem Benzol wurde bei 10 °C tropfenweise NaHMDS (0.6M in Toluol, 0.25 mL, 0.2 mmol, 1.55 Äq.) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für eine Stunde gerührt, bevor der Aldehyd I-30 (30 mg, 0.1 mmol, 1.0 Äq.), gelöst in 1 mL trockenem Benzol, hinzugegeben wurde. Die Reaktion wurde für 16 Stunden gerührt, im Anschluss auf 5 mL Wasser gegeben und mit EtOAc (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten wässrigen NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wurde mit Hilfe einer Säulenchromatographie über Silicagel (PE:EtOAc | 9:1) gereinigt. Es konnten 21 mg (6.0 µmol, 58%) des Produktes in Form eines gelblichen Öls erhalten werden.

¹H-NMR (600 MHz, Benzol-*d*₆): δ [ppm] 7.59 (ddd, *J* = 15.3, 11.6, 1.2 Hz, 1H), 5.97 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 5.95 – 5.88 (m, 1H), 5.65 – 5.55 (m, 1H), 5.48 – 5.36 (m, 4H), 5.33 – 5.23 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.87 – 2.83 (m, 2H), 2.81 – 2.75 (m, 4H), 2.16 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.12 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.05 – 1.96 (m, 2H), 1.61 (p, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.02 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H);

¹³C-NMR (151 MHz, Benzol-*d*₆): δ [ppm] 198.7, 172.9, 138.5, 135.3, 129.8, 129.3, 129.1, 128.6, 128.6, 128.0, 127.2, 126.6, 50.6, 34.2, 33.1, 29.9, 26.5, 26.4, 25.7, 24.8, 7.9;

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3013, 2936, 2856, 1736, 1690, 1667, 1622, 1590, 1436, 1410, 1355, 1314, 1245, 1198, 1171, 1153, 1114, 1033, 994, 964, 863, 714;

HRMS (ESI): [e/z] berechnet für [C₂₁H₃₀O₃Na (M+Na⁺)] 353.2087, gefunden: 353.2086.

(5Z,8Z,11Z,14Z,16E)-Methyl 18-hydroxyicosa-5,8,11,14,16-pentaenoat (I-47)

C₂₁H₃₂O₃
332.4770

Zu einer Lösung aus (5Z,8Z,11Z,14Z,16E)-Methyl 18-oxoicosa-5,8,11,14,16-pentaenoat (I-46) (24 mg, 72.6 μ mol, 1.0 Äq.) in 2 mL Ethanol wurde nacheinander bei 0 °C CeCl₃·7 H₂O (30 mg, 79.8 μ mol, 1.1 Äq.) und NaBH₄ (3 mg, 79.8 μ mol, 1.1 Äq.) gegeben. Die Reaktion wurde für 15 Minuten in der Kälte gerührt, anschließend durch Zugabe von 5 mL Wasser abgebrochen und dann mit EtOAc (2 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wurde mit Hilfe einer Säulenchromatographie über Silicagel (PE:EtOAc | 9:1-8:2) gereinigt. Es konnten 20 mg (60.5 μ mol, 83%) des Produktes in Form eines farblosen Öles erhalten werden.

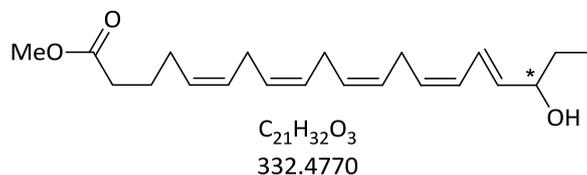
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 6.53 (ddt, J = 15.1, 11.0, 1.1 Hz, 1H), 6.06 – 5.96 (m, 1H), 5.70 (dd, J = 15.1, 6.7 Hz, 1H), 5.48 – 5.32 (m, 7H), 4.14 – 4.07 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.01 – 2.92 (m, 2H), 2.88 – 2.78 (m, 4H), 2.32 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.16 – 2.06 (m, 2H), 1.71 (p, J = 7.5 Hz, 2H), 1.66 – 1.52 (m, 3H), 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3H);

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 174.1, 136.3, 130.1, 129.0, 128.8, 128.5, 128.3, 128.1, 128.0, 127.7, 125.5, 74.1, 51.5, 33.4, 30.2, 26.6, 26.1, 25.7, 25.6, 24.8, 9.7;

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3013, 2936, 2856, 1736, 1690, 1667, 1622, 1590, 1436, 1410, 1355, 1314, 1245, 1198, 1171, 1153, 1114, 1033, 994, 964, 863, 714;

HRMS (ESI): [e/z] berechnet für [C₂₁H₃₂O₃Na (M+Na⁺)] 355.2244, gefunden: 355.2245.

Die gemessenen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁴⁴

Allgemeine Vorschrift zur asymmetrischen Reduktion des Ketons I-46**(S,5Z,8Z,11Z,14Z,16E)-Methyl 18-hydroxyicosa-5,8,11,14,16-pentaenoat (I-47):**

Der Katalysator (0.3 Äq.) und das Reduktionsmittel (1.05 Äq. Catecholboran oder $BH_3 \cdot SME_2$) wurden unter Stickstoffatmosphäre in 1 mL des entsprechenden trockenen Lösungsmittels gelöst und auf die angegebene Temperatur gekühlt. Anschließend wurde eine Lösung aus dem Keton I-46 (5 mg, 15.1 μ mol, 1.0 Äq.) in 0.5 mL des gleichen Lösungsmittels hinzugegeben und die Reaktionsmischung für 16 Stunden bei $-25\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Dann wurde die Reaktion wieder auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und durch Zugabe von 3 mL Methanol und anschließend 5 mL einer gesättigten wässrigen NH_4Cl -Lösung abgebrochen. Die Mischung wurde mit EtOAc (3 x 5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Enantiomerenüberschuss des Produktes wurde nun entweder direkt über eine chirale HPLC der Rohmischung oder nach einer Säulenchromatographischen Aufreinigung ermittelt.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 6.53 (ddt, $J = 15.1, 11.0, 1.1$ Hz, 1H), 6.06 – 5.96 (m, 1H), 5.70 (dd, $J = 15.1, 6.7$ Hz, 1H), 5.48 – 5.32 (m, 7H), 4.14 – 4.07 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.01 – 2.92 (m, 2H), 2.88 – 2.78 (m, 4H), 2.32 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.16 – 2.06 (m, 2H), 1.71 (p, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.66 – 1.52 (m, 3H), 0.94 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H);

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 174.1, 136.3, 130.1, 129.0, 128.8, 128.5, 128.3, 128.1, 128.0, 127.7, 125.5, 74.1, 51.5, 33.4, 30.2, 26.6, 26.1, 25.7, 25.6, 24.8, 9.7;

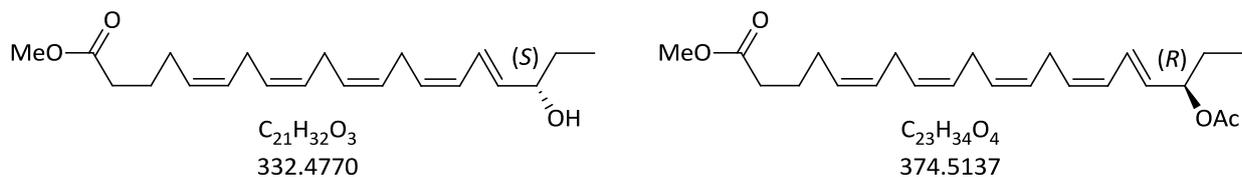
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] 3013, 2936, 2856, 1736, 1690, 1667, 1622, 1590, 1436, 1410, 1355, 1314, 1245, 1198, 1171, 1153, 1114, 1033, 994, 964, 863, 714;

HRMS (ESI): [e/z] berechnet für $[C_{21}H_{32}O_3Na (M+Na^+)]$ 355.2244, gefunden: 355.2245;

HPLC [Chiracel OD-H; Flussrate: 0.8 mL/min; Hexan/Ethanol, 993:7; 220 nm, (S)-Enantimer: $t_R = 23.2$ Min; (R)-Enantimer: $t_R = 18.9$ Min.

(S,5Z,8Z,11Z,14Z,16E)-methyl 18-hydroxyicosa-5,8,11,14,16-pentaenoat (S-I-47) &

(R,5Z,8Z,11Z,14Z,16E)-methyl 18-acetoxycosa-5,8,11,14,16-pentaenoat (R-I-51)



(*rac*)-18-HEPE Methylester *rac*-I-47 (8 mg, 24.1 μ mol, 1.0 Äq.) wurde in 1 mL *n*Heptan gelöst und nacheinander mit Amano Lipase PS (from *Burkholderia cepcia*, 10 mg), Molekularsieb 3Å (6 mg) und Vinylacetat (28.8 μ L, 0.3 mmol, 13.0 Äq.) versetzt. Diese Suspension wurde für 40 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann über Celite filtriert. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt mit Hilfe von Säulenchromatographie über Kieselgel aufgereinigt (PE:EtOAc | 95:5-9:1). So konnten 4 mg (11.4 μ mol, 48%, 93%*ee*) des (*S*)-18-HEPE Methylesters (*S*)-I-47 und 5 mg (12.3 μ mol, 51%, 91%*ee*) des Acetat geschützten (*R*)-18-HEPE Methylesters (*R*)-I-51 erhalten werden.

(*S*,5Z,8Z,11Z,14Z,16E)-Methyl 18-hydroxyicosa-5,8,11,14,16-pentaenoat (*S*)-I-47:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 6.53 (ddt, *J* = 15.1, 11.0, 1.1 Hz, 1H), 6.06 – 5.96 (m, 1H), 5.70 (dd, *J* = 15.1, 6.7 Hz, 1H), 5.48 – 5.32 (m, 7H), 4.14 – 4.07 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.01 – 2.92 (m, 2H), 2.88 – 2.78 (m, 4H), 2.32 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.16 – 2.06 (m, 2H), 1.71 (p, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.66 – 1.52 (m, 3H), 0.94 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H);

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 174.1, 136.3, 130.1, 129.0, 128.8, 128.5, 128.3, 128.1, 128.0, 127.7, 125.5, 74.1, 51.5, 33.4, 30.2, 26.6, 26.1, 25.7, 25.6, 24.8, 9.7;

HRMS (ESI): [*e/z*] berechnet für [C₂₁H₃₂O₃Na (M+Na⁺)] 355.2244, gefunden: 355.2245;

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3013, 2936, 2856, 1736, 1690, 1667, 1622, 1590, 1436, 1410, 1355, 1314, 1245, 1198, 1171, 1153, 1114, 1033, 994, 964, 863, 714;

HPLC: *ee* = 93% [Chiracel OD-H; Flussrate: 0.8 mL/min; Hexan/Ethanol, 993:7; 220 nm],
Hauptenantiomer (*S*), *t_R* = 23.2 Min; (zweites Enantiomer, *t_R* = 18.9 Min);

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +17.5$ (c 0.05, DCM)¹⁴⁴.

(*R*,5Z,8Z,11Z,14Z,16E)-Methyl 18-acetoxycosa-5,8,11,14,16-pentaenoat (*R*)-I-51:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 6.56 (ddt, *J* = 15.2, 11.1, 1.1 Hz, 1H), 6.03 – 5.97 (m, 1H), 5.62 (dd, *J* = 15.2, 7.3 Hz, 1H), 5.48 – 5.36 (m, 7H), 5.28 – 5.24 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.02 –

III.2-Synthesevorschriften

2.96 (m, 2H), 2.89 – 2.80 (m, 4H), 2.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.16 – 2.11 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.77 – 1.63 (m, 4H), 0.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 174.0, 170.4, 131.4, 131.0, 129.0, 128.8, 128.7, 128.4, 127.9, 127.8, 127.7, 127.5, 75.8, 51.5, 33.4, 29.7, 27.5, 26.6, 26.1, 25.6, 24.8, 21.4, 9.5;

IR (ATR): ν [cm^{-1}] 3008, 2924, 2853, 1734, 1455, 1436, 1370, 1236, 1155, 1018, 965, 887, 721, 607;

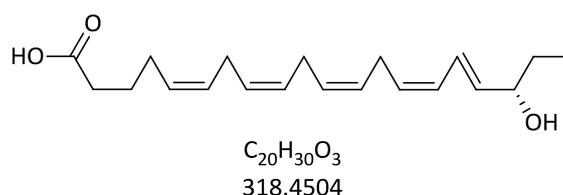
HRMS (ESI): $[e/z]$ berechnet für $[\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{Na} (\text{M}+\text{Na}^+)]$ 397.2349, gefunden: 397.2340.

HPLC: $ee = 94\%$ [Chiralpak IA; Flussrate: 0.8 mL/min; Hexan/Ethanol, 90:10; 220 nm],
Hauptenantiomer (*R*), $t_R = 8.8$ Min; (zweites Enantiomer, $t_R = 7.1$ Min);

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -12.0$ (c 0.05, DCM).

(*S*)-18-HEPE (*S*)-I-1

(*S*,5*Z*,8*Z*,11*Z*,14*Z*,16*E*)-18-Hydroxyicosa-5,8,11,14,16-pentaensäure



Der (*S*)-18-HEPE-Methylester (*S*)-I-47 (8 mg, 24.1 μmol , 1.0 Äq.) wurde in 2 mL einer 1:1 Mischung aus Wasser und THF gelöst und bei 0 °C mit $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (3 mg, 60.1 μmol , 2.5 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde dann für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und im Anschluss am Rotationsverdampfer eingengt. Dann wurde die Lösung mit 1M $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ angesäuert und mit Et_2O (3 x 3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten wässrigen NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wurde mit Hilfe einer präparativen HPLC ($\text{ACN}:\text{H}_2\text{O} \mid 8:2$, Nucleodur 100-6 C18eC) gereinigt. Es konnten 6 mg (19.5 μmol , 81%) des Produktes in Form eines farblosen Öls erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 6.56 (ddt, $J = 15.2, 11.1, 1.2$ Hz, 1H), 6.05 – 5.97 (m, 1H), 5.70 (dd, $J = 15.2, 6.3$ Hz, 1H), 5.47 – 5.32 (m, 7H), 4.20 – 4.11 (m, 1H), 3.01 – 2.96 (m, 2H), 2.89 – 2.79 (m, 4H), 2.36 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.18 – 2.11 (m, 2H), 1.71 (p, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.63 – 1.56 (m, 2H), 0.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H);

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 177.6, 135.9, 130.3, 128.99, 128.8, 128.5, 128.3, 128.0, 128.0, 127.7, 125.6, 74.0, 33.1, 30.2, 26.5, 26.1, 25.7, 25.7, 24.5, 9.7;

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3398, 2925, 2855, 1709, 1453, 1379, 1241, 1162, 1038, 973, 736, 703;

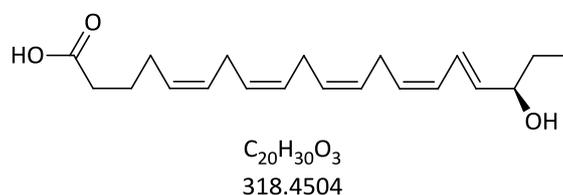
HRMS (ESI): [e/z] berechnet für [C₂₀H₂₉O₃Na (M+Na⁺)] 341.2087, gefunden: 341.2087;

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +18.3$ (c 0.04, MeOH)¹⁴⁵;

UV/Vis: λ_{max} : 234 nm (c 0.01, EtOH).

(R)-18-HEPE (R)-I-1

(R,5Z,8Z,11Z,14Z,16E)-18-hydroxyicosa-5,8,11,14,16-pentaensäure



Der (R)-18-HEPE Methylester (R)-I-51 (7 mg, 18.7 μmol, 1.0 Äq.) wurde in 2 mL einer 1:1 Mischung aus Wasser und THF gelöst und bei 0 °C mit LiOH·H₂O (4 mg, 93.5 μmol, 5.0 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde dann für 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und im Anschluss am Rotationsverdampfer eingengt. Dann wurde die Lösung mit 1M HCl_(aq) angesäuert und mit Et₂O (3 x 3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten wässrigen NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wurde mit Hilfe einer präparativen HPLC (ACN:H₂O | 8:2, Nucleodur 100-6 C18eC) gereinigt. Es konnten 4 mg (13.2 μmol, 71%) des Produktes in Form eines farblosen Öls erhalten werden.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 6.56 (ddt, *J* = 15.2, 11.1, 1.2 Hz, 1H), 6.05 – 5.97 (m, 1H), 5.70 (dd, *J* = 15.2, 6.3 Hz, 1H), 5.47 – 5.32 (m, 7H), 4.20 – 4.11 (m, 1H), 3.01 – 2.96 (m, 2H), 2.89 – 2.79 (m, 4H), 2.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.18 – 2.11 (m, 2H), 1.71 (p, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.63 – 1.56 (m, 2H), 0.94 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H);

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 177.6, 135.9, 130.3, 128.99, 128.8, 128.5, 128.3, 128.0, 128.0, 127.7, 125.6, 74.0, 33.1, 30.2, 26.5, 26.1, 25.7, 25.7, 24.5, 9.7;

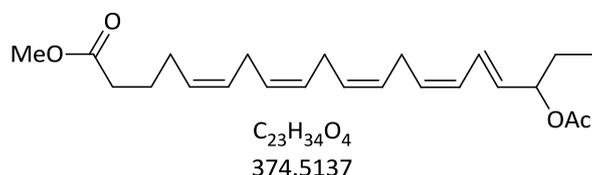
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3398, 2925, 2855, 1709, 1453, 1379, 1241, 1162, 1038, 973, 736, 703;

HRMS (ESI): [e/z] berechnet für [C₂₀H₂₉O₃Na (M+Na⁺)] 341.2087, gefunden: 341.2087;

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -17.5$ (c 0.02, MeOH)¹⁴⁶;

UV/Vis: λ_{\max} : 234 nm (c 0.01, EtOH).

(5Z,8Z,11Z,14Z,16E)-Methyl 18-acetoxycosa-5,8,11,14,16-pentaenoat (*rac*-I-51)



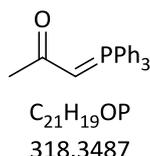
Der Methylester (5Z,8Z,11Z,14Z,16E)-Methyl-18-hydroxycosa-5,8,11,14,16-pentaenoat (*rac*-I-47) (5 mg, 15.1 μ mol, 1.0 Äq.) wurde in 1 mL DCM gelöst und bei 0°C mit Essigsäureanhydrid (2 μ L, 18.1 μ mol, 1.2 Äq.), Pyridin (2 μ L, 18.1 μ mol, 1.2 Äq.) und DMAP (0.1 mg, 0.75 μ mol, 5 mol%) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für acht Stunden bei 0 °C gerührt und anschließend über Nacht im Kühlschrank bei 5 °C stehen gelassen. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 2 mL Wasser abgebrochen und mit EtOAc (2 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie über Kieselgel (PE:EtOAc | 95:5) gereinigt. Es konnten 3 mg (8.8 μ mol, 59%) des Produktes in Form eines farblosen Öls erhalten werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 6.56 (ddt, $J = 15.2, 11.1, 1.1$ Hz, 1H), 6.03 – 5.97 (m, 1H), 5.62 (dd, $J = 15.2, 7.3$ Hz, 1H), 5.48 – 5.36 (m, 7H), 5.28 – 5.24 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.02 – 2.96 (m, 2H), 2.89 – 2.80 (m, 4H), 2.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.16 – 2.11 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.77 – 1.63 (m, 4H), 0.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H);

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 174.0, 170.4, 131.4, 131.0, 129.0, 128.8, 128.7, 128.4, 127.9, 127.8, 127.7, 127.5, 75.8, 51.5, 33.4, 29.7, 27.5, 26.6, 26.1, 25.6, 24.8, 21.39, 9.5;

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3008, 2924, 2853, 1734, 1455, 1436, 1370, 1236, 1155, 1018, 965, 887, 721, 607;

HRMS (ESI): [e/z] berechnet für [C₂₃H₃₄O₄Na (M+Na⁺)] 397.2349, gefunden: 397.2340.

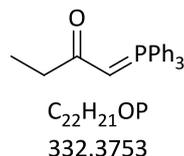
1-(Triphenylphosphoranyliden)propan-2-on (I-48)

Zu einer Lösung aus 1-Chlorpropan-2-on (8.7 mL, 108.1 mmol, 1.0 Äq.) in 20 mL THF wurde tropfenweise eine Lösung aus Triphenylphosphin (28.35 g, 108.1 mmol, 1.0 Äq.) in 20 mL Chloroform gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für zwölf Stunden auf 70 °C erhitzt. Das dabei entstandene Phosphoniumsalz wurde abfiltriert und mit EtOAc gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das trockene Salz wurde in einer Mischung aus 50 mL Wasser und 50 mL Methanol suspendiert und für eine Stunde gerührt. Anschließend wurde solange eine wässrige 2M NaOH-Lösung hinzugegeben, bis die Mischung einen pH-Wert von 7-8 hatte. Nach einer weiteren Stunde Rühren wurde das Phosphoran abfiltriert, mit Wasser gewaschen und unter Vakuum getrocknet. Nach einer Umkristallisation aus EtOAc konnte das Produkt mit einer Ausbeute von 32% (11.0 g, 34.6 mmol) als ein weißer Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] 7.71 – 7.61 (m, 6H), 7.58 – 7.50 (m, 3H), 7.49 – 7.40 (m, 6H), 3.68 (s, 1H), 2.09 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H);

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ [ppm] 133.1, 133.0, 131.9, 131.9, 128.8, 128.7, 127.7, 126.9, 52.1, 51.1, 28.5, 28.4.

Die gemessenen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁴⁷

1-(Triphenylphosphoranyliden)butan-2-on (I-49)

Zu einer auf -78 °C gekühlten Lösung aus 1-(Triphenylphosphoranyliden)propan-2-on (I-48) (3.59 g, 11.3 mmol, 1.0 Äq.) in 100 mL trockenem THF wurde tropfenweise *n*BuLi (2.4M in Hexan, 6.6 mL, 15.8 mmol, 1.4 Äq.) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für eine Stunde bei der Temperatur gerührt und im Anschluss mit Methyljodid (1.0 mL, 15.8 mmol, 1.4 Äq.)

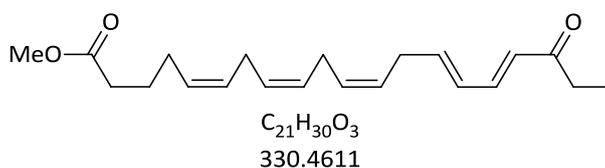
versetzt. Die Mischung wurde dann über Nacht gerührt, wobei sie langsam auf Raumtemperatur aufwärmen konnte. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck abdestilliert und der Rest mit je 50 mL DCM und Wasser versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und mit je 50 mL Wasser und einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase über Na₂SO₄ und Entfernen des Lösungsmittels bei vermindertem Druck konnte das Produkt in einer Ausbeute von 66% (2.49 g, 7.5 mmol) in Form eines weißen Feststoffes gewonnen werden.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ [ppm] 7.68 – 7.62 (m, 6H), 7.56 – 7.51 (m, 3H), 7.47 – 7.42 (m, 6H), 3.86 – 3.52 (m, 1H), 2.35 – 2.30 (m, 2H), 1.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H);

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃) δ [ppm] 133.1 (d, *J* = 10.3 Hz), 131.9 (d, *J* = 3.2 Hz), 128.85 (d, *J* = 12.3 Hz), 34.6 (d, *J* = 14.2 Hz), 11.5.

Die gemessenen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁴⁸

(5Z,8Z,11Z,14E,16E)-Methyl 18-oxoicosa-5,8,11,14,16-pentaenoat (I-53)



In einem trockenem Rundkolben wurde (5Z,8Z,11Z,14E)-Methyl 16-oxohexadeca-5,8,11,14-tetraenoat (*trans*-I-30) (10 mg, 36.2 μmol, 1.0 Äq.) zusammen mit 1-(Triphenylphosphoranylid)butan-2-on (I-49) (12 mg, 36.2 μmol, 1.0 Äq.) in 0.5 mL trockenem Toluol vorgelegt und für 16 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend mit je 5 mL EtOAc und Wasser versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit EtOAc (2 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wurde mit Hilfe einer Säulenchromatographie über Silicagel (PE:EtOAc | 9:1-8:2) gereinigt. Es konnten 7 mg (22.1 μmol, 61%) des Produktes in Form eines gelblichen Öls erhalten werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] 7.18 (dd, *J* = 15.4, 11.1 Hz, 1H), 6.56 (dd, *J* = 14.9, 10.7 Hz, 1H), 6.27 – 6.12 (m, 3H), 5.94 (dt, *J* = 15.0, 6.6 Hz, 1H), 5.42 – 5.34 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 2.77

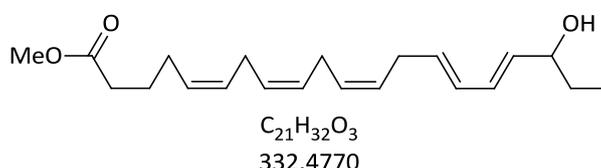
(q, $J = 5.1$ Hz, 2H), 2.58 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.32 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.25 – 2.16 (m, 4H), 2.10 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.70 (p, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.11 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 201.0, 174.0, 142.4, 141.6, 139.7, 130.4, 128.9, 128.9, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 51.4, 33.8, 33.5, 32.9, 26.7, 26.6, 25.7, 24.8, 8.3;

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] 3010, 2949, 2926, 2852, 1734, 1680, 1638, 1436, 1170, 1154, 1118, 1012, 988, 863, 719, 605;

HRMS (ESI): [e/z] berechnet für $[\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{Na} (\text{M}+\text{Na}^+)]$ 353.2087, gefunden: 353.2086.

(5Z,8Z,11Z,14E,16E)-Methyl 18-hydroxyicosa-5,8,11,14,16-pentaenoat (I-54)



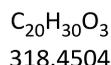
Zu einer Lösung aus (5Z,8Z,11Z,14E,16E)-Methyl 18-oxoicosa-5,8,11,14,16-pentaenoat (I-53) (12 mg, 39.9 μmol , 1.0 Äq.) in 2 mL Ethanol wurde nacheinander bei 0 °C $\text{CeCl}_3 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ (15 mg, 39.9 μmol , 1.1 Äq.) und NaBH_4 (1.5 mg, 39.9 μmol , 1.1 Äq.) gegeben. Die Reaktion wurde für 15 Minuten in der Kälte gerührt und anschließend durch Zugabe von 5 mL Wasser abgebrochen. Dann wurde mit EtOAc (2 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wurde mit Hilfe einer Säulenchromatographie über Silicagel (PE:EtOAc | 9:1-8:2) gereinigt. Es konnten 8 mg (25.0 μmol , 69%) des Produktes in Form eines farblosen Öls erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 6.33 – 6.01 (m, 4H), 5.76 – 5.68 (m, 1H), 5.66 (dd, $J = 15.1, 6.9$ Hz, 1H), 5.44 – 5.30 (m, 4H), 4.12 – 4.04 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.84 – 2.72 (m, 2H), 2.32 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.19 – 2.15 (m, 3H), 2.13 – 2.07 (m, 2H), 1.70 (p, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.64 – 1.47 (m, 4H), 0.92 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 174.0, 135.2, 134.8, 133.3, 130.9, 130.6, 130.0, 129.2, 129.0, 128.8, 128.4, 74.1, 51.5, 33.5, 32.8, 30.2, 27.0, 26.6, 25.7, 24.8, 9.7;

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] 3409, 3011, 2955, 2927, 2854, 1736, 1436, 1242, 1199, 1154, 994, 963, 730;

HRMS (ESI): [e/z] berechnet für $[\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Na} (\text{M}+\text{Na}^+)]$ 355.2244, gefunden: 355.2246.

(5Z,8Z,11Z,14E,16E)-18-Hydroxyicosa-5,8,11,14,16-pentaensäure (I-55)

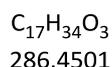
Der Methylester I-54 (4.5 mg, 13.5 μmol , 1.0 Äq.) wurde in 2 mL einer 1:1 Mischung aus Wasser und THF gelöst und bei 0 °C mit LiOH·H₂O (1.4 mg, 33.8 μmol , 2.5 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde dann für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und im Anschluss am Rotationsverdampfer eingengt. Dann wurde die Lösung mit 1M HCl_(aq) angesäuert und mit Et₂O (3 x 3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten wässrigen NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wurde mit Hilfe einer präparativen HPLC (ACN:H₂O | 8:2, Nucleodur 100-6 C18eC) gereinigt. Es konnten 4 mg (12.2 μmol , 91%) des Produktes in Form eines farblosen Öls erhalten werden.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 6.29 – 6.07 (m, 4H), 5.79 – 5.71 (m, 1H), 5.69 (dd, $J = 15.1, 6.9$ Hz, 1H), 5.47 – 5.35 (m, 4H), 4.13 – 4.09 (m, 1H), 2.82 – 2.78 (m, 2H), 2.39 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.21 – 2.18 (m, 4H), 2.17 – 2.10 (m, 2H), 1.78 – 1.71 (m, 2H), 1.67 – 1.54 (m, 2H), 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H);

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 177.4, 135.0, 134.9, 133.3, 131.0, 130.6, 130.0, 129.2, 129.2, 128.6, 128.4, 74.2, 33.0, 32.7, 30.1, 27.1, 26.5, 25.7, 24.5, 9.7;

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3390, 3010, 2958, 2924, 2853, 1706, 1455, 1400, 1377, 1238, 995, 720;

HRMS (ESI): [e/z] berechnet für [C₂₀H₂₉O₃Na (M+Na⁺)] 341.2087, gefunden: 341.2088.

Methyl 16-hydroxyhexadecanoat (I-56)

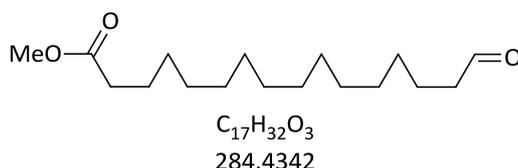
Tetraen I-4 (150 mg, 0.5 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 6 mL einer 1:1 Mischung aus EtOH und EtOAc gelöst und mit 58 mg Pd/C (10% Pd) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde mit

Wasserstoff begast und für zwei Stunden gerührt. Im Anschluss wurde die Mischung über Celite filtriert und bei vermindertem Druck das Lösungsmittel abdestilliert. Das Rohprodukt wurde mittels einer Säulenchromatographie über Kieselgel aufgereinigt (PE:EtOAc | 95:5-9:1). Das Produkt konnte so als farbloses Öl (125 mg 0.4 mmol, 81%) erhalten werden.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 3.69 (s, 3H), 3.67 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.33 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.69 – 1.52 (m, 4H), 1.42 – 1.20 (m, 23H);

Die gemessenen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁴⁹

Methyl 16-oxohexadecanoat (I-57)



Der Alkohol I-56 (250 mg, 0.9 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 15 mL DMSO gelöst und mit IBX (269 mg, 0.96 mmol, 1.1 Äq.) versetzt. Die Reaktion wurde für fünf Stunden bei Raumtemperatur gerührt, im Anschluss mit 15 mL Wasser versetzt und dann mit EtOAc (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurde mit einer gesättigten wässrigen NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wurde mit Hilfe einer Säulenchromatographie über Silicagel (PE:EtOAc | 9:1-8:2) gereinigt. Es konnten 222 mg (0.8 mmol, 90%) des Produktes in Form eines gelblichen Öls erhalten werden.

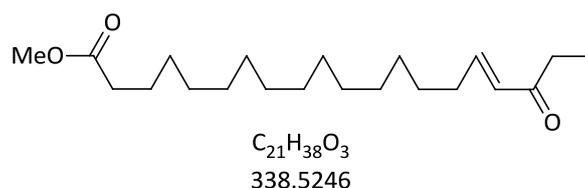
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 9.79 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.44 (td, *J* = 7.4, 1.9 Hz, 2H), 2.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.71 – 1.58 (m, 4H), 1.41 – 1.23 (m, 20H);

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 214.8, 174.3, 77.0, 51.4, 43.9, 34.1, 29.6, 29.6, 29.6, 29.4, 29.4, 29.3, 29.2, 29.1, 25.0, 22.1, 13.7;

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3011, 2950, 2926, 2854, 1732, 1680, 1641, 1436, 1365, 1315, 1243, 1199, 1155, 987, 913, 730;

HRMS (ESI): [*e/z*] berechnet für [C₁₇H₃₂O₃Na (M+Na⁺)] 307.2244, gefunden: 307.2244.

Die gemessenen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁵⁰

(E)-Methyl 18-oxoicos-16-enoat (I-58)

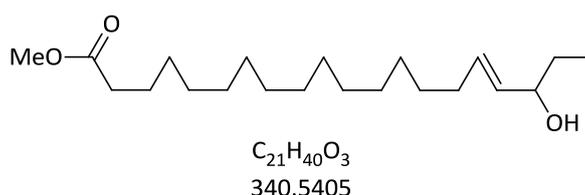
In einem trockenen Rundkolben wurde Methyl-16-oxohexadecanoat (I-57) (222 mg, 0.8 mmol, 1.0 Äq.) zusammen mit 1-(Triphenylphosphoranyliden)butan-2-on (I-49) (285 mg, 0.9 mmol, 1.1 Äq.) in 10 mL trockenem Toluol vorgelegt und für 16 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend mit 15 mL EtOAc und Wasser versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit EtOAc (2 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wurde mit Hilfe einer Säulenchromatographie über Silicagel (PE:EtOAc | 9:1-8:2) gereinigt. Es konnten 168 mg (0.5 mmol, 64%) des Produktes in Form eines gelblichen Öls erhalten werden.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 6.82 (dt, $J = 15.9, 6.9$ Hz, 1H), 6.08 (dt, $J = 15.9, 1.6$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.55 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.29 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.19 (qd, $J = 7.0, 1.5$ Hz, 2H), 1.66 – 1.57 (m, 2H), 1.44 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.36 – 1.21 (m, 20H), 1.09 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H);

^{13}C -NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 201.2, 174.3, 147.2, 130.0, 51.4, 34.1, 33.2, 32.4, 29.6, 29.6, 29.5, 29.4, 29.4, 29.2, 29.2, 29.1, 28.1, 24.9, 8.2.;

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] 2923, 2852, 1736, 1673, 1629, 1459, 1436, 1192, 1117, 719, 693, 538;

HRMS (ESI): $[e/z]$ berechnet für for $[C_{21}H_{38}O_3Na (M+Na^+)]$ 361.2713, gefunden: 361.2713.

(E)-Methyl 18-hydroxyicos-16-enoat (I-59)

Zu einer Lösung aus (E)-Methyl-18-oxoicos-16-enoat **xx** (16 mg, 47.3 μ mol, 1.0 Äq.) in 2 mL Ethanol wurde nacheinander bei 0 °C $CeCl_3 \cdot 7 H_2O$ (20 mg, 52.0 μ mol, 1.1 Äq.) und $NaBH_4$ (2 mg, 52.0 μ mol, 1.1 Äq.) gegeben. Die Reaktion wurde für 15 Minuten in der Kälte

gerührt, anschließend durch Zugabe von 5 mL Wasser abgebrochen und dann mit EtOAc (2 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wurde mit Hilfe einer Säulenchromatographie über Silicagel (PE:EtOAc | 9:1-8:2) gereinigt. Es konnten 10 mg (29.4 µmol, 62%) des Produktes in Form eines farblosen Öls erhalten werden.

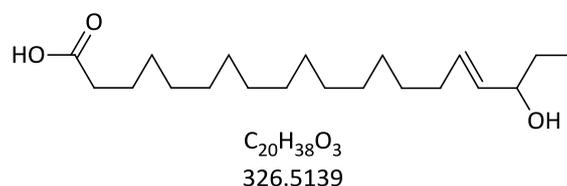
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 5.66 (dtd, *J* = 15.3, 6.7, 1.0 Hz, 1H), 5.47 (ddt, *J* = 15.3, 7.1, 1.4 Hz, 1H), 3.99 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.09 – 2.01 (m, 2H), 1.67 – 1.48 (m, 4H), 1.39 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.35 – 1.24 (m, 20H), 0.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H);

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 174.3, 132.7, 132.4, 74.5, 51.4, 34.1, 32.2, 30.2, 29.6, 29.6, 29.6, 29.5, 29.4, 29.2, 29.2, 29.15, 25.0, 9.7;

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3382, 2914, 2847, 1733, 1464, 1435, 1382, 1194, 1173, 971, 84, 722, 589, 406;

HRMS (ESI): [*e/z*] berechnet für [C₂₁H₄₀O₃Na (M+Na⁺)] 363.2870, gefunden: 363.2873.

(E)-18-Hydroxyicos-16-ensäure (I-60)



Zu einer Lösung aus (E)-Methyl 18-hydroxyicos-16-enoat (I-59) (10 mg, 29.4 µmol, 1.0 Äq.) in 2 mL einer 1:1 Mischung aus Wasser und THF wurde LiOH·H₂O (3 mg, 73.4 µmol, 2.5 Äq.) gegeben und die Reaktionsmischung für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde die Lösung mit 1M HCl_(aq) angesäuert und mit Et₂O (3 x 3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten wässrigen NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Produkt konnte so ohne weitere Reinigung als farbloses Öl erhalten werden (9 mg, 27.0 µmol, 92%).

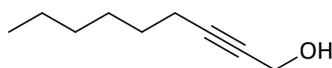
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 5.64 (ddd, *J* = 15.1, 7.1, 6.3 Hz, 1H), 5.44 (ddt, *J* = 15.4, 7.1, 1.5 Hz, 1H), 3.97 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.34 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.07 – 1.99 (m, 2H), 1.69 – 1.44 (m, 6H), 1.42 – 1.20 (m, 22H), 0.90 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H);

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 178.9, 132.6, 132.5, 74.6, 33.9, 32.2, 30.1, 29.6, 29.6, 29.6, 29.5, 29.5, 29.4, 29.2, 29.1, 29.0, 24.8, 9.7;

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 2959, 2915, 1694, 1470, 1409, 1283, 962, 718;

HRMS (ESI): [e/z] berechnet für [C₂₀H₃₈O₃Na (M+Na⁺)] 349.2713, gefunden: 349.2722.

Non-2-yn-1-ol (I-61)



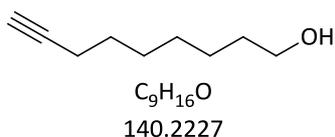
C₉H₁₆O
140.2227

Eine Lösung aus Propargylalkohol (3.0 mL, 51.9 mmol, 1.0 Äq.) in 60 mL trockenem THF wurde auf -78 °C gekühlt und mit *n*BuLi (2.5M in Hexan, 45.7 mL, 114.2 mmol, 2.2 Äq.) versetzt. Diese Reaktionsmischung wurde für eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt und im Anschluss auf -30 °C aufgewärmt. Dann wurden 1-Bromhexan (6.8 mL, 48.23 mmol, 0.95 Äq.) in 16 mL DMPU und 16 mL THF dazu gegeben. Die Reaktionsmischung wurde im Anschluss langsam auf Raumtemperatur aufgewärmt, für 48 Stunden gerührt und dann mit 20 mL einer wässrigen gesättigten NH₄Cl-Lösung versetzt. Die Phasen wurden voneinander getrennt und die wässrige mit EtOAc (3 x 70 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, am Rotationsverdampfer wurde das Lösungsmittel abdestilliert und das Rohprodukt über Kieselgel chromatographiert (PE:EtOAc | 6:1). Das Produkt konnte so als ein gelbes Öl erhalten werden (2.05 g, 14.6 mmol, 28%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.27 – 4.17 (m, 2H), 2.19 (tt, *J* = 7.2, 2.2 Hz, 2H), 1.88 – 1.78 (m, 1H), 1.55 – 1.44 (m, 2H), 1.43 – 1.21 (m, 6H), 0.92 – 0.83 (m, 3H);

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ 86.5, 78.3, 51.3, 31.3, 28.5, 28.5, 22.5, 18.7, 14.0.

Die gemessenen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁵¹

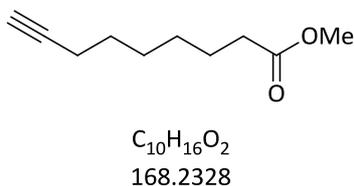
Non-8-yn-1-ol (I-62)

Eine Lösung aus 1,3-Diaminopropan (6.5 mL, 76.7 mmol, 5.4 Äq.) in 22 mL trockenem THF wurde auf 0 °C gekühlt und tropfenweise mit *n*BuLi (2.5M in Hexan, 30.8 mL, 77.0 mmol, 5.4 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 20 Minuten gerührt, bevor eine Lösung aus *t*BuOK (7.08 g, 59.9 mmol, 4.2 Äq.) in 60 mL trockenem THF hinzugegeben wurde. Dann wurde Non-2-in-1-ol (I-61) (2.0 g, 14.3 mmol, 1.0 Äq.) in 15 mL trockenem THF zu der Reaktionsmischung gegeben und diese im Anschluss auf Raumtemperatur aufgewärmt. Nach 16 Stunden wurde die Reaktion durch Zugabe von 20 mL gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung abgebrochen und mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten wässrigen NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde mit Hilfe einer Säulenchromatographie über Kieselgel (PE:EtOAc | 8:2) gereinigt. So konnten 1.4 g (11.4 mmol, 80%) des Produktes als ein farbloses Öl erhalten werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.66 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.21 (td, *J* = 7.0, 2.7 Hz, 2H), 1.96 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 1.65 – 1.50 (m, 4H), 1.50 – 1.32 (m, 6H);

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 84.6, 68.1, 62.8, 32.6, 28.8, 28.6, 28.3, 25.6, 18.3.

Die gemessenen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁵²

Methyl-non-8-inoate (I-64)

In 8 mL Wasser wurden NaIO₄ (5.4 g, 25.1 mmol, 2.2 Äq.), HNO₃ (24 µL, 2.1 mmol, 5 mol%) und Natriumdichromat-Dihydrat (34 mg, 0.1 mmol, 1 mol%) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend mit Non-8-in-1-ol (I-63) (1.6 g, 11.4 mmol, 1.0 Äq.), gelöst in 8 mL ACN, versetzt und die Mischung über Nacht bei

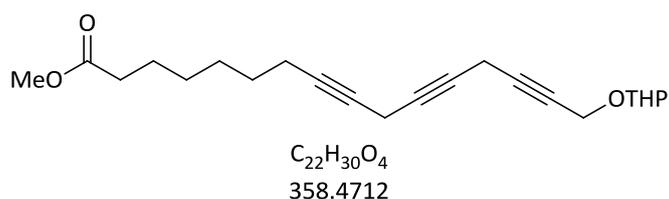
Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde im Anschluss mit Et₂O (3 x 50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Es konnten so 1.79 g (11.6 mmol) der Säure **I-63** in Form einer leicht gelblichen Flüssigkeit gewonnen werden. Diese wurde ohne weitere Aufarbeitung im nächsten Schritt direkt eingesetzt.

Non-8-in-säure (**I-63**) (1.79 g, 11.6 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 15 mL DCM und 5 mL MeOH gelöst und mit konzentrierter H₂SO₄ (6 µl, 0.1 mmol, 1 mol%) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend über Nacht unter Rückfluss erhitzt, dann mit etwas DCM verdünnt und mit 10 mL einer gesättigten wässrigen NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die organische-Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Hilfe von Säulenchromatographie über Silicagel (PE:EtOAc | 8:2-7:3) gereinigt. Es konnten 1.15 g (6.8 mmol, 60%) des Produktes in Form einer farblosen Flüssigkeit gewonnen werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 3.65 (s, 3H), 2.30 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.17 (td, *J* = 7.0, 2.7 Hz, 2H), 1.92 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.68 – 1.58 (m, 2H), 1.56 – 1.48 (m, 2H), 1.46 – 1.28 (m, 4H);
¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): 174.1, 84.5, 68.2, 51.4, 34.0, 28.6, 28.3, 28.2, 24.8, 18.3.

Die gemessenen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁵³

Methyl 16-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)hexadeca-8,11,14-triynoat (**I-65**)



CuI (1.39 g, 7.3 mmol, 1.5 Äq.), Cs₂CO₃ (2.38 g, 7.3 mmol, 1.5 Äq.) und NaI (1.09 g, 7.3 mmol, 1.5 Äq.) wurden in 40 mL entgastem DMF suspendiert. Zu der Suspension wurde Methyl non-8-inoat (**I-64**) (0.89 g, 5.3 mmol, 1.0 Äq.), gelöst in etwas DMF, hinzuge tropft. Nachdem die Mischung für 15 Minuten gerührt wurde, wurde zuletzt 2-((7-Chlorohepta-2,5-diin-1-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran (**I-19a**) (1.1 g, 4.9 mmol, 1.0 Äq.), gelöst in DMF, hinzu getropft. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit 50 mL Wasser und 50 mL Et₂O

versetzt und über Celite filtriert. Die zwei Phasen wurden voneinander getrennt und die wässrige mit 50 mL Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wurde mit Hilfe einer Säulenchromatographie über Silicagel (PE:EtOAc | 9:1-7:3) gereinigt. Es konnten 610 mg (1.7 mmol, 35%) des Produktes in Form eines bräunlichen Öls erhalten werden.

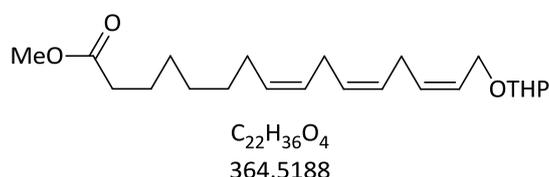
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 4.81 – 4.76 (m, 1H), 4.33 – 4.15 (m, 2H), 3.88 – 3.77 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.57 – 3.49 (m, 1H), 3.20 (p, *J* = 2.3 Hz, 2H), 3.12 (p, *J* = 2.4 Hz, 2H), 2.30 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.14 (tt, *J* = 7.1, 2.4 Hz, 2H), 1.92 – 1.21 (m, 12H);

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 174.1, 96.8, 96.8, 80.6, 80.1, 76.3, 75.3, 73.7, 61.9, 54.4, 51.3, 33.9, 30.3, 28.6, 28.4, 28.4, 25.3, 24.7, 19.0, 18.6, 9.9, 9.7;

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 2935, 2857, 1735, 1436, 1346, 1318, 1254, 1200, 1168, 1117, 1021, 970, 902, 870, 814, 731, 428;

HRMS (ESI): [*e/z*] berechnet für: [C₂₂H₃₀O₄Na (M+Na⁺)] 381.2036, gefunden: 381.2038.

(8Z,11Z,14Z)-Methyl 16-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)hexadeca-8,11,14-trienoat (I-66)



Das Trialkin I-65 (590 mg, 1.7 mmol, 1.0 Äq.) gelöst in 50 mL einer 8:2 Mischung aus PE und EtOAc wurde mit *Lindlar*-Katalysator (250 mg) sowie Chinolin (43 mg, 0.3 mmol, 0.2 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasserstoff begast und für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Katalysator über Celite abfiltriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wurde mit Hilfe von Säulenchromatographie über Silicagel (PE:EtOAc | 10:0-9:1) gereinigt. Es konnten 430 mg (1.2 mmol, 72%) des Produktes in Form eines farblosen Öls erhalten werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 5.63 – 5.52 (m, 2H), 5.43 – 5.28 (m, 4H), 4.64 (dd, *J* = 4.2, 2.9 Hz, 1H), 4.33 – 4.03 (m, 2H), 3.93 – 3.83 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.56 – 3.46 (m, 1H), 2.90 –

III.2-Synthesevorschriften

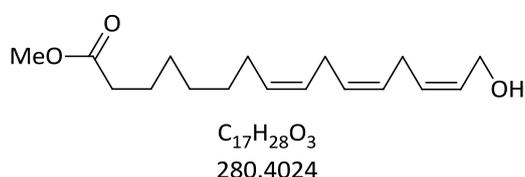
2.85 (m, 2H), 2.83 – 2.77 (m, 2H), 2.30 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.11 – 2.00 (m, 2H), 1.90 – 1.79 (m, 1H), 1.77 – 1.67 (m, 1H), 1.67 – 1.48 (m, 4H), 1.45 – 1.24 (m, 8H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 174.2, 131.5, 130.3, 128.8, 127.6, 127.4, 126.2, 97.9, 62.7, 62.2, 51.4, 34.1, 30.7, 29.4, 29.0, 28.9, 27.1, 25.9, 25.6, 25.5, 24.9, 19.5;

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] 3012, 2928, 2854, 1738, 1436, 1244, 1199, 1169, 1134, 1117, 1076, 1022, 971, 904, 869, 814, 723, 428;

HRMS (ESI): [e/z] berechnet für [$\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$)] 387.2506, gefunden: 387.2505.

(8Z,11Z,14Z)-Methyl 16-hydroxyhexadeca-8,11,14-trienoat (I-67)



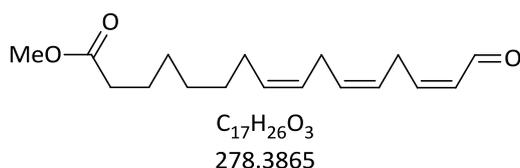
(8Z,11Z,14Z)-Methyl 16-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)hexadeca-8,11,14-trienoat (I-66) (390 mg, 1.1 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 15 mL EtOH gelöst, mit PPTS (27 mg, 0.1 mmol, 0.1 Äq.) versetzt und bei 40 °C für 16 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt mit Hilfe von Säulenchromatographie über Silicagel (PE:EtOAc | 9:1-7:3) gereinigt. Das Produkt konnte als farblose Flüssigkeit (196 mg, 0.70 mmol, 65%) erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 5.70 – 5.62 (m, 1H), 5.60 – 5.51 (m, 1H), 5.47 – 5.31 (m, 4H), 4.26 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.92 – 2.86 (m, 2H), 2.85 – 2.80 (m, 2H), 2.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.12 – 2.02 (m, 2H), 1.70 – 1.59 (m, 2H), 1.47 – 1.28 (m, 8H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 174.3, 130.9, 130.4, 129.0, 128.8, 127.5, 127.3, 58.6, 51.4, 34.1, 29.4, 29.0, 28.9, 27.2, 25.8, 25.6, 24.9;

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] 3407, 3012, 2927, 2855, 1737, 1436, 1251, 1198, 1171, 1015, 713;

HRMS (ESI): [e/z] berechnet für [$\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$)] 303.1931, gefunden: 303.1932.

(8Z,11Z,14Z)-Methyl 16-oxohexadeca-8,11,14-trienoat (I-68)

Der Alkohol I-67 (50 mg, 0.2 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 2.5 mL DMSO gelöst und mit *Dess-Martin* Periodinan (15 wt% in DCM, 0.4 mL, 0.2 mmol, 1.1 Äq.) versetzt. Die Reaktion wurde für fünf Stunden bei Raumtemperatur gerührt, im Anschluss mit 5 mL Wasser versetzt und dann mit EtOAc (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten wässrigen NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wurde mit Hilfe einer Säulenchromatographie über Silicagel (PE:EtOAc | 9:1-8:2) gereinigt. Es konnten 25 mg (9.0 μ mol, 50%) des Produktes in Form eines gelblichen Öls erhalten werden.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 10.13 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.56 (dt, $J = 11.1, 8.1$ Hz, 1H), 5.98 (ddt, $J = 11.1, 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 5.53 (dtt, $J = 10.4, 7.2, 1.5$ Hz, 1H), 5.46 – 5.28 (m, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.42 – 3.36 (m, 2H), 2.86 – 2.79 (m, 2H), 2.30 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.09 – 2.00 (m, 2H), 1.67 – 1.57 (m, 2H), 1.41 – 1.27 (m, 6H);

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 190.6, 174.2, 150.3, 131.0, 130.8, 129.7, 126.8, 124.8, 51.4, 34.0, 29.3, 29.0, 28.8, 27.2, 26.5, 25.7, 24.9;

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] 3011, 2926, 2854, 1735, 1687, 1435, 1251, 1197, 1170, 1125, 977, 725;

HRMS (ESI): $[e/z]$ berechnet für $[C_{17}H_{26}O_3Na (M+Na^+)]$ 301.1774, gefunden: 301.1773.

(8Z,11Z,14E)-methyl 16-oxohexadeca-8,11,14-trienoate (*trans*-I-68)**(8Z,11Z,14Z)-methyl 16-oxohexadeca-8,11,14-trienoate** (I-68)

$C_{17}H_{26}O_3$
278.3865



$C_{17}H_{26}O_3$
278.3865

Der Alkohol I-67 (80 mg, 0.3 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 2.5 mL DMSO gelöst und mit IBX (88 mg, 0.3 mmol, 1.1 Äq.) versetzt. Die Reaktion wurde für fünf Stunden bei Raumtemperatur gerührt und im Anschluss mit 5 mL Wasser versetzt, dann mit EtOAc (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurde mit einer gesättigten wässrigen NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wurde mit Hilfe von Säulenchromatographie über Silicagel (PE:EtOAc | 9:1-8:2) gereinigt. Es konnten 21 mg (75.4 μ mol, 26%) des *cis*-Produktes I-68 und 15 mg (53.9 μ mol, 19%) des *trans*-Produktes *trans*-I-68 erhalten werden.

(8Z,11Z,14Z)-Methyl 16-oxohexadeca-8,11,14-trienoat (I-68):

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 10.13 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.56 (dt, $J = 11.1, 8.1$ Hz, 1H), 5.98 (ddt, $J = 11.1, 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 5.53 (dtt, $J = 10.4, 7.2, 1.5$ Hz, 1H), 5.46 – 5.28 (m, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.42 – 3.36 (m, 2H), 2.86 – 2.79 (m, 2H), 2.30 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.09 – 2.00 (m, 2H), 1.67 – 1.57 (m, 2H), 1.41 – 1.27 (m, 6H);

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 190.6, 174.2, 150.3, 131.0, 130.8, 129.7, 126.8, 124.8, 51.4, 34.0, 29.3, 29.0, 28.8, 27.2, 26.5, 25.7, 24.9;

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] 3011, 2926, 2854, 1735, 1687, 1435, 1251, 1197, 1170, 1125, 977, 725;

HRMS (ESI): $[e/z]$ berechnet für $[C_{17}H_{26}O_3Na (M+Na^+)]$ 301.1774, gefunden: 301.1773.

(8Z,11Z,14Z)-Methyl 16-oxohexadeca-8,11,14-trienoat (*trans*-I-68):

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 9.52 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.83 (dt, $J = 15.6, 6.2$ Hz, 1H), 6.14 (ddt, $J = 15.6, 7.9, 1.7$ Hz, 1H), 5.64 – 5.52 (m, 1H), 5.49 – 5.23 (m, 5H), 3.66 (s, 3H), 3.14 –

3.06 (m, 2H), 2.83 – 2.74 (m, 2H), 2.29 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.08 – 1.99 (m, 2H), 1.62 (dq, $J = 11.8, 7.4$ Hz, 2H), 1.42 – 1.27 (m, 4H).

(8Z,11Z,14Z,16E)-Methyl 18-oxoicosa-8,11,14,16-tetraenoat (I-69)



$C_{21}H_{32}O_3$
332.4770

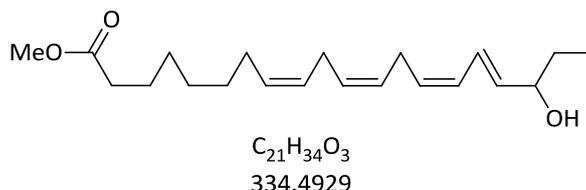
Zu einer Lösung aus Dimethyl (2-oxobutyl)phosphonate (I-50) (24 mg, 0.1 mmol, 1.5 Äq.) in 3.5 mL trockenem Benzol wurde tropfenweise bei 10 °C NaHMDS (0.6M in Toluol, 0.2 mL, 0.1 mmol, 1.55 Äq.) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für eine Stunde gerührt, bevor der Aldehyd I-68 (25 mg, 90 μ mol, 1.0 Äq.), gelöst in 1 mL trockenem Benzol, hinzugetrofft wurde. Die Reaktion wurde für 16 Stunden gerührt und im Anschluss auf 5 mL Wasser gegeben und mit EtOAc (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten wässrigen NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie über Silicagel (PE:EtOAc | 9:1) gereinigt. Es konnten 10 mg (30 μ mol, 32%) des Produktes in Form eines gelblichen Öls erhalten werden.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 7.52 (ddd, $J = 15.4, 11.5, 1.1$ Hz, 1H), 6.23 – 6.16 (m, 1H), 6.16 – 6.09 (m, 1H), 5.84 (dtt, $J = 10.6, 7.7, 0.9$ Hz, 1H), 5.50 – 5.28 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.08 (td, $J = 7.4, 1.6$ Hz, 2H), 2.86 – 2.79 (m, 2H), 2.59 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.30 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.10 – 2.00 (m, 2H), 1.66 – 1.56 (m, 2H), 1.41 – 1.28 (m, 6H), 1.12 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H);

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 201.1, 174.2, 139.5, 136.4, 130.6, 129.9, 129.6, 127.3, 127.1, 126.2, 51.4, 34.2, 34.07, 29.4, 29.0, 28.9, 27.2, 26.7, 25.7, 24.9, 8.2;

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] 3011, 2927, 2854, 1736, 1690, 1667, 1622, 1590, 1458, 1435, 1410, 1352, 1254, 1197, 1170, 993, 963, 867, 724;

HRMS (ESI): $[e/z]$ berechnet für $[C_{21}H_{32}O_3Na (M+Na^+)]$, 355.2244, gefunden: 355.2245.

(8Z,11Z,14Z,16E)-Methyl 18-hydroxyicosa-8,11,14,16-tetraenoat (I-70)

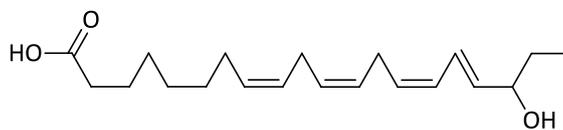
Zu einer Lösung aus (8Z,11Z,14Z,16E)-Methyl 18-oxoicosa-8,11,14,16-tetraenoat (I-69) (10 mg, 28.6 μ mol, 1.0 Äq.) in 2 mL Ethanol wurde nacheinander bei 0 °C $CeCl_3 \cdot 7 H_2O$ (12 mg, 31.4 μ mol, 1.1 Äq.) und $NaBH_4$ (1 mg, 31.4 μ mol, 1.1 Äq.) gegeben. Die Reaktion wurde für 15 Minuten in der Kälte gerührt und anschließend durch Zugabe von 5 mL Wasser abgebrochen, dann mit EtOAc (2 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wurde mit Hilfe einer Säulenchromatographie über Silicagel (PE:EtOAc | 9:1-8:2) gereinigt. Es konnten 10 mg (29.4 μ mol, 62%) des Produktes in Form eines farblosen Öls erhalten werden.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 6.55 (ddt, $J = 15.2, 11.0, 1.1$ Hz, 1H), 6.07 – 5.99 (m, 1H), 5.72 (dd, $J = 15.2, 6.7$ Hz, 1H), 5.48 – 5.33 (m, 5H), 4.18 – 4.09 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.02 – 2.96 (m, 2H), 2.84 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.08 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.72 – 1.52 (m, 4H), 1.44 – 1.30 (m, 6H), 0.96 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H);

^{13}C -NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 174.3, 136.2, 130.3, 130.3, 128.9, 128.0, 127.6, 127.4, 125.6, 74.1, 51.4, 34.1, 30.2, 29.4, 29.0, 28.9, 27.2, 26.11, 25.7, 24.9, 9.7;

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] 3346, 3010, 2924, 2854, 1738, 1456, 1436, 1254, 1198, 1171, 1005, 983, 951, 881, 722;

HRMS (ESI): $[e/z]$ berechnet für $[C_{21}H_{34}O_3Na (M+Na^+)]$ 357.2400, gefunden: 357.2406.

(8Z,11Z,14Z,16E)-18-Hydroxyicosa-8,11,14,16-tetraensäure (I-71)

$C_{20}H_{32}O_3$
320.4663

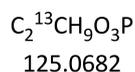
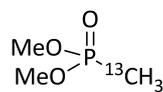
Zu einer Lösung aus (8Z,11Z,14Z,16E)-Methyl 18-hydroxyicosa-8,11,14,16-tetraenoat (I-70) (7 mg, 19.4 μ mol, 1.0 Äq.) in 2 mL einer 1:1 Mischung aus Wasser und THF wurde LiOH·H₂O (2 mg, 48.6 μ mol, 2.5 Äq.) gegeben und die Reaktionsmischung für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde die Lösung mit 1M HCl_(aq) angesäuert und mit Et₂O (3 x 3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten wässrigen NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC (ACN:H₂O | 8:2, Nucleodur 100-6 C18eC) gereinigt und 5 mg (16.3 μ mol, 84%) des Produktes konnten als farbloses Öl erhalten werden.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 6.53 (dd, J = 15.3, 10.9 Hz, 1H), 6.00 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 15.1, 6.6 Hz, 1H), 5.38 (dtt, J = 17.4, 11.4, 6.3 Hz, 5H), 4.12 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 2.97 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.85 – 2.79 (m, 2H), 2.36 – 2.26 (m, 4H), 2.09 – 2.02 (m, 2H), 1.67 – 1.53 (m, 4H), 1.34 (s, 6H), 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H);

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 177.2, 135.9, 130.4, 130.3, 128.9, 128.0, 127.7, 127.4, 125.7, 74.1, 30.2, 29.3, 28.8, 28.7, 27.1, 26.1, 25.7, 24.7, 9.7;

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 2959, 2915, 1694, 1470, 1409, 1283, 962, 718;

HRMS (ESI): [e/z] berechnet für [C₂₀H₃₁O₃ (M⁺)] 322.2279, gefunden: 322.2273.

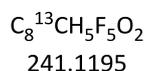
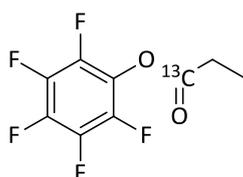
Dimethyl [¹³C]-methylphosphonat (I-72)

Zu einer Mischung aus [¹³C]-Methyljodid (0.53 g, 3.7 mmol, 1.3 Äq.) und Dimethylphosphit (0.3 mL, 2.9 mmol, 1.0 Äq.) wurde trockenes K₂CO₃ (0.79 g, 5.7 mmol, 2.0 Äq.) gegeben und die Mischung für zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wurde dann mit DCM versetzt und über Celite filtriert. Nachdem das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt wurde, konnten 304 mg (2.4 mmol, 85%) des Produktes als leicht gelbliches Öl ohne weitere Aufreinigung erhalten werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 3.74 (d, *J* = 11.0 Hz, 6H), 1.47 (dd, *J* = 128.4, 17.5 Hz, 3H);

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 52.14 (d, *J* = 6.3 Hz), 9.85 (d, *J* = 144.7 Hz).

Die gemessenen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁵⁴

1-[¹³C]-Perfluorophenylpropionat (I-73)

Zu einer Lösung aus 1-[¹³C]-Propionsäure (0.5 g, 6.7 mmol, 1.0 Äq.) und Pentafluorophenol (1.35 g, 7.3 mmol, 1.1 Äq.) in 20 mL 1,4-Dioxan wurde DCC (1.51 g, 7.3 mmol, 1.1 Äq.) gegeben und die Reaktionsmischung für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der dabei ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. Nach Aufreinigung mit Hilfe von Säulenchromatographie über Kieselgel (PE:EtOAc | 95:5-9:1) konnte das Produkt in Form eines farblosen Öls (1.42 g, 5.9 mmol, 88%) erhalten werden.

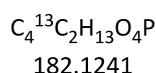
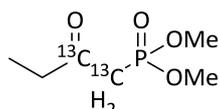
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] δ 2.70 (p, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.31 (td, *J* = 7.6, 6.1 Hz, 3H);

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 70.23, 142.16 – 141.93 (m), 140.46 – 140.23 (m), 138.97 – 138.38 (m), 137.24 – 136.89 (m), 26.76 (d, *J* = 58.5 Hz), 8.82 (d, *J* = 2.1 Hz);

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 1746, 1514, 1464, 1350, 1057, 997, 860;

HRMS (ESI): [e/z] berechnet für [(M+Na⁺)], gefunden:.

1,2-[¹³C]-Dimethyl (2-oxobutyl)phosphonat ([¹³C]-I-50)



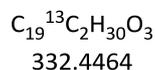
Zu einer Mischung aus 1-[¹³C]-Perfluorophenylpropionat (I-73) (200 mg, 0.8 mmol, 1.0 Äq.) und Dimethyl [¹³C]-Methylphosphonat (I-72) (125 mg, 1.0 mmol, 1.2 Äq.) in 4.5 mL trockenem THF wurde bei -10 °C LDA [frisch hergestellt aus DIPA (0.26 mL, 1.9 mmol, 2.25 Äq.) und *n*BuLi (2.5M in Hexan, 0.7 mL, 1.8 mmol, 2.2 Äq.) in 2 mL trockenem THF hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 16 Stunden gerührt und dabei langsam auf Raumtemperatur aufgewärmt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung vorsichtig durch Zugabe von 1M HCl_(aq) angesäuert und mit EtOAc (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt konnte nach Reinigung über Säulenchromatographie (DCM:MeOH | 10:0-95:5) in Form eines leicht gelblichen Öles erhalten werden (79 mg, 0.4 mmol, 52%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 3.75 (d, *J* = 11.2 Hz, 6H), 3.06 (ddd, *J* = 128.4, 22.7, 5.8 Hz, 2H), 2.61 (qd, *J* = 7.2, 5.9 Hz, 2H), 1.04 (td, *J* = 7.2, 5.2 Hz, 3H);

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 202.3 (dd, *J* = 37.0, 6.2 Hz), 52.9 (d, *J* = 6.5 Hz), 41.0 (dd, *J* = 128.5, 37.0 Hz), 37.4 (ddd, *J* = 41.3, 14.1, 1.6 Hz), 9.6;

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 2957, 2919, 2853, 1672, 1459, 1248, 1183, 1016, 984, 863, 804, 536;

HRMS (ESI): [e/z] berechnet für C₄¹³C₂H₁₃O₄PNa [(M+Na⁺)] 205.0600, gefunden: 205.0607.

18,17-¹³C-(5Z,8Z,11Z,14Z,16E)-Methyl 18-oxoicosa-5,8,11,14,16-pentaenoat ([¹³C]-I-46)

Zu einer Lösung aus 1,2-¹³C-Dimethyl (2-oxobutyl)phosphonat ([¹³C]-I-50) (24 mg, 0.1 mmol, 1.5 Äq.) in 3.5 mL trockenem Benzol wurde tropfenweise bei 10 °C NaHMDS (0.6M in Toluol, 0.2 mL, 0.1 mmol, 1.55 Äq.) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für eine Stunde gerührt, bevor der Aldehyd I-30 (24 mg, 86.8 µmol, 1.0 Äq.), gelöst in 1 mL trockenem Benzol, hinzugegeben wurde. Die Reaktion wurde für 16 Stunden gerührt und im Anschluss auf 5 mL Wasser gegeben und mit EtOAc (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten wässrigen NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wurde mit Hilfe Säulenchromatographie über Silicagel (PE:EtOAc | 9:1) gereinigt. Es konnten 18 mg (54.2 µmol, 62%) des Produktes in Form eines gelblichen Öls erhalten werden.

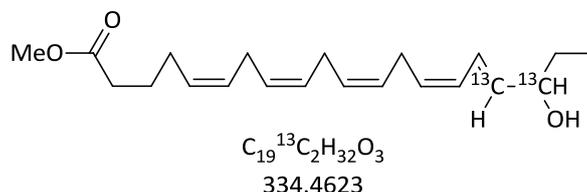
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7.54 (dddt, *J* = 15.4, 11.6, 5.6, 1.4 Hz, 1H), 6.21 (ddd, *J* = 157.1, 15.4, 3.7 Hz, 1H), 6.22 – 6.11 (m, 1H), 5.87 (dt, *J* = 10.9, 7.7 Hz, 1H), 5.53 – 5.34 (m, 6H), 3.68 (s, 3H), 3.11 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.92 – 2.85 (m, 2H), 2.85 – 2.80 (m, 2H), 2.61 (qd, *J* = 7.4, 5.5 Hz, 2H), 2.34 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.18 – 2.09 (m, 2H), 1.73 (p, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.14 (td, *J* = 7.3, 4.8 Hz, 3H);

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 201.1 (d, *J* = 53.7 Hz), 174.0, 139.4 (d, *J* = 8.8 Hz), 136.3 (d, *J* = 68.1 Hz), 130.4, 129.7 (d, *J* = 53.6 Hz), 129.0, 128.6 (d, *J* = 16.4 Hz), 127.7, 127.13 (d, *J* = 6.7 Hz), 126.5, 51.4, 46.5 (d, *J* = 38.8 Hz), 41.8 (d, *J* = 38.5 Hz), 34.2 (dd, *J* = 41.2, 14.8 Hz), 33.4, 26.6 (d, *J* = 12.0 Hz), 25.7 (d, *J* = 8.1 Hz), 24.77, 8.2 (d, *J* = 2.2 Hz),

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3011, 2932, 2855, 1735, 1654, 1620, 1565, 1435, 1242, 992, 859, 717;

HRMS (ESI): [*e/z*] berechnet für [C₁₉¹³C₂H₃₀O₃ (M+Na⁺)] 355.2244, gefunden: 355.2249.

18,17-¹³C-(5Z,8Z,11Z,14Z,16E)-Methyl-18-hydroxyicosa-5,8,11,14,16-pentaenoat
 ([¹³C]-I-47)



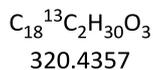
Zu einer Lösung aus 18,17-¹³C-(5Z,8Z,11Z,14Z,16E)-Methyl-18-oxoicosa-5,8,11,14,16-pentaenoat ([¹³C]-I-46) (9 mg, 27.1 μmol, 1.0 Äq.) in 2 mL Ethanol wurden nacheinander bei 0 °C CeCl₃·7 H₂O (11 mg, 27.1 μmol, 1.1 Äq.) und NaBH₄ (1 mg, 27.1 μmol, 1.1 Äq.) gegeben. Die Reaktion wurde für 15 Minuten in der Kälte gerührt, anschließend durch Zugabe von 5 mL Wasser abgebrochen und dann mit EtOAc (2 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wurde mit Hilfe einer Säulenchromatographie über Silicagel (PE:EtOAc | 9:1-8:2) gereinigt. Es konnten 7 mg (21.1 μmol, 79%) des Produktes in Form eines farblosen Öls erhalten werden.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 6.52 (dddd, *J* = 15.2, 11.0, 5.9, 1.2 Hz, 1H), 6.00 (ddd, *J* = 13.2, 7.9, 3.5 Hz, 1H), 5.70 (dddd, *J* = 152.2, 15.2, 6.7, 3.8 Hz, 1H), 5.45 – 5.34 (m, 7H), 4.27 – 3.95 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.99 – 2.95 (m, 2H), 2.86 – 2.83 (m, 2H), 2.83 – 2.78 (m, 2H), 2.32 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.15 – 2.08 (m, 2H), 1.71 (p, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.62 – 1.55 (m, 3H), 0.94 (td, *J* = 7.5, 5.4 Hz, 3H);

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 174.1, 136.3 (d, *J* = 47.4 Hz), 130.1 (d, *J* = 8.8 Hz), 129.0, 128.8, 128.5, 128.3, 128.1 (d, *J* = 6.4 Hz), 128.0, 127.7, 125.5 (d, *J* = 72.1 Hz), 74.0 (d, *J* = 47.4 Hz), 51.5, 33.5, 30.2 (d, *J* = 38.0 Hz), 26.6, 26.1, 25.7, 25.6, 24.8, 9.7 (d, *J* = 2.1 Hz);

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 2953, 2922, 2852, 1737, 1456, 1437, 1376, 1243, 1199, 1152, 983, 948, 719;

HRMS (ESI): [*e/z*] berechnet für [C₁₉¹³C₂H₃₂O₃Na (M+Na⁺)] 357.2400, gefunden: 357.2403.

17,18-¹³C-18-HEPE**17,18-¹³C-(5Z,8Z,11Z,14Z,16E)-18-Hydroxyicosa-5,8,11,14,16-pentaensäure ([¹³C]-I-1)**

Der 17,18-¹³C-18-HEPE-Methylester ([¹³C]-I-47) (7 mg, 20.9 μmol, 1.0 Äq.) wurde in 2 mL einer 1:1 Mischung aus Wasser und THF gelöst und bei 0 °C mit LiOH·H₂O (2 mg, 52.3 μmol, 2.5 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde dann für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und im Anschluss am Rotationsverdampfer eingengt. Dann wurde die Lösung mit 1M HCl_(aq) angesäuert und mit Et₂O (3 x 3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten wässrigen NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wurde mit Hilfe einer präparativen HPLC (ACN:H₂O | 8:2, Nucleodur 100-6 C18eC) gereinigt. Es konnten 6 mg (19.5 μmol, 81%) des Produktes in Form eines farblosen Öls erhalten werden.

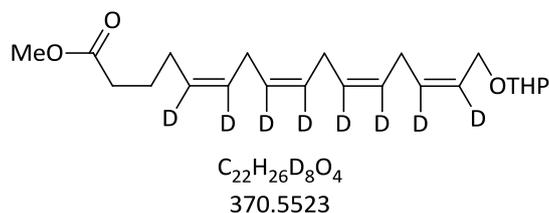
¹H-NMR (600 MHz, Methanol-*d*₄): δ [ppm] 6.57 (dddt, *J* = 15.2, 11.0, 5.9, 1.1 Hz, 1H), 6.03 (ddd, *J* = 13.0, 7.6, 3.3 Hz, 1H), 5.68 (dddd, *J* = 151.6, 15.1, 6.6, 3.4 Hz, 1H), 5.49 – 5.35 (m, 7H), 4.28 – 3.83 (m, 1H), 3.04 – 2.97 (m, 2H), 2.92 – 2.83 (m, 4H), 2.30 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.19 – 2.11 (m, 2H), 1.69 (p, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.63 – 1.49 (m, 2H), 0.94 (td, *J* = 7.4, 5.3 Hz, 3H);

¹³C-NMR (151 MHz, Methanol-*d*₄): δ [ppm] 178.2, 137.7 (d, *J* = 47.9 Hz), 130.2, 129.7, 129.5, 129.4, 129.0, 128.8, 126.4 (d, *J* = 71.1 Hz), 74.7 (d, *J* = 47.9 Hz), 35.0, 31.3, 31.1, 27.7, 27.0, 26.6, 26.3, 10.2 (d, *J* = 1.7 Hz);

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3012, 2958, 2923, 2853, 1706, 1456, 1259, 1238, 983, 948, 718;

HRMS (ESI): [*e/z*] berechnet für [C₁₈¹³C₂H₂₉O₃Na (M+Na⁺)] 343.2244, gefunden: 343.2243.

[D₈]-*(5Z,8Z,11Z,14Z)*-Methyl16-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)hexadeca-5,8,11,14-tetraenoat (D₈-I-3)



Das Tetrain I-2 (300 mg, 1.4 mmol, 1.0 Äq.), gelöst in 50 mL einer 8:2 Mischung aus Petrolether und EtOAc, wurde mit *Lindlar*-Katalysator (50 mg) sowie Chinolin (20 µL, 0.2 mmol, 0.2 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde mit Deuterium begast und für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Katalysator über Celite abfiltriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wurde mit Hilfe von Säulenchromatographie über Silicagel (PE:EtOAc | 10:0-9:1) gereinigt. Es konnten 186 mg (0.5 mmol, 59%) des Produktes in Form eines farblosen Öles erhalten werden.

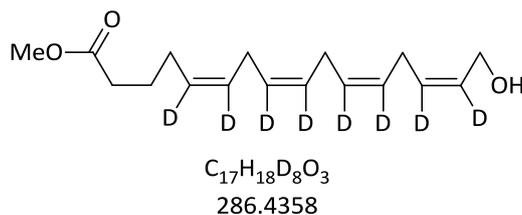
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 4.64 (dd, *J* = 4.4, 3.0 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 3.88 (ddd, *J* = 11.1, 8.1, 3.1 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.54 – 3.48 (m, 1H), 2.86 (s, 2H), 2.82 (s, 2H), 2.78 (s, 2H), 2.32 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.10 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.89 – 1.78 (m, 1H), 1.76 – 1.66 (m, 3H), 1.63 – 1.48 (m, 4H);

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 174.0, 131.0 (t, *J* = 23.5 Hz), 129.0 – 127.0 (m), 125.8 (t, *J* = 23.5 Hz) 97.9, 62.6, 62.2, 51.4, 33.4, 30.7, 26.4, 25.7, 25.5, 25.3, 24.8, 23.8, 19.5;

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 2940, 2870, 1737, 1436, 1361, 1200, 1077, 1021, 980, 905, 869, 814;

LRMS (EI): [*e/z*] 194, 183, 167, 151, 138, 125, 110, 95, 85, 75, 67, 55;

HRMS (ESI): [*e/z*] berechnet für [C₂₂H₂₆D₈O₄Na (M+Na⁺)] 393.2851, gefunden: 393.2850.

[D₈]-((5Z,8Z,11Z,14Z)-Methyl 16-hydroxyhexadeca-5,8,11,14-tetraenoat (D₈-I-4)

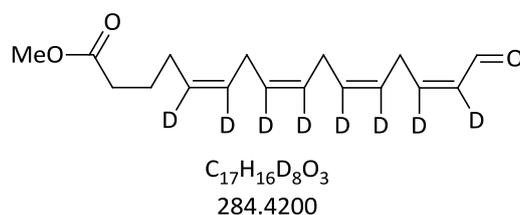
(5Z,8Z,11Z,14Z)-Methyl-16-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)hexadeca-5,8,11,14-tetraenoate-D₈ (D₈-I-3) (21 mg, 56.7 μmol, 1.0 Äq.) wurde in 2 mL EtOH gelöst, mit PPTS (1 mg, 5.7 μmol, 0.1 Äq.) versetzt und bei 40 °C für 16 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt mit Hilfe von Säulenchromatografie über Silicagel (PE:EtOAc | 9:1-7:3) gereinigt. Das Produkt konnte als farblose Flüssigkeit (13 mg, 46.1 μmol, 81%) erhalten werden.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 4.23 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.86 (s, 2H), 2.82 (s, 2H), 2.79 (s, 2H), 2.32 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.10 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.70 (p, *J* = 7.4 Hz, 2H);

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 174.11, 130.30 (t, *J* = 23.5 Hz), 129.10 – 126.36 (m), 58.44, 51.48, 33.45, 26.42, 25.56, 25.36, 24.75;

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3399, 2951, 2852, 1736, 1455, 1437, 1375, 1246, 1221, 1168, 1006, 551;

HRMS (ESI): [*e/z*] berechnet für [C₁₇H₁₈D₈O₃Na (M+Na⁺)] 309.2276, gefunden: 309.2277.

[D₈]-((5Z,8Z,11Z,14Z)-Methyl 16-oxohexadeca-5,8,11,14-tetraenoat (D₈-I-30)

Der Alkohol (D₈-I-4) (30 mg, 0.1 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 3.0 mL DCM gelöst und mit DMP (30%ige Lösung in DCM, 0.24 mL, 0.1 mmol, 1.1 Äq.) versetzt. Die Reaktion wurde für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, im Anschluss mit 5 mL Wasser versetzt und dann mit EtOAc (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten wässrigen NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wurde mit Hilfe einer

III.2-Synthesevorschriften

Säulenchromatographie über Silicagel (PE:EtOAc | 9:1-8:2) gereinigt. Es konnten 15 mg (50 μ mol, 50%) des Produktes in Form eines gelblichen Öls erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 10.13 – 10.12 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 2.85 (s, 2H), 2.79 (s, 2H), 2.32 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.10 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.71 (p, $J = 7.5$ Hz, 2H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 189.5, 173.2, 50.9, 33.3, 30.2, 26.7, 25.7, 25.6, 25.0;

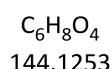
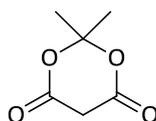
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] 2949, 2927, 2852, 1735, 1679, 1435, 1246, 1207, 1156, 1019, 719, 568;

HRMS (ESI): [e/z] berechnet für [$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{D}_8\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$)] 307.2120, gefunden: 307.2121.

III.2.2. Studien zur Reaktivität von auf Aminosäuren basierender geminaler Diazide

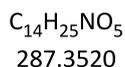
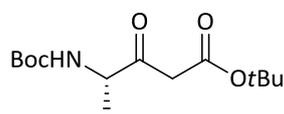
Meldrumssäure

2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion



Malonsäure (50.0 g 480.5 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Essigsäureanhydrid (59.0 ml, 624.6 mmol, 1.3 Äq.) suspendiert und bei 0 °C mit Aceton (38.8 ml, 528.5 mmol, 1.1 Äq.) und konz. H₂SO₄ (1.3 ml, 24.0 mmol, 5 mol%) versetzt. Die Mischung wurde über Nacht gerührt und im Anschluss für 24 Stunden im Gefrierschrank bei -20 °C auskristallisiert. Das Produkt wurde abfiltriert und mit etwas kaltem Wasser gewaschen. Anschließend wurde es in trockenem Toluol aufgenommen und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abdestilliert (drei Mal). Das Produkt konnte so als weißer Feststoff (41.0 g, 284.5 mmol, 59%) erhalten werden.

(S)-tert-Butyl -4-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-oxopentanoat (II-3a)



Zu einer Lösung aus Boc-L-Alanin II-1a (2.0 g, 10.6 mmol, 1.0 Äq.), Meldrumssäure (1.68 g, 11.6 mmol, 1.1 Äq.), und DMAP (1.94 g, 15.9 mmol, 1.5 Äq.) in 25 mL trockenem DCM unter Stickstoff-Atmosphäre wurde bei 0 °C tropfenweise eine Lösung aus DCC (2.18 g, 10.6 mmol, 1.0 Äq.) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für fünf Stunden gerührt

und anschließend mit kaltem 25 mL EtOAc versetzt und der Feststoff abfiltriert. Dann wurde eine 10%ige wässrige Zitronensäurelösung hinzugegeben und die zwei Phasen voneinander getrennt. Die Wässrige-Phase wurde mit EtOAc (3 x 30 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit einer wässrigen, gesättigten NaCl-Lösung ausgeschüttelt, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Das erhaltene Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung im nächsten Schritt eingesetzt.

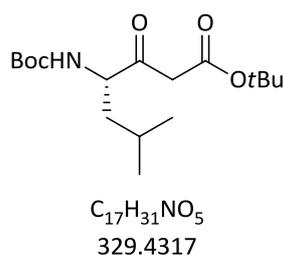
Das Rohprodukt wurde in 50 mL Toluol gelöst und mit *tert*-Butanol (9.1 mL, 95.1 mmol, 10.0 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend für drei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Danach wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abdestilliert und das erhaltene Rohprodukt mit Hilfe von Säulenchromatographie über Silicagel (PE:EtOAc | 9:1-8:2) gereinigt. Das Produkt konnte in Form eines leicht gelblichen Feststoffes (759 mg, 2.6 mmol, 25%) erhalten werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 5.14 (s, 1H), 4.43 – 4.33 (m, 1H), 3.46 (q, *J* = 15.7 Hz, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 1.35 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H);

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 202.7, 166.1, 82.3, 80.0, 55.4, 47.2, 28.3, 27.9, 17.2.

Die gemessenen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁵⁵

(S)-*tert*-Butyl 4-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-6-methyl-3-oxoheptanoat (II-3b)



Zu einer Lösung aus Boc-L-Leucin (3.0 g, 13.0 mmol, 1.0 Äq.), Meldrumssäure (2.05 g, 14.3 mmol, 1.1 Äq.) und DMAP (2.38 g, 19.5 mmol, 1.5 Äq.) in 30 mL trockenem DCM unter Stickstoff-Atmosphäre wurde bei 0 °C tropfenweise eine Lösung aus DCC (2.68 g, 13.0 mmol, 1.0 Äq.) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für fünf Stunden gerührt, anschließend mit kaltem 25 mL EtOAc versetzt und der Feststoff abfiltriert. Dann wurde eine 10%ige wässrige Zitronensäurelösung hinzugegeben und die zwei Phasen voneinander getrennt. Die Wässrige-Phase wurde mit EtOAc (3 x 30 mL) extrahiert und die vereinigten

organischen Phasen mit einer gesättigten wässrigen NaCl-Lösung ausgeschüttelt, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Das erhaltene Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung im nächsten Schritt eingesetzt.

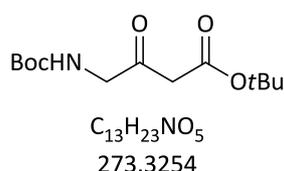
Das Rohprodukt wurde in 60 mL Toluol gelöst und mit *tert*-Butanol (8.0 mL, 84.0 mmol, 10.0 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend für drei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Danach wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abdestilliert und das erhaltene Rohprodukt mit Hilfe von Säulenchromatographie über Silicagel (PE:EtOAc | 9:1-8:2) gereinigt. Das Produkt konnte in Form eines leicht gelblichen Feststoffes (641 mg, 2.0 mmol, 15%) erhalten werden.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 4.92 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.39 – 4.32 (m, 1H), 3.53 – 3.39 (m, 2H), 1.76 – 1.61 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 1.41 – 1.32 (m, 1H), 0.97 – 0.92 (m, 6H);

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 203.3, 166.2, 82.1, 80.0, 58.2, 47.6, 40.1, 28.3, 28.0, 24.8, 23.3, 21.6.

Die gemessenen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁵⁶

tert-Butyl 4-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-oxobutanoat (II-3c)



Boc-Glycine (1.00 g, 8.6 mmol, 1.0 Äq.) wurde unter Stickstoff-Atmosphäre in 30 mL trockenem THF gelöst und mit CDI (1.53 g, 9.4 mmol, 1.1 Äq.) versetzt. Parallel dazu wurde *n*BuLi (2.4 M in Hexan, 11.8 ml, 28.3 mmol, 3.3 Äq.) mit 30 mL trockenem THF verdünnt und bei 0 °C tropfenweise mit Diisopropylamin (4.3 mL, 30.8 mmol, 3.6 Äq.) versetzt. Die Lösung wurde für zehn Minuten bei 0 °C gerührt, mit weiteren 100 mL trockenem THF verdünnt und dann auf -78 °C gekühlt. Zu dieser LDA-Lösung wurde dann *t*Butylacetat (4.2 ml, 30.8 mmol, 3.6 Äq.) getropft und für weitere zehn Minuten gerührt. Die Aminosäure-CDI-Suspension wurde anschließend ebenfalls auf -78 °C gekühlt und tropfenweise in die LDA-*t*ButylAcetat-Lösung überführt. Die Reaktion wurde für 30 Minuten bei dieser Temperatur

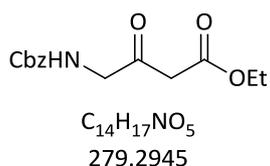
gerührt und im Anschluss durch Zugabe einer 10%igen wässrigen Zitronensäure-Lösung abgebrochen und auf Raumtemperatur erwärmt. Die Lösung wurde mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abdestilliert und das erhaltene Rohprodukt mit Hilfe von Säulenchromatographie über Silicagel (PE:EtOAc | 9:1-8:2). Das Produkt konnte in Form eines weißen Feststoffes (1.0 g, 3.7 mmol, 43%) erhalten werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 5.16 (s, 1H), 4.11 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.39 (s, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.45 (s, 9H);

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 165.7, 82.6, 50.5, 47.9, 28.3, 27.9.

Die gemessenen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁵⁷

Ethyl 4-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-oxobutanoat (II-3d)



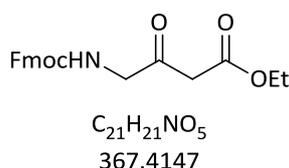
Zu einer Lösung aus Cbz-Gly-OH (2.00 g, 9.6 mmol, 1.0 Äq.) in 25 mL THF wurde CDI (1.71 g, 10.5 mmol, 1.1 Äq.) gegeben und die Lösung für vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nebenbei wurde Kaliumethylmalonat (1.95 g, 11.5 mmol, 1.2 Äq.) mit MgCl₂ (1.27 g, 13.4 mmol, 1.4 Äq.) und Triethylamin (2.0 mL, 14.3 mmol, 1.5 Äq.) in 12 mL THF versetzt und ebenfalls für vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zu dieser Lösung wurde die CDI/Cbz-Glycin-Lösung gegeben, wobei ein amorpher Feststoff ausfiel. Sie wurde wiederum für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktion durch Zugabe einer eiskalten 1M HCl_(aq)-Lösung abgebrochen. Es wurde mit EtOAc (2 x 40 mL) extrahiert und die vereinigten organischen-Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt mit Hilfe von Säulenchromatographie über Silicagel (PE:EtOAc | 9:1 8:2) gereinigt. Es konnten 1.99 g (7.1 mmol, 74%) des Produktes als weißer Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7.42 – 7.32 (m, 5H), 5.48 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.27 – 4.20 (m, 4H), 3.51 (s, 2H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H);

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 198.0, 166.4, 156.1, 136.2, 128.5, 128.2, 128.1, 67.1, 61.7, 50.9, 46.6, 14.0.

Die gemessenen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁵⁸

Ethyl 4-(((9H-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)-3-oxobutanoat (II-3e)

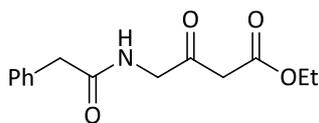


Zu einer Lösung aus Fmoc-Gly-OH (2.00 g, 6.8 mmol, 1.0 Äq.) in 25 mL THF wurde CDI (1.20 g, 7.4 mmol, 1.1 Äq.) gegeben und die Lösung für vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nebenbei wurde Kaliumethylmalonat (1.37 g, 8.1 mmol, 1.2 Äq.) mit MgCl₂ (0.90 g, 9.4 mmol, 1.4 Äq.) und Et₃N (1.40 mL, 10.1 mmol, 1.5 Äq.) in 12 mL THF versetzt und für vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zu dieser Lösung wurde die CDI/Cbz-Glycin-Lösung gegeben, wobei ein amorpher Feststoff ausfiel. Diese Lösung wurde wiederum für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktion durch Zugabe einer eiskalten 1M HCl_(aq)-Lösung abgebrochen. Es wurde mit EtOAc (2 x 40 mL) extrahiert und die vereinigten organischen-Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt mit Hilfe von Säulenchromatographie über Silicagel (PE:EtOAc | 9:1-8:2) gereinigt. Es konnten 1.45 g (4.0 mmol, 59%) des Produktes als weißer Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7.76 (dt, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.40 (tt, *J* = 7.4, 0.9 Hz, 2H), 7.32 (td, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 2H), 5.46 (s, 1H), 4.44 – 4.38 (m, 2H), 4.26 – 4.17 (m, 4H), 3.49 (s, 2H), 1.59 (s, 1H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H);

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 198.1, 166.4, 143.7, 141.3, 127.7, 127.1, 125.0, 120.0, 67.2, 61.8, 50.9, 47.1, 46.6, 14.1.

Die gemessenen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁵⁸

Ethyl-3-oxo-4-(2-phenylacetamido)butanoat (II-3f)

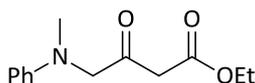
C₁₄H₁₇NO₄
263.2891

Zu einer Lösung aus N-Phenylacetyl-Glycin (500 mg, 2.6 mmol, 1.0 Äq.) in 5 mL trockenem THF wurde CDI (462 mg, 2.9 mmol, 1.1 Äq.) gegeben und die Lösung für vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zusätzlich wurde eine Lösung aus Ethyl-Kalium-Malonat (529 mg, 3.1 mmol, 1.2 Äq.) und MgCl₂ (345 mg, 3.6 mmol, 1.4 Äq.) in 5 mL trockenem THF für ebenfalls vier Stunden gerührt. Anschließend wurden beide Lösungen miteinander vereinigt und für weitere 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 20 mL eiskalter 1M HCl_(aq) abgebrochen und mit EtOAc (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie aufgereinigt. Das Produkt konnte so als weißer Feststoff (120 mg, 0.5 mmol, 18%) isoliert werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7.37 – 7.27 (m, 3H), 7.23 – 7.19 (m, 2H), 4.17 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.44 (s, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H);

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 200.4, 167.1, 133.2, 129.5, 128.8, 127.3, 61.4, 50.0, 48.3, 14.1.

Die gemessenen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁵⁹

Ethyl-4-(methyl(phenyl)amino)-3-oxobutanoat (II-3g)

C₁₃H₁₇NO₃
235.2790

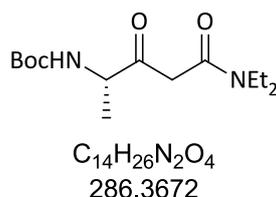
Zu einer Lösung aus NaI (1.38 g, 9.2 mmol, 2.0 Äq.), NaHCO₃ (775 mg, 9.2 mmol, 2.0 Äq.) und N-Methylanilin (0.5 mL, 4.6 mmol, 1.0 Äq.) in 4.5 mL ACN wurde α-Ethyl-Chloracetoacetat (1.1 mL, 9.2 mmol, 2.0 Äq.) gegeben und bei 80 °C für 16 Stunden gerührt. Die Reaktion

wurde nach Abkühlung auf Raumtemperatur durch Zugabe von 1 mL einer gesättigten wässrigen $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung abgebrochen und mit EtOAc (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie aufgereinigt und das Produkt konnte so als weißer Feststoff (460 mg, 2.0 mmol, 42%) isoliert werden.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 7.25 – 7.20 (m, 2H), 6.80 – 6.74 (m, 1H), 6.68 – 6.63 (m, 2H), 4.17 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.05 (s, 2H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

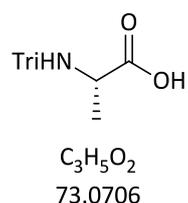
Die gemessenen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁶⁰

(S)-tert-Butyl (5-(diethylamino)-3,5-dioxopentan-2-yl)carbammat (II-3h)

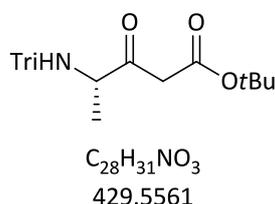


Zu einer Lösung des Alanin β -Ketoesters II-3a (270 mg, 0.9 mmol, 1.0 Äq.) in 5 mL Toluol wurde Diethylamin (1.0 mL, 9.4 mmol, 10.0 Äq.) und DMAP (45.9 mg, 0.4 mmol, 0.4 Äq.) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für drei Stunden unter Rückfluss erhitzt und im Anschluss mit 1M $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ auf einen pH-Wert von 7 eingestellt. Das Gemisch wurde mit DCM (3 x 10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie aufgereinigt und das Produkt so als weißer Feststoff (120 mg, 0.4 mmol, 45%) isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 4.35 – 4.28 (m, 1H), 3.45 – 3.33 (m, 2H), 3.30 – 3.24 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.36 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.17 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.14 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

L-Tri-Ala-OH II-12**(S)-2-(Tritylamino)propionsäure**

L-Alanin (1.0 g, 11.2 mmol, 1.0 Äq.) wurde in einer Mischung aus 7 mL DCM und 2 mL ACN gelöst und mit TMSCl (1.4 mL, 11.2 mmol, 1.0 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde im Anschluss für zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt, dann auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Triethylamin (3.1 mL, 22.5 mmol, 2.0 Äq.) sowie Triphenylmethylchlorid (3.13 g, 11.2 mmol, 1.0 Äq.), gelöst in 5 mL DCM, versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für eine weitere Stunde gerührt und im Anschluss am Rotationsverdampfer eingengt. Der verbliebene Rest wurde mit einer Mischung aus 10 mL Et₂O und 10 mL einer kalten 10%igen Zitronensäure-Lösung versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und mit 1M NaOH_(aq) sowie Wasser (je 2 x 10 mL) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit Et₂O (3 x 10 mL) extrahiert, in einem Eisbad gekühlt und mit Essigsäure auf einen neutralen pH-Wert gebracht. Extraktion mit Et₂O ergab 2.90 g des Produktes (8.8 mmol, 78%) als grauen Feststoff.

(S)-tert-Butyl 3-oxo-4-(tritylamino)pentanoat (II-3i)

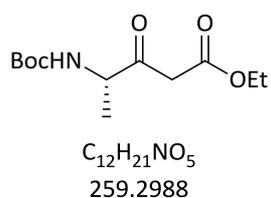
Zu einer Lösung aus L-Tri-Ala-OH II-12 (2.00 g, 6.0 mmol, 1.0 Äq.) in 25 mL trockenem THF unter Stickstoffatmosphäre wurde CDI (1.08 g, 6.6 mmol, 1.1 Äq.) gegeben und die Lösung bei Raumtemperatur gerührt. Parallel dazu wurde *n*BuLi (2.4 M in Hexan, 8.3 ml, 19.9 mmol, 3.3 Äq.) mit 30 mL trockenem THF verdünnt und bei 0 °C tropfenweise mit Diisopropylamin (3.1 mL, 21.7 mmol, 3.6 Äq.) versetzt. Die Lösung wurde für zehn Minuten bei 0 °C gerührt

und mit weiteren 100 mL trockenem THF verdünnt und dann auf -78 °C gekühlt. Zu dieser LDA-Lösung wurde dann *t*Butylacetat (2.9 ml, 21.7 mmol, 3.6 Äq.) getropft und für weitere zehn Minuten gerührt. Die Aminosäure-CDI-Suspension wurde anschließend auch auf -78 °C gekühlt und tropfenweise in die LDA-*t*Butylacetat-Lösung überführt. Die Reaktion wurde für 30 Minuten bei der Temperatur gerührt, im Anschluss durch Zugabe einer 10%igen wässrigen Zitronensäure-Lösung abgebrochen und auf Raumtemperatur erwärmt. Die Lösung wurde mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck abdestilliert und das erhaltene Rohprodukt mit Hilfe von Säulenchromatographie über Silicagel (PE:EtOAc | 9:1-8:2) gereinigt. Das Produkt konnte in Form eines weißen Feststoffes (1.7 g, 4.0 mmol, 66%) erhalten werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7.51 – 7.43 (m, 6H), 7.38 – 7.16 (m, 18H), 3.55 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.70 (dd, *J* = 102.8, 15.8 Hz, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.26 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H);

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 206.6, 166.1, 146.9, 146.3, 128.9, 128.9, 127.9, 127.9, 127.2, 126.6, 81.5, 71.4, 58.0, 47.4, 27.9, 20.0.

(S)-Ethyl 4-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-oxopentanoat (II-3j)



Zu einer Lösung aus Boc-L-Alanin (3.0 g, 15.9 mmol, 1.0 Äq.), Meldrumssäure (2.51 g, 17.4 mmol, 1.1 Äq.) und DMAP (2.91 g, 23.8 mmol, 1.5 Äq.), in 200 mL trockenem DCM unter Stickstoff-Atmosphäre, wurde bei 0 °C tropfenweise eine Lösung aus DCC (3.93 g, 19.1 mmol, 1.2 Äq.) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 16 Stunden gerührt, anschließend mit 25 mL kaltem EtOAc versetzt und der Feststoff abfiltriert. Dann wurde eine 10%ige wässrige Zitronensäure-Lösung hinzugegeben und die zwei Phasen voneinander getrennt. Die Wässrige-Phase wurde mit EtOAc (3 x 30 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit einer gesättigten NaCl-Lösung ausgeschüttelt, über Na₂SO₄

getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Das erhaltene Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung im nächsten Schritt eingesetzt.

Das Rohprodukt wurde in 130 mL Toluol gelöst und mit Ethanol (10.0 mL, 171.5 mmol, 11.0 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend für drei Stunden unter Rückfluss erhitzt, im Anschluss das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abdestilliert und das erhaltene Rohprodukt mit Hilfe von Säulenchromatographie über Silicagel (PE:EtOAc | 9:1-8:2) gereinigt. Das Produkt konnte in Form einer leicht gelblichen Flüssigkeit (1.54 g, 5.9 mmol, 37%) erhalten werden.

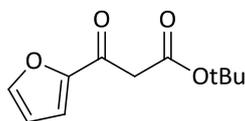
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 5.24 – 5.02 (m, 1H), 4.40 – 4.33 (m, 1H), 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.59 – 3.49 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.34 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ;

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 202.5, 167.0, 80.2, 61.6, 55.5, 46.0, 28.4, 17.2, 14.2,

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] 3367, 2980, 2936, 1746, 1707, 1508, 1454, 1367, 1316, 1246, 1159, 1047, 1022, 945, 921, 860, 783, 597, 517, 459.

Die gemessenen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁶¹

tert-Butyl 3-(furan-2-yl)-3-oxopropanoat (II-3k)



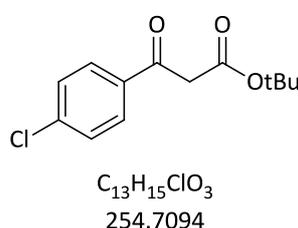
$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_4$
210.2265

Zu einer Lösung aus 4-Chlorbenzoesäure (3.1 g, 20.0 mmol, 1.0 Äq.), Meldrumssäure (2.88 g, 20.0 mmol, 1.0 Äq.) und DMAP (2.69 g, 22.0 mmol, 1.1 Äq.), in 60 mL trockenem DCM unter Stickstoff-Atmosphäre, wurde bei 0 °C tropfenweise eine Lösung aus DCC (4.13 g, 20.0 mmol, 1.0 Äq.) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 16 Stunden gerührt, anschließend mit 25 mL kaltem EtOAc versetzt und der Feststoff abfiltriert. Dann wurde eine 10%ige wässrige Zitronensäurelösung hinzugegeben und die zwei Phasen voneinander getrennt. Die Wässrige-Phase wurde mit EtOAc (3 x 30 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit einer gesättigten NaCl-Lösung ausgeschüttelt, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Das erhaltene Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung im nächsten Schritt eingesetzt.

III.2-Synthesevorschriften

Das Rohprodukt wurde in 120 mL Toluol gelöst und mit *tert*-Butanol (19.0 mL, 200.0 mmol, 10.0 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend für drei Stunden unter Rückfluss erhitzt, danach das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abdestilliert und das erhaltene Rohprodukt mit Hilfe von Säulenchromatographie über Silicagel (CH:EtOAc | 9:1) gereinigt. Das Produkt konnte in Form einer leicht gelblichen Flüssigkeit (2.0 g, 7.9 mmol, 39%) erhalten werden.

tert-Butyl-3-(4-chlorophenyl)-3-oxopropanoat (II-3I)



Zu einer Lösung aus Furan-2-carbonsäure (2.24 g, 20.0 mmol, 1.0 Äq.), Meldrumssäure (2.88 g, 20.0 mmol, 1.0 Äq.), und DMAP (2.69 g, 22.0 mmol, 1.1 Äq.), in 60 mL trockenem DCM unter Stickstoff-Atmosphäre, wurde bei 0 °C tropfenweise eine Lösung aus DCC (4.13 g, 20.0 mmol, 1.0 Äq.) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 16 Stunden gerührt, anschließend mit 25 mL kaltem EtOAc versetzt und der Feststoff abfiltriert. Dann wurde eine 10%ige wässrige Zitronensäurelösung hinzugegeben und die zwei Phasen voneinander getrennt. Die Wässrige-Phase wurde mit EtOAc (3 x 30 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit einer gesättigten NaCl-Lösung ausgeschüttelt, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Das erhaltene Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung im nächsten Schritt eingesetzt.

Das Rohprodukt wurde in 120 mL Toluol gelöst und mit *tert*-Butanol (19.0 mL, 200.0 mmol, 10.0 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend für drei Stunden unter Rückfluss erhitzt und danach das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abdestilliert. Das Produkt konnte in Form einer leicht gelblichen Flüssigkeit (4.1 g, 16.1 mmol, 80%) und ohne weitere Aufarbeitung erhalten werden.

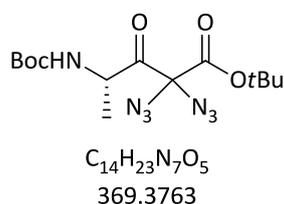
1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 7.89 – 7.86 (m, 2H), 7.46 – 7.43 (m, 2H), 3.86 (s, 2H), 1.42 (9H);

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 191.9, 166.5, 140.2, 134.8, 130.0, 129.2, 82.4, 47.5, 28.0;
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 2979, 2932, 1731, 1687, 1624, 1589, 1490, 1456, 1417, 1368, 1325, 1273, 1209, 1141, 1091, 1003, 946, 689, 839, 803, 767, 734, 615, 570, 524, 465;
HRMS (ESI): [e/z]: berechnet für [C₁₃H₁₅ClO₃Na] 277.0602, gefunden 277.0596.

Allgemeine Vorschrift für die Diazidierung:

Der β -Keto-Ester (1.0 Äq.) wurde in DMSO/H₂O (5:1) 0.05M gelöst und mit NaN₃ (10.0 Äq.) versetzt. Die Lösung wurde dann auf 0 °C gekühlt und anschließend mit Iod (2.2 Äq.) versetzt. Die Reaktion wurde dann für drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Überschüssiges Iod wurde durch Zugabe einer gesättigten, wässrigen Natriumthiosulfat-Lösung reduziert und die Lösung mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abdestilliert und das erhaltene Rohprodukt mit Hilfe von Säulenchromatographie über Silicagel gereinigt.

(S)-tert-Butyl 2,2-diazido-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-oxopentanoat (II-4a)



Das Produkt wurde mit Hilfe der allgemeinen Vorschrift zur Diazidierung aus (S)-tert-Butyl -4-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-oxopentanoat II-3a (500 mg, 1.7 mmol, 1.0 Äq.) hergestellt. Das Produkt konnte in Form eines weißen Feststoffes erhalten werden (453 mg, 1.2 mmol, 71%).

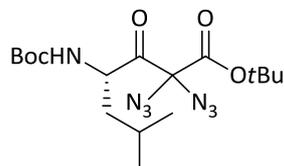
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 4.96 (s, 1H), 4.76 – 4.71 (m, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 1.35 (d, *J* = 7.1 Hz, 6H);

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm]: 199.2, 162.5, 154.6, 87.1, 82.3, 80.3, 52.1, 28.3, 27.8, 18.4;

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 2981, 2936, 2878, 2124, 1746, 1715, 1500, 1456, 1371, 1242, 1155, 1068, 834, 548;

HRMS (ESI): [e/z]: berechnet für [C₁₄H₂₃N₇O₅Na (M+Na⁺)] 392.1653, gefunden: 392.1645.

(S)-tert-Butyl 2,2-diazido-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)-6-methyl-3-oxoheptanoat (II-4b)



C₁₇H₂₉N₇O₅
411.4645

Das Produkt wurde mit Hilfe der allgemeinen Vorschrift zur Diazidierung aus (S)-tert-Butyl-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)-6-methyl-3-oxoheptanoat (II-3b) (360 mg, 1.1 mmol, 1.0 Äq.) hergestellt. Das Produkt konnte in Form eines weißen Feststoffes erhalten werden (354 mg, 0.9 mmol, 79%)

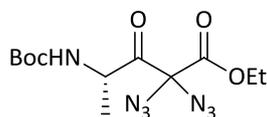
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 4.88 – 4.70 (m, 1H), 1.78 – 1.63 (m, 1H), 1.55 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 1.39 – 1.27 (m, 2H), 1.00 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.5 Hz, 3H);

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 199.4, 162.5, 155.0, 87.07, 80.2, 54.9, 41.5, 28.3, 27.8, 24.9, 23.3, 21.2;

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 2962, 2935, 2873, 2122, 1745, 1709, 1498, 1393, 1240, 1151, 1048, 1023, 831, 547;

HRMS (ESI): [e/z] berechnet für [C₁₇H₂₉N₇O₅Na (M+Na⁺)] 434.2122, gefunden: 434.2130.

(S)-Ethyl 2,2-diazido-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-oxopentanoat (II-4d)



C₁₂H₁₉N₇O₅
341.3232

Das Produkt wurde mit Hilfe der allgemeinen Vorschrift zur Diazidierung aus (S)-Ethyl-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-oxopentanoat (II-3j) (1.0 g, 3.9 mmol, 1.0 Äq.) hergestellt. Das Produkt konnte in Form eines weißen Feststoffes erhalten werden (895 mg, 2.6 mmol, 68%).

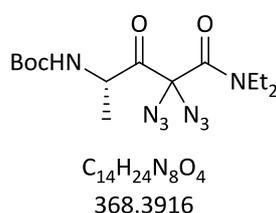
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 4.99 – 4.83 (m, 1H), 4.76 – 4.66 (m, 1H), 4.36 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.38 – 1.31 (m, 6H);

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 213.6, 163.9, 88.0, 80.5, 64.4, 52.2, 28.4, 18.4, 14.1;

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3320, 2979, 2942, 2122, 1763, 1747, 1691, 1522, 1447, 1393, 1367, 1313, 1245, 1155, 1071, 1056, 941, 908, 852, 796, 779, 759, 725, 658, 638, 608, 548, 470, 449;

HRMS (ESI): [e/z] berechnet für [C₁₂H₁₉N₇O₅Na] 364.1340, gefunden: 364.1344.

(S)-tert-Butyl (4,4-diazido-5-(diethylamino)-3,5-dioxopentan-2-yl)carbamate (II-4e)

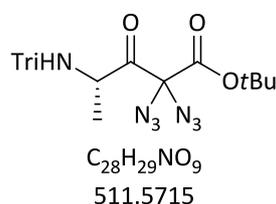


Das Produkt wurde mit Hilfe der allgemeinen Vorschrift zur Diazidierung aus (S)-tert-Butyl-3-oxo-4-(tritylamino)pentanoat (II-3i) (120 mg, 0.4 mmol, 1.0 Äq.) hergestellt. Das Produkt konnte in Form eines weißen Feststoffes erhalten werden (110 mg, 0.3 mmol, 71%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] δ 4.83 – 4.71 (m, 1H), 3.49 – 3.21 (m, 4H), 1.45 – 1.43 (m, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.20 – 1.13 (m, 6H);

IR (ATR): ν [cm⁻¹] 3058, 2980, 2122, 1746, 1490, 1448, 1371, 1241, 1148, 911, 833, 706.

(S)-tert-Butyl 2,2-diazido-3-oxo-4-(tritylamino)pentanoat (II-4f)



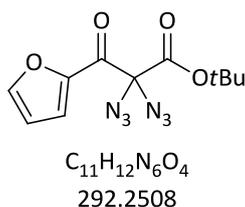
Das Produkt wurde mit Hilfe der allgemeinen Vorschrift zur Diazidierung aus (S)-tert-Butyl 3-oxo-4-(tritylamino)pentanoat (I-3i) (1.70 g, 4.0 mmol, 1.0 Äq.) hergestellt. Das Produkt konnte in Form eines weißen Feststoffes erhalten werden (1.23 g, 2.4 mmol, 61%).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7.50 – 7.46 (m, 6H), 7.31 – 7.26 (m, 6H), 7.22 – 7.17 (m, 3H), 3.99 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.20 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H);

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 202.6, 162.8, 145.9, 128.6, 128.0, 126.5, 86.5, 71.4, 54.8, 27.7, 20.6;

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3058, 2980, 2122, 1746, 1490, 1448, 1371, 1241, 1148, 911, 833, 706.

tert-Butyl 2,2-diazido-3-(furan-2-yl)-3-oxopropanoat (II-6a)



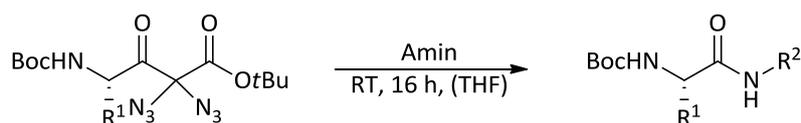
Das Produkt wurde mit Hilfe der allgemeinen Vorschrift zur Diazidierung aus tert-Butyl-3-(furan-2-yl)-3-oxopropanoat (II-3k) (1.0 g, 4.8 mmol, 1.0 Äq.) hergestellt. Das Produkt konnte in Form eines farblosen Feststoffes erhalten werden (889 mg, 3.0 mmol, 64%).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7.67 (dd, *J* = 1.7, 0.7 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 3.7, 0.7 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J* = 3.7, 1.7 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H);

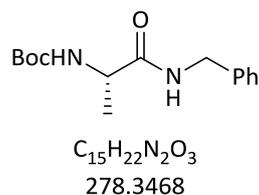
¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 175.6, 163.1, 148.3, 148.2, 121.9, 113.0, 86.6, 82.4, 27.8;

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3140, 2983, 2938, 2115, 1752, 1694, 1566, 1460, 1392, 172, 1232, 1147, 1025, 941, 886, 857, 825, 766, 591, 545, 440.

Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung der Diazide mit Aminen



Das Diazid (1.0 Äq.) wurde in trockenem THF (0.05M) gelöst und anschließend mit dem Amin (1.1 Äq. oder 2.5 Äq.) versetzt. Die Reaktion wurde für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und im Anschluss das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wurde dann mit Hilfe von Säulenchromatographie über Silicagel gereinigt.

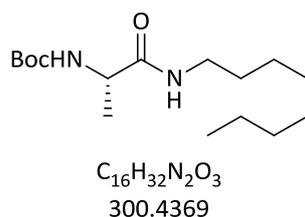
(S)-tert-Butyl (1-(benzylamino)-1-oxopropan-2-yl)carbamate (II-5b)

Das Produkt wurde aus (S)-tert-Butyl-2,2-diaziido-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-oxopentanoat (II-3a) (20 mg, 0.05 mmol, 1.0 Äq.), Benzylamin (6.5 μ L, 0.06 mmol, 1.1 Äq.) und zusätzlich DBU (12.2 μ L, 0.08 mmol, 1.5 Äq.) hergestellt. Es konnten 9.4 mg (0.03 mmol, 62%) des Produktes in Form eines farblosen Öls erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 7.34 – 7.22 (m, 5H), 6.59 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.43 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 4.24 – 4.14 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.37 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 172.5, 138.1, 128.7, 127.6, 127.4, 80.2, 77.3, 77.2, 77.0, 76.7, 43.4, 28.3, 18.2.

Die gemessenen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁶²

(S)-tert-Butyl (1-(octylamino)-1-oxopropan-2-yl)carbamate (II-5a)

Das Produkt wurde aus (S)-tert-Butyl-2,2-diaziido-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-oxopentanoate (II-3a) (20 mg, 0.05 mmol, 1.0 Äq.) und Octylamin (13.3 μ L, 0.1 mmol, 2.5 Äq.) hergestellt. Es konnten 13.4 mg (0.04 mmol, 86%) des Produktes in Form weißen Feststoffes erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 4.95 (s, 1H), 4.14 – 4.06 (m, 1H), 3.24 (q, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.46 -1.50 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.34 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.30 – 1.25 (m, 11H), 0.90 – 0.85 (m, 4H),

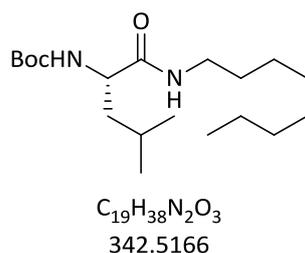
¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 172.4, 39.5, 31.8, 29.5, 29.2, 29.2, 28.3, 26.8, 22.6, 14.1;

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3317, 3273, 2929, 2855, 1684, 1650, 1526, 1455, 1390, 1366, 1321, 1245, 1165, 1067, 1024, 859, 640;

LRMS (ESI): [e/z] gefunden 323.0 (M+Na⁺);

HRMS (ESI): [e/z] berechnet für [C₁₆H₃₂N₂O₃Na (M+Na⁺)] 323.2305, gefunden: 323.2304.

(S)-tert-Butyl (4-methyl-1-(octylamino)-1-oxopentan-2-yl)carbamate (II-5c)



Das Produkt wurde aus (S)-tert-Butyl 2,2-diazido-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)-6-methyl-3-oxoheptanoat (II-3b) (20 mg, 0.05 mmol, 1.0 Äq.) und Octylamin (9.8 μ L, 0.06 mmol) hergestellt. Es konnten 14.5 mg (0.04 mmol, 87%) des Produktes in Form weißen Feststoffes erhalten werden.

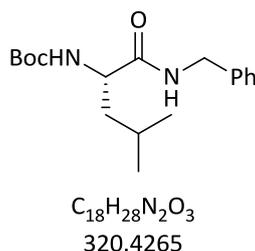
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 6.18 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 3.22 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.69 – 1.62 (m, 2H), 1.51 – 1.44 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.32 – 1.24 (m, 13H), 0.95 – 0.91 (m, 6H), 0.89 – 0.84 (m, 3H);

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 172.3, 155.8, 53.2, 41.3, 39.5, 31.8, 29.5, 29.2, 29.2, 28.3, 26.8, 24.8, 23.9, 22.9, 22.6, 14.0;

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3292, 2956, 2926, 2856, 1681, 1651, 1530, 1455, 1530, 1455, 1365, 1291, 1245, 1168, 1046, 1024, 875, 656;

LRMS (ESI): [e/z] gefunden 343.0 (M+H⁺);

HRMS (ESI): [e/z] berechnet für [C₁₉H₃₈N₂O₃Na (M+Na⁺)] 365.2775, gefunden: 365.2768.

(S)-tert-Butyl (1-(benzylamino)-4-methyl-1-oxopentan-2-yl)carbamate (II-5d)

Das Produkt wurde aus (S)-tert-Butyl 2,2-diazido-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)-6-methyl-3-oxoheptanoat (II-3b) (20 mg, 0.05 mmol, 1.0 Äq.) und Benzylamin (13.3 μ L, 0.1 mmol, 2.5 Äq.) hergestellt. Es konnten 9.4 mg (0.03 mmol, 62%) des Produktes in Form eines farblosen Öls erhalten werden.

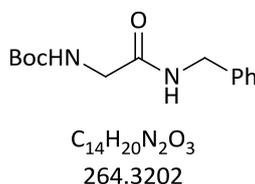
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 7.35 – 7.22 (m, 5H), 6.51 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.44 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 4.12 (s, 1H), 1.75 – 1.66 (m, 2H), 1.54 – 1.46 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 0.97 – 0.91 (m, 6H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 172.4, 155.8, 138.1, 128.7, 127.6, 127.4, 53.2, 43.4, 41.1, 28.3, 24.8, 22.9, 22.0;

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] 3300, 3086, 3062, 3002, 2957, 2930, 2870, 1681, 1642, 1525, 1495, 1365, 1274, 1249, 1169, 1079, 1049, 1024, 877, 787, 697, 651, 609, 480;

LRMS (ESI): [e/z] gefunden 343.0 ($\text{M}+\text{Na}^+$);

HRMS (ESI): [e/z] berechnet für [$\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$)] 343.1992, gefunden: 343.1975.

tert-Butyl (2-(benzylamino)-2-oxoethyl)carbamate (II-5e)

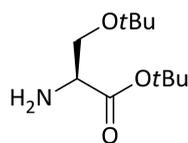
Tert-Butyl-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-oxobutanoat (II-3c) (30.0 mg, 0.1 mmol, 1.0 Äq.), Tetrabutylammoniumazid (125 mg, 0.4 mmol, 4.0 Äq.) Triethylamin (61 μ L, 0.4 mmol, 4.0 Äq.) und Benzylamin (24.0 μ L, 0.2 mmol, 2.0 Äq.) wurden in 0.7 mL trockenem THF vorgelegt und anschließend mit Iod (62 mg, 0.2 mmol, 2.2 Äq.) versetzt. Die Reaktion wurde zwölf Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann durch Zugabe einer gesättigten

wässrigen Natriumthiosulfat-Lösung abgebrochen und mit EtOAc (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten wässrigen Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wurde mit Hilfe von Säulenchromatographie über Silicagel (PE:EtOAc | 8:2-1:1) gereinigt. Es konnten 7.1 mg (0.03 mmol, 24%) des Produktes in Form gelblichen Feststoffes erhalten werden.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7.35 – 7.30 (m, 2H), 7.30 – 7.25 (m, 3H), 6.44 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.46 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.82 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H).

Die gemessenen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁶³

(S)-tert-Butyl 2-amino-3-(tert-butoxy)propanoat (II-12)



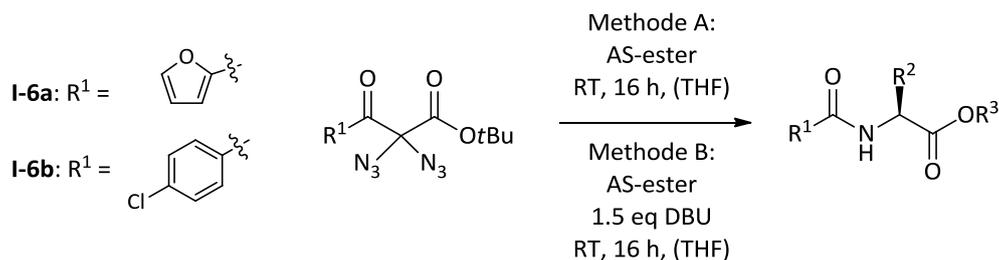
C₁₁H₂₃NO₃
217.3052

Zu einer Suspension aus L-Serin (1.50 g, 14.3 mmol, 1.0 Äq.) in *t*Butylacetat (34.7 mL, 256.9 mmol, 18.0 Äq.) wurde HClO₄ (70%ig, 1.9 ml, 21.4 mmol, 1.5 Äq.) langsam unter Stickstoffatmosphäre bei 0 °C zugetropft. Die Reaktion wurde dann für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Wasser (55 mL) und 1M HCl_(aq) versetzt. Die Mischung wurde durch Zugabe einer gesättigten wässrigen NaHCO₃-Lösung auf einen pH-Wert von ~9 eingestellt und mit DCM (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wurde mit Hilfe von Säulenchromatographie über Silicagel (PE:EtOAc | 8:2) gereinigt. Das Produkt konnte in Form eines gelblichen Öles (2.41 g, 11.1 mmol, 78%) erhalten werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 3.56 (ddd, *J* = 12.0, 8.4, 4.3 Hz, 2H), 3.42 (dd, *J* = 4.8, 3.7 Hz, 1H), 1.80 (s, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.16 (s, 9H);

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): [ppm] δ 173.5, 80.9, 72.8, 64.0, 55.6, 28.1, 27.4.

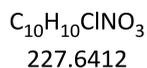
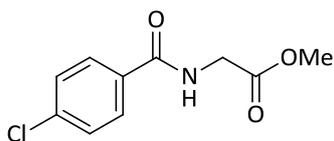
Die gemessenen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁶⁴

Allgemeine Vorschrift zu Bildung des Amids aus den Diaziden**Methode A:**

Das Hydrochlorid Salz des Aminosäure-Esters (3.0 Äq.) wurde in 1.5 mL Wasser suspendiert und mit Triethylamin (3.0 Äq.) versetzt. Das Gemisch wurde mit 1.5 mL Diethylether extrahiert und die Ether Phase abgetrennt. Nach Entfernung des Lösungsmittels konnte so der freie Aminosäure-Ester erhalten werden. Das Diazid (1.0 Äq.) wurde in trockenem THF (0.05M) gelöst und bei Raumtemperatur mit dem Aminosäureester versetzt. Die Reaktionslösung wurde dann für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und im Anschluss das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt konnte dann mit Hilfe von Säulenchromatographie über Silicagel gereinigt werden.

Methode B:

Das Hydrochlorid Salz des Aminosäure-Esters (3.0 Äq.) wurde in 1.5 mL Wasser suspendiert und mit Triethylamin (3.0 Äq.) versetzt. Das Gemisch wurde mit 1.5 mL Diethylether extrahiert und die Ether-Phase abgetrennt. Nach Entfernung des Lösungsmittels konnte so der freie Aminosäure-Ester erhalten werden. Das Diazid (1.0 Äq.) wurde in trockenem THF (0.05M) gelöst und bei Raumtemperatur mit dem freien Aminosäureester versetzt, anschließend wurde DBU (1.0 Äq.) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde dann für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und im Anschluss das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wurde dann mit Hilfe von Säulenchromatographie über Silicagel gereinigt.

Methyl 2-(4-chlorobenzamido)acetat (II-7a)

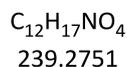
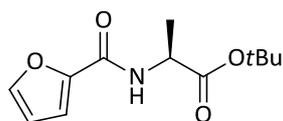
Das Produkt wurde nach der allgemeinen Vorschrift A aus tert-Butyl-2,2-diazido-3-(4-chlorophenyl)-3-oxopropanoat (II-6b) (20 mg, 0.06 mmol, 1.0 Äq.) sowie Gly-OMe-HCl (17 mg, 0.09 mmol, 1.5 Äq.) hergestellt. Das Produkt konnte in Form eines weißen Feststoffes (9 mg, 0.04 mmol, 72%) erhalten werden.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7.75 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.78 – 7.73 (m, 2H), 7.45 – 7.40 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 4.24 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H);

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 170.4, 166.3, 138.1, 132.1, 128.9, 128.5, 52.5, 41.8;

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3271, 2948, 2848, 1746, 1647, 1595, 1551, 1482, 1369, 1327, 1198, 1160, 1089, 1008, 833, 761, 693, 659, 522, 470;

HRMS (ESI): [*e/z*] berechnet für [C₁₀H₁₀ClNO₃Na (M+Na⁺)] 250.0241, gefunden: 250.0239.

(S)-tert-Butyl 2-(furan-2-carboxamido)propanoat (II-7b)

Das Produkt wurde nach der allgemeinen Vorschrift B aus tert-Butyl-2,2-diazido-3-(furan-2-yl)-3-oxopropanoat (II-6a) (20 mg, 0.07 mmol, 1.0 Äq.) sowie L-Ala-OtBu-HCl (36 mg, 0.2 mmol, 3.0 Äq.) hergestellt. Das Produkt konnte in Form eines weißen Feststoffes (11 mg, 0.05 mmol, 68%) erhalten werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7.44 (dd, *J* = 1.7, 0.8 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 3.5, 0.8 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.48 (dd, *J* = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 4.63 (p, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.47 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H);

III.2-Synthesevorschriften

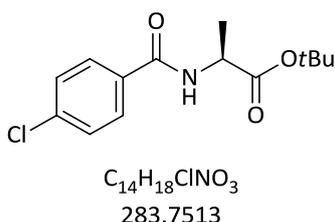
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 172.1, 157.6, 147.8, 144.0, 114.3, 112.1, 82.2, 48.3, 28.0, 18.9;

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3327, 2979, 2929, 2872, 2855, 1731, 1650, 1593, 1518, 1475, 1369, 1228, 1147, 1010, 847, 750, 689, 596, 543;

LRMS (ESI): [e/z] gefunden 262.0 (M+Na⁺);

HRMS (ESI): [e/z] berechnet für [C₁₂H₁₇NO₄Na (M+Na⁺)] 262.1050, gefunden: 262.1049.

(S)-tert-Butyl 2-(4-chlorobenzamido)propanoat (II-7c)



Das Produkt wurde nach der allgemeinen Vorschrift A aus tert-Butyl-2,2-diaziido-3-(4-chlorophenyl)-3-oxopropanoat (II-6b) (20 mg, 0.06 mmol, 1.0 Äq.) sowie L-Ala-OtBu·HCl (17 mg, 0.09 mmol, 1.5 Äq.) hergestellt. Das Produkt konnte in Form eines weißen Feststoffes (17 mg, 0.06 mmol, 98%) erhalten werden.

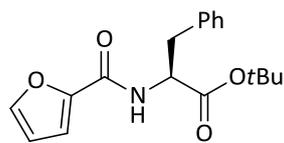
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7.77 – 7.72 (m, 2H), 7.43 – 7.37 (m, 2H), 6.77 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.64 (p, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.48 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H);

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 172.5, 165.6, 137.9, 132.6, 128.8, 128.5, 82.4, 49.1, 28.0, 18.8;

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3285, 3009, 2977, 2931, 1737, 1637, 1549, 1485, 1366, 1220, 1151, 1123, 1086, 1009, 852, 837, 764, 680, 658, 522, 457;

LRMS (ESI): [e/z] gefunden 305.9 (M+Na⁺);

HRMS (ESI): [e/z] berechnet für [C₁₄H₁₈ClNO₃Na (M+Na⁺)] 306.0867, gefunden: 306.0867.

(S)-tert-Butyl 2-(furan-2-carboxamido)-3-phenylpropanoat (II-7d)

$C_{18}H_{21}NO_4$
315.3641

Das Produkt wurde nach der allgemeinen Vorschrift A aus tert-Butyl 2,2-diaziido-3-(furan-2-yl)-3-oxopropanoat (II-6a) (20 mg, 0.07 mmol, 1.0 Äq.) sowie L-Phe-OtBu·HCl (56 mg, 0.2 mmol, 3.0 Äq.) hergestellt. Das Produkt konnte in Form eines weißen Feststoffes (17 mg, 0.05 mmol, 75%) erhalten werden.

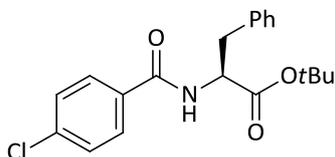
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 7.43 (dd, $J = 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 7.31 – 7.17 (m, 5H), 7.11 (dd, $J = 3.5, 0.8$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.48 (dd, $J = 3.5, 1.8$ Hz, 1H), 4.92 (dt, $J = 7.9, 6.0$ Hz, 1H), 3.19 (dd, $J = 5.9, 1.7$ Hz, 2H), 1.41 (s, 9H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 170.4, 157.7, 147.7, 144.1, 136.1, 129.6, 128.4, 127.0, 114.5, 112.1, 82.5, 53.2, 38.4, 28.0;

IR (ATR): ν [cm^{-1}] 3378, 3125, 3018, 2981, 2935, 2873, 1730, 1650, 1607, 1565, 1512, 1470, 1370, 1253, 1139, 1031, 941, 918, 780, 726, 698, 597, 522, 463;

LRMS (ESI): [e/z] gefunden 337.9 ($\text{M}+\text{Na}^+$);

HRMS (ESI): [e/z] berechnet für [$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$)] 338.1363, gefunden: 338.1363.

(S)-tert-Butyl 2-(4-chlorobenzamido)-3-phenylpropanoat (II-7e)

$C_{20}H_{22}\text{ClNO}_3$
359.8415

Das Produkt wurde nach der allgemeinen Vorschrift B aus tert-Butyl-2,2-diaziido-3-(4-chlorophenyl)-3-oxopropanoat (II-6b) (20 mg, 0.06 mmol, 1.0 Äq.) sowie L-Phe-OtBu·HCl (23 mg, 0.09 mmol, 1.5 Äq.) hergestellt. Das Produkt konnte in Form eines farblosen Öles (9 mg, 0.03 mmol, 42%) erhalten werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7.69 – 7.65 (m, 2H), 7.42 – 7.37 (m, 2H), 7.31 – 7.23 (m, 2H), 7.19 – 7.15 (m, 2H), 6.58 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.93 (dt, *J* = 7.4, 5.7 Hz, 1H), 3.23 (dd, *J* = 5.7, 2.6 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H);

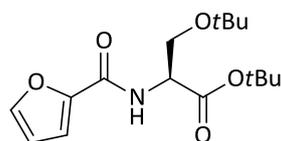
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 170.7, 165.6, 137.9, 136.1, 132.5, 129.6, 128.9, 128.4, 127.1, 82.8, 77.2, 53.9, 38.0, 28.0;

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3307, 2978, 2931, 2872, 2125, 1731, 1640, 1595, 1534, 1464, 1366, 1320, 1149, 1089, 1014, 843, 755, 741, 699, 525, 500, 477;

LRMS (ESI): [e/z] gefunden 372.0 (M+Na⁺);

HRMS (ESI): [e/z] berechnet für [C₂₀H₂₂ClNO₃Na (M+Na⁺)] 382.1180, gefunden: 382.1197.

(S)-tert-Butyl 3-(tert-butoxy)-2-(furan-2-carboxamido)propanoat (II-7f)



C₁₆H₂₅NO₅
311.3687

Das Produkt wurde nach der allgemeinen Vorschrift A aus tert-Butyl 2,2-diazido-3-(furan-2-yl)-3-oxopropanoat (II-6a) (20 mg, 0.07 mmol, 1.0 Äq.) sowie L-Ser-OtBu·HCl (45 mg, 0.2 mmol, 3.0 Äq.) hergestellt. Das Produkt konnte in Form eines weißen Feststoffes (20 mg, 0.06 mmol, 92%) erhalten werden.

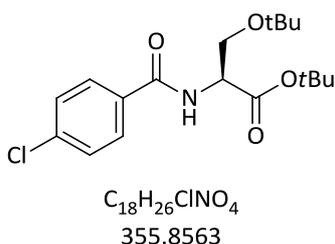
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7.46 (dd, *J* = 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.11 (dd, *J* = 3.5, 0.9 Hz, 1H), 6.48 (dd, *J* = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 4.76 (dt, *J* = 8.5, 2.9 Hz, 1H), 3.85 (dd, *J* = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 3.61 (dd, *J* = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.16 (s, 9H);

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 169.3, 157.9, 147.8, 144.1, 114.4, 112.0, 82.0, 73.1, 62.4, 52.9, 28.0, 27.3;

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3434, 2974, 2932, 2878, 1736, 1666, 1593, 1513, 1473, 1392, 1365, 1305, 1159, 1096, 1009, 838, 757, 734, 540;

LRMS (ESI): [e/z] gefunden 334.0 (M+Na⁺);

HRMS (ESI): [e/z] berechnet für [C₁₆H₂₅NO₅Na (M+Na⁺)] 334.1625, gefunden: 334.1623.

(S)-tert-Butyl 3-(tert-butoxy)-2-(4-chlorobenzamido)propanoat (II-7g)

Das Produkt wurde nach der allgemeinen Vorschrift B aus tert-Butyl-2,2-diaziido-3-(4-chlorophenyl)-3-oxopropanoat (II-6b) (20 mg, 0.06 mmol, 1.0 Äq.) sowie L-Ser-OtBu-HCl (39 mg, 0.2 mmol, 3.0 Äq.) hergestellt. Das Produkt konnte in Form eines farblosen Öles (15 mg, 0.04 mmol, 71%) erhalten werden.

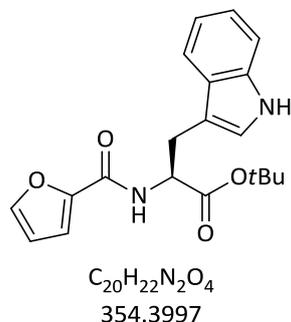
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7.80 – 7.73 (m, 2H), 7.45 – 7.38 (m, 2H), 6.92 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.78 (dt, *J* = 8.1, 2.8 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J* = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.16 (s, *J* = 2.7 Hz, 9H);

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ [ppm] 169.6, 165.9, 137.8, 132.7, 128.8, 128.6, 82.1, 73.2, 62.3, 53.7, 28.04, 27.4;

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 2974, 2931, 2876, 1733, 1653, 1595, 1571, 1518, 1482, 1392, 1365, 1349, 1245, 1153, 1091, 1015, 846, 800, 757, 737;

LRMS (ESI): [e/z] gefunden 378.9 (M+Na⁺);

HRMS (ESI): [e/z] berechnet für [C₁₈H₂₆ClNO₄Na (M+Na⁺)] 378.1443, gefunden: 378.1460.

(S)-tert-Butyl 2-(furan-2-carboxamido)-3-(1H-indol-3-yl)propanoat (II-7h)

Das Produkt wurde nach der allgemeinen Vorschrift B aus tert-Butyl 2,2-diaziido-3-(furan-2-yl)-3-oxopropanoat (II-6a) (20 mg, 0.07 mmol, 1.0 Äq.) sowie L-Trp-OtBu-HCl (61 mg,

III.2-Synthesevorschriften

0.2 mmol, 3.0 Äq.) hergestellt. Das Produkt konnte in Form eines weißen Feststoffes (23 mg, 0.06 mmol, 92%) erhalten werden.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 8.13 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 7.34 (dt, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.19 – 7.15 (m, 1H), 7.11 – 7.06 (m, 3H), 6.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.46 (dd, *J* = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 5.02 (dt, *J* = 8.0, 5.7 Hz, 1H), 3.38 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H);

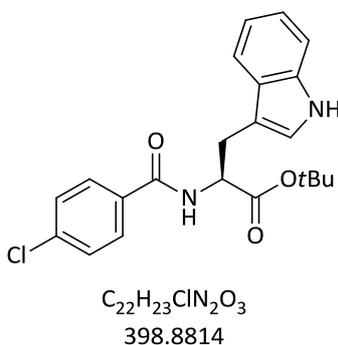
¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 170.9, 157.9, 147.7, 144.1, 136.1, 127.8, 122.6, 122.1, 119.5, 119.0, 114.4, 112.0, 111.0, 110.5, 82.3, 53.0, 28.0, 27.9;

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3307, 2978, 2932, 1725, 1648, 1592, 1515, 1473, 1367, 1229, 1152, 1099, 1074, 1010, 935, 884, 841, 742, 593, 554, 427;

LRMS (ESI): [e/z] gefunden 376.9 (M+Na⁺);

HRMS (ESI): [e/z] berechnet für [C₂₀H₂₂N₂O₄Na (M+Na⁺)] 377.1472, gefunden: 377.1463.

(S)-tert-Butyl 2-(4-chlorobenzamido)-3-(1H-indol-3-yl)propanoat (II-7i)



Das Produkt wurde nach der allgemeinen Vorschrift B aus tert-Butyl-2,2-diaziido-3-(4-chlorophenyl)-3-oxopropanoat (II-6b) (20 mg, 0.06 mmol, 1.0 Äq.) sowie L-Trp-OtBu-HCl (53 mg, 0.2 mmol, 3.0 Äq.) hergestellt. Das Produkt konnte in Form eines farblosen Öles (10 mg, 0.02 mmol, 41%) erhalten werden.

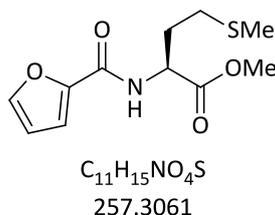
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] 8.12 (s, 1H), 7.63 – 7.56 (m, 3H), 7.38 – 7.31 (m, 3H), 7.18 (ddd, *J* = 8.2, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.10 – 7.02 (m, 2H), 6.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.02 (dt, *J* = 7.7, 5.4 Hz, 1H), 3.41 (qdd, *J* = 14.8, 5.3, 0.8 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H);

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 171.0, 165.8, 137.8, 136.0, 132.5, 128.7, 128.5, 127.9, 122.7, 122.3, 119.7, 119.0, 111.2, 110.4, 82.42, 54.0, 28.0, 27.6;

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3324, 2976, 2927, 2872, 2872, 2854, 1721, 1644, 1595, 1521, 1482, 1367, 1250, 1230, 1149, 1089, 1013, 843, 740;

HRMS (ESI): [e/z] berechnet für [C₂₂H₂₃ClN₂O₃Na (M+Na⁺)] 421.1289, gefunden: 421.1289.

tert-Butyl-2-(furan-2-carboxamido)-4-(methylthio)butanoat (II-7j)



Das Produkt wurde nach der allgemeinen Vorschrift B aus tert-Butyl 2,2-diazo-3-(furan-2-yl)-3-oxopropanoat (II-6a) (20 mg, 0.07 mmol, 1.0 Äq.) sowie L-Met-OMe·HCl (41 mg, 0.2 mmol, 3.0 Äq.) hergestellt. Das Produkt konnte in Form eines weißen Feststoffes (3 mg, 0.01 mmol, 17%) erhalten werden.

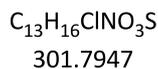
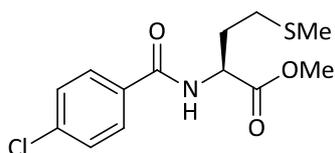
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7.48 (dd, $J = 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 3.5, 0.8$ Hz, 1H), 6.51 (dd, $J = 3.5, 1.8$ Hz, 1H), 4.90 (td, $J = 7.5, 5.2$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.62 – 2.53 (m, 3H), 2.30 – 2.24 (m, 1H), 2.11 (s, 3H);

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 172.2, 158.0, 147.5, 144.2, 114.8, 112.2, 52.62, 51.2, 32.0, 30.0, 15.5;

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3293, 2954, 2923, 2130, 1735, 1653, 1592, 1522, 1368, 1228, 1154, 1011, 761, 701, 669, 596, 549;

LRMS (ESI): [e/z] gefunden 279.9 (M+Na⁺);

HRMS (ESI): [e/z] berechnet für [C₁₁H₁₅NO₄SNa (M+Na⁺)] 280.0614, gefunden: 280.0617.

(S)-tert-butyl-2-(4-chlorobenzamido)-4-(methylthio)butanoat (II-7k)

Das Produkt wurde nach der allgemeinen Vorschrift B aus tert-Butyl-2,2-diazo-3-(4-chlorophenyl)-3-oxopropanoat (II-6b) (20 mg, 0.06 mmol, 1.0 Äq.) sowie L-Met-OMe·HCl (36 mg, 0.2 mmol, 3.0 Äq.) hergestellt. Das Produkt konnte in Form eines weißen Feststoffes (8 mg, 0.03 mmol, 42%) erhalten werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7.79 – 7.73 (m, 2H), 7.46 – 7.40 (m, 2H), 6.93 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.92 (td, *J* = 7.1, 5.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.63 – 2.56 (m, 2H), 2.29 (dtd, *J* = 12.5, 7.4, 5.1 Hz, 1H), 2.18 – 2.09 (m, 4H);

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ [ppm] 172.5, 166.0, 138.0, 132.1, 128.9, 128.5, 52.7, 52.2, 31.5, 30.1, 27.7, 15.6;

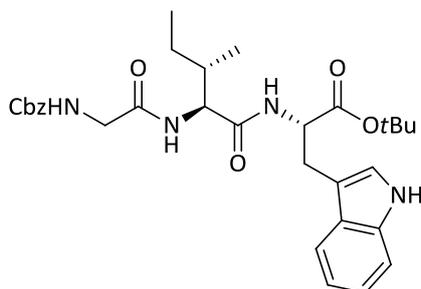
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3307, 2967, 2919, 1740, 1641, 1595, 1539, 1486, 1436, 1340, 1302, 1266, 1214, 1166, 1089, 1014, 950, 846, 757;

LRMS (ESI): [e/z] gefunden 302.9 (M+H⁺);

HRMS (ESI): [e/z] berechnet für [C₁₃H₁₆ClNO₃SNa (M+Na⁺)] 324.0432, gefunden: 324.0440.

CbzHN-Gly-Ile-Trp-OtBu II-8

(8S,11S)-tert-Butyl11-((1H-indol-3-yl)methyl)-8-((S)-sec-butyl)-3,6,9-trioxo-1-phenyl-2-oxa-4,7,10-triazadodecan-12-olat



$C_{31}H_{40}N_4O_6$
564.6687

Zu einer Lösung aus dem Dipeptid Cbz-Gly-Ile-OH (450 mg, 1.4 mmol, 1.0 Äq.) und der Aminosäure L-Trp-OtBu·HCl (417 mg, 1.4 mmol, 1.0 Äq.) in 5 mL trockenem DMF wurde HATU (557 mg, 1.5 mmol, 1.05 Äq.) und DIPEA (0.3 mL, 1.5 mmol, 1.1 Äq.) gegeben und die Reaktionsmischung für sechs Stunden bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde sie mit 15 mL EtOAc verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wurde mit Hilfe von Säulenchromatographie über Silicagel (PE:EtOAc | 8:2-1:1) gereinigt. Es konnten 560 mg (1.0 mmol, 71%) des Produktes als leicht gelblicher Feststoff erhalten werden.

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 8.82 – 8.76 (m, 1H), 7.52 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.33 – 7.22 (m, 5H), 7.11 – 7.06 (m, 1H), 7.02 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.97 – 6.83 (m, 4H), 5.81 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.75 (td, $J = 7.6, 5.2$ Hz, 1H), 4.31 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.70 (ddd, $J = 66.0, 17.1, 5.7$ Hz, 2H), 3.18 (ddd, $J = 72.5, 15.0, 6.3$ Hz, 2H), 1.80 – 1.72 (m, 1H), 1.35 (s, 9H), 1.03 – 0.94 (m, 1H), 0.82 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.76 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H);

^{13}C -NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 170.8, 169.6, 162.6, 156.8, 136.2, 136.0, 128.4, 128.1, 127.9, 127.4, 123.3, 121.7, 119.1, 118.5, 111.2, 109.6, 82.1, 82.1, 67.2, 57.8, 53.2, 44.2, 36.9, 36.4, 31.3, 27.8, 27.4, 24.6, 20.9, 15.2, 14.1, 11.1;

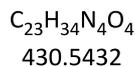
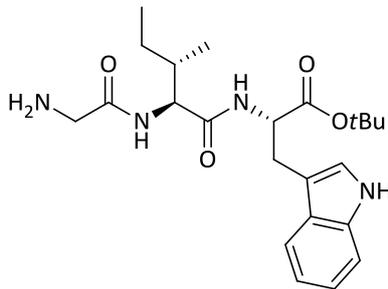
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] 3647, 3356, 3329, 2972, 2933, 2875, 1731, 1688, 1656, 1638, 1523, 1454, 1389, 1366, 1247, 1213, 1160, 1101, 1078, 981, 839, 733, 556;

LRMS (ESI): [e/z] gefunden 587.9 ($M+Na^+$);

HRMS (ESI): [e/z] berechnet für $[C_{31}H_{40}N_4O_6Na (M+Na^+)]$ 587.2840, gefunden: 587.2842.

H₂N-Gly-Ile-Trp-OtBu II-9

(S)-tert-Butyl-2-((2S,3S)-2-(2-aminoacetamido)-3-methylpentanamido)-3-(1H-indol-3-yl)propanoat



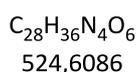
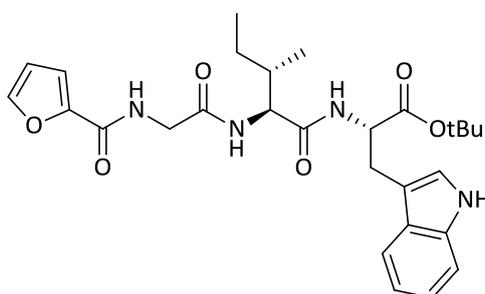
Das geschützte Tripeptid CbzHN-Gly-Ile-Trp-OtBu II-8 (100 mg, 0.2 mmol, 1.0 Äq.) wurde in einer Mischung aus 2 mL EtOH und 2 mL EtOAc gelöst und mit Palladium auf Aktivkohle (10% Pd, 47 mg) versetzt. Der Reaktionskolben wurde daraufhin mehrmals evakuiert und mit Wasserstoff begast. Das Gemisch wurde so für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Ende der Reaktion wurde das Gemisch über Celite filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie über Silicagel (PE:EtOAc | 8:2-1:1) gereinigt. Es konnten 73 mg (0.2 mmol, 96%) des Produktes als weißer Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 8.60 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.12 – 7.05 (m, 2H), 6.72 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.78 (td, *J* = 7.3, 5.1 Hz, 1H), 4.29 – 4.24 (m, 1H), 3.31 (dd, *J* = 14.9, 5.2 Hz, 1H), 3.19 (dd, *J* = 15.0, 7.3 Hz, 1H), 3.12 (s, 2H), 1.86 – 1.80 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.10 – 1.02 (m, 1H), 0.88 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.83 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H);

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 171.2, 171.0, 162.6, 136.1, 127.5, 123.5, 122.0, 119.3, 118.6, 111.3, 109.8, 82.3, 57.9, 53.4, 36.9, 36.4, 31.4, 27.9, 27.4, 24.7, 15.4, 11.2;

LRMS (ESI): [*e/z*] gefunden 453.0 (M+Na⁺);

HRMS (ESI): [*e/z*] berechnet für [C₂₃H₂₄N₄O₄Na (M+Na⁺)] 453.2472, gefunden: 453.2473.

(S)-tert-Butyl-2-((2S,3S)-2-(2-(furan-2-carboxamido)acetamido)-3-methylpentanamido)-3-(1H-indol-3-yl)propanoat (II-10)

Das entschützte Tripeptid $\text{H}_2\text{N-Gly-Ile-Trp-OtBu}$ II-9 (74 mg, 0.2 mmol, 2.0 Äq.) wurde in 2 mL THF gelöst, mit tert-Butyl-2,2-diazido-3-(furan-2-yl)-3-oxopropanoat (II-6a) (25 mg, 0.9 mmol, 1.0 Äq.) versetzt und anschließend bei Raumtemperatur für 16 Stunden gerührt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt mit Hilfe von Säulenchromatographie über Silicagel gereinigt (PE:EtOAc | 9:1). Es konnten so 43 mg (0.8 mmol, 95%) des Produktes in Form eines gelblichen Feststoffes erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 7.69 (dd, $J = 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 7.59 – 7.55 (m, 1H), 7.34 (dt, $J = 8.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 3.5, 0.9$ Hz, 1H), 7.12 – 7.07 (m, 2H), 7.05 – 7.00 (m, 1H), 6.60 (dd, $J = 3.5, 1.8$ Hz, 1H), 4.69 – 4.65 (m, 1H), 4.33 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.35 – 3.32 (m, 1H), 3.31 – 3.25 (m, 1H), 3.18 – 3.11 (m, 1H), 1.86 – 1.78 (m, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.18 – 1.10 (m, 1H), 0.93 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 173.2, 172.4, 171.1, 161.1, 148.7, 146.5, 137.9, 128.7, 124.6, 122.3, 119.8, 119.3, 115.7, 113.0, 112.2, 110.8, 82.7, 59.0, 55.3, 43.2, 38.3, 28.7, 28.6, 28.1, 25.7, 15.9, 11.4;

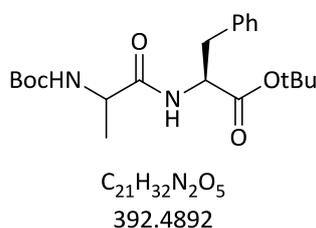
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] 2967, 2932, 2876, 2469, 2413, 1731, 1443, 1367, 1249, 1154, 1009, 976, 845, 738, 502, 427;

LRMS (ESI): [e/z] gefunden 547.9 ($\text{M}+\text{Na}^+$);

HRMS (ESI): [e/z] berechnet für $[\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_6\text{Na} (\text{M}+\text{Na}^+)]$ 547.2527, gefunden: 547.2526.

(S)-tert-Butyl-2-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)propanamido)-3-phenylpropanoat

(II-11)



L-Phe-OtBu·HCl (38 mg, 0.2 mmol, 1.1 Äq.) wurde in 2 mL Et₃N gelöst für 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde eine Lösung aus (S)-tert-Butyl-2,2-diazido-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-oxopentanoat (II-4a) (50 mg, 0.1 mmol, 1.0 Äq.) in 1 mL DCM hinzugegeben und das Ganze über vier Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 5 mL H₂O versetzt und mit EtOAc (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt mit Hilfe von Säulenchromatographie über Silicagel (PE:EtOAc | 1:1) gereinigt. Das Produkt konnte in Form eines weißen Feststoffes (16 mg, 0.04 mmol, 50%) als ein Gemisch aus zwei Diastereomeren (0.83:1) gewonnen werden.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7.34 – 7.19 (m, 3H), 7.18 – 7.14 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.50 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.75 – 4.67 (m, 1H), 3.12 – 3.07 (m, 2H), 1.45 – 1.43 (m, 9H), 1.41 (s, 4H Diastereomer A), 1.40 (s, 5H Diastereomer B), 1.34 – 1.29 (m, 3H);

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3325, 3308, 2975, 2935, 1729, 1686, 1650, 1516, 1445, 1366, 1249, 1155, 1050, 030, 849, 756, 699, 610, 561, 494;

LRMS (ESI): [e/z] gefunden 415.0 (M+Na⁺);

HRMS (ESI): [e/z] berechnet für [C₂₁H₃₂N₂O₅Na (M+Na⁺)] 415.2203, gefunden: 415.2196.

In situ Variante

(S)-tert-Butyl-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-oxopentanoat (II-3a) (50 mg, 0.2 mmol, 1.0 Äq), Tetrabutylammoniumazid (198 mg, 0.7 mmol, 4.0 Äq.) Triethylamin (97 μ l, 0.7 mmol, 4.0 Äq.) und L-Phe-OtBu·HCl (179 mg, 0.7 mmol, 4.0 Äq.) wurden in 3 mL trockenem THF vorgelegt und anschließend mit Iod (97 mg, 0.4 mmol, 2.2 Äq.) versetzt. Die Reaktion wurde zwölf Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann durch Zugabe einer

III.2-Synthesevorschriften

gesättigten wässrigen Natriumthiosulfat-Lösung abgebrochen und mit EtOAc (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten wässrigen Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wurde mit Hilfe von Säulenchromatographie über Silicagel (PE:EtOAc | 8:2-1:1) gereinigt. Es konnten 40 mg (0.1 mmol, 59%) des Produktes in Form gelblichen Feststoffes als Mischung von zwei Diastereomeren (0.7 : 1) erhalten werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7.32 – 7.18 (m, 3H), 7.17 – 7.13 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.50 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.75 – 4.67 (m, 1H), 3.10 – 3.06 (m, 2H), 1.44 – 1.42 (m, 9H), 1.40 (s, 4H Diastereomer A), 1.39 (s, 5H Diastereomer B), 1.33 – 1.28 (m, 3H);

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3325, 3308, 2975, 2935, 1729, 1686, 1650, 1516, 1445, 1366, 1249, 1155, 1050, 030, 849, 756, 699, 610, 561, 494;

LRMS (ESI): [e/z] gefunden 415.0 (M+Na⁺);

HRMS (ESI): [e/z] berechnet für [C₂₁H₃₂N₂O₅Na (M+Na⁺)] 415.2203, gefunden: 415.2196.

IV. Verzeichnisse

IV.1. Abbreviationsverzeichnis

18-HEPE	18-Hydroxyeicosapentaenoic acid
Abb.	Abbildung
Ac	Acetat
ACN	Acetonitril
Ala	Alanin
Äq.	Äquivalent
APLI	Atmospheric Pressure Laser Ionization, engl. für Atmosphärendruck-Laser-Ionization
APCI	Atmospheric Pressure Chemical Ionization, engl. für Chemische Ionization bei Atmosphärendruck
ATR	Attenuated Total Reflection, engl. für abgeschwächte Totalreflexion
BMS	Doran Dimethylsulfidkompley ($\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$)
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
brsm.	Based on recovered starting material, engl. für basierend auf reisoliertem Ausgangsmaterial
Bz	Benzoyl
CB	Catecholboran
CBS	Corey-Bakshi-Shibata

IV.1-Abbreviationsverzeichnis

Cbz	Benzyloxycarbonyl
CDI	Carbonyldiimidazol
CH	Cyclohexan
Cy	Cyclohexyl
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexycarbodiimid
DCM	Dichlormethan
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DHA	Decosahexaensäure
DHP	3,4-Dihydro-2 <i>H</i> -pyran
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DIPA	Diisopropylamin
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin-Periodinan
DMSO	Dimethylsulfoxid
<i>ee</i>	enantiomeric excess, engl. für Enantiomerenüberschuss
EI	Electron Impact Ionization, engl. für Elektronen-Stoß-Ionisierung
EPA	Eicosapentaensäure
ESI	Electron Spray Ionization, engl. für Elektronen-Spray-Ionisierung

IV.1-Abbreviationsverzeichnis

<i>et al.</i>	et alia, latein für „und andere“
Et ₂ O	Diethylether
EtOAc	Ethylacetat
EtOH	Ethanol
ex.	excess, engl. für Überschuss
Fmoc	Fluorenylmethoxycarbonyl
Gly	Glycin
HATU	1-[bis(Dimethylamin)methylen]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol[4,5- <i>b</i>]pyridinium-3-oxid-hexafluorophosphat
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry, engl. für hochaufgelöste Massenspektrometrie
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
IBX	2-Iodoxybenzoesäure
IR	Infrarotspektroskopie
KHMDS	Kalium-bis(trimethylsilyl)amid
konz.	konzentriert
KOtBu	Kalium-tert-butanolat
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LiHMDS	Lithium-bis(trimethylsilyl)amid
LRMS	Low Resolution Mass Spectrometry, engl. für niederaufgelöste Massenspektrometrie
MeOH	Methanol
MET	Methionin

IV.1-Abbreviationsverzeichnis

MTPA-Cl	α -methoxy- α -trifluoromethylphenylacetic acid chloride
NaHMDS	Natrium-bis(trimethylsilyl)amid
<i>n</i> BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
PE	Petrolether
Ph	Phenyl
Phe	Phenylalanin
PPTS	Pyridinium <i>p</i> -toluolsulfonat
PT	1-Phenyl-1H-tetrazol-5-yl-sulfone
<i>p</i> TsOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
PUFA	polyunsaturated fatty acid
RT	Raumtemperatur
Ser	Serin
<i>t</i> BuLi	<i>tert</i> -Butyllithium
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TBSCl	<i>tert</i> -Butyldimethylsilylchlorid
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyran
TMP	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin
TMS	Trimethylsilyl ¹
TMSCl	Trimethylsilylchlorid
Tri	Triphenylmethyl
Trp	Tryptophan

IV.2. Literaturverzeichnis

- ¹ a) A. Bertelsen, **1940**, Grønlandsk medicinsk statistik og nosografi I-III, Meddelelser om Gronland, hæfte 117, Copenhagen; b) N. Kromann, A. Green, *Acta. Med. Scand.*, **1980**, 208, 401- 406; c) P. Bjerregaard, J. Dyerberg, *Int. J. Epidemiol.*, **1988**, 17, 514-519.
- ² a) H. O. Bang, J. Dyerberg, N. Hjerne, *Acta Med. Scand.*, **1976**, 200, 69-73; b) J. Dyerberg, H. O. Bang, E. Soffersen, S. Moncada, J. R. Vane, *Lancet ii*, **1978**, 117-119; c) H. O. Bang, J. Dyerberg, H. M. Sinclair, *Am. J. Clin. Nutr.*, **1980**, 33, 2657-2661.
- ³ Review über ω -3-Fettsäuren und ihre Effekte auf kardiovaskuläre Erkrankungen: D. Mozaffarian, J. H. Y. Wu, *JACC*, **2011**, 58, 2047-2067.
- ⁴ J. H. Lee, J. H. O'Keefe, C. J. Lavie, W. S. Harris, *Nat. Rev. Cardiol.*, **2009**, 6, 753-758.
- ⁵ GISSI-Prevenzione Investigators., *Lancet.*, **1999**, 354, 447-455.
- ⁶ M. Yokoyama, H. Origasa, M. Matsuzaki, Y. Matsuzawa, Y. Saito, Y. Ishikawa, S. Oikawa, J. Sasaki, H. Hishida, H. Itakura, T. Kita, A. Kitabatake, N. Nakaya, T. Sakata, K. Shimada, K. Shirato, *Lancet.*, **2007**, 369, 1090-1098.
- ⁷ G. E. Billman, J.X. Kang, A. Leaf, *Circulation*, **1999**, 99, 2452-2457.
- ⁸ R. De Caterina, S. Endres, S.D. Kristensen, E.B. Schmidt, **1993**. n-3 Fatty Acids and Vascular Disease, Springer-Verlag, London, 166.
- ⁹ P. Barberger-Gateau , C. Samieri, C. Féart, M. Plourde, *Curr. Alzheimer Res.*, **2011**, 8, 479-491.
- ¹⁰ M. Iigo, T. Nakagawa, C. Ishikawa, Y. Iwahori, M. Asamoto, K. Yazawa, E. Araki, H. Tsuda, *Br. J. Cancer*, **1997**, 75, 650-655.
- ¹¹ A. P. Simopoulos, *Exp. Biol. Med.*, **2008**, 233, 674-688.
- ¹² P. C. Calder, *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, **2008**, 79, 101-108.
- ¹³ J. Endo, M. Sano, Y. Isobe, K. Fukuda, J. X. Kang, H. Arai, M. Arita, *J. Exp. Med.*, **2014**, 211, 1673-1687.
- ¹⁴ C. N. Serhan, N. Chiang, *Br. J. Pharmacol.*, **2008**, 153, 200-215.

- ¹⁵ V. Kumar, A. K. Abbas, N. Fausto, S. L. Robbins, R. S. Cotran, *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*, 7th ed. Philadelphia, Pennsylvania, USA: Elsevier Saunders; **2005**.
- ¹⁶ C. N. Serhan, S. D. Brain, C. D. Buckley, D. W. Gilroy, C. Haslett, L. A. O'Neill, *FASEB J.*, **2007**, *21*, 325-332.
- ¹⁷ R. De Caterina, P. Libby, H. B. Peng, V. J. Thannickal, T. B. Rajavashisth, M. A. Gimbrone, W. S. Shin, J. K. Liao, *J. Clin. Invest.*, **1995**, *96*, 60-68.
- ¹⁸ L. C. Bell-Parikh, T. Ide, J. A. Lawson, P. McNamara, M. Reilly, G. A. FitzGerald, *J. Clin. Invest.*, **2003**, *112*, 945-955.
- ¹⁹ T. Lawrence, *Trends Pharmacol. Sci.*, **2007**, *28*, 162-165.
- ²⁰ J. Endo, M. Sano, Y. Isobe, K. Fukuda, J. X. Kang, H. Arai, M. Arita, *J. Exp. Med.*, **2014**, *211*, 1673-1687.
- ²¹ M. W. Buczynski, D. S. Dumlao, E. A. Dennis, *J. Lipid Res.*, **2009**, *50*, 1015-1038.
- ²² A. R. Brash, *J. Biol. Chem.*, **1999**, *274*, 23679-23682.
- ²³ W. L. Smith, D. L. DeWitt, R. M. Garavito, *Annu. Rev. Biochem.*, **2000**, *69*, 145-182.
- ²⁴ W. L. Smith, *Trends Biochem. Sci.*, **2008**, *33*, 27-37.
- ²⁵ N. Ueno, Y. Takegoshi, D. Kamei, I. Kudo, M. Murakami, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2005**, *338*, 70-76.
- ²⁶ H. Kuhn, V. B. O'Donnell, *Prog. Lipid Res.*, **2006**, *45*, 334-356.
- ²⁷ A. R. Brash, *J. Biol. Chem.*, **1999**, *274*, 23679-23682.
- ²⁸ E. H. Oliw, *Prog. Lipid. Res.*, **1994**, *33*, 329-354.
- ²⁹ J. H. Capdevila, R. C. Harris, *J. Lipid Res.*, **2000**, *41*, 163-181.
- ³⁰ C. Morisseau, B. D. Hammock, *Annual review of pharmacology and toxicology*, **2005**, *45*, 311-333.

- ³¹ K. H. Weyland, C. Y. Chiu, B. Gomolka, S. F. Wächter, B. Wiedenmann, *Prostaglandins & other lipid mediators*, **2012**, *97*, 73-82.
- ³² J. M. Schwab, N. Chiang, M. Arita, C. N. Serhan, *Nature*, **2007**, *447*, 869-874.
- ³³ a) C. N. Serhan, C. B. Clish, J. Brannon, S. P. Colgan, N. Chiang, K. Gronert, *J. Exp. Med.*, **2000**, *192*, 1197-1204; b) M. Arita, F. Bianchini, J. Aliberti, A. Sher, N. Chiang, S. Hong, R. Yang, N. A. Petasis, C. N. Serhan, *J. Exp. Med.*, **2005**, *201*, 713-722; c) E. Tjonahen, S. F. Oh, J. Siegelman, S. Elangovan, K. B. Percarpio, S. Hong, M. Arita, C. N. Serhan, *Chem. Biol.*, **2006**, *13*, 1193-1202; d) Y. Isobe, M. Arita, S. Matsueda, R. Iwamoto, T. Fujihara, H. Nakanishi, R. Taguchi, K. Masuda, K. Sasaki, D. Urabe, M. Inoue, H. Arai, *J. Biol. Chem.*, **2012**, *287*, 10525-10534.
- ³⁴ S. F. Oh, P. S. Pillai, A. Recchiuti, R. Yang, C. N. Serhan, *J. Clin. Invest.*, **2011**, *121*, 569-581.
- ³⁵ Y. Isobe, M. Arita, S. Matsueda, R. Iwamoto, T. Fujihara, H. Nakanishi, R. Taguchi, K. Masuda, K. Sasaki, D. Urabe, M. Inoue, H. Arai, *J. Biol. Chem.*, **2012**, *287*, 10525-10534.
- ³⁶ J. Endo, M. Sano, Y. Isobe, K. Fukuda, J. X. Kang, H. Arai, M. Arita, *J. Exp. Med.*, **2014**, *211*, 1673-1687.
- ³⁷ a) T. Miyamoto, N. Ogino, S. Yamamoto, O. Hayaishi, *J. Biol. Chem.*, **1976**, *251*, 2629-2636; b) G.J. Roth, N. Stanford, P.W. Majerus, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **1975**, *75*, 3073-3076.
- ³⁸ M. Arita, C. B. Clish, C. N. Serhan, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **2005**, *338*, 149-157.
- ³⁹ S. F. Oh, P. S. Pillai, A. Recchiuti, R. Yang, C. N. Serhan, *J. Clin. Invest.*, **2011**, *121*, 569-581.
- ⁴⁰ A. I. Ostermann, I. Willenberg, K. H. Weylandt, N. H. Schebb, *Chromatographia*, **2015**, *78*, 415-428.
- ⁴¹ T. Kanda, T. Takahashi, *Jpn. Heart J.*, **2004**, *45*, 183-193.
- ⁴² J. Endo, M. Sano, Y. Isobe, K. Fukuda, J. X. Kang, H. Arai, M. Arita, *J. Exp. Med.*, **2014**, *211*, 1673-1687.
- ⁴³ E. Agabiti-Rosei, M. L. Muiesan, *official journal of the International Society of Hypertension*, **2002**, *20*, 34-38.

-
- ⁴⁴ V. R. Krishnamurthy, A. Dougherty, C. A. Haller, E. L. Chaikof, *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 5433-5437.
- ⁴⁵ a) K. J. Haack, S. Hashiguchi, A. Fujii, T. Ikariya, R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1997**, *36*, 285-288; b) K. Matsumura, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. J. Noyori, *Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 8738-8739; c) R. Noyori, S. Hashiguchi, *Acc. Chem. Res.*, **1997**, *30*, 97-102; d) T. Ohkuma, N. Utsumi, K. Tsutsumi Murata, C. Sandoval, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 8724-8725; e) M. Yamakawa, I. Yamada, R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 2818-2821.
- ⁴⁶ Y. Isobe, M. Arita, S. Matsueda, R. Iwamoto, T. Fujihara, H. Nakanishi, R. Taguchi, K. Masuda, K. Sasaki, D. Urabe, M. Inoue, H. Arai, *J. Biol. Chem.*, **2012**, *287*, 10525-10534.
- ⁴⁷ S. Ogawa, D. Urabe, Y. Yokokura, H. Arai, M. Arita, M. Inoue, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 3602-3605.
- ⁴⁸ a) J. J. Capdevila, S. Wei, C. Helvig, J. R. Falck, Y. Belosludtsev, G. Truan, S. E. Graham-Lorence, J. A. Peterson, *J. Biol. Chem.*, **1996**, *271*, 22663-22671; b) R. T. Ruettinger, A. J. Fulco, *J. Biol. Chem.*, **1981**, *256*, 5728-5734; c) C. Serhan, C. B. Clish, J. Brannon, S. P. Colgan, N. Chiang, K. Gronert, *J. Exp. Med.*, **2000**, *192*, 1197-1204.
- ⁴⁹ A. I. Ostermann, I. Willenberg, K. H. Weylandt, N. H. Schebb, *Chromatographia*, **2015**, *78*, 415-428.
- ⁵⁰ P. R. Blakemore, W. J. Colea, P. J. Kocienski, A. Morley, *Synlett*, **1997**, 26-28.
- ⁵¹ W. S. Wadsworth, W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 1733-1738.
- ⁵² H. Lindlar, *Helv Chim Acta*, **1952**, *35*, 446-450.
- ⁵³ D. B. C. Martin, L. Q. Nguyen, C. D. Vanderwal, *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 17-46.
- ⁵⁴ K. Mori, T. Takeuchi, *Liebigs Ann. Chem.*, **1989**, 453-457.
- ⁵⁵ R. Appel, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1975**, *14*, 801-811.
- ⁵⁶ E. J. Corey, W. Suggs, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 2647-2650.
- ⁵⁷ H. Gu, W. M. Xu, T. H. Kinstle, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 6449-6451.

- ⁵⁸ X. Zhou, CN101830778 A, **2010**.
- ⁵⁹ H. Lindlar, *Helv. Chim. Acta.*, **1952**, *35*, 446-450.
- ⁶⁰ C. A. Brown, *J. Org. Chem.*, *56*, **1970**, 1900-1904.
- ⁶¹ S. F. Kirsch, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 2866-2869.
- ⁶² J. S. Cannon, S. F. Kirsch, and L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 15185-15191.
- ⁶³ O. Mitsunobu, Y. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **1967**, *40*, 2380-2382.
- ⁶⁴ P. R. Blakemore, W. J. Cole, P. J. Kocienski, A. Morley, *Synlett*, **1998**, 26-28.
- ⁶⁵ G. Pohnert, W. Boland, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *50*, 10235-10244.
- ⁶⁶ K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron Letters*, **1978**, *34*, 1651-1660.
- ⁶⁷ C. Hartman, V. Meyer, *Chem. Ber.*, **1893**, *26*, 1727-1731.
- ⁶⁸ D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 7277-7287.
- ⁶⁹ H. S. Schultz, H. B. Freyermuth, S. R. Buc, *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 1140-1142.
- ⁷⁰ A. Michaelis, R. Kaehne, *Berichte*, **1898**, *31*, 1048-1055.
- ⁷¹ a) A. Michaelis, R. Kaehne, *Chem. Berichte*, **1898**, *31*, 1048-1055; b) A. E. Arbuzov, *J. Russ. Phys. Chem. Soc.*, **1906**, *38*, 687; c) A. E. Arbuzov, *Chem. Zentr.*, **1906**, *II*, 1639.
- ⁷² P. F. Schuda, C. B. Ebner, S. J. Potlock, *Synthesis*, **1987**, *12*, 1055-1057.
- ⁷³ G. Wittig, G. Geissler, *Liebigs Ann. Chem.*, **1953**, *580*, 44-57.
- ⁷⁴ G. M. Coppola, *Synthesis*, **1988**, *1*, 81-84.
- ⁷⁵ W. S. Wadsworth, W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 1733-1738.
- ⁷⁶ A. L. Gemal, J. Louis Luche, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 5454-5459.
- ⁷⁷ E. J. Corey, S. Shibata, R. K. Bakshi, *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 2861-2863.
- ⁷⁸ K. Gangestad Primdahl, Y. Strenstrom, T. V. Hansen, A. Vik, *Chemistry and Physik of Lipids*, **2016**, *196*, 1-4.

-
- ⁷⁹ J. A. Dale, D. L. Dull, and H. S. Mosher, *J. Org. Chem.*, **1969**, *34*, 2543-2549.
- ⁸⁰ T. R Hoye, C. S Jeffrey, F. Shao, *Nature Protocols*, **2007**, *2*, 2451-2458.
- ⁸¹ M. Masui, T. Shioiri, *Synlett*, **1997**, 273-274.
- ⁸² K. Matsumura, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 8738-8739.
- ⁸³ C. Wagner, A. F. Kotthaus, S. F. Kirsch, *Chem. Commun.*, **2017**, *53*, 4513-4516.
- ⁸⁴ a) C. J. Sih, S. H. Wu, *Top. Stereochem.*, **1989**, *19*, 63-125; b) A. M. Kilbanov, *Acc. Chem. Res.*, **1990**, *23*, 114-120; c) M. Ohno, M. Otsaka, *Org. React.* **1990**, *37*, 1-4 ; d) K. Faber, *Biotransformations in Organic Chemistry*, Springer, Heidelberg, **1992**; e) C. H. Wong, G. M. Whitesides, *Enzymes in Synthetic Organic Chemistry*, Elsevier, Amsterdam, **1994**; f) E. Schoffers, A. Golebiowski, C. R. Johnson, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 3769-3826.
- ⁸⁵ a) V. R. Krishnamurthy, A. Dougherty, C. A. Haller, E. L. Chaikof, *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 5433-5437; b) Y. Isobe, M. Arita, S. Matsueda, R. Iwamoto, T. Fujihara, H. Nakanishi, R. Taguchi, K. Masuda, K. Sasaki, D. Urabe, M. Inoue, H. Arai, *J. Biol. Chem.*, **2012**, *287*, 10525-10534.
- ⁸⁶ a) J. A. Dale, D. L. Dull, and H. S. Mosher, *J. Org. Chem.*, **1969**, *34*, 2543-2549; b) J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 512-519; c) T. R Hoye, C. S Jeffrey, F. Shao, *Nature Protocols*, **2007**, *2*, 2451-2458.
- ⁸⁷ G.R. Sullivan, J.A. Dale, H. S. Mosher, *J. Org.Chem.*, **1973**, *38*, 2143-2147.
- ⁸⁸ T. Kato, T. Nakai, R. Ishikawa, Y. Iio, *Heterocycles*, **2002**, *56*, 119-122.
- ⁸⁹ C. A. Brown, and A. Yamashita, *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 891-892.
- ⁹⁰ M. Schlosser, *Pure & Appl. Chem.*, **1988**, *60*, 1627-1634.
- ⁹¹ N. A. Bondarenko, M. V. Rudomino, E. N. Tsvetkov, *Bull. Acad. Sci. USSR, Div.Chem. Sci. (Engl. Trans.)*, **1990**, *39*, 1076-1079.
- ⁹² B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem.*, **1978**, *90*, 556-557.

-
- ⁹³ K. H. Weylandt, C.-Y. Chiu, B. Gomolka, S. F. Waechter, B. Wiedenmann, *Prostaglandins & other lipid mediators* **2012**, *97*, 73–82.
- ⁹⁴ J. Endo, M. Sano, Y. Isobe, K. Fukuda, J. X. Kang, H. Arai, M. Arita, *The Journal of experimental medicine*, **2014**, *211*, 1673-1687.
- ⁹⁵ Y. C. Chiu, B. Gomolka, C. Dierkes, N. R. Huang, M. Schröder, M. Purschke, D. Manstein, B. Dangi, K. H. Weyland, *Inflamm. Res.*, **2012**, *61*, 967-976.
- ⁹⁶ L. Brandsma, W. F. Nieuwenhuizen, J. W. Zwikker, U. Mäeorg, *Eur. J. Org. Chem.*, **1999**, *4*, 775-779.
- ⁹⁷ Y. Isobe, M. Arita, S. Matsueda, R. Iwamoto, T. Fujihara, H. Nakanishi, R. Taguchi, K. Masuda, K. Sasaki, D. Urabe, M. Inoue, H. Arai, *J. Biol. Chem.*, **2012**, *287*, 10525-10534.
- ⁹⁸ a) P. Grieß, *Philos. Trans. R. Soc. London*, **1864**, *13*, 377-379; b) P. Grieß, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1865**, *135*, 131-133.
- ⁹⁹ a) S. Bräse, C. Gil, K. Knepper, V. Zimmermann, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 5188-5240; b) S. Bräse, K. Banert, *Organic azides: Syntheses and Applications*, John Wiley, Chichester, West Sussex, U.K., **2010**.
- ¹⁰⁰ a) T. Curtius, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1890**, *23*, 3023-3033; b) T. Curtius, *J. Prakt. Chem.* **1894**, *50*, 275-278.
- ¹⁰¹ a) H. Staudinger, J. Meyer, *Helv. Chim. Acta*, **1919**, *2*, 635; b) S. S. van Berkel, M. B. van Eldijk, van Hest, C. M. van Jan, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 8806-8827.
- ¹⁰² a) R. Huisgen, *Proc. Chem. Soc.*, **1961**, 357-369; b) C. Spiteri, J. E. Moses, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 31-33; c) H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 2004-2021.
- ¹⁰³ a) H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.*, **2001**, *113*, 2056-2075; b) V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 2596-2599.
- ¹⁰⁴ a) T. S. Lin, W. H. Prusoff, *J. Med. Chem.*, **1978**, *21*, 109-112; b) S. Bräse, C. Gil, K. Knepper, V. Zimmermann, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 5188-5240.

-
- ¹⁰⁵ O. Forster, H. E. Fierz, W. P. Joshua, *J. Chem. Soc., Trans.*, **1908**, 93, 1070-1074.
- ¹⁰⁶ P. Häring, S. F. Kirsch, *Molecules*, **2015**, 20, 20042-20062.
- ¹⁰⁷ a) S. Kirchmeyer, A. Mertens, G. A. Olah, *Synthesis*, **1983**, 500-502; b) D. A. Kamble, P. U. Karabal, P. V. Chouthaiwale, A. Sudalai, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, 53, 4195-4198; c) T. Harschneck, S. Hummel, S. F. Kirsch, P. Klahn, *Chem., Eur. J.*, **2012**, 18, 1187-1193; d) P. Klahn, H. Erhardt, A. Kotthaus, S. F. Kirsch, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53, 7913-7917; e) N. Okamoto, T. Sueda, H. Minami, Y. Miwa, R. Yanada, *Org. Lett.* **2015**, 17, 1336-1339.
- ¹⁰⁸ a) E. E. Gilbert, *J. Energ. Mater.* **1987**, 5, 77; b) R. E. Conrow, W. D. Dean, *Org. Process Res. Dev.*, **2008**, 12, 1285.
- ¹⁰⁹ Synthesen von Aziden nach Kirsch *et al.*: a) T. Harschneck, S. Hummel, S. F. Kirsch, P. Klahn, *Chem. Eur. J.*, **2012**, 18, 1187-1193; b) P. Klahn, H. Erhardt, A. Kotthaus, S. F. Kirsch, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53, 7913-7917; c) A. P. Häring, S. F. Kirsch, *Molecules*, **2015**, 20, 20042-20062; d) H. Erhardt, A. P. Häring, A. Kotthaus, M. Roggel, M. L. Tong, P. Biallas, M. Jübermann, F. Mohr, S. F. Kirsch, *J. Org. Chem.*, **2015**, 80, 12460-12469.
- ¹¹⁰ Anwendungen von organischen Aziden nach Kirsch *et al.*: a) H. Erhardt, F. Mohr, S. F. Kirsch, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 545-548; b) H. Erhardt, F. Mohr, S. F. Kirsch, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 5629-5632; c) H. Erhardt, K. A. Kunz, S. F. Kirsch, *Org. Lett.* **2017**, 19, 178-181; d) A. P. Häring, P. Biallas, S. F. Kirsch, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 1526-1539; e) K. Holzschneider, A. P. Häring, A. Haack, D. J. Corey, T. Benter, S. F. Kirsch, *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 8242-8250; f) P. Biallas, S. F. Kirsch, *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 4209-4211.
- ¹¹¹ a) A. Duschek, S. F. Kirsch, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2011**, 50, 1524-1552; b) K. D. Umland, C. Mayer, S. F. Kirsch, *Synlett*, **2014**, 25, 813-816; c) A. Bredenkamp, F. Mohr, S. F. Kirsch, *Synthesis*, **2015**, 47, 1937-1943.
- ¹¹² T. Harschneck, S. Hummel, S. F. Kirsch, P. Klahn, *Chem. Eur. J.*, **2012**, 18, 1187-1193.
- ¹¹³ H. Erhardt, A. P. Häring, A. Kotthaus, M. Roggel, M. L. Tong, P. Biallas, M. Jübermann, F. Mohr, S. F. Kirsch, *J. Org. Chem.*, **2015**, 80, 12460-12469.
- ¹¹⁴ A. P. Häring, P. Biallas, S. F. Kirsch, *Eur. J. Org. Chem.*, **2017**, 1526-1539.

-
- ¹¹⁵ K. Holzschneider, A. P. Häring, A. Haack, D. J. Corey, T. Benter, S. F. Kirsch, *J. Org. Chem.*, **2017**, *82*, 8242-8250.
- ¹¹⁶ Auswahl an Artikeln zur Synthese von Amidbindungen: a) F. Albericio, R. Chinchilla, D. J. Dodsworth, C. Najera, *Org. Prep. Proced. Int.*, **2001**, *33*, 203-303; b) P. Li, J. C. Xu, *J. Pept. Res.*, **2001**, *58*, 129-139; c) D. T. Elmore, *Amino Acids, Pept., Proteins*, **2002**, *33*, 83-134; d) L. A. Carpino, M. Beyermann, H. Wenschuh, M. Bienert, *Acc.Chem. Res.*, **1996**, *29*, 268-274; e) J. M. Humphrey, A. R. Chamberlin, *Chem. Rev.*, **1997**, *97*, 2243-2266; f) Y. S. Klausner, M. Bodanszky, *Synthesis*, **1972**, *9*, 453-463; g) M. Bodanszky, *Principles of Peptide Synthesis*; Springer: Berlin, **1984**; h) V. J. Hruby, R. Schwyzler, Eds. *Peptide Chemistry, Design and Synthesis of Peptides, Conformational Analysis and Biological Functions*; Pergamon: Oxford, **1998**; i) S. Y. Han, Y. A. Kim, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 2447-2467; j) C. A. G. N. Montalbetti, V. Falque, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 10827-10852; k) E. Valeur, M. Bradley, *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, *38*, 606-631.
- ¹¹⁷ V. R. Pattabiraman, J. W. Bode, *NATURE*, **2011**, *480*, 471-479.
- ¹¹⁸ D. J. C. Constable, P. J. Dunn, J. D. Hayler, G. R. Humphrey, J. L. Leazer, R. J. Linderman, K. Lorenz, J. Manley, B. A. Pearlman, A. Wells, A. Zaks, T. Y. Zhang, *Green Chem.*, **2007**, *9*, 411-420.
- ¹¹⁹ B. D. Harris, K. L. Bhat, M. M. Joullie, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 2837-2840.
- ¹²⁰ Y. Oikawa, K. Sugano, O. Yonemitsu, *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 2087-2088.
- ¹²¹ H. Erhardt, A. P. Häring, A. Kotthaus, M. Roggel, M. L. Tong, P. Biallas, M. Jübermann, F. Mohr, and S. F. Kirsch, *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 12460-12469.
- ¹²² T. Harschneck, S. Hummel, S. F. Kirsch, P. Klahn, *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 1187-1193.
- ¹²³ A. P. Häring, P. Biallas, S. F. Kirsch, *Eur. J. Org. Chem.*, **2017**, 1526-1539.
- ¹²⁴ Die beiden Diazide II-**6a** und II-**6b** wurden von Dr. Andreas Kotthaus (BUW) hergestellt.
- ¹²⁵ Das Diazid II-**4d** wurde von Dr. Hellmuth Erhardt (BUW) hergestellt.
- ¹²⁶ H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 7512-7515.
- ¹²⁷ L. Zhao, X. Lu, W. Xu, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 4059-4063.

- ¹²⁸ C. K. Hazra, E. Irran, M. Oestreich, *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 4903-4908.
- ¹²⁹ D. B. C. Martin, L. Q. Nguyen, C. D. Vanderwal, *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 17-46.
- ¹³⁰ G. A. Molander, E. P. Cormier, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 2622-2626.
- ¹³¹ G. Blond, C. Bour, B. Salem, J. Suffert, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 1075-1078.
- ¹³² Y. C. Hudiono, A. L. Miller, P. W. Gibson, A. L. LaFrate, R. D. Noble, D. L. Gin, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2012**, *51*, 7453-7456.
- ¹³³ K. Mori, T. Takeuchi, *Liebigs Ann. Chem.*, **1989**, 453-457.
- ¹³⁴ A. Neokosmidi, V. Ragoussis, C. Zikos, M. Paravatou-Petsotas, E. Livaniou, N. Ragoussis, G. Evangelatos, *J. Agric. Food Chem.*, **2004**, *52*, 4368-4374.
- ¹³⁵ A.-C. Bédard, S. K. Collins, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 19976-19981.
- ¹³⁶ H. C. Bertrand, S. Clède, R. Guillot, F. Lambert, C. Policar, *Inorg. Chem.*, **2014**, *53*, 6204-6223.
- ¹³⁷ A. Pollex, A. Millet, J. Müller, M. Hiersemann, L. Abraham, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 5579-5591.
- ¹³⁸ V. J. Patil, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *31*, 1481-1484.
- ¹³⁹ E. Benedetto, M. Tredwell, C. Hollingworth, T. Khotavivattana, J. M. Brown, V. Gouverneur, *Chem. Sci.*, **2013**, *4*, 89-96.
- ¹⁴⁰ H. Gotoh, Y. Hayashi, *Chem. Commun.*, **2009**, 3083-3085.
- ¹⁴¹ A. K. Ghosh, S. Leshchenko, M. Noetzel, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 7822-7829.
- ¹⁴² M. M. Midland, R. W. Koops, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 5058-5065.
- ¹⁴³ G. M. Copolla, *Synthesis*, **1988**, *1988*, 81-84.
- ¹⁴⁴ T. Kato, T. Nakai, R. Ishikawa, Y. Iio, *Heterocycles*, **2002**, *56*, 119-122.
- ¹⁴⁵ V. R. Krishnamurthy, A. Dougherty, C. A. Haller, E. L. Chaikof, *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 5433-5437.

-
- ¹⁴⁶ Y. Isobe, M. Arita, S. Matsueda, R. Iwamoto, T. Fujihara, H. Nakanishi, R. Taguchi, K. Masuda, K. Sasaki, D. Urabe, M. Inoue, H. Arai, *J. Biol. Chem.*, **2012**, *287*, 10525-10534.
- ¹⁴⁷ H. Wei, Y. Li, K. Xiao, B. Cheng, H. Wang, L. Hu, H. Zhai, *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 5974-5977.
- ¹⁴⁸ E. Ruijter, H. Schültingkemper, L. A. Wessjohann, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 2820-2823.
- ¹⁴⁹ M. Heuvel, D. W. P. M. Löwik, J. C. M. van Hest, *Biomacromolecules* **2010**, *11*, 1676-1683.
- ¹⁵⁰ B. Sui, E. A.-H. Yeh, D. P. Curran, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 2942-2954.
- ¹⁵¹ P. Kumar and S. V. Naidu, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 4207-4210.
- ¹⁵² Y. Gao, Q. Shan, J. Liu, L. Wang, Y. Du, *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, *12*, 2071-2079.
- ¹⁵³ Y. Kobayashi, M. Morita, N. Ogawa, D. Kondo, T. Tojo, *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, *14*, 10667.
- ¹⁵⁴ J. D. Barr, A. J. Bell, D. O. Konn, J. Murrell, C. M. Timperley, M. J. Waters, P. Watts., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2002**, *4*, 2200-2205.
- ¹⁵⁵ V. Cee, Jr. F. Chavez, J. J. Chen, E. H. Harrington, B. Herberich, C. L. M. Jackson, B. A. Lanman, T. T. Nguyen, M. H. Norman, L. H. Pettus, A. B. Reed, A. L. Smith, N. A. Tamayo, A. Tasker, H.-L. Wang, B. Wu, R. Wurz, WO2013130660 A1, **2013**.
- ¹⁵⁶ A. Preciado, P. G. Williams, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 9228-9234.
- ¹⁵⁷ G. Emmer, *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 7165-7172.
- ¹⁵⁸ W. Fan, W. Li, X. Ma, X. Tao, X. Li, Y. Yao, X. Xie, Z. Zhang, *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 444-451.
- ¹⁵⁹ R. L. Dow, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 386-388.
- ¹⁶⁰ Y. Zhang, R. B. Silverman, *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 3462-3467.
- ¹⁶¹ Y. Kimusa, S. Atarashi, M. Takahashi, I. Hayakawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **1994**, *42*, 1442-1454.
- ¹⁶² O. Koniev, G. Leriche, M. Nothisen, J.-S. Remy, J.-M. Strub, C. Schaeffer-Reiss, A. Van Dorsselaer, R. Baati, A. Wagner, *Bioconjugate Chem.*, **2014**, *25*, 202-206.

¹⁶³ H. Lundberg, F. Tinnis, H. Adolfsson, *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 3822-3826.

¹⁶⁴ A. Souto, M. A. Montaos, M. Balado, C. R. Osorio, J. Rodríguez, M. L. Lemos, C. Jiménez, *Bioorg. Med. Chem.*, *21*, **2013**, 295-302.