

***De novo* Synthese von Methymycin-Derivaten zur Aufklärung einer Struktur-Aktivitätsbeziehung**

Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften

Fachbereich Chemie, Institut für Organische Chemie

der Universität Hamburg

DISSERTATION

Zur Erlangung des akademischen Grades

DOCTOR RERUM NATURALIUM

(Dr. rer. nat.)

vorgelegt von

M. Sc. Katharina Hirte

Hamburg 2021

1. Gutachter: Prof. Dr. Christian B. W. Stark

2. Gutachter: Prof. Dr. Joachim Thiem

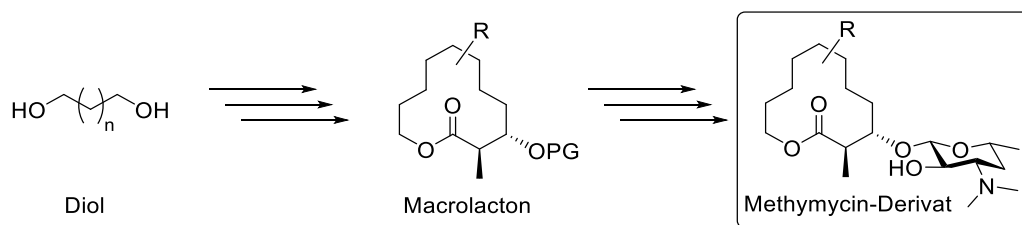
Tag der Disputation: 26.11.2021

Tag der Druckfreigabe: 18.01.2022

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von Dezember 2017 bis April 2021 im Arbeitskreis von Herrn Prof. Dr. Christian B. W. Stark am Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg angefertigt.

Kurzfassung

Diese Dissertation beschäftigt sich mit der Synthese von Derivaten des Macrolid-Antibiotikums Methymycin, um Beiträge hinsichtlich der Struktur-Aktivitäts-Beziehungen dieses Naturstoffs zu leisten. Der Fokus lag dabei auf der Darstellung weniger komplexer Derivate, um zu untersuchen, welche funktionelle Gruppen und Substituenten für die antibiotischen Eigenschaften des Naturstoffs unerlässlich sind. Es konnten erfolgreich sechs Methymycin-Derivate dargestellt werden, wobei jeweils ein *de novo* Syntheseansatz verfolgt wurde. Zunächst erfolgte die Darstellung einer D-Desosamin Glycosyl-Donorverbindung. Im Anschluss wurde Cyclododecanol glycosyliert, da angenommen wurde, dass von dieser Verbindung keinerlei antimikrobielle Aktivität ausgeht und diese somit als ein negativer Startpunkt der Struktur-Aktivitäts-Beziehungen angesehen werden kann. Anschließend wurden fünf weitere Derivate dargestellt, welche alle neben dem 12-gliedrigen Macrolacton und dem D-Desosamin Baustein auch die Methylgruppe an der C2-Position des Macrolactons aufweisen. Variiert wurde lediglich das Rückgrat des Macrolactons. So wurde die C11-Position des Macrolactons durch das Einbringen oder Weglassen einer Ethylgruppe verändert. Zudem erfolgte durch das Einbringen eines Ketons beziehungsweise eines α,β -ungesättigten Ketons eine Variation an der C7-, C8- und C9-Position des Macrolactons. Wichtige Schlüsselreaktionen dieser Synthesesequenzen waren abhängig von dem jeweiligen Derivat eine EVANS-Aldolreaktion, eine GRIGNARD-Addition, eine YAMAGUCHI-Veresterung, eine MITSUNOBU-Macrolactonisierung, eine Ringschlussmetathese und eine Glycosylierung. Dabei stellte sich vor allem die Glycosylierung mit einem D-Desosamin-Donor als eine schwierige Schlüsselreaktion heraus. Als Glycosyl-Donor wurde schließlich ein Thio-Donor verwendet. Dieser wurde ausgehend von kommerziell erhältlichem Erythromycin nach einer sauren Hydrolyse zur Abspaltung von D-Desosamin Hydrochlorid und einer Acetylierung der freien Hydroxy-Gruppen unter Verwendung von Thiophenol dargestellt.

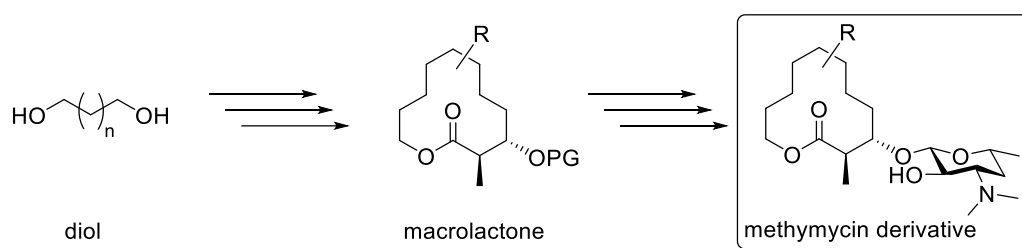


Vereinfachtes Schema zur Darstellung von Methymycin-Derivaten ausgehend von kommerziell erhältlichen Diolen.

Nach der erfolgreichen Darstellung von sechs Methymycin-Derivaten erfolgte anschließend ein Test auf eine potentielle antimikrobielle Aktivität dieser Verbindungen. Dazu wurden sowohl Translationsassays als auch *whole-cell* Assays durchgeführt. Es konnte für keine der synthetisierten Verbindungen eine antibiotische Aktivität beobachtet werden.

Abstract

This thesis is centered around the synthesis of derivatives of the natural product methymycin to make contributions to its structure-activity relationship. The focus was on the syntheses of less complex derivatives to investigate which functional groups and substituents are crucial for the antibiotic properties of the natural product. Six methymycin derivatives were successfully synthesized in a de novo synthetic approach. First, a D-Desosamin glycosyl donor compound was synthesized and commercially available cyclododecanol was glycosylated. Because of its low similarity to the natural product, it was considered as a negative starting point with respect to its biological activity. Afterwards five more derivatives were synthesized. Besides the D-Desosamin residue and the 12-membered macrolactone, the compounds also have the methyl group at the C2-position of the macrolactone. It was only varied at the backbone of the macrolactone. In this context the C11-position was varied by introducing an ethyl group and the C7-, C8- and C9-positions were modified by introducing a ketone or an α,β -unsaturated ketone. Important key steps of the syntheses depending on the derivative were an EVANS aldol reaction, a GRIGNARD addition, a YAMAGUCHI esterification, a MITSUNOBU macrolactonization, a ring-closing metathesis and a glycosylation. Especially, the glycosylation with a D-Desosamin donor compound turned out to be a crucial key step. As a glycosyl-donor compound a thio-donor was used. Starting from commercially available erythromycin, D-Desosamin hydrochloride was cleaved under acidic conditions and subsequently acetylated. The resulting acetylated D-Desosamin was then converted into the thio-donor using thiophenol.



Simplified scheme for the synthesis of methymycin derivatives starting from commercially available diols.

After the successful synthesis of six methymycin derivatives, the potential antibiotic activity of these compounds was investigated. Both, translational assays as well as whole-cell assays were performed. None of the synthesized compounds showed any antimicrobial activity.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	IV
Abkürzungsverzeichnis.....	VII
1 Einleitung.....	1
1.1 Antibiotika allgemein	2
1.1.1 Zelluläre Angriffspunkte.....	4
1.1.2 Resistenzentwicklung.....	6
1.2 Macrolid-Antibiotika.....	7
1.2.1 Wirkungsmechanismen	10
1.2.2 Biosynthese von Macrolid-Antibiotika	12
1.2.3 Die Bedeutung von Kohlenhydraten in medizinisch relevanten Macroliden	14
1.2.4 Der Aminosucker D-Desosamin	15
1.3 Das Macrolid-Antibiotikum Methymycin	17
1.3.1 Methymycin-Derivate.....	19
1.3.2 Bekannte Totalsynthesen von Methymycin	21
2 Aufgabenstellung	25
3 Ergebnisse und Diskussion.....	27
3.1 Synthese des glycosylierten Cyclododecanols 74	32
3.1.1 Darstellung der Thio-Donor-Verbindung 92	32
3.1.2 Glycosylierung von Cyclododecanol (91).....	33
3.2 Synthese des Macrolactons 68	38
3.2.1 Darstellung der ω -Hydroxysäure 77	39
3.2.2 Darstellung des Macrolactons 96	42
3.2.3 Darstellung des glycosylierten Macrolactons 68	45
3.3 Synthese des Macrolactons 69	47
3.3.1 Darstellung des Alkohols 109	48

3.3.2	Darstellung des acyclischen Grundgerüsts 78	54
3.3.3	Darstellung des Macrolactons 108	55
3.3.4	Darstellung des glycosylierten Macrolactons 69	57
3.3.5	Bestimmung der Konfiguration der Diastereomere	60
3.4	Synthese der Macrolactone 70 bis 73	67
3.4.1	Darstellung der Carbonsäure 86	68
3.5	Isolierung des Naturstoffs Methymycin (12).....	91
3.6	Untersuchungen zur antibakteriellen Aktivität der Verbindungen 68–69 und 71–74	95
3.6.1	<i>Whole-cell</i> Assays	95
3.6.2	Translationsassays	98
4	Zusammenfassung und Ausblick	105
4.1	Zusammenfassung.....	105
4.2	Ausblick.....	109
5	Experimenteller Teil	112
5.1	Allgemeines.....	112
5.2	Analytische Methoden und Gerätschaften	112
5.3	Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV).....	115
5.4	Synthese von Substraten und Reagenzien.....	118
5.5	Spezielle Synthesevorschriften und analytische Daten.....	123
5.5.1	Spezielle Synthesen zur Darstellung des Glycosyl-Donors 92	123
5.5.2	Spezielle Synthesen zur Darstellung der Verbindung 74	126
5.5.3	Spezielle Synthesen zur Darstellung des Macrolactons 68	129
5.5.4	Spezielle Synthesen zur Darstellung des Macrolactons 69	141
5.5.5	Spezielle Synthesen zur Darstellung der Macrolactone 71 bis 73	174
6	Sicherheitshinweise	214
7	Literaturverzeichnis.....	221
8	Danksagung	231

9	Eidesstattliche Erklärung	232
---	---------------------------------	-----

Abkürzungsverzeichnis

2D	zweidimensional
α	optischer Drehwert
AAV	allgemeine Arbeitsvorschrift
Abb.	Abbildung
abs.	absolut
Ac	Acetyl
ACP	<i>Acyl-Carrier Protein</i>
Äquiv.	Äquivalente
Ar	Aryl
AT	Acyltransferase
ber.	berechnet
brsm	<i>Based on Recovered Starting Material</i>
Bu	Butyl
c	Konzentration
CIP	CAHN-INGOLD-PRELOG
CoA	Coenzym A
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
de	<i>diastereomeric excess</i>
DEAD	Diethylazodicarboxylat
dest.	destilliert
DH	Dehydratase
DHP	3,4-Dihydro-2H-pyran
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DMP	Dess-Martin-Periodinan
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonucleinsäure
ee	<i>enantiomeric excess</i>
dr	<i>diastereomeric ratio</i>
EI	Elektronenstoßionisation

ER	Enoylreduktase
ESI	<i>Electrospray Ionization</i>
Et	Ethyl
<i>et al.</i>	<i>et alia</i>
FGI	<i>Functional Group Interconversion</i>
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
GHS	<i>Globally Harmonized System</i>
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i>
HRMS	<i>High Resolution Mass Spectrometry</i>
H-Sätze	<i>Hazard Statements</i>
Hz	Hertz
IBX	2-Iodoxybenzoesäure
IR	Infrarot
IUPAC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
<i>J</i>	skalare Kopplungskonstante
KMR	kanzerogen, mutagen, reproduktionstoxisch
konz.	konzentriert
KR	Ketoreduktase
KS	Ketosynthase
LG	<i>leaving group</i>
LM	Lösungsmittel
Lsg.	Lösung
M	Molar
MBK	minimale bakterizide Konzentration
Me	Methyl
MHK	minimale Hemmkonzentration
MNBA	2-Methyl-6-nitrobenzoesäureanhydrid
MOM	Methoxymethyl
MOPS	3-(<i>N</i> -Morpholino)-propansulfonsäure
mRNA	<i>messenger</i> Ribonucleinsäure
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
MS	Massenspektrometrie

MTPA	α -Methoxy- α -trifluormethylphenylelessigsäure
<i>m/z</i>	Masse/Ladungs-Verhältnis
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
NMR	<i>Nuclear Magnetic Resonance</i>
NPET	<i>Nascent Exit Peptide Tunnel</i>
Nu	Nucleophil
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PDC	Pyridiniumdichromat
PE	Petrolether
PG	<i>protecting group</i>
Ph	Phenyl
pH	negativer dekadischer Logarithmus der Konzentration der H ⁺ -Ionen
PKS	Polyketisynthase
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
PPL	<i>porcine pancreatic lipase</i>
PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -toluolsulfonat
P-Sätze	<i>Precautionary Statements</i>
PTC	<i>Peptidyl Transferase Center</i>
R	Rest
RAMP	(<i>R</i>)-1-Amino-2-methoxymethylpyrrolidin
R _f	Retentionsfaktor
RNA	Ribonucleinsäure
RP	<i>reversed phase</i>
RT	Raumtemperatur
SAMP	(<i>S</i>)-1-Amino-2-methoxymethylpyrrolidin
SAR	<i>Structure-Activity Relationship</i>
Smp	Schmelzpunkt
t (NMR)	Triplett (NMR)
T	Temperatur
Tab.	Tabelle
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TDP	Thymidindiphosphat

TE	Thioesterase
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxy
Tf	Trifluormethyl
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyran
TMS	Trimethylsilyl
UV	Ultraviolett
δ	chemische Verschiebung

1 Einleitung

Übertragbare Krankheiten sind seit Menschengedenken ein entscheidendes Problem der Zivilisation. In der Vergangenheit wurde die Menschheit bereits durch verschiedene Krankheitserreger und die dadurch verursachten Krankheiten konfrontiert. Bakterielle Infektionen stellen dabei einen wesentlichen Aspekt dieser Konfrontation dar. In der vorindustriellen Zeit starben viele Menschen nach einer bakteriellen Infektion durch einen Mangel an potenten Wirkstoffen.^[1] Die Entdeckung von antimikrobiell wirkenden Substanzen stellte somit, neben den verbesserten hygienischen Bedingungen, eine wichtige Errungenschaft in der medizinischen Historie dar. In diesem Zusammenhang ist der Bakteriologe ALEXANDER FLEMING von großer Bedeutung. Durch einen Zufall beobachtete er im Jahr 1928 die Hemmung eines Bakterienwachstums in unmittelbarer Nähe zu einer mit Pilzsporen kontaminierten Bakterienkultur^[2] und publizierte dies ein Jahr später im *British Journal of Experimental Pathology*.^[3] Diese Erkenntnis gilt als Meilenstein in der modernen Medizin, auch wenn der erste klinische Einsatz des entdeckten Penicillins erst über zehn Jahre danach erfolgte.^[2] Die Penicilline zählen damit zusammen mit den Sulfonamiden zu den ältesten medizinisch verabreichten Antibiotika-Klassen.^[4] Eine zeitliche Übersicht der ersten Anwendung verschiedener Antibiotika-Klassen ist in **Abb. 1.1** zu sehen.^[2,5–11]

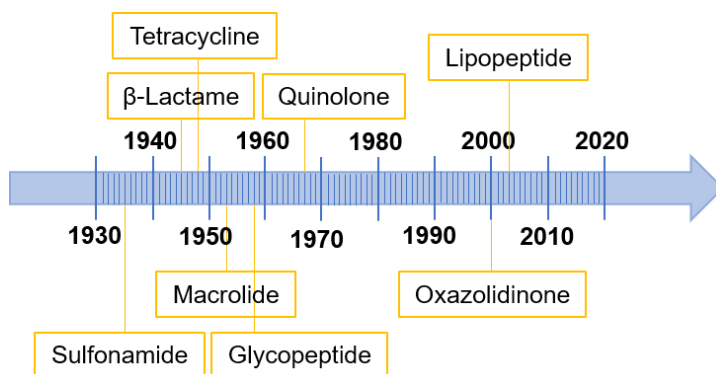


Abb. 1.1: Übersicht einiger Antibiotika-Klassen und deren erste Anwendung.^[2,5–11]

Der Beginn des Einsatzes von antibiotisch wirksamen Substanzen führte jedoch auch schnell zur Entstehung erster Antibiotika-Resistenzen. Diese Anpassung von Bakterien an äußere Einflüsse durch unterschiedliche Resistenz-Mechanismen ist im Laufe der Zeit ein immer größer werdendes Problem geworden und gilt heutzutage als eine große Herausforderung in der Humanmedizin und der Forschung.^[4] Die Entwicklungen der letzten Jahrzehnte führte jedoch auch dazu, dass die Forschung an antimikrobiellen Wirkstoffen äußerste Relevanz

erlangte. Das biochemische Verständnis und die organische Synthese neuer oder von der Natur abgeleiteter Wirkstoffe spielen dabei eine essenzielle Rolle.^[12]

In den folgenden Abschnitten wird zunächst eine allgemeine Übersicht über antimikrobiell wirkende Substanzen gegeben. Anschließend wird auf die Bedeutung von Macrolid-Antibiotika und im Speziellen auf das 12-gliedrige Macrolid Methymycin eingegangen.

1.1 Antibiotika allgemein

Der Einsatz antimikrobiell wirkender Substanzen reicht weit zurück. Auch wenn häufig die Entdeckung des Penicillins durch A. FLEMMING^[3] als Beginn der antibiotischen Ära angesehen wird, wurden bereits früher schon Wirkstoffe für die Behandlung bakterieller Infektionen entwickelt und eingesetzt. P. EHRLICH gelang es Anfang des 20. Jahrhunderts einen Wirkstoff gegen Syphilis zu entwickeln. Diese Arsen-haltige Verbindung wurde kurze Zeit später unter dem Handelsnamen Salvarsan® vertrieben und gegen den Erreger der Syphilis eingesetzt, jedoch nicht ohne teils schwerwiegende Nebenwirkungen. Dennoch kann diese Entdeckung als großer Meilenstein in der Forschung an antimikrobiellen Wirkstoffen angesehen werden.^[13–15] Der Beginn der antibiotischen Ära führte im Laufe der Jahrzehnte zur Isolierung und Entwicklung von immer mehr Wirkstoffen zur Behandlung einer großen Bandbreite bakterieller Infektionen.^[4] Im folgenden Abschnitt soll zunächst auf die Wortherkunft ‚Antibiotikum‘ und damit verbundene Begriffe sowie verschiedene Antibiotika-Klassen in Abhängigkeit ihrer Strukturmerkmale eingegangen werden.

Der Name Antibiotikum stammt aus dem Griechischen und setzt sich aus den Wortteilen *anti* (gegen) und *biōtikós* (zum Leben gehörig) zusammen.^[16] Damit stellen Antibiotika im Allgemeinen Substanzen dar, welche in der Lage sind, Mikroorganismen entweder abzutöten oder deren Wachstum zu hemmen. Heutzutage wird dabei kaum zwischen den Begriffen Antibiotikum und Chemotherapeutikum differenziert. Ursprünglich wurden jedoch nur antimikrobiell wirkende Naturstoffe als Antibiotika angesehen, semi- oder totalsynthetisch hergestellte Verbindungen hingegen als Chemotherapeutika bezeichnet.^[17] In dem Kontext der Begriffserklärung kann zudem zwischen bakterizid und bakteriostatisch wirkenden Antibiotika unterschieden werden. Erstere bewirken eine Abtötung der Zellen und letztere lediglich eine Hemmung des Zellwachstums. Zwei wichtige Größen, die dabei eine Rolle spielen, sind die sogenannte minimale Hemmkonzentration (MHK) sowie die minimale bakterizide

Konzentration (MBK). Ist die MHK erreicht, wird eine Hemmung des Bakterienwachstums hervorgerufen. Beim Erreichen der MBK werden hingegen 99.9% der Bakterien abgetötet.^[18]

Eine Einteilung verschiedener Antibiotika kann anhand spezifischer Strukturmerkmale erfolgen. So kann beispielsweise zwischen Macrolid-Antibiotika,^[19] β -Lactam-Antibiotika,^[20] Glycopeptiden,^[5] Sulfonamiden,^[9] Aminoglycosiden^[21] und Oxazolidinonen^[8] differenziert werden. Eine Auswahl bekannter Antibiotika ist in **Abb. 1.2** gezeigt.^[5,20,22–24]

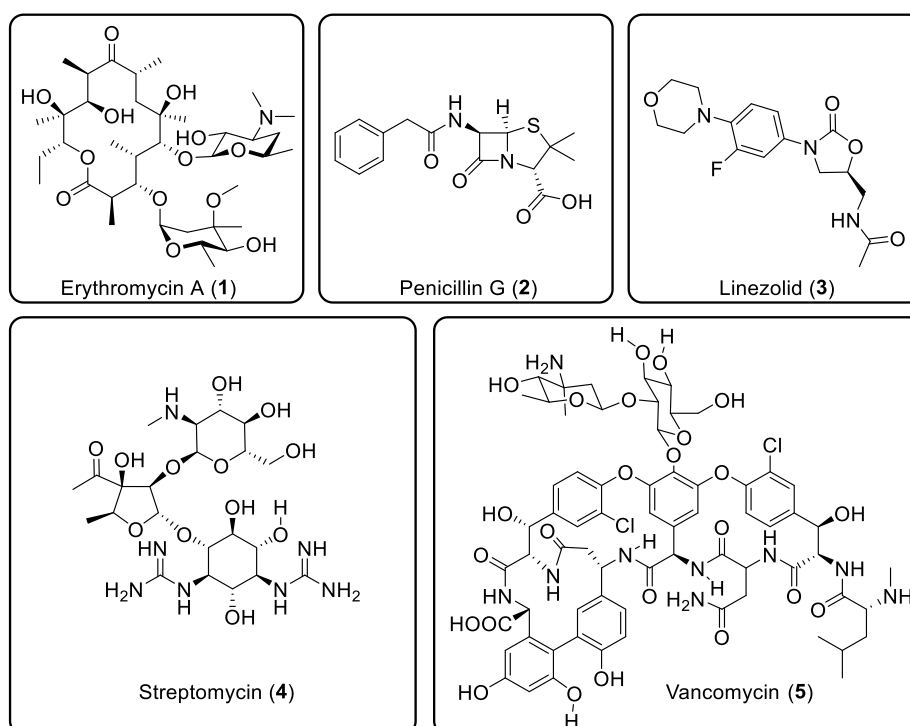


Abb. 1.2: Übersicht verschiedener Antibiotika unterschiedlicher Klassen. Abgebildet sind das Macrolid-Antibiotikum Erythromycin A (1), das β -Lactam-Antibiotikum Penicillin G (2), das Oxazolidinon-Antibiotikum Linezolid (3), das Aminoglycosid-Antibiotikum Streptomycin (4) und das Glycopeptid-Antibiotikum Vancomycin (5).^[5,20,22–24]

Ein Beispiel eines Macrolid-Antibiotikums stellt das 14-gliedrige Macrolacton Erythromycin A (1) dar. Es weist zwei glycosidische Bindungen zu Desoxyzuckern auf (D-Desosamin und L-Cladinose).^[24] Aufgrund der großen Relevanz dieser Verbindungsklasse für diese Arbeit soll diese jedoch in einem separaten Kapitel detailliert beschrieben werden. Eine weitere antimikrobiell wirkende Verbindungsklasse stellen die β -Lactame dar. Die wohl bekanntesten Vertreter dieser Antibiotika-Klasse sind die Penicilline.^[3] Penicillin G (2), auch Benzylpenicillin

genannt, ist von großer medizinischer Bedeutung. Andere Penicilline unterscheiden sich strukturell durch das Vorhandensein verschiedener Reste. So weist Penicillin V beispielsweise statt des Benzyl-Restes einen Phenoxymethyl-Rest und damit eine erhöhte Säurestabilität auf.^[25] Glycopeptid-Antibiotika hingegen sind strukturell deutlich komplexer. Sie weisen eine polycyclische Heptapeptid Struktur auf, welche glycosyliert ist. Ein bekanntes Beispiel eines Glycopeptid-Antibiotikums stellt Vancomycin (**5**) dar.^[5] Eine neuere Klasse antimikrobiell wirkender Substanzen sind die Oxazolidinone. Ein Beispiel dieser Verbindungsklasse ist das Oxazolidin-2-on-Derivat Linezolid (**3**).^[8] Es wird vor allem zur Behandlung von Infektionen eingesetzt, welche durch grampositive Bakterien ausgelöst werden.^[8,22] Eine weitere Antibiotika-Klasse stellen die Aminoglycoside dar. Diese weisen zumeist mindestens zwei glycosidisch verknüpfte Aminosucker auf. Ein wichtiger Vertreter der Aminoglycoside ist Streptomycin (**4**). Diese antimikrobiell wirkende Substanz wurde erstmals zur Bekämpfung von Tuberkulose in den 1940er Jahren eingesetzt und erlangte damit große klinische Relevanz.^[26,27] Wie aus diesem Abschnitt bereits hervorgeht, spielen Kohlenhydrat-Einheiten meist eine essenzielle Rolle in klinisch relevanten Wirkstoffen. Aus diesem Grund soll die Bedeutung dieser in einem separaten Abschnitt beschrieben werden (**Abschnitt 1.2.3**).

1.1.1 Zelluläre Angriffspunkte

Eine andere Möglichkeit, eine Klassifizierung zwischen verschiedenen antimikrobiell wirkenden Substanzen vorzunehmen, besteht darin, diese nach den entsprechenden Angriffsorten in dem Bakterium einzuteilen. Mögliche zelluläre Angriffsorte stellen die Zellmembran, die Zellwand, der Folsäure-Metabolismus, die Proteinbiosynthese, die bakterielle Desoxyribonucleinsäure- (DNA), oder auch die Ribonucleinsäure (RNA)-Synthese dar. Eine entsprechende Übersicht der zellulären Angriffsorte mit dazugehörigen Beispielen der dort wirkenden Antibiotika ist in **Abb. 1.3** gezeigt.^[18,28,29]

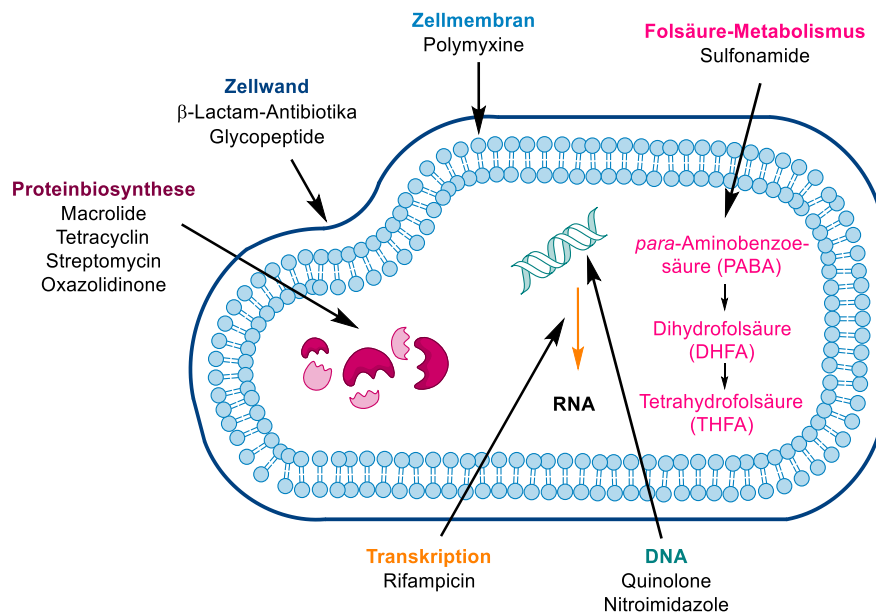


Abb. 1.3: Schematische Darstellung verschiedener Angriffsorte unterschiedlicher Antibiotika-Klassen in der Bakterienzelle.^[18,28,29]

Ein Eingriff in die Zellwand-Synthese wird beispielsweise durch β -Lactam-Antibiotika oder Glycopeptide hervorgerufen.^[29] Wichtig hierbei zu erwähnen ist, dass sich die Zellwand grampositiver und gramnegativer Bakterien unterscheidet. Der Hauptunterschied besteht darin, dass die Peptidoglycan-Hülle der grampositiven Bakterien über mehrere Schichten verfügt und damit deutlich dicker ist im Vergleich zu der von gramnegativen Bakterien. Die Biosynthese dieser Peptidoglycan-Hülle ist in beiden Fällen jedoch identisch. Antimikrobiell wirkende Substanzen, die in die Zellwand-Synthese eingreifen, wirken grundsätzlich bakterizid und stören den Aufbau dieser Hülle. Dabei kann bereits ein Eingriff in die Peptidoglycan-Synthese erfolgen (z.B. durch Fosfomycin) oder auch in die Quervernetzung dieser (z.B. durch β -Lactame, Glycopeptide).^[18]

Ein weiterer Angriffspunkt für Antibiotika stellt die Zellmembran dar. Hier greifen beispielsweise Polymyxine, wie das unter dem Handelsnamen Polyspectran® vertriebene Polymyxin B, ein. Dabei handelt es sich um ein Polypeptid, welches die Membranpermeabilität beeinflusst, was einen Zelltod zur Folge hat.^[18]

Sulfonamide greifen in den Folsäure-Metabolismus ein, indem diese eine Hemmung der Dihydropteroinsäure-Synthese und damit eine Synthese der Dihydrofolsäure verhindern.

Diese ist jedoch essenziell für die bakterielle Zelle, weshalb ein Wachstum gehemmt wird. Menschliche Zellen hingegen produzieren keine Folsäure und sind damit nicht gefährdet.^[18]

Ein Eingriff in die bakterielle DNA wird beispielsweise durch Chinolone oder Nitroimidazole hervorgerufen. Chinolone werden auch Gyrasehemmer genannt, da diese die Topoisomerasen vom Typ II (Gyrase) hemmen und dadurch ein sogenanntes *Supercoiling* unterbinden, welches jedoch die Struktur der bakteriellen DNA ausmacht. Chinolone haben damit eine bakterizide Wirkung. Auch Nitroimidazole wirken bakterizid, was jedoch auf eine radikalische Reaktion mit der bakteriellen DNA und damit auf eine Schädigung dieser zurückzuführen ist.^[18]

Greift ein Antibiotikum in den Transkriptions-Prozess eines Bakteriums ein, hängt dies zumeist mit einer Hemmung der für die Transkription notwendigen Polymerase zusammen, sodass kein RNA-Strang erzeugt werden kann. Rifampicin, auch Rifampin genannt, stellt ein Beispiel eines solchen Antibiotikums dar.^[18,28,29]

Ein weiterer Angriffspunkt ist die Proteinbiosynthese. Hier ist es wichtig zu erwähnen, dass das prokaryotische Ribosom in zwei Untereinheiten aufgeteilt werden kann, der 30S- und der 50S-Untereinheit. Beide Untereinheiten stellen Angriffspunkte für ein Antibiotikum dar. So ist die antimikrobielle Wirkung von Oxazolidinonen und Macroliden beispielsweise auf Wechselwirkungen mit der 50S-Untereinheit zurückzuführen. Tetracyclin hingegen wechselwirkt mit der 30S-Untereinheit und unterbindet die Funktion der Transfer-RNA (tRNA).^[18,28,29] Ein detaillierter Wirkungsmechanismus von Macrolid-Antibiotika durch deren Einfluss auf die bakterielle Proteinbiosynthese in der großen ribosomalen Untereinheit soll im **Abschnitt 1.2.1** genauer erläutert werden.

1.1.2 Resistenzentwicklung

Der Beginn der breiten klinischen Anwendung antimikrobiell wirkender Substanzen in den 1930er Jahren^[9] führte schnell auch zum Auftreten von Resistenzen. So waren erste Antibiotika-Resistenzen bereits um das Jahr 1940 zu verzeichnen.^[4] Evolutionsbedingt passen sich Bakterien an die Umwelt an und werden resistent gegenüber antimikrobiell wirkenden Substanzen. Begünstigt wird die Entstehung von Antibiotika-Resistenzen zudem durch eine teils falsche und übermäßige Einnahme sowie den Antibiotika-Einsatz in der Lebensmittelindustrie.^[4] Es wird von einer Resistenz gesprochen, wenn die maximale Dosis,

die verabreicht werden kann, geringer ist als die MHK.^[18] Zudem wird zwischen einer primären und einer sekundären Resistenz sowie einer Kreuzresistenz unterschieden. Bei einer primären Resistenz liegt schon vor dem Einsatz eines Antibiotikums eine Resistenz gegenüber diesem vor, bei einer sekundären Resistenz entsteht diese jedoch erst nach erster Einnahme eines Wirkstoffes. Bei einer Kreuzresistenz liegt eine Resistenz gegenüber mehreren antimikrobiell wirkenden Substanzen mit identischem Wirkungsmechanismus vor.^[18]

Die Entwicklung von Resistenzen ist mit verschiedenen Resistenzmechanismen verbunden, welche in diesem Abschnitt kurz erläutert werden sollen. Eine Resistenz kann beispielsweise dann beobachtet werden, wenn ein Eindringen in die Zelle gehemmt wird. Die meisten Antibiotika gelangen über Membranproteine in die Zelle, die sogenannten Porine. Ändern sich diese Porine in Folge des Evolutionsdruckes, kann die Permeabilität verringert werden oder der Membrantunnel so verkleinert werden, dass ein Eindringen des Antibiotikums verhindert wird. Eine zweite Möglichkeit besteht darin, dass ein Antibiotikum durch Umwandlung innerhalb des Bakteriums so verändert wird, dass dessen Wirkung aufgrund mangelnder Bindungseigenschaften verloren geht. Dabei kann beispielsweise eine enzymatische Hydrolyse erfolgen.^[30] So haben viele Bakterien β -Lactamasen entwickelt, welche β -Lactam-Antibiotika durch eine Hydrolyse unwirksam machen.^[31] Zudem kann auch eine Modifikation der Bindungstasche erfolgen, sodass eine Wechselwirkung zwischen dem Antibiotikum und der Bindungstasche nicht mehr möglich ist. Dies kann beispielsweise durch das Auftreten einer Mutation erfolgen. Als vierte Ursache für das Auftreten einer Resistenz ist es möglich, dass die Aufgaben des adressierten Enzyms durch ein anderes Enzym übernommen werden oder dieses vermehrt dargestellt wird.^[30] Bei einigen multiresistenten Bakterien wie Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) existieren kaum noch geeignete Antibiotika, weshalb eine solche bakterielle Infektion oft mit schwerwiegenden Folgen einhergeht, da eine Behandlung äußerst problematisch ist.^[32]

1.2 Macrolid-Antibiotika

Macrolid-Antibiotika stellen eine wichtige Klasse antimikrobiell wirkender Substanzen dar. Sie wirken gegen eine große Bandbreite bakterieller Infektionen.^[18,33] Strukturell handelt es sich um hochfunktionalisierte Macrolactone unterschiedlicher Ringgröße mit mindestens einer glycosidischen Bindung zu Desoxyzuckern, wie D-Desosamin oder L-Cladinose.^[33]

Einen der bekanntesten und ältesten Vertreter dieser Antibiotika-Klasse stellt das 14-gliedrige Macrolacton Erythromycin A (**1**) dar. Diese Verbindung wurde aus Bakterien des Stammes *Streptomyces erythreus* einer Bodenprobe der Philippinen isoliert^[34] und im Jahr 1953 erstmals in der Humanmedizin verwendet.^[11] Die erste Totalsynthese dieses strukturell komplexen Macrolactons gelang WOODWARD *et al.* im Jahr 1981.^[35–37] Die Namensgebung lässt bereits vermuten, dass es weitere in der Natur vorkommende Derivate dieser Verbindung gibt. So konnten weitere Verbindungen, wie Erythromycin B (**6**),^[38] C (**7**),^[39] und D (**8**) isoliert (**Abb. 1.4**) und deren antimikrobielle Eigenschaften untersucht werden. Die Struktur unterscheidet sich dabei ausschließlich an zwei Positionen, dem Rest R am Macrolacton und dem Rest R' an der L-Cladinose Einheit. Untersuchungen zur antimikrobiellen Aktivität zeigten, dass Erythromycin A eine bedeutend höhere Aktivität im Vergleich zu Erythromycin B, C und D aufweist.^[40]

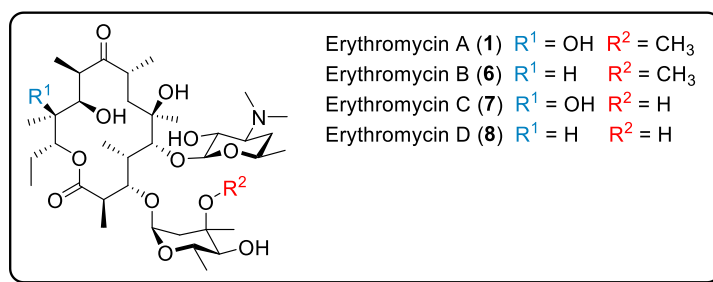


Abb. 1.4: Struktur von Erythromycin A (**1**), B (**6**), C (**7**) und D (**8**).^[41]

Einige weitere Beispiele bekannter Macrolid-Antibiotika sind die in der folgenden Abbildung gezeigten Verbindungen Azithromycin (**9**), Telithromycin (**10**), Carbomycin A (**11**), Methymycin (**12**), Oleandomycin (**13**) oder Roxithromycin (**14**) (**Abb. 1.5**).^[33,42–44] Das zuvor beschriebene Erythromycin A (**1**) gehört dabei zu den sogenannten Macrolid-Antibiotika der ersten Generation. Mit der zweiten Generation sollte das Wirkspektrum vergrößert und die Säurestabilität erhöht werden. Ein Vertreter dieser Generation ist das 15-gliedrige Azithromycin (**9**). Die Ausbildung von Resistenzen gegenüber vielen Macrolid-Antibiotika führte zur Entwicklung weiterer Verbindungen wie dem 16-gliedrigen Macrolacton Carbomycin A (**11**). Zudem sollte auch mit der neueren dritten Generation, den Ketoliden, eine gezielte Verbesserung der antimikrobiellen Eigenschaften gegenüber Bakterien mit bereits ausgebildeten Resistenzen erreicht werden. Charakteristisch für Ketolide ist das Fehlen der L-

Cladinose. Anstelle dieser ist das Macrolacton an dieser Stelle zum Keton oxidiert.^[33] Ein weiteres Beispiel eines Macrolid-Antibiotikums ist das 12-gliedrige Macrolacton Methymycin (**12**).^[43] Aufgrund der großen Relevanz 12-gliedriger Macrolide für diese Arbeit soll das Macrolid-Antibiotikum Methymycin (**12**) in einem separaten Kapitel (**Abschnitt 1.3**) beschrieben werden.

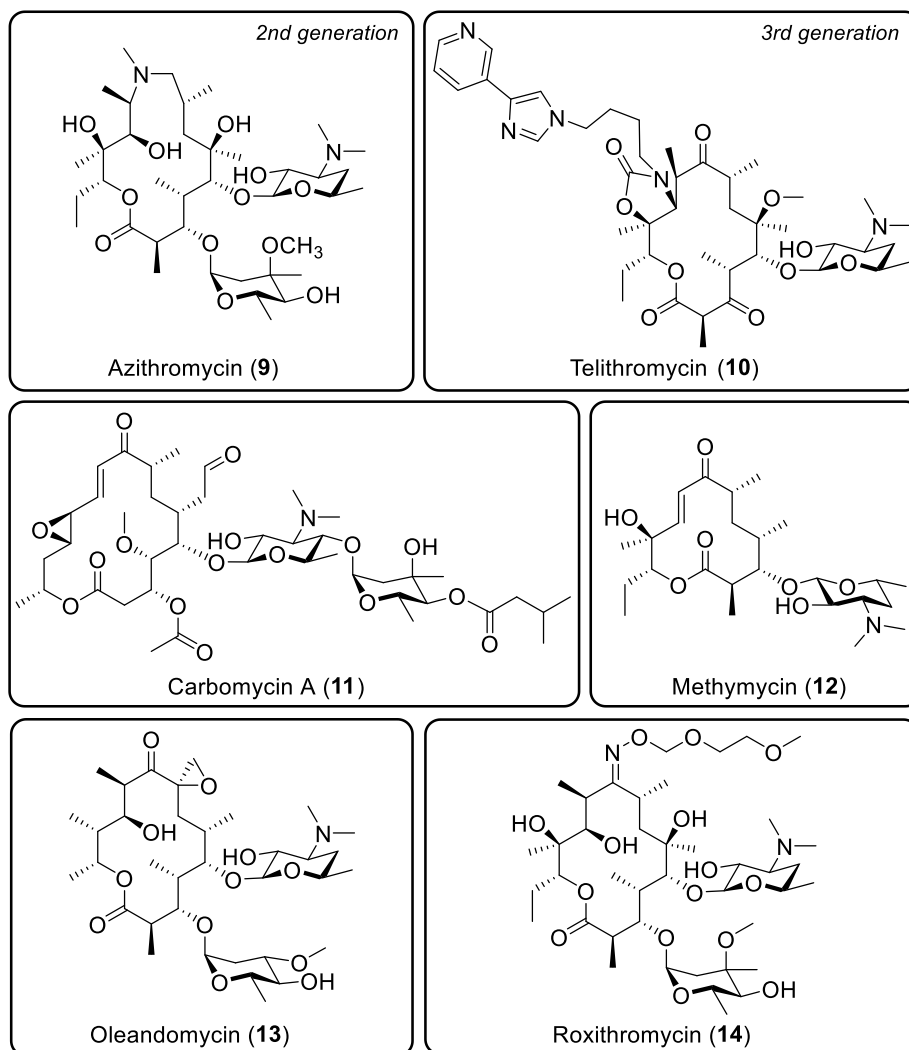


Abb. 1.5: Beispiele einiger Macrolide mit antimikrobiellen Eigenschaften. Abgebildet sind das 15-gliedrige Macrolacton Azithromycin (**9**), das Ketolid Telithromycin (**10**), das 16-gliedrige Macrolacton Carbomycin A (**11**), das 12-gliedrige Macrolacton Methymycin (**12**) sowie die beiden 14-gliedrigen Macrolactone Oleandomycin (**13**) und Roxithromycin (**14**).^[33,42–44]

1.2.1 Wirkungsmechanismen

Die Wirkung von Macrolid-Antibiotika beruht auf einem Eingriff in die Proteinbiosynthese der Bakterienzelle.^[45] Die Biosynthese von Proteinen erfolgt durch einen komplexen Prozess und soll im folgenden Abschnitt kurz erläutert werden. Im Allgemeinen werden genetische Informationen der während der Transkription gebildeten mRNA in eine Aminosäuresequenz translatiert.^[46] Der Translationsprozess findet an den Ribosomen der Bakterienzelle statt, wobei zwischen der großen ribosomalen Untereinheit (50S) und der kleinen ribosomalen Untereinheit (30S) unterschieden werden kann. Während der Translation kann zwischen vier Abschnitten differenziert werden, der Initiation, der Elongation, der Termination und dem Recycling (**Abb. 1.6**).^[45] Bei der Initiation wird dabei zunächst das Startcodon ermittelt, indem die mRNA die kleine ribosomale Untereinheit durchläuft, bis das spezifische Startcodon abgelesen und das komplementäre Anticodon unter Beteiligung der tRNA gebunden wird. Ist dieser Initiationskomplex an der sogenannten P-Stelle der Ribosomen gebildet, kann die Elongation stattfinden, bei der eine Verlängerung der Polypeptidkette in den sogenannten Austrittstunnel stattfindet. Der Prozess der Elongation unterscheidet sich kaum im direkten Vergleich von Bakterien und Eukaryoten, während es im Initiations- und Terminations-Prozess durchaus Unterschiede gibt.^[46,47] Zunächst wird eine komplementäre tRNA zu der ribosomalen A-Stelle transportiert. Die an den tRNAs gebundenen Aminosäuren werden miteinander verknüpft, sodass eine Peptidbindung entsteht. Dabei wandert die Aminosäure der tRNA der ribosomalen P-Stelle zu der tRNA der ribosomalen A-Stelle. Anschließend findet die Translokation statt, bei der ein Transfer der tRNAs der A- und P-Stelle zu der P- und E-Stelle stattfindet, sodass die A-Stelle für den nächsten Elongationscyclus frei vorliegt.^[45] Wird durch sogenannte Freisetzungsfaktoren ein Stoppcodon registriert, findet die Termination statt. Während dieses Prozesses wird schließlich die Polypeptidkette von den Ribosomen gelöst und freigesetzt.^[46] Beim nachfolgenden Recycling wird die Ausgangssituation wiederhergestellt, sodass ein neuer Translationsprozess stattfinden kann.^[45]

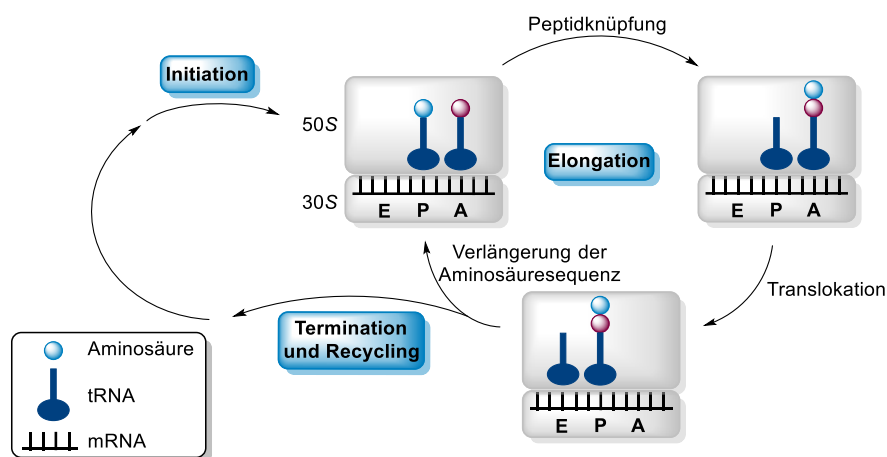


Abb. 1.6: Vereinfachte schematische Darstellung des Translationsprozesses bei der Proteinbiosynthese in der bakteriellen Zelle.^[45–47]

Antibiotika, deren Wirkung auf einem Eingriff in die Proteinbiosynthese von Bakterien beruht, greifen zumeist in den Elongationsprozess ein.^[28] Auch Macrolid-Antibiotika gehören zu dieser Gruppe von Antibiotika. Sie binden in der Regel im sogenannten Austrittstunnel oder auch *nascent peptide exit tunnel* (NPET) und verhindern dort ein Wachstum der Aminosäuresequenz während der Proteinbiosynthese.^[48,49] Der NPET befindet sich in der großen ribosomalen Untereinheit direkt neben dem *peptidyl transferase center* (PTC), wo die Aminosäuren enzymatisch miteinander verknüpft werden.^[50] Die Bindung im NPET soll am Beispiel von Erythromycin A (**1**) in **Abb. 1.7** gezeigt werden. In der von KANNAN und MANKIN publizierte Darstellung ist zu erkennen, dass Erythromycin A (**1**) im NPET neben dem PTC bindet. Zudem wird auch deutlich, dass sich der Austrittstunnel über einen Großteil der 50S-ribosomalen Untereinheit erstreckt.^[19] Macrolid-Antibiotika mit größeren Substituenten, wie beispielsweise Carbomycin A (**11**), können auch bis zu dem PTC lokalisiert sein und dort in die Proteinbiosynthese eingreifen.^[51]

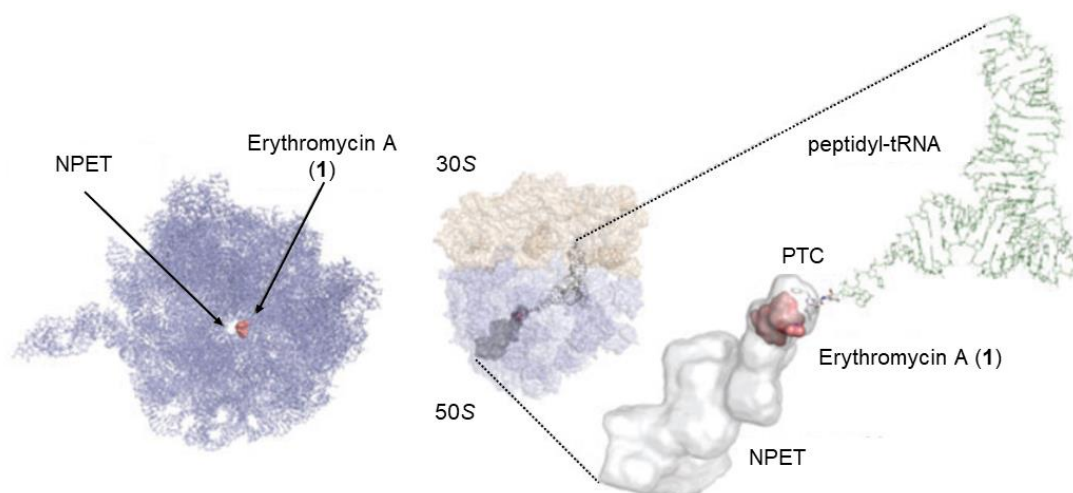
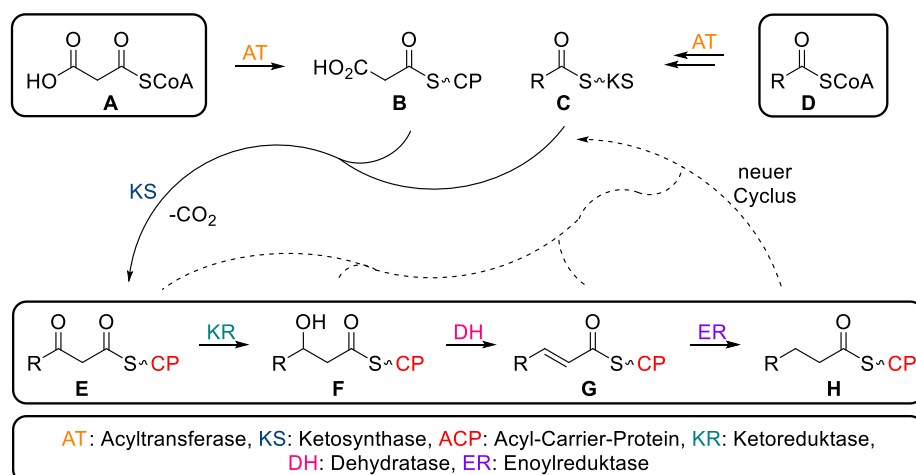


Abb. 1.7: Bindungsstelle von Erythromycin A (**1**, in rot dargestellt) im NPET direkt neben dem PTC.^[19]

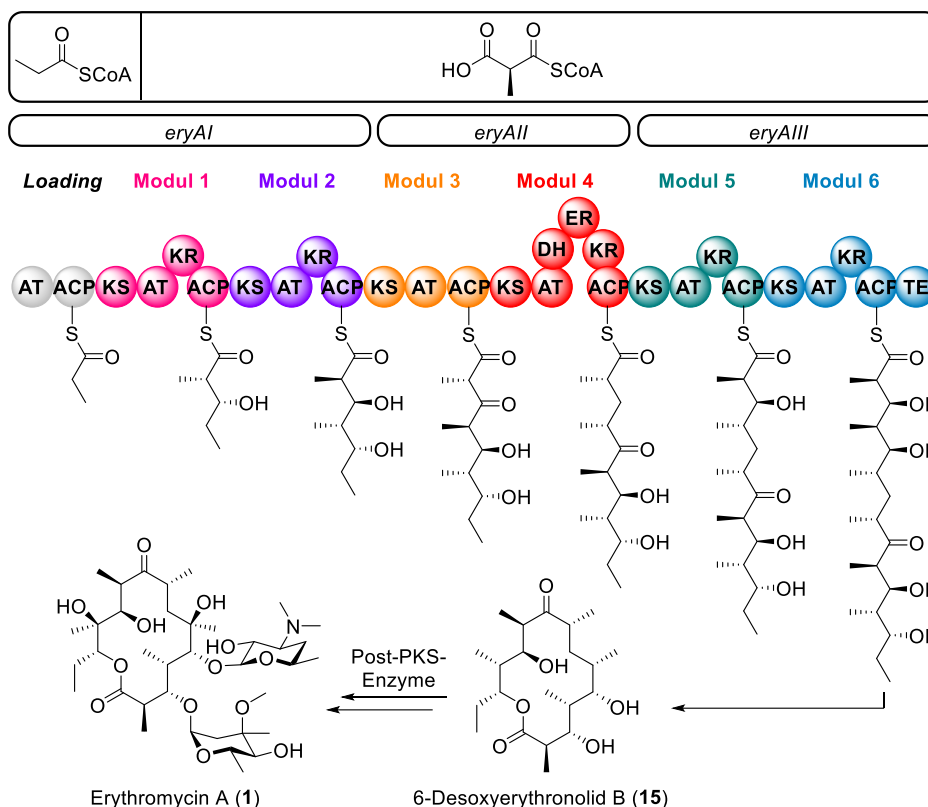
1.2.2 Biosynthese von Macrolid-Antibiotika

Die Biosynthese von Macrolid-Antibiotika erfolgt über den Polyketid-Biosyntheseweg. Durch Polyketid-Synthasen (PKS) werden dabei kurzkettige Carbonsäuren aktiviert und schrittweise verlängert (**Schema 1.1**). Zunächst wird eine sogenannte Startereinheit mit einer Verlängerungseinheit über CLAISEN-Kondensationsreaktionen kovalent verknüpft. Als Startereinheit kommen Acyl-CoA Bausteine in Frage und als Verlängerungseinheit Malonyl-CoA Bausteine, wobei es sich auch um Malonyl-Derivate handeln kann. Wichtige Enzyme bei diesem Prozess sind Acyltransferasen (AT), Acyl-Carrier-Proteine (ACP) sowie Ketosynthasen (KS). Durch nachfolgende Reduktionsprozesse unter Beteiligung von Ketoreduktasen (KR), Dehydratasen (DH) oder Enoylreduktasen (ER) kann eine Modifizierung der Struktur stattfinden, bevor der nächste Kettenverlängerungsschritt erfolgt und damit ein neuer Synthesecyclus beginnt. So kann während der Biosynthese durch Auslassen einiger Schritte die Bandbreite der funktionellen Gruppen variiert werden (**Schema 1.1**).^[52]



Schema 1.1: Schematische Darstellung des Aufbaus einer Polyketid-Kette in der Biosynthese von Macrolid-Antibiotika.^[52]

Ist die Biosynthese der Polyketid-Kette abgeschlossen, erfolgt eine Cyclisierung und damit auch Freisetzung des Macrolactons. Essenzielle Enzyme für diesen Prozess sind die sogenannten Thioesterasen (TE). Weitere Enzyme (Post-PKS-Enzyme) ermöglichen eine anschließende Derivatisierung sowie eine O-Glycosylierung des Macrolactons.^[52–54] Dieser Prozess soll nachfolgend anhand der Biosynthese von Erythromycin A (**1**) veranschaulicht werden (**Schema 1.2**). Erythromycin A (**1**) besteht aus sieben Polyketid-Einheiten, welche enzymatisch durch die 6-Desoxyerythronolid-B-Synthase (DEBS) miteinander verknüpft werden. Anschließend erfolgt eine Cyclisierung zu 6-Desoxyerythronolid B (**15**), welches dann enzymatisch hydroxyliert und glycosyliert wird, sodass Erythromycin A (**1**) entsteht.^[52–54]



Schema 1.2: Schematische Darstellung der Biosynthese von Erythromycin A (**1**). Es werden insgesamt sieben Polyketid-Einheiten benötigt, welche enzymatisch miteinander verknüpft werden (eine Propionyl-CoA-Einheit und sechs Methylmalonyl-CoA-Einheiten). Das dabei gebildete 6-Desoxyerythronolide B (**15**) wird anschließend durch Post-PKS-Enzyme enzymatisch zum Erythromycin A (**1**) umgesetzt.^[52–54]

1.2.3 Die Bedeutung von Kohlenhydraten in medizinisch relevanten Macroliden

Wie den vorherigen Kapiteln bereits zu entnehmen ist, handelt es sich bei antimikrobiellen Wirkstoffen häufig um Verbindungen mit mindestens einer Kohlenhydrat-Einheit. Diese sind zumeist essenziell für die antibiotische Aktivität oder führen zu einer Verbesserung der pharmakokinetischen Eigenschaften.^[55] In diesem Kontext ist insbesondere die erhöhte Wasserlöslichkeit zu nennen, welche durch die hydrophilen Eigenschaften der Zucker hervorgerufen wird.^[55] In diesem Abschnitt soll auf die Bedeutung und die Struktur der häufig auftretenden Kohlenhydrate in Macrolid-Antibiotika eingegangen werden. Auch wenn bis heute noch nicht vollständig aufgeklärt ist, wie genau die kovalent gebundenen Zucker in der biologischen Aktivität involviert sind, so wurde bereits früh erkannt, dass eine Modifikation oder ein Fehlen des Zuckers in einem Wirkstoff einen erheblichen Einfluss auf dessen Aktivität hat.^[55–57] Zumeist handelt es sich um Desoxyzucker, welche über eine Aminofunktion verfügen.

Die beiden häufigsten Kohlenhydrate stellen die beiden Desoxyzucker D-Desosamin (**16**) und L-Cladinose (**17**) dar, welche beispielsweise in dem Macrolid-Antibiotikum Erythromycin (**1**) vorkommen. Aber auch andere Zucker wie L-Oleandrose (**18**) oder D-Mycaminose (**19**), welche in den Macrolid-Antibiotika Oleandomycin beziehungsweise Tylosin vorkommen, stellen weitere Beispiele dar (**Abb. 1.8**).^[42,58,59]

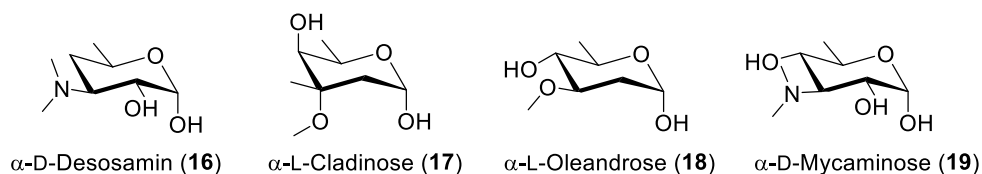
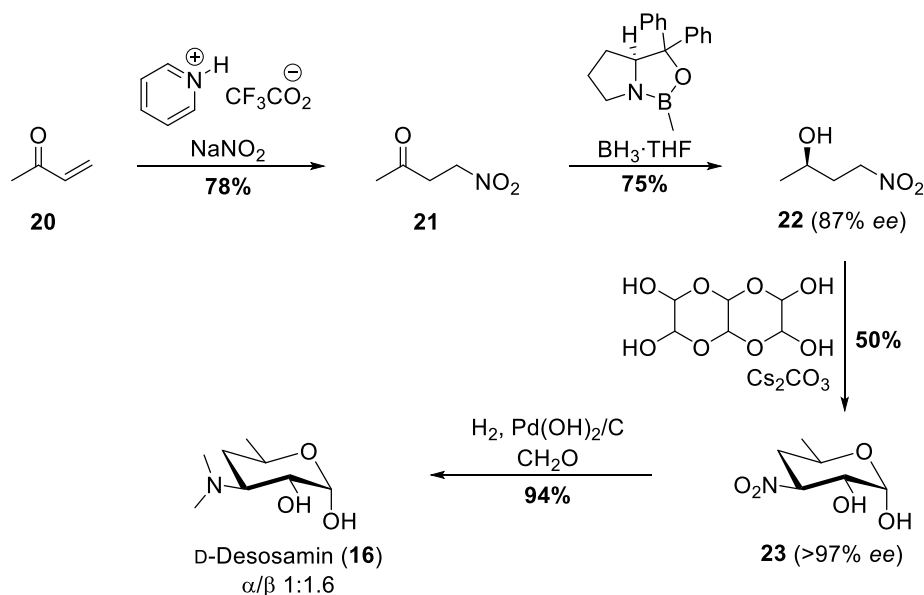


Abb. 1.8: Darstellung der Desoxyzucker D-Desosamin (**16**), L-Cladinose (**17**), L-Oleandrose (**18**) sowie D-Mycaminose (**19**).^[42,58,59]

1.2.4 Der Aminozyucker D-Desosamin

Der Aminozyucker D-Desosamin (**16**) ist der in Macrolid-Antibiotika womöglich verbreitetste Zucker und spielt auch im Rahmen dieser Arbeit eine gesonderte Rolle. Aus diesem Grund soll dieser in dem folgenden Abschnitt etwas genauer beschrieben werden. Wie bereits in **Abb. 1.8** dargestellt, handelt es sich dabei um einen desoxygenierten Aminozyucker, welcher biosynthetisch unter Beteiligung verschiedener Enzyme produziert wird.^[60–63] Aufgrund der großen Relevanz des Aminozyuckers in antimikrobiellen Wirkstoffen und damit auch in der Forschung an neuartigen Macroliden wurden bereits einige Totalsynthesen publiziert.^[64–69] Dabei handelt es sich jedoch meist um vielstufige Synthesen mit verhältnismäßig geringen Gesamtausbeuten. Eine der ersten Totalsynthesen gelang beispielsweise RICHARDSON im Jahr 1964. In dieser Synthese konnte D-Desosamin-Hydrochlorid über acht Stufen mit einer Gesamtausbeute von weniger als 2% dargestellt werden.^[66] 40 Jahre später wurde von McDONALD *et al.* eine elfstufige Totalsynthese zur Darstellung von peracetyliertem D-Desosamin mit einer Gesamtausbeute von 13% publiziert. Schlüsselschritt dieser Synthesesequenz stellte eine Wolfram-katalysierte Alkinol-Cycloisomerisierung dar.^[68] Die bislang kürzeste Totalsynthese wurde von MYERS *et al.* erzielt. Diese im Jahr 2016 publizierte Darstellung von D-Desosamin ausgehend von 1-Buten-3-on (**20**) beinhaltet lediglich vier Syntheseschritte ohne eine säulenchromatographische Reinigung. Der Aminozyucker konnte so mit einer Gesamtausbeute von 27% dargestellt werden (**Schema 1.3**). Dabei erfolgte zunächst eine konjugierte Addition von Natriumnitrit an 1-Buten-3-on (**20**). Anschließend

wurde das Keton **21** stereoselektiv unter Verwendung des COREY-BAKSHI-SHIBATA-Reagenzes zu dem Alkohol **22** reduziert. In dem darauffolgenden Schlüsselschritt wurde dieser zu dem α -D-Nitrozucker **23** umgesetzt, wobei das α -Anomer aufgrund einer geringeren Löslichkeit ausgefallen ist. Durch eine anschließende Reduktion und reduktive Aminierung wurde schließlich D-Desosamin (**16**) erhalten.^[64]

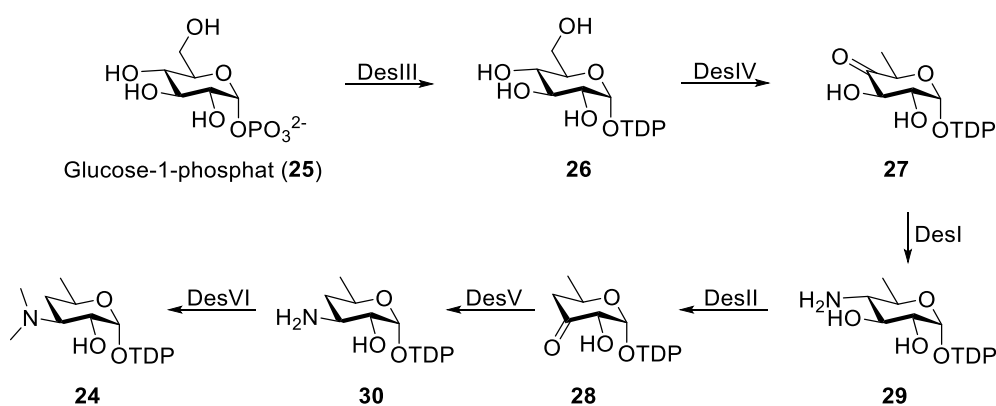


Schema 1.3: Darstellung der von MYERS *et al.* im Jahr 2016 publizierten vierstufigen Totalsynthese von D-Desosamin ausgehend von 1-Buten-3-on (**20**).^[64]

Alternativ zu den hier vorgestellten totalsynthetischen Ansätzen zur Darstellung von D-Desosamin (**16**) kann auch eine Abspaltung des Zuckers von Erythromycin (**1**) erfolgen. Nach einer Hydrolyse unter sauren Bedingungen kann der Aminozucker als Hydrochlorid isoliert werden und ist so nach nur einem Schritt für weitere Synthesen zugänglich.^[70] Ein weiterer Vorteil dieser Methode ist der relativ kostengünstige Zugang zu dem Naturstoff Erythromycin (**1**). Dieser kann zu einem Preis von unter 2 €/g erworben werden (Stand September 2021).^[71]

Biosynthetisch wird D-Desosamin beziehungsweise der Thymidindiphosphat-aktivierte Zucker TDP-Desosamin (**24**) wie die meisten Desoxyzucker ausgehend von D-Glucose-1-phosphat (**25**) dargestellt (**Schema 1.4**). Beteiligt sind dabei die Enzyme DesI, DesII, DesIII, DesVI, DesV und DesVI, wobei zunächst TDP-Glucose gebildet wird (**26**, DesIII). Anschließend wird

die Hydroxy-Gruppe an der C4-Position des Zuckers zu dem entsprechenden Keton oxidiert (**27**, DesIV). Eine anschließende Desoxygenierung an der C4-Position des Zuckers führt zu der Bildung der Verbindung **28** (DesI und DesII). Diese wiederum wird biosynthetisch über eine reduktive Aminierung und anschließende Methylierung zu TDP-Desosamin (**24**, DesV und DesVI) umgesetzt.^[72,73] Dabei werden in der Literatur für die Bildung der Verbindung **28** verschiedene Ansätze diskutiert. So kann neben der hier dargestellten Biosynthese zunächst auch eine Tautomerisierung der Verbindung **27** erfolgen (DesVIII), welche anschließend zu der Verbindung **28** desoxygeniert wird (DesI und DesII).^[74] Eine nachfolgende Glycosylierung wird durch das Enzym DesVII katalysiert.^[60,74]



Schema 1.4: Biosynthese des Aminozuckers D-Desosamin beziehungsweise des Thymidindiphosphat-aktivierten Zuckers TDP-Desosamin (**24**).^[72,73]

1.3 Das Macrolid-Antibiotikum Methymycin

Methymycin (**12**) stellt unter den Macrolid-Antibiotika einen Sonderfall dar. Im Gegensatz zu den geläufigsten Macrolid-Antibiotika handelt es sich bei Methymycin (**12**) lediglich um ein 12-gliedriges Macrolacton mit einer O-glycosidischen Bindung zu D-Desosamin. Weitere Merkmale sind ein α,β -ungesättigtes Keton, eine Hydroxy-Gruppe an der C10-Position sowie vier Methyl-Gruppen (an der C2-, C4-, C6- und C10-Position) und eine Ethyl-Gruppe an der C11-Position des Polyketid-Rückgrats (siehe **Abb. 1.9**). Die molekulare Masse beträgt damit 469.62 g/mol.^[43]

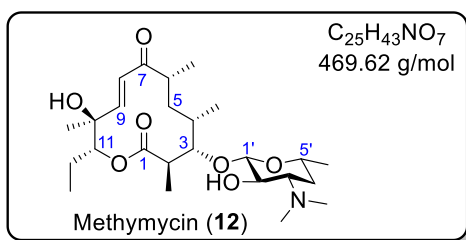
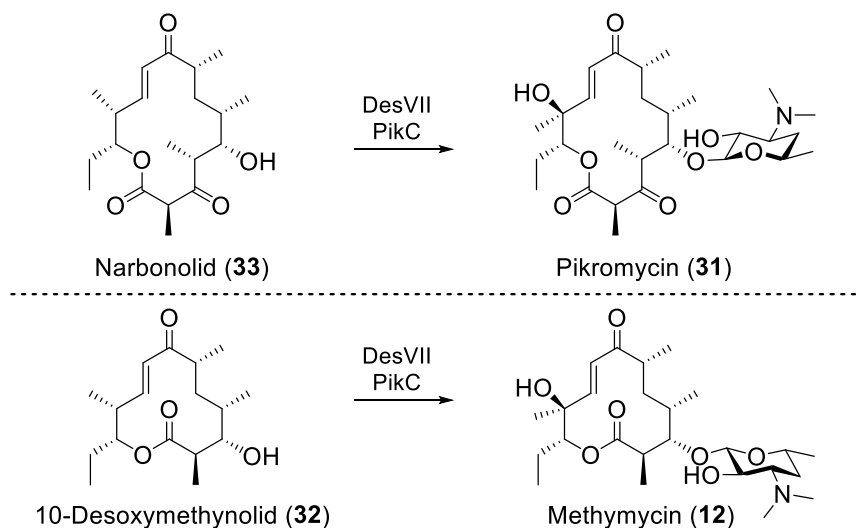


Abb. 1.9: Struktur von Methymycin (**12**). Das Molekül weist eine molekulare Masse von 469.62 g/mol auf ($C_{25}H_{43}NO_7$).^[43]

Methymycin (**12**) wurde erstmals in den 50er Jahren aus Bakterien des Stammes *Streptomyces venezuelae* isoliert und anschließend durch das US-amerikanische *United States Patent Office* patentiert.^[75] Die Biosynthese erfolgt analog zu der Biosynthese von Erythromycin A (**1**) (**Schema 1.2**), jedoch unter Beteiligung anderer Polyketid Synthasen, den sogenannten *Pik* Polyketid Synthasen. Die Abkürzung *Pik* steht dabei für Pikromycin (**31**), ein 14-gliedriges Macrolid-Antibiotikum, welches über den gleichen Biosyntheseweg aufgebaut wird und damit in enger biologischer Verwandtschaft zu Methymycin (**12**) steht (**Schema 1.5**). Biochemisch werden zunächst 10-Desoxymethynolid (**32**) oder Narbonolid (**33**) synthetisiert, welche anschließend enzymatisch zu Methymycin (**12**), Pikromycin (**31**) oder Derivaten dieser Naturstoffe umgesetzt werden.^[76]



Schema 1.5: Struktur von Pikromycin (**31**), welches biosynthetisch ausgehend von Narbonolid (**33**) gebildet wird. Methymycin (**12**) entsteht biosynthetisch durch eine Glycosylierung und nachfolgende Hydroxylierung von 10-Desoxymethynolid (**32**).^[60,77]

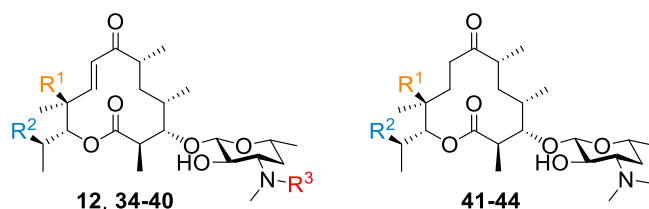
Die Interpretation der im Jahr 2009 von A. YONATH *et al.* publizierten Daten einer Kristallstruktur von Methymycin (**12**) als Komplex mit der großen ribosomalen Untereinheit von Bakterien des Stammes *deinococcus radiodurans* führte zu der Annahme, dass Methymycin (**12**) nicht wie andere Macrolid-Antibiotika im NPET binden, sondern direkt benachbart dazu im PTC.^[78] Diese These wurde jedoch im Jahr 2017 widerlegt, als durch A. S. MANKIN *et al.* gezeigt wurde, dass Methymycin (**12**) wie auch andere Macrolid-Antibiotika im NPET binden und dort die Proteinbiosynthese der Bakterien hemmen beziehungsweise unterbinden.^[43] Dies führte zu der Annahme, dass die zuvor publizierten Daten^[78] falsch interpretiert wurden oder die Bindung artenspezifisch ist.^[43] Es wurde auch gezeigt, dass etwa 40% aller Proteine trotz hoher Methymycin- oder auch Pikromycin-Konzentrationen weiter synthetisiert werden können. Diese Tatsache wiederum zeigt eine hohe Spezifität der inhibitorischen Eigenschaften. Möglicherweise wird die Biosynthese der Proteine gehemmt, welche essenziell für ein Wachstum der Bakterien sind. Eine mögliche Ursache könnte darin liegen, dass Methymycin (**12**) sowie auch Pikromycin (**31**) relativ klein sind und im NPET damit genug Platz für die Biosynthese von Proteinen bleibt, welche bei Bindung größerer Macrolide im NPET inhibiert wird.^[43]

1.3.1 Methymycin-Derivate

Neben Methymycin (**12**) sind auch einige Derivate dieser Verbindung bekannt. Dabei kann es sich ebenfalls um Naturstoffe sowie auch semisynthetische oder totalsynthetische Derivate handeln. Einige bekannte Derivate sind in **Tab. 1.1** zusammengefasst.^[79–81] Die wohl wichtigsten Vertreter sind YC-17 (**34**), Neomethymycin (**35**) sowie Novamethymycin (**36**). Bei dem Macrolid YC-17 (**34**) fehlt die Hydroxy-Gruppe an der C10-Position des Macrolactons. Neomethymycin (**35**) trägt ebenfalls keine Hydroxy-Gruppe an der C10-Position des Macrolactons, stattdessen befindet sich jedoch ein sekundärer Alkohol an der Ethyl-Seitenkette. Novamethymycin (**36**) weist beide dieser Hydroxy-Gruppen auf.^[79] Bei dem weniger bekannten Ketomethymycin (**37**) ist der sekundäre Alkohol in der Ethylkette zum Keton oxidiert.^[81] Neben den ebenfalls in **Tab. 1.1** dargestellten Desmethyl- (**38–40**)^[79] und Dihydro-Derivaten (**41–44**)^[80] sind jedoch auch eine Reihe weitere Derivate bekannt (nicht abgebildet). Ein Beispiel stellt das *N*-Oxid von Methymycin dar.^[79] Aber auch YC-17-Derivate mit Modifizierungen am Zuckerbaustein^[82] sowie Methymycin-Derivate mit cyclischen

Carbamaten an der C9- beziehungsweise C10-Position des Macrolactons oder von Erythromycin A (**1**) abgeleitete Strukturen^[83] sind in der Literatur bekannt.

Tab. 1.1: Übersicht einiger bekannter Methymycin-Derivate. Neben den geläufigsten Derivaten YC-17 (**34**), Neomethymycin (**35**) und Novamethymycin (**36**) sind auch das weniger bekannte Ketomethymycin (**37**) sowie die Desmethyl- **38-40** und Dihydro-Derivate **41-44** dargestellt.^[79-81]



Eintrag	Trivialname	Nr.	R ¹	R ²	R ³
1	Methymycin	12	OH	H	CH ₃
2	YC-17	34	H	H	CH ₃
3	Neomethymycin	35	H	OH	CH ₃
4	Novamethymycin	36	OH	OH	CH ₃
5	Ketomethymycin	37	H	=O	CH ₃
6	3'-Desmethylnmethymycin	38	OH	H	H
7	3'-Desmethyldesoxymethymycin	39	H	H	H
8	3'-Desmethylnneomethymycin	40	H	OH	H
10	Dihydromethymycin	41	OH	H	-
11	Dihydro-YC-17	42	H	H	-
12	Dihydroneomethymycin	43	H	OH	-
13	Dihydroneomethymycin	44	OH	OH	-

Untersuchungen zur antimikrobiellen und auch antiinflammatorischen Aktivität verschiedener Methymycin-Derivate zeigen, dass eine Modifizierung der Molekülstruktur mit einer Änderung der Aktivität einhergeht. So konnten YOON *et al.* beispielsweise zeigen, dass eine Reduktion der Doppelbindung scheinbar keinen entscheidenden Effekt auf die antimikrobielle Aktivität hat.^[80] DING *et al.* haben gezeigt, dass eine Oxidation der Dimethylamino-Gruppe zum entsprechenden *N*-Oxid einen negativen Effekt auf die entzündungshemmenden Eigenschaften hat und das Entfernen der Hydroxy-Gruppen am Macrolacton einen wirkverstärkenden Effekt.^[79]

1.3.2 Bekannte Totalsynthesen von Methymycin

Bis heute sind zwar einige Totalsynthesen des Methymycin Aglycons (Methynolid) oder auch von 10-Desoxymethynolid bekannt,^[84–90] jedoch nur zwei Totalsynthesen des glycosylierten Macrolids. Die erste Totalsynthese wurde in dem Jahr 1975 von MASAMUNE *et al.* veröffentlicht^[91,92] und die zweite in dem Jahr 2009 von KANG *et al.*^[93] Letztere soll im folgenden Abschnitt genauer erläutert werden.

Die Totalsynthese nach KANG *et al.* basiert auf der Synthese von drei Bausteinen, dem Alkohol **45**, der Säure **46** und dem Glycosyl-Donor **47** (**Abb. 1.10**). Diese wurden in drei separaten, linearen Syntheserouten dargestellt und anschließend über drei Schlüsselschritte miteinander verknüpft.^[93,94]

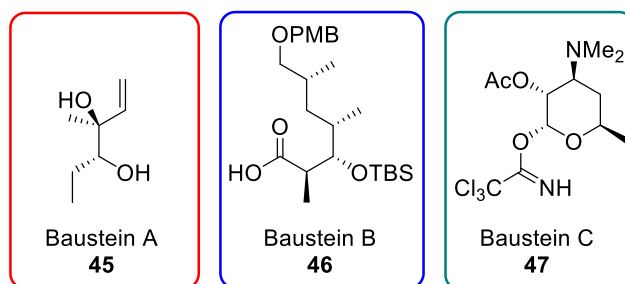
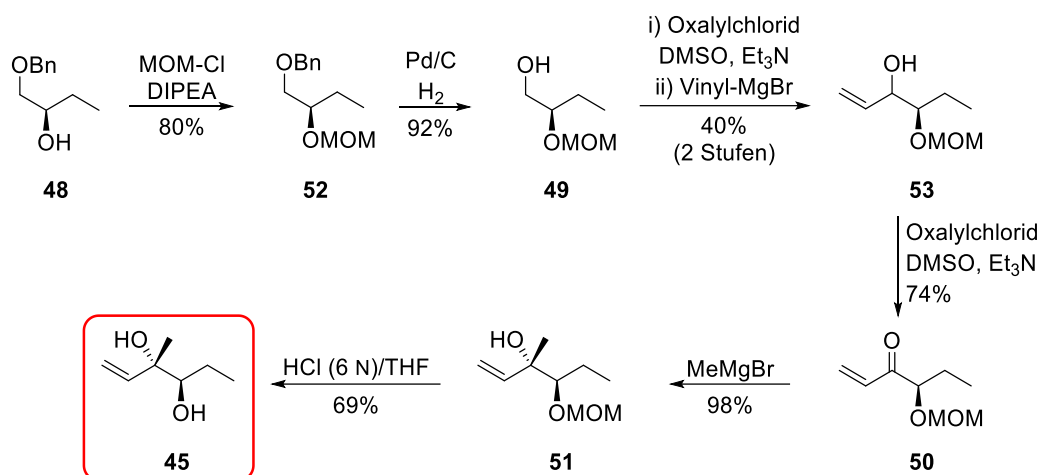


Abb. 1.10: Darstellung der drei Bausteine, welche nach KANG *et al.* für die Synthese von Methymycin (**12**) verknüpft wurden.^[93,94]

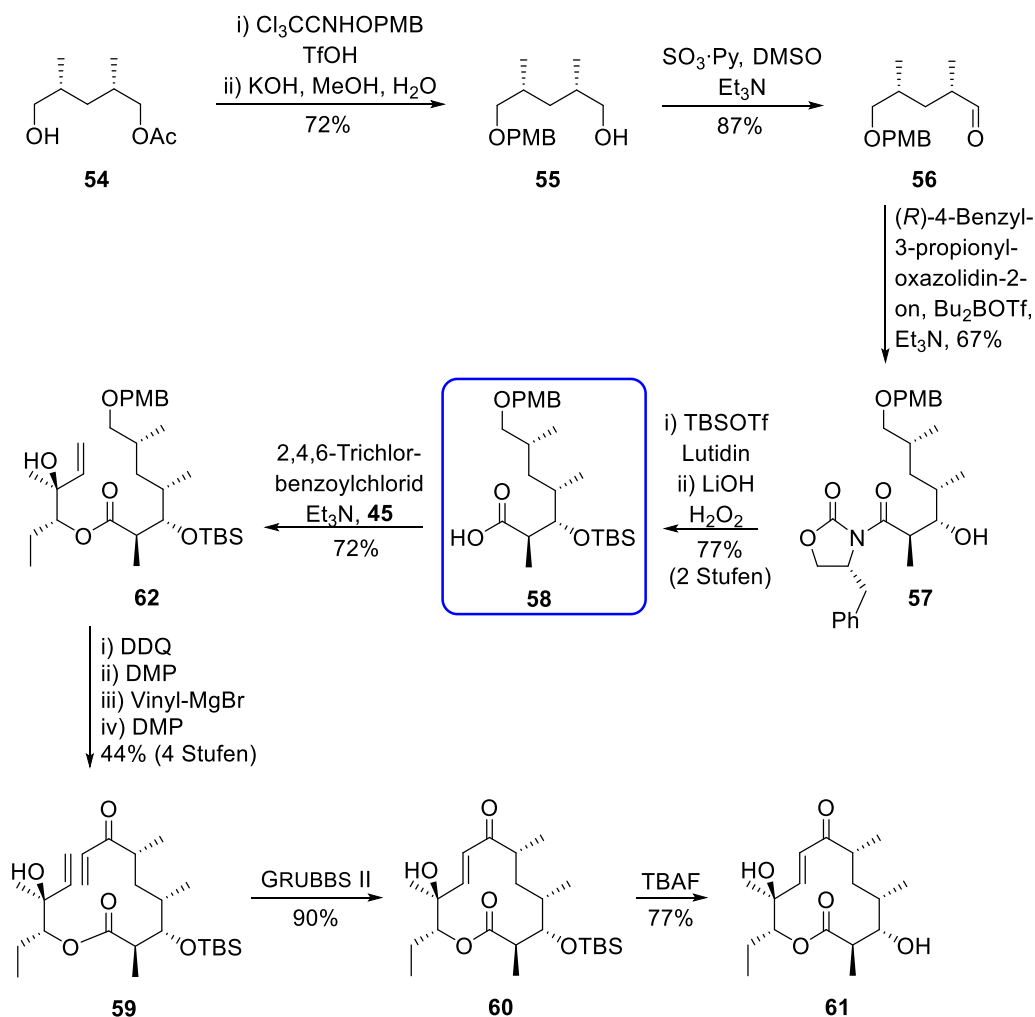
Die Synthese des Bausteins A erfolgte ausgehend von dem Benzyl-geschützten Alkohol **48**. Dieser wurde zuvor über eine literaturbekannte Synthese aus (S)-Glycidol dargestellt.^[95] Es erfolgte eine Schützung des sekundären Alkohols und anschließend eine Entschützung des primären Alkohols, um so eine Funktionalisierung an diesem zu ermöglichen. Der primäre Alkohol **49** wurde zum entsprechenden Aldehyd oxidiert und nach einer GRIGNARD-Addition von Vinylmagnesiumbromid erneut oxidiert, um das Vinylketon **50** zu erhalten. Anschließend erfolgte eine Addition von Methylmagnesiumbromid. Aufgrund einer Chelatkontrolle unter diesen Reaktionsbedingungen wurde dabei ausschließlich das gewünschte Diastereomer **51** erhalten. Zuletzt erfolgte die Entschützung des sekundären Alkohols unter sauren Bedingungen, um das erste Kernelement für die Synthese von Methymycin (**12**) fertigzustellen (**Schema 1.6**).^[93]



Schema 1.6: Synthese des Bausteins A nach KANG *et al.*^[93]

Die Synthese des Bausteins B wurde bereits in dem Jahr 2008 von KANG *et al.* in der Synthese von 10-Desoxymethynolid beschrieben (**Schema 1.7**).^[94] Ausgehend vom Alkohol **54** erfolgte zunächst eine Schützung des primären Alkohols als *para*-Methoxybenzylether (PMB-Ether). Der Alkohol **54** konnte zuvor aus dem entsprechenden *meso*-Diol durch eine enzymatische Reaktion mit *porcine pancreatic lipase* (PPL) und Vinylacetat erhalten werden.^[96] Die Acetatgeschützte Hydroxy-Gruppe wurde anschließend hydrolysiert und der resultierende primäre Alkohol **55** zum entsprechenden Aldehyd **56** oxidiert. Die Verbindung **57** wurde durch das Einfügen einer Propionateinheit mittels einer diastereoselektiven Aldoladdition dargestellt. Der sekundäre Alkohol wurde als Silylether geschützt und das Auxiliar wurde anschließend abgespalten, sodass die entsprechende Säure **58** erhalten wurde.^[94]

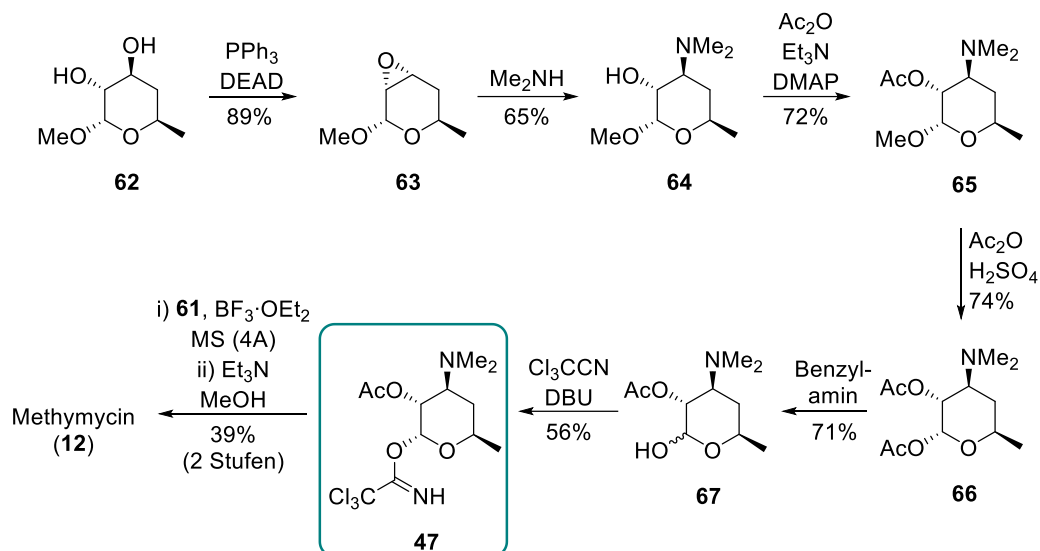
Der so erhaltene Baustein B wurde unter Verwendung von YAMAGUCHI-Bedingungen mit dem Alkohol **45** verestert. Es erfolgte eine PMB-Entschützung und eine Oxidation mittels DESS-MARTIN-Periodinan (DMP). Der erhaltene Aldehyd wurde unter Verwendung von Vinylmagnesiumbromid in einer GRIGNARD-Addition zum entsprechenden Allylalkohol umgesetzt und anschließend mittels DMP zum Vinylketon **59** oxidiert. Dieses 1, ω -Dien wurde nun in einer Ringschlussmetathese (RCM) unter Verwendung des Ruthenium-basierten Grubbs II-Katalysators zum Macrolacton **60** umgesetzt. Eine anschließende Entschützung des sekundären Alkohols mittels Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) komplettierte die Darstellung von Methynolid (**61**).^[93]



Schema 1.7: Synthese der Säure **58** und Verknüpfung mit Baustein A zur Darstellung von Methynolid (**61**) nach KANG *et al.*^[93,94,96]

Für die nachfolgende Glycosylierung wurde das entsprechende D-Desosamin-Trichloracetimidat als Glycosyl-Donor-Verbindung dargestellt (Baustein C). Die Synthese dieses Glycosyl-Donors **47** erfolgte ausgehend von Verbindung **62** (Schema 1.8). Ausgehend von Verbindung **62** wurde zunächst das Epoxid **63** mittels einer MITSUNOBU-Reaktion dargestellt. Anschließend erfolgte eine regioselektive Epoxidöffnung unter Verwendung von Dimethylamin. Die freie Hydroxy-Gruppe des D-Desosamin Derivates **64** wurde als Acetat geschützt und die Methoxygruppe unter Verwendung von Essigsäureanhydrid und Schwefelsäure in eine Acetat-Schutzgruppe überführt. Schließlich erfolgte eine selektive Entschützung der C1-Hydroxyfunktion und die Darstellung des Trichloracetimidates **47** als Glycosyl-Donorverbindung. Zuletzt erfolgte die Glycosylierung von Methynolid (**61**) mit dem

Glycosyl-Donor **47** sowie die Entschützung der verbleibenden Acetat-geschützten Hydroxy-Gruppe.



Schema 1.8: Darstellung des Glycosyl-Donors **47** und Verknüpfung mit Methynolid (**61**) zur Synthese von Methymycin (**12**) nach KANG *et al.*^[93]

2 Aufgabenstellung

Das Ziel dieser Arbeit stellte die Synthese verschiedener Methymycin-Derivate dar. Dabei sollte die Leitfrage, welche funktionellen Gruppen und Substituenten essenziell für die antibiotische Aktivität des Naturstoffes sind, stets im Fokus dieser Arbeit stehen. Basierend auf den Ergebnissen von YONATH *et al.* wurde angenommen, dass unter anderem das Lacton, die Methylgruppe an der C2-Position und die Ethylgruppe an der C11-Position des Polyketid-Rückgrates sowie der D-Desosamin-Baustein essenziell für die Interaktion mit dem biologischen Target sind.^[78] Dennoch sollte untersucht werden, ob auch weitere funktionelle Gruppen und Substituenten oder Methyl-Verzweigungen unabdingbar sind oder gegebenenfalls auch trotz des Fehlens eines dieser Struktur motive antibakterielle Eigenschaften hervorgerufen werden. Ein allgemeiner retrosynthetischer Ansatz für die Darstellung der im Rahmen dieser Arbeit geplanten Synthesen ist in der folgenden Abbildung zu sehen (**Abb. 2.1**). Eine genauere retrosynthetische Analyse der darzustellenden Verbindungen soll in den entsprechenden Abschnitten vorgestellt werden.

Allen Synthesen gemein ist jedoch, dass das Kohlenstoff-Grundgerüst ausgehend von kommerziell erhältlichen Diolen in einem modularen Ansatz aufgebaut werden sollte. Geplante Schlüsselschritte stellen damit unter anderem eine EVANS-Aldolreaktion für die stereoselektive Erweiterung der Kohlenstoff-Kette und eine Glycosylierung für die Einführung des D-Desosamin-Bausteins dar. Das Lacton sollte entweder über eine Macrolactonisierung aufgebaut werden, oder in Anlehnung an die von KANG *et al.* publizierte Totalsynthese für die Darstellung von dem Naturstoff Methymycin,^[93,94] über eine Veresterung und eine anschließende Ringschlussmetathese. Die Konfiguration des Stereozentrums an der C11-Position des Kohlenstoff-Grundgerüsts sollte nicht definiert werden, um die Darstellung beider Diastereomere in einer Syntheseroute zu ermöglichen und diese nach Möglichkeit erst nach dem letzten Syntheseschritt oder auf einer späten Stufe zu trennen oder alternativ als Gemisch für die biologischen Assays einzusetzen. Für eine solche nicht-stereoselektive Einführung der Ethylgruppe kann eine GRIGNARD-Addition des entsprechenden metallorganischen Reagenzes erfolgen. Das α,β -ungesättigte Keton sollte ebenfalls in Anlehnung an die von KANG *et al.* publizierte Synthese^[94] durch eine GRIGNARD-Addition und eine anschließende Oxidation dargestellt werden.

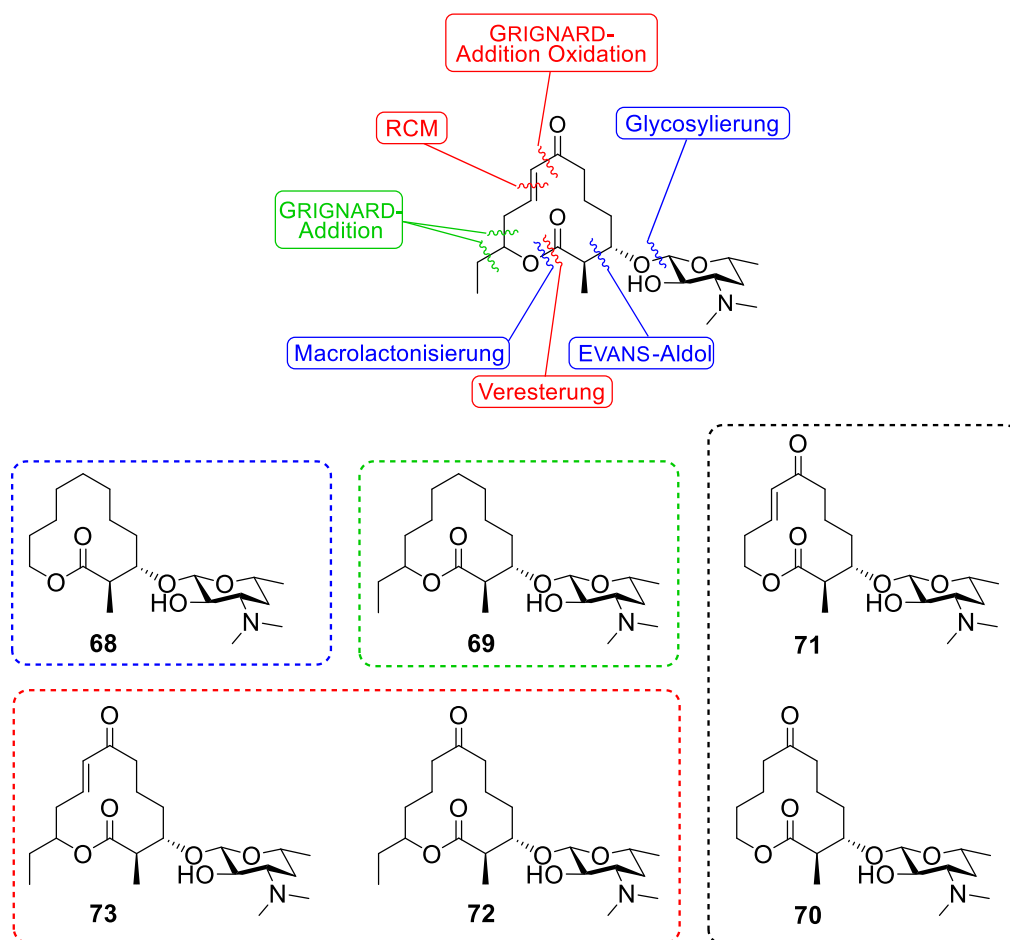


Abb. 2.1: Allgemeiner retrosynthetischer Ansatz zur Darstellung von Methymycin-Derivaten. Dargestellt sind ausschließlich die Schlüsselschritte der geplanten Synthesen.

Für die Ermittlung der antimikrobiellen Eigenschaften der dargestellten Verbindungen sollten in Kooperation mit dem Arbeitskreis von Herrn PROF. DR. DANIEL WILSON (Institut für Biochemie und Molekularbiologie, Universität Hamburg) und dem Arbeitskreis von Herrn PROF. DR. SEBASTIAN WICHA (Institut für Pharmazie, Universität Hamburg) Translationsassays sowie *whole-cell* Assays durchgeführt werden. Mit diesen Untersuchungen beschäftigt sich der letzte Abschnitt dieser Arbeit (**Abschnitt 3.6**).

3 Ergebnisse und Diskussion

Die Untersuchung von Struktur-Aktivitätsbeziehungen (SAR) biologisch aktiver Substanzen spielt in der Forschung eine essenzielle Rolle. Im Rahmen dieser Arbeit sollen Untersuchungen zur SAR des 12-gliedrigen Macrolid-Antibiotikums Methymycin (**12**) im Hinblick auf die Kernfrage, welche funktionellen Gruppen und Substituenten unerlässlich für die antibiotische Aktivität der Verbindung sind, erfolgen. Es sollte damit nach Möglichkeit eine Minimalstruktur gefunden werden, welche trotz des Fehlens vieler der in dem Naturstoff vorkommenden funktionellen Gruppen und Substituenten noch antibiotische Eigenschaft aufweist. Dazu sollten in einem *de novo* synthetischen Ansatz verschiedene Methymycin-Derivate dargestellt und auf ihre antimikrobiellen Eigenschaften untersucht werden. Eine Übersicht der anvisierten Derivate geordnet nach ihrer zunehmenden strukturellen Ähnlichkeit zu Methymycin (**12**) ist in **Abb. 3.1** gezeigt. Das glycosylierte Cyclododecanol **74** diente als Ausgangspunkt. Da von dieser Verbindung keine antibiotische Aktivität erwartet wurde, sollte diese Verbindung als eine Art negativer Startpunkt angesehen werden. Um nun festzustellen, welche der funktionellen Gruppen und Substituenten essenziell für die biologische Aktivität des Naturstoffs sind, sollten ausgehend davon schrittweise weitere funktionelle Gruppen und Substituenten, wie die Methylgruppe an der C2-Position des Macrolactons, die Ethylgruppe an der C11-Position des Macrolactons sowie auch das α,β -ungesättigte Keton beziehungsweise das Keton ohne benachbarte Doppelbindung eingeführt werden. Eine Variation des Zuckerbausteins sollte hingegen nicht erfolgen, da angenommen wird, dass von diesem eine essenzielle Wechselwirkung mit dem biologischen Target ausgeht.^[78] Als Glycosyl-Donor-Verbindung wurde damit immer ein D-Desosamin-Derivat verwendet. Auch eine Variation oder das Weglassen der Methylgruppe an der C2-Position des Macrolactons war bei der Synthese der Derivate nicht geplant, da ausgehend von dieser auch eine essenzielle Wechselwirkung mit dem biologischen Target angenommen wird.^[78]

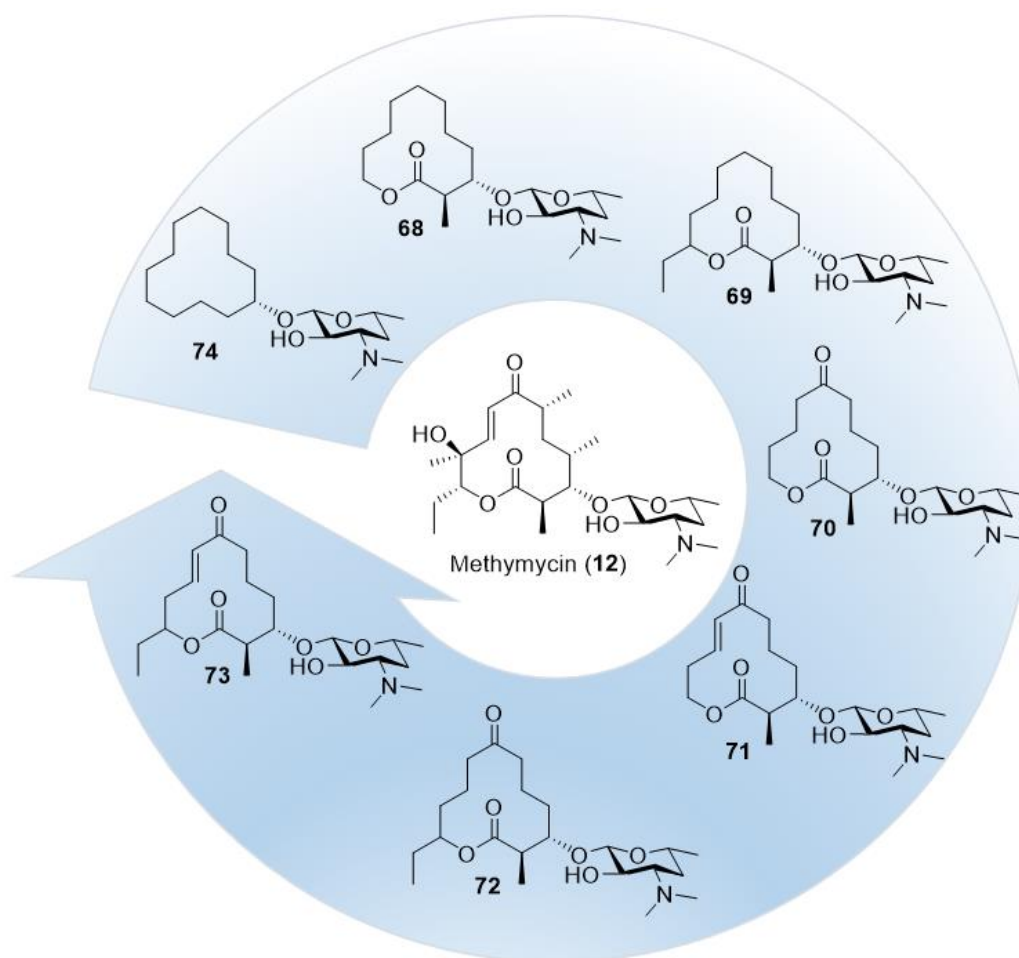
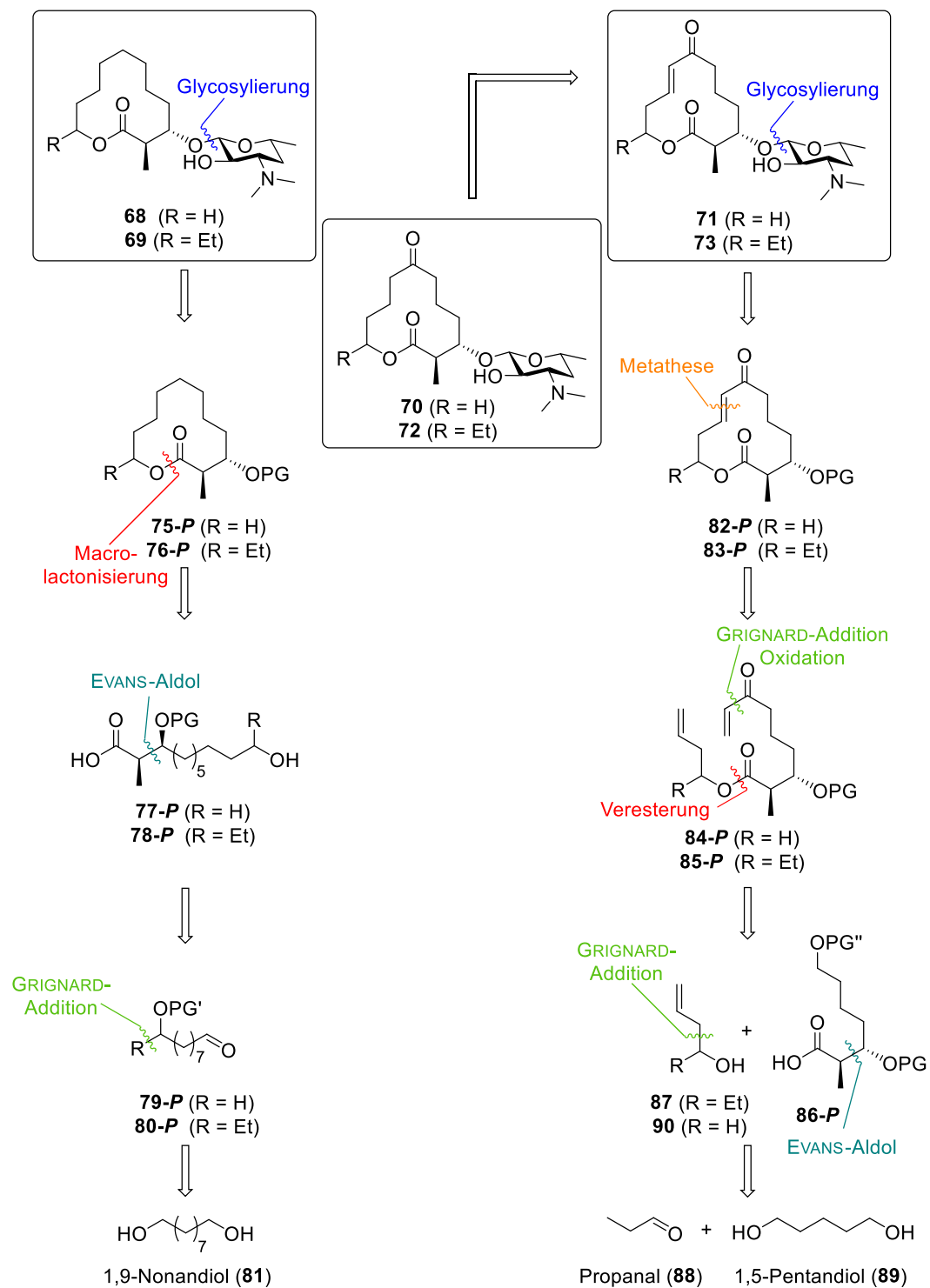


Abb. 3.1: Übersicht von Methymycin-Derivaten, welche im Rahmen dieser Arbeit synthetisch dargestellt werden sollten. Die Verbindungen **68** bis **74** sind geordnet nach zunehmender struktureller Ähnlichkeit zu dem Naturstoff Methymycin (**12**).

In dem folgenden Schema wird der allgemeine retrosynthetische Ansatz für die Darstellung der geplanten Zielmoleküle **68** bis **73** gezeigt (**Schema 3.1**). Die Derivate **70** und **72** können ausgehend von den α,β -ungesättigten Verbindungen **71** und **73** durch eine Hydrierung der Doppelbindung dargestellt werden. Die Methymycin-Derivate **68**, **69**, **71** und **73** sollten ausgehend von den entsprechenden Macrolactonen durch eine Glycosylierung mit einem geeigneten D-Desosamin Glycosyl-Donor synthetisiert werden. Die Macrolactone **75-P** und **76-P** können durch eine Macrolactonisierung der ω -Hydroxysäuren **77-P** und **78-P** dargestellt werden. Diese wiederum sollten aus einer diastereoselektiven EVANS-Aldolreaktion mit den Aldehyden **79-P** und **80-P** resultieren. Bei der Darstellung des Ethyl-substituierten Derivates **69** kann dieser Substituent mittels einer GRIGNARD-Addition eingeführt werden, sodass für die

Verbindungen **68** und **69** kommerziell erhältliches 1,9-Nonandiol (**81**) als Ausgangsmaterial eingesetzt werden kann. Die Darstellung der Derivate **70** bis **73** sollte in Anlehnung an eine von KANG *et al.* publizierte Totalsynthese von Methymycin erfolgen.^[93] Dabei sollte der Ringschluss zu den Macrolactonen **82-P** beziehungsweise **83-P** über eine Metathese ausgehend von den Dienen **84-P** und **85-P** erfolgen. Diese können mittels einer Veresterung des entsprechenden Alkenols mit der Carbonsäure **86-P** dargestellt werden. Die zweite terminale Doppelbindung kann über eine GRIGNARD-Addition von Vinylmagnesiumbromid und eine anschließende Oxidation des resultierenden Alkohols erhalten werden. Die Carbonsäure **86-P** wiederum ist das Produkt einer diastereoselektiven EVANS-Aldolreaktion und das Alkenol **87** das Produkt einer GRIGNARD-Addition von Allylmagnesiumbromid an Propanal (**88**). Als Ausgangsmaterial für die Verbindungen **70** bis **73** ergeben sich damit kommerziell erhältliches 1,5-Pentandiol (**89**) sowie Propanal (**88**) beziehungsweise 3-Buten-1-ol (**90**).

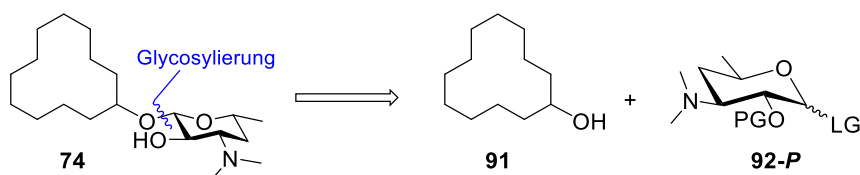


Schema 3.1: Allgemeiner retrosynthetischer Ansatz für die Darstellung der geplanten Zielmoleküle **68** bis **73**.

In den folgenden Abschnitten werden die Synthesen der im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Methymycin-Derivate vorgestellt. Die Untersuchungen der antimikrobiellen Aktivität dieser Verbindungen wird nachfolgend in dem **Abschnitt 3.6** separat diskutiert. Es wurden in diesem Kontext sowohl *whole-cell* Assays sowie auch Translationsassays durchgeführt.

3.1 Synthese des glycosylierten Cyclododecanols **74**

Das glycosylierte Cyclododecanol **74** sollte als Ausgangspunkt für die SAR des 12-gliedrigen Macrolid-Antibiotikums Methymycin (**12**) dienen, da für diese Verbindung keinerlei biologische Aktivität erwartet wurde und somit als eine Art negativer Startpunkt angesehen wurde. Zudem ist Cyclododecanol (**91**) kommerziell kostengünstig erhältlich und kann als Testsubstrat für die Glycosylierungs-Reaktion verwendet werden, welche im Rahmen dieser Arbeit als wichtige Schlüsselreaktion angesehen wurde. Eine Übersicht des retrosynthetischen Ansatzes ist in dem folgenden **Schema 3.2** dargestellt. Die Verbindung **74** kann ausgehend von Cyclododecanol (**91**) und einer aktivierten D-Desosamin Glycosyl-Donor-Verbindung **92-P** durch eine Glycosylierung und anschließenden Schutzgruppen-Entfernung erhalten werden.

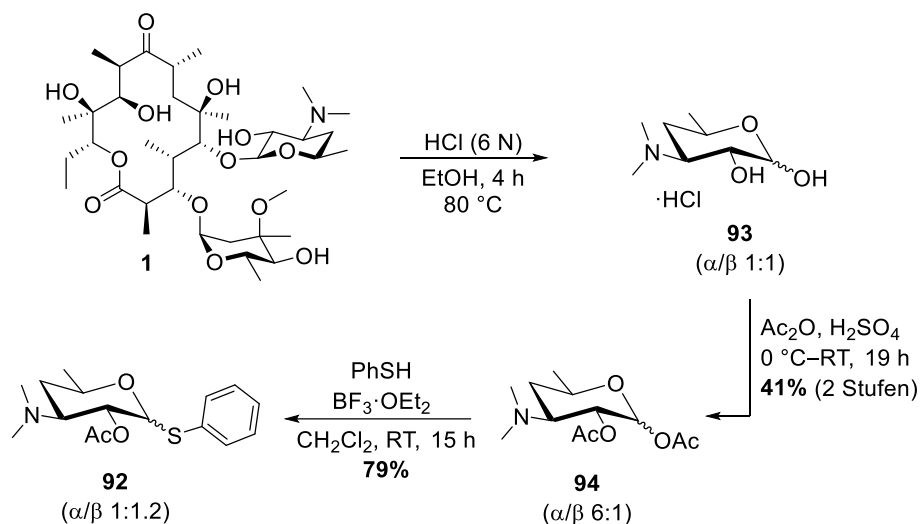


Schema 3.2: Retrosyntheseschema zur Darstellung des glycosylierten Cyclododecanols **74**.

3.1.1 Darstellung der Thio-Donor-Verbindung **92**

Wie im **Abschnitt 1.2.4** bereits beschrieben wurde, ist ein totalsynthetischer Ansatz zur Darstellung von D-Desosamin beziehungsweise einer daraus hervorgehenden Glycosyl-Donor-Verbindung meist sehr zeit- und kostenintensiv. Aus diesem Grund sollte der Aminozucker aus dem Macrolid-Antibiotikum Erythromycin (**1**) durch saure Hydrolyse gewonnen werden. Studien dazu zeigten, dass D-Desosamin Hydrochlorid (**93**) nach einer Hydrolyse unter Verwendung von halbkonzentrierter Salzsäure (6 N) isoliert werden kann.^[97] Da Erythromycin (**1**) kommerziell relativ kostengünstig erworben werden kann, wurde diese Methode im Rahmen dieser Arbeit angewandt, um einen möglichst schnellen Zugang zu diesem Aminozucker zu gewährleisten. Erythromycin (**1**) wurde dazu in Ethanol gelöst und nach Zugabe von Salzsäure (6 N) für vier Stunden refluxiert. Anschließend konnten organische Zersetzungsprodukte durch Extraktion entfernt und das wasserlösliche D-Desosamin Hydrochlorid (**93**) als α,β -Gemisch isoliert werden. Die NMR-spektroskopische Analytik der Verbindung **93** zeigte, dass diese bereits verhältnismäßig sauber isoliert werden konnte. Da eine klassische Normalphasen-Chromatographie der polaren Verbindung jedoch nicht möglich

ist, wurde an dieser Stelle auf eine weitere Reinigung verzichtet und Verunreinigungen erst nach der Acetylierung der freien Hydroxy-Gruppen entfernt. Die peracetylierte Verbindung **94** konnte über zwei Stufen mit einer Ausbeute von 41% (α/β 6:1) erhalten werden. Anschließend wurde durch Zugabe von Trifluorboryldietherat und Thiophenol der Thio-Donor **92** als α,β -Gemisch (1:1.2) mit einer Ausbeute von 79% erhalten (**Schema 3.3**). In der Literatur wird häufig der entsprechende Thio-Donor unter Verwendung von 2-Mercaptopyrimidin anstelle von Thiophenol dargestellt.^[64,98] Dieses Thiol ist im Vergleich zu Thiophenol weniger toxisch.^[99] Im Rahmen dieser Arbeit konnte bei der Verwendung von 2-Mercaptopyrimidin jedoch nur eine geringe Ausbeute erhalten werden, und die Reproduzierbarkeit dieser Reaktion stellte sich als schwierig heraus, weshalb für die Synthese des Thio-Donors schließlich Thiophenol verwendet wurde.

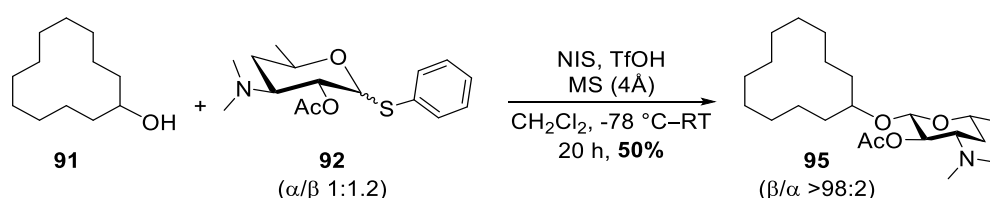


Schema 3.3: Darstellung des D-Desosamin Thio-Donors **92** ausgehend von kommerziell erhältlichem Erythromycin (**1**).

3.1.2 Glycosylierung von Cyclododecanol (**91**)

Nach erfolgreicher Darstellung der Glycosyl-Donor-Verbindung **92** wurde exemplarisch die eigentliche Glycosylierung an Cyclododecanol (**91**) als Substrat untersucht. Diese Reaktion stellte sich als schwierig heraus. Es erfolgte zunächst die Durchführung mehrerer Testreaktionen, wobei einige Reaktions-Parameter, wie die Temperatur und die Reaktionsäquivalente, variiert wurden. Das Produkt konnte schließlich erfolgreich isoliert werden, jedoch in unterschiedlichen Ausbeuten. Eine Erklärung für die erzielten variierenden

Ausbeuten und damit der schlechten Reproduzierbarkeit der Reaktion kann an dieser Stelle jedoch nicht gegeben werden. Die optimale Menge an Trifluormethansulfonsäure (TfOH) konnte jedoch als ein wichtiger Aspekt für das Gelingen der Reaktion identifiziert werden. So konnte nach der Zugabe einer zu geringen Menge an TfOH kein Produkt isoliert werden und nach der Zugabe einer zu großen Menge an TfOH konnte dünnschichtchromatographisch die Bildung von Nebenprodukten detektiert werden. Die beste Ausbeute für die Glycosylierung der Verbindung **91** betrug 50% ($\beta/\alpha > 98:2$, **Schema 3.4**). Dabei wurden 1.0 Äquivalente des Glycosyl-Donors (**92**), 1.2 Äquivalente *N*-Iodsuccinimid (NIS), ≈ 1.7 Äquivalente TfOH sowie 1.2 Äquivalente Cyclododecanol (**91**) verwendet. Der Alkohol wurde in dieser Reaktion im Überschuss eingesetzt, da dieser als kommerzielles Produkt einfacher zugänglich war. Insbesondere die Dosierung der Trifluormethansulfonsäure erwies sich in dem gewählten Reaktions-Maßstab (0.20 mmol) als schwierig. Es erfolgte eine tropfenweise Zugabe in die Reaktionslösung. Die Berechnung der Reaktions-Äquivalente erfolgte durch das Wiegen einer äquivalenten Menge in einem Schlenkrohr unter Stickstoff-Atmosphäre. Für die Optimierung der Reaktion und die im Rahmen dieser Arbeit erfolgten Glycosylierungen erwies sich dies als praktikabel, allerdings sollte insbesondere für einen noch kleineren Reaktions-Maßstab die Herstellung einer Stammlösung vorgezogen werden.

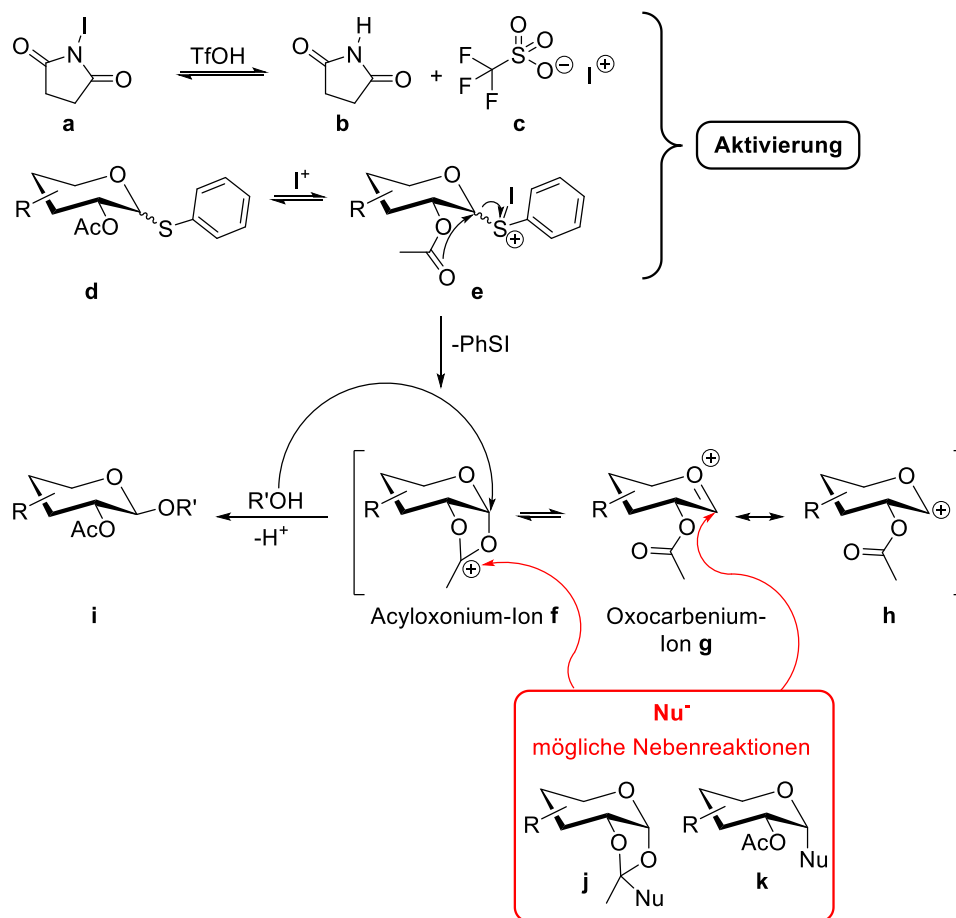


Schema 3.4: Glycosylierung von Cyclododecanol (**91**) mit dem Thio-Donor **92** unter Verwendung von *N*-Iodsuccinimid und Trifluormethansulfonsäure.

Der Mechanismus der Glycosylierung wird in dem folgenden Schema veranschaulicht (**Schema 3.5**). *N*-Iodsuccinimid (**a**) dient als Quelle von elektrophilem Iod. Durch die Zugabe von Trifluormethansulfonsäure wird zunächst Succinimid (**b**) sowie die reaktive Spezies **c** gebildet.^[100] Das Thioglycosid **d** wird in das Sulfoniumiodid überführt, und es entsteht das Intermediat **e**. Aufgrund des Acetat-Restes an der C2-Position des Zuckers kommt es zu einem sogenannten Nachbargruppen-Effekt. Dieser bedingt, dass das Acyloxonium-Ion **f** unter Abspaltung von PhSI entsteht. Dieses wiederum kann zum Oxocarbenium-Ion **g** geöffnet werden, welches durch Mesomerie (Grenzstruktur **h**) stabilisiert ist. Das Acyloxonium-Ion **f**

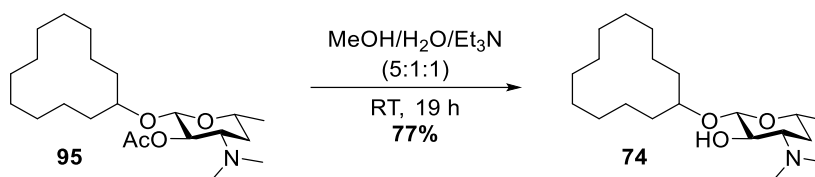
stellt jedoch vermutlich das dominante Intermediat dar, da auch hier zwei mesomere Grenzstrukturen denkbar sind, die das Intermediat stabilisieren. Es wird angenommen, dass zwei Moleküle des abgespaltenen Sulfids (PhSI) zum entsprechenden Disulfid kuppeln, wobei elementares Iod entsteht. Das Acyloxonium-Ion **f** kann schließlich nucleophil von einem Alkohol S_N2-artig angegriffen werden. Bedingt durch den Nachbargruppen-Effekt wird bevorzugt das β -glycosylierte Produkt **i** gebildet, sofern die Reaktion über das Intermediat **f** verläuft.^[100–103]

Mögliche Nebenreaktionen sind bedingt durch weitere elektrophile Positionen, die entsprechend mit einem Nucleophil reagieren können. So kann beispielsweise auch das α -glycosylierte Produkt **k** entstehen, wenn ein S_N1-artiger nucleophiler Angriff am Oxocarbenium-Ion **g** erfolgt. Zudem ist ein nucleophiler Angriff am positiv geladenen Kohlenstoff-Atom des Acyloxonium-Ions **f** möglich, wobei der Orthoester **j** gebildet werden kann.^[101]



Schema 3.5: Mechanismus der Glycosylierung unter Verwendung eines Thio-Donors sowie NIS (a) und Trifluormethansulfonsäure.^[100–103]

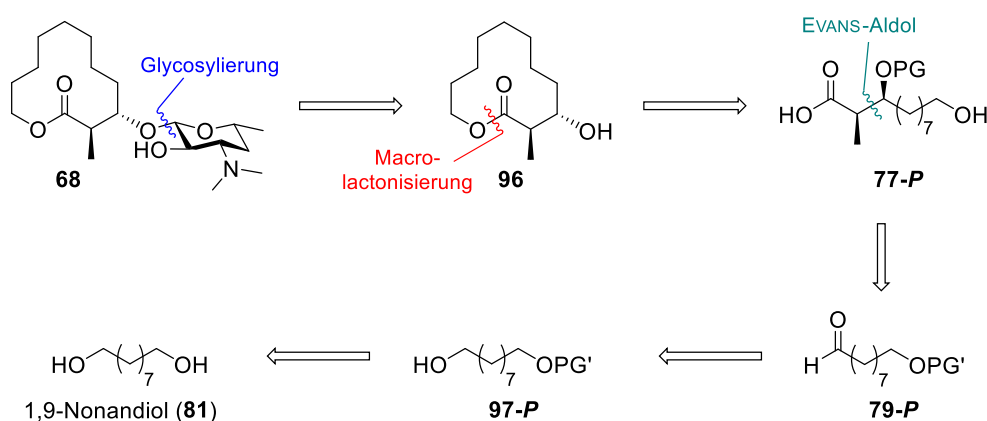
Nach einer anschließenden Entfernung der Acetat-Schutzgruppe unter milden Reaktionsbedingungen konnte schließlich die Zielverbindung **74** mit einer Ausbeute von 77% isoliert werden (**Schema 3.6**). Für die Entschützung wurde ein Gemisch aus Methanol, Wasser und Triethylamin im Verhältnis 5:1:1 verwendet. Diese Reaktionsbedingungen wurden in der Literatur bereits ausführlich beschrieben und fanden beispielsweise auch Anwendung in der Schutzgruppen-Chemie von Nucleosiden.^[104] Die Gesamtausbeute betrug damit 39% über zwei lineare Stufen ausgehend von Cyclododecanol (**91**) beziehungsweise 12% über fünf lineare Synthesestufen, wird die Synthese an dieser Stelle ausgehend von Erythromycin (**1**) betrachtet.



Schema 3.6: Darstellung der entschützten Verbindung **74**.

3.2 Synthese des Macrolactons **68**

Nach erfolgreicher Synthese des glycosylierten Cyclododecanols **74** sollte anschließend die Minimalstruktur **68** dargestellt werden, welche neben dem Macrolacton auch die Methylgruppe an der C2-Position des Macrolactons aufweist. Die Schlüsselschritte dieser Synthesesequenz sind im folgenden Retrosyntheseschema dargestellt (**Schema 3.7**). Es war geplant, das glycosylierte Macrolacton **68** ausgehend von dem Macrolacton **96** und dem zuvor verwendeten Glycosyl-Donor **92** darzustellen. Die Synthese des Aglycons basiert auf vorherigen Ergebnissen der Masterarbeit von K. HIRTE, in welcher das Enantiomer des entschützten Macrolactons **96** erfolgreich dargestellt werden konnte.^[105] So kann die Verbindung **96** aus der entsprechenden ω -Hydroxysäure **77-P** durch eine Macrolactonisierung synthetisiert werden. Die ω -Hydroxysäure **77-P** stellt das EVANS-Aldolprodukt des Aldehyds **79-P** mit einem Propionyl-substituierten Auxiliar dar, wobei der resultierende sekundäre Alkohol im Anschluss der Aldolreaktion geschützt werden muss, um mögliche Nebenreaktion bei der Macrolactonisierung zu verhindern. Als Schutzgruppe eignet sich hier beispielsweise eine Silyl-Schutzgruppe. Der Aldehyd **79-P** sollte durch eine Oxidation des entsprechenden Alkohols **97-P** erhalten werden, welcher wiederum ausgehend von kommerziell erhältlichem 1,9-Nonandiol (**81**) durch die Einführung einer Schutzgruppe dargestellt werden kann.

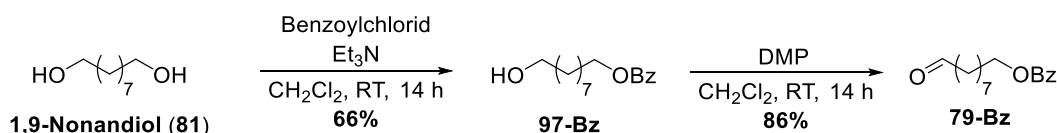


Schema 3.7: Retrosyntheseschema zur Darstellung der Verbindung **68** ausgehend von 1,9-Nonandiol (**81**). Dargestellt sind ausschließlich die Schlüsselreaktionen.

In den folgenden Abschnitten wird die Synthesesequenz in drei Kapitel gegliedert, die Darstellung der ω -Hydroxysäure **77**, die Darstellung des Macrolactons **96** und die Darstellung der glycosylierten Zielverbindung **68**.

3.2.1 Darstellung der ω -Hydroxysäure 77

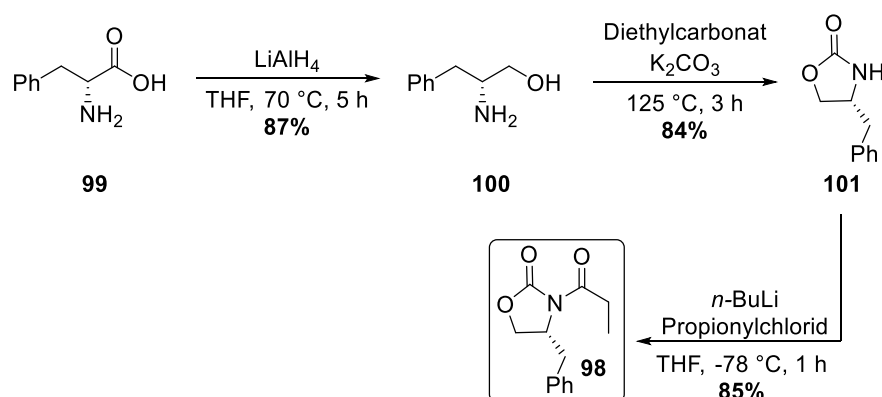
Die erste Stufe der Synthesesequenz bestand in der Mono-Schützung von 1,9-Nonandiol (**81**). Es wurde an dieser Stelle eine basenlabile Benzoat-Schutzgruppe gewählt, da diese in einer orthogonalen Schutzgruppen-Strategie im späteren Verlauf der Synthese selektiv in Anwesenheit einer säurelabilen Schutzgruppe entfernt werden kann. 1,9-Nonandiol (**81**) wurde bei dieser Reaktion im Überschuss (1.5 Äquivalente) eingesetzt. Dies führte mit einer Ausbeute von 66% zu der mono-geschützten Verbindung **97-Bz** (Schema 3.8). Des Weiteren wurde die doppelt benzylierte Verbindung mit einer Ausbeute von 33% erhalten, und das im Überschuss eingesetzte verbleibende Diol konnte isoliert werden. Nachfolgend wurde die freie Hydroxygruppe zum Aldehyd **79-Bz** oxidiert und dieser in einer EVANS-Aldolreaktion eingesetzt. Grundsätzlich eignen sich für die Oxidation eines Alkohols zum entsprechenden Aldehyd verschiedene Methoden, wobei insbesondere die Überoxidation zur Carbonsäure verhindert werden soll. So kann beispielsweise eine SWERN-Oxidation,^[106] eine Oxidation mittels DESS-MARTIN Periodinan (DMP)^[107] oder auch eine Oxidation unter Verwendung von 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl (TEMPO),^[108] Pyridiniumchlorochromat (PCC)^[109] oder Pyridiniumdichromat (PDC)^[110] erfolgen. Die Verwendung der genannten Chrom-haltigen Reagenzien sollte aber aufgrund der hohen Toxizität vermieden werden.^[99] Für die Oxidation des Alkohols **97-Bz** wurde an dieser Stelle die Verwendung von DMP gewählt. Der Aldehyd **79-Bz** wurde mit einer Ausbeute von 86% erhalten (Schema 3.8).



Schema 3.8: Mono-Schützung von 1,9-Nonandiol (**81**) und anschließende Oxidation zum Aldehyd **79-Bz**.

Das Kohlenstoffgerüst des Aldehyds **79-Bz** wurde im nächsten Schritt in einer EVANS-Aldolreaktion stereoselektiv verlängert. Aldolreaktionen zählen im Allgemeinen zu einer wichtigen Reaktionsklasse zur Knüpfung von C-C-Bindungen, in welcher bis zu zwei Stereozentren gleichzeitig eingeführt werden können. Die Herausforderung dabei liegt in der Kontrolle der relativen und absoluten Stereoselektivität. Die Geometrie des Enolats bestimmt die relative Stereochemie. So führen (Z)-Enolate zu *syn*-Aldolprodukten und (E)-Enolate zu *anti*-Aldolprodukten. Dies ist auf den sesselartigen Übergangszustand der Reaktion

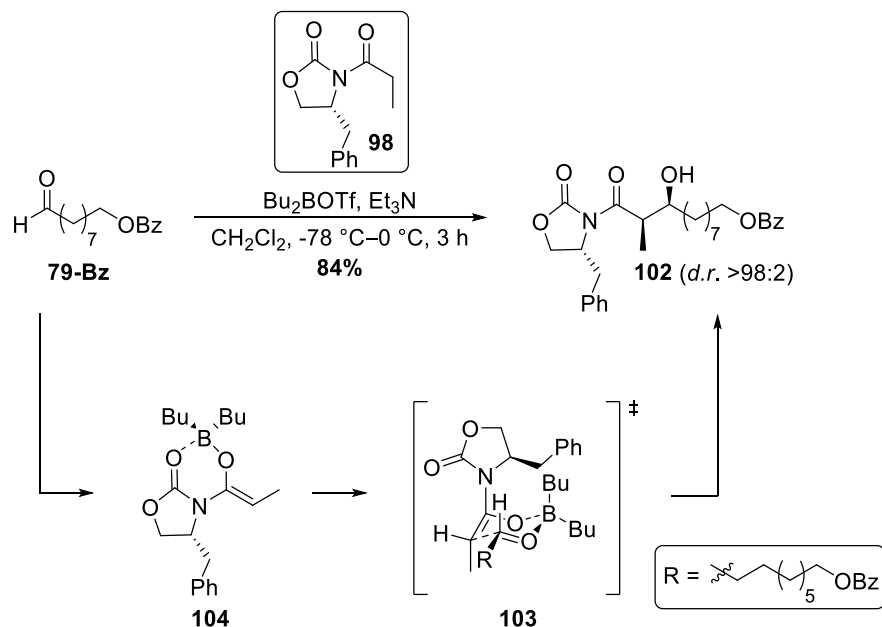
zurückzuführen, da 1,3-diaxiale Wechselwirkungen jeweils die Bildung eines der beiden möglichen Übergangszustände verhindern, wodurch die Kontrolle der relativen Stereochemie gegeben ist. Für die Kontrolle der absoluten Stereochemie während der Aldolreaktion gibt es verschiedene Möglichkeiten. So ist beispielsweise der Einsatz chiraler Auxiliare eine wichtige Methode in der organischen Synthese. Die wohl bekanntesten Hilfsreagenzien in diesem Kontext sind die sogenannten EVANS-Auxiliare.^[111] Dabei handelt es sich um substituierte Oxazolidin-2-one, welche aus kommerziell erhältlichen Aminosäuren synthetisiert werden können.^[112] Das hier verwendete Propionyl-substituierte Auxiliar **98** konnte beispielsweise in einer dreistufigen Synthese aus D-Phenylalanin (**99**) mit einer Gesamtausbeute von 62% erhalten werden (**Schema 3.9**). Dabei wurde die Aminosäure zunächst mittels Lithiumaluminiumhydrid zum entsprechenden Aminoalkohol **100** reduziert. Dieser wiederum wurde mit Diethylcarbonat zu dem Oxazolidin-2-on **101** cyclisiert und anschließend unter Verwendung von *n*-Butyllithium und Propionylchlorid *N*-acyliert.



Schema 3.9: Darstellung des Propionyl-substituierten EVANS-Auxiliars **98** ausgehend von der kommerziell erhältlichen Aminosäure D-Phenylalanin (**99**).

In der nachfolgenden EVANS-Aldolreaktion konnte die Verbindung **102** unter Verwendung des Auxiliars **98** mit einer Ausbeute von 84% isoliert werden (**Schema 3.10**). Der Verlauf der von EVANS *et al.* im Jahr 1981^[113,114] entwickelten Methode zur Darstellung von *syn*-Aldolprodukten unter Verwendung von Bor-Triflats kann anhand des ZIMMERMAN-TRAXLER Modells beschrieben werden. Unter kinetischen Bedingungen wird zunächst das (*Z*)-Enolat gebildet, welches den nachfolgend zugegebenen Aldehyd koordiniert. Der Übergangszustand **103** wird bevorzugt durchlaufen, sodass schließlich das *syn*-Aldolprodukt **102** (*d.r.* >98:2) entsteht.^[112]

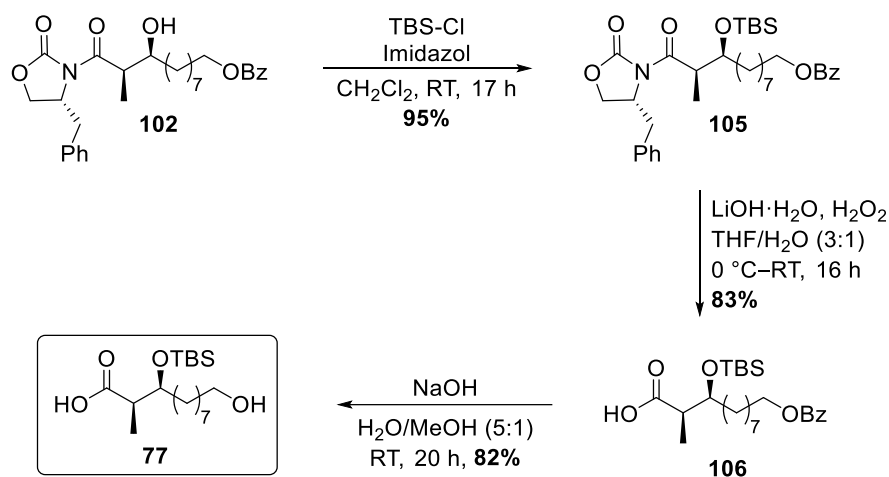
Die Entstehung eines weiteren Diastereomers konnte NMR-spektroskopisch nicht nachgewiesen werden.



Schema 3.10: Darstellung des EVANS-Aldolproduktes **102** ausgehend vom Aldehyd **79-Bz** unter Verwendung des Propionyl-substituierten Auxiliars **98**. Der bevorzugte ZIMMERMAN-TRAXLER Übergangszustand **103** führt zur hohen Stereoselektivität der Reaktion.^[112]

Der resultierende sekundäre Alkohol **102** wurde im nächsten Schritt der Synthese geschützt, um im weiteren Verlauf der Synthesesequenz unerwünschte Nebenreaktionen wie beispielsweise Retroaldolreaktionen zu verhindern. Es wurde eine säurelabile Silyl-Schutzgruppe gewählt, welche unter Verwendung von *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (TBS-Cl) und Imidazol eingeführt wurde. Das geschützte EVANS-Aldolprodukt **105** konnte so mit einer sehr guten Ausbeute von 95% isoliert werden. Für die Darstellung der Cyclisierungs-Vorläuferverbindung **77** wurde in den folgenden beiden Schritten zunächst das EVANS-Auxiliar abgespalten und anschließend der primäre Alkohol entschützt (**Schema 3.11**). Die exocyclische Spaltung des Auxiliars erfolgte mit *in situ* hergestelltem Lithiumhydroperoxid. Eine Verwendung von Lithiumhydroxid ohne einen Zusatz an Wasserstoffperoxid würde zu einer unerwünschten endocyclischen Öffnung des Oxazolidinon-Rings führen.^[115] Die Carbonsäure **106** konnte unter diesen Bedingungen mit einer Ausbeute von 83% erhalten werden. Die Entschützung des primären Alkohols konnte unter diesen Reaktionsbedingungen

nicht beobachtet werden. Der Benzoat-geschützte Alkohol **106** wurde anschließend mittels einer nachfolgenden alkalischen Hydrolyse in 82% Ausbeute zu der Hydroxysäure **77** umgesetzt.



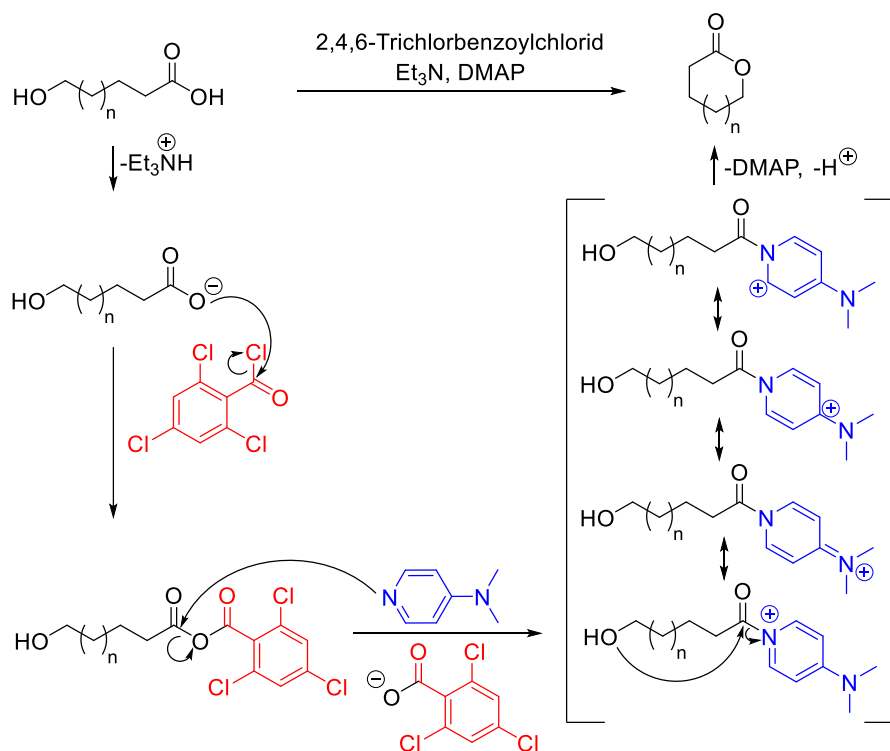
Schema 3.11: Darstellung des TBS-geschützten Aldolproduktes **105** und anschließende Abspaltung des EVANS-Auxiliars sowie Entfernung der Benzoat-Schutzgruppe zur Darstellung der Cyclisierungsvorläuferverbindung **77**.

Das acyclische Grundgerüst **77** konnte so über sechs Stufen mit einer Gesamtausbeute von 31% dargestellt werden. Nachfolgend wurde die Cyclisierung sowie Glycosylierung des entschützten Macrolactons untersucht.

3.2.2 Darstellung des Macrolactons 96

Der nächste Schlüsselschritt der Synthese bestand in der Macrolactonisierung der Hydroxysäure **77**. Für die Macrolactonisierung eignen sich grundsätzlich verschiedene Methoden. So kann eine Macrocyklisierung beispielsweise nach YAMAGUCHI *et al.*, nach SHIINA *et al.* oder auch nach MITSUNOBU *et al.* erfolgen.^[116–120] Im Allgemeinen besteht die Herausforderung einer Macrolactonisierung darin, die Bildung von Estern oder Polyestern durch eine intermolekulare Reaktion der eingesetzten Hydroxysäure zu unterbinden. Um dies zu gewährleisten, wird eine Macrolactonisierung in stark verdünnten Reaktionslösungen durchgeführt. Dabei gilt das ZIEGLER-RUGGLI-Verdünnungsprinzip, wobei aufgrund praktischer Aspekte eine sogenannte Pseudo-Hochverdünnung durch Verwendung einer Dosierpumpe

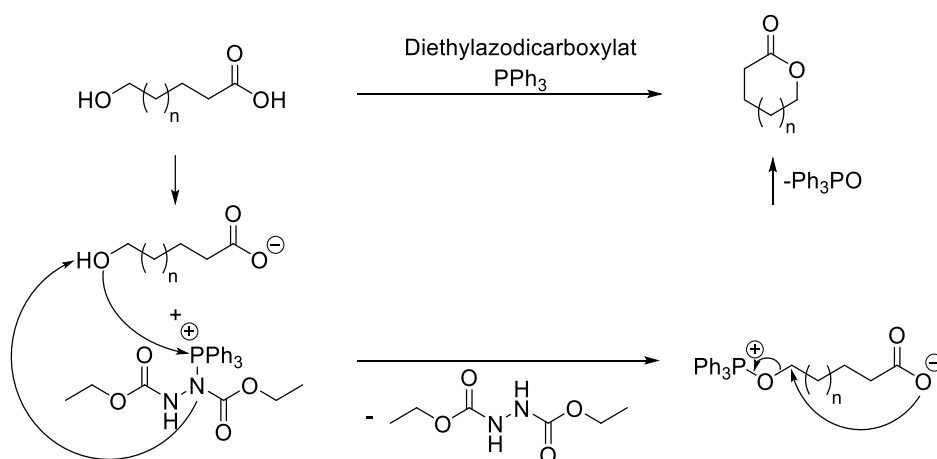
erzielt wird.^[121] Die Macrolactonisierung nach YAMAGUCHI und SHIINA ähneln sich, da in beiden Fällen zunächst ein gemischtes Anhydrid gebildet wird, welches dann unter Verwendung katalytischer Mengen von 4-(Dimethylamino)-pyridin (DMAP) aktiviert wird und mit dem Alkohol zum entsprechenden Ester beziehungsweise Lacton kondensiert.^[119,120] Der Mechanismus der YAMAGUCHI-Methode soll in dem folgenden **Schema 3.12** veranschaulicht werden. Zunächst wird ein Carboxylat gebildet, welches mit dem Säurechlorid (2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid) zu einem gemischten Anhydrid reagiert. Dieses wird nucleophil von dem zugesetzten DMAP angegriffen, wobei ein mesomeriestabilisiertes *N*-Acylpyridiniumion entsteht. Der nucleophile Angriff erfolgt dabei ausschließlich an der sterisch weniger anspruchsvollen Carboxyl-Gruppe. Anschließend fungiert die Hydroxy-Gruppe als Nucleophil, und unter Abspaltung von DMAP entsteht das entsprechende Lacton.^[119,122]



Schema 3.12: Mechanismus der YAMAGUCHI-Macrolactonisierung.^[119,122]

Eine weitere Methode zur Darstellung von Macrolactonen ist die sogenannte MITSUNOBU-Reaktion. Diese soll in folgendem **Schema 3.13** veranschaulicht werden. Hierbei entsteht zunächst durch die Reaktion von Triphenylphosphin mit Diethylazodicarboxylat (DEAD) ein

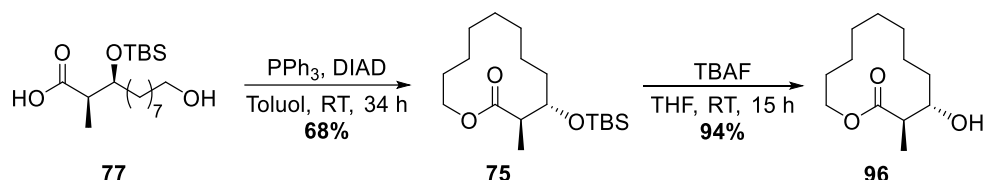
Betain. Dieses ist am *N*-Atom stark basisch und wird protoniert, indem eine ausreichend acide Hydroxygruppe, in diesem Fall die Carbonsäure, deprotoniert wird. Die aliphatische Hydroxygruppe wird aufgrund ihrer geringeren Acidität nicht deprotoniert. Sie reagiert in einem nachfolgenden Schritt mit dem Triphenylhydrazylphosphoniumion in einer nucleophilen Substitution am Phosphoratom zu einem Alkoxytriphenylphosphoniumion unter Freisetzung des neutralen Diethylhydrazodicarboxylates. Das gebildete Alkoxytriphenylphosphoniumion ist die eigentliche aktivierte Spezies, welche einem intramolekularen S_N2 -Angriff durch das Carboxylat unterliegt. Dabei erfolgt die Lactonisierung und Freisetzung von Triphenylphosphinoxid. Handelt es sich bei dem anfänglich eingesetzten Alkohol um einen chiralen Alkohol, würde eine Inversion des Stereozentrums erfolgen.^[118,123,124] Heutzutage wird aufgrund der explosionsgefährlichen Eigenschaften von DEAD^[125] meist das weniger explosive Diisopropylazodicarboxylat (DIAD) verwendet.



Schema 3.13: Mechanismus der MITSUNOBU-Reaktion zur Darstellung von Lactonen.^[118,123,124]

Die Macrolactonisierung der Hydroxysäure **77** erfolgte an dieser Stelle unter Verwendung des von MITSUNOBU *et al.* etablierten Protokolls. Das Silyl-geschütztes Macrolacton **75** konnte dabei mit einer Ausbeute von 68% isoliert werden (**Schema 3.14**). Eine Herausforderung dieser Reaktion lag in der Reinigung des Produktes. Überschüssiges Triphenylphosphin sowie aus der Reaktion hervorgegangenes Triphenylphosphinoxid konnte erst nach dem Ausfällen mit Petrolether und anschließender säulenchromatographischer Reinigung entfernt werden. Wie später gezeigt, konnte bei der Verwendung anderer Macrolactonisierungs-Methoden vermehrt die Bildung von Nebenprodukten dünnschichtchromatographisch beobachtet werden, wobei

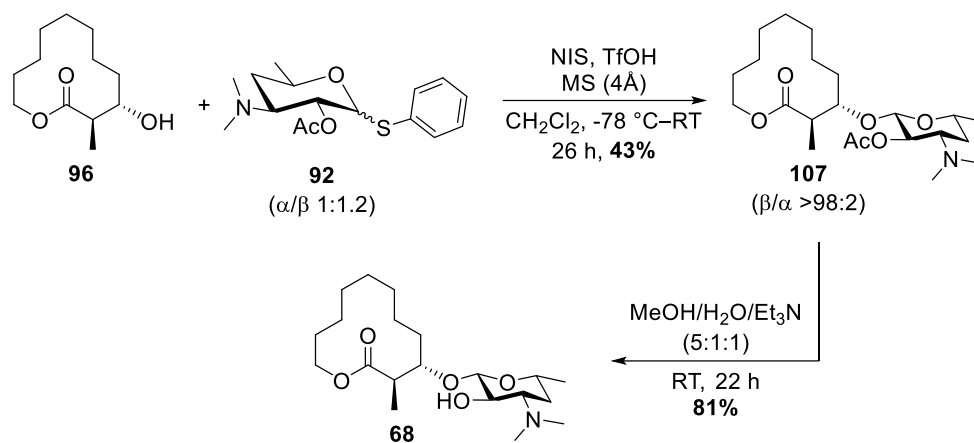
es sich vermutlich um Dimere oder Trimere handelte, die aus einer intermolekularen Reaktion der Ausgangsverbindung resultierten (siehe **Abschnitt 3.3.3**). Aus diesem Grund erfolgte an dieser Stelle keine Variation der Reaktionsbedingungen. Nachfolgend wurde die Silyl-Schutzgruppe mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) in Tetrahydrofuran entfernt und das entschützte Macrolacton **96** mit einer sehr guten Ausbeute von 94% isoliert.



Schema 3.14: Darstellung des Macrolactons **75** unter MITSUNOBU-Bedingungen und anschließende Entfernung der Silyl-Schutzgruppe.

3.2.3 Darstellung des glycosylierten Macrolactons **68**

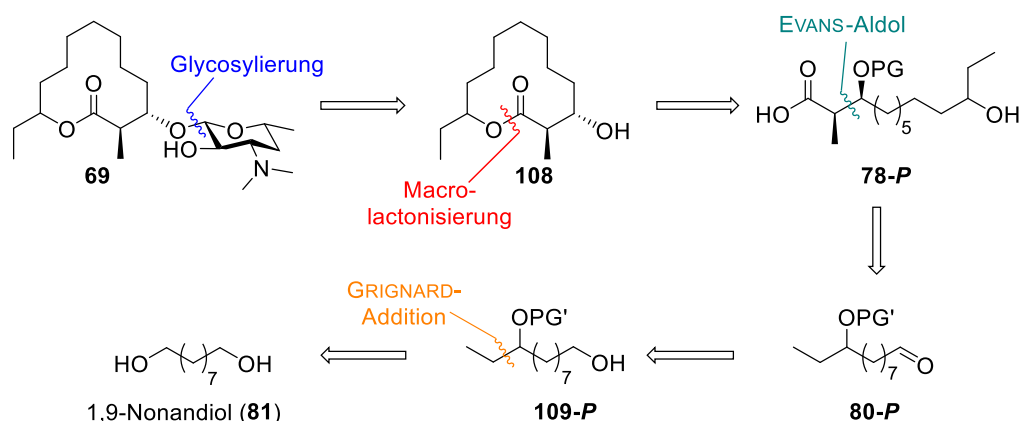
Der nächste Schlüsselschritt in der Synthese der Verbindung **68** war die Glycosylierung des Macrolactons **96** (**Schema 3.15**). Wie zuvor bereits beschrieben, stellte sich dieser Reaktionsschritt als schwierig und die erzielte Ausbeute als schlecht reproduzierbar heraus. Die beste Ausbeute, welche für diese Reaktion erzielt wurde, betrug 43% ($\beta/\alpha > 98:2$). Anders als zuvor wurde an dieser Stelle der Thio-Donor **92** als Überschuss-Komponente eingesetzt, um einen möglichst hohen Umsatz des synthetisch aufwendig hergestellten Macrolactons **96** zu erreichen. Der letzte Schritt in der Synthese der Zielverbindung **68** war die Entfernung der Acetat-Schutzgruppe (**Schema 3.15**). Analog zur Deacetylierung des glycosylierten Cyclododecanols **74** erfolgte die Entfernung der Acetat-Schutzgruppe an dieser Stelle mit Methanol, Wasser und Triethylamin im Verhältnis 5:1:1. Die Verbindung **68** konnte unter diesen Reaktionsbedingungen mit einer Ausbeute von 81% erhalten werden. Die Gesamtausbeute betrug somit 7% über zehn lineare Syntheseschritte.



Schema 3.15: Glycosylierung des Macrolactons **96** mit dem zuvor dargestelltem Thio-Donor **92** und Entfernung der Acetat-Schutzgruppe.

3.3 Synthese des Macrolactons **69**

Nach erfolgreicher Darstellung der Verbindung **68** sollte anschließend eine Ethylgruppe an der C11-Position des Macrolactons eingeführt werden, um weitere hydrophobe Wechselwirkungen mit dem biologischen Target zu ermöglichen. Basierend auf den publizierten Daten von YONATH *et al.* wurde angenommen, dass diese Interaktion wichtig für die antibiotischen Eigenschaften von Methymycin (**12**) ist.^[78] Zudem könnte die Ethylgruppe wichtig für die Stabilisierung der Konformation des Macrolactons sein oder die Ausbildung einer Vorzugskonformation begünstigen. Eine nicht-diastereo- oder -enantioselektive Einführung bietet den Vorteil, in einer Syntheseroute beide Diastereomere zu erhalten und diese nach Möglichkeit erst nach dem letzten Reaktionsschritt zu trennen oder als Gemisch in den Assays zur Untersuchung der antimikrobiellen Aktivität einzusetzen. Dabei können gegebenenfalls auch Informationen bezüglich einer möglichen Vorzugskonformation beziehungsweise bezüglich der Relevanz von hydrophoben Wechselwirkungen ausgehend von der Ethylgruppe erhalten werden. Ein Retrosyntheschema mit den Schlüsselschritten der Synthesesequenz ist in dem folgenden **Schema 3.16** dargestellt. Das glycosylierte Macrolacton **69** sollte ausgehend von dem Macrolacton **108** mittels einer Glycosylierung dargestellt werden. Das Macrolacton **108** kann analog zu der zuvor diskutierten Synthese über eine Macrolactonisierung der entsprechenden ω -Hydroxysäure **78-P** synthetisiert werden, welche wiederum aus einer stereoselektiven EVANS-Aldolreaktion resultiert. Für die Einführung der Ethylgruppe bietet es sich an, eine GRIGNARD-Addition durchzuführen. Prinzipiell ist dies an zwei Stellen der Syntheseroute denkbar. Die GRIGNARD-Addition kann entweder vor oder nach der geplanten EVANS-Aldolreaktion erfolgen. Im Rahmen der Bachelorarbeit von NICO DOMSCHKE^[126] konnte gezeigt werden, dass eine GRIGNARD-Addition am Anfang der Synthese zu besseren Ausbeuten im weiteren Verlauf der Syntheseroute führt, weshalb in dieser Arbeit nur dieser entsprechende Syntheseansatz verfolgt wurde. Erneut sollte die Synthese somit ausgehend von kommerziell erhältlichem 1,9-Nonandiol (**81**) erfolgen.

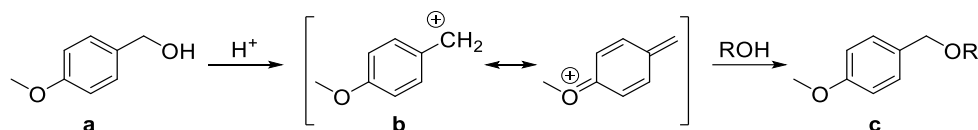


Schema 3.16: Retrosyntheseschema für die Darstellung der Verbindung **69** ausgehend von kommerziell erhältlichem 1,9-Nonandiol (**81**). Dargestellt sind ausschließlich die Schlüsselreaktionen.

Der Übersicht halber wird die Synthese in vier Abschnitte gegliedert, in die Synthese des Alkohols **109**, die Synthese der Cyclisierungsvorläufer-Verbindung **78**, die Synthese des Macrolactons **108** und die Darstellung der glycosylierten Verbindung **69**. Die Synthese des Alkohols **109** erfolgte mit zwei unterschiedlichen Schutzgruppen, einer THP- sowie einer PMB-Schutzgruppe. Die entsprechenden Ergebnisse werden in dem folgenden **Abschnitt 3.3.1** gegenübergestellt.

3.3.1 Darstellung des Alkohols **109**

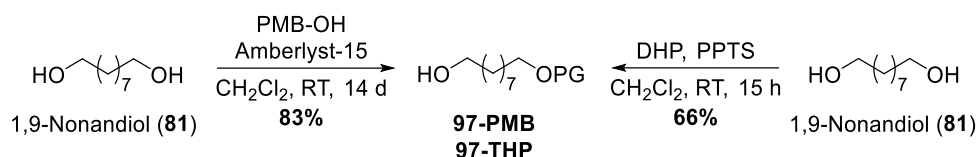
Die Synthese des Alkohols **109** erfolgte ausgehend von 1,9-Nonandiol (**81**) in einer fünfstufigen Sequenz. Der erste Schritt der Synthese stellte erneut eine Mono-Schützung von 1,9-Nonandiol (**81**) dar. Da im weiteren Verlauf der Synthese des acyclischen Grundgerüsts der Einsatz einer Acetat-Schutzgruppe geplant war, welche orthogonal zu der Schutzgruppe des primären Alkohols abspaltbar sein sollte, konnte an dieser Stelle nicht die zuvor verwendete Benzoat-Schutzgruppe verwendet werden. Es wurden zwei Schutzgruppen getestet, eine säurelabile THP-Schutzgruppe sowie eine oxidativ abspaltbare PMB-Schutzgruppe. Die PMB-Schützung unter Verwendung von *para*-Methoxybenzylalkohol und Amberlyst®-15 erfolgte nach einer literaturbekannten Vorschrift zur Darstellung von Monogeschützten Diolen. In der Literatur wurden exzellente Ausbeuten für die säurekatalysierte Mono-Schützung verschiedener Dirole erzielt. Dabei wird zunächst das Kation **b** gebildet, welches dann mit dem Alkohol zu der entsprechend geschützten Verbindung **c** reagiert (**Schema 3.17**).^[127]



Schema 3.17: Mechanismus der säurekatalysierten PMB-Schützung von Alkoholen unter Verwendung von *para*-Methoxybenzylalkohol (**a**).^[127]

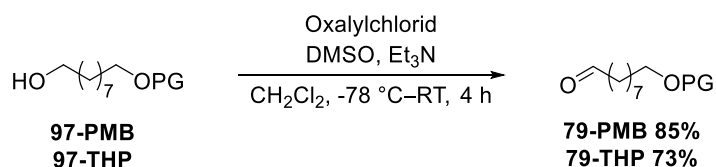
Im Rahmen dieser Arbeit konnte eine Ausbeute von 83% für die Verbindung **97-PMB** erzielt werden (**Schema 3.18**). Die Reaktion wurde für zwei Wochen bei Raumtemperatur gerührt. Bei einer Erhöhung der Reaktionstemperatur konnte dünnenschichtchromatographisch vermehrt die Bildung eines Nebenproduktes beobachtet werden, wobei es sich vermutlich um die entsprechend doppelt geschützte Verbindung handelte. Aus diesem Grund wurde auf die Erhöhung der Temperatur verzichtet und eine entsprechend lange Reaktionsdauer vorgezogen. Auch hier konnten dünnenschichtchromatographisch zwei weniger polare Nebenprodukte beobachtet werden. Dabei handelte es sich vermutlich neben der doppelt PMB-geschützten Verbindung um den entsprechend symmetrischen *bis*-PMB-Ether, welcher aus der Reaktion zweier Moleküle *para*-Methoxybenzylalkohol hervorgeht. Eine Isolierung und Charakterisierung dieser Verbindungen erfolgte jedoch nicht.

Die Einführung der THP-Schutzgruppe erfolgte unter Verwendung von 3,4-Dihydro-2*H*-pyran (DHP) und Pyridinium-*para*-toluolsulfonat (PPTS). Die Mono-geschützte Verbindung **97-THP** konnte dabei mit einer Ausbeute von 66% dargestellt werden. Zudem wurden, ähnlich wie zuvor bei Verwendung der Benzoat-Schutzgruppe, 32% der doppelt geschützten Verbindung erhalten. Wichtig an dieser Stelle zu erwähnen ist, dass durch die THP-Schutzgruppe bereits ein undefiniertes Stereozentrum in das Molekül eingebracht wird und es sich somit bei Verbindung **97-THP** um ein racemisches Gemisch handelt. Da die THP-Schutzgruppe aber im fünften Schritt der Synthese wieder abgespalten werden sollte, ist dies für den späteren Verlauf der Syntheseroute und damit verbundenen möglichen Schwierigkeiten in der Auswertung NMR-spektroskopischer Daten zu vernachlässigen.



Schema 3.18: Darstellung der Mono-geschützten Alkohole **97-PMB** und **97-THP**.

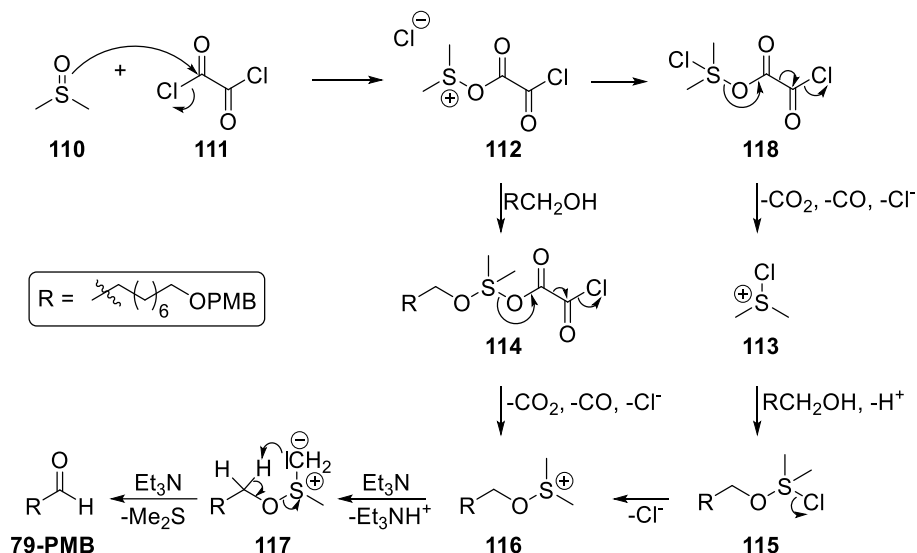
Nachfolgend schloss sich die Oxidation des verbleibenden primären Alkohols zum entsprechenden Aldehyd an. Dazu erfolgte an dieser Stelle eine Oxidation unter SWERN-Bedingungen. Es wäre erneut eine Oxidation unter Verwendung von DMP denkbar gewesen, allerdings sollte der Reaktionsmaßstab aufgrund der langen Synthesesequenz verhältnismäßig groß gewählt werden, weshalb die Darstellung und der Einsatz großer Mengen an DMP notwendig gewesen wären. Aus diesem Grund wurde hier eine SWERN-Oxidation durchgeführt, welche mit kommerziell günstig erhältlichen Reagenzien durchführbar und leicht skalierbar ist. Der PMB-geschützte Hydroxyaldehyd **79-PMB** wurde dabei mit einer Ausbeute von 85% erhalten und der THP-geschützte Hydroxyaldehyd **79-THP** mit einer Ausbeute von 73% (**Schema 3.19**).



Schema 3.19: SWERN-Oxidation der Alkohole **97-PMB** und **97-THP** zur Darstellung der entsprechenden Aldehyde **79-PMB** und **79-THP**.

Der Mechanismus der SWERN-Oxidation soll in dem folgenden **Schema 3.20** am Beispiel des Alkohols **97-PMB** veranschaulicht werden. Das Oxidationsmittel bei dieser Reaktion stellt Dimethylsulfoxid (DMSO, **110**) dar, welches zunächst mit Oxalylchlorid (**111**) aktiviert wird. Dabei wird das Sulfonium-Ion **112** gebildet, welches entweder zu dem Sulfonium-Ion **113** reagiert oder mit dem eingesetzten Alkohol zum Sulfuran **114**. Das Sulfonium-Ion **113** bildet dann durch Reaktion mit dem Alkohol das entsprechende Sulfuran **115**. Beide Sulfurane dissoziieren zum Sulfonium-Salz **116**, welches dann nach Zugabe von Triethylamin zum Ylid **117** reagiert. Aus diesem geht schließlich der Aldehyd **79-PMB** hervor. Zudem entsteht bei der

Reaktion Dimethylsulfid. Bei der Verwendung eines sekundären Alkohols entsteht nach dem gleichen Mechanismus das entsprechende Keton.^[128]



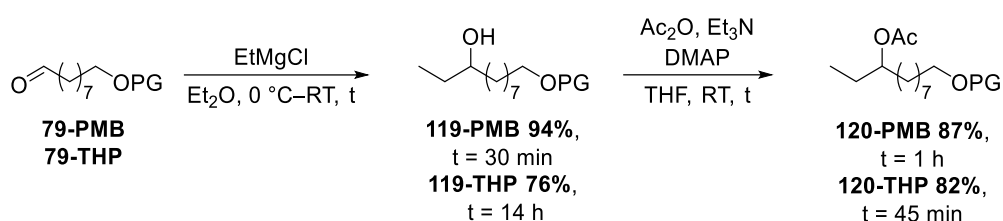
Schema 3.20: Mechanismus der SWERN-Oxidation. Nach der Aktivierung von DMSO (**110**) mit Oxalylchlorid (**111**) wird das Sulfuran **114** oder **115** gebildet, welche dann zum Sulfonium-Salz **116** dissoziieren und nach Bildung des Ylids **117** zum Aldehyd **79-PMB** und Dimethylsulfid reagieren.^[128]

Der nächste Schritt der Synthese stellte eine nicht-stereoselektive GRIGNARD-Addition zur Einführung der Ethylgruppe dar. Die Synthese des racemischen Gemisches bietet den Vorteil, beide Diastereomere in einer Synthesesequenz herzustellen und später gegebenenfalls zu trennen. Zudem ist an dieser Stelle zu sagen, dass im Fall der THP-Schutzgruppe bereits ein undefiniertes Stereozentrum in dem Molekül existiert, wodurch sich nach der GRIGNARD-Addition für die Verbindung **119-THP** vier Isomere ergeben. Dabei handelt es sich um zwei Enantiomerenpaare sowie zwei Diastereomerenpaare. Eine Signalaufspaltung der Diastereomere konnte NMR-spektroskopisch aufgrund der Entfernung der Stereozentren jedoch nicht beobachtet werden.

Die GRIGNARD-Addition erfolgte unter Verwendung einer kommerziell erworbenen Ethylmagnesiumchlorid-Lösung bei 0 °C. Nach einer Reaktionszeit von 30 Minuten wurde der racemische Alkohol **119-PMB** mit einer sehr guten Ausbeute von 94% isoliert. Der Alkohol **119-THP** wurde nach 14 Stunden mit einer Ausbeute von 76% isoliert (**Schema 3.21**). Die geringere Ausbeute von 76% ist vermutlich auf das verwendete Reagenz zurückzuführen. Im

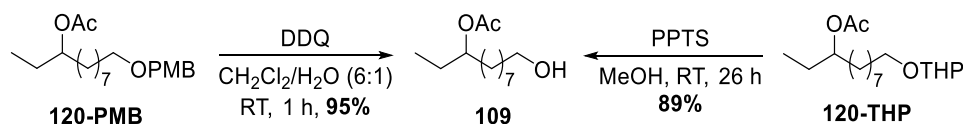
Fall der erreichten 94% wurde ein neues Chemikalien-Gebinde verwendet, bei der Darstellung der Verbindung **119-THP** jedoch ein deutlich älteres Reagenz.

Der aus der GRIGNARD-Addition resultierende sekundäre Alkohol wurde im nächsten Schritt als Acetat geschützt. Dazu wurde der Alkohol in Tetrahydrofuran vorgelegt und mit Triethylamin, DMAP sowie Essigsäureanhydrid versetzt. Nach einer Reaktionszeit von einer Stunde konnte die Acetat-geschützte Verbindung **120-PMB** mit einer Ausbeute von 87% und die Acetat-geschützte Verbindung **120-THP** mit einer ähnlich guten Ausbeute von 82% isoliert werden (**Schema 3.21**).



Schema 3.21: GRIGNARD-Addition von Ethylmagnesiumchlorid zur Darstellung der Verbindungen **119-PMB** und **119-THP** und anschließende Acetylierung beider Verbindungen.

Der letzte Schritt zur Darstellung des Alkohols **109** stellte die Entschützung des primären Alkohols dar. Die PMB-Schutzgruppe wurde oxidativ unter Verwendung von 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ, **121**) entfernt und die THP-Schutzgruppe säurekatalysiert mittels PPTS in Methanol (**Schema 3.22**). Der Alkohol **109** konnte in beiden Fällen mit einer sehr guten Ausbeute von 95% bei Verwendung der PMB-Schutzgruppe beziehungsweise 89% bei Verwendung der THP-Schutzgruppe isoliert werden.

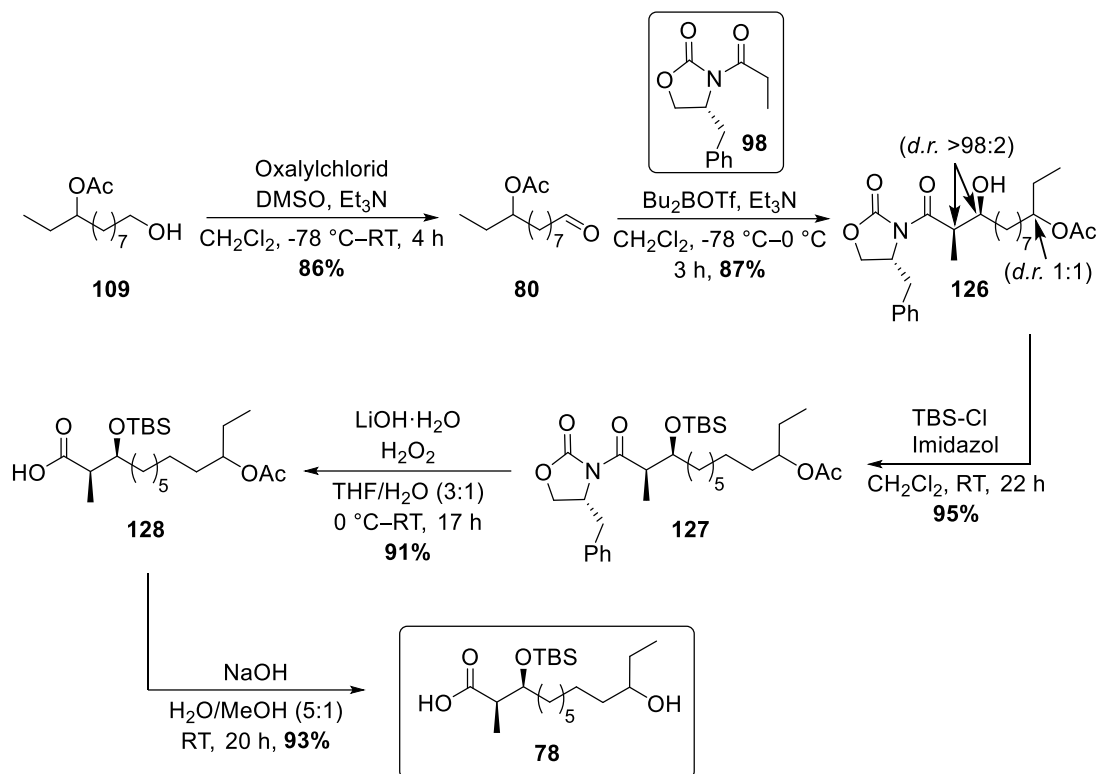


Schema 3.22: Darstellung des Alkohols **109** durch Entfernung der PMB- beziehungsweise THP-Schutzgruppe.

Der Mechanismus der PMB-Entschützung mittels DDQ (**121**) soll im folgenden **Schema 3.23** anhand der Entschützung der Verbindung **120-PMB** veranschaulicht werden. Durch die

3.3.2 Darstellung des acyclischen Grundgerüsts **78**

Nach erfolgreicher Darstellung des Alkohols **109** erfolgte die Fertigstellung des acyclischen Grundgerüsts **78**. Ähnlich wie bei der zuvor vorgestellten Synthese der Verbindung **68** stellte auch hier eine EVANS-Aldolreaktion einen Schlüsselschritt der Synthese dar, um das Kohlenstoff-Grundgerüst stereoselektiv zu verlängern. In Analogie zur vorherigen Synthese wurde der Alkohol **109** ebenfalls unter SWERN-Bedingungen in 86% Ausbeute oxidiert. Anschließend erfolgte eine EVANS-Aldolreaktion unter Verwendung des Propionyl-substituierten Auxiliars **98** (**Schema 3.24**). Durch das bereits vorliegende undefinierte Stereozentrum in dem Molekül entstehen zwei Diastereomere im Verhältnis 1:1, die sich jedoch NMR-spektroskopisch aufgrund des großen Abstandes der Stereozentren nicht unterscheiden lassen. Erst vier Syntheseschritte weiter, nach der erfolgten Cyclisierung, konnte eine charakteristische Signalaufspaltung im ^1H -NMR- sowie im ^{13}C -NMR-Spektrum beobachtet werden. Das Aldolprodukt **126** konnte mit einer sehr guten Ausbeute von 86% (*d.r.* >98:2 bezogen auf die neu generierten Stereozentren) isoliert werden. Anschließend wurde der durch die EVANS-Aldolreaktion gebildete Alkohol **126** zur Vermeidung von Retroaldolprozessen bei der basischen Hydrolyse des Auxiliars oder unerwünschten Nebenreaktionen bei der Macrolactonisierung als TBS-Ether geschützt. Die TBS-geschützte Verbindung **127** konnte mit einer exzellenten Ausbeute von 95% dargestellt werden (**Schema 3.24**). Die letzten beiden Stufen für die Darstellung des acyclischen Grundgerüsts **78** stellten die Abspaltung des EVANS-Auxiliars sowie die Entfernung der Acetat-Schutzgruppe dar. Die Abspaltung des EVANS-Auxiliars erfolgte durch *in situ* hergestelltes Lithiumhydroperoxid. Nach einer Reaktionszeit von 17 Stunden konnte die Säure **128** mit einer guten Ausbeute von 91% isoliert werden. Die anschließende Entfernung der Acetat-Schutzgruppe erfolgte durch eine alkalische Hydrolyse mit Natriumhydroxid. Die entsprechende Hydroxysäure **78** wurde dabei mit einer Ausbeute von 93% erhalten.

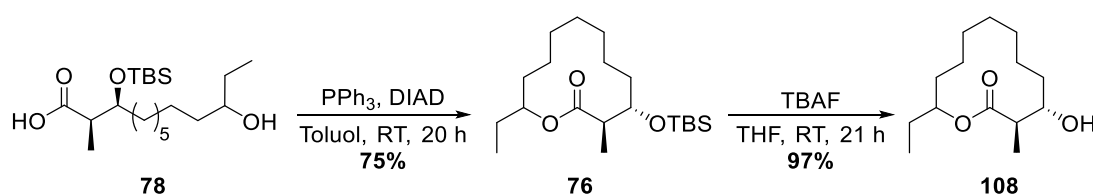

 Schema 3.24: Synthese der Hydroxysäure **78**.

Die Cyclisierungsvorläufer-Verbindung **78** konnte damit erfolgreich über eine zehnstufige Synthese mit einer Gesamtausbeute von 33% im Fall der Verwendung einer PMB-Schutzgruppe für den primären Alkohol dargestellt werden.

3.3.3 Darstellung des Macrolactons **108**

Als Macrolactonisierungsmethode wurden erneut MITSUNOBU-Bedingungen gewählt. Die bereits erwähnte Inversion bei sekundären Alkoholen ist hier nicht von Bedeutung, da dieses Stereozentrum nicht definiert ist und im Edukt als 1:1-Epimerengemisch vorliegt. Es könnte an dieser Stelle jedoch die Situation eintreten, dass eines der beiden Diastereomere bei der Lactonisierung bevorzugt reagiert. Bei einer nachfolgenden ^1H -NMR-Analyse zeigte sich jedoch ein Verhältnis von 1:1, sodass eine bevorzugte Macrolactonisierung eines Diastereomers nicht bestätigt werden kann. Das Silyl-geschützte Macrolacton **76** konnte unter diesen Reaktionsbedingungen mit einer guten Ausbeute von 75% isoliert werden. Erneut lag die Herausforderung in der Reinigung des Produktes, da sich die Entfernung des

überschüssigen Triphenylphosphin und des entstehenden Triphenylphosphinoxids als schwierig erwies. Zudem wurde für die Hydroxysäure **78** eine Macrolactonisierung unter SHIINA- sowie unter YAMAGUCHI-Bedingungen untersucht. Dabei konnte dünnschichtchromatographisch vermehrt die Bildung von Nebenprodukten beobachtet werden. Es handelt sich hierbei vermutlich um Dimere oder Trimere der Ausgangsverbindung, die aus einer intermolekularen Reaktion dieser hervorgehen. Es wurde an dieser Stelle kein Versuch unternommen, die Verbindungen chromatographisch zu trennen, da unter Verwendung des MITSUNOBU-Protokolls eine gute Ausbeute für die Darstellung des Macrolactons **76** erzielt werden konnte. Für die nachfolgende TBS-Abspaltung wurde die Verbindung **76** in Tetrahydrofuran vorgelegt und mit einer TBAF-Lösung versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 21 Stunden konnte das entschützte Macrolacton **108** mit einer sehr guten Ausbeute von 97% isoliert werden (**Schema 3.25**).



Schema 3.25: Darstellung des Macrolactons **108** ausgehend von der Hydroxysäure **78** unter Verwendung des MITSUNOBU-Protokolls und anschließende Entfernung der Silyl-Schutzgruppe.

NMR-spektroskopisch konnte nach der Macrolactonisierung erstmals eine Signalaufspaltung beobachtet werden, da sich die Entfernung des nicht-definierten Stereozentrums zu den definierten Stereozentren verringert hat und der 12-gliedrige Ring bestimmte Vorzugskonformationen einnimmt. Dies wird in der folgenden Abbildung anhand des ^1H -NMR-Spektrums der Verbindung **76** veranschaulicht (**Abb. 3.2**). Für das Proton an der C2-Position des Macrolactons (blau markiert) ist eine Signalaufspaltung zu sehen. Für jedes der beiden Diastereomere kann ein Dublett vom Quartett (dq) mit einem Integral von 0.5 für das entsprechende Proton beobachtet werden, wenn das Integral für das Signal des Protons an der C11-Position des Macrolactons auf 1.0 kalibriert wird. Zudem ist auch eine Signalaufspaltung für die Methylgruppe bei einer chemischen Verschiebung von 1.21 ppm beziehungsweise 1.19 ppm zu erkennen, wobei sich an dieser Stelle auch weitere Signale des Kohlenstoff-Rückgrats befinden und es deshalb zu einer Signalüberlagerung kommt.

Zudem konnte nach der Cyclisierung ein geringer Unterschied der Retentionsfaktoren der beiden Diastereomere in einem Lösungsmittel-Gemisch aus Petrolether und Ethylacetat (50:1) beobachtet werden. Eine chromatographische Trennung der Diastereomere wurde zunächst nicht durchgeführt mit dem Gedanken, alle weiteren Reaktionen mit dem Gemisch durchzuführen und dieses auf der letzten Stufe zu trennen. Leider war, wie später noch beschrieben wird, diese Trennung nicht möglich.

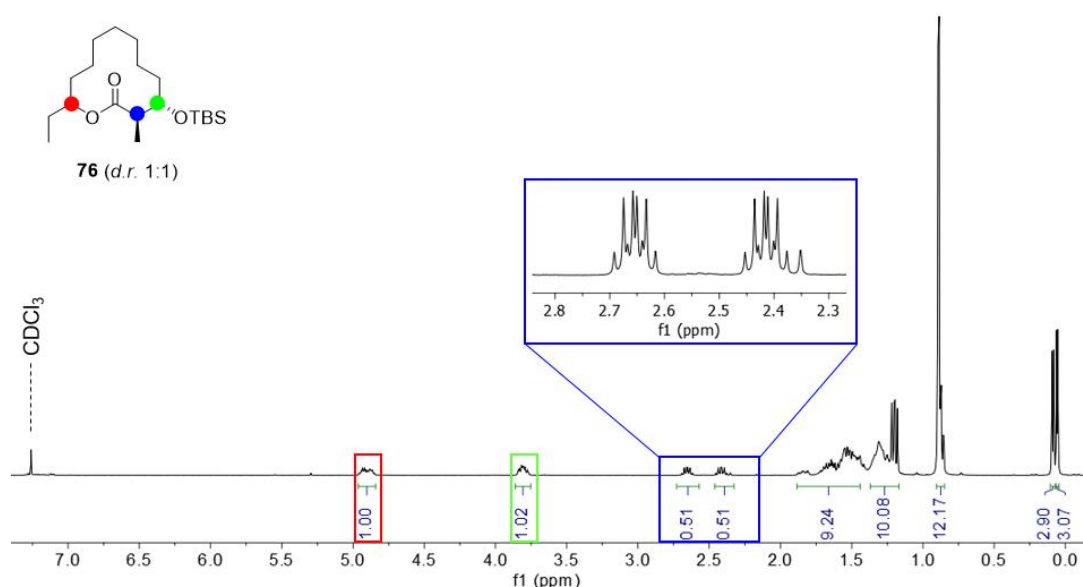


Abb. 3.2: ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **76** (400 MHz, CDCl_3 , 296.0 K). Zu sehen ist eine deutliche Signalaufspaltung für das Proton an der C2-Position des Macrolactons (blau markiert).

3.3.4 Darstellung des glycosylierten Macrolactons **69**

Die letzten beiden Stufen zur Darstellung der Zielverbindung **69** stellten die Glycosylierung und eine anschließende Entfernung der Acetat-Schutzgruppe am Desosamin-Rest dar (**Schema 3.26**). Wie zuvor erfolgte die Glycosylierung mit dem zuvor dargestellten Thio-Donor **92** unter Verwendung von *N*-Iodsuccinimid, Trifluormethansulfonsäure und Molsieb. Das glycosylierte Macrolacton **129** konnte so mit einer Ausbeute von 59% dargestellt werden (73% brsm). Interessant an dieser Stelle war, dass das Diastereomerenverhältnis zum ersten Mal in der Syntheseroute nicht mehr 1:1 betrug, sondern ein Verhältnis von 2:1 erhalten wurde (mittels ^1H -NMR bestimmt). Ein Ausschnitt des entsprechenden ^1H -NMR-Spektrums ist in der folgenden Abbildung dargestellt (**Abb. 3.3**). Das Diastereomerenverhältnis ist deutlich anhand der beiden Dubletts (d) für das H-1 des Zuckers zu erkennen (rot markiert). Dabei wird auch

deutlich, dass es sich um die β -glycosylierten Produkte handelt. Würde eine α -glycosydische Bindung vorliegen, wären die beiden Dubletts, wie auch bei der Synthese der Glycosyl-Donor-Verbindung **92** beobachtet, weiter Tieffeld-verschoben und würden zudem eine Kopplungskonstante mit einem geringeren Wert aufweisen. Auch für das Proton an der C2-Position des Macrolactons kann eine Signalaufspaltung beobachtet werden, wobei an dieser Stelle noch eine Signalüberlagerung mit dem Signal für das H-3 des Zuckers zu erkennen ist (grau markiert). Des Weiteren ist auch eine Signalaufspaltung für den Acetat-Rest in zwei Singulett zu erkennen (grün markiert) sowie für die beiden Methyl-Gruppen (blau markiert), welche hier in vier sich teilweise überlagernde Dubletts aufspalten. Auch für den Methyl-Rest der Ethyl-Gruppe ist aufgrund von Signalüberlagerungen kein sauberes Triplett zu erkennen (orange markiert). Das Singulett bei einer chemischen Verschiebung von 2.27 ppm entspricht der Dimethylamino-Gruppe des Zuckers. Für alle weiteren Signale kann die Multiplizität lediglich als Multiplett definiert werden, was teilweise auf eine Singalüberlagerung der beiden Diastereomere zurückzuführen ist.

Die Beobachtung, dass sich das Diastereomerenverhältnis nach der Glycosylierung ändert und eines der Isomere deutlich im Überschuss vorliegt, wurde auch nach Wiederholung des Experimentes gemacht. Aus diesem Grund kann vermutet werden, dass die Glycosylierung mit einem der beiden Diastereomere mit einem höheren Umsatz abläuft. Das reisolierte Macrolacton **108** wurde nach der Reaktion mit einem Diastereomerenverhältnis von 1:9 und nicht mehr mit einem Diastereomerenverhältnis von 1:1 isoliert, weshalb ausgeschlossen werden kann, dass während der Reaktion eine Zersetzung von einem der beiden diastereomeren Ausgangsverbindungen stattfand.

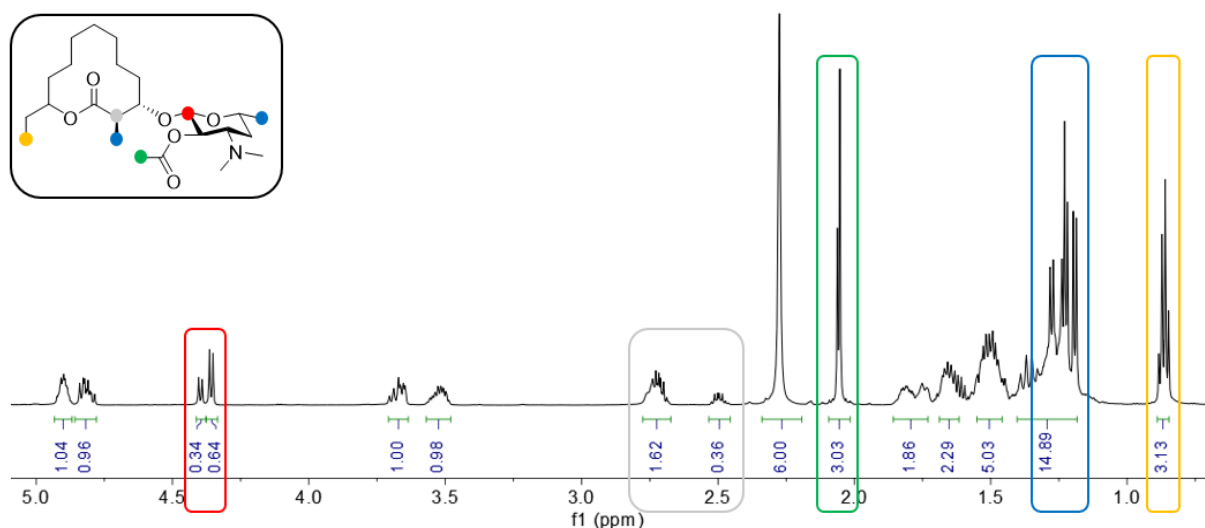
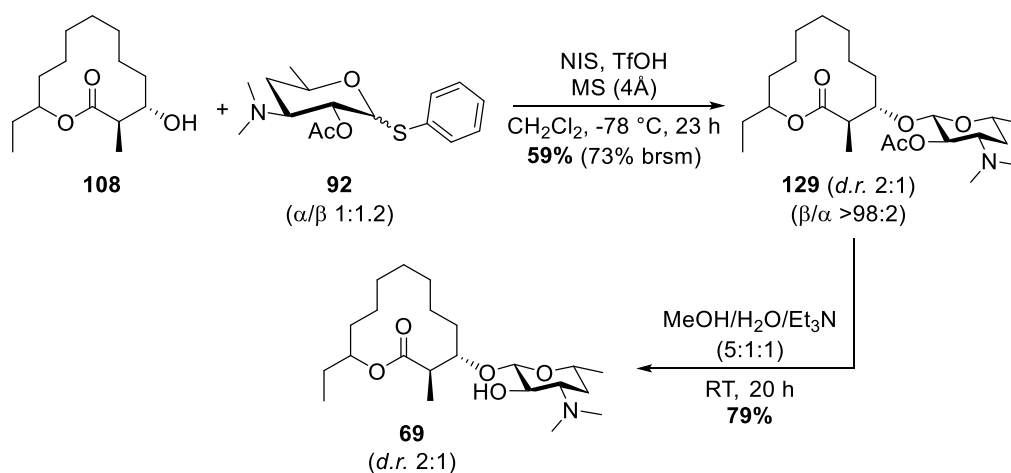


Abb. 3.3: Ausschnitt des ^1H -NMR-Spektrums des Diastereomerengemisches, welches nach der Glycosylierung erhalten wurde (600 MHz, CDCl_3 , 300.0 K).

Zuletzt wurde schließlich die Acetat-Schutzgruppe entfernt. Dies erfolgte durch Rühren in Methanol, Wasser und Triethylamin im Verhältnis 5:1:1. Nach 20 Stunden konnte die Zielverbindung **69** mit einer Ausbeute von 79% und einem Diastereomerenverhältnis von 2:1 isoliert werden. Es war an dieser Stelle jedoch nicht möglich, eine Trennung der beiden Diastereomere vorzunehmen. Die Retentionsfaktoren beider Verbindungen waren in allen getesteten Lösungsmittel-Systemen zu ähnlich, um eine entsprechende nicht-automatisierte chromatographische Trennung durchführen zu können.



Schema 3.26: Glycosylierung des Macrolactons **108** und anschließende Entfernung der Acetat-Schutzgruppe zur Darstellung der Verbindung **69**.

Die Zielverbindung **69** konnte so in einer 14-stufigen Syntheseroute mit einer Gesamtausbeute von 11% (bei Verwendung von PMB als Schutzgruppe) und einem Diastereomerenverhältnis von 2:1 erhalten werden. Eine Trennung der Diastereomere war nach der letzten Stufe der Synthese jedoch nicht möglich, weshalb das Gemisch für die Assays zur Ermittlung der biologischen Aktivität eingesetzt wurde. Da bei den Tests zur antimikrobiellen Aktivität der Verbindung keine antibiotische Aktivität beobachtet wurde (siehe **Abschnitt 3.6**), wurde an dieser Stelle auch kein Versuch unternommen, die beiden Diastereomere separat beziehungsweise durch eine Trennung der Isomere nach der Macrolactonisierung darzustellen. Es war jedoch interessant, dass bei der Glycosylierung mit einem der beiden Diastereomere ein höherer Umsatz erzielt und nach dieser Reaktion ein Diastereomerenverhältnis von 2:1 erhalten wurde. Aus diesem Grund bestand ein weiteres Ziel dieser Arbeit in der Ermittlung der Konfiguration des im Überschuss vorliegenden Diastereomers. Zudem war es ein wichtiger Aspekt an dieser Stelle zu untersuchen, ob das wie in dem Naturstoff Methymycin (**12**) (*R*)-konfigurierte Isomer in dem Diastereomerengemisch im Überschuss vorlag. Die Ergebnisse dazu werden in dem folgenden **Abschnitt 3.3.5** beschrieben.

3.3.5 Bestimmung der Konfiguration der Diastereomere

Um zu ermitteln, welches der beiden Diastereomere in der Zielverbindung **69** im Überschuss vorlag, erfolgte eine Trennung der Isomere zu einem früheren Zeitpunkt der Syntheseroute. Wie zuvor bereits beschrieben, konnte ein Unterschied der Retentionsfaktoren nach der Macrolactonisierung beobachtet werden. Die beiden Diastereomere des TBS-geschützten Macrolactons **76** konnten säulenchromatographisch mit einem Lösungsmittel-Gemisch aus Petrolether und Toluol (1:1) als Elutionsmittel getrennt werden. Ausschnitte aus den ¹H-NMR-Spektren der erhaltenen Fraktionen sind in der folgenden Abbildung dargestellt, wobei Fraktion 1 die Substanz mit geringerer Polarität in dem angegebenen Lösungsmittel-Gemisch darstellt (**Abb. 3.4**). Im Vergleich zum ¹H-NMR-Spektrum des Diastereomerengemisches (**Abb. 3.2**) ist jetzt eine Trennung der Signalsätze zu erkennen. Wie zuvor bereits diskutiert, ist ein deutlicher Unterschied der chemischen Verschiebung für das Dublett vom Quartett (dq) bei 2.66 ppm beziehungsweise 2.42 ppm zu erkennen. Zudem ist auch ein Unterschied für das Dublett (d) der Methylgruppe bei einer chemischen Verschiebung von etwa 1.2 ppm zu

erkennen sowie ein geringer Unterschied für das Signal der $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ -Methylgruppen bei etwa 0.1 ppm.

Im folgenden Abschnitt wird das erhaltene Silyl-geschützte Macrolacton der Fraktion 1 als Verbindung **76a** bezeichnet und das entsprechende Macrolacton aus Fraktion 2 als Verbindung **76b**.

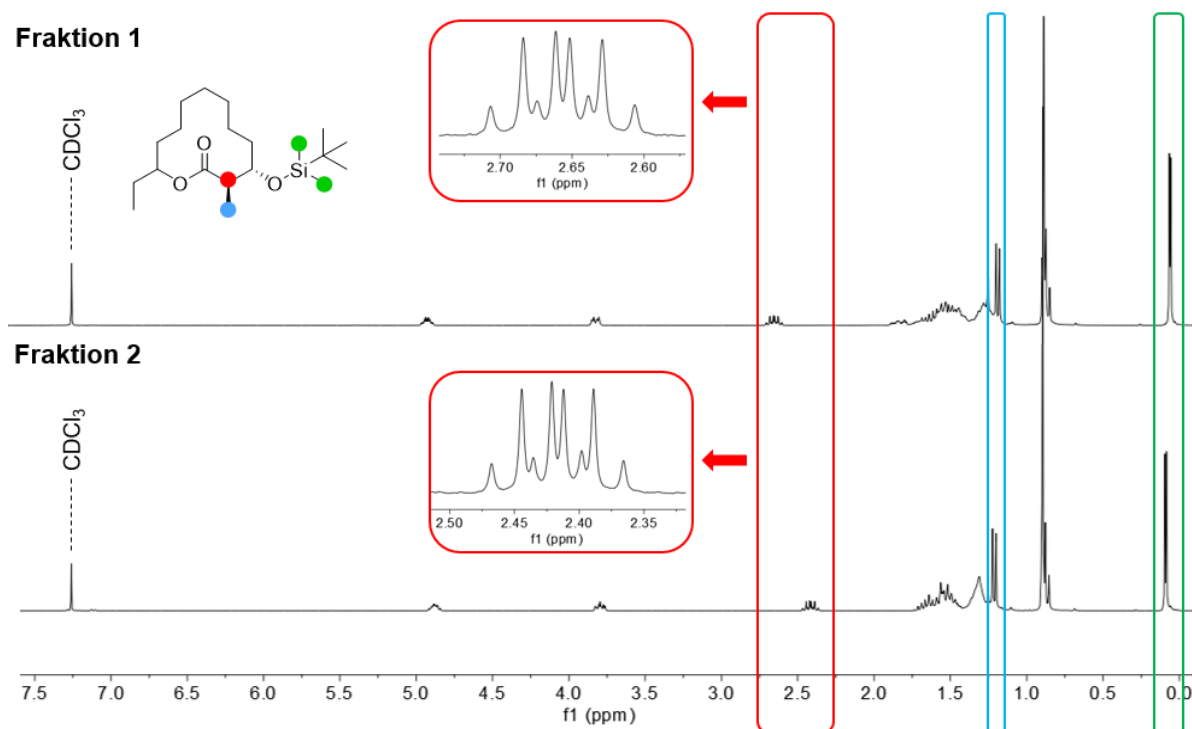
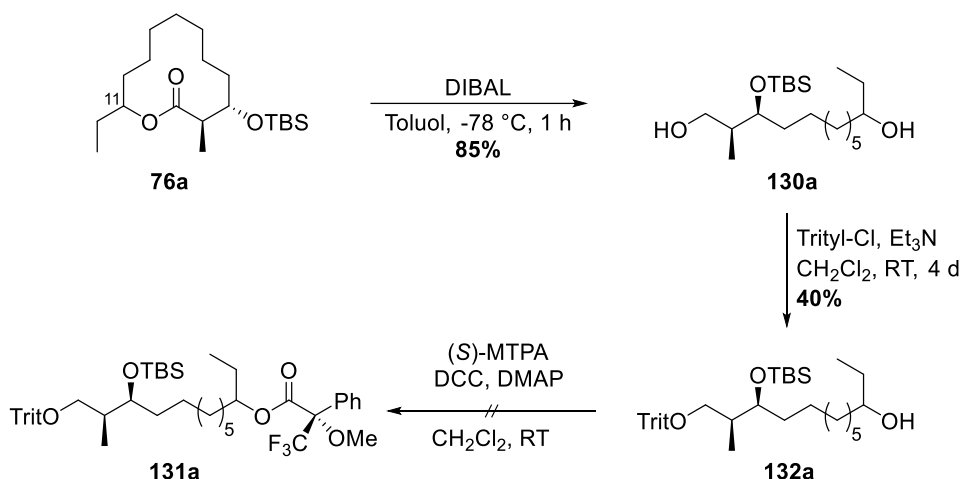


Abb. 3.4: Ausschnitte der ^1H -NMR-Spektren der getrennten Diastereomere **76a** und **76b** (oben: Fraktion 1, 300 MHz, CDCl_3 , 298.0 K; unten: Fraktion 2, 300 MHz, CDCl_3 , 296.0 K).

Nach erfolgreicher Trennung der Diastereomere erfolgte anschließend die Ermittlung der Konfiguration an der C11-Position beider Fraktionen. Dazu sind grundsätzlich verschiedene Methoden denkbar. Die wohl bekannteste Methode zur Konfigurationsbestimmung von sekundären Alkoholen und Aminen stellt vermutlich die NMR-spektroskopische Untersuchung von sogenannten MOSHER-Estern dar.^[131,132] Dabei muss ein chiraler Alkohol zunächst mit beiden Enantiomeren der MOSHER-Säure oder des Säurechlorids verestert werden. Anschließend dient ein Vergleich der chemischen Verschiebungen der Ester der Ermittlung der Konfiguration des Chiralitätszentrums. Bei der MOSHER-Säure handelt es sich um

α -Methoxy- α -trifluormethylphenylelessigsäure (MTPA), wobei der Arylrest aufgrund des magnetischen Anisotropie-Effektes der entscheidende Substituent für die NMR-basierte Methode ist. Je nachdem, ob (*R*)- oder (*S*)-MPTA verwendet wird, kann ein Unterschied in der chemischen Verschiebung der Substituenten beobachtet werden, welche sich an dem Chiralitätszentrum des Alkohols befinden. Wird statt der MOSHER-Säure das entsprechende Säurechlorid verwendet, muss beachtet werden, dass sich der Deskriptor nach CAHN-INGOLD-PRELOG (CIP) aufgrund der veränderten Prioritäten der Substituenten umkehrt und so nicht versehentlich von der falschen Konfiguration am Ester ausgegangen wird.^[131–133]

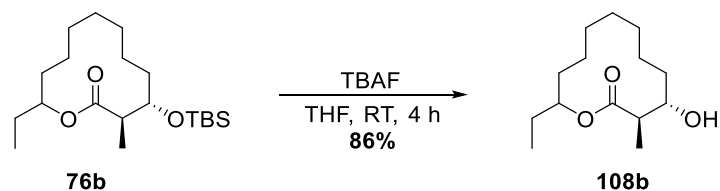
Im Rahmen dieser Arbeit wurde zunächst versucht, die Konfiguration des sekundären Alkohols an der C11-Position des Macrolactons **76a** anhand einer MOSHER-Ester-Analyse zu ermitteln. Dazu wurde das Macrolacton **76a** reduktiv geöffnet (**Schema 3.27**). Unter Verwendung von Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL) konnte direkt das Diol **130a** mit einer sehr guten Ausbeute von 85% erhalten werden. Um eine zusätzliche Acylierung des primären Alkohols bei der Darstellung des Esters **131a** zu verhindern, wurde dieser vorher mit einer Trityl-Schutzgruppe geschützt. Die Trityl-geschützte Verbindung **132a** konnte dabei nur mit einer moderaten Ausbeute von 40% nach einer Reaktionszeit von vier Tagen isoliert werden. Anschließend erfolgte der Versuch, den MOSHER-Ester **131a** unter Verwendung der (*S*)-konfigurierten MOSHER-Säure, Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und DMAP darzustellen. Das gewünschte Produkt **131a** konnte jedoch nicht erhalten werden. Dies ist vermutlich auf die verwendete MOSHER-Säure zurückzuführen, da es sich hierbei um ein sehr altes Chemikalien-Gebinde handelte, welches vermutlich für den Einsatz als Reagenz zu synthetischen Zwecken nicht mehr verwendbar war. Denkbar wäre beispielsweise, dass die Säure mit Wasser kontaminiert war und die Reaktion so unterbunden wurde. Da der parallele Versuch, die Konfiguration mittels Kristallstrukturanalyse zu identifizieren, erfolgreich war, wurde an dieser Stelle jedoch auf weitere Versuche und Verwendung eines neuen Reagenzes verzichtet.



Schema 3.27: Versuch der Darstellung des Mosher-Esters **131a** ausgehend von dem Macrolacton **76a**.

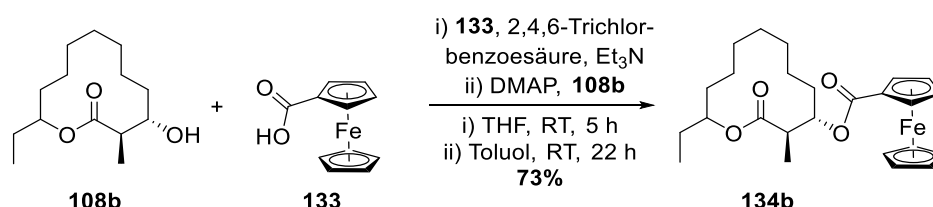
Zur kristallographischen Bestimmung der absoluten beziehungsweise relativen Konfiguration von nicht-kristallinen Alkoholen wird in der Literatur oft die Veresterung mit Ferrocencarbonsäure (**133**) empfohlen. Zudem weist das Molekül nach einer solchen Veresterung ein Schweratom auf, welches die Messung vereinfacht.^[134]

Diese Methode wurde mit dem Macrolacton der Fraktion 2 und damit dem Diastereomer mit dem geringeren Retentionsfaktor (in Petrolether/Toluol 1:1) getestet. Zunächst wurde die Silyl-Schutzgruppe entfernt, um den freien sekundären Alkohol **108b** zu erhalten (**Schema 3.28**). Das entschützte Macrolacton **108b** konnte nach einer Reaktionszeit von vier Stunden mit einer Ausbeute von 86% isoliert werden. Die Verbindung **108b** erwies sich im Gegenteil zu der Verbindung **76b** bereits als kristallin. Auch das entsprechende Diastereomerengemisch **108** wurde zuvor nur als farbloses Öl und nicht als kristalliner Feststoff isoliert.



Schema 3.28: Entfernung der Silyl-Schutzgruppe unter Verwendung von TBAF.

Zusätzlich wurde das Hydroxymacrolacton **108b** noch in den Ferrocencarbonsäureester **134b** überführt. Anders als in der Literatur^[134] angegeben, wurde an dieser Stelle eine Veresterung unter YAMAGUCHI-Bedingungen durchgeführt. Dazu wurde die Säure **133** zunächst für fünf Stunden mit 2,4,6-Trichlorbenzoesäure und Triethylamin in Tetrahydrofuran gerührt. Der Feststoff und das Lösungsmittel wurden entfernt und der Rückstand in Toluol gelöst. Anschließend wurde DMAP sowie das Macrolacton **108b** zugegeben, und nach einer Reaktionszeit von 22 Stunden konnte der Ferrocencarbonsäureester **134b** erfolgreich mit einer Ausbeute von 73% isoliert werden (**Schema 3.29**). Die Verbindung **134b** erwies sich jedoch als nicht-kristallin. Es konnten auch nach mehrmaligen Kristallisationsversuchen keine Kristalle erhalten werden. Es wurde lediglich ein rotes, zähflüssiges Öl erhalten.



Schema 3.29: Veresterung des Macrolactons **108b** mit Ferrocencarbonsäure (**133**) unter YAMAGUCHI-Bedingungen.

Erfreulicherweise waren die erhaltenen Kristalle des Hydroxymacrolactons **108b** von sehr guter Qualität und konnten direkt röntgenographisch vermessen werden. Anhand der Kristallstrukturanalyse des Hydroxymacrolactons **108b** konnte eine (S)-Konfiguration der C11-Position des Macrolactons ermittelt werden. Die erhaltene Röntgenkristallstruktur ist in der folgenden Abbildung dargestellt (**Abb. 3.5**). Der FLACK-Parameter entspricht an dieser Stelle 0.03 ± 0.04 , was für eine sehr hohe Wahrscheinlichkeit spricht, dass die Konfiguration anhand dieser Messung richtig ermittelt wurde. Unabhängig davon ist die Konfiguration der C2- und der C3-Position des Macrolactons bekannt, sodass auch anhand dieser Information die (S)-Konfiguration der C11-Position des Macrolactons deutlich wird.

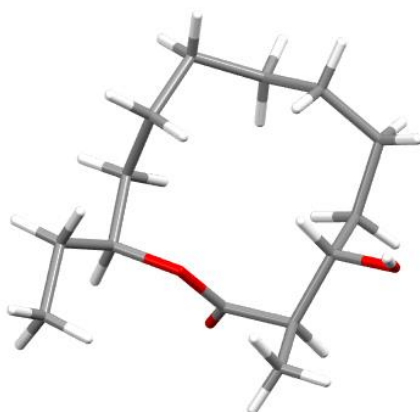
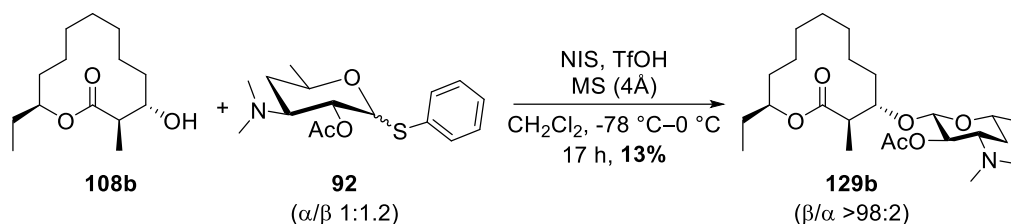


Abb. 3.5: Röntgenkristallstruktur des Macrolactons **108b**.

Um zuordnen zu können, welche der beiden Diastereomere nach der Glycosylierung im Überschuss vorliegt, wurde die Verbindung **108b** anschließend glycosyliert (**Schema 3.30**), um einen direkten NMR-spektroskopischen Vergleich zwischen dem (*S*)-konfigurierten, glycosylierten Macrolacton und dem Gemisch beider glycosylierten Diastereomere zu gewährleisten. Das glycosylierte Macrolacton **129b** konnte mit einer geringen Ausbeute von 13% isoliert werden. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass nach der Glycosylierung des Diastereomerengemisches ein Verhältnis von *d.r.* 2:1 erhalten wurde und damit auch der Umsatz eines der Isomere höher war, konnte aufgrund der sehr geringen Ausbeute nach der Glycosylierung an dieser Stelle bereits vermutet werden, dass das (*S*)-konfigurierte Produkt in dem Gemisch im Unterschuss vorlag.



Schema 3.30: Darstellung des (*S*)-konfigurierten, glycosylierten Macrolactons **129b** unter Verwendung des Glycosyl-Donors **92**.

Ein Vergleich der Ausschnitte der ^1H -NMR-Spektren bestätigt diese Vermutung (**Abb. 3.6**). Die ^1H -NMR-Spektren unterscheiden sich vor allem in der chemischen Verschiebung der Protonen an der C2-Position des Macrolactons (blau markiert) und des Protons an der C1-Position des

Zuckers (rot markiert). Insbesondere für das blau markierte Proton ist zu erkennen, dass das (S)-konfigurierte Produkt in dem Gemisch im Unterschuss vorliegt. Auch für das Signal des Protons an der C1-Position des Zuckers ist ein Unterschied in der chemischen Verschiebung zu beobachten. Das Dublett (d) des (S)-konfigurierten Produktes ist an dieser Stelle weiter Tieffeld-verschoben. Aus diesen Ergebnissen kann darauf geschlossen werden, dass das Isomer mit der (R)-konfigurierten C11-Position des Macrolactons im Überschuss vorliegt. Da auch in dem Naturstoff Methymycin (**12**) die C11-Position des Macrolactons (R)-konfiguriert ist, ist das natürliche Isomer damit das dominante Produkt in dem Gemisch.

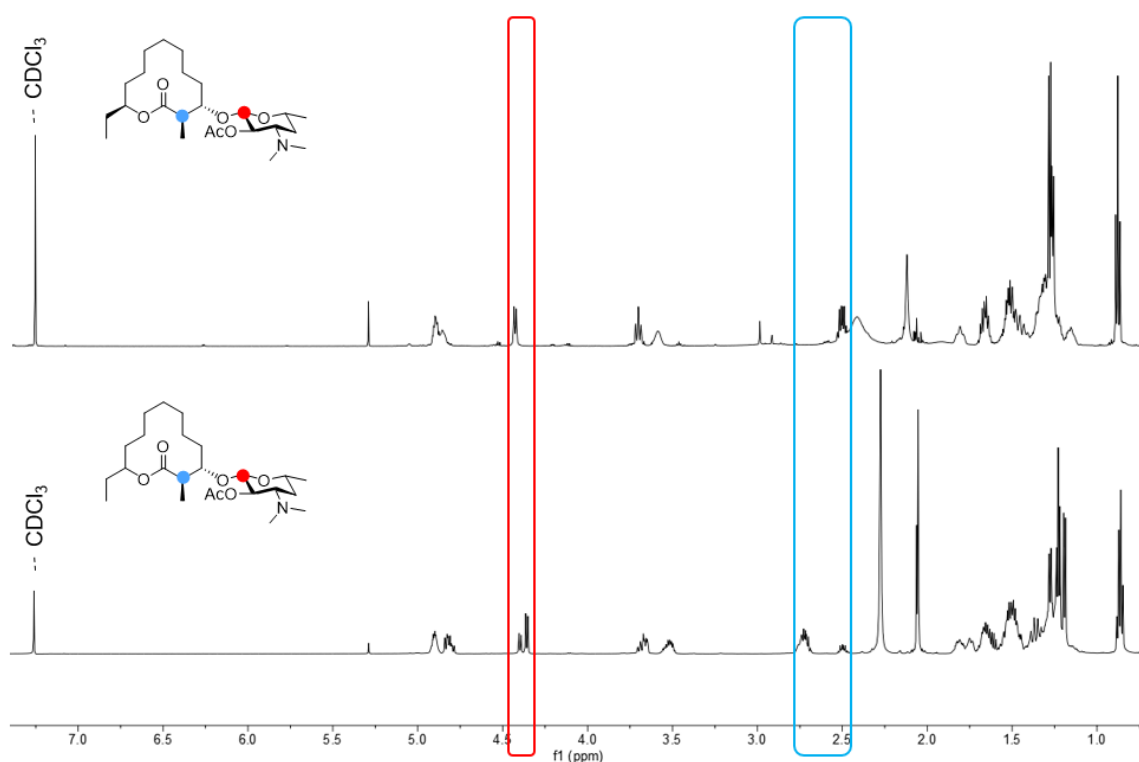
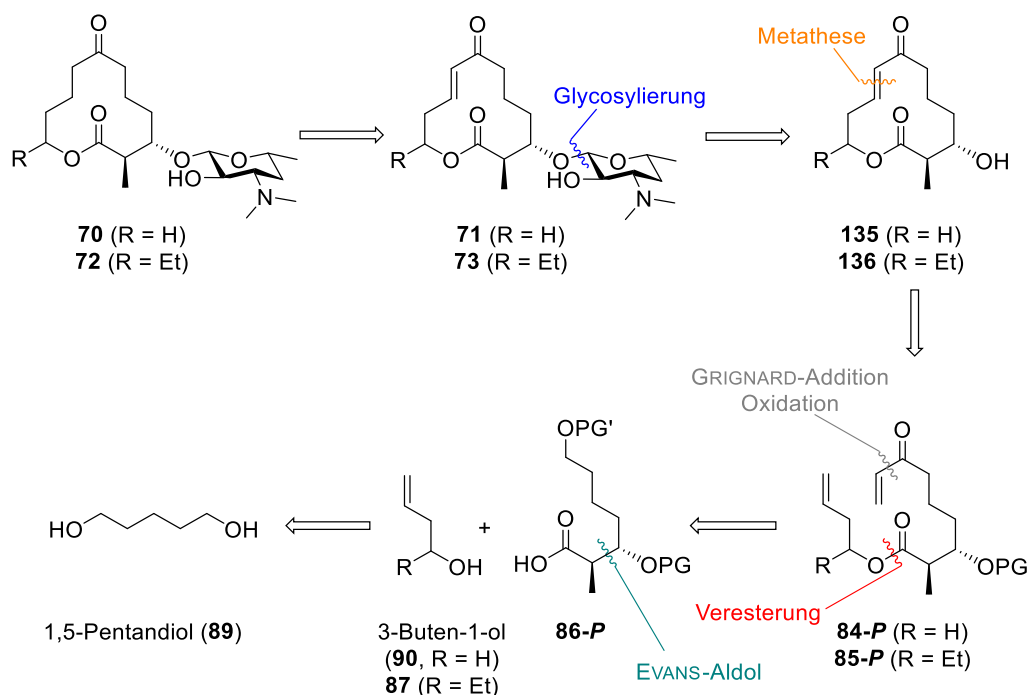


Abb. 3.6: Ausschnitte der ^1H -NMR-Spektren des (S)-konfigurierten, glycosylierten Macrolactons **129b** (oben: 600 MHz, CDCl_3 , 298.0 K) und des glycosylierten Diastereomerengemisches **129** (*d.r.* 2:1) (unten: 600 MHz, CDCl_3 , 300.0 K).

3.4 Synthese der Macrolactone 70 bis 73

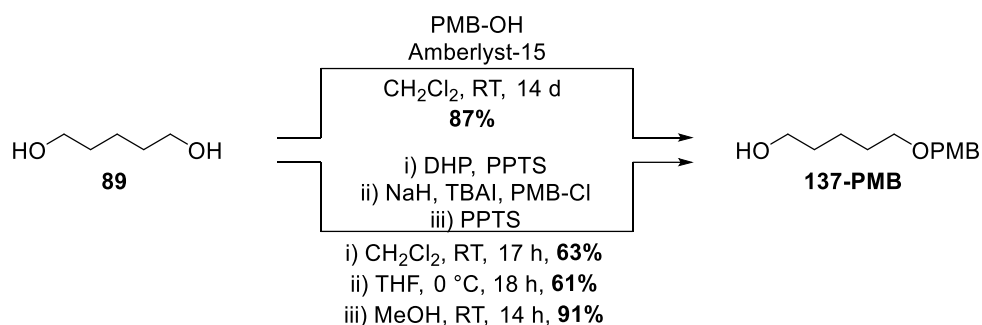
Nach erfolgreicher Synthese der Verbindungen **68** und **69** sollte nachfolgend ein α,β -ungesättigtes Keton eingeführt werden, von welchem möglicherweise weitere Wasserstoffbrückenbindungen mit dem biologischen Target ausgehen. Zudem sind durch dieses Strukturmotiv auch weitere konformative Einschränkungen des Macrolactons denkbar. Für die Synthese der Macrolactone **70** bis **73** sollte eine andere Synthesestrategie verwendet werden. In Anlehnung an die von KANG *et al.* publizierte Totalsynthese von Methymycin^[93] wurde an dieser Stelle eine konvergente Strategie gewählt. Es sollte die Synthese zweier Bausteine erfolgen, welche über eine Veresterung verknüpft und über eine Ringschlussmetathese (RCM) schließlich cyclisiert werden können. Die Schlüsselschritte dieser Synthese sind in dem folgenden Retrosyntheschema dargestellt (**Schema 3.31**). Die glycosylierten Macrolactone **70** und **72** können nach einer Hydrierung des entsprechenden α,β -ungesättigten Ketons **71** beziehungsweise **73** erhalten werden. Der Ringschluss sollte mittels einer Metathese-Reaktion erfolgen, wobei eine der terminalen Doppelbindungen über eine GRIGNARD-Addition mit Vinylmagnesiumbromid eingeführt werden kann. Alternativ zu einer Metathese-Reaktion kann an dieser Stelle auch eine Olefinierungsreaktion erfolgen. Der Ester **84** beziehungsweise **85** kann über eine klassische Veresterung mit kommerziell erhältlichem 3-Buten-1-ol (**90**) beziehungsweise mit dem Alkohol **87** synthetisiert und die Säure **86** über eine EVANS-Aldolreaktion dargestellt werden. Für die Schützung des aus der Aldolreaktion resultierenden Alkohols kann beispielsweise eine Silyl-Schutzgruppe verwendet werden. Als Ausgangsmaterial resultierte damit kommerziell erhältlichches 1,5-Pentandiol (**89**). Der Alkohol **87** war in diesem Fall nicht kommerziell erhältlich, weshalb dieser ausgehend von Propanal (**88**) durch eine GRIGNARD-Addition separat dargestellt werden sollte. Wie zuvor bei der Synthese des Macrolactons **69** sollte auch bei der Synthese der Verbindungen **72** und **73** die Darstellung zweier Diastereomere in einer Syntheseroute erfolgen. Dazu sollte das Stereozentrum der C11-Position des Macrolactons nicht definiert und der Alkohol dementsprechend als Racemat eingesetzt werden. Der Übersicht halber wird die Synthese im folgenden Abschnitt in die Darstellung der Carbonsäure **86** und in die entsprechenden Veresterungen dieser mit den Alkoholen **90** und **87** unterteilt.



Schema 3.31: Retrosynthetischer Ansatz zur Darstellung der Macrolactone **70** bis **73**. Dargestellt sind alle wichtigen Schlüsselschritte der Syntheseroute.

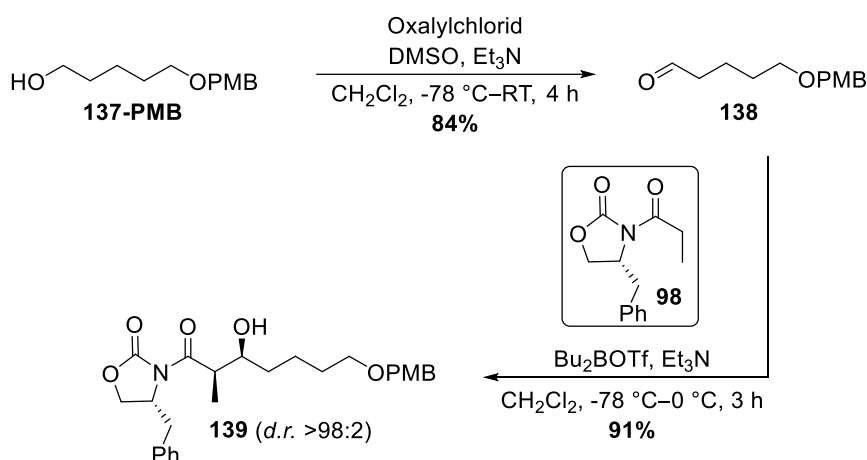
3.4.1 Darstellung der Carbonsäure 86

Der erste Schritt der Synthese war erneut die Mono-Schützung eines Diols. In diesem Fall sollte ausgehend von 1,5-Pentandiol (**89**) eine PMB-Schutzgruppe eingeführt werden. Wie zuvor wurde auch an dieser Stelle die literaturbekannte Vorschrift zur Darstellung von Mono-PMB-geschützten Diolen unter Verwendung von *para*-Methoxybenzylalkohol und Amberlyst®-15 angewandt.^[127] Die Mono-geschützte Verbindung **137-PMB** konnte so mit einer Ausbeute von 87% isoliert werden (**Schema 3.32**). Ähnlich wie zuvor war auch hier eine lange Reaktionszeit von zwei Wochen notwendig. Alternativ kann die Schutzgruppe auch über einen Umweg eingeführt werden, indem zunächst eine Mono-Schützung mittels DHP erfolgt. Der verbleibende primäre Alkohol kann dann unter Verwendung von *para*-Methoxybenzylchlorid und Natriumhydrid geschützt werden und die THP-Schutzgruppe anschließend wieder entfernt werden. Die mono-geschützte Verbindung **137-PMB** konnte so allerdings nur mit einer Gesamtausbeute von 35% über diese drei Stufen dargestellt werden.



Schema 3.32: Darstellung des Mono-geschützten Alkohols **137-PMB**.

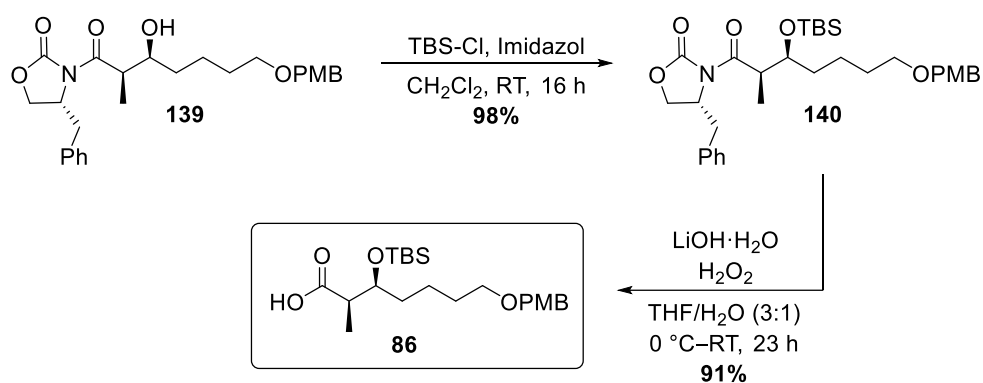
Die nachfolgende Oxidation unter Verwendung des SWERN-Protokolls ergab den Aldehyd **138** in 84% Ausbeute. Die anschließende EVANS-Aldolreaktion erfolgte in Analogie zu den vorherigen Synthesen. Das Propionyl-substituierte Auxiliar **98** wurde mit Dibutylboryltriflat versetzt und Triethylamin sowie der Aldehyd **138** wurden zugegeben. Nach einer Reaktionszeit von drei Stunden konnte das EVANS-Aldolprodukt **139** mit einer guten Ausbeute von 91% (*d.r.* >98:2) isoliert werden (**Schema 3.33**).



Schema 3.33: Darstellung des Aldehyds **138** unter SWERN-Bedingungen und anschließende EVANS-Aldolreaktion.

Die letzten beiden Schritte zur Darstellung der Carbonsäure **86** stellten die Schützung des sekundären Alkohols und eine anschließende Abspaltung des EVANS-Auxiliars mit *in situ* hergestelltem Lithiumhydroperoxid dar. Als Schutzgruppe wurde erneut eine Silyl-Schutzgruppe gewählt. Die TBS-geschützte Verbindung **140** wurde unter Verwendung von

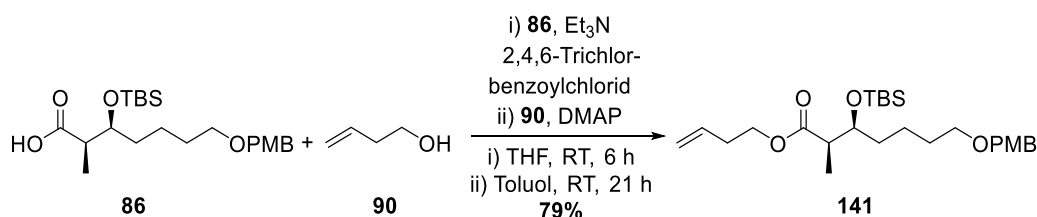
TBS-Cl und Imidazol in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten. Für die nachfolgende Abspaltung des EVANS-Auxiliars konnte eine Ausbeute von 91% erzielt werden (**Schema 3.34**). Ausgehend von 1,5-Pentandiol (**89**) konnte die Carbonsäure **86** so über fünf Syntheseschritte mit einer Gesamtausbeute von 59% dargestellt werden.



Schema 3.34: Schützung des sekundären Alkohols **139** mittels TBS-Cl und anschließende Abspaltung des EVANS-Auxiliars.

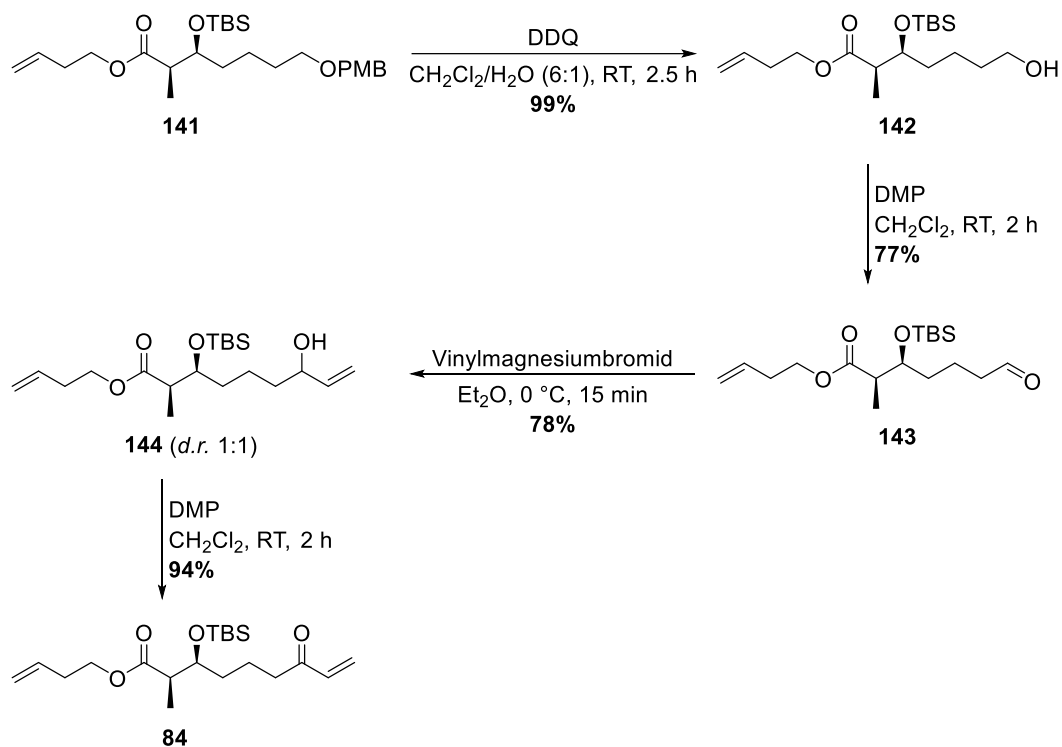
3.4.1.1 Veresterung der Carbonsäure **86** mit 3-Buten-1-ol (**90**)

Nach erfolgreicher Darstellung der Carbonsäure **86** wurde diese im nachfolgenden Syntheseschritt mit 3-Buten-1-ol (**90**) verestert. Die Veresterung erfolgte unter YAMAGUCHI-Bedingungen mit 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, Triethylamin und DMAP (**Schema 3.35**). Es wurde zunächst das gemischte Anhydrid aus der Säure und dem Säurechlorid gebildet, welches anschließend mit DMAP aktiviert und durch einen nucleophilen Angriff des Alkohols schließlich in 79% Ausbeute in den Ester **141** überführt wurde.



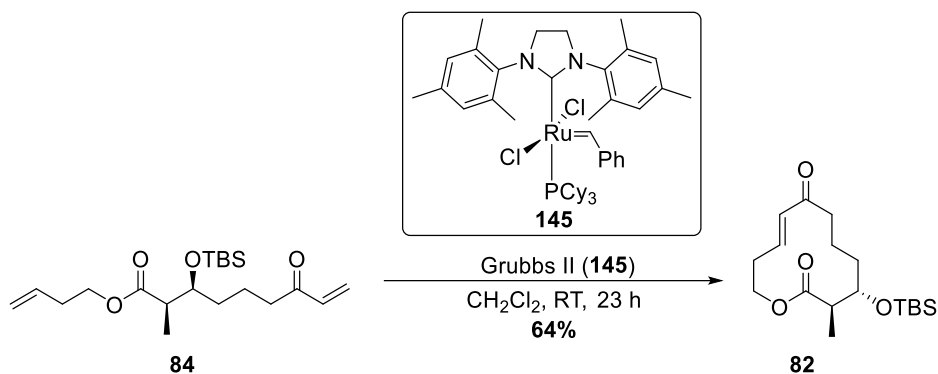
Schema 3.35: Darstellung des Esters **141** unter YAMAGUCHI-Bedingungen.

Zur Einführung des Vinylketons wurde der PMB-Ether mit DDQ quantitativ gespalten und der Alkohol **142** mit DMP in 77% Ausbeute zu dem Aldehyd **143** oxidiert. Nach der Darstellung des Aldehyds **143** erfolgte eine GRIGNARD-Addition von Vinylmagnesiumbromid, um eine zweite terminale Doppelbindung in das Molekül einzubringen. Der Alkohol **144** konnte mit einer Ausbeute von 78% isoliert werden. Da es sich bei dieser Reaktion um eine nicht-stereoselektive Reaktion handelt, wurde die Verbindung **144** als Diastereomerengemisch im Verhältnis von 1:1 erhalten (mittels ¹H-NMR ermittelt). Anschließend erfolgte eine Oxidation des Allylalkohols zum Vinylketon unter Verwendung von DMP. Das Keton **84** konnte nach einer Reaktionszeit von zwei Stunden mit einer sehr guten Ausbeute von 94% isoliert werden (**Schema 3.36**). Dabei handelt es sich um die Cyclisierungsvorläufer-Verbindung für die nachfolgende Ringschlussmetathese, welche im Bereich der organischen Synthese eine wichtige Methode darstellt.^[135,136]



Schema 3.36: Entfernung der PMB-Schutzgruppe mittels DDQ. Anschließende Oxidation des primären Alkohols, GRIGNARD-Addition von Vinylmagnesiumbromid und Oxidation zum entsprechenden Vinylketon **84**.

Die Ringschlussmetathese (RCM) des Diens **84** unter Verwendung des GRUBBS-Katalysators der zweiten Generation (**145**) ergab das Macrolid **82** in einer Ausbeute von 64% (**Schema 3.37**). Dünnschichtchromatographisch wurden zudem weitere Produkte mit ähnlicher Polarität beobachtet. Diese konnten jedoch säulenchromatographisch von dem Produkt getrennt werden. Es handelt es sich dabei vermutlich um Dimere oder Trimere des Diens **84**, welche aus einer intermolekularen Reaktion resultieren. Eine Isolierung und Charakterisierung dieser Nebenprodukte erfolgte jedoch nicht.



Schema 3.37: Cyclisierung des Diens **84** unter Verwendung des GRUBBS II-Katalysators (**145**).

Anhand der NMR-spektroskopischen Untersuchung der Verbindung **82** konnte nicht ausgeschlossen werden, dass zu einem gewissen Anteil auch das entsprechende *cis*-Alken entstanden ist. Es war in diesem Kontext nicht möglich, eindeutige Kopplungskonstanten in dem entsprechenden ^1H -NMR-Spektrum zu ermitteln. Es konnte jedoch für das TBS-geschützte Macrolacton **82** eine Kristallstruktur erhalten werden (**Abb. 3.7**). In dieser ist die gewünschte *trans*-Konfiguration der Doppelbindung zu erkennen. Dennoch kann nicht gänzlich ausgeschlossen werden, dass ein geringer Prozentsatz des *cis*-konfigurierten Produktes entstanden ist und dieser beispielsweise nicht auskristallisiert ist.

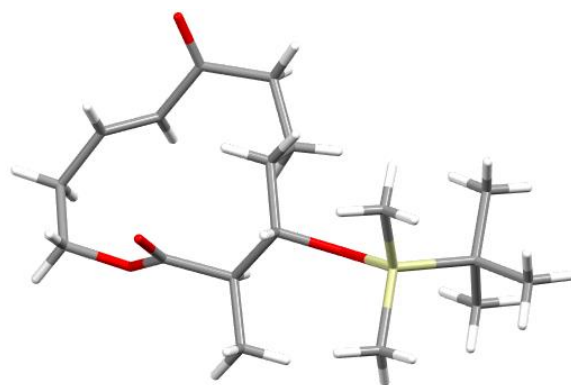
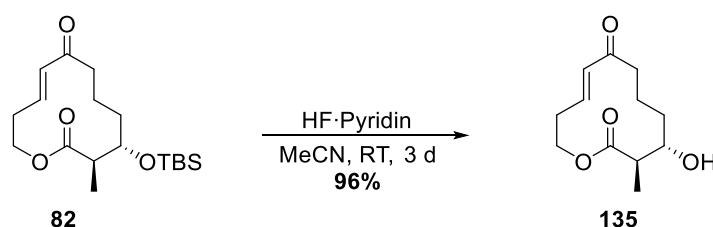


Abb 3.7: Kristallstruktur des Silyl-geschützten Macrolactons **82**.

Der Mechanismus der Ringschlussmetathese wird im folgenden **Schema 3.38** anhand des Diens **84** vorgestellt. Zunächst erfolgt eine Dissoziation eines Liganden (PCy_3), sodass das Intermediat **146** gebildet wird. Anschließend koordiniert das Alken an das Metall-Zentrum, und

erläutert. Die entschützte Verbindung **135** konnte unter diesen Bedingungen nach einer Reaktionszeit von drei Tagen mit einer sehr guten Ausbeute von 96% isoliert werden (**Schema 3.39**). In der von KANG *et al.* publizierten Totalsynthese von Methymycin war hingegen eine Entschützung des TBS-geschützten Macrolactons mittels TBAF mit einer Ausbeute von 77% möglich.^[93] In der ebenfalls von KANG *et al.* publizierten Totalsynthese von 10-Desoxymethynolid wurden sogar zwei verschiedene Reaktionsbedingungen getestet, die Verwendung von TBAF und die Verwendung von HF. Dabei konnte mittels TBAF eine Ausbeute von 72% für die Entschützung des TBS-geschützten Macrolactons erhalten werden, die Verwendung von HF erwies sich in dieser Synthese hingegen als ungeeignet.^[94] Es kann an dieser Stelle vermutet werden, dass ein Substituent an der C10-Position des Macrolactons dieses stabilisiert. Denkbar wäre, dass der sterische Anspruch eines Methyl-Substituenten in dem α,β -ungesättigten Keton eine Konformationsänderung und damit eine Torsion der Doppelbindungsebene gegenüber dem Keton bewirkt, die zu einer Dekonjugation des α,β -ungesättigten Ketons führt und dieses damit für eine nucleophile 1,4-Addition weniger angreifbar macht. Ohne das Vorhandensein dieses Substituenten wäre dies nicht der Fall, weshalb vermutlich die Verwendung von TBAF zu einer Zersetzung der Ausgangsverbindung führte.



Schema 3.39: Entschützung des Macrolactons **82**.

Ausgehend von kommerziell erhältlichem 1,5-Pentandiol (**89**) und 3-Buten-1-ol (**90**) konnte das Macrolacton **135** somit erfolgreich über zwölf lineare Synthesestufen und einer Gesamtausbeute von 16% dargestellt werden.

Es ist an dieser Stelle anzumerken, dass NMR-spektroskopisch vermutlich eine *trans/cis*-Isomerisierung der Verbindung **135** beobachtet werden konnte, wenn diese in einem leicht sauren Milieu gelagert wurde. Dies soll anhand der ¹H-NMR-Spektren direkt nach einer säulenchromatographischen Reinigung und nach einer Lagerung von 31 Stunden in

Deuteriochloroform gezeigt werden. In **Abbildung 3.8** ist ein Ausschnitt des ^1H -NMR-Spektrums direkt nach einer säulenchromatographischen Reinigung (0 Stunden, gemessen in CDCl_3 bei 300 MHz, 296.0 K) sowie nach 31 Stunden (gemessen in CDCl_3 bei 500 MHz, 298.0 K) dargestellt. Es ist deutlich zu erkennen, dass nach 31 Stunden ein zweiter Signalsatz im ^1H -NMR-Spektrum erscheint (< 5%), welcher vermutlich auf eine Isomerisierung des Produktes zurückzuführen ist. Da die Probe zwischen den Messungen in CDCl_3 gelöst vorlag und dieses saure Eigenschaften aufweist wäre es denkbar, dass die *trans*-konfigurierte Doppelbindung teilweise zu der entsprechend *cis*-konfigurierten Doppelbindung isomerisiert ist. Dies wiederum würde auch bedeuten, dass nach der Metathese ausschließlich das *trans*-konfigurierte Produkt erhalten wurde, da zunächst kein zweiter Signalsatz beobachtet wurde und die *trans*-Konfiguration der Doppelbindung mittels Röntgenstrukturanalyse bestätigt werden konnte. Eine Konfigurationsänderung der C2- oder der C3-Position des Macrolactons scheint an dieser Stelle eher unwahrscheinlich, da dies bei den zuvor dargestellten Verbindungen mit dem gleichen Strukturmotiv nicht beobachtet werden konnte. Eine Erklärung, warum diese Beobachtung nicht auch nach der Metathese des TBS-geschützten Macrolactons **82** gemacht wurde, kann an dieser Stelle nicht gegeben werden. Zudem wurde auch keine weitere Veränderung der Signalintensitäten beobachtet, wenn die Probe nach mehreren Tagen erneut gemessen wurde.

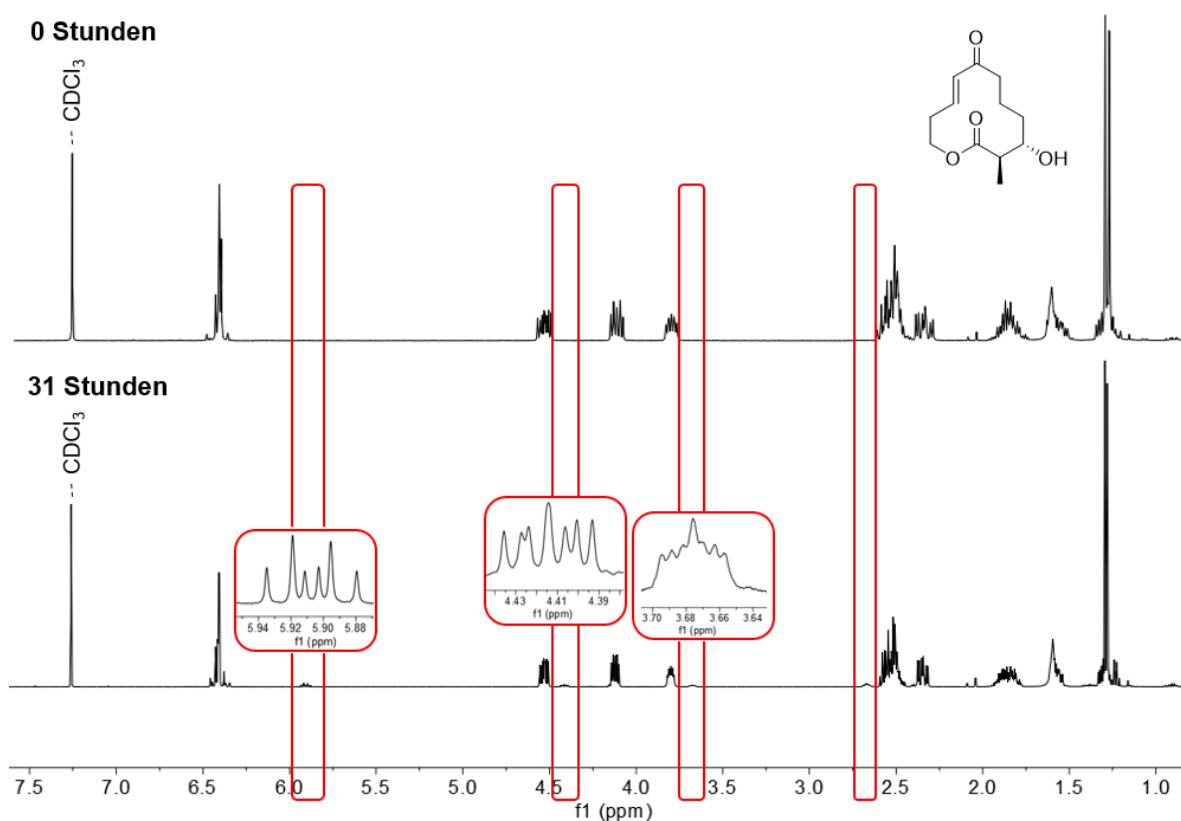
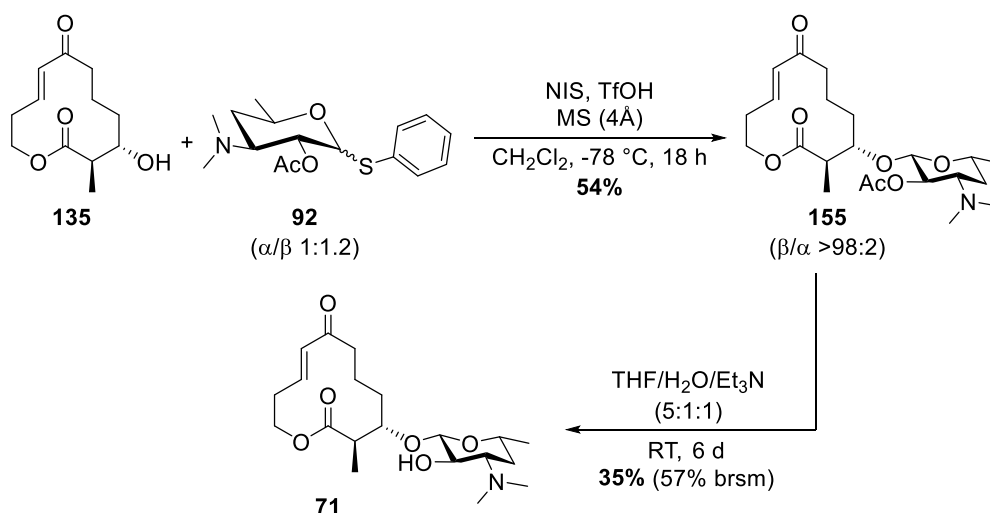


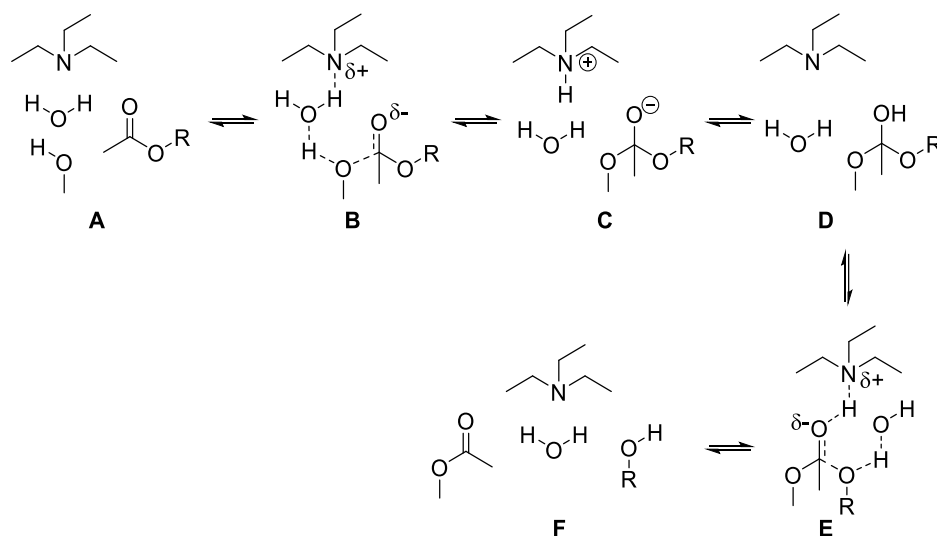
Abb. 3.8: Ausschnitte der ¹H-NMR-Spektren des Macrolactons **135** direkt nach einer säulenchromatographischen Reinigung (0 Stunden) und nach 31 Stunden (oben: 300 MHz, CDCl₃, 296.0 K; unten: 500 MHz, CDCl₃, 298.0 K).

Anschließend wurde das Macrolacton **135** unter Verwendung des Thio-Donors **92** glycosyliert. Das glycosylierte Macrolacton **155** konnte nach einer Reaktionszeit von 18 Stunden mit einer Ausbeute von 54% ($\beta/\alpha > 98:2$) isoliert werden. Der letzte Syntheseschritt stellte die Entfernung der Acetat-Schutzgruppe an dem Desosamin-Rest dar (**Schema 3.40**).



Schema 3.40: Glycosylierung des Macrolactons **135** mit dem Thio-Donor **92**.

In der von KANG *et al.* publizierten Totalsynthese von Methymycin (**12**) stellte der letzte Schritt ebenfalls die Entfernung einer Acetat-Schutzgruppe am Desosamin-Baustein dar. Diese konnte an dieser Stelle unter Verwendung von Methanol, Wasser und Triethylamin durchgeführt werden.^[93] Der von M. MANDOLESÍ SÁ vorgeschlagene Reaktionsmechanismus für die Entfernung einer Acetat-Schutzgruppe mittels Methanol, Wasser und Triethylamin ist in dem folgenden Schema veranschaulicht (**Schema 3.41**). Dabei wird angenommen, dass es nach der Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen zu einem nucleophilen Angriff des Methanols kommt, sodass das Intermediat **C** gebildet und protoniert wird (**D**). Anschließend kommt es erneut zur Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen, und es entsteht neben der entschützten Verbindung (ROH) auch Essigsäuremethylester.^[104]



Schema 3.41: Von M. MANDOLESI SÁ vorgeschlagener Reaktionsmechanismus der Acetat-Entschützung unter Verwendung von Methanol, Wasser und Triethylamin.^[104]

An einem strukturell verwandten Substrat mit einem α,β -ungesättigten Keton wurde beobachtet, dass bei der Verwendung von Methanol, Wasser und Triethylamin zur Deacetylierung eine Addition von Methanol an die Doppelbindung stattfindet (siehe **Abschnitt 3.4.1.2**). Da auch das Macrolacton **155** ein α,β -ungesättigtes Keton als Strukturmotiv aufweist, wurde angenommen, dass der Einsatz von Methanol als Co-Solvenz zur Bildung unerwünschter Nebenprodukte führt. Es wäre denkbar, dass das Macrolacton nach der eigentlich reversiblen Oxa-MICHAEL-Addition von Methanol an die Doppelbindung eine andere Konformation annimmt und so die Rückreaktion zum entsprechend α,β -ungesättigtem Keton unterbunden wird. Aus diesem Grund wurde Methanol an dieser Stelle durch Tetrahydrofuran substituiert. Bei der Betrachtung des von M. MANDOLESI SÁ vorgeschlagenen Reaktionsmechanismus^[104] kann vermutet werden, dass bei der Verwendung von Tetrahydrofuran, Wasser und Triethylamin ein Wassermolekül die Rolle des Methanols übernimmt. Das hätte zur Folge, dass während der Reaktion nicht Essigsäuremethylester, sondern Essigsäure gebildet wird. Die Bildung von Essigsäure konnte auch in der Literatur beobachtet werden. Dabei wurde jedoch angenommen, dass dies ein Resultat einer Hydrolyse des Methylesters ist.^[104] Es konnte auch gezeigt werden, dass in vielen Fällen gänzlich auf das organische Co-Solvenz verzichtet werden kann und dass eine Acetat-Entschützung auch unter Verwendung von Triethylamin und Wasser (7:2) in einem Mikrowellensynthese-Reaktor zu einer sehr guten Ausbeute der entschützten Verbindung führt.^[104] Da auch im Rahmen dieser Arbeit die Entfernung einer Acetat-Schutzgruppe unter Verwendung von Tetrahydrofuran,

Wasser und Triethylamin und damit ohne einen Zusatz an Methanol möglich war, konnte gezeigt werden, dass die entsprechende Solvolyse ausschließlich mit Wasser ablaufen kann.

In der von KANG *et al.* publizierten Totalsynthese von Methymycin (**12**) konnte eine entsprechende Deacetylierung unter Verwendung von Methanol, Wasser und Triethylamin durchgeführt werden.^[93] Der Naturstoff weist jedoch zwei Substituenten an der C10-Position des Polyketid-Rückgrats auf, eine Methyl- und eine Hydroxy-Gruppe. Es kann vermutet werden, dass diese Substituenten benachbart zu der Doppelbindung sterisch zu anspruchsvoll, sodass eine Addition von Methanol als Nebenreaktion unterbunden wird. Zudem kann eine sterische Abstoßung der vicinalen Substituenten im Oxa-MICHAEL-Additionsprodukt möglicherweise die Rückreaktion verhindern. Zudem sind weitere Substituenten an der C4-, C6- und C11-Position des Macrolactons in dem Naturstoff vorhanden. Auch diese können die Konformation und Stabilität des Macrolactons beeinflussen.

Die Reaktionsgeschwindigkeit bei der Deacetylierung unter der Verwendung von Tetrahydrofuran, Wasser und Triethylamin war erheblich langsamer im Vergleich zu der Reaktion mit Methanol, Wasser und Triethylamin. Die Bildung unerwünschter Nebenprodukte konnte so jedoch verhindert werden. Die Zielverbindung **71** konnte unter diesen Bedingungen nach einer Reaktionszeit von sechs Tagen mit einer Ausbeute von 35% isoliert werden (**Schema 3.40**), wobei das Edukt teilweise reisoliert werden konnte (57% brsm). Alternativ kann an dieser Stelle die Verwendung eines Mikrowellensynthese-Reaktors in Betracht gezogen werden, um so möglicherweise die Ausbeute beziehungsweise den Umsatz zu erhöhen und die Reaktionszeit zu verkürzen. Das glycosylierte Macrolacton **71** konnte so über 14 lineare Syntheseschritte mit einer Gesamtausbeute von 3% dargestellt werden, wobei insbesondere der letzte Schritt der Synthese zu Ausbeute-Verlusten führte.

Nach der erfolgreichen Synthese der Verbindung **71** sollte nachfolgend die Doppelbindung hydriert werden, um die Bandbreite an Methymycin-Derivaten zu vergrößern und gegebenenfalls Informationen über die Relevanz der Doppelbindung anhand der Assays zur biologischen Aktivität zu erhalten. Es bietet sich an, aus dem acetylierten α,β -ungesättigten Macrolid **155** durch Hydrierung der Doppelbindung das gesättigte Keton **156** abzuleiten. Wie zuvor beschrieben, stellte sich eine Deacetylierung in Anwesenheit des α,β -ungesättigten Ketons als schwierig heraus. Um diese Problematik zu umgehen, sollte die Hydrierung nicht mit der entschützten Verbindung **71** erfolgen, sondern mit der acetylierten Verbindung **155**. Dazu wurde das glycosylierte Macrolacton **155** in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst, mit

Palladium auf Kohle versetzt und unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Als Lösungsmittel wurde sowohl Methanol als auch 1,4-Dioxan getestet. In beiden Fällen konnte die Doppelbindung nicht hydriert werden (**Tab. 3.1**). Bei der Verwendung von Methanol und 11 mol% des Katalysators wurde lediglich Edukt reisoliert, welches teilweise mit dem zuvor diskutierten Oxa-MICHAEL-Produkt **157** verunreinigt war (**Abb. 3.9**). An dieser Stelle ist anzumerken, dass bei einer Addition von Methanol ein neues Stereozentrum generiert wird, sodass zwei Diastereomere erhalten werden. Zudem konnte beobachtet werden, dass teilweise die Acetat-Schutzgruppe abgespalten wird. Bei der Verwendung von 1,4-Dioxan hingegen konnte lediglich das Edukt reisoliert werden. An dieser Stelle ist anzumerken, dass das verwendete Edukt für diese Test-Reaktion mit Spuren der beiden isomeren Methanol-Addukte **157** verunreinigt war, weshalb die Äquivalente an Palladium auf Kohle in Klammern gesetzt sind. Diese Verunreinigung sollte aber für den Test, ob eine Hydrierung der Doppelbindung durch eine Änderung des Lösungsmittels möglich ist, nicht von Bedeutung sein.

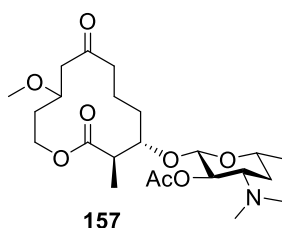
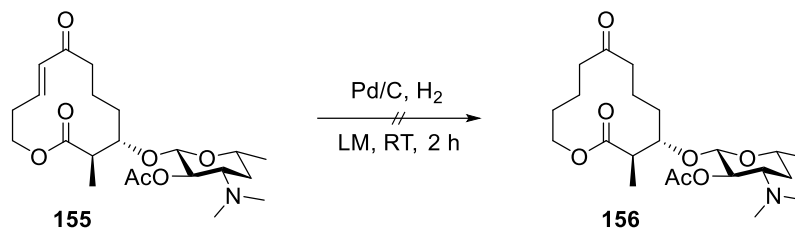


Abb. 3.9: Darstellung der isomeren Methanol-Addukte, welche aus einer Oxa-MICHAEL-Reaktion des α,β -ungesättigten Ketons mit Methanol resultieren.

Erste Experimente zur Darstellung der hydrierten Verbindung **156** waren somit nicht erfolgreich. Alternativ wäre beispielsweise die Verwendung von STRYKER's Reagenz möglich. Dabei handelt es sich um einen Kupfer(I)hydrid-Komplex, welcher durch Triphenylphosphin-Liganden stabilisiert ist. Die von STRYKER *et al.* entwickelte Methode erlaubt es, α,β -ungesättigte Ketone unter milden Bedingungen zu dem entsprechenden Keton umzusetzen.^[146,147] Das Hydrierungsreagenz wurde an dieser Stelle nicht getestet, stellt aber eine Alternative zu den klassischen Bedingungen mit Palladium auf Kohle und einer Wasserstoffatmosphäre dar.

Tab. 3.1: Ergebnisse der Hydrierung des α,β -ungesättigten Ketons **155** unter Verwendung von Palladium auf Kohle und H_2 -Atmosphäre.



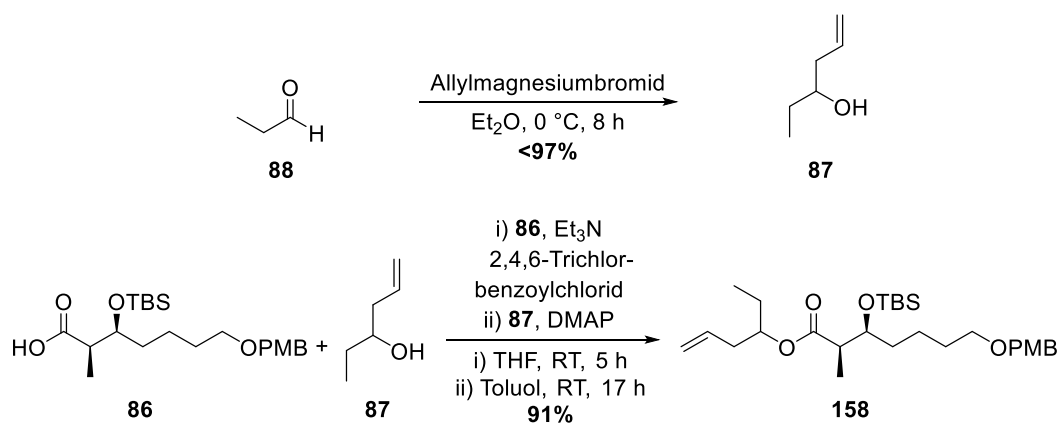
Eintrag	Pd/C [eq]	LM	Umsatz	Anmerkung
1	11 mol%	MeOH	Geringer Umsatz	Edukt reisoliert (verunreinigt mit isomeren Methanol-Addukten 157) sowie Spuren von 71
2	(28 mol%)	1,4-Dioxan	Kein Umsatz	Edukt reisoliert

Eine weitere Variation der Reaktionsbedingungen erfolgte an dieser Stelle nicht, da zuvor an einer strukturell verwandten Verbindung keine antibiotische Aktivität beobachtet werden konnte, wenn die Doppelbindung hydriert wurde. Aus diesem Grund wurde angenommen, dass auch hier die Hydrierung der Doppelbindung zu einem Verlust der potentiell antibiotischen Eigenschaften der Verbindung führen wird.

3.4.1.2 Veresterung der Carbonsäure **86** mit dem Alkohol **87**

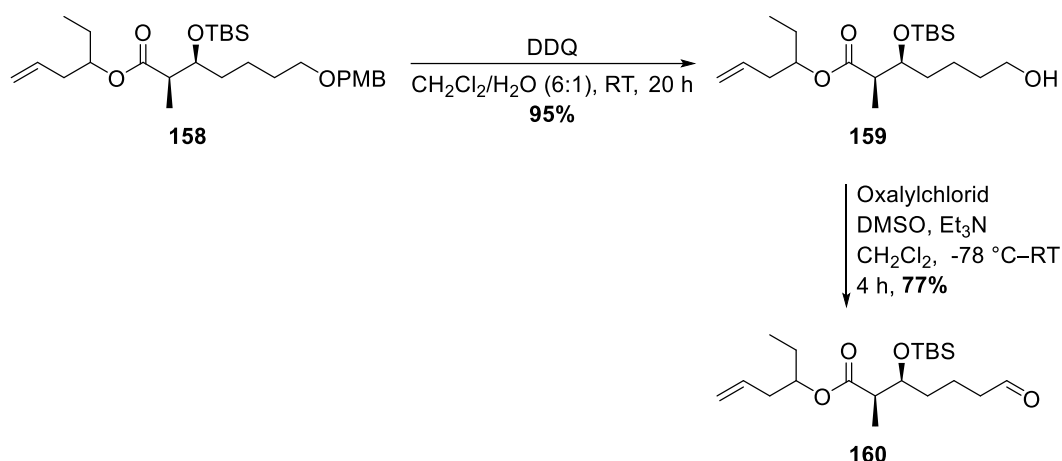
Anschließend sollte zusätzlich zu dem α,β -ungesättigten Keton die Ethylgruppe an der C11-Position des Macrolactons eingeführt werden. So sollte untersucht werden, ob von der Ethylgruppe eine hydrophobe Interaktion mit dem biologischen Target ausgeht und diese zusätzlich zu dem α,β -ungesättigten Keton unabdingbar für die antibiotischen Eigenschaften von Methymycin (**12**) ist. Analog zu der Synthese der Verbindungen **70** und **71** sollte auch hier eine Veresterung mit der Säure **86** erfolgen, siehe **Abschnitt 3.4.1.1**. Als zweiter Baustein wurde zunächst der Alkohol **87** durch eine GRIGNARD-Addition von Allylmagnesiumbromid an Propanal (**88**) dargestellt. Da der Alkohol **87** flüchtig ist, wurden nicht alle Lösungsmittel-Rückstände nach der säulenchromatographischen Reinigung entfernt. Die Ausbeute der Reaktion entsprach damit $<97\%$. Alternativ wäre auch eine destillative Reinigung des Produktes möglich gewesen, da jedoch verhältnismäßig kleine Mengen dargestellt wurden und die Lösungsmittel-Rückstände für die nachfolgende Reaktion nicht von Bedeutung waren, wurde auf eine Destillation verzichtet und der Alkohol **87** nicht als reine Substanz, sondern in Lösung isoliert (**Schema 3.42**).

Anschließend wurde der racemische Alkohol **87** mit der Säure **86** unter YAMAGUCHI-Bedingungen verestert. Der Ester **158** konnte dabei mit einer sehr guten Ausbeute von 91% erhalten werden. NMR-spektroskopisch konnte anhand des ^1H -NMR-Spektrums das erwartete Diastereomerenverhältnis von 1:1 ermittelt werden (**Schema 3.42**).



Schema 3.42: Darstellung des racemischen Alkohols **87** und anschließende Veresterung mit der Carbonsäure **86** unter YAMAGUCHI-Bedingungen.

Die Einführung des Vinylketons erfolgte analog zu der vorherigen Synthese. Zunächst wurde die PMB-Schutzgruppe entfernt. Dazu wurde der Ester **158** in einem Lösungsmittel-Gemisch aus Dichlormethan und Wasser (6:1) vorgelegt und mit DDQ versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 20 Stunden konnte der Alkohol **159** mit einer Ausbeute von 95% isoliert werden. Anschließend erfolgte eine Oxidation des primären Alkohols unter SWERN-Bedingungen. Der Aldehyd **160** wurde mit einer Ausbeute von 77% isoliert (**Schema 3.43**).



Schema 3.43: Entfernung der PMB-Schutzgruppe mittels DDQ und anschließende Oxidation zum Aldehyd **160**.

Es konnte an dieser Stelle NMR-spektroskopisch beobachtet werden, dass es durch Signalüberlagerungen zu einer Änderung der Multiplizität gekommen ist. So wurde für das nicht-terminale Doppelbindungs-Proton der Verbindung **159** wie erwartet ein Dublett vom Dublett vom Triplet (ddt) beobachtet. Nach der Oxidation wurde für das entsprechende Proton hingegen ein Dublett vom Dublett vom Quartett (ddq) beobachtet (**Abb. 3.10**, rot markiert). Dabei handelt es sich jedoch um eine Signalüberlagerung zweier ddt der entsprechenden Diastereomere, wodurch das Signal als ddq beziehungsweise als Multiplett erscheint. Auch für die PMB-geschützte Verbindung **158** konnte zuvor ein ddq an dieser Stelle beobachtet werden.

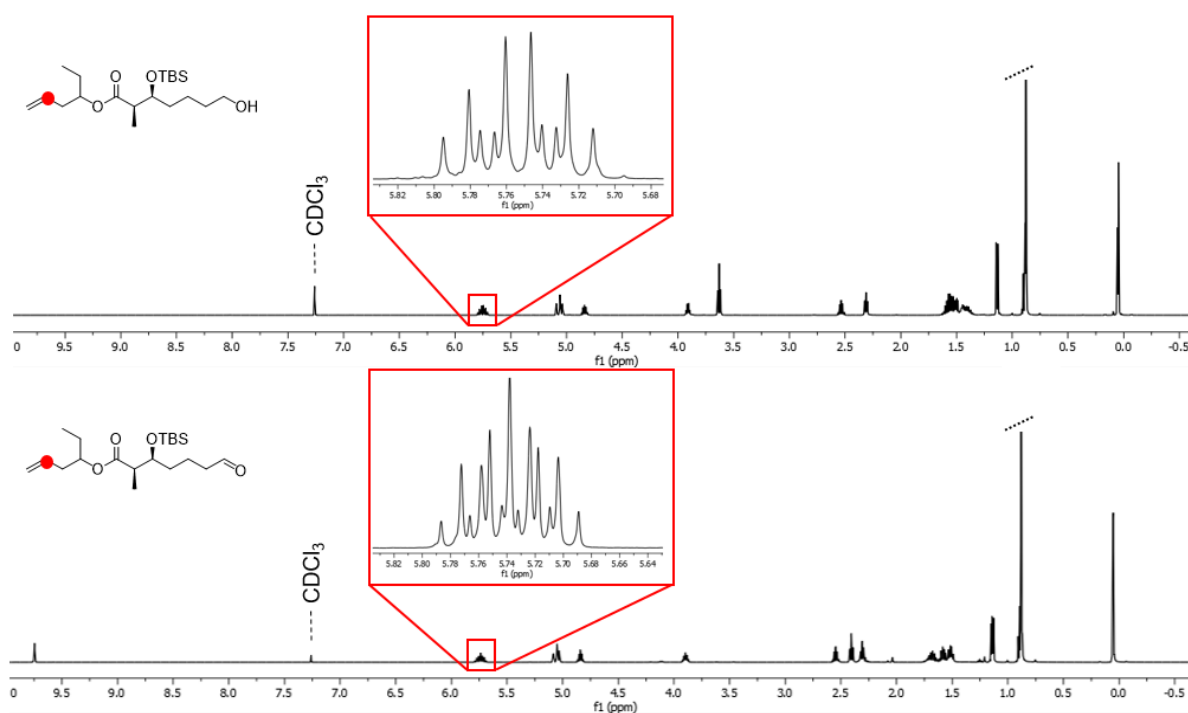
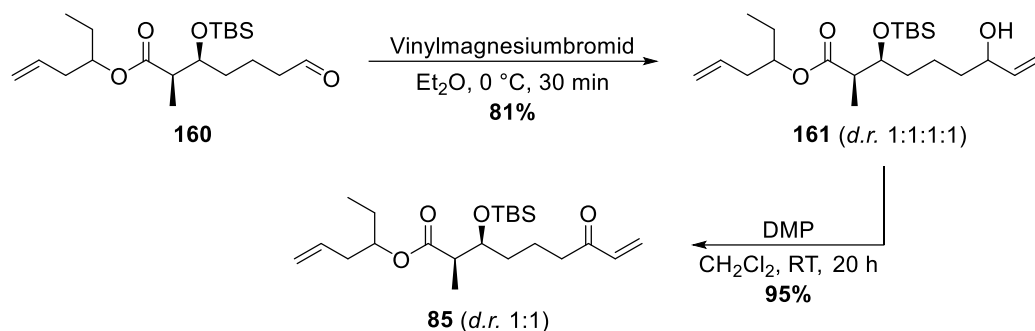


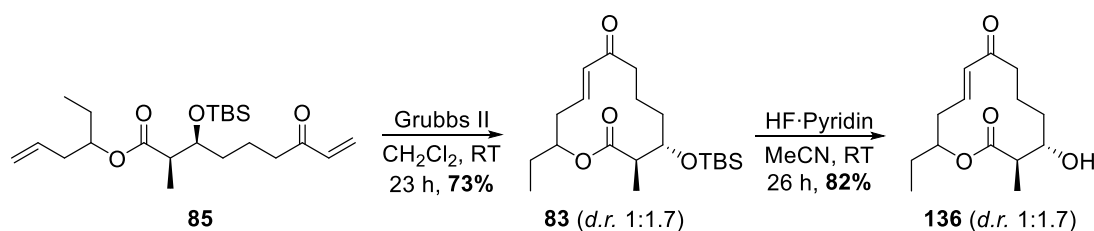
Abb. 3.10: Ausschnitte der ¹H-NMR-Spektren des Alkohols **159** (oben: 500 MHz, CDCl₃, 300.0 K) und des Aldehyds **160** (unten: 500 MHz, CDCl₃, 299.9 K).

Die Einführung des Vinylsubstituenten erfolgte unter Verwendung von Vinylmagnesiumbromid. Die Verbindung **161** konnte nach einer Reaktionszeit von 30 Minuten mit einer Ausbeute von 81% isoliert werden. Dabei wurde ein zweites nicht-definiertes Stereozentrum in das Molekül eingebracht, sodass die Verbindung als ein Gemisch von vier Diastereomeren im Verhältnis 1:1:1:1 erhalten wurde. Das Verhältnis wurde in diesem Fall anhand des ¹³C-NMR-Spektrums ermittelt, da hier teilweise eine Signalaufspaltung in vier Signale gleicher Intensität für ein Kohlenstoff-Atom beobachtet werden konnte. Eine Addition von dem GRIGNARD-Reagenz an den Ester konnte nicht beobachtet werden. Anschließend erfolgte eine Oxidation des sekundären Alkohols zu dem Vinylketon **85** mit DMP in 95% Ausbeute, wobei dieses Stereozentrum wieder entfernt wurde und sich die Anzahl der Diastereomere wieder auf zwei verringerte (**Schema 3.44**). Das Dien **85** konnte so über insgesamt zehn lineare Syntheseschritte ausgehend von 1,5-Pentandiol (**89**) mit einer Gesamtausbeute von 30% dargestellt werden.



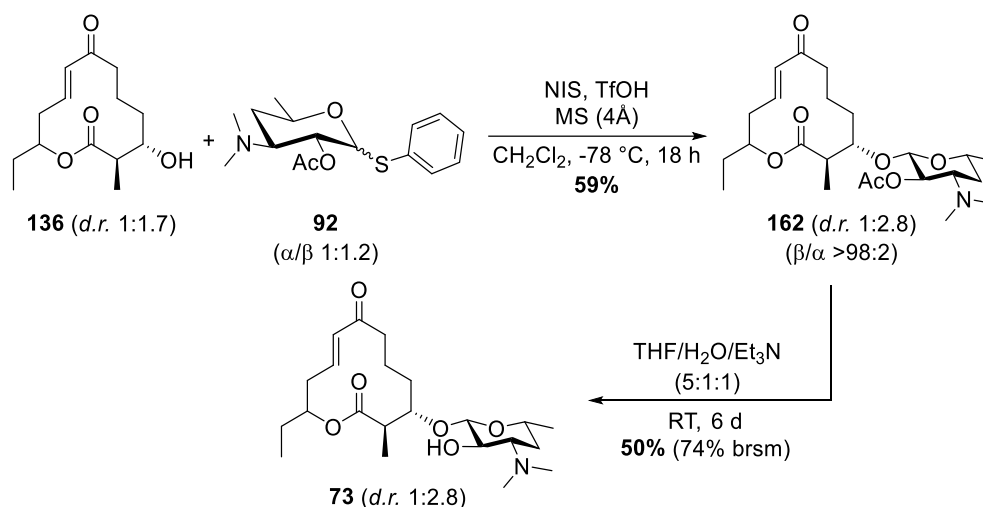
Schema 3.44: Darstellung des Vinylketons **85** durch eine GRIGNARD-Addition von Vinylmagnesiumbromid und eine anschließende Oxidation des sekundären Alkohols **161**.

Das Dien **85** wurde nachfolgend mit dem GRUBBS-Katalysator der zweiten Generation (**145**) in einer RCM zu dem Macrolacton **83** in 73% Ausbeute cyclisiert. Es konnte bei der Metathese mit einem der beiden Diastereomere ein höherer Umsatz beobachtet werden, da nach der Reaktion ein Diastereomerenverhältnis von 1:1.7 erhalten wurde (**Schema 3.45**). Welches der beiden Diastereomere jedoch im Überschuss vorlag, konnte an dieser Stelle nicht ermittelt werden. Der nächste Schritt der Synthese stellte die Entfernung der Silyl-Schutzgruppe dar. Wie zuvor bereits beschrieben, führte die Verwendung von TBAF in Tetrahydrofuran zu einer Zersetzung des Eduktes, weshalb andere Reaktionsbedingungen gewählt werden mussten. Die Entfernung der TBS-Schutzgruppe erfolgte mittels HF·Pyridin. Nach einer Reaktionszeit von 26 Stunden konnte die Verbindung **136** mit einer Ausbeute von 82% isoliert werden (**Schema 3.45**). Die Zersetzung der Ausgangsverbindung bei der Verwendung von TBAF ist vermutlich auf die basischen Eigenschaften des Reagenzes zurückzuführen, wodurch eine Reaktion mit dem α,β -ungesättigten Keton nicht ausgeschlossen werden kann.



Schema 3.45: Cyclisierung des Diens **85** unter Verwendung des GRUBBS II-Katalysators (**145**) und anschließende Entfernung der Silyl-Schutzgruppe.

Der nächste Schlüsselschritt der Synthese stellte die Glycosylierung des Macrolactons **136** dar. Erneut wurde dazu die Thio-Donor-Verbindung **92** verwendet. Das glycosylierte Macrolacton **162** konnte bei dieser Reaktion mit einer Ausbeute von 59% (*d.r.* 1:2.8, $\beta/\alpha >98:2$) isoliert werden (**Schema 3.46**). Es änderte sich erneut das Diastereomerenverhältnis, was den Beobachtungen der vorherigen Glycosylierung des Macrolactons **108** entspricht. Auch hier war der Reaktionsumsatz von einem der beiden Diastereomere höher als der Umsatz des anderen Diastereomers. Welches Diastereomer zu einem höheren Anteil vorlag, konnte jedoch nicht ermittelt werden. Auf Grundlage der vorherigen Untersuchungen zur Ermittlung des dominanten Isomers in dem Diastereomerengemisch der Verbindung **69** (**Abschnitt 3.3.5**) kann jedoch vermutet werden, dass auch in diesem Fall das natürliche, (*R*)-konfigurierte Produkt im Überschuss vorliegt. Der letzte Schritt zur Darstellung der Zielverbindung **73** stellte die Entfernung der Acetat-Schutzgruppe dar. Dazu wurde wie zuvor ein Lösungsmittelgemisch aus Tetrahydrofuran, Wasser und Triethylamin (5:1:1) verwendet. Die entschützte Verbindung **73** konnte nach einer Reaktionszeit von sechs Tagen mit einer Ausbeute von 50% isoliert werden. Zudem konnte ein Teil des Eduktes reisoliert werden (74% brsm, **Schema 3.46**).



Schema 3.46: Glycosylierung des Macrolactons **136** mit dem Thio-Donor **92** und anschließende Entfernung der Acetat-Schutzgruppe.

Die Entfernung der Acetat-Schutzgruppe wurde zuvor auch mit einem Gemisch aus Methanol, Wasser und Triethylamin getestet. Dabei konnte jedoch auch eine Addition von Methanol an die Doppelbindung beobachtet werden, wodurch es zu der Entstehung von insgesamt sechs

Verbindungen gekommen ist, die gewünschten zwei deacetylierten Diastereomere sowie vier Isomere, welche aus der Addition von Methanol resultierten. Die sechs Verbindungen wurden als Gemisch erhalten und konnten säulenchromatographisch nicht getrennt werden, da die Retentionsfaktoren zu ähnlich waren. Der Nachweis des Methoxy-Derivates erfolgte massenspektrometrisch sowie NMR-spektroskopisch. Im HRMS-Spektrum konnte das entsprechende Signal für $[M+H]^+$ für das methoxylierte Produkt beobachtet werden und in dem entsprechenden ^1H -NMR erschienen neue Singulets, welche der Methoxygruppe zugeordnet werden können (**Abb. 3.11**, rot markiert). Zudem ist das charakteristische Singulett für die Methylgruppe des Acetat-Restes bei einer chemischen Verschiebung von etwa 2.1 ppm nicht mehr vorhanden, was die erfolgreiche Entfernung der Schutzgruppe bestätigt. Die Singulets in dem Bereich von 2.25 ppm bis 2.50 ppm können der Dimethylamino-Gruppe zugeordnet werden. Des Weiteren konnte beobachtet werden, dass bei der Integration der Signale weniger Doppelbindungs-Protonen vorhanden waren, da die Doppelbindung partiell in einer 1,4-Addition mit dem Methanol reagiert hat. Die Integration erwies sich jedoch aufgrund einer Reihe von Signalüberlagerungen als schwierig, weshalb eine vollständige Auswertung des ^1H -NMR-Spektrums nicht möglich war. Es können lediglich Bereiche des ^1H -NMR-Spektrums den entsprechenden Protonen zugeordnet werden. Zudem ist nicht auszuschließen, dass trotz säulenchromatographischer Reinigung noch kleinere Verunreinigungen in der Probe vorlagen. Da eine säulenchromatographische Trennung der Verbindungen jedoch nicht möglich war, sollte auf eine weitere Reinigung verzichtet werden. Eine Trennung wäre an dieser Stelle vermutlich nur über eine präparative *High-Performance Liquid Chromatography* (HPLC) realisierbar gewesen.

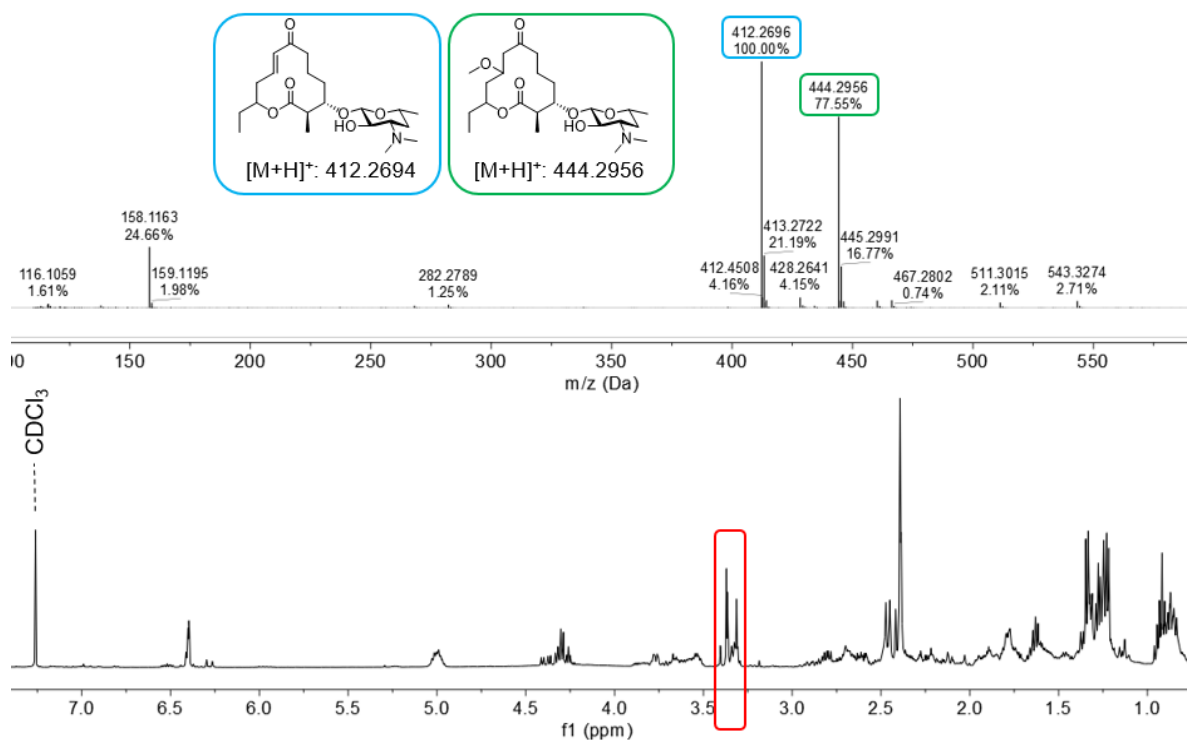
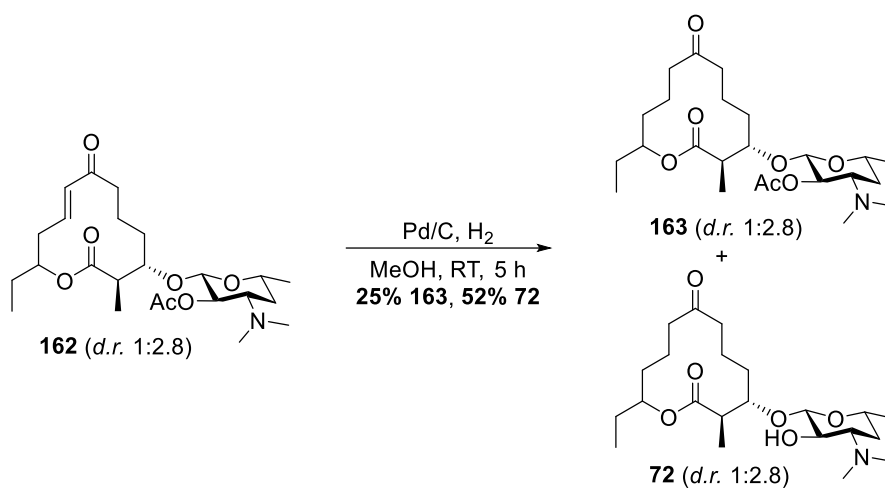


Abb. 3.11: Ausschnitt des Massenspektrums und des ¹H-NMR-Spektrums des Isomeren-Gemisches, welches bei der Verwendung von Methanol, Wasser und Triethylamin erhalten wurde (oben: Ausschnitt des ESI-Massenspektrums; unten: Ausschnitt des ¹H-NMR-Spektrums, 500 MHz, CDCl₃, 296.6 K).

Bei der Hydrierung der Doppelbindung führte im Gegensatz zum Macrolacton **155** die Verwendung von Palladium auf Kohle und Wasserstoffatmosphäre zum gewünschten gesättigten Keton **163**. Zudem konnte auch hier beobachtet werden, dass die Acetat-Schutzgruppe unter diesen Reaktionsbedingungen teilweise abgespalten wird und so bereits durch diese Reaktion die hydrierte Zielverbindung **72** erhalten werden konnte (**Schema 3.47**). Eine Hydrierung der deacetylierten Verbindung **73** erfolgte nicht, um die Problematik einer Oxa-MICHAEL-Addition bei einer nachfolgenden Entschützung zu verhindern.



Schema 3.47: Hydrierung der Verbindung **163** unter Verwendung von Palladium auf Kohle und einer Wasserstoffatmosphäre.

Es konnten somit die beiden Zielverbindungen **72** und **73** erfolgreich dargestellt werden. Beide Zielverbindungen konnten über jeweils 14 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 5% (**73**) und 6% (**72**) erhalten werden.

3.5 Isolierung des Naturstoffs Methymycin (12)

Es ist bekannt, dass Naturstoffe wie Methymycin (**12**) oder auch Neomethymycin (**35**) von Bakterien des Stammes *Streptomyces venezuelae* produziert werden und aus diesen isoliert werden können.^[148]

Um eine Referenz-Probe für die Untersuchungen zur antibakteriellen Aktivität der synthetisierten Verbindungen zu erhalten, sollte versucht werden, den Naturstoff aus Bakterien des Stammes *Streptomyces venezuelae* zu isolieren. Dazu wurden die kommerziell erworbenen Bakterien (*Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen*, DSMZ) zunächst auf Agarplatten bei 27 °C für 24 Stunden kultiviert. Nachdem ein deutliches Bakterienwachstum beobachtet werden konnte, wurden anschließend Bakterienkulturen mit einer Impföse entnommen und in einem Flüssigmedium bestehend aus den folgenden Komponenten (auf 2.0 L bidest. H₂O, End-pH-Wert 7.20) verteilt.^[148]

- lösliche Stärke (30.0 g)
- Soytone (40.0 g)
- Calciumchlorid (200 mg)
- Hefe-Extrakt (3.00 g)
- 3-(*N*-Morpholino)-propansulfonsäure (MOPS, 21.0 g)

Die Überprüfung, ob Methymycin (**12**) oder das Konstitutionsisomer Neomethymycin (**35**) gebildet wurde, erfolgte massenspektrometrisch (ESI-MS). Dazu wurde 1 mL Medium entnommen, mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase mittels ESI-MS analysiert. Die erste massenspektrometrische Analyse erfolgte nach vier Tagen. Nach dieser Zeit konnte jedoch noch keine Bildung von Methymycin (**12**) nachgewiesen werden. Nach sieben Tagen konnte mittels ESI-MS die Entstehung von Methymycin (**12**) beziehungsweise Neomethymycin (**35**) detektiert werden. Dennoch wurde der Ansatz weitere sieben Tage bei 27 °C inkubiert, sodass schließlich nach einer Inkubationszeit von insgesamt zwei Wochen (27 °C) das gesamte Medium (1.2 L) fünfmal mit 200 mL Ethylacetat extrahiert wurde. Die vereinten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Dünnschichtchromatographisch konnte eine Vielzahl von Substanzen detektiert werden. Für die Identifizierung des zu isolierenden Naturstoffs erfolgte eine Analyse mittels DC-MS. Dazu wurden die markierten Spots auf der DC-Platte ausgestanzt und direkt massenspektrometrisch vermessen. So konnte ermittelt werden, bei welchem Spot es sich um den Naturstoff Methymycin (**12**) beziehungsweise Neomethymycin (**35**) handelt.

Die anschließende säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel erwies sich jedoch als schwierig aufgrund zu ähnlicher Retentionsfaktoren. Es erfolgte mehrfach eine säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel unter Verwendung von Dichlormethan und Methanol (10:1) als Elutionsmittel. Zudem erfolgte auch der Versuch einer automatisierten säulenchromatographischen Reinigung unter Verwendung von *reversed phase* Kieselgel (RP) und einem Gemisch aus dest. Wasser und Acetonitril (Gradient) als Elutionsmittel.

Methymycin (**12**) konnte jedoch auch nach mehrfachen Reinigungsschritten nicht als reine Substanz isoliert werden. Es erfolgte lediglich eine ^1H -NMR-spektroskopische sowie massenspektrometrische Analyse des isolierten Gemisches. Die folgende Abbildung zeigt einen Ausschnitt des erhaltenen ESI-Massenspektrums nach der Extraktion (**Abb. 3.12** oben) sowie einen Ausschnitt des ^1H -NMR-Spektrums einer isolierten Fraktion nach säulenchromatographischer Reinigung (**Abb. 3.12** unten, gemessen bei 300 Hz in CDCl_3). Das Massenspektrum zeigt das entsprechende Signal für Methymycin (**12**) beziehungsweise Neomethymycin (**35**) bei einem Masse-zu-Ladungs-Verhältnis von 470.3115 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). Zudem ist ein Signal bei einem Masse-zu-Ladungs-Verhältnis von 526.3380 zu erkennen, wobei es sich vermutlich um den, über den gleichen Biosyntheseweg produzierten, Naturstoff Pikromycin (**32**) handelt ($[\text{M}+\text{H}]^+$). Die NMR-spektroskopischen Daten wurden mit der Literatur verglichen.^[93] Es handelt sich hier um die Fraktion, welche anhand des Literaturvergleichs charakteristische Signale des Naturstoffs Methymycin (**12**) aufweist (blau markiert). Weitere charakteristische Signale, wie beispielsweise das Singulett bei einer chemischen Verschiebung von 2.45 ppm (Dimethylamino-Gruppe), weisen eine Abweichung der chemischen Verschiebung im Vergleich zur Literatur^[93] auf, was jedoch auch auf Wechselwirkungen mit weiteren in der Probe vorliegenden Substanzen zurückgeführt werden kann. So ist zu erkennen, dass neben Methymycin (**12**) mindestens eine weitere Verbindung vorliegt.

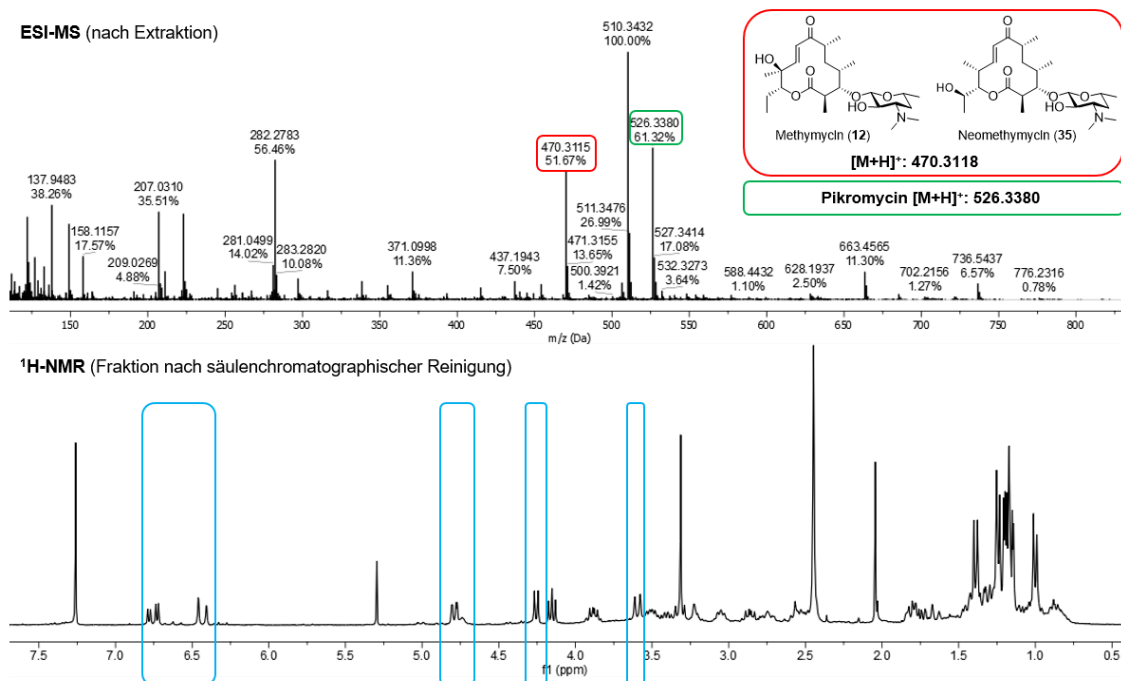


Abb. 3.12: Ausschnitt des ESI-Massenspektrums des isolierten Substanz-Gemisches nach der Extraktion (oben) und Ausschnitt des ¹H-NMR-Spektrums einer erhaltenen Fraktion nach säulenchromatographischer Reinigung (unten: 300 MHz, CDCl₃, 296.0 K).

Bei der Verunreinigung beziehungsweise den Verunreinigungen handelt es sich vermutlich um Neomethymycin (**35**) und möglicherweise weitere von den Bakterien produzierten Naturstoffe, die jedoch nicht identifiziert werden konnten. Die für Pikromycin (**32**) sehr charakteristischen Signale bei einer chemischen Verschiebung von 5.03 ppm (dd) sowie 4.37 ppm (d)^[149] konnten in dieser Fraktion nicht identifiziert werden. Diese wurden jedoch in einer anderen Fraktion beobachtet (**Abb. 3.13**), sodass davon auszugehen ist, dass das 14-gliedrige Macrolid-Antibiotikum Pikromycin (**32**) abgetrennt werden konnte.

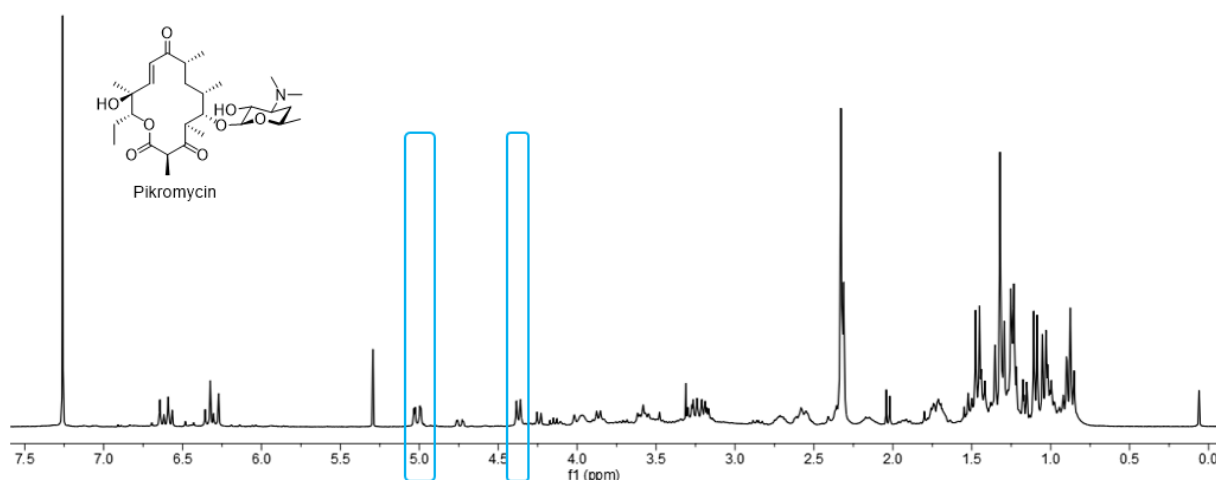


Abb. 3.13: Ausschnitt des des ^1H -NMR-Spektrums einer erhaltenen Fraktion nach säulenchromatographischer Reinigung (unten: 300 MHz, CDCl_3 , 296.2 K). Markiert sind die für Pikromycin (**32**) charakteristischen Signale.^[149]

Da nach mehrfachen zeitintensiven Reinigungsversuchen kein sauberes Methymycin (**12**) isoliert wurde, wurde an dieser Stelle entschieden, die verunreinigte Substanz trotzdem für die ersten Assays zur biologischen Aktivität einzusetzen und zusätzlich eine extern erhaltene, saubere Methymycin-Probe (**12**) zu verwenden. Eine alternative Reinigungsmethode für die Isolierung von Methymycin (**12**) stellt eine präparative HPLC dar. Der Versuch einer solchen Reinigung konnte jedoch im Rahmen dieser Arbeit nicht erfolgen.

3.6 Untersuchungen zur antibakteriellen Aktivität der Verbindungen 68–69 und 71–74

Nach erfolgreicher Darstellung der Methymycin-Derivate **68** bis **69** und **71** bis **74** sollten die antibakteriellen Eigenschaften der synthetisierten Verbindungen untersucht werden (**Abb. 3.14**). Die Assays zur biologischen Aktivität erfolgten in Kooperation mit dem Arbeitskreis von Herrn PROF. DR. DANIEL WILSON (Institut für Biochemie und Molekularbiologie, Universität Hamburg) und dem Arbeitskreis von Herrn PROF. DR. SEBASTIAN WICHA (Institut für Pharmazie, Universität Hamburg). Es wurden sowohl *whole-cell* Assays als auch Translationsassays durchgeführt. In den folgenden Abschnitten sollen die Ergebnisse dieser Tests diskutiert werden.

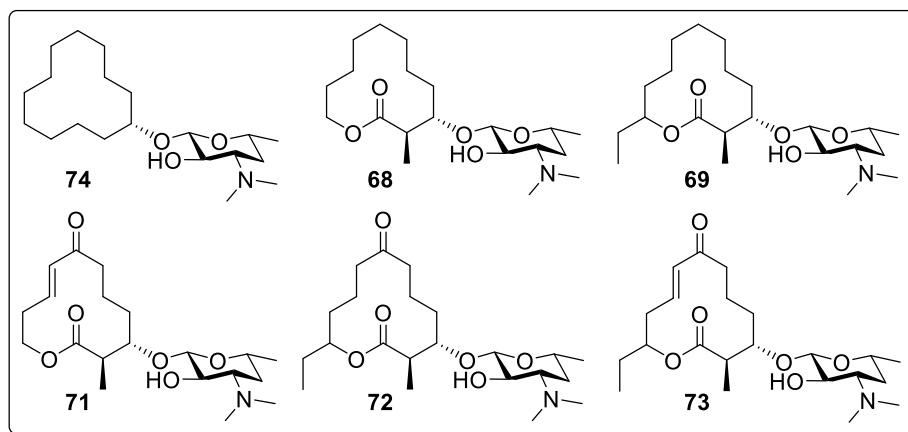


Abb. 3.14: Strukturen der synthetisierten Methymycin-Derivate **68** bis **69** und **71** bis **74**, welche auf ihre potentiellen antibiotischen Eigenschaften untersucht wurden.

3.6.1 *Whole-cell* Assays

Zunächst wurden *whole-cell* Assays durchgeführt, um erste Anhaltspunkte zu erhalten, ob die synthetisierten Verbindungen antibiotisch aktiv und zellgängig sind. Alle *whole-cell* Assays erfolgten in Kooperation mit dem Arbeitskreis von Herrn PROF. DR. SEBASTIAN WICHA (Institut für Pharmazie, Universität Hamburg). Die Durchführung dieser Assays erfolgte unter Anleitung von LISA AMANN.

Für die *whole-cell* Assays wurden die Verbindungen **68**, **69**, **72**, **73** sowie Methymycin (**12**) und Erythromycin (**1**) in einem Konzentrationsbereich von 1 µg/mL bis 128 µg/mL getestet. Für Erythromycin (**1**) wurde ein Konzentrationsbereich von 0.25 µg/mL bis 8 µg/mL gewählt, da hier eine antimikrobielle Aktivität bei geringen Konzentrationen bekannt war. Es erfolgte ein

Mikrobouillondilutions-Test mit grampositiven Bakterien des Stammes *Staphylococcus-aureus* (ATCC29213). Als Medium wurde sterile MUELLER-HINTON II Brühe (*cation adjusted*) verwendet. Zudem wurde den Stammlösungen DMSO zugefügt, sodass die Endkonzentration an DMSO stets 5% betrug. Dies sollte einer besseren Löslichkeit der getesteten Substanzen dienen. Ein höherer Anteil an DMSO kann für die Assays nicht verwendet werden, da dies gegebenenfalls ein Bakterien-Sterben zur Folge hätte und dies wiederum zu fehlerhaften Ergebnissen führen würde. Die Bakterien-Dispersion wurde mit steriler Kochsalz-Lösung (0.9%) hergestellt, wobei ein McFarland Wert von 0.5 eingestellt wurde. Der Mikrobouillondilutions-Test erfolgte in *well plates*, wobei die Auswertung lediglich visuell vorgenommen wurde. Wenn nach einer Inkubationszeit von 24 Stunden ein Bakterienwachstum stattfand, so kann dies anhand einer Trübung der Lösungen in dem jeweiligen *well* nachgewiesen werden. Bei einer antibiotischen Wirkung der zugefügten Substanzen wird ein Bakterienwachstum unterbunden und die Lösung in dem entsprechenden *well* ist weniger trüb oder eine Trübung kann gar nicht mehr beobachtet werden.

Exemplarisch soll dies anhand des Tests für Erythromycin (**1**) in der folgenden Abbildung gezeigt werden (**Abb. 3.15**). Es handelt sich dabei um ein Foto von dem *well plate*, welches nach einer Inkubationszeit von 24 Stunden erhalten wurde. Es erfolgte jeweils eine dreifach-Bestimmung der getesteten Substanz Erythromycin (**1**) bei unterschiedlichen Konzentrationen sowie eine Positivkontrolle (mit und ohne DMSO) bei der lediglich Bakterien und kein Erythromycin (**1**) zugegeben wurde und eine Negativkontrolle bei der weder Bakterien noch Erythromycin (**1**) zugefügt wurden. Es ist zu erkennen, dass das Wachstum der Bakterien vollständig unterbunden wurde bei der Zugabe des Macrolid-Antibiotikums Erythromycin (**1**), da keine Trübung der Lösungen beobachtet werden konnte. Bei der Positivkontrolle hingegen konnte ein Bakterienwachstum ungehindert stattfinden und die Negativkontrolle weist wie erwartet ebenfalls kein Wachstum der Bakterien auf.

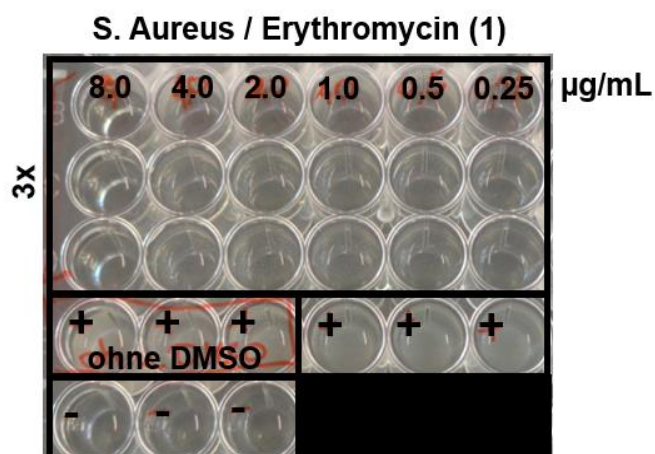


Abb. 3.15: Foto vom erhaltenen *well plate* nach einer Inkubationszeit von 24 Stunden. Getestet wurde Erythromycin (**1**) in einem Konzentrationsbereich von 0.25 µg/mL bis 8.0 µg/mL gegen grampositive Bakterien des Stammes *Staphylococcus-aureus* (ATCC29213).

Alle anderen getesteten Verbindungen zeigten keine antibiotische Aktivität gegenüber den Bakterien des Stammes *Staphylococcus-aureus* (ATCC29213). Auch für das getestete Methymycin (**12**) konnte keine antimikrobielle Aktivität beobachtet werden. An dieser Stelle ist jedoch anzumerken, dass es sich um den selbst isolierten Naturstoff handelte, welcher wie in **Abschnitt 3.5** bereits diskutiert auch nach wiederholten Reinigungsschritten nur mit kleinen Verunreinigungen erhalten werden konnte. So kann das Ergebnis möglicherweise darauf zurückgeführt werden, dass die Konzentration an Methymycin (**12**) zu gering in der getesteten Lösung war oder es es zu einer Wechselwirkung mit den Verunreinigungen gekommen ist. Die Tatsache, dass die synthetisierten Verbindungen **68**, **69**, **72** und **73** ebenfalls keine antibiotische Aktivität zeigten, kann möglicherweise auf eine fehlende Zellgängigkeit der Verbindungen zurückgeführt werden. Um dies näher zu untersuchen, sollten zusätzlich Translationsassays erfolgen.

3.6.2 Translationsassays

Parallel zu den erfolgten *whole-cell* Assays wurden Translationsassays durchgeführt, um zu überprüfen, ob die synthetisierten Verbindungen aufgrund fehlender Zellgängigkeit antibiotisch inaktiv sind. Alle Translationsassays erfolgten in Kooperation mit dem Arbeitskreis von Herrn PROF. DR. DANIEL WILSON (Institut für Biochemie und Molekularbiologie, Universität Hamburg). Die Durchführung dieser Assays wurde von MARTINO MORICI und DR. BERTRAND BECKERT vorgenommen.

Für die Translationsassays wurden zwei verschiedene Test-Systeme verwendet, ein *rapid translation system* (RTS)^[150] und ein PurE-system.^[151] Ersteres ist abhängig von der Transkription und der Translation, da in diesem Assay mit DNA gearbeitet wird. In dem PurE-system wird direkt mit mRNA gearbeitet, weshalb dieser Assay unabhängig von der Transkription ist.

3.6.2.1 RTS system

In dem *rapid translation system*^[150] wird mit DNA in einem *E. coli* Zell-Lysat gearbeitet, welche das Enzym Luciferase kodiert. Damit ist dieser Assay sowohl abhängig von der Transkription als auch von der Translation, da zunächst die entsprechende mRNA gebildet werden muss. Diese wiederum wird translatiert, sodass das Enzym gebildet wird. Das gebildete Enzym kann anschließend visualisiert werden, indem Luciferin zugegeben wird. Die gemessene Größe ist dabei die resultierende Lumineszenz. Die Quantität dieser ist abhängig davon, wie viel des Enzyms zuvor gebildet wurde. Werden dem Assay potentiell antibakteriell wirkende Substanzen in unterschiedlichen Konzentrationen zugegeben, welche die Translation inhibieren, so wird auch die Bildung des Enzyms mit zunehmenden Konzentrationen beziehungsweise inhibitorischen Eigenschaften unterschiedlicher Verbindungen unterbunden. Folglich sinkt die Lumineszenz, wenn eine antibakteriell wirkende Substanz dem Assay zugefügt wird. Als Negativkontrolle und für die Normalisierung der erhaltenen Werte wird der Assay parallel durchgeführt, ohne dass eine weitere Substanz hinzugefügt wird. Als Referenz dienten die Macrolid-Antibiotika Methymycin (**12**) und Erythromycin (**1**) (**Abb. 3.16**), wobei anzumerken ist, dass es sich bei dem in diesem Assays verwendeten Methymycin (**12**) um eine authentische Methymycin-Probe handelte.

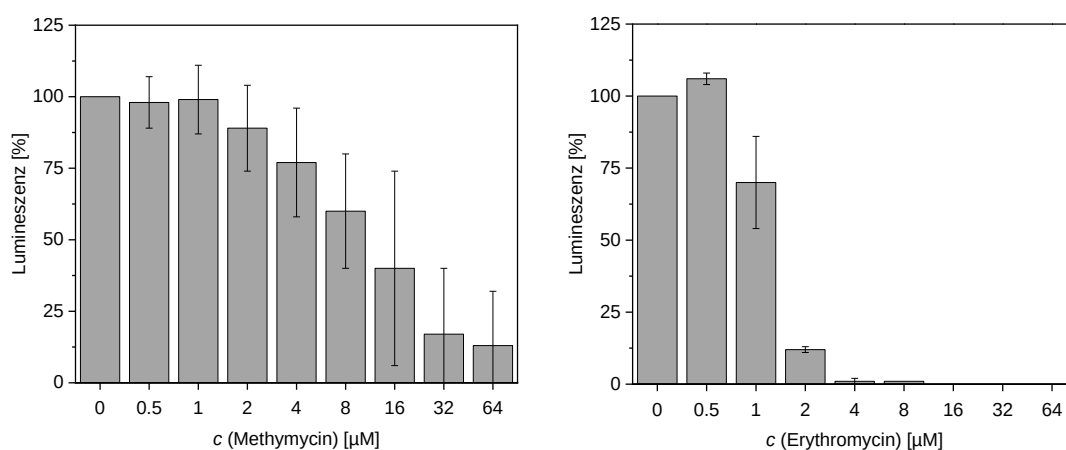


Abb. 3.16: Ergebnisse der Assays für Methymycin (**12**) und Erythromycin (**1**) unter Verwendung von dem RTS system.

Sowohl Methymycin (**12**) als auch Erythromycin (**1**) zeigten sich erwartungsgemäß als antibiotisch aktiv, da eine Abnahme der Lumineszenz mit zunehmender Substrat-

Konzentration beobachtet werden konnte. Die synthetisierten Verbindungen **68** bis **69** und **71** bis **74** zeigten jedoch ebenfalls alle eine antibiotische Aktivität, welche vergleichbar zu der antibakteriellen Aktivität von Methymycin (**12**) sind (**Abb. 3.17**). Dieses Resultat war unerwartet, da zumindest für die Verbindungen **68** und **74**, welche im Vergleich zum Naturstoff strukturell deutlich weniger komplex sind, keinerlei biologische Aktivität erwartet wurde. Aus diesem Grund sollte ein zweites System getestet werden, um die Ergebnisse zu validieren beziehungsweise zu widerlegen.

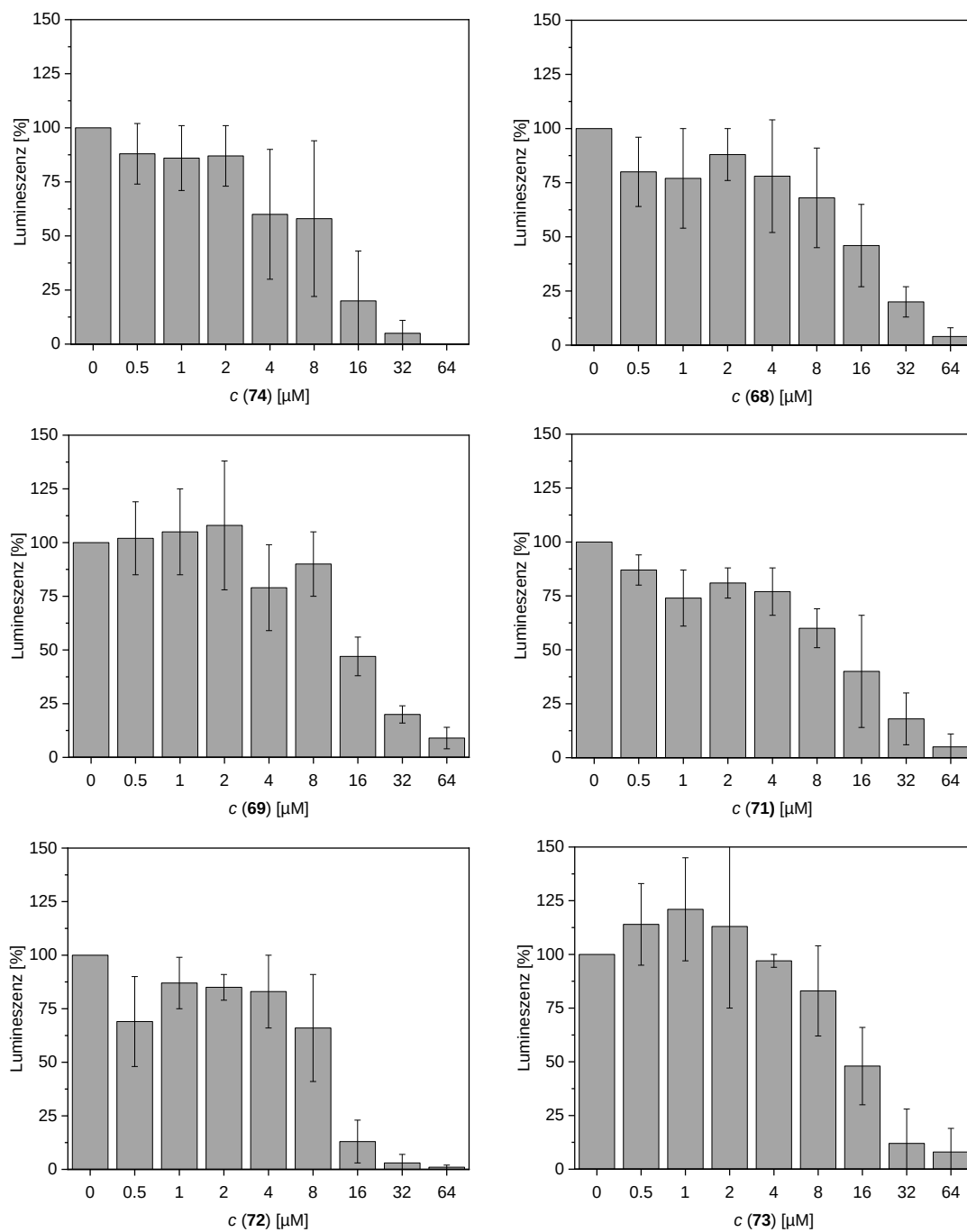


Abb. 3.17: Ergebnisse der Assays für die Verbindungen **68** bis **69** und **71** bis **74** unter Verwendung von dem RTS system.

3.6.2.2 PurE system

Für das PurE system^[151] wird im Unterschied zu dem RTS system mRNA verwendet, sodass dieser Assay nicht von der Transkription abhängig ist, sondern die mRNA direkt translatiert werden kann. Für diesen Assay wurden drei verschiedene Ribosomen verwendet, zwei *wild type E. coli* Ribosomen (*wt E. coli*), wobei es sich einmal um die mit dem Assay-kit kommerziell erworbenen Ribosomen und einmal um selbst gereinigte Ribosomen handelte. Zudem wurden mutante Ribosomen (*E. coli* A2058G) verwendet, welche resistent gegenüber Macrolid-Antibiotika sind. Parallel zu den synthetisierten Verbindungen **68** bis **69** und **71** bis **74** wurde Methymycin (**12**) getestet. Analog zu dem RTS system erfolgt nach der Zugabe von Luciferin die Messung der Lumineszenz, um eine Größe zu erhalten, welche die Quantität des gebildeten Enzyms beschreibt. Methymycin (**12**) erwies sich wie erwartet als antibakteriell wirkend gegenüber den *wt E. coli* Ribosomen und inaktiv gegenüber den resistenten Ribosomen. Die synthetisierten Verbindungen **68** bis **69** und **71** bis **74** zeigten in diesem Assay keine antibiotische Aktivität. Dieses Resultat zeigt, dass die dargestellten Verbindungen nicht in der Lage sind, wie Methymycin (**12**) und andere Macrolide, in die Translation während der Proteinbiosynthese einzugreifen und damit keine antibiotische Aktivität hervorrufen (**Abb. 3.18**). Alle Verbindungen in diesem Assay wurden bei einer Konzentration von 32 μ M getestet, da aus vorherigen Assays bekannt war, dass bei dieser Konzentration eine antibiotische Aktivität beobachtet werden kann.

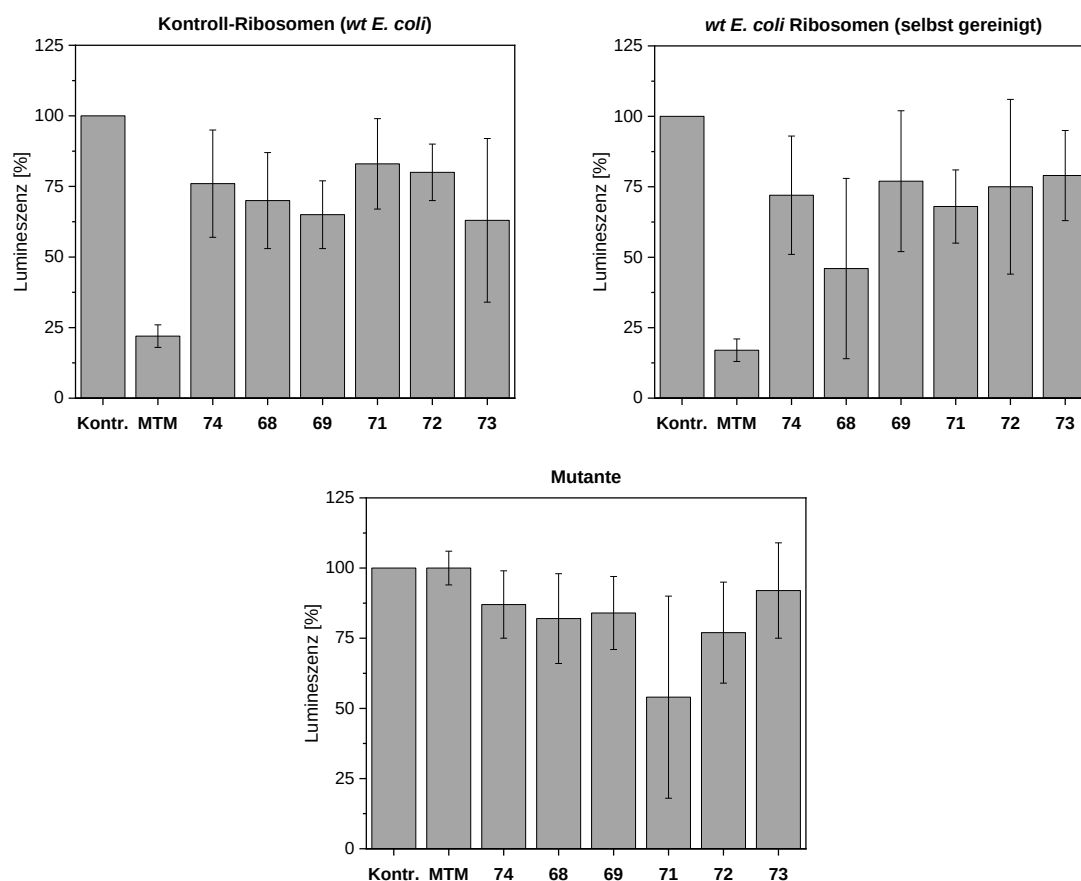


Abb. 3.18: Ergebnisse der Assays für die Verbindungen **68** bis **69** und **71** bis **74** sowie Methymycin (MTM, **12**) unter Verwendung von dem PurE-system. Die Konzentration der Verbindungen beträgt in allen Fällen 32 μ M. Zudem erfolgte ein Kontroll-Experiment (Kontr.) ohne den Zusatz einer potentiell antibakteriell wirkenden Substanz.

Für die Diskrepanz der Ergebnisse aus den verwendeten Assays kann es verschiedene Erklärungen geben. So ist es denkbar, dass das verwendete *kit* für das RTS system fehlerhaft war und die Verbindungen aus diesem Grund fälschlicherweise als antibakteriell wirksam getestet wurden. Unter Anbetracht dessen, dass die Ergebnisse für Methymycin (**12**) sowie auch Erythromycin (**1**) den Erwartungen entsprachen, scheint diese Erklärung jedoch unwahrscheinlich. Eine andere Erklärung wäre, dass es zu einer Interaktion während der Transkription gekommen ist. Dies konnte jedoch ausgeschlossen werden, da der Assay unter Verwendung von dem RTS system wiederholt wurde und anstelle der zuvor verwendeten DNA direkt mRNA verwendet wurde. Dieser Assay wurde mit der Verbindung **73** durchgeführt und es konnte erneut eine antibakterielle Aktivität beobachtet werden, sodass eine Abhängigkeit von der Transkription auszuschließen ist. Eine mögliche Zersetzung der Proben wurde

ebenfalls ausgeschlossen. Dazu wurden alle Proben nach der Durchführung der Assays erneut dünnschichtchromatographisch untersucht. So kann an dieser Stelle keine Erklärung gegeben werden, warum die Verbindungen unter Verwendung von dem RTS *system* zunächst positiv getestet wurden, anschließend eine antibakterielle Aktivität unter Verwendung von dem PurE *system* und der Wiederholung einiger Testreihen jedoch ausgeschlossen werden konnte.

4 Zusammenfassung und Ausblick

4.1 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Dissertation sollten Beiträge zur Aufklärung der SAR des 12-gliedrigen Macrolid-Antibiotikums Methymycin (**12**) geleistet werden. Dazu wurden strukturell weniger komplexe Derivate des Naturstoffs dargestellt, um eine Minimalstruktur zu finden, die trotz des Fehlens funktioneller Gruppen und Substituenten eine antibiotische Aktivität zeigt. Eine Übersicht über alle Methymycin-Derivate, die im Rahmen dieser Arbeit synthetisiert wurden, ist in der folgenden Abbildung dargestellt (**Abb. 4.1**).

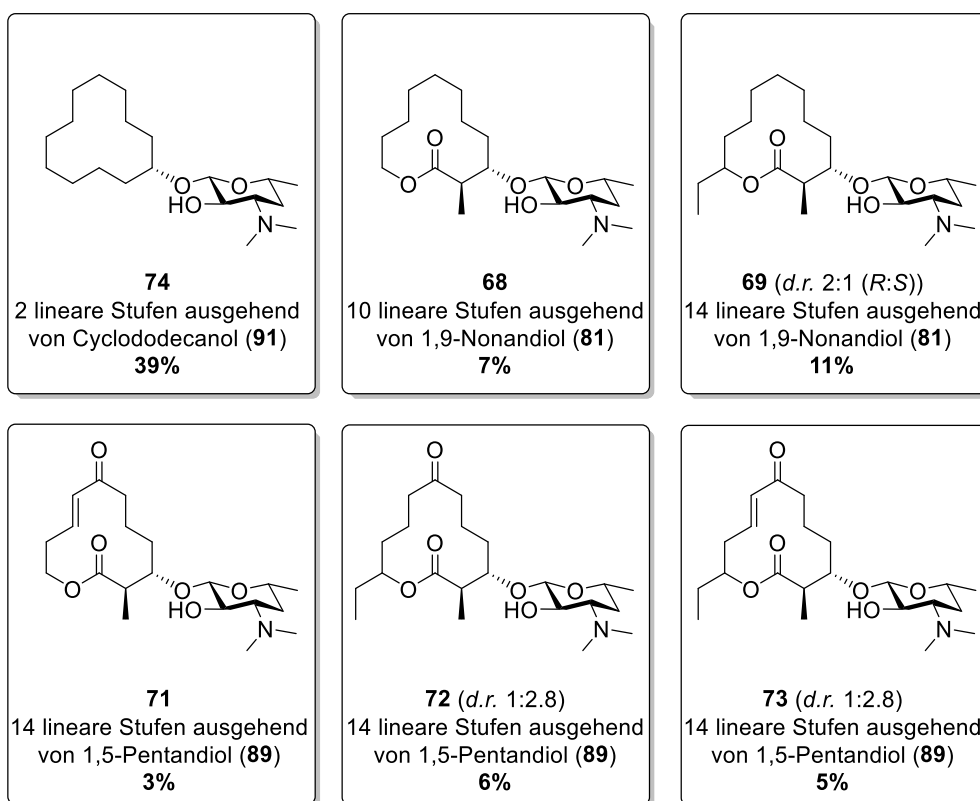


Abb. 4.1: Darstellung der im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Methymycin-Derivate **68** bis **69** und **71** bis **74**. Angegeben sind neben der Gesamtausbeute auch die Anzahl der Stufen der längsten Synthesesequenz.

Zunächst wurde ein geeigneter D-Desosamin Glycosyl-Donor hergestellt. Ausgehend von dem kommerziell erhältlichen Macrolid-Antibiotikum Erythromycin (**1**) wurde D-Desosamin Hydrochlorid unter sauren Bedingungen abgespalten und die freien Hydroxy-Gruppen mittels

einer Acetat-Schutzgruppe geschützt. Anschließend wurde der Thio-Donor **92** unter Verwendung von Thiophenol und Trifluorboryldietherat dargestellt, welcher in den folgenden Glycosylierungs-Reaktionen als Donor-Verbindung eingesetzt wurde. Die erste Glycosylierungs-Reaktion erfolgte mit Cyclododecanol, da angenommen wurde, dass die Verbindung **74** aufgrund geringer struktureller Übereinstimmungen mit dem Naturstoff Methymycin (**12**) als negativer Ausgangspunkt für die Studien zur SAR angesehen werden kann. Das glycosylierte Cyclododecanol **74** konnte ausgehend von Cyclododecanol (**91**) mit einer Gesamtausbeute von 39% dargestellt werden.

Alle weiteren Derivate sollten neben dem Macrolacton auch die Methylgruppe an der C2-Position des Macrolactons enthalten. Zum Aufbau dieses Strukturmotivs wurde in allen Fällen eine stereoselektive EVANS-Aldolreaktion durchgeführt. So konnte die Verbindung **68** ausgehend von 1,9-Nonandiol (**81**) mit einer Gesamtausbeute von 7% dargestellt werden. Ein weiterer Schlüsselschritt dieser Syntheseroute war die Macrolactonisierung und die anschließende Glycosylierung. Anschließend wurde eine Ethylgruppe an der C11-Position des Macrolactons eingebracht. Dies erfolgte mittels einer GRIGNARD-Addition. Es wurde bewusst keine stereoselektive Methode gewählt, um in einer Syntheseroute beide Diastereomere darzustellen. Die Verbindung **69** konnte ausgehend von 1,9-Nonandiol (**81**) in einem Diastereomerenverhältnis von 2:1 (*R/S*) synthetisiert werden. Die Ermittlung des dominanten Diastereomers erfolgte anhand von Röntgenkristallstrukturdaten separater Experimente. Die Gesamtausbeute bei der Verwendung einer PMB-Schutzgruppe betrug 11%. Nachfolgend erfolgte durch das Einbringen eines α,β -ungesättigten Ketons oder eines Ketons eine weitere Variation des Macrolacton-Rückgrats. Die Synthese erfolgte in Anlehnung an eine literaturbekannte Synthese von KANG *et al.* zur Darstellung von Methymycin (**12**) beziehungsweise 10-Desoxymethynolid (**33**).^[93,94] Die Verbindung **71** konnte ausgehend von 1,5-Pentandiol (**89**) mit einer Gesamtausbeute von 3% dargestellt werden. Schlüsselschritte dieser Syntheseroute waren neben der EVANS-Aldolreaktion auch eine YAMAGUCHI-Veresterung, Ringschlussmetathese und Glycosylierung. Zudem zeigte sich die Entfernung der TBS- sowie auch der Acetat-Schutzgruppe als schwierig. Die TBS-Schutzgruppe konnte nicht wie zuvor mittels TBAF entfernt werden. Es erfolgte stattdessen eine Entschützung unter Verwendung von HF·Pyridin. Vermutlich führten die basischen Eigenschaften von TBAF und das Vorhandensein eines α,β -ungesättigten Ketons in dem Macrolacton zu einer Zersetzung des Eduktes. Die Reaktivität des α,β -ungesättigten Ketons führte auch bei der Entfernung der Acetat-Schutzgruppe zu Schwierigkeiten. So wurde bei der Verwendung von Methanol,

Wasser und Triethylamin eine partielle Addition von Methanol an die Doppelbindung beobachtet. Mit der Verwendung von Tetrahydrofuran anstelle von Methanol konnte dieses Problem vermieden werden, auch wenn dafür erheblich längere Reaktionszeiten notwendig waren. Eine Hydrierung der Doppelbindung zur Darstellung der Verbindung **70** unter Verwendung von Palladium auf Kohle und einer Wasserstoffatmosphäre war jedoch nicht erfolgreich.

Neben dem Derivat **71** sollten auch die entsprechenden Verbindungen **72** und **73** mit der Ethylgruppe an der C11-Position des Macrolactons dargestellt werden. Wie zuvor wurde auch bei der Darstellung dieser Verbindungen das Stereozentrum an dieser Stelle nicht definiert. Analog zu der vorherigen Synthese erfolgte erneut eine Veresterung unter YAMAGUCHI-Bedingungen. Der dafür notwendige racemische Alkohol wurde zunächst anhand einer GRIGNARD-Reaktion von Allylmagnesiumbromid und Propanal dargestellt. Die Verbindung **73** konnte so mit einer Gesamtausbeute von 5% und einem Diastereomerenverhältnis von 1:2.8 dargestellt werden. Es wurden an dieser Stelle keine separaten Experimente zur Untersuchung des dominanten Diastereomers in dem Gemisch gemacht. Es kann jedoch vermutet werden, dass ähnlich wie zuvor auch hier das (*R*)-konfigurierte Produkt im Überschuss vorliegt. Zudem konnte die Doppelbindung der Verbindung **162** hydriert werden, sodass die Verbindung **72** ausgehend vom α,β -ungesättigten Keton dargestellt werden konnte. Interessant an dieser Stelle war, dass es unter den gewählten Hydrierungsbedingungen mit Palladium auf Kohle und einer Wasserstoffatmosphäre bereits zu einer partiellen Entfernung der Acetat-Schutzgruppe gekommen ist. Die Verbindung **72** konnte so mit einer Ausbeute von 52% ausgehend von dem glycosylierten Macrolacton **162** und einem Diastereomerenverhältnis von 1:2.8 dargestellt werden.

Nach der erfolgreichen Darstellung der Zielverbindungen **68**, **69**, **71**, **72**, **73** und **74** erfolgte anschließend eine Untersuchung auf die antibiotischen Eigenschaften der Verbindungen. In Kooperation mit dem Arbeitskreis von Herrn PROF. DR. DANIEL WILSON (Institut für Biochemie und Molekularbiologie, Universität Hamburg) und dem Arbeitskreis von Herrn PROF. DR. SEBASTIAN WICHA (Institut für Pharmazie, Universität Hamburg) erfolgten sowohl *whole-cell* Assays als auch Translationsassays. Es konnte jedoch für keine der synthetisierten Verbindungen eine antimikrobielle Aktivität nachgewiesen werden.

Es ist bekannt, dass der Naturstoff YC-17 (**34**), welcher lediglich eine Hydroxy-Gruppe weniger als Methymycin (**12**) aufweist, ebenfalls antimikrobiell aktiv ist.^[152] Aus diesem Grund kann geschlussfolgert werden, dass mindestens eine der Methylgruppen unerlässlich für die

antibiotische Aktivität von Methymycin (**12**) ist. Dieses Ergebnis ist überraschend, da keine oder lediglich sehr schwache van-der-Waals Wechselwirkungen mit dem biologischen Target ausgehend von den Methylgruppen erwartet werden. Es kann an dieser Stelle vermutet werden, dass die Methylgruppen einen erheblichen Einfluss auf die Konformation des Moleküls haben und mindestens eine der Methylgruppen die Konformation des Moleküls so beeinflusst, dass beim Fehlen dieser keine antibiotische Aktivität mehr beobachtet wird. Bei der Frage, welche der fehlenden Methylgruppen an der C4-, C6- und C10-Position des Macrolactons vermutlich den größten Einfluss auf die Konformation hat, kann über mehrere Aspekte diskutiert werden (**Abb. 4.2**). So könnten beispielsweise *syn*-Pentan-Wechselwirkungen ausgehend von den beiden Methylgruppen an der C4- und C6-Position des Macrolactons essenziell für die biologischen Eigenschaften von Methymycin (**12**) sein. Auch wäre es denkbar, dass die Methylgruppe an der C4-Position des Macrolactons die Orientierung des D-Desosamin Restes beeinflusst beziehungsweise eine freie Drehbarkeit einschränkt. So könnte die Methylgruppe die Konformation des Moleküls an dieser Stelle so blockieren, dass der Wirkstoff optimal in die Bindungstasche passt. Es kann jedoch auch nicht ausgeschlossen werden, dass essenzielle hydrophobe Wechselwirkungen von den Methylgruppen hervorgehen.

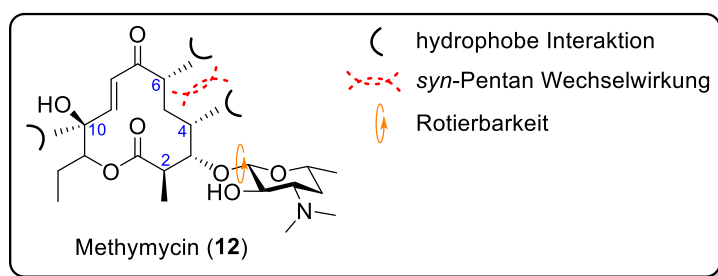


Abb. 4.2: Mögliche weitere Faktoren, die essenziell für die antibiotische Aktivität von Methymycin (**12**) sein können.

4.2 Ausblick

Wie zuvor bereits diskutiert, haben die Methylgruppen offenbar einen entscheidenden Einfluss auf die antibiotischen Eigenschaften von Methymycin (**12**, **Abb. 4.3**). Die Frage, welche der Methylgruppen unabdingbar für die antimikrobielle Aktivität sind, konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht geklärt werden. Aus diesem Grund wäre die Synthese weiterer Methymycin-Derivate von großem Interesse. Ein Fokus sollte dabei auf der Variation der Methylgruppen liegen. So wäre zunächst das Einbringen einer der drei Methylgruppen interessant. Wie bereits beschrieben, legen Vermutungen nahe, dass die Methylgruppen an der C4- und der C6-Position des Macrolactons von größerer Relevanz sind als die Methylgruppe an der C10-Position des Macrolactons. Beide dieser Methylgruppen können über eine Modifikation der durchgeführten Syntheseroute zur Darstellung der Verbindung **73** eingebracht werden.

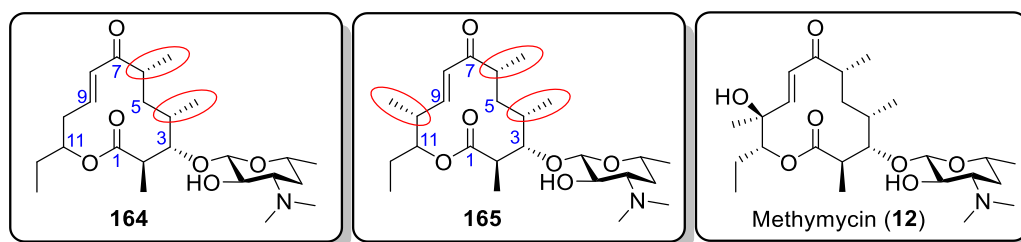
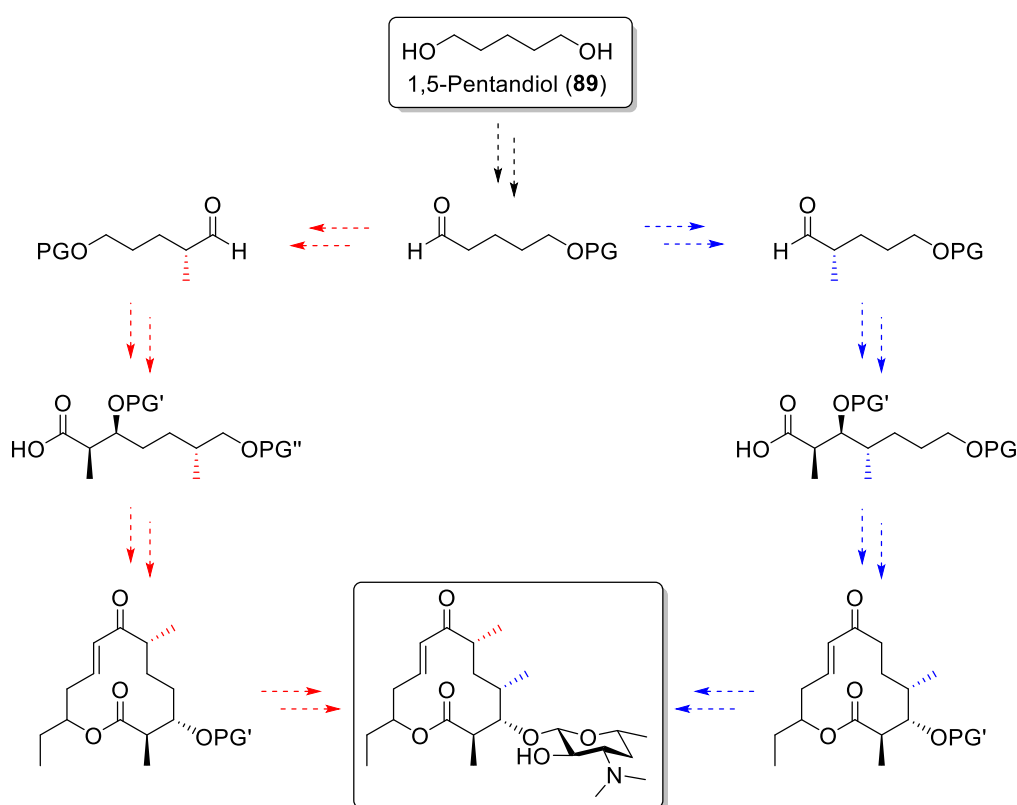


Abb. 4.3: Darstellung der fehlenden drei Methylgruppen (rot markiert) im Vergleich zu dem Naturstoff Methymycin (**12**) oder auch YC-17 (**34**).

Im folgenden Schema ist ein vereinfachter Syntheseweg dargestellt, wie die Methylgruppen an der C4- und der C6-Position des Macrolactons eingebracht werden können (**Schema 4.1**). Analog zu der im Rahmen dieser Dissertation durchgeführten Synthese zur Darstellung der Verbindungen **71** und **73** startet dieser Weg ausgehend von kommerziell erhältlichem 1,5-Pentandiol (**89**). Um die Methylgruppe an der C4-Position des Macrolactons einzubringen (blau markiert), kann nach einer Mono-Schützung einer der beiden Hydroxy-Gruppen und einer anschließenden Oxidation des verbleibenden primären Alkohols zum entsprechenden Aldehyd nachfolgend eine stereoselektive α -Methylierung des Aldehyds unter Verwendung der von ENDERS *et al.* entwickelten Methode erfolgen.^[153,154] Dabei wird zunächst ein Hydrazone gebildet. Um die Stereoselektivität bei der nachfolgenden Alkylierung zu gewährleisten, wird das Hydrazone mit einem chiralen Auxiliar dargestellt. Je nachdem, welches Isomer gewünscht ist, wird entweder mit (*S*)-1-Amino-2-methoxymethylpyrrolidin (SAMP) oder (*R*)-1-Amino-2-

methoxymethylpyrrolidin (RAMP) gearbeitet. Eine anschließende Abspaltung des chiralen Reagenzes kann ozonolytisch erfolgen, sodass in diesem Fall der Aldehyd wieder freigesetzt wird.^[154] Die folgenden Syntheseschritte entsprechen denen der zuvor vorgestellten Syntheseroute. Weitere Schlüsselschritte zur Darstellung des Methymycin-Derivates **163** sind demnach eine EVANS-Aldolreaktion, eine YAMAGUCHI-Veresterung, eine Ringschlussmetathese und eine Glycosylierung. Um die Methylgruppe an der C6-Position des Macrolactons einzubringen (rot markiert), kann ein analoger Syntheseweg verfolgt werden. Dabei erfolgt die EVANS-Aldolreaktion nach der α -Methylierung jedoch auf der anderen Seite des Moleküls. Außerdem muss beachtet werden, dass das Stereozentrum an der C6-Position des Macrolactons (*R*)-konfiguriert ist. Eine YAMAGUCHI-Veresterung mit dem entsprechenden Alkohol, eine Ringschlussmetathese und eine Glycosylierung führen schließlich zu der Zielverbindung.



Schema 4.1: Vereinfachte Darstellung einer möglichen Syntheseroute ausgehend von 1,5-Pentandiol (**89**), um die Methylgruppen an der C4- beziehungsweise der C6-Position des Macrolactons einzubringen.

Die Methylgruppe an der C10-Position des Macrolactons kann über eine Modifikation des Alkohol-Bausteins erfolgen, welche für die Veresterung eingesetzt wird. Da jedoch vermutet wird, dass diese Methylgruppe den geringsten Einfluss auf die antibakteriellen Eigenschaften des Naturstoffs hat, sollte diese Variation als Letztes erfolgen.

5 Experimenteller Teil

5.1 Allgemeines

Alle Reaktionen wurden, sofern nicht anders vermerkt, unter Normalatmosphäre durchgeführt. Bei der Verwendung von feuchtigkeits- oder sauerstoffempfindlichen Substanzen oder Reagenzien wurden die Glasgeräte zuvor im Vakuum ausgeheizt und die Reaktionen unter einer Inertgas-Stickstoff-Atmosphäre durchgeführt.

Alle kommerziell erworbenen Reagenzien und Substrate wurden von den Firmen abcr, Acros, Alpha Aesar, Fluka, Merck, TCI, Sigma-Aldrich und MuseChem bezogen und wurden, sofern nicht anders beschrieben, ohne weitere Reinigung verwendet.

Die verwendeten Lösungsmittel wurden, wie vom Hersteller erhalten, verwendet. Lösungsmittel, welche für chromatographische Zwecke oder für Reaktionen unter Normalatmosphäre eingesetzt wurden, wurden zuvor destilliert (Petrolether, Ethylacetat, Dichlormethan, Methanol). Eingesetzte absolute Lösungsmittel wurden käuflich (Acros) erworben oder über ein *solvent purification system* (MB-SPS-5-800) der Firma MBraun getrocknet.

5.2 Analytische Methoden und Gerätschaften

Chromatographische Methoden

Dünnschichtchromatographien wurden mit Kieselgel beschichteten Aluminiumfolien der Firma Marchery-Nagel (ALUGRAM Xtra Sil G/UV254, Schichtdicke 0.2 mm) durchgeführt. Eine Detektion erfolgte mit UV-Licht (254 nm) oder unter Verwendung eines der folgenden Färbereagenzien. Die Herstellung der Färbelösungen erfolgte wie folgt:

- Cersulfat-Färbereagenz: 1 g Cer(IV)sulfat, 2.5 g Phosphormolybdänsäure, 8 mL konz. Schwefelsäure, dest. H₂O auf 100 mL.
- Kaliumpermanganat-Färbereagenz: 2.4 g Kaliumpermanganat, 16 g Kaliumcarbonat, 4 mL Natronlauge (5%ig), dest. H₂O auf 240 mL.

Die Reinigung von Substanzen anhand einer Säulenchromatographie erfolgte an Kieselgel der Firma Fluka (Kieselgel 60, 230-400 mesh, 40-63 µm).

Die Zusammensetzung der als Elutionsmittel verwendeten Lösungsmittel sind der jeweiligen Versuchsvorschrift zu entnehmen.

NMR-Spektroskopie

Alle ^1H -, ^{13}C - und 2D-NMR-Experimente (H,H-COSY, HSQC, HMBC) erfolgten an einem der folgenden Geräte der Firma Bruker:

- Fourier-300 300 MHz (^1H -NMR) bzw. 75 MHz (^{13}C -NMR)
- Avance II-400 400 MHz (^1H -NMR) bzw. 101 MHz (^{13}C -NMR)
- DRX-500 500 MHz (^1H -NMR) bzw. 126 MHz (^{13}C -NMR)
- Avance III-600 600 MHz (^1H -NMR) bzw. 151 MHz (^{13}C -NMR)

Die Auswertung der NMR-Daten erfolgte mit der Software MestReNova 12.0. Die chemische Verschiebung δ [ppm] ist dabei relativ zum NMR-Signal des verwendeten Lösungsmittels angegeben:

- Deuteriochloroform: 7.26 ppm (^1H -NMR) bzw. 77.16 ppm (^{13}C -NMR)
- DMSO- d_6 : 2.50 ppm (^1H -NMR) bzw. 39.52 ppm (^{13}C -NMR)

Die Angabe der Kopplungskonstanten J erfolgt in Hertz (Hz). Die Multiplizitäten der Signale werden durch die Abkürzungen s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quartett), quin (Quintett), sext (Sextett), sept (Septett), m (Multiplett), bs (breites Singulett) oder durch Kombinationen aus diesen angegeben.

Für die Auswertung der NMR-Spektren erfolgte die Nummerierung der Atome im experimentellen Teil nach praktischen Erwägungen (siehe jeweilige Abbildung) und nicht nach der IUPAC-Nomenklatur.

Infrarotspektroskopie

Alle Infrarot-Spektren wurden an einem FT-IR-Spektrometer ALPHA-P mit Diamant-ATR der Firma Bruker aufgenommen und mit der Software Opus 6.5 ausgewertet. Dabei sind die Signale in Wellenzahlen $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] angegeben.

Massenspektrometrie

Die Aufnahme von hochaufgelösten ESI-Massenspektren erfolgte an einem 6224 ESI-TOF Massenspektrometer der Firma Agilent (Massenbereich 110-3200 m/z), die Aufnahme von EI-Massenspektren an einem VG 70S EI Massenspektrometer der Firma VG-Analytical.

Drehwert-Messungen

Alle Messungen der optischen Drehwerte erfolgten an dem Gerät P8000 der Firma A. Krüss Optronic. Die Berechnung der spezifischen Drehwerte erfolgte anhand der Gleichung 1.

$$[\alpha]_{\lambda}^T = \frac{\alpha \cdot 100}{c \cdot l} \quad (1)$$

In der Gleichung 1 ist α der optische Drehwert, T die Temperatur, c die Konzentration in g/100 mL und l die Küvettenlänge mit $l = 1$ dm. Des Weiteren ist mit λ die Wellenlänge des Lichts angegeben, mit welcher gemessen wird. Hierbei wird D als Abkürzung für eine Natrium-D-Linie (589 nm) verwendet.

Schmelzpunkt-Messungen

Die Messungen der Schmelzpunkte erfolgte an dem Gerät Melting Point M-565 der Firma Büchi.

5.3 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)

AAV 1: SWERN-Oxidation

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift von D. SWERN *et al.*^[106,155]

Unter Stickstoff-Atmosphäre wurde Oxalylchlorid (1.4–1.5 Äquiv.) in abs. Dichlormethan (0.3–1.9 M) vorgelegt und auf -78 °C gekühlt. Anschließend wurde Dimethylsulfoxid (2.0–2.1 Äquivalente) langsam zugetropft und die Reaktionslösung für 15 Minuten bei -78 °C gerührt. Es wurde der Alkohol (1.0 Äquiv., 0.2–1.4 M in abs. Dichlormethan) langsam zugetropft und die Reaktionslösung wurde für weitere 30 Minuten bei -78 °C gerührt. Anschließend wurde abs. Triethylamin (4.3–4.7 Äquiv.) zugetropft, die Kühlung wurde entfernt und das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur unter Stickstoff-Atmosphäre gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von dest. H₂O beendet und das Reaktionsgemisch mit dest. H₂O gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

AAV 2: DESS-MARTIN-Periodinan-Oxidation

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift von D. B. DESS und J. C. MARTIN *et al.*^[156]

Der Alkohol (1.0 Äquiv.) wurde in Dichlormethan (0.09–0.5 M) vorgelegt und mit DMP (2.0–2.5 Äquiv.) versetzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wurde mittels Filtration entfernt, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

AAV 3: EVANS-Aldolreaktion

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift von D. A. EVANS *et al.*^[113]

Unter Stickstoff-Atmosphäre wurde (*R*)-4-Benzyl-3-propionyloxazolidin-2-on (1.1 Äquiv.) in abs. Dichlormethan (0.3–0.4 M) gelöst und auf -78 °C gekühlt. Dibutylboryltriflat (1 M in Dichlormethan, 1.1 Äquiv.) wurde langsam zugetropft. Anschließend wurde abs. Triethylamin

(1.3–1.4 Äquiv.) langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wurde für 15 Minuten bei -78 °C und anschließend für 30 Minuten bei 0 °C gerührt. Nachfolgend wurde die Reaktionslösung wieder auf -78 °C gekühlt und der jeweilige Aldehyd (1.0 Äquiv., 0.7 M in abs. Dichlormethan) langsam zu der Reaktionslösung getropft. Es wurde für 15 Minuten bei -78 °C und anschließend für weitere zwei Stunden bei 0 °C gerührt. Zum Beenden der Reaktion wurden Phosphat-Puffer (pH 6.7), Methanol sowie H₂O₂ (30%ig in H₂O) zugegeben (alles vorgekühlt auf 0 °C) und für 15 bis 30 Minuten gerührt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

AAV 4: Schützung mittels TBS-Cl

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift von K. NAGASAWA *et al.*^[157]

Unter Stickstoff-Atmosphäre wurde der zu schützende Alkohol (1.0 Äquivalente) in Dichlormethan (0.3–0.4 M) vorgelegt und mit Imidazol (5.0–5.3 Äquiv.) versetzt. Nachdem das Imidazol vollständig gelöst war, wurde TBS-Cl (3.5–4.2 Äquiv.) zugefügt und das Reaktionsgemisch bis zu einem vollständigen Umsatz bei Raumtemperatur gerührt. Zum Beenden der Reaktion wurde dest. H₂O zugefügt. Anschließend wurde die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

AAV 5: Oxidative Abspaltung des Evans-Auxiliars

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift von D. A. EVANS *et al.*^[115]

Das EVANS-Aldolprodukt (1.0 Äquiv.) wurde in THF/H₂O (3:1) vorgelegt, sodass eine 0.1 M Lösung erhalten wurde. Diese wurde auf 0 °C gekühlt und mit LiOH·H₂O (12 Äquiv.) versetzt. Anschließend wurde langsam H₂O₂ (30% in H₂O, 19–20 Äquiv.) zugetropft und das Reaktionsgemisch wurde unter stetigem Rühren langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Zum Beenden der Reaktion wurde Na₂SO₃-Lösung (1.5 M) zugegeben und es wurde für weitere 30

Minuten gerührt. Der pH-Wert wurde mittels KHSO_4 auf pH 2 eingestellt und die wässrige Phase anschließend mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

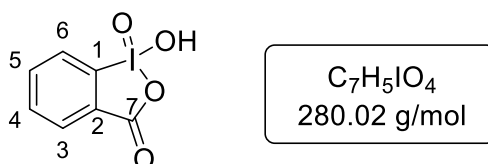
5.4 Synthese von Substraten und Reagenzien

Synthese von DESS-MARTIN-Periodinan (DMP)

2-Iodoxybenzoesäure (IBX)

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift von M. SANTAGOSTINO *et al.*^[158]

Es wurden 30.1 g (48.9 mmol, 2.4 Äquiv.) Oxone® in 100 mL dest. H₂O suspendiert, mit 5.03 g (20.3 mmol, 1.0 Äquiv.) 2-Iodbenzoesäure versetzt und für 4.5 Stunden auf 80 °C erhitzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch gekühlt und filtriert. Der Filterkuchen wurde einmal mit 50 mL dest. H₂O und zweimal mit jeweils 20 mL Aceton gewaschen. Der erhaltene Feststoff wurde am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 3.31 g (11.8 mmol, **58%**) eines farblosen Feststoffes erhalten.



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 8.14 (dd, J = 8.0 Hz, J = 1.0 Hz, 1H, H-3), 8.05–7.96 (m, 2H, H-4, H-6), 7.84 (td, J = 7.4 Hz, J = 1.1 Hz, 1H, H-5).

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 167.5 (C-7), 146.6 (C-2), 133.4 (C-1), 132.9 (C-3), 131.5 (C-6), 130.1 (C-4), 125.0 (C-5).

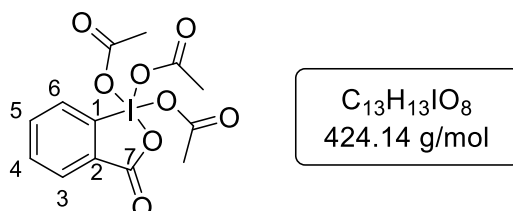
Da die ¹H-NMR sowie ¹³C-NMR-Daten mit bereits publizierten Daten übereinstimmen, wurde auf eine weitere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet.^[159]

1,1,1-Triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-on (DMP)

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift von D. B. DESS und J. C. MARTIN *et al.*^[107]

Es wurden 926 mg (3.31 mmol, 1.0 Äquiv.) IBX in 5.0 mL (5.4 g, 53 mmol, 16 Äquiv.) Essigsäureanhydrid suspendiert und mit 2.0 mL (2.1 g, 35 mmol, 11 Äquiv.) Essigsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für vier Stunden zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand dreimal mit jeweils 10 mL Toluol

coevaporiert. Der erhaltene Feststoff wurde dreimal mit jeweils 10 mL Et₂O gewaschen. Anschließend wurde das Produkt am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 1.21 g (2.85 mmol, **86%**) eines farblosen Feststoffes erhalten.



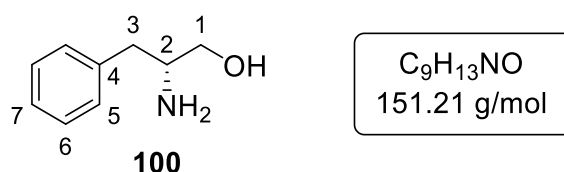
Auf eine spektroskopische Analyse des Produktes wurde aufgrund der Instabilität verzichtet. Es erfolgte jedoch ein Test der oxidativen Eigenschaften anhand einer Testreaktion an Benzylalkohol. Die entsprechende Oxidation zu Benzaldehyd konnte dünnschichtchromatographisch verfolgt werden und war nach einer Reaktionszeit von zwei Stunden vollständig abgeschlossen.

Synthese des EVANS-Auxiliars (*R*)-4-Benzyl-3-propionyloxazolidin-2-on (**98**)

D-Phenylalaninol (**100**)

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift von T. DUDDING *et al.*^[160]

Es wurden 4.01 g (24.3 mmol, 1.0 Äquiv.) D-Phenylalanin unter Stickstoff-Atmosphäre in 120 mL abs. Tetrahydrofuran vorgelegt und mit 2.42 g (63.8 mmol, 2.6 Äquiv.) Lithiumaluminiumhydrid versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für fünf Stunden zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde die Reaktion durch vorsichtige Zugabe von 80 mL dest. H₂O unter Eiskühlung beendet. Es wurde für eine Stunde gerührt und anschließend wurde der Feststoff mittels Filtration entfernt. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase dreimal mit 50 mL Natronlauge (2 N) gewaschen. Die wässrige Phase wurde fünfmal mit 50 mL Dichlormethan extrahiert, die vereinten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der erhaltene Feststoff am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 3.19 g (21.1 mmol, **87%**) eines leicht gelblichen Feststoffes erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.33–7.28 (m, 2H, H-6), 7.25–7.21 (m, 1H, H-7), 7.20–7.17 (m, 2H, H-5), 3.63 (dd, $J = 10.7$ Hz, $J = 3.9$ Hz, 1H, H-1^a), 3.39 (dd, $J = 10.7$ Hz, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-1^b), 3.12 (dddd, $J = 8.9$ Hz, $J = 7.1$ Hz, $J = 5.2$ Hz, $J = 3.8$ Hz, 1H, H-2), 2.79 (dd, $J = 13.5$ Hz, $J = 5.2$ Hz, 1H, H-3^a), 2.52 (dd, $J = 13.5$ Hz, $J = 8.6$ Hz, 1H, H-3^b), 2.00 (bs, 3H, OH, NH_2),

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 138.8 (C-4), 129.3 (C-5), 128.7 (C-6), 126.6 (C-7), 66.4 (C-1), 54.3 (C-2), 41.0 (C-3).

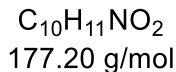
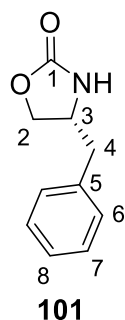
HRMS (ESI+, m/z): ber: 152.1070 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gef: 152.1072 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Da die $^1\text{H-NMR}$ sowie $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten mit bereits publizierten Daten übereinstimmen, wurde auf eine weitere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet.^[160]

(R)-4-Benzylloxazolidin-2-on (101)

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift von D. A. EVANS *et al.*^[161]

Es wurden 35 mg (0.25 mmol, 5 mol%) Kaliumcarbonat für eine Stunde im Hochvakuum vorgetrocknet. Anschließend wurden 696 mg (4.60 mmol, 1.0 Äquiv.) D-Phenylalaninol unter Stickstoff-Atmosphäre zugegeben sowie 1.3 mL (1.3 g, 11 mmol, 2.4 Äquiv.) Diethylcarbonat zugetropft. Die Reaktionslösung wurde für drei Stunden auf 125 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurden 3 mL EtOAc sowie 1.5 mL HCl (1 N) zugegeben und es wurde für zehn Minuten gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase wurde einmal mit 10 mL einer ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde fünfmal mit 30 mL EtOAc extrahiert, die vereinten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1). Es wurden 682 mg (3.85 mmol, **84%**) eines farblosen Feststoffs erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.35–7.32 (m, 2H, H-7), 7.29–7.27 (m, 1H, H-8), 7.19–7.16 (m, 2H, H-6), 5.65 (bs, 1H, NH), 4.45 (dd, $J = 8.3$ Hz, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-2^a), 4.15 (dd, $J = 8.6$ Hz, $J = 5.6$ Hz, 1H, H-2^b), 4.12–4.06 (m, 1H, H-3), 2.91–2.84 (m, 2H, H-4).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 159.4 (C-1), 136.1 (C-5), 129.2, 129.1 (C-6, C-7), 127.4 (C-8), 69.8 (C-2), 53.9 (C-3), 41.6 (C-4).

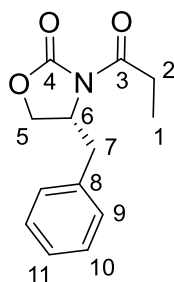
HRMS (ESI⁺, m/z): ber: 178.0863 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gef: 178.0866 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ber: 200.0682 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef: 200.0685 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Da die $^1\text{H-NMR}$ sowie $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten mit bereits publizierten Daten übereinstimmen, wurde auf eine weitere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet.^[162]

(R)-4-Benzyl-3-propionyloxazolidin-2-on (98)

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift von X.-W. Liu *et al.*^[163]

Unter Stickstoff-Atmosphäre wurden 198 mg (1.12 mmol, 1.0 Äquiv.) (R)-4-Benzylloxazolidin-2-on in 1.6 mL abs. Tetrahydrofuran gelöst und auf -78°C gekühlt. Es wurden 1.75 mL (2.80 mmol, 2.5 Äquiv.) *n*-BuLi (1.6 M in *n*-Hexan) langsam zugetropft und die Reaktionslösung für 30 Minuten bei -78°C gerührt. Anschließend wurden 300 μL (318 mg, 3.44 mmol, 3.1 Äquiv.) Propionylchlorid zugetropft und es wurde für eine Stunde bei -78°C gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von 10 mL einer ges. NH_4Cl -Lösung beendet. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase wurde einmal mit 30 mL Natronlauge (2 N) gewaschen. Anschließend wurde die wässrige Phase fünfmal mit 20 mL Dichlormethan extrahiert, die vereinten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc 2:1). Es wurden 223 mg (0.956 mmol, **85%**) eines farblosen Feststoffs erhalten.



$C_{13}H_{15}NO_3$
233.27 g/mol

98

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.35–7.31 (m, 2H, H-10), 7.30–7.27 (m, 1H, H-11), 7.22–7.20 (m, 2H, H-9), 4.67 (ddt, $J = 9.7$ Hz, $J = 7.6$ Hz, $J = 3.2$ Hz, 1H, H-6), 4.22–4.15 (m, 2H, H-5), 3.30 (dd, $J = 13.4$ Hz, $J = 3.4$ Hz, 1H, H-7^a), 3.03–2.89 (m, 2H, H-2), 2.77 (dd, $J = 13.4$ Hz, $J = 9.6$ Hz, 1H, H-7^b), 1.20 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H-1).

^{13}C -NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 174.2 (C-3), 153.6 (C-4), 135.5 (C-8), 129.6 (C-9), 129.1 (C-10), 127.5 (C-11), 67.3 (C-5), 55.3 (C-6), 38.1 (C-7), 29.3 (C-2), 8.4 (C-1).

HRMS (ESI⁺, m/z): ber: 256.0944 $[M+Na]^+$, gef: 256.0946 $[M+Na]^+$.

Da die 1H -NMR sowie ^{13}C -NMR-Daten mit bereits publizierten Daten übereinstimmen, wurde auf eine weitere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet.^[163]

5.5 Spezielle Synthesevorschriften und analytische Daten

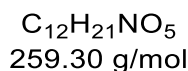
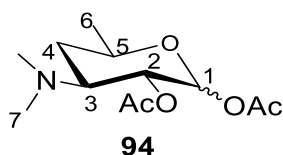
5.5.1 Spezielle Synthesen zur Darstellung des Glycosyl-Donors **92**

D-DesosaminOAc (**94**)

(3*R*,4*S*,6*R*)-4-(Dimethylamino)-6-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2,3-diyl-diacetat

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift von E. H. FLYNN, M. V. SIGAL, P. F. WILEY Jr. und K. GERZON.^[70]

Es wurden 10.1 g (13.8 mmol, 1.0 Äquiv.) Erythromycin (**1**) in 60 mL Ethanol gelöst und mit 160 mL HCl (6 N) versetzt. Die Reaktionslösung wurde für fünf Stunden zum Rückfluss erhitzt und anschließend dreimal mit 50 mL Dichlormethan gewaschen. Die wässrige Phase wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und der erhaltene Feststoff im Hochvakuum getrocknet. Anschließend wurde der Feststoff in 200 mL (216 g, 2.12 mol, 154 Äquiv.) Essigsäureanhydrid suspendiert, mit 2 mL H₂SO₄ (konz.) versetzt und für 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf 200 mL eisgekühltes dest. Wasser gegeben und der pH-Wert durch Zugabe einer ges. NaOH-Lösung auf pH 6 eingestellt. Es wurde fünfmal mit 60 mL Dichlormethan extrahiert, die organische Phase über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (CH₂Cl₂/MeOH 20:1). Es wurden 1.46 g (5.63 mmol, **41%**) des peracetylierten D-Desosamins **94** (α/β 6:1) als gelbes Öl erhalten.



Anmerkung: Das Produkt wurde als α/β-Gemisch erhalten. Eine separate Auswertung der NMR-spektroskopischen Daten beider Isomere konnte jedoch vorgenommen werden, weshalb in der folgenden Auswertung die entsprechenden Daten separat aufgeführt werden.

α-Anomer: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.22 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H-1), 5.03 (dd, *J* = 11.1 Hz, *J* = 3.6 Hz, 1H, H-2), 4.04 (dq, *J* = 12.4 Hz, *J* = 6.2 Hz, *J* = 2.2 Hz, 1H, H-5), 3.16 (td, *J* = 11.8 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H, H-3), 2.30 (s, 6H, H-7), 2.12 (s, 3H, (CO)CH₃), 2.04 (s, 3H, (CO)CH₃), 1.90–1.84 (m, 1H, H-4^a), 1.47–1.36 (m, 1H, H-4^b), 1.20 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, H-6).

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 170.4 ($(\underline{\text{C}}\text{O})\text{CH}_3$), 169.7 ($(\underline{\text{C}}\text{O})\text{CH}_3$), 90.8 (C-1), 68.9 (C-2), 67.4 (C-5), 57.9 (C-3), 40.5 (C-7), 31.7 (C-4), 21.2 (C-6), 21.2 ($(\text{CO})\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 21.2 ($(\text{CO})\underline{\text{C}}\text{H}_3$).

β -Anomer: **^1H -NMR** (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 5.58 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-1), 4.92 (dd, $J = 10.5$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-2), 3.70 (dq, $J = 12.3$ Hz, $J = 6.1$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H, H-5), 2.81 (ddd, $J = 12.2$ Hz, $J = 10.7$ Hz, $J = 4.2$ Hz, 1H, H-3), 2.28 (s, 6H, H-7), 2.07 (s, 3H, $(\text{CO})\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 1.99 (s, 3H, $(\text{CO})\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 1.82–1.77 (m, 1H, H-4^a), 1.37–1.33 (m, 1H, H-4^b), 1.27 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, H-6).

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 170.1 ($(\underline{\text{C}}\text{O})\text{CH}_3$), 169.7 ($(\underline{\text{C}}\text{O})\text{CH}_3$), 93.8 (C-1), 70.6 (C-2), 69.8 (C-5), 63.2 (C-3), 40.7 (C-7), 30.6 (C-4), 21.1 (C-6), 21.1 ($(\text{CO})\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 21.1 ($(\text{CO})\underline{\text{C}}\text{H}_3$).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2974, 2938, 2833, 2783, 1741, 1456, 1370, 1240, 1217, 1161, 1136, 1046, 1009, 978, 922, 844, 804, 755, 555, 501.

HRMS (ESI^+ , m/z): ber: 260.1492 [$\text{M}+\text{H}$]⁺, gef: 260.1498 [$\text{M}+\text{H}$]⁺.

R_f -Wert: 0.28, 0.34 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1).

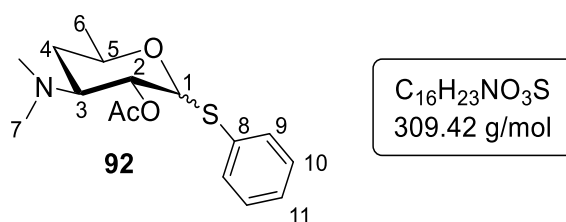
$[\alpha]^{20}_{\text{D}}$ = +104.4 (c 0.39, CHCl_3 ; ermittelt für das α/β -Gemisch).

D-DesosaminSPh (92)

(3*R*,4*S*,6*R*)-4-(Dimethylamino)-6-methyl-2-(phenylthio)tetrahydro-2*H*-pyran-3-yl-acetat

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift von H. LUESCH *et al.*^[164]

Unter Stickstoff-Atmosphäre wurden 1.31 g (5.05 mmol, 1.0 Äquiv.) D-DesosaminOAc **94** in 40 mL abs. Dichlormethan gelöst. Anschließend wurden 1.2 mL (1.3 g, 12 mmol, 2.4 Äquiv.) Thiophenol sowie 3.4 mL (3.8 g, 27 mmol, 5.3 Äquiv.) Trifluorboryldietherat langsam zugetropft und die Reaktionslösung wurde für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde mittels einer Kältestillation entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:3). Es wurden 1.23 g (3.98 mmol, **79%**) des Glycosyl-Donors **92** (α/β 1:1.2) als farbloser Feststoff erhalten.



Anmerkung: Aufgrund von Signalüberlagerungen ist eine separate Auswertung beider Isomere nicht möglich. Die Signale des β -Anomers sind in der folgenden Auswertung mit H-X' bzw. C-X' vermerkt, sofern dies ersichtlich war. Die Integrale der 1H -NMR-spektroskopischen Daten beziehen sich auf ein theoretisches 1:1-Verhältnis der beiden Isomere.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.48–7.40 (m, 4H, H-9, H-9'), 7.34–7.27 (m, 6H, H-10, H-10', H-11, H-11'), 5.84 (d, J = 5.4 Hz, 1H, H-1), 5.10 (dd, J = 11.1 Hz, J = 5.4 Hz, 1H, H-2), 4.95 (dd, J = 9.8 Hz, J = 9.8 Hz, 1H, H-2'), 4.69 (d, J = 9.2 Hz, 1H, H-1'), 4.47 (dq, J = 12.5 Hz, J = 6.3 Hz, J = 3.1 Hz, 1H, H-5), 3.78 (dq, J = 12.5 Hz, J = 6.3 Hz, J = 3.1 Hz, 1H, H-5'), 3.73–3.60 (m, 2H, H-3, H-3'), 2.81 (s, 6H, H-7), 2.77 (s, 6H, H-7'), 2.22 (s, 3H, (CO)CH₃), 2.20 (s, 3H, (CO)CH₃), 2.19–2.12 (m, 2H, H-4/H-4'), 1.64–1.48 (m, 2H, H-4/H-4'), 1.34 (d, J = 6.1 Hz, 3H, H-6'), 1.34 (d, J = 6.2 Hz, 3H, H-6).

^{13}C -NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 171.0 ((C'O)CH₃), 170.3 ((CO)CH₃), 132.9, 132.7, 132.4, 132.3, 129.3, 129.2, 128.2, 128.0 (C-8, C-8', C-9, C-9', C-10, C-10', C-11, C-11'), 87.1 (C-1'), 85.7 (C-1), 72.6 (C-5'), 68.7 (C-2), 67.6 (C-2'), 65.2 (C-3/C-3'), 64.9 (C-5), 61.4 (C-3/C-3'), 40.5, 40.4 (C-7, C-7'), 31.1, 30.6 (C-4, C-4'), 21.3, 21.2, 21.0, 20.7 (C-6, C-6', (CO)CH₃, (CO)C'H₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3140, 2976, 2937, 2782, 1745, 1584, 1475, 1440, 1372, 1213, 1044, 881, 746, 692, 606, 520, 472.

HRMS (ESI⁺, m/z): ber: 310.1471 [M+H]⁺, gef: 310.1474 [M+H]⁺.

R_f-Wert: 0.22, 0.33 (CH₂Cl₂/MeOH 20:1).

$[\alpha]^{20}_D$ = +96.9 (c 0.45, CHCl₃; ermittelt für das α/β -Gemisch).

Smp.: 44–45 °C.

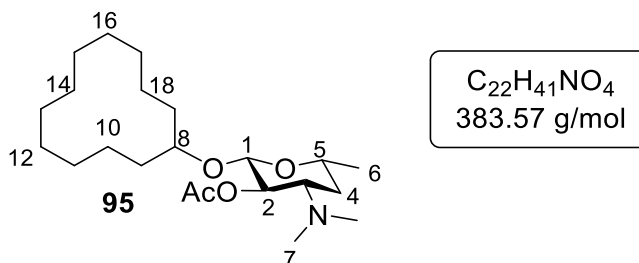
5.5.2 Spezielle Synthesen zur Darstellung der Verbindung 74

Darstellung des glycosylierten Cyclododecanols 95

(2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-2-(Cyclododecyloxy)-4-(dimethylamino)-6-methyltetrahydro-2*H*-pyran-3-yl-acetat

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift von H. LUESCH *et al.*^[164]

Es wurden 397 mg Molsieb (4 Å) unter Stickstoff-Atmosphäre vorgelegt und mit 62 mg (0.20 mmol, 1.0 Äquiv.) des Glycosyl-Donors **92**, gelöst in 5 mL abs. Dichlormethan, versetzt. Die Suspension wurde für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf -78 °C gekühlt. Es wurden 54 mg (0.24 mmol, 1.2 Äquiv.) *N*-Iodsuccinimid zugegeben sowie sieben Tropfen (0.3–0.4 mmol) Trifluormethansulfonsäure zugetropft. Nach 30-minütigem Rühren bei -78 °C wurden 43 mg (0.23 mmol, 1.2 Äquiv.) Cyclododecanol zugegeben und es wurde für 20 Stunden bei -78 °C gerührt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (CH₂Cl₂/MeOH 25:2). Es wurden 39 mg (0.10 mmol, **50%**) des glycosylierten Cyclododecanols **95** (β/α >98:2) als farbloses Öl erhalten.



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.79 (dd, *J* = 10.5 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-2), 4.33 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-1), 3.71 (tt, *J* = 7.2 Hz, *J* = 4.4 Hz, 1H, H-8), 3.52 (dq, *J* = 10.9 Hz, *J* = 6.2 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-5), 2.74 (ddd, *J* = 12.4 Hz, *J* = 10.5 Hz, *J* = 4.3 Hz, 1H, H-3), 2.27 (s, 6H, H-7), 2.05 (s, 3H, (CO)CH₃), 1.72 (ddd, *J* = 13.0 Hz, *J* = 4.4 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-4^a), 1.67–1.27 (m, 23H, H-4^b, H-9, H-10, H-11, H-12, H-13, H-14, H-15, H-16, H-17, H-18, H-19), 1.25 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, H-6).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 170.0 ((CO)CH₃), 101.5 (C-1), 77.5 (C-8), 71.3 (C-2), 69.2 (C-5), 63.4 (C-3), 40.8 (C-7), 31.2 (C-4), 30.5, 29.2, 24.7, 24.6, 24.2, 23.5, 21.5, 21.4, 21.1, 20.7 (C-6, C-9, C-10, C-11, C-12, C-13, C-14, C-15, C-16, C-17, C-18, C-19, (CO)CH₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2930, 2862, 2781, 1745, 1470, 1445, 1369, 1234, 1162, 1112, 1044, 995, 936, 905, 718, 616, 596.

HRMS (ESI⁺, m/z): ber: 384.3108 [M+H]⁺, gef: 384.3106 [M+H]⁺.

R_f-Wert: 0.36 (CH₂Cl₂/MeOH 25:2).

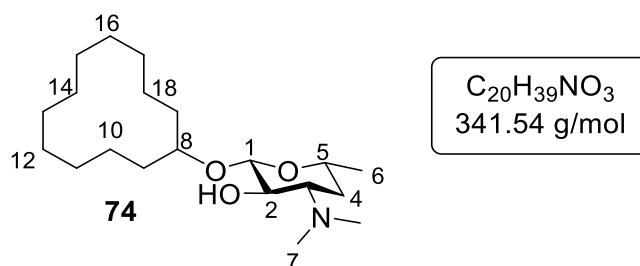
[α]_D²⁰ = -4.5 (c 0.34, CHCl₃).

Entfernung der Acetat-Schutzgruppe zur Darstellung der Zielverbindung 74

(2S,3R,4S,6R)-2-(Cyclododecyloxy)-4-(dimethylamino)-6-methyltetrahydro-2H-pyran-3-ol

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift von M. M. MANDOLESI *SÁ et al.*^[104]

25 mg (0.065 mmol, 1.0 Äquiv.) des glycosylierten Cyclododecanols **95** wurden mit 7.0 mL MeOH/H₂O/Et₃N (5:1:1) versetzt und es wurde für 19 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (CH₂Cl₂/MeOH 10:1). Es wurden 17 mg (0.050 mmol, **77%**) eines farblosen Feststoffes erhalten.



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.29 (d, J = 7.3 Hz, 1H, H-1), 3.83 (tt, J = 7.3 Hz, J = 4.3 Hz, 1H, H-8), 3.55 (dq, J = 10.7 Hz, J = 6.2 Hz, J = 2.0 Hz, 1H, H-5), 3.31 (dd, J = 10.2 Hz, J = 7.3 Hz, 1H, H-2), 2.68 (ddd, J = 12.3 Hz, J = 10.2 Hz, J = 4.1 Hz, 1H, H-3), 2.39 (s, 6H, H-7), 1.84–1.78 (m, 1H, H-4^a), 1.75–1.64 (m, 2H, H-9/H-19), 1.60–1.29 (m, 21H, H-4^b, H-10, H-11, H-12, H-13, H-14, H-15, H-16, H-17, H-18, H-9/H-19), 1.26 (d, J = 6.2 Hz, 3H, H-6).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 102.5 (C-1), 77.2 (C-8), 70.2 (C-2), 69.4 (C-5), 65.5 (C-3), 40.5 (C-7), 30.4, 29.9, 29.3, 24.7, 24.6, 24.3, 23.7, 23.6, 23.2, 23.1, 21.4, 21.2, 20.7 (C-4, C-6, C-9, C-10, C-11, C-12, C-13, C-14, C-15, C-16, C-17, C-18, C-19).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2924, 2853, 1444, 1379, 1338, 1277, 1164, 1108, 1073, 1046, 1020, 994, 975, 931, 886, 837, 719, 600, 508.

HRMS (ESI⁺, m/z): ber: 342.3003 [M+H]⁺, gef: 342.3004 [M+H]⁺.

R_F-Wert: 0.12 (CH₂Cl₂/MeOH 25:2).

[α]²⁰_D = -13.3 (c 0.26, CHCl₃).

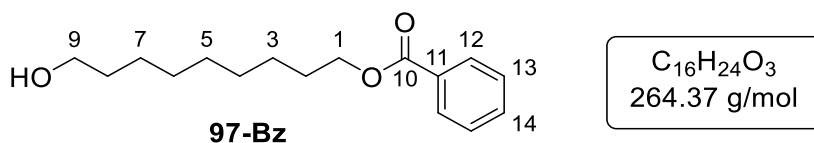
Smp.: 94–95 °C.

5.5.3 Spezielle Synthesen zur Darstellung des Macrolactons 68

Darstellung des Benzoat-geschützten 1,9-Nonandiols (97-Bz)

9-Hydroxynonylbenzoat

Unter Stickstoff-Atmosphäre wurden 8.00 g (50 mmol, 1.5 Äquiv.) 1,9-Nonandiol (**81**) in 260 mL Dichlormethan gelöst. 5.1 mL (3.7 g, 37 mmol, 1.1 Äquiv.) Triethylamin wurden langsam zugetropft. Anschließend wurden 3.8 mL (4.6 g, 33 mmol, 1.0 Äquiv.) Benzoylchlorid langsam zugetropft und die Reaktionslösung für 16 Stunden unter Stickstoff-Atmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 250 mL dest. H₂O zugegeben und die wässrige Phase fünfmal mit 40 mL Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc 3:1). Es wurden 5.76 g (21.8 mmol, **66%**) des monogeschützten Diols **97-Bz** als farbloses Öl sowie 1.96 g (5.32 mmol, **32%**) der doppelt geschützten Verbindung als farbloser Feststoff erhalten.



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.07–8.01 (m, 2H, H-12), 7.58–7.52 (m, 1H, H-14), 7.46–7.41 (m, 2H, H-13), 4.31 (t, J = 6.7 Hz, 2H, H-1), 3.63 (t, J = 6.6 Hz, 2H, H-9), 1.76 (qui, J = 6.7 Hz, 2H, H-2), 1.56 (qui, J = 6.7 Hz, 2H, H-8), 1.48–1.40 (m, 3H, H-3, H-4^a), 1.39–1.30 (m, 8H, H-4^b, H-5, H-6, H-7, OH).

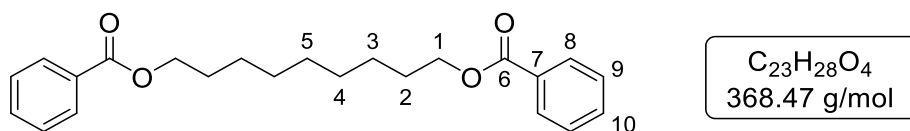
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 166.8 (C-10), 132.9 (C-14), 130.7 (C-11), 129.7 (2x, C-12), 128.4 (2x, C-13), 65.2 (C-1), 63.2 (C-9), 32.9 (C-8), 29.6, 29.5, 29.3 (C-4/C-5/C-6/C-7), 28.8 (C-2), 26.1 (C-3), 25.8 (C-4/C-5/C-6/C-7).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3365, 2927, 2855, 1717, 1452, 1387, 1315, 1271, 1176, 1111, 1069, 1026, 909, 709.

HRMS (ESI⁺, m/z): ber: 287.1618 [M+Na]⁺, gef: 287.1618 [M+Na]⁺.

R_F-Wert: 0.53 (PE/EtOAc 3:2).

Die analytischen Daten stimmen mit denen bereits publizierter Daten überein.^[165]

Analytische Daten der doppelt geschützten Verbindung**Nonan-1,9-dioldibenzoat**

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.07–8.01 (m, 4H, H-8), 7.58–7.52 (m, 2H, H-10), 7.48–7.40 (m, 4H, H-9), 4.32 (t, $J = 6.7$ Hz, 4H, H-1), 1.77 (qui, $J = 6.7$ Hz, 4H, H-2), 1.50–1.41 (m, 4H, H-3), 1.40–1.32 (m, 6H, H-4, H-5).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 166.8 (2x, C-6), 132.9 (2x, C-10), 130.7 (2x, C-7), 129.7 (4x, C-8), 128.5 (4x, C-9), 65.2 (2x, C-1), 29.5 (C-5), 29.4 (2x, C-4), 28.9 (2x, C-2), 26.2 (2x, C-3).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2929, 2855, 1714, 1602, 1451, 1386, 1314, 1268, 1175, 1108, 1069, 1026, 910, 707.

HRMS (ESI+, m/z): ber: 369.2060 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gef: 369.2060 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ber: 391.1880 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef: 391.1880 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

R_f -Wert: 0.91 (PE/EtOAc 3:2).

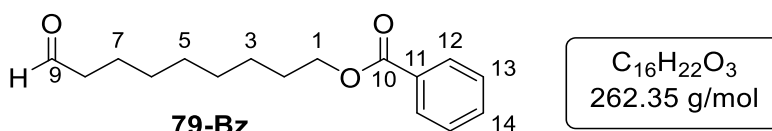
Smp.: 30–31 °C.

Die analytischen Daten stimmen mit denen bereits publizierter Daten überein.^[166]

Oxidation der monogeschützten Verbindung 97-Bz zu dem Aldehyd 79-Bz**9-Oxononylbzenzoat**

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 2**.

Ansatzgröße: Alkohol **97-Bz** (1.27 g, 4.80 mmol, 1.0 Äquiv.), DMP (5.10 g, 12.0 mmol, 2.5 Äquiv.), 10 mL Dichlormethan; Reaktionszeit: 14 Stunden; säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc 3:1); Ausbeute: 1.08 g (4.12 mmol, **86%**) eines farblosen Öls.



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 9.76 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H, H-9), 8.06–8.02 (m, 2H, H-12), 7.57–7.53 (m, 1H, H-14), 7.46–7.41 (m, 2H, H-13), 4.31 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, H-1), 2.42 (td, $J = 7.4$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 2H, H-8), 1.76 (qui, $J = 6.7$ Hz, 2H, H-2), 1.63 (qui, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-7), 1.48–1.40 (m, 2H, H-3), 1.39–1.30 (m, 6H, H-4, H-5, H-6).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 202.9 (C-9), 166.8 (C-10), 132.9 (C-14), 130.6 (C-11), 129.7 (2x, C-12), 128.5 (2x, C-13), 65.2 (C-1), 44.0 (C-8), 29.4, 29.2, 29.2, 28.8 (C-2, C-4, C-5, C-6), 26.1 (C-3), 22.2 (C-7).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2929, 2856, 1715, 1492, 1451, 1389, 1314, 1270, 1176, 1109, 1070, 1026, 710.

HRMS (ESI+, m/z): ber: 263.1642 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gef: 263.1641 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ber: 285.1461 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef: 285.1462 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

R_f -Wert: 0.73 (PE/EtOAc 3:1).

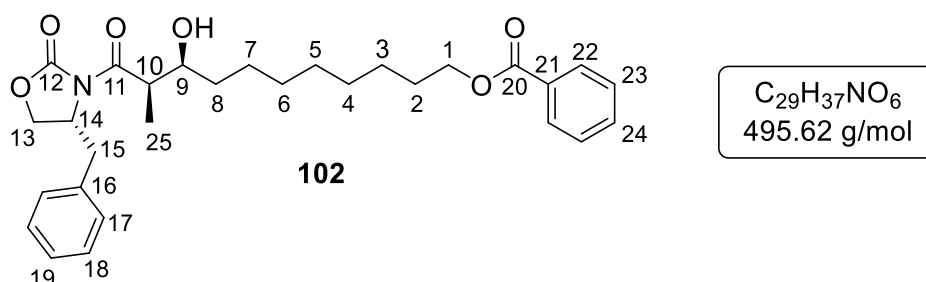
Die analytischen Daten stimmen mit denen bereits publizierter Daten überein.^[165]

Darstellung des EVANS-Aldolproduktes 102

(9S,10R)-11-((R)-4-Benzyl-2-oxooxazolidin-3-yl)-9-hydroxy-10-methyl-11-oxoundecyl-benzoat

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 3**.

Ansatzgröße: (*R*)-4-Benzyl-3-propionyloxazolidin-2-on (1.91 g, 8.20 mmol, 1.1 Äquiv., gelöst in 22 mL abs. Dichlormethan), Dibutylboryltriflat-Lösung (1 M in Dichlormethan, 8.4 mL, 8.4 mmol, 1.1 Äquiv.), Triethylamin (1.4 mL, 1.0 g, 9.9 mmol, 1.3 Äquiv.), Aldehyd **79-Bz** (1.97 g, 7.51 mmol, 1.0 Äquiv., gelöst in 11 mL abs. Dichlormethan); Quenchen: 30 mL Phosphat-Puffer (pH 6.7), 10 mL Methanol, 7.6 mL H_2O_2 (30% in H_2O), 30 Minuten; säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc 5:1–1:1); Ausbeute: 3.14 g (6.33 mmol, **84%**, *d.r.* >98:2) eines farblosen, zähflüssigen Öls.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.07–8.01 (m, 2H, H-22), 7.59–7.52 (m, 1H, H-24), 7.47–7.41 (m, 2H, H-23), 7.36–7.25 (m, 3H, H-18, H-19), 7.23–7.17 (m, 2H, H-17), 4.71 (ddt, $J = 9.4$ Hz, $J = 7.5$ Hz, $J = 3.2$ Hz, 1H, H-14), 4.31 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, H-1), 4.26–4.17 (m, 2H, H-13), 3.98–3.91 (m, 1H, H-9), 3.76 (qd, $J = 7.0$ Hz, $J = 2.6$ Hz, 1H, H-10), 3.25 (dd, $J = 13.4$ Hz, $J = 3.4$ Hz, 1H, H-15^a), 2.79 (dd, $J = 13.4$ Hz, $J = 9.4$ Hz, 1H, H-15^b), 1.76 (qui, $J = 6.7$ Hz, 2H, H-2), 1.60–1.39 (m, 5H, H-3/H-4/H-5/H-6/H-7/H-8), 1.38–1.29 (m, 7H, H-3/H-4/H-5/H-6/H-7/H-8), 1.26 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-25).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 177.8 (C-11), 166.8 (C-20), 153.2 (C-12), 135.1 (C-16), 132.9 (C-24), 130.7 (C-21), 129.7 (2x), 129.6 (2x, C-17, C-22), 129.1 (2x), 128.5 (2x, C-18, C-23), 127.6 (C-19), 71.6 (C-9), 66.3 (C-13), 65.3 (C-1), 55.2 (C-14), 42.2 (C-10), 37.9 (C-15), 33.9, 29.6, 29.6, 29.4 (C-4, C-5, C-6, C-7), 28.8 (C-2), 26.2, 26.1 (C-3, C-8), 10.5 (C-25).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3522, 2929, 2855, 1778, 1714, 1602, 1453, 1384, 1314, 1273, 1208, 1110, 1070, 1047, 972, 762, 710, 506.

HRMS (ESI+, m/z): ber: 496.2694 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gef: 496.2693 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ber: 518.2513 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef: 518.2511 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; ber: 534.2252 $[\text{M}+\text{K}]^+$, gef: 534.2237 $[\text{M}+\text{K}]^+$.

R_f -Wert: 0.25 (PE//EtOAc 3:1).

$[\alpha]^{20}_{\text{D}}$ = -18.6 (c 0.94, CHCl_3).

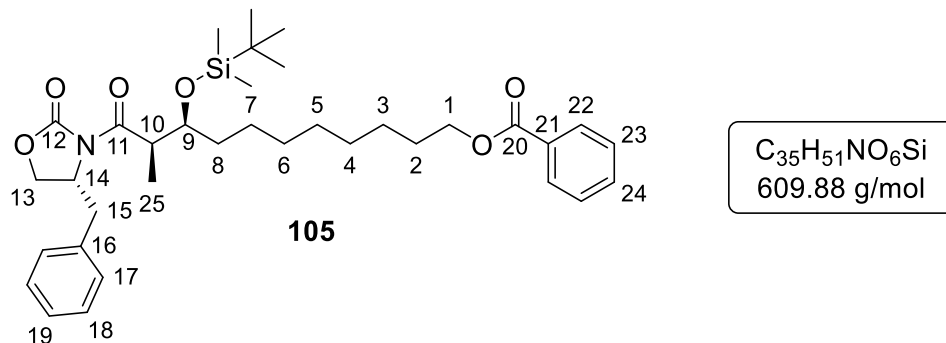
Darstellung des TBS-geschützten EVANS-Aldolproduktes 105

(9S,10R)-11-((R)-4-Benzyl-2-oxooxazolidin-3-yl)-9-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-10-methyl-11-oxoundecyl-benzoat

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 4**.

Ansatzgröße: Alkohol **102** (1.29 g, 2.60 mmol, 1.0 Äquiv.), Imidazol (944 mg, 13.9 mmol, 5.3 Äquiv.), TBS-Cl (1.64 g, 10.9 mmol, 4.2 Äquiv.), 6.0 mL Dichlormethan; Reaktionszeit: 17

Stunden; säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc 10:1); Ausbeute: 1.50 g (2.46 mmol, **95%**) eines farblosen, zähflüssigen Öls.



1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8.07–8.02 (m, 2H, H-22), 7.58–7.52 (m, 1H, H-24), 7.46–7.41 (m, 2H, H-23), 7.36–7.27 (m, 3H, H-18, H-19), 7.24–7.20 (m, 2H, H-17), 4.60 (ddt, $J = 9.6$ Hz, $J = 6.2$ Hz, $J = 3.0$ Hz, 1H, H-14), 4.31 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, H-1), 4.19–4.12 (m, 2H, H-13), 4.02–3.96 (m, 1H, H-9), 3.85 (qd, $J = 6.8$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H, H-10), 3.29 (dd, $J = 13.3$ Hz, $J = 3.0$ Hz, 1H, H-15^a), 2.76 (dd, $J = 13.3$ Hz, $J = 9.7$ Hz, 1H, H-15^b), 1.76 (qui, $J = 6.7$ Hz, 2H, H-2), 1.58–1.48 (m, 2H, H-8), 1.47–1.40 (m, 2H, H-3), 1.38–1.26 (m, 8H, H-4, H-5, H-6, H-7), 1.26 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-25), 0.88 (s, 9H, $(CH_3)_3CSi$), 0.03 (s, 3H, $(CH_3)_2Si$), –0.01 (s, 3H, $(CH_3)_2Si$).

^{13}C -NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 175.4 (C-11), 166.8 (C-20), 153.2 (C-12), 135.5 (C-16), 132.9 (C-24), 130.7 (C-21), 129.7 (2x), 129.6 (2x, C-17, C-22), 129.1 (2x), 128.5 (2x, C-18, C-23), 127.5 (C-19), 73.0 (C-9), 66.1 (C-13), 65.3 (C-1), 56.0 (C-14), 42.9 (C-10), 37.7 (C-15), 35.7 (C-8), 30.0, 29.6, 29.4, 28.9, 26.2 (C-2/C-3/C-4/C-5/C-6/C-7), 26.0 (3x, $(CH_3)_3CSi$), 25.1 (C-2/C-3/C-4/C-5/C-6/C-7), 18.2 ($(CH_3)_3CSi$), 11.5 (C-25), –4.0, –4.7 ($(CH_3)_2Si$).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2928, 2855, 1780, 1715, 1603, 1453, 1381, 1314, 1272, 1249, 1208, 1109, 1070, 1026, 968, 834, 773, 710, 506.

HRMS (ESI+, m/z): ber: 610.3558 $[M+H]^+$, gef: 610.3558 $[M+H]^+$; ber: 632.3378 $[M+Na]^+$, gef: 632.3376 $[M+Na]^+$.

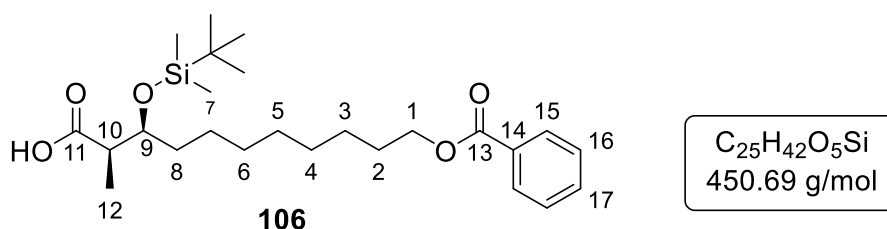
R_f -Wert: 0.34 (PE/EtOAc 10:1).

$[\alpha]^{20}_D$ = –37.0 (c 1.2, $CHCl_3$).

Abspaltung des EVANS-Auxiliars zur Darstellung der Säure 106**(2R,3S)-11-(Benzoyloxy)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylundecansäure**

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 5**.

Ansatzgröße: EVANS-Aldolprodukt **105** (640 mg, 1.05 mmol, 1.0 Äquiv.), LiOH·H₂O (525 mg, 12.5 mmol, 12 Äquiv.), H₂O₂ (30%ig in H₂O; 2.0 mL, 20 mmol, 19 Äquiv.), 8.0 mL THF/H₂O (3:1); Reaktionszeit: 27 Stunden; Quenchen: Na₂SO₃-Lösung (1.5 M, 15 mL); säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (CH₂Cl₂/MeOH 100:1–50:1); Ausbeute: 391 mg (0.867 mmol, **83%**) eines farblosen, zähflüssigen Öls.



Anmerkung: Die chemische Verschiebung des Signals für das C-11 wurde anhand des HMBC-Spektrums ermittelt.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.06–8.03 (m, 2H, H-15), 7.57–7.53 (m, 1H, H-17), 7.46–7.41 (m, 2H, H-16), 4.31 (t, J = 6.7 Hz, 2H, H-1), 3.96 (dt, J = 6.4 Hz, J = 5.0 Hz, 1H, H-9), 2.60 (qd, J = 7.0 Hz, J = 4.5 Hz, 1H, H-10), 1.76 (qui, J = 6.8 Hz, 2H, H-2), 1.55–1.20 (m, 12H, H-3, H-4, H-5, H-6, H-7, H-8), 1.13 (d, J = 7.1 Hz, 3H, H-12), 0.89 (s, 9H, (CH₃)₃CSi), 0.09 (s, 3H, (CH₃)₂Si), 0.08 (s, 3H, (CH₃)₂Si).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 178.3 (C-11), 166.8 (C-13), 132.9 (C-17), 130.7 (C-14), 129.7 (2x, C-15), 128.5 (2x, C-16), 74.0 (C-9), 65.2 (C-1), 44.5 (C-10), 33.8, 29.7, 29.5, 29.3, 28.9, 26.1 (C-2/C-3/C-4/C-5/C-6/C-7/C-8), 25.9 (3x, (CH₃)₃CSi), 25.6 (C-2/C-3/C-4/C-5/C-6/C-7/C-8), 18.1 ((CH₃)₃CSi), 11.4 (C-12), –4.2, –4.6 ((CH₃)₂Si).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{–1}] = 2928, 2855, 1705, 1462, 1411, 1271, 1108, 1069, 1026, 939, 834, 804, 774, 709, 674.

HRMS (ESI⁺, m/z): ber: 451.2874 [M+H]⁺, gef: 451.2876 [M+H]⁺; ber: 473.2694 [M+Na]⁺, gef: 473.2694 [M+Na]⁺.

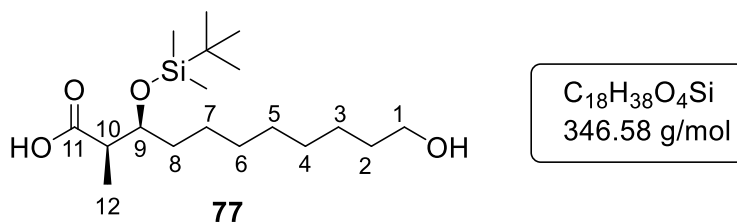
R_F-Wert: 0.81 (CH₂Cl₂/MeOH 50:1).

$[\alpha]_D^{20} = -15.0$ (c 0.20, CHCl_3).

Darstellung der Hydroxysäure 77

(2*R*,3*S*)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-11-hydroxy-2-methylundecansäure

Es wurden 352 mg (0.781 mmol, 1.0 Äquiv.) der Benzoat-geschützten Verbindung **106** in 2 mL Methanol gelöst und mit 10 mL NaOH-Lösung (5%ig) versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der pH-Wert mittels KHSO_4 auf pH 2 eingestellt und die wässrige Phase fünfmal mit 40 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 25:1 + 1% AcOH). Es wurden 221 mg (0.638 mmol, **82%**) eines farblosen, zähflüssigen Öls erhalten.



Anmerkung: Die chemische Verschiebung des Signals für das C-11 wurde anhand des HMBC-Spektrums ermittelt.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.97 (dt, $J = 5.7$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1H, H-9), 3.64 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, H-1), 2.58 (dq, $J = 6.9$ Hz, $J = 4.7$ Hz, 1H, H-10), 1.56 (qui, $J = 6.6$ Hz, 2H, H-2), 1.51–1.42 (m, 2H, H-3/H-4/H-5/H-6/H-7/H-8), 1.40–1.22 (m, 10H, H-3/H-4/H-5/H-6/H-7/H-8), 1.12 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-12), 0.89 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 0.08 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 0.07 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 178.5 (C-11), 73.9 (C-9), 63.1 (C-1), 44.5 (C-10), 34.1, 32.8, 29.7, 29.5, 29.4 (C-2/C-3/C-4/C-5/C-6/C-7/C-8), 25.9 (3x, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 25.8, 25.4 (C-3/C-4/C-5/C-6/C-7/C-8), 18.1 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 11.4 (C-12), -4.2, -4.6 ($(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2928, 2855, 1707, 1462, 1408, 1385, 1361, 1251, 1098, 1055, 1025, 1005, 939, 833, 804, 773, 667.

HRMS (ESI+, m/z): ber: 347.2612 $[M+H]^+$, gef: 347.2608 $[M+H]^+$; ber: 369.2432 $[M+Na]^+$, gef: 369.2425 $[M+Na]^+$.

R_F-Wert: 0.36 (CH₂Cl₂/MeOH 20:1).

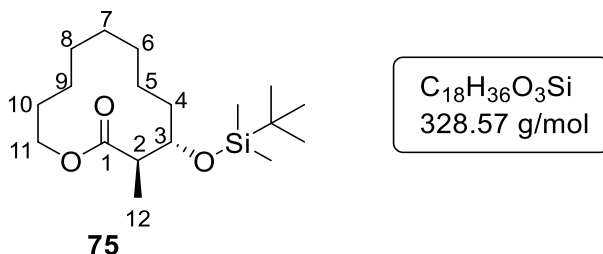
[α]²¹_D = -26.4 (c 0.33, CHCl₃).

Darstellung des Macrolactons 75

(3*R*,4*S*)-4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-methyloxacyclododecan-2-on

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift von O. MITSUNOBU *et al.*^[117,124]

Unter Stickstoff-Atmosphäre wurden 2.18 g (8.31 mmol, 11 Äquiv.) Triphenylphosphin in 100 mL abs. Toluol gelöst und langsam mit 1.7 mL (8.1 mmol, 10 Äquiv.) Diisopropylazodicarboxylat (94%ig) versetzt. Es wurde für 30 Minuten gerührt. Anschließend wurden 272 mg (0.785 mmol, 1.0 Äquiv.) der Hydroxysäure **77**, gelöst in 60 mL abs. Toluol, langsam über vier Stunden zu der Reaktionslösung getropft. Es wurde für weitere 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von 200 mL dest. Wassers beendet, die wässrige Phase fünfmal mit 50 mL Dichlormethan extrahiert, die vereinten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit 10 mL Petrolether versetzt und für 15 Stunden gekühlt. Der ausgefallene Feststoff wurde mittels Filtration entfernt und das Filtrat unter vermindertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc 50:1). Es wurden 176 mg (0.536 mmol, **68%**) eines farblosen, zähflüssigen Öls erhalten.



¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.63 (ddd, J = 11.1 Hz, J = 6.4 Hz, J = 2.3 Hz, 1H, H-11^a), 3.84–3.77 (m, 2H, H-3, H-11^b), 2.65 (dq, J = 9.7 Hz, J = 6.8 Hz, 1H, H-2), 1.82–1.73

(m, 1H, H-4/H-5/H-6/H-7/H-8/H-9/H-10), 1.65–1.40 (m, 9H, H-4/H-5/H-6/H-7/H-8/H-9/H-10), 1.34–1.25 (m, 4H, H-4/H-5/H-6/H-7/H-8/H-9/H-10), 1.19 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-12), 0.89 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 0.07 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 0.06 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 175.8 (C-1), 74.4 (C-3), 66.2 (C-11), 45.4 (C-2), 32.8, 26.8, 26.1 (C-4/C-5/C-6/C-7/C-8/C-9/C-10), 25.9 (3x, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 25.9, 24.4, 23.2, 18.5 (C-4/C-5/C-6/C-7/C-8/C-9/C-10), 18.3 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 15.9 (C-12), -4.1, -4.5 ($(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2949, 2930, 2856, 1731, 1462, 1388, 1361, 1253, 1118, 1151, 1056, 947, 906, 831, 809, 773, 689.

HRMS (ESI+, m/z): ber: 329.2506 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gef: 329.2506 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ber: 351.2326 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef: 351.2323 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

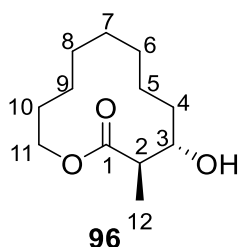
R_f -Wert: 0.34 (PE/EtOAc 50:1).

$[\alpha]_D^{20}$ = +42.2 (c 0.63, CHCl_3).

Darstellung des entschützten Macrolactons **96**

(3*R*,4*S*)-4-Hydroxy-3-methyloxacyclododecan-2-on

Es wurden 172 mg (0.524 mmol, 1.0 Äquiv.) des geschützten Macrolactons **75** in 4 mL Tetrahydrofuran gelöst und mit 1.0 mL (1.0 mmol, 1.9 Äquiv.) Tetrabutylammoniumfluorid (1 M in Tetrahydrofuran) versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc 4:1). Es wurden 106 mg (0.495 mmol, **94%**) eines farblosen Feststoffes erhalten.



$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_3$
214.31 g/mol

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.24–4.15 (m, 2H, H-11), 3.78 (ddd, J = 9.7 Hz, J = 5.7 Hz, J = 2.6 Hz, 1H, H-3), 2.53 (dq, J = 9.9 Hz, J = 6.8 Hz, 1H, H-2), 1.72–1.30 (m, 14H, H-4, H-5, H-6, H-7, H-8, H-9, H-10), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H-12).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 174.9 (C-1), 72.9 (C-3), 65.3 (C-11), 47.1 (C-2), 32.8 (C-4), 26.1 (C-10), 25.2, 24.4, 24.2, 23.1 (C-6, C-7, C-8, C-9), 20.7 (C-5), 15.1 (C-12).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3425, 2970, 2929, 2856, 1724, 1466, 1449, 1422, 1385, 1375, 1340, 1282, 1259, 1233, 1199, 1165, 1123, 1102, 1048, 1029, 1016, 989, 935, 900, 877, 814, 741, 573, 547, 526, 396.

HRMS (ESI+, m/z): ber: 237.1461 [M+Na]⁺, gef: 237.1458 [M+Na]⁺.

R_f-Wert: 0.41 (PE/EtOAc 3:1).

[α]_D²⁰ = -11.5 (c 0.20, CHCl₃).

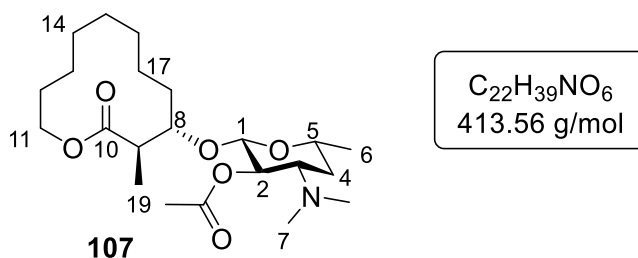
Smp.: 61–62 °C.

Darstellung des glycosylierten Macrolactons 107

(2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-4-(Dimethylamino)-6-methyl-2-(((3*R*,4*S*)-3-methyl-2-oxooxacyclododecan-4-yl)oxy)tetrahydro-2*H*-pyran-3-yl-acetat

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift von H. LUESCH *et al.*^[164]

Unter Stickstoff-Atmosphäre wurden 810 mg getreocknetes Molsieb (4Å) vorgelegt und mit 145 mg (0.469 mmol, 2.5 Äquiv.) des Thio-Donors **92**, gelöst in 12 mL abs. Dichlormethan, versetzt. Die Suspension wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde diese auf -78 °C gekühlt und es wurden 130 mg (0.578 mmol, 3.1 Äquiv.) *N*-Iodsuccinimid sowie zehn Tropfen (0.4–0.5 mmol) Trifluormethansulfonsäure zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 20 Minuten bei -78 °C gerührt und anschließend mit 40.1 mg (0.187 mmol, 1.0 Äquiv.) des Macrolactons **96** versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde langsam über fünf Stunden auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 20 Stunden gerührt. Nach dem Entfernen des Feststoffes mittels Filtration wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (CH₂Cl₂/MeOH 25:2). Es wurden 33.2 mg (80.3 µmol, **43%**, β/α >98:2) eines gelblichen, zähflüssigen Öls erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 4.83 (dd, $J = 10.5$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-2), 4.43 (ddd, $J = 10.8$ Hz, $J = 6.8$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-11^a), 4.37 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-1), 3.99–3.92 (m, 1H, H-11^b), 3.68 (dt, $J = 10.1$ Hz, $J = 3.5$ Hz, 1H, H-8), 3.53 (dq, $J = 10.7$ Hz, $J = 6.1$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 1H, H-5), 2.86–2.75 (m, 1H, H-3), 2.68 (dq, $J = 10.2$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 1H, H-9), 2.31 (s, 6H, H-7), 2.07 (s, 3H, (CO)CH₃), 1.83–1.69 (m, 2H, H-4^a, H-12^a), 1.63–1.27 (m, 14H, H-4^b, H-12^b, H-13, H-14, H-15, H-16, H-17, H-18), 1.23 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, H-6), 1.21 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-19).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 175.1 (C-10), 170.1 ((CO)CH₃), 103.3 (C-1), 82.1 (C-8), 71.1 (C-2), 69.1 (C-5), 66.0 (C-11), 63.6 (C-3), 45.1 (C-9), 40.7 (2x, C-7), 31.2, 30.8, 26.1, 25.7, 25.2, 24.9, 23.1 (C-4/C-12/C-13/C-14/C-15/C-16/C-17/C-18), 21.5 ((CO)CH₃), 21.2 (C-6), 19.6 (C-13/C-14/C-15/C-16/C-17/C-18), 15.0 (C-19).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2934, 2864, 2783, 1729, 1456, 1371, 1235, 1157, 1111, 1049, 936, 806, 752, 666, 615.

HRMS (ESI⁺, m/z): ber: 414.2850 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gef: 414.2854 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

R_f -Wert: 0.35 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 25:2).

$[\alpha]^{20}_{\text{D}}$ = +23.6 (c 0.33, CHCl_3).

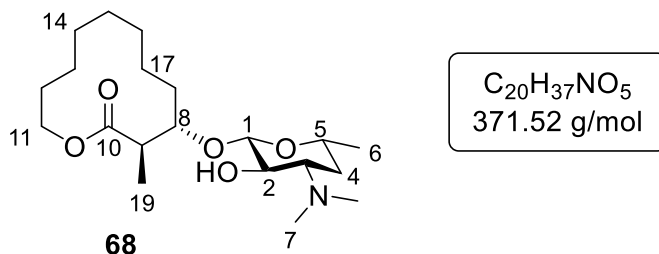
Darstellung der Zielverbindung 68

(3*R*,4*S*)-4-(((2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-4-(Dimethylamino)-3-hydroxy-6-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)-3-methyloxacyclododecan-2-on

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift von M. M. MANDOLESI *SÁ et al.*^[104]

Es wurden 31.2 mg (75.4 μmol , 1.0 Äquiv.) des glycosylierten Macrolactons **107** mit 14 mL $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{Et}_3\text{N}$ (5:1:1) versetzt und bei Raumtemperatur für 18 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt

säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (CH₂Cl₂/MeOH 25:2). Es wurden 22.6 mg (60.8 µmol, **81%**) eines farblosen, zähflüssigen Öls erhalten.



¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.33 (d, J = 7.3 Hz, 1H, H-1), 4.29 (ddd, J = 10.5 Hz, J = 7.2 Hz, J = 2.3 Hz, 1H, H-11^a), 4.12 (ddd, J = 10.5 Hz, J = 8.1 Hz, J = 2.0 Hz, 1H, H-11^b), 3.78 (dt, J = 8.7 Hz, J = 3.9 Hz, 1H, H-8), 3.55 (dq, J = 12.4 Hz, J = 6.3 Hz, J = 1.7 Hz, 1H, H-5), 3.36 (dd, J = 10.0 Hz, J = 7.4 Hz, 1H, H-2), 2.81–2.74 (m, 2H, H-3, H-9), 2.46 (s, 6H, H-7), 1.94–1.88 (m, 1H, H-4^a), 1.77–1.22 (m, 15H, H-4^b, H-12, H-13, H-14, H-15, H-16, H-17, H-18), 1.32 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H-19), 1.24 (d, J = 6.1 Hz, 3H, H-6).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 175.1 (C-10), 104.8 (C-1), 81.4 (C-8), 70.2 (C-2), 69.3 (C-5), 65.7 (C-11), 65.7 (C-3), 45.5 (C-9), 40.6 (2x, C-7), 31.4, 30.0, 26.1, 25.0, 24.9 (2x), 23.2 (C-4/C-12/C-13/C-14/C-15/C-16/C-17/C-18), 21.2 (C-6), 20.2 (C-4/C-12/C-13/C-14/C-15/C-16/C-17/C-18), 14.9 (C-19).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2933, 2864, 2788, 1726, 1458, 1381, 1338, 1239, 1157, 1110, 1073, 1046, 935, 749, 665.

HRMS (ESI⁺, m/z): ber: 372.2744 [M+H]⁺, gef: 372.2741 [M+H]⁺.

R_f-Wert: 0.10 (CH₂Cl₂/MeOH 25:2).

[α]²⁰_D = +118.5 (c 0.41, CHCl₃).

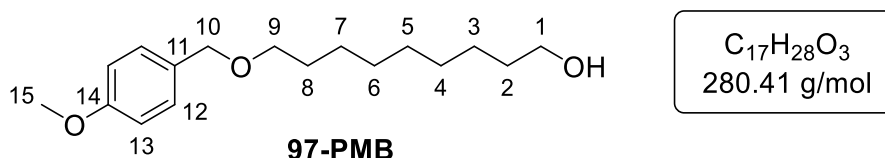
5.5.4 Spezielle Synthesen zur Darstellung des Macrolactons 69

Darstellung des PMB-geschützten 1,9-Nonandiols (97-PMB)

9-((4-Methoxybenzyl)oxy)nonan-1-ol

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift von S. P. CHAVAN *et al.*^[127]

Unter Normalatmosphäre wurden 8.27 g (51.6 mmol, 1.0 Äquiv.) 1,9-Nonandiol (**81**) in 340 mL Dichlormethan gelöst und tropfenweise mit 7.1 mL (7.9 g, 57 mmol, 1.1 Äquiv.) *para*-Methoxybenzylalkohol versetzt. Anschließend wurden 2.19 g (26% w/w) Amberlyst®-15 zugeben und das Reaktionsgemisch wurde für zwei Wochen bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wurde mittels Filtration entfernt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc 3:1). Es wurden 12.0 g (42.8 mmol, **83%**) eines farblosen Feststoffes erhalten.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.28–7.23 (m, 2H, H-12), 6.90–6.85 (m, 2H, H-13), 4.43 (s, 2H, H-10), 3.80 (s, 3H, H-15), 3.63 (t, J = 6.6 Hz, 2H, H-1), 3.43 (t, J = 6.6 Hz, 2H, H-9), 1.63–1.51 (m, 4H, H-2, H-8), 1.41–1.27 (m, 11H, H-3, H-4, H-5, H-6, H-7, OH).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 159.2 (C-14), 130.9 (C-11), 129.4 (2x, C-12), 113.9 (2x, C-13), 72.6 (C-10), 70.3 (C-9), 63.2 (C-1), 55.4 (C-15), 32.9 (C-2/C-8), 29.9, 29.7, 29.5 (2x), 26.3, 25.8 (C-3, C-4, C-5, C-6, C-7, C-2/C-8).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3386, 2926, 2853, 1612, 1586, 1512, 1463, 1361, 1301, 1245, 1173, 1094, 1034, 819, 756, 723, 582, 514.

HRMS (ESI+, m/z): ber: 303.1931 [M+Na]⁺, gef: 303.1932 [M+Na]⁺.

R_f-Wert: 0.34 (PE/EtOAc 3:1).

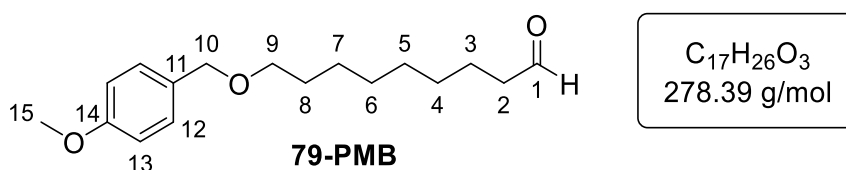
Smp.: 32–33 °C.

Die analytischen Daten stimmen mit denen bereits publizierter Daten überein.^[167]

Oxidation zu dem Aldehyd 79-PMB**9-((4-Methoxybenzyl)oxy)nonanal**

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 1**.

Ansatzgröße: Oxalylchlorid (0.25 mL, 0.37 g, 2.9 mmol, 1.5 Äquiv., gelöst in 2.0 mL abs. Dichlormethan), DMSO (0.29 mL, 0.32 g, 4.1 mmol, 2.1 Äquiv.), Alkohol **97-PMB** (0.57 g, 2.0 mmol, 1.0 Äquiv., gelöst in 2.0 mL abs. Dichlormethan), abs. Triethylamin (1.3 mL, 0.95 g, 9.4 mmol, 4.7 Äquiv.); Reaktionszeit: eine Stunde; säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc 6:1); Ausbeute: 0.46 g (1.7 mmol, **85%**) eines farblosen Öls.



¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 9.75 (t, J = 1.8 Hz, 1H, H-1), 7.27–7.24 (m, 2H, H-12), 6.89–6.86 (m, 2H, H-13), 4.42 (s, 2H, H-10), 3.80 (s, 3H, H-15), 3.43 (t, J = 6.6 Hz, 2H, H-9), 2.41 (td, J = 7.4 Hz, J = 1.8 Hz, 2H, H-2), 1.64–1.56 (m, 4H, H-3, H-8), 1.37–1.27 (m, 8H, H-4, H-5, H-6, H-7).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 203.0 (C-1), 159.2 (C-14), 130.9 (C-11), 129.3 (2x, C-12), 113.9 (2x, C-13), 72.6 (C-10), 70.3 (C-9), 55.4 (C-15), 44.0 (C-2), 29.9 (C-8), 29.4 (2x), 29.2, 26.3 (C-4, C-5, C-6, C-7), 22.2 (C-3).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2929, 2854, 2718, 1722, 1612, 1586, 1511, 1463, 1409, 1361, 1301, 1244, 1172, 1094, 1034, 819, 756, 637, 579, 515.

HRMS (ESI⁺, m/z): ber: 301.1774 [M+Na]⁺, gef: 301.1772 [M+Na]⁺.

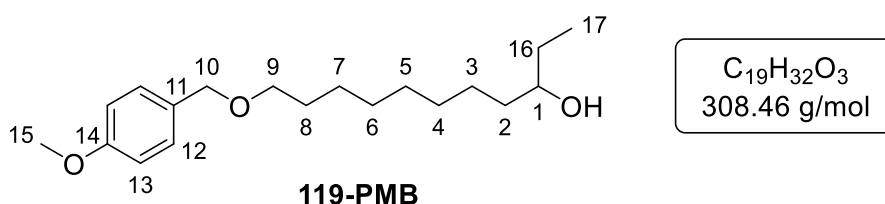
R_f-Wert: 0.58 (PE/EtOAc 4:1).

Die analytischen Daten stimmen mit denen bereits publizierter Daten überein.^[167]

Darstellung des GRIGNARD-Produkts 119-PMB**rac-11-((4-Methoxybenzyl)oxy)undecan-3-ol**

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 410 mg (1.47 mmol, 1.0 Äquiv.) des Aldehyds **79-PMB** in 11 mL abs. Et₂O vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurden 1.8 mL (3.6 mmol,

2.4 Äquiv.) Ethylmagnesiumchlorid (2 M in Tetrahydrofuran) langsam zugetropft und das Reaktionsgemisch wurde für 30 Minuten bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 20 mL dest. H₂O und 15 mL HCl (2 M) beendet. Die wässrige Phase wurde fünfmal mit 15 mL Et₂O extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc 4:1). Es wurden 427 mg (1.38 mmol, **94%**) eines farblosen Öls als racemisches Gemisch erhalten.



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.29–7.23 (m, 2H, H-12), 6.89–6.85 (m, 2H, H-13), 4.43 (s, 2H, H-10), 3.80 (s, 3H, H-15), 3.54–3.48 (m, 1H, H-1), 3.43 (t, J = 6.7 Hz, 2H, H-9), 1.63–1.56 (m, 2H, H-8), 1.54–1.27 (m, 15H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, H-7, H-16, OH), 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3H, H-17).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 159.2 (C-14), 131.0 (C-11), 129.4 (2x, C-12), 113.9 (2x, C-13), 73.5 (C-1), 72.6 (C-10), 70.3 (C-9), 55.4 (C-15), 37.1, 30.3, 29.9, 29.8, 29.7, 29.6, 26.3, 25.8 (C-2, C-3, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8, C-16), 10.0 (C-17).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3404, 2926, 2853, 1613, 1586, 1512, 1462, 1362, 1301, 1245, 1172, 1096, 1035, 966, 819, 756, 577, 513.

HRMS (ESI⁺, m/z): ber: 331.2244 [M+Na]⁺, gef: 331.2242 [M+Na]⁺.

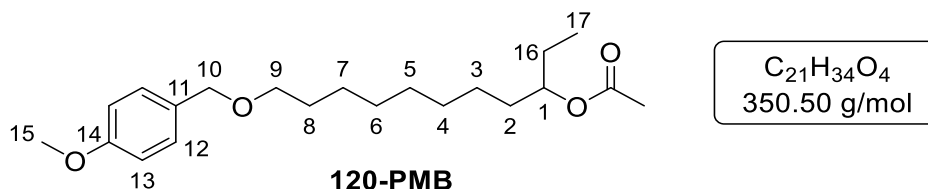
R_f-Wert: 0.34 (PE/EtOAc 4:1).

Darstellung des Acetat-geschützten GRIGNARD-Produkts 120-PMB

rac-11-((4-Methoxybenzyl)oxy)undecan-3-yl-acetat

Unter Normalatmosphäre wurden 342 mg (1.11 mmol, 1.0 Äquiv.) des Alkohols **119-PMB** in 15 mL Tetrahydrofuran gelöst und mit 1.5 mL (1.1 g, 11 mmol, 10 Äquiv.) Triethylamin sowie 0.30 mL (0.32 g, 3.2 mmol, 2.9 Äquiv.) Essigsäureanhydrid versetzt. Anschließend wurden 98.5 mg (0.806 mmol, 0.7 Äquiv.) 4-(Dimethylamino)-pyridin zugegeben. Die Reaktionslösung wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel

unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc 7:1). Es wurden 340 mg (0.970 mmol, **87%**) eines farblosen Öls als racemisches Gemisch erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.28–7.23 (m, 2H, H-12), 6.89–6.86 (m, 2H, H-13), 4.80 (tt, $J = 7.0$ Hz, $J = 5.4$ Hz, 1H, H-1), 4.43 (s, 2H, H-10), 3.80 (s, 3H, H-15), 3.42 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, H-9), 2.04 (s, 3H, $(\text{CO})\text{CH}_3$), 1.64–1.49 (m, 6H, H-2, H-8, H-16), 1.36–1.23 (m, 10H, H-3, H-4, H-5, H-6, H-7), 0.87 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, H-17).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 171.1 ($(\text{CO})\text{CH}_3$), 159.2 (C-14), 130.9 (C-11), 129.4 (2x, C-12), 113.9 (2x, C-13), 75.7 (C-1), 72.6 (C-10), 70.3 (C-9), 55.4 (C-15), 33.7, 29.9, 29.6 (2x), 29.5, 27.1, 26.3, 25.4 (C-2, C-3, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8, C-16), 21.4 ($(\text{CO})\text{CH}_3$), 9.7 (C-17).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2930, 2854, 1732, 1613, 1586, 1513, 1463, 1370, 1301, 1240, 1172, 1097, 1034, 957, 820, 756, 607, 514.

HRMS (ESI+, m/z): ber: 373.2349 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef: 373.2351 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

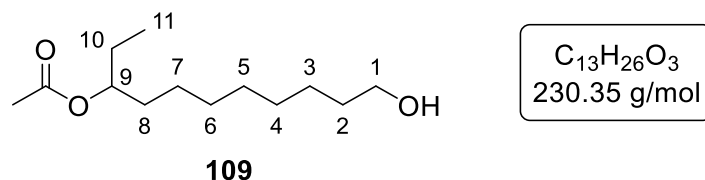
R_f -Wert: 0.64 (PE/EtOAc 4:1).

Entfernung der PMB-Schutzgruppe zur Darstellung des Alkohols 109

rac-11-Hydroxyundecan-3-yl-acetat

Unter Normalatmosphäre wurden 267 mg (0.762 mmol, 1.0 Äquiv.) des PMB-geschützten Alkohols **120-PMB** in 14 mL $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ (6:1) gelöst und mit 345 mg (1.52 mmol, 2.0 Äquiv.) DDQ versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 50 mg Na_2SO_3 zugegeben sowie 20 mL einer ges. NaHCO_3 -Lösung. Es wurde fünfmal mit 15 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc 4:1). Es wurden

167 mg (0.725 mmol, **95%**) eines farblosen, zähflüssigen Öls als racemisches Gemisch erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 4.80 (tt, $J = 7.0$ Hz, $J = 5.4$ Hz, 1H, H-9), 3.63 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, H-1), 2.04 (s, 3H, $(\text{CO})\text{CH}_3$), 1.60–1.47 (m, 6H, H-2, H-8, H-10), 1.36–1.24 (m, 10H, H-3, H-4, H-5, H-6, H-7), 0.87 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, H-11).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 171.2 ($(\text{CO})\text{CH}_3$), 75.7 (C-9), 63.2 (C-1), 33.7, 32.9, 29.6 (2x), 29.4, 27.1, 25.8, 25.4 (C-2, C-3, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8, C-10), 21.4 ($(\text{CO})\text{CH}_3$), 9.7 (C-11).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3393, 2927, 2855, 1735, 1461, 1373, 1240, 1113, 1019, 958, 890, 723, 608.

HRMS (ESI+, m/z): ber: 253.1774 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef: 253.1761 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

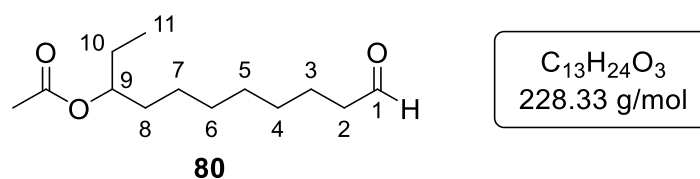
R_f -Wert: 0.21 (PE/EtOAc 4:1).

Oxidation zu dem Aldehyd 80

rac-11-Oxoundecan-3-yl-acetat

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 1**.

Ansatzgröße: Oxalylchlorid (0.42 mL, 0.62 g, 4.9 mmol, 1.4 Äquiv., gelöst in 11 mL abs. Dichlormethan), DMSO (0.52 mL, 0.57 g, 7.3 mmol, 2.1 Äquiv.), Alkohol **109** (0.80 g, 3.5 mmol, 1.0 Äquiv., gelöst in 5.5 mL abs. Dichlormethan), abs. Triethylamin (2.1 mL, 1.5 g, 15 mmol, 4.3 Äquiv.); Reaktionszeit: drei Stunden; säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc 3:1); Ausbeute: 0.69 g (3.0 mmol, **86%**) eines farblosen Öls als racemisches Gemisch.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 9.75 (t, J = 1.8 Hz, 1H, H-1), 4.79 (tt, J = 6.7 Hz, J = 5.7 Hz, 1H, H-9), 2.41 (td, J = 7.4 Hz, J = 1.9 Hz, 2H, H-2), 2.03 (s, 3H, (CO) $\underline{\text{CH}}_3$), 1.65–1.46 (m, 6H, H-3, H-8, H-10), 1.34–1.23 (m, 8H, H-4, H-5, H-6, H-7), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 3H, H-11).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 203.0 (C-1), 171.2 (($\underline{\text{C}}$ O) CH_3), 75.6 (C-9), 44.0 (C-2), 33.7, 29.4 (2x), 29.2, 27.1, 25.4, 22.2 (C-3, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8, C-10), 21.4 ((CO) $\underline{\text{C}}$ H₃), 9.7 (C-11).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2930, 2857, 2718, 1726, 1461, 1372, 1240, 1114, 1019, 957, 890, 608.

HRMS (ESI+, m/z): ber: 251.1618 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef: 251.1616 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

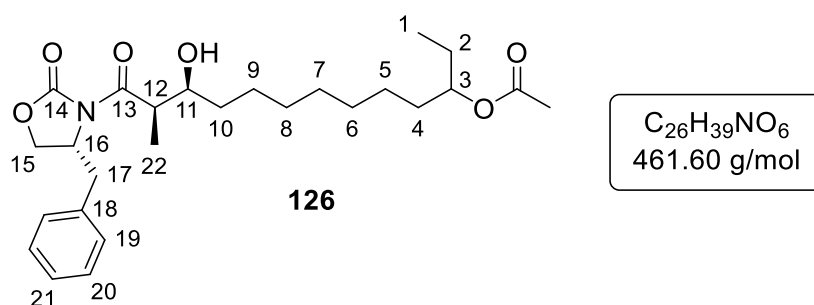
R_f -Wert: 0.86 (PE/EtOAc 2:1).

Darstellung des EVANS-Aldolproduktes 126

(11S,12R)-13-((R)-4-Benzyl-2-oxooxazolidin-3-yl)-11-hydroxy-12-methyl-13-oxotridecan-3-yl-acetat

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 3**.

Ansatzgröße: (*R*)-4-Benzyl-3-propionyloxazolidin-2-on (949 mg, 4.07 mmol, 1.1 Äquiv., gelöst in 11 mL abs. Dichlormethan), Dibutylboryltriflat-Lösung (1 M in Dichlormethan, 4.1 mL, 4.1 mmol, 1.1 Äquiv.), Triethylamin (0.70 mL, 0.51 g, 5.0 mmol, 1.4 Äquiv.), Aldehyd **80** (844 mg, 3.70 mmol, 1.0 Äquiv., gelöst in 5.5 mL abs. Dichlormethan); Quenchen: 15 mL Phosphat-Puffer (pH 6.7), 5.0 mL Methanol, 3.5 mL H_2O_2 (30% in H_2O), 30 Minuten; säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc 3:1–2:1); Ausbeute: 1.48 g (3.21 mmol, **87%**, *d.r.* >98:2 bezogen auf die neu generierten Stereozentren) eines farblosen, zähflüssigen Öls. Das Produkt wurde als Gemisch von zwei Diastereomeren erhalten.



Anmerkung: Eine Signalaufspaltung der diastereomeren Verbindungen konnte aufgrund der räumlichen Distanz des undefinierten Stereozentrums zu den definierten Stereozentren nicht beobachtet werden.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.35–7.31 (m, 2H, H-20), 7.29–7.27 (m, 1H, H-21), 7.22–7.18 (m, 2H, H-19), 4.79 (tt, $J = 6.9$ Hz, $J = 5.7$ Hz, 1H, H-3), 4.73–4.68 (m, 1H, H-16), 4.22 (dd, $J = 8.8$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-15^a), 4.18 (dd, $J = 9.0$ Hz, $J = 2.6$ Hz, 1H, H-15^b), 3.93 (ddd, $J = 8.6$ Hz, $J = 4.4$ Hz, $J = 2.6$ Hz, 1H, H-11), 3.75 (qd, $J = 7.0$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1H, H-12), 3.24 (dd, $J = 13.4$ Hz, $J = 3.1$ Hz, 1H, H-17^a), 2.79 (dd, $J = 13.4$ Hz, $J = 9.4$ Hz, 1H, H-17^b), 2.03 (s, 3H, (CO)CH₃), 1.60–1.45 (m, 6H, H-2, H-4, H-10^a, H-5/H-6/H-7/H-8/H-9), 1.42–1.36 (m, 1H, H-10^b), 1.33–1.22 (m, 9H, H-5/H-6/H-7/H-8/H-9), 1.25 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-22), 0.87 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H-1).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 177.7 (C-13), 171.1 ((CO)CH₃), 153.1 (C-14), 135.2 (C-18), 129.5 (2x, C-19), 129.1 (2x, C-20), 127.5 (C-21), 75.6 (C-3), 71.6 (C-11), 66.3 (C-15), 55.2 (C-16), 42.2 (C-12), 37.9 (C-17), 33.9, 33.7, 29.6, 29.5 (2x), 27.1, 26.1, 25.4 (C-2, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8, C-9, C-10), 21.4 ((CO)CH₃), 10.5 (C-22), 9.7 (C-1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3516, 2930, 2856, 1778, 1730, 1697, 1455, 1374, 1238, 1208, 1110, 1045, 1016, 969, 762, 749, 701, 506.

HRMS (ESI⁺, m/z): ber: 462.2850 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gef: 462.2850 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ber: 484.2670 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef: 484.2671 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

R_f-Wert: 0.35 (PE/EtOAc 2:1).

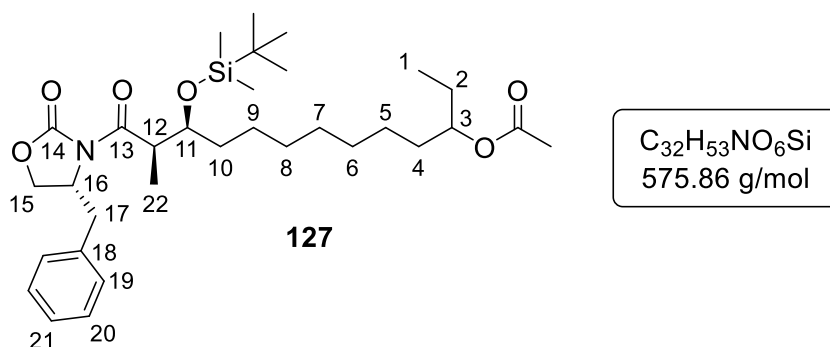
$[\alpha]^{20}_{\text{D}}$ = -36.6 (c 0.92, CHCl_3).

Darstellung des TBS-geschützten EVANS-Aldolproduktes 127

(11S,12R)-13-((R)-4-Benzyl-2-oxooxazolidin-3-yl)-11-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-12-methyl-13-oxotridecan-3-yl-acetat

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 4**.

Ansatzgröße: Alkohol **126** (1.48 g, 3.21 mmol, 1.0 Äquiv.), Imidazol (1.09 g, 16.0 mmol, 5.0 Äquiv.), TBS-Cl (1.68 g, 11.1 mmol, 3.5 Äquiv.), 10 mL Dichlormethan; Reaktionszeit: drei Tage; säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc 4:1); Ausbeute: 1.75 g (3.04 mmol, **95%**) eines farblosen, zähflüssigen Öls. Das Produkt wurde als Gemisch von zwei Diastereomeren erhalten.



Anmerkung: Eine Signalaufspaltung der diastereomeren Verbindungen konnte aufgrund der räumlichen Distanz des undefinierten Stereozentrums zu den definierten Stereozentren nicht beobachtet werden.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.35–7.31 (m, 2H, H-20), 7.29–7.27 (m, 1H, H-21), 7.23–7.20 (m, 2H, H-19), 4.79 (tt, $J = 6.9$ Hz, $J = 5.5$ Hz, 1H, H-3), 4.60 (ddt, $J = 9.7$ Hz, $J = 6.4$ Hz, $J = 3.1$ Hz, 1H, H-16), 4.19–4.12 (m, 2H, H-15), 3.99 (td, $J = 5.9$ Hz, $J = 4.7$ Hz, 1H, H-11), 3.85 (qd, $J = 6.8$ Hz, $J = 4.8$ Hz, 1H, H-12), 3.29 (dd, $J = 13.3$ Hz, $J = 3.2$ Hz, 1H, H-17^a), 2.77 (dd, $J = 13.3$ Hz, $J = 9.6$ Hz, 1H, H-17^b), 2.04 (s, 3H, (CO)CH₃), 1.62–1.48 (m, 6H, H-2, H-4, H-10), 1.34–1.23 (m, 10H, H-5, H-6, H-7, H-8, H-9), 1.20 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-22), 0.90–0.85 (m, 12H, H-1, (CH₃)₃CSi), 0.03 (s, 3H, (CH₃)₂Si), -0.01 (s, 3H, (CH₃)₂Si).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 175.4 (C-13), 171.1 ((CO)CH₃), 153.2 (C-14), 135.6 (C-18), 129.6 (2x, C-19), 129.1 (2x, C-20), 127.5 (C-21), 75.7 (C-3), 73.0 (C-11), 66.1 (C-15), 56.0 (C-16), 43.0 (C-12), 37.8 (C-17), 35.7, 33.7, 30.0, 29.6 (2x), 27.1 (C-2/C-4/C-5/C-6/C-7/C-8/C-9/C-10), 26.0 (3x, (CH₃)₃CSi), 25.5, 25.1 (C-2/C-4/C-5/C-6/

C-7/C-8/C-9/C-10), 21.4 ((CO)CH₃), 18.2 ((CH₃)₃CSi), 11.6 (C-22), 9.7 (C-1), -3.4, -4.7 ((CH₃)₂Si).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2929, 2856, 1781, 1732, 1703, 1498, 1461, 1379, 1350, 1241, 1208, 1194, 1106, 1074, 1045, 1017, 968, 835, 795, 774, 748, 701, 666, 573, 506.

HRMS (ESI+, m/z): ber: 576.3715 [M+H]⁺, gef: 576.3718 [M+H]⁺, ber: 598.3534 [M+Na]⁺, gef: 598.3532 [M+Na]⁺.

R_F-Wert: 0.71 (PE/EtOAc 4:1).

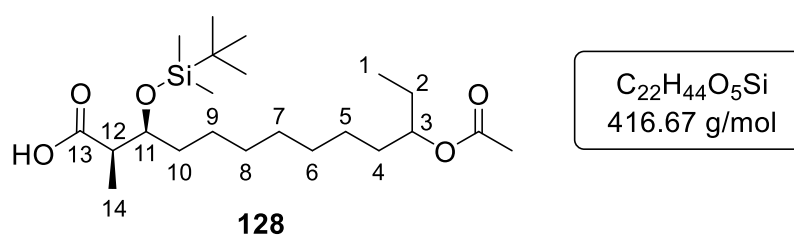
[α]²⁰_D = -36.4 (c 0.50, CHCl₃).

Abspaltung des EVANS-Auxiliars zur Darstellung der Säure **128**

(2*R*,3*S*)-11-Acetoxy-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyltridecansäure

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 5**.

Ansatzgröße: EVANS-Aldolprodukt **127** (1.62 g, 2.81 mmol, 1.0 Äquiv.), LiOH·H₂O (1.58 g, 37.7 mmol, 13 Äquiv.), H₂O₂ (30%ig in H₂O; 6.1 mL, 60 mmol, 21 Äquiv.), 24 mL THF/H₂O (3:1); Reaktionszeit: 23 Stunden; Quenchen: Na₂SO₃-Lösung (1.5 M, 24 mL); säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (CH₂Cl₂/MeOH 50:1 + 1% AcOH); Ausbeute: 1.07 g (2.57 mmol, **91%**) eines farblosen, zähflüssigen Öls. Das Produkt wurde als Gemisch von zwei Diastereomeren erhalten.



Anmerkung: Eine Signalaufspaltung der diastereomeren Verbindungen konnte aufgrund der räumlichen Distanz des undefinierten Stereozentrums zu den definierten Stereozentren nicht beobachtet werden. Die chemische Verschiebung des Signals für das C-13 wurde anhand des HMBC-Spektrums ermittelt.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.80 (tt, $J = 6.9$ Hz, $J = 5.5$ Hz, 1H, H-3), 3.96 (td, $J = 6.7$ Hz, $J = 5.3$ Hz, 1H, H-11), 2.59 (qd, $J = 7.0$ Hz, $J = 4.4$ Hz, 1H, H-12), 2.04 (s, 3H, (CO)CH₃), 1.60–1.36 (m, 7H, H-2, H-4, H-10, H-5/H-6/H-7/H-8/H-9), 1.31–1.22 (m, 9H, H-5/H-6/H-7/H-8/H-9), 1.12 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-14), 0.89 (s, 9H, H-1, (CH₃)₃CSi), 0.87 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H-1), 0.09 (s, 3H, (CH₃)₂Si), 0.08 (s, 3H, (CH₃)₂Si).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 178.7 (C-13), 171.2 ((CO)CH₃), 75.7 (C-3), 74.0 (C-11), 44.5 (C-12), 33.9, 33.7, 29.7, 29.6, 29.5, 27.1 (C-2/C-4/C-5/C-6/C-7/C-8/C-9/C-10), 25.9 (3x, (CH₃)₃CSi), 25.5, 25.4 (C-2/C-4/C-5/C-6/C-7/C-8/C-9/C-10), 21.4 ((CO)CH₃), 18.1 ((CH₃)₃CSi), 11.4 (C-14), 9.7 (C-1), -4.2, -4.6 ((CH₃)₂Si).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2929, 2856, 1734, 1706, 1462, 1413, 1373, 1241, 1098, 1020, 956, 834, 804, 774, 667, 608, 425.

HRMS (ESI+, m/z): ber: 417.3031 [M+H]⁺, gef: 417.3028 [M+H]⁺, ber: 439.2850 [M+Na]⁺, gef: 439.2865 [M+Na]⁺.

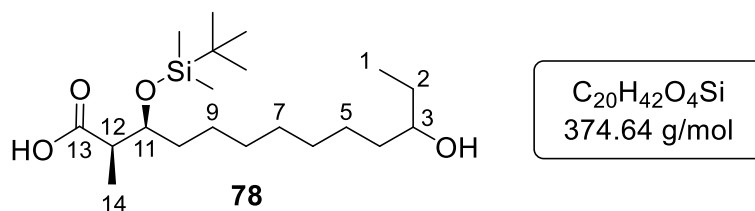
R_f-Wert: 0.80 (CH₂Cl₂/MeOH 25:1).

[α]²⁰_D = -22.2 (c 0.50, CHCl₃).

Darstellung der Hydroxysäure 78

(2*R*,3*S*)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-11-hydroxy-2-methyltridecansäure

Es wurden 1.04 g (2.50 mmol, 1.0 Äquiv.) der Säure **128** in 5.0 mL Methanol gelöst und mit 15 mL NaOH (2 N in H₂O) versetzt. Die Reaktionslösung wurde für drei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der pH-Wert mittels KHSO₄ auf pH 2 eingestellt und die wässrige Phase fünfmal mit 20 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (CH₂Cl₂/MeOH 25:1). Es wurden 870 mg (2.32 mmol, **93%**) eines farblosen, zähflüssigen Öls erhalten. Das Produkt wurde als Gemisch von zwei Diastereomeren erhalten.



Anmerkung: Eine Signalaufspaltung der diastereomeren Verbindungen konnte aufgrund der räumlichen Distanz des undefinierten Stereozentrums zu den definierten Stereozentren nicht beobachtet werden. Die chemische Verschiebung des Signals für das C-13 wurde anhand des HMBC-Spektrums ermittelt.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 3.96 (dt, $J = 6.6$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H, H-11), 3.55–3.50 (m, 1H, H-3), 2.59 (qd, $J = 7.0$ Hz, $J = 4.6$ Hz, 1H, H-12), 1.56–1.37 (m, 8H, H-2, H-4, H-10, H-5/H-6/H-7/H-8/H-9), 1.34–1.23 (m, 8H, H-5/H-6/H-7/H-8/H-9), 1.13 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-14), 0.94 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, H-1), 0.89 (s, 9H, $(CH_3)_3CSi$), 0.09 (s, 3H, $(CH_3)_2Si$), 0.08 (s, 3H, $(CH_3)_2Si$).

^{13}C -NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 178.2 (C-13), 74.0 (C-11), 73.5 (C-3), 44.6 (C-12), 37.0, 33.9, 30.3, 29.7, 29.6 (C-2/C-4/C-5/C-6/C-7/C-8/C-9/C-10), 25.9 (3x, $(CH_3)_3CSi$), 25.7 (2x), 25.5 (C-2/C-4/C-5/C-6/C-7/C-8/C-9/C-10), 18.1 ($(CH_3)_3CSi$), 11.5 (C-14), 10.0 (C-1), -4.2, -4.6 ($(CH_3)_2Si$).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2928, 2855, 1707, 1462, 1408, 1384, 1361, 1251, 1098, 1046, 1021, 1005, 960, 939, 834, 805, 773, 667.

HRMS (ESI+, m/z): ber: 375.2925 $[M+H]^+$, gef: 375.2924 $[M+H]^+$, ber: 397.2745 $[M+Na]^+$, gef: 397.2738 $[M+Na]^+$.

R_f -Wert: 0.42 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 25:1).

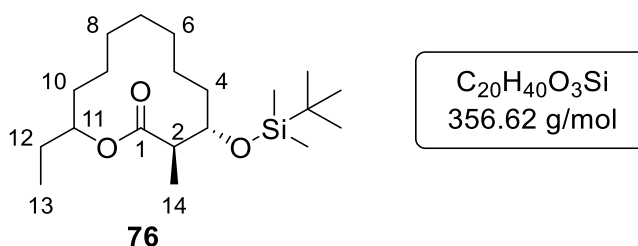
$[\alpha]^{18}_D$ = -19.1 (c 0.54, $CHCl_3$).

Darstellung des Macrolactons 76

(3*R*,4*S*)-4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-12-ethyl-3-methyloxacyclododecan-2-on

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift von O. MITSUNOBU *et al.*^[117,124]

Unter Stickstoff-Atmosphäre wurden 375 mg (1.43 mmol, 10 Äquiv.) Triphenylphosphin in 20 mL abs. Toluol gelöst und mit 0.30 mL (1.4 mmol, 10 Äquiv.) Diisopropylazodicarboxylat (94%ig) versetzt. Es wurde für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend wurden 51.3 mg (0.137 mmol, 1.0 Äquiv.) der Hydroxysäure **78**, gelöst in 12 mL abs. Toluol, langsam zu der Reaktionslösung getropft (Spritzenpumpe: 0.066 mL/Min, 0.75 μ mol/Min). Die Reaktionslösung für weitere 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurden 30 mL dest. H₂O zugegeben und die wässrige Phase fünfmal mit 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das überschüssige Triphenylphosphin sowie das entstandene Triphenylphosphinoxid wurden größtenteils durch eine Fällung mit Petrolether entfernt. Dazu wurde das Produkt mit 10 mL Petrolether versetzt und gekühlt. Der entstandene Feststoff wurde mittels Filtration entfernt, wobei gründlich mit Petrolether nachgespült wurde. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Dieser Vorgang wurde ein zweites Mal wiederholt. Schließlich wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc 50:1). Es wurden 36.9 mg (0.103 mmol, **75%**) eines farblosen, zähflüssigen Öls erhalten. Es handelt sich dabei um ein Diastereomerengemisch im Verhältnis 1:1 (mittels ¹H-NMR bestimmt).



Anmerkung: Aufgrund von Signalüberlagerungen ist eine separate Auswertung beider Diastereomere nicht möglich. Für eine bessere Übersicht werden in der NMR-Auswertung zwar alle Signale aufgezählt, die Integrale im ¹H-NMR-Spektrum jedoch nur auf ein Isomer bezogen. Eine Differenzierung zwischen den Diastereomeren kann nur teilweise

vorgenommen werden. Wenn eine Signalaufspaltung zu beobachten ist, werden die entsprechenden Signale eines Diastereomers mit (*) gekennzeichnet, sofern dies ersichtlich ist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 4.96–4.85 (m, 1H, H-11), 3.85–3.76 (m, 1H, H-3), 2.65 (dq, $J = 9.7$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 0.5H, H-2), 2.41* (dq, $J = 9.6$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 0.5H, H-2), 1.88–1.41 (m, 10H, H-4, H-10, H-12, H-5/H-6/H-7/H-8/H-9), 1.38–1.24 (m, 6H, H-5/H-6/H-7/H-8/H-9), 1.21* (d, $J = 6.9$ Hz, 1.5H, H-14), 1.19 (d, $J = 6.8$ Hz, 1.5H, H-14), 0.91–0.86 (m, 12H, H-13, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 0.09 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 0.06 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 176.0, 174.9 (C-1), 76.0, 74.7 (C-11), 74.5, 72.3 (C-3), 50.4*, 45.3 (C-2), 34.9, 32.7 (C-4), 29.6, 29.2, 26.3 (C-5/C-6/C-7/C-8/C-9/C-10/C-12), 26.2 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 26.0 (C-5/C-6/C-7/C-8/C-9/C-10/C-12), 26.0 (3x, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 25.2, 24.8, 23.4, 23.1 (2x), 22.9, 22.8, 19.0, 18.5 (C-5/C-6/C-7/C-8/C-9/C-10/C-12), 18.4, 18.2 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 16.4, 16.1 (C-14), 10.3, 10.1 (C-13), -3.5, -3.6, -4.2, -4.7 ($(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2930, 2857, 1727, 1462, 1372, 1361, 1342, 1250, 1208, 1174, 1105, 1059, 1039, 1006, 987, 962, 938, 912, 832, 773, 733, 695, 674, 400.

HRMS (ESI+, m/z): ber: 357.2819 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gef: 357.2818 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ber: 379.2639 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef: 379.2637 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

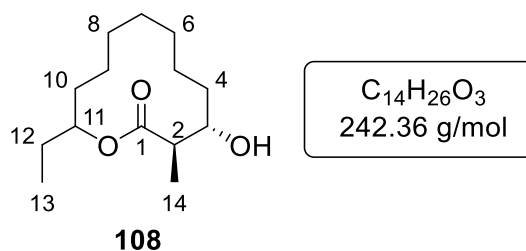
R_f -Wert: 0.49 und 0.53 (PE/EtOAc 50:1).

$[\alpha]^{20}_{\text{D}}$ = +19.4 (c 0.35, CHCl_3).

Darstellung des entschützten Macrolactons 108

(3*R*,4*S*)-12-Ethyl-4-hydroxy-3-methyloxacyclododecan-2-on

Es wurden 158 mg (0.443 mmol, 1.0 Äquiv.) des Silyl-geschützten Macrolactons **76** in 4.0 mL Tetrahydrofuran gelöst und mit 0.90 mL (0.90 mmol, 2.0 Äquiv.) Tetrabutylammoniumfluorid (1 M in Tetrahydrofuran) versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 21 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc 3:1). Es wurden 104 mg (0.429 mmol, **97%**) eines farblosen, zähflüssigen Öls erhalten. Es handelt sich dabei um ein Diastereomergemisch im Verhältnis 1:1 (mittels $^1\text{H-NMR}$ bestimmt).



Anmerkung: Aufgrund von Signalüberlagerungen ist eine separate Auswertung beider Diastereomere nicht möglich. Für eine bessere Übersicht werden in der NMR-Auswertung zwar alle Signale aufgezählt, die Integrale im ^1H -NMR-Spektrum jedoch nur auf ein Isomer bezogen. Eine Differenzierung zwischen den Diastereomeren kann nur teilweise vorgenommen werden. Wenn eine Signalaufspaltung zu beobachten ist, werden die entsprechenden Signale eines Diastereomers mit () gekennzeichnet.*

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 4.97–4.89 (m, 1H, H-11), 3.83–3.72 (m, 1H, H-3), 2.61 (dq, $J = 9.7$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 1H, H-2), 2.41* (dq, $J = 9.9$ Hz, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-2), 1.86–1.25 (m, 16H, H-4, H-5, H-6, H-7, H-8, H-9, H-10, H-12), 1.31* (d, $J = 6.8$ Hz, 1.5H, H-14), 1.27 (d, $J = 6.7$ Hz, 1.5H, H-14), 0.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 1.5H, H-13), 0.88 (t, $J = 7.5$ Hz, 1.5H, H-13).

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 175.5, 174.4 (C-1), 76.3, 74.9 (C-11), 74.0, 71.5 (C-3), 49.8*, 45.3 (C-2), 33.4, 32.6, 29.7, 29.4, 26.4, 26.0, 25.9, 25.5, 25.1, 23.3, 23.1, 23.0, 22.6, 22.3, 19.1, 18.4 (C-4/C-5/C-6/C-7/C-8/C-9/C-10/C-12), 15.5, 14.9 (C-14), 10.3 (2x, C-13).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3430, 2967, 2935, 2863, 1726, 1704, 1462, 1380, 1340, 1252, 1174, 1156, 1117, 1065, 1043, 1020, 982, 955, 937, 921, 896, 870, 756, 708, 667, 552, 496, 444.

HRMS (ESI+, m/z): ber: 265.1774 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef: 265.1778 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

R_f -Wert: 0.41 (PE/EtOAc 3:1).

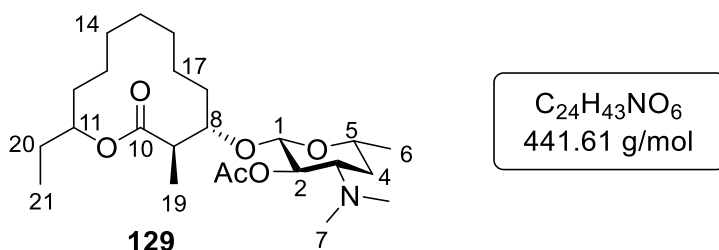
$[\alpha]^{20}_{\text{D}}$ = -22.2 (c 0.37, CHCl_3).

Darstellung des glycosylierten Macrolactons **129**

(2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-4-(Dimethylamino)-2-(((3*R*,4*S*)-12-ethyl-3-methyl-2-oxooxacyclododecan-4-yl)oxy)-6-methyltetrahydro-2*H*-pyran-3-yl-acetat

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift von H. LUESCH *et al.*^[164]

Unter Stickstoff-Atmosphäre wurden 394 mg getreocknetes Molsieb (4Å) vorgelegt und mit 65.8 mg (0.213 mmol, 1.0 Äquiv.) des Thio-Donors **92**, gelöst in 5.0 mL abs. Dichlormethan, versetzt. Es wurde für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Suspension auf -78 °C gekühlt und es wurden 55.7 mg (0.248 mmol, 1.2 Äquiv.) *N*-Iodsuccinimid sowie sieben Tropfen (0.3–0.4 mmol) Trifluormethansulfonsäure zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 30 Minuten bei -78 °C gerührt und anschließend mit 50.8 mg (0.210 mmol, 1.0 Äquiv.) des Macrolactons **108** versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 23 Stunden bei -78 °C gerührt. Anschließend wurde der Feststoff mittels Filtration entfernt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (CH₂Cl₂/MeOH 100:7). Es wurden 54.4 mg (0.123 mmol, **59%**, β/α >98:2) eines farblosen, zähflüssigen Öls erhalten. Es handelt sich dabei um ein Diastereomerengemisch im Verhältnis 2:1 (mittels ¹H-NMR bestimmt).



Anmerkung: Aufgrund von Signalüberlagerungen ist eine separate Auswertung beider Diastereomere nicht möglich. Für eine bessere Übersicht werden in der NMR-Auswertung zwar alle Signale aufgezählt, die Integrale im ¹H-NMR-Spektrum jedoch nur auf ein Isomer bezogen. Im ¹³C-NMR-Spektrum ist teilweise eine Aufspaltung der Signale für ein Kohlenstoff-Atom zu erkennen. Es werden auch hier alle Signale aufgelistet, jedoch kann nur teilweise eine Differenzierung zwischen den Diastereomeren vorgenommen werden. Das Isomer geringerer Intensität ist dabei mit () gekennzeichnet.*

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.93–4.87 (m, 1H, H-11), 4.85–4.78 (m, 1H, H-2), 4.40* (d, J = 7.6 Hz, 0.35H, H-1), 4.36 (d, J = 7.6 Hz, 0.65H, H-1), 3.71–3.64 (m, 1H, H-8), 3.57–3.48 (m, 1H, H-5), 2.77–2.68 (m, 1.65H, H-3, H-9), 2.50 (dq, J = 10.2 Hz, J = 6.9 Hz, 0.35H, H-9), 2.27 (s, 6H, H-7), 2.06* (s, 1H, (CO)CH₃), 2.05 (s, 2H, (CO)CH₃), 1.84–1.46 (m, 10H, H-12, H-18, H-20, H-13/H-14/H-15/H-16/H-17), 1.39–1.18 (m, 14H, H-4, H-6, H-19, H-13/H-14/H-15/H-16/H-17), 0.89–0.83 (m, 3H, H-21).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 175.6, 174.1* (C-10), 170.0, 170.0* ((CO)CH₃), 103.7, 102.5* (C-1), 83.2, 78.8* (C-8), 76.4, 75.0* (C-11), 71.6*, 71.2 (C-2), 69.2, 69.1* (C-5), 63.6*, 63.5 (C-3), 49.5*, 44.2 (C-9), 40.7*, 40.7 (C-7), 32.0*, 31.3, 30.8*, 30.8, 29.5, 29.4*, 26.2, 26.2, 26.0*, 25.6*, 25.0, 23.2*, 23.1, 22.8*, 22.8, 22.5*, 21.5, 21.4*, 21.2, 21.1*, 19.2, 18.6* (C-4, C-6, C-12, C-13, C-14, C-15, C-16, C-17, C-18, C-20, (CO)CH₃), 15.4, 14.9* (C-19), 10.2*, 10.2 (C-21).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2968, 2935, 2864, 2782, 1746, 1725, 1457, 1413, 1370, 1342, 1290, 1235, 1200, 1161, 1111, 1045, 981, 937, 904, 885, 871, 840, 754, 733, 666, 615, 597, 484.

HRMS (ESI+, m/z): ber: 442.3163 [M+H]⁺, gef: 442.3169 [M+H]⁺.

R_f-Wert: 0.37 und 0.40 (CH₂Cl₂/MeOH 25:2).

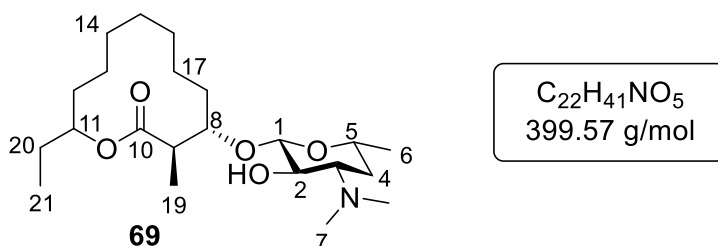
[α]²⁰_D = +16.9 (c 1.03, CHCl₃).

Darstellung der Zielverbindung 69

(3*R*,4*S*)-4-(((2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-4-(Dimethylamino)-3-hydroxy-6-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)-12-ethyl-3-methyloxacyclododecan-2-on

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift von M. M. MANDOLESI *SÁ et al.*^[104]

Es wurden 20.3 mg (46.0 μ mol, 1.0 Äquiv.) des glycosylierten Macrolactons **129** mit 7.0 mL MeOH/Et₃N/H₂O (5:1:1) versetzt und bei Raumtemperatur für 20 Stunden gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (CH₂Cl₂/MeOH 10:1). Es wurden 14.5 mg (0.0363 mmol, **79%**) eines farblosen, zähflüssigen Öls erhalten. Es handelt sich dabei um ein Diastereomerengemisch im Verhältnis 2:1 (mittels ¹H-NMR bestimmt).



Anmerkung: Aufgrund von Signalüberlagerungen ist eine separate Auswertung beider Diastereomere nicht möglich. Die Ermittlung der Protonen-Anzahl erfolgte unter Zuhilfenahme des HSQC-Spektrums, da aufgrund von Signalüberlagerungen und verschiedener Diastereomerenverhältnisse eine exakte Integration nicht möglich war. Für eine bessere Übersicht werden in der NMR-Auswertung zwar alle Signale aufgezählt, die Integrale im ^1H -NMR-Spektrum jedoch nur auf ein Isomer bezogen. Im ^{13}C -NMR-Spektrum ist teilweise eine Aufspaltung der Signale für ein Kohlenstoff-Atom zu erkennen. Es werden alle Signale aufgelistet, jedoch kann nur teilweise eine Differenzierung zwischen den Diastereomeren vorgenommen werden. Das Isomer geringerer Intensität ist dabei mit (*) gekennzeichnet.

^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 4.96–4.89 (m, 1H, H-11), 4.35* (d, $J = 7.3$ Hz, 0.35H, H-1), 4.32 (d, $J = 7.3$ Hz, 0.65H, H-1), 3.81–3.74 (m, 1H, H-8), 3.60–3.50 (m, 1H, H-5), 3.36–3.29 (m, 1H, H-2), 2.81 (dq, $J = 10.1$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 0.65H, H-9), 2.72–2.65 (m, 0.70H, H-3/H-9), 2.64–2.57 (m, 0.65H, H-3), 2.42* (s, 2.20H, H-7), 2.34 (s, 3.80H, H-7), 1.87–1.46 (m, 11H, H-12, H-18, H-20, H-13/H-14/H-15/H-16/H-17), 1.37–1.22 (m, 13H, H-4, H-6, H-19, H-13/H-14/H-15/H-16/H-17), 0.89–0.85 (m, 3H, H-21).

^{13}C -NMR (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 175.7, 174.4* (C-10), 105.8, 104.0 (C-1*), 82.8, 79.0* (C-8), 76.4, 75.2* (C-11), 70.4*, 70.3 (C-2), 69.5, 69.4* (C-5), 65.8 (C-3), 48.6*, 44.6 (C-9), 40.6*, 40.5 (C-7), 31.7, 31.7*, 29.8*, 29.7, 29.6*, 29.2*, 26.3, 26.2, 25.8*, 25.8*, 25.1, 23.2, 23.1, 23.1*, 22.8, 22.5*, 21.4, 21.2*, 19.5, 18.9* (C-4, C-6, C-12, C-13, C-14, C-15, C-16, C-17, C-18, C-20), 15.5, 14.8* (C-19), 10.2, 10.2* (C-21).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3414, 2929, 2865, 2788, 1724, 1623, 1599, 1577, 1508, 1464, 1373, 1340, 1316, 1292, 1260, 1161, 1139, 1112, 1071, 1042, 979, 935, 887, 866, 837, 750, 709, 665, 629, 542, 426.

HRMS (ESI+, m/z): ber: 400.3057 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gef: 400.3052 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

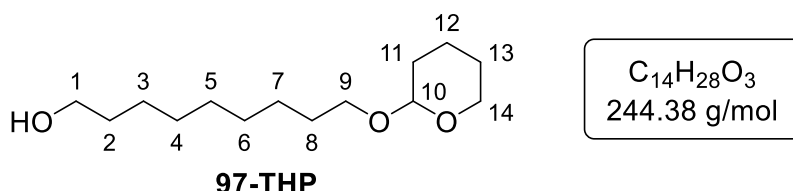
R_f -Wert: 0.16 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1).

$[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ = +10.9 (c 0.75, CHCl_3).

5.5.4.1 Alternative Route

Darstellung des THP-geschützten 1,9-Nonandiols **97-THP***rac*-9-((Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)nonan-1-ol

Unter Stickstoff-Atmosphäre wurden 15.0 g (93.6 mmol, 1.5 Äquiv.) 1,9-Nonandiol (**81**) in 180 mL abs. Dichlormethan gelöst. Anschließend wurden 5.5 mL (5.1 g, 61 mmol, 1.0 Äquiv.) DHP langsam zugetropft sowie 522 mg (2.08 mmol, 3 mol%) PPTS zugegeben. Es wurde für 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc 6:1–3:1). Es wurden 9.78 g (40.0 mmol, **66%** bezogen auf DHP) des monogeschützten Diols **97-THP** als farbloses Öl sowie 3.18 g (9.68 mmol, **32%** bezogen auf DHP) des doppelt geschützten Diols als farbloses Öl erhalten.



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.55 (dd, $J = 4.3$ Hz, $J = 2.9$ Hz, 1H, H-10), 3.85 (ddd, $J = 11.2$ Hz, $J = 7.6$ Hz, $J = 3.2$ Hz, 1H, H-14^a), 3.70 (dt, $J = 9.6$ Hz, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-9^a), 3.60 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, H-1), 3.51–3.45 (m, 1H, H-14^b), 3.36 (dt, $J = 9.6$ Hz, $J = 6.7$ Hz, 1H, H-9^b), 1.81–1.76 (m, 1H, H-12^a), 1.72–1.65 (m, 1H, H-11^a), 1.62 (bs, 1H, OH), 1.60–1.47 (m, 8H, H-2, H-8, H-11^b, H-12^b, H-13), 1.37–1.26 (m, 10H, H-3, H-4, H-5, H-6, H-7).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 98.9 (C-10), 67.8 (C-9), 63.1 (C-1), 62.4 (C-14), 32.9 (C-2/C-3), 30.9 (C-11), 29.8, 29.6, 29.5 (2x), 26.3 (C-4, C-5, C-6, C-7, C-8), 25.8 (C-2/C-3), 25.6 (C-13), 19.8 (C-12).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3421, 2925, 2853, 1742, 1441, 1352, 1323, 1260, 1200, 1136, 1120, 1076, 1060, 1021, 988, 973, 904, 868, 813, 723, 575, 428.

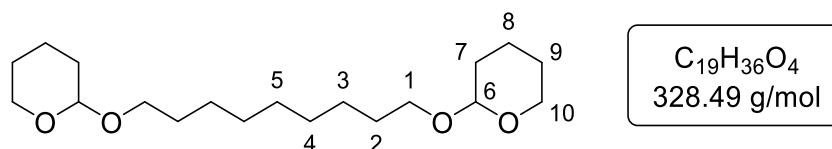
HRMS (ESI⁺, m/z): ber: 267.1931 [M+Na]⁺, gef: 267.1926 [M+Na]⁺.

R_f-Wert: 0.21 (PE/EtOAc 4:1).

Die analytischen Daten stimmen mit denen bereits publizierter Daten überein.^[168]

Analytische Daten der doppelt geschützten Verbindung

1,9-Bis((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)nonan



¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.56 (dd, J = 4.6 Hz, J = 2.9 Hz, 2H, H-6), 3.86 (ddd, J = 11.0 Hz, J = 7.6 Hz, J = 3.0 Hz, 2H, H-10^a), 3.71 (dt, J = 9.6 Hz, J = 6.9 Hz, 2H, H-1^a), 3.51–3.46 (m, 2H, H-10^b), 3.36 (dt, J = 9.6 Hz, J = 6.7 Hz, 2H, H-1^b), 1.86–1.78 (m, 2H, H-8^a), 1.73–1.67 (m, 2H, H-7^a), 1.60–1.47 (m, 12H, H-2, H-7^b, H-8^b, H-9), 1.37–1.27 (m, 10H, H-3, H-4, H-5).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 99.0 (2x, C-6), 67.8 (2x, C-1), 62.5 (2x, C-10), 30.9 (2x), 29.9 (2x, C-2/C-3/C-4/C-7/C-8/C-9), 29.7 (C-5), 29.6 (2x), 26.4 (2x), 25.6 (2x), 19.8 (2x, C-2/C-3/C-4/C-7/C-8/C-9).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2926, 2854, 1465, 1454, 1440, 1352, 1322, 1283, 1260, 1200, 1184, 1135, 1120, 1077, 1021, 973, 904, 869, 844, 814, 723, 574, 426.

HRMS (ESI+, m/z): ber: 351.2506 [M+Na]⁺, gef: 351.2505 [M+Na]⁺.

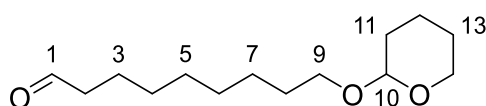
R_f-Wert: 0.79 (PE/EtOAc 4:1).

Oxidation zu dem Aldehyd 79-THP

rac-9-((Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)nonanal

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 1**.

Ansatzgröße: Oxalylchlorid (50 μ L, 74 mg, 0.58 mmol, 1.4 Äquiv., gelöst in 0.3 mL abs. Dichlormethan), DMSO (60 μ L, 66 mg, 0.84 mmol, 2.0 Äquiv.), Alkohol **97-THP** (0.10 g, 0.41 mmol, 1.0 Äquiv., gelöst in 0.3 mL abs. Dichlormethan), abs. Triethylamin (0.25 mL, 0.18 g, 1.8 mmol, 4.4 Äquiv.); Reaktionszeit: drei Stunden; säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc 4:1); Ausbeute: 72 mg (0.30 mmol, **73%**) eines farblosen Öls.

**79-THP**

$C_{14}H_{26}O_3$
242.36 g/mol

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 9.72 (t, J = 1.9 Hz, 1H, H-1), 4.53 (dd, J = 4.5 Hz, J = 2.7 Hz, 1H, H-10), 3.83 (ddd, J = 11.0 Hz, J = 7.4 Hz, J = 3.4 Hz, 1H, H-14^a), 3.68 (dt, J = 9.6 Hz, J = 6.8 Hz, 1H, H-9^a), 3.50–3.42 (m, 1H, H-14^b), 3.34 (dt, J = 9.6 Hz, J = 6.7 Hz, 1H, H-9^b), 2.38 (td, J = 7.3 Hz, J = 1.9 Hz, 2H, H-2), 1.85–1.74 (m, 1H, H-12^a), 1.71–1.44 (m, 9H, H-3, H-8, H-11, H-12^b, H-13), 1.34–1.24 (m, 8H, H-4, H-5, H-6, H-7).

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 202.9 (C-1), 98.9 (C-10), 67.7 (C-9), 62.4 (C-14), 44.0 (C-2), 30.8 (C-11), 29.8, 29.4, 29.3, 29.2, 26.2 (C-4, C-5, C-6, C-7, C-8), 25.6 (C-13), 22.1 (C-3), 19.8 (C-12).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2927, 2855, 2719, 1725, 1454, 1441, 1384, 1352, 1322, 1260, 1200, 1136, 1120, 1077, 1030, 987, 904, 868, 814, 724, 574, 427.

HRMS (ESI⁺, m/z): ber: 265.1774 $[M+Na]^+$, gef: 265.1772 $[M+Na]^+$.

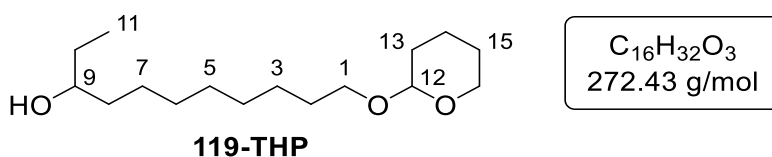
R_f -Wert: 0.71 (PE/EtOAc 4:1).

Die analytischen Daten stimmen mit denen bereits publizierter Daten überein.^[168]

Darstellung des GRIGNARD-Produkts 119-THP

11-((Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)undecan-3-ol

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 118 mg (0.487 mmol, 1.0 Äquiv.) des Aldehyds **79-THP** in 3.5 mL abs. Et_2O vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurden 0.60 mL (1.2 mmol, 2.5 Äquiv.) Ethylmagnesiumchlorid (2 M in Tetrahydrofuran) langsam zugetropft und das Reaktionsgemisch wurde für 14 Stunden bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 20 mL dest. H_2O beendet. Die wässrige Phase wurde dreimal mit 20 mL Dichlormethan extrahiert, über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc 4:1). Es wurden 101 mg (0.371 mmol, **76%**) eines farblosen Öls erhalten. Es handelt sich dabei um ein Gemisch aus vier Isomeren.



Anmerkung: Eine Signalaufspaltung der diastereomeren Verbindungen konnte aufgrund der räumlichen Distanz der stereogenen Zentren nicht beobachtet werden.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.57 (dd, J = 4.5 Hz, J = 2.8 Hz, 1H, H-12), 3.86 (ddd, J = 11.1 Hz, J = 7.6 Hz, J = 3.4 Hz, 1H, H-16^a), 3.72 (dt, J = 9.6 Hz, J = 6.9 Hz, 1H, H-1^a), 3.54–3.47 (m, 2H, H-9, H-16^b), 3.37 (dt, J = 9.6 Hz, J = 6.7 Hz, 1H, H-1^b), 1.87–1.78 (m, 1H, H-14^a), 1.74–1.69 (m, 1H, H-13^a), 1.68 (bs, 1H, OH), 1.61–1.27 (m, 20H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, H-7, H-8, H-10, H-13^b, H-14^b, H-15), 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H, H-11).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 99.0 (C-12), 73.5 (C-9), 67.8 (C-1), 62.5 (C-16), 37.1, 30.9, 30.3, 29.9, 29.8, 29.7, 29.6, 26.4, 25.8, 25.7 (C-2, C-3, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8, C-10, C-13, C-15), 19.8 (C-14), 10.0 (C-11).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3427, 2925, 2853, 1456, 1441, 1352, 1323, 1260, 1200, 1184, 1119, 1076, 1022, 988, 970, 905, 868, 812, 723, 575, 427.

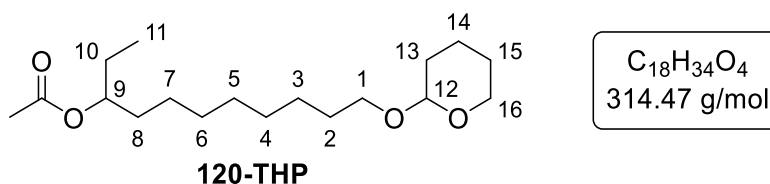
HRMS (ESI⁺, m/z): ber: 295.2244 [M+Na]⁺, gef: 295.2245 [M+Na]⁺.

R_f-Wert: 0.42 (PE/EtOAc 4:1).

Darstellung des Acetat-geschützten GRIGNARD-Produkts 120-THP

11-((Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)undecan-3-yl-acetat

Unter Normalatmosphäre wurden 580 mg (2.13 mmol, 1.0 Äquiv.) des Alkohols **119-THP** in 30 mL Tetrahydrofuran gelöst. Anschließend wurden 3.0 mL (2.2 g, 22 mmol, 10.3 Äquiv.) Triethylamin zugetropft sowie 186 mg (1.52 mmol, 0.7 Äquiv.) 4-(Dimethylamino)-pyridin zugegeben. Zuletzt wurden 0.60 mL (0.60 g, 5.9 mmol, 2.8 Äquiv.) Essigsäureanhydrid zugetropft und die Reaktionslösung für 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc 6:1). Es wurden 548 mg (1.74 mmol, **82%**) eines farblosen Öls erhalten. Es handelt sich dabei um ein Gemisch aus vier Isomeren.



Anmerkung: Eine Signalaufspaltung der diastereomeren Verbindungen konnte aufgrund der räumlichen Distanz der stereogenen Zentren nicht beobachtet werden.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 4.79 (qui, $J = 6.5$ Hz, 1H, H-9), 4.60–4.53 (m, 1H, H-12), 3.86 (ddd, $J = 11.1$ Hz, $J = 7.4$ Hz, $J = 3.3$ Hz, 1H, H-16^a), 3.72 (dt, $J = 9.5$ Hz, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-1^a), 3.53–3.46 (m, 1H, H-16^b), 3.37 (dt, $J = 9.5$ Hz, $J = 6.7$ Hz, 1H, H-1^b), 2.03 (s, 3H, ((CO)CH₃)), 1.88–1.77 (m, 1H, H-14^a), 1.71–1.65 (m, 1H, H-13^a), 1.62–1.46 (m, 10H, H-2, H-8, H-10, H-13^b, H-14^b, H-15), 1.38–1.23 (m, 10H, H-3, H-4, H-5, H-6, H-7), 0.87 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H-11).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 171.1 ((CO)CH₃), 99.0 (C-12), 75.7 (C-9), 67.8 (C-1), 62.5 (C-16), 33.7, 30.9, 29.9, 29.6, 29.6, 29.5, 27.1, 26.3, 25.6, 25.4 (C-2, C-3, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8, C-10, C-13, C-15), 21.4 ((CO)CH₃), 19.8 (C-14), 9.7 (C-11).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2929, 2855, 1735, 1463, 1440, 1371, 1353, 1323, 1239, 1201, 1135, 1120, 1077, 1021, 988, 970, 905, 869, 814, 724, 608, 427.

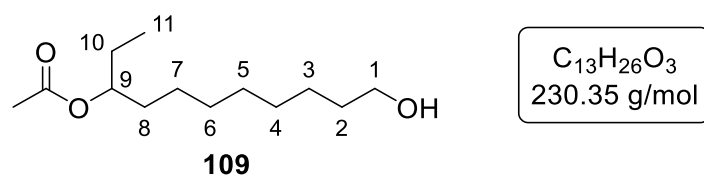
HRMS (ESI+, m/z): ber: 337.2349 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef: 337.2356 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

R_f -Wert: 0.74 (PE/EtOAc 6:1).

Darstellung des Alkohols 109

rac-11-Hydroxyundecan-3-yl-acetat

Es wurden 49.5 mg (0.157 mmol, 1.0 Äquiv.) des geschützten Alkohols **120-THP** in 2.0 mL Methanol gelöst und mit 14.9 mg (0.0593 mmol, 0.4 Äquiv.) PPTS versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 26 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel anschließend unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc 2:1). Es wurden 32.2 mg (0.140 mmol, **89%**) eines farblosen Öls als racemisches Gemisch erhalten.



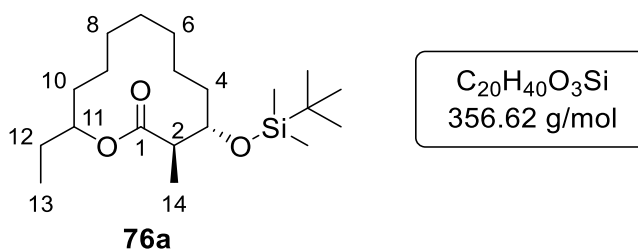
Für die analytischen Daten der Verbindung **109** siehe Seite 145.

5.5.4.2 Bestimmung der Konfiguration der Diastereomere

Es erfolgte eine säulenchromatographische Trennung der Diastereomere nach der Macrolactonisierung. Die analytischen Daten beider Isomere sowie weitere Syntheseschritte mit den jeweiligen Isomeren sind in dem folgenden Abschnitt beschrieben. Die Abkürzung F1 bezeichnet dabei das Isomer mit dem größeren Retentionsfaktor in einem Lösungsmittel-Gemisch aus Petrolether und Toluol (1:1).

Analytische Daten von F1 und weitere Syntheseschritte

(3*R*,4*S*)-4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-12-ethyl-3-methyloxacyclododecan-2-on (76a)



¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.93 (dtd, $J = 8.5$ Hz, $J = 5.7$ Hz, $J = 2.9$ Hz, 1H, H-11), 3.82 (ddd, $J = 9.8$ Hz, $J = 4.7$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 1H, H-3), 2.66 (dq, $J = 9.7$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 1H, H-2), 1.87–1.81 (m, 1H, H-10^a), 1.73–1.61 (m, 2H, H-10^b/H-12), 1.59–1.42 (m, 8H, H-4/H-5/H-6/H-7/H-8/H-9/H-10^b/H-12), 1.34–1.22 (m, 5H, H-5/H-6/H-7/H-8/H-9), 1.19 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-14), 0.90–0.86 (m, 12H, H-13, (CH₃)₃CSi), 0.06 (s, 3H, (CH₃)₂Si), 0.06 (s, 3H, (CH₃)₂Si).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 176.1 (C-1), 76.1 (C-11), 74.5 (C-3), 45.3 (C-2), 32.8, 29.2, 26.3, 26.0 (C-4/C-5/C-6/C-7/C-8/C-9/C-10/C-12), 26.0 (3x, (CH₃)₃CSi), 24.8, 23.1, 22.8, 18.5, 18.2 ((CH₃)₃CSi, C-4/C-5/C-6/C-7/C-8/C-9/C-10/C-12), 16.4 (C-14), 10.3 (C-13), -4.2, -4.7 ((CH₃)₂Si).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2927, 2855, 1727, 1462, 1375, 1254, 1174, 1116, 1058, 1005, 938, 832, 773, 693, 402.

HRMS (ESI⁺, m/z): ber: 357.2819 [M+H]⁺, gef: 357.2820 [M+H]⁺, ber: 379.2639 [M+Na]⁺, gef: 379.2645 [M+Na]⁺.

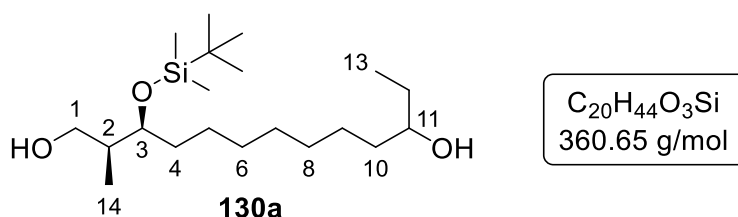
R_F-Wert: 0.59 (PE/Toluol 1:1).

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +30.4$ (c 0.49, CHCl_3).

Öffnung des Macrolactons zur Darstellung der Verbindung 130a

(2S,3S)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyltridecan-1,11-diol

Unter Stickstoff-Atmosphäre wurden 38 mg (0.11 mmol, 1.0 Äquiv.) des Macrolactons **76a** in 1 mL abs. Toluol vorgelegt und auf -78°C gekühlt. Anschließend wurden 0.13 mL (0.16 mmol, 1.5 Äquiv.) einer DIBAL-Lösung (1.2 M in Toluol) zugetropft und die Reaktionslösung wurde für eine Stunde bei -78°C gerührt. Anschließend wurden 1 mL Methanol sowie 1 mL einer gesättigten Na/K-Tartrat-Lösung zugegeben und das Reaktionsgemisch solange bei Raumtemperatur gerührt, bis sich die entstandene gelartige Masse wieder gelöst hat. Die wässrige Phase wurde fünfmal mit 5 mL EtOAc extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc 4:1). Es wurden 34 mg (0.094 mmol, **85%**) eines farblosen Öls erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.77–3.72 (m, 1H, H-3), 3.69 (dd, $J = 10.6$ Hz, $J = 8.6$ Hz, 1H, H-1^a), 3.55–3.48 (m, 2H, H-1^b, H-11), 2.00–1.90 (m, 1H, H-2), 1.57–1.36 (m, 9H, H-12, H-4/H-5H-6/H-7/H-8/H-9/H-10), 1.34–1.24 (m, 7H, H-4/H-5H-6/H-7/H-8/H-9/H-10), 0.94 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, H-13), 0.89 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 0.80 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-14), 0.09 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 0.06 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 76.0 (C-3), 73.5 (C-11), 66.2 (C-1), 39.7 (C-2), 37.1, 32.5, 30.3, 29.9, 29.8, 29.7, 26.4 (C-4/C-5/C-6/C-7/C-8/C-9/C-10/C-12), 26.0 (3x, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 25.8 (C-4/C-5/C-6/C-7/C-8/C-9/C-10/C-12), 18.2 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 12.1 (C-14), 10.0 (C-13), -4.2, -4.3 ($(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3337, 2927, 2855, 1461, 1360, 1251, 1032, 834, 772, 668.

HRMS (ESI+, m/z): ber: 383.2952 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef: 383.2950 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

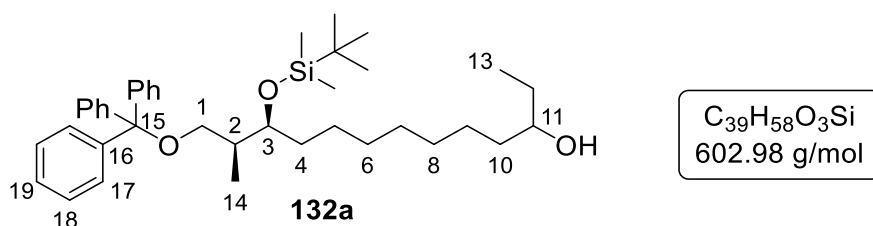
R_F-Wert: 0.23 (PE/EtOAc 4:1).

[α]²¹_D = -4.1 (c 0.54, CHCl₃).

Trityl-Schützung des primären Alkohols zur Darstellung der Verbindung **132a**

(11S,12S)-11-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-12-methyl-13-(trityloxy)tridecan-3-ol

Unter Stickstoff-Atmosphäre wurden 32 mg (0.089 mmol, 1.0 Äquiv.) des Diols **130a** in 2 mL abs. Dichlormethan vorgelegt. Anschließend wurden 0.50 mL (0.37 g, 3.6 mmol, 40 Äquiv.) abs. Triethylamin zugetropft sowie 29 mg (0.10 mmol, 1.1 Äquiv.) Trityl-Chlorid zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde für vier Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 5 mL einer ges. NaCl-Lösung gewaschen und die wässrige Phase anschließend dreimal mit 10 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc 10:1). Es wurden 22 mg (0.036 mmol, **40%**) eines farblosen Öls erhalten.



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.46–7.40 (m, 6H, H-17), 7.32–7.19 (m, 9H, H-18, H-19), 3.71–3.62 (m, 1H, H-3), 3.57–3.47 (m, 1H, H-11), 3.07 (dd, J = 8.8 Hz, J = 5.8 Hz, 1H, H-1^a), 2.95 (dd, J = 8.8 Hz, J = 7.5 Hz, 1H, H-1^b), 1.90–1.78 (m, 1H, H-2), 1.51–1.38 (m, 5H, H-12, H-4/H-5H-6/H-7/H-8/H-9/H-10), 1.33–1.19 (m, 11H, H-4/H-5H-6/H-7/H-8/H-9/H-10), 0.89–0.87 (m, 6H, H-13, H-14), 0.75 (s, 9H, (CH₃)₃CSi), -0.04 (s, 3H, (CH₃)₂Si), -0.17 (s, 3H, (CH₃)₂Si).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 144.7 (3x, C-16), 128.9 (6x), 127.8 (6x, C-17, C-18), 126.9 (3x, C-19), 86.5 (C-15), 73.5, 73.2 (C-3, C-11), 66.5 (C-1), 38.5 (C-2), 37.1, 34.6, 30.3, 29.9, 29.8 (2x, C-4/C-5/C-6/C-7/C-8/C-9/C-10/C-12), 26.0 (3x, (CH₃)₃CSi), 25.8 (2x, C-4/C-5/C-6/C-7/C-8/C-9/C-10/C-12), 18.2 ((CH₃)₃CSi), 11.8, 10.0 (C-13, C-14), -4.0, -4.6 ((CH₃)₂Si).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3354, 2926, 2854, 1597, 1490, 1462, 1448, 1378, 1360, 1317, 1250, 1218, 1087, 1034, 1004, 982, 897, 834, 772, 744, 703,, 669, 647, 632.

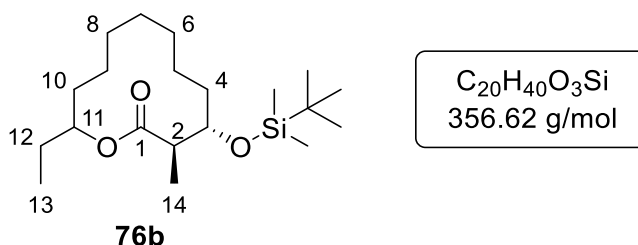
HRMS (ESI+, m/z): ber: 625.4047 [M+Na]⁺, gef: 625.4048 [M+Na]⁺.

R_F-Wert: 0.65 (PE/EtOAc 4:1).

[α]¹⁷_D = -12.3 (c 0.36, CHCl₃).

Analytische Daten von F2 und weitere Syntheseschritte

(3*R*,4*S*)-4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-12-ethyl-3-methyloxacyclododecan-2-on (76b)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.92–4.85 (m, 1H, H-11), 3.80 (ddd, J = 9.8 Hz, J = 6.9 Hz, J = 2.8 Hz, 1H, H-3), 2.42 (dq, J = 9.6 Hz, J = 6.9 Hz, 1H, H-2), 1.76–1.46 (m, 9H, H-4, H-10, H-12, H-5/H-6/H-7/H-8/H-9), 1.39–1.27 (m, 7H, H-5/H-6/H-7/H-8/H-9), 1.21 (d, J = 7.0 Hz, 3H, H-14), 0.91–0.85 (m, 12H, H-13, (CH₃)₃CSi), 0.10 (s, 3H, (CH₃)₂Si), 0.09 (s, 3H, (CH₃)₂Si).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 174.9 (C-1), 74.7 (C-11), 72.3 (C-3), 50.4 (C-2), 34.9, 29.7 (C-4/C-5/C-6/C-7/C-8/C-9/C-10/C-12), 26.2 (3x, (CH₃)₃CSi), 26.0, 25.2, 23.5, 23.1, 22.9, 19.0 (C-4/C-5/C-6/C-7/C-8/C-9/C-10/C-12), 18.4 ((CH₃)₃C $\overline{C}$ Si), 16.1 (C-14), 10.1 (C-13), -3.5, -3.6 ((CH₃)₂Si).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2930, 2857, 1729, 1462, 1246, 1077, 1031, 915, 832, 772, 672.

HRMS (ESI+, m/z): ber: 357.2819 [M+H]⁺, gef: 357.2821 [M+H]⁺, ber: 379.2639 [M+Na]⁺, gef: 379.2641 [M+Na]⁺.

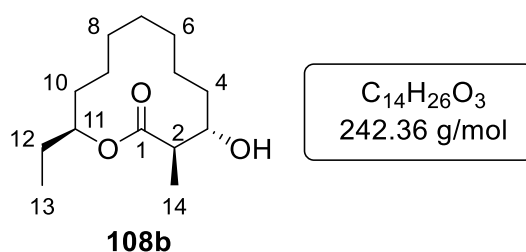
R_F-Wert: 0.34 (PE/Toluol 1:1).

[α]²⁰_D = +2.35 (c 0.34, CHCl₃).

Darstellung des entschützten Macrolactons 108b

(3R,4S,12S)-12-Ethyl-4-hydroxy-3-methyloxacyclododecan-2-on

Es wurden 101 mg (0.283 mmol, 1.0 Äquiv.) des Silyl-geschützten Macrolactons **76b** in 4.0 mL Tetrahydrofuran gelöst und mit 0.57 mL (0.57 mmol, 2.0 Äquiv.) Tetrabutylammoniumfluorid (1 M in Tetrahydrofuran) versetzt. Die Reaktionslösung wurde für vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 5 mL einer ges. NH₄Cl-Lösung zugegeben und die wässrige Phase dreimal mit 10 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc 3:1). Es wurden 58.9 mg (0.243 mmol, **86%**) eines farblosen, kristallinen Feststoffes erhalten.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.98–4.88 (m, 1H, H-11), 3.75 (dt, J = 9.8 Hz, J = 9.8 Hz, 1H, H-3), 2.40 (dq, J = 9.8 Hz, J = 6.9 Hz, 1H, H-2), 1.72–1.58 (m, 5H, H-5/H-6/H-7/H-8/H-9/H-10/H-12), 1.54–1.45 (m, 3H, H-5/H-6/H-7/H-8/H-9/H-10/H-12), 1.41–1.24 (m, 12H, H-4, H-14, H-5/H-6/H-7/H-8/H-9/OH), 0.87 (t, J = 7.4 Hz, 3H, H-13).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 174.4 (C-1), 74.9 (C-11), 71.5 (C-3), 49.7 (C-2), 33.4, 29.4, 25.9, 25.5, 23.3, 23.0, 22.3, 18.3 (C-4, C-5, C-6, C-7, C-8, C-9, C-10, C-12), 14.9 (C-14), 10.3 (C-13).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3436, 2967, 2934, 2862, 1726, 1705, 1462, 1382, 1347, 1251, 1202, 1178, 1165, 1139, 1121, 1102, 1043, 1021, 981, 904, 868, 737, 707, 553.

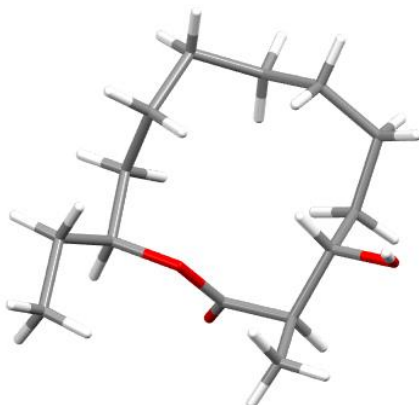
HRMS (ESI⁺, m/z): ber: 265.1774 [M+Na]⁺, gef: 265.1777 [M+Na]⁺.

R_F-Wert: 0.41 (PE/EtOAc 3:1).

[α]¹⁹_D = -36.9 (c 0.40, CHCl₃).

Smp.: 74–75 °C.

Crystal data:

Tab. 5.1: Röntgenkristallstruktur sowie Kristalldaten und Strukturverfeinerung der Verbindung **108b**.

Crystal data	
Cell	$a = 9.3131(1) \text{ \AA}; \quad \alpha = 90^\circ$ $b = 9.4763(1) \text{ \AA}; \quad \beta = 90^\circ$ $c = 15.9167(1) \text{ \AA}; \quad \gamma = 90^\circ$ $V = 1404.71(2) \text{ \AA}^3$ from 35119 reflns. Between $\theta_{\min} = 5.3920^\circ$ and $\theta_{\max} = 76.0730^\circ$
Chemical formula	$\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_3$
Z	4
M_r	242.35
Crystal system, space group	Orthorhombic, $P2_12_12_1$
Crystal size	0.25 x 0.2 x 0.16
Crystal colour, morphology	Colourless, block
$F(000)$	536
D_x	1.146 mm^{-3}
$\theta_{\min}, \theta_{\max}$	5.433, 76.684
Completeness at $\theta_{\max}$	1.00
Radiation type	$\text{Cu } K\alpha$ ($\lambda = 1.54184 \text{ \AA}$)
Temperature	100 K
μ	0.623 mm^{-1}
Diffractometer	Rigaku SuperNova
$T_{\min}, T_{\max}$	0.837, 1.000

<i>hkl</i> range	<i>h</i> : -11 → 11, <i>k</i> : -11 → 11, <i>l</i> : -19 → 20
No. of reflections	54264 measured, 2918 independent, 2871 ($I > 2\sigma(I)$)
R_{int}	0.0426
$\sin(\theta_{\text{max}})/\lambda$	0.631 Å ⁻¹
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)]$	0.0260
$wR(F^2)$	0.0672
<i>S</i>	1.043
<i>w</i>	$1/(\sigma^2(F_o^2) + (0.0412P)^2 + 0.1675P)$ with $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
$(\Delta/\sigma)_{\text{max}}$	1.043
$\Delta\rho_{\text{max}}, \Delta\rho_{\text{min}}$	0.159 e Å ³ , -0.155 e Å ³
No. of reflections	2918
No. of parameters / restraints	157 / 0
Flack parameter	0.03(4)

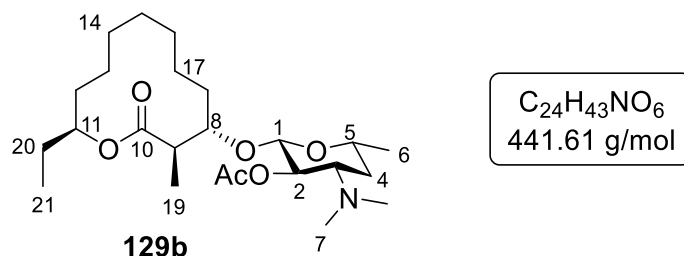
Darstellung des glycosylierten Macrolactons **129b**

(2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-4-(Dimethylamino)-2-(((3*R*,4*S*,12*S*)-12-ethyl-3-methyl-2-oxooxacyclododecan-4-yl)oxy)-6-methyltetrahydro-2*H*-pyran-3-yl acetat

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift von H. LUESCH *et al.*^[164]

Unter Stickstoff-Atmosphäre wurden 406 mg getrocknetes Molsieb (4Å) vorgelegt und mit 77.0 mg (0.249 mmol, 1.2 Äquiv.) des Thio-Donors **92**, gelöst in 5.0 mL abs. Dichlormethan, versetzt. Die Suspension wurde für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde diese auf -78 °C gekühlt und es wurden 65.0 mg (0.289 mmol, 1.4 Äquiv.) *N*-Iodsuccinimid sowie sieben Tropfen (0.3–0.4 mmol) Trifluormethansulfonsäure zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 30 Minuten bei -78 °C gerührt und anschließend mit 49.4 mg (0.204 mmol, 1.0 Äquiv.) des Macrolactons **108b** versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für zwei Stunden bei -78 °C unter Stickstoff-Atmosphäre gerührt und nachfolgend für 15 Stunden bei 0 °C. Nach dem Entfernen des Feststoffes mittels Filtration wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mehrmals säulenchromatographisch an

Kieselgel gereinigt (CH₂Cl₂/MeOH 100:7 sowie EtOAc). Es wurden 12.1 mg (27.4 μmol, **13%**, β/α >98:2) eines farblosen, zähflüssigen Öls erhalten.



Anmerkung: Die Ermittlung der chemischen Verschiebung quartärer Kohlenstoff-Atome erfolgte teilweise unter Zuhilfenahme des HMBC-Spektrums.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.92–4.83 (m, 2H, H-2, H-11), 4.43 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-1), 3.71 (ddd, *J* = 10.6 Hz, *J* = 8.9 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-8), 3.62–3.56 (m, 1H, H-5), 2.51 (dq, *J* = 10.3 Hz, *J* = 6.9 Hz, 1H, H-9), 2.42 (bs, 6H, H-7), 2.12 (s, 3H, (CO)CH₃), 1.84–1.78 (m, 1H, H-13/H-14/H-15/H-16/H-17), 1.70–1.63 (m, 3H, H-20, H-3/H-12), 1.57–1.43 (m, 7H, H-18, H-3/H-12/H-13/H-14/H-15/H-16/H-17), 1.37–1.14 (m, 14H, H-4, H-6, H-19, H-13/H-14/H-15/H-16/H-17), 0.88 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H-21).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 174.0 (C-10), 170.1 ((CO)CH₃), 101.6 (C-1), 78.8 (C-8), 75.1 (2x, C-2, C-11), 68.8 (C-5), 63.7 (C-3), 49.5 (C-9), 40.6 (C-7), 31.9, 29.4, 26.0, 25.6, 23.2, 22.8, 22.5 (C-4/C-12/C-13/C-14/C-15/C-16/C-17/C-18/C-20), 21.6 ((CO)CH₃), 21.0 (C-6/C-19), 18.8 (C-4/C-12/C-13/C-14/C-15/C-16/C-17/C-18/C-20), 14.9 (C-6/C-19), 10.3 (C-21).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2925, 2855, 1746, 1726, 1463, 1373, 1227, 1163, 1113, 1051, 1021, 981, 959, 809, 614.

HRMS (ESI⁺, *m/z*): ber: 442.3161 [M+H]⁺, gef: 442.3169 [M+H]⁺.

R_F-Wert: 0.27 (CH₂Cl₂/MeOH 100:7).

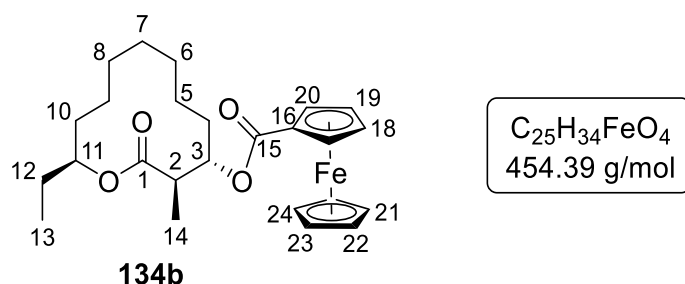
[α]¹⁷_D = +30.2 (*c* 0.50, CHCl₃).

Veresterung des Macrolactons **108b** mit Ferrocencarbonsäure (**133**) zur Darstellung des Esters **134b**

(3*R*,4*S*,12*S*)-12-Ethyl-3-methyl-2-oxooxacyclododecan-4-yl 4-ferrocenylcarboxylat

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift von M. YAMAGUCHI *et al.*^[119]

Unter Stickstoff-Atmosphäre wurden 31.3 mg (0.136 mmol, 1.1 Äquiv.) Ferrocencarbonsäure (**133**) in 3.0 mL abs. Tetrahydrofuran gelöst. Es wurden 27.1 µL (42.3 mg, 0.173 mmol, 1.4 Äquiv.) 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid sowie 27.4 µL (20.0 mg, 0.198 mmol, 1.6 Äquiv.) abs. Triethylamin zugetropft und das Reaktionsgemisch wurde für fünf Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die entstandene Suspension filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde für 30 Minuten am Hochvakuum getrocknet bevor dieser in 3 mL abs. Toluol gelöst wurde. Es wurden 25.6 mg (0.210 mmol, 1.7 Äquiv.) 4-(Dimethylamino)-pyridin sowie 29.3 mg (0.121 mmol, 1.0 Äquiv.) des Macrolactons **108b**, gelöst in 2.0 mL abs. Toluol, zugegeben und die Reaktionslösung wurde bei Raumtemperatur unter Stickstoff-Atmosphäre für 22 Stunden gerührt. Anschließend wurde mit 5 mL einer ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen und die wässrige Phase fünfmal mit 10 mL EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc 8:1). Es wurden 40.3 mg (0.0887 mmol, **73%**, **88% brsm**) eines orangenen Öls erhalten.



¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.41 (t, J = 9.9 Hz, 1H, H-3), 5.01–4.93 (m, 1H, H-11), 4.82 (bs, 2H, H-17/H-18/H-19/H-20), 4.41 (bs, 2H, H-17/H-18/H-19/H-20), 4.22 (bs, 5H, H-21, H-22, H-23, H-24, H-25), 2.67 (dq, J = 14.0 Hz, J = 7.3 Hz, 1H, H-2), 1.74–1.50 (m, 11H, H-4, H-10, H-12, H-5/H-6/H-7/H-8/H-9), 1.45–1.35 (m, 3H, H-5/H-6/H-7/H-8/H-9), 1.32–1.23 (m, 2H, H-5/H-6/H-7/H-8/H-9), 1.26 (d, J = 7.1 Hz, 3H, H-14), 0.89 (t, J = 7.5 Hz, 3H, H-13).

^{13}C -NMR (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 173.6 (C-1), 172.0 (C-15), 75.3 (C-11), 72.2 (C-3), 71.6 (C-16), 71.4 (2x), 70.4, 70.2 (C-17, C-18, C-19, C-20), 69.8 (5x, C-21, C-22, C-23, C-24, C-25), 47.9 (C-2), 31.4, 29.6, 25.9, 25.6, 23.5, 23.1, 22.2, 18.4 (C-4, C-5, C-6, C-7, C-8, C-9, C-10, C-12), 14.9 (C-14), 10.3 (C-13).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3097, 2935, 2865, 1712, 1457, 1377, 1272, 1251, 1130, 1107, 1047, 1026, 1002, 976, 955, 937, 923, 875, 822, 771, 502, 484.

HRMS (ESI+, m/z): ber: 477.1699 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef: 477.1696 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

R_f -Wert: 0.77 (PE/EtOAc 5:1).

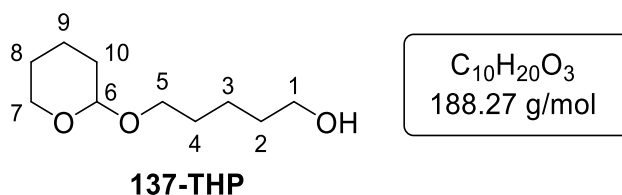
$[\alpha]^{18}_{\text{D}}$ = -7.7 (c 0.31, CHCl_3).

5.5.5 Spezielle Synthesen zur Darstellung der Macrolactone 71 bis 73

Darstellung des THP-geschützten 1,5-Pentandiols (137-THP)

rac-5-((Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)pentan-1-ol

Es wurden 10.1 mL (10.0 g, 96.0 mmol, 1.5 Äquiv.) 1,5-Pentandiol (**89**) unter Stickstoff-Atmosphäre in 200 mL abs. Dichlormethan vorgelegt. Unter starkem Rühren wurden 5.8 mL (5.3 g, 64 mmol, 1.0 Äquiv.) DHP langsam zugetropft sowie 484 mg (1.93 mmol, 3 mol%) PPTS zugegeben. Es wurde für 17 Stunden bei Raumtemperatur unter Stickstoff-Atmosphäre gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc 1:1). Es wurden 7.5 g (40 mmol, **63%** bezogen auf DHP) des monogeschützten Alkohols als farbloses Öl sowie 2.0 g (7.3 mmol, **23%** bezogen auf DHP) des doppelt geschützten Alkohols als farbloses Öl erhalten.



Anmerkung: Die Masse konnte mittels HRMS-ESI nur mit einer größeren Abweichung im Vergleich zu der berechneten Masse ermittelt werden.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.56 (dd, J = 4.5 Hz, J = 2.7 Hz, 1H, H-6), 3.85 (ddd, J = 11.1 Hz, J = 7.6 Hz, J = 3.1 Hz, 1H, H-7^a), 3.73 (dt, J = 9.7 Hz, J = 6.7 Hz, 1H, H-5^a), 3.68 (t, J = 6.6 Hz, 2H, H-1), 3.51–3.41 (m, 1H, H-7^b), 3.39 (dt, J = 9.6 Hz, J = 6.5 Hz, 1H, H-5^b), 1.83–1.41 (m, 13H, H-2, H-3, H-4, H-8, H-9, H-10, OH).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 99.1 (C-6), 67.6 (C-5), 62.9 (C-1), 62.5 (C-7), 32.6, 30.9, 29.6, 25.6, 22.6, 19.8 (C-2, C-3, C-4, C-8, C-9, C-10).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3394, 2936, 2865, 1454, 1352, 1323, 1260, 1200, 1137, 1119, 1075, 1021, 990, 904, 868, 811, 576, 426.

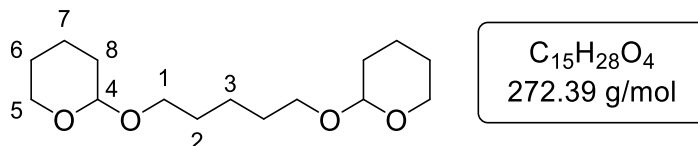
MS (EI): m/z (%) = 103 (5), 101 (22), 87 (34), 85 (100), 69 (63), 56 (19), 45 (2).

HRMS (ESI⁺, m/z): ber: 211.1305 [M+Na]⁺, gef: 211.1171 [M+Na]⁺.

R_F-Wert: 0.39 (PE/EtOAc 1:1).

Die analytischen Daten stimmen mit denen bereits publizierter Daten überein.^[169]

1,5-Bis((Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)pentan



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.57 (dd, J = 4.4 Hz, J = 2.7 Hz, 2H, H-4), 3.86 (ddd, J = 11.2 Hz, J = 7.6 Hz, J = 3.7 Hz, 2H, H-5^a), 3.74 (dt, J = 9.6 Hz, J = 6.8 Hz, 2H, H-1^a), 3.53–3.45 (m, 2H, H-5^b), 3.39 (dt, J = 9.7 Hz, J = 6.6 Hz, 2H, H-1^b), 1.87–1.42 (m, 18H, H-2, H-3, H-6, H-7, H-8).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 99.0 (2x, C-4), 67.6 (2x, C-1), 62.4 (2x, C-5), 30.9 (2x), 29.7 (2x), 25.7 (2x), 23.1, 19.8 (2x, C-2, C-3, C-6, C-7, C-8).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2938, 2867, 1440, 1352, 1322, 1260, 1200, 1183, 1120, 1076, 1021, 974, 906, 868, 814, 573, 541, 424.

HRMS (ESI⁺, m/z): ber: 295.1880 [M+Na]⁺, gef: 295.1877 [M+Na]⁺.

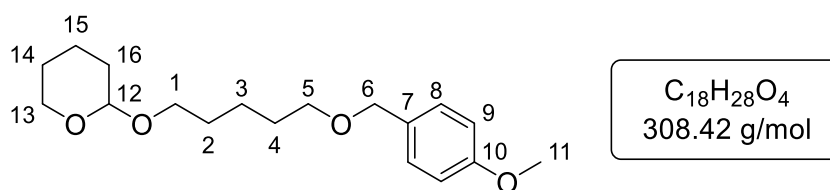
R_f-Wert: 0.86 (PE/EtOAc 1:1).

Die analytischen Daten stimmen mit denen bereits publizierter Daten überein.^[170]

PMB-Schützung des mono-THP-geschützten 1,5-Pentandiols

rac-2-((5-((4-Methoxybenzyl)oxy)pentyl)oxy)tetrahydro-2H-pyran

Unter Stickstoff-Atmosphäre wurden 10.0 g (53.1 mmol, 1.0 Äquiv.) des mono-THP-geschützten 1,5-Pentandiols in 400 mL abs. Tetrahydrofuran gelöst und bei 0 °C mit 4.00 g (100 mmol, 1.9 Äquiv.) NaH (60% in Paraffin) versetzt. Es wurde für 30 Minuten bei 0 °C gerührt, dann wurden 354 mg (1.10 mmol, 2 mol%) TBAI zugegeben sowie 13.0 mL (15.0 g, 1.8 Äquiv.) PMB-Cl zugetropft. Es wurde für 23 Stunden gerührt und anschließend wurde die Reaktion durch die vorsichtige Zugabe von Eiswasser beendet. Die wässrige Phase wurde dreimal mit 50 mL EtOAc extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc 5:1). Es wurden 9.98 g (32.4 mmol, **61%**) eines farblosen Öls erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.29–7.23 (m, 2H, H-8), 6.90–6.84 (m, 2H, H-9), 4.59–4.55 (m, 1H, H-12), 4.43 (s, 2H, H-6), 3.91–3.82 (m, 1H, H-13^a), 3.80 (s, 3H, H-11), 3.73 (dt, $J = 9.6$ Hz, $J = 6.7$ Hz, 1H, H-1^a), 3.54–3.42 (m, 3H, H-5, H-13^b), 3.38 (td, $J = 9.6$ Hz, $J = 6.5$ Hz, 1H, H-1^b), 1.86–1.39 (m, 12H, H-2, H-3, H-4, H-14, H-15, H-16).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 159.2 (C-10), 130.9 (C-7), 129.3 (2x, C-8), 113.9 (2x, C-9), 99.0 (C-12), 72.7 (C-6), 70.2 (C-5), 67.6 (C-1), 62.5 (C-13), 55.4 (C-11), 30.9, 29.7 (2x), 25.6, 23.1, 19.8 (C-2, C-3, C-4, C-14, C-15, C-16).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2937, 2860, 1612, 1586, 1512, 1455, 1353, 1301, 1244, 1201, 1172, 1119, 1095, 1077, 1031, 905, 869, 813, 756, 573, 514.

HRMS (ESI+, m/z): ber: 331.1880 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef: 331.1883 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

R_f -Wert: 0.52 (PE/EtOAc 5:1).

Die Verbindung wurde in der Literatur bereits publiziert, jedoch ohne die Angabe der entsprechenden analytischen Daten.^[171]

Darstellung des Alkohols 137-PMB

5-((4-Methoxybenzyl)oxy)pentan-1-ol

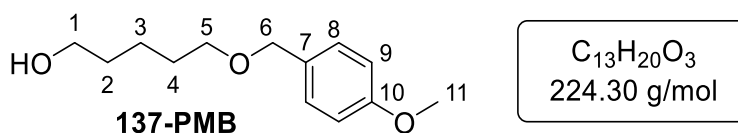
Variante 1:

Es wurden 9.84 g (31.9 mmol, 1.0 Äquiv.) des mono-PMB- und mono-THP-geschützten 1,5-Pentandiols in 350 mL Methanol gelöst und mit 3.34 g (9.50 mmol, 30 mol%) PPTS versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 26 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc 1:1). Es wurden 6.49 g (28.9 mmol, **91%**) eines farblosen Öls erhalten.

Variante 2:

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift von S. P. CHAVAN *et al.*^[127]

Unter Normalatmosphäre wurden 500 µL (495 mg, 4.75 mmol, 1.0 Äquiv.) 1,5-Pentandiol (**89**) in 35 mL Dichlormethan gelöst und tropfenweise mit 660 µL (735 mg, 5.32 mmol, 1.1 Äquiv.) *para*-Methoxybenzylalkohol versetzt. Anschließend wurden 200 mg (40% w/w) Amberlyst®-15 zugeben und das Reaktionsgemisch wurde für zwei Wochen bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wurde mittels Filtration entfernt und das Filtrat unter vermindertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc 2:1). Es wurden 921 mg (4.11 mmol, **87%**) eines farblosen Öls erhalten.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.28–7.24 (m, 2H, H-8), 6.90–6.86 (m, 2H, H-9), 4.43 (s, 2H, H-6), 3.80 (s, 3H, H-11), 3.63 (t, J = 6.5 Hz, 2H, H-1), 3.45 (t, J = 6.5 Hz, 2H, H-5), 1.67–1.54 (m, 5H, H-2, H-4, OH), 1.48–1.41 (m, 2H, H-3).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 159.3 (C-10), 130.8 (C-7), 129.4 (2x, C-8), 113.9 (2x, C-9), 72.7 (C-6), 70.1 (C-5), 63.0 (C-1), 55.4 (C-11), 32.6, 29.6 (C-2, C-4), 22.6 (C-3).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3390, 2935, 2859, 1612, 1586, 1511, 1459, 1362, 1301, 1244, 1173, 1090, 1032, 890, 818, 756, 707, 637, 579, 513.

MS (EI): m/z (%) = 224 (4) [M]⁺, 137 (74), 121 (100), 109 (7), 91 (5), 77 (12), 57 (2).

HRMS (ESI⁺, m/z): ber: 247.1305 [M+Na]⁺, gef: 247.1304 [M+Na]⁺.

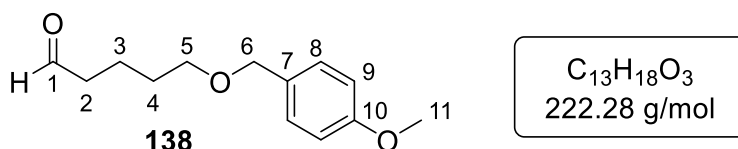
R_F-Wert: 0.46 (PE/EtOAc 1:1).

Die analytischen Daten stimmen mit denen bereits publizierter Daten überein.^[172]

Oxidation zu dem Aldehyd 138**5-((4-Methoxybenzyl)oxy)pentanal**

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 1**.

Ansatzgröße: Oxalylchlorid (1.6 mL, 2.4 g, 19 mmol, 1.4 Äquiv., gelöst in 10 mL abs. Dichlormethan), DMSO (2.0 mL, 2.2 g, 28 mmol, 2.1 Äquiv.), Alkohol **137-PMB** (3.01 g, 13.4 mmol, 1.0 Äquiv., gelöst in 30 mL abs. Dichlormethan), abs. Triethylamin (8.2 mL, 6.0 g, 59 mmol, 4.4 Äquiv.); Reaktionszeit: drei Stunden; säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc 3:1); Ausbeute: 2.48 g (11.2 mmol, **84%**) eines farblosen Öls.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 9.76 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H, H-1), 7.29–7.23 (m, 2H, H-8), 6.91–6.86 (m, 2H, H-9), 4.43 (s, 2H, H-6), 3.81 (s, 3H, H-11), 3.46 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, H-5), 2.45 (td, $J = 7.2$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 2H, H-2), 1.78–1.69 (m, 2H, H-3), 1.68–1.60 (m, 2H, H-4).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 202.7 (C-1), 159.3 (C-10), 130.7 (C-7), 129.4 (2x, C-8), 113.9 (2x, C-9), 72.7 (C-6), 69.6 (C-5), 55.4 (C-11), 43.7 (C-2), 29.3 (C-4), 19.1 (C-3).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2936, 2858, 2722, 1720, 1612, 1586, 1511, 1458, 1361, 1301, 1244, 1173, 1091, 1032, 818, 756, 572, 516.

MS (EI): m/z (%) = 222 (2) $[\text{M}]^+$, 137 (21), 121 (100), 109 (3), 91 (3), 77 (8), 65 (1), 57 (1), 41 (1).

HRMS (ESI+, m/z): ber: 245.1148 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef: 245.1145 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

R_f -Wert: 0.54 (PE/EtOAc 3:1).

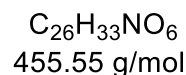
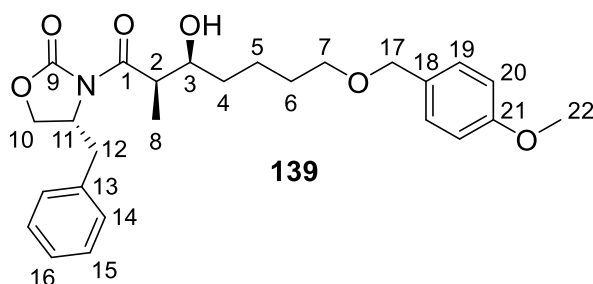
Die analytischen Daten stimmen mit denen bereits publizierter Daten überein.^[173]

Darstellung des EVANS-Aldolproduktes **139**

(*R*)-4-Benzyl-3-((2*R*,3*S*)-3-hydroxy-7-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-methylheptanoyl)oxazolidin-2-on

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 3**.

Ansatzgröße: (*R*)-4-Benzyl-3-propionyloxazolidin-2-on (2.86 g, 12.3 mmol, 1.1 Äquiv., gelöst in 40 mL abs. Dichlormethan), Dibutylboryltriflat-Lösung (1 M in Dichlormethan, 12.3 mL, 12.3 mmol, 1.1 Äquiv.), abs. Triethylamin (2.2 mL, 1.6 g, 16 mmol, 1.4 Äquiv.), Aldehyd **138** (2.48 g, 11.2 mmol, 1.0 Äquiv., gelöst in 16 mL abs. Dichlormethan); Quenchen: 30 mL Phosphat-Puffer (pH 6.7), 10 mL Methanol, 8.0 mL H₂O₂ (30% in H₂O), 15 Minuten; säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc 2:1); Ausbeute: 4.63 g (10.2 mmol, **91%**, *d.r.* >98:2) eines farblosen, zähflüssigen Öls.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.38–7.18 (m, 7H, H-14, H-15, H-16, H-19), 6.90–6.85 (m, 2H, H-20), 4.70 (ddt, $J = 9.4$ Hz, $J = 7.4$ Hz, $J = 3.3$ Hz, 1H, H-11), 4.43 (s, 2H, H-17), 4.26–4.17 (m, 2H, H-10), 3.99–3.92 (m, 1H, H-3), 3.80 (s, 3H, H-22), 3.75 (qd, $J = 7.1$ Hz, $J = 3.5$ Hz, 1H, H-2), 3.45 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, H-7), 3.25 (dd, $J = 13.4$ Hz, $J = 3.4$ Hz, 1H, H-12^a), 2.79 (dd, $J = 13.4$ Hz, $J = 9.4$ Hz, 1H, H-12^b), 1.69–1.51 (m, 4H, H-4^a, H-5^a, H-6), 1.48–1.37 (m, 2H, H-4^b, H-5^b), 1.25 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-8).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 177.6 (C-1), 159.2 (C-21), 153.2 (C-9), 135.2 (C-13), 130.8 (C-18), 129.6 (2x), 129.4 (2x), 129.1 (2x, C-14, C-15, C-19), 127.6 (C-16), 113.9 (2x, C-20), 72.7 (C-17), 71.5 (C-3), 70.1 (C-7), 66.3 (C-10), 55.4, 55.2 (C-11, C-22), 42.3 (C-2), 37.9 (C-12), 33.7 (C-4), 29.7 (C-6), 22.9 (C-5), 10.6 (C-8).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3515, 2937, 2861, 1775, 1692, 1612, 1512, 1455, 1382, 1301, 1241, 1208, 1093, 1031, 972, 923, 819, 761, 749, 701, 638, 589, 571, 507.

HRMS (ESI⁺, *m/z*): ber: 478.2200 [M+Na]⁺, gef: 478.2202 [M+Na]⁺.

R_F-Wert: 0.26 (PE/EtOAc 2:1).

[α]²⁰_D = -41.2 (c 0.26, CHCl₃).

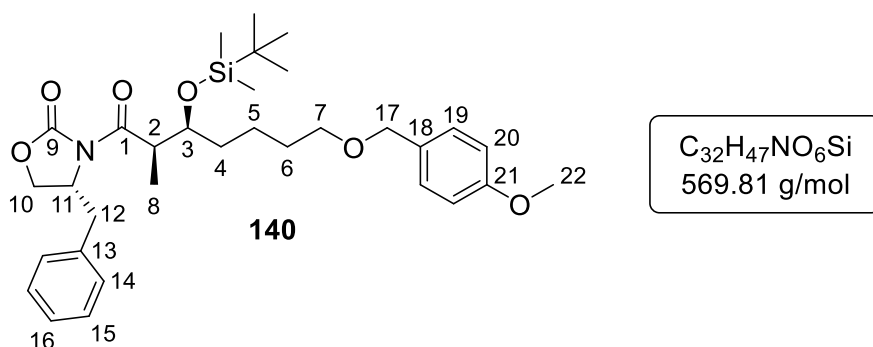
Die Verbindung wurde in der Literatur bereits publiziert, jedoch ohne die Angabe der entsprechenden analytischen Daten.^[174]

Darstellung des TBS-geschützten EVANS-Aldolproduktes 140

(R)-4-Benzyl-3-((2R,3S)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-7-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-methylheptanoyl)oxazolidin-2-on

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 4**.

Ansatzgröße: Alkohol **139** (1.56 g, 3.43 mmol, 1.0 Äquiv.), Imidazol (1.20 g, 17.6 mmol, 5.1 Äquiv.), TBS-Cl (1.83 g, 12.1 mmol, 3.5 Äquiv.), 11 mL Dichlormethan; Reaktionszeit: 16 Stunden; säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc 5:1); Ausbeute: 1.92 g (3.37 mmol, **98%**) eines farblosen, zähflüssigen Öls.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.37–7.26 (m, 3H, H-14/15/16), 7.25–7.19 (m, 4H, H-19, H-14/15/16), 6.89–6.84 (m, 2H, H-20), 4.57 (ddt, *J* = 9.7 Hz, *J* = 7.0 Hz, *J* = 2.8 Hz, 1H, H-11), 4.41 (s, 2H, H-17), 4.16–4.07 (m, 2H, H-10), 3.99 (dt, *J* = 5.7 Hz, *J* = 5.7 Hz, 1H, H-3), 3.88–3.82 (m, 1H, H-2), 3.79 (s, 3H, H-22), 3.43 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, H-7), 3.28 (dd, *J* = 13.3 Hz, *J* = 3.1 Hz, 1H, H-12^a), 2.76 (dd, *J* = 13.3 Hz, *J* = 9.7 Hz, 1H, H-12^b), 1.64–1.50 (m, 4H, H-4, H-6), 1.46–1.33 (m, 2H, H-5), 1.20 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-8), 0.88 (s, 9H, (CH₃)₃CSi), 0.03 (s, 3H, (CH₃)₂Si), -0.01 (s, 3H, (CH₃)₂Si).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 175.4 (C-1), 159.2 (C-21), 153.2 (C-9), 135.6 (C-13), 130.9 (C-18), 129.6 (2x), 129.4 (2x), 129.1, (2x, C-14, C-15, C-19), 127.5 (C-16), 113.9 (2x,

C-20), 72.9 (C-3), 72.7 (C-17), 70.1 (C-7), 66.1 (C-10), 56.0 (C-11), 55.4 (C-22), 42.9 (C-2), 37.7 (C-12), 33.5, 30.1 (C-4, C-6), 26.0 (3x, (CH₃)₃CSi), 21.8 (C-5), 18.2 ((CH₃)₃CSi), 11.8 (C-8), -4.0, -4.7 ((CH₃)₂Si).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2929, 2856, 1778, 1700, 1613, 1512, 1462, 1380, 1350, 1300, 1245, 1208, 1095, 1035, 1008, 968, 833, 773, 701, 665, 573, 506.

HRMS (ESI⁺, *m/z*): ber: 592.3065 [M+Na]⁺, gef: 592.3064 [M+Na]⁺.

R_F-Wert: 0.83 (PE/EtOAc 2:1).

[α]_D²⁰ = -47.9 (c 0.80, CHCl₃).

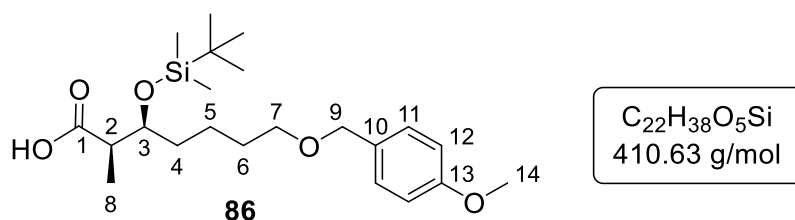
Die Verbindung wurde in der Literatur bereits publiziert, jedoch ohne die Angabe der entsprechenden analytischen Daten.^[174]

Abspaltung des EVANS-Auxiliars zur Darstellung der Säure 86

(2*R*,3*S*)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-7-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-methylheptansäure

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 5**.

Ansatzgröße: EVANS-Aldolprodukt **140** (1.86 g, 3.26 mmol, 1.0 Äquiv.), LiOH·H₂O (1.63 g, 38.8 mmol, 12 Äquiv.), H₂O₂ (30%ig in H₂O; 6.3 mL, 62 mmol, 19 Äquiv.), 24 mL THF/H₂O (3:1); Reaktionszeit: 23 Stunden; Quenchen: Na₂SO₃-Lösung (1.5 M, 30 mL); säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (CH₂Cl₂/MeOH 50:1 + 1% AcOH); Ausbeute: 1.22 g (2.97 mmol, **91%**) eines farblosen, zähflüssigen Öls.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.28–7.22 (m, 2H, H-11), 6.90–6.85 (m, 2H, H-12), 4.43 (s, 2H, H-9), 4.00–3.94 (m, 1H, H-3), 3.81 (s, 3H, H-14), 3.43 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, H-7), 2.60 (dq, *J* = 7.0 Hz, *J* = 4.4 Hz, 1H, H-2), 1.64–1.56 (m, 2H, H-6), 1.54–1.41 (m, 3H, H-4, H-5^a), 1.39–1.27 (m, 1H, H-5^b), 1.12 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-8), 0.89 (s, 9H, (CH₃)₃CSi), 0.09 (s, 3H, (CH₃)₂Si), 0.08 (s, 3H, (CH₃)₂Si).

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 178.1 (C-1), 159.3 (C-13), 130.8 (C-10), 129.4 (2x, C-11), 113.9 (2x, C-12), 73.9 (C-3), 72.7 (C-9), 69.9 (C-7), 55.4 (C-14), 44.5 (C-2), 33.7 (C-4), 29.9 (C-6), 25.9 (3x, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 22.4 (C-5), 18.1 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 11.3 (C-8), -4.3, -4.6 ($(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2931, 2856, 1705, 1613, 1512, 1462, 1361, 1301, 1246, 1173, 1095, 1036, 938, 833, 774, 667, 516.

HRMS (ESI+, m/z): ber: 433.2381 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef: 433.2380 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

R_f -Wert: 0.65 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1).

$[\alpha]^{20}_{\text{D}}$ = -19.6 (c 0.81, CHCl_3).

Die Verbindung wurde in der Literatur bereits publiziert, jedoch ohne die Angabe der entsprechenden analytischen Daten.^[174]

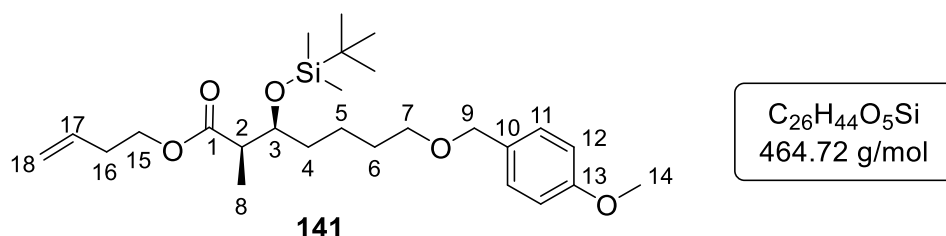
5.5.5.1 Veresterung der Carbonsäure **86** mit 3-Buten-1-ol (**90**)

YAMAGUCHI-Veresterung der Carbonsäure **86** mit 3-Buten-1-ol (**90**) zur Darstellung des Esters **141**

But-3-en-1-yl-(2*R*,3*S*)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-7-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-methyl-heptanoat

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift von M. YAMAGUCHI *et al.*^[119]

Unter Stickstoff-Atmosphäre wurden 1.00 g (2.44 mmol, 1.0 Äquiv.) der Säure **86** in 34 mL abs. Tetrahydrofuran vorgelegt. Es wurden 0.51 mL (0.37 g, 3.7 mmol, 1.5 Äquiv.) abs. Triethylamin sowie 0.50 mL (0.78 g, 3.2 mmol, 1.3 Äquiv.) 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid zugetropft und das Reaktionsgemisch wurde für sechs Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die entstandene Suspension über Celite® filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde für 15 Minuten am Hochvakuum, getrocknet bevor dieser in 34 mL abs. Toluol gelöst wurde. Es wurden 479 mg (3.92 mmol, 1.6 Äquiv.) 4-(Dimethylamino)-pyridin sowie 0.63 mL (0.53 g, 7.3 mmol, 3.0 Äquiv.) 3-Buten-1-ol zugegeben und die Reaktionslösung wurde bei Raumtemperatur unter Stickstoff-Atmosphäre für 21 Stunden gerührt. Anschließend wurden 20 mL dest. H₂O zugegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt und mit 10 mL einer ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde fünfmal mit 15 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc 10:1). Es wurden 897 mg (1.93 mmol, **79%**) eines farblosen Öls erhalten.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.28–7.23 (m, 2H, H-11), 6.90–6.86 (m, 2H, H-12), 5.78 (ddt, J = 17.0 Hz, J = 10.2 Hz, J = 6.7 Hz, 1H, H-17), 5.14–5.12 (m, 0.5H, H-18^a), 5.09–5.07 (m, 1H, H-18^b), 5.06–5.04 (m, 0.5H, H-18^a), 4.42 (s, 2H, H-9), 4.17–4.03 (m, 2H, H-15), 3.98

(dt, $J = 5.8$ Hz, $J = 5.8$ Hz, 1H, H-3), 3.80 (s, 3H, H-14), 3.43 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, H-7), 2.52 (dq, $J = 7.0$ Hz, $J = 4.9$ Hz, 1H, H-2), 2.38 (qt, $J = 6.8$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 2H, H-16), 1.63–1.55 (m, 2H, H-6), 1.51–1.28 (m, 4H, H-4, H-5), 1.10 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-8), 0.86 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 0.03 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 0.01 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 175.2 (C-1), 159.3 (C-13), 134.2 (C-17), 130.9 (C-10), 129.4 (2x, C-11), 117.3 (C-18), 113.9 (2x, C-12), 73.3 (C-3), 72.7 (C-9), 70.1 (C-7), 63.5 (C-15), 55.4 (C-14), 44.7 (C-2), 35.1 (C-4/C-5), 33.2 (C-16), 30.1 (C-6), 26.0 (3x, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 21.9 (C-4/C-5), 18.2 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 11.4 (C-8), -4.1, -4.6 ($(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2931, 2856, 1732, 1613, 1513, 1462, 1361, 1301, 1246, 1172, 1096, 1037, 918, 834, 774.

HRMS (ESI+, m/z): ber: 487.2850 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef: 487.2848 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

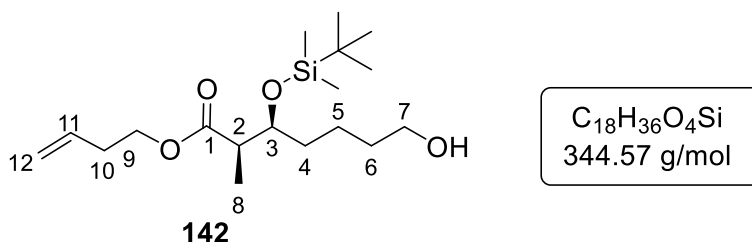
R_f -Wert: 0.54 (PE/EtOAc 8:1).

$[\alpha]_D^{21}$ = +4.4 (c 0.36, CHCl_3).

Entfernung der PMB-Schutzgruppe zur Darstellung des Alkohols 142

But-3-en-1-yl-(2*R*,3*S*)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-7-hydroxy-2-methylheptanoat

Unter Normalatmosphäre wurden 896 mg (1.93 mmol, 1.0 Äquiv.) des PMB-geschützten Esters **141** in 42 mL $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ (6:1) gelöst und mit 886 mg (3.90 mmol, 2.0 Äquiv.) DDQ versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 2.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 100 mg (0.793 mmol) Na_2SO_3 zugegeben sowie 15 mL einer ges. NaHCO_3 -Lösung. Die wässrige Phase wurde fünfmal mit 10 mL Dichlormethan extrahiert und die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc 6:1). Es wurden 660 mg (1.92 mmol, **99%**) eines farblosen, zähflüssigen Öls erhalten.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.78 (ddt, J = 17.0 Hz, J = 10.2 Hz, J = 6.7 Hz, 1H, H-11), 5.14–5.12 (m, 0.5H, H-12^a), 5.10–5.07 (m, 1H, H-12^b), 5.06–5.04 (m, 0.5H, H-12^a), 4.17–4.03 (m, 2H, H-9), 3.98 (dt, J = 5.6 Hz, J = 5.6 Hz, 1H, H-3), 3.63 (t, J = 6.6 Hz, 2H, H-7), 2.53 (qd, J = 7.0 Hz, J = 5.2 Hz, 1H, H-2), 2.38 (qt, J = 6.8 Hz, J = 1.3 Hz, 2H, H-10), 1.60–1.30 (m, 6H, H-4, H-5, H-6), 1.11 (d, J = 7.0 Hz, 3H, H-8), 0.86 (s, 9H, (CH₃)₃CSi), 0.04 (s, 3H, (CH₃)₂Si), 0.01 (s, 3H, (CH₃)₂Si).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 175.2 (C-1), 134.2 (C-11), 117.3 (C-12), 74.3 (C-3), 63.6 (C-9), 62.9 (C-7), 44.7 (C-2), 35.0 (C-4/C-5/C-6), 33.2, 33.0 (C-4/C-5/C-6/C-10), 26.0 (3x, (CH₃)₃CSi), 21.3 (C-4/C-5/C-6), 18.2 ((CH₃)₃CSi), 11.7 (C-8), -4.1, -4.6 ((CH₃)₂Si).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3390, 3081, 2930, 2857, 1731, 1643, 1462, 1386, 1361, 1251, 1188, 1095, 1051, 1006, 917, 834, 802, 773, 666.

HRMS (ESI⁺, m/z): ber: 367.2275 [M+Na]⁺, gef: 367.2273 [M+Na]⁺.

R_f-Wert: 0.22 (PE/EtOAc 4:1).

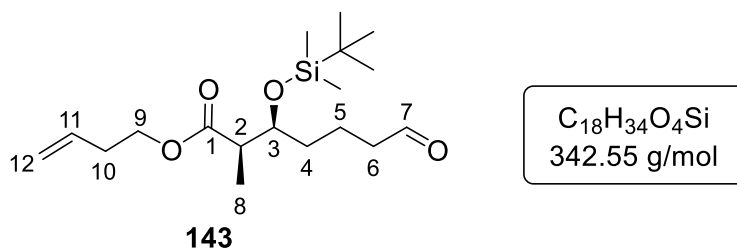
[α]_D¹⁹ = +1.7 (c 0.47, CHCl₃).

Oxidation zu dem Aldehyd 143

But-3-en-1-yl-(2*R*,3*S*)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyl-7-oxoheptanoat

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 2**.

Ansatzgröße: Alkohol **142** (642 mg, 1.86 mmol, 1.0 Äquiv.), DMP (1.54 g, 3.63 mmol, 2.0 Äquiv.), 20 mL Dichlormethan; Reaktionszeit: zwei Stunden; säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc 4:1); Ausbeute: 492 mg (1.44 mmol, **77%**) eines farblosen Öls.



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 9.76 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H, H-7), 5.78 (ddt, $J = 17.0$ Hz, $J = 10.2$ Hz, $J = 6.7$ Hz, 1H, H-11), 5.14–5.05 (m, 2H, H-12), 4.17–4.05 (m, 2H, H-9), 3.97 (dt, $J = 5.6$ Hz, $J = 5.6$ Hz, 1H, H-3), 2.55 (qd, $J = 7.0$ Hz, $J = 5.8$ Hz, 1H, H-2), 2.43 (td, $J = 7.3$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 2H, H-6), 2.38 (qt, $J = 6.7$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 2H, H-10), 1.73–1.58 (m, 2H, H-5), 1.53–1.47 (m, 2H, H-4), 1.12 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-8), 0.87 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 0.05 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 0.02 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 202.3 (C-7), 175.0 (C-1), 134.2 (C-11), 117.4 (C-12), 73.1 (C-3), 63.6 (C-9), 44.8 (C-2), 44.0 (C-6), 34.6 (C-4), 33.2 (C-10), 25.9 (3x, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 18.2 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 17.7 (C-5), 12.1 (C-8), -4.1, -4.5 ($(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3081, 2953, 2930, 2887, 2857, 2714, 1727, 1643, 1462, 1387, 1361, 1251, 1170, 1095, 1054, 1006, 918, 834, 774, 665.

HRMS (ESI+, m/z): ber: 365.2119 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef: 365.2116 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

R_f -Wert: 0.71 (PE/EtOAc 4:1).

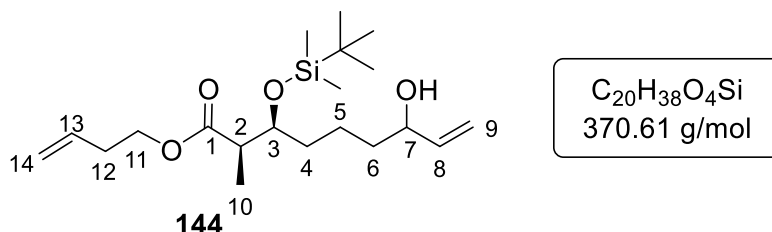
$[\alpha]^{20}_{\text{D}}$ = -0.7 (c 0.44, CHCl_3).

Darstellung des GRIGNARD-Produkts 144

But-3-en-1-yl-(2*R*,3*S*)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-7-hydroxy-2-methylnon-8-enoat

Unter Stickstoff-Atmosphäre wurden 2.1 mL (2.1 mmol, 1.5 Äquiv.) Vinylmagnesiumbromid-Lösung (1 M in Tetrahydrofuran) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurden 477 mg (1.39 mmol, 1.0 Äquiv.) des Aldehyds **143**, gelöst in 16 mL abs. Et_2O , langsam zugetropft und das Reaktionsgemisch für 15 Minuten bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wurde beendet und das Reaktionsgemisch mit 5 mL HCl (1 M) gewaschen. Die wässrige Phase wurde fünfmal mit 10 mL EtOAc extrahiert, die vereinten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc 6:1). Es wurden 401 mg

(1.08 mmol, **78%**) eines farblosen Öls erhalten. Es handelt sich dabei um ein Diastereomerengemisch im Verhältnis 1:1 (mittels ^1H -NMR bestimmt).



Anmerkung: Aufgrund von Signalüberlagerungen ist eine separate Auswertung beider Diastereomere nicht möglich. Für eine bessere Übersicht werden in der NMR-Auswertung zwar alle Signale aufgezählt, die Integrale im ^1H -NMR-Spektrum jedoch nur auf ein Isomer bezogen. Wenn eine Signalaufspaltung zu beobachten ist, wird das Signal mit der geringeren chemischen Verschiebung mit () gekennzeichnet.*

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 5.92–5.72 (m, 2H, H-8, H-13), 5.25–5.19 (m, 1H, H-9/H-14), 5.15–5.04 (m, 3H, H-9, H-14), 4.18–4.03 (m, 3H, H-7, H-11), 3.98 (dt, $J = 7.1$ Hz, $J = 5.3$ Hz, 1H, H-3), 2.53 (qd, $J = 7.0$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1H, H-2), 2.38 (qt, $J = 6.8$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 2H, H-12), 1.61–1.29 (m, 6H, H-4, H-5, H-6), 1.12 (d, $J = 7.0$ Hz, 1.5H, H-10), 1.12* (d, $J = 7.0$ Hz, 1.5H, H-10), 0.86 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 0.04 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 0.01 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 175.2 (C-1), 141.3, 134.2 (C-8, C-13), 117.3, 114.9, (C-9, C-14), 73.3 (C-3, C-7), 63.6 (C-11), 44.7 (C-2), 37.3, 37.2*, 35.2, 35.2* (C-4/C-5/C-6), 33.2 (C-12), 26.0 (3x, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 21.0, 21.0* (C-4/C-5/C-6), 18.2 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 11.6 (C-10), -4.1, -4.5 ($(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3437; 3079; 2930; 2857; 1732; 1643; 1462; 1386; 1361; 1251; 1188; 1095; 1051; 1005; 991; 917; 834; 773; 667.

HRMS (ESI+, m/z): ber: 393:2432 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef: 393:2431 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

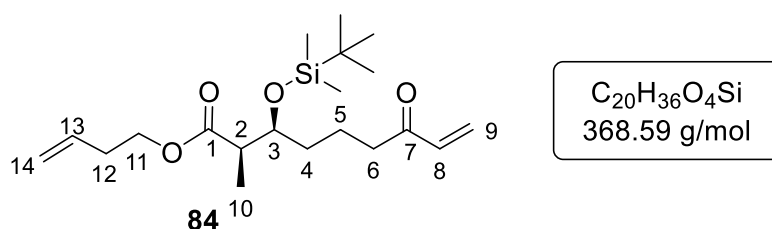
R_f -Wert: 0.50 (PE/EtOAc 4:1).

$[\alpha]^{20}_{\text{D}}$ = -3.9 (c 0.44, CHCl_3).

Oxidation zu dem α,β -ungesättigten Keton 84**But-3-en-1-yl-(2*R*,3*S*)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyl-7-oxonon-8-enoat**

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 2**.

Ansatzgröße: Alkohol **144** (400 mg, 1.08 mmol, 1.0 Äquiv.), DMP (903 mg, 2.13 mmol, 2.0 Äquiv.), 10 mL Dichlormethan; Reaktionszeit: zwei Stunden; säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc 6:1); Ausbeute: 372 mg (1.01 mmol, **94%**) eines farblosen Öls.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 6.39–6.30 (m, 1H, H-9^a), 6.21 (dd, J = 17.7 Hz, J = 1.3 Hz, 1H, H-8), 5.84–5.73 (m, 2H, H-9^b, H-14^a), 5.15–5.04 (m, 2H, H-13, H-14^b), 4.17–4.03 (m, 2H, H-11), 3.99 (dt, J = 5.7 Hz, J = 5.7 Hz, 1H, H-3), 2.61–2.50 (m, 3H, H-2, H-6), 2.38 (qt, J = 6.8 Hz, J = 1.4 Hz, 2H, H-12), 1.71–1.57 (m, 2H, H-5), 1.54–1.45 (m, 2H, H-4), 1.11 (d, J = 7.0 Hz, 3H, H-10), 0.86 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 0.04 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 0.01 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 200.6 (C-7), 175.1 (C-1), 136.6 (C-8/C-9), 134.2 (C-13/C-14), 128.2 (C-8/C-9), 117.3 (C-13/C-14), 73.1 (C-3), 63.6 (C-11), 44.7 (C-2), 39.7 (C-6), 34.7 (C-4), 33.2 (C-12), 25.9 (3x, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 19.6 (C-5), 18.2 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 11.7 (C-10), -4.1, -4.6 ($(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2953, 2930, 2887, 2857, 1732, 1703, 1683, 1643, 1616, 1462, 1402, 1387, 1361, 1251, 1186, 1081, 1056, 1029, 1005, 988, 964, 916, 834, 774, 666.

HRMS (ESI+, m/z): ber: 391.2275 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef: 391.2272 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

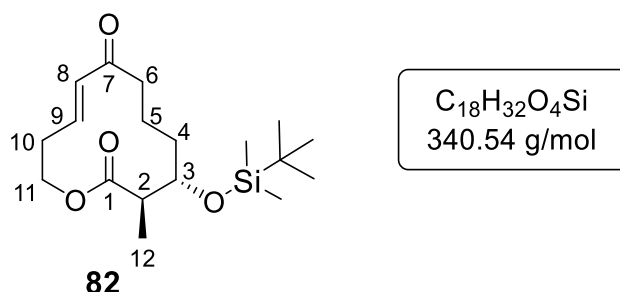
R_f -Wert: 0.69 (PE/EtOAc 4:1).

$[\alpha]_D^{20}$ = -3.7 (c 0.44, CHCl_3).

RCM des Diens **84** zur Darstellung des Macrolactons **82****(3*R*,4*S*,*E*)-4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-methyloxacyclododec-9-en-2,8-dion**

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift von R. GRUBBS *et al.*^[145]

Unter Stickstoff-Atmosphäre wurden 350 mg (0.950 mmol, 1.0 Äquiv.) des Diens **84** in 170 mL abs. Dichlormethan gelöst und mit 60 mg (0.071 mmol, 7 mol%) Grubbs II Katalysator versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 23 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc 8:1). Es wurden 206 mg (0.605 mmol, **64%**) eines farblosen, kristallinen Feststoffes erhalten.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.46–6.32 (m, 2H, H-8, H-9), 4.87–4.76 (m, 1H, H-11^a), 3.84–3.75 (m, 2H, H-3, H-11^b), 2.69–2.58 (m, 2H, H-2, H-6^a), 2.49–2.43 (m, 2H, H-10), 2.16–2.06 (m, 1H, H-6^b), 1.89–1.76 (m, 2H, H-5), 1.47 (tdd, $J = 14.4$ Hz, $J = 6.5$ Hz, $J = 4.7$ Hz, 1H, H-4^a), 1.19 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-12), 1.16–1.10 (m, 1H, H-4^b), 0.88 (s, 9H, (CH₃)₃CSi), 0.05 (s, 3H, (CH₃)₂Si), 0.04 (s, 3H, (CH₃)₂Si).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 202.5 (C-7), 175.3 (C-1), 139.0, 133.5 (C-8, C-9), 73.2 (C-3), 59.9 (C-11), 44.2 (C-2), 42.4 (C-6), 33.0 (C-10), 32.3 (C-4), 26.0 (3x, (CH₃)₃CSi), 18.2 ((CH₃)₃CSi), 18.1 (C-5), 16.4 (C-12), -4.2, -4.7 ((CH₃)₂Si).

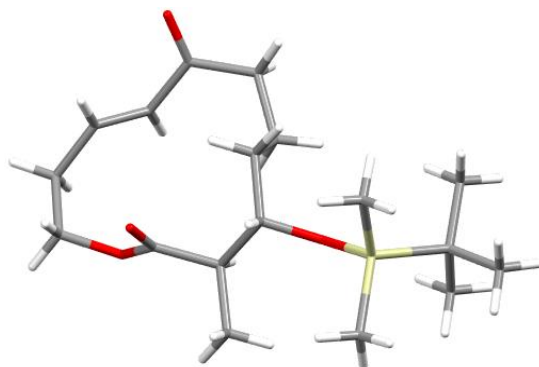
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2955, 2930, 2884, 2857, 1732, 1696, 1634, 1460, 1381, 1361, 1344, 1323, 1253, 1193, 1161, 1119, 1075, 1048, 1006, 968, 883, 837, 776, 572.

HRMS (ESI⁺, m/z): ber: 363.1962 [M+Na]⁺, gef: 363.1966 [M+Na]⁺.

R_F-Wert: 0.49 (PE/EtOAc 4:1).

[α]¹⁹_D = +154.3 (c 0.41, CHCl₃).

Smp.: 101–102 °C.

Crystal data:**Tab. 5.2:** Röntgenkristallstruktur sowie Kristalldaten und Strukturverfeinerung der Verbindung **82**.

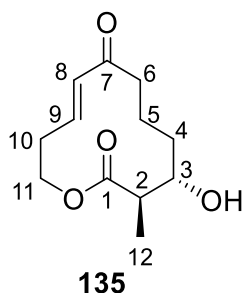
Crystal data	
Cell	$a = 6.75620(1) \text{ \AA}$; $\alpha = 90^\circ$ $b = 6.96200(1) \text{ \AA}$; $\beta = 94.5880(1)^\circ$ $c = 21.0291(2) \text{ \AA}$; $\gamma = 90^\circ$ $V = 985.97(2) \text{ \AA}^3$ from 38901 reflns. Between $\theta_{\min} = 4.1900^\circ$ and $\theta_{\max} = 75.7660^\circ$
Chemical formula	$\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Si}$
Z	2
M_r	340.52
Crystal system, space group	Monoclinic, $P2_1/b$
Crystal size	0.3 x 0.22 x 0.02
Crystal colour, morphology	Colourless, plate
$F(000)$	372
D_x	1.147 mm^{-1}
$\theta_{\min}, \theta_{\max}$	4.218, 76.267
Completeness at $\theta_{\max}$	0.99
Radiation type	$\text{Cu } K\alpha$ ($\lambda = 1.54184 \text{ \AA}$)
Temperature	100 K
μ	1.182 mm^{-1}
Diffractometer	Rigaku SuperNova
$T_{\min}, T_{\max}$	0.900, 1.000

<i>hkl</i> range	<i>h</i> : -8 → 8, <i>k</i> : -8 → 8, <i>l</i> : -26 → 26
No. of reflections	54053 measured, 4084 independent, 4023 ($I > 2\sigma(I)$)
R_{int}	0.0363
$\sin(\theta_{\text{max}})/\lambda$	0.630 Å ⁻¹
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)]$	0.0255
$wR(F^2)$	0.0667
<i>S</i>	1.054
<i>w</i>	$1/(\sigma^2(F_o^2) + (0.0395P)^2 + 0.1642P)$ with $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
$(\Delta/\sigma)_{\text{max}}$	1.054
$\Delta\rho_{\text{max}}, \Delta\rho_{\text{min}}$	0.235 e Å ³ , -0.175 e Å ³
No. of reflections	4084
No. of parameters / restraints	214 / 1
Flack parameter	-0.001(9)

Darstellung des entschützten Macrolactons 135

(3*R*,4*S*,*E*)-4-Hydroxy-3-methyloxacyclododec-9-en-2,8-dion

Es wurden 205 mg (0.602 mmol, 1.0 Äquiv.) des Silyl-geschützten Macrolactons **82** in 10 mL Acetonitril gelöst und mit einem Überschuss an HF·Pyridin (HF ~70%, Pyridin ~30%) versetzt. Die Reaktionslösung wurde für drei Tage bei Raumtemperatur gerührt und anschließend durch vorsichtige Zugabe einer ges. NaHCO₃-Lösung beendet. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und fünfmal mit 15 mL EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc 1:1). Es wurden 130 mg (0.575 mmol, **96%**) eines farblosen Feststoffes erhalten.



$C_{12}H_{18}O_4$
226.27 g/mol

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 6.51–6.34 (m, 2H, H-8, H-9), 4.54 (ddd, J = 11.0 Hz, J = 8.0 Hz, J = 4.7 Hz, 1H, H-11^a), 4.17–4.08 (m, 1H, H-11^b), 3.80 (ddd, J = 9.4 Hz, J = 5.2 Hz, J = 3.7 Hz, 1H, H-3), 2.63–2.45 (m, 4H, H-2, H-6^a, H-10), 2.40–2.28 (m, 1H, H-6^b), 1.94–1.75 (m, 2H, H-5), 1.65–1.53 (m, 1H, H-4^a), 1.37–1.26 (m, 1H, H-4^b), 1.29 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H-12).

^{13}C -NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 202.6 (C-7), 174.4 (C-1), 139.7, 134.8 (C-8, C-9), 72.5 (C-3), 60.5 (C-11), 45.6 (C-2), 40.8 (C-6), 32.7 (C-10), 32.3 (C-4), 19.6 (C-5), 15.4 (C-12).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3437, 2955, 2918, 2850, 1731, 1694, 1633, 1460, 1378, 1256, 1158, 1119, 1043, 978, 942, 722.

HRMS (ESI⁺, m/z): ber: 227.1278 $[M+H]^+$, gef: 227.1279 $[M+H]^+$, ber: 249.1097 $[M+Na]^+$, gef: 249.1092 $[M+Na]^+$.

R_f -Wert: 0.23 (PE/EtOAc 1:1).

$[\alpha]^{20}_D$ = +81.7 (c 0.23, $CHCl_3$).

Smp.: 104–105 °C.

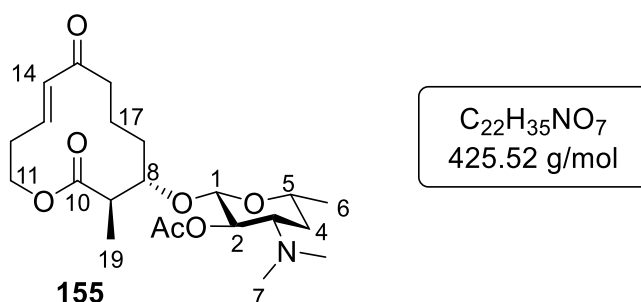
Darstellung des glycosylierten Macrolactons 155

(2S,3R,4S,6R)-4-(Dimethylamino)-6-methyl-2-(((3R,4S,E)-3-methyl-2,8-dioxooxacyclo-dodec-9-en-4-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-3-yl-acetat

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift von H. LUESCH *et al.*^[164]

Unter Stickstoff-Atmosphäre wurden 206 mg (0.666 mmol, 1.2 Äquiv.) des Thio-Donors **92** in 15 mL abs. Dichlormethan gelöst und mit 1.06 g getrocknetem Molsieb (4Å) für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Suspension auf -78 °C gekühlt und es wurden 148 mg (0.658 mmol, 1.2 Äquiv.) *N*-Iodsuccinimid sowie zwölf Tropfen (0.5–0.7 mmol) Trifluormethansulfonsäure zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 30 Minuten

bei -78 °C gerührt und anschließend mit 123 mg (0.544 mmol, 1.0 Äquiv.) des Macrolactons **135**, gelöst in 4 mL abs. Dichlormethan, versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 18 Stunden bei -78 °C gerührt. Nachfolgend wurde der Feststoff mittels Filtration entfernt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mehrmals säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (CH₂Cl₂/MeOH 20:1 sowie EtOAc). Es wurden 126 mg (0.296 mmol, **54%**, β/α >98:2) eines farblosen Feststoffes erhalten.



¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.43–6.30 (m, 2H, H-13, H-14), 4.81 (dd, *J* = 10.6 Hz, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-2), 4.77–4.72 (m, 1H, H-11^a), 4.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-1), 3.87 (dt, *J* = 11.1 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H, H-11^b), 3.67 (dt, *J* = 10.4 Hz, *J* = 3.4 Hz, 1H, H-8), 3.51 (dq, *J* = 12.3 Hz, *J* = 6.0 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-5), 2.74–2.67 (m, 2H, H-3, H-9), 2.56 (ddd, *J* = 14.2 Hz, *J* = 5.2 Hz, *J* = 3.3 Hz, 1H, H-16^a), 2.49–2.44 (m, 2H, H-12), 2.26 (s, 6H, H-7), 2.20–2.14 (m, 1H, H-16^b), 2.05 (s, 3H, (CO)CH₃), 2.01–1.95 (m, 1H, H-17^a), 1.76–1.70 (m, 3H, H-4^a, H-17^b, H-18^a), 1.38–1.31 (m, 1H, H-4^b), 1.21 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, H-6), 1.20 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-19), 1.15–1.10 (m, 1H, H-18^b).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 202.9 (C-15), 174.7 (C-10), 170.1 ((CO)CH₃), 138.9, 134.1 (C-13, C-14), 103.7 (C-1), 81.6 (C-8), 71.2 (C-2), 69.3 (C-5), 63.5 (C-3/C-9), 60.4 (C-11), 43.5 (C-3/C-9), 41.9 (C-16), 40.7 (C-7), 32.9 (C-12), 30.7 (2x, C-4, C-18), 21.5, 21.2 (C-6, (CO)CH₃), 18.9 (C-17), 15.4 (C-19).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2969, 2936, 2783, 1731, 1693, 1633, 1457, 1371, 1344, 1237, 1199, 1159, 1109, 1051, 980, 935, 901, 883, 842, 735, 616.

HRMS (ESI⁺, *m/z*): ber: 426.2486 [M+H]⁺, gef: 426.2488 [M+H]⁺.

R_f-Wert: 0.23 (CH₂Cl₂/MeOH 20:1).

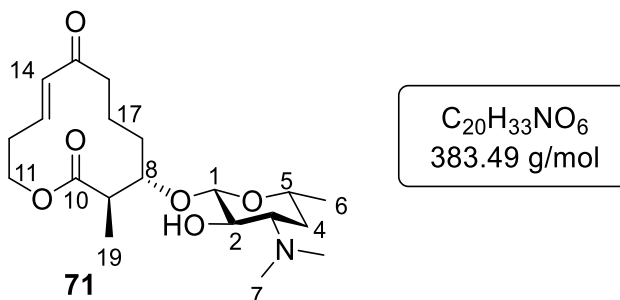
[α]¹⁹_D = +100.8 (c 0.39, CHCl₃).

Smp.: 127–128 °C.

Entfernung der Acetat-Schutzgruppe zur Darstellung der Zielverbindung 71

(3*R*,4*S*,*E*)-4-(((2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-4-(Dimethylamino)-3-hydroxy-6-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)-3-methyloxacyclododec-9-en-2,8-dion

Es wurden 57.9 mg (0.136 mmol, 1.0 Äquiv.) des glycosylierten Macrolactons **155** mit 7.0 mL THF/Et₃N/H₂O (5:1:1) versetzt und bei Raumtemperatur für sieben Tage gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (CH₂Cl₂/MeOH 10:1). Es wurden 18.4 mg (0.0479 mmol, **35%**, **57% brsm**) eines farblosen Feststoffes erhalten.



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.46–6.31 (m, 2H, H-13, H-14), 4.69 (ddd, J = 11.1 Hz, J = 8.0 Hz, J = 6.1 Hz, 1H, H-11^a), 4.33 (d, J = 7.3 Hz, 1H, H-1), 3.97 (dt, J = 11.1 Hz, J = 4.3 Hz, 1H, H-11^b), 3.78 (dt, J = 10.1 Hz, J = 3.7 Hz, 1H, H-8), 3.56 (dq, J = 10.9 Hz, J = 6.1 Hz, J = 1.9 Hz, 1H, H-5), 3.34 (dd, J = 10.3 Hz, J = 7.2 Hz, 1H, H-2), 2.80 (dq, J = 10.1 Hz, J = 6.9 Hz, 1H, H-9), 2.76–2.69 (m, 1H, H-3), 2.57–2.47 (m, 3H, H-12, H-16/H-17/H-18), 2.43 (s, 6H, H-7), 2.32–2.23 (m, 1H, H-16/H-17/H-18), 2.02–1.95 (m, 1H, H-16/H-17/H-18), 1.87–1.68 (m, 3H, H-16/H-17/H-18), 1.34 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H-19), 1.33–1.25 (m, 2H, H-4), 1.24 (d, J = 6.1 Hz, 3H, H-6).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 202.9 (C-15), 174.7 (C-10), 139.1, 134.4 (C-13, C-14), 105.4 (C-1), 81.0 (C-8), 70.2 (C-2), 69.5 (C-5), 65.9 (C-3), 60.5 (C-11), 44.2 (C-9), 41.7 (C-12/C-16/C-17/C-18), 40.6 (C-7), 32.8 (C-12/C-16/C-17/C-18), 31.0, 29.9 (C-4/C-16/C-17/C-18), 21.3 (C-6), 19.5 (C-16/C-17/C-18), 15.4 (C-19).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3432, 2923, 2854, 2787, 1728, 1691, 1633, 1458, 1380, 1343, 1255, 1197, 1160, 1111, 1046, 1024, 977, 933, 917, 834, 731, 646.

HRMS (ESI+, m/z): ber: 384.2381 [M+H]⁺, gef: 384.2382 [M+H]⁺.

R_f-Wert: 0.11 (CH₂Cl₂/MeOH 10:1).

[α]¹⁸_D = +62.3 (*c* 0.48, CHCl₃).

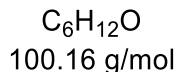
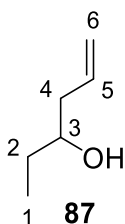
Smp.: 50–51 °C.

5.5.5.2 Veresterung der Carbonsäure 86 mit dem Alkohol 87

Darstellung des Alkohols 87

rac-Hex-5-en-3-ol

Es wurden 24.0 mL (16.8 mmol, 1.9 Äquiv.) einer Allylmagnesiumbromid-Lösung (0.7 M in Et₂O) unter Stickstoff-Atmosphäre vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurden 620 µL (8.65 mmol, 1.0 Äquiv.) Propanal (**88**) langsam zugetropft und die Reaktionslösung wurde für acht Stunden gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von 20 mL dest. H₂O sowie 10 mL HCl (1 M) beendet und die wässrige Phase viermal mit 20 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc 4:1). Es wurden <836 mg (<8.35 mmol, <97%) eines farblosen Öls erhalten, wobei aufgrund der Flüchtigkeit der Verbindung nicht alle Lösungsmittelrückstände entfernt wurden und die tatsächliche Ausbeute damit geringer als 97% ist.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.89–5.76 (m, 1H, H-5), 5.17–5.09 (m, 2H, H-6), 3.61–3.54 (m, 1H, H-3), 2.35–2.27 (m, 1H, H-4^a), 2.19–2.09 (m, 1H, H-4^b), 1.62 (bs, 1H, 3-OH), 1.57–1.44 (m, 2H, H-2), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H, H-1).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 135.1 (C-5), 118.1 (C-6), 72.2 (C-3), 41.6 (C-4), 29.7 (C-2), 10.1 (C-1).

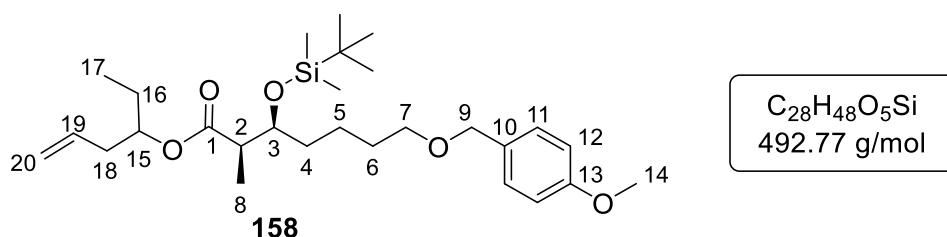
Da die ¹H-NMR sowie ¹³C-NMR-Daten vollständig mit bereits publizierten Daten übereinstimmen, wurde auf eine weitere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet.^[175]

YAMAGUCHI-Veresterung der Carbonsäure **86** mit dem Alkohol **87** zur Darstellung des Esters **158**

Hex-5-en-3-yl-(2*R*,3*S*)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-7-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-methylheptanoat

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift von M. YAMAGUCHI *et al.*^[119]

Unter Stickstoff-Atmosphäre wurden 501 mg (1.22 mmol, 1.0 Äquiv.) der Säure **86** in 18 mL abs. Tetrahydrofuran vorgelegt. Es wurden 260 µL (190 mg, 1.88 mmol, 1.5 Äquiv.) abs. Triethylamin sowie 250 µL (390 mg, 1.60 mmol, 1.3 Äquiv.) 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid zugetropft und das Reaktionsgemisch wurde für fünf Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die entstandene Suspension filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde für 15 Minuten am Hochvakuum getrocknet bevor, dieser in 18 mL abs. Toluol gelöst wurde. Es wurden 243 mg (1.99 mmol, 1.6 Äquiv.) 4-(Dimethylamino)-pyridin sowie <451 mg (<4.50 mmol, <3.7 Äquiv., verunreinigt mit Lösungsmittelrückständen) des Alkohols **87**, gelöst in 2.0 mL abs. Toluol, zugegeben und die Reaktionslösung wurde bei Raumtemperatur unter Stickstoff-Atmosphäre für 17 Stunden gerührt. Anschließend wurde mit 20 mL einer ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen und die wässrige Phase fünfmal mit 15 mL Et₂O extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc 5:1). Es wurden 546 mg (1.11 mmol, **91%**) eines farblosen Öls erhalten. Es handelt sich dabei um ein Diastereomerengemisch im Verhältnis 1:1 (mittels ¹H-NMR bestimmt).



Anmerkung: Aufgrund von Signalüberlagerungen ist eine separate Auswertung beider Diastereomere nicht möglich. Für eine bessere Übersicht werden in der NMR-Auswertung zwar alle Signale aufgezählt, die Integrale im ¹H-NMR-Spektrum jedoch nur auf ein Isomer bezogen. Eine Differenzierung zwischen den Diastereomeren kann nicht vorgenommen

werden. Wenn eine Signalaufspaltung zu beobachten ist, wird das Signal mit der geringeren chemischen Verschiebung mit (*) gekennzeichnet.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.28–7.24 (m, 2H, H-11), 6.89–6.85 (m, 2H, H-12), 5.80–5.69 (m, 1H, H-19), 5.09–5.02 (m, 2H, H-20), 4.83 (quin, $J = 6.1$ Hz, 1H, H-15), 4.42 (s, 2H H-9), 3.94–3.88 (m, 1H, H-3), 3.80 (s, 3H, H-14), 3.43 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, H-7), 2.52 (dq, $J = 6.9$ Hz, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-2), 2.35–2.26 (m, 2H, H-18), 1.62–1.55 (m, 4H, H-6, H-16), 1.52–1.34 (m, 4H, H-4, H-5), 1.13 (d, $J = 7.0$ Hz, 1.5H, H-8), 1.12* (d, $J = 7.0$ Hz, 1.5H, H-8), 0.91–0.86 (m, 12H, H-17, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 0.05 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 0.04 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 175.0 (C-1), 159.3 (C-13), 134.0 (C-19), 130.9 (C-10), 129.3 (C-11), 117.7, 117.6* (C-20), 113.9 (C-12), 74.4, 74.3* (C-15), 73.5, 73.4* (C-3), 72.7 (C-9), 70.2 (C-7), 55.4 (C-14), 45.3, 45.2* (C-2), 38.1 (C-18), 35.2, 35.1*, 30.1, 26.5, 26.5* (C-4/C-5/C-6/C-16), 26.0 (3x, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 21.6 (C-4/C-5/C-6/C-16), 18.3 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 13.3, 13.1* (C-8), 9.7, 9.7* (C-17), -4.1, -4.4 ($(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2933, 2856, 1727, 1643, 1613, 1586, 1513, 1462, 1361, 1301, 1246, 1172, 1097, 1037, 1006, 917, 833, 774, 572, 514.

HRMS (ESI+, m/z): ber: 515.3163 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef: 515.3160 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

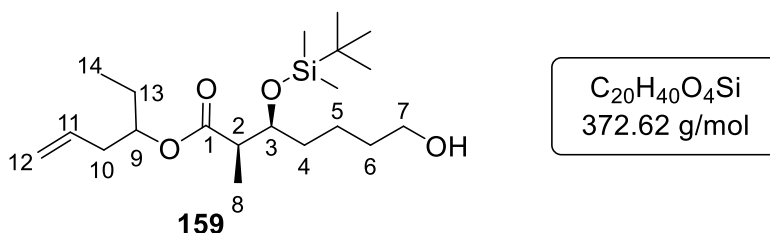
R_f -Wert: 0.79 (PE/EtOAc 5:1).

$[\alpha]_D^{20}$ = -1.1 (c 0.37, CHCl_3).

Entfernung der PMB-Schutzgruppe zur Darstellung des Alkohols 159

Hex-5-en-3-yl-(2*R*,3*S*)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-7-hydroxy-2-methylheptanoat

Unter Normalatmosphäre wurden 543 mg (1.10 mmol, 1.0 Äquiv.) des PMB-geschützten Esters **158** in 28 mL $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ (6:1) gelöst und mit 505 mg (2.22 mmol, 2.0 Äquiv.) DDQ versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 50.0 mg Na_2SO_3 zugegeben sowie 15 mL einer ges. NaHCO_3 -Lösung. Die wässrige Phase wurde fünfmal mit 10 mL Dichlormethan extrahiert und die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc 5:1). Es wurden 389 mg (1.04 mmol, **95%**) eines farblosen, zähflüssigen Öls erhalten. Es handelt sich dabei um ein Gemisch aus zwei Diastereomeren.



Anmerkung: Eine Signalaufspaltung im 1H - sowie ^{13}C -NMR-Spektrum ist nicht zu beobachten. Für eine bessere Übersicht werden die Integrale im 1H -NMR-Spektrum nur auf ein Isomer bezogen.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 5.75 (ddt, $J = 17.1$ Hz, $J = 10.1$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-11), 5.11–5.03 (m, 2H, H-12), 4.87–4.80 (m, 1H, H-9), 3.91 (dt, $J = 6.5$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H, H-3), 3.63 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, H-7), 2.53 (dq, $J = 6.9$ Hz, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-2), 2.33–2.29 (m, 2H, H-10), 1.65–1.33 (m, 8H, H-4, H-5, H-6, H-13), 1.14 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-8), 0.92–0.85 (m, 12H, H-14, $(CH_3)_3CSi$), 0.05 (s, 3H, $(CH_3)_2Si$), 0.05 (s, 3H, $(CH_3)_2Si$).

^{13}C -NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 175.0 (C-1), 134.0 (C-11), 117.7 (C-12), 74.5 (C-9), 73.3 (C-3), 63.0 (C-7), 45.3 (C-2), 38.2 (C-10), 35.0 (C-4), 33.1 (C-6), 26.5 (C-13), 26.0 (3x, $(CH_3)_3CSi$), 20.8 (C-5), 18.3 ($(CH_3)_3CSi$), 13.4 (C-8), 9.7 (C-14), -4.1, -4.4 ($(CH_3)_2Si$).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3367, 2932, 2858, 1728, 1643, 1461, 1383, 1251, 1188, 1094, 1054, 916, 834, 804, 773, 666.

HRMS (ESI+, m/z): ber: 395.2588 $[M+Na]^+$, gef: 395.2585 $[M+Na]^+$.

R_f -Wert: 0.30 (PE/EtOAc 5:1).

$[\alpha]^{20}_D$ = -0.4 (c 0.83, $CHCl_3$).

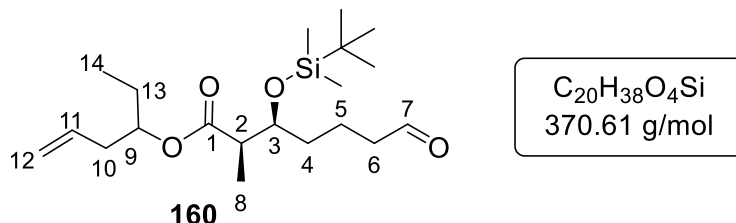
Oxidation zu dem Aldehyd 160

Hex-5-en-3-yl-(2*R*,3*S*)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-7-hydroxy-2-methylheptanoat

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 1**.

Ansatzgröße: Oxalylchlorid (84 μ L, 0.12 g, 0.98 mmol, 1.4 Äquiv., gelöst in 3.0 mL abs. Dichlormethan), DMSO (0.10 mL, 0.11 g, 1.4 mmol, 2.0 Äquiv.), Alkohol **159** (0.26 g, 0.70 mmol, 1.0 Äquiv., gelöst in 4.0 mL abs. Dichlormethan), abs. Triethylamin (0.42 mL, 0.31 g, 3.0 mmol, 4.3 Äquiv.); Reaktionszeit: drei Stunden; säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc 8:1); Ausbeute: 0.20 g (0.54 mmol, **77%**) eines farblosen

Öls. Es handelt sich dabei um ein Diastereomerengemisch im Verhältnis 1:1 (mittels $^1\text{H-NMR}$ bestimmt).



Anmerkung: Aufgrund von Signalüberlagerungen ist eine separate Auswertung beider Diastereomere nicht möglich. Für eine bessere Übersicht werden in der NMR-Auswertung zwar alle Signale aufgezählt, die Integrale im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum jedoch nur auf ein Isomer bezogen. Eine Differenzierung zwischen den Diastereomeren kann nicht vorgenommen werden. Wenn eine Signalaufspaltung zu beobachten ist, wird das Signal mit der geringeren chemischen Verschiebung mit () gekennzeichnet.*

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 9.76–9.73 (m, 1H, H-7), 5.79–5.68 (m, 1H, H-11), 5.10–5.01 (m, 2H, H-12), 4.87–4.81 (m, 1H, H-9), 3.93–3.87 (m, 1H, H-3), 2.58–2.52 (m, 1H, H-2), 2.40 (td, $J = 7.3$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 2H, H-6), 2.34–2.26 (m, 2H, H-10), 1.75–1.48 (m, 6H, H-4, H-5, H-13), 1.14 (d, $J = 7.0$ Hz, 1.5H, H-8), 1.14* (d, $J = 7.0$ Hz, 1.5H, H-8), 0.91–0.86 (m, 12H, H-14, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 0.06–0.05 (m, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 202.4 (C-7), 174.8 (C-1), 134.0, 133.9* (C-11), 117.7, 117.7* (C-12), 74.6, 74.5* (C-9), 73.2, 73.1* (C-3), 45.4, 45.3* (C-2), 44.1 (C-6), 38.2, 38.2* (C-10), 34.6, 34.6* (C-4), 26.6, 26.5* (C-13), 26.0 (3x, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 18.3 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 17.5, 17.4* (C-5), 13.8, 13.7* (C-8), 9.8, 9.7* (C-14), -4.1, -4.3 ($(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2931, 2884, 2857, 2714, 1726, 1643, 1462, 1384, 1361, 1252, 1171, 1093, 1055, 1005, 834, 774, 666.

HRMS (ESI+, m/z): ber: 393.2432 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef: 393.2430 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

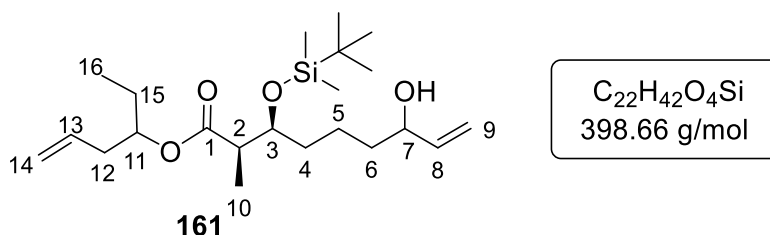
R_f -Wert: 0.65 (PE/EtOAc 5:1).

$[\alpha]^{20}_{\text{D}}$ = -5.2 (c 0.63, CHCl_3).

Darstellung des GRIGNARD-Produkts 161

Hex-5-en-3-yl-(2*R*,3*S*)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-7-hydroxy-2-methylnon-8-enoat

Unter Stickstoff-Atmosphäre wurden 0.78 mL (0.78 mmol, 1.5 Äquiv.) einer Vinylmagnesiumbromid-Lösung (1 M in Tetrahydrofuran) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurden 192 mg (0.518 mmol, 1.0 Äquiv.) des Aldehyds **160**, gelöst in 4.0 mL abs. Et₂O, langsam zugetropft und das Reaktionsgemisch für 30 Minuten bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wurde beendet und das Reaktionsgemisch mit 5 mL HCl (1 M) gewaschen. Die wässrige Phase wurde fünfmal mit 10 mL Et₂O extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc 5:1). Es wurden 168 mg (0.421 mmol, **81%**) eines farblosen Öls erhalten. Es handelt sich dabei um ein Isomerengemisch aus vier Isomeren im Verhältnis 1:1:1:1 (mittels ¹³C-NMR bestimmt).



Anmerkung: Aufgrund von Signalüberlagerungen ist eine separate Auswertung der Diastereomere nicht möglich. Für eine bessere Übersicht werden in der NMR-Auswertung zwar alle Signale aufgezählt, die Integrale im ¹H-NMR-Spektrum jedoch nur auf ein Isomer bezogen. Eine Differenzierung zwischen den Diastereomeren kann nicht vorgenommen werden. Wenn eine Signalaufspaltung zu beobachten ist, wird das Signal mit der geringeren chemischen Verschiebung mit () bzw. (**) und (***) gekennzeichnet, da im ¹³C-NMR-Spektrum teilweise eine Aufspaltung in bis zu vier Signale für ein Kohlenstoff-Atom zu erkennen ist.*

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.85 (dddd, *J* = 17.0 Hz, *J* = 10.4 Hz, *J* = 6.2 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H, H-8), 5.80–5.69 (m, 1H, H-13), 5.21 (dt, *J* = 17.1 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H, H-9^a), 5.12–5.02 (m, 3H, H-9^b, H-14), 4.83 (quin, *J* = 6.1 Hz, 1H, H-11), 4.11–4.05 (m, 1H, H-7), 3.93–3.87 (m, 1H, H-3), 2.56–2.49 (m, 1H, H-2), 2.35–2.25 (m, 2H, H-12), 1.62–1.34 (m, 8H, H-4, H-5, H-6, H-15), 1.13 (d, *J* = 7.0 Hz, 1.5H, H-10), 1.12* (d, *J* = 7.0 Hz, 1.5H, H-10), 0.92–0.83 (m, 12H, H-16, (CH₃)₃CSi), 0.05 (s, 3H, (CH₃)₂Si), 0.04 (s, 3H, (CH₃)₂Si).

^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 175.0 (C-1), 141.3 (C-8), 134.0, 134.0* (C-13), 117.7, 117.7* (C-14), 114.9 (C-9), 74.5, 74.4* (C-11), 73.4, 73.4*, 73.4**, 73.3*** (C-7), 73.3 (C-3), 45.3, 45.3* (C-2), 38.1 (C-12), 37.4, 37.3* (C-6), 35.2, 35.2*, 35.2** (C-4), 26.5, 26.5* (C-15), 26.0 (3x, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 20.6, 20.6*, 20.6** (C-5), 18.3 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 13.4, 13.4*, 13.3**, 13.3*** (C-10), 9.7, 9.7* (C-16), -4.1, -4.4 ($(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3432, 3079, 2930, 2883, 2857, 1727, 1643, 1462, 1384, 1252, 1187, 1083, 1054, 992, 956, 916, 834, 805, 773, 667.

HRMS (ESI+, m/z): ber: 399.2925 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gef: 399.2924 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber: 421.2745 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef: 421.2742 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

R_f -Wert: 0.51 (PE/EtOAc 5:1).

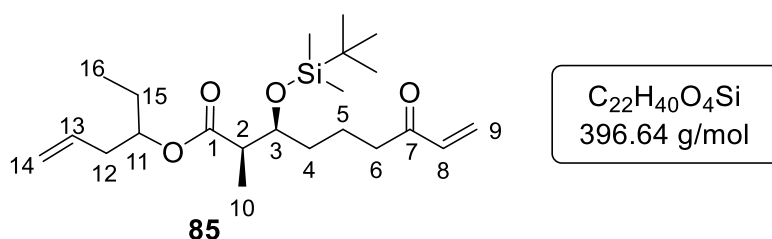
$[\alpha]_D^{20}$ = -0.1 (c 0.74, CHCl_3).

Oxidation zu dem α,β -ungesättigten Keton **85**

Hex-5-en-3-yl (2*R*,3*S*)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyl-7-oxonon-8-enoat

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 2**.

Ansatzgröße: Alkohol **161** (498 mg, 1.25 mmol, 1.0 Äquiv.), DMP (1.35 g, 3.18 mmol, 2.5 Äquiv.), 5.0 mL Dichlormethan; Reaktionszeit: 20 Stunden; säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc 5:1); Ausbeute: 472 mg (1.19 mmol, **95%**) eines farblosen Öls. Es handelt sich dabei um ein Diastereomereengemisch im Verhältnis 1:1 (mittels ^1H -NMR bestimmt).



Anmerkung: Aufgrund von Signalüberlagerungen ist eine separate Auswertung beider Diastereomere nicht möglich. Für eine bessere Übersicht werden in der NMR-Auswertung zwar alle Signale aufgezählt, die Integrale im ^1H -NMR-Spektrum jedoch nur auf ein Isomer bezogen. Eine Differenzierung zwischen den Diastereomeren kann nicht vorgenommen

werden. Wenn eine Signalaufspaltung zu beobachten ist, wird das Signal mit der geringeren chemischen Verschiebung mit (*) gekennzeichnet.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 5.85 (ddd, $J = 17.6$ Hz, $J = 10.6$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H, H-8), 6.20 (dt, $J = 17.6$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H, H-9^a), 5.81 (dt, $J = 10.6$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1H, H-9^b), 5.79–5.68 (m, 1H, H-13), 5.09–5.02 (m, 2H, H-14), 4.83 (quin, $J = 6.1$ Hz, 1H, H-11), 3.94–3.88 (m, 1H, H-3), 2.58–2.52 (m, 3H, H-2, H-6), 2.34–2.27 (m, 2H, H-12), 1.70–1.47 (m, 6H, H-4, H-5, H-15), 1.13 (d, $J = 7.0$ Hz, 1.5H, H-10), 1.12* (d, $J = 7.0$ Hz, 1.5H, H-10), 0.91–0.85 (m, 12H, H-16, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 0.05 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 0.04 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 200.6 (C-7), 174.9, 174.8* (C-1), 136.6 (C-8), 134.0, 134.0* (C-13), 128.0 (C-9), 117.7 (C-14), 74.5, 74.4* (C-11), 73.3, 73.2* (C-3), 45.3, 45.2* (C-2), 39.6 (C-6), 38.1, 38.1* (C-12), 34.7, 34.7* (C-4/C-5), 26.5, 26.5* (C-15), 26.0 (3x, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 19.4, 19.4* (C-4/C-5), 18.2 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 13.4, 13.3* (C-10), 9.7, 9.7* (C-16), -4.1, -4.4 ($(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3079, 2930, 2884, 2857, 1727, 1704, 1684, 1643, 1616, 1462, 1401, 1383, 1361, 1324, 1251, 1186, 1079, 1056, 1005, 959, 915, 834, 805, 774, 666.

HRMS (ESI+, m/z): ber: 397.2769 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gef: 397.2768 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber: 419.2588 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef: 419.2587 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

R_f -Wert: 0.73 (PE/EtOAc 5:1).

$[\alpha]_D^{20}$ = -4.8 (c 0.43, CHCl_3).

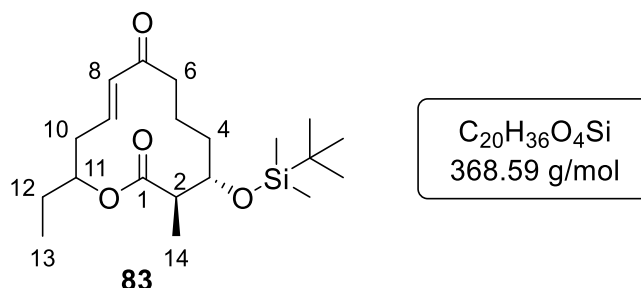
RCM des Diens **85** zur Darstellung des Macrolactons **83**

(3*R*,4*S*,*E*)-4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-12-ethyl-3-methyloxacyclododec-9-en-2,8-dion

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift von R. GRUBBS *et al.*^[145]

Unter Stickstoff-Atmosphäre wurden 61 mg (0.15 mmol, 1.0 Äquiv.) des Diens **85** in 28 mL abs. Dichlormethan gelöst und mit 7.2 mg (8.5 μmol , 6 mol%) Grubbs II Katalysator versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 23 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc 5:1). Es wurden 40 mg

(0.11 mmol, **73%**) eines farblosen Öls erhalten. Es handelt sich dabei um ein Diastereomerengemisch im Verhältnis 1:1.5 (mittels ^1H -NMR bestimmt).



Anmerkung: Aufgrund von Signalüberlagerungen ist eine separate Auswertung beider Diastereomere nicht möglich. Die Ermittlung der Protonen-Anzahl erfolgte unter Zuhilfenahme des HSQC-Spektrums, da aufgrund von Signalüberlagerungen und verschiedener Diastereomerenverhältnisse eine exakte Integration nicht möglich war. Für eine bessere Übersicht werden in der NMR-Auswertung zwar alle Signale aufgezählt, die Integrale im ^1H -NMR-Spektrum jedoch nur auf ein Isomer bezogen. Im ^{13}C -NMR-Spektrum ist teilweise eine Aufspaltung der Signale für ein Kohlenstoff-Atom zu erkennen. Es werden alle Signale aufgelistet, jedoch kann nur teilweise eine Differenzierung zwischen den Diastereomeren vorgenommen werden. Das Isomer geringerer Intensität ist dabei mit () gekennzeichnet.*

^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 6.52 (ddd, $J = 15.6$ Hz, $J = 9.6$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 0.4H, H-8/H-9), 6.44–6.37 (m, 1.2H, H-8/H-9), 6.28 (d, $J = 15.7$ Hz, 0.4H, H-8/H-9), 5.01–4.96 (m, 1H, H-11), 3.82 (ddd, $J = 10.1$ Hz, $J = 5.0$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 0.6H, H-3), 3.73* (dt, $J = 9.6$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 0.4H, H-3), 2.66–2.06 (m, 5H, H-2, H-6, H-10), 1.85–1.37 (m, 5H, H-4/H-5/H-12), 1.23–1.18 (m, 3H, H-14), 1.17–1.10 (m, 1H, H-4/H-5/H-12), 0.95–0.84 (m, 12H, H-13, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 0.13* (s, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 0.11* (s, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 0.05 (s, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 0.04 (s, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

^{13}C -NMR (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 203.0*, 202.7 (C-7), 175.4, 173.9* (C-1), 141.8*, 139.5, 135.9*, 133.0 (C-8, C-9), 73.4*, 73.3*, 73.1, 71.8 (C-3, C-11), 50.2*, 44.2 (C-2), 42.5, 38.4*, 38.4, 37.1* (C-6, C-10), 34.1*, 32.2, 28.4 (C-4/C-5/C-12), 26.2*, 26.0 (3x, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 22.6* (C-4/C-5/C-12), 18.4*, 18.2 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 18.0 (C-4/C-5/C-12), 16.8, 15.6* (C-14), 10.0, 9.7* (C-13), -3.3*, -3.3*, -4.2, -4.8 ($(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2955, 2930, 2857, 1727, 1695, 1668, 1634, 1460, 1371, 1323, 1252, 1165, 1118, 1073, 1033, 1005, 960, 919, 834, 773, 733, 694, 580.

HRMS (ESI+, m/z): ber: 369.2456 [M+H]⁺, gef: 369.2447 [M+H]⁺.

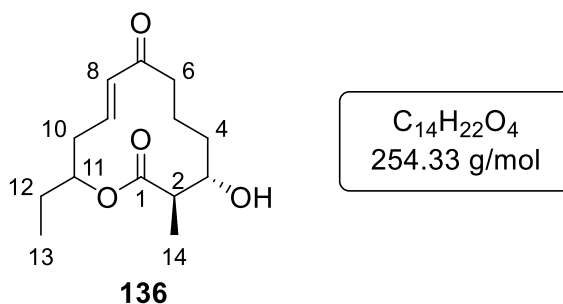
R_f-Wert: 0.44 und 0.49 (PE/EtOAc 5:1).

[α]²⁰_D = +51.0 (*c* 0.29, CHCl₃).

Darstellung des entschützten Macrolactons **136**

(3*R*,4*S*,*E*)-12-Ethyl-4-hydroxy-3-methyloxacyclododec-9-en-2,8-dion

Es wurden 192 mg (0.521 mmol, 1.0 Äquiv.) des Silyl-geschützten Macrolactons **83** in 10 mL Acetonitril gelöst und mit einem Überschuss an HF·Pyridin (HF ~70%, Pyridin ~30%) versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 26 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend durch vorsichtige Zugabe einer ges. NaHCO₃-Lösung beendet. Die wässrige Phase wurde fünfmal mit 15 mL EtOAc extrahiert und die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc 1:1). Es wurden 109 mg (0.429 mmol, **82%**) eines farblosen Feststoffes erhalten. Es handelt sich dabei um ein Diastereomereengemisch im Verhältnis 1:1.5 (mittels ¹H-NMR bestimmt).



Anmerkung: Aufgrund von Signalüberlagerungen ist eine separate Auswertung beider Diastereomere nicht möglich. Die Ermittlung der Protonen-Anzahl erfolgte unter Zuhilfenahme des HSQC-Spektrums, da aufgrund von Signalüberlagerungen und verschiedener Diastereomerenverhältnisse eine exakte Integration nicht möglich war. Für eine bessere Übersicht werden in der NMR-Auswertung zwar alle Signale aufgezählt, die Integrale im ¹H-NMR-Spektrum jedoch nur auf ein Isomer bezogen. Im ¹³C-NMR-Spektrum ist teilweise eine

Aufspaltung der Signale für ein Kohlenstoff-Atom zu erkennen. Es werden alle Signale aufgelistet, jedoch kann nur teilweise eine Differenzierung zwischen den Diastereomeren vorgenommen werden. Das Isomer geringerer Intensität ist dabei mit () gekennzeichnet.*

Die Masse konnte mittels HRMS-ESI nur mit einer größeren Abweichung im Vergleich zu der berechneten Masse ermittelt werden.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.51 (ddd, J = 15.7 Hz, J = 9.9 Hz, J = 5.7 Hz, 0.4H, H-8/H-9), 6.46–6.35 (m, 1.2H, H-8/H-9), 6.28 (d, J = 15.7 Hz, 0.4H, H-8/H-9), 5.03–4.96 (m, 1H, H-11), 3.85 (ddd, J = 10.1 Hz, J = 4.5 Hz, J = 2.1 Hz, 0.6H, H-3), 3.70 (dt, J = 9.8 Hz, J = 2.6 Hz, 0.4H, H-3), 2.73–2.60 (m, 1.7H, H-2, H-5/H-6), 2.53–2.46 (m, 1H, H-5/H-6), 2.40–2.29 (m, 1H, H-2, H-10), 2.26–2.12 (m, 1.3H, H-10, H-5/H-6), 1.97–1.75 (m, 2H, H-4, H-5/H-6), 1.73–1.57 (m, 2H, H-12, H-5/H-6), 1.49–1.38 (m, 1H, H-4), 1.31–1.28 (m, 3H, H-14), 1.25–1.19 (m, 1H, H-5/H-6), 0.92 (t, J = 7.5 Hz, 3H, H-13).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 203.3*, 202.6 (C-7), 174.9, 173.4* (C-1), 141.7*, 139.7, 136.8*, 133.1 (C-8, C-9), 73.1*, 72.7, 72.2, 71.8* (C-3, C-11), 49.8*, 43.8 (C-2), 42.2, 38.4, 37.5*, 37.2*, 33.1*, 31.9, 28.4*, 28.3, 22.4*, 18.1 (C-4, C-5, C-6, C-10, C-12), 16.2, 14.4* (C-14), 10.0, 9.6* (C-13).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3495, 2925, 2880, 1724, 1701, 1684, 1661, 1632, 1458, 1379, 1345, 1327, 1252, 1176, 1156, 1117, 1104, 1080, 1066, 1031, 980, 942, 873, 845, 810, 756, 718, 666, 579, 516, 451.

HRMS (ESI+, m/z): ber: 277.1410 [M+Na]⁺, gef: 277.1378 [M+Na]⁺.

R_f-Wert: 0.34 (PE/EtOAc 1:1).

[α]¹⁹_D = +58.7 (c 0.23, CHCl₃).

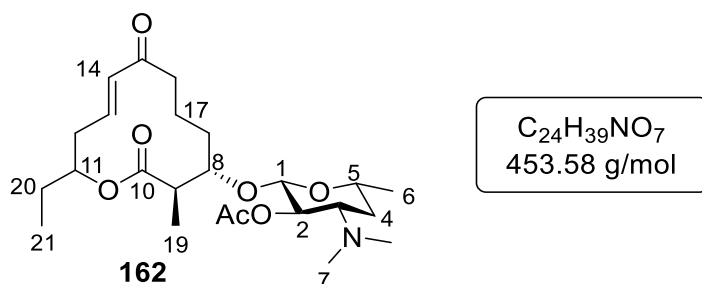
Smp.: 56–57 °C.

Darstellung des glycosylierten Macrolactons **162**

(2S,3R,4S,6R)-4-(Dimethylamino)-2-(((3R,4S,E)-12-ethyl-3-methyl-2,8-dioxooxacyclo-dodec-9-en-4-yl)oxy)-6-methyltetrahydro-2H-pyran-3-yl-acetat

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift von H. LUESCH *et al.*^[164]

Unter Stickstoff-Atmosphäre wurden 181 mg (0.585 mmol, 1.5 Äquiv.) des Thio-Donors **92** in 10 mL abs. Dichlormethan gelöst und mit 740 mg getrocknetem Molsieb (4Å) für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Suspension auf -78 °C gekühlt und es wurden 115 mg (0.511 mmol, 1.3 Äquiv.) *N*-Iodsuccinimid sowie sieben Tropfen (0.3–0.4 mmol) Trifluormethansulfonsäure zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 50 Minuten bei -78 °C gerührt und anschließend mit 98.2 mg (0.386 mmol, 1.0 Äquiv.) des Macrolactons **136**, gelöst in 5 mL abs. Dichlormethan, versetzt. Es wurde für vier Stunden bei -78 °C und anschließend für 14 Stunden bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde der Feststoff mittels Filtration entfernt und das Filtrat unter vermindertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt wurde mehrmals säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (CH₂Cl₂/MeOH 50:1-25:2, EtOAc/MeOH 10:1). Es wurden 103 mg (0.227 mmol, **59%**, β/α >98:2) eines farblosen, zähflüssigen Öls erhalten. Es handelt sich dabei um ein Diastereomerengemisch im Verhältnis 1:2.8 (mittels ¹H-NMR bestimmt).



Anmerkung: Aufgrund von Signalüberlagerungen ist eine separate Auswertung beider Diastereomere nicht möglich. Die Ermittlung der Protonen-Anzahl erfolgte unter Zuhilfenahme des HSQC-Spektrums, da aufgrund von Signalüberlagerungen und verschiedener Diastereomerenverhältnisse eine exakte Integration nicht möglich war. Für eine bessere Übersicht werden die Integrale im ¹H-NMR-Spektrum auf beide Isomere separat bezogen und das Isomer geringerer Intensität nach Möglichkeit markiert (), sofern dies ersichtlich ist. Auf eine differenzierte Nummerierung der Atome zwischen den Diastereomeren (Bsp.: H-1 und*

H-1') wird der Übersicht halber verzichtet. Analog dazu werden auch in der Auswertung des ^{13}C -NMR-Spektrums alle Signale aufgeführt und das Isomer geringerer Intensität nach Möglichkeit markiert (*). Auch hier erfolgt keine differenzierte Nummerierung der Atome zwischen den Diastereomeren.

^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 6.55–6.48 (m, 1H, H-13/H-14), 6.43–6.36 (m, 2H, H-13/H-14), 6.28 (d, J = 15.7 Hz, 1H, H-13/H-14), 5.03–4.94 (m, 2H, H-11), 4.85–4.78 (m, 2H, H-2), 4.47* (d, J = 7.6 Hz, 1H, H-1), 4.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H-1), 3.73–3.66 (m, 2H, H-8), 3.62–3.48 (m, 2H, H-5), 2.87–2.69 (m, 4H, H-3, H-9, H-4/H-12/H-16/H-17), 2.63–2.57 (m, 2H, H-4/H-12/H-16/H-17), 2.51–2.44 (m, 4H, H-9, H-4/H-12/H-16/H-17), 2.31 (bs, 14H, H-7, H-4/H-12/H-16/H-17), 2.24–2.17 (m, 2H, H-4/H-12/H-16/H-17), 2.14–2.05 (m, 8H, $(\text{CO})\text{CH}_3$, H-4/H-16/H-17), 1.97 (ddt, J = 13.7 Hz, J = 8.9 Hz, J = 4.5 Hz, 2H, H-4/H-16/H-17), 1.81–1.60 (m, 7H, H-18, H-20, H-4/H-16/H-17), 1.53–1.47 (m, 1H, H-18), 1.42–1.34 (m, 1H, H-18), 1.31 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H-6/H-19), 1.27 (d, J = 6.2 Hz, 3H, H-6/H-19), 1.22 (d, J = 6.2 Hz, 3H, H-6/H-19), 1.21 (d, J = 6.7 Hz, 3H, H-6/H-19), 1.11–1.04 (m, 1H, H-18), 0.94–0.89 (m, 6H, H-21).

^{13}C -NMR (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 203.9*, 203.0 (C-15), 174.9 (C-10), 170.1 ($(\text{CO})\text{CH}_3$), 141.1*, 139.3, 136.9*, 133.2 (C-13, C-14), 103.8 (C-1), 82.1, 77.8* (C-8), 73.4 (C-11), 72.3 (C-2), 69.3 (C-5), 63.5 (C-3), 49.7*, 42.9 (C-9), 42.5 (C-4/C-12/C-16/C-17/C-18/C-20), 40.7*, 40.7 (C-7), 38.4, 37.7*, 36.8*, 31.4*, 30.6, 28.4*, 28.3, 22.2* (C-4/C-12/C-16/C-17/C-18/C-20), 21.5, 21.4* ($(\text{CO})\text{CH}_3$), 21.2, 21.2* (C-6/C-19), 18.5 (C-4/C-12/C-16/C-17/C-18/C-20), 15.9, 14.4* (C-6/C-19), 10.0, 9.6* (C-21).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2969, 2936, 2879, 2782, 1725, 1693, 1665, 1634, 1457, 1370, 1343, 1292, 1236, 1199, 1160, 1108, 1046, 980, 934, 905, 874, 841, 753, 665, 616, 582.

HRMS (ESI+, m/z): ber: 454.2799 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gef: 454.2795 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

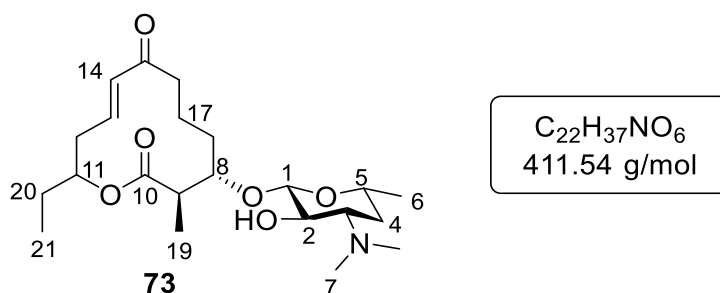
R_f -Wert: 0.15 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1).

$[\alpha]_D^{19}$ = +61.5 (c 0.28, CHCl_3).

Entfernung der Acetat-Schutzgruppe zur Darstellung der Zielverbindung 73

(3*R*,4*S*,*E*)-4-(((2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-4-(Dimethylamino)-3-hydroxy-6-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)-12-ethyl-3-methyloxacyclododec-9-en-2,8-dion

Es wurden 29 mg (0.064 mmol, 1.0 Äquiv.) des glycosylierten Macrolactons **162** mit 3.5 mL THF/Et₃N/H₂O (5:1:1) versetzt und bei Raumtemperatur für 6 Tage gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (CH₂Cl₂/MeOH 10:1). Es wurden 13 mg (0.032 mmol, **50%**, **74% brsm**) eines farblosen, zähflüssigen Öls erhalten. Es handelt sich dabei um ein Diastereomergemisch im Verhältnis 1:2.8 (mittels ¹H-NMR bestimmt).



Anmerkung: Aufgrund von Signalüberlagerungen ist eine separate Auswertung beider Diastereomere nicht möglich. Die Ermittlung der Protonen-Anzahl erfolgte unter Zuhilfenahme des HSQC-Spektrums, da aufgrund von Signalüberlagerungen und verschiedener Diastereomerenverhältnisse eine exakte Integration nicht möglich war. Für eine bessere Übersicht werden die Integrale im ¹H-NMR-Spektrum auf beide Isomere separat bezogen und das Isomer geringerer Intensität nach Möglichkeit markiert (), sofern dies ersichtlich ist. Auf eine differenzierte Nummerierung der Atome zwischen den Diastereomeren (Bsp.: H-1 und H-1') wird der Übersicht halber verzichtet. Analog dazu werden auch in der Auswertung des ¹³C-NMR-Spektrums alle Signale aufgeführt und das Isomer geringerer Intensität nach Möglichkeit markiert (*). Auch hier erfolgt keine differenzierte Nummerierung der Atome zwischen den Diastereomeren.*

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.52 (ddd, *J* = 15.7 Hz, *J* = 9.5 Hz, *J* = 6.1 Hz, 1H, H-13/H-14), 6.45–6.38 (m, 2H, H-13/H-14), 6.28 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, H-13/H-14), 5.03–4.96 (m, 2H, H-11), 4.40* (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H-1), 4.29 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H-1), 3.81–3.74 (m, 2H, H-8), 3.67–3.60 (m, 1H, H-5), 3.55–3.50 (m, 1H, H-5), 3.33–3.28 (m, 2H, H-2), 2.87–2.78 (m,

^1H , H-9), 2.73–2.57 (m, 5H, H-3, H-9, H-16/H-17/H-18), 2.52–2.43 (m, 2H, H-12), 2.41* (s, 6H, H-7), 2.36 (s, 6H, H-7), 2.25–2.18 (m, 2H, H-12), 2.15–2.02 (m, 2H, H-16/H-17/H-18), 1.99–1.91 (m, 2H, H-16/H-17/H-18), 1.85–1.72 (m, 6H, H-4/H-16/H-17/H-18), 1.69–1.53 (m, 2H, H-20), 1.40–1.20 (m, 16H, H-6, H-19, H-20, H-4/H-16/H-17/H-18), 1.16–1.10 (m, 2H, H-4/H-16/H-17/H-18), 0.95–0.80 (m, 6H, H-21).

^{13}C -NMR (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 203.9*, 203.0 (C-15), 175.0, 173.4* (C-10), 141.3*, 139.4, 136.7*, 133.2 (C-13, C-14), 106.0, 104.0* (C-1), 81.7, 78.1* (C-8), 73.5*, 72.2 (C-11), 70.4*, 70.1 (C-2), 69.5*, 69.5 (C-5), 65.8, 65.7* (C-3), 49.4*, 43.2 (C-9), 42.5 (C-4/C-16/C-17/C-18), 40.4*, 40.4 (C-7), 38.4, 37.9* (C-12), 36.8*, 31.3*, 31.0, 29.8, 29.5*, 29.1*, 28.4*, 28.3 (C-20, C-4/C-16/C-17/C-18), 22.2*, 21.3* (C-6/C-19), 18.7 (C-4/C-16/C-17/C-18), 16.0, 14.4* (C-6/C-19), 10.0, 9.6* (C-21).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3429, 2924, 2877, 1725, 1693, 1633, 1458, 1378, 1340, 1255, 1197, 1162, 1140, 1112, 1075, 1046, 1027, 978, 935, 874, 835, 755, 583.

HRMS (ESI+, m/z): ber: 412.2694 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gef: 412.2692 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

R_f -Wert: 0.21 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1).

$[\alpha]^{23}_{\text{D}} = +47.4$ (c 0.13, CHCl_3).

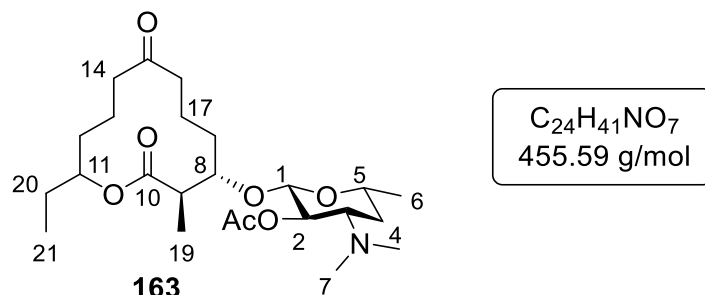
Smp.: 97–98 °C.

Hydrierung des glycosylierten Macrolactons **162** zur Darstellung der Verbindung **163**

(3*R*,4*S*)-4-(((2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-4-(Dimethylamino)-3-hydroxy-6-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)-12-ethyl-3-methyloxacyclododecan-2,8-dion

Unter Stickstoff-Atmosphäre wurden 40 mg (0.088 mmol, 1.0 Äquiv.) des glycosylierten Macrolactons **163** in 10 mL abs. Methanol vorgelegt und mit 20 mg (9.4 μmol , 11mol%) Pd/C (5 w%) versetzt. Anschließend wurde Wasserstoff in das Reaktionsgemisch geleitet und es wurde für fünf Stunden unter Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wurde mittels Filtration über Celite® entfernt und mit Dichlormethan gründlich gewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt mehrmals säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1). Es wurden 10 mg (0.022 mmol, **25%**) der Acetat-geschützten Verbindung **164** als farbloses, zähflüssiges Öl sowie 19 mg (0.046 mmol, **52%**) der deacetylierten Zielverbindung **72** als farbloses,

zähflüssiges Öl erhalten. Es handelt sich dabei jeweils um ein Diastereomerengemisch im Verhältnis 1:2.8 (mittels ^1H -NMR bestimmt).



Anmerkung: Aufgrund von Signalüberlagerungen ist eine separate Auswertung beider Diastereomere nicht möglich. Die Ermittlung der Protonen-Anzahl erfolgte unter Zuhilfenahme des HSQC-Spektrums, da aufgrund von Signalüberlagerungen und verschiedener Diastereomerenverhältnisse eine exakte Integration nicht möglich war. Für eine bessere Übersicht werden die Integrale im ^1H -NMR-Spektrum auf beide Isomere separat bezogen und das Isomer geringerer Intensität nach Möglichkeit markiert (), sofern dies ersichtlich ist. Auf eine differenzierte Nummerierung der Atome zwischen den Diastereomeren (Bsp.: H-1 und H-1') wird der Übersicht halber verzichtet. Analog dazu werden auch in der Auswertung des ^{13}C -NMR-Spektrums alle Signale aufgeführt und das Isomer geringerer Intensität nach Möglichkeit markiert (*). Auch hier erfolgt keine differenzierte Nummerierung der Atome zwischen den Diastereomeren.*

^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 4.98–4.89 (m, 2H, H-11), 4.87–4.80 (m, 2H, H-2), 4.44* (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-1), 4.34 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-1), 3.75–3.59 (m, 2H, H-8), 3.55–3.49 (m, 2H, H-5/H-9), 3.02 (ddd, $J = 17.7$ Hz, $J = 10.7$ Hz, $J = 3.2$ Hz, 2H, H-4/H-13/H-14/H-16/H-17/H-18), 2.87–2.70 (m, 4H, H-3, H-5/H-9), 2.68–2.46 (m, 2H, H-4/H-13/H-14/H-16/H-17/H-18), 2.30 (bs, 12H, H-7), 2.17–2.09 (m, 4H, H-4/H-13/H-14/H-16/H-17/H-18), 2.08* (s, 3H, $(\text{CO})\text{CH}_3$), 2.07 (s, 3H, $(\text{CO})\text{CH}_3$), 1.98–1.74 (m, 6H, H-4/H-13/H-14/H-16/H-17/H-18), 1.72–1.49 (m, 10H, H-12, H-20, H-4/H-13/H-14/H-16/H-17/H-18), 1.42–1.08 (m, 20H, H-6, H-19, H-4/H-13/H-14/H-16/H-17/H-18), 0.95–0.83 (m, 6H, H-21).

^{13}C -NMR (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 212.4 (C-15), 174.8 (C-10), 170.2 ($(\text{CO})\text{CH}_3$), 103.7 (C-1), 82.0 (C-8), 76.2, 74.7* (C-11), 71.0 (C-2), 69.2 (C-5/C-9), 63.4 (C-3), 43.6 (C-5/C-9), 42.8 (C-4/C-13/C-14/C-16/C-17/C-18), 40.6 (C-7), 38.2, 31.9, 30.8, 29.8, 29.6, 25.7 (C-4/

C-13/C-14/C-12/C-16/C-17/C-18/C-20), 21.5 (C-6/C-9), 21.2 ((CO)CH₃), 18.9, 17.8, 17.6 (C-4/C-12/ C-13/C-14/C-16/C-17/C-18/C-20), 14.9 (C-6/C-9), 10.2 (C-21).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2955, 2924, 2871, 2362, 1745, 1728, 1709, 1458, 1375, 1239, 1199, 1163, 1112, 1058, 995, 888, 616.

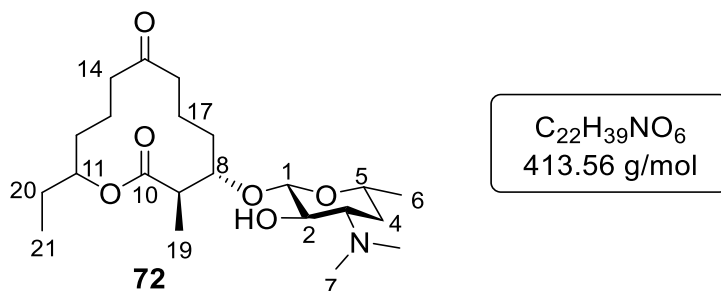
HRMS (ESI+, m/z): ber: 456.2956 [M+H]⁺, gef: 456.2957 [M+H]⁺.

R_f-Wert: 0.68 (CH₂Cl₂/MeOH 10:1).

[α]²²_D = +31.6 (c 0.22, CHCl₃).

Analytische Daten der Verbindung 72

(3R,4S)-4-(((2S,3R,4S,6R)-4-(Dimethylamino)-3-hydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-12-ethyl-3-methyloxacyclododecan-2,8-dion



Anmerkung: Aufgrund von Signalüberlagerungen ist eine separate Auswertung beider Diastereomere nicht möglich. Die Ermittlung der Protonen-Anzahl erfolgte unter Zuhilfenahme des HSQC-Spektrums, da aufgrund von Signalüberlagerungen und verschiedener Diastereomerenverhältnisse eine exakte Integration nicht möglich war. Für eine bessere Übersicht werden die Integrale im ¹H-NMR-Spektrum auf beide Isomere separat bezogen und das Isomer geringerer Intensität nach Möglichkeit markiert (), sofern dies ersichtlich ist. Auf eine differenzierte Nummerierung der Atome zwischen den Diastereomeren (Bsp.: H-1 und H-1') wird der Übersicht halber verzichtet. Analog dazu werden auch in der Auswertung des ¹³C-NMR-Spektrums alle Signale aufgeführt und das Isomer geringerer Intensität nach Möglichkeit markiert (*). Auch hier erfolgt keine differenzierte Nummerierung der Atome zwischen den Diastereomeren.*

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.03–4.91 (m, 2H, H-11), 4.37* (d, J = 7.2 Hz, 1H, H-1), 4.32 (d, J = 7.3 Hz, 1H, H-1), 3.81–3.75* (m, 1H, H-8), 3.72–3.69 (m, 1H, H-8), 3.66–3.61* (m, 1H, H-5), 3.59–3.53 (m, 1H, H-5), 3.43–3.36 (m, 2H, H-2), 3.00–2.93 (m, 3H, H-3, H-13/H-14/H-16/H-17), 2.84–2.77 (m, 2H, H-3, H-9), 2.72–2.67 (m, 2H, H-9, H-13/H-14/H-16/H-17), 2.65–2.59* (m, 7H, H-7, H-13/H-14/H-16/H-17), 2.51 (bs, 6H, H-7), 2.36–2.27 (m, 2H, H-13/H-14/H-16/H-17), 2.20–2.14 (m, 4H, H-13/H-14/H-16/H-17), 1.97–1.51 (m, 16H, H-4, H-12, H-18, H-20, H-13/H-14/H-16/H-17), 1.39–1.15 (m, 15H, H-6/H-13/H-14/H-16/H-17/H-19), 0.90–0.82 (m, 9H, H-21, H-6/H-13/H-14/H-16/H-17/H-19).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 212.8*, 212.4 (C-15), 174.4, 173.8* (C-10), 105.2, 103.7* (C-1), 81.7 (C-8), 76.3 (C-11), 70.3*, 70.1 (C-2), 69.2, 69.1* (C-5), 65.9, 65.7* (C-3), 44.0*, 43.4 (C-9), 42.5 (C-13/C-14/C-16/C-17), 40.6 (C-7), 38.8, 32.0, 29.8*, 29.8, 25.7, 21.6, 21.2, 21.1*, 19.2, 19.0*, 17.7, 14.9, 14.3, 10.3 (C-4, C-6, C-12, C-18, C-19, C-20, C-21, C-13/C-14/C-16/C-17).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3442, 2954, 2923, 2871, 1726, 1709, 1458, 1409, 1377, 1332, 1251, 1162, 1112, 1074, 1043, 1025, 974, 937, 888, 862, 833, 763, 598.

HRMS (ESI+, m/z): ber: 414.2850 [M+H]⁺, gef: 414.2852 [M+H]⁺.

R_f-Wert: 0.21 (CH₂Cl₂/MeOH 10:1).

[α]²²_D = +13.9 (c 0.20, CHCl₃).

6 Sicherheitshinweise

Die folgende **Tabelle 6.1** zeigt eine Übersicht der verwendeten Chemikalien mit den entsprechenden GHS-Piktogrammen sowie H- und P-Sätzen.^[99]

Tab. 6.1: Verwendete Substanzen mit Hinweisen zur Sicherheit.^[99]

Substanz	GHS-Piktogramm	H-Sätze	P-Sätze
Aceton	 	225, 319, 336	210, 240, 305+351+338, 403+233
Acetonitril	 	225, 302+312+332, 319	210, 280, 301+312+330, 302+352+312, 305+351+338
Allylmagnesiumbromid (0.7 M in Et ₂ O)	  	225, 250, 260, 302, 314, 336	210, 222, 223, 231+232, 370+378, 422
Ammoniumchlorid		302, 319	301+312+330, 305+351+338
Benzoylchlorid	 	302+312+332, 314, 317	280, 305+351+338, 310
(R)-4-Benzyl-oxazolidinon		Kein gefährlicher Stoff nach GHS.	
(R)-4-Benzyl-3-propionyl-2-oxazolidinon		Kein gefährlicher Stoff nach GHS.	
(S)-4-Benzyl-3-propionyl-2-oxazolidinon		Kein gefährlicher Stoff nach GHS.	
Bortrifluorid-diethyletherat	   	226, 302, 314, 330, 372	260, 280, 284, 305+351+338, 310
<i>tert</i> -Butyldimethylsilylchlorid	 	228, 314	210, 280, 305+351+338, 310

Tab. 6.1: Fortsetzung.^[99]

Substanz	GHS- Piktogramm	H-Sätze	P-Sätze
<i>tert</i> -Butyllithium (1.7 M in <i>n</i> -Pentan)		225, 250, 260, 304, 314, 336, 411	210, 231+232, 280, 301+310+331, 301+330+331, 303+361+353, 305+351+338+310, 370+378
<i>n</i> -Butyllithium (1.6 M in <i>n</i> -Hexan)		225, 250, 261, 304, 314, 336, 361f, 373, 411	210, 222, 231+232, 261, 273, 422
Cyclododecanol		Kein gefährlicher Stoff nach GHS.	
Dess-Martin-Periodinan		272, 315, 319, 335	210, 220, 221, 305+351+338, 370+378
Dibutylboryltriflat-Lösung (1 M in Dichlormethan)		226, 314, 351	280, 305+351+338, 310
2,3-Dichlor-5,6-dicyano- 1,4-benzochinon		301	301+310
Dichlormethan		315, 319, 335, 336, 351, 373	261, 281, 305+351+338
Diethylcarbonat		226	210, 233, 303+361+353, 370+378, 403+235, 501
Diethylether		224, 302, 336	210, 261
3,4-Dihydro-2 <i>H</i> -pyran		225, 315, 319, 335	210, 305+351+338
Diisobutylaluminiumhydrid		250, 260, 314	231+232, 280, 301+330+331, 303+361+353, 305+351+338+310, 370+378

Tab. 6.1: Fortsetzung.^[99]

Substanz	GHS- Piktogramm	H-Sätze	P-Sätze
Diisopropylazodicarboxylat	 	315, 319, 335, 351, 373, 411	201, 260, 264, 273, 280, 391
N,N-Dimethylamino-pyridin		301, 310, 315, 319, 335	280, 301+310+330, 302+352+310, 304+340+312, 305+351+338, 337+313
Dimethylsulfoxid	Kein gefährlicher Stoff nach GHS.		
2,6-Di-tert-butyl-4-methylpyridin		302, 315, 319, 335	301+312+330, 302+352, 305+351+338
Erythromycin	Kein gefährlicher Stoff nach GHS.		
Essigsäureanhydrid	 	226, 302, 314, 331	261, 280, 303+361+353, 304+340+310, 305+351+338, 370+378
Ethanol	 	225, 319	210, 280, 305+351+338, 337+313, 403+235
Ethylacetat	 	225, 319, 336	210, 261, 305+351+338
Ethylmagnesiumchlorid (2 M in Tetrahydrofuran)	 	225, 260, 314, 335, 351	210, 231+232, 280, 370+378, 402+404, 403+235
Ferrocensäure	Kein gefährlicher Stoff nach GHS.		
Grubbs II		228	210, 240, 241, 280, 370+378
HF·Pyridin	 	300+310+330, 314	260, 262, 280, 301+310+330, 303+361+353, 304+340+310, 305+351+338+310, 403+233
Imidazol	 	302, 314, 360D,	201, 280, 305+351+338, 310

Tab. 6.1: Fortsetzung.^[99]

Substanz	GHS-Piktogramm	H-Sätze	P-Sätze
<i>N</i> -Iodsuccinimid		302, 315, 319, 335	261, 305+351+338
2-Iodbenzoesäure	 	302, 315, 318, 335	261, 280, 305+351+338
2-Iodoxybenzoesäure	 	314, 335	261, 280, 305+351+338, 310
Kaliumcarbonat		315, 319, 335	305+351+338
Kaliumhydrogensulfat	 	314, 335	260, 280, 303+361+353, 304+340+310, 305+351+338
Kalium-Natriumtartrat		Kein gefährlicher Stoff nach GHS.	
Lithiumaluminiumhydrid	 	260, 314	223, 231+232, 280, 30+351+338, 370+378, 422
Lithiumhydroxid-Monohydrat	 	302+312+332, 314	280, 305+351+338, 310
Magnesiumsulfat		Kein gefährlicher Stoff nach GHS.	
Methanol	  	225, 301+311+331, 370	210, 280, 302+352+312, 304+340+311, 370+378, 403+235
Methanbsulfonylchlorid	 	301+311, 314, 317, 330, 335	280, 301+310+330, 301+330+331, 303+361+353, 304+340+310, 305+351+338
<i>para</i> -Methoxybenzylalkohol		302, 315, 319, 335	301+312+330, 302+352, 305+351+338
<i>para</i> -Methoxybenzylchlorid		314	260, 264, 280, 301+330+331, 303+361+353, 304+340, 305+351+338, 310, 321, 363, 405, 501
Natriumchlorid		Kein gefährlicher Stoff nach GHS.	
Natriumhydrid (60%ig in Paraffin)	 	260, 290, 314	231+232, 280, 301+330+331, 303+361+353, 305+351+338+310

Tab. 6.1: Fortsetzung.^[99]

Substanz	GHS- Piktogramm	H-Sätze	P-Sätze
Natriumhydrogencarbonat		Kein gefährlicher Stoff nach GHS.	
Natriumsulfit		Kein gefährlicher Stoff nach GHS.	
Natronlauge, 2 N		290, 314	280, 303+361+353, 304+340+310, 305+351+338
1,9-Nonandiol		Kein gefährlicher Stoff nach GHS.	
Oxalylchlorid		314, 331, 335	261, 280, 305+351+338, 310
Oxone®	 	271, 314, 335	220, 261, 280, 305+351+338, 310
Palladium auf Kohlenstoff		Kein gefährlicher Stoff nach GHS.	
1,5-Pentandiol (5 w%)		Kein gefährlicher Stoff nach GHS.	
Petrolether	 	224, 304, 315, 336, 340, 350, 411	202, 210, 261, 273, 301+310, 308+313
D-Phenylalanin		Kein gefährlicher Stoff nach GHS.	
D-Phenylalaninol		314	280, 305+351+338, 310
Propanal	 	225, 302+332, 315, 318, 335	210, 261, 280, 305+351+338
1,3-Propandithiol		301	301+310+330
Propionylchlorid	 	225, 302, 314, 331	210, 280, 303+361+353, 304+340+310, 305+351, 338, 403+233
Pyridinium- <i>para</i> - toluolsulfonat		Kein gefährlicher Stoff nach GHS.	
Salzsäure (konz.)		290, 314, 335	260, 280, 303+361+353, 304+340+310, 305+351+338

Tab. 6.1: Fortsetzung.^[99]

Substanz	GHS-Piktogramm	H-Sätze	P-Sätze
Schwefelsäure (konz.)		290, 314	280, 305+351+338, 310
Tetrabutylammoniumfluorid (1 M in Tetrahydrofuran)	 	225, 314, 335, 351	210, 260, 280, 305+351+338, 370+378, 403+235
Tetrabutylammoniumiodid		302	301+312+330
Tetrahydrofuran	 	225, 302, 319, 335, 351	210, 280, 301+312+330, 305+351+338, 370+378, 403+235
Tetramethylethylendiamin	 	225, 301+331, 314	210, 233, 280, 303+361+353, 304+340+310, 305+351+338
Thiophenol	 	226, 300+310+330, 315, 319, 335, 361, 371, 372, 410	210, 262, 280, 301+310+330, 302+352+310, 304+340+310
Toluol	 	225, 304, 315, 336, 361d, 373	210, 260, 280, 301+310, 370+378, 403+235
2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid		314	280, 301+330+331, 303+361+353, 305+351+338+310
Trichlormethan	 	302, 315, 319, 331, 336, 351, 361d, 372, 412	201, 273, 301+312+330, 302+352, 304+340+311, 308+313
Trichlormethan- <i>d</i>	 	302, 315, 319, 331, 336, 351, 361d, 372, 412	201, 273, 301+312+330, 302+352, 304+340+311, 308+313

Tab. 6.1: Fortsetzung.^[99]

Substanz	GHS- Piktogramm	H-Sätze	P-Sätze
Triethylamin	 	225, 302, 311+331, 314, 335	210, 280, 303+361+353, 304+340+310, 305+351+338, 403+233
Trifluorboryldietherat	 	226, 302, 314, 330, 372, 412	210, 273, 280, 303+361+353, 304+340+310, 305+351+338
Trifluormethansulfonsäure	 	302+312, 314	280, 305+351+338, 310
Trifluormethansulfonsäure- anhydrid	 	272, 302, 314, 335	210, 220, 280, 301+312, 303+361+353, 305+351+338
Triphenylphosphin	 	302, 317, 373	280, 301+312+330, 333+313
Tritylchlorid		314	280, 305+351+338, 310
Vinylmagnesiumbromid (1 M in Tetrahydrofuran)	 	225, 260, 302, 314, 335, 351	201, 210, 231+232, 280, 303+361+353, 305+351+338+310
Wasserstoffperoxid (30%ig in H ₂ O)	 	302, 318, 412	273, 280, 301+312+330, 305+351+338+310

7 Literaturverzeichnis

- [1] S. Sagar, S. Kaistha, A. J. Das, R. Kumar, *Antibiotic Resistant Bacteria: A Challenge to Modern Medicine*, Springer-Verlag, Singapur, **2019**, 1st Edition, 1–10.
- [2] R. Gaynes, *Emerg. Infect. Dis.* **2017**, 23, 849–853.
- [3] A. Fleming, *Br. J. Exp. Pathol.* **1929**, 10, 226–236.
- [4] A. J. Alanis, *Arch. Med. Res.* **2005**, 36, 697–705.
- [5] M. S. Butler, K. A. Hansford, M. A. T. Blaskovich, R. Halai, M. A. Cooper, *J. Antibiot. (Tokyo)*. **2014**, 67, 631–644.
- [6] A. M. Emmerson, *J. Antimicrob. Chemother.* **2003**, 51, 13–20.
- [7] G. Pirri, A. Giuliani, S. F. Nicoletto, L. Pizzuto, A. C. Rinaldi, *Cent. Eur. J. Biol.* **2009**, 4, 258–273.
- [8] D. C. Vinh, E. Rubinstein, *J. Infect.* **2009**, 59, 59–74.
- [9] M. Wainwright, J. E. Kristiansen, *Dye. Pigment.* **2011**, 88, 231–234.
- [10] I. Chopra, M. Roberts, *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **2001**, 65, 232–260.
- [11] G. Garza-Ramos, L. Xiong, P. Zhong, A. Mankin, *J. Bacteriol.* **2001**, 183, 6898–6907.
- [12] D. T. Moir, T. J. Opperman, M. M. Butler, T. L. Bowlin, *Curr. Opin. Pharmacol.* **2012**, 12, 535–544.
- [13] J. Benario, *Dtsch. Medizinische Wochenschrift* **1914**, 40, 1262–1265.
- [14] P. Ehrlich, A. Bertheim, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1912**, 45, 756–766.
- [15] P. Ehrlich, *Abhandlungen über Salvarsan* **1912**, 2, 547–563.
- [16] Duden, zu finden unter: <https://www.duden.de/>, **03/2021**.
- [17] C.-J. Estler, H. Schmidt, *Pharmakologie Und Toxikologie: Für Studium Und Praxis*, Schattauer, Stuttgart, **2006**, 6. vollst. überarb. und erw. Auflage, 787–823.
- [18] T. Herdegen, R. Böhm, J. Culman, P. Gohlke, G. Luippold, V. Wätzig, *Kurzlehrbuch Pharmakologie Und Toxikologie*, Thieme, Stuttgart, **2019**, 4. Auflage, 581–607.
- [19] K. Kannan, A. S. Mankin, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2011**, 1241, 33–47.
- [20] R. P. Elander, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2003**, 61, 385–392.

- [21] P. Beringer, M. E. Winter, *Basic Clin. Pharmacokinet. Fifth Ed.* **2011**, 134–181.
- [22] D. Clemett, A. Markham, *Drugs* **2000**, 59, 815–827.
- [23] F. A. Kuehl, R. L. Peck, C. E. Hoffhine, K. Folkers, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 2325–2330.
- [24] F. Schlünzen, R. Zarivach, J. Harms, A. Bashan, A. Tocilj, R. Albrecht, A. Yonath, F. Franceschi, *Nature* **2001**, 413, 814–821.
- [25] T. J. Dougherty, M. J. Pucci, *Antibiotic Discovery and Development*, Springer, New York, **2012**, 1–85.
- [26] A. Schatz, S. A. Waksman, *Exp. Biol. Med.* **1944**, 57, 244–248.
- [27] A. Schatz, E. Bugie, S. A. Waksman, *Exp. Biol. Med.* **1944**, 55, 66–69.
- [28] C. Walsh, *Nat. Rev. Microbiol.* **2003**, 1, 65–70.
- [29] H. C. Neu, *Science* **1992**, 257, 1064–1073.
- [30] B. B. Bonev, N. M. Brown, Eds. , *Bacterial Resistance to Antibioitcs: From Molecules to Man*, WILEY Blackwell, Hoboken, NJ, **2019**, 1–15.
- [31] F. K. Majiduddin, I. C. Materon, T. G. Palzkill, *Int. J. Med. Microbiol.* **2002**, 292, 127–137.
- [32] I. M. Gould, M. Z. David, S. Esposito, J. Garau, G. Lina, T. Mazzei, G. Peters, *Int. J. Antimicrob. Agents* **2012**, 39, 96–104.
- [33] M. Gaynor, A. S. Mankin, *Front. Med. Chem.* **2005**, 2, 21–35.
- [34] T. H. Haight, M. Finland, *N. Engl. J. Med.* **1952**, 247, 227–232.
- [35] R. B. Woodward, B. W. Au-Yeung, P. Balaram, L. J. Browne, D. E. Ward, P. J. Card, C. H. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3213–3215.
- [36] R. B. Woodward, B. W. Au-Yeung, P. Balaram, L. J. Browne, D. E. Ward, P. J. Card, C. H. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3210–3213.
- [37] R. B. Woodward, E. Logusch, K. P. Nambiar, K. Sakan, D. E. Ward, B. W. Au-Yeung, P. Balaram, L. J. Browne, P. J. Card, C. H. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3215–3217.
- [38] P. F. Wiley, M. V. Sigal, Jr., O. Weaver, R. Monahan, K. Gerzon, *J. Am. Chem. Soc.*

- 1957**, 79, 6070–6074.
- [39] P. F. Wiley, R. Gale, C. W. Pettinga, K. Gerzon, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 6074–6077.
- [40] I. O. Kibwage, J. Hoogmartens, E. Roets, H. Vanderhaeghe, L. Verbist, M. Dubost, C. Pascal, P. Petitjean, G. Levöl, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1985**, 28, 630–633.
- [41] J. Majer, J. W. Corcoran, J. R. Martin, R. S. Egan, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 1620–1622.
- [42] P. Novak, Z. B. Tomišić, P. Tepeš, G. Lazarevski, J. Plavec, G. Turkalj, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 39–47.
- [43] M. M. Almutairi, M. S. Svetlov, D. A. Hansen, N. F. Khabibullina, D. Klepacki, H. Y. Kang, D. H. Sherman, N. Vázquez-Laslop, Y. S. Polikanov, A. S. Mankin, *Nucleic Acids Res.* **2017**, 45, 9573–9582.
- [44] J. Gharbi-Benarous, M. Delaforge, I. Artaud, J. -P Girault, *Magn. Reson. Chem.* **1990**, 28, 846–855.
- [45] D. N. Wilson, *Nat. Rev. Microbiol.* **2014**, 12, 35–48.
- [46] J. M. Berg, J. L. Tymoczko, G. J. Gatto Jr., L. Stryer, *Biochemie*, Springer Spektrum, Heidelberg, **2018**, 8. Auflage, 1060–1082.
- [47] R. M. Voorhees, V. Ramakrishnan, *Annu. Rev. Biochem.* **2013**, 82, 203–236.
- [48] M. Gaynor, A. S. Mankin, *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, 3, 949–960.
- [49] D. N. Wilson, *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* **2009**, 44, 393–433.
- [50] N. Ban, P. Nissen, J. Hansen, P. B. Moore, T. A. Steitz, *Science* **2000**, 289, 905–920.
- [51] S. M. Poulsen, C. Kofoed, B. Vester, *J. Mol. Biol.* **2000**, 304, 471–481.
- [52] H. Sahm, G. Antranikian, K.-P. Stahmann, R. Takors, *Industrielle Mikrobiologie*, Springer Spektrum, Berlin, Heidelberg, **2013**, 1. Auflage, 166–170.
- [53] J. Wu, T. J. Zaleski, C. Valenzano, C. Khosla, D. E. Cane, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 17393–17404.
- [54] S. Donadio, M. J. Staver, J. B. McAlpine, S. J. Swanson, L. Katz, *Science* **1991**, 252, 675–679.

- [55] V. Křen, L. Martinková, *Curr. Med. Chem.* **2012**, 8, 1303–1328.
- [56] B. O. Fraser-Reid, K. Tatsuta, J. Thiem, Eds. , *Glycoscience*, Springer, **2008**, 2nd Edition, 2589 ff.
- [57] E. H. Flynn, H. W. Murphy, R. E. McMahon, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 3104–3106.
- [58] A. R. Butler, S. A. Flint, E. Cundliffe, *Microbiology* **2001**, 147, 795–801.
- [59] V. Křen, T. Řezanka, *FEMS Microbiol. Rev.* **2008**, 32, 858–889.
- [60] S. A. Borisova, L. Zhao, D. H. Sherman, H. W. Liu, *Org. Lett.* **1999**, 1, 133–136.
- [61] L. Zhao, D. H. Sherman, H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 10256–10257.
- [62] A. Nedal, S. B. Zotchev, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2004**, 64, 7–15.
- [63] H. Zhang, Y. Wang, J. Wu, K. Skalina, B. A. Pfeifer, *Chem. Biol.* **2010**, 17, 1232–1240.
- [64] Z. Zhang, T. Fukuzaki, A. G. Myers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 523–527.
- [65] V. Velvadapu, R. B. Andrade, *Carbohydr. Res.* **2008**, 343, 145–150.
- [66] B. A. C. Richardson, *J. Chem. Soc.* **1964**, 29, 5364–5370.
- [67] H. Newman, *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 1461–1468.
- [68] M. H. Davidson, F. E. McDonald, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1601–1603.
- [69] H. H. Baer, C.-W. Chiu, *Can. J. Chem.* **1974**, 52, 122–124.
- [70] E. H. Flynn, M. V. Sigal, P. F. Wiley, K. Gerzon, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 3121–3131.
- [71] abcr, zu finden unter: https://abcr.com/de_de/, **07/2021**.
- [72] E. S. Burgie, H. M. Holden, *Biochemistry* **2007**, 46, 8999–9006.
- [73] J. D. Kittendorf, D. H. Sherman, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 2137–2146.
- [74] L. Zhao, S. Borisova, S. M. Yeung, H. W. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7909–7910.
- [75] J. D. Dutcher, N. Brunswick, R. Donovan, L. J. Heuser, J. F. Pagano, D. Perlman, *Methymycin*, **1959**.
- [76] Y. Xue, D. H. Sherman, *Nature* **2000**, 403, 571–575.
- [77] Y. Xue, D. Wilson, L. Zhao, H. W. Liu, D. H. Sherman, *Chem. Biol.* **1998**, 5, 661–667.

- [78] T. Auerbach, I. Mermershtain, A. Bashan, C. Davidovich, H. Rozenberg, D. H. Sherman, A. Yonath, *Biotechnologia* **2009**, *1*, 24–35.
- [79] R. Ding, J. Tang, H. Gao, T. Li, H. Zhou, L. Liu, X. S. Yao, *Arch. Pharm. Res.* **2012**, *35*, 1567–1572.
- [80] J. W. Park, H. S. Oh, W. S. Jung, S. R. Park, A. R. Han, Y. H. Ban, E. J. Kim, H. Y. Kang, Y. J. Yoon, *Chem. Commun.* **2008**, 5782–5784.
- [81] D. A. Hansen, C. M. Rath, E. B. Eisman, A. R. H. Narayan, J. D. Kittendorf, J. D. Mortison, Y. J. Yoon, D. H. Sherman, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 11232–11238.
- [82] S. A. Borisova, S. R. Guppi, H. J. Kim, B. Wu, J. H. Penn, H. W. Liu, G. A. O'Doherty, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5150–5153.
- [83] P. Nemoto, X. Zhang, S. Djuric, Z. Ma, *J. Antibiot. (Tokyo)*. **2003**, *56*, 392–398.
- [84] T. Tanaka, Y. Oikawa, N. Nakajima, T. Hamada, O. Yonemitsu, *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 2203–2208.
- [85] Y. Oikawa, T. Hamada, O. Yonemitsu, *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 2196–2202.
- [86] Y. Oikawa, T. Tanaka, K. Horita, I. Noda, N. Nakajima, N. Kakusawa, T. Hamada, O. Yonemitsu, *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 2184–2195.
- [87] Y. Oikawa, T. Tanaka, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3647–3650.
- [88] R. A. Pilli, C. K. Z. De Andrade, C. R. O. Souto, A. De Meijere, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7811–7819.
- [89] J. Inanaga, T. Katsuki, S. Takimoto, S. Ouchida, K. Inou, A. Nakano, N. Okukado, M. Yamaguchi, *Chem. Lett.* **1979**, *8*, 1021–1024.
- [90] K. Ditrich, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 789–793.
- [91] S. Masamune, C. U. Kim, K. E. Wilson, G. O. Spessard, P. E. Georghiou, G. S. Bates, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3512–3513.
- [92] S. Masamune, H. Yamamoto, S. Kamata, A. Fukuzawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3513–3515.
- [93] H. S. Oh, R. Xuan, H. Y. Kang, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4458–4463.
- [94] R. Xuan, H. S. Oh, Y. Lee, H. Y. Kang, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1456–1461.

- [95] M. T. Crimmins, K. A. Emmitte, A. L. Choy, *Tetrahedron* **2002**, 58, 1817–1834.
- [96] G. Q. Lin, W. C. Xu, *Tetrahedron* **1996**, 52, 5907–5912.
- [97] E. H. Flynn, M. V. Sigal, P. F. Wiley, K. Gerzon, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 3121–3131.
- [98] R. R. Schmidt, M. Ostermeier, R. Schobert, *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 9126–9132.
- [99] Sigma Aldrich, zu finden unter: <https://www.sigmaaldrich.com/>, **07/2021**.
- [100] G. H. Veeneman, S. H. van Leeuwen, J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1331–1334.
- [101] L. K. Mydock, A. V. Demchenko, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 497–510.
- [102] P. Smid, G. A. de Ruiter, G. A. van der Marel, F. M. Rombouts, J. H. van Boom, *J. Carbohydr. Chem.* **1991**, 10, 833–849.
- [103] S. C. Ranade, A. V. Demchenko, *J. Carbohydr. Chem.* **2013**, 32, 1–43.
- [104] L. Meier, G. C. Monteiro, R. A. M. Baldissera, M. M. Sá, *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, 21, 859–866.
- [105] K. Hirte, *Masterarbeit, Asymmetrische Synthese einer Macrolid-Minimalstruktur und Studien zu einer potentiellen antimikrobiellen Aktivität*, Hamburg, **2017**.
- [106] K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron* **1978**, 34, 1651–1660.
- [107] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4155–4156.
- [108] P. L. Anelli, C. Biffi, F. Montanari, S. Quici, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2559–2562.
- [109] E. J. Corey, J. W. Suggs, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 2647–2650.
- [110] E. J. Corey, G. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 399–402.
- [111] C. J. Cowden, I. Paterson, *Org. React.* **1997**, 51, 1–85.
- [112] P. Arya, H. Qin, *Tetrahedron* **2000**, 56, 917–947.
- [113] D. A. Evans, T. L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2127–2129.
- [114] D. A. Evans, J. M. Takacs, L. R. McGee, M. D. Ennis, D. J. Mathre, *Pure Appl. Chem.* **1981**, 53, 1109–1127.
- [115] D. A. Evans, T. C. Britton, J. A. Ellman, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6141–6144.

- [116] I. Shiina, R. Ibuka, M. Kubota, *Chem. Lett.* **2002**, 286–287.
- [117] T. Kurihara, Y. Nakajima, O. Mitsunobu, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 2455–2458.
- [118] O. Mitsunobu, T. Obata, T. Mukaiyama, *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 1071–1073.
- [119] J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 1989–1993.
- [120] I. Shiina, M. Kubota, H. Oshiumi, M. Hashizume, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1822–1830.
- [121] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, Spektrum Akademischer Verlag, Berlin, **2004**, 3. Auflage, 295–296.
- [122] I. Dhimitruka, J. SantaLucia, *Org. Lett.* **2006**, 8, 47–50.
- [123] D. L. Hughes, *New J. Org. Synth.* **2009**, 23, 127–164.
- [124] O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1, 1–28.
- [125] BAM, zu finden unter: <https://tes.bam.de/TES/Navigation/DE/Home/home.html>, **07/2021**.
- [126] N. Domschke, *Bachelorarbeit, Beiträge zur Synthese neuartiger Makrolide mit potentieller antibiotischer Aktivität*, Hamburg, **2018**.
- [127] S. P. Chavan, K. R. Harale, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 4683–4686.
- [128] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, Spektrum Akademischer Verlag, Berlin, **2004**, 3. Auflage, 745.
- [129] P. Srishylam, A. Raji Reddy, S. Banerjee, S. Penta, Y. S. Sanghvi, *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 2588–2591.
- [130] K. Horita, T. Yoshioka, T. Tanaka, Y. Oikawa, O. Yonemitsu, *Tetrahedron* **1986**, 42, 3021–3028.
- [131] J. A. Dale, D. L. Dull, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 2543–2549.
- [132] J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 512–519.
- [133] T. R. Hoye, C. S. Jeffrey, F. Shao, *Nat. Protoc.* **2007**, 2, 2451–2458.
- [134] P. M. Holstein, J. J. Holstein, E. C. Escudero-Adán, O. Baudoin, A. M. Echavarren, *Tetrahedron Asymmetry* **2017**, 28, 1321–1329.

- [135] A. Deiters, S. F. Martin, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2199–2238.
- [136] R. H. Grubbs, S. J. Miller, G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 446–452.
- [137] S. Monfette, D. E. Fogg, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3783–3816.
- [138] I. C. Stewart, B. K. Keitz, K. M. Kuhn, R. M. Thomas, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8534–8535.
- [139] E. F. van der Eide, W. E. Piers, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 571–576.
- [140] C. F. Gregory, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5426–5427.
- [141] R. H. Grubbs, S. J. Miller, G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 446–452.
- [142] Y. Chauvin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3740–3747.
- [143] R. H. Grubbs, T. M. Trnka, *Ruthenium in Organic Synthesis*, **2005**, 153–177.
- [144] R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3760–3765.
- [145] Choon Woo Lee, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7155–7158.
- [146] W. S. Mahoney, J. M. Stryker, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8818–8823.
- [147] W. S. Mahoney, D. M. Brestensky, J. M. Stryker, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 291–293.
- [148] R. H. Lambalot, D. E. Cane, *J. Antibiot. (Tokyo)*. **1992**, *45*, 1981–1982.
- [149] H. S. Oh, H. Y. Kang, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1125–1130.
- [150] biotechrabbit, zu finden unter: <https://www.biotechrabbit.com/products/cell-free-protein-synthesis/rapid-translation-systems-rtts/e-coli-high-yield-kits/rtts-100-e-coli-hy-kit-463.html>, **07/2021**.
- [151] New England BioLabs, zu finden unter: [https://international.neb.com/products/e3313-purexpress-delta-ribosome-kit#Product Information](https://international.neb.com/products/e3313-purexpress-delta-ribosome-kit#Product%20Information), **07/2021**.
- [152] P. B. Shinde, A. R. Han, J. Cho, S. R. Lee, Y. H. Ban, Y. J. Yoo, E. J. Kim, E. Kim, M. C. Song, J. W. Park, D. G. Lee, Y. J. Yoon, *J. Biotechnol.* **2013**, *168*, 142–148.
- [153] C. Semenza, S. De Pellegrin, I. Battel, M. Garzon, F. Meneghello, V. Chiarelli, *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* **2011**, *33*, 1099–1107.
- [154] R. Peters, D. Enders, A. Job, C. F. Janeck, W. Bettray, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2253–

2329.

- [155] A. J. Mancuso, S. L. Huang, D. Swern, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480–2482.
- [156] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155–4156.
- [157] T. Imaoka, O. Iwamoto, K. Noguchi, K. Nagasawa, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 3857–3859.
- [158] M. Frigerio, M. Santagostino, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537–4538.
- [159] M. Frigerio, M. Santagostino, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8019–8022.
- [160] R. Mirabdolbaghi, M. Hassan, T. Dudding, *Tetrahedron Asymmetry* **2015**, *26*, 560–566.
- [161] D. A. Evans, A. E. Weber, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6757–6761.
- [162] J. Paz, C. Pérez-Balado, B. Iglesias, L. Muñoz, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3037–3046.
- [163] F. Ding, M. L. Leow, J. Ma, R. William, H. Liao, X. W. Liu, *Asian J. Chem.* **2014**, *9*, 2548–2554.
- [164] S. P. Gunasekera, Y. Li, R. Ratnayake, D. Luo, J. Lo, J. H. Reibenspies, Z. Xu, M. J. Clare-Salzler, T. Ye, V. J. Paul, H. Luesch, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 8158–8166.
- [165] H. Fujioka, K. Murai, O. Kubo, Y. Ohba, Y. Kita, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 638–643.
- [166] K. Wada, T. Chiba, Y. Takei, H. Ishihara, H. Hayashi, K. Onozaki, *J. Carbohydr. Chem.* **1994**, *13*, 941–965.
- [167] T. Jaschinski, M. Hiersemann, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4114–4117.
- [168] A. Singh, M. L. Sharma, J. Singh, *Nat. Prod. Res.* **2009**, *23*, 1029–1034.
- [169] M. M. Littleson, C. M. Baker, A. J. Dalençon, E. C. Frye, C. Jamieson, A. R. Kennedy, K. B. Ling, M. M. McLachlan, M. G. Montgomery, C. J. Russell, A. J. B. Watson, *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 1–10.
- [170] A. T. Khan, T. Parvin, L. H. Choudhury, *Synthesis* **2006**, *15*, 2497–2502.
- [171] J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, D. Gnaneshwar, *New J. Chem.* **2003**, *27*, 202–204.
- [172] Y. Kuriyama, Y. Sasano, Y. Hoshino, S. ichiro Uesugi, A. Yamaichi, Y. Iwabuchi, *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 1961–1965.
- [173] S. Spindler, L. M. Wingen, M. Schönenbroicher, M. Seul, M. Adamek, S. Essig, M. Kurz,

- N. Ziemert, D. Menche, *Org. Lett.* **2021**, 23, 1175–1180.
- [174] K. Fujiwara, M. Kobayashi, F. Yamamoto, Y. I. Aki, M. Kawamura, D. Awakura, S. Amano, A. Okano, A. Murai, H. Kawai, et al., *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 5067–5069.
- [175] J. Blom, A. Vidal-Albalat, J. Jørgensen, C. L. Barløse, K. S. Jessen, M. V. Iversen, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 11831–11835.

8 Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Christian B. W. Stark für die Möglichkeit bedanken, meine Promotion in seinem Arbeitskreis durchzuführen. Zudem möchte ich mich für die interessante Aufgabenstellung und die Unterstützung während der Durchführung dieser Arbeit bedanken. Ein großer Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. Joachim Thiem für die freundliche Übernahme des Zweitgutachtens.

Auch gilt ein ganz besonderer Dank Gunnar, Lara, Denise und Sarah für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Zudem möchte ich mich bei allen aktuellen und ehemaligen Mitgliedern des Arbeitskreises Stark bedanken: Dr. Gunnar Ehrlich, Dr. Denise Oetzmann, Dr. Carina Michaelis, Dr. Thorsten v. Drathen, Dr. Philipp Merkel, Dr. Lena Carstensen, Christian Czaschke, Karin Chin, Mauricio Coderch, Dr. André Behnk, Leon Sander, Charlotte O'Donnell, Lara Simon, Sarah Eckelt, Daniel Schmelzer, Lukas Paffrath, Jelena Berl, Lilia Marcinkiewicz und Kirsten Geisler. Ein besonderer Dank gilt Kirsten Geisler für die tolle Unterstützung und Zusammenarbeit in dem letzten Jahr. Zudem möchte ich mich ganz besonders bei Denise, Carina und Caro, sowie später auch bei Sarah und Lara, für die unzähligen Kaffeepausen und die Zeit außerhalb des Labors bedanken. Bei Carina, und später bei Lara und Charlotte, möchte ich mich außerdem für die unglaublich tolle Zeit zusammen im Labor bedanken, die stets durch gute Musik geprägt war.

Darüber hinaus möchte ich mich für die Zusammenarbeit mit den Arbeitskreisen von Herrn Prof. Dr. Daniel Wilson (Institut für Biochemie und Molekularbiologie, Universität Hamburg) und dem Arbeitskreis von Herrn Prof. Dr. Sebastian Wicha (Institut für Pharmazie, Universität Hamburg) bedanken. Zudem danke ich allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der NMR- und der MS-Abteilung für die unzähligen Messungen, sowie allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Lagers, der Haustechnik und der Entsorgung. Zudem gilt mein Dank allen Praktikanten und Bacheloranden, die mich während der Zeit im Labor unterstützt haben: Nico Domschke, Marcel Salzig, Sarah Post und Sabrina Jaehnke.

Mein größter Dank gilt meiner Familie und Nils. Ihr habt mich während der gesamten Zeit immer bedingungslos unterstützt und an mich geglaubt!

Vielen Dank!

9 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich an Eides statt, die vorliegende Dissertation selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt zu haben. Die eingereichte schriftliche Fassung entspricht der auf dem elektronischen Speichermedium. Ich versichere, dass diese Dissertation nicht in einem früheren Promotionsverfahren eingereicht wurde.

Hamburg, den

Katharina Hirte