

**Synthese, Modifizierung, Strukturaufklärung und
biologische Evaluierung von Naturstoffen aus Pilzen
der Gattung *Hygrophorus***

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

der

Naturwissenschaftlichen Fakultät II
Chemie, Physik und Mathematik

der Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg

vorgelegt von

Frau M. Sc. Eileen Bette, geb. Herrmann
geb. am 26. Januar 1988 in Bad Langensalza

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von Oktober 2011 bis Dezember 2014 am Leibniz-Institut für Pflanzenbiochemie in Halle (Saale) in der Abteilung Natur- und Wirkstoffchemie unter der Betreuung von Prof. Dr. Bernhard Westermann angefertigt.

1. Gutachter: Prof. Dr. Bernhard Westermann (Leibniz-Institut für Pflanzenbiochemie)

2. Gutachter: Prof. Dr. Christoph Schneider (Universität Leipzig)

Tag der Verteidigung: 11. Oktober 2017

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	3
Summary	9
Abkürzungsverzeichnis	14
1 Einleitung und Zielstellung	16
1.1 Fungizide im Pflanzenschutz.....	16
1.2 Naturstoffe als Fungizide	19
1.3 Naturstoffe mit antifungaler Aktivität aus Pilzen der Gattung <i>Hygrophorus</i>	23
1.4 Zielstellung.....	26
2 Synthese und Derivatisierung von γ-Oxocrotonatfettsäuren	27
2.1 Einleitung.....	27
2.2 Synthese von γ -Oxocrotonatfettsäuren unterschiedlicher Kettenlänge	28
2.3 Variation der endständigen Carboxygruppe	31
2.4 Synthese von Fettsäuren mit niedrigem Funktionalisierungsgrad	34
2.5 Synthese von Fumarsäureamiden.....	38
2.6 Synthese einer fluorierten γ -Oxocrotonatfettsäure für Verimpfungsexperimente an Pilzfruchtkörpern.....	38
3 Asymmetrische Totalsynthese von Hygrophoronen	40
3.1 Einleitung.....	40
3.2 Synthese des Hygrophorons B ¹²	41
3.3 Strukturaufklärung der synthetisierten Hygrophorone.....	47
3.4 Strukturaufklärung des natürlichen Hygrophorons B ¹²	53
3.5 Verimpfungsexperimente zur Aufklärung der Biosynthese der Hygrophorone	54
4 Synthese weiterer Cyclopentenone	56
4.1 Einleitung.....	56
4.2 Synthese von Cyclopentenonen durch PIANCATELLI-Umlagerung.....	57
4.3 Synthese von Cyclopentenonen durch Ringkontraktion von Dihydropyranonen	59
4.4 Enzymatische Enantiomerentrennung von racemischen 4,5-Dihydroxycyclopentenonen.....	67
5 Biologische Evaluierung der synthetisierten Fettsäuren und Cyclopentenone	69
5.1 Einleitung – Phytopathogene und Bioassay.....	69
5.2 Antifungale Aktivität der γ -Oxocrotonatfettsäuren	71
5.3 Biologische Evaluierung der Hygrophorone	77
5.4 Antifungale Aktivität der 4-Hydroxy- und 4,5-Dihydroxycyclopentenone sowie der Dihydropyranone	78

6	Experimenteller Teil	84
6.1	Allgemeine Arbeitstechnik und Analysenmethoden.....	84
6.2	Synthese und Derivatisierung von γ -Oxocrotonatfettsäuren.....	85
6.2.1	<i>Allgemeine Arbeitsvorschriften</i>	85
6.2.2	<i>Synthese von γ-Oxocrotonatfettsäuren unterschiedlicher Kettenlänge</i>	86
6.2.3	<i>Veresterungen an γ-Oxocrotonatfettsäuren</i>	95
6.2.4	<i>Amidkupplungen an γ-Oxocrotonatfettsäuren</i>	96
6.2.5	<i>Nitrilsynthese mit T3P</i>	97
6.2.6	<i>Hydrierung, Bromierung und Epoxidierung der Doppelbindung in γ-Oxocrotonatfettsäuren</i>	98
6.2.7	<i>Synthese von Cyclopropanderivaten</i>	100
6.2.8	<i>Synthese einer Fettsäure ohne Ketogruppe</i>	102
6.2.9	<i>Synthese von Fumarsäureamiden</i>	102
6.2.10	<i>Synthese einer fluorierten γ-Oxocrotonatfettsäure</i>	105
6.3	Synthese von Hygrophoronen	107
6.3.1	<i>Allgemeine Arbeitsvorschriften</i>	107
6.3.2	<i>Synthese der Ausgangsverbindungen</i>	109
6.3.3	<i>Asymmetrische Totalsynthese der Hygrophorone (-)-98 und (+)-112</i>	110
6.3.4	<i>Asymmetrische Totalsynthese der Hygrophorone (+)-98 und (-)-112</i>	115
6.3.5	<i>Synthese von acetylierten Hygrophoronen</i>	120
6.4	Synthese weiterer Cyclopentenone.....	123
6.4.1	<i>Allgemeine Arbeitsvorschriften</i>	123
6.4.2	<i>Synthese der Furfurylalkohole</i>	125
6.4.3	<i>Cyclopentenone durch PIANCATELLI-Umlagerung</i>	125
6.4.4	<i>Asymmetrische Synthese von Dihydropyranonen</i>	127
6.4.5	<i>Cyclopentenone durch baseninduzierte Ringkontraktion</i>	134
6.4.6	<i>Enzymatische Enantiomerentrennung von racemischen 4,5-Dihydroxycyclopentenonen</i> ..	135
6.5	Durchführung des Mikrotiterplattenassays.....	136
	Literaturverzeichnis	137

Anhang

Zusammenfassung

Pilzfruchtkörper der Gattung *Hygrophorus* (Schnecklinge) werden, im Unterschied zu den meisten anderen Basidiomyceten (Ständerpilzen), in ihrer natürlichen Umgebung nur sehr selten von parasitären Pilzen befallen. Dies legt die Vermutung nahe, dass die Pilze Sekundärmetaboliten mit biologischer Aktivität produzieren. Tatsächlich konnten in der Vergangenheit aus Pilzfruchtkörpern diverser *Hygrophorus*-Arten zahlreiche bioaktive Verbindungen isoliert werden. Aus *Hygrophorus eburneus* wurden beispielsweise verschiedene Fettsäuren mit einer ungewöhnlichen γ -Oxocrotonat-Teilstruktur erhalten, welche Aktivitäten gegen den phytopathogenen Pilz *Cladosporium cucumerinum*, den Erreger der Gurkenkrätze sowie gegen den Oomyceten *Phytophthora infestans*, den Auslöser der Kraut- und Knollenfäule der Kartoffel, zeigten [25]. Bei diesen γ -Oxocrotonatfettsäuren handelt es sich um α,β -ungesättigte Fettsäuren mit einer zusätzlichen Ketogruppe in γ -Stellung (Abbildung 1). Diese Verbindungsklasse eignet sich aufgrund der leicht zugänglichen Struktur bei gleichzeitig vielversprechender Bioaktivität als Leitstruktur zur weiteren Optimierung für eine potentielle Verwendung als

Fungizid im Pflanzenschutz. Aus diesem Grund sollten im Rahmen der vorliegenden Arbeit, ausgehend von der Struktur der natürlichen Fettsäuren, sowohl die

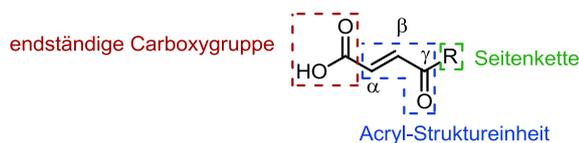
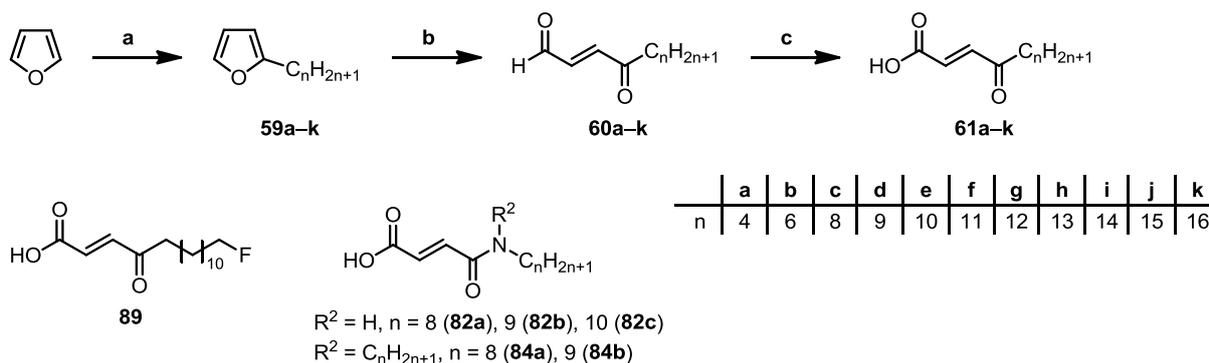


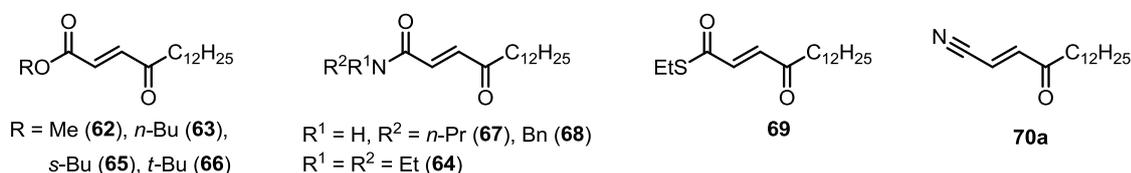
Abbildung 1. Struktureinheiten von γ -Oxocrotonatfettsäuren.

die endständige Carboxygruppe, als auch die Seitenkette modifiziert, die Notwendigkeit des Vorhandenseins der Doppelbindung sowie der Ketogruppe untersucht und der Einfluss dieser Struktureinheiten (Abbildung 1) auf die biologische Aktivität überprüft werden. Deshalb wurde eine Vielzahl von Derivaten sowie strukturell verwandten Verbindungen synthetisiert (Schema 1) und auf ihre Aktivität gegen die phytopathogenen Pilze *Botrytis cinerea* (Grauschimmel) und *Septoria tritici* (Blattdürre von Getreide) sowie den Oomyceten *Phytophthora infestans* untersucht. Hierfür wurde ein Mikrotiterplattenassay verwendet, dessen Etablierung und Durchführung durch A. Otto im Rahmen seiner Dissertation erfolgte.

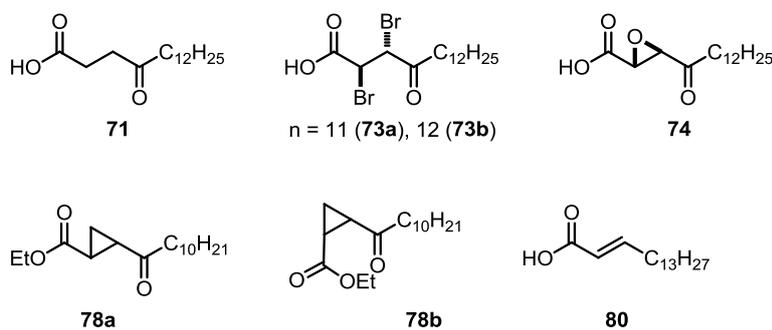
Fettsäuren mit γ -Oxocrotonatstruktur waren ausgehend von Furan in einer einfachen Synthesesequenz zugänglich (Schema 1 **a-c**). Im ersten Schritt wurden die Alkylfurane **59a-k** durch klassische Alkylierung von Furan mit *n*-BuLi und einem entsprechenden Bromalkan hergestellt. Anschließend erfolgte die oxidative Ringöffnung mit NBS unter Bildung der *trans*- γ -oxo- α,β -ungesättigten Aldehyde **60a-k**, die im letzten Schritt in einer PINNICK-Oxidation mit NaClO₂ zu den korrespondierenden γ -Oxocrotonatfettsäuren **61a-k** umgesetzt wurden. Auf diesem Weg wurden insgesamt 11 verschiedene Verbindungen unterschiedlicher Kettenlänge synthetisiert. Daneben wurde auch eine fluorierte γ -Oxocrotonatfettsäure (**89**) auf analoge Weise hergestellt. Zudem wurden verschiedene Fumarsäureamide mit γ -Oxoacrylat-Struktureinheit und ein (**82a-c**) bzw. zwei (**84a/b**) linearen Alkylseitenketten synthetisiert. Neben der Seitenkette wurde auch die

Synthese von γ -Oxocrotonatfettsäuren und Variation der Seitenkette

Modifizierung der endständigen Carboxygruppe



Modifizierung der Acryl-Struktureinheit



Schema 1. Übersicht der synthetisierten Fettsäurederivate.

endständige Carboxygruppe der γ -Oxocrotonatfettsäuren modifiziert und deren Einfluss auf die Bioaktivität der Verbindungsklasse untersucht. Aufgrund des hoch reaktiven MICHAEL-Akzeptor-Systems (Abbildung 2) reagieren γ -Oxocrotonatfettsäuren jedoch sehr leicht mit Nucleophilen wie Aminen, Alkoholen oder Thiolen in einer MICHAEL-Addition. In Gegenwart starker Basen können zudem Retro-Aldol-Reaktionen stattfinden. Deshalb konnten gängige Lehrbuchmethoden, wie beispielweise Veresterungen und Amidkupplungen nach der Carbodiimidmethode, nicht zur Derivatisierung der endständigen Carboxygruppe herangezogen werden. Stattdessen mussten alle Derivatisierungen unter möglichst milden Bedingungen und ohne Einsatz starker Basen durchgeführt werden, was mithilfe des Kupplungsreagenzes T3P, einem hoch reaktiven cyclischen *n*-Propyl-Phosphonsäure-

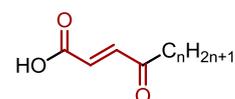


Abbildung 2. MICHAEL-Akzeptor-System.

Anhydrid (Abbildung 3), möglich war. Auf diesem Weg wurden die Ester **63**, **65** und **66**, die Amide **64**, **67** und **68**, der Thioester **69** sowie das Nitril **70a** hergestellt. Zur Modifizierung der Acryl-Struktureinheit wurden verschiedene Fettsäuren mit niedrigem Funktionalisierungsgrad

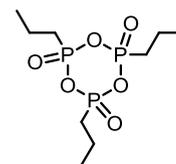


Abbildung 3. Strukturformel von T3P.

synthetisiert. Dazu gehören das hydrierte Derivat **71**, die bromierten Derivate **73a/b**, das Epoxid **74** und die Cyclopropanderivate **78a/b**, welche im Unterschied zu den γ -Oxocrotonatfettsäuren **61a-k** keine Doppelbindung besitzen, sowie die α,β -ungesättigte Fettsäure **80**, die keine Ketogruppe in γ -Position aufweist.

Alle hergestellten Derivate wurden auf ihre Bioaktivität getestet, wobei ein Großteil der Verbindungen antifungale Aktivitäten aufwies. Bezüglich der Seitenkette der γ -Oxocrotonatfettsäuren **61a-k** war eine starke Abhängigkeit der Aktivität von der Länge der n -Alkylseitenkette erkennbar. Dabei zeigten Fettsäuren mit einer Kettenlänge von C_8H_{17} bis $C_{12}H_{25}$ (**61c-g**) die beste antifungale Wirkung, während längere und kürzere Ketten zu einer Abnahme der Bioaktivität führten. Durch Einführen eines Fluoratoms in die Seitenkette (Verbindung **89**) konnte zudem die Aktivität gegen *Phytophthora infestans* gesteigert werden. Im Gegensatz dazu konnte die antifungale Aktivität der γ -Oxocrotonatfettsäuren weder durch Derivatisierung der endständigen Carboxygruppe, noch durch Modifizierung der Acryl-Struktureinheit signifikant erhöht werden. Stattdessen führte die Modifikation dieser Strukturelemente in einer Vielzahl der Fälle zu einer Verringerung (Ester **62**, **63**, **65**, **66** und Thioester **69**, Verb. **71**, **73a/b**, **74**) oder sogar vollständigem Verlust (Amide **64**, **67** und **68** und Nitril **70a**, Verb. **78a/b**, **80**) der antifungalen Wirkung. Dies lässt vermuten, dass beide Strukturelemente als Pharmakophor fungieren und damit essentiell für die biologische Aktivität der Substanzklasse sind. Die strukturell verwandten Fumarsäureamide (**82a-c**, **84a/b**), die im Unterschied zu den γ -Oxocrotonatfettsäuren N -Alkylseitenketten aufweisen, zeigten ebenfalls deutlich schlechtere antifungale Wirkungen.

Neben den γ -Oxocrotonatfettsäuren aus *Hygrophorus eburneus* wurden aus Fruchtkörpern von *H. latitabundus*, *H. olivaceoalbus*, *H. persoonii* und *H. pustulatus* die sogenannten Hygrophorone isoliert. Das Grundgerüst dieser Verbindungs-

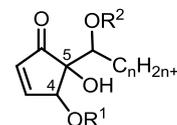


Abbildung 4. Hygrophoron-Grundgerüst.

klasse (Abbildung 4) ist in der Mehrzahl der Verbindungen ein Cyclopentenon-Ring, welcher in 4- oder 5-Position jeweils durch eine Hydroxyl- oder Acetoxygruppe substituiert ist. Am Kohlenstoffatom C^5 befindet sich außerdem eine ungeradzahlige n -Alkylkette, welche in α -Position wiederum eine Hydroxyl-, Acetoxy- oder Ketogruppe aufweist. Die Hygrophorone zeigten neben einer antifungalen Aktivität gegen das Phytopathogen *Cladosporium cucumerinum* auch antibakterielle Aktivitäten [24].

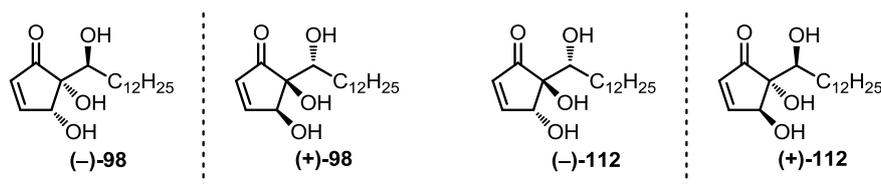
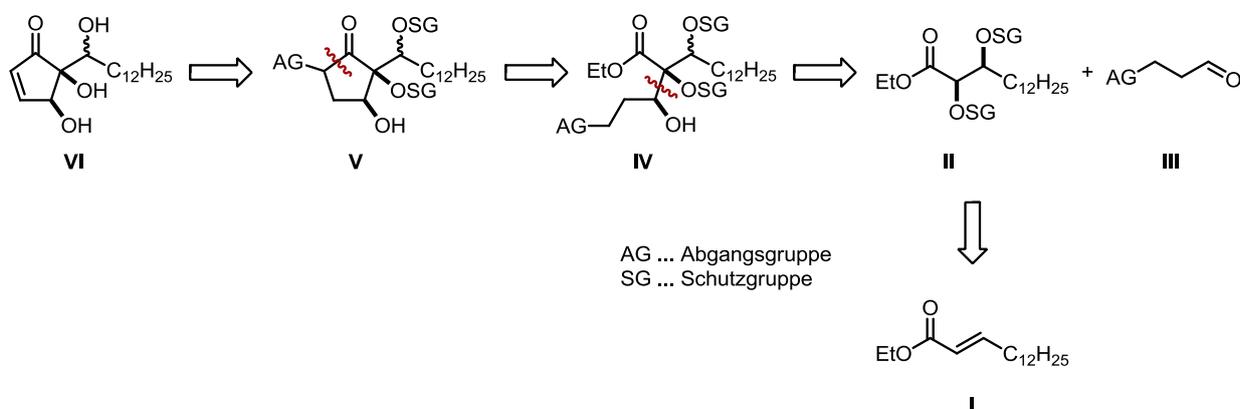


Abbildung 5. Synthetisierte Hygrophorone.

Auch diese Naturstoffe wurden synthetisch hergestellt. Neben weiterführenden biologischen Aktivitätsuntersuchungen stand hier aber vor allem die Strukturaufklärung dieser Verbindungskategorie im Fokus der Untersuchungen, da die absoluten Konfigurationen der verschiedenen stereogenen Zentren der Naturstoffe bisher unbekannt waren. Deshalb wurde eine asymmetrische Totalsynthese durchgeführt, bei der die Hygrophorone **(-)-98** und **(+)-98** sowie **(+)-112** und **(-)-112** jeweils in enantiomerenreiner Form erhalten wurden (Abbildung 5). Schlüsselschritte dieser Totalsynthese (Schema 2) waren eine SHARPLESS-Dihydroxylierung, bei der der *trans*- α,β -ungesättigte Ester **I** zunächst auf stereoselektivem Weg in das Diol **II** überführt wurde. Das geschützte Diol **II** wurde anschließend in einer Aldolreaktion mit dem Aldehyd **III** zum Intermediat **IV** umgesetzt, welches wiederum durch eine baseninduzierte DIECKMANN-artige Cyclisierung in das Cyclopentanon **V** überführt wurde. Nach Eliminierung der Abgangsgruppe wurde im letzten Schritt schließlich das Hygrophoron **VI** erhalten.



Schema 2. Retrosynthetische Analyse der asymmetrischen Totalsynthese von Hygrophoronen.

Die absoluten Konfigurationen aller drei stereogenen Zentren der Hygrophorone **(-)-98** und **(+)-98** konnten mittels NMR-spektroskopischen Untersuchungen und einer Röntgeneinkristallstrukturanalyse des acetylierten Hygrophoronderivates **126** (Abbildung 6) vollständig aufgeklärt werden. Die NMR-spektroskopischen Daten sowie die optische Rotation des synthetisch hergestellten Hygrophorons **(+)-98** und des aus *H. abieticola* isolierten Hygrophorons B¹² wiesen keine signifikanten Unterschiede auf, wodurch bewiesen wurde, dass beide Verbindungen dieselbe absolute Konfiguration besitzen. Somit konnte die

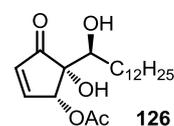


Abbildung 6. Acetyliertes Hygrophoron.

Struktur des Naturstoffs erstmalig aufgeklärt werden. Daneben wurde die absolute Konfiguration des synthetisch hergestellten Hygrophorons **(-)-112** und folglich auch von dessen Enantiomer **(+)-112** auf chemischem Weg ermittelt, da bei der Acetylierung des Hygrophorons **(+)-98** unter MITSUNOBU-Bedingungen und somit Inversion der Konfiguration des Stereozentrums an C⁴ dieselben Produkte entstanden wie bei der Acetylierung von **(-)-112** mit Essigsäureanhydrid.

Alle hergestellten Hygrophorone wiesen Bioaktivitäten gegen *P. infestans*, *B. cinerea* und *S. tritici* auf, wobei die absolute Konfiguration der Hygrophorone keinen maßgeblichen Einfluss auf die antifungale Wirkung der Hygrophorone hatte. Eine Acetylierung von Hydroxylgruppen am Hygrophorongrundgerüst führte im Allgemeinen zu einer Verringerung der Bioaktivität. Im Vergleich zu den γ -Oxocrotonatfettsäuren wiesen die Hygrophorone ähnliche Aktivitäten gegen die Phytopathogene *P. infestans* und *B. cinerea*, aber deutlich bessere antifungale Eigenschaften gegen *S. tritici* auf.

Zum Vergleich der antifungalen Aktivitäten wurden ebenfalls die strukturell eng mit den Hygrophoronen verwandten 4-Hydroxycyclopentenone **(±)-130a-c** und 4,5-Dihydroxycyclopentenone **(±)-131a-c** hergestellt (Abbildung 7). Ausgangspunkt der Synthese war in beiden Fällen Furfural **I**, das im ersten Schritt in einer GRIGNARD-Reaktion zum entsprechenden Furfurylalkohol **II** umgesetzt wurde (Schema 3 **a**). Der Alkohol **II** konnte

schließlich direkt über eine PIANCATELLI-Umlagerung in das 4-Hydroxycyclopentenon **III** überführt (Schema 3 **b**) oder über eine ACHMATOWICZ-Umlagerung zunächst in das Dihydropyranon **IV** transformiert werden (Schema 3 **c**). Ausgehend vom Dihydropyranon **IV** war anschließend das 4,5-Dihydroxycyclopentenon **V** über eine basenvermittelte Ringkontraktion zugänglich (Schema 3 **d**). Alle Cyclopentenone **(±)-130a-c** sowie **(±)-131a-c** fielen als Racemate an. Am Beispiel der Verbindung **(±)-131a** wurde eine enzymatische Isomerentrennung durchgeführt, um zu untersuchen, ob ein Unterschied in der biologischen Aktivität der beiden Enantiomere besteht.

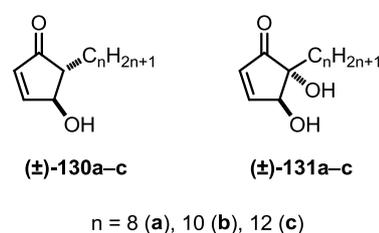
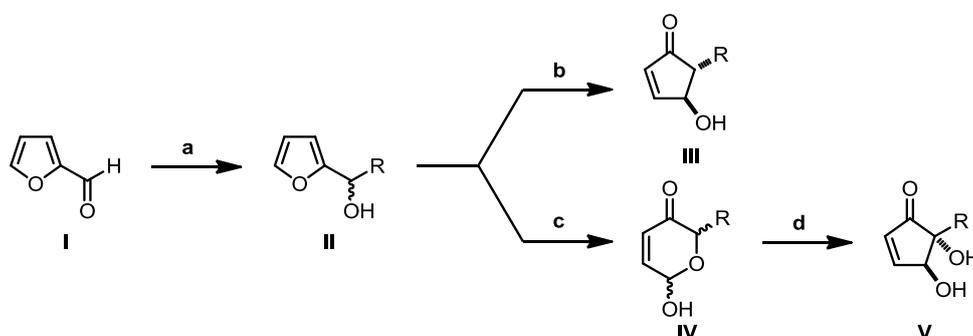


Abbildung 7. Synthetisierte 4-Hydroxycyclopentenone **(±)-130a-c** und 4,5-Dihydroxycyclopentenone **(±)-131a-c**.



Schema 3. Synthese von 4-Hydroxycyclopentenonen und verkürzte Synthesesequenz von 4,5-Dihydroxycyclopentenonen.

Die Cylopentenone (**(±)-130a-c** und (**(±)-131a-c**) wiesen ebenfalls antifungale Aktivitäten auf, welche in der gleichen Größenordnung wie die der Hygrophorone lagen. Da die Synthese der 4-Hydroxycyclopentenone (**(±)-130a-c**) deutlich kürzer und vor allem in größeren Maßstäben durchführbar ist als die Totalsynthese der Hygrophorone, eignen sich diese Verbindungen jedoch besser für eine potentielle Anwendung im Pflanzenschutz. Ähnlich wie bei den γ -Oxocrotonatfettsäuren **61** war auch für die Cylopentenone (**(±)-130a-c** und (**(±)-131a-c**) eine Abhängigkeit der Bioaktivität von der Kettenlänge der *n*-Alkylseitenkette zu beobachten. Im Vergleich zu den γ -Oxocrotonatfettsäuren **61** zeigten die Cylopentenone (**(±)-130a-c** und (**(±)-131a-c**) vergleichbare Aktivitäten gegen *P. infestans* und *B. cinerea*, aber eine deutlich bessere antifungale Wirkung gegen *S. tritici*. Die absolute Konfiguration hat, analog zu den Hygrophoronen, keinen Einfluss auf die Bioaktivität.

Summary

Fungal fruiting bodies of the genus *Hygrophorus* (wax caps) are, in contrast to many other basidiomycetes, only rarely attacked by parasitic fungi in their natural environment. This suggests that these fungi produce secondary metabolites with biological activities. Indeed, numerous bioactive compounds have been isolated from fruiting bodies of various *Hygrophorus* species in the past. For instance, from *Hygrophorus eburneus* different fatty acids with an unusual γ -oxocrotonate partial structure were obtained. These fatty acids revealed activities both against the phytopathogenic fungi *Cladosporium cucumerinum*, which causes scab of cucumbers and against the oomycete *Phytophthora infestans*, the causal agent of potato late blight disease [25]. The γ -oxocrotonate fatty acids are α,β -unsaturated fatty acids with an additional keto group in the γ -position (Figure 1). Due to the easily accessible

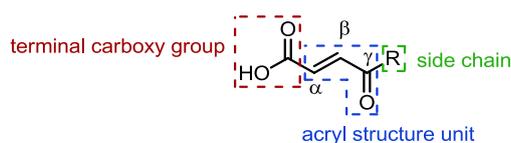


Figure 1. Structural units of γ -oxocrotonate fatty acids.

structure and at the same time promising bioactivity, this class of compounds is qualified as a lead structure for further optimization for potential use as a fungicide in plant protection. Therefore, starting from the structure of the natural fatty acids, some aims of this work were the modification of the terminal carboxy group as well as the side chain and the investigation of the necessity of the existence of the double bond and the keto group. Moreover, the influence of these structural units (Figure 1) on the bioactivity should be proven. For this reason numerous derivatives of γ -oxocrotonate fatty acids and structural related compounds were synthesized (Scheme 1) and tested regarding their activity against the phytopathogenic fungi *Botrytis cinerea* (grey mold) and *Septoria tritici* (leaf blotch of grain) as well as the oomycete *Phytophthora infestans*. For this purpose a microtiter plate assay was used, which was established and accomplished by A. Otto during his dissertation.

Fatty acids with a γ -oxocrotonate partial structure were obtained in a simple synthetic sequence starting from furan (Scheme 1 **a-c**). In the first step alkylfurans **59a-k** were synthesized in a classic alkylation of furan with *n*-BuLi and a corresponding bromoalkane. Afterwards, an oxidative ring opening was carried out with NBS, leading to the formation of *trans*- γ -oxo- α,β -unsaturated aldehydes **60a-k**, which were finally transformed in a PINNICK oxidation with NaClO₂ to the corresponding γ -oxocrotonate fatty acids **61a-k**. In this way, a total of 11 different compounds with varying chain length were synthesized. In addition, a fluorinated γ -oxocrotonate fatty acid (**89**) was prepared in an analogous manner. Moreover, various fumaric acid amides with γ -oxocrotonate structure and one (**82a-c**) or two (**84a/b**) linear alkyl side chains were synthesized. Besides the side chain, also the terminal carboxy group of the γ -oxocrotonate fatty acids was modified and their influence on the bioactivity of the compound class was examined. Due to the highly active MICHAEL-acceptor system (Figure 2), γ -oxocrotonate fatty acids very easily react with nucleophiles, such as amines, alcohols or thiols in a MICHAEL-addition. Above all, in the presence of strong

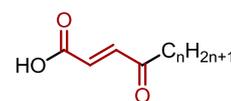
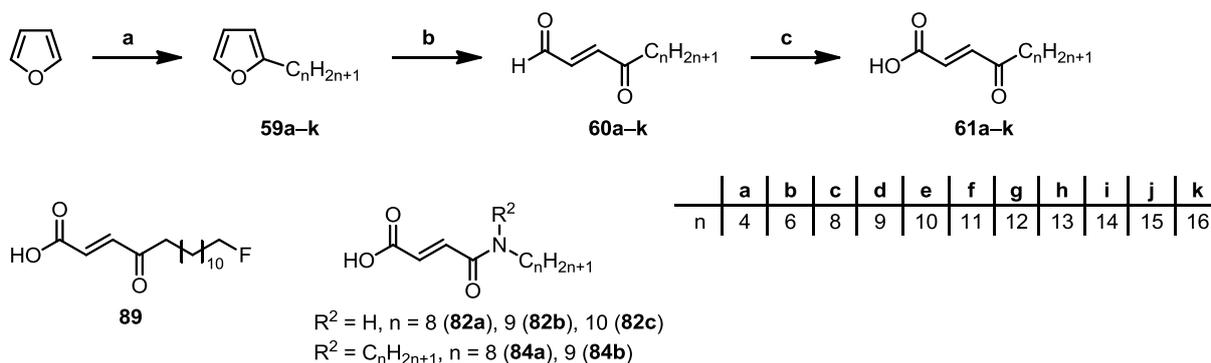
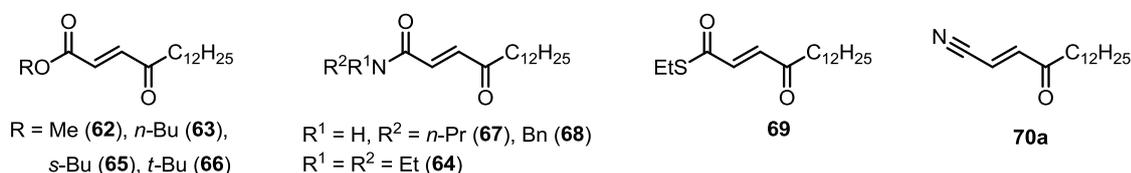


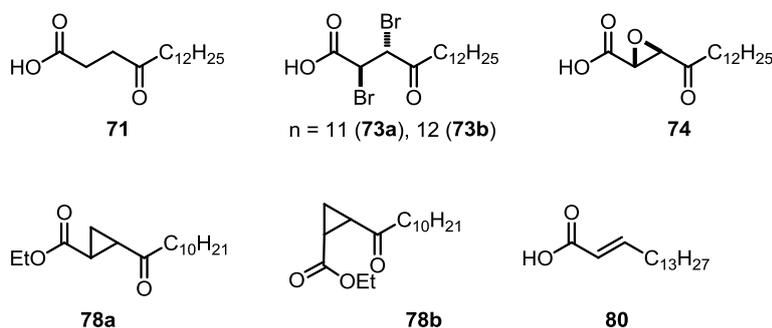
Figure 2. MICHAEL-acceptor system.

synthesis of γ -oxocrotonate fatty acids und variation of the side chain

modification of the terminal carboxy group



modification of the acryl structure unit



Scheme 1. Overview of the synthesized fatty acid derivatives.

bases also *retro*-aldol reactions can occur. Therefore, common protocols such as esterifications and amide bond formations using carbodiimides as coupling reagents could not be used for the derivatization of terminal carboxy group. Thus, all derivatizations must be carried out under very mild conditions and without the use of strong bases. This was possible by means of the coupling reagent T3P, a highly reactive cyclic *n*-propylphosphonic acid anhydride (Figure 3). In this way the ester **63**, **65** and **66**, the amides **64**, **67** and **68**, the thioester **69** as well as the nitrile **70a** were prepared. For modification of the acryl structure unit different fatty acids with a low degree of functionalization were synthesized. This includes the hydrogenated derivative **71**, the brominated derivatives **73a/b**, the epoxide **74** and the cyclopropane derivatives **78a/b**. In contrast to the γ -oxocrotonate fatty acids **61a-k**, all these

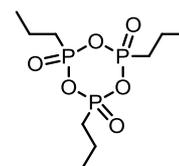


Figure 3. Structure of T3P.

compounds have no double bond. Furthermore, the α,β -unsaturated fatty acid **80**, which has no keto group in the γ -position, was prepared.

All synthesized derivatives were tested for their bioactivity and the majority of compounds exhibited antifungal activities. For the γ -oxocrotonate fatty acids **61a-k** a strong dependence of the activity on the length of the n -alkyl side chain was observable. Fatty acids with a chain length of C_8H_{17} to $C_{12}H_{25}$ (**61c-g**) showed the best antifungal effect, while longer and shorter chains led to a decrease of the bioactivity. Furthermore, the activity against *Phytophthora infestans* could be increased by insertion of a fluorine atom in the side chain (compound **89**). In contrast, neither by derivatization of the terminal carboxy group nor by modification of the acryl structure unit the antifungal activity of the γ -oxocrotonate fatty acids could be significantly increased. Instead, the variation of these structural elements led to a reduction (ester **62**, **63**, **65**, **66** and thioester **69**, compound **71**, **73a/b**, **74**) or a total loss (amide **64**, **67** and **68** and nitrile **70a**, compound **78a/b**, **80**) of the antifungal effect in the majority of cases. This suggests that both structural elements act as pharmacophore and are essential for the biological activity of the compound class. The structurally related fumaric acid amides (**82a-c**, **84a/b**), which have in contrast to the γ -oxocrotonate fatty acids N -alkyl side chains, also showed significantly weaker antifungal effects.

Besides γ -oxocrotonate fatty acids from *Hygrophorus eburneus*, so-called hygrophorones were isolated from fruiting bodies of *H. latitabundus*, *H. olivaceoalbus*, *H. personii* and *H. pustulatus*. The

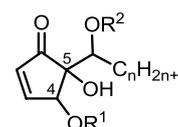


Figure 4. Hygrophorone skeleton.

basic structure of this class of substances (Figure 4) is in the majority of the compounds a cyclopentenone moiety, which is substituted both in 4- or 5-position by a hydroxyl or acetoxy group. Additionally the carbon atom C^5 is also substituted by an odd-numbered n -alkyl side chain, which carries a hydroxyl, acetoxy or keto group in the α -position. Next to an antifungal activity against the phytopathogen *Cladosporium cucumerinum*, the hygrophorones also show antibacterial activities [24].

These natural products were also synthesized. In addition to further investigations of the biological activity, the structure elucidation of this compound class was of primary interest, because the absolute configurations of the different stereogenic centers of the natural products were previously unknown. Therefore, an asymmetric total synthesis was accomplished and the hygrophorones **(-)-98** and **(+)-98** as well as **(+)-112** and **(-)-112** were obtained each in enantiomerically pure form (Figure 5).

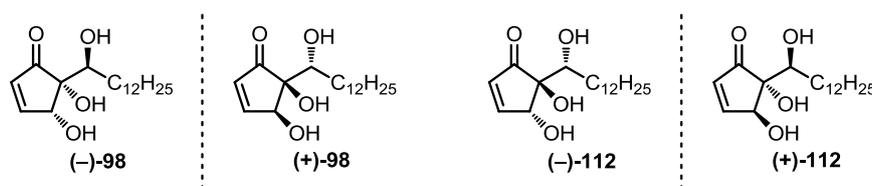
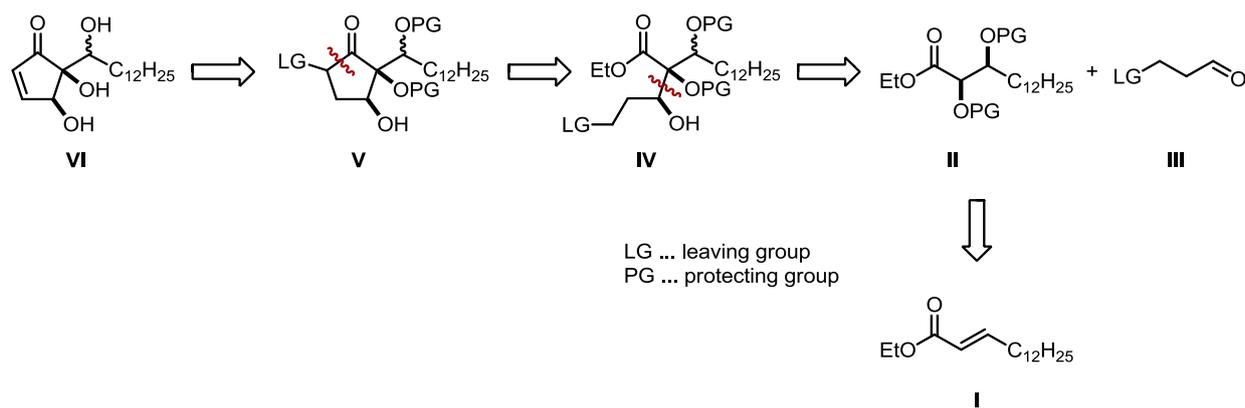


Figure 5. Synthesized hygrophorones.



Scheme 2. Retrosynthetic analysis of the asymmetric total synthesis of hygrophorones.

Key steps of this total synthesis (Scheme 2) have been a SHARPLESS dihydroxylation, in which the *trans*- α,β -unsaturated carboxylic ester **I** initially was transformed stereoselectively to the diol **II**. Afterwards, the aldol reaction of the protected diol **II** and the aldehyde **III** led to the formation of the intermediate **IV**. The cyclopentanone **V** was subsequently generated by a base induced DIECKMANN-type cyclization of compound **IV**. In the last step, the hygrophorone **VI** was obtained by the elimination of the leaving group in **V**.

The absolute configurations of all three stereogenic centers of hygrophorones **(-)-98** and **(+)-98** could be fully clarified by NMR spectroscopic studies and a single crystal X-ray analysis of the acetylated hygrophorone derivative **126** (Figure 6). The NMR spectroscopic data as well as optical rotation values of the synthetic hygrophorone **(+)-98** and the natural hygrophorone B¹² isolated from *H. abieticola* exhibited no significant differences. Therefore, it could be concluded that both compounds have an identical absolute configuration. Consequently, the structure of the natural product was clarified for the first time. Besides this, the absolute configuration of the prepared hygrophorone **(-)-112** as well as its enantiomer **(+)-112** could be chemically determined. Acetylation of the hygrophorone **(+)-98** under MITSUNOBU conditions (inversion of the configuration of the stereo center on C⁴) led to the formation of the same products as the acetylation of **(-)-112** with acetic acid anhydride.

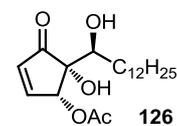


Figure 6. Acetylated hygrophorone.

All prepared hygrophorones revealed bioactivities against *P. infestans*, *B. cinerea* and *S. tritici*, but the absolute configuration of the compounds had no significant influence on the antifungal activity. Acetylation of hydroxyl groups on the hygrophorone skeleton generally led to a decrease of bioactivity. Compared to γ -oxocrotonate fatty acids, the hygrophorones revealed similar activities against the phytopathogens *P. infestans* and *B. cinerea*, but significantly better antifungal properties against *S. tritici*.

For comparison of the antifungal activity, also 4-hydroxy cyclopentenones (\pm)-**130a-c** and 4,5-dihydroxy cyclopentenones (\pm)-**131a-c**, both structurally closely related to hygrophorones, were prepared (Figure 7). Starting point of the syntheses was furfural **I**, which was transformed to the corresponding furfuryl alcohol **II** in the first step (Scheme 3 a). Afterwards, a PIANCATELLI rearrangement of **II** directly led to the formation of the 4-hydroxy cyclopentenone **III** (Scheme 3 b). Besides this, the alcohol **II** could also be converted via ACHMATOWICZ rearrangement to the dihydropyranone **IV** (Scheme 3 c). Finally, the 4,5-dihydroxycyclopentenone **V** could then be obtained in a base mediated ring contraction of the dihydropyranone **IV** (Scheme 3 d). All cyclopentenones (\pm)-**130a-c** as well as (\pm)-**131a-c** were obtained as racemates. To investigate whether a difference in the biological activity of the two enantiomers exists, an enzymatic separation of the isomers was carried out on the example of compound (\pm)-**131a**.

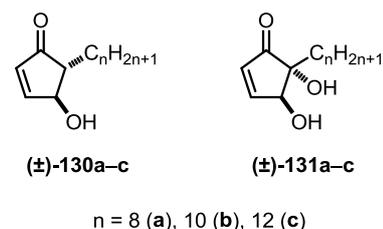
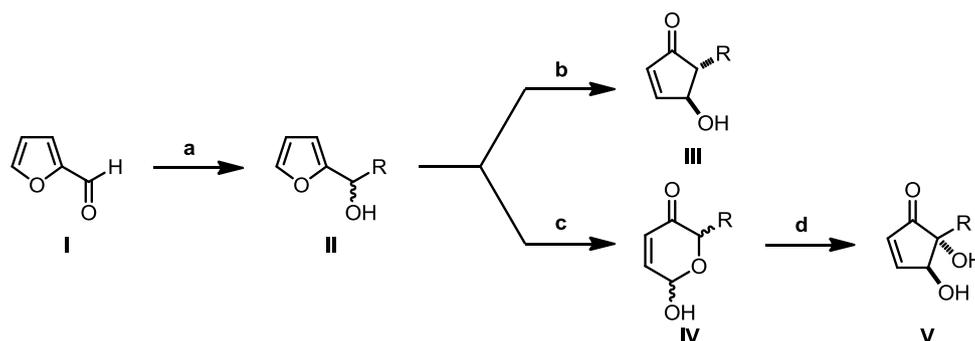


Figure 7. Synthesized 4-hydroxy cyclopentenones (\pm)-**130a-c** and 4,5-dihydroxy cyclopentenones (\pm)-**131a-c**.



Scheme 3. Synthesis of 4-hydroxycyclopentenones and shortened synthetic sequence of 4,5-dihydroxycyclopentenones.

The cyclopentenones (\pm)-**130a-c** and (\pm)-**131a-c** also exhibited antifungal activities, which were in the same range as those of the hygrophorones. Since the synthesis of the 4-hydroxy cyclopentenones (\pm)-**130a-c** is significantly shorter and can be performed in larger scales as the total synthesis of hygrophorones, these compounds are better suited for a potential application in plant protection. Similar to the γ -oxocrotonate fatty acids **61a-i**, for the cyclopentenones (\pm)-**130a-c** and (\pm)-**131a-c** was also observed a dependence of the bioactivity from the chain length of the *n*-alkyl side chain. Compared to γ -oxocrotonate fatty acids, the cyclopentenones (\pm)-**130a-c** and (\pm)-**131a-c** showed similar activities against *P. infestans* and *B. cinerea*, but significantly better antifungal properties against *S. tritici*. The absolute configuration has, analogously to the hygrophorones, no influence on the bioactivity.

Abkürzungsverzeichnis

Ac	Acetyl
acac	Acetylacetonat
$[\alpha]_D^x$	spezifischer Drehwinkel bei einer Messtemperatur x und gelbem Natriumlicht (Natrium-D-Linie)
APCI	Atmospheric Pressure Chemical Ionization
atm	Atmosphäre
Äq.	Äquivalente
Bn	Benzyl
(Boc) ₂ O	Di- <i>tert</i> -butyldicarbonat
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Butyl
<i>s</i> -Bu	<i>sec</i> -Butyl
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyl
<i>c</i>	Konzentration
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
d	Tag(e)
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
DAST	(<i>N,N</i>)-Diethylaminoschwefeltrifluorid
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DEAD	Diethylazodicarboxylat
(DHQD) ₂ PHAL	Hydroquinidin-1,4-phthalazindiyldiether
(DHQ) ₂ PHAL	Hydroquinin-1,4-phthalazindiyldiether
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMAP	4-(<i>N,N</i> -Diethylamino)-pyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
ESI	Elektrosprayionisation
Et	Ethyl
ges.	gesättigt
h	Stunde(n)
hν	Energie eines Photons (h...Planck-Konstante, ν... Frequenz)
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HRMS	Hochauflösende Massenspektrometrie
Hz	Hertz
LDA	Lithiumdiisopropylamid
Lsg.	Lösung

Me	Methyl
min	Minute(n)
MS	Massenspektrometrie
MTP	Mikrotiterplatten
MW	Mikrowelle
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
br	breites Signal
d	Dublett
<i>J</i>	Kopplungskonstante
m	Multiplett
q	Quartett
s	Singulett
t	Triplett
PCC	Pyridiniumchlorochromat
Ph	Phenyl
PPh ₃	Triphenylphosphin
ppm	Parts Per Million
<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Propyl
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -Propyl
<i>p</i> -TsOH	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
RT	Raumtemperatur
SEM	2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl
<i>sec</i>	sekundär
Smp.	Schmelzpunkt
TBDMSOTf	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat
TBHP	<i>tert</i> -Butylhydroperoxid
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl
<i>tert</i>	tertiär
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
T3P	<i>n</i> -Propylphosphonsäureanhydrid
UV	Ultra-Violett

1 Einleitung und Zielstellung

1.1 Fungizide im Pflanzenschutz

Schätzungen der Ernährungs- und Landwirtschaftsorganisation der Vereinten Nationen (FAO) zufolge gehen jedes Jahr Millionen Tonnen an Nahrungsmitteln durch von Pilzen verursachte Pflanzenkrankheiten verloren. Da die Welternährung heute insgesamt nur von etwa 150 Pflanzen abhängt, können diese Schädlinge dem Menschen schnell zur Gefahr werden. Sie verlangen deshalb mindestens genauso viel Aufmerksamkeit wie andere Keime, die auf den ersten Blick wesentlich bedrohlicher wirken, z.B. Ebola, Zika, Gelbfieber oder Influenza. So führte der Befall verschiedener Pflanzen mit phytopathogenen Pilzen in der Vergangenheit auch in Europa schon mehrfach zu großen Ernteverlusten und hatte damit verbundene Hungersnöte und Migrationswellen zur Folge. So kam es in den Jahren 1845/1846 in Irland durch zwei aufeinanderfolgende Epidemien von *Phytophthora infestans*, dem Auslöser der Kraut- und Knollenfäule bei der Kartoffel, zu einem totalen Ausfall der Kartoffelernten. Aufgrund der darauf folgenden katastrophalen Hungersnot starben ca. eine Million Iren und weitere zwei Millionen wanderten aus. Das gleiche Pathogen vernichtete im Kriegswinter 1916/1917 große Teile der deutschen Kartoffelernte, ebenfalls gefolgt von einer Hungersnot mit zahlreichen Opfern, welche auch als „Steckrübenwinter“ bekannt ist, da die Steckrübe für die Bevölkerung zum wichtigsten Nahrungsmittel wurde. In den Jahren 1848 und 1875 haben zwei verschiedene phytopathogene Pilze fast zu einem Ende des europäischen Weinanbaus geführt. Zunächst vernichtete der in Europa bis dahin unbekannte Echte Rebenmehltau (*Uncinula necator*) in Frankreich etwa 80 % der Weinernte und später verbreitete sich der Falsche Rebenmehltau (*Plasmopara viticola*) von Südfrankreich aus über alle europäischen Weinanbaugebiete [1,2,3]. Auch im Jahr 2016 gab es in Deutschland in zahlreichen Regionen Ernteaufschläge im Weinbau, da sich der Falsche Mehltau, begünstigt durch das extrem feuchte Wetter im Frühsommer, großflächig ausgebreitet hat [4]. Vor allem Bio-Winzer beklagten Ausfälle von bis zu 100 % [5].

Obwohl schon im 17. Jahrhundert Salzwasser und Kalk verwendet wurden, um beispielsweise die Kornfäule von Weizen zu verhindern [6], gelten die Epidemien im Weinbau in der Mitte des 19. Jahrhunderts heute als Beginn des modernen chemisch-synthetischen Pflanzenschutzes [7]. Schnell wurde erkannt, dass sich die Rebstöcke durch Spritzen mit der sogenannten „Kalifornischen Brühe“, einer Mischung aus Schwefel und Kalk, vor dem Echten Mehltau und durch Behandlung mit der „Bordeaux-Brühe“, einer Mischung aus Calciumhydroxid und Kupfersulfat, vor dem Falschen Mehltau schützen lassen [1,7]. In der Folgezeit konnte sich die „Bordeaux-Brühe“ außerdem gegen das Phytopathogen *Phytophthora infestans* bewähren und ist damit das erste fungizide Pflanzenschutzmittel von weltweiter Bedeutung geworden [8].

Bis in die 1940er Jahre kamen hauptsächlich anorganische Präparate im chemischen Pflanzenschutz zum Einsatz. Dazu gehören neben Schwefel, Kalk, Arsen und verschiedenen Kupferverbindungen (Kupfer(II)sulfat CuSO_4 , Kupfer(I)chlorit CuOCl_2 , Kupfer(I)oxid Cu_2O) vor allem auch toxische Quecksilberverbindungen (Quecksilber(I)- und (II)-chlorid Hg_2Cl_2 u. HgCl_2 , Phenylquecksilber(II)-

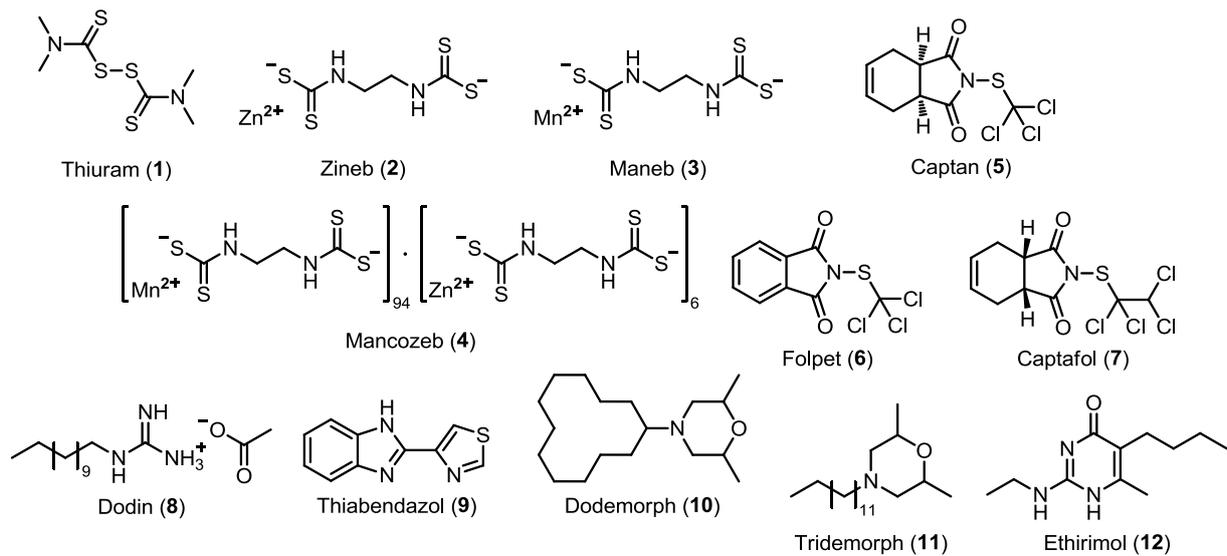


Abbildung 8. Erste Vertreter organischer Fungizide.

acetat PhHgOAc). Die meisten dieser Präparate wiesen zahlreiche Nachteile, wie eine geringe Effektivität und hohe Phytotoxizität auf und mussten wiederholt und in sehr hohen Dosen angewendet werden. [9,6]

Als erste organische Fungizide (Abbildung 8) wurde die Klasse der Dithiocarbamate 1934 von DuPont patentiert und mit Thiuram (1) als erstem Vertreter wenige Jahre später in den Markt eingeführt. Thiuram (1) fand als Breitbandfungizid in Getreide- und Reisanbau sowie als Beizmittel für Saatgut von Gemüse Anwendung. Anschließend wurden außerdem Kombinationen mit Schwermetallen in den Verkehr gebracht, wie beispielsweise Zineb (2), ein Zinkkomplex, im Jahr 1943 oder Maneb (3), ein Mangankomplex, im Jahr 1955. Das bekannteste Dithiocarbamatfungizid ist jedoch Mancozeb (4), eine Mangan-Zink-Verbindung, welche seit 1961 kommerziell erhältlich ist und auch heute noch als Breitbandfungizid in zahlreichen zugelassenen Pflanzenschutzmitteln enthalten ist. In den Jahren zwischen 1945 und 1970 begann das „wahre Zeitalter“ des industriellen Pflanzenschutzes, diverse neue chemische Substanzklassen wurden als Fungizide in den Markt eingeführt. Den Anfang bildeten die Phthalimide, wie Captan (5) und Folpet (6), die seit 1952 vor allem gegen verschiedene Phytopathogene im Weinbau eingesetzt wurden oder auch Captafol (7), welches ab 1962 gegen Blattkrankheiten an Obst und Gemüse verwendet, inzwischen aber aufgrund seiner krebserregenden Wirkung verboten wurde. Neben den Phthalimiden wurden auch Guanidine mit Dodin (8) als wichtigstem Vertreter, einem Wirkstoff gegen den Apfelschorf, Benzimidazole, wie beispielsweise Thiabendazol (9), welches gegen die Grauschimmelfäule angewendet wird sowie Morpholine, wie etwa Dodemorph (10) oder Tridemorph (11), die hauptsächlich Anwendung zur Bekämpfung des Echten Mehltaus an Getreide finden und 2-Aminopyridine, wie dem Ethirimol (12), das ebenfalls gegen den Echten Mehltau verwendet wird, kommerziell vertrieben. All diese organischen Wirkstoffe waren ein großer Fortschritt gegenüber den bis dahin genutzten anorganischen Fungiziden, da sie deutlich aktiver und zugleich weniger phytotoxisch waren. [9,6]

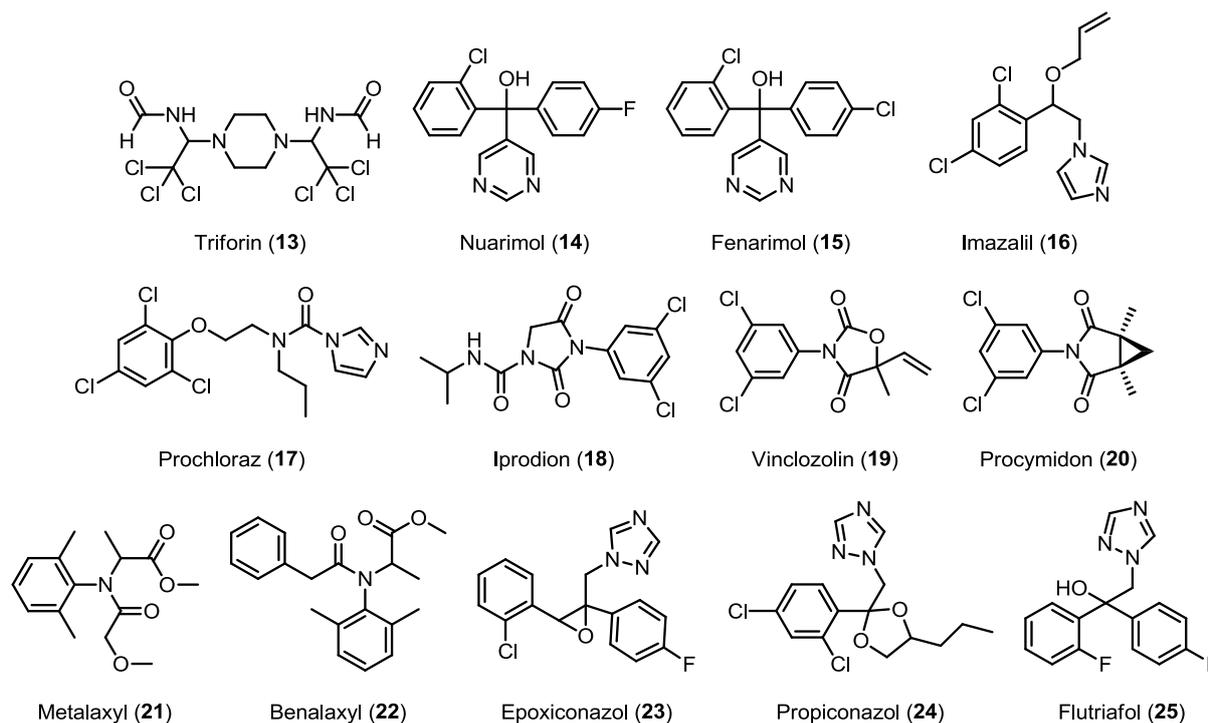


Abbildung 9. Ausgewählte Vertreter moderner Fungizidklassen.

Zu den Hauptklassen moderner fungizider Verbindungen (Abbildung 9), welche seit 1970 kommerzialisiert wurden, gehören vor allem Piperazine, Pyrimidine, Imidazole und Anilide. Hauptvertreter der Piperazine ist Triforin (13), welches als Heim- und Gartenfungizid genutzt wird. Zu den Pyrimidinen zählen Nuarimol (14), ein Mittel zur Saatgutbeize und Fenarimol (15), ein Wirkstoff gegen Rostpilze und Echten Mehltau an Kernobst und Wein sowie Zierpflanzen und Rasen. Die wichtigsten Vertreter aus der Gruppe der Imidazole sind Imazalil (16), welches ebenfalls zum Beizen von Saatgut verwendet wird und Prochloraz (17), welches im Getreideanbau gegen das Pathogen *Pseudocercospora*, den Auslöser der Halmbruchkrankheit eingesetzt wird. Zur Substanzklasse der Anilide werden unter anderem Dicarboximide, wie Iprodion (18), Vinclozolin (19) und Procymidon (20), die gegen Phytopathogene der Gattungen *Botrytis*, *Monilina* und *Sclerotinia* Anwendung finden sowie Phenylamide, wie Metalaxyl (21) und Benalaxyl (22) zusammengefasst, die vor allem gegen die Kraut- und Knollenfäule der Kartoffel zum Einsatz kommen. Die größte und lange Zeit umsatzstärkste und bedeutendste Klasse moderner Fungizide bilden jedoch die Triazole. Wichtige Vertreter sind hauptsächlich Breitbandfungizide zur Bekämpfung zahlreicher Getreidepathogene, wie beispielsweise Epoxiconazol (23), Propiconazol (24) und Flutriafol (25) und zahlreiche andere Wirkstoffe. Seit 1996 eroberte die neue Stoffklasse der Strobilurine, welche im nächsten Abschnitt näher diskutiert wird, den Fungizidweltmarkt. [9,6]

Trotz Einsatz moderner Pflanzenschutzmittel kommt es auch heute noch immer wieder zu großen Ernteverlusten durch phytopathogene Pilze. Hauptursache hierfür sind sich bildende Resistenzen,

denn Mutationen der Krankheitserreger führen häufig dazu, dass Pflanzen trotz Fungizideinsatz befallen werden und damit bekannte Pflanzenschutzmittel ihre Wirkung verlieren. Neben der Züchtung resistenter und widerstandsfähiger Nutzpflanzen ist deshalb die ständige Weiter- und Neuentwicklung chemischer Pflanzenschutzmittel von großer Bedeutung, um die stetig wachsende Bevölkerung dauerhaft ernähren zu können. [7,10]

1.2 Naturstoffe als Fungizide

Um den heutigen Anforderungen an ein Pflanzenschutzmittel gerecht zu werden, müssen bei der Suche nach neuen Wirkstoffen mehrere Überlegungen einbezogen werden. So sind zur Entwicklung resistenzbrechender Fungizide vor allem Wirkungsmechanismen und Wirkorte, welche noch nicht mit aktuell auf dem Markt verfügbaren Substanzen abgedeckt sind, von großer Bedeutung. Prinzipiell gibt es dabei zwei verschiedene Wege, um neue chemische Strukturen zur Bekämpfung von phytopathogenen Pilzen zu finden: die chemische Synthese und die Suche nach neuen Naturstoffen. Der Großteil der momentan auf dem Markt befindlichen, im Pflanzenschutz angewendeten Fungizide, ist jedoch synthetischen Ursprungs, da Agrarfungizide kostengünstig, in hoher Reinheit und vor allem in hohen Mengen hergestellt werden müssen. Allerdings gibt vor allem die heutzutage stetig schwindende Akzeptanz von synthetischen Wirkstoffen im Pflanzenschutz bei den Verbrauchern Grund zur Suche nach neuen Naturstoffen mit fungizider Aktivität. So bieten Pflanzen, Pilze und Mikroorganismen, was die strukturelle Vielfalt angeht, ein nahezu unbegrenztes Reservoir der unterschiedlichsten natürlichen Substanzen an. Dabei ist der Anteil an Verbindungen mit biologischer Aktivität gegen verschiedenste Schadorganismen unter den Naturstoffen vergleichsweise hoch. Häufig haben Naturstoffe gegenüber synthetischen Verbindungen den Vorteil einer guten Umweltverträglichkeit, was vor allem auf ein besseres biologisches Abbauverhalten zurückzuführen ist. Die Toxizität betreffend sind jedoch meistens keine Vorteile erkennbar. Problematisch bei der Verwendung von Naturstoffen im Pflanzenschutz sind vor allem hohe Herstellkosten und die Verfügbarkeit großer Mengen. Daneben bereitet in einigen Fällen die chemische Instabilität Probleme bei der Anwendung im Freiland, weshalb es bis heute nur wenige Beispiele für natürlich hergestellte Fungizide gibt [2,7,10]. Ein Vertreter für einen als Fungizid eingesetzten Naturstoff (Abbildung 10), der sich auf dem Markt mehr oder weniger bewährt hat, ist beispielsweise das Polyoxin D (**26**), welches im Jahre 1969 aus *Streptomyces cacaoi* var. *asoensis* isoliert wurde und in Japan zur Bekämpfung von *Pellicularia sasakii*, dem Auslöser der Blattscheidendürre an Reis, Verwendung findet [11]. Daneben wird das Validamycin A (**27**), das 1965 aus *Streptomyces hygroscopicus* isoliert werden konnte, vor allem gegen die sogenannte Umfallkrankheit von Keimlingen bei Gurken, ausgelöst durch das Pathogen *Rhizoctonia solani*, eingesetzt [12]. Außerdem wird das Griseofulvin (**28**), ein Wirkstoff des Schimmelpilzes *Penicillium griseofulvum*, gegen verschiedene *Fusarium*-Arten angewendet, die zu den wichtigsten Schadpilzen

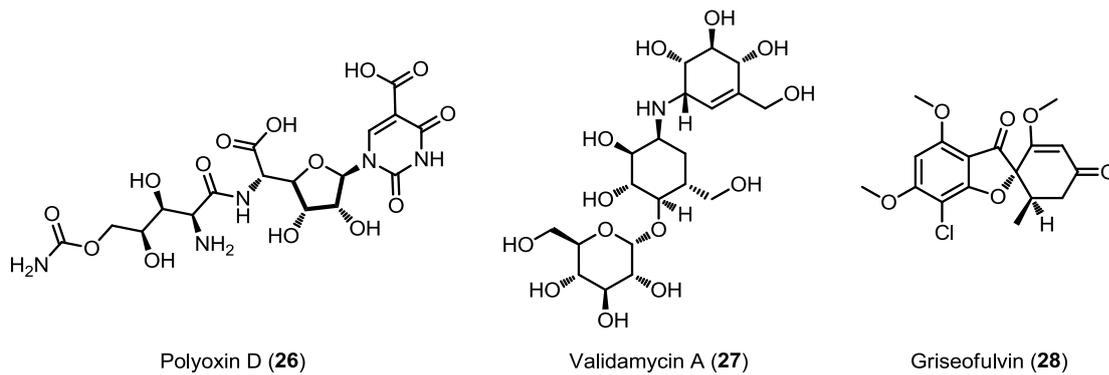


Abbildung 10. Als Fungizide eingesetzte Naturstoffe.

von Getreide und Mais gehören, aber auch gegen das Phytopathogen *Alternaria solani*, welches Auslöser der Dürrefleckenkrankheit der Kartoffel ist und einige *Erysiphaceae*-Arten, welche den Echten Mehltau an Nutz- und Zierpflanzen hervorrufen [13].

Neben der direkten Anwendung von Naturstoffen im Pflanzenschutz können diese jedoch auch als Ideenlieferanten für die Synthesechemie dienen. Ausgehend von solchen Leitstrukturen können synthetische Strukturvariationen sowie -vereinfachungen durchgeführt werden, aus denen wiederum biologisch hoch aktive und technisch gut realisierbare Wirkstoffe hervorgehen können [2,7,10]. Das bis heute bedeutendste Beispiel für eine solche synthetische Modifizierung eines Naturstoffs sind die 1996 in den Markt eingeführten Strobilurine, welche bei der Suche nach antibiotisch wirksamen Substanzen aus Basidiomyceten (Ständerpilzen) identifiziert wurden. In ersten Arbeiten von W. Steglich und T. Anke aus dem Jahr 1977 wurden die Strobilurine A (**29**) und B (**30**) aus Kulturen des Kiefernzapfenrübblings *Strobilurus tenacellus* isoliert und ihre fungizide Wirkung auf eine Reihe von phytopathogenen Pilzen beschrieben [14]. Daneben konnte aus dem Buchenschleimrübbling *Oudemansiella mucida* neben dem Strobilurin A (**29**) auch das strukturell sehr ähnliche Oudemansin A (**31**) isoliert werden,

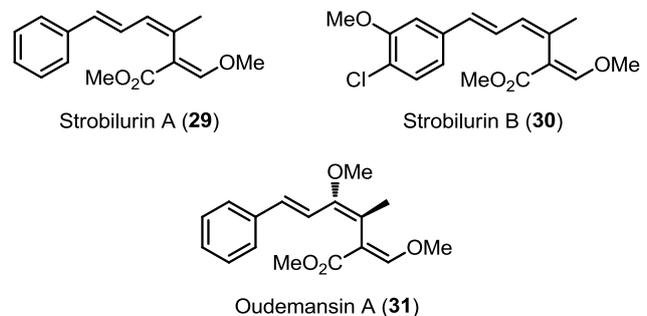
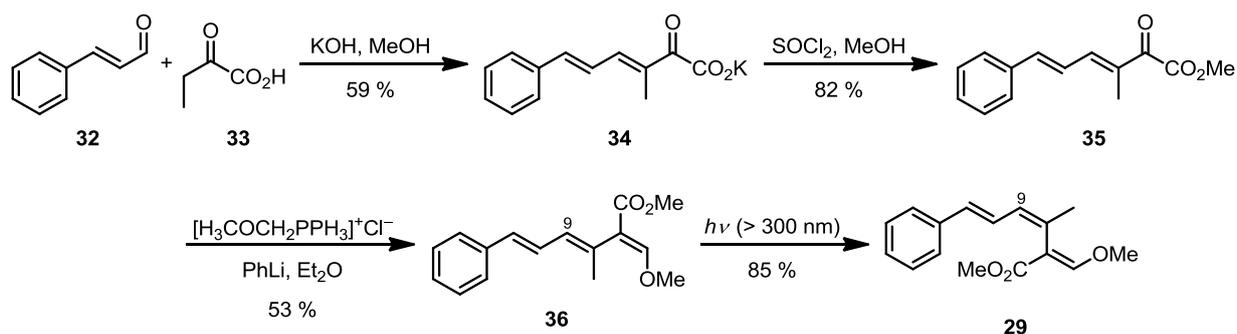


Abbildung 11. Isolierte Strobilurine und Oudemansin A.

welches ebenfalls eine starke fungizide Aktivität zeigte [15] (Abbildung 11). Kurze Zeit später wurde die Struktur der Strobilurine aufgeklärt und festgestellt, dass ihr Vorkommen sich nicht auf *Strobilurus* beschränkt, sondern dass Vertreter dieser neuen Klasse von fungiziden Antibiotika von verschiedenen Basidiomyceten weltweit in allen Klimazonen produziert werden [16,17]. Im Jahr 1981 konnte schließlich der Wirkungsmechanismus aufgeklärt werden, welcher auf einer bis dahin unbekanntem Inhibierung der Zellatmung von Schadpilzen beruht [18]. Eine erste stereoselektive Totalsynthese des Strobilurins A (**29**) wurde 1984 veröffentlicht (Schema 4) [19]. Ausgangspunkt der Synthese ist die Kondensation von Zimtaldehyd (**32**) mit 2-Oxobuttersäure (**33**) in



Schema 4. Erste stereoselektive Totalsynthese des Strobilurins A (29).

methanolischer KOH, wobei das Kaliumsalz der (*E,E*)-Ketosäure **34** erhalten wird. Nach Überführung von **34** in den Methyl ester **35** und anschließender WITTIG-Reaktion wird das (9*E*)-Strobilurin A (**36**) erhalten, welches nach Belichtung unter Inversion der Doppelbindung zum Strobilurin A (**29**) reagiert.

Die hohe antifungale Aktivität in Labortests bei gleichzeitig niedriger Phytotoxizität der Strobilurine sowie die gute Umweltverträglichkeit aufgrund der selektiven Wirkung gegen Pilze als Zielorganismen in Verbindung mit der Einfachheit der Strukturen und dem neuartigen Wirkungsmechanismus erweckte sehr schnell das Interesse der Industrie an dieser Substanzklasse. Erste Gewächshausversuche mit Strobilurin A, welche 1983 von der BASF durchgeführt wurden, verliefen jedoch enttäuschend. Die Wirkung gegen verschiedene phytopathogene Pilze war überraschend schwach und zudem nur von sehr kurzer Dauer. Ursache hierfür war das Triensystem, welches unter den Bedingungen des Gewächshauses zu einem schnellen photolytischen und/oder oxidativen Abbau des Naturstoffs und folglich zu einem raschen Wirkungsverlust führt. Dieses Problem konnte durch Überbrücken des Triensystems mit einem Aren, welches stabilisierend wirkt, gelöst werden. Das so erhaltene Enoletherstilben (**37**) (Abbildung 12) konnte in Gewächshausversuchen hinsichtlich Wirkungsstärke und -breite überzeugen und zeigte sehr gute Aktivitäten gegen eine Vielzahl von Pilzkrankheiten, wie beispielsweise den Weizenmehltau (*Erysiphe graminis*), den Weizenbraunrost (*Puccinia recondita*), den Reisbrand (*Pyricularia oryzae*), die Gerstennetzflecken (*Drechslera teres*), den Falschen Rebenmehltau (*Plasmopara viticola*) oder die Kraut- und Knollenfäule der

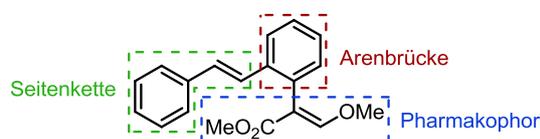


Abbildung 12. Enoletherstilben (**37**) als neue Leitstruktur.

Kartoffel (*Phytophthora infestans*). Aus diesem Grund diente das Enoletherstilben (**37**) fortan als Leitstruktur zur Synthese neuer Derivate. Zur weiteren Modifizierung erwies sich eine Aufteilung der Leitstruktur in drei Molekülregionen als zweckmäßig (Abbildung 12). Die β -Methoxyacrylatgruppe, deren Heteroatome intermolekulare polare Wechselwirkungen ermöglichen, wurde als Pharmakophor und damit als essentiell für die biologische Aktivität angesehen und zunächst nicht verändert. Modifikationen wurden nur im Bereich der Seitenkette und der Arenbrücke durchgeführt [17]. In den folgenden Jahren kam es zu einem beispiellosen Wettlauf insbesondere zwischen der

BASF und Zeneca (heute Teil der Syngenta) um die Markteinführung neuer synthetischer Strobilurine (Abbildung 13). Die ersten beiden Strobilurine wurden 1996 in den Markt eingeführt, das sogenannte Azoxystrobin (**38**) von Zeneca ist als Fungizid von über 80 verschiedenen Kulturen zugelassen und damit bis heute das wichtigste und umsatzstärkste Fungizid der Syngenta, da es nicht nur die wichtigsten Pathogene im Getreideanbau, sondern auch zahlreiche Krankheiten an Reis, Gemüse und verschiedenen Obstsorten bekämpft. Das Kresoxim-methyl (**39**), in dem erstmalig das Pharmakophor variiert und die Enolethergruppe durch eine Oximethergruppe ersetzt wurde, wurde zum ersten kommerziellen Strobilurin der BASF, welches vor allem gegen den Echten Mehltau an Getreide, Kernobst und im Weinbau Anwendung fand. Unabhängig davon entwickelte die japanische Firma Shionogi das Metominostrobin (**40**), ein Strobilurin, in dem die Esterfunktion durch eine *N*-Methylamidgruppe ersetzt wurde und welches seit 1999 gegen die Blattscheidendürre an Reis eingesetzt wird. Eine strukturell sehr ähnliche Verbindung, das Dimoxystrobin (**41**), wurde wiederum 2003 von der BASF gegen verschiedene Getreidekrankheiten in den Markt eingeführt.

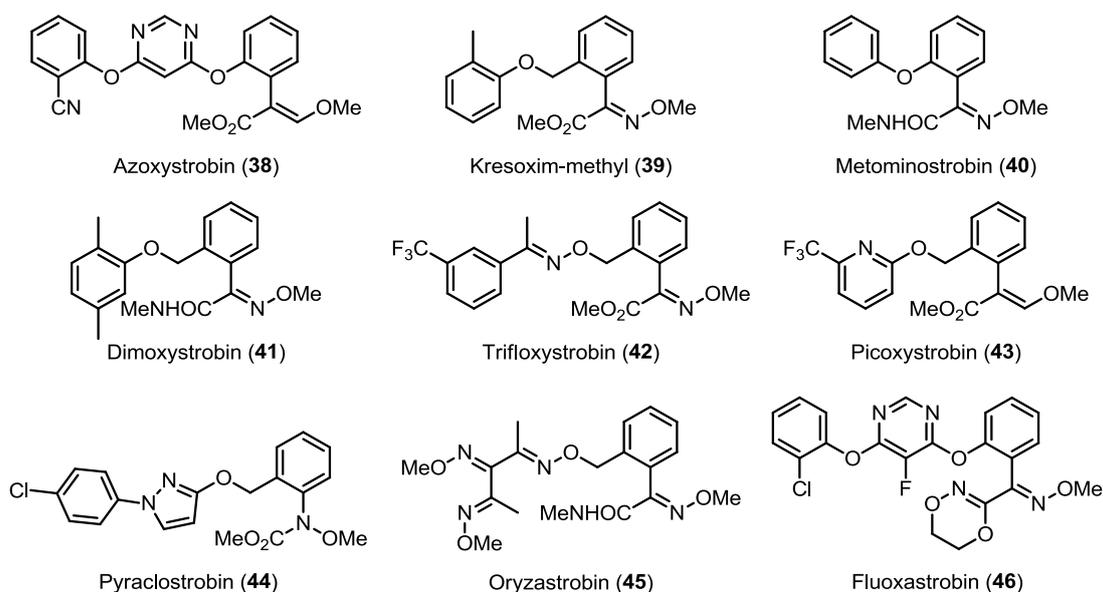


Abbildung 13. In den Markt eingeführte Strobilurinfungizide.

Nach diesen ersten, sehr erfolgreichen Strobilurin-Patenten erkannten auch andere Pflanzenschutzfirmen das Potential dieser Substanzklasse und begannen mit eigenen Forschungsprogrammen. Es folgten zahlreiche weitere Markteinführungen, in denen alle drei Regionen der ursprünglichen Leitstruktur (Abbildung 12) in jeglicher erdenklichen Weise modifiziert wurden. Beispielhaft seien hier noch das von Novartis entwickelte und von Bayer in den Markt eingeführte Trifloxystrobin (**42**), das Picoxystrobin (**43**) von Zeneca, das Pyraclostrobin (**44**) und Oryzastrobin (**45**) von der BASF sowie das Fluoxastrobin (**46**) von Bayer genannt. Das Trifloxystrobin (**42**) ist ein Wirkstoff mit breitem Wirkprofil, in dem ein Chromophor aus Oximether und Ester mit einer Oximetherseitenkette kombiniert wurden. Zielpathogene sind der Echte Mehltau an Kernobst und Rebe, der Blattscheidenbrand in Reis und die Dürrefleckenkrankheit der Tomate.

Picoxystrobin (**43**) findet als Getreidefungizid vor allem Anwendung bei der Bekämpfung von Rost und Blattdürre von Gerste und Weizen. Das Pyraclostrobin (**44**) ist ein Breitband-Strobilurin der „zweiten Generation“ von der BASF, welches einen neuen, hochaktiven Pharmakophor enthält, der weder eine Enol-, noch eine Oximetherfunktion aufweist. Stattdessen sind hier eine Ester- und eine Methoxygruppe über ein Stickstoffatom mit dem aromatischen Ring verknüpft. Der Wirkstoff zeichnet sich durch eine langanhaltende Wirkung bei hoher Pflanzenverträglichkeit aus und wird gegen alle wichtigen Phytopathogene an Getreide und Obst sowie den Echten und Falschen Rebenmehltau eingesetzt. Oryzastrobin (**45**), welches neben der Carbonsäureamidfunktion außerdem vier Oximethergruppen enthält, wurde als Reisfungizid zugelassen und gegen die Reisblattbräune und den Reisblattscheidenbrand eingesetzt. Fluoxastrobin (**46**) wird als Getreidefungizid verwendet. [1,17]

Die Stoffklasse der Strobilurine stellt damit eine der bedeutendsten Innovationen im Pflanzenschutz dar. Bis heute wurden mehr als 500 internationale Patentanmeldungen von mehr als 20 Firmen und Forschungseinrichtungen offengelegt, schätzungsweise sind weltweit in der Industrie mehr als 30.000 Strobilurinanaloga synthetisiert worden [17]. Im Jahr 2009 nahmen Strobilurinfungizide mit einem Verkaufswert von 2,6 Milliarden US \$ weltweit den ersten Platz unter den Fungiziden ein, verdrängten die bis dahin marktführende Stoffklasse der Triazole und machten damit ungefähr ein Viertel des Fungizidweltmarktes aus (11,2 Milliarden US \$ in 2009) [20].

1.3 Naturstoffe mit antifungaler Aktivität aus Pilzen der Gattung *Hygrophorus*

Die Gattung *Hygrophorus* Fr. gehört zur Klasse der Basidiomyceten (Ständerpilze), zu der auch der Kiefernzapfenrübbling *Strobilurus tenacellus* gehört, aus dem die Strobilurine A (**29**) und B (**30**) isoliert wurden. Der Name *Hygrophorus* setzt sich aus den griechischen Wörtern „hygro“ (feucht) und „phorus“ (tragend) zusammen und bedeutet somit „Feuchtigkeitsträger“. Bei fast allen *Hygrophorus*-Arten ist der Hut, meistens jedoch der gesamte Fruchtkörper, dessen Farbe je nach Art von weiß über orange-rot bis hin zu dunkelbraun variieren kann, von einer klebrigen Schleimschicht überzogen [21]. Pilze dieser Gattung werden im Deutschen deshalb als Schnecklinge bezeichnet. Der englische Name „waxy caps“ leitet sich von den wachsartigen Lamellen ab. Die Schnecklinge sind in Europa mit ca. 60 Arten vertreten, von denen etwa 35 auch in Deutschland vorkommen [22]. Alle *Hygrophorus*-Arten sind Mykorrhizabildner mit verschiedenen Laub- und Nadelbäumen [23]. Auffallend ist, dass Fruchtkörper dieser Gattung im Gegensatz zu den meisten anderen Basidiomyceten in ihrer natürlichen Umgebung nur sehr selten von parasitären Pilzen befallen werden. Dies legt die Vermutung nahe, dass die Pilze Sekundärmetaboliten mit biologischer Aktivität produzieren, was wiederum das Interesse weckte, den chemischen Hintergrund für dieses Phänomen zu untersuchen und neue Naturstoffe aus diesen Pilzen zu isolieren [24, 25].

Tatsächlich konnten in der Vergangenheit aus Pilzfruchtkörpern diverser *Hygrophorus*-Arten zahlreiche bioaktive Verbindungen isoliert werden. Aus *Hygrophorus eburneus* wurden acht

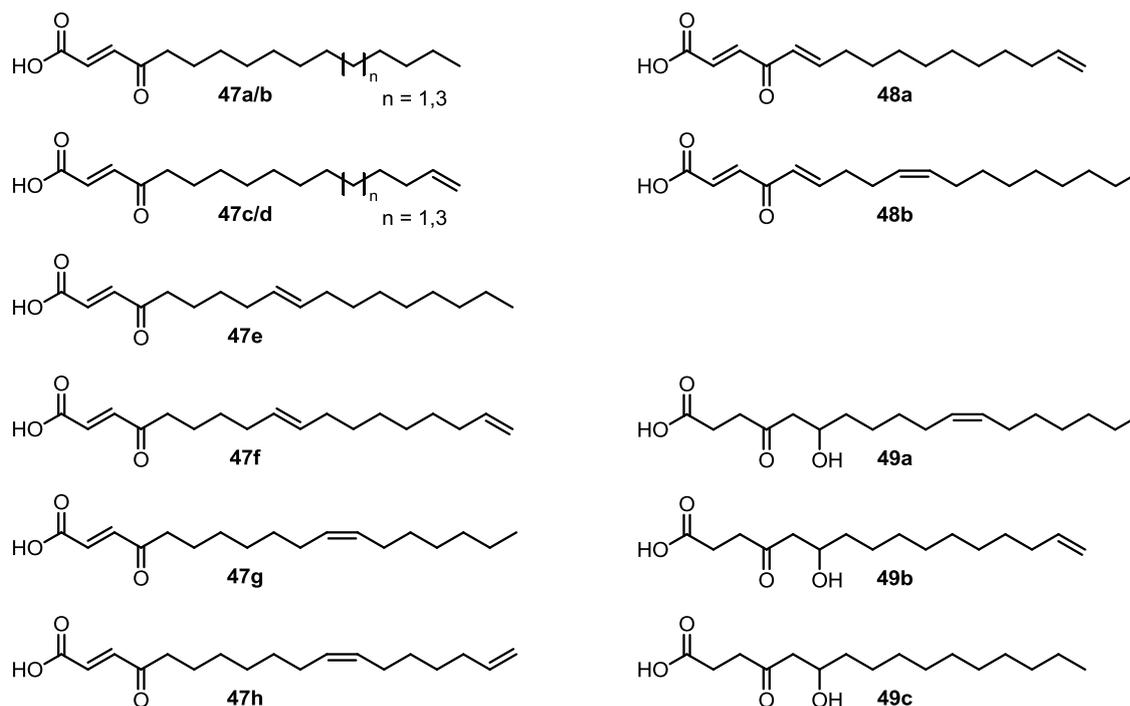


Abbildung 14. Isolierte Fettsäuren aus *Hygrophorus eburneus* (**47a-h**) und *Hygrophorus discoxantus* (**48a/b**, **49a-c**).

verschiedene Fettsäuren mit einer ungewöhnlichen γ -Oxocrotonat-Teilstruktur erhalten (**47a-h**) (Abbildung 14). Diese zeigten eine antifungale Aktivität gegen den phytopathogenen Pilz *Cladosporium cucumerinum*, den Erreger der Gurkenkrätze, sowie gegen den Oomyceten *Phytophthora infestans*, den Auslöser der Kraut- und Knollenfäule der Kartoffel [25]. Ähnliche γ -Oxocrotonatfettsäuren mit einer zusätzlichen konjugierten Doppelbindung (**48a/b**) sowie drei oxidierte Derivate (**49a-c**) wurden aus *Hygrophorus discoxantus* isoliert. Hier konnte allerdings nur für die Verbindungen **48a/b** eine Aktivität gegen *Cladosporium cucumerinum* nachgewiesen werden, nicht jedoch für die oxidierten Derivate **49a-c** [26].

Aus Fruchtkörpern von *Hygrophorus latitabundus*, *H. olivaceoalbus*, *H. personii* und *H. pustulatus* konnten ebenfalls neuartige Naturstoffe isoliert werden, welche als Hygrophorone bezeichnet wurden. Das Grundgerüst dieser Verbindungsklasse ist in der Mehrzahl der Verbindungen ein Cyclopentenon-Ring, welcher in 4- oder 5-Position jeweils durch eine Hydroxyl- oder Acetoxygruppe substituiert ist. Am Kohlenstoffatom C⁵ befindet sich außerdem eine ungeradzahlige *n*-Alkylkette, welche in α -Position wiederum eine Hydroxyl-, Acetoxy- oder Ketogruppe aufweist. Eine Übersicht über die verschiedenen Typen von Hygrophoronen ist in der Abbildung 15 dargestellt [24, 27]. Mit Ausnahme des Hygrophorons A, von dem die relative Konfiguration bereits NMR-spektroskopisch durch Messung dipolarer Restkopplungen aufgeklärt wurde [28], sind sowohl die relativen, als auch die absoluten Konfigurationen der restlichen Hygrophorontypen bisher noch nicht bewiesen. Erste Aktivitätsstudien haben gezeigt, dass die Hygrophorone eine antibakterielle Aktivität selbst bei Methicillin, Ciproflaxin und Vancomycin resistenten Bakterienstämmen aufweisen, wobei die Wirkung gegen Gram-positive Bakterien stärker als gegen Gram-negative Bakterien ist. Des

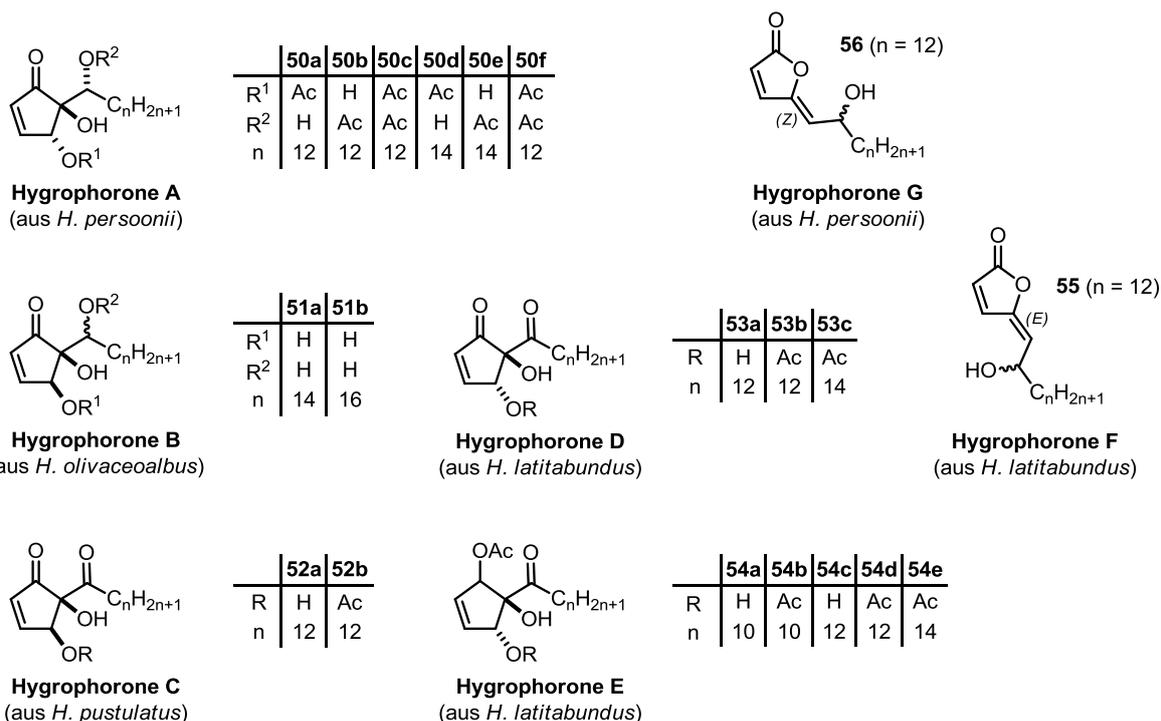


Abbildung 15. Aus verschiedenen *Hygrophorus*-Arten isolierte Hygrophorone.

Weiteren zeigen die Hygrophorone, analog zu den γ -Oxocrotonatfettsäuren **47–49**, auch eine antifungale Aktivität gegen das Phytopathogen *Cladosporium cucumerinum* [24]. Strukturell zu den Hygrophoronen sehr ähnliche Verbindungen stellen die Chrysotriene A (**57**) und B (**58**) dar, welche durch Extraktion der Pilzfruchtkörper von *Hygrophorus chrysodon* erhalten wurden (Abbildung 16). Dabei handelt es sich um Cyclopentendione mit einer Hydroxyl-funktionalisierten *n*-Alkylseitenkette analog zu den Hygrophoronen. In ersten Untersuchungen zeigten Chrysotriene A (**57**) und B (**58**) eine biologische Aktivität gegen *Fusarium verticillioides*, eine Schimmelpilzart, die Ährenkrankheiten auf Getreide verursacht und dabei gesundheitsschädliche Mykotoxine produziert [29].

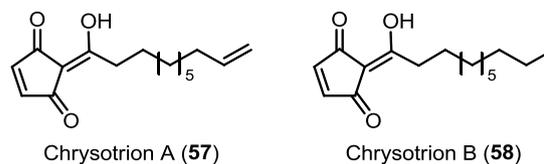


Abbildung 16. Isolierte Chrysotriene.

Vergleicht man die Strukturen der bisher aus den verschiedenen *Hygrophorus*-Arten isolierten bioaktiven Sekundärmetaboliten miteinander, so fällt auf, dass alle Verbindungen eine polare, hochfunktionalisierte Kopfgruppe mit einer unpolaren Alkylseitenkette besitzen. Gemeinsames Strukturelement, welches sowohl in den γ -Oxocrotonatfettsäuren, als auch in den Hygrophoronen und den Chrysotrienen enthalten ist, ist die α,β -ungesättigte Carbonylstruktureinheit (Abbildung 17). Dies legt die Vermutung nahe, dass dieses Strukturelement als Pharmakophor für die Bioaktivität der Verbindungen verantwortlich ist. Das wird auch durch die Beobachtung bestätigt, dass die Fettsäuren **49a–c**, welchen die Doppelbindung in α -Stellung zur Carbonylgruppe fehlt, keine antifungale Aktivität aufweisen.

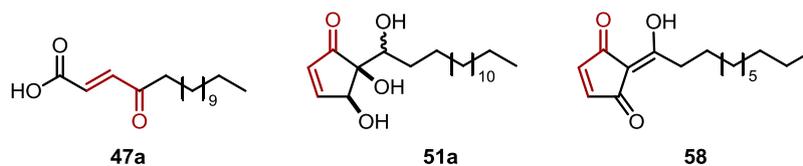


Abbildung 17. Vergleich der Strukturen isolierter Naturstoffe aus verschiedenen *Hygrophorus*-Arten.

1.4 Zielstellung

Am Beispiel der Stobilurine konnte eindrucksvoll das enorme Potenzial von Naturstoffen für eine Verwendung als Fungizid im Pflanzenschutz gezeigt werden. Die ursprünglich aus Kulturen des Kiefernzapfenröhlings *Strobilurus tenacellus* isolierten Naturstoffe wurden durch eine chemische Modifizierung der verschiedenen Struktureinheiten soweit optimiert, dass sie circa 30 Jahre nach ihrer Isolierung die Spitze des Fungizidweltmarktes einnahmen. Da auch die aus verschiedenen Pilzen der Gattung *Hygrophorus* isolierten Naturstoffe in ersten Untersuchungen vielversprechende antifungale Aktivitäten zeigten, sollten diese im Rahmen der vorliegenden Arbeit als Leitstruktur für die Entwicklung potentieller neuer Pflanzenschutzmittel dienen.

Deshalb sollten zunächst Fettsäuren mit γ -Oxocrotonatstruktur synthetisiert und derivatisiert sowie strukturell verwandte Verbindungen hergestellt werden. Nach Untersuchung der antifungalen Aktivität aller Substrate sollten anschließend Struktur-Wirkungs-Beziehungen hergestellt werden, um so eine Aussage über den Einfluss und die Notwendigkeit der einzelnen Struktureinheiten auf die biologische Aktivität der Substanzklasse treffen zu können.

Von den aus Pilzen isolierten Hygrophoronen standen bisher nur geringe Mengen zur Verfügung, weshalb eine biologische Evaluierung sowie eine Bestimmung der relativen und absoluten Konfigurationen nur in begrenztem Maße möglich waren. Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war deshalb die asymmetrische Totalsynthese dieser Naturstoffe, eine vollständige Strukturaufklärung sowie weiterführende Aktivitätsuntersuchungen.

Außerdem sollten strukturell mit den Hygrophoronen verwandte, aber synthetisch leichter zugängliche und damit für eine potentielle Anwendung im Pflanzenschutz besser geeignete Cyclopentenone synthetisiert und auf ihre antifungale Aktivität getestet werden.

2 Synthese und Derivatisierung von γ -Oxocrotonatfettsäuren

2.1 Einleitung

Bei den γ -Oxocrotonatfettsäuren¹ handelt es sich um α,β -ungesättigte Fettsäuren mit einer zusätzlichen Ketogruppe in γ -Stellung (Abbildung 18). Neben den bereits im Kapitel 1.3 erwähnten Verbindungen **47a-h** und **48a/b**,

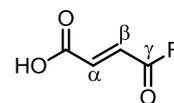


Abbildung 18. γ -Oxocrotonatfettsäuren.

welche aus *Hygrophorus eburneus* bzw. *Hygrophorus discoxantus* isoliert wurden und eine antifungale Aktivität gegen den phytopathogenen Pilz *Cladosporium cucumerinum* bzw. den Oomyceten *Phytophthora infestans* aufweisen, sind bis heute zahlreiche weitere Vertreter dieser Substanzklasse in der Literatur beschrieben. Viele dieser Substrate wurden bereits hinsichtlich ihrer biologischen Aktivität untersucht. Neben weiteren antifungalen Aktivitäten, beispielsweise gegen die Pflanzenpathogene *Rhizoctonia solani* und *Sclerotium rolfsii* [30] oder den Schimmelpilz *Paecilomyces variotii* [31], wurden vor allem antibakterielle Aktivitäten, z. B. gegen Gram-negative Bakterien wie *Proteus mirabilis*, *Agrobacterium tumefaciens* und *Escherichia coli* sowie Gram-positive Bakterien wie *Bacillus subtilis*, *Bacillus brevis*, *Micrococcus luteus*, *Staphylococcus aureus* und *Arthrobacter aurescens* festgestellt [31].

Aufgrund der einfachen, leicht zugänglichen Struktur der γ -Oxocrotonatfettsäuren bei gleichzeitig vielversprechender Bioaktivität dieser Substanzklasse sollte dieser Verbindungstyp im Folgenden als Leitstruktur zur Derivatisierung und weiteren Optimierung für eine potentielle Verwendung als Fungizid im Pflanzenschutz dienen. Hierfür sollten sowohl die endständige Carboxygruppe, als auch die Seitenkette modifiziert und die Notwendigkeit des Vorhandenseins der Doppelbindung sowie der Ketogruppe untersucht werden, die vermutlich als Pharmakophor fungieren und somit die Basis der Bioaktivität darstellen (Abbildung 19). Die Derivatisierung erfolgte dabei in enger Abstimmung mit der biologischen Evaluierung der synthetisierten Substrate, wobei in diesem Kapitel zunächst nur auf die Synthese eingegangen wird. Die Ergebnisse der Bioassays werden im Kapitel 5.2 dargestellt.

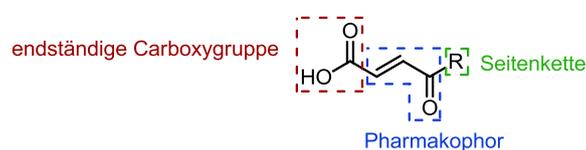
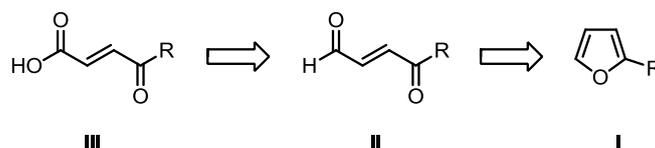


Abbildung 19. Leitstruktur zur weiteren Optimierung der Bioaktivität.

¹ Obwohl die Bezeichnung γ -Oxocrotonatfettsäuren nicht der IUPAC-Nomenklatur entspricht, wird dieser Begriff aus Gründen der Übersichtlichkeit und Verständlichkeit in der gesamten Arbeit für alle Vertreter dieser Substanzklasse verwendet.

2.2 Synthese von γ -Oxocrotonatfettsäuren unterschiedlicher Kettenlänge

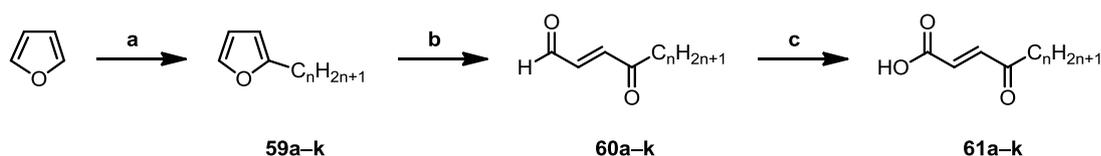
Fettsäuren mit γ -Oxocrotonatstruktur sind ausgehend von alkylierten Furanderivaten **I** in einer einfachen Synthesesequenz zugänglich (Schema 5). Im ersten Schritt erfolgt die oxidative Ringöffnung des Alkylfurans, wobei der *trans*- γ -oxo- α,β -ungesättigte Aldehyd **II** erhalten wird. Dafür sind in der Literatur bereits mehrere Möglichkeiten bekannt. So kann die Oxidation beispielsweise mit *m*-CPBA in CH_2Cl_2 [32], mit PCC in CH_2Cl_2 [33], mit Brom in Methanol und nachfolgender Hydrolyse [34], mit $\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ (Jones-Reagenz) [35] oder mit NBS in Aceton/ H_2O [36] durchgeführt werden. Anschließend wird der Aldehyd **II** weiter zur korrespondierenden γ -Oxocrotonatfettsäure **III** oxidiert.



Schema 5. Retrosynthetische Analyse der Synthese von γ -Oxocrotonatfettsäuren.

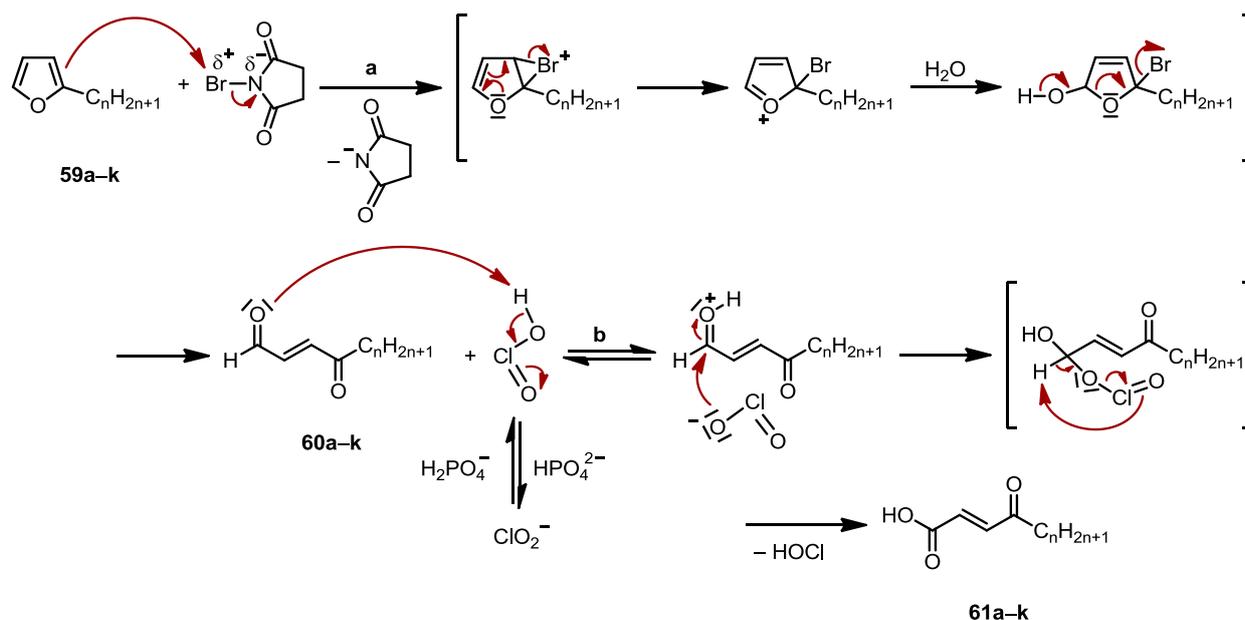
Um den Einfluss der Länge der Seitenkette von γ -Oxocrotonatfettsäuren auf die antifungale Aktivität dieser Substanzklasse zu untersuchen, wurden insgesamt 11 verschiedene Verbindungen unterschiedlicher Kettenlänge synthetisiert. Hierfür wurden zunächst die Alkylfurane **59a-k**, welche als Ausgangsverbindungen für die Synthese von Fettsäuren mit γ -Oxocrotonatstruktur benötigt werden, durch klassische Alkylierung von Furan mittels Deprotonierung durch *n*-BuLi und anschließender Reaktion des entstandenen Furyllithiums mit einem entsprechenden Bromalkan in einer nucleophilen Substitution, hergestellt (Schema 6 a) [37]. Im Falle längerer Ketten ($n > 13$) waren die Ausbeuten deutlich geringer als für kurze Ketten, was vermutlich sowohl durch die schlechtere Löslichkeit der Bromalkane, als auch durch die stärkere sterische Hinderung bedingt ist, welche den nucleophilen Angriff des Furyl-Anions erschwert.

Im zweiten Schritt erfolgte die Oxidation der alkylierten Furanderivate **59a-k** mit NBS in Gegenwart von NaHCO_3 , das zum Abfangen freiwerdender Bromwasserstoffsäure diente (Schema 6 b). Da bei dieser Reaktion zunächst *cis*-konfigurierte γ -oxo- α,β -ungesättigte Aldehyde entstanden, musste nach



	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k
n	4	6	8	9	10	11	12	13	14	15	16

Schema 6. Synthese von γ -Oxocrotonatfettsäuren. Reagenzien und Bedingungen: (a) 1. *n*-BuLi, THF, $-30\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 0\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h; 2. $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}\text{Br}$, $-30\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 4 h, 26 – 99 %. (b) 1. NBS, NaHCO_3 , Aceton/ H_2O (2:1), $-15\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 2 h; 2. Furan, Pyridin, $-15\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 4 h, 15 – 60 %. (c) 2-Methyl-2-buten, NaClO_2 , KH_2PO_4 , *t*-BuOH/ H_2O (2:1), RT, 3 h, 44 – 96 %.



Schema 7. Postulierte Mechanismen für die Oxidation von Alkylfuranen mit NBS (**a**) und die PINNICK-Oxidation von Aldehyden mit NaClO₂ (**b**).

beendeter Reaktion zusätzlich Pyridin zugeben und mehrere Stunden bei Raumtemperatur gerührt werden, wobei eine Isomerisierung der Doppelbindung unter Bildung der Aldehyde **60a-k** stattfand. Die Ausbeuten der oxidativen Ringöffnung lagen nur zwischen 11 und 58 %, was hauptsächlich auf die geringe Stabilität der Verbindungen **60a-k** unter basischen Bedingungen zurückzuführen ist und trotz zügiger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung Ausbeuteverluste zur Folge hatte [36]. In Abwandlung der Literaturvorschrift wurde das Reaktionsgemisch nach Zugabe von NBS bei $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ auf Raumtemperatur erwärmt und zwei Stunden gerührt, da die Ausbeuten, speziell bei längeren Kettenlängen, so deutlich erhöht werden konnten. Der postulierte Mechanismus für die Reaktion von Alkylfuranen mit NBS ist im Schema 7 **a** dargestellt. Zunächst erfolgt die elektrophile Addition des Broms aus dem NBS an die Doppelbindung des Furans, was zur Bildung eines Bromonium-Ions führt, bevor es zu einer Umlagerung unter Ringöffnung und Bildung der Aldehyde **60a-k** kommt [38]. Zur Synthese der γ -Oxocrotonatfettsäuren **61a-k** wurden die Aldehyde **60a-k** schließlich in einer PINNICK-Oxidation mit NaClO₂ oxidiert [39]. Diese Reaktion wurde unter Zusatz von 2-Methyl-2-buten zum Abfangen von Hypochloriger Säure durchgeführt, welche bei der wässrigen Aufarbeitung mit verdünnter Salzsäure sonst zu Chlorgas weiterreagieren würde. Die Fettsäuren **61a-k** wurden dabei in Ausbeuten von 44 – 96 % erhalten. Der Mechanismus der PINNICK-Oxidation ist im Schema 7 **b** gezeigt. Das eigentliche Oxidationsmittel ist dabei chlorige Säure, welche in Gegenwart von Natriumdihydrogenphosphat aus Natriumchlorit entsteht und zunächst nucleophil an den Aldehyd addiert. Im Anschluss findet eine pericyclische Fragmentierung statt, bei der das Proton des Aldehyds auf ein Sauerstoffatom des Chlorits übergeht, wobei die Carbonsäuren **61a-k** und Hypochlorige Säure gebildet werden [40].

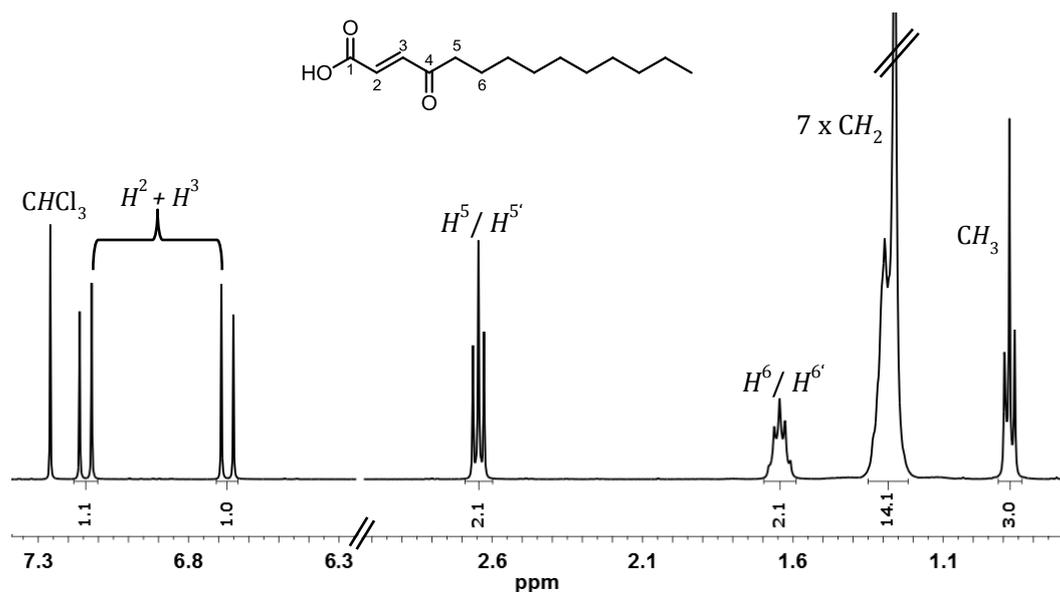


Abbildung 20. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der γ -Oxocrotonatfettsäure **61e** (CDCl_3 , 400 MHz).

Die Abbildungen 20 und 21 zeigen beispielhaft die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren der Fettsäure **61e**. Für die Protonen der Doppelbindung werden im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zwei Dupletts bei 7.14 und 6.67 ppm gefunden, deren $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplungskonstanten mit 16 Hz im typischen Bereich für *trans*-konfigurierte Doppelbindungen liegen. Für die Wasserstoffatome der Alkylkette werden insgesamt vier Resonanzen bei 2.69, 1.66, 1.29 und 0.88 ppm beobachtet. Das $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum zeigt für die Kohlenstoffatome der Carbonsäure- bzw. Ketogruppe zwei Signale bei 200 und 170 ppm, während die ^{13}C -chemischen Verschiebungen der Doppelbindung bei 141 und 129 ppm liegen. Die Resonanzen der CH_2 -Gruppen liegen zwischen 23 und 42 ppm, die der Methylgruppe bei 14 ppm. Alle Verschiebungen im ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum sind vergleichbar mit literaturbekannten γ -Oxocrotonatfettsäuren [25].

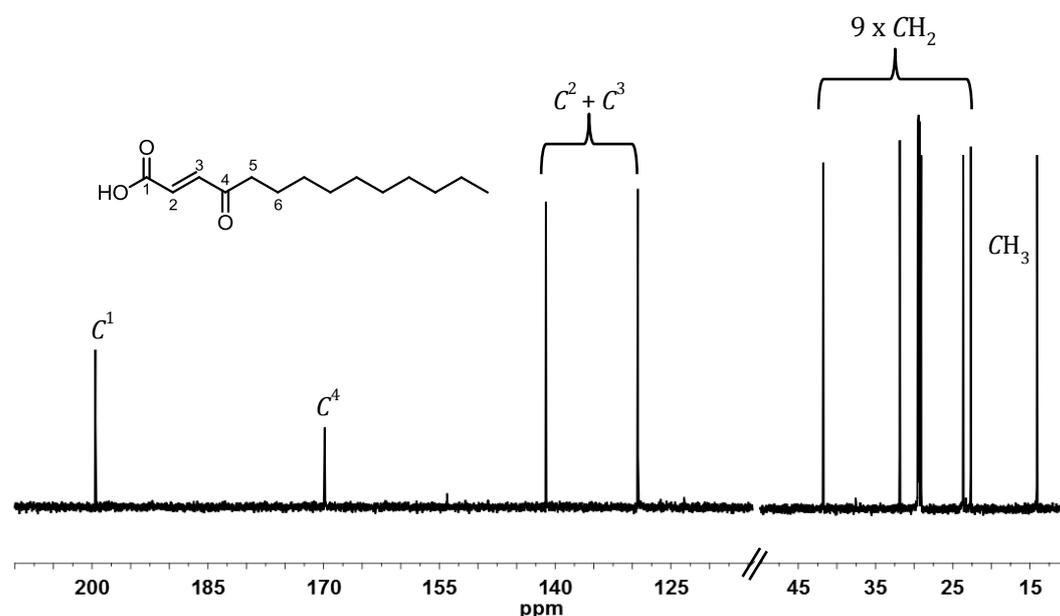
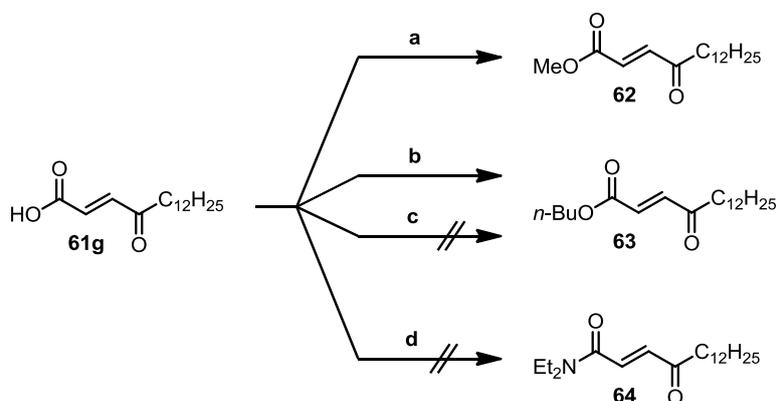


Abbildung 21. $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum der γ -Oxocrotonatfettsäure **61e** (CDCl_3 , 100 MHz).

2.3 Variation der endständigen Carboxygruppe

Neben der Seitenkette sollte auch die endständige Carboxygruppe der γ -Oxocrotonatfettsäuren modifiziert und deren Einfluss auf die Bioaktivität der Verbindungsklasse untersucht werden. So wurden zunächst Ester der Fettsäure **61g**, welche in ersten Untersuchungen die beste antifungale Aktivität zeigte, durch Umsetzung von **61g** mit Alkyljodiden synthetisiert. Die Reaktion mit Methyljodid lieferte dabei den entsprechenden Methylester **62** in einer moderaten Ausbeute von 48 % (Schema 8 a), während bei der Umsetzung mit *n*-Butyljodid der Großteil der Ausgangsverbindung zurückerhalten wurde, sodass die Ausbeute des Butylesters **63** lediglich 4 % betrug (Schema 8 b). In weiteren Versuchen wurden deshalb Veresterungen sowie Amidkupplungen nach der Carbodiimid-Methode mit DCC und DMAP durchgeführt (Schema 8 c/d) [41]. Bei beiden Reaktionen wurden jedoch nicht die erwarteten Produkte, sondern eine Vielzahl undefinierter Zersetzungsprodukte erhalten.



Schema 8. Erste Versuche zur Modifikation der endständigen Carboxygruppe. *Reagenzien und Bedingungen:* (a) K_2CO_3 , MeI, Aceton, RT, 68 h, 48 %. (b) K_2CO_3 , *n*-BuI, Aceton, RT, 66 h, 4 %. (c) DCC, DMAP, *n*-BuOH, CH_2Cl_2 , RT, 5d. (d) DCC, DMAP, Et_2NH , CH_2Cl_2 , RT, 5 Tage.

Die NMR-spektroskopische Analyse der Rohprodukte zeigte, dass keine C–C-Doppelbindung und auch keine Säuregruppe mehr vorhanden waren, dafür aber teilweise neue Methylgruppen. Die Ursache hierfür liegt vermutlich in der Reaktivität der γ -Oxocrotonatfettsäuren begründet, die formal als doppelt aktivierte α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen betrachtet werden können (Abbildung 22). Dieses hoch reaktive MICHAEL-Akzeptor-System reagiert sehr leicht mit Nucleophilen wie beispielsweise Aminen, Alkoholen oder Thiolen. Des Weiteren können in Gegenwart starker Basen Retro-Aldol-Reaktionen stattfinden, die wiederum zur Bildung einer Vielzahl von Folgeprodukten führen.

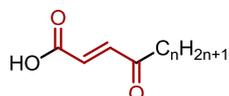


Abbildung 22. MICHAEL-Akzeptor-System.

Aufgrund dieser Reaktivität der γ -Oxocrotonatfettsäuren versagten alle gängigen Lehrbuchmethoden, die zur Derivatisierung der endständigen Carboxygruppe herangezogen wurden, sodass zunächst ein neues System gefunden werden musste, mit dem Derivatisierungen unter möglichst milden Bedingungen und ohne Einsatz starker Basen möglich waren. Deshalb rückten Umsetzungen mit T3P in den Fokus weiterer Untersuchungen.

T3P ist der Handelsname für ein hoch reaktives cyclisches *n*-Propyl-Phosphonsäure-Anhydrid (Abbildung 23), welches ursprünglich als Kupplungsreagenz entwickelt wurde, und welches sowohl als Kupplungs- als auch als Kondensations-

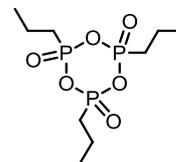
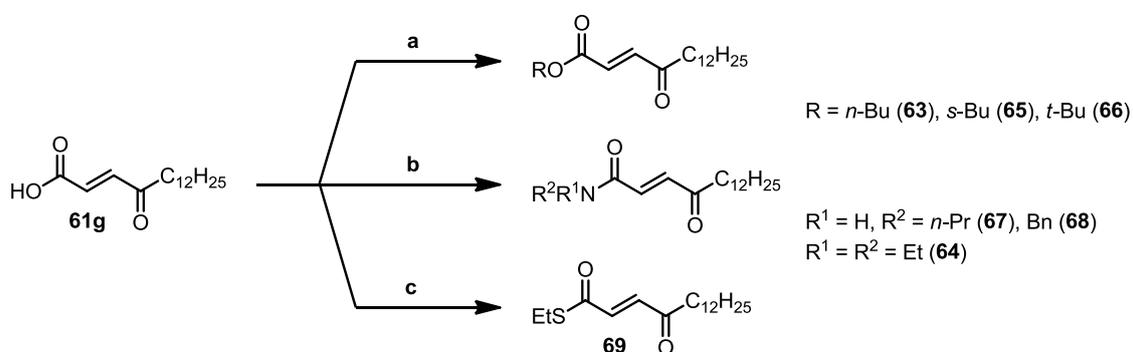


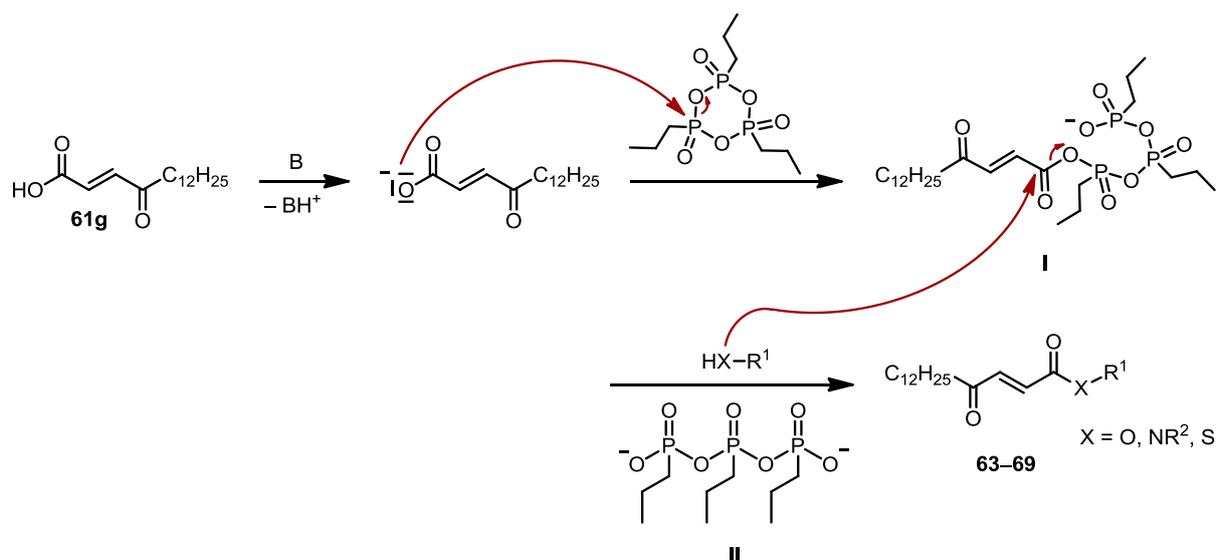
Abbildung 23. Strukturformel von T3P.

mittel fungiert [42]. Neben der klassischen Amidkupplung [43] findet T3P inzwischen in vielen Bereichen der organischen Synthese Verwendung. Beispiele hierfür sind Veresterungen [44], die direkte Umwandlung von Carbonsäuren oder Amiden zu Nitrilen oder Isonitrilen [45], die BECKMANN-Umlagerung von Oximen [46], aber auch die Hydroxyamidierung von Carbonsäuren [47], LOSSEN-Umlagerungen [48] und noch viele andere Reaktionen [49]. Neben den zahlreichen Anwendungsgebieten zeigt T3P auch Vorteile gegenüber klassischen Reagenzien. So werden oft hohe Ausbeuten und Reinheiten erreicht, die Toxizität und das allergene Potential von T3P sind sehr gering und es werden zahlreiche funktionelle Gruppen toleriert. Zudem ist die Tendenz zur Epimerisierung sehr gering und die Aufarbeitung und Reinigung in vielen Fällen relativ einfach, da nur wasserlösliche Nebenprodukte entstehen [42].

Zur Modifizierung der endständigen Carboxygruppe der γ -Oxocrotonatfettsäuren wurde die Verbindung **61g** mit verschiedenen primären, sekundären und tertiären Alkoholen (Schema 9 a) sowie mit primären und sekundären Aminen (Schema 9 b) und einem Thiol (Schema 9 c) in Gegenwart von T3P als Kupplungsreagenz umgesetzt. Dabei konnten die Ester **63**, **65** und **66** in Ausbeuten von 32–81 %, die Amide **64**, **67** und **68** in Ausbeuten von 11–64 % und der Thioester **69** in 64 %-iger Ausbeute erhalten werden. Entgegen den Literaturangaben, wonach bei diesen Umsetzungen nur wasserlösliche Nebenprodukte entstehen, welche sehr leicht durch eine wässrige



Schema 9. Veresterung und Amidkupplung der γ -Oxocrotonatfettsäure **61g** mit T3P. *Reagenzien und Bedingungen:* (a) ROH (2 Äq.), T3P (50 % in EtOAc, 2 Äq.), EtOAc/Pyridin (2:1), 0 °C → RT, 20–22 h, 32–81 %. (b) NR¹R² (1.1 Äq.), T3P (50 % in EtOAc, 2 Äq.), EtOAc/Pyridin (2:1), 0 °C → RT, 20–24 h, 11–64 %. (c) EtSH (1.1 Äq.), T3P (50 % in EtOAc, 2 Äq.), EtOAc/Pyridin (2:1), 0 °C → RT, 5 h, 70 %.

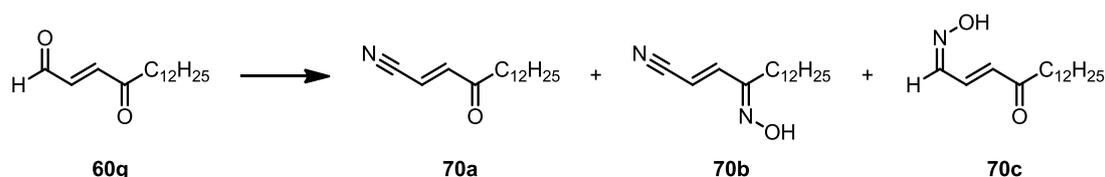


Schema 10. Postulierter Mechanismus für die Veresterung und Amidkupplung mit T3P.

Extraktion entfernt werden können, mussten die Verbindungen **63–69** jedoch nach wässriger Aufarbeitung zusätzlich säulenchromatographisch oder durch Umkristallisation gereinigt werden.

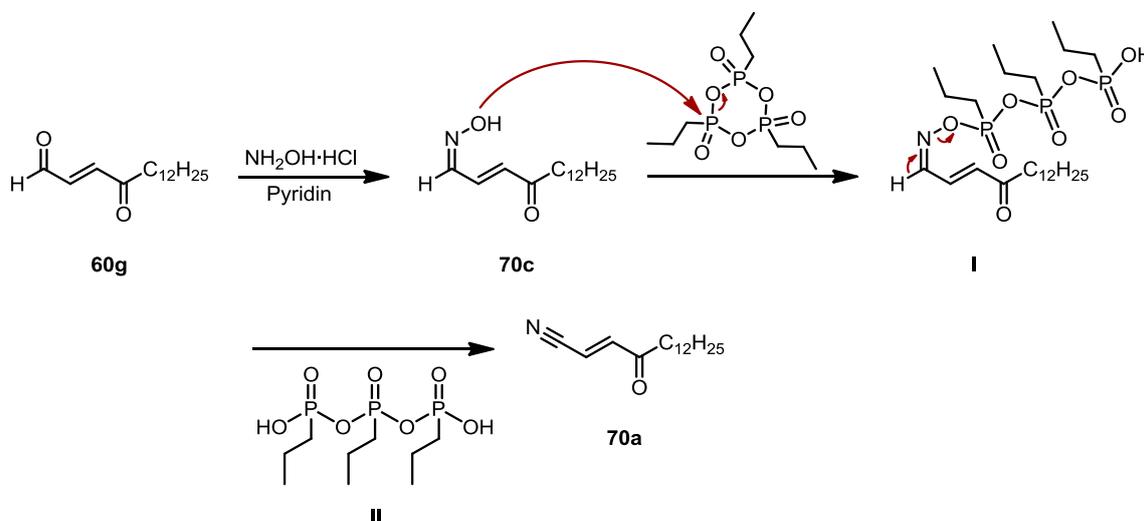
Der postulierte Mechanismus für Veresterungen und Amidkupplungen von Carbonsäuren mit T3P ist im Schema 10 gezeigt. Im ersten Schritt wird die Carbonsäure durch eine Base, wie beispielsweise Triethylamin, Diisopropylethylamin, *N*-Ethylmorpholin oder auch Pyridin deprotoniert. Anschließend findet der nucleophile Angriff der Carboxygruppe der Säure an ein Phosphoratom des T3P statt. Es kommt zur Spaltung der P–O-Bindung und zur Bildung des Intermediates **I**, in dem die Carbonsäure für den nucleophilen Angriff eines Alkohols, Amins oder Thiols aktiviert ist, was wiederum zur Bildung der Produkte **63–69** und der wasserlöslichen Phosphonsäure **II**, die unter den basischen Bedingungen deprotoniert vorliegt, führt [42b,43b].

Für weitere Derivatisierungen wurde ebenfalls T3P verwendet, da es auch für die Umsetzung von Ketoximen zu Amiden bzw. von Aldoximen zu Nitrilen genutzt werden kann. BECKMANN-Umlagerungen benötigen normalerweise eine starke Säure (z.B. Schwefelsäure) sowie hohe Reaktionstemperaturen. Außerdem entsteht eine große Menge eines Salzes (z.B. Ammoniumsulfat) als Nebenprodukt. In Gegenwart katalytischer Mengen T3P läuft die BECKMANN-Umlagerung von Oximen unter milden Bedingungen, in hohen Ausbeuten und ohne Bildung von Nebenprodukten ab [46a]. Außerdem kann T3P ebenfalls zur direkten Umsetzung von aromatischen, heteroaromatischen und aliphatischen Aldehyden zu den korrespondierenden Nitrilen eingesetzt werden. Für diese Reaktion wird allerdings ein 10%-iger Überschuss an T3P verwendet, da das Reagenz zum einen als Kondensationsmittel für die *in situ* Bildung eines Oxims fungiert und andererseits für die Umlagerung des Oxims zum Nitril benötigt wird [46b]. In einem weiteren Versuch zur Modifizierung der endständigen Carboxygruppe von γ -Oxocrotonatfettsäuren wurde deshalb der *trans*- γ -oxo- α,β -ungesättigte Aldehyd **60g** mit Hydroxylaminhydrochlorid in Gegenwart von T3P zur Reaktion



Schema 11. Umsetzung des Aldehyds **60g** mit Hydroxylaminhydrochlorid und T3P. *Reagenzien und Bedingungen:* $NH_2OH \cdot HCl$ (1.1 Äq.), Pyridin (1.1 Äq.), T3P (1.1 Äq.), EtOAc, $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 24 h, 8 % (**70a**), 17 % (**70b**), 19 % (**70c**).

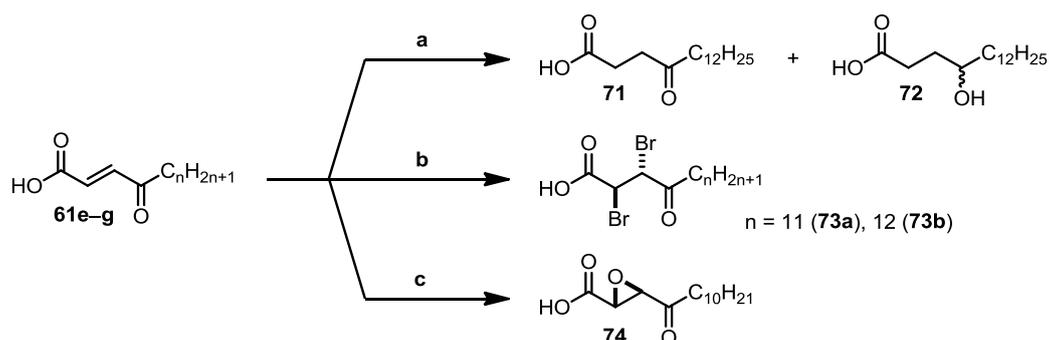
gebracht. Bei dieser Reaktion wurden allerdings neben dem Nitril **70a** außerdem das Nitril **70b**, in dem die ursprüngliche Ketogruppe durch eine Oximfunktion ersetzt ist sowie das Aldoxim **70c**, welches als Zwischenprodukt bei der Reaktion entsteht, als Nebenprodukte erhalten (Schema 11). Alle drei Produkte wurden jedoch säulenchromatographisch getrennt und so später auf ihre antifungale Aktivität untersucht. Der vorgeschlagene Mechanismus für die Reaktion von Aldehyden zu Oximen ist im Schema 12 dargestellt. Die Hydroxylgruppe des Aldoxims **70c**, welches zunächst gebildet wird, greift nucleophil an einem Phosphoratom des T3P an, woraufhin die Anhydridbindung gespalten und das Intermediat **I** gebildet wird. Im letzten Schritt kommt es schließlich zur Abspaltung der Phosphonsäure **II** und Bildung des Nitrils **70a** [46b].



Schema 12. Postulierter Mechanismus für die Umsetzung von Aldehyden zu Nitrilen mit T3P.

2.4 Synthese von Fettsäuren mit niedrigem Funktionalisierungsgrad

Im nächsten Abschnitt sollte die Acryl-Struktureinheit, welche vermutlich als Pharmakophor für die Bioaktivität der γ -Oxocrotonatfettsäuren verantwortlich ist, modifiziert werden. Hierfür wurden strukturell verwandte Fettsäuren ohne Doppelbindung bzw. Ketogruppe synthetisiert.



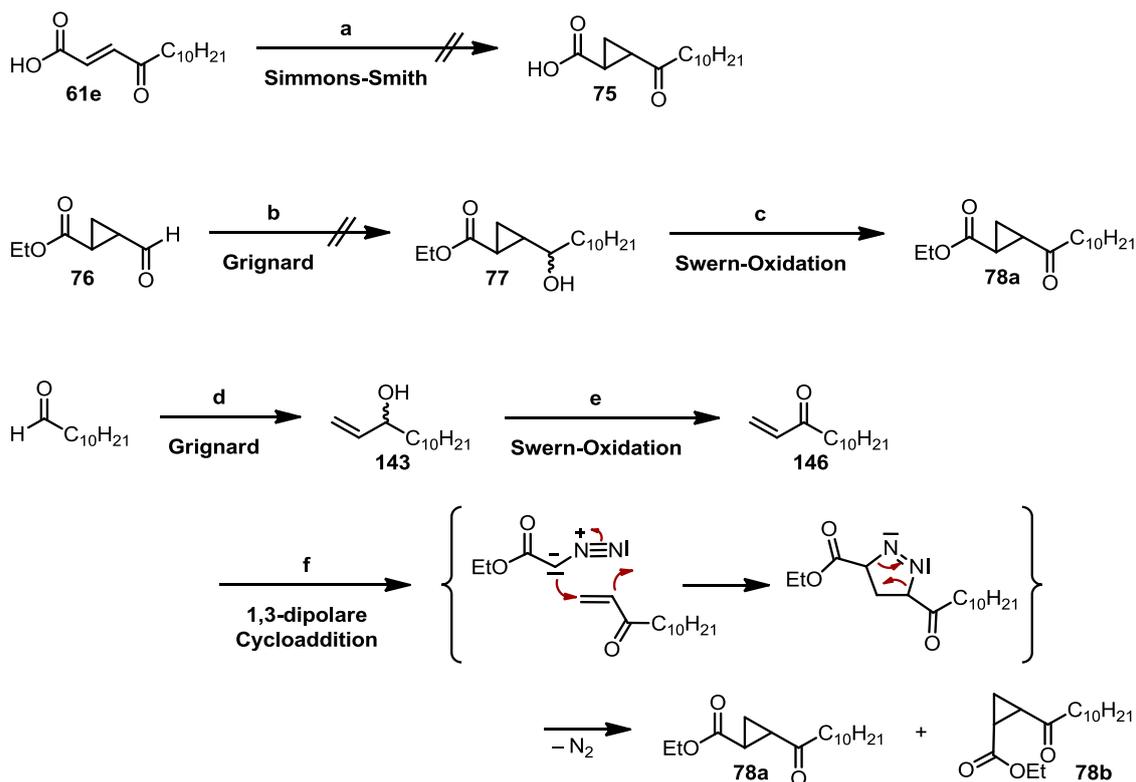
Schema 13. Hydrierung, Bromierung und Epoxidierung der Doppelbindung von γ -Oxocrotonatfettsäuren. *Reagenzien und Bedingungen:* (a) H_2 (1 atm), Pd/C (10 Gew.-%), MeOH, RT, 24 h, 53 % (**71**), 17 % (**72**). (b) Br_2 (0.9 Äq.), CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 2h, 93 % (**73a**), 99 % (**73b**), Racemat. (c) H_2O_2 (30%-ig, 3.2 Äq.), NaOH (2 M, 2.1 Äq.), $5\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 24 h, 87 %, Racemat.

Bei der Umsetzung der Fettsäure **61g** mit Wasserstoff und Palladium auf Aktivkohle wurde die hydrierte Fettsäure **71** in einer Ausbeute von 53 % erhalten. Als Nebenprodukt fiel außerdem die Verbindung **72**, in der neben der Doppelbindung auch die Ketogruppe hydriert ist, in 17 %-iger Ausbeute an (Schema 13 a). Die Trennung der Substanzen erfolgte mittels Säulenchromatographie.

Daneben lieferte die Umsetzung der γ -Oxocrotonatfettsäuren **61f/g** mit Brom die entsprechenden dibromierten Derivate **73a/b** in nahezu quantitativen Ausbeuten (Schema 13 b) [50].

Neben den hydrierten bzw. bromierten Derivaten **71/72** und **73a/b**, in denen die neu generierte C-C-Einfachbindung im Gegensatz zur ursprünglichen C-C-Doppelbindung frei drehbar ist, sollten außerdem weitere Derivate ohne Doppelbindung synthetisiert werden, in denen die Starrheit des Systems erhalten bleibt. Hierfür eignen sich sowohl Epoxide, als auch Cyclopropanderivate. Das Epoxid **74** konnte sehr leicht durch Umsetzung der Fettsäure **61e** mit Wasserstoffperoxid und Natronlauge in einer Ausbeute von 87 % erhalten werden (Schema 13 c). Dabei ist anzumerken, dass die γ -Oxocrotonatfettsäure **61e**, welche eine $C_{10}H_{21}$ -Seitenkette besitzt, in weiterführenden Untersuchungen eine vergleichbare Bioaktivität wie die Fettsäure **61g** mit $C_{12}H_{25}$ -Seitenkette bei deutlich besserer Löslichkeit in allen gängigen organischen Lösungsmitteln aufwies und deshalb für weitere Derivatisierungen eingesetzt wurde.

Die Synthese eines Cyclopropanderivates gestaltete sich hingegen etwas schwieriger. Im ersten Versuch zur Cyclopropanierung der Doppelbindung wurde die γ -Oxocrotonatfettsäure **61e** in einer SIMMONS-SMITH-Reaktion mit Triethylzink, Diiodmethan und Trifluoressigsäure zur Reaktion gebracht (Schema 14 a) [51]. Da diese Reaktion nicht zur Bildung des erwarteten Produktes **75** führte, sollte in einem weiteren Experiment der kommerziell erhältliche Aldehyd **76** in einer GRIGNARD-Reaktion zunächst zum Alkohol **77** (Schema 14 b) und anschließend mittels SWERN-Oxidation zum Cyclopropanderivat **78a** umgesetzt werden (Schema 14 c). Allerdings wurde der Alkohol **77** weder bei der Umsetzung des Aldehyds **76** mit *n*-Decylmagnesiumbromid, noch mit



Schema 14. Versuche zur Synthese eines Cyclopropanderivates. *Reagenzien und Bedingungen:* (a) Et_3Zn , CH_2I_2 , TFA, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 1 h. (b) $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{MgBr}$ o. $\text{ZnCl}_2/\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{MgBr}$, Et_2O o. THF, $-30\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 30 min \rightarrow 20 h. (d) Vinylmagnesiumbromid, Et_2O , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 20 h, 83 %. (e) $(\text{COCl})_2$, DMSO, NEt_3 , CH_2Cl_2 , $-70\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 3 h, 66 %. (f) Ethyldiazoacetat, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, Toluol, $40\text{ }^\circ\text{C}$, 15 h, 18 % (78a), 8 % (78b).

Zinkchlorid und *n*-Decylmagnesiumbromid, erhalten. Letzteres stellt eine mildere Form einer GRIGNARD-Reaktion dar, da *in situ* zunächst eine Organozinkverbindung entsteht, welche dann mit dem Aldehyd reagiert. Stattdessen konnten nur Zeretzungsprodukte isoliert werden. In einem letzten Versuch wurde deshalb ausgehend von 1-Undecanal durch GRIGNARD-Reaktion mit Vinylmagnesiumbromid (Schema 14 d) und anschließende SWERN-Oxidation des Alkohols **143** das α,β -ungesättigte Keton **146** (Schema 14 e) synthetisiert. Dieses sollte im letzten Schritt in einer 1,3-dipolaren Cycloaddition mit Ethyldiazoacetat umgesetzt werden, um nach Abspaltung von Stickstoff schließlich die Cyclopropanverbindung **78a** zu erhalten (Schema 14 f) [52]. Bei der säulenchromatographischen Aufreinigung wurden jedoch zwei verschiedene Produkte im Verhältnis von ca. 2 : 1 erhalten, welche ähnliche, aber nicht identische ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren aufwiesen. Die weiterführende Analyse zeigte, dass es sich dabei um die beiden Diastereomere **78a** und **78b** handelte. In der Abbildung 24 sind die ^1H -NMR-Spektren der Cyclopropanderivate **78a** und **78b** vergleichend gegenübergestellt und die entsprechenden Signale zugeordnet.

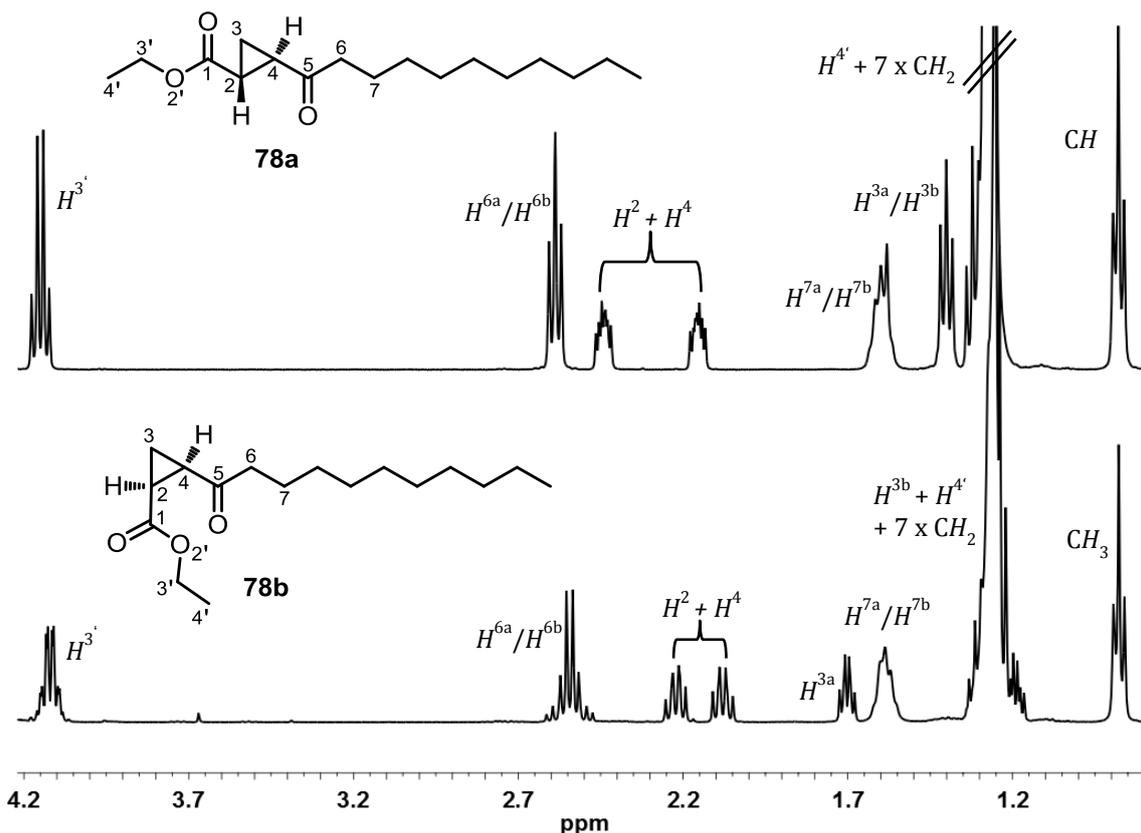
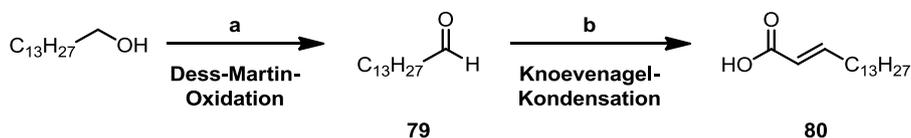


Abbildung 24. Vergleich der ^1H -NMR-Spektren der Cyclopropanderivate **78a** und **78b** (CDCl_3 , 400 MHz).

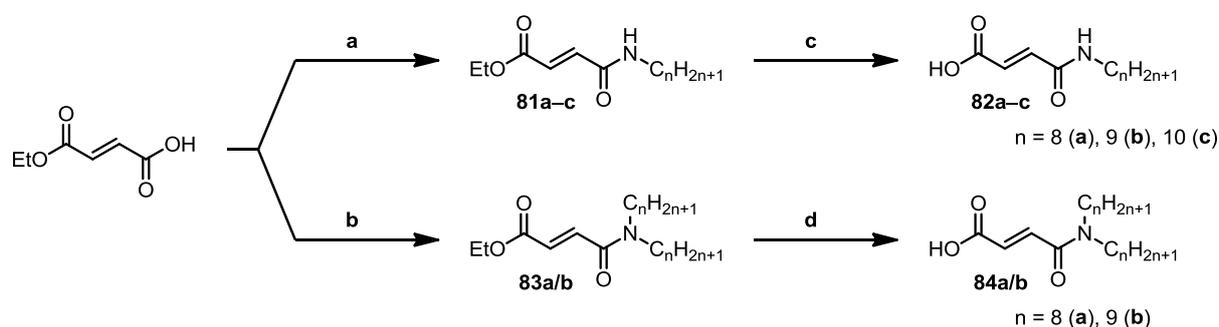
Neben der Notwendigkeit des Vorhandenseins der Doppelbindung sollte auch die Rolle der Ketogruppe der γ -Oxocrotonatfettsäuren für die Bioaktivität der Substanzklasse untersucht werden. Deshalb wurde eine α,β -ungesättigte Fettsäure ohne Ketogruppe in γ -Position synthetisiert. Hierfür wurde das kommerziell erhältliche Tetradecan-1-ol zunächst mit DESS-MARTIN-Periodinan zum korrespondierenden Aldehyd **79** oxidiert (Schema 15 a) [53], welcher anschließend mit Malonsäure und Piperdin in trockenem Pyridin in einer KNOEVENAGEL-Kondensation zur α,β -ungesättigten Fettsäure **80** umgesetzt wurde (Schema 15 b) [54].



Schema 15. Synthese einer α,β -ungesättigten Fettsäure ohne Ketogruppe. Reagenzien und Bedingungen: (a) DESS-MARTIN-Periodinan (1.05 Äq.), CH_2Cl_2 , 0 °C, 2h, 79 %. (b) Malonsäure (1.3 Äq.), Piperidin (0.08 Äq.), trockenes Pyridin, 60 °C, 1 h, Rückfluss, 4 h, 47 %.

2.5 Synthese von Fumarsäureamiden

Nachdem im Kapitel 2.2 die Länge der Alkylkette in γ -Oxocrotonatfettsäuren variiert wurde, soll im folgenden Abschnitt auf die Synthese von strukturell sehr ähnlichen Fumarsäureamiden eingegangen werden. Zum einen wurden auch hier Substrate verschiedener Kettenlängen hergestellt, zum anderen wurden neben Verbindungen mit linearen Ketten aber auch entsprechende Substanzen mit verzweigten Seitenketten synthetisiert. Die Darstellung solcher Fettsäuren erfolgte ausgehend von Fumarsäuremonoethylester in einer zweistufigen Synthesesequenz. Im ersten Schritt wurde eine Amidkupplung mit einem primären (Schema 16 **a**) oder sekundären (Schema 16 **b**) Amin entsprechender Kettenlänge in Gegenwart des Kupplungsreagenzes T3P durchgeführt, welches bereits im Kapitel 2.3 diskutiert wurde. Anschließend wurden die Ethylester **81a-c** bzw. **83a/b** unter basischen Bedingungen mit Kaliumhydroxid in Dichlormethan gespalten, wobei die Fettsäuren **82a-c** mit linearen Seitenketten (Schema 16 **c**) bzw. **84a/b** mit verzweigten Seitenketten (Schema 16 **d**) als weiße, in allen gängigen organischen Lösungsmitteln nur schwer lösliche Feststoffe (**82a-c**) oder zähflüssige farblose Öle (**84a/b**) erhalten wurden. Die Verseifung der Ethylester **81a-c** und **83a/b** musste dabei in aprotischen Lösungsmitteln erfolgen, da in protischen Lösungsmitteln, wie beispielsweise Methanol, in Gegenwart von Kaliumhydroxid eine MICHAEL-Addition des Lösungsmittels an die Doppelbindung der Fettsäuren stattfand.

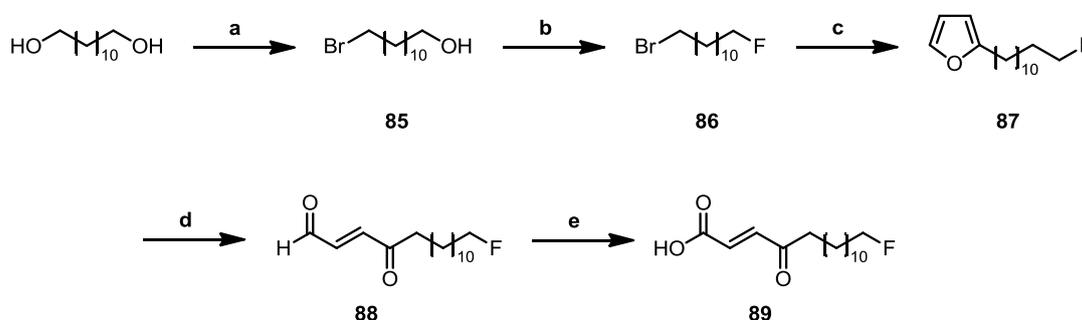


Schema 16. Synthese von Fumarsäureamiden. *Reagenzien und Bedingungen:* **(a)** $\text{NH}_2\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$ (1.1 Äq.), T3P (50 % in EtOAc, 2 Äq.), EtOAc/Pyridin (2:1), 0 °C → RT, 24 h, 83–91 %. **(b)** $\text{NH}(\text{C}_n\text{H}_{2n+1})_2$ (1.1 Äq.), T3P (50 % in EtOAc, 2 Äq.), EtOAc/Pyridin (2:1), 0 °C → RT, 24 h, 79–86 %. **(c)** KOH (1.0 Äq.), CH_2Cl_2 , RT, 24 h, 30–45 %. **(d)** KOH (1.0 Äq.), CH_2Cl_2 , RT, 24 h, 45–47 %.

2.6 Synthese einer fluorierten γ -Oxocrotonatfettsäure für Verimpfungsexperimente an Pilzfruchtkörpern

Da die Vermutung besteht, dass die γ -Oxocrotonatfettsäuren **47a-h**, welche aus *Hygrophorus eburneus* isoliert wurden [24], biosynthetische Vorläufer der Hygrophorone A–G (**50–56**) (Kapitel 1.3, Abbildung 15) sind, welche ebenfalls aus *Hygrophorus*-Arten isoliert werden konnten [27], sollten im Rahmen der Dissertationsarbeit von A. Otto Verimpfungsexperimente mit einer markierten γ -Oxocrotonatfettsäure an Pilzfruchtkörpern durchgeführt werden, um einen möglichen

biosynthetischen Zusammenhang der Substanzklassen zu bestätigen. Da fluoriierte Verbindungen im Allgemeinen durch massenspektrometrische Methoden auch in geringen Konzentrationen sehr gut detektierbar sind, sollte für diese Experimente eine fluoriierte γ -Oxocrotonatfettsäure hergestellt werden. Ausgangspunkt hierfür war das kommerziell erhältliche 1,12-Dodecandiol, welches im ersten Schritt mit Bromwasserstoffsäure zum bromierten Alkohol **85** umgesetzt (Schema 17 **a**) [55] und anschließend mit Diethylaminoschwefeltrifluorid in das fluoriierte Bromalkan **86** überführt wurde (Schema 17 **b**) [56]. Dieses wurde im Anschluss mit Furan und *n*-Butyllithium zur Reaktion gebracht (Schema 17 **c**) und das entstandene Fluoralkylfuran **87** in einer oxidativen Ringöffnung mit NBS in den Aldehyd **88** umgewandelt (Schema 17 **d**). Im letzten Schritt der Synthesesequenz erfolgte schließlich die PINNICK-Oxidation des Aldehyds **88** mit NaClO_2 zur korrespondierenden fluoriierten γ -Oxocrotonatfettsäure **89** (Schema 17 **e**).



Schema 17. Synthese einer fluoriierten γ -Oxocrotonatfettsäure. *Reagenzien und Bedingungen:* (a) HBr (47 %-ig, 1.1 Äq.), Toluol, Rückfluss, 5 Tage, 31 %. (b) DAST (2.0 Äq.), trockenes CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 24 h, 71 %. (c) Furan (2.0 Äq.), *n*-BuLi (1.5 Äq.), THF, $-30\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 0\text{ }^\circ\text{C}$, 5 h, 93 %. (d) 1. NBS (1.2 Äq.), NaHCO_3 (2.0 Äq.), Aceton/ H_2O (2:1), $-15\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 2 h; 2. Furan (3.0 Äq.), Pyridin (2.0 Äq.), $-15\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 4 h, 75 %. (e) 2-Methyl-2-buten (10.0 Äq.), NaClO_2 (1.2 Äq.), KH_2PO_4 (2.0 Äq.), *t*-BuOH/ H_2O (2:1), RT, 3 h, 41 %.

Um die Biosynthese der Hygrophorone aufzuklären, wurden mit der fluoriierten Fettsäure **89** Verimpfungsexperimente an jungen Pilzfruchtkörpern von *Hygrophorus abieticola* durchgeführt, worauf im Kapitel 3.5 näher eingegangen wird.

3 Asymmetrische Totalsynthese von Hygrophoronen

3.1 Einleitung

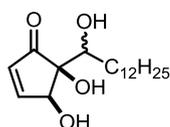
Wie bereits im Kapitel 1.3 erwähnt konnten neben den γ -Oxocrotonatfettsäuren auch verschiedene neuartige Cyclopentenonderivate aus Fruchtkörpern unterschiedlicher *Hygrophorus*-Arten isoliert werden, die als Hygrophorone bezeichnet wurden. Dazu zählen unter anderem die Hygrophorone Aⁿ



Abbildung 25. Vergleich der Hygrophorone Aⁿ und Bⁿ.

Außerdem befindet sich am Kohlenstoffatom C⁵ eine ungeradzahlige *n*-Alkylkette, welche in α -Position wiederum einen Hydroxyl- oder Acetoxysubstituenten aufweist. Das (n) in der Hygrophoronbezeichnung steht dabei für die Länge der Seitenkette an C⁶. Der einzige Unterschied zwischen den beiden Hygrophorontypen ist die Stellung der beiden endocyclischen Hydroxyl- bzw. Acetoxygruppen zueinander: Während die Substituenten an C⁴ und C⁵ in den Hygrophoronen A *trans* zueinander angeordnet sind, weisen sie in den Hygrophoronen B eine *cis*-Anordnung auf [27]. Im Falle der Hygrophorone A wurde die relative Konfiguration bereits vollständig aufgeklärt [28]. Dagegen konnte für die Hygrophorone B bisher nur die relative Konfiguration der beiden endocyclischen Hydroxyl- bzw. Acetoxygruppen durch NMR-spektroskopische Methoden bestimmt werden. Die Konfiguration am exocyclischen Kohlenstoffatom C⁶ ist dagegen noch unbekannt [24].

Im Rahmen der Dissertationsarbeit von A. Otto wurde aus Fruchtkörpern von *H. abieticola* (Abbildung 27) ein bisher noch nicht bekanntes Hygrophoron isoliert und mittels NMR-spektroskopischer und massenspektrometrischer Methoden als Hygrophoron B¹² (**98**) identifiziert (Abbildung 26). Dieses Hygrophoron zeigte in ersten Aktivitätsuntersuchungen eine gute antifungale Aktivität gegen



Hygrophoron B¹² (**98**)

Abbildung 26. Aus *H. abieticola* isoliertes Hygrophoron B¹² (**98**).

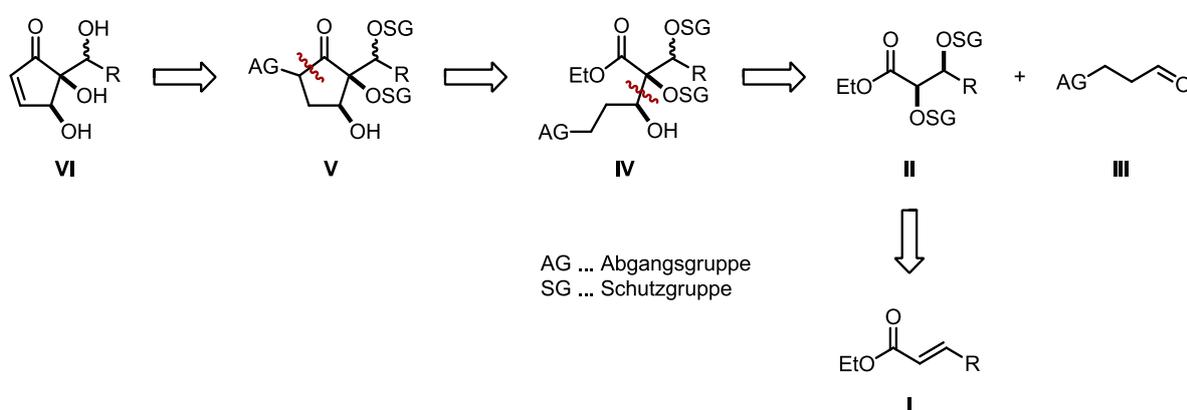


Abbildung 27. *H. abieticola*.

verschiedene Phytopathogene [71]. Um größere Mengen dieses Naturstoffs für eine weitere biologische Evaluierung zu erhalten und um dessen relative und absolute Konfiguration erstmalig aufzuklären, sollte dieser im Folgenden in einer asymmetrischen Totalsynthese möglichst in enantiomerenreiner Form hergestellt werden.

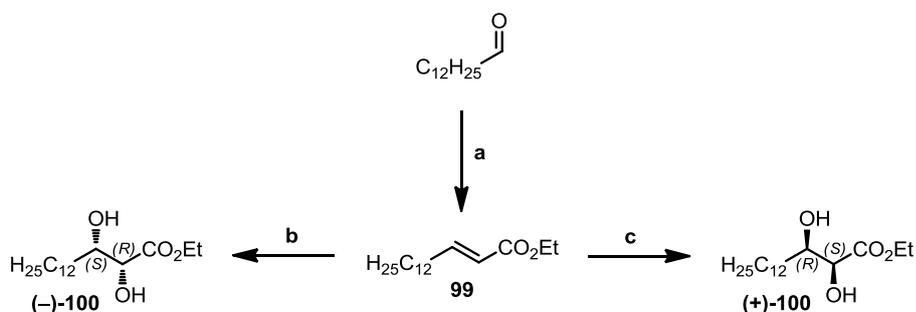
3.2 Synthese des Hygrophorons B¹²

Die retrosynthetische Analyse der Hygrophorone umfasst vier Schlüsselschritte und ist im Schema 18 dargestellt. Aufgrund der bereits aus früheren Untersuchungen bekannten Instabilität des Cyclopentenongrundgerüsts **VI** in saurem und basischem Medium [24,38], sollte dessen Bildung erst im letzten Schritt durch Eliminierung der Abgangsgruppe in **V** erfolgen. Das Cyclopentanon **V** sollte wiederum durch eine baseninduzierte DIECKMANN-artige Cyclisierung des Intermediates **IV** hergestellt werden, welches über eine Aldolreaktion des geschützten Diols **II** mit dem Aldehyd **III** zugänglich ist. Startpunkt der Synthesesequenz ist der α,β -ungesättigte Ester **I**, der durch eine SHARPLESS-Dihydroxylierung auf stereoselektivem Weg in das Intermediat **II** überführt werden kann.



Schema 18. Retrosynthetische Analyse der Totalsynthese von Hygrophoronen.

Der *trans*- α,β -ungesättigte Fettsäureester **99**, welcher den Ausgangspunkt der asymmetrischen Totalsynthese von Hygrophoronderivaten darstellt, wurde in einer WITTIG-HORNER-Reaktion durch Umsetzung von kommerziell erhältlichem Tridecanal und Triethylphosphonoacetat mit Natriumhydrid in einer Ausbeute von 94 % synthetisiert (Schema 19 a) [57]. Im zweiten Schritt der Totalsynthese erfolgte die stereoselektive Synthese der Diole (-)-**100** und (+)-**100** durch



Schema 19. Synthese der Diole (-)-**100** und (+)-**100**. Reagenzien und Bedingungen: (a) Triethylphosphonoacetat, NaH, THF, 0 °C, 45 min, 94 %. (b) AD-mix- α , Methansulfonamid, *t*-BuOH/H₂O (1:1), 0 °C, 20 h, 98 %, >99 % ee. (c) AD-mix- β , Methansulfonamid, *t*-BuOH/H₂O (1:1), 0 °C, 20 h, 95 %, >99 % ee.

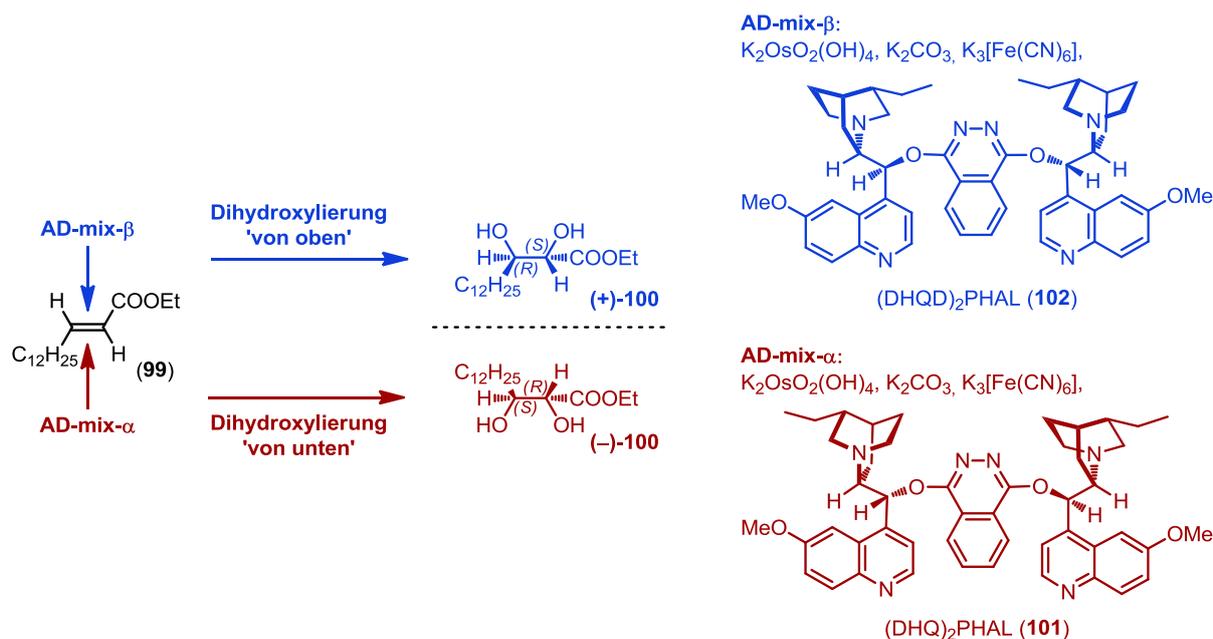
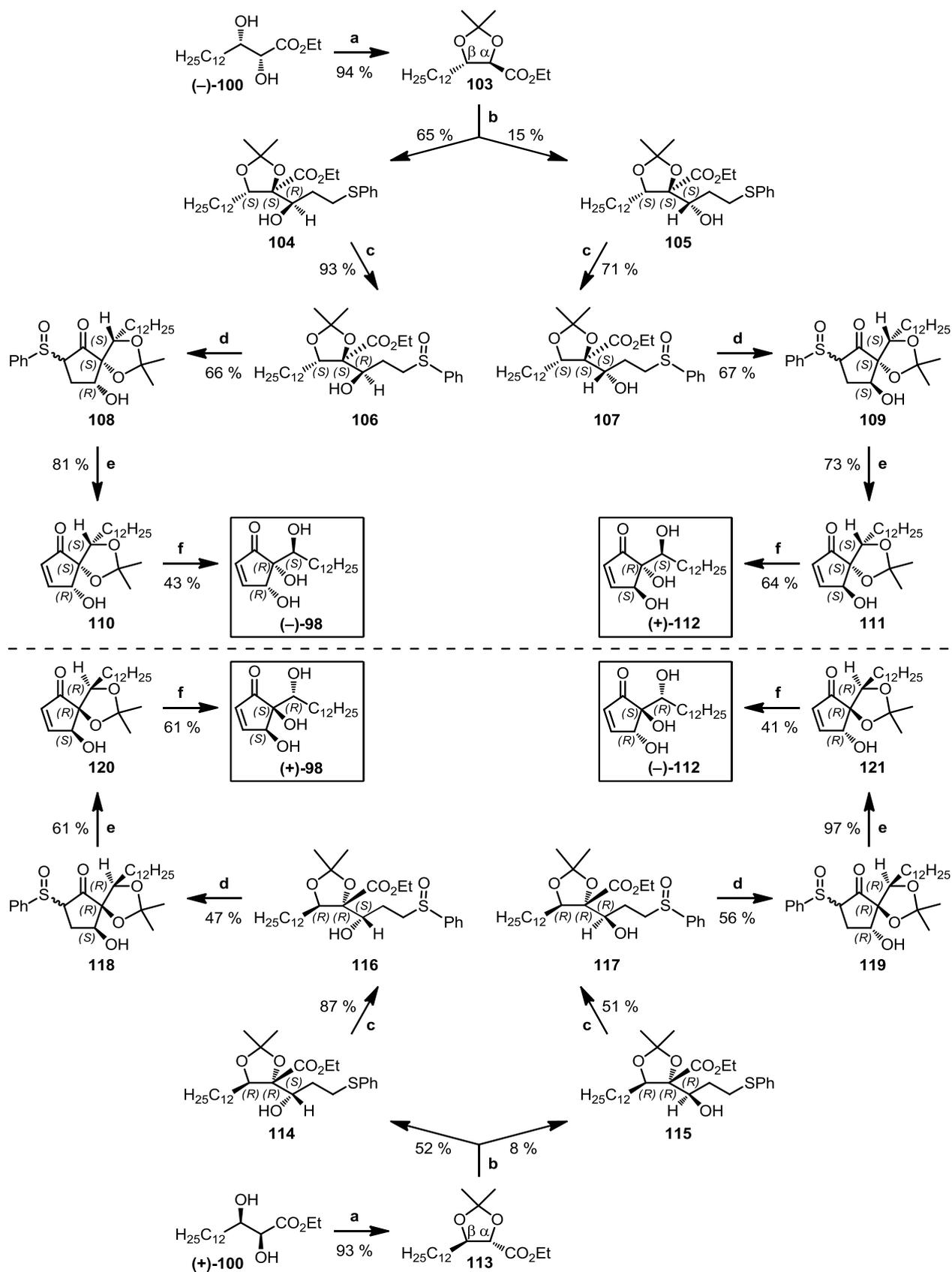


Abbildung 28. Vergleich der asymmetrischen Dihydroxylierung des *trans*- α,β -ungesättigten Esters **99** mit AD-mix- α und AD-mix- β .

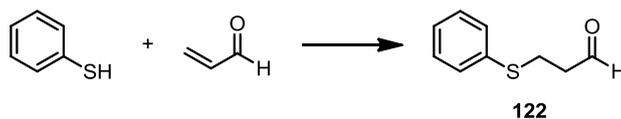
asymmetrische Dihydroxylierung der Doppelbindung unter SHARPLESS-Bedingungen (Schema 19 **b/c**) [58]. Bei dieser Reaktion konnte die absolute Konfiguration der beiden neu generierten Stereozentren durch den Einsatz zweier unterschiedlicher chiraler Katalysatoren gesteuert werden (Abbildung 28). Im ersten Fall, bei Verwendung der Reagenzienmischung AD-mix- α , welche den chiralen Liganden (DHQ)₂PHAL (**101**) enthält, erfolgte die Dihydroxylierung von der unteren Seite der Doppelbindung in **99**, was zur Bildung des Diols **(-)-100** führte. Wurde bei der Dihydroxylierung dagegen AD-mix- β verwendet, welches den chiralen Liganden (DHQD)₂PHAL (**102**) enthält, wurde das Enantiomer **(+)-100** erhalten [59]. Beide Dirole konnten in quantitativen Ausbeuten und hohen Stereoselektivitäten erhalten werden. Mittels chiraler HPLC wurde eine optische Reinheit >99 % ee bestimmt. Bei beiden Umsetzungen konnte kein zweites Enantiomer detektiert werden.

Um eine hohe Diastereoselektivität für die nachfolgende Aldol-Reaktion zu gewährleisten und um mögliche Nebenreaktionen zu vermeiden, wurden die acyclischen Dirole **(-)-100** und **(+)-100** im nächsten Schritt mit Diethoxypropan in 93 bzw. 94 %-iger Ausbeute als cyclische Acetale geschützt (Schema 20 **a**). Wird Dimethoxypropan anstelle von Diethoxypropan verwendet, werden die Acetonide **103** und **113** aufgrund einer stattfindenden Umesterung als Gemische aus Ethylester und Methyl ester erhalten.

Im vierten Syntheseschritt zur Darstellung von Hygrophoronen wurde eine Aldolreaktion der Acetonide **103** bzw. **113** mit dem Aldehyd **122** durchgeführt (Schema 20 **b**) [60], welcher zuvor durch Umsetzung von Acrolein mit Thiophenol und Triethylamin gemäß Schema 21 hergestellt wurde [61]. Bei der Aldol-Reaktion werden zunächst in Gegenwart von LDA die Esterenolate der Acetonide **103** bzw. **113** gebildet, wodurch das Chiralitätszentrum in α -Position in ein prochirales



Scheme 20. Totalsynthese der Hygrophorone. *Reagenzien und Bedingungen:* (a) 2,2-Diethoxypropan (1.0 Äq.), *p*-TsOH·H₂O (0.1 Äq.), CH₂Cl₂, RT, 24 h. (b) NH(*i*-Pr)₂ (2.0 Äq.), *n*-BuLi (2.0 Äq.), 3-Thiophenylpropanal (**122**) (1.5 Äq.), THF, -78 °C, 3 h. (c) NaIO₄ (1.1 Äq.), MeOH/H₂O (19:1), RT, 24 h. (d) LDA (2.3 Äq.), THF, -78 °C → RT, 4 h. (e) CaCO₃ (1.1 Äq.), Toluol, Rückfluss, 1 h. (f) TFA, 0 °C, 2 h.



Schema 21. Synthese des Aldehyds **122**. Reagenzien und Bedingungen: NEt_3 , CCl_4 , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 2,5 h, 95 %.

sp^2 -Zentrum überführt wird. Anschließend erfolgt die nucleophile Addition des Enolates an den Aldehyd. Dabei fungiert das verbliebene Stereozentrum in β -Position als steuerndes stereogenes Zentrum, was dazu führt, dass nur zwei der möglichen vier Diastereomere gebildet werden. Dies kann mit den hypothetischen Übergangszuständen der Aldolreaktion begründet werden, welche für das Acetonid **103** beispielhaft im Schema 22 und Schema 23 dargestellt sind. Lithiumenolate können sowohl als (*E*)-Enolat, als auch als (*Z*)-Enolat vorliegen (siehe Abbildung 29). Obwohl Esterenolate im Allgemeinen in der (*E*)-Form vorliegen [62], könnte man im Falle des Acetonids **103** vermuten, dass das (*Z*)-Enolat aufgrund eines möglichen chelatisierenden Effekts bevorzugt gegenüber dem (*E*)-Enolat gebildet wird. Nachfolgend sollen deshalb sowohl der nucleophile Angriff des (*E*)-Enolates, als auch des (*Z*)-Enolates an den Aldehyd **122** genauer betrachtet werden. Im Schema 22 ist zunächst die Aldoladdition ausgehend vom (*E*)-Enolat abgebildet. Das Enolat kann dabei theoretisch mit beiden Seiten (*Re/Si*) an beide Seiten des Aldehyds **122** angreifen. Allerdings ist die *Si*-Seite des Enolates durch die Alkylkette sterisch abgeschirmt, sodass sich der Aldehyd nur von der *Re*-Seite nähern kann und somit nur zwei statt möglicher vier verschiedene Übergangszustände resultieren. Diese können nach dem ZIMMERMAN-TRAXLER-Modell als sechs-gliedrige Ringe beschrieben werden [63]. Der

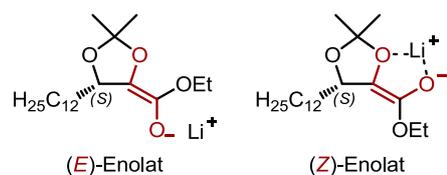
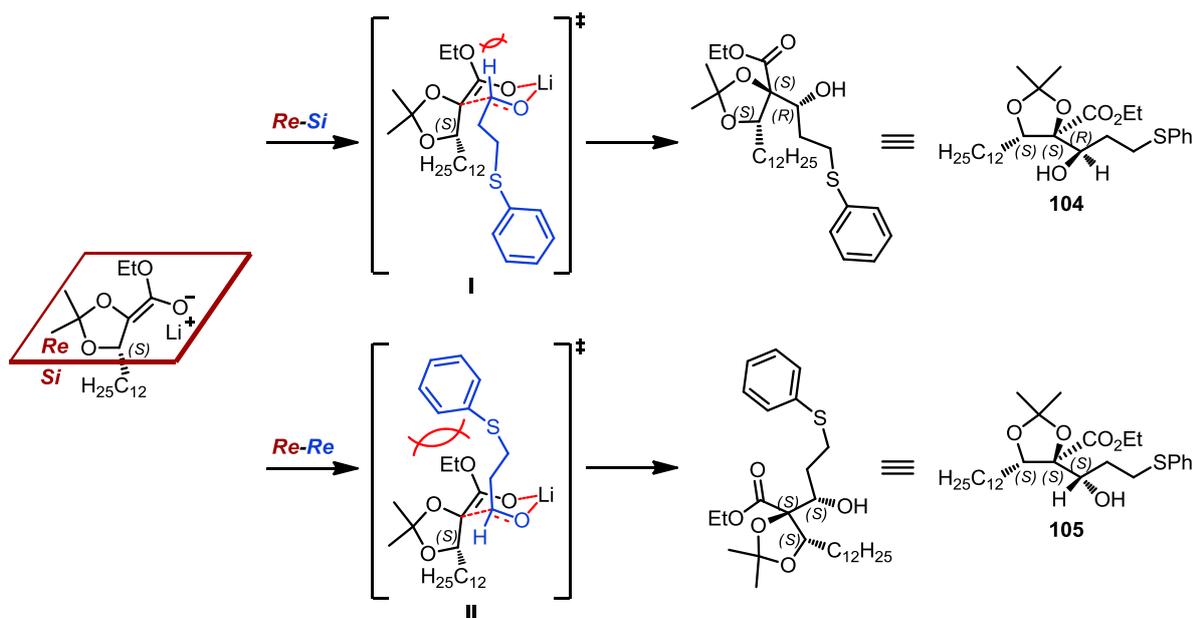
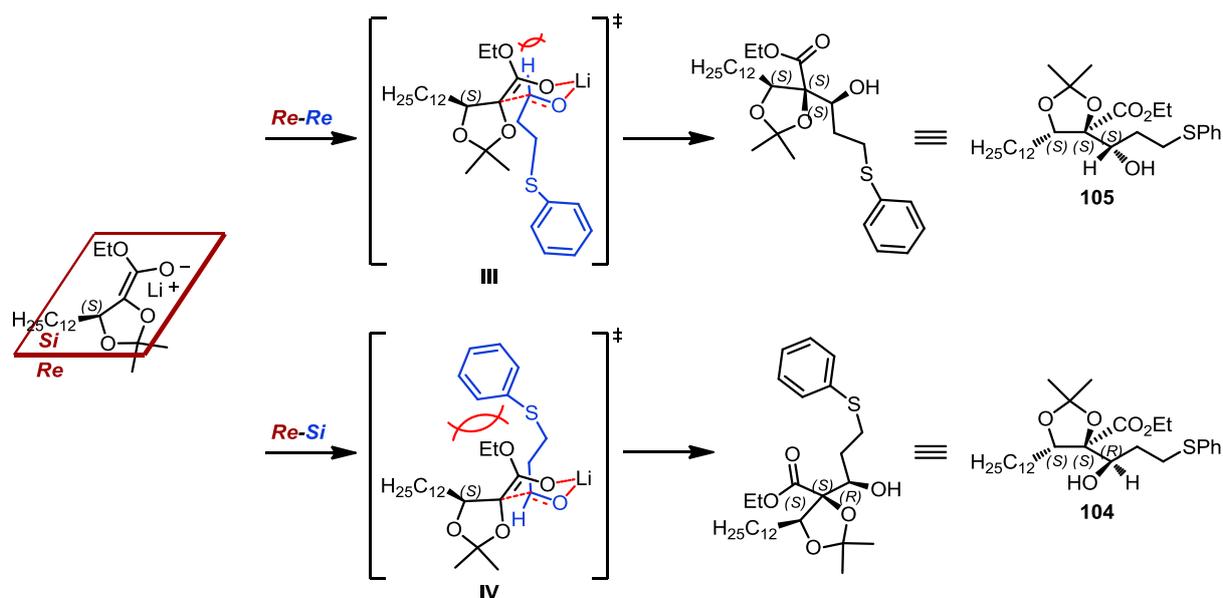


Abbildung 29. Vergleich von (*E*)- und (*Z*)-Enolat des Acetonids **103**.



Schema 22. Übergangszustände und daraus resultierende Produkte bei der Aldoladdition des Aldehyds **122** an das (*E*)-Enolat des Acetonids **103**.



Schema 23. Übergangszustände und daraus resultierende Produkte bei der Aldoladdition des Aldehyds **122** an das (Z)-Enolat des Acetonids **103**.

Übergangszustand **I**, welcher aus einer Addition der *Re*-Seite des Enolates an die *Si*-Seite des Aldehyds resultiert, ist aufgrund der geringeren axialen Wechselwirkungen begünstigt gegenüber dem Übergangszustand **II**, welcher aus einer *Re-Re*-Annäherung von Enolat und Aldehyd resultiert. Deshalb müsste bei der Reaktion das *anti*-Aldolprodukt **104** bevorzugt gegenüber dem *syn*-Aldolprodukt **105** gebildet werden.

Betrachtet man die Aldoladdition ausgehend vom (Z)-Enolat (Schema 23), so ist hier ebenfalls die *Si*-Seite des Enolates durch die Alkylkette sterisch abgeschirmt, sodass eine Annäherung des Aldehyds auch hier nur von der *Re*-Seite erfolgen kann. Allerdings erfolgt der nucleophile Angriff des Enolates aufgrund der geringeren axialen Wechselwirkungen bevorzugt an die *Re*-Seite des Aldehyds. Der Übergangszustand **III** ist somit begünstigt gegenüber dem Übergangszustand **IV**, was wiederum dazu führt, dass bei der Reaktion hauptsächlich das *syn*-Aldolprodukt **105** und als Nebenprodukt das *anti*-Aldolprodukt **104** erhalten werden müsste.

Bei der Umsetzung des Acetonids **103** mit dem Aldehyd **122** wurde als Hauptprodukt das *anti*-Aldolprodukt **104** in einer Ausbeute von 65 % und als Nebenprodukt das *syn*-Aldolprodukt **105** in 15 %-iger Ausbeute erhalten. Die absolute Konfiguration des Diastereomers **104** wurde dabei durch einen Rückschluss von der entsprechenden Konfiguration des Hygrophorons **126** ermittelt, welches im weiteren Verlauf der Synthese hergestellt und von dem eine Röntgeneinkristallstrukturanalyse angefertigt werden konnte (siehe Abbildung 33, Seite 50). Eine Bestätigung dieser Konfiguration konnte außerdem durch einen Vergleich der ^1H - und ^{13}C -NMR spektroskopischen Daten der Verbindung **104** mit einer analogen Verbindung **104a** erfolgen, die im Rahmen früherer Untersuchungen zur Synthese kurzkettiger Hygrophorone hergestellt wurde und von der ebenfalls eine Kristallstruktur existiert (Abbildung 30) [38]. Die Konfiguration des Diastereomers **105** konnte

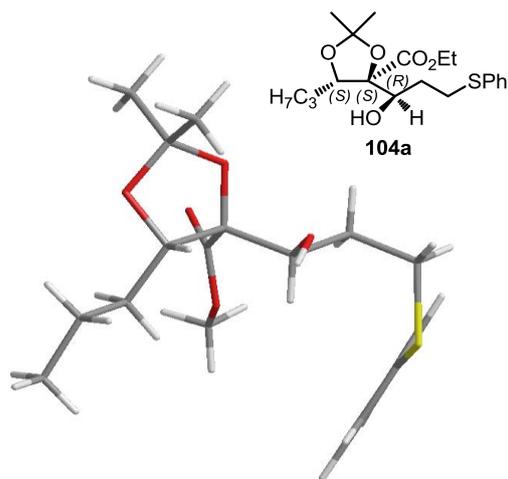
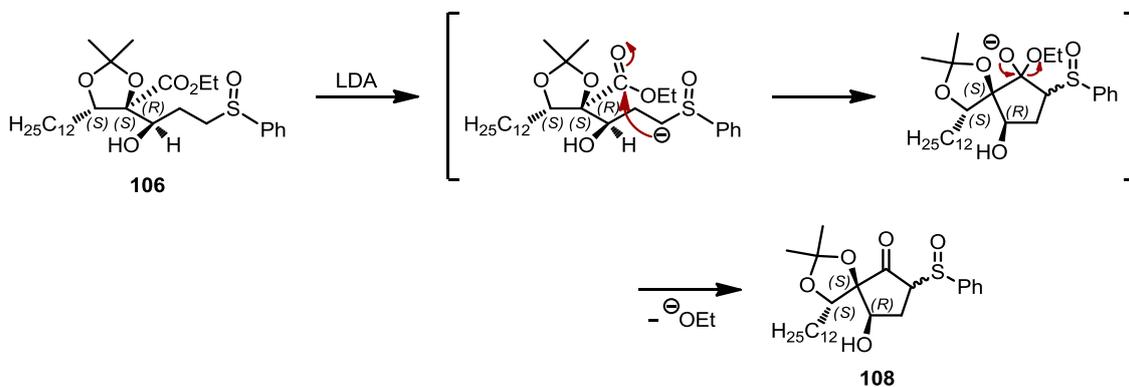


Abbildung 30. Kristallstruktur der Verbindung **104a**.

ebenfalls durch einen Vergleich mit den experimentellen Daten früherer Untersuchungen sichergestellt werden [64]. Dass bei der Reaktion das *anti*-Aldolprodukt **104** bevorzugt gegenüber dem *syn*-Aldolprodukt **105** gebildet wurde, deutet darauf hin, dass die Aldoladdition ausgehend vom (*E*)-Enolat des Acetonids **103** erfolgte (Schema 22). Die beiden Diastereomere konnten mittels Säulenchromatographie voneinander getrennt werden.

Im Falle des Acetonids **113** weist das Kohlenstoffatom, an dem sich die Alkylkette befindet, eine entgegengesetzte Konfiguration zum Acetonid **103** auf, was dazu führt, dass bei der Aldolreaktion die *Re*-Seite des Enolates sterisch abgeschirmt ist und sich der Aldehyd somit nur von der *Si*-Seite annähern kann. Deshalb wurden bei dieser Umsetzung die Aldolprodukte **114** und **115**, welche enantiomer zu den Verbindungen **104** und **105** sind, in 52 bzw. 8 %-iger Ausbeute erhalten. Im nächsten Schritt der Synthesesequenz wurde zunächst die Sulfidgruppe des Aldolproduktes **104** mit Natriumperiodat oxidiert, wobei das entsprechende Sulfoxid **106** in 93 %-iger Ausbeute erhalten wurde. Die optimierten Reaktionsbedingungen wurden schließlich auch auf die Aldolprodukte **105**, **114** und **115** übertragen und so die Sulfoxide **107**, **116** und **117** in Ausbeuten von 51–87 % synthetisiert (Schema 20 c). Durch Oxidation der Sulfid- zur Sulfoxidgruppe wurde zum einen die CH-Acidität am benachbarten Kohlenstoffatom erhöht, was die H-Abstraktion in der nachfolgenden baseninduzierten Cyclisierung erleichterte, zum anderen wurde aber auch die Fähigkeit zur Eliminierung dieser Gruppe in einem späteren Syntheseschritt vereinfacht [65].

Die baseninduzierte DIECKMANN-artige Cyclisierung der Sulfoxide **106**, **107**, **116** und **117** wurde in Gegenwart von LDA durchgeführt (Schema 20 d). Der Mechanismus ist für das Sulfoxid **106** im Schema 24 dargestellt. Nach Deprotonierung der Methylengruppe in Nachbarschaft zum Sulfoxid-Substituenten findet der nucleophile Angriff des entstandenen Carbanions an die Carbonylgruppe



Schema 24. Baseninduzierte Cyclisierung des Sulfoxids **106**.

der Ester-Funktion statt, wobei es zur Cyclisierung kommt. Die Abspaltung des Ethoxy-Restes führt schließlich zur Bildung des Produktes. Bei dieser Reaktion wurden die Cyclopentanone **108**, **109**, **118** und **119** in 47–67 %-iger Ausbeute erhalten. Die NMR-spektroskopische Analyse zeigte in allen vier Fällen das Vorhandensein zweier Diastereomere im Verhältnis von ca. 1:1, was durch zwei verschiedene Konfigurationen der Sulfoxid-Funktion begründet ist. Eine Trennung der beiden Diastereomere war durch Säulenchromatographie möglich und wurde für analytische Zwecke auch durchgeführt. Dennoch konnten im nächsten Syntheseschritt die Diastereomereingemische eingesetzt werden, da das Erhitzen der Cyclopentanone **108**, **109**, **118** und **119** in Toluol in Gegenwart von Calciumcarbonat [65a] zu einer Eliminierung des Sulfoxidrestes und zur Bildung der Cyclopentenone **110**, **111**, **120** und **121** in Ausbeuten von 61–97 % (Schema 20 e) führte. Bei dieser basen-induzierten thermischen Eliminierung wurde das Chiralitätszentrum, an dem sich der Sulfoxid-Rest befindet, in ein prochirales sp^2 -Zentrum überführt und beide Diastereomere der Cyclopentanone **108**, **109**, **118** und **119** führten somit zum selben Produkt.

Im letzten Schritt der Totalsynthese sollte die Acetonid-Schutzgruppe unter stark sauren Bedingungen entfernt werden. Die Spaltung der Acetale wurde mit TFA durchgeführt, wobei die Hygrophorone **(-)-98** und **(+)-112** sowie die Enantiomere **(+)-98** und **(-)-112** in Ausbeuten von 41–64 % erhalten wurden (Schema 20 f). Entgegen gängiger Literaturvorschriften [66] musste die Entschützung unter lösungsmittelfreien Bedingungen und unter Eiskühlung erfolgen, da sonst Zersetzungs- und Nebenreaktionen zu beobachten waren. Bei Verwendung von Methanol als Lösungsmittel, wurde beispielsweise neben dem erwarteten Produkt auch ein entsprechendes MICHAEL-Addukt ohne Doppelbindung erhalten. Eine Erwärmung auf Raumtemperatur führte wiederum zu deutlich geringeren Ausbeuten (< 10 %) an Hygrophoronen.

Insgesamt konnte die Totalsynthese verschiedener Hygrophorone in acht Stufen mit einer Gesamtausbeute von 12 und 7 % für die Hauptdiastereomere **(-)-98** und **(+)-98** bzw. 3 und 1 % für die Nebendiastereomere **(+)-112** und **(-)-112** durchgeführt werden. Dabei wurde die Bildung aller drei Stereozentren durch die SHARPLESS-Dihydroxylierung im zweiten Schritt und die Aldol-Reaktion im vierten Schritt gesteuert und kontrolliert, was wiederum den Zugang zu beiden Enantiomeren der Hygrophorone für eine biologische Untersuchung ermöglichte.

3.3 Strukturaufklärung der synthetisierten Hygrophorone

Obwohl die Übergangszustände der Aldol-Reaktion (Schema 22 und Schema 23) bereits einen Hinweis auf die Konfigurationen der als Zwischenprodukte bei der Totalsynthese von Hygrophoronderivaten erhaltenen Acetonide **104**, **105**, **114** und **115** geben, sollten sowohl die relativen, als auch die absoluten Konfigurationen aller drei stereogenen Zentren in den Hygrophoronen **(-)-98** und **(+)-98** sowie **(+)-112** und **(-)-112** durch weiterführende Analysen und Experimente bestätigt werden.

Frühere Untersuchungen haben gezeigt, dass die Stellung der beiden endocyclischen Hydroxylgruppen zueinander in den Hygrophoronen A und B durch eine $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Analyse aufgeklärt werden kann (siehe Tabelle 1 und Abbildung 31). Ein Vergleich der $^3J_{\text{H3-H4}}$ -

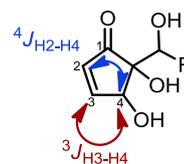
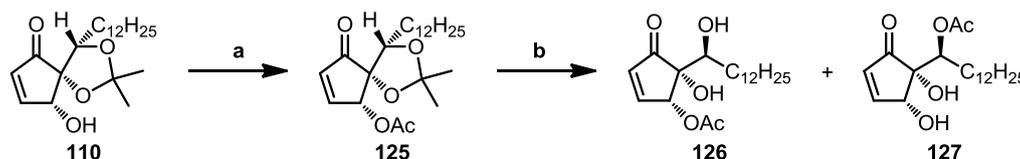


Abbildung 31. Kopplungen in Cyclopentenonen.

Kopplungskonstanten hat gezeigt, dass die Werte für Hygrophorone der B-Reihe mit 2.3 – 2.9 Hz größer sind als für die Hygrophorone der A-Reihe mit 2.0 – 2.2 Hz. Im Gegensatz dazu sind jedoch die $^4J_{\text{H2-H4}}$ -Kopplungskonstanten für die Hygrophorone B (1.1 – 1.3 Hz) deutlich kleiner als für die Hygrophorone A (1.6 – 1.8 Hz) [24]. Vergleicht man diese Werte wiederum mit den entsprechenden Kopplungskonstanten der literaturbekannten, strukturell sehr ähnlichen Naturstoffe Epipentenomycin (**123**) und Pentenomycin (**124**) (Tabelle 1), so fällt auf, dass die Kopplungen in **123** [67a], in denen die endocyclischen Hydroxylgruppen *trans* zueinander angeordnet sind, mit 2.1 Hz ($^3J_{\text{H3-H4}}$) und 1.6 Hz ($^4J_{\text{H2-H4}}$) im Bereich der gefundenen Werte der Hygrophorone A liegen, während die Kopplungskonstanten in **124** [68], in denen die Hydroxylgruppen in 4- und 5- Position *cis* zueinander stehen, mit 2.7 Hz ($^3J_{\text{H3-H4}}$) und 1.2 Hz ($^4J_{\text{H2-H4}}$) in der gleichen Größenordnung wie die ermittelten Werte der Hygrophorone B liegen. Daraus konnte geschlossen werden, dass in den Hygrophoronen der A-Reihe eine *trans*-Anordnung der endocyclischen Hydroxylgruppen und in den Hygrophoronen der B-Reihe eine entsprechende *cis*-Anordnung vorliegt [24]. Bei den in dieser Arbeit synthetisch hergestellten Hygrophoronen **(-)-98** und **(+)-98** sprechen sowohl die $^3J_{\text{H3-H4}}$ -Kopplungskonstanten mit jeweils 2.3 Hz als auch die $^4J_{\text{H2-H4}}$ Kopplungskonstanten mit 1.1 Hz und 1.3 Hz für eine *cis*-Stellung der Hydroxylgruppen in 4- und 5-Position zueinander. Dagegen deuten die entsprechenden Werte der synthetischen Hygrophorone **(+)-112** und **(-)-112** mit 1.9 Hz und 2.0 Hz ($^3J_{\text{H3-H4}}$) bzw. 1.3 und 1.5 Hz ($^4J_{\text{H2-H4}}$) auf eine *trans*-Anordnung dieser Substituenten hin.

Tabelle 1. Vergleich der Kopplungskonstanten von synthetischen Hygrophoronen und Naturstoffen.

	Hygrophorone B	Pentenomycin (124)	(-)-98	(+)-98
$^3J_{\text{H3-H4}}$ [Hz]	2.3 – 2.9	2.7	2.3	2.3
$^4J_{\text{H2-H4}}$ [Hz]	1.1 – 1.3	1.2	1.1	1.3
	Hygrophorone A	Epipentenomycin (123)	(+)-112	(-)-112
$^3J_{\text{H3-H4}}$ [Hz]	2.0 – 2.2	2.1	1.9	2.0
$^4J_{\text{H2-H4}}$ [Hz]	1.6 – 1.8	1.6	1.3	1.5



Schema 25. Synthese acetylierter Hygrophorone. *Reagenzien und Bedingungen:* (a) Ac_2O , Pyridin, $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 3 h, 95 %. (b) TFA, MeOH, $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 2 h, 67 % (**126**), 33 % (**127**).

Da die $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Analyse lediglich einen Hinweis auf die relative Konfiguration der endocyclischen Hydroxylgruppen in den synthetisierten Hygrophoronen gibt, aber keine Aussage zur Konfiguration der exocyclischen Hydroxylgruppe sowie zur absoluten Konfiguration der Verbindungen zulässt, sollte zur weiteren Aufklärung der Molekülstrukturen eine Röntgeneinkristallstrukturanalyse durchgeführt werden. Hierfür wurden mehrere Kristallisationsversuche mit allen vier synthetisierten Hygrophoronen durchgeführt. Da in keinem dieser Versuche Kristalle erhalten werden konnten, die für eine röntgenkristallographische Analyse geeignet waren, sollten Derivate hergestellt werden, welche eventuell besser kristallisieren. Aus diesem Grund wurde gemäß Schema 25 zunächst das Cyclopentenon **110** durch Umsetzung mit Essigsäureanhydrid in Pyridin [69] in 95 %-iger Ausbeute in das acetylierte Cyclopentenon **125** überführt, welches anschließend mit TFA entschützt wurde [66]. Diese Umsetzung führte jedoch zur Entstehung eines Produktgemisches zweier Hygrophoronderivate. Das zugehörige $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Abbildung 32) weist zwei Signalsätze auf, von denen einer dem erwarteten Hygrophoron **126**, welches in 4-Position acetyliert ist, zugeordnet werden konnte. Der zweite Signalsatz entspricht dem Hygrophoron **127**, welches in 6-Position acetyliert und durch eine Wanderung der Acetylgruppe [70] entstanden ist. Eine

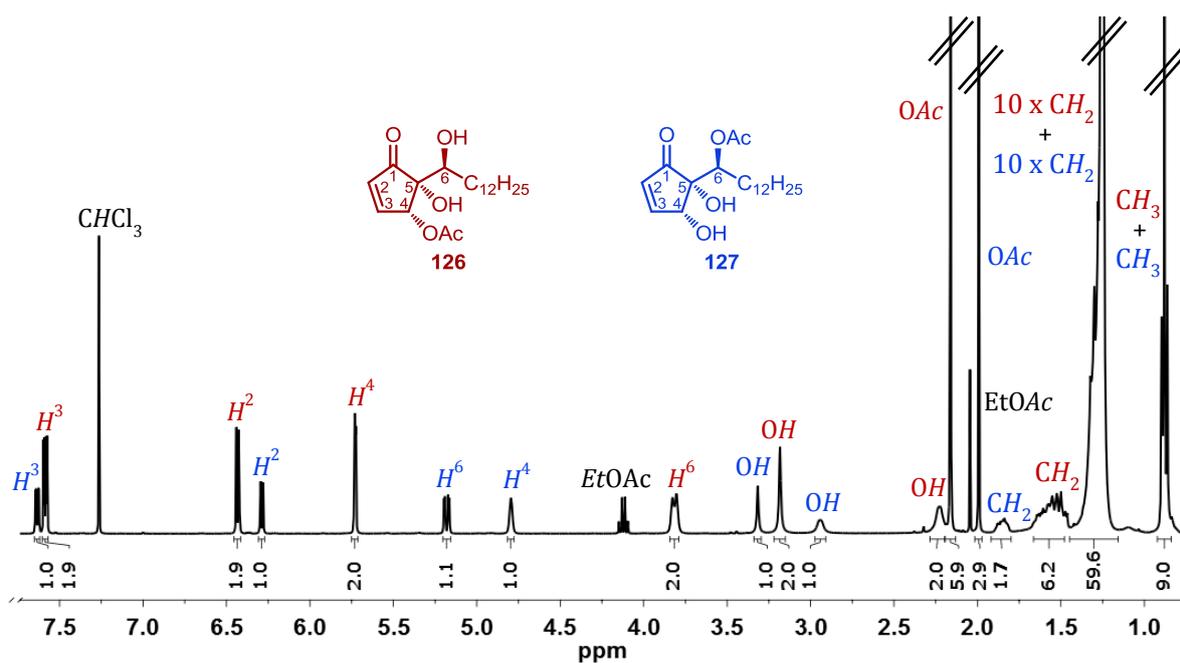


Abbildung 32. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Produktgemisches nach der Entschützung des Acetonids **125** mit TFA (CDCl_3 , 400 MHz).

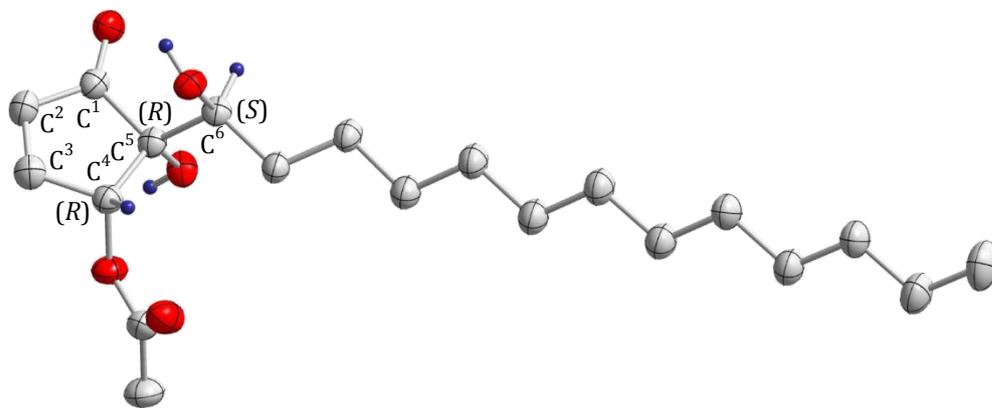
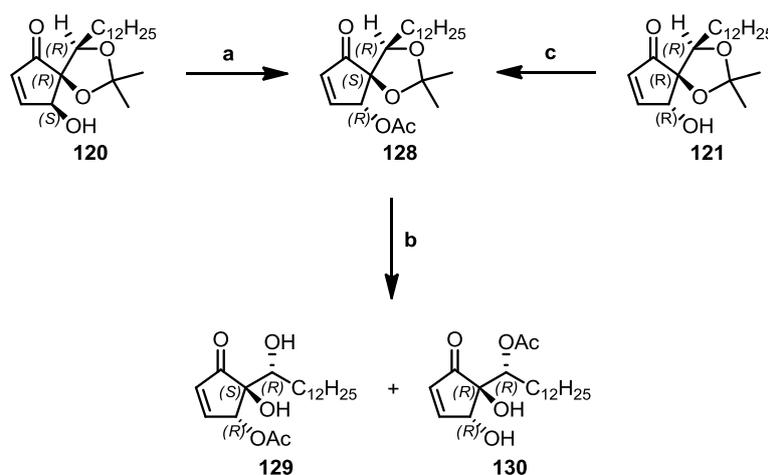


Abbildung 33. Molekülstruktur und absolute Konfiguration des acetylierten Hygrophorons **126**.

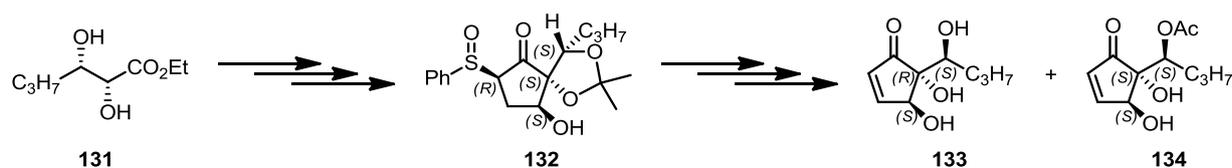
Trennung der beiden Regioisomere erfolgte durch präparative HPLC, wobei die acetylierten Hygrophorone **126** und **127** in quantitativer Ausbeute im Verhältnis von 2:1 erhalten wurden. Von dem in 4-Position acetylierten Hygrophoron **126** konnten schließlich durch Überschichten einer Lösung der Verbindung in Ethylacetat mit *n*-Pentan Kristalle erhalten werden, die für eine Röntgeneinkristallstrukturanalyse geeignet waren. **126** kristallisiert im orthorhombischen Kristallsystem in der Raumgruppe $P_{2_1,2_1,2_1}$. Da es sich hierbei um eine chirale Raumgruppe handelt bedeutet dies, dass das Hygrophoron **126** in enantiomerenreiner Form auskristallisiert ist, was zwar ein Hinweis auf die Enantiomerenreinheit der Verbindung ist, diese jedoch nicht zwangsläufig belegt. Mit Hilfe der Kristallstruktur (siehe Abbildung 33) kann zudem die relative Konfiguration des acetylierten Hygrophorons **126** bestimmt werden. Wie bereits aus den NMR-spektroskopischen Untersuchungen erwartet, weisen die Hydroxylgruppe in 5-Position und die Acetoxygruppe in 4-Position eine *cis*-Anordnung auf. Die exocyclische Hydroxylgruppe an C⁶ ist hingegen *anti* zur Hydroxylgruppe an C⁵ angeordnet. Im Allgemeinen kann aus einer Kristallstruktur, die kein Schweratom enthält, nur die relative Konfiguration der Verbindung ermittelt werden, da hier nicht die anomale Dispersion zur Bestimmung der absoluten Konfiguration ausgenutzt werden kann. Im Falle des Hygrophorons **126** ist die Konfiguration des Kohlenstoffatoms C⁶ jedoch aus der SHARPLESS-Dihydroxylierung bekannt, weshalb mittels Kristallstruktur neben der relativen auch die absolute Konfiguration als (4*R*,5*R*,6*S*) bestimmt werden kann. Mit diesem Wissen kann außerdem die Konfiguration des entsprechenden nicht acetylierten Hygrophorons (–)-**98** geschlussfolgert werden, da diese identisch ist und somit ebenfalls (4*R*,5*R*,6*S*) beträgt, während das zugehörige Enantiomer (+)-**98** folglich die entgegengesetzte Konfiguration (4*S*,5*S*,6*R*) aufweist.

Nachdem die Konfiguration aller drei Stereozentren in den Hauptprodukten (–)-**98** und (+)-**98** vollständig aufgeklärt war, sollte auch die absolute Konfiguration der bei der Synthese ebenfalls angefallenen Nebenprodukte (+)-**112** und (–)-**112**, welche Diastereomere von (–)-**98** und (+)-**98** darstellen, ermittelt werden. Eine Möglichkeit hierfür bestand darin, die Konfiguration des Kohlenstoffatoms C⁴ in einem der beiden Hauptprodukte (–)-**98** oder (+)-**98** mit bekannter

absoluter Konfiguration durch eine MITSUNOBU-Reaktion zu invertieren und anschließend zu vergleichen, ob das entstandene Produkt identisch mit den Nebenprodukten **(+)-112** bzw. **(-)-112** ist. Um dabei eine zusätzliche Inversion am exocyclischen Kohlenstoffatom C⁶ zu vermeiden, die als Nebenreaktion auftreten und die Strukturaufklärung erschweren könnte, wurde das geschützte Cyclopentenon **120**, welches die Vorstufe des Hygrophorons **(+)-98** in der Totalsynthese darstellt, für eine Acetylierung unter MITSUNOBU-Bedingungen verwendet (Schema 26 a). Diese Umsetzung von **120** mit Essigsäure und Diethylazodicarboxylat wurde in Gegenwart von festphasengebundenem Triphenylphosphin durchgeführt, da so bei der Reaktion entstandenes Triphenylphosphinoxid sowie überschüssiges Triphenylphosphin durch einfache Filtration abgetrennt werden konnten. Das acetylierte Cyclopentenon **128** wurde in einer Ausbeute von lediglich 3 % erhalten und anschließend mit TFA entschützt, was zur Bildung der acetylierten Hygrophorone **129** und **130** im Verhältnis 1:1 in einer Gesamtausbeute von 12 % führte (Schema 26 b). Da im Vergleich zu **(+)-98** eine Inversion des Substituenten am Kohlenstoffatom C⁴ stattgefunden hat, ist die Verbindung **129** (4*R*,5*S*,6*R*) und **130** (4*R*,5*R*,6*R*) konfiguriert. In einem zweiten Experiment wurde das geschützte Cyclopentenon **121**, welches die Vorstufe des Hygrophorons **(-)-112** in der Totalsynthese darstellt, durch Umsetzung mit Essigsäureanhydrid in Pyridin in 81 %-iger Ausbeute in das acetylierte Cyclopentenon **128** überführt (Schema 26 c) und anschließend ebenfalls mit TFA entschützt (Schema 26 b). Dabei wurden die acetylierten Hygrophorone **129** und **130** im Verhältnis 1:2 in einer Gesamtausbeute von 48 % erhalten. Da bei der Acetylierung von **120** unter MITSUNOBU-Bedingungen identische Produkte wie bei der Acetylierung von **121** mit Essigsäureanhydrid in Pyridin entstehen, was durch ¹H- und ¹³C-NMR-spektroskopische Analyse sowie durch Messung der optischen Rotation zweifelsfrei belegt wurde, konnte die absolute Konfiguration des Hygrophorons **(-)-112**, welches die nicht acetylierte Form der Verbindungen **129** und **130** darstellt, als (4*R*,5*S*,6*R*) bestimmt werden. Das Enantiomer **(-)-112** ist folglich (4*S*,5*R*,6*S*) konfiguriert.



Schema 26. Umsetzungen zur Aufklärung der Struktur der Nebenprodukte **(+)-112** bzw. **(-)-112**. *Reagenzien und Bedingungen:* (a) PPh₃ (1.5 Äq.), CH₃COOH (1.2 Äq.), DEAD (3.7 Äq.), THF, 80 °C, MW, 1 h, RT, 3 d. (b) TFA, MeOH, 0 °C bis RT, 2 h. (c) Ac₂O, Pyridin, 0 °C → RT, 3 h.



Schema 27. Frühere Experimente zur Synthese kurzketziger Hygrophorone.

Zur Bestätigung dieser Ergebnisse wurden außerdem frühere Experimente zur Synthese kurzketziger Hygrophoronderivate herangezogen (Schema 27) [64]. Im Rahmen dieser Untersuchungen wurde ausgehend vom Diol **131** das Sulfoxid **132** erhalten, dessen absolute Konfiguration durch eine Röntgeneinkristallstrukturanalyse bestimmt werden konnte. Die anschließende Eliminierung des Sulfoxidrestes, Acetylierung der freien Hydroxylgruppe und Abspaltung der Acetonid-Schutzgruppe führte zur Bildung der Hygrophorone **133** und **134** mit der absoluten Konfiguration (4*S*,5*R*,6*S*) (**133**) und (4*S*,5*S*,6*S*) (**134**). Sowohl die ¹H- und ¹³C-chemischen Verschiebungen als auch die *J*_{H-H}-Kopplungskonstanten der Verbindungen **133** und **134** zeigen eine gute Übereinstimmung mit den entsprechenden Daten der in dieser Arbeit synthetisierten langkettigen Hygrophorone **129** und **130** (Schema 26), was auf eine identische relative Konfiguration schließen lässt (siehe Tabelle 2 und 3).

Tabelle 2. Vergleich ausgewählter ¹H-spektroskopischer Parameter acetylierter Hygrophorone (400 MHz, CDCl₃, δ_H in ppm, *J* in Hz).

Pos.	133		129		134		130	
	δ _H	Mult. (<i>J</i>)						
<i>H</i> ³	7.54	dd (6.2/2.0)	7.54	dd (6.2/2.0)	7.59	dd (6.1/2.1)	7.57	dd (6.1/2.1)
<i>H</i> ²	6.42	dd (6.2/1.7)	6.41	dd (6.2/1.7)	6.34	dd (6.1/1.8)	6.34	dd (6.1/1.7)
<i>H</i> ⁴	5.88	t (1.9)	5.87	t (1.9)	4.92	s	4.91	dd (5.4/1.7)
<i>H</i> ⁶	3.73	d (10.7)	3.70	t (9.5)	5.35	dd (10.3/2.2)	5.30	dd (10.7/2.3)
OAc	2.16	s	2.16	s	2.14	s	2.13	s

Tabelle 3. Vergleich ausgewählter ¹³C-chemischer Verschiebungen acetylierter Hygrophorone (100 MHz, CDCl₃, δ_C in ppm).

Pos.	133	129	134	130
	δ _C	δ _C	δ _C	δ _C
<i>C</i> ¹	205.0	205.0	204.5	204.5
<i>C</i> =O OAc	170.1	170.0	171.6	171.2
<i>C</i> ³	158.4	158.4	162.2	162.0
<i>C</i> ²	134.8	134.8	132.8	132.8
<i>C</i> ⁵	80.8	80.9	82.7	82.5
<i>C</i> ⁴	78.7	78.8	78.4	78.5
<i>C</i> ⁶	73.2	73.7	74.7	75.0
CH ₃ OAc	20.7	20.7	21.1	21.0

Da Enantiomere NMR-spektroskopisch nicht unterscheidbar sind, konnte jedoch erst durch einen Vergleich der Vorzeichen der Drehwerte eine Aussage zur absoluten Konfiguration getroffen werden. Die optischen Rotationen wiesen für die kurzkettigen Hygrophorone **133** und **134** einen positiven Wert auf, während die entsprechenden Werte der langkettigen Hygrophoronderivate **129** und **130** negative Vorzeichen trugen. Deshalb konnte auf eine entgegengesetzte absolute Konfiguration geschlossen werden und damit die absoluten Konfigurationen der acetylierten Hygrophorone **129** und **130**, die im vorangegangenen Abschnitt durch MITSUNOBU-Reaktion als (4*R*,5*S*,6*R*) (**129**) und (4*R*,5*R*,6*R*) (**130**) ermittelt wurden, bestätigt werden.

3.4 Strukturaufklärung des natürlichen Hygrophorons B¹²

Nachdem die absoluten Konfigurationen aller Stereozentren in den synthetisierten Hygrophoronderivaten vollständig bestimmt werden konnten, sollte im letzten Schritt auch die Aufklärung der Struktur des natürlichen Hygrophorons B¹², welches aus *Hygrophorus abieticola* isoliert wurde, erfolgen. Hierfür wurden zunächst die NMR-Spektren der synthetischen Hygrophorone (-)-**98** und (+)-**98** sowie (+)-**112** und (-)-**112** mit denen des Naturstoffs verglichen. Dabei wiesen sowohl die ¹H- und ¹³C-chemischen Verschiebungen, als auch die *J*_{H-H}-Kopplungskonstanten des Hygrophorons B¹² eine sehr gute Übereinstimmung mit den

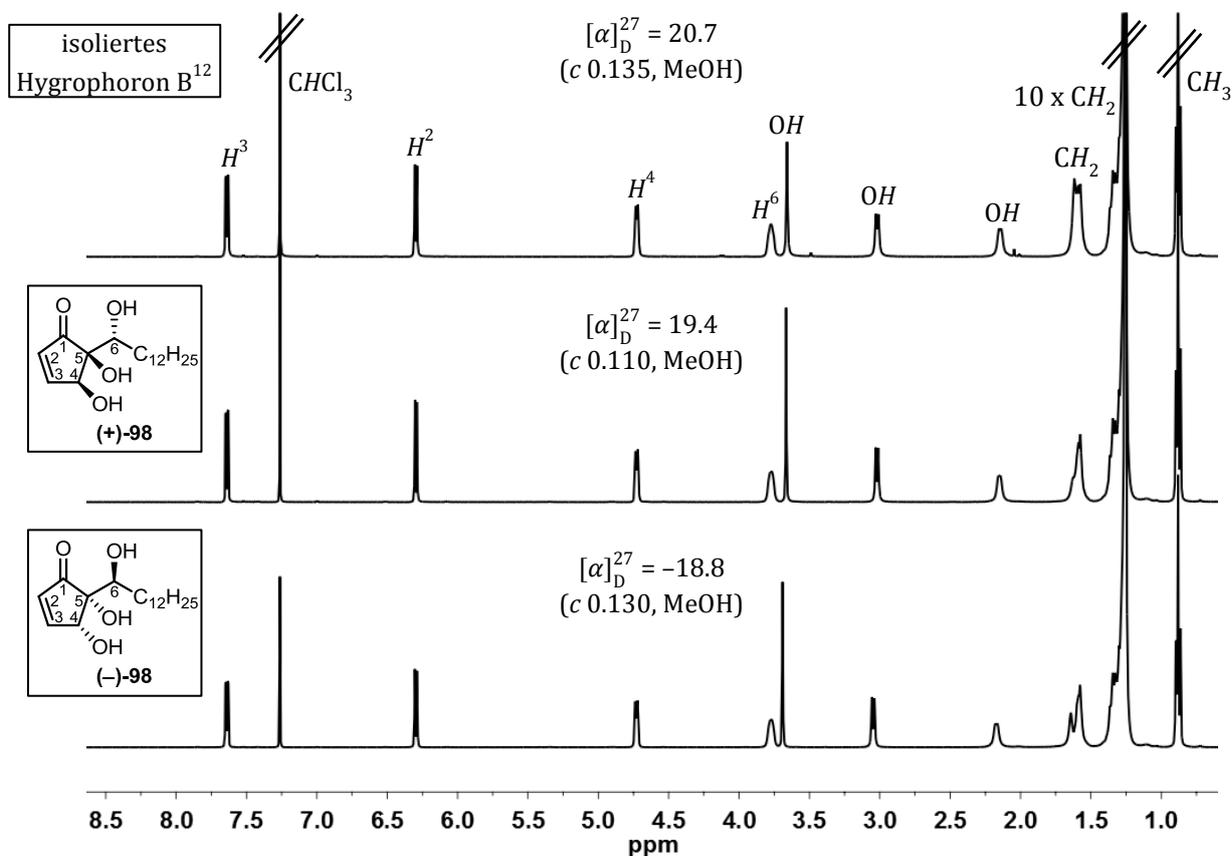


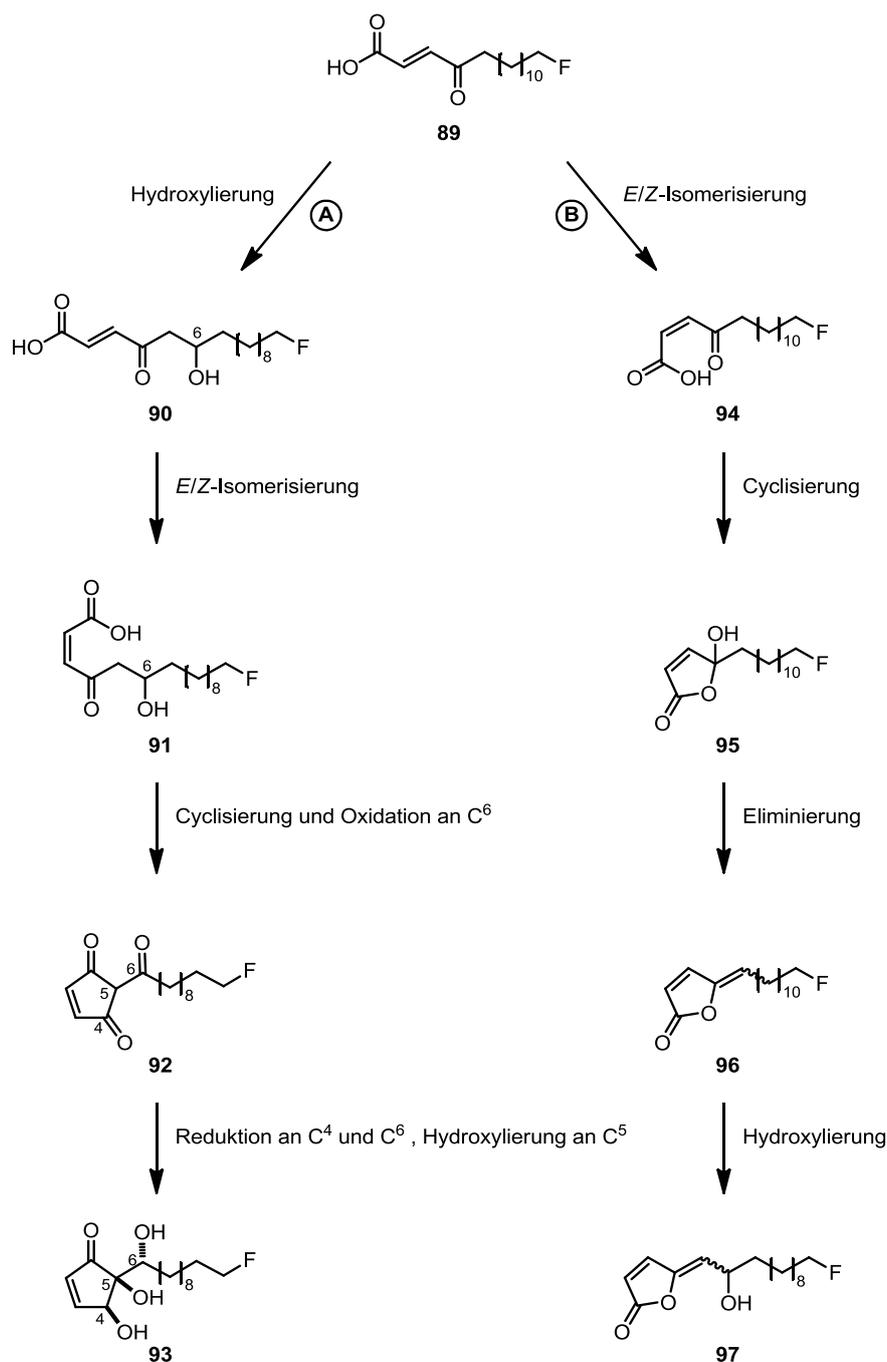
Abbildung 34. Vergleich der ¹H-NMR-Spektren (CDCl₃, 400 MHz) und optischen Rotationen der synthetischen Hygrophorone (-)-**98** und (+)-**98** mit dem natürlichen Hygrophoron B¹².

Hygrophoronen **(-)-98** und **(+)-98** auf. Zur Klärung der absoluten Konfiguration des Naturstoffs war außerdem ein Vergleich der optischen Rotationen notwendig. In der Abbildung 34 sind die ¹H-NMR-Spektren und die Drehwerte der Hygrophorone **(-)-98** und **(+)-98** und des Naturstoffs gegenübergestellt. Für das synthetische Hygrophoron **(+)-98** wurde ein Drehwert von $[\alpha]_D^{27} = 19.4$ (*c* 0.110, MeOH) ermittelt, welcher in der gleichen Größenordnung wie der entsprechende Wert von $[\alpha]_D^{27} = 20.7$ (*c* 0.135, MeOH), der für das natürliche Hygrophoron erhalten wurde, liegt. Aus den Ergebnissen der NMR-spektroskopischen Untersuchungen und optischen Rotationen lässt sich somit schlussfolgern, dass das Hygrophoron **(+)-98** und das isolierte Hygrophoron B¹² eine identische absolute Konfiguration aufweisen. Somit konnte die Konfiguration des Naturstoffs erstmalig und eindeutig als (4*S*,5*S*,6*R*) bestimmt werden.

3.5 Verimpfungsexperimente zur Aufklärung der Biosynthese der Hygrophorone

Um zu untersuchen, ob die γ -Oxocrotonatfettsäuren aus *Hygrophorus eburneus* biosynthetische Vorläufer der Hygrophorone sind, wurden mit der fluorierten Fettsäure **89**, deren Synthese im Kapitel 2.6 (Seite 39) beschrieben wurde, Verimpfungsexperimente an jungen Pilzfruchtkörpern von *Hygrophorus abieticola* durchgeführt. Mögliche Biosynthesen fluorierter Hygrophorone ausgehend von **89** sind im Schema 28 dargestellt. Im ersten Fall (Schema 28 A, [71]) erfolgt nach Hydroxylierung am Kohlenstoffatom C⁶ eine *E/Z*-Isomerisierung der Doppelbindung. Anschließend kommt es zu einer intramolekularen Cyclisierung des Intermediates **91** und einer Oxidation der Hydroxylgruppe am Kohlenstoffatom C⁶, wobei das Cyclopentendion **92** entsteht. Im letzten Schritt dieser möglichen Biosynthese werden die Ketogruppen an den Kohlenstoffatomen C⁴ und C⁶ zum Alkohol reduziert und die Hydroxylierung an C⁵ führt schließlich zur Bildung des fluorierten Hygrophorons B¹⁰ (**93**) [71]. Im zweiten möglichen Biosyntheseweg (Schema 28 B, [25b]) erfolgt ebenfalls eine *E/Z*-Isomerisierung der Doppelbindung. Daraufhin findet eine intramolekulare Cyclisierung des Intermediates **94** statt, bei der das Lacton **95** gebildet wird. Nach Eliminierung der Hydroxylgruppe und anschließender Hydroxylierung an C⁶ entsteht das fluorierte Hygrophoron F¹⁰ bzw. G¹⁰ (**97**), je nachdem, in welcher Stereochemie die Doppelbindung zwischen C⁴ und C⁵ vorliegt ((*E*)-Konfiguration der Doppelbindung im Hygrophoron F¹⁰, (*Z*)-Konfiguration der Doppelbindung im Hygrophoron G¹⁰).

Bei den Verimpfungsexperimenten konnten mit massenspektrometrischen Methoden jedoch keine fluorierten Hygrophorone detektiert werden, sodass davon auszugehen ist, dass kein spezifischer Einbau der fluorierten γ -Oxocrotonatfettsäure **89** in ein Hygrophorongrundgerüst stattgefunden hat, was jedoch nicht zwangsläufig die postulierten Biosynthesewege widerlegt. Eine Ursache hierfür könnte ebenso die geringe Löslichkeit der Fettsäure **89** sein, die zwangsweise dazu führt, dass nur sehr geringe Mengen in den Pilz gelangen und dort metabolisiert werden können. Analoge Verimpfungsexperimente an Pilzfruchtkörpern von *Hygrophorus abieticola* mit ¹³C-markierter



Schema 28. Mögliche Biosynthese von Hygrophoronen ausgehend von γ -Oxocrotonatfettsäuren [71, 25b].

D-Glucose sowie ^{13}C -markiertem Natriumacetat und Untersuchung des Einbaus von ^{13}C -Isotopen in das Hygrophorongerüst mittels 1D- und 2D-NMR- sowie ESI-HRMS-Analysen haben gezeigt, dass eine Biosynthese von Hygrophoronen ausgehend von γ -Oxocrotonatfettsäuren wahrscheinlich ist. Außerdem konnte in diesen Experimenten zweifelsfrei belegt werden, dass ein in der Literatur bereits mehrfach diskutierter möglicher Biosyntheseweg ausgehend von Anhydrofructose in diesem Fall auszuschließen ist [71,67,72].

4 Synthese weiterer Cyclopentenone

4.1 Einleitung

Neben den Hygrophoronen sind in der Literatur noch zahlreiche weitere biologisch aktive Naturstoffe mit einer Cyclopentenongrundstruktur beschrieben. Bekannteste Vertreter hierfür sind das Pentenomycin (**124**), welches aus Kulturen von *Streptomyces eurythermus* isoliert wurde [72], sowie das Epipentenomycin (**123**), das aus Fruchtkörpern von *Perziza* sp. extrahiert werden konnte [73]. Sowohl diese beiden Substanzen als auch viele natürlich vorkommende bzw. synthetisch hergestellte Derivate davon zeigen antibakterielle Aktivitäten und werden deshalb unter dem Namen Pentenomycin-Antibiotika zusammengefasst [74]. Daneben weist das Terrein (**125**) aus Kulturen des Schimmelpilzes *Aspergillus terreus* antifungale Aktivitäten auf [75], während das Pentenocin B (**126**) aus *Trichoderma hamatum* entzündungshemmende Eigenschaften besitzt [76]. Außerdem wurden in der Vergangenheit auch strukturell komplexere Naturstoffe, die ebenfalls Cyclopentenoneinheiten enthalten, aus verschiedenen Organismen isoliert. Beispiele hierfür sind das Diterpen Caribenol B (**127**) aus Kulturen der Federgorgonie *Pseudopterogorgia elisabethae*, welches antibakterielle Eigenschaften zeigt [77] sowie das Sesquiterpenlacton Parthenin (**128**) aus *Parthenium hysterophorus*, das sowohl antibakterielle als auch antifungale und cytotoxische Aktivitäten [78] aufweist. Außerdem besitzt das Cyclopentenon **129**, welches aus *Rigidoporus lineatus* isoliert und unter dem Namen F-15784 patentiert wurde, antifungale Aktivitäten [79].

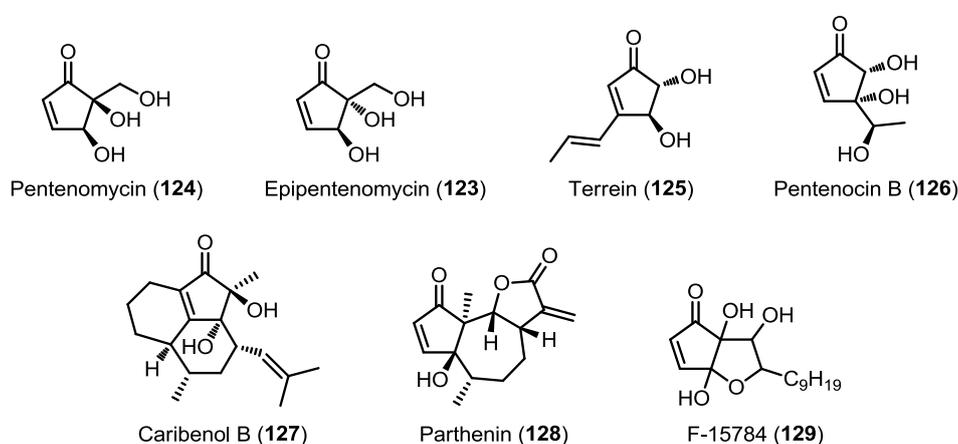


Abbildung 35. Ausgewählte Beispiele für Naturstoffe mit Cyclopentenonstruktur.

Aufgrund des breiten biologischen Wirkungsspektrums vieler Naturstoffe mit Cyclopentenonstruktur wurde dieses Strukturmerkmal schnell als interessantes Target für die organische Synthesechemie entdeckt. So wurden seit der erstmaligen Isolierung der Pentenomycine im Jahr 1973 [72] zahlreiche Totalsynthesen dieser Substanzklasse veröffentlicht [60,68,80]. Des Weiteren wird in der Literatur beispielsweise über die Synthese unterschiedlicher Cyclopentenonderivate durch NAZAROV-Cyclisierung von Divinylketonen [81], PAUSON-KHAND-Reaktion von Alkenen mit

Alkinen und Kohlenstoffmonoxid [82], PIANCATELLI-Umlagerung von Furfurylalkoholen [83], Ringkontraktion von Pyranonen [84] oder durch Oxidation von Furanen mit Singulett-Sauerstoff berichtet [85].

Aufgrund ihrer strukturellen Ähnlichkeit zu den im Kapitel 3.2 beschriebenen Hygrophoronen und der allgemein bekannten Bioaktivität der Substanzklasse der Cyclopentenone stand die Synthese der 4-Hydroxycyclopentenone **130** sowie der 4,5-Dihydroxycyclopentenone **131** im Fokus weiterer Untersuchungen (Abbildung 36).

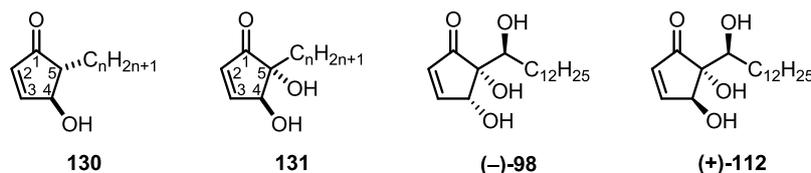
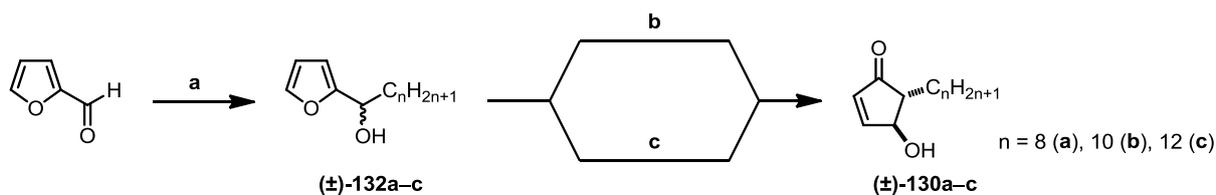


Abbildung 36. Vergleich der Strukturen der 4-Hydroxycyclopentenone **130** und der 4,5-Dihydroxycyclopentenone **131** mit den Hygrophoronen **(-)-98** und **(+)-112**.

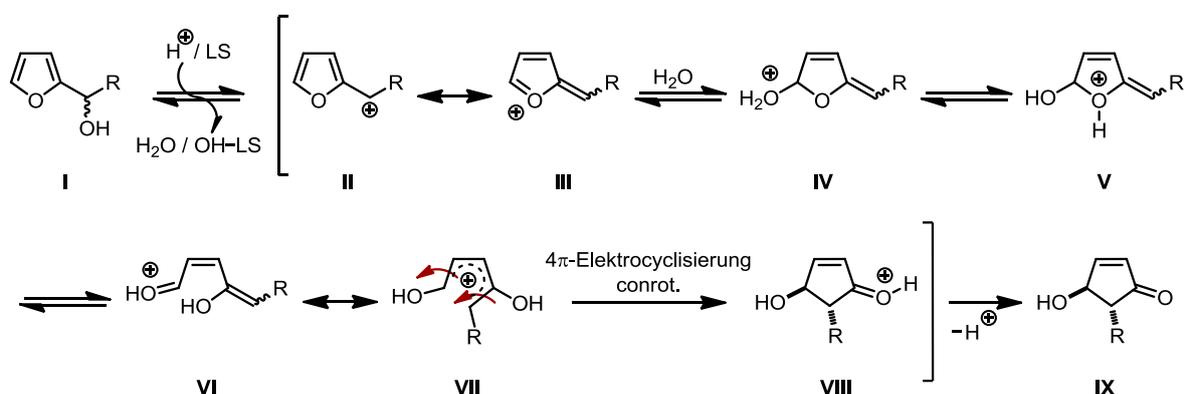
4.2 Synthese von Cyclopentenonen durch PIANCATELLI-Umlagerung

In 5-Position substituierte 4-Hydroxycyclopentenone sind nach literaturbekannten Methoden über eine säurekatalysierte intramolekulare Umlagerung von Furfurylalkoholen, die als PIANCATELLI-Reaktion bezeichnet wird, zugänglich [83]. Ausgangspunkt für die Darstellung dieser Verbindungsklasse war deshalb Furfural, welches im ersten Schritt in einer GRIGNARD-Reaktion unter Standardbedingungen mit verschiedenen *n*-Alkylmagnesiumbromiden unterschiedlicher Kettenlänge zu den Furfurylalkoholen **(±)-132a-c** umgesetzt wurde (Schema 29 a) [86]. Die PIANCATELLI-Umlagerung von Furfurylalkoholen wird im Allgemeinen in Gegenwart stöchiometrischer Mengen an starker BRØNSTEDT-Säure, wie Ameisensäure, Polyphosphorsäure bzw. *p*-Toluolsulfonsäure [83b] oder schwacher LEWIS-Säure, wie Zink(II)chlorid [83a] durchgeführt. Neuere Arbeiten beschreiben diese Reaktion auch unter Verwendung katalytischer Mengen an Verbindungen seltener Erden als LEWIS-Säuren, wie beispielsweise Dysprosium(III)triflat [83h]. Dabei entstehen in allen Fällen 5-substituierte 4-Hydroxycyclopentenone, in denen die Substituenten in C⁴- und C⁵-Position *trans* zueinander angeordnet sind, als racemische Gemische [83b]. In einem ersten Versuch zur Synthese des Cyclopentenons **(±)-130b** wurde der Furfurylalkohol **(±)-132b** nach Literaturvorschrift [83b] in Gegenwart von Polyphosphorsäure in einem Gemisch aus Aceton/Wasser (2:1) auf 65 °C erhitzt (Schema 29 b). Die Kontrolle des Reaktionsverlaufes mittels Dünnschichtchromatographie zeigte einen sehr langsamen Stoffumsatz. Die Ausbeute an **(±)-130b** betrug selbst nach einer Reaktionszeit von sieben Tagen lediglich 5 %, was vermutlich auf die Alkylseitenkette des Furfurylalkohols **(±)-132b** zurückzuführen ist. Während die Ausbeuten bei der PIANCATELLI-Umlagerung von Furfurylalkoholen mit aromatischen Substituenten (z. B. Phenyl-, 2-Thienyl-, *p*-Tolylsubstituenten)



Schema 29. Synthese der 4-Hydroxycyclopentenone $(\pm)\text{-130a-c}$. *Reagenzien und Bedingungen:* (a) $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}\text{MgBr}$ (1.0 Äq.), Et_2O , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 4.5 h, 89–94 %. (b) Polyphosphorsäure, Aceton/Wasser (2:1), 65°C , 7 Tage, 5 % (n=10). (c) Polyphosphorsäure, Aceton/Wasser (2:1), Mikrowelle, 100°C , 1 h, 30–32 %.

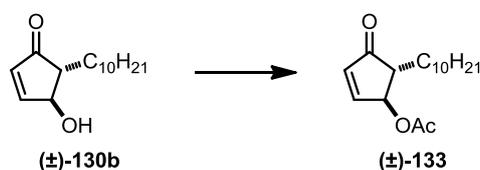
im Allgemeinen bei 65–85 % liegen, wurden im Falle von Alkylsubstituenten (z. B. Methyl-, *n*-Butyl-, *n*-Hexyl-, *n*-Heptylsubstituenten) in der Literatur deutlich schlechtere Ausbeuten erzielt, welche selbst nach mehrmaliger Aufarbeitung und „Recycling“ der Ausgangsverbindungen nur 18–60 % betragen [83a,b,f]. Diese Beobachtung kann mit dem postulierten Reaktionsmechanismus der PIANCATELLI-Umlagerung begründet werden, welcher im Schema 30 dargestellt ist [83g,h]. Ausgehend vom Furfurylalkohol **I** wird durch Protonierung der Hydroxylgruppe durch die BRØNSTEDT-Säure und anschließende Wasserabspaltung bzw. Abstraktion der Hydroxylgruppe durch die LEWIS-Säure zunächst das Carbokation **II** gebildet, welches im mesomeren Gleichgewicht mit dem Intermediat **III** steht. Durch nucleophile Addition von Wasser wird das Intermediat **IV** gebildet, das im Gleichgewicht mit **V** steht und einer Ringöffnung unterliegt, die wiederum zur Bildung des Intermediates **VI** führt. Nach einem 4π -elektrocyclischen Ringschluss des Pentadienylkations **VII** entsteht die Verbindung **VIII**, die schließlich durch Abspaltung eines Protons zum Cyclopentenon **IX** weiterreagiert. Schlüsselschritt der Umlagerung und damit entscheidend für Reaktionszeit und -umsatz ist die Bildung und vor allem die Stabilität des Carbokations **II**. Im Falle aromatischer Substituenten R ist dieser Schritt energetisch bevorzugt, da ein stabiles Carbokation entsteht, welches mit Wasser zum Intermediat **IV** reagieren kann. Dagegen ist das Carbokation im Falle von Alkylsubstituenten R weniger stabil und dessen Bildung somit energetisch weniger bevorzugt, was die Ursache für die niedrigeren Ausbeuten sowie Reaktionsgeschwindigkeiten sein und zudem die Bildung unerwünschter Nebenprodukte zur Folge haben kann [83a].



Schema 30. Postulierter Mechanismus der PIANCATELLI-Umlagerung.

Um die PIANCATELLI-Umlagerung des Furfurylalkohols (\pm)-**132b** dennoch hinsichtlich Ausbeute und Reaktionszeit zu optimieren, wurde die Umsetzung von (\pm)-**132b** mit Polyphosphorsäure in der Mikrowelle bei einer Temperatur von 100 °C wiederholt (Schema 29 c). Dabei konnte die Reaktionszeit im Vergleich zum ersten Versuch von sieben Tagen auf eine Stunde verkürzt und die Ausbeute an Cyclopentenon (\pm)-**130b** von 5 auf 31 % gesteigert werden. Die Furfurylalkohole (\pm)-**132a** bzw. (\pm)-**132c** wurden daraufhin unter analogen Reaktionsbedingungen zu den Cyclopentenonen (\pm)-**130a** und (\pm)-**130c** umgesetzt, wobei die Ausbeuten bei 32 und 30 % lagen. Obwohl die Gesamtausbeuten der Cyclopentenone **130a-c** nur 27–30 % betragen, bietet die gewählte Syntheseroute aufgrund des kurzen Reaktionsweges von nur zwei Stufen einen effektiven Zugang zu Verbindungen dieser Substanzklasse. Die als Ausgangsstoffe verwendeten Furfurylalkohole (\pm)-**132a-c** sind leicht zugänglich und in größerem Maßstab herstellbar. Zudem kann ein Großteil der nicht umgesetzten Ausgangsverbindungen bei der PIANCATELLI-Reaktion durch säulenchromatographische Aufreinigung der Rohprodukte zurückgewonnen und somit erneut eingesetzt werden.

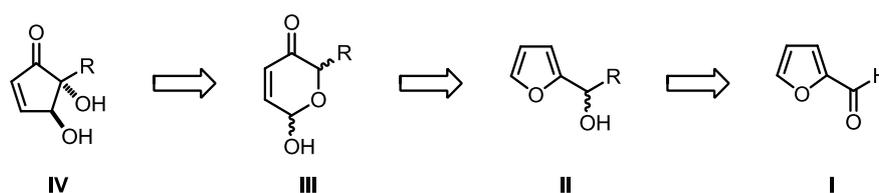
Um den Einfluss der Hydroxylgruppe in 4-Position auf die Bioaktivität der Verbindungsklasse zu untersuchen, wurde außerdem ein acetyliertes Derivat durch Umsetzung des Cyclopentenons (\pm)-**130b** mit Essigsäureanhydrid in Pyridin hergestellt (Schema 31) [69].



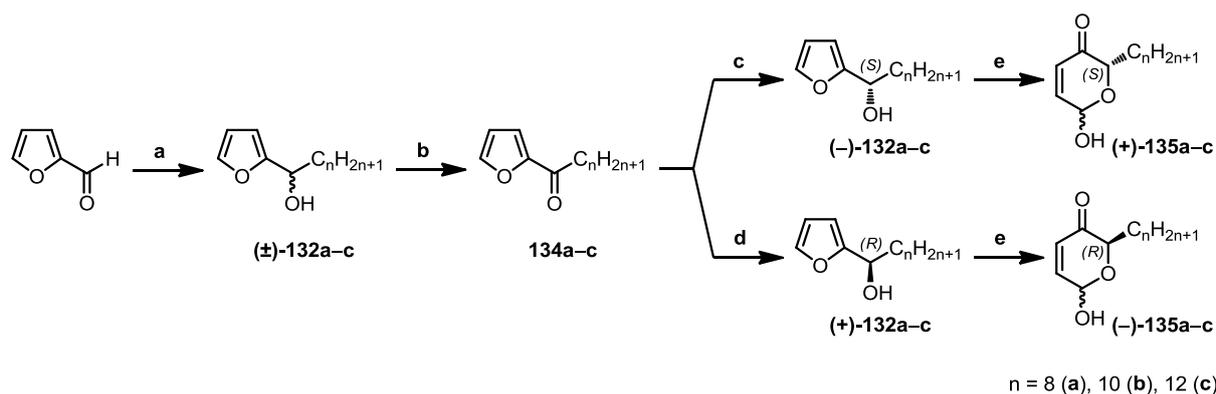
Schema 31. Synthese des acetylierten Cyclopentenons (\pm)-**133**. *Reagenzien und Bedingungen:* Ac₂O, Pyridin, 0 °C → RT, 2 h, 86 %.

4.3 Synthese von Cyclopentenonen durch Ringkontraktion von Dihydropyranonen

4,5-Dihydroxycyclopentenone sind in einer Synthesesequenz, die drei Schlüsselschritte umfasst, zugänglich. Die retrosynthetische Analyse ist im Schema 32 dargestellt. Das Cyclopentenongrundgerüst **IV** kann dabei über eine basenvermittelte Ringkontraktion des Dihydropyranons **III** hergestellt werden, welches wiederum durch eine ACHMATOWICZ-Umlagerung



Schema 32. Retrosynthetische Analyse der Synthese von 4,5-Dihydroxycyclopentenonen.



Schema 33. Asymmetrische Synthese von Dihydropyranonen. *Reagenzien und Bedingungen:* (a) $C_nH_{2n+1}MgBr$ (1.0 Äq.), Et_2O , $0\text{ }^\circ C \rightarrow RT$, 4.5 h, 89–94 %. (b) MnO_2 (15.0 Äq.), THF, RT, 3 d, 46–78 %. (c) [(*S,S*)-TsDpen-RuCl(mesitylen)] (**136**) (0.02 Äq.), $HCOOH/NEt_3$ (5:7), CH_2Cl_2 , RT, 2 d, 88–91 %. (d) [(*R,R*)-TsDpen-RuCl(mesitylen)] (**137**) (0.02 Äq.), $HCOOH/NEt_3$ (5:7), CH_2Cl_2 , RT, 2 d, 88–95 %. (e) *m*-CPBA (2.0 Äq.), CH_2Cl_2 , RT, 24 h, 43–72 %.

des Furfurylalkohols **II** erhalten werden kann. Ausgangspunkt der Synthese ist, genau wie bei den im Kapitel 4.2 beschriebenen 4-Hydroxycyclopentenonen (**±**)-**130a-c**, Furfural (**I**), welcher mittels GRIGNARD-Reaktion in den Alkohol **II** überführt werden kann.

Analog zum Kapitel 4.2 wurde deshalb im ersten Schritt Furfural in einer GRIGNARD-Reaktion mit verschiedenen *n*-Alkylmagnesiumbromiden unterschiedlicher Kettenlänge zu den Furfurylalkoholen (**±**)-**132a-c** umgesetzt (Schema 33 a). Da die Alkohole (**±**)-**132a-c** dabei jedoch als Racemate anfielen, die 4,5-Dihydroxycyclopentenone jedoch in enantiomerenreiner Form hergestellt werden sollten, wurden die Verbindungen (**±**)-**132a-c** zunächst in enantiomerenreine Alkohole überführt. Deshalb wurden die Alkohole (**±**)-**132a-c** mit Braunstein in 46–78 %-iger Ausbeute zu den Furfurylketonen **134a-c** oxidiert (Schema 33 b) und im Anschluss daran durch eine stereoselektive katalytische Transferhydrierung zu den Enantiomeren (**-**)-**132a-c** bzw. (**+**)-**132a-c** (Schema 33 c/d) reduziert [87]. Bei dieser sogenannten NOYORI-Reduktion wurden die chiralen Ruthenium-Aren-Komplexe [(*S,S*)-TsDpen-RuCl(mesitylen)] (**136**) bzw. [(*R,R*)-TsDpen-RuCl(mesitylen)] (**137**) (Abbildung 37) in Gegenwart eines Systems aus Ameisensäure/Triethylamin als Wasserstoffquelle verwendet. Ein möglicher Mechanismus der Transferhydrierung ist im Schema 34 dargestellt. Im ersten Schritt wird zunächst der Chlorido-Ligand abgespalten und die freie Koordinationsstelle durch ein Formiat-Anion besetzt, wobei der Formiatkomplex **I** gebildet wird. Dann findet eine CO_2 -Extrusion statt, die zur Bildung des Hydridokomplexes **II** führt. Anschließend koordiniert das Keton an die freie Koordinationsstelle *cis* zum Hydridoliganden und es kommt zu einer Insertion in die Ru–H-Bindung über einen viergliedrigen Übergangszustand, wobei der Alkoholatkomplex **III** entsteht. Im letzten Schritt

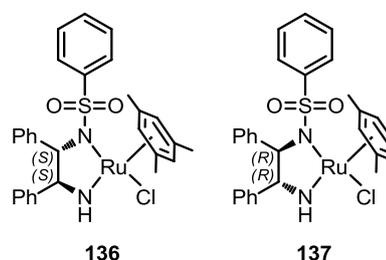
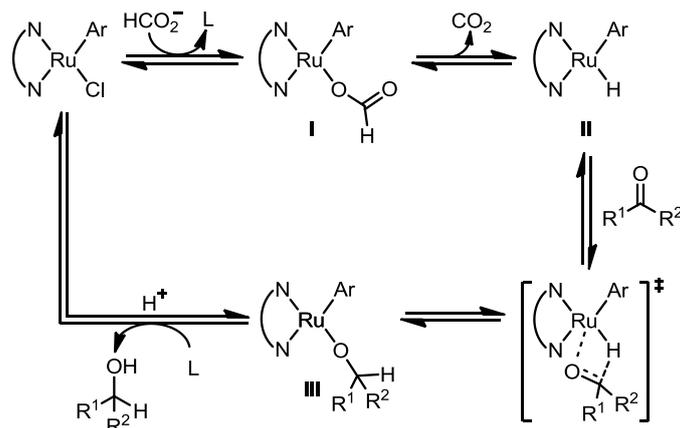


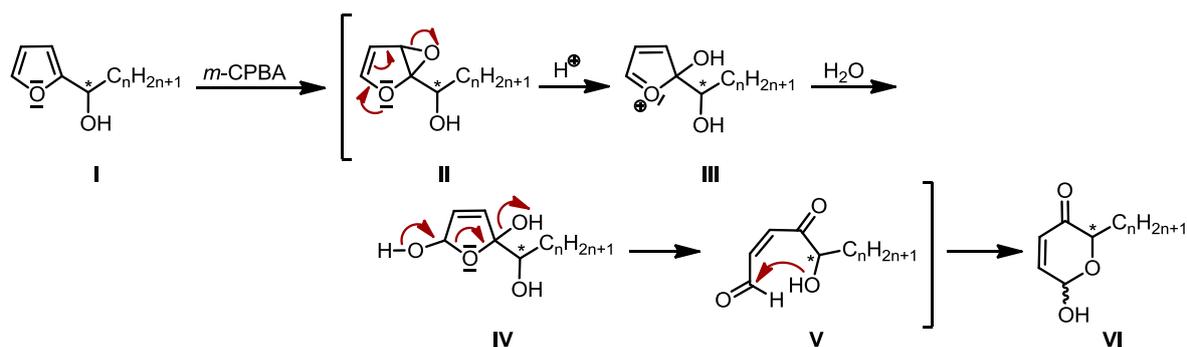
Abbildung 37. Chirale Katalysatoren bei der Transferhydrierung.



Schema 34. Möglicher Mechanismus der katalytischen Transferhydrierung.

wird das Produkt durch Protolyse abgespalten und der Katalysezyklus ist geschlossen [88]. Bei Verwendung chiraler Katalysatoren werden dabei enantiomerenreine Alkohole erhalten, andernfalls Racemate. Auf diesem Weg konnten die Furfurylalkohole **(-)-132a-c** bzw. **(+)-132a-c** in Ausbeuten von 88–95 % und Enantiomerenreinheiten > 99 % synthetisiert werden, was durch chirale HPLC bestätigt wurde.

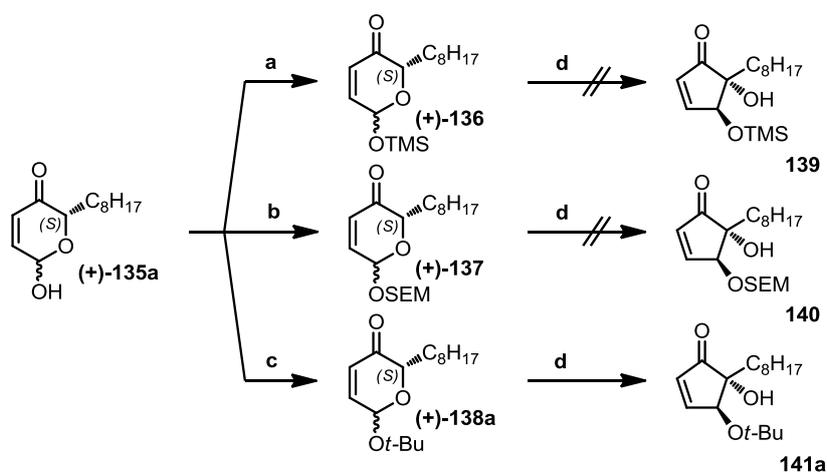
Im nächsten Schritt der Synthesesequenz sollten die enantiomerenreinen Furfurylalkohole **(-)-132a-c** bzw. **(+)-132a-c** in einer ACHMATOWICZ-Umlagerung zu Dihydropyranonen umgesetzt werden. Für diese Reaktion sind in der Literatur zahlreiche Reaktionsbedingungen beschrieben. Im klassischen Sinne wird dabei ein Furfurylalkohol mit einem Überschuss an Brom in Methanol versetzt und anschließend eine Hydrolyse mit verdünnter Schwefelsäure durchgeführt [89]. Neuere Veröffentlichungen beschreiben die oxidative Ringexpansion von Furfurylalkoholen beispielsweise durch Umsetzung mit NBS in THF/Wasser [90], *m*-CPBA in CH₂Cl₂ [91], H₂O₂/Titansilikalit in Acetonitril [92] oder auch VO(acac)₂/TBHP in CH₂Cl₂ [93]. Zu Synthese der Dihydropyranone **(+)-135a-c** und **(-)-135a-c** wurden die Furfurylalkohole **(-)-132a-c** bzw. **(+)-132a-c** bei Raumtemperatur mit einem Überschuss an *m*-CPBA in CH₂Cl₂ versetzt und 24 Stunden gerührt (Schema 33 e). Da bei dieser Reaktion große Mengen an *m*-Chlorbenzoesäure als Nebenprodukt entstehen, wurde das Reaktionsgemisch anschließend auf 0 °C abgekühlt und ein Teil der *m*-Chlorbenzoesäure, welche in CH₂Cl₂ schwer löslich ist, abfiltriert. Zusätzlich wurde eine wässrige Extraktion des Rohproduktes durchgeführt, um die noch verbliebene *m*-Chlorbenzoesäure vollständig zu entfernen. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurden die Dihydropyranone **(+)-135a-c** und **(-)-135a-c** in Ausbeuten von 43–72 % erhalten. Bei der ACHMATOWICZ-Umlagerung mit *m*-CPBA wird, wie im Schema 35 beschrieben, im ersten Schritt, ausgehend vom Furfurylalkohol **I**, zunächst durch Epoxidierung das Acetal **II** gebildet, welches anschließend unter den sauren Bedingungen wieder geöffnet wird, was zur Entstehung des Intermediates **III** führt. Nach Addition von Wasser kommt es zur Ringöffnung der Verbindung **IV**. Danach folgt der nucleophile Angriff der OH-Gruppe in **V** an das Kohlenstoffatom der Aldehydfunktion, der zur intramolekularen Cyclisierung



Schema 35. Vorgeschlagener Mechanismus der ACHMATOWICZ-Umlagerung mit *m*-CPBA.

und Bildung des Dihydropyranons **VI** führt [38]. Wie anhand des Mechanismus zu erkennen ist, bleibt bei der Umlagerung das zuvor durch die NOYORI-Reduktion eingeführte und im Schema 35 mit einem * gekennzeichnete Stereozentrum erhalten.

Die Hydropyranone **(+)-135a-c** und **(-)-135a-c** sollten schließlich durch eine basenvermittelte Ringkontraktion zu 4,5-Dihydroxycyclopentenonen umgewandelt werden. Aufgrund der bekannten Instabilität von Hydropyranonen mit einer freien Hydroxylgruppe unter den Bedingungen der Ringkontraktion war eine direkte Umsetzung der Verbindungen **(+)-135a-c** und **(-)-135a-c** jedoch nicht möglich [84a]. Deshalb wurden am Beispiel der Verbindung **(+)-135a** zunächst verschiedene Schutzgruppen, wie eine Trimethylsilyl- (Schema 36 a) [94], Trimethylsilylethoxymethyl- (Schema 36 b) [95] oder *tert*-Butylgruppe eingeführt (Schema 36 c) [96]. Die geschützten Hydropyranone **(+)-136**, **(+)-137** und **(+)-138a** wurden anschließend gemäß Schema 36 d unter den in der Literatur beschriebenen Standardbedingungen der basenvermittelten Ringkontraktion zur Reaktion gebracht [84a]. Bei diesen Umsetzungen mit NEt_3 in DMF bei einer Temperatur von 80 °C wurde im Falle der Hydropyranone **(+)-136** und **(+)-137** jedoch eine vollständige Zersetzung beobachtet. Nur für das

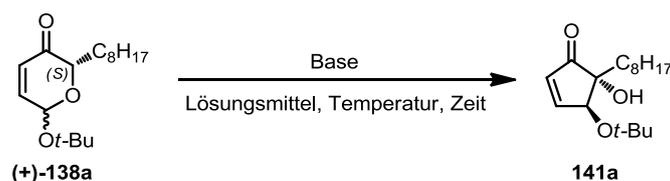


Schema 36. Einführung verschiedener Schutzgruppen und erste Versuche zur Ringkontraktion der Hydropyranone.
Reagenzien und Bedingungen: (a) NEt_3 (2.5 Äq.), TMSCl (1.8 Äq.), CH_2Cl_2 , 0 °C → RT, 24 h, 66 %. (b) DIPEA (1.2 Äq.), SEMCl (1.1 Äq.), CH_2Cl_2 , 0 °C → RT, 24 h, 39 %. (c) $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ (0.1 Äq.), Boc_2O (2.5 Äq.), CH_2Cl_2 , RT, 24 h, 66 %. (d) NEt_3 (5.0 Äq.), DMF, 80 °C.

tert-Butyl-geschützte Hydropyranon (**(+)-138a**) konnten Spuren des Cyclopentenons (**(+)-141a**) durch eine ¹H-NMR-spektroskopische Analyse des Rohproduktes detektiert werden. Diese Beobachtung legt die Vermutung nahe, dass die Alkylkette des Hydropyranons (**(+)-138a**) die Reaktivität der Verbindung für die Ringkontraktion senkt, da die Ausbeute bei der Ringkontraktion eines *tert*-Butyl-geschützten Hydropyranons ohne zusätzlichen Substituenten am Pyranongrundgerüst bei 76 % liegt [84a]. *Caddick et al.* konnten bereits zeigen, dass die Einführung von Methyl- oder Ethylsubstituenten zu einer Senkung der Ausbeute an Cyclopentenon von 76 auf 56 bzw. 37 % führt [84c].

Im weiteren Verlauf der Synthese sollte die Ausbeute bei der Synthese des Cyclopentenons **141a** ausgehend vom *tert*-Butyl-geschützten Hydropyranon (**(+)-138a**) durch Variation der Reaktionsbedingungen, wie Lösungsmittel, Base, Temperatur und Reaktionszeit gesteigert werden (Tabelle 4). Wie Untersuchungen von *Nunes et al.* gezeigt haben, läuft die Ringkontraktion im Allgemeinen in polaren Lösungsmitteln, vor allem in Alkoholen, deutlich schneller und in höheren Ausbeuten ab als in unpolaren und schwach polaren Lösungsmitteln [84b]. Des Weiteren führt auch die Verwendung starker Basen, wie beispielsweise Triethylamin (5 Äquivalente), Diisopropylamin (DIPEA, 5 Äquivalente) oder 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO, 0.15 Äquivalente) im Vergleich zu

Tabelle 4. Variation der Reaktionsbedingungen der Ringkontraktion des Hydropyranons (**(+)-138a**).



Eintrag	Lösungsmittel	Base (Äquivalente)	Temperatur	Zeit	Ausbeute
1	MeOH	NEt ₃ (5)	RT	5 d	Spuren ¹
2	CF ₃ CH ₂ OH	NEt ₃ (5)	RT	5 d	Spuren ¹
3	MeOH	DIPEA (5)	RT	5 d	Spuren ¹
4	CF ₃ CH ₂ OH	DIPEA (5)	RT	5 d	Spuren ¹
5	MeOH	DABCO (0.15)	RT	5 d	Spuren ¹
6	CF ₃ CH ₂ OH	DABCO (0.15)	RT	5 d	Spuren ¹
7	MeOH	NEt ₃ (5)	40 °C	65 h	13 % ²
8	CF ₃ CH ₂ OH	NEt ₃ (5)	40 °C	65 h	15 % ²
9	MeOH	DIPEA (5)	40 °C	65 h	2 % ²
10	CF ₃ CH ₂ OH	DIPEA (5)	40 °C	65 h	2 % ²
11	MeOH	DABCO (0.15)	40 °C	65 h	9 % ²
12	CF ₃ CH ₂ OH	DABCO (0.15)	40 °C	65 h	3 % ²
13	MeOH	NEt ₃ (5)	60 °C	43 h	17 % ²
14	CF ₃ CH ₂ OH	NEt ₃ (5)	60 °C	43 h	19 % ²
15	<i>t</i> -BuOH	NEt ₃ (5)	60 °C	43 h	7 % ²
16	MeOH	DIPEA (5)	60 °C	43 h	2 % ²
17	<i>t</i> -BuOH	DIPEA (5)	60 °C	43 h	--- ³
18	MeOH	DABCO (0.15)	60 °C	43 h	5 % ²
19	<i>t</i> -BuOH	DABCO (0.15)	60 °C	43 h	--- ³

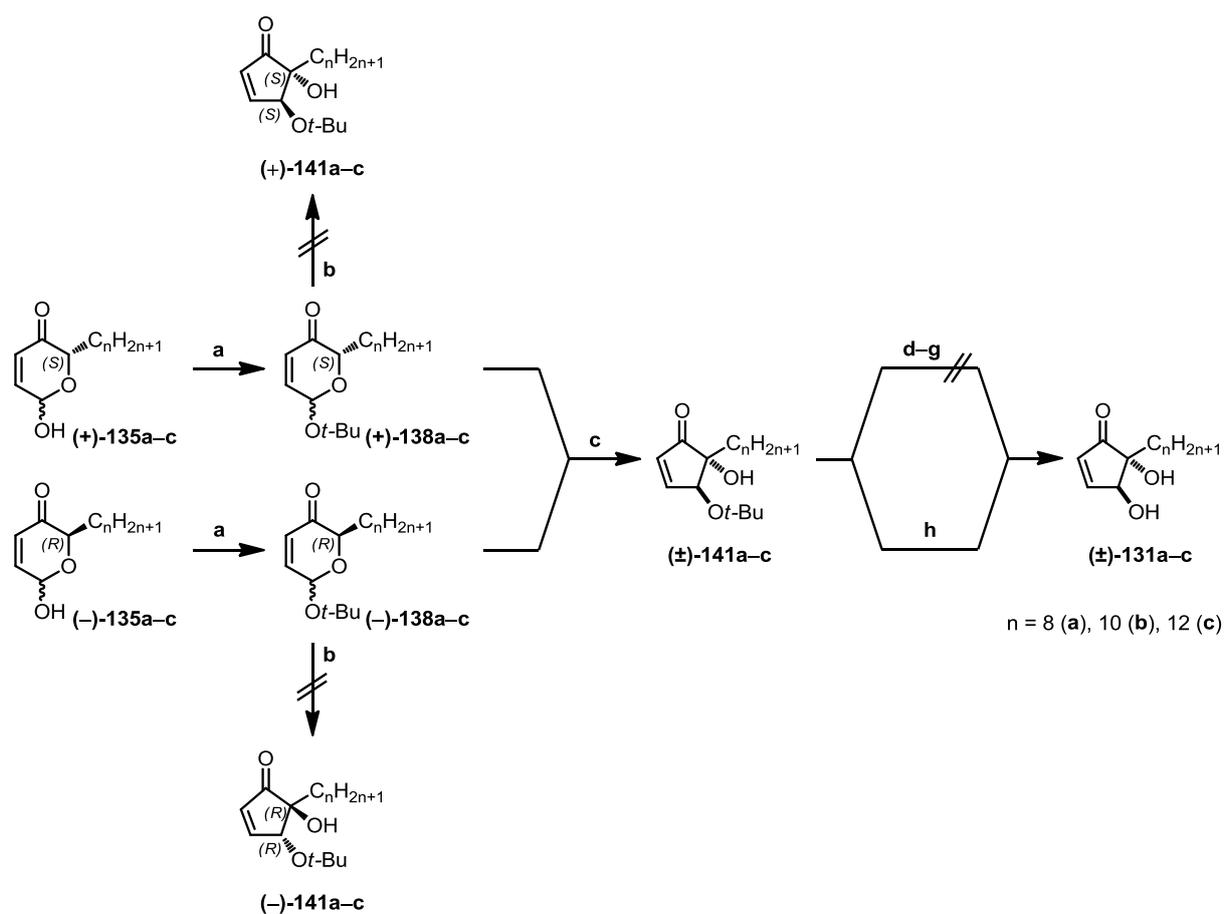
¹ Produktsuren wurden durch Dünnschichtchromatographie und ¹H-NMR spektroskopische Analyse des Rohproduktes detektiert

² Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes

³ kein Produkt entstanden

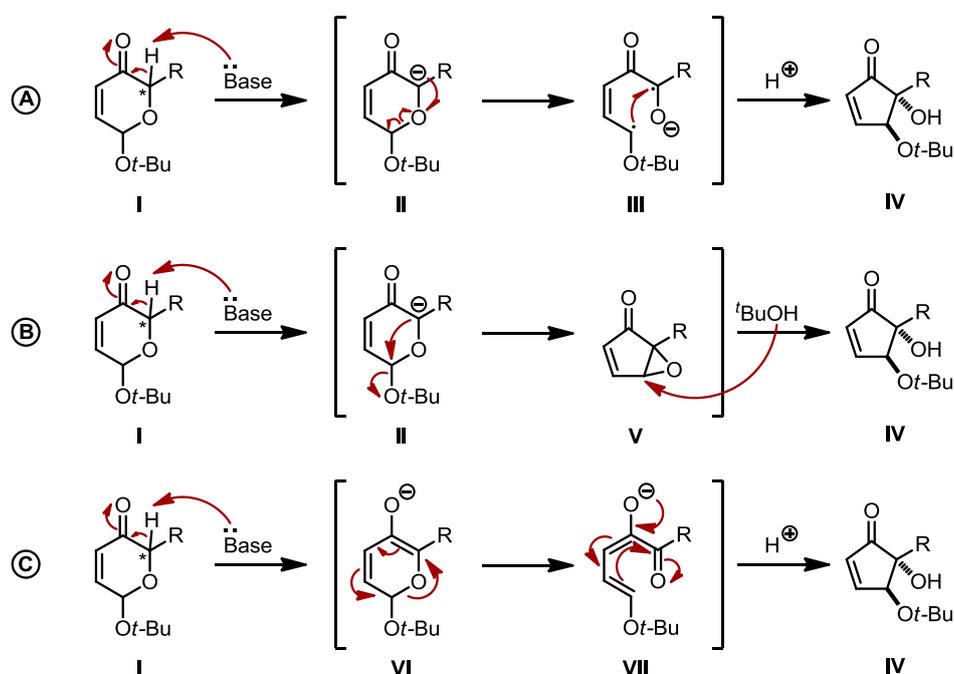
schwächeren Basen, wie Pyridin oder 2,6-Lutidin, zu einer Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit [84b]. Deshalb wurden im Rahmen der eigenen Untersuchungen zur Synthese des Cyclopentanons **141a** Methanol, Trifluorethanol sowie *tert*-Butanol als Lösungsmittel und die oben genannten Amine als Basen verwendet. Die Temperatur wurde zwischen Raumtemperatur und 60 °C variiert, da bei höheren Temperaturen eine deutliche Zersetzung zu beobachten war. Die Reaktionsverläufe wurden mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt. Bei allen Umsetzungen bei Raumtemperatur (Einträge 1–6) konnten selbst nach einer Reaktionszeit von fünf Tagen nur Spuren des Cyclopentanons **141a** detektiert werden. Die höchsten Ausbeuten an **141a** wurden bei Verwendung von Methanol und Trifluorethanol als Lösungsmittel, Triethylamin als Base und Temperaturen von 40 bzw. 60 °C erzielt (Einträge 7, 8, 13, 14). Dagegen wurde bei den Reaktionen in *tert*-Butanol kein Produkt (Einträge 17, 19) oder nur geringe Mengen an **141a** erhalten (Eintrag 15).

Im Folgenden wurden deshalb alle Hydroxyronone **(+)-135a–c** und **(–)-135a–c** zunächst als *tert*-Butylether geschützt (Schema 37 a) und anschließend unter den optimierten Reaktionsbedingungen der Ringkontraktion mit Triethylamin in Trifluorethanol bei einer Temperatur von 60 °C umgesetzt, um nach säulenchromatographischer Reinigung die



Schema 37. Synthese der Dihydroxycyclopentenone **(±)-131a–c**. *Reagenzien und Bedingungen:* (a) $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ (0.1 Äq.), Boc_2O (2.5 Äq.), CH_2Cl_2 , RT, 24 h, 33–69 %. (b) NEt_3 (5.0 Äq.), $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$, 60 °C, 20 h. (c) NEt_3 (5.0 Äq.), $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$, 60 °C, 20 h, 23–36 %. (d) H_3PO_4 (85 %-ig), Toluol, RT, 24 h [97]. (e) TBDMSOTf , CH_2Cl_2 , RT, 24 h [98]. (f) CeCl_3 , NaI, CH_3CN , RT, 24 h [96]. (g) ZnBr_2 , CH_2Cl_2 , RT, 24 h [99]. (h) TFA, 0 °C, 2 h, 51–63 % [100].

enantiomerenreinen Cyclopentenone **(-)-141a-c** und **(+)-141a-c** zu erhalten (Schema 37 **b**). Die Reaktionszeit wurde im Vergleich zum Eintrag 14 (Tabelle 4) jedoch auf 20 Stunden verkürzt, da bei längerer Reaktionsdauer kaum noch Produktbildung, dafür aber Zersetzungsreaktionen bei der DC-Kontrolle des Reaktionsverlaufes zu beobachten waren. Zwar führten die Umsetzungen zur Bildung von Cyclopentenonen in Ausbeuten von 23–36 %, die Messung der optischen Rotationen ergab jedoch, dass es sich dabei nicht wie erwartet um enantiomerenreine Verbindungen handelt, sondern um die Racemate **(±)-141a-c** (Schema 37 **c**). Die einheitliche Konfiguration des Stereozentrums, welches durch die NOYORI-Reduktion eingeführt wurde, blieb also nicht erhalten. Diese Tatsache kann über die möglichen Mechanismen der Ringkontraktion erklärt werden, welche in der Literatur diskutiert, aber noch nicht experimentell bewiesen und im Schema 38 dargestellt sind [84b,c]. Im ersten Fall (Schema 38 **A**) kommt es nach Abstraktion eines Protons unter Bildung des Intermediates **II** zu einer 1,2-WITTIG-Umlagerung über das Biradikal **III** und zur Entstehung des Cyclopentenons **IV**. Dagegen führt eine Cyclisierung des Intermediates **II** im zweiten Fall (Schema 38 **B**) zur Bildung des Epoxids **V**, welches durch eine nucleophile Ringöffnung zum Cyclopentenon **IV** weiterreagiert. Die Ringkontraktion könnte jedoch ebenso über eine electrocyclische Ringöffnung des Intermediates **VI** und anschließende Recyclisierung von **VII** ablaufen (Schema 38 **C**). Da die Anwesenheit eines Radikalfängers, wie beispielsweise TEMPO, keinen Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit hat und bei Durchführung der Reaktion in Methanol kein Methylether als Nebenprodukt entsteht, sind sowohl der Reaktionsverlauf über das Biradikal **III** als auch über das Epoxid **V** unwahrscheinlich [84c,d]. Die experimentellen Befunde deuten somit auf das Vorliegen des Mechanismus **C** hin. Bei

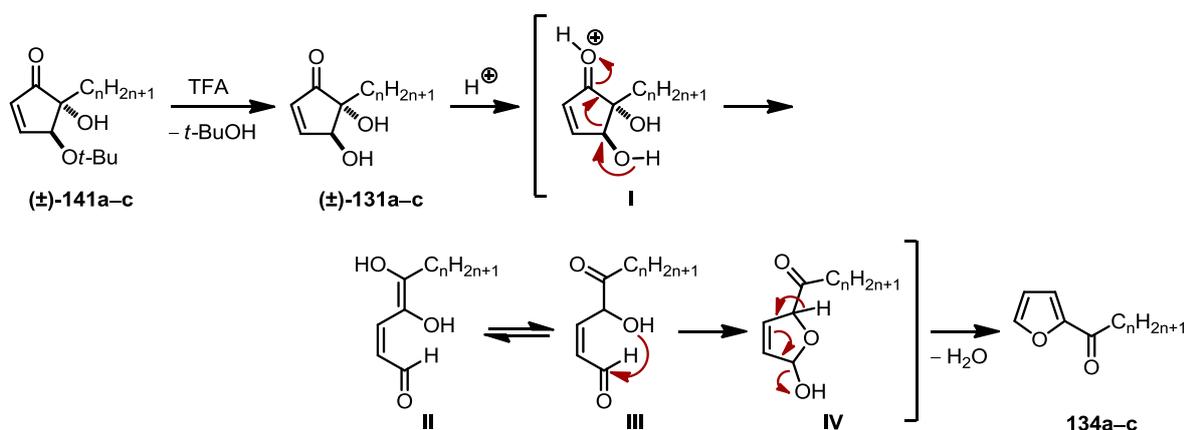


Schema 38. Mögliche Mechanismen der basenvermittelten Ringkontraktion von Dihydropyranonen.

allen drei vorgeschlagenen Mechanismen geht die stereochemische Information des im Schema 38 mit einem * gekennzeichnete Stereozentrums des Dihydropyranons **I** während der Reaktion verloren, was dazu führt, dass das Cyclopentenon **IV** in allen Fällen als Racemat anfällt.

Die basenvermittelte Ringkontraktion der Dihydropyranone verläuft somit zwar nicht enantioselektiv, aber diastereoselektiv. Es werden ausschließlich Cyclopentenone gebildet, in denen die *tert*-Butoxygruppe an C⁴-Position und die Hydroxylgruppe an C⁵-Position *trans* zueinander angeordnet sind, was sowohl durch Röntgeneinkristallstrukturanalyse, als auch durch quantenchemische Rechnungen belegt werden konnte [84b,c]. Die ³J_{H3-H4}-Kopplungskonstanten von 1.9 Hz und die ⁴J_{H2-H4}-Kopplungskonstanten von 1.7 Hz, welche für die synthetisierten Cyclopentenone (**±**)-**141a-c** gefunden wurden, belegen eine *trans*-Anordnung dieser Substituenten ebenfalls².

Im letzten Schritt der Synthesesequenz sollten die Cyclopentenone (**±**)-**141a-c** entschützt werden, um die 4,5-Dihydroxycyclopentenone (**±**)-**131a-c** zu erhalten. Da in der Literatur bisher keine Methoden zur Entfernung von *tert*-Butylgruppen am Cyclopentenongrundgerüst beschrieben sind, wurden zunächst gängige Protokolle zur Abspaltung der Schutzgruppe angewendet (Schema 37 **d-g**). In keinem Fall wurden jedoch die entschützten Cyclopentenone (**±**)-**131a-c** erhalten. Nur die Umsetzung der *tert*-Butyl-geschützten Cyclopentenone (**±**)-**141a-c** in reiner Trifluoressigsäure bei einer Temperatur von 0 °C führte zur Entstehung der Verbindungen (**±**)-**131a-c** in Ausbeuten von 51–63 %. Die Entfernung überschüssiger Trifluoressigsäure im Vakuum musste ebenfalls bei dieser Temperatur erfolgen, da eine Erwärmung des Reaktionsgemisches auf Raumtemperatur eine rasche Umlagerung der Cyclopentenone (**±**)-**141a-c** zu den Furfurylketonen **134a-c** zur Folge hatte. Eine solche Umlagerung eines 4,5-Dihydroxycyclopentenons unter sauren Bedingungen ist in der Literatur bereits bekannt und könnte im Sinne einer Retro-Aldol-Reaktion nach dem im Schema 39 gezeigten Mechanismus ablaufen [101]. Ausgehend von den geschützten Cyclopentenonen



Schema 39. Möglicher Mechanismus für die Umlagerung der Cyclopentenone (**±**)-**141a-c** zu den Furfurylketonen **134a-c** bei der Umsetzung mit Trifluoressigsäure.

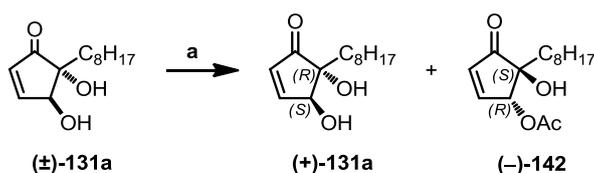
² Die $J_{\text{H-H}}$ -Kopplungskonstanten der Cyclopentenone liegen im Bereich der entsprechenden Kopplungen, welche für die Hygrophorone A und den Naturstoff Epipentenomycin (**123**), in denen die endocyclischen Hydroxylgruppen ebenfalls *trans* zueinander angeordnet sind, gefunden und im Kapitel 3.3 (Seite 31) genauer diskutiert wurden.

(±)-**141a-c** wird in Gegenwart von Trifluoressigsäure zunächst die *tert*-Butylgruppe abgespalten, wodurch es zur Entstehung der 4,5-Dihydroxycyclopentenone (±)-**131a-c** kommt. Diese reagieren unter den stark sauren Bedingungen sofort unter Protonierung des Carbonylsauerstoffatoms weiter zum Intermediat **I**, welches einer Retro-Aldol-Reaktion unter Ringöffnung unterliegt. Das Enol **II** steht im tautomeren Gleichgewicht mit dem Keton **III**, das in einer intramolekularen Cyclisierung durch den nucleophilen Angriff der Hydroxylgruppe an die Aldehydfunktion zum Dihydrofuran **IV** reagiert. Die Abspaltung von Wasser führt schließlich zur Bildung der Furfurylketone **134a-c**.

In der dargestellten Syntheseroute konnten die 4,5-Dihydroxycyclopentenone (±)-**131a-c** als Racemate in insgesamt acht Stufen und einer Gesamtausbeute von 1–3 % hergestellt werden. Da die Stereoinformation der Dihydropyranone (+)-**138a-c** bzw. (-)-**138a-c** bei der basenvermittelten Ringkontraktion im sechsten Schritt verloren geht, kann zur Synthese der Verbindungen (±)-**131a-c** sowohl auf die Oxidation der Furfurylalkohole (±)-**132a-c** (Schema 33 **b**, Seite 60) als auch die anschließende enantioselektive Reduktion der Furfurylketone **134a-c** (Schema 33 **c/d**, Seite 60) verzichtet werden. Damit könnte die Synthesesequenz prinzipiell auf fünf Stufen verkürzt und somit auch die Gesamtausbeute der Cyclopentenone (±)-**131a-c** gesteigert werden.

4.4 Enzymatische Enantiomerentrennung von racemischen 4,5-Dihydroxycyclopentenonen

Da eine enantioselektive Synthese von 4,5-Dihydroxycyclopentenonen auf dem im Kapitel 4.3 diskutierten Syntheseweg nicht möglich war, wurde am Beispiel des racemischen Cyclopentenons (±)-**131a** eine enzymatische Enantiomerentrennung durchgeführt, um zu untersuchen, ob ein Unterschied in der biologischen Aktivität der beiden Enantiomere besteht. Deshalb wurde eine Lösung von (±)-**131a** in Vinylacetat in Gegenwart der Lipase PS Amano zwei Tage bei 40 °C gerührt (Schema 40) [84b]. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes wurden das 4,5-Dihydroxycyclopentenon (+)-**131a** und das 4-Acetoxy-5-Hydroxycyclopentenon (-)-**142** erhalten. Die Enantiomerenreinheit beider Verbindungen wurde durch eine chirale HPLC belegt. In der Abbildung 38 sind beispielhaft die Chromatogramme des enantiomerenreinen Cyclopentenons (+)-**131a** und des zugehörigen Racemates (±)-**131a** gegenübergestellt. Da das Chromatogramm im Falle von (+)-**131a** nur einen Peak aufweist und somit nur ein Enantiomer detektierbar ist, kann ein Enantiomerenüberschuss > 99 % geschlussfolgert werden.



Schema 40. Enzymatische Isomerentrennung des Cyclopentenons (±)-**131a**. (a) Lipase (PS Amano), Vinylacetat, 40 °C, 2 Tage, 20 % (+)-**131a**, 48 % (-)-**142**, > 99 % ee.

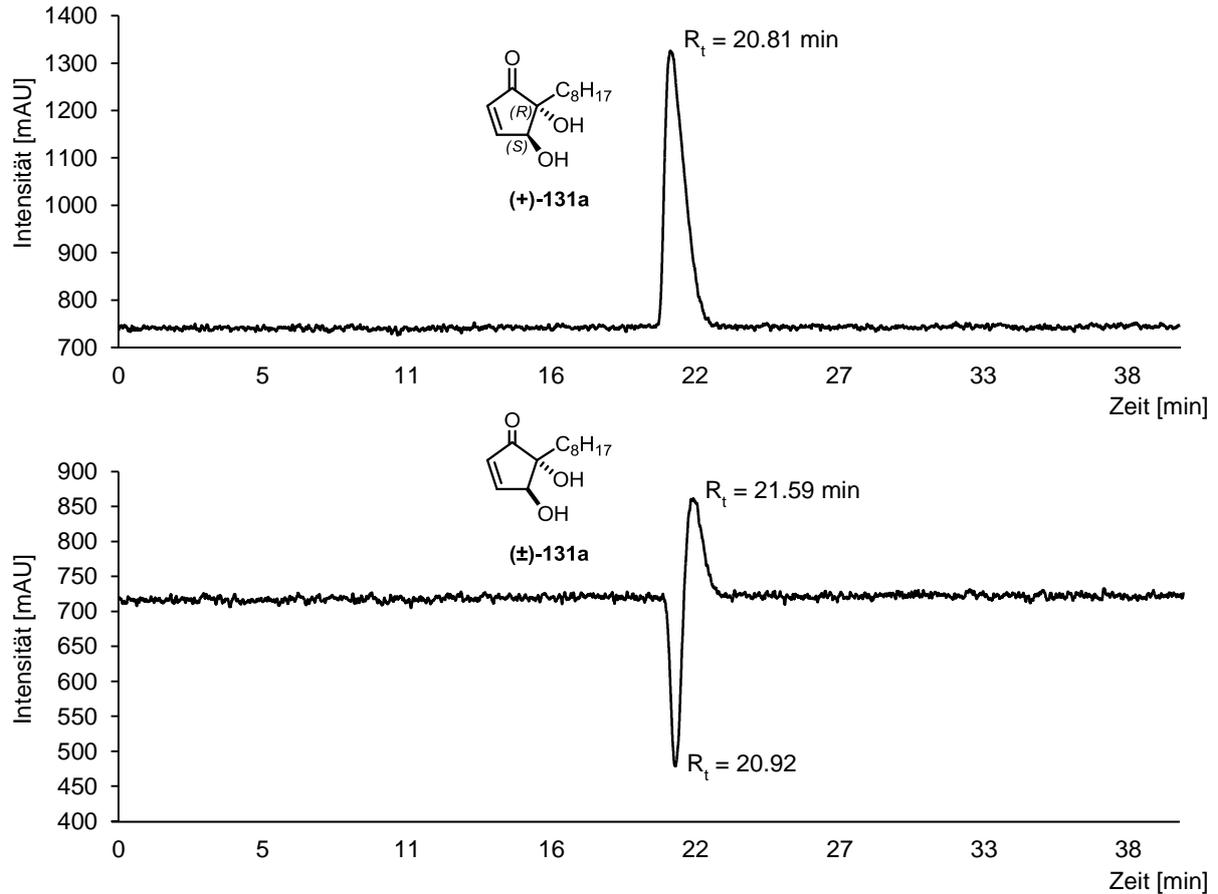


Abbildung 38. Vergleich der chiralen HPLC-Chromatogramme des Cyclopentenons **(+)-131a** und des Racemates **(±)-131a** (*n*-Hexan/*iso*-Propanol 9:10, 0.8 mL/min, 426 nm).

5 Biologische Evaluierung der synthetisierten Fettsäuren und Cyclopentenone

5.1 Einleitung – Phytopathogene und Bioassay

Ein Großteil der Verbindungen, deren Synthese in den Kapiteln 2 bis 4 beschrieben wurde, wurde auf ihre antifungale Aktivität gegen die Phytopathogene *Phytophthora infestans* (Oomycet), *Botrytis cinerea* (Ascomycet) und *Septoria tritici* (Ascomycet) getestet. Obwohl diese Testorganismen verschiedenen Organisationsstufen angehören (Oomyceten sind keine „echten“ Pilze, sondern näher mit den Algen verwandt), wird im Folgenden der Term antifungal auch auf *Phytophthora infestans* angewandt. Der Oomycet *Phytophthora infestans* ist der Erreger der Kraut- und Knollenfäule der Kartoffel sowie der Kraut- und Braunfäule der Tomate (Abbildung 39). Das Pathogen war für die bisher schlimmste Hungersnot in Irland in den Jahren 1845/1846 verantwortlich und stellt auch heute noch ein enormes ökologisches und ökonomisches Problem dar, da es aufgrund von Resistenzen vieler Stämme gegen häufig verwendete Pflanzenschutzmittel noch immer zu hohen Ernteverlusten in der Landwirtschaft kommt. Ein Befall von Pflanzen mit dem Pathogen führt im Falle der Kartoffel zur Ausbildung dunkelbrauner Flecken auf den Blättern sowie graublauer Flecken auf den Knollen und zu braunem Knollenfleisch. Bei Tomaten treten ähnliche Symptome auf: Die Krautfäule macht sich zunächst an den Blättern bemerkbar und führt dann zur Entstehung harter brauner Stellen an der Frucht, die tief ins Fruchtfleisch reichen. Befallene Knollen und Früchte sind ungenießbar und eine Infektion mit dem Pathogen führt häufig zu einer Epidemie im gesamten Bestand, verbunden mit einem Totalausfall der Ernte. [1,25,102]



Abbildung 39. *Phytophthora infestans* auf Kartoffel [103] und Tomate [104].



Abbildung 40. *Botrytis cinerea* auf Wein [106] und Erdbeere [107].

Der phytopathogene Pilz *Botrytis cinerea* ist der Auslöser des Grauschimmels, welcher mehr als 230 Pflanzenarten befällt. Dazu gehören wichtige Kulturpflanzen, wie beispielsweise Wein, Erdbeere (Abbildung 40) und Himbeere, aber auch Tomate, Gurke, Bohne und Hopfen. Befallene Pflanzen und Früchte sind mit einem grauen Pilzmyzel überzogen. Vor allem die Verbreitung der Sporen über die Luft führt zu einer raschen Ausbreitung des Pathogens und verursacht so hohe Schäden bei einer Vielzahl landwirtschaftlicher Erzeugnisse. Allein im Weinbau führt ein Befall mit *B. cinerea* jährlich schätzungsweise zu Verlusten von zwei Milliarden US\$. Werden unreife Weintrauben mit dem Pathogen befallen kommt es zur Rohfäule und die Trauben sind für die Weinherstellung nicht mehr verwendbar. Ein Befall vollständig ausgereifter Weintrauben kann bei

manchen Rebsorten jedoch auch zur sogenannten Edelfäule führen, welche die Weinqualität erheblich steigert. [102,105]

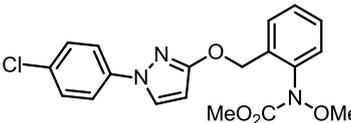
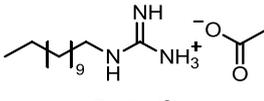
Die Septoria-Blattdürre, ausgelöst durch das Phytopathogen *Septoria tritici*, ist eine der bedeutendsten Krankheiten an Getreide, vor allem an Weizen (Abbildung 41). Betroffene Pflanzen weisen zunächst braune ovale Flecken auf den unteren Blättern auf, die sich später streifenförmig erweitern. Zwar bleiben die Ähren ohne Befall, der Ertrag infizierter Wirtspflanzen verringert sich jedoch stark, da das Absterben der Blätter zu einer Abnahme der Photosyntheseleistung führt. Wichtigste Sporenquelle für eine Erstinfektion stellen infizierte Ernterückstände („Getreidestoppeln“) dar. [102, 108]



Abbildung 41. *Septoria tritici* auf Weizen [109].

Zur Untersuchung der Aktivität der synthetisierten Verbindungen gegen die oben genannten Pflanzenpathogene wurde ein Mikrotiterplattenassay verwendet. Hierfür wurden die Reinsubstanzen zunächst in DMSO gelöst und anschließend Verdünnungsreihen mit sterilem deionisiertem Wasser in 96-Well-Mikrotiterplatten hergestellt. Nach Zugabe einer Sporensuspension des zu testenden Pathogens wurde die Absorption bei einer Wellenlänge von 405 nm gemessen. Im Anschluss wurden die Platten fünf bis sieben Tage bei einer Temperatur von 18 °C inkubiert und die Absorption erneut gemessen. Aus der Differenz der beiden Werte wurde die Inhibierung der Sporenkeimung berechnet. Zur Bestimmung der ED₅₀-Werte (effektive Dosis, bei der 50 % Wachstumsinhibierung eintritt) wurden die Wachstumsinhibierungen in Abhängigkeit vom Logarithmus der Konzentration der untersuchten Verbindungen aufgetragen und eine sigmoidale Kurve ermittelt. Verbindungen, die bei einer Konzentration von 42 µg/mL keine signifikante Wachstumsinhibierung zeigten, wurden als inaktiv gegen die Phytopathogene angesehen. Als positive Wachstumskontrolle der Pathogene wurden Lösungsmittelkontrollen mit DMSO und Wasser jeweils ohne Testsubstanz durchgeführt. Als Vergleichsreferenzen dienten bei allen Assays die kommerziell erhältlichen Fungizide Pyraclostrobin (**44**) und Dodin (**8**) (siehe Tabelle 5). Die Etablierung und Durchführung der Bioassays erfolgte durch A. Otto im Rahmen seiner Dissertation.

Tabelle 5. Bei den MTP-Assays verwendete Vergleichsreferenzen (ED₅₀-Werte in µg/mL).

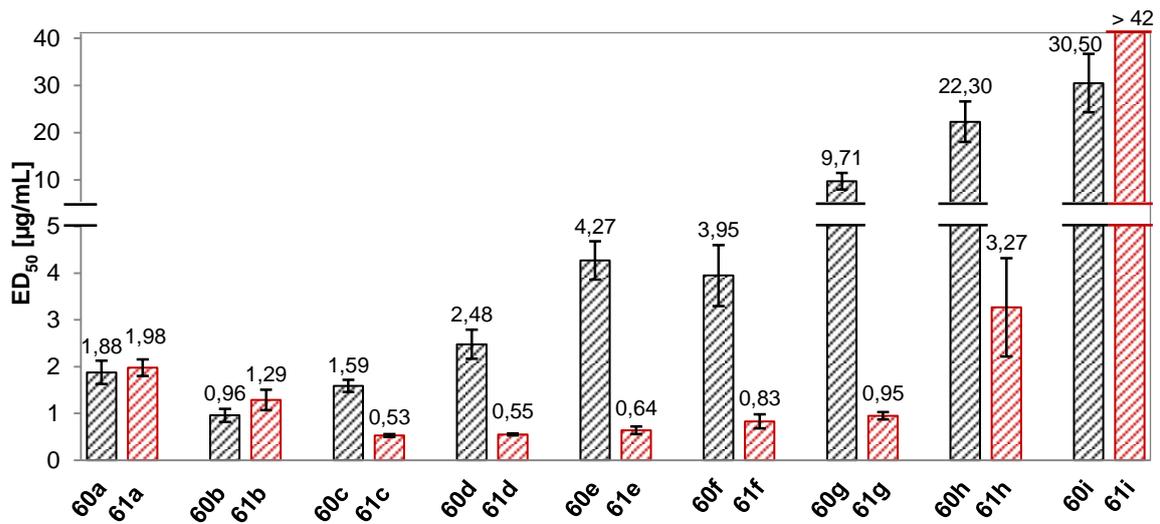
	 Pyraclostrobin (44)	 Dodin (8)
<i>Phytophthora infestans</i>	0,00680 ± 0,00095	12,6 ± 1,6
<i>Botrytis cinerea</i>	< 0,0021	2,70 ± 0,17
<i>Septoria tritici</i>	< 0,0021	0,81 ± 0,06

5.2 Antifungale Aktivität der γ -Oxocrotonatfettsäuren

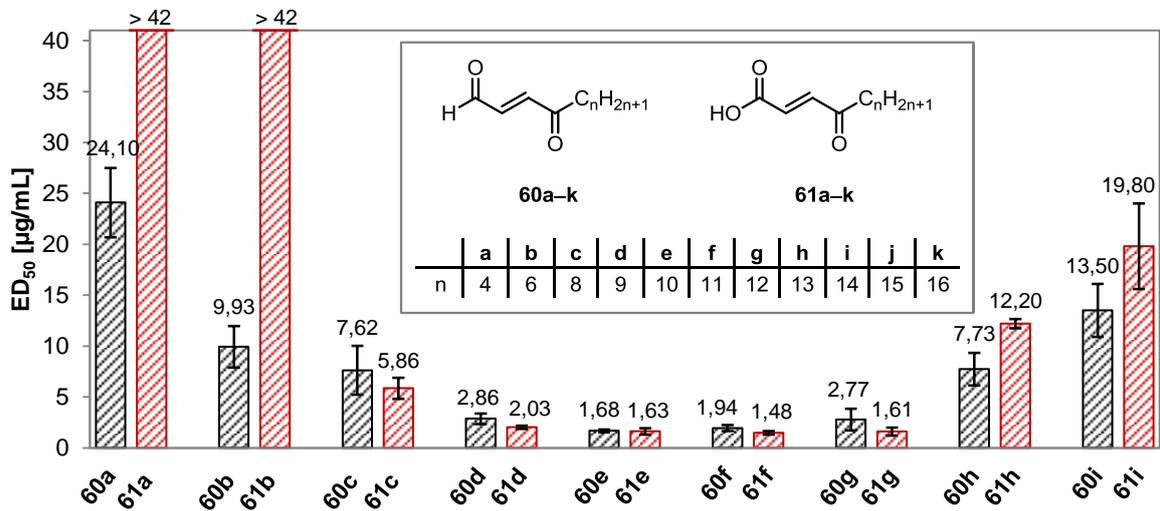
In der Abbildung 42 sind die Ergebnisse des MTP-Bioassays für die γ -Oxocrotonatfettsäuren **61a-i** sowie für die analogen Aldehyde **60a-i** gegenübergestellt. Daraus wird ersichtlich, dass ein Großteil der Verbindungen eine antifungale Aktivität gegen die Phytopathogene *Phytophthora infestans*, *Botrytis cinerea* und *Septoria tritici* aufweist, wobei die Aktivität für beide Substanzklassen eine starke Abhängigkeit von der Länge der *n*-Alkylseitenkette zeigt. Die höchste antifungale Aktivität wird im Allgemeinen bei mittleren Kettenlängen (C_8H_{17} bis $C_{12}H_{25}$, **60/61c-g**) erreicht, längere Ketten ($C_{13}H_{27}$ bzw. $C_{14}H_{29}$, **60/61h-i**) und kürzere Ketten (C_4H_9 bzw. C_6H_{13} , **60/61a-b**) führen zu einer Abnahme der Bioaktivität. Die Verbindungen **60/61j-k** mit den längsten Seitenketten ($C_{15}H_{31}$ bzw. $C_{16}H_{33}$) konnten aufgrund ihrer schlechten Löslichkeit nicht im MTP-Assay getestet werden. Gegen das Phytopathogen *P. infestans* besitzen die Säuren **61** deutlich höhere (**c-h**) oder identische Aktivitäten (**a/b**) im Vergleich zu den entsprechenden Aldehyden **60** gleicher Kettenlänge. Die höchsten Aktivitäten werden für die Fettsäuren **61c-g** beobachtet, die berechneten ED_{50} -Werte sind mit 0,53–0,95 $\mu\text{g/mL}$ innerhalb der Standardabweichungen identisch. Damit sind die γ -Oxocrotonatfettsäuren **61c-g** gegen *P. infestans* zwar deutlich aktiver als das kommerziell erhältliche Fungizid Dodin (**8**) (ED_{50} 12,6 $\mu\text{g/mL}$), aber verglichen mit dem ebenfalls kommerziell erhältlichen Fungizid Pyraclostrobin (**44**) (ED_{50} 0,0068 $\mu\text{g/mL}$) ist die Aktivität ca. um den Faktor 100 geringer. Die antifungalen Aktivitäten gegen das Pathogen *B. cinerea* liegen bis auf zwei Ausnahmen (**60/61a-b**) für die Fettsäuren **61** in der gleichen Größenordnung wie für die analogen Aldehyde **60** gleicher Kettenlänge. Die kurzkettigen Fettsäuren **61a/b** zeigen hier keine Aktivität. Die aktivsten Verbindungen sind die Aldehyde **60d-g** (ED_{50} 1,68–2,86 $\mu\text{g/mL}$) sowie die Fettsäuren **61d-g** (ED_{50} 1,48–2,03 $\mu\text{g/mL}$). Diese Verbindungen weisen somit zwar eine höhere antifungale Aktivität gegen *B. cinerea* auf als Dodin (**8**) (ED_{50} 2,7 $\mu\text{g/mL}$), aber dennoch deutlich geringere Aktivitäten als Pyraclostrobin (**44**) (ED_{50} < 0,0021 $\mu\text{g/mL}$). Gegen das Phytopathogen *S. tritici* sind sowohl die Aktivitäten der γ -Oxocrotonatfettsäuren **61a-i**, als auch der Aldehyde **60a-i** deutlich geringer als gegen *P. infestans* und *B. cinerea*. Die Substrate mit der höchsten Aktivität sind hier die Fettsäuren **61e-g** (ED_{50} 6,90–15,00 $\mu\text{g/mL}$) und die Aldehyde **60d-f** (ED_{50} 7,90–8,93 $\mu\text{g/mL}$). Alle Aktivitäten sind damit deutlich geringer als die der Vergleichsreferenzen (Dodin (**8**): ED_{50} 0,81 $\mu\text{g/mL}$; Pyraclostrobin (**44**): ED_{50} < 0,0021 $\mu\text{g/mL}$).

Um den Einfluss der endständigen Carboxygruppe auf die Bioaktivität der Substanzklasse der γ -Oxocrotonatfettsäuren zu untersuchen, wurden auch die Ester **62**, **63**, **65** und **66**, die Amide **64**, **67** und **68**, der Thioester **69** sowie die Nitrile **70a** bzw. **70b** und das Aldoxim **70c** im MTP-Bioassay auf ihre antifungale Wirkung untersucht. Die Ergebnisse sind für das Phytopathogen *Phytophthora infestans* in der Abbildung 43 zusammengefasst. Als Referenz ist die γ -Oxocrotonatfettsäure **61g** dargestellt. In der Abbildung ist erkennbar, dass nur die Ester **62**, **63**, **65** und **66** sowie der Thioester **69** eine antifungale Aktivität aufweisen, während die Amide **64**, **67** und **68** sowie die Nitrile **70a**

Phytophthora infestans



Botrytis cinerea



Septoria tritici

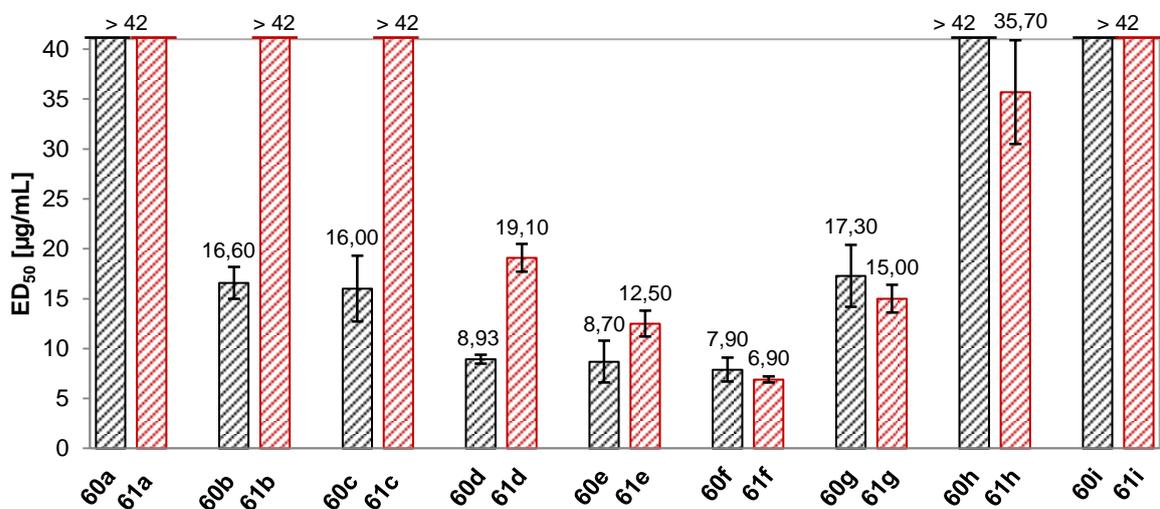


Abbildung 42. Antifungale Aktivität der Aldehyde 60a–i und der γ -Oxocrotonatfettsäuren 61a–i in Abhängigkeit von der Kettenlänge.

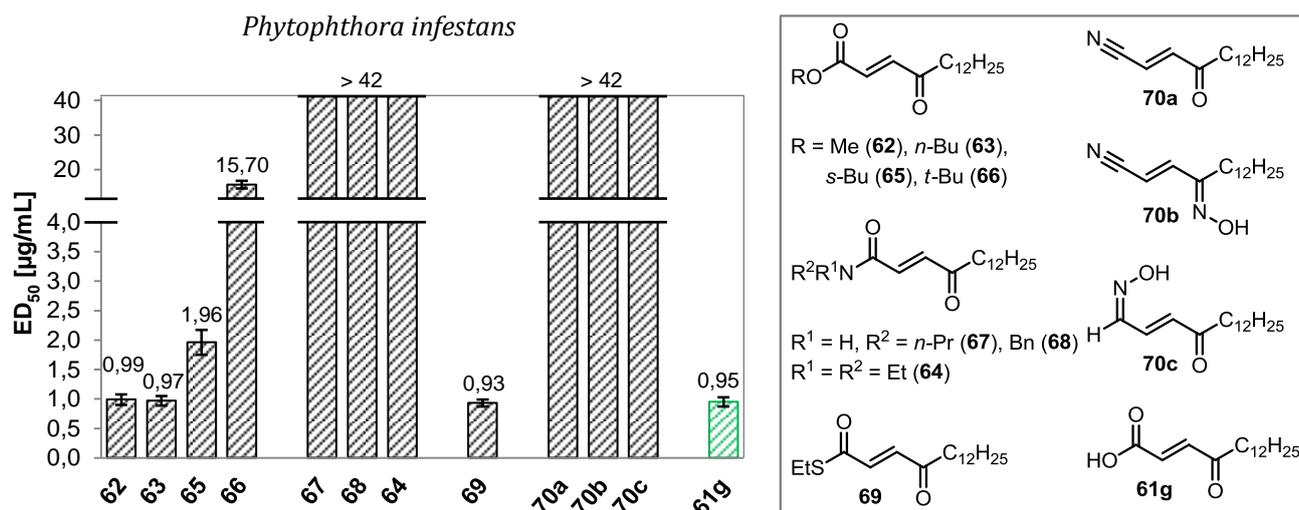


Abbildung 43. Aktivität der Ester **62**, **63**, **65** und **66**, der Amide **64**, **67** und **68**, des Thioesters **69** sowie der Nitrile **70a** bzw. **70b** und des Aldoxims **70c** gegen *Phytophthora infestans*.

bzw. **70b** und das Aldoxim **70c** keinerlei Aktivität gegen *P. infestans* zeigen. Die Aktivitäten des Methylesters **62** (ED₅₀ 0,99 µg/mL), des *n*-Butylesters **63** (ED₅₀ 0,97 µg/mL) sowie des Thioesters **69** (ED₅₀ 0,93 µg/mL) sind vergleichbar mit der der γ -Oxocrotonatfettsäure **61g** (ED₅₀ 0,95 µg/mL). Im Gegensatz dazu sind die entsprechenden Aktivitäten des *sec*-Butylesters **65** (ED₅₀ 1,96 µg/mL) sowie des *tert*-Butylesters **66** (ED₅₀ 15,70 µg/mL) signifikant geringer. Gegen das Pathogen *B. cinerea* besitzen nur der *tert*-Butylester **66** (ED₅₀ 25,80 µg/mL) und der Thioester **69** (ED₅₀ 28,00 µg/mL) moderate Bioaktivitäten, welche jedoch deutlich schlechter als die der γ -Oxocrotonatfettsäure **61g** (ED₅₀ 1,61 µg/mL) sind. Gegen *S. tritici* zeigt keine der Verbindungen eine antifungale Wirkung.

Die Ergebnisse dieser Bioassays legen die Vermutung nahe, dass die endständige Carboxygruppe essentiell für die Bioaktivität der γ -Oxocrotonatfettsäuren ist. Die Aktivität der Ester **62**, **63**, **65** und **66** gegen *P. infestans* sowie **66** gegen *B. cinerea* im Vergleich zu den Amiden **67**, **68**, **64**, die keinerlei Bioaktivität zeigen, könnte damit begründet werden, dass Carbonsäureester im Allgemeinen unter physiologischen Bedingungen leichter hydrolytisch zu den entsprechenden Säuren gespalten werden können als Carbonsäureamide. Die Bioaktivität der genannten Verbindungen könnte somit auf eine Abspaltung der Esterfunktion unter Rückbildung der endständigen Carboxygruppe zurückzuführen sein.

Des Weiteren wurde auch die Acryl-Einheit modifiziert, um den Einfluss dieses Strukturelements auf die antifungale Aktivität der γ -Oxocrotonatfettsäuren zu untersuchen. Hierfür wurden strukturell verwandte Fettsäuren mit einem niedrigeren Funktionalisierungsgrad (ohne Doppelbindung bzw. Ketogruppe) synthetisiert und ebenfalls auf ihre Wirkung gegen *P. infestans*, *B. cinerea* und *S. tritici* getestet. Die Ergebnisse sind in der Abbildung 44 zusammengefasst. Gegen *P. infestans* weisen die dibromierten Verbindungen **73a** (ED₅₀ 1,18 µg/mL) und **73b** (ED₅₀ 1,56 µg/mL) Aktivitäten auf, die in der gleichen Größenordnung wie die der γ -Oxocrotonatfettsäure **61g** (ED₅₀ 0,95 µg/mL)

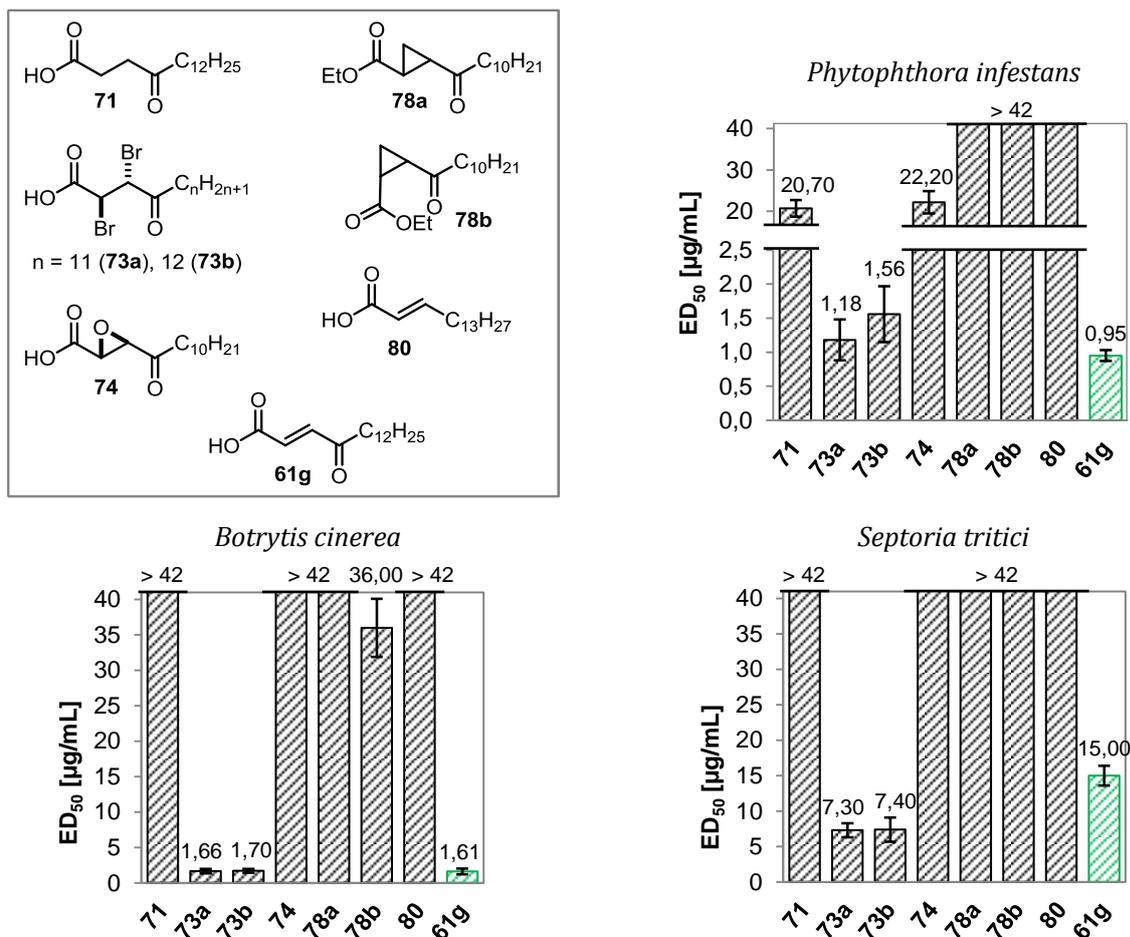


Abbildung 44. Überblick über die antifungale Aktivität der Fettsäuren mit niedrigem Funktionalisierungsgrad.

liegen. Außerdem zeigen auch das hydrierte Derivat **71** (ED_{50} 20,70 $\mu\text{g/mL}$) und das Epoxid **74** (ED_{50} 22,20 $\mu\text{g/mL}$) Bioaktivitäten, welche im Vergleich zu **61g** jedoch ca. um das Zwanzigfache geringer sind. Dagegen wird für die Cyclopropanderivate **78a/b** und für die Fettsäure **80**, die keine γ -Ketogruppe besitzt, keine Aktivität gegen *P. infestans* beobachtet. Die dibromierten Derivate **73a** und **73b** besitzen zudem auch antifungale Aktivitäten gegen die Phytopathogene *B. cinerea* (**73a**: ED_{50} 1,66 $\mu\text{g/mL}$, **73b**: ED_{50} 1,77 $\mu\text{g/mL}$) und *S. tritici* (**73a**: ED_{50} 7,30 $\mu\text{g/mL}$, **73b**: ED_{50} 7,40 $\mu\text{g/mL}$), welche vergleichbar mit der Aktivität der γ -Oxocrotonatfettsäure **61g** (*B. cinerea*: ED_{50} 1,61 $\mu\text{g/mL}$) oder sogar höher sind (*S. tritici*: ED_{50} 15,00 $\mu\text{g/mL}$). Eine sehr schwache Bioaktivität gegen *B. cinerea* wird auch für das Cyclopropanderivat **78b** gefunden (ED_{50} 36,00 $\mu\text{g/mL}$). Alle anderen Derivate zeigen keine antifungale Wirkung gegen *B. cinerea* und *S. tritici*. Die Modifizierung der Acryl-Struktureinheit in den γ -Oxocrotonatfettsäuren führte somit bis auf wenige Ausnahmen zu einer Abnahme der antifungalen Wirkung bis hin zu einem vollständigen Verlust der Bioaktivität, sodass auch dieses Strukturelement als essentiell für die biologische Aktivität der Verbindungsklasse betrachtet werden kann.

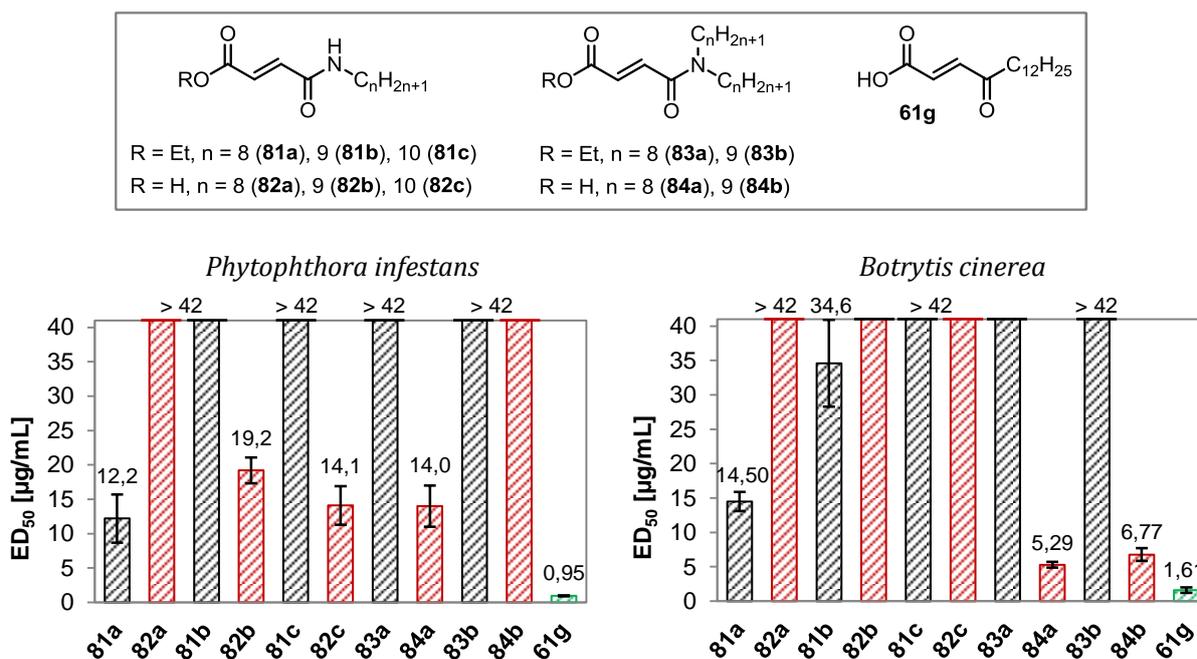


Abbildung 45. Aktivität der Fumarsäurederivate gegen *Phytophthora infestans* und *Botrytis cinerea*.

Auch die Fumarsäurederivate **81a–c** und **82a–c** mit einer linearen *n*-Alkylseitenkette sowie **83a/b** und **84a/b** mit zwei linearen Seitenketten wurden im MTP-Bioassay auf ihre antifungale Wirkung gegen *P. infestans*, *B. cinerea* und *S. tritici* untersucht. Gegen das Phytopathogen *S. tritici* zeigt jedoch keine dieser Verbindungen eine Aktivität. Des Weiteren sind auch die biologischen Aktivitäten gegen *P. infestans* und *B. cinerea* (siehe Abbildung 45) geringer als die der γ-Oxocrotonatfettsäuren. Gegen *P. infestans* weisen nur die Verbindungen **81a**, **82b/c** und **84a** moderate Aktivitäten auf, wobei die ermittelten ED₅₀-Werte mit 12,2–19,2 μg/mL deutlich größer sind als der entsprechende Wert, der für die γ-Oxocrotonatfettsäure **61g** (ED₅₀ 0,95 μg/mL) ermittelt wurde. Gegen *B. cinerea* besitzen vor allem die Fumarsäureamide **84a** (ED₅₀ 5,29 μg/mL) und **84b** (ED₅₀ 6,77 μg/mL) mit verzweigten Alkylseitenketten eine antifungale Aktivität, die jedoch ebenfalls deutlich geringer als die Aktivität der Verbindung **61g** (ED₅₀ 1,61 μg/mL) ist. Schwache Aktivitäten zeigen hier auch die Fumarsäurederivate **81a** (ED₅₀ 14,50 μg/mL) und **81b** (ED₅₀ 34,6 μg/mL).

Die fluorierte γ-Oxocrotonatfettsäure **89** und der fluorierte Aldehyd **88**, welche unter Anderem für Verimpfungsexperimente an *Hygrophorus*-Fruchtkörpern zur Aufklärung der Biosynthese der Hygrophorone synthetisiert wurden, wurden ebenfalls auf ihre antifungale Aktivität getestet und mit der Bioaktivität der entsprechenden nicht fluorierten Verbindungen **60g** und **61g** gleicher Kettenlänge verglichen. Die Ergebnisse sind in der Abbildung 46 dargestellt. Die beiden fluorierten Verbindungen **88** (ED₅₀ 0,34 μg/mL) und **89** (ED₅₀ 0,12 μg/mL) zeigen zwar eine deutlich bessere Aktivität gegen *P. infestans* als die nicht fluorierten Substrate **60g** (ED₅₀ 9,71 μg/mL) und **61g** (ED₅₀ 0,95 μg/mL), jedoch nicht gegen *B. cinerea* und *S. tritici*. Hier liegt die antifungale Wirkung der fluorierten Fettsäure **89** (*B. cinerea*: ED₅₀ 2,39 μg/mL; *S. tritici*: ED₅₀ 17,40 μg/mL) in der gleichen

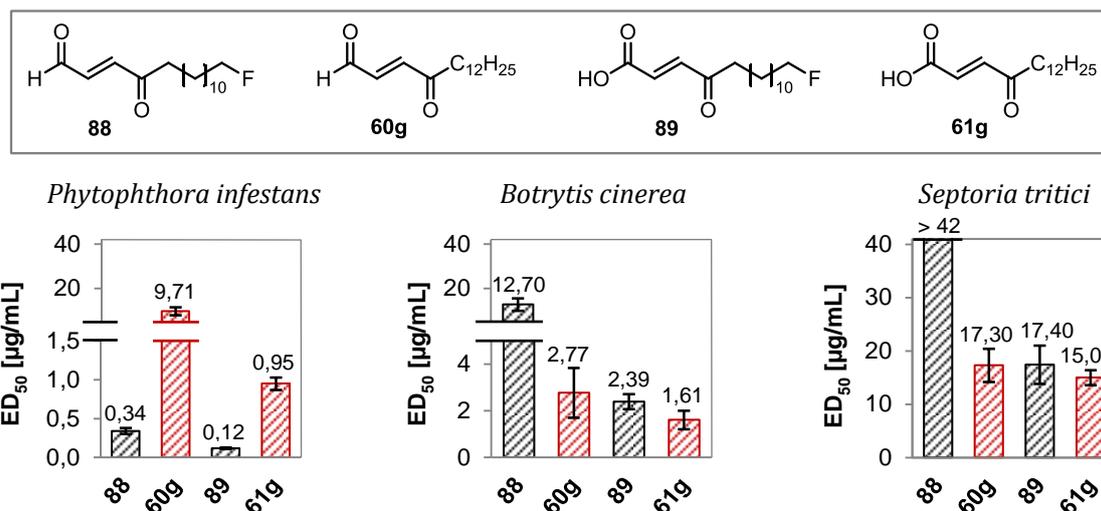


Abbildung 46. Antifungale Aktivität des fluorierten Aldehyds **88** und der fluorierten γ -Oxocrotonatfettsäure **89** im Vergleich zu den analogen nicht fluorierten Verbindungen **60g** und **61g**.

Größenordnung wie die der nicht fluorierten Fettsäure **61g** (*B. cinerea*: ED_{50} 1,61 $\mu\text{g/mL}$; *S. tritici*: ED_{50} 15,00 $\mu\text{g/mL}$), während der fluorierte Aldehyd **88** (ED_{50} 12,70 $\mu\text{g/mL}$) eine geringere Aktivität gegen *B. cinerea* als der nicht fluorierte Aldehyd **60g** (ED_{50} 1,61 $\mu\text{g/mL}$) besitzt und keine Aktivität gegen *S. tritici* aufweist.

Die Ergebnisse der Bioassays haben gezeigt, dass γ -Oxocrotonatfettsäuren mit einer Kettenlänge von C_8H_{17} bis $\text{C}_{12}\text{H}_{25}$ (**61c-g**) die beste antifungale Wirkung aufweisen, während längere und kürzere Ketten zu einer Abnahme der Bioaktivität führen. Durch Einführen eines Fluoratoms in die Seitenkette (Verbindung **89**) konnte die Aktivität gegen *Phytophthora infestans* gesteigert werden. Dagegen zeigen strukturell verwandte Fumarsäureamide (**81a-c**, **82a-c**, **83a/b**, **84a/b**), die im Unterschied zu den γ -Oxocrotonatfettsäuren *N*-Alkylseitenketten aufweisen, deutlich schlechtere antifungale Wirkungen. Weder durch Derivatisierung der endständigen Carboxygruppe, noch durch Modifizierung der Acryl-Struktureinheit der γ -Oxocrotonatfettsäuren, konnte die antifungale Aktivität dieser Verbindungsklasse signifikant erhöht werden. Stattdessen führte die Modifikation dieser Strukturelemente in einer Vielzahl der Fälle zu einer Verringerung oder sogar vollständigem Verlust der antifungalen Wirkung, was vermuten lässt, dass beide Strukturelemente als Pharmakophor fungieren und damit essentiell für die biologische Aktivität der Substanzklasse sind. Mit diesen Ergebnissen können jedoch keine Aussagen zum Wirkungsmechanismus getroffen werden.

5.3 Biologische Evaluierung der Hygrophorone

Die synthetisierten Hygrophorone wurden ebenfalls in den MTP-Assays auf ihre antifungalen Wirkungen gegen *Phytophthora infestans*, *Botrytis cinerea* und *Septoria tritici* untersucht. Die Ergebnisse sind in der Abbildung 47 zusammengefasst. Zum Vergleich sind auch die ED₅₀-Werte der γ -Oxocrotonatfettsäure **61g** dargestellt. Alle Hygrophorone besitzen Aktivitäten gegen alle drei Phytopathogene, wobei hier im Allgemeinen keine Unterschiede in der Aktivität der verschiedenen Enantiomere ((-)-**98**/**+98**, (-)-**112**/**+112**, **126**/**144** und **127**/**145**) erkennbar sind. Vergleicht man die jeweiligen Bioaktivitäten der Hygrophorone mit *cis*-ständigen endocyclischen Hydroxylgruppen ((-)-**98**/**+98**) mit denen der Hygrophorone mit *trans*-ständigen Hydroxylgruppen ((-)-**112**/**+112**), so findet man zwar gegen *P. infestans* geringfügig höhere Aktivitäten für die Hygrophorone (-)-**98** und **+98** ((-)-**98**: ED₅₀ 0,43 μ g/mL; **+98**: ED₅₀ 0,46 μ g/mL; (-)-**112**: ED₅₀ 0,81 μ g/mL; **+112**: ED₅₀ 1,12 μ g/mL), gegen *B. cinerea* ((-)-**98**: ED₅₀ 1,71 μ g/mL; **+98**: ED₅₀ 1,25 μ g/mL; (-)-**112**: ED₅₀ 1,45 μ g/mL; **+112**: ED₅₀ 1,45 μ g/mL) und *S. tritici* ((-)-**98**: ED₅₀ 1,61 μ g/mL; **+98**: ED₅₀ 1,99 μ g/mL; (-)-**112**: ED₅₀ 2,30 μ g/mL; **+112**: ED₅₀ 2,02 μ g/mL) sind die entsprechenden Aktivitäten jedoch innerhalb der Standardabweichungen gleich.

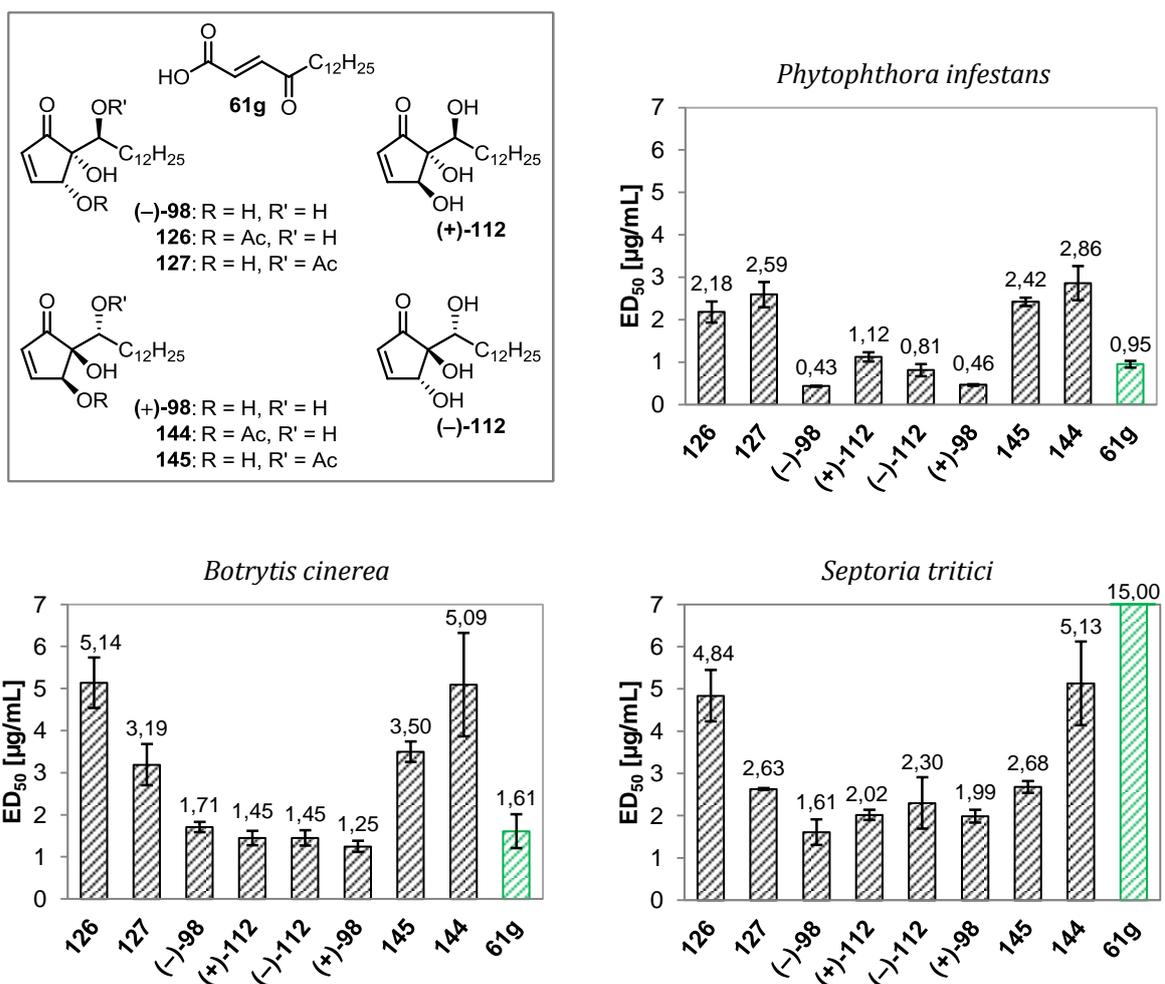


Abbildung 47. Biologische Aktivitäten aller synthetisierten Hygrophorone im Vergleich mit der γ -Oxocrotonatfettsäure **61g**.

Die antifungalen Wirkungen der acetylierten Hygrophoronderivate **126/127** und **144/145** sind in allen Fällen schwächer als die Aktivitäten der trihydroxylierten Hygrophorone **(-)-98** und **(+)-98**. Während die Bioaktivitäten der in 4-Position acetylierten Derivate **126** (ED₅₀ 2,18 µg/mL) und **144** (ED₅₀ 2,86 µg/mL) gegen *P. infestans* identisch mit denen der in 6-Position acetylierten Derivate **127** (ED₅₀ 2,59 µg/mL) und **145** (ED₅₀ 2,42 µg/mL) sind, weisen die 6-Acetoxy-Hygrophorone **127** (*B. cinerea*: ED₅₀ 3,19 µg/mL; *S. tritici*: ED₅₀ 2,63 µg/mL) und **145** (*B. cinerea*: ED₅₀ 3,50 µg/mL; *S. tritici*: ED₅₀ 2,68 µg/mL) gegen *B. cinerea* und *S. tritici* geringfügig höhere Aktivitäten als die 4-Acetoxy-Hygrophorone **126** (*B. cinerea*: ED₅₀ 5,14 µg/mL; *S. tritici*: ED₅₀ 4,84 µg/mL) und **144** (*B. cinerea*: ED₅₀ 5,09 µg/mL; *S. tritici*: ED₅₀ 5,13 µg/mL) auf.

Ein Vergleich der berechneten ED₅₀-Werte der Hygrophorone mit denen der γ -Oxocrotonatfettsäure **61g** zeigt, dass die antifungalen Aktivitäten der Hygrophorone **(-)-98**, **(+)-98**, **(-)-112** und **(+)-112** gegen *P. infestans* (ED₅₀ 0,43–1,12 µg/mL) und *B. cinerea* (ED₅₀ 1,25–1,71 µg/mL) in der gleichen Größenordnung wie die der Fettsäure **61g** (*P. infestans*: ED₅₀ 0,95 µg/mL; *B. cinerea*: ED₅₀ 1,61 µg/mL) liegen. Dagegen ist die Bioaktivität der genannten Hygrophoronderivate gegen *S. tritici* (ED₅₀ 1,61–2,30 µg/mL) jedoch deutlich höher als die der Fettsäure **61g** (ED₅₀ 15,00 µg/mL). Dennoch sind die Aktivitäten der Hygrophorone gegen *S. tritici* geringer als die Aktivitäten der kommerziell erhältlichen Fungizide Dodin (**8**) (ED₅₀ 0,81 µg/mL) und Pyraclostrobin (**44**) (ED₅₀ < 0,0021 µg/mL).

Die Ergebnisse der MTP-Bioassays haben gezeigt, dass die absolute Konfiguration der Hygrophorone keinen maßgeblichen Einfluss auf die antifungale Wirkung der Hygrophorone hat, da sowohl die Aktivitäten von enantiomeren Hygrophoronderivaten, als auch die Aktivitäten von diastereomeren Hygrophoronen mit *cis*- bzw. *trans*-ständigen endocyclischen Hydroxylgruppen im annähernd gleichen Konzentrationsbereich liegen. Die Acetylierung von Hydroxylgruppen am Hygrophorongrundgerüst führt im Allgemeinen zu einer Verringerung der Bioaktivität. Im Vergleich zu den γ -Oxocrotonatfettsäuren weisen die Hygrophorone ähnliche Aktivitäten gegen die Phytopathogene *P. infestans* und *B. cinerea*, aber deutlich bessere antifungale Eigenschaften gegen *S. tritici* auf und können somit als Breitbandfungizide betrachtet werden.

5.4 Antifungale Aktivität der 4-Hydroxy- und 4,5-Dihydroxycyclopentenone sowie der Dihydropyranone

Auch die strukturell sehr eng mit den Hygrophoronen verwandten 4-Hydroxy- und 4,5-Dihydroxycyclopentenone und deren Derivate wurden auf ihre antifungale Aktivität getestet. Die Ergebnisse der Bioassays sind in der Abbildung 48 den entsprechenden Bioaktivitäten des Hygrophorons **(+)-98** und der γ -Oxocrotonatfettsäure **61g** gegenübergestellt. Ähnlich wie bei den γ -Oxocrotonatfettsäuren **61a-i** ist auch bei den 4-Hydroxycyclopentenonen **(±)-130a-c** und den 4,5-Dihydroxycyclopentenonen **(±)-131a-c** eine Abhängigkeit der Aktivität von der Kettenlänge der *n*-Alkylseitenkette

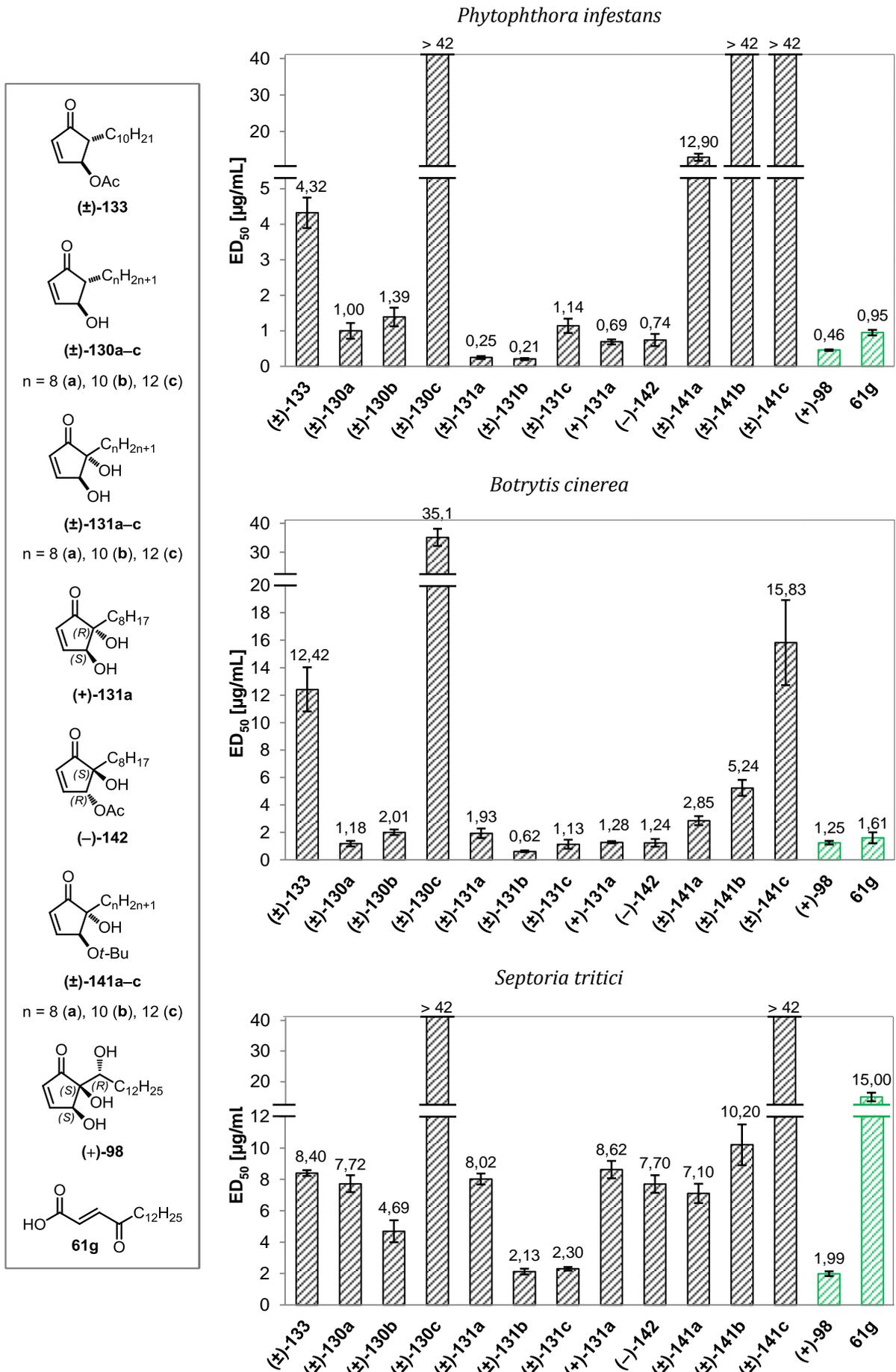


Abbildung 48. Übersicht der antifungalen Aktivitäten der 4-Hydroxy- und 4,5-Dihydroxycyclopentenone.

zu beobachten. Während die antifungalen Wirkungen der 4-Hydroxycyclopentenone (**±**)-**130a/b** gegen *P. infestans* ((**±**)-**130a**: ED₅₀ 1,00 µg/mL; (**±**)-**130b**: ED₅₀ 1,39 µg/mL) zwar innerhalb der Standardabweichungen identisch sind, weist (**±**)-**130a** (ED₅₀ 1,18 µg/mL) mit einer C₈H₁₇-Alkylseitenkette eine geringfügig höhere Aktivität gegen *B. cinerea* auf als (**±**)-**130b** (ED₅₀ 2,01 µg/mL) mit einer C₁₀H₂₁-Alkylkette, während (**±**)-**130b** (ED₅₀ 4,69 µg/mL) wiederum aktiver gegen *S. tritici* ist als (**±**)-**130a** (ED₅₀ 7,72 µg/mL). Das 4-Hydroxycyclopentenon (**±**)-**130c**, welches die längste Alkylkette (C₁₂H₂₅) besitzt, zeigt hingegen überhaupt keine Aktivität gegen die Phytopathogene *P. infestans* und *S. tritici* und nur eine sehr schwache Aktivität gegen *B. cinerea* (ED₅₀ 35,1 µg/mL). Im Falle der 4,5-Dihydroxycyclopentenone (**±**)-**131a-c** sind die antifungalen Wirkungen der Verbindungen (**±**)-**131a** (ED₅₀ 0,25 µg/mL) und (**±**)-**131b** (ED₅₀ 0,21 µg/mL) gegen *P. infestans* besser als die der Verbindung (**±**)-**131c** (ED₅₀ 1,14 µg/mL), während gegen *S. tritici* (**±**)-**131b** (ED₅₀ 2,13 µg/mL) und (**±**)-**131c** (ED₅₀ 2,30 µg/mL) höhere Aktivitäten als (**±**)-**131a** (ED₅₀ 8,02 µg/mL) zeigen. Gegen *B. cinerea* wird die beste Aktivität bei einer Kettenlänge von C₁₀H₂₁ ((**±**)-**131b**) erreicht, längere (C₁₂H₂₅, (**±**)-**131c**) und kürzere Ketten (C₈H₁₇, (**±**)-**131a**) führen zu einer Abnahme der Aktivität ((**±**)-**131a**: ED₅₀ 1,93 µg/mL; (**±**)-**131b**: ED₅₀ 0,62 µg/mL; (**±**)-**131c**: ED₅₀ 1,13 µg/mL).

Vergleicht man die Bioaktivität des enantiomerenreinen Cyclopentenons (**+**)-**131a** (*P. infestans*: ED₅₀ 0,69 µg/mL; *B. cinerea*: ED₅₀ 1,28 µg/mL; *S. tritici*: ED₅₀ 8,62 µg/mL) mit der des Racemates (**±**)-**131a** (*P. infestans*: ED₅₀ 0,25 µg/mL; *B. cinerea*: ED₅₀ 1,93 µg/mL; *S. tritici*: ED₅₀ 8,02 µg/mL), so sind hier nur sehr geringe Unterschiede erkennbar. Daraus kann geschlossen werden, dass die absolute Konfiguration der Cyclopentenone **131** genau wie bei den Hygrophoronen keinen Einfluss auf die antifungalen Wirkungen der Substanzklasse hat.

Sowohl das acetylierte Derivat (**±**)-**133** als auch die *tert*-Butylether (**±**)-**141a-c** besitzen gegen alle drei Phytopathogene deutlich schwächere antifungale Eigenschaften als die entsprechenden Hydroxycyclopentenone (**±**)-**130b** bzw. (**±**)-**131a-c**. Dabei ist auch für (**±**)-**141a-c** eine Abhängigkeit der Bioaktivität von der Länge der Alkylseitenkette erkennbar, wobei hier eine Zunahme der Kettenlänge zu einer Abnahme der Aktivität führt.

Ein Vergleich der ED₅₀-Werte der Cyclopentenone (**±**)-**130a-c** und (**±**)-**131a-c** mit den entsprechenden Werten, die für das Hygrophoron (**+**)-**98** (*P. infestans*: ED₅₀ 0,46 µg/mL; *B. cinerea*: ED₅₀ 1,25 µg/mL; *S. tritici*: ED₅₀ 1,99 µg/mL) ermittelt wurden, zeigt, dass die antifungalen Aktivitäten der 4-Hydroxycyclopentenone (**±**)-**130a/b** gegen *P. infestans* (ED₅₀ 1,00–1,39 µg/mL) und *B. cinerea* (ED₅₀ 1,18–2,01 µg/mL) sowie der 4,5-Dihydroxycyclopentenone (**±**)-**131a-c** gegen alle drei Phytopathogene (*P. infestans*: ED₅₀ 0,21–1,14 µg/mL; *B. cinerea*: ED₅₀ 0,62–1,93 µg/mL; *S. tritici*: ED₅₀ 2,13–8,02 µg/mL) in der gleichen Größenordnung liegen. Verglichen mit der γ -Oxocrotonatfettsäure **61g** (*P. infestans*: ED₅₀ 0,95 µg/mL; *B. cinerea*: ED₅₀ 1,61 µg/mL; *S. tritici*: ED₅₀ 15,00 µg/mL) besitzen die Cyclopentenone (**±**)-**130a/b** und (**±**)-**131a-c**, genau wie die Hygrophorone, vergleichbare antifungale Eigenschaften gegen *P. infestans* und *B. cinerea*, während die Aktivität gegen *S. tritici* jedoch deutlich besser ist.

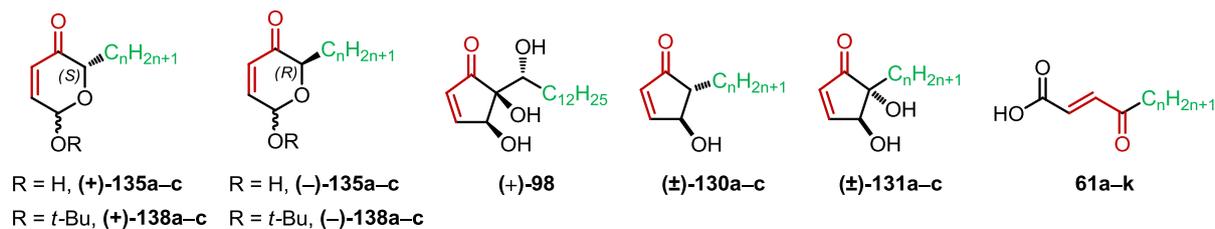


Abbildung 49. α,β -ungesättigte Carbonyleinheit und n -Alkylseitenkette als gemeinsame Strukturmerkmale der Dihydropyranone **135** und **138**, der Hygrophorone, der 4-Hydroxy- bzw. 4,5-Dihydroxycyclopentenone $(\pm)\text{-130a-c}$ bzw. $(\pm)\text{-131a-c}$ und der γ -Oxocrotonatfettsäuren **61a-k**.

Da die Dihydropyranone **135** und **138**, die als Zwischenprodukte bei der Synthese der Cyclopentenone $(\pm)\text{-131a-c}$ erhalten wurden, sowohl die α,β -ungesättigte Carbonyleinheit als auch die n -Alkylseitenkette als gemeinsames Strukturelement mit den Hygrophoronen, den 4-Hydroxy- bzw. 4,5-Dihydroxycyclopentenonen $(\pm)\text{-130a-c}$ bzw. $(\pm)\text{-131a-c}$ und den γ -Oxocrotonatfettsäuren **61a-k** aufweisen (Abbildung 49), wurden auch diese Verbindungen auf ihre antifungalen Eigenschaften untersucht. Die Ergebnisse der Bioassays sind in der Abbildung 50 zusammengefasst. Zum Vergleich sind auch hier die Aktivitäten des Hygrophorons **(+)-98** und der Fettsäure **61g** mit dargestellt. Aus der Abbildung wird ersichtlich, dass die Dihydropyranone **(+)-135a-c** sowie **(-)-135a-c** im Allgemeinen deutlich schlechtere Bioaktivitäten aufweisen als die eben diskutierten Cyclopentenone. Lediglich gegen *P. infestans* werden für die Derivate **(+)-135a/b** bzw. **(-)-135a/b** (ED_{50} 0,39–1,04 $\mu\text{g/mL}$) Aktivitäten beobachtet, welche vergleichbar mit den 4,5-Dihydroxycyclopentenonen $(\pm)\text{-131a-c}$ (ED_{50} 0,21–1,14 $\mu\text{g/mL}$), dem Hygrophoron **(+)-98** (ED_{50} 0,46 $\mu\text{g/mL}$) und der Fettsäure **61g** (ED_{50} 0,95 $\mu\text{g/mL}$) sind. Die längerkettigen Dihydropyranone **(+)-135c** (ED_{50} 5,45 $\mu\text{g/mL}$) und **(-)-135c** (ED_{50} 4,88 $\mu\text{g/mL}$) zeigen hier schwächere Aktivitäten. Gegen *B. cinerea* besitzen nur die Verbindungen **(+)-135a/b** bzw. **(-)-135a/b** (ED_{50} 3,92–5,99 $\mu\text{g/mL}$) antifungale Eigenschaften, welche jedoch schlechter als die der 4,5-Dihydroxycyclopentenone $(\pm)\text{-131a-c}$ (ED_{50} 0,62–1,93 $\mu\text{g/mL}$), des Hygrophorons **(+)-98** (ED_{50} 1,25 $\mu\text{g/mL}$) und der Fettsäure **61g** (ED_{50} 1,61 $\mu\text{g/mL}$) sind. Gegen *S. tritici* sind die Aktivitäten der Pyranone **(+)-135a/b** und **(-)-135a/b** (ED_{50} 5,69–6,47 $\mu\text{g/mL}$) zwar höher als die der γ -Oxocrotonatfettsäure **61g** (ED_{50} 15,00 $\mu\text{g/mL}$), aber dennoch niedriger als die der 4,5-Dihydroxycyclopentenone $(\pm)\text{-131a-c}$ (ED_{50} 2,13–8,02 $\mu\text{g/mL}$) und des Hygrophorons **(+)-98** (ED_{50} 1,99 $\mu\text{g/mL}$).

Die *tert*-Butylether **(+)-138a-c** sowie **(-)-138a-c** zeigen gegen alle drei Phytopathogene schlechtere antifungalen Wirkungen als die hydroxylierten Pyranone **(+)-135a-c** und **(-)-135a-c**. Hier werden nur für die Derivate **(+)-138a** und **(-)-138a** moderate Aktivitäten gegen *P. infestans* (**(+)-138a**: ED_{50} 4,42 $\mu\text{g/mL}$; **(-)-138a**: ED_{50} 6,19 $\mu\text{g/mL}$) und *B. cinerea* (**(+)-138a**: ED_{50} 23,70 $\mu\text{g/mL}$; **(-)-138a**: ED_{50} 23,60 $\mu\text{g/mL}$) beobachtet.

Die Konfiguration des Kohlenstoffatoms C^6 , an dem sich der Alkylsubstituent befindet, hat keinen

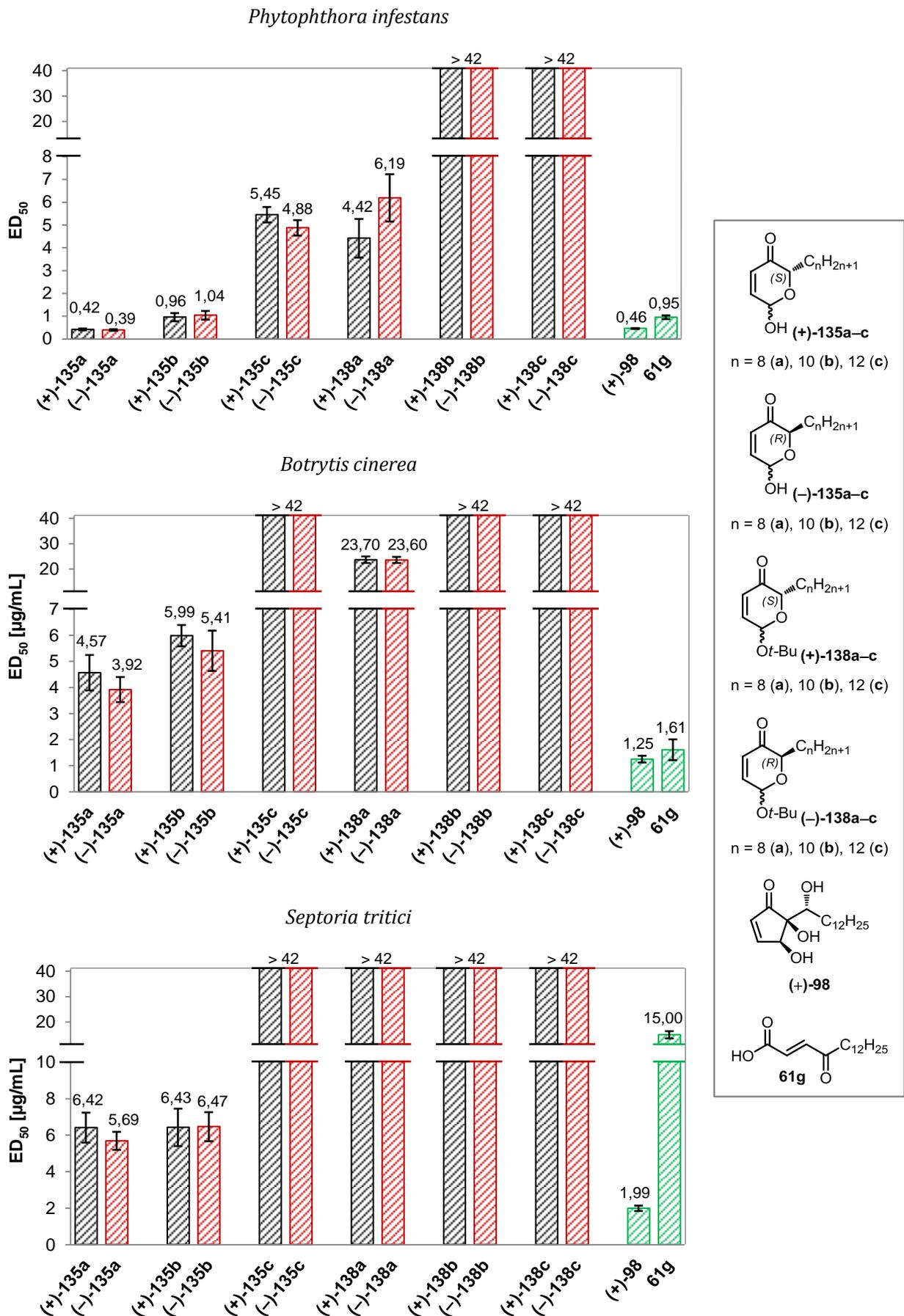


Abbildung 50. Antifungale Aktivität der Dihydropyranone.

Einfluss auf die Bioaktivität der Dihydropyranone, da weder für die Enantiomere **(+)-135a-c** und **(-)-135a-c**, noch für die enantiomeren *tert*-Butylether **(+)-138a-c** und **(-)-138a-c** signifikante Unterschiede der berechneten ED₅₀-Werte vorliegen.

Wie aus den Ergebnissen der Bioassays erkennbar ist, besitzen die 4-Hydroxycyclopentenone **(±)-130a-c** und die 4,5-Dihydroxycyclopentenone **(±)-131a-c** im Vergleich zu den γ -Oxocrotonatfettsäuren **61a-k** vergleichbare Aktivitäten gegen *P. infestans* und *B. cinerea*, aber eine deutlich bessere antifungale Wirkung gegen *S. tritici*. Außerdem liegen die antifungalen Aktivitäten der Cyclopentenone **(±)-130a-c** und **(±)-131a-c** im Allgemeinen in der gleichen Größenordnung wie die der Hygrophorone. Da die Synthese der 4-Hydroxycyclopentenone **(±)-130a-c** deutlich kürzer und vor allem in größeren Maßstäben durchführbar ist als die der Hygrophorone, eignen sich diese Verbindungen jedoch besser für eine potentielle Anwendung im Pflanzenschutz. Die Dihydropyranone **(+)-135a-c** und **(-)-135a-c** weisen zwar ähnliche Strukturmerkmale wie die Hygrophorone, die Cyclopentenone **(±)-130a-c** und **(±)-131a-c** und die γ -Oxocrotonatfettsäuren **61a-k** auf, zeigen aber deutlich schlechtere antifungale Eigenschaften. Während die absolute Konfiguration weder bei den 4,5-Dihydroxycyclopentenonen **131**, noch bei den Dihydropyranonen **135** einen Einfluss auf die Bioaktivität der Substanzen hat, führt die Einführung einer *tert*-Butylgruppe bei beiden Verbindungsklassen zu einer Verringerung der Aktivität oder sogar vollständigem Verlust. Auch die Acetylierung der Hydroxylgruppe der 4-Hydroxycyclopentenone **(±)-130a-c** hat einen negativen Einfluss auf die antifungale Wirkung dieser Verbindungen.

6 Experimenteller Teil

6.1 Allgemeine Arbeitstechnik und Analysemethoden

Alle beschriebenen Reaktionen wurden, wenn nicht anders vermerkt, mit kommerziell erhältlichen Chemikalien (Sigma-Aldrich, Fluka, Alfa Aesar, Merck, Acros) ohne weitere Aufreinigung durchgeführt. Reaktionen unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss wurden mittels Schlenktechnik durchgeführt [110]. Hierfür verwendete Lösungsmittel wurden nach den üblichen Standardverfahren getrocknet (CH_2Cl_2 über Calciumhydrid, Et_2O und THF mit Natrium) [111]. Als Schutzgas wurden Argon oder Stickstoff verwendet. Mikrowellenreaktionen wurden in einem Emrys Mikrowellenreaktor (Biotage) durchgeführt.

Die Reinigung der Rohprodukte erfolgte durch Säulenchromatographie an Kieselgel 60 (230–400 mesh, 0.040–0.063 nm, Merck). Die Reaktionskontrolle wurde mittels Dünnschichtchromatographie an mit Kieselgel beschichteter Aluminiumfolie (Kieselgel 60 F₂₅₄ mit Fluoreszenzmarker, Merck) durchgeführt. Die Detektion der Substanzen erfolgte durch Bestrahlung mit UV-Licht ($\lambda = 254 \text{ nm}$) oder durch Anfärben mit Cer(IV)molybdatophosphorsäure, Kaliumpermanganatlösung oder Iod.

Die Aufnahme der ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren erfolgte an den Geräten Varian MERCURY-VX 300 (300 MHz für ^1H -NMR und 75 MHz für ^{13}C -NMR) und Varian MERCURY-VX 400 (400 MHz für ^1H -NMR und 100 MHz für ^{13}C -NMR). Alle chemischen Verschiebungen sind in ppm angegeben und wurden auf den internem Standard Tetramethylsilan (TMS) ($\delta = 0 \text{ ppm}$, ^1H) oder die Lösungsmittelsignale CDCl_3 ($\delta = 77.0 \text{ ppm}$, ^{13}C) bzw. CD_3OD ($\delta = 49.0 \text{ ppm}$, ^{13}C) referenziert.

Spezifische optische Rotationen wurden am digitalen Polarimeter DIP-2000 der Firma Jasco gemessen. Schmelzpunkte wurden mit einem DM LS2 Heiztischmikroskop der Firma Leica bestimmt. ESI-MS- und APCI-MS-Spektren wurden am Spektrometer API 150EX der Firma Applied Biosystems aufgenommen. Die hochaufgelösten ESI-MS-Spektren wurden an einem Bruker Apex III Fouriertransformation-Ionen-Cyclotron-Resonanz (FT-ICR) Massenspektrometer (Bruker Daltonics), ausgestattet mit einer Infinity™-Zelle, einem 7.0 Tesla Tieftemperatursupraleitungsmagneten, einem RF-only hexapole ion guide und einer externen Elektronensprayquelle (Agilent) oder an einem Orbitrap Elite Massenspektrometer (ThermoFisher Scientific; ESI-Ionenquelle: Spray-Spannung 4.0 kV, Kapillartemperatur 275 °C, Vernebelungsgas: Stickstoff, FTMS-Auflösung 60.000) aufgenommen. Die Probenlösungen wurden mittels einer Spritzenpumpe kontinuierlich injiziert.

Die Daten für die Röntgeneinkristallstrukturanalysen wurden durch Messung an einem Stoe-IPDS Diffraktometer bei 200 K unter Verwendung von Mo- K_α Strahlung ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$, Graphitmonochromator) erhalten.

Die präparative HPLC wurde an einem Knauer-System, ausgestattet mit zwei WellChrom K-1001 Pumpen und einem Well-Chrom K-2501 UV-Detektor, mit einer ODS-A Säule (C18-Phase, vollständig endverkappt, 5 μm , 150 \times 10 mm ID, YMC, USA) durchgeführt.

Die chirale HPLC erfolgte an einem Agilent-System bestehend aus einer quaternären Pumpe 1100, einem Autosampler 1260, einem Säulenofen 1100, einem DAD-Detektor 1260 und einem Chiralysier.

6.2 Synthese und Derivatisierung von γ -Oxocrotonatfettsäuren

6.2.1 Allgemeine Arbeitsvorschriften

Allgemeine Arbeitsvorschrift 1: Synthese von Alkylfuranen (AV1)

Zu einer Lösung von Furan (1 Äq.) in trockenem THF (1.5 mL/mmol Furan) wird bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ langsam eine Lösung von *n*-BuLi (2.5 M, 1.2 Äq.) in *n*-Hexan getropft. Nach 30-minütigem Rühren wird das Reaktionsgemisch auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt, weitere 60 Minuten gerührt und erneut auf $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Anschließend wird das Alkylbromid (1 Äq.), gelöst in trockenem THF (0.5 mL/mmol Alkylbromid), zugetropft. Nach 60 Minuten wird das Kältebad entfernt und das Gemisch 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden eine ges. NaHCO_3 -Lösung (0.5 mL/mmol Alkylbromid) und Wasser (0.5 mL/mmol Alkylbromid) zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 5 mL/mmol Alkylbromid) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck vollständig eingeeengt. Wenn nicht anders angegeben, ist eine weitere Aufreinigung nicht notwendig.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 2: Darstellung von Aldehyden durch oxidative Ringöffnung von Alkylfuranen mit NBS (AV2)

Zu einer Suspension des Alkylfurans (1 Äq.) und NaHCO_3 (2 Äq.) in Aceton/Wasser (2:1, 4 mL/mmol Alkylfuran) wird bei $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ eine Lösung von NBS (1.2 Äq.) in Aceton/Wasser (2:1, 2 mL/mmol NBS) getropft. Nach 60 Minuten wird das Kältebad entfernt und weitere 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, bevor das Reaktionsgemisch nochmals auf $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt wird. Anschließend wird Furan (3 Äq.) und nach 30 Minuten Pyridin (1 Äq.) zugetropft, erneut auf Raumtemperatur erwärmt und 4 Stunden gerührt. Nach der Zugabe von KH_2PO_4 (2 Äq.), gelöst in Wasser (2 mL/mmol KH_2PO_4) und EtOAc (10 mL/mmol Alkylfuran) werden die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit EtOAc (2 x 10 mL/mmol Alkylfuran) extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird der Rückstand säulenchromatographisch (CH_2Cl_2) aufgereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 3: Synthese von Oxocrotonatfettsäuren durch PINNICK-Oxidation von Aldehyden (AV3)

Eine Lösung des Aldehyds (1 Äq.) in *t*-BuOH (10 mL/mmol Aldehyd) wird bei Raumtemperatur nacheinander mit 2-Methyl-2-buten (10 Äq.), einer Lösung von KH_2PO_4 (2 Äq.) in Wasser (3 mL/mmol KH_2PO_4) und einer Lösung von NaClO_2 (1.2 Äq., 80 %) in Wasser (3 mL/mmol NaClO_2) versetzt und 3 Stunden gerührt. Anschließend wird der Großteil des Lösungsmittels unter vermindertem Druck entfernt. Nach Zugabe von EtOAc (20 mL/mmol Aldehyd) und gesättigter NaCl-Lösung (2 mL/mmol Aldehyd) wird die wässrige Phase mit 1 M HCl auf einen pH-Wert von 4 gebracht. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit EtOAc (2 x 15 mL/mmol Aldehyd) extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Dann wird das

Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in wenig EtOAc (2 mL/mmol Aldehyd) umkristallisiert.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 4: Veresterungen und Amidkupplungen mit T3P (AV4)

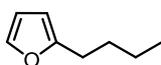
Zu einer Suspension der Fettsäure (500 mg, 1 Äq.) in EtOAc (4 mL) werden unter Rühren bei 0 °C nacheinander Pyridin (2 mL), Alkohol (2 Äq.) / Thiol (1.1 Äq.) / Amin (1.1 Äq.) und T3P (50 % in EtOAc, 2 Äq.) getropft. Nach 10 Minuten wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt und mehrere Stunden gerührt. Anschließend wird die Mischung erneut auf 0 °C gekühlt und mit HCl (1 mL, 6 M), EtOAc (80 mL), Wasser (80 mL) und ges. NaCl-Lösung (20 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit EtOAc (2 x 50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Dann wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch oder durch Umkristallisieren aufgereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 5: Verseifung von Oxocrotonatfettsäureestern (AV5)

Zu einer Lösung des Oxocrotonatfettsäureesters (1.5–3.0 mmol) in CH₂Cl₂ (25 mL) wird unter Rühren bei Raumtemperatur KOH (1.0 Äq.) gegeben. Nach 24 Stunden werden nacheinander HCl (3 mL, 3 M), Wasser (50 mL) und EtOAc (100 mL) zugegeben. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit EtOAc (2 x 70 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Anschließend wird die Reaktionslösung unter vermindertem Druck zur Trockne eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch oder durch Umkristallisieren aufgereinigt.

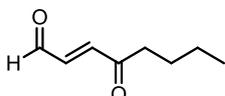
6.2.2 Synthese von γ -Oxocrotonatfettsäuren unterschiedlicher Kettenlänge

2-Butylfuran (59a)



Ausgehend von Furan (7.5 mL, 103.1 mmol), *n*-BuLi (50.0 mL, 125.0 mmol) und 1-Brombutan (11.1 mL, 103.7 mmol) wird **59a** nach AV1 als farblose Flüssigkeit (8.344 g, 65 %) erhalten. DC R_f = 0.70 (*n*-Hexan). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.29 (d, J = 1.2 Hz, 1H, H^5), 6.27 (dd, J = 2.9, 2.0 Hz, 1H, H^4), 5.96 (dd, J = 3.1, 0.7 Hz, 1H, H^3), 2.62 (t, J = 7.6 Hz, 2H, CH_2), 1.62 (m, 2H, CH_2), 1.37 (m, 2H, CH_2), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH_3) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 156.6 (C^2), 140.6 (C^5), 110.0 (C^4), 104.5 (C^3), 30.1, 27.6, 22.2 (3 x CH_2), 13.8 (CH_3) ppm.

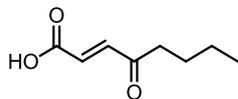
(2E)-4-Oxoctan-2-enal (60a)



Bei der Umsetzung von 2-Butylfuran (**59a**) (4.00 g, 32.2 mmol), NaHCO₃ (5.41 g, 64.4 mmol), NBS (6.87 g, 38.6 mmol), Furan (7.0 mL, 96.6 mmol), Pyridin (5.2 mL, 64.4 mmol) und KH₂PO₄ (8.76 g, 64.4 mmol) nach AV2 wird **60a** als gelbes Öl (0.980 g, 22 %) erhalten. DC R_f = 0.76 (CH₂Cl₂). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H^1), 6.82 (m, 2H, H^2 + H^3), 2.70 (t, J = 7.4 Hz, 1H, CH_2), 1.65 (m, 2H, CH_2), 1.37 (m, 2H, CH_2), 0.94 (t, J =

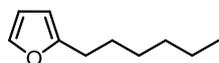
7.3 Hz, 3H, CH₃) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 200.0 (C⁴), 193.3 (C¹), 144.9, 137.2 (C² + C³), 40.9, 25.7, 22.2 (3 x CH₂), 13.7 (CH₃) ppm.

(2E)-4-Oxooctan-2-enolsäure (61a)



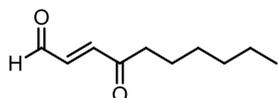
Gemäß AV3 werden (2E)-4-Oxooctan-2-enal (**60a**) (958 mg, 6.8 mmol), 2-Methyl-2-buten (7.2 mL, 68.0 mmol), KH₂PO₄ (1864 mg, 13.7 mmol) und NaClO₂ (927 mg, 8.2 mmol) umgesetzt, wobei **61a** als farbloser Feststoff (1.020 g, 96 %) erhalten wird. Smp. 98 °C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.15 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H² o. H³), 6.68 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H² o. H³), 2.66 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, CH₂), 1.64 (m, 2H, CH₂), 1.36 (m, 2H, CH₂), 0.93 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 199.6 (C⁴), 170.6 (C¹), 141.2, 129.4 (C² + C³), 41.5, 25.7, 22.2 (3 x CH₂), 13.8 (CH₃) ppm. HRMS (ESI) ber. für C₈H₁₁O₃⁻ 155.0714 [M-H]⁻, gef. 155.0713.

2-Hexylfuran (59b)



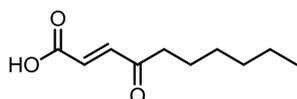
Ausgehend von Furan (7.5 mL, 103.1 mmol), *n*-BuLi (50.0 mL, 125.0 mmol) und 1-Bromhexan (14.6 mL, 104.0 mmol) wird **59b** nach AV1 als hellgelbe Flüssigkeit (14.859 g, 94 %) erhalten. DC R_f = 0.70 (*n*-Hexan). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.28 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, H⁵), 6.26 (dd, *J* = 2.8, 2.0 Hz, 1H, H⁴), 5.96 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, H³), 2.60 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH₂), 1.62 (m, 2H, CH₂), 1.37–1.22 (m, 6H, 3 x CH₂), 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 156.6 (C²), 140.6 (C⁵), 110.0 (C⁴), 104.5 (C³), 31.6, 28.8, 28.0, 22.6, 22.2 (5 x CH₂), 14.0 (CH₃) ppm.

(2E)-4-Oxodec-2-enal (60b)

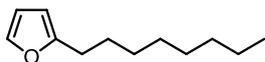


Bei der Umsetzung von 2-Hexylfuran (**59b**) (5.00 g, 32.8 mmol), NaHCO₃ (5.52 g, 65.7 mmol), NBS (7.02 g, 39.4 mmol), Furan (7.0 mL, 98.5 mmol), Pyridin (5.3 mL, 65.7 mmol) und KH₂PO₄ (8.94 g, 65.7 mmol) nach AV2 wird **60b** als gelbes Öl (2.505 g, 45 %) erhalten. DC R_f = 0.82 (CH₂Cl₂). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.79 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, H¹), 6.83 (m, 2H, H² + H³), 2.69 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, CH₂), 1.66 (m, 2H, CH₂), 1.38–1.23 (m, 6H, 3 x CH₂), 0.89 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 200.1 (C⁴), 193.4 (C¹), 144.9, 137.3 (C² + C³), 41.2, 31.5, 28.7, 23.6, 22.4 (5 x CH₂), 14.0 (CH₃) ppm.

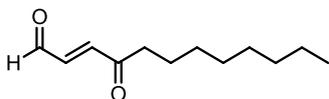
(2E)-4-Oxodec-2-enolsäure (61b)



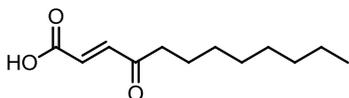
Gemäß AV3 werden (2E)-4-Oxodecan-2-enal (**60b**) (5.00 g, 29.7 mmol), 2-Methyl-2-buten (28.5 mL, 297.0 mmol), KH₂PO₄ (8.15 g, 60.0 mmol) und NaClO₂ (2.95 g, 29.7 mmol) umgesetzt, wobei **61b** als farbloser Feststoff (3.514 g, 64 %) erhalten wird. Smp. 113 °C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.15 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H² o. H³), 6.67 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H² o. H³), 2.66 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, CH₂), 1.65 (m, 2H, CH₂), 1.39–1.24 (m, 6H, 3 x CH₂), 0.89 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 199.6 (C⁴), 170.6 (C¹), 141.2, 129.5 (C² + C³), 41.7, 31.5, 28.7, 23.6, 22.4 (5 x CH₂), 14.0 (CH₃) ppm. HRMS (ESI) ber. für C₁₀H₁₅O₃⁻ 183.1027 [M-H]⁻, gef. 183.1027.

2-Octylfuran (59c)

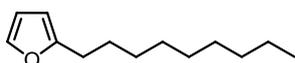
Ausgehend von Furan (7.5 mL, 103.1 mmol), *n*-BuLi (50.0 mL, 125.0 mmol) und 1-Bromooctan (17.1 mL, 98.3 mmol) wird **59c** nach AV1 als gelbes Öl (17.102 g, 91 %) erhalten. DC R_f = 0.69 (*n*-Hexan). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.29 (d, J = 1.0 Hz, 1H, H^5), 6.27 (dd, J = 2.9, 2.0 Hz, 1H, H^4), 5.96 (dd, J = 3.0, 0.6 Hz, 1H, H^3), 2.61 (t, J = 7.6 Hz, 2H, CH_2), 1.63 (m, 2H, CH_2), 1.37–1.21 (m, 10H, 5 x CH_2), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 156.6 (C^2), 140.6 (C^5), 110.0 (C^4), 104.5 (C^3), 31.8, 29.3, 29.2, 29.2, 28.0, 28.0 22.7 (7 x CH_2), 14.1 (CH_3) ppm.

(2E)-4-Oxidodec-2-enal (60c)

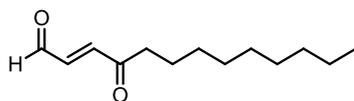
Bei der Umsetzung von 2-Octylfuran (**59c**) (4.00 g, 22.2 mmol), NaHCO_3 (3.73 g, 44.4 mmol), NBS (4.74 g, 26.6 mmol), Furan (4.8 mL, 66.6 mmol), Pyridin (3.6 mL, 44.4 mmol) und KH_2PO_4 (6.04 g, 44.4 mmol) nach AV2 wird **60c** als gelber Feststoff (2.531 g, 58 %) erhalten. DC R_f = 0.76 (CH_2Cl_2), Smp. 29 °C. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 9.78 (d, J = 7.1 Hz, 1H, H^1), 6.81 (m, 2H, $H^2 + H^3$), 2.69 (t, J = 7.4 Hz, 1H, CH_2), 1.65 (m, 2H, CH_2), 1.38–1.21 (m, 10H, 5 x CH_2), 0.88 (t, J = 6.9 Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 200.1 (C^4), 193.3 (C^1), 144.9, 137.3 ($\text{C}^2 + \text{C}^3$), 41.2, 31.7, 29.3, 29.1, 29.0, 23.6, 22.6 (7 x CH_2), 14.0 (CH_3) ppm.

(2E)-4-Oxidodec-2-enolsäure (61c)

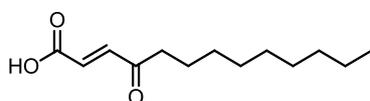
Gemäß AV3 werden (2E)-4-Oxidodecan-2-enal (**60c**) (4.00 g, 20.4 mmol), 2-Methyl-2-buten (21.6 mL, 203.8 mmol), KH_2PO_4 (5.55 g, 40.8 mmol) und NaClO_2 (2.76 g, 24.5 mmol) umgesetzt, wobei **61c** als farbloser Feststoff (3.148 g, 73 %) erhalten wird. Smp. 115 °C. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.14 (d, J = 16.0 Hz, 1H, H^2 o. H^3), 6.67 (d, J = 16.0 Hz, 1H, H^2 o. H^3), 2.65 (t, J = 7.4 Hz, 1H, CH_2), 1.64 (m, 2H, CH_2), 1.36–1.21 (m, 10H, 5 x CH_2), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 199.6 (C^4), 170.2 (C^1), 141.2, 129.3 ($\text{C}^2 + \text{C}^3$), 41.8, 31.8, 29.3 (3 x CH_2), 29.1 (2 x CH_2), 23.6, 22.6 (2 x CH_2), 14.1 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_3^-$ 211.1340 [M-H] $^-$, gef. 211.1337.

2-Nonylfuran (59d)

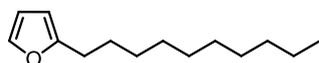
Ausgehend von Furan (7.5 mL, 103.1 mmol), *n*-BuLi (50.0 mL, 125.0 mmol) und 1-Bromnonan (19.8 mL, 103.6 mmol) wird **59d** nach AV1 als gelbes Öl (19.995 g, 99 %) erhalten. DC R_f = 0.70 (*n*-Hexan). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.28 (d, J = 1.0 Hz, 1H, H^5), 6.27 (dd, J = 2.8, 2.0 Hz, 1H, H^4), 5.96 (dd, J = 3.1, 0.5 Hz, 1H, H^3), 2.61 (t, J = 7.6 Hz, 2H, CH_2), 1.63 (m, 2H, CH_2), 1.37–1.20 (m, 12H, 6 x CH_2), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 156.6 (C^2), 140.6 (C^5), 110.0 (C^4), 104.5 (C^3), 31.9, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2 28.8, 28.0, 22.7 (8 x CH_2), 14.1 (CH_3) ppm.

(2E)-4-Oxotridec-2-enal (60d)

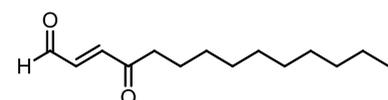
Bei der Umsetzung von 2-Nonylfuran (**59d**) (5.00 g, 25.7 mmol), NaHCO₃ (4.32 g, 51.5 mmol), NBS (5.50 g, 30.9 mmol), Furan (4.9 mL, 77.2 mmol), Pyridin (4.1 mL, 51.5 mmol) und KH₂PO₄ (7.01 g, 51.5 mmol) nach AV2 wird **60d** als gelber Feststoff (2.100 g, 39 %) erhalten. DC R_f = 0.82 (CH₂Cl₂), Smp. 41 °C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.79 (d, J = 7.1 Hz, 1H, H^1), 6.81 (m, 2H, H^2 + H^3), 2.69 (t, J = 7.4 Hz, 1H, CH_2), 1.66 (m, 2H, CH_2), 1.38–1.20 (m, 12H, 6 x CH_2), 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 3H, CH_3) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 200.1 (C^4), 193.3 (C^1), 144.9, 137.3 (C^2 + C^3), 41.2, 31.8, 29.3, 29.3, 29.2, 29.1, 23.6, 22.6 (8 x CH_2), 14.0 (CH_3) ppm.

(2E)-4-Oxotridec-2-enolsäure (61d)

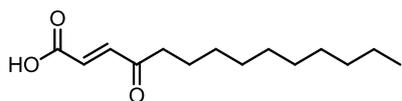
Gemäß AV3 werden (2E)-4-Oxotridec-2-enal (**60d**) (2.63 g, 12.5 mmol), 2-Methyl-2-buten (12.0 mL, 125.0 mmol), KH₂PO₄ (3.40 g, 25.0 mmol) und NaClO₂ (1.24 g, 12.5 mmol) umgesetzt, wobei **61d** als farbloser Feststoff (2.125 g, 75 %) erhalten wird. Smp. 116 °C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.14 (d, J = 16.0 Hz, 1H, H^2 o. H^3), 6.67 (d, J = 16.0 Hz, 1H, H^2 o. H^3), 2.65 (t, J = 7.4 Hz, 1H, CH_2), 1.64 (m, 2H, CH_2), 1.37–1.20 (m, 12H, 6 x CH_2), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 199.6 (C^4), 170.0 (C^1), 141.2, 129.3 (C^2 + C^3), 41.8, 31.8, 29.4, 29.3, 29.2, 29.1, 23.6, 22.6 (8 x CH_2), 14.1 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für C₁₃H₂₁O₃⁻ 225.1496 [M-H]⁻, gef. 225.1494.

2-Decylfuran (59e)

Ausgehend von Furan (7.5 mL, 103.1 mmol), *n*-BuLi (50.0 mL, 125.0 mmol) und 1-Bromdecan (21.6 mL, 104.1 mmol) wird **59e** nach AV1 als gelbes Öl (20.310 g, 97 %) erhalten. DC R_f = 0.70 (*n*-Hexan). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.29 (d, J = 1.0 Hz, 1H, H^5), 6.27 (dd, J = 3.0, 1.9 Hz, 1H, H^4), 5.96 (dd, J = 3.0, 0.7 Hz, 1H, H^3), 2.61 (t, J = 7.6 Hz, 2H, CH_2), 1.63 (m, 2H, CH_2), 1.36–1.20 (m, 14H, 7 x CH_2), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 156.6 (C^2), 140.6 (C^5), 110.0 (C^4), 104.5 (C^3), 31.9, 29.7, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 28.0, 28.0, 22.7 (9 x CH_2), 14.1 (CH_3) ppm.

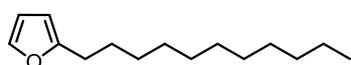
(2E)-4-Oxotetradec-2-enal (60e)

Bei der Umsetzung von 2-Decylfuran (**59e**) (5.00 g, 24.0 mmol), NaHCO₃ (4.02 g, 48.0 mmol), NBS (5.13 g, 28.8 mmol), Furan (4.6 mL, 72.0 mmol), Pyridin (3.8 mL, 48.0 mmol) und KH₂PO₄ (6.54 g, 48.0 mmol) nach AV2 wird **60e** als gelber Feststoff (7.462 g, 46 %) erhalten. DC R_f = 0.82 (CH₂Cl₂), Smp. 41 °C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.79 (d, J = 7.1 Hz, 1H, H^1), 6.83 (m, 2H, H^2 + H^3), 2.69 (t, J = 7.4 Hz, 1H, CH_2), 1.66 (m, 2H, CH_2), 1.36–1.21 (m, 14H, 7 x CH_2), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 200.1 (C^4), 193.3 (C^1), 144.9, 137.3 (C^2 + C^3), 41.2, 31.8, 29.5, 29.4, 29.3, 29.3, 29.1, 23.6, 22.6 (9 x CH_2), 14.1 (CH_3) ppm.

(2E)-4-Oxotetradec-2-enolsäure (61e)

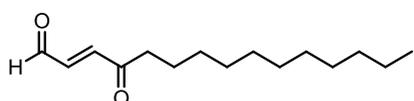
Gemäß AV3 werden (2E)-4-Oxotetradecan-2-enal (**60e**) (2.80 g, 12.5 mmol), 2-Methyl-2-buten (12.0 mL, 125.0 mmol), KH_2PO_4 (3.40 g, 25.0 mmol) und NaClO_2 (1.24 g, 12.5 mmol) umgesetzt,

wobei **61e** als farbloser Feststoff (2.091 g, 70 %) erhalten wird. Smp. 116 °C. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.14$ (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H^2 o. H^3), 6.67 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H^2 o. H^3), 2.65 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, CH_2), 1.64 (m, 2H, CH_2), 1.35–1.20 (m, 14H, 7 x CH_2), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 199.6$ (C^4), 169.9 (C^1), 141.2, 129.3 ($\text{C}^2 + \text{C}^3$), 41.8, 31.9, 29.5, 29.4, 29.3, 29.3, 29.1, 23.6, 22.7 (9 x CH_2), 14.1 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{O}_3^-$ 239.1653 [M-H] $^-$, gef. 239.1658.

2-Undecylfuran (59f)

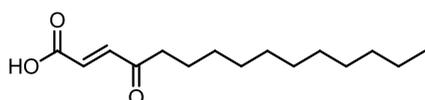
Ausgehend von Furan (4.6 mL, 63.3 mmol), *n*-BuLi (30.0 mL, 75.0 mmol) und 1-Bromundecan (14.0 mL, 62.5 mmol) wird **59f** nach AV1 als gelbes Öl (12.490 g, 90 %) erhalten. DC $R_f = 0.71$ (*n*-Hexan).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.29$ (dd, $J = 1.8, 0.7$ Hz, 1H, H^5), 6.27 (dd, $J = 3.1, 1.9$ Hz, 1H, H^4), 5.96 (dd, $J = 3.1, 0.8$ Hz, 1H, H^3), 2.61 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, CH_2), 1.63 (m, 2H, CH_2), 1.36–1.18 (m, 16H, 8 x CH_2), 0.89 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 156.6$ (C^2), 140.6 (C^5), 110.0 (C^4), 104.5 (C^3), 31.9, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 28.0, 28.0, 22.7 (10 x CH_2), 14.1 (CH_3) ppm.

(2E)-4-Oxopentadec-2-enal (60f)

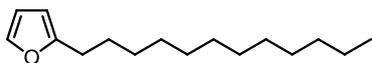
Bei der Umsetzung von 2-Undecylfuran (**59f**) (5.00 g, 22.5 mmol), NaHCO_3 (3.78 g, 45.0 mmol), NBS (4.81 g, 27.0 mmol), Furan (4.9 mL, 67.5 mmol), Pyridin (3.6 mL,

45.0 mmol) und KH_2PO_4 (6.12 g, 45.0 mmol) nach AV2 wird **60f** als gelber Feststoff (2.690 g, 50 %) erhalten. DC $R_f = 0.76$ (CH_2Cl_2), Smp. 51 °C. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.79$ (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, H^1), 6.82 (m, 2H, $H^2 + H^3$), 2.69 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, CH_2), 1.65 (m, 2H, CH_2), 1.36–1.22 (m, 16H, 8 x CH_2), 0.88 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 200.1$ (C^4), 193.4 (C^1), 144.9, 137.3 ($\text{C}^2 + \text{C}^3$), 41.2, 31.9 (2 x CH_2), 29.5 (2 x CH_2), 29.4, 29.3, 29.3, 29.1, 23.6, 22.6 (6 x CH_2), 14.1 (CH_3) ppm.

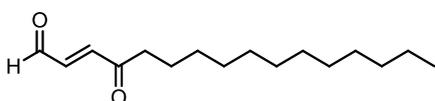
(2E)-4-Oxopentadec-2-enolsäure (61f)

Gemäß AV3 werden (2E)-4-Oxopentadecan-2-enal (**60f**) (2.50 g, 10.5 mmol), 2-Methyl-2-buten (11.1 mL, 105.0 mmol), KH_2PO_4 (2.86 g, 21.0 mmol) und NaClO_2 (1.42 g, 12.6 mmol)

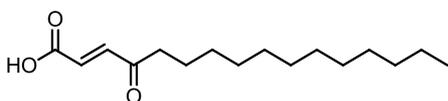
umgesetzt, wobei **61f** als farbloser Feststoff (1.920 g, 72 %) erhalten wird. Smp. 104 °C. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 7.00$ (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H^2 o. H^3), 6.66 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, H^2 o. H^3), 2.70 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, CH_2), 1.60 (m, 2H, CH_2), 1.38–1.21 (m, 16H, 8 x CH_2), 0.89 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD): $\delta = 202.2$ (C^4), 168.7 (C^1), 140.6, 132.4 ($\text{C}^2 + \text{C}^3$), 42.0, 33.1 (2 x CH_2), 30.7 (2 x CH_2), 30.6, 30.6, 30.5, 30.2, 24.8, 23.7 (6 x CH_2), 14.4 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{O}_3^-$ 253.1809 [M-H] $^-$, gef. 253.1806.

2-Dodecylfuran (59g)

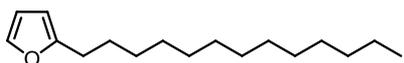
Ausgehend von Furan (10.0 mL, 137.5 mmol), *n*-BuLi (66.0 mL, 165.0 mmol) und 1-Bromdodecan (33.0 mL, 137.7 mmol) wird **59g** nach AV1 als gelbes Öl (32.139 g, 99 %) erhalten. DC R_f = 0.71 (*n*-Hexan). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.28 (dd, J = 1.8, 0.8 Hz, 1H, H^5), 6.27 (dd, J = 3.1, 1.9 Hz, 1H, H^4), 5.96 (dd, J = 3.1, 0.8 Hz, 1H, H^3), 2.61 (t, J = 7.6 Hz, 2H, CH_2), 1.63 (m, 2H, CH_2), 1.37–1.18 (m, 18H, 9 x CH_2), 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 156.6 (C^2), 140.6 (C^5), 110.0 (C^4), 104.5 (C^3), 31.9, 29.7, 29.7, 29.6, 29.6, 29.4, 29.4, 29.2, 28.0, 28.0, 22.7 (11 x CH_2), 14.1 (CH_3) ppm.

(2E)-4-Oxohexadec-2-enal (60g)

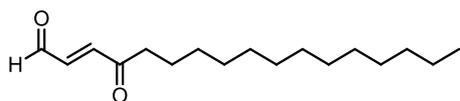
Bei der Umsetzung von 2-Dodecylfuran (**59g**) (5.00 g, 21.2 mmol), NaHCO_3 (3.55 g, 42.3 mmol), NBS (4.52 g, 25.4 mmol), Furan (4.6 mL, 63.5 mmol), Pyridin (3.4 mL, 42.3 mmol) und KH_2PO_4 (5.76 g, 42.3 mmol) nach AV2 wird **60g** als gelber Feststoff (5.573 g, 35 %) erhalten. DC R_f = 0.76 (CH_2Cl_2), Smp. 57 °C. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 9.78 (d, J = 7.1 Hz, 1H, H^1), 6.83 (m, 2H, $H^2 + H^3$), 2.70 (t, J = 7.3 Hz, 1H, CH_2), 1.64 (m, 2H, CH_2), 1.38–1.19 (m, 18H, 9 x CH_2), 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 200.0 (C^4), 193.3 (C^1), 144.8, 137.2 ($\text{C}^2 + \text{C}^3$), 41.1, 31.8 (2 x CH_2), 29.5 (2 x CH_2), 29.5, 29.5, 29.3, 29.3, 29.2, 23.5, 22.6 (7 x CH_2), 14.0 (CH_3) ppm.

(2E)-4-Oxohexadec-2-enolsäure (61g)

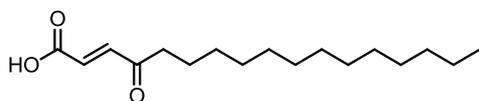
Gemäß AV3 werden (2E)-4-Oxohexadecan-2-enal (**60g**) (2.00 g, 7.9 mmol), 2-Methyl-2-buten (8.4 mL, 79.0 mmol), KH_2PO_4 (2.15 g, 15.8 mmol) und NaClO_2 (1.07 g, 9.5 mmol) umgesetzt, wobei **61g** als farbloser Feststoff (1.160 g, 55 %) erhalten wird. Smp. 105 °C. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ = 7.00 (d, J = 16.1 Hz, 1H, H^2 o. H^3), 6.66 (d, J = 16.0 Hz, 1H, H^2 o. H^3), 2.70 (t, J = 7.2 Hz, 1H, CH_2), 1.60 (m, 2H, CH_2), 1.39–1.21 (m, 18H, 9 x CH_2), 0.89 (t, J = 6.7 Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD): δ = 202.2 (C^4), 168.7 (C^1), 140.5, 132.5 ($\text{C}^2 + \text{C}^3$), 42.0, 33.1, 30.8, 30.8, 30.7, 30.6, 30.5, 30.5, 30.2, 24.8, 23.7 (11 x CH_2), 14.4 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{O}_3^-$ 267.1966 [M-H] $^-$, gef. 267.1963.

2-Tridecylfuran (59h)

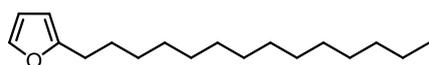
Ausgehend von Furan (1.4 mL, 19.2 mmol), *n*-BuLi (9.1 mL, 22.8 mmol) und 1-Bromtridecan (4.9 mL, 19.0 mmol) wird **59h** nach AV1 als gelbes Öl (4.690 g, 99 %) erhalten. DC R_f = 0.71 (*n*-Hexan). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.29 (dd, J = 1.8, 0.6 Hz, 1H, H^5), 6.27 (dd, J = 3.1, 1.9 Hz, 1H, H^4), 5.96 (dd, J = 3.1, 0.7 Hz, 1H, H^3), 2.61 (t, J = 7.6 Hz, 2H, CH_2), 1.63 (m, 2H, CH_2), 1.36–1.20 (m, 20H, 10 x CH_2), 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 156.6 (C^2), 140.6 (C^5), 110.0 (C^4), 104.5 (C^3), 31.9, 29.7, 29.7, 29.7, 29.6, 29.6, 29.5, 29.4, 29.2, 28.0, 28.0, 22.7 (12 x CH_2), 14.1 (CH_3) ppm.

(2E)-4-Oxoheptadec-2-enal (60h)

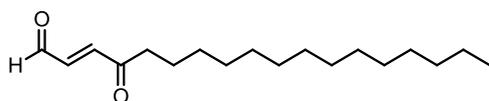
Bei der Umsetzung von 2-Tridecylfuran (**59h**) (4.00 g, 16.0 mmol), NaHCO₃ (2.69 g, 32.0 mmol), NBS (4.27 g, 24.0 mmol), Furan (3.5 mL, 48.0 mmol), Pyridin (2.6 mL, 32.0 mmol) und KH₂PO₄ (4.35 g, 32.0 mmol) nach AV2 wird **60h** als gelber Feststoff (0.732 g, 17 %) erhalten. DC R_f = 0.76 (CH₂Cl₂), Smp. 62 °C. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.79 (d, J = 6.9 Hz, 1H, H^1), 6.82 (m, 2H, $H^2 + H^3$), 2.69 (t, J = 7.3 Hz, 1H, CH_2), 1.65 (m, 2H, CH_2), 1.36–1.22 (m, 20H, 10 x CH_2), 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 3H, CH_3) ppm. ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 200.1 (C^4), 193.4 (C^1), 144.9, 137.3 ($C^2 + C^3$), 41.2, 31.9, 29.6 (3 x CH_2), 29.6 (2 x CH_2), 29.5, 29.4 (2 x CH_2), 29.3 (2 x CH_2), 29.1, 23.6, 22.7 (3 x CH_2), 14.1 (CH_3) ppm.

(2E)-4-Oxoheptadec-2-enolsäure (61h)

Gemäß AV3 werden (2E)-4-Oxoheptadecan-2-enal (**60h**) (500 mg, 7.9 mmol), 2-Methyl-2-buten (2.0 mL, 19.0 mmol), KH₂PO₄ (520 mg, 3.8 mmol) und NaClO₂ (260 g, 2.3 mmol) umgesetzt, wobei **61h** als farbloser Feststoff (350 mg, 65 %) erhalten wird. Smp. 114 °C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.14 (d, J = 16.0 Hz, 1H, H^2 o. H^3), 6.68 (d, J = 16.0 Hz, 1H, H^2 o. H^3), 2.65 (t, J = 7.3 Hz, 1H, CH_2), 1.64 (m, 2H, CH_2), 1.37–1.17 (m, 20H, 10 x CH_2), 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 3H, CH_3) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 207.1 (C^4), 199.6 (C^1), 141.0, 129.2 ($C^2 + C^3$), 53.4, 41.7, 31.9, 30.9, 29.6, 29.6, 29.6, 29.4, 29.3, 29.1, 23.6, 22.7 (12 x CH_2), 14.1 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für C₁₇H₂₉O₃⁻ 281.2122 [M-H]⁻, gef. 281.2120.

2-Tetradecylfuran (59i)

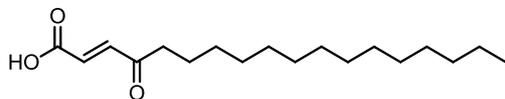
Nach AV1 werden Furan (15.1 mL, 207.6 mmol), *n*-BuLi (62.0 mL, 162.5 mmol) und 1-Bromtetradecan (56.6 mL, 208.3 mmol) zur Reaktion gebracht. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (*n*-Hexan) aufgereinigt, wobei **59i** als farbloses Öl (14.367 g, 26 %) anfällt. DC R_f = 0.71 (*n*-Hexan). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.29 (dd, J = 1.8, 0.7 Hz, 1H, H^5), 6.27 (dd, J = 3.0, 1.9 Hz, 1H, H^4), 5.96 (dd, J = 3.0, 0.7 Hz, 1H, H^3), 2.61 (t, J = 7.6 Hz, 2H, CH_2), 1.62 (m, 2H, CH_2), 1.36–1.20 (m, 22H, 11 x CH_2), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 156.6 (C^2), 140.6 (C^5), 110.0 (C^4), 104.5 (C^3), 31.9, 29.7 (2 x CH_2), 29.7, 29.6, 29.6, 29.5 (4 x CH_2), 29.4 (2 x CH_2), 29.2, 28.0, 28.0, 22.7 (4 x CH_2), 14.1 (CH_3) ppm.

(2E)-4-Oxoctadec-2-enal (60i)

Bei der Umsetzung von 2-Tetradecylfuran (**59i**) (6.00 g, 22.7 mmol), NaHCO₃ (3.81 g, 45.4 mmol), NBS (4.85 g, 27.2 mmol), Furan (4.8 mL, 68.1 mmol), Pyridin (3.7 mL, 45.4 mmol) und KH₂PO₄ (6.18 g, 45.4 mmol) nach AV2 wird **60i** als gelber Feststoff (0.933 g, 15 %) erhalten. DC R_f = 0.76 (CH₂Cl₂), Smp. 55 °C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.78 (d, J = 7.1 Hz, 1H, H^1), 6.82 (m, 2H, $H^2 + H^3$), 2.69 (t, J = 7.4 Hz, 1H, CH_2), 1.66 (m, 2H, CH_2), 1.37–1.18 (m, 22H, 11 x CH_2), 0.88 (t, J =

6.8 Hz, 3H, CH_3) ppm. ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 200.1 (C^4), 193.3 (C^1), 144.9, 137.3 ($C^2 + C^3$), 41.2, 31.9, 29.7, 29.6, 29.6, 29.6, 29.6, 29.4 (8 x CH_2), 29.3(2 x CH_2), 29.1, 23.7, 22.7 (3 x CH_2), 14.1 (CH_3) ppm.

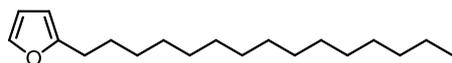
(2E)-4-Oxooctadec-2-enolsäure (61i)



Gemäß AV3 werden (2E)-4-Oxooctadecan-2-enal (**60i**) (2.00 g, 7.1 mmol), 2-Methyl-2-buten (7.5 mL, 71.0 mmol), KH_2PO_4 (1.93 g, 14.2 mmol) und $NaClO_2$

(0.96 g, 8.5 mmol) umgesetzt, wobei **61i** als farbloser Feststoff (1.269 g, 60 %) erhalten wird. Smp. 113 °C. 1H -NMR (400 MHz, $CD_3OD/CDCl_3$): δ = 6.93 (d, J = 16.1 Hz, 1H, H^2 o. H^3), 6.72 (d, J = 16.1 Hz, 1H, H^2 o. H^3), 2.67 (t, J = 7.4 Hz, 1H, CH_2), 1.62 (m, 2H, CH_2), 1.38–1.22 (m, 22H, 11 x CH_2), 0.89 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3) ppm. ^{13}C -NMR (100 MHz, $CD_3OD/CDCl_3$): δ = 202.6 (C^4), 169.9 (C^1), 138.2, 135.2 ($C^2 + C^3$), 41.5, 32.5, 30.2, 30.2 (4 x CH_2), 30.2 (2 x CH_2), 30.1, 30.0, 29.9, 29.9, 29.7, 24.4, 23.2 (7 x CH_2), 14.3 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $C_{18}H_{31}O_3^-$ 295.2279 [M-H] $^-$, gef. 295.2276.

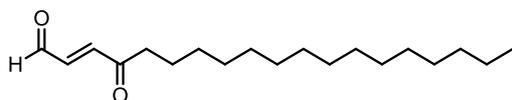
2-Pentadecylfuran (59j)



Nach AV1 werden Furan (7.5 mL, 103.1 mmol), *n*-BuLi (50.0 mL, 125.0 mmol) und 1-Brompentadecan (30.1 mL, 103.8 mmol) zur Reaktion gebracht. Das Rohprodukt wird

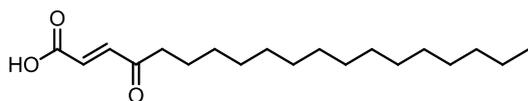
säulenchromatographisch (*n*-Hexan) aufgereinigt, wobei **59j** als farbloses Öl (12.792 g, 44 %) anfällt. DC R_f = 0.72 (*n*-Hexan). 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.29 (ds, J = 1.7, 0.6 Hz, 1H, H^5), 6.27 (dd, J = 3.0, 1.9 Hz, 1H, H^4), 5.96 (dd, J = 3.1, 0.7 Hz, 1H, H^3), 2.61 (t, J = 7.6 Hz, 2H, CH_2), 1.63 (m, 2H, CH_2), 1.36–1.21 (m, 24H, 12 x CH_2), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3) ppm. ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 156.6 (C^2), 140.6 (C^5), 110.0 (C^4), 104.5 (C^3), 31.9, 29.7 (2 x CH_2), 29.7 (CH_2), 29.7 (2 x CH_2), 29.6, 29.5 (2 x CH_2), 29.4 (2 x CH_2), 29.2, 28.0, 28.0, 22.7 (4 x CH_2), 14.1 (CH_3) ppm.

(2E)-4-Oxononadec-2-enal (60j)

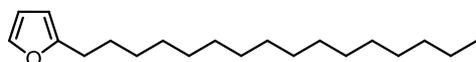


Bei der Umsetzung von 2-Pentadecylfuran (**59j**) (5.00 g, 18.0 mmol), $NaHCO_3$ (3.02 g, 35.9 mmol), NBS (3.84 g, 21.6 mmol), Furan (3.4 mL, 53.9 mmol), Pyridin

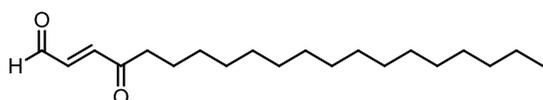
(2.9 mL, 35.9 mmol) und KH_2PO_4 (4.89 g, 35.9 mmol) nach AV2 wird **60j** als gelber Feststoff (3.193 g, 60 %) erhalten. DC R_f = 0.82 (CH_2Cl_2), Smp. 65 °C. 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.78 (d, J = 7.1 Hz, 1H, H^1), 6.82 (m, 2H, $H^2 + H^3$), 2.69 (t, J = 7.3 Hz, 1H, CH_2), 1.66 (m, 2H, CH_2), 1.37–1.18 (m, 24H, 12 x CH_2), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3) ppm. ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 200.1 (C^4), 193.3 (C^1), 144.9, 137.3 ($C^2 + C^3$), 41.2, 31.9, 29.7, 29.7, 29.6, 29.6, 29.6, 29.6, 29.4 (9 x CH_2), 29.3(2 x CH_2), 29.1, 23.7, 22.7 (3 x CH_2), 14.1 (CH_3) ppm.

(2E)-4-Oxononadec-2-enolsäure (61j)

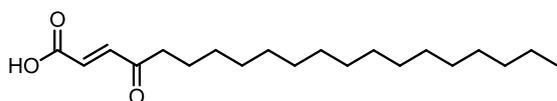
Gemäß AV3 werden (2E)-4-Oxononadecan-2-enal (**60j**) (5.00 g, 17.0 mmol), 2-Methyl-2-buten (16.3 mL, 170.0 mmol), KH_2PO_4 (4.35 g, 32.0 mmol) und NaClO_2 (1.69 g, 17.0 mmol) umgesetzt, wobei **61j** als farbloser Feststoff (4.635 g, 88 %) erhalten wird. Smp. 132 °C. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$): $\delta = 7.04$ (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H^2 o. H^3), 6.67 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H^2 o. H^3), 2.68 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, CH_2), 1.64 (m, 2H, CH_2), 1.38–1.20 (m, 24H, 12 x CH_2), 0.89 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$): $\delta = 201.8$ (C^4), 168.0 (C^1), 139.9, 132.0 ($\text{C}^2 + \text{C}^3$), 41.8, 32.4, 30.2, 30.2, 30.1, 30.1, 30.1, 29.9, 29.9, 29.9, 29.6, 24.2, 23.2 (14 x CH_2), 14.3 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{O}_3^-$ 309.2435 [M-H^-], gef. 309.2435.

2-Hecadecylfuran (59k)

Nach AV1 werden Furan (7.5 mL, 103.1 mmol), *n*-BuLi (50.0 mL, 125.0 mmol) und 1-Bromhexadecan (30.0 mL, 98.2 mmol) zur Reaktion gebracht. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (*n*-Hexan) aufgereinigt, wobei **59k** als farbloses Öl (8.645 g, 30 %) anfällt. DC $R_f = 0.74$ (*n*-Hexan). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.28$ (dd, $J = 1.8, 0.6$ Hz, 1H, H^5), 6.26 (dd, $J = 3.0, 1.9$ Hz, 1H, H^4), 5.96 (dd, $J = 3.0, 0.6$ Hz, 1H, H^3), 2.60 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, CH_2), 1.63 (m, 2H, CH_2), 1.36–1.20 (m, 26H, 13 x CH_2), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 156.6$ (C^2), 140.6 (C^5), 110.0 (C^4), 104.5 (C^3), 31.9 (CH_2), 29.7 (3 x CH_2), 29.7 (CH_2), 29.7 (2 x CH_2), 29.6, 29.6, 29.4, 29.4, 29.2, 28.0, 28.0, 22.7 (8 x CH_2), 14.1 (CH_3) ppm.

(2E)-4-Oxoicos-2-enal (60k)

Bei der Umsetzung von 2-Hexadecylfuran (**59k**) (5.00 g, 17.1 mmol), NaHCO_3 (2.87 g, 34.2 mmol), NBS (3.65 g, 20.5 mmol), Furan (3.7 mL, 51.3 mmol), Pyridin (2.7 mL, 34.2 mmol) und KH_2PO_4 (4.66 g, 34.2 mmol) nach AV2 wird **60k** als gelber Feststoff (1.001 g, 19 %) erhalten. DC $R_f = 0.82$ (CH_2Cl_2), Smp. 67 °C. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.78$ (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, H^1), 6.81 (m, 2H, $H^2 + H^3$), 2.69 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, CH_2), 1.66 (m, 2H, CH_2), 1.37–1.18 (m, 26H, 13 x CH_2), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 200.1$ (C^4), 193.3 (C^1), 144.9, 137.3 ($\text{C}^2 + \text{C}^3$), 41.2, 31.9 (2 x CH_2), 29.7 (3 x CH_2), 29.6, 29.6, 29.6, 29.5, 29.4 (5 x CH_2), 29.3 (2 x CH_2), 29.1, 23.7, 22.7 (3 x CH_2), 14.1 (CH_3) ppm.

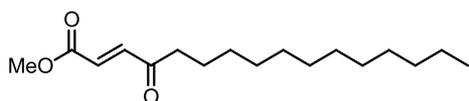
(2E)-4-Oxoicos-2-enolsäure (61k)

Gemäß AV3 werden (2E)-4-Oxoicos-2-enal (**60k**) (2.00 g, 6.5 mmol), 2-Methyl-2-buten (6.7 mL, 64.8 mmol), KH_2PO_4 (1.76 g, 13.0 mmol) und NaClO_2 (0.64 g, 6.5 mmol) umgesetzt, wobei **61k** als farbloser Feststoff (926 mg, 44 %) erhalten wird. Smp. 113 °C. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$): $\delta = 7.04$ (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H^2 o. H^3), 6.67 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H^2 o. H^3), 2.68 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, CH_2), 1.63 (m, 2H, CH_2), 1.39–1.21 (m, 26H, 13 x CH_2), 0.89 (t, $J = 6.8$ Hz,

3H, CH₃) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD/CDCl₃): δ = 201.8 (C⁴), 168.1 (C¹), 140.0, 132.0 (C² + C³), 41.8, 32.5 (2 x CH₂), 30.2 (5 x CH₂), 30.2, 30.1, 30.0, 29.9, 29.9, 29.6, 24.3, 23.2 (8 x CH₂), 14.3 (CH₃) ppm. HRMS (ESI) ber. für C₂₀H₃₅O₃⁻ 323.2592 [M-H]⁻, gef. 323.2591.

6.2.3 Veresterungen an γ-Oxocrotonatfettsäuren

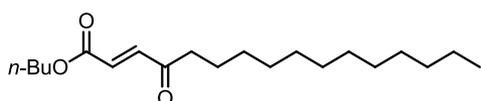
Methyl-(2E)-4-Oxohexadec-2-enoat (62)



Eine Suspension der (2E)-4-Oxohexadec-2-enolsäure (**61g**) (500 mg, 1.86 mmol) in Aceton (100 mL) wird mit K₂CO₃ (4700 mg, 34.0 mmol) und MeI (5 mL, 80.3 mmol) versetzt

und 68 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck auf 10 mL eingengt, CH₂Cl₂ (100 mL), Wasser (100 mL) und ges. NaCl-Lösung (50 mL) zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (2 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Dann wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in einem Gemisch aus EtOAc/*n*-Hexan (5 mL, 1:20) umkristallisiert, wobei **62** als farbloser Feststoff (259 mg, 48 %) erhalten wird. DC R_f = 0.31 (EtOAc/*n*-Hexan, 1:20). Smp. 65 °C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.08 (d, J = 16.0 Hz, 1H, H² o. H³), 6.68 (d, J = 16.0 Hz, 1H, H² o. H³), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 2.62 (t, J = 7.4 Hz, 1H, CH₂), 1.62 (m, 2H, CH₂), 1.33–1.22 (m, 18H, 9 x CH₂), 0.88 (t, J = 6.9 Hz, 3H, CH₃) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 199.8 (C⁴), 166.0 (C¹), 139.5, 130.1 (C² + C³), 52.3 (OCH₃), 41.7, 31.9, 29.6, 29.6, 29.6, 29.4, 29.3, 29.3, 29.1, 23.7, 22.7 (11 x CH₂), 14.1 (CH₃) ppm. HRMS (ESI) ber. für C₁₆H₂₇O₃⁻ 267.1966 [M-Me]⁻, gef. 267.1965.

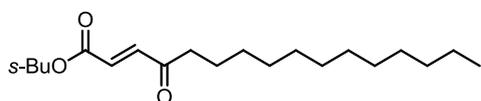
n-Butyl-(2E)-4-Oxohexadec-2-enoat (63)



Gemäß AV4 werden (2E)-4-Oxohexadec-2-enolsäure (**61g**) (500 mg, 1.86 mmol), *n*-BuOH (0.35 mL, 3.80 mmol) und T3P (2.26 mL, 3.80 mmol) zur Reaktion gebracht und

anschließend 22 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (EtOAc/ *n*-Hexan, 1:20), wobei **63** als hellgelber Feststoff (397 mg, 64 %) anfällt. DC R_f = 0.44 (EtOAc/*n*-Hexan, 1:20). Smp. 36 °C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.05 (d, J = 16.0 Hz, 1H, H² o. H³), 6.67 (d, J = 16.0 Hz, 1H, H² o. H³), 4.21 (t, J = 6.7 Hz, 2H, OCH₂), 2.63 (t, J = 7.4 Hz, 1H, CH₂), 1.66 (m, 4H, 2 x CH₂), 1.41 (m, 2H, CH₂), 1.34–1.22 (m, 18H, 9 x CH₂), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H, O(CH₂)₃CH₃), 0.88 (t, J = 6.9 Hz, 3H, CH₃) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 200.0 (C⁴), 165.7 (C¹), 139.3, 130.6 (C² + C³), 65.2 (OCH₂), 41.5, 31.9, 30.5, 29.6, 29.6, 29.6, 29.4, 29.3, 29.3, 29.1, 23.7, 22.7, 19.1 (13 x CH₂), 14.1 (CH₃), 13.7 (CH₃) ppm. HRMS (ESI) ber. für C₂₀H₃₆O₃Na⁺ 247.2557 [M+Na]⁺, gef. 247.2553.

sec-Butyl-(2E)-4-Oxohexadec-2-enoat (65)

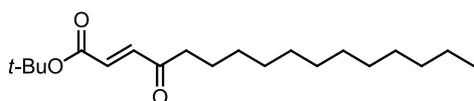


Gemäß AV4 werden (2E)-4-Oxohexadec-2-enolsäure (**61g**) (500 mg, 1.86 mmol), *s*-BuOH (0.35 mL, 3.80 mmol) und T3P (2.26 mL, 3.80 mmol) zur Reaktion gebracht und

anschließend 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch

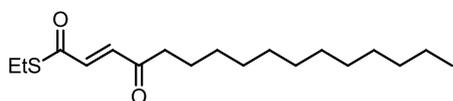
aufgereinigt (EtOAc/Toluol, 1:80), wobei **65** als gelbes Öl (498 mg, 81 %) anfällt. DC R_f = 0.49 (EtOAc/Toluol, 1:80). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.04 (d, J = 16.0 Hz, 1H, H^2 o. H^3), 6.66 (d, J = 16.0 Hz, 1H, H^2 o. H^3), 4.96 (m, 1H, OCH), 2.63 (t, J = 7.4 Hz, 2H, CH_2), 1.62 (m, 4H, 2 x CH_2), 1.35–1.20 (m, 21H, 9 x CH_2 + CH_3), 0.92 (t, J = 7.5 Hz, 3H, CH_3), 0.88 (t, J = 6.9 Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 200.1 (C^4), 165.3 (C^1), 139.2, 131.2 (C^2 + C^3), 73.5 (OCH), 41.4, 31.9, 29.6, 29.6, 29.6, 29.4, 29.3, 29.3, 29.1, 28.7, 23.7, 22.7 (12 x CH_2), 19.3, 14.1, 9.6 (3 x CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{Na}^+$ 247.2557 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef. 247.2554.

tert-Butyl-(2E)-4-Oxohehexadec-2-enoat (66)



Gemäß AV4 werden (2E)-4-Oxohehexadec-2-enolsäure (**61g**) (500 mg, 1.86 mmol), *t*-BuOH (0.36 mL, 3.80 mmol) und T3P (2.26 mL, 3.80 mmol) zur Reaktion gebracht und anschließend 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (EtOAc/Toluol, 1:80), wobei **66** als gelbes Öl (197 mg, 32 %) anfällt. DC R_f = 0.49 (EtOAc/Toluol, 1:80). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.96 (d, J = 16.0 Hz, 1H, H^2 o. H^3), 6.59 (d, J = 16.0 Hz, 1H, H^2 o. H^3), 2.61 (t, J = 7.4 Hz, 2H, CH_2), 1.63 (m, 2H, CH_2), 1.51 (s, 9H, 3 x CH_3), 1.34–1.21 (m, 18H, 9 x CH_2), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 200.2 (C^4), 164.8 (C^1), 138.6, 132.6 (C^2 + C^3), 81.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 41.3, 31.9, 29.6, 29.6, 29.6, 29.4, 29.3, 29.3, 29.1 (9 x CH_2), 28.0 (3 x CH_3), 23.7, 22.7 (2 x CH_2), 14.1 (CH_3) ppm.

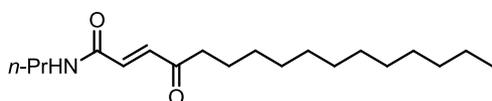
S-Ethyl-(2E)-4-Oxohehexadec-2-enthioat (69)



Gemäß AV4 werden (2E)-4-Oxohehexadec-2-enolsäure (**61g**) (1000 mg, 3.72 mmol), Ethanthiol (0.30 mL, 4.18 mmol) und T3P (4.5 mL, 7.60 mmol) zur Reaktion gebracht und anschließend 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (EtOAc/Toluol, 1:80), wobei **69** als hellgelber Feststoff (816 mg, 70 %) anfällt. DC R_f = 0.59 (EtOAc/Toluol, 1:80). Smp. 44 °C. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.95 (d, J = 15.8 Hz, 1H, H^2 o. H^3), 6.85 (d, J = 15.8 Hz, 1H, H^2 o. H^3), 3.02 (q, J = 7.43 Hz, 2H, SCH_2), 2.62 (t, J = 7.4 Hz, 1H, CH_2), 1.63 (m, 2H, CH_2), 1.35–1.21 (m, 21H, 9 x CH_2 + $\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 0.88 (t, J = 6.9 Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 200.0 (C^4), 189.9 (C^1), 135.8, 134.1 (C^2 + C^3), 42.0, 31.9, 29.6, 29.6, 29.6, 29.4, 29.3, 29.3, 29.1, 23.8, 23.7, 22.7 (12 x CH_2), 14.4 (CH_3), 14.1 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{NaS}^+$ 335.2015 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef. 335.2012.

6.2.4 Amidkupplungen an γ -Oxocrotonatfettsäuren

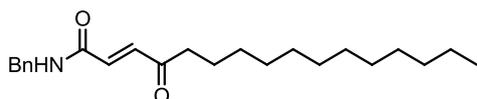
N-Propyl-(2E)-4-Oxohehexadec-2-enamid (67)



Gemäß AV4 werden (2E)-4-Oxohehexadec-2-enolsäure (**61g**) (500 mg, 1.86 mmol), *n*-Propylamin (0.17 mL, 2.09 mmol) und T3P (2.26 mL, 3.80 mmol) zur Reaktion gebracht und anschließend 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Rohprodukt wird in heißem

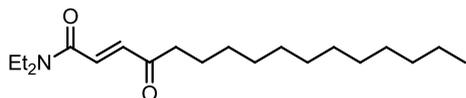
EtOAc (2 mL) umkristallisiert, wobei **67** als farbloser Feststoff (312 mg, 53 %) erhalten wird. DC R_f = 0.77 (EtOAc/*n*-Hexan, 1:1). Smp. 126 °C. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.10 (d, J = 15.4 Hz, 1H, H^2 o. H^3), 6.72 (d, J = 15.4 Hz, 1H, H^2 o. H^3), 5.87 (br. s, 1H, NH), 3.34 (m, 2H, NCH_2), 2.60 (t, J = 7.4 Hz, 2H, CH_2), 1.60 (m, 4H, 2 x CH_2), 1.35–1.19 (m, 18H, 9 x CH_2), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH_3), 0.88 (t, J = 6.9 Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 200.2 (C^4), 164.0 (C^1), 135.9, 133.0 ($\text{C}^2 + \text{C}^3$), 42.6, 41.7, 31.9, 29.6, 29.6, 29.6, 29.4, 29.4, 29.3, 29.1, 23.7, 22.7, 22.7 (13 x CH_2), 14.1, 11.3 (2 x CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{NO}_2^+$ 310.2741 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gef. 310.2742.

***N*-Benzyl-(2*E*)-4-Oxohexadec-2-enamid (**68**)**



Gemäß AV4 werden (2*E*)-4-Oxohexadec-2-enolsäure (**61g**) (500 mg, 1.86 mmol), Benzylamin (0.23 mL, 2.09 mmol) und T3P (2.26 mL, 3.80 mmol) zur Reaktion gebracht und anschließend 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Rohprodukt wird in heißem EtOAc (2 mL) umkristallisiert, wobei **68** als farbloser Feststoff (75 mg, 11 %) erhalten wird. DC R_f = 0.88 (EtOAc/*n*-Hexan, 1:1). Smp. 140 °C. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.34 (m, 5H, H Ph), 7.14 (d, J = 15.4 Hz, 1H, H^2 o. H^3), 6.72 (d, J = 15.4 Hz, 1H, H^2 o. H^3), 6.06 (br. s, 1H, NH), 4.55 (d, J = 5.8 Hz, 2H, CH_2Ph), 2.60 (t, J = 7.4 Hz, 2H, CH_2), 1.62 (m, 2H, CH_2), 1.34–1.20 (m, 18H, 9 x CH_2), 0.88 (t, J = 6.9 Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 200.0 (C^4), 163.9 (C^1), 137.4 (*i*-C), 136.4, 132.6 ($\text{C}^2 + \text{C}^3$), 128.9 (*m*-C), 127.9 (*o*-C), 127.8 (*p*-C), 44.1, 42.5, 31.9, 29.6, 29.6, 29.6, 29.6, 29.4, 29.4, 29.3, 29.1, 23.7, 22.7 (12 x CH_2), 14.1 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{NO}_2\text{Na}^+$ 380.2560 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef. 380.2556.

***N,N*-Diethyl-(2*E*)-4-Oxohexadec-2-enamid (**64**)**



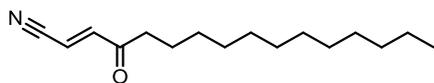
Gemäß AV4 werden (2*E*)-4-Oxohexadec-2-enolsäure (**61g**) (500 mg, 1.86 mmol), Diethylamin (0.22 mL, 2.09 mmol) und T3P (2.26 mL, 3.80 mmol) zur Reaktion gebracht und anschließend 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (EtOAc/*n*-Hexan, 1:1), wobei **64** als gelbes Öl (395 mg, 64 %) erhalten wird. DC R_f = 0.67 (EtOAc/*n*-Hexan, 1:1). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.20 (d, J = 15.2 Hz, 1H, H^2 o. H^3), 7.12 (d, J = 15.2 Hz, 1H, H^2 o. H^3), 3.45 (m, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2.60 (t, J = 7.4 Hz, 2H, CH_2), 1.64 (m, 2H, CH_2), 1.34–1.24 (m, 18H, 9 x CH_2), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH_3), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH_3), 0.88 (t, J = 6.9 Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 200.1 (C^4), 164.2 (C^1), 136.6, 130.6 ($\text{C}^2 + \text{C}^3$), 42.8, 42.4, 41.0, 31.8, 29.6, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.3, 29.1, 23.7, 22.6 (13 x CH_2), 15.0, 14.1, 12.9 (3 x CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{37}\text{NO}_2\text{Na}^+$ 346.2717 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef. 346.2714.

6.2.5 Nitrilsynthese mit T3P

Zu einer Suspension von (2*E*)-4-Oxohexadec-2-enal (**60g**) (500 mg, 1.98 mmol) in EtOAc (2 mL) werden bei 0 °C langsam Hydroxylaminhydrochlorid (152 mg, 2.18 mmol), Pyridin (0.18 mL, 2.18 mmol) und T3P (1.30 mL, 2.18 mmol) gegeben. Nach 10 Minuten wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur

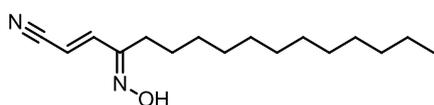
erwärmt, weitere 24 Stunden gerührt und anschließend säulenchromatographisch aufgereinigt (EtOAc/*n*-Hexan, 1:10), wobei die Produkte **70a**, **70b** und **70c** erhalten werden.

(2E)-4-Oxohexadec-2-enitril (**70a**)



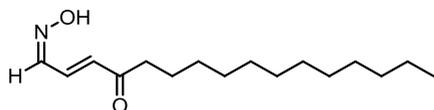
70a: gelber kristalliner Feststoff (39 mg, 8 %). DC R_f = 0.42 (EtOAc/*n*-Hexan, 1:10). Smp. 37 °C. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.96 (d, J = 16.3 Hz, 1H, H^2 o. H^3), 6.34 (d, J = 16.3 Hz, 1H, H^2 o. H^3), 2.60 (t, J = 7.3 Hz, 2H, CH_2), 1.63 (m, 2H, CH_2), 1.36–1.20 (m, 18H, 9 x CH_2), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 196.8 (C^4), 144.5 (C^3), 116.0 (C^1), 110.1 (C^2), 42.3, 31.9, 29.6, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.3, 29.0, 23.4, 22.7 (11 x CH_2), 14.1 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NO}^-$ 248.2020 [M-H] $^-$, gef. 248.2028.

(2E)-4-(Hydroxyimino)hexadec-2-enitril (**70b**)



70b: hellbrauner Feststoff (89 mg, 17 %). DC R_f = 0.20 (EtOAc/*n*-Hexan, 1:10). Smp. 48 °C. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.99 (d, J = 16.8 Hz, 1H, H^2 o. H^3), 5.69 (d, J = 16.8 Hz, 1H, H^2 o. H^3), 2.48 (m, 2H, CH_2), 1.48 (m, 2H, CH_2), 1.36–1.20 (m, 18H, 9 x CH_2), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 158.6 (C^4), 146.9 (C^3), 117.2 (C^1), 100.8 (C^2), 31.9, 29.7, 29.6, 29.6, 29.6, 29.4, 29.3, 29.3, 26.0, 23.7, 22.7 (11 x CH_2), 14.1 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_2^-$ 263.2129 [M-H] $^-$, gef. 263.2135.

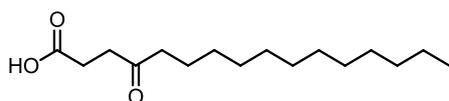
(2E)-4-Oxohexadec-2-enaloxim (**70c**)



70c: weißer Feststoff (99 mg, 19 %). DC R_f = 0.09 (EtOAc/*n*-Hexan, 1:10). Smp. 89 °C. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.26 (br. s, 1H, OH), 7.87 (d, J = 10.0 Hz, 1H, H^1), 7.17 (dd, J = 16.1, 10.0 Hz, 1H, H^2), 6.40 (d, J = 16.2 Hz, 1H, H^3), 2.61 (t, J = 7.5 Hz, 2H, CH_2), 1.62 (m, 2H, CH_2), 1.36–1.18 (m, 18H, 9 x CH_2), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 200.2 (C^4), 150.2 (C^1), 134.8, 134.8 ($C^2 + C^3$), 40.7, 31.9, 29.6, 29.6, 29.6, 29.4, 29.4, 29.3, 29.2, 24.1, 22.7 (11 x CH_2), 14.1 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{NO}_2^-$ 266.2126 [M-H] $^-$, gef. 266.2135.

6.2.6 Hydrierung, Bromierung und Epoxidierung der Doppelbindung in γ -Oxocrotonatfettsäuren

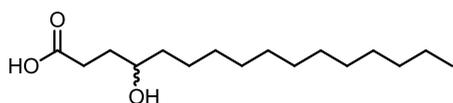
4-Oxohexadecansäure (**71**)



Eine Suspension von (2E)-4-Oxohexadecan-2-enolsäure (**61g**) (250 mg, 0.93 mmol) und Pd/C (25 mg) in MeOH (80 mL) wird 24 Stunden bei Raumtemperatur unter H_2 -Atmosphäre (Ballon) gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch über Celite filtriert und unter vermindertem Druck vollständig eingeeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (zunächst CH_2Cl_2 , dann $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$, 20:1:0.1), wobei **71** als farbloser Feststoff (134 mg, 53 %)

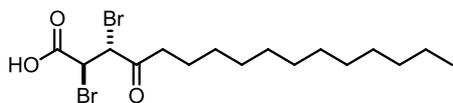
erhalten wird. DC $R_f = 0.64$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$, 20:1:0.1). Smp. 55 °C. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.72$ (m, 2H, H^2 o. H^3), 2.63 (m, 2H, H^2 o. H^3), 2.44 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, CH_2), 1.58 (m, 2H, CH_2), 1.25 (br. s, 18H, 9 x CH_2), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 209.0$ (C^4), 178.1 (C^1), 42.7, 36.7, 31.9, 29.6, 29.6, 29.6, 29.4, 29.4, 29.3, 29.2, 27.6, 23.8, 22.7 (13 x CH_2), 14.1 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{O}_3^-$ 269.2122 [M-H] $^-$, gef. 269.2120.

4-Hydroxyhexadecansäure (72)



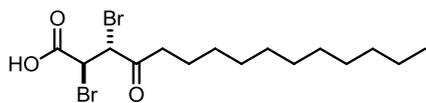
Als Nebenprodukt bei der Synthese von **71** wird bei Erhöhung der Polarität des Laufmittels bei der säulenchromatographischen Aufreinigung auf $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 6:1:0.1 zudem **72** als farbloser Feststoff (43 mg, 17 %) erhalten. DC $R_f = 0.98$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$, 6:1:0.1). Smp. 79 °C. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.65$ (m, 1H, H^4), 2.52 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, H^2), 1.85 (m, 1H, H^{5a}), 1.71 (dt, $J = 21.6, 7.1$ Hz, 1H, H^{3a}), 1.51–1.36 (m, 3H, $H^{5b} + \text{CH}_2$), 1.26 (br. s, 19H, $H^{3b} + 9 \times \text{CH}_2$), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 177.3$ (C^1), 71.4 (C^4), 37.6, 35.6, 31.9, 31.7, 29.7, 29.6, 29.6, 29.4, 29.3, 28.9, 28.0, 25.6, 22.7 (13 x CH_2), 14.1 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{O}_3^-$ 271.2279 [M-H] $^-$, gef. 271.2276.

2,3-Dibromo-4-oxohexadecansäure (73b)



Zu einer Suspension von (2*E*)-4-Oxohexadecan-2-enol-säure (**61g**) (500 mg, 1.86 mmol) in trockenem CH_2Cl_2 (50 mL) wird unter Rühren bei -78°C langsam ein Lösung aus Brom (0.09 mL, 1.68 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) getropft. Nach 20 Minuten wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 2 Stunden gerührt. Anschließend werden ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lsg. (40 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird mit Wasser (80 mL) und ges. NaCl -Lsg. (20 mL) gewaschen. Dann werden die wässrigen Phasen vereint und mit CH_2Cl_2 extrahiert (2 x 50 mL). Die vereinigten organischen Extrakte werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck vollständig eingeeengt. Das Rohprodukt wird in heißem *n*-Hexan (15 mL) umkristallisiert, wobei **73b** als farbloser Feststoff (714 mg, 99 %) erhalten wird. Smp. 90 °C. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.75$ (m, 2H, $H^2 + H^3$), 2.79 (dt, $J = 17.3, 7.4$ Hz, 1H, H^{5a}), 2.61 (dt, $J = 17.3, 7.0$ Hz, 1H, H^{5b}), 1.68 (m, 2H, CH_2), 1.38–1.20 (m, 18H, 9 x CH_2), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 199.6$ (C^4), 170.8 (C^1), 46.0, 40.1 ($\text{C}^2 + \text{C}^3$), 40.7, 31.9, 29.6, 29.6, 29.6, 29.4, 29.3, 29.3, 28.9, 23.5, 22.7 (11 x CH_2), 14.1 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{Br}_2^-$ 425.0332 [M-H] $^-$, gef. 425.0336.

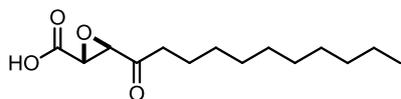
2,3-Dibromo-4-oxopentadecansäure (73a)



Zu einer Suspension von (2*E*)-4-Oxopentadecan-2-enol-säure (**61f**) (500 mg, 1.97 mmol) in trockenem CH_2Cl_2 (50 mL) wird unter Rühren bei -78°C langsam ein Lösung aus Brom (0.09 mL, 1.77 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) getropft. Nach 20 Minuten wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 2 Stunden gerührt. Anschließend werden ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lsg. (40 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird mit Wasser (80 mL) und ges.

NaCl-Lsg. (20 mL) gewaschen. Dann werden die wässrigen Phasen vereint und mit CH_2Cl_2 extrahiert (2 x 50 mL). Die vereinigten organischen Extrakte werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck vollständig eingeeengt. Das Rohprodukt wird in heißem *n*-Hexan (15 mL) umkristallisiert, wobei **73a** als farbloser Feststoff (656 mg, 93 %) erhalten wird. Smp. 73 °C. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.74 (br. s, 2H, $H^2 + H^3$), 2.78 (dt, J = 17.2, 7.4 Hz, 1H, H^{5a}), 2.60 (dt, J = 17.2, 7.1 Hz, 1H, H^{5b}), 1.65 (m, 2H, CH_2), 1.26 (br. s, 16H, 8 x CH_2), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 199.5 (C^4), 171.0 (C^1), 45.9, 40.0 ($\text{C}^2 + \text{C}^3$), 40.7, 31.9, 29.6, 29.6, 29.4, 29.3, 29.3, 28.9, 23.5, 22.7 (10 x CH_2), 14.1 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{Br}_2^-$ 411.0176 [M-H] $^-$, gef. 411.0176.

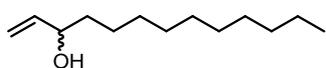
2,3-Oxiran-4-oxotetradecansäure (**74**)



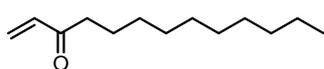
Zu einer Suspension von (2*E*)-4-Oxotetradecan-2-enol-säure (**61e**) (500 mg, 2.08 mmol) in MeOH (20 mL) werden unter Rühren bei 5 °C nacheinander eine 30 %-ige H_2O_2 -Lösung (0.68 mL, 6.70 mmol) und NaOH (2.20 mL, 4.40 mmol, 2 M) getropft. Nach 20 Minuten wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 24 Stunden gerührt. Anschließend werden HCl (5 mL, 1 M), Wasser (50 mL) und EtOAc (100 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc extrahiert (2 x 50 mL) und die vereinigten organischen Extrakte werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck vollständig eingeeengt, wobei **74** als farbloser Feststoff (464 mg, 87 %) erhalten wird. Smp. 71 °C. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.70 (d, J = 1.8 Hz, 2H, H^2 o. H^3), 3.61 (d, J = 1.8 Hz, 2H, H^2 o. H^3), 2.54–2.31 (m, 2H, CH_2), 1.69–1.54 (m, 2H, CH_2), 1.26 (br. s, 14H, 7 x CH_2), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 204.0 (C^4), 170.8 (C^1), 57.4, 51.4 ($\text{C}^2 + \text{C}^3$), 37.9, 31.9, 29.5, 29.4, 29.3, 29.3, 29.0, 22.9, 22.7 (9 x CH_2), 14.1 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{O}_4^-$ 255.1602 [M-H] $^-$, gef. 255.1600.

6.2.7 Synthese von Cyclopropanderivaten

Tridec-1-en-3-ol (**143**)



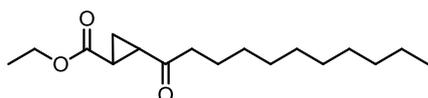
Zu einer Lösung von 1-Undecanal (6.06 mL, 32.0 mmol) in trockenem Diethylether wird unter Rühren bei 0 °C langsam eine Lösung von Vinylmagnesiumbromid (64.00 mL, 64.0 mmol, 1 M) in THF getropft. Nach einer Stunde wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 20 Stunden gerührt. Anschließend werden nacheinander ges. NH_4Cl -Lsg. (100 mL), EtOAc (100 mL), HCl (20 mL, 3 M) und Wasser (80 mL) gegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (2 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck vollständig eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt (EtOAc/*n*-Hexan, 1:8), wobei **143** als farbloses Öl (5.29 g, 83 %) erhalten wird. DC R_f = 0.31 (EtOAc/*n*-Hexan, 1:8). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.87 (ddd, J = 16.8, 10.4, 6.2 Hz, 1H, H^2), 5.22 (dt, J = 17.2, 1.3 Hz, 1H, H^{1a}), 5.10 (dt, J = 10.4, 1.2 Hz, 1H, H^{1b}), 4.09 (m, 1H, H^3), 1.71 (br. s, 1H, OH), 1.52 (m, 2H, CH_2), 1.47–1.20 (m, 16H, 8 x CH_2), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 141.3 (C^2), 114.5 (C^1), 73.3 (C^3), 37.1, 31.9, 29.6, 29.6, 29.6, 29.5, 29.3, 25.3, 22.7 (9 x CH_2), 14.1 (CH_3) ppm.

Tridec-1-en-3-on (146)

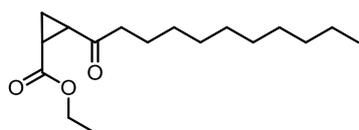
Zu einer Lösung von Oxalylchlorid (3.45 mL, 40.3 mmol) in CH_2Cl_2 (90 mL) wird unter Rühren bei $-70\text{ }^\circ\text{C}$ eine Lösung von DMSO (5.72 mL, 80.5 mmol) in CH_2Cl_2 (90 mL) getropft. Nach 10 Minuten wird langsam Tridec-1-en-3-ol (**143**) (6.39 g, 32.2 mmol), gelöst in CH_2Cl_2 (90 mL), zugegeben. Nach einer Stunde wird Triethylamin (22.32 mL, 161.0 mmol) zugetropft, das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 2 Stunden gerührt. Anschließend werden HCl (60 mL, 3 M) und CH_2Cl_2 (100 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (2 x 100 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit ges. Na_2CO_3 -Lsg. (100 mL) und Wasser (100 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck zur Trockne eingeengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (EtOAc/*n*-Hexan, 1:10) wird **146** als schwach gelbes Öl (4.17 g, 66 %) erhalten. DC R_f = 0.60 (EtOAc/*n*-Hexan, 1:10). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.35 (dd, J = 17.7, 10.5 Hz, 1H, H^2), 6.21 (dt, J = 17.6, 0.9 Hz, 1H, H^{1a}), 5.81 (dd, J = 10.5, 1.0 Hz, 1H, H^{1b}), 2.57 (t, J = 7.4 Hz, 2H, CH_2), 1.62 (m, 2H, CH_2), 1.36–1.18 (m, 14H, 7 x CH_2), 0.88 (t, J = 6.6 Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 201.1 (C^3), 136.6 (C^2), 127.8 (C^1), 39.7, 31.9, 29.5, 29.5, 29.4, 29.3, 29.3, 24.0, 22.7 (9 x CH_2), 14.1 (CH_3) ppm.

Ethyl-2-undecanoylcyclopropanocarboxylat (78a/b)

Eine Lösung von Tridec-1-en-3-on (**146**) (3.6 g, 18.3 mmol) und $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ in Toloul (10 mL) wird auf $40\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und unter Rühren mit Ethyldiazoacetat (2.77 mL, 22.9 mmol), gelöst in Toloul (14 mL), versetzt. Nach 15 Stunden wird die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt, mit ges. Na_2CO_3 -Lsg. (3 x 10 mL) und Wasser (2 x 5 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum vollständig eingeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (EtOAc/*n*-Hexan, 1:25, dann 1:15), wobei **78a** und **78b** als schwach gelbe Öle erhalten werden.



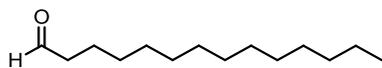
78a: 911 mg, 18 %. DC R_f = 0.28 (EtOAc/*n*-Hexan, 1:25). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2H, OCH_2), 2.59 (t, J = 7.4 Hz, 2H, CH_2), 2.44 (m, 1H, H^2 o. H^3), 2.15 (m, 1H, H^2 o. H^3), 1.60 (m, 2H, CH_2), 1.40 (m, 2H, CH_2 cyclopropyl), 1.35–1.22 (m, 17H, 7 x CH_2 + OCH_2CH_3), 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 207.8 (C^4), 172.1 (C^1), 61.0 (OCH_2), 44.0, 31.9, 29.5, 29.4, 29.3, 29.3, 29.1 (7 x CH_2), 28.9, 24.0 (C^2 + C^3), 23.7, 22.6 (2 x CH_2), 17.0 (CH_2 cyclopropyl), 14.1, 14.1 (2 x CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{Na}^+$ 305.2087 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, gef. 305.2085.



78b: 408 mg, 8 %. DC R_f = 0.17 (EtOAc/*n*-Hexan, 1:15). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.12 (qd, J = 7.1, 2.1 Hz, 2H, OCH_2), 2.54 (m, 2H, CH_2), 2.22 (m, 1H, H^2 o. H^3), 2.08 (m, 1H, H^2 o. H^3), 1.70 (CH^a cyclopropyl), 1.59 (m, 2H, CH_2), 1.35–1.22 (m, 18H, 7 x CH_2 + OCH_2CH_3 + CH^b cyclopropyl), 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 206.0 (C^4), 169.8 (C^1), 60.9 (OCH_2), 43.7, 31.9, 29.5, 29.4, 29.4, 29.3, 29.2 (7 x CH_2), 27.9 (C^2 o. C^3), 23.7 (CH_2), 23.4 (C^2 o. C^3), 22.6 (CH_2), 14.1, 14.1 (2 x CH_3), 12.1 (CH_2 cyclopropyl) ppm. HRMS (ESI) ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{Na}^+$ 305.2087 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, gef. 305.2085.

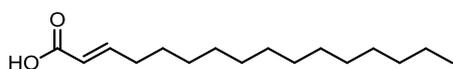
6.2.8 Synthese einer Fettsäure ohne Ketogruppe

Tetradecanal (**79**)



Zu einer Lösung von Tetradecan-1-ol (720 mg, 3.4 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) wird bei 0 °C langsam DESS-MARTIN-Periodinan (1530 mg, 3.6 mmol) gegeben und 2 Stunden gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/n\text{-Hexan}$, 3:1), wobei **79** als farbloses Öl (5409 mg, 76 %) erhalten wird. DC R_f = 0.58 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/n\text{-Hexan}$, 3:1). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 9.76 (t, J = 1.7 Hz, 1H, H^1), 2.42 (td, J = 7.4, 1.7 Hz, 2H, CH_2), 1.63 (m, 2H, CH_2), 1.37–1.21 (m, 20H, 10 x CH_2), 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 202.9 (C^1), 43.9, 31.9, 29.6 (3 x CH_2), 29.6 (2 x CH_2), 29.6, 39.4 (2 x CH_2), 29.3 (2 x CH_2), 29.1, 22.7, 22.1 (4 x CH_2), 14.1 (CH_3) ppm.

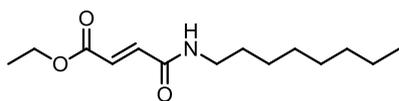
(2E)-Hexadec-2-enolsäure (**80**)



Eine Lösung von Tetradecanal (**79**) (540 mg, 2.5 mmol), Malonsäure (344 mg, 3.3 mmol) und Piperidin (0.02 mL, 0.2 mmol) in trockenem Pyridin (2 mL) wird zunächst eine Stunde bei 60 °C gerührt und anschließend 4 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Dann wird das Reaktionsgemisch in Eiswasser (100 mL) gegeben und mit konz. HCl auf pH = 2 angesäuert. Nach Zugabe von CH_2Cl_2 (50 mL) werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert (2 x 50 mL). Die vereinigten organische Extrakte werden mit Wasser (50 mL) und ges. NaCl-Lsg. (50 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck vollständig eingeengt. Der Rückstand wird in heißem *n*-Hexan (10 mL) umkristallisiert, wobei **80** als hellgelber, wachsartiger Feststoff (304 mg, 47 %) erhalten wird. DC R_f = 0.43 (EtOAc/*n*-Hexan, 1:3), Smp. 39 °C. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.08 (dt, J = 15.6, 7.0 Hz, 1H, H^3), 5.82 (dt, J = 15.6, 1.4 Hz, 1H, H^3), 2.23 (m, 2H, CH_2), 1.45 (m, 2H, CH_2), 1.38–1.19 (m, 20H, 10 x CH_2), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 171.6 (C^1), 152.5 (C^3), 120.4 (C^2), 32.3, 31.9, 29.7 (3 x CH_2), 29.6 (2 x CH_2), 29.6, 39.5, 29.4, 29.3, 29.1, 27.9, 22.7 (12 x CH_2), 14.1 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{O}_2^-$ 253.2173 $[\text{M-H}]^-$, gef. 253.2172.

6.2.9 Synthese von Fumarsäureamiden

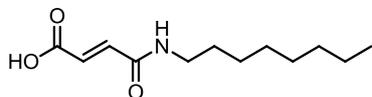
Ethyl-(2E)-4-(octylamino)-4-oxobut-2-enoat (**81a**)



Gemäß AV4 werden Fumarsäuremonoethylester (1000 mg, 6.94 mmol), *n*-Octylamin (1.26 mL, 7.63 mmol) und T3P (8.26 mL, 13.88 mmol) zur Reaktion gebracht und anschließend 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung wird das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (EtOAc/*n*-Hexan, 1:4), wobei **81a** als hellgelber Feststoff (1476 mg, 83 %) erhalten wird. DC R_f = 0.33 (EtOAc/*n*-Hexan, 1:4), Smp. 53 °C. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.93 (d, J = 15.4 Hz, 1H, H^2 o. H^3), 6.81 (d, J = 15.4 Hz, 1H, H^2 o. H^3), 6.13 (br. s, 1H, NH), 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2H, OCH_2), 3.35 (dd, J = 13.3, 7.0 Hz, 2H, CH_2), 1.55 (m, 2H, CH_2), 1.38–1.28 (m, 13H, 5 x CH_2 + OCH_2CH_3), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 165.7 (C^4), 163.5 (C^1), 136.5,

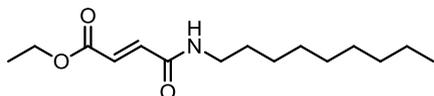
130.1 ($C^2 + C^3$), 61.1 (OCH_2), 39.9, 31.7, 29.4, 29.2, 29.1, 26.9, 22.6 (7 x CH_2), 14.1, 14.0 (2 x CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $C_{14}H_{24}NO_3^-$ 254.1762 $[M-H]^-$, gef. 254.1760.

(2E)-4-(octylamino)-4-oxobut-2-enolsäure (82a)



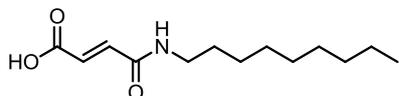
Bei der Umsetzung von Ethyl-(2E)-4-(octylamino)-4-oxobut-2-enolat (**81a**) (400 mg, 1.57 mmol) mit KOH (88 mg, 1.57 mmol) nach AV5 wird **82a** nach Umkristallisieren in heißem EtOAc (3 mL) als weißer Feststoff (130 mg, 36 %) erhalten. Smp. 197 °C. 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$): δ = 6.96 (d, J = 15.5 Hz, 1H, H^2 o. H^3), 6.73 (d, J = 15.5 Hz, 1H, H^2 o. H^3), 3.28 (t, J = 7.2 Hz, 2H, CH_2), 1.55 (m, 2H, CH_2), 1.41–1.22 (m, 10H, 5 x CH_2), 0.89 (t, J = 6.6 Hz, 3H, CH_3) ppm. ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$): δ = 168.2 (C^4), 165.4 (C^1), 137.3, 130.6 ($C^2 + C^3$), 40.3, 32.3, 29.7, 29.7, 29.6, 27.4, 23.1 (7 x CH_2), 14.2 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $C_{12}H_{20}NO_3^-$ 226.1449 $[M-H]^-$, gef. 226.1446.

Ethyl-(2E)-4-(nonylamino)-4-oxobut-2-enoat (81b)



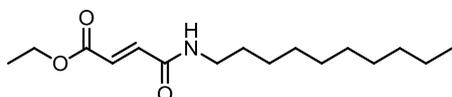
Gemäß AV4 werden Fumarsäuremonoethylester (1000 mg, 6.94 mmol), *n*-Nonylamin (1.39 mL, 7.63 mmol) und T3P (8.25 mL, 13.88 mmol) zur Reaktion gebracht und anschließend 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung wird das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (EtOAc/*n*-Hexan, 1:4), wobei **81b** als hellgelber Feststoff (1696 mg, 91 %) erhalten wird. DC R_f = 0.27 (EtOAc/*n*-Hexan, 1:4), Smp. 58 °C. 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.93 (d, J = 15.4 Hz, 1H, H^2 o. H^3), 6.81 (d, J = 15.4 Hz, 1H, H^2 o. H^3), 6.15 (br. s, 1H, NH), 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2H, OCH_2), 3.35 (dd, J = 13.3, 7.0 Hz, 2H, CH_2), 1.55 (m, 2H, CH_2), 1.37–1.21 (m, 15H, 6 x $CH_2 + OCH_2CH_3$), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3) ppm. ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 165.7 (C^4), 163.5 (C^1), 136.5, 130.1 ($C^2 + C^3$), 61.1 (OCH_2), 39.9, 31.8, 29.4, 29.4, 29.2, 29.2, 26.9, 22.6 (8 x CH_2), 14.1, 14.0 (2 x CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $C_{15}H_{28}NO_3^+$ 270.2064 $[M+H]^+$, gef. 270.2061.

(2E)-4-(nonylamino)-4-oxobut-2-enolsäure (82b)



Bei der Umsetzung von Ethyl-(2E)-4-(nonylamino)-4-oxobut-2-enolat (**81b**) (1397 mg, 5.19 mmol) mit KOH (291 mg, 5.19 mmol) nach AV5 wird **82b** nach Umkristallisieren in heißem EtOAc (5 mL) als weißer Feststoff (559 mg, 45 %) erhalten. Smp. 193 °C. 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$): δ = 6.96 (d, J = 15.5 Hz, 1H, H^2 o. H^3), 6.72 (d, J = 15.5 Hz, 1H, H^2 o. H^3), 3.28 (t, J = 7.2 Hz, 2H, CH_2), 1.55 (m, 2H, CH_2), 1.40–1.22 (m, 12H, 6 x CH_2), 0.89 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3) ppm. ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$): δ = 168.2 (C^4), 165.5 (C^1), 137.4, 130.6 ($C^2 + C^3$), 40.4, 32.4, 30.8, 29.8, 29.8, 29.6, 27.5, 23.1 (8 x CH_2), 14.3 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $C_{13}H_{22}NO_3^-$ 240.1605 $[M-H]^-$, gef. 240.1602.

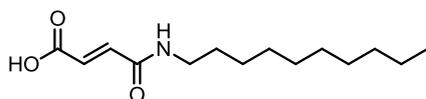
Ethyl-(2E)-4-(decylamino)-4-oxobut-2-enoat (81c)



Gemäß AV4 werden Fumarsäuremonoethylester (1000 mg, 6.94 mmol), *n*-Decylamin (1.61 mL, 7.63 mmol) und T3P (8.25 mL, 13.88 mmol) zur Reaktion gebracht und

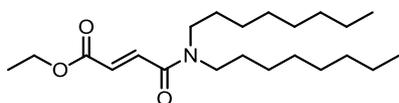
anschließend 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung wird das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (EtOAc/*n*-Hexan, 1:4), wobei **81c** als hellgelber Feststoff (1643 mg, 84 %) erhalten wird. DC R_f = 0.24 (EtOAc/*n*-Hexan, 1:4), Smp. 57 °C. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.91 (d, J = 15.4 Hz, 1H, H^2 o. H^3), 6.81 (d, J = 15.4 Hz, 1H, H^2 o. H^3), 6.01 (br. s, 1H, NH), 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2H, OCH_2), 3.35 (dd, J = 13.3, 6.9 Hz, 2H, CH_2), 1.55 (m, 2H, CH_2), 1.38–1.20 (m, 17H, 7 x CH_2 + OCH_2CH_3), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 165.7 (C^4), 163.5 (C^1), 136.4, 130.2 (C^2 + C^3), 61.1 (OCH_2), 39.9, 31.8, 29.5, 29.5, 29.4, 29.2, 29.2, 26.9, 22.6 (9 x CH_2), 14.1, 14.1 (2 x CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{NO}_3^-$ 282.2075 [M-H] $^-$, gef. 282.2074.

(2E)-4-(decylamino)-4-oxobut-2-enolsäure (**82c**)



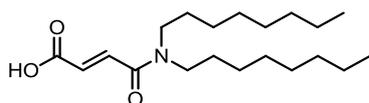
Bei der Umsetzung von Ethyl-(2E)-4-(decylamino)-4-oxobut-2-enolat (**81c**) (460 mg, 1.62 mmol) mit KOH (91 mg, 1.62 mmol) nach AV5 wird **82c** nach Umkristallisieren in heißem EtOAc (3 mL) als weißer Feststoff (124 mg, 30 %) erhalten. Smp. 167 °C. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$): δ = 6.96 (d, J = 15.5 Hz, 1H, H^2 o. H^3), 6.72 (d, J = 15.5 Hz, 1H, H^2 o. H^3), 3.28 (t, J = 7.2 Hz, 2H, CH_2), 1.55 (m, 2H, CH_2), 1.40–1.21 (m, 14H, 7 x CH_2), 0.89 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$): δ = 168.2 (C^4), 165.4 (C^1), 137.4, 130.6 (C^2 + C^3), 40.4, 32.4 (2 x CH_2), 30.1 (2 x CH_2), 29.8 (2 x CH_2), 29.6, 27.5, 23.1 (3 x CH_2), 14.3 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{NO}_3^-$ 254.1762 [M-H] $^-$, gef. 254.17620.

Ethyl-(2E)-4-(dioctylamino)-4-oxobut-2-enoat (**83a**)



Gemäß AV4 werden Fumarsäuremonoethylester (1000 mg, 6.94 mmol), Dioctylamin (2.38 mL, 7.63 mmol) und T3P (8.25 mL, 13.88 mmol) zur Reaktion gebracht und anschließend 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung wird das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (EtOAc/*n*-Hexan, 1:4), wobei **83a** als hellbraunes Öl (2010 mg, 79 %) erhalten wird. DC R_f = 0.60 (EtOAc/*n*-Hexan, 1:4). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.35 (d, J = 15.3 Hz, 1H, H^2 o. H^3), 6.80 (d, J = 15.3 Hz, 1H, H^2 o. H^3), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H, OCH_2), 3.35 (m, 4H, 2 x CH_2), 1.57 (m, 4H, 2 x CH_2), 1.36–1.20 (m, 23H, 10 x CH_2 + OCH_2CH_3), 0.88 (m, 6H, 2 x CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 165.9 (C^4), 164.1 (C^1), 134.2, 130.9 (C^2 + C^3), 61.0 (OCH_2), 48.2, 46.7, 31.8, 31.7, 29.7, 29.3 (6 x CH_2), 29.2 (2 x CH_2), 29.1, 27.7, 27.0, 26.7, 22.6, 22.6 (6 x CH_2), 14.1, 14.0, 14.0 (3 x CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{42}\text{NO}_3^+$ 368.3159 [M+H] $^+$, gef. 368.3157.

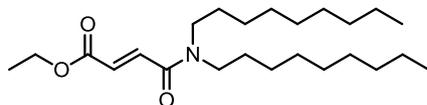
(2E)-4-(dioctylamino)-4-oxobut-2-enolsäure (**84a**)



Bei der Umsetzung von Ethyl-(2E)-4-(dioctylamino)-4-oxobut-2-enolat (**83a**) (850 mg, 2.31 mmol) mit KOH (130 mg, 2.31 mmol) nach AV5 wird **84a** nach säulenchromatographischer Aufreinigung (EtOAc/*n*-Hexan, 1:9, dann 1:3) als gelbes Öl (391 mg, 47 %) erhalten. DC R_f = 0–0.20 (EtOAc/*n*-Hexan, 1:3). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.42 (d, J = 15.2 Hz, 1H, H^2 o. H^3), 6.83 (d, J = 15.3 Hz, 1H, H^2 o. H^3), 3.36 (m, 4H, 2 x CH_2), 1.57 (m, 4H, 2 x CH_2), 1.36–1.20 (m, 20H, 10 x CH_2), 0.88 (m, 6H, 2 x CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 169.6 (C^4), 164.1 (C^1), 135.8, 130.3 (C^2 + C^3), 48.4, 46.8, 31.8, 31.7, 29.7,

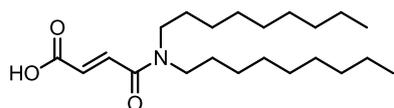
29.3, 29.2, 29.2, 29.1, 27.6, 27.0, 26.7, 22.6, 22.6 (14 x CH₂), 14.0, 14.0 (2 x CH₃) ppm. HRMS (ESI) ber. für C₂₀H₃₆NO₃⁻ 338.2701 [M-H]⁻, gef. 338.2699.

Ethyl-(2E)-4-(dinonylamino)-4-oxobut-2-enoat (83b)



Gemäß AV4 werden Fumarsäuremonoethylester (1000 mg, 6.94 mmol), Dinonylamin (2.06 mL, 7.63 mmol) und T3P (8.25 mL, 13.88 mmol) zur Reaktion gebracht und anschließend 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung wird das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (EtOAc/*n*-Hexan, 1:9), wobei **83b** als hellgelbes Öl (2366 mg, 86 %) erhalten wird. DC *R*_f = 0.35 (EtOAc/*n*-Hexan, 1:9). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.35 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, *H*² o. *H*³), 6.80 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, *H*² o. *H*³), 4.25 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂), 3.35 (m, 4H, 2 x CH₂), 1.57 (m, 4H, 2 x CH₂), 1.36–1.21 (m, 27H, 12 x CH₂ + OCH₂CH₃), 0.88 (m, 6H, 2 x CH₃) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 165.9 (*C*⁴), 164.1 (*C*¹), 134.2, 130.9 (*C*² + *C*³), 61.0 (OCH₂), 48.3, 46.7, 31.8, 31.8, 29.7, 29.5, 29.4, 29.4, 29.2, 29.2, 29.1, 27.7, 27.0, 26.7, 22.6, 22.6 (16 x CH₂), 14.1, 14.1, 14.0 (3 x CH₃) ppm. HRMS (ESI) ber. für C₂₄H₄₆NO₃⁺ 396.3472 [M+H]⁺, gef. 396.3470.

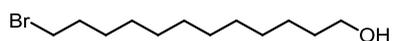
(2E)-4-(dinonylamino)-4-oxobut-2-enolsäure (84b)



Bei der Umsetzung von Ethyl-(2E)-4-(dinonylamino)-4-oxobut-2-enolat (**83b**) (1136 mg, 2.87 mmol) mit KOH (161 mg, 2.87 mmol) nach AV5 wird **84b** nach säulenchromatographischer Aufreinigung (EtOAc/*n*-Hexan 1:9, dann 1:3) als gelbes Öl (637 mg, 45 %) erhalten. DC *R*_f = 0–0.20 (EtOAc/*n*-Hexan, 1:3). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.41 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, *H*² o. *H*³), 6.83 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, *H*² o. *H*³), 3.34 (m, 4H, 2 x CH₂), 1.56 (m, 4H, 2 x CH₂), 1.37–1.20 (m, 24H, 12 x CH₂), 0.88 (m, 6H, 2 x CH₃) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 169.6 (*C*⁴), 164.1 (*C*¹), 135.6, 130.5 (*C*² + *C*³), 48.4, 46.8, 31.8, 31.8, 29.7, 29.5, 29.4, 29.4 (8 x CH₂), 29.2 (2 x CH₂), 29.2, 27.6, 27.0, 26.7, 22.6, 22.6 (6 x CH₂), 14.1, 14.1 (2 x CH₃) ppm. HRMS (ESI) ber. für C₂₂H₄₀NO₃⁻ 366.3014 [M-H]⁻, gef. 366.3013.

6.2.10 Synthese einer fluorierten γ-Oxocrotonatfettsäure

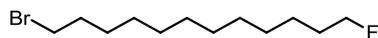
12-Bromdodecan-1-ol (85)



Zu einer Lösung von 1,12-Dodecandiol (15.3 g, 74.1 mmol) in Toluol (220 mL) wird bei Raumtemperatur HBr (9.5 mL, 81.6 mmol, 47 %) gegeben. Anschließend wird das Reaktionsgemisch 5 Tage unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur werden die Phasen getrennt. Die organische Phase wird mit Et₂O (200 mL) versetzt und mit NaOH (100 mL, 1 M) sowie ges. NaCl-Lsg. (100 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck vollständig eingeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (EtOAc/*n*-Hexan, 1:6), wobei **85** als weißer Feststoff (6.137 g, 31 %) erhalten wird. DC *R*_f = 0.25 (EtOAc/*n*-Hexan, 1:6), Smp. 32 °C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.64 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂), 3.41 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH₂), 1.85 (m, 2H, CH₂), 1.61–1.52 (m, 2H, CH₂), 1.47–1.37 (m,

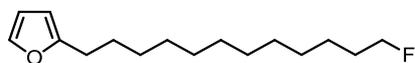
2H, CH₂), 1.37–1.23 (m, 14H, 7 x CH₂) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 63.1, 34.0, 32.8, 32.8, 29.5, 29.5, 29.5, 29.4, 29.4, 28.7, 28.1, 25.7 (12 x CH₂) ppm.

1-Brom-12-Fluordodecan (86)



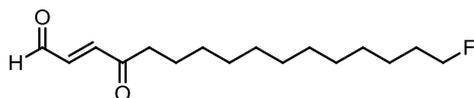
Zu einer Lösung aus 12-Bromdodecan-1-ol (**85**) (5.656 g, 21.23 mmol) in trockenem CH₂Cl₂ (40 mL) wird unter Rühren bei 0 °C langsam DAST (5.22 mL, 42.64 mmol) getropft. Nach 30 Minuten wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt und 24 Stunden gerührt. Anschließend wird erneut auf 5 °C abgekühlt und nacheinander MeOH (10 mL), ges. Na₂CO₃-Lösung (35 mL), Wasser (80 mL) und CH₂Cl₂ (100 mL) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ extrahiert (2 x 60 mL). Die vereinigten organischen Extrakte werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck vollständig eingeeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (EtOAc/*n*-Hexan, 1:10), wobei **86** als farbloses Öl (4.018 g, 71 %) erhalten wird. DC *R*_f = 0.81 (EtOAc/*n*-Hexan, 1:10). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.43 (dt, *J* = 47.4, 6.2 Hz, 2H, CH₂F), 3.41 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH₂Br), 1.85 (m, 2H, CH₂), 1.76–1.61 (m, 2H, CH₂), 1.47–1.35 (m, 4H, 2x CH₂), 1.28 (br. s, 12H, 6 x CH₂) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 84.2 (d, *J* = 164.0 Hz, CH₂F), 34.0, 32.8 (2 x CH₂), 30.4 (d, *J* = 19.3 Hz, CH₂CH₂F), 29.5 (3 x CH₂), 29.4, 29.3, 28.7, 28.2 (4 x CH₂), 25.1 (d, *J* = 5.5 Hz, CH₂CH₂CH₂F) ppm. ¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃): δ = -218.1 (tt, *J* = 24.9, 47.4 Hz) ppm.

2-(12-Fluordodecyl)furan (87)



Furan (2.11 mL, 29.13 mmol), *n*-BuLi (8.74 mL, 21.85 mmol) und 1-Brom-12-Fluordodecan (**86**) (3.892 g, 14.56 mmol) werden nach AV1 umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (*n*-Hexan) wird **87** als farbloses Öl (3.443 g, 93 %) erhalten. DC *R*_f = 0.40 (*n*-Hexan). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.29 (dd, *J* = 1.8, 0.8 Hz, 1H, H⁵), 6.27 (dd, *J* = 3.0, 1.9 Hz, 1H, H⁴), 5.96 (dd, *J* = 3.1, 0.7 Hz, 1H, H³), 4.43 (dt, *J* = 47.4, 6.2 Hz, 2H, CH₂F), 2.61 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH₂), 1.75–1.58 (m, 4H, 2 x CH₂), 1.43–1.23 (m, 16H, 8 x CH₂) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 156.6 (C²), 140.6 (C⁵), 110.0 (C⁴), 104.5 (C³), 84.2 (d, *J* = 164.0 Hz, CH₂F), 30.4 (d, *J* = 19.3 Hz, CH₂CH₂F), 29.6, 29.5, 29.5, 29.5, 29.3, 29.2, 29.2, 28.0, 28.0 (9 x CH₂), 25.1 (d, *J* = 5.6 Hz, CH₂CH₂CH₂F) ppm. ¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃): δ = -218.0 (tt, *J* = 24.8, 47.4 Hz) ppm. HRMS (ESI) ber. für C₁₆H₂₈OF⁺ 255.2119 [M+H]⁺, gef. 255.2119.

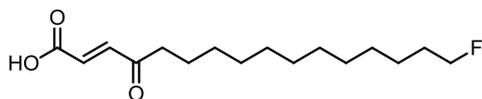
(2E)-16-Fluor-4-oxohexadec-2-enal (88)



Bei der Umsetzung von 2-(12-Fluordodecyl)furan (**87**) (3.361 g, 13.21 mmol), NaHCO₃ (2.220 g, 26.43 mmol), NBS (2.823 g, 15.86 mmol), Furan (2.87 mL, 39.64 mmol), Pyridin (2.13 mL, 26.3 mmol) und KH₂PO₄ (3.5 g, 26.43 mmol) nach AV2 wird **88** als gelber Feststoff (2.690 g, 75 %) erhalten. DC *R*_f = 0.51 (CH₂Cl₂), Smp. 46 °C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.78 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, H¹), 6.82 (m, 2H, H² + H³), 4.43 (dt, *J* = 47.4, 6.2 Hz, 2H, CH₂F), 2.69 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, CH₂), 1.76–1.61 (m, 4H, 2 x CH₂), 1.43–1.22 (m, 16H, 8 x CH₂) ppm. ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 200.1 (C⁴), 193.3 (C¹), 144.9, 137.3 (C² + C³), 84.2 (d, *J* = 163.9 Hz, CH₂F), 41.2 (CH₂), 30.4 (d, *J* = 19.3 Hz, CH₂CH₂F),

29.5 (CH₂), 29.5 (2 x CH₂) 29.4, 29.3, 29.2, 29.1 (4 x CH₂), 25.1 (*d*, *J* = 5.6 Hz, CH₂CH₂CH₂F), 23.6 (CH₂) ppm. ¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃): δ = -218.1 (tt, *J* = 24.9, 47.4 Hz) ppm. HRMS (ESI) ber. für C₁₇H₃₁O₃FNa⁺ 325.2149 [M+MeOH+Na]⁺, gef. 325.2152.

(2E)-16-Fluor-4-oxohexadec-2-enolsäure (89)



Gemäß AV3 werden (2E)-16-Fluor-4-oxohexadec-2-enal (**88**) (2.462 g, 9.11 mmol), 2-Methyl-2-buten (9.60 mL, 91.08 mmol), KH₂PO₄ (2.480 g, 18.22 mmol)

und NaClO₂ (0.989 g, 10.93 mmol) umgesetzt, wobei **89** als farbloser Feststoff (1.067 g, 41 %) erhalten wird. Smp. 106 °C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.14 (*d*, *J* = 16.0 Hz, 1H, *H*² o. *H*³), 6.67 (*d*, *J* = 16.0 Hz, 1H, *H*² o. *H*³), 4.44 (*dt*, *J* = 47.4, 6.2 Hz, 2H, CH₂F), 2.65 (*t*, *J* = 7.3 Hz, 1H, CH₂), 1.76–1.59 (*m*, 4H, 2 x CH₂), 1.43–1.23 (*m*, 16H, 8 x CH₂) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 199.6 (*C*⁴), 169.9 (*C*¹), 141.2, 129.3 (*C*² + *C*³), 84.2 (*d*, *J* = 163.9 Hz, CH₂F), 41.7 (CH₂), 30.4 (*d*, *J* = 19.3 Hz, CH₂CH₂F), 29.5 (CH₂), 29.5 (2 x CH₂) 29.4, 29.3, 29.2, 29.1 (4 x CH₂), 25.1 (*d*, *J* = 5.5 Hz, CH₂CH₂CH₂F), 23.6 (CH₂) ppm. ¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃): δ = -218.0 (tt, *J* = 24.9, 47.4 Hz) ppm. HRMS (ESI) ber. für C₁₆H₂₆O₃F⁻ 285.1871 [M-H]⁻, gef. 285.1871.

6.3 Synthese von Hygrophoronen

6.3.1 Allgemeine Arbeitsvorschriften

Allgemeine Arbeitsvorschrift 6: Schützung von Diolen als Acetonide (AV6)

Eine Lösung des Diols (1 Äq.) in CH₂Cl₂ (2.5 mL/mmol Diol) wird bei Raumtemperatur mit 2,2-Diethoxypropan (4 Äq.) und *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat (0.1 Äq.) versetzt und 24 Stunden gerührt. Anschließend werden nacheinander ges. NaHCO₃-Lösung (2.5 mL/mmol Diol) und EtOAc (20 mL/mmol Diol) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 x 10 mL/mmol Diol) extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte werden über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck vollständig entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (EtOAc/Petrolether, 1:5) gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 7: Aldol-Reaktion der Acetonide mit dem Aldehyd 122 (AV7)

Unter Schutzgasatmosphäre wird bei 0 °C zu einer Lösung von Diisopropylamin (2 Äq.) in trockenem THF (30 mL/mmol Diisopropylamin) eine Lösung von *n*-BuLi (2.5 M, 2 Äq.) in *n*-Hexan getropft und 30 Minuten gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf -78 °C gekühlt und das Acetonid (1 Äq.), gelöst in trockenem THF (1 mL/mmol Acetonid) zugetropft. Nach weiteren 30 Minuten wird langsam eine Lösung des Aldehyds **122** (1.5 Äq.) in trockenem THF (2 mL/mmol Aldehyd) zugegeben und 3 Stunden bei -78 °C gerührt. Dann wird die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und mit ges. NaHCO₃-Lsg. (2 mL/mmol Acetonid) gequenchet. Nach Zugabe von EtOAc (2 mL/mmol Acetonid) werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 2 mL/mmol Acetonid) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Na₂SO₄

getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck vollständig eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH_2Cl_2) aufgereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 8: Synthese von Sulfoxiden durch Oxidation von Sulfiden mit Natriumperiodat (AV8)

Zu einer Lösung des Aldol-Produktes (1 Äq.) in Methanol/Wasser (10 mL/mmol Aldol-Produkt, 19:1) wird bei 0 °C langsam Natriumperiodat (1.1 Äq.) zugegeben. Nach 10 minütigem Rühren wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 24 Stunden gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum vollständig entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (EtOAc/*n*-Hexan, 1:2) gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 9: Synthese von Cyclopentanonen durch baseninduzierten Ringschluss der Sulfoxide mit LDA (AV9)

Unter Schutzgasatmosphäre wird eine Lösung von LDA (2.3 Äq., 1M in THF/*n*-Hexan) in trockenem THF (1 mL/mmol LDA) auf -78 °C gekühlt. Anschließend wird das Sulfoxid (1 Äq.), gelöst in trockenem THF (5 mL/mmol Sulfoxid), zugetropft und 2 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Dann wird die Mischung langsam auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 2 Stunden gerührt. Nun werden nacheinander ges. NaHCO_3 -Lsg. (5 mL/mmol Sulfoxid) und EtOAc (30 mL/mmol Sulfoxid) zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 30 mL/mmol Sulfoxid) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck vollständig eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (EtOAc/*n*-Hexan, 2:3) aufgereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 10: Synthese von Cyclopentanonen durch Abspaltung des Sulfoxidrestes mit Calciumcarbonat (AV10)

Zu einer Lösung des Cyclopentanons (1 Äq.) in Toluol (20 mL/mmol Cyclopentanon) wird Calciumcarbonat (1.1 Äq.) gegeben und das Reaktionsgemisch wird 1 Stunde unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (EtOAc/*n*-Hexan, 3:7) gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 11: Entfernung der Acetonidschutzgruppe in reiner TFA (AV11)

Eine Lösung des acetonidgeschützten Cyclopentanons in TFA (2.5 mL/mmol Cyclopentanon) wird 2 Stunden bei 0 °C gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur unter vermindertem Druck vollständig eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch (EtOAc/*n*-Hexan, 1:1) gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 12: Acetylierung am Cyclopentanongrundgerüst (AV12)

Zu einer Lösung des acetonidgeschützten Cyclopentanons (1 Äq.) in Pyridin (14 mL/mmol Cyclopentanon) wird unter Rühren bei 0 °C langsam Essigsäureanhydrid (7 mL/mmol Cyclopentanon)

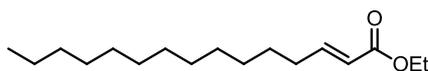
getropft. Nach 10 Minuten wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 3 Stunden gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (EtOAc/*n*-Hexan, 1:5) aufgereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 13: Entfernung der Acetonidschutzgruppe in TFA/MeOH (AV13)

Eine Lösung des acetonidgeschützten Cyclopentenons in TFA/MeOH (18 mL/mmol Cyclopentenon, 5:1) wird 30 Minuten bei 0 °C und anschließend 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck vollständig eingengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (EtOAc/*n*-Hexan, 2:3) gereinigt, wobei die das acetylierte Hygrophoron als Regioisomerenmischung erhalten wird. Die Trennung der Regioisomere erfolgt durch präparative HPLC (H₂O (A) und CH₃CN (B) als Eluenten; linearer Gradient: 0–15 min, 60 %–90 % B; Flussrate 3.5 mL/min).

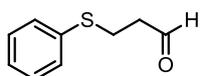
6.3.2 Synthese der Ausgangsverbindungen

Ethyl-(2*E*)-Pentadec-2-enoat (**99**)



Unter Schutzgasatmosphäre wird zu einer Suspension von NaH (1.41 g, 35.3 mmol) in trockenem THF (90 mL) bei 0 °C eine Lösung von Triethylphosphonoacetat (5.0 mL, 25.5 mmol) in trockenem THF (30 mL) getropft und 30 Minuten gerührt. Anschließend wird Tridecanal (6.0 mL, 25.2 mmol), gelöst in trockenem THF (20 mL), langsam zugeben und weitere 15 Minuten gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. NaCl-Lösung (40 mL) gequenchet. Nach Zugabe von Diethylether (50 mL) werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (9 x 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organische Extrakte werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck vollständig eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (EtOAc/Petrolether, 3:97) aufgereinigt, wobei **99** als farblose Flüssigkeit (6.359 g, 94 %) erhalten wird. DC R_f = 0.77 (EtOAc/Petrolether, 3:97). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.96 (dt, J = 7.0, 15.6 Hz, 1H, H^3), 5.81 (dt, J = 1.5, 15.6 Hz, 1H, H^2), 4.17 (q, J = 7.0 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 2.19 (m, 2H, CH₂), 1.45 (m, 2H, CH₂), 1.35–1.22 (m, 21 H, 9 x CH₂ + OCH₂CH₃), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH₃) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 166.8 (C¹), 149.4 (C³), 121.2 (C²), 60.1 (OCH₂CH₃), 32.2, 31.9, 29.6 (3 x CH₂), 29.6 (2 x CH₂), 29.5, 29.4, 29.3, 29.1, 28.0, 22.7 (6 x CH₂), 14.3 (OCH₂CH₃), 14.1 (CH₃) ppm. ESI-MS m/z : 269 [M+H]⁺, 291 [M+Na]⁺.

3-Thiophenylpropanal (**122**)

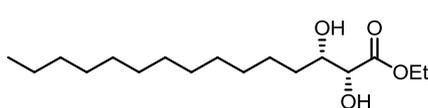


Zu einer Lösung von frisch destilliertem Acrolein (2.1 mL, 31.5 mmol) und Thiopenol (3.2 mL, 31.3 mmol) in Tetrachlorkohlenstoff (30 mL) wird unter Rühren bei 0 °C langsam eine Lösung von Triethylamin (0.1 mL, 0.7 mmol) in Tetrachlorkohlenstoff (1.5 mL) getropft und 30 Minuten gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 2 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck vollständig entfernt und das Rohprodukt wird mittels Vakuumdestillation (1.5 mbar, Sdp. 100 °C) gereinigt, wobei der Aldehyd **122** als farblose Flüssigkeit (4.958 g, 95 %) erhalten wird. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.76 (t,

$J = 1.0$ Hz, 1H, $HC=O$), 7.32 (m, 4H, o -H + m -H), 7.22 (tt, $J = 7.2, 1.6$ Hz, 1H, p -H), 3.18 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2), 2.77 (td, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 2H, CH_2) ppm.

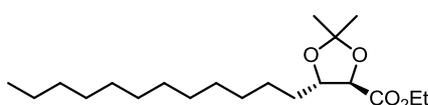
6.3.3 Asymmetrische Totalsynthese der Hygrophorone (-)-98 und (+)-112

Ethyl-(2R,3S)-2,3-Dihydroxypentadecanoat ((-)-100)



Eine Suspension von Kaliumosmat(IV)-Dihydrat $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ (40 mg, 0.11 mmol), Hydroquinin-1,4-phthalazindiyldiether $(DHQ)_2PHAL$ (169 mg, 0.22 mmol), Methansulfonamid (2.191 g, 23.03 mmol), K_2CO_3 (9.549 g, 69.10 mmol) und Kaliumhexacyanoferrat(III) $K_3[Fe(CN)_6]$ (22.750 g, 69.10 mmol) in t -BuOH/ H_2O (150 mL, 1:1) wird auf 0 °C gekühlt. Anschließend wird unter Rühren eine Lösung von Ethyl-(2E)-Pentadec-2-enoat (**99**) (6.182 g, 23.03 mmol) in t -BuOH/ H_2O (150 mL, 1:1) zugetropft und weitere 20 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktionskontrolle erfolgt mittels Dünnschichtchromatographie. Die Reaktion wird durch Zugabe einer ges. Na_2SO_3 -Lösung (100 mL) gequencht und nach 30 minütigem Rühren mit CH_2Cl_2 (5 x 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organische Extrakte werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck vollständig eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (EtOAc/Petrolether, 1:1) aufgereinigt, wobei **(-)-100** als farbloser Feststoff (6.818 g, 98 %) erhalten wird. DC $R_f = 0.67$ (EtOAc/Petrolether, 1:2), Smp. 71 °C. $[\alpha]_D^{21} = -9.1$ ($c = 1.410$, MeOH). 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 4.29$ (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.08 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H^2), 3.88 (td, $J = 2.0, 7.1$ Hz, 1H, H^3), 3.12 (br. s, 1H, OH), 2.03 (br. s, 1H, OH), 1.61 (m, 2H, CH_2), 1.46 (m, 2H, CH_2), 1.35–1.21 (m, 21 H, 9 x CH_2 + OCH_2CH_3), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3) ppm. ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 173.7$ (C^1), 73.0 (C^2), 72.5 (C^3), 62.0 (OCH_2CH_3), 33.8, 31.9, 29.6, 29.6, 29.6, 29.5, 29.5, 29.5, 29.3, 25.7, 22.6 (11 x CH_2), 14.1 (OCH_2CH_3), 14.1 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $C_{17}H_{34}NaO_4^+$ 325.2349 $[M+Na]^+$, gef. 325.2348.

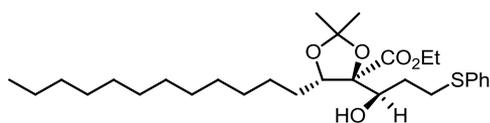
Ethyl-(4R,5S)-2,2-Dimethyl-5-dodecyl-1,3-dioxolan-4-carboxylat (103)



Gemäß AV6 werden Ethyl-(2R,3S)-2,3-Dihydroxypentadecanoat **(-)-100** (800 mg, 2.64 mmol), 2,2-Diethoxypropan (1.7 mL, 10.58 mmol) und p -Toluolsulfonsäuremonohydrat (50 mg, 0.26 mmol) zur Reaktion gebracht, wobei **103** als hellgelbes Öl (852 mg, 94 %) erhalten wird. DC $R_f = 0.80$ (EtOAc/Petrolether, 1:5). $[\alpha]_D^{21} = -40.4$ ($c = 0.056$, MeOH). 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 4.24$ (m, 2H, OCH_2CH_3), 4.11 (m, 2H, $H^4 + H^5$), 1.80–1.59 (m, 2H, CH_2), 1.55–1.36 (m, 2H, CH_2), 1.47 (s, 3H, CH_3 Acetal), 1.44 (s, 3H, CH_3 Acetal), 1.36–1.21 (m, 21 H, 9 x CH_2 + OCH_2CH_3), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3) ppm. ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 171.0$ ($C=O$), 110.7 ($C(CH_3)_2$ Acetal), 79.2 (C^4), 79.1 (C^5), 61.2 (OCH_2CH_3), 33.5, 31.9, 29.6 (3 x CH_2), 29.6 (2 x CH_2), 29.5, 29.5, 29.5, 29.3 (4 x CH_2), 27.2 (CH_3 Acetal), 25.7 (CH_3 Acetal), 25.6, 22.7 (2 x CH_2), 14.1 (OCH_2CH_3), 14.1 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $C_{20}H_{38}NaO_4^+$ 365.2662 $[M+Na]^+$, gef. 365.2663.

Ethyl-(4*S*,5*S*)-5-dodecyl-4-((*R*)-1-hydroxy-3-(phenylthio)propyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carboxylat (104) / Ethyl-(4*S*,5*S*)-5-dodecyl-4-((*S*)-1-hydroxy-3-(phenylthio)propyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carboxylat (105)

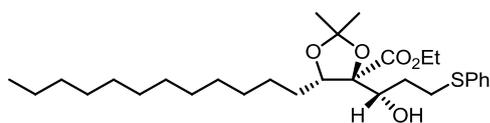
Bei der Umsetzung von Diisopropylamin (0.71 mL, 4.96 mmol), *n*-BuLi (2.0 mL, 4.96 mmol), dem Acetal **103** (851 mg, 2.48 mmol) und dem Aldehyd **122** (618 mg, 3.72 mmol) gemäß AV7 werden nach säulenchromatographischer Aufreinigung die beiden Diastereomere **104** und **105** im Verhältnis 4:1 erhalten.



104: hellgelbes Öl (860 mg, 65 %). DC R_f = 0.59 (CH_2Cl_2).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.37–7.22 (m, 4H, *o*-H + *m*-H Ph), 7.16 (m, 1H, *p*-H Ph), 4.31 (m, 1H, H^5), 4.10 (m, 2H, OCH_2CH_3), 4.01 (td, J = 10.0, 3.1 Hz, 1H, CHOH), 3.23–2.97

(br. m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 1.96 (d, J = 10.4 Hz, 1H, OH), 1.85–1.72 (m, 2H, CH_2), 1.65–1.48 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 1.59 (s, 3H, CH_3 Acetal), 1.40 (s, 3H, CH_3 Acetal), 1.37–1.17 (m, 23 H, 10 x CH_2 + OCH_2CH_3), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 171.1 ($\text{C}=\text{O}$), 136.1 (*i*-C Ph), 129.2 + 128.8 (*o*-C + *m*-C Ph), 125.9 (*p*-C Ph), 109.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$ Acetal), 88.6 (C^4), 79.1 (C^5), 69.7 (COH), 61.2 (OCH_2CH_3), 32.7, 31.9, 30.6, 30.3, 29.6, 29.6, 29.6, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 27.0 (12 x CH_2), 26.8 (CH_3 Acetal), 26.6 (CH_3 Acetal), 22.7 (CH_2), 14.1 (OCH_2CH_3), 14.0 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{NaO}_5\text{S}^+$ 531.3115 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, gef. 531.3104.

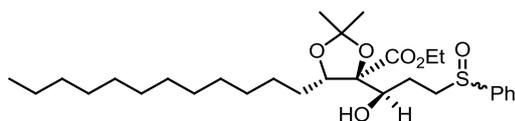


105: hellgelbes Öl (191 mg, 15 %). DC R_f = 0.21 (CH_2Cl_2).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.37–7.23 (m, 4H, *o*-H + *m*-H Ph), 7.16 (m, 1H, *p*-H Ph), 4.26 (m, 2H, OCH_2CH_3), 4.09 (dd, J = 10.2, 2.9 Hz, 1H, H^5), 4.01 (t, J = 9.6 Hz, 1H, CHOH),

3.25–3.01 (br. m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 2.32 (d, J = 10.0 Hz, 1H, OH), 2.07–1.44 (br. m, 6H, 3 x CH_2), 1.42 (s, 3H, CH_3 Acetal), 1.40 (s, 3H, CH_3 Acetal), 1.34–1.22 (m, 21 H, 9 x CH_2 + OCH_2CH_3), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 172.8 ($\text{C}=\text{O}$), 136.2 (*i*-C Ph), 128.9 + 128.9 (*o*-C + *m*-C Ph), 125.8 (*p*-C Ph), 109.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$ Acetal), 86.5 (C^4), 80.9 (C^5), 71.7 (COH), 61.6 (OCH_2CH_3), 32.4, 31.9, 30.1, 29.7, 29.6, 29.6, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.0, 27.3 (12 x CH_2), 26.9 (CH_3 Acetal), 24.7 (CH_3 Acetal), 22.7 (CH_2), 14.1 (OCH_2CH_3 + CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{NaO}_5\text{S}^+$ 531.3115 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, gef. 531.3102.

Ethyl-(4*S*,5*S*)-5-Dodecyl-4-((1*R*)-1-hydroxy-3-(phenylsulfinyl)propyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carboxylat (106)

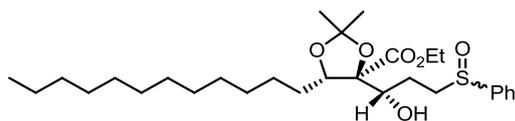


Gemäß AV8 wird das Aldol-Produkt **104** (580 mg, 1.14 mmol) mit Natriumperodat (269 mg, 1.25 mmol) zur Reaktion gebracht, wobei das Sulfoxid **106** als farbloses Öl (557 mg, 93 %) erhalten wird. DC R_f = 0.17

($\text{EtOAc}/n\text{-Hexan}$, 1:2). $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -5.1$ (c = 0.540, MeOH). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.61 (m, 2H, *o*-H Ph), 7.51 (m, 3H, *m*-H + *p*-H Ph), 4.38 (m, 1H, H^5), 4.17 (m, 2H, OCH_2CH_3), 3.92 (dd, J = 26.3, 8.9 Hz, 1H, CHOH), 3.22–2.87 (br. m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 2.04 (s, 1H, OH), 2.02–1.75 (m, 2H, CH_2), 1.63–1.47 (m, 4H, 2 x CH_2), 1.42 (s, 3H, CH_3 Acetal), 1.39–1.20 (m, 24 H, 9 x CH_2 + OCH_2CH_3 + CH_3 Acetal), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 171.5, 171.4 ($\text{C}=\text{O}$), 143.2, 142.9 (*i*-C Ph), 131.0, 131.0 (*p*-C Ph), 129.2,

129.2 (*m*-C Ph), 124.2, 124.1 (*o*-C Ph), 109.9, 109.9 ($C(CH_3)_2$ Acetal), 88.5, 88.4 (C^4), 79.1, 79.0 (C^5), 69.3, 68.9 (COH), 61.3, 61.2 (OCH₂CH₃), 53.7, 53.2 (CH₂CH₂S), 31.9, 30.6, 29.6, 29.6, 29.6, 29.5, 29.5, 29.3 (8 x CH₂), 26.9, 26.9 (CH₂CH₂S), 26.8, 26.8 (CH₃ Acetal), 26.5 (CH₃ Acetal), 26.4, 25.8, 22.7 (3 x CH₂), 14.2, 14.1 (OCH₂CH₃ + CH₃) ppm. HRMS (ESI) ber. für C₂₉H₄₈NaO₆S⁺ 547.3064 [M+Na]⁺, gef. 547.3064.

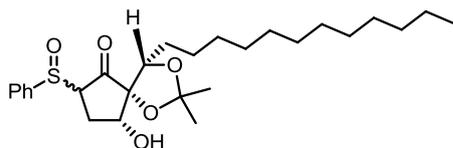
Ethyl-(4*S*,5*S*)-5-Dodecyl-4-((1*S*)-1-hydroxy-3-(phenylsulfinyl)propyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carboxylat (**107**)



Gemäß AV8 wird das Aldol-Produkt **105** (113 mg, 0.22 mmol) mit Natriumperodat (52.3 mg, 0.24 mmol) zur Reaktion gebracht, wobei das Sulfoxid **107** als farbloses Öl (113 mg, 71 %) erhalten wird. DC R_f = 0.14

(EtOAc/*n*-Hexan, 1:2). $[\alpha]_D^{25}$ = 4.8 (c = 0.370, MeOH). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.61 (m, 2H, *o*-H Ph), 7.52 (m, 3H, *m*-H + *p*-H Ph), 4.25 (m, 2H, OCH₂CH₃), 4.14 (m, 1H, H^5), 3.87 (ddd, J = 48.8, 10.2, 1.9 Hz, 1H, CHOH), 3.25–2.86 (br. m, 2H, CH₂CH₂S), 2.04 (s, 1H, OH), 1.89–1.71 (m, 2H, CH₂), 1.68–1.42 (m, 4H, 2 x CH₂), 1.40 (s, 3H, CH₃ Acetal), 1.38–1.20 (m, 24 H, 9 x CH₂ + OCH₂CH₃ + CH₃ Acetal), 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 3H, CH₃) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 172.5, 172.3 (C=O), 143.2, 142.5 (*i*-C Ph), 131.0, 131.0 (*p*-C Ph), 129.2, 129.2 (*m*-C Ph), 124.3, 124.1 (*o*-C Ph), 109.6, 109.5 ($C(CH_3)_2$ Acetal), 86.5, 86.4 (C^4), 80.8, 80.7 (C^5), 71.7, 71.5 (COH), 61.6, 61.5 (OCH₂CH₃), 54.0, 53.3 (CH₂CH₂S), 31.9, 29.7, 29.6, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 29.1 (9 x CH₂), 27.4, 27.3 (CH₂CH₂S), 27.1, 26.9 (CH₃ Acetal), 26.3, 26.0 (CH₂), 24.7, 24.7 (CH₃ Acetal), 22.7 (CH₂), 14.2, 14.1 (OCH₂CH₃ + CH₃) ppm. HRMS (ESI) ber. für C₂₉H₄₈NaO₆S⁺ 547.3064 [M+Na]⁺, gef. 547.3068.

(4*S*,5*S*,9*R*)-4-Dodecyl-9-hydroxy-2,2-dimethyl-7-(phenylsulfinyl)-1,3-dioxaspiro[4.4]nonan-6-on (**108**)



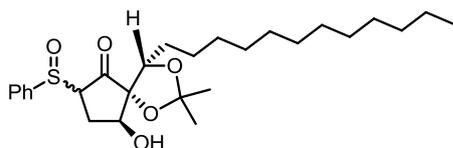
Bei der Reaktion von LDA (2.30 mL, 2.30 mmol, 1M) mit dem Sulfoxid **106** (529 mg, 1.00 mmol) nach AV9 werden nach säulenchromatographischer Reinigung die beiden Diastereomere des Cyclopentanons **108** im Verhältnis 1:1 erhalten.

Diastereomer 1: gelbes Öl (168 mg, 35 %). DC R_f = 0.49 (EtOAc/*n*-Hexan, 2:3). $[\alpha]_D^{25}$ = -308.7 (c = 0.990, MeOH). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.58 (m, 2H, *o*-H Ph), 7.52 (m, 3H, *m*-H + *p*-H Ph), 4.21 (dd, J = 3.9, 2.9 Hz, 1H, H^4), 4.12 (m, 1H, H^9), 3.48 (t, J = 9.5 Hz, 1H, H^7), 2.62 (ddd, J = 14.4, 10.1, 4.4 Hz, 1H, H^{8a}), 2.04 (s, 1H, OH), 1.84 (ddd, J = 14.4, 9.0, 2.7 Hz, 1H, H^{8b}), 1.59 (s, 3H, CH₃ Acetal), 1.54–1.48 (m, 2H, CH₂), 1.43 (s, 3H, CH₃ Acetal), 1.35–1.21 (m, 20 H, 10 x CH₂), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH₃) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 207.3 (C^6), 141.6 (*i*-C Ph), 131.3 (*p*-C Ph), 129.3 (*m*-C Ph), 123.8 (*o*-C Ph), 111.4 ($C(CH_3)_2$ Acetal), 89.6 (C^5), 81.4 (C^4), 72.2 (C^9), 68.0 (C^7), 31.9, 31.0, 29.7, 29.6, 29.6, 29.6, 29.5, 29.3, 29.2 (9 x CH₂), 28.0 (CH₃ Acetal), 27.6 (CH₃ Acetal), 26.5, 22.7, 21.9 (2 x CH₂ + C^8), 14.1 (CH₃) ppm. HRMS (ESI) ber. für C₂₇H₄₃O₅S⁺ 479.2826 [M+H]⁺, gef. 479.2823.

Diastereomer 2: gelbes Öl (147 mg, 31 %). DC R_f = 0.27 (EtOAc/*n*-Hexan, 2:3). $[\alpha]_D^{25}$ = 186.4 (c = 1.270, MeOH). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.65 (m, 2H, *o*-H Ph), 7.56 (m, 3H, *m*-H + *p*-H Ph), 4.15–4.03 (m, 2H, H^4+H^9), 3.40 (dd, J = 9.9, 4.5 Hz, 1H, H^7), 2.49 (ddd, J = 15.7, 7.9, 4.0 Hz, 1H, H^{8a}), 2.19 (ddd, J = 15.3, 10.0,

5.0 Hz, 1H, H^{8b}), 2.04 (s, 1H, OH), 1.61 (s, 3H, CH_3 Acetal), 1.56-1.48 (m, 2H, CH_2), 1.46 (s, 3H, CH_3 Acetal), 1.33-1.19 (m, 20 H, 10 x CH_2), 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH_3) ppm. ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 207.3$ (C^6), 141.6 (*i*-C Ph), 131.6 (*p*-C Ph), 129.4 (*m*-C Ph), 124.3 (*o*-C Ph), 111.4 ($C(CH_3)_2$ Acetal), 90.5 (C^5), 80.5 (C^4), 71.1 (C^9), 68.3 (C^7), 31.9, 31.0, 29.6, 29.6, 29.5, 29.4, 29.4, 29.3, 29.3 (9 x CH_2), 27.4 (CH_3 Acetal), 26.5 (CH_3 Acetal), 26.8, 26.0, 22.6 (2 x $CH_2 + C^8$), 14.1 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) gef. für $C_{27}H_{43}O_5S^+$ 479.2826 $[M+H]^+$, ber. 479.2824.

(4*S*,5*S*,9*S*)-4-Dodecyl-9-hydroxy-2,2-dimethyl-7-(phenylsulfinyl)-1,3-dioxaspiro[4.4]nonan-6-on (109)

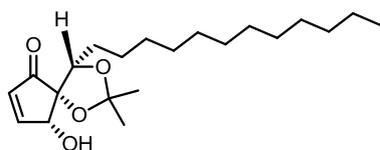


Bei der Reaktion von LDA (0.32 mL, 0.32 mmol, 1M) mit dem Sulfoxid **107** (72 mg, 0.14 mmol) nach AV9 werden nach säulenchromatographischer Reinigung die beiden Diastereomere des Cyclopentanons **109** im Verhältnis 1:1 erhalten.

Diastereomer 1: gelbes Öl (21 mg, 32 %). DC $R_f = 0.76$ (EtOAc/*n*-Hexan, 2:3). $[\alpha]_D^{25} = 128.4$ ($c = 0.400$, MeOH). 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.57$ (m, 5H, H Ph), 4.51 (dd, $J = 10.9, 3.1$ Hz, 1H, H^4), 4.04 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, H^9), 3.77 (dd, $J = 11.0, 2.0$ Hz, 1H, H^7), 2.55 (ddd, $J = 15.3, 11.1, 4.0$ Hz, 1H, H^{8a}), 2.04 (s, 1H, OH), 1.94 (m, 1H, H^{8b}), 1.72-1.60 (m, 2H, CH_2), 1.60-1.48 (m, 2H, CH_2), 1.39 (s, 3H, CH_3 Acetal), 1.36-1.20 (m, 21 H, 9 x $CH_2 + CH_3$ Acetal), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3) ppm. ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 207.3$ (C^6), 140.3 (*i*-C Ph), 131.5 (*p*-C Ph), 129.6 (*m*-C Ph), 124.0 (*o*-C Ph), 110.2 ($C(CH_3)_2$ Acetal), 88.0 (C^5), 76.6 (C^4), 69.0 (C^9), 68.1 (C^7), 31.9, 31.0, 29.7 (3 x CH_2), 29.6 (2 x CH_2), 29.6 (2 x CH_2), 29.5, 29.3 (2 x CH_2), 28.9 (CH_3 Acetal), 26.3 (CH_3 Acetal), 28.1, 26.3, 22.7 (2 x $CH_2 + C^8$), 14.1 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $C_{27}H_{43}O_5S^+$ 479.2826 $[M+H]^+$, gef. 479.2817.

Diastereomer 2: gelbes Öl (24 mg, 35 %). DC $R_f = 0.45$ (EtOAc/*n*-Hexan, 2:3). $[\alpha]_D^{25} = -306.1$ ($c = 0.380$, MeOH). 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.61$ (m, 2H, *o*-H Ph), 7.52 (m, 3H, *m*-H + *p*-H Ph), 4.36 (dd, $J = 10.0, 4.1$ Hz, 1H, H^4), 4.33 (t, $J = 3.4$ Hz, 1H, H^9), 3.57 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H, H^7), 2.83 (ddd, $J = 13.7, 9.4, 4.2$ Hz, 1H, H^{8a}), 2.09 (br s, 1H, OH), 1.83 (ddd, $J = 13.9, 8.7, 2.8$ Hz, H^{8b}), 1.78-1.67 (m, 2H, CH_2), 1.62-1.51 (m, 2H, CH_2), 1.45 (s, 3H, CH_3 Acetal), 1.35 (s, 3H, CH_3 Acetal), 1.32-1.20 (m, 18 H, 9 x CH_2), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3) ppm. ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 206.8$ (C^6), 142.5 (*i*-C Ph), 131.3 (*p*-C Ph), 129.2 (*m*-C Ph), 124.2 (*o*-C Ph), 110.5 ($C(CH_3)_2$ Acetal), 86.5 (C^5), 77.5 (C^4), 72.3 (C^9), 68.1 (C^7), 31.9, 30.5, 29.6 (3 x CH_2), 29.6 (2 x CH_2), 29.6, 29.5, 29.5, 29.3 (4 x CH_2), 28.8 (CH_3 Acetal), 26.1 (CH_3 Acetal), 26.8, 26.4, 22.7 (2 x $CH_2 + C^8$), 14.1 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $C_{27}H_{43}O_5S^+$ 479.2826 $[M+H]^+$, gef. 479.2821.

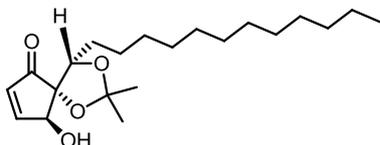
(4*S*,5*S*,9*R*)-4-Dodecyl-9-hydroxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxaspiro[4.4]non-7-en-6-on (110)



Das Cyclopentenon **110** wird durch Umsetzung des Diastereomerengemisches des Cyclopentanons **108** (358 mg, 0.75 mmol) mit Calciumcarbonat (75 mg, 0.75 mmol) gemäß AV10 als farbloser Feststoff (216 mg, 81 %) erhalten. Smp. 59 °C. DC $R_f = 0.71$ (EtOAc/*n*-Hexan, 3:7). $[\alpha]_D^{24} = -39.2$ ($c = 0.150$, MeOH). 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.57$ (dd, $J = 6.2, 2.3$ Hz, 1H, H^8), 6.26 (dd, $J = 6.2, 1.2$ Hz, 1H, H^7), 4.47 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, H^9), 4.22 (dd, $J = 9.1, 4.1$ Hz, 1H, H^4), 2.91 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, OH), 1.75 (br. m, 2H, CH_2), 1.60 (s, 3H, CH_3 Acetal), 1.48 (s, 3H, CH_3 Acetal),

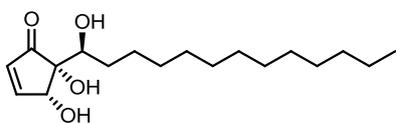
1.43–1.15 (m, 20 H, 10 x CH₂), 0.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 202.6 (C⁶), 161.9 (C⁸), 134.5 (C⁷), 111.5 (C(CH₃)₂ Acetal), 82.6 (C⁵), 80.6 (C⁴), 72.2 (C⁹), 31.9, 29.6, 29.6, 29.6, 29.5, 29.5, 29.4, 29.3, 29.1 (9 x CH₂), 27.3 (CH₃ Acetal), 26.6 (CH₂), 26.2 (CH₃ Acetal), 22.7 (CH₂), 14.1 (CH₃) ppm. HRMS (ESI) ber. für C₂₁H₃₆NaO₄⁺ 375.2506 [M+Na]⁺, gef. 375.2504.

(4*S*,5*S*,9*S*)-4-Dodecyl-9-hydroxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxaspiro[4.4]non-7-en-6-on (**111**)



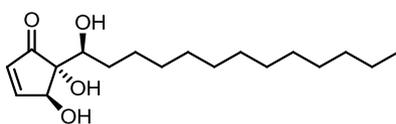
Das Cyclopentenon **111** wird durch Umsetzung des Diastereomergemisches des Cyclopentanons **109** (90 mg, 0.19 mmol) mit Calciumcarbonat (19 mg, 0.19 mmol) gemäß AV10 als farbloses Öl (48 mg, 72 %) erhalten. DC *R*_f = 0.54 (EtOAc/*n*-Hexan, 3:7). [α]_D²⁴ = 19.2 (*c* = 0.150, MeOH). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.43 (dd, *J* = 6.3, 2.0 Hz, 1H, H⁸), 6.30 (dd, *J* = 6.3, 1.6 Hz, 1H, H⁷), 4.98 (s, 1H, H⁹), 4.50 (dd, *J* = 9.8, 2.8 Hz, 1H, H⁴), 2.26 (s, 1H, OH), 1.65 (s, 3H, CH₃ Acetal), 1.46 (s, 3H, CH₃ Acetal), 1.42–1.19 (br. m, 22 H, 11 x CH₂), 0.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 203.1 (C⁶), 159.5 (C⁸), 134.4 (C⁷), 109.8 (C(CH₃)₂ Acetal), 89.2 (C⁵), 78.3 (C⁴), 75.0 (C⁹), 31.9, 30.3, 29.6, 29.6, 29.6, 29.5, 29.5, 29.4, 29.3 (9 x CH₂), 27.3 (CH₃ Acetal), 27.0 (CH₂), 26.5 (CH₃ Acetal), 22.7 (CH₂), 14.1 (CH₃) ppm. HRMS (ESI) ber. für C₂₁H₃₆NaO₄⁺ 375.2506 [M+Na]⁺, gef. 375.2504.

(4*R*,5*R*)-4,5-Dihydroxy-5-((*S*)-1-hydroxytridecyl)cyclopent-2-enon ((-)-**98**)



Bei der Umsetzung des Cyclopentenons **110** (145 mg, 0.41 mmol) in TFA wird nach AV11 das Hygrophoron (-)-**98** als farbloser Feststoff (55 mg, 43 %) erhalten. Smp. 88 °C. DC *R*_f = 0.29 (EtOAc/*n*-Hexan, 1:1). [α]_D²⁷ = -18.8 (*c* = 0.130, MeOH). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.64 (dd, *J* = 6.1, 2.3 Hz, 1H, H³), 6.30 (dd, *J* = 6.1, 1.1 Hz, 1H, H²), 4.73 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, H⁴), 3.77 (d, 1H, *J* = 4.1 Hz, H⁶), 3.69 (s, 1H, OH), 3.05 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, OH), 2.17 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, OH), 1.62–1.53 (m, 2H, CH₂), 1.41–1.20 (m, 20H, 10 x CH₂), 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 207.3 (C¹), 163.5 (C³), 133.5 (C²), 75.9 (C⁵), 73.3 (C⁶), 71.4 (C⁴), 31.9, 31.2, 29.6, 29.6, 29.6, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 26.1, 22.7 (11 x CH₂), 14.1 (CH₃) ppm. HRMS (ESI) ber. für C₁₈H₃₁O₄⁻ 311.2228 [M-H]⁻ gef. 311.2225.

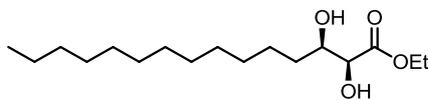
(4*S*,5*R*)-4,5-Dihydroxy-5-((*S*)-1-hydroxytridecyl)cyclopent-2-enon ((+)-**112**)



Bei der Umsetzung des Cyclopentenons **111** (27 mg, 0.08 mmol) in TFA wird nach AV11 das Hygrophoron (+)-**112** als farbloser Feststoff (16 mg, 64 %) erhalten. Smp. 69 °C. DC *R*_f = 0.27 (EtOAc/*n*-Hexan, 1:1). [α]_D²⁷ = 54.1 (*c* = 0.145, MeOH). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.59 (dd, *J* = 6.1, 1.9 Hz, 1H, H³), 6.31 (dd, *J* = 6.1, 1.3 Hz, 1H, H²), 4.91 (s, 1H, H⁴), 4.29 (br. s, 1H, OH), 3.87 (br. s, 2H, H⁶ + OH), 3.08 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H, OH), 1.59–1.47 (m, 2H, CH₂), 1.39–1.17 (m, 20H, 10 x CH₂), 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 205.4 (C¹), 162.3 (C³), 132.5 (C²), 83.9 (C⁵), 79.1 (C⁶), 73.8 (C⁴), 31.9, 31.5, 29.7 (3 x CH₂), 29.6 (2 x CH₂), 29.6, 29.6, 29.4, 29.3, 26.0, 22.7 (6 x CH₂), 14.1 (CH₃) ppm. HRMS (ESI) ber. für C₁₈H₃₁O₄⁻ 311.2228 [M-H]⁻ gef. 311.2226.

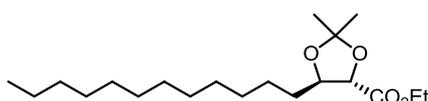
6.3.4 Asymmetrische Totalsynthese der Hygrophorone (+)-98 und (-)-112

Ethyl-(2*S*,3*R*)-2,3-Dihydroxypentadecanoat ((+)-100)



Eine Suspension von Kaliumosmat(IV)-Dihydrat $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ (40 mg, 0.11 mmol), Hydroquinidin-1,4-phthalazindiyldiether (DHQD)₂PHAL (169 mg, 0.22 mmol), Methansulfonamid (2.250 g, 23.65 mmol), K_2CO_3 (9.820 g, 71.10 mmol) und Kaliumhexacyanoferrat(III) $K_3[Fe(CN)_6]$ (23.400 g, 71.07 mmol) in *t*-BuOH/ H_2O (150 mL, 1:1) wird auf 0 °C gekühlt. Anschließend wird unter Rühren eine Lösung von Ethyl-(2*E*)-Pentadec-2-enoat (**99**) (6.358 g, 23.60 mmol) in *t*-BuOH/ H_2O (150 mL, 1:1) zugetropft und weitere 20 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wird mittels Dünnschichtchromatographie kontrolliert. Die Reaktion wird durch Zugabe einer ges. Na_2SO_3 -Lösung (100 mL) gequench und nach 30 minütigem Rühren mit CH_2Cl_2 (5 x 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organische Extrakte werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck vollständig eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (EtOAc/Petrolether, 1:1) aufgereinigt, wobei ((+)-**100**) als farbloser Feststoff (6.830 g, 95 %) erhalten wird. DC $R_f = 0.67$ (EtOAc/Petrolether, 1:2), Smp. 69 °C. $[\alpha]_D^{21} = 9.0$ ($c = 0.945$, MeOH). 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 4.29$ (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.08 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H^2), 3.88 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H, H^3), 3.11 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H, OH), 1.98 (br. s, 1H, OH), 1.60 (m, 2H, CH_2), 1.48 (m, 2H, CH_2), 1.35–1.23 (m, 21 H, 9 x CH_2 + OCH_2CH_3), 0.88 (t, $J = 6.8$, 3H, CH_3) ppm. ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 173.7$ (C^1), 73.0 (C^2), 72.5 (C^3), 62.1 (OCH_2CH_3), 33.8, 31.9, 29.6, 29.6, 29.6, 29.5, 29.5, 29.5, 29.3, 25.7, 22.7 (11 x CH_2), 14.1 (OCH_2CH_3), 14.1 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $C_{17}H_{34}NaO_4^+$ 325.2349 $[M+Na]^+$, gef. 325.2348.

Ethyl-(4*S*,5*R*)-2,2-Dimethyl-5-dodecyl-1,3-dioxolan-4-carboxylat (**113**)

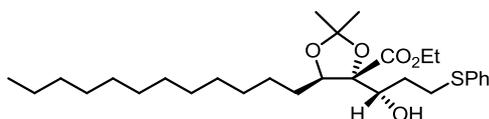


Gemäß AV6 werden Ethyl-(2*S*,3*R*)-2,3-Dihydroxypentadecanoat (+)-(**100**) (800 mg, 2.64 mmol), 2,2-Diethoxypropan (1.7 mL, 10.58 mmol) und *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat (50 mg, 0.26 mmol) zur Reaktion gebracht, wobei **113** als hellgelbes Öl (839 mg, 93 %) erhalten wird. DC $R_f = 0.80$ (EtOAc/Petrolether, 1:5). $[\alpha]_D^{24} = 30.9$ ($c = 0.050$, MeOH). 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 4.24$ (m, 2H, OCH_2CH_3), 4.11 (m, 2H, $H^4 + H^5$), 1.80–1.59 (m, 2H, CH_2), 1.54–1.36 (m, 2H, CH_2), 1.47 (s, 3H, CH_3 Acetal), 1.44 (s, 3H, CH_3 Acetal), 1.36–1.20 (m, 21 H, 9 x CH_2 + OCH_2CH_3), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3) ppm. ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 171.0$ ($C=O$), 110.7 ($C(CH_3)_2$ Acetal), 79.2 (C^4), 79.2 (C^5), 61.2 (OCH_2CH_3), 33.5, 31.9, 29.6 (3 x CH_2), 29.6 (2 x CH_2), 29.5, 29.5, 29.5, 29.3, (4 x CH_2), 27.2 (CH_3 Acetal), 25.7 (CH_3 Acetal), 25.6, 22.7 (2 x CH_2), 14.1 (OCH_2CH_3), 14.1 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $C_{20}H_{38}NaO_4^+$ 365.2662 $[M+Na]^+$, gef. 365.2659.

Ethyl-(4*R*,5*R*)-5-dodecyl-4-((*S*)-1-hydroxy-3-(phenylthio)propyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carboxylat (**114**) / Ethyl-(4*R*,5*R*)-5-dodecyl-4-((*R*)-1-hydroxy-3-(phenylthio)propyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carboxylat (**115**)

Bei der Umsetzung von Diisopropylamin (0.70 mL, 4.88 mmol), *n*-BuLi (2.0 mL, 4.88 mmol), dem Acetal **113** (839 mg, 2.44 mmol) und dem Aldehyd **122** (610 mg, 3.66 mmol) gemäß AV7 werden nach

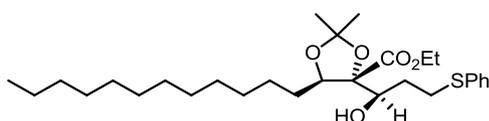
säulenchromatographischer Aufreinigung die beiden Diastereomere **114** und **115** im Verhältnis 6:1 erhalten.



114: hellgelbes Öl (644 mg, 52 %). DC R_f = 0.59 (CH_2Cl_2).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.35–7.23 (m, 4H, *o*-H + *m*-H Ph), 7.16 (m, 1H, *p*-H Ph), 4.31 (m, 1H, H^5), 4.10 (m, 2H, OCH_2CH_3), 4.01 (td, J = 10.0, 3.1 Hz, 1H, CHOH), 3.23–2.97

(br. m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 1.96 (d, J = 10.4 Hz, 1H, OH), 1.86–1.71 (m, 2H, CH_2), 1.66–1.44 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 1.59 (s, 3H, CH_3 Acetal), 1.40 (s, 3H, CH_3 Acetal), 1.38–1.15 (m, 23 H, 10 x CH_2 + OCH_2CH_3), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 171.1 ($\text{C}=\text{O}$), 136.1 (*i*-C Ph), 129.2 + 128.8 (*o*-C + *m*-C Ph), 125.9 (*p*-C Ph), 109.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$ Acetal), 88.6 (C^4), 79.1 (C^5), 69.7 (COH), 61.2 (OCH_2CH_3), 32.7, 31.9, 30.6, 30.3, 29.6, 29.6, 29.6, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 27.0 (12 x CH_2), 26.8 (CH_3 Acetal), 26.6 (CH_3 Acetal), 22.7 (CH_2), 14.1 (OCH_2CH_3), 14.0 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{NaO}_5\text{S}^+$ 531.3115 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, gef. 531.3106.

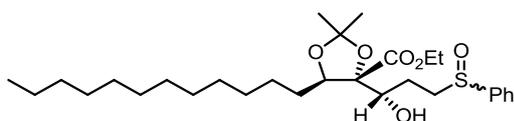


115: hellgelbes Öl (98 mg, 8 %). DC R_f = 0.21 (CH_2Cl_2).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.37–7.23 (m, 4H, *o*-H + *m*-H Ph), 7.17 (m, 1H, *p*-H Ph), 4.24 (m, 2H, OCH_2CH_3), 4.09 (dd, J = 10.2, 2.9 Hz, 1H, H^5), 4.01 (td, J = 10.1, 1.0 Hz,

1H, CHOH), 3.25–2.96 (br. m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 2.31 (d, J = 10.0 Hz, 1H, OH), 2.07–1.44 (br. m, 6H, 3 x CH_2), 1.42 (s, 3H, CH_3 Acetal), 1.40 (s, 3H, CH_3 Acetal), 1.37–1.19 (m, 21 H, 9 x CH_2 + OCH_2CH_3), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 172.8 ($\text{C}=\text{O}$), 136.3 (*i*-C Ph), 128.9 + 128.9 (*o*-C + *m*-C Ph), 125.8 (*p*-C Ph), 109.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$ Acetal), 86.5 (C^4), 80.9 (C^5), 71.7 (COH), 61.6 (OCH_2CH_3), 32.4, 31.9, 30.1, 29.7, 29.6, 29.6, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.0, 27.3 (12 x CH_2), 26.9 (CH_3 Acetal), 24.7 (CH_3 Acetal), 22.7 (CH_2), 14.1 (OCH_2CH_3 + CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{NaO}_5\text{S}^+$ 531.3115 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, gef. 531.3104.

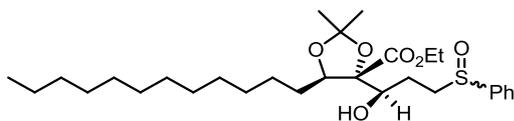
Ethyl-(4*R*,5*R*)-5-Dodecyl-4-((1*S*)-1-hydroxy-3-(phenylsulfinyl)propyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carboxylat (**116**)



Gemäß AV8 wird das Aldol-Produkt **114** (250 mg, 0.49 mmol) mit Natriumperodat (116 mg, 0.54 mmol) zur Reaktion gebracht, wobei das Sulfoxid **116** als farbloses Öl (224 mg, 87 %) erhalten wird. DC R_f = 0.17

($\text{EtOAc}/n\text{-Hexan}$, 1:2). $[\alpha]_{\text{D}}^{24}$ = 11.6 (c = 0.310, MeOH). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.61 (m, 2H, *o*-H Ph), 7.52 (m, 3H, *m*-H + *p*-H Ph), 4.38 (m, 1H, H^5), 4.17 (m, 2H, OCH_2CH_3), 3.92 (ddd, J = 27.6, 9.6, 2.7 Hz, 1H, CHOH), 3.22–2.87 (br. m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 2.04 (s, 1H, OH), 2.03–1.73 (m, 2H, CH_2), 1.63–1.46 (m, 4H, 2 x CH_2), 1.42 (s, 3H, CH_3 Acetal), 1.37–1.21 (m, 24 H, 9 x CH_2 + OCH_2CH_3 + CH_3 Acetal), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 171.5, 171.4 ($\text{C}=\text{O}$), 143.1, 142.9 (*i*-C Ph), 131.0, 131.0 (*p*-C Ph), 129.2, 129.2 (*m*-C Ph), 124.2, 124.1 (*o*-C Ph), 110.0, 109.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$ Acetal), 88.5, 88.4 (C^4), 79.1, 79.0 (C^5), 69.3, 68.9 (COH), 61.3, 61.2 (OCH_2CH_3), 53.6, 53.3 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 31.9, 30.6, 29.6, 29.6, 29.6, 29.5, 29.5, 29.3 (8 x CH_2), 27.0, 26.9 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 26.8, 26.8 (CH_3 Acetal), 26.5 (CH_3 Acetal), 26.4, 25.8, 22.7 (3 x CH_2), 14.1 (OCH_2CH_3), 14.1 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{NaO}_6\text{S}^+$ 547.3064 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, gef. 547.3075.

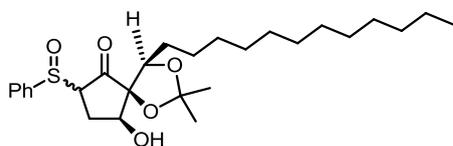
Ethyl-(4*R*,5*R*)-5-Dodecyl-4-((1*R*)-1-hydroxy-3-(phenylsulfinyl)propyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carboxylat (117**)**



Gemäß AV8 wird das Aldol-Produkt **115** (46 mg, 0.09 mmol) mit Natriumperodat (21 mg, 0.10 mmol) zur Reaktion gebracht, wobei das Sulfoxid **117** als farbloses Öl (24 mg, 51 %) erhalten wird. DC R_f = 0.14

(EtOAc/*n*-Hexan, 1:2). $[\alpha]_D^{24} = -5.1$ ($c = 0.550$, MeOH). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.61$ (m, 2H, *o*-H Ph), 7.51 (m, 3H, *m*-H + *p*-H Ph), 4.25 (m, 2H, OCH_2CH_3), 4.14 (m, 1H, H^5), 3.87 (ddd, $J = 48.9, 10.2, 1.9$ Hz, 1H, CHOH), 3.26–2.86 (br. m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 2.54 (br. s, 1H, OH), 2.27–2.02 (m, 2H, CH_2), 1.88–1.46 (m, 4H, 2 x CH_2), 1.40 (s, 3H, CH_3 Acetal), 1.45–1.21 (m, 24 H, 9 x CH_2 + OCH_2CH_3 + CH_3 Acetal), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.5, 172.3$ (C=O), 143.2, 142.6 (*i*-C Ph), 131.0, 131.0 (*p*-C Ph), 129.2, 129.2 (*m*-C Ph), 124.3, 124.1 (*o*-C Ph), 109.6, 109.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$ Acetal), 86.5, 86.4 (C^4), 80.8, 80.7 (C^5), 71.7, 71.5 (COH), 61.6, 61.5 (OCH_2CH_3), 54.0, 53.3 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 31.9, 29.7, 29.6, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 29.1 (9 x CH_2), 27.4, 27.3 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 27.1, 26.9 (CH_3 Acetal), 26.3, 26.0 (CH_2), 24.7, 24.7 (CH_3 Acetal), 22.7 (CH_2), 14.1 (OCH_2CH_3), 14.1 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{NaO}_6\text{S}^+$ 547.3064 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef. 547.3063.

(4*R*,5*R*,9*S*)-4-Dodecyl-9-hydroxy-2,2-dimethyl-7-(phenylsulfinyl)-1,3-dioxaspiro[4.4]nonan-6-on (118**)**



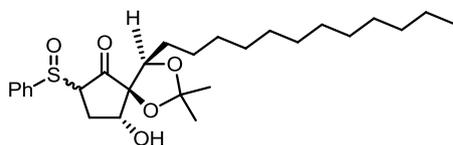
Bei der Reaktion von LDA (0.92 mL, 0.92 mmol, 1M) mit dem Sulfoxid **116** (211 mg, 0.40 mmol) nach AV9 werden nach säulenchromatographischer Reinigung die beiden Diastereomere des Cyclopentanons **118** im Verhältnis 1:1 erhalten.

Diastereomer 1: gelbes Öl (45 mg, 23 %). DC R_f = 0.49 (EtOAc/*n*-Hexan, 2:3). $[\alpha]_D^{25} = 242.3$ ($c = 0.880$, MeOH). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.57$ (m, 2H, *o*-H Ph), 7.52 (m, 3H, *m*-H + *p*-H Ph), 4.21 (dd, $J = 3.9, 3.0$ Hz, 1H, H^4), 4.13 (m, 1H, H^9), 3.48 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H, H^7), 2.62 (ddd, $J = 14.4, 10.1, 4.4$ Hz, 1H, H^{8a}), 2.04 (s, 1H, OH), 1.84 (ddd, $J = 14.4, 9.0, 2.7$ Hz, 1H, H^{8b}), 1.59 (s, 3H, CH_3 Acetal), 1.58–1.45 (m, 2H, CH_2), 1.43 (s, 3H, CH_3 Acetal), 1.36–1.26 (m, 20 H, 10 x CH_2), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 207.3$ (C^6), 141.6 (*i*-C Ph), 131.3 (*p*-C Ph), 129.3 (*m*-C Ph), 123.8 (*o*-C Ph), 111.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$ Acetal), 89.7 (C^5), 81.4 (C^4), 72.2 (C^9), 68.0 (C^7), 31.9, 31.1, 29.7, 29.6, 29.6, 29.6, 29.5, 29.3, 29.2 (9 x CH_2), 28.0 (CH_3 Acetal), 27.6 (CH_3 Acetal), 26.5, 22.7, 22.0 (2 x CH_2 + C^8), 14.1 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{O}_5\text{S}^+$ 479.2826 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gef. 479.2828.

Diastereomer 2: gelbes Öl (46 mg, 24 %). DC R_f = 0.27 (EtOAc/*n*-Hexan, 2:3). $[\alpha]_D^{25} = -179.6$ ($c = 0.730$, MeOH). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.65$ (m, 2H, *o*-H Ph), 7.55 (m, 3H, *m*-H + *p*-H Ph), 4.12 (m, 1H, H^4), 4.06 (m, 1H, H^9), 3.39 (dd, $J = 9.9, 4.5$ Hz, 1H, H^7), 2.49 (ddd, $J = 15.7, 7.9, 4.0$ Hz, 1H, H^{8a}), 2.19 (ddd, $J = 15.3, 10.0, 5.0$ Hz, 1H, H^{8b}), 2.04 (s, 1H, OH), 1.61 (s, 3H, CH_3 Acetal), 1.57–1.49 (m, 2H, CH_2), 1.46 (s, 3H, CH_3 Acetal), 1.34–1.19 (m, 20 H, 10 x CH_2), 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 207.3$ (C^6), 141.6 (*i*-C Ph), 131.6 (*p*-C Ph), 129.4 (*m*-C Ph), 124.3 (*o*-C Ph), 111.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$ Acetal), 90.5 (C^5), 80.5 (C^4), 71.1 (C^9), 68.3 (C^7), 31.9, 31.0, 29.6, 29.6, 29.5, 29.5, 29.4, 29.3, 29.3 (9 x CH_2), 27.4 (CH_3

Acetal), 26.5 (CH₃ Acetal), 26.8, 26.0, 22.6 (2 x CH₂ + C⁸), 14.1 (CH₃) ppm. HRMS (ESI) ber. für C₂₇H₄₃O₅S⁺ 479.2826 [M+H]⁺, gef. 479.2824.

(4R,5R,9R)-4-Dodecyl-9-hydroxy-2,2-dimethyl-7-(phenylsulfinyl)-1,3-dioxaspiro[4.4]nonan-6-on (119)

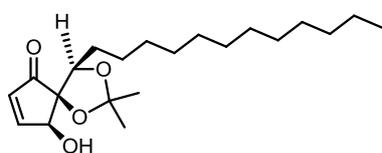


Bei der Reaktion von LDA (0.10 mL, 0.10 mmol, 1M) mit dem Sulfoxid **117** (22 mg, 0.04 mmol) nach AV9 werden nach säulenchromatographischer Reinigung die beiden Diastereomere des Cyclopentanons **119** im Verhältnis 1:1 erhalten.

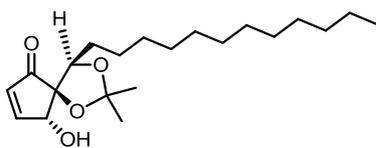
Diastereomer 1: gelbes Öl (6 mg, 32 %). DC R_f = 0.76 (EtOAc/*n*-Hexan, 2:3). $[\alpha]_D^{25}$ = -145.5 (c = 0.610, MeOH). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.56 (m, 5H, *H* Ph), 4.52 (dd, J = 10.9, 3.1 Hz, 1H, *H*⁴), 4.04 (d, J = 3.8 Hz, 1H, *H*⁹), 3.77 (dd, J = 11.0, 2.0 Hz, 1H, *H*⁷), 2.55 (ddd, J = 15.3, 11.1, 4.0 Hz, 1H, *H*^{8a}), 1.94 (m, 1H, *H*^{8b}), 1.73–1.50 (br. m, 4H, 2 x CH₂), 1.39 (s, 3H, CH₃ Acetal), 1.37–1.21 (m, 21 H, 9 x CH₂ + CH₃ Acetal), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH₃) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 207.3 (C⁶), 140.3 (*i*-C Ph), 131.5 (*p*-C Ph), 129.6 (*m*-C Ph), 124.0 (*o*-C Ph), 110.2 (C(CH₃)₂ Acetal), 88.1 (C⁵), 76.6 (C⁴), 69.0 (C⁹), 68.1 (C⁷), 31.9, 31.0, 29.7 (3 x CH₂), 29.6 (2 x CH₂), 29.6 (2 x CH₂), 29.5, 29.3 (2 x CH₂), 28.9 (CH₃ Acetal), 26.4 (CH₃ Acetal), 28.1, 26.3, 22.7 (2 x CH₂ + C⁸), 14.1 (CH₃) ppm. HRMS (ESI) ber. für C₂₇H₄₃O₅S⁺ 479.2826 [M+H]⁺, gef. 479.2827.

Diastereomer 2: gelbes Öl (5 mg, 24 %). DC R_f = 0.45 (EtOAc/*n*-Hexan, 2:3). $[\alpha]_D^{25}$ = 268.2 (c = 0.260, MeOH). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.64 (m, 2H, *o*-*H* Ph), 7.53 (m, 3H, *m*-*H* + *p*-*H* Ph), 4.40–4.35 (m, 2H, *H*⁴ + *H*⁹), 3.56 (t, J = 8.9 Hz, 1H, *H*⁷), 2.88 (ddd, J = 13.7, 9.2, 4.3 Hz, 1H, *H*^{8a}), 1.83 (m, 1H, *H*^{8b}), 1.64–1.53 (m, 2H, CH₂), 1.46 (s, 3H, CH₃ Acetal), 1.37 (s, 3H, CH₃ Acetal), 1.35–1.20 (m, 20 H, 10 x CH₂), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH₃) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 206.8 (C⁶), 142.8 (*i*-C Ph), 131.3 (*p*-C Ph), 129.3 (*m*-C Ph), 124.2 (*o*-C Ph), 110.5 (C(CH₃)₂ Acetal), 86.5 (C⁵), 77.6 (C⁴), 72.7 (C⁹), 68.2 (C⁷), 31.9, 30.5, 29.7, 29.6, 29.6, 29.6, 29.5, 29.5, 29.3 (9 x CH₂), 28.7 (CH₃ Acetal), 26.0 (CH₃ Acetal), 26.6, 26.5, 22.7 (2 x CH₂ + C⁸), 14.1 (CH₃) ppm. HRMS (ESI) ber. für C₂₇H₄₃O₅S⁺ 479.2826 [M+H]⁺, gef. 479.2824.

(4R,5R,9S)-4-Dodecyl-9-hydroxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxaspiro[4.4]non-7-en-6-on (120)

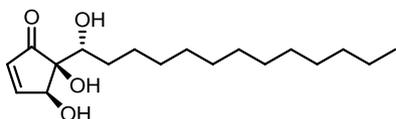


Das Cyclopentenon **120** wird durch Umsetzung des Diastereomeregemisches des Cyclopentanons **118** (438 mg, 0.91 mmol) mit Calciumcarbonat (92 mg, 0.92 mmol) gemäß AV10 als farbloser Feststoff (197 mg, 61 %) erhalten. Smp. 59 °C. DC R_f = 0.70 (EtOAc/*n*-Hexan, 3:7). $[\alpha]_D^{24}$ = 37.2 (c = 0.150, MeOH). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.57 (dd, J = 6.2, 2.3 Hz, 1H, *H*⁸), 6.26 (dd, J = 6.2, 1.2 Hz, 1H, *H*⁷), 4.47 (dt, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H, *H*⁹), 4.22 (dd, J = 9.1, 4.1 Hz, 1H, *H*⁴), 2.91 (d, J = 7.4 Hz, 1H, OH), 1.75 (br. m, 2H, CH₂), 1.60 (s, 3H, CH₃ Acetal), 1.48 (s, 3H, CH₃ Acetal), 1.44–1.15 (m, 20 H, 10 x CH₂), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH₃) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 202.6 (C⁶), 161.9 (C⁸), 134.5 (C⁷), 111.5 (C(CH₃)₂ Acetal), 82.6 (C⁵), 80.6 (C⁴), 72.2 (C⁹), 31.9, 29.6, 29.6, 29.6, 29.5, 29.5, 29.4, 29.3, 29.1 (9 x CH₂), 27.3 (CH₃ Acetal), 26.6 (CH₂), 26.2 (CH₃ Acetal), 22.7 (CH₂), 14.1 (CH₃) ppm. HRMS (ESI) ber. für C₂₁H₃₆NaO₄⁺ 375.2506 [M+Na]⁺, gef. 375.2505.

(4*R*,5*R*,9*R*)-4-Dodecyl-9-hydroxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxaspiro[4.4]non-7-en-6-on (121)

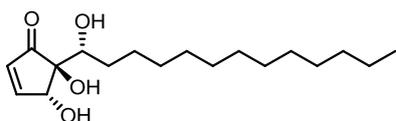
Das Cyclopentenon **121** wird durch Umsetzung des Diastereomereingemisches des Cyclopentanons **119** (67 mg, 0.14 mmol) mit Calciumcarbonat (14 mg, 0.14 mmol) gemäß AV10 als farbloses Öl (48 mg, 97 %) erhalten. DC $R_f = 0.56$

(EtOAc/*n*-Hexan, 3:7). $[\alpha]_D^{24} = -18.6$ ($c = 0.140$, MeOH). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.43$ (dd, $J = 6.3$, 2.0 Hz, 1H, H^8), 6.29 (dd, $J = 6.3$, 1.5 Hz, 1H, H^7), 4.98 (s, 1H, H^9), 4.50 (dd, $J = 9.8$, 2.7 Hz, 1H, H^4), 2.36 (s, 1H, OH), 1.65 (s, 3H, CH_3 Acetal), 1.46 (s, 3H, CH_3 Acetal), 1.38–1.17 (br. m, 22 H, 11 x CH_2), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 203.2$ (C^6), 159.6 (C^8), 134.3 (C^7), 109.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$ Acetal), 89.2 (C^5), 78.3 (C^4), 74.9 (C^9), 31.9, 30.3, 29.6, 29.6, 29.6, 29.5, 29.5, 29.4, 29.3 (9 x CH_2), 27.3 (CH_3 Acetal), 27.0 (CH_2), 26.5 (CH_3 Acetal), 22.7 (CH_2), 14.1 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{NaO}_4^+$ 375.2506 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef. 375.2504.

(4*S*,5*S*)-4,5-Dihydroxy-5-((*R*)-1-hydroxytridecyl)cyclopent-2-enon ((+)-98)

Bei der Umsetzung des Cyclopentenons **120** (58 mg, 0.16 mmol) in TFA wird nach AV11 das Hygrophoron **(+)-98** als farbloser Feststoff (31 mg, 61 %) erhalten. Smp. 85 °C. DC $R_f = 0.29$

(EtOAc/*n*-Hexan, 1:1). $[\alpha]_D^{27} = 19.4$ ($c = 0.110$, MeOH). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.64$ (dd, $J = 6.1$, 2.3 Hz, 1H, H^3), 6.30 (dd, $J = 6.1$, 1.3 Hz, 1H, H^2), 4.73 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, H^4), 3.77 (d, 1H, $J = 4.7$ Hz, H^6), 3.67 (s, 1H, OH), 3.02 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, OH), 2.15 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, OH), 1.66–1.53 (m, 2H, CH_2), 1.41–1.19 (m, 20H, 10 x CH_2), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 207.2$ (C^1), 163.5 (C^3), 133.5 (C^2), 75.9 (C^5), 73.3 (C^6), 71.4 (C^4), 31.9, 31.3, 29.6, 29.6, 29.6, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 26.1, 22.7 (11 x CH_2), 14.1 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{O}_4^-$ 311.2228 $[\text{M}-\text{H}]^-$ gef. 311.2224.

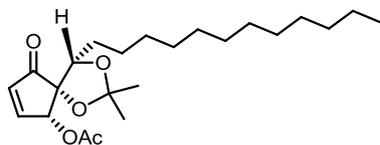
(4*R*,5*S*)-4,5-Dihydroxy-5-((*R*)-1-hydroxytridecyl)cyclopent-2-enon ((-)-112)

Bei der Umsetzung des Cyclopentenons **121** (30 mg, 0.09 mmol) in TFA wird nach AV11 das Hygrophoron **(-)-112** als farbloser Feststoff (11 mg, 41 %) erhalten. Smp. 64 °C. DC $R_f = 0.27$

(EtOAc/*n*-Hexan, 1:1). $[\alpha]_D^{27} = -52.3$ ($c = 0.135$, MeOH). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.59$ (dd, $J = 6.1$, 2.0 Hz, 1H, H^3), 6.31 (dd, $J = 6.1$, 1.5 Hz, 1H, H^2), 4.91 (s, 1H, H^4), 4.16 (br. s, 1H, OH), 3.85 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, H^6), 3.74 (br. s, 1H, OH), 2.94 (br. s, 1H, OH), 1.59–1.45 (m, 2H, CH_2), 1.43–1.16 (m, 20H, 10 x CH_2), 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 205.4$ (C^1), 162.3 (C^3), 132.5 (C^2), 83.8 (C^5), 79.1 (C^6), 73.8 (C^4), 31.9, 31.5, 29.7 (3 x CH_2), 29.6 (2 x CH_2), 29.6, 29.6, 29.4, 29.3, 25.9, 22.7 (6 x CH_2), 14.1 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{O}_4^-$ 311.2228 $[\text{M}-\text{H}]^-$ gef. 311.2224.

6.3.5 Synthese von acetylierten Hygrophoronen

(4S,5R,6R)-4-Dodecyl-2,2-dimethyl-9-oxo-1,3-dioxaspiro[4.4]non-7-en-6-ylacetat (**125**)

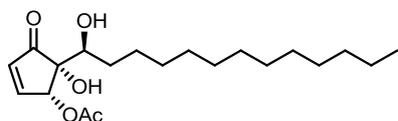


Bei der Umsetzung des Cyclopentenons **110** (156 mg, 0.44 mmol) mit Essigsäureanhydrid (3 mL) nach AV12 wird das acetylierte Cyclopentanon **125** als farbloses Öl (165 mg, 95 %) erhalten. DC $R_f = 0.44$ (EtOAc/*n*-Hexan, 1:5). $[\alpha]_D^{28} = -6.2$ ($c = 0.140$, MeOH).

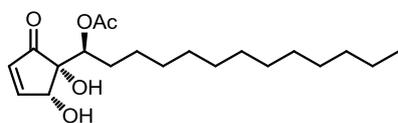
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.46$ (dd, $J = 6.3, 2.8$ Hz, 1H, H^3), 6.41 (dd, $J = 6.3, 1.3$ Hz, 1H, H^8), 5.65 (dd, $J = 2.8, 1.3$ Hz, 1H, H^6), 4.39 (dd, $J = 9.4, 3.2$ Hz, 1H, H^4), 2.15 (s, 3H, CH_3 OAc), 1.62 (s, 3H, CH_3 Acetal), 1.51 (m, 2H, CH_2), 1.36 (s, 3H, CH_3 Acetal), 1.33–1.20 (m, 20 H, 10 x CH_2), 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 203.9$ (C^9), 170.3 ($\text{C}=\text{O}$ OAc), 156.3 (C^7), 136.9 (C^8), 111.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$ Acetal), 82.8 (C^5), 81.8 (C^4), 73.2 (C^6), 31.9, 29.6, 29.6, 29.6 (4 x CH_2), 29.5 (2 x CH_2), 29.4 (CH_2), 29.3 (2 x CH_2), 27.4 (CH_3 Acetal), 26.7 (CH_2), 25.7 (CH_3 Acetal), 22.7 (CH_2), 20.6 (CH_3 OAc), 14.1 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{NaO}_5^+$ 417.2611 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef. 417.2611.

(4R,5R)-5-Hydroxy-5-((S)-1-hydroxytridecyl)-1-oxocyclopent-2-en-4-ylacetat (**126**) / (4R,5S)-5-Hydroxy-5-((S)-1-(acetyloxy)tridecyl)-1-oxocyclopent-2-enon (**127**)

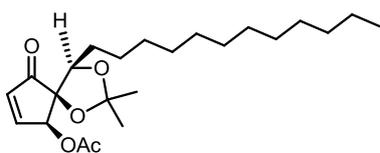
Bei der Entschützung des Cyclopentenons **125** (132 mg, 0.33 mmol) nach AV13 werden die beiden Regioisomere **126** und **127** im Verhältnis 2:1 erhalten.



126: farbloser Feststoff (79 mg, 67 %). Smp. 99 °C. DC $R_f = 0.35$ (EtOAc/*n*-Hexan, 2:3). $[\alpha]_D^{27} = -16.4$ ($c = 0.125$, MeOH). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.58$ (dd, $J = 6.1, 2.7$ Hz, 1H, H^3), 6.43 (dd, $J = 6.2, 1.2$ Hz, 1H, H^2), 5.73 (dd, $J = 2.6, 1.3$ Hz, 1H, H^4), 3.82 (m, 1H, H^6), 3.20 (s, 1H, OH), 2.24 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, OH), 2.16 (s, 3H, OAc), 1.61–1.45 (m, 2H, CH_2), 1.39–1.19 (m, 20H, 10 x CH_2), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 206.6$ (C^1), 170.1 ($\text{C}=\text{O}$ OAc), 158.2 (C^3), 135.9 (C^2), 77.0 (C^5), 73.9 (C^6), 73.0 (C^4), 31.9, 31.2, 29.6, 29.6, 29.6, 29.5, 29.5, 29.4, 29.3, 26.1, 22.7 (11 x CH_2), 20.7 (CH_3 OAc), 14.1 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{NaO}_5^+$ 377.2298 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef. 377.2297.



127: farbloses Öl (39 mg, 33 %). DC $R_f = 0.35$ (EtOAc/*n*-Hexan, 2:3). $[\alpha]_D^{28} = -16.6$ ($c = 0.137$, MeOH). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.64$ (dd, $J = 6.1, 2.4$ Hz, 1H, H^3), 6.29 (dd, $J = 6.1, 1.2$ Hz, 1H, H^2), 5.19 (dd, $J = 10.1, 2.8$ Hz, 1H, H^6), 4.80 (d, 6.0 Hz, 1H, H^4), 3.39 (s, 1H, OH), 2.99 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, OH), 1.99 (s, 3H, OAc), 1.85 (m, 1H, H^{7a}), 1.62 (m, 1H, H^{7b}), 1.37–1.20 (m, 20H, 10 x CH_2), 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 205.1$ (C^1), 170.0 ($\text{C}=\text{O}$ OAc), 162.9 (C^3), 133.0 (C^2), 75.5 (C^5), 73.7 (C^6), 71.5 (C^4), 31.9, 29.6, 29.6, 29.6, 29.5, 29.4, 29.4, 29.3, 29.2, 25.8, 22.7 (11 x CH_2), 20.8 (CH_3 OAc), 14.1 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{NaO}_5^+$ 377.2298 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ gef. 377.2296.

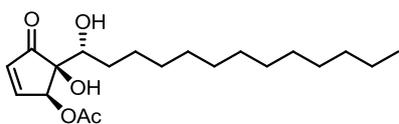
(4*R*,5*S*,6*S*)-4-Dodecyl-2,2-dimethyl-9-oxo-1,3-dioxaspiro[4.4]non-7-en-6-ylacetat (*ent*-125)

Bei der Umsetzung des Cyclopentenons **120** (150 mg, 0.43 mmol) mit Essigsäureanhydrid (3 mL) nach AV12 wird das acetylierte Cyclopentanon **ent-125** als farbloses Öl (156 mg, 92 %) erhalten. DC R_f = 0.44 (EtOAc/*n*-Hexan, 1:5). $[\alpha]_D^{28}$ = 6.1 (c = 0.143, MeOH).

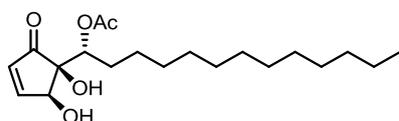
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.46 (dd, J = 6.3, 2.8 Hz, 1H, H^7), 6.41 (dd, J = 6.3, 1.3 Hz, 1H, H^8), 5.65 (dd, J = 2.8, 1.3 Hz, 1H, H^6), 4.39 (dd, J = 9.4, 3.2 Hz, 1H, H^4), 2.15 (s, 3H, CH_3 OAc), 1.62 (s, 3H, CH_3 Acetal), 1.51 (m, 2H, CH_2), 1.36 (s, 3H, CH_3 Acetal), 1.32–1.19 (m, 20 H, 10 x CH_2), 0.88 (t, J = 6.9 Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 203.9 (C^9), 170.3 ($\text{C}=\text{O}$ OAc), 156.3 (C^7), 136.9 (C^8), 111.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$ Acetal), 82.8 (C^5), 81.8 (C^4), 73.2 (C^6), 31.9, 29.6, 29.6, 29.6, 29.5, 29.5, 29.4 (7 x CH_2), 29.3 (2 x CH_2), 27.4 (CH_3 Acetal), 26.7 (CH_2), 25.7 (CH_3 Acetal), 22.7 (CH_2), 20.6 (CH_3 OAc), 14.1 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{NaO}_5^+$ 417.2611 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, gef. 417.2608.

(4*S*,5*S*)-5-Hydroxy-5-((*R*)-1-hydroxytridecyl)-1-oxocyclopent-2-en-4-ylacetat (144**) / (4*S*,5*R*)-5-Hydroxy-5-((*R*)-1-(acetyloxy)tridecyl)-1-oxocyclopent-2-enon (**145**)**

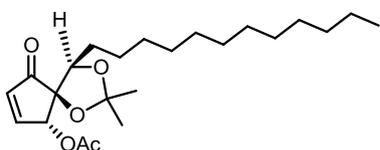
Bei der Entschützung des Cyclopentenons **ent-125** (128 mg, 0.32 mmol) nach AV13 werden die beiden Regioisomere **144** und **145** im Verhältnis 5:1 erhalten.



144: farbloser Feststoff (83 mg, 74 %). Smp. 94 °C. DC R_f = 0.35 (EtOAc/*n*-Hexan, 2:3). $[\alpha]_D^{27}$ = 15.2 (c = 0.140, MeOH). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.58 (dd, J = 6.1, 2.6 Hz, 1H, H^3), 6.43 (dd, J = 6.1, 1.1 Hz, 1H, H^2), 5.73 (dd, J = 2.5, 1.2 Hz, 1H, H^4), 3.81 (m, 1H, H^6), 3.15 (s, 1H, OH), 2.19 (br. s, 1H, OH), 2.16 (s, 3H, OAc), 1.63–1.43 (m, 2H, H^7), 1.36–1.21 (m, 20H, 10 x CH_2), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 206.6 (C^1), 170.1 ($\text{C}=\text{O}$ OAc), 158.2 (C^3), 135.9 (C^2), 76.9 (C^5), 74.0 (C^6), 73.0 (C^4), 31.9, 31.2, 29.6, 29.6, 29.6, 29.5, 29.5, 29.4, 29.3, 26.1, 22.7 (11 x CH_2), 20.7 (CH_3 OAc), 14.1 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{NaO}_5^+$ 377.2298 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, gef. 377.2297.



145: farbloses Öl (18 mg, 16 %). DC R_f = 0.35 (EtOAc/*n*-Hexan, 2:3). $[\alpha]_D^{28}$ = 21.5 (c = 0.105, MeOH). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.64 (dd, J = 6.1, 2.4 Hz, 1H, H^3), 6.29 (dd, J = 6.1, 1.1 Hz, 1H, H^2), 5.18 (dd, J = 10.1, 2.8 Hz, 1H, H^6), 4.80 (d, 3.1 Hz, 1H, H^4), 3.36 (s, 1H, OH), 2.96 (d, J = 6.5 Hz, 1H, OH), 1.99 (s, 3H, OAc), 1.85 (m, 1H, H^{7a}), 1.62 (m, 1H, H^{7b}), 1.36–1.19 (m, 20H, 10 x CH_2), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 205.1 (C^1), 170.0 ($\text{C}=\text{O}$ OAc), 162.9 (C^3), 133.0 (C^2), 75.5 (C^5), 73.7 (C^6), 71.5 (C^4), 31.9, 29.6, 29.6, 29.6, 29.5, 29.4, 29.4, 29.3, 29.2, 25.8, 22.7 (11 x CH_2), 20.8 (CH_3 OAc), 14.1 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{NaO}_5^+$ 377.2298 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, gef. 377.2296.

(4*R*,5*S*,6*R*)-4-Dodecyl-2,2-dimethyl-9-oxo-1,3-dioxaspiro[4.4]non-7-en-6-ylacetat (128**)**

Variante 1: Zu einer Lösung des Cyclopentanons **120** (150 mg, 0.43 mmol) in trockenem THF (5 mL) werden unter Rühren nacheinander festphasengebundenes Triphenylphosphin (213 mg, 0.64 mmol), Essigsäure (29 μL , 0.51 mmol) und DEAD (0.7 mL,

1.57 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird zunächst 1 Stunde bei 80 °C in der Mikrowelle erhitzt und anschließend 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wird abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck zur Trockne eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (EtOAc/*n*-Hexan, 1:6) aufgereinigt, wobei ein Diastereomerenmisch der acetylierten Cyclopentanone **128** und *ent*-**125** im Verhältnis 1:3 (22 mg, 13 %) erhalten wird.

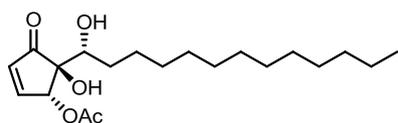
Variante 2: Bei der Umsetzung des Cyclopentenons **121** (40 mg, 0.11 mmol) mit Essigsäureanhydrid (1 mL) nach AV12 wird das acetylierte Cyclopentanon **128** als farbloses Öl (35 mg, 81 %) erhalten.

DC R_f = 0.34 (EtOAc/*n*-Hexan, 1:5). $[\alpha]_D^{28} = -21.7$ ($c = 0.157$, MeOH). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.41$ (dd, $J = 6.3, 2.2$ Hz, 1H, H^7), 6.38 (dd, $J = 6.3, 1.5$ Hz, 1H, H^8), 5.96 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H, H^6), 4.28 (dd, $J = 9.7, 2.7$ Hz, 1H, H^4), 2.18 (s, 3H, CH_3 OAc), 1.62 (s, 3H, CH_3 Acetal), 1.51 (m, 2H, CH_2), 1.40 (s, 3H, CH_3 Acetal), 1.39–1.20 (m, 20 H, 10 x CH_2), 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 202.1$ (C^9), 169.6 ($\text{C}=\text{O}$ OAc), 156.5 (C^7), 135.8 (C^8), 110.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$ Acetal), 86.4 (C^5), 78.6 (C^4), 76.0 (C^6), 31.9, 29.7, 29.6, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.3 (9 x CH_2), 27.1 (CH_3 Acetal), 27.0 (CH_2), 26.1 (CH_3 Acetal), 22.7 (CH_2), 20.7 (CH_3 OAc) 14.1 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{NaO}_5^+$ 417.2611 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef. 417.2612.

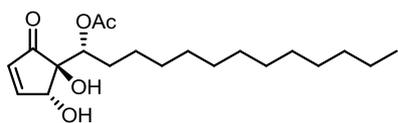
(4*R*,5*S*)-5-Hydroxy-5-((*R*)-1-hydroxytridecyl)-1-oxocyclopent-2-en-4-ylacetat (**129**) / (4*R*,5*R*)-5-Hydroxy-5-((*R*)-1-(acetyloxy)tridecyl)-1-oxocyclopent-2-enon (**130**)

Variante 1: Bei der Entschützung Diastereomerenmischs der acetylierten Cyclopentanone **128** und *ent*-**125** (20 mg, 0.05 mmol), welches bei der MITSUNOBU-Reaktion erhalten wurde, nach AV13 werden die beiden Regioisomere **129** (1 mg, 6 %) und **130** (1 mg, 6 %) im Verhältnis 1:1 erhalten.

Variante 2: Bei der Entschützung des acetylierten Cyclopentanons **128** (28 mg, 0.07 mmol), welches durch Acetylierung von **121** mit Essigsäureanhydrid erhalten wurde, nach AV13 werden die beiden Regioisomere **129** (4 mg, 16 %) und **130** (8 mg, 32 %) im Verhältnis 1:2 erhalten.



129: farbloses Öl. DC R_f = 0.42 (EtOAc/*n*-Hexan, 2:3). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.54$ (dd, $J = 6.2, 2.0$ Hz, 1H, H^3), 6.41 (dd, $J = 6.2, 1.7$ Hz, 1H, H^2), 5.87 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H, H^4), 3.82 (s, 1H, OH), 3.70 (t, $J = 9.5$ Hz, H^6), 2.16 (s, 3H, OAc), 1.54–1.45 (m, 2H, CH_2), 1.36–1.17 (m, 20H, 10 x CH_2), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 205.0$ (C^1), 170.0 ($\text{C}=\text{O}$ OAc), 158.4 (C^3), 134.8 (C^2), 80.9 (C^5), 78.8 (C^4), 73.7 (C^6), 33.3, 31.9, 29.6, 29.6, 29.6, 29.5, 29.5, 29.3, 29.2, 26.2, 22.7 (11 x CH_2), 20.7 (CH_3 OAc), 14.1 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{NaO}_5^+$ 377.2298 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef. 377.2295.



130: farbloses Öl. DC R_f = 0.23 (EtOAc/*n*-Hexan, 2:3). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.57$ (dd, $J = 6.1, 2.1$ Hz, 1H, H^3), 6.34 (dd, $J = 6.1, 1.7$ Hz, 1H, H^2), 5.30 (dd, $J = 10.7, 2.3$ Hz, 1H, H^6), 4.91 (dd, $J = 5.4, 1.7$ Hz, 1H, H^4), 3.41 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, OH), 3.33 (s, 1H, OH), 2.13 (s, 3H, OAc), 1.54–1.45 (m, 2H, CH_2), 1.36–1.17 (m, 20H, 10 x CH_2), 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 204.5$ (C^1), 171.2 ($\text{C}=\text{O}$ OAc), 162.0 (C^3), 132.8 (C^2), 82.5 (C^5), 78.5 (C^4), 75.0 (C^6), 31.9, 31.3, 29.6, 29.6, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 26.2, 22.7 (11 x CH_2), 21.0 (CH_3 OAc), 14.1 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{NaO}_5^+$ 377.2298 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef. 377.2296.

6.4 Synthese weiterer Cyclopentenone

6.4.1 Allgemeine Arbeitsvorschriften

Allgemeine Arbeitsvorschrift 14: Synthese von Furfurylalkoholen durch GRIGNARD-Reaktion (AV14)

Zu einer Lösung der GRIGNARD-Verbindung (1 Äq., 1 M o. 2 M) in Diethylether wird unter Rühren bei 0 °C langsam Furfural (1.0 Äq.) getropft. Nach 30 Minuten wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 4 Stunden gerührt. Anschließend wird erneut auf 0 °C gekühlt, mit Wasser hydrolysiert (1 mL/mmol GRIGNARD-Verbindung) und solange mit HCl (1 M) angesäuert, bis sich der entstandene Niederschlag vollständig löst. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 1 mL/mmol GRIGNARD-Verbindung) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck vollständig eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (EtOAc/*n*-Hexan, 1:5) gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 15: Synthese von Cyclopentenonen durch PIANCATELLI-Umlagerung (AV15)

Eine Lösung des Furfurylalkohols in Aceton/Wasser (2.5 mL/mmol Furfurylalkohol, 2:1) wird unter Rühren mit Polyphosphorsäure (ca. 80 mg/mmol Furfurylalkohol) versetzt und 1 Stunde bei 100 °C in der Mikrowelle erhitzt. Anschließend werden Wasser (10 mL/mmol Furfurylalkohol) und EtOAc (15 mL/mmol Furfurylalkohol) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (2 x 10 mL/mmol Furfurylalkohol) extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte werden über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum vollständig entfernt und der Rückstand wird säulenchromatographisch (EtOAc/*n*-Hexan, 1:3) gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 16: Synthese von Furfurylketonen durch Oxidation von Furfurylalkoholen mit Braunstein (AV16)

Eine Suspension aus dem Furfurylalkohol (1 Äq.) und Braunstein (15 Äq.) in THF (5 mL/mmol Furfurylalkohol) wird 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch über Celite filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck vollständig eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (EtOAc/*n*-Hexan, 1:7) aufgereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 17: Asymmetrische Transferhydrierung von Furfurylketonen mit einem NOYORI-Katalysator (AV17)

Eine Lösung des Furfurylketons (1 Äq.) in CH₂Cl₂ (1 mL/mmol Furfurylketon) wird unter Rühren nacheinander mit einem Gemisch aus Ameisensäure/Triethylamin (1 mL/mmol Furfurylketon, 5:7) und dem chiralen NOYORI-Katalysator [(*R,R*)-TsDpen-RuCl(mesitylen)] oder [(*S,S*)-TsDpen-RuCl(mesitylen)] (0.02 Äq.) versetzt und anschließend 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden Wasser (3 mL/mmol Furfurylketon) und EtOAc (5 mL/mmol Furfurylketon) zugegeben, die

Phasen getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (2 x 5 mL/mmol Furfurylketon) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (EtOAc/*n*-Hexan, 1:5) aufgereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 18: Synthese von Dihydropyranonen durch ACHMATOWICZ-Umlagerung von Furfurylalkoholen (AV18)

Eine Lösung aus dem Furfurylalkohol (1 Äq.) und *m*-CPBA (2 Äq.) in CH₂Cl₂ (10 mL/mmol Furfurylalkohol) wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch für eine Stunde gekühlt und der gebildete Niederschlag abfiltriert. Das Filtrat wird nacheinander mit K₂CO₃-Lsg. (5 mL/mmol Furfurylalkohol, 1M), ges. NaCl-Lsg. (10 mL/mmol Furfurylalkohol) und FeSO₄-Lösung (20 mL/mmol Furfurylalkohol, 0.1 M) gewaschen. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (EtOAc/*n*-Hexan, 1:2) gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 19: Schützung der Dihydropyranone als *tert*-Butylether (AV19)

Zu einer Lösung des Dihydropyranons (1 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (7 mL/mmol Dihydropyranon) werden nacheinander Magnesiumperchlorat (0.1 Äq.) und Di-*tert*-butyldicarbonat (2.5 Äq.) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend unter vermindertem Druck zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (EtOAc/*n*-Hexan, 1:7) gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 20: Synthese von Cyclopentenonen durch baseninduzierte Ringkontraktion von Dihydropyranonen (AV20)

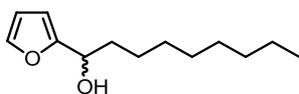
Eine Lösung des geschützten Dihydropyranons (1 Äq.) in Trifluorethanol (2 mL/mmol Dihydropyranon) wird mit Triethylamin (5 Äq.) versetzt und 20 Stunden auf 60 °C erhitzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch im Vakuum zur Trockne eingeengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (EtOAc/*n*-Hexan, 1:7) gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 21: Entfernung der *tert*-Butylgruppe mit TFA (AV21)

Eine Lösung des geschützten Cyclopentenons in TFA (1 mL/mmol Cyclopentenon) wird 2 Stunden bei 0 °C gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck bei Raumtemperatur vollständig entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (EtOAc/*n*-Hexan, 1:1) gereinigt.

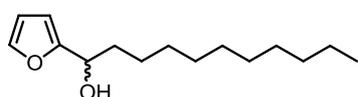
6.4.2 Synthese der Furfurylalkohole

1-Furan-2-ylnonan-1-ol ((±)-132a)



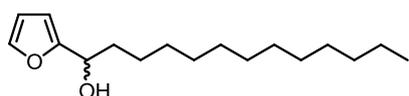
Bei der Umsetzung von Octylmagnesiumbromid (50.0 mL, 100 mmol, 2 M) mit Furfural (7.5 mL, 90 mmol) nach AV14 wird **(±)-132a** als schwach gelbes Öl (17.75 g, 94 %) erhalten. DC R_f = 0.52 (EtOAc/*n*-Hexan, 1:5). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.36 (m, 1H, H^5), 6.32 (dd, J = 3.2, 1.9 Hz, 1H, H^4), 6.22 (d, J = 3.2 Hz, 1H, H^3), 4.66 (t, J = 6.8 Hz, 1H, CHOH), 1.98 (s, 1H, OH), 1.83 (m, 2H, CH_2), 1.49–1.19 (m, 12 H, 6 x CH_2), 0.88 (t, J = 6.9 Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 156.9 (C^2), 141.8 (C^5), 110.0 (C^3), 105.7 (C^4), 67.8 (CHOH), 35.5, 31.8, 29.4, 29.4, 29.2, 25.5, 22.6 (7 x CH_2), 14.1 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NaO}_2^+$ 233.1512 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, gef. 233.1514.

1-Furan-2-ylundecan-1-ol ((±)-132b)



Bei der Umsetzung von Decylmagnesiumbromid (100.0 mL, 100 mmol, 1 M) mit Furfural (8.3 mL, 100 mmol) nach AV14 wird **(±)-132b** als farbloser Feststoff (21.79 g, 91 %) erhalten. DC R_f = 0.48 (EtOAc/*n*-Hexan, 1:5) Smp. 35 °C. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.36 (m, 1H, H^5), 6.32 (dd, J = 3.2, 1.8 Hz, 1H, H^4), 6.22 (d, J = 3.2 Hz, 1H, H^3), 4.66 (t, J = 6.8 Hz, 1H, CHOH), 1.91 (s, 1H, OH), 1.83 (m, 2H, CH_2), 1.47–1.20 (m, 16 H, 8 x CH_2), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 156.9 (C^2), 141.8 (C^5), 110.1 (C^3), 105.7 (C^4), 67.8 (CHOH), 35.6, 31.9, 29.6, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 25.5, 22.7 (9 x CH_2), 14.1 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{NaO}_2^+$ 261.1825 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, gef. 261.1831.

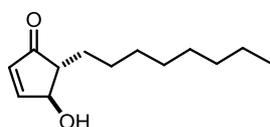
1-Furan-2-yltridecan-1-ol ((±)-132c)



Bei der Umsetzung von Dodecylmagnesiumbromid (60.0 mL, 60 mmol, 1 M) mit Furfural (5.0 mL, 60 mmol) nach AV14 wird **(±)-132c** als farbloser Feststoff (14.15 g, 89 %) erhalten. DC R_f = 0.48 (EtOAc/*n*-Hexan, 1:5), Smp. 49 °C. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.37 (m, 1H, H^5), 6.32 (dd, J = 3.1, 1.9 Hz, 1H, H^4), 6.22 (d, J = 3.2 Hz, 1H, H^3), 4.66 (dd, J = 10.0, 6.5 Hz, 1H, CHOH), 1.90–1.80 (m, 3H, $\text{OH} + \text{CH}_2$), 1.49–1.20 (m, 20 H, 10 x CH_2), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 156.9 (C^2), 141.8 (C^5), 110.1 (C^3), 105.7 (C^4), 67.8 (CHOH), 35.6, 31.9, 29.6 (3 x CH_2), 29.6 (2 x CH_2), 29.5, 29.5, 29.4, 29.3, 25.5, 22.7 (6 x CH_2), 14.1 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{NaO}_2^+$ 289.2138 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, gef. 289.2136.

6.4.3 Cyclopentenone durch PIANCATELLI-Umlagerung

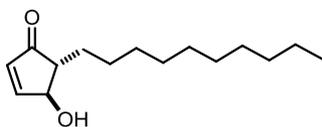
4-Hydroxy-5-octylcyclopent-2-en-1-on ((±)-130a)



1-Furan-2-ylnonan-1-ol ((±)-132a) (507 mg, 2.41 mmol) und Polyphosphorsäure (200 mg) werden gemäß AV15 zur Reaktion gebracht, wobei **(±)-130a** als hellbrauner Feststoff (160 mg, 32 %) erhalten wird. DC R_f = 0.22 (EtOAc/*n*-Hexan, 1:3). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.49 (dd, J = 5.8, 2.2 Hz, H^3), 6.20 (dd, J =

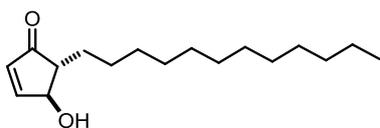
5.8, 1.1 Hz, 1H, H^2), 4.69 (s, 1H, H^4), 2.22 (m, 1H, H^5), 2.11 (s, 1H, OH), 1.86 (m, 1H, H^{6a}), 1.51–1.40 (m, 3H, H^{6b} + CH_2), 1.40–1.20 (m, 10 H, 5 x CH_2), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3) ppm. ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 208.0 (C^1), 161.4 (C^3), 134.4 (C^2), 76.8 (C^4), 55.5 (C^5), 31.8, 29.7, 29.4, 29.2, 28.6, 27.3, 22.6 (7 x CH_2), 14.1 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $C_{13}H_{22}NaO_2^+$ 233.1512 [$M+Na$] $^+$, gef. 233.1510.

4-Hydroxy-5-decylcyclopent-2-en-1-on ((±)-130b)



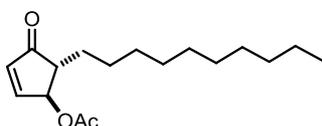
1-Furan-2-ylundecan-1-ol ((±)-132b) (500 mg, 2.10 mmol) und Polyphosphorsäure (153 mg) werden gemäß AV15 zur Reaktion gebracht, wobei ((±)-130b als hellbrauner Feststoff (156 mg, 31 %) erhalten wird. DC R_f = 0.20 (EtOAc/*n*-Hexan, 1:3). 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.49 (dd, J = 5.8, 2.2 Hz, H^3), 6.20 (dd, J = 5.8, 1.2 Hz, 1H, H^2), 4.69 (s, 1H, H^4), 2.23 (m, 1H, H^5), 2.10 (d, J = 5.0 Hz, 1H, OH), 1.86 (m, 1H, H^{6a}), 1.51–1.40 (m, 3H, H^{6b} + CH_2), 1.38–1.21 (m, 14 H, 7 x CH_2), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3) ppm. ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 208.0 (C^1), 161.4 (C^3), 134.4 (C^2), 76.8 (C^4), 55.5 (C^5), 31.9, 29.7 (2 x CH_2), 29.6 (2 x CH_2), 29.4, 29.3, 28.6, 27.3, 22.7 (5 x CH_2), 14.1 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $C_{15}H_{26}NaO_2^+$ 261.1825 [$M+Na$] $^+$, gef. 261.1823.

4-Hydroxy-5-dodecylcyclopent-2-en-1-on ((±)-130c)



1-Furan-2-yltridecan-1-ol ((±)-132c) (500 mg, 1.88 mmol) und Polyphosphorsäure (150 mg) werden gemäß AV15 zur Reaktion gebracht, wobei ((±)-130c als schwach gelber Feststoff (152 mg, 30 %) erhalten wird. DC R_f = 0.22 (EtOAc/*n*-Hexan, 1:3). 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.50 (dd, J = 5.8, 2.2 Hz, H^3), 6.19 (dd, J = 5.8, 1.2 Hz, 1H, H^2), 4.69 (s, 1H, H^4), 2.24 (m, 2H, H^5 + OH), 1.85 (m, 1H, H^{6a}), 1.51–1.40 (m, 3H, H^{6b} + CH_2), 1.38–1.20 (m, 18 H, 9 x CH_2), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3) ppm. ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 208.1 (C^1), 161.5 (C^3), 134.3 (C^2), 76.8 (C^4), 55.4 (C^5), 31.9, 29.7, 29.6 (3 x CH_2), 29.6 (2 x CH_2), 29.6, 29.4, 29.3, 28.6, 27.3, 22.7 (6 x CH_2), 14.1 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $C_{17}H_{30}NaO_2^+$ 289.2138 [$M+Na$] $^+$, gef. 289.2137.

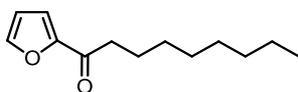
5-Decyl-1-oxocyclopent-2-en-4-ylacetat ((±)-133)



Zu einer Lösung von 4-Hydroxy-5-decylcyclopent-2-en-1-on ((±)-130b) (100 mg, 0.42 mmol) in Pyridin (6 mL) wird unter Rühren bei 0 °C langsam Essigsäureanhydrid (3 mL) getropft. Nach 10 Minuten wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 2 Stunden gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (EtOAc/*n*-Hexan, 1:10) aufgereinigt, wobei ((±)-133 als schwach gelbes Öl (101 mg, 86 %) erhalten wird. DC R_f = 0.27 (EtOAc/*n*-Hexan, 1:10). 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.50 (dd, J = 5.8, 2.3 Hz, H^3), 6.29 (dd, J = 5.8, 1.2 Hz, 1H, H^2), 5.65 (dd, J = 3.5, 2.3 Hz, 1H, H^4), 2.38 (ddd, J = 8.3, 5.0, 2.4 Hz, 1H, H^5), 2.11 (s, 3H, CH_3 OAc), 1.82 (m, 1H, H^{6a}), 1.54 (m, 1H, H^{6b}), 1.41–1.21 (m, 16 H, 8 x CH_2), 0.88 (t, J = 6.9 Hz, 3H, CH_3) ppm. ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 206.9 (C^1), 170.5 ($C=O$ OAc), 157.7 (C^3), 136.2 (C^2), 77.5 (C^4), 51.4 (C^5), 31.9 (CH_2), 29.5 (2 x CH_2), 29.5, 29.3, 29.3, 28.6, 26.7, 22.6 (6 x CH_2), 20.9 (CH_3 OAc), 14.1 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $C_{17}H_{28}NaO_3^+$ 303.1931 [$M+Na$] $^+$, gef. 303.1926.

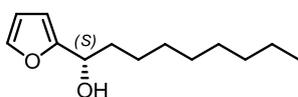
6.4.4 Asymmetrische Synthese von Dihydropyranonen

1-Furan-2-ylnonan-1-on (**134a**)



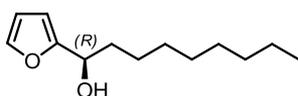
Bei der Reaktion von 1-Furan-2-ylnonan-1-ol ((±)-**132a**) (10.45 g, 50 mmol) mit Braunstein (64.80 g, 745 mmol) nach AV16 wird **134a** als gelbes Öl (8.10 g, 78 %) erhalten. DC R_f = 0.56 (EtOAc/*n*-Hexan, 1:7). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.57 (m, 1H, H^5), 7.17 (d, J = 3.5 Hz, 1H, H^3), 6.52 (dd, J = 3.5, 1.7 Hz, 1H, H^4), 2.81 (m, 2H, CH_2), 1.71 (m, 2H, CH_2), 1.42–1.21 (m, 10 H, 5 x CH_2), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 189.8 ($\text{C}=\text{O}$), 152.9 (C^2), 146.1 (C^5), 116.7 (C^3), 112.1 (C^4), 38.5, 31.8, 29.3, 29.3, 29.1, 24.3, 22.6 (7 x CH_2), 14.1 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}_2^+$ 209.1536 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gef. 209.1538.

(1*S*)-1-Furan-2-ylnonan-1-ol ((-)-**132a**)



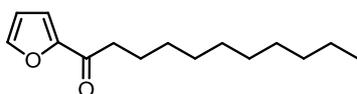
Bei der Transferhydrierung von 1-Furan-2-ylnonan-1-on (**134a**) (3108 mg, 14.92 mmol) mit [(*S,S*)-TsDpen-RuCl(mesitylen)] (195 mg, 0.30 mmol) nach AV17 wird (-)-**132a** als schwach gelbes Öl (2845 mg, 91 %, >99 % ee) erhalten. DC R_f = 0.52 (EtOAc/*n*-Hexan, 1:5). $[\alpha]_D^{25}$ = -8.4 (c = 0.340, MeOH). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.36 (m, 1H, H^5), 6.32 (dd, J = 3.1, 1.8 Hz, 1H, H^4), 6.22 (d, J = 3.2 Hz, 1H, H^3), 4.66 (t, J = 6.8 Hz, 1H, CHOH), 1.93 (s, 1H, OH), 1.83 (m, 2H, CH_2), 1.51–1.17 (m, 12 H, 6 x CH_2), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 156.9 (C^2), 141.8 (C^5), 110.1 (C^3), 105.7 (C^4), 67.8 (CHOH), 35.5, 31.8, 29.5, 29.4, 29.2, 25.5, 22.6 (7 x CH_2), 14.1 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NaO}_2^+$ 233.1512 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef. 233.1518.

(1*R*)-1-Furan-2-ylnonan-1-ol ((+)-**132a**)



Bei der Transferhydrierung von 1-Furan-2-ylnonan-1-on (**134a**) (3039 mg, 14.59 mmol) mit [(*R,R*)-TsDpen-RuCl(mesitylen)] (202 mg, 0.29 mmol) nach AV17 wird (+)-**132a** als schwach gelbes Öl (2912 mg, 95 %, >99 % ee) erhalten. DC R_f = 0.52 (EtOAc/*n*-Hexan, 1:5). $[\alpha]_D^{26}$ = 13.2 (c = 0.500, MeOH). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.37 (m, 1H, H^5), 6.32 (dd, J = 3.2, 1.8 Hz, 1H, H^4), 6.22 (d, J = 3.2 Hz, 1H, H^3), 4.67 (t, J = 6.8 Hz, 1H, CHOH), 1.91–1.80 (m, 3H, $\text{OH} + \text{CH}_2$), 1.50–1.19 (m, 12 H, 6 x CH_2), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 156.9 (C^2), 141.8 (C^5), 110.1 (C^3), 105.7 (C^4), 67.8 (CHOH), 35.6, 31.8, 29.5, 29.4, 29.2, 25.5, 22.6 (7 x CH_2), 14.1 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NaO}_2^+$ 233.1512 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef. 233.1518.

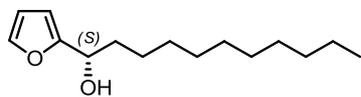
1-Furan-2-ylundecan-1-on (**134b**)



Bei der Reaktion von 1-Furan-2-ylundecan-1-ol ((±)-**132b**) (19.09 g, 80 mmol) mit Braunstein (104.51 g, 1201 mmol) nach AV16 wird **134b** als gelber Feststoff (8.75 g, 46 %) erhalten. DC R_f = 0.52 (EtOAc/*n*-Hexan, 1:7), Smp. 28 °C. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.57 (m, 1H, H^5), 7.17 (d, J = 3.5 Hz, 1H, H^3), 6.52 (dd, J = 3.5, 1.7 Hz, 1H, H^4), 2.82 (t, J = 7.5 Hz, 2H, CH_2), 1.71 (m, 2H, CH_2), 1.41–1.18 (m, 14 H, 7 x CH_2), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 189.8 ($\text{C}=\text{O}$), 152.9 (C^2), 146.1 (C^5),

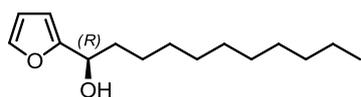
116.7 (C^3), 112.1 (C^4), 38.5, 31.9, 29.5, 29.5, 29.4, 29.3, 29.3, 24.3, 22.7 (9 x CH_2), 14.1 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $C_{15}H_{25}O_2^+$ 237.1849 $[M+H]^+$, gef. 237.1853.

(1S)-1-Furan-2-ylundecan-1-ol ((-)-132b)



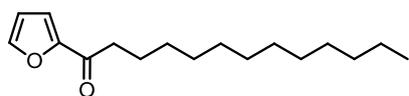
Bei der Transferhydrierung von 1-Furan-2-ylundecan-1-on (**134b**) (3995 mg, 16.90 mmol) mit [(*S,S*)-TsDpen-RuCl(mesitylen)] (221 mg, 0.34 mmol) nach AV17 wird **(-)-132b** als farbloser Feststoff (3803 mg, 94 %, >99 % ee) erhalten. DC R_f = 0.48 (EtOAc/*n*-Hexan, 1:5), Smp. 47 °C. $[\alpha]_D^{25} = -6.4$ ($c = 0.220$, MeOH). 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.37$ (m, 1H, H^5), 6.33 (dd, $J = 3.1, 1.8$ Hz, 1H, H^4), 6.23 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H, H^3), 4.67 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H, $CHOH$), 1.89–1.80 (m, 3H, $OH + CH_2$), 1.47–1.20 (m, 16 H, 8 x CH_2), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3) ppm. ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 156.9$ (C^2), 141.8 (C^5), 110.1 (C^3), 105.7 (C^4), 67.8 ($CHOH$), 35.6, 31.9, 29.6, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 25.5, 22.7 (9 x CH_2), 14.1 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $C_{15}H_{26}NaO_2^+$ 261.1825 $[M+Na]^+$, gef. 261.1825.

(1R)-1-Furan-2-ylundecan-1-ol ((+)-132b)



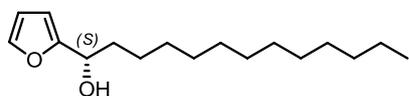
Bei der Transferhydrierung von 1-Furan-2-ylundecan-1-on (**134b**) (4162 mg, 17.61 mmol) mit [(*R,R*)-TsDpen-RuCl(mesitylen)] (243 mg, 0.35 mmol) nach AV17 wird **(+)-132b** als farbloser Feststoff (4000 mg, 95 %, >99 % ee) erhalten. DC R_f = 0.48 (EtOAc/*n*-Hexan, 1:5), Smp. 48 °C. $[\alpha]_D^{25} = 9.9$ ($c = 0.180$, MeOH). 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.37$ (m, 1H, H^5), 6.33 (dd, $J = 3.1, 1.8$ Hz, 1H, H^4), 6.23 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H, H^3), 4.67 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H, $CHOH$), 1.90–1.79 (m, 3H, $OH + CH_2$), 1.48–1.20 (m, 16 H, 8 x CH_2), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3) ppm. ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 156.9$ (C^2), 141.8 (C^5), 110.1 (C^3), 105.7 (C^4), 67.9 ($CHOH$), 35.6, 31.9, 29.6, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 25.5, 22.7 (9 x CH_2), 14.1 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $C_{15}H_{26}NaO_2^+$ 261.1825 $[M+Na]^+$, gef. 261.1825.

1-Furan-2-yltridecan-1-on (134c)



Bei der Reaktion von 1-Furan-2-yltridecan-1-ol (**(±)-132c**) (7.94 g, 30 mmol) mit Braunstein (38.84 g, 447 mmol) nach AV16 wird **134c** als schwach gelber Feststoff (4.39 g, 56 %) erhalten. DC R_f = 0.62 (EtOAc/*n*-Hexan, 1:7), Smp. 43 °C. 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.57$ (m, 1H, H^5), 7.17 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, H^3), 6.52 (dd, $J = 3.5, 1.7$ Hz, 1H, H^4), 2.81 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_2), 1.71 (m, 2H, CH_2), 1.41–1.20 (m, 18 H, 9 x CH_2), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3) ppm. ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 189.8$ ($C=O$), 152.9 (C^2), 146.1 (C^5), 116.7 (C^3), 112.1 (C^4), 38.5, 31.9, 29.6, 29.6, 29.6, 29.5, 29.4 (7 x CH_2), 29.3 (2 x CH_2), 24.3, 22.7 (2 x CH_2), 14.1 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $C_{17}H_{29}O_2^+$ 265.2162 $[M+H]^+$, gef. 265.2163.

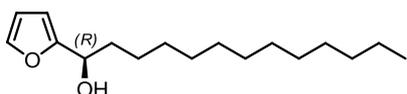
(1S)-1-Furan-2-yltridecan-1-ol ((-)-132c)



Bei der Transferhydrierung von 1-Furan-2-yltridecan-1-on (**134c**) (2000 mg, 7.56 mmol) mit [(*S,S*)-TsDpen-RuCl(mesitylen)] (94 mg, 0.15 mmol) nach AV17 wird **(-)-132c** als farbloser Feststoff (1767 mg, 88 %, >99 % ee) erhalten. DC R_f = 0.48 (EtOAc/*n*-Hexan, 1:5), Smp. 55 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -10.0$ ($c = 0.500$, MeOH). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.37$ (m, 1H, H^5), 6.32 (dd, $J = 3.2, 1.8$ Hz, 1H, H^4), 6.22 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H, H^3), 4.66 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H, CHOH), 1.92 (s, 1H, OH), 1.83 (m, 2H, CH_2), 1.48–1.21 (m, 20 H, 10 x CH_2), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 156.9$ (C^2), 141.8 (C^5), 110.1 (C^3), 105.7 (C^4), 67.8 (CHOH), 35.5, 31.9, 29.6 (3 x CH_2), 29.6 (2 x CH_2), 29.5, 29.5, 29.4, 29.3, 25.5, 22.7 (6 x CH_2), 14.1 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{NaO}_2^+$ 289.2138 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef. 289.2139.

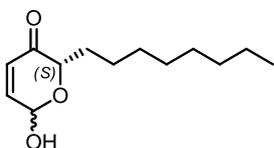
(1R)-1-Furan-2-yltridecan-1-ol ((+)-132c)



Bei der Transferhydrierung von 1-Furan-2-yltridecan-1-on (**134c**) (200 mg, 7.56 mmol) mit [(*R,R*)-TsDpen-RuCl(mesitylen)] (94 mg, 0.15 mmol) nach AV17 wird **(+)-132c**

als farbloser Feststoff (1767 mg, 88 %, >99 % ee) erhalten. DC $R_f = 0.48$ (EtOAc/*n*-Hexan, 1:5), Smp. 51 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = 8.5$ ($c = 0.460$, MeOH). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.37$ (m, 1H, H^5), 6.32 (dd, $J = 3.2, 1.9$ Hz, 1H, H^4), 6.22 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H, H^3), 4.66 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H, CHOH), 1.85–1.79 (m, 3H, $\text{OH} + \text{CH}_2$), 1.49–1.20 (m, 20 H, 10 x CH_2), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 156.9$ (C^2), 141.8 (C^5), 110.1 (C^3), 105.7 (C^4), 67.8 (CHOH), 35.6, 31.9, 29.6 (3 x CH_2), 29.6 (2 x CH_2), 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 25.5, 22.7 (6 x CH_2), 14.1 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{NaO}_2^+$ 289.2138 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef. 289.2139.

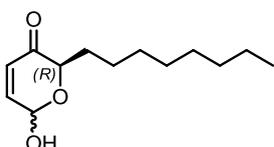
(2S)-6-Hydroxy-2-octyl-2H-pyran-3(6H)-on ((+)-135a)



Ausgehend von (1S)-1-Furan-2-ylnonan-1-ol ((-)-132a) (2752 mg, 13.08 mmol) und *m*-CPBA (5865 mg, 26.17 mmol) wird **(+)-135a** nach AV18 als weißer Feststoff (1755 mg, 59 %) erhalten (Diastereomeren-gemisch). DC $R_f = 0.46$ (EtOAc/*n*-Hexan, 1:2), Smp. 53 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = 47.2$

($c = 0.240$, MeOH). **Diastereomer 1**: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.92$ (dd, $J = 10.3, 1.5$ Hz, 1H, H^5), 6.15 (dd, $J = 10.3, 1.5$ Hz, 1H, H^4), 5.66 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, H^6), 4.07 (ddd, $J = 8.3, 4.0, 0.9$ Hz, 1H, H^2), 3.21 (s, 1H, OH), 1.99–1.63 (m, 4H, 2 x CH_2), 1.54–1.17 (m, 10 H, 5 x CH_2), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 196.2$ (C^3), 147.4 (C^5), 128.8 (C^4), 90.9 (C^6), 79.0 (C^2), 30.7, 29.6, 29.4, 29.4, 29.2, 25.1, 22.6 (7 x CH_2), 14.1 (CH_3) ppm. **Diastereomer 2**: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.89$ (d, $J = 10.3$ Hz, 1H, H^5), 6.10 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H, H^4), 5.66 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, H^6), 4.56 (dd, $J = 8.1, 3.8$ Hz, 1H, H^2), 2.98 (s, 1H, OH), 1.99–1.63 (m, 4H, 2 x CH_2), 1.54–1.17 (m, 10 H, 5 x CH_2), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 196.6$ (C^3), 144.1 (C^5), 127.7 (C^4), 87.7 (C^6), 74.3 (C^2), 31.8, 29.6, 29.4, 29.4, 29.2, 25.0, 22.6 (7 x CH_2), 14.1 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}_3^-$ 225.1496 $[\text{M}-\text{H}]^-$, gef. 225.1503.

(2R)-6-Hydroxy-2-octyl-2H-pyran-3(6H)-on ((-)-135a)

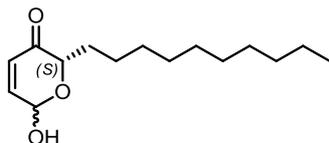


Ausgehend von (1R)-1-Furan-2-ylnonan-1-ol ((+)-132a) (2832 mg, 13.47 mmol) und *m*-CPBA (6037 mg, 26.93 mmol) wird **(-)-135a** nach AV18 als weißer Feststoff (1881 mg, 62 %) erhalten (Diastereomeren-gemisch). DC $R_f = 0.46$ (EtOAc/*n*-Hexan, 1:2), Smp. 54 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -40.6$

($c = 0.260$, MeOH). **Diastereomer 1**: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.93$ (dd, $J = 10.4, 1.5$ Hz, 1H, H^5), 6.15 (dd, $J = 10.3, 1.5$ Hz, 1H, H^4), 5.65 (br. s, 1H, H^6), 4.07 (dd, $J = 8.3, 3.9$ Hz, 1H, H^2), 3.32 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, OH), 2.00–1.62 (m, 4H, 2 x CH_2), 1.53–1.20 (m, 10 H, 5 x CH_2), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$

(100 MHz, CDCl₃): δ = 196.2 (C³), 147.5 (C⁵), 128.8 (C⁴), 90.9 (C⁶), 79.0 (C²), 30.7, 29.6, 29.4, 29.4, 29.2, 25.1, 22.6 (7 x CH₂), 14.1 (CH₃) ppm. **Diastereomer 2:** ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.89 (dd, J = 10.3, 3.4 Hz, 1H, H⁵), 6.10 (d, J = 10.3 Hz, 1H, H⁴), 5.65 (br. s, 1H, H⁶), 4.56 (dd, J = 8.1, 3.8 Hz, 1H, H²), 3.07 (d, J = 4.3 Hz, 1H, OH), 2.00–1.62 (m, 4H, 2 x CH₂), 1.53–1.20 (m, 10 H, 5 x CH₂), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH₃) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 196.6 (C³), 144.2 (C⁵), 127.7 (C⁴), 87.7 (C⁶), 74.3 (C²), 31.8, 29.6, 29.4, 29.4, 29.2, 25.0, 22.6 (7 x CH₂), 14.1 (CH₃) ppm. HRMS (ESI) ber. für C₁₃H₂₁O₃⁻ 225.1496 [M-H]⁻, gef. 225.1500.

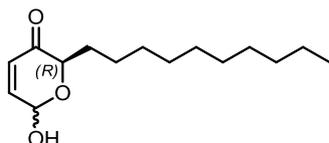
(2S)-6-Hydroxy-2-decyl-2H-pyran-3(6H)-on ((+)-135b)



Ausgehend von (1S)-1-Furan-2-ylundecan-1-ol ((-)-132b) (3670 mg, 15.40 mmol) und *m*-CPBA (6902 mg, 30.79 mmol) wird (+)-135b nach AV18 als weißer Feststoff (2226 mg, 57 %) erhalten. DC R_f = 0.47 (EtOAc/*n*-Hexan, 1:2), Smp. 62 °C. $[\alpha]_D^{24}$ = 28.6 (c = 0.250, MeOH).

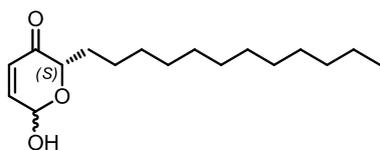
Diastereomer 1: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.92 (dd, J = 10.4, 1.6 Hz, 1H, H⁵), 6.15 (dd, J = 10.3, 1.5 Hz, 1H, H⁴), 5.65 (d, J = 2.5 Hz, 1H, H⁶), 4.07 (dd, J = 8.3, 3.9 Hz, 1H, H²), 3.22 (br. s, 1H, OH), 2.00–1.63 (m, 4H, 2 x CH₂), 1.51–1.19 (m, 14 H, 7 x CH₂), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH₃) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 196.2 (C³), 147.4 (C⁵), 128.8 (C⁴), 90.9 (C⁶), 79.0 (C²), 30.7, 29.6, 29.6, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 25.1, 22.7 (9 x CH₂), 14.1 (CH₃) ppm. **Diastereomer 2:** ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.89 (dd, J = 10.3, 3.4 Hz, 1H, H⁵), 6.10 (d, J = 10.3 Hz, 1H, H⁴), 5.65 (d, J = 2.5 Hz, 1H, H⁶), 4.55 (dd, J = 8.1, 3.8 Hz, 1H, H²), 2.98 (br. s, 1H, OH), 2.00–1.63 (m, 4H, 2 x CH₂), 1.51–1.19 (m, 14 H, 7 x CH₂), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH₃) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 196.6 (C³), 144.1 (C⁵), 127.7 (C⁴), 87.7 (C⁶), 74.3 (C²), 31.9, 29.6, 29.6, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 25.0, 22.7 (9 x CH₂), 14.1 (CH₃) ppm. HRMS (ESI) ber. für C₁₅H₂₅O₃⁻ 253.1809 [M-H]⁻, gef. 253.1820.

(2R)-6-Hydroxy-2-decyl-2H-pyran-3(6H)-on ((-)-135b)



Ausgehend von (1R)-1-Furan-2-ylundecan-1-ol ((+)-132b) (3450 mg, 14.47 mmol) und *m*-CPBA (6487 mg, 28.94 mmol) wird (-)-135b nach AV18 als weißer Feststoff (1590 mg, 43 %) erhalten (Diastereomerenmischung). DC R_f = 0.47 (EtOAc/*n*-Hexan, 1:2), Smp.

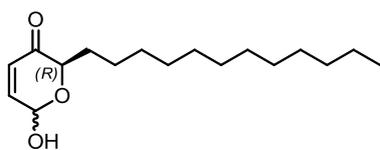
62 °C. $[\alpha]_D^{24}$ = -29.3 (c = 0.190, MeOH). **Diastereomer 1:** ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.93 (dd, J = 10.2, 1.6 Hz, 1H, H⁵), 6.15 (dd, J = 10.3, 1.5 Hz, 1H, H⁴), 5.65 (s, 1H, H⁶), 4.07 (dd, J = 8.0, 3.6 Hz, 1H, H²), 3.31 (d, J = 5.9 Hz, 1H, OH), 2.01–1.64 (m, 4H, 2 x CH₂), 1.51–1.19 (m, 14 H, 7 x CH₂), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH₃) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 196.2 (C³), 147.5 (C⁵), 128.8 (C⁴), 90.9 (C⁶), 79.0 (C²), 30.7, 29.6, 29.6, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 25.1, 22.7 (9 x CH₂), 14.1 (CH₃) ppm. **Diastereomer 2:** ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.89 (dd, J = 10.3, 3.4 Hz, 1H, H⁵), 6.10 (d, J = 10.3 Hz, 1H, H⁴), 5.65 (s, 1H, H⁶), 4.56 (dd, J = 8.1, 3.8 Hz, 1H, H²), 3.06 (br. s, 1H, OH), 2.01–1.64 (m, 4H, 2 x CH₂), 1.51–1.19 (m, 14 H, 7 x CH₂), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH₃) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 196.6 (C³), 144.2 (C⁵), 127.7 (C⁴), 87.7 (C⁶), 74.3 (C²), 31.9, 29.6, 29.6, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 25.0, 22.7 (9 x CH₂), 14.1 (CH₃) ppm. HRMS (ESI) ber. für C₁₅H₂₅O₃⁻ 253.1809 [M-H]⁻, gef. 253.1820.

(2S)-6-Hydroxy-2-dodecyl-2H-pyran-3(6H)-on ((+)-135c)

Ausgehend von (1S)-1-Furan-2-yltridecan-1-ol ((-)-132c) (1186 mg, 4.45 mmol) und *m*-CPBA (1996 mg, 8.91 mmol) wird **(+)-135c** nach AV18 als weißer Feststoff (879 mg, 70 %) erhalten.

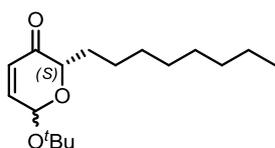
DC R_f = 0.47 (EtOAc/*n*-Hexan, 1:2), Smp. 75 °C. $[\alpha]_D^{25}$ = 30.3

(c = 0.255, MeOH). **Diastereomer 1:** $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.92 (dd, J = 10.3, 1.5 Hz, 1H, H^5), 6.15 (dd, J = 10.3, 1.5 Hz, 1H, H^4), 5.65 (d, J = 3.0 Hz, 1H, H^6), 4.07 (dd, J = 8.0, 3.6 Hz, 1H, H^2), 3.91 (br. s, 1H, OH), 2.01–1.62 (m, 4H, 2 x CH_2), 1.51–1.17 (m, 18 H, 9 x CH_2), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 196.2 (C^3), 147.4 (C^5), 128.8 (C^4), 90.9 (C^6), 79.0 (C^2), 30.7, 29.7, 29.6, 29.6, 29.5, 29.5, 29.4, 29.4, 29.3, 25.1, 22.7 (11 x CH_2), 14.1 (CH_3) ppm. **Diastereomer 2:** $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.89 (dd, J = 10.2, 3.4 Hz, 1H, H^5), 6.10 (d, J = 10.3 Hz, 1H, H^4), 5.65 (d, J = 3.0 Hz, 1H, H^6), 4.55 (dd, J = 8.1, 3.8 Hz, 1H, H^2), 2.95 (br. s, 1H, OH), 2.01–1.62 (m, 4H, 2 x CH_2), 1.51–1.17 (m, 18 H, 9 x CH_2), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 196.5 (C^3), 144.1 (C^5), 127.7 (C^4), 87.7 (C^6), 74.3 (C^2), 31.9, 29.7, 29.6, 29.6, 29.5, 29.5, 29.4, 29.4, 29.3, 25.0, 22.7 (11 x CH_2), 14.1 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{O}_3^-$ 281.2122 [M-H] $^-$, gef. 281.2128.

(2R)-6-Hydroxy-2-dodecyl-2H-pyran-3(6H)-on ((-)-135c)

Ausgehend von (1R)-1-Furan-2-yltridecan-1-ol ((+)-132c) (1122 mg, 4.21 mmol) und *m*-CPBA (1888 mg, 8.42 mmol) wird **(-)-135c** nach AV18 als weißer Feststoff (861 mg, 72 %) erhalten. DC R_f = 0.47 (EtOAc/*n*-Hexan, 1:2), Smp. 74 °C. $[\alpha]_D^{25}$ = -28.5 (c = 0.190,

MeOH). **Diastereomer 1:** $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.92 (dd, J = 10.6, 1.7 Hz, 1H, H^5), 6.15 (dd, J = 10.3, 1.5 Hz, 1H, H^4), 5.65 (m, 1H, H^6), 4.07 (dd, J = 8.3, 3.4 Hz, 1H, H^2), 3.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H, OH), 2.00–1.63 (m, 4H, 2 x CH_2), 1.51–1.17 (m, 18 H, 9 x CH_2), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 196.2 (C^3), 147.4 (C^5), 128.8 (C^4), 90.9 (C^6), 79.0 (C^2), 30.7, 29.7, 29.6, 29.6, 29.5, 29.5, 29.4, 29.4, 29.3, 25.1, 22.7 (11 x CH_2), 14.1 (CH_3) ppm. **Diastereomer 2:** $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.89 (dd, J = 10.3, 3.4 Hz, 1H, H^5), 6.10 (d, J = 10.2 Hz, 1H, H^4), 5.65 (m, 1H, H^6), 4.55 (dd, J = 8.1, 3.8 Hz, 1H, H^2), 2.93 (d, 1H, J = 5.0 Hz, OH), 2.00–1.63 (m, 4H, 2 x CH_2), 1.51–1.17 (m, 18 H, 9 x CH_2), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 196.5 (C^3), 144.1 (C^5), 127.7 (C^4), 87.7 (C^6), 74.3 (C^2), 31.9, 29.7, 29.6, 29.6, 29.5, 29.5, 29.4, 29.4, 29.3, 25.0, 22.7 (11 x CH_2), 14.1 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{O}_3^-$ 281.2122 [M-H] $^-$, gef. 281.2130.

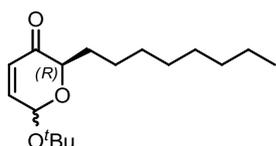
(2S)-6-tert-Butoxy-2-octyl-2H-pyran-3(6H)-on ((+)-138a)

Durch Umsetzung von (2S)-6-Hydroxy-2-octyl-2H-pyran-3(6H)-on ((+)-135a) (1728 mg, 7.63 mmol) mit Magnesiumperchlorat (170 mg, 0.76 mmol) und Di-*tert*-butyldicarbonat (4163 mg, 19.08 mmol) nach AV19 wird **(+)-138a** als gelbes Öl (1427 mg, 66 %) erhalten (Diastereomeregemisch).

DC R_f = 0.58/0.53 (EtOAc/*n*-Hexan, 1:7). $[\alpha]_D^{25}$ = 29.5 (c = 0.310, MeOH). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.82 (dd, J = 10.4, 3.7 Hz) + 6.79 (dd, J = 10.3, 1.7 Hz) + 6.74 (dd, J = 10.1, 3.7 Hz) (1H, H^5), 6.16 (d, J = 10.3 Hz) + 6.08 (dd, J = 10.2, 1.7 Hz) + 6.03 (d, J = 10.1 Hz) (1H, H^4), 5.67 (d, J = 3.5 Hz) + 5.49 (d, J =

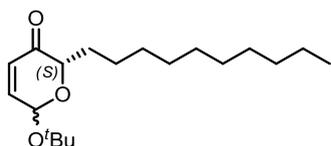
3.8 Hz) (1H, H^6), 4.49 (dd, $J = 8.6, 3.5$ Hz) + 4.42 (dd, $J = 8.3, 3.6$ Hz) + 3.98 (dd, $J = 9.4, 3.5$ Hz) (1H, H^2), 2.03–1.18 (m, 23H, 7 x CH_2 + CMe_3), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3) ppm. ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 197.5, 196.7, 195.8$ (C^3), 149.1, 145.2, 142.4 (C^5), 128.4, 128.4, 127.0 (C^4), 91.1, 89.3, 87.8 (C^6), 76.3, 75.7 (CMe_3), 78.8, 74.5, 73.8 (CMe_3), 31.8, 30.5, 29.8, 29.4, 29.4, 29.4, 29.3, 29.3, 29.2, 29.2 (CH_2), 28.6, 28.6 (CMe_3), 25.4, 25.2, 25.0, 22.6 (CH_2), 14.1 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $C_{17}H_{30}NaO_3^+$ 305.2087 [M+Na] $^+$, gef. 305.2100.

(2R)-6-tert-Butoxy-2-octyl-2H-pyran-3(6H)-on ((-)-138a)



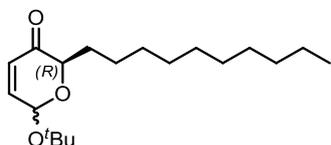
Durch Umsetzung von (2R)-6-Hydroxy-2-octyl-2H-pyran-3(6H)-on ((-)-135a) (1840 mg, 8.13 mmol) mit Magnesiumperchlorat (182 mg, 0.81 mmol) und Di-tert-butylidicarbonat (4436 mg, 20.33 mmol) nach AV19 wird (-)-138a als gelbes Öl (1369 mg, 60 %) erhalten (Diastereomeregemisch). DC $R_f = 0.58/0.53$ (EtOAc/*n*-Hexan, 1:7). $[\alpha]_D^{25} = -24.5$ ($c = 0.375$, MeOH). 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 6.82$ (dd, $J = 10.5, 3.8$ Hz) + 6.79 (dd, $J = 10.3, 1.7$ Hz) + 6.74 (dd, $J = 10.1, 3.7$ Hz) (1H, H^5), 6.16 (d, $J = 10.3$ Hz) + 6.08 (dd, $J = 10.2, 1.7$ Hz) + 6.03 (d, $J = 10.1$ Hz) (1H, H^4), 5.67 (d, $J = 3.5$ Hz) + 5.49 (d, $J = 3.8$ Hz) (1H, H^6), 4.49 (dd, $J = 8.6, 3.5$ Hz) + 4.42 (dd, $J = 8.4, 3.6$ Hz) + 3.99 (dd, $J = 9.4, 3.5$ Hz) (1H, H^2), 2.03–1.18 (m, 23H, 7 x CH_2 + CMe_3), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3) ppm. ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 197.5, 196.7, 195.8$ (C^3), 149.1, 145.2, 142.4 (C^5), 128.4, 128.3, 127.0 (C^4), 91.1, 89.3, 87.8 (C^6), 76.3, 75.7 (CMe_3), 78.8, 74.5, 73.8 (CMe_3), 31.8, 30.5, 29.8, 29.4, 29.4, 29.3, 29.3, 29.2, 29.2, 29.2 (CH_2), 28.6, 28.6 (CMe_3), 25.4, 25.2, 24.9, 22.6 (CH_2), 14.1 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $C_{17}H_{30}NaO_3^+$ 305.2087 [M+Na] $^+$, gef. 305.2099.

(2S)-6-tert-Butoxy-2-decyl-2H-pyran-3(6H)-on ((+)-138b)



Durch Umsetzung von (2S)-6-Hydroxy-2-decyl-2H-pyran-3(6H)-on ((+)-135b) (2151 mg, 6.93 mmol) mit Magnesiumperchlorat (155 mg, 0.69 mmol) und Di-tert-butylidicarbonat (3781 mg, 17.33 mmol) nach AV19 wird (+)-138b als farbloses Öl (937 mg, 44 %) erhalten. DC $R_f = 0.56/0.52$ (EtOAc/*n*-Hexan, 1:7). $[\alpha]_D^{25} = 11.3$ ($c = 0.310$, $CHCl_3$). 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 6.82$ (dd, $J = 10.5, 3.6$ Hz) + 6.79 (dd, $J = 10.3, 1.6$ Hz) + 6.74 (dd, $J = 10.1, 3.7$ Hz) (1H, H^5), 6.16 (d, $J = 10.3$ Hz) + 6.08 (dd, $J = 10.2, 1.7$ Hz) + 6.03 (d, $J = 10.1$ Hz) (1H, H^4), 5.67 (d, $J = 3.5$ Hz) + 5.49 (d, $J = 4.0$ Hz) (1H, H^6), 4.49 (dd, $J = 8.6, 3.5$ Hz) + 4.42 (dd, $J = 8.4, 3.6$ Hz) + 3.98 (dd, $J = 9.1, 3.2$ Hz) (1H, H^2), 2.01–1.19 (m, 27H, 9 x CH_2 + CMe_3), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3) ppm. ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 197.5, 196.7, 195.9$ (C^3), 149.1, 145.2, 142.4 (C^5), 128.4, 128.4, 127.0 (C^4), 91.1, 89.3, 87.8 (C^6), 76.3, 75.7 (CMe_3), 78.8, 74.5, 73.8 (CMe_3), 31.9, 30.5, 29.8, 29.6, 29.6, 29.6, 29.5, 29.5, 29.4, 29.3, 29.3, 29.2 (CH_2), 28.6, 28.6 (CMe_3), 25.4, 25.2, 25.0, 22.7 (CH_2), 14.1 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $C_{19}H_{34}NaO_3^+$ 333.2400 [M+Na] $^+$, gef. 333.2405.

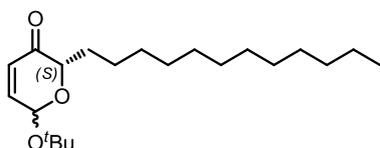
(2R)-6-tert-Butoxy-2-decyl-2H-pyran-3(6H)-on ((-)-138b)



Durch Umsetzung von (2R)-6-Hydroxy-2-decyl-2H-pyran-3(6H)-on ((-)-135b) (1506 mg, 5.92 mmol) mit Magnesiumperchlorat (132 mg, 0.59 mmol) und Di-tert-butylidicarbonat (3230 mg, 14.80 mmol) nach AV19 wird (-)-138b als farbloses Öl (610 mg, 33 %) erhalten. DC $R_f =$

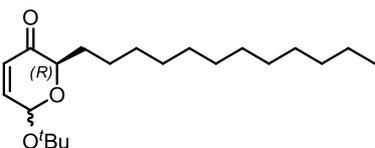
0.56/0.52 (EtOAc/*n*-Hexan, 1:7). $[\alpha]_D^{25} = -6.9$ ($c = 0.230$, CHCl₃). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.82$ (dd, $J = 10.5, 3.6$ Hz) + 6.79 (dd, $J = 10.2, 1.6$ Hz) + 6.74 (dd, $J = 10.1, 3.7$ Hz) (1H, H^5), 6.16 (d, $J = 10.3$ Hz) + 6.08 (dd, $J = 10.2, 1.7$ Hz) + 6.03 (d, $J = 10.1$ Hz) (1H, H^4), 5.67 (d, $J = 3.5$ Hz) + 5.49 (d, $J = 3.9$ Hz) (1H, H^6), 4.49 (dd, $J = 8.6, 3.5$ Hz) + 4.42 (dd, $J = 8.4, 3.5$ Hz) + 3.98 (dd, $J = 9.2, 3.2$ Hz) (1H, H^2), 2.01–1.20 (m, 27H, 9 x CH₂ + CMe₃), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH₃) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 197.5, 196.7, 195.9$ (C³), 149.1, 145.2, 142.4 (C⁵), 128.4, 128.4, 127.0 (C⁴), 91.1, 89.3, 87.8 (C⁶), 76.3, 75.7 (CMe₃), 78.8, 74.5, 73.9 (CMe₃), 31.9, 30.5, 29.8, 29.6, 29.6, 29.6, 29.5, 29.5, 29.4, 29.3, 29.3, 29.2 (CH₂), 28.6, 28.6 (CMe₃), 25.4, 25.2, 25.0, 22.7 (CH₂), 14.1 (CH₃) ppm. HRMS (ESI) ber. für C₁₉H₃₄NaO₃⁺ 333.2400 [M+Na]⁺, gef. 333.2404.

(2S)-6-*tert*-Butoxy-2-dodecyl-2H-pyran-3(6H)-on ((+)-138c)



Durch Umsetzung von (2S)-6-Hydroxy-2-dodecyl-2H-pyran-3(6H)-on ((+)-135c) (846 mg, 2.99 mmol) mit Magnesiumperchlorat (67 mg, 0.30 mmol) und Di-*tert*-butyldicarbonat (1631 mg, 7.48 mmol) nach AV19 wird (+)-138c als öliger farbloser Feststoff (701 mg, 69 %) erhalten. DC $R_f = 0.57/0.47$ (EtOAc/*n*-Hexan, 1:7), Smp. 42 °C. $[\alpha]_D^{25} = 31.9$ ($c = 0.335$, CHCl₃). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.82$ (dd, $J = 10.2, 3.6$ Hz) + 6.74 (dd, $J = 10.1, 3.7$ Hz) (1H, H^5), 6.16 (d, $J = 10.3$ Hz) + 6.03 (d, $J = 10.2$ Hz) (1H, H^4), 5.67 (d, $J = 3.5$ Hz) + 5.49 (d, $J = 3.7$ Hz) (1H, H^6), 4.49 (dd, $J = 8.6, 3.5$ Hz) + 4.42 (dd, $J = 8.4, 3.5$ Hz) (1H, H^2), 2.02–1.19 (m, 31H, 11 x CH₂ + CMe₃), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH₃) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 197.5, 195.9$ (C³), 145.2, 142.4 (C⁵), 128.4, 127.0 (C⁴), 89.3, 87.8 (C⁶), 75.7 (CMe₃), 74.5, 73.9 (C²), 31.9, 30.5, 29.8, 29.6, 29.6, 29.6, 29.6, 29.5, 29.5, 29.3, 29.2 (CH₂), 28.6, 28.6 (CMe₃), 25.4, 25.2, 25.0, 22.7 (CH₂), 14.1 (CH₃) ppm. HRMS (ESI) ber. für C₂₁H₃₈NaO₃⁺ 361.2713 [M+Na]⁺, gef. 361.2728.

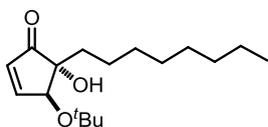
(2R)-6-*tert*-Butoxy-2-dodecyl-2H-pyran-3(6H)-on ((-)-138c)



Durch Umsetzung von (2R)-6-Hydroxy-2-dodecyl-2H-pyran-3(6H)-on ((-)-135c) (833 mg, 2.95 mmol) mit Magnesiumperchlorat (66 mg, 0.29 mmol) und Di-*tert*-butyldicarbonat (1610 mg, 7.38 mmol) nach AV19 wird (-)-138c als öliger farbloser Feststoff (622 mg, 62 %) erhalten. DC $R_f = 0.57/0.47$ (EtOAc/*n*-Hexan, 1:7), Smp. 37 °C. $[\alpha]_D^{25} = -19.0$ ($c = 0.305$, CHCl₃). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.82$ (dd, $J = 10.2, 3.6$ Hz) + 6.79 (dd, $J = 10.3, 1.6$ Hz) + 6.74 (dd, $J = 10.1, 3.7$ Hz) (1H, H^5), 6.16 (d, $J = 10.3$ Hz) + 6.08 (dd, $J = 10.2, 1.7$ Hz) + 6.03 (d, $J = 10.1$ Hz) (1H, H^4), 5.67 (d, $J = 3.5$ Hz) + 5.49 (d, $J = 3.8$ Hz) (1H, H^6), 4.49 (dd, $J = 8.6, 3.5$ Hz) + 4.42 (dd, $J = 8.4, 3.5$ Hz) + 3.98 (dd, $J = 9.4, 2.9$ Hz) (1H, H^2), 2.03–1.20 (m, 31H, 11 x CH₂ + CMe₃), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH₃) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 197.5, 196.7, 195.9$ (C³), 149.1, 145.2, 142.4 (C⁵), 128.4, 128.4, 127.0 (C⁴), 91.9, 89.3, 87.8 (C⁶), 76.3, 75.7 (CMe₃), 78.8, 74.5, 73.9 (C²), 31.9, 30.5, 29.8, 29.6, 29.6, 29.6, 29.6, 29.5, 29.5, 29.3, 29.2 (CH₂), 28.6, 28.6 (CMe₃), 25.4, 25.2, 25.0, 22.7 (CH₂), 14.1 (CH₃) ppm. HRMS (ESI) ber. für C₂₁H₃₈NaO₃⁺ 361.2713 [M+Na]⁺, gef. 361.2728.

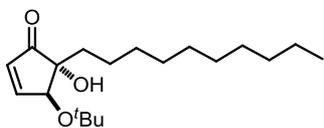
6.4.5 Cyclopentenone durch baseninduzierte Ringkontraktion

4-*tert*-Butoxy-5-hydroxy-5-octylcyclopent-2-en-1-on ((±)-141a)



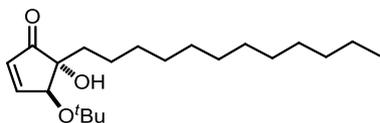
Bei der Umsetzung des Dihydropyranons **(+)-138a** oder **(-)-138a** (1332 mg, 4.72 mmol) mit Triethylamin (3.3 mL, 23.59 mmol) nach AV20 wird **(±)-141a** als braunes Öl (303 mg, 23 %) erhalten. DC R_f = 0.28 (EtOAc/*n*-Hexan, 1:6). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.32 (dd, J = 6.1, 1.9 Hz, 1H, H^3), 6.23 (dd, J = 6.1, 1.7 Hz, 1H, H^2), 4.59 (t, J = 1.7 Hz, 1H, H^4), 1.73–1.50 (m, 2H, CH_2), 1.29 (s, 9H, $t\text{Bu}$), 1.32–1.17 (m, 12 H, 6 x CH_2), 0.87 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 207.9 (C^1), 162.7 (C^3), 131.1 (C^2), 83.2 (C^5), 78.1 (C^4), 75.0 (CMe_3), 35.6, 31.8, 30.0, 29.3, 29.2 (5 x CH_2), 28.2 (CMe_3), 23.4, 22.6 (2 x CH_2), 14.1 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{NaO}_3^+$ 305.2087 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef. 305.2092.

4-*tert*-Butoxy-5-hydroxy-5-decylcyclopent-2-en-1-on ((±)-141b)



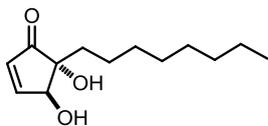
Bei der Umsetzung des Dihydropyranons **(+)-138b** oder **(-)-138b** (574 mg, 1.85 mmol) mit Triethylamin (1.3 mL, 9.24 mmol) nach AV20 wird **(±)-141b** als braunes Öl (207 mg, 36 %) erhalten. DC R_f = 0.28 (EtOAc/*n*-Hexan, 1:6). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.31 (dd, J = 6.1, 1.9 Hz, 1H, H^3), 6.23 (dd, J = 6.1, 1.7 Hz, 1H, H^2), 4.59 (t, J = 1.6 Hz, 1H, H^4), 1.73–1.49 (m, 2H, CH_2), 1.29 (s, 9H, $t\text{Bu}$), 1.28–1.17 (m, 16 H, 8 x CH_2), 0.87 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 207.8 (C^1), 162.6 (C^3), 131.1 (C^2), 83.2 (C^5), 78.1 (C^4), 75.0 (CMe_3), 35.6, 31.9, 30.0, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3 (7 x CH_2), 28.2 (CMe_3), 23.4, 22.7 (2 x CH_2), 14.1 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{NaO}_3^+$ 333.2400 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef. 333.2404.

4-*tert*-Butoxy-5-hydroxy-5-dodecylcyclopent-2-en-1-on ((±)-141c)

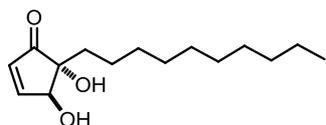


Bei der Umsetzung des Dihydropyranons **(+)-138c** oder **(-)-138c** (596 mg, 1.76 mmol) mit Triethylamin (1.2 mL, 8.81 mmol) nach AV20 wird **(±)-141c** als braunes Öl (144 mg, 24 %) erhalten. DC R_f = 0.29 (EtOAc/*n*-Hexan, 1:6). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.32 (dd, J = 6.1, 1.9 Hz, 1H, H^3), 6.23 (dd, J = 6.1, 1.7 Hz, 1H, H^2), 4.59 (t, J = 1.7 Hz, 1H, H^4), 1.73–1.50 (m, 2H, CH_2), 1.29 (s, 9H, $t\text{Bu}$), 1.28–1.18 (m, 20 H, 10 x CH_2), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 207.9 (C^1), 162.7 (C^3), 131.1 (C^2), 83.2 (C^5), 78.1 (C^4), 75.0 (CMe_3), 35.6, 31.9, 30.0, 29.8, 29.6, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3 (9 x CH_2), 28.2 (CMe_3), 23.4, 22.7 (2 x CH_2), 14.1 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{NaO}_3^+$ 361.2713 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef. 361.2718.

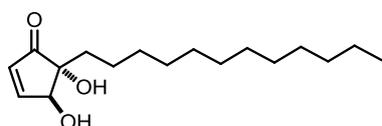
4,5-Dihydroxy-5-octylcyclopent-2-en-1-on ((±)-131a)



Bei der Entschützung des Cyclopentenons **(±)-141a** (158 mg, 0.55 mmol) nach AV21 wird **(±)-131a** als weißer Feststoff (70 mg, 56 %) erhalten. DC R_f = 0.31 (EtOAc/*n*-Hexan, 1:1), Smp. 89 °C. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.49 (dd, J = 6.1, 1.9 Hz, 1H, H^3), 6.30 (dd, J = 6.1, 1.7 Hz, 1H, H^2), 4.84 (t, J = 1.8 Hz, 1H, H^4), 2.74 (br. s, 2H, 2 x OH), 1.76 (m, 1H, H^{6a}), 1.59 (m, 1H, H^{6b}), 1.34–1.17 (m, 12 H, 6 x CH_2), 0.87 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 207.1 (C^1), 161.1 (C^3), 131.9 (C^2), 83.5 (C^5), 78.5 (C^4), 34.8, 31.8, 30.3, 29.4, 29.2, 23.4, 22.6 (7 x CH_2), 14.1 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}_3^-$ 225.1496 $[\text{M}-\text{H}]^-$, gef. 225.1501.

4,5-Dihydroxy-5-decylcyclopent-2-en-1-on ((±)-131b)

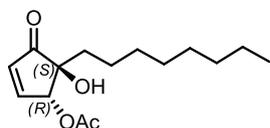
Bei der Entschützung des Cyclopentenons **(±)-141b** (179 mg, 0.58 mmol) nach AV21 wird **(±)-131b** als weißer Feststoff (94 mg, 63 %) erhalten. DC R_f = 0.32 (EtOAc/*n*-Hexan, 1:1), Smp. 79 °C. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.49 (dd, J = 6.1, 1.9 Hz, 1H, H^3), 6.30 (dd, J = 6.1, 1.6 Hz, 1H, H^2), 4.84 (t, J = 1.5 Hz, 1H, H^4), 2.88 (br. s, 2H, 2 x OH), 1.75 (m, 1H, H^{6a}), 1.59 (m, 1H, H^{6b}), 1.34–1.17 (m, 16 H, 8 x CH_2), 0.87 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 207.1 (C^1), 161.1 (C^3), 131.9 (C^2), 83.5 (C^5), 78.5 (C^4), 34.8, 31.9, 30.1, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 23.5, 22.7 (9 x CH_2), 14.1 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{O}_3^-$ 253.1809 [M-H] $^-$, gef. 253.1820.

4,5-Dihydroxy-5-dodecylcyclopent-2-en-1-on ((±)-131c)

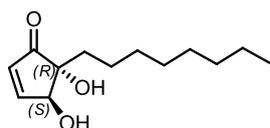
Bei der Entschützung des Cyclopentenons **(±)-141c** (93 mg, 0.28 mmol) nach AV21 wird **(±)-131c** als weißer Feststoff (40 mg, 51 %) erhalten. DC R_f = 0.33 (EtOAc/*n*-Hexan, 1:1), Smp. 87 °C. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.48 (dd, J = 6.1, 1.9 Hz, 1H, H^3), 6.30 (dd, J = 6.1, 1.6 Hz, 1H, H^2), 4.84 (t, J = 1.7 Hz, 1H, H^4), 2.67 (br. s, 2H, 2 x OH), 1.74 (m, 1H, H^{6a}), 1.58 (m, 1H, H^{6b}), 1.34–1.17 (m, 20 H, 10 x CH_2), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 207.1 (C^1), 161.0 (C^3), 131.9 (C^2), 83.5 (C^5), 78.6 (C^4), 34.7, 31.9, 30.1, 29.6, 29.6, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 23.4, 22.7 (11 x CH_2), 14.1 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{O}_3^-$ 281.2122 [M-H] $^-$, gef. 281.2135.

6.4.6 Enzymatische Enantiomerentrennung von racemischen 4,5-Dihydroxycyclopentenonen

Zu einer Lösung von 4,5-Dihydroxy-5-octylcyclopent-2-en-1-on **((±)-131a)** (55 mg, 0.24 mmol) in Vinylacetat (1.92 mL) wird die Lipase PS Amano (160 mg) gegeben. Anschließend wird das Reaktionsgemisch 2 Tage bei 40 °C gerührt, filtriert und unter vermindertem Druck vollständig eingeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt (EtOAc/*n*-Hexan, 1:1), wobei **(-)-142** und **(+)-131a** erhalten werden.

(4R,5S)-5-Hydroxy-5-octyl-1-oxocyclopent-2-en-4-ylacetat (-)-142

Schwach gelbes Öl (31 mg, 48 %). DC R_f = 0.76 (EtOAc/*n*-Hexan, 1:1). $[\alpha]_D^{24} = -74.2$ (c = 0.620, MeOH). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.45 (dd, J = 6.2, 2.0 Hz, 1H, H^3), 6.38 (dd, J = 6.2, 1.7 Hz, 1H, H^2), 5.71 (t, J = 1.8 Hz, 1H, H^4), 2.82 (br. s, 1H, OH), 2.18 (s, 3H, CH_3 OAc), 1.58 (m, 2H, CH_2), 1.33–1.18 (m, 12 H, 6 x CH_2), 0.87 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 205.0 (C^1), 170.6 (C=O OAc), 157.1 (C^3), 133.6 (C^2), 81.5 (C^5), 80.3 (C^4), 35.1, 31.8, 30.0, 29.3, 29.1, 23.3, 22.6 (7 x CH_2), 20.7 (CH_3 OAc), 14.1 (CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{O}_4^+$ 269.1747 [M+H] $^+$, gef. 269.1745.

(4*S*,5*R*)-4,5-Dihydroxy-5-octylcyclopent-2-en-1-on (+)-131a

Weißer Feststoff (11 mg, 20 %). DC R_f = 0.31 (EtOAc/*n*-Hexan, 1:1), Smp. 85 °C. $[\alpha]_D^{25} = 132.6$ ($c = 0.370$, MeOH). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.48$ (dd, $J = 6.1, 1.9$ Hz, 1H, H^3), 6.30 (dd, $J = 6.1, 1.7$ Hz, 1H, H^2), 4.83 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H, H^4), 2.85 (br. s, 2H, 2 x OH), 1.76 (m, 1H, H^{6a}), 1.58 (m, 1H, H^{6b}), 1.36–1.17 (m, 12 H, 6 x CH_2), 0.87 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3) ppm. HRMS (ESI) ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NaO}_3^+$ 249.1461 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef. 249.1458.

6.5 Durchführung des Mikrotiterplattenassays

Die Untersuchung der antifungalen Aktivität der synthetisierten Verbindungen gegen die Phytopathogene *Phytophthora infestans*, *Botrytis cinerea* und *Septoria tritici* erfolgt durch einen 96-Well-Mikrotiterplattenassay [112]. Hierfür werden zunächst Stammlösungen der Reinsubstanzen in DMSO hergestellt. Die Startkonzentrationen sind frei wählbar und sowohl abhängig von der zu erwartenden antifungalen Aktivität, als auch von der Löslichkeit der Verbindungen. Anschließend werden in einer 96-Well-Deepwellplatte („Mutterplatte“) Verdünnungsreihen der Stammlösung mit sterilem deionisiertem Wasser hergestellt. Als positive Wachstumskontrolle der Pathogene werden eine Lösungsmittelkontrolle mit DMSO und eine Kontrolle mit Wasser jeweils ohne Testsubstanz durchgeführt. Als Vergleichsreferenzen dienen bei allen Assays die kommerziell erhältlichen Fungizide Pyraclostrobin (**44**) und Dodin (**8**). Danach erfolgt die Übertragung auf die „Tochterplatten“. Hierfür werden aus jedem Well der Deepwellplatte 50 μL in die jeweiligen Tochterplatten pipettiert. Für jedes Pathogen werden drei technische Replikate angefertigt. Jede Kavität wird anschließend mit 50 μL Sporensuspension des jeweils zu testenden Pathogens versetzt. Im Anschluss daran wird mittels Mikrotiterplattenreader für jedes Well die Absorption zum Zeitpunkt t_0 bei einer Wellenlänge von 405 nm gemessen (5 Messungen pro Kavität, 9 Messpunkte pro Well). Danach werden die Mikrotiterplatten fünf bis sieben Tage bei einer Temperatur von 18 °C inkubiert und die Absorption zum Zeitpunkt t_x erneut gemessen. Die Inhibierung der Sporenskeimung wird für jede Konzentration durch einen Vergleich der Absorption der Probe mit der Absorption der Lösungsmittelkontrolle zu den Zeitpunkten t_0 und t_x nach folgender Gleichung berechnet:

$$\text{Wachstumshinibierung [\%]} = \left(1 - \frac{(\text{Probe}[t_0 - t_x])}{(\text{Lösungsmittel}[t_0 - t_x])} \right) \cdot 100$$

Für die Inhibierungen werden außerdem Standardabweichungen und Varianzen (aus drei Replikaten) berechnet. Anschließend werden die Wachstumshinibierungen in Abhängigkeit vom Logarithmus der Konzentration aufgetragen und die ED_{50} -Werte mittels sigmoidalem Kurven-Fit nach dem Hill-Koeffizient berechnet (Programm Sigma Plot 12.0, Fa. Systat Software).

Die Herstellung der Sporensuspensionen sowie die Stammhaltung der Pathogene erfolgt nach validierten Routinemethoden des FRAC (Fungicide Resistance Action Committee) [112].

Literaturverzeichnis

- [1] M. Henningsen, *Chem. unserer Zeit* **2003**, 37, 98.
- [2] T. Anke, E. Thines, *Schriftenreihe der Deutschen Phytomedizinischen Gesellschaft e.V.* **2006**, 8, 92.
- [3] <http://www.sueddeutsche.de/gesundheit/infektionskrankheiten-im-schatten-der-grossen-krankheiten-waechst-eine-neue-gefahr-1.2940213> [05.11.2016, 15⁰⁰ Uhr].
- [4] a) <http://www.sueddeutsche.de/news/wirtschaft/agrар-starker-pilzbefall-in-deutschen-weinbergen-dpa.urn-newsml-dpa-com-20090101-160716-99-704502> [05.11.2016, 14⁴³ Uhr]. b) <http://www.sueddeutsche.de/news/wirtschaft/agrар-deutsches-weininstitut-erwartet-fuenf-prozent-weniger-wein-dpa.urn-newsml-dpa-com-20090101-160921-99-535398> [05.11.2016, 14⁴⁴ Uhr]. c) <http://www.sueddeutsche.de/news/wirtschaft/agrар-weinlese-in-deutschland-gestartet--ernte-wohl-unterm-durchschnitt-dpa.urn-newsml-dpa-com-20090101-160822-99-182000> [05.11.2016, 14⁴⁵ Uhr].
- [5] <http://www.sueddeutsche.de/news/wirtschaft/agrар-bio-winzer-beklagen-zum-teil-riesige-ernteausfaelle-dpa.urn-newsml-dpa-com-20090101-160919-99-503853>, [05.11.2016, 14⁴⁷ Uhr].
- [6] V. Morton, T. Staub, *A Short History of Fungicides*, Online APSnet Features **2008**. (<http://www.apsnet.org/publications/apsnetfeatures/Pages/Fungicides.aspx> [01.12.2014, 15⁵⁴ Uhr])
- [7] B. Fugmann, F. Lieb, H. Moeschler, K. Naumann, U. Wachendorff, *Chem. Unserer Zeit* **1991**, 25, 317.
- [8] R. Wegler, *Chemie der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel*, Bd. 4, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1977.
- [9] a) P. E. Russel, *Plant Pathology* **2006**, 55, 585. b) P. E. Russel, *J. Agric. Sci.* **2005**, 143, 11. c) K.-H. König, *Chem. Unserer Zeit* **1990**, 24, 292.
- [10] B. Fugmann, F. Lieb, H. Moeschler, K. Naumann, U. Wachendorff, *Chem. Unserer Zeit* **1992**, 26, 35.
- [11] a) K. Isono, K. Asahi, S. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 7490. b) R. Heitefuss, *Pflanzenschutz: Grundlagen der praktischen Phytomedizin*, 3. neubearb. u. erw. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 2000.
- [12] a) S. Suzuki, K. Ismo, J. Nagatsu, T. Mizutani, Y. Kmashima, T. Mizmo, *J. Antibiotics* **1965**, A18, 131. b) T. Iwasa, E. Hagashide, M. Shibata, *Jpn. J. Antibiot.* **1970**, 6, 595.
- [13] a) H. Köhler, *Journal of Pest Science* **1960**, 33, 25–27. b) W. J. Zaumeyer, *Annu. Rev. Mikrobiol.* **1958**, 12, 415.
- [14] T. Anke, F. Oberwinkler, W. Steglich, G. Schramm, *J. Antibiot.* **1977**, 30, 806.
- [15] T. Anke, H.-J. Hecht, G. Schramm, W. Steglich, *J. Antibiot.* **1979**, 32, 1112.
- [16] G. Schramm, W. Steglich, T. Anke, F. Oberwinkler, *Chem. Ber.* **1978**, 111, 2779.
- [17] H. Sauter, W. Steglich, T. Anke, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 1416.
- [18] W. F. Becker, G. v. Jagow, T. Anke, W. Steglich, *FEBS Lett.* **1971**, 132, 329.
- [19] T. Anke, G. Schramm, B. Schwalge, B. Steffan, W. Steglich, *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 1616.
- [20] W. Krämer, U. Schirmer, P. Jeschke, M. Witschel, *Modern Crop Protection Compounds*, Volume 2: *Fungicides*, Wiley-VCH Verlag & Co. KGaA, Weinheim 2012.

- [21] C. Rea, *British Basidiomycetaceae: A Handbook of the Larger British Fungi*, Cambridge University Press, Cambridge 1922.
- [22] a) A. Gminder, G. J. Krieglsteiner, *Die Großpilze Baden-Württembergs*, Bd. 3, Ulmer-Verlag, Stuttgart 2001. b) M. Bon, *Die Großpilzflora von Europa*. Bd. 1: *Hygrophoraceae*, IHW-Verlag, Eching 1992.
- [23] L. R. Hesler, A. H. Smith, *North American Species of Hygrophorus*, University of Tennessee Press, Knoxville 1963.
- [24] T. Lübken, Dissertation, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle 2006.
- [25] a) A. Teichert, T. Lübken, J. Schmidt, A. Porzel, N. Arnold, L. Wessjohann, *Z. Naturforsch.* **2005**, *60b*, 25. b) A. Teichert, Dissertation, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle 2008. c) N. Arnold, A. Teichert, S. Rosahl, B. Westermann, L. Wessjohann, L. Eschen-Lippold, T. Dräger, *US 2012/0129938 A1* **2012**. d) L. Eschen-Lippold, T. Dräger, A. Teichert, L. Wessjohann, B. Westermann, S. Rosahl, N. Arnold, *J. Agric. Food Chem.* **2009**, *57*, 9607.
- [26] G. Gilardoni, M. Clericuzio, A. Marchetti, P. V. Finzi, G. Zanoni, G. Vidari, *Nat. Prod. Commun.* **2006**, *12*, 1079.
- [27] a) T. Lübken, J. Schmidt, A. Porzel, N. Arnold, L. Wessjohann, *Phytochem.* **2004**, *65*, 1061. b) T. Lübken, N. Arnold, L. Wessjohann, C. Böttcher, J. Schmidt, *J. Mass Spectrom.* **2006**, *41*, 361. c) L. A. Wessjohann, N. Arnold, T. Lübken, H. Locher, *WO 2005/080311 A1* **2005**.
- [28] V. Schmidts, M. Fredersdorf, T. Lübken, A. Porzel, N. Arnold, L. Wessjohann, C. M. Thiele, *J. Nat. Prod.* **2013**, *76*, 839.
- [29] G. Gilardoni, M. Clericuzio, S. Tosi, G. Zanoni, G. Vidari, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 137.
- [30] W. Tang, H. Xu, H. Zeng, L. Yu, *Fitoterapia* **2012**, *83*, 513.
- [31] C. Pfefferle, C. Kempter, J. W. Metzger, H.-P. Fiedler, *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 826.
- [32] a) H.-J. Wum C.-C. Lin, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3820. b) T. Kimura, N. Ohakawa, T. Nagasaki, A. Sugidachi, O. Ando, *EP1935879 A1* **2008**.
- [33] a) R. Ballini, G. Bosica, *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 673. b) G. Piancatelli, A. Scettri, M. D'Auria, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 661. c) M. Petrini, R. Ballini, G. Rosini, E. Marotta, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 151.
- [34] a) G. Xu, Y. Liu, L. M. Sayre, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5732. b) J. A. Hirsch, A. J. Szur, *J. Heterocycl. Chem.* **1972**, *9*, 523. c) T. A. Hase, E.-L. Nylund, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2633. d) B. P. Gunn, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2869.
- [35] T. K. Ngooi, A. Scilimati, Z.-W.- Guo, C. J. Sih, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 911.
- [36] a) Y. Kobayashi, M. Nakano, G. B. Kumar, K. Kishihara, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7505. b) Y. Kobayashi, K. Kishihara, K. Watatani, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4385.
- [37] E. Wenkert, M. Guo, R. Lavilla, B. Porter, K. Ramachandran, J.-H. Sheu, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6203.
- [38] T. Dräger, Dissertation, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle 2011.
- [39] a) G. A. Kraus, B. Roth, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4825. b) G. A. Kraus, M. J. Taschner, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1175.
- [40] L. Kurti, B. Czako, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis, Background and Detailed Mechanisms*, Elsevier Academic Press, Oxford 2005.
- [41] M. Mikolajczyk, P. Kielbasinski, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 233.

- [42] a) A. L. L. Garcia, *Synlett* **2007**, 1382. b) M. Schwarz, *Synlett* **2000**, 1369.
- [43] a) H. Wissmann, H. Kleiner, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 129. b) J. R. Dunetz, Y. Xiang, A. Baldwin, J. Ringling, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5048. c) J. Klose, M. Bienert, C. Mollenkopf, D. Wehle, C.-w. Zhang, L. A. Carpinoc, *Chem. Commun.* **1999**, 1847. d) H. Kessler, M. Kühn und T. Löschner, *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, *1*. e) H. Wissmann, *Phosphorus and Sulfur* **1987**, *30*, 645. e) M. Ueda, T. Honma, *Polymer Journal* **1988**, *20*, 477.
- [44] a) M. Wedel, A. Walter, F.-P. Montforts, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1681. b) H. Zhao, R. B. Greenwald, *US6649778 B1* **2003**. b) T. Heinze, V. Sarbova, M. C. V. Nagel, *Cellulose* **2012**, *19*, 523.
- [45] Meudt, S. Scherer, S. Nerdinger, *WO2005070879 A1* **2005**.
- [46] a) J. K. Augustine, R. Kumar, A. Bombrun, A. B. Mandal, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1074. b) J. K. Augustine, R. N. Atta, B. K. Ramappa, C. Boodappa, *Synlett* **2009**, *20*, 3378A.
- [47] A. Ech-Chahad, A. Minassi, L. Berton, G. Appendino, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5113.
- [48] B. Vasantha, H. P. Hemantha, V. V. Sureshbabu, *Synthesis* **2010**, *17*, 2990.
- [49] a) F. Burkhart, M. Hoffmann, H. Kessler, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1191. b) K. S. Crichfield, J. E. Hart, J. T. Lampert, R. K. Vaid, *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 3737. c) J. Hartung, M. Schwarz, *Synlett* **2000**, 371. d) W. Holla, B. Napierski, H.-P. Rebenstock, *DE19802969 A1* **1999**. d) S. Hermann, *DE10063493 A1* **2002**. e) D. H. Barton, J. A. Ferreira, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 9347. f) D. H. Barton, J. A. Ferreira, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 9367.
- [50] R. Zhang, D. Chan, S. Jessica, G. Iskander, D. S. Black, N. Kumar, *ARKIVOC* **2009**, 102.
- [51] a) Z. Yang, J. C. Lorenz, Y. Shi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8621. b) R. G. Cornwall, O. A. Wong, H. Du, T. A. Ramirez, Y. Shi, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5498.
- [52] C. Y. Gana, J. N. Lambert, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2363.
- [53] G. Sbardella, S. Castellano, C. Vicidomini, D. Rotili, A. Nebbioso, M. Miceli, L. Altuccic, A. Mai, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2788.
- [54] T. Hino, K. Nakakyama, M. Taniguchi, M. Nakagawa, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 1687.
- [55] J. M. Chong, M. A. Heuft, P. Rabbat, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5837.
- [56] J. F. Carvalho, G. D. Prestwich, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1251.
- [57] a) R. A. Fernandes, P. Kumar, *Synthesis* **2003**, 129. b) R. A. Fernandes, P. Kumar, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6685.
- [58] a) D. I. MaGee, P. J. Silk, J. Wu, P. D. Mayo, K. Ryall, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 5329. b) R. A. Fernandes, A. B. Ingle, V. P. Chavan, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2835.
- [59] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, Oxford 2001.
- [60] M. Pohmakotr, S. Popuang, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 275.
- [61] M. Watanabe, M. Tsukazaki, M. Iwao, S. Furukawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 2914.
- [62] a) R. E. Ireland, P. Wipf, J.-N. Xiang, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3572. b) P. L. Hall, J. H. Gilchrist, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9571.
- [63] H. E. Zimmerman, M. D. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920.
- [64] G. Schmidt, Leibniz-Institut für Pflanzenbiochemie, unveröffentlichte Ergebnisse.

- [65] a) M. Pohmakotr, T. Junpirom, S. Popuang, P. Tuchinda, V. Reutrakul, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7385. b) S. Chooprayoon, C. Kuhakarn, P. Tuchinda, V. Reutrakul, M. Pohmakotr, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 531. c) S. Kambutong, C. Kuhakarn, P. Tuchinda, M. Pohmakotr, *Synthesis* **2010**, *9*, 1453.
- [66] a) Y. Leblanc, B. J. Fitzs, J. Adams, F. Perez, J. Rokach, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 789. b) J. C. Lee, C. G. Booramra, R. H. Crabtree, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3895.
- [67] a) M.-A. Baute, G. Deffieux, R. Baute, A. Badoc, J. Vercauteren, J.-M. Léger, A. Neveu, *Phytochemistry* **1991**, *30*, 1419. b) M.-A. Baute, R. Baute, G. Deffieux, *Phytochemistry* **1988**, *27*, 3401.
- [68] M. Seepersaud, Y. Al-Abed, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4291.
- [69] a) H. Weber, H. G. Khorana, *J. Mol. Biol.* **1972**, *72*, 219. b) P.-Q. Huang, H.-Q. Lan, X. Zheng, Y.-P. Ruan, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3964. c) K. Mori, S. Tamada, *Tetrahedron* **1979**, *35*, 1279.
- [70] a) O. P. Chevallier, M. E. Migaud, *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2006**, *2*, 14. b) A. W. Nicholls, K. Akira, J. C. Lindon, R. D. Farrant, I. D. Wilson, J. Harding, D. A. Killick, J. K. Nicholson, *Chem. Res. Toxicol.* **1996**, *9*, 1414.
- [71] A. Otto, A. Porzel, J. Schmidt, L. Wessjohann, N. Arnold, *Phytochemistry* **2015**, *117*, 174.
- [72] a) K. Umino, T. Furama, N. Matzuzawa, Y. Awataguchi, Y. Ito, T. Okuda, *J. Antibiotics* **1973**, *26*, 506. b) K. Umino, N. Takeda, Y. Ito, T. Okuda, *Chem. Pharm. Bull.* **1974**, *22*, 1233.
- [73] J. Bernillon, J. Favre-Bonvin, M. T. Pommier, N. Arpin, *J. Antibiotics* **1989**, *42*, 1430.
- [74] A. B. Smith, III., S. J. Branca, N. N. Pilla, M. A. Guaciaro, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1855.
- [75] E. L. Ghisalberti, M. J. Narbey, C. Y. Rowland, *J. Nat. Prod.* **1990**, *53*, 520.
- [76] a) T. Matsumoto, A. Ishiyama, Y. Yamaguchi, R. Masuma, H. Ui, K. Shiomi, H. Yamada, S. Omura, *J. Antibiotics* **1999**, *52*, 754. b) T. Sugahara, H. Fukuda, Y. Iwabuchi, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1744.
- [77] X. Wei, I. I. Rodriguez, A. D. Rodriguez, C. L. Barnes, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7386.
- [78] a) S. Sharma, S. Gogia, H. Madan, *J. Indian Chem. Soc.* **2010**, *87*, 1263. b) G.N. Qazi, S. C. Taneja, J. Singh, A. J. Sethi, B. A. Shah, A. Kumar, S. S. Andotra, F. Malik, S. Muthiah, K. S. Agrawal, *WO2009122447 A1* **2009**.
- [79] T. Takatsu, A. Yoshida, T. Yano und K. Tanaka, *JP 2002114771 A2* **2002**.
- [80] a) F. A. Khan, B. Rout, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5251. b) J. K. Gallos, C. I. Stathakis, S. S. Kotoulas, A. E. Stefanos, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6884. c) J. K. Gallos, K. C. Damianou, C. C. Dellios, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5769. d) M. Pohmakotr, S. Kambutong, P. Tuchinda, C. Kuhakarn, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6315. e) B. S. Kumar, G. P. Mishra, B. V. Rao, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2845. f) M. R. Rivero, I. Alonso, J. C. Carretero, *Chemistry - A European Journal* **2004**, *10*, 5443. g) W. Phutdhawong, S. G. Pyne, A. Baramée, D. Buddhasukh, B. W. Skelton, A. H. White, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6047. h) R. G. Venkata, R. B. Venkateswara, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5103. i) T. Sugahara, K. Ogasawara, *Synlett* **1999**, *4*, 419. j) A. B. Smith, III., N. N. Pilla, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4691.
- [81] a) I. N. Nazarov, I. I. Zaretskaya, *Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim.* **1941**, 211. b) K. L. Habermas, S. E. Denmark, T. K. Jones, *Org. React.* **1994**, *45*, 1. c) M. A. Tius, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2193. d) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6479. e) A. J. Frontier, C. Collison, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7577.

- [82] a) I. U. Khand, G. R. Knox, P. L. Pauson, W. E. Watts, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1971**, 36. b) J. Blanco-Urgoiti, L. Anorbe, L. Perez-Serrano, G. Dominguez, J. Perez-Castells, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 32. c) S. E. Gibson, N. Mainolfi, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 3082.
- [83] a) G. Piancatelli, A. Scettri, G. David, M. D'Auria, *Tetrahedron* **1978**, 34, 2775. b) G. Piancatelli, A. Scettri, S. Barbadoro, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 3555. c) G. Piancatelli, A. Scettri, *Synth. Commun.* **1977**, 7, 116. d) G. Piancatelli, M. D'Auria, F. D'Onofrio, *Synthesis* **1994**, 867. e) A. G. Csáky, M. Mba, J. Plumet, *Synlett* **2003**, 13, 2092. f) M. P. Otero, E. P. Santín, F. Rodríguez-Barrios, B. Vaz, A. R. de Lera, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 1883. g) C. Piutti, F. Quartieri, *Molecules* **2013**, 18, 12290. h) D. Fisher, L. I. Palmer, J. E. Cook, J. E. Davis, J. R. de Alaniz, *Tetrahedron* **2014**, 70, 4105. i) K. Ulbrich, P. Kreitmeier, O. Reiser, *Synlett* **2010**, 13, 2037.
- [84] a) S. Caddick, S. Khan, L. M. Frost, N. J. Smith, S. Cheung, G. Pairaudeau, *Tetrahedron* **2000**, 56, 8953. b) J. P. M. Nunes, L. F. Veiros, P. D. Vaz, C. A. M. Afonso, S. Caddick, *Tetrahedron* **2011**, 67, 2779. c) S. Caddick, S. Cheung, L. M. Frost, S. Khan, G. Pairaudeau, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6879. d) S. Caddick, S. Cheung, V. E. Doyle, L. M. Frost, M. G. Soscia, V. M. Delisser, M. R. V. Williams, Z. C. Etheridge, S. Khan, P. B. Hitchcock, G. Pairaudeau, S. Vile, *Tetrahedron* **2001**, 57, 6295.
- [85] a) T. Montagnon, M. Tofi, G. Vassilikogiannakis, *Accounts of Chemical Research* **2008**, 41, 1001. b) G. Vassilikogiannakis, M. Stratakis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5465. c) G. Vassilikogiannakis, I. Margaros, T. Montagnon, *Org. Lett.* **2004**, 6, 2039. d) I. Margaros, T. Montagnon, M. Tofi, E. Pavlakos, G. Vassilikogiannakis, *Tetrahedron* **2006**, 62, 5308.
- [86] a) Y. Yamaguchi, H. Yamada, K. Hayakawa, K. Kanematsu, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2040. b) J. Krauss, D. Unterreitmeier, D. Antlsperger, *Archiv der Pharmazie* **2003**, 336, 381.
- [87] a) J. N. Abrams, R. S. Babu, H. guo, D. Le, J. Le, J. M. Osbourn, G. A. O'Doherty, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1935. b) M. Li, G. A. O'Doherty, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6407.
- [88] a) F. Henning, Dissertation, Universität Regensburg, Regensburg **2003**. b) J. Ahmad, Dissertation, Rheinisch-Westfälisch Technische Hochschule Aachen, Aachen **2012**. c) J. S. M. Samec, P. G. Andersson, P. Brandt, J.-E. Bäckvall, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35, 237.
- [89] O. Achmatowicz Jr., P. Bukowski, B. Szechner, Z. Zwierzchowska, A. Zamojski, *Tetrahedron* **1971**, 27, 1973.
- [90] a) H. Guo, G. A. O'Doherty, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3921. b) T. Kametani, M. Tsubuki, Y. Tatsuzaki, T. Honda, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 639. c) H.-Y. L. Wang, B. Wu, Q. Zhang, S.-W. Kang, Y. Rojanasakul, G. A. O'Doherty, *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, 2, 259.
- [91] a) T. C. Coombs, M. D. Lee, H. Wong, M. Armstrong, B. Cheng, W. Chen, A. F. Moretto, L. S. Liebeskind, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 882. b) M.-R. Brescia, Y. C. Shimshock, P. DeShong, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1257. c) S. V. N. Raju, B. Pandey, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1439.
- [92] J. Wahlen, B. Moens, D. E. Vos, P. L. Alsters, P. A. Jacobs, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 333.
- [93] a) T.-L. Ho, S. G. Sapp, *Synthetic Communications* **1983**, 13, 207. b) M. Kusakabe, Y. Kitano, Y. Kobayashi, F. Sato, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2086. c) R. Hodgson, T. Majid, A. Nelson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 1444.
- [94] E. J. Corey, Barry B. Snider, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 2549.

- [95] L. A. Paquette, R. Guevel, S. Sakamoto, I. H. Kim, J. Crawford, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6096.
- [96] G. Bartoli, M. Bosco, M. Locatelli, E. Marcantoni, P. Melchiorre, L. Sambri, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 427.
- [97] B. Li, M. Berliner, R. Buzon, C. K.-F. Chiu, S. T. Colgan, T. Kaneko, N. Keene, W. Kissel, T. Le, K. R. Leeman, B. Marquez, R. Morris, L. Newell, S. Wunderwald, M. Witt, J. Weaver, Z. Zhang, Z. Zhang, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9045.
- [98] X. Franck, B. Figadère, A. Cavé, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 711.
- [99] Y.-q. Wu, D. C. Limburg, D. E. Wilkinson, M. J. Vaal, G. S. Hamilton, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2847.
- [100] H. C. Beyerman, G. L. Heiszwolf, *J. Chem. Soc.* **1963**, 755.
- [101] a) J. W. Pavlik, A. P. Spada, T. E. Snead, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3046. b) P. Yates, G. H. Stout, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 5110.
- [102] H. Börner, *Pflanzenkrankheiten und Pflanzenschutz*, 8. neubearb. u. aktual. Aufl., Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 2009.
- [103] http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Phytophthora_infestans-effects.jpg [20.11.2014, 16²⁸ Uhr].
- [104] <http://www.forestryimages.org/images/768x512/5426938.jpg> [20.11.2014, 16³⁰ Uhr].
- [105] a) M. Kretschmer, Dissertation, Technische Universität Kaiserslautern, Kaiserslautern 2009. b) H. H. Dittrich, M. Großmann, *Mikrobiologie des Weines*, 4. aktual. Aufl., Verlag Eugen Ulmer, Stuttgart 2010.
- [106] <http://bawinetour.files.wordpress.com/2014/03/roble-rot.jpg> [20.11.2014, 16⁵³ Uhr].
- [107] <http://www.uoguelph.ca/~gbarron/MISCELLANEOUS/botryt1.jpg> [20.11.2014, 16⁵⁴ Uhr].
- [108] <http://www.dupont.de/produkte-und-dienstleistungen/pflanzenschutz/getreide/artikel/septoria-tritici.html> [20.11.2014].
- [109] <http://de.wikipedia.org/wiki/Septoria#mediaviewer/File:Septoria-tritici.jpg> [20.11.2014, 17⁰⁷ Uhr].
- [110] S. Herzog, J. Dehnert, *Z. Chem.* **1964**, *4*, 1.
- [111] H. G. O. Becker, W. Berger, G. Domschke, *Organikum*, 22. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim 2004.
- [112] a) http://www.frac.info/Monitoring_Methods/anhang/PHYTIN_microtiter_method_sporangia_BASF_2006_V1.pdf [04.12.2014, 17²⁴ Uhr]. b) http://www.frac.info/Monitoring_Methods/anhang/BOTRCL_microtiter_monitoring_method_BASF_2009_V2.pdf [04.12.2014, 17²⁴ Uhr]. c) http://www.frac.info/Monitoring_Methods/anhang/SEPTTR_microtiter_monitoring_method_BASF_2009_V1.pdf [04.12.2014, 17²⁴ Uhr].

Anhang

Protokoll zur Röntgeneinkristallstrukturanalyse der Verbindung 126	II
Lebenslauf	III
Eidesstattliche Erklärung	IV
Danksagung	V

Protokoll zur Röntgeneinkristallstrukturanalyse der Verbindung 126

Eine Lösung von **126** (5 mg) in Ethylacetat (1 ml) wurde mit *n*-Pentan überschichtet und mehrere Tage bei Raumtemperatur aufbewahrt. Aus dieser Lösung kristallisierte **126** in Form farbloser Nadeln. Die Messung wurde bei 230 K durchgeführt. Die Protonen der OH-Gruppen wurden in der Elektronendichtemappe gefunden.

Identifikation	ipds4306 (Prof. Dr. Merzweiler)
Summenformel	C ₂₀ H ₃₄ O ₅
M_r	354.47
Kristallsystem/Raumgruppe	orthorhombisch/ $P_{2_12_12_1}$
$a/\text{Å}$	6.1008(7)
$b/\text{Å}$	7.3863(7)
$c/\text{Å}$	46.079(4)
$V/\text{Å}^3$	2076.4(4)
Z	4
$D_{\text{cal}}/(\text{g}\cdot\text{cm}^{-3})$	1.134
$\mu(\text{Mo-K}\alpha)/\text{mm}^{-1}$	0.080
$F(000)$	776
θ Messbereich/ $^\circ$	0.985 – 24.99
Reflexe gesamt	6453
Reflexe unabhängig	3536 ($R_{\text{int}} = 0.0360$)
Reflexe beobachtet [$I > 2\sigma(I)$]	2247
Daten/Restraints/Parameter	3536/2/235
Goodness-of-fit on F^2	1.128
$R1, wR2$ [$I > 2\sigma(I)$]	0.0433, 0.0983
$R1, wR2$ (alle Daten)	0.0797, 0.1270
Restelektronendichte/($\text{e}\cdot\text{Å}^{-3}$)	0.165/–0.160
Absorptionskorrektur	keine

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Eileen Bette, geb. Herrmann
Geburtsdatum	26. Januar 1988
Geburtsort	Bad Langensalza
Familienstand	verheiratet, 1 Kind
Staatsangehörigkeit	deutsch

Bildungsgang

10/2011 – 12/2014	Wissenschaftliche Mitarbeiterin (Promotionsstudium) am Leibniz-Institut für Pflanzenbiochemie in Halle (Saale) in der Abteilung Natur- und Wirkstoffchemie unter Betreuung von Prof. Dr. Bernhard Westermann
10/2009 – 09/2011	Master-Studium der Chemie an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Abschluss Master of Science
10/2006 – 09/2009	Bachelor-Studium der Chemie an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Abschluss Bachelor of Science
08/1998 – 06/2006	Salza-Gymnasium Bad Langensalza, Abschluss Abitur

Veröffentlichungen

"Hygrophoron B¹² zur Verwendung bei der Behandlung einer Mykose"; N. Arnold, A. Otto, E. Bette, B. Westermann, T. Lübken, L. Wessjohann, *EP 3087981 A1* **2016**.

"Isolation and Asymmetric Total Synthesis of Fungal Secondary Metabolite Hygrophorone B¹²"; E. Bette, A. Otto, T. Träger, K. Merzweiler, N. Arnold, L. Wessjohann, B. Westermann, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 2357.

"Hydrazone–Diacetyl Platinum(II) Complexes: Substituent Effect on Intramolecular N–H⋯O Hydrogen-Bond Strength"; T. Kluge, E. Bette, M. Bette, J. Schmidt, D. Steinborn, *J. Organomet. Chem.* **2014**, *762*, 48.

Präsentationen

"Asymmetric Total Synthesis of Hygrophorone B¹² and Derivatives"
48. Doktorandenworkshop "Naturstoffe: Chemie, Biologie und Ökologie", Leipzig, 10.10.2014

"First Asymmetric Total Synthesis of the Natural Fungicide Hygrophorone B¹²"
20th International Conference on Organic Synthesis, Budapest, 29.06.-04.07.2014

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Diese Arbeit wurde bisher an keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht.

Halle (Saale), den 23. Oktober 2017

Danksagung

An erster Stelle danke ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Bernhard Westermann für die Betreuung der Arbeit, unzählige wissenschaftliche Diskussionen und zahlreiche Anregungen, die zum Gelingen der Arbeit beigetragen und deren Fortschritt maßgeblich beeinflusst haben.

Des Weiteren möchte ich mich bei Prof. Dr. Ludger A. Wessjohann und Dr. Norbert Arnold für die Möglichkeit, meine Doktorarbeit in der Abteilung Natur- und Wirkstoffchemie anfertigen zu können, sowie die Überlassung des sehr interessanten und ergiebigen Themas bedanken.

Ein besonderer Dank gilt auch Herrn Dr. Alexander Otto für die sehr gute Zusammenarbeit, viele produktive Diskussionen und die Durchführung zahlloser Biotests.

Bei Dr. Andrea Porzel und Gudrun Hahn bedanke ich mich für die Anfertigung diverser NMR-Spektren. Martina Lerbs danke ich für die Aufnahme zahlreicher Massenspektren und Dr. Jürgen Schmidt für die hochauflösenden ESI-Massenspektren. Bei Anja Ehrlich möchte ich mich für die HPLC-Messungen bedanken. Prof. Dr. Kurt Merzweiler danke ich für die Anfertigung der Röntgeneinkristallstrukturanalyse.

Den Mitgliedern und ehemaligen Mitgliedern der Abteilung NWC, insbesondere aber meinen ehemaligen Laborkollegen Dr. Erik Prell, Dr. Sebastian Brauch, Dr. Steve Ludwig, Hannes Rost, Anja Ehrlich und Katharina Wolf danke ich für das angenehme Arbeitsklima und ihre stete Diskussions- und Hilfsbereitschaft.

Der BASF SE danke ich für die finanzielle Unterstützung und die Ermöglichung eines viermonatigen Forschungsaufenthaltes am Standort Ludwigshafen.

Schließlich möchte ich mich besonders bei meinem Mann Martin bedanken, der mich nun seit zehn Jahren in allen meinen Vorhaben unterstützt, immer für mich da ist und mich mit aufbauenden Worten bestärkt. Auch bei meinen Eltern und meinem Bruder Lukas möchte ich mich an dieser Stelle für ihren Rückhalt bedanken und dafür, dass sie immer an mich glauben. Meinem kleinen Sonnenschein Lena Sophie danke ich dafür, dass er mir mit seinem Lächeln jeden Tag aufs Neue versüßt. Ohne euch wäre die Anfertigung dieser Arbeit nicht möglich gewesen!