

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der Fakultät für Chemie und Pharmazie der
Ludwig-Maximilians-Universität München



**Synthese und biologische Prüfung funktionalisierter
Cyclophane verschiedener Ringgrößen als Oxaanaloge
zytotoxischer Naturstoffe**

von
Caroline Berns
aus
Halle (Westfalen)

2004

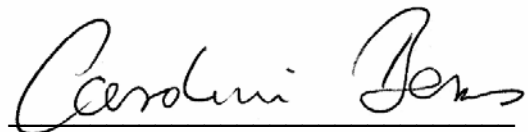
Erklärung

Diese Dissertation wurde im Sinne von § 13 Abs. 3 bzw. 4 der Promotionsordnung vom 29. Januar 1998 von Professor Dr. F. Bracher betreut.

Ehrenwörtliche Versicherung

Diese Dissertation wurde selbständig, ohne unerlaubte Hilfe erarbeitet.

München, am 29.04.2004

A handwritten signature in black ink, reading "Caroline Berns". The signature is written in a cursive style and is positioned above a horizontal line.

(Caroline Berns)

Dissertation eingereicht am

29.04.2004

1. Gutachter

Prof. Dr. F. Bracher

2. Gutachter

Prof. Dr. M. Schlitzer

Mündliche Prüfung am

25.05.2004

Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand an der Ludwig-Maximilians-Universität München auf Anregung und unter Leitung von Herrn Prof. Dr. F. Bracher. Für die stets großzügige Unterstützung und wohlwollende Förderung dieser Arbeit möchte ich ihm recht herzlich danken.

Mein Dank gilt auch den Mitgliedern der Prüfungskommission, insbesondere Herrn Prof. Dr. M. Schlitzer für die freundliche Übernahme des Korreferats.

Ferner danke ich

Herrn Dr. Lerche und seinem Team für die Anfertigung der NMR- und Massenspektren, sowie Frau G. Käser und Herrn H. Schulz für die CHN-Analytik,

Herrn Dr. H.-J. Krauß für seinen fachlichem Rat, seine Anregungen und seine große Hilfsbereitschaft, Frau Prof. Dr. A. Vollmar und den Mitgliedern ihres Arbeitskreises, Frau PD Dr. V. Dirsch, Frau Dr. D. Antlsperger, Frau Dr. S. Kirschke und Frau Dr. I. Müller für die Einführung und Unterstützung in der Zellkultur und dem Erlernen des MTT-Assays,

Frau D. Unterreitmeier, Frau T. Höft und Herrn Dr. H.-J. Krauß für die Zusammenarbeit in der biologischen Prüfung,

Herrn Dr. J. Pabel für die Hilfe in Nomenklaturfragen,

Herrn C. Hantelmann, Herrn Dr. J. Müller, Herrn Dr. M. Strobl und Herrn F. Lirk für die Hilfe bei Computerproblemen,

für ihre Mitarbeit und Unterstützung im Labor Herrn T. Eiglmaier sowie den studentischen Hilfskräften Herrn F. Matl und Herrn T. Willi.

Allen Kollegen des Arbeitskreises danke ich für die gute Zusammenarbeit.

Besonders möchte ich hier meinen Laborkolleginnen Frau Dr. C. Hahn-Graßhoff, Frau Dr. E. Kirchisner, Frau A. Ritter und Frau S. Lange danken für die wunderbare gemeinsame Zeit im „Hühnerstall“, die wertvollen Diskussionen und vor allem für ihre Freundschaft.

Mein Dank geht an dieser Stelle auch an die Freunde und Mitglieder der inzwischen leider aufgelösten Freitagfrühstücksrunde, Frau Dr. C. Hahn-Graßhoff, Frau Dr. E. Kirchisner, Frau A. Ritter, Frau Dr. N.

Salman, Herrn Dr. W. Eisenreich, Herrn Dr. O. Kast und Herrn Dr. J. Müller für die schönen gemeinsamen Stunden.

Der größte Dank gilt meiner Familie, ganz besonders meinem Freund Wolfram, meiner Schwester Anne und meinen Eltern, für ihre liebevolle Unterstützung, ihre Geduld und ihre stetige Begleitung.

für Wolfram und meine Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS	I
A	EINLEITUNG	1
1	RESORCYLSÄURELACTONE - MAKROZYKLISCHE POLYKETIDE	1
1.1	RADICICOL (= MONORDEN)	1
1.2	ZEARALENON UND VERWANDTE MAKROLIDE	2
1.3	LASIODIPLODIN UND VERWANDTE MAKROLIDE	3
1.4	ZYTOTOXISCHE OXAANALOGA	4
2	SALICYLSÄURELACTONE MIT ENAMIDSEITENKETTE – INHIBITOREN DER VAKUOLÄREN ATPASE	5
2.1	SALICYLIHALAMID A UND B	6
2.2	OXIMIDIN I UND II	7
B	THEMENSTELLUNG UND SYNTHESEPLANUNG	8
1	THEMENSTELLUNG	8
2	SYNTHESESTRATEGIE	9
2.1	SYNTHESE EINFACHER OXAANALOGA OHNE WEITERE FUNKTIONELLE GRUPPEN IM MAKROZYKLUS	9
2.2	EINFÜHRUNG FUNKTIONELLER GRUPPEN IN DEN MAKROZYKLUS	10
2.3	DERIVATE MIT SEITENKETTE	10
3	NOMENKLATUR DER CYCLOPHANE	11
C	SYNTHESEN	13
1	SYNTHESE EINFACHER OXAANALOGA OHNE WEITERE FUNKTIONELLE GRUPPEN IM MAKROZYKLUS	13
1.1	EINTEILUNG DER VERBINDUNGEN	13
1.2	EDUKTE DER SYNTHESEN	14
1.3	<i>MITSUNOBU</i> -REAKTION	16
1.4	SYNTHESE VON ALKYL-ARYLETHERN	19
1.5	ZYKLISIERUNG ZUM MAKROLACTON	21
1.6	ABSPALTUNG DER SCHUTZGRUPPEN	22
1.6.1	Spaltung der Methylarylether	22
1.7	ZUSAMMENFASSUNG DER VERBINDUNGEN DIESER KLASSE	25
2	EINFÜHRUNG WEITERER FUNKTIONELLER GRUPPEN IM RING	25
2.1	OLEFINMETATHESE	25
2.2	SYNTHESE UNGESÄTTIGTER BENZOLACTONE DURCH RCM	28
2.3	EPOXIDIERUNG DER OLEFINE	31
2.4	DIHYDROXYLIERUNG DER OLEFINE	34

3	OXAANALOGA VON SALICYLATNATURSTOFFEN	39
3.1	RETROSYNTHESE.....	41
3.2	SYNTHESE VON 1- <i>tert.</i> -BUTYLDIMETHYLSILYLOXYHEX-5-EN-3-OL (BAUSTEIN I)	42
3.3	SYNTHESE DES BENZOESÄUREESTERS (BAUSTEIN II); STRUKTURAUFKLÄRUNG UND SYNTHESE EINES INTERESSANTEN NEBENPRODUKTES	45
3.4	EXKURS: ISOMERISIERUNG VON SILYLVERBINDUNGEN.....	52
3.5	BAUSTEIN III UND RCM ZUM MAKROZYKLUS	54
4	WEITERE OXAANALOGA DER RESORCYLSÄURELACTONE.....	58
D	BIOLOGISCHE PRÜFUNG	65
1	AGAR-DIFFUSIONSTEST	65
1.1	TESTERGEBNISSE	65
1.2	ZUSAMMENFASSUNG DER TESTERGEBNISSE.....	67
2	MTT-TEST	68
2.1	TESTERGEBNISSE	69
2.2	ZUSAMMENFASSUNG DER TESTERGEBNISSE.....	72
E	ZUSAMMENFASSUNG	74
F	EXPERIMENTELLER TEIL	83
1	ALLGEMEINE ANGABEN ZU GERÄTEN UND ARBEITSTECHNIKEN	83
2	ALLGEMEINE ARBEITSVORSCHRIFTEN.....	84
2.1	AAV 1 (SYNTHESE VON ALKYL-ARYLEthern NACH <i>MITSUNOBU</i>).....	84
2.2	AAV 2 (HYDROLYSE DER BENZOESÄUREESTER).....	84
2.3	AAV 3 (ZYKLISIERUNG UNTER <i>MITSUNOBU</i> -BEDINGUNGEN).....	85
2.4	AAV 4 (KATALYTISCHE HYDRIERUNG MIT PALLADIUM/KOHLE).....	85
3	SPEZIELLE ARBEITSVORSCHRIFTEN.....	86
3.1	SERIE A	86
3.1.1	Methyl-2-(7-hydroxyheptyloxy)benzoat (A3.01).....	86
3.1.2	2-(7-Hydroxyheptyloxy)benzoessäure (A3.02).....	87
3.1.3	2,10-Dioxa-1(1,2)benzenacycloundecaphan-11-on (A3.03)	88
3.1.4	Methyl-2-(8-hydroxyoctyloxy)-benzoat (A4.01).....	89
3.1.5	2-(8-Hydroxyoctyloxy)-benzoessäure (A4.02).....	90
3.1.6	2,11-Dioxa-1(1,2)benzenacyclododecaphan-12-on (A4.03)	91
3.1.7	Methyl-2-(9-hydroxynonyloxy)benzoat (A5.01).....	92
3.1.8	2-(9-Hydroxynonyloxy)benzoessäure (A5.02).....	93
3.1.9	2,12-Dioxa-1(1,2)benzenacyclotridecaphan-13-on (A5.03)	94
3.1.10	Methyl-2-(11-hydroxyundecyloxy)benzoat (A7.01).....	95
3.1.11	2-(11-Hydroxyundecyloxy)benzoessäure (A7.02).....	96
3.1.12	2,14-Dioxa-1(1,2)benzenacyclopentadecaphan-15-on (A7.03)	97
3.2	SERIE B	98
3.2.1	Methyl-2-(7-hydroxyheptyloxy)-4-methoxybenzoat (B3.01)	98
3.2.2	2-(7-Hydroxyheptyloxy)-4-methoxybenzoessäure (B3.02).....	99

3.2.3	1 ⁵ -Methoxy-2,10-dioxa-1(1,2)benzenacycloundecaphan-11-on (B3.03)	100
3.2.4	Methyl-2-(8-hydroxyoctyloxy)-4-methoxybenzoat (B4.01).....	101
3.2.5	2-(8-Hydroxyoctyloxy)-4-methoxybenzoesäure (B4.02).....	102
3.2.6	1 ⁵ -Methoxy-2,11-dioxa-1(1,2)benzenacyclododecaphan-12-on (B4.03)	103
3.2.7	Methyl-2-(9-hydroxynonyloxy)-4-methoxybenzoat (B5.01)	104
3.2.8	2-(9-Hydroxynonyloxy)-4-methoxybenzoesäure (B5.02).....	105
3.2.9	1 ⁵ -Methoxy-2,12-dioxa-1(1,2)benzenacyclotridecaphan-13-on (B5.03)	106
3.2.10	9-Bromnonan-1-yl-2-hydroxy-4-methoxybenzoat (25)	107
3.2.11	Methyl-2-(10-hydroxydecyloxy)-4-methoxybenzoat (B6.01).....	108
3.2.12	2-(10-Hydroxydecyloxy)-4-methoxybenzoesäure (B6.02).....	109
3.2.13	1 ⁵ -Methoxy-2,13-dioxa-1(1,2)benzenacyclotetradecaphan-14-on (B6.03)	110
3.3	SERIE C	111
3.3.1	Methyl-4-benzyloxy-2-hydroxybenzoat (26).....	111
3.3.2	Methyl-4-benzyloxy-2-(7-hydroxyheptyloxy)benzoat (C3.01)	112
3.3.3	4-Benzyloxy-2-(7-hydroxyheptyloxy)benzoesäure (C3.02).....	113
3.3.4	1 ⁵ -Benzyloxy-2,10-dioxa-1(1,2)benzenacycloundecaphan-11-on (C3.03).....	114
3.3.5	1 ⁵ -Hydroxy-2,10-dioxa-1(1,2)benzenacycloundecaphan-11-on (C3.04).....	115
3.3.6	Methyl-4-benzyloxy-2-(8-hydroxyoctyloxy)benzoat (C4.01).....	116
3.3.7	4-Benzyloxy-2-(8-hydroxyoctyloxy)benzoesäure (C4.02).....	117
3.3.8	1 ⁵ -Benzyloxy-2,11-dioxa-1(1,2)benzenacyclododecaphan-12-on (C4.03).....	118
3.3.9	1 ⁵ -Hydroxy-2,11-dioxa-1(1,2)benzenacyclododecaphan-12-on (C4.04).....	119
3.3.10	Methyl-4-benzyloxy-2-(9-hydroxynonyloxy)benzoat (C5.01)	120
3.3.11	4-Benzyloxy-2-(9-hydroxynonyloxy)benzoesäure (C5.02).....	121
3.3.12	1 ⁵ -Benzyloxy-2,12-dioxa-1(1,2)benzenacyclotridecaphan-13-on (C5.03).....	122
3.3.13	1 ⁵ -Hydroxy-2,12-dioxa-1(1,2)benzenacyclotridecaphan-13-on (C5.04).....	123
3.3.14	Methyl-4-benzyloxy-2-(10-hydroxydecyloxy)benzoat (C6.01).....	124
3.3.15	4-Benzyloxy-2-(11-hydroxydecyloxy)benzoesäure (C6.02).....	125
3.3.16	1 ⁵ -Benzyloxy-2,13-dioxa-1(1,2)benzenacyclotetradecaphan-14-on (C6.03).....	126
3.3.17	1 ⁵ -Hydroxy-2,13-dioxa-1(1,2)benzenacyclotetradecaphan-14-on (C6.04).....	127
3.4	SERIE D	128
3.4.1	Methyl-2-benzyloxy-6-hydroxybenzoat (18).....	128
3.4.2	Methyl-2-benzyloxy-6-(7-hydroxyheptyloxy)benzoat (D3.01)	129
3.4.3	2-Benzyloxy-6-(7-hydroxyheptyloxy)benzoesäure (D3.02).....	130
3.4.4	1 ³ -Benzyloxy-2,10-dioxa-1(1,2)benzenacycloundecaphan-11-on (D3.03).....	131
3.4.5	1 ³ -Hydroxy-2,10-dioxa-1(1,2)benzenacycloundecaphan-11-on (D3.04).....	132
3.4.6	Methyl-2-benzyloxy-6-(8-hydroxyoctyloxy)benzoat (D4.01).....	133
3.4.7	Dimethyl-6,6'-dibenzyloxy-2,2'-(octan-1,8-diylidioxy)dibenzoat (21)	134
3.4.8	2-Benzyloxy-6-(8-hydroxyoctyloxy)benzoesäure (D4.02).....	135
3.4.9	1 ³ -Benzyloxy-2,11-dioxa-1(1,2)benzenacyclododecaphan-12-on (D4.03).....	136
3.4.10	1 ³ -Hydroxy-2,11-dioxa-1(1,2)benzenacyclododecaphan-12-on (D4.04).....	137
3.4.11	Methyl-2-benzyloxy-6-(9-hydroxynonyloxy)benzoat (D5.01)	138
3.4.12	Dimethyl-6,6'-dibenzyloxy-2,2'-(nonan-1,9-diylidioxy)dibenzoat (22).....	139
3.4.13	2-Benzyloxy-6-(9-hydroxynonyloxy)benzoesäure (D5.02).....	140
3.4.14	1 ³ -Benzyloxy-2,12-dioxa-1(1,2)benzenacyclotridecaphan-13-on (D5.03).....	141
3.4.15	1 ³ -Hydroxy-2,12-dioxa-1(1,2)benzenacyclotridecaphan-13-on (D5.04).....	142
3.4.16	Methyl-2-benzyloxy-6-(10-hydroxydecyloxy)benzoat (D6.01).....	143
3.4.17	2-Benzyloxy-6-(11-hydroxydecyloxy)benzoesäure (D6.02).....	144
3.4.18	1 ³ -Benzyloxy-2,13-dioxa-1(1,2)benzenacyclotetradecaphan-14-on (D6.03).....	145
3.4.19	1 ³ -Hydroxy-2,13-dioxa-1(1,2)benzenacyclotetradecaphan-14-on (D6.04).....	146

3.5	SERIE E	147
3.5.1	Methyl-2,4-bis-benzyloxy-6-hydroxybenzoat (19)	147
3.5.2	Methyl-3-benzyl-2,4-bis-benzyloxy-6-hydroxybenzoat (20)	148
3.5.3	Methyl-2,4-bis-benzyloxy-6-(7-hydroxyheptyloxy)benzoat (E3.01)	149
3.5.4	2,4-Bis-benzyloxy-6-(7-hydroxyheptyloxy)benzoesäure (E3.02)	150
3.5.5	1 ³ ,1 ⁵ -Bis-benzyloxy-2,10-dioxa-1(1,2)benzenacycloundecaphan-11-on (E3.03)	151
3.5.6	1 ³ ,1 ⁵ -Dihydroxy-2,10-dioxa-1(1,2)benzenacycloundecaphan-11-on (E3.04)	152
3.5.7	Methyl-2,4-bis-benzyloxy-6-(8-hydroxyoctyloxy)benzoat (E4.01)	153
3.5.8	2,4-Bis-benzyloxy-6-(8-hydroxyoctyloxy)benzoesäure (E4.02)	154
3.5.9	1 ³ ,1 ⁵ -Bis-benzyloxy-2,11-dioxa-1(1,2)benzenacyclododecaphan-12-on (E4.03)	155
3.5.10	1 ³ ,1 ⁵ -Dihydroxy-2,11-dioxa-1(1,2)benzenacyclododecaphan-12-on (E4.04)	156
3.5.11	Methyl-2,4-bis-benzyloxy-6-(9-hydroxynonyloxy)benzoat (E5.01)	157
3.5.12	2,4-Bis-benzyloxy-6-(9-hydroxynonyloxy)benzoesäure (E5.02)	158
3.5.13	1 ³ ,1 ⁵ -Bis-benzyloxy-2,12-dioxa-1(1,2)benzenacyclotridecaphan-13-on (E5.03)	159
3.5.14	1 ³ ,1 ⁵ -Dihydroxy-2,12-dioxa-1(1,2)benzenacyclotridecaphan-13-on (E5.04)	160
3.5.15	Methyl-2,4-bis-benzyloxy-6-(10-hydroxydecyloxy)benzoat (E6.01)	161
3.5.16	2,4-Bis-benzyloxy-6-(11-hydroxydecyloxy)benzoesäure (E6.02)	162
3.5.17	1 ³ ,1 ⁵ -Bis-benzyloxy-2,13-dioxa-1(1,2)benzenacyclotetradecaphan-14-on (E6.03)	163
3.5.18	1 ³ ,1 ⁵ -Dihydroxy-2,13-dioxa-1(1,2)benzenacyclotetradecaphan-14-on (E6.04)	164
3.6	WEITERE OXAANALOGA	165
3.6.1	(Pent-4-en-1-yl)-2-pent-4-en-1-yloxy)benzoat (34)	165
3.6.2	(<i>E</i>)-2,11-Dioxa-1(1,2)benzenacyclododecaphan-6-en-12-on (35) und (<i>Z</i>)-2,11-Dioxa-1(1,2)benzenacyclododecaphan-6-en-12-on (36)	166
3.6.3	(<i>R,R</i>)-/ <i>(S,S)</i> -6,7-Dihydroxy-2,11-dioxa-1(1,2)benzenacyclododecaphan-12-on (44)	168
3.6.4	(<i>R,S</i>)-/ <i>(S,R)</i> -6,7-Dihydroxy-2,11-dioxa-1(1,2)benzenacyclododecaphan-12-on (45)	169
3.6.5	(<i>R,R</i>)-/ <i>(S,S)</i> -5,8,13-Trioxa-6(1,2)benzenabicyclo[10.1.0]tridecaphan-7-on (40)	170
3.6.6	(<i>R,S</i>)-/ <i>(S,R)</i> -5,8,13-Trioxa-6(1,2)benzenabicyclo[10.1.0]tridecaphan-7-on (41)	171
3.6.7	(Hex-5-en-1-yl)-2-(hex-5-en-1-yloxy)benzoat (37)	172
3.6.8	2,13-Dioxa-1(1,2)benzenacyclotetradecaphan-7-en-14-on (38) [<i>E/Z</i> -Gemisch]	173
3.6.9	2,13-Dioxa-1(1,2)benzenacyclotetradecaphan-14-on (11)	174
3.6.10	7,8-Dihydroxy-2,13-dioxa-1(1,2)benzenacyclotetradecaphan-14-on (46) [Diastereomerengemisch]	175
3.6.11	1 ¹ ,1 ³ ,6,9-Tetraoxa-1(4,5)cyclopentana-7(1,2)benzenacyclotridecaphan-1 ² ,8-dion (47) [Diastereomerengemisch]	177
3.6.12	6,9,15-Trioxa-7(1,2)benzenabicyclo[12.1.0]pentadecaphan-8-on (42) [Diastereomerengemisch]	179
3.7	OXAANALOGA VOM „SALICYLIHALAMIDTYP“	181
3.7.1	3-(<i>tert.</i> -Butyldimethylsilyloxy)propan-1-ol (50)	181
3.7.2	3-(<i>tert.</i> -Butyldimethylsilyloxy)propanal (49)	182
3.7.3	(<i>R,S</i>)-1-(<i>tert.</i> -Butyldimethylsilyloxy)hex-5-en-3-ol (51)	183
3.7.4	(<i>R,S</i>)-[1-(<i>tert.</i> -Butyldimethylsilyloxy)hex-5-en-3-yl]-2,6-dihydroxybenzoat (52)	184
3.7.5	(<i>R,S</i>)-[1-(<i>tert.</i> -Butyldimethylsilyloxy)hex-5-en-3-yl]-2-hydroxy-6-(pent-4-en-1-yloxy)benzoat (57)	185
3.7.6	(<i>R,S</i>)-[1-(<i>tert.</i> -Butyldimethylsilyloxy)hex-5-en-3-yl]-2-(<i>tert.</i> -butyldimethylsilyloxy)-6-(pent-4-en-1-yloxy)-benzoat (58)	186
3.7.7	(<i>R,S</i>)-(<i>E</i>)-1 ³ -(<i>tert.</i> -Butyldimethylsilyloxy)-9-[2-(<i>tert.</i> -butyldimethylsilyloxy)-ethyl]-2,10-dioxa-1(1,2)benzenacycloundecaphan-6-en-11-on (59)	188
3.7.8	(<i>R,S</i>)-(<i>E</i>)-1 ³ -(<i>tert.</i> -Butyldimethylsilyloxy)-9-(2-hydroxyethyl)-2,10-dioxa-1(1,2)-benzenacycloundecaphan-6-en-11-on (61)	189

3.7.9	(<i>R,S</i>)-(<i>E</i>)-1 ³ -Hydroxy-9-(2-hydroxyeth)-2,10-dioxa-1(1,2)benzenacycloundeca-phan-6-en-11-on (60)	190
3.7.10	(<i>R,S</i>)-(<i>E,E,E</i>)-1 ³ -(<i>tert.</i> -Butyldimethylsilyloxy)-9-[2-(hexa-2,4-dienoyloxy)-ethyl]-2,10-dioxa-1(1,2)benzenacycloundecaphan-6-en-11-on (62)	191
3.7.11	(<i>R,S</i>)-(<i>E,E,E</i>)-9-[2-(Hexa-2,4-dienoyloxy)ethyl]-1 ³ -hydroxy-2,10-dioxa-1(1,2)benzenacycloundecaphan-6-en-11-on (63)	192
3.8	OXAANALOGA VOM „ZEARALANTYP“	193
3.8.1	(<i>R,S</i>)-4,6-Bis-(<i>tert.</i> -butyldimethylsilyloxy)hex-1-en (54)	193
3.8.2	(<i>R,S</i>)-3-(<i>tert.</i> -Butyldimethylsilyloxy)hex-5-en-1-ol (55)	194
3.8.3	(<i>R,S</i>)-[3-(<i>tert.</i> -Butyldimethylsilyloxy)hex-5-en-1-yl]-2,6-dihydroxybenzoat (53)	195
3.8.4	(<i>R,S</i>)-[3-(<i>tert.</i> -Butyldimethylsilyloxy)hex-5-en-1-yl]-2-hydroxy-6-(pent-4-en-1-yloxy)benzoat (66)	196
3.8.5	(<i>R,S</i>)-[3-(<i>tert.</i> -Butyldimethylsilyloxy)hex-5-en-1-yl]-2-(<i>tert.</i> -butyldimethylsilyloxy)-6-(pent-4-en-1-yloxy)benzoat (67)	197
3.8.6	(<i>R,S</i>)-(<i>E</i>)-1 ³ ,9-Bis-(<i>tert.</i> -butyldimethylsilyloxy)-2,12-dioxa-1(1,2)benzenacyclotetradecaphan-6-en-13-on (68) und (<i>R,S</i>)-(Z)-1 ³ ,9-Bis-(<i>tert.</i> -butyldimethylsilyloxy)-2,12-dioxa-1(1,2)benzenacyclotetradecaphan-6-en-13-on (69)	198
3.8.7	(<i>R,S</i>)-(<i>E</i>)-1 ³ -(<i>tert.</i> -Butyldimethylsilyloxy)-9-hydroxy-2,12-dioxa-1(1,2)benzenacyclotridecaphan-6-en-13-on (72)	201
3.8.8	(<i>R,S</i>)-(Z)-1 ³ -(<i>tert.</i> -Butyldimethylsilyloxy)-9-hydroxy-2,12-dioxa-1(1,2)benzenacyclotridecaphan-6-en-13-on (73)	202
3.8.9	(<i>R,S</i>)-(<i>E</i>)-1 ³ ,9-Dihydroxy-2,12-dioxa-1(1,2)benzenacyclotridecaphan-6-en-13-on (70)	203
3.8.10	(<i>R,S</i>)-(Z)-1 ³ ,9-Dihydroxy-2,12-dioxa-1(1,2)benzenacyclotridecaphan-6-en-13-on (71)	204
3.8.11	(<i>E</i>)-1 ³ -(<i>tert.</i> -Butyldimethylsilyloxy)-2,12-dioxa-1(1,2)benzenacyclotridecaphan-6-en-9,13-dion (75)	205
3.8.12	(Z)-1 ³ -(<i>tert.</i> -Butyldimethylsilyloxy)-2,12-dioxa-1(1,2)benzenacyclotridecaphan-6-en-9,13-dion (74)	206
3.8.13	(<i>E</i>)-1 ³ -Hydroxy-2,12-dioxa-1(1,2)benzenacyclotridecaphan-6-en-9,13-dion (77)	207
3.8.14	(Z)-1 ³ -Hydroxy-2,12-dioxa-1(1,2)benzenacyclotridecaphan-6-en-9,13-dion (76)	208
4	AGAR-DIFFUSIONSTEST	209
4.1	TESTSUBSTANZEN	209
4.2	NÄHRMEDIEN.....	209
5	MTT-TEST	210
5.1	ZELLKULTUR.....	210
5.1.1	Zelllinie	210
5.2	ARBEITSTECHNIKEN IN DER ZELLKULTUR.....	210
5.2.1	Kultivierung der Zellen.....	210
5.2.2	Aussäen der Zellen	210
5.2.3	Einfrieren/Auftauen der Zellen	210
5.3	BESTIMMUNG DER ZELLVIABILITÄT.....	211
5.3.1	Herstellung der benötigten Testlösungen	211
5.3.2	MTT Assay	211
G	Anhang	212
1	VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN	212
2	LITERATURVERZEICHNIS	214

A EINLEITUNG

Naturstoffe, die aus Pflanzen, Bakterien, Pilzen oder marinen Organismen durch Extraktion gewonnen werden, zeigen häufig ausgeprägte biologische Aktivitäten. Auf der Suche nach Leitstrukturen für die Entwicklung neuer Arzneistoffe hat sich die Analyse solcher Extrakte bis heute als eine der wirkungsvollsten Methoden bewährt. Dabei wird zunächst ein allgemeines Screening auf die biologische Aktivität der Gesamtextrakte durchgeführt. Zeigen diese eine oder mehrere der gesuchten Eigenschaften, so wird versucht, die Wirkkomponente zu isolieren und zu charakterisieren. Danach gilt es deren Wirkmechanismus aufzuklären und eine Leitsubstanz in Zusammenhang mit einem ausgewählten Rezeptor oder einem Enzym zu finden, um sich an dieser Verbindung weiter zu orientieren. Sofern durch Isolierung aus der biologischen Quelle oder bei einfacheren Substanzen durch Totalsynthese ausreichende Mengen der Leitsubstanz zur Verfügung stehen, folgt die Synthese möglichst zahlreicher Derivate bzw. Strukturanaloga der Leitsubstanz mit gezielten Variationen verschiedener Strukturelemente. Auf diese Weise wird schließlich versucht Struktur-Wirkungs-Beziehungen zu analysieren, die im Idealfall zu einem hochpotenten neuen Arzneistoff führen können. Dabei wird auch untersucht, inwieweit sich die meist sehr komplexen Strukturen der Naturstoffe vereinfachen lassen, ohne dabei einen allzu großen Wirkungsverlust in Kauf zu nehmen.

Eine Vereinfachung der Struktur ermöglicht oft eine effektivere und flexiblere Synthese und damit den schnelleren Zugang zu einem großen Pool von Testverbindungen.

Ein wichtiges Gebiet, auf dem nach neuen Wirkprinzipien gesucht wird, ist die Bekämpfung von Tumorerkrankungen durch neu entwickelte Zytostatika. Zu Beginn des vorigen Jahrhunderts stand Krebs in der Todesursachen-Statistik noch an siebter Stelle, heute ist er bereits auf den zweiten Platz vorgerückt, und man schätzt, dass Krebs spätestens im Jahr 2005 weltweit die Todesursache Nummer 1 sein wird.

Zwei neue Angriffspunkte bieten hier die bereits seit längerem untersuchte Stoffklasse der Resorcylsäurelactone, sowie die neueren Salicylsäurelactone mit Enamidseitenkette.

1 RESORCYLSÄURELACTONE - MAKROZYKLISCHE POLYKETIDE

Die Klasse der makrozyklischen Polyketide umfasst eine Vielzahl von Verbindungen, die als Sekundärmetabolite sowohl in Pilzen und Bakterien als auch in marinen Organismen und Pflanzen vorkommen. Die vielfältigen Strukturen verbindet ein der Fettsäurebiosynthese verwandter Biosyntheseweg, der, ausgehend vom Coenzym-A-Ester einer Carbonsäure, durch Anknüpfen von Acetat-, Propionat- oder Butyrateinheiten über die Zwischenstufen von Poly- β -ketosäuren verläuft. Die Polyketide zeichnen sich durch ein erstaunliches Spektrum unterschiedlicher biologischer Aktivitäten aus. So zählen Arzneistoffe wie die antibiotisch wirksamen Makrolide und Tetracycline, die antimykotischen Polyene sowie die als Zytostatika eingesetzten Anthracycline zu dieser Klasse von Verbindungen.¹

Die hier vorgestellten makrozyklischen Polyketide besitzen als gemeinsame Grundstruktur einen Aromaten, der mit einem 12- oder mehrgliedrigen Lactonring anelliert ist. Sie unterscheiden sich durch die Substitutionsmuster am Aromaten und im Makrozyklus sowie durch die Anzahl ungesättigter Bindungen. Aufgrund ihres interessanten pharmakologischen Wirkungsspektrums sind sie schon länger Objekte der Forschung.

1.1 RADICICOL (= MONORDEN)

Das in den fünfziger Jahren erstmals aus dem Mykoparasiten *Monosporium bonorden* isolierte Mykotoxin Monorden (**1**)², das später auch in dem Pilz *Cylindrocarpon radicola* Wr. gefunden und danach unter dem Namen Radicicol bekannt wurde³, zeigt gegen verschiedene Pilzarten antimykotische Aktivität.⁴ Die genaue Struktur der Verbindung wurde erst 1987 durch eine Röntgenstrukturanalyse aufgeklärt.⁵

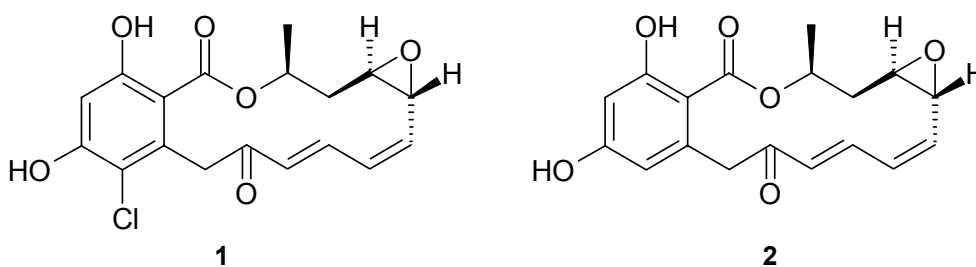


Abb. 1: Radicol (1) und Monocillin (2)

1987 konnte **1** auch aus dem Pilz *Monocillium nordinii* (Bourchier) W. Gams isoliert werden. Als zweite antimykotische Komponente dieses Pilzes wurde neben weiteren Metaboliten Monocillin I (**2**) gefunden, das sich von Radicol nur durch das fehlende Chloratom am Aromaten unterscheidet.⁶ Es handelt sich bei diesen Verbindungen um makrozyklische Lactone, die aus einem Resorcylsäurebaustein und einem mehrfach ungesättigten 14-gliedrigen Ring bestehen. Dieser Ring trägt außerdem neben einer Methylgruppe eine Keto- und eine Epoxidfunktion.

In den letzten Jahren ist das Interesse an Radicol schlagartig angestiegen, nachdem sich heraus gestellt hat, dass es auch zytotoxische Eigenschaften besitzt und die Zelldifferenzierung anregt.⁷ Diese biologische Aktivität ist auf einen völlig neuen Wirkmechanismus zurückzuführen. Als Angriffspunkt konnte ein Chaperon, das Hitzeschockprotein 90 (= Hsp90) identifiziert werden, das mit der Synthese und Funktion wichtiger Signalproteine assoziiert ist. Dazu gehören unter anderem die Rezeptoren von Steroidhormonen und verschiedene Proteinkinasen.

Chaperone organisieren unter anderem die korrekte Faltung von intrazellulären Rezeptorproteinen bis zur Bindung eines Liganden. Erst dann dissoziieren sie vom gebildeten Ligand-Rezeptor-Komplex ab, so dass die Signaltransduktion erfolgen kann.⁸

In nahezu allen biologischen Prozessen spielen Proteine eine entscheidende Rolle. Hierzu zählen neben der Signaltransduktion auch die enzymatische Katalyse und der Transport innerhalb der Zelle. Dabei kann ein Protein nur dann seine Funktion erfüllen, wenn es in seinem nativen Zustand, das heißt in der korrekt gefalteten Tertiärstruktur, vorliegt.

Die Aufgabe der Chaperone ist es, den nativen Zustand eines Proteins zu stabilisieren. Sie werden auch Hitzeschockproteine (Hsp) oder Stressproteine genannt, da sie in Stresssituationen, wie z.B. einer erhöhten Temperatur, vermehrt in der Zelle gebildet werden.

Durch Inhibition von Hsp90 wirkt Radicol hemmend auf die Zellproliferation – ein Aspekt, der Hsp90-Inhibitoren allgemein zu potentiellen Arzneistoffen in der Tumorthherapie werden lässt.

1.2 ZEARALENON UND VERWANDTE MAKROLIDE

Zearalenon (**3**) ist der wichtigste Vertreter der β -Resorcylatmakrolide. Dieser Sekundärmetabolit von Schimmelpilzen der Gattung *Fusarium* wurde 1962 aus den Kulturfiltraten von *Gibberella zeae* (= *Fusarium graminearum*) isoliert⁹ und kurz darauf strukturell charakterisiert.¹⁰ Bei Tieren, die mit Getreide gefüttert werden, das mit *Fusarium sp.* kontaminiert ist, zeigt sich durch Zearalenon eine östrogene (uterotrophe) Wirkung, die auf die Strukturähnlichkeit von **3** mit Östradiol zurückgeführt wird. In Verbindung damit wird die Substanz auch als immunmodulierend beschrieben.¹¹

Darüber hinaus zeigt **3** anthelmintische und anabolische Eigenschaften.¹² Das gilt auch für den ebenfalls in *Fusarium sp.* gefundenen Metaboliten Zearalenol **4**, der sich nur durch die zum sekundären Alkohol reduzierte Ketofunktion von **3** unterscheidet.

Durch Reduktion von natürlichem Zearalenon (**3**) mit Natriumborhydrid erhielten Urry und Wehrmeister 1966 razemisches Zearalanol (**5**) als Epimerengemisch.¹⁰ Aus durch Fermentation von *Fusarium*arten gewonnenem Zearalenon (**3**) wird **5** heute im industriellen Maßstab produziert und in der Viehzucht als nichttoxisches Anabolikum (Ralgro[®], Ralabol[®]) eingesetzt. Eine erste enantioselektive Totalsynthese von Zearalan (**6**), einem weiteren Derivat des Zearalenons, das ebenfalls östrogene,

immunmodulierende und anthelmintische Aktivitäten aufweist¹², gelang in unserem Arbeitskreis durch *Bracher und Krauß*.¹³

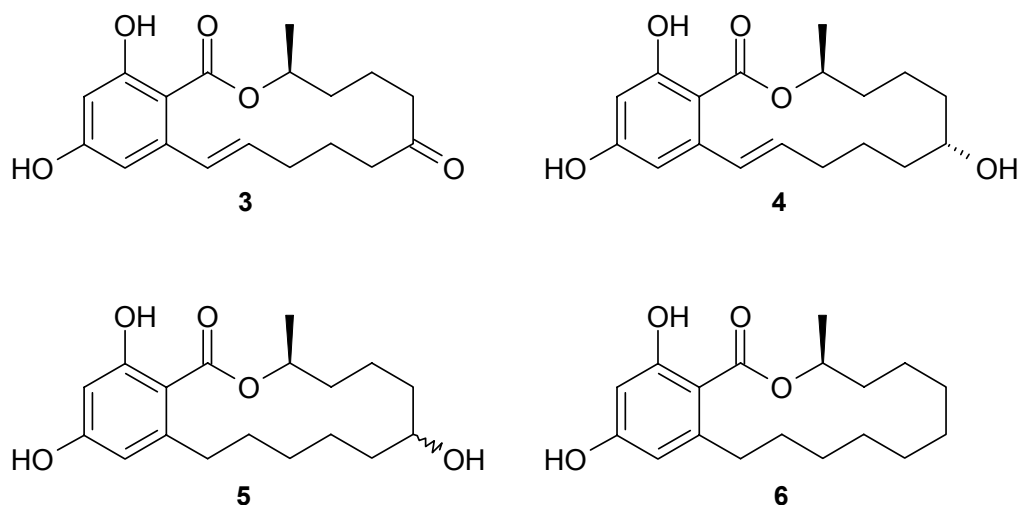


Abb. 2: Zearalenon (3), Zearalenol (4) Zearalanol (5) und Zearalan (6)

Seit Beginn der neunziger Jahre ist **3** verstärkt auf seine Toxizität hin untersucht worden. Inzwischen ist bestätigt, dass Zearalenon in verschiedenen sowohl tierischen als auch humanen Zelllinien schon in niedrigen Konzentrationen Apoptose induziert.¹⁴ Der Wirkmechanismus ist bis jetzt noch nicht aufgeklärt, doch die strukturelle Ähnlichkeit zu Radicol (**1**) legt nahe, dass es sich auch um einen Hsp90-Inhibitor handeln könnte.

In Folge dessen wurde im Mai 2003 ein Patent von der Conforma Therapeutics Corporation, San Diego, USA, auf Strukturanaloga von Zearalanol und deren Einsatz als die Zellproliferation regulierende Arzneistoffe angemeldet.¹⁵ Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung waren eine Reihe von Verbindungen aus der vorliegenden Arbeit, die durch dieses Patent mit abgedeckt werden, bereits synthetisiert. Auch sind die im Patent beschriebenen Synthesewege zwar ähnlich aber nicht deckungsgleich mit denen, die in dieser Arbeit vorgestellt werden.

1.3 LASIODIPLODIN UND VERWANDTE MAKROLIDE

Die Polyketide Lasiodiplodin (**7**) und Des-O-methylasiodiplodin (**8**) wurden 1971 als Metabolite des Pilzes *Botryodiplodia theobromae* (früher *Lasiodiplodia theobromae*) isoliert und zeigen pflanzenwachstumshemmende Eigenschaften.¹⁶

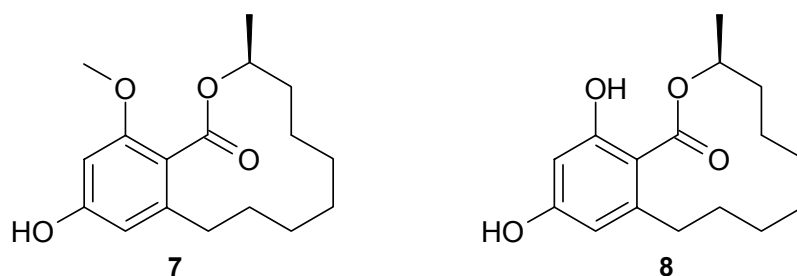


Abb. 3: Lasiodiplodin **7** und Des-O-methylasiodiplodin **8**

Später fand man im gleichen Pilz als weitere Vertreter dieser Verbindungsklasse (5*R*)- und (5*S*)-Hydroxylasiodiplodin (**9** und **10**) und 5-Oxolasiodiplodin (**11**).¹⁷ Diese Verbindungen sind bisher nicht umfassend auf ihre biologische Aktivität untersucht worden.

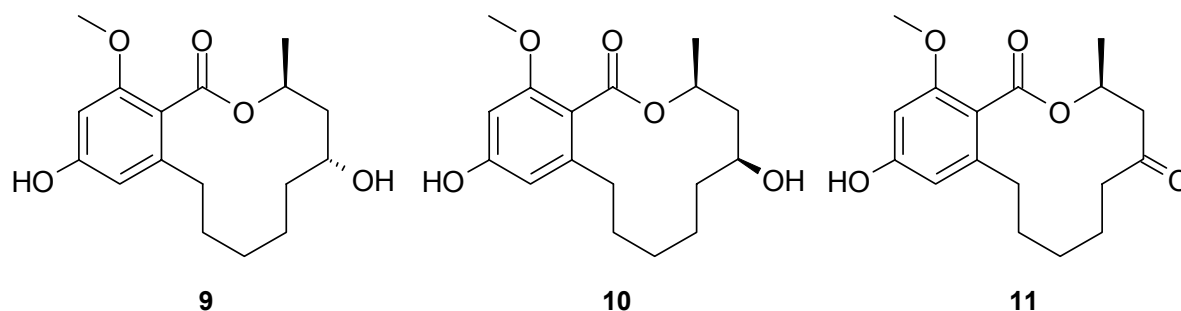


Abb. 4: Weitere Verbindungen aus *Botryodiplodia theobromae*¹⁷

7 konnte 1982 auch in Stamm und Blättern von *Euphorbia splendens* Bojer, einer Euphorbiaceae, gefunden werden. In diesem Zusammenhang wurde seine starke antileukämische Aktivität nachgewiesen.¹⁸ Ein Wirkmechanismus ist bisher nicht aufgeklärt worden. In der traditionellen chinesischen Medizin werden Stamm, Wurzel und Milchsaft dieser Pflanze gegen Hepatitis und abdominale Ödeme verwendet.

Erst vor kurzem wurde **7** auch aus einer brasilianischen Annonaceen-Art, *Annona dioica*, isoliert.¹⁹ Früchte und Blätter dieser Pflanze werden volksmedizinisch gegen rheumatische Erkrankungen eingesetzt, ihre Samen werden gegen Durchfall eingenommen. Die antirheumatische Wirkung korreliert mit der für **8** nachgewiesenen Hemmung der Prostaglandinbiosynthese.²⁰

1.4 ZYTOTOXISCHE OXAANALOGA

In einer Dissertation unserer Arbeitsgruppe zur Totalsynthese der Naturstoffderivate Zearalan, (*R*)- und (*S*)-Zearalan, Zeranol und verwandter Verbindungen als potentielle Inhibitoren der Arachidonsäurekaskade beschreibt *Krauß* unter anderem das unten abgebildete Benzolacton **12**.¹³

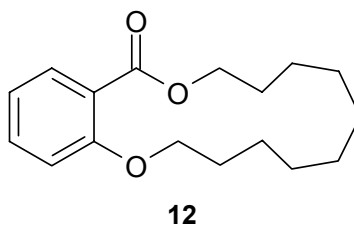


Abb. 5: **12** aus Lit.¹³ – ein Oxaanalogon der Resorcylsäurelactone

Bei dieser Verbindung handelt es sich um ein auf das Grundgerüst reduziertes Nor-Oxaanalogon der oben beschriebenen Resorcylsäurelactone. Nach dem in dieser Arbeit beschriebenen MTT-Assay an Leukämiezellen der Zelllinie HL-60 konnte 1999 an der LMU München in Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. Angelika Vollmar unter der Leitung von Dr. Verena Dirsch für **12** ein IC_{50} -Wert von ca. 50 μ M ermittelt werden. Da es sich nur um ein Übersichtsscreening verschiedener Verbindungen auf Zytotoxizität handelte, erfolgte eine exakte Bestimmung erst im Rahmen dieser Arbeit. Der Wirkmechanismus wurde nicht genauer untersucht, doch konnte mikroskopisch und durch Hoechst-Färbung²¹ eine Induktion von Apoptose durch **12** nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse führten zu der Fragestellung, welche Strukturelemente der Resorcylsäurelactone für deren zytotoxische Aktivität essenziell sind und durch welche Strukturmodifikationen sich die Aktivität steigern lässt beziehungsweise abgeschwächt wird.

2 SALICYLSÄURELACTONE MIT ENAMIDSEITENKETTE – INHIBITOREN DER VAKUOLÄREN ATPASE

Die vakuolären ATPasen umfassen eine Klasse von weit verbreiteten Enzymen in Eukaryoten.²² Ihre Hauptaufgabe besteht darin, Protonen über eine Membran hinweg von einem Zellkompartiment in ein anderes zu transportieren und dabei den pH-Wert beider Kompartimente zu verändern. Auf diese Weise werden eine treibende Kraft für verschiedene Transportsysteme aufgebaut und hydrolytische Enzyme in den Organellen aktiviert.

Bei der V-ATPase handelt es sich um ein ubiquitär vorkommendes, heteromeres Enzym aus mindestens 10 bis 12 Untereinheiten (in der Abbildung durch Buchstaben gekennzeichnet), das aus einem in die Membran integrierten Teil (V_0) und einem hydrophilen katalytischen Komplex (V_1) aufgebaut ist. Wie der Name bereits beinhaltet, geschieht der Protonentransport unter ATP-Hydrolyse als Energiequelle.

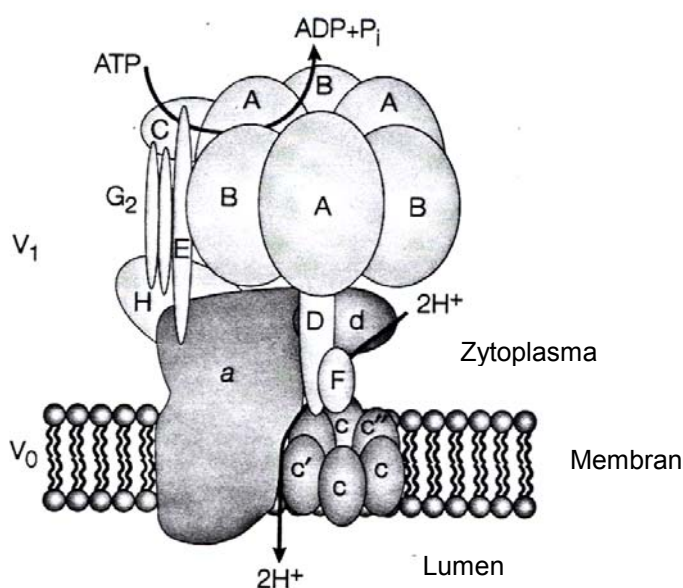
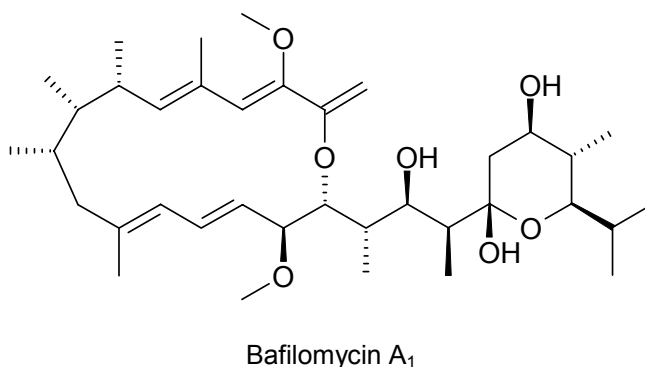
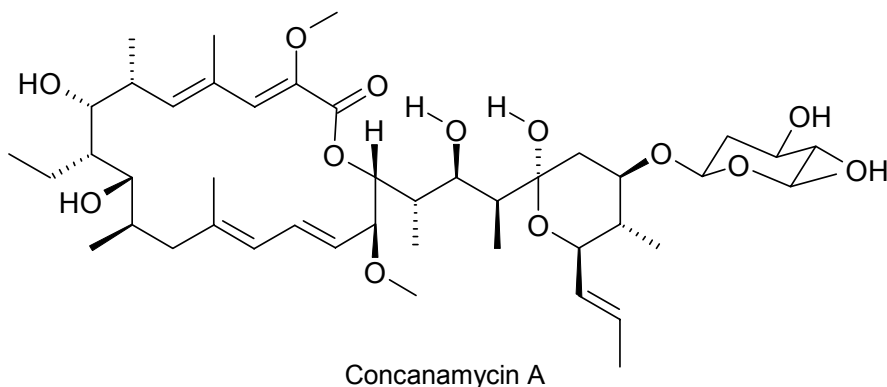


Abb. 6: Aufbau der vakuolären V-ATPase (aus Lit.²³)

Vakuoläre ATPasen findet man nicht nur in Zellvakuolen, sondern zum Beispiel auch in den Membranen von Lysosomen und Golgi-Vesikeln.²⁴ Ihre Funktion in Zusammenhang mit osteoporosebedingtem Knochenabbau²⁵ sowie der Invasion und Metastasierung von Tumoren in Gewebe²⁶ ist inzwischen bestätigt. Auch das Phänomen der „Multidrug resistance“ in der Chemotherapie steht im Zusammenhang mit der V-ATPase.²⁷ Damit bietet sie einen neuen Angriffspunkt in der Therapie dieser Erkrankungen.





Bisher bekannte selektive Inhibitoren der V-ATPase sind einige aus *Streptomyces spp.* isolierte Makrolide aus der Gruppe der Bafilomycine²⁸ und Concanamycine.²⁹ Diese Inhibitoren haben sich aber als zu toxisch für einen therapeutischen Gebrauch erwiesen.

2.1 SALICYLIHALAMID A UND B

Ende der neunziger Jahre wurde eine neue Verbindungsklasse mit bemerkenswerter biologischer Aktivität entdeckt, die Salicylsäurelactone mit Enamidseitenkette. Charakteristische Strukturmerkmale dieser Verbindungen sind eine von der Salicylsäure abgeleitete Makrolidstruktur und eine mehrfach ungesättigte Enamidseitenkette. In kurzer Zeit wurden mehrere Vertreter dieser Substanzgruppe aus einem marinen Schwamm, einem Pilz und einem gramnegativen Bakterium isoliert.

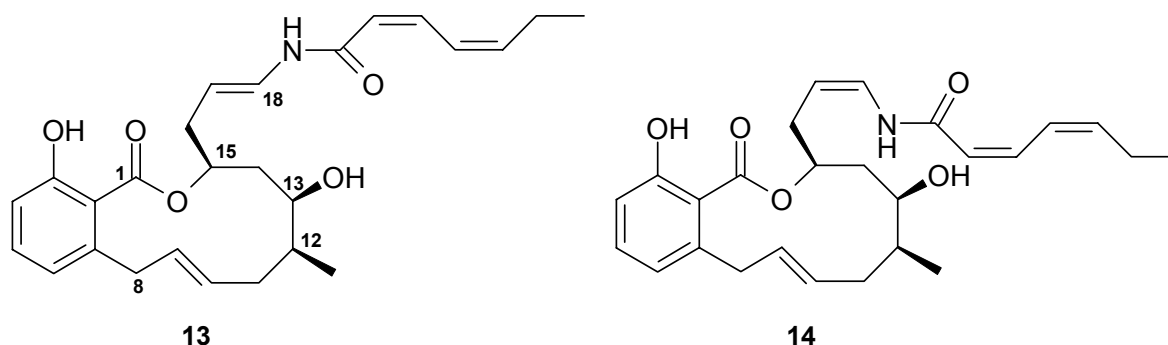


Abb. 7: Strukturen der Salicylihalamide A (**13**) und B (**14**)

Als erste Verbindungen dieser einzigartigen Klasse von Naturstoffen wurden die Salicylihalamide A (**13**) und B (**14**) 1997 von *Boyd et al.* aus Schwämmen der Gattung *Haliclona* isoliert.³⁰ Im 60 Human-Zelllinien-Tumorassay des National Cancer Institute (NCI) erregten diese Makrolide große Aufmerksamkeit, da sie sich zum einen mit einer mittleren GI_{50} -Konzentration von ca. 15 nM als hoch zytotoxisch wirksam erwiesen und zum anderen ein völlig neues Aktivitätsprofil zeigten, das auf einen bis dahin unbekanntem Wirkmechanismus schließen ließ.

Erst der genauere Vergleich mit den Aktivitätsprofilen aus den Datenbanken bekannter Substanzen (COMPARE Analyse) zeigte eine hohe Übereinstimmung mit dem Profil der Bafilomycine und Concanamycine.³¹

Biochemische Untersuchungen bestätigten die Vermutung, dass es sich bei den Salicylihalamiden ebenfalls um Inhibitoren der vakuolären ATPase handelt. Im Vergleich zu den Bafilomycinen und Concanamycinen zeichnen sich die Lactone mit Enamidseitenkette jedoch durch ihre hohe Selektivität aus: ihre Eigenschaft als Hemmstoffe der V-ATPase bezieht sich ausschließlich auf Säugetierzellen.³¹

2.2 OXIMIDIN I UND II

Bei der Suche nach Substanzen, die als Inhibitoren in den Zellzyklus transformierter Zellen eingreifen, stießen *Kim et al.* auf die Oximidine I (**15**) und II (**16**), die sie aus *Pseudomonas sp.* isolieren konnten.³²

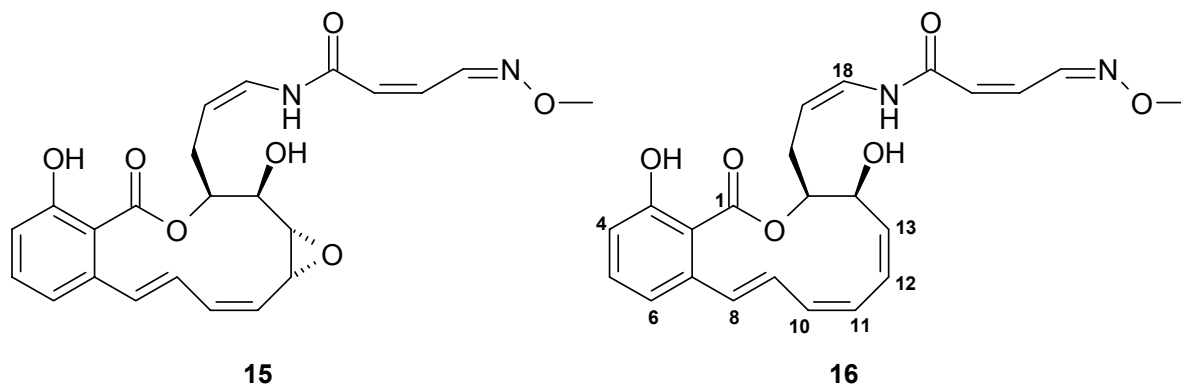


Abb. 8: Strukturen der Oximidine I (**15**) und II (**16**)

Die Strukturverwandtschaft zu den Salicylihalamiden ist offensichtlich und ließ einen gleichen Wirkmechanismus vermuten. Dieser wurde in der COMPARE-Analyse durch ein nahezu identisches Wirkprofil der Verbindungen bestätigt (**Abb. 9**).

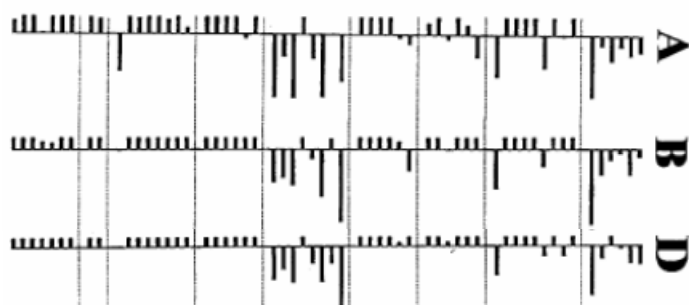


Abb. 9: COMPARE-Analyse nach NCI-60 Cell Screening von Bafilomycin A₁ (**A**), Salicylihalamid A (**B**) und Oximidin II (**D**)(aus Lit.³¹)

Senkrechte Balken repräsentieren die Empfindlichkeit einer Zelllinie relativ zur durchschnittlichen Empfindlichkeit bezogen auf alle 60 Zelllinien (waagerechte Linie). Weist der Balken nach oben, zeigt dies eine höhere Empfindlichkeit der Zelllinie an und umgekehrt.

Seit der Entdeckung dieser Verbindungsklasse wurden von zahlreichen Arbeitsgruppen Totalsynthesen einzelner Vertreter oder charakteristischer Teilstrukturen veröffentlicht. Daraus ergaben sich auch erste Erkenntnisse zu Struktur-Wirkungs-Beziehungen.³³ Es zeigte sich, dass die *N*-Acyl-Enamin-Funktion ein für die Wirkung essenzieller Bestandteil der Verbindungen ist. Die Acylkette selber darf nicht zu lang sein, ihre Struktur kann aber ohne Wirkungsverlust mehr oder weniger stark variiert werden. Der Einfluss des Makrolidkerns ist bisher in diesem Zusammenhang kaum untersucht worden, aber der Vergleich der oben gezeigten Strukturen deutet darauf hin, dass hier eventuell ein größerer Spielraum für Strukturvariationen besteht.

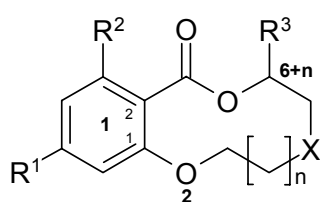
B THEMENSTELLUNG UND SYNTHESEPLANUNG

1 THEMENSTELLUNG

Ziel dieser Arbeit war es, zu denen unter **A** vorgestellten Substanzen Oxaanaloga zu synthetisieren. Vorgaben für diese Synthesen waren:

- Einzelne Strukturelemente aus den Leitsubstanzen zu übernehmen und neu untereinander zu kombinieren.
- Die Edukte für die einzelnen Bausteine sollten möglichst günstig oder einfach zugänglich sein, um eine Herstellung einer größeren Zahl von Strukturanaloga gegebenenfalls auch im größeren Maßstab zu ermöglichen.
- Die auf diese Weise erhaltenen Verbindungen sollten auf ihre biologische Aktivität untersucht werden mit dem Ziel, aus den Ergebnissen Erkenntnisse zu Struktur-Wirkungs-Beziehungen abzuleiten.

Aus diesen Vorgaben ergaben sich im Wesentlichen die in **Abb. 10** gezeigten Verbindungen mit den angegebenen Modifikationen, die zu einer großen Anzahl verschiedener Oxaanaloga führen sollten.



- R^1, R^2 : -H, -OH, -OCH₃, -Halogen
 R^3 : -H oder -CH₂-CH₂-OH als „Anker“ für den Aufbau einer ungesättigten Seitenkette (vergleichbar mit Enamidseitenkette)
 n : Größe der Makrozyklen variieren
 X : weitere funktionellen Gruppen im Makrozyklus, z. B. -CH=CH-, -CHOH, Diol, Epoxid, Methylverzweigung

Abb. 10: Zielstrukturen allgemein

Die Bedeutung der Enamidseitenkette für die in **Abb. 7** und **Abb. 8** vorgestellten Verbindungen wurde bereits von *De Brabander* et al. in Zusammenhang mit der ersten stereoselektiven Synthese von Salicylilamid A (**13**) aufgezeigt.³⁴ Daher sollte in Position 6 + n der Lactone auch ein Hydroxyethylrest eingeführt werden, der den Aufbau einer Seitenkette nach *De Brabander* theoretisch ermöglicht. Eine neue Untersuchung der Seitenkettenfunktion sollte nicht erfolgen.

Die in **Abb. 10** genannten funktionellen Gruppen bei den Verbindungen dieser Klasse sollten wenn möglich an gleicher Position wie in den Leitsubstanzen lokalisiert sein.

Die Verbindungen sollten im Agardiffusionstest auf ihre antibakterielle und antimykotische Wirkung gegen verschiedene Keime getestet werden.

Als Untersuchung auf eine mögliche zytotoxische Wirkung sollte der MTT-Test als einfacher kolorimetrischer Assay zur Zellviabilität an Leukämiezellen (HL-60) durchgeführt werden.

Bei der abschließenden Auswertung der Testergebnisse sollte die Diskussion von möglichen Struktur-Wirkungs-Beziehungen im Mittelpunkt stehen.

2 SYNTHESESTRATEGIE

2.1 SYNTHESE EINFACHER OXAANALOGA OHNE WEITERE FUNKTIONELLE GRUPPEN IM MAKROZYKLUS

Bereits zu Beginn der achtziger Jahre entwickelten *Bass et al.*³⁵ eine Synthesestrategie zur Darstellung von Oxaanaloga des Zearalanons (**17**) und Zearalans (**6**). Diese durch Hydrierung des erstmalig aus *Fusarium graminearum* isolierten Mykotoxins Zearalenon (**3**)⁹ erhaltenen Derivate¹⁰ zeigten wie **3** eine östrogene und anabole Wirkung¹², auf die auch die Oxaanaloga untersucht werden sollten.

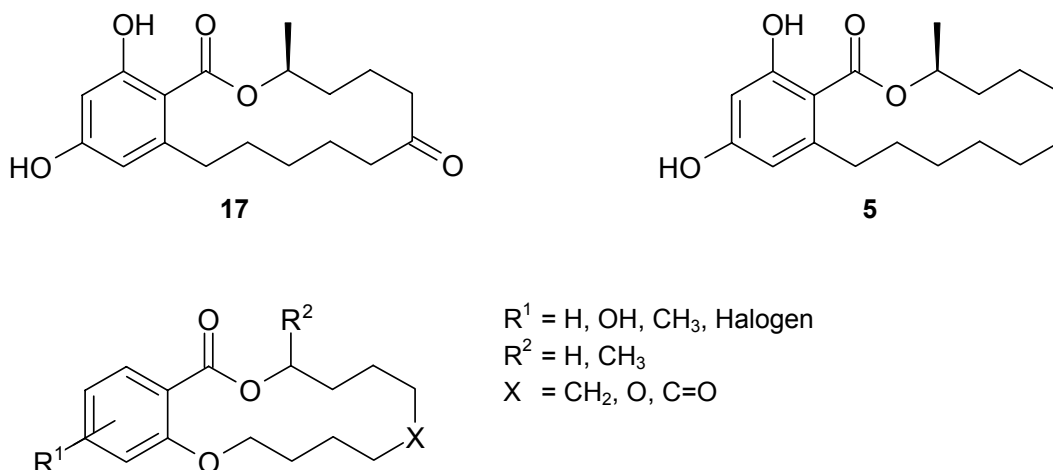


Abb. 11: Zearalanon (**17**), Zearalan (**6**) und von *Bass et al.*³⁵ synthetisierte Oxaanaloga

Dabei beschränkte die Arbeitsgruppe ihre Synthesen auf 14-gliedrige Lactone. Die angewandte Methode der Zyklisierung zum Lacton nach *Mitsunobu* lieferte nur mäßige Ausbeuten.

Bracher und *Krauβ*¹³ modifizierten die Synthesestrategie von *Bass et al.*³⁵ zu einer effektiven dreistufigen Synthese, ausgehend vom Methyl ester eines Salicylsäurederivats. Ein allgemeines Schema dieser auf die vorliegende Arbeit übertragbaren Synthese zeigt **Abb. 12**.

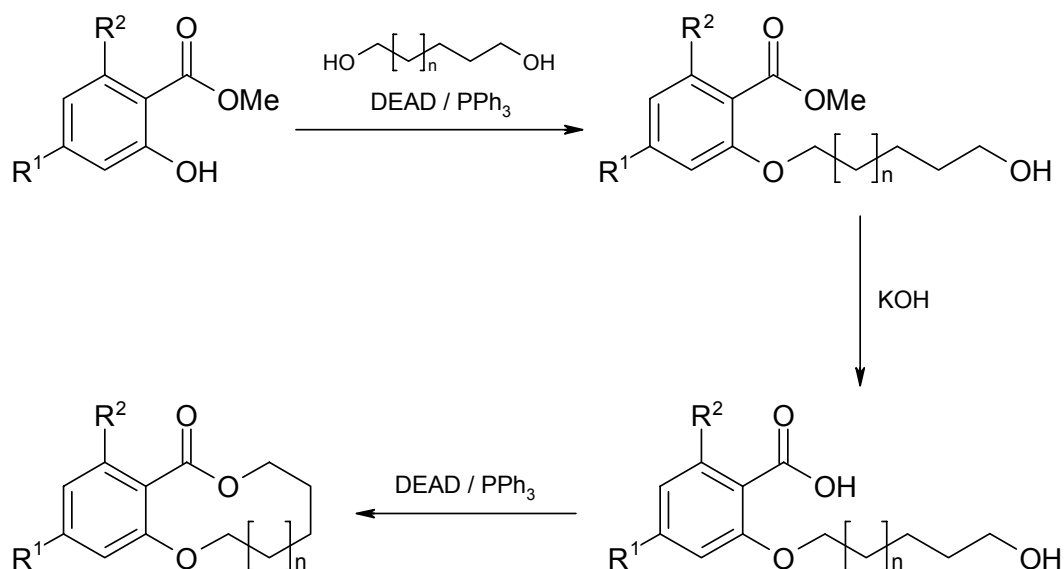


Abb. 12: Synthese einfacher Oxaanaloga nach *Bracher* und *Krauβ*¹³

2.2 EINFÜHRUNG FUNKTIONELLER GRUPPEN IN DEN MAKROZYKLUS

Die Einführung einer Doppelbindung in den Makrozyklus ist eine einfache Funktionalisierung und eröffnet den Weg zu weiteren Modifikationen im Ring. In Anlehnung an die in **Abb. 12** dargestellte Strategie kann man als Möglichkeit zur Synthese dieses Strukturelements den Einsatz ungesättigter α,ω -Diole in Erwägung ziehen. Diese sind aber kommerziell nicht erhältlich und auch synthetisch nur schwer zugänglich. Außerdem könnten nur symmetrische Diole eingesetzt werden, da ansonsten höchstwahrscheinlich schwer trennbare Isomergemische entstehen würden.

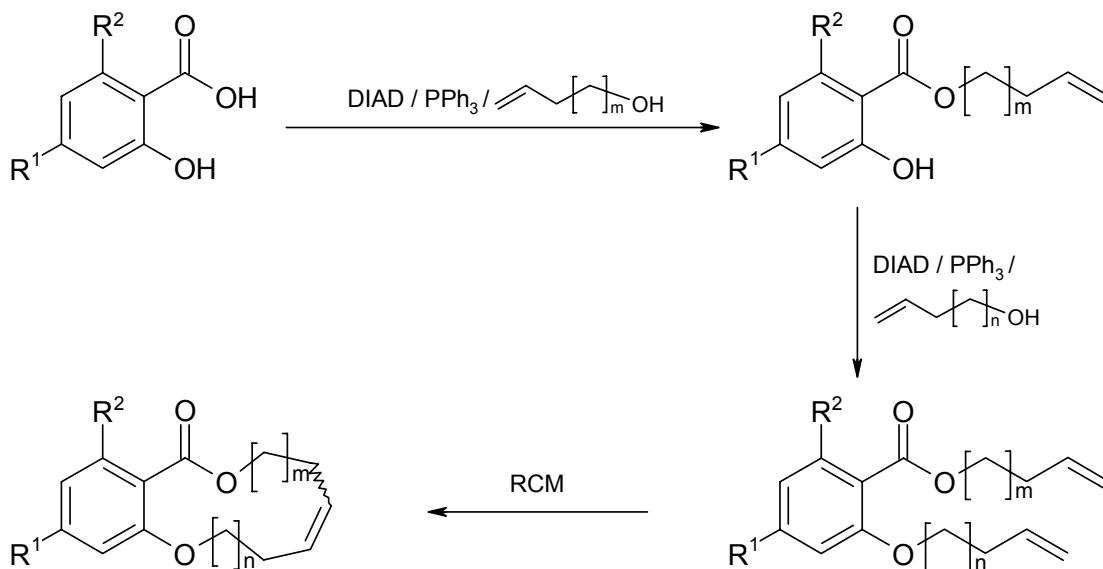


Abb. 13: Einführung einer Doppelbindung in den Makrozyklus

Eine attraktive Alternative eröffnet eine Ringschlussmetathese (Ringclosing Metathesis, RCM) als Zyklisierungsschritt. Die Edukte für diese Reaktion sollten aus Salicylsäurederivaten und kommerziell erhältlichen ω -Alken-1-olen durch Veresterung beziehungsweise Veretherung leicht zu synthetisieren sein (**Abb. 13**).

Wenn Ester und Ether mit dem gleichen Alkohol gebildet werden sollen (**Abb. 13**: $m = n$), können diese Verbindungen aus dem Salicylsäurederivat in einem einzigen Schritt hergestellt werden. Durch die Verwendung verschiedener Alkohole kann die Position der Doppelbindung im Lacton bei gleicher Ringgröße variiert werden. Damit zeichnet sich diese Variante vor allem auch durch ihre Flexibilität aus.

Die auf diesem Weg erhaltenen Verbindungen können zum Beispiel durch Epoxidierung oder Dihydroxylierung weiter derivatisiert werden.

2.3 DERIVATE MIT SEITENKETTE

Die gemeinsame Grundstruktur der in **Abb. 7** vorgestellten Salicylihalamide ist ein mit Salicylsäure anellierter zwölfgliedriger Lactonring, der an Position 15 (im Oxaanalogon Position 9) eine mehrfach ungesättigte Seitenkette mit einer Enamidfunktion trägt. Als „Anker“ zum Aufbau dieser Seitenkette dient in der von *De Brabander* et al. vorgestellten Totalsynthese des Salicylihalamids A (**13**) eine Hydroxyethylkette.³⁴

Eine Doppelbindung im Ring des Oxaanalogons kann die Doppelbindung von Oximidin II (**16**) zwischen den Positionen 12 und 13 imitieren und ermöglicht über eine Epoxidierung und Öffnung des Epoxids die Einführung weiterer funktioneller Gruppen.

Retrosynthetisch betrachtet bietet sich auch hier die Doppelbindung als Schnittstelle im Molekül an. Das Edukt für die Ringschlussmetathese kann unter Einsatz geeigneter Schutzgruppen (protecting groups, PG) ausgehend von kommerziell erhältlicher 2,6-Dihydroxybenzoesäure dargestellt werden.

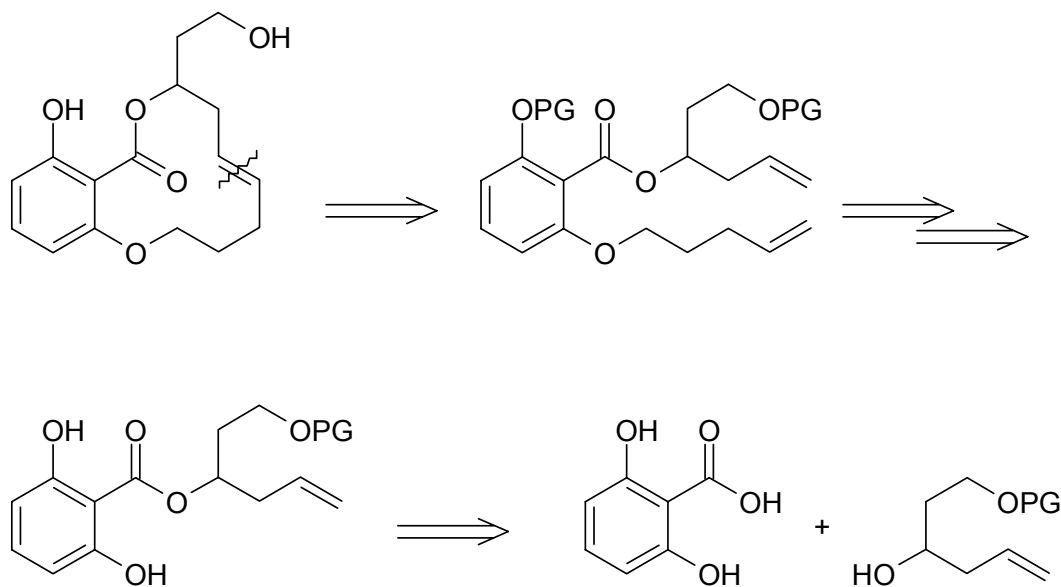


Abb. 14: Retrosyntheseplanung

Im Unterschied zu der unter 2.2 beschriebenen Synthese erfolgt hier die Veresterung der Benzoesäure mit einem sekundären Alkohol. Dieser Baustein enthält bereits die terminale Doppelbindung für die RCM und einen geschützten primären Alkohol als Vorstufe für die Seitenkette.

3 NOMENKLATUR DER CYCLOPHANE

Bei den Zielmolekülen dieser Arbeit handelt es sich um Verbindungen, die gemäß den aktuellen IUPAC-Empfehlungen nach der Phan-Nomenklatur benannt werden.³⁶ Zu den Cyclophanen zählen mono- und polyzyklische Ringsysteme mit der maximalen Anzahl nicht-kumulierter Doppelbindungen, die durch einzelne Atome oder gesättigte oder ungesättigte kettenförmige Bindeglieder zu einem Makrozyklus verbunden sind. In Anlehnung an die Austauschnomenklatur ersetzen diese Bindeglieder einzelne Atome in einem vereinfachten Gerüst. Die nach diesen Regeln benannten Verbindungen erhalten die Endung „-phan“.

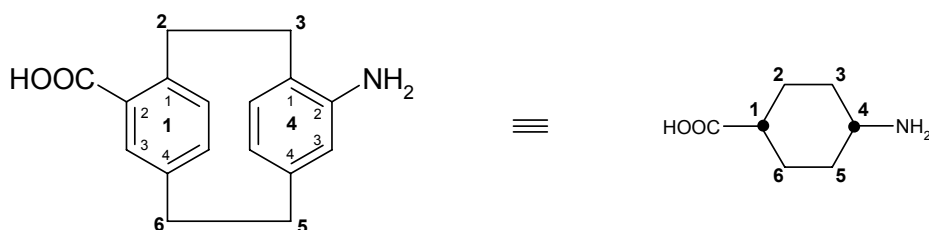
- Der erste Schritt ist die **Vereinfachung** (engl.: simplification) der Struktur. Dabei werden Ringsysteme, wie z.B. Aromaten oder auch gesättigte Carbozyklen, durch so genannte **Superatome** ersetzt, die in den unten angegebenen Beispielen als dicke Punkte dargestellt werden.
- Das vereinfachte Gerüst kann ein Mono- oder Bicyklus oder auch eine Spiroverbindung sein und wird nach den für diese Verbindungen geltenden Regeln benannt. Als Kennzeichnung, dass das Gerüst ein oder mehrere Superatome enthält, erhält die Verbindung statt der Endung –an die Endung **–phan**.
- Die **Erweiterung** (engl.: amplification) bezieht die durch Superatome – auch Amplifikanten genannt - ersetzten Ringsysteme wieder in den Namen ein. Analog zu den α -Termen für Heteroatome der Austauschnomenklatur (oxa, aza, thia) wird an den Namen der Ringsysteme jeweils die Endung –a angefügt. Diese erweiterten Namen werden dem Namen des vereinfachten Grundgerüsts als Austauschpräfixe vorangestellt (z.B. –benzena-, –pyridina-, –cyclohexana-)
- Die Position der Superatome wird jedem Austauschpräfix als Lokant vorangestellt. In einem zweiten Satz von Lokanten wird zusätzlich die Art der Verknüpfungsstellen der Amplifikanten angegeben. Diese werden durch Kommata getrennt und in runden Klammern direkt nach dem Positionslokanten angefügt.
- Die Bezifferung soll unter Beachtung der Bezifferungsregeln des jeweiligen Grundgerüsts den niedrigsten Lokantensatz für die Superatome ergeben. Auch für die Bezifferung der

Verknüpfungsstellen der Amplifikanten soll, ebenfalls unter Beachtung der Bezifferungsregeln, der kleinste Lokantensatz gewählt werden.

- Die Rangfolge der Ringsysteme für die Superatomlokanten folgt den gängigen Nomenklaturregeln (Stickstoffhaltiger Zyklus vor Sauerstoffhaltigem Zyklus etc.).
- Zur Unterscheidung von Isomeren wird der Verknüpfungslokant zuerst genannt, der mit dem niedrigernummerierten Atom des Grundgerüsts verknüpft ist.
- Enthält die Grundstruktur zusätzlich Heteroatome, werden diese nach der Austauschnomenklatur dem zuvor vollständig benannten System als a-Term vorangestellt. Diese Präfixe stehen vor denen der Amplifikanten.
- Enthält ein Superatom im Ringsystem Heteroatome oder soll die Position eines Substituenten angegeben werden, so setzt sich der Lokant zusammen aus dem des Superatoms und dem, der sich nach Nummerierung innerhalb des Amplifikanten unter Berücksichtigung der Verknüpfungsstellen ergibt. Letzterer wird als Exponent angegeben.

Beispiele:

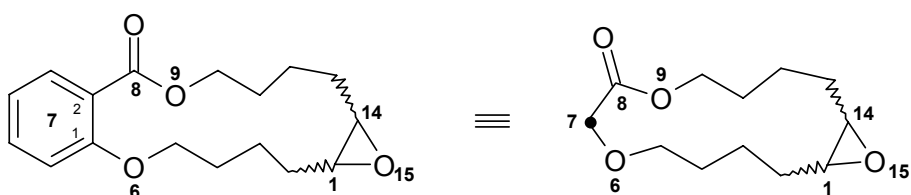
1)



4²-Amino-1,4(1,4)-dibenzacyclohexaphan-1²-carbonsäure

- Das vereinfachte Grundgerüst ist ein Cyclohexan → Cyclohexaphan
- Die Amplifikanten sind zwei Benzolringe mit den Verknüpfungsstellen 1 und 4 und den Positionen 1 und 4 im Grundgerüst → 1,4(1,4)-dibenzena
- Die Positionen der Aminofunktion und der Carbonsäurefunktion als Substituenten an den Superatomen werden jeweils zusammengesetzt aus der Position des Amplifikanten (4 bzw. 1) und der relativen Nummerierung innerhalb des Amplifikanten als Exponenten (4²-Amino bzw. 1²-carbonsäure)

2)



6,9,15-Trioxa-7(1,2)-benzenabicyclo[12.1.0]pentadecaphan-8-on

- Spiro- oder Brückenkopf-atome des vereinfachten Grundgerüsts können, müssen aber keine Superatome sein. Die Benennung kann auch wie hier als verbrücktes polyzyklisches Grundgerüst erfolgen.

C SYNTHESEN

1 SYNTHESE EINFACHER OXAANALOGA OHNE WEITERE FUNKTIONELLE GRUPPEN IM MAKROZYKLUS

1.1 EINTEILUNG DER VERBINDUNGEN

Um eine bessere Übersicht zu schaffen, wurde bei diesen Verbindungen eine von der üblichen Nummerierung abweichende Bezeichnung gewählt. Sie bietet die Möglichkeit auf Grundlage der in **Abb. 15** dargestellten Synthese die jeweilige Verbindung nach einem einfachen Schema sofort abzuleiten. Die Zusammensetzung der Bezeichnungen soll im Folgenden erläutert werden:

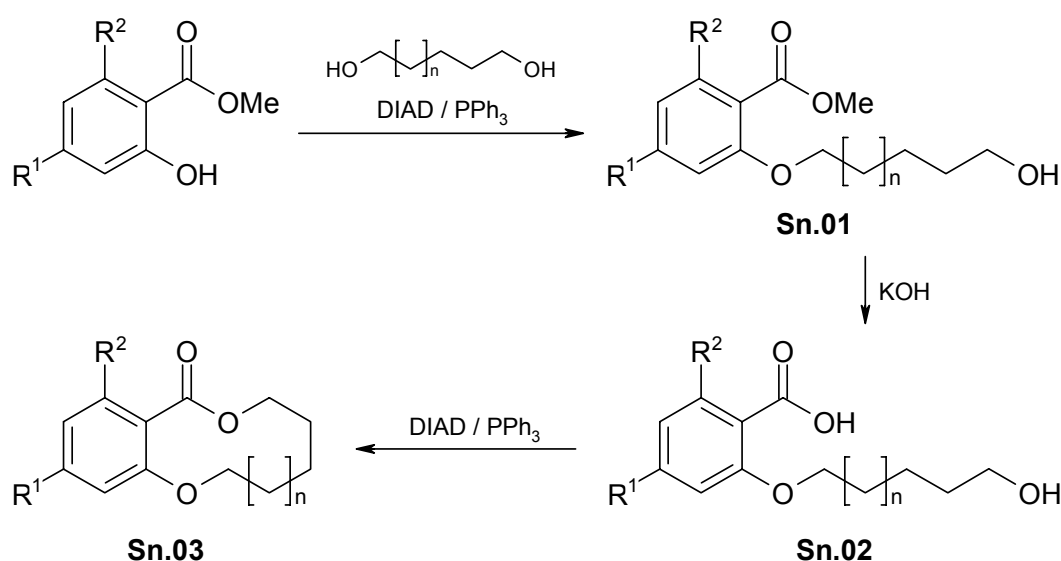
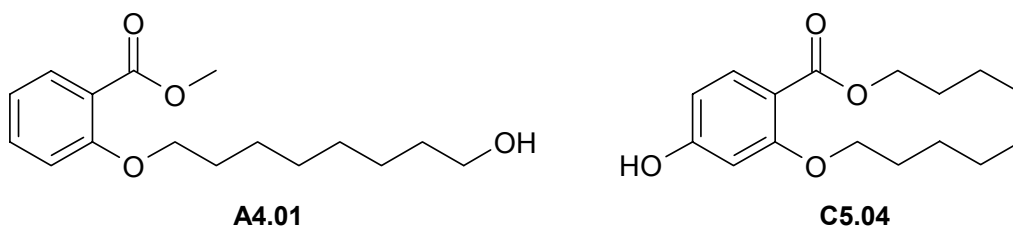


Abb. 15: Allgemeine Synthese der Lactone

1. Die Verbindungen werden in **Serien (A, B, C, D und E)** eingeteilt. Die Einteilung erfolgt nach den Substituenten R¹ und R² am Benzolring.
2. Die Größe des Lactonrings wird durch die Zahl **n** bestimmt. Die Anzahl der Ringglieder ergibt sich als 9 + n.
3. Angabe der Synthesestufe als **.01** (= Methylbenzoat), **.02** (= Benzoessäure), **.03** (= Lacton)

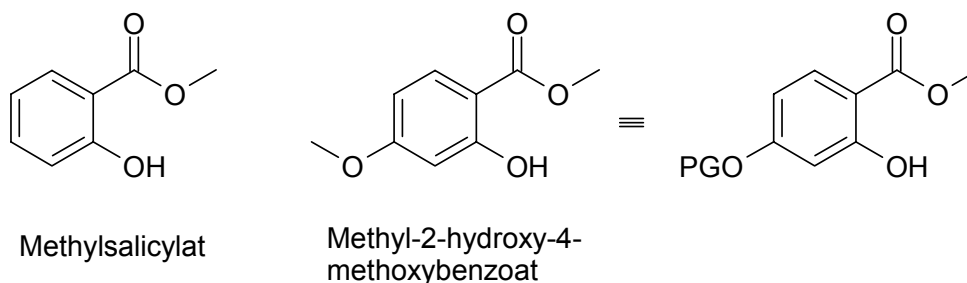
Serie:	A	B	C	D	E
R ¹ =	-H	-OCH ₃	-OH bzw. -OPG	-H	-OH bzw. -OPG
R ² =	-H	-H	-H	-OH bzw. -OPG	-OH bzw. -OPG

Für die Serien **C, D** und **E** war in einer Vorstufe die vorübergehende Einführung einer Schutzgruppe (protecting group = PG) notwendig, die in einem vierten Reaktionsschritt wieder entfernt wurde, so dass die Zielverbindungen hier die Endung **.04** tragen.

**Abb. 16:** Beispiele

1.2 EDUKTE DER SYNTHESEN

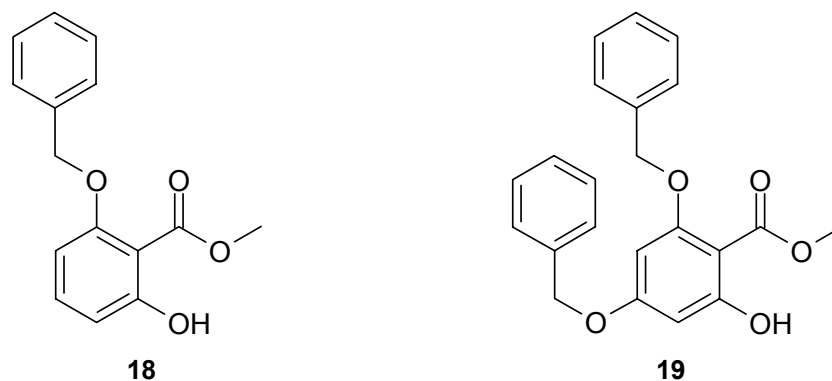
Für die Verbindungen der Serie **A** (also ohne weitere Substituenten am Aromaten) konnte von kommerziell erhältlichem Methylsalicylat ausgegangen werden. Der ebenfalls kommerziell erhältliche Methylester der 2-Hydroxy-4-methoxybenzoesäure lieferte bei gleicher Umsetzung die Verbindungen der Serie **B**.

**Abb. 17:** Edukte der Serien **A**, **B** und **C**

Methylether werden häufig als stabile Schutzgruppen von Hydroxylgruppen in Mehrstufensynthesen eingesetzt.³⁷ Für eine weitere Serie von Verbindungen, Serie **C**, sollte der Methylarylether der Lactone **Bn.03** als eine Schutzgruppe betrachtet werden, nach deren selektiver Spaltung das freie Phenol in Position 1⁵ erhalten werden kann.

Die phenolische OH-Gruppe in Position 1³ der Verbindungen der Serie **D** erforderte während der Synthese ebenfalls den Einsatz einer Schutzgruppe. Die Wahl fiel auf einen Benzylether, der auf verschiedenen Arten eingeführt werden kann und sich durch Pd-katalysierte Hydrogenolyse bequem und in hohen Ausbeuten wieder entfernen lassen sollte.

Die Synthese von Methyl-2-benzyloxy-6-hydroxybenzoat (**18**) durch Umsetzung von Methyl-2,6-dihydroxybenzoat mit Benzylbromid in Gegenwart von Kaliumcarbonat brachte mit unter 20% keine zufrieden stellenden Ausbeuten, da offensichtlich ein Gemisch aus verschiedenen Produkten entstand.

**Abb. 18:** Edukte der Serien **D** und **E**

18 war bereits im Jahr 2000 von *Bracher et al.* synthetisiert worden.³⁸ *Bracher et al.* verwendeten hier zur Benzylisierung kein Benzylhalogenid in Gegenwart einer Base sondern setzten Methyl-2,6-dihydroxybenzoat mit Benzylalkohol unter *Mitsunobu*-Bedingungen, die weiter unten ausführlicher erläutert werden, zum Mono-Benzylether um. Die Ausbeute war hier mit 35% akzeptabel. Auf der DC des Ansatzes war zu erkennen, dass das Edukt unter den gewählten Bedingungen zwar nahezu vollständig umgesetzt wurde, aber durch Nebenreaktionen ein heterogenes Gemisch vermutlich mit dem dibenzylierten Produkt entstanden war.

Die literaturbekannte Verbindung **19** wurde bisher durch Umsetzung von Benzylchlorid mit Methyl-2,4,6-trihydroxybenzoat in Aceton in Gegenwart von Kaliumcarbonat hergestellt. Berichtet werden Ausbeuten von 6%³⁹ und 18%¹³, beides für ein Ausgangsprodukt einer mehrstufigen Synthese wenig zufrieden stellende Werte. Durch die Verwendung von 2.5 Äquivalenten des reaktiveren Benzylbromids unter gleichen Reaktionsbedingungen sollte eine Steigerung der Ausbeute erreicht werden. Dabei entstand aber neben dem 4-Mono- und 2,4-Dibenzylxyderivat auch ein größerer Anteil einer zusätzlich ringbenzylierten Verbindung **20** in einem chromatographisch nur schwer trennbaren Gemisch.

Im ¹H-NMR-Spektrum der Verbindung **20** sieht man ein Singulett im tiefen Feld mit einer chemischen Verschiebung von 12.1 ppm. Im Molekül existiert also nach wie vor eine freie phenolische OH-Gruppe. Neben den Signalen von 15 aromatischen H für 3 Benzylgruppen gibt es nur noch ein weiteres aromatisches H, dessen Signal ein Singulett mit einer chemischen Verschiebung von 6.10 ppm ist. Bei den Benzylxy substituenten am Aromaten findet man chemische Verschiebungen für die zugehörigen Methylengruppen bei 5.06 beziehungsweise 5.04 ppm. Das Signal der Methylengruppe des dritten Benzylbausteins ist aber weiter ins höhere Feld verschoben und liegt bei 4.00 ppm. Schließlich bestätigt die gefundene Molekülmasse von 454 g/mol, dass eine C-C-Bindung zwischen dem Aromaten und einer dritten Benzylgruppe geknüpft worden sein muss.

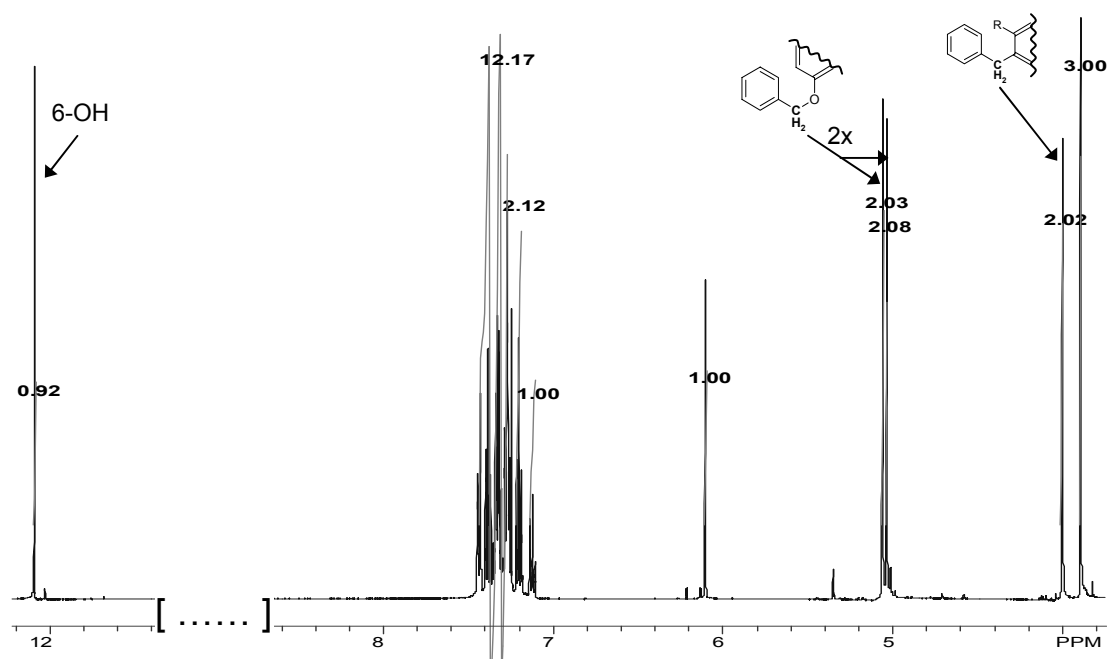


Abb. 19: Ausschnitt aus dem ¹H-NMR-Spektrum von **20**

Die Erklärung für diese Nebenreaktion ist eine negative Partialladung, die sich im alkalischen Milieu für beide *meta*-Positionen ergibt (**Abb. 20**). Ein elektrophiler Angriff durch das Benzylbromid kann entweder an der sterisch stärker gehinderten Position 3 (**20a**) oder der Position 5 (**20b**) erfolgen.

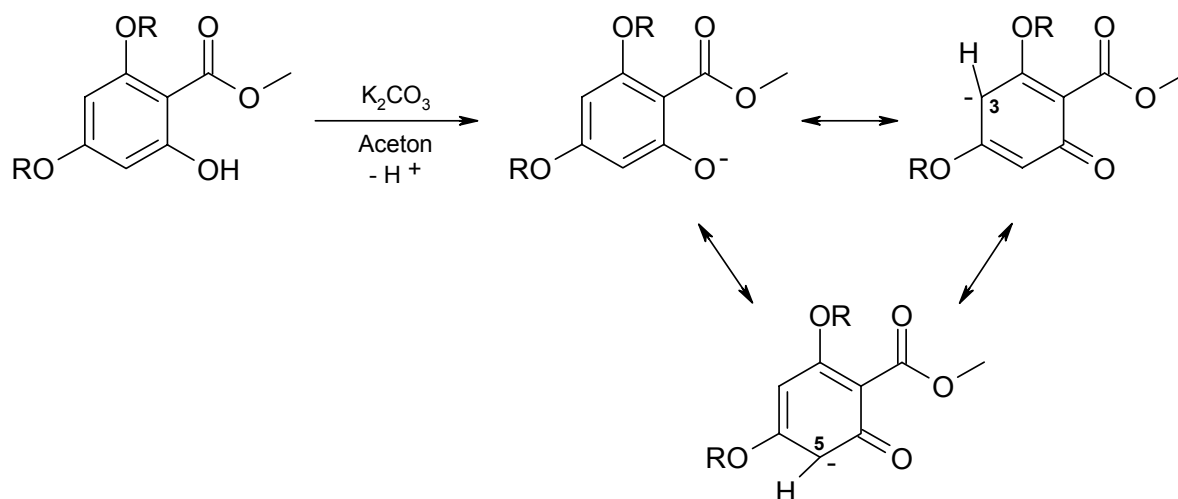


Abb. 20: Mesomere Formen der zu **20** reagierenden Spezies

Chromatographisch ließ sich **20** nur im analytischen Maßstab von **19** trennen. Eine quantitative Reinigung des Gemisches hätte einen sehr großen Aufwand dargestellt und wurde verworfen. Ob die Ringsubstitution an Position 3 (**20a**) oder an Position 5 (**20b**) erfolgt war, wurde nicht weiter aufgeklärt.

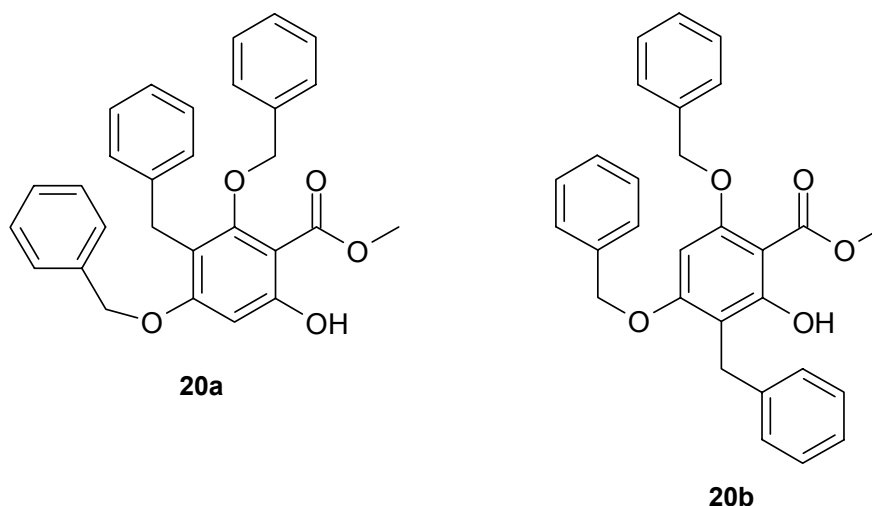


Abb. 21: Mögliche Strukturen von **20**

Auch hier erwies sich die *Mitsunobu*-Reaktion zur Einführung von Benzylschutzgruppen gegenüber der Ethersynthese mit Alkylhalogeniden als vorteilhaft. **19** konnte aus Methyl-2,4,6-trihydroxybenzoat und 2.2 Äquivalenten Benzylalkohol in 55% Ausbeute synthetisiert werden.

Da diese Reaktion im weiteren Verlauf der Synthesen eine zentrale Rolle spielte, soll sie im Folgenden ausführlicher erläutert werden.

1.3 MITSUNOBU-REAKTION

Der Ursprung der *Mitsunobu*-Reaktion liegt in der Suche nach einer Methode zur Darstellung von Phosphorsäureestern aus trivalenten Phosphorverbindungen. *Oyo Mitsunobu*, der Namensgeber dieser Reaktion, beschrieb dazu Mitte der sechziger Jahre die Oxidation von Phosphinen und Trialkylphosphiten zu den entsprechenden Phosphinoxiden beziehungsweise Trialkylphosphaten durch Diethylazodicarboxylat (DEAD) in Gegenwart von verschiedenen Alkoholen.⁴⁰

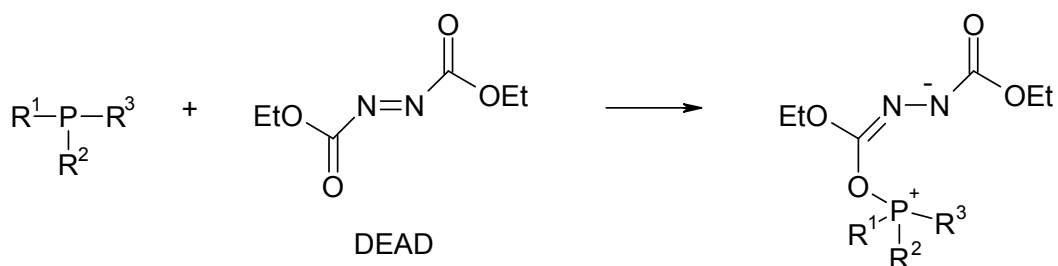


Abb. 22: Bildung des Betains⁴⁰

Aus seinen Ergebnissen postulierte er den in **Abb. 22** gezeigten Reaktionsmechanismus, nach dem zunächst die Phosphorverbindung und DEAD zu einem Betain reagieren.

Nach Zusatz eines Alkohols R^4OH reagiert das Betain unter vorübergehender Bildung eines Phosphoniumsalzes. Im weiteren Verlauf der Reaktion ist es entscheidend, welcher der Reste $R^1 - R^4$ die beste Abgangsgruppe darstellt. Diese wandert zum Hydrazodicarboxylat während gleichzeitig das oxidierte Phosphorderivat entsteht (**Abb. 23**).

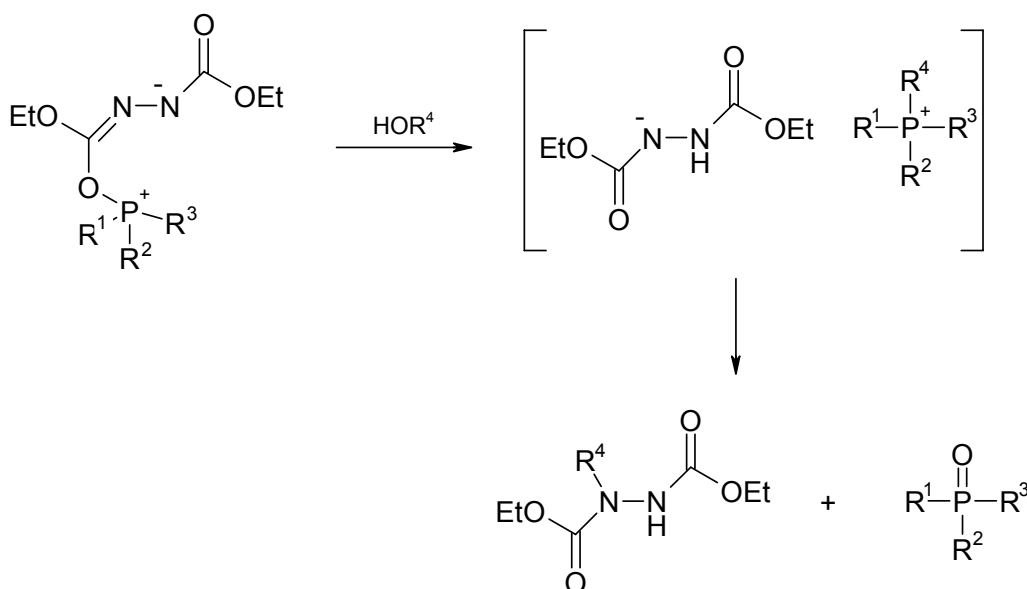


Abb. 23: Weiterreaktion für R^4 als bester Abgangsgruppe

Weitere Experimente ergaben, dass bei der Reaktion einer azideren Komponente an Stelle des Alkohols, wie zum Beispiel eines Phenols, mit Allyldiethylphosphit, nicht das erwartete Diethyl-*N*-allylhydrazodicarboxylat neben Diethylphenylphosphat entsteht. Stattdessen wurde neben Diethylhydrazodicarboxylat Allylphenylether isoliert.⁴⁰

Aus diesem Ergebnis entwickelte sich die nach *Mitsunobu* benannte Reaktion, durch die ein Alkohol mit einem Nukleophil kondensiert wird. Triphenylphosphin wird dabei zum Triphenylphosphinoxid oxidiert, während Diethylazodicarboxylat zum Hydrazinderivat reduziert wird. Als Nukleophile können dabei neben Carbonsäuren und Phenolen auch Imide, Thiole, Thioamide und β -Ketoester eingesetzt werden.⁴¹

1976 wurde die Reaktion von *Mitsunobu* et al. auch erfolgreich zur Synthese von 7 – 13-gliedrigen Lactonen aus ω -Hydroxysäuren eingesetzt.⁴²

Der genaue Mechanismus der Reaktion ist mehrfach untersucht worden und ist bisher nicht vollständig geklärt. Es werden 3 Reaktionsschritte angenommen,⁴³ die im Folgenden am Beispiel der Veresterung von Benzoesäure mit Methanol beschrieben werden. Deren Ablauf und die Bildung von Nebenprodukten werden durch die Eigenschaften der Edukte sowie das Mengenverhältnis der Reagenzien und Edukte zueinander unterschiedlich beeinflusst.

Die allgemeine Vorgehensweise ist die Zugabe von Diethylazodicarboxylat zu einer Lösung von Triphenylphosphin, Benzoesäure und Methanol in einem aprotischen Lösungsmittel. Die Reagenzien DEAD und Triphenylphosphin reagieren innerhalb von Sekunden zu einem Betain (**Abb. 24**), was in der Praxis deutlich an der raschen Entfärbung der durch DEAD intensiv gelb gefärbten Lösung zu sehen ist.

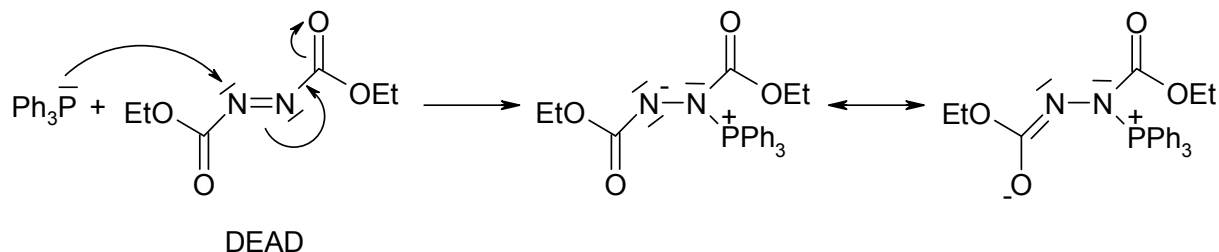


Abb. 24: Betainbildung

Durch NMR-Untersuchungen konnte die Struktur des Betains gegenüber der von *Mitsunobu* angenommenen (**Abb. 22**) korrigiert werden.

Im nächsten Schritt wird die Benzoesäure durch das Betain deprotoniert und liefert das später angreifende Nukleophil (**Abb. 25**).

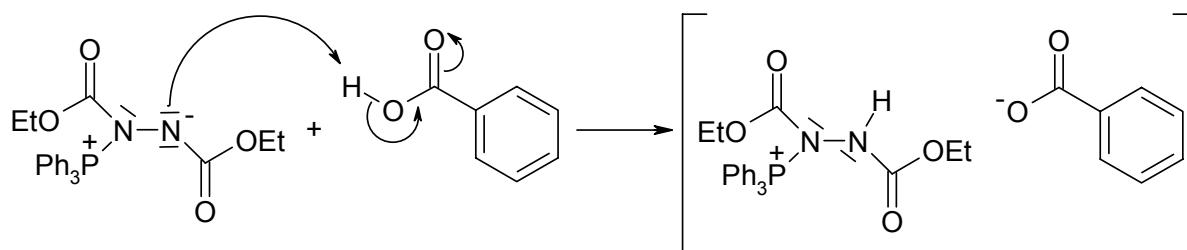


Abb. 25: Schritt 1

Unter Oxidation des Phosphors und Reduktion des DEAD zum Dihydradzodicarboxylat wird der Alkohol aktiviert.

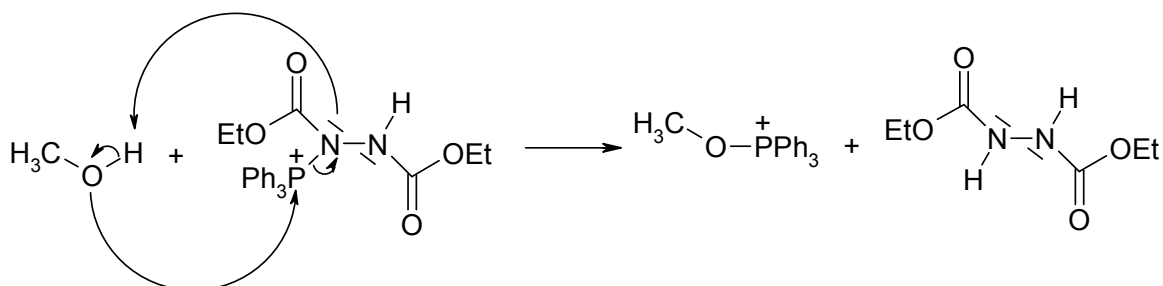


Abb. 26: Schritt 2

Triphenylphosphinoxid ist eine gute Abgangsgruppe. In einer S_N2 -Reaktion kann die deprotonierte Säure das Alkoxyphosphoniumion als Nukleophil angreifen.

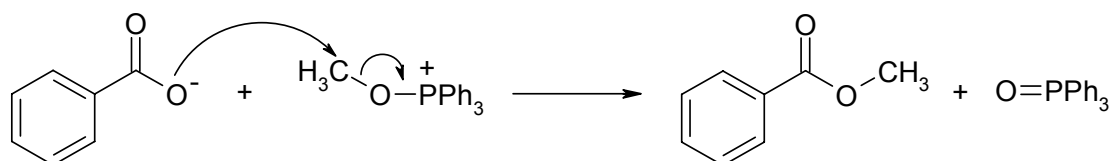


Abb. 27: Schritt 3

Dieser Mechanismus führte zu einer der Hauptanwendungen der *Mitsunobu*-Reaktion in der Naturstoffchemie: der Veresterung chiraler sekundärer Alkohole unter Inversion am α -Kohlenstoffatom und anschließender Hydrolyse zum enantiomeren, entgegengesetzt konfigurierten Alkohol.

Da DEAD wegen seiner Explosionsgefahr vorübergehend unter das Sprengstoffverbot fiel, war es kommerziell nicht erhältlich. Das als Ersatz eingesetzte Diisopropylazodicarboxylat (DIAD) unterscheidet sich weder in Anwendung noch Ergebnissen von DEAD.

1.4 SYNTHESE VON ALKYL-ARYLETHERN

Die *Mitsunobu*-Reaktion diente zur Synthese der Alkyl-Arylether in der ersten Stufe (vgl. **Abb. 15**). Die Umsetzung der unter 1.2 vorgestellten Edukte mit 1,7-Heptandiol, 1,8-Octandiol, 1,9-Nonandiol und 1,10-Decandiol lieferte mit durchschnittlich 30 – 40% Produkt eher mäßige Ausbeuten, obwohl auf der DC eine nahezu vollständige Umsetzung der substituierten Benzoesäureester zu erkennen war.

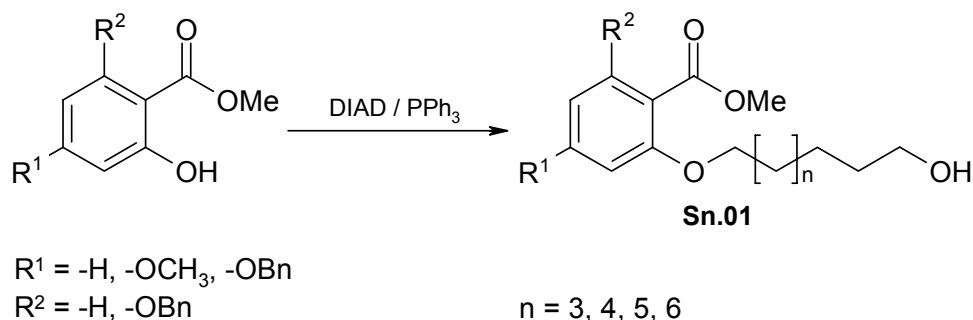


Abb. 28: Synthese der Alkyl-Arylether **Sn.01**

Die DC des Gesamtansatzes zeigte neben dem gewünschten Produkt und den Reaktionsprodukten aus den Reagenzien, Triphenylphosphinoxid und Diisopropylhydrazodicarboxylat, auch weitere Nebenprodukte. Bei den Synthesen der Hydroxyalkylether **D4.01** und **D5.01** wurden exemplarisch für alle weiteren Umsetzungen zur Stufe .01 der verschiedenen Serien die Nebenprodukte **21** und **22** isoliert und anhand ihrer NMR-Spektren charakterisiert (**Abb. 29** und **Abb. 30**).

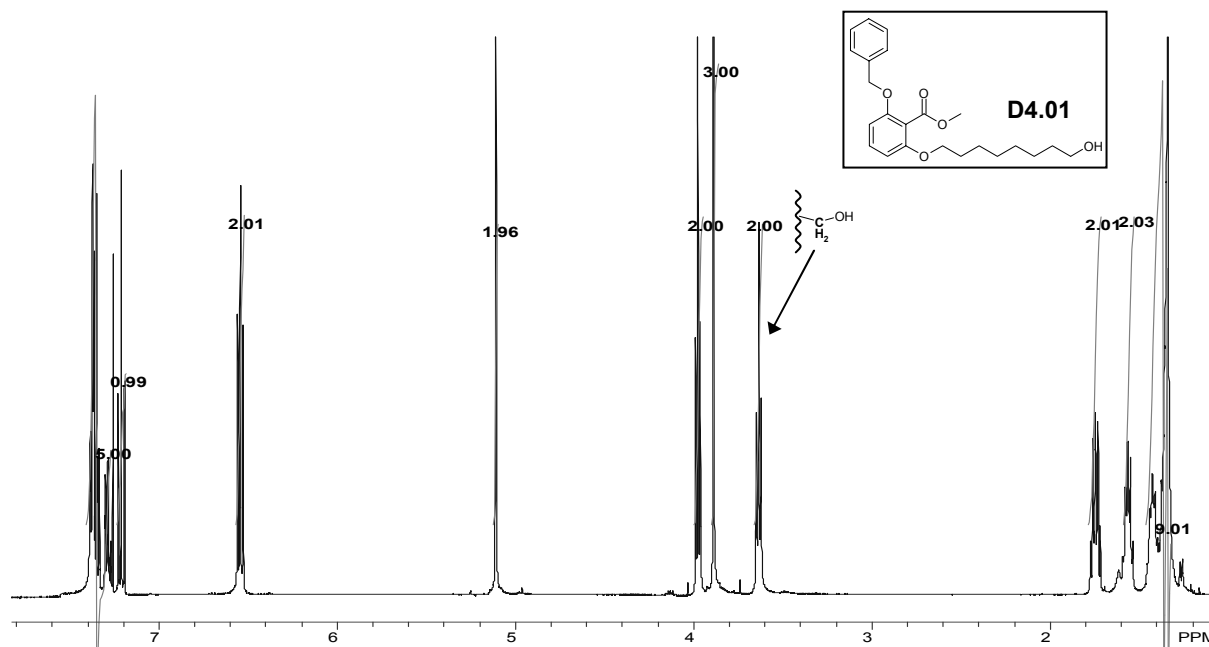
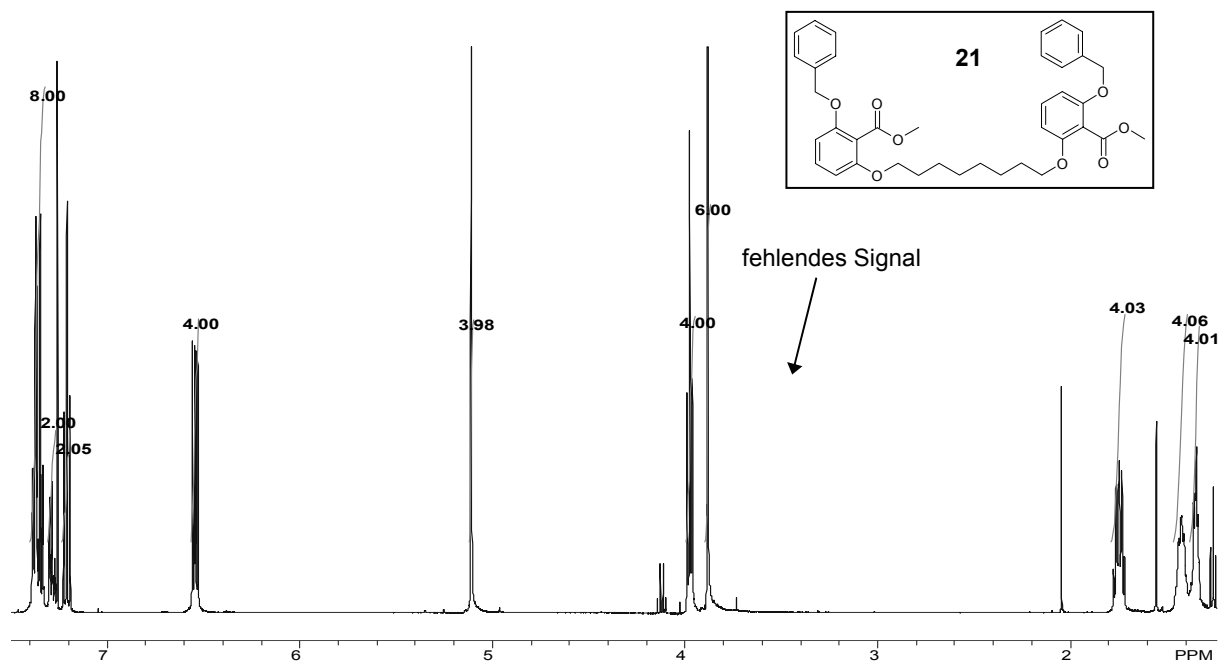
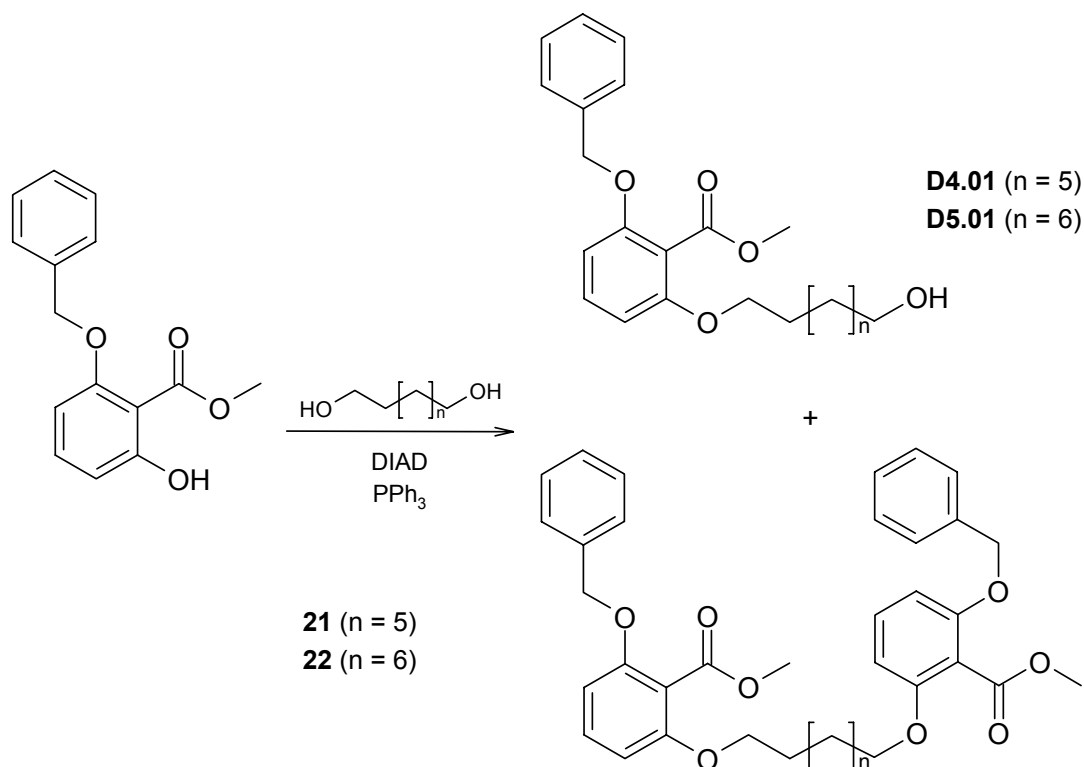


Abb. 29: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **D4.01**

Im Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **D4.01** und **21** sieht man einen nahezu identischen Bereich zwischen 7.30 – 3.80 ppm, aber im Spektrum von **21** fehlt das Signal der zum primären Alkohol benachbarten Methylengruppe mit einer chemischen Verschiebung von 3.68 ppm.


Abb. 30: ^1H -NMR-Spektrum von **21**

Die Integration der Signale zeigt zwei aromatische Einheiten pro Alkyleinheit. Damit ist bewiesen, dass es sich bei **21** um das Bis-Alkylierungsprodukt, das durch die Reaktion von zwei Molekülen der phenolischen Komponente mit einem Molekül des α,ω -Diols entstanden ist, handelt.


Abb. 31: Produkte bei der Synthese von **D4.01** und **D5.01**

Ein Fleck mit vergleichbarem R_F -Wert (größer als der des angestrebten Monoethers) war bei allen Umsetzungen zur Stufe **.01** zu sehen. Durch Arbeiten in höher verdünnten Lösungen konnte keine Steigerung der Ausbeute erreicht werden. Dieses Nebenprodukt könnte man zum Beispiel durch

vorherige Monosilylierung der Diole ausschließen. Damit wäre eventuell eine Steigerung der Gesamtausbeute möglich, aber nur auf Kosten eines zusätzlichen Schrittes.

Als Alternative zur *Mitsunobu*-Reaktion bietet sich an Stelle des Diols die Verwendung eines ω -bromierten Alkohols an, der nach *Williamson* im Alkalischen unter Abspaltung von HBr zum entsprechenden Ether reagiert. Die benötigten Bromalkohole sind allerdings nur zum Teil kommerziell erhältlich und im Verhältnis zu den Diolen um ein Vielfaches teurer.

Für die Synthese von **A7.01** wurde 11-Bromundecan-1-ol verwendet, da hier das Diol kommerziell nicht erhältlich war. Die Umsetzung mit Methylsalicylat und Kaliumcarbonat in Aceton erwies sich mit einer Ausbeute von 41% der Etherbildung nach *Mitsunobu* als nicht überlegen.

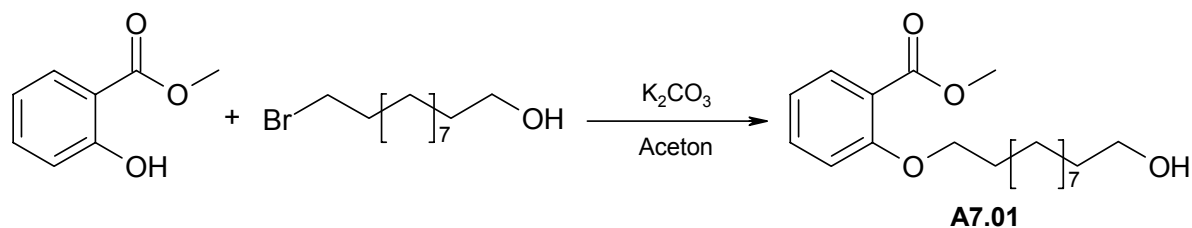


Abb. 32: Abweichende Synthese von **A7.01**

Bei den nach *Mitsunobu* erhaltenen Alkyl-Arylethern konnte die Estergruppe in methanolisch-wässriger KOH problemlos verseift werden, die Ausbeuten lagen überwiegend zwischen 80 und 90%.

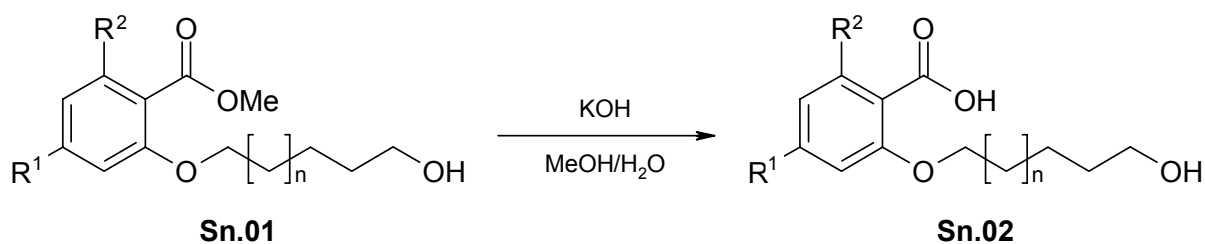


Abb. 33: Esterhydrolyse zu **Sn.02**

1.5 ZYKLISIERUNG ZUM MAKROLACTON

Aufgrund des Entropieverlustes ist die intramolekulare Zyklisierung zum Lacton nicht einfach. In der Literatur sind verschiedene Möglichkeiten für Reaktionen dieser Art aus vergleichbaren Edukten beschrieben.⁴⁴

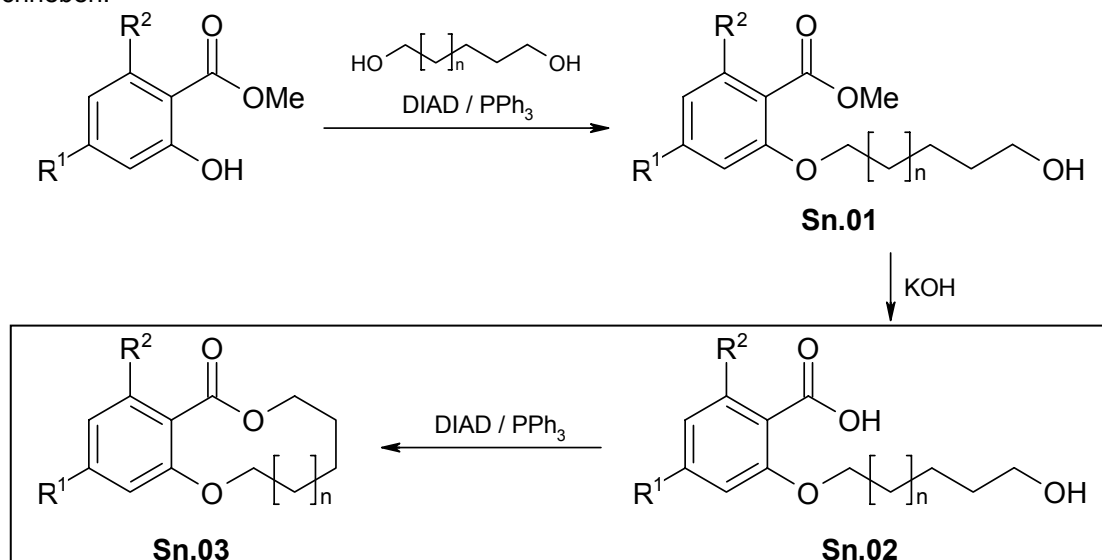


Abb. 34: Zyklisierung zum Lacton **Sn.03**

In unserem Fall konnte erneut die *Mitsunobu*-Reaktion als intramolekulare Veresterungsmethode zur Zyklisierung eingesetzt werden.⁴²

Im Vergleich zur Synthese der ersten Stufe wurde bei der Zyklisierung die Durchführung der Reaktion modifiziert. Durch höher verdünnte Lösungen, in die das Edukt langsam über mehrere Stunden zu den vorgelegten Reagenzien getropft wurde, wurden intermolekulare Reaktionen zu Oligomeren vermieden und gute Umsetzungen erreicht. Die Ausbeuten lagen in den meisten Fällen bei 80%. Im direkten Vergleich mit *Bass et al.*³⁵ wurde bei der Synthese von **A5.03** die Ausbeute von 57% auf 78% gesteigert.

1.6 ABSPALTUNG DER SCHUTZGRUPPEN

1.6.1 Spaltung der Methylarylether

Der Methylarylether der Lactone der Serie **B** sollte als eine Schutzgruppe betrachtet werden, durch deren selektive Spaltung die Verbindungen der Serie **C** mit freiem Phenol in Position 1⁵ erhalten werden sollten.

Die Spaltung von Methylarylethern durch Mineralsäuren wie zum Beispiel Iodwasserstoffsäure oder auch *Lewis*-Säuren wird vielfach in der Naturstoffsynthese eingesetzt. Für die Verbindungen der Serie **B** musste eine Methode gefunden werden, die das Lacton nicht angreift und den zur Carboxylgruppe *para*-ständigen Methylarylether selektiv neben einem weiteren, *ortho*-ständigen Alkyl-Arylether spaltet.

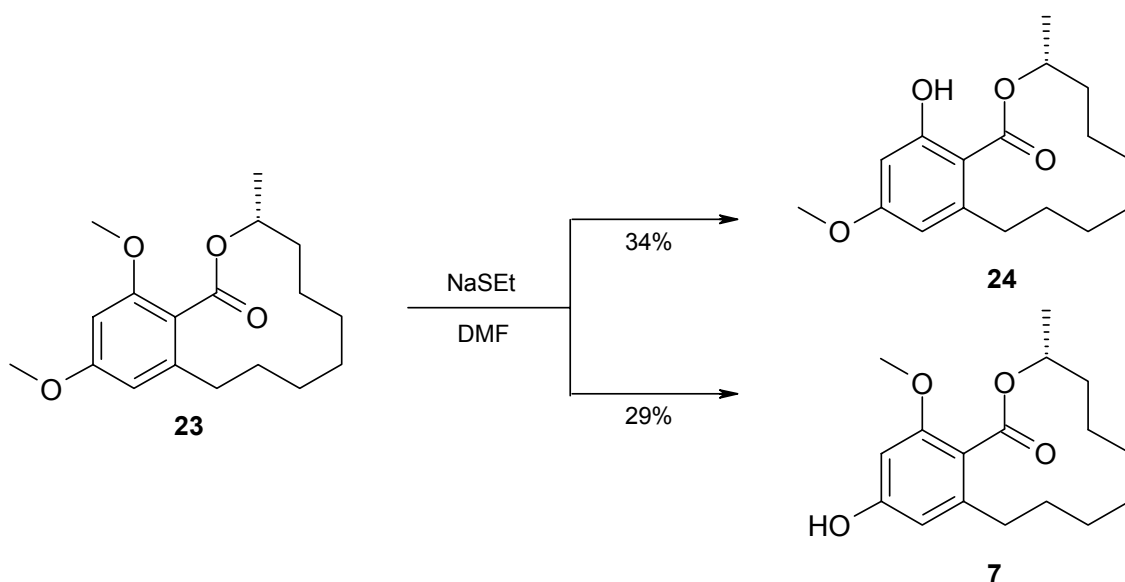


Abb. 35: Synthese von (*R*)-Lasiodiplodin (**7**) nach Lit.⁴⁵

Ein ähnliches Problem wurde bei der Synthese von (*R*)-Lasiodiplodin (**7**) aus dem Dimethylether (**23**) durch den Einsatz von *in situ* hergestelltem Natriumethanthiolat gelöst.⁴⁵ Allerdings entstand als Hauptprodukt das Isomer **24** durch bevorzugte Spaltung des Methylethers in *ortho*-Position, die gewünschte Spaltung in *para*-Position erfolgte in insgesamt nur geringer Ausbeute (**Abb. 35**).

Jones und *Huber* verwendeten zur Lösung des gleichen Problems eine Mischung aus BBr_3 und BCl_3 , allerdings ohne Angabe einer Ausbeute für **7**.⁴⁶ In der von ihnen zitierten Literatur⁴⁷ werden unter diesen Reaktionsbedingungen beide Methylether einer vergleichbaren Verbindung gespalten, so dass hier keine genaueren Informationen erhalten werden konnten.

Bei Versuchen, den Methylether in **B5.03** bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ in Dichlormethan selektiv mit BBr_3 zu spalten, konnte ein definiertes Produkt isoliert werden, das an Hand der unten abgebildeten NMR-Spektren allerdings als Bromverbindung **25** identifiziert wurde (**Abb. 36**).

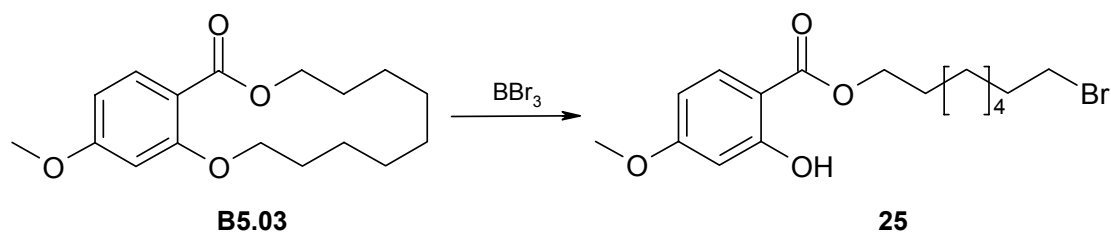


Abb. 36: Spaltung von **B5.03** mit BBr_3

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung ist das Singulett einer phenolischen OH-Gruppe mit der Integration 1 H und einer Verschiebung von $\delta = 11.07$ ppm zu erkennen. Ein weiteres Singulett bei $\delta = 3.83$ ppm mit der Integration 3 H für eine Methylgruppe zeigt aber, dass der Methylether nicht gespalten wurde. Des Weiteren sieht man ein Triplett mit der Integration 2 H bei einer Verschiebung von $\delta = 4.31$ ppm und ein Triplett mit der Integration 2 H bei einer Verschiebung von $\delta = 3.41$ ppm für zwei Methylengruppen. Die Tieffeld-Verschiebungen der Signale deuten auf elektronenziehende Nachbarn hin, in diesem Fall entweder Sauerstoff oder Brom. Vergleicht man die chemischen Verschiebungen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Edukts **B5.03** mit denen von **25**, findet man dort für die zum Alkyl-Arylether benachbarte Methylengruppe von **B5.03** eine chemische Verschiebung von $\delta = 4.04$ ppm, die im Spektrum von **25** fehlt. Die Protonen der zum Ester benachbarten Methylengruppe zeigen bei **B5.03** ein Triplett bei $\delta = 4.30$ ppm, das für **25** bei $\delta = 4.31$ erscheint.

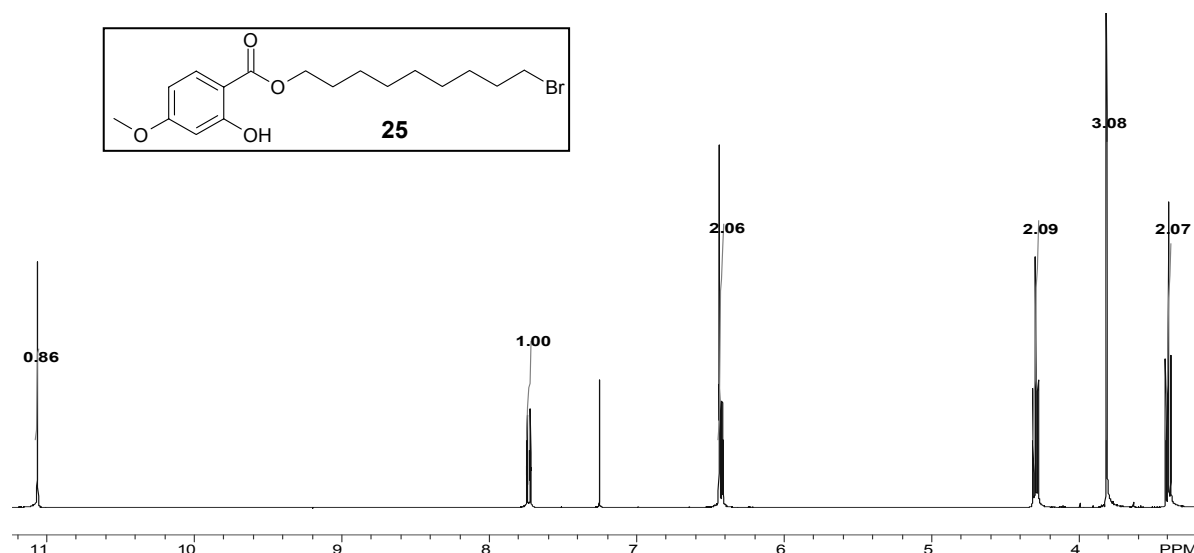


Abb. 37: Ausschnitt aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **25**

Diese Daten bestätigten bereits, dass bei der neuen Verbindung ein Ester vorlag, der durch Spaltung des Ethers in *ortho*-Position entstanden war. Dies wird auch durch die Signale des $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrums untermauert (**Abb. 38**).

Besonders deutlich ist das Fehlen eines Signals bei ungefähr 63 ppm im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von **25** im Vergleich zu den Signalen der Hydroxymethylengruppen in **B5.01** und **B5.02**. Stattdessen findet sich, wie zu erwarten, das Signal einer Brommethylengruppe zwischen 34 und 26 ppm im höheren Feld, so dass als Schlussfolgerung gesagt werden konnte, dass mit BBr_3 tatsächlich der zyklische Ether gespalten wurde und die Verbindung **25** entstanden war.

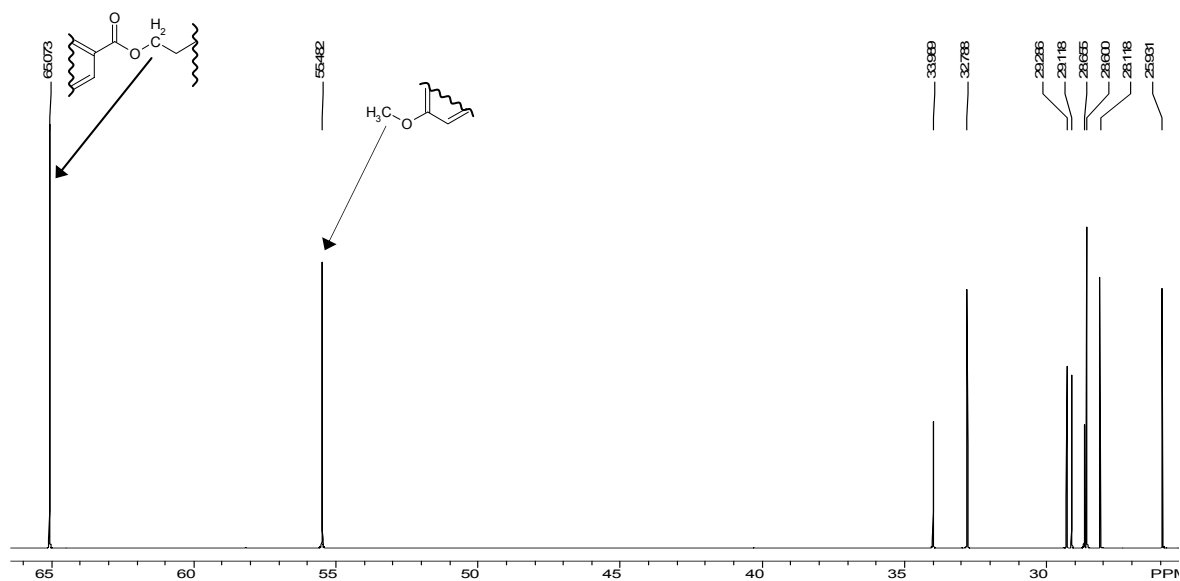


Abb. 38: Ausschnitt aus dem ^{13}C -NMR-Spektrum von **25**

Als alternative Methode für die Spaltung des Methylethers bot sich aus Diphenylphosphin und Butyllithium in wasserfreiem THF *in situ* hergestelltes Diphenylphosphinlithium an. Dieses sollte durch einen nukleophilen Angriff am Methylkohlenstoff den Ether spalten. In der Literatur wird für diese Methode die selektive Spaltung eines Methylarylethers neben einem Ethylarylether berichtet.⁴⁸

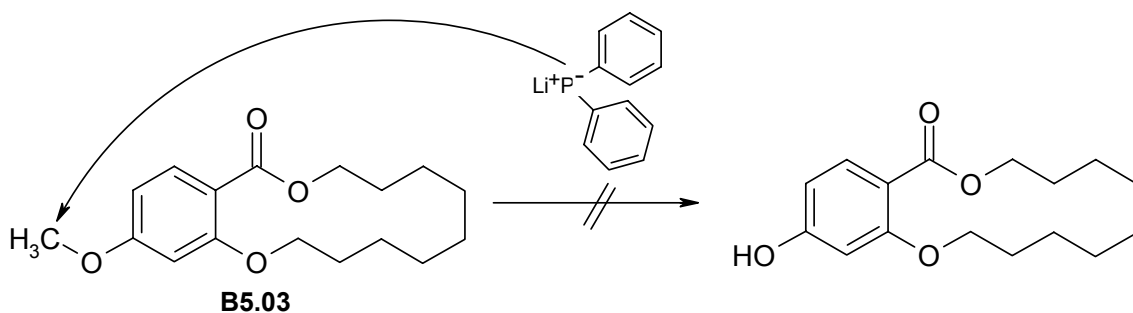
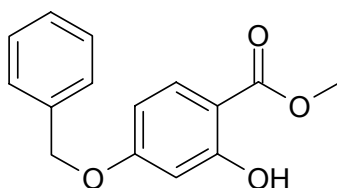


Abb. 39: Versuch zur Umsetzung von **B5.03** mit Diphenylphosphinlithium

Diese Methode erschien sehr viel versprechend, da bei den vorliegenden Verbindungen durch den +I-Effekt der längeren Alkylkette ein nukleophiler Angriff bevorzugt am Methylether zu erwarten war. Bei Umsetzungsversuchen von **B5.03** mit Diphenyllithium entstanden aber ausschließlich nicht identifizierbare Spaltprodukte.

Daher wurde schließlich ein anderer Syntheseweg zum Aufbau der Verbindungen mit phenolischer Gruppe an Position 1⁵ gewählt. Ausgehend von literaturbekanntem Methyl-4-benzyloxy-2-hydroxybenzoat (**26**)⁴⁹ sollte die Synthese analog zu den Serien **D** und **E** mit einer Benzylschutzgruppe in Position 4 erfolgen.



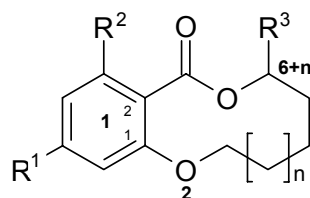
26

Bei der Benzylierung von Methyl-2,4-dihydroxybenzoat mit Benzylbromid in Gegenwart von Kaliumcarbonat nach Literatur⁴⁹ zeigte sich, dass die phenolische OH-Gruppe in Position 4 deutlich reaktiver ist als die *ortho*-ständige Gruppe in Position 2. Letztere wird durch eine Wasserstoffbrücke zur Carbonylgruppe des Esters stabilisiert, so dass bei der Umsetzung ein Überschuss von 1.5 Moläquivalenten Benzylbromid **25** zu einer akzeptablen Ausbeute von 49% führte, ohne dass auch ein dibenzyliertes Produkt isoliert wurde.

Die Lactone der Serien **C**, **D** und **E** tragen nach dem Zyklisierungsschritt zur Stufe **.03** noch eine beziehungsweise zwei Benzylschutzgruppen. Diese konnten wie erwartet durch katalytische Hydrierung über einem Palladiumkatalysator auf Aktivkohle bei Raumtemperatur und Normaldruck mit annähernd quantitativen Ausbeuten abgespalten werden.

1.7 ZUSAMMENFASSUNG DER VERBINDUNGEN DIESER KLASSE

Die Makrozyklen der verschiedenen Serien sind im folgenden Schema noch einmal zusammen gefasst:



Serie:	A	B	C	D	E
R ¹ =	-H	-OCH ₃	-OH	-H	-OH
R ² =	-H	-H	-H	-OH	-OH
n =	3, 4, 5, (6), 7	3, 4, 5, 6	3, 4, 5, 6	3, 4, 5, 6	3, 4, 5, 6

2 EINFÜHRUNG WEITERER FUNKTIONELLER GRUPPEN IM RING

2.1 OLEFINMETATHESE

Die in der Einleitung vorgestellten Naturstoffe weisen weitere funktionelle Gruppen im makrozyklischen Lactonring auf. Dazu gehören neben einer oder mehreren Doppelbindungen sekundäre Alkohole, Epoxide und Methylgruppen. Ausgehend von einer Doppelbindung sollten sich diese funktionellen Gruppen einfach an den Ring anfügen lassen.

Eine sehr effektive Methode zur Zyklisierung unter Einführung einer Doppelbindung an einer definierten Position ist die Ringschlussmetathese (Ring Closing Metathesis = RCM). Unter den unverzichtbaren Übergangsmetallkatalysierten Reaktionen zur C-C-Bindungsknüpfung nimmt sie in der modernen organischen Chemie eine Schlüsselstellung ein. Dabei handelt es sich bei dieser Reaktion um eine Sonderform der Olefinmetathese (**Abb. 40**), bei der es durch den wechselseitigen Austausch der Alkyldeneinheiten von Alkenen zu einem Ringschluss kommt.

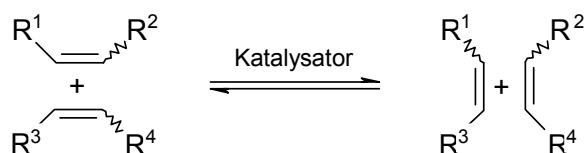


Abb. 40: Prinzip der Olefinmetathese

Die Olefinmetathese wurde erstmals in der Patentliteratur⁵⁰ beschrieben und erlangte relativ rasch industrielle Bedeutung. Vor allem die Kreuzmetathese (Cross Metathesis, CM) und die Ringöffnungsmetathese-Polymerisation (Ring Opening Metathesis Polymerisation, ROMP) spielen im großtechnischen Maßstab eine wichtige Rolle zur Herstellung von beispielsweise Propengas oder Polymeren. Bei den hier eingesetzten Katalysatoren handelt es sich um heterogene Verbindungen wie Chloride und Oxychloride von Übergangsmetallen (Molybdän, Wolfram, Rhenium), die durch Zusatz von alkylierenden Co-Katalysatoren (EtAlCl₂, AlR₃, SnR₄) aktiviert werden. Da diese Mischkatalysatoren hochreaktiv und oxophil sind, können sie jedoch nicht in Verbindung mit funktionalisierten Substraten wie zum Beispiel Säuren, Aldehyden, Alkoholen oder Estern eingesetzt werden.

Erst die Entwicklung definierter und homogener Einkomponentenkatalysatoren durch *Schrock* und später durch *Grubbs* machte den Einsatz der Olefinmetathese in der präparativen organischen Chemie möglich.

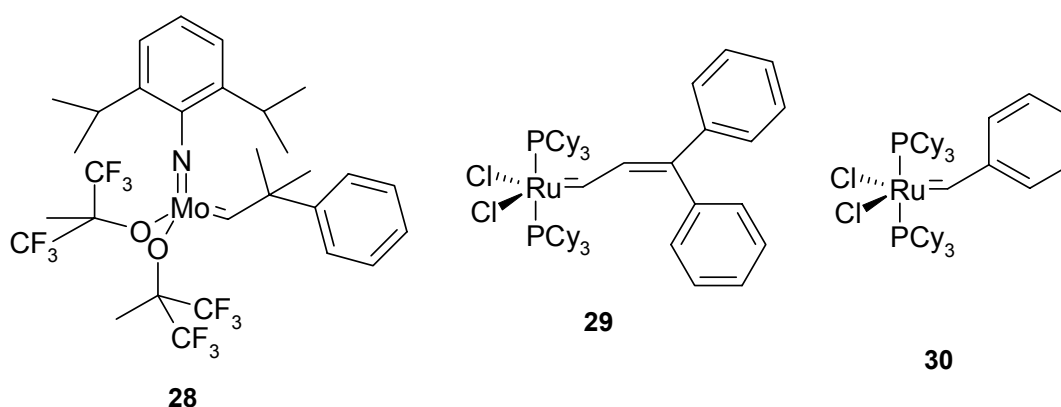


Abb. 41: Klassische homogene Metathesekatalysatoren (Cy = Cyclohexyl)

Schrock entwickelte 1990 den hochreaktiven Molybdänkatalysator **28**.⁵¹ Die beiden von *Grubbs* entwickelten Ruthenium-Alkyliden-Komplexe **29**⁵² und **30**⁵³ sind zwar weniger reaktiv und können daher nicht zum Aufbau hochsubstituierter Doppelbindungen eingesetzt werden, sie sind aber unempfindlicher gegenüber Sauerstoff und Feuchtigkeit und damit in der Handhabung einfacher.

Bei der RCM entsteht in einer prinzipiell reversiblen Reaktion ein Cycloalkan aus einem Dien. Die Reaktion verläuft nach dem von *Chauvin* beschriebenen Mechanismus (**Abb. 42**).⁵⁴

Die katalytisch aktive Spezies in diesem Zyklus ist das Metallcarben **A**, das unter formaler [2+2]-Cycloaddition mit einer der endständigen Alkeneinheiten zum Metallacyclobutan **B** reagiert. Unter [2+2]-Cycloreversion spaltet dieses Ethylen ab und ein neues Metallcarben (**C**) wird gebildet. Es folgt eine intramolekulare [2+2]-Cycloaddition zum Metallacyclobutan **D**, aus dem sich unter Freisetzung des Produktes die katalytisch aktive Spezies **A** regeneriert. Alle Reaktionsschritte in diesem Zyklus sind reversibel, doch durch die entropisch begünstigte Freisetzung des gasförmigen Ethylens wird das Gleichgewicht auf die Produktseite verschoben.

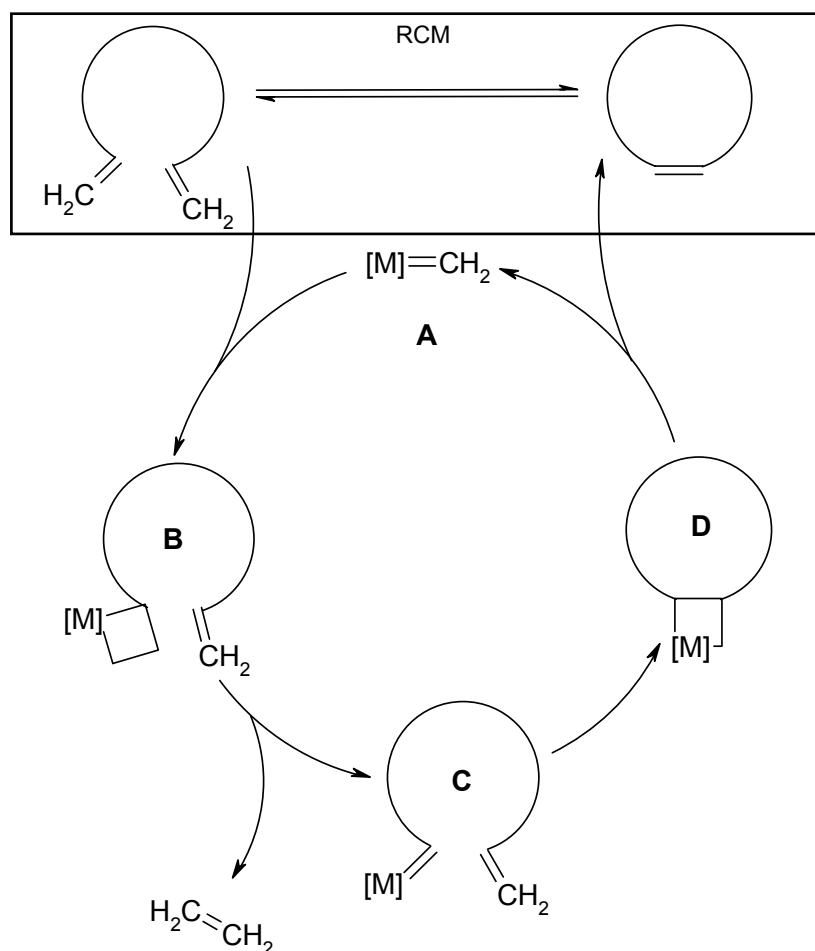


Abb. 42: Katalysezyklus der Ringschlussmetathese

Inzwischen sind von verschiedenen Arbeitsgruppen neue Metathesekatalysatoren entwickelt worden. Unter anderem Verbindungen mit der allgemeinen Struktur **31** von *Grubbs* et al., von denen **32** sogar an die Aktivität des Molybdänkatalysators von *Schrock* heranreicht.⁵⁵ Als großer Vorteil sind diese Verbindungen im Gegensatz zu den *Schrock*-Katalysatoren unempfindlich gegenüber Luft und Feuchtigkeit. Mit den neueren Katalysatoren versucht man die Stereo- und Diastereoselektivität der Metathesereaktion besser zu steuern. Dies ist aber bisher nur bedingt gelungen, da neben der Struktur des eingesetzten Edukts auch die Reaktionstemperatur und das Lösungsmittel die Stereochemie des Produkts beeinflussen. Generell überwiegt bei der RCM die thermodynamisch kontrollierte Reaktion zum *E*-konfigurierten Alken, doch gerade bei aktiveren Katalysatoren kann auch das weniger stabile *Z*-Isomer entstehen.

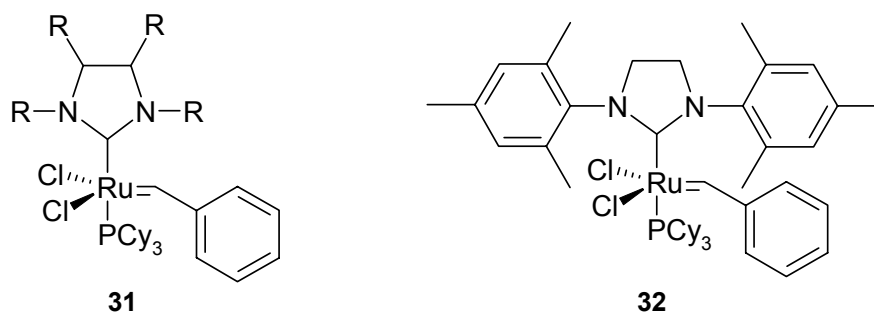


Abb. 43: Katalysatoren der zweiten Generation

Als Konkurrenzreaktionen treten bei der RCM die Bildung von Oligomeren und Polymeren zum einen durch intermolekulare Reaktion der Diene (Acylic Diene Metathesis, ADMET), zum anderen durch

ROMP der entstandenen zyklischen Olefine auf. Dies tritt insbesondere dann auf, wenn die beiden Reaktionszentren weit voneinander entfernt sind, also bei langkettigen Dienen. Durch Arbeiten in hoher Verdünnung oder langsame Zugabe des Substrats tritt bevorzugt Ringschließung gegenüber Oligomerbildung auf. Auch hohe Temperaturen begünstigen die RCM. Andererseits führen diese Faktoren aber auch zu einer schnelleren Zersetzung des Katalysators, so dass es sich empfiehlt beim Ringschluss zu Makrozyklen mit größeren Katalysatormengen zu arbeiten.

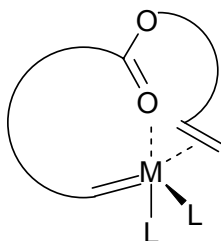


Abb. 44: Koordinierender Chelatkomplex

Untersuchungen von *Fürstner* haben gezeigt, dass die Synthese von Makrozyklen durch RCM unter Berücksichtigung dieser Faktoren möglich ist, vorausgesetzt es existiert eine dirigierende Gruppe im Molekül.⁵⁶ Diese Gruppe kann zum Beispiel ein Ester, Amid, Ether oder Keton sein. Sie koordiniert durch ihre Polarität die Ausbildung eines Chelatkomplexes, wie in **Abb. 44** gezeigt, der die Annäherung der beiden Reaktionszentren erleichtert. Dadurch wird der Ringschluss gegenüber der Oligomerbildung bevorzugt.

Die RCM hat sich inzwischen als eine Standardmethode zum Aufbau von makrozyklischen Verbindungen durchgesetzt. In der Arbeitsgruppe *Fürstner* wurden Lasiodiplodin (**7**) und *rac*-Zearalanol (**5**) unter Einsatz der RCM synthetisiert⁵⁷ (die gebildeten Olefine wurden in späteren Reaktionsschritten durch Hydrierung abgesättigt), daher sollten die für diese Arbeit geplanten Ringgrößen generell kein Problem darstellen.

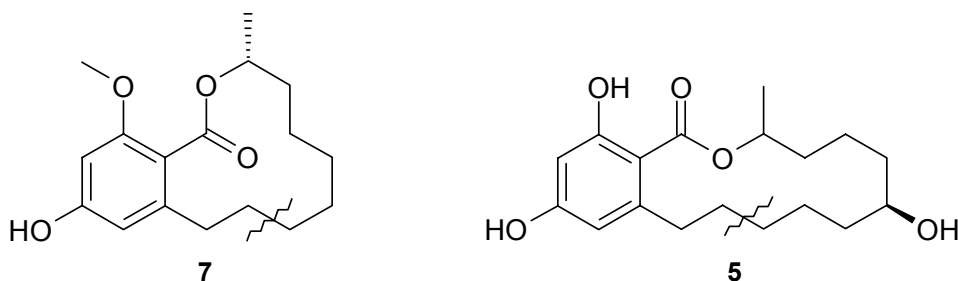
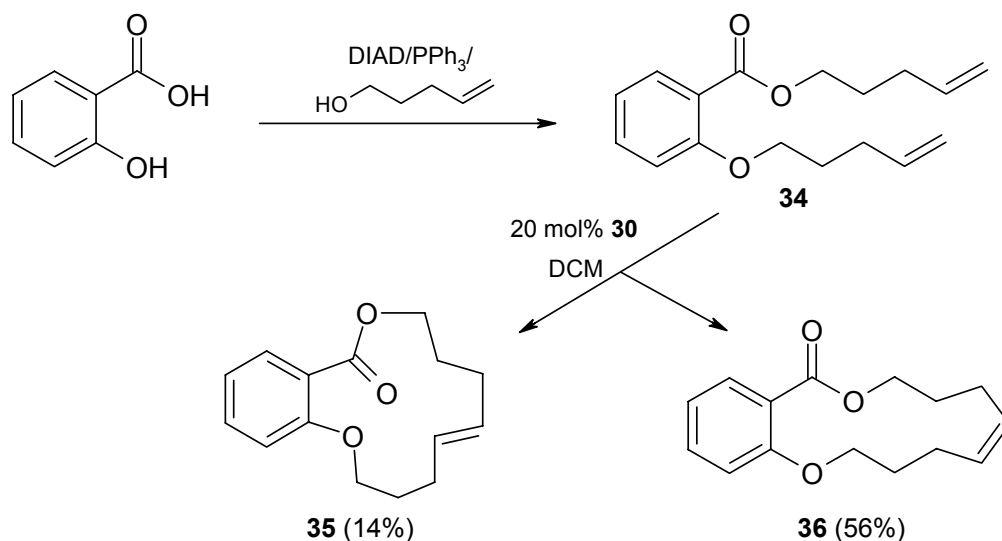


Abb. 45: Retrosynthetische Schnittstellen im Molekül nach Lit.⁵⁷

2.2 SYNTHESE UNGESÄTTIGTER BENZOLACTONE DURCH RCM

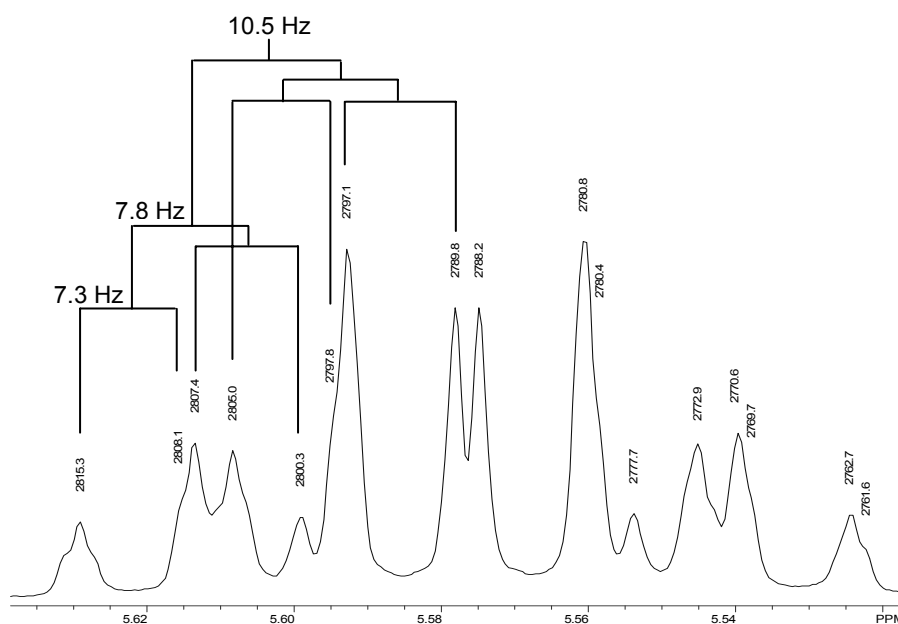
Durch Umsetzung mit 4-Penten-1-ol im Überschuss konnte Salicylsäure unter *Mitsunobu*-Bedingungen in einem Syntheseschritt verestert und verethert werden. Diese Reaktion lieferte in einer Ausbeute von 57% Verbindung **34** als Edukt für eine RCM.

Nach einer Methode von *Fürstner*⁵⁶ wurde **34** mit dem *Grubbs*-Katalysator **30** in wasserfreiem Dichlormethan umgesetzt. Dazu wurde der Hauptanteil des Lösungsmittels unter Inertbegasung vorgelegt und Katalysator und Edukt jeweils in wenig Dichlormethan gelöst. Beide Lösungen wurden anschließend gleichzeitig sehr langsam zum vorgelegten Lösungsmittel getropft. Auf diese Weise erreicht man auch mit weniger Lösungsmittel kurzzeitig eine sehr hohe Verdünnung für das nicht umgesetzte Edukt und kann Polymerbildung vermeiden.

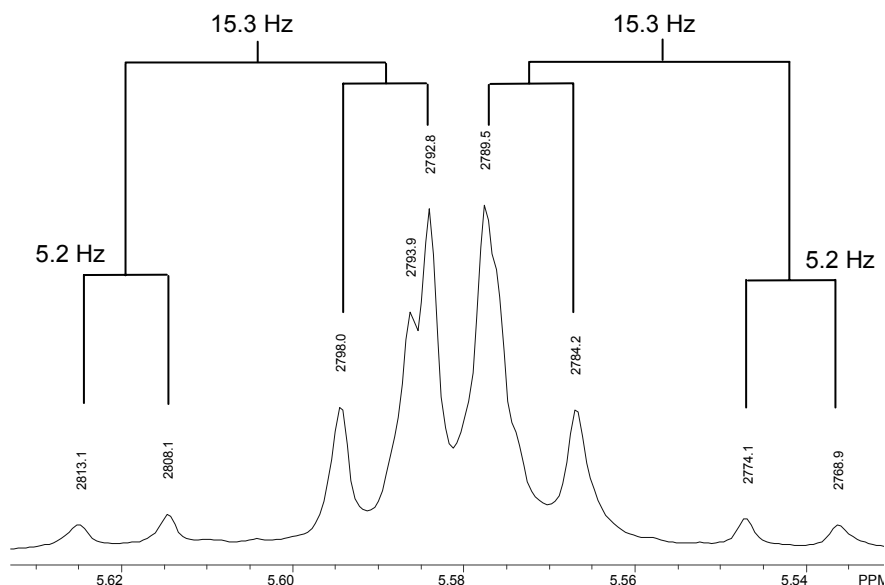
Abb. 46: Synthese **35** und **36**

Bei einer Endkonzentration von 0.7 mM (bezogen auf das Substrat) und 20 mol% Katalysatorzugabe wurde eine Ausbeute von 70 % erzielt, die sich aus 20% *E*-Isomer (**35**) und 80% *Z*-Isomer (**36**) zusammensetzt. Diese ließen sich chromatographisch gut trennen.

Im ^1H -NMR-Spektrum von Verbindung **36** sieht man für die olefinischen Wasserstoffatome 6-H und 7-H zwei überlappende Dubletts vom Dublett vom Dublett (ddd) mit Kopplungskonstanten von 10.5 Hz, 7.8 Hz und 7.3 Hz und einer chemischen Verschiebung von 5.60 ppm und 5.54 ppm. Eine vierte sehr kleine Kopplungskonstante ist im Spektrum nicht mehr aufgelöst.

Abb. 47: 6-H und 7-H (**36**)

Im ^1H -NMR-Spektrum von **35** geben 6-H und 7-H bei $\delta = 5.60$ ppm und $\delta = 5.56$ ppm zwei scheinbare Dubletts vom Dublett mit einem extremen Dacheffekt und den Kopplungskonstanten 15.3 Hz und 5.2 Hz. In **Abb. 48** sieht man im linken Signal einen fünften Peak und auch im rechten Signal deutet eine Schulter im größten Peak auf einen weiteren darunter liegenden hin. Hier handelt es sich um ein ddd-Signal, dessen dritte Kopplungskonstante aber kleiner als 1 Hz ist und im Spektrum nicht mehr aufgelöst wird. Damit konnte die Verbindung mit der größeren Kopplungskonstante als *E*-Isomer **35** und die mit der kleineren Kopplungskonstante als *Z*-Isomer **36** identifiziert werden.

Abb. 48: 6-H und 7-H (**35**)

Auf gleiche Weise wurde Verbindung **37** aus Salicylsäure und 5-Hexen-1-ol erhalten und daraus in 68% Ausbeute das zyklische Olefin **38** synthetisiert.

Hier trat jedoch das Problem auf, dass eine präparative chromatographische Trennung der Diastereomere durch FSC nicht möglich war. Eventuell könnte man aber eine Trennung nach weiterer Derivatisierung erreichen, so dass für nachfolgende Umsetzungen mit dem Gemisch weitergearbeitet wurde. Aus dem ¹H-NMR-Spektrum des Gemisches kann man ein Verhältnis von annähernd 5:4 erkennen (**Abb. 50**). Es lässt sich allerdings keine Aussage treffen, welches Isomer überwiegt.

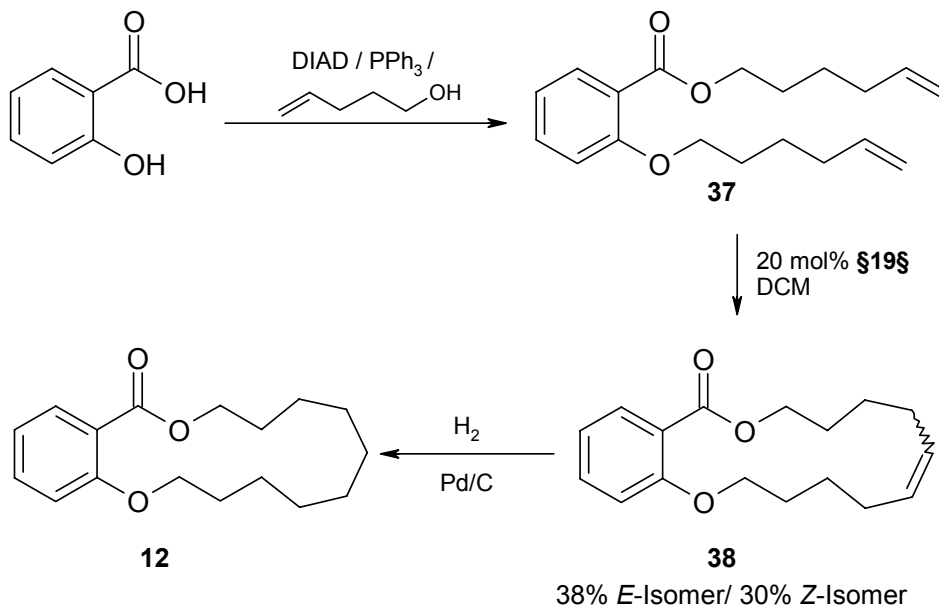
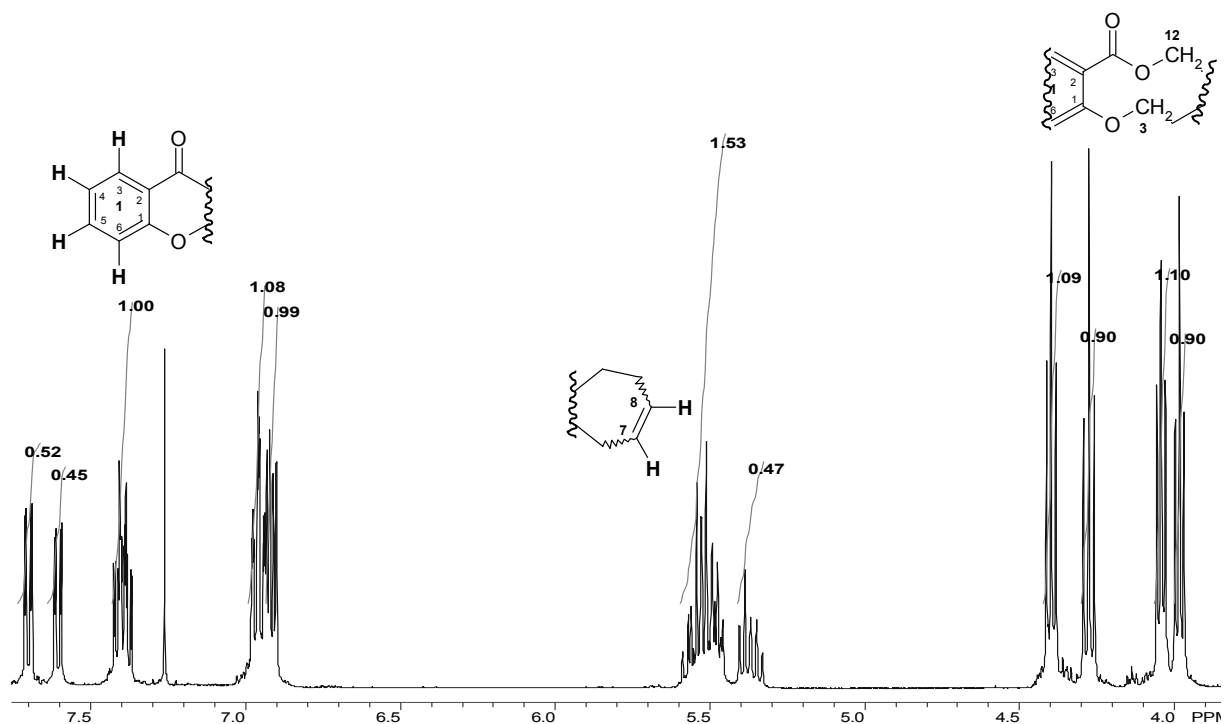


Abb. 49

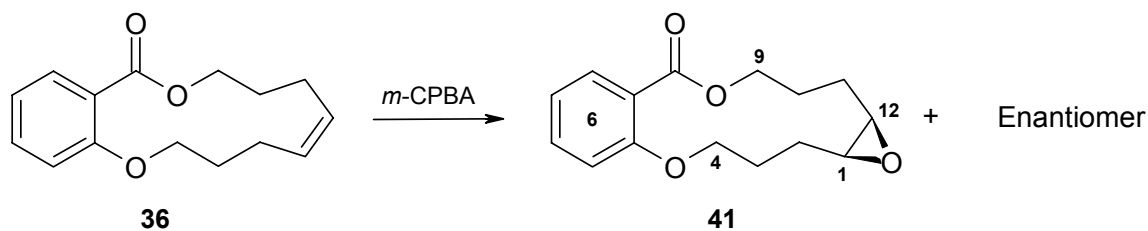
Zur Kontrolle wurde das Gemisch **38** mit Wasserstoff in Gegenwart eines Palladiumkatalysators auf Aktivkohle hydriert. Es entstand eine definierte Verbindung (**12**), deren Daten mit der entsprechenden von Krauß¹³ synthetisierten Verbindung **12** voll übereinstimmen.

Abb. 50: ^1H -NMR-Spektrum von **38**

2.3 EPOXIDIERUNG DER OLEFINE

Epoxide stellen in der organischen Synthese wertvolle Zwischenprodukte dar, da ihre Ringöffnung durch den Einsatz verschiedener Nucleophile eine große Variationsbreite bietet. In erster Linie interessiert in dieser Arbeit die Epoxide selbst, da dieses Strukturelement auch in den bereits vorgestellten Leitsubstanzen Radicol (**1**), Monocillin (**2**) sowie Oximidin I (**15**) vorkommt.

Die Epoxide **40**, **41** und das Diastereomerenmisch **42** wurden durch Oxidation der zyklischen Olefine nach *Prilezhaev* mit *meta*-Chlorperbenzoesäure (*m*-CPBA) hergestellt. Sie stellen stark vereinfachte Oxaanaloge der genannten Naturstoffe dar.

Abb. 51: Synthese von **41**

Mit Hilfe eines HMQC-Spektrums konnten die Signale der Protonen den jeweiligen Kohlenstoffen zugeordnet werden.

Im ^1H -NMR-Spektrum von **41** ist eine deutliche Signalaufspaltung für die Protonen der Methylengruppen an Position 4 und 9 in jeweils zwei Einzelsignale mit der Integration 1 H zu erkennen. Durch die Epoxidierung verliert der Makrozyklus an Flexibilität, so dass äquatorial und axial angeordnete Protonen nicht mehr magnetisch äquivalent sind. Im HMQC-Spektrum der Verbindung ist diese Aufspaltung sehr schön zu sehen (Abb. 52).

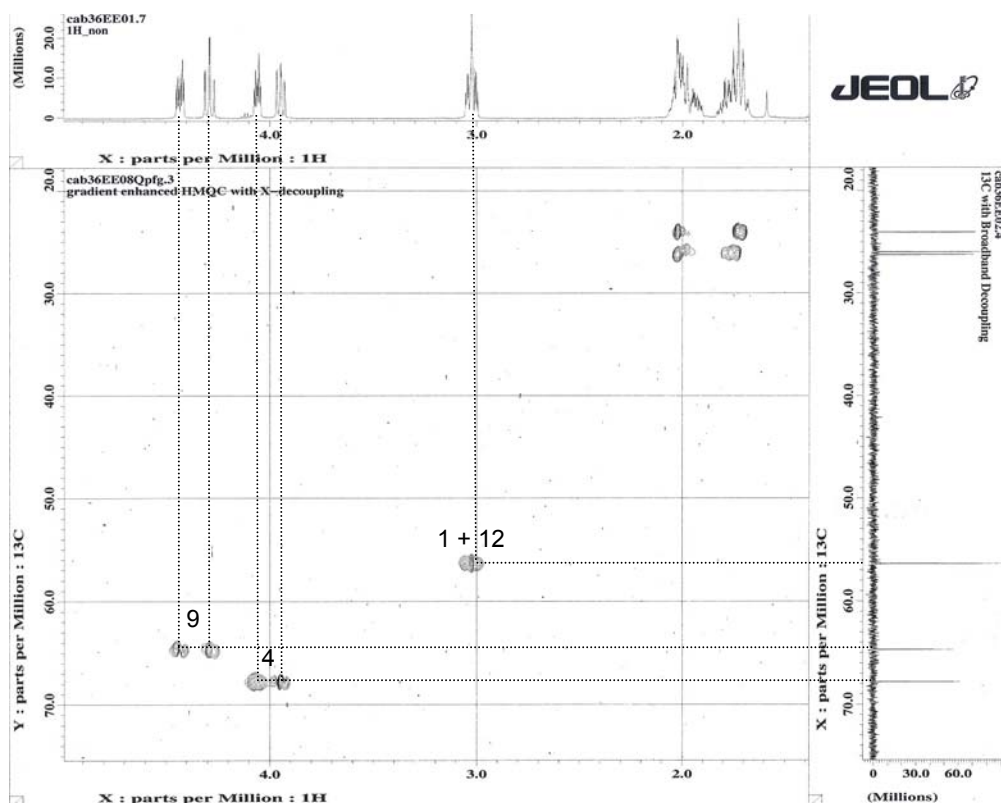


Abb. 52: HMQC-Spektrum von **41**

Die Signale der CH-Gruppen am Epoxid (Positionen 1 und 12) überlagern sich zu einem Multipllett mit einer chemischen Verschiebung von ungefähr 3.03 ppm und einer Integration von 2 H, aus dem keine Kopplungskonstanten ableitbar sind.

Die in **Abb. 53** dargestellte relative Stereochemie der Epoxidgruppe konnte daher nur aufgrund des eingesetzten Edukts und der gewählten Reaktionsbedingungen angenommen werden.

Das *E*-konfigurierte zyklische Olefin **35** wurde unter den gleichen Reaktionsbedingungen zum Epoxid **40** umgesetzt. Bei dieser Verbindung sind die Signale der Methingruppen C-1 und C-12 im ^{13}C -NMR zwar gut aufgelöst, doch überlagern sich auch hier die Signale der zugehörigen Protonen im ^1H -NMR so, dass keine Kopplungskonstanten bestimmbar sind.

In den NMR-Spektren der Epoxide **40** und **41** ist jeweils nur ein einziger Signalsatz zu sehen. Es sind also keine Diastereomere entstanden. Die Addition erfolgt bei dieser Reaktion stereospezifisch *syn*, so dass die Anordnung der Substituenten im Edukt auch in den Epoxiden erhalten bleibt. Der Angriff konnte hier allerdings sowohl von oberhalb als auch von unterhalb der Ringebene erfolgen, so dass Razemate entstanden.

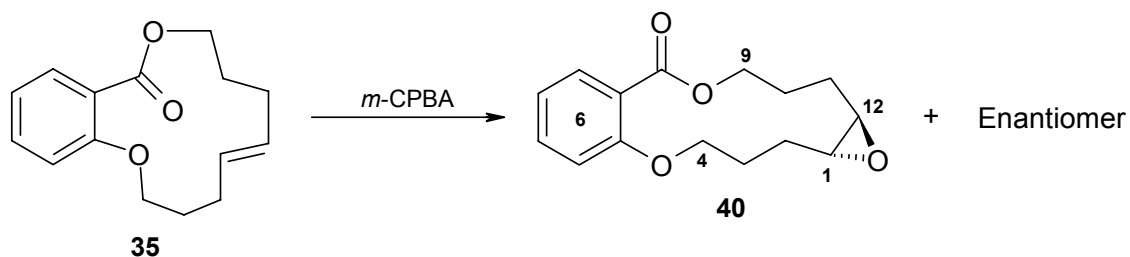


Abb. 53: Synthese von **40**

Bei Umsetzung des *E/Z*-Isomerengemisches **38** mit *m*-CPBA entstand ein racemisches Gemisch diastereomerer Epoxide (**42**), was an den doppelten Signalsätzen in den ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren

erkennbar ist. Dieses Gemisch ließ sich säulenchromatographisch nicht in seine beiden Diastereomerenpaare auftrennen.

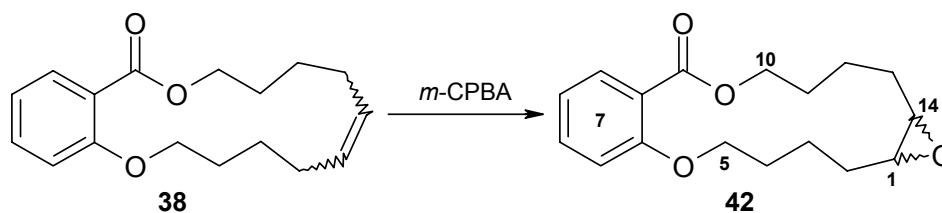


Abb. 54: Epoxidierung von **38**

Die Signale der Methingruppen an den Positionen 1 und 14 erscheinen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **38** getrennt für *E*- und *Z*-Isomer. Das Verhältnis von 5:4, das bereits im Edukt vorlag, lässt sich auch hier wieder finden. Dies lässt die Vermutung zu, dass bei der Epoxidierung keines der beiden Isomere des Olefins kinetisch bevorzugt reagiert hat.

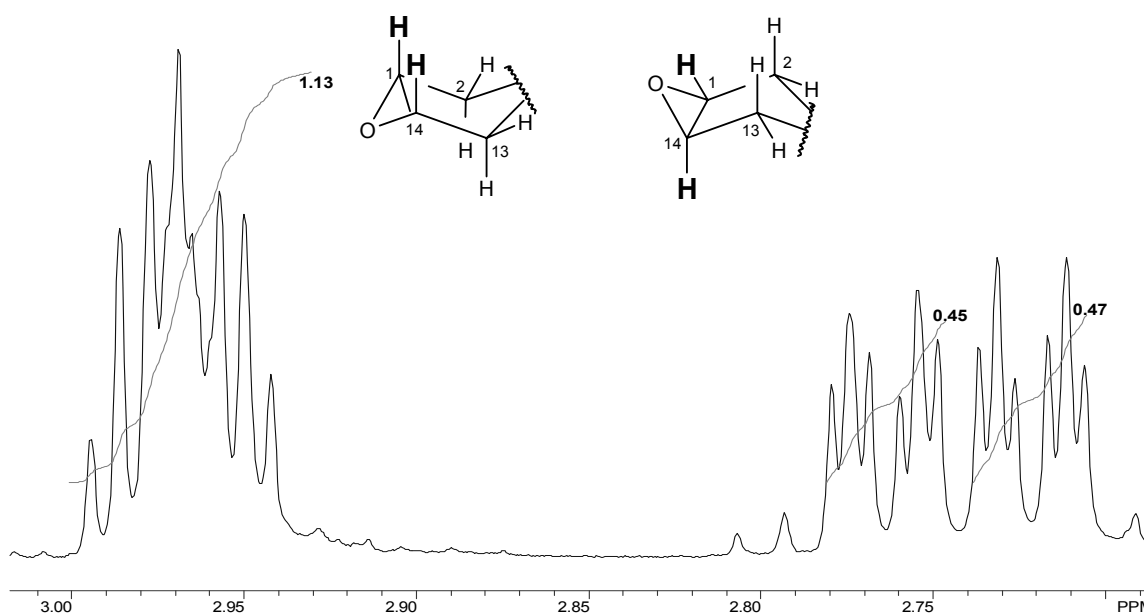


Abb. 55: 1-H und 14-H von **38**

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erscheinen die Signale für 1-H und 14-H jeweils als zwei Dubletts von Triplets mit deutlichem Dacheffekt, wobei sich das Triplett aber aus zwei Dubletts mit annähernd gleichen Kopplungskonstanten zusammensetzt. Aus den 2D-NMR-Daten geht hervor, dass die Signale mit den chemischen Verschiebungen $\delta = 2.98$ ppm und $\delta = 2.95$ ppm zu den Protonen 1-H und 14-H eines Isomers gehören. Für die dazu diastereomere Verbindung liegen die Signale der gleichen Protonen bei $\delta = 2.76$ ppm und $\delta = 2.72$ ppm. Das Proton mit der chemischen Verschiebung von $\delta = 2.98$ ppm zeigt eine axial-axiale Kopplung von $J = 8.5$ Hz mit einem Proton der benachbarten Methylengruppe und jeweils eine *cis*-Kopplung von $J = 4.0$ Hz mit deren zweiten, äquatorialständigen Proton und dem Proton der benachbarten Methingruppe. Die zweifache *cis*-Kopplung von 4.0 Hz findet sich auch im Signal des Protons bei $\delta = 2.95$ ppm wieder und zusätzlich eine Kopplung von 7.4 Hz mit dem axialständigen Proton der benachbarten Methylengruppe. Damit handelt es sich hier um das Produkt, das aus dem *Z*-Olefin hervorgegangen ist mit einem *cis*-ständigen Epoxid. Dies wird bestätigt durch die Signale bei $\delta = 2.76$ ppm und $\delta = 2.72$ ppm. Beide zeigen eine axial-axiale Kopplung von 10.1 Hz und eine axial-äquatoriale Kopplung von 2.7 Hz mit den Protonen der benachbarten Methylengruppe. Die dritte Kopplungskonstante der Signale beträgt ebenfalls nur 2.7 Hz woraus sich eine *trans*-Stellung der Protonen 1-H und 14-H zueinander ableiten lässt. Dazu muss erwähnt werden, dass in kleinen Ringen und gespannten Bicyklen die *trans*-Kopplung kleiner ist als die *cis*-Kopplung. So beträgt beispielsweise

im Cyclopropan die $^3J_{\text{cis}} \approx 8 \text{ Hz}$ und die $^3J_{\text{trans}} \approx 5 \text{ Hz}$.⁵⁸ Im Oxiran findet man vicinale Kopplungen von $J_{\text{cis}} = 4.5 \text{ Hz}$ und $J_{\text{trans}} = 3.1 \text{ Hz}$.⁵⁹ In vorliegenden Fall beträgt das *cis/trans*-Verhältnis im Gemisch der Epoxide **38** ungefähr 5:4.

2.4 DIHYDROXYLIERUNG DER OLEFINE

Zur Einführung eines vicinalen Diols wäre eine durch Säure oder Base vermittelte Hydrolyse der Epoxide möglich gewesen. Um aber die Anzahl der Synthesestufen zu minimieren, sollte direkt vom zyklischen Olefin ausgegangen werden. Kaliumpermanganat und Osmiumtetroxid reagieren durch *syn*-Addition mit Olefinen zu vicinalen Diolen. Dabei bildet sich als Zwischenprodukt ein zyklischer Ester, der nach beendeter Reaktion durch Zugabe von Natriumsulfit zerstört wird.

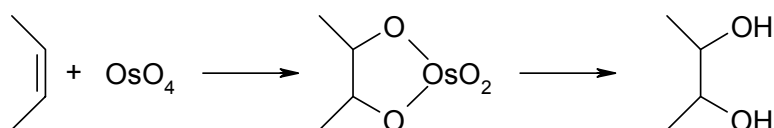
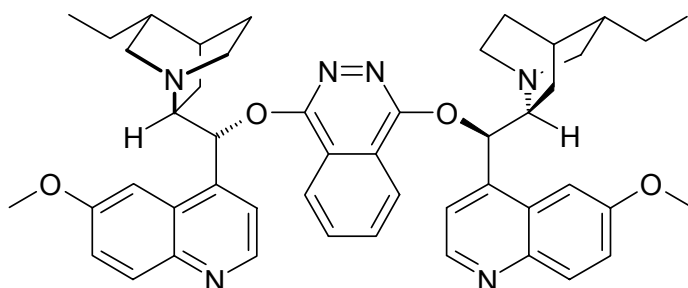


Abb. 56: Dihydroxylierung mit OsO_4

Osmiumtetroxid erreicht im Gegensatz zu Kaliumpermanganat nahezu quantitative Umsetzungen. Nachteile stellen jedoch seine hohe Toxizität und der sehr hohe Preis dar. Osmium(VIII) kann aber durch Zusatz eines weiteren Oxidationsmittels wie zum Beispiel Wasserstoffperoxid, *tert.*-Butylhydroperoxid, *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid oder Kaliumhexacyanoferrat(III) regeneriert werden. In dieser Kombination genügen bereits katalytische Mengen von Osmiumtetroxid um hohe Umsetzungen zu erreichen.

Eine besondere Form der vicinalen Dihydroxylierung von Doppelbindungen mit katalytischen Mengen Osmiumtetroxid stellt die Sharpless-Dihydroxylierung dar. Der hierfür eingesetzte α -AD-Mix[®] (Aldrich) besteht aus einer Mischung von Osmiumtetroxid, Kaliumhexacyanoferrat(III) und dem chiralen Katalysator **40**.



43

Abb. 57: Chiraler Katalysator im α -AD-Mix[®]

Der chirale Katalysator bindet als Ligand *in situ* an OsO_4 . In diesem Komplex kann das OsO_4 asymmetrisch an die Doppelbindung addieren, sofern man sterisch eine Ober- und Unterseite im Molekül unterscheiden kann, so dass eine enantioselektive Dihydroxylierung möglich ist. Zusätzlich beschleunigt der chirale Katalysator die Reaktion, weswegen der α -AD-Mix[®] auch für nicht enantioselektive Reaktionen sinnvoll eingesetzt werden kann.

Durch Umsetzung der ungesättigten Lactone **35** und **36** mit dem α -AD-Mix[®] wurden die Diole **44** und **45** in Ausbeuten von 83% beziehungsweise 79% erhalten. Beide Verbindungen zeigten in den NMR-Spektren einen einfachen Signalsatz, der Drehwinkel methanolischer Lösungen beider Verbindungen betrug jeweils $[\alpha]_D^{20} = \pm 0^\circ$. Man kann daher davon ausgehen, dass in beiden Fällen racemische Gemische entstanden sind. Da die eingesetzten Olefine für einen stereoselektiven Angriff keine hinreichenden Informationen im Molekül bieten, war dies auch nicht anders zu erwarten.

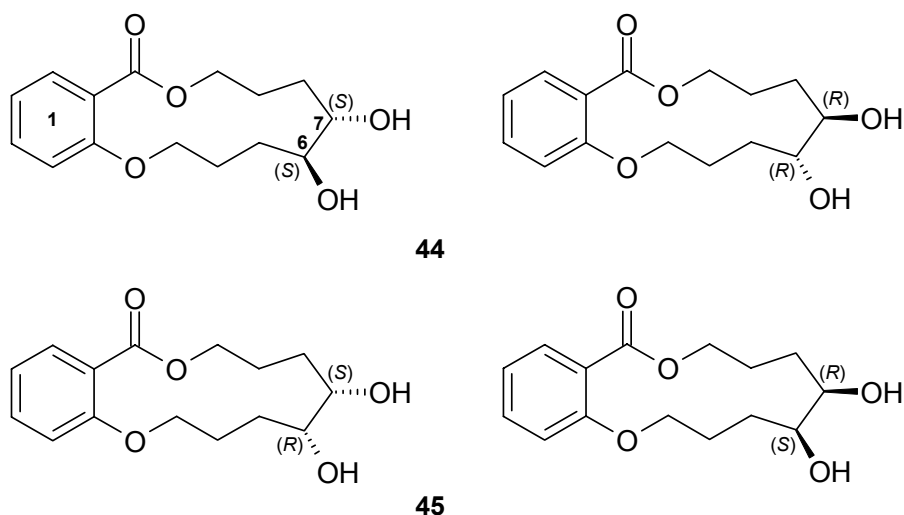


Abb. 58: Produkte nach Sharpless-Dihydroxylierung von **35** und **36**

Aus dem *E*-Isomer **35** gehen nach *syn*-Addition zwei vicinale *trans*-Diole mit (*R,R*)- beziehungsweise (*S,S*)-Konfiguration an den Positionen 6 und 7 hervor (**44**). Diese relative Stereochemie wird durch die Signale der Protonen 6-H und 7-H im ^1H -NMR-Spektrum bestätigt. Die beiden Protonen zeigen jeweils miteinander und mit einem Proton der benachbarten Methylengruppen (5 bzw. 8) zwei axial-axiale Kopplungen sowie jeweils mit dem zweiten Proton der benachbarten Methylengruppen eine äquatorial-axiale Kopplung. Daraus ergeben sich als Signale zwei Dubletts vom Dublett vom Dublett (ddd). Für 7-H sind die Kopplungskonstanten so ähnlich, dass das Signal als Pseudoquartett erscheint. Das Signal für 6-H zeigt für die beiden mittleren Peaks jeweils die Andeutung einer Schulter, unter der sich zwei weitere Peaks verbergen, die in **Abb. 59** durch gestrichelte Linien angedeutet werden. Die Kopplungskonstanten betragen für 6-H zweimal $^3J_{aa} = 6.0$ Hz und einmal $^3J_{ea} = 4.5$ Hz.

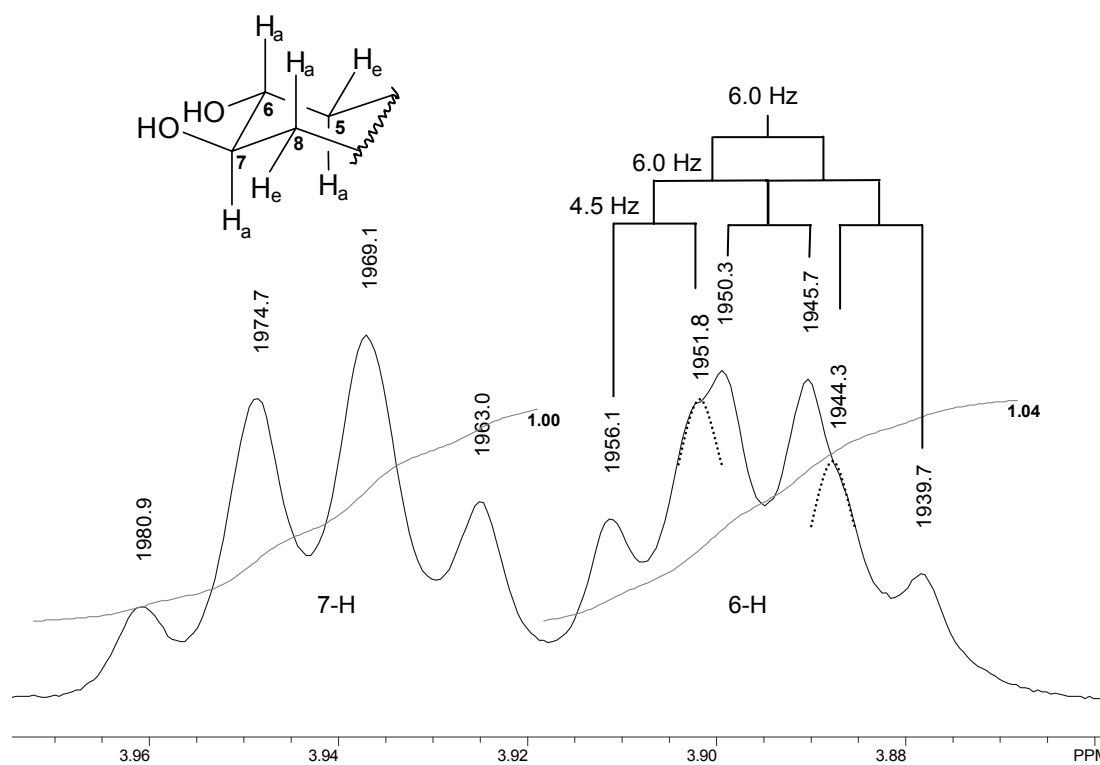


Abb. 59: 7-H und 6-H im ^1H -NMR-Spektrum von **44**

Als Vergleich zu den hier gefundenen Werten kann man die drei vicinalen Kopplungen des Cyclohexans in der Sesselkonformation heranziehen. Sie betragen ${}^3J_{aa} \approx 7 - 12$ Hz, ${}^3J_{ae} \approx 2 - 5$ Hz und ${}^3J_{ee} \approx 2 - 5$ Hz.⁵⁸

Bei der Dihydroxylierung des Z-Isomers **36** entstehen zwei zueinander enantiomere vicinale *cis*-Diole (**45**). Das Signal von 7-H überlagert sich hier mit dem Signal von 3-H_b zu einem Multiplett, so dass sich hier keine eindeutigen Kopplungskonstanten bestimmen lassen. Das Signal mit einer chemischen Verschiebung von $\delta = 3.88$ ppm gehört zu 6-H. Zur Verdeutlichung des Aufspaltungsmusters sind in **Abb. 60** die sich überlagernden Signalpeaks durch gestrichelte Linien angedeutet. Man erkennt wie schon bei der diastereomeren Verbindung **44** ein ddd-Signal mit den drei Kopplungskonstanten ${}^3J_{aa} = 7.0$ Hz, ${}^3J_{ae} = 5.6$ Hz und ${}^3J_{ae} = 4.0$ Hz. Durch die Nähe der beiden OH-Gruppen wird der Diederwinkel zwischen 6-H_a und 5-H_a kleiner und damit auch die axial-axiale Kopplungskonstante. Aus dem gleichen Grund ist vermutlich die axial-äquatoriale Kopplung zwischen 6-H_a und 5-H_e deutlich kleiner als die zwischen 6-H_a und 7-H_e.

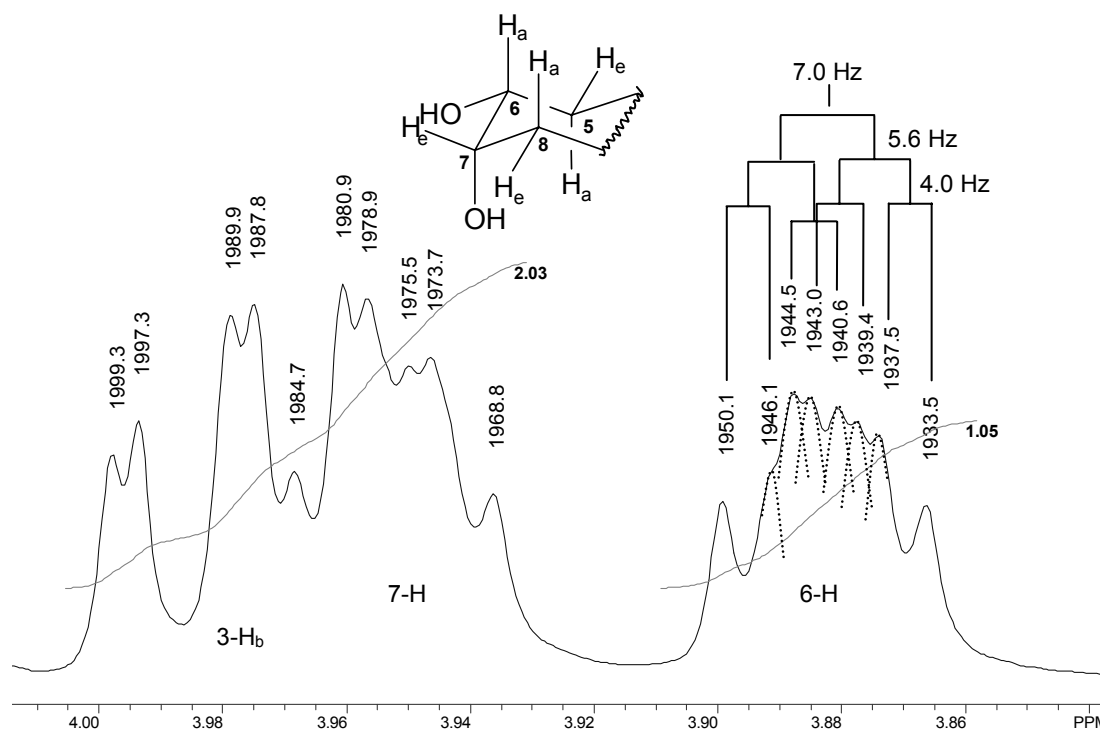


Abb. 60: 7-H und 6-H im ${}^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **45**

Weiteren Aufschluss konnte hier auch ein NOE-Experiment geben. Bei Einstrahlung der Resonanzfrequenz von 6-H bei $\delta = 3.88$ ppm stieg die relative Intensität des Signals bei $\delta = 3.95$ ppm. In diesem Multiplett überlagern sich die Signale von 2-H_b und 7-H. Da aber die Entfernung von 6-H zu 2-H_b für eine Fernkopplung zu groß ist, muss es sich um die Kopplung zwischen 6-H und 7-H handeln. Der NOE-Effekt ist mit 1.2% eher schwach ausgeprägt, könnte aber bei *trans*-ständigen Protonen überhaupt nicht auftreten.

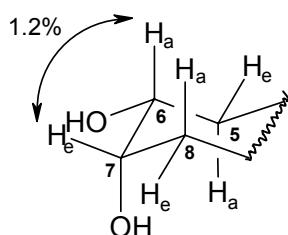


Abb. 61: NOE-Effekt mit Prozentangabe von **45**

Bei der Umsetzung des *E/Z*-Gemisches **37** entstand erwartungsgemäß erneut ein Diastereomergemisch (**46**) in 98% Ausbeute, das sich weder durch FSC noch durch Umkristallisation in die Diastereomere trennen ließ.

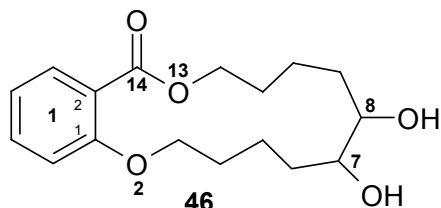


Abb. 62: Produkt nach Sharpless-Dihydroxylierung von **37**

Die Bestimmung des Drehwinkels ergab einen Wert von $[\alpha]_D^{20} = +2.2^\circ$, sagt aber nichts über die Zusammensetzung des Gemisches aus der Enantiomerenüberschuss kann sowohl in einem als auch in beiden der an dem Gemisch beteiligten Enantiomerenpaare ungleich null sein. Theoretisch können sich die Drehwinkel für die einzelnen Paare auch kompensieren.

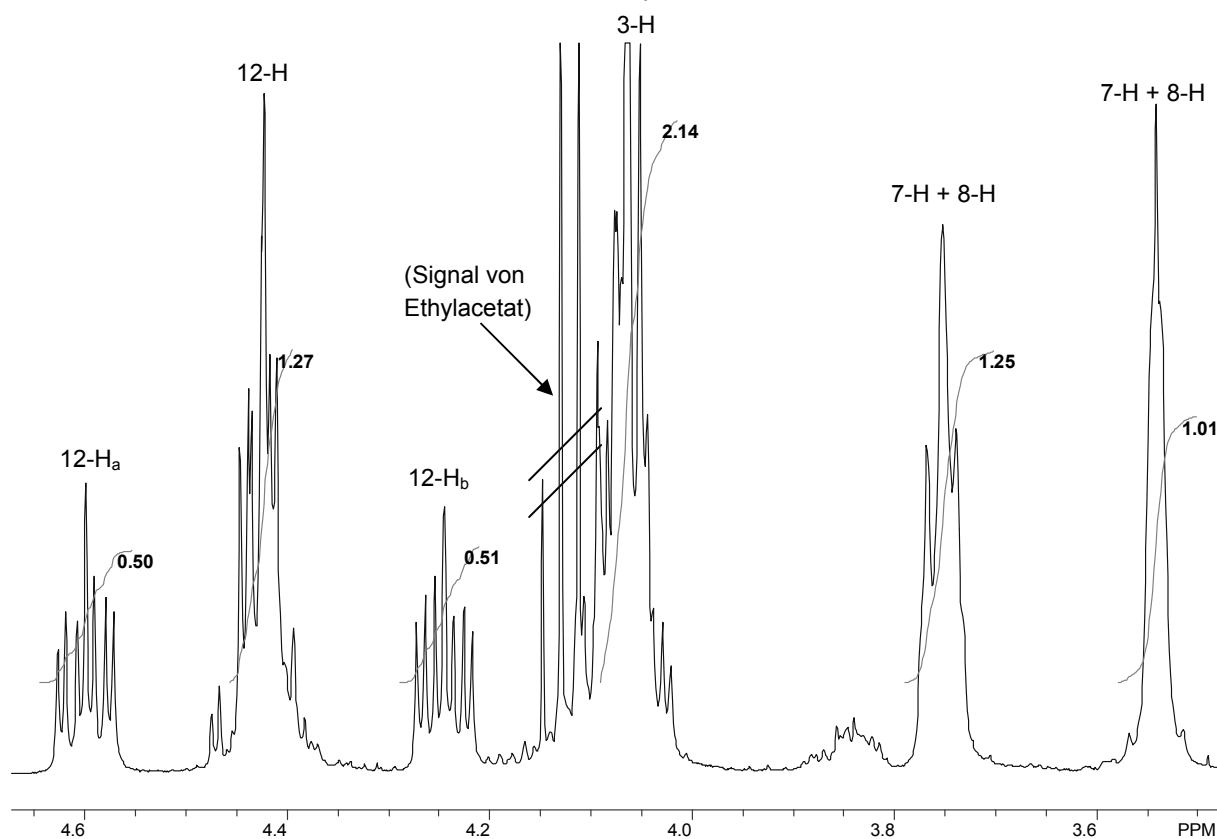


Abb. 63: ^1H -NMR-Spektrum von **46**

Aus dem ^1H -NMR-Spektrum geht hervor, dass sich das Verhältnis der Diastereomere zueinander nicht verändert hat und weiterhin 5:4 beträgt. Aus den Multipletts der Signale für 7-H und 8-H lässt sich jedoch nicht ableiten, welche Verbindung den größeren Anteil im Gemisch ausmacht. Es ist unwahrscheinlich, dass eine der Verbindungen bevorzugt umgesetzt wurde, da auch hier das Edukt keine hinreichenden Informationen für einen stereoselektiven Angriff am Olefin geboten hat. Das *cis/trans*-Verhältnis wird daher vermutlich wie bereits zuvor beim Epoxid **38** 5:4 betragen. Die entstandenen Isomere scheinen sich in der Flexibilität der Ringe zu unterscheiden, da nur die Verbindung mit dem kleineren Anteil am Gemisch zwei unterschiedliche Signale für 12-H_a und 12-H_b zeigt. Diese Aufspaltung spricht dafür, dass sich hier äquatoriales und axiales Proton magnetisch stärker unterscheiden. Für die Verbindung mit dem größeren Anteil fallen diese Signale durch ihre gleiche chemische Verschiebung fast als ein Signal zusammen.

Um das Diastereomergemisch **46** weiter auftrennen zu können, wurde eine Umsetzung der Verbindungen mit Triphosgen zu zyklischen Kohlensäureestern versucht. Mit diesen rigideren Derivaten sollte es, wie von *Bracher* und *Litz*⁶⁰ an einem anderen Beispiel gezeigt, eventuell möglich sein, die Diastereomere säulenchromatographisch oder durch Umkristallisation zu trennen. 1 Mol Triphosgen (Bis-trichlormethylcarbonat) liefert durch Angriff eines Hilfsnucleophils (hier: Triethylamin) formal 3 Mol Phosgen *in situ*.⁶¹ Dabei ist Triphosgen als Feststoff in der Handhabung einfacher und ungefährlicher als das hochgiftige Gas Phosgen und führt zu höheren Ausbeuten. Bei der Zyklisierung mit Triphosgen bleibt die Stereochemie der zu veresternden Gruppen im Molekül erhalten, so dass nach Umsetzung und Trennung der Diastereomere durch vorsichtige Hydrolyse des Kohlensäureesters wieder die Dihydroxyverbindungen erhalten werden sollten.

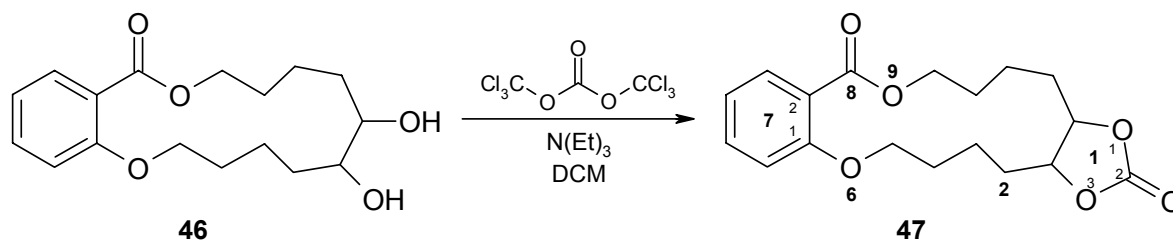


Abb. 64: Synthese von **47**

Bei der Umsetzung von **46** mit Triphosgen wurde in 82% Ausbeute ein weißer kristalliner Feststoff mit einer molaren Masse von 334 g/mol erhalten.

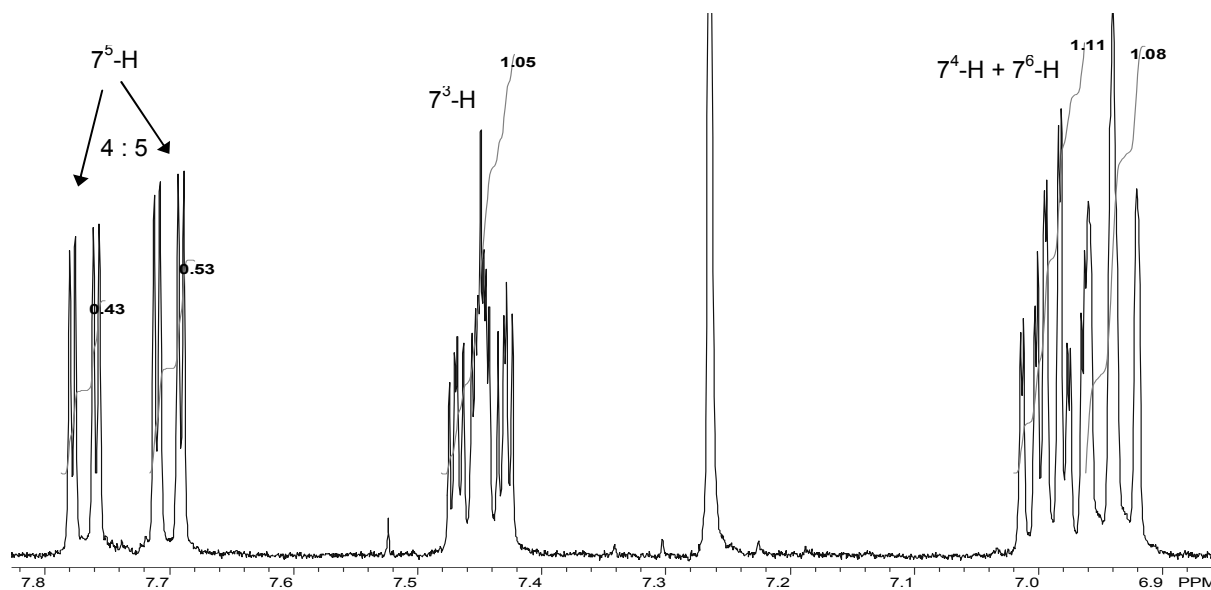


Abb. 65: Signale des Aromaten von **47** im ¹H-NMR-Spektrum

Sowohl im ¹H- als auch im ¹³C-NMR-Spektrum zeigt sich wieder ein doppelter Satz von Signalen. Aus den Signalen geht erneut das Mengenverhältnis der Diastereomere von ungefähr 5:4 hervor, das bereits im Edukt vorlag. Eine genauere Zuordnung einzelner Signale zu jeweils einer definierten Verbindung ist aufgrund ihrer Überlagerung auch im 2D-NMR nicht möglich. Eine kinetische Resolution zugunsten eines der beiden Isomere kann aufgrund dieser Ergebnisse ausgeschlossen werden.

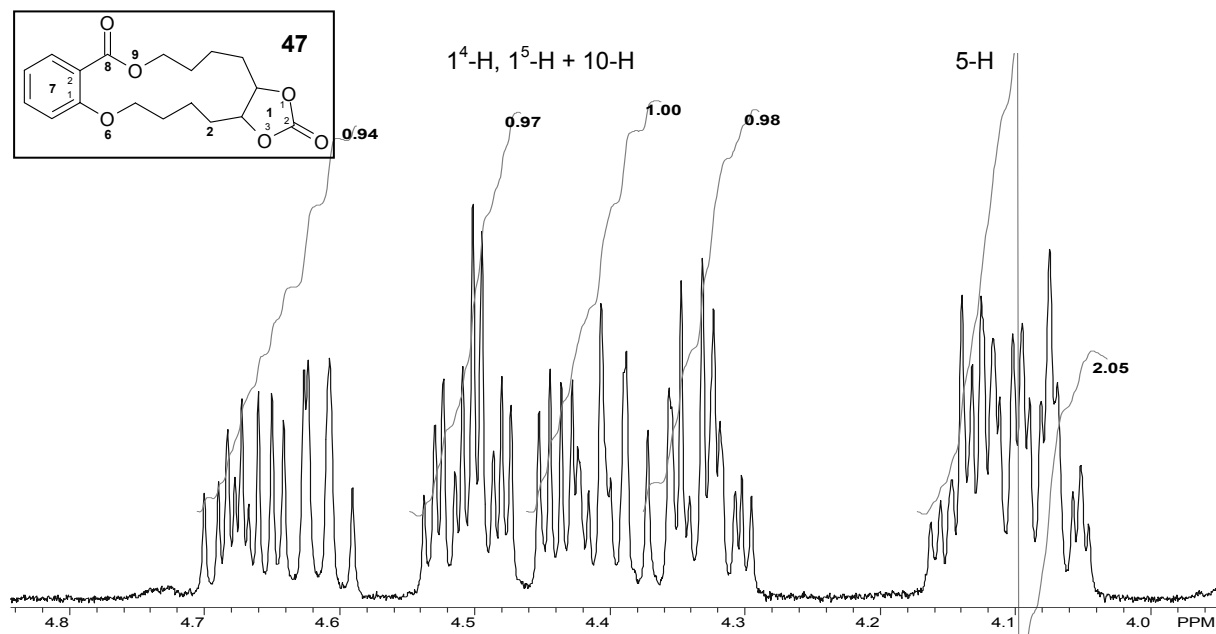


Abb. 66: 1^4-H , 1^5-H und 10-H aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **47**

Da auch nach dieser Umsetzung keine Trennung der Isomeren möglich war, wurde für die biologische Testung das Diastereomergemisch **46** eingesetzt.

3 OXAANALOGA VON SALICYLATNATURSTOFFEN

Die 1997 von *Boyd* aus Schwämmen der Gattung *Haliclona* isolierten Salicylhalamide A (**13**) und B (**14**)³⁰ zeigten im 60 Human-Zelllinien-Tumorassay des NCI ein völlig neues Aktivitätsprofil und erwiesen sich als hochwirksam zytotoxisch. Die zytotoxische Wirkung erfolgt durch Hemmung der vakuolären ATPase, ein völlig neuer Mechanismus und viel versprechender Ansatz in der Tumorthherapie.

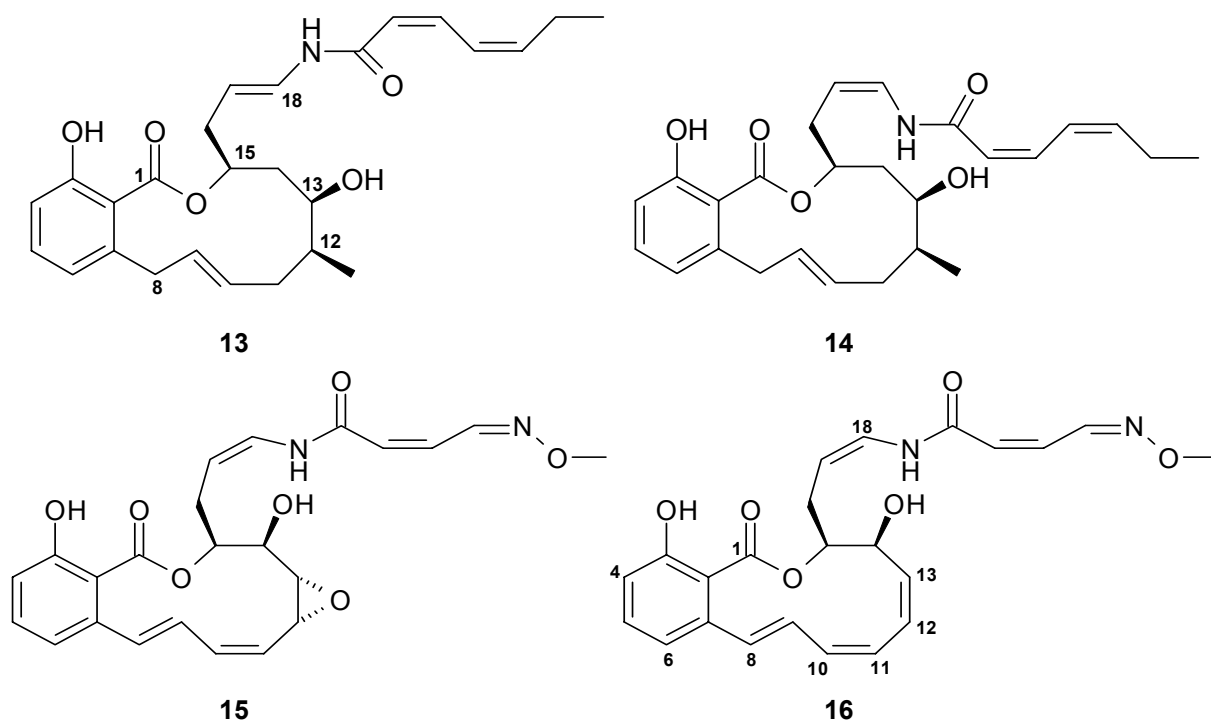


Abb. 67: Salicylhalamid A (**13**) und B (**14**); Oximidin I (**15**) und II (**16**)

Charakteristische Strukturmerkmale sind die von der Salicylsäure abgeleitete Makrolidstruktur und die mehrfach ungesättigte Enamidseitenkette. Strukturverwandte Verbindungen mit gleichem Aktivitätsprofil sind neben den Lobatamiden und weiteren Vertretern dieser Verbindungsklasse die später isolierten Oximidine I (**15**) und II (**16**).³³

Die ersten Totalsynthesen von **13** und **14** wurden von der Arbeitsgruppe um *De Brabander* publiziert und optimiert.³⁴ Im Rahmen dieser Totalsynthese konnte auch die von *Boyd* zunächst angenommene *R*-Konfiguration am C-15 durch den *Mosher*-Ester der Verbindung als tatsächlich *S*-konfiguriert aufgeklärt werden. Der makrozyklische Kern des Moleküls wurde aus einem Salicylsäurederivat **A** und einem sekundären Alkohol **B**, der bereits die entsprechenden Stereozentren und durch Schutzgruppen maskierten funktionellen Gruppen trug, durch eine Veresterung nach *Mitsunobu* aufgebaut. Es folgte eine Ringschlussmetathese, die mit hoher Selektivität das gewünschte *E*-Isomer **D** lieferte.

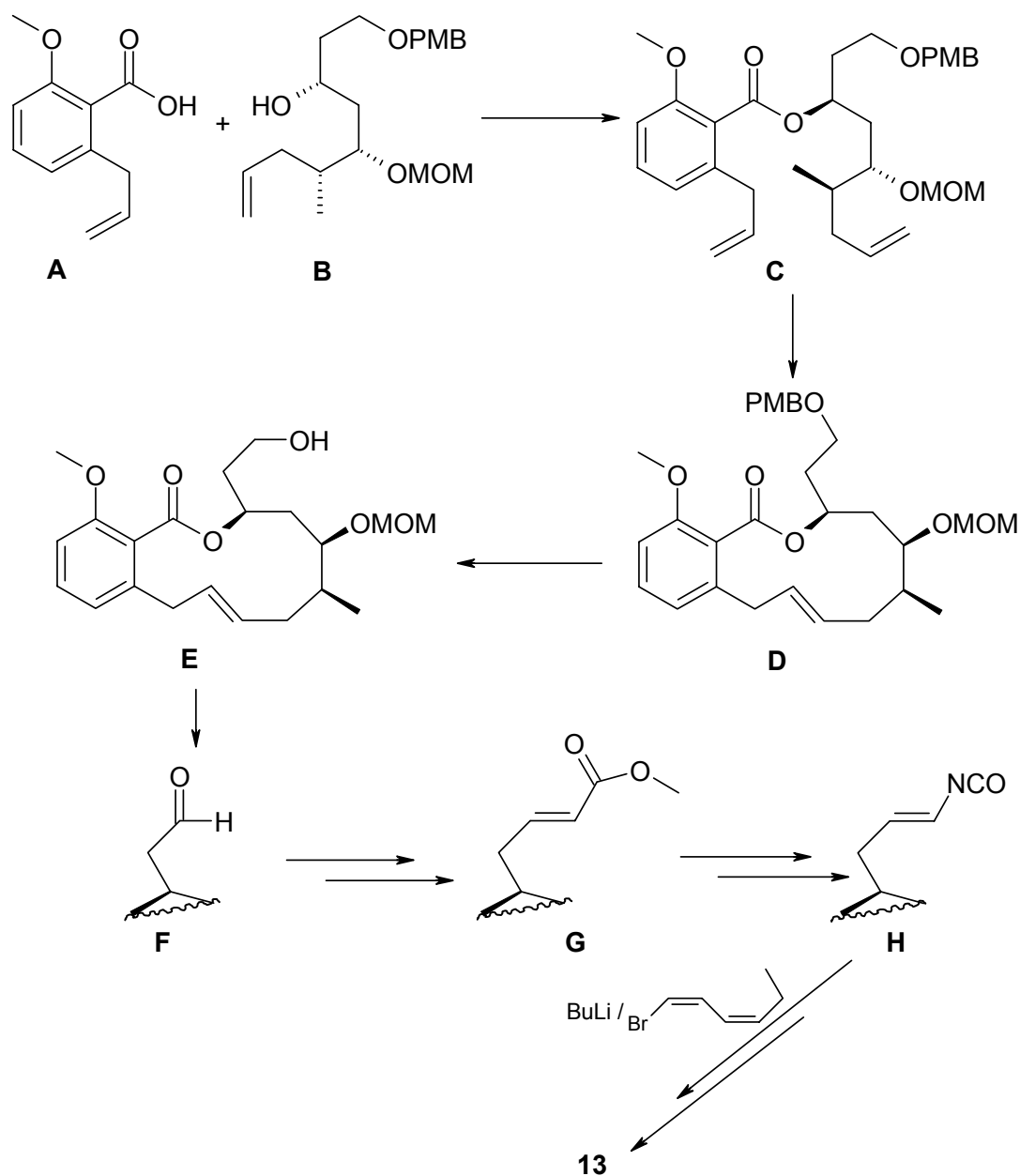


Abb. 68: Salicylihalamid A - Synthese nach *De Brabander*³⁴

Als „Anker“ für den weiteren Aufbau der Enamidseitenkette diente nach Entfernen der Schutzgruppe eine Hydroxyethylfunktion (**E**). Der primäre Alkohol wurde zunächst mit dem *Dess-Martin*-Periodinan zum Aldehyd **F** oxidiert und mit Allyldiethylphosphonoacetat nach *Horner-Wadsworth-Emmons* zum Allylester **G** umgesetzt. Nach Pd-katalysierter Spaltung des Esters wurde die Carbonsäure über ein Azid als Zwischenstufe zum Isocyanat **H** umgesetzt. Die Reaktion zum Enamid erfolgte daraus mit einem *in situ* aus einem Vinylbromid hergestelltem lithiierten Dien. Nach Entfernen der Schutzgruppen erhielt man **13**.

In den folgenden Jahren wurden von verschiedenen Arbeitsgruppen weitere Totalsynthesen von **13** publiziert.⁶² Fast alle wählten die Doppelbindung in Allylposition zum Aromaten, um hier den Ring durch eine RCM-Reaktion zu schließen. Die entsprechende Alkylkette wurde zuvor nach stereoselektivem Aufbau über eine sekundäre Alkoholfunktion mit einem Benzoessäurederivat verestert. In allen Fällen wurde die labile Enamidseitenkette zum Schluss aufgebaut. Inzwischen beziehen sich viele Autoren auf bereits bekannte Synthesen dieser Seitenkette und arbeiten vor allem an formalen Totalsynthesen, die den makrozyklischen Kern und einen Ansatzpunkt für die Synthese einer Seitenkette liefern.

In Analogie zu den formalen Totalsynthesen sollte diese Arbeit in einer kurzen, effektiven Synthese ein Oxaanalogon des makrozyklischen Kerns liefern, das ebenfalls den Aufbau einer Enamidseitenkette ermöglicht. Die Zielstruktur sollte wie bei der Synthese von *De Brabander* an der entsprechenden Position eine Hydroxyethylfunktion tragen.

Die in **Abb. 67** angegebene Bezifferung der Salicylihalamide (beziehungsweise Oximidine) ist der Literatur entnommen und stimmt nicht mit der für die Verbindungen dieser Arbeit gewählten Nomenklatur für Cyclophane überein. Soweit nicht anders angegeben, handelt es sich im weiteren Verlauf bei der Angabe von Lokanten um die Bezifferung nach der Cyclophanomenklatur, wie sie in **Abb. 69** für die Zielverbindung **48** angegeben ist.

3.1 RETROSYNTHESE

Bei der Syntheseplanung sollte zur Vereinfachung auf die Doppelbindung zwischen den Positionen 3 und 4 (wie im Salicylihalamid A und B) oder 4 und 5 (wie im Oximidin I und II) verzichtet werden. Ähnlich simplifizierte Derivate des Salicylihalamids wurden bereits von *Smith*⁶³ in Form eines an den Positionen 6 und 7 unsubstituierten Salicylihalamid-A-Analogons und dessen 3,4-Dehydroderivates synthetisiert. Diese zeigten in ihrer zytotoxischen Wirkung zwar eine deutliche Abschwächung gegenüber der Originalverbindung (Faktor 5 – 10), doch auch ihre GI₅₀-Werte liegen immer noch in sehr interessanten Konzentrationsbereichen (< 1 µM). Die Zielverbindung **48** enthält eine Doppelbindung zwischen Position 6 und 7 wie das Oximidin II und ermöglicht damit die Einführung eines Epoxids an gleicher Position in Analogie zum Oximidin I. Eine Öffnung dieses Epoxids mit geeigneten Methyl-Metall-Verbindungen sollte die Möglichkeit eröffnen, die Methylgruppe und den sekundären Alkohol wie im Salicylihalamid A und B einzuführen.

Retrosynthetisch betrachtet bot sich die Doppelbindung zwischen den Positionen 6 und 7 im Molekül **48** als Schnittstelle an und die Zyklisierung sollte an dieser Stelle über eine Ringschlussmetathese erfolgen. Bei der Herstellung des Edukts für die RCM (**III**), ausgehend von 2,6-Dihydroxybenzoessäure, durch sukzessive Veresterung mit dem Baustein **I** und Veretherung mit 4-Penten-1-ol, war an entscheidenden Stellen auch die Einführung von geeigneten Schutzgruppen zu berücksichtigen. Da die Abspaltung einer Benzylschutzgruppe durch Hydrierung auch die Reduktion der Doppelbindung(en) im Molekül zur Folge hätte, kam diese hier nicht in Frage. Auch eine Abspaltung durch Natrium in flüssigem Ammoniak würde aufgrund des Lactons Probleme bereiten. Die Wahl fiel daher auf die *tert.*-Butyldimethylsilylschutzgruppe (TBDMS-Schutzgruppe), die für alle geplanten

Reaktionsschritte der Synthese stabil genug sein sollte und die eine Einführung und Abspaltung unter milden Bedingungen ermöglicht.⁶⁴

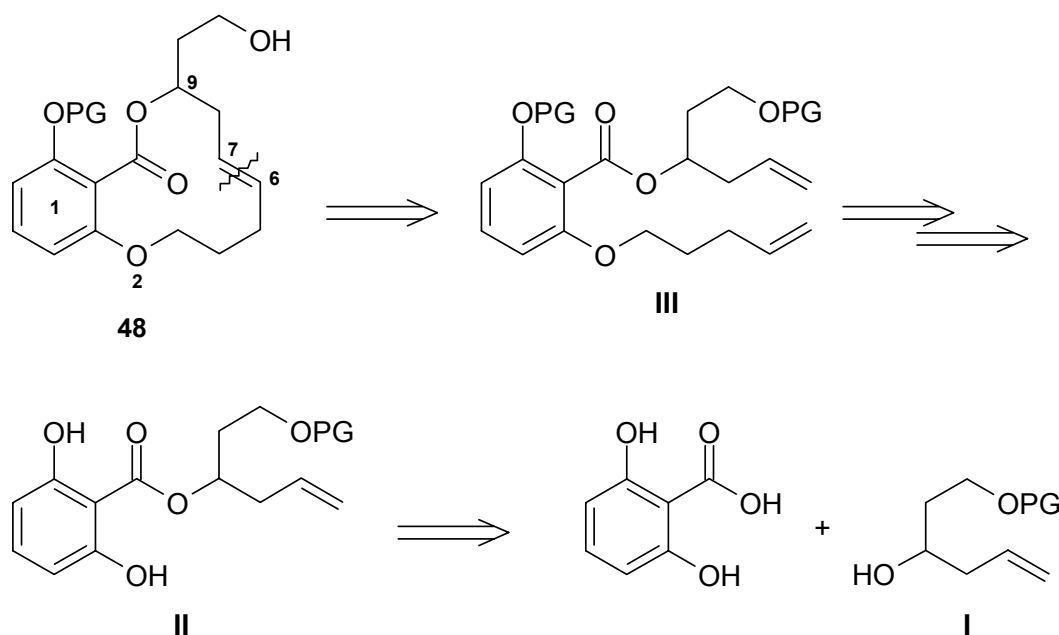


Abb. 69: Retrosyntheseplanung von 48

3.2 SYNTHESE VON 1-*tert.*-BUTYLDIMETHYLSILYLOXYHEX-5-EN-3-OL (BAUSTEIN I)

Zunächst galt es den Baustein I zu synthetisieren, ein geschütztes Hex-5-en-1,3-diol. Der primäre Alkohol dieser Verbindung musste durch eine Schutzgruppe maskiert werden, da sonst bei der anschließenden Veresterung mit 2,6-Dihydroxybenzoesäure der primäre Alkohol schneller als der sekundäre reagieren würde.

Baustein I sollte aus zwei C-3-Körpern synthetisiert werden. Bei der Knüpfung der C-C-Bindung würde eine *Grignard*-Reaktion gleichzeitig auch den sekundären Alkohol liefern. Der dafür benötigten Aldehyd 49 sollte durch Oxidation des Monosilylethers 50 analog zur Literatur⁶⁵ hergestellt und mit Allylmagnesiumbromid umgesetzt werden.

Eine sehr effektive Methode zur Monosilylierung von symmetrischen 1,n-Diolen wird von *McDougal et al.* beschrieben.⁶⁶ Unter Verwendung eines Äquivalents Natriumhydrid wird in wasserfreiem THF aus dem Diol zunächst das Mononatriumsalz hergestellt. Dieses fällt als voluminöser Niederschlag aus und nur ein geringer Anteil bleibt in der gesättigten Lösung. Bei Zugabe von TBDMS-Chlorid reagiert dieses mit dem Alkoxidsalz. Dabei geht weiteres Mononatriumsalz in Lösung und reagiert ebenfalls. Die hierbei mögliche Konkurrenzreaktion wäre ein Protonentransfer vom bereits gebildeten monosilyliertem Diol zum in Lösung gehenden Alkoxidsalz. Dieser vollzieht sich jedoch langsamer als der Angriff des TBDMS-Chlorids, so dass in hohen Ausbeuten der monosilylierte Alkohol entsteht. Auf diese Weise konnte, wie auch bereits in der Literatur beschrieben,⁶⁵ 1,3-Propanediol erfolgreich und nahezu quantitativ (94% Ausbeute) zu 3-(*tert.*-Butyldimethylsilyloxy)propan-1-ol (50) umgesetzt werden.

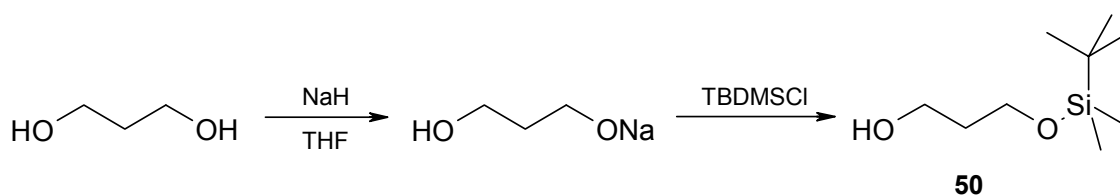


Abb. 70: Synthese von 50

Für die Oxidation eines primären Alkohols zum Aldehyd gibt es verschiedene Möglichkeiten. Das generelle Problem dabei ist, dass der gebildete Aldehyd in der Regel leichter oxidiert wird als der eingesetzte Alkohol und daher schnell eine Überoxidation bis zur Carbonsäure erfolgt. Für eine selektive Oxidation zum Aldehyd werden aggressive und hochgiftige Chrom(VI)-verbindungen wie Dipyridiniumchromoxid, Pyridiniumdichromat und Pyridiniumchlorochromat⁶⁷ eingesetzt, neuere Reagenzien sind das Dess-Martin-Periodinan⁶⁸ und Tetrapropylammoniumperruthenat⁶⁹. Diese Reagenzien werden in äquimolaren Mengen oder leichtem Überschuss zur milden Oxidation von Alkoholen eingesetzt. Umweltschonender ist eine Methode, die den Einsatz von Sauerstoff, Wasserstoffperoxid oder Natriumhypochlorit als primären Oxidationsmitteln ermöglicht und nur den katalytischen Zusatz eines weiteren Reagenzes erfordert. Als sehr viel versprechend haben sich hier die stabilen organischen Nitroxylradikale gezeigt, eine Methode, die auch in Literatur⁶⁵ verwendet wurde.

Die nachfolgenden Beschreibungen beziehen sich stellvertretend auf das in dieser Arbeit eingesetzte 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl Radikal (TEMPO). TEMPO ist ein Red-Ox-Amphoter und kann sowohl zum entsprechenden Hydroxylamin reduziert als auch zum Oxoammoniumsalz oxidiert werden.

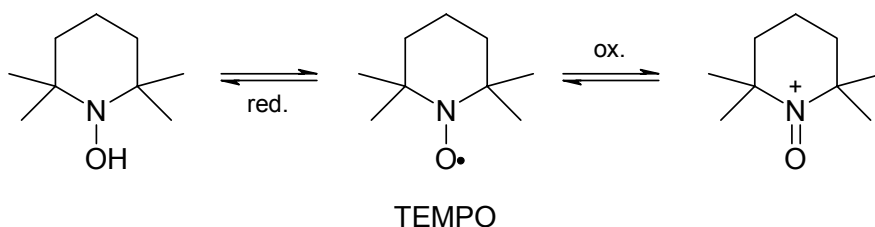


Abb. 71: TEMPO als Red-Ox-Amphoter

TEMPO selbst kann bereits als Oxidationsmittel eingesetzt werden, dann werden allerdings stöchiometrische Mengen benötigt.

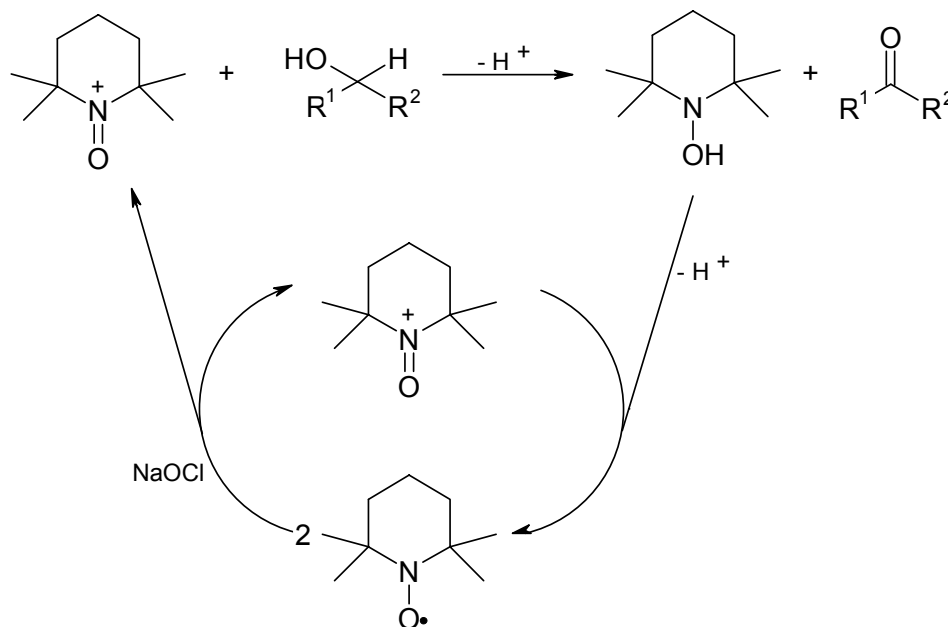


Abb. 72: Katalysezyklus von TEMPO unter Disproportionierung im basischen Milieu

Durch den Einsatz eines primären Oxidationsmittels wie zum Beispiel Natriumhypochlorit wird TEMPO *in situ* zum Oxoammoniumsalz oxidiert, dessen oxidative Kraft noch stärker ist. Daher wird es im Reaktionsmechanismus als Reaktand mit dem Alkohol vermutet. Das bei dieser Reaktion entstehende Hydroxylamin synproportioniert unter Baseneinfluss mit einem weiteren Oxoammoniumion zu zwei Nitroxylradikalen, die dann erneut durch Natriumhypochlorit oxidiert werden.

In organischen Lösungsmitteln ist die Oxidationskraft des Oxoammoniumions nicht stark genug, um den gebildeten Aldehyd bis zur Carbonsäure zu oxidieren, in wässrigen Lösungen dagegen schon. Eine Methode zur Oxidation eines primären Alkohols zum Aldehyd, die dennoch den Einsatz von wässrigen Lösungen wie Wasserstoffperoxid oder Natriumhypochlorit zusammen mit TEMPO ermöglicht, wurde von *Anelli* publiziert.⁷⁰ Der Alkohol wird zusammen mit katalytischen Mengen TEMPO zunächst in Dichlormethan gelöst. Als primäres Oxidationsmittel wird eine mit Natriumhydrogencarbonat auf $\text{pH} \approx 9$ eingestellte, wässrige Lösung von Natriumhypochlorit zugesetzt. In diesem Zwei-Phasen-System wurde Überoxidation bis zur Carbonsäure nur für sehr hydrophile Edukte beobachtet. Durch Zugabe von Kaliumbromid als Co-Katalysator wird die Reaktion beschleunigt und läuft bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ innerhalb weniger Minuten ab. Des Weiteren hat sich der Einsatz eines Phasentransferkatalysators wie Tetrabutylammoniumchlorid als sehr förderlich erwiesen.⁷¹ Da primäre Alkohole schneller reagieren als sekundäre, kann die Reaktion auch zur selektiven Oxidation von primären neben sekundären Alkoholen eingesetzt werden.

Auf diese Weise wurde der Aldehyd **49** in 89% Ausbeute aus **50** erhalten.

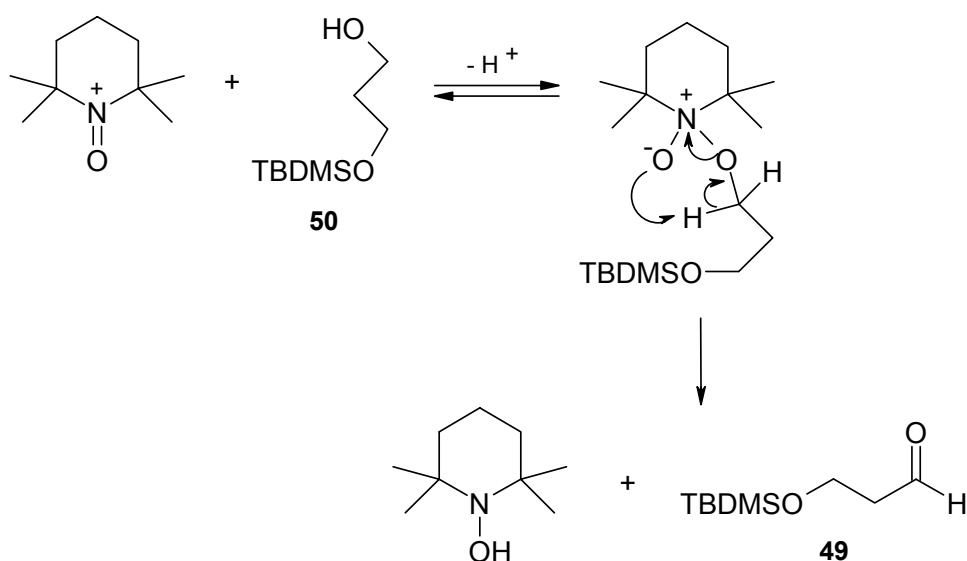


Abb. 73: Oxidation von **50** mit TEMPO

Im nächsten Schritt sollte der Aldehyd **49** mit einem weiteren C₃-Körper unter Ausbildung einer C-C-Bindung verknüpft werden. Hier bot sich eine klassische *Grignard*-Reaktion mit Allylmagnesiumbromid an. In einer *Grignard*-Reaktion addiert sich allgemein eine Organomagnesiumverbindung an eine polare Mehrfachbindung. Dabei lagert sich der Magnesiumhalogenidrest an das elektroneivere Element und der Alkyl- oder Arylrest als Carbanion an das weniger elektroneigative Atom an. Bei anschließender Hydrolyse wird der Magnesiumhalogenrest gegen Wasserstoff ausgetauscht. Die Umsetzung von **49** mit Allylmagnesiumbromid in Diethylether unter Eiskühlung und anschließender wässriger Aufarbeitung lieferte die racemische Verbindung **51** in einer Gesamtausbeute von 71% über die beschriebenen Syntheseschritte.

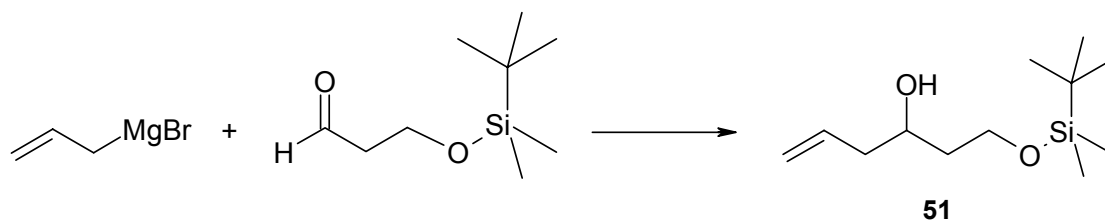


Abb. 74: *Grignard*-Reaktion zu Baustein I (**51**)

Dieser Baustein enthält bereits ein terminales Alken für die später durchzuführende Metathese, den sekundären Alkohol zur Verknüpfung mit einem Benzoesäurederivat und die geschützte Hydroxyethylfunktion für den Anbau der Enamid-Seitenkette.

3.3 SYNTHESE DES BENZOESÄUREESTERS (BAUSTEIN II); STRUKTURAUFKLÄRUNG UND SYNTHESE EINES INTERESSANTEN NEBENPRODUKTES

In einer *Mitsunobu*-Reaktion wurde 2,6-Dihydroxybenzoesäure mit **51** verestert. Die Reaktion erfolgte mit reproduzierbaren Ausbeuten von 60 – 65%.

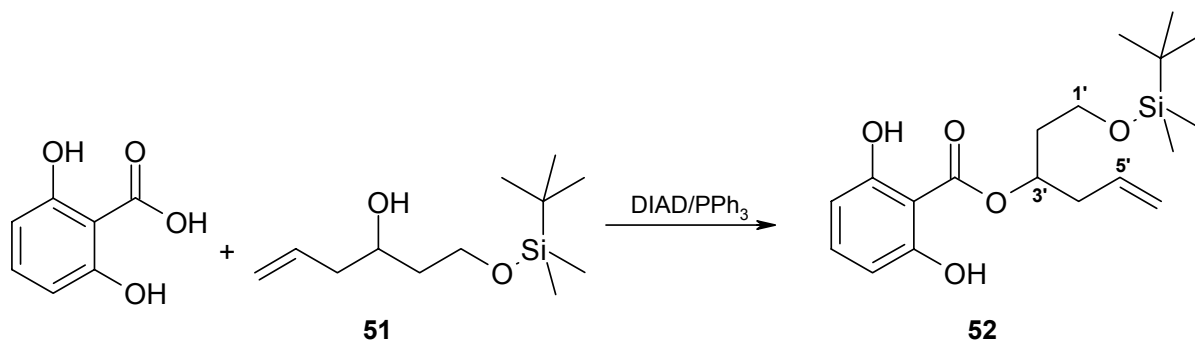


Abb. 75: Synthese von **52**

Im ¹H-NMR-Spektrum von **52** sieht man neben den Signalen des Aromaten das Signal des Methinprotons 3'-H mit einer chemischen Verschiebung von $\delta = 5.57$ ppm als Triplet vom Triplet mit der Integration 1 H. Das Olefin gibt bei $\delta = 5.82$ ppm ein Dublett vom Dublett vom Triplet für 5'-H und ein Multiplett mit der Integration 2 H bei $\delta = 5.18$ ppm für die magnetisch nicht äquivalenten Protonen von 6'-H. Die weiteren Signale des Esters **52** für 2'-H und 4'-H sind im Spektrum jeweils als Multipletts bei einer Verschiebung von ungefähr 2.5 ppm beziehungsweise 2.0 ppm zu sehen.

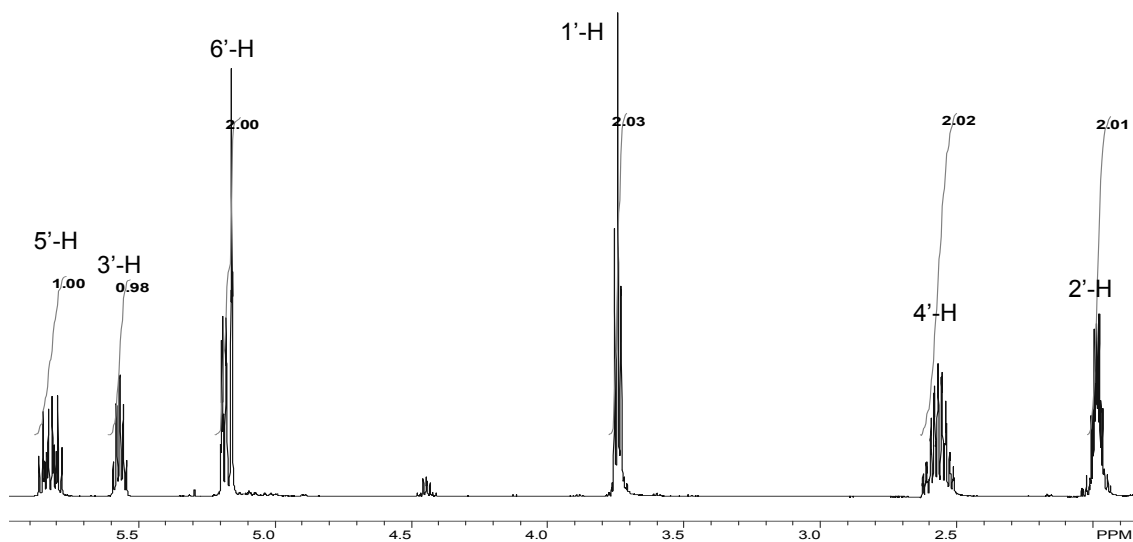
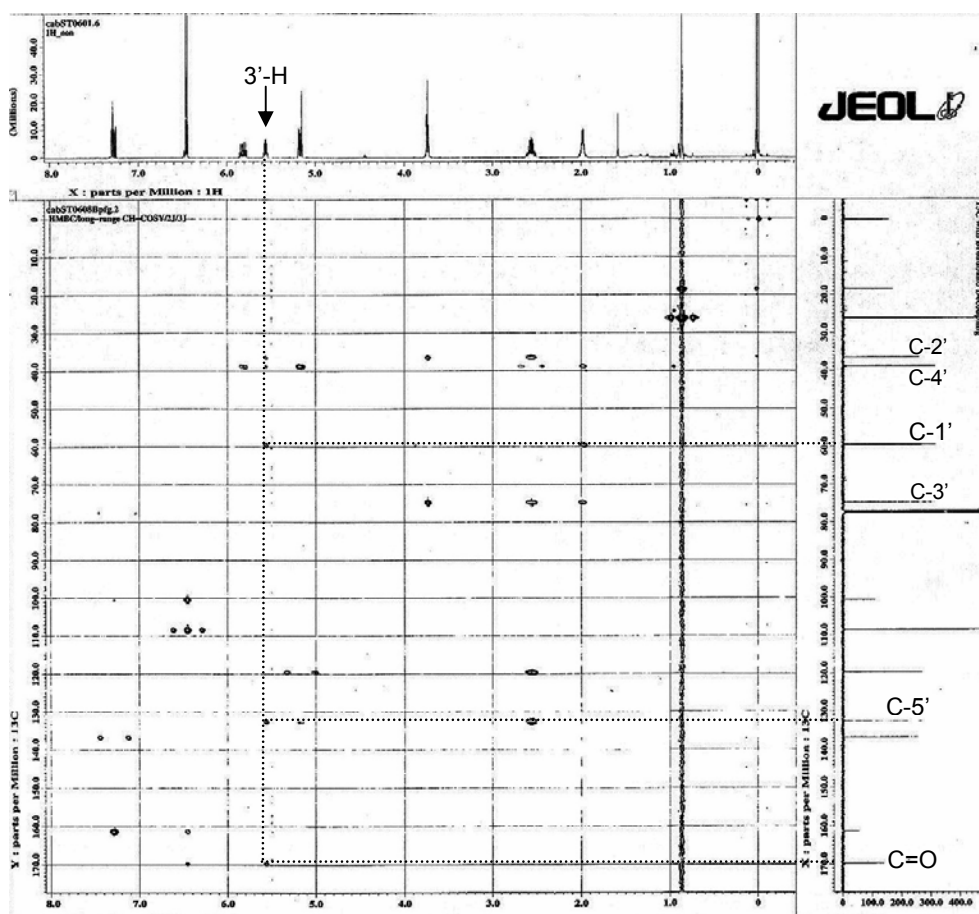
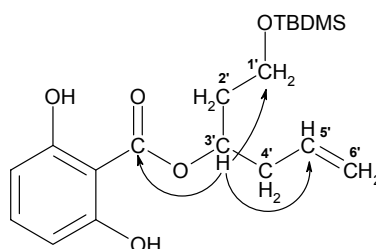


Abb. 76: ¹H-NMR-Spektrum **52** (Seitenkette)

Die obige Signalzuordnung wird durch ein HMBC-Spektrum von **52** bestätigt (Abb. 77). Das Proton bei $\delta_H = 5.57$ ppm, das der Methinprobe C-3' zugeordnet wurde, koppelt mit dem Carbonylkohlenstoff der Esterfunktion.

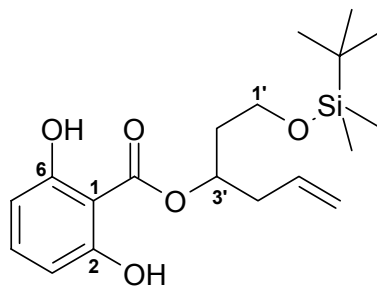

Abb. 77: HMBC-Spektrum von **52**

Außerdem findet man für dieses Proton weitere Kopplungen, zum einen mit dem Methinkohlenstoff der Doppelbindung C-5' ($\delta_C = 132.3$ ppm) und zum anderen mit der dem Silylether benachbarten Methylengruppe C-1' ($\delta_C = 59.3$ ppm).

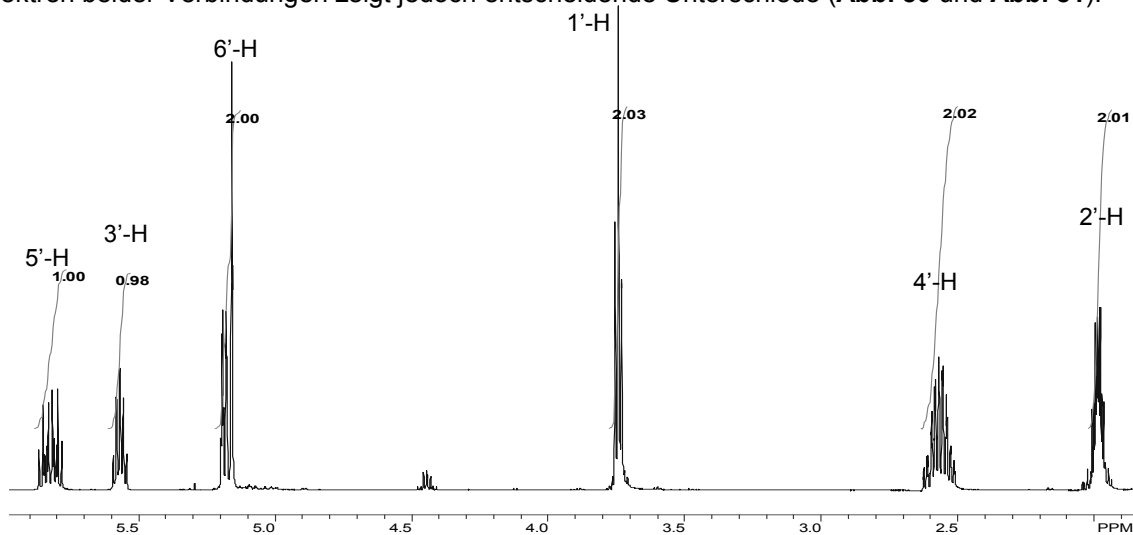
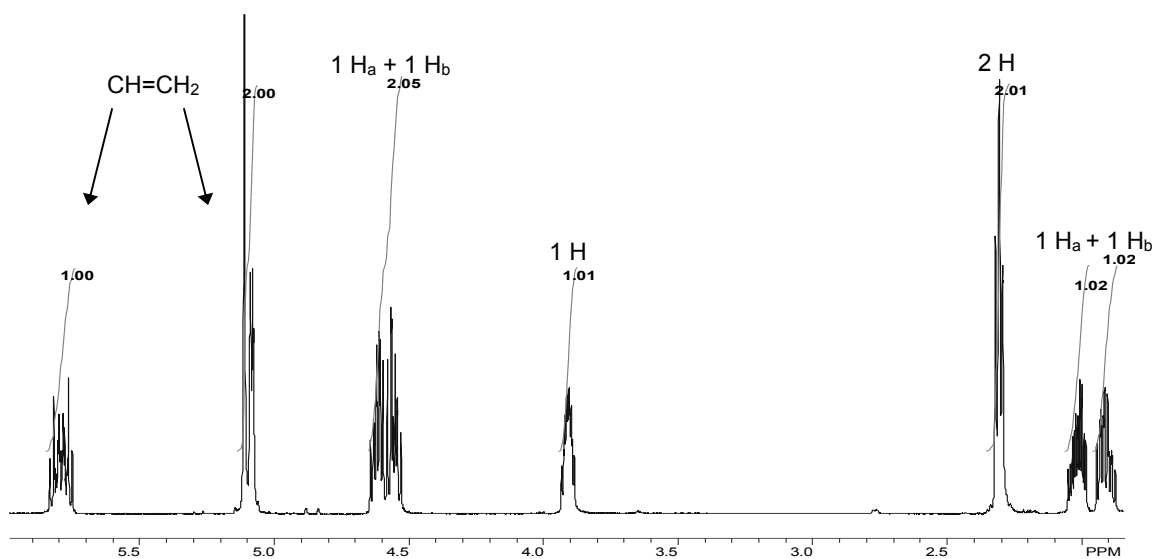

Abb. 78: 3J -Kopplungen von 3'-H (**52**)

Zwei weitere nur schwach ausgeprägte Kopplungen über zwei Bindungen zu C-2' ($\delta_C = 36.2$ ppm) und C-4' ($\delta_C = 38.5$ ppm) sind ebenfalls zu erkennen. Dabei zeigen nur die Protonen der Methylengruppe C-4' ($\delta_H = 2.62 - 2.51$ ppm) 2J - beziehungsweise 3J -Kopplungen mit den Kohlenstoffen des Olefins C-5' und C-6' ($\delta_C = 119.4$ ppm) und sind damit eindeutig zuzuordnen.

Bei der Synthese von **52** sollte sich allerdings zeigen, wie wichtig es ist, auch bei mehrfacher Wiederholung eines Syntheseschritts die Zwischenstufen jeder Charge eindeutig durch spektroskopische Methoden abzusichern.

Abb. 79: Zielverbindung **52**

Bei einer Umsetzung, in der **51** und 2,6-Dihydroxybenzoesäure nach *Mitsunobu* zum Ester **52** reagieren sollten, wurde ein neues Hauptprodukt (**53**) isoliert. Auf der DC unterschied sich dieses Produkt nicht von den vorangegangenen Chargen von **52**. Im Massenspektrum von **53** war genau wie bei **52** im CI-Spektrum mit 367 der erwartete $[M + H]^+$ -Peak und im EI-Spektrum mit 309 der Molpeak abzüglich einer Masse von 57 enthalten, da die instabile *tert.*-Butylgruppe des TBDMS-Ethers unter diesen Messbedingungen abgespalten wird. Auch in den ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren waren Signale für alle Strukturelemente der gewünschten Verbindung zu finden. Eine Gegenüberstellung der ^1H -NMR-Spektren beider Verbindungen zeigt jedoch entscheidende Unterschiede (Abb. 80 und Abb. 81).

Abb. 80: ^1H -NMR-Spektrum **52** (Seitenkette)Abb. 81: ^1H -NMR-Spektrum **53** (Seitenkette)

Die Signale des symmetrischen Aromaten und dessen phenolischer OH-Gruppen kann man in den NMR-Spektren beider Verbindungen als identisch ansehen. Auch die Signale der olefinischen Protonen (5'-H und 6'-H) sind nahezu gleich.

Im ^1H -NMR-Spektrum von **52** sieht man das Signal von 3'-H bei $\delta = 5.57$ ppm. Ein vergleichbares Signal findet sich auch im Spektrum von **53**, allerdings hochfeld-verschoben bei $\delta = 3.91$ ppm. In den in dieser Arbeit bisher vorgestellten Estern und Lactonen konnte für die solchen Funktionen benachbarten Methylengruppen eine chemische Verschiebung von etwa $\delta \approx 4.35$ ppm gefunden werden. Im Vergleich dazu wäre für ein Proton an einem tertiären Kohlenstoff als Folge der stärkeren Abschirmung eine Verschiebung ins höhere Feld denkbar.

Weiter sieht man im Spektrum von **53** zwei Signale mit einer Integration von je 1 H zwischen 4.65 und 4.52 ppm und der Aufspaltung eines Dubletts vom Dublett vom Dublett. Diese deuten auf die magnetisch nicht äquivalenten Protonen einer Methylengruppe hin, wie es zuvor bei den starren Ringsystemen der bereits vorgestellten Epoxide **40** und **41** in Nachbarschaft zum Ester der Fall war.

Äquivalente Signale zu denen der Protonen 2'-H und 4'-H, die im Spektrum von **52** jeweils als Multipletts bei einer Verschiebung von ungefähr 2.5 ppm und 2.0 ppm zu sehen sind, findet man im Spektrum von **53** als ein Dublett vom Dublett mit der Integration 2 H und $\delta = 2.31$ ppm und zwei weiteren Signalen mit der Integration 1 H bei 2.02 ppm beziehungsweise 1.91 ppm, die wieder auf eine Methylengruppe mit magnetisch nicht äquivalenten Protonen hindeuten.

Das Phänomen der Aufspaltung in Signale nicht äquivalenter Protonen setzt sich bei Verbindung **53** bis zu den Signalen der TBDMS-Gruppe fort: deren Methylgruppen geben zwei Singulets mit einer Integration von jeweils 3 H, während sie im Spektrum von **52** als Singulett mit der Integration 6 H erscheinen.

Zur weiteren Strukturaufklärung von **53** wurden ein HMQC- und ein HMBC-Experiment durchgeführt.

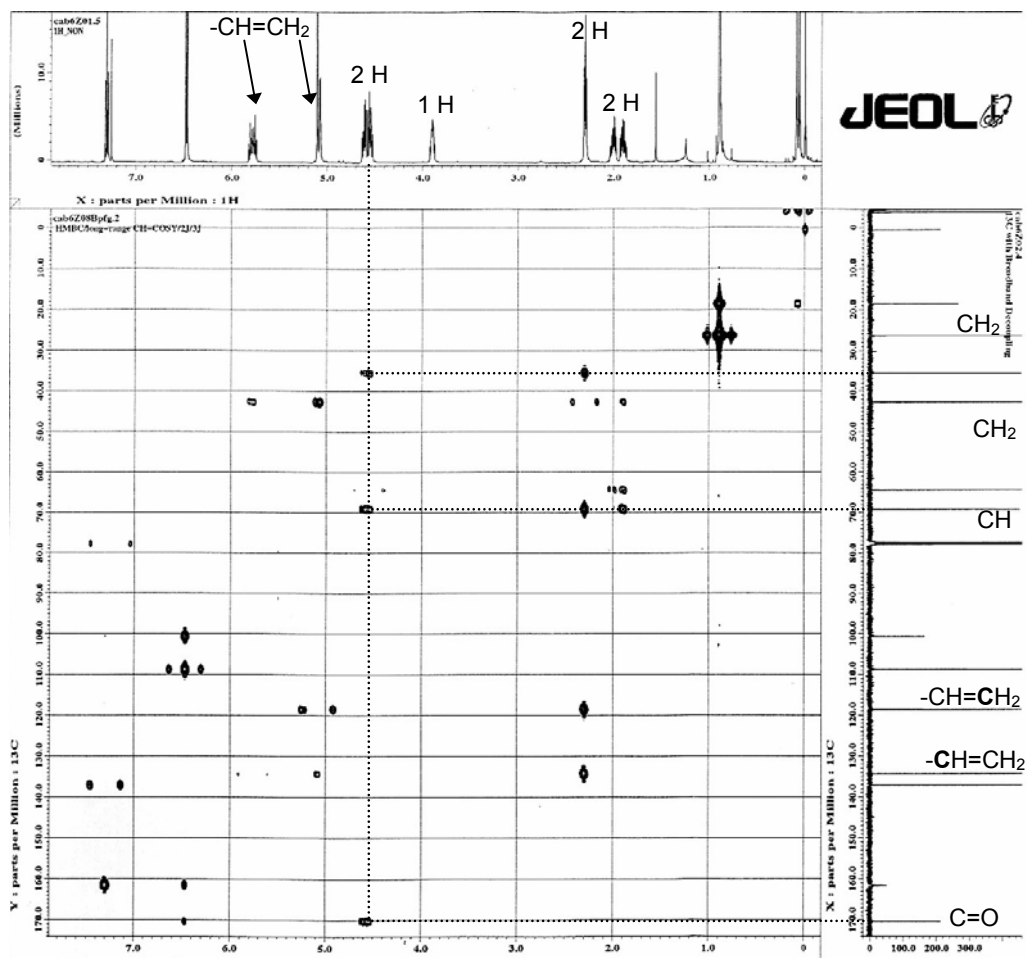


Abb. 82: HMBC-Spektrum von **53**

Die wichtigsten Orientierungspunkte in den 2D-NMR-Spektren waren zunächst die Signale der nicht-olefinischen Methingruppe und das ^{13}C -Signal der Carbonylgruppe.

Im HMBC-Spektrum zeigt die Carbonylgruppe eine 3J -Kopplung mit einer Methylengruppe. Deren Protonen wiederum koppeln mit dem Kohlenstoff einer weiteren Methylengruppe ($\delta_{\text{C}} = 35.0$ ppm) und dem nicht-olefinischen Methinkohlenstoff ($\delta_{\text{C}} = 68.6$ ppm).

Da das Proton der nicht-olefinischen Methingruppe keine Kopplungen mit einem der Kohlenstoffe im Molekül zeigt, ist seine Position aus dem HMBC-Spektrum nicht eindeutig festzulegen.

Diese Frage und damit letztendlich die Struktur von **53** (Abb. 83) wurden durch ein HH-COSY-Experiment (Abb. 84), in dem die vicinalen Kopplungen von 3'-H mit den Protonen der Methylengruppen an C-2' als auch C-4' zu sehen sind, aufgeklärt.

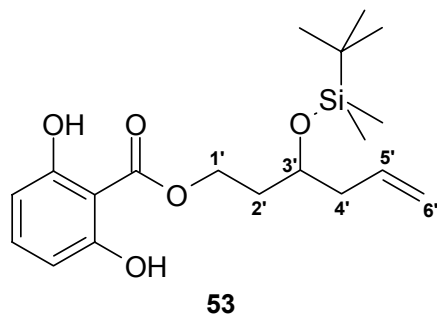


Abb. 83: Struktur von **53**

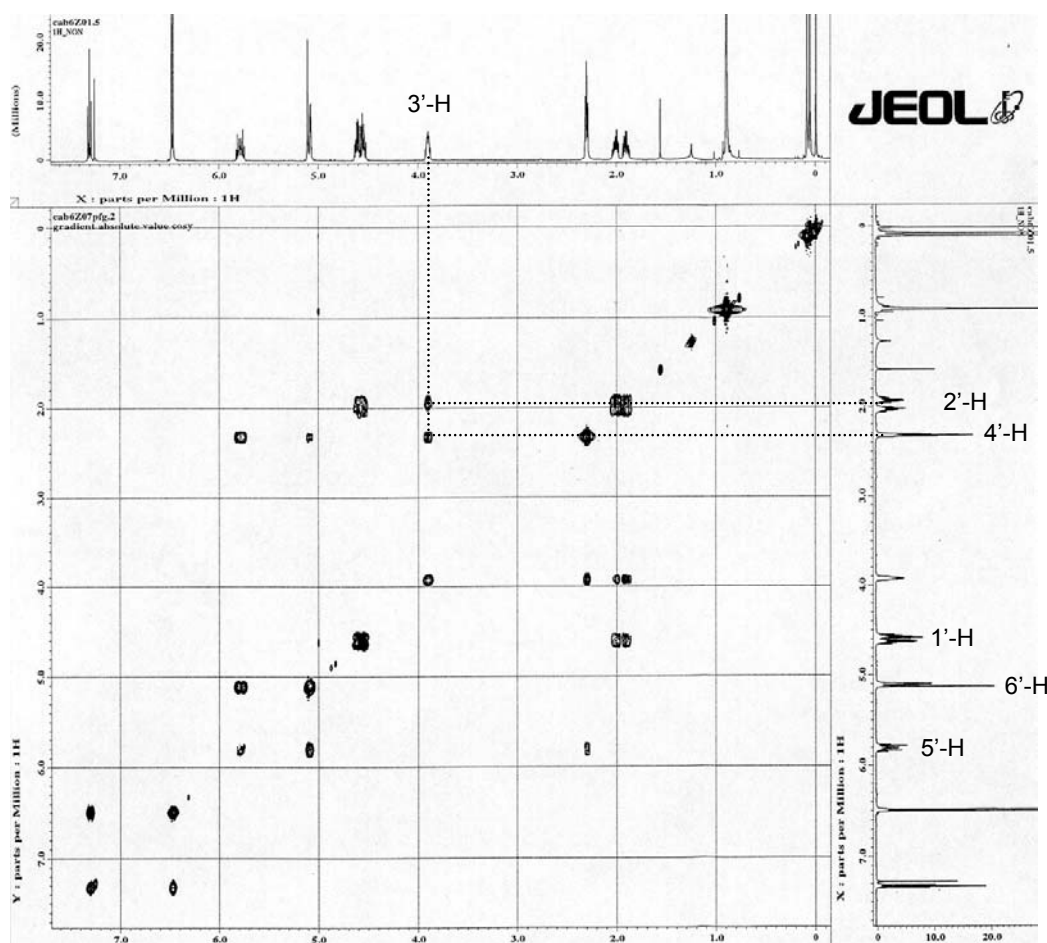


Abb. 84: HH-COSY-Spektrum von **53**

Bei der Betrachtung des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums von **53** ist auffällig, dass die Protonen 1'-H und 2'-H nicht magnetisch äquivalent sind sondern als zwei getrennte Signale ($\delta_{\text{H}} = 4.61/4.55$ ppm bzw. $\delta_{\text{H}} = 2.02/1.91$ ppm) auftreten. Die Nachbarschaft von chiralen oder prochiralen Zentren kann zur Nichtäquivalenz von Protonen einer Methylengruppe führen.⁵⁸ Zusätzlich kann man auch eine durch Wasserstoffbrücken stabilisierte und damit rigidisierte Ringstruktur, wie in **Abb. 85** dargestellt, vermuten.

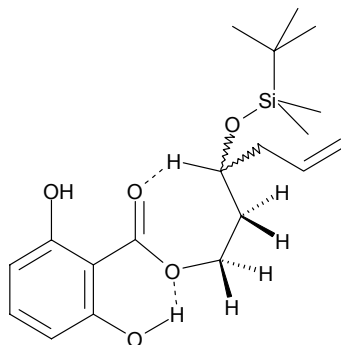
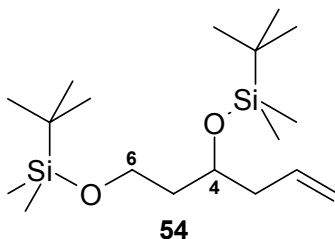


Abb. 85: **53** stabilisiert durch mögliche H-Brücken (.....)

In dieser Darstellung erkennt man auch, dass die freie Drehbarkeit des Silylethers sterisch bedingt stark eingeschränkt ist. Dies wäre eine Erklärung für die Beobachtung, dass auch die beiden Methylgruppen der Schutzgruppe nicht magnetisch äquivalent sind.

Als Nebenprodukt aus dem gleichen Ansatz, in dem **53** entstanden war, konnte in größerer Menge eine weitere Verbindung isoliert werden, die als Bis-*tert.*-butyldimethylsilyether **54** identifiziert wurde. Dieses Produkt könnte ein Hinweis auf eine mögliche Erklärung sein, wie der isomere Ester **53** entstehen konnte.



Um beide Strukturen auch synthetisch zu bestätigen, wurde zunächst der sekundäre Alkohol **51** mit TBDMS-Chlorid silyliert. Die spektroskopischen Daten des erhaltenen Bis-Silylethers stimmen mit denen von **54** überein. Danach sollte der Silylether des primären Alkohols selektiv gespalten werden. Zur Spaltung von primären neben sekundären Silylethern können verschiedene Reagenzien, sowohl Säuren als auch Basen eingesetzt werden.⁷²

In Gegenwart von Essigsäure (70%) in THF war auch nach 24 Stunden keine Reaktion von **54** zu beobachten. Mit katalytischen Mengen *Pyridinium-para-tolylsulfonat* (PPTS) in Ethanol wurde die Umsetzung zum gewünschten Produkt **55** in einer Ausbeute von 60% erreicht. Dabei war eine ständige DC-Kontrolle notwendig, da nach einer Reaktionszeit von ungefähr vier Stunden neben noch vorhandenem Edukt auch schon der sekundäre Silylether gespalten wurde.

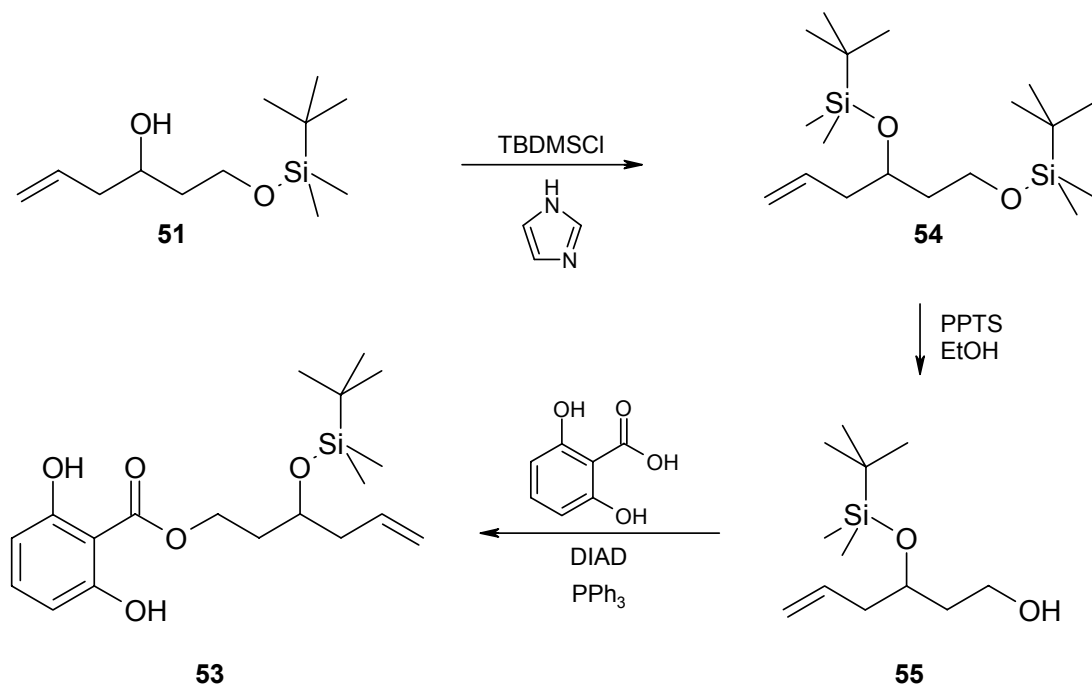


Abb. 86: Synthese von **53** zur Bestätigung der Struktur

Das ¹H-NMR-Spektrum von **55** zeigt, dass die Protonen der Methylengruppen an den Positionen 1 und 2 im Molekül chemisch nicht äquivalent sind. Die entsprechenden Signale erscheinen im Spektrum als Signale mit unterschiedlicher chemischer Verschiebung und einer Intensität von jeweils 1 H. Der Grund dafür ist zum einen die Nachbarschaft zu einem chiralen Zentrum, zum anderen kann auch für diese Verbindung, ähnlich wie für **53**, die Ausbildung einer Wasserstoffbrücke zwischen der OH-Gruppe und dem Silylether postuliert werden, die zu einem stabilen Sechsering führt.

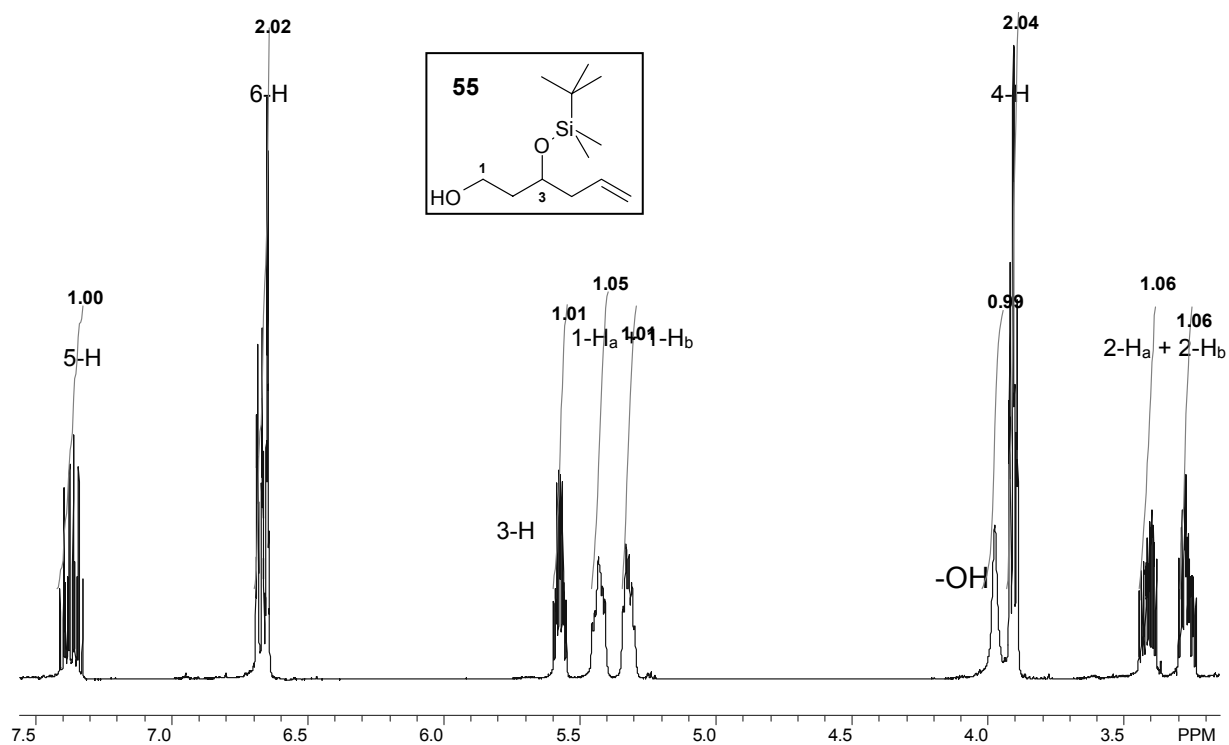


Abb. 87: ¹H-NMR-Spektrum von **55**

Auch für die isomere Verbindung **51** lässt sich eine Wasserstoffbrücke für den sekundären Alkohol formulieren (**Abb. 88**).

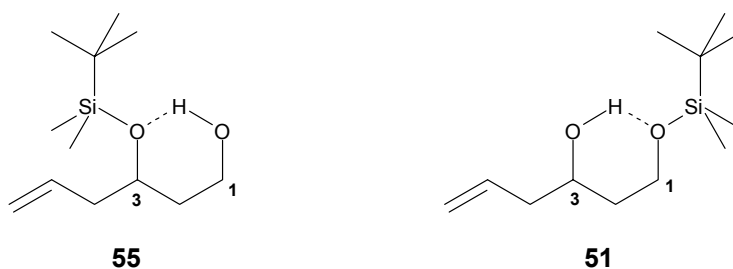


Abb. 88: Mögliche Ausbildung von Wasserstoffbrücken

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **51** zeigt sich die magnetische Nicht-Äquivalenz der Protonen einzelner Methylengruppen aber nur durch die erhöhte Signalaufspaltung in Multipletts. Die chemischen Verschiebungen unterscheiden sich nicht.

Mit dem primären Alkohol **55** konnte 2,6-Dihydroxybenzoesäure in 65% Ausbeute unter *Mitsunobu*-Bedingungen zum Ester umgesetzt werden (**Abb. 86**), dessen spektroskopische Daten mit denen von **53** voll übereinstimmten.

Es blieb die Frage zu klären, auf welche Weise der sekundäre Silylether bei der oben beschriebenen Synthese (s. 3.2) aus dem primären Silylether entstehen konnte.

3.4 EXKURS: ISOMERISIERUNG VON SILYLVERBINDUNGEN

Die Umlagerung von Silylresten an Sauerstoff-, Stickstoff- und auch Kohlenstoffatomen zu anderen Positionen im jeweiligen Molekül ist mehrfach und unter verschiedenen Reaktionsbedingungen berichtet worden. Die Isomerisierung von Silylcarbinolen zu Silylethern wurde bereits 1958 und den darauf folgenden Jahren von *Brook* untersucht.⁷³ Die in **Abb. 89** dargestellte Umlagerung erreichte er sowohl mit Pyridin, als auch mit Natriumhydroxid, Silberoxid, einer Natrium-Kalium-Legierung, Natriumhydrid oder auch Phenyllithium.

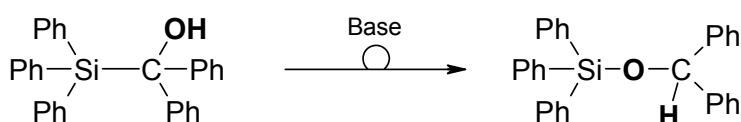


Abb. 89: Isomerisierung von α -Hydroxysilanen⁷³

Biernbaum und *Mosher* setzten für ihre Untersuchungen der gleichen Reaktion Triethylamin als katalysierende Base ein.⁷⁴ Eine *N,N*-1,4-anionische Umlagerung in Gegenwart von Butyllithium für *N*-silylierte Ethylendiaminderivate wurde von *West et al.* berichtet.⁷⁵ Auch im Zusammenhang mit der Darstellung von Zuckerderivaten wurde die Eigenschaft von Silylschutzgruppen, intramolekular zu wandern beobachtet und gezielt für Synthesen ausgenutzt.⁷⁶ Hier wurde die Isomerisierung sauer durch Toluolsulfonsäure beziehungsweise Mesitylsulfonsäure induziert.

In Bezug auf die Isomere **51** und **55** lassen sich zwei Möglichkeiten, bei welchem Syntheseschritt eine solche Umlagerung hätte ablaufen können, diskutieren: In Zusammenhang mit der *Grignard*-Reaktion zum sekundären Alkohol **51** oder bei der Durchführung der anschließenden *Mitsunobu*-Reaktion. Zunächst wurde untersucht, ob das *Grignard*-Produkt **51** unter alkalischen Bedingungen eine Isomerisierung zeigt. Betrachtet man die in **Abb. 90** dargestellte Struktur des entsprechenden Anions, so ist eine *O,O*-1,5-anionische Umlagerung sehr gut denkbar, zumal das primäre Alkoholation gegenüber dem sekundären stabiler ist.

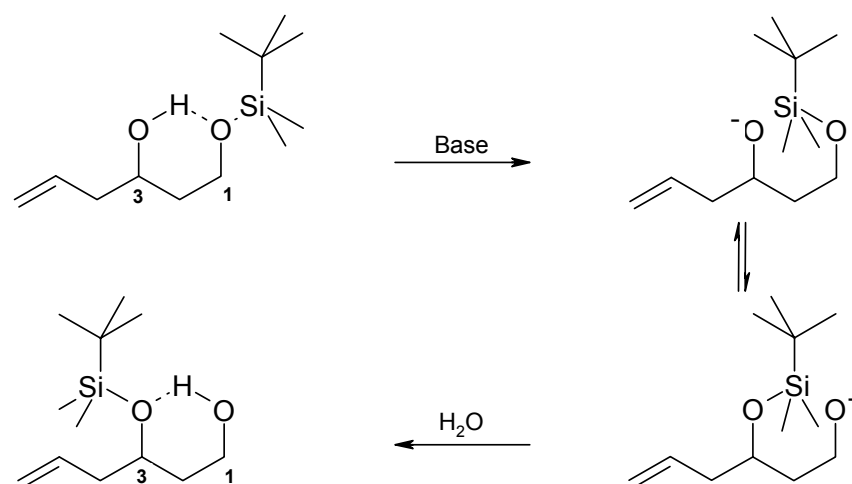


Abb. 90: Basenvermittelte Isomerisierung von **51**

In wasserfreiem THF unter Zusatz von elementarem Natrium war allerdings auch nach mehrstündigem Kochen unter Rückfluss keine Umsetzung von **51** zu beobachten. Mit einer äquimolaren Menge Natriumhydrid in wasserfreiem THF hingegen war bereits nach einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur ein zweiter Fleck auf der DC zu sehen. Wässrige Aufarbeitung und Extraktion mit Diethylether ergaben nach säulenchromatographischer Trennung **55** in etwa 30% Umsetzung, das nicht umgesetzte Edukt konnte nahezu quantitativ zurückgewonnen werden. Damit konnte bestätigt werden, dass für die Silylverbindung **51** eine O,O-1,5-anionische Isomerisierung grundsätzlich möglich ist.

Bei der Durchführung der *Grignard*-Reaktion liegt **51** vor der Hydrolyse als sekundäres Alkoholat vor. Bereits hier ist eine Isomerisierung möglich. Zur Aufarbeitung von **51** wurde der *Grignard*-Ansatz nach beendeter Reaktion auf Eiswasser gegossen und weder mit Ammoniumchlorid noch verdünnter Salzsäure gearbeitet um die Silylschutzgruppe durch den sauren pH nicht abzuspalten. Dadurch lag auch während der Aufarbeitung ein alkalisches Milieu vor, in dem ebenfalls eine Isomerisierung hätte erfolgen können. Zur genaueren Untersuchung wurden bei der Durchführung der Synthese verschiedene Faktoren verändert: Ein vierfacher Überschuss Allylmagnesiumbromid wurde eingesetzt, der Ansatz mehrere Stunden unter Rückfluss erhitzt und bei der Aufarbeitung die organisch-wässrige Emulsion über mehrere Stunden bei Raumtemperatur gerührt, wobei die Umsetzung auf DC verfolgt wurde. Eine Isomerisierung zu **55** wurde jedoch nicht beobachtet.

Bei der Synthese von **52** wird 2,6-Dihydroxybenzoesäure mit dem sekundären Alkohol **51** unter *Mitsunobu*-Bedingungen verestert. Da in der Literatur auch die sauer katalysierte Isomerisierung von Silylethern berichtet wird,⁷⁶ lag die Vermutung nahe, dass im vorliegenden Fall die Benzoesäure die Wanderung der Silylschutzgruppe katalysiert haben könnte. Das Auftreten von **54** als Nebenprodukt aus diesem Ansatz könnte zusätzlich auf eine intermolekulare Silyl-Wanderung hindeuten.

Zur genaueren Untersuchung, ob eine sauer katalysierte Isomerisierung von **51** auftritt, wurde der Silylether in wasserfreiem Diethylether gelöst und nach Zugabe von 1.5 Moläquivalenten 2,6-Dihydroxybenzoesäure (analog zur *Mitsunobu*-Reaktion) unter Inertbegasung gerührt. Dabei wurde der Ansatz durch DC-Kontrolle über 4 Stunden verfolgt, in denen aber keine Reaktion zu erkennen war. Nach insgesamt 24 Stunden wurde der Versuch abgebrochen. Eine Isomerisierung war nicht aufgetreten, auch die Schutzgruppe wurde durch die Säure nicht angegriffen.

Möglicherweise sind also Zwischenstufen während der *Mitsunobu*-Reaktion für die Isomerisierung verantwortlich.

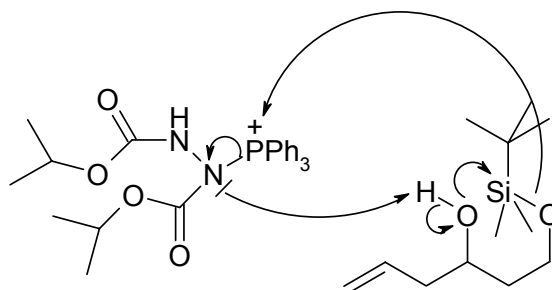


Abb. 91: Mögliche Isomerisierung unter *Mitsunobu*-Bedingungen

Dazu wurde in einer anderen Versuchsanordnung zunächst der Alkohol **51** zusammen mit den Reagenzien Triphenylphosphin und DIAD in Diethylether vorgelegt und mehrere Stunden gerührt. Auch hier waren auf der DC keine neu entstandenen Produkte erkennbar. Nach langsamer Zugabe einer THF-Lösung von 2,6-Dihydroxybenzoesäure über eine Spritzenpumpe erfolgte die Umsetzung zu **52** wie unter den dazu inversen Bedingungen mit nur geringfügig schlechterer Ausbeute.

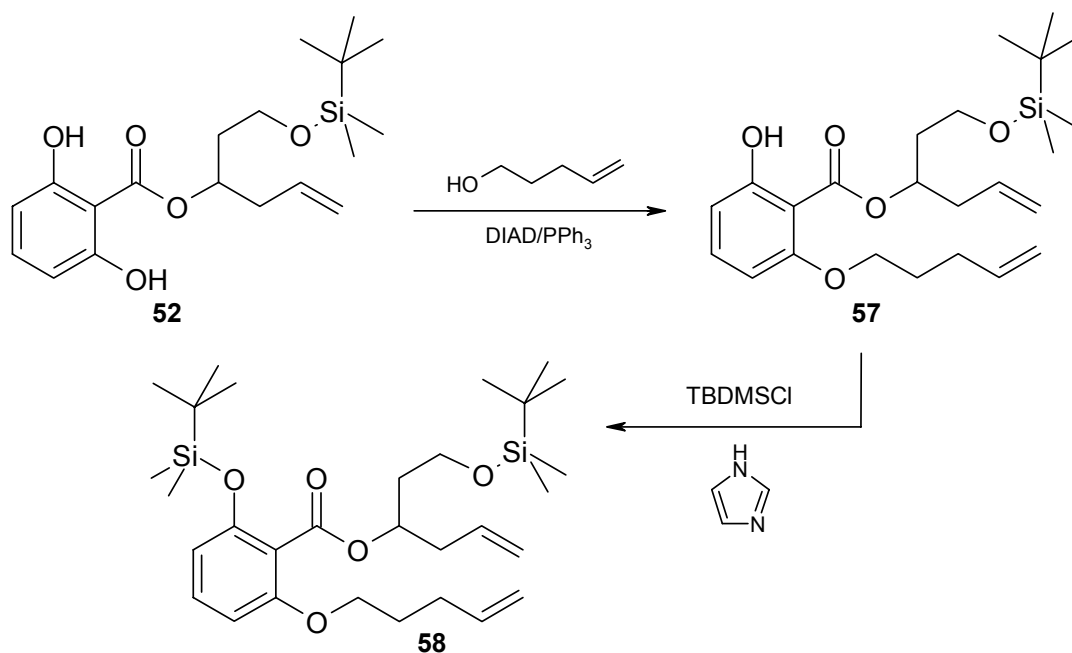
Schlussfolgernd kann daher nur gesagt werden, dass die Bildung von **55** durch eine Isomerisierung der Verbindung **51** grundsätzlich möglich ist und im Rahmen dieser Arbeit bestätigt wurde. Diese Nebenreaktion ist sehr wahrscheinlich der Grund für das Auftreten von **53** während der Synthese. Es war aber nicht möglich, den dafür entscheidenden Syntheseschritt zu reproduzieren und die Entstehung des isomeren Esters damit aufzuklären. Die Struktur von **53** konnte analytisch und auch synthetisch eindeutig belegt werden. Gleichzeitig eröffnete sich erfreulicherweise durch diese neue Verbindung der Weg zu einer weiteren interessanten Klasse neuer Makrozyklen.

3.5 BAUSTEIN III UND RCM ZUM MAKROZYKLUS

In einer zweiten *Mitsunobu*-Reaktion wurde der Ester **52** mit 4-Penten-1-ol verethert. Bereits vor der vollständigen Umsetzung des Edukts sah man auf der DC einen weiteren Fleck mit kleinerem R_f -Wert, der vermutlich das Entstehen der dialkenylierten Verbindung anzeigt. Es galt daher ein Reaktandenverhältnis zu finden, bei dem ein möglichst großer Anteil des Esters zum Monoalkenylprodukt umgesetzt wird, aber noch möglichst wenig Dialkenylprodukt entsteht. Mit einem Überschuss von 2 zu 1 (Alkohol-Ester) wurde bei der Synthese von **57** eine Ausbeute von 81% erreicht. Im Vergleich zu den Ausbeuten bei den schon beschriebenen Synthesen der Hydroxyalkylarylether scheinen durch die im Vergleich zu den Diolen fehlende zweite OH-Gruppe hier weniger Nebenreaktionen aufzutreten.

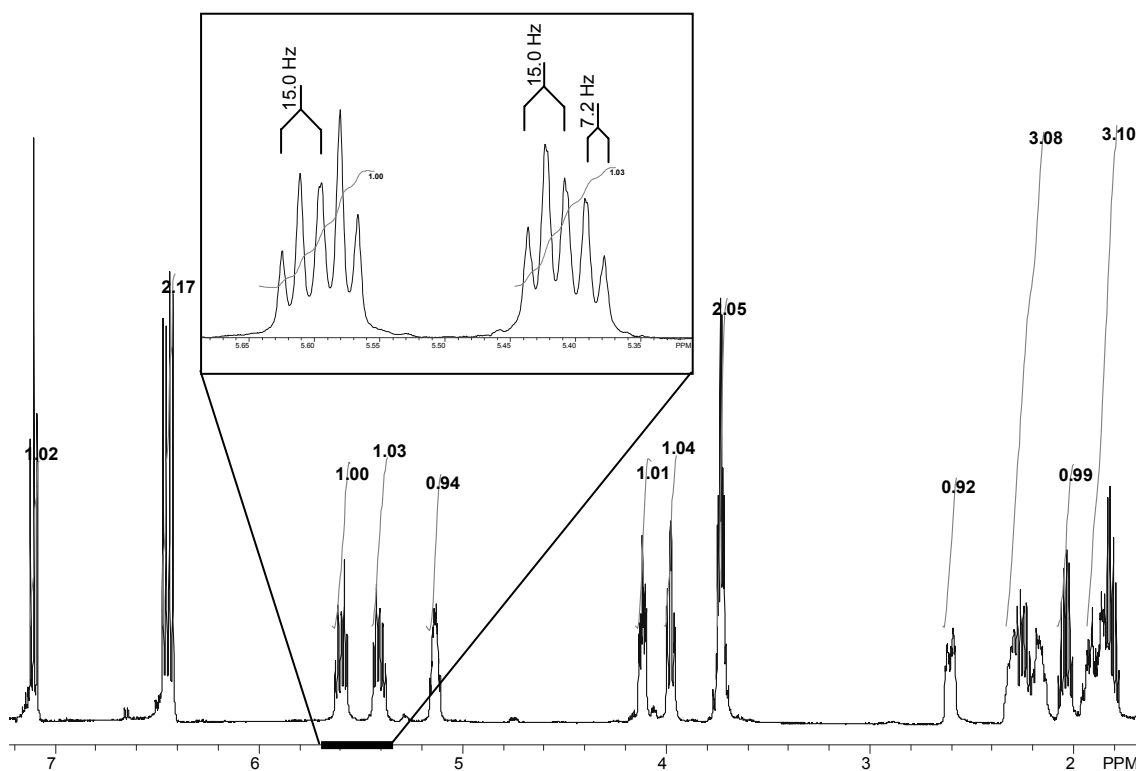
Das Dien **57** stellt bereits ein mögliches Edukt für eine RCM dar. Für die daran anschließenden Umsetzungen war es allerdings erforderlich, die phenolische OH-Gruppe zu schützen. Es erschien sinnvoll, bereits vor der RCM eine zweite TBDMS-Gruppe im Molekül einzuführen. Für die resultierende Verbindung **58** könnte eventuell bei der RCM eine bessere Umsetzung erreicht werden, da durch den sterisch anspruchsvollen Rest am Aromaten eine räumliche Annäherung der terminalen Olefine zu erwarten ist.

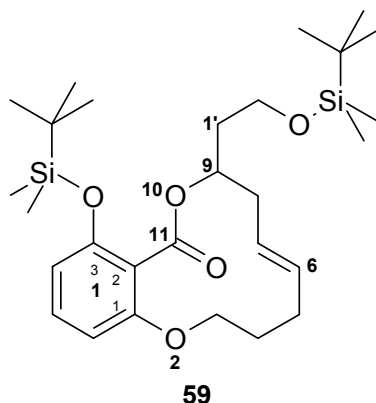
Mehrere Arbeitsgruppen, die die RCM zur Synthese des makrozyklischen Kerns der Salicylhalamide eingesetzt haben, haben außerdem in diesem Zusammenhang berichtet, dass die Schutzgruppe des Phenols sich auf die Stereoselektivität bei der Bildung des zyklischen Olefins auswirkt.⁶² Die Ergebnisse zur *E*- oder *Z*-Selektivität sind allerdings nicht einheitlich, da natürlich auch die Wahl des Katalysators sowie weitere Substituenten des Edukts eine Rolle spielen. In Gegenwart von Imidazol als Hilfsbase wurde **57** mit TBDMSCl in Dimethylformamid mit einer Ausbeute von 95% zum Bis-Silylether **58** umgesetzt.

Abb. 92: Synthese von **58**

Die anschließende RCM von **58** nach der Methode von Fürstner⁵⁶ lieferte in Dichlormethan unter Verwendung des Grubbs-Katalysators **30** ein Produkt (**59**) in 88% Ausbeute.

Obwohl auf der DC nur ein Fleck zu sehen war, wurde zunächst ein Gemisch aus *E*- und *Z*-Isomer vermutet, das chromatographisch nicht zu trennen ist. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigt das Produkt allerdings nur einen einzigen Signalsatz. Aus der Kopplungskonstante von 15.0 Hz zwischen den beiden olefinischen Protonen 6-H und 7-H geht eindeutig hervor, dass bei der Zyklisierung überraschend selektiv nur das *E*-Isomer **59** entstanden war.

Abb. 93: Ausschnitt aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **59**



Es sollte eine oxaaanaloge Verbindung zum makrozyklischen Kern der Salicylat-Naturstoffe synthetisiert werden, bei der über diverse weitere literaturanalogue Syntheseschritte der Aufbau der Enamidseitenkette nach *De Brabander*³⁴ möglich ist. Daher sollte die phenolische Gruppe weiter als Silylether geschützt bleiben, während eine selektive Spaltung des Alkyl-Silylethers eine freie Hydroxyethylseitenkette liefern sollte.

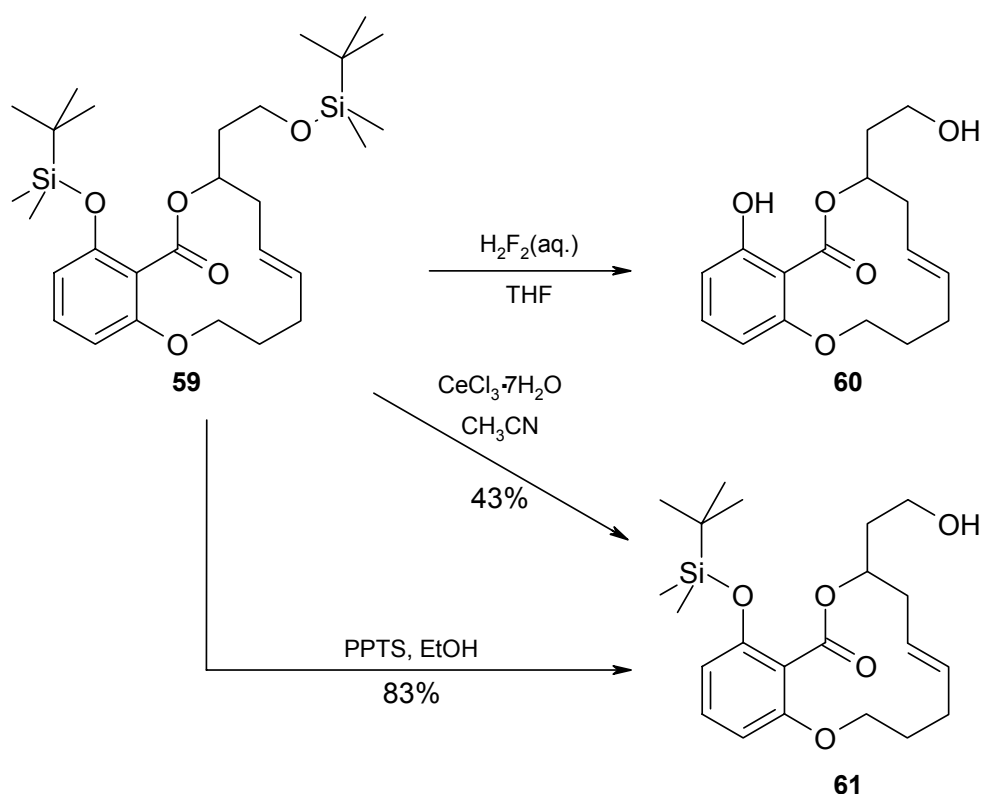
Untersuchungen von *Collington* et al. zeigen, dass Aryl-Silylether bevorzugt unter alkalischen Reaktionsbedingungen gespalten werden, während für die Spaltung von Alkyl-Silylethern ein saures Milieu vorteilhaft ist.⁷⁷ Das allgemein für die Spaltung von Silylethern wohl am häufigsten verwendete Reagenz, Tetrabutylammoniumfluorid, führte unter genau kontrollierten Bedingungen zur selektiven Spaltung von Aryl-Silylethern in verschiedenen Verbindungen, die zusätzlich eine Alkyl-Silyletherfunktion trugen. Bei den gleichen Verbindungen konnte mit wässriger Flusssäure in Acetonitril hingegen selektiv der primäre Alkohol neben einem weiterhin geschützten Phenol erhalten werden.

Die Übertragung der sauren Reaktionsbedingungen nach Literatur⁷⁷ auf **59** lieferte keine zufrieden stellenden Ergebnisse. Bei DC-Kontrolle der Reaktion war zu beobachten, dass bereits nach kurzer Reaktionszeit neben der Monosilylverbindung auch die komplett entschützte Verbindung entstanden war. Dies konnte in einer optimierten Variante genutzt werden, die mit **60** eine weitere interessante Verbindung ergab. Die Spaltung beider Silylschutzgruppen gelang mit einer Lösung aus Flusssäure (40%) in THF problemlos annähernd quantitativ nach nur einer Stunde Reaktionszeit.

Mehr Erfolg bei der selektiven Spaltung zum primären Alkohol unter Erhalt des Aryl-Silylethers brachte die Lewis-Säure Cer(III)chlorid-Heptahydrat in Acetonitril.⁷⁸ Es entstand in immerhin 43% Ausbeute eine neue Verbindung, aus deren ¹H-NMR-Spektrum schnell ersichtlich war, dass sie nur noch eine TBDMS-Schutzgruppe enthielt. Für ein freies Phenol hätte man aber ein in diesem Spektrum nicht zu beobachtendes Singulett mit der Integration 1 H bei einer chemischen Verschiebung von ungefähr 11 ppm sehen müssen. Es war also der „richtige“ Silylether in der Monosilylverbindung **61** erhalten geblieben.

Das Ergebnis der Reaktion mit Cer(III)chlorid war umso erfreulicher, da auch mit einer Spaltung der Alkyl-Aryletherfunktion des Lactons gerechnet werden musste. Cer(III)chlorid-Heptahydrat ist unter Aktivierung durch Natriumiodid in der Lage, Alkyl-Arylether mit *ortho*-ständiger Carbonylfunktion zu spalten.⁷⁹

Als noch wesentlich effektiver für eine selektive Desilylierung erwies sich aber Pyridinium-*para*-tolylsulfonat (PPTS) nach einer Methode von *Prakash*.⁸⁰ PPTS, hergestellt aus *para*-Toluolsulfonsäure in Pyridin, ist ein schwach sauer reagierendes Salz. Nach Zugabe von 20mol% PPTS zu einer Lösung von **59** muss zwar eine Reaktionsdauer von 48 Stunden bei 50 °C in Kauf genommen werden, dafür erhält man selektiv den primären Alkohol **61** in einer Ausbeute von 83%.

Abb. 94: Synthese von **60** und **61**

Um für die biologische Prüfung eine den Salicylat-Naturstoffen ähnliche Verbindung mit mehrfach ungesättigter Seitenkette zur Verfügung zu haben, wurde **61** mit Sorbinsäure verestert. Dazu wurde Sorbinsäure zuerst mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) in Gegenwart von 4-Dimethylaminopyridin (DIMAP) als *O*-Acylharnstoffderivat aktiviert. Dicyclohexylharnstoff ist eine gute Abgangsgruppe, so dass anschließend ein nukleophiler Angriff durch einen Alkohol zur Esterbildung erfolgen kann.

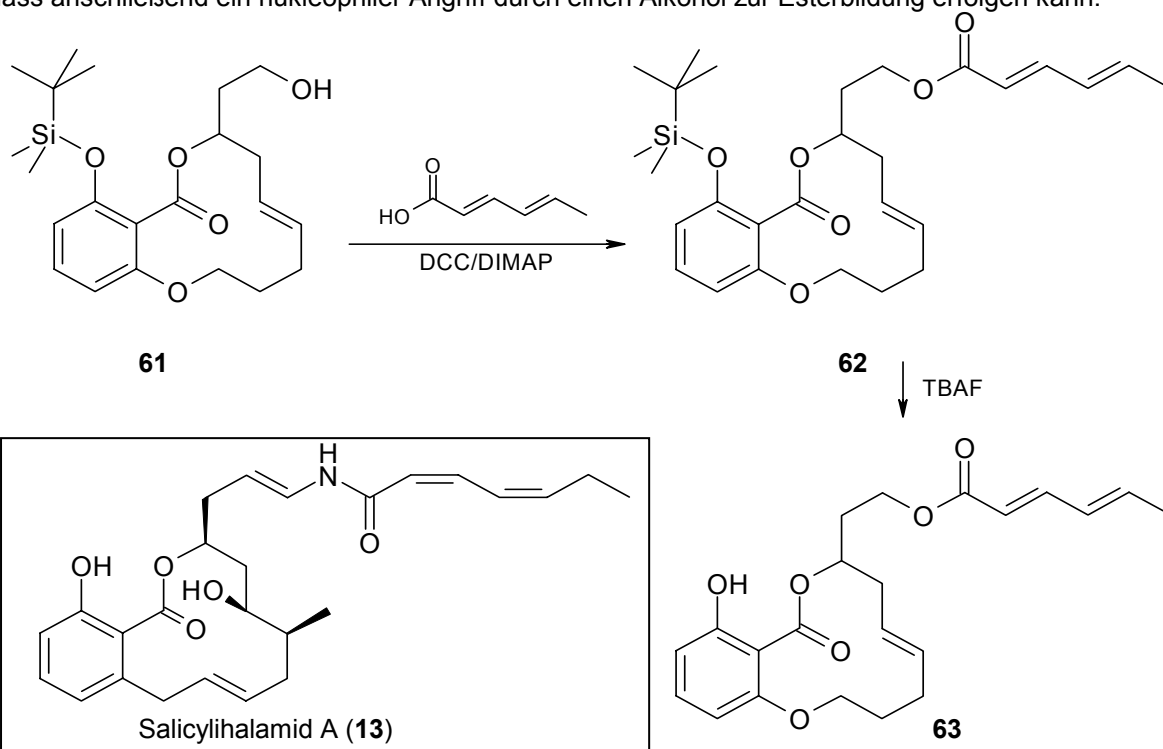


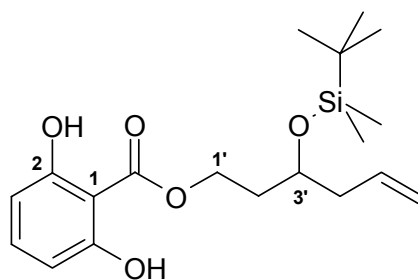
Abb. 95: Synthese von **63**

Bei der Aufarbeitung von Umsetzungen mit DCC erweist sich der bei der Reaktion anfallende, schwer lösliche Dicyclohexylharnstoff als sehr hinderlich, da er sich nur durch Filtration entfernen lässt. Dieser Schritt führte bei der Veresterung von **61** vermutlich zu größeren Verlusten und letztendlich zu einer Ausbeute von nur 50%. Da für einen weiteren Ansatz nicht mehr genug Edukt zur Verfügung stand, wurde die Reaktion nicht weiter optimiert.

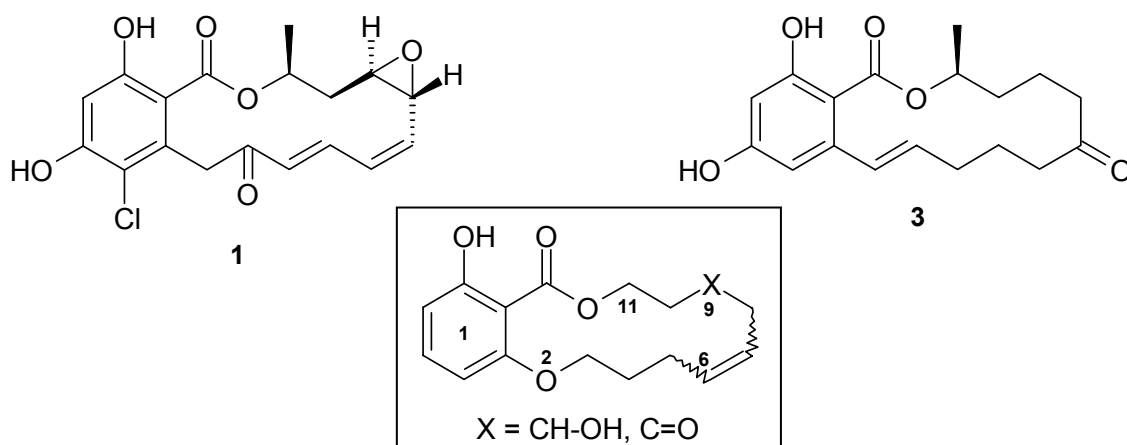
Auch zur anschließenden Abspaltung der Silylschutzgruppe konnte nur ein einziger Ansatz durchgeführt werden. Tetrabutylammoniumfluorid, das sich in wasserfreiem Tetrahydrofuran als vermutlich zu starke Base erwies und zum Teil den Sorbinsäureester wieder gespalten hat, lieferte hier verhältnismäßig schlechte Ausbeuten. Die Verbindung **63** konnte aber dennoch in einer für die biologische Testung ausreichenden Menge erhalten werden.

4 WEITERE OXAANALOGA DER RESORCYLSÄURELACTONE

Bei der Synthese von **52** war der isomere Ester **53** als Nebenprodukt entstanden. Es gelang einen reproduzierbaren Zugang zu dieser Verbindung zu schaffen, so dass diese in größerer Menge synthetisiert werden konnte. Überträgt man die bereits auf **52** angewandte Synthesestrategie auf **53**, so erschließt sich daraus eine weitere Gruppe interessanter Benzolactone mit einer um zwei Methylengruppen größeren Anzahl von Ringgliedern im Vergleich zu den zuvor beschriebenen Oxaanaloga der Salicylat-Naturstoffe.

**53**

Die zwei zusätzlichen Methylengruppen im Molekül entstehen auf Kosten der Hydroxyethylseitenkette. Dafür liefert der als Silylether geschützte Alkohol in **53** eine sauerstofftragende funktionelle Gruppe im Ring in Form eines sekundären Alkohols, der auch weiter zum Keton oxidiert werden kann.

**Abb. 96:** Ähnlichkeit der Oxaanaloga zu bekannten 14-gliedrigen Benzolactonen

Die resultierenden 14-gliedrigen Benzolactone stellen in ihrem Grundgerüst Oxaanaloga von Norderivaten von Radicol (**1**), Zearalenon (**3**) und weiteren Verbindungen dieser Klasse dar.

Die Veretherung von **53** mit 4-Penten-1-ol unter *Mitsunobu*-Bedingungen verlief glatt mit einer guten Ausbeute von 81% **66**, wenn das Alkenol in 1.5-fachem Überschuss zum Ester eingesetzt wurde. Bei einem noch höheren Überschuss sah man auf der DC ein weiterer Fleck mit niedrigerem R_f -Wert, der möglicherweise dem bis-alkenylierten Produkt zuzuordnen ist.

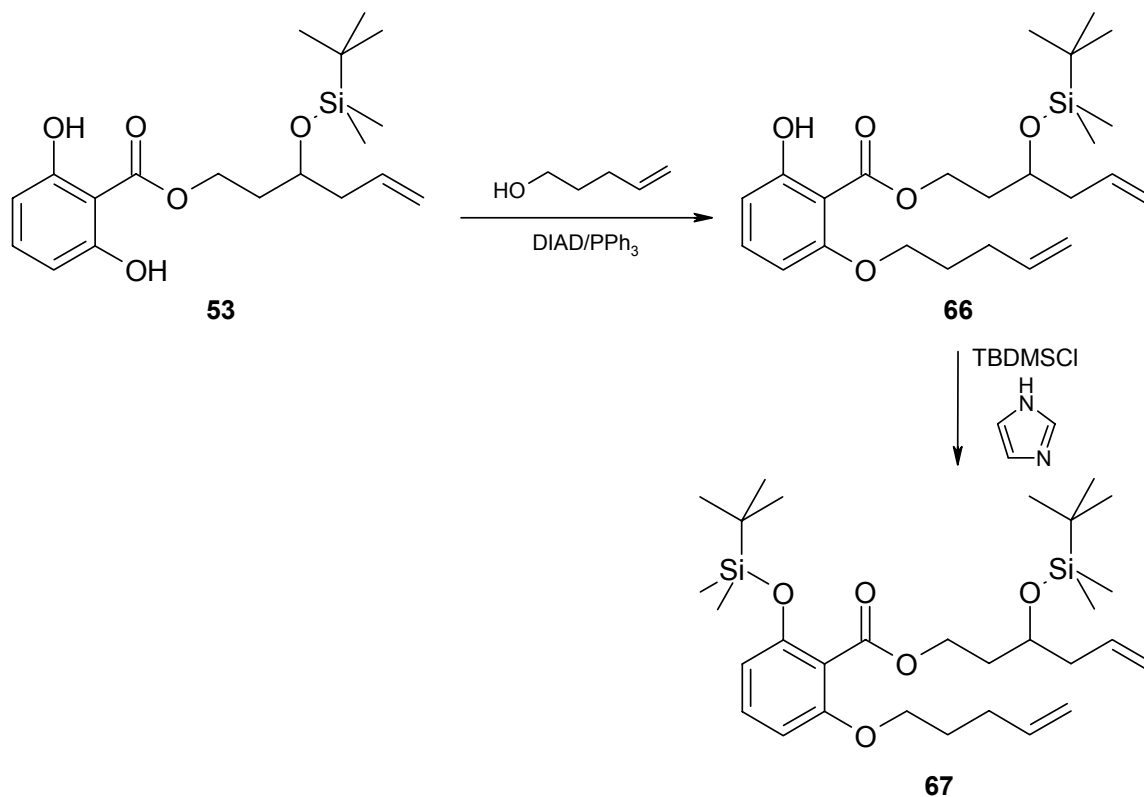


Abb. 97: Synthese von **67**

Mit TBDMSCl wurde in Gegenwart von Imidazol in Dimethylformamid die zweite phenolische OH-Gruppe von **66** als weiterer Silylether geschützt (**67**). Die Schutzgruppe wurde in Hinblick auf eine spätere Oxidation des sekundären Alkohols bereits an dieser Stelle der Synthese im Molekül eingeführt. Zudem sollte der sterisch anspruchsvolle Rest eine Annäherung der beiden terminalen Olefine bei der RCM begünstigen.

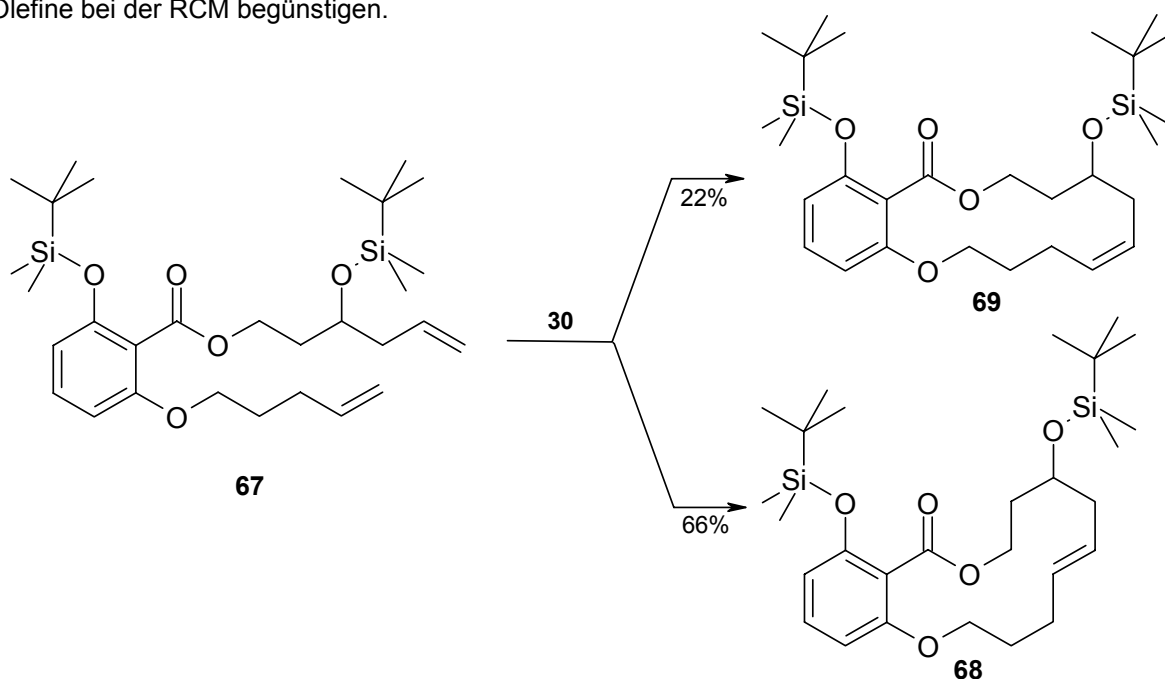
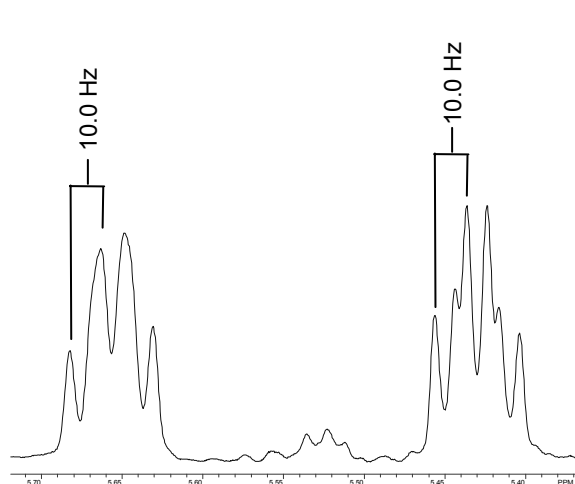
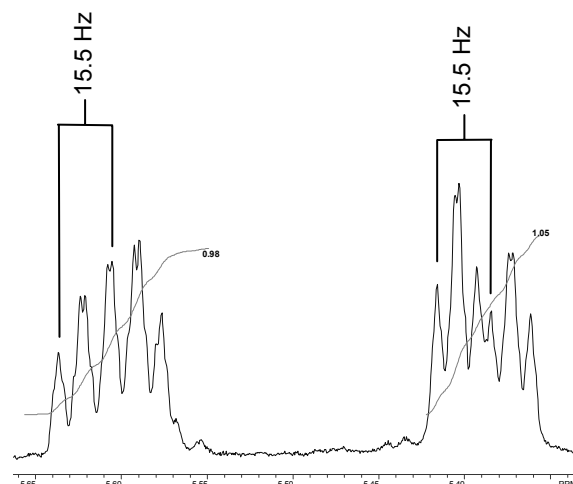


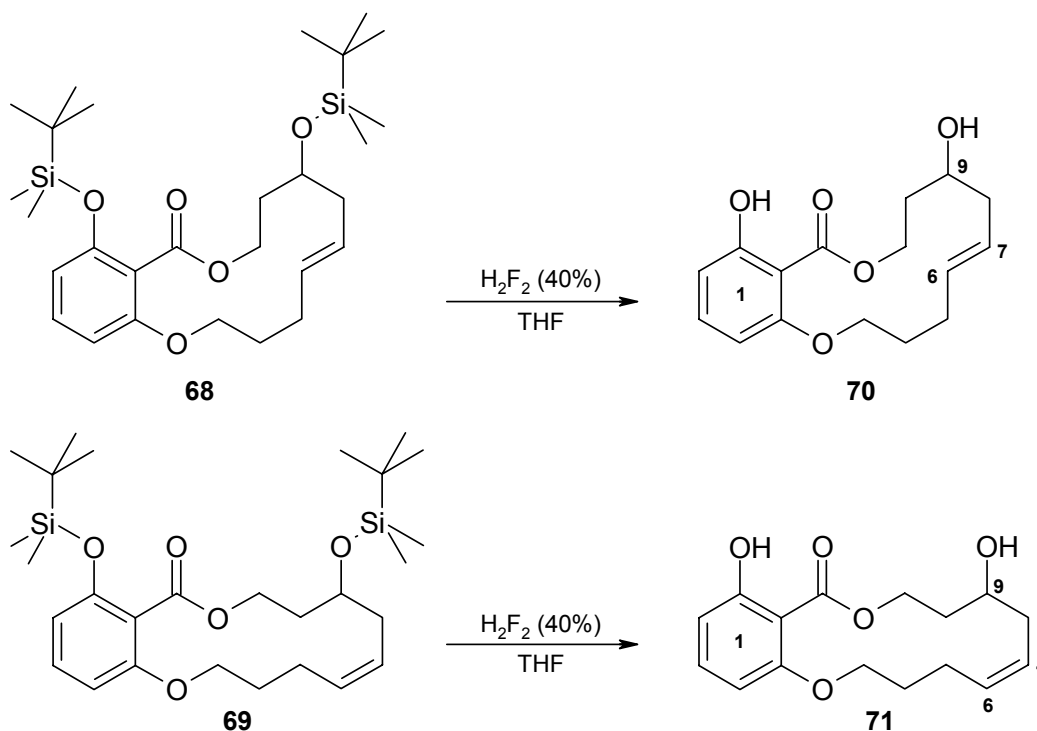
Abb. 98: Produkte aus **67** nach RCM

67 wurde anschließend unter Einsatz des Grubbs-Katalysators **30** zyklisiert. Die Gesamtausbeute von 88% bei dieser RCM ist sehr zufrieden stellend. Dabei wird hier neben dem thermodynamisch begünstigten *E*-Isomer **68** auch in kleinerer Menge das *Z*-Isomer **69** in einem Verhältnis von ungefähr 3 : 1 erhalten. Interessanterweise ist das *E*-Isomer ein weißer Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 78 – 80 °C, während es sich bei dem *Z*-Isomer um ein farbloses Öl handelt.

Die beiden Stereoisomere lassen sich eindeutig anhand ihrer olefinischen Kopplungskonstanten zuordnen. Die *cis*-Kopplung zwischen 6-H und 7-H beträgt $J = 10.0$ Hz für das *Z*-Isomer **69**, während im *E*-Isomer **68** eine *trans*-Kopplung von $J = 15.5$ Hz vorliegt.

**Abb. 99:** *cis*-Kopplung **69****Abb. 100:** *trans*-Kopplung **68**

Beide Silylschutzgruppen lassen sich bei beiden Verbindungen mit Fluorwasserstoffsäure (40%) in THF problemlos zu den Testverbindungen **70** und **71** abspalten.

**Abb. 101:** Synthesen von **70** und **71**

Eine selektive Spaltung des Alkyl-Silylethers neben dem Aryl-Silylether ist auch hier mit Pyridinium-*para*-tolylsulfonat (PPTS) in Ethanol erfolgreich durchführbar.

Die sekundären Alkohole **72** und **73** wurden in 83 % beziehungsweise 80 % Ausbeute erhalten.

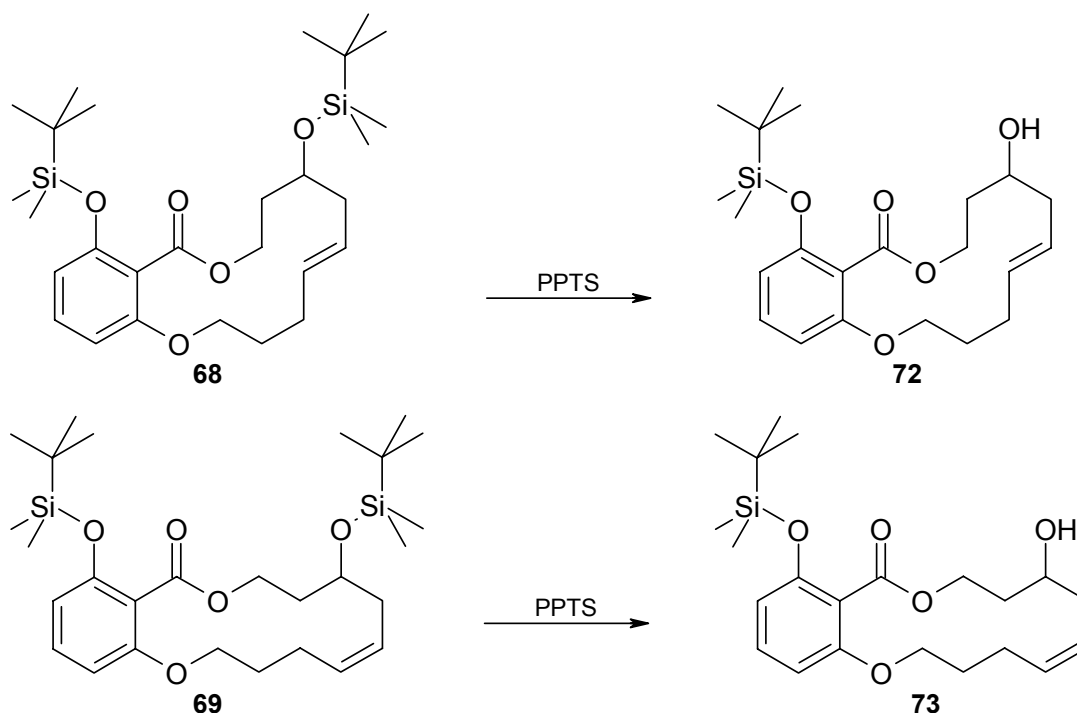


Abb. 102: Selektive Spaltung der Alkyl-Silylether

Eine Oxidation von **73** mit Oxalylchlorid und Dimethylsulfoxid (DMSO) nach Swern⁸¹ sollte im nächsten Schritt das entsprechende Keton liefern. Eine analoge Oxidation sollte später auch mit dem Isomer **72** durchgeführt werden.

Bei der Swern-Oxidation wird im ersten Schritt DMSO durch Oxalylchlorid als Chlordimethylsulfoniumchlorid aktiviert. Diese Reaktion verläuft heftig und stark exotherm, so dass sie bei tiefen Temperaturen um $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ durchgeführt werden muss.

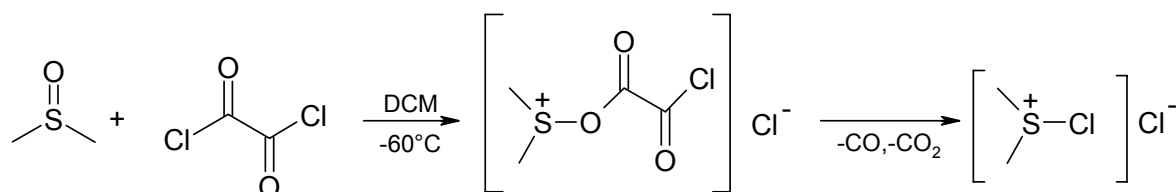


Abb. 103: Aktivierung von DMSO nach Swern⁸¹

Wird ein Alkohol, in diesem Falle **73**, zugegeben, bildet sich ein Alkoxysulfoniumion, das in Gegenwart einer Base (hier Triethylamin) umlagert und in die Carbonylverbindung **74** und Dimethylsulfid zerfällt. Der große Vorteil der sehr milden Reaktion ist neben den meist guten bis sehr guten Umsetzungen, dass sich alle Reaktionsprodukte einfach im Vakuum entfernen lassen. Die Swern-Oxidation stellt damit eine wertvolle Alternative zu den toxischen und umweltbelastenden Chromreagenzien (Pyridiniumchlorochromat, Pyridiniumdichromat) dar.

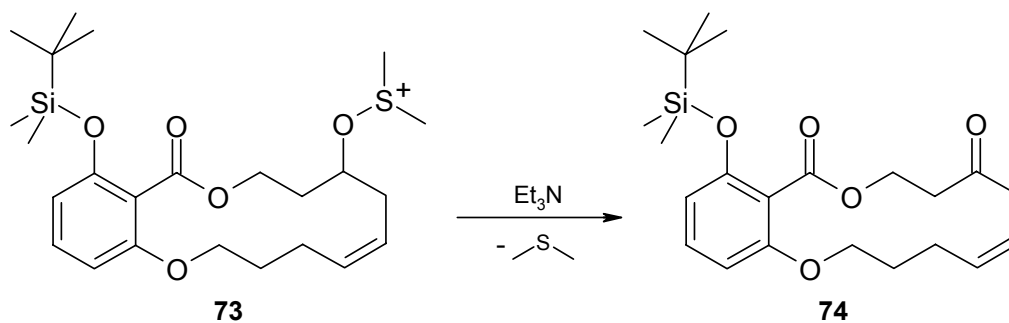
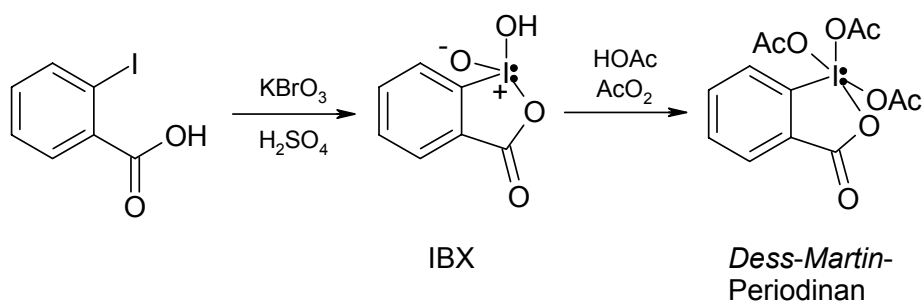


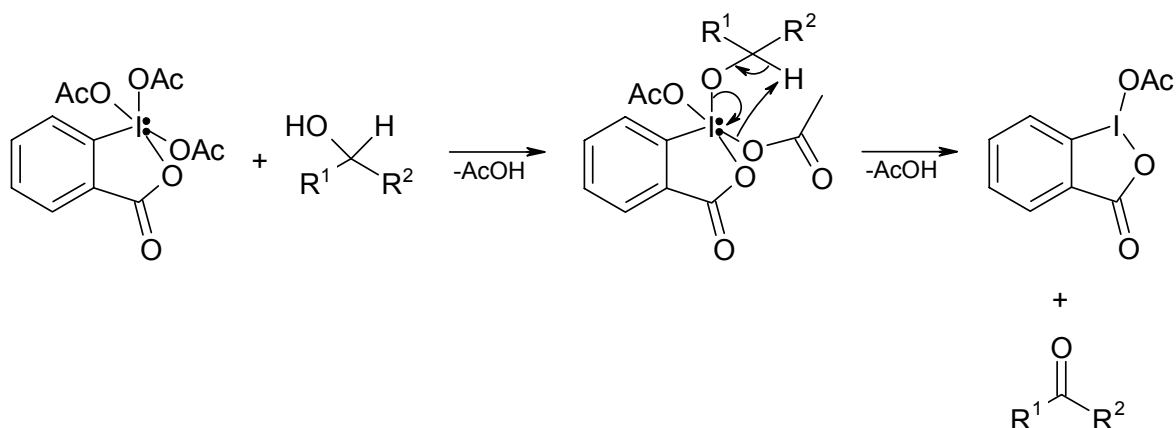
Abb. 104: Swern-Oxidation von 73

Die Swern-Oxidation von 73 verlief mit einer Ausbeute von 54% eher mäßig, so dass als Alternative die Synthese von 74 die Umsetzung von 73 mit dem *Dess-Martin-Periodinan*⁶⁸ versucht wurde.

Abb. 105: Darstellung des *Dess-Martin-Periodinans*⁶⁸

Die Darstellung des Periodinans erfolgt über die Vorstufe 2-Iodoxybenzoesäure (IBX). Diese geht als zyklisches Tautomer aus der Oxidation von 2-Iodbenzoesäure mit Kaliumbromat in schwefelsaurer Lösung hervor und wird in Acetanhydrid/Eisessig zum dreifach acetylierten Periodinan verestert.

Bei der Oxidation mit dem *Dess-Martin-Periodinan*, die im Gegensatz zur Swern-Oxidation bei Raumtemperatur durchgeführt werden kann, wird eine Acetyl-Gruppe des Periodinan-Reagenzes durch einen nukleophilen Angriff des Alkohols ersetzt. Ein Protonentransfer führt zu den Endprodukten. Dabei genügt es, das Periodinan in äquimolaren Mengen oder nur in geringem Überschuss zu dem zu oxidierenden Alkohol einzusetzen.

Abb. 106: Oxidation eines Alkohols zum Keton nach *Dess-Martin*⁶⁸

Mit dem *Dess-Martin-Periodinan* gelang die Umsetzung zum Keton **74** mit 96% Ausbeute nahezu quantitativ. Unter gleichen Bedingungen wurde aus dem *E*-konfigurierten Edukt das entsprechende Keton **75** in 87% Ausbeute erhalten.

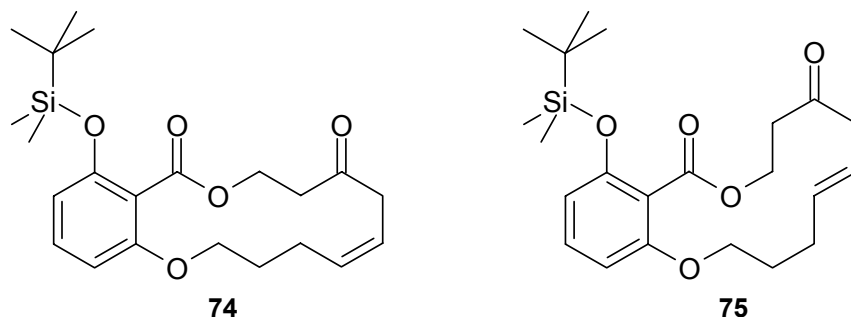


Abb. 107: Produkte aus **73** und **72** durch Oxidation nach *Dess-Martin*⁶⁸

Abschließend mussten nur noch die Silylether zu den freien Phenolen gespalten werden. Wie bereits erwähnt, lassen sich Aryl-Silylether grundsätzlich besser unter alkalischen Bedingungen spalten.⁷⁷ Da das Fluoridion im wasserfreien Medium eine starke Base darstellt, sollte Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) hier zum Erfolg führen.

Bei Zugabe des Reagenzes zu einer farblosen Lösung von **74** in wasserfreiem THF färbte sich diese spontan braunschwarz. Eine DC-Kontrolle zeigte, dass schon nach einer Minute kein Edukt mehr vorhanden war. Ein deutlich polarerer Fleck, der auch aus einem Gemisch von Verbindungen bestehen konnte, blieb an der Startlinie der DC. Versuche zur Aufreinigung mit polareren Fließmittelsystemen blieben ergebnislos, zeigten aber, dass die entstandene Verbindung viel polarer war, als es für die Zielverbindung **76** zu erwarten gewesen wäre.

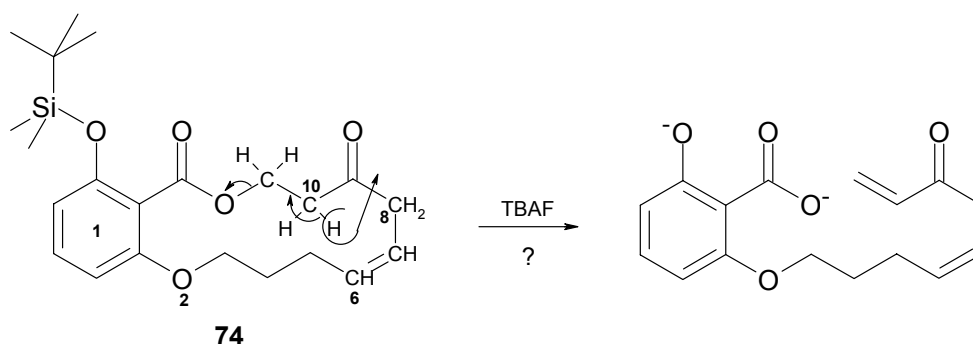
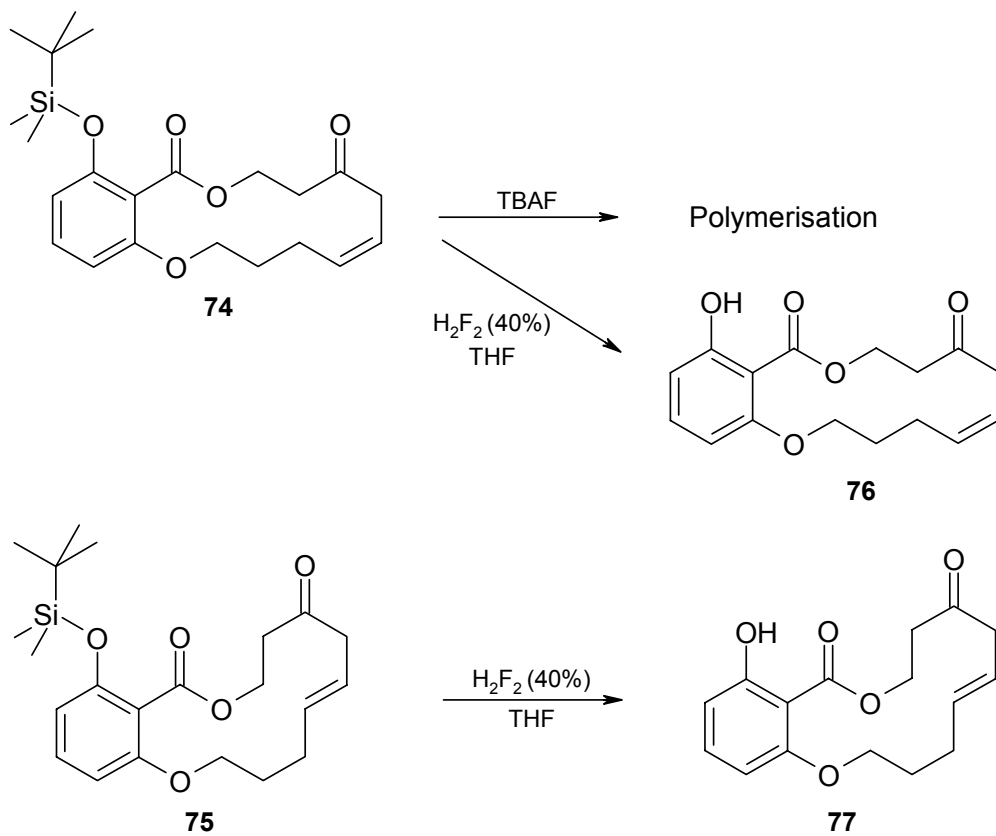


Abb. 108: Mögliche β -Elimination bei **74**

Betrachtet man die Struktur von **74**, so kann man neben der Spaltung des Silylethers in Gegenwart einer starken Base auch die Spaltung des Lactons in einer β -Elimination vermuten. Das Benzooat stellt hierfür eine gute Abgangsgruppe dar. Aus dieser Spaltung ginge ein mehrfach ungesättigtes System hervor, bei dem unter den bestehenden basischen Bedingungen Polymerisation unausweichlich wäre. Eine Bestätigung für diese Hypothese ist die starke Farbvertiefung der Lösung. Eine Deprotonierung erscheint zwar zunächst am CH-azideren Kohlenstoff C-8 wahrscheinlicher, wäre aber unproduktiv, da hier außer der Isomerisierung zum Δ^7 , Δ^8 -Olefin keine weitere Reaktion denkbar ist.

Um diese als Ursache für das Fehlschlagen der Reaktion mit TBAF vermutete β -Elimination zu vermeiden, musste die Abspaltung der Schutzgruppe im Säuren erfolgen. Die vorangegangene Spaltung des Alkyl-Silylethers zeigt aber, dass PPTS in diesem Fall zu schwach ist. Daher wurde in einem neuen Versuch mit Flusssäure (40%) in THF gearbeitet. Diese Reaktionsbedingungen erwiesen sich als viel günstiger und lieferten in fast quantitativen Ausbeuten die gewünschten Endverbindungen **77** und **76**.

**Abb. 109:** Desilylierung von **74** und **75**

D BIOLOGISCHE PRÜFUNG

1 AGAR-DIFFUSIONSTEST

Die synthetisierten Benzolactone wurden an verschiedenen Modellkeimen im Agar-Diffusionstest auf antibakterielle und antimykotische Aktivität getestet. Aus den Ergebnissen lässt sich nur ableiten, ob eine generelle antimikrobielle Aktivität der Verbindungen besteht. Aus den gemessenen Hemmhofdurchmessern kann man nicht ohne weiteres eine quantitative Aussage treffen, da – wie der Name schon sagt – die Diffusion in einem wasserhaltigen Nähragar ein entscheidender Faktor dieses Testsystems ist. Verbindungen, die sich bei diesem Test als wirksam erweisen, müssen anschließend einem umfassenderen Screening zugeführt werden.

Folgende Mikroorganismen wurden beim Agar-Diffusionstest verwendet:

Aspergillus niger (Ascomycet)

Candida glabrata (Hefe)

Hyphopichia burtonii (Hefe)

Yarrowia lipolytica (Hefe)

Escherichia coli (gramnegatives Bakterium)

Pseudomonas antimicrobica (gramnegatives Bakterium)

Staphylococcus equorum (grampositives Bakterium)

Als Referenzsubstanzen wurden das Antimykotikum Clotrimazol und Antibiotikum Tetracyclin eingesetzt.

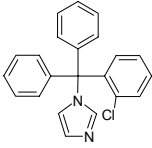
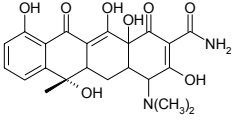
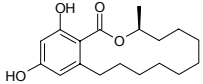
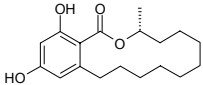
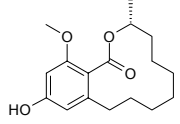
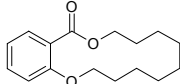
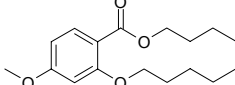
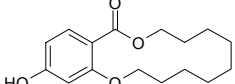
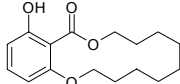
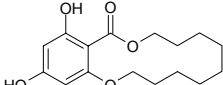
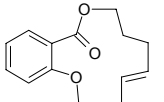
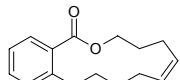
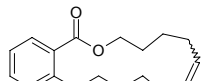
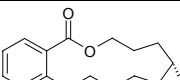
Außerdem standen in der Arbeitsgruppe synthetisch hergestelltes (*R*)- und (*S*)-Zearalan sowie Lasiodiplodin zur Verfügung.

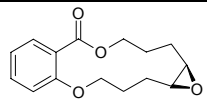
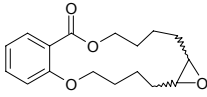
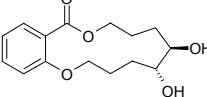
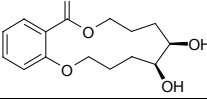
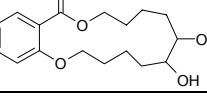
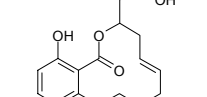
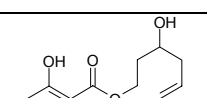
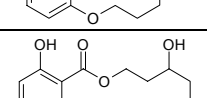
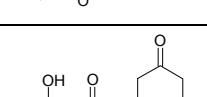
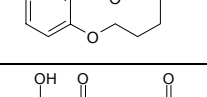
Die praktische Durchführung des Agar-Diffusionstests ist im experimentellen Teil beschrieben.

1.1 TESTERGEBNISSE

Die nachfolgende Tabelle zeigt die für die getesteten Substanzen ermittelten Hemmhofdurchmesser. Die Angabe der Durchmesser erfolgt in Millimeter als totaler Hemmhof (TH) oder Wachstumshemmung (WH). Bei einer Verbindung ohne antimikrobielle Aktivität erfolgt die Angabe als Strich (-). Ist die Aktivität einer Verbindung nicht an allen Keimen getestet worden, ist dies extra gekennzeichnet (k.T. = kein Test).

AGAR-DIFFUSIONSTEST

Substanz-Nr.	Strukturformel	$\mu\text{Mol/Disc}$	<i>Cand. glabr.</i>	<i>Hyph. burto.</i>	<i>Yarr. lipolyt.</i>	<i>Staph. equor.</i>
Clotrimazol		0.06	TH 22	TH 25	TH 13 WH 18	k.T.
Tetracyclin		0.06	k.T.	k.T.	k.T.	TH 41
(R)-Zearalan 6		0.10	-	TH 9	TH 8	TH 9
(S)-Zearalan ent-6		0.10	-	TH 10	TH 9	TH10
Lasiodiplodin 7		0.10	TH 6	TH 9	TH 7	TH 8
A5.03		0.20	-	-	-	-
B5.03		0.20	-	-	-	-
C5.04		0.10	TH 7	TH 7	-	-
D5.04		0.20	-	-	-	-
E5.04		0.10	TH 7	TH 8	-	-
35		0.10	k.T.	k.T.	k.T.	TH 8
36		0.20	k.T.	k.T.	k.T.	TH 6
38		0.20	-	-	-	-
40		0.20	k.T.	k.T.	k.T.	TH 6

Substanz-Nr.	Strukturformel	$\mu\text{Mol/Disc}$	<i>Candida glabrata</i>	<i>Hyphop. burtonii</i>	<i>Yarr. lipolyt.</i>	<i>Staph. equor.</i>
41		0.20	k.T.	k.T.	k.T.	-
42		0.20	-	-	-	-
44		0.20	-	-	-	TH 7
45		0.20	-	-	-	TH 8
46		0.10	k.T.	k.T.	k.T.	TH 8
60		0.20	-	-	-	-
70		0.20	-	-	-	TH 9
71		0.20	-	-	-	TH 14
77		0.20	-	-	-	TH 6
76		0.10	-	-	-	TH 15

Außer der Referenzsubstanz Clotrimazol zeigte keine der untersuchten Verbindungen eine Wachstumshemmung bei *Aspergillus niger*.

Ebenso konnte bei *Escherichia coli* und *Pseudomonas antimicrobica* nur für Tetracyclin eine antimikrobielle Aktivität beobachtet werden. Daher sind die Ergebnisse für diese Keime nicht in die Tabelle aufgenommen worden.

Für die Verbindungen der Serien **A** und **B** wurden alle synthetisierten Ringgrößen getestet, zeigten aber keine Wirkung. Als Vertreter dieser Serien werden nur **A5.03** und **B5.03** in der Tabelle aufgeführt.

1.2 ZUSAMMENFASSUNG DER TESTERGEBNISSE

Die in die Testung aufgenommenen Leitsubstanzen (*R*)-Zearalan (**6**), (*S*)-Zearalan (**ent-6**) und Lasiodiplodin (**7**) zeigen alle eine Wachstumshemmung gegen die eingesetzten Hefen, mit Ausnahme von *Candida glabrata*, bei der nur **7** eine schwache Wachstumshemmung hervorruft. Außer **C5.04** und **E5.04**, die beide eine antmykotische Aktivität gegen die Hefen *Candida glabrata* und *Hyphopichia*

burtonii aufweisen, ist kein weiteres der getesteten Benzolactone in diesem Bereich wirksam. Auch wenn man den Agar-Diffusionstest nur als orientierendes Screening betrachten kann, von dem sich keine eindeutigen Struktur-Wirkungs-Beziehungen ableiten lassen, so fällt doch auf, dass alle hier wirksamen Verbindungen in *para*-Position zum Ester eine phenolische OH-Gruppe tragen. Dabei macht es keinen Unterschied, ob es sich um eines der neuen Oxaanaloga handelt oder eine der Leitsubstanzen.

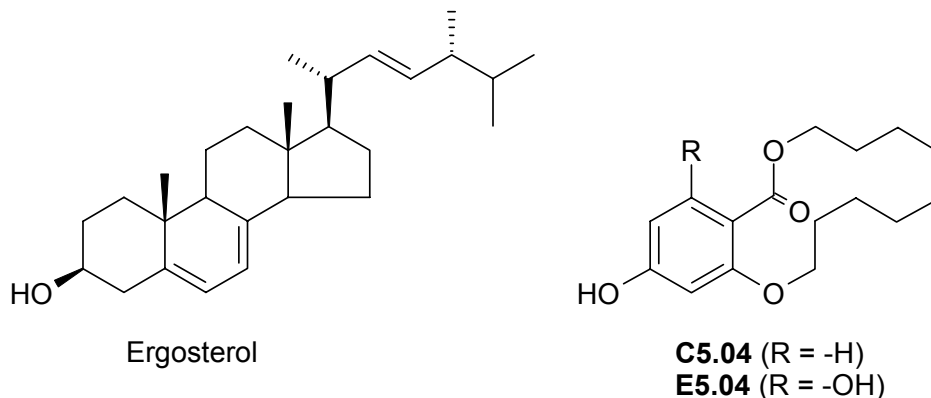


Abb. 110: Strukturvergleich der Oxaanaloga mit Ergosterol

In **Abb. 110** sind die Strukturen von **C5.04** und **E5.04** neben Ergosterol in einer das Steroidgerüst imitierenden Schreibweise dargestellt. Dabei wird deutlich, dass die für die antimykotische Wirkung anscheinend essentielle Hydroxylfunktion mit der des Ergosterols und damit auch fast allen Vorstufen der Ergosterolbiosynthese als identisch angesehen werden kann. Es wäre also möglich, dass die betrachteten Verbindungen in die Ergosterolbiosynthese als „falsche Substrate“ eingreifen oder an Stelle von Ergosterol in die Zellmembran der Pilze eingebaut werden und dort Störungen hervorrufen. Anhand eines in unserem Arbeitskreis entwickelten Testsystems⁸² hätte eine eventuelle Hemmung der Ergosterolbiosynthese überprüft werden können. Leider zeigten die neuen Verbindungen aber keine Wirkung gegen *Yarrowia lipolytica*, den für dieses System verwendeten Testkeim.

Keine der getesteten Substanzen erwies sich als wirksam gegen die gramnegativen Keime *Escherichia coli* und *Pseudomonas antimicrobica*. Gegen den grampositiven Keim *Staphylococcus equorum* konnte für mehrere der Verbindungen eine antimikrobielle Wirkung festgestellt werden. Dabei scheint eine Hydroxyl- oder Ketofunktion im Lacton, die mit einer verbesserten Löslichkeit der Verbindungen einhergeht, für die Wirkung günstig zu sein. Die Dihydroxyderivate **44**, **45** und **46** zeigen alle einen antimikrobiellen Effekt gegen *Staphylococcus equorum*, wohingegen die Epoxide **40**, **41** und **42** und das Olefin **36** nur einen schwachen oder gar keinen Effekt zeigen. Eine Ausnahme stellt das *E*-konfigurierte Olefin **35** dar, dessen Aktivität mit der der Dihydroxyderivate vergleichbar scheint.

Interessant ist auch die Gegenüberstellung der Verbindungen **70**, **71** und **77**, **76**. Diese ungesättigten Makrolactone unterscheiden sich nur in der relativen Stereochemie der Doppelbindung. Sie weisen alle eine Aktivität gegen *Staphylococcus equorum* auf, aber die Hemmhöfe der Verbindungen mit *Z*-konfiguriertem Olefin sind deutlich ausgeprägter als die der Isomere mit *E*-konfigurierter Doppelbindung.

Allgemein lässt sich für die neuen Verbindungen eine Parallele zum Wirkungsspektrum der Makrolid-Antibiotika ziehen, das sich im Wesentlichen auf grampositive Erreger wie Streptokokken und Staphylokokken erstreckt.

2 MTT-TEST

Die Bestimmung der Zellviabilität wurde in einem kolorimetrischen Assay nach Mosmann⁸³ durchgeführt. Grundlage dieses Assays ist die Umsetzung des blassgelb gefärbten Tetrazoliumsalzes 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid (MTT) zum tiefblau gefärbten Formazan.

Diese Reduktion kann nur durch Mitochondrien, Peroxisomen und speziellen Oxydoreduktasen im Zytosol lebender Zellen erfolgen. Nach photometrischer Vermessung kann das Ausmaß, in dem dieser Farbstoff gebildet wurde, als direktes Maß für die Viabilität der Zellen angesehen werden.

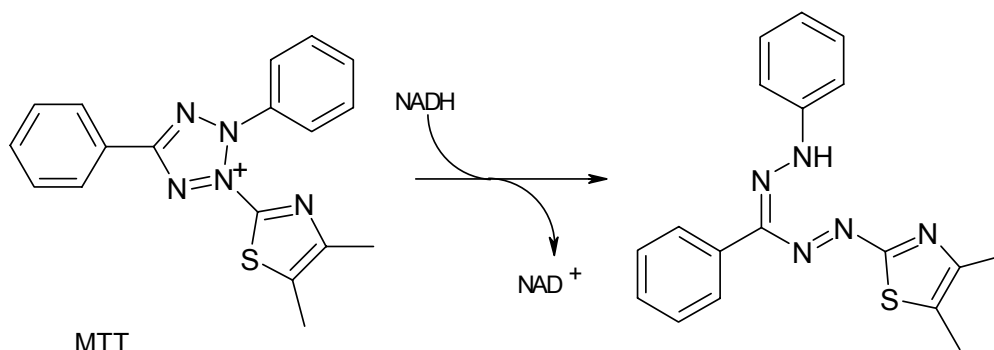


Abb. 111: Reduktion von MTT zum Formazan

Als Einschränkung muss man allerdings sagen, dass nicht die Zellzahl sondern die Zellaktivität bestimmt wird. Eine Steigerung oder Abnahme der Zellaktivität lässt sich aber auch allein auf Anregung oder Differenzierung der Zellen zurückführen. Es sollte daher in jedem Fall eine visuelle Kontrolle der Zellen vor Zugabe des MTT erfolgen. Auf diese Weise lässt sich auch bereits beurteilen, ob eine eventuell zytotoxische Wirkung durch die Induktion von Apoptose oder durch Nekrose der Zellen erfolgt ist.

Der MTT-Test wurde mit der humanen Leukämiezellen der Zelllinie HL-60 durchgeführt.

Als Referenzsubstanz wurde Actinomycin D eingesetzt.

Außerdem standen auch hier synthetisch hergestelltes (*R*)- und (*S*)-Zearalan (**6** und **ent-6**) sowie Lasiodiplodin (**7**) zur Verfügung.

Die praktische Durchführung des Tests ist im experimentellen Teil beschrieben.

Aus den ermittelten IC_{50} -Werten lässt sich zunächst nur generell eine eventuell zytotoxische Aktivität der Substanzen ableiten und quantifizieren. Auf die Art des Zelltods oder einen Wirkmechanismus kann man daraus nicht schließen.

2.1 TESTERGEBNISSE

Die nachfolgenden Tabellen zeigen die für die getesteten Substanzen ermittelten IC_{50} -Werte in μM . „k.E.“ (= kein Effekt) kennzeichnet Verbindungen, für die keine zytotoxische Aktivität zu beobachten war.

Leitsubstanzen und Cisplatin

Name	Strukturformel	IC_{50} [μM]	Name	Strukturformel	IC_{50} [μM]
Lasiodiplodin 7		k.E.	(<i>R</i>)-Zearalan 6		21
Cisplatin ^{*)}		5	(<i>S</i>)-Zearalan ent-6		17

^{*)} Die Ergebnisse für Cisplatin wurden freundlicherweise von Dr. J. Krauß, LMU München, zur Verfügung gestellt.

Einfache Oxaanaloga

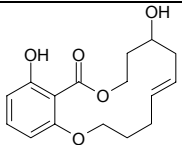
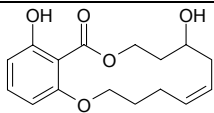
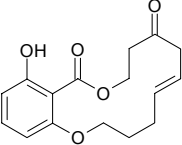
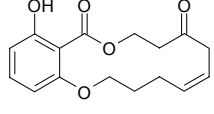
	allg. Struktur	IC ₅₀ [μM]/(Substanz-Nr.)				
		n = 3	n = 4	n = 5	n = 6	n = 7
Serie A		57 (A3.03)	70 (A4.03)	55 (A5.03)	57 (A6.03)	57 (A7.03)
Serie B		78 (B3.03)	65 (B4.03)	50 (B5.03)	54 (B6.03)	-
Serie C		92 (C3.04)	63 (C4.04)	62 (C5.04)	34 (C6.04)	-
Serie D		62 (D3.04)	48 (D4.04)	55 (D5.04)	44 (D6.04)	-
Serie E		65 (E3.04)	32 (E4.04)	49 (E5.04)	14 (E6.04)	-

Oxaanaloga mit funktionellen Gruppen im Ring

Nr.	Struktur	IC ₅₀ [μM]	Nr.	Struktur	IC ₅₀ [μM]
35		60	40		k.E.
36		72	41		≥ 100
38		68	42		k.E.
44		≥ 100	46		k.E.
45		k.E.	47		k.E.

Weitere Oxaanaloga

Nr.	Struktur	IC ₅₀ [μM]	Nr.	Struktur	IC ₅₀ [μM]
60		k.E.	63		40

Nr.	Struktur	IC ₅₀ [µM]	Nr.	Struktur	IC ₅₀ [µM]
70		≥ 100	71		k.E.
77		91	76		91

Visuelle Kontrolle der inkubierten Zellen, wie in **Abb. 112** zu sehen, zeigte für alle Verbindungen, bei denen eine zytotoxische Aktivität festgestellt wurde, dass der Zelltod durch Induktion von Apoptose erfolgte. Am Beispiel der Inkubation mit **63** erkennt man bereits nach wenigen Minuten den Beginn der Apoptose am charakteristischen „cell blebbing“, das nach 2 Stunden noch ausgeprägter zu sehen ist. Nach 24 Stunden Inkubationszeit bleiben nur noch Zellreste zurück.

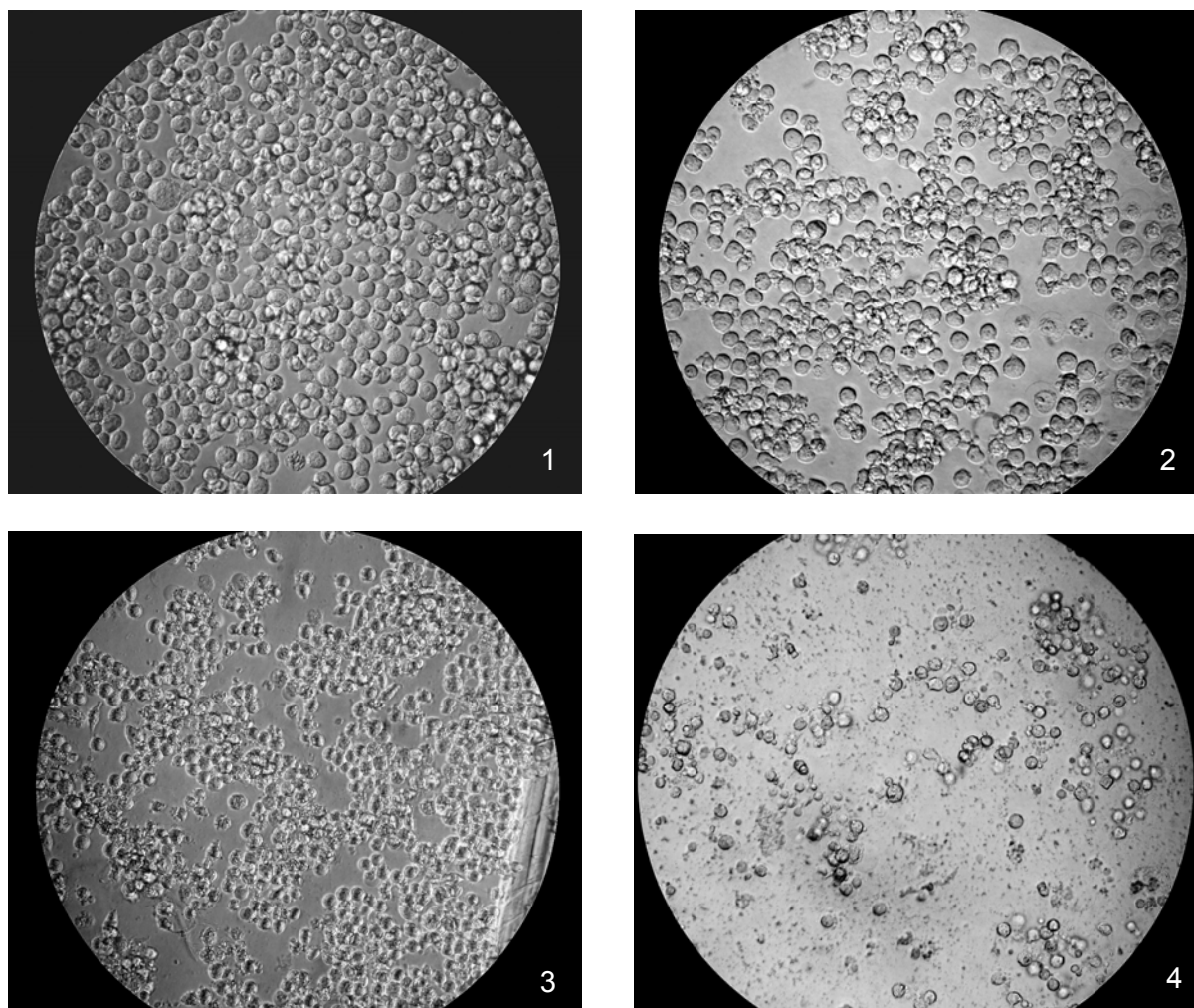


Abb. 112: HL-60-Zellen nach 1) 0 Minuten 2) 30 Minuten 3) 2 Stunden 4) 24 Stunden Inkubation mit **63** (100 µmol) (Vergrößerung 400x)

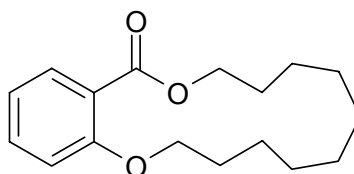
2.2 ZUSAMMENFASSUNG DER TESTERGEBNISSE

Betrachtet man zunächst die im MTT-Test für die Leitsubstanzen und Cisplatin ermittelten Werte, so fällt als erstes auf, dass das als antileukämisch bekannte Resorcylmakrolid Lasiodiplodin⁸⁴ in diesem Assay überhaupt keine Aktivität zeigt. Auch der für Cisplatin gefundene Wert von 5 μM erscheint für eine in der Chemotherapie eingesetzte Substanz zunächst sehr hoch. Diese Werte unterliegen jedoch großen Schwankungen in Abhängigkeit von der eingesetzten Zelllinie. So finden sich zum Beispiel weitere über den MTT-Test ermittelte Werte in der Literatur für Cisplatin, die für die humane Lungen-Adenokarzinom-Zelllinie PC-14 bei 4 μM und für die humane Gastro-Adenokarzinom-Zelllinie MKN-45 bei 87 μM liegen.⁸⁵ Dies muss bei der Auswertung der vorliegenden Ergebnisse beachtet werden, da sie sich nur auf eine einzige Zelllinie beziehen. Unter diesem Aspekt können auch IC_{50} -Werte von 10 - 100 μM , die normalerweise für den Einsatz als Zytostatika als unzureichend angesehen werden, noch Beachtung finden. Für detailliertere Aussagen wäre ein Screening an mehreren verschiedenen Zelllinien nötig.

Ein weiterer Diskussionspunkt wäre der Wirkmechanismus, der zwar für die Leitverbindungen Radicol als Hsp90-Inhibitor und für die Salicylhalamide und Oximidine als V-ATPase-Inhibitoren bekannt ist, bei den neuen Substanzen aber nicht untersucht wurde.

Der Zelltod durch Apoptose konnte aber bei allen zytotoxischen Verbindungen beobachtet werden.

Eine weitere Leitstruktur für diese Arbeit war Verbindung **11**. Dieses Oxa-Lacton wurde bereits von Krauß¹³ als ein simplifiziertes Oxaanalogon von Zearalan synthetisiert. Aus einem Übersichtsscreening (MTT-Assay), das 1999 in der Arbeitsgruppe von Prof. Angelika Vollmar, LMU München, an HL-60-Zellen durchgeführt worden war, ging diese Verbindung mit einem IC_{50} -Wert von ca. 50 μM hervor. In der vorliegenden Arbeit wurde die Verbindung neu synthetisiert (siehe **Abb. 49**) und dieser Wert mit 57 μM bestätigt.



11

Im Vergleich mit den größeren und kleineren Lactonen der Serie **A** wirkt sich die Ringgröße nicht signifikant auf die Aktivität der Verbindungen aus. Erst für die Oxaanaloge ohne weitere funktionelle Gruppen im Lacton aber mit Substituenten am Aromaten lässt sich im Vergleich untereinander eine leichte Tendenz beobachten, nach der die Zytotoxizität mit der Größe der Ringe zunimmt. Die zunehmende Anzahl phenolischer OH-Gruppen wirkt sich vor allem bei den größeren Ringen als förderlich auf die zytotoxische Aktivität aus. Dies könnte auch eine Folge der dadurch verbesserten Löslichkeit der Verbindungen sein. Hier konnte bei mehreren Verbindungen eine Aktivitätssteigerung gegenüber **11** erreicht werden.

Die ungesättigten Lactone **35**, **36** und **38** zeigen messbare, wenn auch nicht spektakuläre Zytotoxizität und unterscheiden sich in ihrer Wirkung praktisch kaum von den analogen gesättigten Verbindungen **A4.03** und **11**.

Für das hier nicht getestete Zearalenon (**3**) wurde an Kolonkrebszellen (Caco-2 Zelllinie) in einem vergleichbaren Assay ein IC_{50} -Wert von 15 μM gefunden.¹⁴ Dieser stimmt ziemlich genau mit den für (*R*)- und (*S*)-Zearalan (**6** und **ent-6**) ermittelten Werten überein. Es erscheint zunächst erstaunlich, dass Zearalanol (**33**), das sich nur durch die zusätzliche OH-Gruppe im Makrozyklus von diesen Verbindungen unterscheidet, als nichttoxisches Anabolikum in der Viehzucht eingesetzt wird. Die in dieser Arbeit ermittelten Werte zeigen aber, dass tatsächlich mit der Einführung von funktionellen

Gruppen wie Epoxiden oder vicinalen Diolen im Lacton bei unsubstituiertem Benzolring die zytotoxische Aktivität der Benzolactone eher sinkt oder gar ganz verloren geht.

Interessant ist auch der Vergleich der Leitsubstanzen **6** und **ent-6** mit **E5.04**, da es sich bei letzterem um das Oxaanalogon von Norzearalan handelt. Es zeigt sich, dass das Fehlen der Methylgruppe in Position 11 und/oder die Etherfunktion in Position 2 zu einer Abschwächung der Wirkung führen. Wird der Lactonring jedoch um eine Methylengruppe erweitert (**E6.04**), so wird wieder in etwa die gleiche Aktivität wie bei **6** erreicht.

Für die Verbindungen **60**, **70**, **71**, **76** und **77**, die alle drei Elemente – ein Phenol, ein Olefin und weitere funktionelle Gruppen im Makrozyklus – in sich vereinigen, ist nur ein schwacher oder gar kein zytotoxischer Effekt nachweisbar.

Eine Ausnahme stellt Verbindung **63** dar, deren Sorbinsäureester die mehrfach ungesättigte Enamid-Seitenkette der Salicylhalamide und Oximidine imitiert. Hier ist allein durch die Seitenkette eine deutliche Zunahme der Aktivität gegenüber **60** zu verzeichnen. Diese im Vergleich zu den vorgenannten Verbindungen gravierende Strukturveränderung kann eventuell zu einem anderen Wirkmechanismus geführt haben.

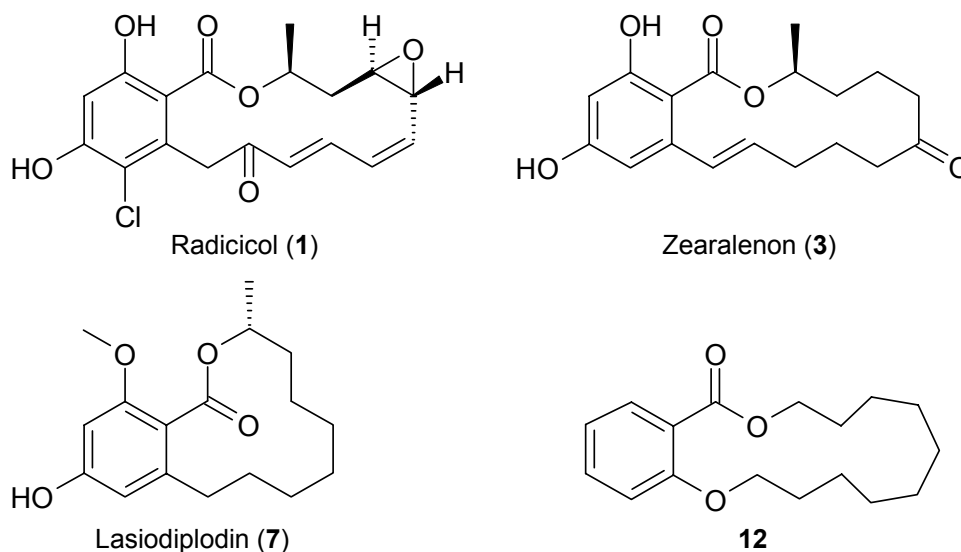
Zusammenfassend kann man aus diesen Werten folgern, dass die in wenigen Syntheseschritten zugänglichen Oxaanaloga eine den Leitstrukturen durchaus vergleichbare zytotoxische Aktivität gegenüber HL-60-Zellen zeigen.

Darauf aufbauend wäre es im nächsten Schritt wichtig zu untersuchen, ob sich diese Parallelen auch an anderen Zelllinien bestätigen und damit auf einen wahrscheinlich gleichen Wirkmechanismus schließen lassen. Wäre dies der Fall, könnte man die in dieser Arbeit ermittelten Werte zur Basis für weitere Untersuchungen zu Struktur-Wirkungs-Beziehungen nach einem noch zu klärenden Mechanismus machen.

E ZUSAMMENFASSUNG

Biologisch aktive Naturstoffe aus den unterschiedlichsten Organismen stellen nach wie vor eine der wichtigsten Quellen an Leitstrukturen für potentielle Arzneistoffe dar. Ihre Synthese gestaltet sich aber oft als aufwändig und im technischen Maßstab nicht realisierbar. Bei der Untersuchung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen interessiert daher neben einer Strukturoptimierung in Bezug auf die Aktivität, wie weit sich eine Leitstruktur ohne allzu großen Wirkungsverlust abwandeln und vereinfachen lässt.

Leitstrukturen der vorliegenden Arbeit waren Mykotoxine aus der Klasse der Resorcyssäurelactone wie Radicol (**1**), Zearalenon (**3**), Lasiodiplodin (**7**) und Derivate dieser Verbindungen.

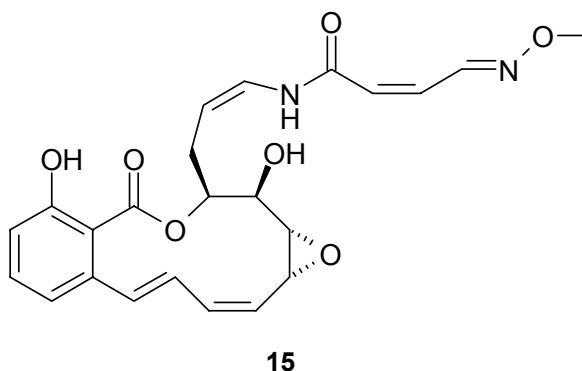
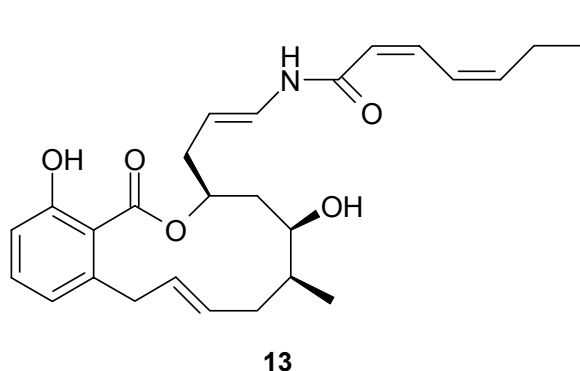


Die Anregung zur Synthese von Oxaanaloga dieser zytotoxischen makrozyklischen Polyketide erfolgte durch eine vierte Leitsubstanz: Verbindung **12** aus der Arbeit von *Krauß*, die sich in dem in der Einleitung erwähnten Screening als Apoptose induzierend erwies.

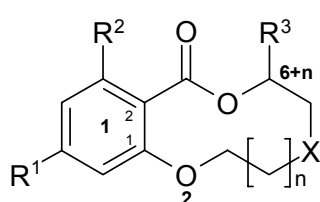
Die vorliegende Arbeit wurde mit folgenden Zielstellungen durchgeführt:

- Durch Kombination von Strukturelementen aus den verschiedenen Leitsubstanzen zu hybriden Verbindungen sollte eine große Anzahl neuer Oxabenzolactone synthetisiert werden.
- Die Produkte sollten auf möglichst effektive Weise (wenige Syntheseschritte, kostengünstige und/oder leicht zugängliche Edukte) zu erhalten sein.
- Die Synthesestrategie sollte es ermöglichen, eine breite Palette an Zielverbindungen herzustellen.
- Die biologische Aktivität der neuen Verbindungen sollte untersucht werden.

Ferner wurde die Synthese von Oxaanaloga der Salicylsäurelactone mit Enamidseitenkette, wie z.B. Salicylhalamid A (**13**) und Oximidin I (**15**), in die Themenstellung mit aufgenommen. Hier interessierte ein Zugang zum makrozyklischen Kern der Verbindungen mit der Möglichkeit entsprechende Seitenketten analog zur Literatur aufzubauen.

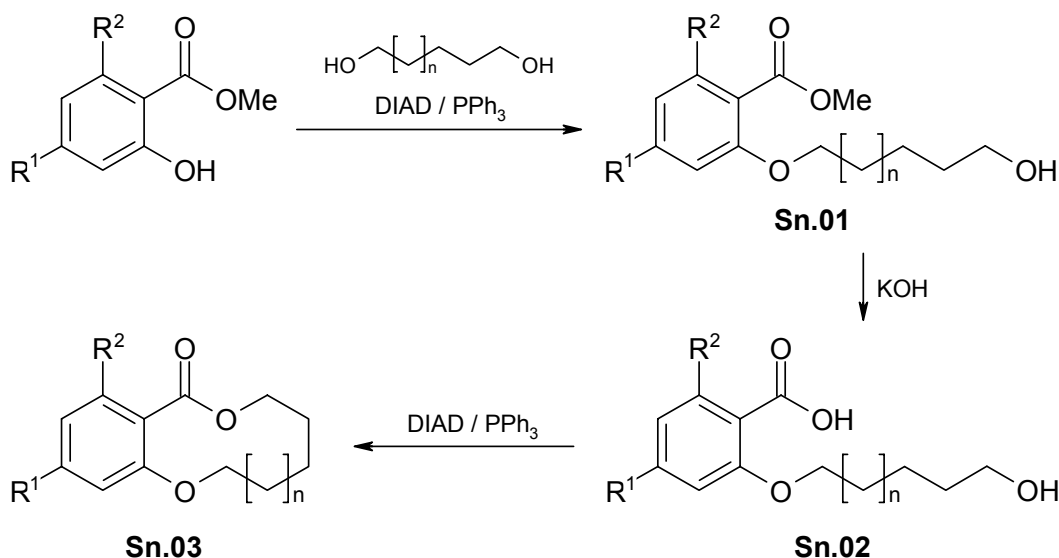


Eine aus dieser Themenstellung abgeleitete allgemeine Struktur mit möglichen Modifikationen zu neuen Verbindungen zeigt die folgende Abbildung.



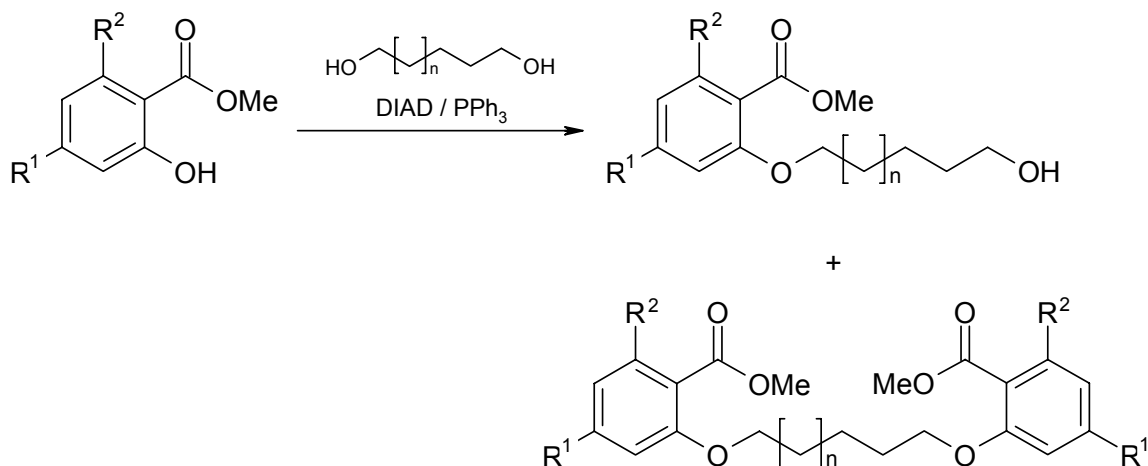
- R^1, R^2 : -H, -OH, -OCH₃
 R^3 : -H oder -CH₂-CH₂-OH als „Anker“ für den Aufbau einer ungesättigten Seitenkette (vergleichbar mit Enamidseitenkette)
 n : Größe der Makrozyklen variieren
 X : weitere funktionellen Gruppen im Makrozyklus, z. B. -CH=CH-, -CHOH-, Diol, Epoxid, Methylverzweigung

Synthese einfacher Oxaanaloga ($X = CH_2$, $R^3 = H$)



Die Synthese der Benzolactone ohne weitere Modifikationen des Makrozyklus erfolgte effektiv und schnell in drei Stufen nach dem oben abgebildeten Schema. Fünf unterschiedlich substituierte Methylbenzoate waren als Ausgangsstoffe kommerziell ebenso erhältlich wie die vier homologen α,ω -Diole 1,7-Heptandiol bis 1,10-Decandiol und erlaubten die Synthesen der Alkyl-Arylether im Grammmaßstab. Die hierfür eingesetzte *Mitsunobu*-Reaktion brachte mit durchschnittlich 30 – 40 % eher mäßige Ausbeuten. Alternative Methoden wurden im Rahmen dieser Arbeit untersucht, zeigten aber keine Vorteile.

Eines der hauptsächlich anfallenden Nebenprodukte der Reaktion konnte als Diarylether des jeweils eingesetzten Diols aufgeklärt werden.



Die alkalische Hydrolyse der Methyl ester verlief problemlos.

Für die Zyklisierung der Hydroxycarbonsäuren konnte die *Mitsunobu*-Reaktion ein zweites Mal erfolgreich eingesetzt werden und die Lactone konnten in sehr zufrieden stellenden Ausbeuten erhalten werden.

Um wie bei den Leitstrukturen dieser Arbeit, den Resorcylsäurelactonen, freie phenolische OH-Gruppen in Endverbindungen zu erhalten, war zum Teil vor Beginn der eigentlichen Synthese die Einführung einer Schutzgruppe nötig. Die gewählte Benzylschutzgruppe erwies sich für die Synthese als stabil und nicht störend und konnte in einem abschließenden vierten Schritt durch Pd-katalysierte Hydrogenolyse einfach wieder entfernt werden.

Die Einteilung der Produkte aus diesen Synthesen erfolgte nach den Substituenten am Aromaten in fünf Serien **A** – **E**. Insgesamt wurden 21 verschiedene Oxabenzolactone erhalten, die für die anschließende Testung zur Verfügung standen.

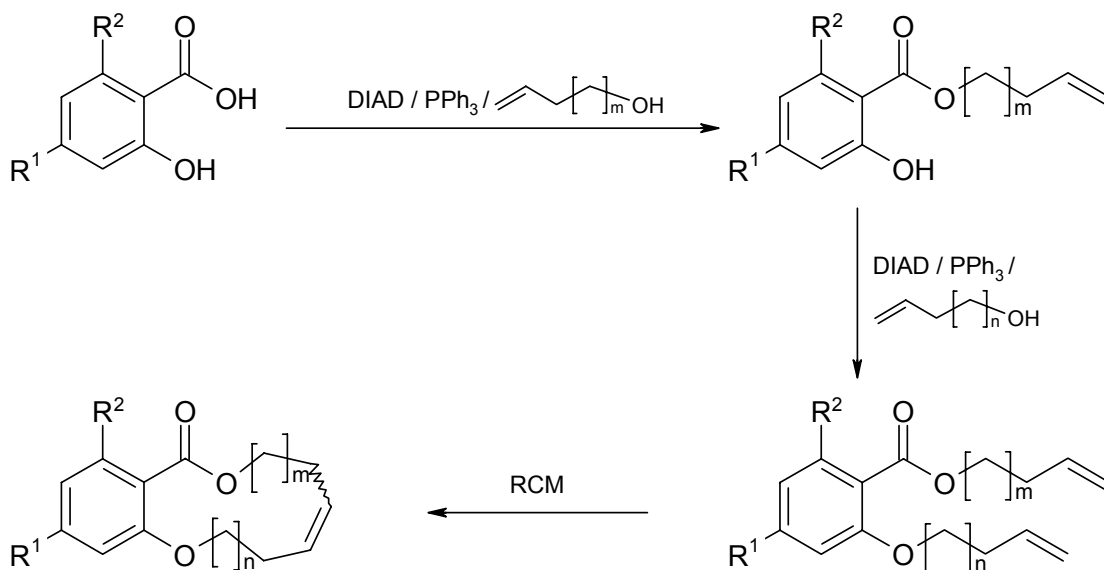
Serie:	A	B	C	D	E
R ¹ =	-H	-OCH ₃	-OH	-H	-OH
R ² =	-H	-H	-H	-OH	-OH
n =	3, 4, 5, 6, 7	3, 4, 5, 6	3, 4, 5, 6	3, 4, 5, 6	3, 4, 5, 6

Einführung weiterer funktioneller Gruppen im Ring (X ≠ CH₂)

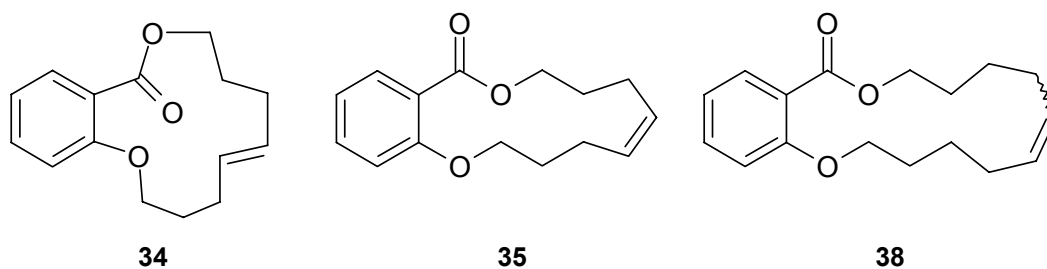
Die Leitstrukturen dieser Arbeit sind im Makrozyklus zum Teil ein- oder mehrfach ungesättigt und/oder tragen dort weitere Gruppen wie zum Beispiel sekundäre Alkohole, Epoxide oder auch Methylsubstituenten.

Der Ringschluss über eine Olefinmetathese lieferte als entscheidender Schritt den Zugang zu Olefinen als Vorstufen für weitere funktionelle Gruppen am Lactonring.

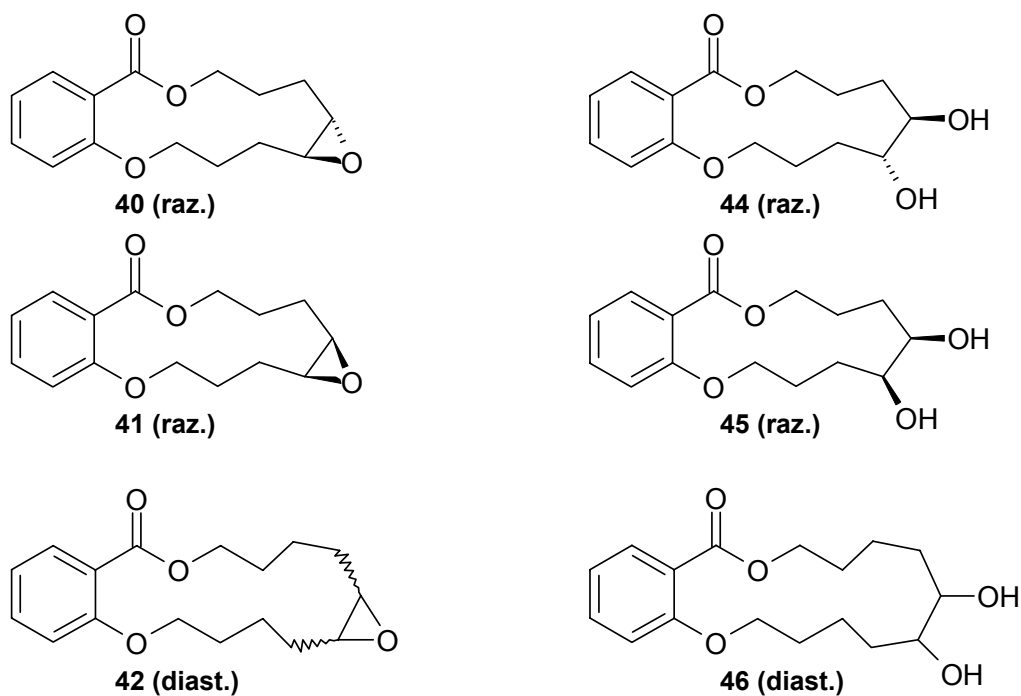
Die Edukte für die Metathese werden durch sukzessive Veresterung und Veretherung unter *Mitsunobu*-Bedingungen aus 2-Hydroxybenzoesäurederivaten erhalten. Die Synthese nach dem oben abgebildeten Schema eröffnet den Weg zu ungesättigten Benzolactonen, in denen sich die Position der Doppelbindung breit variieren lässt. Durch zusätzliche Variation der Substituenten am Aromaten ist eine große Anzahl verschiedener Olefine zugänglich. Diese stellen den Ausgangspunkt für weitere Modifikationen dar.



Um vor allem diese Modifikationsmöglichkeiten genauer untersuchen zu können, wurden im Rahmen dieser Arbeit nur die ungesättigten Benzolactone **34**, **35** und **38** auf diesem Weg synthetisiert.



Ein Nachteil der Metathese zeigte sich hierbei in ihrer nicht vorhersagbaren Stereochemie. Als Produkte wurden sowohl *E*- als auch *Z*-Isomer in unterschiedlichen Mengenverhältnissen erhalten. Eine Trennung der Diastereomere war säulenchromatographisch nur im Fall von **34** und **35** möglich.



Aus den Olefinen konnten direkt durch Oxidation mit *meta*-Chlorperbenzoesäure die jeweiligen Epoxide und durch Dihydroxylierung mit OsO₄ nach Sharpless die vicinalen Diole als Razemate (**40**, **41** und **44**, **45**) bzw. Diastereomerengemische (**42** und **46**) erhalten werden.

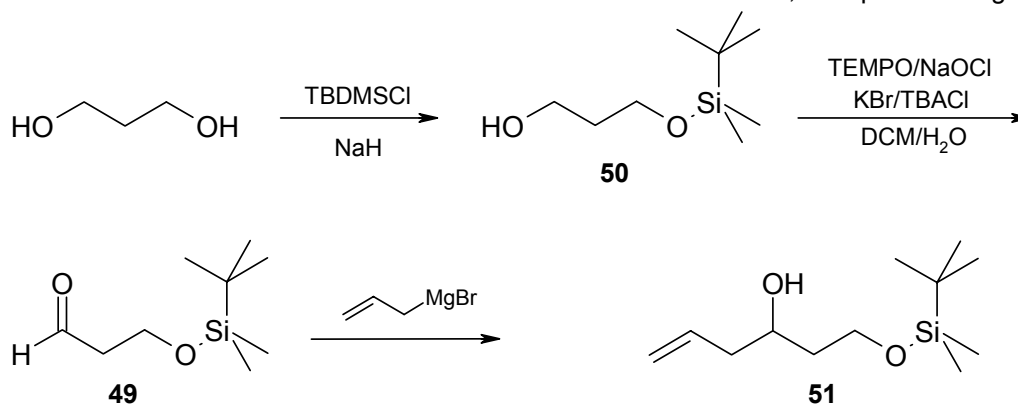
Die Epoxide könnten beispielsweise durch Alkohololyse, Aminolyse oder Öffnung mit einer Organometallverbindung weiter derivatisiert werden. Da hier aber schwer trennbare Diastereomerengemische zu erwarten waren, wurde dieser Weg nicht weiter verfolgt.

Oxaanaloga von Salicylatnaturstoffen

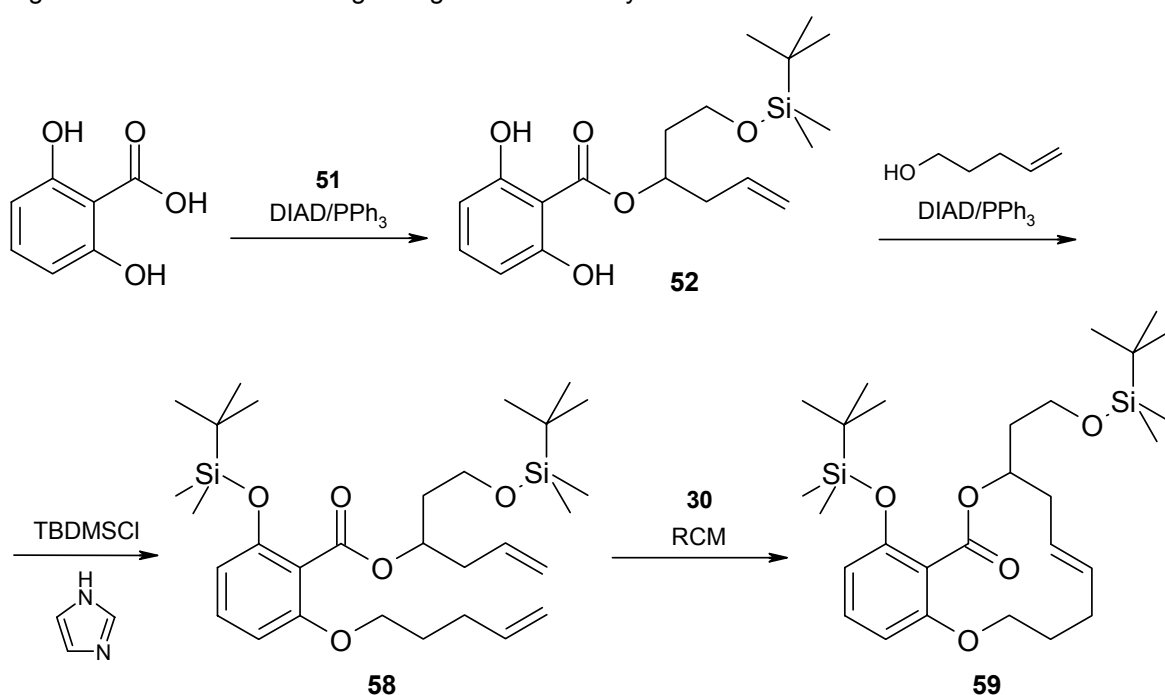
Für Inhibitoren der V-ATPase aus der Klasse der Salicylatnaturstoffe hat sich in ersten Untersuchungen zu Struktur-Wirkungs-Beziehungen eine Enamidseitenkette als essentiell erwiesen. Vergleicht man die Strukturen der verschiedenen Verbindungen dieser Klasse, so erscheint die Variationsbreite für den makrozyklischen Kern in Bezug auf die Ringgröße und die Anzahl und Art der Substituenten größer zu sein.

Aufbauend auf den Ergebnissen der vorangegangenen Synthesen sollte daher ein Oxaanalogon dieses makrozyklischen Grundkörpers synthetisiert werden.

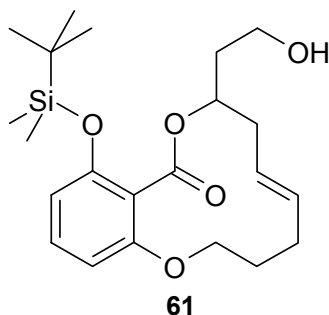
Hierzu wurde zunächst der razemische Baustein **51** in drei Schritten aus 1,3-Propandiol hergestellt.



Anschließend wurde 2,6-Dihydroxybenzoesäure sukzessive mit dem sekundären Alkohol **51** verestert und mit 4-Penten-1-ol verethert und nach Einführung einer Silylschutzgruppe für das Phenol über eine Ringschlussmetathese zum ungesättigten Lacton **59** zyklisiert.

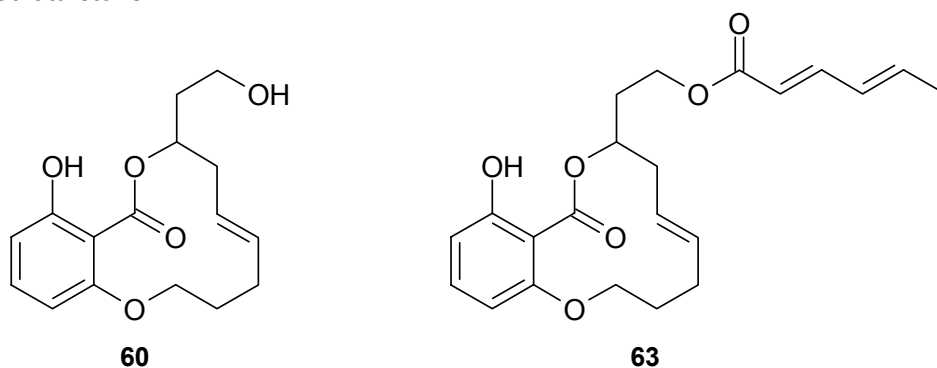


Mit Pyridinium-*para*-tosylat gelang eine selektive Spaltung des Alkyl-Silylethers zur Zielverbindung **61**, von der aus analog zur Synthese von *De Brabander* eine Enamidseitenkette aufgebaut werden kann.



Bei dieser Synthese wurde nicht enantioselektiv gearbeitet, so dass ab der Stufe **51** immer Razemate vorlagen. Erfreulicherweise lieferte die Olefinmetathese selektiv das *E*-Isomer, so dass keine Isomerentrennung erforderlich war.

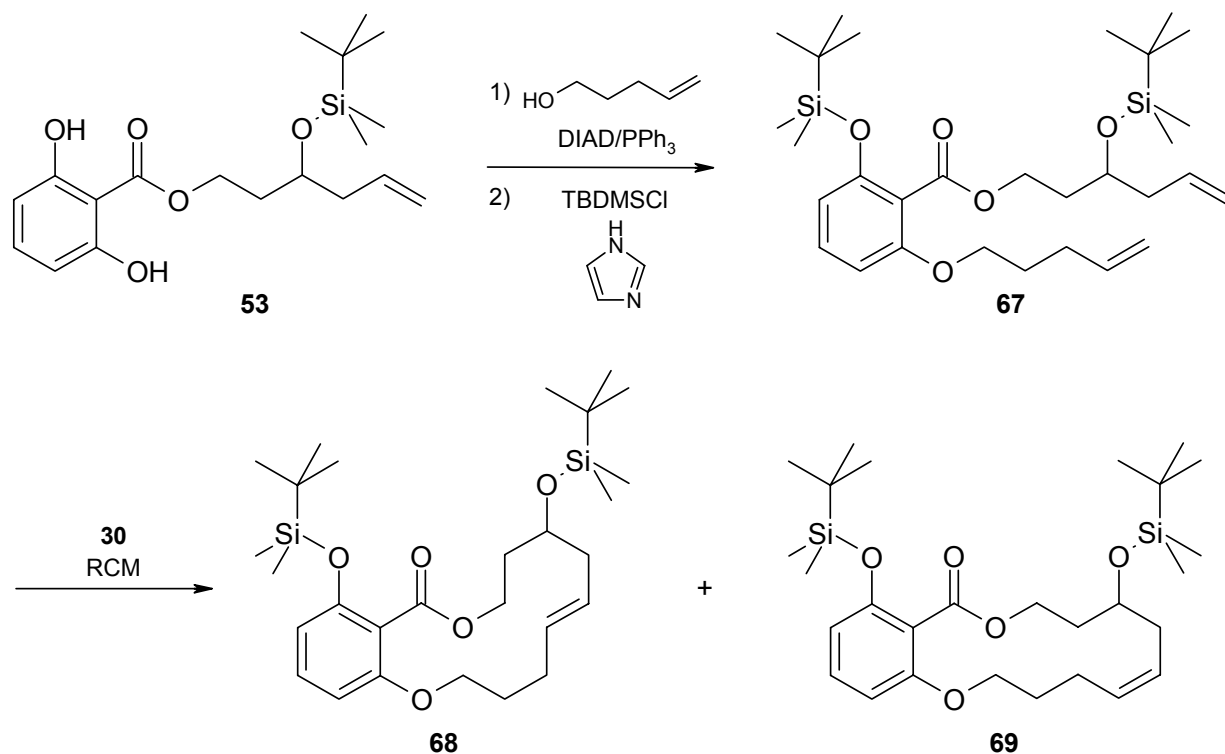
Um auch aus dieser Synthese attraktive Verbindungen für die biologische Testung zu erhalten, wurde zum einen Verbindung **60** durch gleichzeitige Spaltung beider Silylether aus **59** hergestellt und zum anderen der primäre Alkohol **61** mit Sorbinsäure verestert und nach Abspaltung der Silylschutzgruppe Verbindung **63** erhalten. Dieser Sorbinsäureester imitiert die mehrfach ungesättigte Enamidseitenkette der Salicylatnaturstoffe.



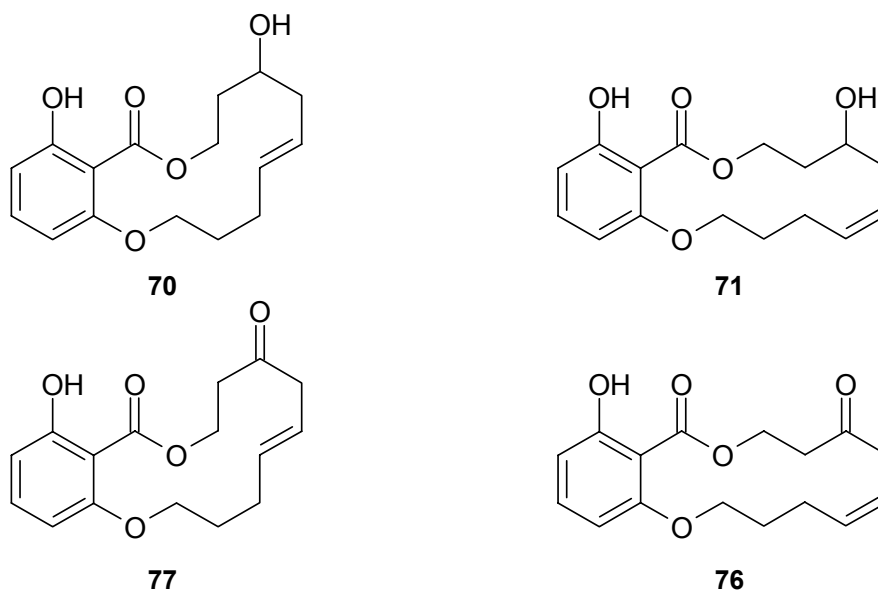
Weitere Verbindungen

Aus ungeklärter Ursache entstand vermutlich durch eine *O,O*-1,5-anionische Umlagerung der Silylschutzgruppe bei der Synthese des sekundären Alkohols **51** oder während dessen anschließender Veresterung mit 2,6-Dihydroxybenzoesäure die zu **52** isomere Verbindung **53**. Es gelang, die Struktur dieses Isomers sowohl durch verschiedene NMR-spektroskopische Experimente aufzuklären als auch durch gezielte Synthese und anschließenden Vergleich der spektroskopischen Daten eindeutig zu belegen.

53 wurde der gleichen Reaktionsfolge unterworfen wie **52**. Bei der Zyklisierung durch Olefinmetathese entstanden in diesem Fall *E*- und *Z*-Isomer (**68** und **69**), die sich säulenchromatographisch voneinander trennen ließen.



Durch Abspaltung der Silylschutzgruppen konnten mit den Verbindungen **70** und **71** ungesättigte Benzolactone mit einer sauerstofftragenden Gruppe im Ring in Form eines sekundären Alkohols erhalten werden.

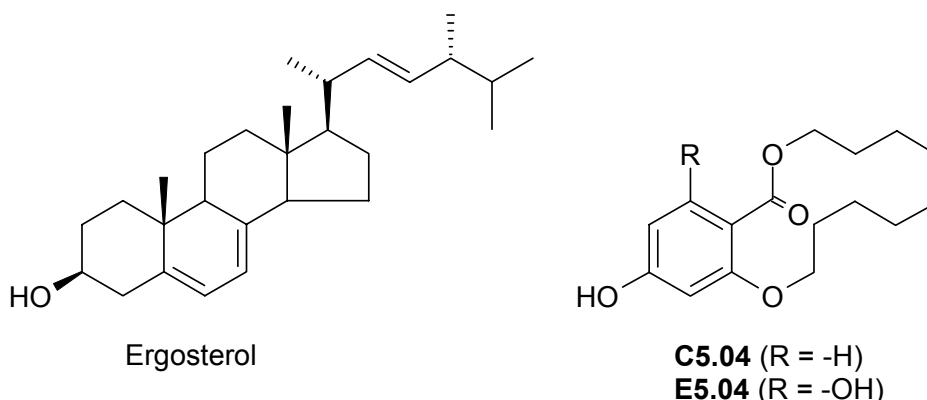


Ferner gelang auch für die Verbindungen **68** und **69** eine selektive Spaltung der Alkyl-Silylether mit Pyridinium-*para*-tosylat und ermöglichte im Anschluss daran eine problemlose Oxidation des Alkohols zum Keton. Danach wurde auch die zweite Schutzgruppe entfernt und die Verbindungen **76** und **77** erhalten.

Mit diesen Verbindungen standen vier weitere Oxaanaloge der Resorcylsäurelactone für die biologische Prüfung zur Verfügung.

Biologische Prüfung

Im Agar-Diffusionstest zeigten insgesamt nur wenige der neuen Verbindungen eine antimykotische Aktivität.

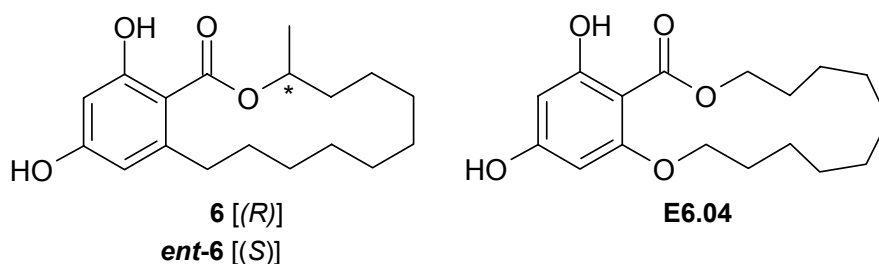


Eine Wachstumshemmung bei zwei von drei getesteten Hefen wurde nur durch die Benzolactone hervorgerufen, die eine phenolische OH-Gruppe in *para*-Position zum Ester aufweisen. Dabei handelt es sich neben den Leitsubstanzen Lasiodiplodin (**7**), (*R*)-Zearalan (**6**) und (*S*)-Zearalan (**ent-6**) um Verbindungen der Serien **C** und **E**. Ein Vergleich mit der Struktur des Ergosterols lässt die Vermutung zu, dass diese Verbindungen auf Grund ihrer strukturellen Ähnlichkeit zu Ergosterol entweder dessen Biosynthese hemmen oder dessen Funktion in der Membran der Pilze stören könnten.

Gegen gramnegative Keime zeigte keine der Verbindungen eine nennenswerte Aktivität, aber gegen den grampositiven Keim *Staphylococcus equorum* konnte bei mehreren der Verbindungen eine Wachstumshemmung beobachtet werden. Hydroxylgruppen im Molekül schienen hierfür förderlich zu sein, weitere Zusammenhänge zwischen Struktur und Wirkung ließen sich aus den Ergebnissen nicht ableiten. Allgemein lässt sich für die neuen Verbindungen eine Parallele zum Wirkungsspektrum der Makrolid-Antibiotika ziehen, das sich im Wesentlichen auf grampositive Erreger wie Streptokokken und Staphylokokken erstreckt.

Auf zytotoxische Aktivität wurden die Oxaanaloga im MTT-Assay, der die Viabilität von Zellen bestimmt, an Leukämiezellen der Zelllinie HL-60 untersucht.

Für die meisten der neuen Verbindungen konnten IC_{50} -Werte zwischen 40 und 70 μM gefunden werden. Sie bewegen sich im gleichen Bereich wie der des Oxaanalogons **12** aus der Dissertation von Krauß, das einen IC_{50} -Wert von 57 μM erreichte. Den stärksten Effekt zeigte neben den beiden Enantiomeren des Zearalans (**6**), deren IC_{50} -Werte im durchgeführten Assay bei 21 μM bzw. 17 μM lagen, die Verbindung **E6.04** mit einem IC_{50} von 14 μM .



Insgesamt kann die auf Zytotoxizität durchgeführte Testung als ein orientierendes Screening angesehen werden, dessen Ausweitung auf weitere Zelllinien lohnend wäre. Dabei konnte bereits

mikroskopisch beobachtet werden, dass der zytotoxische Effekt durch Induktion von Apoptose erfolgte.

In Hinblick auf Struktur-Wirkungsbeziehungen kann man eine Tendenz dahin erkennen, dass bei den Oxaanaloga vom Zearalantyp die größeren Lactone mit 15 Ringgliedern einen etwas stärkeren Effekt zeigten als die kleineren zwölfgliedrigen Ringe. Die Anwesenheit phenolischer OH-Gruppen führt ebenfalls zu einer Steigerung der Zytotoxizität. Außerdem wurde bei den im Rahmen dieser Arbeit getesteten Verbindungen sowohl durch Hydroxylgruppen als auch durch Epoxide im Makrozyklus die biologische Aktivität stark abgeschwächt und zum Teil sogar komplett aufgehoben.

Ein Wirkmechanismus der neuen Verbindungen wurde nicht untersucht. In diesem Zusammenhang sei aber noch mal auf das in der Einleitung erwähnte Patent der Conforma Therapeutics Corporation, San Diego, USA, auf Strukturanaloga von Zearalanol und deren Einsatz als die Zellproliferation regulierende Arzneistoffe hingewiesen, das im Mai 2003 angemeldet wurde. Dieses Patent auf potentielle Inhibitoren des Hitzeschockproteins 90 erfasst viele der zu diesem Zeitpunkt im Rahmen der vorliegenden Arbeit bereits synthetisierten Oxaanaloga der Resorcylsäurelactone.

Generell kann man sagen, dass auch nach Einführen einer Etherbrücke im Molekül die biologische Aktivität der Verbindungen erhalten bleibt, so dass die Synthese von Oxaanaloga als durchaus sinnvolle Vereinfachung in Bezug auf die Synthese beurteilt werden kann.

F EXPERIMENTELLER TEIL

1 ALLGEMEINE ANGABEN ZU GERÄTEN UND ARBEITSTECHNIKEN

Schmelzpunkte:

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Schmelzpunktbestimmungsgerät der Firma Gallenkamp nach Dr. Tottoli ermittelt und sind nicht korrigiert.

Dünnschichtchromatographie:

Es wurden DC Fertigfolien Polygram SIL G/UV₂₅₄ (Schichtdicke 0.2 mm; Format 40 x 80 mm) der Firma Macherey-Nagel verwendet. Die Detektion erfolgte durch Betrachten unter UV-Licht bei 254 nm und 365 nm, sowie durch Besprühen oder Eintauchen mit geeigneten Reagenzien.

CHN-Analysen:

Zur Bestimmung der elementaren Zusammensetzung der Verbindungen wurden folgende Geräte eingesetzt: CHN-Rapid, Firma Heraeus, Hanau oder Vario EL Firma Elementar.

IR-Spektren:

Feststoffe wurden als KBr-Pressling, Flüssigkeiten als Film zwischen NaCl-Platten mit den IR-Spektrometern Perkin-Elmer FT-IR Paragon 1000 und Jasco FT-IR 410 vermessen.

Massenspektren:

Die Spektren wurden mit dem Massenspektrometer Hewlett Packard 5989A mit folgenden Techniken aufgenommen: Elektronenstoß-Ionisation (EI) bei 70 eV Anregungsenergie oder Chemische Ionisation (CI) mit Methan als Reaktandgas. Für die Messung der hochauflösenden Masse wurde ebenfalls mit Elektronenstoß-Ionisation gearbeitet. Als Gerät wurde das GCMS-System JMS-GCmate II eingesetzt.

NMR-Spektren:

Die Spektren wurden mit den Spektrometern Jeol GSX 400 (1H-NMR: 400 MHz, 13C-NMR: 100 MHz) und Jeol GSX 500 (1H-NMR: 500 MHz, 13C-NMR: 125 MHz) aufgenommen. Die in ppm angegebenen chemischen Verschiebungen δ beziehen sich auf die δ -Skala mit Tetramethylsilan (TMS, $\delta = 0.00$ ppm) als inneren Standard. Die Kopplungskonstanten J werden in Hz angegeben. Als Lösungsmittel wurde CDCl₃ verwendet.

Flash Säulen-Chromatographie (FSC):

Durchmesser	Kieselgel	Aufgetragene Substanzmenge	Volumengröße der Fraktionen
10 mm	ca. 8 g	bis ca. 30 mg	5 ml
20 mm	ca. 25 g	bis ca. 100 mg	10 ml
25 mm	ca. 40 g	bis ca. 200 mg	20 ml
35 mm	ca. 100 g	bis ca. 500 mg	20 ml
45 mm	ca. 200 g	bis ca. 1 g	50 ml
65 mm	ca. 350 g	bis ca. 3 g	70 ml
75 mm	ca. 500 g	bis ca. 5 g	70 ml

Für die säulenchromatographische Reinigung der Rohprodukte wurde Kieselgel 60, Korngröße 0.040 – 0.063 mm der Firma Merck als Sorbens verwendet. Die jeweils eingesetzten Fließmittelsysteme finden

sich in der Beschreibung der einzelnen Verbindungen. Bei den angegebenen Mischungsverhältnissen handelt es sich um Volumenanteile. Säulendimensionen und Beladungen sind der obigen Tabelle zu entnehmen:

Trocknung von Lösungsmitteln:

Tetrahydrofuran wurde über Natrium-Benzophenon-Ketyl unter Rückfluss erhitzt und abdestilliert.
 Diethylether wurde zunächst 24 Stunden über CaCl₂ gelagert und dann über Natrium-Benzophenon-Ketyl unter Rückfluss erhitzt und abdestilliert.
 Dichlormethan wurde über CaH₂ unter Rückfluss erhitzt und abdestilliert.
 Toluol wurde über elementarem Natrium unter Rückfluss erhitzt und abdestilliert.

Alle handelsüblichen Lösungsmittel wurden vor Verwendung destilliert.

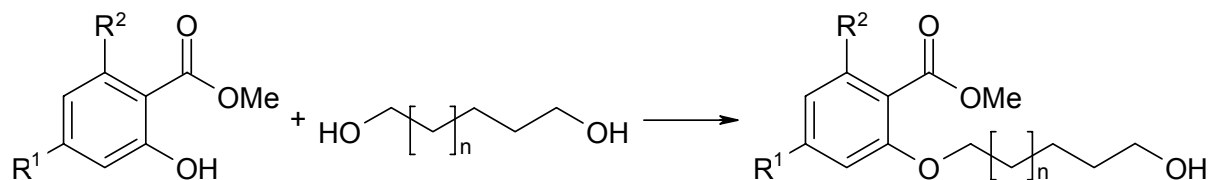
Feuchtigkeitsempfindliche Substanzen wurden mittels Einzelspritzen über Septen zugegeben.

Die Angaben zur Ausbeute beziehen sich auf die durch Umkristallisation oder Säulenchromatographie gereinigte Substanz.

Als Software wurden Office XP (Fa. Microsoft), ISIS/Draw 2.5 (Fa. MDL Information Systems) und GraphPad Prism Version 4.0 für Windows (GraphPad Software, San Diego, California, USA) genutzt.

2 ALLGEMEINE ARBEITSVORSCHRIFTEN

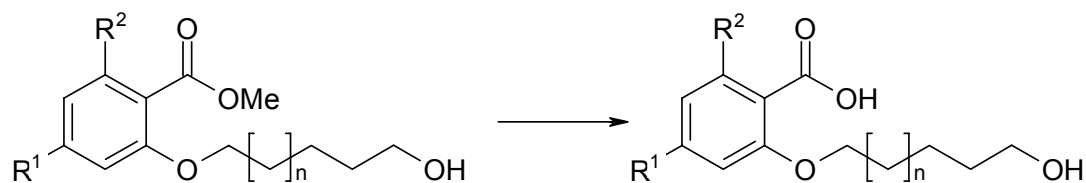
2.1 AAV 1 (SYNTHESE VON ALKYL-ARYLEthern NACH MITSUNOBU)



In einem ausgeheizten und mit Stickstoff gespülten Rundkolben werden der Ester und 1.1 – 1.5 Moläquivalente α,ω -Diol zusammen mit 1.5 - 2 Moläquivalenten Triphenylphosphin gelöst. Als Lösungsmittel werden Diethylether, Toluol oder Tetrahydrofuran in jeweils wasserfreier Qualität eingesetzt. (Die Wahl des Lösungsmittels richtet sich nach der Löslichkeit der Edukte.) Der Kolben wird unter Stickstoffatmosphäre mit einem Septum verschlossen und ein mit Stickstoff gefüllter Ballon mit einer Kanüle als Druckausgleich aufgesetzt. Anschließend kühlt man den Ansatz auf 0 °C. Dann werden unter starkem Rühren 1.5 - 2 Moläquivalente Diisopropylazodicarboxylat über 10 Minuten zugetropft und die Lösung 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

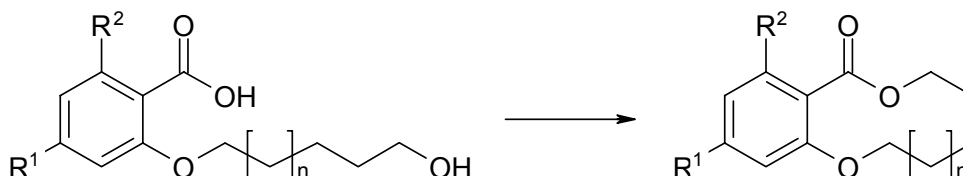
Nach Beendigung der Reaktion entfernt man das Lösungsmittel im Vakuum und reinigt den verbleibenden Rückstand durch FSC mit dem angegebenen Fließmittelsystem.

2.2 AAV 2 (HYDROLYSE DER BENZOESÄUREESTER)



Man löst den Ester zunächst in Methanol (ca. 50 ml pro mmol Ester) und versetzt die Lösung danach mit dem gleichen Volumen 8N-KOH. Die Mischung wird 24 Stunden unter Rückfluss erhitzt, bei *O*-benzylierten Edukten bis zu 72 Stunden. Eine Umsetzungskontrolle erfolgt mittels DC. Nach beendeter Hydrolyse bringt man den Ansatz unter Eiskühlung mit 3N-HCl auf pH 7 und extrahiert dreimal mit Diethylether (ca. 50 ml pro mmol Ester). Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel anschließend im Vakuum entfernt. Falls erforderlich erfolgt eine Reinigung des erhaltenen Produkts durch FSC oder Umkristallisation.

2.3 AAV 3 (ZYKLISIERUNG UNTER *MITSUNOBU*-BEDINGUNGEN)



In einem ausgeheizten und mit Stickstoff gespülten Rundkolben werden 5 Moläquivalente Triphenylphosphin in wasserfreiem Toluol gelöst und der Kolben anschließend mit einem Septum verschlossen. Bezogen auf das Edukt soll die Lösung eine Endkonzentration von 1.5 bis 2.5 mM haben. Ein mit Stickstoff gefüllter Ballon wird mit einer Kanüle als Druckausgleich aufgesetzt. Man kühlt die Lösung im Eisbad über 10 Minuten auf 0 °C ab. Anschließend werden 5 Moläquivalente Diisopropylazodicarboxylat zugespritzt und weitere 20 Minuten gerührt.

In einem ausgeheizten, mit Stickstoff gespülten Rundkolben löst man die Hydroxycarbonsäure in wasserfreiem Tetrahydrofuran (ca. 20 ml pro mmol Carbonsäure) und verschließt den Kolben mit einem Septum. Die Hälfte dieser Lösung wird mit einer Spritzpumpe langsam zum Ansatz getropft (1.0 ml/h bei Volumina bis 5 ml, 2.0 ml/h bei größeren Volumina) und dann 6 Stunden nachgerührt.

Man löst 2 weitere Moläquivalente Triphenylphosphin in wenig wasserfreiem Toluol und spritzt sie zum Ansatz. Danach werden 2 weitere Moläquivalente Diisopropylazodicarboxylat langsam zugespritzt und 20 Minuten gerührt.

Nun tropft man die zweite Hälfte der in Tetrahydrofuran gelösten Carbonsäure mit 0.8 ml/h zum Ansatz und rührt den Ansatz weitere 6 Stunden.

Nach Ende der Reaktion wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Produkt gereinigt (FSC).

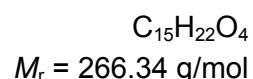
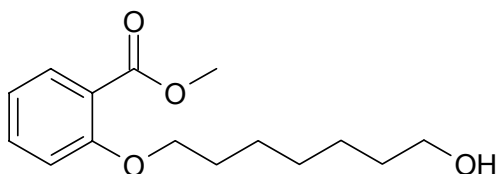
2.4 AAV 4 (KATALYTISCHE HYDRIERUNG MIT PALLADIUM/KOHLE)

Eine Lösung des Edukts in Aceton oder Methanol wird in einem Schlenkkolben mit der angegebenen Menge Katalysator (Pd 10% auf Aktivkohle) versetzt. Man hydriert an einer Hydrierapparatur unter Normaldruck bei Raumtemperatur. Das Fortschreiten der Hydrierung wird mittels DC bis zur vollständigen Umsetzung des Edukts kontrolliert und die Reaktion dann beendet. Man filtriert den Katalysator durch eine Porzellanfritte ab und spült mehrfach mit Methanol nach. Das Lösungsmittel wird anschließend im Vakuum entfernt und der Rückstand, sofern erforderlich, durch FSC gereinigt.

3 SPEZIELLE ARBEITSVORSCHRIFTEN

3.1 SERIE A

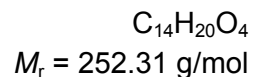
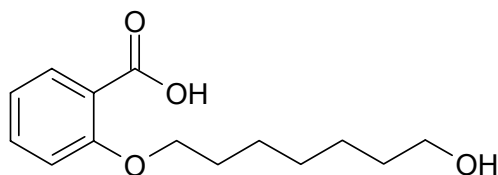
3.1.1 Methyl-2-(7-hydroxyheptyloxy)benzoat (A3.01)



0.50 ml (4.6 mmol) Methylsalicylat werden zusammen mit 0.54 ml (5.9 mmol) 1,7-Heptandiol und 1.8 g (6.9 mmol) Triphenylphosphin in 150 ml Diethylether gelöst. Die Umsetzung erfolgt nach AAV 1 mit 1.3 ml (6.7 mmol) DIAD.

Der Rückstand wird durch FSC (Gradient Petrolether/Ethylacetat 5:1, 2:1, 1:1) gereinigt.

Ausbeute:	576 mg (47%)	farbloses Öl
Elementaranalyse:	ber. C 67.65%	H 8.33%
	gef. C 66.21%	H 8.18%
¹H-NMR (CDCl₃):	δ (ppm) = 7.72 (dd, $J_1 = 7.7$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1 H, 6-H); 7.43 (ddd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 7.7$ Hz, $J_3 = 1.8$ Hz, 1 H, 4-H); 6.97 – 6.94 (m, 2 H, 3-H und 5-H); 4.03 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H, CH ₂ OAr); 3.88 (s, 3 H, CH ₃); 3.64 (br. t, $J = 6.5$ Hz, 2 H, CH ₂ OH); 1.84 (m, 2 H, CH ₂); 1.59 (m, 2 H, CH ₂); 1.52 (m, 2 H, CH ₂); 1.43 (s, 1 H, OH); 1.42 – 1.39 (m, 4 H, 2 CH ₂)	
¹³C-NMR (CDCl₃):	δ (ppm) = 168.0 (quart. C, C=O); 159.6 (quart. C, C-2); 134.3 (arom. CH, C-4); 132.6 (arom. CH, C-6); 121.5 (quart. C, C-1); 121.0 (arom. CH, C-5); 114.2 (arom. CH, C-3); 69.9 (CH ₂ OAr); 64.0 (CH ₂ OH); 52.9 (CH ₃); 33.7 (CH ₂); 30.1 (CH ₂); 30.0 (CH ₂); 26.9 (CH ₂); 26.6 (CH ₂)	
IR (NaCl, Film):	$\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3424; 2934; 2858; 1717; 1600; 1491; 1454; 1306; 1252; 1084	
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 266 [M] ⁺ (1); 234 (4); 152 (62); 120 (100)	
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 267 [M + H] ⁺ (100); 235 (49); 152 (14)	
HR-MS (EI):	m/z = 266.1482 (berechnet für C ₁₅ H ₂₂ O ₄ : 266.1518)	

3.1.2 2-(7-Hydroxyheptyloxy)benzoesäure (**A3.02**)

0.18 g (0.68 mmol) **A3.01** werden nach AAV 2 hydrolysiert.

Ausbeute: 155 mg (90%) weißer Feststoff

Schmelzpunkt: 62 °C

Elementaranalyse: ber. C 66.65% H 7.99%
gef. C 66.39% H 8.05%

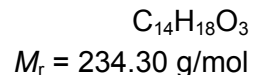
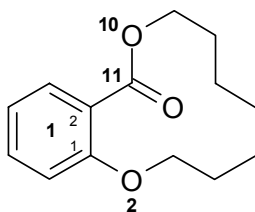
¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.19 (dd, $J_1 = 7.7 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.8 \text{ Hz}$, 1 H, 6-H); 7.57 (ddd, $J_1 = 8.4 \text{ Hz}$, $J_2 = 7.4 \text{ Hz}$, $J_3 = 1.8 \text{ Hz}$, 1 H, 4-H); 7.13 (ddd, $J_1 = 7.7 \text{ Hz}$, $J_2 = 7.4 \text{ Hz}$, $J_3 = 0.9 \text{ Hz}$, 1 H, 5-H); 7.04 (dd, $J_1 = 8.4 \text{ Hz}$, $J_2 = 0.9 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H); 4.26 (t, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2 H, CH₂OAr); 3.66 (t, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2 H, CH₂OH); 1.93 (m, 2 H, CH₂); 1.63 – 1.40 (m, 9 H, 4 CH₂ und OH)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 165.5 (quart. C, C=O); 157.5 (quart. C, C-2); 135.0 (arom. CH, C-4); 133.9 (arom. CH, C-6); 122.3 (arom. C, C-5); 117.9 (quart. C, C-1); 112.7 (arom. CH, C-3); 70.3 (CH₂OAr); 62.9 (CH₂OH); 32.6 (CH₂); 29.0 (CH₂); 28.9 (CH₂); 25.9 (CH₂); 25.6 (CH₂)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3431; 2933; 2858; 1724; 1602; 1458; 1298; 1240

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 252 [M]⁺• (6); 234 (3); 138 (67); 121 (33); 120 (100)

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 253 [M + H]⁺ (29); 235 (100); 139 (18)

3.1.3 2,10-Dioxa-1(1,2)benzenacycloundecaphan-11-on (**A3.03**)

90 mg (0.34 mmol) **A3.02** werden in 7 ml wasserfreiem THF gelöst. Man tropft zunächst 3.5 ml dieser Lösung nach AAV 3 zu einer Lösung von 0.30 g (1.1 mmol) Triphenylphosphin und 0.23 ml (1.2 mmol) DIAD in 130 ml wasserfreiem Toluol. Nach einer Reaktionszeit von 6 Stunden fügt man weitere 0.15 g (0.57 mmol) Triphenylphosphin, in 5 ml wasserfreiem THF gelöst, und 0.12 ml (0.62 mmol) DIAD zum Ansatz hinzu. Nach 20 Minuten werden die restlichen 3.5 ml der Lösung von **A3.02** langsam zum Ansatz zugetropft. Man rührt noch einmal 6 Stunden bei Raumtemperatur und entfernt anschließend das Lösungsmittel im Vakuum.

Der Rückstand wird durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 5:1) gereinigt.

Ausbeute: 44.6 mg (56%) gelbliches Öl

Elementaranalyse: ber. C 71.77% H 7.74%
gef. C 71.80% H 7.91%

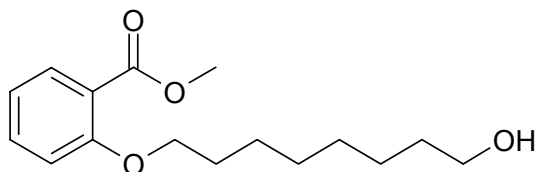
¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.75 (dd, $J_1 = 7.6$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1 H, 1³-H); 7.42 (ddd, $J_1 = 8.3$ Hz, $J_2 = 7.5$ Hz, $J_3 = 1.8$ Hz, 1 H, 1⁵-H); 6.98 (ddd, $J_1 = 7.6$ Hz, $J_2 = 7.5$ Hz, $J_3 = 0.7$ Hz, 1 H, 1⁴-H); 6.93 (dd, $J_1 = 8.3$ Hz, $J_2 = 0.7$ Hz, 1H, 1⁶-H); 4.34 (m, 2 H, 9-H); 4.04 (m, 2 H, 3-H); 1.87 (m, 2 H, 4-H); 1.80 (m, 2 H, 8-H); 1.71 – 1.65 (m, 2 H, 6-H); 1.64 - 1.57 (m, 4 H, 5-H und 7-H)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 168.4 (quart. C, C-11); 158.1 (quart. C, C-1¹); 133.0 (arom. CH, C-1⁵); 131.6 (arom. CH, C-1³); 121.8 (quart. C, C-1²); 120.4 (arom. CH, C-1⁴); 113.3 (arom. CH, C-1⁶); 69.7 (CH₂O, C-2); 66.6 (CH₂O, C-9); 27.8 (CH₂, C-6); 26.6 (CH₂, C-4); 25.9 (CH₂, C-8); 25.6 (CH₂, C-5); 25.4 (CH₂, C-7)

IR (NaCl, Film): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3430; 2926; 2855; 1706; 1602; 1454; 1301; 1250; 1135

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 234 [M]⁺ (68); 138 (47); 120 (100)

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 235 [M + H]⁺ (100)

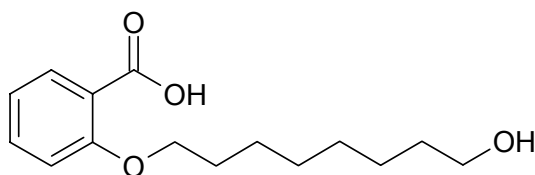
3.1.4 Methyl-2-(8-hydroxyoctyloxy)-benzoat (**A4.01**)

$C_{16}H_{24}O_4$
 $M_r = 280.37 \text{ g/mol}$

1.50 ml (13.8 mmol) Methylsalicylat werden zusammen mit 2.70 g (18.5 mmol) 1,8-Octandiol und 5.42 g (20.7 mmol) Triphenylphosphin in 300 ml Diethylether gelöst. Die Umsetzung erfolgt nach AAV 1 mit 4.0 ml (21 mmol) DIAD.

Der Rückstand wird durch FSC (Gradient Petrolether/Ethylacetat 10:1, 5:1, 1:1) gereinigt.

Ausbeute:	1.25 g (34%)	farbloses Öl
Elementaranalyse:	ber. C 68.55%	H 8.63%
	gef. C 67.69%	H 8.55%
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 7.75 (dd, $J_1 = 7.8 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.8 \text{ Hz}$, 1 H, 6-H); 7.41 (ddd, $J_1 = 8.5 \text{ Hz}$, $J_2 = 7.5 \text{ Hz}$, $J_3 = 1.8 \text{ Hz}$, 1 H, 4-H); 6.93 (m, 2 H, 3-H und 5-H); 4.00 (t, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2OAr); 3.86 (s, 3 H, CH_3); 3.61 (t, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2OH); 1.81 (m, 2 H, CH_2); 1.60 (br. s, 1 H, OH); 1.56 – 1.44 (m, 4 H, 2 CH_2); 1.37 – 1.34 (m, 6 H, 3 CH_2)	
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 166.9 (quart. C, C=O); 158.5 (quart. C, C-2); 133.3 (arom. CH, C-4); 131.5 (arom. CH, C-6); 120.3 (quart. C, C-1); 119.9 (arom. CH, C-5); 113.1 (arom. CH, C-3); 68.8 (CH_2OAr); 62.9 (CH_2OH); 51.8 (CH_3); 32.7 (CH_2); 29.9 (2 CH_2); 29.1 (CH_2); 25.8 (CH_2); 25.6 (CH_2)	
IR (NaCl, Film):	$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3931; 2931; 2856; 1731; 1716; 1601; 1454; 1305; 1252; 1084	
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 280 [$\text{M}]^+$ (10); 198 (10); 183 (16); 152 (100); 120 (82)	
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 281 [$\text{M} + \text{H}]^+$ (64); 249 (100)	
HR-MS (EI):	$m/z = 280.1670$ (berechnet für $C_{16}H_{24}O_4$: 280.1675)	

3.1.5 2-(8-Hydroxyoctyloxy)-benzoesäure (**A4.02**)

$C_{15}H_{22}O_4$
 $M_r = 266.34 \text{ g/mol}$

315 mg (1.18 mmol) **A4.01** werden nach AAV 2 hydrolysiert.

Der Rückstand wird durch FSC (Ethylacetat/Petrolether/Eisessig 6:3:0.1) gereinigt.

Ausbeute:	257 mg (82%)	beigefarbener Feststoff
Schmelzpunkt:	48 °C	
Elementaranalyse:	ber. C 67.65%	H 8.33%
	gef. C 67.50%	H 8.57%

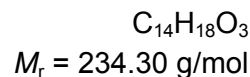
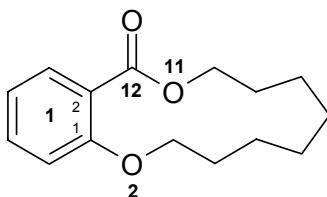
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8.12 (dd, $J_1 = 7.7 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.8 \text{ Hz}$, 1 H, 6-H); 7.49 (ddd, $J_1 = 8.4 \text{ Hz}$, $J_2 = 7.5 \text{ Hz}$, $J_3 = 1.8 \text{ Hz}$, 1 H, 4-H); 7.07 (ddd, $J_1 = 7.7 \text{ Hz}$, $J_2 = 7.5 \text{ Hz}$, $J_3 = 0.9 \text{ Hz}$, 1 H, 5-H); 6.98 (dd, $J_1 = 8.4 \text{ Hz}$, $J_2 = 0.9 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H); 4.19 (t, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2OAr); 3.59 (t, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2OH); 1.86 (m, 2 H, CH_2); 1.58 (m, 2 H, CH_2); 1.51 (m, 2 H, CH_2); 1.43 – 1.34 (m, 7 H, 3 CH_2 und OH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 165.5 (quart. C, C=O); 157.6 (quart. C, C-2); 134.9 (arom. CH, C-4); 133.7 (arom. CH, C-6); 122.1 (arom. CH, C-5); 117.8 (quart. C, C-1); 112.6 (arom. CH, C-3); 70.2 (CH_2OAr); 62.9 (CH_2OH); 32.6 (CH_2); 29.1 (CH_2); 29.0 (CH_2); 28.8 (CH_2); 25.7 (CH_2); 25.5 (CH_2)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3386; 2941; 2856; 1713; 1233; 1082; 1032

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 266 [$\text{M}]^+$ (1); 151 (9); 138 (50); 120 (100)

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 267 [$\text{M} + \text{H}]^+$ (27); 249 (100)

3.1.6 2,11-Dioxa-1(1,2)benzenacyclododecaphan-12-on (**A4.03**)


0.20 g (0.75 mmol) **A4.02** werden in 15 ml wasserfreiem THF gelöst. Man tropft zunächst 7.5 ml dieser Lösung nach AAV 3 zu einer Lösung von 0.70 g (2.6 mmol) Triphenylphosphin und 0.50 ml (2.6 mmol) DIAD in 290 ml wasserfreiem Toluol. Nach einer Reaktionszeit von 6 Stunden fügt man weitere 0.35 g (1.3 mmol) Triphenylphosphin, in 5 ml wasserfreiem THF gelöst, und 0.25 ml (1.3 mmol) DIAD zum Ansatz hinzu. Nach 20 Minuten werden die restlichen 7.5 ml der Lösung von **A4.02** langsam zum Ansatz zugetropft. Man rührt noch einmal 6 Stunden bei Raumtemperatur und entfernt anschließend das Lösungsmittel im Vakuum.

Der Rückstand wird durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 5:1) gereinigt.

Ausbeute: 130 mg (74%) weiße Kristalle

Schmelzpunkt: 54 °C (Ethanol)

Elementaranalyse: ber. C 72.55% H 8.12%
gef. C 72.62% H 8.21%

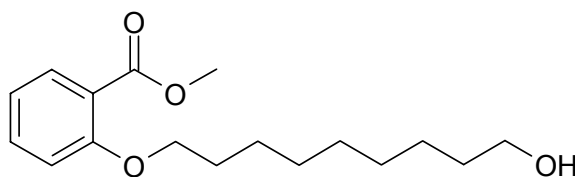
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.76 (dd, $J_1 = 7.7 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.9 \text{ Hz}$, 1 H, 1^3-H); 7.41 (ddd, $J_1 = 8.4 \text{ Hz}$, $J_2 = 7.7 \text{ Hz}$, $J_3 = 1.9 \text{ Hz}$, 1 H, 1^5-H); 6.96 (ddd, $J_1 = J_2 = 7.5 \text{ Hz}$, $J_3 = 1.0 \text{ Hz}$, 1 H, 1^4-H); 6.90 (dd, $J_1 = 8.4 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.0 \text{ Hz}$, 1H, 1^6-H); 4.36 (m, 2 H, 10-H); 4.02 (m, 2 H, 3-H); 1.82 (m, 4 H, 2 CH_2); 1.64 (m, 4 H, 2 CH_2); 1.57 – 1.51 (m, 4 H, 2 CH_2)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 168.5 (quart. C, C-12); 157.9 (quart. C, C-1¹); 133.1 (arom. CH, C-1⁵); 132.0 (arom. CH, C-1³); 121.0 (quart. C, C-1²); 119.9 (arom. CH, C-1⁴); 112.0 (arom. CH, C-1⁶); 69.7 (CH_2O , C-2); 65.8 (CH_2O , C-10); 25.9 (2 CH_2); 25.8 (CH_2); 25.6 (CH_2); 25.5 (CH_2); 24.5 (CH_2)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2934; 2852; 1700; 1601; 1453; 1250; 1136

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 248 [$\text{M}]^{+\bullet}$ (34); 199 (9); 176 (12); 138 (39); 120 (100)

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 249 [$\text{M} + \text{H}]^+$ (100)

3.1.7 Methyl-2-(9-hydroxynonyloxy)benzoat (**A5.01**)

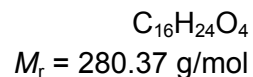
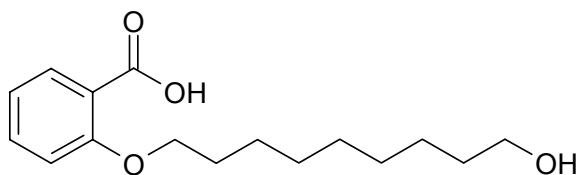
$C_{17}H_{26}O_4$
 $M_r = 294.39 \text{ g/mol}$

1.0 ml (9.2 mmol) Methylsalicylat wird zusammen mit 2.00 g (12.5 mmol) 1,9-Nonandiol und 3.50 g (13.4 mmol) Triphenylphosphin in 350 ml Diethylether gelöst. Die Umsetzung erfolgt nach AAV 1 mit 2.60 ml (13.4 mmol) DIAD.

Der Rückstand wird durch FSC (Gradient Petrolether/Ethylacetat 10:1, 5:1, 1:1) gereinigt.

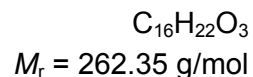
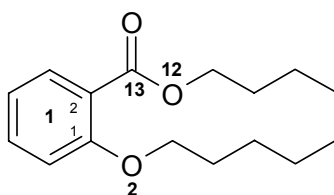
Ausbeute:	680 mg (34%)	farbloses Öl
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 7.77 (dd, $J_1 = 8.1 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.8 \text{ Hz}$, 1 H, 6-H); 7.43 (ddd, $J_1 = 8.4 \text{ Hz}$, $J_2 = 7.3 \text{ Hz}$, $J_3 = 1.8 \text{ Hz}$, 1 H, 4-H); 6.95 (m, 2 H, 3-H und 5-H); 4.03 (t, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2OAr); 3.88 (s, 3 H, CH_3); 3.63 (t, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2OH); 1.85 – 1.78 (m, 2 H, CH_2); 1.70 (br. s, 1 H, OH); 1.59 – 1.45 (m, 4 H, 2 CH_2); 1.41 – 1.34 (m, 8 H, 4 CH_2)	
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 167.0 (quart. C, C=O); 158.6 (quart. C, C-2); 133.3 (arom. CH, C-4); 131.6 (arom. CH, C-6); 120.5 (quart. C, C-1); 120.0 (arom. CH, C-5); 113.3 (arom. CH, C-3); 69.0 (CH_2OAr); 63.0 (CH_2OH); 51.9 (CH_3); 32.8 (CH_2); 29.5 (CH_2); 29.3 (CH_2); 29.2 (CH_2); 29.2 (CH_2); 25.9 (CH_2); 25.7 (CH_2)	
IR (NaCl, Film):	$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3442; 2929; 2855; 1731; 1601; 1582; 1492; 1454; 1433; 1390; 1306; 1251; 1190; 1165; 1132; 1084; 1050; 756; 706; 667	
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 294 [$\text{M}]^{+\bullet}$ (3), 262 (3), 165 (4), 152 (76), 120 (100)	
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 295 [$\text{M} + \text{H}]^+$ (21); 263 (100); 153 (24)	
HR-MS (EI):	$m/z = 294.1825$ (berechnet für $C_{17}H_{26}O_4$: 294.1831)	

3.1.8 2-(9-Hydroxynonyloxy)benzoesäure (**A5.02**)



500 mg (1.79 mmol) **A5.01** werden nach AAV 2 hydrolysiert.

Ausbeute:	482 mg (96%)	blassgelber Feststoff
Schmelzpunkt:	70 °C	(Lit. ³⁵ : 68°C)
Elementaranalyse:	ber. C 68.55%	H 8.63%
	gef. C 68.67%	H 8.66%
¹H-NMR (CDCl₃):	δ (ppm) = 8.18 (dd, $J_1 = 7.8 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.8 \text{ Hz}$, 1 H, 6-H); 7.43 (ddd, $J_1 = 8.4 \text{ Hz}$, $J_2 = 7.5 \text{ Hz}$, $J_3 = 1.8 \text{ Hz}$, 1 H, 4-H); 7.13 (ddd, $J_1 = 7.8 \text{ Hz}$, $J_2 = 7.5 \text{ Hz}$, $J_3 = 0.9 \text{ Hz}$, 1 H, 5-H); 7.04 (dd, $J_1 = 8.4 \text{ Hz}$, $J_2 = 0.9 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H); 4.25 (t, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2 H, $\underline{C}H_2OAr$); 3.65 (t, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2 H, $\underline{C}H_2OH$); 1.95 – 1.88 (m, 2 H, CH_2); 1.61 – 1.46 (m, 4 H, 2 CH_2); 1.44 – 1.28 (m, 9 H, 4 CH_2 und OH)	
¹³C-NMR (CDCl₃):	δ (ppm) = 165.4 (quart. C, C=O); 157.6 (quart. C, C-2); 134.9 (arom. CH, C-4); 133.7 (arom. CH, C-6); 122.1 (arom. CH, C-5); 117.8 (quart. C, C-1); 112.6 (arom. CH, C-3); 70.3 (CH_2OAr); 62.9 (CH_2OH); 32.7 (CH_2); 29.3 (CH_2); 29.2 (CH_2); 29.0 (CH_2); 28.9 (CH_2); 25.8 (CH_2); 25.6 (CH_2)	
IR (KBr):	$\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3374; 2919; 2847; 1680; 1600; 1580; 1493; 1471; 1449; 1390; 1283; 1232; 1090; 1019; 836; 769	
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 281 [M + H] ⁺ (71); 263 (100); 245 (13); 178 (10); 145 (21); 139 (23)	

3.1.9 2,12-Dioxa-1(1,2)benzenacyclotridecaphan-13-on (**A5.03**)

0.15 g (0.54 mmol) **A5.02** werden in 10 ml wasserfreiem THF gelöst. Man tropft zunächst 5 ml dieser Lösung nach AAV 3 zu einer Lösung von 0.70 g (2.7 mmol) Triphenylphosphin und 0.50 ml (2.6 mmol) DIAD in 290 ml wasserfreiem Toluol. Nach einer Reaktionszeit von 6 Stunden fügt man weitere 0.35 g (1.3 mmol) Triphenylphosphin, in 5 ml wasserfreiem THF gelöst, und 0.25 ml (1.3 mmol) DIAD zum Ansatz hinzu. Nach 20 Minuten werden die restlichen 5 ml der Lösung von **A5.02** langsam zum Ansatz zugetropft. Man rührt noch einmal 6 Stunden bei Raumtemperatur und entfernt anschließend das Lösungsmittel im Vakuum.

Der Rückstand wird durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 5:1) gereinigt.

Ausbeute: 110 mg (78%) farbloses Öl

Elementaranalyse: ber. C 73.25% H 8.45%
gef. C 73.29% H 8.83%

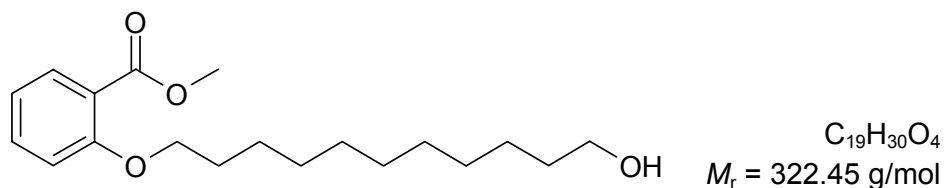
¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.70 (dd, $J_1 = 7.6$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1 H, 1⁵-H); 7.41 (ddd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 7.6$ Hz, $J_3 = 1.8$ Hz, 1 H, 1³-H); 6.98 – 6.94 (m, 2 H, 1⁴-H und 1⁶-H); 4.39 (m, 2 H, 11-H); 4.08 (m, 2 H, 3-H); 1.85 – 1.72 (m, 4 H, 2 CH₂); 1.64 – 1.53 (m, 4 H, 2 CH₂); 1.48 – 1.42 (m, 6 H, 3 CH₂)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 168.3 (quart. C, C-13); 157.5 (quart. C, C-1¹); 132.7 (arom. CH, C-1⁵); 131.3 (arom. CH, C-1³); 121.7 (quart. C, C-1²); 120.0 (arom. CH, C-1⁴); 112.4 (arom. CH, C-1⁶); 67.9 (CH₂O, C-3); 64.6 (CH₂O, C-11); 27.8 (CH₂); 27.7 (CH₂); 26.7 (CH₂); 26.0 (CH₂); 25.1 (CH₂); 24.3 (CH₂); 23.8 (CH₂)

IR (NaCl, Film): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2926; 2860; 1701; 1601; 1452; 1301; 1251; 1132

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 262 [M]⁺ (35), 169 (21), 138 (41), 120 (100)

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 263 [M + H]⁺ (67); 139 (12); 91 (100)

3.1.10 Methyl-2-(11-hydroxyundecyloxy)benzoat (**A7.01**)


1.50 ml (13.8 mmol) Methylsalicylat werden zusammen mit 3.50 g (13.9 mmol) 11-Bromundecanol und 15 g K_2CO_3 in 50 ml Aceton suspendiert. Die Suspension wird 6 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt und anschließend filtriert. Der Rückstand wird mit Aceton nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Der Rückstand wird in 30 ml 4N-NaOH suspendiert und dreimal mit je 20 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Der Rückstand wird durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.8 g (41%) farbloses Öl

Elementaranalyse: ber. C 70.77% H 9.38%

gef. C 70.67% H 9.78%

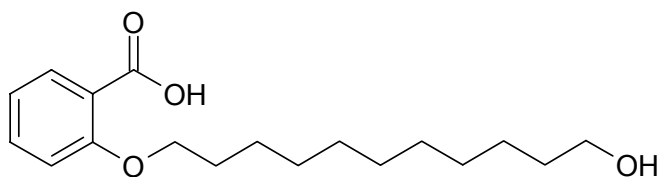
1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.78 (dd, $J_1 = 7.8 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.8 \text{ Hz}$, 1 H, 6-H); 7.44 (ddd, $J_1 = 8.4 \text{ Hz}$, $J_2 = 7.3 \text{ Hz}$, $J_3 = 1.8 \text{ Hz}$, 1 H, 4-H); 6.98 – 6.94 (m, 2 H, 3-H und 5-H); 4.03 (t, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2OAr); 3.89 (s, 3 H, CH_3); 3.64 (t, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2OH); 1.87 – 1.80 (m, 2 H, CH_2); 1.60 – 1.45 (m, 4 H, 2 CH_2); 1.38 – 1.28 (m, 13 H, 6 CH_2 und OH)

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 167.9 (quart. C, C=O); 158.6 (quart. C, C-2); 133.3 (arom. CH, C-4); 131.5 (arom. CH, C-6); 120.3 (quart. C, C-1); 119.9 (arom. CH, C-5); 113.1 (arom. CH, C-3); 68.8 (CH_2OAr); 63.0 (CH_2OH); 51.8 (CH_3); 29.5 (2 CH_2); 29.4 (2 CH_2); 29.3 (CH_2); 29.1 (2 CH_2); 25.9 (CH_2); 25.8 (CH_2)

IR (NaCl, Film): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3400; 2927; 2854; 1731; 1717; 1601; 1454; 1305; 1252; 1084

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 322 [M] $^{+}$ (3); 291 (4); 273 (4); 152 (100); 120 (84)

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 323 [$M + H$] $^{+}$ (48); 291 (100); 273 (12)

3.1.11 2-(11-Hydroxyundecyloxy)benzoesäure (**A7.02**)

$$\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_4$$

$$M_r = 308.42 \text{ g/mol}$$

800 mg (2.48 mmol) **A7.01** werden nach AAV 2 hydrolysiert.

Der Rückstand wird durch FSC (Ethylacetat/Petrolether/Eisessig 6:3:0.1) gereinigt.

Ausbeute:	680 mg (89%)	weißer Feststoff
Schmelzpunkt:	79 °C	
Elementaranalyse:	ber. C 70.10%	H 9.15%
	gef. C 69.42%	H 9.25%

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.19 (dd, $J_1 = 7.7$ Hz, $J_2 = 1.9$ Hz, 1 H, 6-H); 7.56 (ddd, $J_1 = 8.3$ Hz, $J_2 = 7.4$ Hz, $J_3 = 1.9$ Hz, 1 H, 4-H); 7.14 (ddd, $J_1 = 7.7$ Hz, $J_2 = 7.4$ Hz, $J_3 = 0.9$ Hz, 1 H, 5-H); 7.06 (dd, $J_1 = 8.3$ Hz, $J_2 = 0.9$ Hz, 1 H, 3-H); 4.26 (t, $J = 6.5$ Hz, 2 H, CH₂OAr); 3.66 (t, $J = 6.5$ Hz, 2 H, CH₂OH); 1.93 (m, 2 H, CH₂); 1.58 (m, 2 H, CH₂); 1.42 – 1.31 (m, 13 H, 6 CH₂ und OH)

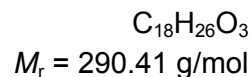
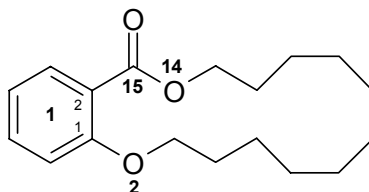
¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 165.6 (quart. C, C=O); 157.7 (quart. C, C-2); 135.0 (arom. CH, C-4); 133.8 (arom. CH, C-6); 122.2 (arom. CH, C-5); 117.8 (quart. C, C-1); 112.7 (arom. CH, C-3); 70.3 (CH₂OAr); 63.1 (CH₂OH); 32.8 (CH₂); 29.5 (CH₂); 29.4 (2 CH₂); 29.2 (CH₂); 29.0 (2 CH₂); 25.9 (CH₂); 25.8 (CH₂)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3356; 2919; 2848; 1679; 1600; 1493; 1234; 1042; 1003

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 308 [M]⁺ (3); 290 (3); 150 (24); 138 (100)

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 309 [M + H]⁺ (61); 291 (100)

HR-MS (EI): m/z = 308.1973 (berechnet für C₁₈H₂₈O₄: 308.1988)

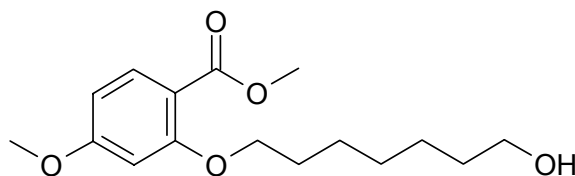
3.1.12 2,14-Dioxa-1(1,2)benzenacyclopentadecaphan-15-on (**A7.03**)


600 mg (1.78 mmol) **A7.02** werden in 30 ml wasserfreiem THF gelöst. Man tropft zunächst 15 ml dieser Lösung nach AAV 3 zu einer Lösung von 2.80 g (10.7 mmol) Triphenylphosphin und 2.0 ml (10 mmol) DIAD in 500 ml wasserfreiem Toluol. Nach einer Reaktionszeit von 6 Stunden fügt man weitere 1.4 g (5.3 mmol) Triphenylphosphin, in 5 ml wasserfreiem THF gelöst, und 1.1 ml (5.7 mmol) DIAD zum Ansatz hinzu. Nach 20 Minuten werden die restlichen 15 ml der Lösung von **A7.02** langsam zum Ansatz zugetropft. Man rührt noch einmal 6 Stunden bei Raumtemperatur und entfernt anschließend das Lösungsmittel im Vakuum.

Der Rückstand wird durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 5:1) gereinigt.

Ausbeute:	433 mg (84%)	farbloses Öl
Elementaranalyse:	ber. C 74.45%	H 9.02%
	gef. C 74.44%	H 9.07%
¹H-NMR (CDCl₃):	δ (ppm) = 7.71 (dd, $J_1 = 7.9$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1 H, 1 ³ -H); 7.41 (ddd, $J_1 = 8.3$ Hz, $J_2 = 7.4$ Hz, $J_3 = 1.9$ Hz, 1 H, 1 ⁵ -H); 6.97 – 6.94 (m, 2 H, 1 ⁴ -H und 1 ⁶ -H); 4.38 (m, 2 H, 13-H); 4.08 (m, 2 H, 3-H); 1.76 (m, 4 H, 2 CH ₂); 1.51 (m, 4 H, 2 CH ₂); 1.42 – 1.34 (m, 10 H, 5 CH ₂)	
¹³C-NMR (CDCl₃):	δ (ppm) = 167.8 (quart. C, C-15); 157.9 (quart. C, C-1 ¹); 132.8 (arom. CH, C-1 ⁵); 131.4 (arom. CH, C-1 ³); 121.5 (quart. C, C-1 ²); 119.9 (arom. CH, C-1 ⁴); 112.6 (arom. CH, C-1 ⁶); 68.7 (CH ₂ O, C-3); 65.2 (CH ₂ O, C-13); 28.9 (CH ₂); 28.5 (CH ₂); 26.8 (2 CH ₂); 26.4 (CH ₂); 26.0 (CH ₂); 25.0 (CH ₂); 24.8 (CH ₂); 24.4 (CH ₂)	
IR (NaCl, Film):	$\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 2931; 2858; 1729; 1698; 1600; 1451; 1302; 1251; 1133; 754	
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 290 [M] ⁺ (17); 272 (6); 151 (23); 139 (60); 120 (100)	
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 291 [M + H] ⁺ (100)	

3.2 SERIE B

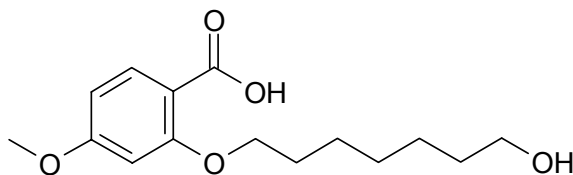
3.2.1 Methyl-2-(7-hydroxyheptyloxy)-4-methoxybenzoat (**B3.01**)

$C_{16}H_{24}O_5$
 $M_r = 296.37 \text{ g/mol}$

1.0 g (5.5 mmol) Methyl-2-hydroxy-4-methoxybenzoat wird zusammen mit 1.0 ml (7.2 mmol) 1,7-Heptandiol und 2.16 g (8.24 mmol) Triphenylphosphin in 200 ml Diethylether gelöst. Die Umsetzung erfolgt nach AAV 1 mit 1.6 ml (8.3 mmol) DIAD.

Der Rückstand wird durch FSC (Gradient Petrolether/Ethylacetat 10:1, 5:1, 2:1) gereinigt.

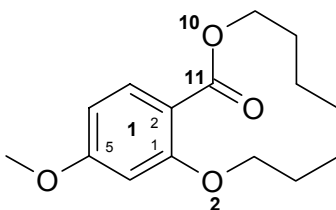
Ausbeute:	670 mg (41%)	farbloses Öl
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 7.84 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 1 H, 6-H); 6.48 (dd, $J_1 = 8.7 \text{ Hz}$, $J_2 = 2.3 \text{ Hz}$, 1 H, 5-H); 6.46 (d, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H); 4.00 (t, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2OAr); 3.85 (s, 3 H, CH_3 , Methylester); 3.84 (s, 3 H, CH_3), 3.63 (t, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2OH); 1.85 (m, 2 H, CH_2); 1.58 (m, 2 H, CH_2); 1.52 (m, 2 H, CH_2); 1.42 – 1.38 (m, 5 H, 2 CH_2 und OH)	
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 166.4 (quart. C, C=O); 164.1 (quart. C, C-4); 160.8 (quart. C, C-2); 133.8 (arom. CH, C-6); 112.7 (quart. C, C-1); 104.6 (arom. CH, C-5); 99.9 (arom. CH, C-3); 68.9 (CH_2OAr); 62.9 (CH_2OH); 55.5 (CH_3); 51.6 (CH_3 , Methylester); 32.7 (CH_2); 29.0 (CH_2); 26.5 (CH_2); 25.9 (CH_2); 25.6 (CH_2)	
IR (NaCl, Film):	$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3302; 2934; 2858; 1708; 1609; 1506; 1418; 1260; 1109; 1039	
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 296 [$\text{M}]^+$ (15); 232 (34); 182 (81); 150 (100); 122 (21)	
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 297 [$\text{M} + \text{H}]^+$ (39); 297 (100); 233 (50)	
HR-MS (EI):	$m/z = 296.1632$ (berechnet für $C_{16}H_{24}O_5$: 296.1624)	

3.2.2 2-(7-Hydroxyheptyloxy)-4-methoxybenzoesäure (**B3.02**)

$C_{15}H_{22}O_5$
 $M_r = 282.34 \text{ g/mol}$

200 mg (0.68 mmol) **B3.01** werden nach AAV 2 hydrolysiert.

Ausbeute:	180 mg (94%)	blassgelber Feststoff
Schmelzpunkt:	77 °C	
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 8.13 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1 H, 6-H); 6.64 (dd, $J_1 = 8.8 \text{ Hz}$, $J_2 = 2.3 \text{ Hz}$, 1 H, 5-H); 6.51 (d, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H); 4.21 (t, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2OAr); 3.87 (s, 3 H, CH_3); 3.66 (t, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2OH); 1.92 (m, 2 H, CH_2); 1.54 – 1.48 (m, 2 H, CH_2); 1.43 – 1.40 (m, 5 H, 2 CH_2 und OH)	
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 165.3 (quart. C, C=O); 165.0 (quart. C, C-4); 159.0 (quart. C, C-2); 135.5 (arom. CH, C-6); 110.6 (quart. C, C-1); 106.6 (arom. C, C-5); 99.5 (arom. CH, C-3); 70.2 (CH_2OAr); 62.8 (CH_2OH); 55.7 (CH_3); 32.6 (CH_2); 29.0 (CH_2); 28.8 (CH_2); 25.8 (CH_2); 25.6 (CH_2)	
IR (KBr):	$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3407; 2935; 2856; 1670; 1450; 1277; 1202; 1173; 1149; 1037	
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 282 [$\text{M}]^{+\bullet}$ (17); 168 (43); 150 (100); 122 (20)	
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 283 [$\text{M} + \text{H}]^+$ (18); 265 (100)	
HR-MS (EI):	$m/z = 282.1472$ (berechnet für $C_{15}H_{22}O_5$: 282.1467)	

3.2.3 1⁵-Methoxy-2,10-dioxa-1(1,2)benzenacycloundecaphan-11-on (**B3.03**)

C₁₅H₂₀O₄
M_r = 264.32 g/mol

0.15 g (0.53 mmol) **B3.02** werden in 10 ml wasserfreiem THF gelöst. Man tropft zunächst 5 ml dieser Lösung nach AAV 3 zu einer Lösung von 0.70 g (2.7 mmol) Triphenylphosphin und 0.50 ml (2.6 mmol) DIAD in 300 ml wasserfreiem Toluol. Nach einer Reaktionszeit von 6 Stunden fügt man weitere 0.35 g (1.3 mmol) Triphenylphosphin, in 5 ml wasserfreiem THF gelöst, und 0.25 ml (1.3 mmol) DIAD zum Ansatz hinzu. Nach 20 Minuten werden die restlichen 5 ml der Lösung von **B3.02** langsam zum Ansatz zugetropft. Man rührt noch einmal 6 Stunden bei Raumtemperatur und entfernt anschließend das Lösungsmittel im Vakuum.

Der Rückstand wird durch FSC (Gradient Petrolether/Ethylacetat 10:1, 5:1) gereinigt.

Ausbeute: 115 mg (82%) weiße Kristalle

Schmelzpunkt: 68 °C

Elementaranalyse: ber. C 68.16% H 7.63%
gef. C 67.91% H 7.72%

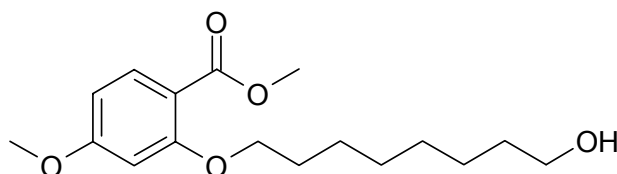
¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.79 (d, J = 8.5 Hz, 1 H, 1³-H); 6.51 (dd, J₁ = 8.5 Hz, J₂ = 2.4 Hz, 1 H, 1⁴-H); 6.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H, 1⁶-H); 4.30 (m, 2 H, 9-H); 4.02 (m, 2 H, 3-H); 3.83 (s, 3 H, CH₃); 1.87 (m, 2 H, 4-H); 1.78 (m, 2 H, 8-H); 1.70 – 1.56 (m, 6 H, 3 CH₂)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 167.9 (quart. C, C-11); 163.9 (quart. C, C-1⁵); 160.2 (quart. C, C-1¹); 133.7 (arom. CH, C-1³); 114.1 (quart. C, C-1²); 105.1 (arom. CH, C-1⁴); 100.2 (arom. CH, C-1⁶); 69.8 (CH₂O, C-3); 66.3 (CH₂O, C-9); 55.5 (CH₃); 27.9 (CH₂, C-6); 26.5 (CH₂, C-4); 25.8 (CH₂, C-8); 25.4 (2 CH₂, C-5 und C-7)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3434; 2944; 2854; 1686; 1606; 1576; 1505; 1444; 1328; 1298; 1258; 1210; 1181; 1131; 1032; 831; 772

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 264 [M]⁺ (52); 168 (21); 150 (100); 122 (20)

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 265 [M + H]⁺ (100)

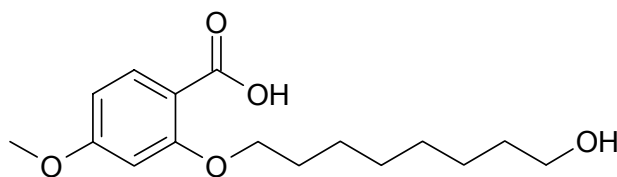
3.2.4 Methyl-2-(8-hydroxyoctyloxy)-4-methoxybenzoat (**B4.01**)

$C_{17}H_{26}O_5$
 $M_r = 310.39 \text{ g/mol}$

2.60 g (14.3 mmol) Methyl-2-hydroxy-4-methoxybenzoat werden zusammen mit 2.70 g (18.6 mmol) 1,8-Octandiol und 5.60 g (21.5 mmol) Triphenylphosphin in 550 ml Diethylether gelöst. Die Umsetzung erfolgt nach AAV 1 mit 4.2 ml (22 mmol) DIAD.

Der Rückstand wird durch FSC (Gradient Petrolether/Ethylacetat 10:1, 5:1, 2:1) gereinigt.

Ausbeute:	2.09 g (47%)	farbloses Öl
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 7.85 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1 H, 6-H); 6.49 (dd, $J_1 = 8.6 \text{ Hz}$, $J_2 = 2.4 \text{ Hz}$, 1 H, 5-H); 6.46 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H); 4.01 (t, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2OAr); 3.86 (s, 3 H, CH_3 , Methylester); 3.85 (s, 3 H, CH_3); 3.65 (t, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2OH); 1.85 (m, 2 H, CH_2); 1.60 – 1.48 (m, 4 H, 2 CH_2); 1.42 – 1.34 (m, 7 H, 3 CH_2 und OH)	
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 166.3 (quart. C, C=O); 164.1 (quart. C, C-4); 160.8 (quart. C, C-2); 133.8 (arom. CH, C-6); 112.6 (quart. C, C-1); 104.5 (arom. CH, C-5); 99.9 (arom. CH, C-3); 68.8 (CH_2OAr); 63.0 (CH_2OH); 55.5 (CH_3); 51.6 (CH_3 , Methylester); 32.7 (CH_2); 29.2 (2 CH_2); 29.0 (CH_2); 25.8 (CH_2); 25.6 (CH_2)	
IR (NaCl, Film):	$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3301; 2939; 2850; 1694; 1611; 1429; 1256; 1176; 1044	
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 310 [$\text{M}]^+$ (13); 279 (3); 182 (47); 150 (100); 122 (11)	
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 311 [$\text{M} + \text{H}]^+$ (49); 279 (100)	
HR-MS (EI):	$m/z = 310.1742$ (berechnet für $C_{17}H_{26}O_5$: 310.1780)	

3.2.5 2-(8-Hydroxyoctyloxy)-4-methoxybenzoesäure (**B4.02**)

$C_{16}H_{24}O_5$
 $M_r = 296.37 \text{ g/mol}$

540 mg (1.79 mmol) **B4.01** werden nach AAV 2 hydrolysiert.

Ausbeute: 488 mg (92%) beigefarbener Feststoff

Schmelzpunkt: 77 °C

Elementaranalyse: ber. C 64.84% H 8.16%
 gef. C 64.75% H 8.41%

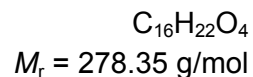
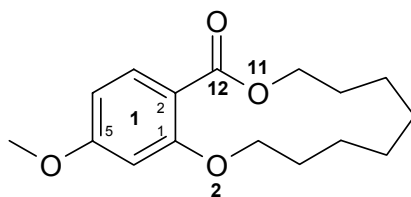
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8.13 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1 H, 6-H); 6.63 (dd, $J_1 = 8.8 \text{ Hz}$, $J_2 = 2.3 \text{ Hz}$, 1 H, 5-H); 6.52 (d, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 3-H); 4.21 (t, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2OAr); 3.88 (s, 3 H, CH_3); 3.65 (t, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2OH); 1.91 (m, 2 H, CH_2); 1.58 (m, 2 H, CH_2); 1.50 (m, 2 H, CH_2); 1.42 – 1.34 (m, 7 H, 3 CH_2 und OH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 165.3 (quart. C, C=O); 165.0 (quart. C, C-4); 159.0 (quart. C, C-2); 135.5 (arom. CH, C-6); 110.6 (quart. C, C-1); 106.6 (arom. CH, C-5); 99.5 (arom. CH, C-3); 70.2 (CH_2OAr); 62.9 (CH_2OH); 55.7 (CH_3); 32.6 (CH_2); 29.1 (CH_2); 29.1 (CH_2); 28.8 (CH_2); 25.7 (CH_2); 25.6 (CH_2)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3420; 2936; 2850; 1670; 1610; 1448; 1252; 1174; 828

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 296 [$\text{M}]^+$ (6); 278 (2); 168 (26); 150 (100); 122 (11)

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 297 [$\text{M} + \text{H}]^+$ (11); 279 (100)

3.2.6 1⁵-Methoxy-2,11-dioxa-1(1,2)benzenacyclododecaphan-12-on (**B4.03**)

225 mg (0.759 mmol) **B4.02** werden in 15 ml wasserfreiem THF gelöst. Man tropft zunächst 7.5 ml dieser Lösung nach AAV 3 zu einer Lösung von 0.70 g (2.7 mmol) Triphenylphosphin und 0.50 ml (2.6 mmol) DIAD in 290 ml wasserfreiem Toluol. Nach einer Reaktionszeit von 6 Stunden fügt man weitere 0.35 g (1.3 mmol) Triphenylphosphin, in 5 ml wasserfreiem THF gelöst, und 0.25 ml (1.3 mmol) DIAD zum Ansatz hinzu. Nach 20 Minuten werden die restlichen 7.5 ml der Lösung von **B4.02** langsam zum Ansatz zugetropft. Man rührt noch einmal 6 Stunden bei Raumtemperatur und entfernt anschließend das Lösungsmittel im Vakuum.

Der Rückstand wird durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 10:1) gereinigt.

Ausbeute: 166 mg (79%) weiße Kristalle

Schmelzpunkt: 64 °C

Elementaranalyse: ber. C 69.04% H 7.97%
gef. C 68.67% H 8.30%

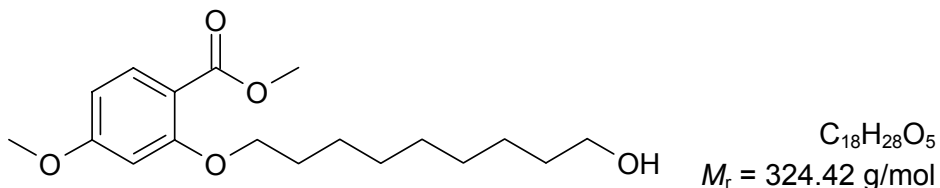
¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.84 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H, 1³-H); 6.49 (dd, $J_1 = 8.7$ Hz, $J_2 = 2.3$ Hz, 1 H, 1⁴-H); 6.42 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H, 1⁶-H); 4.34 (m, 2 H, 10-H); 4.00 (m, 2 H, 3-H); 3.84 (s, 3 H, CH₃); 1.87 – 1.78 (m, 4 H, 2 CH₂); 1.69 – 1.53 (m, 8 H, 4 CH₂)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 168.5 (quart. C, C-12); 163.9 (quart. C, C-1⁵); 160.0 (quart. C, C-1¹); 134.3 (arom. CH, C-1³); 113.4 (quart. C, C-1²); 104.3 (arom. CH, C-1⁴); 99.0 (arom. CH, C-1⁶); 69.8 (CH₂O, C-3); 65.5 (CH₂O, C-10); 55.5 (CH₃); 26.0 (CH₂); 25.7 (2 CH₂); 25.6 (CH₂); 25.5 (CH₂); 24.6 (CH₂)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3440; 2946; 2911; 2856; 1685; 1606; 1440; 1250; 1032; 829

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 278 [M]⁺• (44); 206 (5); 168 (27); 150 (100); 122 (15)

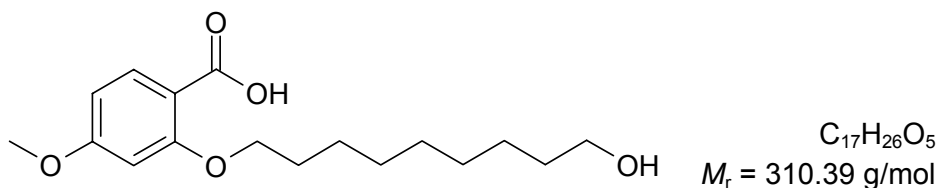
MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 279 [M + H]⁺ (100)

3.2.7 Methyl-2-(9-hydroxynonyloxy)-4-methoxybenzoat (**B5.01**)

2.60 g (14.3 mmol) Methyl-2-hydroxy-4-methoxybenzoat werden zusammen mit 2.98 g (18.6 mmol) 1,9-Nonandiol und 5.63 g (21.5 mmol) Triphenylphosphin in 550 ml Diethylether gelöst. Die Umsetzung erfolgt nach AAV 1 mit 4.2 ml (22 mmol) DIAD.

Der Rückstand wird durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 1:1) gereinigt.

Ausbeute:	1.62 g (35%)	weiße Kristalle
Schmelzpunkt:	43 °C	
Elementaranalyse:	ber. C 66.64%	H 8.70%
	gef. C 66.67%	H 9.18%
¹H-NMR (CDCl₃):	δ (ppm) = 7.84 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H, 6-H); 6.48 (dd, $J_1 = 8.6$ Hz, $J_2 = 2.2$ Hz, 1 H, 5-H); 6.46 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H, 3-H); 4.00 (t, $J = 6.7$ Hz, 2 H, CH ₂ OAr); 3.85 (s, 3 H, CH ₃ , Methylester); 3.84 (s, 3 H, CH ₃); 3.64 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H, CH ₂ OH); 1.84 (m, 2 H, CH ₂); 1.60 – 1.46 (m, 5 H, 2 CH ₂ und OH); 1.40 – 1.30 (m, 8 H, 4 CH ₂)	
¹³C-NMR (CDCl₃):	δ (ppm) = 166.9 (quart. C, C=O); 164.6 (quart. C, C-4); 161.3 (quart. C, C-2); 134.3 (arom. CH, C-6); 113.0 (quart. C, C-1); 105.0 (arom. CH, C-5); 100.3 (arom. CH, C-3); 69.3 (CH ₂ OAr); 63.5 (CH ₂ OH); 55.9 (CH ₃); 52.1 (CH ₃ , Methylester); 33.2 (CH ₂); 30.0 (CH ₂); 29.8 (CH ₂); 29.7 (CH ₂); 29.5 (CH ₂); 26.2 (2 CH ₂)	
IR (KBr):	$\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3438; 2928; 2855; 1714; 1608; 1574; 1445; 1254; 1041; 835	
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 324 [M] ⁺ (9), 182 (43), 150 (100); 122 (10)	
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 325 [M + H] ⁺ (60); 293 (100)	

3.2.8 2-(9-Hydroxynonyloxy)-4-methoxybenzoesäure (**B5.02**)

450 mg (1.39 mmol) **B5.01** werden nach AAV 2 hydrolysiert.

Ausbeute: 350 mg (81 %) weißer Feststoff

Schmelzpunkt: 78 °C

Elementaranalyse: ber. C 65.78% H 8.44%
gef. C 65.65% H 8.77%

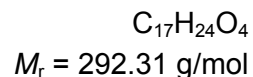
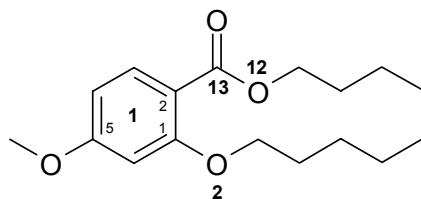
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8.14 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1 H, 6-H); 6.64 (dd, $J_1 = 8.8 \text{ Hz}$, $J_2 = 2.3 \text{ Hz}$, 1 H, 5-H); 6.52 (d, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H); 4.21 (t, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2OAr); 3.88 (s, 3 H, CH_3); 3.65 (t, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2OH); 1.89 (m, 2 H, CH_2); 1.59 – 1.44 (m, 4 H, 2 CH_2); 1.39 – 1.25 (m, 9 H, 4 CH_2 und OH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 165.4 (quart. C, C=O); 165.0 (quart. C, C-4); 159.0 (quart. C, C-2); 135.5 (arom. CH, C-6); 110.6 (quart. C, C-1); 106.6 (arom. CH, C-5); 99.5 (arom. CH, C-3); 70.2 (CH_2OAr); 63.0 (CH_2OH); 55.7 (CH_3); 32.7 (CH_2); 29.3 (CH_2); 29.2 (CH_2); 29.1 (CH_2); 28.8 (CH_2); 25.8 (CH_2); 25.7 (CH_2)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3422; 2928; 2854; 1609; 1576; 1260; 1170; 750

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 310 [$\text{M}]^+$ (5); 292 (2); 168 (28); 150 (100); 122 (10)

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 311 [$\text{M} + \text{H}]^+$ (43); 293 (100)

3.2.9 1⁵-Methoxy-2,12-dioxa-1(1,2)benzenacyclotridecaphan-13-on (**B5.03**)

750 mg (2.42 mmol) **B5.02** werden in 40 ml wasserfreiem THF gelöst. Man tropft zunächst 20 ml dieser Lösung nach AAV 3 zu einer Lösung von 2.6 g (10 mmol) Triphenylphosphin und 2.0 ml (10 mmol) DIAD in 500 ml wasserfreiem Toluol. Nach einer Reaktionszeit von 6 Stunden fügt man weitere 1.4 g (5.3 mmol) Triphenylphosphin, in 5 ml wasserfreiem THF gelöst, und 1.0 ml (5.2 mmol) DIAD zum Ansatz hinzu. Nach 20 Minuten werden die restlichen 20 ml der Lösung von **B5.02** langsam zum Ansatz zugetropft. Man rührt noch einmal 6 Stunden bei Raumtemperatur und entfernt anschließend das Lösungsmittel im Vakuum.

Der Rückstand wird durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 5:1) gereinigt.

Ausbeute: 580 mg (82%) weiße Kristalle

Schmelzpunkt: 45 °C

Elementaranalyse: ber. C 69.84% H 8.27%

gef. C 69.70% H 8.31%

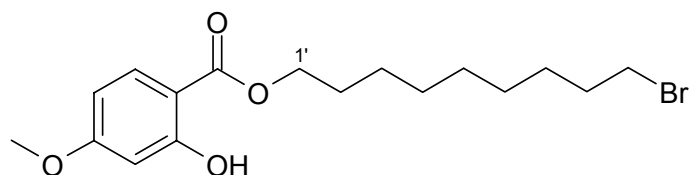
¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.83 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H, 1³-H); 6.49 (dd, $J_1 = 8.5$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, 1 H, 1⁴-H); 6.45 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H, 1⁶-H); 4.36 (m, 2 H, 11-H); 4.04 (m, 2 H, 3-H); 3.83 (s, 3 H, CH₃); 1.85 – 1.71 (m, 4 H, 2 CH₂); 1.66 – 1.56 (m, 4 H, 2 CH₂); 1.50 – 1.42 (m, 6 H, 3 CH₂)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 167.9 (quart. C, C-13); 163.8 (quart. C, C-1⁵); 159.9 (quart. C, C-1¹); 134.1 (arom. CH, C-1³); 113.7 (quart. C, C-1²); 104.4 (arom. CH, C-1⁴); 99.4 (arom. CH, C-1⁶); 68.2 (CH₂O, C-3); 64.5 (CH₂O, C-11); 55.4 (CH₃); 27.8 (CH₂); 27.7 (CH₂); 27.1 (CH₂); 26.4 (CH₂); 24.7 (CH₂); 24.0 (CH₂)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2925; 2860; 1690; 1443; 1271; 1204; 1170; 1139; 1040

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 292 [M]⁺ (33), 168 (32), 150 (100); 122 (15)

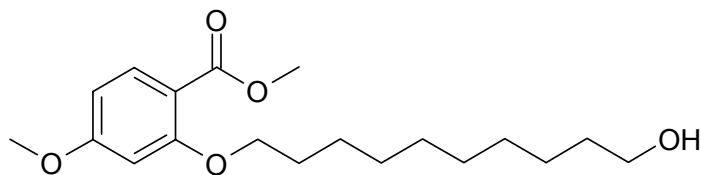
MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 293 [M + H]⁺ (100)

3.2.10 9-Bromnonan-1-yl-2-hydroxy-4-methoxybenzoat (**25**)

$C_{17}H_{25}BrO_4$
 $M_r = 373.29$ g/mol

300 mg (1.03 mmol) **B5.03** werden in 20 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst, und die Lösung mit einer Mischung aus Trockeneis/Aceton auf -78 °C gekühlt. Dann tropft man ganz langsam 20 ml (4 mmol) einer 0.2M-Lösung von BBr_3 in Dichlormethan zu. Nach 2.5 Stunden Rühren lässt man auf Raumtemperatur erwärmen. Anschließend wird der Ansatz auf Eis gegossen. In einem Scheidetrichter trennt man die beiden Phasen voneinander. Die wässrige Phase wird noch dreimal mit je 20 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet und filtriert. Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und reinigt den Rückstand durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 5:1) gereinigt.

Ausbeute:	330 mg (86%)	farbloses Öl
1H-NMR ($CDCl_3$):	δ (ppm) = 11.07 (s, 1 H, 2-OH); 7.74 (dd, $J_1 = 7.6$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1 H, 6-H); 6.45 – 6.43 (m, 2 H, 3-H und 5-H); 4.31 (t, $J = 6.9$ Hz, 2 H, 1'-H); 3.83 (s, 3 H, CH_3); 3.41 (t, $J = 6.9$ Hz, 2 H, CH_2Br); 1.89 – 1.82 (m, 2 H, CH_2); 1.80 – 1.73 (m, 2 H, CH_2); 1.47 – 1.33 (m, 10 H, 5 CH_2)	
^{13}C-NMR ($CDCl_3$):	δ (ppm) = 170.1 (quart. C, C=O); 165.5 (quart. C, C-2 oder C-4); 163.8 (quart. C, C-2 oder C-4); 131.2 (arom. CH, C-6); 107.5 (arom. CH, C-3 oder C-5); 105.7 (quart. C, C-1); 100.6 (arom. CH, C-3 oder C-5); 65.1 (CH_2O , C-1'); 55.4 (CH_3); 34.0 (CH_2); 32.8 (CH_2); 29.3 (CH_2); 28.7 (CH_2); 28.6 (CH_2); 28.1 (CH_2); 25.9 (CH_2)	

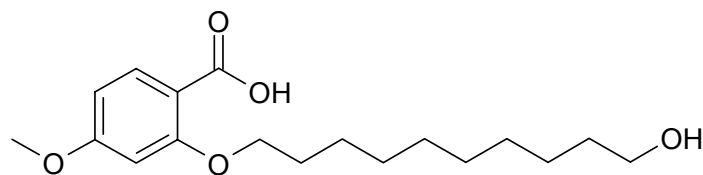
3.2.11 Methyl-2-(10-hydroxydecyloxy)-4-methoxybenzoat (**B6.01**)

$C_{19}H_{30}O_5$
 $M_r = 338.45 \text{ g/mol}$

1.5 g (8.2 mmol) Methyl-2-hydroxy-4-methoxybenzoat werden zusammen mit 1.9 g (11 mmol) 1,10-Decandiol und 3.2 g (12 mmol) Triphenylphosphin in 300 ml Diethylether gelöst. Die Umsetzung erfolgt nach AAV 1 mit 2.4 ml (12 mmol) DIAD.

Der Rückstand wird durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 1:1) gereinigt.

Ausbeute:	1.5 g (54%)	weißer Feststoff
Schmelzpunkt:	41 °C	
Elementaranalyse:	ber. C 67.43%	H 8.93%
	gef. C 67.13%	H 8.83%
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 7.84 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1 H, 6-H); 6.48 (dd, $J_1 = 8.6 \text{ Hz}$, $J_2 = 2.4 \text{ Hz}$, 1 H, 5-H); 6.46 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H); 4.00 (t, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2OAr); 3.85 (s, 3 H, CH_3 , Methylester); 3.84 (s, 3 H, CH_3); 3.64 (t, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2OH); 1.84 (m, 2 H, CH_2); 1.56 (m, 2 H, CH_2); 1.49 (m, 2 H, CH_2); 1.40 – 1.29 (m, 11 H, 5 CH_2 und OH)	
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 166.4 (quart. C, C=O); 164.1 (quart. C, C-4); 160.8 (quart. C, C-2); 133.8 (arom. CH, C-6); 112.7 (quart. C, C-1); 104.6 (arom. CH, C-5); 99.9 (arom. CH, C-3); 68.9 (CH_2OAr); 63.0 (CH_2OH); 55.4 (CH_3); 51.6 (CH_3 , Methylester); 32.8 (CH_2); 29.5 (CH_2); 29.4 (2 CH_2); 29.3 (CH_2); 29.1 (CH_2); 25.9 (CH_2); 25.7 (CH_2)	
IR (KBr):	$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3433; 2927; 2854; 1706; 1609; 1576; 1444; 1254; 1040	
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 338 [$\text{M}]^{+\bullet}$ (7); 182 (52); 150 (100); 122 (8)	
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 339 [$\text{M} + \text{H}]^+$ (32); 307 (100)	

3.2.12 2-(10-Hydroxydecyloxy)-4-methoxybenzoesäure (**B6.02**)

$C_{18}H_{28}O_5$
 $M_r = 324.42 \text{ g/mol}$

1.73 g (5.12 mmol) **B6.01** werden nach AAV 2 hydrolysiert.

Ausbeute: 1.67 g (100%) weißer Feststoff

Schmelzpunkt: 73 °C

Elementaranalyse: ber. C 66.64% H 8.70%
 gef. C 66.44% H 8.95%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8.16 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1 H, 6-H); 6.67 (dd, $J_1 = 8.8 \text{ Hz}$, $J_2 = 2.2 \text{ Hz}$, 1 H, 5-H); 6.54 (d, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H); 4.22 (t, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2OAr); 3.89 (s, 3 H, CH_3); 3.67 (t, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2OH); 1.92 (m, 2 H, CH_2); 1.63 – 1.45 (m, 4 H, 2 CH_2); 1.42 – 1.30 (m, 11 H, 5 CH_2 und OH)

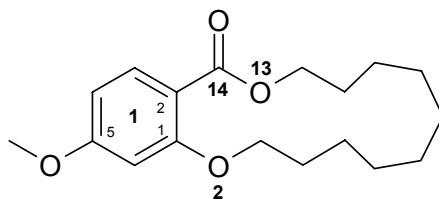
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 165.3 (quart. C, C=O); 165.0 (quart. C, C-4); 159.0 (quart. C, C-2); 135.5 (arom. CH, C-6); 110.5 (quart. C, C-1); 106.5 (arom. CH, C-5); 99.4 (arom. CH, C-3); 70.2 (CH_2OAr); 63.0 (CH_2OH); 55.7 (CH_3); 32.7 (CH_2); 29.4 (CH_2); 29.3 (2 CH_2); 29.1 (CH_2); 28.8 (CH_2); 25.8 (CH_2); 25.7 (CH_2)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3421; 2930; 2849; 1670; 1608; 1276; 1016; 828

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 324 [$\text{M}]^+$ (22); 306 (9); 168 (98); 150 (100); 122 (14)

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 325 [$\text{M} + \text{H}]^+$ (41); 307 (100)

HR-MS (EI): $m/z = 324.1929$ (berechnet für $C_{18}H_{28}O_5$: 324.1937)

3.2.13 1⁵-Methoxy-2,13-dioxa-1(1,2)benzenacyclotetradecaphan-14-on (**B6.03**)

C₁₈H₂₆O₄
M_r = 306.41 g/mol

175 mg (0.539 mmol) **B6.02** werden in 10 ml wasserfreiem THF gelöst. Man tropft zunächst 5 ml dieser Lösung nach AAV 3 zu einer Lösung von 0.70 g (2.7 mmol) Triphenylphosphin und 0.50 ml (2.6 mmol) DIAD in 290 ml wasserfreiem Toluol. Nach einer Reaktionszeit von 6 Stunden fügt man weitere 0.35 g (1.3 mmol) Triphenylphosphin, in 5 ml wasserfreiem THF gelöst, und 0.25 ml (1.3 mmol) DIAD zum Ansatz hinzu. Nach 20 Minuten werden die restlichen 5 ml der Lösung von **B6.02** langsam zum Ansatz zugetropft. Man rührt noch einmal 6 Stunden bei Raumtemperatur und entfernt anschließend das Lösungsmittel im Vakuum.

Der Rückstand wird durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 5:1) gereinigt.

Ausbeute: 114 mg (69%) weiße Kristalle

Schmelzpunkt: 55 °C

Elementaranalyse: ber. C 70.56% H 8.55%
gef. C 70.33% H 8.91%

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.79 (d, J = 8.6 Hz, 1 H, 1³-H); 6.99 (dd, J₁ = 8.6 Hz, J₂ = 2.3 Hz, 1 H, 1⁴-H); 6.45 (d, J = 2.3 Hz, 1 H, 1⁶-H); 4.38 (m, 2 H, 12-H); 4.04 (m, 2 H, 3-H); 3.83 (s, 3 H, CH₃); 1.85 – 1.73 (m, 4 H, 2 CH₂); 1.58 – 1.40 (m, 12 H, 6 CH₂)

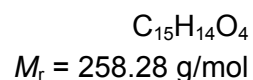
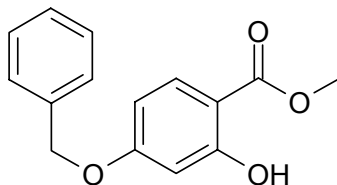
¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 167.6 (quart. C, C-14); 163.7 (quart. C, C-1⁵); 159.9 (quart. C, C-1¹); 133.8 (arom. CH, C-1³); 113.7 (quart. C, C-1²); 104.2 (arom. CH, C-1⁴); 99.4 (arom. CH, C-1⁶); 68.9 (CH₂O, C-3); 64.4 (CH₂O, C-12); 55.4 (CH₃); 28.6 (CH₂); 28.5 (CH₂); 27.1 (CH₂); 26.7 (CH₂); 25.9 (CH₂); 25.8 (2 CH₂); 25.0 (CH₂)

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2932; 2858; 1724; 1690; 1608; 1444; 1271; 1139; 1042

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 306 [M]⁺• (22); 182 (15); 168 (26); 150 (100); 122 (13)

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 307 [M + H]⁺ (100)

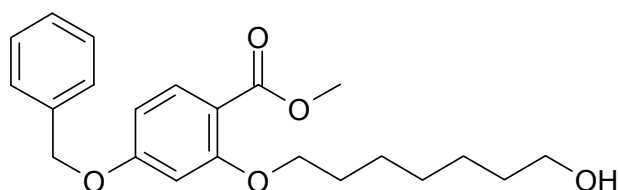
3.3 SERIE C

3.3.1 Methyl-4-benzyloxy-2-hydroxybenzoat (**26**)

Die Verbindung wurde nach Literatur⁴⁹ hergestellt.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.

Ausbeute:	49%	weiße Kristalle
Schmelzpunkt:	101 °C	(Lit. ⁴⁹ : 101 °C)
Elementaranalyse:	ber. C 69.76%	H 5.46%
	gef. C 69.75%	H 5.39%
¹H-NMR (CDCl₃):	δ (ppm) = 10.89 (s, 1 H, OH); 7.66 (d, J = 8.7 Hz, 1 H, 6-H); 7.29 – 7.35 (m, 4 H, Benzyl); 7.24 – 7.28 (m, 1H, Benzyl); 6.45 (d, J = 2.5 Hz, 1 H, 3-H); 6.43 (dd, J_1 = 8.7 Hz, J_2 = 2.5 Hz, 1 H, 5-H); 4.99 (s, 2 H, CH ₂ O, Benzyl); 3.83 (s, 3 H, CH ₃)	
¹³C-NMR (CDCl₃):	δ (ppm) = 170.4 (quart. C, C=O); 164.7 (quart. C, C-4); 163.7 (quart. C, C-2); 136.1 (quart. C, Benzyl); 131.3 (arom. CH, C-6); 128.7 (2 arom. CH, Benzyl); 128.2 (arom. CH, Benzyl); 127.5 (2 arom. CH, Benzyl); 108.1 (arom. CH, C-5); 105.7 (quart. C, C-1); 101.7 (arom. CH, C-3); 70.1 (CH ₂ O, Benzyl); 52.0 (CH ₃)	
IR (KBr):	$\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3448; 3031; 1665; 1619; 1504; 1448; 1354; 1249; 1217; 1179; 1138; 1002; 842	
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 258 [M] ⁺ (7); 226 (8); 91 (100); 65 (9)	
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 259 [M + H] ⁺ (100); 227 (8)	

3.3.2 Methyl-4-benzyloxy-2-(7-hydroxyheptyloxy)benzoat (**C3.01**)

$C_{22}H_{28}O_4$
 $M_r = 372.47 \text{ g/mol}$

1.0 g (3.9 mmol) **25** wird zusammen mit 0.46 ml (5.1 mmol) 1,7-Heptandiol und 1.5 g (5.7 mmol) Triphenylphosphin in 150 ml Diethylether gelöst. Die Umsetzung erfolgt nach AAV 1 mit 1.1 ml (5.7 mmol) DIAD.

Der Rückstand wird durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 610 mg (42%) farbloses Öl

Elementaranalyse: ber. C 70.94% H 7.58%

gef. C 70.80% H 7.71%

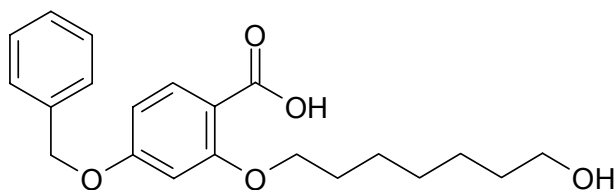
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.73 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1 H, 6-H); 7.43 – 7.37 (m, 4 H, Benzyl); 7.36 – 7.32 (m, 1H, Benzyl); 6.55 (dd, $J_1 = 8.3 \text{ Hz}$, $J_2 = 2.4 \text{ Hz}$, 1 H, 5-H); 6.54 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H); 5.09 (s, 2 H, CH_2O , Benzyl); 3.98 (t, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2OAr); 3.84 (s, 3 H, CH_3); 3.64 (dt, $J_1 = 11.2 \text{ Hz}$, $J_2 = 6.5 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2OH); 1.83 (m, 2 H, CH_2); 1.58 (m, 2 H, CH_2); 1.51 (m, 2 H, CH_2); 1.41 – 1.38 (m, 5 H, 2 CH_2 und OH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 166.3 (quart. C, C=O); 163.4 (quart. C, C-4); 160.8 (quart. C, C-2); 136.3 (quart. C, Benzyl); 133.8 (arom. CH, C-6); 128.7 (2 arom. CH, Benzyl); 128.2 (arom. CH, Benzyl); 127.5 (2 arom. CH, Benzyl); 112.9 (quart. C, C-1); 105.4 (arom. CH, C-5); 100.8 (arom. CH, C-3); 70.2 (CH_2O , Benzyl); 68.8 (CH_2OAr); 63.0 (CH_2OH); 51.6 (CH_3); 32.7 (CH_2); 29.0 (2 CH_2); 25.9 (CH_2); 25.6 (CH_2)

IR (NaCl, Film): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3431; 2933; 2858; 1724; 1608; 1574; 1439; 1254; 1188; 1144

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 372 [$\text{M}]^+$ (7); 340 (2); 226 (8); 168 (10); 91 (100)

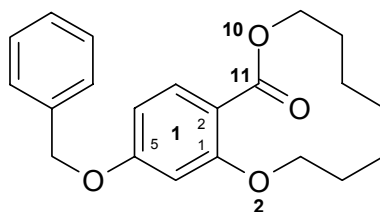
MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 373 [$\text{M} + \text{H}]^+$ (63); 341 (100)

3.3.3 4-Benzyloxy-2-(7-hydroxyheptyloxy)benzoesäure (**C3.02**)

$C_{21}H_{26}O_5$
 $M_r = 358.44 \text{ g/mol}$

0.53 g (1.4 mmol) **C3.01** werden nach AAV 2 hydrolysiert.

Ausbeute:	485 mg (95%)	weiße Kristalle
Schmelzpunkt:	81 °C	
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 8.13 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1 H, 6-H); 7.43 – 7.36 (m, 5 H, Benzyl); 6.71 (dd, $J_1 = 8.8 \text{ Hz}$, $J_2 = 2.2 \text{ Hz}$, 1 H, 5-H); 6.60 (d, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H); 5.12 (s, 2 H, CH_2O , Benzyl); 4.18 (t, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2OAr); 3.66 (t, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2OH); 1.90 (m, 2 H, CH_2); 1.59 (m, 2 H, CH_2); 1.51 – 1.48 (m, 2 H, CH_2); 1.42 – 1.39 (m, 5 H, 2 CH_2 und OH)	
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 165.2 (quart. C, C=O); 164.1 (quart. C, C-4); 158.9 (quart. C, C-2); 135.7 (quart. C, Benzyl); 135.5 (arom. CH, C-6); 128.8 (2 arom. CH, Benzyl); 128.4 (arom. CH, Benzyl); 127.5 (2 arom. CH, Benzyl); 110.7 (quart. C, C-1); 107.3 (arom. CH, C-5); 100.2 (arom. CH, C-3); 70.5 (CH_2O , Benzyl); 70.1 (CH_2OAr); 62.8 (CH_2OH); 32.5 (CH_2); 28.9 (CH_2); 28.7 (CH_2); 25.8 (CH_2); 25.5 (CH_2)	
IR (KBr):	$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2942; 2858; 1611; 1568; 1456; 1276; 1194; 1158; 1028	
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 358 [$\text{M}]^+$ (8); 340 (7); 154 (10); 91 (100)	
HR-MS (EI):	$m/z = 358.1734$ (berechnet für $C_{21}H_{26}O_5$: 358.1780)	

3.3.4 1⁵-Benzyloxy-2,10-dioxa-1(1,2)benzenacycloundecaphan-11-on (**C3.03**)

$C_{21}H_{24}O_4$
 $M_r = 340.42 \text{ g/mol}$

0.40 g (1.1 mmol) **C3.02** werden in 20 ml wasserfreiem THF gelöst. Man tropft zunächst 10 ml dieser Lösung nach AAV 3 zu einer Lösung von 1.5 g (5.7 mmol) Triphenylphosphin und 1.1 ml (5.7 mmol) DIAD in 450 ml wasserfreiem Toluol. Nach einer Reaktionszeit von 6 Stunden fügt man weitere 0.59 g (2.3 mmol) Triphenylphosphin, in 5 ml wasserfreiem THF gelöst, und 0.40 ml (2.1 mmol) DIAD zum Ansatz hinzu. Nach 20 Minuten werden die restlichen 10 ml der Lösung von **C3.02** langsam zum Ansatz zugetropft. Man rührt noch einmal 6 Stunden bei Raumtemperatur und entfernt anschließend das Lösungsmittel im Vakuum.

Der Rückstand wird durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 5:1) gereinigt.

Ausbeute:	266 mg (71%)	weiße Kristalle
Schmelzpunkt:	87 °C	
Elementaranalyse:	ber. C 74.09%	H 7.11%
	gef. C 74.06%	H 7.34%

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.78 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1 H, 1³-H); 7.43 – 7.32 (m, 5 H, Benzyl); 6.58 (dd, $J_1 = 8.6 \text{ Hz}$, $J_2 = 2.4 \text{ Hz}$, 1 H, 1⁴-H); 6.53 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1 H, 1⁶-H); 5.09 (s, 2 H, CH₂O, Benzyl); 4.30 (m, 2 H, 9-H); 4.00 (m, 2 H, 3-H); 1.86 (m, 2 H, 4-H); 1.78 (m, 2 H, 8-H); 1.71 – 1.65 (m, 2 H, 6-H); 1.63 – 1.57 (m, 4 H, 5-H und 7-H)

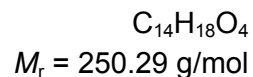
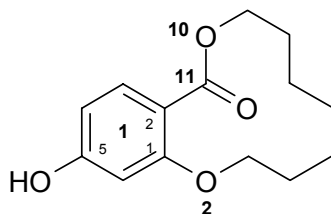
¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 168.0 (quart. C, C-11); 163.2 (quart. C, C-1⁵); 160.0 (quart. C, C-1¹); 136.4 (quart. C, Benzyl); 133.8 (arom. CH, C-1³); 128.8 (2 arom. CH, Benzyl); 128.3 (arom. CH, Benzyl); 127.6 (2 arom. CH, Benzyl); 114.5 (quart. C, C-1²); 106.0 (arom. CH, C-1⁴); 101.2 (arom. CH, C-1⁶); 70.3 (CH₂O, Benzyl); 69.8 (CH₂O, C-3); 66.4 (CH₂O, C-9); 28.8 (CH₂, C-6); 26.7 (CH₂, C-4); 25.9 (CH₂, C-8); 25.5 (CH₂, C-5); 25.4 (CH₂, C-7)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3442; 2924; 2864; 1696; 1607; 1271; 1182; 1141; 1026

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 340 [M]⁺ (100); 226 (16); 181 (5)

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 341 [M + H]⁺ (100)

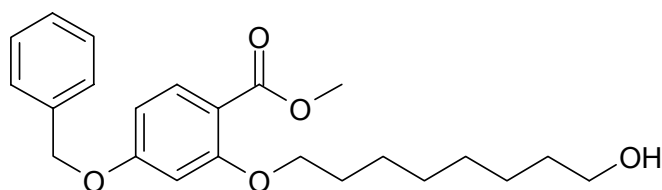
HR-MS (EI): $m/z = 340.1700$ (berechnet für C₂₁H₂₄O₄: 340.1675)

3.3.5 1⁵-Hydroxy-2,10-dioxa-1(1,2)benzenacycloundecaphan-11-on (**C3.04**)

0.10 g (0.29 mmol) **C3.03** werden in 20 ml Methanol gelöst und nach Zusatz von 15 mg Palladium auf Kohle (10%) wie in AAV 4 beschrieben hydriert.

Der Reinigung des Produktes erfolgt durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 1:1).

Ausbeute:	67 mg (92%)	weiße Kristalle
Schmelzpunkt:	143 °C	
Elementaranalyse:	ber. C 67.18%	H 7.25%
	gef. C 66.49%	H 7.30%
¹H-NMR (CDCl₃):	δ (ppm) = 7.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, 1 ³ -H); 6.43 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1 H, 1 ⁴ -H); 6.42 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H, 1 ⁶ -H); 6.21 (s, 1 H, 1 ⁵ -OH); 4.31 (m, 2 H, 9-H); 3.98 (m, 2 H, 3-H); 1.85 (m, 2 H, 4-H); 1.78 (m, 2 H, 8-H); 1.67 (m, 2 H, 6-H); 1.63 – 1.57 (m, 4 H, 5-H und 7-H)	
¹³C-NMR (CDCl₃):	δ (ppm) = 168.5 (quart. C, C-11); 160.8 (quart. C, C-1 ⁵); 160.6 (quart. C, C-1 ¹); 133.9 (arom. CH, C-1 ³); 113.6 (quart. C, C-1 ²); 107.6 (arom. CH, C-1 ⁴); 100.8 (arom. CH, C-1 ⁶); 69.7 (CH ₂ O, C-3); 66.5 (CH ₂ O, C-9); 28.0 (CH ₂ , C-6); 26.4 (CH ₂ , C-4); 25.8 (CH ₂ , C-8); 25.4 (CH ₂ , C-5); 25.3 (CH ₂ , C-7)	
IR (KBr):	$\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3392; 2937; 2920; 2869; 1671; 1597; 1508; 1458; 1353; 1282; 1217; 1130; 1006; 838	
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 250 [M] ⁺ * (36); 154 (18); 136 (100); 108 (23)	
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 251 [M + H] ⁺ (100)	
HR-MS (EI):	$m/z = 250.1207$ (berechnet für C ₁₄ H ₁₈ O ₄ : 250.1205)	

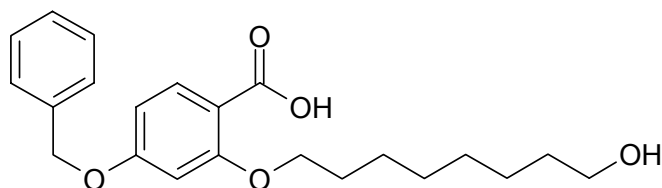
3.3.6 Methyl-4-benzyloxy-2-(8-hydroxyoctyloxy)benzoat (**C4.01**)

$C_{23}H_{30}O_5$
 $M_r = 386.49 \text{ g/mol}$

1.0 g (3.9 mmol) **25** wird zusammen mit 0.74 g (5.0 mmol) 1,8-Octandiol und 1.5 g (5.7 mmol) Triphenylphosphin in 150 ml Diethylether gelöst. Die Umsetzung erfolgt nach AAV 1 mit 1.1 ml (5.7 mmol) DIAD.

Der Rückstand wird durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 1:1) gereinigt.

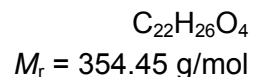
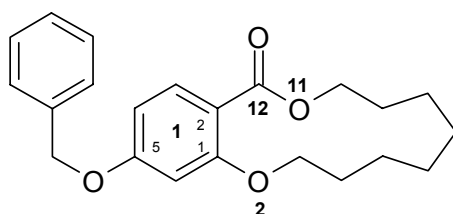
Ausbeute:	820 mg (54%)	weißer Feststoff
Schmelzpunkt:	70 °C	
¹H-NMR (CDCl₃):	δ (ppm) = 7.83 (dd, $J_1 = 8.2 \text{ Hz}$, $J_2 = 0.8 \text{ Hz}$, 1 H, 6-H); 7.43 – 7.37 (m, 4 H, Benzyl); 7.36 – 7.32 (m, 1 H, Benzyl); 6.55 (dd, $J_1 = 8.2 \text{ Hz}$, $J_2 = 2.4 \text{ Hz}$, 1 H, 5-H); 6.54 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H); 5.09 (s, 2 H, CH ₂ O, Benzyl); 3.98 (t, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2 H, CH ₂ OAr); 3.84 (s, 3 H, CH ₃); 3.64 (t, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2 H, CH ₂ OH); 1.82 (m, 2 H, CH ₂); 1.57 (m, 2 H, CH ₂); 1.50 (m, 2 H, CH ₂); 1.40 – 1.36 (m, 7 H, 3 CH ₂ und OH)	
¹³C-NMR (CDCl₃):	δ (ppm) = 166.3 (quart. C, C=O); 163.2 (quart. C, C-4); 160.8 (quart. C, C-2); 136.3 (quart. C, Benzyl); 133.8 (arom. CH, C-6); 128.7 (2 arom. CH, Benzyl); 128.2 (arom. CH, Benzyl); 127.6 (2 arom. CH, Benzyl); 112.9 (quart. C, C-1); 105.4 (arom. CH, C-5); 100.8 (arom. CH, C-3); 70.2 (CH ₂ O, Benzyl); 68.9 (CH ₂ OAr); 63.0 (CH ₂ OH); 51.6 (CH ₃); 32.8 (CH ₂); 29.3 (CH ₂); 29.2 (CH ₂); 29.0 (CH ₂); 25.8 (CH ₂); 25.6 (CH ₂)	
IR (KBr):	$\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3514; 2928; 2852; 1707; 1602; 1505; 1328; 1244; 1141; 1004; 698	
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 386 [M] ⁺ (62); 258 (14); 226 (33); 168 (32); 91 (100)	
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 387 [M + H] ⁺ (100); 355 (100)	
HR-MS (EI):	$m/z = 386.2084$ (berechnet für C ₂₃ H ₃₀ O ₅ : 386.2093)	

3.3.7 4-Benzyloxy-2-(8-hydroxyoctyloxy)benzoesäure (**C4.02**)

$C_{22}H_{28}O_5$
 $M_r = 372.47 \text{ g/mol}$

0.73 g (1.9 mmol) **C4.01** werden nach AAV 2 hydrolysiert.

Ausbeute:	510 mg (72%)	beigefarbener Feststoff
Schmelzpunkt:	94 °C	
¹H-NMR (CDCl₃):	δ (ppm) = 8.06 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H, 6-H); 7.36 – 7.33 (m, 4 H, Benzyl); 7.32 – 7.28 (m, 1 H, Benzyl); 6.64 (dd, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 2.2$ Hz, 1 H, 5-H); 6.52 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H, 3-H); 5.05 (s, 2 H, CH ₂ O, Benzyl); 4.11 (t, $J = 6.5$ Hz, 2 H, CH ₂ OAr); 3.58 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H, CH ₂ OH); 1.82 (m, 2 H, CH ₂); 1.52 – 1.47 (m, 2 H, CH ₂); 1.43 – 1.37 (m, 2 H, CH ₂); 1.36 – 1.34 (m, 7 H, 3 CH ₂ und OH)	
¹³C-NMR (CDCl₃):	δ (ppm) = 164.2 (quart. C, C=O); 163.1 (quart. C, C-4); 157.9 (quart. C, C-2); 134.8 (quart. C, Benzyl); 134.5 (arom. CH, C-6); 127.8 (2 arom. CH, Benzyl); 127.4 (arom. CH, Benzyl); 126.5 (2 arom. CH, Benzyl); 109.7 (quart. C, C-1); 106.3 (arom. CH, C-5); 99.3 (arom. CH, C-3); 69.5 (CH ₂ O, Benzyl); 69.1 (CH ₂ OAr); 61.9 (CH ₂ OH); 31.6 (CH ₂); 28.1 (CH ₂); 28.0 (CH ₂); 27.7 (CH ₂); 24.7 (CH ₂); 24.5 (CH ₂)	
IR (KBr):	$\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3406; 2942; 1702; 1600; 1573; 1506; 1466; 1328; 1223; 1192; 1026	
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 372 [M] ⁺ • (38); 354 (7); 263 (5); 154 (34); 91 (100)	
HR-MS (EI):	$m/z = 372.1931$ (berechnet für C ₂₂ H ₂₈ O ₅ : 172.1937)	

3.3.8 1⁵-Benzyloxy-2,11-dioxa-1(1,2)benzenacyclododecaphan-12-on (**C4.03**)

480 mg (1.29 mmol) **C4.02** werden in 25 ml wasserfreiem THF gelöst. Man tropft zunächst 12.5 ml dieser Lösung nach AAV 3 zu einer Lösung von 1.18 g (4.50 mmol) Triphenylphosphin und 0.90 ml (4.6 mmol) DIAD in 500 ml wasserfreiem Toluol. Nach einer Reaktionszeit von 6 Stunden fügt man weitere 0.61 g (2.3 mmol) Triphenylphosphin, in 5 ml wasserfreiem THF gelöst, und 0.46 ml (2.4 mmol) DIAD zum Ansatz hinzu. Nach 20 Minuten werden die restlichen 12.5 ml der Lösung von **C4.02** langsam zum Ansatz zugetropft. Man rührt noch einmal 6 Stunden bei Raumtemperatur und entfernt anschließend das Lösungsmittel im Vakuum.

Der Rückstand wird durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 5:1) gereinigt.

Ausbeute:	350 mg (77%)	weiße Kristalle
Schmelzpunkt:	91 °C	
Elementaranalyse:	ber. C 74.55%	H 7.39%
	gef. C 74.24%	H 7.04%

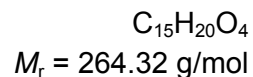
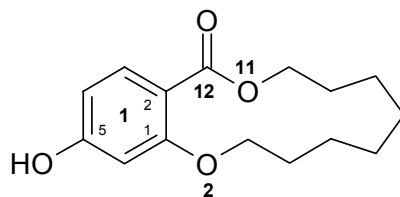
¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.83 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H, 1³-H); 7.43 – 7.38 (m, 4 H, Benzyl); 7.35 – 7.32 (m, 1 H, Benzyl); 6.56 (dd, $J_1 = 8.7$ Hz, $J_2 = 2.3$ Hz, 1 H, 1⁴-H); 6.50 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H, 1⁶-H); 5.09 (s, 2 H, CH₂O, Benzyl); 4.33 (m, 2 H, 10-H); 3.97 (m, 2 H, 3-H); 1.85 - 1.75 (m, 4 H, 2 CH₂); 1.66 – 1.60 (m, 4 H, 2 CH₂); 1.59 – 1.55 (m, 4 H, 2 CH₂)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 168.0 (quart. C, C-12); 163.1 (quart. C, C-1⁵); 159.9 (quart. C, C-1²); 136.3 (quart. C, Benzyl); 134.1 (arom. CH, C-1³); 128.7 (2 arom. CH, Benzyl); 128.2 (arom. CH, Benzyl); 127.5 (2 arom. CH, Benzyl); 113.6 (quart. C, C-1²); 105.1 (arom. CH, C-1⁴); 99.9 (arom. CH, C-1⁶); 70.1 (CH₂O, Benzyl); 69.8 (CH₂O, C-3); 65.5 (CH₂O, C-10); 26.1 (CH₂); 25.9 (CH₂); 25.8 (2 CH₂); 25.7 (CH₂); 24.7 (CH₂)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3436; 2950; 2912; 2853; 1686; 1607; 1575; 1504; 1434; 1287; 1183; 1144; 1046

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 354 [M]⁺⁺ (10); 226 (5); 91 (100)

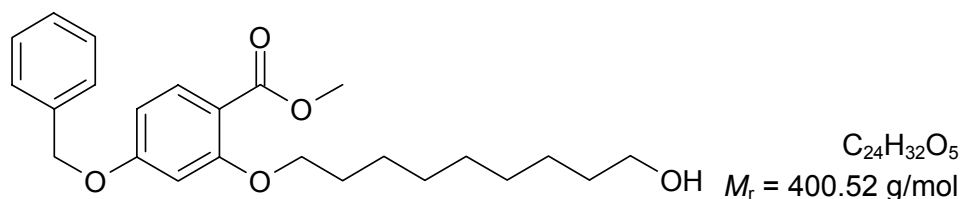
MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 355 [M + H]⁺ (100)

3.3.9 1⁵-Hydroxy-2,11-dioxa-1(1,2)benzenacyclododecaphan-12-on (**C4.04**)


0.31 g (0.88 mmol) **C4.03** werden in 30 ml Methanol gelöst und nach Zusatz von 20 mg Palladium auf Kohle (10%) wie in AAV 4 beschrieben hydriert.

Der Reinigung des Produktes erfolgt durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 1:1).

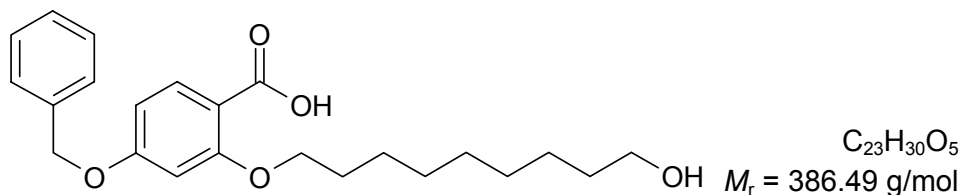
Ausbeute:	230 mg (99%)	weiße Kristalle
Schmelzpunkt:	106 °C	
Elementaranalyse:	ber. C 68.16%	H 7.63%
	gef. C 68.00%	H 7.76%
¹H-NMR (CDCl₃):	δ (ppm) = 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 1 H, 1 ³ -H); 7.24 (s, 1 H, 1 ⁵ -OH); 6.43 (dd, J_1 = 8.5 Hz, J_2 = 2.2 Hz, 1 H, 1 ⁴ -H); 6.40 (d, J = 2.2 Hz, 1 H, 1 ⁶ -H); 4.34 (m, 2 H, 10-H); 3.91 (m, 2 H, 3-H); 1.79 (m, 4 H, 2 CH ₂); 1.66 – 1.52 (m, 8 H, 4 CH ₂)	
¹³C-NMR (CDCl₃):	δ (ppm) = 169.1 (quart. C, C-12); 161.4 (quart. C, C-1 ⁵); 160.6 (quart. C, C-1 ¹); 134.5 (arom. CH, C-1 ³); 112.1 (quart. C, C-1 ²); 107.3 (arom. CH, C-1 ⁴); 99.7 (arom. CH, C-1 ⁶); 69.9 (CH ₂ O, C-3); 66.0 (CH ₂ O, C-10); 25.9 (CH ₂); 25.7 (2 CH ₂); 25.6 (CH ₂); 25.5 (CH ₂); 24.5 (CH ₂)	
IR (KBr):	$\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3403; 2950; 2901; 2854; 1654; 1598; 1446; 1345; 1280; 1221; 1128; 834	
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 264 [M] ⁺ (33); 192 (7); 154 (30); 136 (100); 108 (29)	
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 265 [M + H] ⁺ (100)	

3.3.10 Methyl-4-benzyloxy-2-(9-hydroxynonyloxy)benzoat (**C5.01**)

1.0 g (3.9 mmol) **25** wird zusammen mit 0.82 g (5.1 mmol) 1,9-Nonandiol und 1.5 g (5.7 mmol) Triphenylphosphin in 150 ml Diethylether gelöst. Die Umsetzung erfolgt nach AAV 1 mit 1.1 ml (5.7 mmol) DIAD.

Der Rückstand wird durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 1:1) gereinigt.

Ausbeute:	801 mg (52%)	farbloses Öl
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 7.83 (dd, $J_1 = 9.2 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.2 \text{ Hz}$, 1 H, 6-H); 7.43 – 7.37 (m, 4 H, Benzyl); 7.36 – 7.32 (m, 1 H, Benzyl); 6.55 (dd, $J_1 = 9.2 \text{ Hz}$, $J_2 = 2.3 \text{ Hz}$, 1 H, 5-H); 6.54 (d, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H); 5.09 (s, 2 H, CH_2O , Benzyl); 3.98 (t, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2OAr); 3.84 (s, 3 H, CH_3); 3.63 (t, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2OH); 1.82 (m, 2 H, CH_2); 1.56 (m, 2 H, CH_2); 1.48 (m, 2 H, CH_2); 1.38 – 1.36 (m, 9 H, 4 CH_2 und OH)	
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 166.3 (quart. C, C=O); 163.2 (quart. C, C-4); 160.7 (quart. C, C-2); 136.2 (quart. C, Benzyl); 133.7 (arom. CH, C-6); 128.6 (2 arom. CH, Benzyl); 128.2 (arom. CH, Benzyl); 127.5 (2 arom. CH, Benzyl); 112.8 (quart. C, C-1); 105.3 (arom. CH, C-5); 100.7 (arom. CH, C-3); 70.1 (CH_2O , Benzyl); 68.9 (CH_2OAr); 63.0 (CH_2OH); 51.6 (CH_3); 32.7 (CH_2); 29.4 (CH_2); 29.3 (CH_2); 29.2 (CH_2); 29.0 (CH_2); 25.9 (CH_2); 25.7 (CH_2)	
IR (NaCl, Film):	$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3464; 2928; 2855; 1724; 1608; 1573; 1503; 1440; 1384; 1252; 1188; 1144; 1088; 1026	
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 400 [$\text{M}]^+$ (3); 368 (1); 226 (7); 168 (12); 91 (100)	
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 401 [$\text{M} + \text{H}]^+$ (76); 369 (55); 347 (100); 261 (70)	
HR-MS (EI):	$m/z = 400.2272$ (berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_5$: 400.2250)	

3.3.11 4-Benzyloxy-2-(9-hydroxynonyloxy)benzoesäure (**C5.02**)

0.40 g (1.0 mmol) **C5.01** werden nach AAV 2 hydrolysiert.

Ausbeute: 370 mg (96%) blassgelber Feststoff

Schmelzpunkt: 56 °C

Elementaranalyse: ber. C 71.48% H 7.82%
gef. C 71.21% H 8.25%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8.13 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1 H, 6-H); 7.44 – 7.40 (m, 4 H, Benzyl); 7.40 – 7.34 (m, 1 H, Benzyl); 6.71 (dd, $J_1 = 8.8 \text{ Hz}$, $J_2 = 2.2 \text{ Hz}$, 1 H, 5-H); 6.60 (d, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H); 5.12 (s, 2 H, CH_2O , Benzyl); 4.18 (t, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2OAr); 3.64 (t, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2OH); 1.89 (m, 2 H, CH_2); 1.57 (m, 2 H, CH_2); 1.47 (m, 2 H, CH_2); 1.42 – 1.30 (m, 9 H, 4 CH_2 und OH)

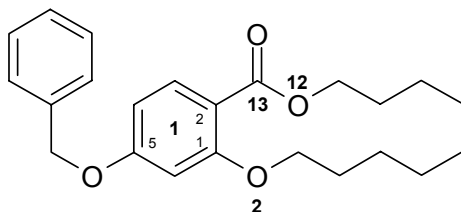
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 165.3 (quart. C, C=O); 164.0 (quart. C, C-4); 158.9 (quart. C, C-2); 135.7 (quart. C, Benzyl); 135.4 (arom. CH, C-6); 128.7 (2 arom. CH, Benzyl); 128.4 (arom. CH, Benzyl); 127.5 (2 arom. CH, Benzyl); 110.6 (quart. C, C-1); 107.3 (arom. CH, C-5); 100.2 (arom. CH, C-3); 70.4 (CH_2O , Benzyl); 70.1 (CH_2OAr); 62.9 (CH_2OH); 32.7 (CH_2); 29.3 (CH_2); 29.2 (CH_2); 29.0 (CH_2); 28.7 (CH_2); 25.8 (CH_2); 25.6 (CH_2)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3243; 2930; 2852; 1723; 1613; 1578; 1447; 1265; 1189; 1020; 998; 737

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 386 [$\text{M}]^{+\bullet}$ (1); 368 (1); 226 (3); 154 (9); 91 (100)

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 387 [$\text{M} + \text{H}]^+$ (49); 369 (100)

HR-MS (EI): $m/z = 386.2067$ (berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_5$: 386.2093)

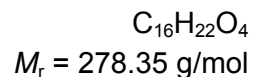
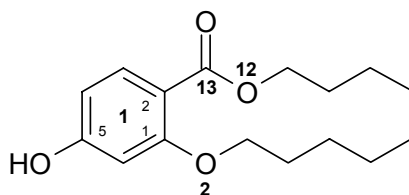
3.3.12 1⁵-Benzyloxy-2,12-dioxa-1(1,2)benzenacyclotridecaphan-13-on (**C5.03**)

C₂₃H₂₈O₄
M_r = 368.48 g/mol

0.26 g (0.67 mmol) **C5.02** werden in 10 ml wasserfreiem THF gelöst. Man tropft zunächst 5 ml dieser Lösung nach AAV 3 zu einer Lösung von 0.88 g (3.4 mmol) Triphenylphosphin und 0.66 ml (3.4 mmol) DIAD in 400 ml wasserfreiem Toluol. Nach einer Reaktionszeit von 6 Stunden fügt man weitere 0.35 g (1.3 mmol) Triphenylphosphin, in 5 ml wasserfreiem THF gelöst, und 0.25 ml (1.3 mmol) DIAD zum Ansatz hinzu. Nach 20 Minuten werden die restlichen 5 ml der Lösung von **C5.02** langsam zum Ansatz zugetropft. Man rührt noch einmal 6 Stunden bei Raumtemperatur und entfernt anschließend das Lösungsmittel im Vakuum.

Der Rückstand wird durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 5:1) gereinigt.

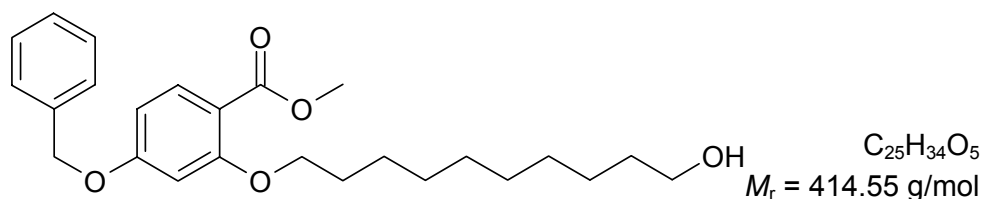
Ausbeute:	210 mg (85%)	weißer Feststoff
Schmelzpunkt:	83 °C	(Lit. ³⁵ : 77 °C)
¹H-NMR (CDCl₃):	δ (ppm) = 7.81 (d, J = 8.6 Hz, 1 H, 1 ³ -H); 7.43 – 7.37 (m, 4 H, Benzyl); 7.35 – 7.32 (m, 1 H, Benzyl); 6.56 (dd, J_1 = 8.6 Hz, J_2 = 2.2 Hz, 1 H, 1 ⁴ -H); 6.54 (d, J = 2.2 Hz, 1 H, 1 ⁶ -H); 5.09 (s, 2 H, CH ₂ O, Benzyl); 4.36 (m, 2 H, 11-H); 4.02 (m, 2 H, 3-H); 1.83 – 1.78 (m, 2 H, CH ₂); 1.76 – 1.71 (m, 2 H, CH ₂); 1.65 – 1.56 (m, 4 H, 2 CH ₂); 1.50 – 1.42 (m, 6 H, 3 CH ₂)	
¹³C-NMR (CDCl₃):	δ (ppm) = 167.8 (quart. C, C-13); 163.0 (quart. C, C-1 ⁵); 159.8 (quart. C, C-1 ¹); 136.4 (quart. C, Benzyl); 134.1 (arom. CH, C-1 ³); 128.7 (2 arom. CH, Benzyl); 128.2 (arom. CH, Benzyl); 127.5 (2 arom. CH, Benzyl); 114.0 (quart. C, C-1 ²); 105.3 (arom. CH, C-1 ⁴); 100.3 (arom. CH, C-1 ⁶); 70.2 (CH ₂ O, Benzyl); 68.2 (CH ₂ O, C-3); 64.5 (CH ₂ O, C-11); 27.8 (CH ₂); 27.7 (CH ₂); 27.0 (CH ₂); 26.4 (CH ₂); 24.7 (2 CH ₂); 24.0 (CH ₂)	
IR (KBr):	$\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 2950; 2917; 2892; 2859; 1683; 1607; 1571; 1501; 1456; 1437; 1398; 1377; 1305; 1274; 1186; 1147; 1033; 853; 762; 697	
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 368 [M] ⁺ (26), 226 (12), 91 (100)	
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 369 [M + H] ⁺ (100)	
HR-MS (EI):	m/z = 368.1967 (berechnet für C ₂₃ H ₂₈ O ₄ : 368.1988)	

3.3.13 1⁵-Hydroxy-2,12-dioxa-1(1,2)benzenacyclotridecaphan-13-on (**C5.04**)


90 mg (0.24 mmol) **C5.03** werden in 20 ml Methanol gelöst und nach Zusatz von 15 mg Palladium auf Kohle (10%) wie in AAV 4 beschrieben hydriert.

Der Reinigung des Produktes erfolgt durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 1:1).

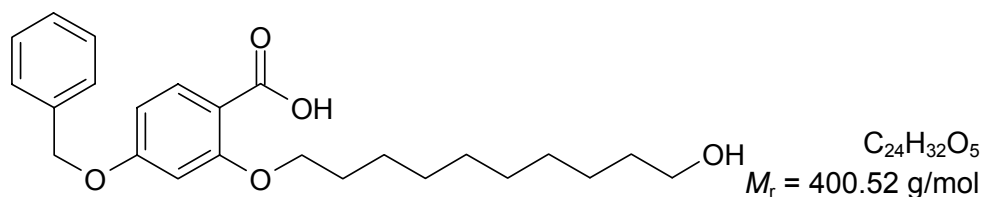
Ausbeute:	65 mg (97%)	weiße Kristalle
Schmelzpunkt:	137 °C	(Lit. ³⁵ : 135 °C)
Elementaranalyse:	ber. C 69.04%	H 7.97%
	gef. C 68.69%	H 7.55%
¹H-NMR (CDCl₃):	δ (ppm) = 7.74 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H, 1 ³ -H); 6.50 (s, 1 H, 1 ⁵ -OH); 6.43 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H, 1 ⁶ -H); 6.42 (dd, $J_1 = 8.7$ Hz, $J_2 = 2.2$ Hz, 1 H, 1 ⁴ -H); 4.37 (m, 2 H, 11-H); 3.98 (m, 2 H, 3-H); 1.80 – 1.73 (m, 4 H, 2 CH ₂); 1.59 (m, 4 H, 2 CH ₂); 1.49 – 1.42 (m, 6 H, 3 CH ₂)	
¹³C-NMR (CDCl₃):	δ (ppm) = 168.5 (quart. C, C-13); 160.9 (quart. C, C-1 ⁵); 160.3 (quart. C, C-1 ¹); 134.2 (arom. CH, C-1 ³); 112.9 (quart. C, C-1 ²); 107.3 (arom. CH, C-1 ⁴); 100.1 (arom. CH, C-1 ⁶); 68.3 (CH ₂ O, C-3); 64.9 (CH ₂ O, C-11); 27.8 (CH ₂); 27.7 (CH ₂); 27.1 (CH ₂); 26.5 (CH ₂); 24.7 (2 CH ₂); 24.0 (CH ₂)	
IR (KBr):	$\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3221; 2928; 2849; 1648; 1604; 1512; 1456; 1359; 1288; 1261; 1234; 1201; 1137; 844	
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 278 [M] ⁺ (24); 154 (43); 136 (100); 108 (18)	
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 279 [M + H] ⁺ (100)	

3.3.14 Methyl-4-benzyloxy-2-(10-hydroxydecyloxy)benzoat (**C6.01**)

1.0 g (3.9 mmol) **25** wird zusammen mit 1.0 g (5.8 mmol) 1,10-Decandiol und 2.0 g (7.6 mmol) Triphenylphosphin in 150 ml Diethylether gelöst. Die Umsetzung erfolgt nach AAV 1 mit 1.1 ml (7.7 mmol) DIAD.

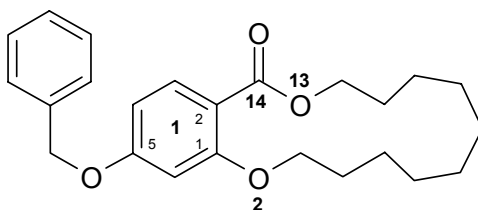
Der Rückstand wird durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 1:1) gereinigt.

Ausbeute:	390 mg (26%)	farbloses Öl
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 7.83 (dd, $J_1 = 8.1 \text{ Hz}$, $J_2 = 0.8 \text{ Hz}$, 1 H, 6-H); 7.44 – 7.38 (m, 4 H, Benzyl); 7.36 – 7.33 (m, 1 H, Benzyl); 6.55 (dd, $J_1 = 8.1 \text{ Hz}$, $J_2 = 2.4 \text{ Hz}$, 1 H, 5-H); 6.54 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H); 5.09 (s, 2 H, CH_2O , Benzyl); 3.98 (t, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2OAr); 3.85 (s, 3 H, CH_3); 3.63 (t, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2OH); 1.82 (m, 2 H, CH_2); 1.56 (m, 2 H, CH_2); 1.48 (m, 2 H, CH_2); 1.38 – 1.28 (m, 11 H, 5 CH_2 und OH)	
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 166.8 (quart. C, C=O); 163.2 (quart. C, C-4); 160.8 (quart. C, C-2); 136.3 (quart. C, Benzyl); 133.8 (arom. CH, C-6); 128.7 (2 arom. CH, Benzyl); 128.2 (arom. CH, Benzyl); 127.6 (2 arom. CH, Benzyl); 113.2 (quart. C, C-1); 105.4 (arom. CH, C-5); 100.8 (arom. CH, C-3); 70.2 (CH_2O , Benzyl); 68.9 (CH_2OAr); 63.1 (CH_2OH); 51.6 (CH_3); 32.8 (CH_2); 29.5 (2 CH_2); 29.4 (CH_2); 29.3 (CH_2); 29.1 (CH_2); 25.9 (CH_2); 25.7 (CH_2)	
IR (NaCl, Film):	$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3448; 2927; 1719; 1608; 1573; 1503; 1438; 1386; 1252; 1188; 1144; 1089; 1027; 835; 768; 737; 697	
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 414 [$\text{M}]^+$ (3); 226 (9); 168 (14); 91 (100)	
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 415 [$\text{M} + \text{H}]^+$ (50); 383 (100)	
HR-MS	$m/z = 414.2412$ (berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_5$: 412.2406)	

3.3.15 4-Benzyloxy-2-(11-hydroxydecyloxy)benzoesäure (**C6.02**)

0.25 g (0.60 mmol) **C6.01** werden nach AAV 2 hydrolysiert.

Ausbeute:	237 mg (98%)	weißer Feststoff
Schmelzpunkt:	82 °C	
Elementaranalyse:	ber. C 71.97%	H 8.05%
	gef. C 71.62%	H 8.26%
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 8.13 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1 H, 6-H); 7.44 – 7.38 (m, 4 H, Benzyl); 7.38 – 7.34 (m, 1 H, Benzyl); 6.71 (dd, $J_1 = 8.8 \text{ Hz}$, $J_2 = 2.3 \text{ Hz}$, 1 H, 5-H); 6.60 (d, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H); 5.12 (s, 2 H, CH_2O , Benzyl); 4.18 (t, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2OAr); 3.64 (t, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2OH); 1.89 (m, 2 H, CH_2); 1.57 (m, 2 H, CH_2); 1.47 (m, 2 H, CH_2); 1.42 – 1.29 (m, 11 H, 5 CH_2 und OH)	
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 165.3 (quart. C, C=O); 164.1 (quart. C, C-4); 158.9 (quart. C, C-2); 135.6 (quart. C, Benzyl); 135.5 (arom. CH, C-6); 128.8 (2 arom. CH, Benzyl); 128.4 (arom. CH, Benzyl); 127.6 (2 arom. CH, Benzyl); 110.0 (quart. C, C-1); 107.3 (arom. CH, C-5); 100.3 (arom. CH, C-3); 70.5 (CH_2O , Benzyl); 70.2 (CH_2OAr); 63.0 (CH_2OH); 32.7 (CH_2); 29.5 (CH_2); 29.3 (2 CH_2); 29.1 (CH_2); 28.8 (CH_2); 25.8 (CH_2); 25.7 (CH_2)	
IR (KBr):	$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3391; 2938; 2854; 1702; 1599; 1573; 1505; 1321; 1234; 1222; 1192; 1143; 1086; 1001	
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 400 [$\text{M}]^{+\bullet}$ (1); 277 (6); 260 (2); 169 (10); 110 (23); 91 (100)	
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 401 [$\text{M} + \text{H}]^+$ (20); 279 (100)	

3.3.16 1⁵-Benzyloxy-2,13-dioxa-1(1,2)benzenacyclotetradecaphan-14-on (**C6.03**)

$C_{24}H_{30}O_4$
 $M_r = 382.50 \text{ g/mol}$

0.30 g (0.75 mmol) **C6.02** werden in 15 ml wasserfreiem THF gelöst. Man tropft zunächst 7.5 ml dieser Lösung nach AAV 3 zu einer Lösung von 0.98 g (3.7 mmol) Triphenylphosphin und 0.72 ml (3.7 mmol) DIAD in 450 ml wasserfreiem Toluol. Nach einer Reaktionszeit von 6 Stunden fügt man weitere 0.39 g (1.5 mmol) Triphenylphosphin, in 5 ml wasserfreiem THF gelöst, und 0.29 ml (1.5 mmol) DIAD zum Ansatz hinzu. Nach 20 Minuten werden die restlichen 7.5 ml der Lösung von **C6.02** langsam zum Ansatz zugetropft. Man rührt noch einmal 6 Stunden bei Raumtemperatur und entfernt anschließend das Lösungsmittel im Vakuum.

Der Rückstand wird durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 5:1) gereinigt.

Ausbeute:	220 mg (77%)	weißer Feststoff
Schmelzpunkt:	102 °C	
Elementaranalyse:	ber. C 75.36%	H 7.91%
	gef. C 74.99%	H 8.06%

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.77 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1 H, 1³-H); 7.43 – 7.37 (m, 4 H, Benzyl); 7.35 – 7.32 (m, 1 H, Benzyl); 6.55 (dd, $J_1 = 8.6 \text{ Hz}$, $J_2 = 2.3 \text{ Hz}$, 1 H, 1⁴-H); 6.53 (d, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 1 H, 1⁶-H); 5.08 (s, 2 H, CH₂O, Benzyl); 4.38 (m, 2 H, 12-H); 4.02 (m, 2 H, 3-H); 1.83 – 1.73 (m, 4 H, 2 CH₂); 1.56 – 1.39 (m, 12 H, 6 CH₂)

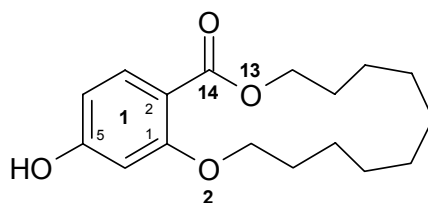
¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 167.6 (quart. C, C-14); 162.9 (quart. C, C-1⁵); 159.9 (quart. C, C-1¹); 136.4 (quart. C, Benzyl); 133.8 (arom. CH, C-1³); 128.7 (2 arom. CH, Benzyl); 128.2 (arom. CH, Benzyl); 127.5 (2 arom. CH, Benzyl); 114.0 (quart. C, C-1²); 105.2 (arom. CH, C-1⁴); 100.3 (arom. CH, C-1⁶); 70.2 (CH₂O, Benzyl); 68.9 (CH₂O, C-3); 64.5 (CH₂O, C-12); 28.6 (CH₂); 28.5 (CH₂); 27.1 (CH₂); 26.7 (CH₂); 26.1 (CH₂); 25.8 (CH₂); 25.7 (CH₂); 25.1 (CH₂)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3432; 2928; 2858; 1724; 1692; 1608; 1575; 1503; 1454; 1435; 1383; 1269; 1186; 1140; 1028

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 382 [M]⁺ (9); 226 (7); 91 (100)

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 383 [M + H]⁺ (100)

HR-MS (EI): $m/z = 382.2133$ (berechnet für C₂₄H₃₀O₄: 382.2144)

3.3.17 1⁵-Hydroxy-2,13-dioxa-1(1,2)benzenacyclotetradecaphan-14-on (**C6.04**)

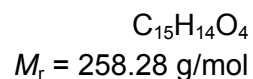
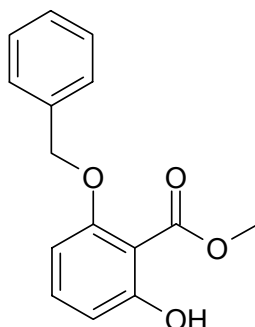
C₁₇H₂₄O₄
M_r = 292.38 g/mol

0.10 g (0.26 mmol) **C6.03** werden in 20 ml Methanol gelöst und nach Zusatz von 15 mg Palladium auf Kohle (10%) wie in AAV 4 beschrieben hydriert.

Der Reinigung des Produktes erfolgt durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 5:1) und Umkristallisation.

Ausbeute:	64 mg (84%)	weiße Kristalle
Schmelzpunkt:	88 °C (Ethanol/n-Pentan)	
Elementaranalyse:	ber. C 69.84%	H 8.27%
	gef. C 69.43%	H 8.27%
¹H-NMR (CDCl₃):	δ (ppm) = 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 1 H, 1 ³ -H); 7.21 (s, 1 H, 1 ⁵ -OH); 6.42 (dd, J ₁ = 8.6 Hz, J ₂ = 2.3 Hz, 1 H, 1 ⁴ -H); 6.39 (d, J = 2.2 Hz, 1 H, 1 ⁶ -H); 4.40 (m, 2 H, 12-H); 3.89 (m, 2 H, 3-H); 1.75 (m, 4 H, 2 CH ₂); 1.52 – 1.45 (m, 4 H, 2 CH ₂); 1.44 – 1.37 (m, 8 H, 4 CH ₂)	
¹³C-NMR (CDCl₃):	δ (ppm) = 168.6 (quart. C, C-14); 161.3 (quart. C, C-1 ⁵); 160.4 (quart. C, C-1 ¹); 133.8 (arom. CH, C-1 ³); 112.5 (quart. C, C-1 ²); 107.3 (arom. CH, C-1 ⁴); 100.1 (arom. CH, C-1 ⁶); 68.9 (CH ₂ O, C-3); 64.8 (CH ₂ O, C-12); 28.5 (CH ₂); 28.4 (CH ₂); 27.2 (CH ₂); 26.8 (CH ₂); 26.1 (CH ₂); 25.9 (2 CH ₂); 25.0 (CH ₂)	
IR (KBr):	ν̃ (cm ⁻¹) = 3421; 2928; 2856; 1683; 1607; 1582; 1508; 1458; 1382; 1261; 1138; 750	
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 278 [M] ⁺ (24); 154 (43); 136 (100); 108 (18)	
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 293 [M + H] ⁺ (100); 279 (24)	
HR-MS (EI):	m/z = 292.1655 (berechnet für C ₁₇ H ₂₄ O ₄ : 292.1675)	

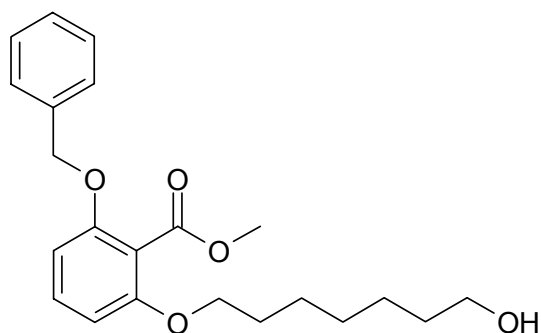
3.4 SERIE D

3.4.1 Methyl-2-benzyloxy-6-hydroxybenzoat (**18**)

Die Verbindung wurde nach Literatur³⁸ hergestellt.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.

Ausbeute:	35%	weiße Kristalle
Schmelzpunkt:	72 °C	(Lit. ³⁸ : 65 °C)
¹H-NMR (CDCl₃):	δ (ppm) = 11.52 (s, 1 H, 6-OH); 7.45 – 7.27 (m, 6 H, Benzyl und 4-H); 6.62 (d, J = 7.8 Hz, 1 H, 5-H); 6.49 (d, J = 8.4 Hz, 1 H, 3-H); 5.12 (s, 2 H, CH ₂ O, Benzyl); 3.95 (s, 3 H, CH ₃)	
¹³C-NMR (CDCl₃):	(ppm) = 171.6 (quart. C, C=O); 163.6 (quart. C, C-6); 159.9 (quart. C, C-2); 136.7 (quart. C, Benzyl); 135.1 (arom. CH, C-4); 128.4 (2 arom. CH, Benzyl); 127.8 (arom. CH, Benzyl); 126.8 (2 arom. CH, Benzyl); 110.4 (arom. CH, C-5); 103.7 (arom. CH, C-3); 103.5 (quart. C, C-1); 70.7 (CH ₂ O, Benzyl); 52.3 (CH ₃)	
IR (KBr):	$\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3038; 2950; 2868; 1662; 1606; 1580; 1499; 1452; 1440; 1382; 1357; 1294; 1257; 1222; 1170; 1120; 1089; 1074; 808; 755; 737; 697; 672	
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 258 [M] ⁺ • (9); 226 (9); 91 (100)	
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 259 [M + H] ⁺ (100); 227 (6)	

3.4.2 Methyl-2-benzyloxy-6-(7-hydroxyheptyloxy)benzoat (**D3.01**)

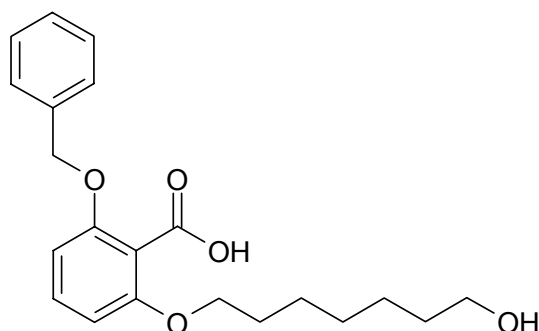
$C_{22}H_{28}O_4$
 $M_r = 372.47 \text{ g/mol}$

1.0 g (3.9 mmol) **18** wird zusammen mit 0.76 ml (5.5 mmol) 1,7-Heptandiol und 1.5 g (5.7 mmol) Triphenylphosphin in 150 ml Diethylether gelöst. Die Umsetzung erfolgt nach AAV 1 mit 1.1 ml (5.7 mmol) DIAD.

Der Rückstand wird durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 1:1) gereinigt.

Ausbeute:	654 mg (45%)	farbloses Öl
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 7.39 – 7.33 (m, 4 H, Benzyl); 7.30 – 7.27 (m, 1H, Benzyl); 7.21 (dd, $J_1 = J_2 = 8.3 \text{ Hz}$, 1 H, 4-H); 6.55 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H oder 5-H); 6.53 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H oder 5-H); 5.11 (s, 2 H, CH_2O , Benzyl); 3.98 (t, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2OAr); 3.89 (s, 3 H, CH_3); 3.63 (t, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2OH); 1.75 (m, 2 H, CH_2); 1.60 – 1.54 (m, 2 H, CH_2); 1.47 – 1.40 (m, 2 H, CH_2); 1.37 – 1.33 (m, 5 H, 2 CH_2 und OH)	
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 167.0 (quart. C, C=O); 156.9 (quart. C, C-6); 156.4 (quart. C, C-2); 136.8 (quart. C, Benzyl); 130.9 (arom. CH, C-4); 128.5 (2 arom. CH, Benzyl); 127.8 (arom. CH, Benzyl); 126.8 (2 arom. CH, Benzyl); 114.0 (quart. C, C-1); 105.4 (arom. CH, C-3 oder C-5); 105.3 (arom. CH, C-3 oder C-5); 70.5 (CH_2O , Benzyl); 68.7 (CH_2OAr); 62.9 (CH_2OH); 52.2 (CH_3); 32.6 (CH_2); 29.0 (2 CH_2); 25.8 (CH_2); 25.6 (CH_2)	
IR (NaCl, Film):	$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3402; 2934; 2858; 1734; 1597; 1462; 1382; 1298; 1257; 1101; 1075	
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 372 [$\text{M}]^{+*}$ (15); 340 (23); 226 (19); 168 (32); 136 (19); 91 (100); 55 (21)	
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 373 [$\text{M} + \text{H}]^+$ (4); 341 (100)	
HR-MS (EI):	$m/z = 372.1934$ (berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_5$; 372.1937)	

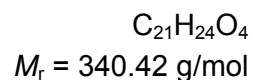
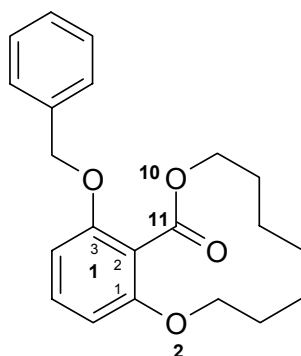
3.4.3 2-Benzyloxy-6-(7-hydroxyheptyloxy)benzoesäure (D3.02)



$C_{21}H_{26}O_5$
 $M_r = 358.44 \text{ g/mol}$

465 mg (1.25 mmol) **D3.01** werden nach AAV 2 hydrolysiert.

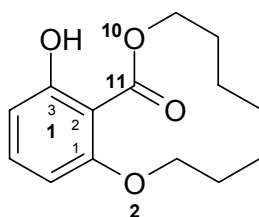
Ausbeute:	410 mg (92%)	blassgelbe Kristalle
Schmelzpunkt:	116 °C (Chloroform)	
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 7.43 – 7.33 (m, 4 H, Benzyl); 7.29 – 7.27 (m, 1 H, Benzyl); 7.24 (dd, $J_1 = J_2 = 8.3 \text{ Hz}$, 1 H, 4-H); 6.58 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H oder 5-H); 6.55 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H oder 5-H); 5.15 (s, 2 H, CH_2O , Benzyl); 4.02 (t, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2OAr); 3.69 (t, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2OH); 1.81 – 1.76 (m, 2 H, CH_2); 1.64 - 1.58 (m, 2 H, CH_2); 1.54 – 1.48 (m, 2 H, CH_2); 1.42 – 1.39 (m, 5 H, 2 CH_2 und OH)	
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 167.6 (quart. C, C=O); 157.4 (quart. C, C-6); 156.8 (quart. C, C-2); 136.7 (quart. C, Benzyl); 131.4 (arom. CH, C-4); 128.5 (2 arom. CH, Benzyl); 127.8 (arom. CH, Benzyl); 126.9 (2 arom. CH, Benzyl); 113.0 (quart. C, C-1); 105.7 (arom. CH, C-3 oder C-5); 105.4 (arom. CH, C-3 oder C-5); 70.7 (CH_2O , Benzyl); 69.2 (CH_2OAr); 62.9 (CH_2OH); 31.8 (CH_2); 28.4 (CH_2); 28.3 (CH_2); 25.7 (CH_2); 25.5 (CH_2)	
IR (KBr):	$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3495; 2931; 2855; 1717; 1596; 1475; 1449; 1381; 1291; 1254; 1113; 741	
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 358 [$\text{M}]^{+*}$ (3); 340 (3); 226 (3); 154 (8); 136 (11); 91 (100)	
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 359 [$\text{M} + \text{H}]^+$ (18); 341 (100); 251 (45)	
HR-MS (EI):	$m/z = 358.1785$ (berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_5$: 358.1780)	

3.4.4 1^3 -Benzyloxy-2,10-dioxa-1(1,2)benzenacycloundecaphan-11-on (**D3.03**)

0.12 g (0.34 mmol) **D3.02** werden in 7 ml wasserfreiem THF gelöst. Man tropft zunächst 3.5 ml dieser Lösung nach AAV 3 zu einer Lösung von 0.44 g (1.7 mmol) Triphenylphosphin und 0.33 ml (1.7 mmol) DIAD in 135 ml wasserfreiem Toluol. Nach einer Reaktionszeit von 6 Stunden fügt man weitere 0.18 g (0.69 mmol) Triphenylphosphin, in 5 ml wasserfreiem THF gelöst, und 0.13 ml (0.67 mmol) DIAD zum Ansatz hinzu. Nach 20 Minuten werden die restlichen 3.5 ml der Lösung von **D3.02** langsam zum Ansatz zugetropft. Man rührt noch einmal 6 Stunden bei Raumtemperatur und entfernt anschließend das Lösungsmittel im Vakuum.

Der Rückstand wird durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 5:1) gereinigt.

Ausbeute:	110 mg (95%)	farblose, viskose Substanz
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 7.41 – 7.33 (m, 4 H, Benzyl); 7.29 – 7.26 (m, 1 H, Benzyl); 7.21 (dd, $J_1 = J_2 = 8.7$ Hz, 1 H, 1^5-H); 6.55 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H, 1^4-H); 6.54 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H, 1^6-H); 5.13 (s, 2 H, CH_2O , Benzyl); 4.43 (m, 2 H, 9-H); 4.02 (m, 2 H, 3-H); 1.84 – 1.77 (m, 4 H, 2 CH_2); 1.60 – 1.53 (m, 6 H, 3 CH_2)	
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 166.5 (quart. C, C-11); 157.3 (quart. C, C-1 ¹); 156.5 (quart. C, C-1 ³); 136.9 (quart. C, Benzyl); 130.9 (arom. CH, C-1 ⁵); 128.5 (2 arom. CH, Benzyl); 127.7 (arom. CH, Benzyl); 126.8 (2 arom. CH, Benzyl); 114.5 (quart. C, C-1 ²); 105.7 (arom. CH, C-1 ⁴); 105.4 (arom. CH, C-1 ⁶); 70.5 (CH_2O , Benzyl); 69.8 (CH_2O , C-3); 66.2 (CH_2O , C-9); 27.5 (CH_2); 26.7 (CH_2); 26.5 (CH_2); 26.2 (CH_2); 25.1 (CH_2)	
IR (KBr):	$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3432; 2926; 2856; 1727; 1597; 1458; 1378; 1296; 1258; 1108; 1075; 736	
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 340 [M] ⁺ (7); 226 (16); 136 (4); 91 (100); 55 (18)	
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 341 [$\text{M} + \text{H}$] ⁺ (100)	
HR-MS (EI):	m/z = 340.1681 (berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_4$: 340.1675)	

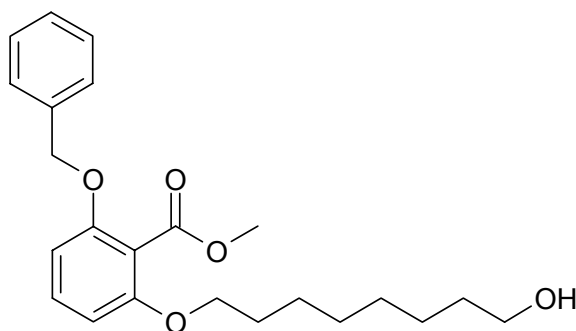
3.4.5 1³-Hydroxy-2,10-dioxa-1(1,2)benzenacycloundecaphan-11-on (**D3.04**)

$C_{14}H_{18}O_4$
 $M_r = 250.29 \text{ g/mol}$

70 mg (0.21 mmol) **D3.03** werden in 20 ml Methanol gelöst und nach Zusatz von 15 mg Palladium auf Kohle (10%) wie in AAV 4 beschrieben hydriert.

Der Reinigung des Produktes erfolgt durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 5:1).

Ausbeute:	47 mg (89%)	zähes farbloses Öl
Elementaranalyse:	ber. C 67.18%	H 7.25%
	gef. C 67.44%	H 7.27%
¹H-NMR (CDCl₃):	δ (ppm) = 11.27 (s, 1H, 1 ³ -OH); 7.29 (dd, $J_1 = J_2 = 8.4 \text{ Hz}$, 1 H, 1 ⁵ -H); 6.57 (dd, $J_1 = 8.4 \text{ Hz}$, $J_2 = 0.9 \text{ Hz}$, 1 H, 1 ⁴ -H); 6.40 (dd, $J_1 = 8.4 \text{ Hz}$, $J_2 = 0.9 \text{ Hz}$, 1 H, 1 ⁶ -H); 4.35 (m, 2 H, 9-H); 4.02 (m, 2 H, 3-H); 1.88 - 1.79 (m, 4 H, 2 CH ₂); 1.70 - 1.65 (m, 2 H, CH ₂); 1.65 - 1.60 (m, 4 H, 2 CH ₂)	
¹³C-NMR (CDCl₃):	δ (ppm) = 171.2 (quart. C, C-11); 163.2 (quart. C, C-1 ³); 160.5 (quart. C, C-1 ¹); 134.9 (arom. CH, C-1 ⁵); 109.8 (arom. CH, C-1 ⁴); 104.0 (quart. C, C-1 ²); 103.6 (arom. CH, C-1 ⁶); 69.7 (CH ₂ O, C-3); 66.8 (CH ₂ O, C-9); 28.1 (CH ₂); 26.6 (CH ₂); 25.5 (CH ₂); 25.2 (CH ₂); 24.8 (CH ₂)	
IR (KBr):	$\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 2932; 2858; 1654; 1610; 1579; 1456; 1394; 1302; 1229; 1077; 811; 703	
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 250 [M] ⁺ (30); 154 (32); 136 (100); 108 (30)	
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 251 [M + H] ⁺ (100)	
HR-MS (EI):	m/z = 250.1236 (berechnet für C ₁₄ H ₁₈ O ₄ : 250.1205)	

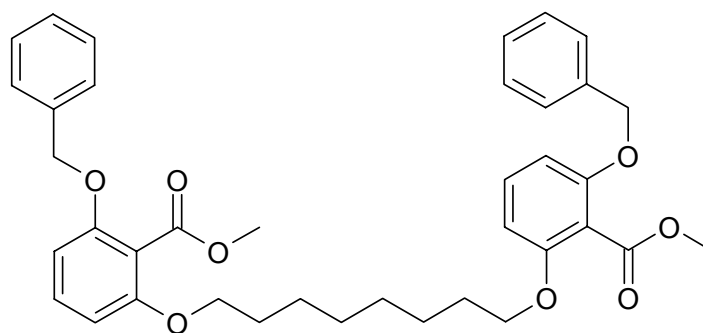
3.4.6 Methyl-2-benzyloxy-6-(8-hydroxyoctyloxy)benzoat (**D4.01**)

$C_{23}H_{30}O_5$
 $M_r = 386.49 \text{ g/mol}$

1.0 g (3.9 mmol) **18** wird zusammen mit 795 mg (5.45 mmol) 1,8-Octandiol und 1.5 g (5.7 mmol) Triphenylphosphin in 150 ml Diethylether gelöst. Die Umsetzung erfolgt nach AAV 1 mit 1.2 ml (6.2 mmol) DIAD.

Der Rückstand wird durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 1:1) gereinigt.

Ausbeute:	670 mg (45%)	farbloses Öl
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 7.39 – 7.34 (m, 4 H, Benzyl); 7.30 – 7.27 (m, 1 H, Benzyl); 7.21 (dd, $J_1 = J_2 = 8.3 \text{ Hz}$, 1 H, 4-H); 6.55 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H oder 5-H); 6.54 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H oder 5-H); 5.11 (s, 2 H, CH_2O , Benzyl); 3.98 (t, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2OAr); 3.89 (s, 3 H, CH_3); 3.64 (t, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2OH); 1.75 (m, 2 H, CH_2); 1.56 (m, 2 H, CH_2); 1.45 – 1.32 (m, 9 H, 4 CH_2 und OH)	
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 167.0 (quart. C, C=O); 156.9 (quart. C, C-6); 156.4 (quart. C, C-2); 136.8 (quart. C, Benzyl); 130.9 (arom. CH, C-4); 128.5 (2 arom. CH, Benzyl); 127.7 (arom. CH, Benzyl); 126.8 (2 arom. CH, Benzyl); 114.0 (quart. C, C-1); 105.4 (arom. CH, C-3 oder C-5); 105.3 (arom. CH, C-3 oder C-5); 70.4 (CH_2O , Benzyl); 68.8 (CH_2OAr); 63.0 (CH_2OH); 52.2 (CH_3); 32.8 (CH_2); 29.3 (CH_2); 29.2 (CH_2); 29.0 (CH_2); 25.7 (CH_2); 25.6 (CH_2)	
IR (NaCl, Film):	$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3433; 2931; 2856; 1735; 1598; 1462; 1382; 1298; 1257; 1101; 1075	
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 386 [$\text{M}]^{+*}$ (5); 368 (4); 354 (15); 226 (19); 168 (22); 136 (26); 91 (100)	
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 387 [$\text{M} + \text{H}]^+$ (3); 355 (100)	
HR-MS (EI):	$m/z = 386.2078$ (berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_5$: 386.2093); $m/z = 354.1838$ (berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_4$: 354.1831; - CH_4O)	

3.4.7 Dimethyl-6,6'-dibenzoyloxy-2,2'-(octan-1,8-diylidioxy)dibenzoat (**21**)

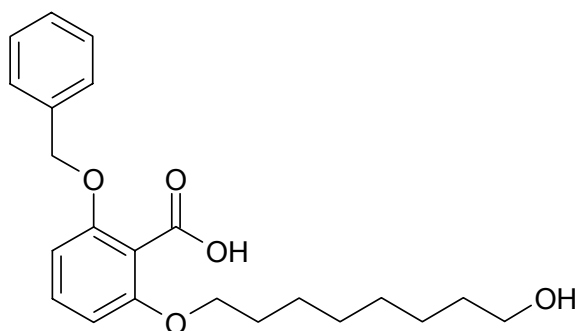
$C_{38}H_{42}O_8$
 $M_r = 626.75 \text{ g/mol}$

Nebenprodukt bei der Synthese von **D4.01**

Ausbeute: weißer Feststoff

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.39 – 7.33 (m, 8 H, Benzyl); 7.31 – 7.27 (m, 2 H, Benzyl); 7.21 (dd, $J_1 = J_2 = 8.4 \text{ Hz}$, 2 H, 4-H und 4'-H); 6.55 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2 H, 5-H und 5'-H oder 3-H und 3'-H); 6.54 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2 H, 2 H, 5-H und 5'-H oder 3-H und 3'-H); 5.12 (s, 4 H, 2 CH_2O , Benzyl); 3.98 (t, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 4 H, 2 CH_2OAr); 3.88 (s, 6 H, 2 CH_3); 1.78 – 1.72 (m, 4 H, 2 CH_2); 1.45 – 1.41 (m, 8 H, 4 CH_2)

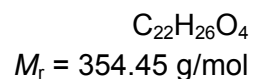
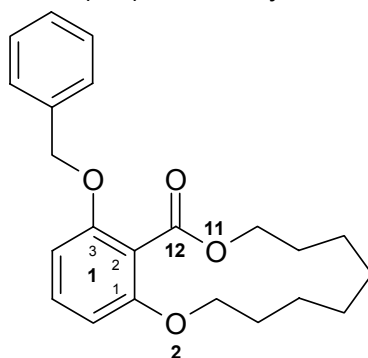
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 166.9 (2 quart. C, C=O); 156.9 (2 quart. C, C-6 und C-6'); 156.4 (2 quart. C, C-2 und C-2'); 136.9 (2 quart. C, Benzyl); 130.9 (2 arom. CH, C-4 und C-4'); 128.5 (4 arom. CH, Benzyl); 127.7 (2 arom. CH, Benzyl); 126.8 (4 arom. CH, Benzyl); 114.1 (2 quart. C, C-1 und C-1'); 105.4 (2 arom. CH, C-3 und C-3' oder C-5 und C-5'); 105.3 (2 arom. CH, C-3 und C-3' oder C-5 und C-5'); 70.4 (2 CH_2O , Benzyl); 68.8 (2 CH_2OAr); 52.2 (2 CH_3); 29.2 (2 CH_2); 29.0 (2 CH_2); 25.8 (2 CH_2)

3.4.8 2-Benzyloxy-6-(8-hydroxyoctyloxy)benzoesäure (**D4.02**)

$C_{22}H_{38}O_5$
 $M_r = 372.47 \text{ g/mol}$

600 mg (1.55 mmol) **D4.01** werden nach AAV 2 hydrolysiert.

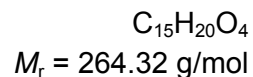
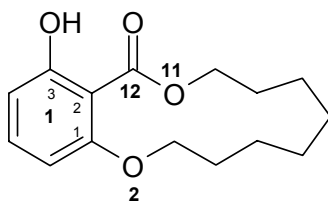
Ausbeute:	540 mg (94%)	beigefarbener Feststoff
Schmelzpunkt:	88 °C	
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 7.42 – 7.31 (m, 4 H, Benzyl); 7.28 – 7.24 (m, 1 H, Benzyl); 7.21 (dd, $J_1 = J_2 = 8.5 \text{ Hz}$, 1 H, 4-H); 6.55 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H oder 5-H); 6.54 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H oder 5-H); 5.13 (s, 2 H, CH_2O , Benzyl); 4.00 (t, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2OAr); 3.69 (t, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2OH); 1.78 – 1.71 (m, 2 H, CH_2); 1.59 – 1.46 (m, 4 H, 2 CH_2); 1.44 - 1.32 (m, 7 H, 3 CH_2 und OH)	
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 168.6 (quart. C, C=O); 157.1 (quart. C, C-6); 156.5 (quart. C, C-2); 136.7 (quart. C, Benzyl); 131.0 (arom. CH, C-4); 128.5 (2 arom. CH, Benzyl); 127.7 (arom. CH, Benzyl); 126.9 (2 arom. CH, Benzyl); 113.6 (quart. C, C-1); 105.5 (arom. CH, C-3); 105.2 (arom. CH, C-5); 70.5 (CH_2O , Benzyl); 68.9 (CH_2OAr); 63.0 (CH_2OH); 32.0 (CH_2); 28.5 (CH_2); 28.3 (CH_2); 28.2 (CH_2); 25.1 (CH_2); 24.9 (CH_2)	
IR (KBr):	$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3405; 2939; 2856; 1716; 1595; 1468; 1451; 1316; 1274; 1234; 1111	
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 372 [$\text{M}]^{+\bullet}$ (33); 354 (53); 312 (11); 252 (100); 226 (55); 200 (35)	
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 373 [$\text{M} + \text{H}]^+$ (16); 355 (100); 329 (10)	
HR-MS (EI):	$m/z = 372.1903$ (berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{O}_5$: 172.1937)	

3.4.9 1³-Benzyloxy-2,11-dioxa-1(1,2)benzenacyclododecapan-12-on (**D4.03**)

0.44 g (1.2 mmol) **D4.02** werden in 20 ml wasserfreiem THF gelöst. Man tropft zunächst 10 ml dieser Lösung nach AAV 3 zu einer Lösung von 1.55 g (5.92 mmol) Triphenylphosphin und 1.15 ml (5.93 mmol) DIAD in 500 ml wasserfreiem Toluol. Nach einer Reaktionszeit von 6 Stunden fügt man weitere 0.62 g (2.4 mmol) Triphenylphosphin, in 5 ml wasserfreiem THF gelöst, und 0.46 ml (2.4 mmol) DIAD zum Ansatz hinzu. Nach 20 Minuten werden die restlichen 10 ml der Lösung von **D4.02** langsam zum Ansatz zugetropft. Man rührt noch einmal 6 Stunden bei Raumtemperatur und entfernt anschließend das Lösungsmittel im Vakuum.

Der Rückstand wird durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 5:1) gereinigt.

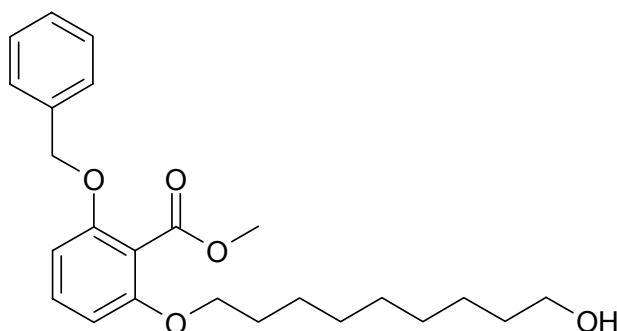
Ausbeute:	384 mg (92%)	farbloses Öl
¹H-NMR (CDCl₃):	δ (ppm) = 7.40 – 7.32 (m, 4 H, Benzyl); 7.30 – 7.26 (m, 1 H, Benzyl); 7.20 (dd, $J_1 = J_2 = 8.3$ Hz, 1 H, 1 ⁵ -H); 6.54 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H, 1 ⁴ -H oder 1 ⁶ -H); 6.50 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H, 1 ⁴ -H oder 1 ⁶ -H); 5.13 (s, 2 H, CH ₂ O, Benzyl); 4.41 (m, 2 H, 10-H); 3.97 (m, 2 H, 3-H); 1.81 – 1.72 (m, 4 H, 2 CH ₂); 1.59 – 1.52 (m, 4 H, 2 CH ₂); 1.47 – 1.42 (m, 4 H, 2 CH ₂)	
¹³C-NMR (CDCl₃):	δ (ppm) = 166.9 (quart. C, C-12); 157.0 (quart. C, C-1 ¹); 156.2 (quart. C, C-1 ³); 136.9 (quart. C, Benzyl); 130.7 (arom. CH, C-1 ⁵); 128.5 (2 arom. CH, Benzyl); 127.7 (arom. CH, Benzyl); 126.8 (2 arom. CH, Benzyl); 114.2 (quart. C, C-1 ²); 105.3 (arom. CH, C-1 ⁴ oder C-1 ⁶); 104.5 (arom. CH, C-1 ⁴ oder C-1 ⁶); 70.4 (CH ₂ O, Benzyl); 69.1 (CH ₂ O, C-3); 64.7 (CH ₂ O, C-10); 26.7 (CH ₂); 26.6 (CH ₂); 26.4 (CH ₂); 24.5 (CH ₂); 24.3 (CH ₂); 23.5 (CH ₂)	
IR (NaCl, Film):	$\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3433; 2932; 2857; 1728; 1598; 1461; 1380; 1297; 1255; 1100; 1075	
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 354 [M] ⁺ (14); 226 (14); 198 (3); 136 (7); 91 (100)	
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 355 [M + H] ⁺ (100)	
HR-MS (EI):	$m/z = 354.1867$ (berechnet für C ₂₂ H ₂₆ O ₄ : 354.1831)	

3.4.10 1³-Hydroxy-2,11-dioxa-1(1,2)benzenacyclododecaphan-12-on (**D4.04**)


115 g (0.324 mmol) **D4.03** werden in 30 ml Methanol gelöst und nach Zusatz von 20 mg Palladium auf Kohle (10%) wie in AAV 4 beschrieben hydriert.

Der Reinigung des Produktes erfolgt durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 5:1).

Ausbeute:	83 mg (97%)	farbloses Öl
Elementaranalyse:	ber. C 68.16%	H 7.63%
	gef. C 68.12%	H 7.56%
¹H-NMR (CDCl₃):	δ (ppm) = 11.51 (s, 1 H, 1 ³ -OH); 7.29 (dd, $J_1 = J_2 = 8.4$ Hz, 1 H, 1 ⁵ -H); 6.56 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 1.0$ Hz, 1 H, 1 ⁵ -H); 6.37 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 1.0$ Hz, 1 H, 1 ⁶ -H); 4.40 (m, 2 H, 10-H); 4.00 (m, 2 H, 3-H); 1.85 - 1.77 (m, 4 H, 2 CH ₂); 1.67 - 1.56 (m, 8 H, 4 CH ₂)	
¹³C-NMR (CDCl₃):	δ (ppm) = 171.6 (quart. C, C-12); 163.5 (quart. C, C-1 ³); 160.5 (quart. C, C-1 ¹); 135.0 (arom. CH, C-1 ⁵); 109.6 (arom. CH, C-1 ⁴); 103.5 (quart. C, C-1 ²); 102.5 (arom. CH, C-1 ⁶); 70.1 (CH ₂ O, C-3); 66.2 (CH ₂ O, C-10); 26.0 (CH ₂); 25.6 (CH ₂); 25.4 (CH ₂); 25.3 (CH ₂); 25.2 (CH ₂); 24.4 (CH ₂)	
IR (NaCl, Film):	$\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3422; 2921; 2855; 1653; 1608; 1580; 1455; 1393; 1302; 1228; 1070; 811; 703	
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 264 [M] ⁺ • (35); 154 (34); 136 (100); 108 (24)	
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 265 [M + H] ⁺ (100)	

3.4.11 Methyl-2-benzyloxy-6-(9-hydroxynonyloxy)benzoat (**D5.01**)

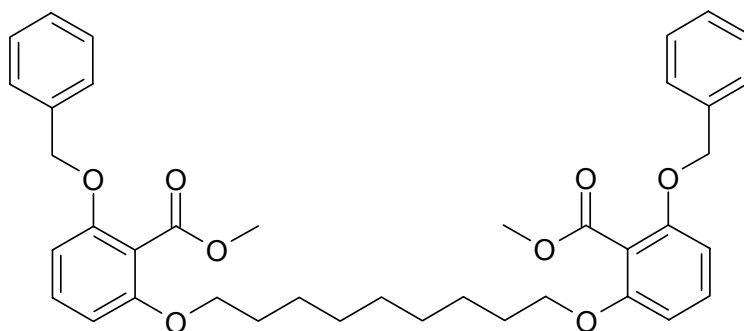
$C_{24}H_{32}O_5$
 $M_r = 400.52 \text{ g/mol}$

1.0 g (3.9 mmol) **18** wird zusammen mit 870 mg (5.44 mmol) 1,9-Nonandiol und 1.5 g (5.7 mmol) Triphenylphosphin in 150 ml Diethylether gelöst. Die Umsetzung erfolgt nach AAV 1 mit 1.2 ml (6.2 mmol) DIAD.

Der Rückstand wird durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 1:1) gereinigt.

Ausbeute:	520 mg (34%)	zähes, farbloses Öl
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 7.39 – 7.34 (m, 4 H, Benzyl); 7.30 – 7.27 (m, 1 H, Benzyl); 7.21 (dd, $J_1 = J_2 = 8.4 \text{ Hz}$, 1 H, 4-H); 6.55 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H oder 5-H); 6.54 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H oder 5-H); 5.11 (s, 2 H, CH_2O , Benzyl); 3.98 (t, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2OAr); 3.89 (s, 3 H, CH_3); 3.63 (t, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2OH); 1.74 (m, 2 H, CH_2); 1.59 – 1.53 (m, 2 H, CH_2); 1.43 – 1.39 (m, 2 H, CH_2); 1.36 – 1.28 (m, 9 H, 4 CH_2 und OH)	
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 167.0 (quart. C, C=O); 157.0 (quart. C, C-6); 156.4 (quart. C, C-2); 136.9 (quart. C, Benzyl); 130.9 (arom. CH, C-4); 128.5 (2 arom. CH, Benzyl); 127.8 (arom. CH, Benzyl); 126.8 (2 arom. CH, Benzyl); 114.3 (quart. C, C-1); 105.4 (arom. CH, C-3 oder C-5); 105.3 (arom. CH, C-3 oder C-5); 70.5 (CH_2O , Benzyl); 68.8 (CH_2OAr); 63.0 (CH_2OH); 52.2 (CH_3); 32.8 (CH_2); 29.5 (CH_2); 29.3 (CH_2); 29.2 (CH_2); 29.1 (CH_2); 25.8 (CH_2); 25.7 (CH_2)	
IR (NaCl, Film):	$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3438; 2930; 2855; 1736; 1598; 1463; 1376; 1298; 1257; 1102; 1075	
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 400 [$\text{M}]^{+\bullet}$ (1), 382 (2), 350 (2); 226 (6); 168 (9); 136 (12); 91 (100)	
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 401 [$\text{M} + \text{H}]^+$ (10); 383 (2); 369 (100)	
HR-MS (EI):	$m/z = 400.2251$ (berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_5$: 400.2250)	

3.4.12 Dimethyl-6,6'-dibenzoyloxy-2,2'-(nonan-1,9-diylidioxy)dibenzoat (**22**)



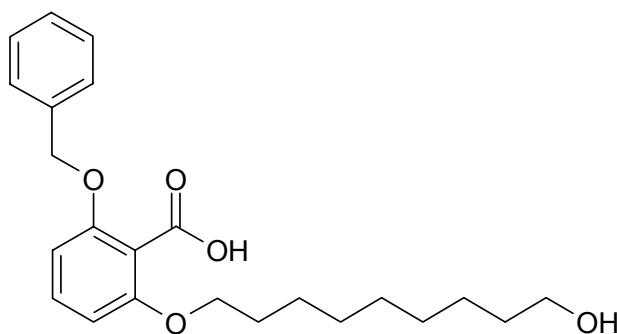
$C_{39}H_{44}O_8$
 $M_r = 640.78 \text{ g/mol}$

Nebenprodukt bei der Synthese von **D5.01**

weißer Feststoff

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.37 – 7.29 (m, 10 H, Benzyl); 7.22 (dd, $J_1 = J_2 = 8.4 \text{ Hz}$, 1 H, 4-H und 4'-H); 6.55 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2 H, 3-H und 3'-H oder 5-H und 5'-H); 6.54 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2 H, 3-H und 3'-H oder 5-H und 5'-H); 5.11 (s, 4 H, CH_2O , Benzyl); 3.98 (t, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 4 H, CH_2OAr); 3.89 (s, 3 H, CH_3); 1.76 – 1.71 (m, 4 H, CH_2); 1.68 – 1.60 (m, 2 H, CH_2); 1.44 – 1.30 (m, 12 H, 6 CH_2)

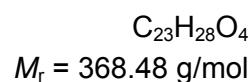
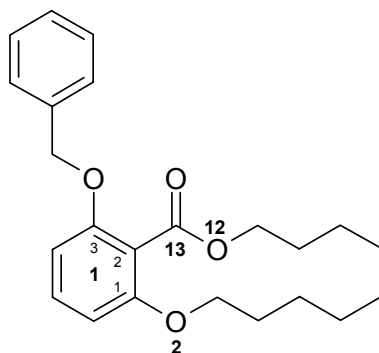
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 166.9 (2 quart. C, $\text{C}=\text{O}$); 156.9 (2 quart. C, C-6 und C-6'); 156.3 (2 quart. C, C-2 und C-2'); 136.8 (2 quart. C, Benzyl); 130.9 (2 arom. CH, C-4 und C-4'); 128.4 (4 arom. CH, Benzyl); 127.7 (2 arom. CH, Benzyl); 126.8 (4 arom. CH, Benzyl); 113.8 (2 quart. C, C-1); 105.3 (2 arom. CH, C-3 und C-3' oder C-5 und C-5'); 105.2 (2 arom. CH, C-3 und C-3' oder C-5 und C-5'); 70.4 (2 CH_2O , Benzyl); 68.7 (CH_2OAr); 52.2 (2 CH_3); 29.4 (CH_2); 29.1 (2 CH_2); 29.0 (CH_2); 28.8 (CH_2); 25.8 (CH_2); 25.7 (CH_2)

3.4.13 2-Benzyloxy-6-(9-hydroxynonyloxy)benzoesäure (**D5.02**)

$C_{23}H_{30}O_5$
 $M_r = 386.49 \text{ g/mol}$

450 mg (1.13 mmol) **D5.01** werden nach AAV 2 hydrolysiert.

Ausbeute:	420 mg (97%)	blassgelber Feststoff
Schmelzpunkt:	100 °C	
Elementaranalyse:	ber. C 71.48%	H 7.82%
	gef. C 71.11%	H 8.03%
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 7.42 – 7.27 (m, 5 H, Benzyl); 7.22 (dd, $J_1 = J_2 = 8.4 \text{ Hz}$, 1 H, 4-H); 6.56 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H oder 5-H); 6.55 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H oder 5-H); 5.14 (s, 2 H, CH_2O , Benzyl); 4.01 (t, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2OAr); 3.68 (t, $J = 6.2 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2OH); 1.80 – 1.73 (m, 2 H, CH_2); 1.60 - 1.53 (m, 2 H, CH_2); 1.50 – 1.43 (m, 2 H, CH_2); 1.39 – 1.31 (m, 9 H, 4 CH_2 und OH)	
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 168.4 (quart. C, C=O); 157.3 (quart. C, C-6); 156.8 (quart. C, C-2); 136.7 (quart. C, Benzyl); 131.3 (arom. CH, C-4); 128.5 (2 arom. CH, Benzyl); 127.7 (arom. CH, Benzyl); 126.9 (2 arom. CH, Benzyl); 112.4 (quart. C, C-1); 105.6 (arom. CH, C-3 oder C-5); 105.2 (arom. CH, C-3 oder C-5); 70.6 (CH_2O , Benzyl); 69.0 (CH_2OAr); 62.8 (CH_2OH); 31.9 (CH_2); 29.0 (CH_2); 28.9 (CH_2); 28.6 (CH_2); 28.5 (CH_2); 25.7 (CH_2); 25.3 (CH_2)	
IR (KBr):	$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3434; 2932; 2654; 1708; 1597; 1475; 1450; 1380; 1302; 1256; 1117; 1105; 742	
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 386 [$\text{M}]^+$ (5); 368 (15); 342 (2); 262 (21); 226 (14); 154 (79); 136 (100); 108 (40)	
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 387 [$\text{M} + \text{H}]^+$ (9); 369 (100)	

3.4.14 1³-Benzyloxy-2,12-dioxa-1(1,2)benzenacyclotridecaphan-13-on (**D5.03**)


135 mg (0.350 mmol) **D5.02** werden in 7 ml wasserfreiem THF gelöst. Man tropft zunächst 3.5 ml dieser Lösung nach AAV 3 zu einer Lösung von 460 mg (1.76 mmol) Triphenylphosphin und 0.34 ml (1.8 mmol) DIAD in 250 ml wasserfreiem Toluol. Nach einer Reaktionszeit von 6 Stunden fügt man weitere 0.18 g (0.69 mmol) Triphenylphosphin, in 5 ml wasserfreiem THF gelöst, und 0.14 ml (0.72 mmol) DIAD zum Ansatz hinzu. Nach 20 Minuten werden die restlichen 3.5 ml der Lösung von **D5.02** langsam zum Ansatz zugetropft. Man rührt noch einmal 6 Stunden bei Raumtemperatur und entfernt anschließend das Lösungsmittel im Vakuum.

Der Rückstand wird durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 5:1) gereinigt.

Ausbeute: 121 mg (94%) farbloses Öl

Elementaranalyse: ber. C 74.97% H 7.66%
gef. C 74.52% H 7.62%

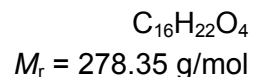
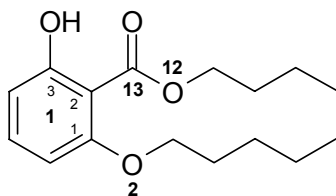
¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.39 – 7.33 (m, 4 H, Benzyl); 7.30 – 7.26 (m, 1 H, Benzyl); 7.20 (dd, $J_1 = J_2 = 8.4$ Hz, 1 H, 1⁵-H); 6.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, 1⁴-H oder 1⁶-H); 6.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, 1⁴-H oder 1⁶-H); 5.11 (s, 2 H, CH₂O, Benzyl); 4.38 (m, 2 H, 11-H); 4.04 (m, 2 H, 3-H); 1.80 – 1.72 (m, 4 H, 2 CH₂); 1.55 – 1.45 (m, 4 H, 2 CH₂); 1.42 – 1.39 (m, 6 H, 3 CH₂)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 166.8 (quart. C, C-13); 156.6 (quart. C, C-1¹); 156.2 (quart. C, C-1³); 136.9 (quart. C, Benzyl); 130.6 (arom. CH, C-1⁵); 128.4 (2 arom. CH, Benzyl); 127.7 (arom. CH, Benzyl); 126.8 (2 arom. CH, Benzyl); 114.6 (quart. C, C-1²); 105.4 (arom. CH, C-1⁴ oder C-1⁶); 104.9 (arom. CH, C-1⁴ oder C-1⁶); 70.4 (CH₂O, Benzyl); 67.3 (CH₂O, C-3); 64.0 (CH₂O, C-11); 27.7 (2 CH₂); 26.2 (CH₂); 25.5 (CH₂); 25.1 (CH₂); 23.8 (CH₂); 22.9 (CH₂)

IR (NaCl, Film) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2924; 2857; 1731; 1597; 1461; 1364; 1294; 1254; 1218; 1101; 1075

MS (EI) m/z (rel. Int. in %) = 368 [M]⁺ (10), 226 (15), 91 (100)

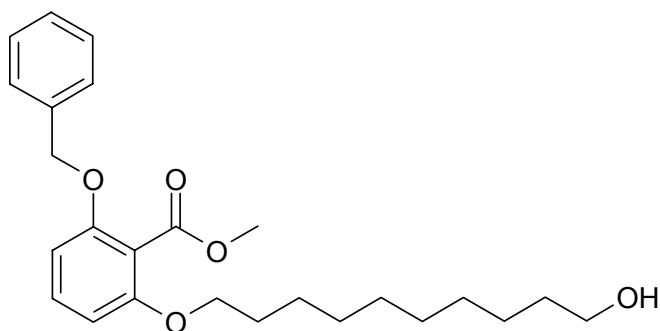
MS (CI) m/z (rel. Int. in %) = 367 [M + H]⁺ (100)

3.4.15 1³-Hydroxy-2,12-dioxa-1(1,2)benzenacyclotridecaphan-13-on (**D5.04**)

90 mg (0.24 mmol) **D5.03** werden in 20 ml Methanol gelöst und nach Zusatz von 15 mg Palladium auf Kohle (10%) wie in AAV 4 beschrieben hydriert.

Der Reinigung des Produktes erfolgt durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 5:1).

Ausbeute:	65 mg (96%)	weiße Kristalle
Schmelzpunkt:	79 °C	
Elementaranalyse:	ber. C 69.04%	H 7.97%
	gef. C 69.16%	H 7.98%
¹H-NMR (CDCl₃):	δ (ppm) = 11.7 (s, 1 H, 1 ³ -OH); 7.29 (dd, $J_1 = J_2 = 8.4$ Hz, 1 H, 1 ⁵ -H); 6.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, 1 ⁴ -H oder 1 ⁶ -H); 6.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, 1 ⁴ -H oder 1 ⁶ -H); 4.41 (m, 2 H, 11-H); 4.04 (m, 2 H, 3-H); 1.86 – 1.74 (m, 4 H, 2 CH ₂); 1.67 - 1.59 (m, 4 H, 2 CH ₂); 1.53 – 1.47 (m, 6 H, 3 CH ₂)	
¹³C-NMR (CDCl₃):	δ (ppm) = 171.7 (quart. C, C-13); 163.8 (quart. C, C-1 ³); 160.4 (quart. C, C-1 ¹); 134.9 (arom. CH, C-1 ⁵); 109.7 (arom. CH, C-1 ⁴); 103.3 (quart. C, C-1 ²); 102.6 (arom. CH, C-1 ⁶); 68.6 (CH ₂ O, C-3); 65.4 (CH ₂ O, C-11); 27.9 (CH ₂); 27.5 (CH ₂); 27.4 (CH ₂); 26.8 (CH ₂); 24.7 (CH ₂); 24.3 (CH ₂); 24.1 (CH ₂)	
IR (KBr):	$\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 2921; 2897; 2842; 1666; 1607; 1578; 1454; 1395; 1343; 1297; 1255; 1212; 1068; 808	
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 278 [M] ⁺ (31); 154 (45); 136 (100); 108 (19)	
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 279 [M + H] ⁺ (100)	

3.4.16 Methyl-2-benzyloxy-6-(10-hydroxydecyloxy)benzoat (**D6.01**)

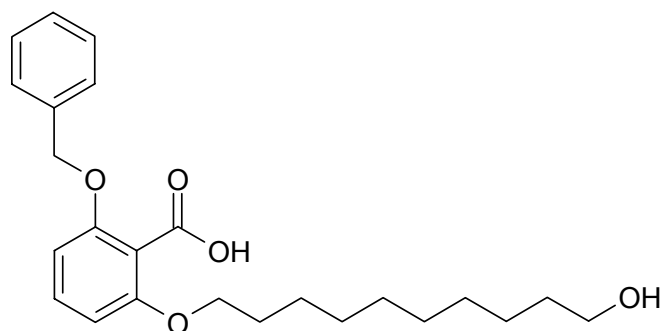
$C_{25}H_{34}O_5$
 $M_r = 414.55 \text{ g/mol}$

1.0 g (3.9 mmol) **18** wird zusammen mit 950 mg (5.46 mmol) 1,10-Decandiol und 1.5 g (5.7 mmol) Triphenylphosphin in 150 ml Diethylether gelöst. Die Umsetzung erfolgt nach AAV 1 mit 1.2 ml (6.2 mmol) DIAD.

Der Rückstand wird durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 1:1) gereinigt.

Ausbeute:	590 mg (37%)	farbloses Öl
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 7.40 – 7.33 (m, 4 H, Benzyl); 7.31 – 7.27 (m, 1 H, Benzyl); 7.21 (dd, $J_1 = J_2 = 8.4 \text{ Hz}$, 1 H, 4-H); 6.55 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H oder 5-H); 6.54 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H oder 5-H); 5.11 (s, 2 H, CH_2O , Benzyl); 3.97 (t, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2OAr); 3.89 (s, 3 H, CH_3); 3.64 (t, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2OH); 1.78 – 1.70 (m, 2 H, CH_2); 1.54 – 1.53 (m, 2 H, CH_2); 1.43 - 1.28 (m, 13 H, 6 CH_2 und OH)	
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 167.0 (quart. C, C=O); 156.9 (quart. C, C-6); 156.3 (quart. C, C-2); 136.8 (quart. C, Benzyl); 130.9 (arom. CH, C-4); 128.4 (2 arom. CH, Benzyl); 127.7 (arom. CH, Benzyl); 126.8 (2 arom. CH, Benzyl); 113.9 (quart. C, C-1); 105.3 (arom. CH, C-3 oder C-5); 105.2 (arom. CH, C-3 oder C-5); 70.4 (CH_2O , Benzyl); 68.8 (CH_2OAr); 63.0 (CH_2OH); 52.2 (CH_3); 32.7 (CH_2); 29.4 (2 CH_2); 29.3 (CH_2); 29.2 (CH_2); 29.0 (CH_2); 25.8 (CH_2); 25.7 (CH_2)	
IR (NaCl, Film):	$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3333; 2929; 2855; 1734; 1598; 1463; 1298; 1255; 1107; 1075; 828	
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 318 [$\text{M} - 18$] $^+$ (15); 226 (9); 168 (13); 136 (11); 91 (100)	
MS (CI):	415 [$\text{M}+1$] $^+$ (11); 383 (100)	
HR-MS (EI):	m/z = 414.2438 (berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_5$: 412.2406); m/z = 382.2114 (berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_4$: 382.2144, - CH_3O)	

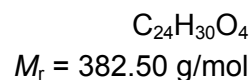
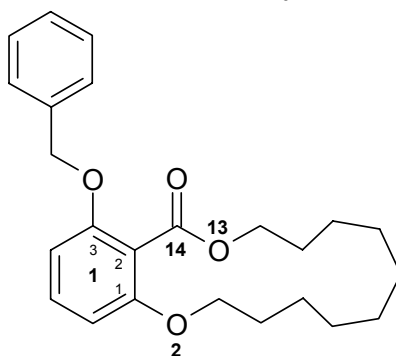
3.4.17 2-Benzyloxy-6-(11-hydroxydecyloxy)benzoesäure (D6.02)



$C_{24}H_{32}O_5$
 $M_r = 400.52 \text{ g/mol}$

570 mg (1.38 mmol) D6.01 werden nach AAV 2 hydrolysiert.

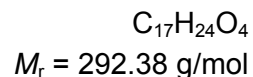
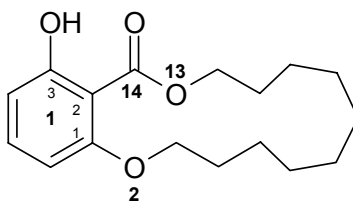
Ausbeute:	520 mg (94%)	weißer Feststoff
Schmelzpunkt:	87 °C	
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 7.43 – 7.27 (m, 5 H, Benzyl); 7.24 (dd, $J_1 = J_2 = 8.4 \text{ Hz}$, 1 H, 4-H); 6.57 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H oder 5-H); 6.56 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H oder 5-H); 5.15 (s, 2 H, CH_2O , Benzyl); 4.02 (t, $J = 6.2 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2OAr); 3.66 (t, $J = 6.2 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2OH); 1.80 – 1.73 (m, 2 H, CH_2); 1.61 – 1.54 (m, 2 H, CH_2); 1.48 – 1.41 (m, 2 H, CH_2); 1.38 – 1.27 (m, 11 H, 5 CH_2 und OH)	
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 168.3 (quart. C, C=O); 157.3 (quart. C, C-6); 156.9 (quart. C, C-2); 136.6 (quart. C, Benzyl); 131.4 (arom. CH, C-4); 128.5 (2 arom. CH, Benzyl); 127.7 (arom. CH, Benzyl); 126.9 (2 arom. CH, Benzyl); 112.8 (quart. C, C-1); 105.6 (arom. CH, C-3 oder C-5); 105.3 (arom. CH, C-3 oder C-5); 70.6 (CH_2O , Benzyl); 69.0 (CH_2OAr); 63.0 (CH_2OH); 32.2 (CH_2); 29.0 (2 CH_2); 28.9 (CH_2); 28.8 (2 CH_2); 25.6 (CH_2); 25.4 (CH_2)	
IR (KBr):	$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3424; 2928; 2854; 1706; 1598; 1464; 1381; 1297; 1254; 1101; 1076; 735	
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 400 $[\text{M}]^{+\bullet}$ (61); 382 (100); 276 (47); 226 (69); 200 (24)	
MS (ESI):	m/z (rel. Int. in %) = 439 $[\text{M} + \text{K}]^+$ (37); 423 $[\text{M} + \text{Na}]^+$ (76); 401 $[\text{M} + \text{H}]^+$ (100); 383 (81); 365 (29)	
HR-MS (EI):	$m/z = 400.2244$ (berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_5$: 400.3350)	

3.4.18 1³-Benzyloxy-2,13-dioxa-1(1,2)benzenacyclotetradecaphan-14-on (**D6.03**)

430 mg (1.08 mmol) **D6.02** werden in 20 ml wasserfreiem THF gelöst. Man tropft zunächst 10 ml dieser Lösung nach AAV 3 zu einer Lösung von 1.41 g (5.38 mmol) Triphenylphosphin und 1.04 ml (5.37 mmol) DIAD in 650 ml wasserfreiem Toluol. Nach einer Reaktionszeit von 6 Stunden fügt man weitere 0.56 g (2.1 mmol) Triphenylphosphin, in 5 ml wasserfreiem THF gelöst, und 0.41 ml (2.1 mmol) DIAD zum Ansatz hinzu. Nach 20 Minuten werden die restlichen 10 ml der Lösung von **D6.02** langsam zum Ansatz zugetropft. Man rührt noch einmal 6 Stunden bei Raumtemperatur und entfernt anschließend das Lösungsmittel im Vakuum.

Der Rückstand wird durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 5:1) gereinigt.

Ausbeute:	343 mg (83%)	farblose, salbenartige Substanz
¹H-NMR (CDCl₃):	δ (ppm) = 7.40 – 7.27 (m, 5 H, Benzyl); 7.20 (dd, $J_1 = J_2 = 8.4$ Hz, 1 H, 1 ⁵ -H); 6.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, 1 ⁴ -H oder 1 ⁶ -H); 6.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, 1 ⁴ -H oder 1 ⁶ -H); 5.11 (s, 2 H, CH ₂ O, Benzyl); 4.38 (m, 2 H, 12-H); 4.02 (m, 2 H, 3-H); 1.83 – 1.73 (m, 4 H, 2 CH ₂); 1.56 – 1.39 (m, 12 H, 6 CH ₂)	
¹³C-NMR (CDCl₃):	δ (ppm) = 167.1 (quart. C, C-14); 156.7 (quart. C, C-1 ¹); 156.3 (quart. C, C-1 ³); 136.9 (quart. C, Benzyl); 130.6 (arom. CH, C-1 ⁵); 128.4 (2 arom. CH, Benzyl); 127.7 (arom. CH, Benzyl); 126.8 (2 arom. CH, Benzyl); 114.2 (quart. C, C-1 ²); 105.1 (arom. CH, C-1 ⁴); 104.6 (arom. CH, C-1 ⁶); 70.3 (CH ₂ O, Benzyl); 68.6 (CH ₂ O, C-3); 64.4 (CH ₂ O, C-12); 28.4 (CH ₂); 28.0 (CH ₂); 26.7 (CH ₂); 26.6 (CH ₂); 26.1 (CH ₂); 25.6 (CH ₂); 24.7 (CH ₂); 24.8 (CH ₂)	
IR (KBr):	$\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 2930; 2858; 1729; 1597; 1461; 1380; 1295; 1254; 1101; 1076	
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 382 [M] ⁺ (18); 292 (5); 226 (14); 154 (9); 136 (19); 91 (100)	
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 383 [M + H] ⁺ (100)	
HR-MS (EI):	m/z = 382.2134 (berechnet für C ₂₄ H ₃₀ O ₄ : 382.2144)	

3.4.19 1³-Hydroxy-2,13-dioxa-1(1,2)benzenacyclotetradecaphan-14-on (**D6.04**)

0.20 g (0.52 mmol) **D6.03** werden in 40 ml Methanol gelöst und nach Zusatz von 25 mg Palladium auf Kohle (10%) wie in AAV 4 beschrieben hydriert.

Der Reinigung des Produktes erfolgt durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 5:1).

Ausbeute: 150 mg (98%) weiße Kristalle

Schmelzpunkt: 46 °C

Elementaranalyse: ber. C 69.84% H 8.27%
gef. C 69.24% H 8.32%

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 11.72 (s, 1 H, 1³-OH); 7.29 (dd, $J_1 = J_2 = 8.4$ Hz, 1 H, 1⁵-H); 6.57 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 1.0$ Hz, 1 H, 1⁴-H); 6.39 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 1.0$ Hz, 1 H, 1⁶-H); 4.42 (m, 2 H, 12-H); 4.05 (m, 2 H, 3-H); 1.85 – 1.77 (m, 4 H, 2 CH₂); 1.59 – 1.52 (m, 4 H, 2 CH₂); 1.49 – 1.43 (m, 8 H, 4 CH₂)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 171.9 (quart. C, C-14); 163.8 (quart. C, C-1³); 160.5 (quart. C, C-1¹); 134.9 (arom. CH, C-1⁵); 109.7 (arom. CH, C-1⁴); 103.4 (quart. C, C-1²); 102.7 (arom. CH, C-1⁶); 68.9 (CH₂O, C-3); 65.6 (CH₂O, C-12); 29.0 (CH₂); 28.3 (CH₂); 27.0 (CH₂); 26.2 (2 CH₂); 25.2 (CH₂); 25.1 (CH₂); 25.0 (CH₂)

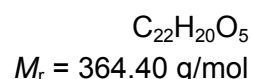
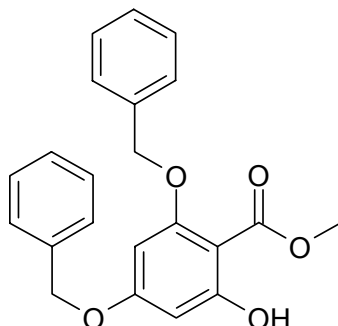
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3432; 2930; 2860; 1652; 1608; 1582; 1455; 1395; 1350; 1300; 1226; 1087; 813

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 278 [M]⁺ (24); 154 (43); 136 (100); 108 (18)

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 293 [M + H]⁺ (100)

HR-MS (EI): m/z = 292.1699 (berechnet für C₁₇H₂₄O₄: 292.1675)

3.5 SERIE E

3.5.1 Methyl-2,4-bis-benzyloxy-6-hydroxybenzoat (**19**)

10.0 g (54.3 mmol) Methyl-2,4,6-trihydroxybenzoat werden zusammen mit 12.5 ml (121 mmol) Benzylalkohol und 32.0 g (122 mmol) Triphenylphosphin in 700 ml wasserfreiem Toluol gelöst. Die Umsetzung erfolgt analog zu AAV 1 mit 23.6 ml (122 mmol) DIAD.

Der Rückstand wird durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 5:1) gereinigt.

Ausbeute: 14.3 g (55%) weiße Kristalle

Schmelzpunkt: 116 °C

Elementaranalyse: ber. C 72.51% H 5.53%
gef. C 72.41% H 5.43%

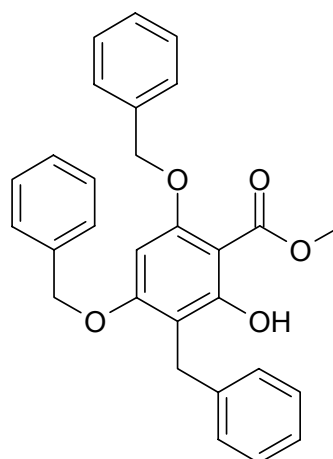
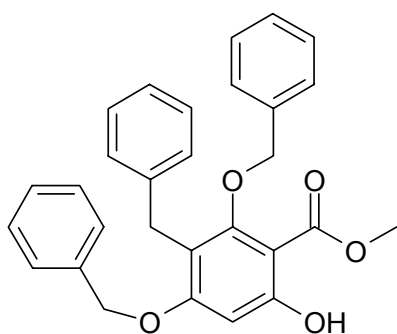
¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 12.05 (s, 1 H, 6-OH); 7.48 – 7.30 (m, 10 H, Benzyl); 6.21 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H, 3-H oder 5-H); 6.12 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H, 3-H oder 5-H); 5.05 (s, 2 H, CH₂O, Benzyl); 5.03 (s, 2 H, CH₂O, Benzyl); 3.90 (s, 3 H, CH₃)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 171.6 (quart. C, C=O); 165.9 (quart. C, C-6); 164.4 (quart. C, C-2 oder C-4); 161.1 (quart. C, C-2 oder C-4); 136.5 (quart. C, Benzyl); 135.9 (quart. C, Benzyl); 128.7 (2 arom. CH, Benzyl); 128.4 (2 arom. CH, Benzyl); 128.3 (arom. CH, Benzyl); 127.8 (arom. CH, Benzyl); 127.6 (2 arom. CH, Benzyl); 126.7 (2 arom. CH, Benzyl); 97.1 (quart. C, C-1); 94.6 (arom. CH, C-3 oder C-5); 93.4 (arom. CH, C-3 oder C-5); 70.5 (CH₂O, Benzyl); 70.1 (CH₂O, Benzyl); 52.0 (CH₃)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2951; 1649; 1624; 1578; 1441; 1381; 1326; 1304; 1262; 1217; 1175; 1116; 1050; 803; 732; 694

MS (EI): *m/z* (rel. Int. in %) = 364 [M]⁺ (4); 332 (4); 180 (4); 91 (100)

MS (CI): *m/z* (rel. Int. in %) = 365 [M + H]⁺ (100); 333 (13)

3.5.2 Methyl-3-benzyl-2,4-bis-benzyloxy-6-hydroxybenzoat (**20**)

$C_{29}H_{26}O_5$
 $M_r = 454.53 \text{ g/mol}$

15.0 g (81.5 mmol) Methyl-2,4,6-trihydroxybenzoat werden in 300 ml Aceton gelöst. In dieser Lösung werden 60 g (0.43 mol) K_2CO_3 suspendiert und 24.24 ml (203.6 mmol) Benzylbromid zugespritzt. Anschließend erhitzt man 20 Stunden unter Rückfluss.

Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das K_2CO_3 abfiltriert und die Lösung über $MgSO_4$ getrocknet.

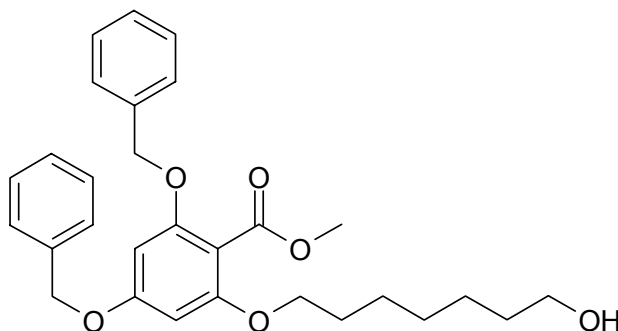
Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und reinigt den Rückstand zunächst durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 5:1). **20** eluiert zusammen mit **19**. Ihre Trennung erfolgt durch eine zweite FSC (Toluol), wobei **19** zuerst eluiert. (Es wurde nur ein Teil des Ansatzes zu analytischen Zwecken untersucht.)

weiße Kristalle

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 12.09 (s, 1 H, 6-OH); 7.44 – 7.26 (m, 12 H, Benzyl); 7.22 – 7.18 (m, 2 H, Benzyl); 7.14 – 7.11 (m, 1 H, Benzyl); 6.10 (s, 3-H oder 5-H); 5.06 (s, 2 H, CH_2O , Benzyl); 5.04 (s, 2 H, CH_2O , Benzyl); 4.00 (s, 2 H, CH_2 , Benzyl); 3.89 (s, 3 H, CH_3)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 454 [M] $^{+*}$ (14); 422 (9); 363 (5); 331 (21); 91 (100)

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 455 [$M + H$] $^{+}$ (100); 432 (12); 287 (19); 197 (26)

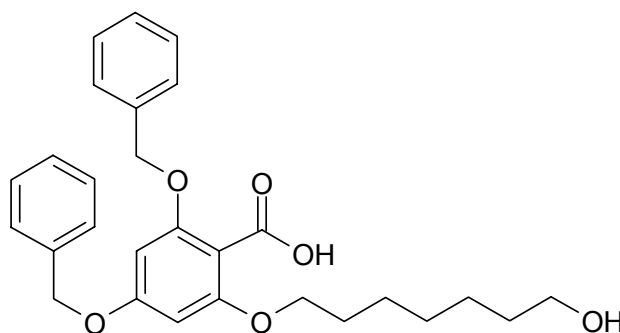
3.5.3 Methyl-2,4-bis-benzyloxy-6-(7-hydroxyheptyloxy)benzoat (**E3.01**)

$C_{29}H_{34}O_6$
 $M_r = 478.59 \text{ g/mol}$

1.0 g (2.7 mmol) **19** wird zusammen mit 0.50 ml (3.6 mmol) 1,7-Heptandiol und 1.1 g (4.2 mmol) Triphenylphosphin in 100 ml THF gelöst. Die Umsetzung erfolgt nach AAV 1 mit 0.80 ml (4.1 mmol) DIAD.

Der Rückstand wird durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 1:1) gereinigt.

Ausbeute:	360 mg (27%)	zähes, farbloses Öl
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 7.38 – 7.27 (m, 10 H, Benzyl); 6.19 (d, $J = 1.9 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H oder 5-H); 6.16 (d, $J = 1.9 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H oder 5-H); 5.06 (s, 2 H, CH_2O , Benzyl); 5.00 (s, 2 H, CH_2O , Benzyl); 3.93 (t, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2OAr); 3.85 (s, 3 H, CH_3); 3.64 (t, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2OH); 1.76 – 1.71 (m, 2 H, CH_2); 1.60 – 1.55 (m, 2 H, CH_2); 1.46 – 1.30 (m, 7 H, 3 CH_2 und OH)	
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 166.6 (quart. C, C=O); 161.2 (quart. C, C-4); 157.9 (quart. C, C-6); 157.4 (quart. C, C-2); 136.5 (quart. C, Benzyl); 136.2 (quart. C, Benzyl); 128.5 (2 arom. CH, Benzyl); 128.3 (2 arom. CH, Benzyl); 128.1 (arom. CH, Benzyl); 127.8 (arom. CH, Benzyl); 127.3 (2 arom. CH, Benzyl); 126.7 (2 arom. CH, Benzyl); 107.1 (quart. C, C-1); 92.9 (arom. CH, C-3 oder C-5); 92.8 (arom. CH, C-3 oder C-5); 70.5 (CH_2O , Benzyl); 70.2 (CH_2O , Benzyl); 68.7 (CH_2OAr); 62.9 (CH_2OH); 51.9 (CH_3); 32.4 (CH_2); 28.7 (CH_2); 28.6 (CH_2); 25.6 (CH_2); 25.4 (CH_2)	
IR (KBr):	$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3444; 2935; 1728; 1606; 1498; 1437; 1377; 1265; 1228; 1161; 1120; 1047; 739; 698	
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 478 [$\text{M}]^{+\bullet}$ (17); 447 (6); 387 (3); 355 (8); 181 (16); 91 (100)	
HR-MS (EI):	$m/z = 478.2355$ (berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{O}_6$: 478.2358)	

3.5.4 2,4-Bis-benzyloxy-6-(7-hydroxyheptyloxy)benzoesäure (**E3.02**)

$C_{28}H_{32}O_6$
 $M_r = 464.56 \text{ g/mol}$

275 mg (0.575 mmol) **E3.01** werden nach AAV 2 hydrolysiert.

Der Rückstand wird durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 260 mg (97%) blassgelbe Kristalle

Schmelzpunkt: 117 °C

Elementaranalyse: ber. C 72.39% H 6.94%
 gef. C 72.58% H 7.19%

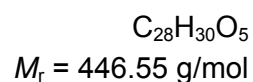
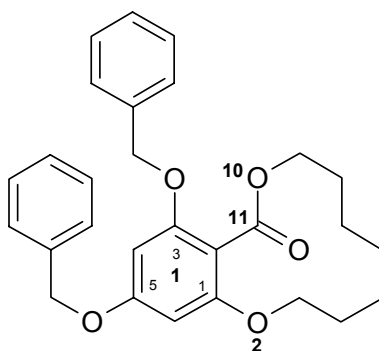
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.42 – 7.25 (m, 10 H, Benzyl); 6.22 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H); 6.18 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1 H, 5-H); 5.10 (s, 2 H, CH_2O , Benzyl); 5.01 (s, 2 H, CH_2O , Benzyl); 3.97 (t, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2OAr); 3.65 (t, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2OH); 1.79 – 1.74 (m, 2 H, CH_2); 1.60 - 1.55 (m, 2 H, CH_2); 1.50 – 1.43 (m, 2 H, CH_2); 1.38 – 1.35 (m, 5 H, 2 CH_2 und OH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 167.0 (quart. C, C=O); 162.0 (quart. C, C-4); 159.2 (quart. C, C-6); 158.9 (quart. C, C-2); 136.4 (quart. C, Benzyl); 136.2 (quart. C, Benzyl); 128.7 (2 arom. CH, Benzyl); 128.6 (2 arom. CH, Benzyl); 128.3 (arom. CH, Benzyl); 127.9 (arom. CH, Benzyl); 127.5 (2 arom. CH, Benzyl); 127.0 (2 arom. CH, Benzyl); 105.4 (quart. C, C-1); 93.6 (arom. CH, C-3); 93.2 (arom. CH, C-5); 70.9 (CH_2O , Benzyl); 70.3 (CH_2O , Benzyl); 69.4 (CH_2OAr); 62.9 (CH_2OH); 32.0 (CH_2); 28.6 (CH_2); 28.5 (CH_2); 25.7 (CH_2); 25.2 (CH_2)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3426; 2935; 2859; 1714; 1698; 1607; 1498; 1454; 1436; 1381; 1267; 1230; 1162; 1124; 1048; 813

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 447 [$\text{M} - 18 + 1$] $^+$ (3); 421 (100); 331 (48)

HR-MS (EI): m/z = 420.2321 (berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{O}_4$: 420.2301, - CO_2)

3.5.5 $1^3,1^5$ -Bis-benzyloxy-2,10-dioxa-1(1,2)benzenacycloundecaphan-11-on (**E3.03**)

0.20 g (0.43 mmol) **E3.02** werden in 10 ml wasserfreiem THF gelöst. Man tropft zunächst 5 ml dieser Lösung nach AAV 3 zu einer Lösung von 0.56 g (2.1 mmol) Triphenylphosphin und 0.42 ml (2.2 mmol) DIAD in 300 ml wasserfreiem Toluol. Nach einer Reaktionszeit von 6 Stunden fügt man weitere 0.23 g (0.88 mmol) Triphenylphosphin, in 5 ml wasserfreiem THF gelöst, und 0.17 ml (0.88 mmol) DIAD zum Ansatz hinzu. Nach 20 Minuten werden die restlichen 5 ml der Lösung von **E3.02** langsam zum Ansatz zugetropft. Man rührt noch einmal 6 Stunden bei Raumtemperatur und entfernt anschließend das Lösungsmittel im Vakuum.

Der Rückstand wird durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 10:1) gereinigt.

Ausbeute: 170 mg (89%) farbloses Öl

Elementaranalyse: ber. C 75.31% H 6.77%
gef. C 74.84% H 6.95%

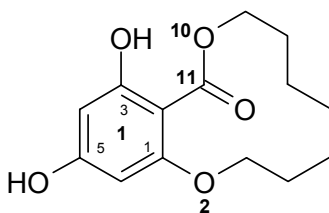
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.39 – 7.27 (m, 10 H, Benzyl); 6.19 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H, 1^4-H); 6.16 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H, 1^6-H); 5.08 (s, 2 H, CH_2O , Benzyl); 4.99 (s, 2 H, CH_2O , Benzyl); 4.37 (m, 2 H, 9-H); 3.97 (m, 2 H, 3-H); 1.83 – 1.76 (m, 4 H, 2 CH_2); 1.56 – 1.54 (m, 6 H, 3 CH_2)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 166.4 (quart. C, C-11); 161.5 (quart. C, C- 1^5); 158.5 (quart. C, C- 1^1); 157.8 (quart. C, C- 1^3); 136.8 (quart. C, Benzyl); 136.5 (quart. C, Benzyl); 128.7 (2 arom. CH, Benzyl); 128.5 (2 arom. CH, Benzyl); 128.2 (arom. CH, Benzyl); 127.7 (arom. CH, Benzyl); 127.5 (2 arom. CH, Benzyl); 126.9 (2 arom. CH, Benzyl); 108.0 (quart. C, C- 1^2); 93.4 (arom. CH, C- 1^4); 93.0 (arom. CH, C- 1^6); 70.6 (CH_2O , Benzyl); 70.2 (CH_2O , Benzyl); 69.8 (CH_2O , C-2); 66.2 (CH_2O , C-8); 27.5 (CH_2); 26.5 (CH_2); 26.3 (CH_2); 26.2 (CH_2); 25.1 (CH_2)

IR (NaCl, Film): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2926; 2856; 1720; 1606; 1498; 1436; 1379; 1262; 1229; 1162; 1122; 1046; 811; 736; 697

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 446 [$\text{M}]^+$ (10); 355 (11); 241 (39); 180 (100)

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 447 [$\text{M} + \text{H}]^+$ (100)

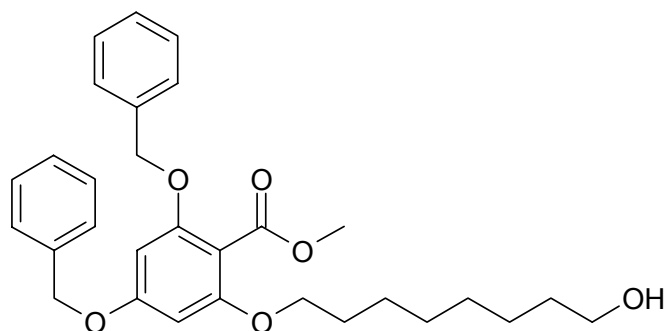
3.5.6 $1^3,1^5$ -Dihydroxy-2,10-dioxa-1(1,2)benzenacycloundecaphan-11-on (**E3.04**)

$C_{14}H_{18}O_5$
 $M_r = 266.30 \text{ g/mol}$

90 mg (0.20 mmol) **E3.03** werden in 30 ml Aceton gelöst und nach Zusatz von 15 mg Palladium auf Kohle (10%) wie in AAV 4 beschrieben hydriert.

Der Reinigung des Produktes erfolgt durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 5:1).

Ausbeute:	52 mg (97%)	weiße Kristalle
Schmelzpunkt:	237 °C	
Elementaranalyse:	ber. C 63.15%	H 6.81%
	gef. C 62.82%	H 6.76%
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 11.75 (s, 1H, 1^3-OH); 6.01 (d, $J = 2.1 \text{ Hz}$, 1 H, 1^4-H); 5.92 (d, $J = 2.1 \text{ Hz}$, 1 H, 1^6-H); 5.52 – 5.48 (br. s, 1 H, 1^5-OH); 4.32 (m, 2 H, 9-H); 3.98 (m, 2 H, 3-H); 1.85 (m, 2 H, 4-H); 1.79 (m, 2 H, 8-H); 1.69 – 1.65 (m, 2 H, 6-H); 1.64 – 1.58 (m, 4 H, 5-H und 7-H)	
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 171.1 (quart. C, C-11); 165.1 (quart. C, C- 1^3); 162.4 (quart. C, C- 1^1 oder C- 1^5); 161.6 (quart. C, C- 1^1 oder C- 1^5); 97.6 (quart. C, C- 1^2); 96.1 (arom. CH, C- 1^4); 92.6 (arom. CH, C- 1^6); 69.6 (CH_2O , C-3); 66.3 (CH_2O , C-9); 28.2 (CH_2 , C-6); 26.5 (CH_2 , C-4); 25.6 (CH_2 , C-8); 25.1 (CH_2 , C-5); 24.7 (CH_2 , C-7)	
IR (KBr):	$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3368; 2924; 2851; 1654; 1637; 1587; 1508; 1458; 1381; 1272; 1210; 1174; 1109; 1023; 828	
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 266 [$\text{M}]^{+\bullet}$ (43); 248 (4); 170 (19); 152 (93); 124 (19); 55 (100)	
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 267 [$\text{M} + \text{H}]^+$ (100)	
HR-MS (EI):	$m/z = 266.1156$ (berechnet für $C_{14}H_{18}O_5$: 266.1154)	

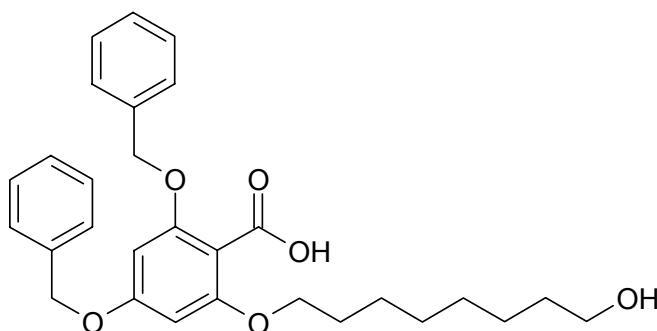
3.5.7 Methyl-2,4-bis-benzyloxy-6-(8-hydroxyoctyloxy)benzoat (**E4.01**)

$C_{30}H_{36}O_6$
 $M_r = 492.62 \text{ g/mol}$

1.0 g (2.7 mmol) **19** wird zusammen mit 545 mg (3.73 mmol) 1,8-Octandiol und 1.1 g (4.2 mmol) Triphenylphosphin in 100 ml THF gelöst. Die Umsetzung erfolgt nach AAV 1 mit 0.80 ml (4.1 mmol) DIAD.

Der Rückstand wird durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 1:1) gereinigt.

Ausbeute:	450 mg (33%)	weißer Feststoff
Schmelzpunkt:	55 °C	
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 7.39 – 7.28 (m, 10 H, Benzyl); 6.20 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H, 3-H oder 5-H); 6.17 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H, 3-H oder 5-H); 5.06 (s, 2 H, CH_2O , Benzyl); 5.01 (s, 2 H, CH_2O , Benzyl); 3.93 (t, $J = 6.5$ Hz, 2 H, CH_2OAr); 3.86 (s, 3 H, CH_3); 3.64 (t, $J = 6.7$ Hz, 2 H, CH_2OH); 1.77 – 1.70 (m, 2 H, CH_2); 1.59 – 1.53 (m, 2 H, CH_2); 1.44 – 1.31 (m, 9 H, 4 CH_2 und OH)	
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 166.8 (quart. C, C=O); 161.3 (quart. C, C-4); 158.0 (quart. C, C-6); 157.5 (quart. C, C-2); 136.6 (quart. C, Benzyl); 136.3 (quart. C, Benzyl); 128.6 (2 arom. CH, Benzyl); 128.4 (2 arom. CH, Benzyl); 128.1 (arom. CH, Benzyl); 127.7 (arom. CH, Benzyl); 127.5 (2 arom. CH, Benzyl); 126.8 (2 arom. CH, Benzyl); 107.0 (quart. C, C-1); 92.9 (arom. CH, C-3 oder C-5); 92.8 (arom. CH, C-3 oder C-5); 70.4 (CH_2O , Benzyl); 70.2 (CH_2O , Benzyl); 68.7 (CH_2OAr); 62.9 (CH_2OH); 52.1 (CH_3); 32.7 (CH_2); 29.2 (CH_2); 29.1 (CH_2); 28.9 (CH_2); 25.7 (CH_2); 25.5 (CH_2)	
IR (KBr):	$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3446; 2981; 2933; 2856; 1728; 1606; 1498; 1437; 1375; 1265; 1228; 1163; 1111; 1047; 739	
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 492 [$\text{M}]^{+*}$ (25); 460 (41); 369 (100); 331 (44); 241 (44); 180 (84)	
HR-MS (EI):	$m/z = 492.2517$ (berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{O}_6$: 492.2512)	

3.5.8 2,4-Bis-benzyloxy-6-(8-hydroxyoctyloxy)benzoesäure (**E4.02**)

$C_{29}H_{34}O_6$
 $M_r = 478.59 \text{ g/mol}$

0.33 g (0.67 mmol) **E4.01** werden nach AAV 2 hydrolysiert.

Der Rückstand wird durch FSC (Ethylacetat) gereinigt.

Ausbeute: 315 mg (98%) beigefarbener Feststoff

Schmelzpunkt: 118 °C (Diethylether)

Elementaranalyse:
 ber. C 72.78% H 7.16%
 gef. C 73.21% H 7.14%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.42 – 7.28 (m, 10 H, Benzyl); 6.23 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H oder 5-H); 6.19 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H oder 5-H); 5.10 (s, 2 H, CH_2O , Benzyl); 5.02 (s, 2 H, CH_2O , Benzyl); 3.99 (t, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2OAr); 3.70 (t, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2OH); 1.79 – 1.74 (m, 2 H, CH_2); 1.59 – 1.54 (m, 2 H, CH_2); 1.51 – 1.46 (m, 2 H, CH_2); 1.41 – 1.33 (m, 7 H, 3 CH_2 und OH)

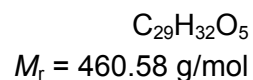
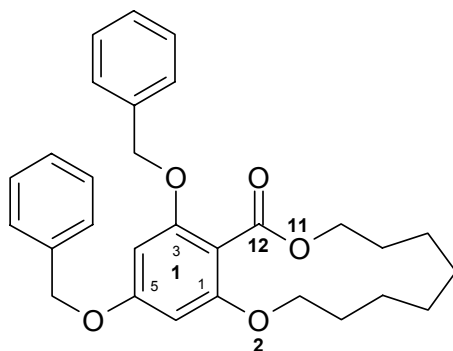
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 166.8 (quart. C, C=O); 162.1 (quart. C, C-4); 159.4 (quart. C, C-6); 136.3 (quart. C, Benzyl); 136.2 (quart. C, Benzyl); 128.7 (2 arom. CH, Benzyl); 128.6 (2 arom. CH, Benzyl); 128.3 (arom. CH, Benzyl); 127.9 (arom. CH, Benzyl); 127.5 (2 arom. CH, Benzyl); 127.0 (2 arom. CH, Benzyl); 103.0 (quart. C, C-1); 93.5 (arom. CH, C-3 oder C-5); 93.1 (arom. CH, C-3 oder C-5); 70.9 (CH_2O , Benzyl); 70.3 (CH_2O , Benzyl); 69.3 (CH_2OAr); 63.2 (CH_2OH); 32.5 (CH_2); 28.9 (CH_2); 28.3 (CH_2); 28.1 (CH_2); 25.2 (CH_2); 25.0 (CH_2)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3402; 2937; 2856; 1707; 1607; 1440; 1374; 1279; 1168; 1132; 733

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 434 [$\text{M} - 44$] $^{+}$ (2); 358 (4); 216 (12); 181 (3); 91 (100)

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 435 [$\text{M} - 44 + \text{H}$] $^{+}$ (34); 345 (51); 177 (38); 123 (100)

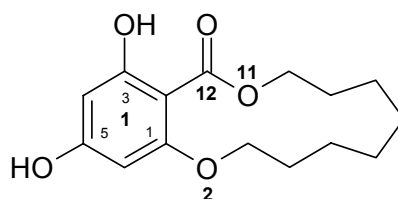
HR-MS (EI): $m/z = 434.2464$ (berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{O}_4$: 434.2457, - CO_2)

3.5.9 $1^3,1^5$ -Bis-benzyloxy-2,11-dioxa-1(1,2)benzenacyclododecaphan-12-on (**E4.03**)

0.15 g (0.30 mmol) **E4.02** werden in 6 ml wasserfreiem THF gelöst. Man tropft zunächst 3 ml dieser Lösung nach AAV 3 zu einer Lösung von 0.30 g (1.1 mmol) Triphenylphosphin und 0.22 ml (1.1 mmol) DIAD in 130 ml wasserfreiem Toluol. Nach einer Reaktionszeit von 6 Stunden fügt man weitere 0.15 g (0.57 mmol) Triphenylphosphin, in 5 ml wasserfreiem THF gelöst, und 0.11 ml (0.57 mmol) DIAD zum Ansatz hinzu. Nach 20 Minuten werden die restlichen 3 ml der Lösung von **E4.02** langsam zum Ansatz zugetropft. Man rührt noch einmal 6 Stunden bei Raumtemperatur und entfernt anschließend das Lösungsmittel im Vakuum.

Der Rückstand wird durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 5:1) gereinigt.

Ausbeute:	110 mg (80%)	farbloses Öl
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 7.38 – 7.26 (m, 10 H, Benzyl); 6.18 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H, 1^4-H); 6.14 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H, 1^6-H); 5.07 (s, 2 H, CH_2O , Benzyl); 4.99 (s, 2 H, CH_2O , Benzyl); 4.37 (m, 2 H, 10-H); 3.92 (m, 2 H, 3-H); 1.79 – 1.71 (m, 4 H, 2 CH_2); 1.58 – 1.51 (m, 4 H, 2 CH_2); 1.48 – 1.41 (m, 4 H, 2 CH_2)	
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 166.7 (quart. C, C-12); 161.3 (quart. C, C- 1^5); 158.0 (quart. C, C- 1^1); 157.4 (quart. C, C- 1^3); 136.8 (quart. C, Benzyl); 136.5 (quart. C, Benzyl); 128.7 (2 arom. CH, Benzyl); 128.5 (2 arom. CH, Benzyl); 128.2 (arom. CH, Benzyl); 127.7 (arom. CH, Benzyl); 127.5 (2 arom. CH, Benzyl); 126.9 (2 arom. CH, Benzyl); 107.5 (quart. C, C- 1^2); 93.0 (arom. CH, C- 1^4); 92.4 (arom. CH, C- 1^6); 70.5 (CH_2O , Benzyl); 70.2 (CH_2O , Benzyl); 69.2 (CH_2O , C-3); 64.6 (CH_2O , C-10); 26.6 (CH_2); 26.5 (CH_2); 26.4 (CH_2); 24.5 (2 CH_2); 23.7 (CH_2)	
IR (NaCl, Film):	$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3431; 2927; 2855; 1721; 1607; 1498; 1456; 1436; 1379; 1263; 1229; 1161; 1122; 1047; 736; 697	
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 460 [$\text{M}]^+$ (12); 369 (5); 180 (8); 91 (100)	
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 461 [$\text{M} + \text{H}]^+$ (100)	
HR-MS (EI):	$m/z = 460.2264$ (berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{O}_5$: 460.2250)	

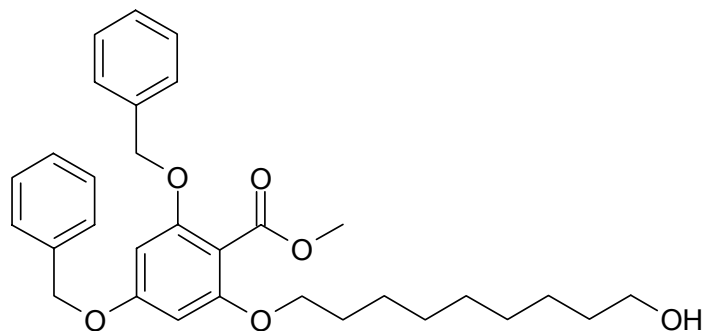
3.5.10 $1^3,1^5$ -Dihydroxy-2,11-dioxa-1(1,2)benzenacyclododecaphan-12-on (**E4.04**)

$C_{15}H_{20}O_5$
 $M_r = 280.35 \text{ g/mol}$

0.20 g (0.43 mmol) **E4.03** werden in 30 ml Aceton gelöst und nach Zusatz von 20 mg Palladium auf Kohle (10%) wie in AAV 4 beschrieben hydriert.

Der Reinigung des Produktes erfolgt durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 1:1).

Ausbeute:	120 mg (99%)	weiße Kristalle
Schmelzpunkt:	118 °C	
Elementaranalyse:	ber. C 64.27%	H 7.19%
	gef. C 64.02%	H 7.07%
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 12.07 (s, 1 H, 1^3 -OH); 6.01 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1 H, 1^4 -H); 5.90 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1 H, 1^6 -H); 5.58 (br. s, 1 H, 1^5 -OH); 4.37 (m, 2 H, 10-H); 3.95 (m, 2 H, 3-H); 1.85 - 1.74 (m, 4 H, 2 CH_2); 1.68 - 1.52 (m, 8 H, 4 CH_2)	
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 171.5 (quart. C, C-12); 165.4 (quart. C, C- 1^3); 162.1 (quart. C, C- 1^1 oder C- 1^5); 161.5 (quart. C, C- 1^1 oder C- 1^5); 97.0 (quart. C, C- 1^2); 95.8 (arom. CH, C- 1^4); 91.7 (arom. CH, C- 1^6); 70.1 (CH_2O , C-3); 65.7 (CH_2O , C-10); 25.8 (CH_2); 25.5 (CH_2); 25.4 (CH_2); 25.2 (CH_2); 25.1 (CH_2); 24.2 (CH_2)	
IR (KBr):	$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3346; 2951; 2908; 2850; 1621; 1590; 1508; 1447; 1394; 1356; 1311; 1276; 1255; 1209; 1177; 1094; 824	
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 280 $[\text{M}]^{+\bullet}$ (31); 170 (23); 152 (100); 124 (17); 94 (38); 69 (78)	
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 280 $[\text{M} + \text{H}]^+$ (100)	

3.5.11 Methyl-2,4-bis-benzyloxy-6-(9-hydroxynonyloxy)benzoat (**E5.01**)


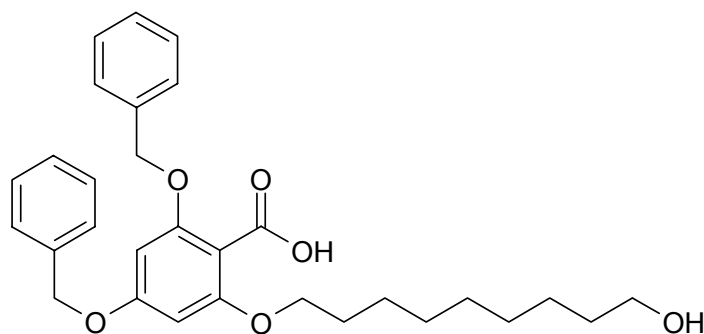
$$\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{O}_6$$

$$M_r = 506.64 \text{ g/mol}$$

1.0 g (2.7 mmol) **19** wird zusammen mit 0.61 g (3.8 mmol) 1,9-Nonandiol und 1.1 g (4.2 mmol) Triphenylphosphin in 150 ml THF gelöst. Die Umsetzung erfolgt nach AAV 1 mit 0.80 ml (4.1 mmol) DIAD.

Der Rückstand wird durch FSC (Gradient Petrolether/Ethylacetat 5:1, 2:1, 1:1) gereinigt.

Ausbeute:	587 mg (43 %)	weiße Kristalle
Schmelzpunkt:	56 °C	(Lit. ³⁵ : 55 – 56 °C)
¹H-NMR (CDCl₃):	δ (ppm) = 7.39 – 7.29 (m, 10 H, Benzyl); 6.19 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H, 3-H oder 5-H); 6.16 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H, 3-H oder 5-H); 5.06 (s, 2 H, CH ₂ O, Benzyl); 5.01 (s, 2 H, CH ₂ O, Benzyl); 3.92 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H, CH ₂ OAr); 3.86 (s, 3 H, CH ₃); 3.63 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H, CH ₂ OH); 1.73 (m, 2 H, CH ₂); 1.57 (m, 2 H, CH ₂); 1.42 – 1.32 (m, 11 H, 5 CH ₂ und OH)	
¹³C-NMR (CDCl₃):	δ (ppm) = 166.9 (quart. C, C=O); 161.4 (quart. C, C-4); 158.1 (quart. C, C-6); 157.5 (quart. C, C-2); 136.7 (quart. C, Benzyl); 136.4 (quart. C, Benzyl); 128.7 (2 arom. CH, Benzyl); 128.5 (2 arom. CH, Benzyl); 128.2 (arom. CH, Benzyl); 127.8 (arom. CH, Benzyl); 127.5 (2 arom. CH, Benzyl); 126.9 (2 arom. CH, Benzyl); 107.1 (quart. C, C-1); 93.0 (arom. CH, C-3 oder C-5); 92.9 (arom. CH, C-3 oder C-5); 70.5 (CH ₂ O, Benzyl); 70.2 (CH ₂ O, Benzyl); 68.8 (CH ₂ OAr); 63.1 (CH ₂ OH); 52.1 (CH ₃); 32.8 (CH ₂); 29.5 (CH ₂); 29.3 (CH ₂); 29.2 (CH ₂); 29.0 (CH ₂); 25.8 (CH ₂); 25.7 (CH ₂)	
IR (KBr):	$\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3458; 2925; 2853; 1726; 1706; 1609; 1499; 1440; 1388; 1264; 1170; 1132; 1052; 807; 738	
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 506 [M] ⁺ (57), 475 (22), 415 (17); 383 (51); 181 (57); 91 (100)	
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 507 [M + H] ⁺ (22); 475 (100)	
HR-MS (EI):	$m/z = 506.2678$ (berechnet für C ₃₁ H ₃₈ O ₆ : 506.2668)	

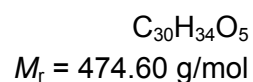
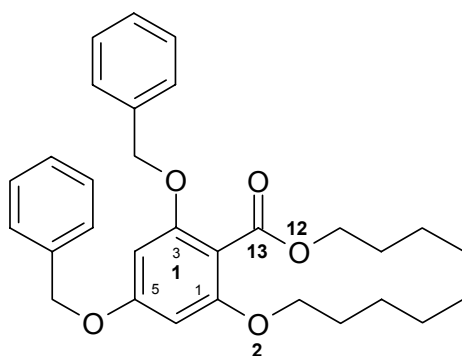
3.5.12 2,4-Bis-benzyloxy-6-(9-hydroxynonyloxy)benzoesäure (**E5.02**)

$C_{30}H_{36}O_6$
 $M_r = 492.62 \text{ g/mol}$

0.16 g (0.32 mmol) **E5.01** werden nach AAV 2 hydrolysiert.

Der Rückstand wird durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 1:1) gereinigt.

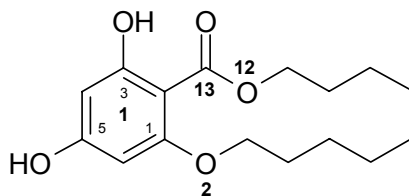
Ausbeute:	100 mg (65%)	blaugelber Feststoff
Schmelzpunkt:	89 °C	(Lit. ³⁵ : 85 °C)
¹H-NMR (CDCl₃):	δ (ppm) = 7.42 – 7.25 (m, 10 H, Benzyl); 6.21 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H, 3-H oder 5-H); 6.18 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H, 3-H oder 5-H); 5.09 (s, 2 H, CH ₂ O, Benzyl); 5.00 (s, 2 H, CH ₂ O, Benzyl); 3.97 (t, $J = 6.0$ Hz, 2 H, CH ₂ OAr); 3.65 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H, CH ₂ OH); 1.78 – 1.72 (m, 2 H, CH ₂); 1.57 – 1.52 (m, 2 H, CH ₂); 1.47 – 1.41 (m, 2 H, CH ₂); 1.36 – 1.28 (m, 9 H, 4 CH ₂ und OH)	
¹³C-NMR (CDCl₃):	δ (ppm) = 166.8 (quart. C, C=O); 162.0 (quart. C, C-2 oder C-4); 159.2 (quart. C, C-6); 159.0 (quart. C, C-2 oder C-4); 136.4 (quart. C, Benzyl); 136.2 (quart. C, Benzyl); 128.7 (2 arom. CH, Benzyl); 128.6 (2 arom. CH, Benzyl); 128.2 (arom. CH, Benzyl); 127.8 (arom. CH, Benzyl); 127.5 (2 arom. CH, Benzyl); 127.0 (2 arom. CH, Benzyl); 105.4 (quart. C, C-1); 93.6 (arom. CH, C-3 oder C-5); 93.2 (arom. CH, C-3 oder C-5); 70.9 (CH ₂ O, Benzyl); 70.3 (CH ₂ O, Benzyl); 69.3 (CH ₂ OAr); 62.9 (CH ₂ OH); 29.7 (CH ₂); 29.1 (CH ₂); 28.9 (CH ₂); 28.8 (CH ₂); 28.7 (CH ₂); 25.7 (CH ₂); 25.4 (CH ₂)	
IR (KBr):	$\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3396; 2928; 2852; 1686; 1608; 1498; 1454; 1438; 1374; 1232; 1164; 1139; 1042; 804; 754; 735; 701	
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 448 [M - 44] ⁺ (7); 357 (5); 216 (9); 181 (5); 91 (100)	
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 493 [M + H] ⁺ (1); 475 (3); 449 (16); 359 (100)	
HR-MS (EI):	$m/z = 448.2618$ (berechnet für C ₂₉ H ₃₆ O ₄ : 448.2614, - CO ₂)	

3.5.13 $1^3,1^5$ -Bis-benzyloxy-2,12-dioxa-1(1,2)benzenacyclotridecaphan-13-on (**E5.03**)

500 mg (1.02 mmol) **E5.02** werden in 20 ml wasserfreiem THF gelöst. Man tropft zunächst 10 ml dieser Lösung nach AAV 3 zu einer Lösung von 1.33 g (5.08 mmol) Triphenylphosphin und 0.98 ml (5.1 mmol) DIAD in 500 ml wasserfreiem Toluol. Nach einer Reaktionszeit von 6 Stunden fügt man weitere 0.53 g (2.0 mmol) Triphenylphosphin, in 5 ml wasserfreiem THF gelöst, und 0.39 ml (2.0 mmol) DIAD zum Ansatz hinzu. Nach 20 Minuten werden die restlichen 10 ml der Lösung von **E5.02** langsam zum Ansatz zugetropft. Man rührt noch einmal 6 Stunden bei Raumtemperatur und entfernt anschließend das Lösungsmittel im Vakuum.

Der Rückstand wird durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 5:1) gereinigt.

Ausbeute:	348 mg (72%)	farblose, hochviskose Substanz
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 7.38 – 7.26 (m, 10 H, Benzyl); 6.19 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H, 1^4-H oder 1^6-H); 6.18 (d, $J = 2.3$ Hz, 1-H, 1^4-H oder 1^6-H); 5.06 (s, 2 H, CH_2O , Benzyl); 5.00 (s, 2 H, CH_2O , Benzyl); 4.34 (m, 2 H, 11-H); 3.99 (m, 2 H, 3-H); 1.78 – 1.70 (m, 4 H, 2 CH_2); 1.53 – 1.45 (m, 4 H, 2 CH_2); 1.42 – 1.37 (m, 6 H, 3 CH_2)	
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 166.8 (quart. C, C-13); 161.2 (quart. C, C- 1^5); 157.6 (quart. C, C- 1^3); 157.2 (quart. C, C- 1^1); 136.8 (quart. C, Benzyl); 136.5 (quart. C, Benzyl); 128.7 (2 arom. CH, Benzyl); 128.5 (2 arom. CH, Benzyl); 128.1 (arom. CH, Benzyl); 127.7 (arom. CH, Benzyl); 127.5 (2 arom. CH, Benzyl); 126.9 (2 arom. CH, Benzyl); 107.9 (quart. C, C- 1^2); 93.1 (arom. CH, C- 1^4 oder C- 1^6); 92.7 (arom. CH, C- 1^4 oder C- 1^6); 70.5 (CH_2O , Benzyl); 70.3 (CH_2O , Benzyl); 67.4 (CH_2O , C-3); 63.9 (CH_2O , C-11); 27.9 (CH_2); 27.7 (CH_2); 26.2 (CH_2); 25.6 (CH_2); 25.2 (CH_2); 23.8 (CH_2); 23.1 (CH_2)	
IR (KBr):	$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2925; 2859; 1726; 1607; 1437; 1379; 1263; 1229; 1161; 1120; 1045; 736	
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 474 [$\text{M}]^+$ (3), 241 (26), 183 (28); 105 (33); 91 (100)	
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 475 [$\text{M} + \text{H}]^+$ (100)	
HR-MS (EI):	$m/z = 474.2400$ (berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{O}_5$: 474.2406)	

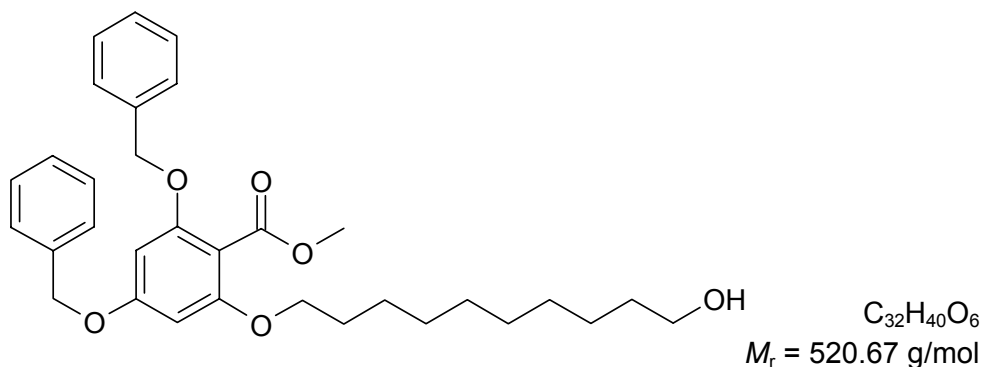
3.5.14 $1^3,1^5$ -Dihydroxy-2,12-dioxa-1(1,2)benzenacyclotridecaphan-13-on (**E5.04**)

$C_{16}H_{22}O_5$
 $M_r = 294.35 \text{ g/mol}$

35 mg (0.074 mmol) **E5.03** werden in 20 ml Aceton gelöst und nach Zusatz von 15 mg Palladium auf Kohle (10%) wie in AAV 4 beschrieben hydriert.

Der Reinigung des Produktes erfolgt durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 5:1).

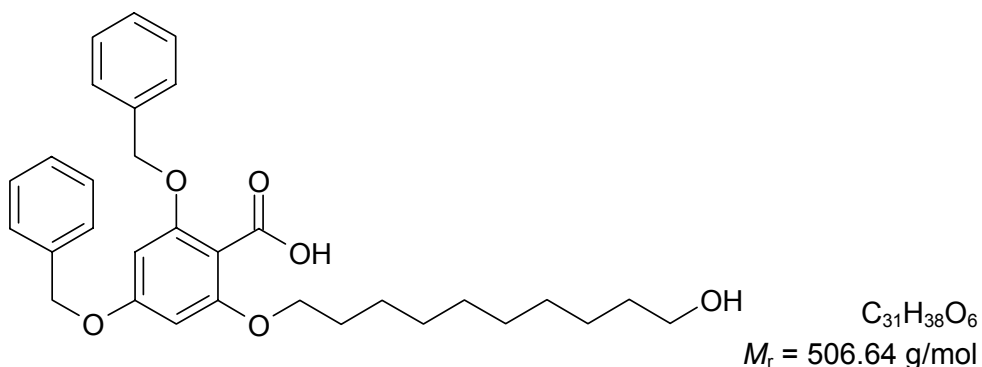
Ausbeute:	21 mg (97%)	weiße Kristalle
Schmelzpunkt:	125 °C	(Lit. ³⁵ : 125 – 126 °C)
Elementaranalyse:	ber. C 65.29%	H 7.53%
	gef. C 64.70%	H 7.60%
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 12.23 (s, 1 H, 1^3 -OH); 6.01 (d, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 1 H, 1^4 -H); 5.93 (d, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 1 H, 1^6 -H); 5.87 (br. s, 1 H, 1^5 -OH); 4.37 (m, 2 H, 11-H); 3.99 (m, 2 H, 3-H); 1.84 – 1.73 (m, 4 H, 2 CH_2); 1.70 - 1.59 (m, 10 H, 5 CH_2)	
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 171.6 (quart. C, C-13); 165.7 (quart. C, C- 1^3); 162.3 (quart. C, C- 1^1 oder C- 1^5); 161.6 (quart. C, C- 1^1 oder C- 1^5); 96.9 (quart. C, C- 1^2); 96.0 (arom. CH, C- 1^4); 91.8 (arom. CH, C- 1^6); 68.7 (CH_2O , C-3); 65.1 (CH_2O , C-11); 27.8 (CH_2); 27.5 (CH_2); 27.4 (CH_2); 26.9 (CH_2); 24.7 (CH_2); 24.4 (CH_2); 24.1 (CH_2)	
IR (KBr):	$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3474; 2923; 2854; 1647; 1618; 1459; 1386; 1310; 1270; 1203; 1175; 1099; 819	
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 294 [$\text{M}]^{+\bullet}$ (37); 170 (28); 152 (100); 124 (21)	
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 295 [$\text{M} + \text{H}]^+$ (100)	
HR-MS (EI):	$m/z = 294.1465$ (berechnet für $C_{16}H_{22}O_5$: 294.1467)	

3.5.15 Methyl-2,4-bis-benzyloxy-6-(10-hydroxydecyloxy)benzoat (**E6.01**)

1.5 g (4.1 mmol) **19** werden zusammen mit 0.75 g (4.3 mmol) 1,10-Decandiol und 1.6 g (6.1 mmol) Triphenylphosphin in 150 ml THF gelöst. Die Umsetzung erfolgt nach AAV 1 mit 1.0 ml (6.4 mmol) DIAD.

Der Rückstand wird durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 1:1) gereinigt.

Ausbeute:	950 mg (45%)	farbloses Öl
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 7.39 – 7.27 (m, 10 H, Benzyl); 6.19 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H, 3-H oder 5-H); 6.17 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H, 3-H oder 5-H); 5.06 (s, 2 H, CH_2O , Benzyl); 5.01 (s, 2 H, CH_2O , Benzyl); 3.92 (t, $J = 6.5$ Hz, 2 H, CH_2OAr); 3.86 (s, 3 H, CH_3); 3.63 (t, $J = 6.5$ Hz, 2 H, CH_2OH); 1.76 – 1.69 (m, 2 H, CH_2); 1.60 – 1.53 (m, 2 H, CH_2); 1.43 - 1.28 (m, 13 H, 6 CH_2 und OH)	
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 165.8 (quart. C, C=O); 160.4 (quart. C, C-4); 157.1 (quart. C, C-6); 156.5 (quart. C, C-2); 135.7 (quart. C, Benzyl); 135.4 (quart. C, Benzyl); 127.6 (2 arom. CH, Benzyl); 127.5 (2 arom. CH, Benzyl); 127.1 (arom. CH, Benzyl); 126.7 (arom. CH, Benzyl); 126.4 (2 arom. CH, Benzyl); 125.8 (2 arom. CH, Benzyl); 106.1 (quart. C, C-1); 92.0 (arom. CH, C-3 oder C-5); 91.9 (arom. CH, C-3 oder C-5); 69.4 (CH_2O , Benzyl); 69.8 (CH_2O , Benzyl); 67.8 (CH_2OAr); 62.0 (CH_2OH); 51.1 (CH_3); 31.8 (CH_2); 28.5 (2 CH_2); 28.4 (CH_2); 28.2 (CH_2); 28.0 (CH_2); 24.8 (CH_2); 24.7 (CH_2)	
IR (NaCl, Film):	$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3431; 2928; 2854; 1729; 1607; 1498; 1437; 1380; 1267; 1162; 1123; 737; 698	
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 520 [$\text{M}]^{+*}$ (2); 488 (5); 397 (14); 241 (5); 181 (6); 91 (100)	
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 521 [$\text{M} + \text{H}]^+$ (23); 489 (100)	
HR-MS (EI):	$m/z = 520.2821$ (berechnet für $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{O}_6$: 520.2825);	

3.5.16 2,4-Bis-benzyloxy-6-(11-hydroxydecyloxy)benzoesäure (**E6.02**)

900 mg (1.73 mmol) **E6.01** werden nach AAV 2 hydrolysiert.

Der Rückstand wird durch FSC (Ethylacetat) gereinigt.

Ausbeute: 850 mg (97%) weißer Feststoff

Schmelzpunkt: 60 °C

Elementaranalyse:
ber. C 73.49% H 7.56%
gef. C 72.89% H 7.54%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.42 – 7.27 (m, 10 H, Benzyl); 6.23 (d, $J = 2.1 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H oder 5-H); 6.20 (d, $J = 2.1 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H oder 5-H); 5.10 (s, 2 H, CH_2O , Benzyl); 5.01 (s, 2 H, CH_2O , Benzyl); 3.98 (t, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2OAr); 3.63 (t, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2OH); 1.79 – 1.74 (m, 2 H, CH_2); 1.58 – 1.53 (m, 2 H, CH_2); 1.46 – 1.40 (m, 2 H, CH_2); 1.33 – 1.28 (m, 11 H, 5 CH_2 und OH)

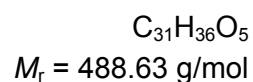
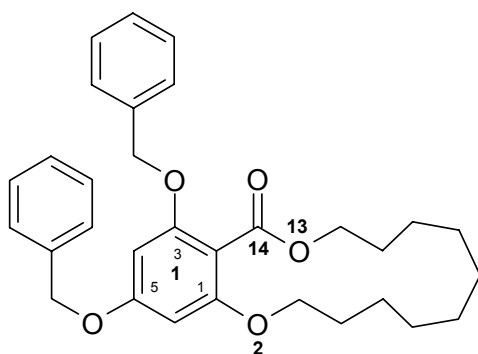
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 166.8 (quart. C, C=O); 162.1 (quart. C, C-2 oder C-4); 159.4 (quart. C, C-6); 159.2 (quart. C, C-2 oder C-4); 136.3 (quart. C, Benzyl); 136.2 (quart. C, Benzyl); 128.7 (2 arom. CH, Benzyl); 128.6 (2 arom. CH, Benzyl); 128.3 (arom. CH, Benzyl); 127.9 (arom. CH, Benzyl); 127.5 (2 arom. CH, Benzyl); 127.0 (2 arom. CH, Benzyl); 105.0 (quart. C, C-1); 93.6 (arom. CH, C-3 oder C-5); 93.2 (arom. CH, C-3 oder C-5); 70.9 (CH_2O , Benzyl); 70.3 (CH_2O , Benzyl); 69.4 (CH_2OAr); 63.0 (CH_2OH); 32.4 (CH_2); 29.1 (2 CH_2); 29.0 (CH_2); 28.9 (2 CH_2); 25.7 (CH_2); 25.6 (CH_2); 25.4 (CH_2)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3462; 2925; 2853; 1726; 1706; 1609; 1499; 1388; 1306; 1279; 1264; 1231; 1213; 1170; 1132; 1052; 808; 738; 702

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 506 [$\text{M}]^+$ (2); 474 (4); 383 (9); 181 (5); 91 (100)

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 507 [$\text{M} + \text{H}]^+$ (29); 475 (100)

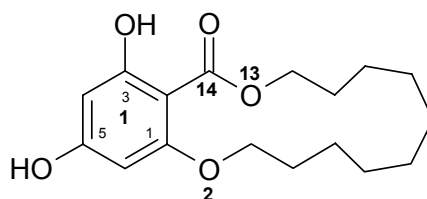
HR-MS (EI): $m/z = 506.2657$ (berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{O}_6$: 506.2668)

3.5.17 $1^3,1^5$ -Bis-benzyloxy-2,13-dioxa-1(1,2)benzenacyclotetradecaphan-14-on (**E6.03**)

0.14 g (0.28 mmol) **E6.02** werden in 6 ml wasserfreiem THF gelöst. Man tropft zunächst 3 ml dieser Lösung nach AAV 3 zu einer Lösung von 0.37 g (1.4 mmol) Triphenylphosphin und 0.27 ml (1.4 mmol) DIAD in 130 ml wasserfreiem Toluol. Nach einer Reaktionszeit von 6 Stunden fügt man weitere 0.14 g (0.53 mmol) Triphenylphosphin, in 5 ml wasserfreiem THF gelöst, und 0.10 ml (0.52 mmol) DIAD zum Ansatz hinzu. Nach 20 Minuten werden die restlichen 3 ml der Lösung von **E6.02** langsam zum Ansatz zugetropft. Man rührt noch einmal 6 Stunden bei Raumtemperatur und entfernt anschließend das Lösungsmittel im Vakuum.

Der Rückstand wird durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 5:1) gereinigt.

Ausbeute:	98 mg (72%)	farbloses Öl
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 7.39 – 7.27 (m, 10 H, Benzyl); 6.18 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H, 1^4-H oder 1^6-H); 6.17 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H, 1^4-H oder 1^6-H); 5.05 (s, 2 H, CH_2O , Benzyl); 5.01 (s, 2 H, CH_2O , Benzyl); 4.34 (m, 2 H, 12-H); 3.97 (m, 2 H, 3-H); 1.79 – 1.72 (m, 4 H, 2 CH_2); 1.48 – 1.43 (m, 4 H, 2 CH_2); 1.42 – 1.35 (m, 8 H, 4 CH_2)	
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 167.4 (quart. C, C-14); 161.2 (quart. C, C-1 ⁵); 157.8 (quart. C, C-1 ¹); 157.4 (quart. C, C-1 ³); 137.7 (quart. C, Benzyl); 136.5 (quart. C, Benzyl); 128.7 (2 arom. CH, Benzyl); 128.5 (2 arom. CH, Benzyl); 128.2 (arom. CH, Benzyl); 127.8 (arom. CH, Benzyl); 127.5 (2 arom. CH, Benzyl); 126.9 (2 arom. CH, Benzyl); 108.0 (quart. C, C-1 ²); 92.9 (arom. CH, C-1 ⁴); 92.6 (arom. CH, C-1 ⁶); 70.5 (CH_2O , Benzyl); 70.3 (CH_2O , Benzyl); 68.7 (CH_2O , C-3); 64.4 (CH_2O , C-12); 28.4 (CH_2); 27.7 (CH_2); 26.8 (CH_2); 26.7 (CH_2); 26.1 (CH_2); 25.7 (CH_2); 25.0 (CH_2); 24.7 (CH_2)	
IR (NaCl, Film):	$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3425; 2928; 2857; 1724; 1607; 1498; 1454; 1437; 1380; 1263; 1230; 1161; 1122; 1046; 810; 737; 698	
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 488 [$\text{M}]^{+\bullet}$ (11); 397 (6); 332 (4); 241 (4); 180 (12); 91 (100)	
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 489 [$\text{M} + \text{H}]^+$ (100); 333 (18)	
HR-MS (EI):	$m/z = 488.2544$ (berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{O}_5$: 488.2563)	

3.5.18 $1^3,1^5$ -Dihydroxy-2,13-dioxa-1(1,2)benzenacyclotetradecaphan-14-on (**E6.04**)

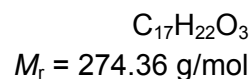
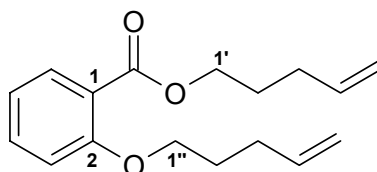
$C_{17}H_{24}O_5$
 $M_r = 308.38 \text{ g/mol}$

50 mg (0.10 mmol) **E6.03** werden in 20 ml Aceton gelöst und nach Zusatz von 15 mg Palladium auf Kohle (10%) wie in AAV 4 beschrieben hydriert.

Der Reinigung des Produktes erfolgt durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 5:1).

Ausbeute:	28 mg (90%)	weiße Kristalle
Schmelzpunkt:	123 °C	
Elementaranalyse:	ber. C 66.21%	H 7.84%
	gef. C 65.74%	H 8.32%
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 12.28 (s, 1 H, 1^3 -OH); 6.01 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1 H, 1^4 -H); 5.92 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1 H, 1^6 -H); 5.48 (s, 1 H, 1^5 -OH); 4.39 (m, 2 H, 12-H); 4.00 (m, 2 H, 3-H); 1.83 – 1.75 (m, 4 H, 2 CH_2); 1.58 – 1.51 (m, 4 H, 2 CH_2); 1.48 – 1.42 (m, 8 H, 4 CH_2)	
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 171.9 (quart. C, C-14); 165.8 (quart. C, C-1 ³); 162.5 (quart. C, C-1 ¹); 161.5 (quart. C, C-1 ⁵); 97.0 (quart. C, C-1 ²); 96.0 (arom. CH, C-1 ⁴); 91.9 (arom. CH, C-1 ⁶); 69.1 (CH_2O , C-3); 65.3 (CH_2O , C-12); 28.9 (CH_2); 28.3 (CH_2); 27.0 (CH_2); 26.2 (CH_2); 26.1 (CH_2); 25.4 (CH_2); 25.2 (CH_2); 25.1 (CH_2)	
IR (KBr):	$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3366; 2936; 2858; 1643; 1618; 1591; 1458; 1448; 1313; 1269; 1211; 1179; 1094; 830	
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 308 [$\text{M}]^{+\bullet}$ (36); 171 (36); 152 (100); 124 (18)	
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 309 [$\text{M} + \text{H}]^+$ (100)	
HR-MS (EI):	$m/z = 308.1626$ (berechnet für $C_{17}H_{24}O_5$: 308.1624)	

3.6 WEITERE OXAANALOGA

 3.6.1 (Pent-4-en-1-yl)-2-pent-4-en-1-yloxybenzoat (**34**)


2.00 g (14.5 mmol) Salicylsäure werden zusammen mit 11.8 g (45.0 mmol) Triphenylphosphin in 300 ml wasserfreiem THF unter Stickstoffatmosphäre gelöst und 4.4 ml (43 mmol) 4-Penten-1-ol durch ein Septum zur Lösung zugespritzt. Die Umsetzung erfolgt analog AAV 1 durch langsames Zutropfen von 8.7 ml (45 mmol) DIAD unter Eiskühlung. Anschließend wird bei Raumtemperatur 8 Stunden gerührt. Nach beendeter Reaktion entfernt man das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 20:1) gereinigt.

Ausbeute:	2.27 g (57%)	farbloses Öl
Elementaranalyse:	ber. C 74.42%	H 8.08%
	gef. C 73.99%	H 8.22%
¹H-NMR (CDCl₃):	δ (ppm) = 7.72 (dd, $J_1 = 7.5$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1 H, 6-H); 7.36 (ddd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 7.5$ Hz, $J_3 = 1.8$ Hz, 1 H, 4-H); 6.90 (ddd, $J_1 = J_2 = 7.5$ Hz, $J_3 = 0.9$ Hz, 1 H, 5-H); 6.88 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 0.9$ Hz, 1 H, 3-H); 5.84 -5.73 (m, 2 H, 2 CH, 4'-H und 4''-H); 5.03 – 4.91 (m, 4 H, 5'-H und 5''-H); 4.25 (t, $J = 6.7$ Hz, 2 H, 1'-H); 3.97 (t, $J = 6.3$ Hz, 1''-H); 2.24 – 2.12 (m, 4 H, 2 CH ₂ , 3'-H und 3''-H); 1.90 – 1.76 (m, 4 H, 2 CH ₂ , 2'-H und 2''-H)	
¹³C-NMR (CDCl₃):	δ (ppm) = 166.6 (quart. C, C=O); 158.4 (quart. C, C-2); 137.7 (CH, C-4' oder C-4''); 137.5 (CH, C-4' oder C-4''); 133.1 (arom. CH, C-4); 131.5 (arom. CH, C-6); 120.7 (quart. C, C-1); 120.0 (arom. CH, C-3 oder C-5); 115.2 (CH ₂ , C-5' oder C-5''); 115.1 (CH ₂ , C-5' oder C-5''); 113.0 (arom. CH, C-3 oder C-5); 67.9 (CH ₂ , C-1''); 64.1 (CH ₂ , C-1'); 30.1 (CH ₂); 30.0 (CH ₂); 28.3 (CH ₂); 27.9 (CH ₂)	
IR (NaCl, Film):	$\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3077; 2976; 2942; 1728; 1705; 1641; 1601; 1582; 1492; 1452; 1302; 1252; 1164; 1134; 1082; 995; 914; 755	
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 274 [M] ⁺ (4); 206 (39); 189 (24); 138 (77); 120 (100); 92 (18); 68 (73)	
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 275 [M + H] ⁺ (100); 207 (9); 189 (61)	

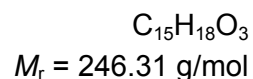
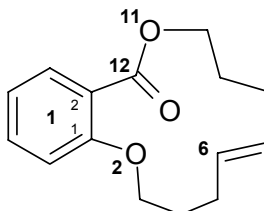
3.6.2 (*E*)-2,11-Dioxa-1(1,2)benzenacyclododecaphan-6-en-12-on (**35**) und (*Z*)-2,11-Dioxa-1(1,2)benzenacyclododecaphan-6-en-12-on (**36**)

In einem ausgeheizten Kolben werden 500 ml wasserfreies DCM unter Stickstoffatmosphäre vorgelegt. 959 mg (3.50 mmol) **34** und 0.57 g (0.69 mmol) Grubbs-Katalysator werden in jeweils 10 ml wasserfreiem DCM gelöst. Diese Lösungen werden gleichzeitig über 10 Stunden unter Rühren bei Raumtemperatur zum vorgelegten DCM getropft und der Ansatz weitere 8 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Der Rückstand wird durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 20:1) gereinigt. *E*- und *Z*-Isomer entstehen in einem Verhältnis *E* : *Z* = 1 : 4 und lassen sich durch FSC trennen, wobei das *Z*-Isomer zuerst eluiert.

Ausbeute:	<i>E</i> -Isomer 122 mg (14%)	farbloses Öl
	<i>Z</i> -Isomer 487 mg (56%)	farbloses Öl

E-Isomer:



Elementaranalyse:	ber. C 73.15%	H 7.37%
	gef. C 72.73%	H 6.85%

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.69 (dd, $J_1 = 7.8 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.8 \text{ Hz}$, 1 H, 1³-H); 7.40 (ddd, $J_1 = 8.4 \text{ Hz}$, $J_2 = 7.3 \text{ Hz}$, $J_3 = 1.8 \text{ Hz}$, 1 H, 1⁵-H); 6.96 (ddd, $J_1 = 7.8 \text{ Hz}$, $J_2 = 7.3 \text{ Hz}$, $J_3 = 0.9 \text{ Hz}$, 1⁴-H); 6.91 (dd, $J_1 = 8.4 \text{ Hz}$, $J_2 = 0.9 \text{ Hz}$, 1 H, 1⁶-H); 5.60 (pseud. dd, $J_1 = 15.3 \text{ Hz}$, $J_2 = 5.2 \text{ Hz}$, 1 H, 6-H oder 7-H); 5.56 (pseud. dd, $J_1 = 15.3 \text{ Hz}$, $J_2 = 5.2 \text{ Hz}$, 1 H, 6-H oder 7-H); 4.37 (m, 2 H, 10-H); 4.07 (m, 2 H, 3-H); 2.27 – 2.23 (m, 4 H, 5-H und 8-H); 1.97 – 1.87 (m, 4 H, 4-H und 9-H)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 168.8 (quart. C, C-12); 157.7 (quart. C, C-1¹); 133.1 (arom. CH, C-1⁵); 131.6 (arom. CH, C-1³); 130.2 (CH, C-6 oder C-7); 129.0 (CH, C-6 oder C-7); 121.9 (quart. C, C-1²); 120.2 (arom. CH, C-1⁴); 112.6 (arom. CH, C-1⁶); 70.6 (CH₂, C-3); 67.1 (CH₂, C-10); 32.4 (CH₂, C-8); 31.4 (CH₂, C-5); 27.6 (CH₂, C-4 oder C-9); 27.5 (CH₂, C-4 oder C-9)

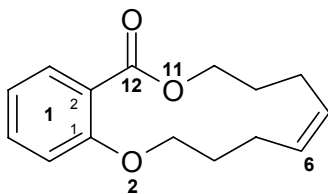
IR (NaCl, Film): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3442; 2939; 2843; 1699; 1600; 1582; 1491; 1452; 1387; 1353; 1302; 1251; 1165; 1132; 1096; 1049; 966; 945; 914; 755; 704; 663

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 246 [M]⁺ (8); 176 (9); 162 (10); 121 (100); 108 (37); 93 (96); 79 (72)

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 247 [M + H]⁺ (100)

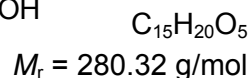
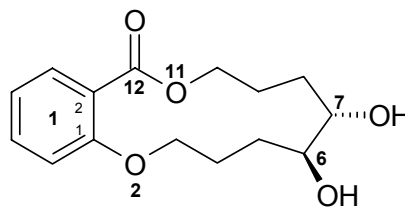
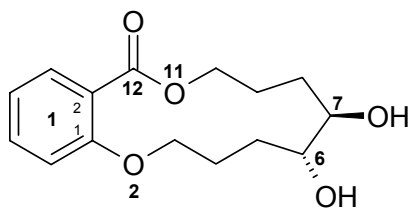
HR-MS (EI): $m/z = 245.1223$ (berechnet für C₁₅H₁₈O₃: 246.1256)

Z-Isomer:



$C_{15}H_{18}O_3$
 $M_r = 246.31 \text{ g/mol}$

Elementaranalyse:	ber. C 73.15% H 7.37%
	gef. C 72.41% H 7.19%
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 7.76 (dd, $J_1 = 7.7 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.9 \text{ Hz}$, 1 H, 1^3-H); 7.43 (ddd, $J_1 = 8.4 \text{ Hz}$, $J_2 = 7.4 \text{ Hz}$, $J_3 = 1.9 \text{ Hz}$, 1 H, 1^5-H); 7.00 (ddd, $J_1 = 7.7 \text{ Hz}$, $J_2 = 7.4 \text{ Hz}$, $J_3 = 0.9 \text{ Hz}$, 1^4-H); 6.93 (dd, $J_1 = 8.4 \text{ Hz}$, $J_2 = 0.9 \text{ Hz}$, 1 H, 1^6-H); 5.60 (pseud. ddd, $J_1 = 10.5 \text{ Hz}$, $J_2 = 7.8 \text{ Hz}$, $J_3 = 7.3 \text{ Hz}$, 1 H, 6-H oder 7-H); 5.54 (pseud. ddd, $J_1 = 10.5 \text{ Hz}$, $J_2 = 7.8 \text{ Hz}$, $J_3 = 7.3 \text{ Hz}$, 1 H, 6-H oder 7-H); 4.35 (m, 2 H, 10-H); 3.99 (m, 2 H, 3-H); 2.35 (m, 4 H, 5-H und 8-H); 1.89 – 1.79 (m, 4 H, 4-H und 9-H)
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 168.3 (quart. C, C-12); 158.3 (quart. C, C-1 ¹); 133.1 (arom. CH, C-1 ⁵); 131.6 (arom. CH, C-1 ³); 130.5 (CH, C-6 oder C-7); 129.8 (CH, C-6 oder C-7); 121.8 (quart. C, C-1 ²); 120.6 (arom. CH, C-1 ⁴); 114.1 (arom. CH, C-1 ⁶); 68.6 (CH_2 , C-3); 64.3 (CH_2 , C-10); 30.0 (CH_2 , C-8); 28.8 (CH_2 , C-5); 23.1 (CH_2 , C-4 oder C-9); 23.0 (CH_2 , C-4 oder C-9)
IR (NaCl, Film):	$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3447; 3008; 2949; 2875; 1702; 1601; 1579; 1489; 1453; 1374; 1353; 1301; 1252; 1163; 1133; 1098; 1048; 1004; 965; 948; 935; 900; 856; 755; 724; 701; 666
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 246 [$\text{M}]^+$ (11); 176 (11); 162 (13); 121 (70); 108 (49); 93 (100); 79 (73)
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 247 [$\text{M} + \text{H}]^+$ (100)
HR-MS (EI):	$m/z = 246.1259$ (berechnet für $C_{15}H_{18}O_3$: 246.1256)

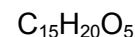
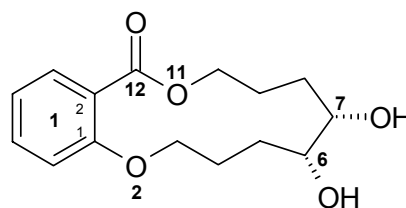
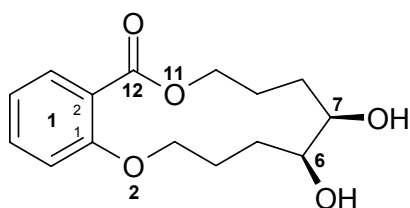
3.6.3 (*R,R*)-/(*S,S*)-6,7-Dihydroxy-2,11-dioxa-1(1,2)benzenacyclododecaphan-12-on
(44)

85 mg (0.35 mmol) **35** werden in 4.0 ml H₂O/*tert.*-Butanol (1:1) gelöst und mit 484 mg α -AD-Mix[®] (Aldrich) und 33 mg Methansulfonamid versetzt. Man rührt die Suspension 7 Stunden bei 0 °C. Durch Zugabe von 520 mg Na₂SO₃ wird die Reaktion beendet und eine weitere Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt.

Nachdem man den Ansatz in einen Scheidetrichter überführt hat, extrahiert man dreimal mit je 10 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 20 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt.

Die Reinigung des Rückstands erfolgt durch FSC (Ethylacetat).

Ausbeute:	33 mg (79%)	farblose Kristalle
Schmelzpunkt:	102 °C	
Drehwinkel:	$[\alpha]_D^{20} = \pm 0.0^\circ$	
¹H-NMR (CDCl₃):	δ (ppm) = 7.78 (dd, $J_1 = 7.8$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1 H, 1 ³ -H); 7.42 (ddd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 7.5$ Hz, $J_3 = 1.8$ Hz, 1 H, 1 ⁵ -H); 6.99 (dd, $J_1 = 7.8$ Hz, $J_2 = 7.5$ Hz, 1 H, 1 ⁴ -H); 6.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, 1 ⁶ -H); 4.55 (ddd, $J_1 = 11.2$ Hz, $J_2 = 5.0$ Hz, $J_3 = 3.5$ Hz, 1 H, 10-H _a); 4.25 (ddd, $J_1 = 11.2$ Hz, $J_2 = 10.0$ Hz, $J_3 = 2.9$ Hz, 1 H, 10-H _b); 4.08 (m, 1 H, 3-H _a); 4.01 (m, 1 H, 3-H _b); 3.94 (ddd, $J_1 = J_2 = 6.0$ Hz, $J_3 = 5.6$ Hz, 1 H, 7-H); 3.89 (ddd, $J_1 = J_2 = 6.0$ Hz, $J_3 = 4.5$ Hz, 1 H, 6-H); 2.10 (br. s, 1 H, OH); 2.08 – 1.86 (m, 7 H, OH und 4-H, 5-H _a , 8-H _a , 9-H); 1.83 – 1.76 (m, 1 H, 5-H _b); 1.71 – 1.64 (m, 1 H, 8-H _b)	
¹³C-NMR (CDCl₃):	δ (ppm) = 168.2 (quart. C, C-12); 157.7 (quart. C, C-1 ¹); 133.3 (arom. CH, C-1 ⁵); 132.2 (arom. CH, C-1 ³); 120.8 (quart. C, C-1 ²); 120.3 (arom. CH, C-1 ⁴); 112.2 (arom. CH, C-1 ⁶); 73.0 (CHOH, C-6); 71.7 (CHOH, C-7); 68.6 (CH ₂ , C-3); 65.0 (CH ₂ , C-10); 30.5 (CH ₂ , C-5); 30.1 (CH ₂ , C-8); 23.9 (CH ₂ , C-4); 23.4 (CH ₂ , C-9)	
IR (KBr):	$\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3427; 2926; 1701; 1601; 1490; 1452; 1418; 1359; 1303; 1252; 1199; 1165; 1133; 1097; 1047; 1012; 958; 754; 700	
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 244 (4; [M] ⁺ - 2 H ₂ O); 221 (5); 191 (20); 151 (7); 121 (60); 92 (17); 71 (100)	
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 281 [M + H] ⁺ (21); 263 (100); 245 (20); 143 (73); 125 (76)	
HR-MS (EI):	$m/z = 280.1263$ (berechnet für C ₁₅ H ₂₀ O ₅ : 280.1311)	

3.6.4 (R,S)-/(S,R)-6,7-Dihydroxy-2,11-dioxa-1(1,2)benzenacyclododecaphan-12-on
 (45)


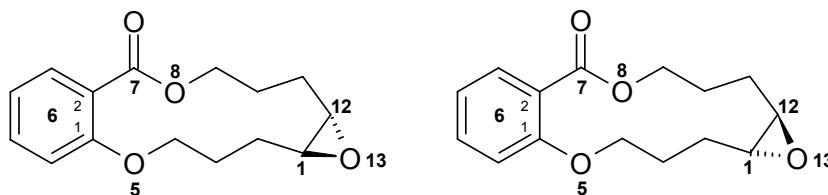
$$M_r = 280.32 \text{ g/mol}$$

38 mg (0.15 mmol) **36** werden in 2.0 ml H₂O/*tert.*-Butanol (1:1) gelöst und mit 220 mg α -AD-Mix[®] (Aldrich) und 15 mg Methansulfonamid versetzt. Man rührt die Suspension 7 Stunden bei 0 °C. Durch Zugabe von 232 mg Na₂SO₃ wird die Reaktion beendet und eine weitere Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt.

Nachdem man den Ansatz in einen Scheidetrichter überführt hat, extrahiert man dreimal mit je 10 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 20 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt.

Die Reinigung des Rückstands erfolgt durch FSC (Ethylacetat).

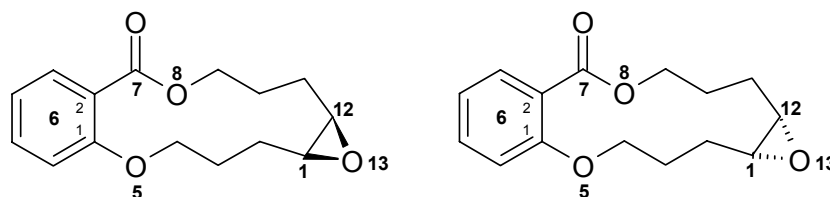
Ausbeute:	56 mg (83%)	sehr zähes, farbloses Öl
Drehwinkel:	$[\alpha]_D^{20} = \pm 0.0^\circ$	
¹H-NMR (CDCl₃):	δ (ppm) = 7.75 (dd, $J_1 = 7.7$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1 H, 1 ³ -H); 7.42 (ddd, $J_1 = 8.3$ Hz, $J_2 = 7.5$ Hz, $J_3 = 1.8$ Hz, 1 H, 1 ⁵ -H); 6.96 (dd, $J_1 = 7.7$ Hz, $J_2 = 7.5$ Hz, 1 H, 1 ⁴ -H); 6.91 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H, 1 ⁶ -H); 4.43 (ddd, $J_1 = 11.1$ Hz, $J_2 = 6.9$ Hz, $J_3 = 3.7$ Hz, 1 H, 10-H _a); 4.34 (ddd, $J_1 = 11.1$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz, $J_3 = 3.1$ Hz, 1 H, 10-H _b); 4.05 (m, 1 H, 3-H _a); 4.00 – 3.94 (m, 2 H, 3-H _b und 7-H); 3.88 (ddd, $J_1 = 7.0$ Hz, $J_2 = 5.6$ Hz, $J_3 = 4.0$ Hz, 1 H, 6-H); 2.67 (br. s, 1 H, OH); 2.55 (br. s, 1 H, OH); 2.08 – 1.96 (m, 3 H, 8-H _a und 9-H); 1.87 (m, 2 H, 5-H); 1.82 – 1.69 (m, 3 H, 4-H und 8-H _b)	
¹³C-NMR (CDCl₃):	δ (ppm) = 168.2 (quart. C, C-12); 157.6 (quart. C, C-1 ¹); 133.2 (arom. CH, C-1 ⁵); 131.8 (arom. CH, C-1 ³); 121.0 (quart. C, C-1 ²); 120.4 (arom. CH, C-1 ⁴); 112.3 (arom. CH, C-1 ⁶); 73.7 (CHOH, C-6); 71.5 (CHOH, C-7); 68.2 (CH ₂ , C-3); 64.3 (CH ₂ , C-10); 28.6 (CH ₂ , C-5); 26.8 (CH ₂ , C-8); 24.2 (CH ₂ , C-4); 23.6 (CH ₂ , C-9)	
IR (KBr):	$\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3422; 2951; 2876; 1699; 1601; 1490; 1453; 1376; 1304; 1251; 1164; 1134; 1094; 1046; 1007; 973; 943; 753; 701; 667	
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 244 (1; [M] ⁺ - 2 H ₂ O); 221 (7); 191 (17); 151 (8); 121 (46); 92 (14); 71 (100)	
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 281 [M + H] ⁺ (20); 263 (49); 245 (30); 143 (100); 125 (68)	
HR-MS (EI):	$m/z = 280.1319$ (berechnet für C ₁₅ H ₂₀ O ₅ : 280.1311)	

3.6.5 (*R,R*)-/(*S,S*)-5,8,13-Trioxa-6(1,2)benzenabicyclo[10.1.0]tridecaphan-7-on (**40**)

$C_{15}H_{18}O_4$
 $M_r = 262.31 \text{ g/mol}$

200 mg (0.813 mmol) des *E*-Isomers **35** werden in 5 ml wasserfreiem DCM gelöst und unter Stickstoffatmosphäre auf $-18 \text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. In weiteren 5 ml wasserfreiem DCM löst man 400 mg (max. 1.78 mmol) *m*-CPBA und tropft diese Lösung sehr langsam unter Rühren zum Ansatz. Nach 3 Stunden Rühren lässt man den Ansatz auf Raumtemperatur erwärmen. Die Reaktion wird durch Zugabe von 20 ml $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (10 %) beendet. Nach fünf Minuten überführt man den Ansatz in einen Scheidetrichter und extrahiert dreimal mit je 20 ml Diethylether. Die vereinigten Etherphasen werden mit je 15 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung, H_2O und gesättigter NaCl -Lösung gewaschen. Anschließend wird über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 5:1) gereinigt.

Ausbeute:	86 mg (81%)	zähes, farbloses Öl
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 7.95 (dd, $J_1 = 7.9 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.9 \text{ Hz}$, 1 H, 6^3-H); 7.47 (ddd, $J_1 = 8.4 \text{ Hz}$, $J_2 = 7.3 \text{ Hz}$, $J_3 = 1.9 \text{ Hz}$, 1 H, 6^5-H); 7.01 (ddd, $J_1 = 7.9 \text{ Hz}$, $J_2 = 7.3 \text{ Hz}$, $J_3 = 0.8 \text{ Hz}$, 1 H, 6^4-H); 6.93 (dd, $J_1 = 8.4 \text{ Hz}$, $J_2 = 0.8 \text{ Hz}$, 1 H, 6^6-H); 4.38 (ddd, $J_1 = 7.5 \text{ Hz}$, $J_2 = 6.8 \text{ Hz}$, $J_3 = 3.2 \text{ Hz}$, 2 H, 9-H); 4.10 (ddd, $J_1 = 8.8 \text{ Hz}$, $J_2 = 5.6 \text{ Hz}$, $J_3 = 3.2 \text{ Hz}$, 1 H, 4- H_a); 4.03 (dt, $J_1 = 8.8 \text{ Hz}$, $J_2 = 2.8 \text{ Hz}$, 1 H, 4- H_b); 3.08 – 3.02 (m, 2 H, 1-H und 12-H); 2.28 – 2.16 (m, 2 H, 2- H_a und 11- H_a); 2.01 – 1.84 (m, 4 H, 3-H und 10-H); 1.50 (dddd, $J_1 = 14.2 \text{ Hz}$, $J_2 = 7.8 \text{ Hz}$, $J_3 = 6.9 \text{ Hz}$, $J_4 = 2.7 \text{ Hz}$, 1 H, 2- H_b); 1.41 (dddd, $J_1 = 14.2 \text{ Hz}$, $J_2 = 8.7 \text{ Hz}$, $J_3 = 5.6 \text{ Hz}$, $J_4 = 3.8 \text{ Hz}$, 1 H, 11- H_b)	
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 168.1 (quart. C, C-7); 158.2 (quart. C, C-6 ¹); 133.9 (arom. CH, C-6 ⁵); 132.2 (arom. CH, C-6 ³); 120.4 (arom. CH, C-6 ⁴); 119.6 (quart. C, C-6 ²); 112.4 (arom. CH, C-6 ⁶); 69.8 (CH_2 , C-4); 66.9 (CH_2 , C-9); 58.4 (CH, C-1); 57.9 (CH, C-12); 31.0 (CH_2 , C-11); 30.5 (CH_2 , C-2); 23.8 (CH_2 , C-10); 23.7 (CH_2 , C-3)	
IR (KBr):	$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3421; 2931; 2860; 1699; 1600; 1580; 1490; 1467; 1452; 1303; 1252; 1165; 1132; 1097; 1049; 977; 943; 925; 756; 702; 663	
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 262 [$\text{M}]^{+\bullet}$ (3); 191 (11); 147 (11); 121 (100); 92 (26); 71 (97)	
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 263 [$\text{M} + \text{H}]^+$ (28); 245 (17); 125 (100)	
HR-MS (EI):	$m/z = 262.1220$ (berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4$: 262.1205)	

3.6.6 (R,S)-/(S,R)-5,8,13-Trioxa-6(1,2)benzenabicyclo[10.1.0]tridecaphan-7-on (**41**)

$C_{15}H_{18}O_4$
 $M_r = 262.31 \text{ g/mol}$

100 mg (0.407 mmol) des Z-Isomers **36** werden in 3 ml wasserfreiem DCM gelöst und unter Stickstoffatmosphäre auf $-18 \text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. In weiteren 3 ml wasserfreiem DCM löst man 200 mg (max. 0.892 mmol) *m*-CPBA und tropft dies Lösung sehr langsam unter Rühren zum Ansatz. Nach 3 Stunden Rühren lässt man den Ansatz auf Raumtemperatur erwärmen. Die Reaktion wird durch Zugabe von 12 ml $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (10 %) beendet. Nach fünf Minuten überführt man den Ansatz in einen Scheidetrichter und extrahiert dreimal mit je 15 ml Diethylether. Die vereinigten Etherphasen werden mit je 10 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung, H_2O und gesättigter NaCl -Lösung gewaschen. Anschließend wird über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 5:1) gereinigt.

Ausbeute: 185 mg (87%) farblose Kristalle

Schmelzbereich: 89 - 94 $^\circ\text{C}$

Elementaranalyse: ber. C 68.69% H 6.92%
 gef. C 68.03% H 6.91%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.86 (dd, $J_1 = 7.8 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.8 \text{ Hz}$, 1 H, 6^3-H); 7.44 (ddd, $J_1 = 8.3 \text{ Hz}$, $J_2 = 7.4 \text{ Hz}$, $J_3 = 1.8 \text{ Hz}$, 1 H, 6^5-H); 6.98 (ddd, $J_1 = 7.8 \text{ Hz}$, $J_2 = 7.4 \text{ Hz}$, $J_3 = 1.0 \text{ Hz}$, 1 H, 6^4-H); 6.87 (dd, $J_1 = 8.3 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.0 \text{ Hz}$, 1 H, 6^6-H); 4.44 (ddd, $J_1 = 11.0 \text{ Hz}$, $J_2 = 3.8 \text{ Hz}$, $J_3 = 3.0 \text{ Hz}$, 1 H, 9- H_a); 4.30 (dt, $J_1 = 11.0 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.5 \text{ Hz}$, 1 H, 9- H_b); 4.07 (ddd, $J_1 = 8.6 \text{ Hz}$, $J_2 = 3.5 \text{ Hz}$, $J_3 = 3.1 \text{ Hz}$, 1 H, 4- H_a); 3.95 (ddd, $J_1 = 10.6 \text{ Hz}$, $J_2 = 8.6 \text{ Hz}$, $J_3 = 1.3 \text{ Hz}$, 1 H, 4- H_b); 3.06 – 3.00 (m, 2 H, 1-H und 12-H); 2.06 – 1.91 (m, 4 H, 2-H und 11-H); 1.84 – 1.68 (m, 4 H, 3-H und 10-H)

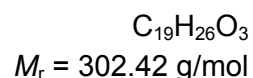
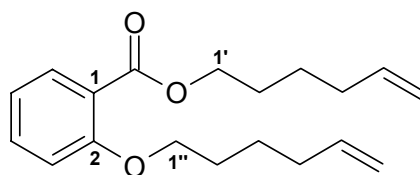
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 167.9 (quart. C, C-7); 158.5 (quart. C, C-6¹); 133.6 (arom. CH, C-6⁵); 132.4 (arom. CH, C-6³); 120.3 (arom. CH, C-6⁴); 120.0 (quart. C, C-6²); 112.3 (arom. CH, C-6⁶); 67.4 (CH_2 , C-4); 64.3 (CH_2 , C-9); 56.0 (2 CH, C-1 und C-12); 25.9 (CH_2); 25.6 (CH_2); 23.7 (CH_2); 23.6 (CH_2)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3477; 2969; 2939; 2925; 2989; 2862; 1692; 1602; 1490; 1454; 1373; 1309; 1251; 1200; 1170; 1141; 1102; 1053; 1017; 995; 947; 917; 859; 832; 794; 759; 733; 702; 666

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 262 [$\text{M}]^{+\bullet}$ (3); 191 (8); 147 (8); 121 (82); 92 (20); 71 (100)

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 263 [$\text{M} + \text{H}]^+$ (43); 245 (19); 125 (100)

HR-MS (EI): m/z = 262.1191 (berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4$: 262.1205)

3.6.7 (Hex-5-en-1-yl)-2-(hex-5-en-1-yloxy)benzoat (**37**)

2.00 g (14.5 mmol) Salicylsäure werden zusammen mit 11.8 g (45.0 mmol) Triphenylphosphin in 300 ml wasserfreiem THF unter Stickstoffatmosphäre gelöst und 5.2 ml (43 mmol) 5-Hexen-1-ol durch ein Septum zur Lösung zugespritzt. Die Umsetzung erfolgt durch langsames Zutropfen von 8.7 ml (45 mmol) DIAD unter Eiskühlung. Anschließend wird bei Raumtemperatur 8 Stunden gerührt. Nach beendeter Reaktion entfernt man das Lösungsmittel im Vakuum.

Der Rückstand wird durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 10:1) gereinigt.

Ausbeute: 2.32 g (53%) farbloses Öl

Elementaranalyse: ber. C 75.46% H 8.67%
gef. C 75.28% H 8.59%

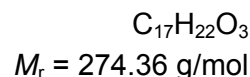
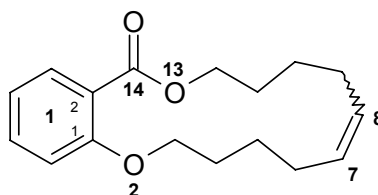
¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.76 (dd, $J_1 = 7.7$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1 H, 6-H); 7.41 (ddd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 7.3$ Hz, $J_3 = 1.8$ Hz, 1 H, 4-H); 6.97 – 6.92 (m, 2 H, 3-H und 5-H); 5.87 – 5.76 (m, 2 H, 2 CH, 5'-H und 5''-H); 5.05 – 4.94 (m, 4 H, 2 CH₂, 6'-H und 6''-H); 4.29 (t, $J = 6.7$ Hz, 2 H, 1'-H); 4.02 (t, $J = 6.5$ Hz, 1''-H); 2.16 – 2.08 (m, 4 H, 2 CH₂, 4'-H und 4''-H); 1.87 – 1.72 (m, 4 H, 2 CH₂, 2'-H und 2''-H); 1.64 – 1.50 (m, 4 H, 2 CH₂, 3'-H und 3''-H)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 166.8 (quart. C, C=O); 158.4 (quart. C, C-2); 138.5 (CH, C-5' oder C-5''); 138.4 (CH, C-5' oder C-5''); 133.2 (arom. CH, C-4); 131.5 (arom. CH, C-6); 120.5 (quart. C, C-1); 120.0 (arom. CH, C-5); 114.8 (CH₂, C-6' oder C-6''); 114.7 (CH₂, C-6' oder C-6''); 113.0 (arom. CH, C-3); 68.6 (CH₂, C-1''); 64.5 (CH₂, C-1'); 33.4 (CH₂, C-4' oder C-4''); 33.3 (CH₂, C-4' oder C-4''); 28.7 (CH₂, C-2' oder C-2''); 28.2 (CH₂, C-2' oder C-2''); 25.3 (CH₂, C-3' oder C-3''); 25.2 (CH₂, C-3' oder C-3'')

IR (NaCl, Film): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3076; 2938; 2861; 1728; 1702; 1640; 1601; 1582; 1491; 1453; 1387; 1302; 1251; 1164; 1132; 1079; 1049; 995; 911; 755

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 302 [M]⁺ (1); 220 (11); 203 (11); 138 (52); 120 (100); 92 (12); 82 (78)

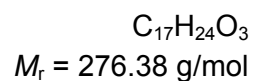
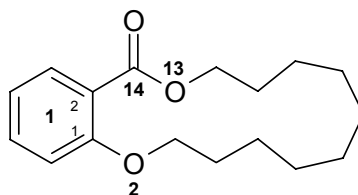
MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 303 [M + H]⁺ (100); 221 (16); 203 (71); 139 (20)

3.6.8 2,13-Dioxa-1(1,2)benzenacyclotetradecaphan-7-en-14-on (**38**) [*E/Z*-Gemisch]

In einem ausgeheizten Kolben werden 700 ml wasserfreies DCM unter Stickstoffatmosphäre vorgelegt. 0.9 g (3.0 mmol) **37** und 0.49 g (0.60 mmol) Grubbs-Katalysator werden in jeweils 10 ml wasserfreiem DCM gelöst. Diese Lösungen werden gleichzeitig mit Spritzpumpen über 10 Stunden unter Rühren bei Raumtemperatur zum vorgelegten DCM getropft und der Ansatz weitere 8 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Der Rückstand wird durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 20:1) gereinigt. Aus dem doppelten Signalsatz und der Integration der Signale im $^1\text{H-NMR}$ geht hervor, dass *E*- und *Z*-Isomer in einem Verhältnis von 5 : 4 entstehen. Diese lassen sich hier aber nicht trennen und wurden daher zusammen ausgewertet.

Ausbeute:	560 mg (68%)	farbloses Öl
Elementaranalyse:	ber. C 74.42%	H 8.08%
	gef. C 74.16%	H 8.37%
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 7.70 (dd, $J_1 = 7.5 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.5 \text{ Hz}$, 0.55 H, 1^3-H); 7.68 (dd, $J_1 = 7.5 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.5 \text{ Hz}$, 0.45 H, 1^3-H); 7.42 – 7.36 (m, 1 H, 1^5-H); 6.96 (ddd, $J_1 = 7.5 \text{ Hz}$, $J_2 = 7.3 \text{ Hz}$, $J_3 = 1.0 \text{ Hz}$, 0.5 H, 1^4-H); 6.95 (ddd, $J_1 = 7.5 \text{ Hz}$, $J_2 = 7.3 \text{ Hz}$, $J_3 = 1.0 \text{ Hz}$, 0.5 H, 1^4-H); 6.92 (dd, $J_1 = 8.5 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.0 \text{ Hz}$, 0.55 H, 1^6-H); 6.90 (dd, $J_1 = 8.5 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.0 \text{ Hz}$, 0.45 H, 1^6-H); 5.59 – 5.53 (m, 2 H, 7-H und 8-H); 4.40 (dd, $J_1 = 6.4 \text{ Hz}$, $J_2 = 5.9 \text{ Hz}$, 1.1 H, 12-H); 4.28 (dd, $J_1 = 7.0 \text{ Hz}$, $J_2 = 6.4 \text{ Hz}$, 0.9 H, 12-H); 4.04 (dd, $J_1 = 5.7 \text{ Hz}$, $J_2 = 5.2 \text{ Hz}$, 1.1 H, 3-H); 3.28 (dd, $J_1 = 5.7 \text{ Hz}$, $J_2 = 5.7 \text{ Hz}$, 0.9 H, 3-H); 2.14 – 2.02 (m, 4 H, 2 CH_2); 1.88 – 1.76 (m, 4 H, 2 CH_2); 1.66 – 1.47 (m, 4 H, 2 CH_2)	
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 168.3 (quart. C, C-14); 157.9 (0.5 quart. C, C-1 ¹); 157.6 (0.5 quart. C, C-1 ¹); 132.8 (0.5 arom. CH, C-1 ⁵); 132.4 (0.5 arom. CH, C-1 ⁵); 131.8 (0.5 arom. CH, C-1 ³); 131.3 (0.5 arom. CH, C-1 ³); 130.6 (0.5 CH, C-7 oder C-8); 130.4 (CH, C-7 und/oder C-8); 129.8 (0.5 CH, C-7 oder C-8); 122.6 (0.5 quart. C, C-1 ²); 121.5 (0.5 quart. C, C-1 ²); 120.3 (0.5 arom. CH, C-1 ⁴); 120.0 (0.5 arom. CH, C-1 ⁴); 113.6 (0.5 arom. CH, C-1 ⁶); 112.4 (0.5 arom. CH, C-1 ⁶); 69.0 (0.5 CH_2 , C-3); 68.3 (0.5 CH_2 , C-3); 64.7 (0.5 CH_2 , C-12); 64.5 (0.5 CH_2 , C-12); 31.0 (0.5 CH_2); 30.9 (0.5 CH_2); 28.7 (0.5 CH_2); 27.9 (0.5 CH_2); 27.5 (0.5 CH_2); 27.1 (0.5 CH_2); 26.9 (0.5 CH_2); 26.5 (0.5 CH_2); 26.4 (0.5 CH_2); 26.3 (0.5 CH_2); 26.0 (0.5 CH_2); 24.5 (0.5 CH_2)	
IR (NaCl, Film):	$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3435; 2937; 1701; 1601; 1581; 1490; 1452; 1384; 1301; 1249; 1164; 1132; 1096; 1048; 972; 755; 719; 665	
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 274 [$\text{M}]^+$ (8); 256 (6); 169 (8); 136 (27); 121 (95); 107 (36); 93 (99); 79 (100)	
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 275 [$\text{M} + \text{H}]^+$ (100)	
HR-MS (EI):	m/z = 274.1562 (berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_3$: 274.1569)	

3.6.9 2,13-Dioxa-1(1,2)benzenacyclotetradecaphan-14-on (**11**)

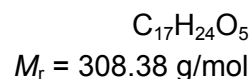
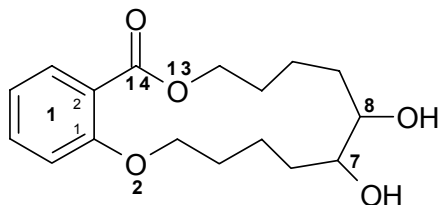
100 mg (0.36 mmol) **38** (Diastereomergemisch) werden in 20 ml Methanol gelöst und nach Zusatz von 15 mg Palladium auf Kohle (10%) wie in AAV 4 beschrieben hydriert.

Der Reinigung des Produktes erfolgt durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 5:1).

Ausbeute:	97 mg (97%)	farbloses Öl
¹H-NMR (CDCl₃):	δ (ppm) = 7.76 (dd, $J_1 = 7.6 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.7 \text{ Hz}$, 1 H, 1 ⁵ -H); 7.41 (ddd, $J_1 = 8.3 \text{ Hz}$, $J_2 = 7.3 \text{ Hz}$, $J_3 = 1.7 \text{ Hz}$, 1 H, 1 ³ -H); 6.97 – 6.92 (m, 2 H, 1 ⁴ -H und 1 ⁶ -H); 4.40 (m, 2 H, 12-H); 4.08 (m, 2 H, 3-H); 1.85 – 1.74 (m, 4 H, 2 CH ₂); 1.62 – 1.41 (m, 12 H, 6 CH ₂)	
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 276 [M] ⁺ (17), 151 (17), 138 (54), 120 (100)	
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 277 [M + H] ⁺ (72); 259 (36); 139 (100)	

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur¹³ angegebenen Daten im Rahmen des experimentellen Fehlers überein.

3.6.10 7,8-Dihydroxy-2,13-dioxa-1(1,2)benzenacyclotetradecaphan-14-on (**46**)
[Diastereomerengemisch]



100 mg (0.37 mmol) **38** werden in 3.6 ml $H_2O/tert.$ -Butanol (1:1) gelöst und mit 511 mg α -AD-Mix[®] (Aldrich) versetzt. Man lässt die Suspension 24 Stunden bei 0 °C rühren. Durch Zugabe von 547 mg (4.3 mmol) Na_2SO_3 wird die Reaktion beendet und eine weitere Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt.

Nachdem man den Ansatz mit 10 ml H_2O in einen Scheidetrichter überführt hat, extrahiert man dreimal mit je 10 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel anschließend im Vakuum entfernt.

Die Reinigung des Rückstands erfolgt durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 5:1; Ethylacetat). Das entstandene Diastereomerengemisch lässt sich hier nicht auftrennen.

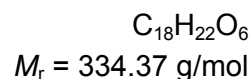
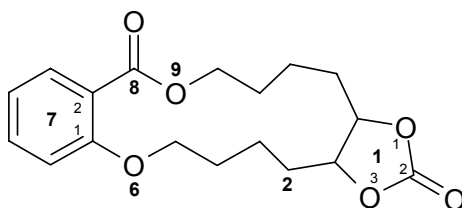
Ausbeute:	112 mg (98 %)	weiße Kristalle
Schmelzpunkt:	89 - 94 °C	
Drehwinkel:	$[\alpha]_D^{20} = \pm 2.2^\circ$	
Elementaranalyse:	ber. C 66.21%	H 7.84%
	gef. C 65.89%	H 8.04%

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.67 (dd, $J_1 = 7.6 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.8 \text{ Hz}$, 0.43 H, 1³-H); 7.66 (dd, $J_1 = 7.6 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.8 \text{ Hz}$, 0.57 H, 1³-H); 7.42 (ddd, $J_1 = 8.5 \text{ Hz}$, $J_2 = 7.4 \text{ Hz}$, $J_3 = 1.8 \text{ Hz}$, 0.47 H, 1⁵-H); 7.41 (ddd, $J_1 = 8.5 \text{ Hz}$, $J_2 = 7.4 \text{ Hz}$, $J_3 = 1.8 \text{ Hz}$, 0.53 H, 1⁵-H); 6.96 (ddd, $J_1 = 7.6 \text{ Hz}$, $J_2 = 7.4 \text{ Hz}$, $J_3 = 1.0 \text{ Hz}$, 1 H, 1⁴-H); 6.92 (dd, $J_1 = 8.5 \text{ Hz}$; $J_2 = 1.0 \text{ Hz}$, 0.43 H, 1⁶-H); 6.91 (dd, $J_1 = 8.5 \text{ Hz}$; $J_2 = 1.0 \text{ Hz}$, 0.57 H, 1⁶-H); 4.60 (ddd, $J_1 = 11.2 \text{ Hz}$, $J_2 = 7.9 \text{ Hz}$, $J_3 = 3.3 \text{ Hz}$, 0.43 H, 12-H_a); 4.45 – 4.40 (m, 1.14 H, 12-H); 4.24 (ddd, $J_1 = 11.2 \text{ Hz}$, $J_2 = 7.5 \text{ Hz}$, $J_3 = 3.3 \text{ Hz}$, 0.43 H, 12-H_b); 4.11 – 4.02 (m, 2 H, 3-H); 3.77 – 3.73 (m, 1.14 H, 7-H und 8-H); 3.55 – 3.53 (m, 0.86 H, 7-H und 8-H); 2.66 – 2.17 (br. s, 2 H, 2 OH); 2.02 – 1.45 (m, 12 H, 6 CH₂)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 167.8 (0.5 quart. C, C-14); 167.7 (0.5 quart. C, C-14); 157.6 (0.5 quart. C, C-1¹); 157.5 (0.5 quart. C, C-1¹); 132.9 (arom. CH, C-1⁵); 131.1 (arom. CH, C-1³); 121.3 (quart. C, C-1²); 120.2 (0.5 arom. CH, C-1⁴); 120.0 (0.5 arom. CH, C-1⁴); 112.2 (arom. CH, C-1⁶); 74.6 (0.5 CH, C-7 oder C-8); 73.7 (0.5 CH, C-7 oder C-8); 73.6 (0.5 CH, C-7 oder C-8); 73.1 (0.5 CH, C-7 oder C-8); 68.6 (0.5 CH₂, C-3); 68.4 (0.5 CH₂, C-3); 63.8 (CH₂, C-12); 32.7 (0.5 CH₂); 31.6 (0.5 CH₂); 31.0 (0.5 CH₂); 30.1 (0.5 CH₂); 28.5 (0.5 CH₂); 28.4 (0.5 CH₂); 28.3 (0.5 CH₂); 28.2 (0.5 CH₂); 23.0 (0.5 CH₂); 22.0 (0.5 CH₂); 21.7 (0.5 CH₂); 20.1 (0.5 CH₂)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3399; 2939; 2868; 1718; 1692; 1601; 1582; 1493; 1455; 1385; 1308; 1253; 1170; 1133; 1074; 1049; 1007; 945; 827; 757

MS (EI):	<i>m/z</i> (rel. Int. in %) = 308 [M] ⁺ (1); 223 (12); 205 (30); 121 (56); 85 (100)
MS (CI):	<i>m/z</i> (rel. Int. in %) = 309 [M + H] ⁺ (77); 291 (100); 273 (56)
HR-MS (EI):	<i>m/z</i> = 308.1626 (berechnet für C ₁₇ H ₂₄ O ₅ : 308.1624)

3.6.11 $1^1,1^3,6,9$ -Tetraoxa-1(4,5)cyclopentana-7(1,2)benzenacyclotridecaphan-1²,8-dion
(47) [Diastereomerengemisch]


In 20 ml frisch destilliertem Triethylamin und 5 ml wasserfreiem DCM werden 70 mg (0.23 mmol) **46** (Diastereomerengemisch) unter Stickstoffatmosphäre gelöst und auf 0 °C gekühlt. Man löst in weiteren 5 ml wasserfreiem DCM 25 mg (0.084 mmol) Triphosgen und spritzt diese Lösung langsam zum Ansatz. Unter Eiskühlung rührt man 2 Stunden. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wird der Ansatz weitere 4 Stunden nachgerührt. Anschließend versetzt man mit 20 ml Wasser und überführt das Gemisch in einen Scheidetrichter. Nach Phasentrennung wird die organische Phase mit je 20 ml gesättigter NH_4Cl -Lösung und gesättigter $NaCl$ -Lösung gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt.

Den Rückstand reinigt man durch FSC (Ethylacetat).

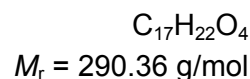
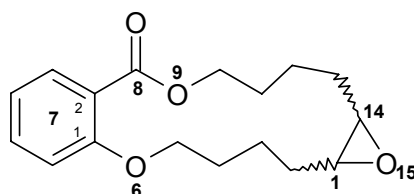
Ausbeute:	62 mg (82%)	weiße Kristalle
Schmelzpunkt:	128 °C	
Elementaranalyse:	ber. C 64.66%	H 6.63%
	gef. C 64.08%	H 6.42%

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.77 (dd, $J_1 = 7.6$ Hz, $J_2 = 1.9$ Hz, 0.45 H, 7³-H); 7.70 (dd, $J_1 = 7.7$ Hz, $J_2 = 1.7$ Hz, 0.55 H, 7³-H); 7.46 (ddd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 7.4$ Hz, $J_3 = 1.9$ Hz, 0.45 H, 7⁵-H); 7.44 (ddd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 7.3$ Hz, $J_3 = 1.7$ Hz, 0.55 H, 7⁵-H); 6.99 (ddd, $J_1 = 7.6$ Hz, $J_2 = 7.4$ Hz, $J_3 = 0.8$ Hz, 0.45 H, 7⁴-H); 6.98 (ddd, $J_1 = 7.6$ Hz, $J_2 = 7.3$ Hz, $J_3 = 1.0$ Hz, 0.55 H, 7⁴-H); 6.95 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 0.8$ Hz, 0.45 H, 7⁶-H); 6.93 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 1.0$ Hz, 0.55 H, 7⁶-H); 4.68 (ddd, $J_1 = 9.1$ Hz, $J_2 = 6.8$ Hz, $J_3 = 4.1$ Hz, 0.45 H, 1⁴-H oder 1⁵-H); 4.62 (ddd, $J_1 = 7.5$ Hz, $J_2 = 7.1$ Hz, $J_3 = 6.1$ Hz, 0.55 H, 1⁴-H oder 1⁵-H); 4.53 – 4.47 (m, 1 H, 10-H_a); 4.45 – 4.37 (m, 1 H, 10-H_b und 1⁴-H oder 1⁵-H); 4.36 – 4.30 (m, 1 H, 10-H_b und 1⁴-H oder 1⁵-H); 4.16 – 4.05 (m, 2 H, 5-H); 2.10 – 1.47 (m, 12 H, 6 CH₂)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 167.6 (0.5 quart. C, C-8); 167.2 (0.5 quart. C, C-8); 157.7 (0.5 quart. C, C-7¹); 157.4 (0.5 quart. C, C-7¹); 154.6 (0.5 quart. C, C-1²); 154.4 (0.5 quart. C, C-1²); 133.4 (0.5 arom. CH, C-7⁵); 133.2 (0.5 arom. CH, C-7⁵); 131.9 (0.5 arom. C, C-7³); 131.3 (0.5 arom. C, C-7³); 120.8 (0.5 quart. C, C-1²); 120.5 (0.5 quart. C, C-1²); 120.3 (0.5 arom. CH, C-7⁴); 120.2 (0.5 arom. CH, C-7⁴); 112.4 (0.5 arom. CH, C-7⁶); 112.0 (0.5 arom. CH, C-7⁶); 81.6 (0.5 CH, C-1⁴ und/oder C-1⁵); 81.4 (0.5 CH, C-1⁴ und/oder C-1⁵); 80.0 (0.5 CH, C-1⁴ und/oder C-1⁵); 79.7 (0.5 CH, C-1⁴ und/oder C-1⁵); 69.0 (0.5 CH₂, C-5); 68.8 (0.5 CH₂, C-5); 64.6 (0.5 CH₂, C-10); 63.1 (0.5 CH₂, C-10); 33.3 (0.5 CH₂); 32.8 (0.5 CH₂); 28.8 (0.5 CH₂); 28.4 (0.5 CH₂); 28.1 (1 CH₂); 27.9 (0.5 CH₂); 27.4 (0.5 CH₂); 23.9 (0.5 CH₂); 21.9 (0.5 CH₂); 21.0 (0.5 CH₂); 20.8 (0.5 CH₂)

IR (KBr):	$\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3432; 2950; 2925; 2873; 1789; 1693; 1597; 1491; 1451; 1393; 1381; 1360; 1352; 1302; 1246; 1185; 1130; 1041; 774
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 334 [M] ⁺ (15); 169 (9); 153 (17); 138 (17); 120 (100)
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 335 [M + H] ⁺ (100)
HR-MS (EI):	m/z = 334.1409 (berechnet für C ₁₈ H ₂₂ O ₆ : 334.1416)

3.6.12 6,9,15-Trioxa-7(1,2)benzenabicyclo[12.1.0]pentadecaphan-8-on (**42**)
[Diastereomerengemisch]



100 mg (0.364 mmol) **38** (Diastereomerengemisch) werden in 5 ml wasserfreiem DCM gelöst und unter Stickstoffatmosphäre auf $-18 \text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. In weiteren 5 ml wasserfreiem DCM löst man 185 mg (max. 0.825 mmol) *m*-CPBA und tropft diese Lösung sehr langsam unter Rühren zum Ansatz. Nach 3 Stunden Rühren lässt man den Ansatz auf Raumtemperatur erwärmen. Die Reaktion wird durch Zugabe von 20 ml $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung 10 % beendet. Nach fünf Minuten überführt man den Ansatz in einen Scheidetrichter und extrahiert die wässrige Phase dreimal mit je 20 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden mit je 15 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung, H_2O und gesättigter NaCl -Lösung gewaschen. Anschließend wird über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

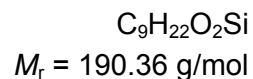
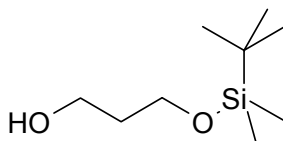
Der Rückstand wird durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 5:1) gereinigt. Das Verhältnis der Isomere zueinander beträgt wie im Edukt 5:4.

Ausbeute:	70 mg (66%)	wachsartige, weiße Substanz
Schmelzpunkt:	62 – 80 $^\circ\text{C}$	
Elementaranalyse:	ber. C 70.32%	H 7.64%
	gef. C 70.23%	H 7.76%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 7.78 (dd, $J_1 = 7.6 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.7 \text{ Hz}$, 0.55 H, 7^3-H); 7.72 (dd, $J_1 = 7.6 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.7 \text{ Hz}$, 0.45 H, 7^3-H); 7.44 – 7.40 (m, 1 H, 7^5-H); 6.98 (ddd, $J_1 = 7.6 \text{ Hz}$, $J_2 = 7.4 \text{ Hz}$, $J_3 = 1.0 \text{ Hz}$, 0.45 H, 7^4-H); 6.97 (ddd, $J_1 = 7.6 \text{ Hz}$, $J_2 = 7.4 \text{ Hz}$, $J_3 = 1.0 \text{ Hz}$, 0.55 H, 7^4-H); 6.92 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 0.55 H, 7^6-H); 6.91 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 0.45 H, 7^6-H); 4.49 (ddd, $J_1 = 11.1 \text{ Hz}$, $J_2 = 7.3 \text{ Hz}$, $J_3 = 3.6 \text{ Hz}$, 0.45 H, 10- H_a); 4.45 (ddd, $J_1 = 11.1 \text{ Hz}$, $J_2 = 6.0 \text{ Hz}$, $J_3 = 5.0 \text{ Hz}$, 0.55 H, 10- H_a); 4.32 – 4.25 (m, 1 H, 10- H_b); 4.13 – 4.05 (m, 1 H, 5- H_a); 4.01 (dt, $J_1 = 8.8 \text{ Hz}$, $J_2 = 2.6 \text{ Hz}$, 1 H, 5- H_b); 2.98 (ddd, $J_1 = 8.5 \text{ Hz}$, $J_2 = J_3 = 4.0 \text{ Hz}$, 0.55 H, 1-H oder 14-H); 2.95 (ddd, $J_1 = 7.4 \text{ Hz}$, $J_2 = J_3 = 4.0 \text{ Hz}$, 0.55 H, 1-H oder 14-H); 2.76 (ddd, $J_1 = 10.1 \text{ Hz}$, $J_2 = J_3 = 2.7 \text{ Hz}$, 0.45 H, 1-H oder 14-H); 2.72 (ddd, $J_1 = 10.1 \text{ Hz}$, $J_2 = J_3 = 2.7 \text{ Hz}$, 0.45 H, 1-H oder 14-H); 2.20 – 2.10 (m, 1 H, CH_2); 2.10 – 1.54 (m, 9 H, 9 CH_2); 1.39 – 1.31 (m, 1 H, CH_2); 1.17 – 1.08 (m, 1 H, CH_2)
--	---

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 168.1 (0.5 quart. C, C-8); 168.0 (0.5 quart. C, C-8); 157.8 (0.5 quart. C, C-7 ¹); 157.7 (0.5 quart. C, C-7 ¹); 133.1 (0.5 arom. CH, C-7 ⁵); 133.0 (0.5 arom. CH, C-7 ⁵); 133.1 (0.5 arom. CH, C-7 ³); 133.0 (0.5 arom. CH, C-7 ³); 121.3 (0.5 quart. C, C-7 ²); 120.8 (0.5 quart. C, C-7 ²); 120.2 (0.5 arom. CH, C-7 ⁴); 120.1 (0.5 arom. CH, C-7 ⁴); 112.6 (0.5 arom. CH, C-7 ⁶); 112.1 (0.5 arom. CH, C-7 ⁶); 68.8 (0.5 CH ₂ , C-5); 68.0 (0.5 CH ₂ , C-5); 65.2 (0.5 CH ₂ , C-10); 64.4 (0.5 CH ₂ , C-10); 59.0 (1 CH, C-1 und C-14 (<i>E</i>)); 58.9 (1 CH, C-1 und C-14 (<i>E</i>)); 56.5 (1 CH, C-1 und C-14 (<i>Z</i>)); 56.4 (1 CH, C-1 und C-14 (<i>Z</i>)); 31.3 (0.5 CH ₂); 31.2 (0.5 CH ₂); 29.3 (0.5 CH ₂); 29.1 (0.5 CH ₂); 28.8 (0.5 CH ₂); 28.5 (0.5 CH ₂); 27.8 (0.5 CH ₂); 27.0 (0.5 CH ₂); 23.5 (0.5 CH ₂); 23.1 (0.5 CH ₂); 23.0 (0.5 CH ₂); 22.5 (0.5 CH ₂)
IR (KBr):	$\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3424; 2955; 2863; 1680; 1599; 1492; 1452; 1371; 1306; 1245; 1175; 1137; 1098; 1052; 1027; 1012; 956; 853; 755; 704
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 290 [M] ⁺ (2); 153 (14); 138 (14); 121 (100); 85 (82)
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 291 [$\text{M} + \text{H}$] ⁺ (89); 273 (65); 153 (81); 135 (100)
HR-MS (EI):	m/z = 290.1517 (berechnet für C ₁₇ H ₂₂ O ₄ : 290.1518)

3.7 OXAANALOGA VOM „SALICYLIHALAMIDTYP“

 3.7.1 3-(*tert.*-Butyldimethylsilyloxy)propan-1-ol (**50**)


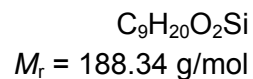
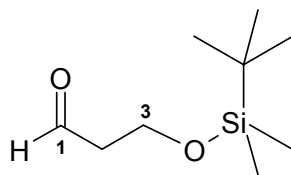
In einem ausgeheizten Dreihalskolben werden unter Stickstoffbegasung 6.9 g (0.17 mol) Natriumhydrid (60%ige Suspension in Paraffin) eingewogen und in 250 ml wasserfreiem THF suspendiert. Unter kontinuierlichem Stickstoffstrom tropft man langsam 9.0 ml (0.17 mol) 1,3-Propanediol zu und rührt 45 Minuten bei Raumtemperatur.

Unter Eiskühlung werden 20.0 g (133 mmol) TBDMSCl, in 10 ml wasserfreiem THF gelöst, sehr langsam zum Ansatz getropft. Man rührt bei Raumtemperatur weitere 45 Minuten.

Der Ansatz wird in einen Scheidetrichter auf 400 ml Diethylether gegossen und die organische Phase zweimal mit je 200 ml wässriger K_2CO_3 -Lösung (10 %) und zweimal mit je 200 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Anschließend trocknet man die Etherphase über MgSO_4 und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum.

Das zurückbleibende Öl wird durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 5:1) gereinigt. (vgl. Lit.⁶⁶)

Ausbeute:	23.8 g (94%)	farbloses Öl
Elementaranalyse:	ber. C 56.79%	H 11.65%
	gef. C 56.75%	H 11.47%
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 3.84 (t, $J = 5.7$ Hz, 2 H, 1-H); 3.80 (t, $J = 5.6$ Hz, 2 H, 3-H); 2.62 (s, 1 H, OH); 1.78 (tt, $J_1 = 5.7$ Hz, $J_2 = 5.6$ Hz, 2 H, 2-H); 0.90 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 0.08 (s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$)	
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 62.9 (CH_2O , C-1 oder C-3); 62.4 (CH_2O , C-1 oder C-3); 34.2 (CH_2 , C-2); 25.9 (3 CH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 18.2 (quart. C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); -5.5 (2 CH_3 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$)	
IR (NaCl, Film):	$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3355; 2955; 2930; 2885; 2858; 1472; 1464; 1388; 1361; 1256; 1098; 1020; 1006; 962; 939; 836; 776; 720; 662	
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 159 (12); 133 (18); 115 (18); 105 (28); 91 (21); 75 (100)	
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 191 [$\text{M} + \text{H}$] ⁺ (100)	

3.7.2 3-(*tert.*-Butyldimethylsilyloxy)propanal (**49**)

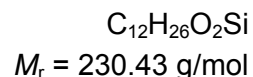
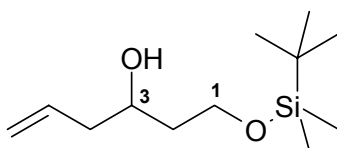
24.7 g (130 mmol) **50** werden zusammen mit 0.2 g (1.3 mmol) TEMPO in 150 ml Dichlormethan gelöst. Anschließend fügt man 1.55 g (13.0 mmol) KBr und 1.8 g (6.5 mmol) TBACl in 75 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung hinzu und kühlt das Zwei-Phasen-System auf 0°C .

Über einen Tropftrichter wird innerhalb einer Stunde eine Mischung von 100 ml NaOCl -Lösung 13% (174 mmol), 75 ml gesättigter NaCl -Lösung und 50 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung, eingestellt auf pH 9, zugetropft und eine weitere Stunde bei Eiskühlung gerührt. Anschließend rührt man bei Raumtemperatur noch weitere 20 Minuten.

Man überführt die Mischung in einen Scheidetrichter. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase dreimal mit je 100 ml DCM ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit je 200 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung und gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Die Reinigung des Rückstands erfolgt durch FSC (Petrolether/Diethylether 10:1). (vgl. Lit.⁷¹)

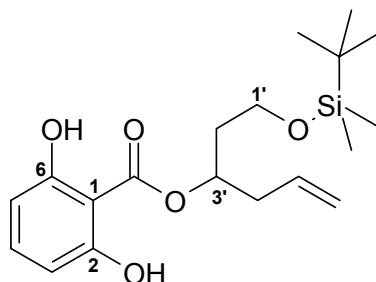
Ausbeute:	21.8 g (89%)	farbloses Öl
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 9.80 (t, $J = 2.0$ Hz, 1 H, 1-H); 3.99 (t, $J = 6.1$ Hz, 2 H, 3-H); 2.60 (dt, $J_1 = 6.1$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 2 H, 2-H); 0.88 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 0.07 (s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$)	
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 202.0 (HC=O, C-1); 57.4 (CH_2 , C-3); 46.6 (CH_2 , C-2); 25.8 (3 CH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 18.2 (quart. C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); -5.4 (2 CH_3 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$)	
IR (NaCl, Film):	$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3442; 2956; 2930; 2885; 2857; 1728; 1472; 1389; 1361; 1256; 1099; 1006; 971; 939; 837; 777	
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 131 (92; $[\text{M}]^{+*} - \text{C}(\text{CH}_3)_3$); 101 (100); 75 (83); 55 (74)	
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 189 $[\text{M} + \text{H}]^+$ (100); 171 (10); 145 (15); 131 (18)	
HR-MS (EI):	$m/z = 131.0528$ (berechnet für $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{O}_2\text{Si}$: 131.0528; - $\text{C}(\text{CH}_3)_3$)	

3.7.3 (R,S)-1-(tert.-Butyldimethylsilyloxy)hex-5-en-3-ol (**51**)


In einem ausgeheizten und mit Stickstoff gespülten Schlenkcolben werden 40 ml (40 mmol) einer 1 M Lösung von Allylmagnesiumbromid in Diethylether unter Eiskühlung vorgelegt. 4.9 g (26 mmol) Aldehyd **49** werden in wasserfreiem Diethylether zu 10 ml gelöst und mit einer Spritzpumpe mit 10 ml/h unter Rühren zugetropft. Nach einer Stunde lässt man auf Raumtemperatur erwärmen. Der Ansatz wird langsam auf 100 g Eis gegossen und gerührt. Anschließend überführt man die Mischung in einen Scheidetrichter und extrahiert die wässrige Phase dreimal mit je 50 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit 100 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Der Rückstand wird durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 10:1) gereinigt.

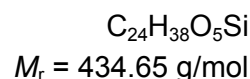
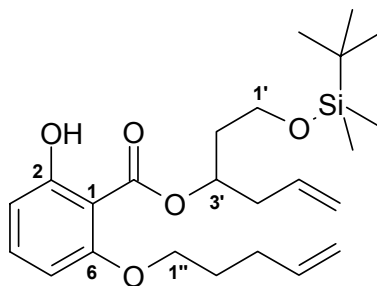
Ausbeute:	5.1 g (85%)	farbloses Öl
Elementaranalyse:	ber. C 62.55%	H 11.37%
	gef. C 62.39%	H 11.40%
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 5.85 (ddt, $J_1 = 17.3 \text{ Hz}$, $J_2 = 10.2 \text{ Hz}$, $J_3 = 7.1 \text{ Hz}$, 1 H, 5-H); 5.11 (ddd, $J_1 = 17.3 \text{ Hz}$, $J_2 = 3.4 \text{ Hz}$, $J_3 = 1.4 \text{ Hz}$, 1 H, 6- H_E); 5.09 (ddd, $J_1 = 10.2 \text{ Hz}$, $J_2 = 3.4 \text{ Hz}$, $J_3 = 1.4 \text{ Hz}$, 1 H, 6- H_Z); 3.92 – 3.86 (m, 2 H, 1- H_a und 3-H); 3.81 (ddd, $J_1 = 10.3 \text{ Hz}$, $J_2 = 6.4 \text{ Hz}$, $J_3 = 5.1 \text{ Hz}$, 1 H, 1- H_b); 3.37 (d, $J = 2.5 \text{ Hz}$, 1 H, OH); 2.31 – 2.20 (m, 2 H, 2-H); 1.69 – 1.65 (m, 2 H, 4-H); 0.90 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 0.08 (s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$)	
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 135.1 (CH, C-5); 117.3 (CH_2 , C-6); 71.2 (CH, C-3); 62.6 (CH_2 , C-1); 42.0 (CH_2 , C-2 oder C-4); 37.8 (CH_2 , C-2 oder C-4); 25.9 (3 CH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 18.2 (quart. C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); - 5.5 (2 CH_3 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$)	
IR (NaCl, Film):	$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3447; 2955; 2930; 2858; 1642; 1472; 1464; 1433; 1389; 1361; 1256; 1091; 1005; 914; 836; 777	
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 189 (11); 131 (25); 105 (75); 75 (100)	
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 231 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ (93); 189 (100)	

3.7.4 (R,S)-[1-(*tert.*-Butyldimethylsilyloxy)hex-5-en-3-yl]-2,6-dihydroxybenzoat (**52**)

$C_{19}H_{30}O_5Si$
 $M_r = 366.53 \text{ g/mol}$

In einem ausgeheizten, mit Stickstoff gespülten Kolben werden 1.88 g (12.2 mmol) 2,6-Dihydroxybenzoesäure und 3.20 g (12.2 mmol) Triphenylphosphin in 20 ml wasserfreiem THF gelöst und der Kolben mit einem Septum verschlossen. Unter Eiskühlung und heftigem Rühren spritzt man 2.40 ml (12.4 mmol) DIAD zum Ansatz. Anschließend werden bei Raumtemperatur 1.40 g (6.09 mmol) **51**, gelöst in 5 ml THF, über eine Stunde langsam zugetropft und weitere 6 Stunden nachgerührt. Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und reinigt den Rückstand durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 20:1).

Ausbeute:	1.34 g (60%)	farbloses Öl
Elementaranalyse:	ber. C 62.26%	H 8.25%
	gef. C 62.42%	H 8.37%
1H-NMR ($CDCl_3$):	δ (ppm) = 9.81 (br. s, 2 H, 2-OH und 6-OH); 7.29 (dd, $J_1 = J_2 = 8.2$ Hz, 1 H, 4-H); 6.46 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H, 3-H und 5-H); 5.82 (ddt, $J = 17.5$ Hz, $J = 10.5$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 1 H, 5'-H); 5.57 (tt, $J = 5.8$ Hz, $J = 5.8$ Hz, 1 H, 3'-H); 5.20 – 5.16 (m, 2 H, 6'-H); 3.74 (t, $J = 5.9$ Hz, 2 H, 1'-H); 2.62 – 2.51 (m, 2 H, 4'-H); 2.04 – 1.94 (m, 2 H, 2'-H); 0.87 (s, 9 H, $C(CH_3)_3$); 0.02 (s, 6 H, $Si(CH_3)_2$)	
^{13}C-NMR ($CDCl_3$):	δ (ppm) = 169.5 (quart. C, C=O); 161.1 (2 quart. C, C-2 und C-6); 136.5 (arom. CH, C-3); 132.3 (CH, C-5'); 119.4 (CH_2 , C-6'); 108.2 (2 arom. CH, C-3 und C-5); 100.3 (quart. C, C-1); 74.5 (CH, C-3'); 59.3 (CH_2 , C-1'); 38.5 (CH_2 , C-4'); 36.2 (CH_2 , C-2'); 25.9 (3 CH_3 , $C(CH_3)_3$); 18.3 (quart. C, $C(CH_3)_3$); - 5.5 (2 CH_3 , $Si(CH_3)_2$)	
IR (NaCl, Film):	$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3440; 3151; 2955; 2929; 2857; 1673; 1635; 1576; 1473; 1325; 1253; 1229; 1209; 1158; 1102; 1029; 837; 810; 777; 701	
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 309 (6; $[M]^{+*}$ - $C(CH_3)_3$); 211 (97); 137 (56); 81 (100)	
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 367 $[M + H]^+$ (19); 309 (5); 213 (100)	

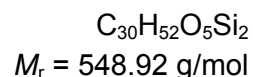
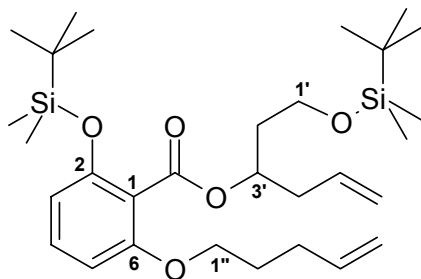
3.7.5 (*R,S*)-[1-(*tert.*-Butyldimethylsilyloxy)hex-5-en-3-yl]-2-hydroxy-6-(pent-4-en-1-yloxy)benzoat (**57**)


2.27 g (6.20 mmol) **52** werden zusammen mit 0.96 ml (9.3 mmol) 4-Penten-1-ol und 3.25 g (12.4 mmol) Triphenylphosphin in 600 ml wasserfreiem THF gelöst. Die Umsetzung erfolgt nach AAV 1 mit 2.40 ml (12.4 mmol) DIAD.

Der Rückstand wird durch FSC (Gradient Petrolether/Ethylacetat 40:1, 20:1) gereinigt.

Ausbeute:	2.19 g (81%)	farbloses Öl
Elementaranalyse:	ber. C 66.32%	H 8.81%
	gef. C 66.25%	H 8.94%
¹H-NMR (CDCl₃):	δ (ppm) = 11.62 (s, 1 H, OH); 7.29 (dd, $J_1 = J_2 = 8.3$ Hz, 1 H, 4-H); 6.56 (dd, $J_1 = 8.3$ Hz, $J_2 = 0.8$ Hz, 1 H, 3-H); 6.37 (dd, $J_1 = 8.3$ Hz, $J_2 = 0.8$ Hz, 1 H, 5-H); 5.88 – 5.80 (m, 2 H, 5'-H und 4''-H); 5.40 (tt, $J_1 = 6.3$ Hz, $J_2 = 6.1$ Hz, 1 H, 3'-H); 5.13 – 5.00 (m, 4 H, 6'-H und 5''-H); 3.98 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H, 1''-H); 3.71 (t, $J = 6.0$ Hz, 2 H, 1'-H); 2.54 – 2.43 (m, 2 H, 4'-H); 2.30 – 2.22 (m, 2 H, 3''-H); 1.93 – 1.87 (m, 4 H, 2'-H und 2''-H); 0.87 (s, 9 H, C(CH ₃) ₃); 0.010 (s, 3 H, Si(CH ₃) ₂); 0.007 (s, 3 H, Si(CH ₃) ₂)	
¹³C-NMR (CDCl₃):	δ (ppm) = 170.9 (quart. C, C=O); 163.7 (quart. C, C-2); 160.5 (quart. C, C-6); 137.6 (CH, C-4''); 134.9 (arom. CH, C-4); 133.5 (CH, C-5'); 117.9 (CH ₂ , C-6'); 115.3 (CH ₂ , C-5''); 109.7 (arom. CH, C-3); 103.5 (quart. C, C-1); 102.8 (arom. CH, C-5); 72.1 (CH, C-3''); 68.0 (CH ₂ , C-1''); 59.3 (CH ₂ , C-1'); 38.8 (CH ₂ , C-4'); 36.6 (CH ₂ , C-2'); 30.2 (CH ₂ , C-3''); 28.4 (CH ₂ , C-2''); 25.8 (3 CH ₃ , C(CH ₃) ₃); 18.2 (quart. C, C(CH ₃) ₃); -5.46 (2 CH ₃ , Si(CH ₃) ₂)	
IR (NaCl, Film):	$\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3425; 3078; 2953; 2928; 2856; 1652; 1608; 1582; 1455; 1375; 1300; 1255; 1228; 1175; 1089; 994; 915; 836; 812; 776; 703	
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 377 (3; [M] ⁺ - C(CH ₃) ₃); 279 (5); 211 (33); 205 (100); 171 (33); 163 (42); 137 (69); 73 (55)	
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 435 [M + H] ⁺ (6); 213 (40); 205 (100)	

3.7.6 (R,S)-[1-(*tert.*-Butyldimethylsilyloxy)hex-5-en-3-yl]-2-(*tert.*-butyldimethylsilyloxy)-6-(pent-4-en-1-yloxy)-benzoat (**58**)



In 10 ml wasserfreiem DMF werden 0.30 g (0.69 mmol) **57** zusammen mit 208 mg (1.38 mmol) TBDMSCl und 141 g (2.07 mmol) Imidazol gelöst und 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird mit 10 ml Diethylether versetzt und mit Wasser ein einen Scheidetrichter überführt. Nach Trennung der Phasen wäscht man die organische Phase nacheinander mit je 10 ml gesättigter NaCl-Lösung. Anschließend trocknet man über $MgSO_4$ und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 40:1) gereinigt.

Ausbeute: 360 mg (95%) farbloses Öl

Elementaranalyse: ber. C 65.64% H 9.55%

gef. C 65.63% H 9.59%

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.12 (dd, $J_1 = J_2 = 8.4 \text{ Hz}$, 1 H, 4-H); 6.49 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1 H, 5-H); 6.45 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H); 5.88 (ddt, $J_1 = 17.3 \text{ Hz}$, $J_2 = 10.2 \text{ Hz}$, $J_3 = 7.1 \text{ Hz}$, 1 H, 5'-H); 5.80 (ddt, $J_1 = 17.1 \text{ Hz}$, $J_2 = 10.1 \text{ Hz}$, $J_3 = 6.7 \text{ Hz}$, 1 H, 4''-H); 5.17 (tt, $J_1 = 6.4 \text{ Hz}$, $J_2 = 5.8 \text{ Hz}$, 1 H, 3'-H); 5.12 (dd, $J_1 = 17.3 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.7 \text{ Hz}$, 1 H, 6'-H_E); 5.07 (dd, $J_1 = 10.2 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.7 \text{ Hz}$, 1 H, 6'-H_Z); 5.03 (ddt, $J_1 = 17.1 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.8 \text{ Hz}$, $J_3 = 1.6 \text{ Hz}$, 1 H, 5''-H_E); 4.98 (dd, $J_1 = 10.1 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.6 \text{ Hz}$, 1 H, 5''-H_Z); 3.96 (dt, $J_1 = 6.4 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.6 \text{ Hz}$, 2 H, 1''-H); 3.75 (ddt, $J_1 = 10.2 \text{ Hz}$, $J_2 = 7.1 \text{ Hz}$, $J_3 = 6.1 \text{ Hz}$, 1 H, 1'-H_a); 3.70 (dd, $J_1 = 10.2 \text{ Hz}$, $J_2 = 6.8 \text{ Hz}$, 1 H, 1'-H_b); 2.49 (dd, $J_1 = 6.8 \text{ Hz}$, $J_2 = 6.1 \text{ Hz}$, 2 H, 4'-H); 2.18 (dt, $J_1 = 7.7 \text{ Hz}$, $J_2 = 7.1 \text{ Hz}$, 2 H, 3''-H); 1.91 (dtt, $J_1 = 14.0 \text{ Hz}$, $J_2 = 7.1 \text{ Hz}$, $J_3 = 6.8 \text{ Hz}$, 1 H, 2'-H_a); 1.88 – 1.81 (m, 3 H, 2'-H_b und 2''-H); 0.97 (s, 9 H, C(CH₃)₃); 0.89 (s, 9 H, C(CH₃)₃); 0.22 (s, 6 H, Si(CH₃)₂); 0.05 (s, 3 H, SiCH₃); 0.04 (s, 3 H, SiCH₃)

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 166.1 (quart. C, C=O); 156.9 (quart. C, C-6); 153.3 (quart. C, C-2); 137.6 (CH, C-4''); 133.9 (CH, C-5'); 130.1 (arom. CH, C-4); 117.6 (CH₂, C-6'); 117.0 (quart. C, C-1); 115.3 (CH₂, C-5''); 111.8 (arom. CH, C-3); 104.7 (arom. CH, C-5); 72.4 (CH, C-3'); 67.8 (CH₂, C-1''); 59.8 (CH₂, C-1'); 38.4 (CH₂, C-4'); 36.5 (CH₂, C-2'); 30.0 (CH₂, C-3''); 28.3 (CH₂, C-2''); 25.9 (3 CH₃, C(CH₃)₃); 25.7 (3 CH₃, C(CH₃)₃); 18.3 (quart. C, C(CH₃)₃); 18.2 (quart. C, C(CH₃)₃); -4.19 (2 CH₃, Si(CH₃)₂); -5.2 (CH₃, SiCH₃); -5.3 (CH₃, SiCH₃)

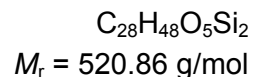
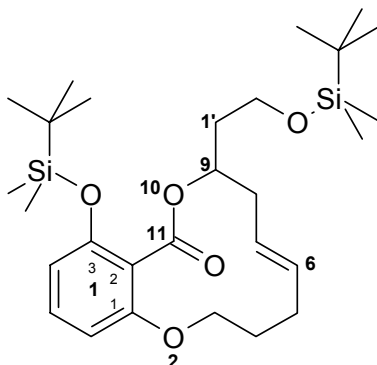
IR (NaCl, Film): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3441; 3078; 2954; 2857; 1731; 1641; 1594; 1462; 1389; 1361; 1310; 1288; 1253; 1095; 1067; 1004; 992; 914; 839; 781

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 491 (4; [M]⁺ - C(CH₃)₃); 393 (22); 319 (100); 279 (42); 211 (58); 81 (60); 73 (58)

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 549 [M + H]⁺ (2); 491 (2); 319 (100)

HR-MS (EI): m/z = 491.2646 (berechnet für C₂₆H₄₃O₅Si₂: 491.2649; - C(CH₃)₃)

3.7.7 (R,S)-(E)-1³-(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-9-[2-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-ethyl]-2,10-dioxa-1(1,2)benzenacycloundecaphan-6-en-11-on (**59**)



In einem ausgeheizten Kolben werden 140 ml wasserfreies DCM unter Stickstoffatmosphäre vorgelegt. Man löst 0.43 g (0.78 mmol) des Diens **58** und 128 mg (0.156 mmol) Grubbs-Katalysator in jeweils 10 ml wasserfreiem DCM und tropft die Lösungen gleichzeitig über 10 Stunden unter Rühren bei Raumtemperatur zum vorgelegten DCM. Der Ansatz wird 8 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Rückstand wird durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 40:1) gereinigt. Bei dieser Reaktion entsteht nahezu selektiv das *E*-Isomer.

Ausbeute: 358 mg (88%) farbloses Öl

Elementaranalyse: ber. C 64.57% H 9.29%

gef. C 64.20% H 8.84%

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.11 (dd, $J_1 = J_2 = 8.3 \text{ Hz}$, 1 H, 1⁵-H); 6.46 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1 H, 1⁴-H); 6.43 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1 H, 1⁶-H); 5.59 (dt, $J_1 = 15.0 \text{ Hz}$, $J_2 = 7.2 \text{ Hz}$, 1 H, 6-H); 5.41 (dt, $J_1 = 15.0 \text{ Hz}$, $J_2 = 7.2 \text{ Hz}$, 1 H, 7-H); 5.14 (m, 1 H, 9-H); 4.12 (ddd, $J_1 = 9.1 \text{ Hz}$, $J_2 = 6.2 \text{ Hz}$, $J_3 = 2.5 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H_a); 3.98 (dt, $J_1 = 9.1 \text{ Hz}$, $J_2 = 2.5 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H_b); 3.73 (dt, $J_1 = 6.5 \text{ Hz}$, $J_2 = 2.8 \text{ Hz}$, 2 H, 2'-H); 2.61 (ddd, $J_1 = 14.5 \text{ Hz}$, $J_2 = 5.1 \text{ Hz}$, $J_3 = 4.0 \text{ Hz}$, 1 H, 8-H_a); 2.32 – 2.13 (m, 3 H, 3 CH); 2.07 – 2.01 (m, 1 H, CH); 1.96 – 1.78 (m, 3 H, 3 CH); 0.96 (s, 9 H, C(CH₃)₃); 0.89 (s, 9 H, C(CH₃)₃); 0.22 (s, 3 H, SiCH₃); 0.21 (s, 3 H, SiCH₃); (0.05 (s, 3 H, SiCH₃); 0.04 (s, 3 H, SiCH₃))

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 166.3 (quart. C, C-11); 156.6 (quart. C, C-1¹); 153.0 (quart. C, C-1³); 135.3 (CH, C-6); 129.9 (arom. CH, C-1⁵); 123.2 (CH, C-7); 111.8 (quart. C, C-1²); 111.8 (arom. CH, C-1⁴); 104.9 (arom. CH, C-1⁶); 72.5 (CH, C-9); 69.9 (CH₂, C-3); 59.9 (CH₂, C-2'); 37.8 (CH₂, C-8 oder C-1'); 36.5 (CH₂, C-8 oder C-1'); 31.6 (CH₂, C-4); 28.6 (CH₂, C-5); 25.9 (3 CH₃, C(CH₃)₃); 25.7 (3 CH₃, C(CH₃)₃); 18.2 (2 quart. C, C(CH₃)₃); -4.1 (CH₃, SiCH₃); -4.4 (CH₃, SiCH₃); -5.2 (CH₃, SiCH₃); -5.3 (CH₃, SiCH₃)

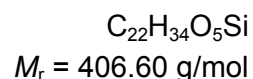
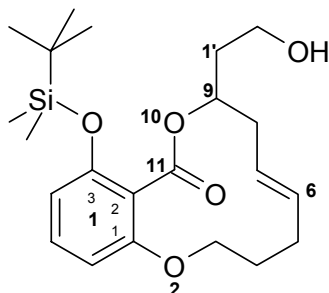
IR (NaCl, Film): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3435; 2928; 2896; 2858; 1726; 1591; 1472; 1459; 1389; 1359; 1313; 1292; 1251; 1099; 1006; 972; 939; 839; 785; 773

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 463 (28; [M]⁺ - C(CH₃)₃); 433 (6); 371 (10); 325 (7); 309 (8); 267 (16); 251 (11); 211 (13); 121 (100)

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 521 [M + H]⁺ (4); 389 (4); 253 (7); 121 (100)

HR-MS (EI): $m/z = 463.2359$ (berechnet für C₂₄H₃₉O₅Si₂: 463.2336; - C(CH₃)₃)

3.7.8 (R,S)-(E)-1³-(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-9-(2-hydroxyeth)-2,10-dioxa-1(1,2)-benzenacycloundecaphan-6-en-11-on (**61**)



350 mg (0.673 mmol) **59** werden in 15 ml Ethanol gelöst. Nach Zugabe von 34 mg (0.14 mmol) Pyridinium-*para*-tosylat wird die Lösung auf 50 °C erwärmt und 48 Stunden gerührt.

Das Produkt wird unter nahezu quantitativer Rückgewinnung nicht umgesetzten Edukts durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 227 mg (83%) farbloses, zähes Öl

Elementaranalyse: ber. C 64.99% H 8.43%
 gef. C 64.27% H 8.50%

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.13 (dd, $J_1 = J_2 = 8.4 \text{ Hz}$, 1 H, 1⁵-H); 6.45 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1 H, 1⁴-H); 6.44 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1 H, 1⁶-H); 5.62 (dt, $J_1 = 15.3 \text{ Hz}$, $J_2 = 7.1 \text{ Hz}$, 1 H, 6-H); 5.41 (m, 1 H, 7-H); 5.24 (ddt, $J_1 = 9.9 \text{ Hz}$, $J_2 = 3.3$, $J_3 = 3.0 \text{ Hz}$, 1 H, 9-H); 4.13 (ddd, $J_1 = 9.2 \text{ Hz}$, $J_2 = 6.3 \text{ Hz}$, $J_3 = 2.7 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H_a); 4.00 (dt, $J_1 = 9.2 \text{ Hz}$, $J_2 = 2.2 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H_b); 3.82 - 3.77 (m, 1 H, 2'-H_a); 3.74 - 3.64 (m, 1 H, 2'-H_b); 2.43 - 2.39 (m, 1 H, 8-H_a); 2.35 - 2.24 (m, 2 H, 2 CH); 2.18 - 2.12 (m, 1 H, CH); 1.95 - 1.83 (m, 2 H, 2 CH); 1.79 (ddt, $J_1 = 14.2 \text{ Hz}$, $J_2 = 10.0 \text{ Hz}$, $J_3 = 4.0 \text{ Hz}$, 1 H, CH); 1.54 (br. s, 1 H, 2'-OH); 0.97 (s, 9 H, C(CH₃)₃); 0.26 (s, 3 H, SiCH₃); 0.24 (s, 3 H, SiCH₃)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 168.2 (quart. C, C-11); 156.6 (quart. C, C-1¹); 153.1 (quart. C, C-1³); 135.0 (CH, C-6); 130.3 (arom. CH, C-1⁵); 123.6 (CH, C-7); 117.0 (quart. C, C-1²); 111.8 (arom. CH, C-1⁴); 104.2 (arom. CH, C-1⁶); 72.1 (CH, C-9); 69.7 (CH₂, C-3); 58.7 (CH₂, C-2'); 38.2 (CH₂, C-8 oder C-1'); 37.1 (CH₂, C-8 oder C-1'); 31.7 (CH₂, C-4); 28.7 (CH₂, C-5); 25.8 (3 CH₃, C(CH₃)₃); 18.6 (quart. C, C(CH₃)₃); -3.9 (CH₃, SiCH₃); -4.0 (CH₃, SiCH₃)

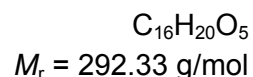
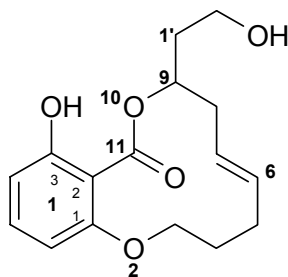
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3440; 2928; 2856; 1728; 1593; 1460; 1292; 1251; 1098; 1068; 965; 839; 785; 728; 669

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 349 (12; [M]⁺ - C(CH₃)₃); 275 (7); 211 (62); 151 (15); 139 (64); 121 (44); 93 (100); 79 (93)

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 407 [M + H]⁺ (53); 389 (17); 349 (9); 275 (11); 211 (12); 139 (89); 121 (100)

HR-MS (EI): $m/z = 349.1441$ (berechnet für C₁₈H₂₅O₅Si: 349.1471; -C(CH₃)₃)

3.7.9 (R,S)-(E)-1³-Hydroxy-9-(2-hydroxyeth)-2,10-dioxa-1(1,2)benzenacycloundecaphan-6-en-11-on (**60**)



75 mg (0.18 mmol) **61** werden in 2 ml destilliertem THF gelöst. Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt durch Zugabe von 1 ml Flusssäure 40%. Nach 1 Stunde Rühren bei Raumtemperatur beendet man die Reaktion durch Zugabe von 3 ml Wasser und 10 ml Diethylether. Die beiden Phasen werden getrennt und die wässrige Phase noch dreimal mit je 10 ml Diethylether ausgeschüttelt. Anschließend wäscht man die vereinigten Etherphasen so lange mit Wasser, bis das Waschwasser neutral reagiert. Nach Trocknen der organischen Phase über $MgSO_4$ wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wird durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 52 mg (99%) weiße Kristalle

Schmelzpunkt: 131 °C

Elementaranalyse: ber. C 65.74% H 6.90%
 gef. C 65.86% H 7.17%

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 11.08 (s, 1 H, 1³-OH); 7.30 (dd, $J_1 = J_2 = 8.2 \text{ Hz}$, 1 H, 1⁵-H); 6.56 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1 H, 1⁴-H oder 1⁶-H); 6.37 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1⁴-H oder 1⁶-H); 5.74 (ddd, $J_1 = 15.2 \text{ Hz}$, $J_2 = 9.3 \text{ Hz}$, $J_3 = 6.0 \text{ Hz}$, 1 H, 6-H oder 7-H); 5.55 (ddd, $J_1 = 15.2 \text{ Hz}$, $J_2 = 9.3 \text{ Hz}$, $J_3 = 6.0 \text{ Hz}$, 1 H, 6-H oder 7-H); 5.52 – 5.49 (m, 1 H, 9-H); 4.22 (ddd, $J_1 = 9.4 \text{ Hz}$, $J_2 = 5.5 \text{ Hz}$, $J_3 = 2.5 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H_a); 3.98 (dt, $J_1 = 9.4 \text{ Hz}$, $J_2 = 2.0 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H_b); 3.74 – 3.64 (m, 2 H, 2'-H); 2.46 (ddd, $J_1 = 14.0 \text{ Hz}$, $J_2 = 8.9 \text{ Hz}$, $J_3 = 5.1 \text{ Hz}$, 1 H, CH); 2.36 (m, 1 H, CH); 2.26 (ddd, $J_1 = 13.7$, $J_2 = 5.8 \text{ Hz}$, $J_3 = 2.9 \text{ Hz}$, 1 H, CH); 2.18 – 2.12 (m, 1 H, CH); 2.01 – 1.88 (m, 5 H, 2 CH₂ und 2'-OH)

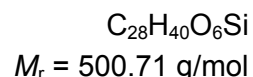
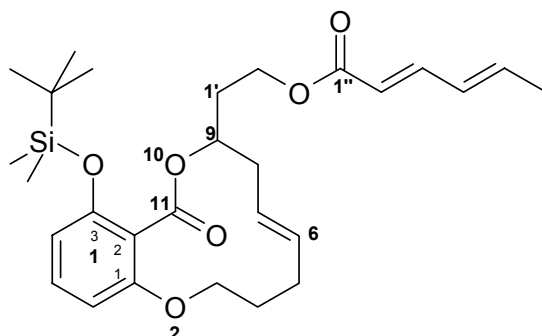
¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 170.9 (quart. C, C-11); 163.1 (quart. C, C-1³); 160.1 (quart. C, C-1¹); 137.9 (CH, C-6 oder C-7); 134.9 (arom. CH, C-1⁵); 121.9 (CH, C-6 oder C-7); 109.7 (arom. CH, C-1⁴); 102.9 (quart. C, C-1²); 72.7 (CH, C-9); 69.8 (CH, C-3); 59.2 (CH₂, C-2'); 36.1 (CH₂); 36.0 (2 CH₂); 31.2 (CH₂); 31.0 (CH₂)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3428; 2922; 1706; 1647; 1607; 1460; 1374; 1298; 1253; 1228; 1173; 1119; 1085; 966; 811; 757; 704

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 292 [M]⁺ (50); 274 (31); 218 (28); 190 (19); 136 (81); 121 (25); 108 (75); 93 (56); 79 (100)

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 293 [M + H]⁺ (55); 275 (69); 139 (65); 121 (100)

HR-MS (EI): $m/z = 292.1308$ (berechnet für C₁₆H₂₀O₅: 292.1311)

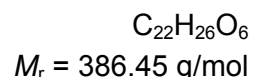
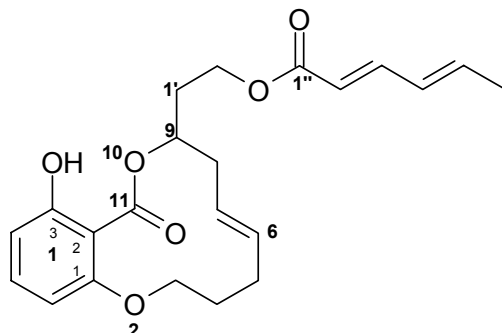
3.7.10 (R,S)-(E,E,E)-1³-(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-9-[2-(hexa-2,4-dienyloxy)-ethyl]-2,10-dioxa-1(1,2)benzenacycloundecaphan-6-en-11-on (**62**)


In einem ausgeheizten Kolben werden unter Stickstoffatmosphäre 28 mg (0.25 mmol) Sorbinsäure, 52 mg (0.25 mmol) DCC und 6 mg (0.05 mmol) DMAP in 4 ml wasserfreiem DCM gelöst. Nach 15 Minuten Rühren bei Raumtemperatur spritzt man eine Lösung von 80 mg (0.20 mmol) **60** in 1 ml wasserfreiem DCM zum Ansatz und rührt weitere 2 Stunden. Anschließend wird filtriert und das Filtrat mit 2 ml Wasser versetzt. Die organische Phase wird nach Abtrennung mit jeweils 5 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung, gesättigter NH_4Cl -Lösung und gesättigter NaCl -Lösung gewaschen. Anschließend trocknet man über MgSO_4 und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum.

Der Rückstand wird durch FSC (Gradient Petrolether/Ethylacetat 10:1, 5:1, 2:1) gereinigt.

Ausbeute:	50 mg (50%)	farbloses Öl
¹H-NMR (CDCl₃):	δ (ppm) = 7.26 (dd, $J_1 = 15.5 \text{ Hz}$, $J_2 = 9.8 \text{ Hz}$, 1 H, 3''-H); 7.12 (dd, $J_1 = J_2 = 8.3 \text{ Hz}$, 1 H, 1 ⁵ -H); 6.47 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1 H, 1 ⁶ -H); 6.44 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1 H, 1 ⁴ -H); 6.23 – 6.09 (m, 2 H, 4''-H und 5''-H); 5.77 (d, $J = 15.5 \text{ Hz}$, 1 H, 2''-H); 5.61 (dt, $J_1 = 15.4 \text{ Hz}$, $J_2 = 6.9 \text{ Hz}$, 1 H, 6-H); 5.40 Hz (dt, $J_1 = 15.4 \text{ Hz}$, $J_2 = 6.9 \text{ Hz}$, 1 H, 7-H); 5.21 – 5.15 (m, 1 H, 9-H); 4.31 (dt, $J_1 = 11.3 \text{ Hz}$, $J_2 = 6.5 \text{ Hz}$, 1 H, 2'-H _a); 4.21 (dt, $J_1 = 11.3 \text{ Hz}$, $J_2 = 6.5 \text{ Hz}$, 1 H, 2'-H _b); 4.13 (ddd, $J_1 = 9.1 \text{ Hz}$, $J_2 = 6.1 \text{ Hz}$, $J_3 = 3.0 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H _a); 3.98 (dt, $J_1 = 9.1 \text{ Hz}$, $J_2 = 2.4 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H _b); 2.64 – 2.58 (m, 1 H, 8-H _a); 2.35 – 2.09 (m, 4 H, 8-H _b , 5-H und 1'-H _a); 2.02 – 1.87 (m, 3 H, 1'-H _b und 4-H); 1.86 (d, $J = 5.7 \text{ Hz}$, 3 H, 6''-H); 0.95 (s, 9 H, C(CH ₃) ₃); 0.22 (s, 3 H, SiCH ₃); 0.21 (s, 3 H, SiCH ₃)	
¹³C-NMR (CDCl₃):	δ (ppm) = 167.2 (quart. C, C-1''); 166.4 (quart. C, C-11); 156.5 (C-1 ¹); 153.1 (quart. C, C-1 ³); 145.2 (CH, C-3''); 139.5 (CH, C-5''); 135.8 (CH, C-6 oder C-7); 130.1 (arom. CH, C-1 ⁵); 129.8 (CH, C-4''); 122.5 (CH, C-6 oder C-7); 118.8 (CH, C-2''); 117.5 (quart. C, C-1 ²); 111.8 (arom. CH, C-1 ⁴); 104.9 (arom. CH, C-1 ⁶); 71.5 (CH, C-9); 69.9 (CH ₂ , C-3); 60.8 (CH ₂ , C-2'); 36.5 (CH ₂ , C-8); 33.8 (CH ₂ , C-1'); 31.5 (CH ₂ , C-5); 28.6 (CH ₂ , C-4); 25.6 (3 CH ₃ , C(CH ₃) ₃); 18.7 (CH ₃ , C-6''); 18.2 (quart. C, C(CH ₃) ₃); -4.1 (CH ₃ , SiCH ₃); -4.4 (CH ₃ , SiCH ₃)	
IR (NaCl, Film):	$\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3440; 2929; 2856; 1730; 1645; 1593; 1460; 1388; 1361; 1311; 1292; 1251; 1184; 1098; 1068; 1002; 966; 839; 785	
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 443 (8; [M] ⁺ - C(CH ₃) ₃); 211 (13); 121 (100); 95 (71)	
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 501 [M + H] ⁺ (14); 121 (100)	
HR-MS (EI):	$m/z = 443.1881$ (berechnet für C ₂₄ H ₃₁ O ₆ Si: 443.1890; - C(CH ₃) ₃)	

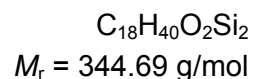
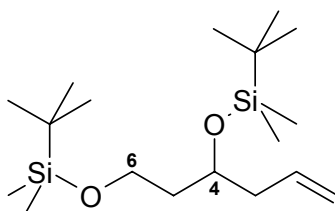
3.7.11 (R,S)-(E,E,E)-9-[2-(Hexa-2,4-dienoyloxy)ethyl]-1³-hydroxy-2,10-dioxo-1(1,2)benzenacycloundecaphan-6-en-11-on (**63**)



40 g (0.080 mmol) **62** werden in 2 ml wasserfreiem THF gelöst. Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt durch Zugabe von 0.1 ml (0.1 mmol) 1M-TBAF-Lösung in THF. Nach 5 Minuten Rühren bei Raumtemperatur werden 10 ml Wasser und 10 ml Diethylether zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die Etherphase dreimal mit je 10 ml Wasser gewaschen. Die vereinigten Wasserphasen werden noch einmal mit 10 ml Diethylether gewaschen und die Etherphasen dann über $MgSO_4$ getrocknet. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 5:1) gereinigt.

Ausbeute:	18 mg (58%)	farbloses Öl
¹H-NMR (CDCl₃):	δ (ppm) = 11.01 (s, 1 H, 1 ³ -OH); 7.28 (dd, $J_1 = J_2 = 8.3 \text{ Hz}$, 1 H, 1 ⁵ -H); 7.24 (dd, $J_1 = 15.3 \text{ Hz}$, $J_2 = 10.1 \text{ Hz}$, 1 H, 3''-H); 6.55 (dd, $J_1 = 8.3 \text{ Hz}$, $J_2 = 0.9 \text{ Hz}$, 1 H, 1 ⁴ -H); 6.35 (dd, $J_1 = 8.3 \text{ Hz}$, $J_2 = 0.9 \text{ Hz}$, 1 H, 1 ⁶ -H); 6.19 – 6.08 (m, 2 H, 4''-H und 5''-H); 5.75 (d, $J = 15.3 \text{ Hz}$, 1 H, 2''-H); 5.72 (ddd, $J_1 = 15.4 \text{ Hz}$, $J_2 = 9.3 \text{ Hz}$, $J_3 = 5.9 \text{ Hz}$, 1 H, 6-H); 5.52 Hz (ddd, $J_1 = 15.4 \text{ Hz}$, $J_2 = 9.3 \text{ Hz}$, $J_3 = 5.9 \text{ Hz}$, 1 H, 7-H); 5.45 (ddt, $J_1 = 8.2 \text{ Hz}$, $J_2 = 5.3 \text{ Hz}$, $J_3 = 2.9 \text{ Hz}$, 1 H, 9-H); 4.28 – 4.18 (m, 3 H, 2'-H und 3-H _a); 3.95 (dt, $J_1 = 9.4 \text{ Hz}$, $J_2 = 2.5 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H _b); 2.44 (ddd, $J_1 = 14.0 \text{ Hz}$, $J_2 = 9.2 \text{ Hz}$, $J_3 = 4.8 \text{ Hz}$, 1 H, 8-H _a); 2.35 – 2.26 (m, 2 H, 8-H _b und 5-H _a); 2.20 – 2.10 (m, 2 H, 5H _b und 4-H _a); 2.04 – 1.91 (m, 3 H, 4-H _b und 1'-H); 1.85 (d, $J = 5.8 \text{ Hz}$, 3 H, 6''-H)	
¹³C-NMR (CDCl₃):	δ (ppm) = 170.3 (quart. C, C-11); 167.2 (quart. C, C-1''); 162.9 (quart. C, C-1 ³); 160.0 (C-1 ¹); 145.3 (CH, C-3''); 139.6 (CH, C-5''); 138.1 (CH, C-6); 134.6 (arom. CH, C-1 ⁵); 129.8 (CH, C-4''); 121.5 (CH, C-7); 118.6 (CH, C-2''); 109.6 (arom. CH, C-1 ⁴); 104.4 (quart. C, C-1 ²); 102.9 (arom. CH, C-1 ⁶); 72.5 (CH, C-9); 69.8 (CH ₂ , C-3); 61.0 (CH ₂ , C-2'); 35.5 (CH ₂ , C-8); 32.0 (CH ₂ , C-1'); 31.4 (CH ₂ , C-4); 30.9 (CH ₂ , C-5); 18.6 (CH ₃ , C-6'')	
IR (NaCl, Film):	$\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3441; 2922; 1721; 1646; 1607; 1578; 1456; 1371; 1328; 1299; 1228; 1173; 1137; 1108; 1085; 1000; 966; 810	
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 386 [M] ⁺ (24); 275 (23); 137 (21); 120 (50); 105 (45); 95 (100); 79 (41); 67 (61); 55 (31)	
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 387 [M + H] ⁺ (100); 275 (32); 121 (80)	
HR-MS (EI):	$m/z = 386.1716$ (berechnet für $C_{22}H_{26}O_6$: 386.1729)	

3.8 OXAANALOGA VOM „ZEARALANTYP“

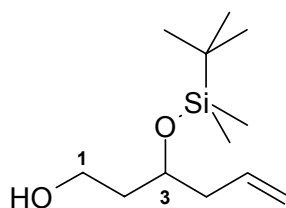
3.8.1 (*R,S*)-4,6-Bis-(*tert.*-butyldimethylsilyloxy)hex-1-en (**54**)

350 mg (1.52 mmol) **51** werden zusammen mit 230 mg (1.53 mmol) TBDMSCl und 208 mg (3.06 mmol) Imidazol in 10 ml wasserfreiem DMF gelöst und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Man versetzt den Ansatz mit 20 ml Diethylether und wäscht die organische Phase dreimal mit je 20 ml gesättigter NaCl-Lösung. Anschließend wird über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Der Rückstand wird durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 10:1) gereinigt.

54 konnte auch als Nebenprodukt bei der Synthese von **52** isoliert werden. Die Daten stimmen mit der nach oben angegebener Vorschrift synthetisierten Verbindung überein.

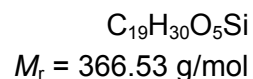
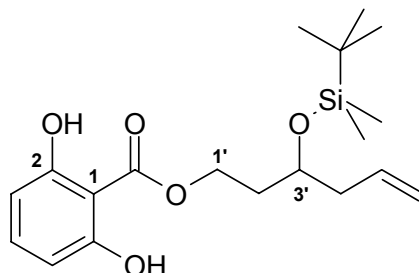
Ausbeute:	477 mg (91%)	farbloses Öl
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 5.81 (ddt, $J_1 = 16.3 \text{ Hz}$, $J_2 = 11.5 \text{ Hz}$, $J_3 = 7.2 \text{ Hz}$, 1 H, 5-H); 5.07 – 5.01 (m, 2 H, 6-H); 3.86 (ddt, $J_1 = 11.8 \text{ Hz}$, $J_2 = 6.3 \text{ Hz}$, $J_3 = 5.3 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H); 3.67 (dt, $J_1 = 6.6 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.3 \text{ Hz}$, 2 H, 1-H); 2.30 – 2.16 (m, 2 H, 4-H); 1.65 (ddd, $J_1 = 13.3 \text{ Hz}$, $J_2 = 6.6 \text{ Hz}$, $J_3 = 5.3 \text{ Hz}$, 1 H, 2-H _a); 1.64 (dd, $J_1 = 13.3 \text{ Hz}$, $J_2 = 6.6 \text{ Hz}$, 1 H, 2-H _b); 0.89 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 0.05 (s, 3 H, SiCH_3); 0.04 (s, 3 H, SiCH_3)	
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 135.2 (CH, C-5); 116.8 (CH_2 , C-6); 68.9 (CH, C-3); 59.9 (CH_2 , C-1); 42.2 (CH_2 , C-2 oder C-4); 39.8 (CH_2 , C-2 oder C-4); 26.0 (3 CH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 25.9 (3 CH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 18.3 (quart. C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 18.1 (quart. C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); -4.4 (CH_3 , SiCH_3); -4.7 (CH_3 , SiCH_3); -5.3 (2 CH_3 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$)	
IR (NaCl, Film):	$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3443; 2955; 2929; 2857; 1641; 1472; 1463; 1434; 1406; 1387; 1361; 1255; 1096; 1037; 1005; 959; 938; 912; 835; 810; 774	
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 303 (66; $[\text{M}]^{+\bullet}$ - $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2$); 287 (70); 259 (55); 219 (37); 189 (92); 147 (100)	
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 345 $[\text{M} + \text{H}]^+$ (31); 303 (19); 287 (7); 213 (55); 163 (34); 145 (49); 133 (28); 121 (100)	
HR-MS (EI):	$m/z = 303.2162$ (berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{35}\text{O}_2\text{Si}_2$: 303.2176; - $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2$)	

3.8.2 (R,S)-3-(tert.-Butyldimethylsilyloxy)hex-5-en-1-ol (**55**)

$C_{12}H_{26}O_2Si$
 $M_r = 230.43 \text{ g/mol}$

- a) 300 mg (0.872 mmol) **54** werden in 10 ml Ethanol gelöst. Nach Zugabe von 44 mg (0.18 mmol) Pyridinium-*para*-tosylat wird die Lösung auf 50 °C erwärmt und 4 Stunden gerührt. Das Produkt wird unter nahezu quantitativer Rückgewinnung nicht umgesetzten Edukts durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 5:1) gereinigt.
- b) 150 mg (0.652 mmol) werden zusammen mit 26 mg (0.65 mmol) einer 60%igen Suspension von NaH auf Paraffin in 5 ml wasserfreiem THF unter Inertbegasung 1 Stunde gerührt. Der Ansatz wird mit 10 ml Diethylether in einen Scheidetrichter überführt und zweimal mit je 10 ml wässriger K_2CO_3 -Lösung (10 %) und zweimal mit je 10 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Anschließend trocknet man die Etherphase über $MgSO_4$ und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Das zurückbleibende Öl wird durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 5:1) gereinigt.

Ausbeute:	a) 120 mg (60%)	farbloses Öl
	b) 45 mg (30%)	
1H-NMR ($CDCl_3$):	δ (ppm) = 5.77 (ddt, $J_1 = 17.4 \text{ Hz}$, $J_2 = 10.3 \text{ Hz}$, $J_3 = 7.2 \text{ Hz}$, 1 H, 5-H); 5.09 – 5.04 (m, 2 H, 6-H); 3.97 (ddt, $J_1 = 10.3 \text{ Hz}$, $J_2 = 6.2 \text{ Hz}$, $J_3 = 4.0 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H); 3.84 (ddd, $J_1 = 10.8 \text{ Hz}$, $J_2 = 8.1 \text{ Hz}$, $J_3 = 4.3 \text{ Hz}$, 1 H, 1-H _a); 3.72 (ddd, $J_1 = 10.8 \text{ Hz}$, $J_2 = 6.0 \text{ Hz}$, $J_3 = 5.0 \text{ Hz}$, 1 H, 1-H _b); 2.36 (s, 1 H, OH); 2.31 (ddd, $J_1 = 7.2 \text{ Hz}$, $J_2 = 6.2 \text{ Hz}$, $J_3 = 1.2 \text{ Hz}$, 2 H, 4-H); 1.82 (dddd, $J_1 = 14.4 \text{ Hz}$, $J_2 = 8.1 \text{ Hz}$, $J_3 = 5.0 \text{ Hz}$, $J_4 = 4.0 \text{ Hz}$, 1 H, 2-H _a); 1.67 (dddd, $J_1 = 14.4 \text{ Hz}$, $J_2 = 6.9 \text{ Hz}$, $J_3 = 6.9 \text{ Hz}$, $J_4 = 4.3 \text{ Hz}$, 1 H, 2-H _b); 0.90 (s, 9 H, $C(CH_3)_3$); 0.10 (s, 3 H, $SiCH_3$); 0.09 (s, 3 H, $SiCH_3$)	
^{13}C-NMR ($CDCl_3$):	δ (ppm) = 134.5 (CH, C-5); 117.4 (CH_2 , C-6); 71.3 (CH, C-3); 60.2 (CH_2 , C-1); 41.7 (CH_2 , C-2 oder C-4); 37.7 (CH_2 , C-2 oder C-4); 25.8 (3 CH_3 , $C(CH_3)_3$); 18.0 (quart. C, $C(CH_3)_3$); -4.4 (CH_3 , $SiCH_3$); -4.8 (CH_3 , $SiCH_3$)	
IR (NaCl, Film):	$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3359; 2954; 2929; 2887; 2857; 1641; 1472; 1463; 1434; 1414; 1387; 1361; 1255; 1070; 1005; 968; 938; 912; 869; 796; 775	
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 189 (67; $[M]^{+*}$ - $CH_2=CH-CH_2$); 173 (36); 145 (100); 131 (50); 89 (28)	
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 231 $[M + H]^+$ (14); 197 (16); 105 (100)	
HR-MS (EI):	m/z = 189.1325 (berechnet für $C_9H_{21}O_2Si$: 189.1311, - $CH_2=CH-CH_2$)	

3.8.3 (*R,S*)-[3-(*tert.*-Butyldimethylsilyloxy)hex-5-en-1-yl]-2,6-dihydroxybenzoat (**53**)


In einem ausgeheizten, mit Stickstoff gespülten Kolben werden 0.14 g (0.91 mmol) 2,6-Dihydroxybenzoesäure und 0.24 g (0.92 mmol) Triphenylphosphin in 60 ml wasserfreiem THF gelöst und der Kolben mit einem Septum verschlossen. Unter Eiskühlung und intensivem Rühren spritzt man 0.18 ml (0.93 mmol) DIAD zu. Anschließend werden bei Raumtemperatur 115 mg (0.500 mmol) **53** über 3 Stunden zugetropft und weitere 12 Stunden nachgerührt.

Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 20:1) gereinigt.

Ausbeute:	120 mg (65%)	farbloses Öl
Elementaranalyse:	ber. C 62.26%	H 8.25%
	gef. C 62.66%	H 8.37%

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 9.75 (s, 2 H, 2-OH und 6-OH); 7.31 (dd, $J_1 = J_2 = 8.2$ Hz, 1 H, 4-H); 6.48 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H, 3-H und 5-H); 5.79 (ddt, $J_1 = 18.0$ Hz, $J_2 = 9.2$ Hz, $J_3 = 7.2$ Hz, 1 H, 5'-H); 5.12 – 5.07 (m, 2 H, 6'-H); 4.61 (ddd, $J_1 = 10.9$ Hz, $J_2 = 6.8$ Hz, $J_3 = 5.2$ Hz, 1 H, 1'-H_a); 4.55 (ddd, $J_1 = 10.9$ Hz, $J_2 = 7.8$ Hz, $J_3 = 6.8$ Hz, 1 H, 1'-H_b); 3.91 (ddt, $J_1 = 8.1$ Hz, $J_2 = 5.9$ Hz, $J_3 = 3.7$ Hz, 1 H, 3'-H); 2.31 (dd, $J_1 = 6.8$ Hz, $J_2 = 5.9$ Hz, 2 H, 4'-H); 2.02 (dddd, $J_1 = 14.5$ Hz, $J_2 = 7.8$ Hz, $J_3 = 6.8$ Hz, $J_4 = 3.7$ Hz, 1 H, 2'-H_a); 1.91 (dddd, $J_1 = 14.5$ Hz, $J_2 = 8.1$ Hz, $J_3 = 6.8$ Hz, $J_4 = 5.2$ Hz, 1 H, 2'-H_b); 0.90 (s, 9 H, C(CH₃)₃); 0.09 (s, 3 H, SiCH₃); 0.06 (s, 3 H, SiCH₃)

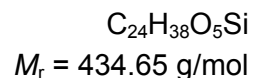
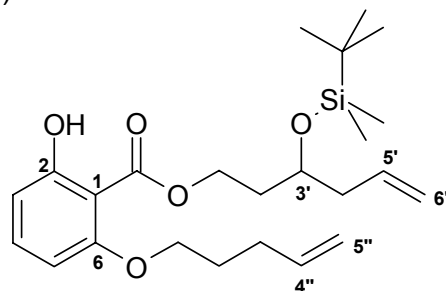
¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 169.8 (quart. C, C=O); 161.0 (2 quart. C, C-2 und C-6); 136.6 (arom. CH, C-4); 133.8 (CH, C-5'); 118.0 (CH₂, C-6'); 108.2 (2 arom. CH, C-3 und C-5); 100.1 (quart. C, C-1); 68.6 (CH, C-3'); 63.9 (CH₂, C-1'); 42.1 (CH₂, C-4'); 35.0 (CH₂, C-2'); 25.8 (3 CH₃, C(CH₃)₃); 18.1 (quart. C, C(CH₃)₃); -4.29 (CH₃, SiCH₃); -4.87 (CH₃, SiCH₃)

IR (NaCl, Film): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3447; 3185; 2954; 2929; 2857; 1677; 1635; 1577; 1472; 1418; 1361; 1325; 1295; 1254; 1229; 1207; 1158; 1104; 1060; 1030; 1002; 916; 837; 810; 775; 701; 568

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 309 (6; [M]⁺ - C(CH₃)₃); 211 (50); 171 (25); 137 (100); 115 (11); 73 (32)

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 367 [M + H]⁺ (50); 309 (12); 235 (100); 213 (63); 171 (37); 137 (72)

HR-MS (EI): m/z = 309.1157 (berechnet für C₁₅H₂₁O₅Si: 309.1158; - C(CH₃)₃)

3.8.4 (R,S)-[3-(*tert.*-Butyldimethylsilyloxy)hex-5-en-1-yl]-2-hydroxy-6-(pent-4-en-1-yloxy)benzoat (**66**)

2.27 g (6.20 mmol) **53** werden zusammen mit 0.96 ml (9.29 mmol) 4-Penten-1-ol und 3.25 g (12.4 mmol) Triphenylphosphin in 600 ml wasserfreiem THF gelöst. Die Umsetzung erfolgt nach AAV 1 mit 2.40 ml (12.4 mmol) DIAD.

Der Rückstand wird durch FSC (Gradient Petrolether/Ethylacetat 40:1, 20:1) gereinigt.

Ausbeute: 2.69 mg (81%) farbloses Öl

Elementaranalyse: ber. C 66.32% H 8.81%
gef. C 66.80% H 8.60%

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 11.61 (s, 1 H, OH); 7.29 (dd, $J_1 = J_2 = 8.3$ Hz, 1 H, 4-H); 6.56 (dd, $J_1 = 8.3$ Hz, $J_2 = 1.0$ Hz, 2 H, 3-H); 6.37 (dd, $J_1 = 8.3$ Hz, $J_2 = 1.0$ Hz, 1 H, 5-H); 5.87 – 5.77 (m, 2 H, 4''-H und 5'-H); 5.09 – 5.00 (m, 4 H, 5''-H und 6'-H); 4.43 (ddd, $J_1 = 10.9$ Hz, $J_2 = J_3 = 7.4$ Hz, 1 H, 1'-H_a); 4.37 (ddd, $J_1 = 10.9$ Hz, $J_2 = 7.8$ Hz, $J_3 = 5.1$ Hz, 1 H, 1'-H_b); 4.02 – 3.96 (m, 2 H, 1''-H); 3.96 – 3.91 (m, 1 H, 3'-H); 2.33 – 2.23 (m, 4 H, 3''-H und 4'-H); 1.98 – 1.82 (m, 4 H, 2'-H und 2''-H); 0.88 (s, 9 H, C(CH₃)₃); 0.06 (s, 3 H, SiCH₃); 0.03 (s, 3 H, SiCH₃)

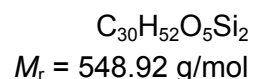
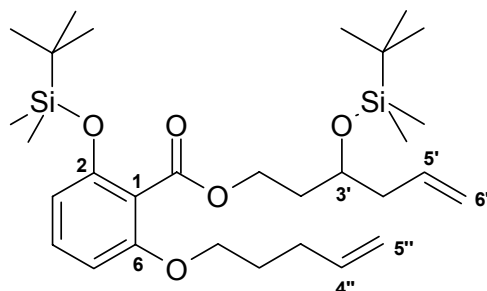
¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 171.5 (quart. C, C=O); 163.7 (quart. C, C-2); 160.4 (quart. C, C-6); 137.5 (CH, C-4''); 135.0 (arom. CH, C-4); 134.4 (CH, C-5'); 117.5 (CH₂, C-6'); 115.4 (CH₂, C-5''); 109.8 (arom. CH, C-3); 103.3 (quart. C, C-1); 103.0 (arom. CH, C-5); 68.7 (CH, C-3'); 68.1 (CH₂, C-1''); 62.8 (CH₂, C-1'); 42.3 (CH₂, C-4'); 35.2 (CH₂, C-2'); 30.1 (CH₂, C-3''); 28.4 (CH₂, C-2''); 25.8 (3 CH₃, C(CH₃)₃); 18.0 (quart. C, C(CH₃)₃); -4.29 (CH₃, SiCH₃); -4.86 (CH₃, SiCH₃)

IR (NaCl, Film): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3077; 2954; 2858; 1651; 1608; 1582; 1454; 1375; 1300; 1253; 1228; 1176; 1089; 917; 834; 812; 777; 704

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 377 (3; [M]⁺ - C(CH₃)₃); 205 (100); 171 (31); 163 (44); 137 (47); 115 (16)

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 435 [M + H]⁺ (7); 205 (100)

HR-MS (EI): m/z = 377.1759 (berechnet für C₁₇H₂₄O₅: 377.1784; - C(CH₃)₃)

3.8.5 (R,S)-[3-(tert.-Butyldimethylsilyloxy)hex-5-en-1-yl]-2-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-6-(pent-4-en-1-yloxy)benzoat (**67**)


1.0 g (2.3 mmol) **66** werden zusammen mit 350 mg (2.32 mmol) TBDMSCl und 315 g (4.63 mmol) Imidazol in 10 ml wasserfreiem DMF gelöst und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Man versetzt den Ansatz mit 50 ml Diethylether und wäscht die organische Phase dreimal mit je 30 ml gesättigter NaCl-Lösung. Anschließend wird über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Der Rückstand wird durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 40:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.35 g (99%) farbloses Öl

Elementaranalyse: ber. C 65.64% H 9.55%

gef. C 65.68% H 9.30%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.13 (dd, $J_1 = J_2 = 8.2$ Hz, 1 H, 4-H); 6.49 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, 5-H); 6.43 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, 3-H); 5.85 – 5.76 (m, 2 H, 5'-H und 4''-H); 5.06 – 4.97 (m, 4 H, 6'-H und 5''-H); 4.39 (ddd, $J_1 = 10.8$ Hz, $J_2 = 8.2$ Hz, $J_3 = 5.8$ Hz, 1 H, 1'-H_a); 4.28 (ddd, $J_1 = 10.8$ Hz, $J_2 = 8.2$ Hz, $J_3 = 6.7$ Hz, 1H, 1'-H_b); 3.96 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H, 1''-H); 3.88 (tt, $J_1 = 6.0$ Hz, $J_2 = 5.8$ Hz, 1 H, 3'-H); 2.25 (dt, $J_1 = 6.5$ Hz, $J_2 = 5.4$ Hz, 2 H, 4'-H); 2.18 (dt, $J_1 = 7.8$ Hz, $J_2 = 7.0$ Hz, 2 H, 3''-H); 1.94 – 1.87 (m, 1 H, 2'-H_a); 1.86 – 1.80 (m, 3 H, 2'-H_b und 2''-H); 0.96 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 0.89 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 0.22 (s, 3 H, SiCH_3); 0.21 (s, 3 H, SiCH_3); 0.05 (s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 166.6 (quart. C, C=O); 156.9 (quart. C, C-6); 153.3 (quart. C, C-2); 137.7 (CH, C-4''); 134.6 (CH, C-5'); 130.2 (arom. CH, C-4); 117.3 (CH₂, C-6'); 116.9 (quart. C, C-1); 115.2 (CH₂, C-5''); 111.7 (arom. CH, C-3); 104.8 (arom. CH, C-5); 69.0 (CH, C-3'); 67.7 (CH₂, C-1''); 62.3 (CH₂, C-1'); 42.1 (CH₂, C-4'); 35.5 (CH₂, C-2'); 29.9 (CH₂, C-3''); 28.3 (CH₂, C-2''); 25.8 (3 CH₃, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 25.6 (3 CH₃, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 18.1 (quart. C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 18.0 (quart. C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); -4.3 (CH₃, SiCH_3); -4.3 (CH₃, SiCH_3); -4.4 (CH₃, SiCH_3); -4.7 (CH₃, SiCH_3)

IR (NaCl, Film): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3077; 2955; 2858; 1735; 1641; 1594; 1462; 1389; 1362; 1312; 1254; 1095; 1069; 1004; 912; 838; 776; 728; 669

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 492 (3; $[\text{M}]^{+\bullet}$ - $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 393 (8); 319 (86); 267 (10); 211 (23); 171 (25); 73 (100)

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 549 $[\text{M} + \text{H}]^+$ (2); 491 (3); 365 (4); 319 (100)

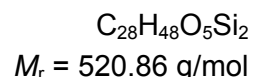
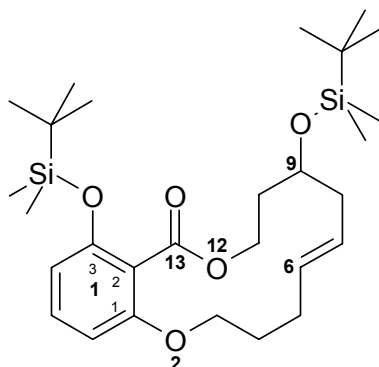
3.8.6 (R,S)-(E)-1³,9-Bis-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-2,12-dioxa-1(1,2)benzenacyclotetradecaphan-6-en-13-on (**68**) und (R,S)-(Z)-1³,9-Bis-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-2,12-dioxa-1(1,2)benzenacyclotetradecaphan-6-en-13-on (**69**)

In einem ausgeheizten Kolben werden 460 ml wasserfreies DCM unter Stickstoffatmosphäre vorgelegt. Danach löst man 1.35 g (2.46 mmol) des Diens **67** und 405 mg (0.492 mmol) Grubbs-Katalysator in jeweils 20 ml wasserfreiem DCM und tropft die Lösungen gleichzeitig über 10 Stunden unter Rühren bei Raumtemperatur zum vorgelegten DCM. Der Ansatz wird weitere 8 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Der Rückstand wird durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 40:1) gereinigt. *E*- und *Z*-Isomer entstehen in einem Verhältnis von 3 : 1 und lassen sich chromatographisch trennen, wobei das *E*-Isomer zuerst eluiert.

Ausbeute:	<i>E</i> -Isomer 846 mg (66%)	weiße Kristalle
	<i>Z</i> -Isomer 282 mg (22%)	farbloses Öl

E-Isomer:

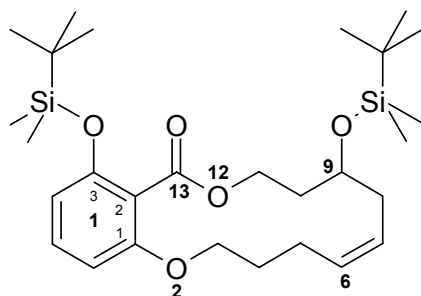


Schmelzpunkt:	78 - 80 °C	
Elementaranalyse:	ber. C 64.57%	H 9.29%
	gef. C 65.49%	H 9.41%

¹H-NMR (CDCl₃):	δ (ppm) = 7.15 (dd, $J_1 = J_2 = 8.3 \text{ Hz}$, 1 H, 1 ⁵ -H); 6.49 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1 H, 1 ⁶ -H); 6.44 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1 H, 1 ⁴ -H); 5.60 (br. dt, $J_1 = 15.5 \text{ Hz}$, $J_2 = 7.7 \text{ Hz}$, 1 H, 6-H); 5.39 (br. dt, $J_1 = 15.5 \text{ Hz}$, $J_2 = 6.7 \text{ Hz}$, 1 H, 7-H); 4.75 (ddd, $J_1 = 11.1 \text{ Hz}$, $J_2 = 5.1 \text{ Hz}$, $J_3 = 2.9 \text{ Hz}$, 1 H, 11-H _a); 4.14 (dt, $J_1 = 11.1 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.9 \text{ Hz}$, 1 H, 11-H _b); 4.07 – 4.05 (m, 2 H, 3-H); 4.01 – 3.95 (m, 1 H, 9-H); 2.28 – 2.22 (m, 2 H, 5-H _a und 8-H _a); 2.18 – 2.11 (m, 3 H, 5-H _b , 8-H _b und 10-H _a); 1.90 – 1.83 (m, 2 H, 4-H); 1.67 – 1.61 (m, 1 H, 10-H _b); 0.96 (s, 9 H, C(CH ₃) ₃); 0.88 (s, 9 H, C(CH ₃) ₃); 0.22 (s, 3 H, SiCH ₃); 0.21 (s, 3 H, SiCH ₃); 0.06 (s, 3 H, SiCH ₃); 0.05 (s, 3 H, SiCH ₃)
--	--

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 166.8 (quart. C, C-13); 156.8 (quart. C, C-1 ¹); 153.1 (quart. C, C-1 ³); 132.2 (CH, C-6 oder C-7); 130.1 (arom. CH, C-1 ⁵); 125.7 (CH, C-6 oder C-7); 117.1 (quart. C, C-1 ²); 115.6 (arom. CH, C-1 ⁶); 104.6 (arom. CH, C-1 ⁴); 70.7 (CH_2 , C-3); 69.0 (CH, C-9); 61.3 (CH_2 , C-11); 39.2 (CH_2 , C-8); 35.8 (CH_2 , C-10); 33.5 (CH_2 , C-5); 29.0 (CH_2 , C-4); 25.8 (3 CH_3 , $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$); 25.5 (3 CH_3 , $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$); 18.1 (quart. C, $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$); 18.0 (quart. C, $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$); -4.3 (CH_3 , SiCH_3); -4.4 (CH_3 , SiCH_3); -4.5 (CH_3 , SiCH_3); -4.8 (CH_3 , SiCH_3)
IR (KBr):	$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3445; 2955; 2929; 2857; 1733; 1594; 1461; 1389; 1361; 1312; 1288; 1252; 1092; 1067; 1004; 972; 938; 838; 778; 727; 668
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 463 (24; $[\text{M}]^{+\bullet}$ - $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 407 (5); 371 (7); 267 (9); 251 (12); 211 (22); 171 (52); 121 (69); 93 (35); 73 (100)
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 521 $[\text{M} + \text{H}]^+$ (21); 463 (12); 275 (20); 171 (61); 121 (100)
HR-MS (EI):	m/z = 463.2358 (berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{O}_5\text{Si}_2$: 463.2336; - $\text{C}(\text{CH}_3)_3$)

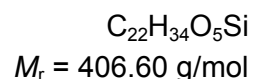
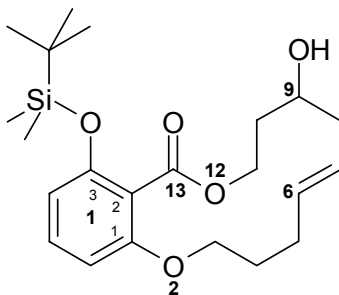
Z-Isomer:



$\text{C}_{28}\text{H}_{48}\text{O}_5\text{Si}_2$
 $M_r = 520.86 \text{ g/mol}$

Elementaranalyse:	ber. C 64.57% H 9.29%
	gef. C 64.50% H 9.29%
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 7.14 (dd, $J_1 = J_2 = 8.3 \text{ Hz}$, 1 H, 1 ⁵ -H); 6.53 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1 H, 1 ⁶ -H); 6.43 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1 H, 1 ⁴ -H); 5.66 (br. dt, $J_1 = 10.0 \text{ Hz}$, $J_2 = 8.0 \text{ Hz}$, 1 H, 7-H); 5.43 (dt, $J_1 = 10.0 \text{ Hz}$, $J_2 = 6.4 \text{ Hz}$, 1 H, 6-H); 4.53 (dt, $J_1 = 10.6 \text{ Hz}$, $J_2 = 2.8 \text{ Hz}$, 1 H, 11-H _a); 4.25 (m, 1 H, 11-H _b); 4.03 (m, 2 H, 3-H); 3.89 (m, 1 H, 9-H); 2.56 (m, 1 H, 8-H _a); 2.43 (m, 1 H, 5-H _a); 2.11 – 2.01 (m, 2 H, 5-H _b und 10-H _a); 1.98 – 1.92 (m, 1 H, 8-H _b); 1.90 – 1.78 (m, 2 H, 10-H _b und 4-H _a); 1.71 – 1.65 (m, 1 H, 4-H _b); 0.96 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 0.87 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 0.22 (s, 3 H, SiCH_3); 0.21 (s, 3 H, SiCH_3); 0.02 (s, 3 H, SiCH_3); 0.01 (s, 3 H, SiCH_3)
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 166.7 (quart. C, C-13); 156.6 (quart. C, C-1 ¹); 153.5 (quart. C, C-1 ³); 130.3 (arom. CH, C-1 ⁵); 130.0 (CH, C-6); 128.9 (CH, C-7); 117.0 (quart. C, C-1 ²); 111.7 (arom. CH, C-1 ⁴); 104.8 (arom. CH, C-1 ⁶); 71.5 (CH, C-9); 66.0 (CH_2 , C-3); 62.2 (CH_2 , C-11); 36.8 (CH_2 , C-10); 33.8 (CH_2 , C-8); 28.7 (CH_2 , C-4); 25.9 (3 CH_3 , $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$); 25.5 (3 CH_3 , $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$); 23.2 (CH_2 , C-8); 18.1 (quart. C, $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$); 18.0 (quart. C, $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$); -4.3 (2 CH_3 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); -4.4 (2 CH_3 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$)

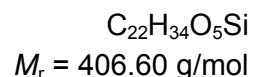
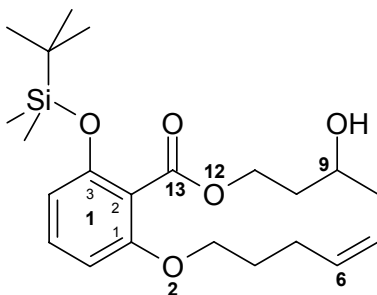
IR (NaCl, Film):	$\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3439; 2953; 2928; 2857; 1731; 1594; 1461; 1389; 1361; 1312; 1291; 1252; 1098; 1068; 1005; 964; 938; 838; 808; 780; 728
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 463 (30; [M] ⁺ - C(CH ₃) ₃); 371 (7); 309 (8); 267 (11); 211 (15); 171 (30); 121 (56); 73 (100)
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 521 [M + H] ⁺ (34); 463 (19); 389 (86); 171 (56); 121 (100)

3.8.7 (R,S)-(E)-1³-(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-9-hydroxy-2,12-dioxa-1(1,2)benzena-cyclotridecaphan-6-en-13-on (**72**)


0.52 g (1.0 mmol) **68** werden in 20 ml Ethanol gelöst. Nach Zugabe von 50 mg (0.20 mmol) Pyridinium-*para*-tosylat wird die Lösung auf 50 °C erwärmt und 48 Stunden gerührt. Das Produkt wird unter nahezu quantitativer Rückgewinnung nicht umgesetzten Edukts durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 2:1) gereinigt.

Ausbeute:	335 mg (83%)	sehr viskoses, farbloses Öl
¹H-NMR (CDCl₃):	δ (ppm) = 7.15 (dd, $J_1 = J_2 = 8.3$ Hz, 1 H, 1 ⁵ -H); 6.50 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H, 1 ⁶ -H); 6.45 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H, 1 ⁴ -H); 5.65 (ddd, $J_1 = 15.8$ Hz, $J_2 = 7.9$ Hz, $J_3 = 6.6$ Hz, 1 H, 6-H); 5.43 (ddd, $J_1 = 15.8$ Hz, $J_2 = 6.4$ Hz, $J_3 = 5.2$ Hz, 1 H, 7-H); 4.76 (ddd, $J_1 = 11.0$ Hz, $J_2 = 4.9$ Hz, $J_3 = 2.9$ Hz, 1 H, 11-H _a); 4.25 (dt, $J_1 = 11.0$ Hz, $J_2 = 1.6$ Hz, 1 H, 11-H _b); 4.09 – 4.03 (m, 3 H, 3-H und 9-H); 2.32 – 2.13 (m, 5 H, 5-H, 8-H und 10-H _a); 1.90 – 1.85 (m, 2 H, 4-H); 1.66 – 1.63 (m, 2 H, 10-H _b und 9-OH); 0.96 (s, 9 H, C(CH ₃) ₃); 0.22 (s, 3 H, SiCH ₃); 0.20 (s, 3 H, SiCH ₃)	
¹³C-NMR (CDCl₃):	δ (ppm) = 166.7 (quart. C, C-13); 156.9 (quart. C, C-1 ¹); 153.1 (quart. C, C-1 ³); 132.6 (CH, C-6); 130.3 (arom. CH, C-1 ⁵); 125.2 (CH, C-7); 116.9 (quart. C, C-1 ²); 111.8 (arom. CH, C-1 ⁴); 104.8 (arom. CH, C-1 ⁶); 70.8 (CH ₂ , C-3); 68.4 (CH, C-9); 61.4 (CH ₂ , C-11); 39.0 (CH ₂ , C-8); 35.5 (CH ₂ , C-10); 33.4 (CH ₂ , C-5); 29.0 (CH ₂ , C-4); 25.5 (3 CH ₃ , C(CH ₃) ₃); 18.0 (quart. C, C(CH ₃) ₃); -4.3 (CH ₃ , SiCH ₃); -4.4 (CH ₃ , SiCH ₃)	
IR (KBr):	$\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3438; 2954; 2929; 2857; 1731; 1594; 1461; 1389; 1362; 1312; 1288; 1252; 1091; 1068; 1023; 969; 840; 812; 783; 728; 669	
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 349 (29; [M] ⁺ - C(CH ₃) ₃); 275 (9); 211 (100); 121 (65); 93 (81); 79 (82)	
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 407 [M + H] ⁺ (100); 389 (32); 349 (16)	
HR-MS (EI):	$m/z = 349.1469$ (berechnet für C ₁₈ H ₂₅ O ₅ Si: 349.1471; - C(CH ₃) ₃)	

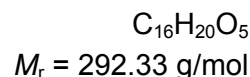
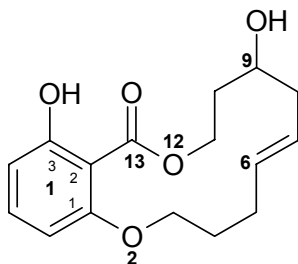
3.8.8 (R,S)-(Z)-1³-(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-9-hydroxy-2,12-dioxa-1(1,2)benzena-cyclotridecaphan-6-en-13-on (**73**)



80 mg (0.15 mmol) **69** werden in 5 ml Ethanol gelöst. Nach Zugabe von 8 mg (0.03 mmol) Pyridinium-*para*-tosylat wird die Lösung auf 50 °C erwärmt und 48 Stunden gerührt.

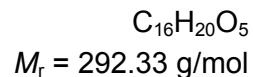
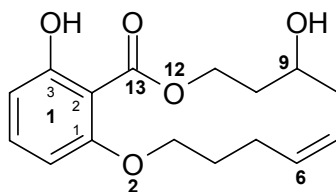
Das Produkt wird unter nahezu quantitativer Rückgewinnung nicht umgesetzten Edukts durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 2:1) gereinigt.

Ausbeute:	50 mg (80%)	farbloses Öl
Elementaranalyse:	ber. C 63.99%	H 8.52%
	gef. C 64.99%	H 8.43%
¹H-NMR (CDCl₃):	δ (ppm) = 7.15 (dd, $J_1 = J_2 = 8.2$ Hz, 1 H, 1 ⁵ -H); 6.52 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, 1 ⁶ -H); 6.45 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, 1 ⁴ -H); 5.71 – 5.66 (m, 1 H, 7-H); 5.61 – 5.56 (m, 1 H, 6-H); 4.64 (ddd, $J_1 = 11.5$ Hz, $J_2 = 8.4$ Hz, $J_3 = 3.5$ Hz, 1 H, 11-H _a); 4.25 (ddd, $J_1 = 11.5$ Hz, $J_2 = 6.4$ Hz, $J_3 = 3.5$ Hz, 11-H _b); 4.07 – 4.01 (m, 3 H, 3-H und 9 H); 2.46 – 2.41 (m, 2 H, 5-H _a und 8-H _a); 2.15 – 2.09 (m, 2 H, 5-H _b und 8-H _b); 1.98 – 1.87 (m, 3 H, 4-H _a und 10-H); 1.74 – 1.66 (m, 2 H, 4-H _b und 9-OH); 0.96 (s, 9 H, C(CH ₃) ₃); 0.22 (s, 3 H, SiCH ₃); 0.21 (s, 3 H, SiCH ₃)	
¹³C-NMR (CDCl₃):	δ (ppm) = 166.9 (quart. C, C-13); 156.6 (quart. C, C-1 ¹); 153.5 (quart. C, C-1 ³); 132.1 (CH, C-6); 130.5 (arom. CH, C-1 ⁵); 126.8 (CH, C-7); 116.7 (quart. C, C-1 ¹); 111.9 (arom. CH, C-1 ⁴); 104.7 (arom. CH, C-1 ⁶); 69.0 (CH, C-9); 66.6 (CH ₂ , C-3); 61.6 (CH ₂ , C-11); 36.3 (CH ₂ , C-10); 33.7 (CH ₂ , C-8); 29.1 (CH ₂ , C-4); 25.5 (3 CH ₃ , C(CH ₃) ₃); 23.7 (CH ₂ , C-5); 18.0 (quart. C, C(CH ₃) ₃); -4.4 (2 CH ₃ , Si(CH ₃) ₂)	
IR (NaCl, Film):	$\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3437; 2930; 2857; 1730; 1594; 1462; 1388; 1362; 1311; 1288; 1252; 1176; 1092; 1068; 1028; 1007; 840; 784; 723; 670	
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 349 (46; [M] ⁺ - C(CH ₃) ₃); 211 (100); 151 (15); 121 (39); 93 (64)	
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 407 [M + H] ⁺ (100); 389 (34); 349 (19)	
HR-MS (EI):	m/z = 349.1469 (berechnet für C ₁₈ H ₂₅ O ₅ Si: 349.1417; - C(CH ₃) ₃)	

3.8.9 (R,S)-(E)-1³,9-Dihydroxy-2,12-dioxa-1(1,2)benzenacyclotridecaphan-6-en-13-on
 (70)


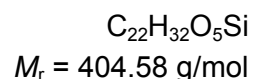
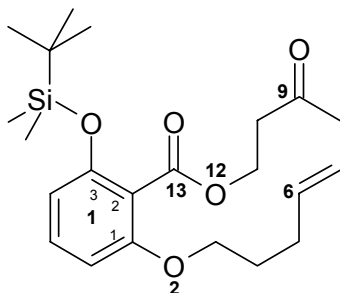
80 mg (0.20 mmol) **72** werden in 2 ml destilliertem THF gelöst. Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt durch Zugabe von 1 ml Flusssäure 40%. Nach 1 Stunde Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktion durch Zugabe von 3 ml Wasser und 10 ml Diethylether beendet und die beiden Phasen getrennt. Man extrahiert die wässrige Phase noch dreimal mit je 10 ml Diethylether und wäscht die vereinigten Etherphasen anschließend so lange mit Wasser, bis das Waschwasser neutral reagiert. Nach Trocknen der organischen Phase über MgSO_4 wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wird durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 2:1) gereinigt.

Ausbeute:	56 mg (97%)	weiße Kristalle
Schmelzpunkt:	119 °C	
Elementaranalyse:	ber. C 65.74%	H 6.90%
	gef. C 65.95%	H 7.48%
¹H-NMR (CDCl₃):	δ (ppm) = 11.80 (s, 1 H, 1 ³ -OH); 7.31 (dd, $J_1 = J_2 = 8.4$ Hz, 1 H, 1 ⁵ -H); 6.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, 1 ⁴ -H); 6.39 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, 1 ⁶ -H); 5.85 (dt, $J_1 = 15.7$ Hz, $J_2 = 5.8$ Hz, 1 H, 6-H); 5.46 (br. dt, $J_1 = 15.7$ Hz, $J_2 = 5.8$ Hz, 1 H, 7-H); 4.60 (br. dt, $J_1 = 11.4$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1 H, 11-H _a); 4.39 (ddd, $J_1 = 11.4$ Hz, $J_2 = 5.5$ Hz, $J_3 = 2.4$ Hz, 1 H, 11-H _b); 4.13 (dd, $J_1 = 6.5$ Hz, $J_2 = 4.3$ Hz, 2 H, 3-H); 4.05 (ddt, $J_1 = 10.1$ Hz, $J_2 = 6.5$ Hz, $J_3 = 3.6$ Hz, 1 H, 9-H); 2.35 – 2.26 (m, 3 H, 6-H _a , 8-H _a und 10-H _a); 2.20 – 2.14 (m, 2 H, 5-H _b und 8-H _b); 2.00 – 1.86 (m, 2 H, 4-H); 1.81 (ddd, $J_1 = 15.3$ Hz, $J_2 = 5.5$ Hz, $J_3 = 1.5$ Hz, 1 H, 10-H _b); 1.69 (br. s, 1 H, 9-OH)	
¹³C-NMR (CDCl₃):	δ (ppm) = 171.8 (quart. C, C-13); 164.1 (quart. C, C-1 ³); 160.2 (quart. C, C-1 ¹); 135.1 (arom. CH, C-1 ⁵); 134.0 (CH, C-6); 124.5 (CH, C-7); 110.0 (arom. CH, C-1 ⁴); 103.1 (quart. C, C-1 ²); 102.7 (arom. CH, C-1 ⁶); 71.3 (CH ₂ , C-3); 69.0 (CH, C-9); 62.9 (CH ₂ , C-11); 38.0 (CH ₂ , C-8); 33.6 (CH ₂ , C-10); 33.5 (CH ₂ , C-5); 29.3 (CH ₂ , C-4)	
IR (KBr):	$\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3444; 2922; 1647; 1605; 1454; 1394; 1347; 1297; 1251; 1225; 1177; 1125; 1070; 1027; 969; 811; 758; 703; 668; 542	
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 292 [M] ⁺ (20); 275 (18); 218 (44); 210 (37); 190 (27); 152 (32); 136 (100); 120 (48)	
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 293 [M + H] ⁺ (46); 275 (63); 228 (48); 139 (41); 121 (100)	
HR-MS (EI):	$m/z = 292.1314$ (berechnet für C ₁₆ H ₂₀ O ₅ : 292.1311)	

3.8.10 (R,S)-(Z)-1³,9-Dihydroxy-2,12-dioxa-1(1,2)benzenacyclotridecaphan-6-en-13-on
(71)

40 mg (0.10 mmol) **73** werden in 2 ml destilliertem THF gelöst. Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt durch Zugabe von 1 ml Flusssäure 40%. Nach 1 Stunde Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktion durch Zugabe von 3 ml Wasser und 10 ml Diethylether beendet und die beiden Phasen getrennt. Man extrahiert die wässrige Phase noch dreimal mit je 10 ml Diethylether und wäscht die vereinigten Etherphasen anschließend so lange mit Wasser, bis das Waschwasser neutral reagiert. Nach Trocknen der organischen Phase über $MgSO_4$ wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wird durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 2:1) gereinigt.

Ausbeute:	26 mg (92%)	zähes, farbloses Öl
¹H-NMR (CDCl₃):	δ (ppm) = 11.37 (s, 1H, 1 ³ -OH); 7.31 (dd, $J_1 = J_2 = 8.5$ Hz, 1 H, 1 ⁵ -H); 6.58 (dd, $J_1 = 8.5$ Hz, $J_2 = 1.0$ Hz, 1 H, 1 ⁴ -H); 6.42 (dd, $J_1 = 8.5$ Hz, $J_2 = 1.0$ Hz, 1 H, 1 ⁶ -H); 5.78 – 5.73 (m, 1 H, 6-H oder 7-H); 5.65 (dddd, $J_1 = 10.7$ Hz, $J_2 = 9.1$ Hz, $J_3 = 7.2$ Hz, $J_4 = 1.6$ Hz, 1 H, 6-H oder 7-H); 4.60 (ddd, $J_1 = 11.5$ Hz, $J_2 = 7.6$ Hz, $J_3 = 4.5$ Hz, 1 H, 11-H _a); 4.54 (ddd, $J_1 = 11.5$ Hz, $J_2 = 6.6$ Hz, $J_3 = 4.5$ Hz, 11-H _b); 4.20 – 4.10 (m, 3 H, 3-H und 9-H); 2.52 – 2.47 (m, 1 H, 8-H _a); 2.43 (ddt, $J_1 = 13.6$ Hz, $J_2 = 8.9$ Hz, $J_3 = 4.6$ Hz, 1 H, 5-H _a); 2.33 (br. s, 1 H, 9-OH); 2.25 (ddd, $J_1 = 13.9$ Hz, $J_2 = 10.9$ Hz, $J_3 = 8.1$ Hz, 1 H, 8-H _b); 2.15 – 2.07 (m, 1 H, 5-H _b); 2.05 – 1.99 (m, 2 H, 10-H); 1.90 -1.75 (m, 2 H, 4-H)	
¹³C-NMR (CDCl₃):	δ (ppm) = 171.1 (quart. C, C-13); 163.7 (quart. C, C-1 ³); 159.5 (quart. C, C-1 ¹); 135.1 (arom. CH, C-1 ⁵); 132.0 (CH, C-6); 127.3 (CH, C-7); 110.0 (arom. CH, C-1 ⁴); 103.5 (quart. C, C-1 ²); 102.8 (arom. CH, C-1 ⁶); 70.0 (CH, C-9); 66.9 (CH ₂ , C-3); 62.5 (CH ₂ , C-11); 35.3 (CH ₂ , C-10); 33.2 (CH ₂ , C-8); 28.8 (CH ₂ , C-4); 23.9 (CH ₂ , C-5)	
IR (KBr):	$\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3432; 2936; 1652; 1607; 1581; 1455; 1392; 1345; 1300; 1226; 1174; 1124; 1087; 1072; 1028; 811; 757; 704	
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 292 [M] ⁺ (32); 218 (49); 210 (39); 190 (24); 136 (100); 120 (25); 108 (43)	
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 293 [M + H] ⁺ (52); 275 (50); 218 (10); 139 (53); 121 (100)	
HR-MS (EI):	$m/z = 292.1427$ (berechnet für C ₁₆ H ₂₀ O ₅ : 292.1311)	

3.8.11 (E)-1³-(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-2,12-dioxa-1(1,2)benzenacyclotridecapan-6-en-9,13-dion (**75**)

In einem ausgeheizten Kolben werden 0.23 g (0.55 mmol) *Dess-Martin*-Reagenz in 10 ml wasserfreiem DCM unter Stickstoffatmosphäre gelöst. Man löst 0.2 g (0.5 mmol) **72** in 5 ml wasserfreiem DCM gelöst und spritzt dies zum Ansatz. Nach 2 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktion durch Zugabe von je 5 ml Na₂S₂O₃-Lösung 15% und gesättigter NaHCO₃-Lösung beendet und weiter gerührt, bis sich zwei klare Phasen gebildet haben. Der Ansatz wird in einen Scheidetrichter überführt und die wässrige Phase nach Abtrennung dreimal mit je 10 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Das Produkt wird durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 176 mg (87%) weiße Kristalle

Schmelzpunkt: 89 °C

Elementaranalyse: ber. C 65.31% H 7.97%

gef. C 66.14% H 7.83%

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.13 (dd, $J_1 = J_2 = 8.3$ Hz, 1 H, 1⁵-H); 6.46 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H, 1⁶-H); 6.42 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H, 1⁴-H); 5.66 (dtt, $J_1 = 15.5$ Hz, $J_2 = 7.1$ Hz, $J_3 = 1.4$ Hz, 1 H, 6-H); 5.49 (dtt, $J_1 = 15.5$ Hz, $J_2 = 6.0$ Hz, $J_3 = 1.4$ Hz, 1 H, 7-H); 4.62 (dd, $J_1 = 5.1$ Hz, $J_2 = 5.0$ Hz, 2 H, 11-H); 4.02 (dd, $J_1 = 4.9$ Hz, $J_2 = 4.9$ Hz, 2 H, 3-H); 3.07 (dd, $J_1 = 6.0$ Hz, $J_2 = 1.4$ Hz, 2 H, 8-H); 2.94 (dd, $J_1 = 5.1$ Hz, $J_2 = 5.0$ Hz, 2 H, 10-H); 2.27 – 2.22 (m, 2 H, 5-H); 1.92 – 1.86 (m, 2 H, 4-H); 0.95 (s, 9 H, C(CH₃)₃); 0.21 (s, 6 H, Si(CH₃)₂)

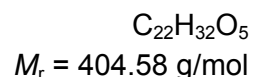
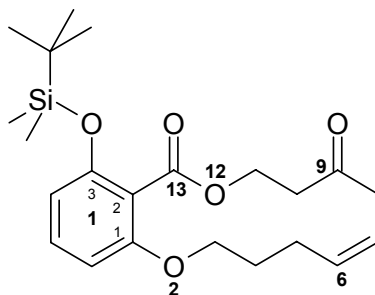
¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 206.7 (quart. C, C-9); 166.9 (quart. C, C-13); 156.7 (quart. C, C-1¹); 153.2 (quart. C, C-1³); 134.6 (CH, C-6); 130.3 (arom. CH, C-1⁵); 122.0 (CH, C-7); 116.3 (quart. C, C-1²); 111.5 (arom. CH, C-1⁴); 104.4 (arom. CH, C-1⁶); 70.6 (CH₂, C-3); 59.3 (CH₂, C-11); 45.4 (CH₂, C-8); 41.2 (CH₂, C-10); 33.2 (CH₂, C-5); 28.5 (CH₂, C-4); 25.5 (3 CH₃, C(CH₃)₃); 18.0 (quart. C, C(CH₃)₃); -4.4 (2 CH₃, Si(CH₃)₂)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3441; 2957; 2930; 2859; 1733; 1716; 1596; 1461; 1438; 1382; 1363; 1306; 1288; 1248; 1202; 1104; 1090; 970; 839; 784

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 347 (56; [M]⁺ - C(CH₃)₃); 211 (46); 81 (100)

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 405 [M + H]⁺ (100); 387 (11); 347 (28)

HR-MS (EI): m/z = 308.1626 (berechnet für C₁₇H₂₄O₅: 308.1624; - C(CH₃)₃)

3.8.12 (Z)-1³-(*tert.*-Butyldimethylsilyloxy)-2,12-dioxa-1(1,2)benzenacyclotridecaphan-6-en-9,13-dion (**74**)

In einem ausgeheizten Kolben werden 1.44 g (3.40 mmol) Dess-Martin-Reagenz in 60 ml wasserfreiem DCM unter Stickstoffatmosphäre gelöst. Man löst 0.69 g (1.7 mmol) **73** in 5 ml wasserfreiem DCM und spritzt diese zum Ansatz. Nach 2 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktion durch Zugabe von je 30 ml Na₂S₂O₃-Lösung 15% und gesättigter NaHCO₃-Lösung beendet und weiter gerührt, bis sich zwei klare Phasen gebildet haben. Der Ansatz wird in einen Scheidetrichter überführt und die wässrige Phase nach Abtrennung dreimal mit je 40 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Das Produkt wird durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 0.66 g (96%) farbloses Öl

Elementaranalyse: ber. C 65.31% H 7.97%
gef. C 64.03% H 7.94%

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.14 (dd, $J_1 = J_2 = 8.4$ Hz, 1 H, 1⁵-H); 6.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, 1⁶-H); 6.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, 1⁴-H); 5.71 (dt, $J_1 = 10.5$ Hz, $J_2 = 7.6$ Hz, 1 H, 6-H); 5.59 (dt, $J_1 = 10.5$ Hz, $J_2 = 7.1$ Hz, 1 H, 7-H); 4.61 (dd, $J_1 = 6.6$ Hz, $J_2 = 4.4$ Hz, 2 H, 11-H); 3.99 (dd, $J_1 = 5.3$ Hz, $J_2 = 5.2$ Hz, 2 H, 3-H); 3.38 (d, $J = 7.1$ Hz, 2 H, 8-H); 2.85 (dd, $J_1 = 5.6$ Hz, $J_2 = 4.7$ Hz, 2 H, 10-H); 2.10 (dt, $J_1 = 14.6$ Hz, $J_2 = 7.6$ Hz, 2 H, 5-H); 1.80 – 1.74 (m, 2 H, 4-H); 0.96 (s, 9 H, C(CH₃)₃); 0.21 (s, 6 H, Si(CH₃)₂)

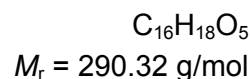
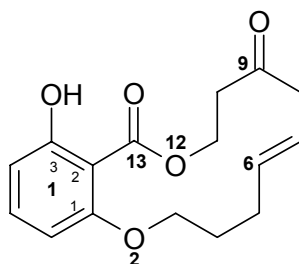
¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 206.2 (quart. C, C-9); 166.4 (quart. C, C-13); 156.7 (quart. C, C-1¹); 153.8 (quart. C, C-1³); 133.1 (CH, C-6); 130.7 (arom. CH, C-1⁵); 121.8 (CH, C-7); 116.0 (quart. C, C-1²); 111.7 (arom. CH, C-1⁴); 104.5 (arom. CH, C-1⁶); 66.3 (CH₂, C-3); 61.0 (CH₂, C-11); 41.5 (CH₂, C-10); 41.0 (CH₂, C-8); 28.0 (CH₂, C-4); 25.5 (3 CH₃, C(CH₃)₃); 23.9 (CH₂, C-4); 18.0 (quart. C, C(CH₃)₃); -4.4 (2 CH₃, Si(CH₃)₂)

IR (NaCl, Film): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3432; 2955; 2929; 2857; 1730; 1593; 1462; 1414; 1388; 1362; 1312; 1288; 1252; 1096; 1070; 1005; 839; 783; 711

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 347 (46; [M]⁺ - C(CH₃)₃); 211 (27); 81 (100)

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 405 [M + H]⁺ (100); 387 (17); 347 (25); 184 (38)

HR-MS (EI): m/z = 347.1348 (berechnet für C₁₈H₂₃O₅Si: 347.1315; - C(CH₃)₃)

3.8.13 (*E*)-1³-Hydroxy-2,12-dioxa-1(1,2)benzenacyclotridecaphan-6-en-9,13-dion (**77**)

70 mg (0.17 mmol) **75** werden in 2 ml destilliertem THF gelöst. Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt durch Zugabe von 1 ml Flusssäure 40%. Nach 1 Stunde Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktion durch Zugabe von 3 ml Wasser und 10 ml Diethylether beendet und die beiden Phasen getrennt. Man extrahiert die wässrige Phase noch dreimal mit je 10 ml Diethylether und wäscht die vereinigten Etherphasen anschließend so lange mit Wasser, bis das Waschwasser neutral reagiert. Nach Trocknen der organischen Phase über MgSO_4 wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wird durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 2:1) gereinigt.

Ausbeute:	50 mg (99%)	weiße Kristalle
Schmelzpunkt:	161 °C	
Elementaranalyse:	ber. C 66.20%	H 6.25%
	gef. C 65.67%	H 6.39%

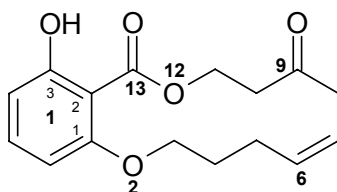
¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 11.90 (s, 1 H, 1³-OH); 7.30 (dd, $J_1 = J_2 = 8.4$ Hz, 1 H, 1⁵-H); 6.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, 1⁴-H); 6.37 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, 1⁶-H); 5.84 (dt, $J_1 = 15.9$ Hz, $J_2 = 7.3$ Hz, $J_3 = 1.6$ Hz, 1 H, 6-H); 5.60 (dt, $J_1 = 15.9$ Hz, $J_2 = 5.4$ Hz, 1 H, 7-H); 4.66 (dd, $J_1 = 5.1$ Hz, $J_2 = 5.0$ Hz, 2 H, 11-H); 4.07 (dd, $J_1 = 5.3$ Hz, $J_2 = 4.8$ Hz, 2 H, 3-H); 3.07 (dd, $J_1 = 5.4$ Hz, $J_2 = 1.2$ Hz, 2 H, 8-H); 2.97 (dd, $J_1 = 5.1$ Hz, $J_2 = 5.0$ Hz, 2 H, 10-H); 2.30 – 2.27 (m, 2 H, 5-H); 1.98 – 1.90 (m, 2 H, 4-H)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 205.9 (quart. C, C-9); 171.6 (quart. C, C-13); 164.3 (quart. C, C-1³); 160.4 (quart. C, C-1¹); 135.2 (CH, C-1⁵ oder C-6); 135.1 (CH, C-1⁵ oder C-6); 121.9 (CH, C-7); 110.2 (arom. CH, C-1⁴); 102.9 (quart. C, C-1²); 102.7 (arom. CH, C-1⁶); 71.5 (CH₂, C-3); 60.3 (CH₂, C-11); 45.1 (CH₂, C-8); 38.9 (CH₂, C-10); 33.8 (CH₂, C-5); 28.9 (CH₂, C-4)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3443; 2920; 1710; 1646; 1608; 1456; 1394; 1357; 1301; 1237; 1182; 1079; 1068; 1042; 994; 976; 809; 760; 704; 667

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 290 [M]⁺ (55); 272 (8); 217 (13); 190 (15); 136 (83); 108 (42); 81 (83); 55 (100)

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 291 [M + H]⁺ (100); 273 (50); 137 (21)

3.8.14 (Z)-1³-Hydroxy-2,12-dioxa-1(1,2)benzenacyclotridecaphan-6-en-9,13-dion (**76**)

$C_{16}H_{18}O_5$
 $M_r = 290.32 \text{ g/mol}$

35 mg (0.087 mmol) **74** werden in 2 ml destilliertem THF gelöst. Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt durch Zugabe von 1 ml Flusssäure 40%. Nach 1 Stunde Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktion durch Zugabe von 3 ml Wasser und 10 ml Diethylether beendet und die beiden Phasen getrennt. Man extrahiert die wässrige Phase noch dreimal mit je 10 ml Diethylether und wäscht die vereinigten Etherphasen anschließend so lange mit Wasser, bis das Waschwasser neutral reagiert. Nach Trocknen der organischen Phase über $MgSO_4$ wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wird durch FSC (Petrolether/Ethylacetat 2:1) gereinigt.

Ausbeute:	23 mg (92%)	zähes, farbloses Öl
¹H-NMR (CDCl₃):	δ (ppm) = 11.35 (s, 1 H, 1 ³ -OH); 7.29 (dd, $J_1 = J_2 = 8.5 \text{ Hz}$, 1 H, 1 ⁵ -H); 6.56 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1 H, 1 ⁴ -H); 6.35 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1 H, 1 ⁶ -H); 5.79 – 5.73 (m, 1 H, 6-H); 5.66 – 5.60 (m, 1 H, 7-H); 4.71 (dd, $J_1 = 5.4 \text{ Hz}$, $J_2 = 5.3 \text{ Hz}$, 2 H, 11-H); 4.00 (dd, $J_1 = 5.4 \text{ Hz}$, $J_2 = 5.2 \text{ Hz}$, 2 H, 3-H); 3.36 (d, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 2 H, 8-H); 2.85 (dd, $J_1 = 5.4 \text{ Hz}$, $J_2 = 5.3 \text{ Hz}$, 2 H, 10-H); 2.11 (dt, $J_1 = 7.8 \text{ Hz}$, $J_2 = 7.5 \text{ Hz}$, 2 H, 5-H); 1.84 – 1.78 (m, 2 H, 4-H)	
¹³C-NMR (CDCl₃):	δ (ppm) = 206.1 (quart. C, C-9); 171.1 (quart. C, C-13); 163.6 (quart. C, C-1 ³); 160.2 (quart. C, C-1 ¹); 135.2 (CH, C-1 ⁵); 133.6 (CH, C-6); 121.7 (CH, C-7); 109.7 (arom. CH, C-1 ⁴); 103.1 (quart. C, C-1 ²); 102.7 (arom. CH, C-1 ⁶); 67.6 (CH ₂ , C-3); 60.4 (CH ₂ , C-11); 41.5 (CH ₂ , C-8); 41.0 (CH ₂ , C-10); 28.3 (CH ₂ , C-4); 25.0 (CH ₂ , C-5)	
IR (NaCl, Film):	$\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3436; 2924; 1717; 1652; 1608; 1580; 1455; 1389; 1345; 1301; 1228; 1174; 1122; 1089; 997; 811; 759; 704	
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 290 [M] ⁺ (57); 272 (6); 217 (14); 190 (13); 136 (75); 108 (38); 81 (65), 55 (100)	
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 291 [M + H] ⁺ (100); 273 (69); 137 (43)	
HR-MS (EI):	$m/z = 290.1144$ (berechnet für $C_{16}H_{18}O_5$: 290.1154)	

4 AGAR-DIFFUSIONSTEST

4.1 TESTSUBSTANZEN

Für die zu testenden Verbindungen werden Stammlösungen in DMSO mit den Konzentrationen 10 mM und 20 mM hergestellt. Jeweils 10 µl dieser Stammlösungen (entsprechend 0.10 µmol bzw. 0.20 µmol) werden auf Rundfilter (Ø 6 mm) der Firma Schleicher & Schuell aufgetragen.

Als Referenzlösungen werden 2.0 mg (5.8 µmol) Clotrimazol bzw. 2.5 mg (5.6 µmol) Tetracyclin in je 1 ml DMSO gelöst. Jeweils 10 µl dieser Lösungen (entsprechend 0.056 µmol) werden ebenfalls auf Rundfilter aufgetragen.

Als Blindwert werden analog dazu Rundfilter mit 10 µl reinem DMSO präpariert.

Die Filter werden vor dem Aufbringen auf die Testplatten 1 Stunde zum Trocknen stehen gelassen.

Dazu soll an dieser Stelle angemerkt werden, dass für den Agar-Diffusionstest normalerweise leicht verdampfbare Lösungsmittel wie zum Beispiel Dichlormethan, Aceton oder Methanol verwendet werden. Da aber von einigen Substanzen nur kleine Mengen zur Verfügung standen, wurde eine gemeinsame Stammlösung für den Agar-Diffusionstest und den MTT-Test hergestellt und aus diesem Grund als Lösungsmittel DMSO gewählt, das kaum verdampft. Der Blindwert hat aber bestätigt, dass Rückstände von DMSO keinerlei Auswirkungen auf das Wachstum der Bakterien bzw. Pilze oder das Gelgerüst haben.

4.2 NÄHRMEDIEN

Alle sterilen Arbeiten wurden in einer Laminar-Airflow-Arbeitsbank vom Typ Hera safe der Firma Heraeus, Deutschland, durchgeführt.

Es wurde mit Agar der Firma Sigma gearbeitet.

Die Pilze und Bakterien wurden vom DSMZ (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH) in Braunschweig bezogen und zunächst nach der mitgelieferten Vorschrift in einer Flüssigkultur angezchtet.

All Culture Agar (= AC Agar)

35.2 g AC Agar und 2 g Agar (zur Verfestigung) werden in 1 Liter Wasser suspendiert und autoklaviert. Unter sterilen Arbeitsbedingungen werden je 15 ml des noch warmen, flüssigen Agars in Petrischalen gefüllt und ca. 30 Minuten stehen gelassen.

Eingesetzt für: *Candida glabrata*; *Hyphopichia burtonii*; *Yarrowia lipolytica*;
Escherichia coli; *Pseudomonas antimicrobica*; *Staphylococcus equorum*

Potato Agar

39 g Potato Dextrose Agar und 1 g Agar (zur Verfestigung) werden in 1 Liter Wasser suspendiert und autoklaviert. Unter sterilen Arbeitsbedingungen werden je 15 ml des noch warmen, flüssigen Agars in Petrischalen gefüllt und ca. 30 Minuten stehen gelassen.

Eingesetzt für: *Aspergillus niger*

Die festen Agar-Böden werden mit einem mit einer Flüssigkultur des jeweiligen Keims getränkten Wattestäbchen bestrichen und sofort mit vier Substanzplättchen, sowie dem als Blindwert und dem als Referenz präparierten Plättchen belegt.

Die Inkubation der Agar-Platten erfolgt 36 Stunden bei 32.1 °C (Bakterien) bzw. 28.0 °C (Pilze). Der Durchmesser der Hemmhöfe wird manuell ausgemessen.

5 MTT-TEST

Alle sterilen Arbeiten wurden in einer Laminar-Airflow-Arbeitsbank vom Typ Hera safe der Firma Heraeus, Deutschland, durchgeführt.

5.1 ZELLKULTUR

5.1.1 Zelllinie

Zellen der humanen Leukämie Zelllinie HL-60 (freundlicherweise zur Verfügung gestellt von der Arbeitsgruppe von Prof. Angelika Vollmar, LMU München) wurden kultiviert in RPMI 1640 Medium⁸⁶, das bereits 2 mM L-Glutamin enthält und mit 10 % Foetalem Kälberserum (Foetal Calf Serum Gold) supplementiert wurde.

Medium und Serum wurden von PAA Laboratories, Pasching (Österreich), bezogen

5.2 ARBEITSTECHNIKEN IN DER ZELLKULTUR

5.2.1 Kultivierung der Zellen

Die Zellen wurden in 75 cm² Zellkulturflaschen kultiviert, wobei die Zelldichte unter 2 Mio./ml gehalten wurde. Eine Passage der Zellen wurde dreimal pro Woche durchgeführt. Dabei wurden für die Testung nur Zellen der Passagen 20 bis 60 eingesetzt.

Sterile Kunststoffwaren für die Zellkultur wurden von der Firma TPP (Trasadingen, Schweiz) bezogen. Kultivierung der Zellen und Inkubation während der Testdurchführung erfolgten in einem Inkubationsschrank der Firma Binder (Tuttlingen, Deutschland) bei 37 °C, 90 % Luftfeuchtigkeit und einer CO₂-Konzentration von 5 %.

5.2.2 Aussäen der Zellen

Für die Durchführung des MTT-Tests wurde die Zellzahl pro Milliliter auf 9×10^5 Zellen eingestellt. Dazu wurde zunächst die aktuelle Zelldichte der Kultur mit Hilfe einer Hämatozyten-Zählkammer (Fuchs-Rosenthal) bestimmt und die Zellsuspension anschließend in einer Petrischale auf die erforderliche Dichte mit Medium verdünnt. In einer 96-Well Zellkultur Testplatte wurden 99 µl Zellsuspension pro Well ausgesät und danach 24 Stunden im Brutschrank inkubiert.

5.2.3 Einfrieren/Auftauen der Zellen

9×10^5 Zellen werden bei 1000 U/min 5 Minuten zentrifugiert und das erhaltene Zellpellet in Einfriermedium aufgenommen. Die Suspension wird zu je 1.5 ml in Kryoröhrchen abgefüllt und zunächst für Stunden bei -75 °C eingefroren, um ein graduelles Absinken der Temperatur zu ermöglichen. Danach werden sie in flüssigen Stickstoff (-196 °C) überführt und sind dort nahezu unbegrenzt haltbar.

<u>Einfrier-Medium:</u>	RPMI 1640	70 ml
	FCS	20 ml
	DMSO	10 ml

Zum Auftauen werden die Zellen in den Kryoröhrchen aus dem flüssigen Stickstoff genommen und in ein Wasserbad bei 37 °C gestellt. Die Suspension wird in ein Zentrifugenröhrchen mit 10 ml RPMI 1640 überführt und zentrifugiert. Das überstehende, DMSO-haltige Medium wird durch RPMI 1640 Zuchtmedium ersetzt und das Zellpellet darin resuspendiert. Anschließend wird die Suspension in eine Zellkulturflasche überführt.

5.3 BESTIMMUNG DER ZELLVIABILITÄT

5.3.1 Herstellung der benötigten Testlösungen

Testsubstanzen

Für alle Verbindungen wurden Stammlösungen mit einer Konzentration von 10 mM in reinem DMSO (Sigma) hergestellt und für ein erstes Screening 1 : 1 verdünnt. Ließ sich aus diesem Screening auf einen IC_{50} -Wert kleiner oder gleich 80 μ M schließen, wurde eine neue Verdünnungsreihe mit dem Faktor 1.41 hergestellt. (Dieser Verdünnungsfaktor ergibt eine Verdünnungsreihe zur Basis 10 mit den Exponenten 1, 0.85, 0.70, 0.65, Daraus ergibt sich für die graphische Darstellung $y = \text{Viabilität [\%]}$ zu $x = \log(\text{Konzentration } [\mu\text{M}])$ der Vorteil, dass die Messpunkte alle im gleichen Abstand zueinander liegen.)

In einem Experiment wurde jede Konzentration einer Verbindung in drei Wells pipettiert und jedes Experiment mindestens dreimal wiederholt.

Kontrolllösungen

Als positive Kontrolle wurde bei jedem Experiment mit einer Stammlösung von 1 μ g Actinomycin D in 1 ml DMSO gearbeitet.

Für jedes Experiment wurden auch Zellen mit reinem DMSO behandelt. Als Kontrolle wurde der für diese Zellen erhaltene Wert mit dem unbehandelten Zellen verglichen und bei Abweichungen von über 10 % das Experiment wiederholt.

MTT-Reagenz

Das MTT-Reagenz wird als Stammlösung von 5 mg MTT (Sigma) pro ml einer phosphatgepufferten Kochsalzlösung (PBS-Puffer), pH 7.4, hergestellt, sterilfiltriert und vor Licht geschützt aufbewahrt.

PBS-Puffer:	NaCl	7.2 g
	Na ₂ HPO ₄	1.48 g
	KH ₂ PO ₄	0.43 g
	H ₂ O (dest.)	ad 1000 ml

Die Einstellung des Puffers erfolgt mit 1M-HCl bzw. 1M-NaOH auf pH 7.4.

Danach wird die Lösung autoklaviert.

5.3.2 MTT Assay

Zu den mit einer Zelldichte von 9×10^5 Zellen pro Milliliter ausgesäten Zellen wurde nach einer Inkubationszeit von 24 Stunden je 1 μ l Testlösung bzw. reines DMSO oder Actinomycin-D-Stammlösung pipettiert. Danach erfolgte erneute Inkubation über 24 Stunden bei 37 °C, 90 % Luftfeuchtigkeit und einer CO₂-Konzentration von 5 %.

Unter dem Lichtmikroskop (Axiovert 25, Firma Zeiss) wurde zunächst eine visuelle Kontrolle der Zellen bei 200- und 400-facher Vergrößerung durchgeführt. Optisch sichtbare Veränderungen wurden protokolliert und später mit dem Testergebnis verglichen.

Nach Zugabe von 10 μ l MTT-Reagenz pro Well folgte eine weitere Inkubation über 2 Stunden.

Das gebildete Formazan wurde durch Zugabe von 190 μ l reinem DMSO bei Raumtemperatur gelöst und die Platte bei einer Testwellenlänge von $\lambda = 570$ nm (Referenzwellenlänge $\lambda = 630$ nm) in einem ELISA Reader (MRX II Microplate Reader, Dynex Technologies, USA) ausgelesen.

Zur Bestimmung des IC_{50} -Wertes wurde der Mittelwert der Absorptionen für die mit reinem DMSO behandelten Zellen als 100 % gesetzt.

Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms GraphPad Prism Version 4.0 für Windows (GraphPad Software, San Diego, California, USA).

G Anhang

1 VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

AAV	allgemeine Arbeitsvorschrift
Abb.	Abbildung
Ac	Acetat
Ar	Aromat
arom.	aromatisch
ber.	berechnet
Bn	Benzyl
br.	breit
bzw.	beziehungsweise
c	Konzentration
ca.	circa
°C	Grad Celsius
CDCl ₃	Deuteriochloroform
CI	chemical impact ionisation (chemische Ionisation)
COSY	correlated Spectroscopy
d	Dublett
δ	chemische Verschiebung in ppm
DC	Dünnschichtchromatographie
dest.	destilliert
d.h.	das heißt
DCM	Dichlormethan
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
diast.	diastereomer
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EI	electron impact ionisation (Elektronenstoßionisation)
ELISA	enzyme linked immunosorbent assay
Et	Ethyl
FCS	Foetales Kälberserum
FSC	Flashsäulenchromatographie
g	Gramm
gef.	gefunden
HMBC	Heteronuclear Multiple-Bond Connectives
HMQC	Heteronuclear Multiple-Quantum Correlation
Hz	Hertz (Sekunde ⁻¹)
IC ₅₀	hier: Konzentration der Testsubstanz bei 50 % Zellviabilität
IR	Infrarot-Spektroskopie
<i>J</i>	Kopplungskonstante in Hz
Lit.	Literatur
λ	Wellenlänge in nm
m	Multipllett
<i>m</i>	<i>meta</i>
M	mol/l
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure

Me	Methyl
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MS	Massenspektrometrie
MTT	3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid
<i>m/z</i>	Masse pro Ladungseinheit
NCI	National Cancer Institute
µg	Mikrogramm
µl	Mikroliter
NAD(P)	Nicotinadenindinukleotid(phosphat), oxidiert
Nad(P)H	Nicotinadenindinukleotid(phosphat), reduziert
nm	Nanometer
NMR	nuclear magnetic resonance (kernmagnetische Resonanz)
NOE	nuclear Overhauser enhancement
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl in cm^{-1}
<i>o</i>	<i>ortho</i>
<i>p</i>	<i>para</i>
PBS	Phosphat gepufferte Kochsalzlösung (phosphate buffered saline)
PPh ₃	Triphenylphosphin
PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -toluolsulfonat
pseud.	pseudo
quart.	quartär
(<i>R</i>)	(<i>R</i>)-konfiguriertes Chiralitätszentrum nach <i>Cahn, Ingold</i> und <i>Prelog</i>
raz.	razemisch
<i>R_f</i>	Retentionsfaktor
s	Singulett
(<i>S</i>)	(<i>S</i>)-konfiguriertes Chiralitätszentrum nach <i>Cahn, Ingold</i> und <i>Prelog</i>
Smp.	Schmelzpunkt
t	Triplett
<i>tert.</i>	tertiär
TBACl	Tetrabutylammoniumchlorid
TBDMS	<i>tert.</i> -Butyldimethylsilyl
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl Radikal
THF	Tetrahydrofuran
U	Umdrehungen
z.B.	zum Beispiel

2 LITERATURVERZEICHNIS

- ¹ Rimpler, H.; *Biogene Arzneistoffe* **1999**; 2. Auflage; Deutscher Apotheker Verlag (Stuttgart)
- ² Delmotte, P.; Delmotte-Plaquee, J.; *Nature* **1953**, *171*, 344
- ³ Mirrington, R.N.; Ritchie, E.; Shoppee, C.W.; Taylor, W.C.; Sternhell, S.; *Tetrahedron Letters* **1964**, *5*, 365 - 370
- ⁴ White, N.H.; Chilvers, G.A.; Evans, G.; *Nature* **1962**, 406 - 407
- ⁵ Cutler, H.G.; Arrendale, R.F.; Springer, J.P.; Cole, P.D.; Roberts, R.G.; Hanlin, R.T.; *Agricultural and Biological Chemistry* **1987**, *51*, 3331 - 3338
- ⁶ Ayer, W.A.; Peña-Rodriguez, L.; *Phytochemistry* **1987**, *26*, 1353 - 1355
- ⁷ Shimada, Y.; Ogawa, T.; Sato, A.; Kaneko, I.; Tsujita, Y.; *Journal of Antibiotics* **1995**, *48*, 824 - 830
- ⁸ Mutschler, E.; Geisslinger, G.; Kroemer, H.K.; Schäfer-Korting, M.; *Arzneimittelwirkungen* **2001**; 8. Auflage; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH (Stuttgart)
- ⁹ Stob, M.; Baldwin, R.S.; Tuite, J.; Andrews, F.N.; Gillette, K.G.; *Nature* **1962**, *196*, 1318
- ¹⁰ Urry, W.H.; Wehrmeister, H.L.; Hodge, E.B.; Hidy, P.H.; *Tetrahedron Letters* **1966**, *7*, 3109 - 3114
- ¹¹ Edwards, C.K.; Myers-Keith, P.; Resorcylic acid lactone derivatives, especially zearalenone, for stimulation of the immune system and use as vaccine adjuvants; Europäisches Patent Appl. **1988**, EP 251813
- ¹² a) Clough, E.R.; Edwards, C.K.; US Patent *Treatment of helminth infections with zearalane*; **1988**; US 4778821; UK Food surveillance **1987**, 22
- ¹³ a) Dissertation Hanns-Jürgen Krauß, TU Braunschweig; **1998**; b) Bracher, F.; Krauß, J.; *Monatshefte für Chemie* **2001**, *132*, 805 - 811
- ¹⁴ a) Abid-Essefi, S.; Baudrimont, I.; Hassen, W.; Ouanes, Z.; Mobio, T.A.; Ananae, R.; Creppy, E.E.; Bacha, H.; *Toxicology* **2003**, *192*, 237 - 248; b) Abid-Essefi, S.; Ouanes, Z.; Hassen, W.; Baudrimont, I.; Creppy, E.E.; Bacha, H.; *Toxicology in Vitro* **2004**, *18*, 467 - 474
- ¹⁵ Kasibhatla, S.R.; Le Brazidec, J.Y.; McHugh, S.K.; Boehm, M.; US Patent *Hsp90-Inhibiting Zearalanol Compounds and Methods of producing and using same*; 22 May **2003**; WO 03/041643; PCT/US02/35938
- ¹⁶ Aldridge, D.C.; Galt, S.; Giles, D.; Turner, W.B.; *Journal of the Chemical Society (C)* **1971**, 1623 - 1627
- ¹⁷ Matsuura, H.; Nakamori, K.; Omer, E.A.; Hatakeyama, C.; Yoshihara, T.; Ichihara, A.; *Phytochemistry* **1998**, *49*, 579 - 584

-
- ¹⁸ Lee, K.-H.; Hayashi, N.; Okano, M.; Hall, I.H.; Wu, R.-Y.; McPhail, A.T.; *Phytochemistry* **1982**, *21*, 1119 - 1121
- ¹⁹ dos Santos, P.R.D.; Morais, A.A.; Braz-Filho, R.; *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2003**, *14*, 396 - 400
- ²⁰ Xin-Sheng, Y.; Ebizuka, Y.; Noguchi, H.; Kiuchi, F.; Iitaka, Y.; Sankawa, U.; *Tetrahedron Letters* **1983**, *24*, 2407 - 2410
- ²¹ Lydon, M.J.; Keeler, K.D.; Thomas, D.B.; *Journal of Cell Physiology* **1980**, *102*, 175 - 181
- ²² Sze, H.; Ward, J.M.; Lai, S.; Perera, I.; *Journal of Experimental Biology* **1992**, *172*, 123 - 135
- ²³ Beutler, J.A.; McKee, T.C.; *Current Medicinal Chemistry* **2003**, *10*, 787 - 796
- ²⁴ Nelson, N.; Harvey, W.R.; *Physiological Reviews* **1999**, *79*, 361 - 385
- ²⁵ Farina, C.; Gagliardi, S.; *Drug Discovery Today* **1999**, *4*, 163 - 172
- ²⁶ Yoshimoto, Y.; Imoto, M.; *Experimental Cell Research* **2002**, *279*, 118 - 127
- ²⁷ a) Altan, N.; Chen, Y.; Schindler, M.; Simon, S.M.; *Journal of Experimental Medicine* **1998**, *187*, 1583- 1598; b) Ouar, Z.; Bens, M.; Vignes, C.; Paulais, M.; Pringel, C.; Fleury, J.; Cluzeaud, F.; Lacave, R.; Vandewalle, A.; *Biochemical Journal* **2003**, *370*, 185 - 193
- ²⁸ Bowman, E.J.; Siebers, A.; Altendorf, K.; *Proceedings of the National Academy of the United States of America* **1988**, *85*, 7972 - 7976
- ²⁹ Dröse, S.; Bindseil, K.U.; Bowman, E.J.; Siebers, A.; Zeeck, A.; Altendorf, K.; *Biochemistry* **1993**, *32*, 3902 - 3906
- ³⁰ Erickson, K.L.; Beutler, J.A.; Cardellina, J.H.; Boyd, M.R.; *Journal of Organic Chemistry* **1997**, *62*, 8188 - 8192; Corrigendum: *Journal of Organic Chemistry* **2001**, *66*, 1532
- ³¹ Boyd, M.R.; Farina, C.; Belfiore, P.; Gagliardi, S.; Kim, J.W.; Hayakawa, Y.; Beutler, J.A.; McKee, T.C.; Bowman, B.J.; Bowman, E.J.; *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **2001**, *297*, 114 - 120
- ³² Kim, J.W.; Shin-ya, K.; Furihata, K.; Hayakawa, Y.; Seto, H.; *Journal of Organic Chemistry* **1999**, *64*, 153 - 155
- ³³ Wu, Y.; Liao, X.; Wang, R.; Xie, X.-S.; DeBrabander, J.K.; *Journal of the American Chemical Society* **2002**, *124*, 3245 - 3253
- ³⁴ a) Wu, Y.; Esser, L.; De Brabander, J.K.; *Angewandte Chemie* **2000**, *112*, 4478 - 4480; b) Wu, Y.; Seguil, O.R.; De Brabander, J.K.; *Organic Letters* **2000**, *2*, 4241 - 4244
- ³⁵ Bass, R.J.; Banks, B.J.; Leeming, M.R.G.; Snarey, M.; *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1981**, *124* - 131

- ³⁶ a) Commission on Nomenclature of Organic Chemistry; „Phane nomenclature Part I“; *Pure and Applied Chemistry* **1998**, *70*, 1513 – 1545; b) Favre, H.A. et al.; „Phane nomenclature Part II“; *Pure and Applied Chemistry* **2002**, *74*, 809 – 834; c) Hellwich, K.-H.; „Chemische Nomenklatur“ **2002**, 2. Auflage, GOVI-Verlag (Eschborn)
- ³⁷ Greene, T.W.; Wuts, P.G.M.; „Protecting Groups in Organic Synthesis“ **1999**, 3. Auflage, Wiley (New York); Kocienski, J.; „Protecting Groups“ **1994**, Thieme (Stuttgart)
- ³⁸ Bracher, F.; Krauß, H.-J.; Bornatsch, A.; *Natural Product Letters* **2000**, *14*, 305 - 310
- ³⁹ Dean, N.B.; Whalley, W.B.; *Journal of the Chemical Society, Abstracts* **1954**, 4638 - 4641
- ⁴⁰ Mitsunobu, O.; Yamada, M.; Mukaiyama, T.; *Journal of Organic Chemistry* **1967**, *40*, 935 - 939
- ⁴¹ Mitsunobu, O.; *Synthesis* **1981**, 1 - 28
- ⁴² Kurihara, T.; Nakajima, Y.; Mitsunobu, O.; *Tetrahedron Letters* **1976**, *17*, 2455 - 2458
- ⁴³ Hughes, D.L.; Reamer, R.A.; Bergan, J.J.; Grabowski, E.J.J.; *Journal of the American Chemical Society* **1988**, *110*, 6487 - 6491
- ⁴⁴ Meng, Q.; Hesse, M.; *Topics in Current Chemistry* **1992**, *161*, 107 - 176
- ⁴⁵ Braun, M.; Mahler, U.; Houben, S.; *Liebigs Annalen der Chemie* **1990**, 513 - 517
- ⁴⁶ Jones, G.B.; Huber, R.S.; *Synlett* **1993**, 367 - 368
- ⁴⁷ Keinan, E.; Sinha, S.C.; Sinha-Bagchi, A.; *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1991**; 3333 - 3339
- ⁴⁸ Ireland, R.E.; Walba, D.M.; *Organic Syntheses* **1977**; 567 - 570
- ⁴⁹ Pifferi, G.; Gaviraghi, G.; Pinza, M.; Ventura, P.; *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1977**, *14*, 1257 - 1259
- ⁵⁰ Anderson, A.W.; Merckling, G.G.; *U.S. Patent 2.721.189* **1955**
- ⁵¹ Schrock, R.R.; Murdzek, J.S.; Bagan, G.C.; Robbins, J.; DiMare, M.; O'Regan, M.; *Journal of the American Chemical Society* **1990**, *112*, 3875 - 3886
- ⁵² a) Nguyen, S.T.; Johnson, L.K.; Grubbs, R.H.; *Journal of the American Chemical Society* **1992**, *114*, 3974 – 3975; b) Nguyen, S.T.; Grubbs, R.H.; *Journal of the American Chemical Society* **1993**, *115*, 9858 – 9859
- ⁵³ a) Schwab, P.; France, M.B.; Ziller, J.W.; Grubbs, R.H.; *Angewandte Chemie* **1995**, *34*; 2039 – 2041; b) Schwab, P.; Ziller, J.W.; Grubbs, R.H.; *Journal of the American Chemical Society* **1996**, *118*; 100 - 110
- ⁵⁴ Herrison, J.L.; Chauvin, Y.; *Die Makromolekulare Chemie* **1970**, *141*, 161

-
- ⁵⁵ a) Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C.W.; Grubbs, R.H.; *Organic Letters* **1999**, *1*, 953 – 956; b) Lee, C.W.; Grubbs, R.H.; *Organic Letters* **2000**, *2*, 2145 - 2147
- ⁵⁶ a) Fürstner, A.; Langemann, K.; *Journal of Organic Chemistry* **1996**, *61*, 3942 – 3943; b) Fürstner, A.; Langemann, K.; *Synthesis* **1997**, 792 - 803
- ⁵⁷ Fürstner, A.; Seidel, G.; Kindler, N.; *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8215 - 8230
- ⁵⁸ Hesse, M.; Meier, H.; Zeeh, B.; *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie* **1995**, Thieme (Stuttgart)
- ⁵⁹ Pretsch; Clerc; Seibl; Simon; *Tabellen zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen mit spektroskopischen Methoden* **1981**, Springer-Verlag (Berlin-Heidelberg-New York)
- ⁶⁰ Bracher, F.; Litz, T.; *Journal für praktische Chemie* **1994**, *336*, 608 - 610
- ⁶¹ Eckert, H.; Forster, B.; *Angewandte Chemie* **1987**, *99*, 922 - 923
- ⁶² a) Fürstner, A.; Dierkes, T.; Thiel, O.R.; Blanda, G.; *Chemistry – A European Journal* **2001**, *7*, 5286 – 5292; b) Labrecque, D.; Chatton, S.; Sej, R.; Blais, C. Lamothe, S.; *Tetrahedron Letters* **2001**, *42*, 2645 – 2648; c) Snider, B.B.; Song, F.; *Organic Letters* **2001**, *3*, 1817 – 1820; d) Smith, A.B., Zheng, J.; *Synlett* **2001**, 1019 - 1023
- ⁶³ Smith, A.B.; Zheng, J.; *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6455 - 6471
- ⁶⁴ Corey, E.J.; Venkateswarlu, A.; *Journal of the American Chemical Society* **1972**, *94*, 6190 - 6191
- ⁶⁵ Dhokte, U.P.; Khau, V.V.; Hutchinson, D.R.; Martinelli, M.J.; *Tetrahedron Letters* **1998**, *16*, 8771 - 8774
- ⁶⁶ McDougal, P.G.; Rico, J.G.; Oh, Y.-I.; Condon, B.D.; *Journal of Organic Chemistry* **1986**, *51*, 3388 - 3390
- ⁶⁷ Corey, E.J.; Suggs, J.W.; *Tetrahedron Letters* **1975**, *31*, 2647 - 2650
- ⁶⁸ a) Dess, D.B.; Martin, J.C.; *Journal of Organic Chemistry* **1983**, *48*, 4155 – 4156; b) Dess, D.B.; Martin, J.C.; *Journal of the American Chemical Society* **1991**, *113*, 7277 - 7287
- ⁶⁹ Griffith, W.P.; Ley, S.V.; Whitcombe, G.P.; White, A.D.; *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1987**, 1625 - 1627
- ⁷⁰ Anelli, P.L.; Biffi, C.; Montanari, F.; Quici, S.; *Journal of Organic Chemistry* **1987**, *52*, 2559 – 2962; b) Anelli, P.L.; Banfi, S.; Montanari, F.; Quici, S.; *Journal of Organic Chemistry* **1989**, *54*, 2970 - 2972
- ⁷¹ Renata Siedlecka; Jacek Skarzewski; Jacek Mlochowsky; *Tetrahedron Letters* **1990**, *31*, 2177 - 2180
- ⁷² Nelson, T.D.; Crouch, R.D.; *Synthesis* **1996**, 1031 - 1069
- ⁷³ Brook, A.G.; *Journal of the American Chemical Society* **1958**, *80*, 1886 - 1890

-
- ⁷⁴ Biernbaum, M.S.; Mosher, H.S.; *Journal of the American Chemical Society* **1971**, *93*, 6221 - 6223
- ⁷⁵ West, R.; Ishikawa, M.; Murai, S.; *Journal of the American Chemical Society* **1968**, *90*, 727 - 731
- ⁷⁶ a) Verdegaal, C.H.M.; Jansse, P.L.; de Rooij, J.F.M.; van Boom, J.H.; *Tetrahedron Letters* **1980**, *21*, 1571 – 1574; b) Ziegler, T.; Neumann, K.; Eckhardt, E.; Herold, G.; Pantkowski, G.; *Synlett* **1991**, 699 - 701
- ⁷⁷ Collington, E.W.; Finch, H.; Smith, I.J.; *Tetrahedron Letters* **1985**, *26*, 681 - 684
- ⁷⁸ Ankala, S.V.; Fenteany, G.; *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 4729 - 4732
- ⁷⁹ Yadav, J.S.; Reddy, B.V.S.; Madan, Ch.; Hashim, S.R.; *Chemistry Letters* **2000**, 738 - 739
- ⁸⁰ Prakash, C.; Saleh, S.; Blair, I.A.; *Tetrahedron Letters* **1994**, *35*, 7565 - 7568
- ⁸¹ a) Mancuso, A.J.; Huang, S.-L.; Swern, D.; *Journal of Organic Chemistry* **1978**, *43*, 2480 – 2482; Mancuso, A.J.; Brownfain, D.S.; Swern, D.; *Journal of Organic Chemistry* **1979**, *44*, 4148 - 4150
- ⁸² Dissertation J. Müller, LMU München **2002**
- ⁸³ Mosmann, T.; *Journal of Immunological Methods* **1983**, *65*, 55 - 63
- ⁸⁴ Lee, K.H.; Hayshi, N.; Okano, M.; Hall, J.H.; Wu, R.-Y.; McPhail, A.T.; *Phytochemistry* **1982**, *21*, 1119 - 1121
- ⁸⁵ Yoo, H.W.; Suh, M.E.; Park, S.W.; *Journal of Medicinal Chemistry* **1998**, *41*, 4716 - 4722
- ⁸⁶ Moore, G.E.; Gerner, R.E.; Franklin, H.A.; *Journal of the American Medical Association* **1967**, *199*, 519 - 524

LEBENS LAUF

NAME: Caroline Berns
GEBURTSDATUM: 16.10.1973
GEBURTSORT: Halle (Westfalen)
NATIONALITÄT: deutsch
FAMILIENSTAND: ledig
ELTERN: Wibke Berns, geb. Thormählen, Apothekerin
Hartmut Berns, Apotheker
GESCHWISTER: Anne Wiebke Baltrusch, geb. Berns

SCHULBILDUNG UND STUDIUM

1980 – 1984 Grundschule Halle-Ost, Halle (Westfalen)
1984 – 1993 Kreisgymnasium in Halle (Westfalen)
1993 Allgemeine Hochschulreife

1993 – 1994 1 Semester Geoökologie an der TU Braunschweig

1994 – 1998 Pharmaziestudium an der TU Braunschweig

03/96 1. Staatsexamen
05/98 2. Staatsexamen

1998 – 1999 Praktisches Jahr

06/98 – 11/98 Praktikum an der University of Otago, School of
Pharmacy, Neuseeland
12/98 – 05/99 Praktikum in der Apotheke am Saarplatz,
Braunschweig

07/99 3. Staatsexamen

1999 Approbation als Apothekerin

BERUFLICHE TÄTIGKEITEN

1994 8-wöchige Famulatur in der Hansa Apotheke, Halle
1996 4-wöchige Tätigkeit als studentische Hilfskraft an der TU
Braunschweig
1997 8-wöchige Tätigkeit als studentische Hilfskraft an der TU
Braunschweig

1999 – 2002 Weiterbildung zur Fachapothekerin für Pharmazeutische Analytik

seit 1999 Promotion am Lehrstuhl für Pharmazeutische Chemie der Ludwig-
Maximilians-Universität München unter Anleitung von Prof. Dr. F.
Bracher