

**Totalsynthese natürlicher,
hochfunktionalisierter, Tyrosin-abgeleiteter
3-Acyl-Tetramsäuren**

-

Macrocidin A und F-14329

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.)
Fakultät für Biologie, Chemie und Geowissenschaften

vorgelegt von

Robert Günter Haase

geboren in Berlin

Bayreuth 2017

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von 02/2014 bis 03/2017 in Bayreuth am Lehrstuhl für Organische Chemie I unter der Betreuung von Herrn Professor Dr. Rainer Schobert angefertigt.

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Biologie, Chemie und Geowissenschaften der Universität Bayreuth genehmigten Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.).

Dissertation eingereicht am: 23.05.2017

Zulassung durch die Promotionskommission: 31.05.2017

Wissenschaftliches Kolloquium: 19.07.2017

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Stefan Schuster

Prüfungsausschuss:

Prof. Dr. Rainer Schobert (Erstgutachter)

Prof. Dr. Frank Hahn (Zweitgutachter)

Prof. Dr. Peter Strohmriegl (Vorsitz)

Prof. Dr. Matthias Ullmann

Meinem Betreuer Herrn Prof. Dr. Rainer Schobert
danke ich herzlich für die Ermöglichung dieser Arbeit
und die hilfreiche Unterstützung während der Promotion.

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	V
1. Einleitung	1
1.1 Zielsetzung	2
2. Stand der Forschung.....	3
2.1 Macrocidin A (7) und B (8).....	3
2.1.1 Erstsynthese von Macrocidin A (7) von PFALTZ und SUZUKI <i>et al.</i>	4
2.1.2 Synthetische Studien zu Macrocidin A (7) von RAMANA <i>et al.</i>	7
2.1.3 Synthetische Studien zu Macrocidin A (7) von SCHOBERT <i>et al.</i>	8
2.1.4 Kurzer Überblick über Arbeiten zum Wirkmechanismus der Macrocidine	11
2.2 β -Hydroxytyrosin-abgeleitete Tetransäuren: F-14329 (9).....	17
2.2.1 Biosynthetische Untersuchungen	18
2.3 Darstellung und Funktionalisierungen von Tetransäuren.....	21
2.3.1 Synthese von Tetransäuren nach JOUIN und HOSSEINI <i>et al.</i>	21
2.3.2 Synthese von Tetramaten nach SCHOBERT <i>et al.</i>	21
2.3.3 Synthese von 3-Acyl-Tetransäuren nach LACEY <i>et al.</i> mit anschließender Dieckmann-Kondensation.....	22
2.3.4 Synthese von 3-Enoyl-Tetransäuren nach SCHOBERT <i>et al.</i>	24
2.3.5 Synthese von 3-Acyl-Tetransäuren via YOSHII-YODA-Protokoll	25
2.4 Überblick über ausgewählte verwendete Reaktionen der Arbeit	28
2.4.1 Synthese von Arylethern via palladiumkatalysierter C-O-Kupplungsreaktion	28
2.4.2 Stereoselektiver Aufbau von α,γ -Dimethylmotiven in Alkylketten	29
3. Eigene Ergebnisse	32
3.1 Totalsynthese von Macrocidin A (7).....	32
3.1.1 Eigener retrosynthetischer Ansatz für die Totalsynthese von Macrocidin A (7)	32
3.1.2 Synthese der Carbonsäureseitenketten 168 und 172	36
3.1.3 Versuchte Makroveretherung nach einer Methode von SCHOBERT <i>et al.</i> zur Synthese von Macrocidin A (7).....	40
3.1.4 Versuchte Makroveretherung nach einer Methode von BUCHWALD/HARTWIG <i>et al.</i> zur Synthese von Macrocidin A (7).....	44

3.1.5 Erfolgreiche Makroveretherung mittels Williamson-Ethersynthese	46
3.2 Totalsynthese von F-14329 (9).....	48
3.2.1 Eigener retrosynthetischer Ansatz für die Totalsynthese von F-14329 (9).....	48
3.2.2 Synthese der Seitenketten 220, 221 und 222.....	49
3.2.3 Fertigstellung der Synthese von F-14329 (9).....	51
4. Ausblick	56
4.1 Retrosynthese von Militarion C (78).....	56
4.2 Retrosynthese von Macrocidin B (8).....	57
5.1 Zusammenfassung.....	58
5.2 Summary	65
6. Experimentaltteil	72
(<i>R</i>)-4-Benzyl-3-(5-brompentanoyl)oxazolidin-2-on (193).....	73
(4 <i>R</i>)-4-Benzyl-3-[(2 <i>R</i>)-5-brom-2-methylpentanoyl]oxazolidin-2-on (194).....	73
(<i>R,R</i>)-4-Benzyl-3-(5-iod-2-methylpentanoyl)oxazolidin-2-on (196).....	74
<i>tert</i> -Butyldimethyl(prop-2-in-1-yloxy)silan (184).....	75
(<i>E</i>)- <i>tert</i> -Butyl[(3-iodallyl)oxy]dimethylsilan (185).....	76
(4 <i>R</i>)-4-Benzyl-3-((2 <i>R</i> ,6 <i>E</i>)-8-((<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyloct-6-enoyl)oxazolidin-2-on (199).....	76
(2 <i>R</i> ,6 <i>E</i>)-8-((<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyloct-6-ensäurebenzylester (183).....	77
(2 <i>R</i> ,6 <i>E</i>)-8-Hydroxy-2-methyloct-6-ensäurebenzylester (183).....	78
(2 <i>R</i>)-5-((2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-(Hydroxymethyl)oxiran-2-yl)-2-methylpentansäurebenzylester (201).....	78
(2 <i>R</i>)-2-Methyl-5-((2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-(((methylsulfonyl)oxy)methyl)oxiran-2-yl)pentansäurebenzylester (202).....	80
(2 <i>R</i>)-5-((2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(Brommethyl)oxiran-2-yl)-2-methylpentansäurebenzylester (203).....	80
(2 <i>R</i>)-5-((2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(Brommethyl)oxiran-2-yl)-2-methylpentansäure (203).....	81
(<i>R</i>)-5-((2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-(((<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)oxiran-2-yl)-2- methylpentansäurebenzylester (277).....	81
(<i>R</i>)-5-((2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-(((<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)oxiran-2-yl)-2-methylpentansäure (172) ..	82
<i>tert</i> -Butyl (<i>S</i>)-2-(4-brombenzyl)-3,5-dioxopyrrolidin-1-carboxylat (171).....	82

<i>tert</i> -Butyl-(<i>S</i>)-2-(4-brombenzyl)-3-(((<i>R</i>)-5-((2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-(((<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy)methyl)oxiran-2-yl)-2-methylpentanoyl)oxy)-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-carboxylat (205)	83
<i>tert</i> -Butyl-(<i>S,Z</i>)-2-(4-brombenzyl)-4-(((<i>R</i>)-5-((2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-(((<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy)methyl)oxiran-2-yl)-1-hydroxy-2-methylpentyliden)-3,5-dioxopyrrolidin-1-carboxylat (206)	83
<i>tert</i> -Butyl-(<i>S</i>)-2-(4-brombenzyl)-3-(((<i>R</i>)-5-((2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-(hydroxymethyl)oxiran-2-yl)-2-methylpentanoyl)oxy)-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-carboxylat (207)	84
<i>tert</i> -Butyl-(<i>S,Z</i>)-2-(4-brombenzyl)-4-(((<i>R</i>)-1-hydroxy-5-((2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-(hydroxymethyl)oxiran-2-yl)-2-methylpentyliden)-3,5-dioxopyrrolidin-1-carboxylat (170)	85
<i>N</i> -Boc-(5 <i>S</i>)-[4-(Allyloxy)benzyl]-pyrrolidin-2,4-dion (183)	85
<i>tert</i> -Butyl-(5 <i>S</i>)-2-(4-(allyloxy)benzyl)-3-(((2 <i>R</i>)-5-((2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(brommethyl)oxiran-2-yl)-2-methylpentanoyl)oxy)-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-carboxylat (204)	86
<i>tert</i> -Butyl-(5 <i>S</i> ,3 <i>Z</i>)-2-(4-(allyloxy)benzyl)-4-(((<i>R</i>)-5-((2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(brommethyl)oxiran-2-yl)-1-hydroxy-2-methylpentyliden)-3,5-dioxopyrrolidin-1-carboxylat (182)	87
<i>tert</i> -Butyl (5 <i>S</i> ,3 <i>Z</i>)-3-(((<i>R</i>)-5-((2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(brommethyl)oxiran-2-yl)-1-hydroxy-2-methylpentyliden)-5-(4-hydroxybenzyl)-2,4-dioxopyrrolidin-1-carboxylat (214)	87
<i>N</i> -Boc Macrocidin A (175).....	88
Macrocidin A (7)	89
(<i>E</i>)-Hex-4-ensäure (228)	91
(4 <i>S</i> ,4 <i>E</i>)-4-Benzyl-3-(hex-4-enoyl)oxazolidin-2-on (231)	91
(4 <i>S</i>)-4-Benzyl-3-((2 <i>S</i> ,4 <i>E</i>)-2-methylhex-4-enoyl)oxazolidin-2-on (232).....	92
(2 <i>S</i> ,4 <i>E</i>)-2-Methylhex-4-en-1-ol (234)	93
(4 <i>R</i>)-4-Benzyl-3-[(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>E</i>)-2,4-dimethyloct-6-enoyl]-oxazolidin-2-on (237)	93
(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,4 <i>E</i>)-2,4-Dimethyloct-6-ensäure (220).....	94
<i>S</i> -(<i>tert</i> -Butyl)-(4 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>E</i>)-4,6-dimethyl-3-oxodec-8-enthioat (221).....	95
5-((2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>E</i>)-1-Hydroxy-2,4-dimethyloct-6-en-1-yliden)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion (222).....	96
Vergleich der NMR-Daten von synthetischem und natürlichem F-14329 (9)	97
7. Veröffentlichungen.....	98
7.1 Synthesis of the Bioherbicidal Fungus Metabolite Macrocidin A	99
7.2 A Synthetic Route to β -Hydroxytyrosine-Derived Tetramic Acids: Total Synthesis of the Fungal Metabolite F-14329	103

8. Literaturverzeichnis.....	107
9. Anhang.....	110
10. Eidesstattliche Versicherung.....	144

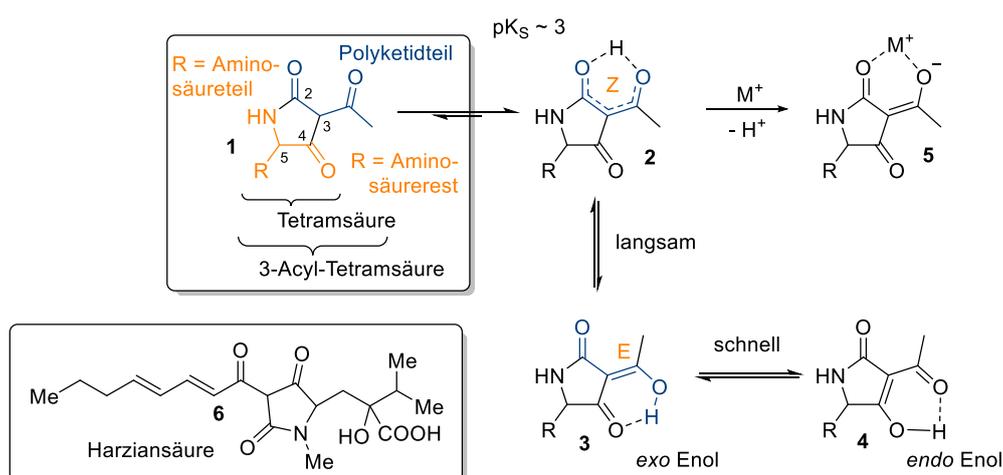
Abkürzungsverzeichnis

9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
18-Krone-6	1,4,7,10,13,16-Hexaoxacyclooctadecan
Ac	Acetyl
abs.	absolutiert
All	Allyl
aq.	wässrige Lösung
Aux.	Auxiliar
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
Bu	Butyl
CAN	Ammoniumcer(IV)-nitrat
CDI	<i>N,N'</i> -Carbonyldiimidazol
d	Tag
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
<i>de</i>	Diastereomerenüberschuss (<i>engl. diastereomeric excess</i>)
DEAD	Azodicarbonsäurediethylester
det.	detektiert mit
DMAc	<i>N,N</i> -Dimethylacetamid
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMB	2,4-Dimethoxybenzyl
DMSO	Dimethylsulfoxid
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen
DXR	1-Deoxy-D-Xylulose-Reduktoisomerase
ΔT	unter Rückfluss Erhitzen
<i>et al.</i>	<i>et alia</i> (und andere)
EDC	3-(Ethyliminomethylidenamino)- <i>N,N</i> -dimethyl-propan-1-amin
EDC*HCl	3-(Ethyliminomethylidenamino)- <i>N,N</i> -dimethyl-propan-1-amin-hydrochlorid
Et	Ethyl
hv	unter Lichteinwirkung
HMDS	1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan
HMPT	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (<i>engl. high performance liquid chromatography</i>)
HRMS	Hochauflösende Massenspektrometrie (<i>engl. high resolution mass spectrometry</i>)
IPCF	Isopropenylchloroformiat
<i>iPr</i>	Isopropyl
LC	Flüssigchromatographie (<i>engl. liquid chromatography</i>)
LDA	Lithiumdiisopropylamid
Lit. ^x	Literaturstelle X
LYC-b	Lycopin β -Cyclase
M	Molmasse
Me	Methyl
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
MS	Molekularsieb
Ms	Methylsulfonyl
NMR	Kernspinresonanz (<i>engl. Nuclear Magnetic Resonance</i>)
<i>o</i> Ns	<i>ortho</i> -Nitrobenzyl
ORF	Offener Leserahmen (<i>engl. open reading frame</i>)
PAB	<i>para</i> -Azidobenzyl
PDC	Pyridiniumdichromat
PDS	Phytoen-Desaturase
Pg	Schutzgruppe (<i>engl. protecting group</i>)

Ph	Phenyl
Piv	Pivaloyl (Trimethylacetyl)
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
ppm	Teile von einer Million (<i>engl. parts per million</i>)
PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -toluolsulfonat
PS II	Photosystem II
PSY	Phytoensynthase
quant.	quantitative Ausbeute
RCM	Ringschlussmetathese (<i>ring closing metathesis</i>)
R _f	Retentionsfaktor
RP	Umkehrphase (<i>engl. reversed Phase</i>)
Rt	Raumtemperatur
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -Butyl
Teoc	2-(Trimethylsilyl)ethoxycarbonyl
TFA	Trifluoressigsäure (<i>engl. trifluoroacetic acid</i>)
THF	Tetrahydrofuran
Tf	Trifluormethansulfonyl
UV	Ultraviolet

1. Einleitung

Natürlich vorkommende Tetransäuren (Pyrrolidin-2,4-dione) sind aufgrund ihrer vielfältigen biologischen Eigenschaften und der oft komplexen chemischen Strukturen beliebte synthetische Ziele.^{1,2,3} Sie kommen in der Natur als Sekundärmetaboliten von verschiedenen terrestrischen und marinen Lebewesen (Schwämme, Pilze, Bakterien) vor, bestehen aus einem Aminosäureteil und einem Polyketidteil und sind häufig biologisch hochaktiv (Schema 1).⁴ Natürliche Tetransäuren liegen meist als 3-acylierte Derivate **1** vor, was zu einer für organische Verbindungen außergewöhnlich hohen Polarität und Acidität führt ($pK_s \approx 3$).⁵ Die dadurch resultierende Amphiphilie macht sie zwar als Leitstruktur für Wirkstoffe sehr interessant, stellt die chemische Synthese allerdings vor besondere Herausforderungen.⁶ Die Komplexizität der Synthese von Tetransäurederivaten entsteht nicht zuletzt auch durch deren Fähigkeit Metallkationen zu chelatisieren (**5**) und mehrere stabile Tautomere (**2,3,4**) auszubilden, was zusätzlich sowohl Analytik als auch Aufreinigung erheblich erschwert.^{7,8} 3-Acyl-Tetransäuren liegen im Gleichgewicht hauptsächlich als *exo*-Enolautomere **2** oder **3** vor, weniger als *endo*-Enolautomere **4**.^{9,10} Der Übergang zwischen den beiden *exo*-Enolautomeren **2** und **3** bedarf einer Rotation der C-C-Bindungsachse der Acylseitenkette über die Trikettoform **1**, welche langsam von statten geht. Daher liegen Tetransäuren häufig als stabile und detektierbare Tautomerengemische vor.^{11,12} Die starke Bindung von Metallkationen wie Eisen, Zink oder Kupfer führt nicht nur zu stabilen Komplexen **5**, sondern ist auch häufig relevant für den Wirkmechanismus.¹³ Dies lässt die Vermutung zu, dass einige Tetransäuren in zellulären Systemen höchstwahrscheinlich immer als Metallkomplexe vorliegen und nur durch Extraktion und Aufreinigung als freie Säuren isoliert werden. Ein prominentes Beispiel dafür ist Harziansäure (**6**), welche eine deutlich höhere Wirkung in Verbindung mit Zink- und Eisensalzen erzielte, als ohne Zusatz dieser Salze.^{14,15}



Schema 1: Tautomere Formen **1**, **2**, **3** und **4** von 3-Acyl-Tetransäuren, Metallkomplexe **5** und Harziansäure (**6**).^{1,2,12,14}

1.1 Zielsetzung

Eine große Gruppe natürlicher Tetramsäuren verschiedenen Ursprungs leitet sich von der Aminosäure Tyrosin oder ihren Derivaten ab.³ Ziel dieser Arbeit war es totalsynthetische Zugänge zu verschiedenen hochfunktionalisierten Tyrosin-abgeleiteten Tetramsäuren zu entwickeln.

GRAUPNER et al. isolierten 2003 aus dem Pilz *Phoma Macrostroma* Macrocidin A (**7**) und B (**8**), welche die bis dato einzigen Tetramsäuren darstellten, die über einen Tyrosin-verknüpften makrocyclischen Ether verfügten (Abbildung 1).¹⁶ Die selektive herbizide Wirkung gegen einige Gräser, vor allem zwei-blättrige, machen sie zu neuen interessanten Leitverbindungen für die Entwicklung von Bioherbiziden. Mittels einer Synthese soll nicht nur ein Zugang zu diesen komplexen Naturstoffen entwickelt werden, sondern auch zu strukturell vereinfachten Derivaten mit ähnlicher Wirkung.

Im Jahr 2007 patentierten Sankyo Co. Ltd. ein biotechnologisches Verfahren zur Gewinnung der Tetramsäure F-14329 (**9**, Abbildung 1).¹⁷ Diese Tetramsäure gehört zu der seltenen Klasse der β -Hydroxytyrosin-abgeleiteten Tetramsäuren. Die zusätzliche Hydroxyfunktion in Benzylposition stellt nicht nur eine Herausforderung an die Synthese dar, aufgrund der beiden benachbarten Stereozentren und der erhöhten Reaktivität des Systems, sondern birgt auch Möglichkeiten für die Entwicklung neuer Wirkstoffklassen, da dieses Strukturelement *bis dato* noch nicht totalsynthetisch erschlossen wurde. Die Isolateure schlugen eine Verwendung von F-14329 (**9**) für die Behandlung von Übergewicht, Diabetes, Bluthochdruck und koronarer Herzkrankheiten vor.¹⁷ Im Jahre 2015 konnten CAPON et al. aus dem marinen Pilz *Chaunopycnis* sp. (CMB-MF028) F-14329 (**9**), zusammen mit den strukturell ähnlichen Chaunolidinen A - C (**10**, **11**, **12**), isolieren.¹⁸ Diesen Pilz fanden sie im inneren Gewebe der Lungenschnecke (engl. *false limpet*) *Siphonaria* sp.

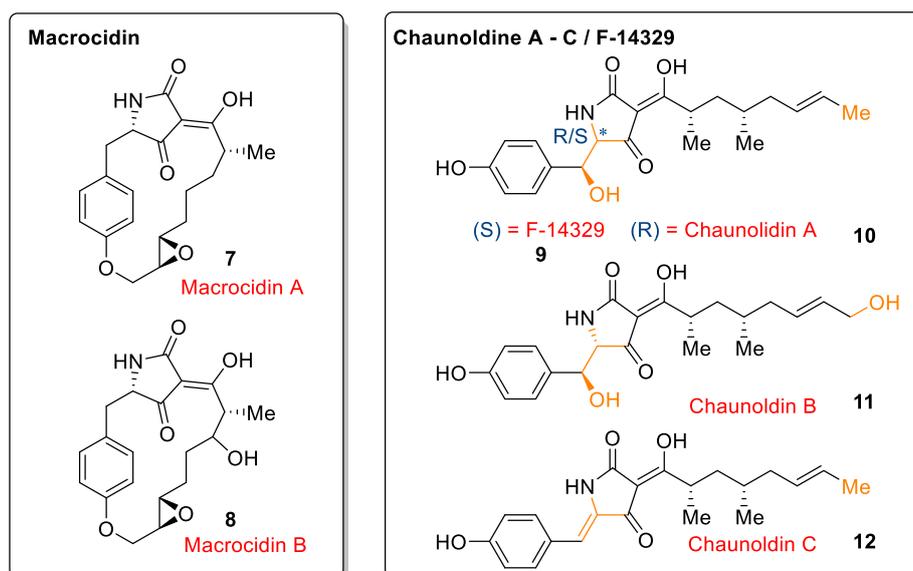


Abbildung 1. Zielmoleküle der vorliegenden Arbeit: die Tyrosin-abgeleiteten Tetramsäuren Macrocidin A (**7**) und B (**8**), sowie F-14329 (**9**) und Chaunolidin A-C (**10-12**).^{16,18}

2. Stand der Forschung

2.1 Macrocidin A (7) und B (8)

Macrocidin A (7) und B (8) repräsentieren eine neue Familie von Pflanzenpathogenen, welche GRAUPNER *et al.* im Jahre 2003 aus dem Pilz *Phoma macrostoma* Montagne extrahierten.¹⁶ Dieser schon lange als phytotoxisch bekannte Pilz befällt als Wundparasit unter anderem die Kanadische Diestel¹⁶ und löst bei Artischockenblättern¹⁹ Schwarzfäule aus. GRAUPNER *et al.* identifizierten 2003 die selektive Wirkung gegen krautartige Pflanzen. Extrakte des Pilzes lösten Nekrose bei bestimmten breitblättrigen Unkräutern aus, nicht aber bei bestimmten Gräsern (siehe Kapitel 2.1.4). Desweiteren konnten wachstumshemmende und bleichende Eigenschaften bei breitblättrigen Unkräutern festgestellt werden, wurde der Nährboden zuvor mit dem Pilzextrakt angeimpft. Diese Eigenschaft macht die Inhaltsstoffe 7 und 8 als Leitverbindungen für die Entwicklung biologisch-abbaubarer Pflanzenschutzmittel interessant. Der Einsatz von Biopestiziden ist mittlerweile ein wichtiger Bestandteil der Agrarwirtschaft geworden.²⁰ Mit einem Wachstum von rund 10% pro Jahr bezogen auf die Gesamtmenge verwendeter Substanzen, sind Biopestizide in vielen Regionen der Erde auf dem Weg zum Hauptbestandteil des chemischen Pflanzenschutzes zu werden.²¹ In Nordamerika sind es bereits 44%, in Europa erst 20%.²² Ziel dieser Arbeit ist es neben der Totalsynthese von Macrocidin A (7) eine modulare, zuverlässige Synthese zu etablieren, die Zugang zu einfacheren Strukturanaloga (beispielsweise 13) ermöglicht, welche bei der Aufklärung des Wirkmechanismus‘ helfen könnten und eventuell selektiver und effektiver wirken (Abbildung 2). Im Anschluss an die Synthese von Macrocidin A (7) wäre eine analoge Synthese des bisher noch nicht strukturell einwandfrei aufgeklärten Derivats Macrocidin B (8) möglich. Die absolute Konfiguration von Macrocidin A (7) wurde von PFALTZ und SUZUKI *et al.* mittels Totalsynthese bestimmt, indem sie die Drehwerte der synthetischen Probe und der von GRAUPNER *et al.* isolierten Probe verglichen.²³ Davon ausgehend, dass Macrocidin A (7) und B (8) aus der selben Biosynthese stammen, kann angenommen werden, dass Macrocidin B (8) die gleiche Stereokonfigurationen der im Derivat 7 vorhandenen funktionellen Gruppen trägt. Eine Synthese der unterschiedlich konfigurierten Hydroxy-Derivate 8a und 8b und ein anschließender Vergleich von NMR-Daten¹⁶ und den zugehörigen Kopplungskonstanten, könnte Aufschluss geben über die exakte Struktur von Macrocidin B (8, Abbildung 2). Ein Drehwert wurde von GRAUPNER *et al.* leider nicht publiziert.

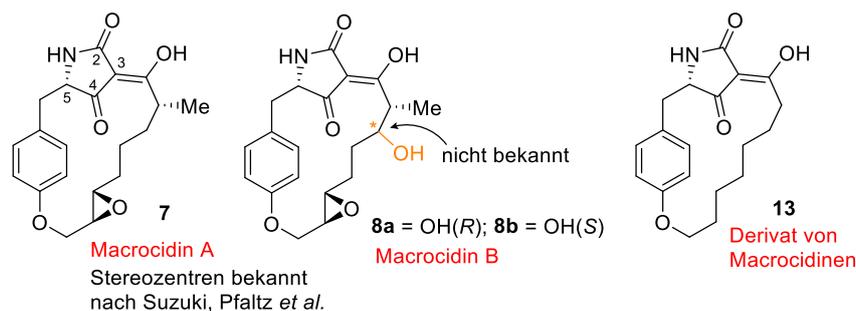
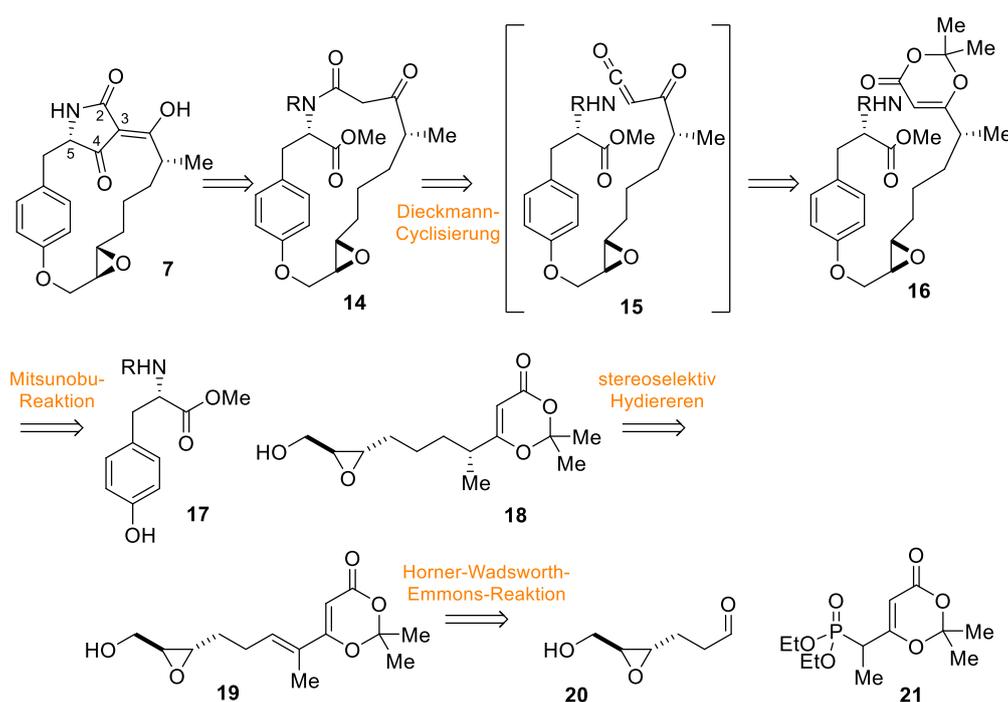


Abbildung 2. Strukturen von Macrocidin A (7), Macrocidin B (8) und einem Derivat 13.^{16,23}

Im Folgenden soll ein Überblick über bislang bekannte Synthesen von Macrocidin A (**7**) und Derivaten gegeben werden, um eine bessere Einordnung der eigenen vorgestellten Synthese zu ermöglichen.

2.1.1 Erstsynthese von Macrocidin A (**7**) von PFALTZ und SUZUKI *et al.*

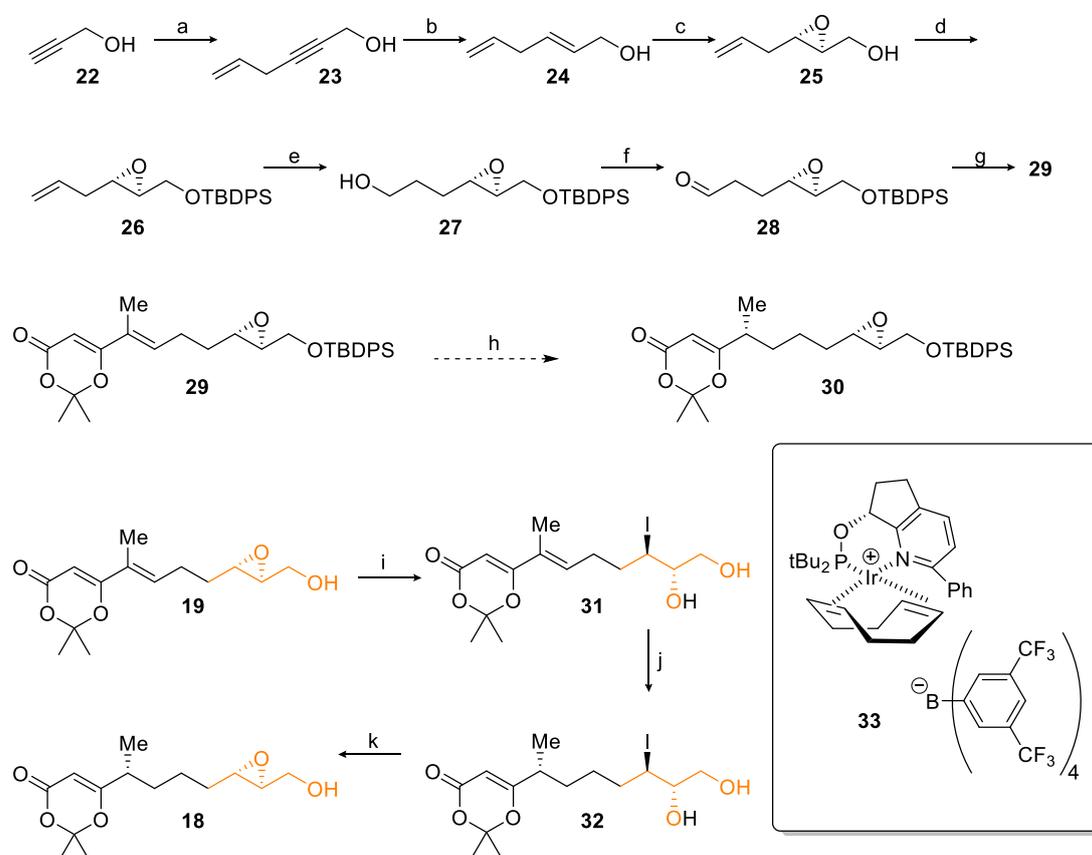
Die erste Totalsynthese aus dem Jahr 2010 von PFALTZ und SUZUKI *et al.* beruht auf dem retrosynthetischen Ansatz erst den Phenolether zwischen Aminosäureester **17** und der Seitenkette **18** zu schließen, und im Anschluss den Makrocyclus **14** durch das Abfangen einer reaktiven Acylketen-Zwischenstufe **15**, generiert aus der Dioxinon-Vorstufe **16**, zu schließen (Schema 2).²³ Das so gebildete β -Ketoamid **14** sollte nach bekannten Protokollen per Dieckmann-Cyclisierung (siehe Kapitel 2.3.3) zur makrocyclischen Tetramsäure Macrocidin A (**7**), unter Abspaltung von Methanol, führen. Das Stereozentrum der Tetramsäure an Position 5 wird aus dem chiralen Pool, der eingesetzten Aminosäure, gewonnen. Die beiden Stereozentren am Oxiranring werden durch Verwendung der Weinsäureester/Titanalkoxid vermittelten Sharpless-Epoxidierung eingeführt und das verbleibende Stereozentrum der Methylgruppe, neben der 3-Acyl-Tetramsäure, durch Hydrierung (**19** \rightarrow **18**) einer vorher durch eine Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion erhaltenen Doppelbindung. Die wird konfigurationsselektiv aus dem Aldehyd **20** und dem Phosponat **21** gewonnen.



Schema 2. Retrosynthetischer Ansatz von PFALTZ und SUZUKI *et al.* aus dem Jahr 2010.²³

Propargylalkohol (**22**) wurde um einen Allylrest unter Verwendung von Allylbromid und CuI am C-Terminus verlängert (\rightarrow **23**) und anschließend mittels Lithiumaluminiumhydrid, durch Hydroaluminierung des Propinols **23** und wässriger Aufarbeitung, in den *trans*-Allylalkohol **24** überführt (Schema 3). Dieser ließ sich einer stereoselektiven Sharpless-Epoxidierung unterziehen, um so den Epoxyalkohol **25** zu erhalten. Nach Schützung des Alkohols **25** als *tert*-Butyldiphenylsilylether **26** wurde die terminale Doppelbindung unter Verwendung von Catecholboran und Wilkinsonkatalysator erst hydroboriert und

anschließend oxidativ mittels H_2O_2 zum primären Alkohol **27** aufgearbeitet. Eine Swern-Oxidation lieferte den Aldehyd **28**, welcher unter recht drastischen Bedingungen (HMPT) mit dem Phosphonat **21** (Schema 2) mit 96% Ausbeute und einem Verhältnis von 9:1 der Konfigurationsisomere *E* und *Z*, zur gewünschten C_{10} -Seitenkette, dem Dioxinon **29**, verlängert wurde. Die anschließende Hydrierung unter Verwendung hoher Drücke (10 MPa) und diversen asymmetrischen Iridiumkatalysatoren führte nicht zu akzeptablen Ausbeuten, da das Epoxid unter den für höhere Ausbeuten notwendigen Bedingungen nicht stabil war. Letztendlich musste das Epoxid **19** kontrolliert zum Epoxyiodid **31** geöffnet werden, welches dann mittels dem chiralen Iridiumkatalysator **33** mit exzellenten Ausbeuten (96%) und Diastereomerenverhältnis (97:3) in das hydrierte Produkt **32** überführt werden konnte. Nach diesem chemisch recht aufwendigem Umweg konnte das Iodohydrin **32** wieder zu dem gewünschten Epoxid **18** geschlossen werden.

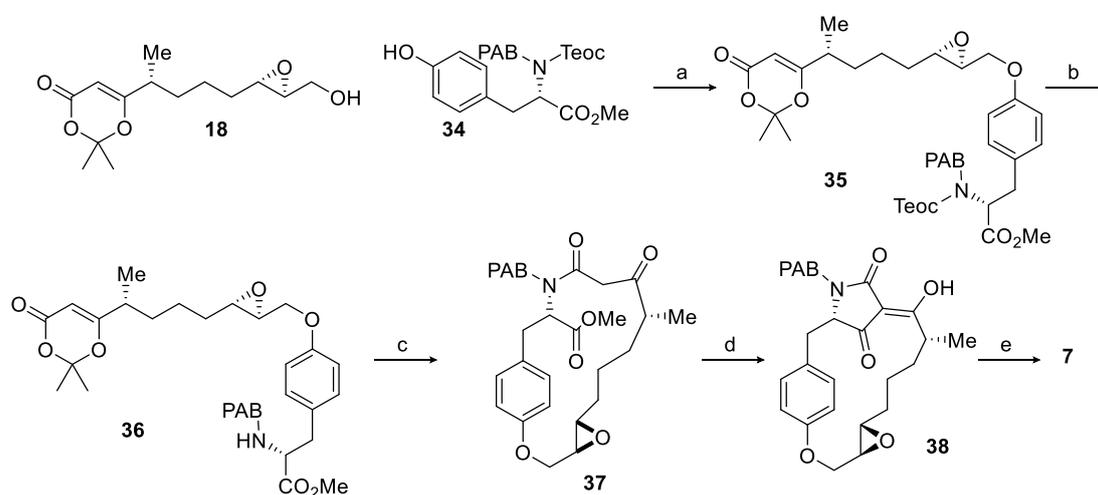


Schema 3. Synthese der C_{10} -Seitenkette von Macrocidin A (7) nach PFALTZ und SUZUKI *et al.* aus dem Jahr 2010. ²³

Reagenzien und Bedingungen: a) Allylbromid, CuI, NaI, K_2CO_3 , Aceton, Rt, 5 h; 85%. b) LiAlH_4 , THF, ΔT , 2 h; 75%. c) $\text{Ti}(\text{iOPr})_4$, L-(+)-Weinsäurediethylester, *t*BuOOH, Molsieb 4 Å, CH_2Cl_2 , $-20\text{ }^\circ\text{C}$, 24 h; 80%, 93% *ee*. d) *t*BuPh₂SiCl, Imidazol, DMF, Rt, 1 h; 99%. e) Catecholboran, $[\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}]$, THF, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 1.5 h; H_2O_2 , pH 7 Phosphatbuffer; 72%. f) $(\text{COCl})_2$, DMSO, Et_3N , CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 0\text{ }^\circ\text{C}$, 1.5 h; 100%. g) **21**, LDA, HMPA, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 0\text{ }^\circ\text{C}$; 96%, *E/Z*=9:1. h) **33** (2 mol%), Rt, 12 h, H_2 10 MPa; 18%. i) NaI, $\text{B}(\text{OAc})_3$, AcOH, Aceton, $-20\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 0\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h; 94%. j) H_2 (10 MPa), **33** (2 mol%), $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$, $40\text{ }^\circ\text{C}$, 12 h; 96%. k) K_2CO_3 , Methanol, Rt, 1 h; 100%.

Mit der fertigen Seitenkette **18** konnte dann der erste Schritt zur Verknüpfung der Aminosäure mit dem dem chiralen Baustein **18** durchgeführt werden (Schema 4). In Vorexperimenten wurde ein Scheitern der Dieckmann-Kondensation ohne Schutzgruppe am Stickstoffatom der Aminosäure festgestellt. Mit

diversen Schutzgruppen (Benzyl, 2,4-Dimethoxybenzyl, 3,4-Dimethoxybenzyl) wurde allerdings eine erneute Instabilität des Epoxids gegenüber den meisten Entschützungsbedingungen (CF_3COOH , DDQ, CAN) registriert. Eine erfolgreiche Entschützung war lediglich mit der sehr reaktiven *para*-Azidobenzyl-Schutzgruppe (PAB) auf dem entsprechenden Stickstoffatom möglich. Der vollgeschützte Teoc- (2-(Trimethylsilyl)ethoxycarbonyl) und PAB- (*para*-Azidobenzyl) Tyrosinmethylester **34** wurde so unter Mitsunobu-Bedingungen mit Azodicarbonsäurediethylester und Triphenylphosphin mit dem Epoxyalkohol **18** und einer Ausbeute von 89% verethert (\rightarrow **35**). Nach Entschützung mittels TBAF wurde das entstehende Amin **36** unter Rückfluss intramolekular mit dem Dioxinon zum Makrocyclus **37** umgesetzt. Mit einer für Ringschlüsse hervorragenden Ausbeute von 86% konnte so das β -Ketoamid **37** hergestellt werden, welches sich in *tert*-Butanol mit Kalium-*tert*-butoxid zur geschützten Tetransäure **38** umsetzen ließ. Nach Hydrieren und oxidativer Abspaltung der Schutzgruppe mit DDQ wurde Macrocidin A (**7**) isoliert.



Schema 4. Veretherung nach Mitsunobu und Ringschluss zu 7 nach PFALTZ und SUZUKI *et al.* aus dem Jahr 2010.²³

Reagenzien und Bedingungen: a) DEAD, PPh_3 , Toluol, Rt, 3 h; 89%. b) $n\text{Bu}_4\text{NF}$, THF, Rt, 4 h; 91%. c) Toluol, ΔT , 2 h; 86%. d) *tert*-BuOK, *tert*-BuOH, THF, RT, 30 min; 87%. e) H_2 , 10% Pd/C, MeOH, THF, Rt, 2 h; DDQ, H_2O , THF, Rt, 0.5 h; 78% über 2 Stufen.

Die erfolgreiche Erstsynthese von PFALTZ und SUZUKI *et al.* bietet sicherlich den großen Vorteil zweier sehr zuverlässiger Ringschlüsse, zum einem zum Makrocyclus und zum anderen zur Tetransäure, geht allerdings dafür große Umwege für die Darstellung der anspruchsvollen Seitenkette (Abbildung 3). Mit einem aufwendigem Verfahren zur Hydrierung der Doppelbindung für den stereokontrollierten Erhalt der Methylgruppe in der Seitenkette, was ein Aufbrechen des gerade erst synthetisierten Epoxids erfordert, sowie einer Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion, welche nur unter drastischen Bedingungen zu passablen Ausbeuten bei der Olefinierung führte, konnte zwar eine gute Synthese erarbeitet werden, allerdings werden einige Umwege und schwierige Reaktionen unumgänglich. Variationen oder eine analoge Synthese für Macrocidin B (**8**) sind, aufgrund der zusätzlichen Hydroxy-Funktion, so schwer vorstellbar.

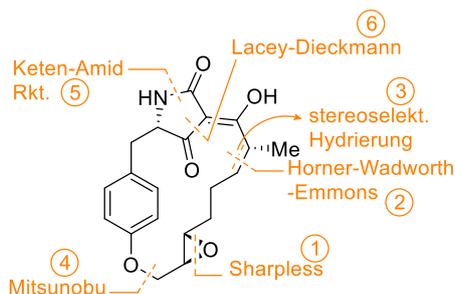
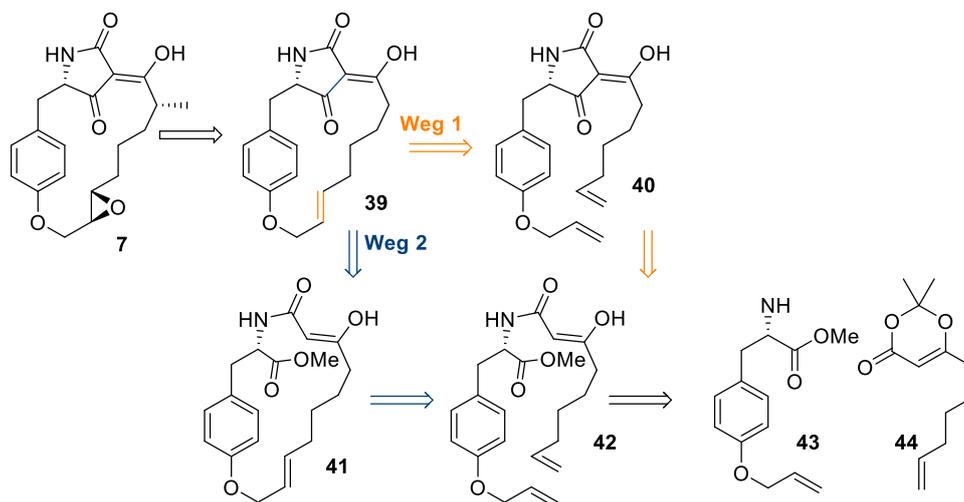


Abbildung 3. Vollständige retrosynthetische Analyse von Macrocidin A (7) nach PFALTZ und SUZUKI *et al.*²³

2.1.2 Synthetische Studien zu Macrocidin A (7) von RAMANA *et al.*

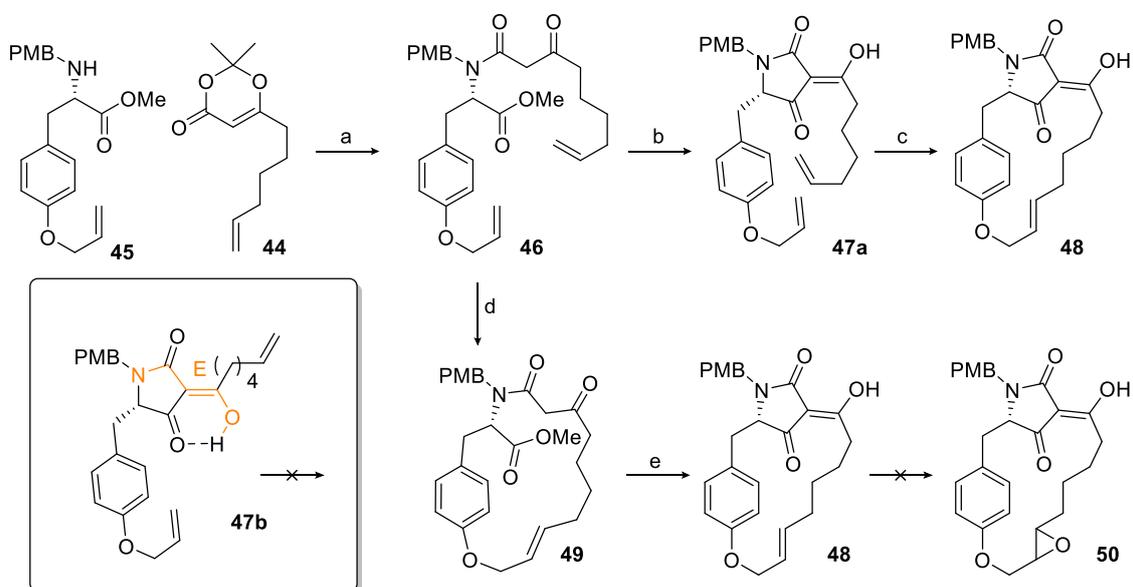
Im Jahr 2006 entwickelten RAMANA *et al.* eine synthetische Route zum Aufbau des Kerngerüsts von Macrocidin A (7) unter Verwendung einer Ringschlussmetathese (Schema 5).²⁴ Die Methylgruppe in der Seitenkette vom Naturstoff 7 sollte für das zu untersuchende Testsystem 39 vorerst keine Rolle spielen. Das Epoxid sollte anschließend durch Oxidation der im Ring entstandenen Doppelbindung eingeführt werden. Dabei wurden zwei verschiedene Routen (Weg 1 und Weg 2, Schema 5) untersucht, welche beide einen Tyrosin-Allylether mit einer entständigen Doppelbindung einer Seitenkette, von entweder der fertigen 3-Acyl-Tetramsäure 40 oder dem noch zu schließenden β -Ketoamid 42, verbinden sollten. Weg 2 erfordert nach der Metathese noch eine Dieckmann-Cyclisierung des makrocyclischen β -Ketoamids 41 zur entsprechenden Tetramsäure 39. Die Edukte für die Testreaktionen sollten aus dem Allylether 43 des Tyrosinmethylesters und dem ω -Hexenyl-funktionalisiertem Dioxinon 44 gewonnen werden.



Schema 5. Retrosynthese des Testsystems 39 auf zwei Wegen mittels Ringschlussmetathese von RAMANA *et al.* aus dem Jahr 2006.²⁴

Die Umsetzung des PMB-geschützten Aminoesters 45 zum zentralen Intermediat, dem β -Ketoamid 46, in Anwesenheit des Dioxinons 44 und Säure verlief mit guten 72% (Schema 6). Wie unter anderem auch von PFALTZ und SUZUKI *et al.* 2010 festgestellt, ist eine Schutzgruppe auf dem Aminosäure-Stickstoff für das Gelingen der Dieckmann-Cyclisierung zur entsprechenden Tetramsäure (46 \rightarrow 47a) von Nöten.²³

Vergleichbare Experimente ohne Schutzgruppe schlugen auch bei RAMANA *et al.* fehl. Mit einer Schutzgruppe wie PMB verlief der Ringschluss zur 3-Acyl-Tetramsäure **47a** mit für diese Reaktion akzeptablen 91% Ausbeute. Die Ringschlussmetathese (\rightarrow **48**) unter Verwendung von 20 mol% Grubbs-Katalysator der zweiten Generation verlief allerdings in Anwesenheit der Tetramsäure nur mit unbefriedigenden 17%. Grund dafür ist eventuell die chelatisierende Eigenschaft der 3-Acyl-Tetramsäuren oder ein über das Keton stabilisiertes *exo*-Enol-Tetramsäuretautomer **47b**, in welchem die Seitenkette über ein *E*-ständiges Enol von dem Aryl-Allylether maximal weit entfernt ist. Die Route bei welcher zuerst der Makrocyclus geschlossen wird (**46** \rightarrow **49**) verlief in Anwesenheit von 10 mol% eines Grubbskatalysators der ersten Generation mit immerhin 63%. Die Dieckmann-Cyclisierung, welche hier etwas schlechter verlief als normalerweise, lieferte so in ausreichender Menge das gewünschte Alken **48**, um weitere Experimente damit durchzuführen. Eine Epoxidierung (\rightarrow **50**) konnte allerdings selbst nach Anwendung von 8 verschiedenen Bedingungen und Methoden nicht beobachtet werden. Eine Prileschajew Reaktion mit *m*-CPBA führte nicht zum Oxiran, genauso wenig wie Oxone[®] (KHSO₅), diverse H₂O₂-Mischungen, Sharpless-Bedingungen (Diisopropyltartarat, Ti(O*i*Pr)₄, *t*BuOOH) oder ein Versuch zur Dihydroxylierung nach Prévost (PhCO₂Ag, I₂). Mit dem Erfolg den 18-gliedrigen Ring als Kernelement der Tetramsäure Macrocidin A (**7**) synthetisiert zu haben, wurde das Vorhaben an diesem Punkt für gescheitert erklärt.



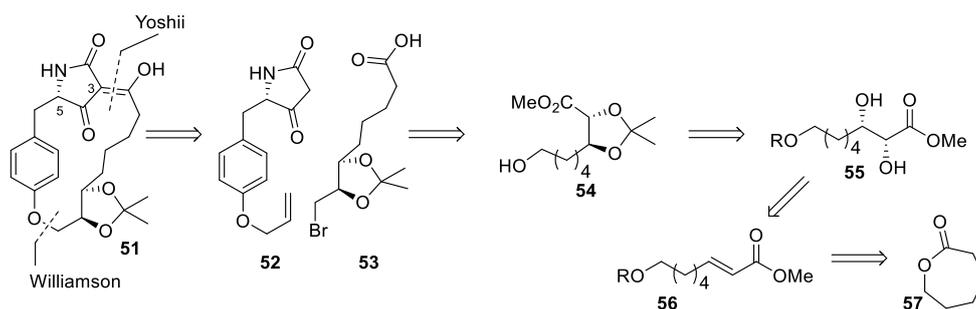
Schema 6. Synthese des Makrocyclus 48 nach RAMANA *et al.* aus dem Jahr 2006.²⁴

Reagenzien und Bedingungen: a) PPTS, Toluol, Δ T, 7 h; 72%. b) KO*t*Bu, *t*-BuOH, Rt, 0,5 h; 91%. c) Grubbs' 2te Gen. (20 mol%), CH₂Cl₂, Δ T, 12 h; 17%. d) Grubbs' 1te Gen. (10 mol%), CH₂Cl₂, Δ T, 36 h; 63%. e) KO*t*Bu, *t*-BuOH, Rt, 0,5 h; 56%.

2.1.3 Synthetische Studien zu Macrocidin A (7**) von SCHOBERT *et al.***

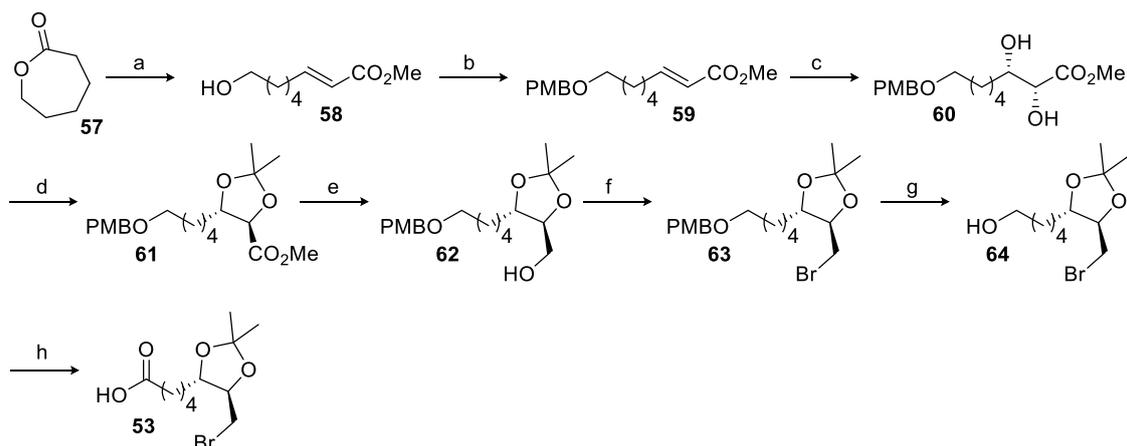
Die synthetischen Studien für die Darstellung von Macrocidin A (**7**) nach SCHOBERT *et al.* bedienten sich eines ähnlichen Testsystems **51**, wie RAMANA *et al.*²⁴ es bereits untersuchten, ohne Methylgruppe in der Seitenkette (Schema 7).²⁵ Dafür sollte statt eines Epoxids in der Seitenkette, eine diastereoselektiv eingeführte Dihydroxygruppe vorhanden sein. Diese sollte als Acetonid geschützt vorliegen, um erst in

späteren Schritten daraus, durch ein von SHARPLESS *et al.* etabliertes Verfahren, ein Epoxid zu erzeugen.^{26,27} Die 3-Acyl-Tetramsäure **51** soll aus der Allyl-geschützten unfunctionalisierten Tetramsäure **52** und der fertigen Seitenkette **53** durch ein von YOSHII *et al.* etabliertes Protokoll zur 3-Acylierung von Tetramsäuren mittels Carbonsäuren dargestellt werden (siehe Kapitel 2.3.5).²⁸ Der Ringschluss sollte, inspiriert durch die Totalsynthese von Rapamycin²⁹ nach LEY *et al.*, durch eine Makroveretherung stattfinden. Der C₈-Baustein **56** der Seitenkette sollte aus einer Wittigreaktion von Carbomethoxy-Ylid und dem Produkt der Monoreduktion von ϵ -Caprolacton **57** mit DIBAL-H hergestellt werden. Eine stereoselektive Sharpless-Dihydroxylierung erzeugt den Diol **55**, welcher nach Schützung als Acetonid **54** in die entsprechende ω -Bromcarbonsäure überführt **53** werden kann.



Schema 7. Retrosynthese des Testsystems **51** von SCHOBERT *et al.* aus dem Jahr 2010.²⁵

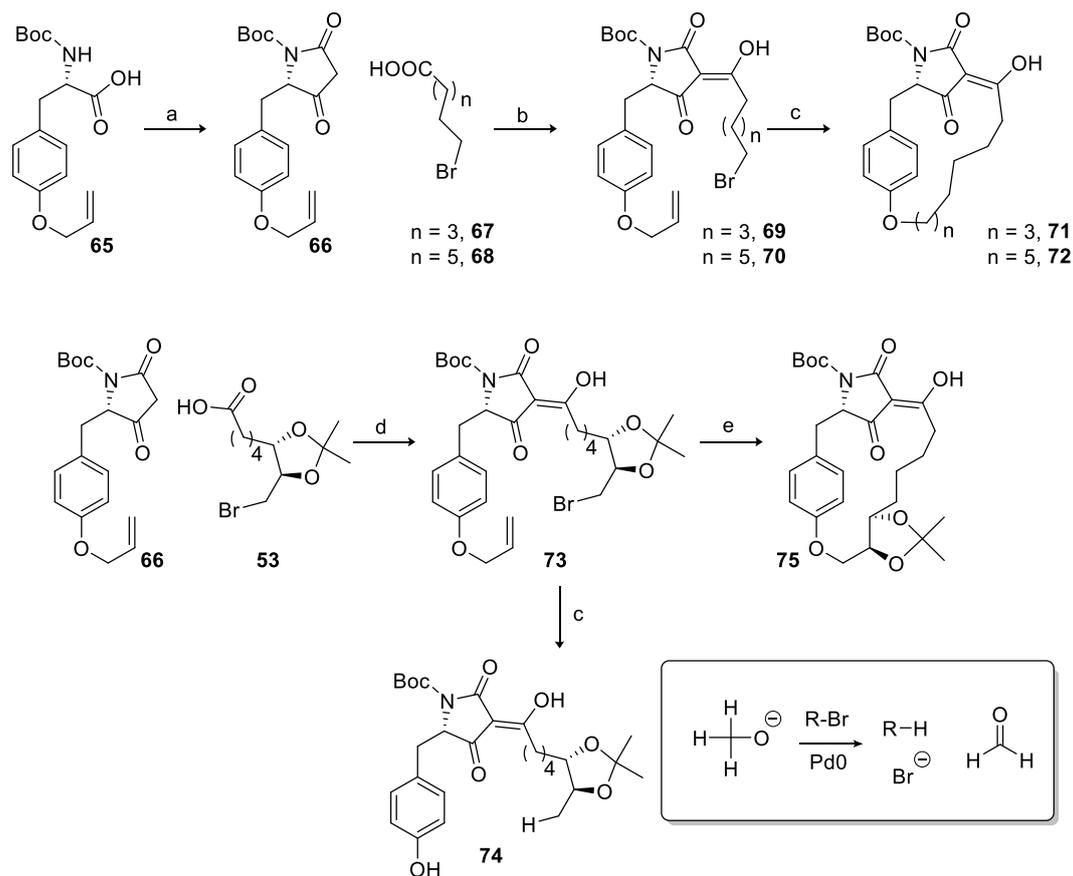
ϵ -Caprolacton (**57**) wurde im ersten Schritt mit DIBAL-H zu dem entsprechendem nicht stabilem Halbacetal reduziert und nach Isolation direkt mit Carbomethoxy-Ylid zum α,β -ungesättigten Ester **58** weiter umgesetzt (Schema 8).^{30,31} Die dabei entstehenden Konfigurationsisomere konnten chromatographisch getrennt werden. Der primäre Alkohol **58** wurde PMB-geschützt (\rightarrow **59**) und das Olefin **59** mit AD-Mix α dihydroxyliert (\rightarrow **60**). Für die gewünschte Seitenkette **53** sind Carbonsäureester und Alkohol an diesem Punkt in der Synthese auf der jeweils falschen Seite der Kohlenstoffkette. Das macht diesen Syntheseweg leider unnötig kompliziert. Nach Schützung als Acetonid (\rightarrow **61**), konnte der Ester **61** reduziert werden (\rightarrow **62**) und ins entsprechende Bromid **63** überführt werden. Der Alkohol wurde dann wieder freigesetzt (\rightarrow **64**) und mittels DDQ (2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon) und PDC (Pyridiniumchlorochromat) in zwei Stufen zur Carbonsäure **53** oxidiert.



Schema 8. Synthese der C₈-Seitenkette 53 nach SCHOBERT *et al.* aus dem Jahr 2010.²⁵

Reagenzien und Bedingungen: a) DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78 °C; Ph₃P=CHCO₂Me; 76%. b) PMB-Trichloracetimidat, PPTS; 78%. c) AD-Mix α, *t*-BuOH, H₂O; 84%, 94% *ee*. d) Me₂C(OMe)₂, *p*-TosOH, CH₂Cl₂; 96%. e) LiAlH₄, Et₂O; 99%. f) NEt₃, MsCl, CH₂Cl₂; LiBr, ΔT, Aceton; 87%. g) DDQ, DMAP, NEt₃, CH₂Cl₂; 77%. h) PDC, DMF; 94%.

Für die Herstellung der Tetramsäure **66** wurde das von JOUIN *et al.* entwickelte Meldrumsäure-Verfahren verwendet, welches ausgehend von der Boc-geschützten Aminosäure **65** und Meldrumsäure unter Abspaltung von CO₂ und Aceton, die korrespondierende Tetramsäure bildet (Schema 9).³² Um die Praktikabilität des geplanten Ringschlusses zu ergründen, wurde zuerst die Tetramsäure **66** mit ω-Bromhexansäure (**67**) und ω-Bromoctansäure (**68**) mittels DCC und DMAP zu den 3-Acyl-Tetramsäuren **69** und **70** umgesetzt. Die Entschützung mittels katalytischer Mengen Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium führte überraschenderweise nicht nur zum gewünschten Phenolat, sondern glücklicherweise auch direkt zu den Makrocyclen **71** und **72**.³³ Dabei wurde ein Lösemittelgemisch von Methanol und THF verwendet in Anwesenheit von drei Äquivalenten Kaliumcarbonat. Mit diesen Ergebnissen wurde dann entsprechend aus der Tetramsäure **66** und der für Nor-Macrocidin A hergestellten Seitenkette **53** die 3-Acyl-Tetramsäure **73** unter analogen Bedingungen hergestellt. Der Ringschluss in THF/Methanol und Kaliumcarbonat führte allerdings nicht zu dem gewünschten Cyclophan **75**, sondern erzeugte hier die dehalogenierte Spezies **74**. Methanolat ist in Anwesenheit von Alkylhalogeniden und Pd⁰ in der Lage als Hydridonor zu fungieren und somit, nach oxidativer Insertion von Palladium in die Alkylhalogenidbindung, ein Alkan zu generieren.³⁴ Diese Reaktion ist hauptsächlich für Arylhalogenide bekannt, konnte allerdings auch hier beobachtet werden (Schema 9). Daher entschloss man sich die Reaktion in *tert*-Butanol zu wiederholen und konnte so, wenn auch mit mäßigen 25% Ausbeute, das gewünschte Ringschlussprodukt **75** herstellen. Die Aufreinigung der Substanz gestaltete sich leider sehr kompliziert, da 3-Acyl-Tetramsäuren sich in der Regel nicht über Kieselgel chromatographieren lassen, aufgrund ihrer Neigung Komplexe mit Kationenverunreinigungen³³ zu bilden. Die Synthese konnte an dieser Stelle nicht weiter verfolgt werden.



Schema 9. Synthese des Testsystems 75 und beobachtete Nebenreaktionen nach SCHOBERT *et al.* aus dem Jahr 2010.²⁵

Reagenzien und Bedingungen: a) DCC, DMAP, Meldrumsäure, CH_2Cl_2 , Rt, 2.5 h; 100%. b) **67/68**, **66**, DCC, DMAP, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{Rt}$, 1.5 h; NEt_3 , ΔT , 22 h; 56%/63%. c) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, MeOH/THF , ΔT , 44 h/27 h; 64%/76%. d) DCC, DMAP, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{Rt}$, 2 h; NEt_3 , ΔT , 19 h; 58%. e) *t*BuOH, K_2CO_3 , 18-Krone-6, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, ΔT , 3 d; 25%.

2.1.4 Kurzer Überblick über Arbeiten zum Wirkmechanismus der Macrocidine

Im Folgenden soll ein Überblick über bekannte Studien zum Wirkprofil und -mechanismus der Macrocidine gegeben werden. Letztendlich ist ihre Funktionsweise noch immer nicht vollständig bekannt, es konnte aber in einigen, erst kürzlich publizierten Studien, ein weitreichendes Verständnis erarbeitet werden, welches hier zusammengefasst präsentiert werden soll.

Schon im Jahr 2003 entdeckten GRAUPNER *et al.* die herbizide Wirkung von Isolaten aus dem Pilz *Phoma Macrostoma* bei der kanadischen Diestel (*Cirsium arvense*), wenn der Nährboden mit diesem angeimpft wurde.¹⁶ Eine intensive Bleiche der Diestel konnte beobachtet werden. Selbst wenn das Isolat erst im Nachhinein auf die Sprösslinge der kanadischen Diestel aufgetragen wurde und nicht der Nährboden behandelt wurde, konnte eine solche Bleiche und eine leichte Wachstumsinhibition innerhalb von 4-6 Tagen nachgewiesen werden. Die frisch gepflanzten Laubpflanzen entwickelten sich sonst normal, bis auf die Tatsache, dass neue Hypokotylen deutlich verlängert waren und neue Blätter sich gänzlich gebleicht entwickelten.

Aufgrund der Symptomatik wurde zuerst auf einen ähnlichen Wirkmechanismus wie er für Sulcotrion³⁵ bzw. andere HPPD-inhibitoren (Hydroxyphenylpyruvat-Dioxygenase) bekannt ist, geschlossen. *In vitro* Tests konnten allerdings keine vergleichbare Inhibition nachweisen.¹⁶ Um die entdeckte Wirkung zu quantifizieren wurden vier verschiedene Pflanzenarten, mit einer Menge von berechneten 3 kg/Hektar für Macrocidin A (7) bzw. 1 kg/Hektar für Macrocidin B (8), nach Einpflanzen behandelt und die Veränderung des Wachstums gegenüber einer Kontrolle visuell beschrieben (Tabelle 1). Dabei stellt 100% ein vollständiges Absterben der Pflanze und 0% keinen Effekt auf die Pflanze dar. Die Nutz- und Futtergewächse Hafer und Hühnerhirse werden, wie aus Tabelle 1 ersichtlich, nicht von Macrocidin A (7) oder B (8) abgetötet bzw. am Wachstum gehindert, die Sonnenblume und die Efeu-Prunkwinde hingegen schon. Mehr Aussagen konnten aufgrund der geringen Menge an Substanz zu diesem Zeitpunkt noch nicht getätigt werden.

Tabelle 1. Wirkung von Macrocidin A (7) und B (8) auf diverse Pflanzen und Nutzpflanzen; Wirkung in % angegeben.¹⁶

Macrocidin	Menge in kg/Hektar	Sonnenblume <i>Helianthus annuus</i>	Efeu-Prunkwinde <i>Ipomoea hederaceae</i>	Hafer <i>Avena fatua</i>	Hühnerhirse <i>Echinochloa crusgalli</i>
A	3	50%	65%	0%	0%
B	1	50%	20%	0%	0%

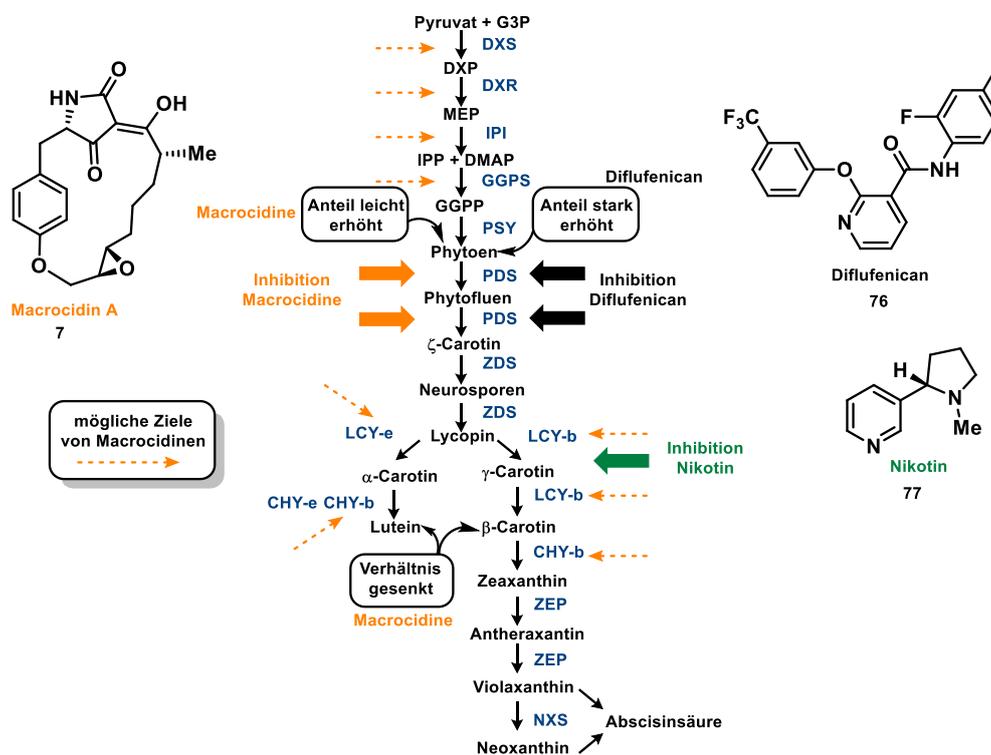
Erst acht Jahre später, im Jahr 2011, folgten Untersuchungen von BAILEY *et al.*³⁶ Sie studierten die Wirkung des Pilzes *Phoma Macrostoma* auf diverse Nutz-, Garten- und Zierpflanzen und Gräser, welche für die Agrarindustrie und als Nahrungsquelle eine Rolle spielen. Dabei untersuchten sie unter anderem die Mortalität und Photobleiche der behandelten Pflanzen, indem sie den Pilz als Voraufbauherbizid in den Nährboden einarbeiteten. Löwenzahn wurde als Standardtestpflanze des Pilzes etabliert und die für diese Pflanze bestimmte Mindestdosis von 16 g / m² eines zuvor hergestellten Granulats, welches den Pilz oder den -extrakt enthält, wurde für die meisten folgenden Testergebnisse als Standarddosis verwendet.

Wenn auch keine Aussage über die genaue Wirkung von *P. Macrostoma* geleistet werden konnte, so konnten BAILEY *et al.* eine recht gute Übersicht geben über mögliche Einsatzmöglichkeiten des Pilzes als Bioherbizid für bestimmte Pflanzen.³⁶ So wurden beispielsweise Korbblütler (*Asteraceae*), Kreuzblütler (*Brassicaceae*), Hülsenfrüchte (*Fabaceae*) und Rosengewächse (*Rosaceae*) aus 94 verschiedenen Spezies, darunter 34 Pflanzenfamilien, als besonders häufig nicht resistent gegenüber *Phoma Macrostoma* befunden. Darunter befinden sich die Sonnenblume (*Helianthus annuus*), der Brokkoli (*Brassica oleracea*), die Kichererbse (*Cicer arietinum*) und die Erdbeere (*Fragaria x ananassa*). Für diese Nahrungspflanzen ist eine gezielte Anwendung des Pilzes als Bioherbizid sehr unwahrscheinlich. Als resistent gegen die Anwesenheit des Pilzes zeigten sich vor allem Kürbisgewächse (*Curcubitaceae*), Süßgräser (*Poaceae*), Leingewächse (*Linaceae*) und Nachtschattengewächse (*Solanaceae*), so dass für diese Feldfrüchte eine Behandlung dieser Pflanzen mit Auszügen aus

P. macrostoma oder Macrocidinen eine Möglichkeit zur Bekämpfung von Schädlingen darstellen würde. Zu den resistenten Pflanzen zählen beispielsweise Hafer (*Avena Sativum*), Weizen (*Triticum aestivum*), Gerste (*Hordeum vulgare*) und Glanzgras (*Phalaris canariensis*). Eine sehr schwache Wirkung von *P. Macrostoma* wurde unter anderem bei dem Kürbis (*Cucurbita pepo*), der Wassermelone (*Citrullus lanatus*) und der Hirse (*Panicum miliaceum*) festgestellt, so dass sich auch hier ein mögliches Anwendungsgebiet ergibt. Genauer stellten sie fest, dass 57 Pflanzenarten aus 28 Familien ausreichende Resistenzen gegen *P. macrostoma* behandelte Böden zeigten. Hingegen konnten 38 Spezies, darunter 12 Familien, die Behandlung nicht oder nur zu geringem Maße überleben. Beispielsweise ist der Löwenzahn (*Taraxacum officinale*), ein häufiges Unkraut, sehr empfänglich für die herbizide Wirkung des Pilzes. Desweiteren wurde die Wirkung des Pilzes gegen 39 Grasspezies, Bäume und Zierpflanzen, wovon 21 keine Resistenzen zeigten, untersucht. Wie schon bei den Feldfrüchten und Gemüsesorten waren auch hier die Korbblütler (*Asteraceae*), Kreuzblütler (*Brassicaceae*) und Hülsenfrüchte (*Fabaceae*) besonders empfindlich. Darunter befinden sich das gewöhnliche Greiskraut (*Senecio vulgaris*), der Acker-Senf (*Sinapis arvensis*) und der raue Schneeklee (*Medicago polymorpha*). Süßgräser (*Poaceae*), wie die grüne Borstenhirse (*Setaria viridis*), blieben zum größten Teil verschont innerhalb der Grasspezies. Im Zusammenhang mit der Registrierung von Herbiziden ergab sich so ein einigermaßen klares Bild über Einsatzmöglichkeiten und mögliche Gefahren die der Pilz ausübt. Mit den erfassten umfangreichen Daten ließe sich so ein natürliches Herbizid etablieren, welches bei entsprechender Anwendung keine Gefahr für Nichttargetpflanzen darstellen würde.

HUBBARD *et al.* konnten 2015 weiterreichende Aussagen zum Wirkungsprofil tätigen.³⁷ Sie isolierten aus dem Pilz *Phoma Macrostoma* eine Mischung aus Macrocidinen und stellten fest, dass damit behandelte Pflanzen, welche keine Resistenz besitzen, also solche die empfänglich für die Macrocidine sind, Veränderungen im Carotinoidprofil aufzeigen, vergleichbar mit dem Effekt des Herbizids Diflufenican.^{38,39} Dieses weit verbreitete Unkrautvernichtungsmittel greift bekanntermaßen in die Carotin-Biosynthese ein (Schema 10). Diflufenican inhibiert in empfänglichen Pflanzen die Phytoen-Desaturase (PDS), welche die Dehydrogenierung von Phytoen zu Phytofluoren und von letzterem zu ζ -Carotin katalysiert.^{37,13} In diesen Stoffwechselprozess greifen die Macrocidine nach HUBBARD *et al.* höchstwahrscheinlich auch ein, allerdings nicht ausschließlich.³⁷ Die Symptomatik der mit Macrocidinen behandelten Pflanzen unterscheidet sich in einigen Punkten nämlich drastisch von der von mit Diflufenican behandelten Pflanzen. So lösen beide Stoffe Chlorose aus, was durch alleinige Inhibition der Phytoen-Desaturasen zu erklären wäre. Macrocidin-behandelter Löwenzahn hat aber nur einen erhöhten (aufgestauten) Phytoen-Anteil von $48 \pm 10\%$ gegenüber der Kontrolle von $4 \pm 0.5\%$, statt wie Diflufenican behandelter Löwenzahn von $88 \pm 3\%$. Ein ähnliches Bild ergibt sich für die Distel, mit einem erhöhten Phytoen-Anteil von $94 \pm 2\%$ für Diflufenican und nur $72 \pm 6\%$ bei Macrocidin gegenüber 10 ± 1 für die Kontrollgruppe. Dieser doch sehr deutliche Unterschied ließ den Schluss zu, dass es einen oder mehrere weitere Angriffspunkte der Macrocidine im Carotin-Biosyntheseweg vor und/oder nach dem Wirken der PDS geben muss.³⁷ Desweiteren wurde das β -Carotin/Lutein-Verhältnis untersucht,

welche beide auf unterschiedlichen Wegen aus dem gemeinsamen biosynthetischen Vorläufer Lycopin biosynthetisch hergestellt werden (Schema 10). Das Verhältnis in Diflufenican-behandeltem Löwenzahn oder Disteln war nicht unterschiedlich zu dem der Kontrollgruppe. Die mit Macrocidinen behandelten Pflanzen zeigten allerdings ein deutlich gesenktes Verhältnis auf. Es müssten demnach also sowohl vor, als auch nach der Phytoen-Desaturase Enzyme Angriffspunkte für Macrocidine bieten. Um den Wirkmechanismus und eventuelle Targetenzyme aufzudecken haben HUBBARD *et al.* 2016 die Einwirkung der Macrocidine auf Löwenzahn, Greiskraut und Kichererbsen im Vergleich mit Nikotin, einem bekannten Lycopin β -Cyclase (LCY-b) Inhibitor, und Diflufenican, einem bekannten PDS-Inhibitor, und Mischungen aus beiden, untersucht.¹³ Sollte die Lycopin β -Cyclase ein weiteres Target der Macrocidine sein und somit für den Abfall des β -Carotin/Lutein-Verhältnisses verantwortlich sein, könnte durch den Vergleich im Wirkprofil, das 2015 beobachtete Abfallen des besagten Verhältnisses, eventuell mit Nikotin und Nikotin-Diflufenican-Mischungen, reproduziert werden. Ein Nikotin-Diflufenican-Gemisch müsste dann der Theorie nach ein Mimetikum für die Macrocidine sein, wenn der Wirkmechanismus zusätzlich auf der Inhibition der Lycopin β -Cyclase (LCY-b) beruht. Darüberhinaus untersuchten sie Änderungen in der Biomasse der behandelten Pflanzen, Biogasentwicklung, Änderung in Chlorophyll-Fluoreszenzprofil, Änderungen von Carotinoidanteilen und die Auswirkung von Macrocidin-Metallkomplexen.



Schema 10. Phytoenbiosyntheseweg und Angriffspunkte von Diflufenican, Nikotin und Macrocidinen (frei nach Lit.³⁷); in dunkelblau Abkürzungen für relevante Enzyme.^{37,13}

Alle untersuchten Pflanzen reagierten unterschiedlich auf die Behandlung mit Macrocidinen. Am stärksten unterscheiden sich die prozentualen Mengen von Phytoen, Lutein und Violaxanthin nach

Behandlung bei den jeweiligen Pflanzen. Eine höhere Menge Phytoen wurde als Beweis für eine vollständige Inhibition der PDS angenommen, führte aber nicht immer zum Absterben der Pflanze, was ein weiterer Beweis für weitere Wirkmodi sein müsste. Löwenzahn zeigte den größten Anstieg an Phytoen, gefolgt von Kichererbsen und dem Greiskraut. In mit Macrocidinen behandelten Pflanzen war ein relativer Anstieg der Xantophylle Lutein und Violaxanthin mit einem Absinken des prozentualen Anteils an β -Carotin (kein Xantophyll) zu beobachten. Diese Anhäufung der Xantophylle war in allen Pflanzen konsistent und passierte zeitlich betrachtet vor dem Anstieg des Phytoenspiegels. Daraus schließen die Autoren einen Zusammenhang zwischen der PDS-Inhibition und dem relativen Xanthophyllanstieg und weiter, dass Macrocidine nicht mit dem Enzym LYC-b interagieren. Die mit Nikotin, dem bekannten LYC-b-Inhibitor, behandelten Pflanzen zeigten durchgehend einen Anstieg von Lycopin und γ -Carotin. So kann das Absinken des β -Carotin/Lutein-Verhältnis, von Macrocidinen induziert, als eine Verlagerung der relativen Mengen zu den Xantophyllen verstanden werden, statt einer Inhibition von LYC-b, was zu einer Verlagerung zum Lutein-Zweig der Biosynthese führen würde (Schema 10).¹³ Sowohl Nikotin als auch Diflufenican führten zu einer schnelleren Veränderung in den Carotinoid-Profilen, als Macrocidine es taten. Dieser Umstand und der nicht beobachtete Anstieg in prozentualen Xantophyllmengen ließen den Schluss zu, dass bei Macrocidinen ein anderer Wirkmechanismus als bei beiden bekannten Herbiziden vorliegen muss.¹³

Durch Fluoreszenz-Stressmessungen an Pflanzen konnten HUBBARD *et al.* weiterführende Aussagen tätigen.¹³ Dabei werden Effekte von gegebenen Einflüssen auf den Organismus vor allem im Photosystem II der Pflanze untersucht, wodurch Aussagen über den Photosyntheseapparat und durch Vergleich mit anderen bekannten Messungen, auch über umliegende biosynthetische und photosynthetische Prozesse gemacht werden können. Die variable Fluoreszenz (F_v) ist verbunden mit der photochemischen Aktivität des Photosystems II (PSII) und entsteht durch Lichteinwirkung in dessen Reaktionszentren. Die Messung von F_v/F_m ist eine der am häufigst verwendeten Messungen zur Bestimmung des Wohlergehens einer Pflanze. Dabei wird die minimale Fluoreszenz (F_0) am lebenden im dunkeln gehaltenen Organismus mit einem Lichtplus, welcher unzureichend für photosynthetische Prozesse ist, gemessen und anschließend die maximale Fluoreszenz (F_m), in dem ein starker Lichtpuls alle vorhandenen Reaktionszentren absättigt. Die Differenz beider Messungen ergibt den F_v -Wert (variable Fluoreszenz), welcher durch Teilen durch den F_m -Wert normalisiert werden kann. Generell kann behauptet werden, dass mehr Stress durch Umwelteinflüsse, zu weniger offenen Reaktionszentren im Photosyntheseapparat PSII führt und so zu Änderungen in der effektiven Fluoreszenz (F_v/F_m).^{13,40} Wenn man den Prozess des Übergangs von F_0 (minimale Fluoreszenz) zu F_m (maximale Fluoreszenz) zeitauflöst, stellt man fest, dass der Verlauf Maxima und Minima aufweist. Die Maxima werden als J, I und P betitelt, mit O als minimale Fluoreszenz. Die Verschiebung und Höhe dieser Maxima (OJIP-Messung)⁴¹ kann weitere Informationen über den Zustand der Pflanze liefern.¹³

Im Photosystem II einer Pflanze wird von aus Wasserspaltung gewonnenen Elektronen das Plastichinon Q_A zu Q_B reduziert.¹³ HUBBARD *et al.* stellten per Massenspektrometrie fest, dass Macrocidine in der Lage sind Eisenkationen zu binden und sie konnten Veränderungen in den OJIP-Fluoreszenztransienten messen. Durch Vergleich dieser OJIP-Fluoreszenztransienten mit bekannten Messungen konnten sie schlussfolgern, dass Macrocidine in der Lage sein könnten, Fe^{2+} -Kationen, welche am Übertrag der Elektronen von Q_A zu Q_B beteiligt sind, chemisch zu binden und diesen Prozess zu unterbrechen. Daraus folgend müsste theoretisch bei solchen für Macrocidine empfänglichen Pflanzen, wenn im dunklen gehalten, Q_A weiterhin in seiner reduzierten Form vorliegen, weil es seine Elektronen nicht weiterleiten kann an Q_B . Diese Hypothese konnten sie durch die erhöhten F_0 -Werte ihrer Fluoreszenzmessungen bei behandelten Pflanzen gegenüber unbehandelten untermauern. Erhöhte F_0 -Werte hießen nämlich, dass mehr aktive Zentren im PS II sich auf einem elektronisch höheren Niveau befinden, was zu einem Anstieg der minimalen Fluoreszenz führt. Die Blockade des Elektronenflusses im PS II würde zu einer großen Menge an hochenergetischen Elektronen führen. Innerhalb dieses Komplexes sind nicht nur die Plastochinone Q_A und Q_B , sondern auch 22 weitere Carotinoide und Xanthophylle vorhanden. Diese können unter anderem auch zum Schutz vor reaktiven Sauerstoffspezies und als Photoprotektoren dienen, was einen gemessenen Anstieg dieser Xanthophylle erklären würde, wie es in Pflanzen, welche unter Eisenmangel leiden, bereits beobachtet wurde. Durch eine erhöhte Produktion der Photoprotektoren können sich Pflanzen nämlich selbst schützen.¹³

Wie beschrieben, ist der Anstieg der Xanthophylle schneller, als die Inhibition der PDS. Macrocidine sind, wie von selbigen Autoren beschrieben, aber auch in der Lage Mg^{2+} -Kationen zu binden, könnten so das am Anfang der Carotinoidbiosynthese notwendige Enzym 1-Deoxy-D-Xylulose-Reduktioisomerase (DXP-Reduktioisomerase oder DXR) teilweise inhibieren, da es für seine Funktion Mg^{2+} , Co^{2+} oder Mn^{2+} benötigt.¹³ Sollte das der Fall sein, könnte der geringere Carotinoidanteil dadurch erklärt werden. Carotinoide wiederum brauchen Pflanzen um Eisen aufzunehmen, was bei einem induzierten Mangel die oben besprochene Problematik des Elektronenübertrags und Chlorose noch verstärken sollte.¹³ Damit übereinstimmend, dass die metallchelatisierende Wirkung vor der PDS Inhibition eintritt, fanden die Autoren weiterhin, dass die F_v/F_m -Werte nach drei Tagen beim Löwenzahn sich am intensivsten verändert hatten, also großer Schaden am PSII vorlag, die Symptome bei der Pflanze aber noch nicht sichtbar waren. Der Xanthophyllspiegel war zu diesem Zeitpunkt bereits gestiegen, Phytoen allerdings noch nicht. Macrocidine werden höchstwahrscheinlich über die Wurzeln aufgenommen und binden Magnesium in den jüngsten, frisch gebildeten Blättern.¹³ Dort wird somit die Biosynthese von Carotinen behindert, was zur Folge hat, dass kein Chlorophyll gebildet werden kann und die Blätter chlorotisch erscheinen. Das würde auch die Beobachtung stützen, dass ältere Blätter von diesem Symptom verschont blieben.

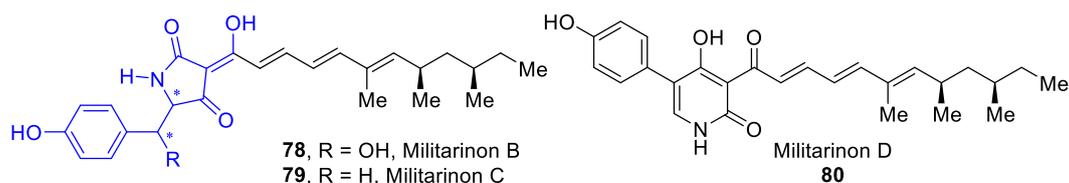
Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Macrocidine den Elektronentransfer von Q_A zu Q_B behindern, in dem sie innerhalb der Pflanze Eisen binden und zusätzlich die Eisenaufnahme erschweren. Sie

verursachen einen Überfluss von Xanthophyllen, wahrscheinlich, weil die Pflanzen versuchen Photoprotektoren zu synthetisieren. Sie binden Magnesium, was höchstwahrscheinlich eine Verlangsamung der Enzyme DXR und/oder PSY zur Folge hat und die Synthese von neuem Chlorophyll in wachsenden Blättern behindert. Es inhibiert die PDS, allerdings erst nachdem es die anderen Wirkungen entfaltet hat. Die verschiedenen Wirkungen treten in unterschiedlicher Stärke und zu unterschiedlichen Zeitpunkten in den drei untersuchten Pflanzen auf. Dieser Umstand könnte laut HUBBARD *et al.* für eine erschwerte Resistenzbildung sorgen.¹³ Trotz der umfangreichen Untersuchung konnten die Autoren keine endgültige Aussage über den exakten Wirkmechanismus geben, sondern nur Teile aufdecken.

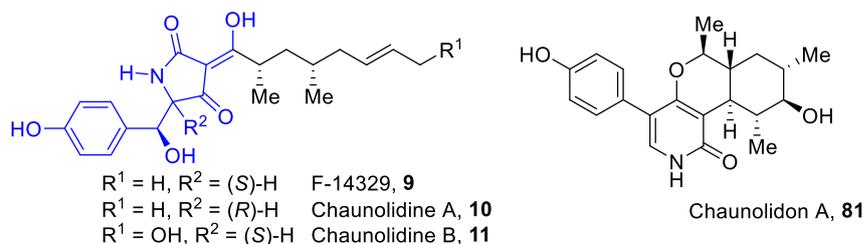
2.2 β -Hydroxytyrosin-abgeleitete Tetramsäuren: F-14329 (9)

Im Jahre 2003 wurde eine neue Klasse von Tetramsäuren, die β -Hydroxytyrosin-abgeleiteten Tetramsäuren, entdeckt. HAMBURGER *et al.* isolierten aus dem Pilz *Paecilomyces militaris* Militarionon B (**78**) und charakterisierten so erstmals eine β -Hydroxy-Tetramsäure zusammen mit dem biosynthetischen Nachfolger dem Pyridon Militarionon D (**80**) und der nicht β -hydroxylierten Tyrosin-Tetramsäure Militarionon C (**79**).⁴² Diese neuartige Verbindungsklasse wurde in folgenden Jahren zunehmend im Zusammenhang mit der Untersuchung der Biosynthese von Pyridonalkaloiden entdeckt.⁴³ Bisher konnten diese Tetramsäuren ausschließlich aus Pilzen isoliert werden und eben meist zusammen mit der nicht hydroxylierten Form und/oder dem entsprechendem Pyridon. 2007 patentierte Sankyo Co. Ltd, wie schon in Kapitel 1.1 beschrieben, in Japan ein Verfahren zur biochemischen Gewinnung der Tetramsäure F-14329 (**9**).¹⁷ Diese wird auch von dem Pilz *Chaunopycnis sp.* hergestellt und sie wurde aus selbigem zusammen mit anderen Stereoisomeren, den Chaunoldinen A-B (**10**, **11**), und dem Pyridon Chaunolidon A (**81**), 2015 von CAPON *et al.* isoliert und charakterisiert.¹⁸ Im selben Jahr isolierten LOU *et al.*⁴⁴ einen weiteren Sekundärmetaboliten dieser Art, Tolypocladenol B (**82**), aus dem Pilz *Tolypocladium cylindrosporium* zusammen mit Tolypyridon A (**83**). In den Jahren davor, 2008 beispielsweise isolierten SIMPSON *et al.* die benzylisch oxidierte Tyrosin-Tetramsäure Prototenellin D (**84**) und die nicht oxidierte Form Pretenellin A (**85**), welche beide im Zusammenhang mit der Biosynthese zu Pretenellin B (**86**) im insektenpathogenen Pilz *Beauveria bassiana* entdeckt wurden.⁴⁵ Bei der Untersuchung des Pilzes *Epicoccum sp.* von HERTWECK *et al.* im Jahre 2007, welcher auf dem Fruchtkörper des Sparrigen Schüpplings (*Pholiota squarrosa*) wächst, wurden die Epicoccarine A (**87**) und B (**88**) isoliert, zusammen mit dem Pyridon Epipyridon (**89**).⁴⁶ Diese hochfunktionalisierten Moleküle, mit einem breiten Spektrum an Wirkungen, stellen eine neue synthetische Herausforderung dar. Bis dato wurde noch kein synthetischer Zugang publiziert, obwohl das Strukturmotiv bereits seit 2003 bekannt ist.⁴² Dieser Umstand mag dem Fakt geschuldet sein, dass die bisher etablierten Verfahren zur Synthese und Funktionalisierung von Tetramsäuren für diese reaktiveren β -Hydroxytyrosin-abgeleiteten Tetramsäuren nicht anwendbar sind, was in Kapitel 3.2 ausführlich demonstriert wird.

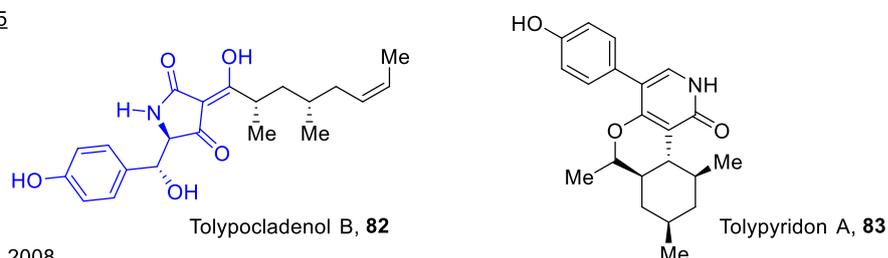
Hamburger *et al.* 2003



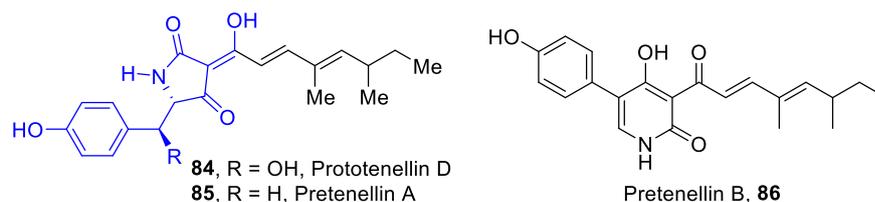
Patent 2007, Capon *et al.* 2015



Lou *et al.* 2015



Simpson *et al.* 2008



Hertweck *et al.* 2007

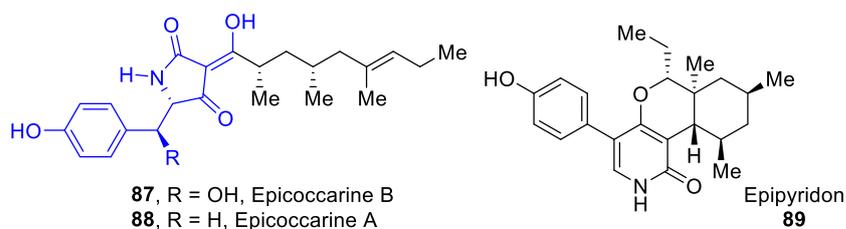
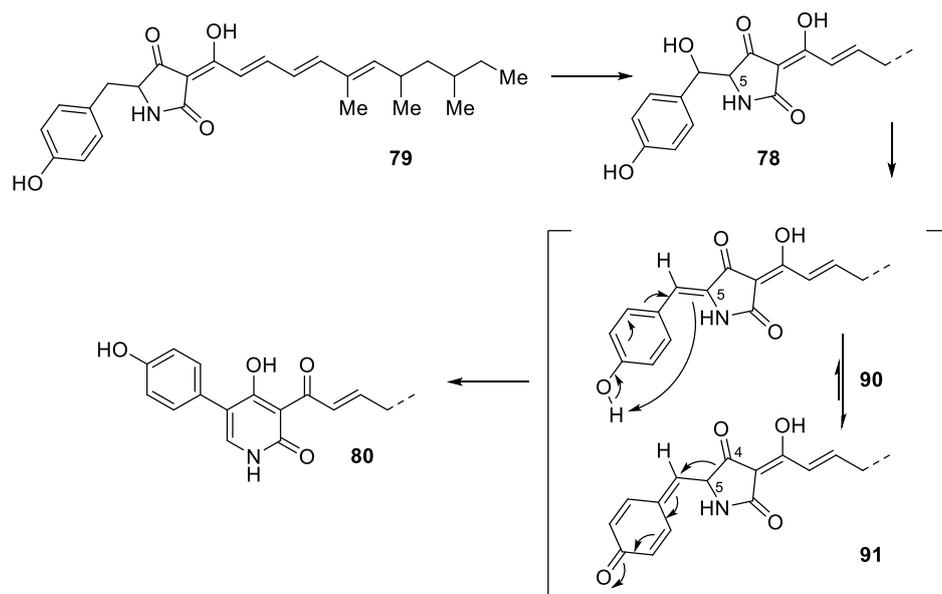


Abbildung 4. Übersicht über β -Hydroxytyrosin-abgeleitete Tetransäuren und zugehörige Pyridone.^{17,18,42,43,44,45,46}

2.2.1 Biosynthetische Untersuchungen

Das Vorhandensein der β -Hydroxy-Tetransäuren wurde ursprünglich von HAMBURGER *et al.* darauf zurückgeführt, dass so die notwendige Aktivierung der Tyrosin-Tetransäuren gewährleistet werden kann, um sie in die entsprechenden Pyridone umzulagern (Schema 11).⁴² Dazu müsste die Tetransäure **79** enzymatisch in Benzylstellung oxidiert (\rightarrow **78**) werden und anschließend zur in 5-Position ungesättigten Verbindung **93** eliminieren. Das entstandene Vinylphenolderivat **90** kann sich durch Tautomerisierung in das komplementäre Chinon **91** umwandeln, welches für die notwendige Umlagerung geeignet wäre. Durch homologes Spalten der Bindung zwischen der 4- und 5-Position im Tetransäurekern und darauffolgender Addition an das ungesättigte System der Chinonuntereinheit entstünde das isolierte und charakterisierte Pyridonderivat **80**.

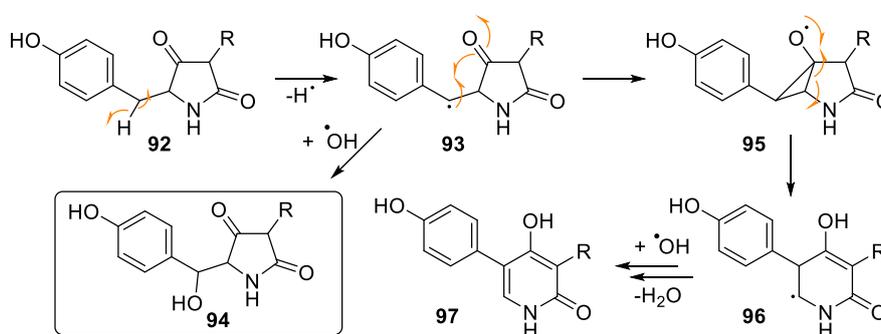


Schema 11. Von HAMBURGER *et al.* ursprünglich angenommene Rolle der β -Hydroxytyrosin-Tetramsäuren.⁴²

Neuere Untersuchungen von COX *et al.* ließen allerdings andere Schlüsse zu der biochemischen Rolle der β -Hydroxytyrosin-Tetramsäuren zu.^{45,47} Am Beispiel der Umsetzung der Tetramsäure Pretenellin A (**85**) zu dem Pyridon Pretenellin B (**86**), aus dem Pilz *Beauveria bassiana*, untersuchten sie den biochemischen Zusammenhang mit der benzylich oxidierten Form Prototenellin D (**84**, Abbildung 4). In ihrer Studie unterteilen sie den biosynthetischen Gencluster von Tenellin in 4 offene Leserahmen (*engl. open reading frames, ORF*). ORF 3 und 4 kodieren, wie aus früheren Studien bekannt, eine Enoylreductase und eine Hybrid-Polyketidsynthase nichtribosomale Peptidsynthetase (PKS-NRPS), welche zusammen für die Herstellung der Tetramsäure Pretenellin A (**85**) verantwortlich sind.^{45,47} Auf ORF1 liegt die Information für die Herstellung von Cytochrom P450 Oxidasen, welche die oxidative Ringerweiterung zu den Pyridonen katalysieren. ORF2 ist verantwortlich für die Herstellung von Cytochrom P450 Oxidasen, die die weitere Funktionalisierung der bereits umgelagerten Pyridone katalysieren, welche für die hier besprochene Thematik aber keine Rolle spielen sollen.

Im Zuge ihrer Untersuchungen konnten die Autoren mittels des zellfreien Extraktes des Pilzes *Beauveria bassiana* Pretenellin A (**85**) in das Pyridon **86** umwandeln, nicht aber Prototenellin D (**84**). Daraus schlussfolgerten sie, dass **84** kein Precursor für die Herstellung der Pyridone sein kann, sondern eher ein *Shunt*-Metabolit, ein Nebenprodukt, dessen biochemische Bedeutung noch ungeklärt bleibt. Nach Gen-Knockout des ORF1, verantwortlich für die Herstellung von Cytochrom P450 Oxidasen, wurde trotzdem die benzylich oxidierte Form Prototenellin D (**84**) gewonnen, was im Umkehrschluss heißt, dass Prototenellin D (**84**) nicht durch eine dieser Oxidasen gewonnen wird. Im Gegenexperiment wurde ein anderer Pilz, *Aspergillus oryzae*, verwendet, welcher nachweislich in der Lage ist Pretenellin B (**84**) zu produzieren, aber auch dieser konnte nicht Prototenellin D (**84**) synthetisieren, obwohl ORF1 dekodierte Oxidasen aktiv sind. Demnach muss es ein weiteres unbekanntes Enzym geben, welches woanders im Genom kodiert ist und die benzyliche Oxidation katalysiert.^{42,43}

Bezogen auf den Mechanismus der Ringerweiterung von Tetramsäuren zu den Pyridonen schlugen COX *et al.* einen deutlich anderen Verlauf vor, als der ursprünglich von HAMBURGER *et al.* angenommene (Schema 12).^{42,43} Aufbauend auf ihren Ergebnissen der Biosynthese schlugen sie vor, dass die Tetramsäure **92** zuerst enzymatisch eines Wasserstoffatoms entledigt wird und sich das benzyliche Radikal **93** bildet. Dies kann eine Ringerweiterung vornehmen und sich in das wenig stabil erscheinende radikalische Intermediat **95** kurzzeitig umwandeln oder die benzylich oxidierte Form **94** bilden. Nach Umlagerung (\rightarrow **96**), Addition eines Hydroxylradikals und Wassereliminierung würde sich so das nachgewiesene Produkt **97** bilden können. Der vorgeschlagene Mechanismus bleibt zwar weiterhin nur eine Hypothese, ist allerdings der einzige, welcher bisher nicht widerlegt wurde und mit allen Experimenten und Befunden übereinstimmt. Ähnliche radikalische Ringerweiterungen wurden zumindest in der organischen Synthese bereits beobachtet.^{48,49}



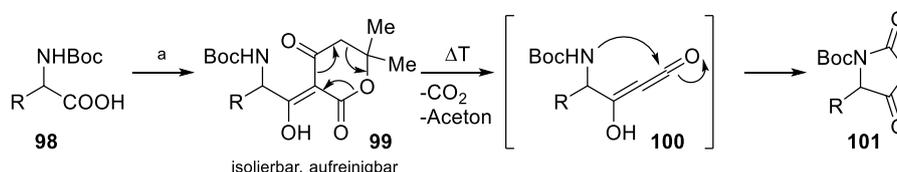
Schema 12. Von COX *et al.* vorgeschlagener Mechanismus für die Umlagerung von Tetramsäuren **92** zu Pyridonen **97**.^{45,47}

2.3 Darstellung und Funktionalisierungen von Tetramsäuren

Im Folgenden soll eine Übersicht über die wichtigsten und in dieser Arbeit verwendeten Methoden gegeben werden, welche es ermöglichen Tetramsäuren herzustellen und zu funktionalisieren. Dabei wird vor allem auf die Vor- und Nachteile, sowie Limitation einer jeden Methode eingegangen.

2.3.1 Synthese von Tetramsäuren nach JOUIN und HOSSEINI *et al.*

Im Jahre 1987 entwickelten JOUIN *et al.* einen Zugang zu Tetramsäuren aus simplen *N*-Boc-geschützten Aminosäuren **98**, dem Aktivierungsreagenz Chlorameisensäureisopropenylester (IPCF)⁵⁰ und Meldrumsäure (Schema 13).³² Das daraus entstehende Kondensationsprodukt **99** spaltet unter Einwirkung von Hitze Kohlenstoffdioxid und Aceton ab, wobei sich das Keten **100** kurzzeitig bildet, welches zur entsprechenden Tetramsäure **101** intramolekular abreagiert. Die Stereoinformation der Aminosäure **98**, soweit vorhanden, geht dabei nicht verloren. Heutzutage wird aufgrund der geringeren Toxizität und leichten Abtrennbarkeit (wasserlöslich) allerdings 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid (EDC) bzw. das entsprechende Hydrochlorid (EDC*HCl) als Aktivierungsreagenz der Aminosäure verwendet (HOSSEINI *et al.*).⁹¹ Das Meldrumsäureaddukt **99** kann isoliert und durch saure Extraktion aufgereinigt werden, was im nachfolgenden Schritt meist zu sehr hohen Reinheiten und guten Ausbeuten führt, da die Abspaltprodukte CO₂ und Aceton flüchtig sind. Desweiteren bietet die Methode den Vorteil, dass die meisten Aminosäuren bereits als BOC-geschützte Derviate kommerziell erhältlich sind und somit ein schneller Zugang zu den gewünschten Tetramsäuren besteht.

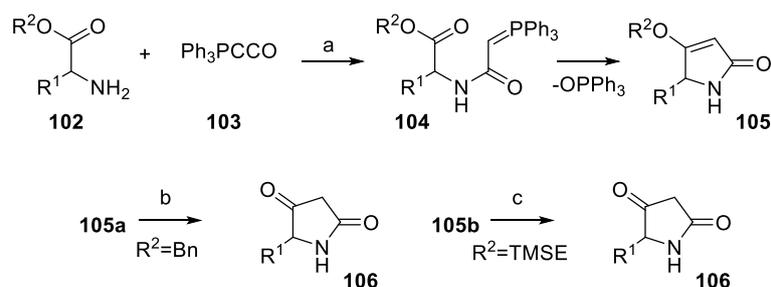


Schema 13. Meldrumsäure-Protokoll nach HOSSEINI und JOUIN *et al.* zur Gewinnung von Tetramsäuren **101 aus Boc-geschützten Aminosäuren **98**.**³²

Reagenzien und Bedingungen: a) EDC*HCl oder IPCF, DMAP, Meldrumsäure, CH₂Cl₂, 1 h, ΔT.

2.3.2 Synthese von Tetramaten nach SCHOBERT *et al.*

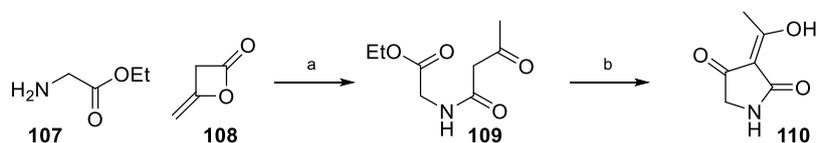
Eine weitere Methode zur Herstellung von Tetramsäuren bzw. Tetramaten wurde im Jahre 1996 von SCHOBERT *et al.* entwickelt (Schema 14).⁵¹ Dabei wird ein Aminosäureester **102** und Ketenylidetriphenylphosphoran (**103**, Ph₃PCCO) in siedendem Toluol zur Reaktion gebracht. Das Additionsprodukt **104** reagiert im Sinne einer intramolekularen Wittigreaktion unter Abspaltung von Triphenylphosphinoxid zum 4-*O*-Alkyltetramat **105**. Dieses kann je nachdem welcher Aminosäureester **102** eingesetzt wurde zur Tetramsäure **106** weiter umgesetzt werden. Ein 4-*O*-Benzyltetramat **105a** könnte beispielsweise hydrogenolytisch und ein 4-*O*-Trimethylsilylethylen-Tetramat (**105b**, TMSE) mittels Fluorid zur Tetramsäure **106** umgesetzt werden.^{52,53} Mittels dieser Methode kann man in wenigen Schritten von einfach erhältlichen Edukten zum Tetramat **105** bzw. zur Tetramsäure **106** gelangen. Allerdings ist die Abtrennung des anfallenden Triphenylphosphinoxids ein häufiges Problem, weswegen man das Ph₃PCCO auch an ein Polystyrolharz gebunden einsetzen kann.⁵⁴



Schema 14. Von SCHOBERT *et al.* entwickelter Zugang zu Tetramsäuren **106** via Domino-Addition-Intra-Wittig-Reaktion mittels Ketenylditriphenylphosphoran (**103**).⁵¹
 Reagenzien und Bedingungen: a) ΔT . b) Pd/C, H₂. c) TBAF.

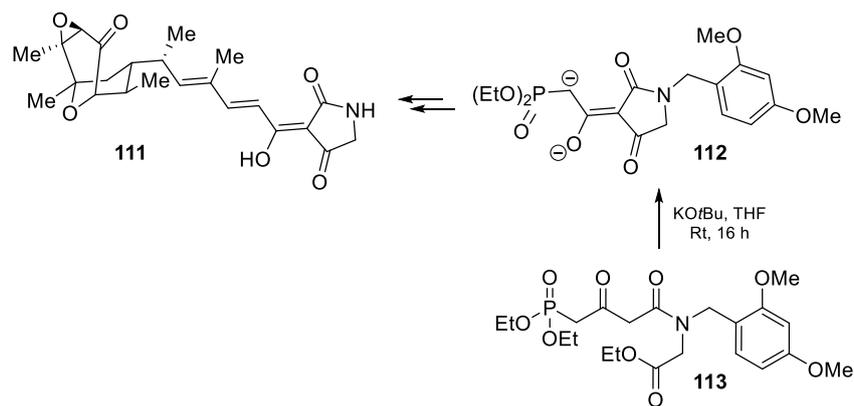
2.3.3 Synthese von 3-Acyl-Tetramsäuren nach LACEY *et al.* mit anschließender Dieckmann-Kondensation

Im Jahre 1954 entwickelte LACEY *et al.* ein Verfahren zu Gewinnung von 3-Acyl-Tetramsäuren **110** durch Reaktion von Glycinethylester (**17**) und Diketen (**108**) in Ethanol, wobei sich das β -Ketoamid **109** bildet (Schema 15).⁵⁵ Dieses konnte anschließend durch dreistündiges Erhitzen unter Rückfluss mit Natriummethoxid in einer Methanol/Benzol-Mischung in einer Dieckmann-Kondensation zur Tetramsäure **110** geschlossen werden. Das damals verwendete Verfahren wurde so auch analog mit racemischem Alaninethylester wiederholt, mit gleichbleibenden Ergebnissen. In einer chemisch anspruchsvolleren Synthese, bei der enantiomerenreines Material eingesetzt wird, wäre der Einsatz von Natriummethanolat in Methanol und hohen Temperaturen keine Option, da so das mitgebrachte Stereozentrum racemisieren könnte.⁵⁶



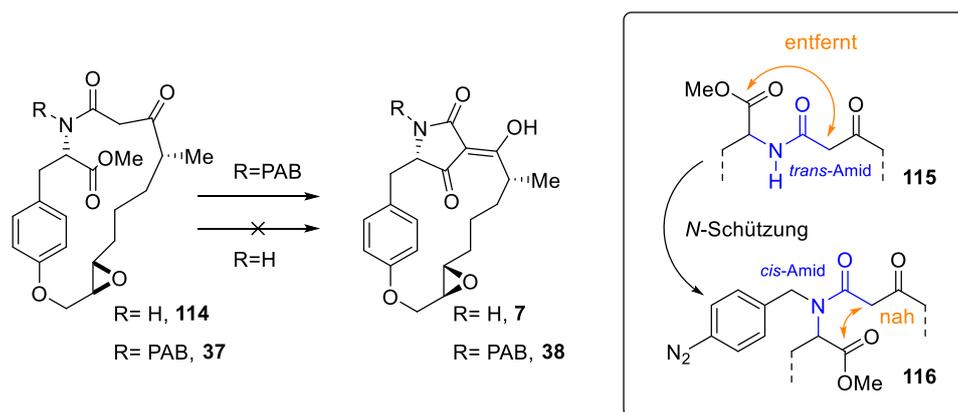
Schema 15. Von LACEY *et al.* entwickelte Synthese von 3-Acyl-Tetramsäuren **110** mittels Diketen (**108**) am Beispiel von Glycinethylester (**107**).⁵⁵
 Reagenzien und Bedingungen: a) EtOH, 1 h, < 5 °C bis Rt. b) NaOMe, MeOH, Benzol, 3 h, ΔT .

Um die Dieckmann-Cyclisierung dennoch in der chemischen Synthese anwenden zu können, wurden in den darauffolgenden Jahrzehnten einige Modifikationen entwickelt, welche den Ringschluss unter milden, racemisierungsfreien Bedingungen ermöglicht (Schema 16). Die aus der Peptidchemie bekannte, säurelabile Schutzgruppe 2,4-Dimethoxybenzyl (DMB)⁵⁷ wurde von SCHLESSINGER und DESHONG *et al.* fast zeitgleich im Jahr 1985 für Tetramsäurestickstoffatome in der Totalsynthese von Tirandamycin A (**111**) verwendet.^{58,59} Dabei konnten sie so ein Dianion **112** stabilisieren, welches sonst ohne die Schutzgruppe fragmentierte. Ein Jahr später verwendete BOECKMANN *et al.* selbige Strategie für die Totalsynthese von **111**, bei welcher sie das *N*-DMB-geschützte β -Ketoamid **113** im Zuge einer Dieckmann-Kondensation unter jetzt sehr milden Bedingungen schließen konnten.⁶⁰



Schema 16. Anwendung von 2,4-Dimethoxybenzyl als Schutzgruppe in der Synthese von Tirandamycin A₁ (111).^{57,58,59,60}

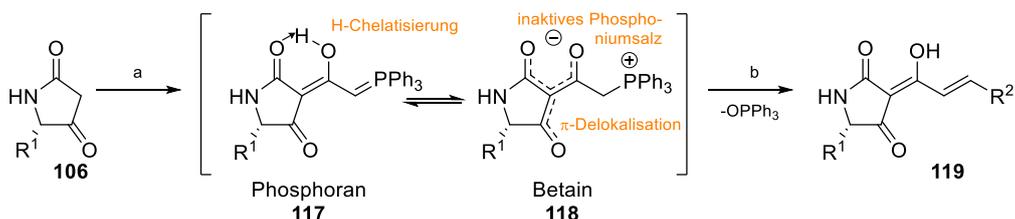
Diese Methode fand in folgenden Jahren auch Einzug in die Totalsynthese von Tetramsäuren, welche einen chiralen Aminosäureursprung haben. Die schon bereits im Kapitel 2.1.1 von SUZUKI und PFALTZ *et al.* vorgestellte Synthese²³ bediente sich auch einer Dieckmann-Kondensation für die Synthese der Tetramsäureeinheit (Schema 17). Dabei scheiterte in ersten Versuchen der Ringschluss des unfunktionalisierten β -Ketoamids **114**. Nach Schützung des Tetramsäurestickstoffatoms mit *para*-Azidobenzyl (\rightarrow **37**) konnte allerdings die Dieckmann-Kondensation (\rightarrow **38**) beobachtet werden, wofür die Autoren auch eine Erklärung lieferten, basierend auf einer von **114** erhaltenen Kristallstruktur. Ohne zusätzliche Funktionalisierung bildet sich ein *trans*-Amid **115**, in welchem der Methylenkohlenstoff des β -Ketoamids und der elektrophile Ester maximal weit auseinander stehen. Durch die Einführung des sterisch anspruchsvollen Benzylrestes wird diese Konfiguration aufgelöst und es bildet sich der Theorie nach das *cis*-Amid **116**, in dem Ester und Nukleophil näher beieinander sind. Auch in diesem Beispiel konnten sehr milde Bedingungen verwendet werden. Der Ringschluss wurde durch Reaktion mit *t*BuOK als Base in *tert*-Butanol und THF für 30 Minuten bei Raumtemperatur erreicht. Nachteil der Reaktion war, dass eine Reihe an Schutzgruppen durchgetestet werden musste, da die anschließende Entschützung sowohl mit sauren, oxidativen oder hydrogenolytischen Bedingungen zur Fragmentierung des gesamten Moleküls führte. Ähnliche Beobachtungen, bezogen auf die Notwendigkeit einer Schutzgruppe des Tetramsäurestickstoffs, wurden in folgenden Jahren auch von OPATZ *et al.* bei der Totalsynthese von Hymenosein⁶¹, der Synthese von Tetramsäurepigmenten von RIACHE *et al.*⁶² und unserer eigenen Arbeitsgruppe bei der Totalsynthese von F-14329(**9**, siehe Kapitel 3.2)⁶³ gemacht.



Schema 17. Tetramsäureringschluss via Dieckmann-Kondensation, Vergleich des Einflusses von *N*-Substituenten auf die Bildung von *cis/trans*-Amiden **115** und **116**.^{23,61,62,63}

2.3.4 Synthese von 3-Enoyl-Tetramsäuren nach SCHOBERT *et al.*

Eine Methode zur Funktionalisierung von einfachen Tetramsäuren wurde 2010 von SCHOBERT *et al.* entwickelt (Schema 18).⁶⁴ Dabei reagieren Tetramsäuren **106** mit Ketenylidetriphenylphosphoran (**103**) erst zum stabilisierten Ylid **117**, welches allerdings für die Folgereaktion nicht ausreichend aktiviert ist. Anschließend wird mittels Kalium-*tert*-butanolat das Betain **118** ins entsprechend reaktivere Salz überführt. Dieses kann anschließend mit einem Aldehyd in einer Wittig-Reaktion abreagieren und die gewünschte 3-Enoyl-Tetramsäure **119** bilden. Das Addukt **117/118** ist wahrscheinlich nicht wittig-aktiv aufgrund einer starken Delokalisierung der π -Elektronen innerhalb des Tetramsäurekerns, der darauffolgenden Bildung von Phosphoniumsalzanteilen und der starken Wasserstoffchelatisierung zwischen Amid und *exo*-Acylgruppe.^{64,65} Diese Hypothesen konnten die Autoren mittels NMR-Messungen und Kristallstrukturen untermauern. Der so entwickelte Zugang zu 3-Enoyl- und Polyenoyl-Tetramsäuren **119** bedient sich sehr milder Bedingungen, welche bereits Anwendung für die Totalsynthese diverser Naturstoffe fanden. Beispielsweise wurden auf diese Art und Weise Raveninsäure⁶⁴, Torrubiellon D⁶⁶ und ein Isomer von Methiosetin⁶⁷ von SCHOBERT *et al.* hergestellt.

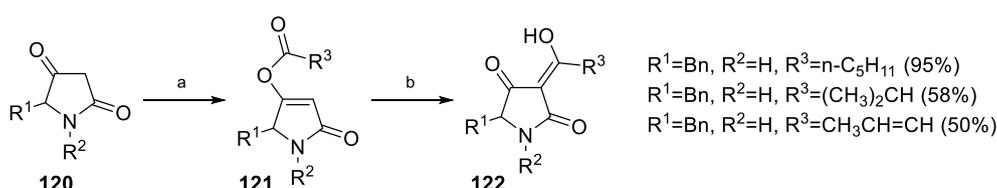


Schema 18. Von SCHOBERT *et al.* entwickelte Synthese von 3-Enoyl-Tetramsäuren **119** mittels Ketenylidetriphenylphosphoran (**103**).⁶⁴

Reagenzien und Bedingungen: a) Ph_3PCCO (**103**), THF, ΔT . b) 1) KO^tBu , THF, ΔT ; 2) R^2CHO , THF, ΔT ; 3) TFA, CH_2Cl_2 .

2.3.5 Synthese von 3-Acyl-Tetramsäuren via YOSHII-YODA-Protokoll

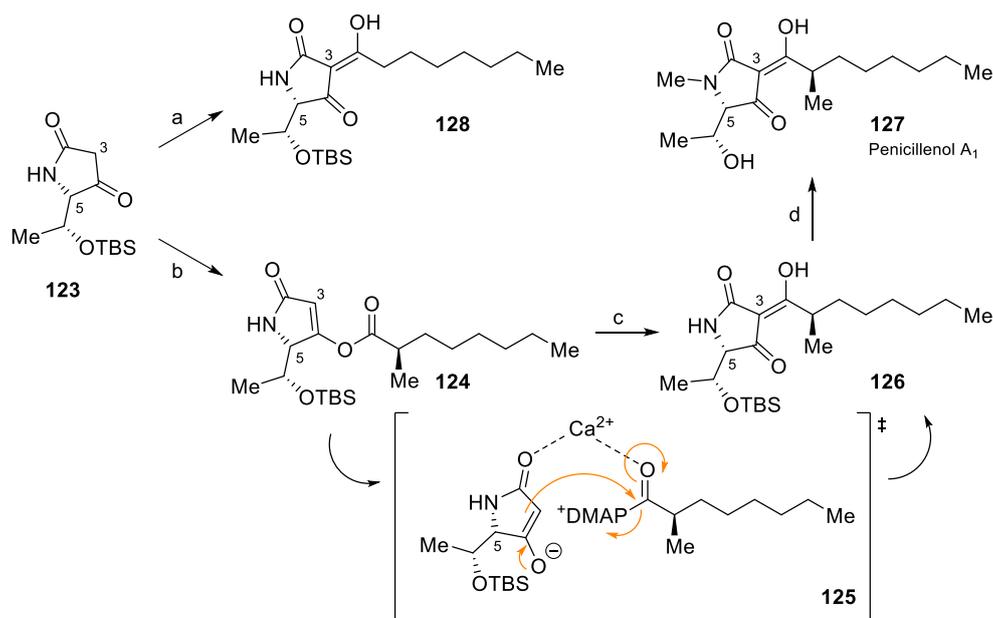
Im Jahr 1987 entwickelten YOSHII *et al.* eine zweistufige Synthese von 3-Acyl-Tetramsäuren (Schema 19).²⁸ Dabei wird ausgehend von einer freien Tetramsäure **120** mittels DCC und DMAP das kinetische 4-*O*-Acyl-Produkt **121** gebildet, welches anschließend durch Zugabe von Triethylamin zur gewünschten 3-Acyl-Tetramsäure **122** umlagert. Dazu können sowohl *N*-unsubstituierte, wie auch -methylierte oder -benzylierte Tetramsäuren verwendet werden. Als 3-Acylreste waren für die Ausbeute vor allem lineare Alkylketten von Vorteil (bis zu 95%), es wurden aber auch ungesättigte Kohlenstoffketten (bis 58%) und verzweigte Alkylsubstituenten (bis 50%) umgesetzt.



Schema 19. Von YOSHII *et al.* entwickelter Zugang zu 3-Acyl-Tetramsäuren **122** via 4-*O*-Acylierung.²⁸

Reagenzien und Bedingungen: a) $R^3\text{COOH}$, DCC, DMAP, 1.5 h, Rt, CH_2Cl_2 . b) NEt_3 , 4.5 h, Rt.

Während die 4-*O*-Acylierung von Tetramsäuren in folgenden Jahren immer mit ähnlichen Bedingungen durchgeführt wurde, wurden einige Arbeiten zu verschiedenen Umlagerungsmethoden veröffentlicht. Dabei ging es hauptsächlich um verschiedene Zusätze bzw. Mengen von diversen Basen, welche die Umlagerung vermitteln sollten. Außerdem wurden diverse Substitutionsmuster der Tetramsäuren in Bezug auf die Ausbeuten der 4-*O*-Acylierung-Umlagerungs-Kaskade untersucht.^{68,69,70} YODA *et al.* stellten im Jahr 2010 fest, dass diese Methodik vor allem für α -verzweigte Carbonsäuren an ihre Grenzen stößt (Schema 20).⁷¹ Während die Tetramsäure **123** noch in guten Ausbeuten in das 4-*O*-Acylprodukt **124** überführt werden konnte, gelang die Umlagerung zum gewünschten 3-Acylprodukt **126** nur noch in Spuren. Die Reaktion sollte für die Synthese von Penicillenol A₁ (**127**) unter Verwendung der Standardbedingungen (DMAP 0.3 Äquiv., NEt_3 1.2 Äquiv., CH_2Cl_2 , Raumtemperatur) durchgeführt werden. Selbige Bedingungen wurden für die unverzweigte Carbonsäure angewandt und lieferten direkt die 3-Acyl-Tetramsäure **128** in akzeptablen 64% Ausbeute. In Abwesenheit von Triethylamin, aber durch Zusatz von Calciumchlorid (1.5 Äquiv.) und erhöhter Mengen DMAP (1.5 Äquiv.) lagerte das Edukt **124** bereitwillig zu **126** in guten 65% Ausbeute um. Eine geringe Menge C₅-Epimerisierungsprodukt konnte per Säulenchromatographie abgetrennt werden. Eine Erklärung für die exakte Funktion von Calciumchlorid im Verlauf der Umlagerung konnte zu diesem Zeitpunkt nicht getätigt werden. Es wird allerdings spekuliert, dass DMAP in der Lage ist das gemischte Anhydrid **124** durch Addition an die Acylgruppe der Seitenkette zu aktivieren, während Ca^{2+} von den beiden separaten Carbonylgruppen chelatisiert (Übergangszustand **125**) wird und so für einen Fortschritt der Reaktion sorgen könnte.

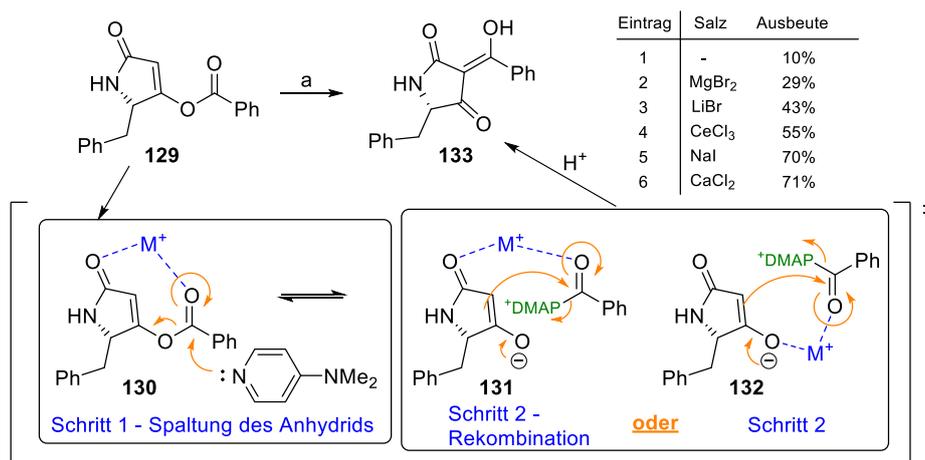


Schema 20. Totalsynthese von Penicillanol A₁ (127) unter Verwendung von CaCl₂ als Hilfsreagenz für die Umlagerung der 4-*O*-Acyl-Tetramsäure 124 zu der 3-Acyl-Tetramsäuren 126.⁷¹

Reagenzien und Bedingungen. a) Octansäure, DCC, DMAP, CH₂Cl₂, NEt₃; 64%. b) (2*R*)-Methyloctansäure, *i*BuOCOCl, *N*-Methylmorpholin, Et₂O, 0 °C, dann 123, NEt₃, Rt; 95%. c) DMAP, CaCl₂, CH₂Cl₂, Rt, 4 h; 75%. d) (i) NaHMDS, MeI, THF, -40 °C; 78%; (ii) 2% HCl–MeOH, 0 °C; 78%.

Zwei Jahre später im Jahre 2012 wurden weitere umfassendere Arbeiten von YODA *et al.* zu dem beobachteten Effekt von Metallsalzen auf die Acylverschiebung publiziert.⁹⁰ Nach den bekannten Standardbedingungen wurden divers substituierte 4-*O*-Acyl-Tetramsäuren synthetisiert und an ihnen die Umlagerungsreaktionen zu 3-Acyl-Tetramsäuren untersucht. Als Testsystem für die Untersuchung der Effekte verschiedener Metallsalze diente das 4-*O*-Addukt 129 aus Benzoesäure und der Phenylalanin-abgeleiteten Tetramsäure. Ohne den Zusatz eines Metallsalzes konnte hauptsächlich das Edukt 129 reisoliert werden (10 %, Schema 21 Eintrag 1). Durch Zusatz von beispielsweise Magnesiumbromid konnte schon eine Verbesserung der Ausbeute auf immerhin 29% festgestellt werden. Mittels Lithiumbromid konnte 43% und mit Certrichlorid 55% Produkt isoliert werden. Die besten Ergebnisse lieferten Natriumiodid (70%) und Calciumchlorid (71%). Eine logische Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse durch die eingesetzten Salze konnte nicht geliefert werden, nur die erneute Hypothese, dass wahrscheinlich die Stabilisierung der C-O gespaltenen Ionenpaare (siehe Schema 21) durch verschiedene Metallsalze besser oder schlechter gelingt. Durch die recht schwache Coulomb-Anziehungskraft der positiv geladenen Metallionen, könnten die beiden Fragmente zusammengehalten und dadurch schneller zu den gewünschten 3-Acyl-Tetramsäuren 133 wieder verknüpft werden.⁹⁰ Eine vergleichbare Reaktion wurde bereits von BLACK *et al.* 1987 untersucht.⁷² Diese Vermutung träfe dann zu, wenn der geschwindigkeits- und ausbeutebestimmende Schritt die Rekombination der beiden getrennten Ionenpaare wäre (Schema 21, 131/132→133 Schritt 2). Damit es dazu kommt, muss allerdings erst die C-O-Bindung zwischen Acylrest und Tetramsäure gespalten werden (130→131/132). Ohne Zusatz eines Salzes konnte aber nur 10% Produkt, allerdings restliches Edukt, reisoliert werden. Das heißt im Umkehrschluss, dass das zugegebene Metallsalz nicht ausschließlich für die erfolgreiche

Rekombination (Schema 21, Schritt 2) verantwortlich sein kann, sondern auch für die Spaltung (Schema 21, Schritt 1) des Anhydrides **129** verantwortlich sein muss. Denn sonst hätten die Autoren kein Edukt reisolieren können, welches wahrscheinlich nie eine Spaltung der besprochenen C-O-Bindung erfahren hat. Ein Metallsalz kann hier als Lewisäure zur Aktivierung der Carbonylgruppe des Acylrestes dienen, wodurch ein nukleophiler Angriff von DMAP beschleunigt wird. Die darauffolgende Rekombination der beiden Ionenpaare kann, wie in Schema 21 dargestellt, auf zwei Art und Weisen chelat-stabilisiert werden. Entweder über die Carbonylsauerstoffe von Tetramsäure und Acylrest (**131**) oder über das Enolatanion und Carbonylgruppe des Acylrests (**132**). Meiner Meinung nach ist demnach der entscheidende Schritt für die Umlagerung zum Produkt die Spaltung des gemischten Tetramsäure-Benzoesäure-Anhydrids **129**. Aufgrund der beschriebenen Stagnation der Reaktion und Reisolation des Eduktes von YODA *et al.*⁹⁰ bei Nicht-Zugabe von Metallsalzen und den bekannten Vorteilen von Lewis-säuren als Katalysatoren für Anhydridaktivierungen gegenüber NEt₃/DMAP von YAMAMOTO *et al.* aus dem Jahre 1996 (hier: (PhCO)₂O/Sc(OTf)₃)⁷³, müsste dieser Teil der Reaktionssequenz (Schritt 1, Schema 21) wahrscheinlich der geschwindigkeitsbestimmende Schritt für die Bildung des Umlagerungsproduktes sein.



Schema 21. Umlagerungsversuche der 4-O-Acyl-Tetramsäure **129 mittels verschiedener Metallsalze und vorgeschlagener mechanistischer Ablauf.⁹⁰**

Reagenzien und Bedingungen: a) DMAP, NEt₃, CH₂Cl₂, Metallsalz, Rt, 3-24 h.

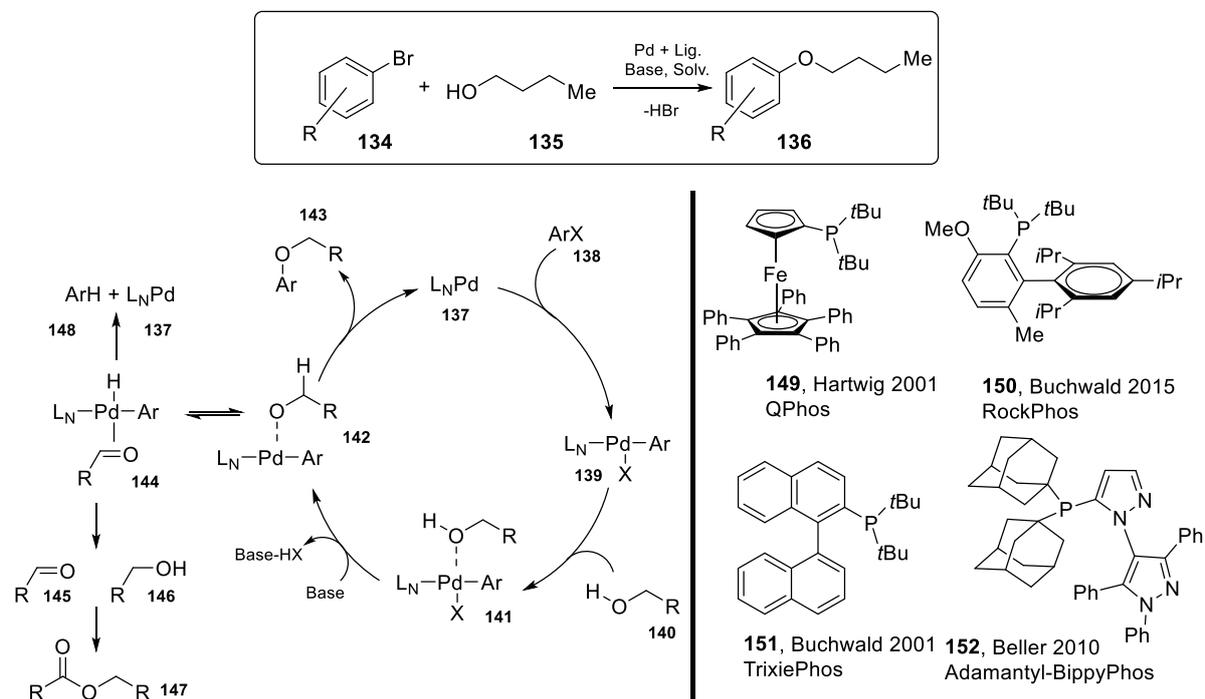
2.4 Überblick über ausgewählte verwendete Reaktionen der Arbeit

In folgendem Abschnitt soll eine Erläuterung bestimmter verwendeter Reaktionen gegeben werden, um so eine bessere Einordnung und Verständnis dieser zu ermöglichen. Die ausgewählten Reaktionen fanden insbesondere Anwendung in den in Kapitel 3 vorgestellten Synthesen und benötigen eine tiefgreifende Erklärung

2.4.1 Synthese von Arylethern via palladiumkatalysierter C-O-Kupplungsreaktion

Im Folgenden soll die Entwicklung einer Methode erläutert werden, welche im späteren Verlauf für die Synthese des Makroethers Macrocidin A (**7**) eine Rolle spielt (siehe Kapitel 3.1.4). In den Jahren 1999 bis 2001 stellten HARTWIG und BUCHWALD *et al.* die ersten palladiumkatalysierten C-O-Bindungssynthesen von Diaryl- und Alkyl-Aryl-Ethern vor (Schema 22).^{74,75,76} Mittels dieses Prozesses konnten erstmalig Arylhalogenide **134** mit diversen Alkylalkoholen wie *n*-Butanol (**135**), Ethanol, Benzylalkohol oder *iso*-Butylalkohol zu den entsprechenden Ethern **143** verknüpft werden, ohne harsche Bedingungen, wie sie in kupfervermittelten Reaktionen oder bei Diazotierungen vorherrschen, zu verwenden. Für die Methodik gab es jedoch Anfangs einige Begrenzungen bezüglich der verwendbaren Edukte. Es konnten nur Arylhalogenide verwendet werden, welche in *ortho*-Position eine Methylgruppe oder andere Substituenten trugen und es mussten bestimmte, sterisch sehr anspruchsvolle Phosphinliganden, wie QPhos⁷⁶ (**149**) und TrixiePhos⁷⁷ (**151**), verwendet werden (Schema 22). Mit anderen Edukten bzw. Liganden wurde vor allem eine Zunahme der Nebenreaktionen beobachtet. Der Reaktionsverlauf wird wie folgt beschrieben:⁷⁸ Palladium(0) (**137**) insertiert in eine Aryl-Halogenid-Bindung (**138**→**139**). An den sich bildenden Palladium(II)-Komplex **139** koordiniert ein Alkohol **140**. Dieser Komplex **141** kann durch eine Base vom Halogenid und dem verbliebenen Proton am Alkohol befreit werden, wodurch sich Komplex **142** bildet. Wenn die richtigen Bedingungen vorherrschen wird dann in einer reduktiven Eliminierung der gewünschte Ether **143** freigesetzt. Ohne Anwesenheit eines *ortho*-Substituenten im Arylhalogenid oder des richtigen Liganden, könne allerdings die β -Hydrid-Eliminierung gegenüber der gewünschten reduktiven Eliminierung deutlich schneller verlaufen. Es ist bekannt, dass primäre Alkohole in Palladium-Alkoxy-Komplexen gute Hydrid-Lieferanten sind.⁷⁸ Dabei würde aus dem koordinierenden Alkohol **140** ein Aldehyd **145** entstehen, welcher im weiteren Verlauf mit einem weiteren Äquivalent Alkohol **146** zum Ester **147** reagieren kann. Der Aryl-Hydrid-Palladium-Komplex **144** würde dann im Zuge einer reduktiven Eliminierung zum dehalogenierten Aromaten **148** reagieren und den Palladium(0)-Komplex **137** wieder freisetzen. Erst im Jahre 2010, mit Arbeiten von BELLER *et al.*⁷⁸ (Adamantyl-BippyPhos, **152**), und im Jahre 2011, mit Arbeiten von BUCHWALD *et al.*⁷⁹ (Rockphos, **150**) konnten Bedingungen und Liganden entwickelt werden, welche ein breiteres Spektrum an Edukten tolerierten. Sie argumentierten, dass durch den hohen sterischen Anspruch und die spezielle Geometrie ihrer Liganden die reduktive Eliminierung gegenüber der β -Hydrid-Eliminierung relativ beschleunigt wird. Der große sterische Anspruch der Liganden (Di-Adamantyl- und Di-*tert*-Butylphosphin-Liganden) würde die notwendige koplanare Konfiguration mit

Palladium und dem organischen Rest verhindern, wodurch eine reduktive Eliminierung zum gewünschten Produkt wahrscheinlicher wird.



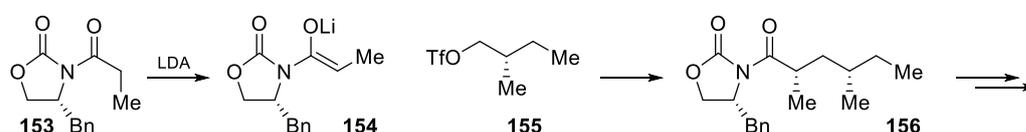
Schema 22. Palladiumkatalysierte Alkoxylierung von Arylhalogeniden 134 mit *n*-Butanol (135) und diversen Liganden.^{76,77,78,79}

2.4.2 Stereoselektiver Aufbau von α,γ -Dimethylmotiven in Alkylketten

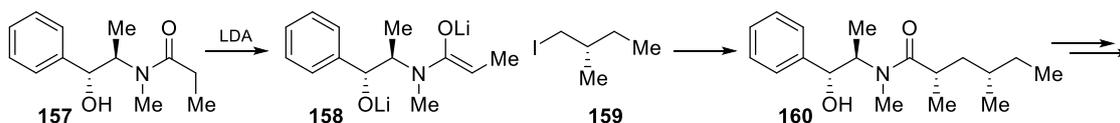
Die stereoselektiven Darstellungsmöglichkeiten des in β -Hydroxytyrosin-abgeleiteten Tetramsäuren häufig vorkommenden α,γ -Dimethylmotivs (siehe Kapitel 2.2, Abbildung 4) sollen im Folgenden erläutert werden, um so eine bessere Einordnung der eigenen Synthese (siehe Kapitel 3.2) zu ermöglichen (Schema 23). Eine von DECICCO *et al.* etablierte Methode sieht die Alkylierung eines propionylierten Evans-Auxiliars **153** vor.⁸⁰ Dabei wird das aus Phenylalanin einfach zugängliche (*R*)-4-Benzyl-3-propionyl-2-oxazolidinon (**153**) in das entsprechende Lithiumenolat **154** überführt und anschließend mit einem Trifluormethansulfonsäurealkylester **155** versetzt.⁸¹ Durch Einsatz eines entsprechenden Edukts kann so stereoselektiv ein Dimethylmotiv **156** aufgebaut werden. Die Seitenketten müssen allerdings die harschen Bedingungen für die Gewinnung der Trifluormethansulfonsäurealkylester **155** aushalten. Denn leider sind für die Methode die extrem reaktiven Alkyltriflate von Nöten, da Alkyljodide **159** mit dem wenig reaktiven Auxiliar **154** nicht abreagieren.⁸⁰ Alkyljodide **159** können dafür mit dem deutlich reaktiverem Myers-Auxiliar **1157** (Pseudoephedrin) zur Reaktion gebracht werden.⁸² Dafür wird aus Pseudoephedrin das propionylierte Myers-Auxiliar **157** hergestellt, welches mit zwei Äquivalenten einer Lithiumbase in das entsprechende Enolat **158** überführt und mit einem Alkyljodid **159** zur Dimethylverbindung **160** umgesetzt wird. Beide Methoden ergeben Diastereomeregemische mit hoher Selektivität (bis zu 99% *de*), welche häufig kristalline Feststoffe bilden und somit eine weitere Aufreinigung, bezogen auf die optische Reinheit, vereinfachen.⁸³ Eine andere Methode geht beispielsweise von dem nicht chiralen Diketon **161** aus, welches in mehreren Schritten in den Diol **162** überführt und

anschließend mit einer enzymatischen Reaktion zu der chiralen Verbindung **163** desymmetrisiert werden kann.⁸⁴ Dabei wird selektiv nur einer der beiden primären Alkohole acetyliert. Die Methodik bringt einen hohen präparativen Aufwand und viele synthetische Schritte mit sich, liefert allerdings gute Enantiomenüberschüsse von bis zu 95%.^{85,86} Eine weitere Methode zur Gewinnung des gewünschten Motivs stellt die stereoselektive Hydrierung von α,β -ungesättigten Estern mittels Übergangsmetallkomplexen dar. Die von ZHOU *et al.* etablierte Katalyse geht von dem kommerziell erhältlichen (*S*)-Rocheester **164** [(*S*)-3-Hydroxy-2-methylpropionsäuremethylester] aus, welcher in mehreren Schritten in die entsprechende α,β -ungesättigte Verbindung **165** überführt und dann mittels eines Iridiumkatalysators und Wasserstoff zur dimethylierten Alkylkette **166** hydriert werden kann.^{87,88} Für letztere Methode müssen allerdings Drücke von bis zu 50 atm angelegt und ein sehr kostenintensiver Iridiumkatalysator hergestellt und ein ähnlich teures Edukt, der (*S*)-Rocheester **164**, erworben werden. Die Desymmetrisierung mittels Enzymen erfordert viele Schritte und einen hohen präparativen Aufwand, zudem muss die entsprechende Acetylase erworben und der Enantiomenüberschuss für die eigene verwendete Struktur bestimmt werden. Die eigentlich eleganteste Methode das Motiv herzustellen, mittels Myers-Auxiliar (**157**), scheidet leider aufgrund der BTM-Indizierung in Deutschland aus. Letztlich bleibt als akzeptable Alternative zum Myers-Auxiliar die Evans-Alkylierung an den leicht erhältlichen propionylierten 4-Benzylloxazolidinonen (**153**), welche häufig gut trennbare Diastereomengemische mit hohen Überschüssen an gewünschtem Stereoisomer liefert.

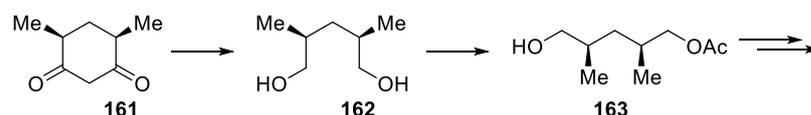
Evans Alkylierung



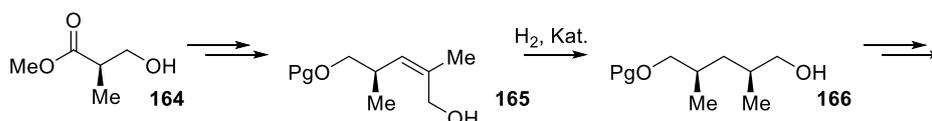
Myers Alkylierung



Enzymatische Desymmetrisierung



Asymmetrische Hydrierung mittels Übergangsmetallen



Schema 23. Verschiedene Methoden für die stereoselektive Herstellung des benötigten α,γ -Dimethylmotivs.^{80,81,82,84,87,88}

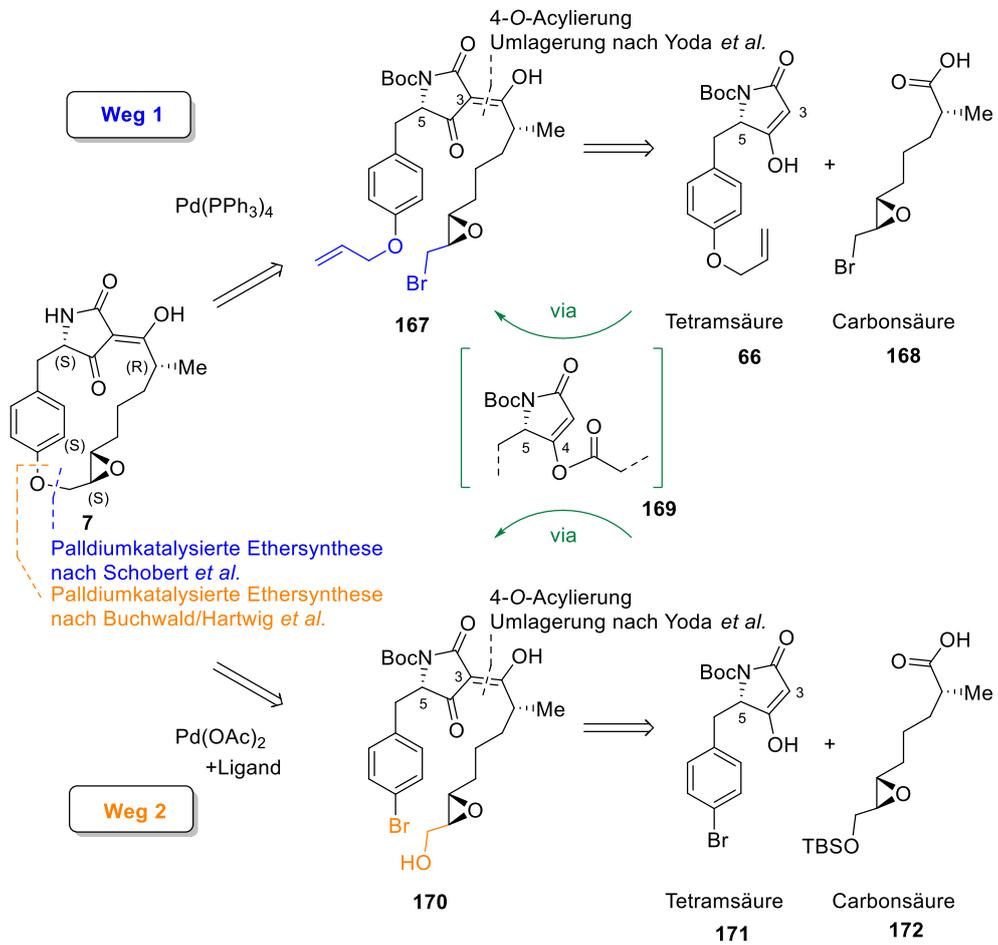
3. Eigene Ergebnisse

3.1 Totalsynthese von Macrocidin A (7)

3.1.1 Eigener retrosynthetischer Ansatz für die Totalsynthese von Macrocidin A (7)

Der entscheidende und limitierende Schritt im retrosynthetischen Ansatz zum Aufbau von Macrocidin A (7) soll eine Makroveretherung auf der Phenolseite des Cyclophans sein (Schema 24). Durch diesen Ansatz wird vorausgesetzt, dass die 3-Acyl- (167/170) bzw. 4-O-Acyl-Tetramsäure (169), bereits mit allen entsprechenden Funktionalitäten hergestellt ist und der Ringschluss mehr oder weniger zum finalen und entscheidenden Schritt verwendet wird, um den Sekundärmetaboliten 7 zu synthetisieren. Aufbauend auf den Arbeiten von SCHOBERT *et al.* (Weg 1)³³ oder in Anlehnung an Experimente von BUCHWALD und HARTWIG *et al.* (Weg 2)⁸⁹ ergeben sich daraus zwei mögliche Strategien zur Synthese des Makrocyclus' 7. Die 3-Acyl-Tetramsäuren 167 und 170 sollen mittels einem von YOSHII und YODA *et al.* etablierten Protokoll^{28,90} dargestellt werden (siehe Kapitel 2.3.5). Dabei werden ausgehend von den in 3-Position unfunktionalisierten Tetramsäuren 66 und 171 und den notwendigen Carbonsäuren 168 und 172 die 4-O-Acyl-Tetramsäuren 169 gebildet, welche anschließend unter Erhalt der Stereoinformationen mittels CaCl₂ zu den entsprechenden 3-Acyl-Tetramsäuren 167 und 170 umgelagert werden können. Demnach wird der Makrocyclus formal in einen Tetram- und einen Carbonsäureteil gespalten. Der Unterschied der beiden Strategien liegt in den Aryl- bzw. Alkylenden der Tetramsäuren und Carbonsäuren. Die an SCHOBERT *et al.*³³ angelehnte Vorgehensweise geht von einem Allyl-Aryl-Ether 66 und einem Epoxybromid 168 aus, welche nach Kondensation zur 3-Acyl-Tetramsäure 167 in einer palladiumkatalysierten Allylentschützung und nachgeschalteten Veretherung den Makrocyclus 7 liefern sollte (siehe Kapitel 2.1.3). Die von BUCHWALD und HARTWIG *et al.*⁸⁹ etablierte Methode zur Darstellung von Arylethern benötigt ein Arylbromid 171 und einen freisetzbaren Alkohol 172, welche als 3-Acyl-Tetramsäure 170 in einer palladiumkatalysierten Kreuzkupplung zum gewünschten Produkt 7 verknüpft werden könnten (siehe Kapitel 2.4.1). Beide Edukte 167 und 170 können nach dem selben von YOSHII und YODA *et al.* etablierten Protokoll durch 4-O-Acylierung (169) und CaCl₂-vermittelter Umlagerung erhalten werden (siehe Kapitel 2.3.5).^{28,90} Der Vorteil in dieser Herangehensweise liegt in der späten Funktionalisierung der Tetramsäure. Das sehr verlässliche Protokoll nach JOUIN *et al.* führt mit sehr hohen Ausbeuten ausgehend von kommerziell erhältlichen Aminosäuren zu den unfunktionalisierten Tetramsäurebausteinen 66 und 171 (siehe Kapitel 2.3.1).³² Der ausgewählte synthetische Ansatz, Carbon- und Tetramsäure auf später Stufe erst zu verbinden, ermöglicht im Anschluss an die Fertigstellung des Naturstoffes ein hohes Maß an Variabilität, bezogen auf die Herstellung von Derivaten. Bei Erfolg der etablierten Methodik könnten eventuell sehr unterschiedliche Carbonsäureseitenketten, mit der richtigen ω-Funktionalisierung, mit der Tetramsäure 66 oder 171 verknüpft und cyclisiert werden. Darüberhinaus gibt es recht wenige Makroveretherungen

mit Phenolen in der Literatur und ein neuer Zugang zu einem solch anspruchsvollen Derivat könnte sich als neues Protokoll für die Synthese ähnlicher Systeme etablieren.



Schema 24. Zwei mögliche Ringschlussmethoden für palladiumkatalysierte Makroveretherungen in der Synthese von Macrocidin A (7).

Die Tetramsäuren **66** und **171** können aus den kommerziell erwerblichen Aminosäuren **65** und **174** jeweils mittels der Meldrumsäure-Methode (via **173**) nach JOUIN *et al.* hergestellt werden (Abbildung 5).³² Die natürlich vorkommende Stereochemie geht dabei nicht verloren und man erhält in hoher Ausbeute und Reinheit die gewünschten Tetramsäuren (siehe Kapitel 2.3.1).^{32,91}

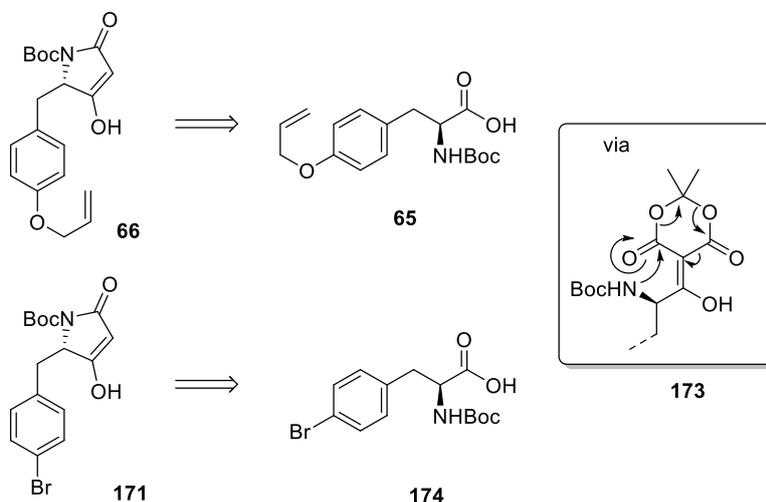
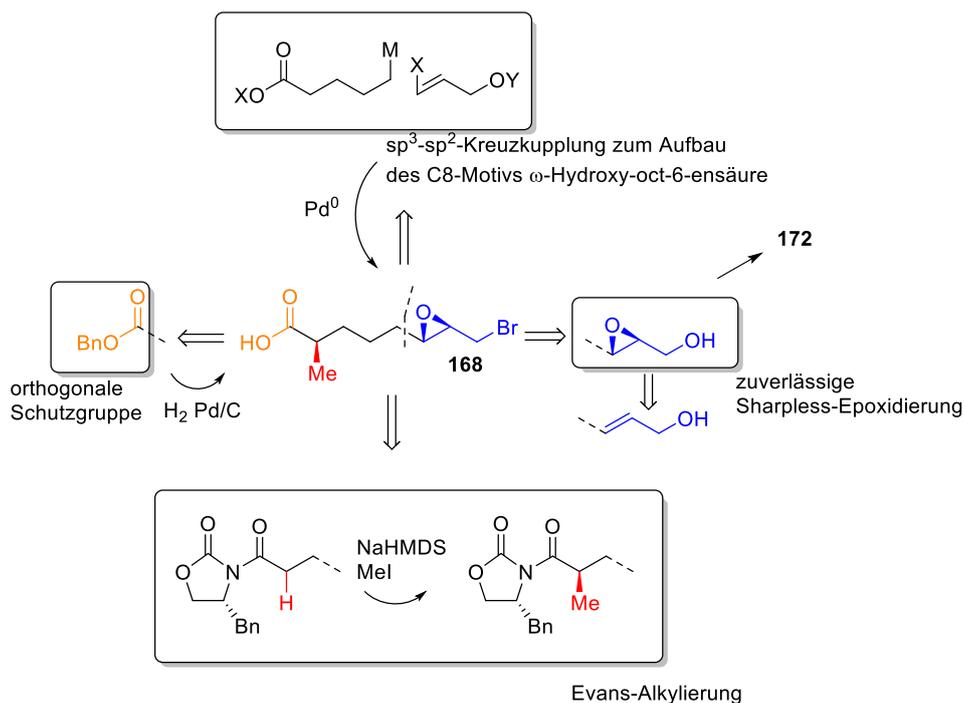


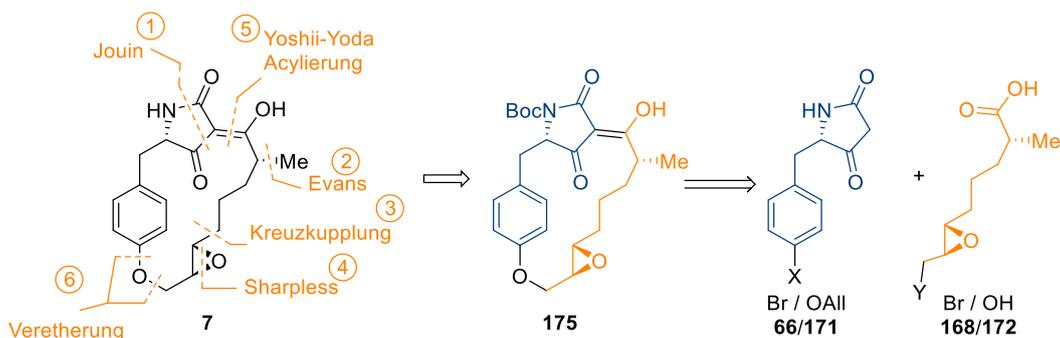
Abbildung 5. Retrosynthese der Tetramsäuren **66** und **171**, Protokoll nach Jouin *et al.* mittels Meldrumsäure.^{32,91}

Die Retrosynthese der C₈-Carbonsäure-Seitenketten **168** bzw. **172** beruht auf der späten Freisetzung der Carbonsäurefunktionalität, welche bis zum finalen Schritt als Benzylester geschützt bleiben soll (Schema 25). So kann die Reaktivität und Azidität der Säuregruppe maskiert und eine orthogonale Schutzgruppe eingeführt werden, welche bei Entschützung weder sauer noch basisch entfernt werden muss, aufgrund des gegenüber Basen und Säuren labilen Epoxids. Das Epoxybromid für die Seitenkette **168** soll aus einem Epoxyalkohol dargestellt werden, so kann auf die bekannte und zuverlässige Methode von SHARPLESS *et al.* zurückgegriffen werden, um stereoselektiv Oxirane einzuführen.⁹² Ein Epoxyalkohol ist gleichzeitig Ausgangspunkt für die Synthese der Seitenkette **172**. Das ω-Hydroxyoct-6-ensäure-Motiv soll durch Kombination eines C₅-Bausteins und eines C₃-Bausteins via einer Kreuzkupplung erhalten werden. Daraus ergibt sich ein Vinylhalogenid (C₃-Baustein) und eine C₅-Metallorganyl mit entsprechenden Funktionalisierungen. Das stereoselektive Einführen der Methylgruppe soll mittels eines Evans-Auxiliars geschehen, da so anfallende Diastereomere leicht getrennt werden können.⁹³



Schema 25. Retrosynthetische Überlegungen zur Darstellung der Carbonsäureseitenketten 168/172.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass der retrosynthetische Ansatz auf zwei unabhängigen Synthesen der Tetramsäuren **66/171** und Carbonsäuren **168/172** beruht, welche erst in finalen Schritten (**5** und **6**) miteinander verknüpft werden sollen (Schema 26). Die stereoselektive Einführung der Methylgruppe (**2**), Verlängerung um eine C₃-Einheit (**3**) und das Anbringen des Epoxids (**4**) führen zu einer ω -Bromo- oder ω -Hydroxycarbonsäure, welche bei erfolgreicher Acylierung (**5**) und darauffolgendem Ringschluss (**6**) den gewünschten Makrocyclus **7** liefern würden.

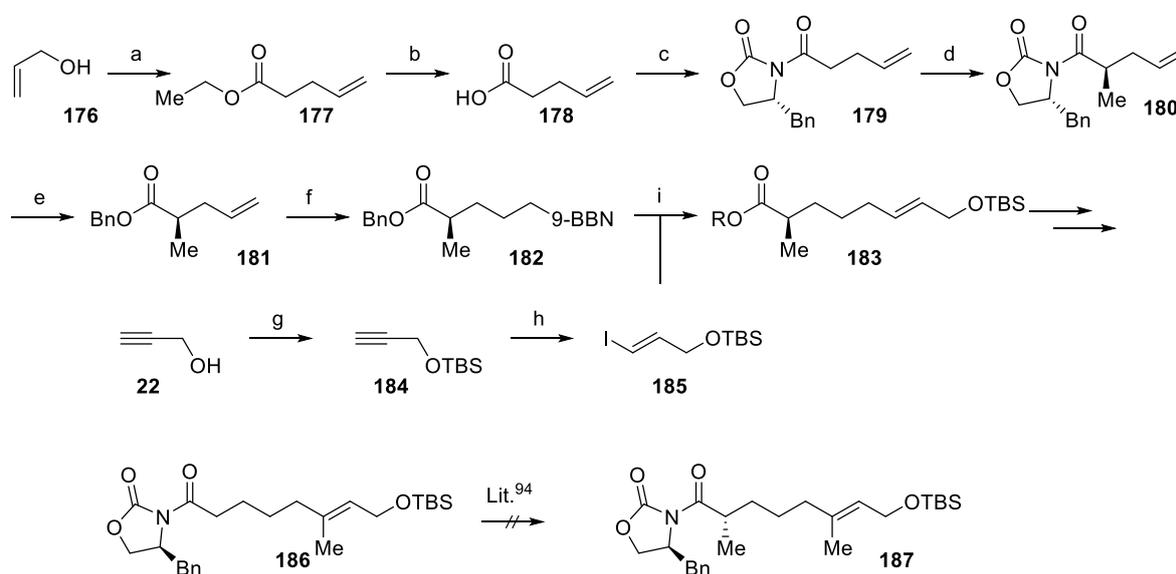


Schema 26. Eigene retrosynthetische Analyse von Macrocidin A (7).

3.1.2 Synthese der Carbonsäureseitenketten 168 und 172

Im Folgenden wird die Synthese der Carbonsäuren **168** und **172**, welche als Seitenkette für Macrocidin A (**7**) dienen, detailliert vorgestellt. Beide Teilbausteine können durch eine modifizierbare Syntheseroute erhalten werden und werden daher zusammengefasst.

Da eine explorative Methylierung des zur eigenen Syntheseroute kompatiblen Allylethers **185** mit sehr schlechten Ausbeuten verlief, wurde entschieden das entsprechende C₈-Motiv durch Verknüpfen zweier kleinerer Fragmente durch Kreuzkupplungsmethoden zu synthetisieren (Schema 27).⁹⁴ Dazu soll ein C₅-Ester **182** mit α -ständiger Methylgruppe und entzündiger für Kreuzkupplung geeigneter Funktionalität (hier 9-BBN) mit einem geschützten C₃-Vinylidid **185** verknüpft werden. Das so entstehende Produkt würde für weitere Umsetzungen (Sharpless) geeignet sein. Darauf aufbauend wurde folgender Synthesepfad aufgestellt: Das Produkt **177** einer Johnson-Claisen-Umlagerung⁹⁵ von Allylalkohol (**176**) und Triethylorthoacetat kann zur entsprechenden Carbonsäure **178** verseift werden und über das gemischte Anhydrid mit Pivalinsäure⁹⁶ an das Evans-Auxiliar angebracht werden (\rightarrow **179**). Nach Methylierung (\rightarrow **180**) und Abspaltung des Auxiliars (\rightarrow **181**) kann das Hydroborierungsprodukt **182** des terminalen Alkens **181**, der Reaktion des mit 9-BBN (9-Borabicyclo[3.3.1]nonan),⁹⁷ mit dem Vinylidid **185** in einer Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung⁹⁸ umgesetzt werden. Das Vinylidid **185** kann aus dem geschützten Propargylalkohol **184** durch Hydrozirkonierung mit anschließendem Abfangen der Vinylzirkoniumspezies mit elementarem Iod nach einer allgemeinen Vorschrift von NEGISHI *et al.* gewonnen werden.⁹⁹

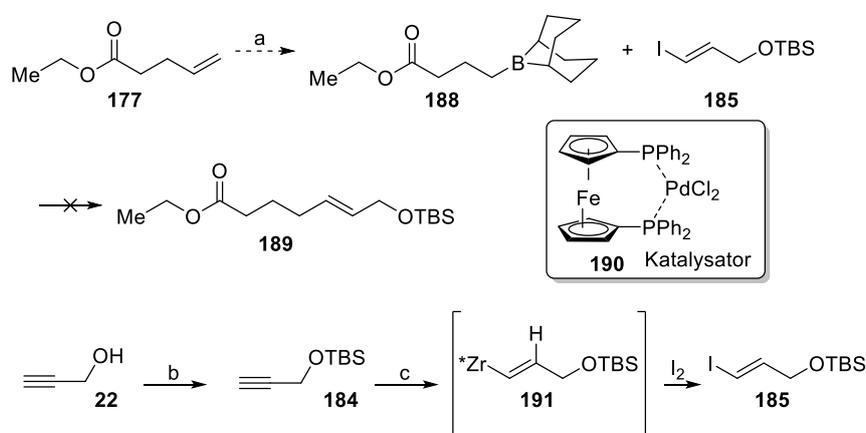


Schema 27. Synthesepfad zur Herstellung der C₈-Vorstufe **183**.^{94,99}

Reagenzien und Bedingungen: a) MeC(OEt)₃. b) KOH. c) PivCl, (*R*)-4-Benzyl-2-oxazolidinon. d) NaHMDS, MeI. e) BnOLi. f) 9-BBN-H. g) TBSCl. h) ZrCpClH, I₂. i) Pd⁰, **185**.

Um eine generelle Methode für die Kreuzkupplung zu etablieren, wurde auf eine Methylgruppe in einem einfach zugänglichen Testsystem, Pent-4-ensäureethylester (**177**), verzichtet (Schema 28). Der aus der Johnson-Claisen-Umlagerung zugängliche Ester **177** wurde mit einer 9-BBN Lösung in THF versetzt

(\rightarrow 188)⁹⁷ und mit dem frisch gewonnenen, instabilen Vinylidiod **185** und dem Palladiumkomplex [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen]palladium(II)dichlorid (**190**) in einer Eintopfreaktion versetzt. Die Reaktion führte auch nach mehreren Versuchen nicht zum Erfolg. Auch durch Einsatz des beschleunigenden Triphenylarsins konnte kein Produkt isoliert werden.¹⁰⁰ Der C₃-Baustein, das Vinylidiod **185**, konnte allerdings erfolgreich gemäß der Vorschrift von NEGISHI *et al.* hergestellt werden.⁹⁹ Die Schützung von Propargylalkohol (**22**) mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid in Methylenchlorid und Triethylamin verlief mit sehr guten 91%. Die Hydrozirkonierung des Alkins **184** erfolgte mit *in situ* aus DIBAL-H (*i*Bu₂Al-H) und Zirconocendichlorid hergestelltem Schwartz-Reagenz (ZrCp₂ClH). Die dabei gebildete Vinyl-Zirkon-Verbindung **191** wurde mit elementarem Iod versetzt, wobei der gewünschte Precursor **185** mit 76% Ausbeute erhalten wurde. Dieser erwies sich allerdings als äußerst instabiles Reagenz und musste daher vor jeder Verwendung frisch hergestellt werden.

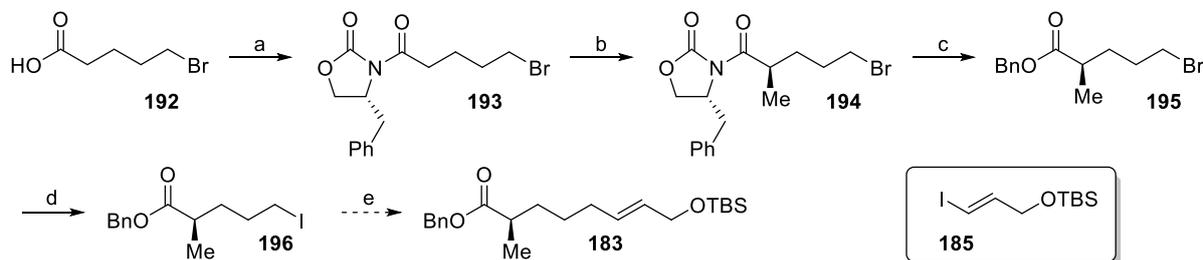


Schema 28. Versuche zur Eintopf-Suzuki-Miyaura-Reaktion mit Testsystem **188**, Vinylidiod **185** und Pd(dppf)Cl₂ (**190**) als Katalysator.

Reagenzien und Bedingungen: a) 9-BBN (0.5 M in THF), Rt, 16 h. Dann **185** in DMF/THF (4:1), Pd(dppf)Cl₂, K₂CO₃, AsPh₃, 70 °C, 24 h. b) TBSCl, NEt₃, CH₂Cl₂, Rt; 91%. c) Cp₂ZrCl₂, THF, DIBAL-H, 0 °C \rightarrow Rt, 30 Min. Dann **184**, 1 h, Rt. Dann -78 °C, I₂ (6.4 M in THF); 76%.

Trotz des Misserfolgs wurde an der Kreuzkupplungsstrategie festgehalten. Statt der Organoboran-Verbindung sollte eine Organozink-Verbindung eingesetzt werden, da Zink-Verbindungen deutlich reaktiver sind als die meisten metallorganischen Verbindungen in palladiumkatalysierten Kreuzkupplungen (Schema 29).¹⁰¹ ω -Bromvaleriansäure (**192**) wurde über sein gemischtes Anhydrid mit Pivalinsäure an das Evans-Auxiliar (*R*)-Benzyloxazolidinon gekuppelt (\rightarrow 193). Die dabei verwendeten basischen Bedingungen können bei zu langer Verweildauer die Carbonsäure **192** in das entsprechende Lacton überführen, weswegen eine gleichzeitige und zügige Zugabe von Pivalinsäurechlorid und Triethylamin von Nöten ist. Das Oxazolidinon **193** wurde mit NaHMDS (Natrium-bis(trimethylsilyl)amid) deprotoniert und das entstehende Enolat mit Iodmethan abgefangen (\rightarrow 194). Das Diastereomeregemisch (*dr* \approx 93:7) von Verbindung **194** kann säulenchromatographisch getrennt werden. Nach Benzylalkoholyse von **194** zu **195** konnte letzteres mittels Natriumiodid in einer Finkelsteinreaktion ins Iodid **196** überführt werden. Das Iodid **196** wurde im Bombenrohr mit THF und Zinkstaub bei 70 °C versetzt und nach Abkühlen auf Raumtemperatur das Vinylidiod **185** und PdCl₂(dppf) zugegeben. Der

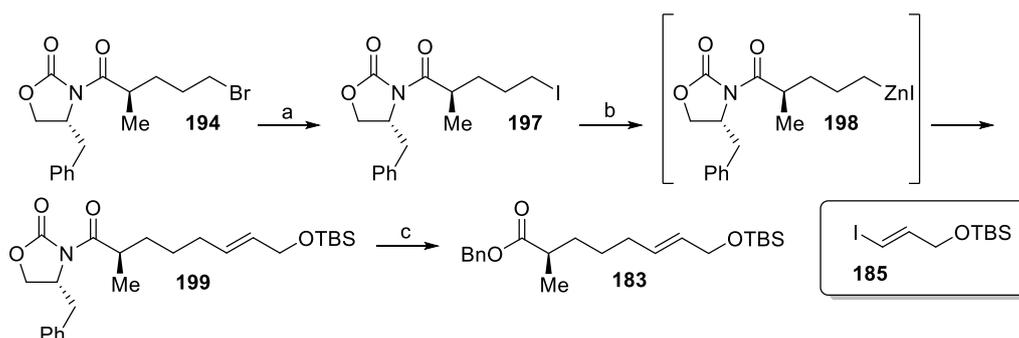
C₈-Benzylester **183** konnte zwar nach erfolgreicher Negishi-Kupplung isoliert werden, allerdings nur mit einer Ausbeute von 7%. Weitere Experimente führten zu keiner Steigerung der Ausbeute.



Schema 29. Synthese der C₈-Seitenkette **183 via Negishi-Kupplung von Iodid **196** mit Vinyljodid **185**.**

Reagenzien und Bedingungen: a) 1. PivCl, NEt₃, THF, 0 °C, 20 min. 2. (*R*)-4-Benzyloxazolidinon, LiCl, Rt, 30 min.; 88%. b) NaHMDS, MeI, THF, -78 °C, 1 h; 84%. c) BnOH, *n*-BuLi, THF, 0 °C; 80%. d) NaI, Aceton, 60 °C (Bombenrohr); 99%. e) 1. Zn⁰ (Staub), EtBr₂ (kat.), TMSCl (kat.), THF, 70 °C (Bombenrohr), über Nacht. 2.) PdCl₂(dppf), **185**, THF, Rt; 7%.

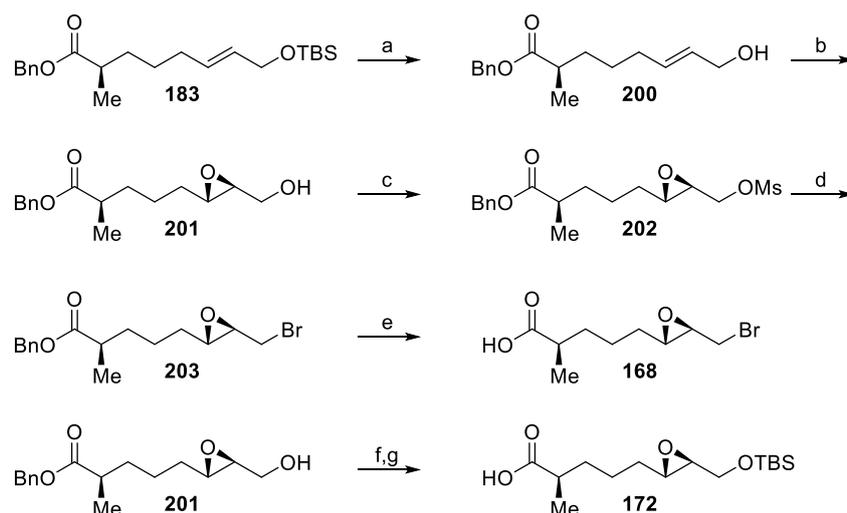
Aufgrund des Erfolgs der Negishi-Kupplung wurde als nächstes versucht das Alkylzinkiodid zu variieren (Schema 30). Es wäre vorstellbar, dass der Benzylester **196** für eine palladiumkatalysierte Kreuzkupplung nicht geeignet ist, da dieser als Koordinationspunkt für die offenen Stellen im Palladiumkomplex dienen und so die katalytische Aktivität nihilieren könnte. Es bestünde allerdings die Möglichkeit, die noch auxiliargebundene C₅-Kette **194** in das entsprechende Iodid **197** und anschließend ins Alkylzinkiodid **198** zu überführen. Das Risiko eines intramolekularen Ringschlusses unter Eliminierung des Auxiliars war zu diesem Zeitpunkt zwar erkannt, aber es bestand die Hoffnung, dass die elektrophilen Carbonylkohlenstoffe sterisch zu sehr abgeschirmt sind und das Zinkorganyl **198** nicht reaktiv genug ist für eine intramolekulare Reaktion. Das bereits hergestellte Bromid **194** wurde dann erst einer Finkelsteinreaktion unterzogen und das entstandene Iodid **197** anschließend in DMAc (*N,N*-Dimethylacetamid) mit Zinkstaub versetzt.¹⁰² Nach drei Stunden bei 85 °C wurde die Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt und das Vinyljodid **185** und PdCl₂(dppf) zugegeben. Mit akzeptablen Ausbeuten von bis zu 45% konnte so erfolgreich und in wenigen Stufen das C₈-Alken **199** und damit das benötigte Motiv hergestellt werden. Ein ähnliches System von Evans-Auxiliar und Zinkorganyl war zu diesem Zeitpunkt meines Wissens nach in der Literatur noch nicht bekannt.¹⁰³ Auch **199** konnte mit guten 83% Ausbeute einer Benzylalkoholyse unterzogen werden, um den zuvor schon mit schlechteren Ausbeuten synthetisierten Ester **183** zu erhalten (Schema 29).



Schema 30. Synthese des C₈-Seitenkettenmotivs mittels Negishi-Kupplung einer Organozinkverbindung mit Evans-Auxiliar **198 und Vinlyiodid **185**.**

Reagenzien und Bedingungen: a) NaI, Aceton, 80 °C (Bombenrohr); 99%. b) Zn⁰, I₂ (kat.), DMAc, 80 °C, 3 h. Dann **185**, PdCl₂(dppf), 2 h, Rt; 45%. c) BnOH, *n*-BuLi, THF, 0 °C, 30 min; 83%.

Der Silylether **183** wurde anschließend mit Flusssäure in Acetonitril versetzt um den freien Allylalkohol **200** zu erhalten (Schema 31). Dieser konnte einer Sharpless-Epoxidierung unterzogen werden, um den entsprechenden Epoxyalkohol **201** darzustellen. Die Sharpless-Epoxidierung ging anfangs nur mit schlechten Ausbeuten, bis von katalytischen Mengen des Titankomplexes zu substöchiometrischen (0.6 Äquiv.) Mengen gewechselt wurde. Ausschlaggebend hierfür könnte wieder einmal die Anwesenheit des Esters im Molekül sein, welcher eventuell als Konkurrenzligand zu Weinsäurediethylester fungieren und den empfindlichen Prozess stören kann. Der Epoxyalkohol **201** konnte ohne weitere Probleme zum Mesylat **202** und dieses anschließend in einer finkelsteinartigen Reaktion in das Epoxybromid **203** überführt werden. Im letzten Schritt der Carbonsäuresäure-Synthese musste nur noch durch Hydrieren mit Palladium auf Aktivkohle der Ester gespalten werden (\rightarrow **168**). Auf diese Art und Weise konnte ohne Umwege und umkompliziert die Synthese des ersten Bausteins für die Totalsynthese von Macrocin A (**7**) bewerkstelligt werden. Die Gesamtausbeute beträgt 15% über zehn Stufen. Die Synthese der Seitenkette **172** für den Syntheseweg angelehnt an die Methoden von BUCHWALD *et al.*, erfolgte ausgehend von dem Epoxyalkohol **201**, aus der vorherigen Seitenkettensynthese von **168**. Dieser wurde als *tert*-Butyldimethylsilylether geschützt und anschließend mit Palladium auf Aktivkohle und Wasserstoff vom Benzylester befreit (\rightarrow **172**). Die Carbonsäure **172** konnte so über 9 Stufen mit 16% Ausbeute hergestellt werden, bedarf allerdings eines zusätzlichen Entschützungschrittes nach Verknüpfen mit der Tetramsäure auf späterer Stufe (siehe Kapitel 3.1.4).



Schema 31. Fertigstellung der Synthese der Seitenketten-Precursoren 168 und 172.

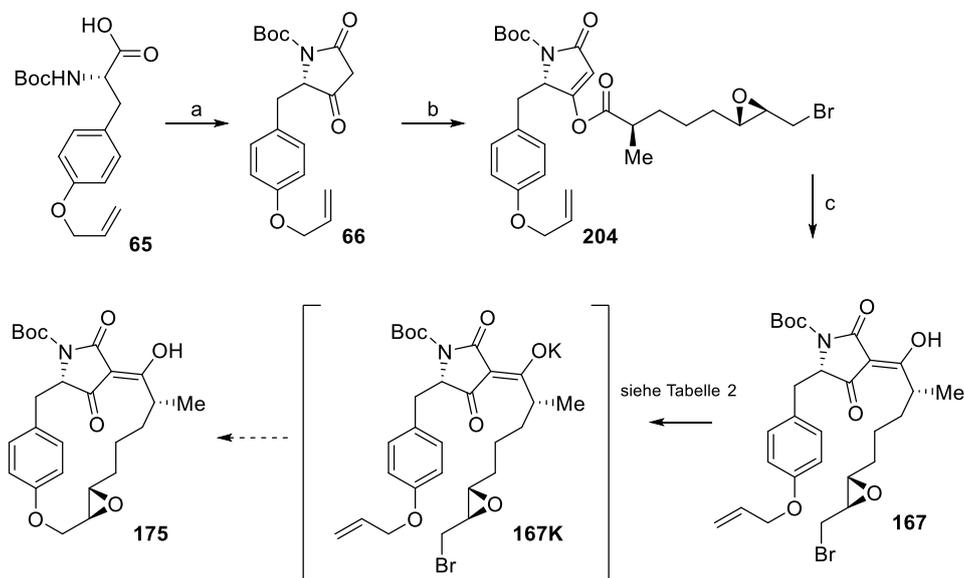
Reagenzien und Bedingungen: a) HF (48% in H₂O), CH₃CN, 0 °C, 15 min.; 98%. b) Ti(O*i*Pr)₄, L-DET, 4 Å MS, *t*BuOOH, CH₂Cl₂, -25 °C, 5 h; 66%. c) MsCl, NEt₃, CH₂Cl₂, Rt, 30 min.; 99%. d) LiBr, Aceton, 80 °C (Bombenrohr), 1.5 h; 99%. e) Pd/C, H₂ (1 atm.), MeOH, Rt, 90 min.; 89%. f) TBSCl, Imidazol, Rt, 80 min.; 93%. g) Pd/C, H₂ (1 atm.), Rt, 95 min.; 99%.

3.1.3 Versuchte Makroveretherung nach einer Methode von SCHOBERT *et al.* zur Synthese von Macrocidin A (7)

Um den Ringschluss nach SCHOBERT *et al.* durchzuführen, wurde die Carbonsäure **168** mit EDC*HCl als Acylisoharnstoff aktiviert und anschließend mit der Tetramsäure **66** zum 4-*O*-Acylderivat **204** mit 86% Ausbeute verknüpft (Schema 32).²⁵ Die Tetramsäure kann wie beschrieben aus der kommerziell erhältlichen Aminosäure **65** mittels Meldrumsäure erhalten werden (siehe Kapitel 2.3.1). Die Umlagerung zur 3-Acyl-Tetramsäure **167** geschah mittels CaCl₂ nach einem Protokoll von YODA *et al.*, nach welcher 72% des gewünschten Produktes isoliert wurden (siehe Kapitel 2.3.5). Nach *in situ* Bildung des Kalium-Salzes **167K** der Tetramsäure **167**, wurde mittels Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) erst die Allylschutzgruppe der phenolischen Hydroxygruppe entfernt und anschließend unter Rückfluss erhitzt, um den Ringschluss (→**175**) einzuleiten. Diverse Bedingungen wurden dabei untersucht (Tabelle 2). Letztendlich konnten die Reaktionsbedingungen, welche damals für Nor-Macrocidin A²⁵ einen Ringschluss katalysierten (siehe Kapitel 2.1.3), in dem hier untersuchten System keinen befriedigenden Effekt erzielen. In einem einzigen Experiment konnte mittels NMR und HRMS bewiesen werden, dass der Ringschluss zum Cyclophan **175** funktioniert hat, allerdings konnte weder ein reines Produkt isoliert noch eine ausreichend hohe Ausbeuten erzielt werden (Eintrag 3). Dabei wurden 20 mol% Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in einem THF/MeOH-Gemisch eingesetzt und die Reaktionslösung drei Stunden lang bei 60 °C gerührt. Andere Experimente mit höheren Temperaturen von 100 °C im Bombenrohr und mit geringeren Mengen Katalysator führten zu keinen messbaren Mengen des Ringschlussproduktes **175** (Eintrag 1). Die Ringschlussreaktion in *tert*-Butanol, welche bei Nor-Macrocidin A für bessere Ausbeuten sorgte, erzielte hier keine Ausbeute (Eintrag 2).

Tabelle 2. Ausgewählte Versuche für den Ringschluss mit dem Allylether-Epoxybromid 182 nach SCHOBERT *et al.*

Eintrag	$Pd(PPh_3)_4$	Base	Solvenz	Zeit	Temperatur	Ausbeute
1	5 mol%	3 Äquiv. K_2CO_3	THF/MeOH	12 h	100 °C	-
2	5 mol%	3 Äquiv. K_2CO_3	<i>t</i> BuOH	20 h	110 °C	-
3	20 mol%	3 Äquiv. <i>t</i> BuOK	THF/MeOH	3 h	60 °C	Spuren


Schema 32. Verknüpfung der Carbonsäure 168 und Tetramsäure 66, Umlagerung und Ringschluss zum Makrocyclus 175.

Reagenzien und Bedingungen: a) Meldrumsäure, CH_2Cl_2 , DMAP, EDC*HCl, Rt, 1.5 h, dann evap., EtOAc, extr. (H_3O^+), dann ΔT , 2 h; 99% b) **168**, CH_2Cl_2 , EDC*HCl, DMAP, Rt, 16 h; 86%. c) CH_2Cl_2 , DMAP, NEt_3 , $CaCl_2$, Rt, 16 h; 72%.

Im Vergleich mit den Literaturdaten¹⁶ von nicht Boc-geschütztem Macrocin A (**7**) müssten bei erfolgreichem Ringschluss (\rightarrow **175**) zwei ähnliche diastereotope Protonen bei 4.41 ppm und 3.96 ppm im 1H -NMR auftreten, welche auf die Bildung des Cyclophan-Alkyl-Phenylethers hindeuten, mit den entsprechenden Kopplungskonstanten von 12.8 Hz und 1.5 Hz bzw. 8.7 Hz (Abbildung 6). Mit einer Abweichung von 0.04 ppm für jedes der beiden Protonen beim Boc-geschützten Derivat **175** und vergleichbaren Kopplungskonstanten (3.92 ppm $J=8.8, 12.7$; 4.37 ppm $J=1.4, 12.7$) ist die gewünschte Veretherung höchstwahrscheinlich eingetreten. Darüberhinaus konnten die beiden charakteristischen extrem hochfeldverschobenen Protonen aus dem Methylen-Rückgrad des Makrocyclus' bei 0.46 ppm (hier 0.52 ppm) und 0.75 ppm (hier 0.74 ppm) beobachtet werden. Diese außergewöhnlichen Verschiebungen sind durch die Ringspannung bzw. -größe im Cyclophan zu erklären und dienen als Beweis für die Bildung eines Monomers mit der entsprechenden Ringgröße.

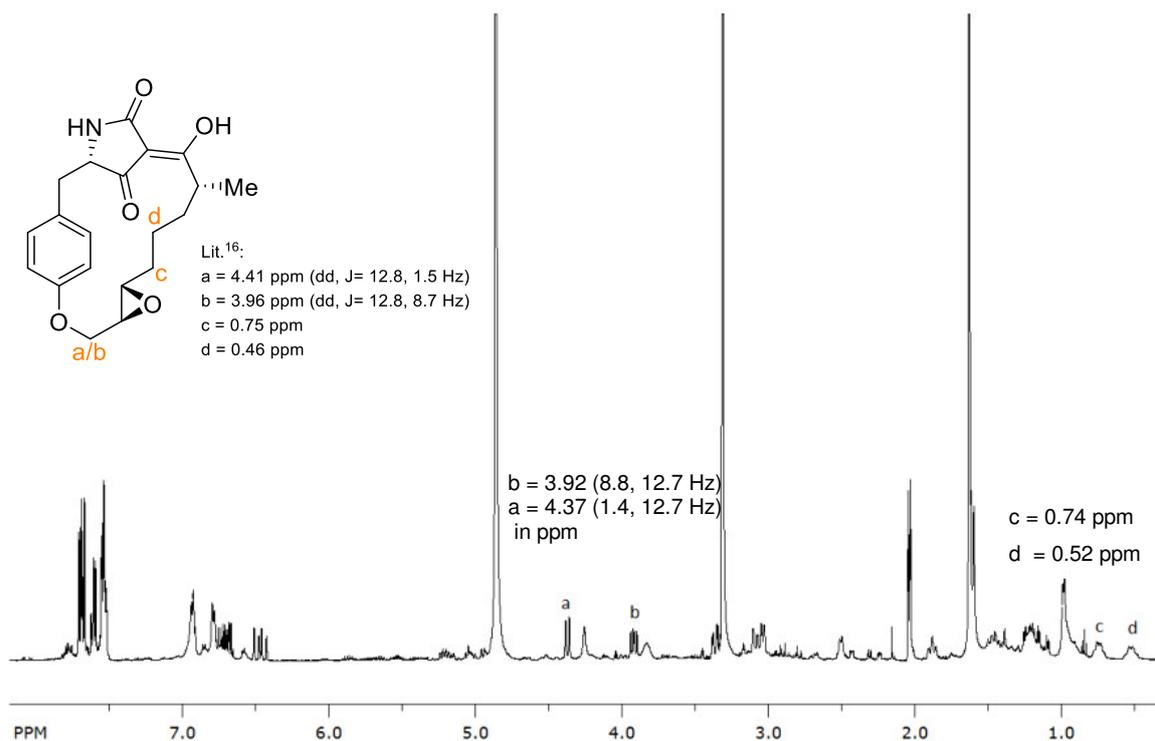


Abbildung 6. ¹H-NMR Spektrum von synthetisiertem BOC-geschütztem Macrocidin A (175) Substanzgemisch und Vergleich von NMR-Verschiebungen mit natürlichem Macrocidin A (7).¹⁶

Auch im ¹³C-Spektrum des Substanzgemisches konnte der charakteristische Methylenkohlenstoff des Aryl-Alkyl-Ethers bei einer chemischen Verschiebung von 66.7 ppm gemessen werden, was mit den Literaturdaten¹⁶ von nicht BOC-geschütztem Macrocidin A (7) übereinstimmt. Außerdem konnten die beiden Epoxidkohlenstoffe, hier im JMOD negativ, bei 56.7 ppm (Lit.¹⁶ = 56.8 ppm) und 63.1 ppm (Lit.¹⁶ = 62.9 ppm), nachgewiesen werden, welche auf eine intakte Oxiraneinheit hindeuten.

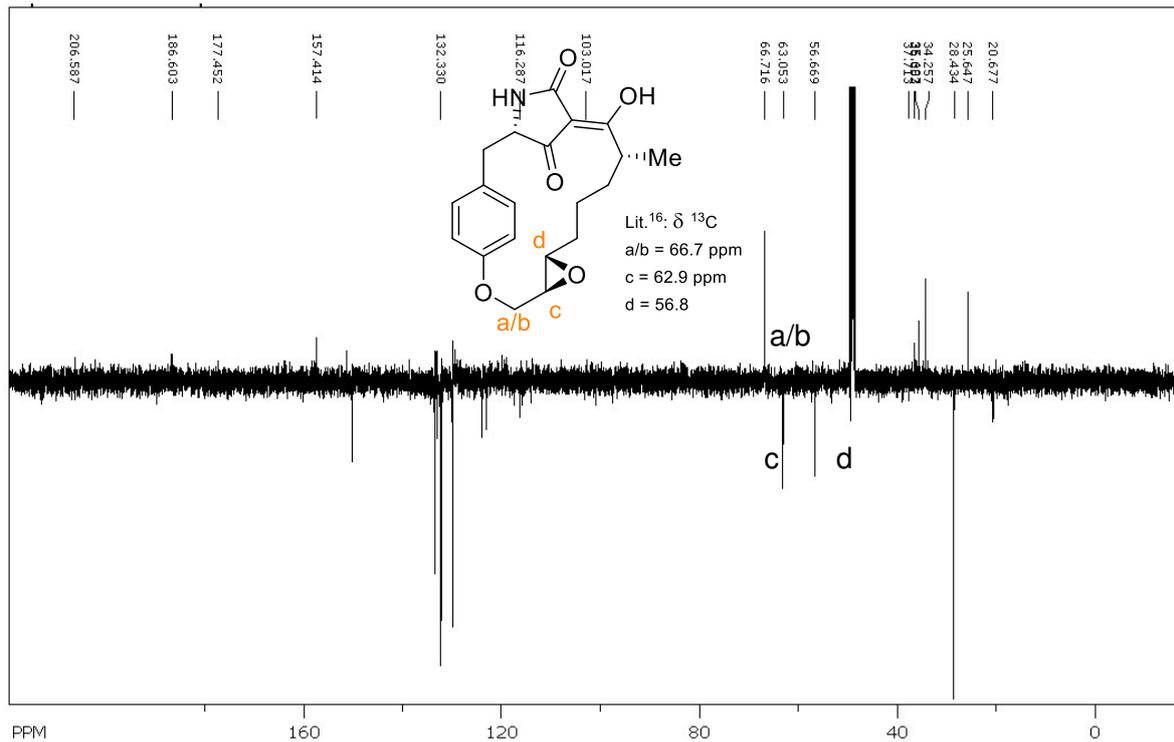


Abbildung 7. ^{13}C -NMR Spektrum von synthetisiertem BOC-geschütztem Macrocidin A (175) und Vergleich von NMR-Verschiebungen mit natürlichem Macrocidin A (7).¹⁶

Durch LC-HRMS konnte zusätzlich die exakte Masse von 480.19946 u gefunden werden, welche dem $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (480.19927) des Makrocyclus' 175 entspricht.

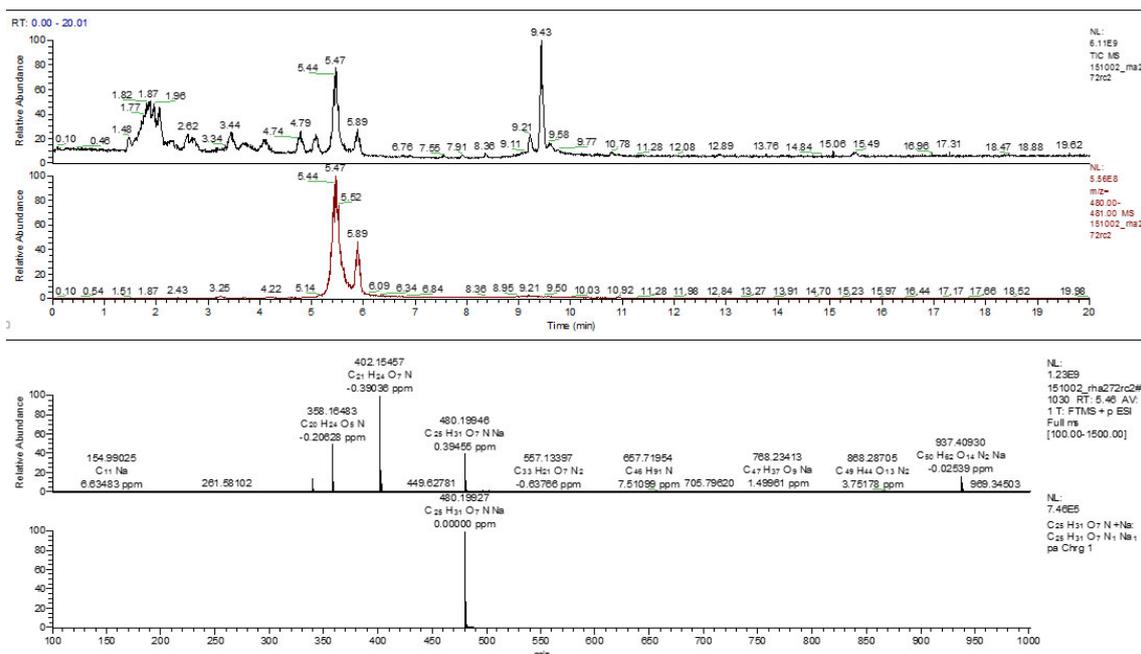
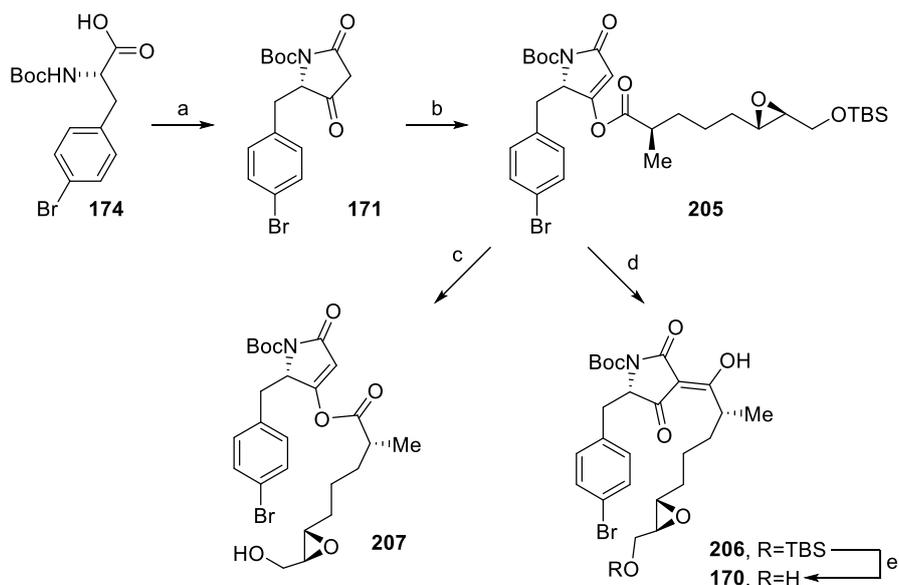


Abbildung 8. LC-HRMS von BOC-geschütztem Macrocidin A (175).

Da die Experimente nach vielfacher Wiederholung und unter verschiedensten Reaktionsbedingungen trotz allem nicht zum gewünschten Erfolg bezüglich Ausbeute und Reinheit führten, wurde nicht weiter versucht den Ringschluss mittels dem Protokoll von SCHOBERT *et al.* durchzuführen.

3.1.4 Versuchte Makroveretherung nach einer Methode von BUCHWALD/HARTWIG *et al.* zur Synthese von Macrocidin A (7)

Für den zweiten möglichen palladiumkatalysierten Ringschluss (Schema 33) nach einer von BUCHWALD und HARTWIG *et al.* etablierten Methode wurde die Carbonsäure **172** mit der Tetransäure **171** zur 4-*O*-Acyl-Tetransäure **205** verknüpft (siehe Kapitel 2.3.5). Die Tetransäure konnte aus der kommerziell erhältlichen Aminosäure **174** mittels Meldrumsäure gewonnen werden (siehe Kapitel 2.3.1). Da **205**, wenn TBS-entschützt (**207**), auch als Edukt für die Makroveretherung dienen könnte (mit anschließender Umlagerung zur 3-Acyl-Tetransäure), wurde die 4-*O*-Acyl-Tetransäure **205** mit Flusssäure in Acetonitril versetzt. Der entstehende Epoxyalkohol **207** konnte mit 82% Ausbeute isoliert werden. Der Silylether **205** wurde zur 3-Acyl-Tetransäure **206** mit CaCl₂ umgelagert und anschließend mittels Flusssäure der Alkohol **170** freigesetzt. Mit den beiden Edukten **207** und **170** wurden die im Kapitel 2.3.6 vorgestellten Protokolle für Veretherungen durchgeführt.



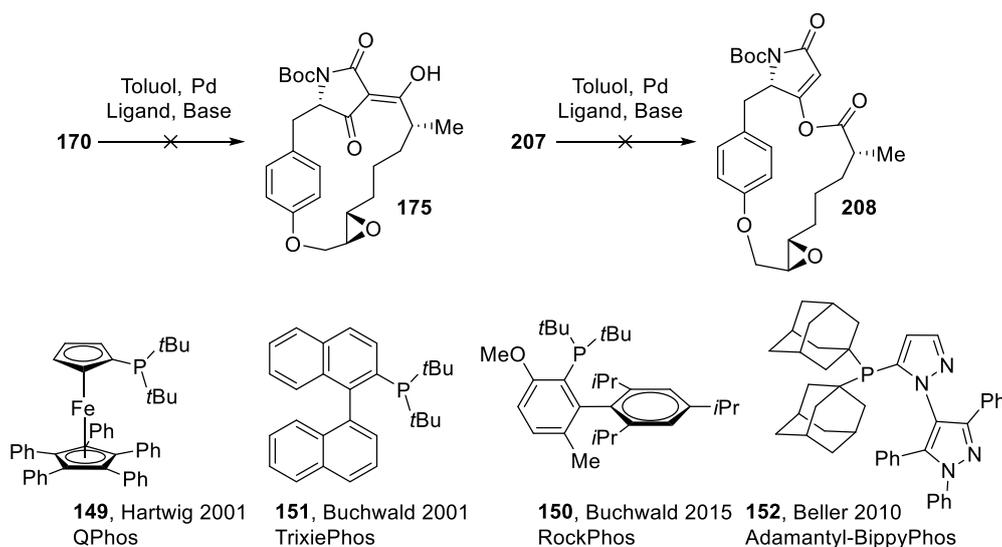
Schema 33. Synthese der beiden möglichen Edukte **207 und **170** für den Ringschluss nach BUCHWALD und HARTWIG *et al.***

Reagenzien und Bedingungen: Meldrumsäure, CH₂Cl₂, DMAP, EDC*HCl, 0 °C, 3.5 h, dann evap., EtOAc, extr. (H₃O⁺), dann ΔT, 1 h; 66%. b) **171**, EDC*HCl, CH₂Cl₂, DMAP, **172**, 0 °C, 1 h; 82%. c) CH₃CN, HF_(aq), Rt, 20 min.; 82%. d) CaCl₂, NEt₃, DMAP, CH₂Cl₂, Rt, 24 h; 69%. e) CH₃CN, HF_(aq), Rt, 1 h.; 45%.

Als Erstes wurde die weniger azide und chelatisierende 4-*O*-Acyl-Tetransäure **207** in den Ringschlussversuchen untersucht (Tabelle 3, Einträge 1-7). Mit Caesiumcarbonat als Base, Palladium(II)acetat als Palladiumquelle, 80 °C heißem Toluol als Lösungsmittel und entweder TrixiePhos⁷⁷, RockPhos⁷⁹, QPhos⁷⁶ oder BippyPhos⁷⁸ konnte leider keine Produktbildung beobachtet werden (Einträge 1-3, 6). Durch Einsatz von *tert*-Butanolat statt Cs₂CO₃ oder Pd(dba)₂ [Bis(dibenzylidenaceton)palladium(0)] statt Pd(OAc)₂ konnte auch keinerlei Verbesserung festgestellt werden (Einträge 4,5 und 7). Daraufhin

wurden die Methoden auf die 3-Acyl-Tetraamsäure **170** angewandt (Einträge 8-15). Selbst mit hohen Mengen an *in situ* gebildeten Katalysator mit TrixiePhos oder QPhos konnte unter den Standardbedingungen ($\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Cs}_2\text{CO}_3/\text{Toluol}/80\text{ }^\circ\text{C}$) keine zielführende Reaktion beobachtet werden (Einträge 8-9, 12-13). Auch der von BUCHWALD *et al.* 2015 etablierte Ligand RockPhos brachte keine Besserung, weder mit *tert*-Butanolat noch mit Cs_2CO_3 (Einträge 10,11). Auch die vielversprechende Methodik von BELLER *et al.* aus dem Jahre 2010 und analogen Bedingungen mit BippyPhos führten nicht zur gewünschten Produktbildung (Einträge 14-15).

Tabelle 3. Versuche für den Ringschluss nach einem Model von BUCHWALD und HARTWIG *et al.*

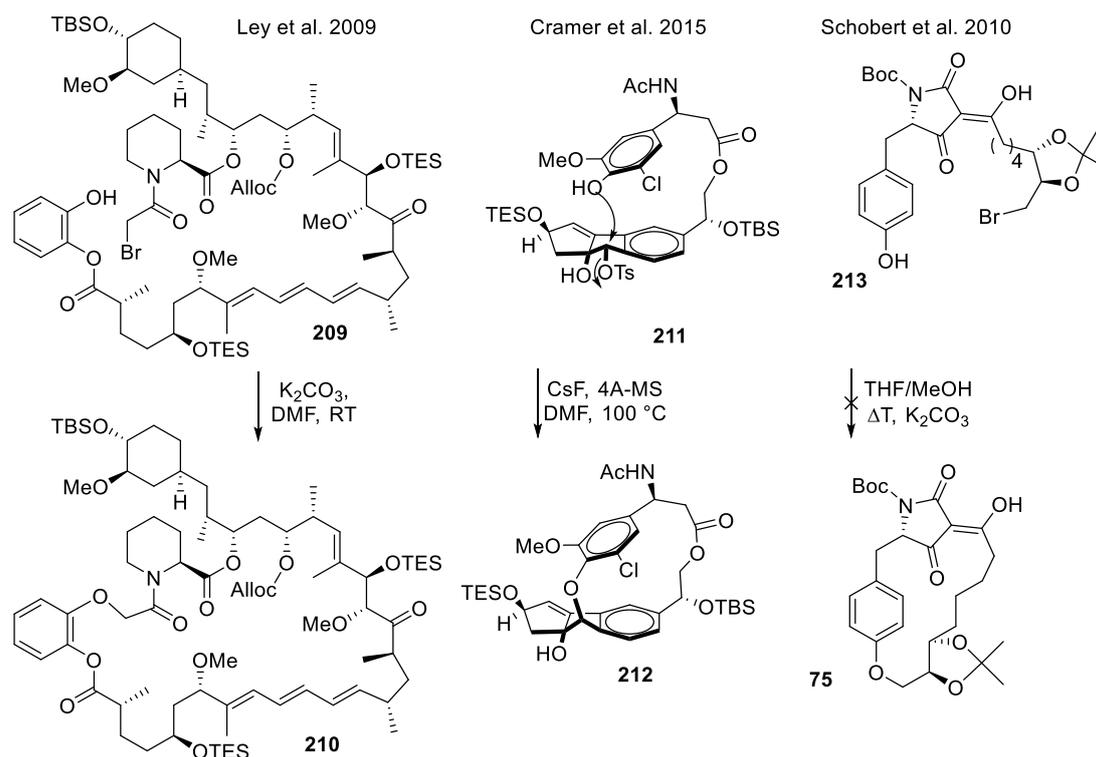


Eintrag	Edukt	Ligand	Pd-Quelle	Base	Zeit	Temp.
1	18	4 mol % TrixiePhos	3 % $\text{Pd}(\text{OAc})_2$	2 eq. Cs_2CO_3	20 h	80 °C
2	18	6 mol % RockPhos	3 % $\text{Pd}(\text{OAc})_2$	1.5 eq. Cs_2CO_3	20 h	80 °C
3	18	6 mol % QPhos	3 % $\text{Pd}(\text{OAc})_2$	1.5 eq. Cs_2CO_3	20 h	80 °C
4	18	12 mol % RockPhos	6 % $\text{Pd}(\text{dba})_2$	1.5 eq. Cs_2CO_3	6 h	80 °C
5	18	10 mol % RockPhos	5 % $\text{Pd}(\text{dba})_2$	1.5 eq. <i>t</i> BuOK	6 h	90 °C
6	18	2 mol % BippyPhos	1 % $\text{Pd}(\text{OAc})_2$	1.5 eq. Cs_2CO_3	6 h	80 °C
7	18	2 mol % BippyPhos	1 % $\text{Pd}(\text{OAc})_2$	3.0 eq. <i>t</i> BuOK	6 h	80 °C
8	9	15 mol % TrixiePhos	10 % $\text{Pd}(\text{OAc})_2$	2 eq. Cs_2CO_3	20 h	80 °C
9	9	4 mol % TrixiePhos	3 % $\text{Pd}(\text{OAc})_2$	2 eq. Cs_2CO_3	20 h	80 °C
10	9	10 mol % RockPhos	5 % $\text{Pd}(\text{OAc})_2$	2 eq. <i>t</i> BuOK	6 h	80 °C
11	9	10 mol % RockPhos	5 % $\text{Pd}(\text{OAc})_2$	2.4 eq. Cs_2CO_3	6 h	80 °C
12	9	10 mol % QPhos	5 % $\text{Pd}(\text{OAc})_2$	2 eq. <i>t</i> BuOK	6 h	80 °C
13	9	10 mol % QPhos	5 % $\text{Pd}(\text{OAc})_2$	2.4 eq. Cs_2CO_3	6 h	80 °C
14	9	1 mol % BippyPhos	1 % $\text{Pd}(\text{OAc})_2$	1.5 eq. Cs_2CO_3	6 h	80 °C
15	9	1 mol % BippyPhos	1 % $\text{Pd}(\text{OAc})_2$	1.5 eq. <i>t</i> BuOK	6 h	80 °C

An diesem Punkt wurde dieser Synthesepfad für gescheitert erklärt. Der durchaus realistische, aber auch risikoreiche Ansatz, der palladiumkatalysierten C-O-Kupplungsreaktion wurde bisher noch nicht für komplexe Systeme dieser Art angewandt. Eine Erklärung für das Scheitern des Vorhabens besteht in der möglichen Instabilität des Hydroxy-Epoxids in basischem Milieu. Allerdings konnten auch häufig Teile des Edukts reisoliert werden.

3.1.5 Erfolgreiche Makroveretherung mittels Williamson-Ethersynthese

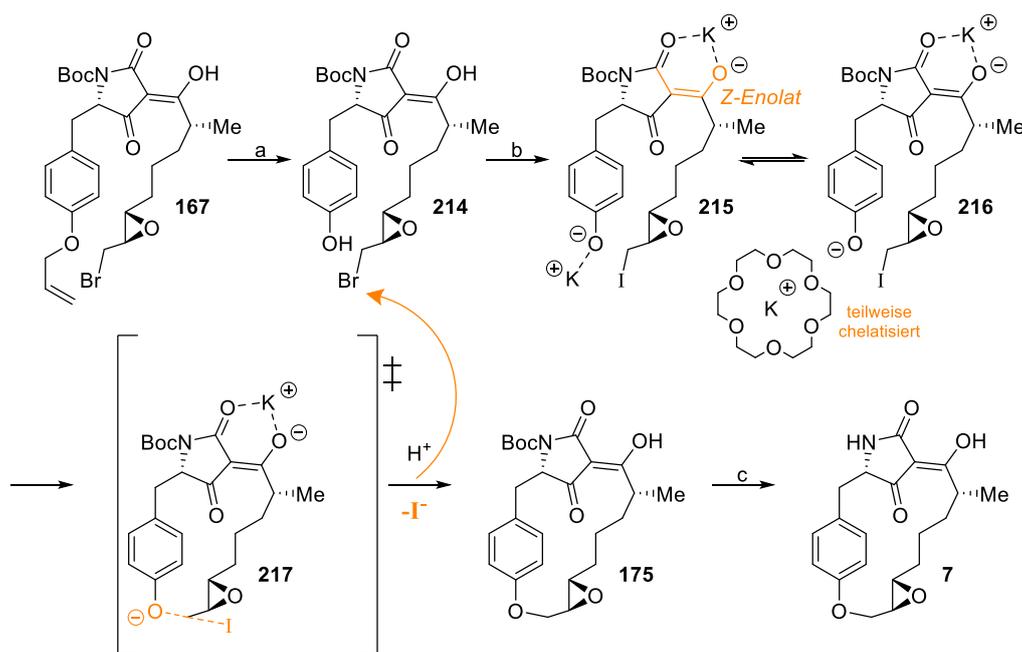
In den früheren Arbeiten von SCHOBERT *et al.* aus dem Jahre 2010²⁵ zur Synthese eines Nor-Macrocidin A Precursors **75** konnte nachgewiesen werden, dass ein freies Phenol **213** ohne die Anwesenheit von Palladium als Katalysator nicht in der Lage ist den Ringschluss durchzuführen (Schema 34). Allerdings haben in den letzten Jahren einige Naturstoffsynthesen diesen Ansatz für den Aufbau eines Makrocyclus gewählt. Die doch recht seltene Makroveretherung mit Phenolaten beschränkt sich jedoch auf wenige ausgewählte Beispiele: LEY *et al.* konnten im Jahr 2009 Rapamycin¹⁰⁴ auf diese Weise (**209**→**210**) herstellen und CRAMER *et al.* 2015 Fijiolide A¹⁰⁵ (**211**→**212**, Schema 34).



Schema 34. Ausgewählte Beispiele für erfolgreiche und gescheiterte Makroveretherungen mit Phenolaten.^{25,104,105}

Trotz des mit dem Nor-Macrocidin A Precursor **213** berichteten Fehlschlags²⁵ für eine Makroveretherung, wurde im folgenden Ansatz versucht ein ähnliches Verfahren wie das von LEY bzw. CRAMER *et al.*^{104,105} zu etablieren, um eine dieser doch sehr seltenen Makroveretherungen durchzuführen, für die Totalsynthese von Macrocidin A (**7**, Schema 35).¹⁰³ Die Synthese für die Vorstufe **167** für folgende Experimente wurde bereits in Kapitel 3.1.3 beschrieben. Der Allylether **167** wurde zum Phenol **214** mittels Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in Methanol und Kaliumcarbonat entschützt.^{25,106} Das Phenol wurde in DMF (*N,N*-Dimethylformamid) gelöst und mit Kaliumcarbonat und 18-Krone-6 (1,4,7,10,13,16-Hexaoxacyclooctadecan) versetzt. Dabei wird sicherlich die Tetramsäure deprotoniert, welche das Kaliumkation in Form eines *Z*-Enolates **215** chelatisiert.^{107,108} Durch diese Geometrie wird die Seitenkette eventuell, vergleichbar mit einer Pinzette, in Richtung des Phenolats gerichtet, was dieser Theorie nach die benötigte Substitutionsreaktion beschleunigen sollte. Das mit einem Unterschuss an Kronenether versetzte Dianion von **214** kann anschließend mit den katalytisch zugesetzten Mengen

TBAI (Tetrabutylammoniumiodid) eine *in situ* Finkelstein-Reaktion eingehen und das Epoxyiodid **215** bilden. Der Einsatz von Kronenether sollte zu einer leichten Steigerung der Reaktivität des sonst eher wenig nukleophilen Phenolatanions **216** führen. Allerdings wurde kein ganzes Äquivalent eingesetzt, um nicht zu viel reaktive Spezies gleichzeitig vorhanden zu haben, was wiederum zu mehr Nebenprodukten führen könnte. Durch eine klassische Williamson-Veretherung (\rightarrow **217**) bei 100 °C konnte so der Makrocyclus Boc-Macrocidin A (**175**), mit einer für Makroveretherungen sehr guten Ausbeute von 55% isoliert werden. Die Boc-Entschützung mit 10%iger TFA (Trifluoressigsäure) in Dichlormethan verlief ohne Probleme und quantitativ zum Naturstoff **7**.



Schema 35. Fertigstellung der Totalsynthese von Macrocidin A (7), Ringschluss durch Williamson-Makroveretherung.¹⁰³

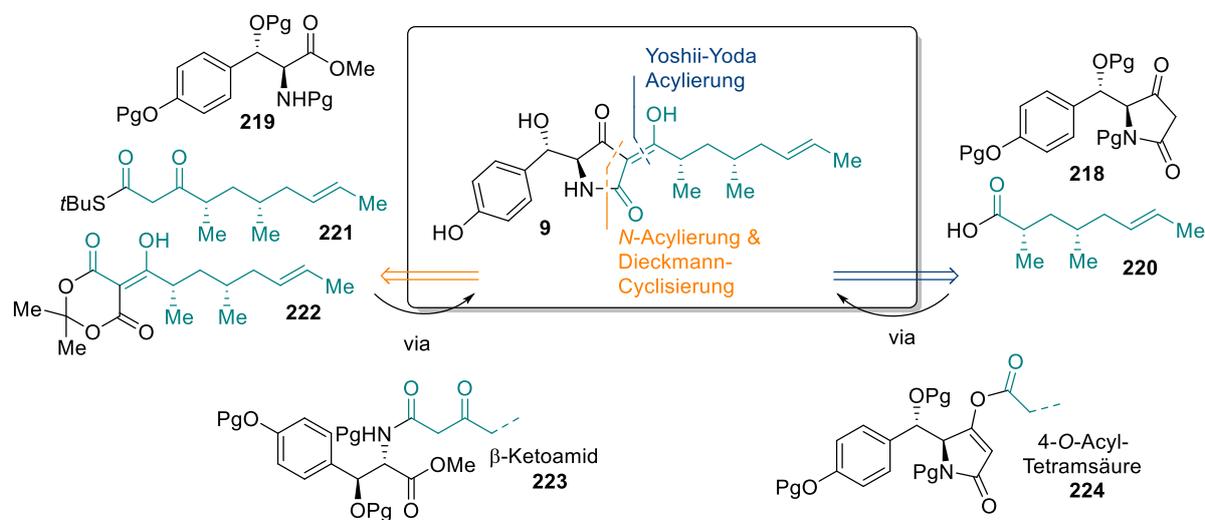
Reagenzien und Bedingungen: a) Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃, MeOH, Rt, 2 h; 98%. b) K₂CO₃, 18-Krone-6, TBAI, DMF, 100 °C, 24 h; 55%. c) TFA, CH₂Cl₂, Rt, 5 min.; quant.

Mittels dieser Strategie konnte die zweite Totalsynthese von Macrocidin A (**7**) bewerkstelligt werden, welche in nur 16 Stufen und einer Gesamtausbeute von 4% das Cyclophan lieferte. Die Methodik, die Tetransäure und Carbonsäure separat herzustellen und anschließend erst "oben" dann "unten" zu verknüpfen, sorgt für wenig Reaktionen mit 3-Acyl-Tetransäuren, welche schwer handhabbar sind, bezogen auf Aufreinigung und Empfindlichkeit gegenüber Säuren, Basen und Sauerstoff. Außerdem konnte die notwendige C₈-Seitenkette in wenigen Stufen und ohne Umwege, wie erneutes Aufbrechen des Epoxids²³, synthetisiert werden. Der nicht gänzlich neue Ringschluss, aber neuartig, bezogen auf das komplexe eingesetzte System, bietet Möglichkeiten für weitere Synthesen, z. B. von Analoga von Macrocidin A (**7**) oder Macrocidin B (**8**), das bisher noch nicht synthetisiert wurde und dessen absolute Konfiguration so geklärt werden könnte. Die hier vorgestellte Syntheseroute für Macrocidin A (**7**) ist damit der Erstsynthese²³ von PFALTZ und SUZUKI *et al.* in vielerlei Hinsicht überlegen.

3.2 Totalsynthese von F-14329 (9)

3.2.1 Eigener retrosynthetischer Ansatz für die Totalsynthese von F-14329 (9)

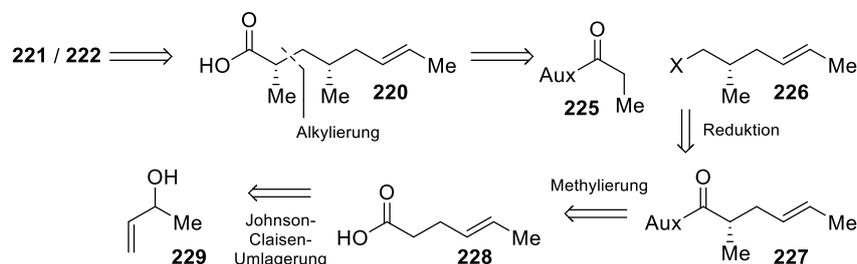
Die Totalsynthese von F-14329 (9) wurde als Gemeinschaftsprojekt mit S. Bruckner¹⁰⁹ durchgeführt. Die Struktur wurde in zwei Hälften aufgeteilt, welche separat synthetisiert und anschließend von einem der Teilnehmer zusammengefügt wurden (Schema 36). Aus dieser Strategie ergeben sich zwei Schnittpunkte innerhalb der Struktur. Beispielsweise könnte versucht werden, die β -Hydroxy-Tetramsäure **218** zu synthetisieren und diese anschließend nach einem Protokoll von YODA und YOSHII *et al.* mit der dimethylierten Carbonsäure **220** zu verknüpfen und anschließend zur entsprechenden 3-Acyl-Tetramsäure **9** umzulagern (siehe Kapitel 2.3.5). Eine andere Möglichkeit bestünde darin den β -Hydroxy-Aminosäuremethylester **219** zu synthetisieren, welcher mit dem β -Kethioester **221** oder dem Meldrumsäureaddukt **222**, erst zum β -Ketoamid **223** *N*-acyliert und dieses anschließend per Dieckmann-Cyclisierung zur gewünschten Tetramsäure **9** umgesetzt werden kann (siehe Kapitel 2.3.3). Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die drei verschiedenen C₈- bzw. C₁₀-Seitenketten **220**, **221** und **222** zu synthetisieren. Die Synthese der Amino- bzw. Tetramsäuren und das anschließende Verknüpfen wurde von dem Kooperationspartner Sebastian Bruckner übernommen. Die jeweilige Arbeitsleistung wird als 50% Anteil pro Teilnehmer am Projekt geschätzt.



Schema 36. Von Sebastian Bruckner und Robert Haase gemeinsam entwickelte Retrosynthese für F-14329 (9); Pg = Schutzgruppe.

Der retrosynthetische Ansatz für meinen Teil der Synthese, die Herstellung der drei Seitenketten, beruht darauf, dass alle drei Zielverbindungen über eine Route verfügbar sein sollten (Schema 37). Sowohl das Meldrumsäureaddukt **222**, als auch der Thioester **221** sollen aus der chiralen Carbonsäure **220** zugänglich gemacht werden. Diese C₈-Kette **220** wiederum soll durch Alkylierung eines propionylierten Auxiliars **225** mit dem chiralen C₆-Baustein **226** dargestellt werden (siehe Kapitel 2.4.2). Die Hexeneinheit **227** kann aus der, mittels Auxiliar stereoselektiv methylierten, Hex-4-ensäureeinheit (**228**) durch Reduktion hergestellt werden. **228** soll aus einer *E*-selektiven Johnson-Claisen Umlagerung von Methylvinylcarbinol (**229**) und einem Trialkylorthoacetat gewonnen werden. Der so gewählte Ansatz

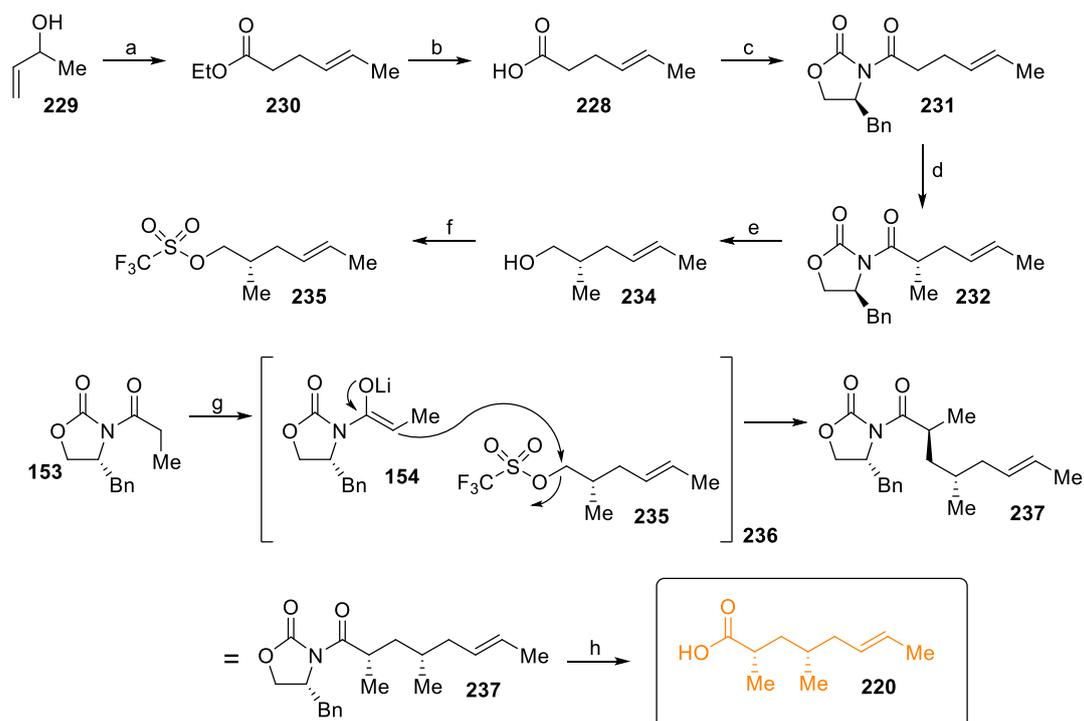
erschlosse durch einfache Schritte, wie zwei gleichgearteten Auxiliarmethoden, alle drei benötigten Edukte zur Synthese der Tetransäuren F-14329 (**9**) und Chaunolidin A (**10**) und C (**12**), welche sich nur durch die Amino- bzw. Tetransäure unterscheiden.



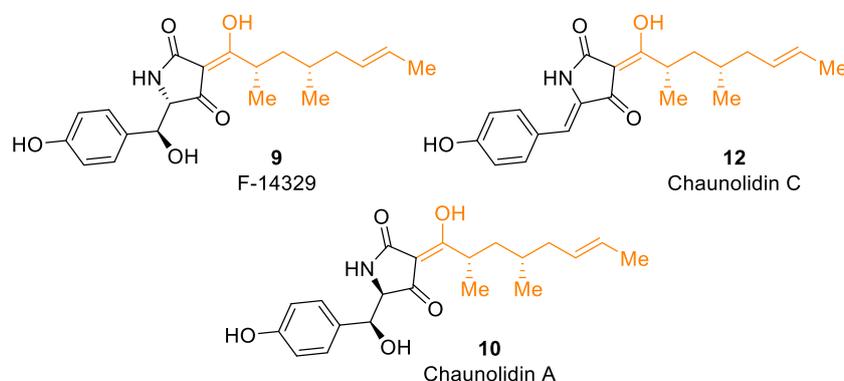
Schema 37. Retrosynthetische Analyse für die Darstellung der Seitenketten **220**, **221** und **222** für die Totalsynthese von F-14329 (**9**).

3.2.2 Synthese der Seitenketten **220**, **221** und **222**

Ausgehend von But-3-en-2-ol (**229**) konnte mit Triethylorthoacetat in einer *E*-selektiven Johnson-Claisen-Umlagerung *trans*-Hex-4-en-säureethylester (**230**) in 73% Ausbeute erhalten werden (Schema 38).⁶³ Dieser konnte mit moderaten Ausbeuten von 72% in die entsprechende Carbonsäure **228** überführt werden. **228** wurde anschließend in das gemischte Anhydrid mit Pivalinsäurechlorid überführt und mittels Lithiumchlorid an das Evans-Auxiliar (*S*)-4-Benzylloxazolidinon gekuppelt (\rightarrow **231**). Nach stereoselektiver Methylierung (\rightarrow **232**, 84%) und reduktiver Abspaltung vom Auxiliar (\rightarrow **234**, 84%) wurde der primäre Alkohol **234** in das Alkyltriflat **235** überführt. Das propionylierte Evans-Auxiliar **153** wurde bei tiefen Temperaturen mittels LDA deprotoniert und das entstehende *Z*-Enolat **154** anschließend mit dem Trifluormethansulfonsäureester **235** versetzt. Das dabei entstehende scheinbare Anti-Evans-Produkt kann durch den Übergangszustand **236** erklärt werden. Die Substitution verläuft wie eine klassische Evans-Alkylierung, nur das durch Darstellen der Kette, als längste lineare Kohlenstoffkette, die Methylgruppe aus dem propionylierten Evans-Auxiliar **153** auf der selben Seite wie der Benzylrest steht (**236 \rightarrow **237**). Mit 49% Ausbeute über zwei Stufen kann nach Säulenchromatographie und anschließender Umkristallisation das gewünschte C₈-Fragment **237** als farbloser und diastereomerenreiner Feststoff erhalten werden. Das erhaltene Produkt kann dann über eine Benzylalkoholyse und Esterspaltung in einer Eintopfreaktion mit 76% Ausbeute über zwei Stufen in die Carbonsäure **220** überführt werden. Eine direkt zur Carbonsäure **220** führende Abspaltung mittels Lithiumhydroperoxid¹¹⁰ lieferte leider untrennbare Produktgemische. Dieses enantiopure Intermediat **220**, mit beiden stereoselektiv eingebrachten Methylgruppen, stellt den ersten Precursor für die Synthese von Chaunolidin A (**10**), Chaunolidin C (**12**) und F-14329 (**9**) dar (Abbildung 9). Durch die sehr effiziente *E*-selektive Johnson-Claisen-Umlagerung gefolgt von zwei nacheinander geschalteten diastereoselektiven Evans-Alkylierungen konnte in nur 9 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 12,3% das C₈-Fragment **220** erhalten werden. Diese kurze Route bietet für das häufig wiederkehrende α,γ -Dimethylmotiv in den β -Hydroxy-Tetransäure-Seitenketten eine gute Grundlage, welche mit kleinen Modifikationen einen Zugang zu einer großen Anzahl an Naturstoffsynthesen eröffnet.⁶³**


Schema 38. Synthese der Carbonsäure 220.⁶³

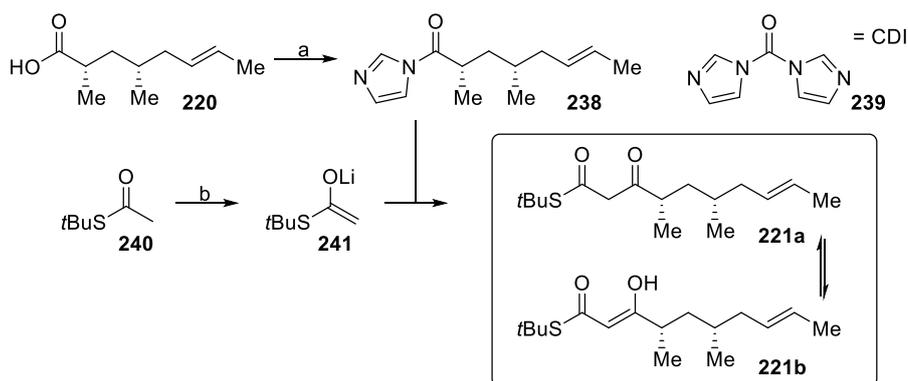
Reagenzien und Bedingungen: a) MeC(OEt)₃, EtCO₂H, ΔT, 1 h; dann 0.5 M HCl, Rt, 1 h; 73%. b) KOH, EtOH, H₂O, Rt, 1 h; 72%. c) PivCl, NEt₃, THF, 0 °C, 1 h; dann (*S*)-4-Benzyloxazolidinon, LiCl, Rt, 20 min; 89%. d) NaHMDS, MeI, THF, –78 °C, 2 h; 84%. e) LiBH₄, Et₂O, MeOH, 0 °C, 30 min; 84%. f) Tf₂O, Pyridin, CH₂Cl₂, –78 °C, 30 min. g) (*R*)-4-Benzyl-3-propionyl-2-oxazolidinon, LDA, THF, –78 °C, 30 min; dann **235**, 4 h; 49% über 2 Stufen. h) BnOLi, THF, 0 °C, 2.5 h, dann KOH, MeOH, H₂O, Rt, 3 d; 76% über 2 Stufen.


Abbildung 9. Tetramsäuren, welche mit der Seitenkette 220 synthetisiert werden können.¹⁸

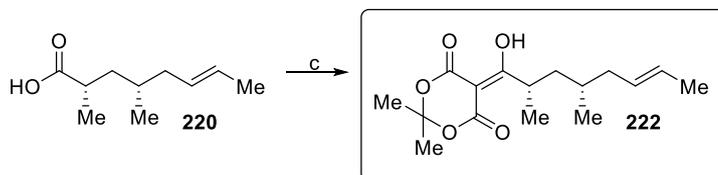
Ausgehend von der Carbonsäure **220** sollten die beiden C₂-verlängerten "Elektrophile" **221** und **222** hergestellt werden, für die Herstellung von Tetramsäuren unter Verwendung der *N*-Acylierungs-Dieckmann-Kaskade (**242**→**243**, Schema 39).⁶³ Der β-Ketothioester kann nach einer Methode von MOODY *et al.* gewonnen werden.¹¹¹ Dabei wird die Carbonsäure **220** mittels CDI (*N,N'*-Carbonyldiimidazol, **239**) zuerst in das *N*-Imidazolyl-Acyl-Derivat **238** überführt, welches anschließend mit dem Lithiumenolat **241** von *S*-*tert*-Butylthioacetat **240** zur Reaktion gebracht wird. Der dabei durchlaufene Additions-Eliminierung-Mechanismus liefert in moderaten 46% Ausbeute das gewünschte C₁₀-Edukt für die *N*-Acylierung eines Aminoesters zu Totalsynthese von F-14329 (**9**). Der β-Ketothioester wird als Gemisch der Keto-Enol-Tautomere **221a** und **221b** erhalten. Die Synthese des Meldrumsäureaddukts

222 kann ähnlich durchgeführt werden wie die schon beschriebenen Umsetzungen von Meldrumsäure mit Boc-geschützten Aminosäuren nach JOUIN *et al* (Kapitel 2.3.1). Dabei wird die Carbonsäure **220** mit EDC*HCl (1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid-Hydrochlorid) aktiviert und anschließend mit Meldrumsäure versetzt. Es entsteht nahezu quantitativ nach Extraktion das gewünschte Addukt **222**. Auf diese Art und Weise konnten mittels einer einzigen Syntheseroute alle drei gewünschten Bausteine synthetisiert werden. Der β -Ketothioester **221** konnte demnach in 10 Stufen und 6% Gesamtausbeute hergestellt werden und das Meldrumsäureaddukt **222** in 10 Stufen mit 12% Gesamtausbeute.

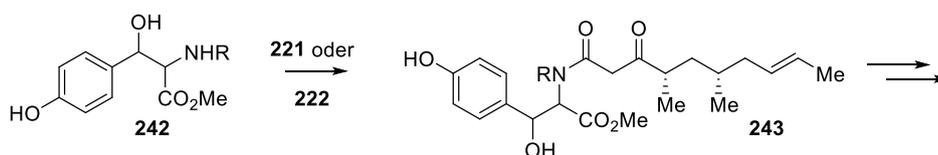
β -Ketothioester **221**



Meldrumsäureaddukt **222**



Verknüpfung via N-Acylierung

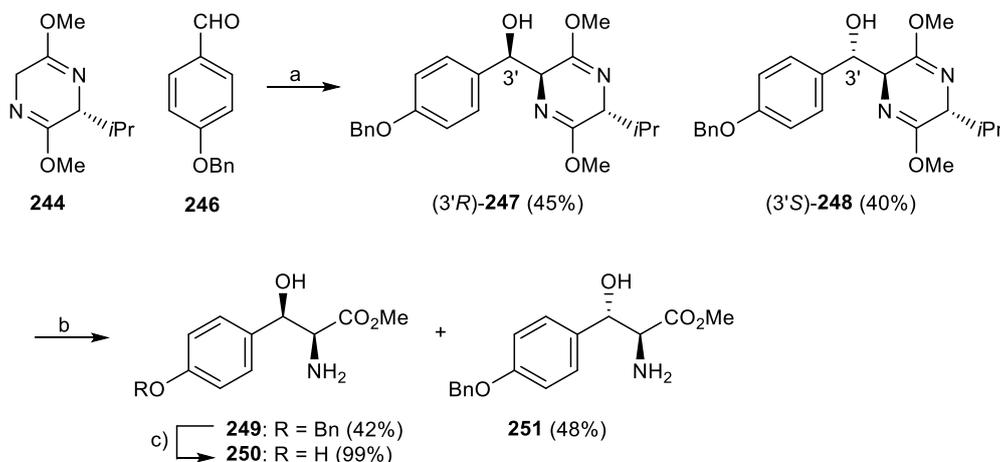


Schema 39. Synthese der beiden für die N-Acylierung verwendbaren C₁₀-Seitenketten **221** und **222**.⁶³
 Reagenzien und Bedingungen: CDI, THF, Rt, 16 h. b) LDA, THF, -78 °C, 3 h, dann **238**; 46% über zwei Stufen. c)
 EDC×HCl, DMAP, CH₂Cl₂, Rt, 30 min, dann Meldrumsäure, 24 h; 99%.

3.2.3 Fertigstellung der Synthese von F-14329 (**9**)

Im folgenden Abschnitt soll der Vollständigkeit halber die restliche Synthese von F-14329 (**9**) erläutert werden, obgleich die gezeigten Experimente von Sebastian Bruckner geplant und durchgeführt worden sind.¹⁰⁹ Zur Darstellung der β -Hydroxyaminosäure **248** wurde das von SCHÖLLKOPF *et al.* etablierte Bis-Lactimether-Verfahren angewandt (Schema 40).^{112,113} Dabei wird das aus D-Valin und Glycin gebildete Auxiliar **244** mit LDA deprotoniert und anschließend mit dem benzylgeschützten *para*-Hydroxybenzaldehyd (**246**) versetzt. Es entstehen die säulenchromatographisch trennbaren Diastereomere **247** und **248**, welche unter sauren Bedingungen in die optisch reinen, entsprechenden Aminoester **249** und **251**

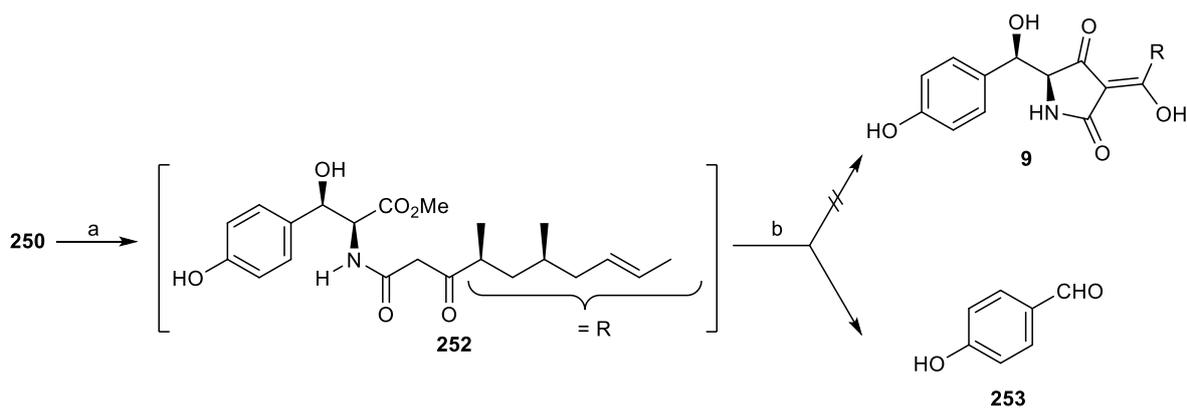
gespalten werden können. Das nicht benötigte Isomer **249** wurde mittels Palladium auf Aktivkohle und Wasserstoff zusätzlich für weitere Tests von der Benzylschutzgruppe befreit (\rightarrow **251**).



Schema 40. Synthese der β -Hydroxy- α -Aminoester **249 und **251** mittels Schöllkopf-Auxiliar.^{63,112}**

Reagenzien und Bedingungen: a) *n*-BuLi, THF, -78 °C, 15 min; dann **246**, 1.5 h; 45%/40%. b) 0.25M HCl, THF, MeCN, Rt, 22 h; 42%/48%. c) 10% Pd/C, H₂, MeOH, RT, 1 h; 99%.

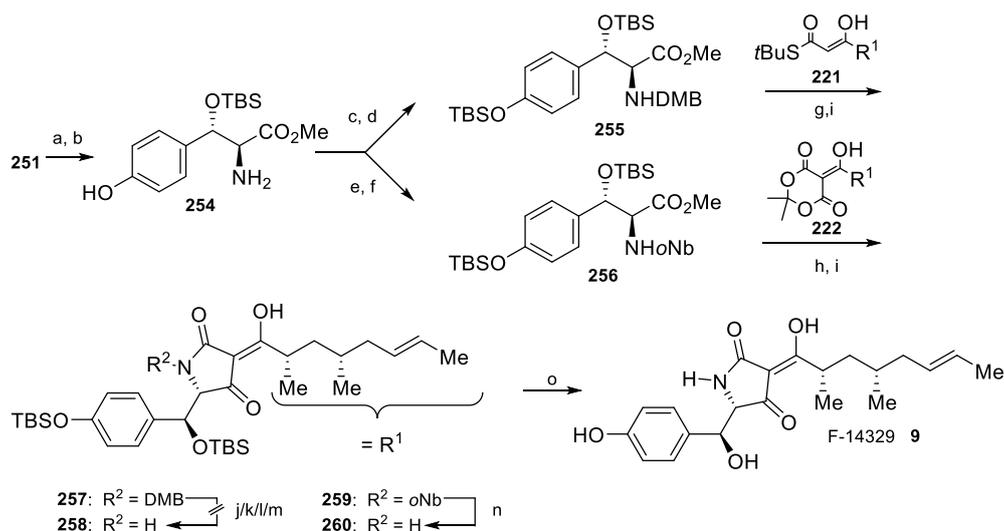
Das ungeschützte Diastereomer **250** wurde mit dem β -Kethioester **221** zum β -Ketoamid **252** umgesetzt (Schema 41). In der Hoffnung, dass der Hydroxyrest in dem Rückgrad der Aminosäure eine dirigierende Wirkung hat, wurde versucht eine Dieckmann-Kondensation zur Tetraamssäure **9** einzuleiten. So könnte bei Erfolg eine Dieckmann-Kondensation ohne *N*-Schutzgruppe beschrieben werden, was, wie im Kapitel 2.3.3 erklärt, eigentlich nicht möglich ist. Allerdings konnte ausschließlich das Retroaldolprodukt, der Aldehyd **253**, isoliert werden. Demnach ist eine Schutzgruppe auf dem sekundären Alkohol definitiv von Nöten. Es konnte desweiteren auch gezeigt werden, dass eine Schutzgruppe für den phenolischen Alkohol notwendig ist, da sonst in den für die Dieckmann-Kondensation vorherrschenden basischen Bedingungen, sich das Molekül zersetzt. Außerdem muss eine dirigierende *N*-Schutzgruppe eingebracht werden, damit, wie im Kapitel 2.3.3 beschrieben, sich das *cis*-Amid bildet. Zusammenfassend ließ sich durch die gescheiterten Experimente beweisen, dass alle drei protischen Funktionalitäten geschützt vorliegen müssen für ein erfolgreiches Abschließen der Synthese.



Schema 41. Fehlgelagener Versuch zur Dieckmann-Cyclisierung des ungeschützten β-Ketoamids 252.

Reagenzien und Bedingungen: a) AgCO_2CF_3 , Molsieb 4 Å, NEt_3 , **221**, THF, 0 °C, 1.5 h, Lichtausschluss; 31%. b) $\text{KO}t\text{Bu}$, THF, Rt, 5 min.

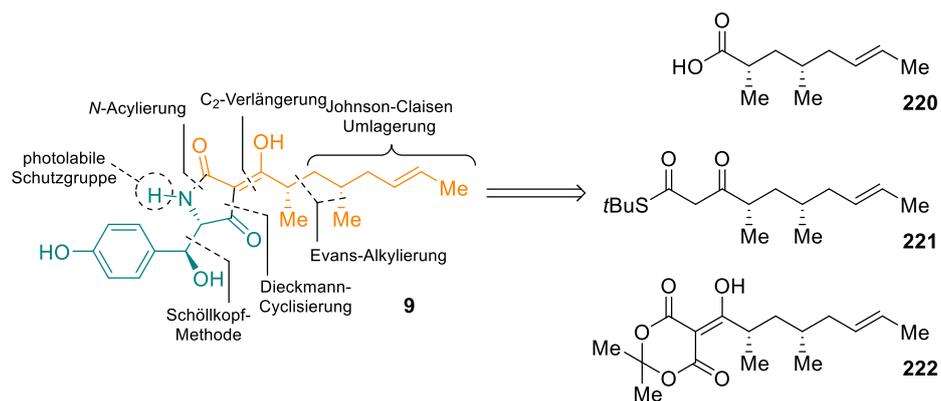
In Anlehnung an bekannte Synthesen wurde eine DMB-Schutzgruppe (2,4-Dimethoxybenzyl-) für den Aminosäurestickstoff gewählt (Schema 42). Die beiden Alkohole wurden mit TBS-Schutzgruppen (*tert*-Butyldimethylsilyl-) versehen (**251**→**254**). Mit stöchiometrischen Mengen Silbersalz konnte der β-Ketothioester **221** mit dem Aminoester **255** aminolysiert und anschließend das gebildete β-Ketoamid direkt zur Tetramsäure **257** kondensiert werden. An diesem Punkt der Synthese konnte doppelt TBS- und DMB-geschütztes F-14329 (**257**) isoliert werden. Die Entschützung der DMB-Schutzgruppe erwies sich allerdings als kritisch. Weder saure, noch oxidative oder hydrogenolytische Bedingungen konnten zu einer Entschützung ohne Zersetzung führen (**257**→**258**). Daher musste eine Schutzgruppe verwendet werden, welche unter milderen Bedingungen entfernbar ist. Die Wahl fiel auf die photolabile *ortho*-Nitrobenzyl-Schutzgruppe (*o*Nb), in der Hoffnung, dass sie ebenso dirigierende Wirkung für die Dieckmann-Cyclisierung ausübt. Die Aminosäure **256** wurde analog wie schon vorher beschrieben hergestellt. Allerdings konnte an diesem Punkt keine silbervermittelte Aminolyse mit dem β-Ketothioester **221** durchgeführt werden. Eventuell senkt die elektronenziehende Eigenschaft der Nitrobenzylgruppe die Nucleophilie des Aminosäurestickstoffes zu stark für ein Einführen der Seitenkette **249** mittels dieser Methode. Stattdessen wurde das Meldrumsäureaddukt **222** verwendet, welches in refluxierendem 1,4-Dioxan mit dem sekundären Amin **256** umgesetzt werden kann und so zum gewünschten Produkt **259** führt. Die Entschützung des 3-Acyl-Tetramsäurestickstoffes mit UV-Licht verlief ohne weitere Probleme (→**260**) und wurde gefolgt von der Essigsäure-gepufferten TBAF-vermittelten (Tetrabutylammoniumfluorid) Spaltung der beiden Silylether. Mit F-14329 (**9**) konnte so erstmals eine β-Hydroxytyrosin-abgeleitete Tetramsäure mit diesem neuen, generellen Protokoll dargestellt werden.



Schema 42. Fertigstellung der Totalsynthese von F-14329 (9) unter Einsatz der photolabilen Schutzgruppe *ortho*-Nitrobenzyl auf der Aminosäure 256, und dem Meldrumsäureaddukt 222.

Reagenzien und Bedingungen: a) TBSOTf, NEt₃, CH₂Cl₂, -10 °C → 4 °C, 16 h; 82%. b) 10% Pd/C, H₂, MeOH, Rt, 15 h; 99%. c) 2,4-Dimethoxybenzaldehyd, MeOH, AcOH, Rt, 30 min; dann NaBH₃CN, 3 h; 51%. d) TBSCl, Imidazol, CH₂Cl₂, Rt, 19 h, 68%. e) TBSOTf, NEt₃, CH₂Cl₂, -10 °C → 4 °C, 22 h; 82%. f) *o*-Nitrobenzaldehyd, MgSO₄, MeOH, AcOH, Rt, 30 min; dann NaBH₃CN, 3 h; 76%. g) AgCO₂CF₃, MS 4 Å, NEt₃, **221**, THF, 0 °C, 1.5 h, Lichtausschluss, 51%. h) **222**, Molsieb 3 Å, 1,4-Dioxan, ΔT, 2.5 h; 57%. i) NaOMe, MeOH, Rt, 10 min; 50% (**257**) / 54% (**259**) über zwei Stufen. j) 10% TFA in CH₂Cl₂, Rt. k) Pd(OH)₂, NH₄HCO₂, MeOH, ΔT. l) CAN, MeCN, H₂O, Rt. m) DDQ, CHCl₃, CH₂Cl₂, H₂O, Rt. n) hv 366 nm 4 W, MeCN, H₂O, Rt, 1 d; 72%. o) TBAF, AcOH, THF, 0 °C → Rt, 38 h; 81%.

Mit der Erstsynthese von F-14329 (**9**) konnten durch geschickten Einsatz von Evans- und Schöllkopfauxiliaren die notwendigen Stereozentren aufgebaut werden und über ein *N*-Acylierungs-Dieckmann-Kondensations-Protokoll der Tetramsäurering geschlossen werden (Schema 43). Darüber hinaus konnte eine für Tetramsäuren neue *N*-Acylierungsvariante mittels eines Meldrumsäureaddukts und eines *ortho*-nitrobenzylierten sekundären Amins angewandt werden, welche die neuartige Möglichkeit aufgezeigt hat, die dirigierende Wirkung von Benzylresten zu verwenden (siehe 2.3.3), ohne anschließend von harschen Entschützungsverfahren Gebrauch machen zu müssen. Stattdessen konnte durch Einsatz von UV-Licht in neutralem Medium die Schutzgruppe entfernt werden. Mittels der etablierten Synthese der Seitenkette, der synthetischen Aminosäure und dem Verknüpfungs-Entschützungs-Protokoll, lassen sich in Zukunft wahrscheinlich einige weitere Vertreter dieser Naturstoffklasse totalsynthetisch aufbauen (siehe 2.2).



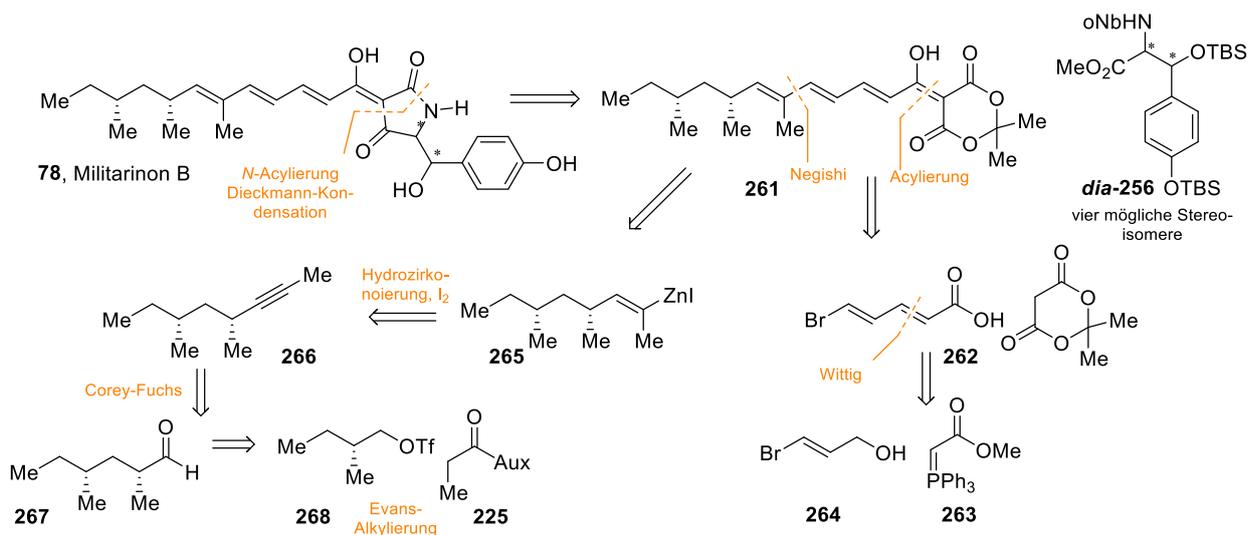
Schema 43. Vollständige retrosynthetische Analyse des totalsynthetisch gewonnenen F-14329 (9) inkl. der drei Seitenkettenprecursoren dieser Arbeit 220, 221 und 222.

4. Ausblick

Im Folgenden soll schematisch erläutert werden, wie die erarbeiteten Zugänge für weitere Synthesen von Naturstoffen eingesetzt werden könnten.

4.1 Retrosynthese von Militarion C (78)

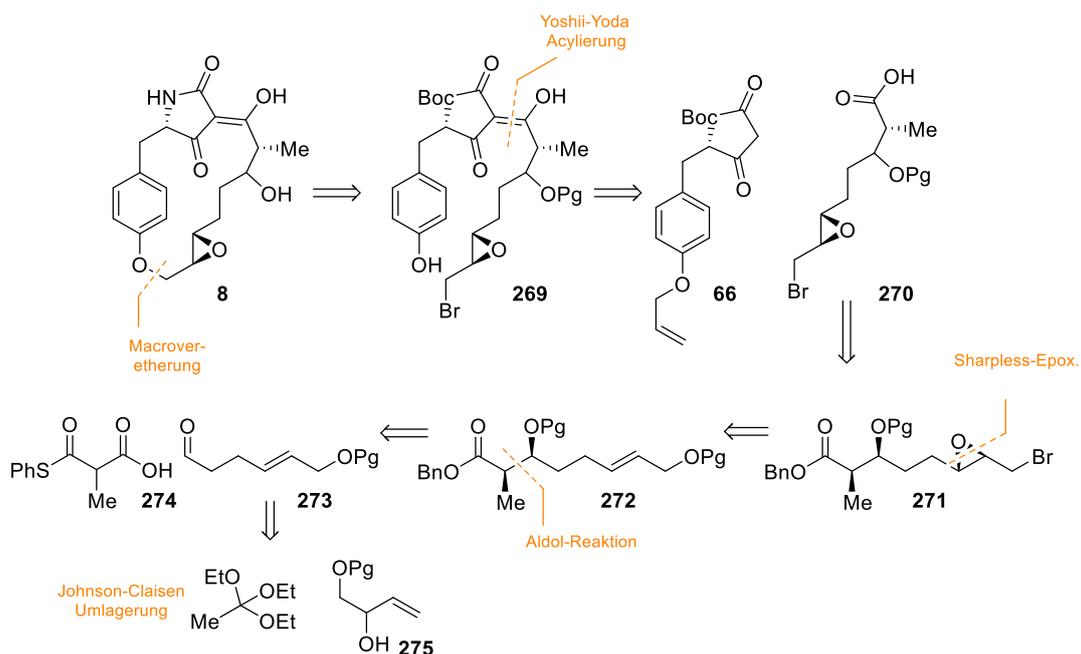
Durch das erlangte Wissen im Zuge der erfolgreichen Synthese⁶³ von F-14329 (**9**) wäre es möglich auf analoge Weise Militarion B (**78**) zu synthetisieren und so die fehlenden Informationen über die Stereozentren der β -Hydroxytyrosin-Tetramsäure zu erhalten (Schema 44).⁴² Die Stereochemie des α,γ -Dimethylmotivs ist bereits aus der Totalsynthese von Militarion D (**80**), dem biochemischen Nachfolger, bekannt.⁸⁴ Für eine zu der Totalsynthese von F-14329 (**9**) analoge *N*-Acylierung-Dieckmann-Sequenz wäre die vollgeschützte Aminosäure **256** und das Meldrumsäureaddukt **261** von Nöten. Die Synthese der verschiedenen Stereoisomere der Aminosäuren ist bekannt.⁶³ Die C₁₄-Seitenkette **261** kann aus drei Untereinheiten hergestellt werden: Meldrumsäure, der doppelten ungesättigten ω -Brom-Carbonsäure **262** und dem dimethylierten, chiralen C₇-Zinkorganyl **265**. Die ω -Brom-Carbonsäure **262**, als Ester geschützt, könnte mit dem Zinkorganyl in einer Negishi-Kupplung verknüpft werden und das daraus resultierende Produkt, nach Verseifung, an Meldrumsäure addiert werden. Der C₅-Baustein **262** kann durch eine Wittigreaktion des *in situ* generierten Aldehyds aus 3-Bromprop-2-enol (**264**), MnO₂ und dem Ylid **263** erhalten werden.^{114,115} Das dimethylierte, chirale C₇-Zinkorganyl **265** kann aus einem Alkin **266** durch Hydrozirkonierung hergestellt werden.⁹⁹ Das Alkin wiederum kann durch eine Corey-Fuchs-Reaktion¹¹⁶ aus dem Aldehyd **267** gewonnen werden, welcher wiederum durch klassische Evans-Auxilar-Methoden (**268+225**→**267**) aufgebaut werden kann.^{103,63}



Schema 44. Retrosynthetische Analyse für die Strukturaufklärung und Totalsynthese von der Militarione B (**78**).

4.2 Retrosynthese von Macrocidin B (8)

Eine Synthese von Macrocidin B (8) nach dem Vorbild der Totalsynthese von Macrocidin A (7) wäre vorstellbar (Schema 45).¹⁰³ Die 3-Acyl-Tetramsäure **269**, durch eine Makroveretherung erhalten, könnte aus der unabhängig synthetisierten Carbonsäure **270** und der Tetramsäure **66** gewonnen werden. Eine vergleichbare Synthese der Carbonsäure **270** wie es für Macrocidin A (7) ermöglicht wurde, ist aufgrund der zusätzlichen Hydroxyfunktion nicht denkbar. Zudem ist das Stereozentrum an dieser Position nicht aufgeklärt. Eine sonst vergleichbare Herangehensweise für das notwendige Motiv beschränkt sich auf die Verwendung des Benzylesters **271** als Maskierung für die Reaktivität der Carbonsäure und das Einführen des Epoxids mittels einer Sharpless-Epoxidierung (**272**→**271**). Das C₈-Motiv müsste hier über die Kombination eines C₂-Fragments und des C₆-Aldehyds **273** verwirklicht werden, unter gleichzeitigem Aufbau der beiden benachbarten Stereozentren. Durch eine kupferkatalysierte Aldolreaktion, unter Freisetzen von CO₂, des Thioesters **274** und des Aldehyds **273** wäre dies möglich und man könnte durch Einsatz enantiomerer Liganden die beiden *syn*-ständigen Motive synthetisieren.¹¹⁷ Die Isolateure¹⁶ schlugen aufgrund der gemessenen Kopplungskonstante eine *syn*-Konfiguration des Methyl-Hydroxy-Motivs vor. Der Aldehyd **273** kann aus einer *E*-selektiven Johnson-Claisen-Umlagerung des monogeschützten Diols **275** gewonnen werden.



Schema 45. Retrosynthetische Analyse für die Strukturaufklärung und Totalsynthese von Macrocidin B (8).

5.1 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beinhaltet die Totalsynthese zweier Tyrosin-abgeleiteter, hochfunktionalisierter, natürlicher Tetransäuren: Macrocidin A¹⁰³ (**7**) und F-14329⁶³ (**9**, Abbildung 10). Die hier vorgestellte Synthese von Macrocidin A (**7**) ist die zweite, allerdings kürzere und effizientere, publizierte Synthese dieses *para*-Cyclophans. Der Sekundärmetabolit **7**, welcher aus dem Pilz *Phoma macrostoma* 2003 von GRAUPNER *et al.*¹⁶ isoliert wurde, zeigte in mehreren veröffentlichten Studien eine potente und selektive Wirkung gegen einige Pflanzenarten. Daher könnte er als Leitstruktur für die Synthese neuartiger, biologisch basierter Herbizide dienen.¹³ Der von mehreren Autoren^{17,18,118} beschriebene Naturstoff F-14329 (**9**) ist eine 3-Acyl-Tetransäure aus der Klasse der β -Hydroxytyrosin-abgeleiteten Tetransäuren, zu welchen, vor Veröffentlichung dieser Synthese, kein totalsynthetischer Zugang bekannt war. Dieses bis dato unerschlossene Strukturmotiv kommt in diversen Naturstoffen vor und besitzt ein breites Spektrum an nachgewiesenen Wirkungen.⁶³ Mit der Erstsynthese von F-14329 (**9**) konnte gezeigt werden, dass einige bekannte Syntheseprotokolle für Tetransäuren bei benzylich oxidierten Derivaten versagen und anschließend eine Methodik etabliert werden, welche weitere Synthesen von β -Hydroxytyrosin-abgeleiteten Tetransäuren ermöglicht.

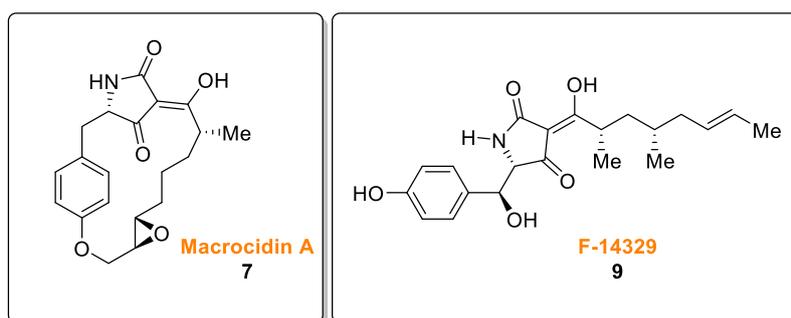
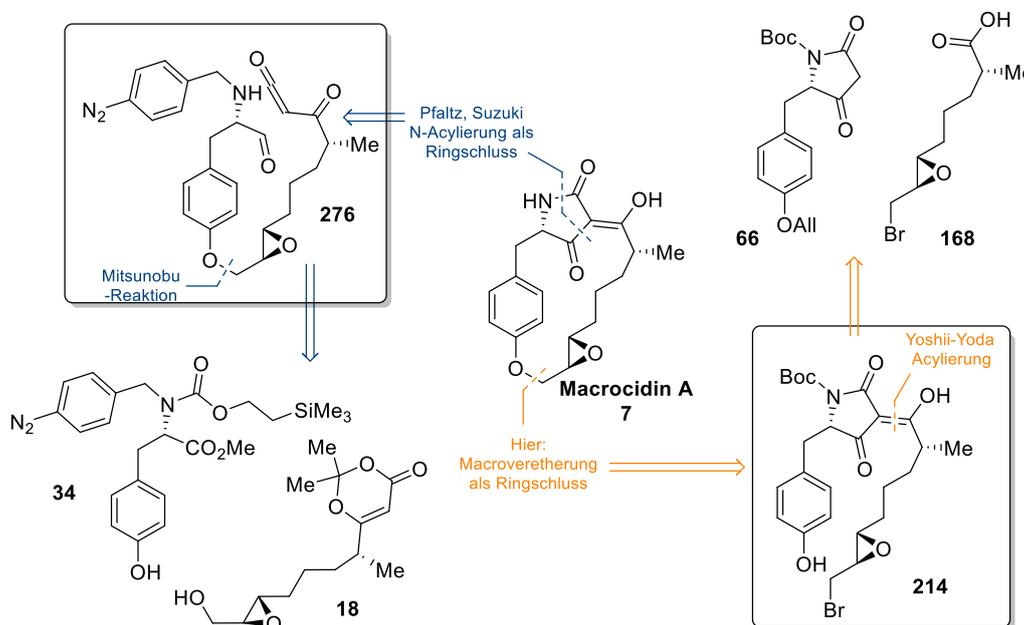


Abbildung 10. Totalsynthetisch erreichte Zielmoleküle, Tyrosin-abgeleitete 3-Acyl-Tetransäuren Macrocidin A (**7**) und F-14329 (**9**).^{63,103}

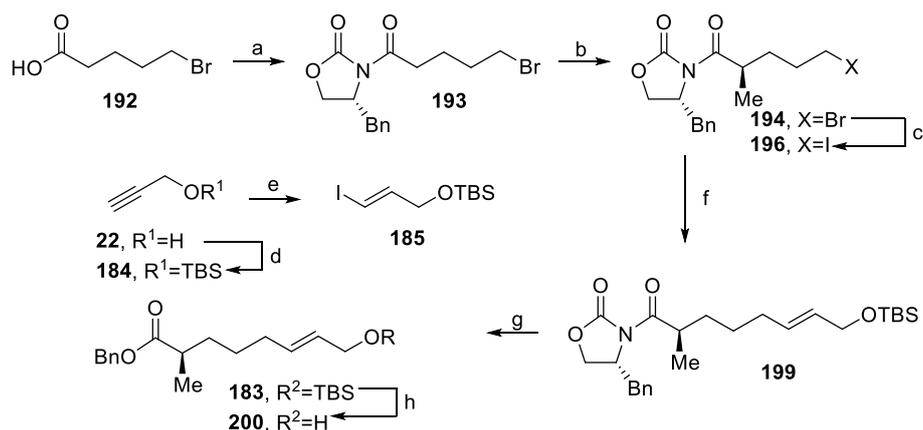
Der retrosynthetische Ansatz für den Aufbau des makrocyclischen Macrocidin A (**7**) in dieser Arbeit beruht auf der späten Makroveretherung nach Williamson einer vollfunktionalisierten Boc-geschützten 3-Acyl-Tetransäure **214** (Schema 46). Diese in der Literatur sehr seltenen Makroveretherungen, wurden in einer palladiumkatalysierten Variante schon einmal für die Synthese von Nor-Macrocidin A Vorläufern verwendet.²⁵ Die dort verwendete Methodik mittels Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) erwies sich hier allerdings als untauglich. Die 3-Acyl-Tetransäure **214** kann aus der Boc-Allyl-geschützten Tyrosin-Tetransäure **66** und der hochfunktionalisierten ω -Brom-Carbonsäure **168** nach einem Protokoll von YOSHII und YODA *et al.* gewonnen werden.^{28,71,90} Auf diese Art und Weise können zwei unabhängig voneinander synthetisierte Moleküle in erst späten Stufen der Totalsynthese miteinander verknüpft werden, wodurch die Verwendung schwer entfernbare Benzyl-Schutzgruppen für Tetransäuresynthesen nach Dieckmann umgangen wird.^{23,63} PFALTZ und SUZUKI *et al.* bedienten sich für den Ringschluss einer *N*-Acylierung mittels einer Ketenzwischenstufe **276**.²³ Diese erforderte das

Anbringen einer dirigierenden *N*-Schutzgruppe für den reibungslosen Ablauf der darauffolgenden Dieckmann-Cyclisierung. Die Synthese des Precursors geht von der PAB-Teoc-geschützten Aminosäure **34** und dem Epoxyalkohol **18** aus, welche in einer Mitsunobu-Reaktion miteinander verknüpft werden.



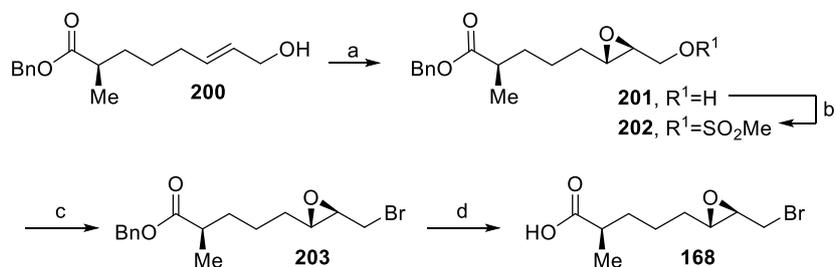
Schema 46. Retrosynthetische Analyse von Macrocin A (**7**) und Vergleich mit PFALTZ und SUZUKIS Retrosynthese.^{23,103}

ω -Bromvaleriansäure (**192**) wurde via dem gemischtem Anhydrid aus Pivalinsäurechlorid mittels Triethylamin und Lithiumchlorid an das (*R*)-Benzyloxazolidinon (Evans-Auxiliar) angebracht (\rightarrow **193**) und anschließend methyliert (\rightarrow **194**, Schema 47). Das Bromid **194** wurde per Finkelstein Reaktion in das entsprechende Iodid **197** überführt. TBS-geschützter Propargylalkohol (**184**) konnte mit *in situ* hergestelltem Schwartz-Reagenz hydrozirkoniert werden und die metallorganische Spezies (hier nicht gezeigt) mit elementarem Iod abgefangen werden, um das Vinyljodid **185** zu ergeben.⁹⁹ Dieses konnte in einer neuartigen, bezogen auf das Evans-Auxiliar-tragende Edukt, Negishi-Kupplung mit dem Zinkorganyl aus **196** zu dem C₈-Baustein **199** umgesetzt werden. Die Benzylalkoholyse geschah erst anschließend, da gezeigt werden konnte, dass Benzylester in der Negishi-Kupplung geringere Ausbeuten liefern. Nach der Benzylalkoholyse (\rightarrow **183**) wurde mit Flusssäure die TBS-Schutzgruppe entfernt und so der Allylalkohol **200** erhalten.


Schema 47. Totalsynthese von Macrocicin A; Syntheseabschnitt bis Allylkohol 200.

Reagenzien und Bedingungen: : a) 1. PivCl, NEt₃, THF, 0 °C, 20 min; 88%. b) NaHMDS, MeI, THF, -78 °C, 1 h; 84%. c) NaI, Aceton, 80 °C (Bombenrohr); 99%. d) TBSCl, NEt₃, CH₂Cl₂, Rt; 91%. e) Cp₂ZrCl₂, THF, DIBAL-H, 0 °C → Rt, 30 Min. Dann **184**, 1 h, Rt. Dann -78 °C, I₂ (6.4 M in THF); 76%. f) Zn⁰, I₂ (kat.), DMAc, 80 °C, 3 h. Dann **185**, PdCl₂(dppf), 2 h, Rt; 45%. g) BnOH, *n*-BuLi, THF, 0 °C, 30 min; 83%. h) HF (48% in H₂O), CH₃CN, 0 °C, 15 min; 98%.

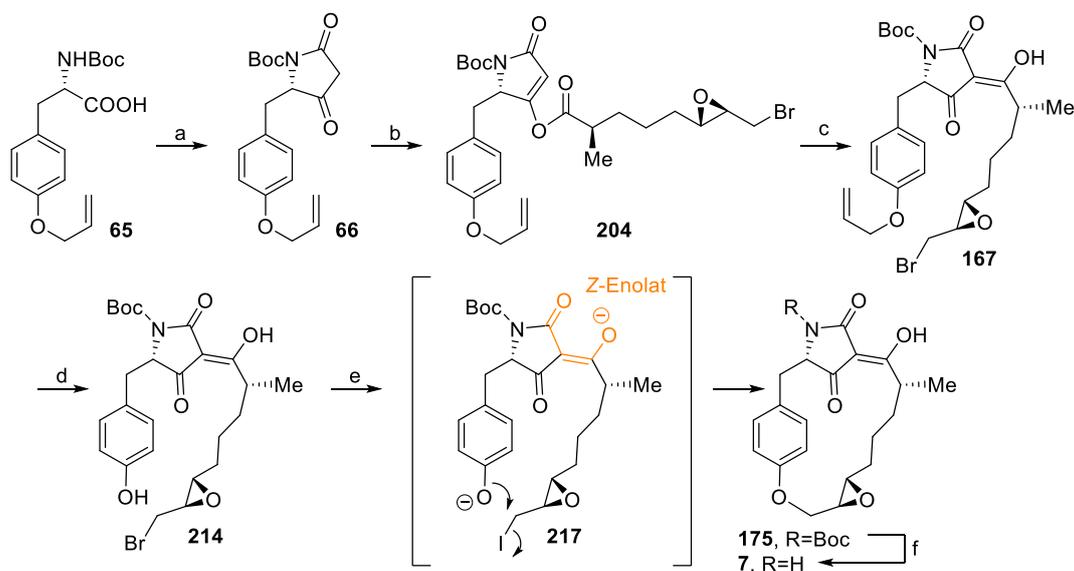
Der Allylkohol **200** wurde mittels Weinsäurediethylester-Titanisopropoxid-Katalyse nach SHARPLESS *et al.*⁹² stereoselektiv epoxidiert (→**201**) und der entstandene Epoxyalkohol **201** in einer Finkelstein-artigen Sequenz erst mesyliert (→**202**) und anschließend mit Lithiumbromid zum Epoxybromid **203** umgesetzt (Schema 48). Mittels Palladium auf Aktivkohle und Wasserstoff wurde anschließend, ohne die anderen Funktionalitäten zu beschädigen, das erste Synthesefragment, die Carbonsäure **168**, freigesetzt.


Schema 48. Totalsynthese von Macrocicin A (7); Syntheseabschnitt bis zur C₈-Carbonsäure 168.

Reagenzien und Bedingungen: a) Ti(O*i*Pr)₄, L-DET, 4 Å Molsieb, *t*BuOOH, CH₂Cl₂, -25 °C, 5 h; 66%. b) MsCl, NEt₃, CH₂Cl₂, Rt, 30 min.; 99%. c) LiBr, Aceton, 80 °C (Bombenrohr), 1.5 h; 99%. d) Pd/C, H₂ (1 atm.), MeOH, Rt, 90 min.; 89%.

Für die Fertigstellung der Synthese wurde die kommerziell erhältliche Boc-Allyl-geschützte Aminosäure **65** mittels Meldrumsäure in die entsprechende Tetramsäure **66** überführt (Schema 49). Anschließend konnte die zuvor gewonnene Carbonsäure **168** mit EDC·HCl aktiviert werden und dann mit der Tetramsäure **66** zum 4-*O*-Acylderivat **204** umgesetzt werden. Die CaCl₂-vermittelte Umlagerung ergab die 3-Acyl-Tetramsäure **167**, welche mittels Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in basischem Methanol von der Allylschutzgruppe (→**214**) befreit wurde. Der anschließende Ringschluss, welcher wahrscheinlich über das Dianion **217** verläuft, gelang mit guten 55% Ausbeute. Das mit K₂CO₃ erzeugte Dianion **217**, welches am Tetramsäurekern höchstwahrscheinlich das *Z*-Enolat bildet, bildet eine Molekülgeometrie, wodurch eine räumlichen Nähe von Epoxyiodid (Elektrophil) und Phenolatanion

(Nukleophil) entsteht. Daher konnte hier der Ringschluss (\rightarrow **175**) mit guten Ausbeuten gelingen, obwohl Makroveretherungen mit Phenolen bis auf wenige Beispiele eine eher selten verwendete Reaktion sind. Die Reaktion wurde zusätzlich mit 18-Krone-6 (1,4,7,10,13,16-Hexaoxacyclooctadecan) aktiviert, um ein "nacktes" Sauerstoffnukleophil zu bilden, welches mit einem durch TBAI (Tetrabutylammoniumiodid) erzeugten Epoxyiodid in einer klassischen Williamson-Veretherung reagieren kann. Während die Entschützung von diversen Benzylschutzgruppen (Dimethoxybenzyl, Methoxybenzyl, Benzyl) mit TFA (Trifluoressigsäure), DDQ, CAN oder Wasserstoff in Kombination mit Edelmetallen häufig zu Problemen führt, gelang hier die Boc-Entschützung (\rightarrow **7**) mit einer 10%igen TFA-Lösung in Methylenechlorid ohne Probleme und bedurfte anschließend keiner weiteren Aufreinigung.



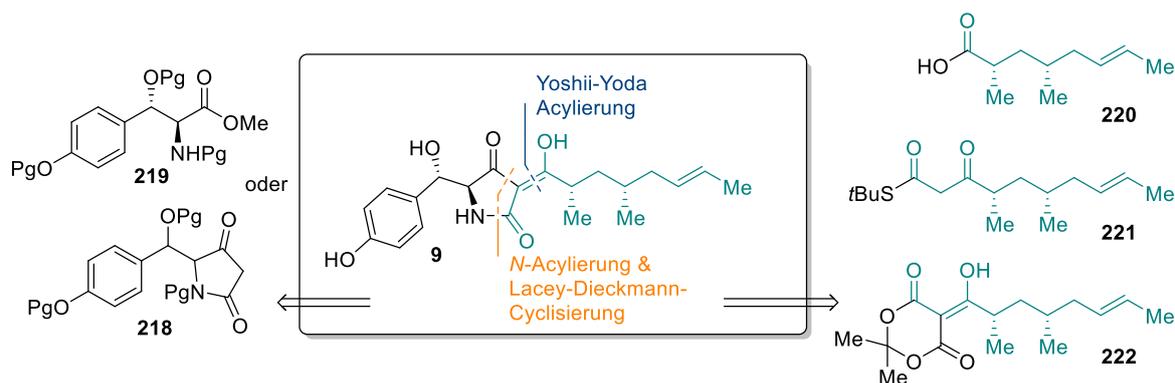
Schema 49. Fertigstellung der Totalsynthese von Macrocidin A (7).

Reagenzien und Bedingungen: a) Meldrumsäure, EDC*HCl, EtOAc, DMAP, ΔT , 2 h; 98%. b) CH_2Cl_2 , **168**, EDC*HCl, DMAP, Rt, 16 h; 86%. c) CH_2Cl_2 , DMAP, NEt_3 , CaCl_2 , Rt, 16 h; 72%. d) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, K_2CO_3 , MeOH, Rt, 2 h; 98%. e) K_2CO_3 , 18-Krone-6, TBAI, DMF, 100 °C, 24 h; 55%. f) TFA, CH_2Cl_2 , 5 min; quant.

Mit nur 16 Stufen und einer Gesamtausbeute von 4% konnte so die zweite Totalsynthese von Macrocidin A (**7**) durchgeführt werden. Die sehr lineare und zielführende Syntheseroute verwendete eine neuartige Negishi-Kupplung zum Aufbau des ω -Hydroxy-Oct-6-en-säure-Motivs, eine YOSHII-YODA-Acylierungs-Kaskade zum Aufbau der 3-Acyl-Tetransäure und eine Makroveretherung an einer 3-Acyl-Tetransäure, welche die vorherrschenden Geometrien der Tetransäure **217** nutzen kann.

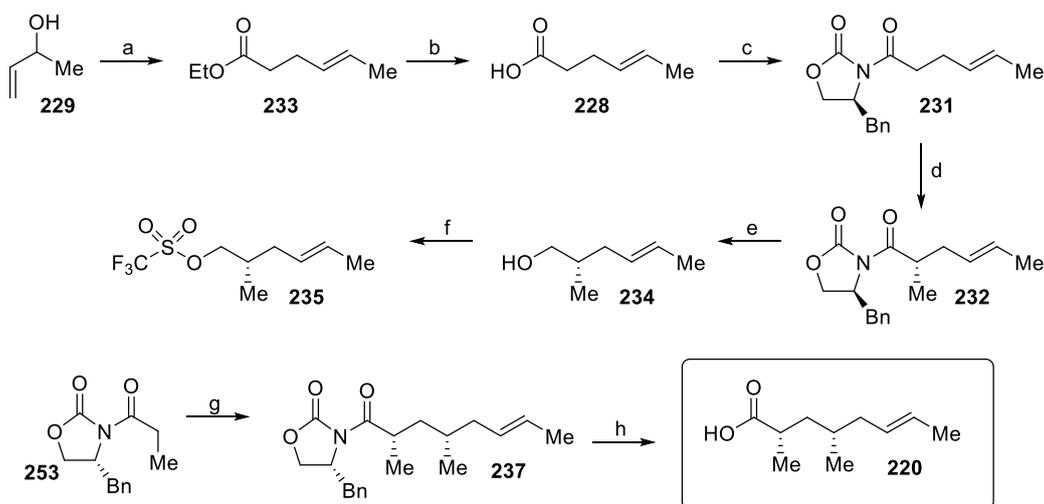
Das zweite Projekt beschäftigte sich mit der Etablierung einer Methodik für die Synthese von β -Hydroxytyrosin-abgeleiteten Tetransäuren und der Anwendung in der Erstsynthese des Naturstoffes F-14329 (**9**, Schema 50). Dieses Projekt war zweigeteilt und wurde als 50%/50%-Projekt von S. Bruckner¹⁰⁹ und mir verstanden. Dabei wurde der Sekundärmetabolit in zwei Hälften geteilt. Die Synthese der β -Hydroxytyrosintetram- bzw. -aminosäure sowie die Verknüpfung beider Teile und weitere Reaktionsschritte oblagen meinem Kooperationspartner. Die Synthese der beiden C_{10} -Bausteine **221** und **222** und des möglichen C_8 -Bausteins **220**, die Seitenketten, wurde von mir durchgeführt. Die

retrosynthetische Analyse ließ zwei mögliche Schnitte zu. Entweder würde die 3-Acyl-Tetramsäure über eine *N*-Acylierungs-Dieckmann-Reaktionssquenz aufgebaut werden oder über eine Yoshii-Yoda-Acylierung. Für Ersteres könnten die beiden Elektrophile **221** und **222**, die C₁₀-Bausteine, benötigt werden und für letzteres die C₈-Carbonsäure **220**. Unabhängig davon welches Edukt letztendlich eine erfolgreiche Methodik ergeben und zum gewünschten Naturstoff führen würde, sollten alle drei Precursoren über eine Syntheseroute zugänglich sein. Für die Aminosäureseite wäre entweder ein benzylgeschützter β -Hydroxyaminoester **219** notwendig oder die Boc-geschützte β -Hydroxy-Tetramsäure **218**.



Schema 50. Retrosynthetische Analyse für die Darstellung von F-14329 (9) und die darausresultierenden 3 Seitenketten 220, 221 und 222.

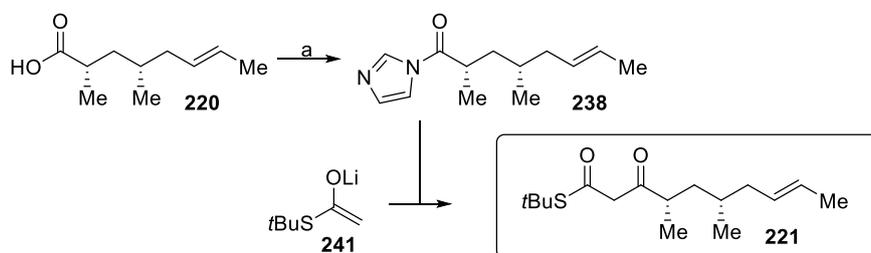
Ausgehend von But-3-en-2-ol (**229**) wurde in einer *E*-selektiven Johnson-Claisen-Umlagerung Hex-4-ensäureethylester (**230**) erhalten, welcher basisch zur entsprechenden Carbonsäure **228** umgesetzt wurde (Schema 51). Diese konnte an das Evans-Auxiliar angebracht werden (\rightarrow **231**) und stereoselektiv methyliert werden (\rightarrow **232**). Durch reduktives Abspalten des Auxiliars mit LiBH₄ konnte der chirale Alkohol **234** gewonnen werden, welcher als Triflat **235** aktiviert das propionylierte Evans-Auxiliar **153** zu der C₈-Kette **237** alkylieren konnte. Das Produkt konnte als Feststoff erhalten werden, welcher nach Umkristallisation diastereomerenrein war. Benzylalkoholyse und anschließende Verseifung ergab den ersten Synthesebaustein **220**.


Schema 51. Totalsynthese von F-14329 (9), Synthese der Carbonsäure 220.

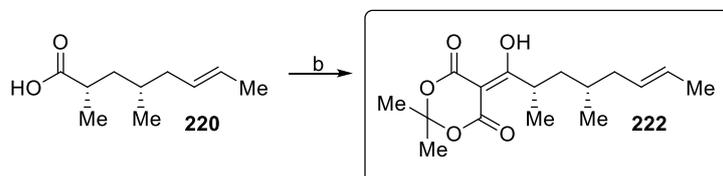
Reagenzien und Bedingungen: a) $\text{MeC}(\text{OEt})_3$, EtCO_2H , ΔT , 1 h; dann 0.5 M HCl , Rt , 1 h; 73%. b) KOH , EtOH , H_2O , Rt , 1 h; 72%. c) PivCl , NEt_3 , THF , 0°C , 1 h; dann (*S*)-4-Benzylloxazolidinon, LiCl , Rt , 20 min; 89%. d) NaHMDS , MeI , THF , -78°C , 2 h; 84%. e) LiBH_4 , Et_2O , MeOH , 0°C , 30 min.; 84%. f) Tf_2O , Pyridin , CH_2Cl_2 , -78°C , 30 min. g) (*R*)-4-Benzyl-3-propionyl-2-oxazolidinon, LDA , THF , -78°C , 30 min; dann **235**, 4 h; 49% über 2 Stufen. h) BnOLi , THF , 0°C , 2.5 h, dann KOH , MeOH , H_2O , Rt , 3 d; 76% über 2 Stufen.

Die Carbonsäure **220** diente als Edukt für die beiden C_{10} -Elektrophile **221** und **222**. Zum einen wurde sie als *N*-Imidazol-Derivat **238** voraktiviert um mit dem Lithiumsalz von *tert*-Butylthioacetat (**241**) zum β -Ketothioester **221** zu reagieren (Schema 52). Mit $\text{EDC}\cdot\text{HCl}$ aktiviert und mit Meldrumsäure versetzt konnte das gewünschte Addukt **220** nach einem Tag Reaktionszeit isoliert werden.

β -Ketothioester **221**



Meldrumsäureaddukt **222**

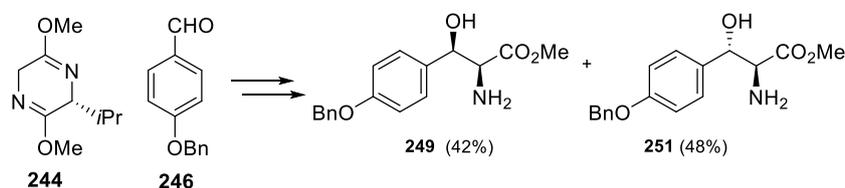

Schema 52. Totalsynthese von F-14329 (9), C_{10} -Bausteine **221 und **222**.**

Reagenzien und Bedingungen: a) CDI , THF , Rt , 16 h; dann Lithium-*tert*-Butylthioacetat, THF , -78°C , 3 h; 46% über zwei Stufen. b) $\text{EDC}\cdot\text{HCl}$, DMAP , CH_2Cl_2 , Rt , 30 min., dann Meldrumsäure, 24 h; 99%.

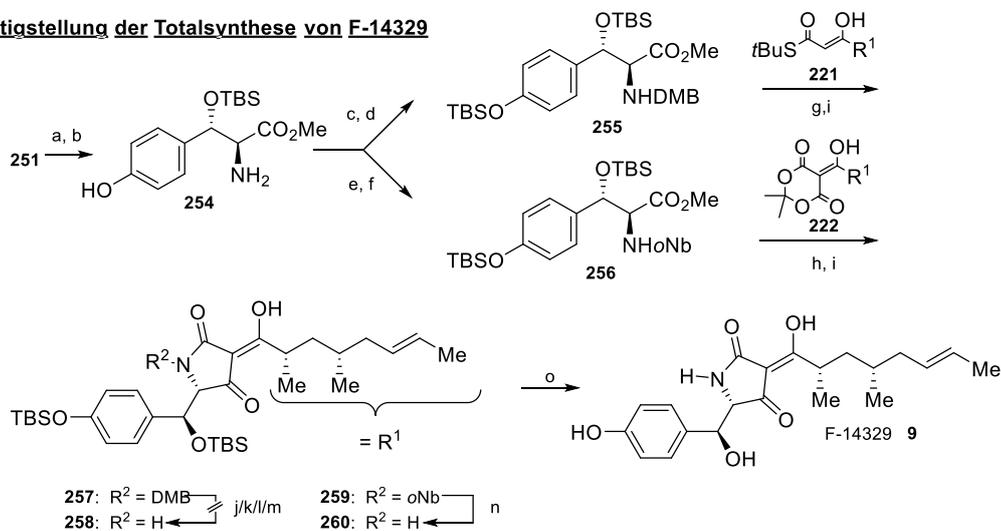
Der β -Hydroxy-Aminoester wurde mittels des von SCHÖLLKOPF *et al.* etablierten Bislactimether-Verfahren synthetisiert (Schema 53).^{112,113} Dabei entstehen nach Addition des Auxiliars **244** an den Aldehyd **246** und saurer Aufarbeitung die beiden trennbaren Aminoester **249** und **251**. Ausgehend davon wurde der doppelt TBS-geschützte, *N*-DMP geschützte Aminoester **255** hergestellt. Die Silbersalz-

vermittelte *N*-Acylierung mit dem β -Ketothioester **221** und der darauffolgende Dieckmann-Ringschluss gelangen ohne Probleme (\rightarrow **257**), allerdings ließ sich so die DMB-Schutzgruppe nicht mehr ohne Zersetzung des Moleküls entfernen (**257** \rightarrow **258**). Mit der photolabilen *ortho*-Nitrobenzylschutzgruppe auf dem Stickstoff des doppelt TBS-geschützten Aminoesters **256** gelang allerdings die Silbersalzvermittelte *N*-Acylierung mit dem β -Ketothioester **221** nicht mehr, woraufhin das Meldrumsäureaddukt **220** zum Einsatz kam. Dieses konnte in siedendem 1,4-Dioxan mit dem Aminoester **256** *N*-acyliert werden. Auch die Dieckmann-Kondensation, unter Freisetzung von Methanol, gelang ohne weitere Probleme (\rightarrow **259**), so dass nach neutraler Entschützung des Stickstoffes mit UV-Licht, mit TBAF im essigsäuren Puffer auch beide TBS-Schutzgruppen entfernt werden konnten (\rightarrow **9**). Mittels dieser Methodik konnte nicht nur zum ersten Mal F-14329 (**9**) totalsynthetisch hergestellt werden, sondern auch erstmals eine β -Hydroxytyrosin-abgeleitete Tetramsäure.

Darstellung der Aminosäure



Fertigstellung der Totalsynthese von F-14329



Schema 53. Totalsynthese von F-14329 (**9**).

Reagenzien und Bedingungen: a) TBSOTf, NEt₃, CH₂Cl₂, -10 °C \rightarrow 4 °C, 16 h; 82%. b) 10% Pd/C, H₂, MeOH, Rt, 15 h; 99%. c) 2,4-Dimethoxybenzaldehyd, MeOH, AcOH, Rt, 30 min; dann NaBH₃CN, 3 h; 51%. d) TBSCl, Imidazol, CH₂Cl₂, Rt, 19 h, 68%. e) TBSOTf, NEt₃, CH₂Cl₂, -10 °C \rightarrow 4 °C, 22 h; 82%. f) *o*-Nitrobenzaldehyd, MgSO₄, MeOH, AcOH, Rt, 30 min; dann NaBH₃CN, 3 h; 76%. g) AgCO₂CF₃, Molsieb 4 Å, NEt₃, **221**, THF, 0 °C, 1.5 h, unter Lichtausschluss, 51%. h) **222**, MS 3 Å, 1,4-Dioxan, Δ T, 2.5 h; 57%. i) NaOMe, MeOH, Rt, 10 min; 50% (**255**) / 54% (**256**) über zwei Stufen. j) 10% TFA in CH₂Cl₂, Rt. k) Pd(OH)₂, NH₄HCO₂, MeOH, Δ T. l) CAN, MeCN, H₂O, Rt. m) DDQ, CHCl₃, CH₂Cl₂, H₂O, Rt. n) h% 366 nm 4 W, MeCN, H₂O, Rt, 1 d; 72%. o) TBAF, AcOH, THF, 0 °C \rightarrow Rt, 38 h; 81%.

5.2 Summary

The present work includes the total synthesis of two tyrosine-derived, highly functionalized, natural tetramic acids macrocidin A¹⁰³ (**7**) and F-14329⁶³ (**9**, Figure 1). The synthesis of macrocidine A (**7**) presented here is the second, but shorter and more efficient, published synthesis of the *para*-cyclophane. The secondary metabolite **7**, isolated in 2003 from GRAUPNER *et al.*¹⁶ from the fungus *Phoma macrostoma*, showed a potent and selective activity against some plant species in several published studies. Therefore it could serve as a guiding structure for the synthesis of novel, biologically based herbicides.¹³ The natural product F-14329 (**9**) described by several authors^{17,18,119} is a 3-acyltetramic acid from the class of the β -hydroxytyrosine-derived tetramic acids, to which, prior to the publication of this synthesis, no total synthetic approach was known. This thitherto untapped structure motif occurs in various natural products and has a broad spectrum of proven biological activities.⁶³ The first synthesis of F-14329 (**9**) showed that some well-known synthetic protocols for tetramic acids failed in the benzylic oxidized derivative, in addition a methodology could be established which would allow further syntheses of β -hydroxytyrosine-derived tetramic acids.

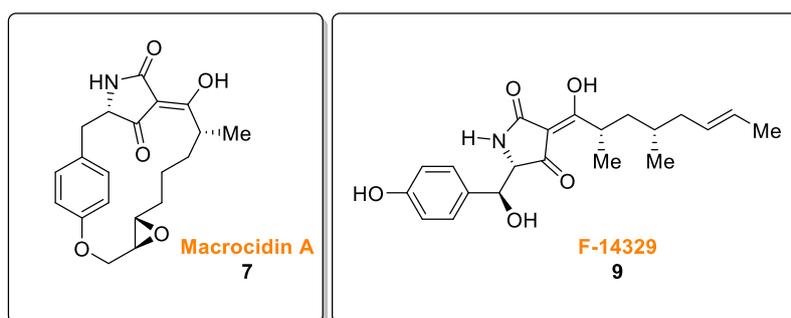
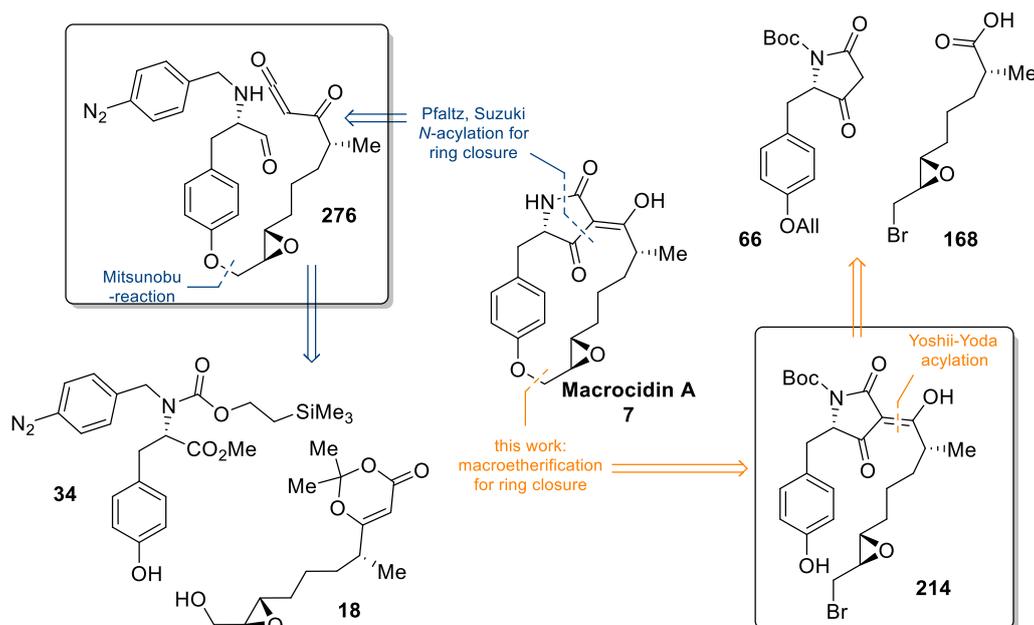


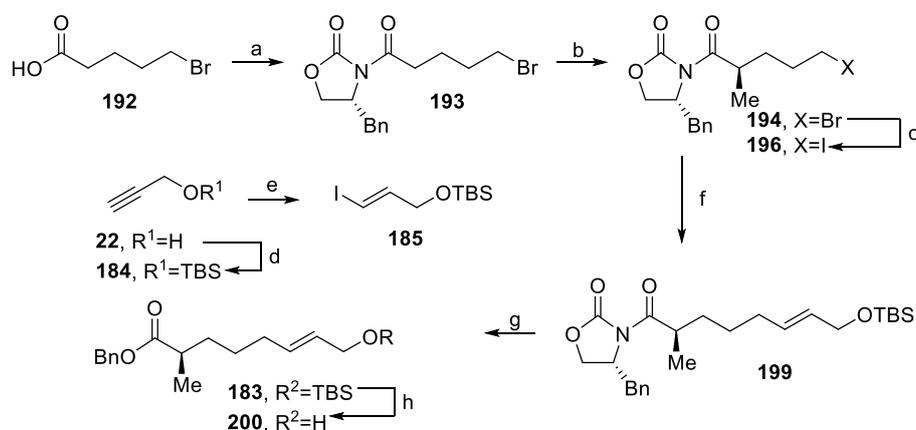
Figure 1. Synthesized target molecules, tyrosine-derived 3-acyltetramic acids Macrocidin A (**7**) and F-14329 (**9**).^{63,103}

The retrosynthetic approach for the construction of the macrocycle Macrocidin A (**7**) in this work is based on a late Williamson macroetherification of a fully functionalized Boc-protected 3-acyl tetramic acid **214** (Scheme 1). This macroetherification, which is very rarely documented in literature, has already been used in a palladium-catalyzed variant for the synthesis of nor-macrocidine A precursors.²⁵ However, the methodology utilizing palladium tetrakis proved unsuitable in this case. The 3-acyl tetramic acid **214** is prepared from the Boc-allyl-protected tyrosine tetramic acid **66** and the highly functionalized ω -bromo-carboxylic acid **168** according to a protocol of YOSHII and YODA *et al.*^{28,71,90} In this way, two independently synthesized molecules can be linked to each other in late stages of the total synthesis, thereby avoiding the use of hardly removable benzyl protective groups for tetramic acid syntheses, necessary for Dieckmann cyclization. PFALTZ und SUZUKI *et al.* used for the syntheses of the macrocycle a *N*-acylation by means of the ketene intermediate **276**. This required the application of a directing *N*-protecting group for the smooth progress of the subsequent Dieckmann cyclization.²³ The synthesis of the precursor proceeds from the PAB-Teoc-protected amino acid **34** and the epoxy alcohol **18**, which are linked together in a Mitsunobu reaction.



Scheme 1. Retrosynthetic analysis of macrociclin A (7) and comparison with Pfaltz and Suzuki retrosynthesis.^{23,103}

ω -Bromo valeric acid (**192**) was attached to the (*R*)-benzyl oxazolidinone (Evans auxiliary, \rightarrow **193**) via the mixed anhydride with pivalic acid by the means of triethylamine and lithium chloride and was subsequently methylated (\rightarrow **194**, Scheme 2). The bromide **194** was converted via Finkelstein reaction into the corresponding iodide **197**. TBS-protected propargyl alcohol (**184**) was reacted with Schwartz reagent prepared in situ by hydrozirconation and the organometallic species (not shown here) was quenched with elemental iodine to give the vinyl iodide **185**. This could be converted to the C₈-building block **199** in a novel, based on the Evans auxiliary bearing educt, Negishi coupling reaction with the zinc organyl from **196**. The benzyl alcoholysis was carried out afterwards, since it could be shown that benzyl esters in the Negishi coupling tend to give lower yields. After the benzyl alcoholysis (\rightarrow **183**), the TBS protective group was removed with hydrofluoric acid and the allylic alcohol **200** was obtained.

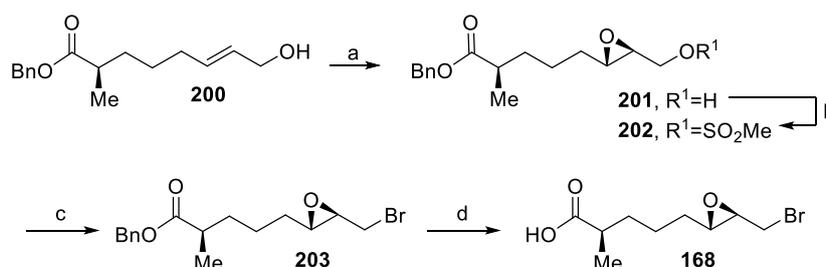


Scheme 2. Total synthesis of Macrocin A; Synthesis section up to allylic alcohol 200.

reagents and conditions: a) 1. PivCl, NEt₃, THF, 0 °C, 20 min. 2. (*R*)-4-benzyl oxazolidinone, LiCl, rt, 30 min; 88%. b) NaHMDS, MeI, THF, -78 °C, 1 h; 84%. c) NaI, acetone, 80 °C (sealed tube); 99%. d) TBSCl, NEt₃, CH₂Cl₂, rt; 91%. e) Cp₂ZrCl₂, THF, DIBAL-H, 0 °C \rightarrow rt, 30 min. then **184**, 1 h, rt. then -78 °C, I₂ (6.4 M in THF); 76%. f) Zn⁰, I₂ (kat.),

DMAc, 80 °C, 3 h. then **185**, PdCl₂(dppf), 2 h, rt; 45%. g) BnOH, *n*-BuLi, THF, 0 °C, 30 min; 83%. h) HF (48% in H₂O), CH₃CN, 0 °C, 15 min; 98%.

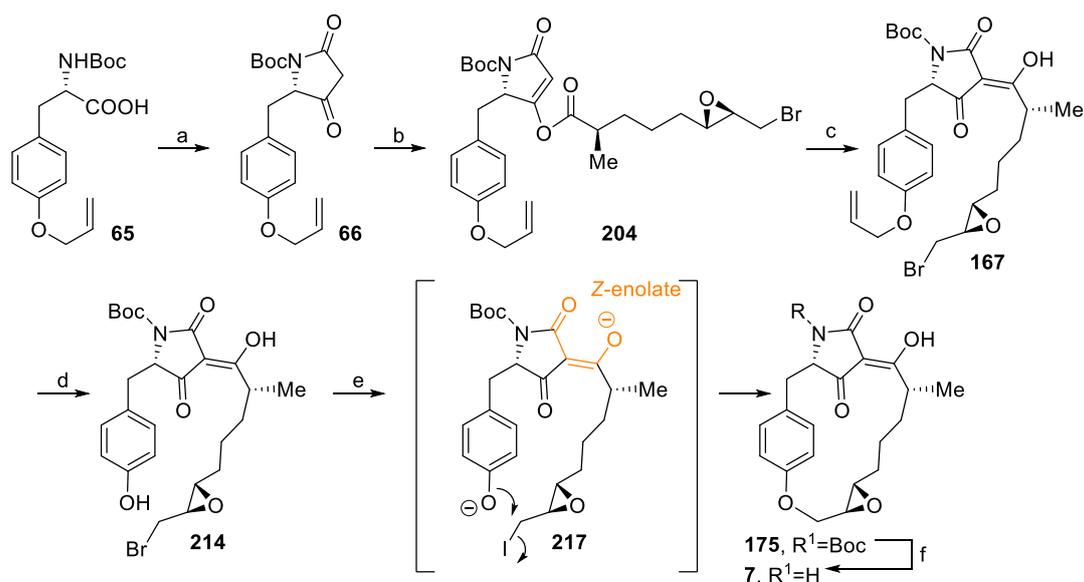
According to SHARPLESS *et al.*⁹² the allylic alcohol **200** was stereoselectively epoxidized (\rightarrow **201**) by means of diethyltartrate/titanium isopropoxide catalysis and the resulting epoxy alcohol **201** was in a Finkelstein-like sequence first mesylated (\rightarrow **202**) and then reacted with lithium bromide to form the epoxy bromide **203** (Scheme 3). With palladium on carbon and hydrogen, the first synthesis fragment, the carboxylic acid **168**, was subsequently liberated without damaging the other functionalities.



Scheme 3. Total synthesis of macrociclin A (7); Synthesis section up to the C8-carboxylic acid 168.

reagents and conditions: a) Ti(O*i*Pr)₄, L-DET, 4 Å MS, *t*BuOOH, CH₂Cl₂, -25 °C, 5 h; 66%. b) MsCl, NEt₃, CH₂Cl₂, rt, 30 min.; 99%. c) LiBr, acetone, 80 °C (sealed tube), 1.5 h; 99%. d) Pd/C, H₂ (1 atm.), MeOH, 90 min.; 89%.

For the completion of the synthesis, the commercially available Boc-allyl-protected amino acid **65** was converted by means of meldrum acid into the corresponding tetramic acid **66** (Scheme 4). Subsequently, the previously obtained carboxylic acid **168** could be activated with EDC*HCl and then reacted with the tetramic acid **66** to form the 4-*O*-acyl derivative **204**. The CaCl₂ mediated rearrangement yielded the 3-acyltetramic acid **167**, which was freed from the allyl protecting group (\rightarrow **214**) with palladium tetrakis in basic methanol. The subsequent ring closure, which probably proceeds via the Dianion **217**, succeeded in a good 55% yield. The dianion **217** produced by K₂CO₃, which most probably forms the *Z*-enolate at the tetramic acid core, produces a molecular geometry, which results in a spatial proximity of the epoxy iodide (electrophile) and the phenolate anion (nucleophile). Therefore the ring closure (\rightarrow **175**) could be achieved with good yields, although macroetherifications with phenols are a rarely used reaction, with only a few exceptions. The reaction was additionally activated with 18-crown-6 (1,4,7,10,13,16-hexaoxacyclooctadecane) to form a more "free" oxygen nucleophile which reacted with an epoxy iodide, produced by TBAI (tetrabutylammonium iodide), in a classical Williamson etherification. While the deprotection of various benzylic protective groups (dimethoxybenzyl, methoxybenzy, benzyl) with TFA (trifluoroacetic acid), DDQ, CAN or Hydrogen in combination with noble metals often leads to problems, here the Boc deprotection (\rightarrow **7**) with a 10% TFA solution in methylene chloride succeeded without problems and did not require further purification.

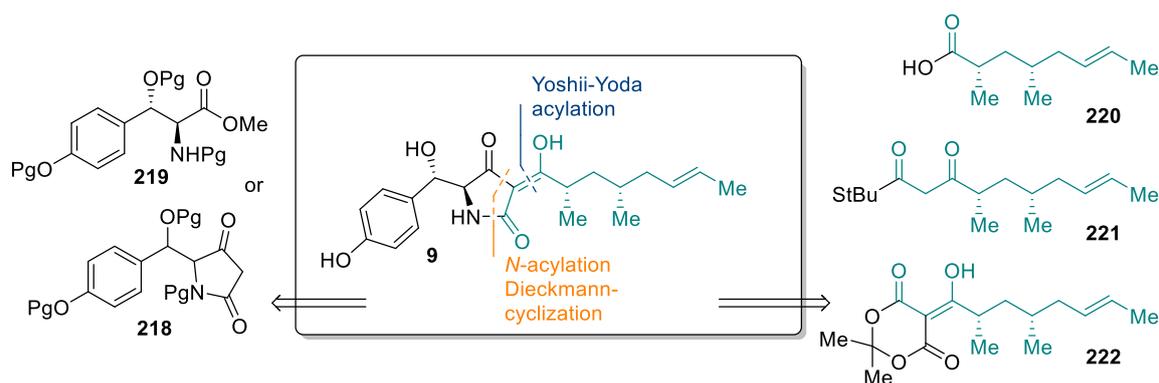


Scheme 4. Completion of the total syntheses of Macrocidin A (7).

reagents and conditions: a) meldrum's acid, EDC·HCl, EtOAc, DMAP, ΔT , 2 h; 98%. b) CH₂Cl₂, **168**, EDC·HCl, DMAP, rt, 16 h; 86%. c) CH₂Cl₂, DMAP, NEt₃, CaCl₂, rt, 16 h; 72%. d) Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃, MeOH, rt, 2 h; 98%. e) K₂CO₃, 18-crown-6, TBAI, DMF, 100 °C, 24 h; 55%. f) TFA, CH₂Cl₂, 5 min; quant.

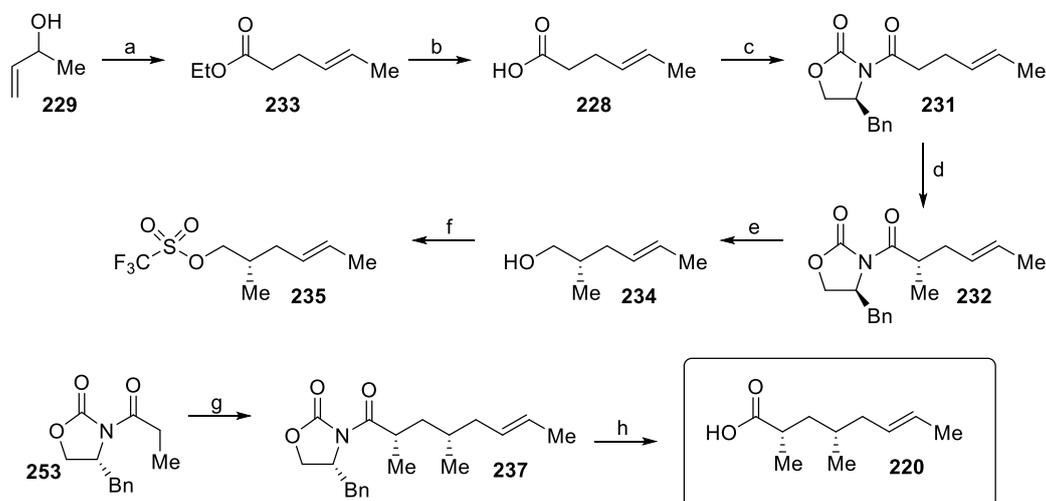
With only 16 steps and an overall yield of 4%, the second total synthesis of Macrocidin A (**7**) could be carried out. The very linear and targeted synthesis route used a novel Negishi coupling to form the ω -hydroxy-oct-6-enoic acid motif, a YOSHI-YODA acylation cascade for the synthesis of 3-acyltetramic acid core, and a macroetherification taking advantage of prevailing geometries of the tetramic acid **217**.

The second project was concerned with the establishment of a methodology for the synthesis of β -hydroxytyrosine-derived tetramic acids and the application in the first synthesis of the natural product F-14329 (**9**, Scheme 5). This project was split in two parts and was understood as a 50%/50% project by S. Bruckner¹⁰⁹ and myself. The secondary metabolite was divided into two halves. The synthesis of the β -hydroxytyrosine tetramic- and -amino acid, as well as the linking of both parts and further reaction steps, were the responsibilities of my cooperation partner. The synthesis of the two C₁₀ building blocks **221** and **222** and the possible C₈ building block **220**, the side chains, were carried out by me. The retrosynthetic analysis allowed two possible considerations. Either the 3-acyltetramic acid would be built up via an *N*-acylation-Dieckmann reaction sequence or via a YOSHII-YODA acylation. For the former, the two electrophiles **221** and **222**, the C₁₀ building blocks, may be required, and for the latter the C₈-carboxylic acid **220**. Regardless of which educt ultimately results in a successful methodology and leads to the desired natural product, all three precursors should be accessible from one synthetic route. For the amino acid side either a benzyl protected β -hydroxy amino ester **219** would be necessary or the Boc-protected β -hydroxy tetramic acid **218**.



Scheme 5. Retro synthetic analysis for the synthesis of F-14329 (9) and the resulting three side chains 220, 221 and 222.

Starting from but-3-en-2-ol (**229**), ethyl hex-4-enoat (**230**) was obtained in an *E*-selective Johnson-Claisen rearrangement which was basically converted to corresponding carboxylic acid **228** (Scheme 6). Carboxylic acid **228** could be attached to the Evans auxiliary (\rightarrow **231**) and subsequently stereoselectively methylated (\rightarrow **232**). By reductive cleaving of the auxiliary with LiBH_4 , the chiral alcohol **234** could be obtained, which activated as triflate **235**, alkylates the propionylated Evans auxiliary **153** to a C_8 chain **237**. The product could be obtained as a solid which after recrystallization was a diastereomeric pure substance. Benzylalcoholysis and subsequent saponification produced the first synthetic building block **220**.

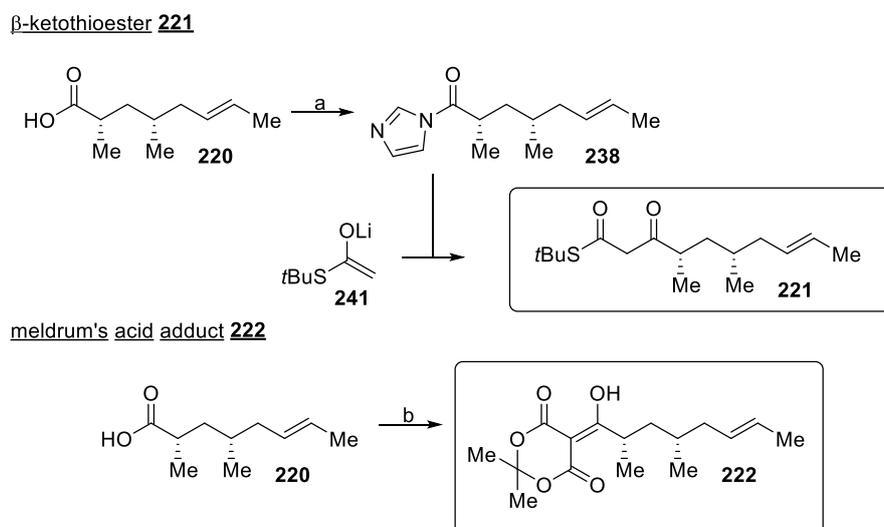


Scheme 6. Total synthesis of F-14329; synthesis of the carboxylic acid 248.

reagents and conditions: a) $\text{MeC}(\text{OEt})_3$, EtCO_2H , ΔT , 1 h; then 0.5 M HCl , rt, 1 h; 73%. b) KOH , EtOH , H_2O , rt, 1 h; 72%. c) PivCl , NEt_3 , THF , 0°C , 1 h; then (*S*)-4-Benzyloxazolidinone, LiCl , rt, 20 min; 89%. d) NaHMDS , MeI , THF , -78°C , 2 h; 84%. e) LiBH_4 , Et_2O , MeOH , 0°C , 30 min., 84%. f) Tf_2O , pyridine, CH_2Cl_2 , -78°C , 30 min. g) (*R*)-4-Benzyl-3-propionyl-2-oxazolidinone, LDA , THF , -78°C , 30 min; then **235**, 4 h, 49% over 2 steps. h) BnOLi , THF , 0°C , 2.5 h, then KOH , MeOH , H_2O , rt, 3 d; 76% over 2 steps.

The carboxylic acid **220** served as a starting material for the two C_{10} electrophiles **221** and **222** (Scheme 7). On the one hand, it was preactivated as *N*-imidazol derivative **238** to react with the lithium salt of

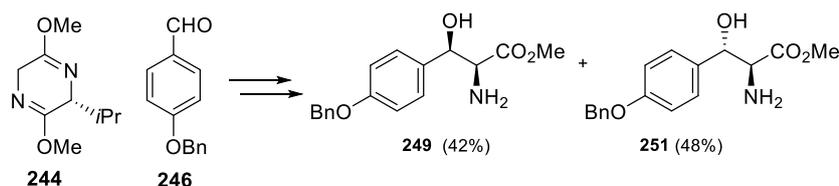
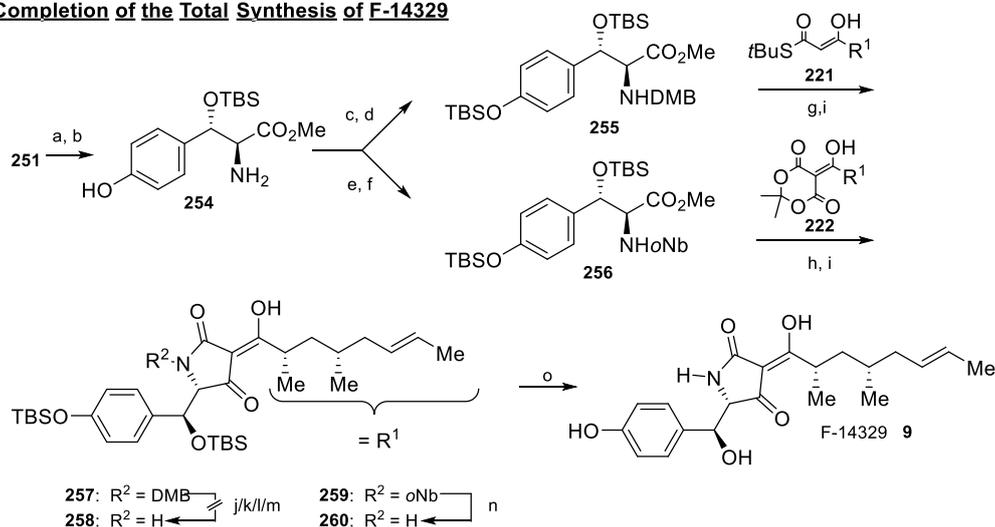
tert-butyl thioacetate (**241**) to give β -ketothioester **221**. Activated with EDC*HCl and subsequently mixed with meldrum's acid, the desired adduct **221** could be isolated after one day of reaction time.



Scheme 7. Total synthesis of F-14329 (9), C₁₀-building block 221 and 222.

reagents and conditions: a) CDI, THF, rt, 16 h; then lithium-*tert*-butylthioacetate, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 3 h; 46% over 2 steps. b) EDC*HCl, DMAP, CH_2Cl_2 , rt, 30 min, then meldrum's acid, 24 h; 99%.

The β -hydroxy amino ester was synthesized by means of the bislactimeter method established by Schöllkopf (Scheme 8).^{112,113} After addition of the auxillary **244** to the aldehyde **246** and acidic workup, the two separable amino esters **249** and **251** are generated. Based on this, the double TBS-protected, *N*-DMP protected amino ester **255** was prepared. The silver mediated *N*-acylation with the β -keto thioester **221** and the subsequent Dieckmann ring closure (\rightarrow **257**) advanced without problems, but afterwards the DMB protective group could not be removed (**257** \rightarrow **258**) without decomposing the molecule. However, the silver salt-mediated *N*-acylation with the β -ketothioester **221** was no longer possible with the photolabile *ortho*-nitrobenzyl protective group on the nitrogen of the double TBS-protected amino ester **256**, whereupon the meldrum's acid adduct **220** was used. This could be *N*-acylated in boiling 1,4-dioxane with the amino ester **256**. The Dieckmann condensation, with the liberation of methanol, also succeeded without further problems (\rightarrow **259**) so that both TBS protective groups could be removed, after neutral deprotection of the nitrogen with UV light, with TBAF in an acetic acid buffer (\rightarrow **9**). By means of this method, F-14329 (**9**) was not only synthesized for the first time, also a β -hydroxytyrosine-derived tetramic acid was synthesized for the first time.

Synthesis of the Amino Ester

Completion of the Total Synthesis of F-14329

Scheme 8. Total synthesis of F-14329 (9).

reagents and conditions: a) TBSOTf, NEt₃, CH₂Cl₂, -10 °C → 4 °C, 16 h; 82%. b) 10% Pd/C, H₂, MeOH, rt, 15 h; 99%. c) 2,4-dimethoxybenzaldehyde, MeOH, AcOH, rt, 30 min; then NaBH₃CN, 3 h; 51%. d) TBSCl, Imidazol, CH₂Cl₂, rt, 19 h, 68%. e) TBSOTf, NEt₃, CH₂Cl₂, -10 °C → 4 °C, 22 h; 82%. f) *o*-nitrobenzaldehyde, MgSO₄, MeOH, AcOH, rt, 30 min; then NaBH₃CN, 3 h; 76%. g) AgCO₂CF₃, MS 4 Å, NEt₃, **221**, THF, 0 °C, 1.5 h, light exclusion, 51%. h) **222**, MS 3 Å, 1,4-dioxane, ΔT, 2.5 h; 57%. i) NaOMe, MeOH, rt, 10 min; 50% (**255**) / 54% (**256**) over 2 steps. j) 10% TFA in CH₂Cl₂, rt. k) Pd(OH)₂, NH₄HCO₂, MeOH, ΔT. l) CAN, MeCN, H₂O, rt. m) DDQ, CHCl₃, CH₂Cl₂, H₂O, rt. n) hν 366 nm 4 W, MeCN, H₂O, rt, 1 d; 72%. o) TBAF, AcOH, THF, 0 °C → rt, 38 h; 81%.

6. Experimentaltteil

Vorbereitung der Versuche

Lösungsmittel: Soweit nicht anders erwähnt, wurden folgende Lösungsmittel nach Standardmethoden gereinigt und getrocknet: THF wurde vor Gebrauch über einer Natrium-Kalium-Legierung abdestilliert und über 3 Å Molsieb unter Schutzgasatmosphäre (Argon) gelagert. Dichlormethan wurde über Calciumhydrid abdestilliert und über 3 Å Molsieb unter Schutzgasatmosphäre (Argon) gelagert. DMAc wurde vor Gebrauch eine Woche über 3 Å Molsieb unter Schutzgasatmosphäre (Argon) gelagert und anschließend abdekantiert und erneut über 3 Å Molsieb unter Schutzgasatmosphäre (Argon) gelagert. Eingesetzte Substanzen: Soweit nicht anders erwähnt, wurden alle käuflichen Substanzen direkt ohne weitere Aufreinigung eingesetzt. Experimente wurden routinemäßig unter Schutzgasatmosphäre (Argon) mit vorher hitzegetrockneten Glasgeräten durchgeführt.

Dünnschichtchromatographie

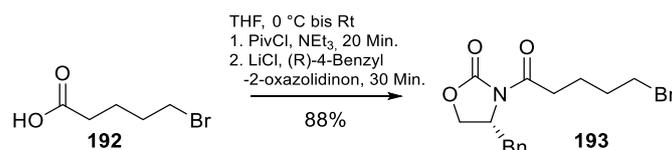
Dünnschichtchromatographische Messungen wurden mittels "Merck TLC Silica gel 60GF₂₅₄"-Platten durchgeführt und zur Detektion der Substanzen diente die Fluoreszenzlöschung bei 254 nm, bei nicht-fluoreszierenden Substanzen wurde eine KMnO₄-Lösung (500 mg KMnO₄ und 1 g Na₂CO₃ auf 100 ml H₂O) als Anfärbereagenz verwendet.

Chromatographie

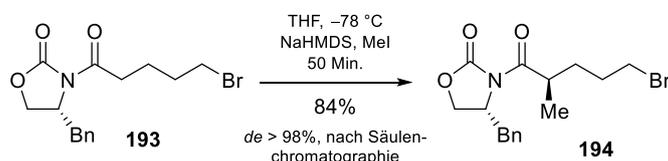
Als Füllmaterial diente Kieselgel 40 - 60 µm der Firma Marchery-Nagel, welches mit dem angegebenen Laufmittelgemisch vorgemischt und eingefüllt wurde. Die Laufmittelzusammensetzung ist stets in Volumenprozent angegeben. RP-MPLC (*engl.: reversed phase middle performance liquid chromatography*) wurde an einem Büchi MPLC System mit einer "MN Polygoprep® 100-50 C-18-endcapped-Säule; Länge 460 mm, Durchmesser 49 mm" durchgeführt. Detektion mittels "BÜCHI UV Photometer C-635". Organische Lösungsmittel (Methanol- oder Acetonitril-Wasser Gemische) der Qualität "p.a." wurden für die Chromatographie verwendet.

Analytik

NMR-Messungen erfolgten an dem Messgerät "Bruker DRX 500" oder "Bruker DRX 300"-Spektrometer. Die Auswertung der Spektren erfolgte mittels SpinWorks 4. Die chemischen Verschiebungen sind stets in ppm angegeben. Als interner Standard diente das Resonanzsignal des verwendeten Lösungsmittels: 7.26 ppm (¹H) und 77.02 (¹³C) für CDCl₃ und 3.31 (¹H) und 49.00 (¹³C) für CD₃OD. Die Zuordnung der Signale wurde mit Hilfe von 2D-NMR-Messungen oder anhand der Verschiebungen vorgenommen. Zur Beschreibung der Signalformen wurden folgende Symbole verwendet: s = Singulett, bs = breites Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, sxt = Sextett, m = Multipllett. Die Kopplungskonstante J wurde in Hz angegeben. Hochaufgelöste Massenspektrometriemessungen wurden via eines UPLC/Orbitrap MS Systems im ESI Modus erhalten. Optische Rotationen wurden bei 589 nm (Na-D Linie) gemessen mit einem PerkinElmer 241 Polarimeter. IR-Messungen erfolgten an dem Messgerät "Spectrum 100 FT-IR"-Spektrometer der Firma Perkin Elmer. Die Wellenzahl ist durch $\tilde{\nu}$ gegeben. Analytische HPLC (*engl.: High performance liquid chromatography*) Messungen wurden an einem "Beckman System Gold Programmable Solvent Module 126" durchgeführt mit einer "Phenomenex Kinetex® C-18-HPLC"-Säule, Länge 250 mm, Durchmesser 4.6 mm, Porengröße 100 Å, Partikelgröße 5 µm. Detektion mittels eines "Beckman Instruments Diode Array Detection Module 168".

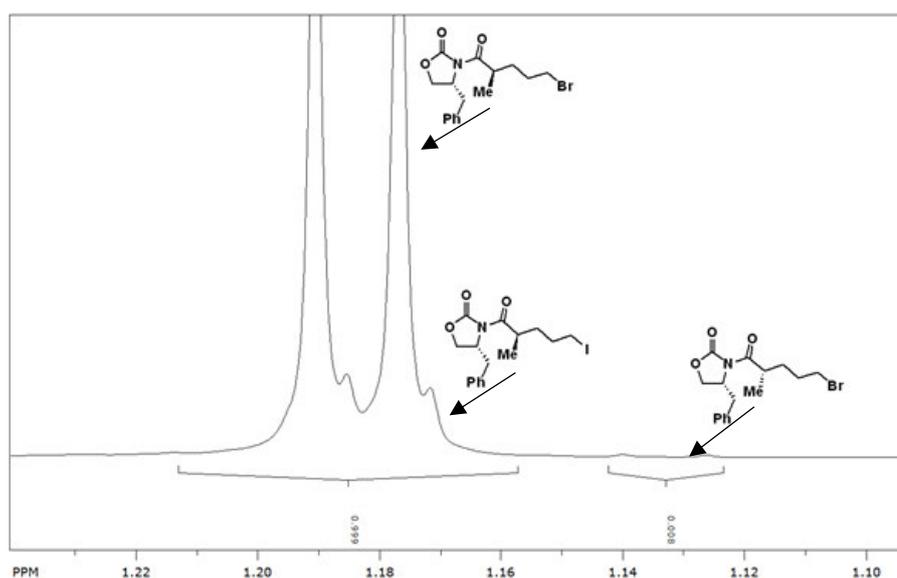
(R)-4-Benzyl-3-(5-brompentanoyl)oxazolidin-2-on (193)

Eine Lösung von 5-Bromvaleriansäure (**192**, 18.1 g, 0.10 mol, 1.00 Äquiv.) in trockenem THF (0.50 L) bei 0 °C wurde mit Triethylamin (35.0 mL, 0.25 mol, 2.50 Äquiv.) und Pivalinsäurechlorid (12.9 mL, 105 mmol, 1.05 Äquiv.) versetzt. Die viskose Suspension wurde für 20 Minuten gerührt. Dann wurde Lithiumchlorid (4.24 g, 0.10 mol, 1.00 Äquiv.) und (R)-4-Benzyl-2-oxazolidinon (17.7 g, 0.10 mol, 1.00 Äquiv.) zugegeben. Die Suspension wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 30 Minuten rühren gelassen. Wasser (150 mL) wurde hinzugefügt und die Lösung wurde unter reduziertem Druck eingengt. Die wässrige Phase wurde dreifach mit MTBE (3x150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄), flüchtige Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt und das verbliebene gelbe Öl über Silicagel filtriert (200 mL SiO₂, Hexan/Ethylacetat 3:1) und anschließend aus Pentan/Diethylether umkristallisiert. Das Produkt **193** wurde in Form farbloser Nadeln erhalten. (30.1 g, 88%); $R_f = 0.4$ (25% Ethylacetat in Hexan, det. KMnO₄); $[\alpha]_D^{22} = -80.0^\circ$ (c = 1.00 in EtOH; Lit.¹²⁰ + 84.5° (Enantiomer)); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.79 - 2.03 (m, 4 H), 2.78 (dd, J=13.4, 9.8 Hz, 1 H), 2.87 (dt, J=17.4, 7.3 Hz, 1 H), 2.95 (dt, J=17.4, 7.3 Hz, 1 H), 3.31 (dd, J=13.4, 3.4 Hz, 1 H), 3.46 (t, J=6.6 Hz, 2 H), 4.18 (dd, J=9.2, 2.8 Hz, 1 H), 4.22 (dd, J=9.2, 7.5 Hz, 1 H), 4.61 - 4.74 (m, 1 H), 7.18 - 7.24 (m, 2 H), 7.26 - 7.37 (m, 3 H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 22.7, 32.0, 33.2, 34.6, 37.9, 55.2, 66.3, 127.4, 129.0, 129.4, 135.2, 153.5, 172.6; $T_m = 65\text{ }^\circ\text{C}$ / Lit.¹²⁰ 68.4 °C; HRMS (ESI) m/z : berechnet für C₁₅H₁₉⁸¹BrNO₃ [M+H]⁺ 342,05224, gefunden 342.05182; IR (cm⁻¹) ν 2980, 2965, 2962, 2925, 1780, 1698, 1487, 1474, 1455, 1373, 1354, 1298, 1262, 1238, 1203, 1145, 1105, 1049, 1021, 1012, 992, 958, 876, 846, 771, 760, 738, 700. ¹H und ¹³C NMR Daten stimmen mit der Lit.¹²⁰ überein.

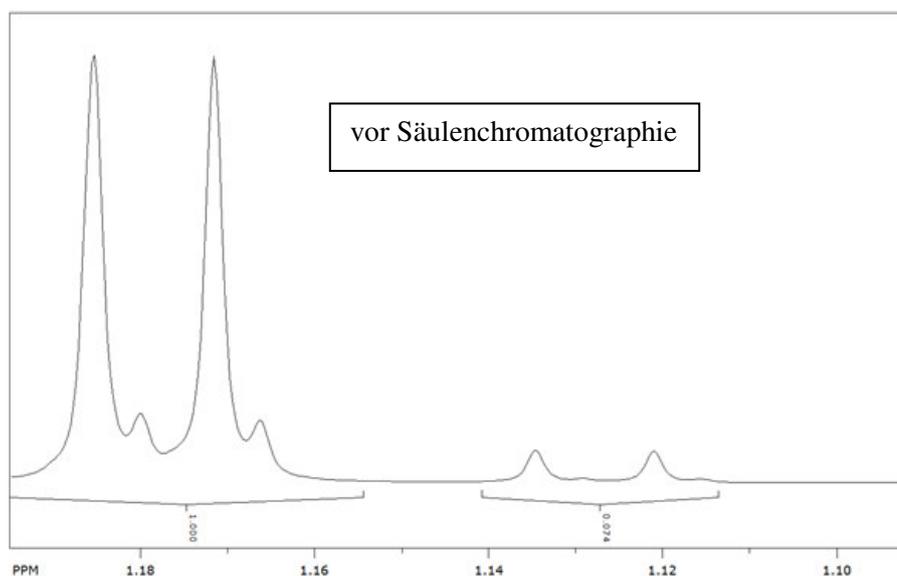
(4R)-4-Benzyl-3-[(2R)-5-brom-2-methylpentanoyl]oxazolidin-2-on (194)

Eine Lösung des Urethans **193** (56.7 g, 166 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem THF (0.50 L) bei -78 °C wurde versetzt mit Natrium-bis(trimethylsilyl)amid (2 M in THF, 96.0 mL, 192 mmol, 1.15 Äquiv.). Nach 20 Minuten wurde Iodmethan (54.0 mL, 867 mmol, 5.23 Äquiv.) hinzugefügt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für 30 Minuten rühren gelassen. Wasser (150 mL) wurde hinzugefügt und die Lösung wurde unter reduziertem Druck eingengt. Die wässrige Phase wurde dreifach mit MTBE (3x150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄), flüchtige Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt und das verbliebene gelbe Öl mittels

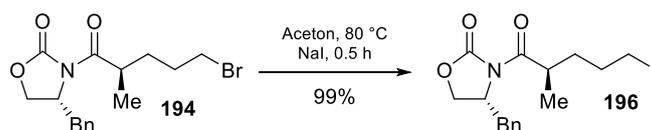
Säulenchromatographie aufgereinigt (800 mL SiO₂, Hexan/EtOAc 7:1). Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten. (49.5 g, 84%, *de* > 98%, nach Säulenchromatographie); *R_f* = 0.7 (25% EtOAc in Hexan, det. KMnO₄); $[\alpha]_D^{22} = -68.2^\circ$ (*c* = 1.00 in EtOH); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.26 (d, *J*=6.7 Hz, 3 H), 1.48 - 1.70 (m, 1 H), 1.75 - 1.99 (m, 3 H), 2.78 (dd, *J*=13.4, 9.5 Hz, 1 H), 3.27 (dd, *J*=13.4, 3.2 Hz, 1 H), 3.35 - 3.50 (m, 2 H), 3.65 - 3.86 (m, 1 H), 4.12 (dd, *J*=9.2, 3.1 Hz, 1 H), 4.16 (dd, *J*=9.2, 7.5 Hz, 1 H), 4.63 - 4.76 (m, 1 H), 7.18 - 7.24 (m, 2 H), 7.18 - 7.41 (m, 3 H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 17.5, 30.5, 31.8, 33.3, 37.2, 37.9, 55.3, 66.1, 127.4, 129.0, 129.4, 135.2, 153.1, 176.6; HRMS (ESI) *m/z*: berechnet für C₁₆H₂₁BrNO₃ [M+H]⁺ 354.06993, gefunden 354.06961; IR (cm⁻¹) ν 2971, 2942, 1773, 1693, 1455, 1385, 1349, 1289, 1209, 1103, 1049, 1014, 971, 838, 761, 701. ¹H und ¹³C NMR Daten stimmen mit der Lit.¹²¹ überein - ein spezifischer Drehwert wurde nicht angegeben.



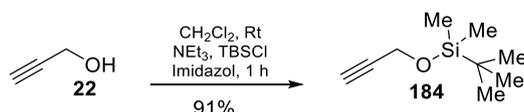
δ ¹H



δ ¹H

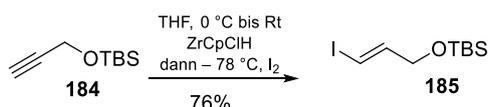
(R,R)-4-Benzyl-3-(5-iod-2-methylpentanoyl)oxazolidin-2-on (196)

Eine Lösung des Bromids **194** (33.6 g, 95 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem Aceton (100 mL) wurde mit Natriumiodid (42.7 g, 285 mmol, 3.00 Äquiv.) versetzt. Die gelbliche Lösung wurde bei 80 °C in einem geschlossenen System für 30 Minuten rühren gelassen. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Wasser (150 mL) zugegeben und die wässrige Phase wurde dreifach mit MTBE (3x150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer Natriumthiosulfat-Lösung (20% in H₂O, 100 mL) gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Die flüchtigen Bestandteile wurden unter reduziertem Druck entfernt und das verbliebene farblose Öl wurde ohne weitere Aufreinigung weiterverwendet (38.1 g, 99%); $R_f = 0.7$ (25% EtOAc in Hexan, det. KMnO₄); $[\alpha]_D^{20} = -68.8^\circ$ ($c = 1.00$ in EtOH); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.24 (d, $J=7.0$ Hz, 3 H), 1.49 - 1.62 (m, 1 H), 1.80 - 1.91 (m, 3 H), 2.77 (dd, $J=13.4, 9.5$ Hz, 1 H), 3.12 - 3.22 (m, 2 H), 3.26 (dd, $J=13.4, 3.4$ Hz, 1 H), 3.69 - 3.77 (m, 1 H), 4.16 - 4.20 (m, 1 H), 4.20 - 4.26 (m, 1 H), 4.64 - 4.72 (m, 1 H), 7.19 - 7.25 (m, 2 H), 7.27 - 7.30 (m, 1 H), 7.30 - 7.36 (m, 2 H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 6.1, 17.5, 31.2, 34.1, 37.0, 37.9, 55.3, 66.1, 127.4, 129.0, 129.4, 135.2, 153.0, 176.5; HRMS (ESI) m/z : berechnet für C₁₆H₂₁INO₃ [M+H]⁺ 402.05606, gefunden 402.05563; IR (cm⁻¹) ν 2931, 2976, 1772, 1694, 1455, 1385, 1350, 1210, 1103, 1076, 1051, 1015, 973, 761, 746, 703.

tert-Butyldimethyl(prop-2-in-1-yloxy)silan (184)

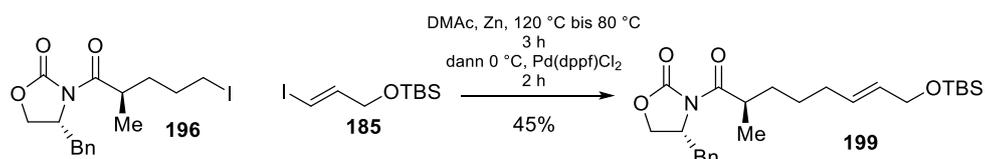
Eine Lösung von Propargylalkohol (**22**, 6.94 mL, 120 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem CH₂Cl₂ (250 mL) bei Raumtemperatur wurde mit Triethylamin (16.6 mL, 120 mmol, 1.00 Äquiv.), Imidazol (817 mg, 12.0 mmol, 0.10 Äquiv.) und *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (19.0 g, 126 mmol, 1.05 Äquiv.) versetzt. Nach einer Stunde wurde Wasser (200 mL) hinzugefügt und die zwei Phasen getrennt. Die organische Phase wurde dreifach mit Wasser (3x200 mL) gewaschen und anschließend getrocknet (MgSO₄). Flüchtige Bestandteile wurden unter reduziertem Druck entfernt und das verbliebene farblose Öl konnte ohne weitere Aufreinigung weiterverwendet werden (18.5 g, 91%); $R_f = 0.3$ (5% EtOAc in Hexan, det. KMnO₄); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.12 (s, 6 H), 0.93 (s, 9H), 2.39 (t, $J=2.4$ Hz, 1 H), 4.31 (d, $J=2.4$ Hz, 2 H); IR (cm⁻¹) ν 3311, 2956, 2930, 2859, 1473, 1465, 1393, 1254, 1091, 1004, 923, 832, 776, 725, 659, 624, 572; IR (cm⁻¹) ν 3311, 2957, 2930, 2859, 1473, 1465, 1363, 1254, 1091, 1004, 923, 832, 776, 725, 659, 624, 572.

¹H NMR Daten stimmen mit der Lit.¹²² überein.

(E)-tert-Butyl[(3-iodallyl)oxy]dimethylsilan (185)

Eine Lösung von Zirconocendichlorid (25.0 g, 85.5 mmol, 1.10 Äquiv.) in trockenem THF (75 mL) bei 0 °C wurde mit DIBAL-H (1 M in THF, 85.5 mL, 85.5 mmol, 1.10 Äquiv.) versetzt. Die Suspension wurde für 30 Minuten auf Raumtemperatur erwärmt. Dann wurde der Silylether **184** (13.2 g, 77.7 mmol, 1.00 Äquiv.) hinzugefügt und die Suspension für eine weitere Stunde gerührt. Die rötliche Lösung wurde auf –78 °C gekühlt und mit einer Iodlösung (32.6 g, Lösung in 20 mL trockenem THF, 128 mmol, 1.50 Äquiv.) tropfenweise versetzt. Nach 30 Minuten auf 0 °C Erwärmen wurde eine Zitronensäure-Lösung (30% in H₂O, 100 mL) über eine Periode von 30 Minuten zugegeben während weiter auf Raumtemperatur erwärmt wurde. Die entstandene Suspension wurde vierfach mit Pentan (4x 150 mL) extrahiert, flüchtige Bestandteile wurden unter reduziertem Druck entfernt und das verbliebene gelbliche Öl mittels Säulenchromatographie aufgereinigt (400 mL SiO₂, Hexan/EtOAc 95:5). Das Produkt wurde als klares, aber schnell rötlich werdendes, Öl erhalten. Das Produkt ist nicht stabil und muss direkt weiter umgesetzt werden. (17.6 g, 76%); *R_f* = 0.5 (5% EtOAc in Hexan, det. KMnO₄); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.07 (s, 6 H), 0.90 (s, 9 H), 4.11 (dd, *J*=4.6, 1.9 Hz, 2 H), 6.29 (dt, *J*=14.3, 1.9 Hz, 1 H), 6.60 (dt, *J*=14.3, 4.6 Hz, 1 H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ –5.4, 18.4, 25.9, 65.4, 75.9, 144.9; IR (cm⁻¹) ν 2954, 2930, 2857, 1611, 1465, 1370, 1256, 1127, 932, 837, 777, 697. Eine HRMS konnte aufgrund der geringen Stabilität nicht erfolgreich gemessen werden.

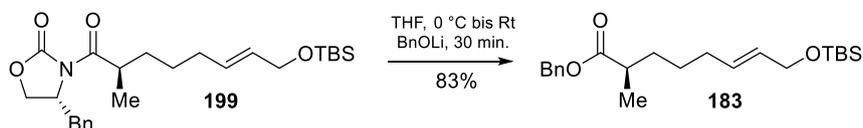
¹H und ¹³C NMR Daten stimmen mit der Lit.^{123,124} überein.

(4R)-4-Benzyl-3-((2R,6E)-8-((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)-2-methyloct-6-enoyl)oxazolidin-2-on (199)

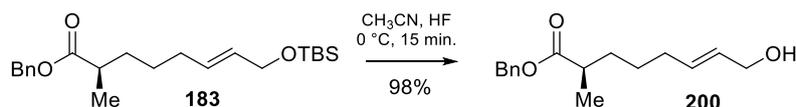
Eine Lösung des Alkyliodids **196** (24.2 g, 60.2 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem Dimethylacetamid (60 mL) wurde bei Raumtemperatur mit Zink (7.87 g, 120 mmol, 2.00 Äquiv.) und Iod (763 mg, 3.01 mmol, 0.05 Äquiv.) versetzt. Nachdem die erst gelbliche Suspension aufklarte (ca. 5 min) wurde sie erst auf 120 °C für 10 Minuten erhitzt und dann auf 85 °C abgekühlt, wo sie für weitere drei Stunden in einem geschlossenen System rührte. Die Suspension wurde auf 0 °C abgekühlt und Pd(dppf)Cl₂ (882 mg, 1.20 mmol, 0.02 Äquiv.) und Vinyljodid **185** (13.8 g, 46.3 mmol, 0.77 Äquiv.) wurden zugegeben. Die Suspension wurde weitere zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann filtriert. Der Filterkuchen wurde mit Wasser (300 mL) und CH₂Cl₂ (200 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreifach mit MTBE (3x500 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet

(MgSO₄), flüchtige Bestandteile wurden unter reduziertem Druck entfernt und das verbliebene gelbliche Öl mittels Säulenchromatographie aufgereinigt (800 mL SiO₂, Hexan/EtOAc 95:5). Das Produkt wurde als klares Öl erhalten. (12.1 g, 45%); $R_f = 0.2$ (10% EtOAc in Hexan, det. KMnO₄); $[\alpha]_D^{20} = -78.5^\circ$ ($c = 1.00$ in EtOH); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.06 (s, 6 H), 0.91 (s, 9H), 1.22 (d, $J=6.7$ Hz, 3 H), 1.35 - 1.45 (m, 3 H), 1.69 - 1.79 (m, 1 H), 1.99 - 2.08 (m, 2 H), 2.77 (dd, $J=13.4, 9.6$ Hz, 1 H), 3.27 (dd, $J=13.4, 3.4$ Hz, 1 H), 3.65 - 3.75 (m, 1 H), 4.11 (dd, $J=5.2, 1.2$ Hz, 2 H), 4.14 - 4.23 (m, 2 H), 4.64 - 4.72 (m, 1 H), 5.48 - 5.66 (m, 2 H), 7.17 - 7.24 (m, 2 H), 7.26 - 7.30 (m, 1 H), 7.31 - 7.40 (m, 2 H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ -5.1, 17.4, 18.8, 26.0, 26.8, 32.2, 33.0, 37.6, 37.9, 55.4, 64.0, 66.0, 127.35, 128.9, 129.5, 129.6, 130.8, 135.3, 153.0, 177.2; HRMS (ESI) m/z : berechnet für C₂₅H₃₉O₄NaNSi [M+Na]⁺ 468.25406 gefunden 468.25363; IR (cm⁻¹) ν 2954, 2930, 2857, 1779, 1698, 1456, 1384, 1349, 1240, 1209, 1098, 1053, 1016, 970, 834, 775, 762, 736, 701.

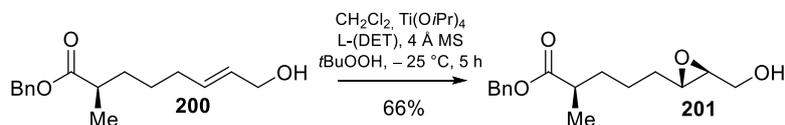
(2R,6E)-8-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyloct-6-ensäurebenzylester (183)



Eine Lösung von Benzylalkohol (5.02 mL, 48.3 mmol, 2.50 Äquiv.) in trockenem THF (60 mL) bei 0 °C wurde tröpfchenweise mit einer *n*-Butyllithiumlösung (2.20 M in Hexan, 17.5 mL, 38.6 mmol, 2.00 Äquiv.) versetzt. Nach 30 Minuten wurde **199** (8.60 g, 19.3 mmol, 1.00 Äquiv., Lösung in 20 mL trockenem THF) tröpfchenweise zugegeben und die gelbliche Lösung für weitere 30 Minuten gerührt. Nachdem die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt wurde, wurde eine KHCO₃-Lösung (gesättigt in Wasser, 150 mL) zugegeben und die wässrige Phase wurde dreifach mit MTBE (3x150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄), flüchtige Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt und das verbliebene gelbe Öl mittels Säulenchromatographie aufgereinigt (500 mL SiO₂, Hexan/EtOAc 9:1). Das Produkt wurde als klares Öl erhalten. (6.00 g, 83%); $R_f = 0.9$ (10% EtOAc in Hexan, det. KMnO₄); $[\alpha]_D^{20} = -6.7^\circ$ ($c = 1.00$ in EtOH); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.06 (s, 6 H), 0.90 (s, 9 H), 1.16 (d, $J=7.0$ Hz, 3 H), 1.34 - 1.42 (m, 3 H), 1.63 - 1.74 (m, 1 H), 1.96 - 2.07 (m, 2 H), 2.44 - 2.54 (m, 1 H), 4.11 (dd, $J=5.2, 1.2$ Hz, 2 H), 5.12 (s, 2 H), 5.47 - 5.64 (m, 2 H), 7.28 - 7.42 (m, 5 H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ -5.1, 17.1, 18.4, 26.0, 26.7, 32.0, 33.3, 39.4, 64.0, 66.0, 128.05, 128.1, 128.5, 129.6, 130.7, 136.2, 176.6; HRMS (ESI) m/z : berechnet für C₂₂H₃₆O₃SiNa [M+Na]⁺ 399.23259, gefunden 399.23227; IR (cm⁻¹) 2932, 2856, 1734, 1462, 1381, 1355, 1253, 1154, 1136, 1100, 1057, 1006, 969, 834, 775, 749, 696.

(2R,6E)-8-Hydroxy-2-methyloct-6-ensäurebenzylester (183)

Eine Lösung des Silylethers **183** (6.00 g, 15.9 mmol, 1.00 Äquiv.) bei 0 °C in Acetonitril (150 mL) wurde tröpfchenweise mit Flusssäure (48 % in Wasser, 4.00 mL, 6.00 Äquiv.) versetzt. Nach 15 Minuten wurde Wasser (50 mL) und dann eine Natriumcarbonatlösung (20 mL, gesättigt) vorsichtig und tröpfchenweise zugegeben. Die wässrige Phase wurde dreifach mit MTBE (3x150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄), flüchtige Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt und das verbliebene Öl mittels Säulenchromatographie aufgereinigt (600 mL SiO₂, Hexan/Ethylacetat 2:1). Das Produkt wurde als klares Öl erhalten. (4.09 g, 98%); $R_f = 0.3$ (17% EtOAc in Hexan, det. KMnO₄); $[\alpha]_D^{20} = -9.8^\circ$ ($c = 1.00$ in EtOH); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.10 (d, $J = 7.00$ Hz, 3 H), 1.16 - 1.22 (m, 1 H), 1.24 - 1.44 (m, 3 H), 1.55 - 1.68 (m, 1 H), 1.89 - 2.02 (m, 2 H), 2.42 (m, 1 H), 3.94 - 4.06 (m, 2 H), 5.05 (s, 2 H), 5.48 - 5.63 (m, 2 H), 7.21 - 7.36 (m, 5 H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 17.1, 26.7, 32.0, 33.2, 39.4, 63.8, 66.0, 128.1, 128.15, 128.5, 129.4, 132.7, 136.2, 176.5; HRMS (ESI) m/z : berechnet für C₁₆H₂₂NaO₃ [M+Na]⁺ 285.14612, gefunden 285.14577; IR (cm⁻¹) ν 3424, 2930, 2972, 2862, 1732, 1498, 1456, 1384, 1257, 1154, 1084, 1001, 968, 909, 735, 696.

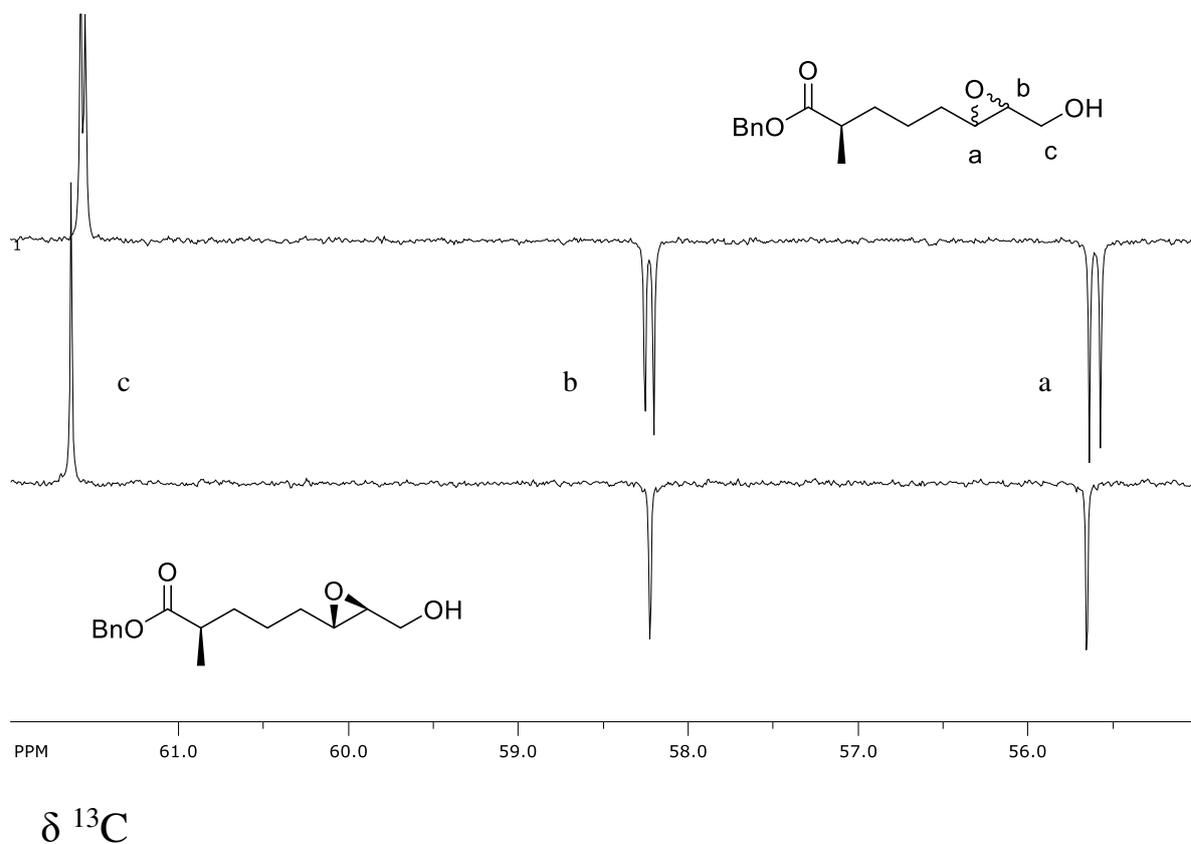
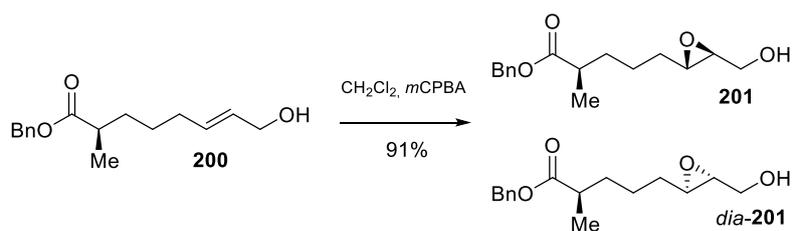
(2R)-5-((2S,3S)-3-(Hydroxymethyl)oxiran-2-yl)-2-methylpentansäurebenzylester (201)

Zu einer Suspension von gemörsertem 4 Å Molsieb (ca. 2 g) in trockenem CH₂Cl₂ (45 mL) wurde Tetraisopropylorthotitanat (2.30 mL, 7.62 mmol, 0.60 Äquiv.), (+)-L-Diethyltartrat (1.31 mL, 7.62 mmol, 0.60 Äquiv.) und *tert*-Butylhydroperoxid (5.5 M in *n*-Decan, 2.77 mL, 15.2 mmol, 1.2 Äquiv.) zugegeben. Die Suspension wurde auf -25 °C abgekühlt und der Allylalkohol **200** (3.34 g, 12.7 mmol, 1.00 Äquiv., Lösung in 15 mL trockenem CH₂Cl₂) wurde hinzugefügt. Nach fünf Stunden bei -25 °C wurde eine Zitronensäure-Lösung (30% in H₂O, 100 mL) über 30 Minuten tröpfchenweise zugegeben während auf Raumtemperatur erwärmt wurde. Die entstandene Suspension wurde dreifach mit MTBE (3x200 mL) extrahiert, flüchtige Bestandteile wurden unter reduziertem Druck entfernt und das verbliebene gelbliche Öl mittels Säulenchromatographie aufgereinigt (800 mL SiO₂, Hexan/EtOAc 3:1). Das Produkt wurde als klares Öl und einzelnes Diastereomer erhalten. (2.33 g, 66%); $R_f = 0.3$ (25% EtOAc in Hexan, det. KMnO₄); $[\alpha]_D^{20} = -22.8^\circ$ ($c = 1.00$ in Aceton); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.18 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.34 - 1.52 (m, 3 H), 1.52 - 1.60 (m, 2 H), 1.65 - 1.84 (m, 2 H), 2.42 - 2.59 (m, 1 H), 2.84 - 2.97 (m, 2 H), 3.61 (ddd, $J = 12.6, 7.4, 4.1$ Hz, 1 H), 3.88 (ddd, $J = 12.4, 5.4, 2.6$ Hz, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 7.28 - 7.46 (m, 5 H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 17.1, 23.7, 31.4, 33.4, 39.5, 55.7, 58.2, 61.6, 66.1, 128.1, 128.2, 128.6, 136.1, 176.4; HRMS (ESI) m/z : berechnet für C₁₆H₂₃O₄ [M+H]⁺

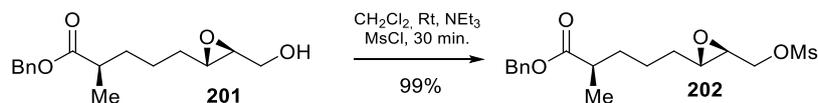
279.15909, gefunden 279.15883; IR (cm⁻¹) ν 3452, 2972, 2932, 2863, 1730, 1498, 1456, 1384, 1352, 1247, 1198, 1164, 1140, 1082, 1028, 962, 888, 737, 967, 575.

¹³C NMR Daten (Ausschnitt von 55 - 62 ppm) wurden mit dem Diastereomergemisch, erhalten aus der Prileschajew-Reaktion, verglichen und zeigten nur das Vorhandensein von nur einem Stereoisomer.

¹H-Signale sind für einen Vergleich leider zu nah beieinander.

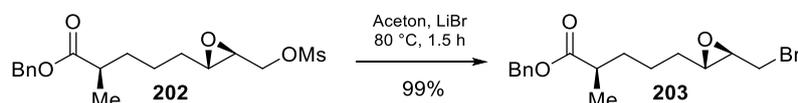


(2R)-2-Methyl-5-((2S,3S)-3-(((methylsulfonyl)oxy)methyl)oxiran-2-yl)pentansäurebenzylester (202)

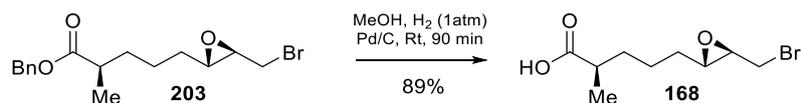


Eine Lösung des Epoxyalkohols **201** (1.50 g, 5.39 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem CH_2Cl_2 (15 mL) bei 0 °C wurde mit Triethylamin (1.40 mL, 10.8 mmol, 2.00 Äquiv.) und Methansulfonylchlorid (459 μL , 5.93 mmol, 1.10 Äquiv.) versetzt. Nach einer Stunde wurde MTBE (50 mL) und Schwefelsäure (0.5 M in Wasser, 20 mL) zugegeben und die wässrige Phase wurde dreifach mit MTBE (3x100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten Kochsalzlösung (50 mL) gewaschen und anschließend getrocknet (MgSO_4). Flüchtige Bestandteile wurden unter reduziertem Druck entfernt und das entstehende klare Öl kann ohne weitere Aufreinigung weiterverwendet werden (1.91g, 99%); $R_f = 0.3$ (25% EtOAc in Hexan, det. KMnO_4); $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -26.2^\circ$ ($c = 1.00$ in EtOH); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.18 (d, $J=7.02$ Hz, 3 H), 1.34 - 1.63 (m, 5 H), 1.67 - 1.74 (m, 1 H), 2.46 - 2.53 (m, 1 H), 2.86 (ddd, $J=6.4, 5.0, 2.2$ Hz, 1 H), 3.01 (ddd, $J=6.4, 3.1, 2.2$ Hz, 1 H), 3.07 (s, 3 H), 4.09 (dd, $J=11.9, 6.4$ Hz, 1 H), 4.44 (dd, $J=11.9, 3.1$ Hz, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 7.29 - 7.41 (m, 5 H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 17.1, 23.5, 31.2, 33.3, 37.9, 39.5, 54.8, 56.4, 66.1, 69.8, 128.15, 128.2, 128.6, 136.1, 176.2; HRMS (ESI) m/z : berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 357.13664, gefunden 357.13647; IR (cm^{-1} ; neat) ν 2940, 1729, 1456, 1354, 1172, 952, 891, 811, 739, 698.

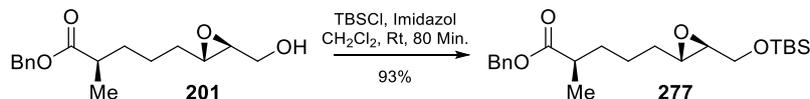
(2R)-5-((2S,3R)-3-(Brommethyl)oxiran-2-yl)-2-methylpentansäurebenzylester (203)



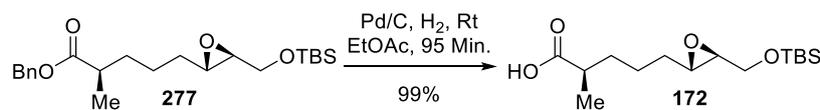
Eine Lösung des Mesylats **202** (1.91 g, 5.36 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem Aceton (10 mL) wurde mit Lithiumbromid (1.40 g, 16.1 mmol, 3.00 Äquiv.) versetzt. Die Suspension wurde in einem geschlossenem System bei 80 °C für 90 Minuten erhitzt und anschließend auf 0 °C abgekühlt. Wasser (100 mL) wurde hinzugefügt und die wässrige Phase wurde dreifach mit MTBE (3x50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und flüchtige Bestandteile wurden unter reduziertem Druck entfernt. Das verbliebene gelbliche Öl wurde über Silicagel filtriert (150 mL SiO_2 , Hexan/EtOAc 9:1). Das Produkt wurde als klares Öl erhalten. (1.81 g, 99%); $R_f = 0.5$ (10% EtOAc in Hexan, det. KMnO_4); $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -29.1^\circ$ ($c = 1.00$ in Aceton); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.18 (d, $J=7.0$ Hz, 3 H), 1.35 - 1.60 (m, 5 H), 1.70 - 1.79 (m, 1 H), 2.46 - 2.54 (m, 1 H), 2.80 (td, $J=5.7, 2.1$ Hz, 1 H), 2.99 (td, $J=6.1, 2.1$ Hz, 1 H), 3.26 (dd, $J=10.5, 6.0$ Hz, 1 H), 3.40 (dd, $J=10.5, 6.0$ Hz, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 7.28 - 7.44 (m, 5 H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 17.1, 23.6, 32.0, 32.3, 33.3, 39.5, 57.1, 60.4, 66.1, 128.15, 128.20, 128.6, 136.1, 176.3; HRMS (ESI) m/z : berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Br}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 341.07468, gefunden 341.07458; IR (cm^{-1}) ν 2938, 1730, 1456, 1384, 1162, 1138, 907, 751, 698.

(2R)-5-((2S,3R)-3-(Brommethyl)oxiran-2-yl)-2-methylpentansäure (203)

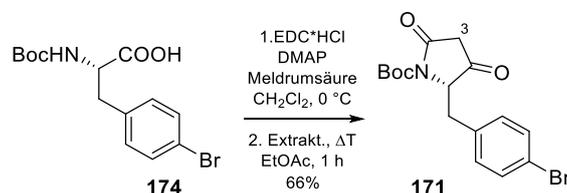
Eine Lösung des Benzylesters **203** (1.16 g, 3.40 mmol, 1.00 Äquiv.) in Methanol (10 mL) unter Wasserstoffatmosphäre (1 atm) wurde mit Palladium auf Aktivkohle (5 % Pd, 116 mg, 10 wt%) versetzt. Nach 90 Minuten konstanten Wasserstoffflusses wurde die Suspension über Celite® filtriert und flüchtige Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das verbliebene gelbe Öl wurde mittels Säulenchromatographie aufgereinigt (150 mL SiO₂, Hexan/EtOAc 1:1). Das Produkt wurde als klares Öl erhalten. (763 mg, 89%); $R_f = 0.4$ (50% EtOAc in Hexan, det. KMnO₄); $[\alpha]_D^{20} = -30.4^\circ$ ($c = 1.00$ in Aceton); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.20 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.44 - 1.67 (m, 5 H), 1.69 - 1.81 (m, 1 H), 2.42 - 2.55 (m, 1 H), 2.86 (td, $J = 5.6, 2.1$ Hz, 1 H), 3.03 (td, $J = 6.1, 2.1$ Hz, 1 H), 3.28 (dd, $J = 11.0, 6.0$ Hz, 1 H), 3.43 (dd, $J = 10.5, 6.0$ Hz, 1 H), 9.88 - 12.09 (bs, 1 H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 16.8, 23.5, 31.4, 32.3, 33.0, 39.2, 57.1, 60.4, 182.7; HRMS (ESI) m/z : berechnet für C₉H₁₆O₃Br [M+H]⁺ 251.02773, gefunden 251.02762; IR (cm⁻¹) ν 3802-2314 (br.), 2940, 2974, 1702, 1465, 1418, 1218, 902.

(R)-5-((2S,3S)-3-(((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)oxiran-2-yl)-2-methylpentansäurebenzylester (277)

Eine Lösung des Alkohols **201** (1.11 g, 4.00 mmol, 1.00 Äquiv.) in CH₂Cl₂ (10 mL) bei Raumtemperatur wurde mit TBSCl (633 mg, 4.20 mmol, 1.05 Äquiv.), Imidazol (27.0 mg, 0.40 mmol, 0.10 Äquiv.) und Triethylamin (554 μ L, 4.00 mmol, 1.00 Äquiv.) versetzt. Nach 80 Minuten wurde eine KHCO₃-Lösung (20 mL in Wasser, gesättigt) und Wasser (100 mL) zugegeben. Die wässrige Phase wurde zweifach mit Hexan (2x120 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Salzsäure (1M in Wasser, 100 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO₄), flüchtige Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt und das entstandene Öl per Säulenchromatographie (200 mL SiO₂, Hexan/EtOAc 95:5) aufgereinigt. Das Produkt wurde als klares Öl erhalten. (1.46 g, 93%); $R_f = 0.3$ (5% EtOAc in Hexan, det. KMnO₄); $[\alpha]_D^{20} = -22.6^\circ$ ($c = 1.00$ in Aceton); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.03 - 0.09 (m, 6 H), 0.87 - 0.93 (m, 9 H), 1.17 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.32 - 1.57 (m, 6 H), 2.46 - 2.54 (m, 1 H), 2.75 - 2.84 (m, 2 H), 3.64 (dd, $J = 11.9, 4.9$ Hz, 1 H), 3.77 (dd, $J = 11.9, 3.4$ Hz, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 7.29 - 7.45 (m, 5 H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ -5.33, -5.28, 17.1, 23.7, 25.9, 31.6, 33.4, 39.5, 56.0, 58.6, 63.6, 66.1, 128.10, 128.15, 128.5, 136.2, 176.4. HRMS (ESI) m/z : berechnet für C₂₂H₃₆O₄NaSi [M+Na]⁺ 415.22751, gefunden 415.22689; IR (cm⁻¹) ν 2935, 2858, 1733, 1462, 1385, 1252, 1138, 1006, 835, 777, 749, 697, 666. Rotamere der *tert*-Butyldimethylsilyl-Gruppe beobachtet.

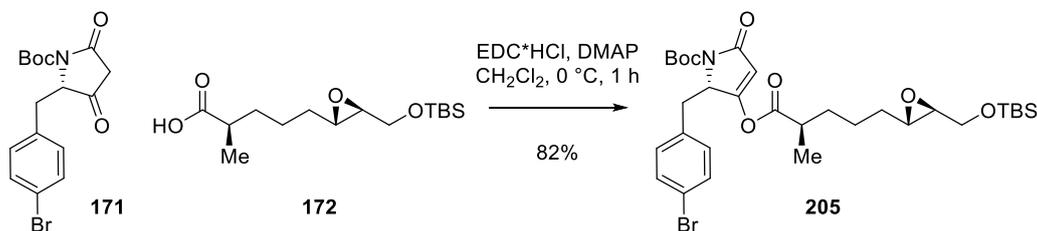
(R)-5-((2S,3S)-3-(((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)oxiran-2-yl)-2-methylpentansäure**(172)**

Zu einer Lösung des Benzylesters **277** (1.30 g, 3.31 mmol, 1.00 Äquiv.) in EtOAc (40 mL) bei Raumtemperatur unter Wasserstoffatmosphäre (1 atm.) wurde Palladium auf Aktivkohle zugegeben (5% Pd, 500 mg, 38 wt%). Nach 95 Minuten konstanten Wasserstoffflusses wurde die Suspension über Celite[®] filtriert und flüchtige Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das Produkt wurde als klares Öl erhalten und konnte ohne weitere Aufreinigung weiter verwendet werden. (990 mg, 99%); $R_f = 0.1$ (10% EtOAc in Hexan, det. KMnO₄); $[\alpha]_{20D} = -26.1^\circ$ ($c = 1.00$ in Aceton); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.04 - 0.12 (m, 6 H), 0.87 - 0.94 (m, 9 H), 1.19 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.44 - 1.66 (m, 5 H), 1.67 - 1.80 (m, 1 H), 2.43 - 2.53 (m, 1 H), 2.80 - 2.88 (m, 2 H), 3.67 (dd, $J = 11.9, 4.6$ Hz, 1 H), 3.76 - 3.80 (dd, $J = 11.9, 3.5$ Hz, 1 H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ -5.34, -5.29, 16.9, 18.4, 23.7, 25.9, 31.6, 33.2, 39.2, 39.2, 56.1, 58.6, 63.6, 181.9; HRMS (ESI) m/z : berechnet für C₁₅H₃₁O₄Si [M+H]⁺ 303.19861, gefunden 303.19839; IR (cm⁻¹) ν 2930, 2859, 1706, 1464, 1252, 1111, 1006, 938, 834, 776, 667. Rotamere der *tert*-Butyldimethylsilyl-Gruppe beobachtet.

***tert*-Butyl (S)-2-(4-brombenzyl)-3,5-dioxopyrrolidin-1-carboxylat (171)**

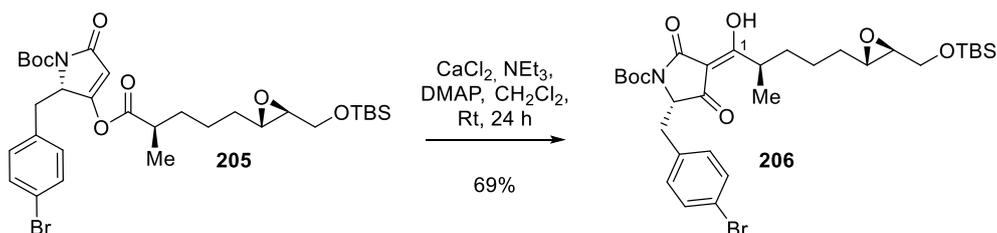
Eine Lösung der Aminosäure **174** (2.00 g, 5.81 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem CH₂Cl₂ (20 mL) bei 0 °C wurde mit Meldrumsäure (921 mg, 6.39 mmol, 1.10 Äquiv.), DMAP (994 mg, 8.13 mmol, 1.40 Äquiv.) und EDC·HCl (Suspension in 20 mL CH₂Cl₂, 1.34 g, 6.97 mmol, 1.20 Äquiv.) versetzt. Nach 3.5 Stunden wurde die Lösung unter reduziertem Druck eingedampft, in EtOAc (200 mL) aufgenommen und zweifach mit Schwefelsäure (2x100 mL, 0.5 M in Wasser) extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO₄), filtriert und unter Rückfluss erhitzt bis die Gasentwicklung stoppte (ca. 1 h). Anschließend wurden alle flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt und das verbliebene Öl via RP-MPLC (MeOH/H₂O, 60% → 100%) aufgereinigt. Das Produkt wurde als farbloser, poröser Schaum erhalten. (1.42 g, 66%); $[\alpha]_{20D} = +69.3^\circ$ ($c = 1.00$ in CDCl₃), ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 1.59 (s, 9 H), 3.13 (dd, $J = 14., 2.8$ Hz, 1 H), 3.43 (dd, $J = 14.0, 5.2$ Hz, 1 H), 4.63 - 4.70 (m, 1 H), 6.98 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.36 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H) Zwei H's an C-3 H/D-ausgetauscht; ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 28.1, 35.8, 43.3, 68.0, 84.6, 121.9, 131.4, 132.1, 132.9, 149.1, 167.1, 203.9; HRMS (ESI) m/z : berechnet für C₁₆H₁₈O₄NaBrN [M+Na]⁺ 390.03114, gefunden 390.03021; IR (cm⁻¹) ν 2977, 1755, 1711, 1614, 1488, 1360, 1297, 1148, 1074, 1012, 814, 773, 757, 712.

tert-Butyl-(S)-2-(4-brombenzyl)-3-(((R)-5-((2S,3S)-3-(((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)methyl)oxiran-2-yl)-2-methylpentanoyl)oxy)-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-carboxylat (205)



Eine Lösung der Carbonsäure **172** (990 mg, 3.27 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem CH₂Cl₂ (35 mL) bei 0 °C wurde mit EDC·HCl (690 mg, 3.60 mmol, 1.10 Äquiv.) und DMAP (80.0 mg, 0.66 mmol, 0.20 Äquiv.) versetzt. Nach 12 Minuten wurde die Tetramsäure **171** (Lösung in 10 mL trockenem CH₂Cl₂, 1.32 g, 3.60 mmol, 1.10 Äquiv.) zugegeben. Die Lösung wurde für 1 Stunde gerührt und anschließend mit Schwefelsäure (0.5 M in Wasser, 50 mL) versetzt. Die wässrige Phase wurde dreifach mit MTBE (3x100 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (Na₂SO₄) und flüchtige Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das verbliebene gelbe Öl wurde mittels Säulenchromatographie aufgereinigt (450 mL SiO₂, Hexan/EtOAc 3:1). Das Produkt wurde als beiges Öl erhalten. (1.74 g, 82%); $R_f = 0.4$ (25% EtOAc in Hexan, det. KMnO₄); $[\alpha]_D^{20} = +48.4^\circ$ ($c = 1.00$ in CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.00 (m, 6 H), 0.81 - 0.84 (m, 9 H), 1.16 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.52 (m, 4 H), 1.55 (s, 9 H), 1.59 - 1.77 (m, 2 H), 2.51 (m, 1 H), 2.78 (m, 2 H), 3.08 (dd, $J = 14.2, 2.9$ Hz, 1 H), 3.27 (dd, $J = 14.2, 6.3$ Hz, 1 H), 3.61 (dd, $J = 11.9, 4.6$ Hz, 1 H), 3.72 (dd, $J = 11.9, 3.4$ Hz, 1 H), 4.73 (dd, $J = 6.3, 2.9$ Hz, 1 H), 5.85 (s, 1 H), 6.81 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.30 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ -5.32, -5.28, 16.6, 23.8, 25.9, 28.2, 31.5, 32.8, 35.1, 39.9, 55.8, 58.5, 60.1, 63.4, 83.4, 108.3, 121.3, 131.0, 131.6, 133.0, 149.4, 164.8, 167.7, 171.5; HRMS (ESI) m/z : berechnet für C₃₁H₄₆O₇NaBrNSi [M+Na]⁺ 674.21191, gefunden 674.21146; IR (cm⁻¹) ν 2931, 2857, 1781, 1742, 1709, 1630, 1489, 1462, 1369, 1320, 1251, 1170, 1152, 1058, 1012, 893, 834, 776, 668. Rotamere der tert-Butyldimethylsilyl-Gruppe beobachtet.

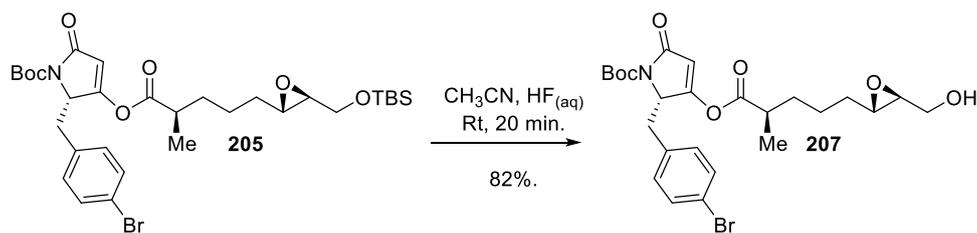
tert-Butyl-(S,Z)-2-(4-brombenzyl)-4-((R)-5-((2S,3S)-3-(((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)methyl)oxiran-2-yl)-1-hydroxy-2-methylpentyliden)-3,5-dioxopyrrolidin-1-carboxylat (206)



Zu einer Lösung der 4-O-Acyl-Tetramsäure **205** (893 mg, 1.37 mmol, 1.00 Äquiv.) in CH₂Cl₂ (15 mL) bei Raumtemperatur wurde CaCl₂ (227 mg, 2.05 mmol, 1.50 Äquiv.), DMAP (125 mg, 1.03 mmol, 0.75

Äquiv.) und Triethylamin (284 μL , 2.05 mmol, 1.50 Äquiv.) hinzugegeben. Nach 24 h wurde Schwefelsäure (0.5 M in Wasser, 50 mL) zugefügt und die wässrige Phase dreifach mit EtOAc (3x50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4) und flüchtige Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das erhaltene gelbliche Öl wurde via RP-MPLC ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, 80% \rightarrow 100%) aufgereinigt. Das Produkt wurde als gelbliches Öl erhalten. (616 mg, 69%); $[\alpha]_D^{20} = +72.9^\circ$ ($c = 1.00$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 0.08 (d, $J = 4.6$ Hz, 6 H), 0.87 - 0.94 (m, 9 H), 1.05 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.30 - 1.60 (m, 5 H), 1.55 (s, 9 H), 1.64 - 1.75 (m, 1 H), 2.76 - 2.97 (m, 2 H), 3.21 (dd, $J = 14.0, 2.4$ Hz, 1 H), 3.39 (dd, $J = 14.0, 5.5$ Hz, 1 H), 3.51 - 3.59 (m, 1 H), 3.62 (dd, $J = 11.9, 5.2$ Hz, 1 H), 3.83 (dd, $J = 11.9, 3.4$ Hz, 1 H), 4.52 - 4.69 (m, 1 H), 6.91 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.37 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ -5.0, -4.9, 17.5, 19.1, 24.9, 26.4, 28.4, 32.6, 34.0, 35.9, 37.9, 56.9, 59.9, 64.8, 73.3, 84.9, 104.4, 122.1, 132.4, 132.7, 134.7, 150.4, 177.4, 194.1, C1 nicht beobachtet; HRMS (ESI) m/z : berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{O}_7\text{NaBrNSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 674.21191, gefunden 674.21094; IR (cm^{-1}) ν 2975, 2933, 2858, 1770, 1714, 1660, 1591, 1552, 1489, 1461, 1369, 1344, 1302, 1253, 1226, 1147, 1058, 1012, 971, 887, 836, 809, 775, 736, 713, 667.

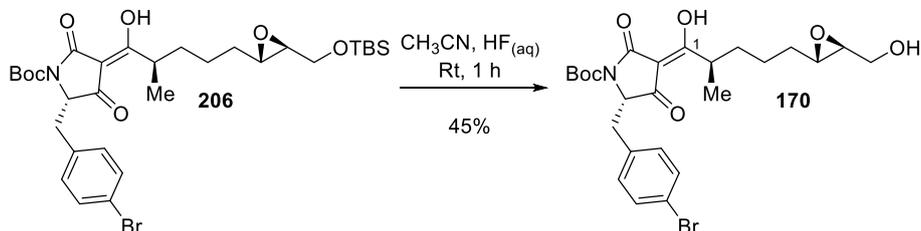
tert-Butyl-(S)-2-(4-brombenzyl)-3-(((R)-5-((2S,3S)-3-(hydroxymethyl)oxiran-2-yl)-2-methylpentanoyl)oxy)-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-carboxylat (207)



Zu einer Lösung des Silylethers **205** (300 mg, 460 μmol , 1.00 Äquiv.) in Acetonitril (2.5 mL) in einem Kunststoffröhrchen, wurde bei Raumtemperatur Flusssäure (77 μL , 48% in Wasser, 24 M, 1.84 mmol, 4.00 Äquiv.) hinzugegeben. Nach 20 Minuten wurde *vorsichtig* eine NaHCO_3 -Lösung (20 mL in Wasser, gesättigt) hinzutropft und die wässrige Phase dreifach mit Methylenchlorid (3x50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4) und flüchtige Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das Gemisch wurde per Säulenchromatographie (200 mL SiO_2 , CH_2Cl_2 :MeOH 96:4) aufgereinigt. Das Produkt wurde als klares Öl erhalten. (203 mg, 82%); $[\alpha]_D^{20} = +44.1^\circ$ ($c = 1.00$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.16 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.33 - 1.76 (m, 15 H), 2.37 - 2.42 (bm, 1 H), 2.50 - 2.55 (m, 1 H), 2.80 - 2.91 (m, 2 H), 3.08 (dd, $J = 14.2, 2.9$ Hz, 1 H), 3.26 (dd, $J = 14.2, 6.3$ Hz, 1 H), 3.54 (dd, $J = 12.5, 4.3$ Hz, 1 H), 3.77 (dd, $J = 12.5, 2.6$ Hz, 1 H), 4.74 (dd, $J = 6.4, 3.0$ Hz, 1 H), 5.23 (s, 1 H), 5.83 (s, 1 H), 6.81 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 16.5, 23.6, 28.0, 31.2, 32.6, 34.9, 39.7, 55.4, 58.2, 60.0, 61.5, 83.3, 108.0, 121.1, 130.9, 131.4, 132.8, 149.1, 164.7, 167.7, 171.4; HRMS (ESI) m/z : berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_7\text{NaBrN}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 560.12544, gefunden 560.12501; IR

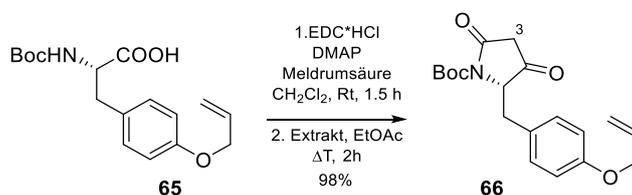
(cm^{-1}) v 3468 (br), 2930, 2857, 1778, 1743, 1712, 1630, 1462, 1315, 1253, 1171, 1152, 1060, 1032, 835, 776, 667.

tert-Butyl-(S,Z)-2-(4-brombenzyl)-4-((R)-1-hydroxy-5-((2S,3S)-3-(hydroxymethyl)oxiran-2-yl)-2-methylpentyliden)-3,5-dioxopyrrolidin-1-carboxylat (170)



Zu einer Lösung des Silylethers **206** (440 mg, 674 μmol , 1.00 Äquiv.) in Acetonitril (10 mL) in einem Kunststoffröhrchen, wurde bei Raumtemperatur Flusssäure (169 μL , 48% in Wasser, 24 M, 4.04 mmol, 6.00 Äquiv.) hinzugegeben. Nach einer Stunde wurde Wasser (50 mL) hinzugegeben und die wässrige Phase dreifach mit MTBE (3x50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4) und flüchtige Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das Gemisch wurde via RP-MPLC ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, 60% \rightarrow 100%) aufgereinigt. Das Produkt wurde als gelbliches Öl erhalten. (163 mg, 45%); $[\alpha]_D^{20} = +67.0^\circ$ ($c = 1.00$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 0.99 - 1.16 (bm, 3 H), 1.17 - 1.54 (bm, 6 H), 1.56 - 1.79 (bm, 9 H), 2.81 - 2.94 (bm, 2 H), 3.20 - 3.29 (bm, 1 H), 3.37 - 3.46 (bm, 1 H), 3.48 - 3.66 (bm, 2 H), 3.70 - 3.80 (bm, 1 H), 4.58 - 4.66 (bm, 1 H), 6.95 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.36 - 7.44 (bm, 2 H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CD_3OD) δ 17.4, 25.0, 28.4, 32.6, 34.0, 36.0, 37.3, 57.1, 59.9, 63.1, 73.1, 85.0, 104.5, 122.1, 132.4, 132.7, 134.9, 150.7, 177.8, 194.4, C1 nicht beobachtet; HRMS (ESI) m/z : berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_7\text{NaBrN}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 560.12544, gefunden 560.12384; IR (cm^{-1}) v 3382 (broad), 2933, 1766, 1709, 1649, 1599, 1489, 1457, 1407, 1342, 1302, 1255, 1147, 1071, 1011, 969, 906, 843, 808, 773, 734, 713. Starke Verbreiterung der NMR-Signale festgestellt.

N-Boc-(5S)-[4-(Allyloxy)benzyl]-pyrrolidin-2,4-dion (183)

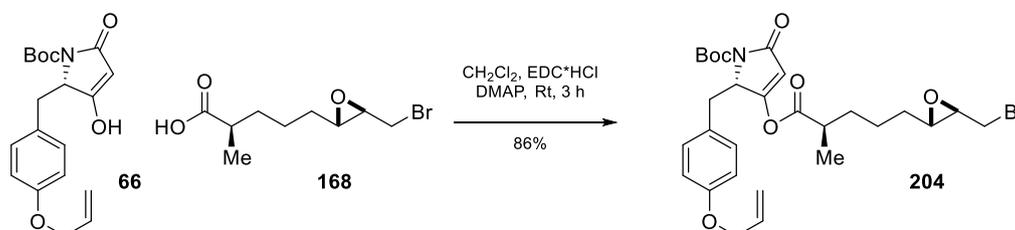


Eine Lösung der Aminosäure Boc-Tyr(Allyl)-OH (**65**, 2.00 g, 6.22 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem CH_2Cl_2 (20 mL) bei Raumtemperatur wurde mit Meldrumsäure (987 mg, 6.84 mmol, 1.10 Äquiv.), DMAP (1.06 g, 8.71 mmol, 1.40 Äquiv.) und EDC \cdot HCl (Suspension in 10 mL CH_2Cl_2 , 1.43 g, 7.46 mmol, 1.20 Äquiv.) versetzt. Nach 1.5 Stunden wurde die Lösung unter reduziertem Druck eingengt, in EtOAc (200 mL) aufgenommen, dreifach mit Schwefelsäure (3x50 mL, 0.5 M in Wasser) und einfach mit Wasser (100 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO_4), filtriert und unter Rückfluss erhitzt bis die Gasentwicklung stoppte (ca. 2 h). Anschließend wurden alle flüchtigen

Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt und das verbliebene Öl via RP-MPLC (MeOH/H₂O) aufgereinigt. Das Produkt wurde als farbloser, poröser Schaum erhalten. (2.10 g, 98%); $[\alpha]_D^{20} = +75.8^\circ$ ($c = 1.00$ in CHCl₃), Lit.²⁵ = +75.0°; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 1.60 (s, 9 H), 3.09 (dd, $J=14.04$, 2.75 Hz, 1 H), 3.38 (dd, $J=14.0$, 5.2 Hz, 1 H), 4.42 (dt, $J=5.3$, 1.6 Hz, 2 H), 4.59 (dd, $J=5.2$, 2.8 Hz, 1 H), 5.20 (ddt, $J=10.6$, 1.6, 1.5 Hz, 1 H), 5.34 (ddt, $J=17.4$, 1.8, 1.5 Hz, 1 H), 5.99 (ddt, $J=17.4$, 10.6, 5.3 Hz, 1 H), 6.76 (d, $J=8.7$ Hz, 2 H), 6.97 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H), H's an C-3 nicht beobachtet in CD₃OD zwecks H/D-Austausch. HRMS (ESI) m/z : berechnet für C₁₉H₂₃O₅NNa [M+Na]⁺ 368.14684, gefunden 368.14563; IR (cm⁻¹) ν 2978, 1755, 1710, 1609, 1510, 1357, 1322, 1299, 1241, 1150, 1077, 1021, 997, 927, 830, 782, 734, 702.

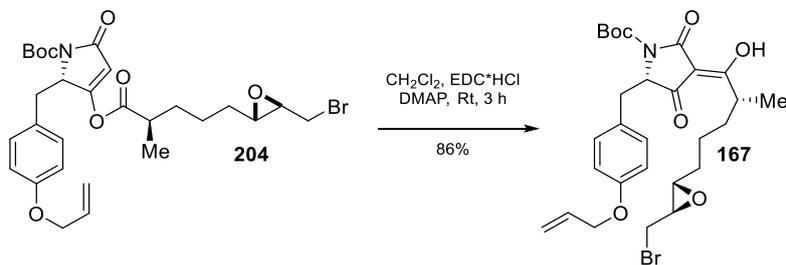
¹H NMR Daten stimmten mit Lit.²⁵ überein.

tert-Butyl-(5S)-2-(4-(allyloxy)benzyl)-3-(((2R)-5-((2S,3R)-3-(bromomethyl)oxiran-2-yl)-2-methylpentanoyl)oxy)-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-carboxylat (204)



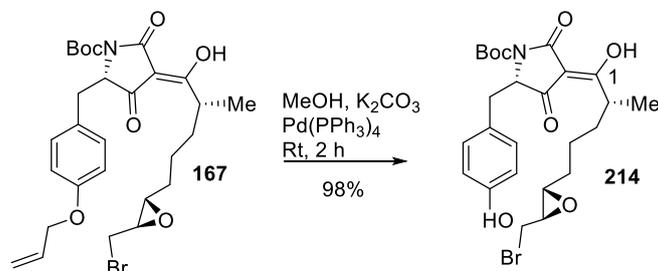
Eine Lösung der Carbonsäure **168** (1.00 g, 3.98 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem CH₂Cl₂ (20 mL) bei 0 °C wurde mit EDC·HCl (920 mg, 4.80 mmol, 1.20 Äquiv.) und DMAP (97.7 mg, 0.80 mmol, 0.20 Äquiv.) versetzt. Nach 30 Minuten wurde die Tetransäure **66** (1.52 g, 4.40 mmol, 1.10 Äquiv.) zugegeben. Die Lösung wurde für 3 Stunden gerührt und anschließend mit Ethylacetat (100 mL) versetzt. Die organische Phase wurde mit Schwefelsäure (0.5 M in Wasser, 50 mL) gewaschen. Die wässrige Phase dann mit Ethylacetat (100 mL) extrahiert, die organischen Phasen getrocknet (Na₂SO₄) und flüchtige Bestandteile wurden unter reduziertem Druck entfernt. Das verbliebene gelbe Öl wurde mittels Säulenchromatographie aufgereinigt (400 mL SiO₂, Hexan/EtOAc 3:1). Das Produkt wurde als beiges Öl erhalten. (2.00 g, 86%); $R_f = 0.4$ (25% EtOAc in Hexan, det. KMnO₄); $[\alpha]_D^{20} = +57.1^\circ$ ($c = 1.00$ in CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.24 (d, $J=7.0$ Hz, 3 H), 1.42 - 1.79 (m, 6 H), 1.60 (s, 9 H), 2.56 - 2.67 (m, 1 H), 2.82 - 2.92 (m, 1 H), 3.04 (td, $J=6.0$, 1.8 Hz, 1 H), 3.12 (dd, $J=14.3$, 2.8 Hz, 1 H), 3.27 (dd, $J=10.4$, 6.1 Hz, 1 H), 3.34 (dd, $J=14.3$, 6.1 Hz, 1 H), 3.43 (dd, $J=10.5$, 6.0 Hz, 1 H), 4.48 (d, $J=5.5$ Hz, 2 H), 4.78 (dd, $J=5.8$, 2.4 Hz, 1 H), 5.27 (dd, $J=10.4$ Hz, 1.2 Hz, 1 H), 5.39 (dd, $J=17.4$, 1.2 Hz, 1 H), 5.90 (s, 1 H), 5.94 - 6.11 (m, 1 H), 6.78 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H), 6.90 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 16.7, 23.6, 28.2, 31.3, 32.1, 32.7, 34.8, 39.9, 57.0, 60.1, 60.5, 68.7, 84.1, 108.2, 114.7, 117.7, 125.9, 130.3, 133.2, 149.2, 157.8, 165.0, 168.0, 171.5; HRMS (ESI) m/z : berechnet für C₂₈H₃₆O₇NBrNa [M+Na]⁺ 600.15674, gefunden 600.15688; IR (cm⁻¹) ν 2933, 1776, 1739, 1709, 1630, 1512, 1458, 1369 1310, 1246, 1172, 1059, 903, 845, 775.

tert-Butyl-(5S,3Z)-2-(4-(allyloxy)benzyl)-4-((R)-5-((2S,3R)-3-(brommethyl)oxiran-2-yl)-1-hydroxy-2-methylpentyliden)-3,5-dioxopyrrolidin-1-carboxylat (182)



Eine Lösung der 4-*O*-Acyl-Tetraamsäure **204** (150 mg, 259 μmol , 1.00 Äquiv.) in trockenem CH_2Cl_2 (5 mL) wurde mit Triethylamin (43 μl , 311 μmol , 1.2 Äquiv.) versetzt. Nach 5 Minuten wurden DMAP (6.33 mg, 51.8 mol, 0.20 Äquiv.) und CaCl_2 (35 mg, 311 μmol , 1.20 Äquiv.) hinzugefügt. Nach 24 h wurde die Suspension mit Schwefelsäure (10 mL, 2 M in Wasser) und Wasser (10 mL) versetzt. Die wässrige Phase wurde dreifach mit MTBE (3x50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4) und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das entstandene gelbliche Öl wurde mittels RP-MPLC (60% H_2O in CH_3CN to 100% CH_3CN) aufgereinigt. Das Produkt wurde als gelbes Öl erhalten. (108 mg, 72%); $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +62.3^\circ$ ($c = 1.00$ in CHCl_3); ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 1.02 (d, $J=6.4$ Hz, 3 H), 1.18 - 1.56 (m, 6 H), 1.62 (s, 9 H), 2.85 (dt, $J=5.6$, 1.8 Hz, 1 H), 3.02 (ddd, $J=6.8$, 5.0, 2.0 Hz, 1 H), 3.17 (dd, $J=14.2$, 2.6 Hz, 1 H), 3.32 - 3.42 (m, 2 H), 3.46 (dd, $J=11.0$, 5.0 Hz, 1 H), 3.48 - 3.60 (m, 1 H), 4.45 (dt, $J=5.2$, 1.5 Hz, 2 H), 4.55 (br. s., 1 H), 5.15 - 5.25 (m, 1 H), 5.30 - 5.38 (m, 1 H), 5.91 - 6.10 (m, 1 H), 6.70 - 6.82 (m, 2 H), 6.89 (d, $J=8.9$ Hz, 2 H); ^{13}C NMR (126 MHz, CD_3OD) δ 17.3, 24.7, 28.4, 32.5, 32.6, 33.7, 35.8, 38.1, 58.7, 61.4, 62.1, 69.7, 84.9, 104.9, 115.6, 117.6, 127.4, 131.8, 134.8, 150.6, 159.2, 178.0, 194.8. C1 nicht beobachtet.; HRMS (ESI) m/z : berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{O}_7\text{NBrNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 600.15674 gefunden 600.15558; IR (cm^{-1} , neat) ν 2978, 2978, 1767, 1712, 1648, 1607, 1509, 1457, 1350, 1299, 1245, 1223, 1147, 1108, 1022, 997, 923, 843, 780, 735.

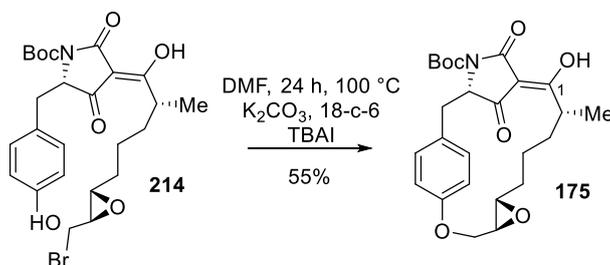
tert-Butyl (5S,3Z)-3-((R)-5-((2S,3R)-3-(brommethyl)oxiran-2-yl)-1-hydroxy-2-methylpentyliden)-5-(4-hydroxybenzyl)-2,4-dioxopyrrolidin-1-carboxylat (214)



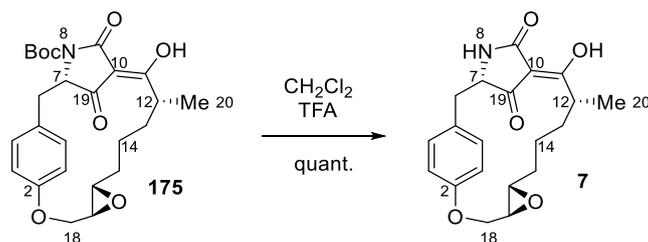
Eine Lösung der 3-Acyl-Tetraamsäure **167** (40 mg, 69.1 μmol , 1.0 Äquiv.) in trockenem Methanol (4 mL) bei Raumtemperatur wurde mit $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.80 mg, 6.91 nmol, 0.01 Äquiv.) und K_2CO_3 (19.1 mg, 138.2 μmol , 2.00 Äquiv.) versetzt. Nach 2 h wurde die Lösung mit Schwefelsäure (50 mL, 0.5 M in

Wasser) verdünnt. Die wässrige Phase wurde dreifach mit Ethylacetat (3x50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (1x50 mL) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4), über Celite[®] filtriert und die flüchtigen Bestandteile wurden unter reduziertem Druck entfernt. Das Produkt wurde als leicht orangenes Öl erhalten und konnte ohne Weitere Aufreinigung weiter verwendet werden. (36 mg, 98%); $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +75.3^\circ$ ($c = 1.00$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 1.02 (d, $J=6.4$ Hz, 3 H), 1.20 - 1.72 (m, 6 H), 1.62 (s, 9 H), 2.89 (dt, $J=5.6, 1.9$ Hz, 1 H), 3.04 (ddd, $J=6.8, 5.0, 1.9$ Hz, 1 H), 3.15 (dd, $J=14.2, 2.6$ Hz, 1 H), 3.32 - 3.40 (m, 2 H), 3.50 (dd, $J=11.0, 5.0$ Hz, 1 H), 3.52 - 3.60 (m, 1 H), 4.55 (br. s., 1 H), 6.62 (d, $J=8.2$ Hz, 2 H), 6.80 (d, $J=8.2$ Hz, 2 H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CD_3OD) δ 17.3, 24.8, 28.4, 32.5, 33.7, 33.9, 35.9, 38.4, 58.8, 61.6, 84.9, 104.9, 116.1, 125.7, 131.9, 134.8, 150.7, 157.7, 177.7, 195.0, C1 nicht beobachtet; HRMS (ESI) m/z : berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_7\text{NBrNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 560.12544, gefunden 560.12613; IR (cm^{-1}) ν 3631-2394 (br.), 2933, 2981, 1755, 1705, 1650, 1610, 1570, 1510, 1456, 1297, 1241, 1150, 1073, 1022, 997, 925, 830, 785, 733, 702.

N-Boc Macrocidin A (175)



Eine Lösung der 3-Acyl-Tetramsäure **214** (149 mg, 277 μmol , 1.0 Äquiv.) in trockenem DMF (20 mL) bei Raumtemperatur wurde mit K_2CO_3 (76.4 mg, 553 μmol , 2.00 Äquiv.), 18-Krone-6 (36.4 mg, 136 μmol , 0.50 Äquiv.) und TBAI (889 μg , 2.67 μmol , 0.01 Äquiv.) versetzt. Die Lösung wurde in einem geschlossenen Schlenkrohr auf 100 °C für 24 h erhitzt. Nachdem auf Raumtemperatur abgekühlt wurde, wurde Wasser (100 mL) zugegeben und die wässrige Phase dreifach mit Ethylacetat (3x50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4) und flüchtige Bestandteile wurden unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels RP-MPLC (RP18, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) aufgereinigt. Boc-Macrocidin A wurde als gelbliches Öl erhalten. (69.6 mg, 55%); $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +85.0^\circ$ ($c = 1.00$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 0.46 (qt, $J=13.0, 4.5$ Hz, 1 H), 0.77 (dddd, $J=13.0, 12.7, 9.7, 5.1$ Hz, 1 H), 1.11 (d, $J=6.4$ Hz, 3 H), 1.21 (qt, $J=13.0, 4.0$ Hz, 1 H), 1.30 - 1.40 (m, 1 H), 1.43 - 1.55 (m, 1 H), 1.65 (s, 9 H), 1.93 (tt, $J=12.7, 3.4$ Hz, 1 H), 2.55 (br. d, $J=8.2$ Hz, 1 H), 3.06 (dt, $J=9.7, 2.5$ Hz, 1 H), 3.12 (dd, $J=14.3, 2.9$ Hz, 1 H), 3.40 (dd, $J=14.3, 4.0$ Hz, 1 H), 3.69 (br. s., 1 H), 3.93 (dd, $J=12.5, 8.9$ Hz, 1 H), 4.39 (dd, $J=12.5, 1.4$ Hz, 1 H), 4.47 (br. s., 1 H), 6.83 (d, $J=7.6$ Hz, 2 H), 6.90 (br. d, $J=7.6$ Hz, 2 H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CD_3OD) δ 18.2, 25.6, 28.4, 34.0, 35.5, 35.9, 37.3 (br.), 56.4, 62.7, 66.6, 66.9 (br.), 85.3, 104.1, 116.0, 127.6, 131.9 (br.), 150.4, 157.7, 174.7, 193.9, 195.0; HRMS (ESI) m/z : berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{O}_7\text{NNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 480.19931, gefunden 480.19927; IR (cm^{-1}) ν 2933, 1763, 1715, 1675, 1607, 1509, 1458, 1338, 1299, 1251, 1225, 1148, 1100, 1033, 966, 927, 850, 788.

Macrocidin A (7)

Eine Lösung der 3-Acyl-Tetramsäure **175** (123 mg, 268 μmol , 1.0 Äquiv.) in trockenem CH_2Cl_2 (5 mL) bei Raumtemperatur wurde mit TFA (500 μl , 10% bezogen auf Volumen CH_2Cl_2) versetzt. Die Lösung wurde für 5 Minuten gerührt und anschließend mit Toluol (100 mL) verdünnt. Nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck wurde Macrocidin A als beiger, pulverförmiger Feststoff erhalten. (95 mg, quant.); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +40^\circ$ ($c = 0.35$ in MeOH), Lit.¹⁶ + 45° ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 500 μl CD_3OD + 5 μl TFA²³) δ 0.46 (qt, $J=13.00, 4.10$ Hz, 1 H), 0.75 (dddd, $J=13.00, 12.70, 9.70, 5.10$ Hz, 1 H), 1.08 (d, $J=6.86$ Hz, 3 H), 1.11 - 1.23 (m, 1 H), 1.36 (tt, 13.00, 4.00, 1 H), 1.47 (qd, 12.30, 4.00, 1 H), 1.90 (tt, $J=12.67, 3.28$ Hz, 1 H), 2.58 (d, $J=8.48$ Hz, 1 H), 2.92 (dd, $J=13.93, 3.83$ Hz, 1 H), 3.02 (dt, $J=9.69, 2.62$ Hz, 1 H), 3.12 (dd, $J=14.13, 3.23$ Hz, 1 H), 3.43 - 3.69 (m, 1 H), 3.94 (dd, $J=12.72, 8.68$ Hz, 1 H), 4.12 (br. t, 3.6, 1 H), 4.39 (dd, $J=12.51, 1.21$ Hz, 1 H), 6.81 (d, $J=8.88$ Hz, 2 H), 7.04 (d, $J=8.88$ Hz, 2 H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, 500 μl CD_3OD + 5 μl TFA) δ 18.1, 25.2, 34.2, 36.2, 36.4, 37.2, 56.7, 62.7, 63.8, 66.6, 103.3, 115.9, 127.9, 132.5, 157.5, 176.5, 192.4, 197.3; HRMS (ESI) m/z : berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 358.16490, gefunden 358.16476; IR (cm^{-1}) ν 3321 (br), 2930, 1712, 1651, 1608, 1509, 1453, 1340, 1254, 1216, 1166, 1111, 1031, 928, 854, 805, 735, 701.

Um scharfe Signale zu erhalten wurde 5 μL TFA (Trifluoressigsäure) in 500 μL CD_3OD gegeben, wie bereits aus Lit.²³ bekannt.

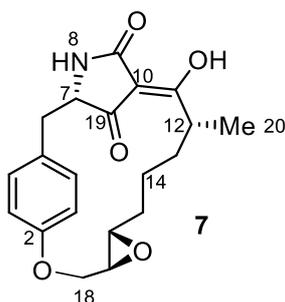
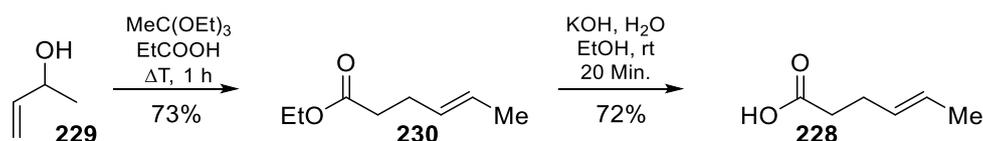


Tabelle 4. Vergleich von synthetischem und natürlichem Macrocyclin A ^{13}C NMR shifts und ^1H NMR shifts und Multipllett-Analyse.

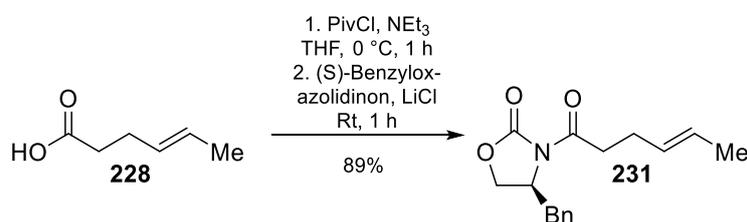
	^{13}C		^1H (mult., J [Hz])	
	Isolation ¹⁶	synthetic ¹⁰³	Isolation ¹⁶	synthetic ¹⁰³
2	157.6	157.5		
3	115.9	115.9	6.84 (d, 8.7)	6.81 (d, 8.88)
4	132.6	132.5	7.05 (br d, 8.7)	7.04 (d, 8.88)
5	128.2	127.9		
6	36.6	36.4	3.13 (dd, 13.8, 3.1) 2.94 (dd, 13.8, 4.0)	3.12 (dd, 14.13, 3.23) 2.92 (dd, 13.93, 3.83)
7	63.8	63.8	4.13 (t, 3.6)	4.12 (br. t, 3.6)
9	176.8	176.5		
10	103.5	103.3		
11	193.1	192.4		
12	37.6	37.2	3.59 (m)	3.43 - 3.69 (m)
13	36.4	36.2	1.48 (ddd, 13.3, 11.2, 4.1) 1.38 (tt, 13.3, 4.1)	1.47 (qd, 12.30, 4.00) 1.36 (tt, 13.00, 4.00)
14	25.4	25.2	1.16 (ddt, 13.3, 12.8, 4.1) 0.48 (ddt, 13.3, 12.8, 4.6)	1.11 - 1.23 (m) 0.46 (qt, 13.00, 4.10)
15	34.3	34.2	1.92 (tt, 12.8, 3.6) 0.77 (dddd, 13.3, 10.2, 9.7, 5.1)	1.90 (tt, 12.67, 3.28 Hz) 0.75 (dddd, 13.00, 12.70, 9.70, 5.10)
16	62.9	62.7	3.04 (ddd, 9.7, 3.1, 2.6)	3.02 (dt, 9.69, 2.62)
17	56.8	56.7	2.60 (dt, 8.7, 2.1)	2.58 (br. d, 8.48 Hz)
18	66.7	66.6	4.41 (dd, 12.8, 1.5) 3.96 (dd, 12.8, 8.7)	4.39 (dd, 12.51, 1.21 Hz) 3.94 (dd, 12.72, 8.68)
19	197.5	197.3		
20	18.3	18.1	1.10 (d, 6.7)	1.08 (d, J=6.86)

Unterschiedliche Multipllett-Analyse übereinstimmend mit PFALTZ, SUZUKI *et al.*²³

(E)-Hex-4-ensäure (228)

(±)-But-3-en-2-ol (**229**, 8.30 g, 115 mmol, 1.00 Äquiv.) wurde mit Triethylorthoacetat (31.8 mL, 173 mmol, 1.50 Äquiv.) und Propionsäure (431 μL , 5.76 mmol, 0.05 Äquiv.) versetzt. Nachdem die Lösung für 1 h unter Rückfluss erhitzt wurde, wurde entstandener Ethanol abdestilliert und das verbliebene Substanzgemisch nach Abkühlen mit Salzsäure (200 mL, 0.50 M in Wasser) versetzt. Nach einer Stunde wurde die wässrige Phase dreifach mit Pentan (3x100 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit einer K_2CO_3 -Lösung (100 mL, gesättigt) gewaschen, anschließend getrocknet (MgSO_4) und flüchtige Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten (11.9 g, 73%) und ohne Aufreinigung direkt im nächsten Schritt weiterverwendet. (*E*)-Hex-4-ensäureethylester (**230**, 11.9 g, 84.0 mmol, 1.00 Äquiv.) wurde in Ethanol (70 mL) gelöst und KOH (7.07 g, 126 mmol, 1.50 Äquiv.) hinzugefügt. Nach 20 Minuten wurde die Lösung mit Wasser (200 mL) verdünnt, die wässrige Phase zweifach mit Diethylether (2x50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen verworfen. Die wässrige Phase wurde anschließend auf $\text{pH}=0$ mit Schwefelsäure (2 M in H_2O , 40 mL) eingestellt und dreifach mit Diethylether (3x50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und flüchtige Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das Produkt wurde als leicht gelbliches Öl erhalten und ohne weitere Aufreinigung weiterverwendet (6.90 g, 72%). $R_f = 0.20$ (50% Ethylacetat in Hexan, det. KMnO_4); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.65 (dd, $J=6.10, 0.92$ Hz, 3 H), 2.27 - 2.35 (m, 2 H), 2.38 - 2.45 (m, 2 H), 5.38 - 5.56 (m, 2 H), 10.59 - 11.99 (bs, 1 H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 18.0, 27.7, 34.2, 126.6, 128.9, 179.7.

$^1\text{H NMR}$ -Daten übereinstimmend mit Lit.¹²⁵

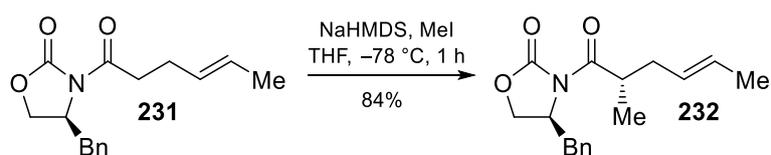
(4*S*,4*E*)-4-Benzyl-3-(hex-4-enoyl)oxazolidin-2-on (231)

Eine Lösung von (*E*)-Hex-4-ensäure (**228**, 6.45 g, 56.5 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem THF (200 mL) bei 0 °C wurde mit Triethylamin (15.7 mL, 113 mmol, 2.00 Äquiv.) und Pivalinsäurechlorid (6.95 mL, 56.5 mmol, 1.00 Äquiv.) versetzt. Nach einer Stunde wurde (*S*)-4-Benzyl-2-oxazolidinon (10.0 g, 56.5 mmol, 1.00 Äquiv.) und LiCl (2.40 g, 56.5 mmol, 1.00 Äquiv.) hinzugefügt und die Suspension wurde eine Stunde lang auf Raumtemperatur aufgewärmt. Wasser (200 mL) wurde hinzugefügt und die Lösung wurde unter reduziertem Druck eingeeengt. Die wässrige Phase wurde dreifach mit MTBE (3x100 mL)

extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer KHCO_3 -Lösung (100 mL in Wasser, gesättigt) gewaschen, anschließend getrocknet (MgSO_4) und flüchtige Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das verbliebene gelbe Öl wurde aus *n*Hexan/MTBE umkristallisiert. Das Produkt wurde so als farblose Nadeln erhalten und konnte ohne weitere Aufreinigung weiterverwendet werden. (13.7 g, 89%). $R_f = 0.46$ (10% Ethylacetat in Hexan, det. KMnO_4); $[\alpha]_D^{20} = +82.0^\circ$ ($c = 1.00$ EtOH), Lit.¹²⁶ -80.6 ($c = 1.06$ in CH_2Cl_2 , Enantiomer); mp = 70°C , Lit.¹²⁶ = 69.0 - 69.5°C (Enantiomer); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.64 - 1.68 (m, 3 H), 2.35 - 2.42 (m, 2 H), 2.76 (dd, $J = 13.4, 9.8$ Hz, 1 H), 2.92 - 3.01 (m, 1 H), 3.02 - 3.09 (m, 1 H), 3.30 (dd, $J = 13.4, 3.4$ Hz, 1 H), 4.14 - 4.22 (m, 2 H), 4.64 - 4.71 (m, 1 H), 5.41 - 5.61 (m, 2 H), 7.18 - 7.25 (m, 2 H), 7.27 - 7.30 (m, 1 H), 7.31 - 7.36 (m, 2 H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 18.1, 27.3, 35.7, 38.0, 55.3, 66.3, 126.6, 127.5, 129.1, 129.3, 129.6, 135.4, 153.6, 172.9; HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}^+$ 274.14377, gefunden 274.14386; IR (cm^{-1}) $\nu = 3032, 2956, 2915, 1784, 1701, 1458, 1438, 1390, 1374, 1353, 1324, 1300, 1275, 1243, 1200, 1117, 1048, 1014, 966, 905, 768, 747, 700, 635, 577, 561$.

$^1\text{H NMR}$ -Daten übereinstimmend mit Lit.¹²⁶

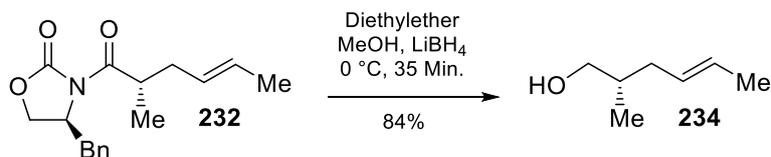
(4S)-4-Benzyl-3-((2S,4E)-2-methylhex-4-enoyl)oxazolidin-2-on (232)



Eine Lösung des Urethans **231** (5.00 g, 18.3 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem THF (70 mL) bei -78°C wurde mit Natrium-bis(trimethylsilyl)amid (2 M in THF, 10.4 mL, 20.8 mmol, 1.14 Äquiv.) versetzt. Nach 10 Minuten wurde Iodmethan (6.29 mL, 101 mmol, 5.50 Äquiv.) hinzugefügt und die Lösung für eine weitere Stunde gerührt. Eine Ammoniaklösung (25% in Wasser, 50 mL) und eine Kochsalzlösung (50 mL in Wasser, gesättigt) wurden hinzugefügt und die Lösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt. Die wässrige Phase wurde dreifach mit *n*Pentan (3x100 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und flüchtige Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das verbliebene gelbe Öl wurde mittels Säulenchromatographie (600 mL SiO_2 , Hexan:Ethylacetat 9:1) aufgereinigt. Das Produkt wurde als einzelnes Diastereomer und farbloses Öl erhalten. (4.40 g, 84%). $R_f = 0.55$ (10% Ethylacetat in Hexan, det. KMnO_4); $[\alpha]_D^{20} = +106.3^\circ$ ($c = 1.00$ EtOH), Lit.¹²⁶ -104° ($c = 1.07$ in CH_2Cl_2 , Enantiomer); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.21 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.64 (dd, $J = 6.1, 1.2$ Hz, 3 H), 2.39 (m, 1 H), 2.12 (m, 1 H), 2.77 (dd, $J = 13.3, 9.8$ Hz, 1 H), 3.27 (dd, $J = 13.3, 3.2$ Hz, 1 H), 3.76 (m, 1 H), 4.12 - 4.24 (m, 2 H), 4.66 (m, 1 H), 5.32 - 5.56 (m, 2 H), 7.19 - 7.24 (m, 2 H), 7.26 - 7.30 (m, 1 H), 7.31 - 7.37 (m, 2 H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 17.1, 18.1, 36.6, 38.0, 38.1, 55.5, 66.2, 127.5, 127.8, 128.0, 129.1, 129.6, 135.5, 153.2, 176.9; HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{N}^+$ 288.15942, gefunden 288.15894; IR (cm^{-1}) $\nu = 3028, 2935, 2971, 2855, 1774, 1695, 1498, 1455, 1382, 1349, 1288, 1236, 1195, 1100, 1075, 1049, 1015, 967, 924, 838, 762, 746, 701, 623, 592$.

¹H NMR-Daten übereinstimmend mit Lit.¹²⁶

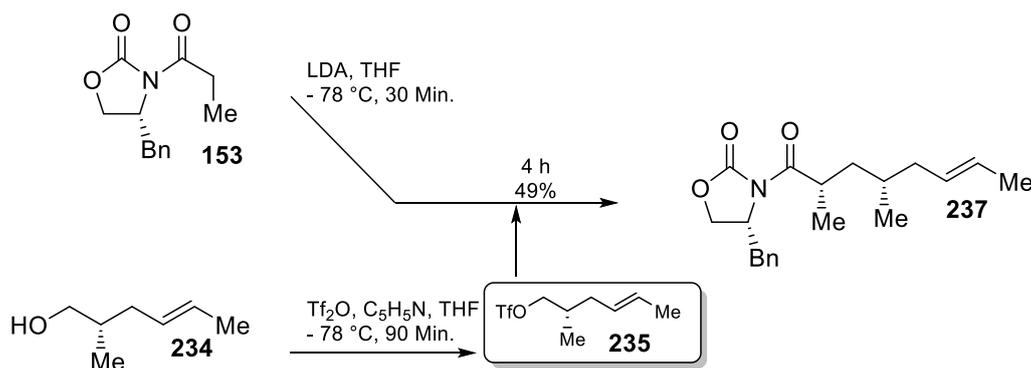
(2*S*,4*E*)-2-Methylhex-4-en-1-ol (234)



Eine Lösung des Oxazolidinon **232** (10.6 g, 37.0 mmol, 1.00 Äquiv.) in Diethylether (111 mL) und Methanol (3.30 mL) bei 0 °C wurde mit Lithiumborhydrid (4 M in THF, 7.90 mL, 0.85 Äquiv.) über eine Periode von 15 Minuten tröpfchenweise versetzt. Nach weiteren 20 Minuten wurde NaOH (1 M in Wasser, 10 mL) langsam zugegeben und anschließend die Lösung mit Wasser (50 mL) verdünnt. Die wässrige Phase wurde dreifach mit Dichlormethan (3x100 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen anschließend getrocknet (MgSO₄) und flüchtige Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das erhaltene Öl wurde mittels Säulenchromatographie aufgereinigt (600 mL SiO₂, Hexan:Ethylacetat 5:1). Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten. (3.53 g, 84%). *R_f* = 0.50 (25% Ethylacetat in Hexan, det. KMnO₄); [α]_D²⁰ = -3.8 ° (c = 1.00 EtOH), Lit.¹²⁶ + 2.5 ° (c = 1.08 CH₂Cl₂, Enantiomer); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.90 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H), 1.39 (bs, 1H), 1.61 - 1.74 (m, 4 H), 1.83 - 1.92 (m, 1 H), 2.04 - 2.13 (m, 1 H), 3.37 - 3.57 (m, 2 H), 5.35 - 5.54 (m, 2 H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 16.6, 18.1, 36.1, 36.7, 66.2, 126.7, 129.4; IR (cm⁻¹) ν = 3328, 2964, 2919, 1454, 1377, 1030, 964, 613, 562. Aufgrund des geringen Molekulargewichts konnte eine LC-HRMS nicht erfolgreich gemessen werden.

¹H NMR-Daten übereinstimmend mit Lit.¹²⁶

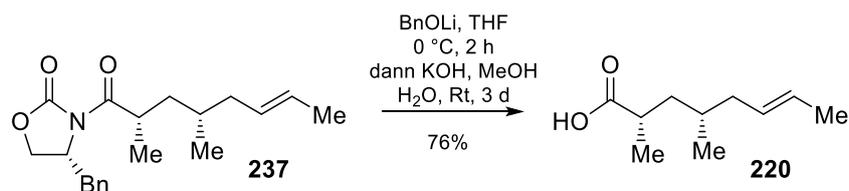
(4*R*)-4-Benzyl-3-[(2*S*,4*S*,6*E*)-2,4-dimethyloct-6-enoyl]-oxazolidin-2-on (237)



Eine Lösung des Alkohols **234** (3.53 g, 30.9 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem Methylenechlorid (111 mL) bei -78 °C wurde mit Pyridin (2.90 mL, 35.7 mmol, 1.15 Äquiv.) und tröpfchenweise mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid (5.45 mL, 32.4 mmol, 1.05 Äquiv.) versetzt. Nach 90 Minuten wurde Wasser (50 mL) und eine Kochsalzlösung (20 mL in Wasser, gesättigt) zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit *n*Pentan (200 mL) extrahiert, die organische Phase getrocknet (MgSO₄) und flüchtige Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Der instabile Trifluormethansulfonsäureester **235** wurde ohne weitere Aufreinigung direkt in der nächsten Reaktion verwendet.

Eine Lösung von Diisopropylamin (4.80 mL, 34.1 mmol, 1.10 Äquiv.) in trockenem THF (50 mL) bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde mit einer *n*-Butyllithiumlösung (2.2 M, 15.5 mL, 34.1 mmol, 1.10 Äquiv.) versetzt. Nach 30 Minuten wurde (4*R*)-4-Benzyl-3-propionyloxazolidin-2-on (**153**, 7.2 g, 31.0 mmol, 1.00 Äquiv.) zugesetzt. Nach weiteren 30 Minuten bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde der frisch hergestellte Trifluormethansulfonsäureester **235** (6.40 g, 26.0 mmol, 0.84 Äquiv.) hinzugefügt und die Reaktionslösung wurde langsam über eine Periode von vier Stunden auf Raumtemperatur aufgewärmt. Nachdem eine Kochsalzlösung (100 mL in Wasser, gesättigt) und Wasser (20 mL) hinzugefügt wurden, wurde die wässrige Phase zweifach mit MTBE (2x200 mL) und einfach mit Methylchlorid (100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und flüchtige Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das verbliebene Öl wurde mittels Säulenchromatographie (800 mL SiO_2 , Hexan:Ethylacetat 11:1) aufgereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten, welches aus MTBE/Hexan kristallisiert werden konnte. Ein einzelnes Diastereomer wurde in Form farbloser Nadeln erhalten. (4.20 g, 49%). $R_f = 0.50$ (10% Ethylacetat in Hexan, det. KMnO_4); $[\alpha]_D^{20} = -65.2\text{ }^{\circ}$ ($c = 1.00$ EtOH); mp = $54\text{ }^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.90 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H), 1.12 - 1.26 (m, 4 H), 1.46 - 1.57 (m, 1 H), 1.64 - 1.67 (m, 3 H), 1.75 - 1.93 (m, 2 H), 1.99 - 2.12 (m, 1 H), 2.73 (dd, $J = 13.4, 9.8$ Hz, 1 H), 3.30 (dd, $J = 13.4, 3.4$ Hz, 1 H), 3.87 - 4.01 (m, 1 H), 4.11 - 4.25 (m, 2 H), 4.64 - 4.73 (m, 1 H), 5.34 - 5.50 (m, 2 H), 7.19 - 7.25 (m, 2 H), 7.27 - 7.30 (m, 1 H), 7.30 - 7.36 (m, 2 H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 18.00, 18.03, 19.7, 31.1, 35.2, 38.1, 39.9, 40.9, 55.4, 65.9, 126.4, 127.3, 129.0, 129.4, 129.5, 135.4, 153.1, 177.6; HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{N}^+$ 330.20637, gefunden 330.20578; IR (cm^{-1}) $\nu = 2971, 2949, 2909, 2885, 2847, 1777, 1703, 1490, 1453, 1391, 1347, 1286, 1228, 1195, 1110, 1074, 1051, 1018, 966, 828, 763, 763, 740, 725, 697, 639, 572$.

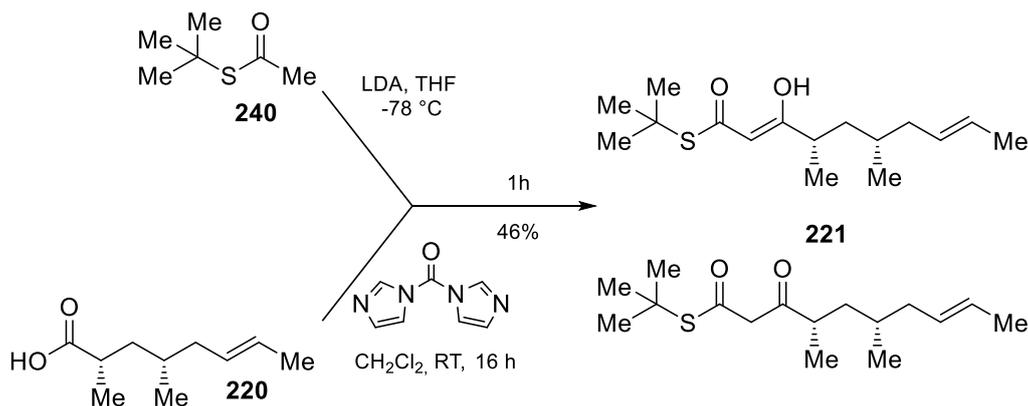
(2*S*,4*S*,4*E*)-2,4-Dimethyloct-6-ensäure (220)



Eine Lösung von Benzylalkohol (208 μL , 2.00 mmol, 2.00 Äquiv.) in trockenem THF (10 mL) bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde mit einer *n*-Butyllithiumlösung (2.2 M in Hexan, 1.50 mmol, 1.50 Äquiv.) versetzt. Anschließend wurde **237** (329 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.) zugefügt. Nach 2 Stunden wurden Methanol (2 mL), Wasser (2 mL) und KOH (2 M in Wasser, 4.00 mmol, 2.00 mL, 4.00 Äquiv.) zugefügt und die Lösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt. 3 Tage später wurde die Lösung mit einer Ammoniumchlorid-Lösung (50 mL in Wasser, gesättigt) versetzt und die wässrige Phase mit MTBE (50 mL) und Methylchlorid (50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und flüchtige Bestandteile wurden unter reduziertem Druck entfernt. Das erhaltene Öl wurde per Säulenchromatographie aufgereinigt (200 mL SiO_2 , Hexan:Ethylacetat 9:1). Das Produkt wurde als klares Öl erhalten. (130 mg, 76%). $R_f = 0.30$ (10% Ethylacetat in Hexan, det. KMnO_4); $[\alpha]_D^{20} = +22.8\text{ }^{\circ}$ ($c = 1.00$ EtOH);

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 0.89 (d, $J=6.4$ Hz, 3 H), 1.09 - 1.23 (m, 4 H), 1.44 - 1.59 (m, 1 H), 1.59 - 1.68 (m, 3 H), 1.68 - 1.77 (m, 1 H), 1.78 - 1.88 (m, 1 H), 1.91 - 2.03 (m, 1 H), 2.49 - 2.63 (m, 1 H), 5.31 - 5.49 (m, 2 H), 10.25 - 12.33 (bs, 1 H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 19.4, 17.9, 18.1, 31.1, 37.4, 40.2, 40.8, 126.6, 129.3, 184.0; HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}_2$ 171.13796, gefunden 171.13796; IR (cm^{-1}) ν = 3025, 2965, 2920, 1703, 1464, 1416, 1379, 1281, 1225, 1150, 1093, 965, 812, 642.

***S*-(*tert*-Butyl)-(4*S*,6*S*,8*E*)-4,6-dimethyl-3-oxodec-8-enthioat (221)**



Lösung 1:

Eine Lösung von (*2S*,*4S*,*6E*)-2,4-Dimethyloct-6-ensäure (**220**, 550 mg, 3.23 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem CH_2Cl_2 (10 mL) bei 0 °C wurde mit *N,N'*-Carbonyldiimidazol (550 mg, 3.39 mmol, 1.05 Äquiv.) versetzt und für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Wasser (20 mL) wurde hinzugefügt und die wässrige Phase wurde zweifach mit CH_2Cl_2 (2x20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und flüchtige Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das erhaltene Acylimidazol wurde direkt ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Reaktion weiterverwendet (585 mg, 82%, 2.65 mmol).

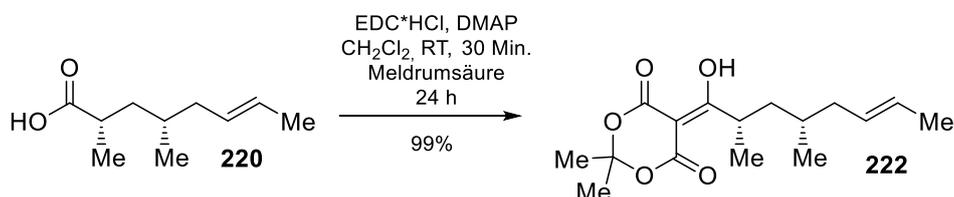
Lösung 2:

Eine Lösung von Diisopropylamin (1.10 mL, 7.95 mmol, 3.00 Äquiv.) in trockenem THF (10 mL) bei -78 °C wurde mit einer *n*-Butyllithiumlösung (3.60 mL, 2.2 M in Hexan, 7.95 mmol, 3.00 Äquiv.) versetzt. Nach 20 Minuten wurde *S*-*tert*-Butylthioacetat (**240**, 1.05 g, 7.95 mmol, 3.00 Äquiv.) hinzugefügt und weitere 15 Minuten später das aus Lösung 1 erhaltene Acylimidazol (585 mg, 2.65 mmol, 1.00 Äquiv.) zugegeben. Nach einer Stunde Reaktionszeit wurde die Lösung mit Wasser (50 mL) und Salzsäure (1 M in Wasser, 15 mL) verdünnt und die wässrige Phase zweifach mit MTBE (2x150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und flüchtige Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das erhaltene Öl wurde per Säulenchromatographie aufgereinigt (200 mL SiO_2 , Hexan: CH_2Cl_2 7:3). Das Produkt wurde als rötliches Öl erhalten. (420 mg, 46% über 2 Stufen). R_f = 0.60 (30% CH_2Cl_2 in Hexan, det. KMnO_4); $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -4.1^\circ$ ($c=1.00$ in CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 0.71 - 0.85 (m, 3 H), 0.93 - 1.00 (m, 1 H), 1.00 - 1.07 (m, 3 H), 1.35 -

1.42 (m, 7 H), 1.45 (s, 3 H), 1.59 (d, $J=4.9$ Hz, 3 H), 1.61 - 1.68 (m, 1 H), 1.73 (m, 1 H), 1.83 - 1.99 (m, 1 H), 2.17 (m, 0.3 H), 2.68 - 2.79 (m, 0.7 H), 3.45 - 3.60 (m, 1.4 H), 5.24 (s, 0.3 H), 5.26 - 5.40 (m, 2 H), 12.82 (s, 0.3 H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 18.0, 19.0/16.8, 19.7/19.4, 30.2/29.6, 30.72/30.69, 37.2, 40.2/39.5, 41.0/39.8, 44.3, 49.0/48.1, 56.7, 98.6, 126.6/126.4, 129.3/129.1, 192.5/180.2, 206.0/196.3, Als Keto-Enol-Paare aufgeschrieben; HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{S}^+$ 285.18828, gefunden 285.18790; IR (cm^{-1}) $\nu = 2964, 2927, 1721, 1675, 1610, 1456, 1402, 1364, 1327, 1177, 1074, 966, 904, 846, 772, 716, 643, 588$.

Keto-Enol-Tautomere detektierbar.

5-((2*S*,4*S*,6*E*)-1-Hydroxy-2,4-dimethyloct-6-en-1-yliden)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion (222)

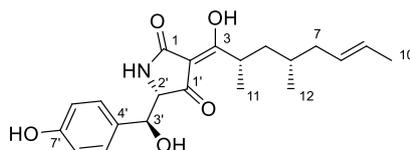


Eine Lösung der Carbonsäure **220** (290 mg, 1.70 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem CH_2Cl_2 (20 mL) bei Raumtemperatur wurde mit EDC \cdot HCl (391 mg, 2.04 mmol, 1.20 Äquiv.) und DMAP (290 mg, 1.70 mmol, 1.00 Äquiv.) versetzt. Nach 30 Minuten wurde Meldrumsäure (270 mg, 1.87 mmol, 1.10 Äquiv.) hinzugefügt, die Lösung für einen Tag gerührt und anschließend mit MTBE (200 mL) verdünnt. Die organische Phase wurde zweifach mit Schwefelsäure (2x100 mL, 0.5 M in Wasser) und einfach mit einer Kochsalzlösung (100 mL in Wasser, gesättigt) extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO_4), flüchtige Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt und das Produkt als farbloses Öl erhalten, welches ohne Weitere Aufreinigung weiterverwendet werden konnte. (500 mg, 99%); $[\alpha]_D^{20} = -5.1^\circ$ ($c=1.00$ in CH_2Cl_2); ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ 0.86 (d, $J=6.4$ Hz, 3 H), 1.15 - 1.29 (m, 4 H), 1.34 - 1.47 (m, 1 H), 1.65 (dd, $J=6.0, 1.1$ Hz, 3 H), 1.73 (d, $J=3.1$ Hz, 6 H), 1.76 - 1.92 (m, 2 H), 1.92 - 2.05 (m, 1 H), 4.09 - 4.34 (m, 1 H), 5.28 - 5.55 (m, 2 H), 15.42 (s, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 18.1, 18.9, 19.7, 26.7, 27.1, 31.5, 35.8, 40.3, 40.8, 91.4, 104.8, 126.7, 129.3, 160.3, 170.9, 202.1; HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{O}_5^+$ 297.16965, gefunden 297.17080; IR (cm^{-1}) $\nu = 2927, 1742, 1656, 1575, 1412, 1294, 1204, 1157, 1022, 966$.

Vergleich der NMR-Daten von synthetischem und natürlichem F-14329 (9)

Im folgender Tabelle ist der Vergleich der ^1H - und ^{13}C -NMR Daten des isolierten und synthetischen Naturstoffes F-14329 (**9**) zu sehen, bei deren Erstellung und Auswertung ich mitgewirkt habe, besonders bezogen auf die Idee einer Zugabe von TFA (Trifluoressigsäure) zur Signalverschärfung, wie ich es von Macrocidin A²³ bereits kannte. Die Synthese, Isolation und Aufreinigung wurde selbsterklärend von S. Bruckner¹⁰⁹ durchgeführt.

Tabelle 5. Vergleich von synthetischem und natürlichem F-14329 (**9**) ^{13}C NMR shifts und ^1H NMR shifts und Multipllett-Analyse in DMSO-d_6

Isolation¹⁸Totalsynthese⁶³

Pos.	δ_{C}	δ_{H} (mult. J[Hz])	δ_{C}	δ_{H} (mult. J[Hz]) \pm	δ_{H} (mult. J[Hz])
				<u>TFA</u>	
1	176	-	176.0	-	-
2	100.6	-	100.6	-	-
3	191.5	-	191.5	-	-
4	33.4	3.49 (br m)	33.4	3.49 (br m)	3.48 (m)
5	39.8	1.62 (m)	39.9	1.59 (d, 5.2)	1.59 (d, 5.5)
5b	-	1.04 (m)	-	1.02 (ddd, 13.5, 9.1, 4.6)	1.03 (m)
6	30.8	1.24 (m)	30.8	1.24 (m)	1.25 (m)
7	39.9	1.86 (m)	39.9	1.86 (dt, 13.1, 6.0)	1.86 (m)
7b	-	1.74 (m)	-	1.73 (dt, 13.1, 6.6)	1.74 (m)
8	129.3	5.33 (m)	129.3	5.33 (m)	5.33 (m)
9	125.9	5.34 (m)	125.9	5.33 (m)	5.33 (m)
10	17.8	1.59 (d, 5.2)	17.8	1.59 (d, 5.2)	
11	18.1	0.88 (d, 6.3)	18.1	0.88 (d, 6.7)	0.88 (d, 6.3)
12	19.1	0.77 (d, 6.3)	19.1	0.75 (d, 6.7)	0.77 (d, 6.3)
1'	192.6	-	192.66	-	-
2'	68	4.16 (br. s)	68.0	4.18 (d, 3.0)	4.16 (br. s)
3'	72.6	4.87 (br. s)	72.6	4.87 (d, 3.0)	4.88 (br. s)
4'	129.3	-	129.3	-	-
4'/9'	128.2	7.00 (d, 8.5)	128.2	7.00 (d, 8.5)	7.00 (d, 8.5)
6'/8'	114.1	6.59 (d, 8.5)	114.1	6.59 (d, 8.5)	6.59 (d, 8.5)
7'	156.5	-	156.57	-	-
3'-OH	-	5.65 (br. s)	-	-	5.66 (br. s)
7'-NH	-	9.26 (br. s)	-	-	9.23 (br. s)
-NH	-	9.14 (br. s)	-	-	9.15 (br. s)

7. Veröffentlichungen

- Dagmar Scharnagel*, Felix Prause*, Johannes Kaldun*, Robert G. Haase, Matthias Breuning "(2*S*,5*R*)-2-Methylaminomethyl-1-methyl-5-phenylpyrrolidine, a chiral diamine ligand for copper(II)-catalysed Henry reactions with superb enantiocontrol" *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 6623-6625.
- Robert G. Haase, Rainer Schobert "Synthesis of the Bioherbicidal Fungus Metabolite Macrocidin A" *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 6352-6355.**
- Sebastian Bruckner*, Robert G. Haase*, Rainer Schobert " A Synthetic Route to β -Hydroxytyrosine-Derived Tetramic Acids: Total Synthesis of the Fungal Metabolite F-14329" *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 5692-5695.***

* Gleichwertiger Beitrag zur Publikation.

** Reprinted with permission from *Org. Lett.*, **2016**, *18* (24), pp 6352–6355. Copyright 2017 American Chemical Society.
<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.orglett.6b03240>

*** Mit Erlaubnis des Verlags "John Wiley and Sons" (Copyright 2017) abgebildet.

Bruckner, S.; Haase, R. G.; Schobert R.; A Synthetic Route to β -Hydroxytyrosine-Derived Tetramic Acids: Total Synthesis of the Fungal Metabolite F-14329. *Chemistry - A European Journal*. 2017. *23*. 5692-5695. Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Reproduced with permission.

7.1 Synthesis of the Bioherbicidal Fungus Metabolite Macrocidin A



Letter

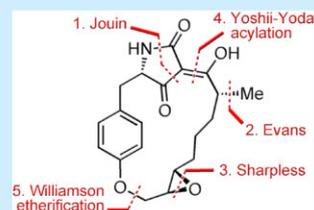
pubs.acs.org/OrgLett

Synthesis of the Bioherbicidal Fungus Metabolite Macrocidin A

Robert G. Haase[†] and Rainer Schobert^{*,†,‡}[†]Organic Chemistry Laboratory, University of Bayreuth, Universitätsstrasse 30, 95440 Bayreuth, Germany

Supporting Information

ABSTRACT: The second total synthesis of macrocidin A afforded the bioherbicidal fungal metabolite in 16 steps starting from doubly protected L-tyrosine. The 3-octanoyl side chain with the α -methyl group and an ω -bromo epoxide already in place was attached to the tetramic acid via a Yoshii–Yoda acylation, and the macrocycle was eventually closed in 55% yield by a Williamson etherification between the phenolate and the epoxy bromide.



Macrocidins A (1) and B (2) are macrocyclic 3-acyltetramic acids (Figure 1). While the related

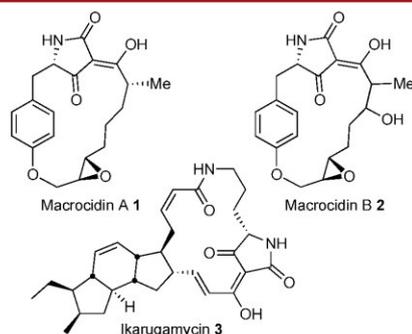


Figure 1. Structures of macrocidins A (1) and B (2) and ikarugamycin (3).

polycyclic tetramate macrolactams (PTMs),¹ such as ikarugamycin (3),² are antiprotozoal, antibacterial, or antifungal metabolites of bacteria featuring annulated carbocyclic ring systems, the macrocidins are herbicidal metabolites of the fungus *Phoma macrostoma* Montagne featuring a *para*-cyclophane. They were extracted in minute quantities in 2003 by a Dow AgroSciences group from field isolates of this pathogenic fungus dwelling on diseased Canada thistles.³ Macrocidin A was found only lately to induce chlorosis, i.e., bleaching and withering of susceptible plants, preferentially broadleaf weeds, by a unique pleiotropic mode of action.⁴ As a consequence of its metal chelating propensity, it interferes with vital enzymes and processes such as electron transfer and the light-harvesting complex in photosystem II and phytoene synthase and desaturase, resulting in reduced chlorophyll and carotenoid

biosynthesis. This multimodal effect, which makes resistance development unlikely, combined with its species selectivity and biodegradability, renders macrocidin A an interesting new crop protection lead.

The only total synthesis of macrocidin A to date, which also confirmed its absolute configuration, was published by Pfaltz, Suzuki, and co-workers in 2009.⁵ It employed a macro-lactamization by intramolecular ketene trapping followed by a Dieckmann cyclization to partition off the pyrrolidine ring. Syntheses of structurally simplified derivatives of macrocidin A were reported by Ramana et al.⁶ and our group.⁷ Here we present a conceptually new total synthesis of 1 comprising easy-to-purify intermediates and lending itself to large-scale production of 1 or simplified derivatives in the course of lead optimization studies.

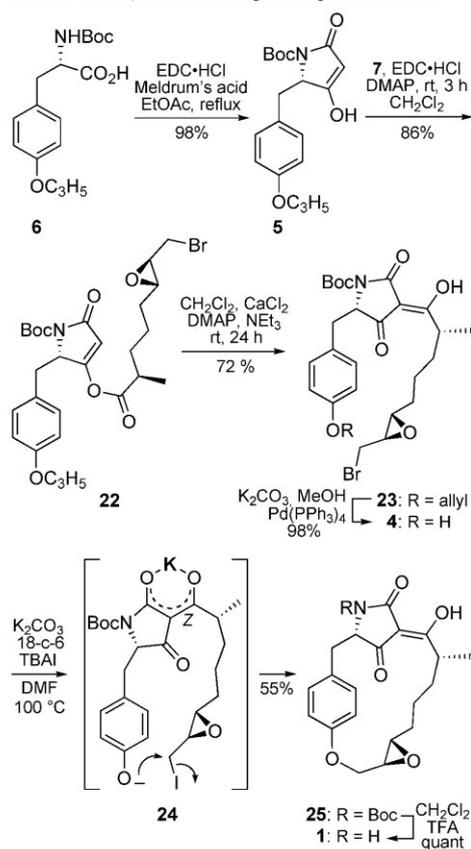
Scheme 1 delineates the retrosynthetic approach. Unlike the Pfaltz–Suzuki synthesis, ours is based on a late-stage ring-closing Williamson etherification between the phenolate and the epoxy bromide of fully functionalized 3-acyltetramic acid 4. The latter was built up by a Yoshii–Yoda acylation of the known bisprotected tetramic acid 5,⁷ derived from protected tyrosine 6, with carboxylic acid 7. The three stereogenic centers of 7 were installed by Sharpless epoxidation and Evans methylation, offering the advantage of easy-to-purify diastereomers after each step. The oct-6-enoic acid backbone of allylic alcohol precursor 8 was obtained by Negishi coupling between ω -zincated pentanoyl reagent 9, still attached to the Evans auxiliary used for introduction of the α -methyl residue, and vinyl iodide 10.

The side-chain precursor 8 was prepared starting from 5-bromovaleric acid (11), which was converted to a mixed anhydride and attached to the Evans auxiliary (*R*)-benzyl-2-oxazolidinone to give imide 12 in 88% yield (Scheme 2). Its deprotonation with NaHMDS at -78 °C and quenching of the

Received: October 28, 2016

Published: November 28, 2016

Scheme 4. 3-Acylation and Ring-Closing Etherification



prevent racemization of the α -stereogenic center in the acyl residue, possibly by chelate complex formation. Compound 23 was deallylated in methanol with $\text{Pd(PPh}_3)_4$ as a catalyst and in the presence of potassium carbonate to give phenol 4.¹³ This was submitted to a ring-closing Williamson etherification. Since this reaction does not normally proceed well for the alkylation of phenols with alkyl bromides, we had to apply special conditions. Phenol 4 was dissolved in DMF and heated for 24 h together with an excess of potassium carbonate, 0.5 equiv of crown ether 18-c-6, and trace amounts of tetrabutylammonium iodide (TBAI) to afford a 55% yield of the *N*-Boc protected macrocyclic compound 25. We assume that cyclization takes place only when a relatively nucleophilic phenolate anion can attack a nearby iodide, generated in situ by TBAI. The crown ether would sequester part of the potassium, keeping the phenolate anion "naked", and the rest of the potassium should be chelated by the exocyclic and amide oxygens of the 3-acyltetramic acid with the usual *Z* configuration,^{14,15} thus forcing the side chain to point toward the phenolate as shown in structure 24. It is also worth noting that the ring-closing etherification step

leading to macrocyclic compound 25 does not require palladium catalysis, as we had previously assumed⁷ for the cyclization of structurally simplified derivatives.

Removal of the *tert*-butyloxycarbonyl group of 25 with trifluoroacetic acid eventually gave macrocyclic compound 1 in quantitative yield with a specific optical rotation of $[\alpha]_D^{25} +40$ (c 0.35, CH_3OH). The natural isolate³ was reported to have $[\alpha]_D^{25} +45$ (c 0.35, CH_3OH), and the synthetic sample obtained by Pfaltz, Suzuki, and co-workers⁵ showed $[\alpha]_D^{27} +42$ (c 0.18, CH_3OH).

In summary, we developed the second total synthesis of macrocyclic compound 1, which afforded the product in ca. 4% yield over 16 steps. Its chiral intermediates are all easy-to-purify diastereomers, and it is flexible enough to give access to analogues with widely varied structures. The Williamson etherification, which is rarely used as a macrocyclization method, worked well here, probably because the chelation of potassium by the added crown ether and the 3-acyltetramic acid itself enhanced the nucleophilicity of the phenolate and also oriented the chain ends of the acyclic precursor in a favorable way. Work is in progress now to identify a simplified herbicidal lead structure.

ASSOCIATED CONTENT

Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge on the ACS Publications website at DOI: 10.1021/acs.orglett.6b03240.

Experimental details of chemical syntheses, characterizations, and NMR spectra of new compounds (PDF)

AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

*E-mail: Rainer.Schobert@uni-bayreuth.de. Fax: +49 (0)921 552671. Phone: +49 (0)921 552679.

ORCID

Rainer Schobert: 0000-0002-8413-4342

Notes

The authors declare no competing financial interest.

ACKNOWLEDGMENTS

We are indebted to our past Ph.D. and graduate students Dr. Ellen Wiedemann, Dr. Bertram Barnickel (AZ Electronic Materials, Merck Group, Germany), Benjamin Christen, and Dr. Anders Kroscky (Dr. Knoell Consult GmbH, Mannheim, Germany) for exploring alternative synthetic routes to macrocyclic compound 1.

REFERENCES

- (1) Cao, S.; Blodgett, J. A. V.; Clardy, J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4652–4654.
- (2) Jomon, K.; Kuroda, Y.; Ajisaka, M.; Sakai, H. *J. Antibiot.* **1972**, *25*, 271–280.
- (3) Graupner, P. R.; Carr, A.; Clancy, E.; Gilbert, J.; Bailey, K. L.; Derby, J. A.; Gerwick, B. C. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1558–1561.
- (4) Hubbard, M.; Taylor, W. G.; Bailey, K. L.; Hynes, R. K. *Environ. Exp. Bot.* **2016**, *132*, 80–91.
- (5) Yoshinari, T.; Ohmori, K.; Schrems, M. G.; Pfaltz, A.; Suzuki, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 881–885.
- (6) Ramana, C. V.; Mondal, M. A.; Puranik, V. G.; Gurjar, M. K. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4061–4064.

- (7) Barnickel, B.; Schobert, R. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6716–6719.
- (8) Huo, S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 423–425.
- (9) Huang, Z.; Negishi, E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3675–3678.
- (10) (a) Jouin, P.; Castro, B.; Nisato, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1987**, *1*, 1177–1182. (b) Hosseini, M.; Kringelum, H.; Murray, A.; Tønder, J. E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2103–2106.
- (11) Sengoku, T.; Nagae, Y.; Ujihara, Y.; Takahashi, M.; Yoda, H. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4391–4401.
- (12) Hori, K.; Arai, M.; Nomura, K.; Yoshii, E. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 4368–4371.
- (13) Vutukuri, D. R.; Bharathi, P.; Yu, Z.; Rajasekaran, K.; Tran, M.; Thayumanavan, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1146–1149.
- (14) Biersack, B.; Diestel, R.; Jagusch, C.; Sasse, F.; Schobert, R. *J. Inorg. Biochem.* **2009**, *103*, 72–76.
- (15) Zaghouani, M.; Nay, B. *Nat. Prod. Rep.* **2016**, *33*, 540–548.

7.2 A Synthetic Route to β -Hydroxytyrosine-Derived Tetramic Acids: Total Synthesis of the Fungal Metabolite F-14329



DOI: 10.1002/chem.201701259

CHEMISTRY
 A European Journal
 Communication

Total Synthesis

A Synthetic Route to β -Hydroxytyrosine-Derived Tetramic Acids: Total Synthesis of the Fungal Metabolite F-14329

Sebastian Bruckner[†], Robert G. Haase[†], and Rainer Schobert^{*[a]}

Abstract: 3-Acyltetramic acids derived from β -hydroxytyrosine are synthetically challenging. The first route to this structural motif, based upon a condensation between a Meldrum's acid conjugate bearing the acyl side chain, and a β -hydroxytyrosinate, N-protected by an *ortho*-nitrobenzyl group is presented. This group enables the Dieckmann cyclization of the resulting *N*-(β -ketoacyl)amino ester, after which it can be removed photolytically without compromising the delicate 3'-hydroxy group. This strategy was applied to the first total synthesis of the fungal metabolite F-14329 (1).

Tetramic acids are distinguished by a range of structural varieties, biological sources, and types of bioactivity. Numerous total syntheses and biosynthetic variations were reported.^[1–3] 3-Acyltetramic acids derived from β -hydroxytyrosine are typically produced by fungi. The first derivative to be isolated by Hamburger et al. in 2003 was militarinone B (2), a metabolite of the fungus *Paecilomyces militaris* (Figure 1).^[4] Four years later, Sankyo Co. Ltd. patented a biotechnological method for the production of F-14329 (1), a metabolite of a fungus *Chaunopycnis* sp., and they recommended its use "for the prophylactic and therapeutic treatment of obesity, diabetes, hypertension, and ischemic heart disease".^[5] In the years to follow, more compounds of this class were found, most of them while studying the biosynthesis of pyridone alkaloids.^[6–8] For instance, tolypocladenol B (3) was isolated from the fungus *Tolypocladium cylindrosporum* by Lou et al.^[9] Capon et al. re-discovered F-14329 (1) together with closely related chaunolidines A (4) and B (5) in extracts of *Chaunopycnis* sp., found in the inner tissue of a pilmonate false limpet *Siphonaria* sp.^[10] Prototenellin D (6) was identified as an intermediate in the biosynthesis of the 2-pyridone tenellin by the insect pathogenic fungus *Beauveria bassiana*.^[7] Epicoccarine B (7) was isolated from a fungus *Epicoccum* sp. dwelling on the fruiting body of the tree fungus *Pholiota squarrosa*.^[6] The structures and configurations of these compounds were determined by spectroscopy,

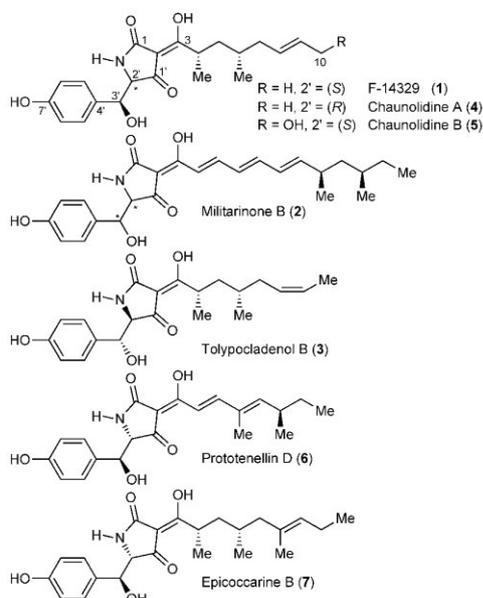


Figure 1. Structures of β -hydroxytyrosine derived tetramic acids.

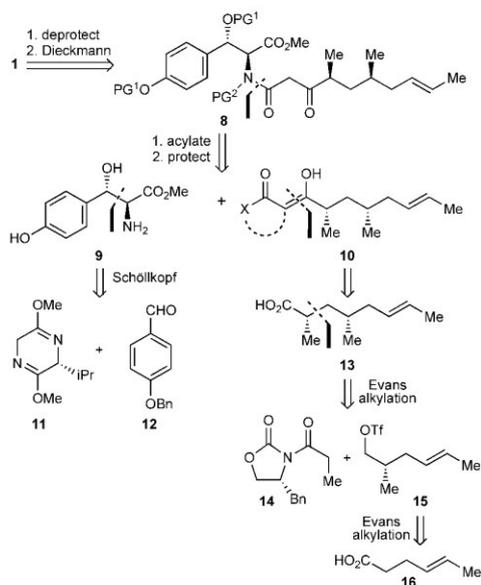
X-ray crystallography, and circular dichroism. Despite their broad spectrum of bioactivities, no synthetic route to β -hydroxytyrosine-derived 3-acyltetramic acids has been reported, so far, probably owing to the incompatibility of their benzylic hydroxy group with the usual protocols of tetramic acid cyclization and acylation. We now developed a synthesis of F-14329 (1), which is flexible enough to open access to this important class of compounds.

Scheme 1 delineates the retrosynthetic approach. A late stage Dieckmann cyclization of an aptly protected *N*- β -ketoamide **8**, followed by mild deprotection, was used to afford target compound **1**. Precursor **8** should be accessible by *N*-acylation of a protected β -hydroxytyrosine **9** with a suitable β -ketoacyl derivative **10** of the required side chain, which could be a thioester, or a Meldrum's acid derivative. Amino acid **9** was to be built up, according to Schöllkopf, from bislactim ether **11** and *p*-methoxybenzaldehyde **12**. The side chain precursor **10** should be available from an α,γ -dimethyloctenoic acid **13**, the stereogenic centers of which could be established

[a] S. Bruckner,[†] R. G. Haase,[†] Prof. Dr. R. Schobert
 Organic Chemistry Laboratory, University Bayreuth
 Universitaetsstr. 30, 95447 Bayreuth (Germany)
 E-mail: Rainer.Schobert@uni-bayreuth.de

[*] These authors contributed equally to this work.

Supporting information and the ORCID identification number for the author of this article can be found under:
<https://doi.org/10.1002/chem.201701259>.



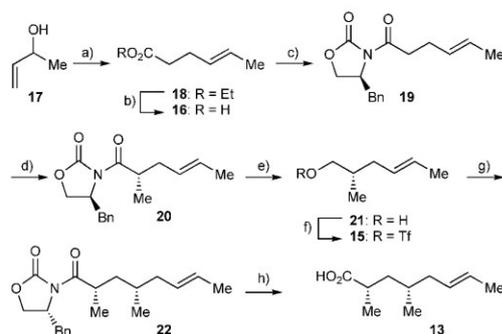
Scheme 1. Retrosynthetic approach to F-14329 (1).

by two consecutive Evans alkylation steps starting from hexanoic acid **16** and proceeding via chiral imide **14** and triflate **15**.

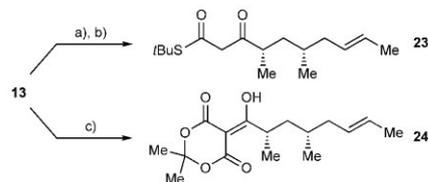
For the synthesis of the 3-acyl side chain precursor **13**, but-3-en-2-ol (**17**) was reacted with triethyl orthoacetate in an *E*-selective Johnson–Claisen rearrangement to afford ethyl hex-4-enoate (**18**) (Scheme 2). Its saponification gave carboxylic acid **16**, which was converted first into a mixed anhydride with pivalic acid, and then into an Evans imide **19**. Its deprotonation with NaHMDS at -78°C and quenching of the resulting enolate with iodomethane left a separable mixture of two product diastereoisomers.

The major isomer **20** was cleaved with LiBH_4 at 0°C to afford (2*S*,4*E*)-2-methylhex-4-enol (**21**), which was treated with triflic anhydride at -78°C to afford the unstable triflate **15**. (*R*)-4-Benzyl-3-propionyl-2-oxazolidinone (**14**) was deprotonated with a small excess of LDA and the lithium enolate was quenched with freshly prepared triflate **15** to give imide **22**. Its cleavage with lithium benzylate followed by saponification of the resulting ester left (2*S*,4*S*,6*E*)-2,4-dimethyloct-6-enoic acid (**13**).

Considering that we intended to generate the 3-acyltetramic acid moiety of **1** by a Dieckmann cyclization, we converted acid **13** into two different β -ketoacyl derivatives, **23** and **24**, suitable for an *N*-acylation of an aptly substituted β -hydroxytyrosinate (Scheme 3). β -Keto thioester **23** was obtained by reacting acid **13** with 1,1'-carbonyldiimidazole according to Moody et al.,^[11] to give the corresponding imidazolylacyl derivative, which was treated with the lithium salt of *tert*-butyl thio-



Scheme 2. Synthesis of **13**. Reagents and conditions: a) $\text{MeC}(\text{OEt})_2$, EtCO_2H , reflux, 1 h; 73%. b) KOH , EtOH , H_2O , RT, 20 min; 72%. c) PivCl , NEt_3 , THF , 0°C , 1 h; then (5*S*)-benzyloxazolidinone, LiCl , RT, 1 h; 89%. d) NaHMDS , MeI , THF , -78°C , 1 h; 84%. e) LiBH_4 , Et_2O , MeOH , 0°C , 35 min; 84%. f) Tf_2O , pyridine, CH_2Cl_2 , -78°C , 90 min. g) (*R*)-4-Benzyl-3-propionyl-2-oxazolidinone, LDA , THF , -78°C , 30 min; then **15**, 4 h; 49% over 2 steps. h) BnOLi , THF , 0°C , 2.5 h; then KOH , MeOH , H_2O , RT, 3 days; 76% over 2 steps. PivCl = pivaloyl chloride; NaHMDS = sodium bis(trimethylsilyl)amide; Tf_2O = triflic anhydride; LDA = lithium diisopropylamide.

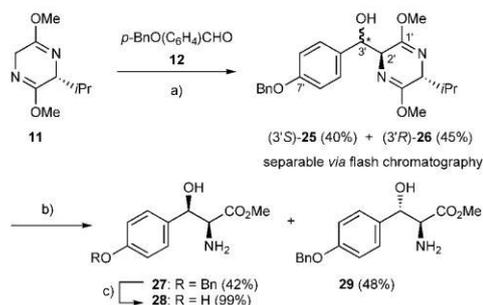


Scheme 3. Syntheses of **23** and **24**. Reagents and conditions: a) CDI , THF , RT, 16 h. b) *tert*-Butylthioacetate, LDA , THF , -78°C , 1 h; 46% over 2 steps. c) $\text{EDC}\cdot\text{HCl}$, DMAP , CH_2Cl_2 , RT, 30 min; then Meldrum's acid, 24 h; 99%. CDI = carbonyldiimidazole; $\text{EDC}\cdot\text{HCl}$ = *N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N*'-ethylcarbodiimide hydrochloride; DMAP = 4-dimethylaminopyridine.

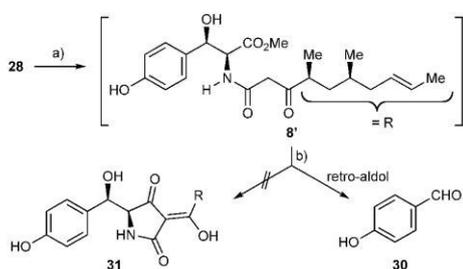
acetate. For the synthesis of derivative **24**, acid **13** was activated with $\text{EDC}\cdot\text{HCl}$ and then reacted with Meldrum's acid.

The stereogenic centers in the β -hydroxytyrosinate were introduced as described by Boger et al.^[12] (Scheme 4). Aldehyde **12** was reacted with the (*R*)-configured Schöllkopf bislactim ether **11** to furnish the separable diastereomers **25** and **26** which were hydrolyzed to the optically pure β -hydroxytyrosinates **27** and **29**.^[13]

The feasibility of an *N*-(β -keto)acylation of unprotected β -hydroxytyrosinates by a silver mediated aminolysis of thioester **23** according to the general protocol by Ley et al.^[14] was explored with methyl β -hydroxytyrosinate (**28**), prepared by debenzoylation of the waste diastereomer **27** (Scheme 3, Scheme 4). β -Ketoamide **8'** was obtained as a crude product not amenable to further purification. An attempted cyclization of **8'** under conditions described in the literature for simple unprotected *N*-acyl tyrosinates^[15] failed to give **31**, a diastereomer of F-14329 and chaunolidine A, but afforded the retro-aldol product **30** instead (Scheme 5).



Scheme 4. Synthesis of β -hydroxytyrosinates **27** and **29**. Reagents and conditions: a) $n\text{BuLi}$, THF, -78°C , 15 min; then **12**, 1.5 h. b) 0.25 M HCl, THF, MeCN, RT, 22 h. c) 10% Pd/C, H_2 , MeOH, RT, 1 h.



Scheme 5. Failed cyclization of unprotected N -(β -ketoacyl)hydroxytyrosinate **8'**. Reagents and conditions: a) AgCO_2CF_3 , MS 4 Å, NEt_3 , **23**, THF, 0°C , 1.5 h, light exclusion; 31% crude. b) KO^tBu , THF, RT, 5 min (MS = molecular sieve).

To favor Dieckmann cyclization over retro-aldol fragmentation, we introduced an N -2,4-dimethoxybenzyl (DMB) group, previously shown by Schlessinger et al. to render β -ketoamide anions more nucleophilic.^[17] Moreover, nitrogen substituents larger than hydrogen are thought to promote the Dieckmann cyclization by changing the amide conformation from *trans* to *cis*, thus allowing for a sterically more favorable nucleophilic attack at the ester carbonyl (Figure 2). This assumption was first stated by Suzuki et al.^[18] in their synthesis of the macrolactam macrocicin A, in which they noticed a conformational change in X-ray structures of acyclic precursors.

The introduction of an N -DMB group was possible only after protection of the β -hydroxy group. O -silylation and debenzoylation of **29** gave aminoester **32** (Scheme 6). Its N -DMB protec-

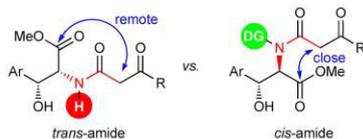
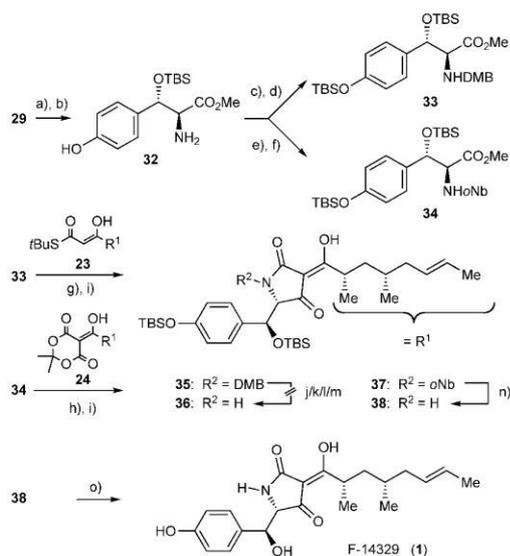


Figure 2. Predominant conformations of N -(β -ketoacyl)hydroxytyrosinates with and without directing group (DG).

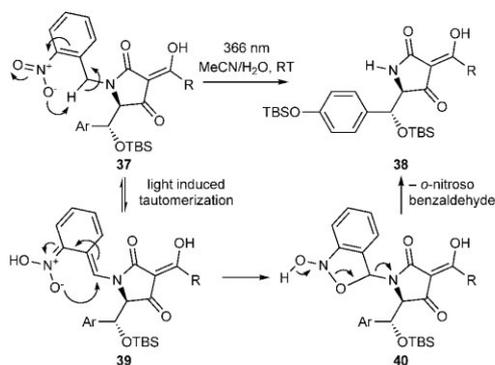


Scheme 6. Synthesis of protected F-14329 **35**, failed deprotection, and synthesis of F-14329 (**1**). Reagents and conditions: a) TBSOTf, NEt_3 , CH_2Cl_2 , -10°C \rightarrow -4°C , 16 h; 82%. b) 10% Pd/C, H_2 , MeOH, RT, 15 h; 99%. c) 2,4-dimethoxybenzaldehyde, MeOH, AcOH, RT, 30 min; then NaBH_3CN , 3 h; 51%. d) TBSOTf, imidazole, CH_2Cl_2 , RT, 19 h, 68%. e) TBSOTf, NEt_3 , CH_2Cl_2 , -10°C \rightarrow 4°C , 22 h; 82%. f) *o*-nitrobenzaldehyde, MgSO_4 , MeOH, AcOH, RT, 30 min; then NaBH_3CN , 3 h; 76%. g) AgCO_2CF_3 , MS 4 Å, NEt_3 , **23**, THF, 0°C , 1.5 h, light exclusion, 51% crude. h) **24**, MS 3 Å, dioxane, reflux, 2.5 h, 57% crude. i) NaOMe , MeOH, RT, 10 min; 50% (**35**)/54% (**37**) over 2 steps. j) 10% TFA in CH_2Cl_2 , RT. k) $\text{Pd}(\text{OH})_2$, NH_4HCO_2 , MeOH, reflux. l) CAN, MeCN, H_2O , RT. m) DDO, CHCl_3 , CH_2Cl_2 , H_2O , RT. n) $h\nu$ 366 nm 4 W, MeCN, H_2O , RT, 1 d; 72%. o) TBAF, AcOH, THF, 0°C \rightarrow RT, 38 h; 81%. TBSOTf = *tert*-butyldimethylsilyl triflate; TBSOTf = *tert*-butyldimethylsilyl triflate; TBSOTf = *tert*-butyldimethylsilyl triflate; TBAF = tetra-*n*-butylammonium fluoride.

tion and subsequent N - β -ketoacylation with thioester **23** gave a β -ketoamide (not shown) that decomposed like **8'** when treated with NaOMe . Apparently, in the presence of a β -hydroxy or β -silyloxy group, the phenolic OH group of tyrosine-derived N - β -ketoamides needs to be protected too, prior to the Dieckmann cyclization, in contrast to tyrosinates lacking the β -hydroxy function.^[16] Hence, phenol **32** was first N -protected with 2,4-dimethoxybenzaldehyde/ NaBH_3CN and then O -silylated with TBSOTf to give the fully protected aminoester **33**. Its Ley acylation with β -keto thioester **23** and subsequent basic cyclization of the crude intermediate β -ketamide **8** ($\text{PG}^1 = \text{TBS}$, $\text{PG}^2 = \text{DMB}$; $\text{PG} =$ protecting group) afforded the protected F-14329 **35**. However, the DMB group of **35** could not be removed to give **36** without decomposition, neither under acidic, nor hydrogenolytic, nor oxidative conditions. This finding is in accordance with previously reported problems to deprotect the nitrogen of a tetramic acid bearing a saturated 3-acyl side chain,^[18] whereas N -DMB residues of tetramic acids with unsaturated 3-acyl side chains were successfully removed

by trifluoroacetic acid.^[17] So, in a new approach, the *ortho*-nitrobenzyl (*o*Nb) group was chosen for N-protection. Like the DMB group, it should favor a *cis* amide, yet may eventually be removed under neutral conditions. It was employed by Tatsu et al. as a photocleavable amide backbone protecting group.^[19] Aminoester **32** was O-silylated with TBSOTf and N-protected with *ortho*-nitrobenzaldehyde/NaBH₃CN to give fully protected aminoester **34** in 51% yield over four steps (Scheme 6). Although its silver-mediated acylation with thioester **23** failed, the reaction with Meldrum's acid conjugate **24** under conditions as described in a patented general protocol^[20] for the acylation of secondary amines afforded β-ketoamide **8** (PG¹ = TBS, PG² = *o*Nb). Its Dieckmann cyclization without prior purification gave the triply protected F-14329 derivative **37** in 54% over two steps.

The *o*Nb group was removed by irradiating a solution of compound **37** in acetonitrile/water (9:1) with a 4 W lamp emitting light of wavelength 366 nm for 1 day. The resulting bisilyl ether **38** was desilylated using TBAF in THF, with acetic acid as a buffer, to yield F-14329 (**1**) in 81% after purification by MPLC, identical to the natural product as to NMR spectra and specific optical rotation.^[21] A conceivable mechanism for the photolysis of the *o*Nb group, based on the studies of Il'ichev et al.^[22] is shown in Scheme 7. Light-induced tautomerization of **37** could generate an activated intermediate **39** that undergoes cyclization with re-aromatization to intermediate **40**, which fragments to tetramic acid **38** and *o*-nitrosobenzaldehyde.



Scheme 7. Conceivable mechanism of the photolytic deprotection of **37**.

In summary, a synthetic route to β-hydroxytyrosine derived 3-acyltetramic acids was devised. It features the use of *ortho*-nitrobenzyl as an N-protecting and directing group, readily and selectively removable at a late stage without compromis-

ing the delicate β-hydroxy group and the configurational integrity of stereocenters. The fungal metabolite F-14329 (**1**) was prepared by this approach in 14 steps and 3.9% overall yield.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Keywords: chaunolidines · F-14329 · natural products · tetramic acids · total synthesis

- [1] X. Mo, Q. Li, J. Ju, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 50566–50593.
- [2] a) R. Schobert, A. Schlenk, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 4203–4221; b) M. Petermichl, R. Schobert, *Synlett* **2017**, 28, 654–663.
- [3] a) D. Boettger, C. Hertweck, *ChemBioChem* **2013**, *14*, 28–42; b) F. Hemmerling, F. Hahn, *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 1512–1550; c) C. Gui, Q. Li, X. Mo, X. Qin, J. Ma, J. Ju, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 628–631.
- [4] K. Schmidt, U. Riese, Z. Li, M. Hamburger, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 378–383.
- [5] T. Nakada, M. Nakajima, H. Kobayashi, M. Takahashi, I. Tanaka, Jpn. Kokai Tokkyo Koho, JP 2007153840, A 20070621, **2007**.
- [6] H. V. Kemami Wangun, C. Hertweck, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1702–1705.
- [7] L. M. Halo, M. N. Heneghan, A. A. Yakasai, S. Zhongshu, K. Williams, A. M. Bailey, R. J. Cox, C. M. Lazarus, T. J. Simpson, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17988–17996.
- [8] Z. Wasil, K. A. K. Pahirulzaman, C. Butts, T. J. Simpson, C. M. Lazarus, R. J. Cox, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3845–3856.
- [9] X. Li, L. Li, R. Zhu, W. Li, W. Chang, L. Zhang, X. Wang, Z. Zhao, H. Lou, *J. Nat. Prod.* **2015**, *78*, 2155–2160.
- [10] Z. Shang, L. Li, B. P. Espósito, A. A. Salim, Z. G. Khalil, M. Quezada, P. V. Bernhardt, R. J. Capon, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 7795–7802.
- [11] N. A. Butt, C. J. Moody, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2224–2227.
- [12] D. L. Boger, J. Zhou, R. M. Borzilleri, S. Nukui, S. L. Castle, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2054–2069.
- [13] for alternative, less effective methods see: D. Crich, A. Banerjee, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7106–7109, and references therein.
- [14] S. V. Ley, S. C. Smith, P. R. Woodward, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1145–1174.
- [15] N. Riache, C. Bailly, A. Deville, L. Dubost, B. Nay, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5402–5408.
- [16] L. Kong, M. Rao, J. Ou, J. Yin, W. Lu, M. Liu, X. Pang, S. Gao, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 7591–7597.
- [17] R. H. Schlessinger, G. R. Bebernick, P. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1777–1778.
- [18] T. Yoshinari, K. Ohmori, M. G. Schrems, A. Pfaltz, K. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 881–885; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 893–897.
- [19] Y. Tatsu, T. Nishigaki, A. Darszon, N. Yumoto, *FEBS Lett.* **2002**, *525*, 20–24.
- [20] A. Aldo, K. Aulinger-Fuchs, A. Gotschlich, B. Kramer, M. Lang, W. Saeb, U. Sinks, A. Wuzik, US Pat. Appl. Publ., US 20040235914 A1, **2004**.
- [21] T. Fukuda, Y. Sudoh, Y. Tsuchiya, T. Okuda, N. Matsuura, A. Motojima, T. Oikawa, Y. Igarashi, *J. Antibiot.* **2015**, *68*, 399–402.
- [22] Y. V. Il'ichev, M. A. Schwörer, J. Wirz, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4581–4595.

Manuscript received: March 21, 2017

Accepted Article published: March 27, 2017

Final Article published: April 10, 2017

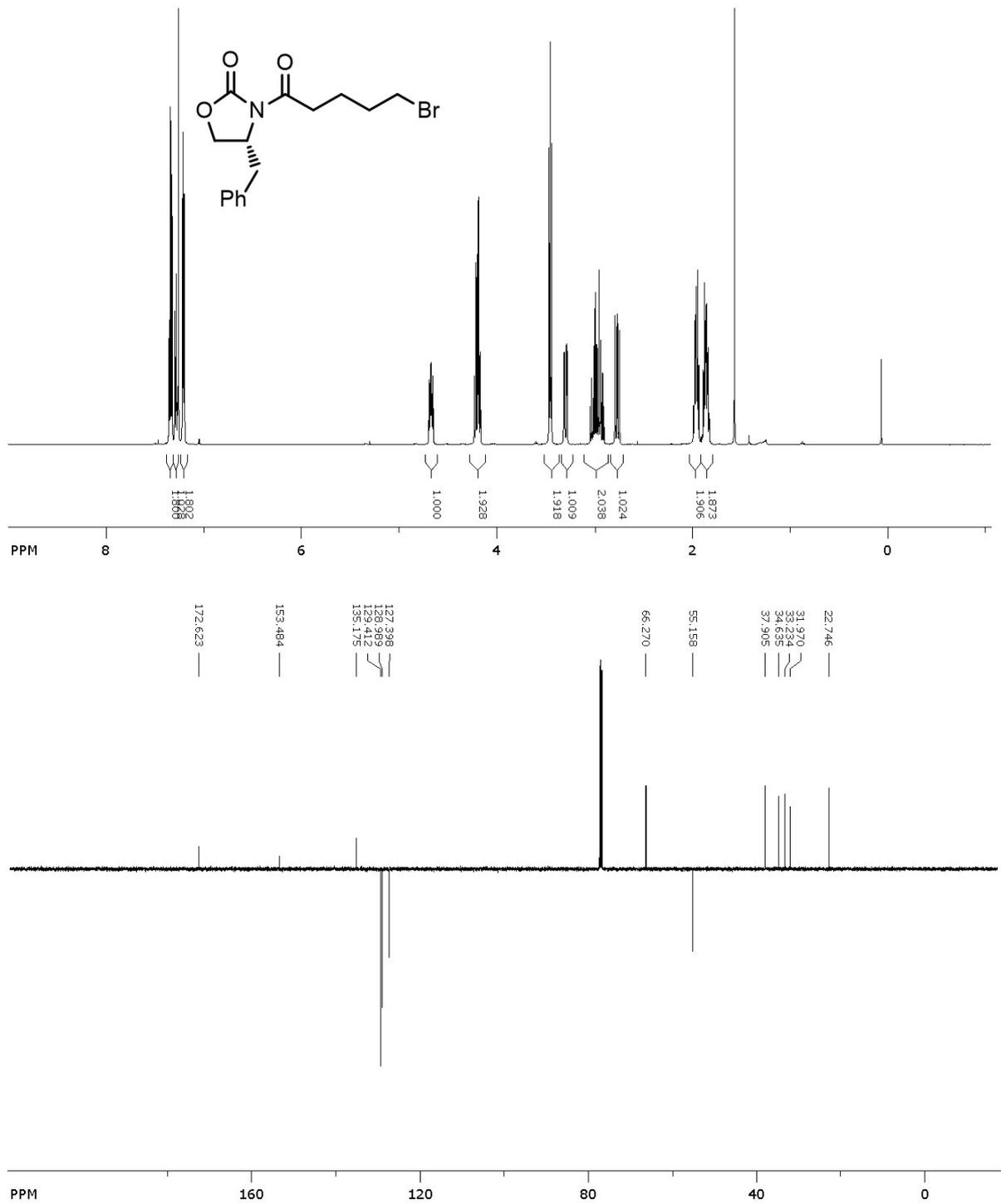
8. Literaturverzeichnis

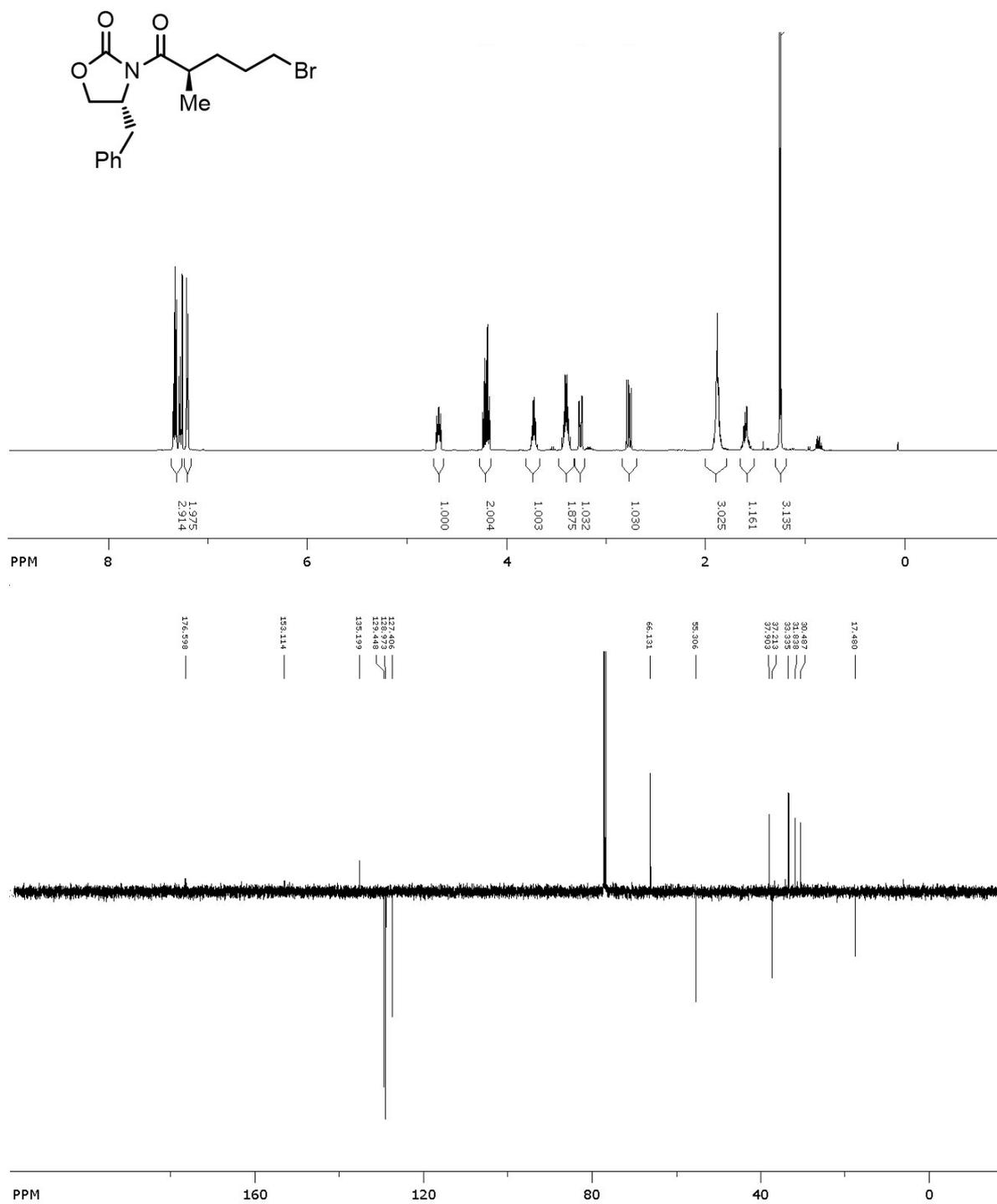
- ¹ Schobert, R.; Schlenk, A.; *J. Biorg. Med. Chem.* **2008**, *8*, 4023-4221.
- ² Mo, X.; Li, Q.; Ju, J.; *RSC Adv.* **2014**, *4*, 50566-50593.
- ³ Petermichl, M.; Schobert, R.; *Synlett* **2017**, *28*, 654-663.
- ⁴ Royles, B. J. L.; *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1981-2001.
- ⁵ a) Ito, S.; Hirata, Y.; *Tetrahedron Lett.* **1972**, *12*, 1181-1184. b) Stickings, C. E.; *Biochem. J.*, **1959**, *72*, 332-340.
- ⁶ Schobert, R.; *Naturwissenschaften* **2007**, *94*, 1-11.
- ⁷ Athanasellis, G.; Igglessi-Markopoulou, O.; Markopoulos, J.; *Bioinorganic Chemistry and Applications* **2010**, 315056.
- ⁸ Zaghouni, M.; Nay, B.; *Nat. Prod. Rep.* **2016**, *33*, 540-548.
- ⁹ Gelin, S.; *Tet. Lett.* **1980**, *47*, 4491-4494.
- ¹⁰ Nolte, M. J.; Steyn, P. S.; Wessels, P. L.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 1057-1065
- ¹¹ Yamaguchi, T.; Saito, K.; Tsujimoto, T.; Yuki, H.; *J. Heterocycl. Chem.* **1976**, *13*, 533.
- ¹² Jeong, Y.; Moloney, M. G.; *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1342-1354.
- ¹³ Hubbard, M.; Taylor, W. G.; Bailey, K. L.; Hynes, R. K.; *Environ. Exp. Bot.* **2016**, *132*, 80-91.
- ¹⁴ Kawada, m.; Yoshimoto, Y.; Kumagai, H.; Someno, T.; Momose, I.; Kawamura, N.; Isshiki, K.; Ikeda, D.; *J. Antibiot.* **2004**, *57*, 235-237.
- ¹⁵ Vinale, F.; Nigro, M.; Sivasithamparam, K.; Flematti, G.; Ghisalberti, E. L.; Ruocco, M.; Varlese, R.; Marra, R.; Lanzuise, S.; Eid, A.; Woo, S. L.; Lorito, M.; *Microbiol. Lett.* **2013**, *347*, 123-129.
- ¹⁶ Graupner, P. R.; Carr, A.; Clancy, E.; Gilbert, J.; Bailes, K. L.; Derby, J.; Gerwick, B. C.; *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1558-1561.
- ¹⁷ T. Nakada, M. Nakajima, H. Kobayashi, M. Takahashi, I. Tanaka, Jpn. Kokai Tokkyo Koho, JP 2007153840, A 20070621, **2007**.
- ¹⁸ Shang, Z.; Li, L.; Espósito, B. P.; Salim, A. A.; Khalil, Z. G.; Quezada, M.; Bernhardt, P. V.; Capon, R. J.; *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 7795-7802.
- ¹⁹ Kubota, M.; Abiko, K.; *J. Gen. Plant. Pathol.* **2002**, *68*, 208-211.
- ²⁰ Cimmino, A.; Masi, M.; Evidente, M.; Superchi, S.; Evidente, A.; *Nat. Prod. Rep.* **2015**, *32*, 1629-1653.
- ²¹ Hubbard, M.; Hynes, R. K.; Erlanderson, M.; Bailey, K. L.; *Sust. Chem. Proc.* **2014**, *2*:18.
- ²² Bailey, K. L.; Boyetchko, S. M.; Längle, T.; *Biol. Control* **2010**, *52*, 221-229.
- ²³ T. Yoshinari, K. Ohmori, M. G. Schrems, A. Pfaltz, K. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 881-885.
- ²⁴ Ramana, C. V.; Mondal, M. A.; Puranik, V. G.; Gurjar, M. K.; *Tet. Lett.* **2006**, *47*, 4061-4064.
- ²⁵ Barnickel, B.; Schobert, R.; *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6716-6719.
- ²⁶ Kolb, H. C.; Sharpless, K. B.; *Tetrahedron* **1992**, *48*, 10515-10530.
- ²⁷ Kolb, H. C.; Vannieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B.; *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547.
- ²⁸ Hori, K.; Arai, M.; Nomura, K.; Yoshii, E.; *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 4368-4371.
- ²⁹ Maddess, M. L.; Miles, N. T.; Hidenori, W.; Brennan, P. E.; Spilling, C. D.; Scott, J. S.; Osborn, D. P.; Ley, S. V.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *46*, 591-597.
- ³⁰ Huang, Y. T.; Moeller, K. D.; *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6536-6550.
- ³¹ Hanessian, S.; Dhanoa, D. S.; Beaulieu, P. L.; *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 1859-1866.
- ³² Jouin, P.; Castro, B.; Nisato, D. J.; *Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 1177-1182.
- ³³ B. Barnickel "3-Funktionalisierung von Tetron- und Tetransäuren - Beiträge zur Totalsynthese von Bakkenolid-A und Macrocidin A", Universität Bayreuth **2010**, Dissertation
- ³⁴ Zask, A.; Helquist, P.; *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1619-1620.
- ³⁵ Secor, J.; *Plant. Phys.* **1994**, *106*, 1429-1433.
- ³⁶ Bailey, K. L.; Pitt, W. M.; Falk, S.; Derby, J.; *Biol. Contr.* **2011**, *58*, 379-386.
- ³⁷ Hubbard, M.; Hynes, R. K.; Bailey, K. L.; *Biol. Contr.* **2015**, *89*, 11-22.
- ³⁸ Cramp, M. C.; Gilmour, J.; Hatton, I. R.; Hewett, R. H.; Nolan, C. J.; Parnell, E. W.; *Pestic. Sci.* **1987**, *18*, 15-28.
- ³⁹ Wightman, P; Hayes, C.; *Proceedings British Crop Protection Conference, Weeds 1* **1985**, 171-178.
- ⁴⁰ Strasser, R. J.; Govindjee; *Regulation of Chloroplast Biogenesis* **1991**, 226, 423-426.
- ⁴¹ Boisvert, S.; Joly, D.; Carpentier, R.; *The FEBS Journal* **2006**, *273*, 4770-4777.
- ⁴² Schmidt, K.; Riese, U.; Li, Z.; Hamburger, M.; *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 378-383.
- ⁴³ Wasil, Z.; Pahirulzaman, K. A. K.; Butts, C.; Simpson, T. J.; Lazarus, C. M.; Cox, R. J.; *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3845-3856.
- ⁴⁴ Li, X.; Li, L.; Zhu, R.; Li, W.; Chang, W.; Zhang, L.; Wang, X.; Zhao, Z.; Lou, H.; *J. Nat. Prod.* **2015**, *78*, 2155-2160.

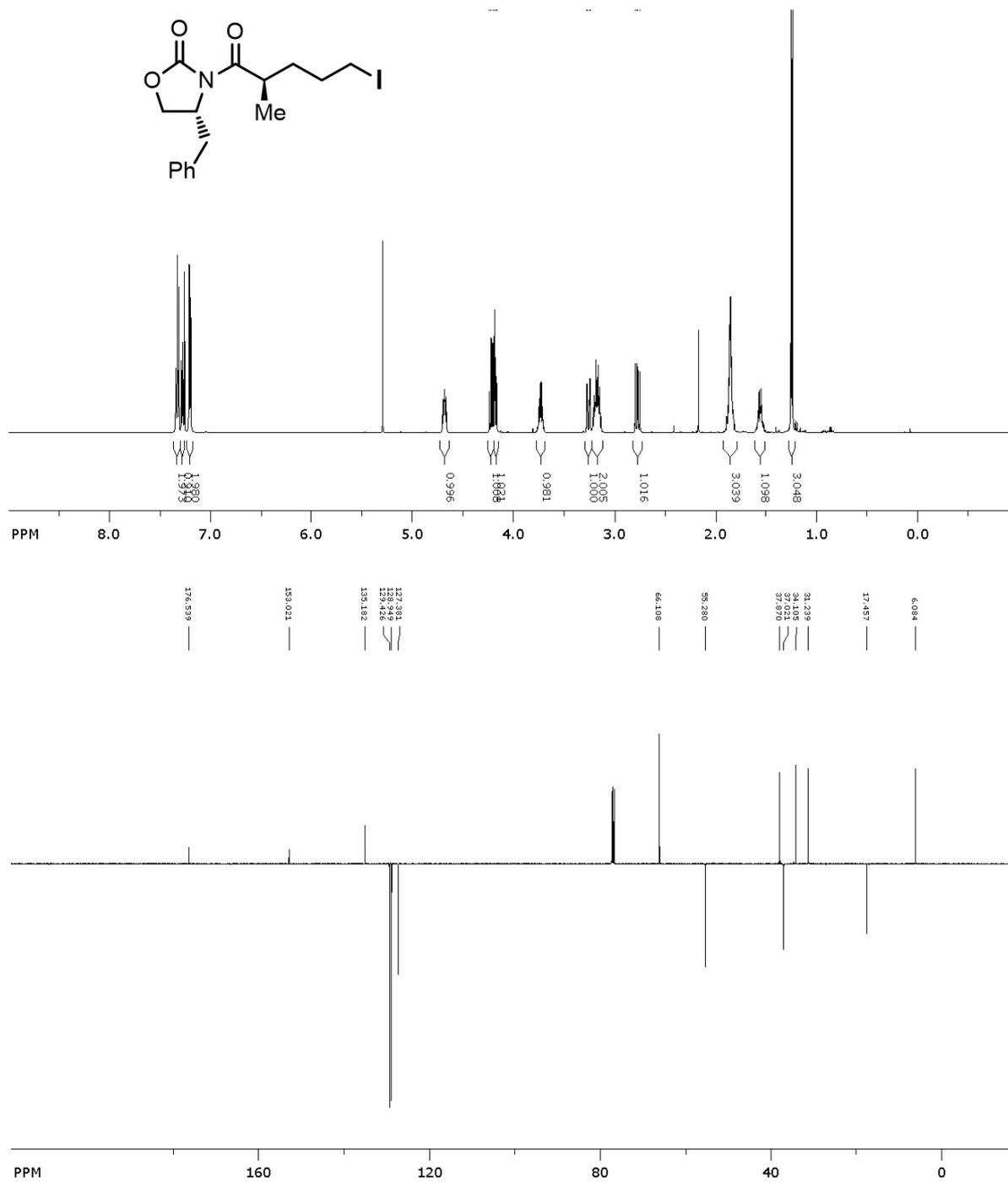
- 45 L. M. Halo, M. N. Heneghan, A. A. Yakasai, S. Zhongshu, K. Williams, A. M. Bailey, R. J. Cox, C. M. Lazarus, T. J. Simpson, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17988-17996.
- 46 H. V. K. Wangun, C. Hertweck, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1702-1705.
- 47 Cox, R. J.; *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 1405-1424.
- 48 Dowd, P.; Choi, S.; *Tetrahedron* **1989**, *45*, 77-90.
- 49 Nonhebel, D. C.; *Chem. Soc. Rev.* **1993**, *22*, 347-359.
- 50 Jouin, P.; Castro, B.; Zeggaf, C.; Pantaloni, A.; *Tet. Lett.* **1987**, *28*, 1661-1664.
- 51 Löffler, J.; Schobert, R.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 2799-2802.
- 52 Schobert, R.; Jagusch, C., *Synthesis* **2005**, *14*, 2421-2425.
- 53 Linder, D.; Schobert, R.; *Synthesis* **2016**, *48*, 4564-4568.
- 54 Schobert, R.; Jagusch, C.; Melanophy, C.; Mullen, G.; *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3524-3529.
- 55 Lacey, R. N.; *J. Chem. Soc.* **1954**, 850-854.
- 56 Poncet, J.; Jouin, P.; Castro, B.; Nicolas, L.; Boutar, M.; Gaudemer, A.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 611-616.
- 57 Pietta, P. G.; Cavallo, P.; Marshall, G. R.; *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3966-3970.
- 58 Schlessinger, R. H.; Bebernitz, G. R.; Lin, P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1777-1778.
- 59 DeShong, P.; Ramesh, S.; Elango, V.; Perez, J. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5219-5224.
- 60 Boeckmann Jr., R. K.; Starrett, J. E.; Nickell, D. G.; Sum, P.-E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5549-5559.
- 61 Kauh, U.; Andernach, L.; Weck, S.; Sandjo, L. P.; Jacob, S.; Thines, E.; Opatz, T.; *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 215-228.
- 62 Riache, N.; Bailly, C.; Deville, A.; Dubost, L.; Nay, B.; *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *28*, 5402-5408.
- 63 Bruckner, S.; Haase, R. G.; Schobert, R.; *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 5692-5695.
- 64 Schlenk, A.; Diestel, R.; Sasse, F.; Schobert, R.; *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2599-2604.
- 65 Myrtle, J. D.; Beekman, A. M.; Barrow, R. A.; *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 8253-8260.
- 66 Bruckner, S.; Bilitewski, U.; Schobert, R.; *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1136-1139.
- 67 Winterer, M.; Kempf, K.; Schobert, R.; *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7336-7341.
- 68 Jeong, Y.-C.; Moloney, M. G.; *J. Org. Chem.* **2010**, *76*, 1342-1354.
- 69 Abe, M.; Imai, T.; Ishii, N.; Usui, M.; *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2006**, *70*, 303-306.
- 70 Schobert, R.; Jagusch, C. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2301-2307.
- 71 Sengoku, T.; Wierzejska, J.; Takahashi, M.; Yoda, H.; *Synlett* **2010**, *19*, 2944-2946.
- 72 Black, T. H.; Arrivo, S. M.; Schumm, J. S.; Knobeloch, J. M.; *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5425-5430.
- 73 Ishihara, K.; Kubota, M.; Kurihara, H.; Yamamoto, H.; *J. Org. Chem.*, **1996** *61*, 4560-4567.
- 74 Mann, G.; Incarvito, C.; Rheingold, A. L.; Hartwig, J. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3224-3225.
- 75 Shelby, Q.; Kataoka, N.; Mann, G.; Hartwig, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *123*, 10718-10719.
- 76 Torraca, K. E.; Huang, X.; Parrish, C. A.; Buchwald, S. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10770-10771.
- 77 Kataoka, N.; Shelby, Q.; Stambuli, J. P.; Hartwig, J. F.; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5553-5566.
- 78 Gowrisankar, S.; Sergeev, A. G.; Anbarasan, P.; Spannenberg, A.; Neumann, H.; Beller, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11592-11598.
- 79 Wu, X.; Fors, B. P.; Buchwald, S. L.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9943-9947.
- 80 Deciccio, C. P.; Grover, P.; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3534-3541.
- 81 Organ, M. G.; Bilokin, Y. V.; Bratovanov, S.; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5176-5183.
- 82 Myers, A. G.; Yang, B. H.; Chen, H.; McKinstry, L.; Kopecky, D. J.; Gleason, J. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6496-6511.
- 83 Ai, Y.; Kozytska, M. V.; Zou, Y.; Khartulyari, A. S.; Smith III, A. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15426-15429.
- 84 Dash, U.; Sengupta, S.; Sim, T.; *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *18*, 3963-3970.
- 85 Wolfrom, M. L.; Bobbitt, J. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2489-2493.
- 86 Tsuji, K.; Terao, Y.; Achiwa, K.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6189-6192.
- 87 Zhou, J.; Burgess, K.; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1147-1149. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1129-1131.
- 88 Zhou, J.; Ogle, J. W.; Fan, Y.; Banphavichit (Bee), V.; Zhu, Y.; Burgess, K.; *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 7162-7170.
- 89 S. Kuwabe, K. E. Torraca, S. L. Buchwald; *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12202-12206.
- 90 Sengoku, T.; Nagae, Y.; Ujihara, Y.; Takahashi, M.; Yoda, H.; *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4391-4401.
- 91 M. Hosseini, H. Kringelum, A. Murray, J. E. Tonder; *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2103-2106.
- 92 T. Katsuki, K. B. Sharpless; *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974-5976.
- 93 D. A. Evans, M. D. Ennis, D. J. Mathre; *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737-1739.
- 94 Shimomura, K.; Abasaka, K.; Yajima, A.; Mimura, T.; Yajima, S.; Ohsawa, K.; *J. Chem. Ecol.* **2010**, *36*, 955-965.
- 95 Seidensticker, T.; Möller, D.; Vorholt, A. J.; *Tet. Lett.* **2016**, *57*, 371-374.
- 96 Yadav, J. S.; Reddy, Ch. S.; *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 1705-1708.
- 97 Coleman, P. J.; PCT. Int. Appl., 2000072801.

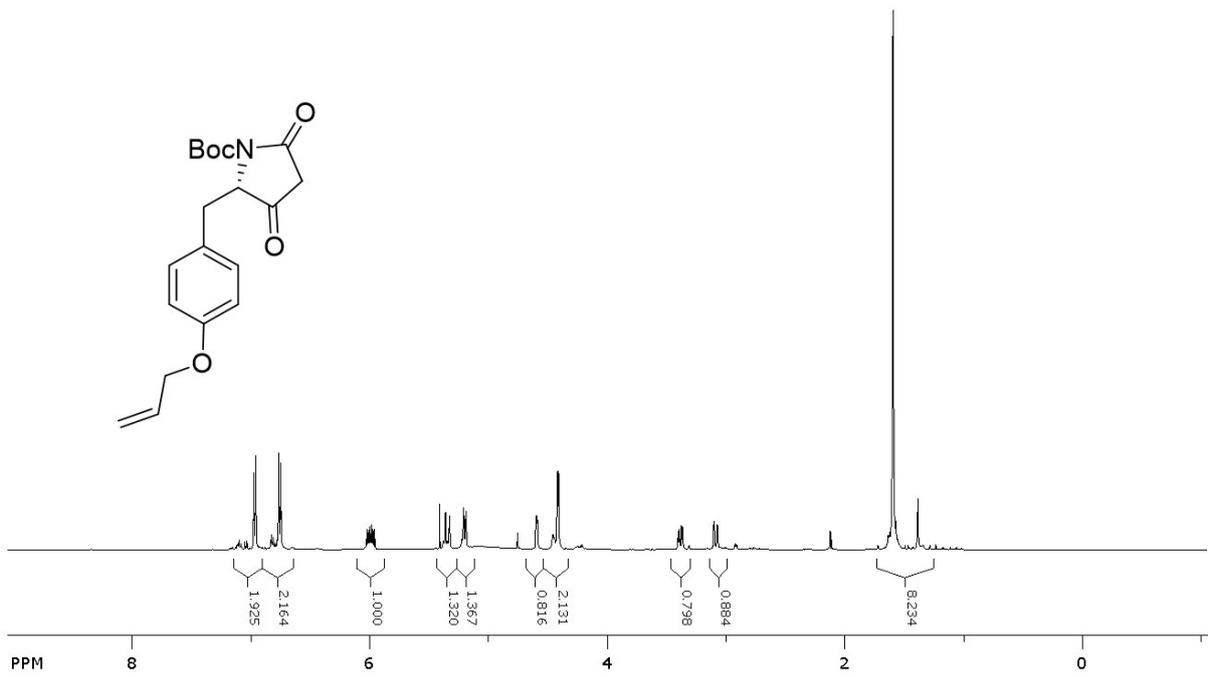
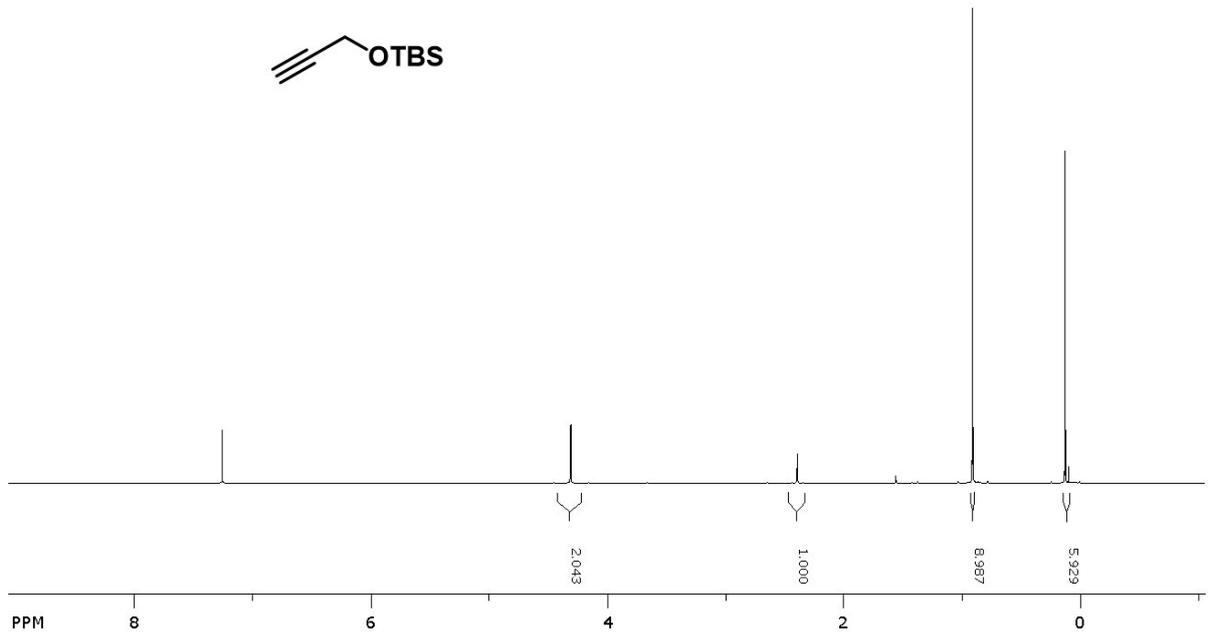
- ⁹⁸ Miyaura, N.; Suzuki, A.; *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483.
- ⁹⁹ Huang, Z.; Negishi, E.-I.; *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3675-3678.
- ¹⁰⁰ Mohr, P. J.; Halcomb, R. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1712-1713.
- ¹⁰¹ Negishi, E.-I.; Hu, Q.; Huang, Z.; Qian, M.; Wang, G.; *Aldrichimica ACTA* **2005**, *38*, 71-87.
- ¹⁰² Huo, S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 423-425.
- ¹⁰³ Haase, R. G.; Schobert, R.; *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6352-6355.
- ¹⁰⁴ Ley, S.; Tackett, M. N.; Maddess, M. L.; Anderson, J. C.; Brenn-an, P. E.; Cappi, M. W.; Heer, J. P.; Helgen, C.; Kori, M.; Kouklo-vsky C.; Mardsen, S. P.; Norman, J.; Osborn, D. P.; Palomero, M. A.; Pavey, J. B. J.; Pinel, C.; Robinson, L. A.; Schnaubelt, J.; Scott, J. S.; Spilling, C. D.; Watanebe, H.; Wesson, K. E.; Willis, M. C.; *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2874-2914.
- ¹⁰⁵ Heinz, C.; Cramer, N.; *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 11278-11281.
- ¹⁰⁶ Vutukuri, D. R.; Bharathi, P.; Yu, Z.; Rajasekaran, K.; Tran, M.; Thayumanavan, S.; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1146-1149.
- ¹⁰⁷ Biersack, B.; Diestel, R.; Jagusch, C.; Sasse, F.; Schobert, R.; *J. Inorg. Biochem.* **2009**, *103*, 72-76.
- ¹⁰⁸ Zaghouni, M.; Nay, B.; *Nat. Prod. Rep.* **2016**, *33*, 540-548.
- ¹⁰⁹ Sebastian.I.Bruckner@uni-bayreuth.de, Organische Chemie I, Universität Bayreuth.
- ¹¹⁰ Evans, D. A.; Britton, T. C.; Ellman, J. A.; Dorow, R. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4011-4030.
- ¹¹¹ Butt, N. A.; Moody, C. J.; *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2224-2227.
- ¹¹² Boger, D. L.; Zhou, J.; Borzilleri, R. M.; Nukui, S.; Castle, S. L.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2054-2069.
- ¹¹³ Schöllkopf, U.; Tiller, T.; Bardenhagen, J.; *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5293-5305.
- ¹¹⁴ Smith, K.; Elliot, M. C.; Jones, D. H.; *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9526-9531.
- ¹¹⁵ a) Wei, X.; Taylor, R. J. K.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3815-3818. b) Taylor, R. J. K.; Campbell, L.; McAllister, G. D.; *Organic Syntheses* **2008**, *85*, 15-26.
- ¹¹⁶ Fuller, N. O.; Morken, J. P.; *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4867-4869.
- ¹¹⁷ Magdziak, D.; Lalic, G.; Myung Lee, H.; Fortner, K. C.; Aloise, A. D.; Shair, M. D.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7284-7285.
- ¹¹⁸ Fukuda, T.; Sudoh, Y.; Tsuchiya, Y.; Okuda, T.; Matsuura, N.; Motojima, A.; Oikawa, T.; Igarashi, Y.; *J. Antibiot.* **2015**, *68*, 399-402.
- ¹¹⁹ Fukuda, T.; Sudoh, Y.; Tsuchiya, Y.; Okuda, T.; Matsuura, N.; Motojima, A.; Oikawa, T.; Igarashi, Y.; *J. Antibiot.* **2015**, *68*, 399-402.
- ¹²⁰ Shibahara, S.; Matsubara, T.; Takahashi, K.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S.; *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4700-4703.
- ¹²¹ Dix, T. A.; *PCT Int. Appl.* **2006**, WO 2006009902 A2 20060126.
- ¹²² Karjalainen, O. K.; Passiniemi, M.; Koskinen, A. P.; *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1145-1147.
- ¹²³ Huang, Z.; Negishi, E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3675-3678.
- ¹²⁴ Polt, R.; Sames, D.; Chruma, J.; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6147-6158.
- ¹²⁵ Chia, M.; Schwartz, T. J.; Shanks, B. H.; Dumesic, J. A.; *Green Chem.* **2012**, *14*, 1850.
- ¹²⁶ Evans, D. A.; Weber, A. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6757-6761,

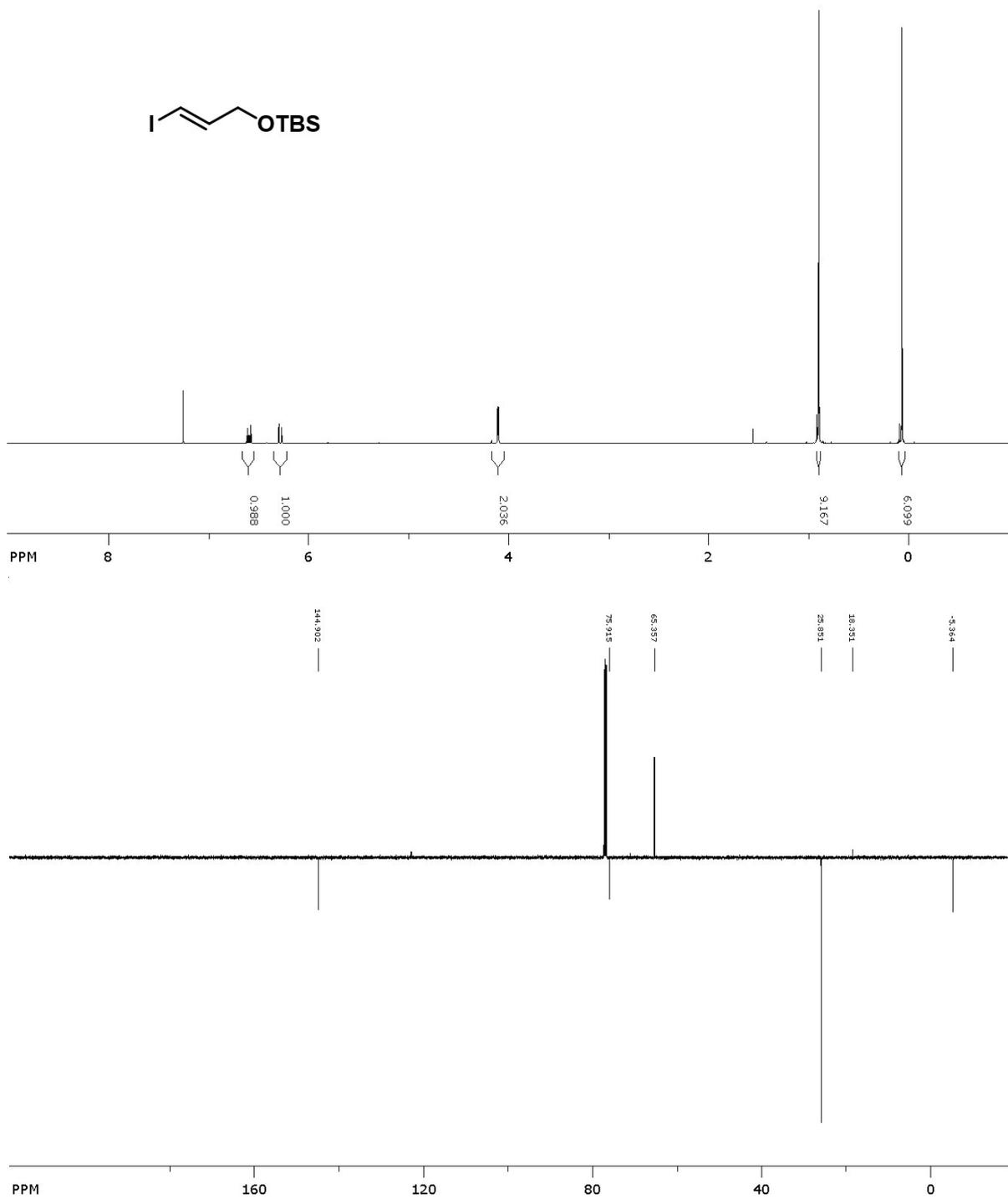
9. Anhang

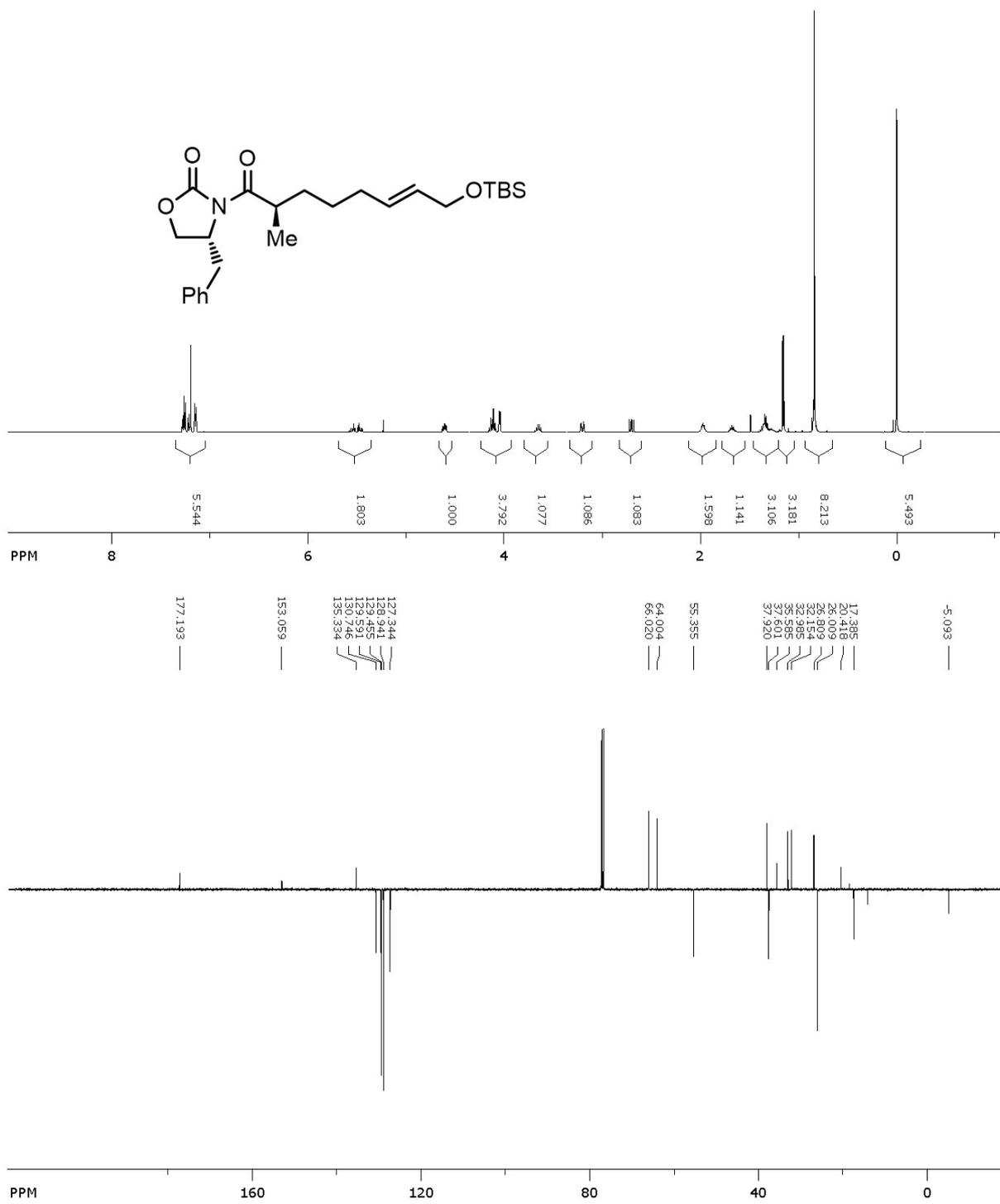




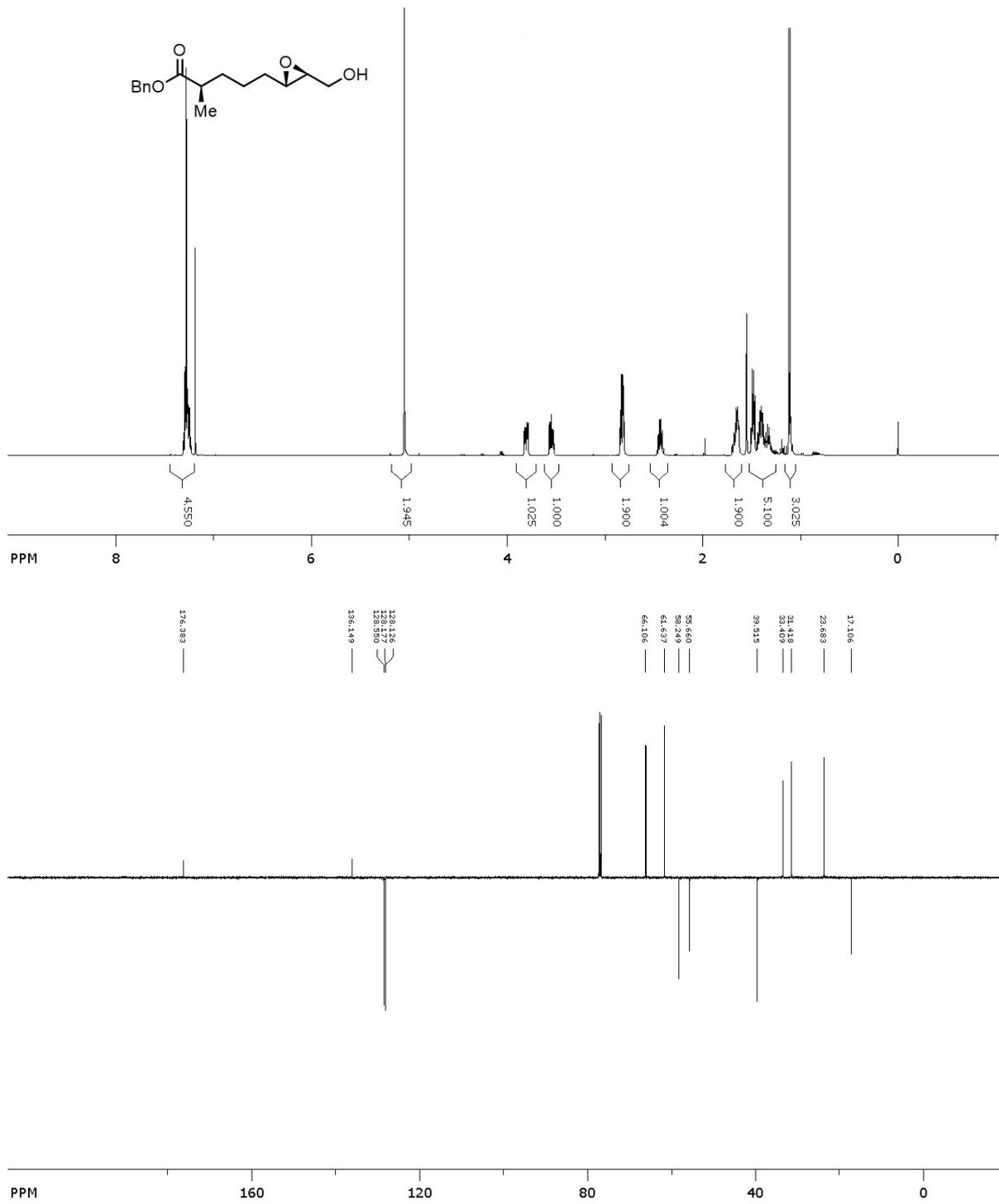


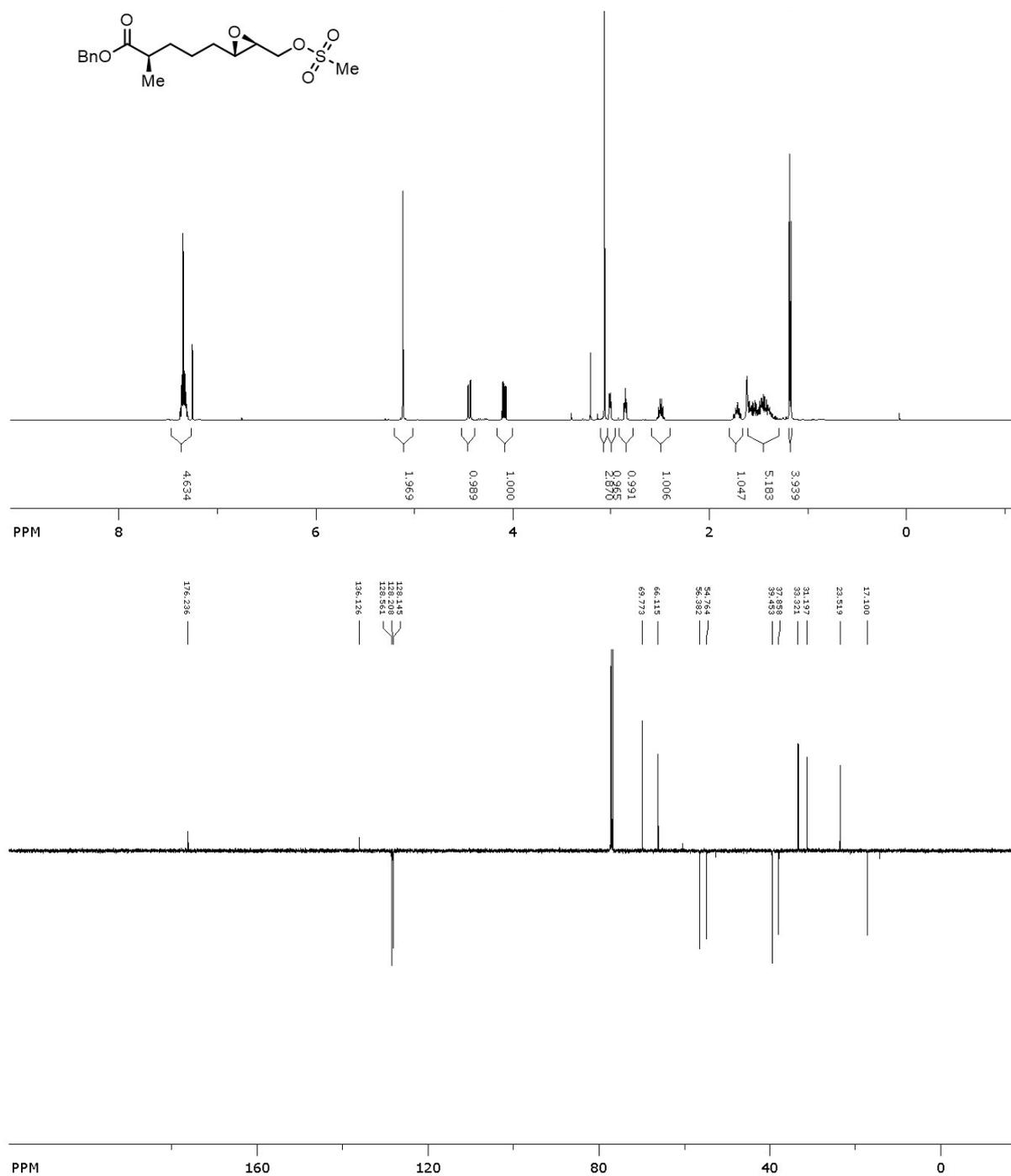


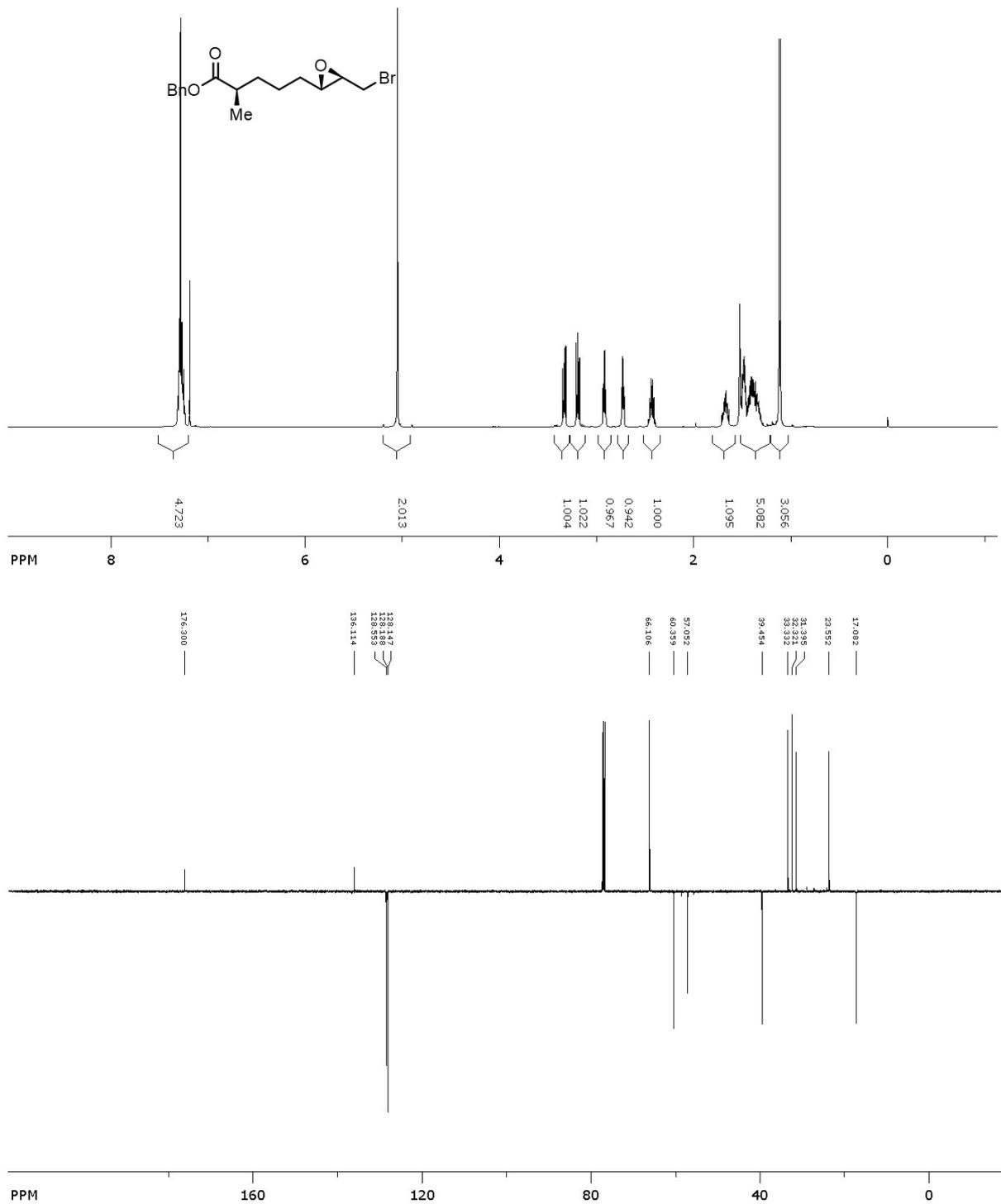


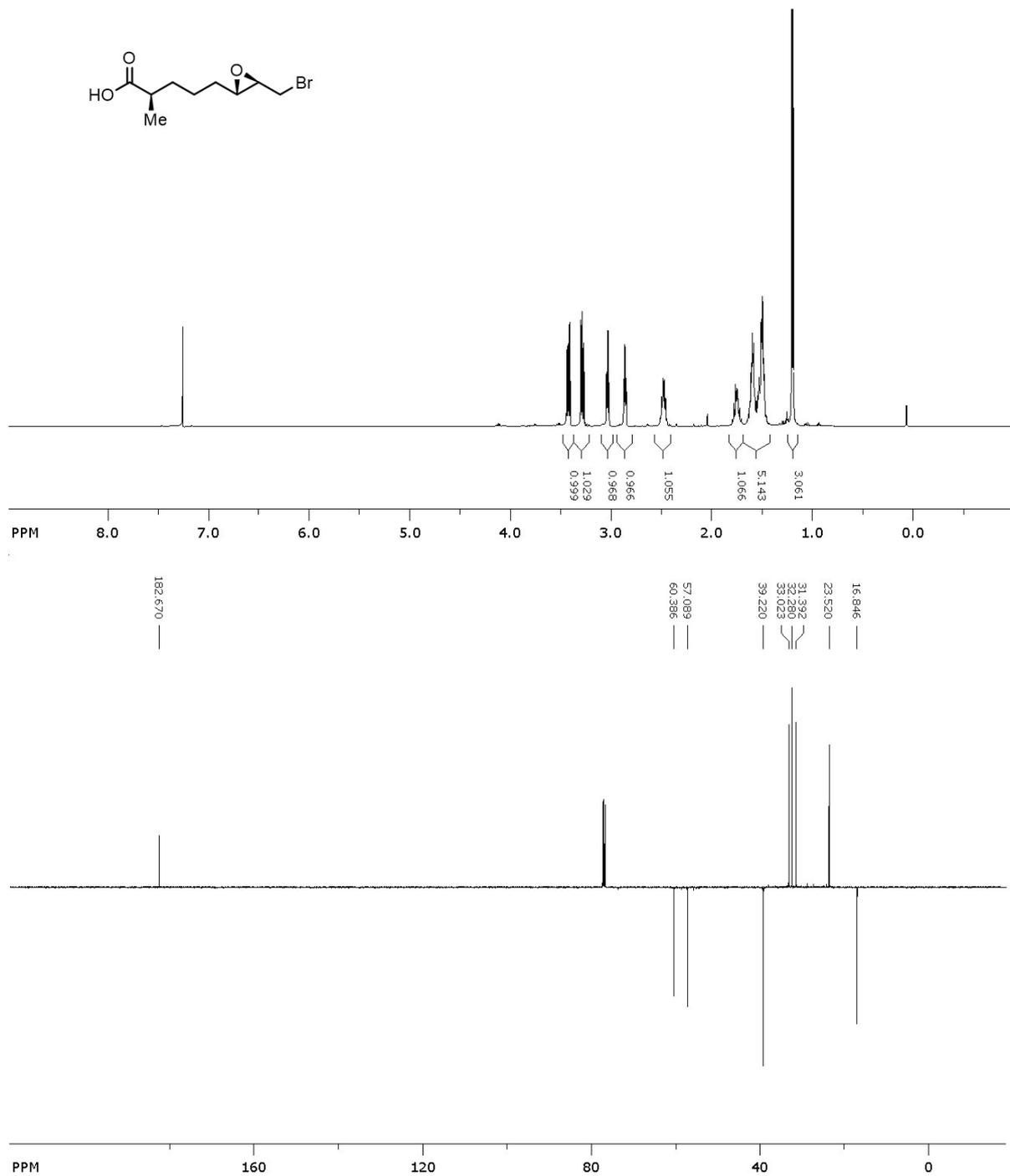


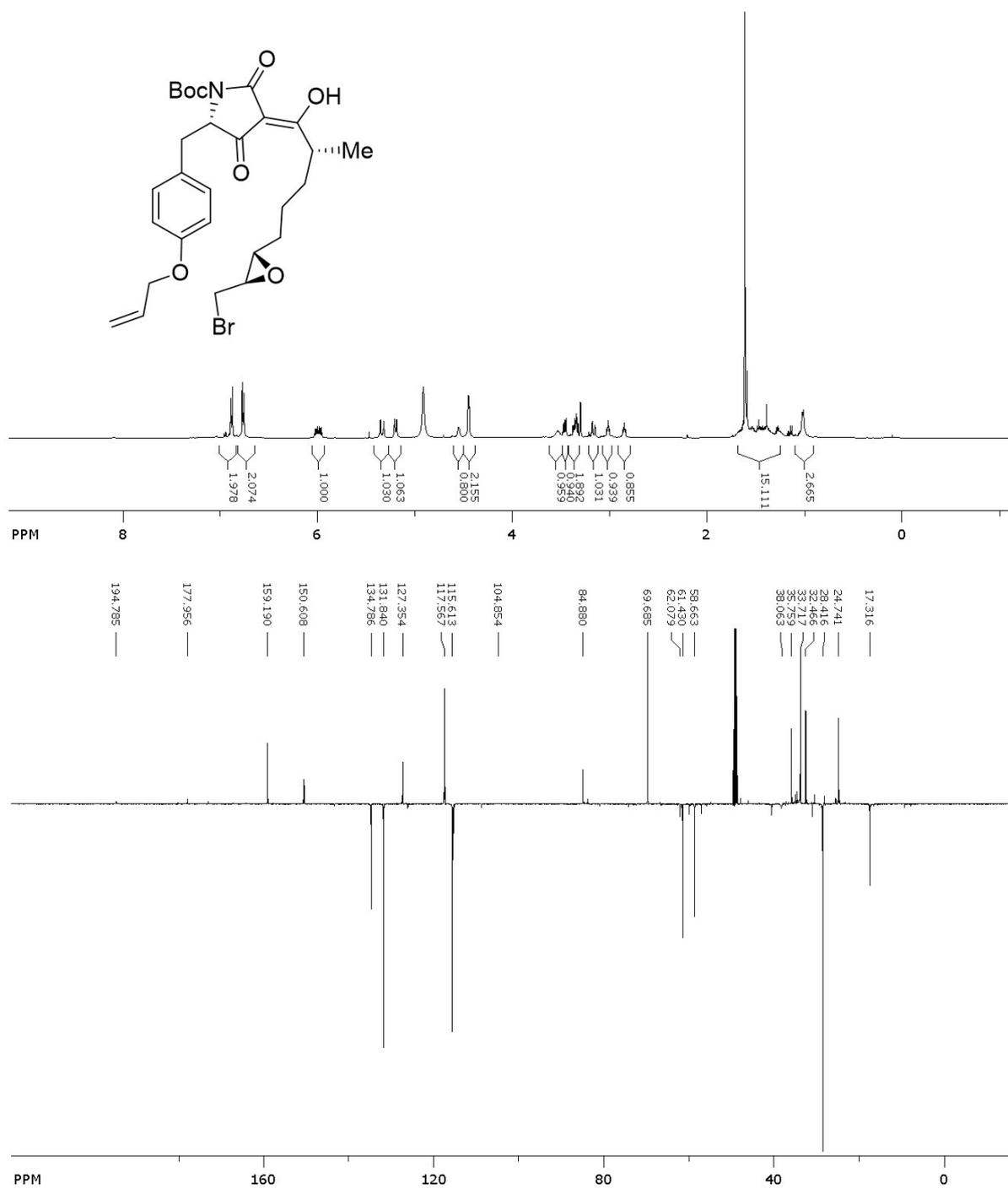


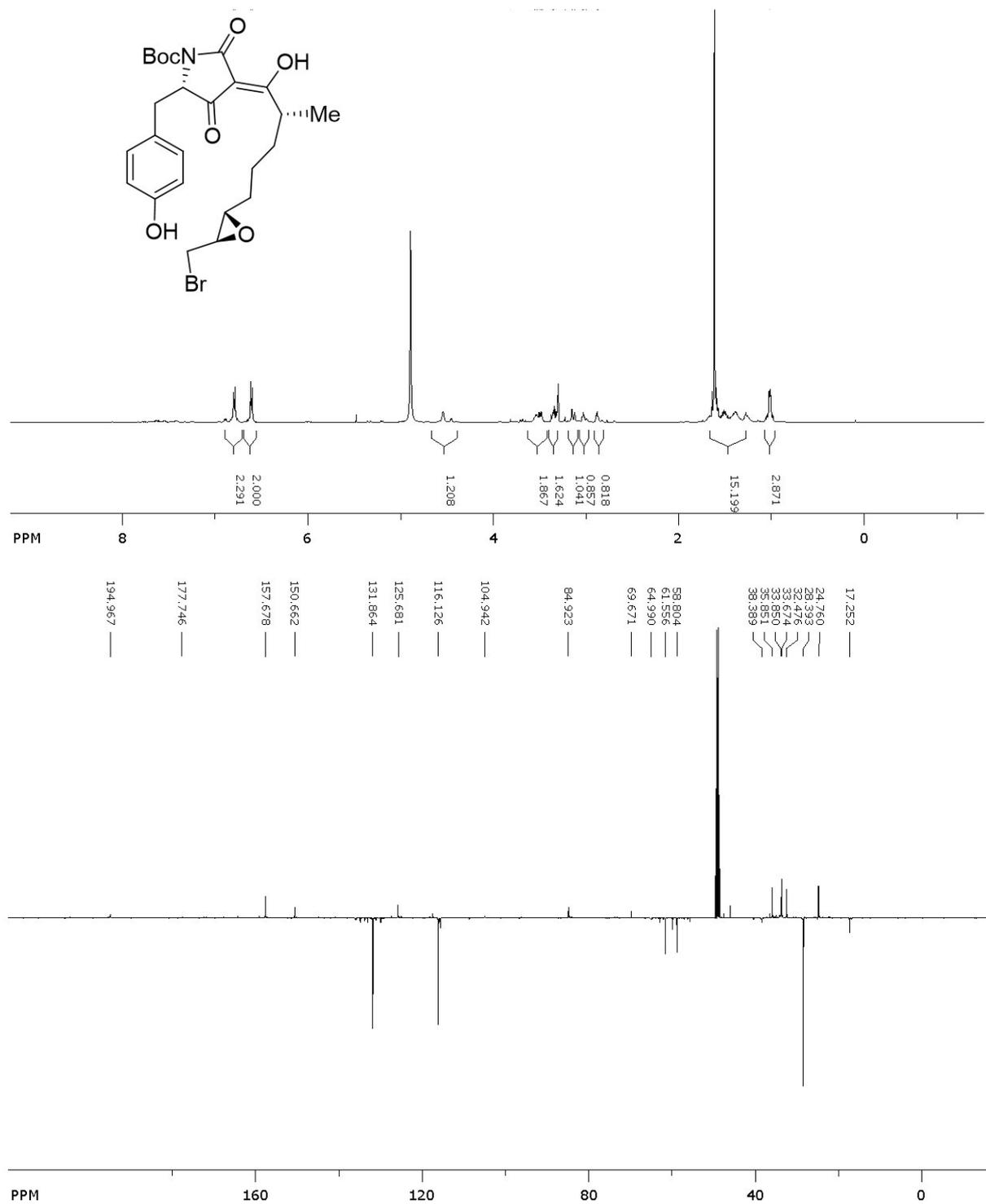


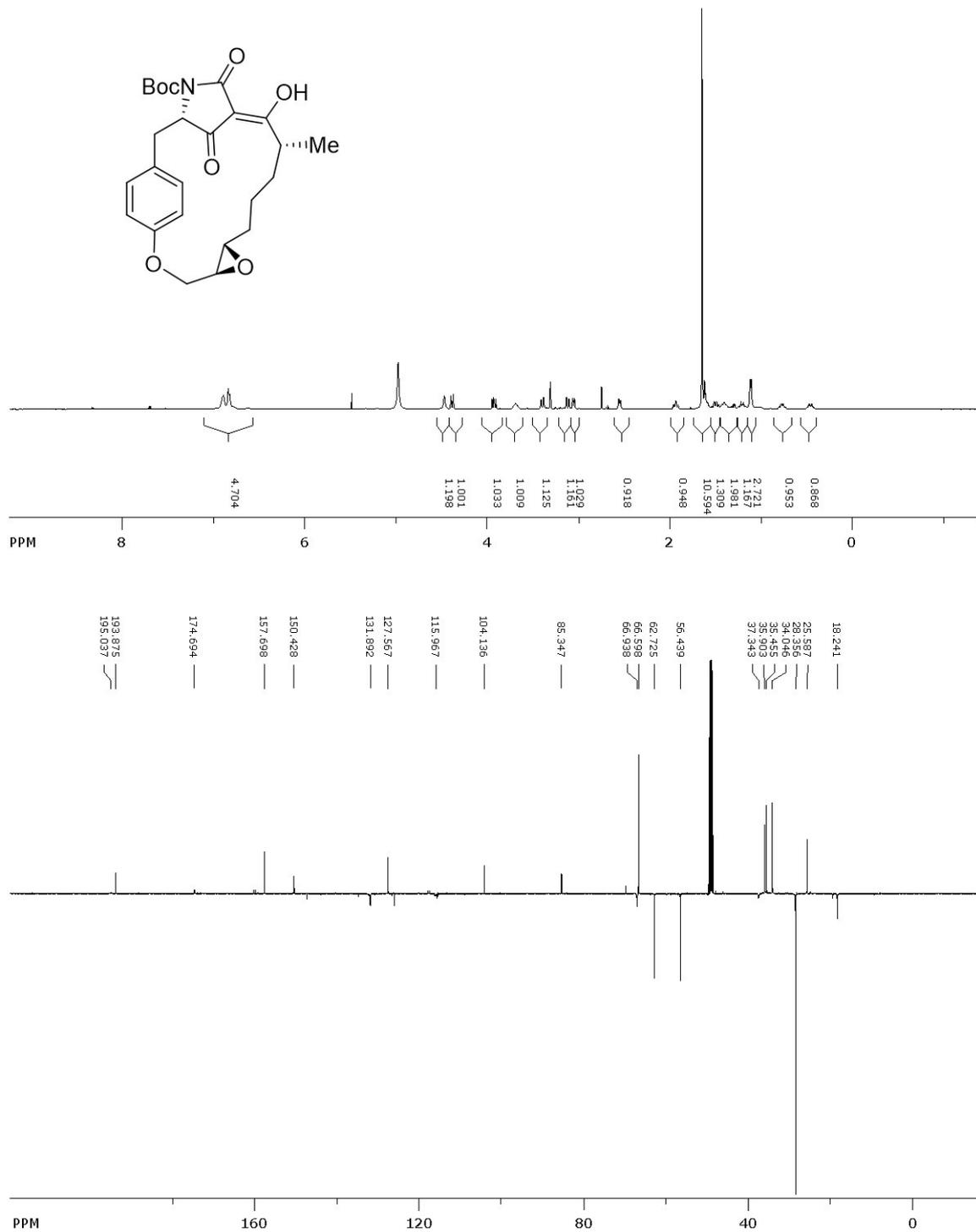


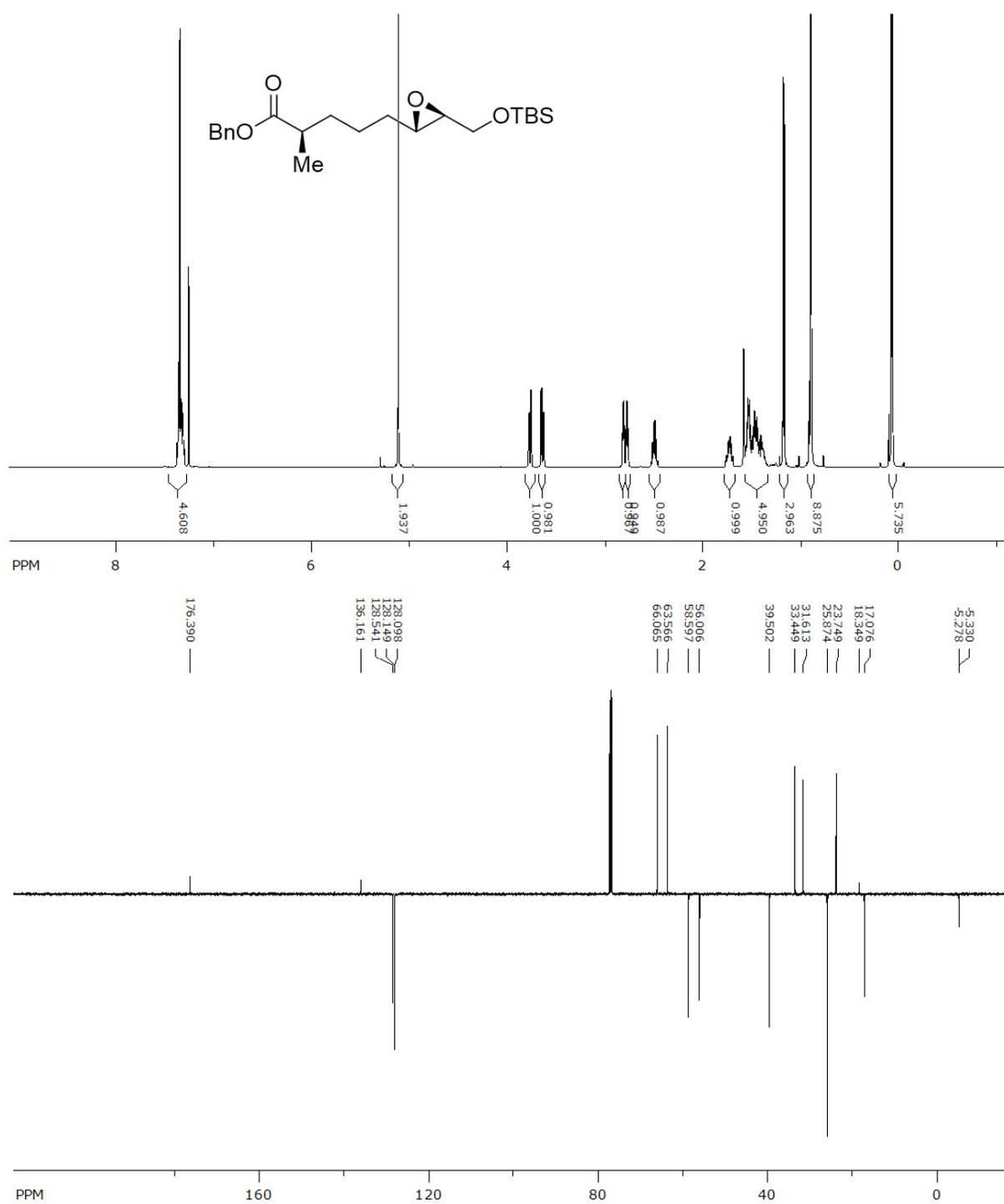


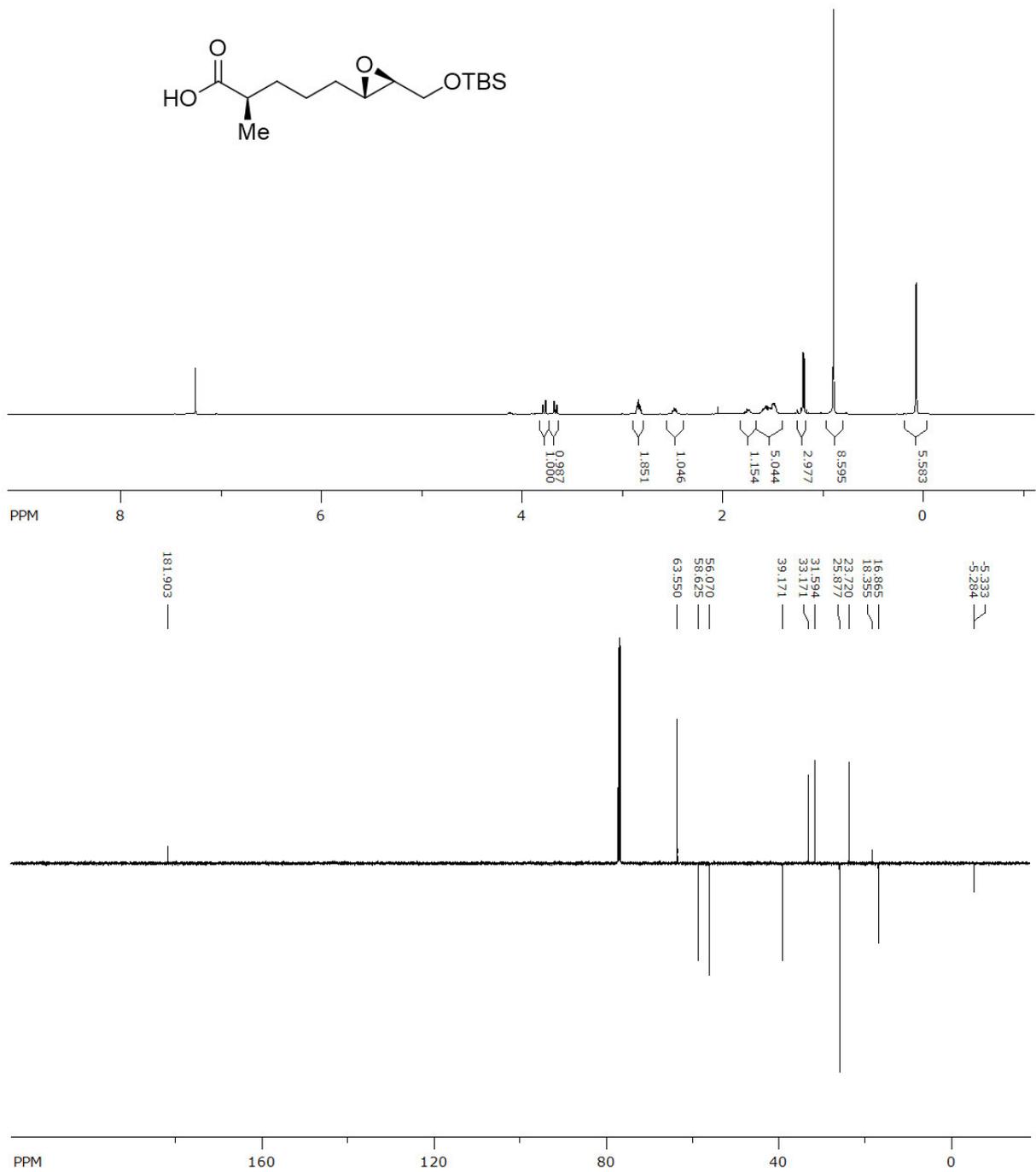


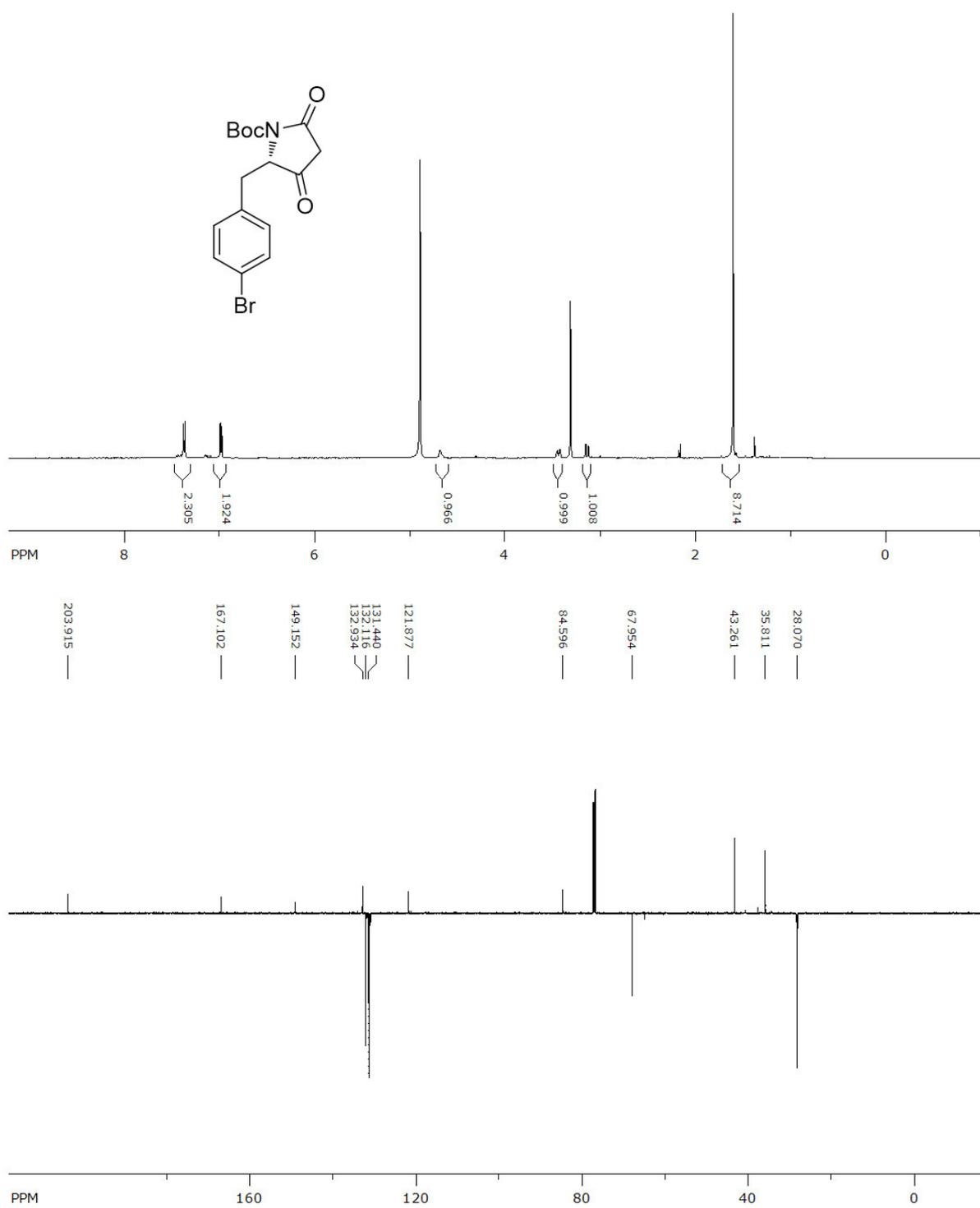




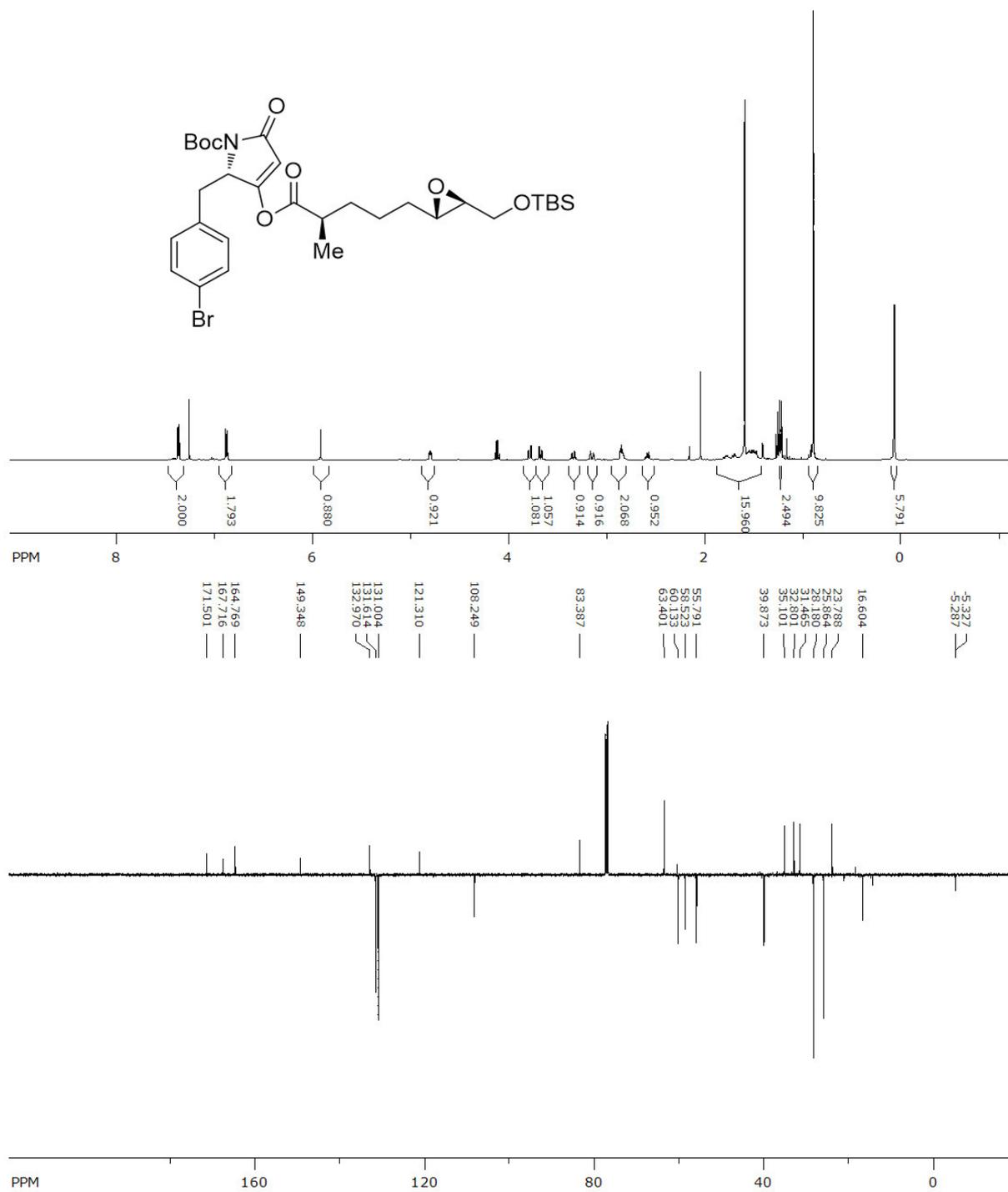


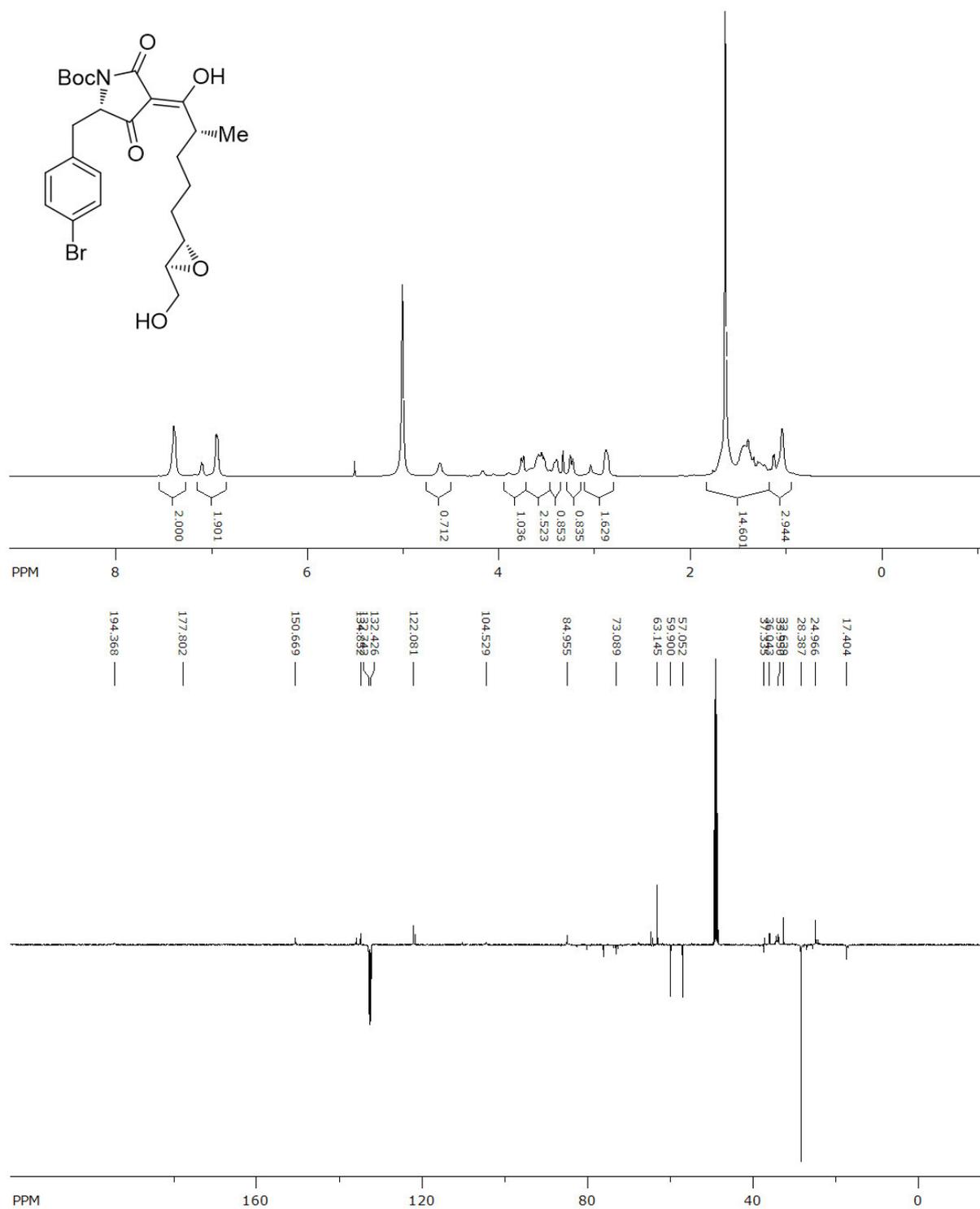


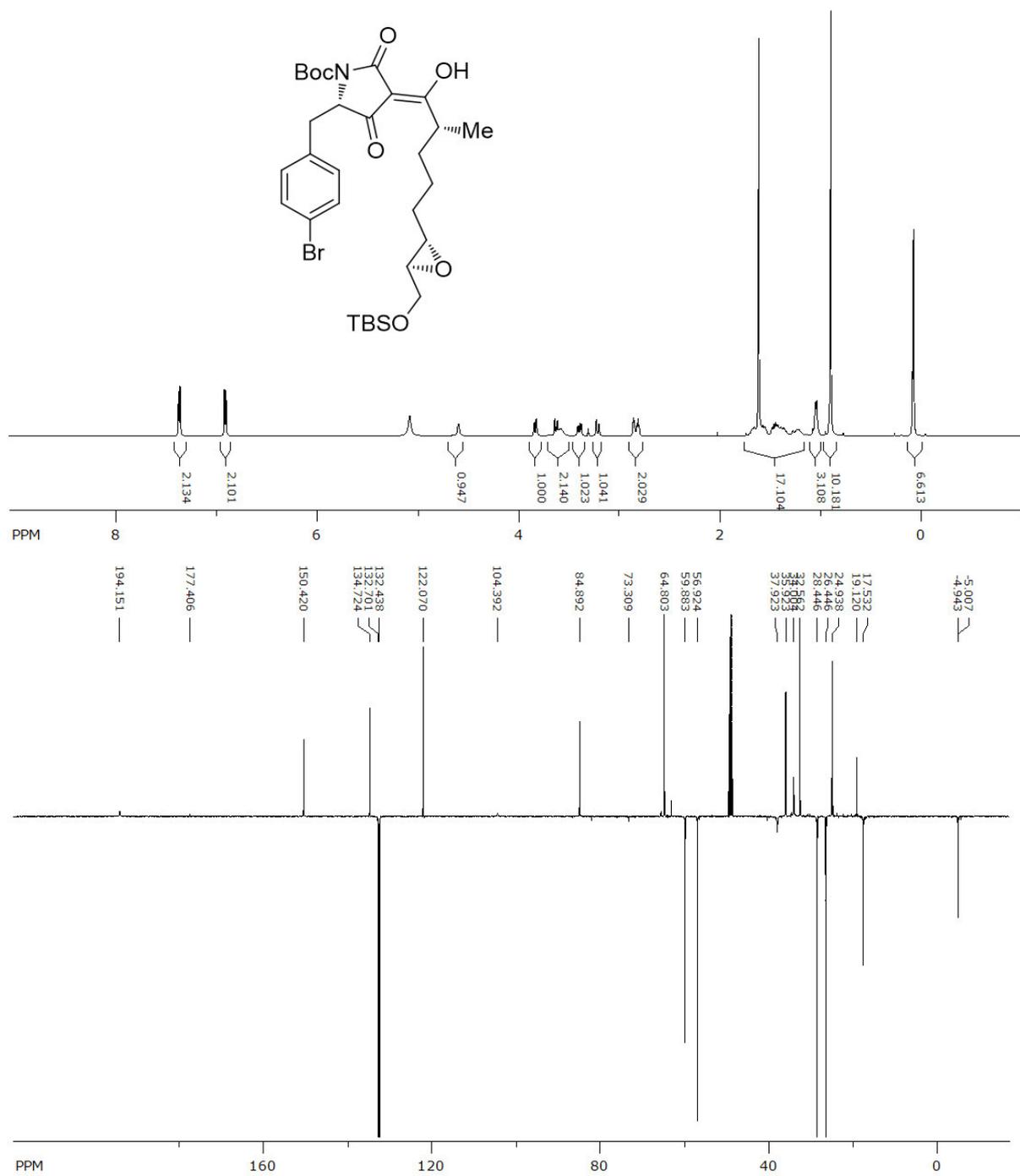


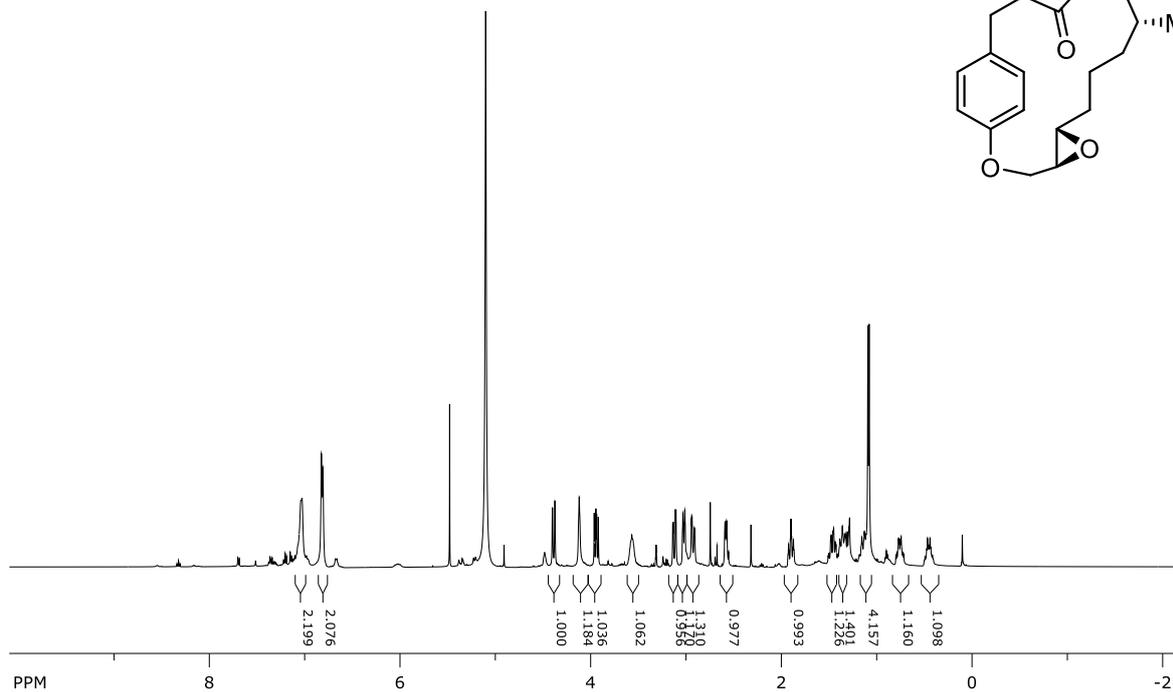
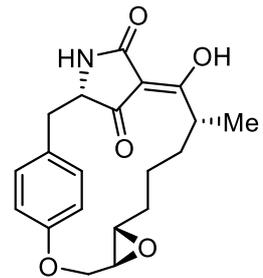




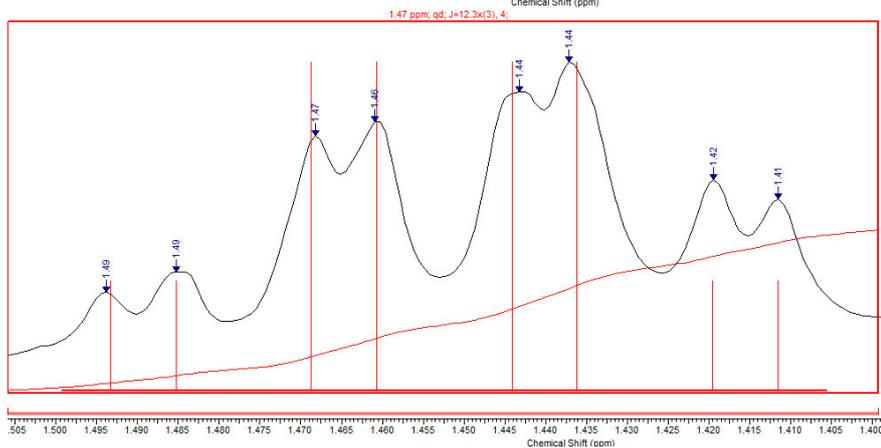
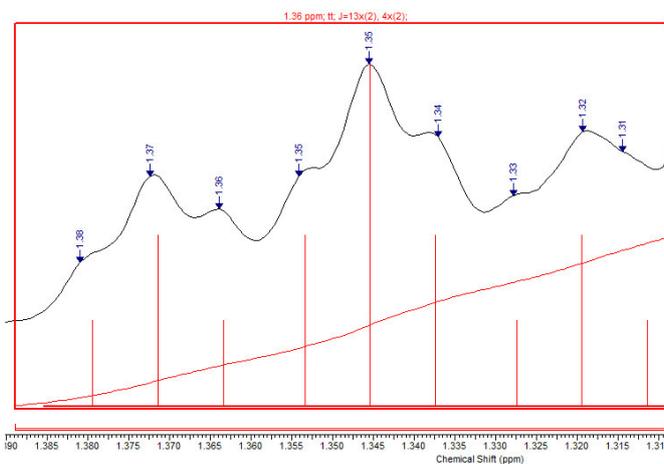




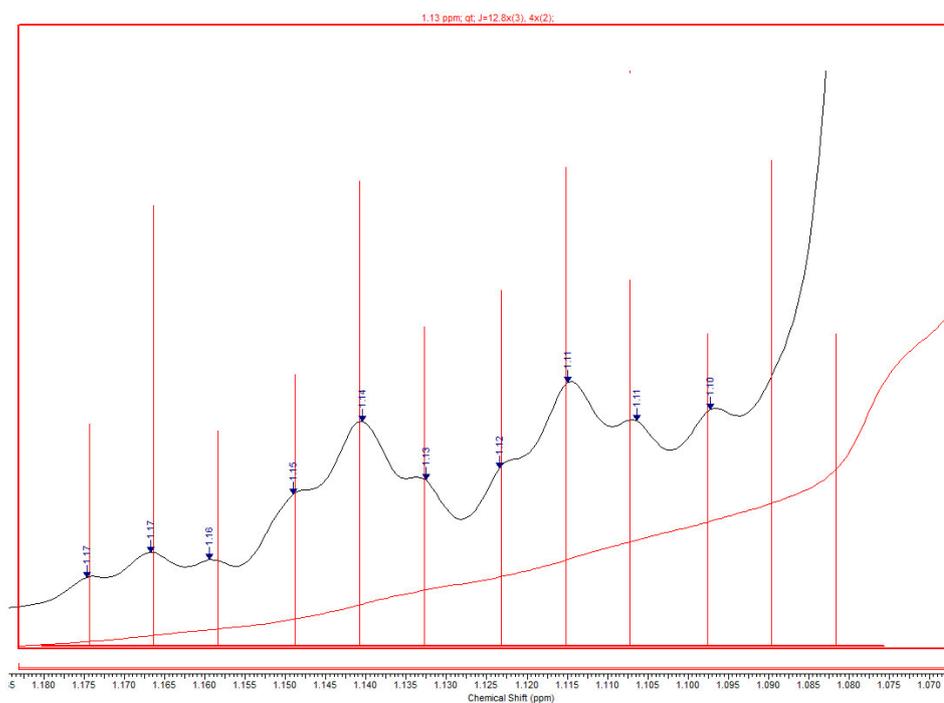
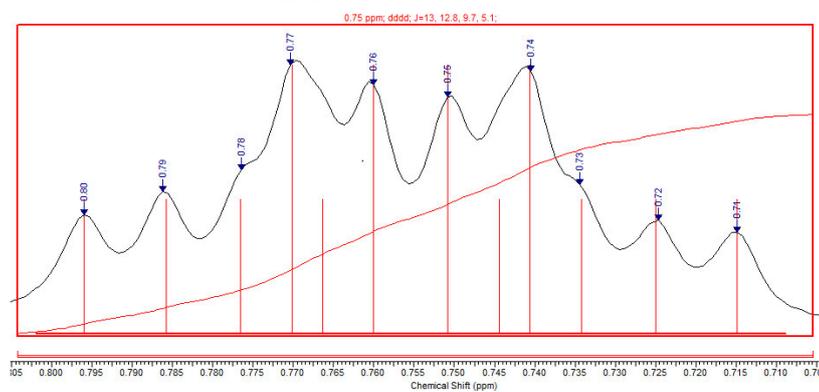
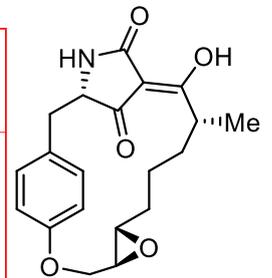
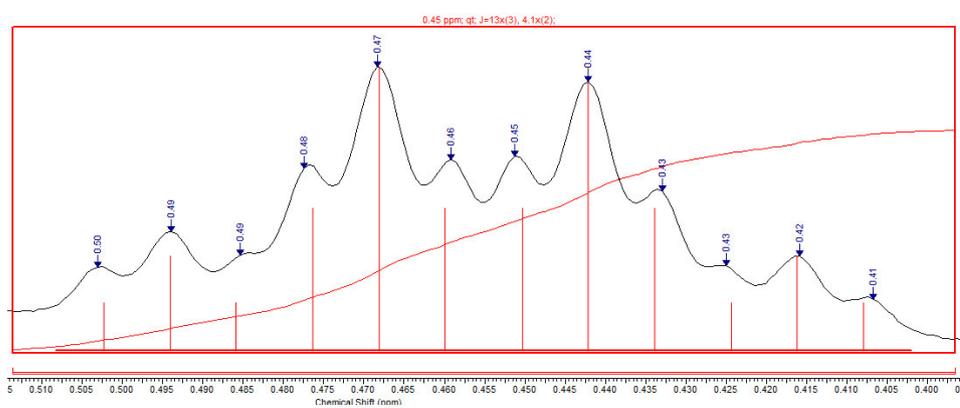


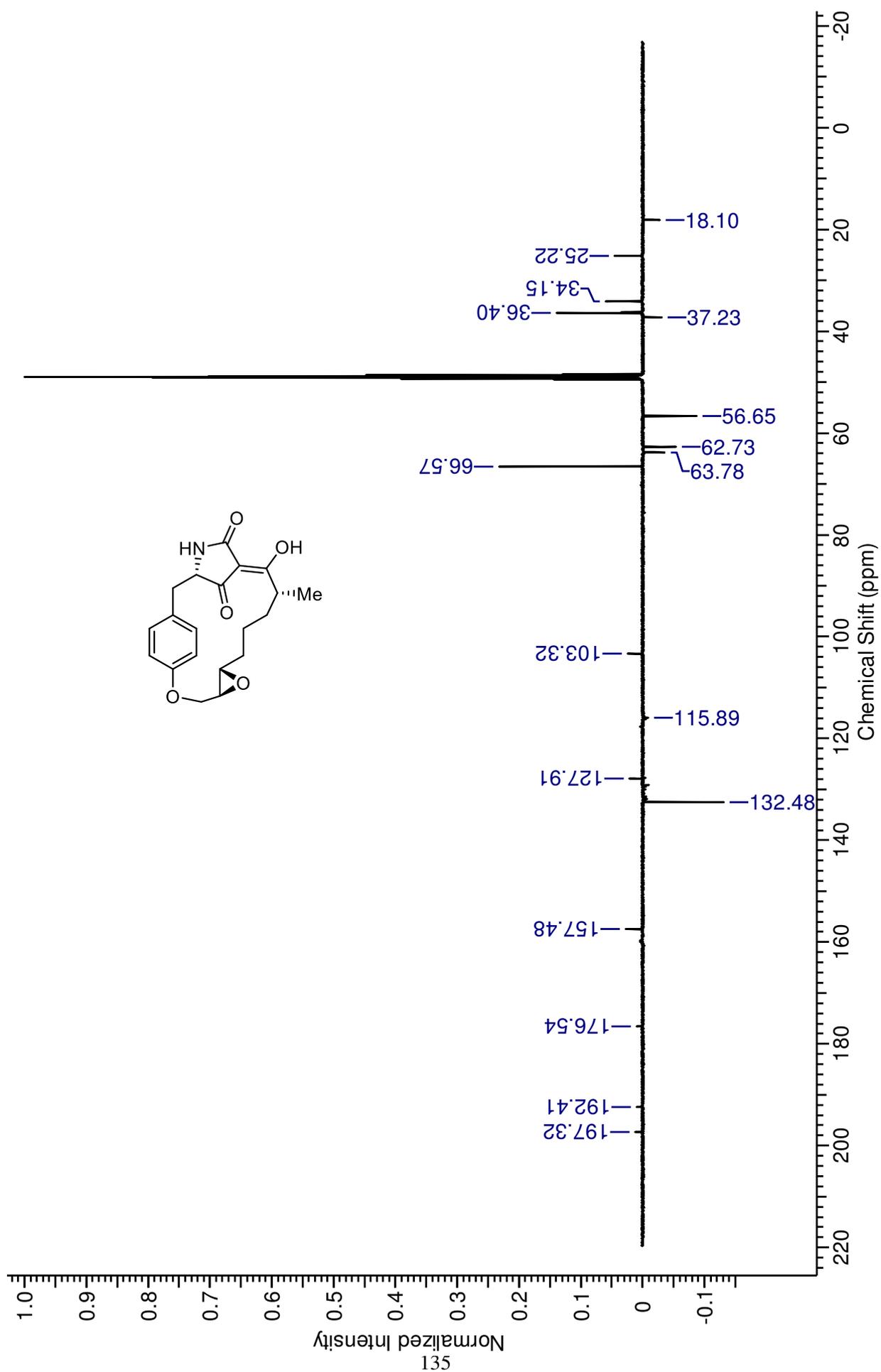


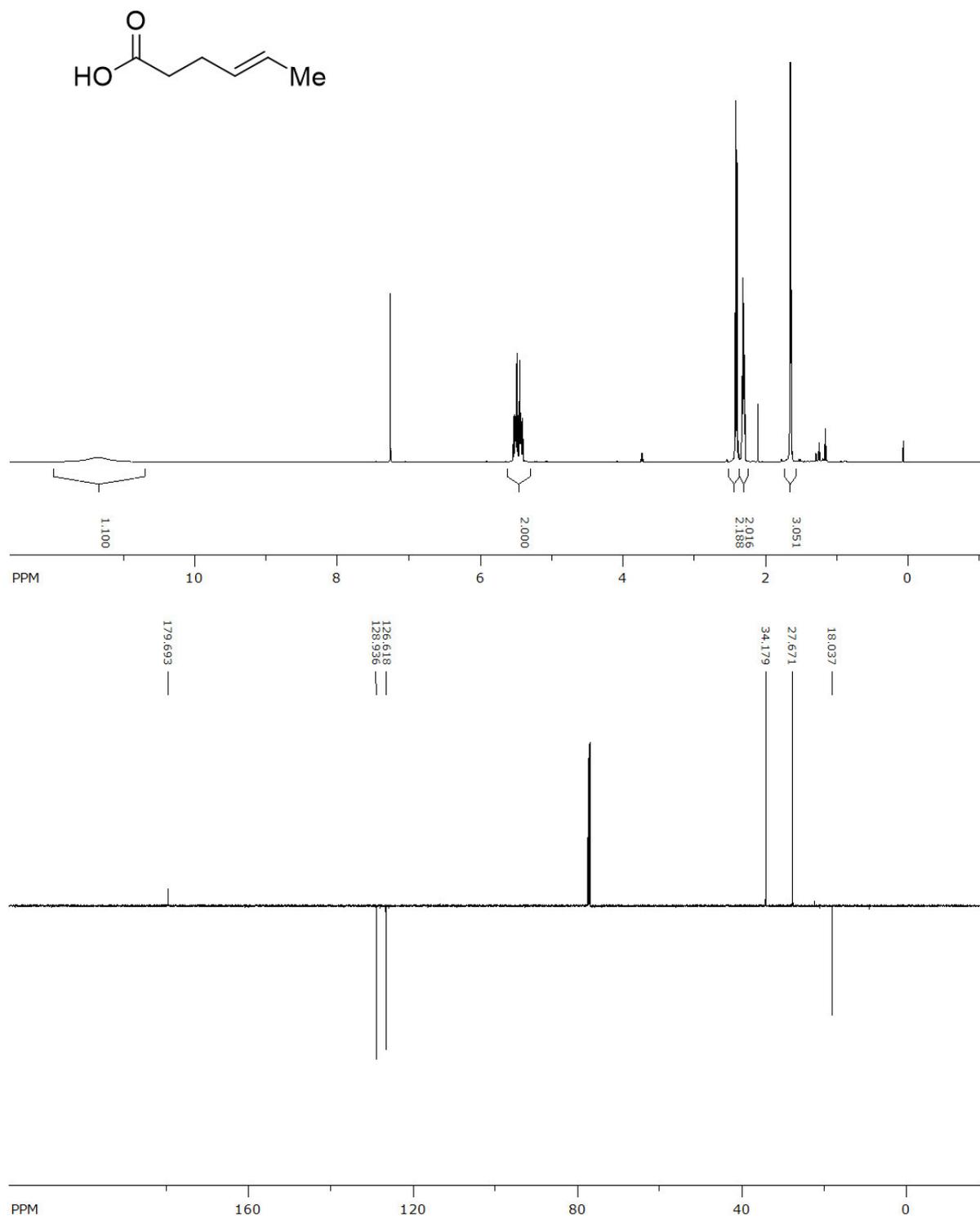
Vergrößerung einiger Multiplikts von Macrocidin A

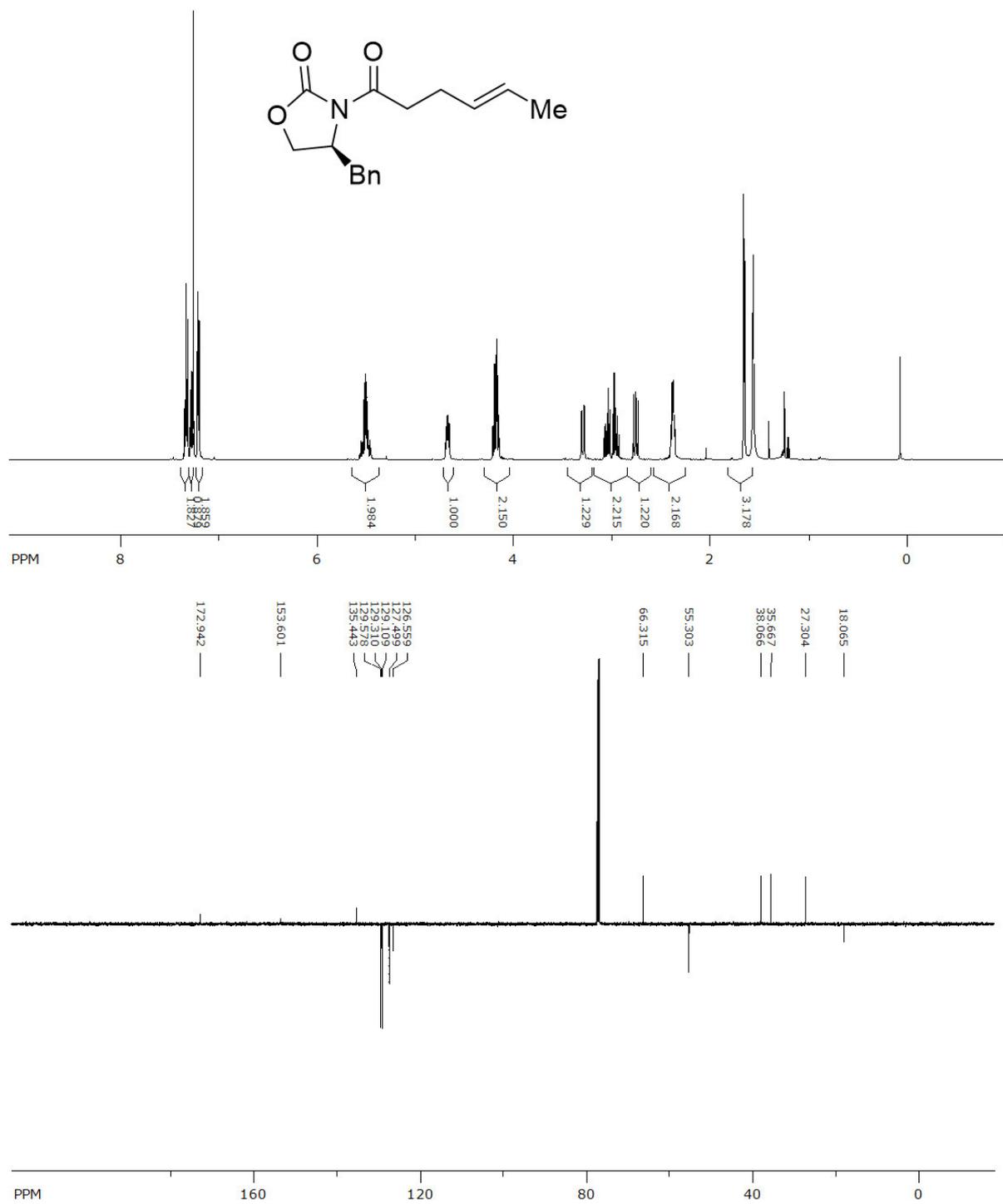


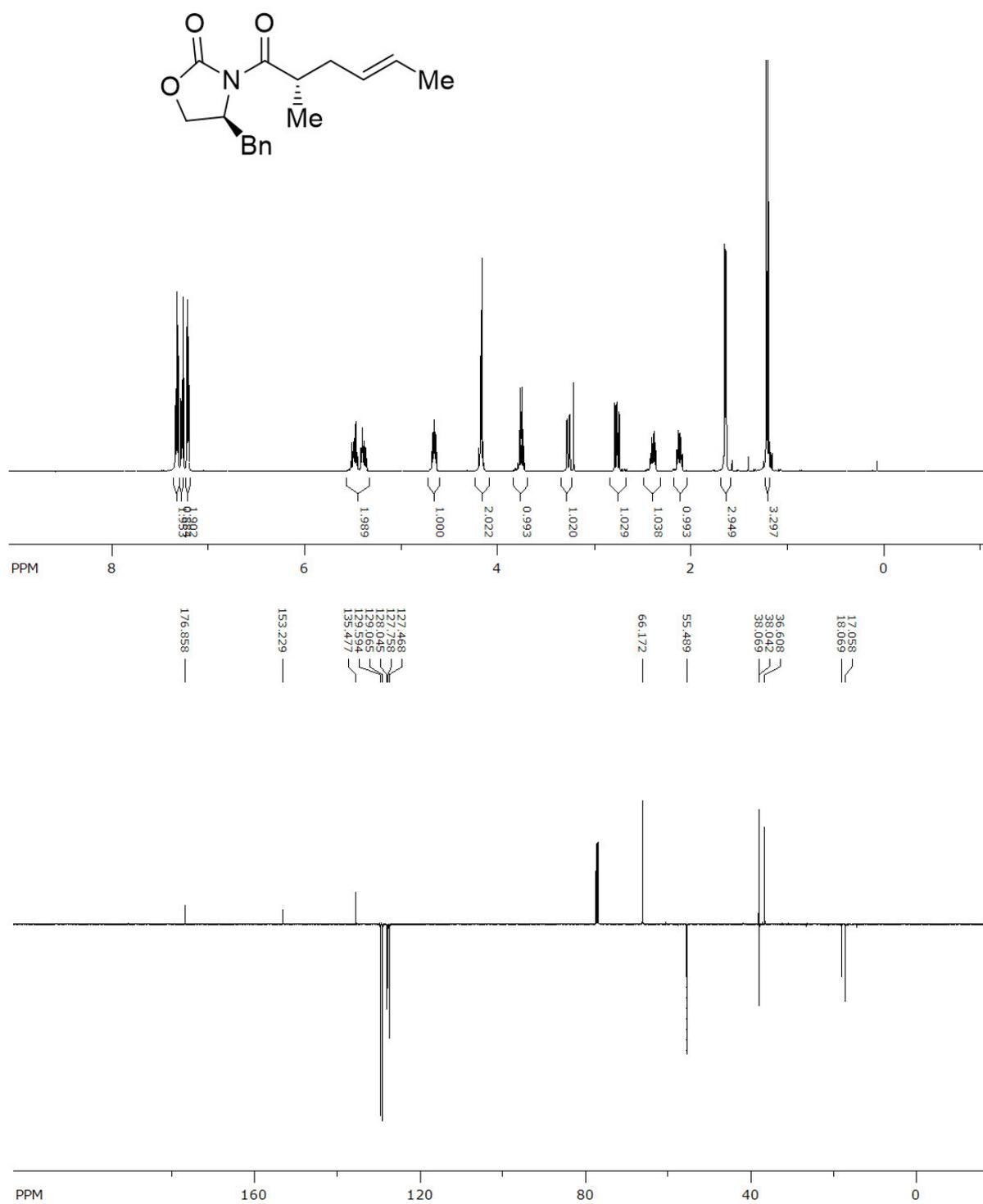
Vergrößerung einiger Multipletts von Macrocidin A

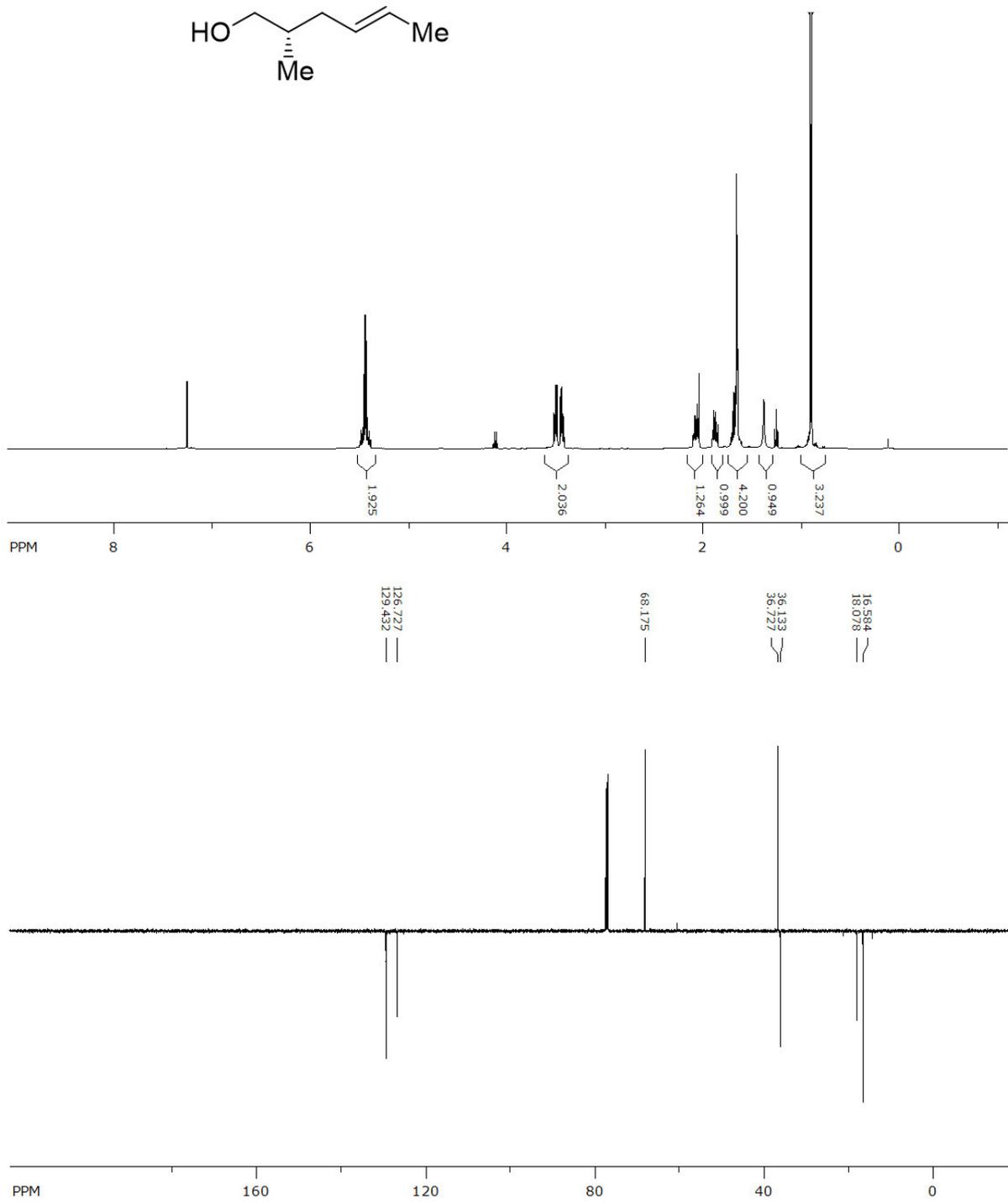


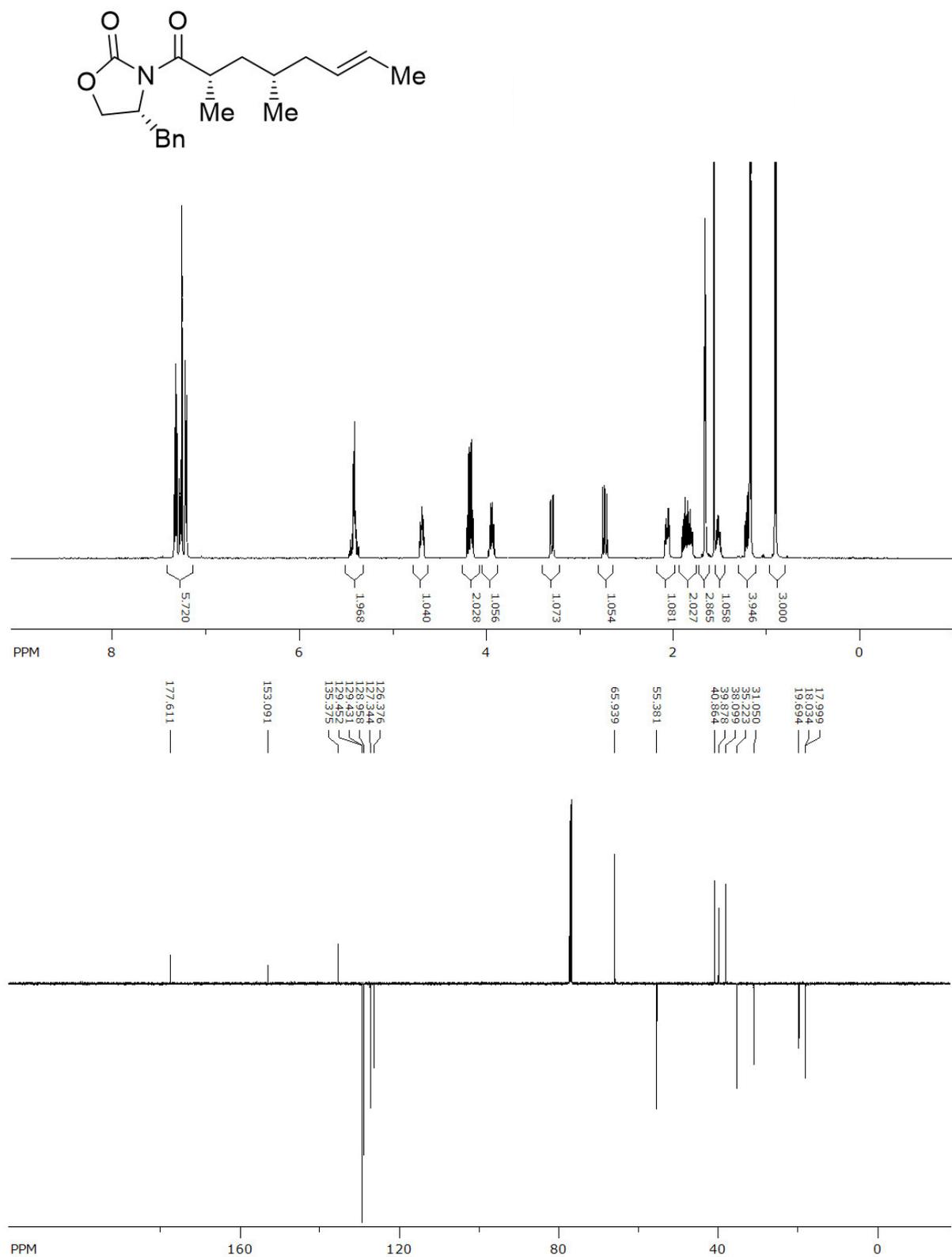


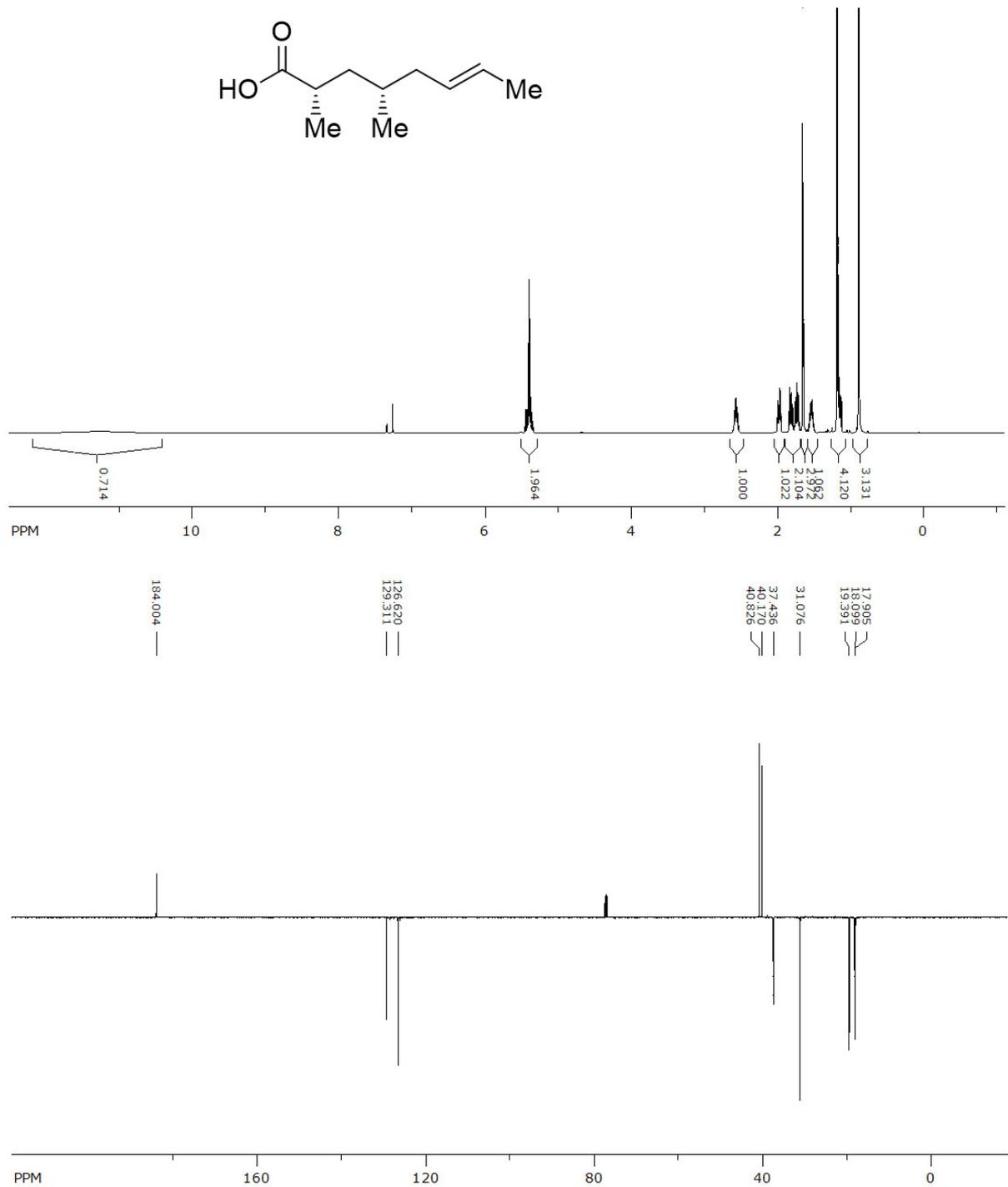


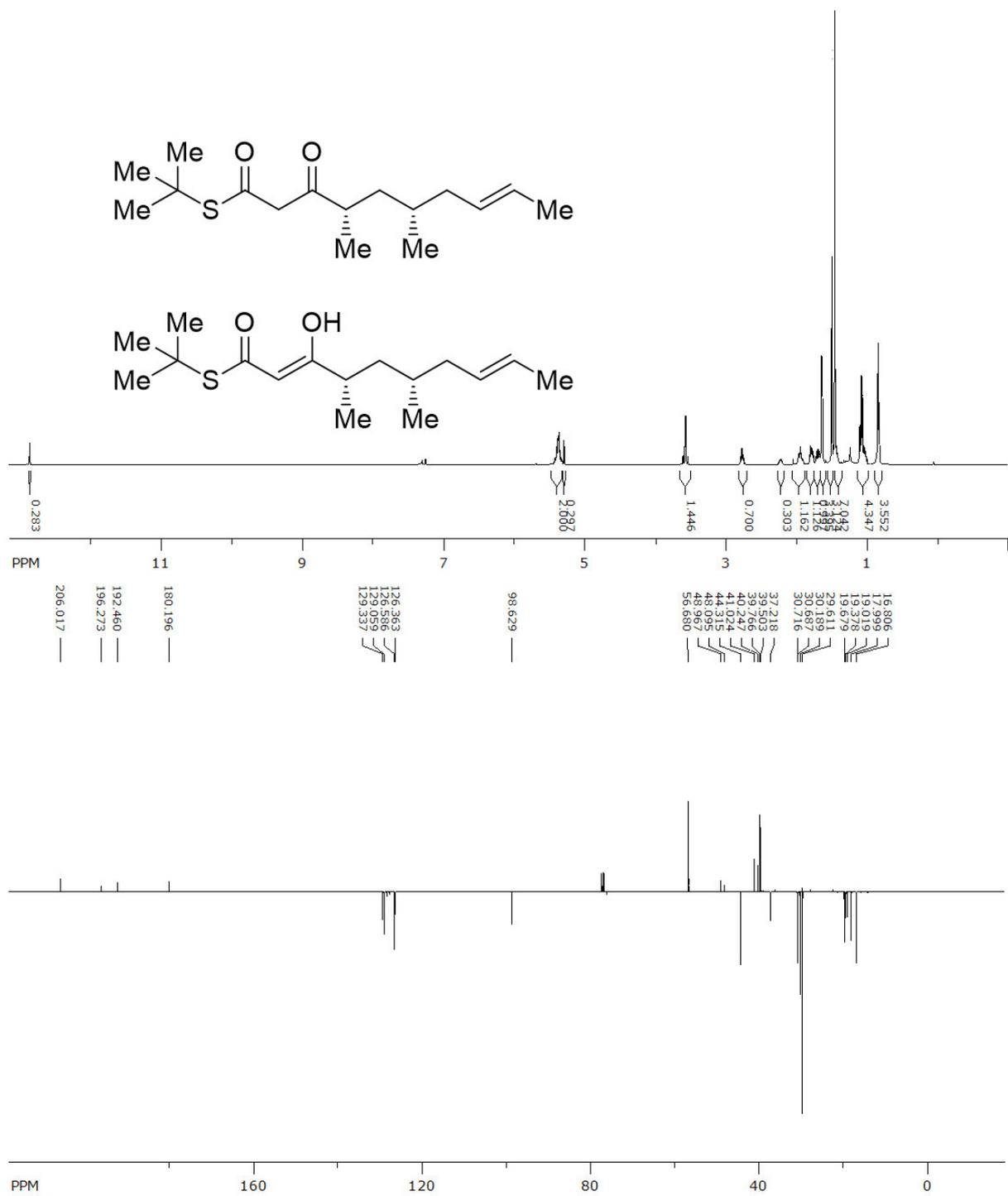












10. (Eidesstattliche) Versicherungen und Erklärungen

(§ 5 Nr. 4 PromO)

Hiermit erkläre ich, dass keine Tatsachen vorliegen, die mich nach den gesetzlichen Bestimmungen über die Führung akademischer Grade zur Führung eines Doktorgrades unwürdig erscheinen lassen.

(§ 8 S. 2 Nr. 5 PromO)

Hiermit erkläre ich mich damit einverstanden, dass die elektronische Fassung meiner Dissertation unter Wahrung meiner Urheberrechte und des Datenschutzes einer gesonderten Überprüfung hinsichtlich der eigenständigen Anfertigung der Dissertation unterzogen werden kann.

(§ 8 S. 2 Nr. 7 PromO)

Hiermit erkläre ich eidesstattlich, dass ich die Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

(§ 8 S. 2 Nr. 8 PromO)

Ich habe die Dissertation nicht bereits zur Erlangung eines akademischen Grades anderweitig eingereicht und habe auch nicht bereits diese oder eine gleichartige Doktorprüfung endgültig nicht bestanden.

(§ 8 S. 2 Nr. 9 PromO)

Hiermit erkläre ich, dass ich keine Hilfe von gewerblichen Promotionsberatern bzw. -vermittlern in Anspruch genommen habe und auch künftig nicht nehmen werde.

.....

Ort, Datum, Unterschrift