

**Erste Synthese von Macrocidin B, einem
herbiziden Metaboliten des Pilzes *Phoma
macrostoma***

DISSERTATION

zur Erlangung des akademischen Grades einer
Doktorin der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)
im Fach Chemie
an der Fakultät für Biologie, Chemie und Geowissenschaften
der Universität Bayreuth

vorgelegt von
Stefanie Eva-Maria Weber
geboren in Neustadt/WN

Bayreuth, 2022

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Dezember 2017 bis Juni 2021 in Bayreuth am Lehrstuhl für Organische Chemie I unter Betreuung von Herrn Prof. 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 einer Doktorin der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.).

Dissertation eingereicht am: 13.07.2022

Zulassung durch die Promotionskommission: 20.07.2022

Wissenschaftliches Kolloquium: 03.02.2023

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Benedikt Westermann

Prüfungsausschuss:

Prof. Dr. Rainer Schobert (Gutachter)

Prof. Dr. Frank Hahn (Gutachter)

Prof. Dr. Matthias Ullmann (Vorsitz)

Prof. Dr. Peter Strohriegl

Meinem Vater

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	V
1 Einleitung	1
1.1 Naturstoffe im Pflanzenschutz	1
1.2 Tetramsäuren	2
1.3 Zielsetzung	5
2 Stand der Forschung	6
2.1 Macrocidin A (3) und B (15)	6
2.1.1 Studien zur Synthese von Macrocidinen (RAMANA <i>et al.</i> ^[42])	7
2.1.2 Studien zur Synthese von Macrocidinen (SCHOBERT <i>et al.</i> ^[43])	10
2.1.3 Totalsynthese von Macrocidin A (PFALTZ/SUZUKI <i>et al.</i> ^[38])	13
2.1.4 Totalsynthese von Macrocidin A (SCHOBERT <i>et al.</i> ^[39])	16
2.2 Totalsynthese von Macrocidin Z (88 , STADLER <i>et al.</i> ^[44])	20
2.3 Macrocidin-Derivate (SCHOBERT <i>et al.</i> ^[45])	22
2.4 Übersicht verschiedener Methoden zur Synthese von 3-Acyltetramsäuren ^[46-48]	25
2.4.1 Synthese von 3- <i>H</i> -Tetramsäuren	27
2.4.2 Synthese von 3-Acyltetramsäuren aus 3- <i>H</i> -Tetramsäuren	27
2.4.3 Synthese von 3-Acyltetramsäuren aus β -Ketoamiden	28
2.5 <i>Phoma macrostoma</i> als Bioherbizid	29
2.6 Untersuchungen zur Wirkungsweise	30
2.6.1 Wechselseitige Effekte zwischen <i>Phoma macrostoma</i> und der Umwelt	35
2.6.2 Kommerzielle Nutzung von <i>Phoma macrostoma</i> als Bioherbizid	36
2.7 Wirkung der synthetischen Macrocidine und Derivate	37
2.7.1 Herbizide Wirkung	37
2.7.2 Weitere Wirkung	38
3 Eigene Ergebnisse	39
3.1 Totalsynthese eines Isomers von Macrocidin B (15a)	39
3.1.1 Erster retrosynthetischer Ansatz	39
3.1.2 Synthese des Aminosäurebausteins – freie Tetramsäure 33	41
3.1.3 Synthese der Seitenkette – Bromcarbonsäure 131	41
3.1.4 Versuch der Verknüpfung der Bausteine 33 und 131 zu Macrocidin B (15a)	44
3.2 Zweiter retrosynthetischer Ansatz	52
3.2.1 Synthese des Aminosäurebausteins – geschütztes L-Tyrosin 173	54

3.2.2	Erarbeitung der Syntheseroute mit den vereinfachten Seitenkettenbausteinen 179 und 181	54
3.2.3	Synthese des Seitenkettenbausteins – Meldrumsäurekonjugat 185	57
3.2.4	Verknüpfung der Bausteine 173 und 185 zu Macrocidin B (15a).....	57
3.2.5	NMR-Vergleich mit dem isolierten Naturstoff von GRAUPNER <i>et al.</i> ^[20]	60
3.3	Biologische Wirkung.....	61
3.3.1	Herbizide Wirkung.....	61
3.3.2	Weitere biologische Wirkung	62
4	Ausblick.....	63
5	Zusammenfassung	64
6	Summary.....	66
7	Experimenteller Teil	68
7.1	Allgemeine Methoden	68
7.2	Synthesevorschriften Macrocidin B	70
7.2.1	1-((<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)but-3-en-2-ol (137)	70
7.2.2	(<i>E</i>)-6-((<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)hexan-4-en-ethylester (138)	71
7.2.3	(<i>E</i>)-6-((<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)hexan-4-enal (134)	72
7.2.4	(<i>R</i>)-4-Benzyl-3-propionyloxazolidin-2-on (133)	73
7.2.5	(<i>R</i>)-4-Benzyl-3-((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,6 <i>E</i>)-8-((<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy)-3-hydroxy-2-methyloct-6-enoyl)oxazolidin-2-on (139).....	74
7.2.6	(<i>R</i>)-4-Benzyl-3-((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,6 <i>E</i>)-3,8-bis((<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyloct-6-enoyl)-oxazolidin-2-on (140)	75
7.2.7	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,6 <i>E</i>)-3,8-Bis((<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyloct-6-enbenzylester (141)	76
7.2.8	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,6 <i>E</i>)-3-((<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)-8-hydroxy-2-methyloct-6-enbenzylester (132).....	77
7.2.9	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-((<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)-5-((2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-(hydroxymethyl)oxiran-2-yl)-2-methylpentansäurebenzylester (142).....	78
7.2.10	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-((<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyl-5-((2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-((methylsulfonyloxy)-methyl)oxiran-2-yl)pentansäurebenzylester (143)	80
7.2.11	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-5-((2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(Bromomethyl)oxiran-2-yl)-3-((<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylpentansäurebenzylester (144)	81
7.2.12	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-5-((2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(Bromomethyl)oxiran-2-yl)-3-((<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylpentansäure (131).....	82
7.2.13	5-((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-5-((2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(Bromomethyl)oxiran-2-yl)-3-((<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy)-1-hydroxy-2-methylpentylidene)-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dion (185).....	83
7.2.14	L-Tyrosin-Methylester (176).....	84

7.2.15	2-Nitrobenzyl-L-Tyrosin-Methylester (177).....	85
7.2.16	(<i>S</i>)-3-(4-(allyloxy)phenyl)-2-((2-nitrobenzyl)amino)propansäuremethylester (173)	86
7.2.17	(<i>S,Z</i>)-5-(4-(Allyloxy)benzyl)-3-((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-5-((2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(bromomethyl)oxiran-2-yl)-3-((<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy)-1-hydroxy-2-methylpentylidene)-1-(2-nitrobenzyl)pyrrolidine-2,4-dione (187).....	87
7.2.18	(1 ² <i>S</i> ,6 ² <i>S</i> ,6 ³ <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>R</i> , <i>Z</i>)-9-((<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)-1 ¹ -hydroxy-10-methyl-11-(2-nitrobenzyl)-4-oxa-1(2,4)-pyrrolidina-6(2,3)-oxirana-3(1,4)-benzenacycloundecaphane-1 ³ ,1 ⁵ -dione (188).....	89
7.2.19	(1 ² <i>S</i> ,6 ² <i>S</i> ,6 ³ <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>R</i> , <i>Z</i>)-9-((<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)-1 ¹ -hydroxy-10-methyl-11-(2-nitrobenzyl)-4-oxa-1(2,4)-pyrrolidina-6(2,3)-oxirana-3(1,4)-benzenacycloundecaphane-1 ³ ,1 ⁵ -dione (190)	90
7.2.20	(1 ² <i>S</i> ,6 ² <i>S</i> ,6 ³ <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>R</i> , <i>Z</i>)-9,11-dihydroxy-10-methyl-1 ¹ -(2-nitrobenzyl)-4-oxa-1(2,4)-pyrrolidina-6(2,3)-oxirana-3(1,4)-benzenacycloundecaphane-1 ³ ,1 ⁵ -dione (191).....	91
7.2.21	Macrocidin B (15a)	92
7.3	Synthesevorschriften Retrosynthese 1	94
7.3.1	<i>tert</i> -Butyl-(<i>S</i>)-2-(4-(allyloxy)benzyl)-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-1 <i>H</i> -pyrrol-1-carboxylat (33)	94
7.3.2	<i>tert</i> -Butyl-(<i>S</i>)-2-(4-(allyloxy)benzyl)-3-(((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-5-((2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(bromomethyl)oxiran-2-yl)-3-hydroxy-2-methylpentanoyl)oxy)-5-oxo-2,5-dihydro-1 <i>H</i> -pyrrol-1-carboxylat (145)	95
7.4	Synthesevorschriften Modellsystem Retrosynthese 2	96
7.4.1	<i>S</i> -(<i>tert</i> -Butyl)-10-bromo-3-oxodecanethioate/ <i>S</i> -(<i>tert</i> -Butyl)-10-bromo-3-hydroxy-dec-2-enethioester (179)	97
7.4.2	(<i>S</i>)-3-(4-(Allyloxy)phenyl)-2-(10-bromo- <i>N</i> -(2-nitrobenzyl)-3-oxodecanamido)propansäuremethylester (180)	98
7.4.3	5-(8-Bromo-1-hydroxyoctylidene)-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dion (181) ..	99
7.4.4	(<i>S,Z</i>)-5-(4-(Allyloxy)benzyl)-3-(8-bromo-1-hydroxyoctylidene)-1-(2-nitrobenzyl)pyrrolidine-2,4-dione (182)	100
7.4.5	(<i>S,Z</i>)-3-(8-Bromo-1-hydroxyoctylidene)-5-(4-hydroxybenzyl)-1-(2-nitrobenzyl)pyrrolidine-2,4-dion (183)	102
7.4.6	(<i>S,Z</i>)-12-Hydroxy-1 ¹ -(2-nitrobenzyl)-4-oxa-1(2,4)-pyrrolidina-3(1,4)-benzenacyclododecaphane-1 ³ ,1 ⁵ -dion (184)	103
	Literaturverzeichnis	104
	Anhang	110
	Publikation.....	134
	Danksagung	135
	(Eidesstattliche) Versicherungen und Erklärungen	136

Abkürzungsverzeichnis

<i>et al.</i>	und andere (<i>lat. et alia</i>)
[M] ⁺	Moleküllionenpeak
Ac	Acetyl
AD-Mix	AD = asymmetrische Dihydroxylierung
aq.	wässrig (<i>lat. aqua</i>)
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
BOP-Cl	Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinsäurechlorid
Bu	Butyl
c	Stoffmengenkonzentration
CAM	Cerammoniummolybdat
CDI	1,1'-Carbonyldiimidazol
CHY-b	β-Carotin Hydroxylase
CHY-e	ε-Carotin Hydroxylase
CoA	Coenzym A
Cp	Cyclopentadienyl
d	Tage
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DET	Diethyltartrat
det.	detektiert mit
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
<i>dig</i>	diagonal
DIPEA	Diisopropylethylamin
DIPT	Diisopropyltartrat
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
DMAP	Dimethylallylpyrophosphat
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure (<i>engl. deoxyribonucleic acid</i>)
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen
<i>dr</i>	Diastereomeren-Verhältnis (<i>engl. diastereomeric ratio</i>)
DXP	1-Deoxy-D-xylulose-5-phosphat
DXR	1-Deoxy-D-xylulose Reduktoisomerase
DXS	1-Deoxy-D-xylulose-5-phosphat Synthase
ECD	elektronischer Circular dichroismus (<i>engl. electronic circular dichroism</i>)
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EE	Ethoxyethyl
Enz	Enzym
EPA	US-Umweltschutzbehörde (<i>engl. Environmental Protection Agency</i>)
eq.	Äquivalente
ESI	Elektrosprayionisation
Et	Ethyl

F_0	Initiale Fluoreszenz
FDA	US-Behörde für Lebens- und Arzneimittel (<i>engl. Food and Drug Administration</i>)
FDDP	Diphenylphosphinsäurepentafluorphenylester
F_m	Maximale Fluoreszenz
FT-IR	Fourier-Transform-Infrarotspektroskopie
F_v	Variable Fluoreszenz
G3P	Glycerinaldehyd-3-phosphat
GGPP	Geranylgeranylpyrophosphat
GGPS	Glucosylglycerolphosphat Synthase
h	Stunden
HMPA	Hexamethylphosphoramid
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (<i>engl. High Performance Liquid Chromatography</i>)
HRMS	Hochauflösende Massenspektrometrie (<i>engl. High Resolution Mass Spectrometry</i>)
<i>i</i>	<i>iso</i>
IPCF	Isopropylchlorformiat
IPI	Isopentenylidiphosphat Isomerase
IPP	Isopentenylpyrophosphat
L.	Linnaeus (<i>botanisch</i>)
LCY-b	Lycopen β -Cyclase
LCY-e	Lycopen ϵ -Cyclase
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LHCII	Lichtsammelkomplex von Photosystem II
Lit.	Literatur
<i>m</i>	<i>meta</i>
M	Molare Masse
<i>m/z</i>	Masse-zu-Ladung-Verhältnis
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
MEM	(2-Methoxyethoxy)methyl
MEP	2C-Methyl-D-erythritol-4-phosphat
min	Minuten
Ms	Methansulfonyl/Mesyl
MS	Massenspektrometrie
MS	Molekularsieb
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
<i>n</i>	<i>normal</i>
NaHMDS	Natriumhexamethyldisilazid
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
nd	nicht detektiert
NMR	Kernresonanzspektroskopie (<i>engl. Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy</i>)
NRPS	nicht-ribosomale Peptidsynthase
NXS	Neoxanthin Synthase
<i>o</i>	<i>ortho</i>
<i>o</i> Nb	<i>ortho</i> -Nitrobenzyl
OTf	Triflat/Trifluormethansulfonat
<i>p</i>	<i>para</i>

p. a.	analysenrein (<i>lat. pro analysi</i>)
PAB	<i>para</i> -Azidobenzyl
PDC	Pyridiniumdichromat
PDS	Phytoen Desaturase
PG	Schutzgruppe (<i>engl. protecting group</i>)
Ph	Phenyl
Piv	Pivaloyl/Trimethylacetyl
p <i>K</i> _s	Säurekonstante
PKS	Polyketidsynthase
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
PMRA	Kanadische Behörde für Schädlingsmanagement (<i>engl. Pest Management Regulatory Agency</i>)
ppm	Einheit der chemischen Verschiebung in der NMR-Spektroskopie (<i>engl. parts per million</i>)
PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -toluolsulfonsäure
Pr	Propyl
PS	Polystyrol
PSII	Photosystem II
PSY	Phytoen Synthase
Q _A	Primäres Plastochinon
Q _B	Sekundäres Plastochinon
quant.	quantitativ
R	Rest
R _f	Retentionsfaktor
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies (<i>engl. reactive oxygen species</i>)
RP	Umkehrphase (<i>engl. reversed phase</i>)
RT/rt	Raumtemperatur/ <i>engl. room temperature</i>
Smp.	Schmelzpunkt
<i>t</i>	<i>tert</i>
t	Reaktionszeit
T	Temperatur
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
Teoc	2-(Trimethylsilyl)ethoxycarbonyl
<i>tet</i>	tetragonal
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
<i>trig</i>	trigonal
UPLC	Ultraleistungsflüssigkeitschromatographie (<i>engl. Ultra Performance Liquid Chromatography</i>)
UV	Ultraviolett-Strahlung
VDE	Violaxanthin De-Epoxidase
ZDS	ζ-Carotin Desaturase
ZEP	Zeaxanthin Epoxidase
ZIM	Zentrales Innovationsprogramm Mittelstand

1 Einleitung

1.1 Naturstoffe im Pflanzenschutz

Stoffwechselprozesse diverser Organismen können in Primär- oder Sekundärstoffwechsel unterteilt werden, wobei deren Grenzen fließend sind. Im Primärstoffwechsel vorkommende Metabolite (Primärmetabolite) sind essenziell für das Wachstum, die Entwicklung und das Überleben des Organismus und umfassen beispielsweise Proteine, Kohlenhydrate und Lipide. Sekundärmetabolite hingegen dienen innerhalb des Organismus keinem lebenserhaltenden Zweck, sondern der Interaktion mit der Umwelt, wie der Abwehr von Fressfeinden oder dem Anlocken von Bestäubern. Sie werden in der Chemie auch als Naturstoffe bezeichnet und stehen aufgrund ihrer biologischen Aktivität im Fokus der Wirkstoffforschung^[1-3]. Dies zeigt sich besonders in den Zulassungen niedermolekularer Arzneimittel durch Behörden wie die FDA. Zwischen 1981 und 2019 betrug hier der Anteil an Naturstoffen und deren Derivate 34%. Zusammen mit Naturstoffmimetika und Substanzen, die ein Naturstoffpharmakophor enthalten, lag der Anteil bei 69%^[4].

Das Interesse an Sekundärmetaboliten beschränkt sich jedoch nicht auf die Pharmazie. Im landwirtschaftlichen Ackerbau steht der Pflanzenschutz im Fokus, um maximale Erträge zu gewährleisten und die Ernährung der wachsenden Weltbevölkerung zu sichern. Dabei sollen Kulturpflanzen durch den Einsatz geeigneter Methoden vor Schädlingen, Krankheiten und besonders vor Unkräutern geschützt werden. Diese stehen mit den Kulturpflanzen in Konkurrenz um Ressourcen, können die Ernte verunreinigen und den Boden durch ihre Samen längerfristig kontaminieren, womit sie die größte Gefahr für die Erträge darstellen^[5,6]. Dieses Risiko kann durch den Gebrauch nicht-natürlicher Herbizide gesenkt werden, welcher jedoch zur Resistenzbildung führen kann^[7,8] oder der Nachfrage an sicheren, ökologischen Mitteln widerspricht. Eine mögliche Lösung hierfür stellen Bioherbizide dar, welche auf Naturstoffen basieren, einen geringeren Einfluss auf Umwelt und Gesundheit versprechen und aufgrund komplexer Wirkmechanismen die Wahrscheinlichkeit von Resistenzen verringern^[9,10].

1.2 Tetramsäuren

Ein wiederkehrendes Strukturmotiv in Naturstoffen stellen die Tetramsäuren (Pyrrolidin-2,4-dione) dar, deren Benennung auf ANSCHÜTZ *et al.* (1909) zurückgeht und sich auf das Vorliegen eines „cyclische[n] Lactam[s] im Vergleich zur Tetronsäure“ bezieht^[11-13]. Das cyclische β -Ketoamid liegt aufgrund von Keto-Enol-Tautomerie in verschiedenen tautomeren Formen vor, wobei das Gleichgewicht der Tetramsäure im Gegensatz zur Tetronsäure nicht auf die Seite des Enol verschoben ist, sondern bevorzugt das Diketon bildet (Abbildung 1)^[14].

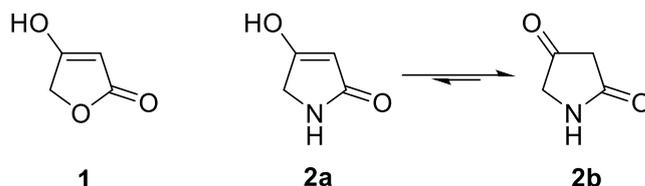


Abbildung 1: Tetronsäure (1) und tautomere Formen der Tetramsäure (2a) und (2b)^[14].

Die biologische Aktivität von Tetramsäuren ist dabei äußerst variabel und umfasst vor allem antibiotische^[15] oder antivirale^[16] Wirkung. Daneben wurden beispielsweise auch cytotoxische^[17,18], antifungische^[19] oder herbizide^[20] Eigenschaften festgestellt^[14]. Ähnlich divers gestaltet sich die Strukturvielfalt natürlicher Tetramsäuren (Abbildung 2).

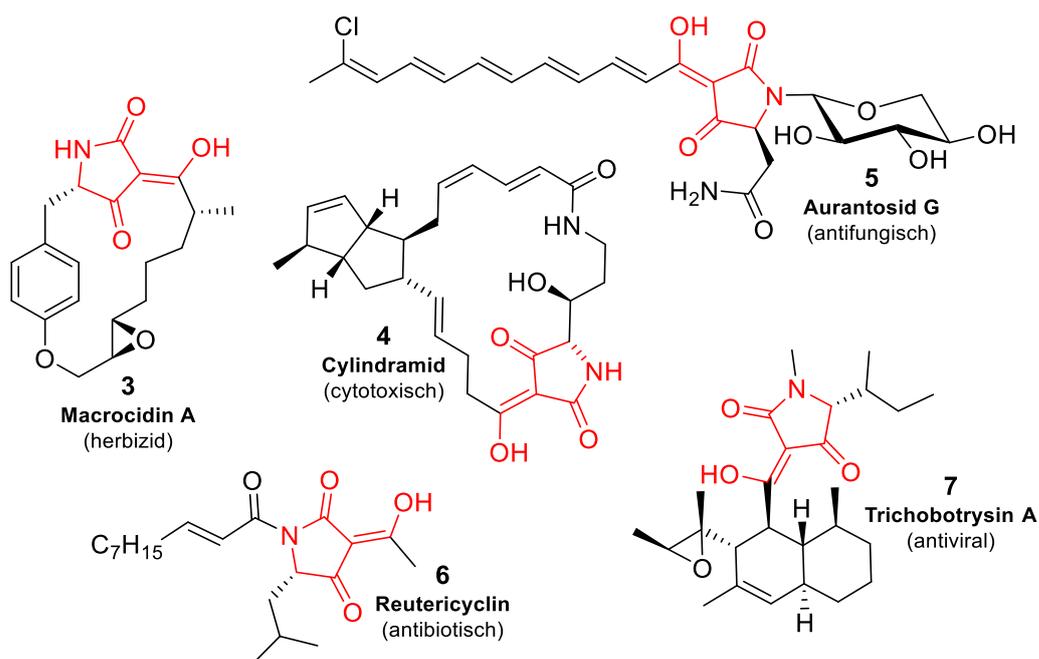


Abbildung 2: Naturstoffe mit 3-Acyltetramsäure-Einheit (rot) und deren biologische Wirkung^[15-20].

Durch die hohe Stabilität der C-N-Bindung des Lactams ist es möglich den Heterocyclen unter Einsatz von starken Säuren oder Basen zu derivatisieren, ohne eine Ringöffnung herbeizuführen. Dies ermöglicht die Modifizierung der Tetramsäure-Einheit an unterschiedlichen Positionen (Abbildung 3). Während an C-4 nucleophile Angriffe stattfinden können, sind an C-3 Reaktionen mit Elektrophilen oder Metallierungen durch organometallische Basen wie *n*-Butyllithium möglich. Eine Acylierung kann in O-4-Position oder seltener in C-3 Position stattfinden, wobei die Umlagerung des Acylrestes von der O-4 in die C-3 Positionen möglich ist^[12,14].

Der Rest an C-5 leitet sich zumeist von einer Aminosäurevorstufe ab^[21].

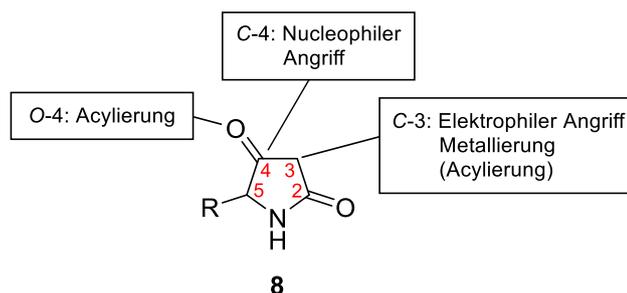


Abbildung 3: Mögliche Modifizierungen von Tetramsäuren an unterschiedlichen Positionen, in Anlehnung an Lit.^[14].

In der Natur liegen Tetramsäuren vorwiegend in deren 3-acylierter Form vor, welche strukturbedingt polar und acide (pK_s 3.0 –3.5) ist^[14] und mehrere tautomere Formen ausbilden kann. Davon sind in Lösung üblicherweise vier Tautomere nachweisbar, welche sich in einem Gleichgewicht befinden (Abbildung 4). Innerhalb der internen Tautomere **9a** ↔ **9b** oder **9c** ↔ **9d** ist ein Übergang durch Protonentransfer entlang der Wasserstoffbrückenbindung schnell möglich. Externe Tautomere (**9a, 9b**) ↔ (**9c, 9d**) bedürfen einer Rotation der 3-Acylseitenkette in der Triketoform und gehen nur langsam ineinander über. Das Verhältnis der Spezies ist dabei abhängig von Faktoren wie der Substitution der Tetramsäure oder der Polarität des Lösungsmittels^[22-25].

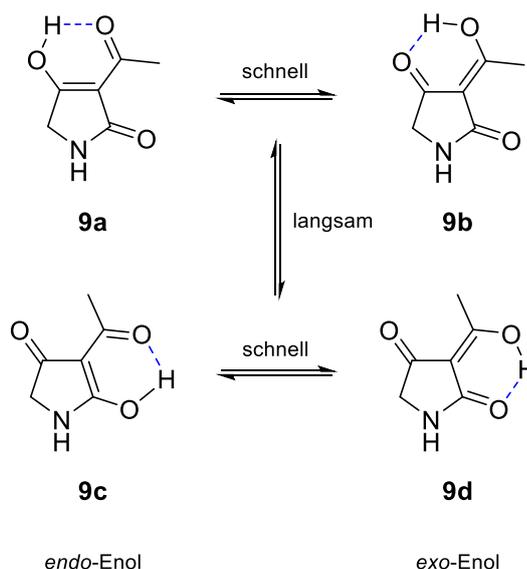
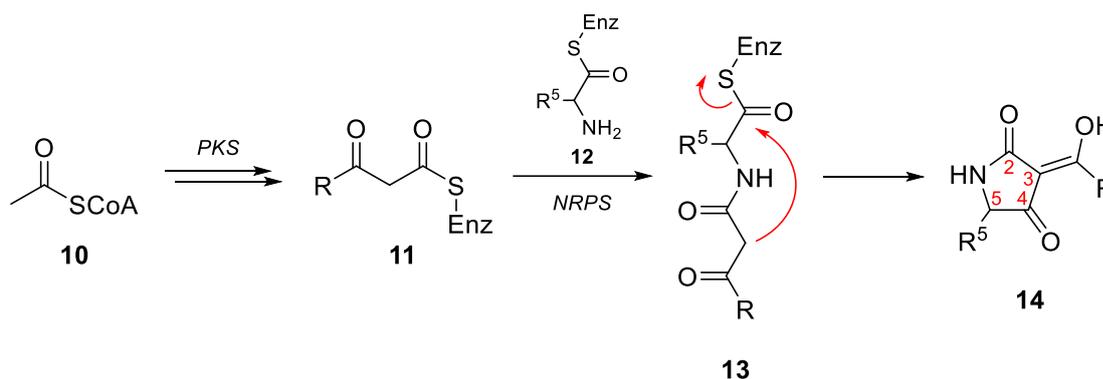


Abbildung 4: Tautomere Formen der 3-Acyltetramsäure (**9a-d**) und H-Brückenbindungen (blau), in Anlehnung an Lit.^[14].

Unter physiologischen Bedingungen ($pH \approx 7.4$) liegen 3-Acyltetramsäuren deprotoniert vor und bilden Salze (Tetramate). Entsprechend wurden mehrere Naturstoffe beispielsweise als Na^+ -, Ca^{2+} - oder Mg^{2+} -Tetramat isoliert^[26,27]. Zwischen dem 3-Acyl- und dem 2- oder 4-Carbonyl-Sauerstoff können Metallionen koordiniert werden, was zu einer erhöhten Lipophilie führt und beispielsweise das Passieren durch Membranen ermöglicht. Die Chelatisierung ist für einige Naturstoffe ausschlaggebend für deren Stabilität^[28,29] und möglicherweise auch für die Bioaktivität^[13,27,30,31]. So kann man durch gezielte Synthese von Metallchelaten die Wirkung von Tetramsäure-Naturstoffen verbessern, wie im Falle von ausgewählten Melophtinen^[32].

Die Strukturvielfalt und biologische Aktivität machen Tetramsäuren zu einem interessanten, wenn auch herausfordernden Feld für die organische Chemie. Die Bildung von Tautomeren oder Chelaten erschwert die Synthese, die Aufreinigung und die analytische Charakterisierung dieser Substanzklasse jedoch erheblich. In der Natur werden fungale 3-Acyltetramsäuren aus Polyketid- und α -Aminosäureprecursoren aufgebaut. Die Biosynthese verläuft dabei über iterative Hybride von Polyketidsynthasen (PKS) und nicht-ribosomalen Peptidsynthetasen (NRPS), wie in Schema 1 vereinfacht dargestellt ist. Die Kette des aktivierten Acetyl-CoA (**10**) wird iterativ durch PKS verlängert (\rightarrow **11**). NRPS führen zur Verknüpfung mit aktivierten Aminosäuren (\rightarrow **13**). Der Lactam-Ring zwischen C-3 und C-4 wird entweder enzymatisch oder spontan geschlossen (\rightarrow **14**). Durch das Auftreten von Punktmutationen und Deletionen können Variabilitäten in die Kohlenstoffketten der Sekundärmetabolite eingebracht werden^[13,33-37].



Schema 1: Biosynthese einer 3-Acyltetramsäure **14**, in Anlehnung an Lit.^[13].

2 Stand der Forschung

2.1 Macrocidin A (3) und B (15)

Auf der Suche nach neuen phytotoxischen Metaboliten untersuchten GRAUPNER *et al.*^[20] von Dow AgroSciences 2003 Feldisolate des Pilzes *Phoma macrostoma* Montagne. Diese wurden aus damit befallenen Kanada-Disteln (*Cirsium arvense*) gewonnen, welche Chlorosen und Nekrosen zeigten^[20]. Die Wirkung des Pilzes war bereits im Zusammenhang mit Gehölzen und krautartigen Pflanzen bekannt^[40]. Bei Artischockenblättern führt ein Befall zu Schwarzfäule^[41].

Pflanzentests, in denen eine gezielte Behandlung mit Pilzextrakten durchgeführt wurde, bestätigten eine herbizide Wirkung. Das Versetzen der Erde mit Pilzisolat noch vor der Keimung führte zu einem reduzierten Wachstum und intensiver Bleiche neugebildeter Blätter (Abbildung 6). Die Wirkung beschränkte sich hierbei auf breitblättrige Unkräuter und hat keinen Einfluss auf die getesteten Gräser^[20].



Abbildung 6: Pflanzentests mit Isolat aus *Phoma macrostoma* an Kanada-Disteln (*Cirsium arvense*); links: Kontrollpflanzen, rechts: behandelte Pflanzen mit intensiver Bleiche und Wachstumsreduktion^[20].

Die Identifikation der phytotoxischen Spezies von *Phoma macrostoma* führte zu einer neuen Klasse von makrocyclischen Tetramsäuren – den Macrocidinen. Macrocidin A (3) und Macrocidin B (15) (Abbildung 7) leiten sich von der Aminosäure L-Tyrosin ab und stellen interessante Leitverbindungen für die Entwicklung von Bioherbiziden dar. GRAUPNER *et al.*^[20] postulierten die Struktur und relative Konfiguration von Macrocidin A (3) mittels NMR-Daten und Röntgenstrukturanalyse. Die absolute Konfiguration konnte von PFALTZ/SUZUKI *et al.*^[38] nach Totalsynthese und Vergleich des Drehwerts mit dem Naturstoff aufgeklärt werden. Die optimierte Totalsynthese von SCHOBERT *et al.*^[39] bestätigte diese Arbeit.

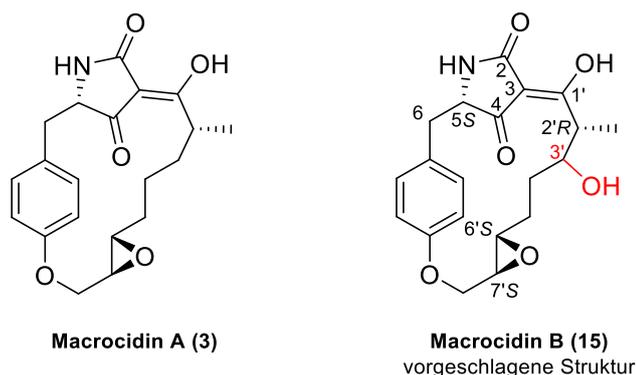


Abbildung 7: Strukturen von Macrocidin A (**3**) und Macrocidin B (**15**)^[20].

Die geringe Substanzmenge an isoliertem Macrocidin B (**15**) ermöglichte lediglich die Bestimmung der exakten Masse und die Ermittlung unvollständiger NMR-Daten. Der Vergleich mit den spektroskopischen Daten von Macrocidin A (**3**) begründete die Annahme, dass es sich um ein Derivat mit zusätzlicher Hydroxygruppe an C-3' neben der Methylgruppe handelt. Dabei wurden für sämtliche Stereozentren (außer C-3') die Konfigurationen von Macrocidin A (**3**) übernommen. Unter der Vermutung, dass beide Strukturen derselben Biosynthese entspringen, ist dies naheliegend. Zu Beginn dieser Arbeit war keine Totalsynthese von Macrocidin B (**15**) bekannt.

2.1.1 Studien zur Synthese von Macrocidinen (RAMANA *et al.*^[42])

RAMANA *et al.*^[42] veröffentlichten 2006 eine Route zur Synthese des zentralen Makrocyclus der Macrocidine (Abbildung 8).

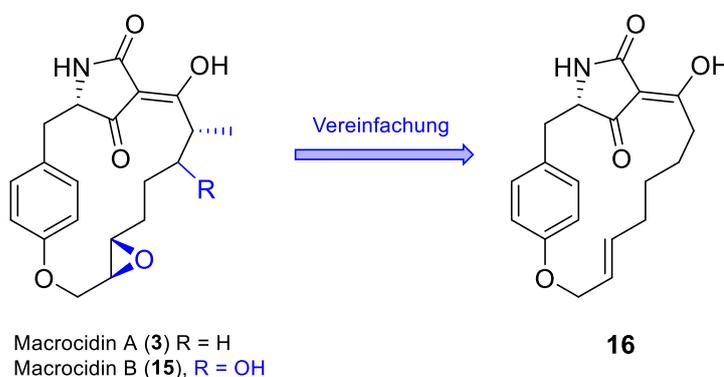
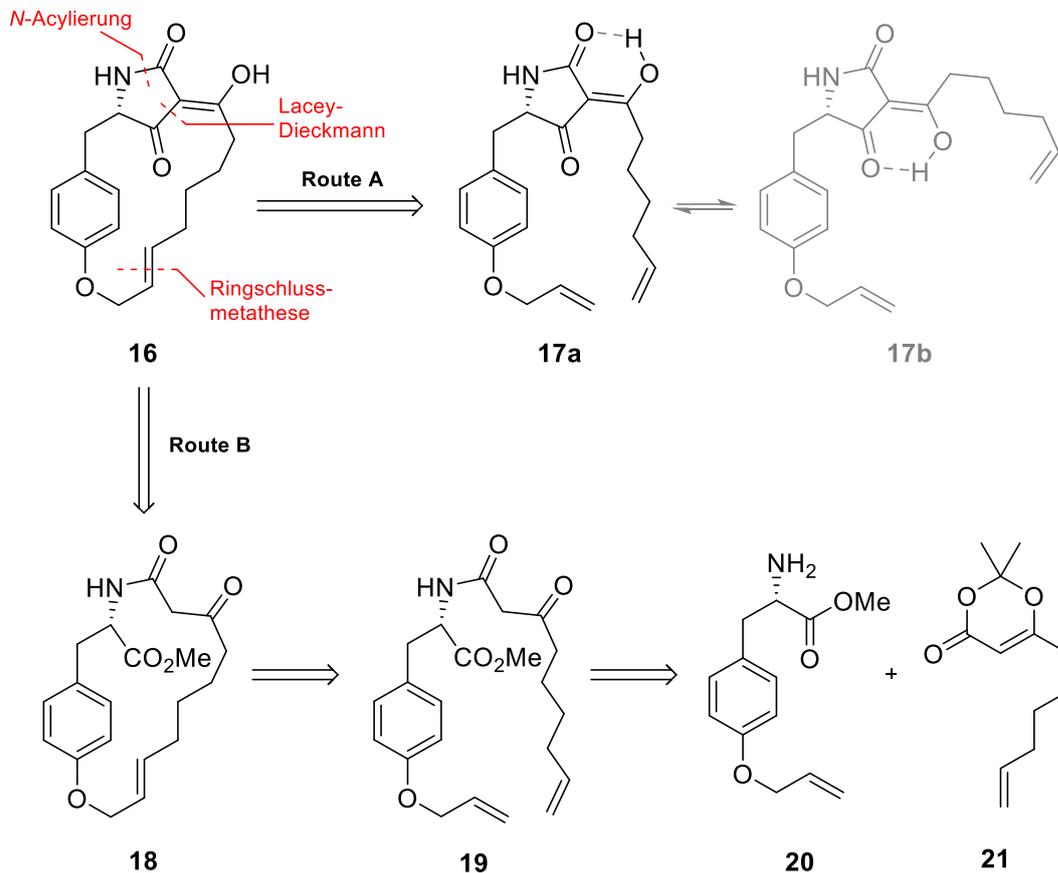


Abbildung 8: Macrocidin A (**3**), Macrocidin B (**15**) und die vereinfachte Zielverbindung **16** von RAMANA *et al.* (2006)^[42].

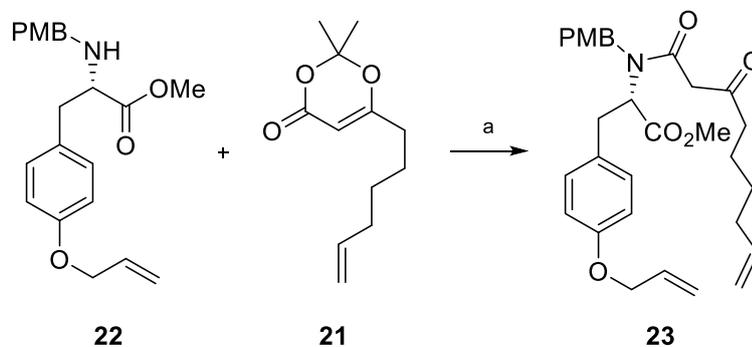
Dabei sollte die funktionell vereinfachte Verbindung **16** über zwei Routen (Route A und Route B) zugänglich sein (Schema 2). Diese unterschieden sich in der Reihenfolge der Schlüsselschritte zur Verknüpfung zweier Bausteine **20** und **21** – dem Aufbau des Makrocyclus oder der Tetransäure. Anschließend sollte durch Oxidation der Doppelbindung ein Epoxid gebildet werden, welches in den Naturstoffen enthalten ist. Deren Methyl- und Hydroxygruppe wurden hierbei nicht berücksichtigt.

Als mögliches Problem für Route A wurde die Bildung von Tautomeren der 3-Acyltetramsäure erwartet. Die Bildung von **17b** könnte aufgrund des Abstandes der Doppelbindungen einen Ringschluss verhindern. Erste Versuche mit dem freien Amin zeigten außerdem, dass die Verwendung einer Schutzgruppe am Stickstoff zwingend erforderlich ist, um die Tetramsäure erfolgreich zu schließen.



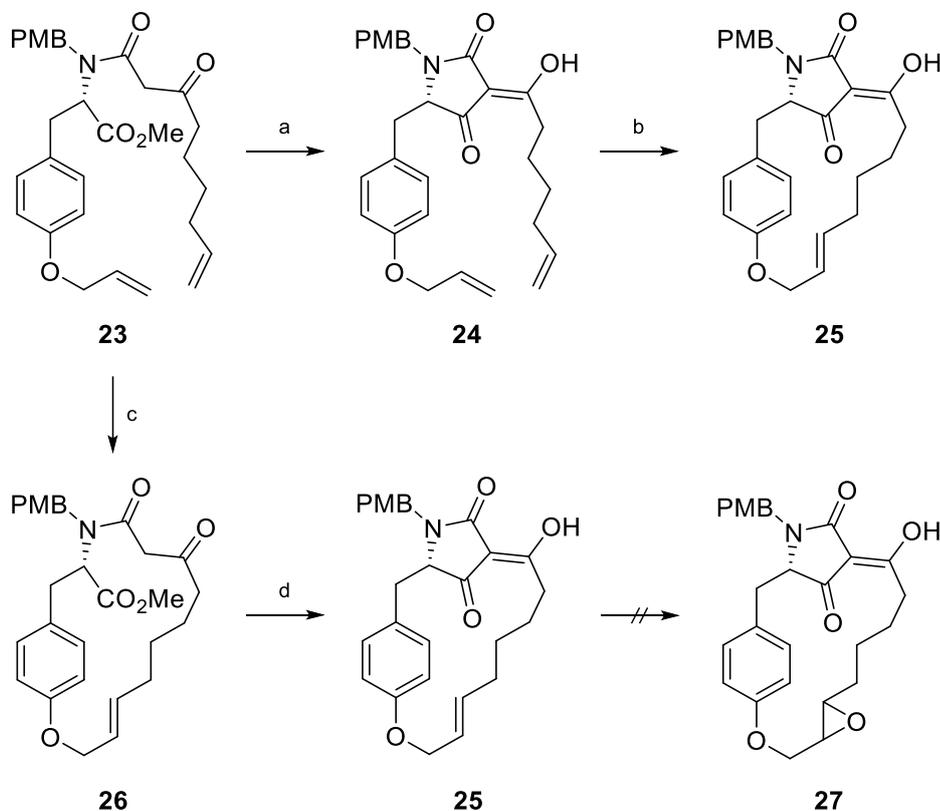
Schema 2: Retrosynthetischer Ansatz zur Synthese von **16** von RAMANA *et al.* (2006)^[42].

So wurde der PMB-geschützte *O*-Allyl-L-Tyrosin-Methylester (**22**) mit Dioxinon **21** in einer Ausbeute von 72% zum β -Ketoamid **23** umgesetzt, welcher den Schlüsselbaustein für beide Routen darstellt (Schema 3).



Schema 3: Synthese des β -Ketoamids **23** von RAMANA *et al.* (2006)^[42];
Reagenzien und Bedingungen: a) PPTS, Toluol, Reflux, 7 h, 72%.

Dieser wurde gemäß Route a erfolgreich in 91% Ausbeute mittels LACEY-DIECKMANN-Cyclisierung zur 3-Acyltetramsäure **24** geschlossen (Schema 4). Die Ringschlussmetathese mit Grubbs' Katalysator der 2. Generation erfolgte lediglich in einer Ausbeute von 17%. Dies bekräftigte die Annahme, dass 3-Acyltetramsäuren in einem für den Ringschluss ungünstigen Tautomer vorliegen und somit nicht reagieren können.



Schema 4: Synthese der makrocyclischen Tetramsäure **25** von RAMANA *et al.* (2006)^[42];

Reagenzien und Bedingungen: a) KOtBu, *t*BuOH, RT, 0,5 h; 91%. b) Grubbs II Katalysator (20 mol%), CH₂Cl₂, reflux, 12 h; 17%. c) Grubbs I Katalysator (10 mol%), CH₂Cl₂, reflux, 36 h; 63%. d) KOtBu, *t*BuOH, RT, 0,5 h; 56%.

Somit wurde β -Ketoamid **23** gemäß Route b zuerst in einer Ringschlussmetathese mit Grubbs' Katalysator der 1. Generation zum Makrocyclus **26** geschlossen. Dabei konnte eine Ausbeute von 56% erreicht werden. Die anschließende LACEY-DIECKMANN-Cyclisierung erfolgte in einer Ausbeute von 56% und führte zu der PMB-geschützten Tetramsäure **25**, womit die Synthese des zentralen Makrocyclus der Macrocidine erfolgreich war. Die Doppelbindung war dabei *E*-konfiguriert.

Trotz zahlreicher Experimente zur Epoxidierung der Makrocyclus **25**, konnte Epoxid **27** nicht synthetisiert werden. So wurden erfolglos Methoden wie die PRILESCHAJEW-Reaktion (*m*CPBA) und die SHARPLESS-Epoxidierung (DIPT, Ti(O*i*Pr)₄, *t*BuOOH) getestet. Auch der Einsatz von Oxon[®] oder H₂O₂ unter diversen Bedingungen führte nicht zum Zielmolekül **27**, sondern in den meisten Fällen zur Zersetzung. Der Versuch der Dihydroxylierung mit der PRÉVOST-Reaktion (PhCO₂Ag, I₂) schlug ebenfalls fehl.

2.1.2 Studien zur Synthese von Macrocidinen (SCHOBERT *et al.*^[43])

SCHOBERT *et al.*^[43] publizierten 2010 – im Jahr der ersten Totalsynthese von PFALTZ/SUZUKI *et al.*^[38] – einen neuen Ansatz zur Synthese von Macrocidinen. Dabei stellte die ebenfalls vereinfachte Verbindung **28** das Zielmolekül dar, bei der die Methyl- und Hydroxygruppe fehlten und ein als Acetonid geschützter *syn*-Diol vorlag (Abbildung 9).

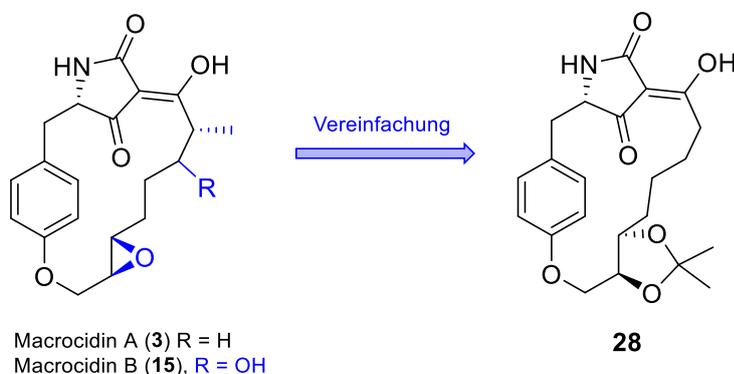
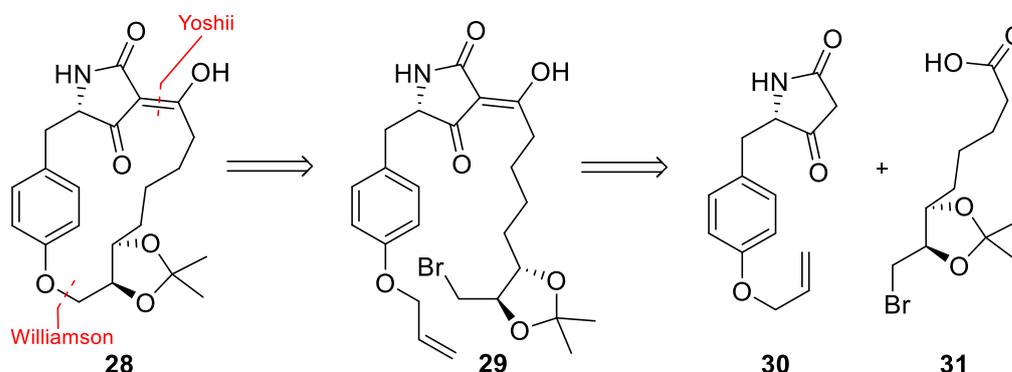


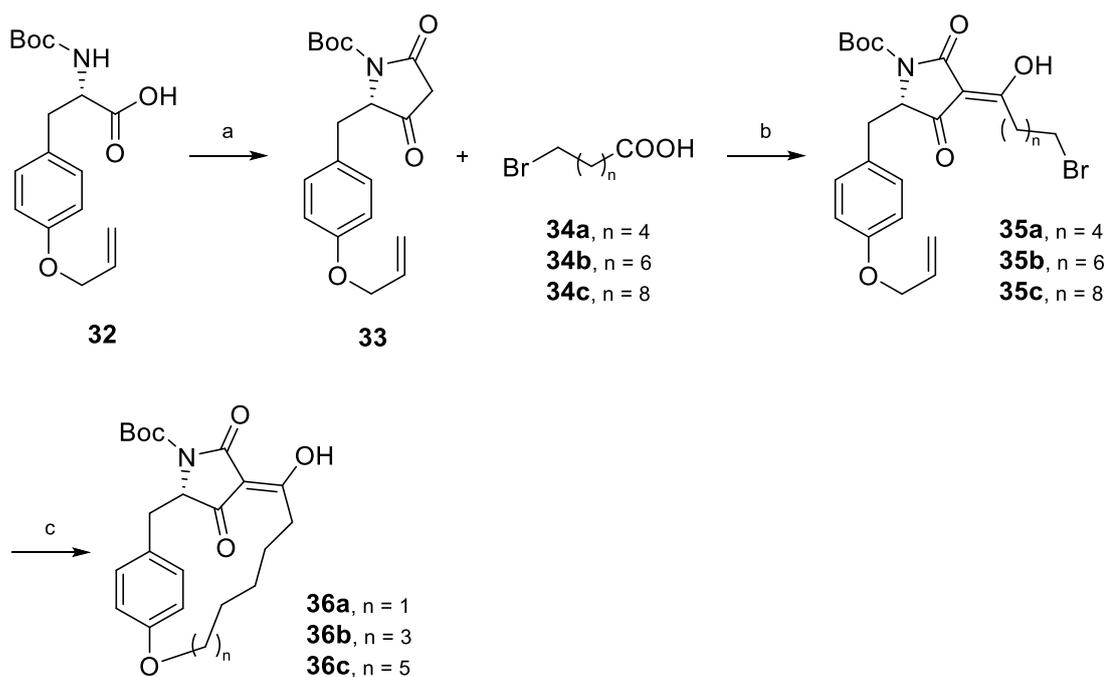
Abbildung 9: Macrocidin A (**3**), Macrocidin B (**15**) und die vereinfachte Zielverbindung **28** von SCHOBERT *et al.* (2010)^[43].

Dessen Entschützung zu später Stufe sollte einen Zugang zum gewünschten Epoxid ermöglichen. Das Macrocidin-Derivat **28** sollte über die 3-Acyltetramsäure **29** zugänglich sein, welche nach Entschützung des Phenols eine WILLIAMSON-Veretherung eingehen könnte. **29** sollte durch direkte Acylierung von freier Tetramsäure **30** durch Seitenkette **31** hergestellt werden sollte (Schema 5).



Schema 5: Retrosynthetischer Ansatz zur Synthese von **28** von SCHOBERT *et al.* (2010)^[43].

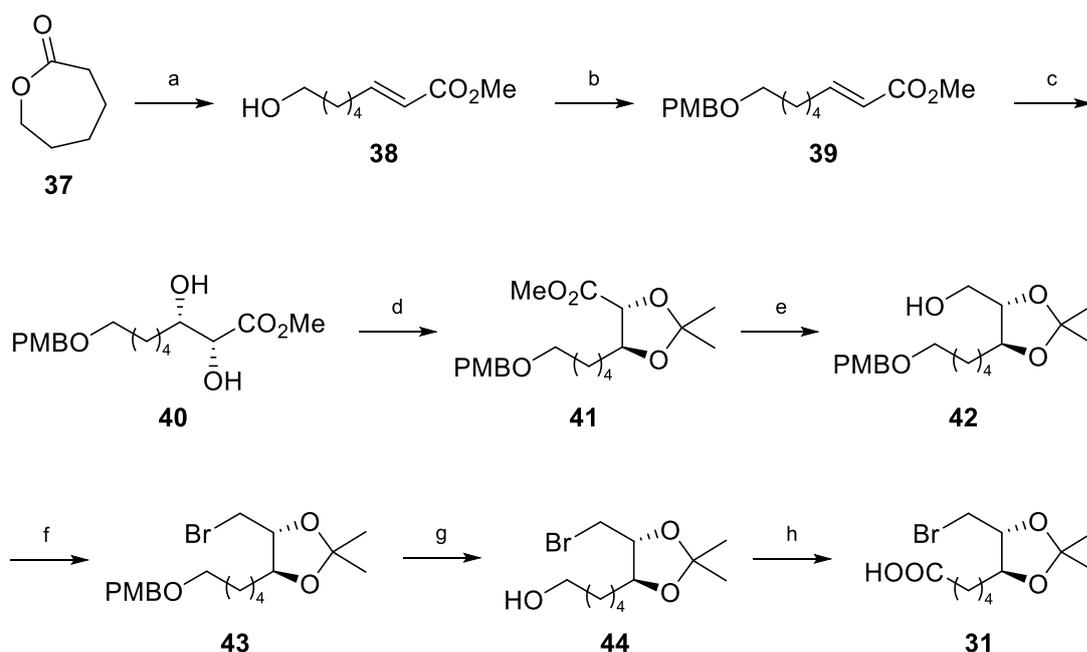
Um die Machbarkeit der geplanten Synthese über eine 3-Acylierung nach YOSHII und einer WILLIAMSON-Makrocyclisierung aufzuklären, wurden zunächst Synthesen mit unfunktionalisierten Bausteinen verschiedener Kettenlänge durchgeführt (Schema 6). So wurde Boc-Allyl-L-Tyrosin (**32**) mittels Meldrumsäure-Methode quantitativ zur freien Tetramsäure **33** umgesetzt. Diese konnte mit Bromsäuren verschiedener Kettenlängen (**34a-c**) zu den entsprechenden 3-Acyltetramsäuren (**35a-c**). Bei der Deallylierung des Phenols entstanden direkt die Makrocyclen **36a** und **36b** in vergleichsweise sehr guten Ausbeuten für diese Art der Reaktion. Ringsystem **36c**, dessen Seitenkette um zwei Einheiten länger war als im Naturstoff, war über diese Methode nicht zugänglich.



Schema 6: Synthese der makrocyclischen Tetramsäuren **36a-c** von SCHOBERT *et al.* (2010)^[43];

Reagenzien und Bedingungen: a) Meldrumsäure, DCC, DMAP, CH_2Cl_2 , RT, 2,5 h; quant. b) i) **33**, **34a/b/c**, DCC, DMAP, CH_2Cl_2 , RT, 1,5 h; ii) NEt_3 , Reflux, 24 h; 56%/63%/64%. c) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, K_2CO_3 , THF/MeOH, Reflux, 44 h/27 h/-; 64%/76%/-%.

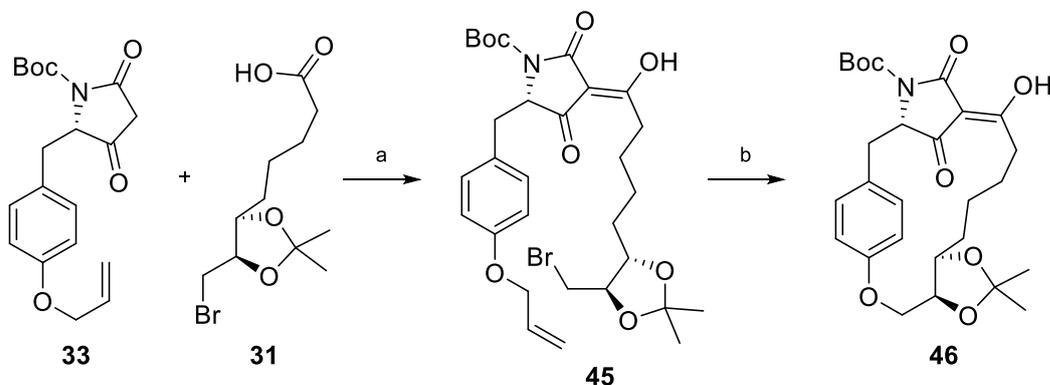
Zur Synthese des Acetonids **31** wurde ϵ -Caprolacton (**37**) mit DIBAL-H zum Lactol reduziert und direkt in einer WITTIG-Reaktion zum Vinylester **38** umgesetzt (Schema 7). Nach PMB-Schützung (\rightarrow **39**) wurde die Doppelbindung nach SHARPLESS dihydroxyliert. Der entstandene Diol **40** wurde in das Acetonid **41** überführt und der Methylester mit LiAlH_4 zum entsprechenden Alkohol **42** reduziert. Über das Mesylat wurde das Bromid **43** gebildet, dessen PMB-Schutzgruppe mit DDQ abgespalten wurde (\rightarrow **44**). Die benötigte Bromcarbonsäure **31** wurde durch Oxidation mit PDC erhalten.



Scheme 7: Synthese der Acetonid-Seitenkette **31** von SCHOBERT *et al.* (2010)^[43];

Reagenzien und Bedingungen: a) i) DIBAL-H, CH₂Cl₂/THF, -78 °C, 15 min; ii) Ph₃P=CHCO₂Me, CH₂Cl₂, RT, 24 h; 76%. b) PMB-Trichloracetimidat, PPTS, CH₂Cl₂, RT, 20 h; 78%. c) AD-Mix α , *p*-Toluolsulfonamid, *t*BuOH/H₂O, 0 °C, 3 d; 84%, 94% *ee*. d) (CH₃)₂C(OCH₃)₂, *p*-TsOH, CH₂Cl₂, RT 20 min; 96%. e) LiAlH₄, Et₂O, RT, 19 h; 99%. f) i) NEt₃, MsCl, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 90 min; ii) LiBr, Aceton, Reflux, 2.5 d, 87%. g) DDQ, CH₂Cl₂/H₂O, RT, 90 min; 77%. h) PDC, DMF, RT, 17 h; 94%.

Entsprechend der Vorversuche wurde die freie Tetransäure **33** unter YOSHII-Bedingungen mit der Bromcarbonsäure **31** 3-acyliert (→**45**) (Schema 8). Die Deallylierung und spontane Veretherung von **45** erfolgte jedoch nicht analog zu **36b**; zwar wurde das Phenol Pd-katalysiert entschützt, jedoch konnte kein Ringschluss zur Zielverbindung **46** beobachtet werden. Hierfür war neben K₂CO₃ die Zugabe von *t*BuOH und 18-Krone-6 nötig. Die Ausbeute von 25% war im Vergleich zu den vereinfachten Systemen wesentlich niedriger. Dabei bereitete vor allem die Aufreinigung Probleme. Der Einsatz von Kieselgel ist bei 3-Acyltetransäuren zumeist problematisch, da diese eine hohe Affinität zur stationären Phase besitzen und während der Chromatographie kaum eluierbare Metall-Chelate bilden können, welche eine starke Bandenverbreiterung im NMR zeigen. Auch der Wechsel zum besser geeigneten RP18-Kieselgel ermöglichte keine höhere Ausbeute und lieferte Chelate, welche nach Aufreinigung mit Na₂EDTA zu **46** führten.

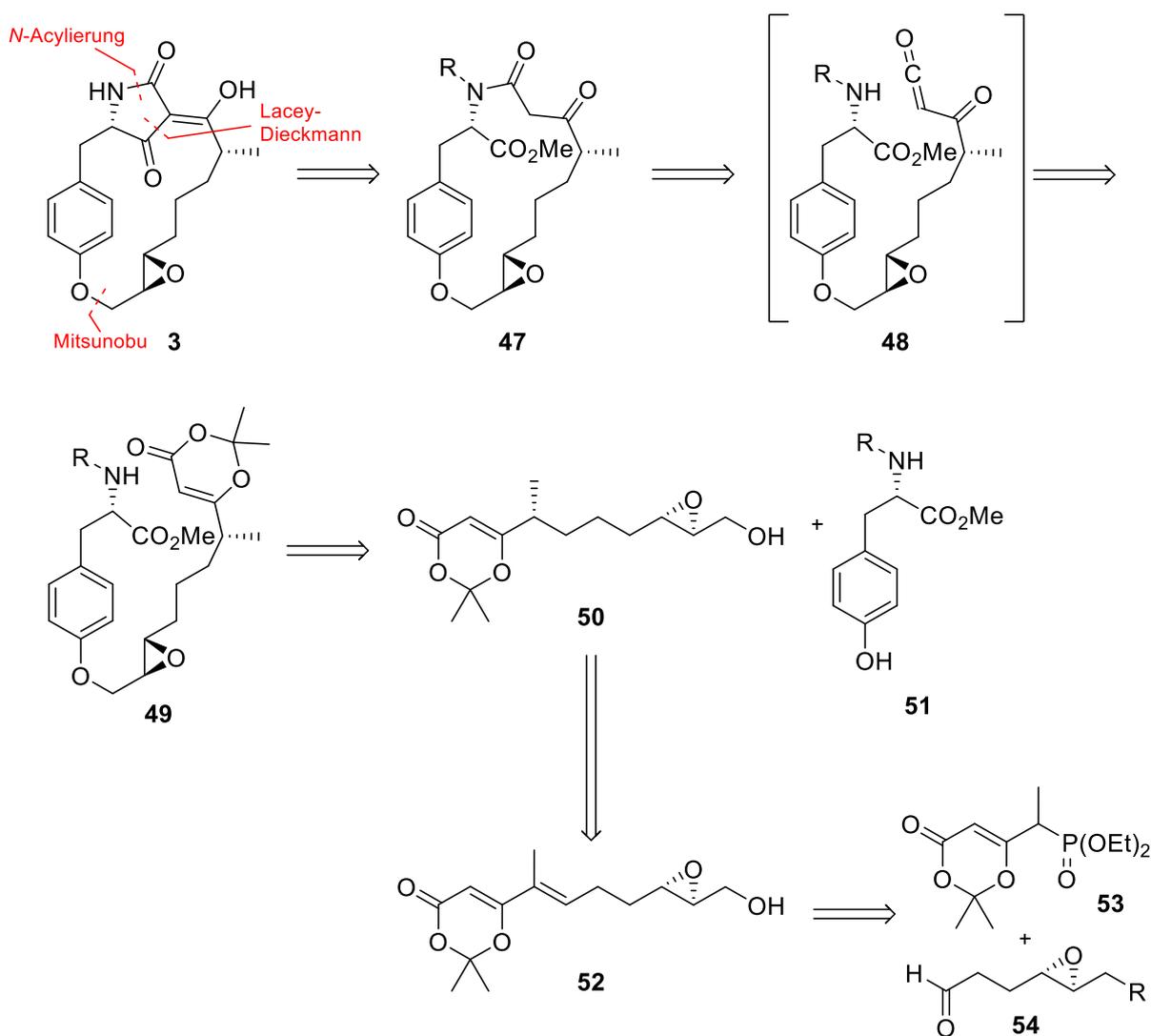


Scheme 8: Synthese der makrocyclischen Tetransäure **46** von SCHOBERT *et al.* (2010)^[43];

Reagenzien und Bedingungen: a) i) **33**, **31**, DCC, DMAP, CH₂Cl₂, RT, 2 h; ii) NEt₃, Reflux, 19 h; 58%. b) K₂CO₃, 18-Krone-6, Pd(PPh₃)₄, *t*BuOH, Reflux, 3 d, 94%.

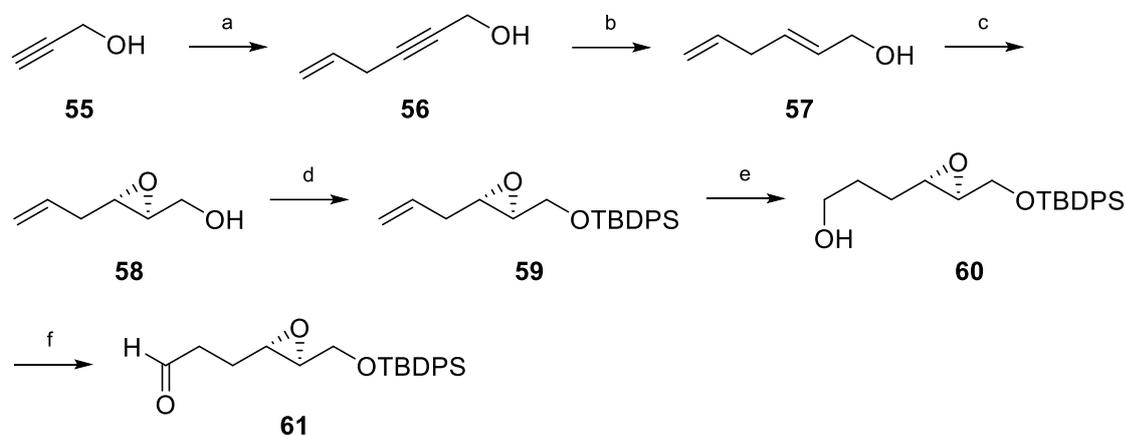
2.1.3 Totalsynthese von Macrocidin A (PFALTZ/SUZUKI *et al.*^[38])

2010 veröffentlichten PFALTZ/SUZUKI *et al.*^[38] die erste erfolgreiche Totalsynthese von Macrocidin A (**3**). Wie bei RAMANA *et al.*^[42] sollte die Tetransäure **3** über eine LACEY-DIECKMANN-Cyclisierung des Macrolactams **47** zugänglich sein (Schema 9). Dies sollte aus der Acylketen-Spezies **48** hergestellt werden, welches thermisch aus Dioxinon **49** gebildet werden sollte. Dieses erfordert eine MITSUNOBU-Reaktion zwischen Epoxyalkohol **50** und dem geschützten L-Tyrosin-Methylester **51**, um die Verknüpfung als Ether zu gewinnen. Durch diastereoselektive Hydrierung der Doppelbindung von **52** sollte das Stereozentrum an der Methylgruppe eingeführt werden. Das Olefin **52** selbst, sollte aus Phosphonat **53** und Aldehyd **54** synthetisiert werden.



Schema 9: Retrosynthetischer Ansatz zur Synthese von Macrocidin A (**3**) von PFALTZ/SUZUKI *et al.* (2010)^[38].

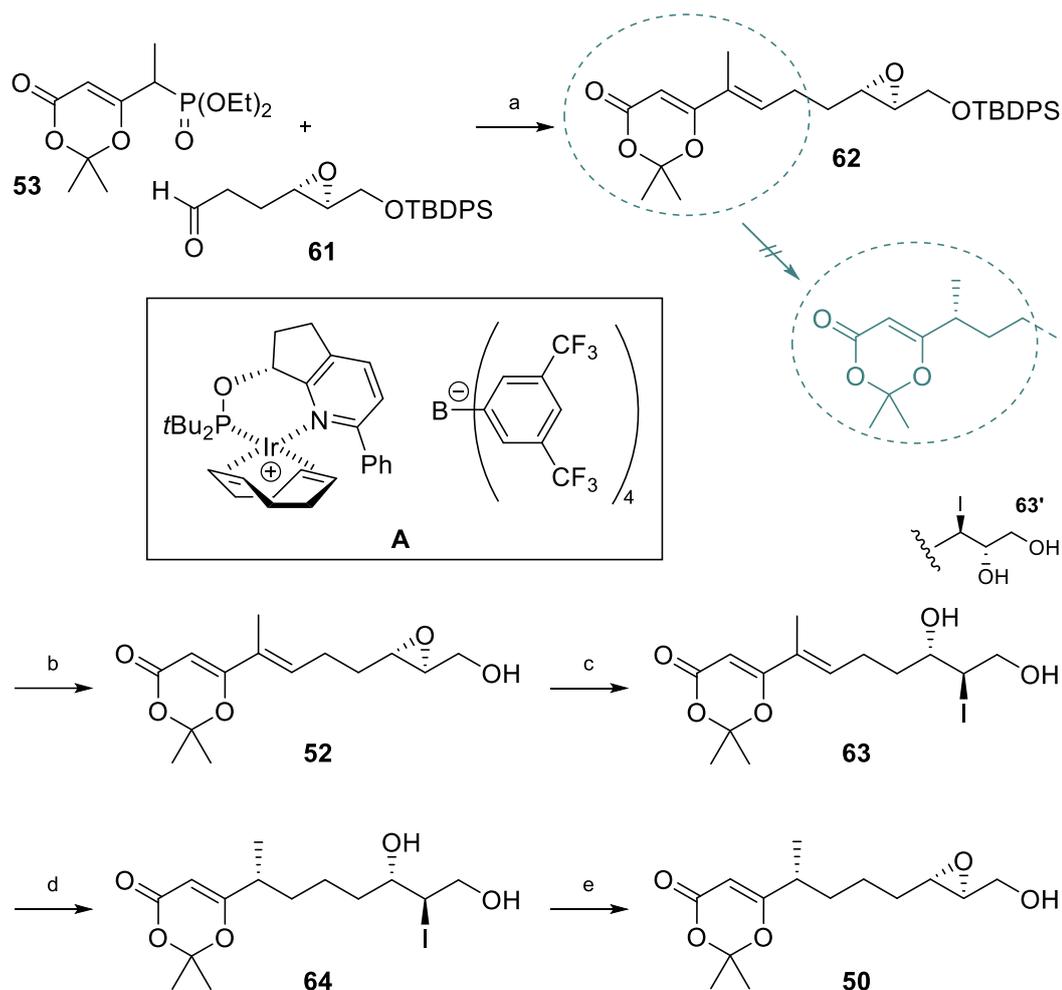
Die Synthese von Aldehyd **61** erfolgte ausgehend von Propargylalkohol (**55**) über eine Kettenverlängerung mit Allylbromid und CuI (\rightarrow **56**) und anschließender Reduktion des Alkins zur Doppelbindung mit LiAlH_4 (\rightarrow **57**) (Schema 10). Allylalkohol **57** wurde unter SHARPLESS-Bedingungen epoxidiert (\rightarrow **58**) und der primäre Alkohol TBDPS-geschützt (\rightarrow **59**). Epoxyalkohol **60** konnte nach rhodium-katalysierter Hydroborierung und Oxidation erhalten werden. Dessen Oxidation nach SWERN lieferte den gewünschten Aldehyd **61**.



Schema 10: Synthese des Aldehyds **61** zum Aufbau der Seitenkette **50** von PFALTZ/SUZUKI *et al.* (2010)^[38];
Reagenzien und Bedingungen: a) Allylbromid, CuI, NaI, K_2CO_3 , Aceton, RT, 5 h; 85%. b) LiAlH_4 , THF, Reflux, 2 h; 75%.
 c) $\text{Ti}(\text{iPrO})_4$, L-(+)-DET, *t*BuOOH, 4 Å MS, CH_2Cl_2 , -20°C , 24 h; 80%, 93% *ee*. d) *t*BuPh₂SiCl, Imidazol, DMF, RT, 1 h; 99%. e) i) Catecholboran, $[\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}]$, THF, 0°C , 1.5 h; ii) H_2O_2 , Phosphatpuffer (pH 7); 72%. f) $(\text{COCl})_2$, DMSO, NEt_3 , CH_2Cl_2 , $-78^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$, 1.5 h, quant.

Dieser wurde in einer HORNER-EMMONS Reaktion mit Phosphonat **53** umgesetzt (Schema 11). Olefin **62** konnte dabei in einem *E/Z*-Verhältnis von 9:1 gewonnen und durch Säulenchromatographie abgetrennt werden. Als problematisch stellte sich jedoch die anschließende diastereoselektive Hydrierung dar. In einem breit angelegten Katalysatorscreening an artverwandten Systemen zeigte sich, dass lediglich Katalysator **A** (Schema 11) zu einer zufriedenstellenden Stereoselektivität führte. Im Falle von **62** konnte jedoch selbst unter erhöhten Drücken von 10 MPa lediglich eine unbefriedigende Ausbeute von 18% erreicht werden, welche sich durch eine erhöhte Reaktionstemperatur von 40°C auf maximal 40% steigern ließ. Einer Erhöhung der Reaktionszeit oder Katalysatormenge hielt das Epoxid nicht stand.

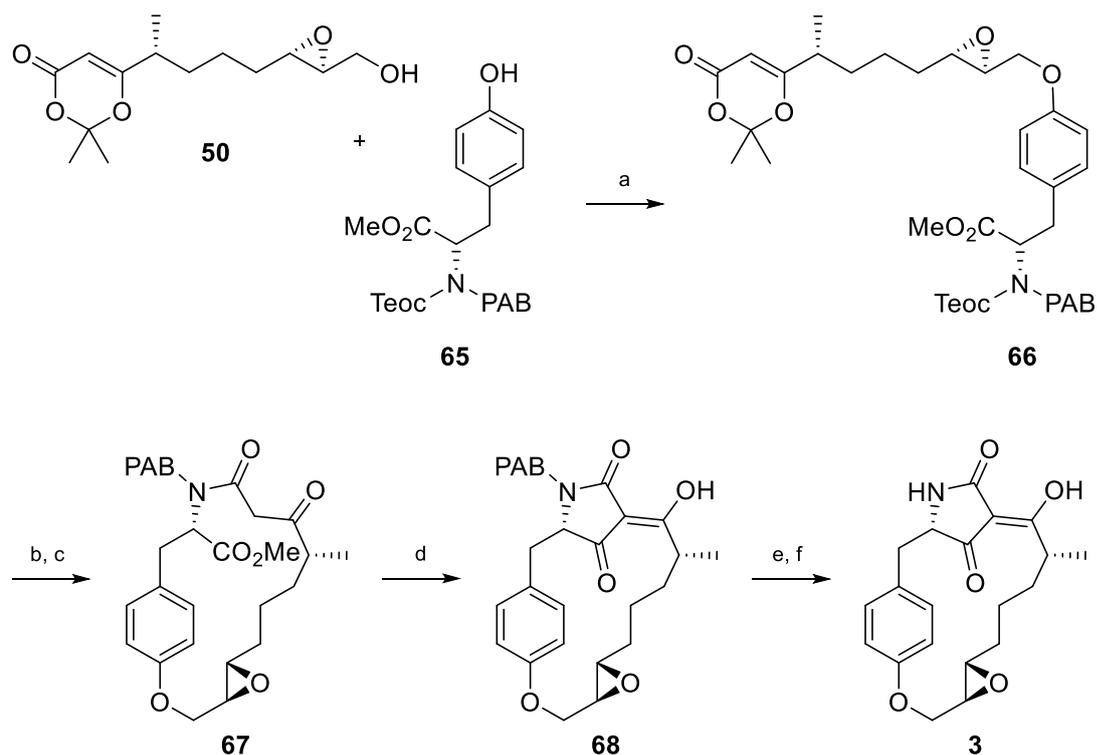
Dieses Problem wurde durch einen Umweg gelöst, in dem die primäre Hydroxygruppe von **62** zunächst entschützt wurde (\rightarrow **52**) und das Epoxid in das Iodohydrin **63** überführt wurde. Die Ringöffnung verlief dabei äußerst regioselektiv ($\text{63}/\text{63}' = 92:8$), wobei **63'** säulenchromatographisch abgetrennt werden konnte. Auf dieser Stufe verlief die Hydrierung mit Iridiumkatalysator **A** problemlos in einer Stereoselektivität von 97:3 (\rightarrow **64**). Im Basischen konnte Iodohydrin **64** quantitativ erneut zum Oxiran **50** geschlossen werden.



Schema 11: Synthese der Seitenkette **50** von PFALTZ/SUZUKI *et al.* (2010)^[38];

Reagenzien und Bedingungen: a) LDA, HMPA, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow 0\text{ }^{\circ}\text{C}$; 96%, $E/Z = 9/1$. b) TBAF, THF, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1 h; 99%. c) NaI, B(OAc)₃, HOAc, Aceton, $-20\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow 0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2 h; 94%. d) H₂ (10 MPa), Katalysator **A** (2 mol%), CF₃CH₂OH, $40\text{ }^{\circ}\text{C}$, 12 h; 96%. e) K₂CO₃, MeOH, RT, 1 h, quant.

Die Verknüpfung von Epoxyalkohol **50** und der geschützten Tyrosin-Spezies **65** erfolgte mittels MITSUNOBU-Reaktion (Schema 12). Nach Teoc-Entschützung des daraus resultierenden Ethers **66**, bildete dieser durch Refluxieren in Toluol das Macrolactam **67**. Dieses reagierte mit KO^tBu in einer LACEY-DIECKMANN-Reaktion zur 3-Acyltetramsäure **68**. Die *para*-Azidobenzyl Schutzgruppe konnte durch Reduktion des Azids zum Amin und durch anschließendes Versetzen mit DDQ entfernt werden und lieferte so die Zielstruktur Macrocidin A (**3**).



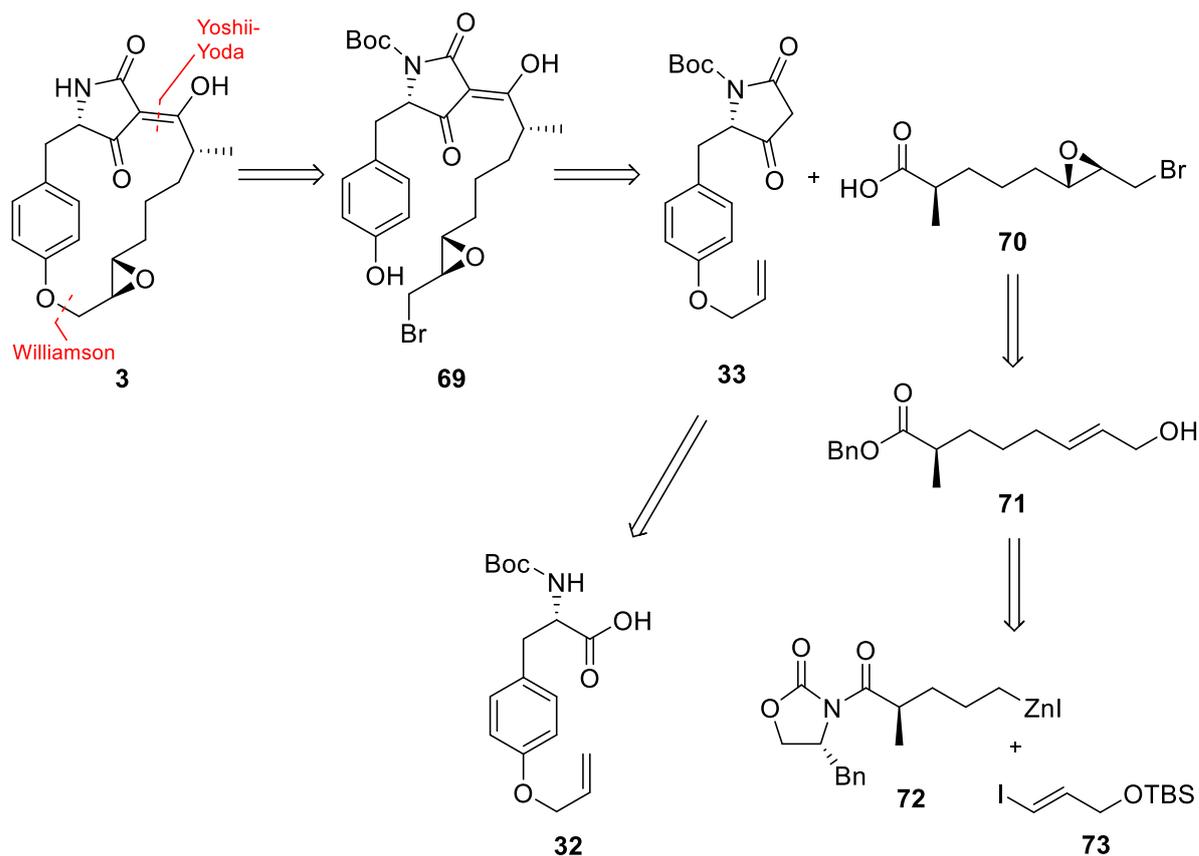
Schema 12: Synthese von Macrocidin A von PFALTZ/SUZUKI *et al.* (2010)^[38];

Reagenzien und Bedingungen: a) DEAD, PPh₃, Toluol, RT, 3 h; 89%. b) TBAF, THF, RT, 4 h; 91%. c) Toluol, Reflux, 2 h; 86%. d) KO^tBu, *t*BuOH, THF, RT, 30 min; 87%. e) H₂, 10% Pd/C, MeOH/THF, RT, 2 h. f) DDQ, H₂O/THF, RT, 0.5 h; 78% (über 2 Stufen).

Anhand eines Vergleichs der Drehwerte mit dem Naturstoff, konnten PFALTZ/SUZUKI *et al.* die absolute Konfiguration des Naturstoffs etablieren.

2.1.4 Totalsynthese von Macrocidin A (SCHOBERT *et al.*^[39])

SCHOBERT *et al.*^[39] publizierten 2017 eine zweite Totalsynthese von Macrocidin A (**3**) in welcher die Makrocyclisierung durch eine WILLIAMSON-Veretherung von 3-Acyltetramsäure **69** realisiert werden sollte (Schema 13). Diese sollte aus der freien Tetramsäure **33** und Seitenkette **70** über eine 4-*O*-Acylierung und Umlagerung zugänglich sein. Die freie Tetramsäure **33** kann dabei in einer Stufe aus käuflich erwerblichem Boc-Allyl-L-Tyrosin (**32**) hergestellt werden. Schlüsselschritte zum Aufbau der vollfunktionalisierten Bromcarbonsäure **70** sollten dabei die SHARPLESS-Epoxidierung von Allylalkohol **71** und dessen Herstellung durch eine NEGISHI-Kupplung aus Zinkorganyl **72** und Allyliodid **73** sein. Das Stereozentrum an der Methylgruppe von **72** sollte durch eine EVANS-Methylierung aufgebaut werden.

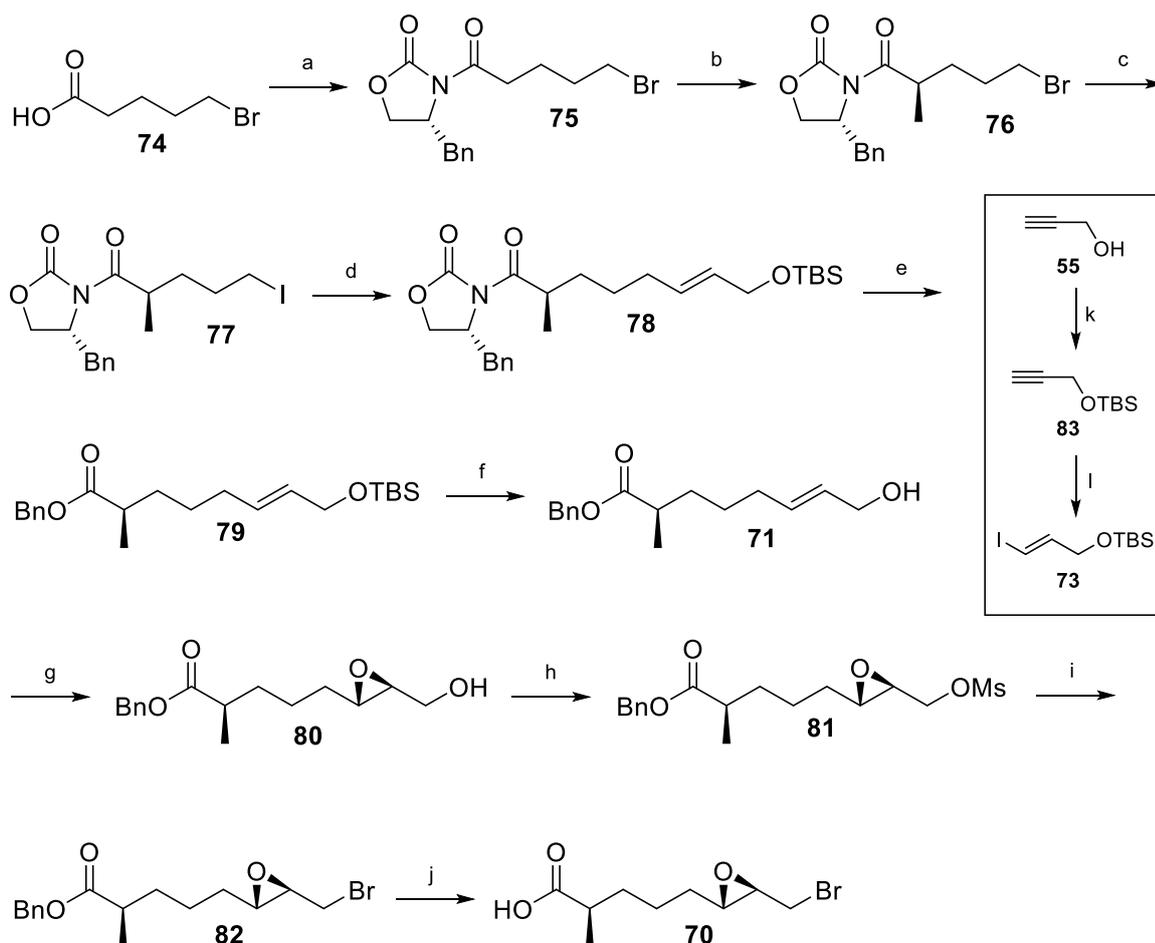


Schema 13: Retrosynthetischer Ansatz zur Synthese von Macrocidin A (**3**) von SCHOBERT *et al.* (2016)^[39].

Zum Aufbau der Seitenkette wurde 5-Bromvaleriansäure (**74**) in ein gemischtes Anhydrid überführt, welches im Anschluss mit dem EVANS-Auxiliar (*R*)-Benzyl-2-oxazolidinon zu Imid **75** umgesetzt wurde (Schema 14). Dieses wurde mit NaHMDS und MeI in einem Diastereomeren-Verhältnis von 10:1 alkyliert, wonach Hauptisomer **76** in einer FINKELSTEIN-Reaktion zum Iodid **77** umgesetzt wurde. Nach dessen Umsetzung zur intermediären Organozinkspezies **72** wurden Vinyljodid **73** und PdCl₂(dppf) zugegeben, um das NEGISHI-Produkt **78** zu erhalten.

Das verwendete Vinyljodid wurde dabei aus Propargylalkohol (**55**) hergestellt, dessen Hydroxygruppe zunächst TBS-geschützt (\rightarrow **83**) wurde. Anschließend wurde **83** mit DIBAL-H und Zirconocen-Dichlorid hydrozirconiert (\rightarrow **73**).

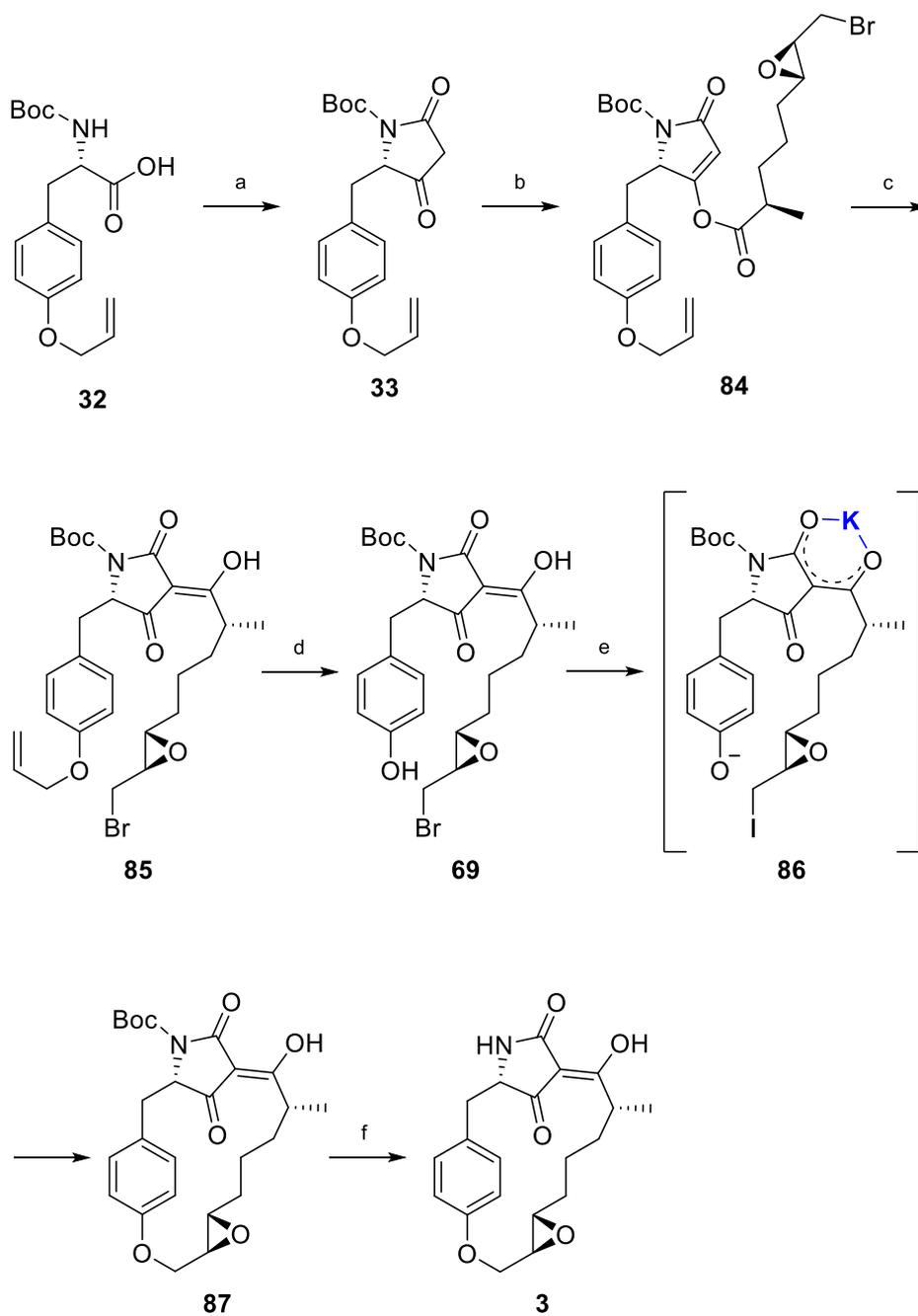
Die Synthese von Benzylester **79** erfolgte durch Abspaltung des EVANS-Auxiliars von **78** durch Benzylalkoholyse. Im Anschluss wurde die primäre Hydroxygruppe von **79** TBS-entschützt um Allylalkohol **71** zu erhalten. Daraus wurde in einer SHARPLESS-Epoxidierung Oxiran **80** generiert, dessen Hydroxygruppe zunächst mesyliert (\rightarrow **81**) und analog der FINKELSTEIN-Reaktion bromiert wurde (\rightarrow **82**). Durch Hydrierung des Benzylesters **82** konnte die fertige Bromcarbonsäure **70** gewonnen werden.



Scheme 14: Synthese der Seitenkette **70** von SCHOBERT *et al.* (2016)^[39];

Reagenzien und Bedingungen: a) i) PivCl, NEt₃, THF, 0 °C, 20 min; ii) LiCl, (*R*)-4-Benzyl-2-oxazolidinon, RT, 30 min; 88%.
 b) NaHMDS, MeI, THF, -78 °C → RT, 30 min; 84%. c) NaI, Aceton, 80 °C, 30 min; 99%. d) i) Zn⁰, I₂, DMAc, 120 °C → 85 °C, 3 h; ii) **73**, PdCl₂(dppf), RT, 2 h; 45%. e) BnOH, *n*BuLi, THF, 0 °C, 30 min; 83%. f) HF, MeCN, 0 °C, 15 min; 98%. g) Ti(*i*PrO)₄, L-(+)-DET, *t*BuOOH, 4 Å MS, CH₂Cl₂, -25 °C, 5 h; 66%. h) NEt₃, MsCl, CH₂Cl₂, 0 °C, 1 h; 99%.
 i) LiBr, Aceton, 80 °C, 1.5 h; 99%. j) H₂, 5% Pd/C, MeOH, RT, 1.5 h; 89%. k) TBSCl, NEt₃, Imidazol, RT, 1 h; 91%. l) i) Cp₂ZrCl₂, DIBAL-H, THF, 0 °C → RT, 1 h; ii) I₂, -78 °C → 0 °C, 30 min; 76%.

Wie bereits in vorherigen Synthesen, wurde Boc-Allyl-L-Tyrosin (**32**) mit der Meldrumsäure-Methode zur freien Tetramsäure **33** umgesetzt (Schema 15). Gemäß YOSHII-YODA wurde diese zunächst mit der Seitenkette **70** 4-*O*-acyliert (→**84**) und diese ähnlich einer FRIES-Verschiebung umgelagert, sodass die 3-Acyltetramsäure **85** entstand. Diese wurde mithilfe des Katalysators Pd(PPh₃)₄ zum Phenol **69** deallyliert. Für die darauffolgende intramolekulare WILLIAMSON-Veretherung wurden spezielle Bedingungen verwendet, um die Reaktion zwischen Phenol und Alkylbromid zu optimieren. Dabei wurde das Edukt **69** in DMF mit K₂CO₃, 18-Krone-6 und Spuren von TBAI versetzt und 24 h erhitzt, um Boc-Macrocin A (**87**) zu erhalten. Es wurde angenommen, dass das Bromid durch TBAI in situ zum entsprechenden Iodid **86** umgesetzt wird, welches vom Phenolatanion angegriffen werden kann. Der Kronenether schirmt dabei einen Teil der Kaliumionen ab, damit diese das Phenolat nicht maskieren. Es wurde vermutet, dass auch die Tetramsäure Kalium chelatisiert, wodurch die *Z*-Konfiguration festgesetzt und die Kette nach unten in Nähe des Nucleophils gezwungen wird. Nach Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit TFA, konnte der Naturstoff Macrocin A (**3**) erhalten werden. Dabei wurde ein Weg entwickelt, der eine variable Synthese verschiedener Derivate durch den Einsatz variabler Bromcarbonsäuren zulässt.



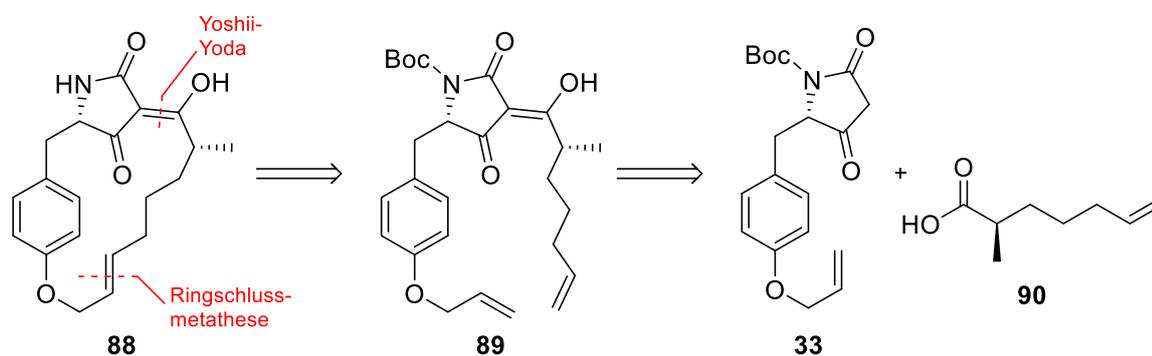
Schema 15: Synthese von Macrocidin A (**3**) von SCHOBERT *et al.* (2016)^[39];

Reagenzien und Bedingungen: a) i) EDC·HCl, DMAP, Meldrumsäure, CH₂Cl₂, RT, 1.5 h; ii) EtOAc, Reflux, 2 h; 98%. b) **70**, EDC·HCl, DMAP, CH₂Cl₂, RT, 3 h; 86%. c) CaCl₂, DMAP, NEt₃, CH₂Cl₂, RT, 24 h; 72%. d) K₂CO₃, Pd(PPh₃)₄, MeOH, RT, 2 h; 98%. e) K₂CO₃, 18-Krone-6, TBAI, DMF, 100 °C, 24 h; 55%. f) TFA, CH₂Cl₂, RT, 5 min; quant.

2.2 Totalsynthese von Macrocidin Z (**88**, STADLER *et al.*^[44])

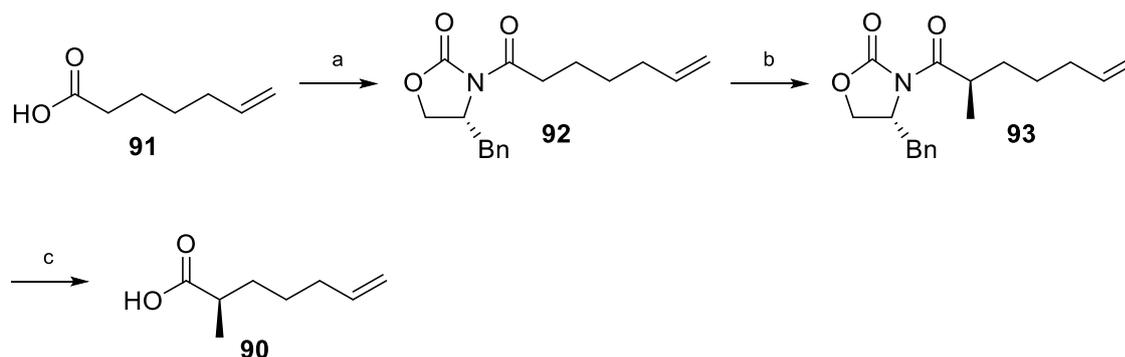
2020 gelang es STADLER *et al.*^[44] diverse Naturstoffe aus dem Pilz *Phoma macrostoma* zu isolieren und deren Strukturen mittels HRMS und NMR-Spektroskopie zu ermitteln. Neben Macrocidin A (**3**) und den bis dahin unbekanntem Macrooxazolen A-D konnte Macrocidin Z (**88**) identifiziert werden, welches zwar bereits Erwähnung in der Literatur fand, dessen Struktur bis dahin jedoch umstritten und nicht endgültig geklärt wurde. Diese Lücke wurde hier durch Totalsynthese und Vergleich der analytischen Daten mit denen des Isolats geschlossen.

Macrocidin Z (**88**) sollte durch Ringschlussmetathese der 3-Acyltetramsäure **89** zugänglich sein (Schema 16). Der Zugang dazu sollte analog zur Synthese von Macrocidin A durch SCHOBERT *et al.* durch eine Acylierung nach YOSHII-YODA erfolgen, bei der die freie Tetramsäure **33** mit Seitenkette **90** verknüpft werden sollte.



Schema 16: Retrosynthetischer Ansatz zur Synthese von Macrocidin Z (**88**) von STADLER *et al.* (2020)^[44].

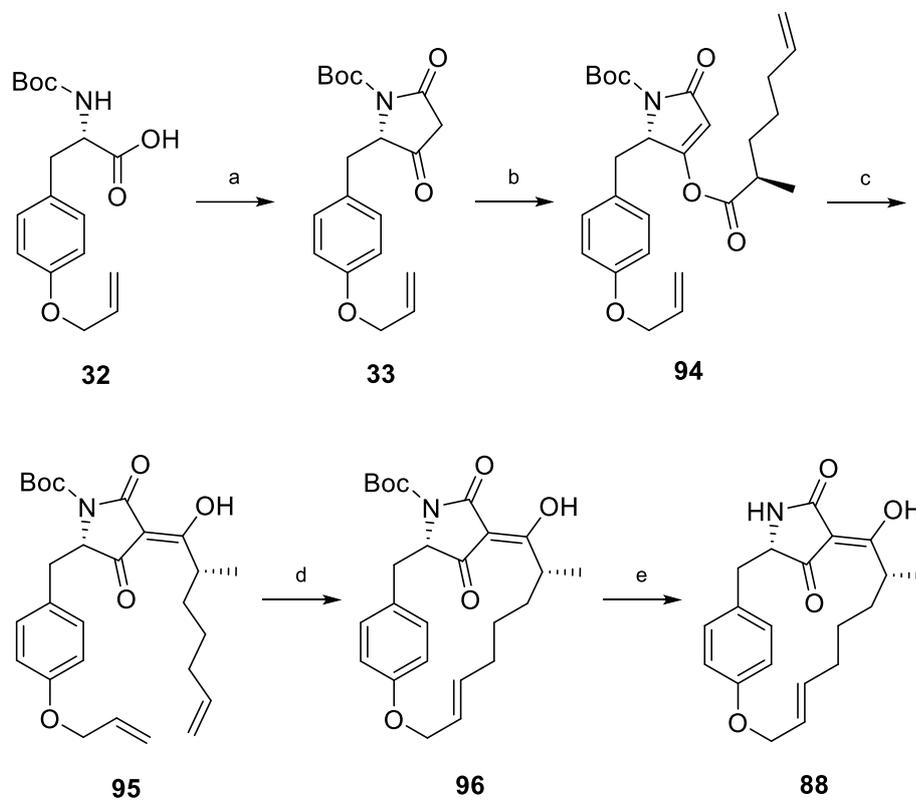
Die Seitenkette **90** wurde ausgehend von 6-Heptensäure (**91**) hergestellt (Schema 17). Diese wurde mit EVANS-Auxiliar (*R*)-Benzyl-2-oxazolidinon zu Imid **92** umgesetzt und in einem Diastereomeren-Verhältnis von 9.8:1 methyliert (\rightarrow **93**). Die Carbonsäure **90** konnte durch Zugabe von LiOH und H₂O₂ freigesetzt werden.



Schema 17: Synthese der Seitenkette **90** von STADLER *et al.* (2020)^[44];

Reagenzien und Bedingungen: a) DCC, DMAP, (*R*)-Benzyl-2-oxazolidinon, CH₂Cl₂, RT, 23 h; 86%. b) i) NaHMDS, THF, -78 °C, 30 min; ii) MeI, 4.5 h; 79%. c) LiOH, H₂O₂, THF/H₂O, RT, 1 d; 96%.

Die freie Tetramsäure **33** wurde erneut aus Boc-Allyl-L-Tyrosin (**32**) gewonnen und wurde nach YOSHII-YODA zunächst 4-*O*-acyliert (\rightarrow **94**) und zur 3-Acyltetramsäure **95** umgelagert (Schema 18). Diese konnte mittels Ringschlussmetathese geschlossen (\rightarrow **96**) und mit TFA zur Zielverbindung **88** entschützt werden.

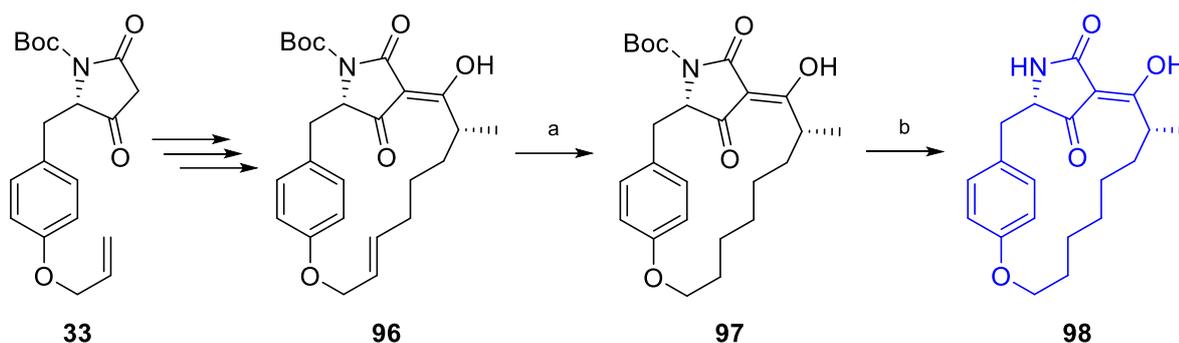


Schema 18: Synthese von Macrocidin Z (**88**) von STADLER *et al.* (2020)^[44];
 Reagenzien und Bedingungen: a) i) EDC·HCl, DMAP, Meldrumsäure, CH₂Cl₂, RT, 2 h; ii) EtOAc, Reflux; 96%. b) **90**, EDC·HCl, DMAP, CH₂Cl₂, RT, 4 h; 73%. c) NEt₃, DMAP, CH₂Cl₂, RT, 24 h; 71%. d) Grubbs II Katalysator, CH₂Cl₂, Reflux, 16 h; 89%. e) TFA, CH₂Cl₂, RT, 15 min; quant.

2.3 Macrocidin-Derivate (SCHOBERT *et al.*^[45])

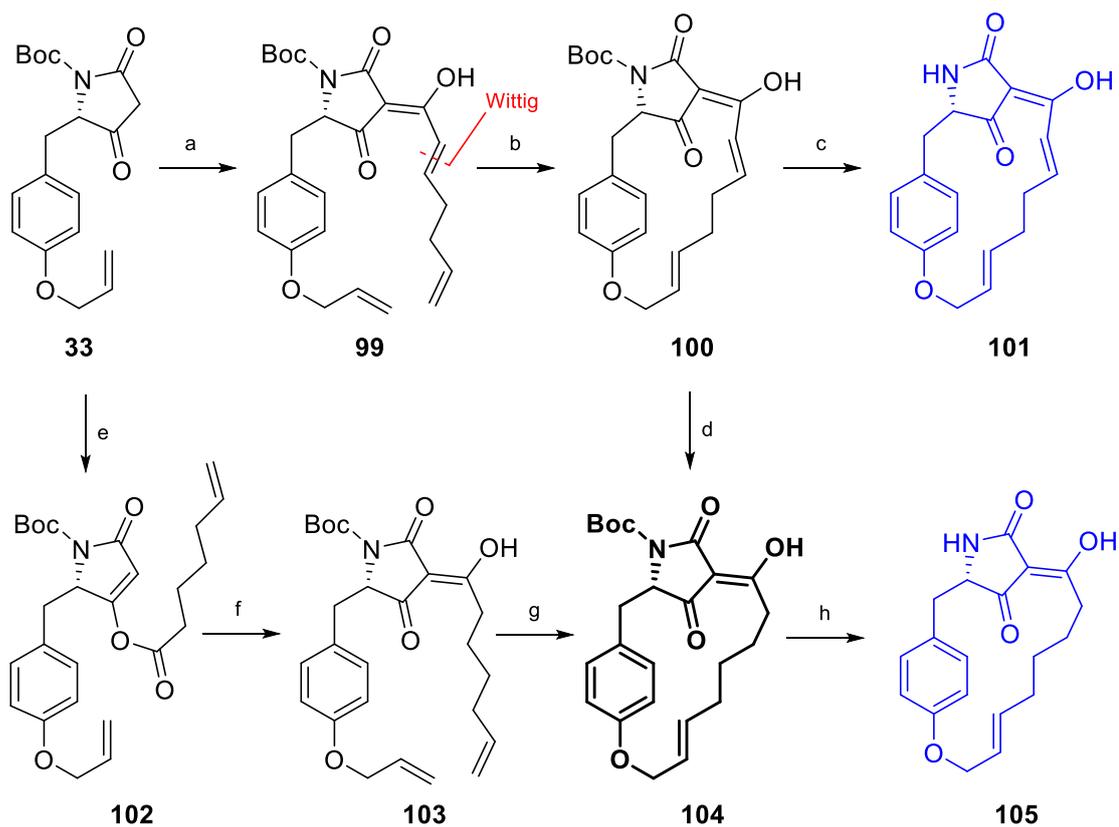
SCHOBERT *et al.*^[45] veröffentlichten 2021 die Synthese von acht Analoga (Schemata 19-21, blau) zu Macrocidin A (**3**) und Z (**88**), bei denen die Größe des Makrocyclus, das Vorliegen eines *para*- oder *meta*-Cyclophans und die Funktionalisierung variiert wurden.

Zur Synthese von Dihydromacrocidin Z (**98**) wurde Boc-Macrocidin Z (**96**) gemäß der Literatur^[44] hergestellt, die Doppelbindung hydriert (\rightarrow **97**) und das Amin mit TFA entschützt (\rightarrow **98**) (Schema 19).



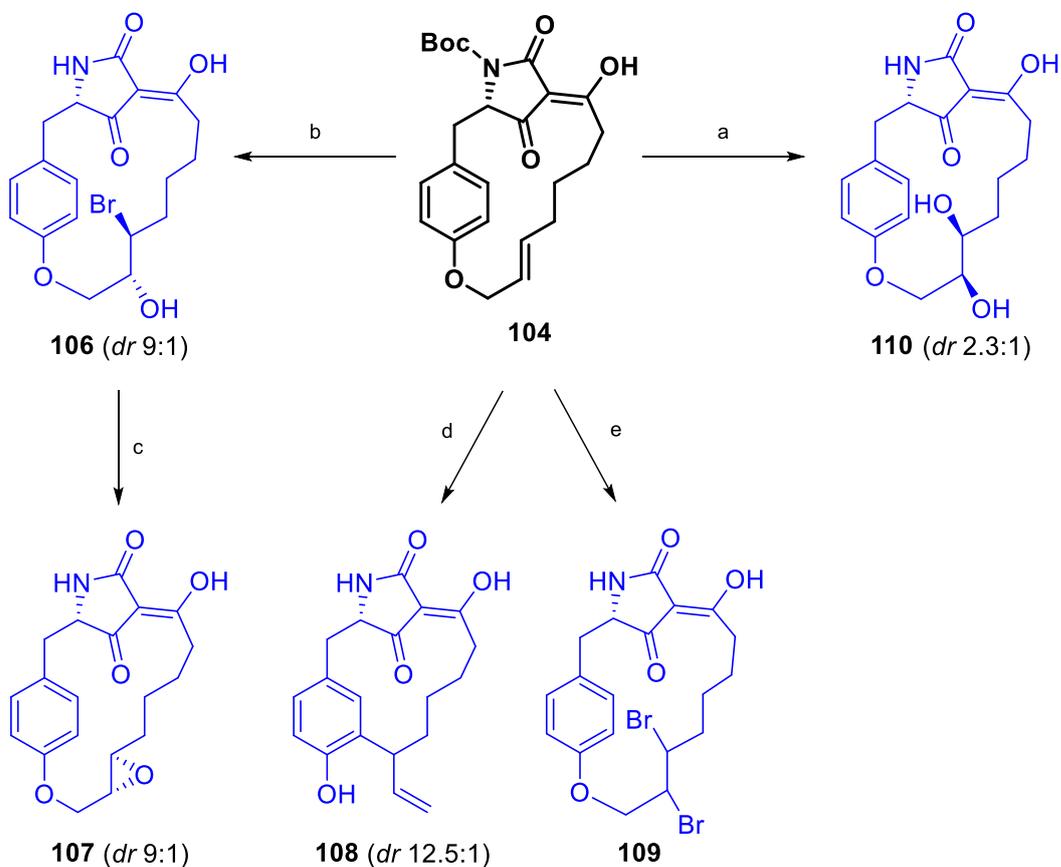
Schema 19: Synthese von Dihydromacrocidin Z von SCHOBERT *et al.* (2021)^[45];
 Reagenzien und Bedingungen: a)) H₂, Pd/C, EtOAc, RT, 31 h; 99%. b) TFA, CH₂Cl₂, RT, 15 min; quant.

Für die Synthese der anderen Derivate wurde Schlüsselintermediat **104** via zwei Routen hergestellt (Schema 20). Neben der bereits etablierten Route, in welcher die freie Tetramsäure **33** zunächst mit 6-Heptensäure 4-*O*-acyliert (\rightarrow **102**), umgelagert (\rightarrow **103**) und mittels Ringschlussmetathese zu **104** geschlossen wurde, war auch eine seltener verwendete Alternative möglich, welche jedoch weniger zur Herstellung größerer Substanzmengen geeignet ist. So konnte die freie Tetramsäure **33** in einer One-Pot-Synthese umgesetzt werden, in welcher mit Ph₃PCCO zunächst das entsprechende 3-Acyl-Ylid gebildet wurde und dieses in einer WITTIG-Olefinierung mit 4-Pentalen zur 3-Acyltetramsäure **99** führte. Dieses wurde nach dem Ringschluss durch Ringschlussmetathese (\rightarrow **100**) einerseits zum Derivat **101** entschützt, als auch durch selektive Hydrierung in das Schlüsselintermediat **104** überführt. Dessen Entschützung führt zu Nor-Macrocidin Z (**105**).



Schema 20: Synthese von Schlüsselintermediat **104** und Macrociclin-Derivaten **101** und **105** von SCHOBERT *et al.* (2021)^[45]; *Reagenzien und Bedingungen:* a) i) Ph_3PCCO , THF, Reflux, 20 min; ii) KO^tBu , THF, Reflux, 20 min; iii) 4-Pental, THF, Reflux \rightarrow RT, 21 h; 55%. b) Grubbs II Katalysator, CH_2Cl_2 , Reflux, 18 h; 66%. c) TFA, CH_2Cl_2 , RT, 15 min; quant. d) i) $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$, Et_3SiH , CH_2Cl_2 , Reflux, 19 h; ii) KF, MeOH, -15°C , 27 h; 48%. e) EDC·HCl, DMAP, 6-Heptensäure, CH_2Cl_2 , $0^\circ\text{C} \rightarrow$ RT, 4 h; 79%. f) NEt_3 , DMAP, CH_2Cl_2 , RT, 24 h; 82%. g) Grubbs II Katalysator, CH_2Cl_2 , Reflux, 24 h; 83%. h) TFA, CH_2Cl_2 , RT, 15 min; quant.

Weitere modifizierte Macrocidine ließen sich durch die Derivatisierung der Schlüsselverbindung **104** gewinnen (Schema 21). Dies ermöglichte den Zugang zu Bromhydrin **106**, Epoxid **107**, Diol **110**, dem nach CLAISEN umgelagerten *meta*-Cyclophan **108** und dem Dibromid **109**. Diese Substanzen lagen als Diastereomergemische vor.



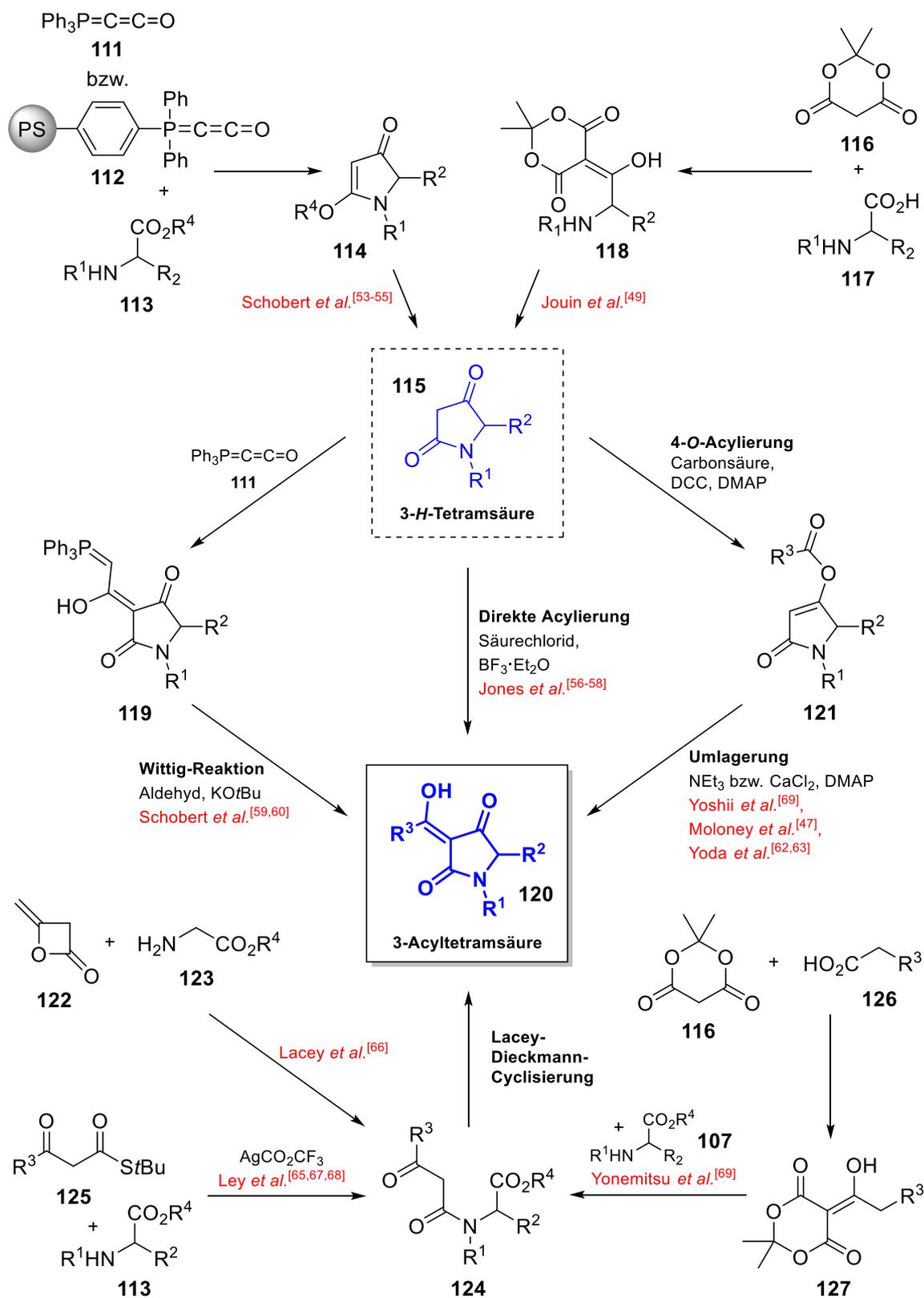
Schema 21: Synthese der Macrocidin-Derivate **106** bis **110** von SCHOBERT *et al.* (2021)^[45];

Reagenzien und Bedingungen: a) i) AD-Mix α , *t*BuOH/H₂O, 7 °C, 9 d; ii) TFA, CH₂Cl₂, RT, 15 min; 44%, *dr* 2.3:1. b) i) NBS, H₂O/DMSO, 8 °C → RT, 22 h; ; ii) TFA, CH₂Cl₂, RT, 15 min; 35%, *dr* 9:1. c) KO^{*t*}Bu, THF, 0 °C → RT, 4d; 47%, *dr* 9:1. d) Diethylanilin, 190 °C, 42 h; 56%, *dr* 12.5:1. e) Br₂, CCl₄, 80 °C, 30 h; quant.

Neben der synthetischen Herausforderung ist zudem die biologische Wirkung von Naturstoffen von Interesse. Die Wirkungsweise von Macrocidinen als Bioherbizid, sowie deren Testung auf diverse biologische Fähigkeiten wird in Kapitel 2.7 erläutert.

2.4 Übersicht verschiedener Methoden zur Synthese von 3-Acyl-tetramsäuren^[46-48]

Mit steigendem Interesse an 3-Acyltetramsäuren und deren biologischer Wirkung, entwickelten sich auch die Strategien zur Synthese dieser Verbindungsklasse. Schema 22 bietet einen Überblick über eine Auswahl bewährter Methoden der Tetramsäure-Chemie^[46-48]. Hierbei führen die Routen zur Synthese von 3-Acyltetramsäuren (**120**) entweder über die freie 3-*H*-Tetramsäure **115**, welche mit einer 3-Acyl-Seitenkette versehen wird, oder über *N*- β -Ketoacylaminoester **124**, welcher in einer LACEY-DIECKMANN-Cyclisierung in das gewünschte Produkt **120** überführt wird.



Schema 22: Übersicht verschiedener Methoden zur Synthese von 3-Acyltetramsäuren, in Anlehnung an Lit.^[46-48].

2.4.1 Synthese von 3-*H*-Tetramsäuren

2.4.1.1 JOUIN *et al.*^[49]

JOUIN *et al.*^[49] ermöglichten den Zugang zu 3-*H*-Tetramsäuren **115** durch die Kondensation von *N*-geschützten Aminosäuren **117** mit Meldrumsäure (**116**) unter Einsatz von IPCF und DMAP. Die resultierenden Meldrumsäurekonjugate **118** können thermisch induziert zu 3-*H*-Tetramsäuren **115** cyclisiert werden, wobei Aceton und CO₂ abgespalten werden. Optimierungen dieser Methode hatten zum Ziel das teure und toxische Aktivierungsreagenz zu substituieren, wodurch neue Protokolle mit BOP-Cl, FDPF^[50], DCC^[51] oder EDC^[52] entstanden.

2.4.1.2 SCHOBERT *et al.*^[53-55]

SCHOBERT *et al.*^[53] entwickelten eine Methode zur Herstellung von Tetramaten aus α -Aminosäureestern **113** und dem kumulierten Phosphorylid Ph₃PCCO (**111**). Nach Entschützung der resultierenden 4-*O*-Tetramsäureester **114** können die entsprechenden 3-*H*-Tetramsäuren erhalten werden. Problematisch ist hierbei die Abtrennung des entstandenen Triphenylphosphinoxides Ph₃PO. Dies kann umgangen werden, indem an Polystyrol gebundenes Phosphorylid **112** verwendet wird^[54,55].

2.4.2 Synthese von 3-Acyltetramsäuren aus 3-*H*-Tetramsäuren

2.4.2.1 JONES *et al.*^[56-58]

Die direkte Acylierung von 3-*H*-Tetramsäuren (**115**) kann gemäß JONES *et al.* unter Lewissäure Katalyse mit Säurechloriden erfolgen^[56]. Als Lewissäure eignet sich hierfür besonders BF₃·Etherat, da das Produkt hierbei als BF₂-Komplex erhalten wird. Dies reduziert das Tautomerieverhalten und die hohe Polarität der 3-Acyltetramsäuren und erleichtert deren Aufreinigung. Um die nicht komplexierten 3-Acyltetramsäuren **120** zu erhalten, werden die Komplexe einer Methanolyse unterzogen^[57]. Die Verwendung der harschen Reaktionsbedingungen und Reagenzien beschränkt die Anwendbarkeit dieser Methode auf temperatur- und säurestabile Edukte und Funktionalitäten^[58].

2.4.2.2 SCHOBERT *et al.*^[59,60]

Ein neues Protokoll für die darauffolgende 3-Acylierung konnten SCHOBERT *et al.*^[59,60] unter erneuter Verwendung von Ph₃PCCO (**111**) realisieren, welches an 3-*H*-Tetramsäuren **115** addiert und zu Phosphoryliden **119** führt. Nach Deprotonierung mit KO^tBu können diese mit einem Aldehyd zu den entsprechenden 3-Acyltetramsäuren **120** reagieren. Dabei ist auch die Umsetzung von Edukten mit säurelabilen Funktionalitäten sowie konjugierten Doppelbindungen möglich.

2.4.2.3 YOSHII *et al.*, MOLONEY *et al.*, YODA *et al.*

YOSHII *et al.*^[61] entwickelten eine Synthesemethode, in welcher 3-*H*-Tetramsäuren **115** zunächst mit einer Carbonsäure unter STEGLICH-HASSNER-Bedingungen (DCC, DMAP) zu den kinetischen 4-*O*-Acyltetramsäuren (\rightarrow **121**) verestert werden. Daraufhin erfolgt die Umlagerung zu der entsprechenden 3-Acyltetramsäure **120**, indem durch NEt₃ eine Acylmigration von *O*-4 zu *C*-3 induziert wird.

Dieses Protokoll stößt jedoch bei der Verwendung von sterisch anspruchsvollen Carbonsäuren an seine Grenzen und führt hierbei lediglich bis zur Stufe der 4-*O*-Acyltetramsäuren **121**. Auch die Substitution von NEt₃ durch Acetoncyanhydrin durch MOLONEY *et al.*^[47] konnte die Umlagerungsreaktion bei Seitenketten mit α -Olefinen, -Verzweigungen oder hohem sterischen Anspruch nicht bewirken. Dieses Problem konnte von YODA *et al.* durch den Einsatz von NEt₃ und CaCl₂ gelöst werden, welcher die Umlagerung diverser nicht linearer Seitenketten bei deutlich erhöhter Reaktionsgeschwindigkeit ermöglichte. Der Mechanismus der Acylmigration ist bis heute ungeklärt. Jedoch wurde vermutet, dass die durch DMAP aktivierten Acylgruppen und die nun freie Tetramsäuren durch Chelateffekte mit Ca²⁺ in räumlicher Nähe gehalten werden, was eine Rekombination begünstigt^[62,63].

Vor allem bei linearen Alkylseitenketten konnten spontane Umlagerungen der 4-*O*-Tetramsäuren **121** zu den entsprechenden 3-Acyltetramsäuren **120** beobachtet werden^[47]. Für einige Systeme ist die 3-Acylierung nach YOSHII-YODA auch als One-Pot-Synthese durchführbar^[62].

2.4.3 Synthese von 3-Acyltetramsäuren aus β -Ketoamiden

Eine Standardmethode zur Darstellung von 3-Acyltetramsäuren **120** ist die LACEY-DIECKMANN-Cyclisierung von β -Ketoamiden **124**. Dabei werden die Tetramsäuren **120** intramolekular durch basische Esterkondensation gebildet. Zu beachten ist hierbei die Gefahr einer Racemisierung an C-5 im basischen Milieu^[64]. Diese kann jedoch durch die Wahl geeigneter Reaktionsbedingungen und Basen verringert werden^[65]. Methoden zur Herstellung von β -Ketoamiden werden nachfolgend beschrieben.

2.4.3.1 LACEY^[66]

LACEY^[66] gelang die Synthese von β -Ketoamiden **124** aus α -Aminoestern **123** und Diketen (**122**). Diese Methode erlaubte jedoch nur auf Seiten der Aminoester **123** Variation, während die Verwendung von Diketen (**122**) keine Modifikation der 3-Acyl-Seitenkette zuließ.

2.4.3.2 LEY *et al.*

LEY *et al.*^[65,67,68] entwickelten eine alternative Route, indem sie β -Ketothioester (**125**) mit geschützten Aminosäuren **113** und Silbertrifluoracetat zu β -Ketoamiden **124** umsetzten. Hierbei war es möglich variable Reste einzuführen und komplexere Strukturen aufzubauen.

2.4.3.3 YONEMITSU *et al.*^[69]

Gemäß YONEMITSU *et al.*^[69] können durch Acylierung von Meldrumsäure (**116**) mit Carbonsäuren **126** Meldrumsäurekonjugate **127** erhalten werden, die thermisch induziert zu β -Ketoamiden **124** reagieren.

2.5 *Phoma macrostoma* als Bioherbizid

2001 wurde ein Patent veröffentlicht, welches Pilzisolat von *Phoma macrostoma* (Montagne) und deren bioherbizide Wirkung beschreibt^[70]. Die Bioaktivität des Pilzes beruht auf den phytotoxischen Macrocidinen, wie im Isolationspaper von GRAUPNER *et al.*^[20] festgestellt werden konnte. Der Wirkmechanismus war zu diesem Zeitpunkt noch unklar, jedoch zeigte sich der Trend, dass vor allem breitblättrige Unkräuter wie die Kanada-Distel (*Cirsium arvense* L.) oder Löwenzahn (*Taraxacum officinale*) durch Pilzbefall oder Behandlung mit Pilzisolaten chlorotische Symptome ausbildeten. Im Gegensatz dazu lagen bei Nutzpflanzen, wie beispielsweise Rasengräsern, Weizen (*Triticum aestivum* L.) und Kürbis (*Cucurbita* L. spp) Resistenzen vor. Dadurch erschlossen sich mögliche Anwendungsgebiete für macrocidin-basierten Pflanzenschutz^[71]. Dieser Abschnitt beschäftigte sich ausschließlich mit den Macrocidinen, welche dem Pilz *Phoma macrostoma* entstammen.

2.6 Untersuchungen zur Wirkungsweise

HYNES *et al.*^[72] stellten 2015 die Annahme auf, dass Macrocidine die Carotinoid-Biosynthese beeinflussen (Schema 23). Sie führten zur Klärung Pflanzentests an Kanada-Disteln, Löwenzahl, Kürbis und Weizen durch und verglichen die Ergebnisse mit unbehandelten Kontrollpflanzen und Pflanzen, welche mit Diflufenican (**128**) – einem bekannten Carotinoid-Inhibitor – behandelt wurden.

Die Macrocidine führten bei anfälligen Pflanzen (Disteln, Löwenzahl) zur Wachstumsreduktion und zum gleichmäßigen Ausbleichen bei einem erniedrigten Chlorophyllgehalt und Gasaustausch bei der Photosynthese. Der Anteil des Carotinoid-Vorläufers Phytoen war erhöht. Diflufenican bewirkte ein reduziertes Wachstum und fleckige Chlorosen bei Löwenzahl, Disteln und auch Kürbis – jedoch war in behandelten Pflanzen neben dem Phytoenanteil auch der Anteil an Carotinoid selbst stark erhöht. Das Verhältnis von β -Carotin zu Lutein war lediglich bei der Behandlung mit Macrocidinen reduziert. Zusammengefasst lässt sich daraus schließen, dass Macrocidine die Carotinoid-Biosynthese empfindlicher Pflanzen durch Inhibition des Enzyms Phytoendesaturase (PDS) an mindestens einer Stelle beeinflussen. Die Macrocidine senken jedoch neben dem Verhältnis von β -Carotin zu Lutein auch den Gesamtgehalt an Carotinoiden und Carotinoid-Vorläufern, was sie grundlegend von dem bekannten PDS-Inhibitor Diflufenican (**128**) unterscheidet. Dies lässt den Schluss zu, dass die Macrocidine zusätzliche Wirkungsweisen an den Tag legen^[72].

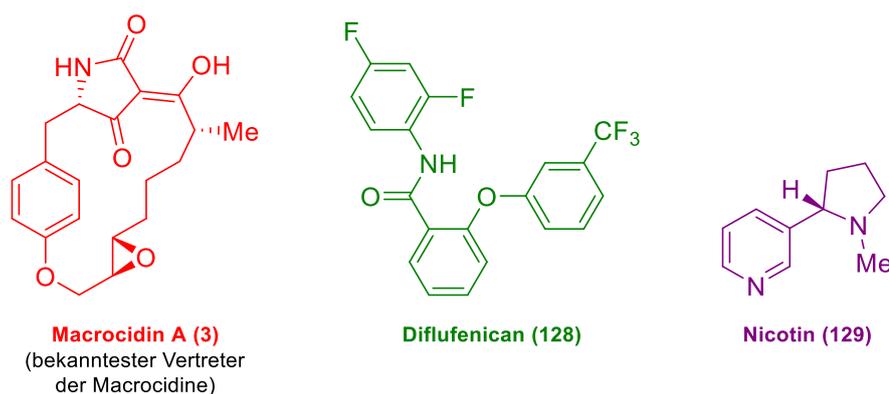
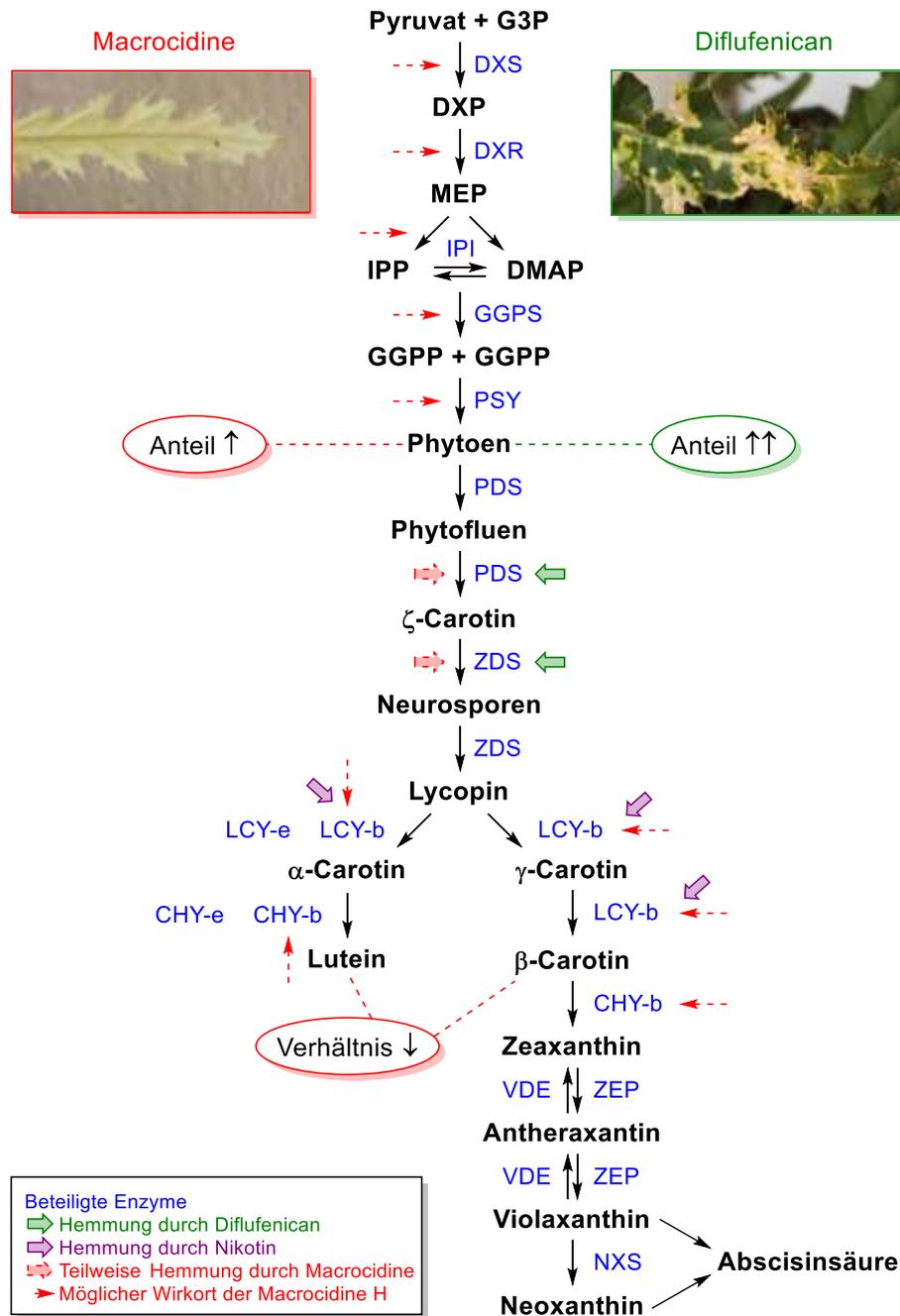


Abbildung 10: Strukturen von Macrocidin A (**3**), Diflufenican (**128**) und Nicotin (**129**).

Um weitere Angriffspunkte der Macrocidine aufzuklären, untersuchten HYNES *et al.*^[73] 2016 die Veränderungen der Profile der Carotinoide und deren Vorläufern in Abhängigkeit von der Zeit. Die Pflanzentests wurden hierbei an Löwenzahl, Greiskraut (*Senecio vulgaris*) und Kichererbsen (*Cicer arietinum*) durchgeführt und Kontrollsubstanzen mit bekannten Wirkprofilen eingesetzt, um mögliche Parallelen zu deren Targets festzustellen. Diflufenican (**128**) und Nicotin (**129**) – ein bekannter Inhibitor der Lycopene β -Cyclase (LCY-b) – wurden einzeln oder als Gemisch aufgetragen. Sollten die Macrocidine LCY-b inhibieren, wäre dies eine Erklärung für das gesenkte β -Carotin-Lutein-Verhältnis. Die Kombination von Diflufenican (**128**) und Nicotin (**129**) entspräche demnach einem Mimetikum der Macrocidine.



Schema 23: Carotinoid-Biosyntheseweg und Angriffspunkte von Diflufenican (128, grün), Nikotin (129, violett) und der Macrocidine (rot), in Anlehnung an Lit.^[72].

Die verwendeten Pflanzen reagierten dabei unterschiedlich auf die Behandlung mit Macrocidinen wobei vor allem der Anteil an Phytoen, Lutein und Violaxanthin differierte.

Wie bereits bekannt führt eine Inhibition von PDS zu einer Erhöhung des Phytoengehalts. So kam es beim Löwenzahn zu einem kompletten Ausfall der PDS, bei Kichererbsen und Greiskraut zu einer reduzierten Aktivität. Das Symptomausmaß und die Reduktion der Biomasse waren hingegen beim Greiskraut am schwerwiegendsten, womit diese Faktoren nicht zwingend proportional mit der Inhibition zu sein scheinen. Dies gilt auch für die Mortalität der Pflanzen und macht eine Untersuchung anderer Wirkmechanismen erforderlich.

Lutein und Violaxanthin sind Vertreter der Xanthophylle, deren Anteil in behandeltem Greiskraut erhöht war, während sich das β -Carotin prozentual reduzierte. Dieser Trend zeigte sich auch bei Löwenzahn und Kichererbsen bereits vor dem Anstieg von Phytoen, wonach die Anteile an Xanthophyllen jedoch wieder unterschiedlich stark absanken. Dies zeigt einen wechselseitigen Zusammenhang zwischen Phytoen und Lutein bzw. Violaxanthin.

Die Macrocidine scheinen LCY-b im Vergleich zu Nicotin nicht zu inhibieren. So zeigen ausschließlich nicotinbehandelte Pflanzen (Löwenzahn) einen stetigen Anstieg der Anteile an Lycopin und γ -Carotin. Durch die LCY-b-Inhibition verlagert sich die Biosynthese hier vom β -Carotin-Zweig zum Lutein-Zweig. Bei den macrocidin-behandelten Pflanzen muss das sinkende Verhältnis von β -Carotin zu Lutein hingegen eine Folge des gestiegenen relativen Xanthophyll-Anteils durch die Macrocidine sein.

Nicotin und Diflufenican beeinflussten die Carotinoid-Profile wesentlich schneller als die Macrocidine. Zudem erhöhte sich bei der Behandlung mit Diflufenican der Anteil an Carotinoiden und deren Vorläufern enorm, ohne eine Veränderung der Xanthophylle zu bewirken. Dies lässt den Schluss zu, dass bei den Macrocidinen andere Wirkprofile vorherrschen.

Dies konnte durch Messungen der Chlorophyllfluoreszenz gestützt werden, deren Hintergrund hier Erwähnung finden soll. Wirken Stressoren wie ungünstige Umweltfaktoren oder Schadstoffe auf pflanzliche Organismen ein und überschreiten dabei deren Toleranzgrenze, so wirkt sich dies negativ auf die Vitalität aus. Lichtenergie wird in Pflanzen von Chlorophyll *a* absorbiert. In gesunden Pflanzen werden 80-90% davon für die Photosynthese genutzt, während ein kleiner Teil als Wärme (5-15%) oder als Chlorophyllfluoreszenz (0.5-2%) verloren geht. Unter Stress nimmt die Photosyntheseaktivität zugunsten der Wärmeerzeugung und Chlorophyllfluoreszenz ab. So ist es möglich durch fluorimetrische Daten Parameter zu berechnen, welche Informationen über die photosynthetische Aktivität und somit auch Vitalität von Pflanzen liefern^[74]. Dabei gilt die Annahme, dass Änderungen der Fluoreszenz bei Raumtemperatur lediglich auf Photosystem II (PSII) zurückzuführen ist. Hier werden Elektronen aus der Spaltung von Wasser genutzt und auf das primäre Plastochinon Q_A übertragen. Dieses Reaktionszentrum ist hierdurch so lange „geschlossen“, bis das Elektron an das sekundäre Plastochinon Q_B weitergegeben wurde und Q_A erneut als Elektronenakzeptor zur Verfügung steht. Damit ist das reaktive Zentrum wieder „geöffnet“. Stressoren sorgen zu einer erhöhten Anzahl der geschlossenen Zentren und behindern somit die Photosyntheseaktivität^[75].

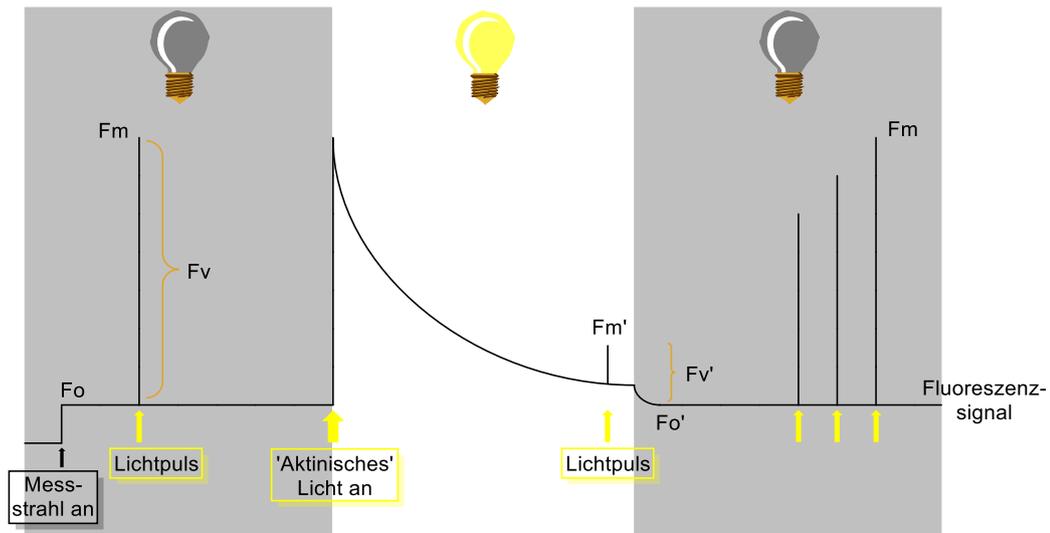


Abbildung 11: Stilisierte Messkurve der Chlorophyllfluoreszenz an pflanzlichen Organismen, in Anlehnung an Lit.^[75].

Tabelle 1: Liste gängiger Parameter bei der Messung der Chlorophyllfluoreszenz^[75].

Parameter	Bezeichnung	Pflanzenvorbereitung
F_o	initiale Fluoreszenz	dunkeladaptiert
F_m	maximale Fluoreszenz	dunkeladaptiert
$F_v = F_m - F_o$	variable Fluoreszenz	dunkeladaptiert
F_o', F_m', F_v'	analog	helladaptiert

Abbildung 11 und Tabelle 1 zeigen einen Überblick über eine Auswahl der hier relevanten Parameter einer Fluoreszenzmessung. Zur Vorbereitung werden die Pflanzen in Dunkelheit aufbewahrt (dunkeladaptiert), was zur Folge hat, dass sämtliche Reaktionszentren in PSII geöffnet sind. Das zugeschaltete Messlicht ist zu schwach für Photosyntheseaktivität, regt jedoch einen Minimalwert F_o für die Chlorophyllfluoreszenz an. Durch einen starken Lichtpuls werden die Reaktionszentren geschlossen und der Maximalwert F_m gemessen. F_v ist die Differenz beider Werte. Daraus ist der normalisierte Indikator F_v/F_m zugänglich, welcher bei gestressten Pflanzen durch geschlossene reaktive Zentren und verminderte Aktivität von Photosystem II erniedrigt ist. Anschließend erfolgt eine Bestrahlung mit aktinischem Licht, welches zunächst zu einer Fluoreszenzspitze führt, welche sich jedoch nach Eintakten des Photosyntheseapparates absenkt. Nach Helladaption sind analoge Parameter wie nach Dunkeladaption zugänglich. Werden die Pflanzen erneut Dunkelheit ausgesetzt dauert es einige Zeit, bis diese daran gewöhnt sind und bei einem Lichtpuls wieder F_m erreichen^[75]. Bei zeitaufgelöster Betrachtung des Fluoreszenzanstiegs von F_o zu F_m zeigen sich Spitzen und Täler, woraus sich die OJIP-Parameter ergeben. O und P entsprechen dabei F_o und F_m ; J, I und P bezeichnen definierte Maxima. Anhand des Fluoreszenzverlaufs und der Lage der OJIP-Parameter können weitere Aussagen zum stressbedingten Abfall des Elektronentransports der Pflanze getroffen werden^[73].

HYNES *et al.*^[73] führten fluorimetrische Messungen an verschiedenen Pflanzen durch, welche mit Diflufenican, Nicotin, einem Gemisch von beiden oder Macrocidinen behandelt wurden. Bereits die Betrachtung von F_o stützte den zuvor getroffenen Rückschluss, dass die Wirkmechanismen der Herbizide sich unterscheiden.

Zwar zeigte sich bei allen Substanzen ein Abflachen unterschiedlichen Ausmaßes des OJIP-Transienten, jedoch stieg die initiale Fluoreszenz ausschließlich bei Macrocidin-Behandlung an, während sie bei den Vergleichssubstanzen konstant blieb.

Auf der Suche nach dem Grund der herbiziden Wirkung wurde die für Tetransäuren allgemein bekannte Fähigkeit der Chelatisierung von Ionen aufgegriffen. Durch massenspektrometrische Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Macrocidine Eisen binden. In Kombination mit den veränderten Fluoreszenzverläufen und OJIP-Transienten wurde die Hypothese aufgestellt, dass Macrocidine bei empfänglichen Pflanzen das Photosystem II beeinträchtigen könnten. Dort würden diese durch Chelatisierung von Fe^{2+} -Ionen den Elektronentransfer zwischen Q_A und Q_B stören, sodass in behandelten und dunkeladaptierten Pflanzen Q_A in seiner reduzierten Form verbleiben würde, ohne diese an Q_B abzugeben. Dies würde auch den Anstieg von F_o erklären, welcher bereits zuvor im Zusammenhang mit Eisenmangel beschrieben wurde^[76,77]. Dass dieser zu Chlorosen und vermindertem Carotinoidgehalt führen kann, ist ebenfalls literaturbekannt^[78,79]. Ferner wäre ein F_o -Anstieg durch eine vorgeschaltete Störung des Elektronenflusses denkbar, wobei bereits der Lichtsammelkomplex von PSII (LHCII) die Energie nicht an Q_A übertragen könnte. Für diese Entkopplung zwischen LHCII und den Reaktionszentren von PSII spricht auch das Abfallen von F_v/F_m ^[73].

Eine Blockade des Elektronenflusses in PSII hätte eine Anhäufung hochenergetischer Elektronen zur Folge, welche zur Bildung von reaktiven Sauerstoff-Spezies (ROS) beitragen. In PSII sind neben den reaktiven Zentren auch 22 β -Carotine vorzufinden^[80], welche in den Reaktionszentren durch die ROS geschädigt werden und demnach weniger Lichtenergie absorbieren könnten. Somit müsste LHCII mithilfe seiner Xanthophylle als Photoprotektoren^[81-84] die überschüssige Energie bewältigen. Dies erklärt die Beobachtung, dass Pflanzen, die mit Macrocidinen behandelt werden, erhöhte Xanthophyllanteile aufweisen. Dies trifft auch auf Pflanzen zu, die unter Eisenmangel leiden^[78,79] oder unter starker Lichteinstrahlung^[85] stehen.

Im Anschluss an die Macrocidin-Behandlung erfolgt die relative Zunahme von Xanthophyll und die Abnahme des Gehalts an Carotinoiden und deren Vorläufern deutlich schneller als die PDS-Inhibition. Daraus könnte man schließen, dass die Macrocidine zunächst Eisen chelatisieren, sodass der Elektronenfluss von Q_A und Q_B unterbunden ist. Erst dann steigt der Anteil an photoprotektiven Xanthophyllen. Dabei könnte auch Magnesium gebunden werden, wozu Macrocidine gemäß massenspektrometrischen Analysen in der Lage sind. An anderer Stelle könnte dies zu einem Magnesiummangel führen. So bedarf das Enzym 1-Deoxy-D-Xylulose Reduktoisomerase (DXR) zur Synthese von Carotinoid-Vorläufern die Aktivierung durch Mg^{2+} , Mn^{2+} oder Co^{2+} ^[86]. Des Weiteren könnte ein Magnesiumdefizit zur Destabilisierung des Enzyms Phytoen Synthase (PSY) führen^[87], welches essenziell für die Herstellung von Phytoen ist^[88]. All dies würde einen erniedrigten Anteil an Carotinoiden und deren Vorläufern erklären. Da Carotinoide die Eisenaufnahme in Pflanzen verbessern wäre eine Verstärkung des Eisenmangels und somit der chlorotischen Symptome die Folge.

Die Hypothese, dass die Auswirkungen der Metallbindung durch Macrocidine vor der PDS-Inhibition stattfinden, wird dadurch gestützt, dass die F_v/F_m respektive F_v'/F_m' Werte in Löwenzahn nach drei Tagen einbrachen, die Symptomausprägung jedoch nur schwach war. Dabei war hier bereits von einer Schädigung des PSII auszugehen. Der Xanthophyllgehalt war erhöht, der Anteil an Carotinoiden und Vorläufern erniedrigt. Es lag jedoch keine Inhibition von PDS statt.

Macrocidine sind gemäß GRAUPNER *et al.*^[20] phloemmobil was bedeutet, dass diese zu neu gebildeten Blättern transportiert werden und dort Magnesium binden. Durch den Eingriff in die Synthese von Carotinoid-Precursoren und den Elektronenfluss zwischen Q_A und Q_B kommt es in der Pflanze zu Störungen des Chlorophyllhaushalts. In jungen Blättern unterbindet das Magnesiumdefizit die Chlorophyllbildung grundsätzlich. Dies ist eine mögliche Erklärung, weshalb sich die chlorotischen Symptome auf junge Blätter beschränken, was eine bekannte Erscheinung bei Pflanzen mit Mangel an Magnesium darstellt^[89]. Eine durch die ausbleibende Chlorophyll-Produktion zu erwartende Glättung der OJIP-Parameter trifft auf Pflanzen mit einer hohen Dosierung an Macrocidinen zu.

HYNES *et al.*^[73] konnten durch ihre Untersuchungen mehrere Angriffspunkte der Macrocidine in dafür empfänglichen Pflanzen identifizieren:

- Die **Chelatisierung von Eisen** beeinträchtigt den Elektronentransfer zwischen Q_A und Q_B, woraufhin der relative Anteil der photoprotektiven Xanthophylle zum Schutz vor Licht erhöht wird.
- Die **Bindung von Magnesium** wirkt sich möglicherweise negativ auf die Enzyme DXR und/oder PSY aus, wodurch die Neubildung von Chlorophyll beeinträchtigt wird.
- Es findet eine **Entkopplung von LHCI von den Reaktionszentren des PSII** statt.
- **PDS wird inhibiert**. Dabei erfolgt die PDS-Inhibition am langsamsten.

Es kann keine klare Aussage getroffen werden, welcher Mechanismus am schwersten wiegt, da sich dies pflanzenspezifisch unterscheidet. Dies und die multimodalen Wirkungsweisen machen eine Resistenzbildung in empfänglichen Pflanzen unwahrscheinlich. Im Umkehrschluss ist die Suche nach den Gründen für Resistenzen schwierig.

2.6.1 Wechselseitige Effekte zwischen *Phoma macrostoma* und der Umwelt

Bei der Entwicklung von Bioherbiziden fokussiert sich das Interesse nicht nur auf die Wirkung der Substanzen, sondern beispielsweise auch auf deren Sicherheit für die Umgebung. So fanden BAILEY *et al.*^[90] Hinweise darauf, dass das Ausbringen von *Phoma macrostoma* nur einen geringen Einfluss auf die Umwelt hat, selbst bei Verwendung wesentlich höherer Dosierungen als für eine kommerzielle Anwendung üblich. So wurde anhand der Lokalisation von Pilz-DNA festgestellt, dass der ubiquitäre Pilz im Boden nur wenig mobil und schnell abgebaut wäre. Die Effekte wären somit sowohl örtlich als auch zeitlich beschränkt. BAILEY *et al.*^[91] nutzten HPLC-Messungen für den Nachweis von Macrocidinen in ablaufendem Wasser und fanden heraus, dass diesen abhängig von der Bodenbeschaffenheit durch starke Regenfälle ausgewaschen werden könnten, insofern der Boden mit Wasser gesättigt ist. Dies ist auf Feldflächen zwar ein Ausnahmefall, jedoch sollten der Bodenzustand und die Witterungsverhältnisse vor der Ausbringung der Macrocidine bedacht werden. Wahrscheinlicher ist hingegen, dass die Herbizid-Konzentration durch etwaige Regenfälle verdünnt wird und die Wirkung dadurch abnimmt. Eine kleine Menge Wasser könnte für die Wirkung sogar förderlich sein, da die gebildeten Wirkstofflösungen so zu den Wurzeln gelangen und aufgenommen werden können. Die Wurzeln sind auch der Ort, an dem das Pilzmycel von *Phoma macrostoma* die Pflanze in der Natur befällt^[92]. BAILEY *et al.* untersuchten zusätzlich den Einfluss diverser Düngemittel auf die Wirksamkeit von *Phoma macrostoma*^[93]. Als Kontrollpflanze fungierte Löwenzahn.

Dabei zeigte sich, dass gängige Düngemittel die herbizide Wirkung nicht einschränken. In Kombination mit stickstoffhaltigen Düngern konnte sogar eine Wirksteigerung beobachtet werden.

Toxikologische Studien nach Anforderungen der Management Regulatory Agency (PMRA, Kanada) und der Environmental Protection Agency (EPA, USA) ergaben, dass *Phoma macrostoma* keinerlei Toxizität oder Pathogenität in Ratten, Hasen, Vögeln, Fischen, Gliederfüßern oder anderen Wirbellosen zeigt^[94].

2.6.2 Kommerzielle Nutzung von *Phoma macrostoma* als Bioherbizid

Die Entdeckung des pathogenen Pilzes *Phoma macrostoma* (Stamm 94-44B) erfolgte durch Agriculture and Agri-Food Canada. Weiterentwicklungen für eine Nutzung als Bioherbizid wurden in Kooperation mit The Scotts Company (USA) erarbeitet. 2011 wurde durch die PMRA in Kanada die bedingte Zulassung für die Verwendung auf Rasenflächen erteilt. Die vollständige Zulassung trat in den USA bereits 2012 durch die EPA ein; in Kanada erfolgte die vollständige Zulassung 2016.

Für eine länger haltbare und einsatzfähige Formulierung wird der Pilz in einem Feststoff-Bioreaktor auf Getreide angezchtet und zu Granulat gemahlen. Dieses kann großflächig ausgebracht werden^[95-97].

2.7 Wirkung der synthetischen Macrocidine und Derivate

Die in Abbildung 12 gezeigten Macrocidine und deren Derivate wurden als Einzelsubstanzen auf ihre biologische Wirkung getestet^[44,45].

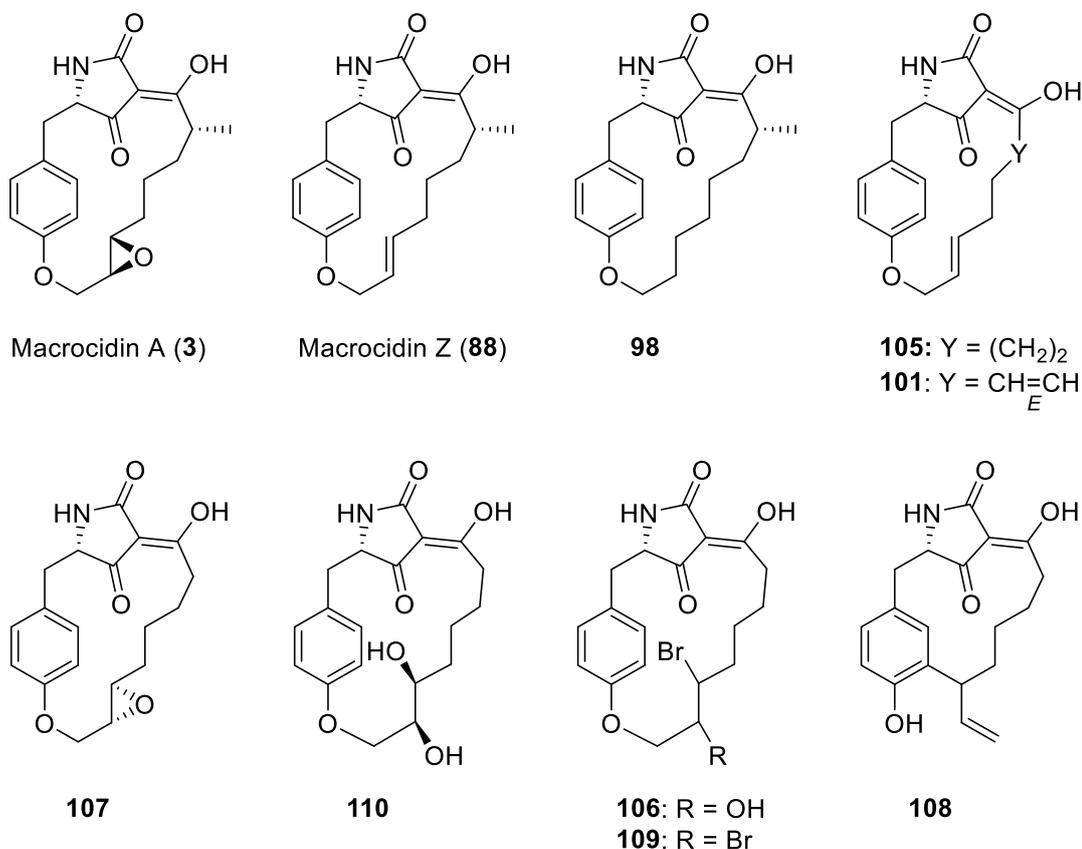


Abbildung 12: Übersicht der getesteten synthetischen Macrocidine und Derivate von STADLER *et al.*^[44] und SCHOBERT *et al.*^[45].

2.7.1 Herbizide Wirkung

Untersuchungen zur herbiziden Wirkung sämtlicher Spezies wurden an Disteln und Löwenzahn durchgeführt, wobei jeweils vier Pflanztpöfe à zwei Pflanzen behandelt wurden. Dabei wurden Konzentrationen bis 150 mM eingesetzt und das bekannte Herbizid Diflufenican (**128**) als Positivkontrolle verwendet. Die Auswertung erfolgte zu definierten Zeitpunkten anhand optisch erkennbarer Symptome – Ausbleichen, Verwelken und Nekrose.

Die herbizide Aktivität von Diflufenican (100% Mortalität) wurde von keiner der getesteten Spezies erreicht (Abbildung 13). Die höchste herbizide Wirkung unter den Testsubstanzen erreichte Macrocin A (**3**), gefolgt von Macrocin Z (**88**). Dies lässt darauf schließen, dass das Epoxid nicht wirkessenziell ist. Auch Dihydropmacrocin Z (**98**) mit gesättigter Seitenkette zeigte eine Wirkung, welche jedoch schwächer war. Ebenfalls schwächer aktiv war Nor-Macrocin Z (**105**), was im Vergleich mit Macrocin Z (**88**) andeutet, dass die Methylgruppe wichtig zu sein scheint. Dies wird auch dadurch untermauert, dass *R,R*-Normacrocin A (**107**) nahezu inaktiv war. Die vergleichsweise schwache Wirkung von **108** erstreckt sich lediglich auf die Disteln. Eine spezifische Wirkung bei Disteln, aber kaum bei Löwenzahn, lässt sich auch bei **101** und **110** beobachten.

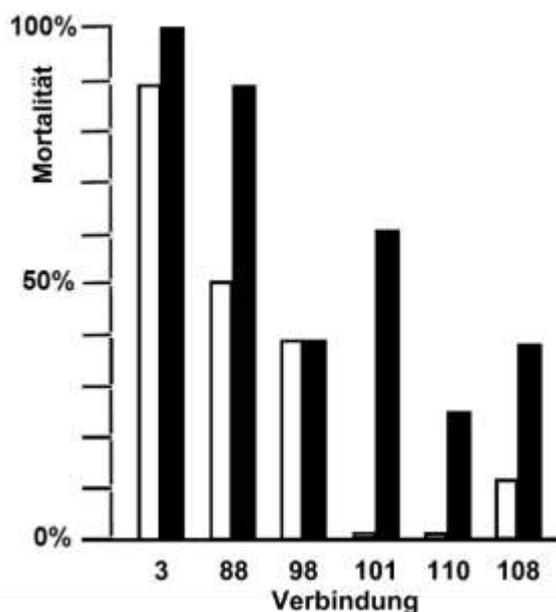


Abbildung 13: Anteil der finalen Mortalität von Löwenzahn (weiße Balken) und Disteln (schwarze Balken), zwei bis sechs Wochen nach Wirkstoff-Behandlung (0.2 mL/Pflanze, 100-150 mM Lösungen der Macrocidin-Spezies); die Mortalität nach Behandlung mit Diflufenican (128) betrug 100% bei beiden Pflanzen, in Anlehnung an Lit.^[45].

2.7.2 Weitere Wirkung

Die Spezies **88**, **98** und **109** inhibierten das Wachstum des *Staphylococcus aureus* Biofilms um circa 70%. Dabei wurden subtoxische Konzentrationen von etwa 20 μ M verwendet. Diese sollten keine bakterielle Resistenz bewirken. Ähnlich wie der bekannte Biofilm Inhibitor Microporensäure A, bewirkten die drei Derivate eine Dispersion von vorgebildeten Biofilmen von *Staphylococcus aureus*. Dabei zeigten **98** und **109** bei Konzentrationen unter 50 μ M keine Cytotoxizität an menschlichen Krebs- und Endothelzellen. Dadurch wäre eine Anwendung in der Medizin denkbar.

3 Eigene Ergebnisse

3.1 Totalsynthese eines Isomers von Macrocidin B (15a)

Aus Gründen der Leserlichkeit, wird das Macrocidin B Isomer **15a**, dessen Totalsynthese Inhalt dieser Arbeit ist, in Kapitel 3 als Macrocidin B (**15a**) bezeichnet. Dem entgegen steht Macrocidin B (**15**), dessen absolute Konfiguration nicht geklärt ist (Abbildung 14)^[20].

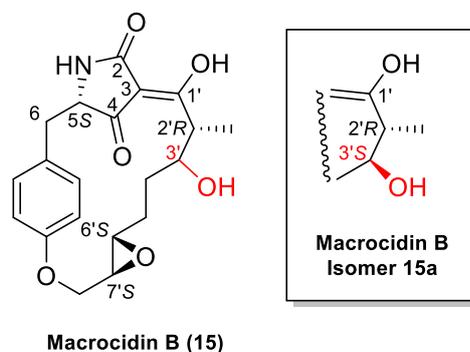
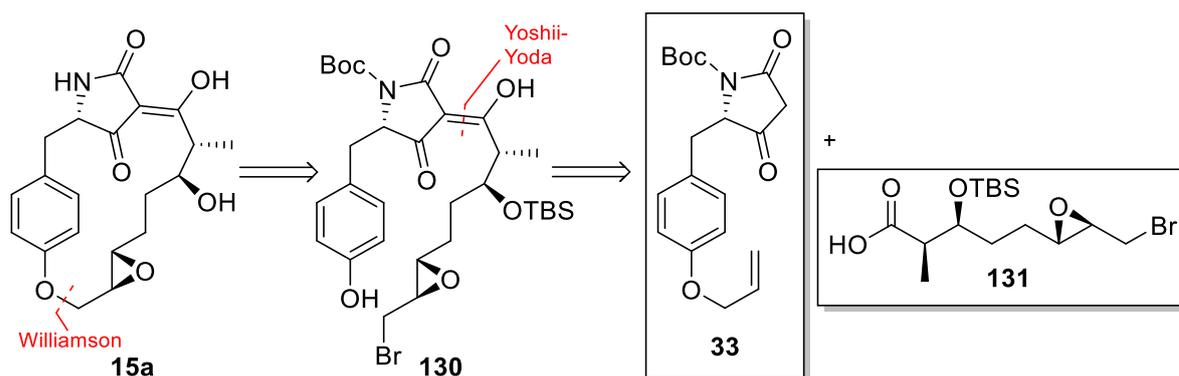


Abbildung 14: Strukturen von Macrocidin B (**15/15a**)^[20].

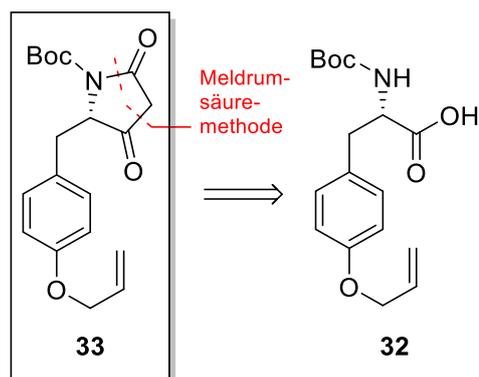
3.1.1 Erster retrosynthetischer Ansatz

Der Zugang zu Macrocidin B (**15a**) soll angelehnt an die Synthese von Macrocidin A (**3**) von SCHOBERT *et al.*^[39] erfolgen, welche in Kapitel 2.1.4 behandelt wird. Folgende Schemata zeigen die zentralen Schritte zum Aufbau des hochfunktionalisierten Naturstoffs. Demnach erfolgt die Makrocyclisierung durch eine Williamson-Veretherung zwischen der phenolischen Hydroxygruppe und dem endständigen Bromid der vollfunktionalisierten 3-Acyltetramsäure **130**. Diese soll gemäß YOSHII *et al.*^[61] und YODA *et al.*^[62,63] hergestellt werden, wobei die freie Tetramsäure **33** mit Bromcarbonsäure **131** 4-*O*-acyliert und die Seitenkette im Anschluss zur 3-*C*-Position umgelagert wird.



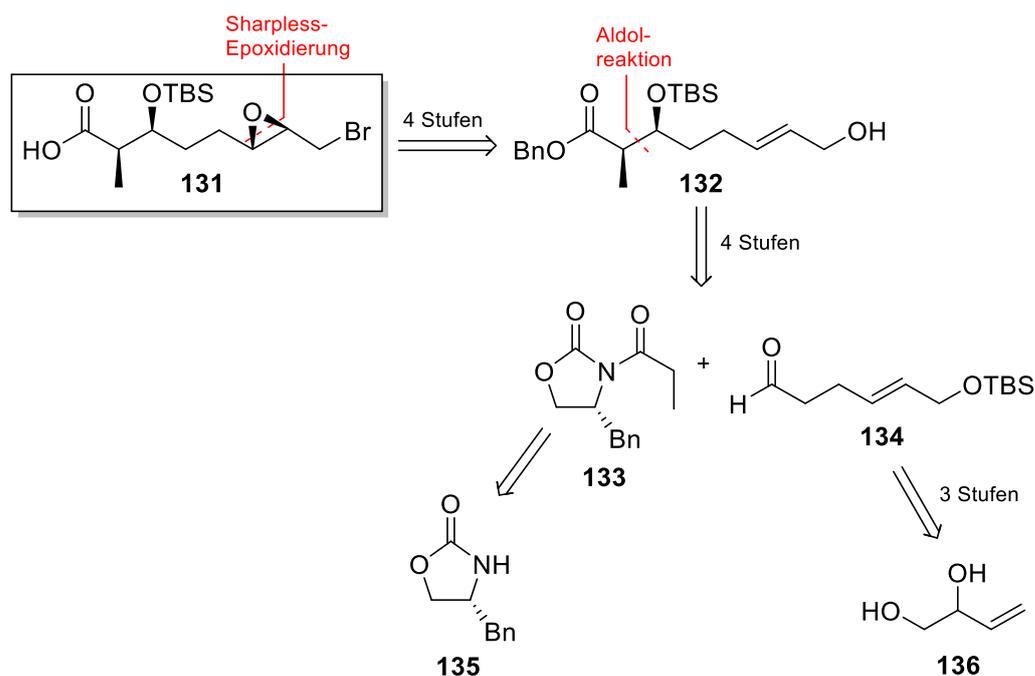
Schema 24: Retrosynthetischer Ansatz zur Synthese von Macrocidin B (**15a**) aus den Bausteinen **33** und **131**.

Wie bereits im Zusammenhang mit Synthesen aus der Literatur erwähnt, kann **33** dabei durch Umsetzung von käuflich erwerblichem Boc-Allyl-L-Tyrosin (**32**) mit Meldrumsäure (**116**) erhalten werden.



Schema 25: Retrosynthetischer Ansatz zur Synthese von Macrocidin B (**15a**) – Aminosäurebaustein **33**.

In den Schlüsselschritten zur Herstellung der Seitenkette **131** soll das Epoxid durch stereoselektive Sharpless-Epoxidierung des Allylalkohols **132** eingeführt werden. Die weiteren Stereozentren sollen über eine EVANS-Aldolreaktion aufgebaut werden. Hierfür wird der Aldehyd **134** mit EVANS-Auxiliar **133** umgesetzt, wobei dessen sterisch anspruchsvolle Benzylgruppe die Konfiguration der neu geschaffenen Chiralitätszentren induziert. Das EVANS-Auxiliar **133** ist über die Propanoylierung des Oxazolidinons **135** zugänglich. Der Aldehyd **134** kann in 3 Stufen aus Diol **136** erhalten werden.

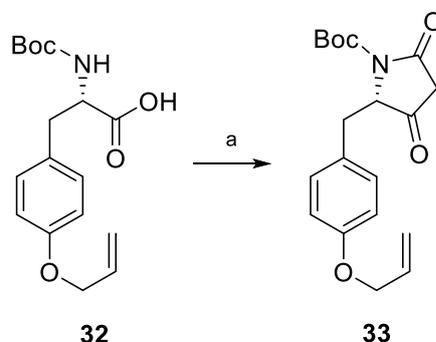


Schema 26: Retrosynthetischer Ansatz zur Synthese von Macrocidin B (**15a**) – Seitenkette **131**.

Vorteil dieser Methode ist der modulare Ansatz, in welchem ein Aminosäurebaustein und eine Seitenkette miteinander verbunden werden. Dabei sind sämtliche funktionellen Gruppen bereits vor der Verknüpfung der Bausteine vorhanden. Die Herstellung verschieden funktionalisierter Derivate, welche beispielsweise auch andere Aminosäuren enthalten könnten, wäre hierbei einfach realisierbar.

3.1.2 Synthese des Aminosäurebausteins – freie Tetramsäure **33**

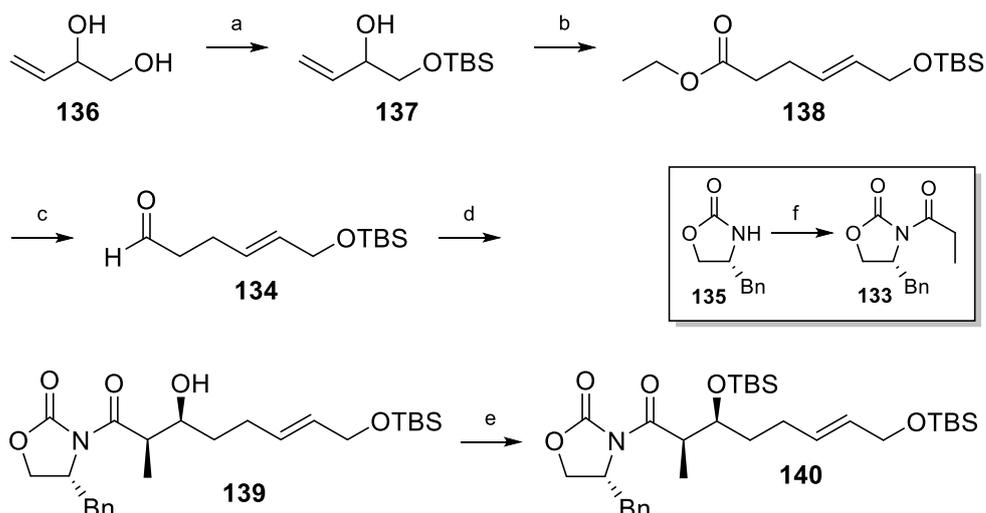
Der erste Baustein zur Synthese von Macrocidin B (**15a**) war in einer Stufe ausgehend von käuflich erworbenem Boc-Allyl-L-Tyrosin (**32**) zugänglich. Durch Umsetzung von **32** gemäß der „Meldrumsäure-Methode“ konnte die freie Tetramsäure **33** in einer sehr guten Ausbeute von 99% hergestellt und ohne weitere Aufreinigung weiterverwendet werden (Schema 27).



Schema 27: Synthese von Macrocidin B (**15a**) – Aminosäurebaustein **33**;
 Reagenzien und Bedingungen: a) i) EDC·HCl, DMAP, Meldrumsäure, CH₂Cl₂, RT, 1.5 h; ii) EtOAc, Reflux, 2 h; 99%.

3.1.3 Synthese der Seitenkette – Bromcarbonsäure **131**

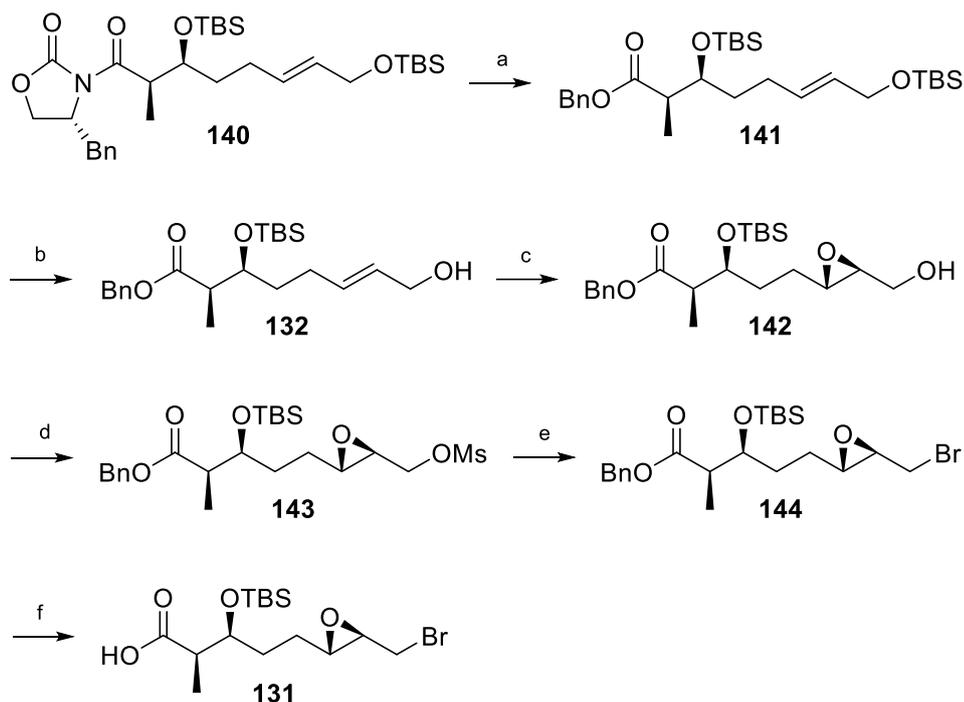
Schema 28 und Schema 29 zeigen die Synthese der Bromcarbonsäure **131**, welche die Seitenkette für die Totalsynthese von Macrocidin B (**15a**) darstellt. Hierbei wurde von 1-Buten-3,4-diol (**136**) ausgegangen, dessen primäre Hydroxy-Gruppe selektiv TBS-geschützt wurde (→**137**). Der ursprüngliche Einsatz von Imidazol als Base führte zu einem Gemisch aus mono- und digeschützten Spezies in einer Ausbeute von 54%. Durch einen Wechsel zu Triethylamin und DMAP konnte die Ausbeute auf 83% gesteigert werden. Vermutlich findet bei der TBS-Schätzung mit Imidazol eine Migration des Silylethers zwischen den Hydroxygruppen statt, welche bessere Ausbeuten verhindert und in der Literatur bekannt ist^[98]. Der Allylalkohol **137** wurde anschließend mit Triethylorthoacetat in einer JOHNSON-CLAISEN-Umlagerung zum Ethylester **138** umgesetzt. Durch eine Reduktion von **138** mit DIBAL-H wurde Aldehyd **134** erhalten. Dieser wurde zusammen mit EVANS-Imid **133**, welches durch Propanoylierung von (*R*)-Benzyloxazolidinon (**135**) hergestellt wurde, in einer *syn*-selektiven Aldolreaktion zum Aldolprodukt **139** umgesetzt. Dabei konnte eine sehr gute Ausbeute von 96% erreicht werden. Die anschließende TBS-Schätzung der sekundären Hydroxygruppe in **139** erfolgte problemlos in einer Ausbeute von 99% (→**140**).



Schema 28: Synthese von Macrocidin B (**15a**) – Seitenkette **131** (Teil 1);

Reagenzien und Bedingungen: a) TBSCl, NEt₃, DMAP, CH₂Cl₂, RT, 18 h; 83%. b) MeC(OEt)₃, EtCO₂H, DMF, Reflux, 3 h; 88%. c) DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78 °C, 2 h; 89%. d) **133**, Bu₂BOTf, NEt₃, CH₂Cl₂, -78 °C, 2 h → 0 °C, 1 h; 96%. e) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, RT, 24 h; 99%. f) *n*BuLi, EtCOCl, THF, RT, 1 h; 90%.

Unter Verwendung von *n*-Butyllithium und Benzylalkohol wurde das EVANS-Auxiliar in einer Benzylalkoholyse abgespalten und der resultierende Benzylester **141** erhalten. Anschließend wurde die TBS-Schutzgruppe des primären Alkohols von **141** essigsauer abgespalten, um Allylalkohol **132** freizusetzen. Dieser wurde benötigt, um eine stereoselektive SHARPLESS-Epoxidierung durchzuführen und Epoxyalkohol **142** zu generieren. Ausbeute und Reinheit dieser Reaktion waren zunächst problematisch, da das Produkt **142** bei der säulenchromatographischen Aufreinigung trotz Variation und Optimierung der Bedingungen stets zeitgleich mit dem eingesetzten Weinsäurediester L-(+)-DET eluierte und in der Folgereaktion störte. Eine einfache Lösung stellte ein zusätzlicher Extraktionsschritt dar, in welchem das Rohprodukt in MTBE gelöst und auf 0 °C gekühlt wurde. Anschließend erfolgte eine Extraktion mit ebenfalls gekühlter NaOH in gesättigter NaCl-Lösung, was durch Verseifung des Diesters eine einfache Abtrennung ermöglicht. Dadurch konnte eine gute Ausbeute von 88% erzielt werden.



Schema 29: Synthese von Macrocidin B (**15a**) – Seitenkette **131** (Teil 2);

Reagenzien und Bedingungen: a) BnOH, *n*BuLi, THF, 0 °C, 6 h; 87%. b) H₂O, HOAc, THF, 0 °C, 24 h; 86%. c) Ti(*i*PrO)₄, L-(+)-DET, *t*BuOOH, 4 Å MS, CH₂Cl₂, -25 °C, 6 h; 88%. d) NEt₃, MsCl, CH₂Cl₂, RT, 3 h; 99%. e) LiBr, Aceton, 80 °C, 3 h; 87%. f) H₂, 5% Pd/C, EtOAc, RT, 24 h; quant.

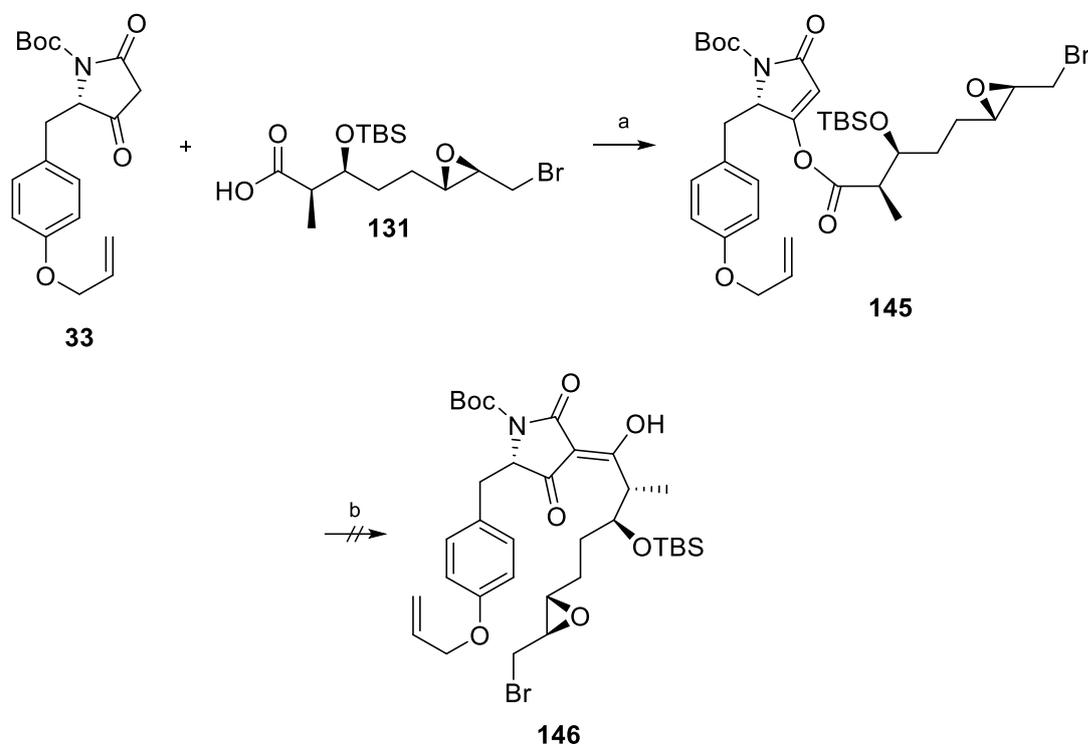
Epoxyalkohol **142** wurde danach in einer Ausbeute von 99% mesyliert (\rightarrow **143**) und ohne weitere Aufreinigung in einer finkelsteinartigen Reaktion mit LiBr zum Bromcarbonsäureester **144** umgesetzt. Die Freisetzung der gewünschten Bromcarbonsäure **131** konnte durch eine Hydrierung von **144** mit Palladium auf Aktivkohle in einer sehr guten Ausbeute von 97% realisiert werden.

Die Seitenkette **131** konnte ausgehend von Diol **136** in einer Gesamtausbeute von 34% über 11 Stufen hergestellt werden. Die vorgestellte Route zeigte sich nach einigen Optimierungen als zuverlässiger Weg mit stabilen Ausbeuten, welcher auch bei einer Erhöhung der Substanzmengen beibehalten werden konnte.

Somit standen beide Bausteine zur Synthese von Macrocidin B (**15a**) zur Verknüpfung zur Verfügung.

3.1.4 Versuch der Verknüpfung der Bausteine **33** und **131** zu Macrocidin B (**15a**)

Das Zusammenfügen der freien Tetramsäure **33** und Bromcarbonsäure **131** sollte gemäß der Syntheseroute für Macrocidin A (**3**) von SCHOBERT *et al.*^[39] erfolgen (Schema 30).



Schema 30: Versuch der Synthese von Macrocidin B (**15a**) – Verknüpfung der Bausteine **33** und **131**;
 Reagenzien und Bedingungen: a) EDC·HCl, DMAP, CH₂Cl₂, RT, 3 h; 88%. b) Variable Bedingungen (Tabelle 2).

Die Veresterung unter EDC·HCl-Aktivierung zur 4-*O*-Acyltetramsäure **145** konnte in einer guten Ausbeute von 88% realisiert werden. Im Anschluss sollte die Umlagerung zur 3-Acyltetramsäure **146** in Analogie zur Synthese von Macrocidin A (**3**) von SCHOBERT *et al.*^[39] erfolgen. Hierbei konnte auch nach Anpassung der Reaktionsbedingungen keinerlei Umsatz, sondern lediglich Zersetzung erzielt werden (Tabelle 2).

Tabelle 2: Reaktionsbedingungen zum Versuch der Umlagerung von **145** (Edukt) im Vergleich zu Macrocidin A (**3**)^[39].

#	T / °C	t / h	Edukt / eq.	NEt ₃ / eq.	DMAP / eq.	CaCl ₂ / eq.	Ausbeute / %
Literatur ^[39]	RT	24	1	1.2	0.2	1.2	72 (Macrocidin A)
1	RT	24	1	1.2	0.2	1.2	-
2	40	24	1	1.2	0.2	1.2	-
3	RT	96	1	1.2	0.2	1.2	-
4	RT	24	1	1.5	1.0	2.0	-

Der Tetramsäureester **145** zeigte bereits bei der Aufarbeitung und Aufreinigung eine außergewöhnliche Stabilität im Kontakt mit Kieselgel. In analogen Synthesen von Macrocidin-Derivaten zeigten diverse 4-*O*-Acyltetramsäuren auf SiO₂ eine Tendenz zur spontanen partiellen Umlagerung. Das Verhalten unterschiedlich substituierter 4-*O*-Acyltetramsäuren bei der Dünnschichtchromatographie deutete an, dass der Grad der Acylmigration mit steigender sterischer Hinderung abnahm (Abbildung 15). Die Strukturvariation bezog sich hierbei auf den Acylrest, welcher sich aus unterschiedlich funktionalisierten Seitenketten ergibt.

Während **147** auf SiO₂ deutlich umlagerte, war dieses Verhalten bei **84** aus der Synthese von Macrocidin A (**3**) schwächer ausgeprägt, aber trotz der Methylverzweigung und des Epoxids noch gegeben. Dies lässt die Vermutung zu, dass das komplette Ausbleiben der Reaktion von **145** im Falle der Synthese von Macrocidin B (**15a**) auf die TBS-Schutzgruppe des Alkohols zurückzuführen ist. Dabei kann nicht ausgeschlossen werden, dass selbst die freie Hydroxygruppe zu sterisch anspruchsvoll wäre.

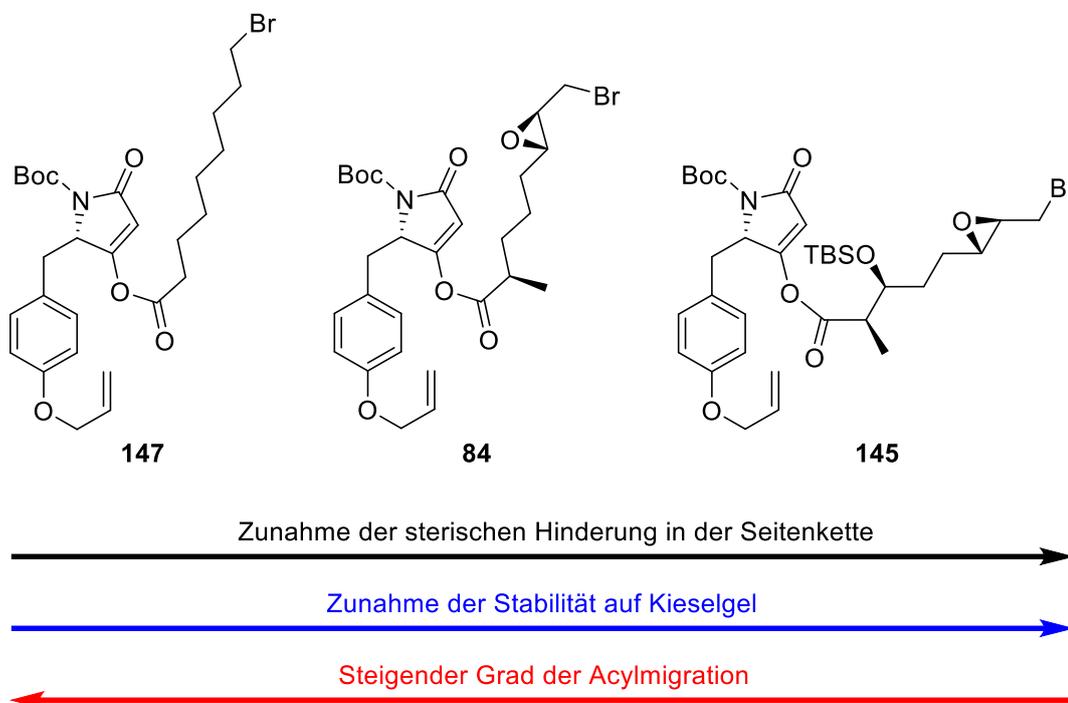


Abbildung 15: Zusammenhang der Sterik unterschiedlich substituierter 4-*O*-Acyltetramsäuren **147**, **84** und **145** mit deren Stabilität und Tendenz zur Acylmigration.

Daher wurde versucht eine andere Schutzgruppe einzuführen, beziehungsweise den freien Alkohol zu verwenden. Um einen geeigneten Kandidaten zu finden, ohne die Seitenkette mit diversen Schutzgruppen neu herzustellen, sollte eine späte Stufe vor der Umlagerung entschützt werden. Hierfür wurden neben der fertigen Seitenkette **131** die benzylgeschützte Seitenkette **144** und die stabile 4-*O*-Acyltetramsäure **145** gewählt (Abbildung 16).

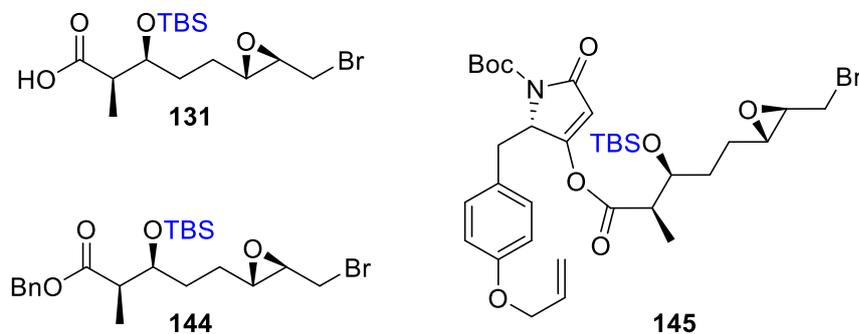


Abbildung 16: Strukturen der TBS-geschützten Spezies **131**, **144** und **145**.

Trotz der Verwendung verschiedener Methoden zur TBS-Entschützung (Tabelle 3) war eine zufriedenstellende Entfernung der Silylgruppe bei **144** nicht möglich. Diverse Varianten führten zu keinem oder sehr geringen Umsätzen (Einträge 1, 13-15), wobei diese in keinem Fall zur Bildung eines definierten Produktes führten. Die Versuche, bei denen das Edukt umgesetzt wurde, führten ebenfalls zur Entstehung von untrennbaren Produktgemischen, deren Zusammensetzung sich vor allem bei der sauren Aufarbeitung veränderte.

Tabelle 3: Reaktionsbedingungen zum Versuch der TBS-Entschützung der Edukte **131**, **144** und **145**.

#	Edukt	Reagenzien	T / °C	t	Aufarbeitung	Bemerkung/ Produkt
1	144	TBAF (6.0 eq.), AcOH (8.0 eq.), THF	0 → rt	9 d	-	kaum Umsatz/ Gemisch
2				45 min		
-	144	TBAF (2.0 eq.), THF	0 → rt	-	H ₂ O	Gemisch
7				2.5 h		
8	144	TBAF (2.0 eq.), THF	0 → rt	2.5 h	NH ₄ Cl (aq.)	Gemisch
9	144	TBAF (2.0 eq.), 4 Å Molsieb, THF	0 → rt	2 h	1) H ₂ O 2) Organik	Gemisch
10				1.5		
-	144	TBAF (2.0 eq.), 4 Å Molsieb, THF	0 → rt	-	1) Organik 2) H ₂ O	Gemisch
12				2 h		
13	144	HF (6.0 eq.), MeCN	rt	2 h	NaHCO ₃ (aq.)	kein Umsatz
14	144	HF (6.0 eq + 3.0 eq.), MeCN	rt	7 d	NaHCO ₃ (aq.)	kaum Umsatz/ Gemisch
15	144	HF·Pyridin (3.0 eq.), MeCN	0 → rt	3 d	NaHCO ₃ (aq.)	kaum Umsatz/ Gemisch
16	144	PPTS (0.5 eq.) , MeOH	0 → rt	1 d	-	kaum Umsatz/ Gemisch
17	131	TBAF (2.0 eq.), 4 Å Molsieb, THF	0 → rt	4 h	1) H ₂ O 2) Organik	Gemisch
18	145	TBAF (3.0 eq), THF	0 → rt	3.5 h	H ₂ SO ₄ (aq.)	Gemisch
19	145	HF (6.0 eq), MeCN	rt	2 h	NaHCO ₃ (aq.)	Boc entfernt/ Gemisch
20	145	TBAF (2.0 eq), 4 Å Molsieb, THF	0 → rt	2 h	1) Organik 2) H ₂ O	Gemisch

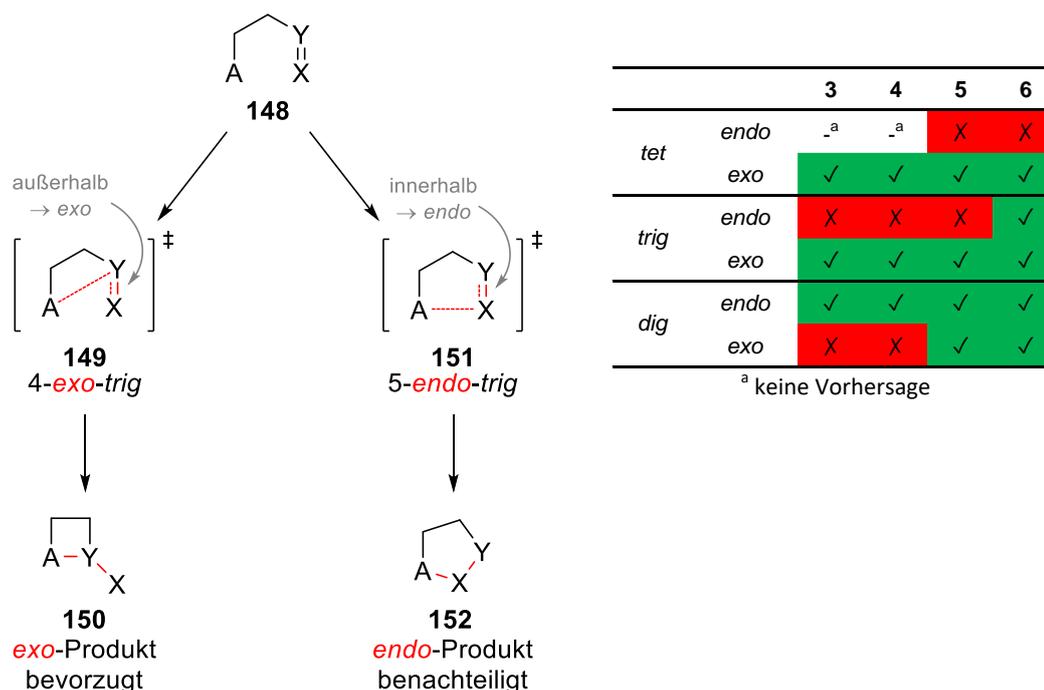
Auch bei Anpassung des pH-Werts der wässrigen Phase zeigten sich die Produkte instabil. In kaum reproduzierbaren niedrigen Ausbeuten isolierte Einzelbestandteile wiesen untereinander Ähnlichkeiten in der Polarität und den NMR-Spektren auf, welche sich auch im Vergleich der mehrdimensionalen NMR-Sätze nicht endgültig auflösen ließen.

Wahrscheinlich ist an dieser Stelle, dass die freiwerdende Hydroxygruppe am Epoxid angreift und eine Cyclisierung respektive Ringerweiterung bewirkt. Die Ringöffnung von Epoxiden ist eine bekannte Methode zum Aufbau von Heterocyclen^[99-101].

Die empirischen BALDWIN-Regeln^[102] klassifizieren Ringschlüsse als „bevorzugt“ oder „benachteiligt“ und ermöglichen dadurch Vorhersagen der sich bildenden Produkte. Hierfür sind im Allgemeinen drei Einflussfaktoren relevant^[102-105].

- **Ringgröße des sich bildenden Rings**
- **Lage des Bindungsbruchs in Relation zum sich bildenden Ring:**
gebrochene Bindung liegt außerhalb des kleinsten sich bildenden Rings → *exo*
gebrochene Bindung liegt innerhalb des kleinsten sich bildenden Rings → *endo*
- **Hybridisierung des Atoms, an welchem der Ring geschlossen wird/
Geometrie des Elektrophils:**
 sp^3 , tetragonal → *tet*
 sp^2 , trigonal → *trig*
 sp , diagonal → *dig*.

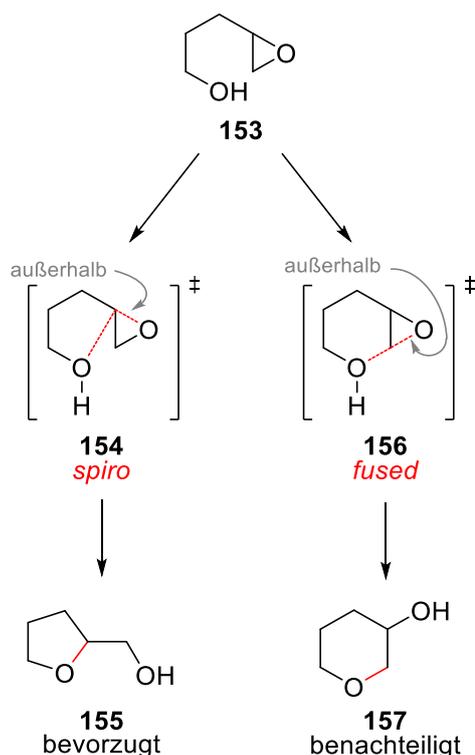
Anhand dieser Angaben ist eine Einordnung der Wahrscheinlichkeit eines Ringschlusses möglich. Bei zusätzlicher Betrachtung der Reaktionspartner eines Ringschlusses zeigt sich, dass diese bei „bevorzugten“ Ringschlüssen im passenden Winkel aufeinandertreffen und eine Bindung ausbilden. Energiereichere „benachteiligte“ Ringschlüsse sind lediglich durch Verzerrung von Bindungswinkeln oder -längen realisierbar^[102-105]. So sind beispielsweise 4-*exo-trig*-Cyclisierungen wahrscheinlicher als deren 5-*endo-trig*-Pendants^[102,103] (Schema 31).



Schema 31: Allgemeine Darstellung der Baldwin-Regeln^[102,103] und Übersicht über bevorzugte und benachteiligte Ringschlüsse^[104].

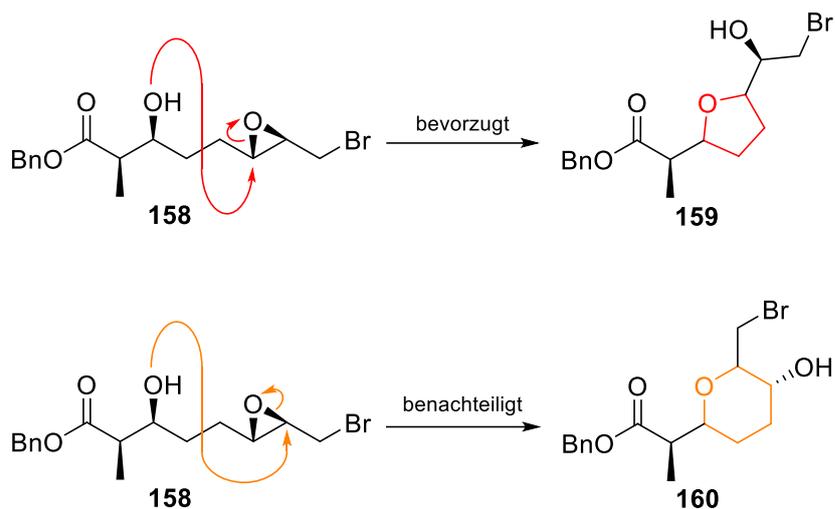
Ringschlüsse mit Beteiligung von Epoxiden wurden von BALDWIN^[102] nur knapp behandelt, wonach die Bildung kleinerer Heterocyclen bevorzugt wäre.

Demnach bildet Epoxyalkohol **153** eher das begünstigte Tetrahydrofuran **155**, welches mutmaßlich einen *spiro*-Übergangszustand **154** durchläuft, als das Tetrahydrofuran **157** aus einem *fused*-Übergangszustand **156** (Schema 32). Deren Klassifizierung nach BALDWIN ist hierbei unzureichend, da in beiden Fällen ein Bindungsbruch außerhalb des neu gebildeten Rings stattfindet und konsequenterweise zu zwei *exo*-Produkten führen würde. Daher ist die Klassifizierung nach *spiro* und *fused* zu bevorzugen. Des Weiteren lässt sich das Verhalten von intramolekularen Epoxid-Öffnungen zwischen dem von tetrahedrischen und trigonalen Systemen einordnen^[102], wobei *spiro*-Übergangszustände bevorzugt sind^[103,104].



Schema 32: Darstellung der Baldwin-Regeln anhand eines Epoxyalkohols^[102,103].

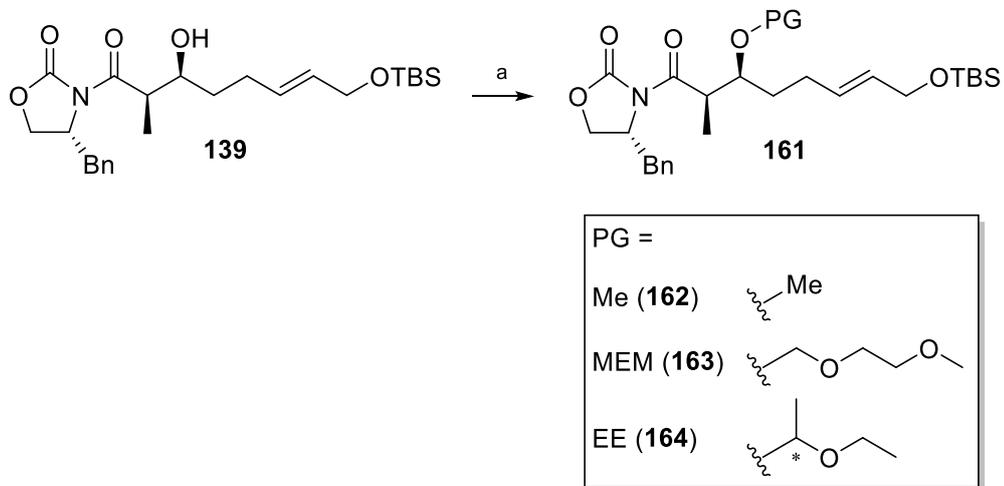
In Betrachtung dieser Grundlagen ist davon auszugehen, dass bei der TBS-Entschützung der sekundäre Alkohol von **158** am Epoxid angreift und das Tetrahydrofuran **159** bildet (Schema 33). Eine Provokation dieser Reaktion durch Verwendung des sauren Harzes Amberlyst-15^[100,101] führte zur vermehrten Bildung einer **158**-ähnlichen Spezies, welche bereits aus den Produktgemischen der Entschützung-Versuche bekannt war und die These der Cyclisierung stützte.



Schema 33: Mögliche Cyclisierungen von Epoxyalkohol **158**.

Auch die Seitenkette **131** und die 4-*O*-Acyltetramsäure **145** ließen sich nicht entschützen, ohne dabei Gemische zu erhalten oder lediglich die *N*-Schutzgruppe Boc abzuspalten (Tabelle 3). Somit waren die Entschützung auf später Stufe und die Umlagerung ohne Schutzgruppe keine Option.

Die Einführung einer anderen Schutzgruppe musste bereits nach der Aldolreaktion erfolgen (Schema 34, Tabelle 4).



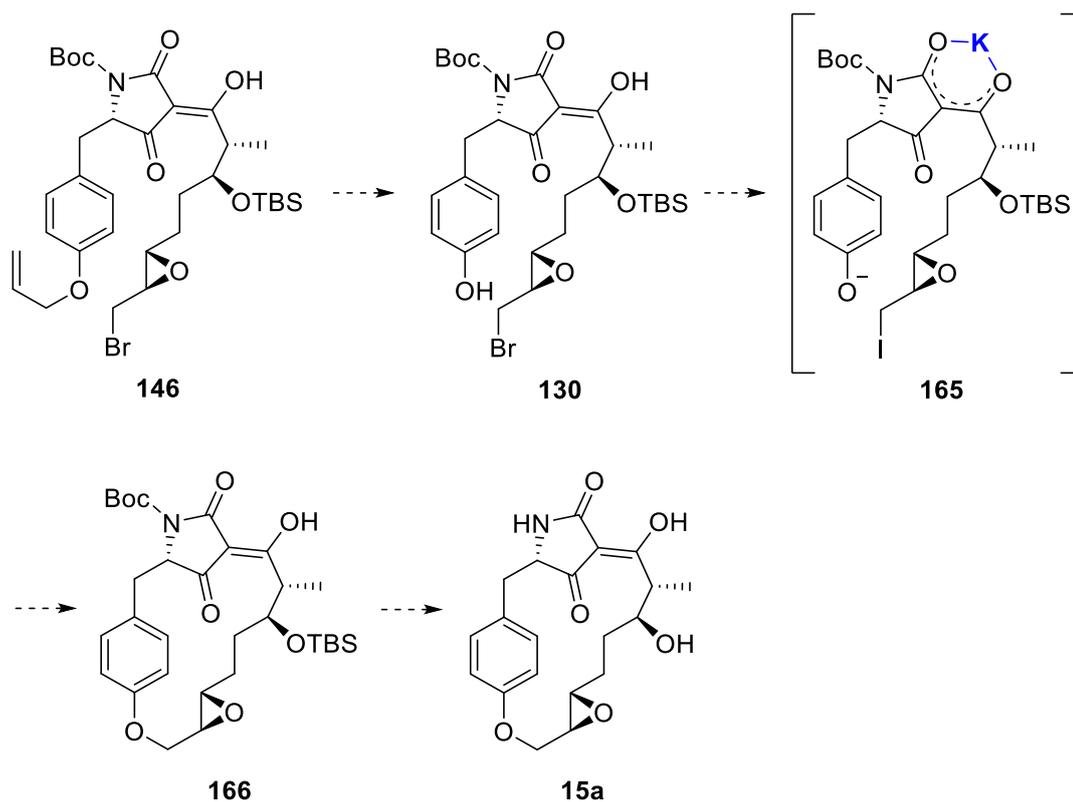
Schema 34: Versuch der Schützung von Aldol **139**;
Reagenzien und Bedingungen: a) Variable Bedingungen (Tabelle 4).

Tabelle 4: Reaktionsbedingungen zum Versuch der Schützung des Aldols 139.

#	PG	Reagenzien	T / °C	t	Ausbeute/ Bemerkung
1-2	Me	NaH (3.0 eq.), Mel (4.0 eq.), THF	40	22 h - 2 d	Gemisch
3	Me	NaH (2.5 eq.), Mel (1.5 eq.), THF	0 → rt	20 h	Gemisch
4	Me	Mel (7.9 eq.), Ag ₂ O (1.2 eq.), DMF, Lichtausschluss	rt	19 h	kaum Umsatz/ polares Nebenprodukt
5	Me	Protonenschwamm (5.0 eq.), BF ₄ (OMe) ₃ (5.0 eq.), CH ₂ Cl ₂ , Lichtausschluss	rt	2 d	67% als Gemisch
6	Me	Protonenschwamm (2.6 eq.), BF ₄ (OMe) ₃ (2.5 eq.), 4 Å Molsieb, CH ₂ Cl ₂ , Lichtausschluss	rt	20 h	27%
7	Me	2,6-Di- <i>t</i> Bu-Pyridin (2.1 eq.), MeOTf (2.4 eq.), CH ₂ Cl ₂	rt	21 h	Gemisch
8-11	Me	K ₂ CO ₃ (1.5 eq.), Me ₂ SO ₄ (1.3 eq.), Aceton	reflux	4.5 h	Gemisch/Nebenprodukt als Hauptkomponente
12	MEM	NaH (1.4 eq.), MEMCl (1.2 eq.), THF	0	1 h	Gemisch
13	MEM	DIPEA (1.5 eq.), MEMCl (1.5 eq.), CH ₂ Cl ₂	rt	1 d	89%
14	EE	PPTS (1.1 eq.), Ethylvinylether (52 eq.), CH ₂ Cl ₂	rt	3 h	95%/ Diastereomere

Da sterische Effekte als Grund für das Nichtablaufen der Umlagerung vermutet wurden, wurde der Methylether als Schutzgruppe gewählt. Zwar lässt sich dieser auf später Stufe nur schlecht abspalten, jedoch stellt er die kleinste Variante nach der freien Hydroxygruppe dar, welche nicht stabil ist. Sollte eine Umlagerung mit OMe-Gruppe aus sterischen Gründen nicht möglich sein, wäre eine weitere Variation nicht sinnvoll. Als etwas größere Alternative wurde (2-Methoxyethoxy)methyl (MEM) gewählt, welche einerseits den Bedingungen der gesamten Synthese standhalten, jedoch auch einfach wieder abspaltbar sein sollte. Jedoch zeigte sich hier, dass die Schützung des Aldols mit Ausnahme der Silylierung äußerst problematisch war. Hierbei waren die Ausbeuten für eine Schützungsreaktion zu Beginn einer längeren Synthese mit Ausnahme von Eintrag 13 inakzeptabel. Einen Lösungsansatz hätte möglicherweise der Umweg über die temporäre EE-Schützung geboten, wobei die eigentliche Schutzgruppe erst nach Abspaltung des EVANS-Auxiliars eingeführt wird.

Diese Idee wurde jedoch nicht weiterverfolgt, nachdem zu diesem Zeitpunkt bereit eine alternative Syntheseroute etabliert wurde. Die allgemein anwendbare Route von SCHOBERT *et al.*^[39] wurde verworfen, da sie bei dem hochfunktionalisierten und sterisch anspruchsvollen System an seine Grenzen stieß. Diese Problematik ist literaturbekannt^[47] und auch unveröffentlichte Ergebnisse aus dem Arbeitskreis bestätigten diese. Dabei wurde mit sterisch ungehinderten und sterisch gehinderten Spezies eine Bandbreite von Methoden zur direkten Acylierung getestet. Des Weiteren wurden Versuche zu Umlagerungsbedingungen und -reagenzien analoger 4-*O*-Acyltetramsäuren durchgeführt. Dabei konnte jedoch kein Weg zur Herstellung von sterisch anspruchsvollen 3-Acyltetramsäuren ergründet werden.



Schema 35: Fehlende Syntheseschritte zur Synthese von Macrocidin B (**15a**).

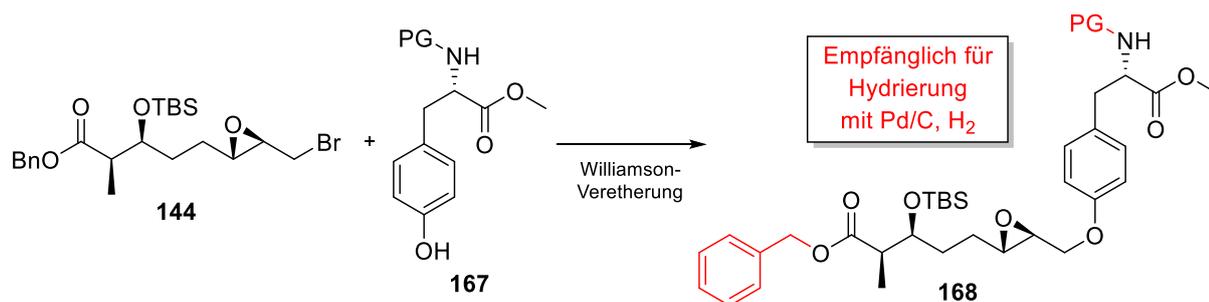
Die darauffolgenden Stufen des Synthesepfades – die Deallylierung (\rightarrow **130**), die Makrocyclisierung (\rightarrow **166**) und die globale Entschützung (\rightarrow **15a**) konnten an dieser Stelle nicht durchgeführt werden. Diese werden jedoch im nächsten Kapitel wieder aufgenommen und näher erläutert.

3.2 Zweiter retrosynthetischer Ansatz

Bei der Erarbeitung eines neuen retrosynthetischen Ansatzes sollte auf den problematischen Syntheseschritt der Acylmigration verzichtet werden. Dabei wurde versucht, einen größtmöglichen Anteil der etablierten Seitenkettensynthese einzubinden. Für den Aufbau der 3-Acyltetramsäure sollte auf eine klassische Reaktion der Tetramsäurechemie zurückgegriffen werden.

Bei der Festlegung der Reihenfolge der Verknüpfungen (Aufbau der Tetramsäure ↔ Veretherung) waren mehrere Faktoren relevant.

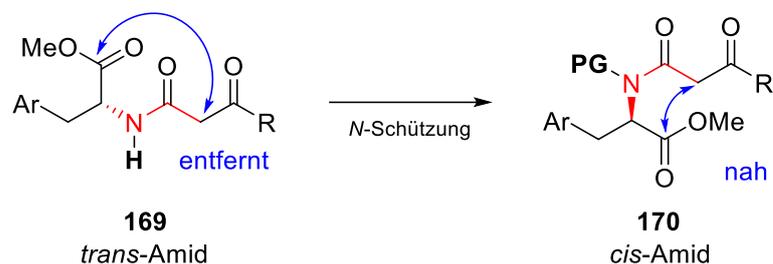
Ein wichtiger Punkt ist die Schutzgruppenstrategie an der Aminosäure. Bereits in vorherigen Macrocidin-Synthesen war die finale Abspaltung der *N*-Schutzgruppe äußerst problematisch^[38] und die Auswahl potenzieller Schutzgruppen somit eingeschränkt. Eine vorgelagerte Veretherung (→**168**) unter Weiterverwendung der vollgeschützten Seitenkette **144** und geschütztem L-Tyrosin **167** setzt vor der LACEY-DIECKMANN-Cyclisierung die Hydrierung des Benzylesters voraus (Schema 36). Dabei würde jedoch auch ein großer Teil der *N*-Schutzgruppen entfernt werden, was die Auswahl weiter erschwert. Eine Verseifung des Esters wäre möglich, jedoch müsste auf die Stabilität der Stereozentren und des Methylrestes an der Aminosäure geachtet werden, welche für den Aufbau der Tetramsäure essenziell ist.



Schema 36: Williamson-Veretherung der benzylgeschützten Seitenkette **144** und geschütztem L-Tyrosin **167**.

Vielversprechender war daher die Überlegung, zunächst die Tetramsäure per *N*-Acylierung und LACEY-DIECKMANN-Cyclisierung aufzubauen und im Anschluss zu verethern. Die Wahl der passenden Schutzgruppe am Stickstoff war hierbei wesentlich einfacher. Aufgrund der hohen Funktionalisierung der Seitenkette, der Labilität bei Entschützung des Epoxyalkohols und der Gefahr der Epimerisierung an C-5 sollte hierbei eine milde Entschützung gewählt werden. Die Wahl fiel daher auf die photolabile *o*-Nitrobenzyl-Schutzgruppe, welche im Neutralen (Acetonitril/Wasser) durch UV-Licht abgespalten werden kann und beispielsweise in der Synthese von F-14329 durch SCHOBERT *et al.*^[106] erfolgreich eingesetzt wurde.

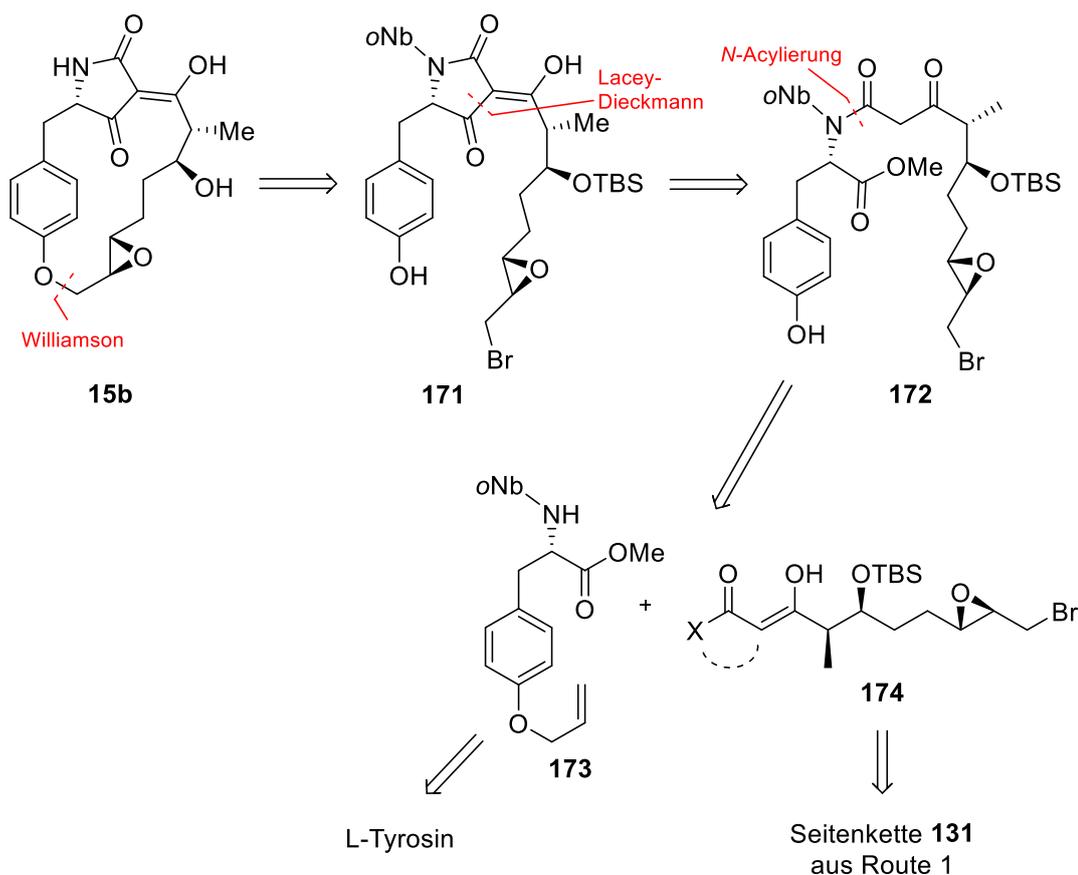
Der sterische Anspruch der *o*Nb-Gruppe sollte dabei die *cis*-Konformation des Amids erzwingen, wodurch die Reaktionszentren sich annähern und die Dieckmann-Cyclisierung begünstigt wird^[106] (Schema 37).



Schema 37: Konformationen von β -Ketoamiden ohne (**169**) und mit (**170**) *N*-Schutzgruppe^[38,106].

Dieses Verhalten wurde bereits im Rahmen der Macrocidin A (**3**) Synthese von PFALTZ/SUZUKI *et al.*^[38] beobachtet. Dort konnte mit Röntgenkristallstrukturen von geschützten und ungeschützten β -Ketoamiden die Änderung der Konformation nachgewiesen werden.

Somit wäre über eine LACEY-DIECKMANN-Cyclisierung ein Weg zur bisher nicht zugänglichen 3-Acyltetramsäure möglich. Die weiteren Stufen könnten wie ursprünglich geplant beibehalten werden. Der Ringschluss könnte alternativ auch über eine MITSUNOBU-Reaktion erfolgen, sollte jedoch zunächst über die etablierte WILLIAMSON-Makroveretherung realisiert werden.



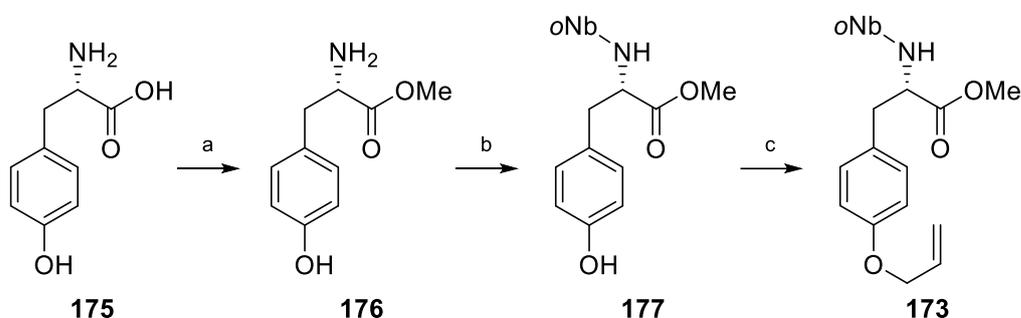
Schema 38: Zweiter retrosynthetischer Ansatz zur Synthese von Macrocidin B (**15a**) aus den Bausteinen **173** und **174**.

Zusammengefasst wäre die Zielverbindung **15b** durch eine WILLIAMSON-Veretherung der 3-Acyltetraamtsäure **171** zugänglich (Schema 38). Diese sollte durch eine LACEY-DIECKMANN-Cyclisierung des β -Ketoamids **172** hergestellt werden.

Das β -Ketoamid **172** sollte hierbei der Umsetzung von geschütztem L-Tyrosin **173** und einer β -Ketoacylverbindung **174** entstammen, welche in Form eines Thioesters oder eines Meldrumsäurederivats vorliegen könnte und aus der bereits bekannten Seitenkette **131** hervorgeht.

3.2.1 Synthese des Aminosäurebausteins – geschütztes L-Tyrosin **173**

Zur Herstellung des Aminosäurebausteins **173** musste L-Tyrosin (**175**) dreifach geschützt werden (Schema 39). Hierfür wurde die Carbonsäure zunächst mit SOCl_2 in MeOH methylverestert (\rightarrow **176**) und die Aminofunktionalität mit *o*-Nitrobenzaldehyd und NaBH_3CN *o*Nb-geschützt (\rightarrow **177**). Die beiden Stufen erfolgten in sehr guten Ausbeuten von 90% respektive 94%. Abschließend wurde die phenolische Hydroxygruppe im Basischen mit Allylbromid allyliert um **173** in einer guten Ausbeute von 86% zu erhalten.



Schema 39: Synthese der geschützten L-Tyrosin-Spezies **173**;

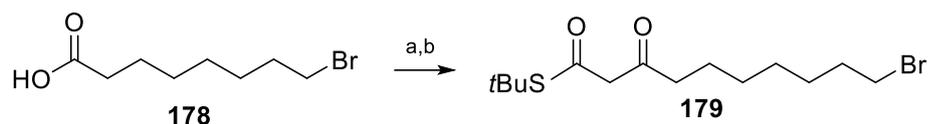
Reagenzien und Bedingungen: a) SOCl_2 , MeOH, RT, 26 h; 90%. b) $(\text{oNO}_2)\text{C}_6\text{H}_4\text{CHO}$, NaBH_3CN , 3 Å MS, HOAc in MeOH, RT, 2 h; 94%. c) K_2CO_3 , DMF, Allylbromid; 86%.

Die Gesamtausbeute ausgehend von L-Tyrosin (**175**) betrug somit 73% über 3 Stufen.

3.2.2 Erarbeitung der Syntheseroute mit den vereinfachten Seitenkettenbausteinen **179** und **181**

Zur Entscheidung, ob die Syntheseroute mithilfe eines Thioesters oder eines Meldrumsäurederivates durchgeführt werden soll, wurden beide Wege mithilfe eines vereinfachten Systems getestet. Hierbei wurde als Seitenkette die lineare 8-Bromooctansäure (**178**) verwendet.

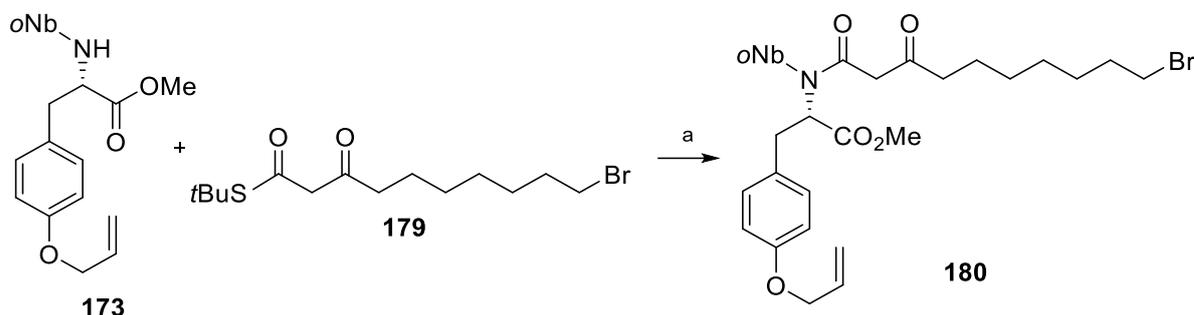
Diese wurde zum β -Ketothioester **179** umgesetzt (Schema 40), wobei im NMR sowohl die Diketoform als auch die Enolform zu sehen war. Die schlechte Ausbeute von 34% ist auf die Verwendung einer älteren Charge des Edukts **178** zurückzuführen, welches in großer Menge verfügbar und somit für erste Tests ausreichend war. Im Falle zielführender Folgereaktionen stand eine Wiederholung der Synthese mit der sauberen Naturstoff-Seitenkette **131** in Aussicht.



Schema 40: Modellsystem – Synthese des β -Ketothioesters **179**;

Reagenzien und Bedingungen: a) CDI, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 24 h. b) *n*BuLi, Diisopropylamin, (*S*)-*tert*-Butylthioacetat, THF, -78 °C, 1.5 h; 34%.

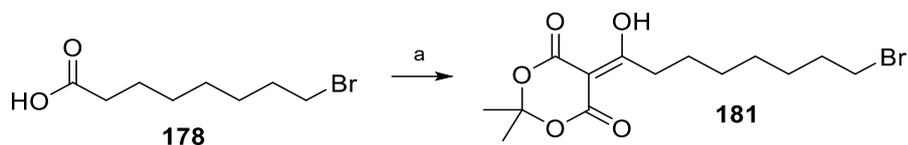
Im Anschluss sollte die vollständig geschützte Aminosäure **173** mit β -Ketothioester **179** unter Verwendung des Silbersalzes AgCF₃CO₂ zum β -Ketoamid **180** umgesetzt werden (Schema 41). Die Rohausbeute betrug hierbei 78%, jedoch lag das Produkt als nicht aufzureinigendes Gemisch vor, in dem die Nebenprodukte laut NMR deutlich überwogen. Daher schien diese Route wenig geeignet für das vorliegende Projekt zu sein.



Schema 41: Modellsystem – Synthese des β -Ketoamids **180** aus dem β -Ketothioester **179**;

Reagenzien und Bedingungen: a) NEt₃, AgCF₃CO₂, 4 Å MS, THF, 0 °C → RT, 19 h; 78% (Gemisch).

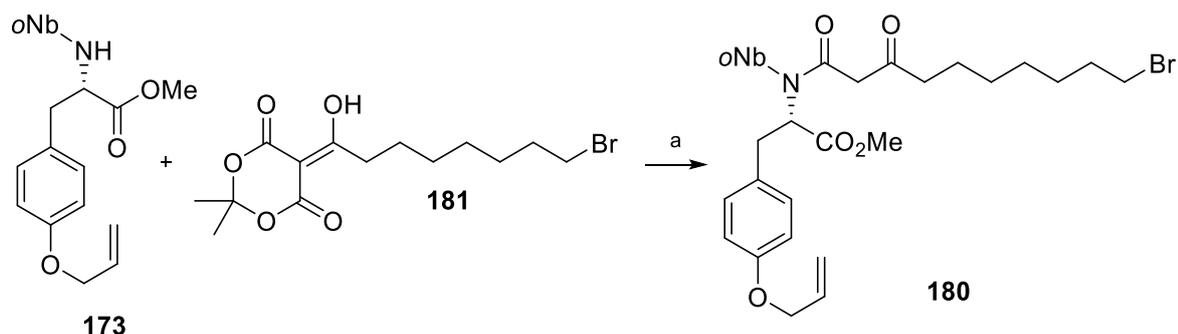
Parallel wurde aus Bromooctansäure **178** das Meldrumsäurekonjugat **181** in einer Rohausbeute von 77% erhalten (Schema 42), welches direkt zum β -Ketoamid **180** umgesetzt wurde (Schema 43).



Schema 42: Modellsystem – Synthese des Meldrumsäurekonjugates **181**;

Reagenzien und Bedingungen: a) DMAP, EDC·HCl, Meldrumsäure, CH₂Cl₂, RT, 22 h; 77%.

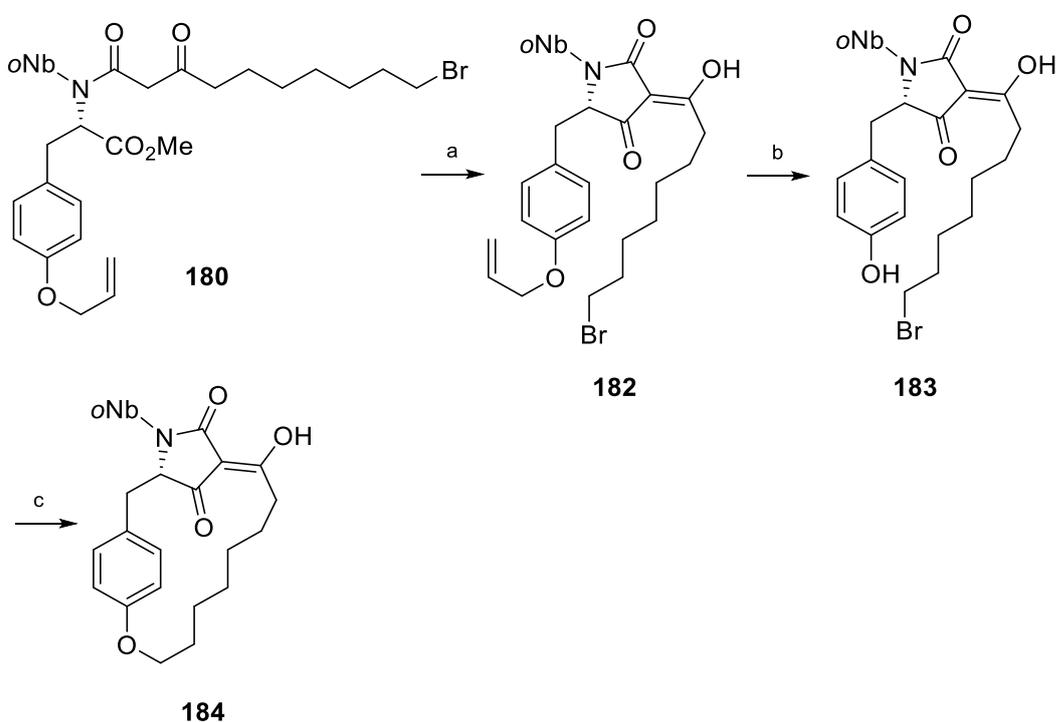
Das Produkt **180** konnte säulenchromatographisch aufgereinigt werden, wobei lediglich eine niedrige Ausbeute von 20% erreicht wurde und eine nicht abzutrennende Spezies enthalten war. Anzumerken ist hierbei erneut die Verwendung der alten Charge der Bromcarbonsäure **178** und die fehlende Aufreinigung, des instabilen Meldrumsäurekonjugats **181**.



Schema 43: Modellsystem – Synthese des β -Ketoamids **180** aus dem Meldrumsäurekonjugat **181**;
 Reagenzien und Bedingungen: a) 1,4-Dioxan, 3Å MS, Reflux, 3 h; 20%.

Prinzipiell zeigte sich bereits an dieser Stelle, dass der Weg über das Meldrumsäurekonjugat vielversprechender war und auch außerhalb des Testsystems erprobt werden sollte, wenn auch die Ausbeuten dabei deutlich zu optimieren waren.

Der Aufbau der Tetramsäure-Einheit erfolgte durch Reaktion des β -Ketoamids **180** mit NaOMe in einer quantitativen Rohausbeute (Schema 44). Eine Aufreinigung erfolgte erst wieder nach dem Ringschluss, da die prinzipielle Durchführbarkeit dieser Syntheseroute bereits im NMR sichtbar war und die Herstellung der 3-Acyltetramsäure **182** im Fokus stand. Eine mehrmalige Säulenchromatographie über RP-Kieselgel hätte die ohnehin geringe Substanzmenge bis zur Cyclisierung stark verringert, weshalb auch bei den Folgestufen, welche vergleichsweise sauber verlaufen, lediglich die Machbarkeit der Synthesen im Mittelpunkt stand.



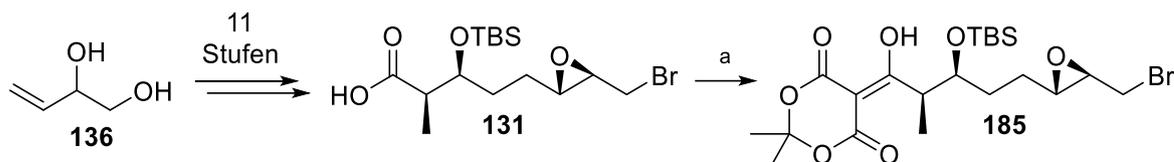
Schema 44: Modellsystem – Synthese des Macrocidin-Derivats **184** aus dem β -Ketoamid **180**;
 Reagenzien und Bedingungen: a) NaOMe, MeOH, RT, 15 min, quant. b) Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃, MeOH, RT, 21 h; 88%. c)
 TBAI, K₂CO₃, 18-Krone-6, DMF, 100 °C, 27 h; 22%.

So konnte die 3-Acyltetramsäure **182** erfolgreich deallyliert (\rightarrow **183**) und zum Makrocyclus **184** geschlossen werden.

Neben der Synthese des vereinfachten Systems erfolgten analoge Testreaktionen mit dem vollfunktionalisierten System, wobei die Route über das Meldrumsäurekonjugat verwendet wurde. Dabei konnten vielversprechende Reinausbeuten generiert werden, welche zur Totalsynthese von Macrocidin B (**15a**) führten. Diese ist im Folgenden dargestellt.

3.2.3 Synthese des Seitenkettenbausteins – Meldrumsäurekonjugat **185**

Zur Synthese des Meldrumsäurekonjugats **185** konnte an dieser Stelle auf die etablierte Synthese der Seitenkette **131** ausgehend vom Diol **136** zurückgegriffen werden.

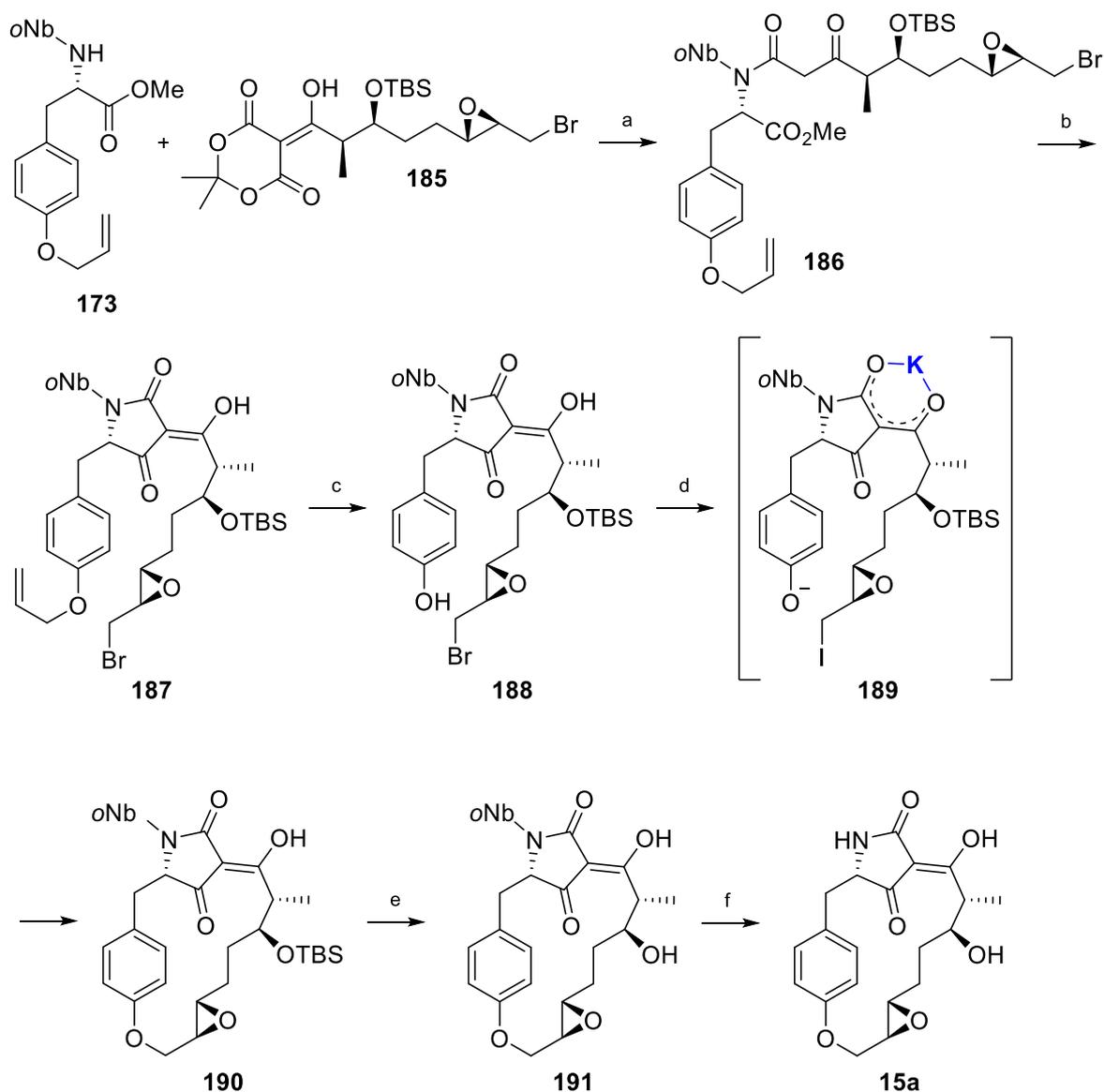


Schema 45: Synthese von Macrocidin B (**15a**) – Meldrumsäurekonjugat **185**;
Reagenzien und Bedingungen: a) EDC·HCl, DMAP, Meldrumsäure, CH₂Cl₂, RT, 24 h; quant.

Darauffolgend wurde die Bromcarbonsäure **131** in einer quantitativen Rohausbeute zum Meldrumsäurekonjugat **185** umgesetzt (Schema 45). Eine Aufreinigung war aufgrund der Instabilität von **185** nicht möglich, welches dazu neigt, Aceton und CO₂ abzuspalten.

3.2.4 Verknüpfung der Bausteine **173** und **185** zu Macrocidin B (**15a**)

Durch Refluxieren der Bausteine **173** und **185** in 1,4-Dioxan über Molekularsieb, konnte das β -Ketoamid **186** in einer Rohausbeute von 77% erhalten werden. Zwar wurde per Säulenchromatographie aufgereinigt, jedoch lag neben dem gewünschten Produkt eine unbekannte Spezies vor, welche jedoch analog dem Testsystem in der nächsten Stufe nicht störte. In der darauffolgenden DIECKMANN-Cyclisierung konnte das β -Ketoamid **186** in einer Ausbeute von 70% zur bisher unzugänglichen 3-Acyltetramsäure **187** umgesetzt werden. Da in der Literatur bekannt ist, dass die Stereoinformation an C-5 durch die Verwendung starker Basen verloren gehen kann^[65], wurde das entsprechende Diastereomer zur 3-Acyltetramsäure aus D-Tyrosin hergestellt und die Retentionszeiten via HPLC-Messungen verglichen (siehe Experimenteller Teil). Da sich die Spezies laut HPLC unterschieden und die gewünschte 3-Acyltetramsäure **187** nur ein Signal zeigte, konnte die Epimerisierung von C-5 durch die Reaktion mit NaOMe ausgeschlossen werden. Die Deallylierung der phenolischen Hydroxygruppe von **187** erfolgte in einer Ausbeute von 94% (\rightarrow **188**). Im Anschluss konnte eine Makrocyclisierung durch eine WILLIAMSON-Veretherung durchgeführt werden, welche in einer Rohausbeute von 47% verlief und dabei *N,O*-geschütztes Macrocidin B (**190**) lieferte. Hierbei wurde das Lösungsmittel – anders als in bisherigen Macrocidin-Synthesen – variiert und Aceton statt DMF verwendet. Während beide Lösungsmittel bei Reaktionskontrollen ähnliche HPLC-Spektren liefern, erschwert der Einsatz von DMF die Aufarbeitung enorm. Dieses lässt sich nicht vollständig durch Extraktion oder im Vakuum entfernen und verhindert selbst in Spuren eine Aufreinigung des Produktes bei der RP-Säulenchromatographie.

**Schema 46:** Synthese von Macrocidin B (**15a**);

Reagenzien und Bedingungen: a) 1,4-Dioxan, 3Å MS, Reflux, 3 h; 77%. b) NaOMe, MeOH, RT, 10 min; 70%. c) Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃, MeOH, RT, 27 h; 94%. d) TBAI, K₂CO₃, 18-Krone-6, Aceton, 80 °C, 28 h; 47%. e) HF, H₂[SiF₆], H₂O, MeCN, RT, 30 min; 47%. f) 365 nm, MeCN, H₂O, RT, 48 h; 70%.

Essenziell für die Williamson-Veretherung ist ein stark nukleophiles Phenolat in Nachbarschaft eines Iodids, welches hier *in situ* aus dem Bromid durch Zugabe von TBAI generiert wurde. Dabei wird gemutmaßt, dass der Kronenether durch Komplexierung von Kaliumionen das Phenolat abschirmt und somit dessen Nucleophilie erhöht. Ein Teil der Kaliumionen könnte dabei durch die Tetramsäure **189** chelatisiert werden und somit dafür sorgen, dass die Seitenkette in Richtung des Phenolates gedrückt wird^[39].

Bei der Entschützung des Makrocyclus **190** wurden diverse Testversuche zur Reihenfolge und der Auswahl der Reagenzien durchgeführt. Die Entfernung der *o*Nb-Schutzgruppe war dabei zu jedem Zeitpunkt mithilfe von UV-Strahlung möglich. Problematischer gestaltete sich die Entschützung der TBS-Schutzgruppe. Hierbei wurde schnell deutlich, dass diese zunächst entfernt werden muss, da die Entschütungsreaktion stets wässrig aufgearbeitet wird. Das Produkt lässt sich jedoch nur vollständig in die organische Phase überführen, solange die *N*-Schutzgruppe noch vorhanden ist.

Aufgrund der hohen Stabilität der TBS-Schutzgruppe und der hohen Funktionalisierung des Makrocyclus war eine Optimierung der Entschützungsparameter notwendig. Stark basische Bedingungen könnten die Stereozentren beeinträchtigen, zu saure Bedingungen eine erneute Cyclisierung des Epoxyalkohols bewirken. Tabelle 5 zeigt eine Auswahl an getesteten Reaktionsbedingungen zur TBS-Entschätzung von **190**.

Tabelle 5: Reaktionsbedingungen zur TBS-Entschätzung von Makrocyclus **190**.

#	R	Reagenzien	T	t	Bemerkung/ Produkt
1	H	TFA (10 eq.), CH ₂ Cl ₂	rt	30 min	kaum Umsatz
2	H	TBAF (2.0 eq.), THF, MeOH	rt	1.5 h	kaum Umsatz
3	H	TBAF (2.0 eq.), THF, MeOH	rt	16 h	kaum Umsatz
			dann 50 °C	4 h	kaum Umsatz
4	H	TBAF (6.0 eq.), THF, AcOH	rt	2 d	Spuren an Produkt
5	H	TBAF (6.0 eq.), THF, AcOH	rt	bis 7 d	Spuren an Produkt
6	<i>o</i> Nb	TBAF (2.0 eq.), THF	rt	24 h	kaum Umsatz
7				18 h	
-	<i>o</i> Nb	HF·Pyridin, THF, Pyridin	rt	-	Umsatz, aber Gemisch
8				19 h	
9	<i>o</i> Nb	HF (1.5 eq.), H ₂ [SiF ₆], MeCN	rt	30 min	noch etwas Edukt
10	<i>o</i> Nb	HF (1.5 eq.), H ₂ [SiF ₆], MeCN	rt	1 h	50% Gemisch
11				20 min	
-	<i>o</i> Nb	HF (1.5 eq.), H ₂ [SiF ₆], MeCN	rt	-	max. 47%
14				30 min	

Zielführend war an dieser Stelle ein Protokoll von DESHONG *et al.*^[107], welches zur Abspaltung eine Kombination von HF und H₂[SiF₆] beinhaltetete. Damit konnte die TBS-Gruppe von **190** in einer Ausbeute von 47% entfernt werden (→**191**). Die Bestrahlung von **191** mit UV-Licht (365 nm) führte zu einer Abspaltung der photolabilen *o*Nb-Schutzgruppe und lieferte somit Macrocidin B (**15a**) in einer Ausbeute von 70%, bei einer Gesamtausbeute von 2.7% über 18 Stufen.

3.2.5 NMR-Vergleich mit dem isolierten Naturstoff von GRAUPNER *et al.*^[20]

Der Vergleich der ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren des totalsynthetisierten Macrocidin B Stereoisomers **15a** mit den NMR-Daten der isolierten Substanz zeigt starke Abweichungen (siehe Experimenteller Teil) und lässt den Schluss zu, dass es sich nicht um die gleiche Verbindung handelt. Dabei ist anzumerken, dass die Literaturspektren nicht abgebildet und die daraus resultierenden Daten lückenhaft sind. Mit Ausnahme der Molekülmasse stehen keine weiteren analytischen Daten wie ein ECD-Spektrum oder eine Drehwertbestimmung zur Verfügung. Die Struktur des Naturstoffs bleibt somit – auch mangels weiterer Isomere von Macrocidin B – ungewiss.

In Zusammenarbeit mit dem Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig wurde versucht Macrocidin B in Isolaten verschiedener *Phoma macrostoma* Stämme zu isolieren. Jedoch war dieses neben anderen Macrocidinen und neuen Verbindungen nicht einmal detektierbar^[44]. Anzumerken ist, dass es sich bei den verwendeten Stämmen nicht um die Originalstämme handelte. Trotz alledem lassen die gewonnenen Erkenntnisse auch Zweifel zu, ob es sich bei Macrocidin B um einen Naturstoff des Pilzes handelt.

3.3 Biologische Wirkung

3.3.1 Herbizide Wirkung

In den USA und Kanada werden Pilzkulturen von *Phoma macrostoma* aufkonzentriert, zu Granulat verarbeitet und als Bioherbizid vertrieben^[95-97]. Einsatzgebiet ist hierbei vor allem die Pflege von Rasenflächen. Wie bereits erwähnt, wird die herbizide Wirkung dabei den Macrocidinen zugeschrieben, wobei bislang keine größeren Mengen an reinem Macrocin B (**15**) für Wirkstudien an Testpflanzen zur Verfügung standen. GRAUPNER *et al.*^[20] konnten Isolate von Macrocin A (**3**) und Macrocin B (**15**) gewinnen; letzteres davon lediglich im Milligramm-Maßstab. Die damit durchgeführte Testung an verschiedenen Pflanzenarten zur Einschätzung der Wirkstärke erfolgte daher in sehr stark verdünnter Lösung (Tabelle 6).

Während Hafer und Hühnerhirse keinerlei Symptome wie Chlorose und Wachstumsreduktion aufwiesen, zeigten Sonnenblume und Efeu-Prunkwinde unterschiedlich starke Beeinträchtigungen durch beide Macrocidine^[20].

Tabelle 6: Wirkungsgrade der Macrocidine A (**3**) und B (**15**) auf verschiedene Pflanzen^[20].

Macrocin	Menge in kg/Hektar	Sonnenblume <i>Helianthus annuus</i>	Efeu- prunkwinde <i>Ipomoea hederaceae</i>	Flug-Hafer <i>Avena fatua</i>	Hühnerhirse <i>Echinochloa crus-galli</i>
A	3	50%	65%	0%	0%
B	1	50%	20%	0%	0%

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Macrocin A (**3**) und ein Isomer von Macrocin B (**15a**) durch den ZIM-Kooperationspartner PHYTOsolution auf deren bioherbizide Wirkung getestet. Als Testpflanzen wurden hierbei Löwenzahn und Distel verwendet, die im Gewächshaus angepflanzt wurden. Die Substanzen wurden jeweils als 100 mM Lösung in einem 1:1-Gemisch aus Isopropanol/Wasser mit 0.25% Tween 20 auf die Pflanzen aufgesprüht. Davon standen pro Substanz vier Pflanztopfe mit je zwei Pflanzen zur Verfügung. Darauffolgend wurden Ausbleichen, Verwelken und Nekrose der Pflanze nach 2 und 5 Wochen ausgewertet und ein Mortalitätsfaktor berechnet, welcher den Anteil der schlussendlich abgestorbenen Pflanzen angibt.

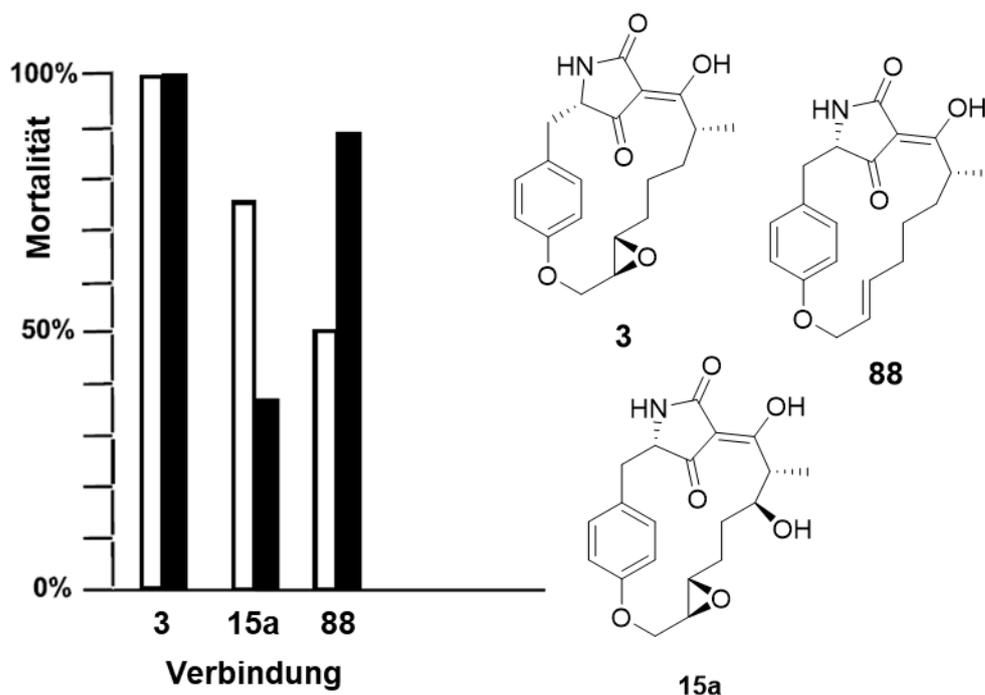


Abbildung 17: Anteil der finalen Mortalität von Löwenzahn (weiße Balken) und Disteln (schwarze Balken), fünf Wochen nach Wirkstoff-Behandlung (0.2 mL/Pflanze, 100 mM Lösungen der Macrocidin-Spezies).

Dabei zeigte sich, dass die größte herbizide Wirkung von Macrocidin A (**3**) ausging, welches 5 Wochen nach der Applikation zu 100% Mortalität bei Löwenzahn und Disteln führte. Das synthetisierte Macrocidin B Isomer **15a** bewirkte unter identischen Bedingungen zu 75% Mortalität bei Löwenzahn und 38% Mortalität bei Disteln. Im Vergleich zu dem ebenfalls getesteten natürlichen Derivat Macrocidin Z (**88**) übertrifft **15a** die Wirkung bei Löwenzahn, jedoch nicht bei Disteln.

3.3.2 Weitere biologische Wirkung

Das Macrocidin B Isomer **15a** zeigte selbst bei hohen Konzentrationen von 250 µg/ml keinerlei Wachstumsinhibition des *Staphylococcus aureus* Biofilms und unterscheidet sich somit deutlich von Macrocidin A (**3**), Z (**88**) und vereinfachten Macrocidin-Derivaten (Kapitel 2.7). Wie diese Vertreter zeigt **15a** ebenfalls keine Cytotoxizität gegen eine Auswahl humaner Krebszelllinien oder Mausfibroblasten. Ebenfalls konnte keine antibiotische Wirkung auf diverse Mikroorganismen nachgewiesen werden.

4 Ausblick

Diese Arbeit liefert einen totalsynthetischen Zugang zu einem Isomer von Macrocidin B (**15a**). Auch wenn die analytischen Daten von Macrocidin B (**15**) im Isolationspaper von GRAUPNER *et al.*^[20] lückenhaft sind, könnten weitere Isomere der Verbindung hergestellt werden, um den natürlichen Vertreter zu bestätigen oder die postulierte Struktur auszuschließen. Mit der Annahme, dass die Stereozentren des Aminosäurebausteins, des Epoxids und der Methylgruppe derselben Biosynthese wie Macrocidin A (**3**) entstammen und daher übereinstimmen, ergibt sich ein weiteres Isomer, welches sich lediglich in der Stereoinformation der Hydroxygruppe der Seitenkette unterscheidet (Abbildung 18).

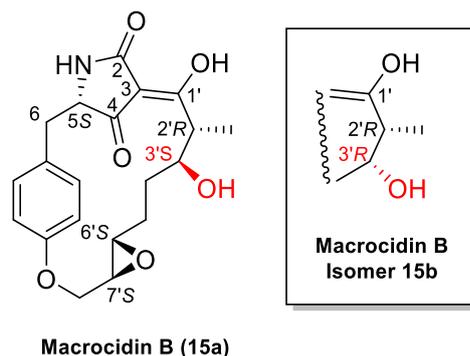


Abbildung 18: Strukturen der Macrocidin B Isomere **15a** und **15b**.

Deren Aufbau findet durch die stereoselektive Aldolreaktion statt, weshalb die Reaktionsbedingungen für die Synthese passender Seitenketten an dieser Stelle variiert werden müssten. So müsste statt der (2*S*,3*R*)-*syn*-Aldol-Seitenkette **131** die (2*S*,3*S*)-*anti*-Aldol-Seitenkette **192** hergestellt werden.

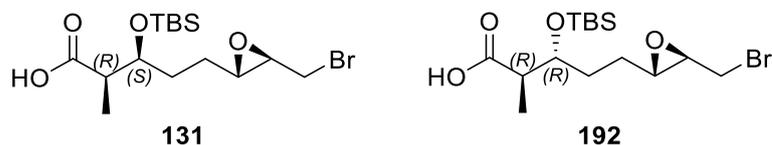


Abbildung 19: Strukturen der Seitenketten **131** und **192**.

Für die Herstellung der *anti*-Aldol-Isomere müsste dabei auf andere stereoselektive Synthesemethoden zurückgegriffen werden, welche im Vergleich zu Protokollen für die Herstellung von *syn*-Aldolen weniger gängig aber durchaus literaturbekannt sind^[108-111].

Sollte auch das Derivat mit Seitenkette **192** nicht deckungsgleich mit den analytischen Daten des Naturstoffs sein, ist es prinzipiell möglich weitere Seitenkettenvertreter unterschiedlicher Stereochemie herzustellen und diese abzugleichen.

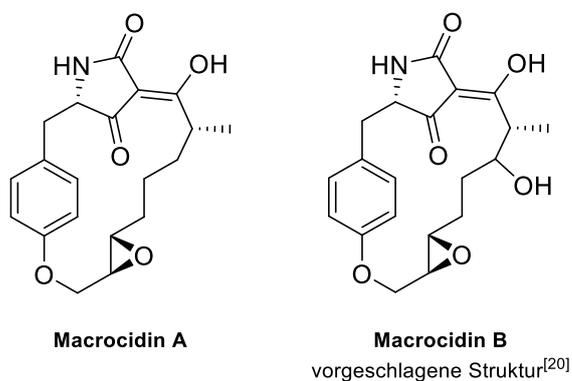
Jedoch darf hierbei nicht außer Acht gelassen werden, dass die analytischen Daten in der Literatur nur spärlich angegeben sind. Bisher konnten keine besseren Vergleichsdaten durch erneute Isolierung der natürlichen Substanz erhalten werden.

Generell muss hierbei der Kosten-Nutzen-Faktor bei der Synthese hochkomplexer Substanzen als mögliches Bioherbizid betrachtet werden. Wie bereits in der Literatur angetestet^[45,112], ist an dieser Stelle die Betrachtung der Struktur-Aktivitäts-Beziehungen von enormer Wichtigkeit. Dadurch kann der aufwendige Aufbau funktioneller Gruppen ausgespart werden, falls diese in Pflanzentests keine Wirkverbesserung oder sogar eine -verschlechterung bewirken.

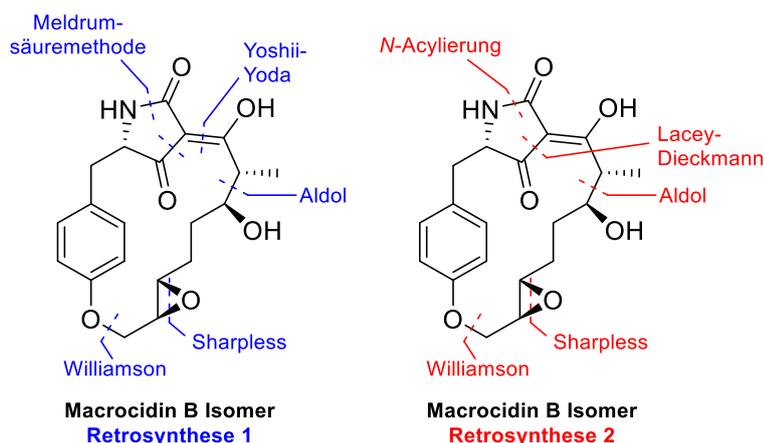
5 Zusammenfassung

Diese Arbeit befasst sich mit der ersten Totalsynthese eines Stereoisomers von Macrocidin B, einem mutmaßlichen Pilzmetaboliten mit herbizider Wirkung. Dabei konnte eine Strategie zur Herstellung sterisch anspruchsvoller makrocyclischer Tetramsäuren aus vollständig funktionalisierten Bausteinen entwickelt werden.

Bei der Untersuchung von Feldisolaten des Pilzes *Phoma macrostoma* entdeckten GRAUPNER *et al.*^[20] 2003 die Substanzklasse der Macrocidine. Die bereits mehrfach beschriebene phytotoxische Wirkung des Fungus gegen bestimmte Pflanzenarten^[40,41] konnte nun auf die makrocyclischen 3-Acyltetramsäuren Macrocidin A und Macrocidin B zurückgeführt werden. Diese leiten sich von der Aminosäure L-Tyrosin ab und stellen aufgrund ihrer Bioaktivität interessante Leitverbindungen für die Entwicklung von Bioherbiziden dar.



Während für Macrocidin A neben der Strukturaufklärung auch zwei Totalsynthesen veröffentlicht wurden, konnte für Macrocidin B lediglich ein Strukturvorschlag postuliert werden. Demnach unterscheidet sich die Verbindung ausschließlich durch eine zusätzliche Hydroxygruppe von Macrocidin A, deren Position aus NMR-Daten abgeleitet wurde. Über deren Konfiguration konnte dabei keine Aussage getroffen werden.



Der erste Ansatz zur Herstellung eines Macrocidin B Isomers sollte analog zur Macrocidin A Synthese von SCHOBERT *et al.*^[39] erfolgen. Diese umfasst die Synthese einer freien 3-*H*-Tetramsäure aus der entsprechenden Aminosäure, deren Verknüpfung mit einer Bromcarbonsäure-Seitenkette, die Umlagerung zur 3-Acyltetramsäure und die anschließende Makrocyclisierung. Diese Route scheiterte jedoch wenige Stufen vor der Zielverbindung.

Boc-Allyl-L-Tyrosin konnte mit Meldrumsäure zur 3-*H*-Tetramsäure umgesetzt werden und auch die Verknüpfung mit der vollständig funktionalisierten Bromcarbonsäure zur 4-*O*-Acyltetramsäure war erfolgreich. Die darauffolgende Umlagerung zur 3-Acyltetramsäure schlug jedoch fehl. Die ausbleibende Acylmigration ist dabei vermutlich auf den hohen sterischen Anspruch der hochfunktionalisierten Seitenkette zurückzuführen.

Der zweite Ansatz zur Herstellung des Macrocidin B Isomers sah ebenfalls die Verknüpfung zweier Bausteinen vor. In diesem Fall wurde im Rahmen einer angepassten Schutzgruppenstrategie *o*Nb-Allyl-L-Tyrosin-Methylester eingesetzt. Der Aufbau der Tetramsäure-Einheit sollte hier erst nach der Verknüpfung mit der Seitenkette erfolgen.

Die Herstellung der benötigten Bromcarbonsäure wurde bereits im Rahmen der ersten Syntheseroute erarbeitet. Die Schlüsselschritte zum Aufbau der Stereozentren waren hierbei eine EVANS-Aldolreaktion und eine SHARPLESS-Epoxidierung. Als Meldrumsäurekonjugat konnte die Seitenkette mit dem Aminosäurebaustein verknüpft und in einer LACEY-DIECKMANN-Cyclisierung zur 3-Acyltetramsäure umgesetzt werden. Der Ringschluss zum Makrocyclus erfolgte anschließend durch eine WILLIAMSON-Veretherung zwischen dem Bromid der Seitenkette und der deallylierten phenolischen Hydroxygruppe des Tyrosinbausteins. Nach globaler Entschützung konnte ein Stereoisomer von Macrocidin B in einer Gesamtausbeute von 2.7% in 18 Stufen (längste lineare Sequenz) dargestellt werden.

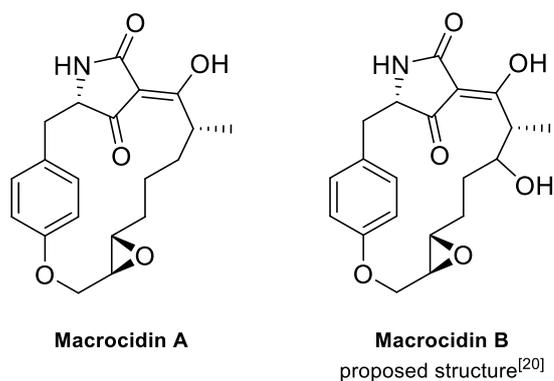
In Pflanzentests wurde die herbizide Wirkung des synthetisierten Macrocidin B Isomers mit Macrocidin A verglichen. Beide Substanzen zeigten einen phytotoxischen Effekt auf Disteln und Löwenzahn und führten zu deutlichen Symptomen wie Ausbleichen, Verwelken und Absterben. Die Behandlung mit dem Macrocidin B Isomer führte nach 5 Wochen zu einer Mortalität von 75% bei Löwenzahn und 38 % bei Disteln. Somit ist die phytotoxische Wirkung geringer als die von Macrocidin A, welches bei beiden Pflanzen in einer Mortalität von 100% resultierte. Im Vergleich zu Macrocidin Z – einem 2020 isolierten und synthetisierten Vertreter der Substanzklasse, welcher im Vergleich zu Macrocidin A eine *E*-Alken anstelle des Epoxids enthält^[44,45] – erweist es sich bei der Anwendung auf Löwenzahn wirksamer.

6 Summary

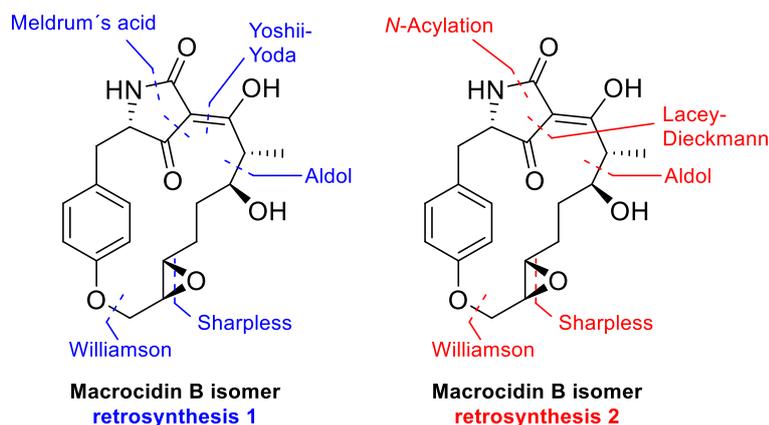
This thesis shows the first total synthesis of a stereoisomer of macrocadin B, a presumed fungal metabolite with herbicidal activity. A strategy for accessing sterically hindered macrocyclic tetramic acids from fully functionalized building blocks could be developed.

While investigating field isolates of the fungus *Phoma macrostoma*, GRAUPNER *et al.*^[20] discovered the substance class of macrocadinins in 2003.

The fungus's phytotoxic effect against certain plant species, which has already been described several times^[40,41], could now be attributed to the macrocyclic 3-acyltetramic acids macrocadin A and macrocadin B. Those are derived from the amino acid L-tyrosine and represent interesting lead compounds for the development of bioherbicides, due to their biological activity.



Structure elucidation and two total syntheses have been published for macrocadin A, whereas only a proposed structure could be postulated for macrocadin B. Accordingly, the compound differs from macrocadin A by an additional hydroxy group. Its position was derived from NMR data, but no statement could be made about its configuration.



The first approach to the synthesis of a macrocadin B isomer should take place analogous to the synthesis of macrocadin A by SCHOBERT *et al.*^[39]. This includes the synthesis of a 3-*H*-tetramic acid from the corresponding amino acid, its coupling with a bromocarboxylic acid side chain, a rearrangement to the corresponding 3-acyltetramic acid and subsequent macrocyclization. However, this route failed a few steps before the target compound.

The reaction of Boc-allyl-L-tyrosine with Meldrum's acid delivered the 3-*H*-tetramic acid and its coupling with the fully functionalized bromocarboxylic acid led to the 4-*O*-acyltetramic acid successfully.

However, the subsequent rearrangement to the 3-acyltetramic acid failed. Acyl migration is probably prevented by the high steric demands of the highly functionalized side chain.

The second approach towards a macrocidin B isomer was also based on linking two building blocks. In this case, *o*Nb-allyl-L-tyrosine methyl ester was used after adjusting the protecting group strategy. The tetramic acid unit should be introduced after it has been linked to the side chain.

The preparation of the required bromocarboxylic acid was already established as part of the first synthetic route. The key steps for introducing the stereocenters were an EVANS aldol reaction and a SHARPLESS epoxidation. The side chain was transformed to its Meldrum's acid conjugate and linked to the amino acid building block to form the 3-acyltetramic acid by a LACEY-DIECKMANN cyclization. Ring closure of the macrocycle was achieved by WILLIAMSON etherification between the bromide of the side chains and the deallylated phenolic hydroxy group of the tyrosine building block. After global deprotection, a stereoisomer of macrocidin B could be prepared in 2.7% overall yield over 18 steps (longest linear sequence).

The herbicidal effect of the synthesized macrocidin B isomer and macrocidin A was compared in plant tests. Both substances showed a phytotoxic effect on thistles and dandelion and led to significant symptoms, such as bleaching, withering and dying. Treatment with the macrocidin B isomer led to a mortality of 75% in dandelions and 38% in thistles after 5 weeks. Thus, it is less phytotoxic than macrocidin A, which resulted in 100% mortality in both plants. Compared to macrocidin Z – a representative of the substance class which was isolated and synthesized in 2020 and contains an *E*-alkene instead of the epoxide compared to macrocidin A^[44,45] – it turns out to be more effective when applied to dandelion.

7 Experimenteller Teil

7.1 Allgemeine Methoden

Lösungsmittel: Sämtliche Reaktionen wurden mit p. a. Lösungsmitteln durchgeführt. THF wurde über Na/K-Legierung, CH_2Cl_2 und NEt_3 über CaH_2 abdestilliert. Die Lagerung erfolgte über 4\AA Molekularsieb unter Argonatmosphäre, wie auch die Trocknung aller anderen p. a. Lösungsmittel außer MeOH. Dieses wurde über 3\AA Molekularsieb getrocknet und unter Argon aufbewahrt. Technische Lösungsmittel zur Extraktion oder Säulenchromatographie wurden vor Gebrauch destilliert.

Chemikalien: Die eingesetzten Substanzen wurden bei *ABCR*, *Acros*, *Fluorochem*, *Merck*, *Sigma Aldrich* oder *TCI* käuflich erworben und, soweit nicht anders erwähnt, ohne weitere Aufreinigung eingesetzt.

Schutzgasatmosphäre: Sämtliche Experimente wurden routinemäßig in ausgeheizten Glasgeräten und unter Argonatmosphäre durchgeführt.

Photolyse: Für die Abspaltung photolabiler Gruppen wurde ein *Pro Collect* UV Tester (*Roger Electronic Products Co., Ltd.*; Modell MD-188GS; Lampentyp F4T5BLB) mit einer Wellenlänge von 365 nm und einer Leistung von 4 Watt benutzt. Dabei wurden keine Filter eingesetzt, Gefäße aus Borosilikatglas verwendet und in Abhängigkeit der Gefäßform ein Abstand von 2 bis 5 cm eingehalten.

Dünnschichtchromatographie: Reaktionskontrollen mittels Dünnschichtchromatographie (DC) erfolgten mit den DC-Platten *Merck* DC Kieselgel 60 F₂₅₄ oder *Merck* DC Kieselgel 60 RP18 F_{254S}. Die Detektion der Substanzen erfolgte durch Fluoreszenzlöschung (254 nm oder 360 nm) und Verwendung der Anfärbereagenzien Cer-Ammonium-Molybdat (CAM; 5 g $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$, 25 g $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$, 50 mL H_2SO_4 , 450 mL H_2O) und Kaliumpermanganat (3 g KMnO_4 , 10 g K_2CO_3 , 300 mL H_2O).

Säulenchromatographie: Für säulenchromatographische Aufreinigungen wurden als stationäre Phase *Macherey-Nagel* Kieselgel 60 (Korngröße 40-63 μm) oder *Merck* LiChroprep RP18 Kieselgel (Korngröße 40-63 μm) verwendet. Die Zusammensetzung der jeweiligen Laufmittel ist den Synthesvorschriften zu entnehmen.

HPLC-Analytik: Analytische HPLC-Messungen erfolgten auf einem *Shimadzu* Nexera XR System mit Autosampler SIL-20A und Diode Array Detector SPD-M20A. Dabei wurde eine *Knauer* Eurospher II C-18 Säule (150 x 4 mm; Porengröße 100 \AA , Partikelgröße 3 μm) verwendet.

Schmelzpunkte: Die Ermittlung von Schmelzpunkten erfolgte an einem *Büchi* M-565 Schmelzpunktsystem.

Drehwerte: Optische Rotationen wurden bei 589 nm (Natrium-D-Linie) an einem *Perkin Elmer* Model 241 Polarimeter gemessen.

Kernresonanzspektren: ^1H -NMR und ^{13}C -NMR Spektren wurden an einem *Bruker* DRX 500 Spektrometer aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen wurden in ppm angegeben. Als interner Standard diente das Resonanzsignal des jeweilig verwendeten Lösungsmittels: 7.26 ppm (^1H) und 77.16 ppm (^{13}C) für CDCl_3 ; 3.31 ppm (^1H) und 49.15 ppm (^{13}C) für MeOD-d_4 .

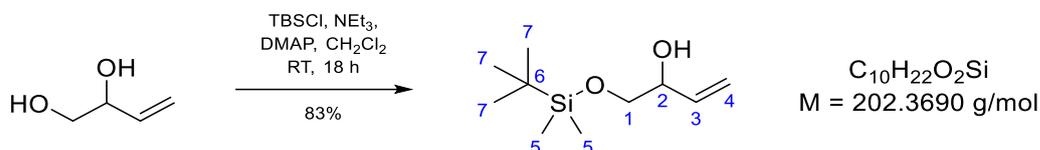
Zur Beschreibung der Signalformen wurden folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, quin = Quintett, b = breit, m = Multiplett. Die Angabe der Kopplungskonstanten J erfolgte in Hz.

Infrarotspektren: Die Aufnahme von IR-Spektren erfolgte an einem *Perkin Elmer* Spektrum 100 FT-IR-Spektrometer mit ATR-Einheit. Zur Beschreibung der Signalformen wurden folgende Abkürzungen verwendet: s = strong, m = medium, w = weak, b = broad.

Hochaufgelöste Massenspektren: Hochaufgelöste Massenspektren wurden mit einem *Thermo Fisher Scientific* UPLC/Orbitrap MS-Systems im ESI-Modus gemessen.

7.2 Synthesevorschriften Macrocidin B

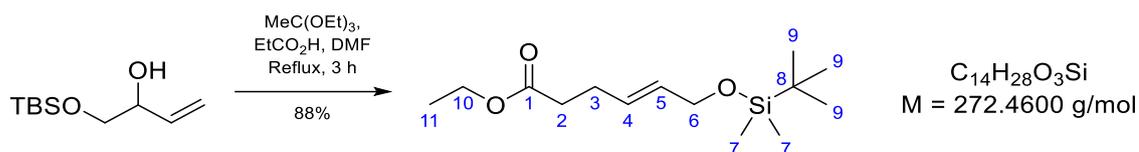
7.2.1 1-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)but-3-en-2-ol (**137**)



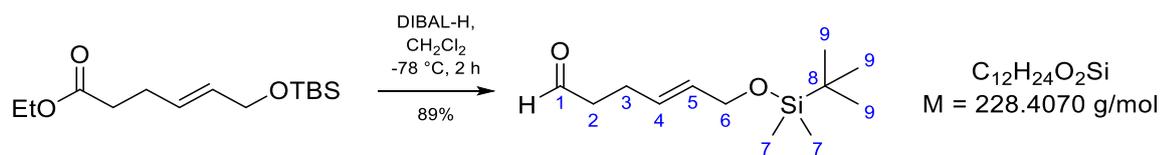
In Anlehnung an die Literatur^[113,114] wurde Diol **136** (5.21 g, 4.98 mL, 59.1 mmol, 1.00 eq.) in CH_2Cl_2 (105 mL) gelöst und bei RT mit NEt_3 (6.58 g, 9.01 mL, 65.0 mmol, 1.10 eq.) und DMAP (288 mg, 2.36 mmol, 0.04 eq.) versetzt. Die Reaktionslösung wurde auf 0 °C abgekühlt, langsam TBSCl (9.80 g, 65.0 mmol, 1.10 eq.) zugegeben und 18 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von H_2O (150 mL) wurde die wässrige Phase mit Hexan (3 x 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (150 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt. Das gelbe Öl wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (800 mL SiO_2 , 5% → 10% EtOAc in Hexan) und das Produkt **137** als farbloses Öl erhalten (9.91 g, 83%); R_f (SiO_2) = 0.40 (Hexan/EtOAc 10:1, det. $KMnO_4$); 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5.81 (ddd, $J=17.2$ Hz, 10.6 Hz, 5.7 Hz, 1H, 3-H), 5.34 (dt, $J=17.4$ Hz, 1.5 Hz, 1H, 4- H_{trans}), 5.18 (dt, $J=10.6$ Hz, 1.5 Hz, 1H, 4- H_{cis}), 4.19 – 4.14 (m, 1H, 2-H), 3.65 (dd, $J=10.0$ Hz, 3.7 Hz, 1H, 1-H), 3.44 (dd, $J=10.0$ Hz, 7.7 Hz, 1H, 1-H), 2.58 (d, $J=3.5$ Hz, 1H, OH), 0.90 (s, 9H, 7-H), 0.07 (s, 6 H, 5-H); ^{13}C -NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 136.8 (C-3), 116.6 (C-4), 73.1 (C-2), 67.1 (C-1), 26.0 (C-7), 18.5 (C-6), -5.20 (C-5_a), -5.23 (C-5_b); ATR-IR: ν_{max} (cm^{-1}): 3432 (bw), 2930 (m), 2858 (m), 1472 (w), 1254 (m), 1104 (m), 990 (m), 924 (m), 882 (m), 834 (s), 775 (s), 670 (m).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur^[114] überein.

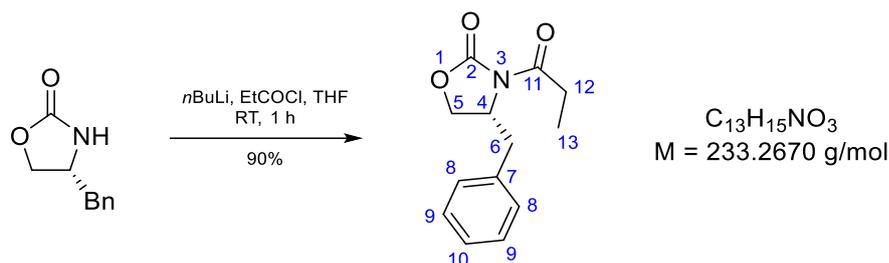
7.2.2 (*E*)-6-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)hexan-4-en-ethylester (**138**)



Entsprechend der Literatur^[115] wurde Silylether **137** (4.82 g, 23.8 mmol, 1.00 eq.) in DMF (45 mL) mit Triethylorthoacetat (15.4 g, 17.5 mL, 95.2 mmol, 4.00 eq.) und Propionsäure (1.76 g, 1.78 mL, 23.8 mmol, 1.00 eq.) versetzt. Nach 3 h Rühren unter Rückfluss wurde die Reaktionslösung auf RT abgekühlt, mit H₂O (230 mL) versetzt und die wässrige Phase mit Hexan (4 x 175 mL) extrahiert. Anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt. Das gelbe Öl wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (600 mL SiO₂, 5% → 10% EtOAc in Hexan) und das Produkt **138** als farbloses Öl erhalten (5.70 g, 88%); R_f (SiO₂) = 0.51 (Hexan/EtOAc 10:1, det. KMnO₄); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.69 – 5.61 (m, 1H, 4-H), 5.61 – 5.54 (m, 1H, 5-H), 4.15 – 4.09 (m, 4H, 6-H), 2.41 – 2.31 (m, 4H, 2-H, 3-H), 1.25 (t, $J=7.2$ Hz, 11-H), 0.89 (s, 9H, 9-H), 0.05 (s, 6H, 7-H); ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ ppm 173.2 (C-1), 130.5 (C-5), 129.0 (C-4), 63.9 (C-6), 60.5 (C-10), 34.1 (C-2), 27.6 (C-3), 26.1 (C-9), 18.6 (C-8), 14.4 (C-11), -5.02 (C-7); ATR-IR: ν_{\max} (cm⁻¹): 2955 (w), 2930 (w), 2857 (w), 1737 (s), 1464 (w), 1373 (w), 1253 (m), 1160 (m), 1116 (m), 1094 (m), 1058 (m), 1007 (w), 970 (m), 939 (w), 834 (s), 774 (s), 670 (w); HRMS (ESI pos.) m/z : berechnet für C₁₄H₂₉O₃Si⁺[M+H]⁺: 273.1881, gefunden: 273.1881.

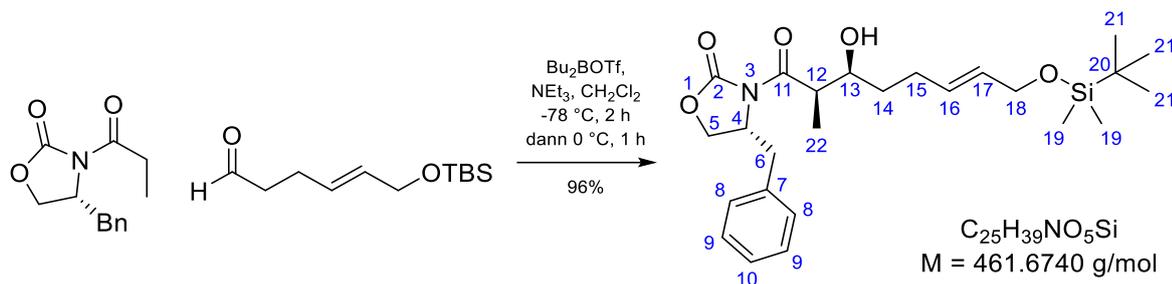
7.2.3 (E)-6-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)hexan-4-enal (134)


In Anlehnung an die Literatur^[116] wurde Ethylester **138** (16.3 g, 59.9 mmol, 1.00 eq.) in CH_2Cl_2 (400 mL) vorgelegt und bei $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ langsam DIBAL-H (1.0 M in Hexan, 62.8 mL, 62.8 mmol, 1.05 eq.) zugetropft. Nach 2 h Rühren wurde MeOH (5.00 mL) zugegeben, die Reaktionslösung auf RT aufgetaut und weitere 30 min mit gesättigter K/Na-Tartrat-Lösung (300 mL) gerührt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 x 450 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (450 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie aufgereinigt (700 mL SiO_2 , 5% EtOAc in Hexan) und das Produkt **134** als farbloses Öl erhalten (12.2 g, 89%); R_f (SiO_2) = 0.36 (Hexan/EtOAc 10:1, det. $KMnO_4$); 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.77 (t, $J=1.5$ Hz, 1H, 1-H), 5.69 – 5.54 (m, 2H, 4-H, 5-H), 4.11 (dd, $J=4.8$ Hz, 1.1 Hz, 2H, 6-H), 2.53 (td, $J=7.1$ Hz, 1.5 Hz, 2H, 2-H), 2.37 (td, $J=7.0$ Hz, 6.9 Hz, 2H, 3-H), 0.89 (s, 9H, 9-H), 0.05 (s, 6H, 7-H); ^{13}C -NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 202.1 (C-1), 130.8 (C-5), 128.5 (C-4), 63.8 (C-6), 43.3 (C-2), 26.1 (C-9), 24.8 (C-3), 18.6 (C-8), -5.04 (C-7); ATR-IR: ν_{max} (cm^{-1}): 2955 (w), 2930 (w), 2888 (w), 2857 (w), 1728 (m), 1472 (w), 1463 (w), 1388 (w), 1380 (w), 1361 (w), 1253 (m), 1127 (m), 1097 (m), 1058 (m), 1007 (w), 969 (m), 939 (w), 833 (s), 774 (s), 667 (w); HRMS (ESI pos.) m/z : berechnet für $C_{12}H_{25}O_2Si^+$ $[M+H]^+$: 229.1618, gefunden: 229.1617.

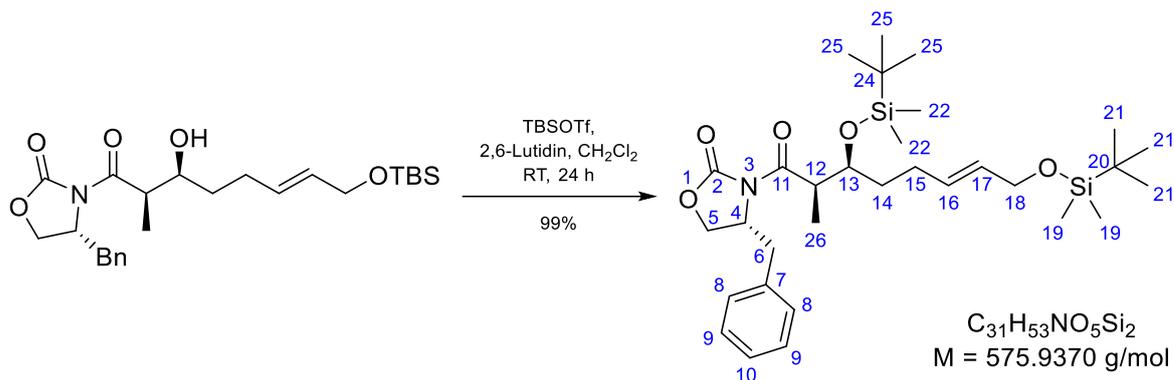
7.2.4 (*R*)-4-Benzyl-3-propionyloxazolidin-2-on (**133**)


Gemäß der Literatur^[117-119] wurde (*R*)-4-Benzylloxazolidin-2-on (**135**, 7.21 g, 40.7 mmol, 1.00 eq.) in THF (60 mL) gelöst und bei -78 °C tropfenweise *n*BuLi (2.22 M in Hexan, 20.2 mL, 44.8 mmol, 1.10 eq.) zugegeben. Nach 10 min Rühren wurde langsam Propionylchlorid (5.27 g, 4.97 mL, 57.0 mmol, 1.40 eq.) zugegeben, die Temperatur auf RT erhöht und erneut 1 h gerührt. Danach wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung (60 mL) abgebrochen und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (2 x 60 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaOH-Lösung (1.0 M in H₂O, 90 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt. Das gelbe Öl wurde mittels Säulenchromatographie (450 mL SiO₂, 20% → 30% EtOAc in Hexan) aufgereinigt und das Produkt **133** als farbloses viskoses Öl erhalten (8.53 g, 90%), welches beim Abkühlen weiß auskristallisierte; R_f (SiO₂) = 0.69 (Hexan/EtOAc 3:2, det. KMnO₄); $[\alpha]_D^{20} = -68.8^\circ$ ($c = 1.0$ in CHCl₃) / Lit.^[119] -65.1° ($c = 1.0$ in CHCl₃); Smp. = 41 – 42 °C; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.36 – 7.31 (m, 2H, 9-H), 7.30 – 7.27 (m, 1H, 10-H), 7.23 – 7.17 (m, 2H, 8-H), 4.70 – 4.65 (m, 1H, 4-H), 4.22 – 4.16 (m, 2H, 5-H), 3.31 (dd, $J = 13.4$ Hz, 3.1 Hz, 1H, 6-H_a), 3.04 – 2.89 (m, 2H, 12-H), 2.77 (dd, $J = 13.3$ Hz, 9.6 Hz, 1H, 6-H_b), 1.21 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, 13-H); ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 174.2 (C-11), 153.7 (C-2), 135.5 (C-7), 129.6 (C-8), 129.1 (C-9), 127.5 (C-10), 66.4 (C-5), 55.3 (C-4), 38.1 (C-6), 29.4 (C-12), 8.43 (C-13); ATR-IR: ν_{\max} (cm⁻¹): 3030 (w), 2983 (w), 2941 (w), 1777 (s), 1701 (s), 1498 (w), 1455 (m), 1389 (s), 1374 (s), 1290 (w), 1248 (s), 1212 (s), 1118 (m), 1079 (m), 1051 (m), 1008 (m), 956 (w), 805 (w), 761 (m), 743 (m), 703 (m).

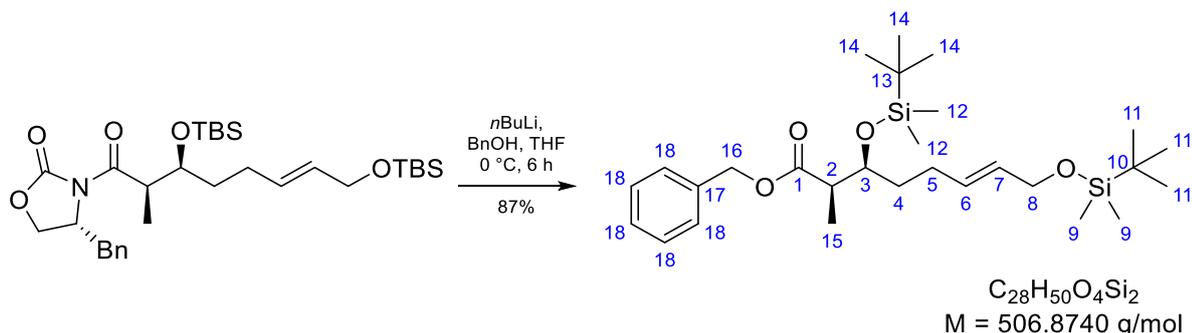
Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur^[117] überein.

7.2.5 (R)-4-Benzyl-3-((2R,3S,6E)-8-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-3-hydroxy-2-methyloct-6-enoyl)oxazolidin-2-on (139)


Angelehnt an die Literatur^[120] wurde EVANS-Imid **133** (4.83 g, 20.7 mmol, 1.00 eq.) in CH_2Cl_2 (50 mL) gelöst und bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ langsam Bu_2BOTf (1.0 M in CH_2Cl_2 , 24.9 mL, 24.9 mmol, 1.20 eq.) zugetropft. Nach 15 min wurde NEt_3 (2.73 g, 3.73 mL, 26.9 mmol, 1.30 eq.) zugegeben und je 1 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ und $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt, Aldehyd **134** (5.21 g, 22.8 mmol, 1.10 eq.) in CH_2Cl_2 (10 mL) zugetropft und weitere 2 h gerührt. Die gelbe Lösung wurde innerhalb von 30 min auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und erneut für 30 min gerührt. Die Reaktion wurde durch 30-minütiges Rühren bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ mit wässrigem Phosphatpuffer (60 mL), MeOH (60 mL) und H_2O_2 (30% in H_2O , 30 mL) abgebrochen und auf RT aufgetaut. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (3 x 150 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (200 mL) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernung der flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck lag das Rohprodukt als gelbes Öl vor. Nach Säulenchromatographie (700 mL SiO_2 , 20% → 65% EtOAc in Hexan) konnte das Aldolprodukt **139** als farbloses Öl erhalten werden (9.20 g, 96%); R_f (SiO_2) = 0.36 (Hexan/EtOAc 2:1, det. CAM); $[\alpha]_D^{20} = -44.8^\circ$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.37 – 7.32 (m, 2H, 9-H), 7.32 – 7.27 (m, 1H, 10-H), 7.22 – 7.18 (m, 2H, 8-H), 5.65 (dt, $J = 15.6\text{ Hz}$, 6.5 Hz, 1H, 16-H), 5.58 (dt, $J = 15.6\text{ Hz}$, 5.0 Hz, 1H, 17-H), 4.70 (dddd, $J = 9.5\text{ Hz}$, 7.6 Hz, 3.3 Hz, 3.0 Hz, 1H, 4-H), 4.26 – 4.18 (m, 2H, 5-H), 4.12 (dd, $J = 5.0\text{ Hz}$, 0.9 Hz, 2H, 18-H), 3.96 (ddt, $J = 9.2\text{ Hz}$, 4.0 Hz, 2.6 Hz, 1H, 13-H), 3.75 (qd, $J = 7.1\text{ Hz}$, 2.6 Hz, 1H, 12-H), 3.25 (dd, $J = 13.4\text{ Hz}$, 3.3 Hz, 1H, 6-H_a), 2.88 (d, $J = 2.9\text{ Hz}$, 1H, OH), 2.79 (dd, $J = 13.4\text{ Hz}$, 9.5 Hz, 1H, 6-H_b), 2.29 – 2.20 (m, 1H, 15-H_a), 2.16 – 2.06 (m, 1H, 15-H_b), 1.70 – 1.61 (m, 1H, 14-H_a), 1.53 – 1.44 (m, 1H, 14-H_b), 1.26 (d, $J = 7.0\text{ Hz}$, 3H, 22-H), 0.90 (s, 9H, 21-H), 0.06 (s, 6H, 19-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 177.7 (C-11), 153.2 (C-2), 135.1 (C-7), 130.4 (C-16), 130.1 (C-17), 129.6 (C-8), 129.1 (C-9), 127.6 (C-10), 71.0 (C-13), 66.3 (C-5), 64.1 (C-18), 55.2 (C-4), 42.2 (C-12), 38.0 (C-6), 33.4 (C-14), 28.8 (C-15), 26.1 (C-21), 18.6 (C-20), 10.6 (C-22), -4.97 (C-19); ATR-IR: ν_{max} (cm^{-1}): 3541 (bw), 2953 (w), 2930 (w), 2857 (w), 1782 (s), 1698 (w), 1456 (w), 1386 (m), 1290 (w), 1248 (m), 1210 (s), 1107 (m), 1053 (m), 971 (m), 836 (s), 777 (s), 702 (w); HRMS (ESI pos.) m/z : berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{NO}_5\text{SiNa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 484.2490, gefunden: 484.2476.

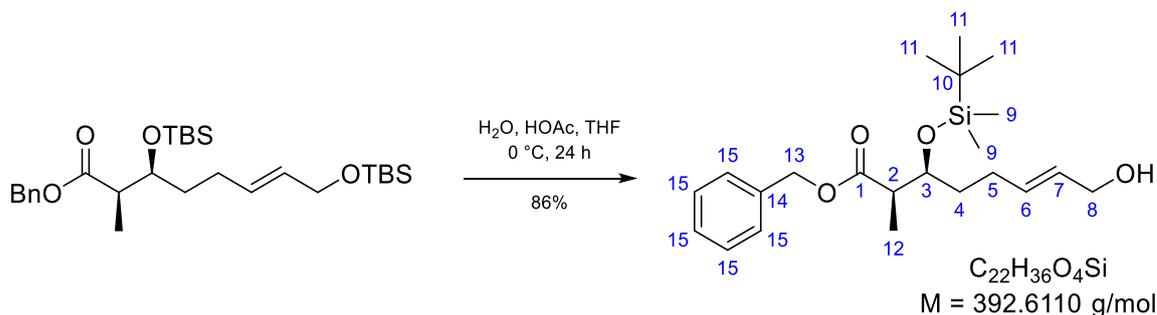
7.2.6 (R)-4-Benzyl-3-((2R,3S,6E)-3,8-bis((tert-butylidimethylsilyl)oxy)-2-methyloct-6-enoyl)-oxazolidin-2-on (140)


EVANS-Aldol **139** (512 mg, 1.11 mmol, 1.00 eq.) in CH_2Cl_2 (4.50 mL) wurde gemäß der Literatur^[121] langsam mit 2,6-Lutidin (238 mg, 256 μ L, 2.22 mmol, 2.00 eq.) versetzt. Bei 0 °C wurde TBSOTf (441 mg, 390 μ L, 1.67 mmol, 1.50 eq.) zugetropft, die Reaktionslösung auf RT aufgetaut und gerührt. Nach 24 h wurden CH_2Cl_2 (20 mL) und gesättigte wässrige NH_4Cl -Lösung (30 mL) zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (3 x 20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger $NaCl$ -Lösung (25 mL) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Die flüchtigen Bestandteile wurden unter vermindertem Druck entfernt und das gelbe, grießige Öl durch Säulenchromatographie (200 mL SiO_2 , 10% EtOAc in Hexan) aufgereinigt. Das Produkt **140** konnte als farbloses Öl erhalten werden (631 mg, 99%); R_f (SiO_2) = 0.69 (Hexan/EtOAc 4:1, det. CAM); $[\alpha]_D^{20} = -42.0^\circ$ ($c = 1.0$ in $CHCl_3$); 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.36 – 7.31 (m, 2H, 9-H), 7.30 – 7.27 (m, 1H, 10-H), 7.23 – 7.19 (m, 2H, 8-H), 5.63 (dt, $J = 15.6$ Hz, 6.5 Hz, 1H, 16-H), 5.54 (dt, $J = 15.6$ Hz, 5.3 Hz, 1H, 17-H), 4.60 (dddd, $J = 9.5$ Hz, 6.2 Hz, 3.5 Hz, 3.1 Hz, 1H, 4-H), 4.19 – 4.14 (m, 2H, 5-H), 4.11 (dd, $J = 5.3$ Hz, 1.0 Hz, 2H, 18-H), 4.01 (q, $J = 5.6$ Hz, 1H, 13-H), 3.87 (qd, $J = 6.8$ Hz, 5.6 Hz, 1H, 12-H), 3.29 (dd, $J = 13.3$ Hz, 3.1 Hz, 1H, 6- H_a), 2.76 (dd, $J = 13.4$ Hz, 9.7 Hz, 6- H_b), 2.15 – 2.00 (m, 2H, 15-H), 1.68 – 1.56 (m, 2H, 14-H), 1.21 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 26-H), 0.90 (s, 9H, 21-H), 0.88 (s, 9H, 25-H), 0.06 (s, 6H, 19-H), 0.04 (s, 3H, 22- H_a), 0.00 (s, 3H, 22- H_b); ^{13}C -NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 175.3 (C-11), 153.2 (C-2), 135.5 (C-7), 131.0 (C-16), 129.6 (C-8), 129.4 (C-17), 129.1 (C-9), 127.5 (C-10), 72.7 (C-13), 66.2 (C-5), 64.2 (C-18), 55.9 (C-4), 42.9 (C-12), 37.8 (C-6), 35.0 (C-14), 27.8 (C-15), 26.2 (C-21), 26.1 (C-25), 18.6 (C-20), 18.2 (C-24), 12.0 (C-26), -3.98 (C- a_{22}), -4.65 (C- b_{22}), -4.96 (C-19); ATR-IR: ν_{max} (cm^{-1}): 2954 (w), 2930 (w), 2857 (w), 1783 (s), 1705 (w), 1473 (w), 1460 (w), 1381 (m), 1361 (w), 1350 (w), 1252 (m), 1209 (m), 1194 (m), 1106 (m), 1049 (m), 970 (w), 836 (s), 775 (s), 702 (w); HRMS (ESI pos.) m/z : berechnet für $C_{31}H_{53}NO_5Si_2Na^+$ $[M+Na]^+$: 598.3355, gefunden: 598.3348.

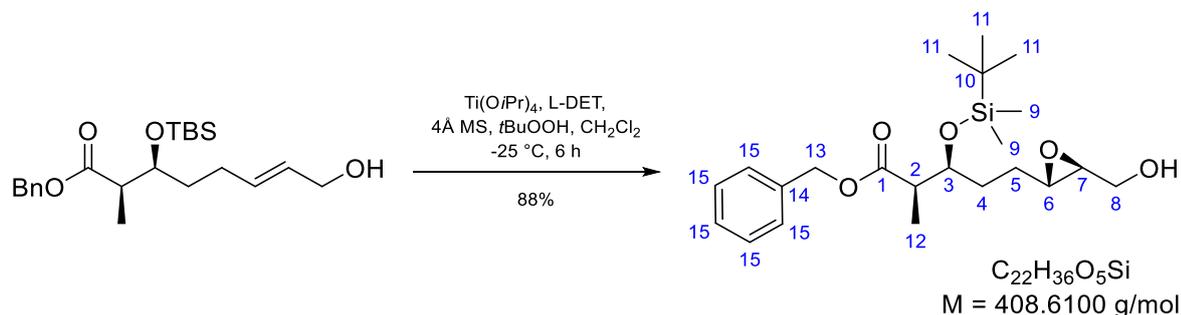
7.2.7 (2*R*,3*S*,6*E*)-3,8-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyloct-6-enbenzylester (141)


In Anlehnung an die Literatur^[39,122,123] wurde Benzylalkohol (6.31 g, 6.10 mL, 58.3 mmol, 2.5 eq.) in THF (72 mL) gelöst und bei 0 °C *n*BuLi (2.50 M in Hexan, 18.6 mL, 46.6 mmol, 2.00 eq.) langsam zugetropft. Nach 30 min wurde eine Lösung des TBS-geschützten EVANS-Aldols **140** (13.4 g, 23.3 mmol, 1.00 eq.) in THF (24 mL) zugegeben und 6 h bei 0 °C gerührt. Nach Erwärmung auf RT und Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (100 mL) wurde die wässrige Phase mit Hexan (3 x 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (300 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Die flüchtigen Bestandteile wurden unter reduziertem Druck entfernt und das gelbe Öl durch Säulenchromatographie (600 mL SiO₂, 10% EtOAc in Hexan) aufgereinigt. Dadurch konnte das Produkt **141** als farbloses Öl erhalten werden (10.3 g, 87%); *R_f* (SiO₂) = 0.61 (Hexan/EtOAc 10:1, det. CAM); [α]_D²⁰ = +0.66° (c = 1.0 in CHCl₃); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.40 – 7.29 (m, 5H, 18-H), 5.63 – 5.55 (dt, *J*=15.5 Hz, 6.5 Hz, 1H, 6-H), 5.54 – 5.38 (dt, *J*=15.5 Hz, 5.0 Hz, 1H, 7-H), 5.18 – 5.05 (m, 2H, 16-H), 4.10 (dd, *J*=5.0 Hz, 1.0 Hz, 2H, 8-H), 4.01 (dt, *J*=5.5 Hz, 5.5 Hz, 1H, 3-H), 2.60 (dq, *J*=7.0 Hz, 5.5 Hz, 1H, 2-H), 2.13 – 1.95 (m, 2H, 4-H), 1.57 – 1.51 (m, 2H, 5-H), 1.15 (d, *J*=7.0 Hz, 3H, 15-H), 0.90 (s, 9H, 11-H), 0.86 (s, 9H, 14-H), 0.06 (s, 6H, 9-H), 0.03 (s, 3H, 12-H_a), 0.00 (s, 3H, 12-H_b); ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ ppm 174.9 (C-1), 136.2 (C-17), 130.7 (C-6), 129.6 (C-7), 128.7 (C_a-18), 128.4 (C_b-18), 128.3 (C_c-18), 73.0 (C-3), 66.3 (C-16), 64.1 (C-8), 44.7 (C-2), 34.7 (C-5), 27.8 (C-4), 26.1 (C-11), 26.0 (C-14), 18.6 (C-10), 18.2 (C-13), 11.6 (C-15), -4.1 (C_a-12), -4.5 (C_b-12), -5.0 (C-9); ATR-IR: ν_{max} (cm⁻¹): 2954 (w), 2930 (w), 2887 (w), 2857 (w), 1736 (m), 1472 (w), 1462 (w), 1380 (w), 1361 (w), 1252 (m), 1167 (w), 1098 (m), 1056 (m), 1029 (m), 1005 (m), 969 (w), 939 (w), 833 (s), 773 (s), 750 (m), 734 (m), 696 (m), 667 (w); HRMS (ESI pos.) *m/z*: berechnet für C₃₁H₅₃NO₅Si₂Na⁺ [M+Na]⁺: 529.3140, gefunden: 529.3130.

7.2.8 (2*R*,3*S*,6*E*)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-8-hydroxy-2-methyloct-6-enbenzylester (**132**)



Benzylester **141** (6.11 g, 12.1 mmol, 1.00 eq.) wurde gemäß der Literatur^[124] in THF (50 mL) und H₂O (50 mL) gelöst, auf 0 °C abgekühlt und langsam mit Essigsäure (150 mL) versetzt. Die Reaktionslösung wurde auf RT erwärmt und 24 h gerührt. Im Anschluss wurde EtOAc (600 mL) zugegeben und ein Großteil der überschüssigen Säure durch Waschen mit H₂O (3 x 300 mL) entfernt. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung bis pH 8 gewaschen. Die basische wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 x 500 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (1.50 L) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt. Das gelbe Öl wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (600 mL SiO₂, 10% → 20% → 35% EtOAc in Hexan) und das Produkt **132** als farbloses Öl erhalten (4.10 g, 86%); R_f (SiO₂) = 0.21 (Hexan/EtOAc 4:1, det. CAM); $[\alpha]_D^{20} = +4.40^\circ$ ($c = 1.0$ in CHCl₃); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.39 – 7.29 (m, 5H, 15-H), 5.67 – 5.56 (m, 2H, 6-H, 7-H), 5.13 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H, 13-H_a), 5.09 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H, 13-H_b), 4.08 – 4.04 (m, 2H, 8-H), 4.01 (td, $J = 5.8$ Hz, 5.3 Hz, 1H, 3-H), 2.60 (qd, $J = 6.9$ Hz, 5.3 Hz, 1H, 2-H), 2.14 – 1.98 (m, 2H, 4-H), 1.60 – 1.49 (m, 2H, 5-H), 1.23 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H, OH), 1.15 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 12-H), 0.86 (s, 9H, 11-H), 0.04 (s, 3H, 9-H_a), 0.00 (s, 3H, 9-H_b); ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ ppm 174.9 (C-1), 136.1 (C-14), 132.8 (C-6), 129.4 (C-7), 128.7 (C_a-15), 128.4 (C_b-15), 128.3 (C_c-15), 73.0 (C-3), 66.3 (C-13), 63.9 (C-8), 44.8 (C-2), 34.6 (C-5), 27.8 (C-4), 25.9 (C-11), 18.2 (C-10), 11.9 (C-12), -4.11 (C_a-9), -4.50 (C_b-9); ATR-IR: ν_{\max} (cm⁻¹): 3381 (bw), 2949 (w), 2930 (w), 2890 (w), 2857 (w), 1732 (w), 1456 (w), 1385 (w), 1361 (w), 1251 (m), 1166 (m), 1083 (m), 1056 (m), 1028 (m), 1005 (m), 968 (m), 834 (s), 800 (m), 774 (s), 749 (m), 734 (m), 696 (s), 681 (w), 667 (w); HRMS (ESI pos.) m/z : berechnet für C₂₂H₃₆O₄SiNa⁺ [M+Na]⁺: 415.2275, gefunden: 415.2267.

7.2.9 (2*R*,3*S*)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-5-((2*S*,3*S*)-3-(hydroxymethyl)oxiran-2-yl)-2-methylpentansäurebenzylester (142)


Gemäß der Literatur^[39,125,126] wurde frisch ausgeheiztes 4Å Molekularsieb-Pulver (3.00 g) in CH_2Cl_2 (53 mL) vorgelegt. Dazu wurden Tetraisopropylorthotitanat (2.58 g, 2.68 mL, 9.06 mmol, 0.60 eq.), L-(+)-Weinsäurediethylester (1.87 g, 1.60 mL, 9.06 mmol, 0.60 eq.) und *tert*-Butylhydroperoxid (5.5 M in Decan, 3.30 mL, 18.1 mmol, 1.20 eq.) gegeben und die Suspension auf $-25\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. Allylalkohol **132** (5.92 g, 15.1 mmol, 1.00 eq.) in CH_2Cl_2 (17 mL) wurde zugegeben und 6 h bei $-25\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Im Anschluss erfolgte der Reaktionsabbruch durch die Zugabe von Zitronensäure-Lösung (30% in H_2O , 150 mL) über 30 min und Erwärmen der Reaktionslösung auf RT. Die wässrige Phase wurde mit MTBE (3 x 300 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (300 mL) gewaschen. Nach Trocknung über Na_2SO_4 wurde die flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt. Zur Beseitigung des Diethyltartrates wurde das erhaltene Rohprodukt in MTBE (200 mL) aufgenommen, auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt und mit eiskalter Lösung von NaOH (8.38 g) in gesättigter wässriger NaCl-Lösung (200 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde nochmals mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (200 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck abgetrennt um das Rohprodukt als gelbes Öl zu erhalten. Nach Säulenchromatographie (600 mL SiO_2 , 40% EtOAc in Hexan) lag das Produkt **142** als farbloses Öl vor (5.41 g, 88%); R_f (SiO_2) = 0.34 (Hexan/EtOAc 3:2, det. CAM); $[\alpha]_D^{20} = -10.9^\circ$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.39 – 7.29 (m, 5H, 15-H), 5.13 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H, 13- H_a), 5.09 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H, 13- H_b), 4.04 – 3.97 (m, 1H, 3-H), 3.88 (ddd, $J = 12.6$ Hz, 5.5 Hz, 2.7 Hz, 1H, 8- H_a), 3.65 – 3.58 (m, 1H, 8- H_b), 2.93 – 2.89 (m, 1H, 6-H), 2.89 – 2.85 (m, 1H, 7-H), 2.58 (dq, $J = 7.0$ Hz, 5.5 Hz, 1H, 2-H), 1.66 – 1.55 (m, 4H, 4-H, 5-H), 1.16 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, 12-H), 0.86 (s, 9H, 11-H), 0.04 (s, 3H, 9- H_a), 0.01 (s, 3H, 9- H_b); $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ ppm 174.8 (C-1), 136.1 (C-14), 128.7 (C_a-15), 128.4 (C_b-15), 128.4 (C_c-15), 72.9 (C-3), 66.4 (C-13), 61.7 (C-8), 58.3 (C-7), 55.8 (C-6), 44.9 (C-2), 31.1 (C-5), 27.0 (C-4), 25.9 (C-11), 18.2 (C-10), 12.3 (C-12), -4.11 (C_a-9), -4.52 (C_b-9); ATR-IR: ν_{max} (cm^{-1}): 3442 (bw), 2953 (w), 2930 (w), 2885 (w), 2857 (w), 1732 (m), 1457 (w), 1385 (w), 1361 (w), 1252 (m), 1175 (m), 1097 (m), 1051 (m), 1029 (m), 1005 (m), 834 (s), 775 (s), 750 (m), 697 (s); HRMS (ESI pos.) m/z : berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{O}_5\text{Si}^+[\text{M}+\text{H}]^+$: 409.2405, gefunden: 409.2405.

Zum Vergleich der analytischen Daten wurde einerseits das Diastereomeren-Gemisch mit *m*CPBA (PRILESCHAJEW-Reaktion) als auch das separate Diastereomer mit D-(-)-DET (SHARPLESS-Epoxidierung) hergestellt. Im ^{13}C -NMR wird hierbei deutlich, dass die Epoxidierung zur Herstellung der Seitenkette nur ein Stereoisomer hervorbrachte.

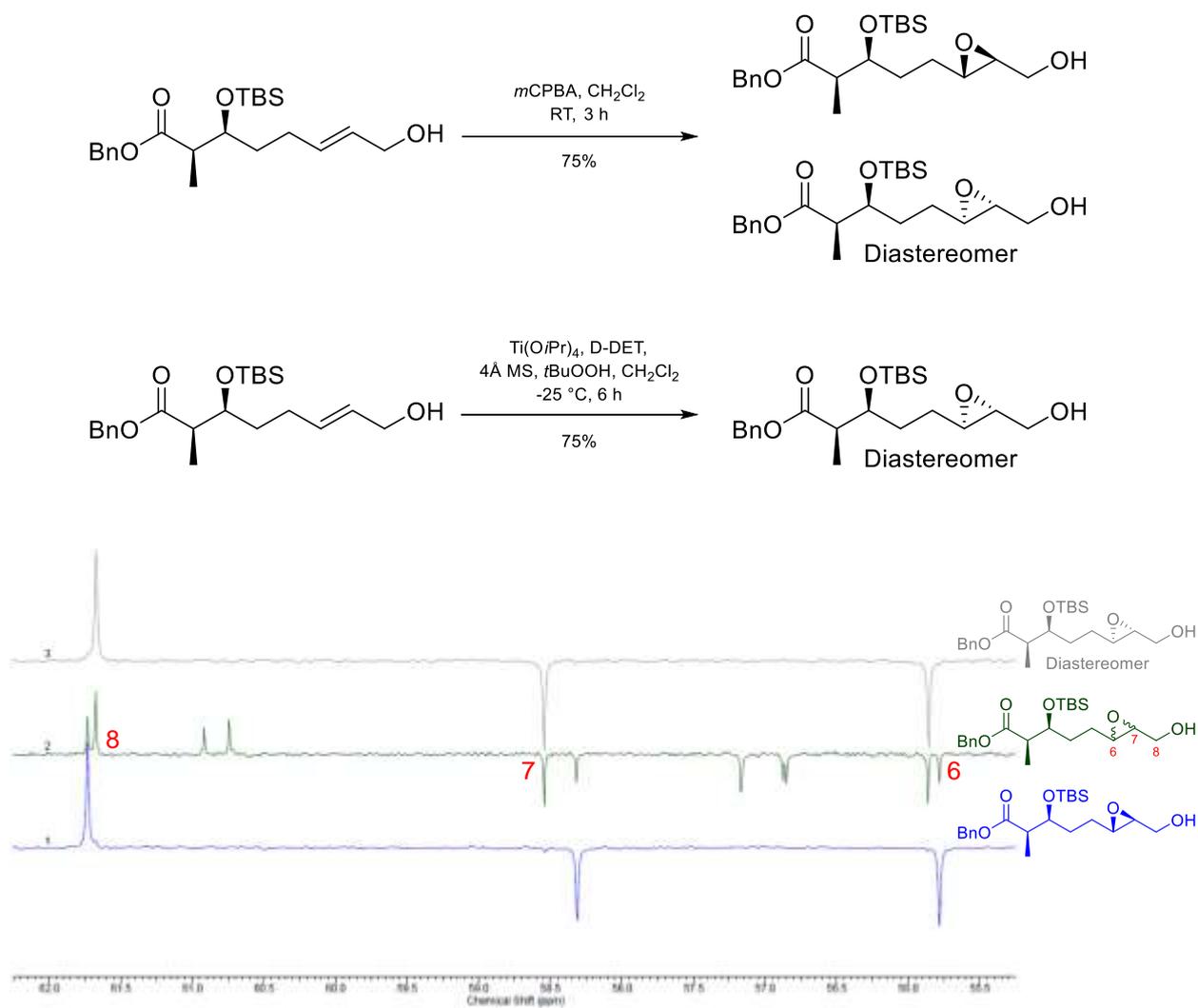
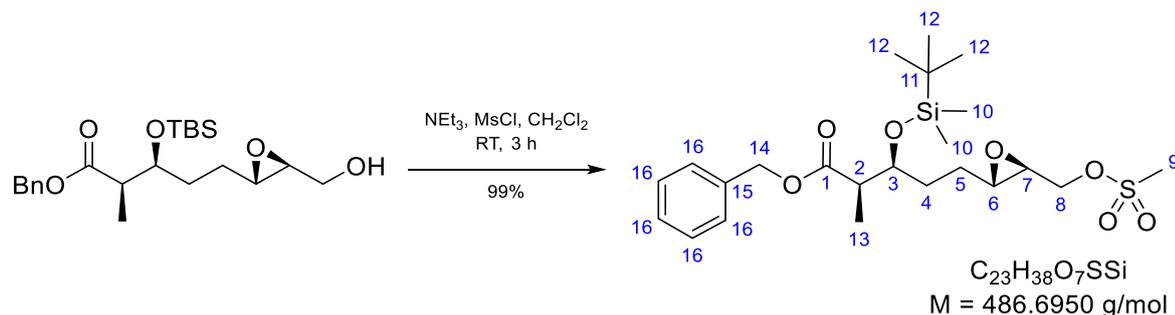
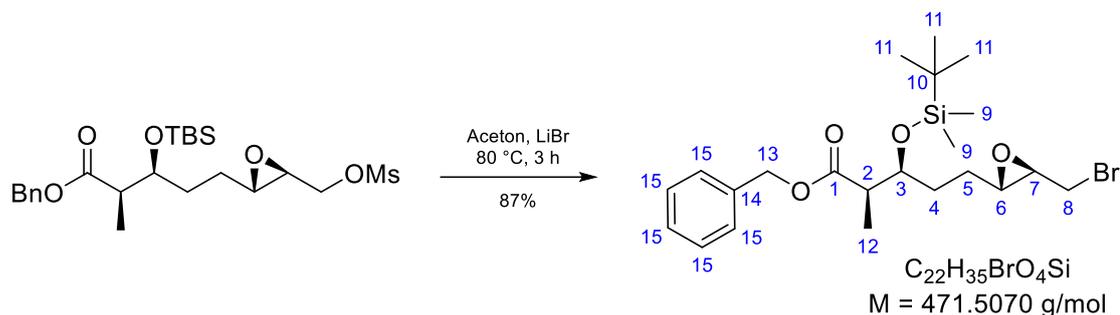


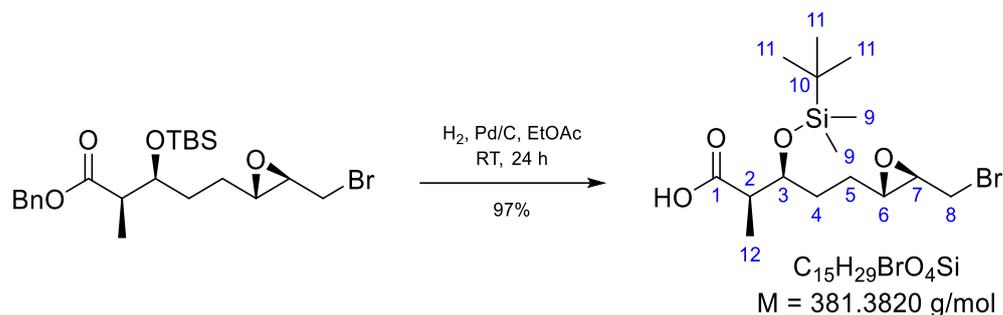
Abbildung 20: Vergleich der ^{13}C -NMR-Spektren des Diastereomerenpaares des Epoxids **142**.

7.2.10 (2*R*,3*S*)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyl-5-((2*S*,3*S*)-3-((methylsulfonyloxy)-methyl)oxiran-2-yl)pentansäurebenzylester (143)


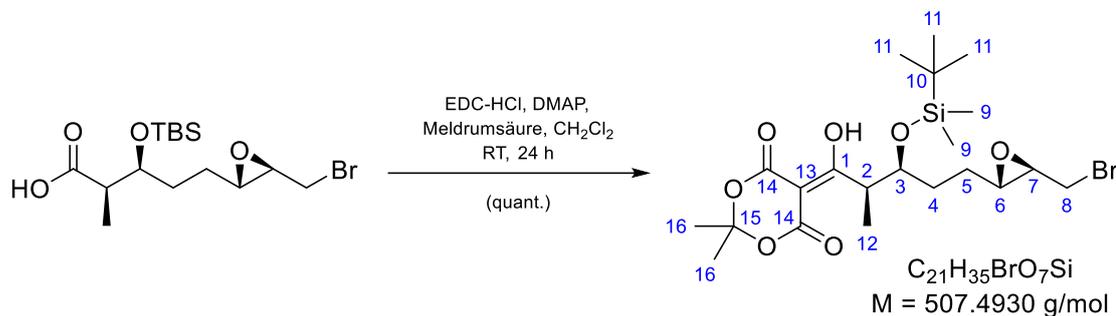
Epoxyalkohol **142** (984 mg, 2.41 mmol, 1.00 eq.) in CH_2Cl_2 (9.60 mL) wurde gemäß der Literatur^[39] bei 0 °C mit NEt_3 (488 mg, 668 μL , 4.82 mmol, 2.00 eq.) und Mesylchlorid (304 mg, 205 μL , 2.65 mmol, 1.10 eq.) versetzt. Nach 3 h Rühren bei RT wurde die Reaktion durch Zugabe von MTBE (30 mL) und H_2SO_4 (0.5 M in H_2O , 10 mL) abgebrochen. Die wässrige Phase wurde mit MTBE (3 x 50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (75 mL) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Die flüchtigen Bestandteile wurden unter vermindertem Druck entfernt. Dies lieferte das Produkt **143** als farbloses Öl (1.16 g, 99%), welches ohne weitere Aufreinigung verwendet werden konnte; R_f (SiO_2) = 0.33 (Hexan/EtOAc 7:3); $[\alpha]_D^{20} = -10.8^\circ$ ($c = 1.0$ in $CHCl_3$); 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.40 – 7.30 (m, 5H, 16-H), 5.11 (dd, $J=16.5$ Hz, 12.5 Hz, 2H, 14-H), 4.45 (dd, $J=11.9$ Hz, 2.9 Hz, 1H, 8- H_a), 4.08 (dd, $J=11.9$ Hz, 6.4 Hz, 1H, 8- H_b), 4.01 – 3.95 (m, 1H, 3-H), 3.07 (s, 3H, 9-H), 2.99 (ddd, $J=6.4$ Hz, 2.9 Hz, 2.1 Hz, 1H, 7-H), 2.85 (td, $J=5.2$ Hz, 2.2 Hz, 1H, 6-H), 2.57 (qd, $J=7.0$ Hz, 5.0 Hz, 1H, 2-H), 1.67 – 1.56 (m, 4H, 4-H, 5-H), 1.16 (d, $J=7.0$ Hz, 3H, 13-H), 0.86 (s, 9H, 12-H), 0.04 (s, 3H, 10- H_a), 0.02 (s, 3H, 10- H_b); ^{13}C -NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 174.7 (C-1), 136.0 (C-15), 128.7 (C_a -16), 128.5 (C_b -16), 128.4 (C_c -16), 72.8 (C-3), 69.9 (C-8), 66.4 (C-14), 56.5 (C-6), 54.9 (C-7), 44.9 (C-2), 38.0 (C-9), 30.9 (C-5), 26.7 (C-4), 25.9 (C-12), 18.2 (C-11), 12.5 (C-13), -4.12 (C_a -10), -4.49 (C_b -10); ATR-IR: ν_{max} (cm^{-1}): 2954 (w), 2932 (w), 2887 (w), 2858 (w), 1732 (m), 1457 (w), 1357 (m), 1252 (m), 1174 (s), 1100 (m), 1055 (m), 1029 (m), 954 (s), 834 (s), 811 (s), 775 (s), 785 (m), 736 (m), 697 (m); HRMS (ESI pos.) m/z : berechnet für $C_{23}H_{39}O_7SSi^+$ $[M+H]^+$: 487.2180, gefunden: 487.2182.

7.2.11 (2*R*,3*S*)-5-((2*S*,3*R*)-3-(Bromomethyl)oxiran-2-yl)-3-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-methylpentansäurebenzylester (144)


Gemäß der Literatur^[39] wurde frisch ausgeheiztes Lithiumbromid (2.84 g, 32.7 mmol, 3.00 eq.) mit dem rohen Mesylat **143** (5.30 g, 10.9 mmol, 1.00 eq.) in Aceton (25.0 mL) versetzt und in einem geschlossenen Gefäß auf 80 °C erhitzt. Nach 3 h wurde die Suspension auf 0 °C abgekühlt und H₂O (250 mL) zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit MTBE (3 x 150 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (200 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung der flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck lag das Rohprodukt als gelbes Öl vor. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (700 mL SiO₂, 10% EtOAc in Hexan) konnte das Produkt **144** als farbloses Öl erhalten werden (4.45 g, 87%); $R_f(\text{SiO}_2) = 0.33$ (Hexan/EtOAc 10:1, det. CAM); $[\alpha]_D^{20} = -2.57^\circ$ ($c = 1.0$ in CHCl₃); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.42 – 7.29 (m, 5H, 15-H), 5.11 (dd, $J=16.5$ Hz, 12.5 Hz, 2H, 13-H), 4.03 – 3.96 (m, 1H, 3-H), 3.40 (dd, $J=10.6$ Hz, 6.0 Hz, 1H, 8-H_a), 3.26 (dd, $J=10.5$ Hz, 6.0 Hz, 1H, 8-H_b), 2.97 (td, $J=6.0$ Hz, 2.0 Hz, 1H, 7-H), 2.82 – 2.75 (m, 1H, 6-H), 2.63 – 2.53 (m, 1H, 2-H), 1.73 – 1.53 (m, 4H, 4-H, 5-H), 1.16 (d, $J=6.9$ Hz, 3H, 12-H), 0.86 (s, 9H, 11-H), 0.04 (s, 3H, 9-H_a), 0.02 (s, 3H, 9-H_a); ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ ppm 174.7 (C-1), 136.1 (C-14), 128.7 (C_a-15), 128.5 (C_b-15), 128.4 (C_c-15), 72.8 (C-3), 66.4 (C-13), 60.5 (C-6), 57.2 (C-7), 44.9 (C-2), 32.5 (C-8), 31.0 (C-5), 26.9 (C-4), 25.9 (C-11), 18.2 (C-10), 12.4 (C-12), -4.09 (C_a-9), -4.51 (C_b-9); ATR-IR: ν_{max} (cm⁻¹): 2951 (w), 2930 (w), 2885 (w), 2857 (w), 1732 (m), 1457 (w), 1383 (w), 1361 (w), 1252 (m), 1214 (w), 1173 (m), 1097 (m), 1079 (m), 1057 (m), 1029 (m), 954 (w), 907 (w), 834 (s), 774 (s), 751 (m), 697 (m), 655 (m); HRMS (ESI pos.) m/z : berechnet für C₂₂H₃₆O₄BrSi⁺ [M+H]⁺: 471.1561, gefunden: 471.1558.

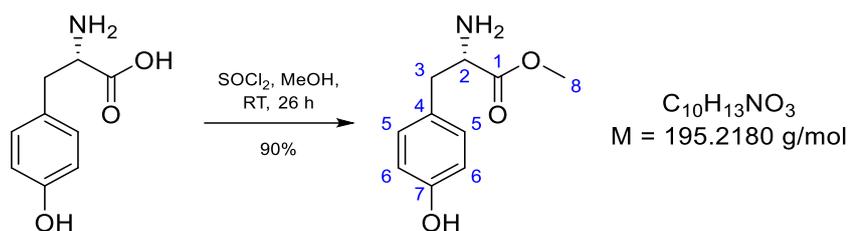
7.2.12 (2R,3S)-5-((2S,3R)-3-(Bromomethyl)oxiran-2-yl)-3-((tert-butylidimethylsilyl)oxy)-2-methylpentansäure (131)


Angelehnt an die Literatur^[39] wurde Benzylester **144** (590 mg, 1.25 mmol, 1.00 eq.) in EtOAc (3.70 mL) gelöst und unter Argonatmosphäre mit Pd/C (5% Pd, 59.0 mg, 10 wt%) versetzt. Das Reaktionsgefäß wurde mit H₂ gespült, mit einem H₂-Ballon versehen und 24 h bei RT gerührt. Die Suspension wurde über Celite filtriert, die flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt und ein gelbes Öl erhalten. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (80 mL SiO₂, 20% EtOAc in Hexan) lag das Produkt **131** als farbloses Öl vor (460 mg, 97%); R_f (SiO₂) = 0.33 (Hexan/EtOAc 4:1, det. CAM); $[\alpha]_D^{20} = -12.8^\circ$ ($c = 1.0$ in CHCl₃); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 11.22 – 10.31 (bs, 1H, CO₂H), 4.06 – 3.98 (m, 1H, 3-H), 3.43 (dd, $J = 10.5$ Hz, 6.0 Hz, 1H, 8-H_a), 3.27 (dd, $J = 10.5$ Hz, 6.1 Hz, 1H, 8-H_b), 3.03 (td, $J = 6.0$ Hz, 2.0 Hz, 1H, 7-H), 2.89 (td, $J = 5.1$ Hz, 2.0 Hz, 1H, 6-H), 2.60 (qd, $J = 7.2$ Hz, 5.0 Hz, 1H, 2-H), 1.80 – 1.47 (m, 4H, H-4, H-5), 1.15 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-12), 0.89 (s, 9H, H-11), 0.10 (s, 3H, 9-H_a), 0.08 (s, 3H, 9-H_b); ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 178.3 (C-1), 73.1 (C-3), 60.3 (C-6), 57.1 (C-7), 44.5 (C-2), 32.3 (C-8), 30.0 (C-4 oder C-5), 27.3 (C-4 oder C-5), 25.9 (C-11), 18.1 (C-10), 11.7 (C-12), -4.21 (C_a-9 oder C_b-9), -4.57 (C_a-9 oder C_b-9); ATR-IR: ν_{max} (cm⁻¹): 2952 (w), 2930 (w), 2887 (w), 2857 (w), 1705 (s), 1463 (w), 1417 (w), 1387 (w), 1361 (w), 1252 (m), 1098 (m), 1058 (m), 1030 (m), 1006 (m), 957 (w), 939 (w), 909 (w), 834 (s), 774 (s), 664 (m); HRMS (ESI pos.) m/z : berechnet für C₁₅H₃₀BrO₄Si⁺ [M+H]⁺: 381.1091, gefunden: 381.1083.

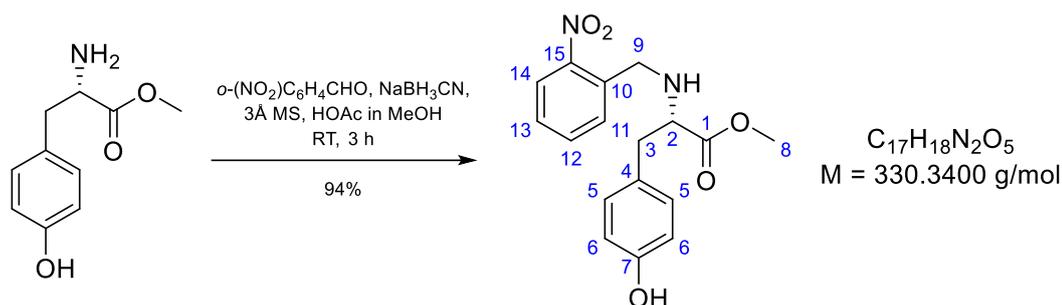
7.2.13 5-((2*R*,3*S*)-5-((2*S*,3*R*)-3-(Bromomethyl)oxiran-2-yl)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-1-hydroxy-2-methylpentylidene)-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dion (185**)**


In Anlehnung an die Literatur^[106] wurde Carbonsäure **131** (3.73 g, 9.77 mmol, 1.00 eq.) in CH₂Cl₂ (120 mL) gelöst und mit EDC·HCl (2.25 g, 11.7 mmol, 1.20 eq.) und DMAP (1.19 g, 9.77 mmol, 1.00 eq.) versetzt. Nach 30 min wurde Meldrumsäure (**116**, 1.55 g, 10.8 mmol, 1.10 eq.) hinzugegeben und 24 h bei RT gerührt. Im Anschluss wurden CH₂Cl₂ (500 mL) und H₂SO₄ (0.5 M in H₂O, 250 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 x 250 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden bis pH 5 mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Die flüchtigen Bestandteile wurden unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt **185** als oranges Öl erhalten (4.96 g, quant.), welches aufgrund seiner Instabilität nicht aufgereinigt und direkt weiter umgesetzt wurde; R_f (SiO₂) = 0.20 (Hexan/EtOAc 1:1, det. CAM); $[\alpha]_D^{20} = -7.67^\circ$ ($c = 1.0$ in CHCl₃); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 15.57 (bs, 1H, OH), 4.12 (qd, $J=6.7$ Hz, 5.7 Hz, 1H, 2-H), 4.06 (dt, $J=5.7$ Hz, 4.9 Hz, 1H, 3-H), 3.38 (dd, $J=10.7$ Hz, 6.3 Hz, 1H, 8-H_a), 3.30 (dd, $J=10.5$ Hz, 5.6 Hz, 1H, 8-H_a), 3.03 – 2.98 (m, 1H, 7-H), 2.91 – 2.83 (m, 1H, 6-H), 1.74 (s, 6H, 16-H), 1.65 – 1.50 (m, 4H, 4-H, 5-H), 1.22 (d, $J=6.7$ Hz, 3H, 12-H), 0.88 (s, 9H, 11-H), 0.05 (s, 3H, 9-H_a), -0.01 (s, 3H, 9-H_b); ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ ppm 200.5 (C-1), 105.0 (C-15), 91.2 (C-13), 73.1 (C-3), 60.6 (C-6), 57.4 (C-7), 42.9 (C-2), 32.5 (C-8), 31.9 (C-4 oder C-5), 27.0 (C-16), 26.8 (C-4 oder C-5), 25.9 (C-11), 18.2 (C-10), 12.2 (C-12), -3.98 (C_a-9), -4.69 (C_b-9), C=O Kohlenstoffe nicht detektiert; ATR-IR: ν_{\max} (cm⁻¹): 2953 (w), 2931 (w), 2893 (w), 2858 (w), 1738 (s), 1663 (m), 1575 (m), 1463 (w), 1418 (m), 1380 (m), 1296 (m), 1259 (m), 1205 (m), 1156 (w), 1095 (w), 1022 (m), 950 (w), 911 (w), 836 (s), 809 (w), 776 (s), 731 (w), 650 (w); HRMS (ESI pos.) m/z : berechnet für C₂₁H₃₆BrO₇Si⁺ [M+H]⁺: 507.1408, gefunden: 507.1414.

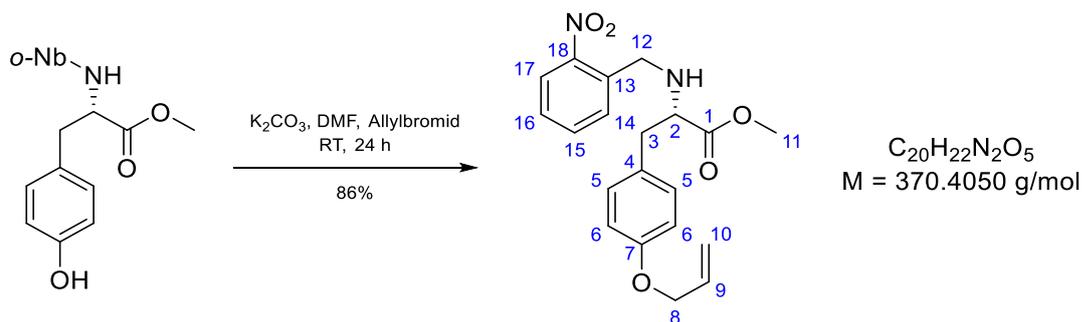
7.2.14 L-Tyrosin-Methylester (176)



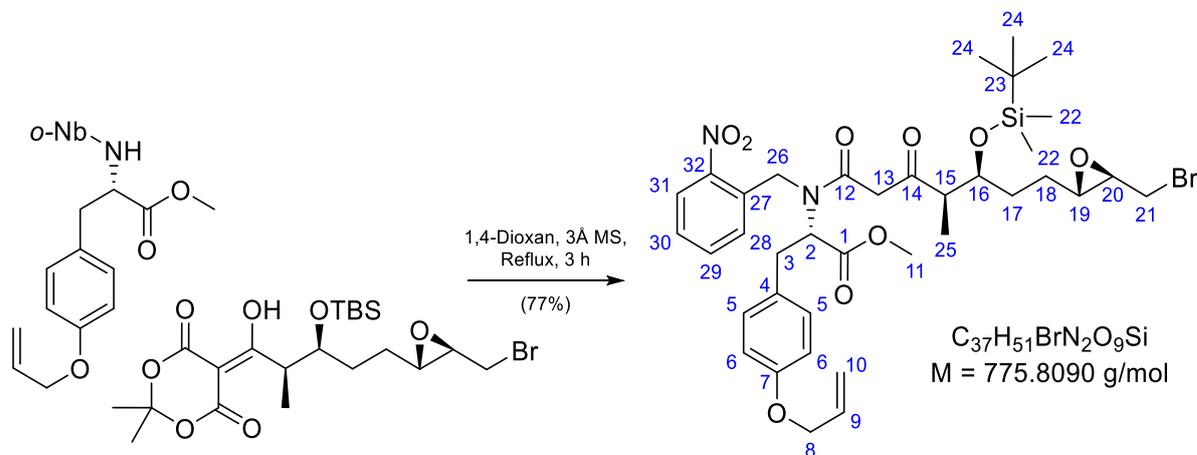
Gemäß der Literatur^[127-130] wurde L-Tyrosin (**175**, 2.00 g, 11.0 mmol, 1.00 eq.) in MeOH (35 mL) gelöst, bei 0 °C tropfenweise Thionylchlorid (5.25 g, 3.21 mL, 44.2 mmol, 4.00 eq.) zugegeben und auf RT erwärmt. Nach 26 h wurden die flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt, um rohes L-Tyrosin-Methylester-Hydrochlorid zu erhalten. Dieses Salz wurde in gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (60 mL) gelöst und mehrmals mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **176** wurde als weißer Feststoff erhalten (1.93 g, 90%) und konnte ohne weitere Aufreinigung verwendet werden; R_f (SiO₂) = 0.25 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1, det. CAM); $[\alpha]_D^{20} = +24.4^\circ$ (c = 1.0 in MeOH); Smp. = 134 – 136 °C / Lit.^[130] 135 – 136 °C; ¹H-NMR (500 MHz, MeOD-*d*₄) δ ppm 6.99 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, 5-H), 6.71 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, 6-H), 3.67 (s, 3H, 8-H), 3.64 (t, $J=6.5$ Hz, 1H, 2-H), 2.91 (dd, $J=13.7$ Hz, 6.1 Hz, 1H, 3-H_a), 2.83 (dd, $J=13.7$ Hz, 6.8 Hz, 1H, 3-H_b); ¹³C-NMR (126 MHz, MeOD-*d*₄) δ ppm 176.5 (C-1), 157.6 (C-7), 131.5 (C-5), 128.9 (C-4), 116.5 (C-6), 56.9 (C-2), 52.5 (C-8), 41.0 (C-3); ATR-IR: ν_{\max} (cm⁻¹): 3356 (w), 3303 (w), 2585 (bw), 1743 (s), 1597 (m), 1515 (w), 1480 (m), 1443 (w), 1257 (s), 1221 (m), 1196 (m), 1171 (s), 1146 (m), 1103 (m), 1018 (s), 951(m), 838 (s), 795 (m), 733 (w), 638 (m); HRMS (ESI pos.) m/z : berechnet für C₁₀H₁₄NO₃⁺ [M+H]⁺: 196.0968, gefunden: 196.0960.

7.2.15 2-Nitrobenzyl-L-Tyrosin-Methylester (**177**)


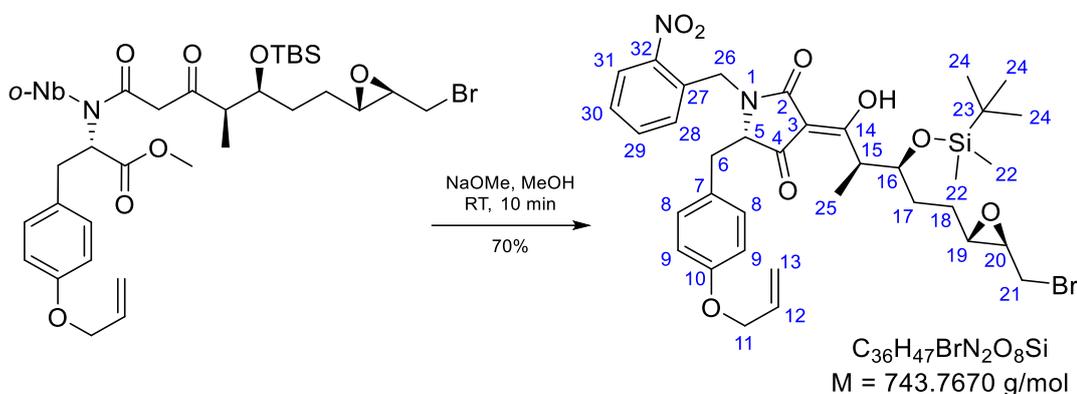
Gemäß der Literatur^[106] wurde L-Tyrosin-Methylester (**176**, 2.00 g, 10.2 mmol, 1.00 eq.) in 3% Essigsäure in MeOH (100 mL) gelöst und 3Å Molekularsieb (200 mg) und *o*-Nitrobenzaldehyd (3.09 g, 20.5 mmol, 2.00 eq.) zugeben. Nach 1 h wurde die Suspension mit NaBH_3CN (1.61 g, 25.6 mmol, 2.50 eq.) versetzt und erneut 3 h gerührt. Danach wurde die Suspension abfiltriert, gesättigte wässrige NaHCO_3 -Lösung (500 mL) hinzugefügt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 300 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung (200 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene rote Öl wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (500 mL SiO_2 , 1% → 2% MeOH in CH_2Cl_2) und lieferte das Produkt **177** als gelbes Öl (3.17 g, 94%); R_f (SiO_2) = 0.41 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 19:1, det. CAM); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -28.5^\circ$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.91 (d, $J=8.1$ Hz, 1H, 14-H), 7.54 – 7.45 (m, 2H, 11-H, 12-H), 7.41 – 7.36 (m, 1H, 13-H), 7.00 (d, $J=8.1$ Hz, 2H, 5-H), 6.72 (d, $J=7.9$ Hz, 2H, 6-H), 4.09 (d, $J=15.0$ Hz, 1H, 9-H_a), 3.93 (d, $J=14.8$ Hz, 1H, 9-H_b), 3.66 (s, 3H, 8-H), 3.46 (t, $J=6.7$ Hz, 1H, 2-H), 2.92 (dd, $J=13.7$ Hz, 6.1 Hz, 1H, 3-H_a), 2.86 (dd, $J=13.7$ Hz, 7.4 Hz, 1H, 3-H_b); $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ ppm 175.0 (C-1), 154.7 (C-7), 149.1 (C-15), 135.2 (C-10), 133.3 (C-12), 131.1 (C-11), 130.5 (C-5), 129.0 (C-4), 128.2 (C-13), 124.9 (C-14), 115.5 (C-6), 62.7 (C-2), 52.0 (C-8), 49.2 (C-9), 38.9 (C-3); ATR-IR: ν_{max} (cm^{-1}): 3352 (bw), 2952 (w), 1732 (m), 1612 (w), 1515 (s), 1441 (m), 1342 (m), 1202 (s), 1171 (s), 1043 (w), 990 (w), 827 (m), 787 (m), 729 (s), 701 (m), 665 (m); HRMS (ESI pos.) m/z : berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 331.1289, gefunden: 331.1286.

7.2.16 (S)-3-(4-(allyloxy)phenyl)-2-((2-nitrobenzyl)amino)propansäuremethylester (173)


Geschützter L-Tyrosin-Methylester **177** (11.0 g, 33.3 mmol, 1.00 eq.) in DMF (100 mL) wurde gemäß der Literatur^[127] mit K_2CO_3 (9.20 g, 66.6 mmol, 2.00 eq.) versetzt. Nach 20 min wurde Allylbromid (4.43 g, 3.17 mL, 36.6 mmol, 1.10 eq.) hinzugefügt und die Lösung für 24 h gerührt. Anschließend wurde H_2O (300 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 300 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H_2O (4 x 300 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (300 mL) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Die flüchtigen Bestandteile wurden unter vermindertem Druck entfernt und das orange Öl säulenchromatographisch aufgereinigt (800 mL SiO_2 , 10% → 15% → 25% EtOAc in Hexan). Das Produkt **173** wurde als gelbes Öl erhalten (10.6 g, 86%); R_f (SiO_2) = 0.40 (Hexan/EtOAc 2:1, det. CAM); $[\alpha]_D^{20} = +19.5^\circ$ ($c = 1.0$ in $CHCl_3$); 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.91 (d, $J=8.1$ Hz, 1H, 17-H), 7.52 – 7.46 (m, 2H, 14-H, 15-H), 7.41 – 7.33 (m, 1H, 16-H), 7.05 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, 5-H), 6.82 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, 6-H), 6.05 (ddt, $J=17.2$ Hz, 10.5 Hz, 5.3 Hz, 1H, 9-H), 5.41 (d, $J=17.2$ Hz, 1H, 10- H_{trans}), 5.28 (d, $J=10.5$ Hz, 1H, 10- H_{cis}), 4.51 (d, $J=5.2$ Hz, 2H, 8-H), 4.10 (d, $J=15.0$ Hz, 1H, 12- H_a), 3.93 (d, $J=1.0$ Hz, 1H, 12- H_b), 3.65 (s, 3H, 11-H), 3.45 (t, $J=6.7$ Hz, 1H, 2-H), 2.93 (dd, $J=13.6$ Hz, 6.1 Hz, 1H, 14- H_a), 2.86 (dd, $J=13.7$ Hz, 7.4 Hz, 1H, 14- H_b); ^{13}C -NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 174.9 (C-1), 157.6 (C-7), 149.1 (C-18), 135.4 (C-13), 133.5 (C-9), 133.2 (C-15), 131.0 (C-14), 130.0 (C-5), 129.4 (C-4), 128.1 (C-16), 124.9 (C-17), 117.8 (C-10), 114.8 (C-6), 69.0 (C-8), 62.7 (C-2), 52.0 (C-11), 49.2 (C-12), 39.0 (C-3); ATR-IR: ν_{max} (cm^{-1}): 2953 (bw), 1736 (s), 1611 (w), 1584 (w), 1526 (s), 1512 (s), 1460 (w), 1347 (m), 1304 (w), 1241 (m), 1177 (m), 1131 (w), 1025 (w), 999 (w), 936 (w), 858 (w), 790 (w), 730 (w); HRMS (ESI pos.) m/z : berechnet für $C_{20}H_{23}N_2O_5^+$ $[M+H]^+$: 371.1602, gefunden: 371.1599.

7.2.17 (S,Z)-5-(4-(Allyloxy)benzyl)-3-((2R,3S)-5-((2S,3R)-3-(bromomethyl)oxiran-2-yl)-3-((tert-butylidimethylsilyl)oxy)-1-hydroxy-2-methylpentylidene)-1-(2-nitrobenzyl)pyrrolidine-2,4-dione (187**)**


Angelehnt an die Literatur^[19,65,106] wurde geschützter L-Tyrosin-Methylester **173** (2.46 g, 6.64 mmol, 1.00 eq.) in 1,4-Dioxan (45 mL) gelöst und 3Å Molekularsieb (2.50 g) hinzugefügt. Bei 50 °C wurde der Suspension eine Lösung von Meldrumsäurekonjugat **185** (4.01 g, 7.90 mmol, 1.19 eq.) in 1,4-Dioxan (45 mL) zugegeben. Nach 3 h Rühren unter Reflux wurde die Suspension filtriert und die flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie (600 mL SiO₂, 20 % EtOAc in Hexan) des roten Öls wurde rohes Produkt **186** als oranges Öl erhalten (3.98 g, 77%), welches ohne weitere Aufreinigung eingesetzt wurde; R_f (SiO₂) = 0.53 (Hexan/EtOAc 2:1, det. CAM); HRMS (ESI pos.) m/z : berechnet für $C_{37}H_{51}N_2BrO_9Si^+ [M+H]^+$: 775.2620, gefunden: 775.2611.



Im Anschluss wurde rohes β -Ketoamid **186** (3.85 g, 4.96 mmol, 1.00 eq.) in MeOH (350 mL) gelöst und mit NaOMe (1.34 g, 24.8 mmol, 5.00 eq.) versetzt. Nach 10 min wurden Zitronensäure-Lösung (30% in H₂O, 350 mL) und Diethylether (500 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit Diethylether (2 x 500 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden bis pH 5 mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (100 mL RP18-SiO₂, 40% → 60% → 80% → 100% MeCN in H₂O) wurde das Produkt **187** als oranges Öl erhalten (2.57 g, 70%); R_f (SiO₂) = 0.30 (Hexan/EtOAc 1:2, det. CAM); $[\alpha]_D^{20} = -97.3^\circ$ ($c = 1.0$ in CHCl₃); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.00 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, 31-H), 7.60 (dd, $J = 7.6$ Hz, 7.6 Hz, 1H, 29-H), 7.44 (dd, $J = 8.1$ Hz, 7.6 Hz, 1H, 30-H), 7.29 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, 28-H), 6.87 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, 8-H),

6.71 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, 9-H), 6.04 (ddt, $J=17.1$ Hz, 10.5 Hz, 5.2 Hz, 1H, 12-H), 5.40 (d, $J=17.1$ Hz, 1H, 13- H_{trans}), 5.27 (d, $J=10.5$ Hz, 1H, 13- H_{cis}), 5.11 (d, $J=16.9$ Hz, 1H, 26- H_a), 4.76 – 4.61 (d, $J=17.1$ Hz, 1H, 26- H_b), 4.52 – 4.43 (m, 2H, 11-H), 4.00 (dd, $J=6.0$ Hz, 4.3 Hz, 1H, 5-H), 3.95 – 3.85 (m, 1H, 16-H), 3.71 – 3.51 (m, 1H, 15-H), 3.42 – 3.25 (m, 2H, 21-H), 3.17 (dd, $J=14.9$ Hz, 4.3 Hz, 1H, 6- H_a), 3.04 (td, $J=6.1$ Hz, 1.3 Hz, 1H, 20-H), 2.96 (dd, $J=14.9$ Hz, 6.0 Hz, 1H, 6- H_b), 2.90 – 2.80 (m, 1H, 19-H), 1.80 – 1.52 (m, 4H, 17-H, 18-H), 1.20 (d, $J=6.9$ Hz, 3H, 25-H), 0.88 (s, 9H, 24-H), 0.03 (br. s, 3H, 22- H_a), -0.08 (s, 3H, 22- H_b); ^{13}C -NMR (126 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 159.2 (C-10), 149.8 (C-32), 135.1 (C-12), 135.0 (C-29), 133.1 (C-27), 131.5 (C-8), 130.7 (C-28), 129.8 (C-30), 128.6 (C-7), 126.3 (C-31), 117.6 (C-13), 115.8 (C-9), 82.6 (C-5), 74.6 (C-16), 69.9 (C-11), 61.9 (C-19), 59.2 (C-20), 42.6 (C-26), 42.4 (C-15), 35.4 (C-6), 33.9 (C-21), 33.0 (C-17 oder C-18), 28.0 (C-17 oder C-18), 26.5 (C-24), 19.0 (C-23), 14.9 (C-25), -3.77 (C_a-22), -4.55 (C_b-22); ATR-IR: ν_{max} (cm^{-1}): 2951 (w), 2929 (w), 2884 (w), 2857 (w), 1704 (w), 1647 (m), 1606 (s), 1526 (s), 1511(s), 1339 (m), 1179 (w), 1021 (m), 997 (m), 922 (m), 857 (m), 835 (s), 775 (s), 727 (s), 671 (w), 606 (w); HRMS (ESI pos.) m/z : berechnet für $C_{36}H_{47}N_2BrO_8Si^+$ $[M+H]^+$: 743.2358, gefunden: 743.2351.

Es wurden Tautomere detektiert. Nur die Hauptspezies wurde zugeordnet.

Da in der Literatur^[65] berichtet wird, dass der baseninduzierte Ringschluss zur 3-Acyltetramsäure die Gefahr einer Epimerisierung an C-5 birgt, wurde analog zur hier berichteten Synthese das entsprechende Diastereomer aus der unnatürlichen Aminosäure D-Tyrosin hergestellt. Im HPLC-Vergleich zeigte sich, dass die beiden Diastereomere hierbei unterscheidbar sind und die Synthesen jeweils gezielt zu einer Spezies geführt haben.

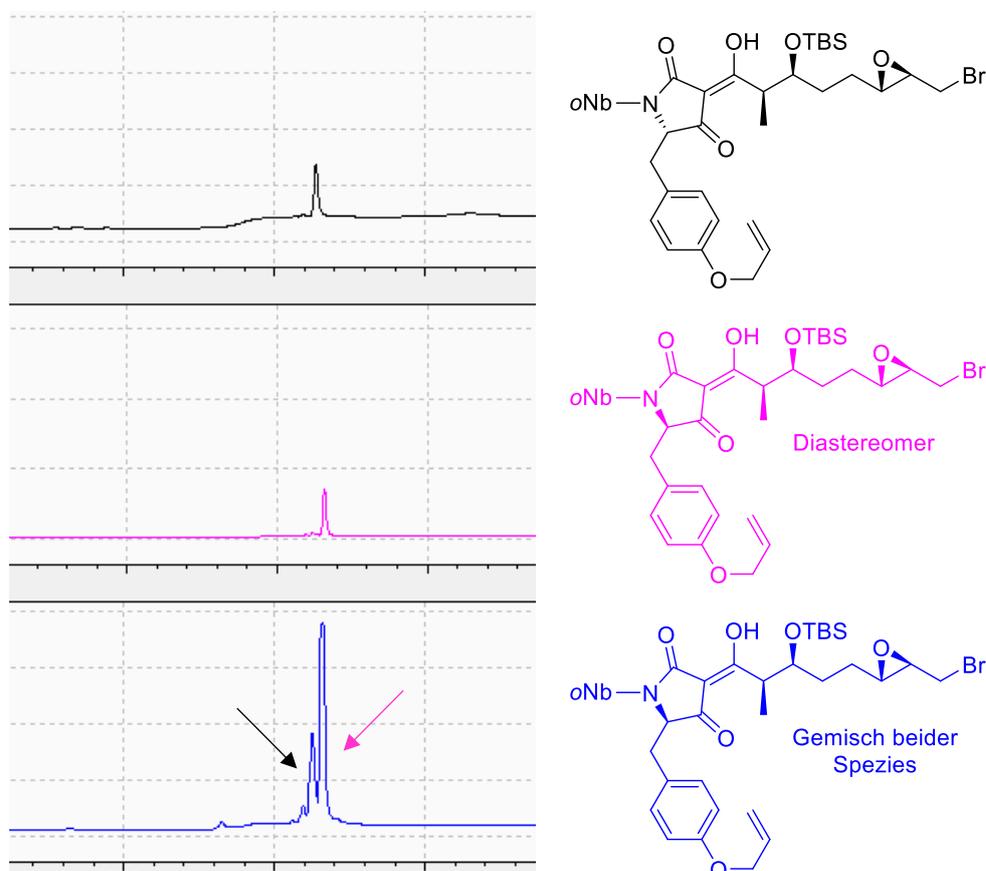
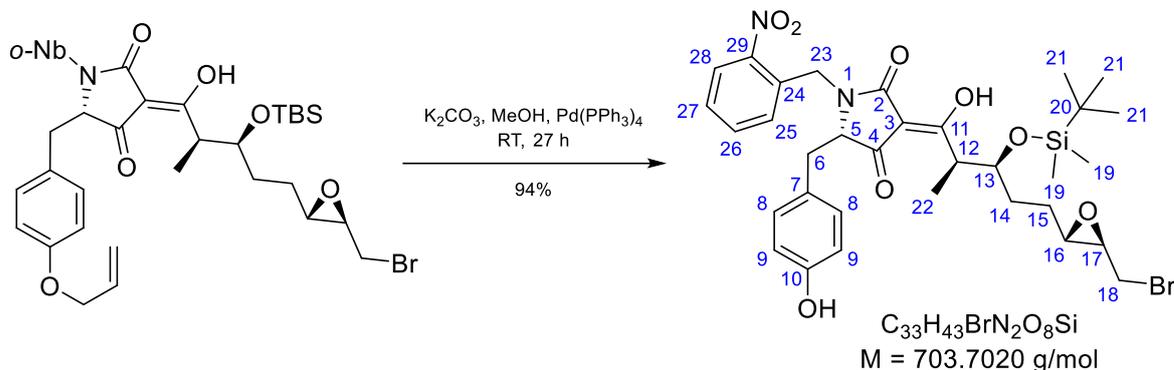
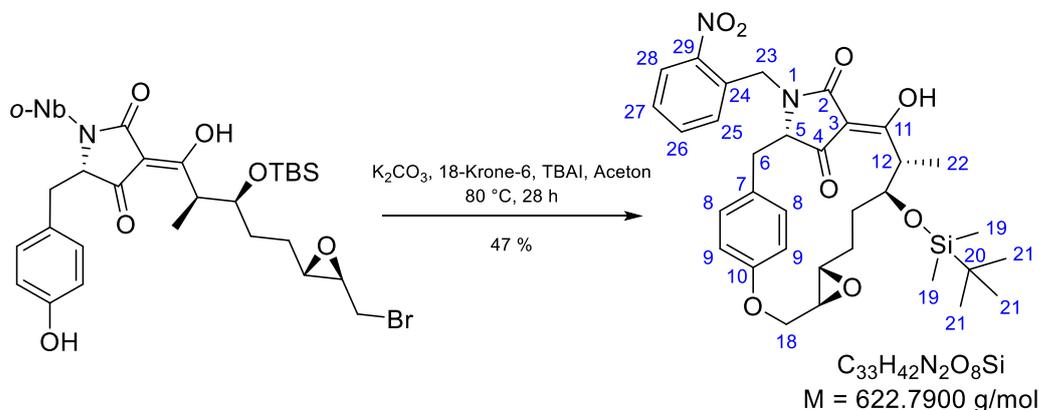


Abbildung 21: Chromatogramm des C-5 Diastereomerenpaares der 3-Acyltetramsäure **187**. HPLC: Shimadzu Nexera XR, Autosampler SIL-20A, Diodenarray-Detektor SPD-M20A, C18-Säule (150 × 4 mm). Methode: 40% → 60% → 80% → 97% MeCN in H₂O (+0.1% HCOOH), Flussrate: 1.0 mL/min.

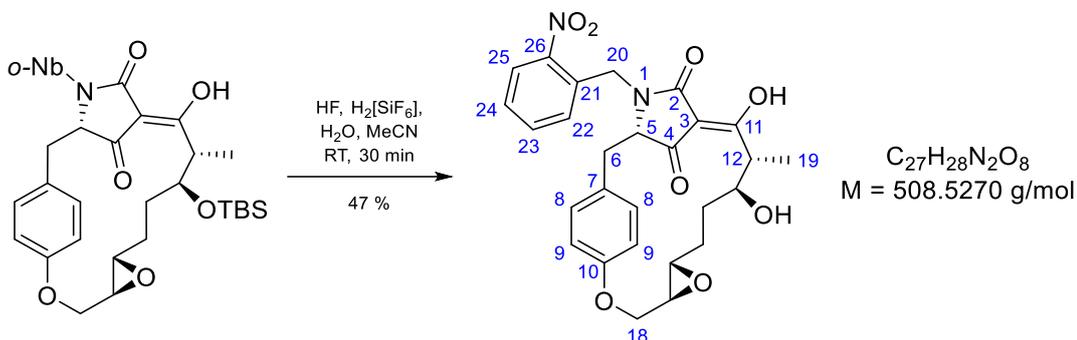
7.2.18 (1²S,6²S,6³S,9S,10R,Z)-9-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-1¹-hydroxy-10-methyl-11-(2-nitrobenzyl)-4-oxa-1(2,4)-pyrrolidina-6(2,3)-oxirana-3(1,4)-benzenacycloundecaphane-1³,1⁵-dione (188)


Gemäß der Literatur^[39,43,131] wurde 3-Acyltetramsäure **187** (2.56 g, 3.44 mmol, 1.00 eq.) in MeOH (175 mL) mit Pd(PPh₃)₄ (200 mg, 173 μmol, 0.05 eq.) und K₂CO₃ (960 mg, 6.92 mmol, 2.01 eq.) versetzt. Nach 26 h wurde H₂SO₄ (0.5 M in H₂O, 650 mL) hinzugefügt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 650 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O (650 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (650 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und über Celite filtriert. Die flüchtigen Bestandteile wurden unter vermindertem Druck entfernt und ein oranger Schaum erhalten. Das Produkt **188** lag nach säulenchromatographischer Aufreinigung (100 mL RP18-SiO₂, 40% → 60% → 70% → 80% → 100% MeCN in H₂O) als gelber Schaum vor (2.26 g, 94%); *R_f* (SiO₂) 0.40 (Hexan/EtOAc 1:2, det. CAM); [α]_D²⁰ = +14.4° (c = 1.0 in CHCl₃); ¹H-NMR (500 MHz, MeOD-*d*₄) δ ppm 8.09 – 7.98 (m, 1H, 28-H), 7.71 – 7.60 (m, 1H, 26-H), 7.57 – 7.47 (m, 1H, 27-H), 7.46 – 7.31 (m, 1H, 25-H), 6.89 – 6.78 (m, 2H, 8-H), 6.59 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, 9-H), 5.30 – 5.10 (m, 1H, 23-H_a), 4.82 – 4.66 (m, 1H, 23-H_b), 4.22 – 3.88 (m, 2H, 5-H, 13-H), 3.75 – 3.59 (m, 1H, 12-H), 3.56 – 3.42 (m, 1H, 18-H_a), 3.42 – 3.34 (m, 1H, 18-H_b), 3.22 – 3.1 (m, 1H, 6-H_a), 3.08 – 2.85 (m, 3H, 6-H_b, 16-H, 17-H), 1.80 – 1.45 (m, 4H, 14-H), 1.25 – 1.00 (m, 3H, 22-H), 0.75 – 0.94 (m, 9H, 21-H), 0.12 – -0.20 (m, 6H, 19-H); ¹³C-NMR (126 MHz, MeOD-*d*₄) δ ppm 157.7 (C-10), 150.0 (C-29), 135.0 (C-26), 133.1 (C-24), 131.6 (C-8), 130.8 (C-25), 129.9 (C-27), 127.0 (C-7), 126.3 (C-28), 116.3 (C-9), 74.5 (C-13), 61.9 (C-16), 59.4 (C-17), 42.5 (C-23), 42.3 (C-12), 35.5 (C-6), 33.8 (C-18), 33.0 (C-14 oder C-15), 27.4 (C-14 oder C-15), 26.5 (C-21), 19.1 (C-20), 13.1 (C-22), -3.83 (C-19), -4.45 (C-19); ATR-IR: ν_{max} (cm⁻¹) 3380 (bw), 2951 (w), 2929 (w), 2885 (w), 2855 (w), 1703 (w), 1647 (m), 1602 (s), 1529 (s), 1516 (s), 1461 (m), 1339 (m), 1305 (w), 1250 (m), 1218 (m), 1173 (w), 1004 (m), 956 (w), 905 (w), 835 (s), 775 (s), 726 (m), 664 (m); HRMS (ESI pos.) *m/z*: berechnet für C₃₃H₄₄N₂BrO₈Si⁺ [M+H]⁺: 703.2045, gefunden: 703.2058.

Es wurden Tautomere detektiert. Quartäre Kohlenstoffe der Tetramsäure wurden nicht detektiert. Nur die Hauptspezies wurde zugeordnet.

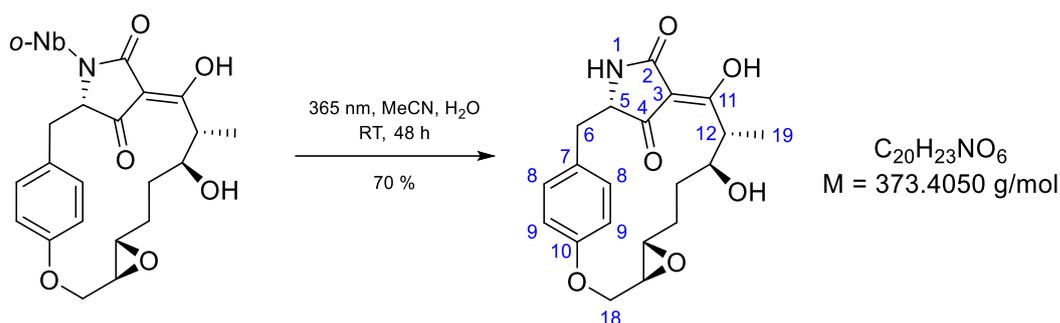
7.2.19 (1²S,6²S,6³S,9S,10R,Z)-9-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1¹-hydroxy-10-methyl-11-(2-nitrobenzyl)-4-oxa-1(2,4)-pyrrolidina-6(2,3)-oxirana-3(1,4)-benzenacycloun-decaphane-1³,1⁵-dione (190)


In Anlehnung an die Literatur^[39,131] wurde 3-Acyltetramsäure **188** (1.84 g, 2.61 mmol, 1.00 eq.) in Aceton (215 mL) mit K_2CO_3 (720 mg, 5.22 mmol, 2.00 eq.), TBAI (8.00 mg, 26.0 μmol , 0.01 eq.) und 18-Krone-6 (305 mg, 1.31 mmol, 0.50 eq.) versetzt. In einem geschlossenen Gefäß wurde 28 h bei $80\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Im Anschluss wurde die Reaktionslösung unter vermindertem Druck aufkonzentriert und EtOAc (500 mL) und H_2SO_4 (0.5 M in H_2O , 500 mL) hinzugegeben. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 x 500 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (500 mL) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Die flüchtigen Bestandteile wurden unter vermindertem Druck entfernt und ein braunes Öl erhalten. Das Produkt **190** lag nach säulenchromatographischer Aufreinigung (100 mL RP18- SiO_2 , 40% \rightarrow 60% \rightarrow 80% \rightarrow 100% MeCN in H_2O) als rohes oranges Öl vor (770 mg, 47%), welches ohne weitere Aufreinigung umgesetzt wurde; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +102.7^\circ$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.04 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, 28-H), 7.63 (dd, $J = 7.5$ Hz, 7.5 Hz, 1H, 26-H), 7.52 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, 25-H), 7.48 (dd, $J = 8.1$ Hz, 7.5 Hz, 1H, 27-H), 6.96 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, 8-H), 6.78 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, 9-H), 5.49 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, 23- H_a), 4.81 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, 23- H_b), 4.54 (dd, $J = 13.3$ Hz, 2.9 Hz, 1H, 18- H_a), 4.17 (t, $J = 3.5$ Hz, 1H, 5-H), 4.00 (dd, $J = 13.3$ Hz, 5.6 Hz, 1H, 18- H_b), 3.21 (m, 2H, 6-H), 3.75 – 3.63 (m, 2H, 12-H, 13-H), 2.88 (ddd, $J = 5.6$ Hz, 2.9 Hz, 2.3 Hz, 1H, 17-H), 2.72 (ddd, $J = 6.9$ Hz, 2.3 Hz, 2.3 Hz, 1H, 16-H), 1.90 (m, 1H, 15- H_a), 1.19 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, 22-H), 1.10 – 0.88 (m, 3H, 14-H, 15- H_b), 0.86 (s, 9H, 21-H), 0.05 (s, 3H, 19- H_a), 0.01 (s, 3H, 19- H_b); $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ ppm 201.6 (C-4), 191.9 (C-11), 167.0 (C-2), 156.6 (C-10), 148.8 (C-29), 134.1 (C-26), 132.1 (C-24), 131.0 (C-8), 130.9 (C-25), 128.9 (C-27), 126.5 (C-7), 125.3 (C-28), 116.0 (C-9), 104.9 (C-3), 73.1 (C-13), 66.9 (C-18), 62.7 (C-5), 58.6 (C-16), 55.9 (C-17), 42.4 (C-12), 40.0 (C-23), 33.1 (C-6), 30.8 (C-14), 26.7 (C-15), 26.0 (C-21), 18.3 (C-20), 16.4 (C-22), -3.51 (C_a-19 oder C_b-19), -3.73 (C_a-19 oder C_b-19); ATR-IR: ν_{max} (cm^{-1}): 2954 (w), 2931 (w), 2885 (w), 2857 (w), 1697 (m), 1657 (s), 1609 (s), 1528 (s), 1509 (s), 1462 (w), 1347 (m), 1305 (w), 1230 (m), 1179 (w), 1107 (m), 1081 (w), 970 (w), 837 (s), 776 (m), 757 (m), 727 (w); HRMS (ESI pos.) m/z : berechnet für $\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{BrO}_8\text{Si}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 623.2783, gefunden: 623.2775.

7.2.20 (1²S,6²S,6³S,9S,10R,Z)-9,11-dihydroxy-10-methyl-1¹-(2-nitrobenzyl)-4-oxa-1(2,4)-pyrrolidina-6(2,3)-oxirana-3(1,4)-benzenacycloundecaphane-1³,1⁵-dione (191)


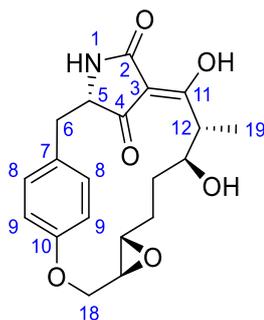
Gemäß der Literatur^[107] wurde geschütztes Macrocidin B **190** (668 mg, 1.07 μmol , 1.00 eq.) in MeCN (220 mL) mit HF (48% in H_2O , 66.8 μL) und $\text{H}_2[\text{SiF}_6]$ (35% in H_2O , 66.8 μL) versetzt. Nach 30 min wurden gesättigte wässrige K_2CO_3 -Lösung (40 mL) und gesättigte wässrige NaCl-Lösung (350 mL) hinzugefügt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (5 x 350 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernung der flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck und säulenchromatographischer Aufreinigung (80 mL RP18- SiO_2 , 40% \rightarrow 60% \rightarrow 80% \rightarrow 100% MeCN in H_2O) des rohen orangen Öls wurde das Produkt **191** als oranger Schaum erhalten (256 mg, 47%); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +235.4^\circ$ ($c = 1.0$ in MeOH); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{MeOD-}d_4$) δ ppm 8.04 (dd, $J=8.1$ Hz, 0.8 Hz, 1H, 25-H), 7.61 (dd, $J=7.6$ Hz, 7.6 Hz, 1H, 23-H), 7.47 (dd, $J=8.1$ Hz, 7.6 Hz, 1H, 24-H), 7.28 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, 22-H), 7.08 (dd, $J=8.5$ Hz, 1.9 Hz, 1H, 8- H_a), 6.83 (qd, $J=8.5$ Hz, 2.2 Hz, 2H, 8- H_b , 9- H_b), 6.75 (dd, $J=8.5$ Hz, 2.4 Hz, 1H, 9- H_a), 5.45 (d, $J=17.2$ Hz, 1H, 20- H_a), 4.69 (d, $J=17.2$ Hz, 1H, 20- H_b), 4.36 (dd, $J=12.2$ Hz, 2.1 Hz, 1H, 18- H_a), 4.17 (dd, $J=12.2$ Hz, 1.4 Hz, 1H, 18- H_b), 3.73 – 3.67 (m, 1H, 13-H), 3.66 – 3.60 (m, 1H, 5-H), 3.60 – 3.53 (m, 1H, 16-H), 3.38 (d, $J=9.3$ Hz, 1H, 17-H), 3.28 (m, 1H, 12-H), 3.01 – 2.90 (m, 2H, 6-H), 2.01 – 1.94 (m, 1H, 15- H_a), 1.85 – 1.75 (m, 1H, 14- H_a), 1.72 – 1.62 (m, 1H, 14- H_b), 1.36 – 1.26 (m, 1H, 15- H_b), 0.85 (d, $J=6.9$ Hz, 3H, 19-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ ppm 196.9 (C-11), 196.1 (C-4), 177.2 (C-2), 162.2 (C-10), 150.2 (C-26), 135.3 (C-21), 134.8 (C-23), 133.1 (C_a-8), 130.5 (C_b-8), 130.4 (C-22), 129.6 (C-7), 129.4 (C-24), 126.1 (C-25), 119.1 (C_b-9), 119.0 (C_a-9), 103.3 (C-3), 81.3 (C-13), 79.1 (C-16), 76.5 (C-18), 75.9 (C-17), 64.3 (C-5), 45.0 (C-12), 41.2 (C-20), 34.9 (C-6), 30.5 (C-15), 28.7 (C-14), 8.07 (C-19); ATR-IR: ν_{max} (cm^{-1}): 3407 (bw), 2976 (w), 2936 (w), 2882 (w), 1660 (w), 1618 (s), 1525 (s), 1508 (m), 1449 (s), 1349 (w), 1217 (w), 1058 (w), 913 (w), 727 (w); HRMS (ESI pos.) m/z : berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_8^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 509.1915, gefunden: 509.1918.

7.2.21 Macrocidin B (15a)



Eine Lösung von geschütztem Macrocidin B **191** (170 mg, 330 μmol , 1.00 eq.) in 90% MeCN in H_2O (260 mL) wurde gemäß der Literatur^[106,132,133] mit einer UV-Lampe (365 nm, 4W) bestrahlt und 72 h bei RT gerührt. Im Anschluss wurde die flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt und das entstandene braune Pulver säulenchromatographisch aufgereinigt (20 mL RP18-SiO₂, 10 → 40% → 60% → 80% → 100% MeCN in H_2O). Das Produkt **15a** wurde als beiger Schaum erhalten (87.0 mg, 70%); $[\alpha]_D^{20} = +101.4^\circ$ ($c = 1.0$ in MeOH); ¹H-NMR (500 MHz, MeOD-*d*₄) δ ppm 7.12 – 6.62 (m, 4H, 8-H, 9-H), 4.32 (dd, $J=12.2$ Hz, 2.4 Hz, 1H, 18-H_a), 4.14 (dd, $J=12.2$ Hz, 1.4 Hz, 1H, 18-H_b), 3.76 (t, $J=3.4$ Hz, 1H, 5-H), 3.71 (td, $J=8.0$ Hz, 2.5 Hz, 1H, 13-H), 3.55 (td, $J=9.7$ Hz, 5.3 Hz, 1H, 16-H), 3.36 (d, $J=9.6$ Hz, 1H, 17-H), 3.33 – 3.27 (m, 1H, 12-H), 3.03 (dd, $J=13.4$ Hz, 3.7 Hz, 1H, 6-H_a), 2.76 (dd, $J=13.4$ Hz, 3.2 Hz, 1H, 6-H_b), 1.98 – 1.89 (m, 1H, 15-H_a), 1.83 – 1.75 (m, 1H, 14-H_a), 1.75 – 1.65 (m, 1H, 14-H_b), 1.39 – 1.30 (m, 1H, 15-H_b), 0.83 (d, $J=6.9$ Hz, 3H, 19-H); ¹³C-NMR (126 MHz, MeOD-*d*₄) δ ppm 198.0 (C-4), 197.1 (C-11), 179.5 (C-2), 162.0 (C-10), 133.0 (C_a-8), 131.1 (C_b-8), 129.9 (C-7), 119.2 (C_a-9), 119.0 (C_b-9), 103.8 (C-3), 81.6 (C-13), 79.1 (C-16), 76.8 (C-18), 75.7 (C-17), 61.2 (C-5), 44.8 (C-12), 38.0 (C-6), 30.5 (C-15), 28.6 (C-14), 8.47 (C-19); ATR-IR: ν_{max} (cm⁻¹): 3340 (w), 2976 (w), 2925 (w), 2883 (w), 1659 (m), 1603 (s), 1532 (m), 1507 (s), 1446 (s), 1395 (m), 1214 (m), 1108 (m), 1054 (m), 913 (w), 845 (m); HRMS (ESI pos.) m/z : berechnet für C₂₀H₂₄NO₆⁺ [M+H]⁺: 374.1598, gefunden: 374.1588.

Es wurden Tautomere detektiert. Nur die Hauptspezies wurde zugeordnet. Es war nicht möglich die NMR-Signale durch Zugabe von Trifluoressigsäure zu verschärfen, wie es von SCHOBERT *et al.*^[39] für Macrocidin A berichtet wurde. Macrocidin B war unter diesen Bedingungen nicht stabil.


Tabelle 7: NMR-Vergleich von isoliertem Macrocidin B (**15**)^[20] und synthetischem Macrocidin B Isomer **15a**.

Position	¹³ C-NMR ^a		¹ H-NMR ^a (Mult., J [Hz])	
	Isoliert ^b	Synthetisch	Isoliert ^b	Synthetisch
2	nd	175.8		
3	nd	101.5		
4	nd	194.5		
5	nd	58.7	4.01 (t)	3.57 (td, 7.9, 2.6)
6	35.2	36.7	3.00 (dd, 14.1, 3.4) 2.82 (dd, 13.8, 4.0)	2.84 (dd, 12.8, 3.7) 2.59 (dd, 12.9, 3.1)
7	nd	128.5		
8	131.2	131.2, 129.6	7.01 (d, 8.7)	6.96 (m)
9	114.7	117.2, 117.0	6.83 (d, 8.7)	6.66 (m)
10	nd	159.5		
11	nd	193.2		
12	60.5	41.9	3.46 (q, 6.9)	3.31 (m)
13	71.7	79.9	3.16 (t, 9.8)	3.49 (t)
14	31.4	26.9	1.01 (m) 0.62 (m)	1.58 (m)
15	29.1	28.8	2.21 (m) 0.82 (m)	1.79 (m) 1.25 (m)
16	61.1	77.2	2.98 (m)	3.31 (m)
17	55.1	73.1	2.58 (dt, 8.6, 2.1)	3.31 (m)
18	65.0	75.3	4.48 (12.9, 2.1) 3.94 (dd, 12.9, 8.1)	4.12 (dd, 11.9, 2.9) 4.00 (dd, 11.9, 1.4)
19	15.0	8.70	1.06 (d, 6.9)	0.71 (d, 7.0)

^a Spektren in DMSO bei 50 °C; Resonanzsignal des Lösungsmittel als interner Standard: 2.50 ppm (¹H), 39.52 ppm (¹³C).

^b ¹³C-Daten aus HSQC-Experiment entnommen (nd: Signale nicht detektiert).

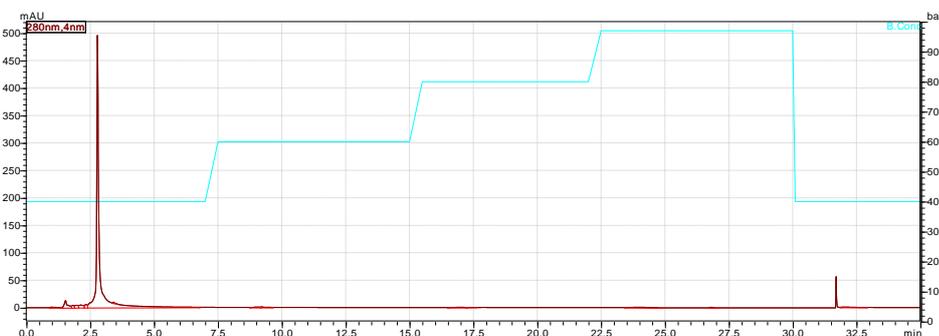
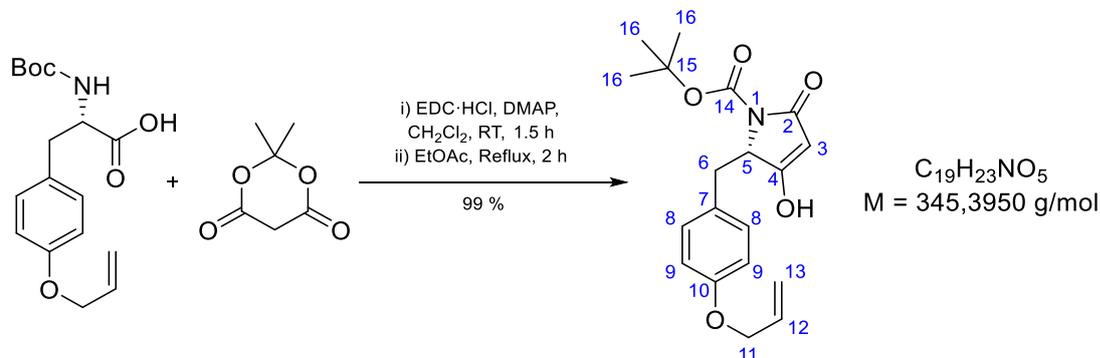


Abbildung 22: Chromatogramm des Macrocidin B Isomers **15a**. HPLC: Shimadzu Nexera XR, Autosampler SIL-20A, Diodenarray-Detektor SPD-M20A, C18-Säule (150 × 4 mm). Methode: 40% → 60% → 80% → 97% MeCN in H₂O (+0.1% HCOOH), Flussrate: 1.0 mL/min.

7.3 Synthesevorschriften Retrosynthese 1

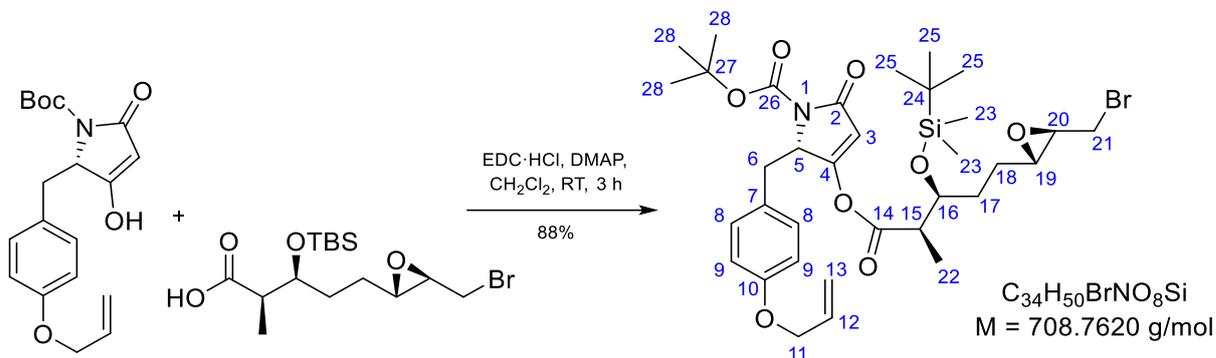
7.3.1 *tert*-Butyl-(*S*)-2-(4-(allyloxy)benzyl)-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-carboxylat (**33**)



Gemäß der Literatur^[39] wurde Boc-Allyl-L-Tyrosin (**32**, 2.00 g, 6.22 mmol, 1.00 eq.) in CH_2Cl_2 (20 mL) gelöst und mit Meldrumsäure (**116**, 989 mg, 6.84 mmol, 1.10 eq.) und DMAP (1.06 g, 8.71 mmol, 1.40 eq.) versetzt. EDC·HCl (1.43 g, 7.46 mmol, 1.20 eq.) wurde in CH_2Cl_2 (10 mL) suspendiert und hinzugefügt. Nach 1.5 h Rühren bei RT wurde die Reaktionslösung am Rotationsverdampfer eingengt und in EtOAc (200 mL) aufgenommen. Die organische Phase wurde mit H_2SO_4 (0.5 M in H_2O , 3 x 50 mL) und H_2O (100 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und unter Rückfluss gerührt, bis keine Gasbildung mehr zu verzeichnen war (2 h). Nach Entfernung der flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck wurde das Produkt **33** als farbloser Schaum erhalten (2.13 g, 99%) und konnte ohne weitere Aufreinigung verwendet werden; $[\alpha]_D^{20} = +78.3^\circ$ ($c = 1.0$ in $CHCl_3$) / Lit.^[39] $+75.8^\circ$ ($c = 1.0$ in $CHCl_3$); 1H -NMR (500 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 6.97 (d, $J=8.5$ Hz 2H, 8-H), 6.78 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, 9-H), 6.03 (ddt, $J=17.1$ Hz, 10.5 Hz, 5.2 Hz, 1H, 12-H), 5.36 (dd, $J=17.1$ Hz, 1.5 Hz, 1H, 12- H_{trans}), 5.22 (dd, $J=10.5$ Hz, 1.5 Hz, 1H, 12- H_{cis}), 4.64 (dd, $J=5.0$ Hz, 2.3 Hz, 1H, 5-H), 4.47 (dt, $J=5.2$ Hz, 1.4 Hz, 2H, 11-H), 3.41 (dd, $J=14.1$ Hz, 5.0 Hz, 1H, 6- H_a), 3.09 (dd, $J=14.1$ Hz, 2.3 Hz, 1H, 6- H_b), 1.61 (s, 9H, 16-H); ^{13}C -NMR (126 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 178.3 (C-4), 173.5 (C-2), 159.3 (C-10), 151.1 (C-14), 135.1 (C-12), 132.0 (C-8), 127.6 (C-7), 117.5 (C-13), 115.5 (C-9), 84.0 (C-15), 69.9 (C-11), 62.3 (C-5), 35.1 (C-6), 28.6 (C-16); ATR-IR: ν_{max} (cm^{-1}): 2979 (w), 2935 (w), 1754 (s) 1710 (m), 1610 (s), 1511 (s), 1361 (s), 1298 (s), 1239 (s), 1149 (s), 1076 (s), 1020 (m), 997 (m), 830 (s), 812 (s); HRMS (ESI pos.) m/z : berechnet für $C_{19}H_{23}NO_5Na^+$ $[M+Na]^+$: 368.1468, gefunden: 368.1468.

Es wurden Tautomere detektiert. 3-H wurde in MeOD nicht detektiert (H/D-Austausch). C-3 wurde nicht detektiert. Die Hauptspezies wurde zugeordnet.

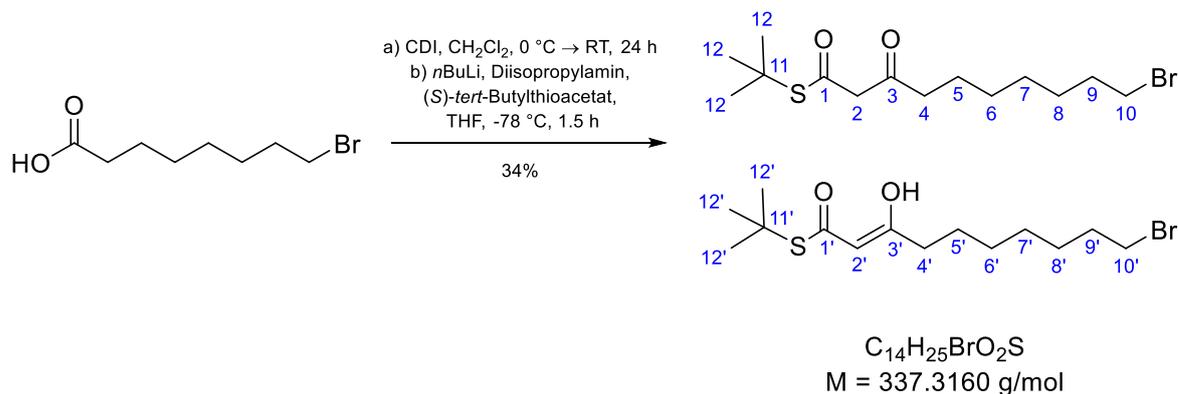
7.3.2 *tert*-Butyl-(*S*)-2-(4-(allyloxy)benzyl)-3-(((*2R,3S*)-5-((*2S,3R*)-3-(bromomethyl)oxiran-2-yl)-3-hydroxy-2-methylpentanoyl)oxy)-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-carboxylat (**145**)



Eine Lösung von Seitenkette **131** (200 mg, 520 μmol , 1.00 eq.) in CH_2Cl_2 (2.60 mL) wurde gemäß der Literatur^[39] bei 0°C mit EDC·HCl (119 mg, 620 μmol , 1.20 eq.) und DMAP (12.0 mg, 100 μmol , 0.20 eq.) versetzt. Die Reaktionslösung wurde auf RT erwärmt und die freie Tetramsäure **33** (197 mg, 570 μmol , 1.10 eq.) hinzugefügt. Nach 3.5 h wurden EtOAc (12 mL) und H_2SO_4 (0.5 M in H_2O , 6 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 12 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt. Das resultierende gelbe Öl wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (60 mL SiO_2 , 20% EtOAc in Hexan). Dies lieferte das Produkt **145** als farbloses Öl (323 mg, 88%); R_f (SiO_2) = 0.83 (Hexan/EtOAc 1:1); $[\alpha]_D^{20} = +58.7^\circ$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 6.94 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, 8-H), 6.79 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, 9-H), 6.04 (ddt, $J=17.1$ Hz, 10.5 Hz, 5.2 Hz, 1H, 12-H), 5.88 (s, 1H, 3-H), 5.40 (dd, $J=17.1$ Hz, 1.1 Hz, 1H, 13-H_{trans}), 5.28 (dd, $J=10.5$ Hz, 1.1 Hz, 1H, 13-H_{cis}), 4.85 – 4.76 (m, 1H, H-5), 4.48 (d, $J=5.2$ Hz, 2H, 11-H), 4.09 – 3.99 (m, 1H, 16-H), 3.43 (dd, $J=10.5$ Hz, 5.8 Hz, 1H, 21-H_a), 3.35 – 3.29 (m, 1H, 6-H_a), 3.29 – 3.24 (m, 1H, 21-H_b), 3.15 (dd, $J=14.2$ Hz, 2.0 Hz, 1H, 6-H_b), 3.04 (td, $J=5.8$ Hz, 1.7 Hz, 1H, 20-H), 2.91 – 2.83 (m, 1H, 19-H), 2.71 – 2.64 (m, 1H, 15-H), 1.70 – 1.62 (m, 4H, 17-H, 18-H), 1.60 (s, 9H, 28-H), 1.18 (d, $J=7.0$ Hz, 3H, 22-H), 0.87 (s, 9H, 25-H), 0.085 (s, 3H, 23-H_a), 0.026 (s, 3H, 23-H_b); $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ ppm; 170.2 (C-14), 168.1 (C-2), 165.5 (C-4), 157.9 (C-10), 149.4 (C-26), 133.4 (C-12), 130.6 (C-8), 126.1 (C-7), 117.9 (C-13), 114.8 (C-9), 108.8 (C-3), 83.3 (C-27), 72.4 (C-16), 68.9 (C-11), 60.7 (C-5), 60.2 (C-19), 57.2 (C-20), 45.2 (C-15), 35.0 (C-6), 32.2 (C-21), 31.1 (C-17 oder C-18), 28.3 (C-28), 27.5 (C-17 oder C-18), 25.9 (C-25), 18.2 (C-24), 11.4 (C-22), -4.02 (C_a-23 oder C_b-23), -4.41 (C_a-23 oder C_b-23); ATR-IR: ν_{max} (cm^{-1}): 2954 (w), 2933 (w), 2892 (w), 2857 (w), 1779 (m), 1741 (m), 1710 (m), 1630 (w), 1512 (m), 1319 (s), 1247 (s), 1171 (s), 1151 (s), 1028 (s), 834 (s), 775 (s); HRMS (ESI pos.) m/z : berechnet für $\text{C}_{34}\text{H}_{50}\text{NBrO}_8\text{SiNa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 730.2381, gefunden: 730.2377.

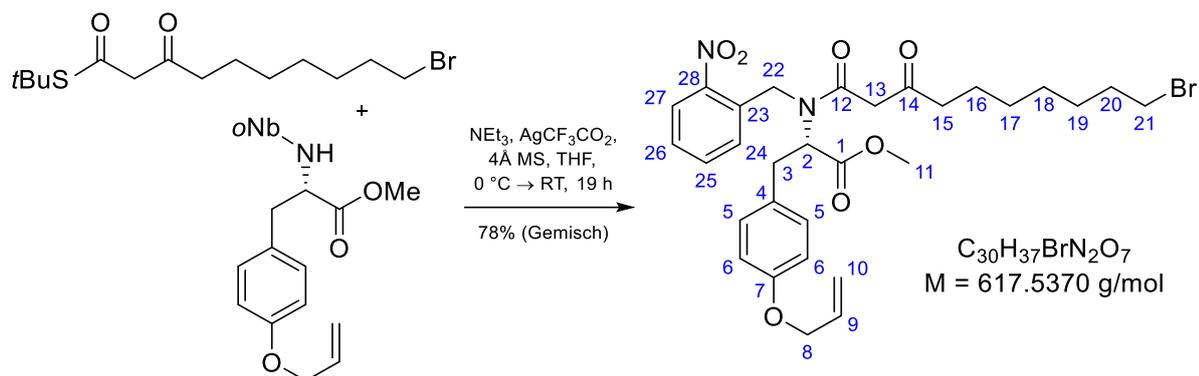
7.4 Synthesevorschriften Modellsystem Retrosynthese 2

Die folgenden Synthesevorschriften beschreiben die Herstellung eines vereinfachten Macrocidin-Modellsystems. Dabei lag der Fokus auf der prinzipiellen Machbarkeit der einzelnen Stufen – eine Optimierung sollte anhand des Originalsystems erfolgen. Die Analytik beschränkte sich daher auf $^1\text{H-NMR}$ -Analysen, anhand derer die einzelnen Reaktionsschritte gut zu verfolgen waren. Auch wurden aufwändige Aufreinigungen mittels RP18-Säulenchromatographie möglichst vermieden, da diese im vorliegenden Maßstab mit vergleichsweise großen Produktverlusten einhergehen und ebenfalls anhand des Originalsystems mit gesteigerten Ansatzgrößen optimiert werden sollte.

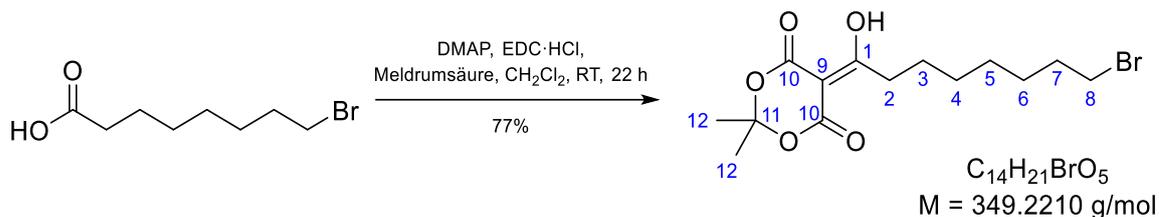
7.4.1 S-(tert-Butyl)-10-bromo-3-oxodecanethioate/ S-(tert-Butyl)-10-bromo-3-hydroxydec-2-enethioester (179)


a) Gemäß der Literatur^[106] wurde 8-Bromooctansäure (**178**, 100 mg, 450 μmol , 1.00 eq.) in CH_2Cl_2 (1.50 mL) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von Carbonyldiimidazol (76.0 mg, 470 μmol , 1.05 eq.) wurde die Reaktionslösung bei RT für 24 h gerührt. Danach wurde H_2O (3.00 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (2 x 1.50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt.

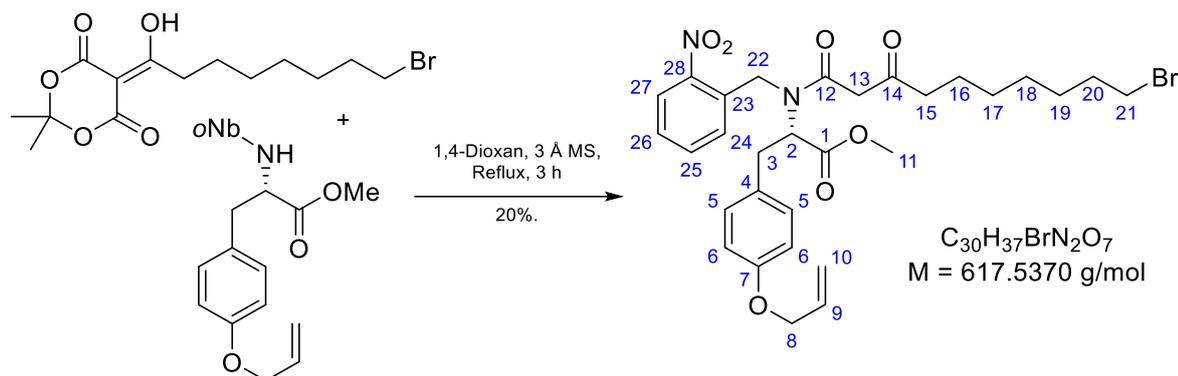
b) Im Anschluss wurde Diisopropylamin (189 μL , 1.30 mmol, 3.00 eq.) in THF (2.00 mL) vorgelegt und auf -78 °C abgekühlt. *n*BuLi (2.5 M in Hexan, 538 μL , 1.30 mmol, 3.00 eq.) wurde hinzugefügt, 20 min bei -78 °C gerührt, mit (*S*)-*tert*-Butylthioacetat (191 μL , 1.30 mmol, 3.00 eq.) versetzt und weitere 15 min gerührt. Letztlich wurde das Produkt aus Reaktionsschritt a) zugegeben und 1.5 h gerührt. Im Anschluss wurde zuerst H_2O (8.50 mL), dann HCl-Lösung (1M in H_2O , 2.50 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit MTBE (2 x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt. Das gelbe ölige Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie aufgereinigt (20 mL SiO_2 , 10% EtOAc in Hexan) und das Produkt **179** als gelb-rotes Öl erhalten. Dabei lagen zwei tautomere Formen des Thioesters vor (Diketo:Enol = 1:0.4). (51.0 mg, 34%); R_f (SiO_2) = 0.82 (Hexan/EtOAc 1:1, det. CAM); ¹H-NMR (**Diketo**) (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.55 (s, 2H, 2-H), 3.40 (t, $J=6.9$ Hz, 2H, 10-H), 2.53 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, 4-H), 1.84 (quin, $J=7.2$ Hz, 2H, 9-H), 1.62 – 1.55 (m, 2H, 5-H), 1.48 (s, 9H, 12-H), 1.45 – 1.38 (m, 2H, 8-H), 1.36 – 1.29 (m, 4H, 6-H, 7-H); ¹H-NMR (**Enol**) (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 12.88 (s, 1H, OH), 5.32 (s, 1H, 2'-H), 3.40 (t, $J=6.8$ Hz, 2H, 10'-H), 2.12 (t, $J=7.6$ Hz, 2H, 4'-H), 1.88 – 1.81 (m, 2H, 9'-H), 1.62 – 1.55 (m, 2H, 5'-H), 1.51 (s, 9H, 12'-H), 1.45 – 1.38 (m, 2H, 8'-H), 1.36 – 1.29 (m, 4H, 6'-H, 7'-H).

7.4.2 (S)-3-(4-(Allyloxy)phenyl)-2-(10-bromo-N-(2-nitrobenzyl)-3-oxodecanamido)propansäuremethylester (180)


In Anlehnung an die Literatur^[106] wurde Thioester **179** (51.0 mg, 150 μmol , 1.00 eq.) in THF (2.50 mL) vorgelegt und mit 4Å Molekularsieb und NEt_3 (83.0 μL , 600 μmol , 4.00 eq.) versetzt. Anschließend wurde das Tyrosinderivat **173** (62.0 mg, 170 μmol , 1.10 eq.) in THF (2.50 mL) vorgelöst zugegeben und die Reaktionslösung auf 0 °C gekühlt. Unter Ausschluss von Licht wurde AgCF_3CO_2 (50.0 mg, 230 μmol , 1.50 eq.) hinzugefügt und 19 h bei 0 °C \rightarrow RT gerührt. Danach wurde Et_2O (5.00 mL) zugegeben, über Celite filtriert und mit Et_2O (50 mL) nachgespült. Das Filtrat wurde mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (30 mL), H_2O (30 mL) und gesättigter wässriger NaCl -Lösung (30 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt. Erhalten wurde dabei ein Gemisch aus dem β -Ketoamid und mindestens einer weiteren Spezies in Form eines orangen Feststoffs (73.0 mg, 120 μmol , 79% Gemisch). Dieses Gemisch wurde nicht aufgereinigt, da das Zielmolekül **180** darin nur als Nebenbestandteil enthalten war und dieselbe Verbindung parallel über eine weitere Route hergestellt wurde (siehe Vorschrift 7.4.4); $R_f = 0.50$ (Hexan/EtOAc 2:1, det. CAM).

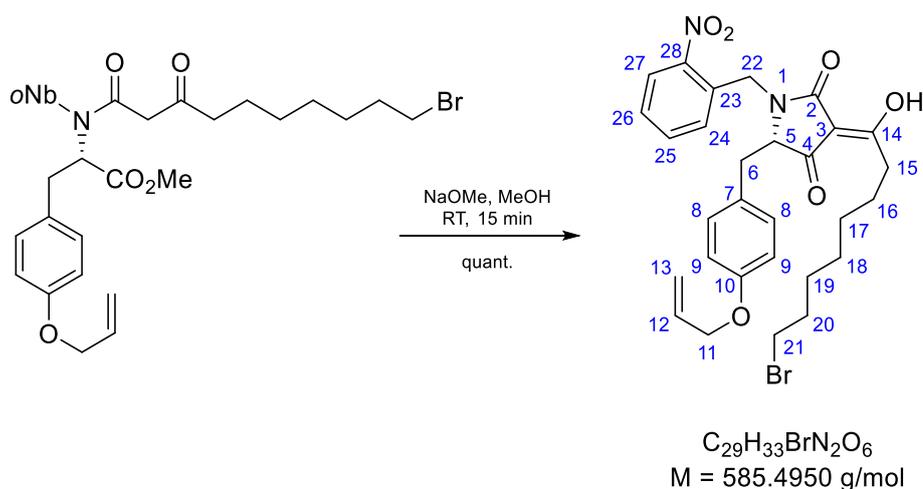
7.4.3 5-(8-Bromo-1-hydroxyoctylidene)-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dion (181)


Eine Lösung von 8-Bromooctansäure (**178**, 100 mg, 450 μmol , 1.00 eq.) in CH_2Cl_2 (5.00 mL) wurde gemäß der Literatur^[106] mit EDC·HCl (103 mg, 540 μmol , 1.20 eq.) und DMAP (55.0 mg, 450 μmol , 1.00 eq.) versetzt. Nach 30 min wurde Meldrumsäure (**116**, 71.0 mg, 490 μmol , 1.10 eq.) hinzugefügt und 22 h bei RT gerührt. Anschließend wurde MTBE (50 mL) hinzugefügt und die organische Phase mit H_2SO_4 (0.5 M in H_2O , 2 x 25 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (25 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt. Das resultierende gelbe Öl **181** (121 mg, 77%) wurde aufgrund seiner Instabilität nicht aufgereinigt und direkt weiter umgesetzt; R_f (SiO_2) = 0.26 (Hexan/EtOAc 1:1, det. CAM); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 15.30 (s, 1H, OH), 3.41 (t, $J=6.8$ Hz, 2H, 8-H), 3.06 (t, $J=7.7$ Hz, 2H, 2-H), 1.86 (quin, $J=7.1$ Hz, 2H, 7-H), 1.73 (s, 6H, 12-H), 1.49 – 1.31 (m, 8H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H).

7.4.4 (S,Z)-5-(4-(Allyloxy)benzyl)-3-(8-bromo-1-hydroxyoctylidene)-1-(2-nitrobenzyl)pyrrolidine-2,4-dione (182)


Angelehnt an die Literatur^[19,65,106] wurde geschützter L-Tyrosin-Methylester **173** (108 mg, 290 μmol , 1.00 eq.) in 1,4-Dioxan (1.00 mL) gelöst und 3 Å Molekularsieb (108 mg) hinzugefügt. Bei 50 °C wurde der Suspension eine Lösung von Meldrumsäurekonjugat **181** (121 mg, 350 μmol , 1.10 eq.) in 1,4-Dioxan (2.00 mL) zugegeben. Nach 3 h Rühren unter Rückfluss wurde die Suspension filtriert und die flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie (20 mL SiO_2 , 5% → 20% EtOAc in Hexan) des roten Öls wurde rohes Produkt **180** als oranger Feststoff erhalten (36.0 mg, 20%), welches ohne weitere Aufreinigung eingesetzt wurde; R_f (SiO_2) = 0.50 (Hexan/EtOAc 2:1, det. CAM); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.07 (dd, $J=8.2 \text{ Hz}$, 2.5 Hz, 1H, 27-H), 7.59 – 7.43 (m, 3H, 24-H, 25-H, 26-H), 7.10 – 7.03 (m, 2H, 5-H), 6.88 – 6.80 (m, 2H, 6-H), 6.12 – 5.99 (m, 1H, 9-H), 5.46 – 5.38 (m, 1H, 10- H_{trans}), 5.33 – 5.26 (m, 1H, 10- H_{cis}), 4.56 – 4.47 (m, 2H, 8-H), 4.19 – 4.12 (m, 1H, 2-H), 3.71 – 3.61 (m, 3H, 11-H), 3.52 (s, 1H, 22- H_a), 3.44 (s, 1H, 22- H_b), 3.42 – 3.37 (m, 2H, 13-H), 3.35 – 3.27 (m, 1H, 3- H_a), 3.21 – 3.12 (m, 1H, 3- H_b), 2.60 – 2.40 (m, 2H, 15-H), 1.88 – 1.78 (m, 2H, 21-H), 1.63 – 1.20 (m, 10H, 16-H, 17-H, 18-H, 19-H, 20-H).

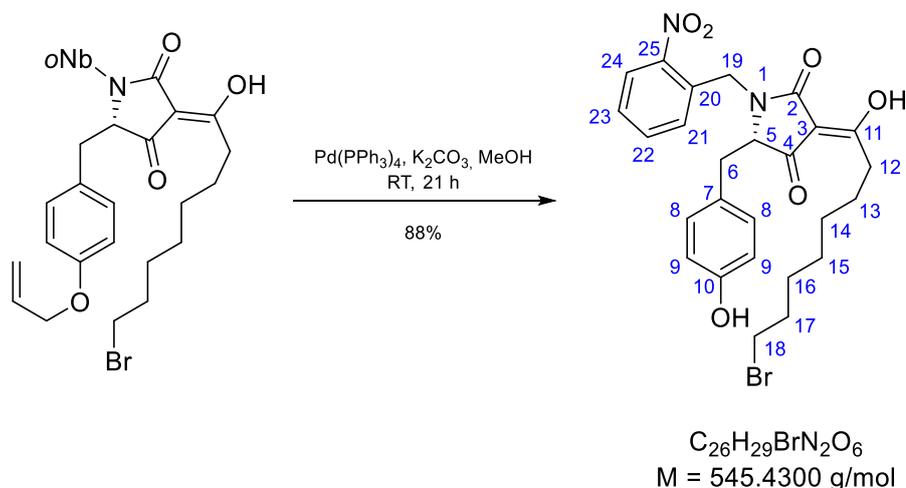
Es wurden Tautomere detektiert. Die Hauptspezies wurde zugeordnet.



Rohes β -Ketoamid **180** (36.0 mg, 60 μmol , 1.00 eq.) wurde in MeOH (3.00 mL) gelöst und mit NaOMe (16.0 mg, 290 μmol , 5.00 eq.) versetzt. Nach 15 min wurde Zitronensäure-Lösung (30% in H_2O , 15 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 7 mL) extrahiert.

Die vereinigten organischen Phasen wurden bis pH 5 mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Die flüchtigen Bestandteile wurden unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt **182** als oranger Schaum erhalten (53.0 mg, quant.), der ohne weitere Aufreinigung verwendet wurde; R_f (SiO₂) = 0.54 (Hexan/EtOH 4:1, det. CAM); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.02 (d, J =8.2 Hz, 1H, 27-H), 7.60 (t, J =7.8 Hz, 1H, 25-H), 7.45 (t, J =7.5 Hz, 1H, 26-H), 7.29 (d, J =7.8 Hz, 1H, 24-H), 6.88 (d, J =8.6 Hz, 2H, 8-H), 6.71 (d, J =8.6 Hz, 2H, 9-H), 6.10 – 6.00 (m, 1H, 12-H), 5.41 (dd, J =17.3 Hz, 1.3 Hz, 1H, 13-H_{trans}), 5.29 (dd, J =10.5 Hz, 1.3 Hz, 1H, 13-H_{cis}), 5.18 (d, J =16.9 Hz, 1H, 22-H_a), 4.70 (d, J =16.9 Hz, 1H, 22-H_b), 4.49 (d, J =5.3 Hz, 2H, 11-H), 4.01 – 3.96 (m, 1H, 5-H), 3.42 (t, J =6.8 Hz, 2H, 21-H), 3.16 (dd, J =14.8 Hz, 4.3 Hz, 1H, 6-H_a), 2.99 (dd, J =14.8 Hz, 5.8 Hz, 1H, 6-H_b), 2.87 (dt, J =13.7 Hz, 7.7 Hz, 1H, 15-H_a), 2.76 (dt, J =13.7 Hz, 7.7 Hz, 1H, 15-H_b), 1.90 – 1.81 (m, 2H, 20-H), 1.68 – 1.56 (m, 2H, 16-H), 1.50 – 1.41 (m, 2H, 19-H), 1.40 – 1.29 (m, 4H, 17-H, 18-H); HRMS (ESI pos.) m/z : berechnet für C₂₉H₃₄N₂BrO₆⁺ [M+H]⁺: 585.1595, gefunden: 585.1579.

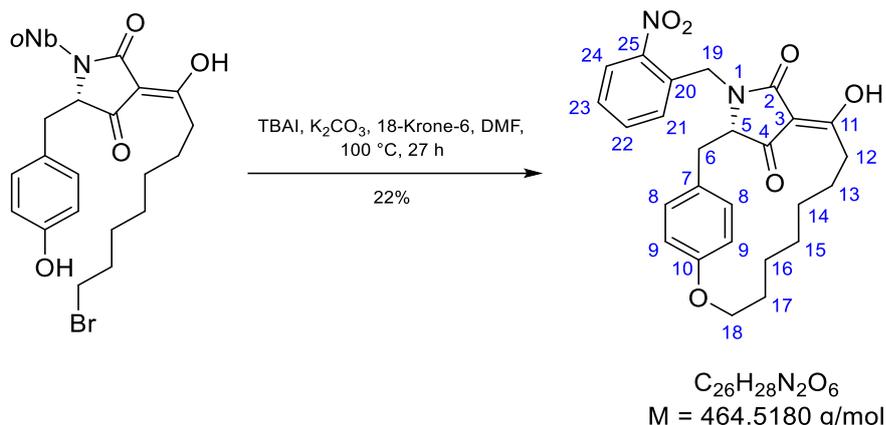
Es wurden Tautomere detektiert. Nur die Hauptspezies wurde zugeordnet.

7.4.5 (S,Z)-3-(8-Bromo-1-hydroxyoctylidene)-5-(4-hydroxybenzyl)-1-(2-nitrobenzyl)pyrrolidine-2,4-dion (183)


Gemäß der Literatur^[39,43,131] wurde 3-Acyltetramsäure **182** (53.0 mg, 90.0 μmol , 1.00 eq.) in MeOH (5.00 mL) mit $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (1.00 mg, 870 μmol , 0.01 eq.) und K_2CO_3 (25.0 mg, 180 μmol , 2.00 eq.) versetzt. Nach 21 h wurde H_2SO_4 (0.5 M in H_2O , 60 mL) hinzugefügt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 60 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H_2O (60 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und über Celite filtriert. Die flüchtigen Bestandteile wurden unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt als oranges Öl erhalten (48.0 mg, 98%). Dieses enthielt neben dem Produkt **183** Spuren der 3-Acyltetramsäure **182** und PPh_3O , konnte jedoch ohne weitere Aufreinigung verwendet werden; R_f (SiO_2) = 0.38 (Hexan/EtOH 4:1, det. CAM); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.01 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, 24-H), 7.62 – 7.57 (m, 1H, 22-H), 7.57-7.53 (m, 1H, 23-H), 7.32 – 7.27 (m, 1H, 21-H), 6.84 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, 8-H), 6.63 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, 9-H), 5.19 (d, $J=17.1$ Hz, 1H, 19- H_a), 4.68 (d, $J=17.1$ Hz, 1H, 19- H_b), 4.01 – 3.94 (m, 1H, 5-H), 3.45 – 3.38 (m, 2H, 18-H), 3.14 (dd, $J=14.6$ Hz, 3.8 Hz, 1H, 6- H_a), 2.98 (dd, $J=14.6$ Hz, 5.5 Hz, 1H, 6- H_b), 2.93 – 2.82 (m, 1H, 12- H_a), 2.80 – 2.70 (m, 1H, 12- H_b), 1.89 – 1.80 (m, 2H, 17-H), 1.67 – 1.57 (m, 2H, 13-H), 1.47 – 1.40 (m, 2H, 16-H), 1.39 – 1.31 (m, 4H, 14-H, 15-H).

Es wurden Tautomere detektiert. Nur die Hauptspezies wurde zugeordnet.

7.4.6 (S,Z)-12-Hydroxy-1¹-(2-nitrobenzyl)-4-oxa-1(2,4)-pyrrolidina-3(1,4)-benzenacyclododecaphane-1³,1⁵-dion (184)



In Anlehnung an die Literatur^[39,131] wurde die rohe 3-Acyltetramsäure **183** (48.0 mg, 90.0 μmol , 1.00 eq.) in DMF (6.0 mL) mit K_2CO_3 (24.0 mg, 180 μmol , 2.00 eq.), 18-Krone-6 (12.0 mg, 40.0 μmol , 0.50 eq.) und TBAI (300 μg , 880.0 nmol, 0.01 eq.) und versetzt. In einem geschlossenen Gefäß wurde 27 h bei 100 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde H_2O (30 mL) hinzugefügt und das Gemisch mit EtOAc (3 x 15 mL) extrahiert. Die wässrige Phase wurde anschließend mit H_2SO_4 (2 M in H_2O , 20 mL) angesäuert und erneut mit EtOAc (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (15 mL) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Die flüchtigen Bestandteile wurden unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **184** lag nach säulenchromatographischer Aufreinigung (10 mL RP18-SiO₂, 40% → 100% MeCN in H_2O) als roher brauner Feststoff vor (9 mg, 22%). Auf eine weitere Aufreinigung wurde aufgrund der geringen Substanzmenge verzichtet; R_f (SiO₂) = 0.15 (EtOAc; det. CAM); ¹H-NMR (500 MHz, MeOD-*d*₄) δ ppm 8.07 (d, $J=8.1$ Hz, 1H, 24-H), 7.70 – 7.58 (m, 1H, 22-H), 7.57 – 7.48 (m, 1H, 23-H), 7.47 – 7.37 (m, 1H, 21-H), 7.03 – 6.93 (m, 2H, 8-H), 6.83 – 6.73 (m, 2H, 9-H), 4.82 (d, $J=17.2$ Hz, 1H, 19-H_b), 4.23 – 4.13 (m, 2H, 18-H), 4.07 – 3.98 (m, 1H, 5-H), 3.27 – 3.15 (m, 3H, 6-H_a, 12-H), 3.03 (d, $J=13.9$ Hz, 1H, 6-H_b), 1.70 – 1.61 (m, 2H, 17-H), 1.45 – 1.38 (m, 2H, 13-H), 1.36 – 1.28 (m, 6H, 14-H, 15-H, 16-H); 19-H_a von H_2O überlagert.

Literaturverzeichnis

- [1] E. Haslam, *Nat. Prod. Rep.* **1986**, *3*, 217-249.
- [2] R. A. Maplestone, M. J. Stone, D. H. Williams, *Gene* **1992**, *115*, 151-157.
- [3] T. Hartmann, *Phytochemistry* **2007**, *68*, 2831-2846.
- [4] D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2020**, *83*, 770-803.
- [5] E.-C. Oerke, H.-W. Dehne, *Crop Prot.* **2004**, *23*, 275-285.
- [6] J. R. Vyvyan, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1631-1646.
- [7] T. A. Gaines, S. O. Duke, S. Morran, C. A. G. Rigon, P. J. Tranel, A. Küpper, F. E. Dayan, *J. Biol. Chem.* **2020**, *295*, 10307-10330.
- [8] S. Moss, L. Ulber, I. den Hoed, *Crop Prot.* **2019**, *115*, 13-19.
- [9] T. Brun, J. E. Rabuske, I. Toderò, T. C. Almeida, J. J. D. Junior, G. Ariotti, T. Confortin, J. A. Arnemann, R. C. Kuhn, J. V. C. Guedes, M. A. Mazutti, *3 Biotech* **2016**, *6*:230.
- [10] R. Radhakrishnan, A. A. Alqarawi, E. F. Abd_Allah, *Ecotoxicol. Environ. Saf.* **2018**, *158*, 131-138.
- [11] R. Anschütz, R. Böcker, *Liebigs Ann. Chem.* **1909**, *368*, 53-75.
- [12] H.-G. Henning, A. Gelbin, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1993**, *57*, 139-185.
- [13] R. Schobert, A. Schlenk, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 4203-4221.
- [14] B. J. L. Royles, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1981-2001.
- [15] M. G. Gänzle, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2004**, *64*, 326-332.
- [16] Y.-L. Sun, J. Wang, Y.-F. Wang, X.-Y. Zhang, X.-H. Nong, M.-Y. Chen, X.-Y. Xu, S.-H. Qi, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 9328-9332.
- [17] N. Cramer, S. Laschat, A. Baro, H. Schwalbe, C. Richter, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 831-833.
- [18] S. Kanazawa, N. Fusetani, S. Matsunaga, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1065-1068.
- [19] M. Petermichl, R. Schobert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 1-5.
- [20] P. R. Graupner, A. Carr, E. Clancy, J. Gilbert, K. L. Bailey, J.-A. Derby, B. C. Gerwick, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1558-1561.
- [21] X. Mo, Q. Li, J. Ju, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 50566-50593.
- [22] P. S. Steyn, P. L. Wessels, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *47*, 4707-4710.
- [23] M. J. Nolte, P. S. Steyn, P. L. Wessels, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1980**, 1057-1065.
- [24] T. Yamaguchi, K. Saito, T. Tsujimoto, H. Yuki, *J. Heterocycl. Chem.* **1976**, *13*, 533-537.
- [25] K. Saito, T. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, *51*, 651-652.

- [26] P. S. Steyn, C. J. Rabie, *Phytochemistry* **1976**, *15*, 1977-1979.
- [27] M. Zaghouani, B. Nay, *Nat. Prod. Rep.* **2016**, *33*, 540-548.
- [28] R. J. Capon, C. Skene, E. Lacey, J. H. Gill, D. Wadsworth, T. Friedel, *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1256-1259.
- [29] G. Lang, A. L. J. Cole, J. W. Blunt, M. H. G. Munro, *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 151-153.
- [30] F. Vinale, M. Nigro, K. Sivasithamparam, G. Flematti, E. L. Ghisalberti, M. Ruocco, R. Varlese, R. Marra, S. Lanzuise, A. Eid, S. L. Woo, M. Lorito, *FEMS Microbiol. Lett.* **2013**, *347*, 123-129.
- [31] M. Kawada, Y. Yoshimoto, H. Kumagai, T. Someno, I. Momose, N. Kawamura, K. Isshiki, D. Ikeda, *J. Antibiot.* **2004**, *57*, 235-237.
- [32] B. Biersack, R. Diestel, C. Jagusch, F. Sasse, R. Schobert, *J. Inorg. Biochem.* **2009**, *103*, 72-76.
- [33] D. Boettger, C. Hertweck, *ChemBioChem* **2013**, *14*, 28-42.
- [34] X.-W. Li, A. Ear, B. Nay, *Nat. Prod. Rep.* **2013**, *30*, 765-782.
- [35] F. Hemmerling, F. Hahn, *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 1512-1550.
- [36] D. Schwarzer, R. Finking, M. A. Marahiel, *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 275-287.
- [37] J. W. Sims, J. P. Fillmore, D. D. Warner, E. W. Schmidt, *Chem. Commun.* **2005**, 186-188.
- [38] T. Yoshinari, K. Ohmori, M. G. Schrems, A. Pfaltz, K. Suzuki, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 893-897.
- [39] R. G. Haase, R. Schobert, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6352-6355.
- [40] G. H. Boerema, M. M. J. Dorenbosch, *Pers.: Mol. Phylogeny Evol. Fungi* **1970**, *6*, 49-58.
- [41] M. Kubota, K. Abiko, *J. Gen. Plant Pathol.* **2002**, *68*, 208-211.
- [42] C. V. Ramana, M. A. Mondal, V. G. Puranik, M. K. Gurjar, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4061-4064.
- [43] B. Barnickel, R. Schobert, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6716-6719.
- [44] B. M. Kemkuignou, L. Treiber, H. Zeng, H. Schrey, R. Schobert, M. Stadler, *Molecules* **2020**, *25*:5497.
- [45] L. Treiber, C. Pezolt, H. Zeng, H. Schrey, S. Jungwirth, A. Shekhar, M. Stadler, U. Bilitewski, M. Erb-Brinkmann, R. Schobert, *Antibiotics* **2021**, *10*:1022.
- [46] J. Stöckl, *Modellstudien zur Entwicklung einer neuen Synthesemethode für polycyclische Tetransäure-Makrolactame*, Dissertation, Universität Bayreuth **2018**.
- [47] Y.-C. Jeong, M. G. Moloney, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1342-1354.
- [48] M. Petermichl, R. Schobert, *Synlett* **2017**, *28*, 654-663.

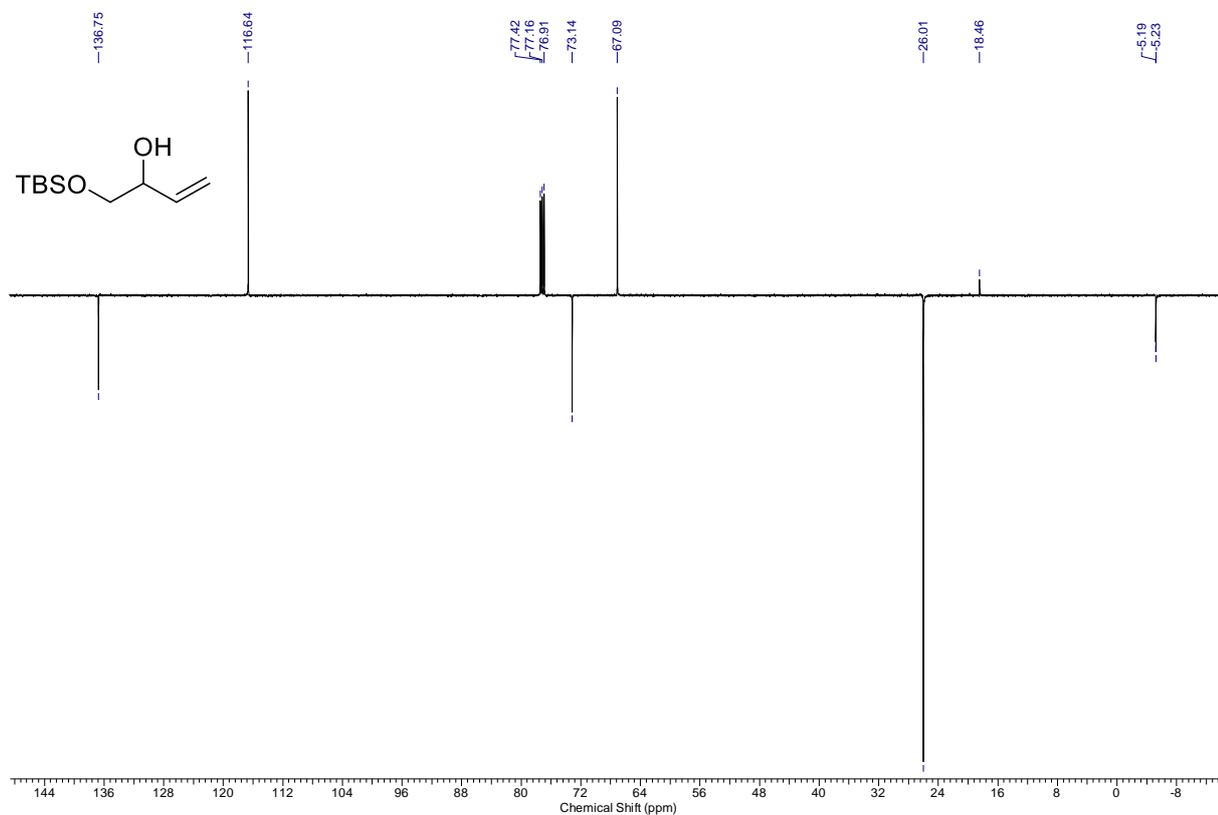
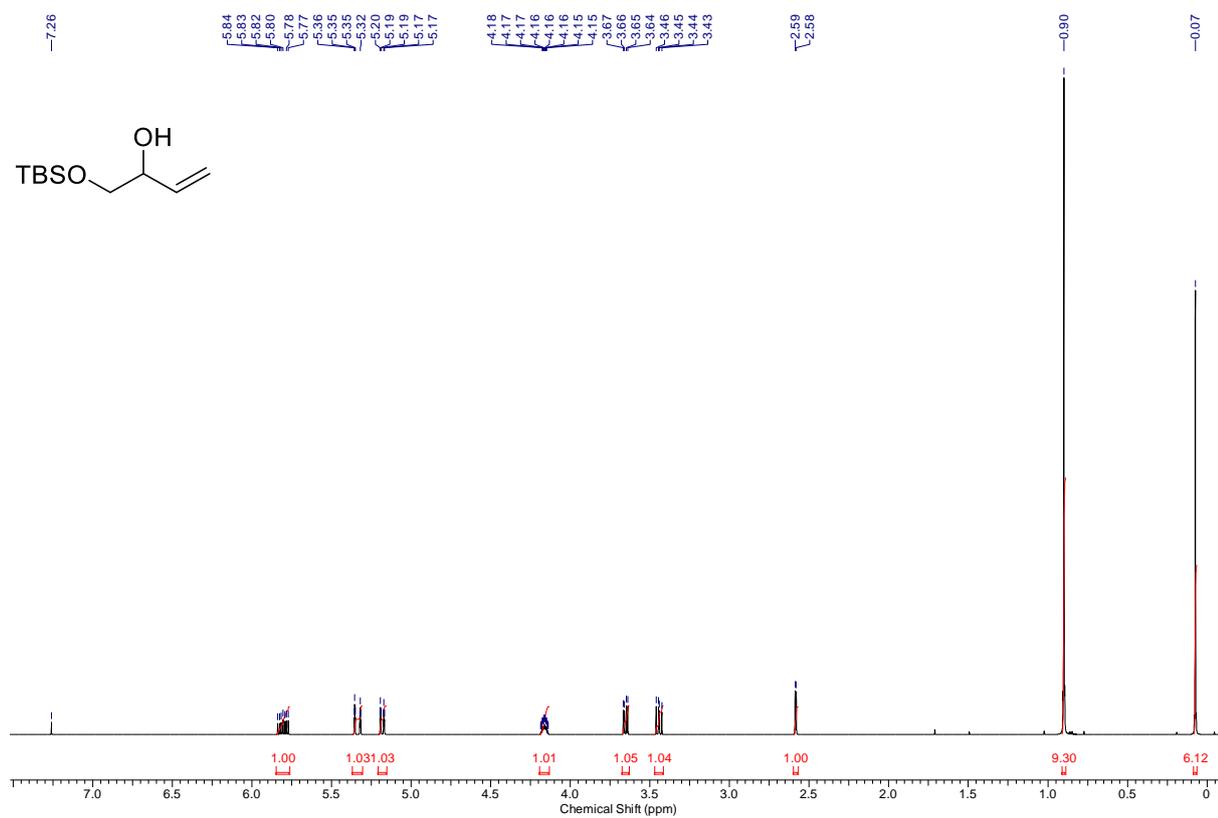
- [49] P. Jouin, B. Castro, D. Nisato, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1987**, 1177-1182.
- [50] J. Jiang, W.-R. Li, R. M. Przeslawski, M. M. Joullié, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6705-6708.
- [51] D. Ma, J. Ma, W. Ding, L. Dai, *Tetrahedron Asymmetry* **1996**, *7*, 2365-2370.
- [52] M. Hosseini, H. Kringelum, A. Murray, J. E. Tønder, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2103-2106.
- [53] J. Löffler, R. Schobert, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1996**, 2799-2802.
- [54] R. Schobert, C. Jagusch, C. Melanophy, G. Mullen, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3524-3529.
- [55] R. Schobert, C. Jagusch, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2301-2307.
- [56] R. C. F. Jones, S. Sumaria, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *34*, 3173-3176.
- [57] R. C. F. Jones, G. E. Peterson, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4757-4760.
- [58] R. C. F. Jones, M. J. Begley, G. E. Peterson, S. Sumaria, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1990**, 1959-1968.
- [59] A. Schlenk, R. Diestel, F. Sasse, R. Schobert, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2599-2604.
- [60] S. Bruckner, U. Bilitewski, R. Schobert, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1136-1139.
- [61] K. Hori, M. Arai, K. Nomura, E. Yoshii, *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 4368-4371.
- [62] T. Sengoku, J. Wierzejska, M. Takahashi, H. Yoda, *Synlett* **2010**, *19*, 2944-2946.
- [63] T. Sengoku, Y. Nagae, Y. Ujihara, M. Takahashi, H. Yoda, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4391-4401.
- [64] J. Poncet, P. Jouin, B. Castro, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1990**, 611-616.
- [65] S. V. Ley, S. C. Smith, P. R. Woodward, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1145-1174.
- [66] R. N. Lacey, *J. Chem. Soc.* **1954**, 850-854.
- [67] S. V. Ley, P. R. Woodward, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3019-3020.
- [68] S. V. Ley, S. C. Smith, P. R. Woodward, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5829-5832.
- [69] Y. Oikawa, K. Sugano, O. Yonemitsu, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2087-2088.
- [70] K. L. Bailey, J.-A. Derby, *Fungal isolates and biological control compositions for the control of weeds*, US Patentanmeldung, Seriennummer 60/294,475, USA **2001**.
- [71] K. L. Bailey, W. M. Pitt, S. Falk, J.-A. Derby, *Biol. Control* **2011**, *58*, 379-386.
- [72] M. Hubbard, R. K. Hynes, K. L. Bailey, *Biol. Control* **2015**, *89*, 11-22.
- [73] M. Hubbard, W. G. Taylor, K. L. Bailey, R. K. Hynes, *Environ. Exp. Bot.* **2016**, *132*, 80-91.
- [74] H. K. Lichtenthaler, *J. Plant Physiol.* **1996**, *148*, 4-14.
- [75] E. H. Murchie, T. Lawson, *J. Exp. Bot.* **2013**, *64*, 3983-3998.

- [76] M. Bertamini, N. Nedunchezian, B. Borghi, *Photosynthetica* **2001**, 39, 59-65.
- [77] N. Msilini, M. Zaghdoudi, S. Govindachary, M. Lachaâl, Z. Ouerghi, R. Carpentier, *Photosynth. Res.* **2011**, 107, 247-256.
- [78] J. Abadía, F. Morales, A. Abadía, *Plant Soil* **1999**, 215, 183-192.
- [79] A. Larbi, A. Abadía, F. Morales, J. Abadía, *Photosynth. Res.* **2004**, 79, 59-69.
- [80] Y. Umena, K. Kawakami, J.-R. Shen, N. Kamiya, *Nature* **2011**, 473, 55-60.
- [81] Z. Liu, H. Yan, K. Wang, T. Kuang, J. Zhang, L. Gui, X. An, W. Chang, *Nature* **2004**, 428, 287-292.
- [82] I. Domonkos, M. Kis, Z. Gombos, B. Ughy, *Prog. Lipid Res.* **2013**, 52, 539-561.
- [83] P. Jahns, A. R. Holzwarth, *Biochim. Biophys. Acta* **2012**, 1817, 182-193.
- [84] M. Mozzo, L. Dall'Osto, R. Hienerwadel, R. Bassi, R. Croce, *J. Biol. Chem.* **2008**, 283, 6184-6192.
- [85] D. R. Contin, H. H. Soriani, I. Hernández, R. P. M. Furriel, S. Munné-Bosch, C. A. Martinez, *Trees* **2014**, 28, 1705-1722.
- [86] A. S. Murkin, K. A. Manning, S. A. Kholodar, *Bioorg. Chem.* **2014**, 57, 171-185.
- [87] A. Schofield, G. Paliyath, *Plant Physiol. Biochem.* **2005**, 43, 1052-1060.
- [88] F. X. Cunningham, Jr. Gantt, E. Gantt, *Annu. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol.* **1998**, 49, 557-583.
- [89] D. M. Yeh, L. Lin, C.J. Wright, *Sci. Hortic.* **2000**, 86, 223-233.
- [90] L. Zhou, K. L. Bailey, J.-A. Derby, *Biol. Control* **2004**, 30, 634-644.
- [91] K. L. Bailey, W. M. Pitt, J.-A. Derby, S. Walter, W. Taylor, S. Falk, *Am. J. Plant Sci. Biotechnol.* **2010**, 4, 35-42.
- [92] K. L. Bailey, W. M. Pitt, F. Leggett, C. Sheedy, J.-A. Derby, *Biol. Control* **2011**, 59, 268-276.
- [93] K. L. Bailey, S. Falk, J.-A. Derby, M. Melzer, G. J. Boland, *Biol. Control* **2013**, 65, 147-151.
- [94] K. L. Bailey, S. Falk, *Pest Technol.* **2011**, 5, 73-79.
- [95] K. L. Bailey, in *Integrated Pest Management: Current Concepts and Ecological Perspective* (Ed.: D. P. Abrol), Elsevier Inc. (Academic Press), USA, **2014**, 245-266.
- [96] M. Hubbard, R. K Hynes, M. Erlandson, K. L Bailey, *Sustain. Chem. Process.* **2014**, 2:18.
- [97] R. K. Hynes, *CAB Reviews* **2018**, 13:005.
- [98] P. G. M. Wuts, T. W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis – 4th Edition*, John Wiley & Sons Inc., Hoboken/USA und Kanada, **2006**, 166-179 und 189-190.

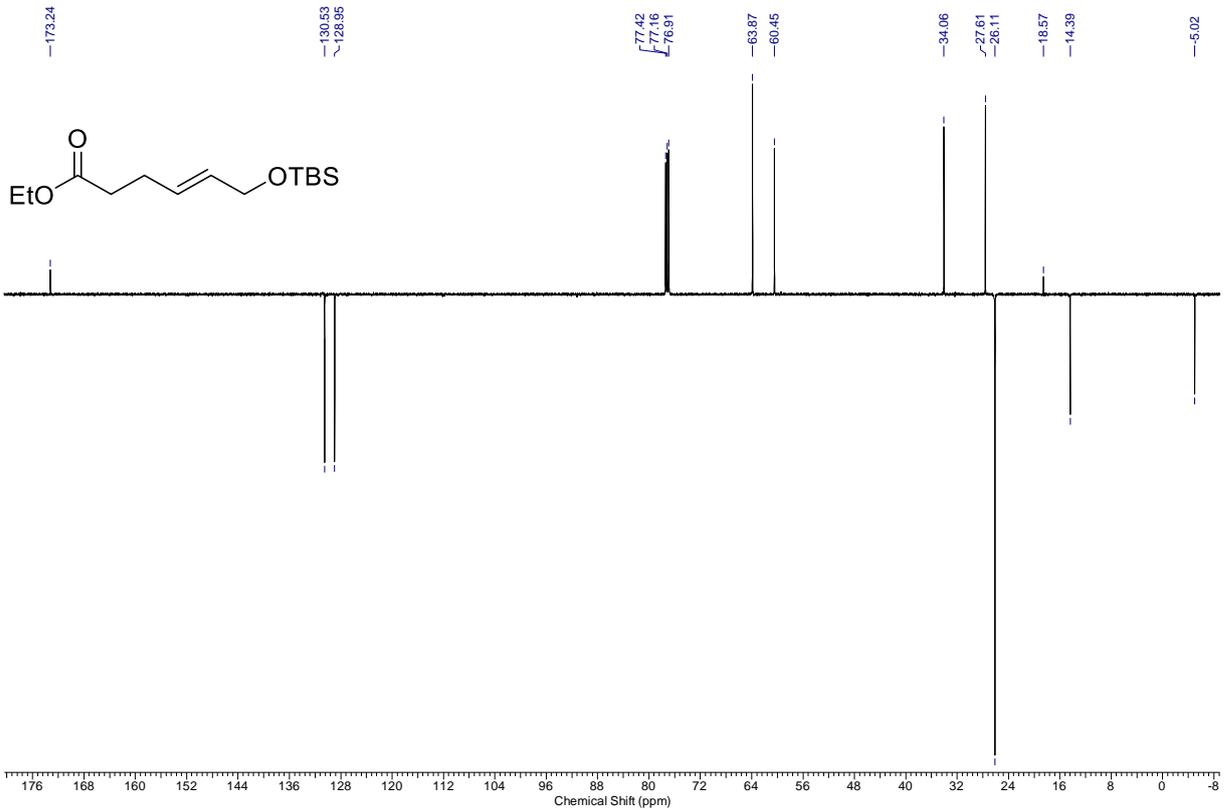
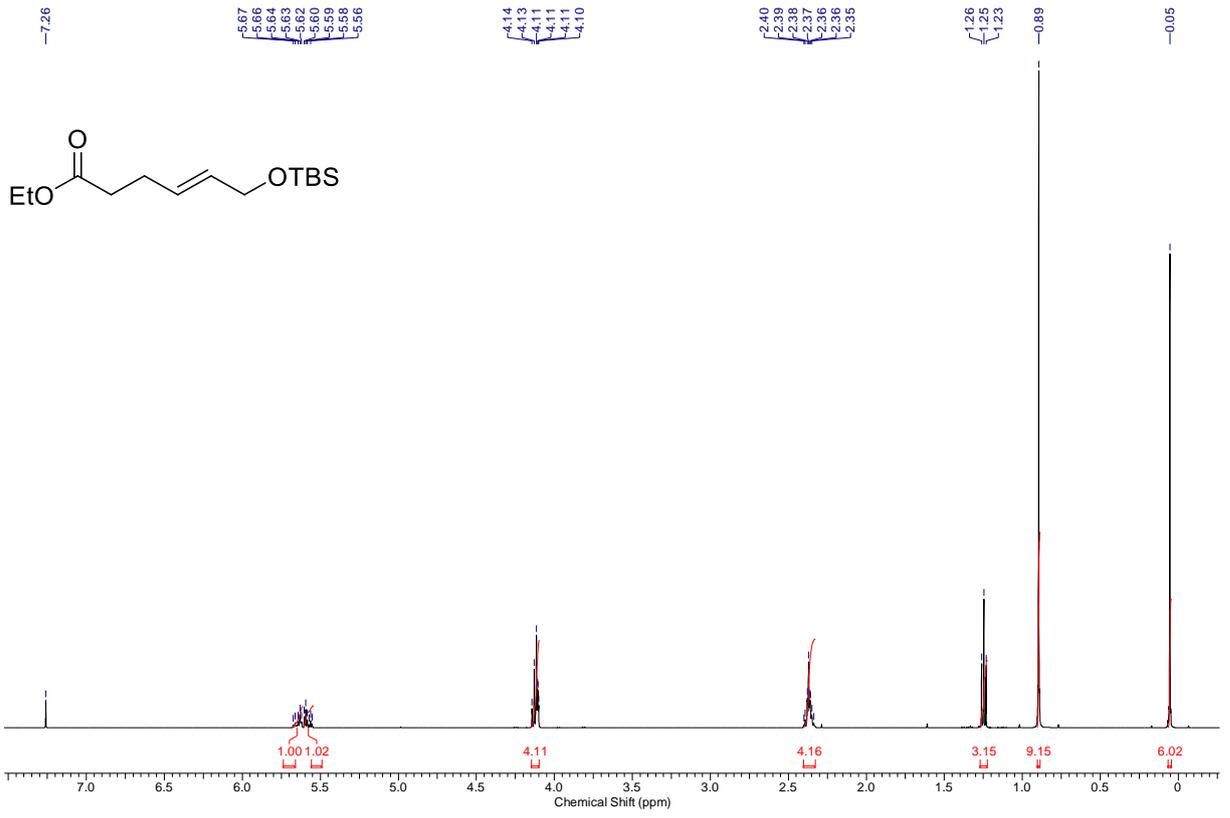
- [99] T. R. Hoye, P. R. Hanson, A. C. Kovelesky, T. D. Ocain, Z. Zhuang, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9369-9371.
- [100] M. K. Gurjar, U. K. Saha, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1833-1836.
- [101] U. Bhatt, M. Christmann, M. Quitschalle, E. Claus, M. Kalesse, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1885-1893.
- [102] J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1976**, *18*, 734-736.
- [103] I. Vilotijevic, T. F. Jamison, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5250-5281.
- [104] I. V. Alabugin, K. Gilmore, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11246-11250.
- [105] K. Gilmore, R. K. Mohamed, I. V. Alabugin, *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2016**, *6*, 487-514.
- [106] S. Bruckner, R. G. Haase, R. Schobert, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 5692-5695.
- [107] S. J. Shimshock, R. E. Waltermire, P. DeShong, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8791-8796.
- [108] B. M. Kim, S. F. Williams, S. Masamune, *Comprehensive Organic Synthesis* (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon Press, Oxford/UK, **1991**, *2*, 239-275.
- [109] A. Abiko, J.-F. Liu, S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2586-2587.
- [110] N. Do Van Thanh, *Tetrahedron* **2020**, *76*:130618.
- [111] D. A. Evans, J. S. Tedrow, J. T. Shaw, C. W. Downey, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 392-393.
- [112] P. R. Graupner, B. C. Gerwick, T. L. Siddall, A. W. Carr, E. Clancy, J. R. Gilbert, K. L. Bailey, J.-A. Derby, in *Natural Products for Pest Management* (Ed.: A. M. Rimando, S. O. Duke), ACS Symposium Series, *927*, Washington DC/USA, **2006**, 37-47.
- [113] S. K. Chaudhary, O. Hernandez, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *2*, 99-102.
- [114] J. Štambaský, V. Kapras, M. Štefko, O. Kysilka, M. Hocek, A. V. Malkov, P. Kočovský, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7781-7803.
- [115] D. P. Canterbury, G. C. Micalizio, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2384-2387.
- [116] D. M. Hodgson, Y. K. Chung, J.-M. Paris, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8664-8665.
- [117] F. Ding, R. William, M. L. Leow, H. Chai, J. Z. M. Fong, X.-W. Liu, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 26-29.
- [118] L. C. Dias, E. C. Polo, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 4072-4112.
- [119] A. D. Fotiadou, A. L. Zografos, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4592-4595.
- [120] P. Phukan, S. Sasmal, M. E. Maier, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *9*, 1733-1740.
- [121] C.-F. Dai, F. Cheng, H.-C. Xu, Y.-P. Ruan, P.-Q. Huang, *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 386-394.

- [122] B. Loubinoux, J.-L. Sinnes, A. C. O'Sullivan, T. Winkler, *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 122-128.
- [123] T. Nakata, M. Fukui, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2219-2222.
- [124] E. J. Corey, A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190-6191.
- [125] A. K. Ghosh, W. J. Thompson, M. K. Holloway, S. P. McKee, T. T. Duong, H. Y. Lee, P. M. Munson, A. M. Smith, J. M. Wai, P. L. Darke, J. A. Zugay, E. A. Emini, W. A. Schleif, J. R. Huff, P. S. Anderson, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2300-2310.
- [126] T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5976-5978.
- [127] L. Siret, A. Tambuté, A. Bégos, J. Rouden, M. Caude, *Chirality* **1991**, *3*, 427-435.
- [128] T. P. Boyle, J. B. Bremner, J. Coates, J. Deadman, P. A. Keller, S. G. Pyne, D. I. Rhodes, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11270-11290.
- [129] Z. Chen, Y. Zhou, X. Bu, T. Zhang, M. He, *Des. Monomers Polym.* **2014**, *17*, 701-716.
- [130] A. Nagai, J. Ishikawa, H. Kudo, T. Endo, *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.* **2004**, *42*, 1143-1153.
- [131] D. R. Vutukuri, P. Bharathi, Z. Yu, K. Rajasekaran, M.-H. Tran, S. Thayumanavan, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1146-1149.
- [132] U. Kauh, L. Andernach, T. Opatz, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 15170-15177.
- [133] C. I. Wendell, M. J. Boyd, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 897-899.

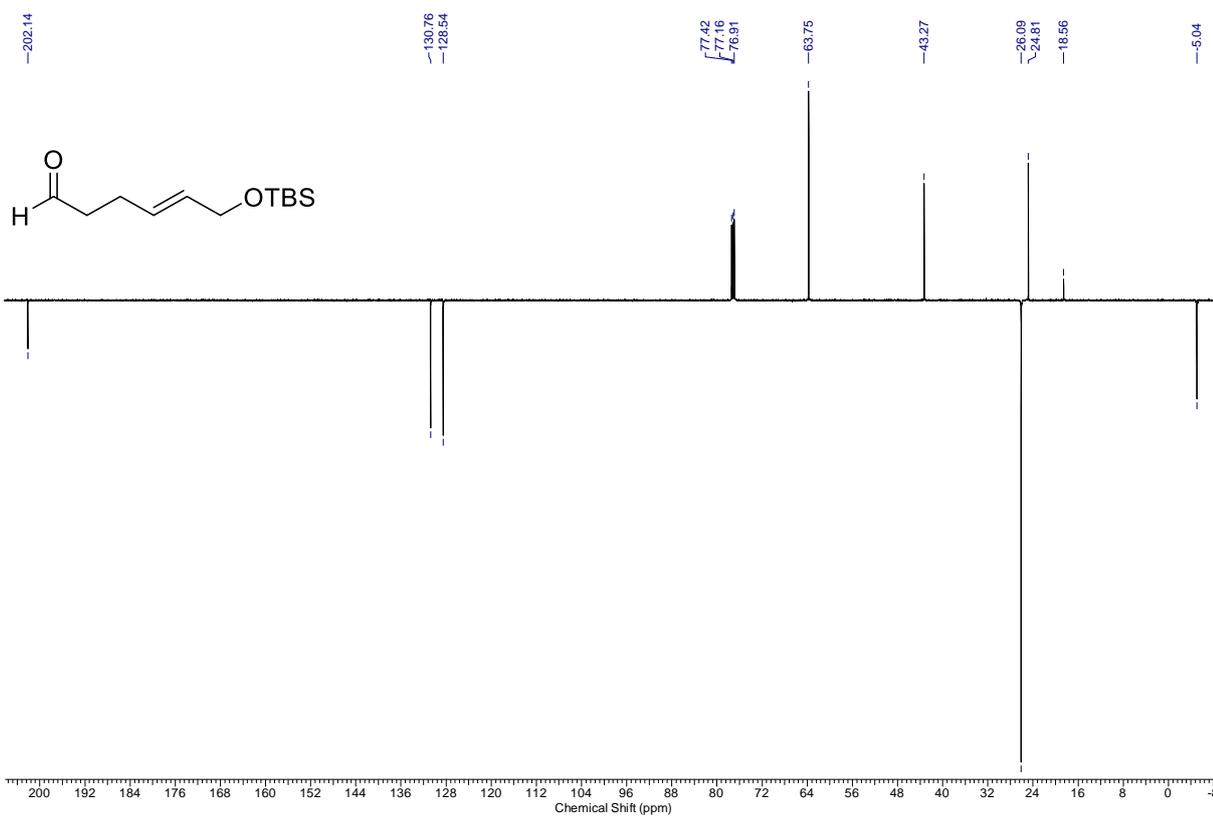
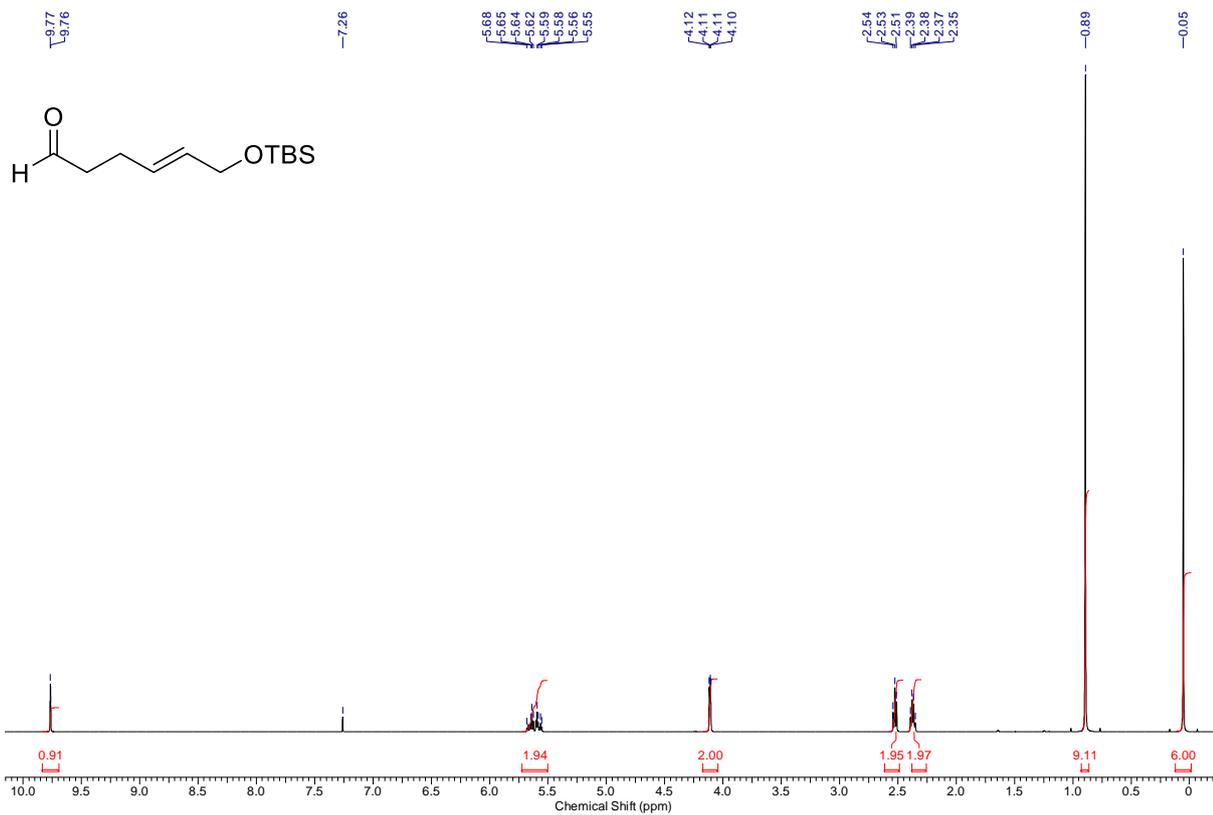
Anhang



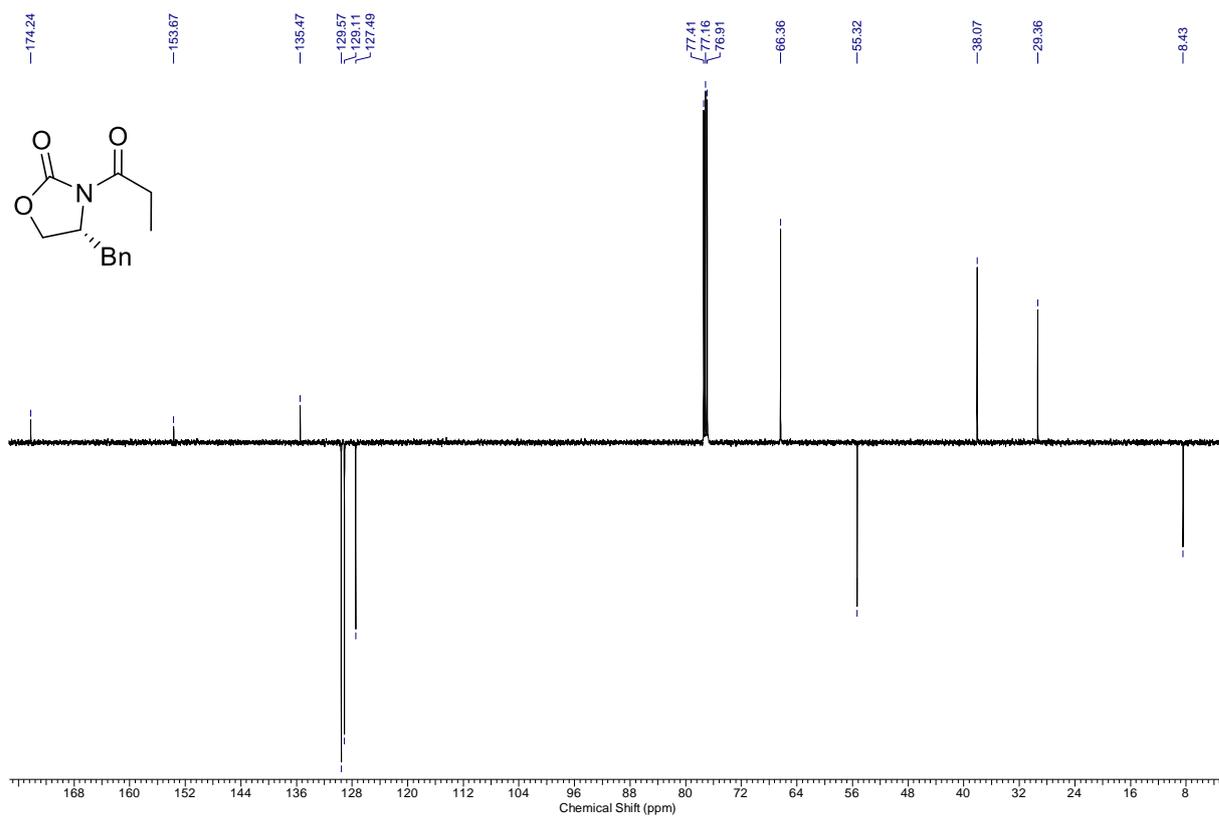
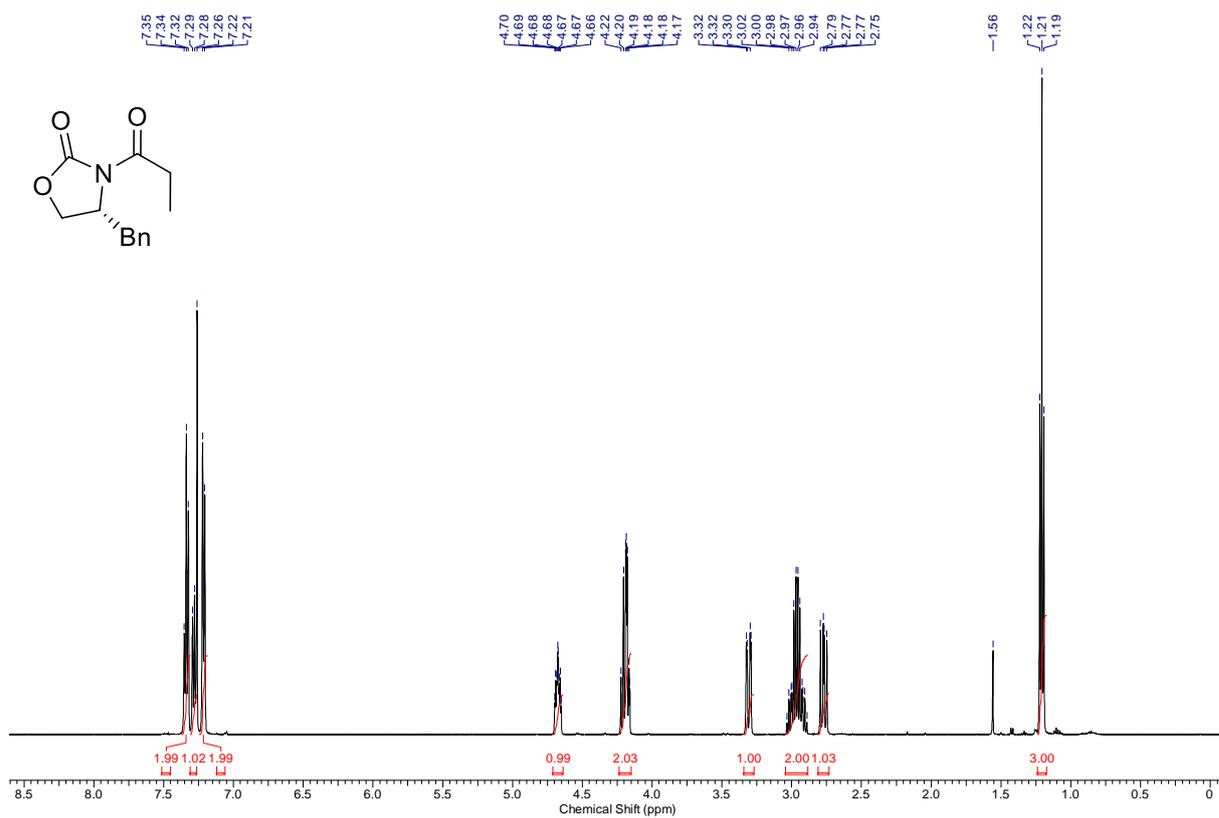
Anhang



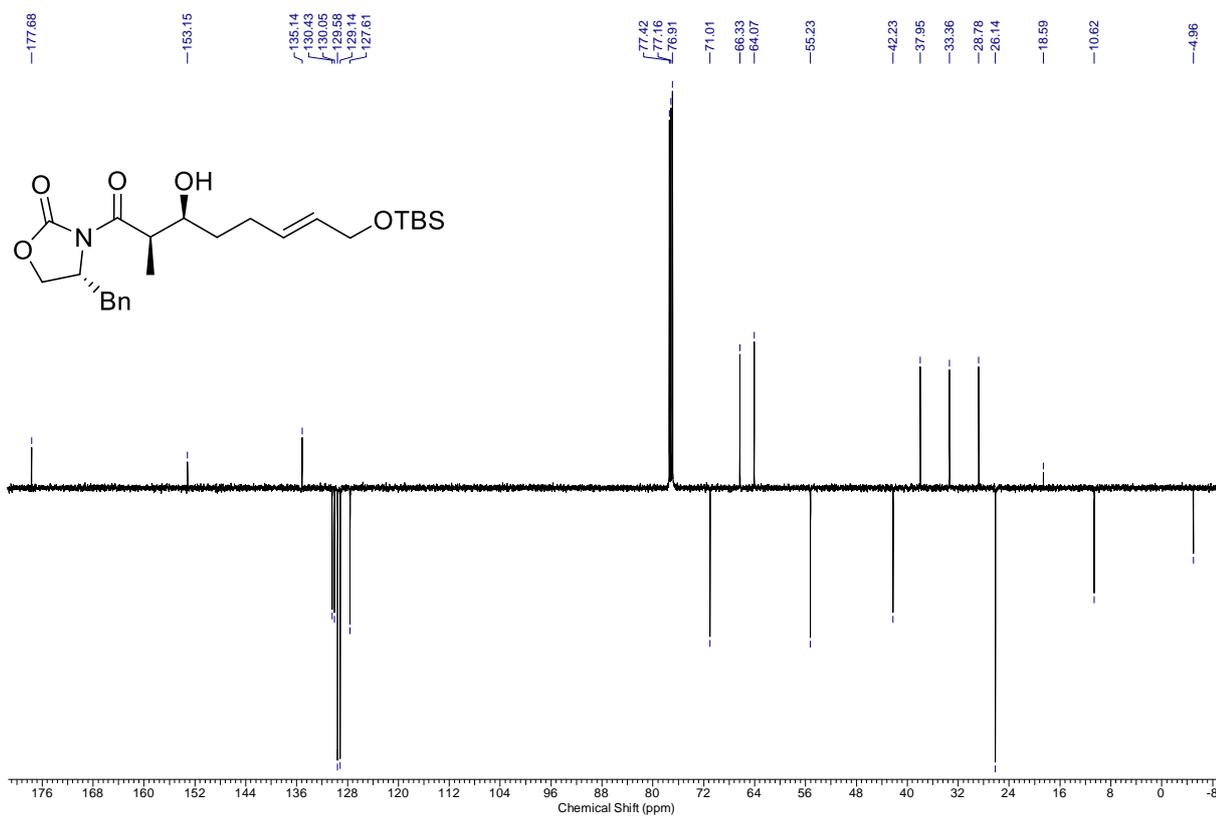
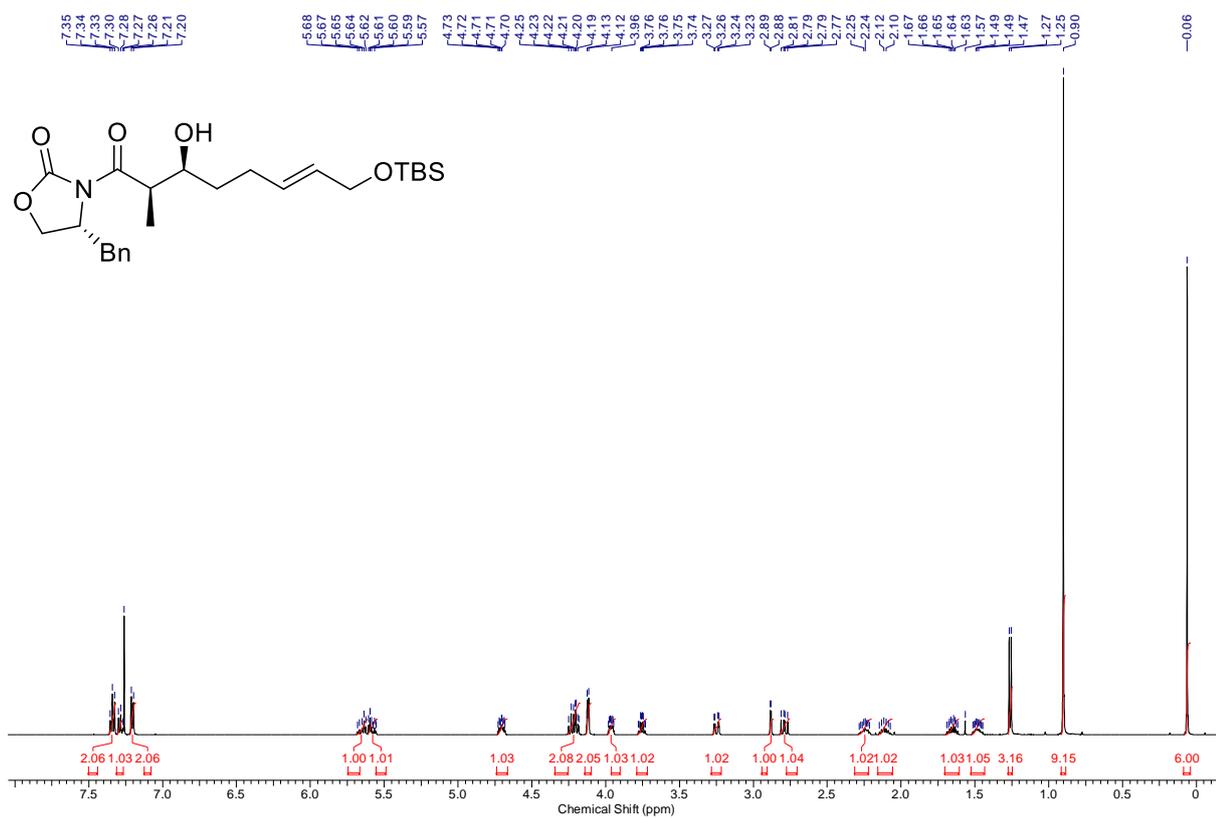
Anhang



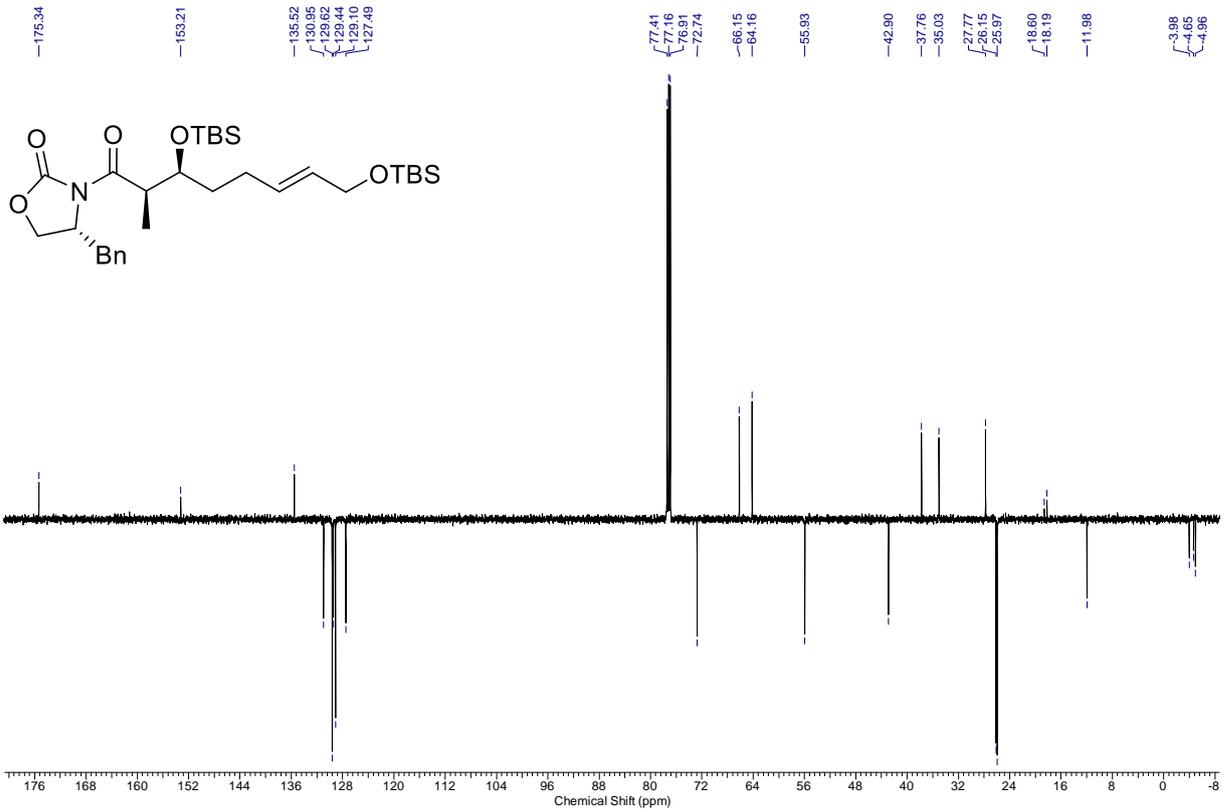
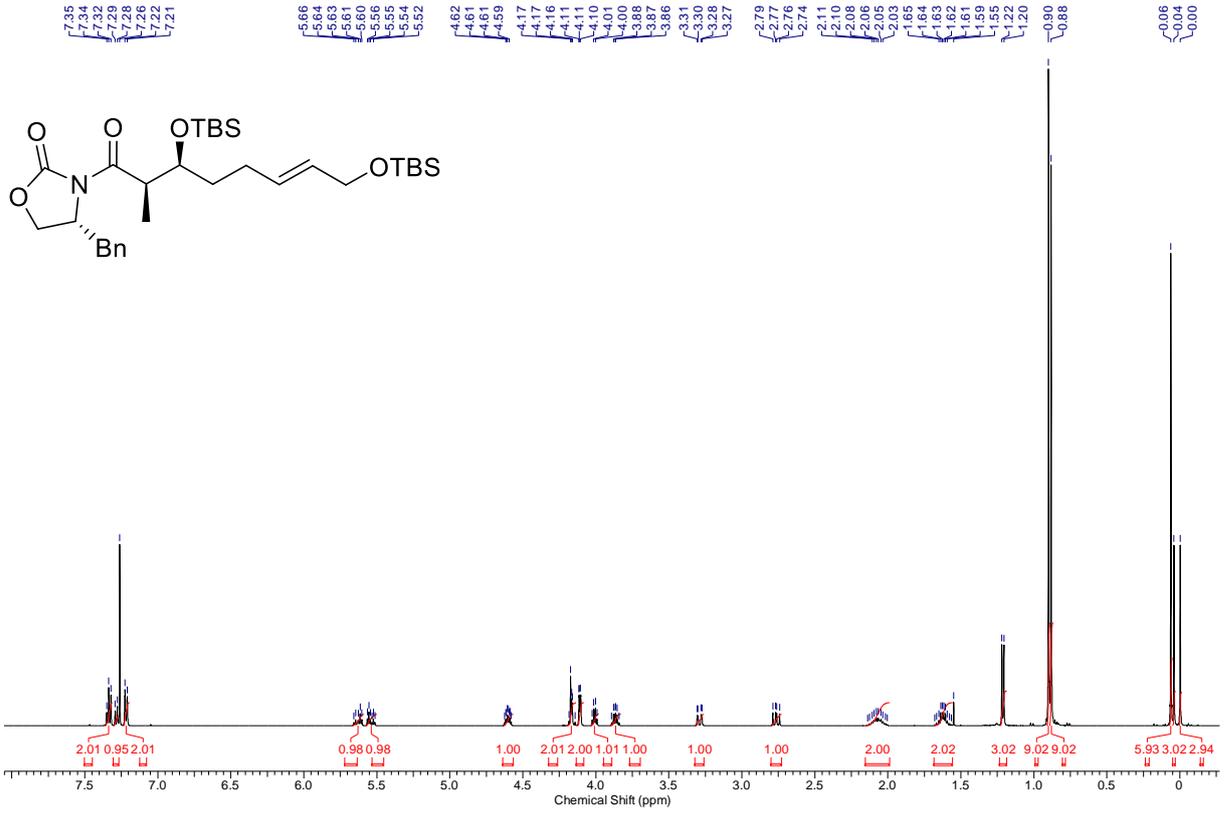
Anhang



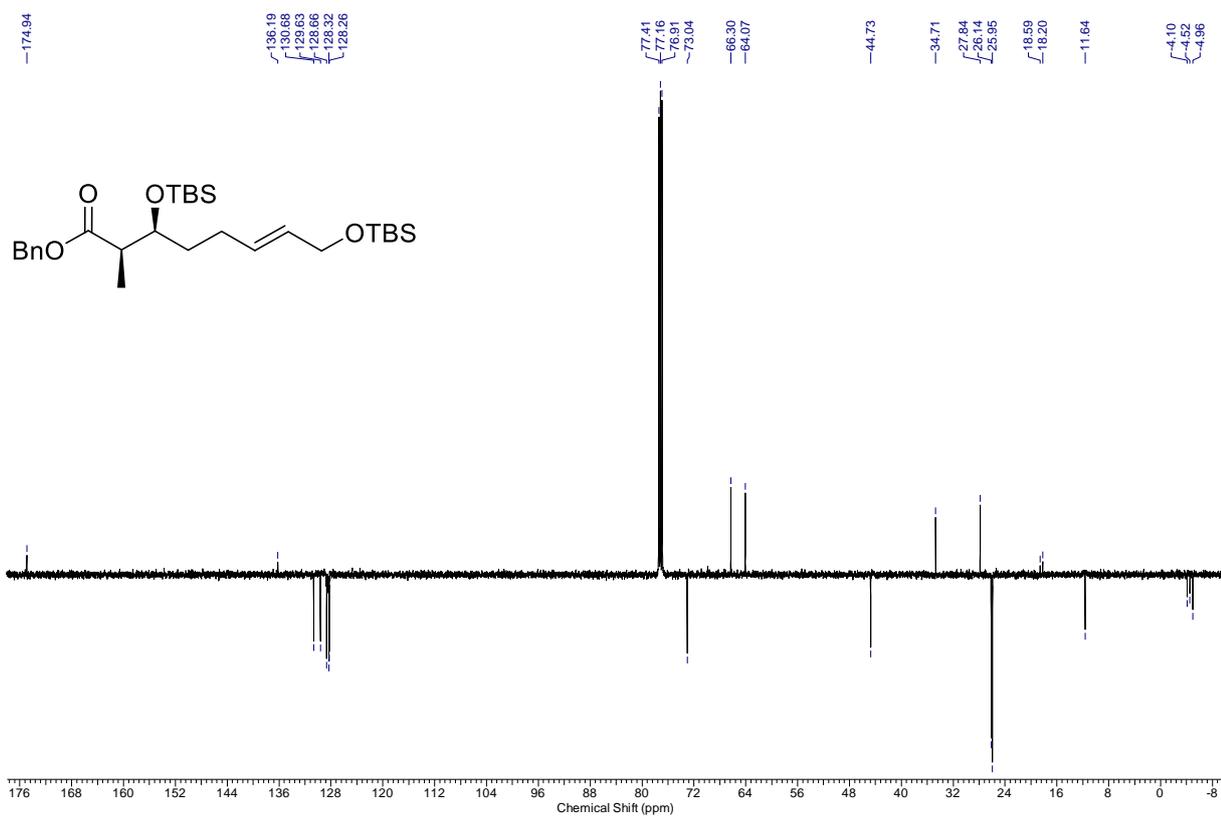
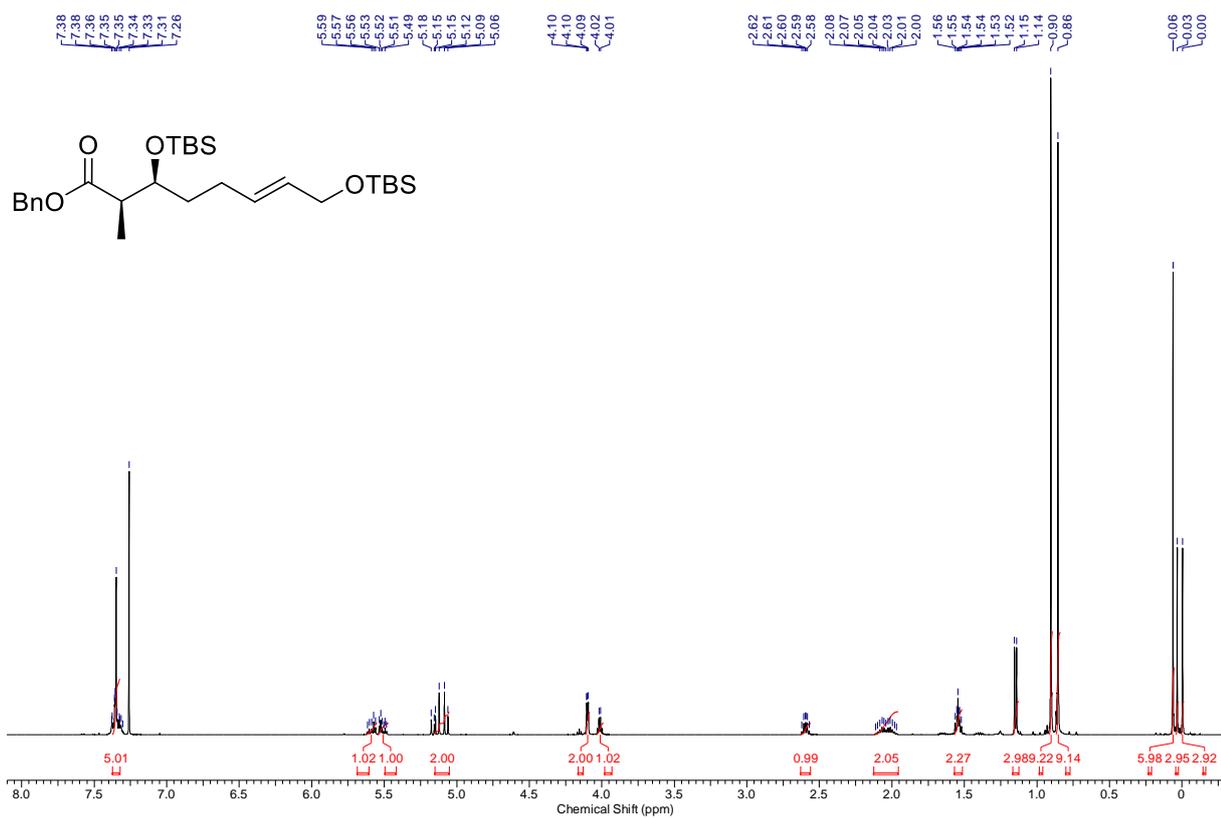
Anhang



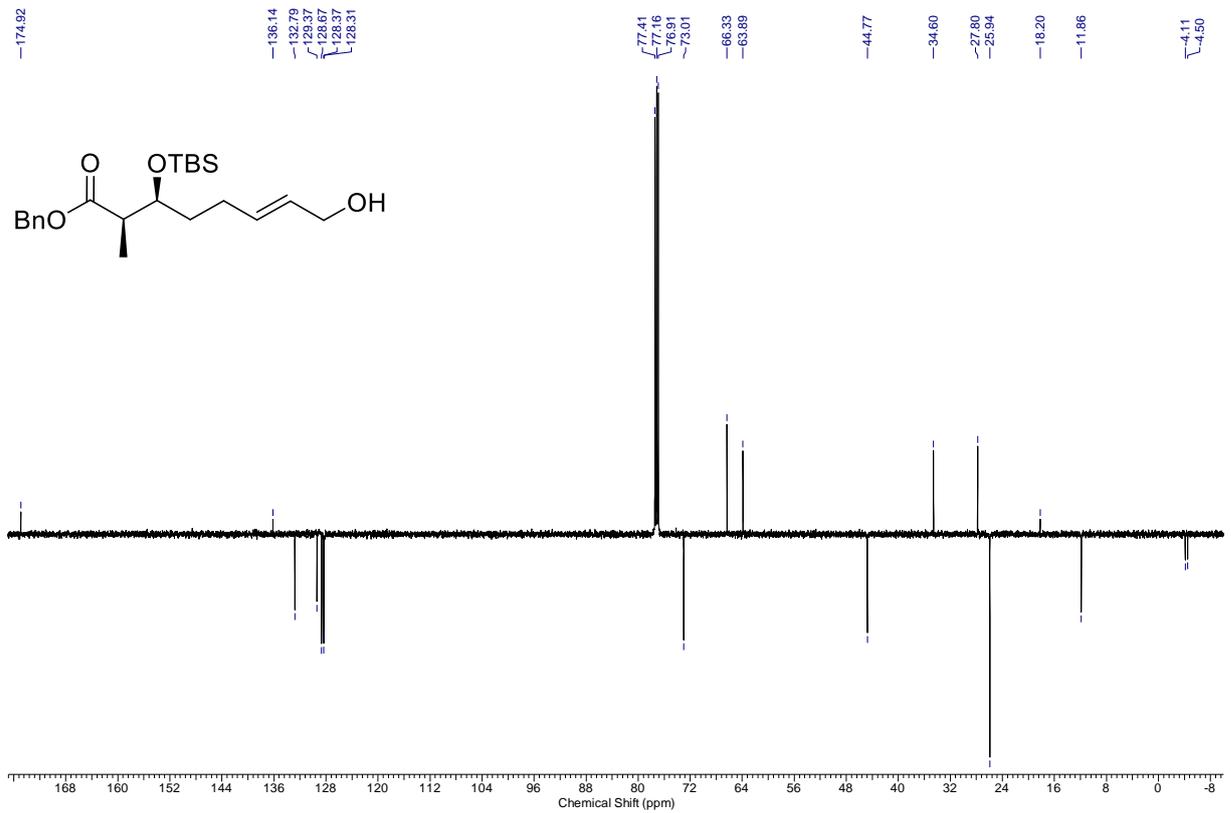
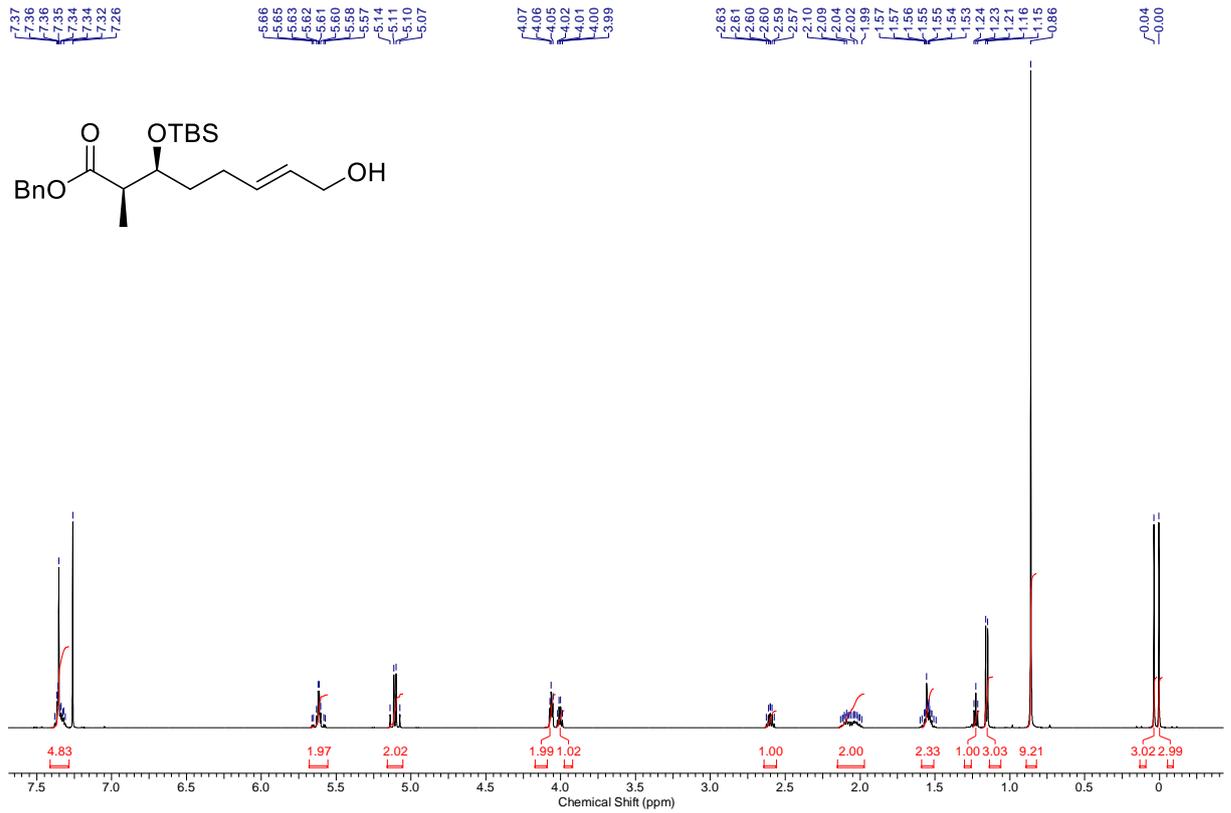
Anhang



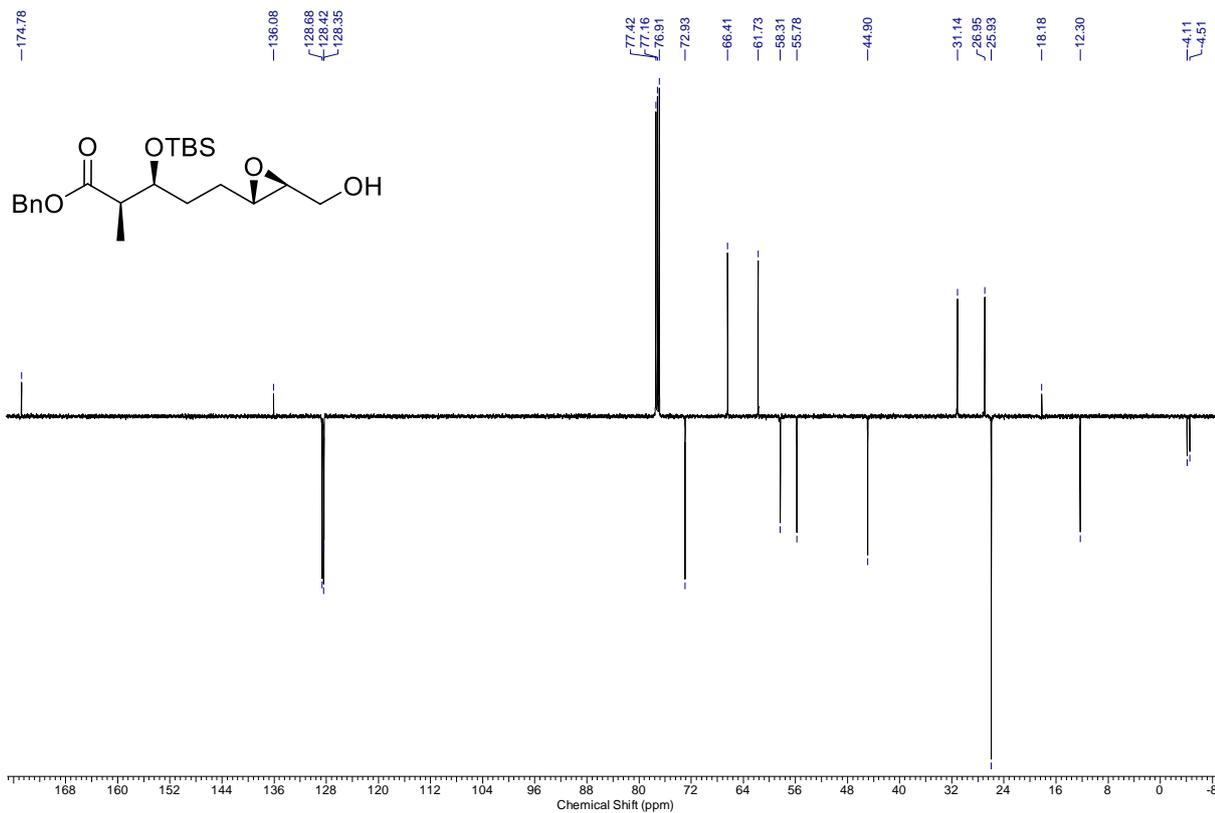
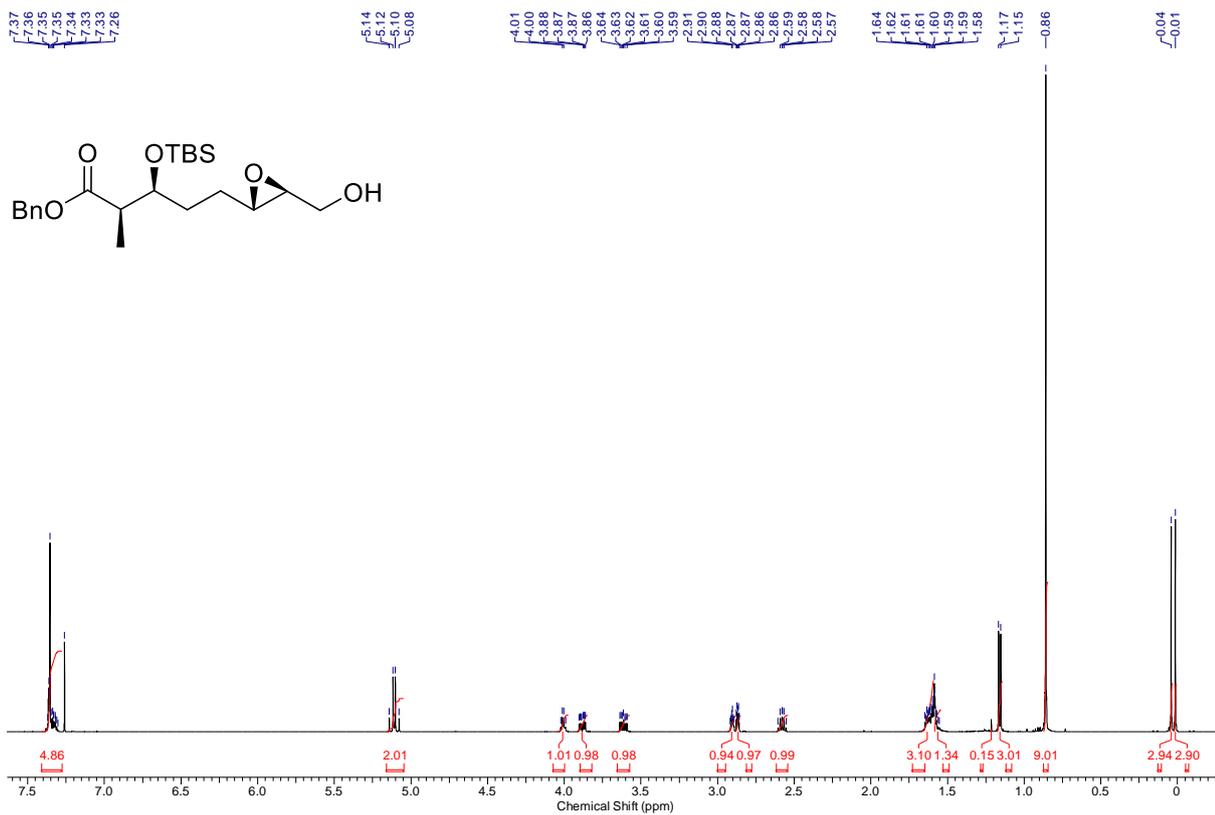
Anhang



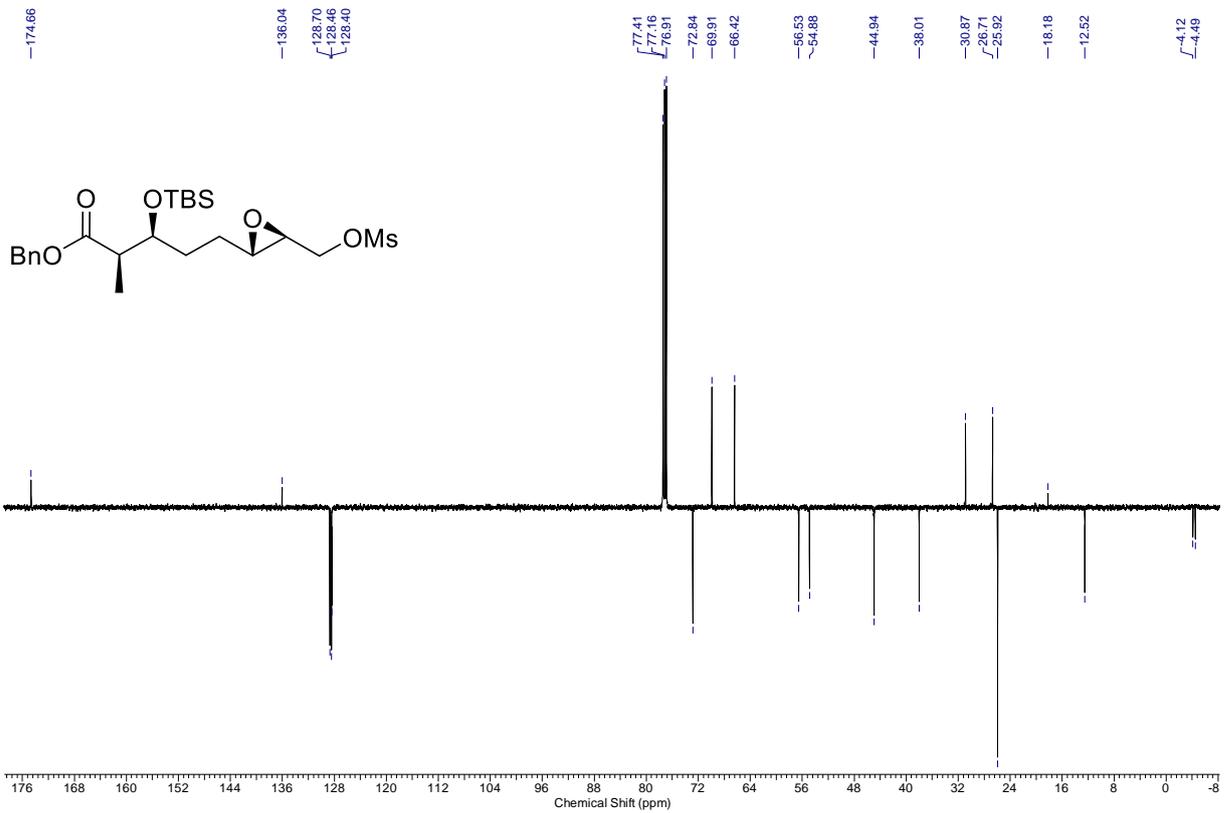
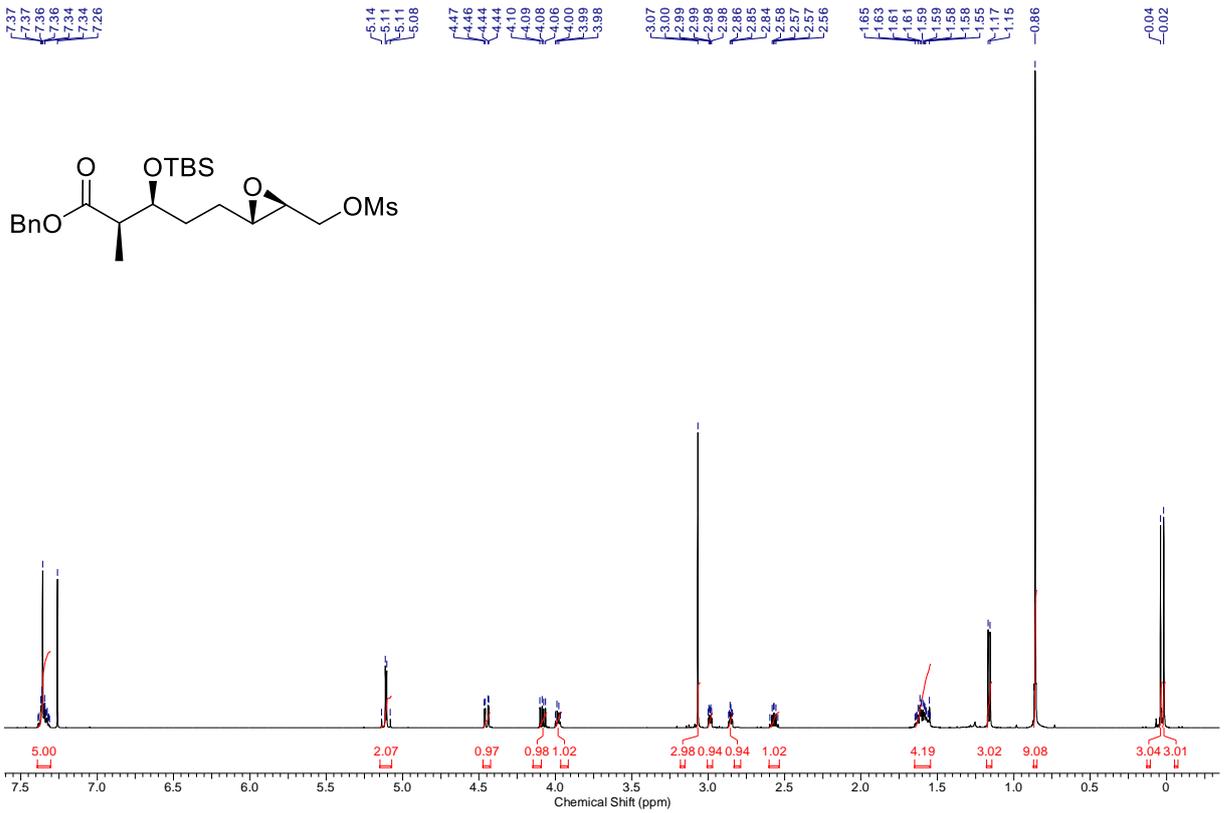
Anhang



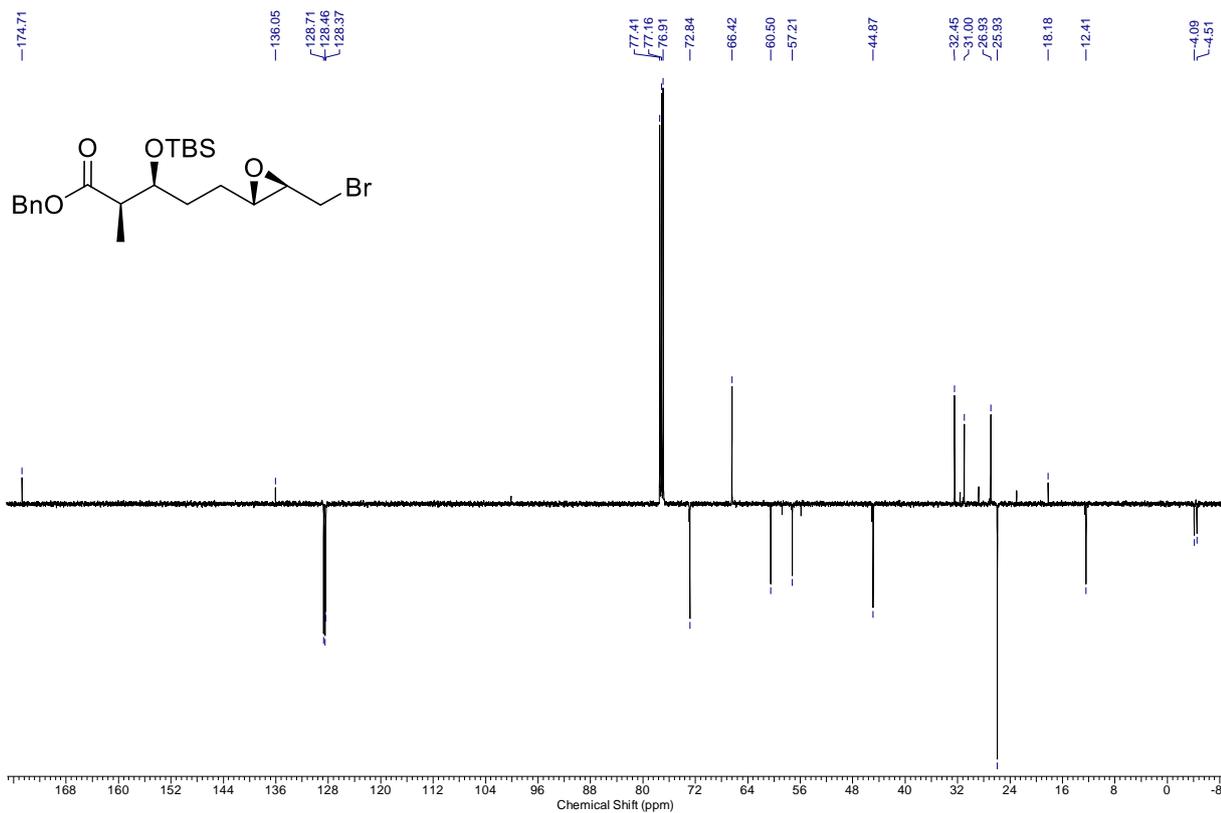
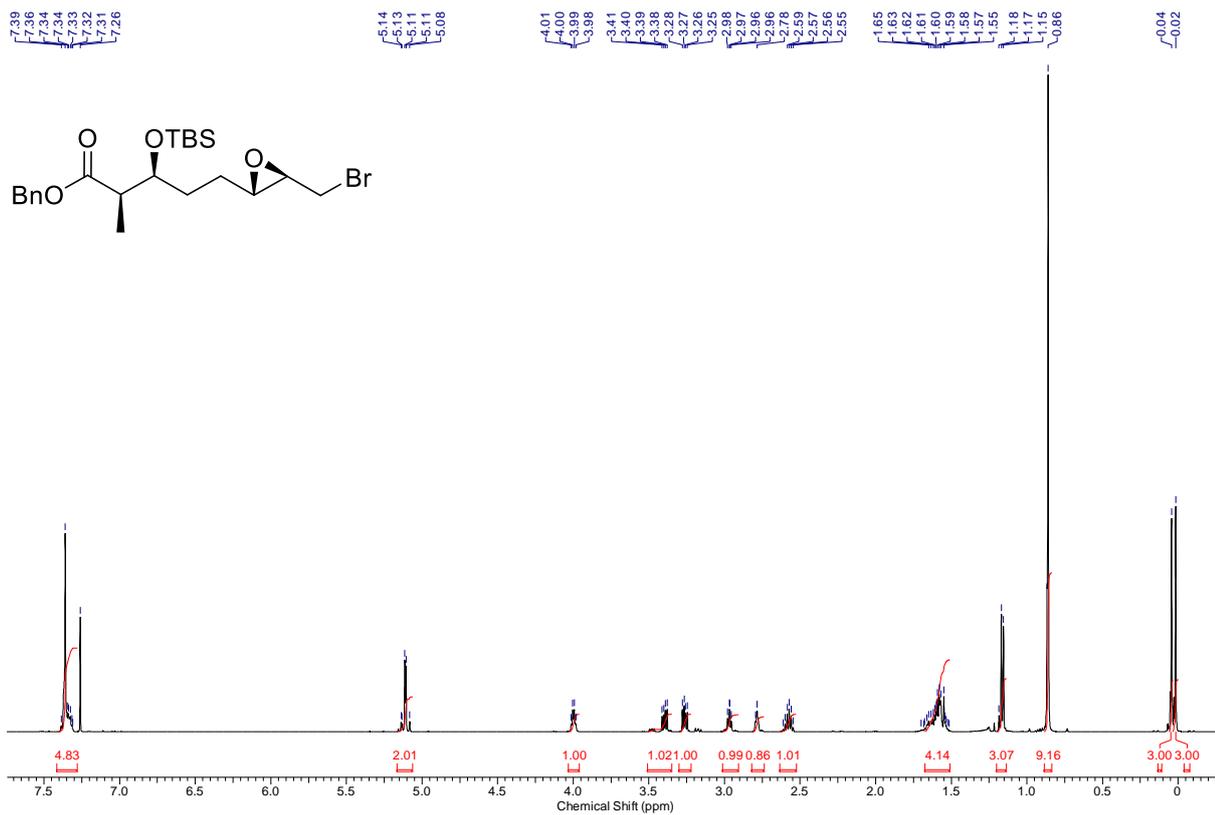
Anhang

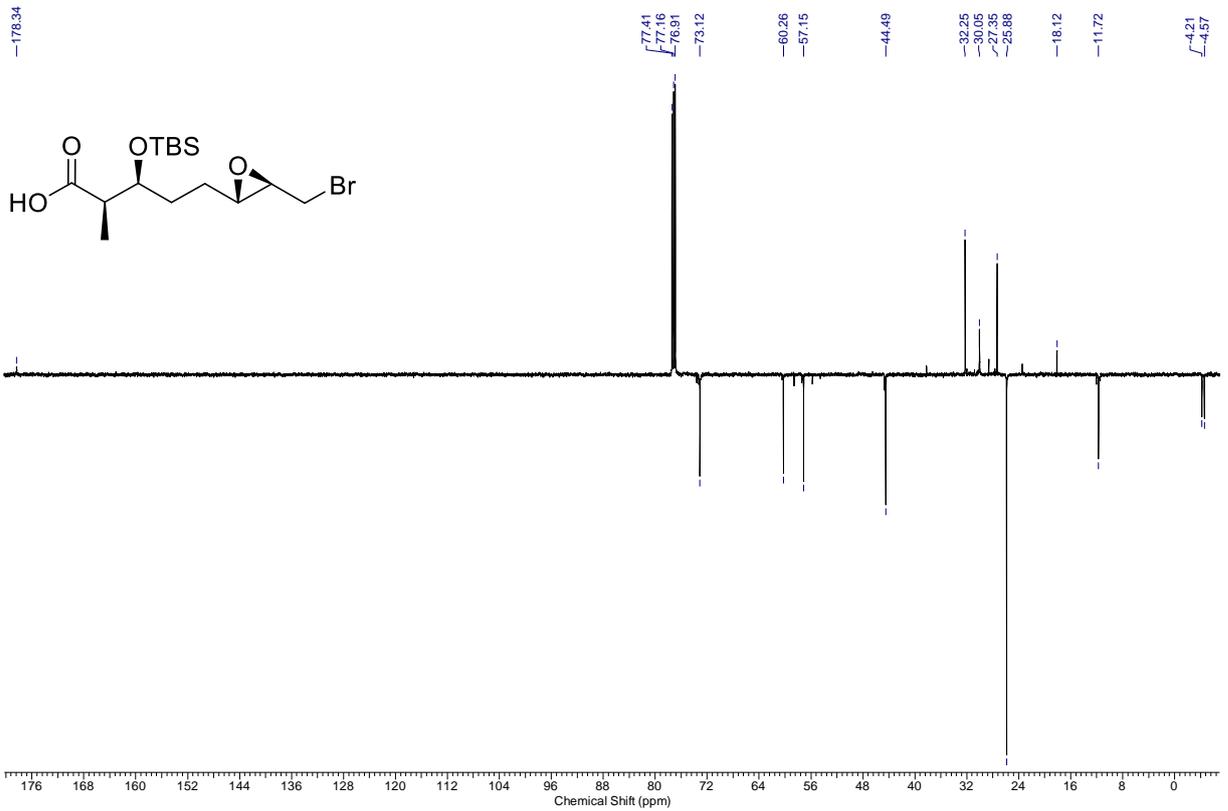
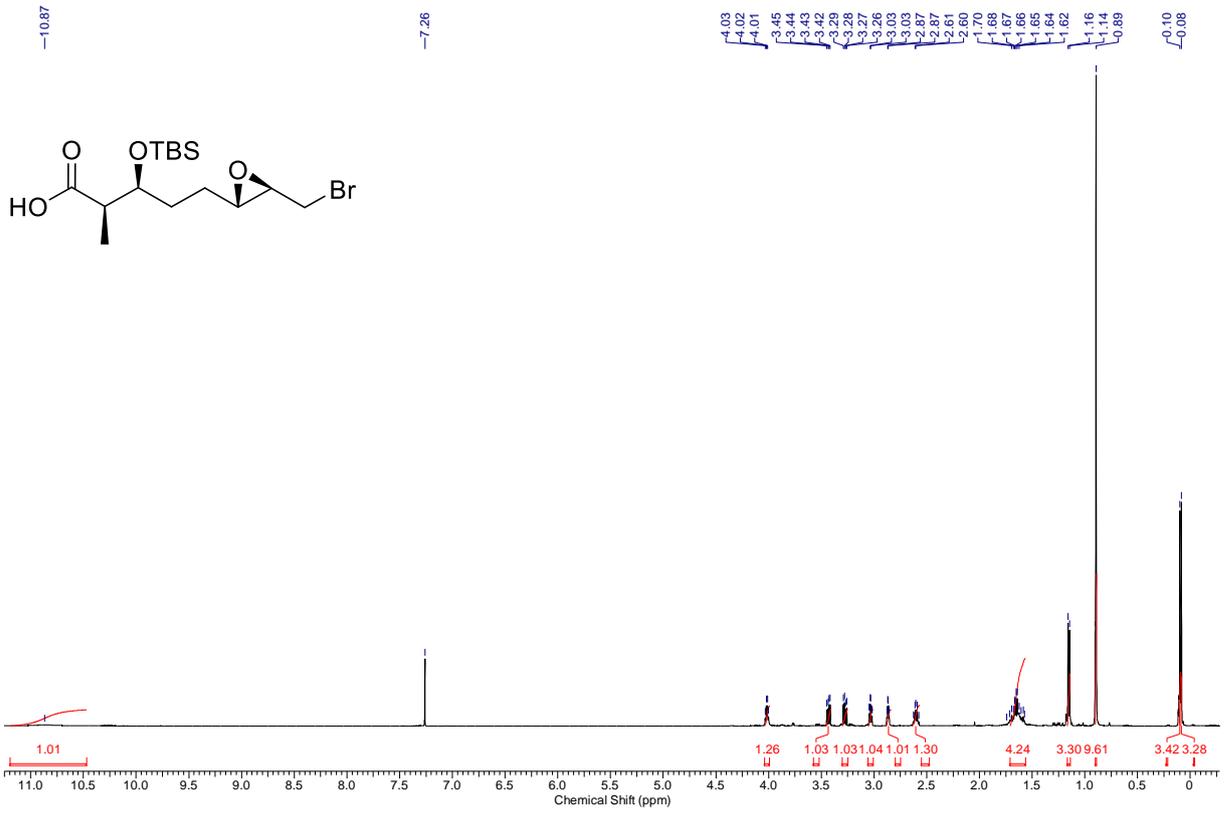


Anhang

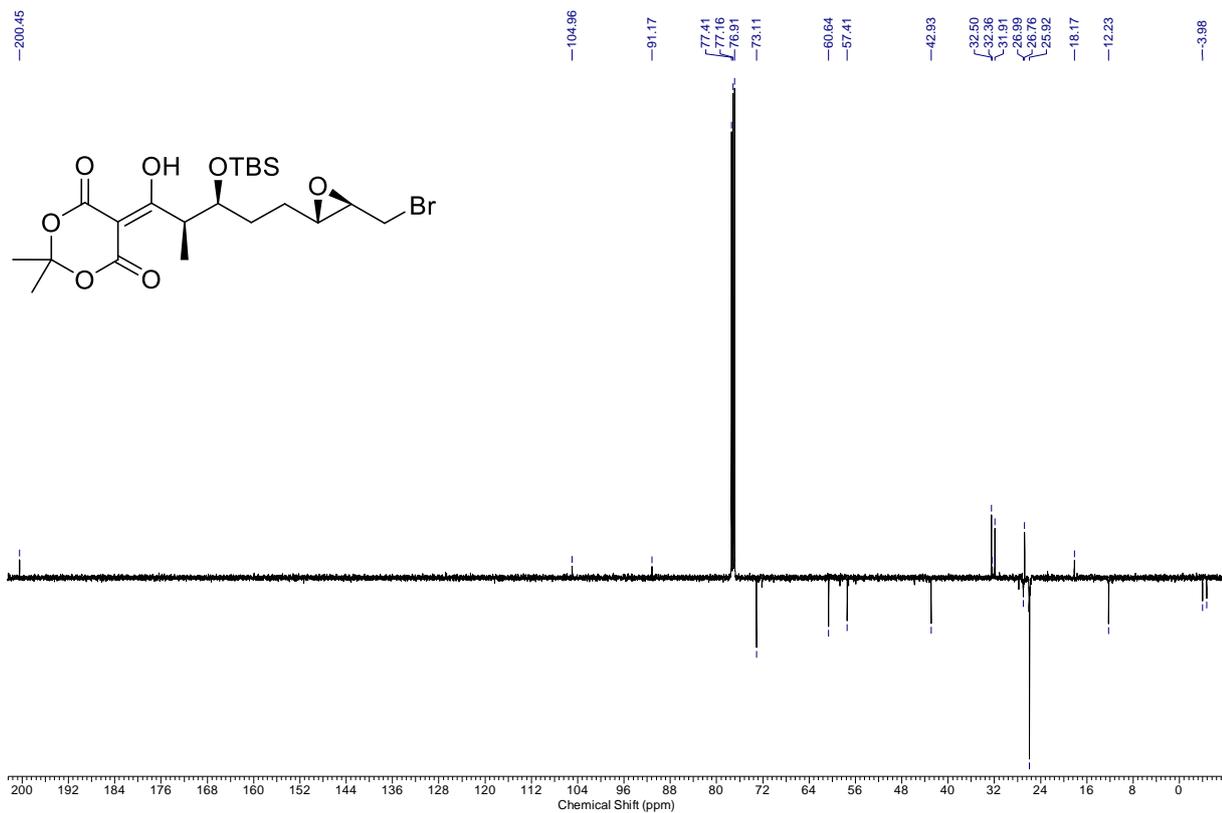
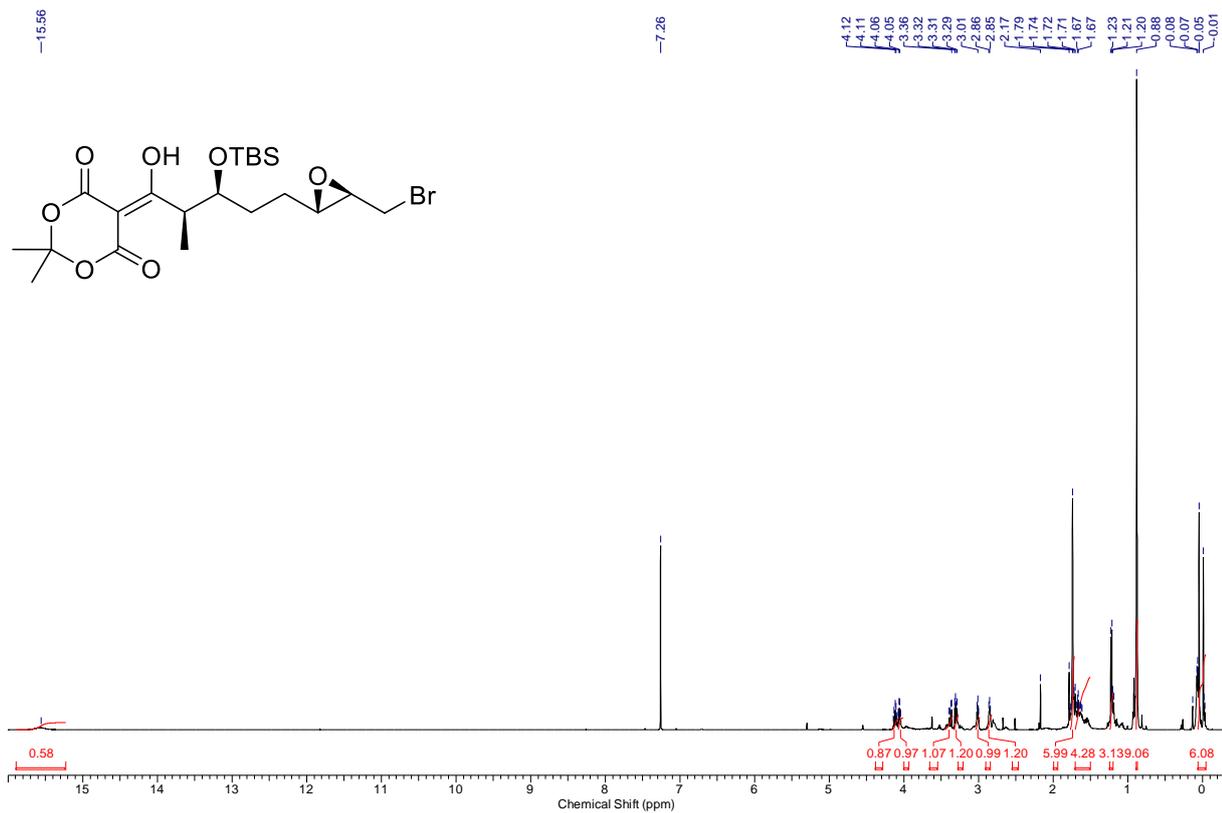


Anhang

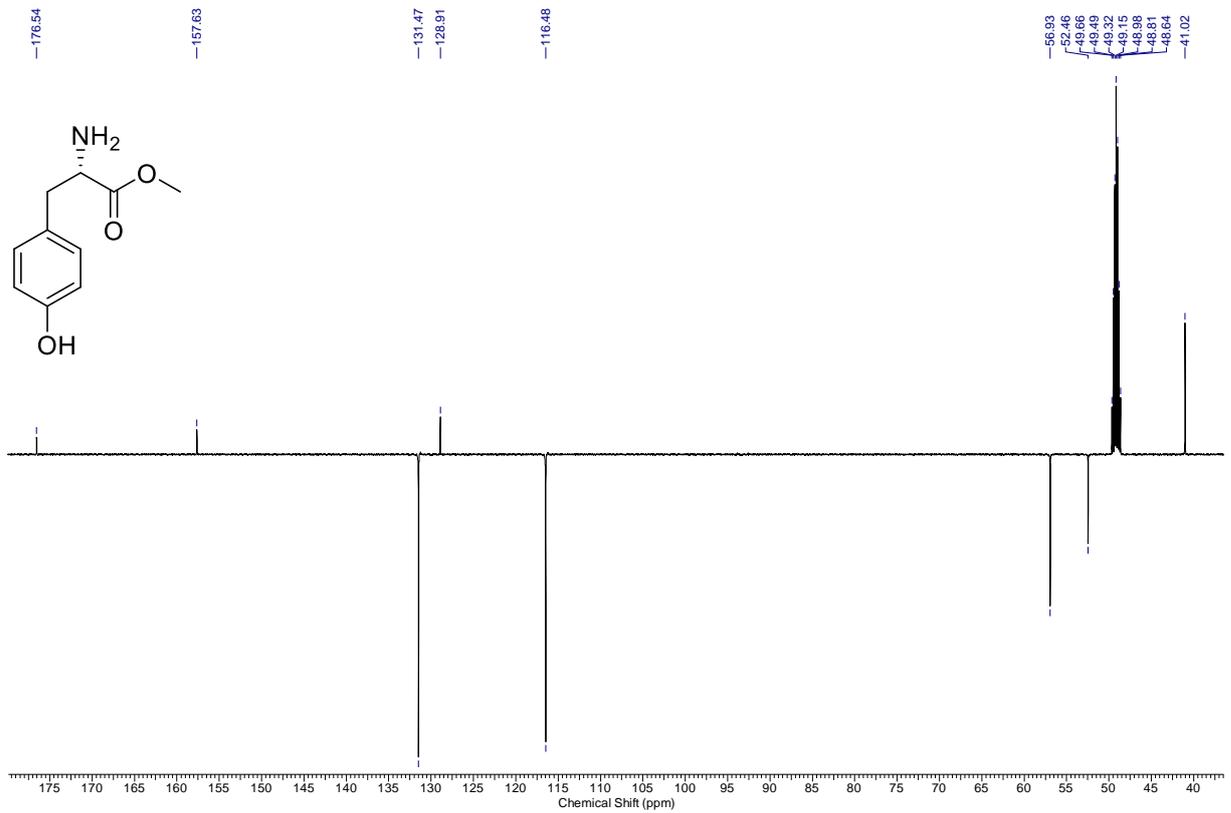
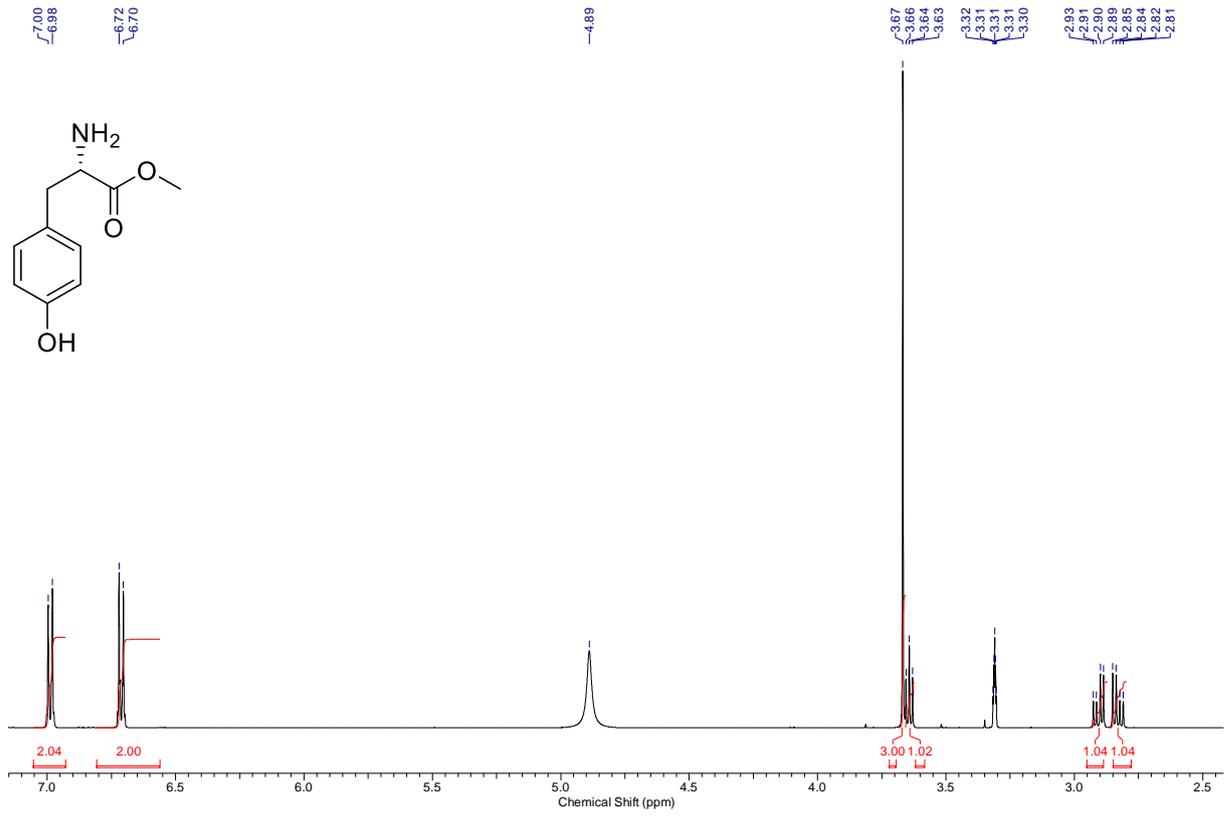




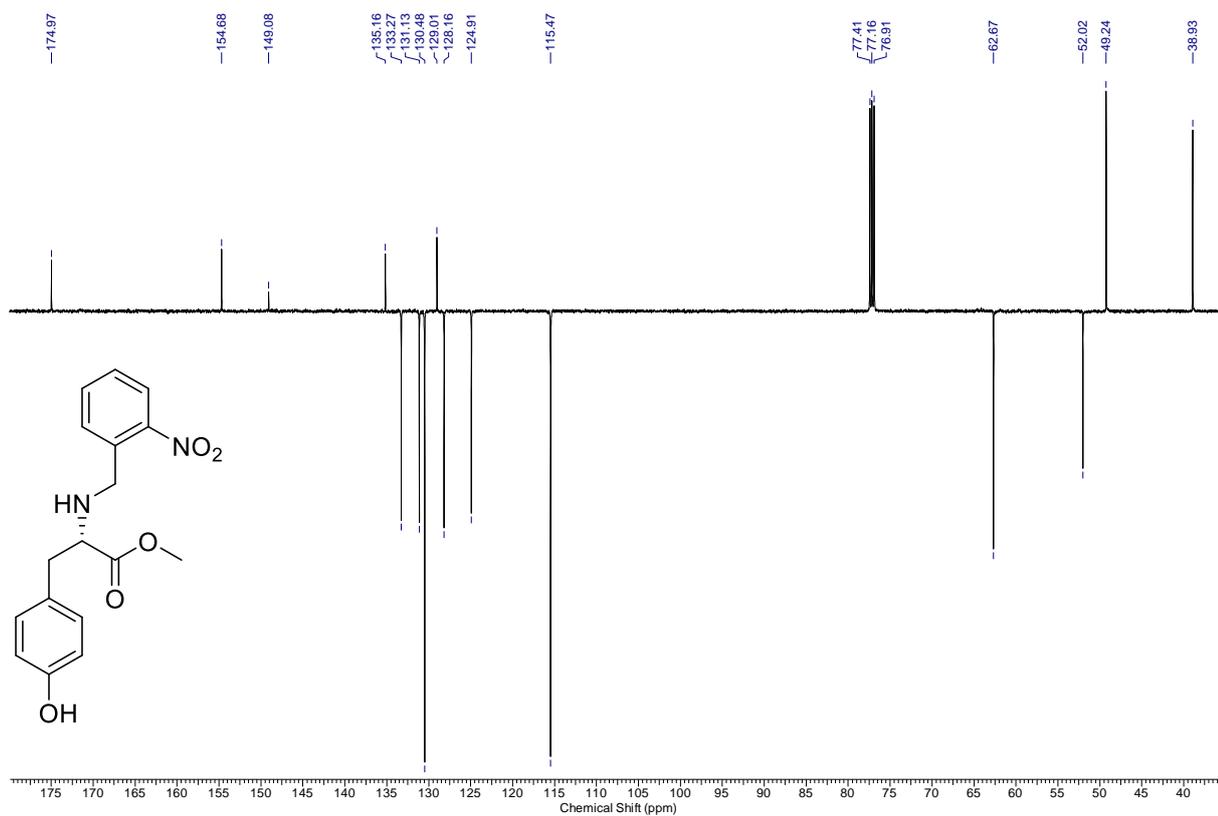
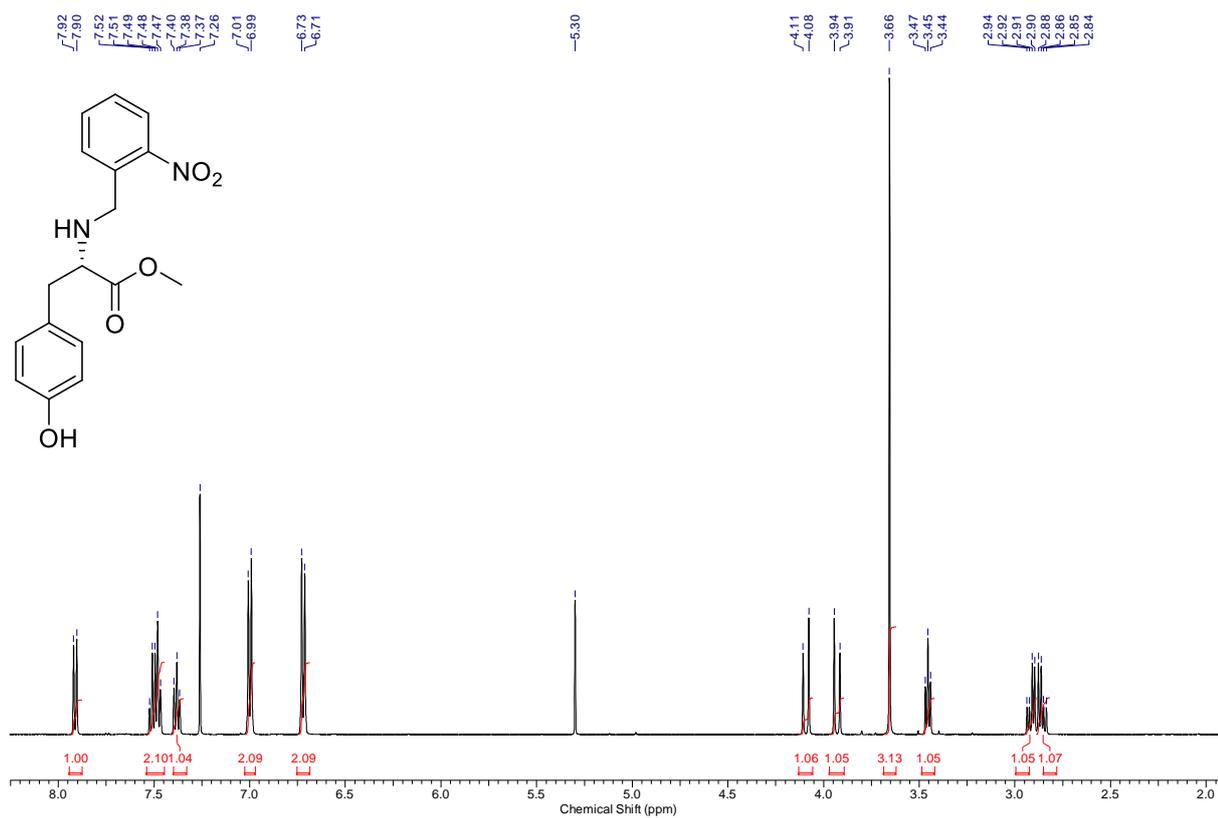
Anhang



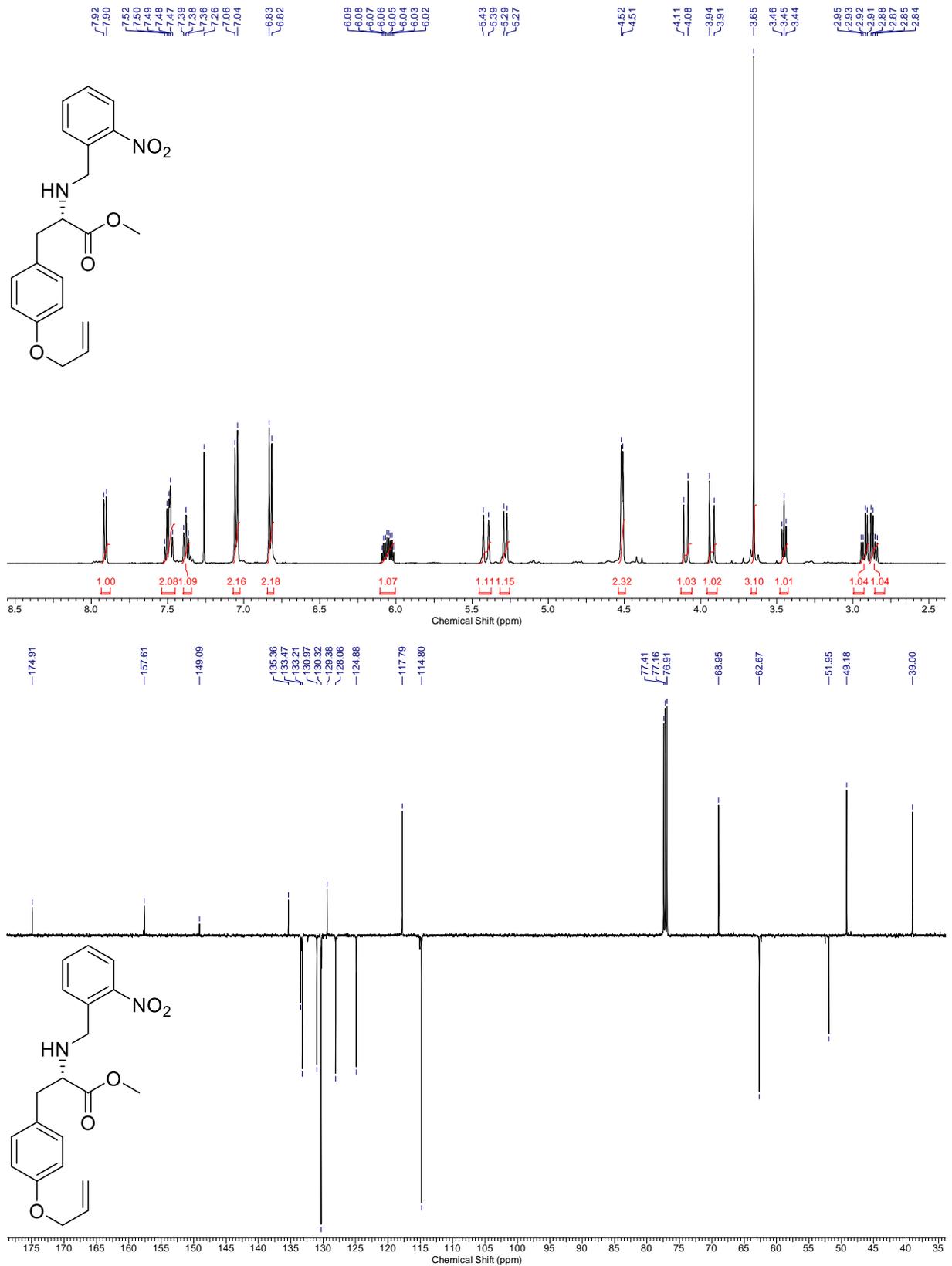
Anhang



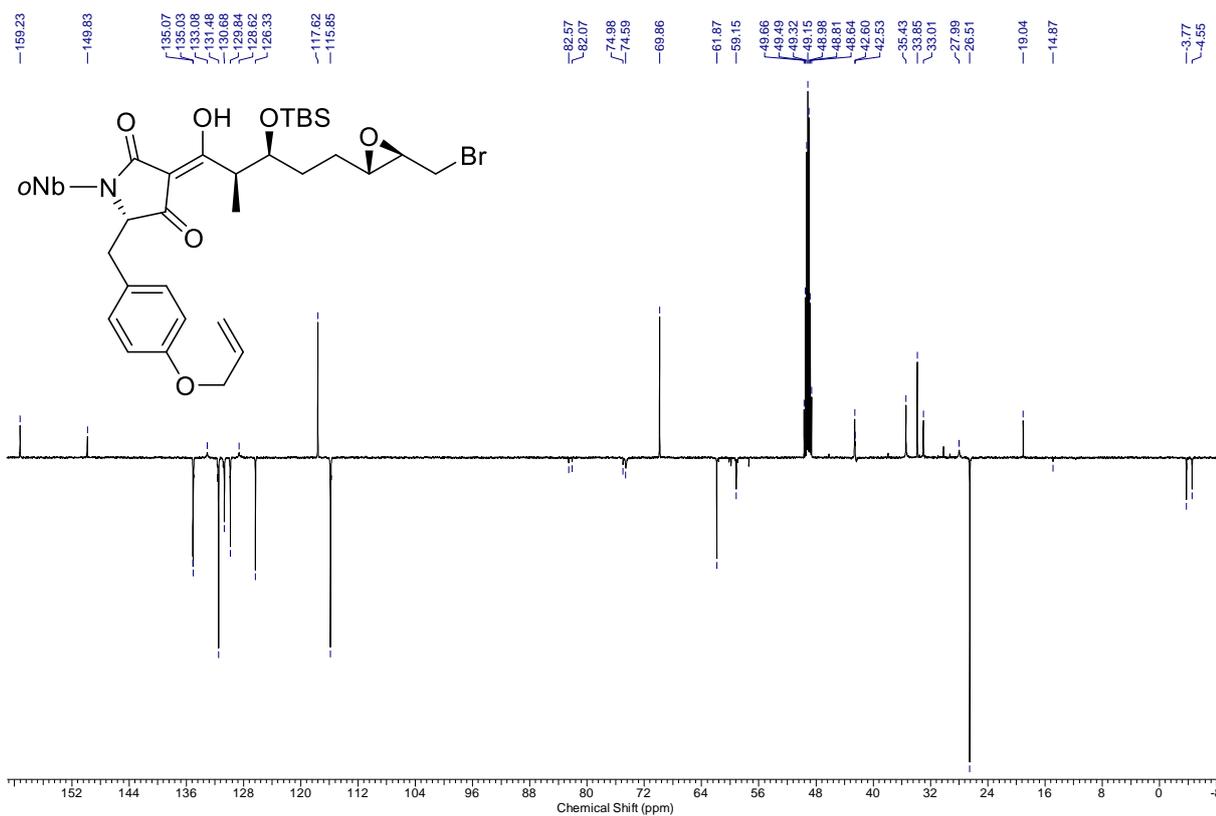
Anhang



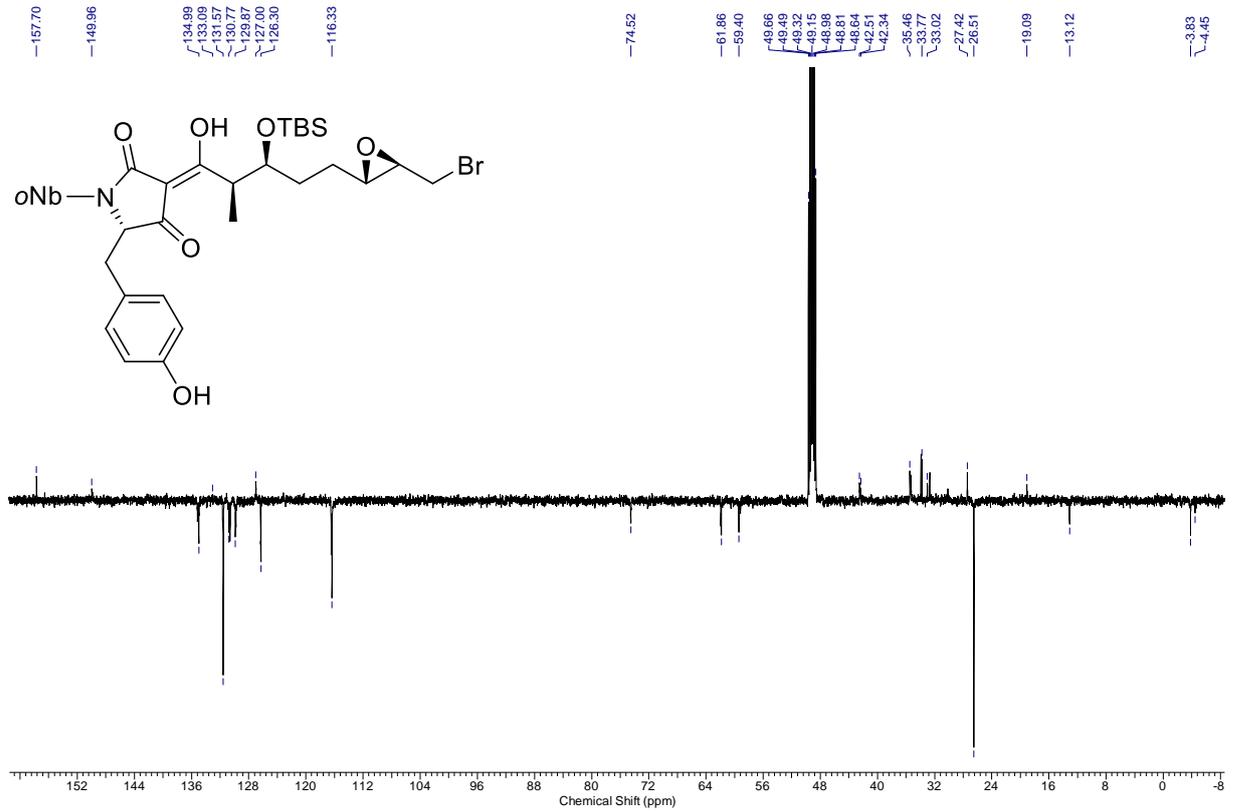
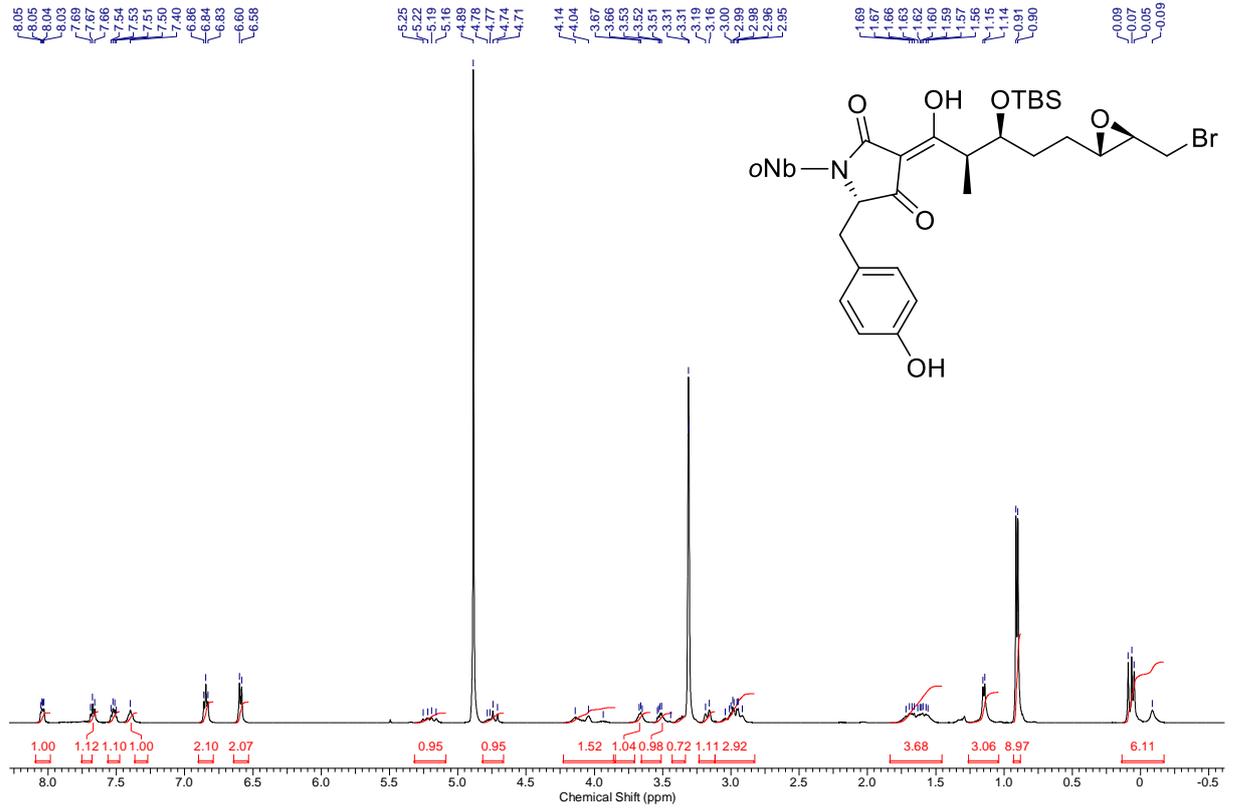
Anhang



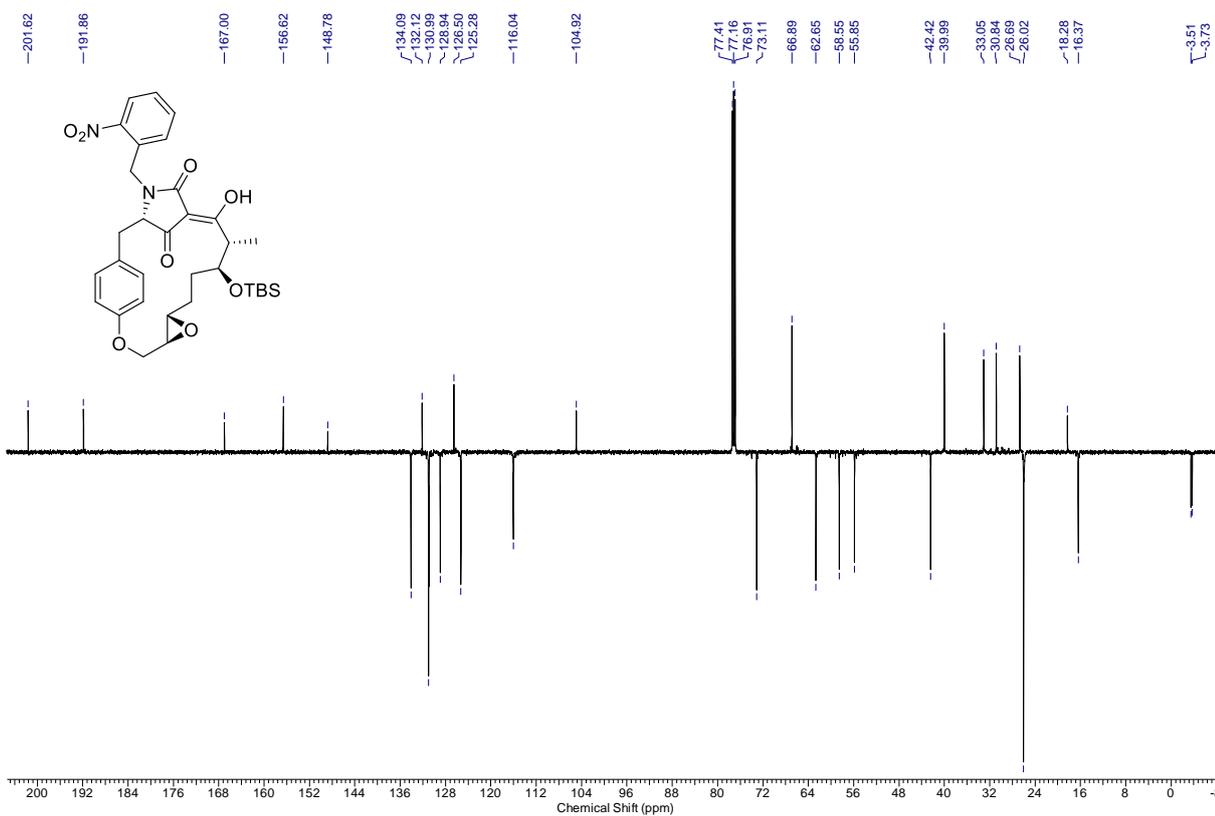
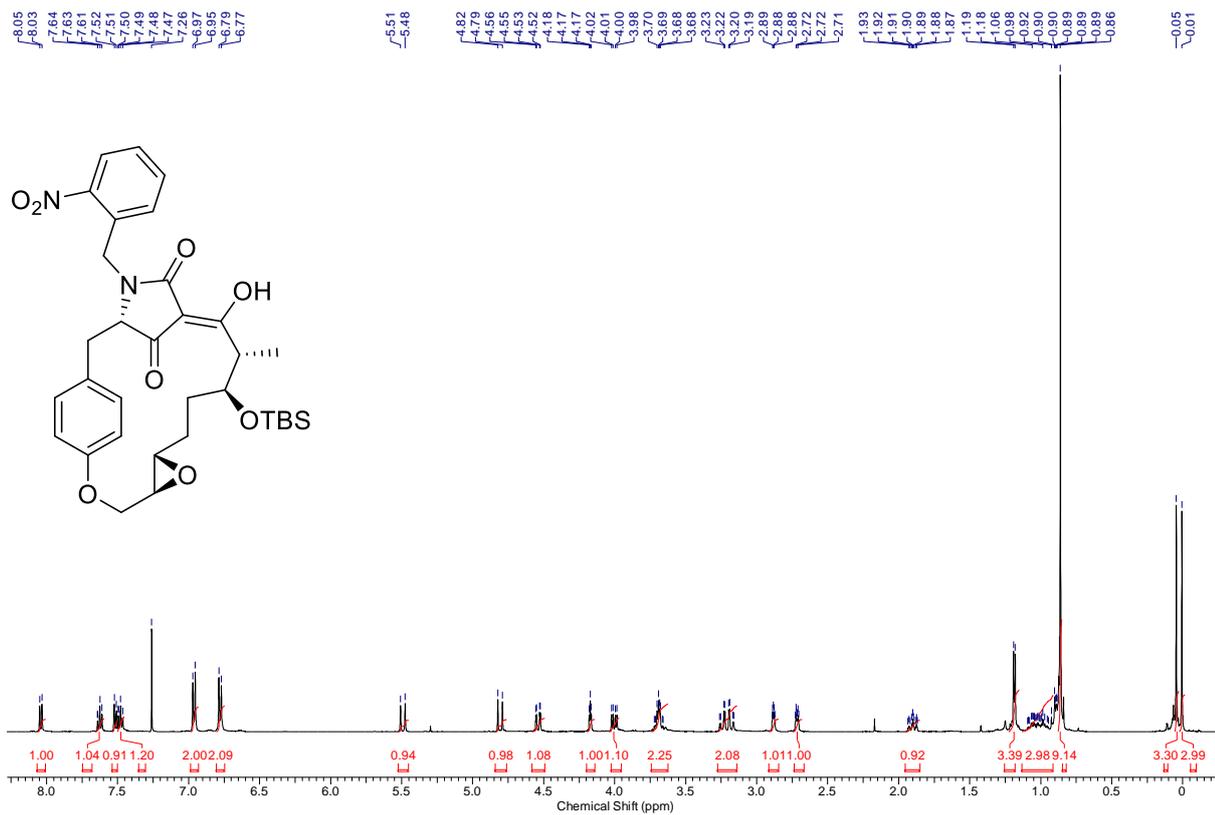
Anhang



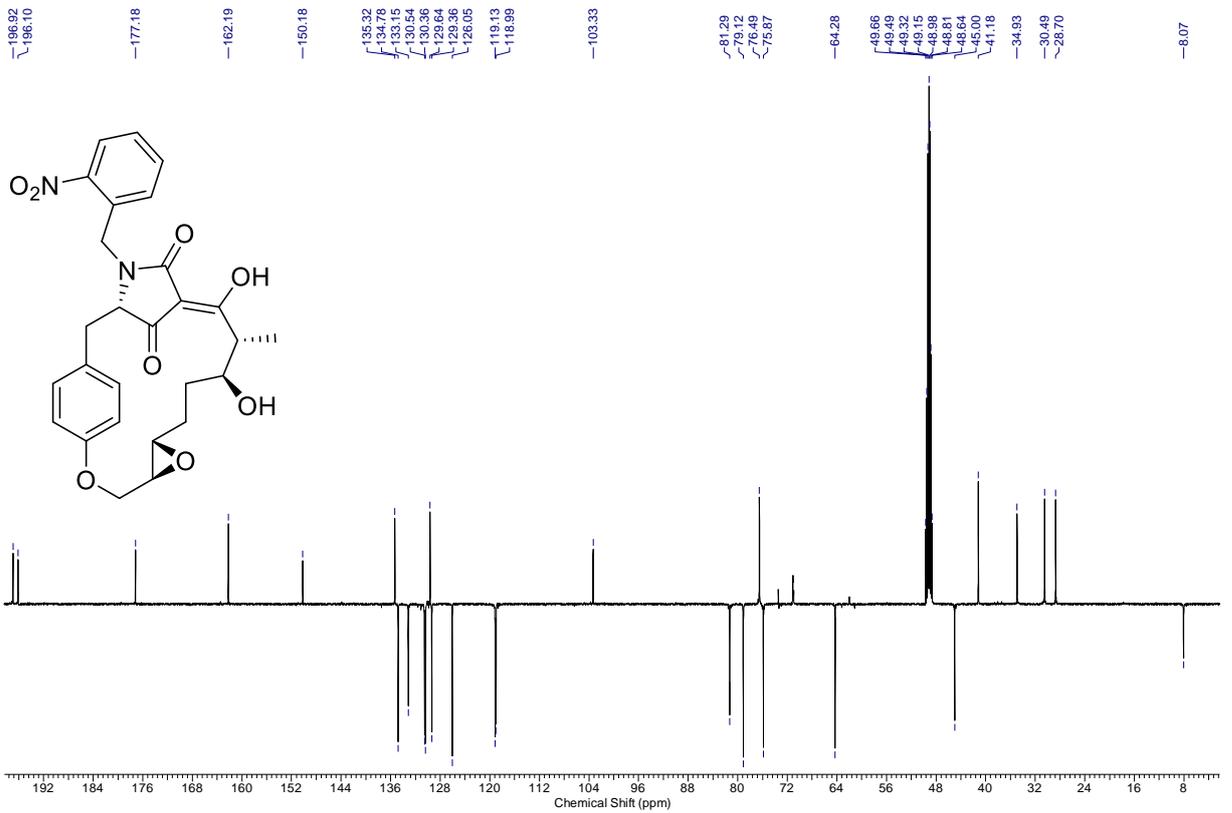
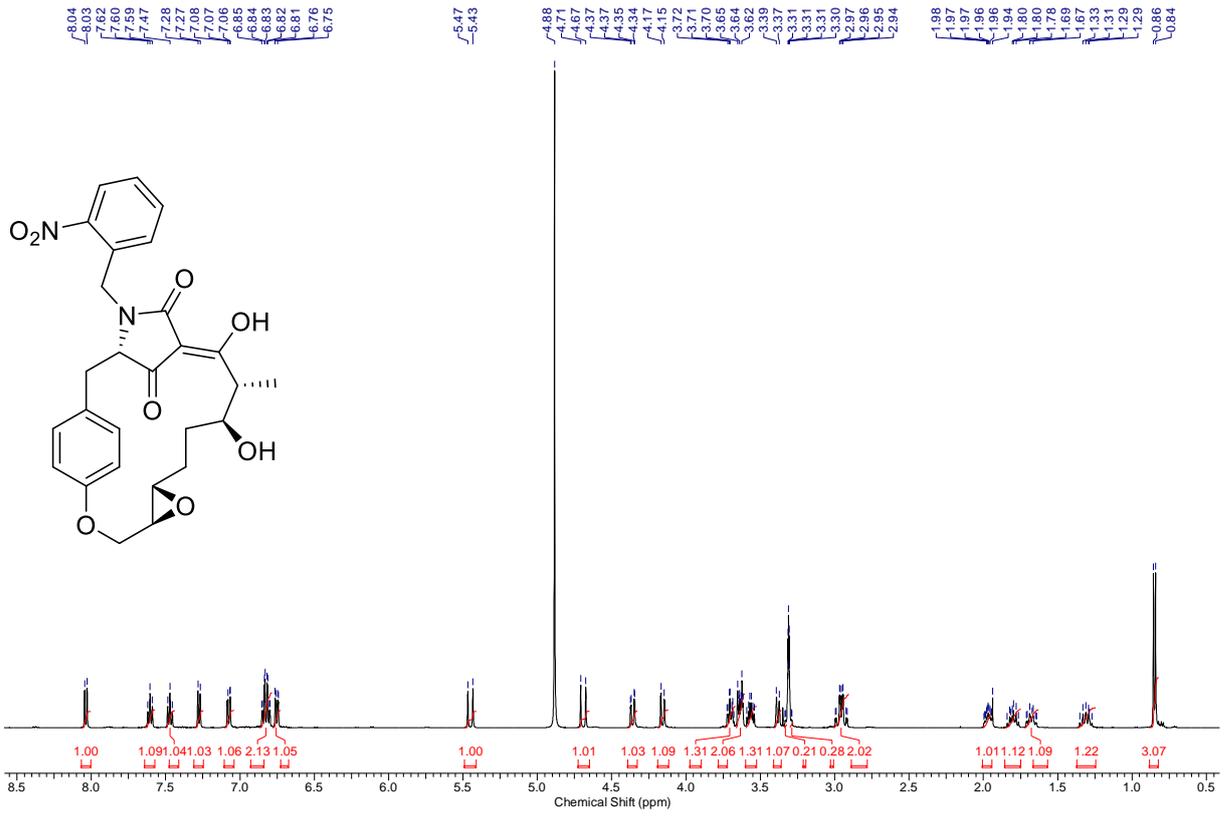
Anhang



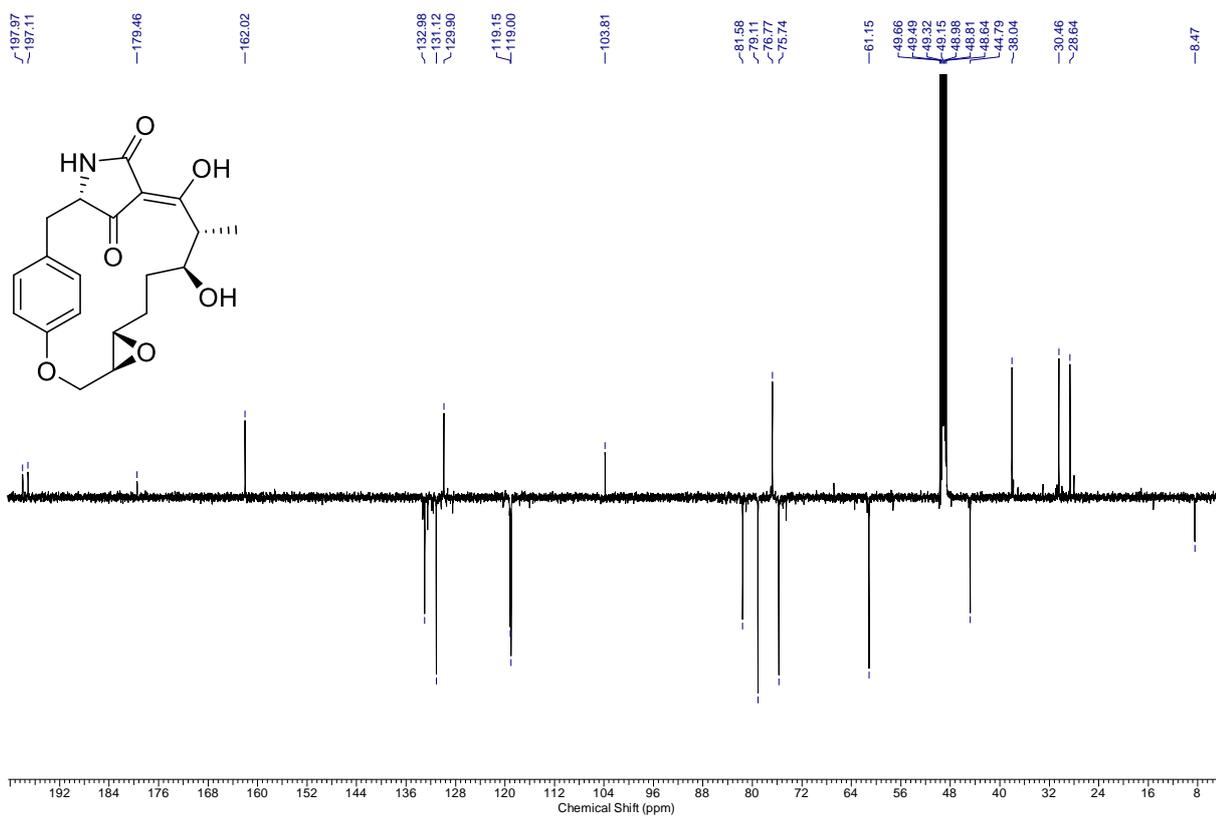
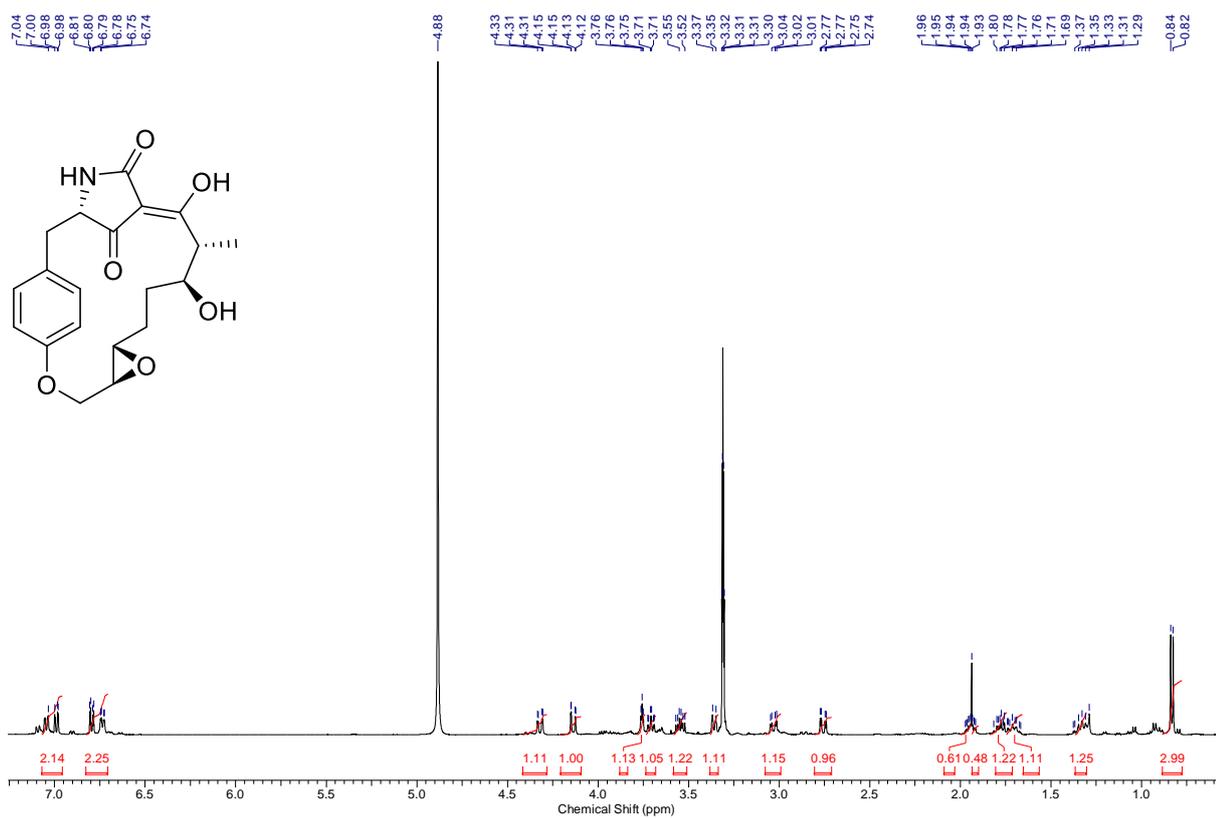
Anhang



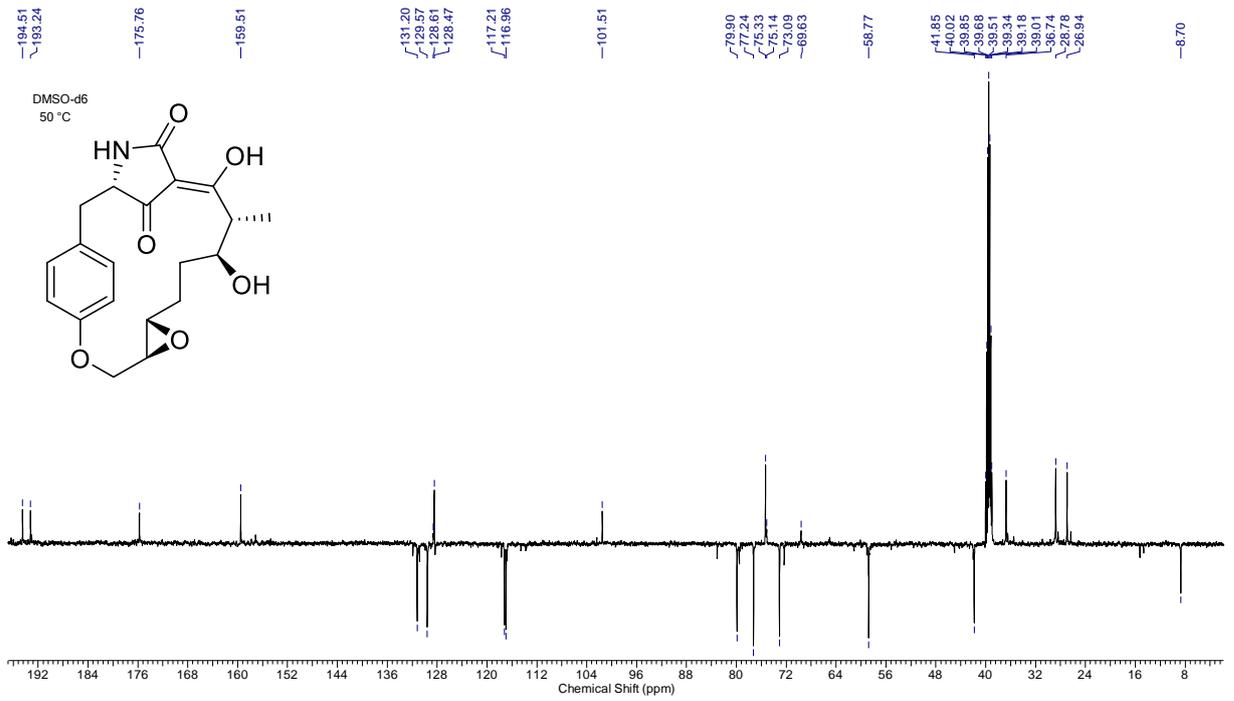
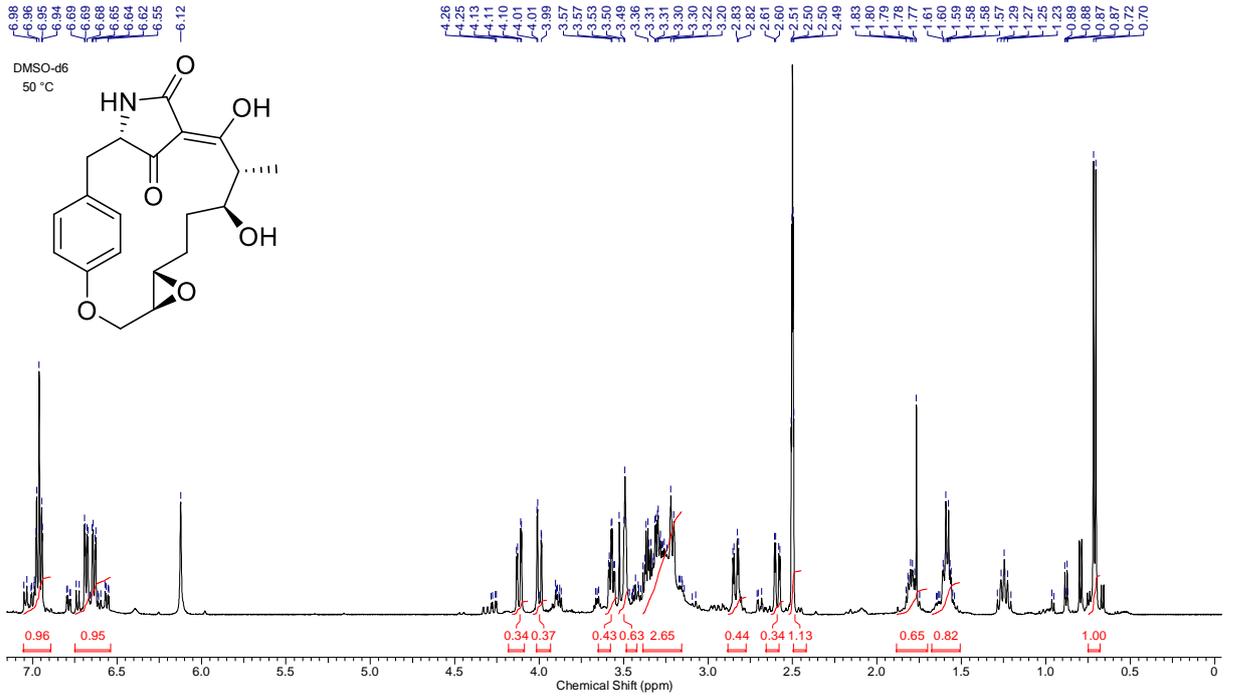
Anhang



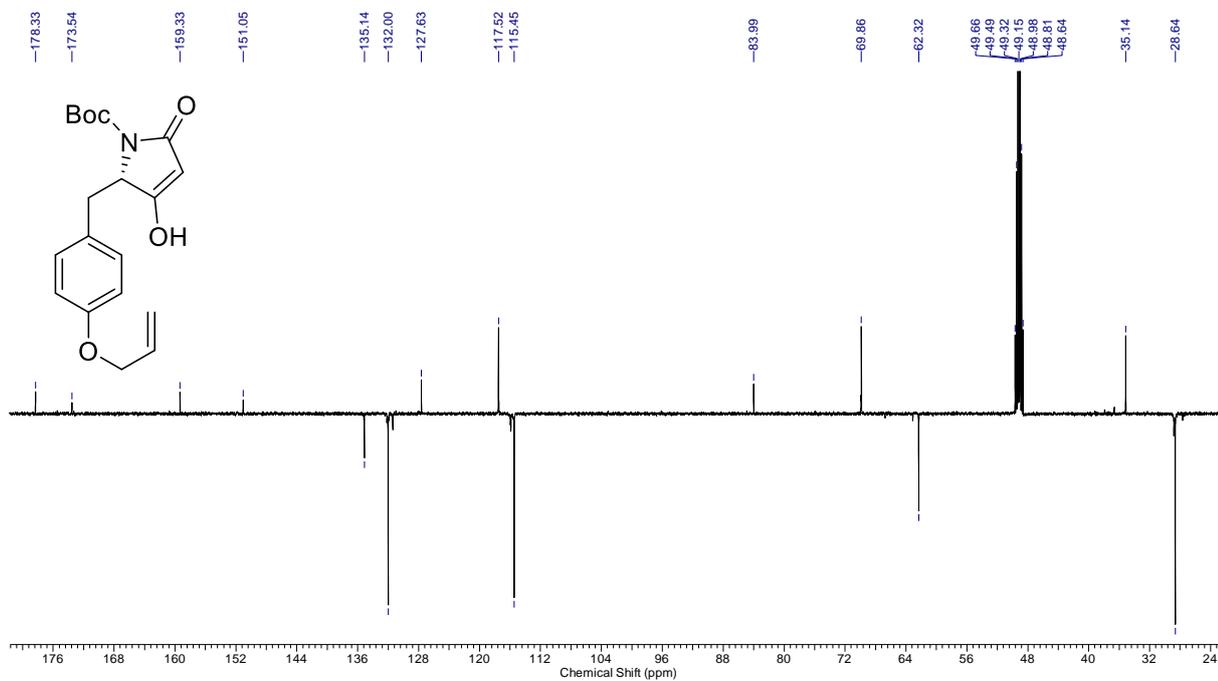
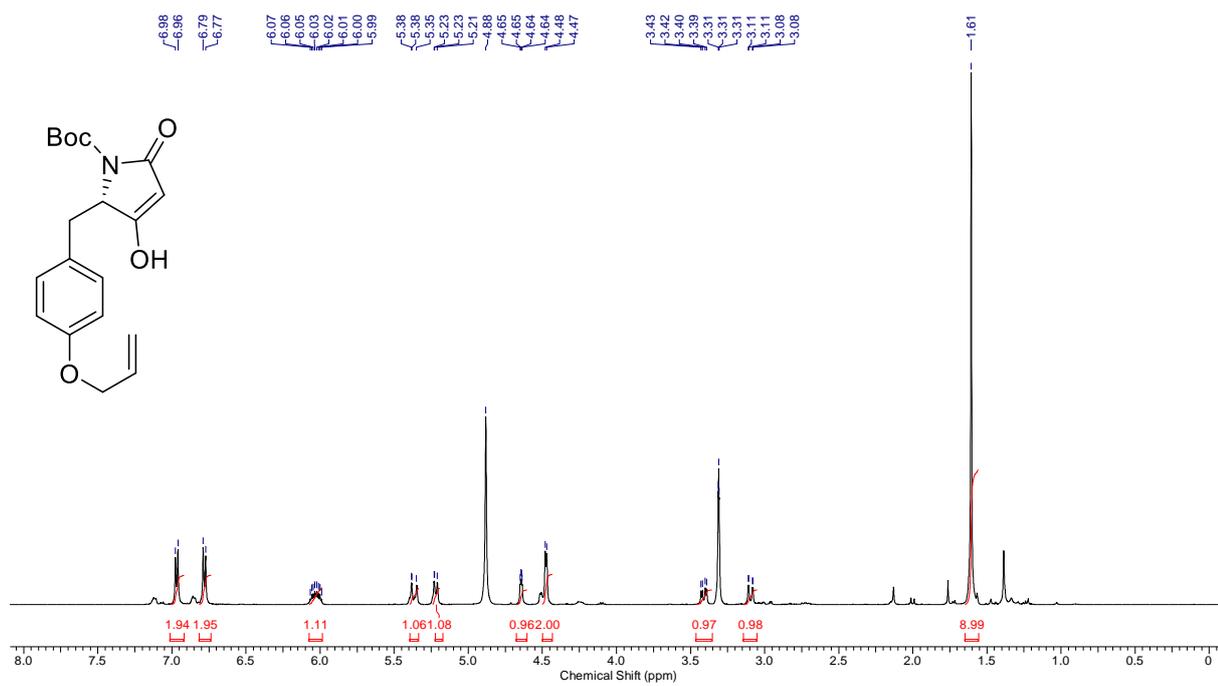
Anhang



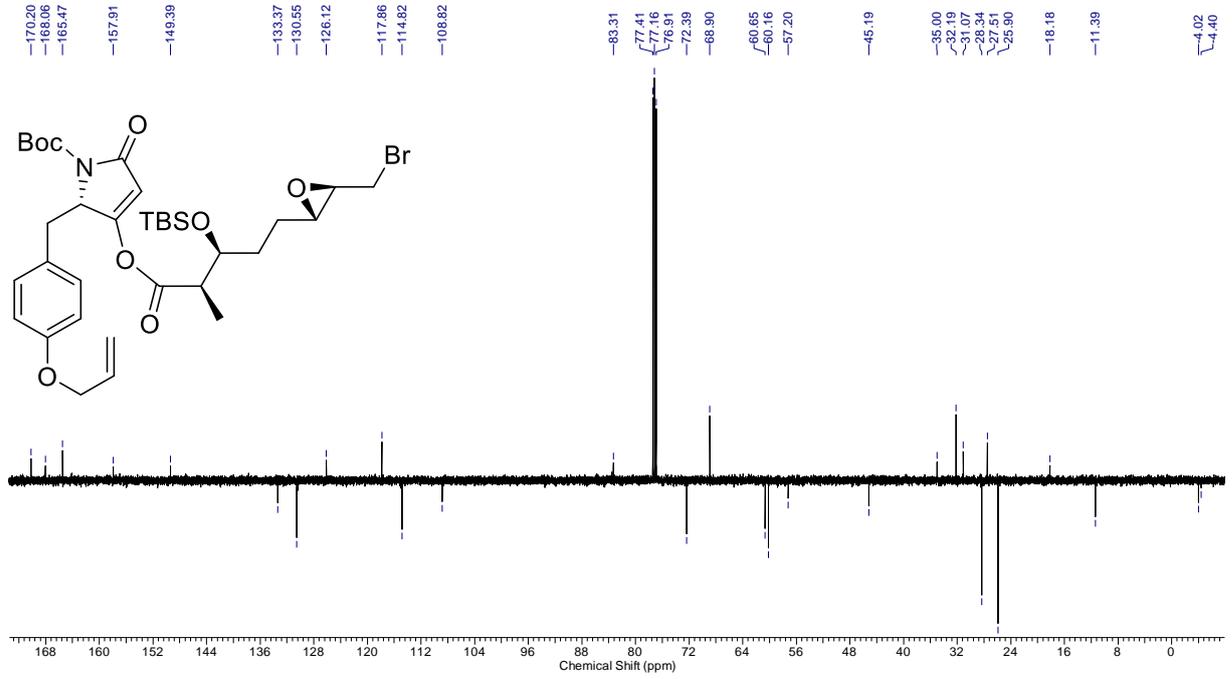
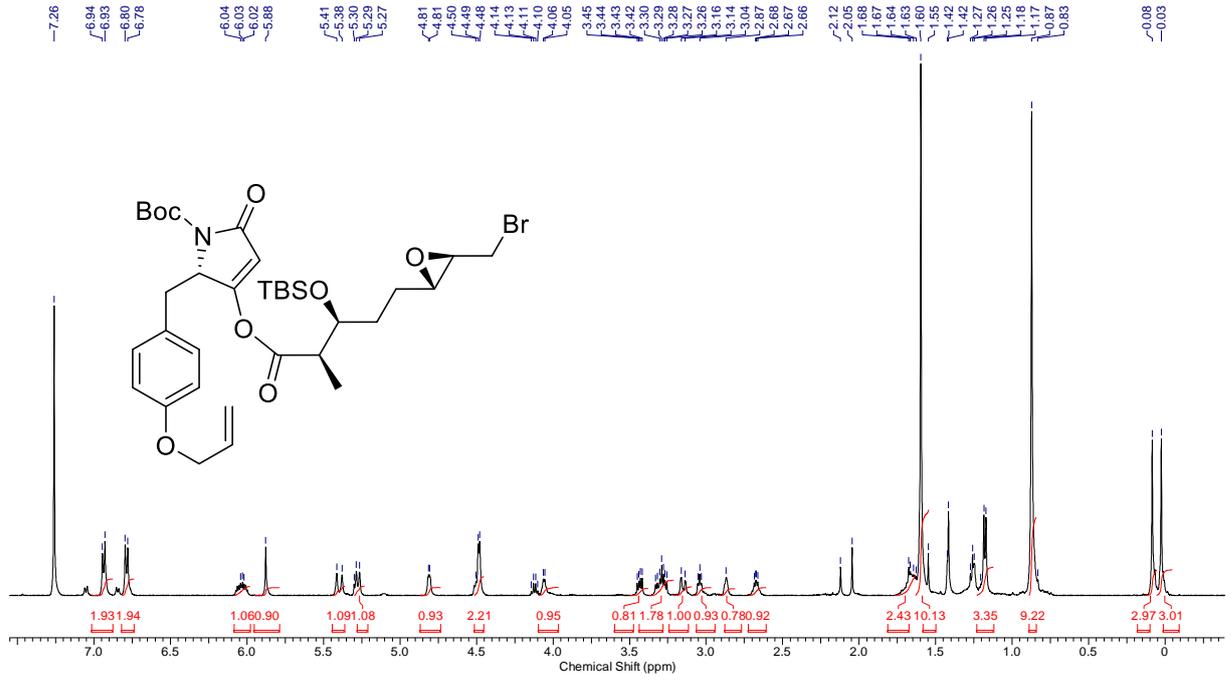
Anhang



Anhang



Anhang



Publikation

Stefanie E. Weber, Juliane Gaß, Haoxuan Zeng, Maike Erb-Brinkmann, Rainer Schobert
„Synthesis and Bioactivity of a Macrocidin B Stereoisomer“ *Org. Lett.* **2021**, *23*, 8273-8276.

<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.orglett.1c03013>

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mich während meiner Laufbahn begleitet und unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt dabei Prof. Dr. Rainer Schobert für die spannende Themenstellung und die Möglichkeit diese Doktorarbeit an seinem Lehrstuhl anzufertigen. Darüber hinaus möchte ich mich für die stetige Unterstützung, viele interessante Gespräche und fachliche Anregungen bedanken.

Vielen Dank an alle Kooperationspartner und Projektbeteiligten für die gute wissenschaftliche Zusammenarbeit im Themenkomplex der Macrocidine und deren Mitwirkung am „Macrocidin B“-Paper. Danke an alle Praktikanten, die mich bei der Laborarbeit unterstützt haben.

Des Weiteren gilt mein Dank meinem ehemaligen Laborpartner Dr. Alexander Bär, der immer ein offenes Ohr für alltägliche Synthesprobleme hatte und die Zeit im Labor wesentlich amüsanter machte. Danke auch an Sebastian Schleser, der diese Rolle würdig übernommen und stets zuverlässig für die musikalische Untermalung unserer Arbeit gesorgt hat.

Ich danke Dr. Thomas Schmalz für rege Diskussionen, hilfreiche Ratschläge und seinen moralischen Beistand, wenn dieser dringend von Nöten war. An diesem Punkt möchte ich auch Silvia Kastner für ihre unentwegte Hilfsbereitschaft in organisatorischen Belangen und die netten Gespräche zwischendurch danken.

Danke schön an Dr. Ulrike Lacher für die zahlreichen analytischen Messungen und die stets rasche Hilfe bei technischen Fragestellungen rund um die HPLC.

Mein größter Dank gilt meiner Familie und meinen Freunden, die mich all die Jahre mit Rat und Tat unterstützt haben. Danke Felix für den Beistand während dieser turbulenten und teils schweren Zeit. Ohne Dich wäre all dies nicht möglich gewesen.

(Eidesstattliche) Versicherungen und Erklärungen

(§ 8 Satz 2 Nr. 3 PromO Fakultät)

Hiermit versichere ich eidesstattlich, dass ich die Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe (vgl. Art. 64 Abs. 1 Satz 6 BayHSchG).

(§ 8 Satz 2 Nr. 3 PromO Fakultät)

Hiermit erkläre ich, dass ich die Dissertation nicht bereits zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht habe und dass ich nicht bereits diese oder eine gleichartige Doktorprüfung endgültig nicht bestanden habe.

(§ 8 Satz 2 Nr. 4 PromO Fakultät)

Hiermit erkläre ich, dass ich Hilfe von gewerblichen Promotionsberatern bzw. –vermittlern oder ähnlichen Dienstleistern weder bisher in Anspruch genommen habe noch künftig in Anspruch nehmen werde.

(§ 8 Satz 2 Nr. 7 PromO Fakultät)

Hiermit erkläre ich mein Einverständnis, dass die elektronische Fassung der Dissertation unter Wahrung meiner Urheberrechte und des Datenschutzes einer gesonderten Überprüfung unterzogen werden kann.

(§ 8 Satz 2 Nr. 8 PromO Fakultät)

Hiermit erkläre ich mein Einverständnis, dass bei Verdacht wissenschaftlichen Fehlverhaltens Ermittlungen durch universitätsinterne Organe der wissenschaftlichen Selbstkontrolle stattfinden können.

.....

Ort, Datum, Unterschrift