



**UNIVERSITÄT
BAYREUTH**

Synthese hochfunktionalisierter, bioaktiver Tetramsäuren mit Macrocidin-Motiv

Dissertation

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

vorgelegt von

Christine Karola Angela Pezolt geb. Steinert

geboren in München

Bayreuth 2022

Die nachfolgende Arbeit wurde in der Zeit von Mai 2019 bis November 2022 in Bayreuth am Lehrstuhl Organische Chemie I unter der 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: 30.11.2022

Zulassung durch die Promotionskommission: 14.12.2022

Wissenschaftliches Kolloquium: 20.04.2023

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Benedikt Westermann

Prüfungsausschuss:

Prof. Dr. Rainer Schobert (Gutachter)

Prof. Dr. Frank Hahn (Gutachter/in)

Prof. Dr. Matthias Ullman (Vorsitz)

Prof. Dr. Seema Agarwal

Meinem Mann

Und meiner Familie

„Jede schwierige Situation, die du jetzt meisterst, bleibt dir in Zukunft erspart.“

Dalai Lama

INHALTSVERZEICHNIS

EINLEITUNG	1
KENNTNISSTAND	4
2.1 Tetramsäuren	4
2.1.1 Allgemeines zu Tetramsäuren	4
2.1.2 Chemische Eigenschaften von 3-Acyltetramsäuren	5
2.1.3 Synthesemethoden für Tetramsäuren	7
2.1.3.1 LACEY-DIECKMANN-Kondensation von <i>N</i> -(β -Ketoacyl)aminoestern	8
2.1.3.2 Domino-Synthese ausgehend von α -Aminoestern	10
2.1.3.3 Meldrumsäure-Methode ausgehend von α -Aminosäuren	12
2.1.4 Nachträgliche 3-Acylierung von 3- <i>H</i> -Tetramsäuren	13
2.1.4.1 3-Acylierung mit Säurechloriden nach JONES <i>et al.</i>	13
2.1.4.2 3-Acylierung mittels Ketenylditriphenylphosphoran	13
2.1.4.3 3-Acylierung mit Carbonsäuren nach YOSHII <i>et al.</i>	14
2.2 Macrocin A, B und Z	15
2.2.1 Biologische Wirkung der Macrocidine	16
2.2.2 Synthetische Studien zu natürlichen Macrocidinen und verschiedenen Derivaten	20
2.2.2.1 Studien von RAMANA <i>et al.</i>	20
2.2.2.2 Studien von SCHOBERT <i>et al.</i>	22
2.2.3 Macrocin A-Totalsynthese nach PFALTZ und SUZUKI <i>et al.</i>	24
2.2.4 Macrocin A-Totalsynthese nach SCHOBERT <i>et al.</i>	27
2.2.5 Macrocin B-Totalsynthese nach SCHOBERT <i>et al.</i>	29
2.2.6 Macrocin Z-Totalsynthese nach SCHOBERT <i>et al.</i>	31
2.2.7 Synthese von nicht-natürlichen Macrocin-Derivaten nach SCHOBERT <i>et al.</i>	33

SPEZIELLER TEIL.....	36
3.1 Zielsetzung und Retrosynthesen.....	36
3.2 Synthesergebnisse	39
3.2.1 Von Macrocidin Z abgeleitete Derivate	39
3.2.1.1 Synthese von Nor-Macrocidin Z (20)	39
3.2.1.2 Dopa-Derivate	40
3.2.1.2.1 Synthese der geschützten 3- <i>H</i> -Tetramsäuren 176 und 178	40
3.2.1.2.2 Synthese von <i>para</i> -verknüpftem Dopa-abgeleitetem Macrocidin Z 21	43
3.2.1.2.3 Synthese von <i>meta</i> -verknüpftem Dopa-abgeleitetem Macrocidin Z 22	44
3.2.2 Von Macrocidin A abgeleitete Derivate.....	45
3.2.2.1 Synthese von Nor-Macrocidin A (15)	47
3.2.2.2 Dopa-Derivate	48
3.2.2.2.1 Unter Verwendung der nitrobenzyl-geschützten 3- <i>H</i> -Tetramsäure 178	48
3.2.2.2.2 Unter Verwendung der <i>meta</i> -PMB-geschützten 3- <i>H</i> -Tetramsäure 176	49
3.2.2.2.3 Unter Verwendung der <i>para</i> -PMB-geschützten 3- <i>H</i> -Tetramsäure 226	51
3.2.3 Synthese weiterer modifizierter Dopa-Derivate	53
3.2.3.1 Synthese des Dioxan-Derivats 234	53
3.2.3.2 Synthese verschiedener global entschützter Zwischenstufen.....	55
3.3 Biotestergebnisse	57
3.3.1 Pflanzentests.....	57
3.3.2 Bioaktivität der synthetisierten Macrocidin-Derivate.....	58
ZUSAMMENFASSUNG	61
CONCLUSION	64

EXPERIMENTELLER TEIL	67
6.1 Allgemeine Methoden	67
6.2 Macrocidin Z abgeleitete Derivate	69
6.2.1 Synthese von Nor-Macrocidin Z (20)	69
6.2.2 Dopa-Derivate	73
6.2.2.1 3- <i>H</i> -Tetramsäure Synthese	73
6.2.2.2 <i>para</i> -verknüpftes Dopa-abgeleitetes Nor-Macrocidin Z (21)	79
6.2.2.3 <i>meta</i> -verknüpftes Dopa-abgeleitetes Nor-Macrocidin Z (22)	81
6.3 Macrocidin A-abgeleitete Derivate	84
6.3.1 Epoxidtragenden ω -Bromcarbonsäure (180)	84
6.3.2 Synthese von Nor-Macrocidin A (15)	90
6.3.3 Dopa-Derivate	93
6.3.3.1 Synthese ausgehend von der <i>para</i> -nitrobenzylgeschützten 3- <i>H</i> -Tetramsäure 178	93
6.3.3.2 Synthese ausgehend von der <i>meta</i> -PMB-geschützten 3- <i>H</i> -Tetramsäure 176 ..	94
6.3.3.3 Synthese ausgehend von der <i>para</i> -PMB-geschützten 3- <i>H</i> -Tetramsäure 226 ...	97
6.3.4 Synthese weiterer modifizierter Dopa-Derivate	103
LITERATURVERZEICHNIS	VII
NMR-SPEKTREN	XI
HPLC-SPEKTREN	XXVII
PUBLIKATIONSLISTE	XXX
DANKSAGUNG	XXXI
EIDESSTÄTLICHE ERKLÄRUNG	XXXIII

ABKÜRZUNGEN

Elementbezeichnungen und Summenformeln sowie SI- und sich daraus ableitende Einheiten werden im Abkürzungsverzeichnis nicht aufgeführt. In den Formelbildern und im Text werden nachfolgende Abkürzungen sowie Kombinationen daraus verwendet:

abs.	absolut, wasserfrei
Ac	Acetyl
AD-mix	Reagenziengemisch zur A symmetrischen D ihydroxylierung
All	Allyl
asym.	asymmetrisch
ATR	attenuated total reflection, dt. abgeschwächte Totalreflexion
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
<i>i</i> Bu	<i>iso</i> -Butyl
<i>n</i> Bu	unverzweigtes Butyl
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -Butyl
bzw.	beziehungsweise
CAM	Cerammoniummolybdat
cat.	katalytisch
CHY-b	β -Carotin-Hydroxylase
CHY-e	ϵ -Carotin-Hydroxylase
COSY	correlation spectroscopy
cp	Cyclopentadien
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
d.h.	das heißt
DB	Doppelbindung
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinon
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DET	Diethyltartrat
DHU	Dicyclohexylharnstoff
DiBAI-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIC	Diisopropylcarbodiimid
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DMAPP	Dimethylallylpyrophosphat
DME	Dimethoxyethan
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid

Abkürzungen

dppf	Bis(diphenylphosphino)-ferrocen
<i>dr</i>	diastereomer ratio, dt. Diastereomerenverhältnis
dt.	deutsch
DXP	1-Deoxy-D-xylulose-5-phosphat
DXR	1-Deoxy-D-xylulose-Reduktoisomerase
DXS	1-Deoxy-D-xylulose-5-phosphat-Synthase
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide
<i>ee</i>	Enantiomerenverhältnis
eq.	Äquivalente
ESI	Elektrosprayionisation
Et	Ethyl
<i>et al.</i>	et alii, dt. und andere
FT	Fourier-Transformation
G3P	Glycerinaldehyd-3-phosphat
Gen.	Generation
ges.	gesättigt
GGPP	Geranylgeranyldiphosphat
GGPS	Geranylgeranyldiphosphat-Synthase
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Coherence
HMPA	Hexamethylphosphoramid
HPLC	High Performance Liquid Chromatography, dt. Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HPPD	Hydroxyphenylpyruvatdioxygenase
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry dt. Hochauflösende Massenspektrometrie
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
HWE-Reaktion	HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion
IC ₅₀	Konzentration für 50% Inhibition
IPCF	Isopropenylchloroformiat
IPI	Isopentenylpyrophosphat-Isomerase
IPP	Isopentenylpyrophosphat
IR	Infrarot
konz.	konzentriert
LC-MS	Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung
LCY-b	Lycopin β -Cyclase
LCY-e	Lycopin ϵ -Cyclase
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LHC II	light-harvesting complex, dt. Lichtsammelkomplex
Lit.	Literatur
<i>m</i>	<i>meta</i>

Abkürzungen

<i>m/z</i>	Masse-zu-Ladung-Verhältnis
Me	Methyl
MEP	2-C-Methyl-D-erythritol-4-phosphat
MIC	Minimum Inhibitory Concentration, dt. minimale Hemmkonzentration
Ms	Mesyl
MS	Molsieb
NaHMDS	Natriumbis(trimethylsilyl)amid
<i>o</i> Nb	<i>ortho</i> -Nitrobenzyl
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NMR	nuclear magnetic resonance, dt. Kernspinresonanz
NP	Normalphase
NXS	Neoxanthin-Synthase
<i>o</i>	<i>ortho</i>
<i>p</i>	<i>para</i>
PAB	<i>para</i> -Azidobenzyl
PDC	Pyridiniumdichromat
PDS	Phytoen-Desaturase
PG	Protecting group, dt. Schutzgruppe
Ph	Phenyl
pK_a	Säurekonstante
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
ppm	parts per million
PPTS	Pyridinium- <i>p</i> -toluolsulfonat
<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -Propyl
PS II	Photosystem II
PSY	Phytoensynthase
Py	Pyridin
Q_A, Q_B	Plastoquinon A, B
quant.	quantitativ
RP	reversed-phase, dt. Umkehrphase
RSM	Ringschlussmetathese
RT	Raumtemperatur
SCF-MO-Methoden	Self-consistent field-molecular orbital (quantenmechanisches Verfahren zur Berechnung von Molekülen)
Smp.	Schmelzpunkt
sog.	sogenannt
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilylgruppe
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilylgruppe

Abkürzungen

Teoc	2-(Trimethylsilyl)-ethoxycarbonyl
Tf	Triflat
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
Ts	Tosylat
ü.N.	über Nacht
UV	Ultraviolett
v. Chr.	vor Christus
VDE	Violaxanthin-De-Epoxidase
z.B.	zum Beispiel
ZDS	ζ-Caroten-Desaturase
ZEP	Zeaxanthin-Epoxidase
ZIM	Zentrales Innovationsprogramm Mittelstand
α	spezifischer Drehwinkel
δ	chemische Verschiebung
T	Temperatur
t	Time, dt. Zeit
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl
M	Molar

EINLEITUNG

Seit jeher profitiert der Mensch von der Natur und deren Erzeugnissen, um daraus Nahrungsmittel, Unterkünfte, Kleidung oder Transportmittel zu gewinnen.^{[1],[2]} Auch die Inhaltsstoffe verschiedener Pflanzen nutzten unsere Vorfahren gezielt, z.B. als Düngemittel, Duftstoffe oder in der Medizin. So ist bekannt, dass bereits in der Steinzeit das Gift der Tollkirsche als Pfeilgift bei der Jagd verwendet wurde.^[3] Funde von Heilpflanzen als Grabbeigabe des *Homo neanderthalensis* deuten darauf hin, dass sich bereits Neandertaler vor 60 000 Jahren des Nutzens verschiedener Pflanzen bewusst waren.^[4] Einen ersten schriftlichen Beleg für das Wissen und dessen gezielte Sammlung zur Weitergabe über die heilende Wirkung verschiedener Pflanzen stellt der *Papyrus Ebers*, welcher bereits im 16. Jahrhundert v. Chr. von den Ägyptern verfasst wurde, dar.^{[5],[6]} Später wurde dieses Wissen meist in Klöstern gesammelt und festgehalten. Das wohl bekannteste Werk aus dieser Zeit ist Hildegard von Bingens *Physica*.^[7]

Während diese frühen Sammlungen ohne genaue Kenntnis der für Wirkung ursächlichen Pflanzenbestandteile waren, ermöglichte der wissenschaftliche Fortschritt zu Beginn des 19. Jahrhunderts die Isolierung und Identifizierung dieser sog. Naturstoffe.^{[8],[9]} Ein Naturstoff ist eine chemische Einheit, die von einem natürlich vorkommenden lebenden Organismus gebildet wird und häufig pharmakologische Eigenschaften aufweist.^[10] Es handelt sich dabei meist um Sekundärmetabolite, die im Gegensatz zu Primärmetaboliten, wie beispielsweise Aminosäuren, Proteinen, Kohlenhydraten oder Lipiden, keine essenzielle Funktion für Wachstum, Entwicklung und das Überleben des Organismus übernehmen. Diese sind zum Teil Stoffwechselabfallprodukte des jeweiligen Organismus, andere wurden evolutionär entwickelt und dienen Pflanzen und Tieren zum Beispiel zur Abwehr von Fressfeinden oder bei der Jagd.^{[11],[12]}

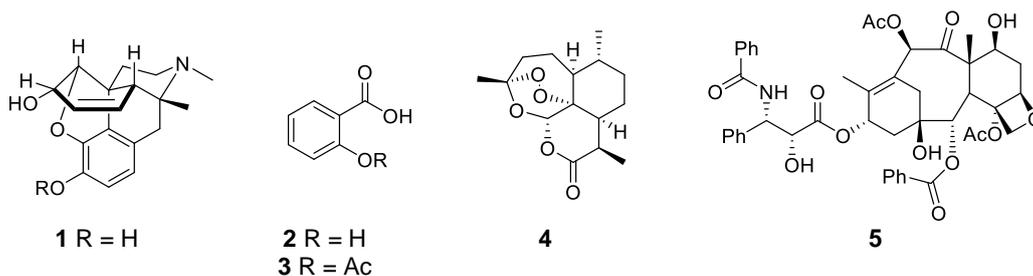


Abbildung 1. Strukturen der medizinisch genutzten Naturstoffe Morphin (1), Salicylsäure (2), Acetylsalicylsäure (3), Artemisinin (4) und Taxol (5).

Der wohl erste jemals isolierte Naturstoff war Morphin (1). Dessen Isolierung gelang dem dt. Apotheker Sertürner im Jahr 1805 aus der Milch des Schlafmohns *Papaver somniferum*.^{[13],[14],[15]} Die Isolierung des vermutlich bekanntesten Naturstoffs Salicylsäure (2) erfolgte im Jahr 1828 aus der Chinarinde, welche bereits lange wegen ihrer schmerzlindernden Eigenschaften Verwendung in der Medizin fand.^[16] Neben diesen beiden Naturstoffvertretern bilden das endozyklische Peroxid

Artemisinin^[17] (**4**), einem Malariawirkstoff isoliert aus der Pflanze *Artemisia annua*, und Taxol^[18] (**5**), einem Krebswirkstoff isoliert aus der pazifischen Eibe, nur wenige Beispiele für die enorme Anzahl an Naturstoffen, die Anwendung in der Medizin finden (Abbildung 1).^{[10],[19],[20]}

Naturstoffe dienen aufgrund ihrer biologischen Aktivität bis heute als Vorbild für die Entwicklung neuer Wirkstoffe und werden daher gezielt extrahiert und hinsichtlich ihrer Struktur und Wirkung untersucht.^[21] Sie bieten dabei verschiedene Vorteile im Vergleich zu rein synthetischen Wirkstoffen. So sind sie aufgrund ihrer Bildung in Organismen an physiologische Bedingungen angepasst und entfalten ihre pharmakologische Wirkung in lebenden Zellen. Auch sind sie als Naturstoffe biologisch abbaubar und belasten somit die Umwelt nicht langfristig. Durch ihre hohe strukturelle Variabilität interagieren sie zumeist nur gezielt an einem Wirkort, was Nebenwirkungen durch unspezifische Wechselwirkungen vermindert.^{[10],[22]}

Durch Kenntnis der Leitstruktur der Naturstoffe, die für den jeweiligen Wirkmechanismus verantwortlich ist, kann gezielt nach ähnlichen Strukturen gesucht oder entsprechende Derivate synthetisiert werden.^{[2],[10]} Ziel der Derivatisierung ist es die Wirksamkeit zu verbessern oder auftretende Nebenwirkungen zu vermeiden. So wurde Salicylsäure (**2**) z.B. gezielt zur Acetylsalicylsäure (**3**) modifiziert, um Reizungen des Magen-Darm-Trakts zu vermindern.^[16] Bis heute ist eine Vielzahl an Leitstrukturen bekannt. So besitzen Antibiotika, wie Penicilline **6** und Cephalosporin, β -Lactam-Elemente in ihrer Struktur.^[2] Phenylethylamine, wie Adrenalin (**7**), Dopamin und Ephedrin, besitzen häufig sympathomimetische Eigenschaften^[23] und Chinolizidin-Alkaloide, wie Spartein (**8**), Anagyrin und Lupinin, sind Gifte für Weidevieh.^[24] Naturstoffe mit β -Keto- γ -butyrolactam-Struktur (Tetraensäuren) zeichnen sich durch ein breites Spektrum von Bioaktivitäten aus. Für sie werden antibiotische, antivirale und antitumorale Eigenschaften, sowie Zytotoxizität und fungizide Aktivität beschrieben. Zudem sind einige Vertreter mit phytotoxischer Wirkung bekannt.^[25] Zu diesen zählt auch die dargestellte Tenuazonsäure (**9**) (Abbildung 2).^[26]

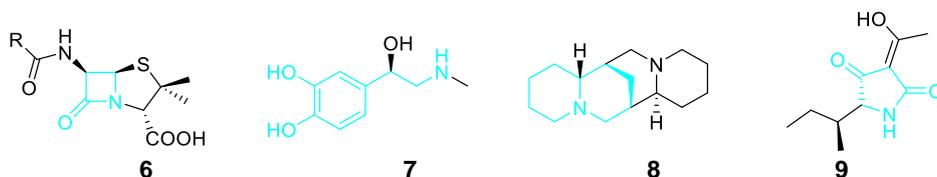


Abbildung 2. Strukturen verschiedener Naturstoffe mit hervorgehobener Leitstruktur. Penicilline **6**, Adrenalin (**7**), Spartein (**8**) und Tenuazonsäure (**9**).

Das Interesse an Naturstoffen und deren Bioaktivität beschränkt sich jedoch nicht nur auf die Pharmazie, auch in der Landwirtschaft gewinnen Sekundärmetabolite im Hinblick auf den Pflanzenschutz immer mehr an Bedeutung.^[27] Zwar ist derzeit der überwiegende Anteil an eingesetzten Herbiziden, wie etwa Glyphosat (**10**) und Atrazin (**11**), rein synthetischen Ursprungs.^[28] Doch stehen diese auf Grund ihrer Toxizität gegenüber anderen Organismen immer wieder in der

Kritik.^{[29],[30]} Neben der häufig schlechten biologischen Abbaubarkeit ist die vermehrte Resistenzbildung eines der größten Probleme, das sich aus der Verwendung von rein synthetischen Pflanzenschutzmitteln ergibt.^{[31],[32]} Aus diesem Grund wird vermehrt versucht auf Naturstoffe als Bioherbizide zurückzugreifen. Wie alle Sekundärmetabolite können diese in der Natur abgebaut werden.^{[33],[34]} Die Suche und Identifizierung immer neuer Verbindungen mit neuen Wirkmechanismen ermöglicht zudem Resistenzbildung zu umgehen und zu vermeiden. Die große Komplexität der Strukturen vieler Naturstoffe macht sie für die kommerzielle Landwirtschaft jedoch nicht nutzbar, da deren Darstellung in ausreichenden Mengen nicht oder nur unter enormen Kosten möglich ist. Neu isolierte Naturstoffe mit herbizider Wirkung werden daher nicht direkt für den Pflanzenschutz verwendet, sondern dienen durch genaue Untersuchung von Struktur-Wirkungsbeziehungen für die Entwicklung vereinfachter, die Natur nachahmender Derivate.^{[27],[35]}

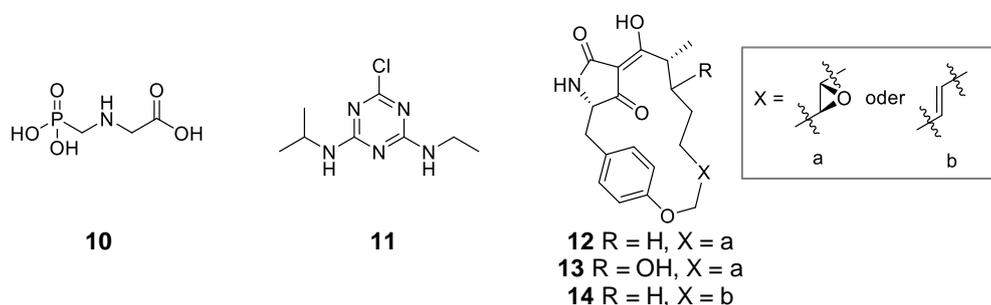


Abbildung 3. Strukturen verschiedener Moleküle mit herbizider Wirkung. Glyphosat (**10**), Atrazin (**11**) und Macrocidine A (**12**), B (**13**) und Z (**14**).

Eine für die Entwicklung neuer Bioherbizide vielversprechende Naturstoffgruppe sind die Macrocidine (**12-14**).^{[36],[37]} Diese zeichnen sich durch ihre selektive Wirkung gegenüber breitblättrigen Unkräutern, sowie ihre multimodale Wirkungsweise aus.^{[38],[39]} Während sich die natürlichen Macrocidine von der Aminosäure L-Tyrosin (**16**) ableiten, war Ziel dieser Arbeit, neben der Darstellung der vereinfachten Strukturen **15** und **20** ohne Methylverzweigung, Derivate mit Catechol-Strukturmotiv zu synthetisieren. Dieses taucht in einer Vielzahl von bioaktiven Naturstoffen sowohl als Diol^{[40],[41],[42],[43]}, als auch in verschiedenen veretherten Formen auf.^{[44],[45]} Dazu sollte sich die verwendete Tetramsäure nicht von L-Tyrosin (**16**) sondern von L-Dopa (**17**), einer nicht proteinogenen Aminosäure mit hohem pharmakologischen Wert^[46], ableiten (Abbildung 4).

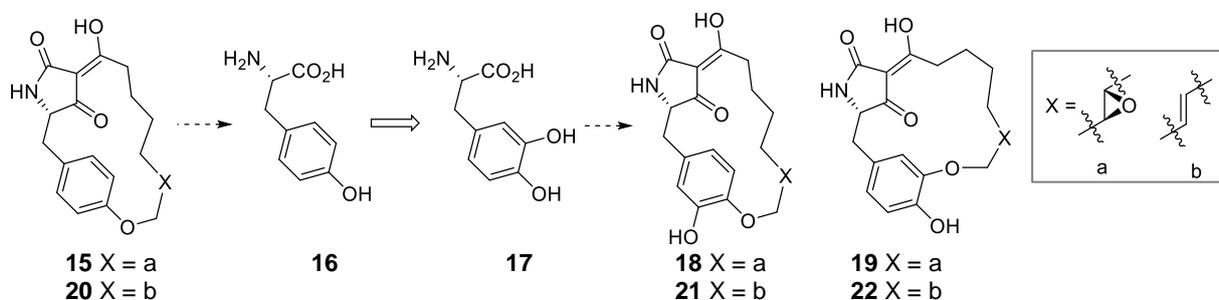


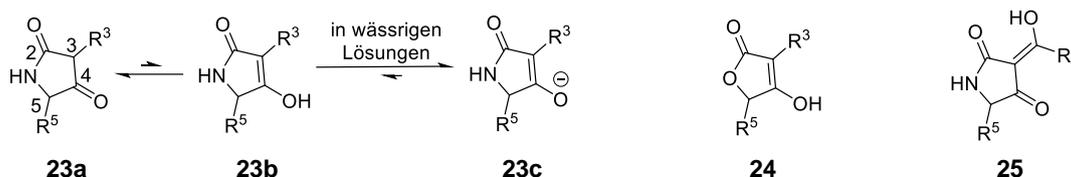
Abbildung 4. Zielstrukturen dieser Arbeit, sowie in den Strukturen auftretende Aminosäuren. L-Tyrosin (**16**) und L-Dopa (**17**).

KENNTNISSTAND

2.1 Tetramsäuren

2.1.1 Allgemeines zu Tetramsäuren

Tetramsäuren sind β -Keto- γ -butyrolactame, die in einem Tautomerengleichgewicht von Pyrrolidin-2,4-dion (**23a**) und 4-Hydroxy-3-pyrrolidin-2-on (**23b**) auftreten. Sie besitzen eine relativ geringe Acidität ($pK_a = 6.4$ in wässrigen Lösungen^[47]) und liegen meist in der Ketoform **23a** vor. Dieses stark solvensabhängige Gleichgewicht kann durch polare Lösemittel wie DMSO(-*d*6) und MeOH(-*d*4) in Richtung der Enolform **23b** verschoben werden.^[48] In wässrigen Lösungen stellt sich ein Gleichgewicht zwischen der Diketoform **23a** und der deprotonierten Enolform **23c** ein, wobei die protonierte Enolform **23b** nicht auftritt (Schema 1). Ihr Sauerstoffanalogon, die Tetronsäure (**24**), zeigt ebenfalls ein tautomeres Verhalten. Aufgrund ihrer hohen Acidität ($pK_a = 3.76$ in wässrigen Lösungen^[25]) liegt diese jedoch bevorzugt in der Enolform vor.^{[25],[49]}



Schema 1. Tautomerengleichgewicht von Tetramsäuren **23** sowie 3-Acetyltetramsäuregerüst **25**. R = Alkyl, Vinyl; R³ = Alkyl, Acyl; R⁵ = Alkyl, Benzyl und allgemeine Struktur von Tetronsäuren **24**.

Die hohe Stabilität der C-N-Bindung des Lactams ermöglicht es Tetramsäuren auch unter harschen Reaktionsbedingungen zu funktionalisieren. Dabei ist eine Reaktion in Abhängigkeit vom verwendeten Reagenz in den Positionen C-3, C-4 und O-4 möglich. So kann C-4 von Nucleophilen angegriffen werden. An C-3 erfolgen Reaktionen mit Elektrophilen oder Metallierungen durch organometallische Basen wie *n*-Butyllithium. Eine Acylierung kann in O-4-Position oder seltener direkt an C-3 stattfinden.^[25]

Tetramsäuren treten in der Natur häufig als 3-Acylderivate **25** auf. Sie werden von einer Fülle an marinen und terrestrischen Organismen, einschließlich Bakterien, Cyanobakterien, Schimmelpilzen, Pilzen und Schwämmen produziert und sind für ihre vielfältige biologische Aktivitäten bekannt.^{[25],[49],[50],[51]}

So weisen z.B. Tenuazonsäure (**9**) und Magnesidin (**28**) (Abbildung 6) antibakterielle Wirkungen auf.^{[52],[53]} Tenuazonsäure besitzt darüber hinaus antitumorale^[54] und, wie auch Cladosin C (**26**)^[55], antivirale^[56] Eigenschaften. Weitere bekannte biologische Aktivitäten sind Phytotoxizität^[57] und Fungizität sowie antiproliferative Effekte auf verschiedene Krebszelllinien, wie etwa Discodermid (**27**) sie besitzt.^[58]

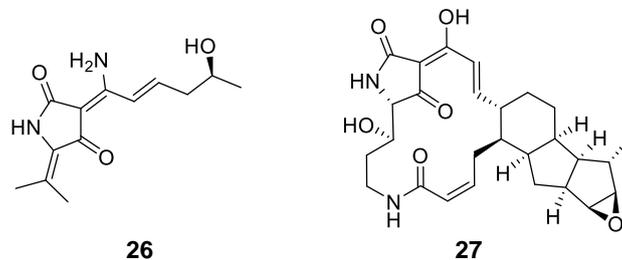
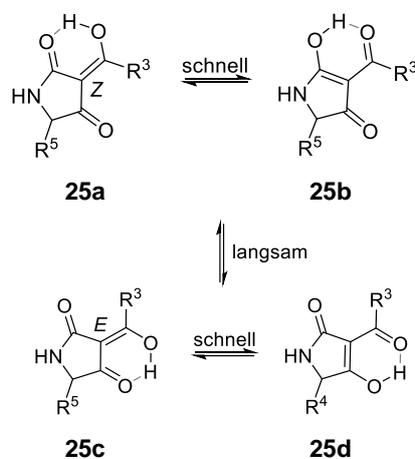


Abbildung 5. Verschiedene Tetramsäurestrukturen. Cladosin C (**26**) und Discodermid (**27**).

2.1.2 Chemische Eigenschaften von 3-Acyltetramsäuren

3-Acyltetramsäuren weisen im Vergleich zu nicht acylierten Tetramsäuren eine höhere Acidität auf ($pK_a = 3,0 - 3,5$ ^[25]). Dies hat die Enolisierung der Verbindung zur Folge. Dabei sind neun verschiedene Tautomere denkbar, von welchen jedoch meist nur die vier gezeigten Formen in Lösung beobachtet werden können (Schema 2).



Schema 2. Keto-Enol-Tautomerie der 3-Acyltetramsäuren **25**. R = Alkyl, Allyl.

Die vier abgebildeten Tautomere werden entsprechend der Geschwindigkeit ihrer Umwandlung ineinander in zwei interne Tautomerpaare **25a/25b** und **25c/25d** unterteilt. Das dynamische Gleichgewicht innerhalb eines internen Tautomerpaares stellt sich, aufgrund der einfachen Umlagerung entlang der intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung, so schnell ein, dass dieses nicht mittels NMR-Spektroskopie beobachtet werden kann. Die Umwandlung der sog. externen Tautomeren (**25a/25b** nach **25c/25d**) erfolgt hingegen, wegen der erforderlichen Rotation um eine C-C-Bindung, in einer mittels NMR-Spektroskopie detektierbaren Geschwindigkeit.^[59]

Für einfache 3-Acyltetramsäuren (**25**: $R^3 = \text{Me}$; $R^4 = i\text{Pr}$, $i\text{Bu}$, Bn) zeigte STEYN *et al.*, dass sowohl in Lösung^[60] als auch in kristallisierter Form^[61] die *exo*-Enolform **25a** die am häufigsten auftretende Form ist (Tautomerenverhältnis **25a/b/c/d** = 80:0:15:5). Später bestätigten semiempirische SCF-MO-Methoden, dass dies das thermodynamisch stabilste Tautomer ist.^{[62],[63]} Das jeweils vorliegende Gleichgewicht wird jedoch von den an der Tetramsäure gebundenen Resten, sowie dem vorliegenden Lösemittel stark beeinflusst.^[64] So zeigten BERKLEY *et al.*, dass *N*-acylierte 3-Acyltetramsäuren das Tautomer **25d** bevorzugen.^[65]

3-Acyltetramsäuren neigen zudem zur Ausbildung von Chelatkomplexen. Dabei koordinieren die Sauerstoffatome der 3-Acylgruppe und der C-2-Carbonylgruppe zumeist zweiwertige Metallionen^{[66],[67]} (Abbildung 6). Diese Komplexbildung erhöht die Stabilität^{[68],[69]} und Lipophilie von Tetramsäuren. Einige Chelatkomplexe, wie die Kalium-, Calcium- und Magnesiumkomplexe der Tenuazonsäure (**9**)^{[70],[71]}, sowie der Magnesiumkomplex von Magnesidin (**28**)^[53], sind so stabil, dass diese aus Mikroorganismen isoliert wurden. Neben der erhöhten Stabilität ermöglicht die Komplexbildung den Transport im biologischen Gewebe, sowie durch Membranen und ist so essentiell für ihre Wirkung.^{[72],[73]}

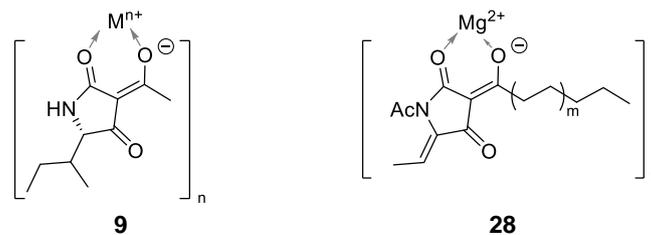
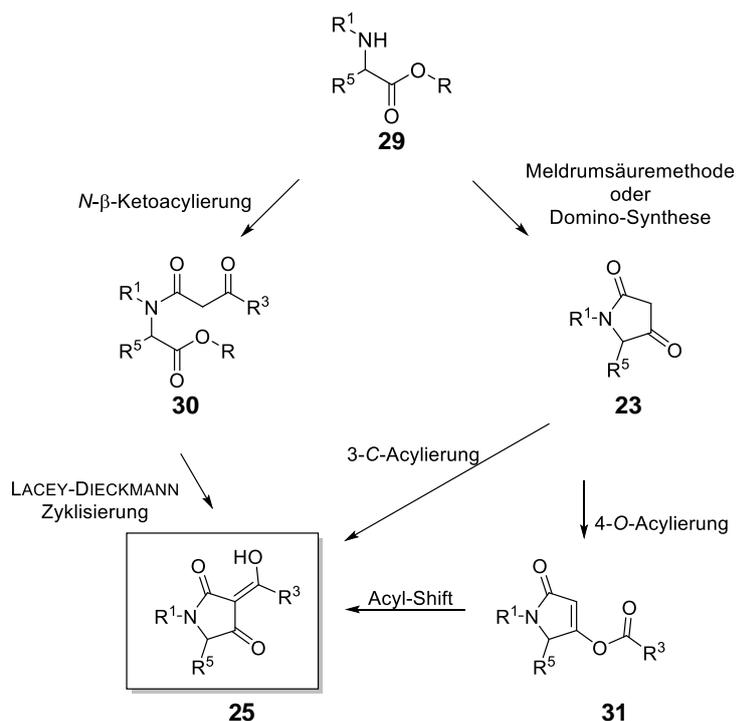


Abbildung 6. Chelatkomplex von Tenuazonsäure (**9**) mit $M = \text{K}^+$, Ca^{2+} , Mg^{2+} und Magnesidin (**28**) mit $m = 1$ bzw. 2 (Verhältnis 1:1).

2.1.3 Synthesemethoden für Tetransäuren

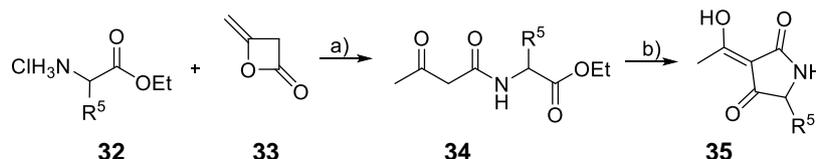
Tetransäuren können über verschiedene Methoden dargestellt werden. Im Folgenden sollen drei bekannte Syntheserouten vorgestellt werden. Während die LACEY-DIECKMANN-Kondensation^{[74],[75],[76]} 3-Acyltetransäuren liefert, werden mit der Domino-Synthese^{[77],[78]} sowie mittels Meldrumsäure-Methode^{[79],[80],[81]} C-3-unsubstituierte Tetransäuren erhalten, welche darauffolgend 3-acyliert werden können (siehe Kapitel 2.1.4).



Schema 3. Mögliche Synthesewege zum Aufbau von 3-Acyltetransäuren **25**, in Anlehnung an Lit^[82].

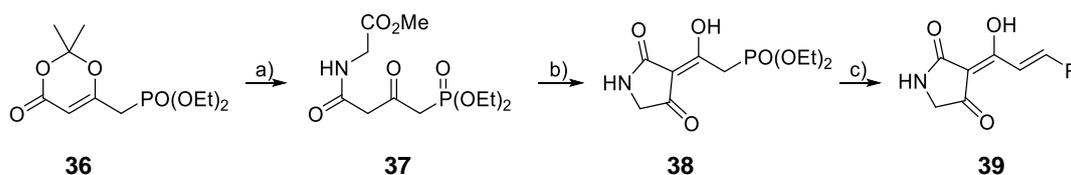
2.1.3.1 LACEY-DIECKMANN-Kondensation von *N*-(β -Ketoacyl)aminoestern

LACEY *et al.* publizierten 1954 eine zweistufige Synthese für 3-Acetyltetramsäuren mit variablem Substituenten an C-5 ausgehend von einfach zugänglichen α -Aminoestern **32**.^[74] Diese werden zunächst mit Diketen (**33**) zum β -Ketoamid **34** umgesetzt, welches anschließend in einer DIECKMANN-Zyklisierung^[83] unter Verwendung des entsprechenden Alkoholats zur 3-Acetyltetramsäure **35** zyklisiert (Schema 4). Dabei führen die harschen Reaktionsbedingungen jedoch häufig zur Isomerisierung *H*-acider Positionen und damit zur Epimerisierung an C-5.^{[84],[85]}



Schema 4. Synthese von 3-Acetyltetramsäuren **35** mit variablem Substituenten an C-5 nach LACEY *et al.* mit $R^5 = H$ oder Me. a) NaOEt, EtOH, dann **33**, 1 h, RT, 86-87%; b) NaOMe oder NaOEt, Benzol, 3 h, Reflux, 54-76%.

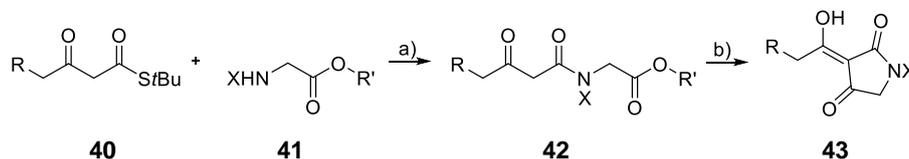
Zudem ist die Methode von LACEY *et al.*^[74] mit der Verwendung von Diketen (**33**) auf die Synthese von 3-Acetyl-Tetramsäuren **35** beschränkt, da sowohl die Funktionalisierung der Acetylgruppe^[86] als auch die hydrolytische Entfernung^[87] dieser, um einen variablen Rest mittels 3-Acylierung (Kapitel 2.1.4) einführen zu können, nicht möglich sind. Im Jahr 1982 gelang es BOECKMANN *et al.* durch Verwendung des Acetonids **36** statt des Diketens (**33**) eine Synthese für ungesättigte 3-Acyl-tetramsäuren mit variablem Rest zu entwickeln.^[75] Dafür setzten sie verschiedene α -Aminoester mit dem Acetonid **36** zum β -Ketoamid **37** um, welches mittels DIECKMANN-Zyklisierung^[83] zur Tetramsäure **38** ringgeschlossen werden kann (Schema 5). Das Phosphonat am 3-Acylrest derer ermöglicht eine Umsetzung mittels HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion^[88] mit Aldehyden zu den entsprechenden ungesättigten Tetramsäuren **39**.



Schema 5. Synthese von ungesättigten 3-Acyltetramsäuren **39** mit variablem Rest $R = \text{Alkyl, Vinyl, Benzyl}$ nach BOECKMAN *et al.* a) Glycinmethylester, PPTS (cat.), THF, Reflux, 67%; b) NaOMe, MeOH, Benzol, 12 h, RT, 74%; c) LDA, R-CHO, THF, 12 h, $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 64-72%.

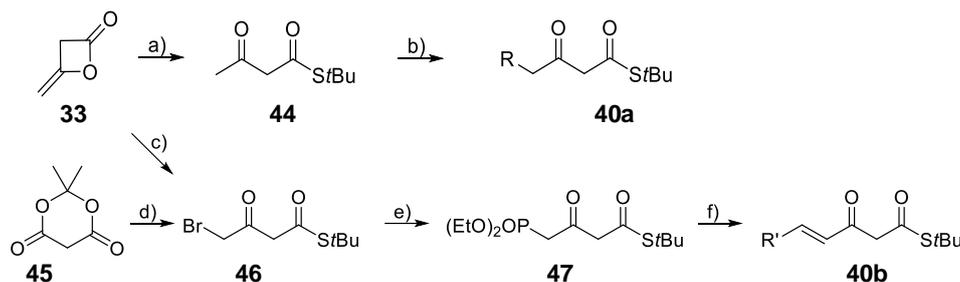
Eine weitere Modifikation der DIECKMANN-Kondensation zur Synthese von 3-Acyltetramsäuren wurde von LEY *et al.* entwickelt.^[76] Auch diese ermöglicht die Synthese von Tetramsäuren mit variablem Rest an C-3 (Schema 6). Anders als BOECKMANN *et al.*^[75] brachten sie diesen nicht nachträglich an eine aktivierte Tetramsäure an, sondern führten variable Reste R durch Verwendung verschiedener β -Ketothioester **40** noch vor der Zyklisierung zur Tetramsäure ein. Dafür setzten sie

die jeweiligen β -Ketothioester **40** in Gegenwart von Silber(I)trifluoroacetat mit α -Aminoestern **41** zu den Amidinen **42** um. Diese können unter Verwendung von TBAF als Base zur Tetramsäure **43** cyclisiert werden. Die Zweistufen-Synthese zeichnet sich durch sehr milde Reaktionsbedingungen aus. Besonders der Ringschluss mittels TBAF unterdrückt die bei Verwendung von NaOMe^[74] oder KO t Bu^{[89],[90]} häufig auftretende C-5-Epimerisierung.



Schema 6. Synthese von 3-Acyltetramsäuren **43** mit variablem Rest R nach LEY *et al.* a) F_3CCO_2Ag , THF, RT, 45-80%; b) TBAF, THF, RT, 35-92%; mit R = Alkyl, Allyl; R' = Alkyl; X = H, Me, Bn.

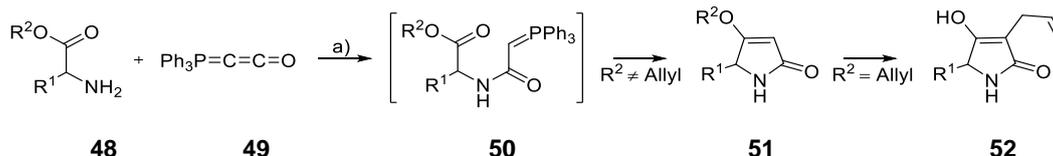
Je nach verwendetem Thioester **40a/b** können auf diese Art gesättigte und ungesättigte 3-Acyltetramsäuren synthetisiert werden. Der zur Darstellung von Tetramsäuren mit gesättigtem 3-Acylrest benötigte Baustein **40a** kann ausgehend vom Diketen **33** in zwei Stufen dargestellt werden.^[90] Dabei erfolgt im ersten Schritt die Dezyklisierung des Diketens (Schema 7). Im zweiten Schritt wird mittels nucleophiler Substitution der Rest R eingeführt. Für diese ist neben der Verwendung der beiden Basen NaH und n BuLi für die Substitution des C-4 auch die Durchführung in DME essentiell, da bei der Deprotonierung mit nur einer Base die Alkylierung an C-2 erfolgt und die Verwendung von anderen Lösemitteln wie etwa THF zur drastischen Verringerung der Ausbeute führt.^[91] Ungesättigte Acyltetramsäuren können durch Verwendung des ungesättigten β -Ketothioesters **40b** synthetisiert werden. Deren variabler Rest R' wird durch Aldehyde mittels HWE-Reaktion^[88] mit dem Phosphonat **47** eingeführt.^[92] Dieses wird durch MICHAELIS-BECKER-Reaktion des Bromids **46**^[93], welches ausgehend vom Diketen (**33**)^[94] oder Meldrumsäure (**45**)^{[92],[95]} synthetisiert werden kann, erhalten.



Schema 7. Synthese des β -Ketothioesters **40**. a) NaH, 2-Methylpropan-2-thiol, dann **33**, THF, $-5\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 15 min 69%; b) NaH, n BuLi, dann RX, DME, $-30\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 1 h, 56 – 80%; c) Br_2 , CCl_4 , dann t BuSH, CH_2Cl_2 , $-10\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 30 min, 73%; d) $BrCH_2COBr$, Py, dann t BuSH, Benzol, 76%; e) $NaP=O(OEt)_2$, dann **46**, THF, $-10 \rightarrow \text{RT}$, über Nacht, 84%; f) NaH, dann R'CHO, THF, $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 50-99%.

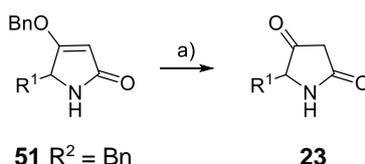
2.1.3.2 Domino-Synthese ausgehend von α -Aminoestern

SCHOBERT *et al.* entwickelten 1995 eine Tandem-WITTIG-CLAISEN-Reaktion zur Synthese von 3-Allyltetronsäuren^[96], welche später auch auf Tetramsäuren übertragen wurde.^[77] Dabei addieren Aminogruppe des α -Aminoesters **48** und die C=C-Doppelbindung des Ketenylidetriphenylphosporan (**49**) zum nicht isolierbaren Ester-Ylid **50**, welches unter Erhitzen in einer intramolekularen WITTIG-Reaktion zum Tetramat **51** weiter reagiert (Schema 8). Im Fall von Allylestern reagiert **51** im Sinne einer CLAISEN-Umlagerung direkt weiter zur 3-Allyltetramsäure **52**.



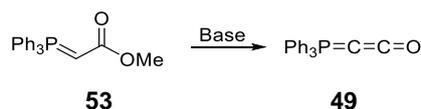
Schema 8. Synthese von Tetramaten **51** und 3-Allyltetramsäuren **52** nach SCHOBERT *et al.* a) Toluol, Reflux, 24 h.

Für Tetronsäuren konnte diese perizyklische Umlagerung unter Verwendung von THF als Lösemittel sowie einer geringeren Temperatur (60 °C) unterbunden werden und so die entsprechenden 4-O-Allyl-Tetronate isoliert werden.^[96] Auch 3-*H*-Tetramsäuren **23** können mit Hilfe dieser Reaktionssequenz dargestellt werden. Dafür ist die Verwendung von Benzylestern (**48** $\text{R}^2 = \text{Bn}$) notwendig. Die so erhaltenen *O*-Benzyl-Tetramate (**51** $\text{R}^2 = \text{Benzyl}$) können durch Hydrierung mittels Pd-Aktivkohle einfach in die entsprechenden 3-*H*-Tetramsäuren **23** überführt werden (Schema 9).^[78] Die Vorteile dieser Reaktionssequenz sind, neben der einfachen Verfügbarkeit der Ausgangsstoffe und guten Ausbeuten, die milden Reaktionsbedingungen sowie die Doppelbindung im C-3-Rest bzw. die Zugänglichkeit von 4-*O*-Alkyl-Tetramaten in nur einem Schritt. Dem gegenüber steht die häufig schwierige Abtrennung von $\text{O}=\text{PPh}_3$.



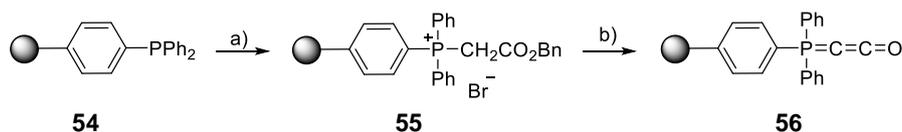
Schema 9. Synthese von 3-*H*-Tetramsäuren **23** nach SCHOBERT *et al.* a) H_2 , Pd/C, MeOH, RT, 2 h.

Das für die Synthesesequenz notwendige Ketenylidetriphenylphosporan (**49**) kann durch β -Eliminierung aus Carbomethoxymethyltriäthylphosphoran (**53**) dargestellt werden (Schema 10).^[97] Als Base kann dafür *n*BuLi^[98], NaHMDS^[99] oder Natriumamid^[100] verwendet werden.



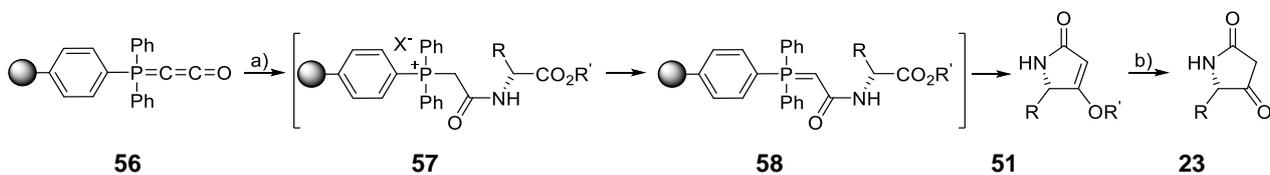
Schema 10. Synthese von Ketenylidetriphenylphosporan (**49**).

Um das Problem der schwierigen Abtrennung des Nebenprodukts O=PPh_3 zu beheben, stellten SCHOBERT *et al.* eine immobilisierte Form des Ylid **49** her (\rightarrow **56**).^[78] Dieses Polystyrol-gebundene Ylid **56** reagiert annähernd wie dessen freie Form **49**, wobei die Reaktivität gegenüber α -Aminoestern sogar deutlich höher, d.h. die Reaktion nicht nur mit primären sondern auch mit sekundären sowie Ammoniumsalzen möglich ist. Es kann ausgehend von Polystyrol-gebundenem Triphenylphosphan (**54**) durch Umsetzung mit Benzylbromoacetat (\rightarrow **55**) und anschließender Deprotonierung (\rightarrow **56**) auch im großem Maßstab dargestellt werden (Schema 11).



Schema 11. Synthese von immobilisiertem Ketenylidetriphenylphosporan (**56**) nach SCHOBERT *et al.*
 a) $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Bn}$, THF, RT, 16 h; b) $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$, THF/Benzol, RT, 24 h.

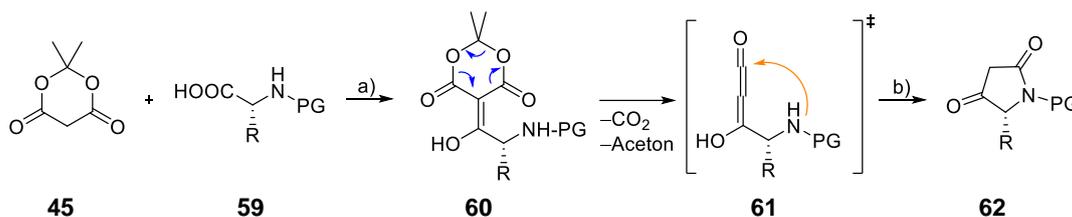
Zur Synthese von 3-*H*-Tetramsäuren **23** wird das immobilisierte Ylid **56** mit dem Ammoniumsalz des jeweiligen α -Aminoesters **41** umgesetzt (Schema 12). Das entstehende Salz **57** kann unter Verwendung eines Überschusses an **56** zum Ylid **58** deprotoniert werden. Dieses reagiert in der bekannten Tandem-Reaktion zum Tetramat **51**, welches im Fall von Benzylestern zur 3-*H*-Tetramsäure **23** hydriert werden kann. Neben den üblichen Vorteilen der Festphasensynthese unterdrückte die Immobilisierung des Ylidreagenzes die Racemisierung des C-5.



Schema 12. Synthese von 3-*H*-Tetramsäuren **23** mittels immobilisiertem Ylid **56** mit $\text{X} = \text{Cl}^-/\text{TsO}^-$. a) **56** (2 eq.), **41**, THF, 60 °C, 14 h oder Mikrowelle 90 °C, 30 min, 40-90%; b) $\text{R}^2 = \text{Bn}$: H_2 , Pd/C, MeOH, RT, 2 h, quant.

2.1.3.3 Meldrumsäure-Methode ausgehend von α -Aminosäuren

JOUIN *et al.* entwickelten 1987 eine Methode zur Synthese *N*-geschützter 3-*H*-Tetransäuren **62** ausgehend von Meldrumsäure (**45**).^[79] Diese wird dafür mit geschützten α -Aminosäuren **59** unter Verwendung des Aktivierungsreagenz IPCF zum Meldrumsäureaddukt **60** acyliert (Schema 13). Durch die thermische Freisetzung von Aceton und CO₂ wird zunächst das Keten **61** gebildet, welches sofort durch intermolekularen, nucleophilen Angriff des *N*-Atoms der Aminosäurefunktion zur Tetransäure **62** reagiert.^[101] Die Verwendung von IPCF als Aktivator hat neben der milden Aktivierung, welche die Racemisierung des α -C-Atoms der Aminosäure verhindert, den Vorteil, dass alle entstehenden Nebenprodukte leicht flüchtig sind.



Schema 13. Synthese von *N*-geschützten 3-*H*-Tetransäuren **62** nach JOUIN *et al.* a) DMAP, IPCF, CH₂Cl₂, -5 °C, 2 h, 85%; b) EtOAc, Reflux, 20-30 min, 88-95%; mit R = Alkyl.

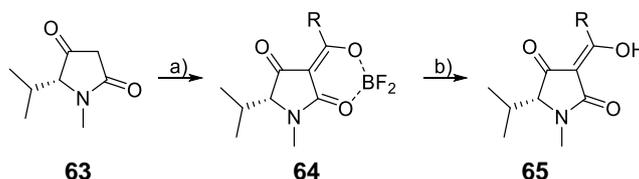
Aufgrund der hohen Toxizität von IPCF^[102] wurde intensiv nach alternativen Aktivierungsreagenzien gesucht. Im Gegensatz zu den Ergebnissen von JOUIN *et al.*^[79] und JOULLIÉ *et al.*^[103], welche DCC als ungeeignetes Aktivierungsreagenz deklarierten, bewiesen KRAUS *et al.*, dass sich DCC sehr wohl für die beschriebene Synthese eignet.^[80] Sie widersprachen damit auch der Hypothese von MA *et al.*,^[104] entsprechend derer sich DCC nur in Verbindung mit *N*-Schutzgruppen mit geringem sterischen Anspruch für die Aktivierung eignet. Der Nachteil der Verwendung von DCC ist die aufwendige Aufreinigung des Produkts, da dessen Folgeprodukt DHU weder flüchtig noch wasserlöslich ist. Die einfachere Aufreinigung mittels Extraktion ermöglicht die Optimierung von TØNDER *et al.* durch Aktivierung mit EDC,^[81] dessen Nebenprodukt wasserlöslich ist.

2.1.4 Nachträgliche 3-Acylierung von 3-*H*-Tetramsäuren

Da die in der Natur vorkommenden Tetramsäuren häufig 3-acyliert sind, ist es notwendig 3-*H*-Tetramsäuren, hergestellt *via* Meldrumsäure-Methode oder Domino-Synthese, nachträglich acylieren zu können. Nachfolgend sollen drei Möglichkeiten dafür vorgestellt werden.

2.1.4.1 3-Acylierung mit Säurechloriden nach JONES *et al.*

Nach dem Protokoll von JONES *et al.* können Tetramsäuren wie **63** mit Säurechloriden in Gegenwart von $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ als Lewis-Säure 3-acyliert werden.^{[48],[66],[105]} Dabei werden zunächst die entsprechenden BF_2 -Komplexe **64** erhalten, welche durch Erhitzen in MeOH zur Tetramsäure **65** hydrolysiert werden können (Schema 14).

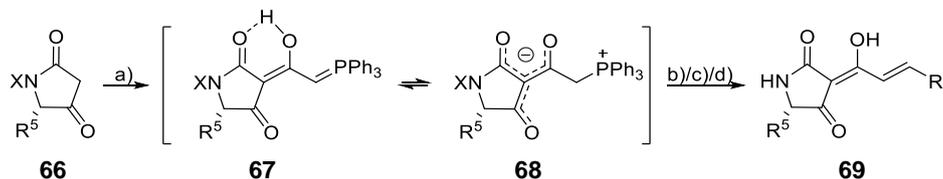


Schema 14. 3-Acylierung nach JONES *et al.* mit R = Alkyl, Allyl, Phenyl. a) RCOCl , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, 80 °C, 6-16 h, 50-78%; b) MeOH, 25-65 °C, 2 h, 80-94%.

Die 3-Acylierung nach JONES *et al.* eignet sich für die Reaktion mit gesättigten und α,β -ungesättigten Säurechloriden. Durch die harschen Reaktionsbedingungen und die Verwendung der Carbon-säure im Überschuss (3 – 4 eq.) ist sie jedoch nicht immer gut geeignet. Ihr wohl größter Vorteil ist, dass die erhaltenen BF_2 -Komplexe **64** nicht die für 3-Acyltetramsäuren typische, hohe Polarität besitzen. Sie können somit problemlos säulenchromatographisch aufgereinigt werden.

2.1.4.2 3-Acylierung mittels Ketenylidetriphenylphosphoran

SCHOBERT *et al.* entwickelten neben einer 3-*H*-Tetramsäuresynthese mit Ketenylidetriphenylphosphoran (**49**) auch eine 3-Acylierungsmethode unter Verwendung dieses. Nach diesem Protokoll können sowohl Boc-geschützte als auch *N*-ungeschützte Tetramsäuren **66** durch Umsetzung mit **49** und anschließender WITTIG-Reaktion mit entsprechenden Aldehyden regioselectiv zu den 3-Enoyltetramsäuren **69** umgesetzt werden (Schema 15).^[106]

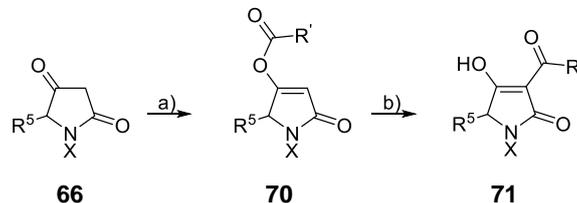


Schema 15. 3-Acylierung nach SCHOBERT *et al.* mit X = H/Boc und R^1 = Alkyl, Allyl, Aryl. a) **49**, THF, Reflux, 30 min, >98%; b) KO^tBu , THF, Reflux, 20 min; c) R^1CHO , THF, Reflux, 6 h; falls X = Boc: d) TFA, CH_2Cl_2 , RT, 30 min; 62-84% über 2 bzw. 3 Stufen.

Da nach Acylierung der 3-*H*-Tetramsäure **66** mit **49** weder Ylid **67** noch Phosphoniumsalz **68** aufgrund von π -Delokalisation, *H*-Chelat- und Phosphoniumsalzcharakter WITTIG-aktiv sind^[107], müssen diese zunächst durch Deprotonierung mit KO^tBu für die Reaktion mit Aldehyden aktiviert werden. Nach anschließender WITTIG-Reaktion und falls notwendig Boc-Entschützung mittels TFA wird die 3-Enoyltetramsäure **69** erhalten. Deren *E*-Doppelbindung kann durch katalytische Hydrierung reduziert und somit Tetramsäuren mit gesättigtem 3-Acylrest dargestellt werden. Den Vorteilen, wie milden Reaktionsbedingungen und Möglichkeit der Bildung von En- und Polyenoyl-Tetramsäuren, steht der Nachteil der schwierigen Abtrennung von Triphenylphosphinoxid gegenüber.

2.1.4.3 3-Acylierung mit Carbonsäuren nach YOSHII *et al.*

YOSHII *et al.* entwickelte 1987 eine milde Eintopf-Reaktion zur 3-Acylierung von 3-*H*-Tetramsäuren **66**.^[108] Im Gegensatz zur zuvor von ihnen entwickelten Methode zur 3-Acylierung von Tetronsäuren^[109] handelt es sich dabei um eine zweistufige Eintopf-Reaktion, in welcher zunächst die 4-*O*-Acylierung unter STEGLICH-artigen Bedingungen^[110] erfolgt (Schema 16). Anschließend lagert das kinetische *O*-Acyl-Produkt **70** durch Zugabe von NEt₃ zur gewünschten 3-Acyltetramsäure **71** um. Wird wie bei der 3-Acylierung von Tetronsäuren direkt NEt₃ zur Reaktion gegeben, erfolgen Nebenreaktion wie *N*-Acylierung und Doppelbindungsmigration, was zu erheblichem Ausbeutenverlust führt.



Schema 16. Eintopf-Reaktion zur 3-Acylierung nach YOSHII *et al.* mit X = H, Methyl, Benzyl, R⁵ = H, Alkyl, Benzyl und R' = Alkyl, Benzyl, Allyl. a) R'CO₂H, DCC, DMAP, CH₂Cl₂, RT, 1,5 h; b) NEt₃, RT, 4,5 h, 50-95 %.

Während die Reaktion sehr tolerant gegenüber *N*-Substitution und dem C-5-Rest der zu acylierenden Tetramsäure **66** ist, hat die Struktur der verwendeten Carbonsäuren großen Einfluss auf die Reaktionsausbeuten. So verläuft die Sequenz aus Acylierung und Umlagerung für lineare gesättigte Säuren mit guten Ausbeuten (bis 95%), wohingegen sie für ungesättigte sowie verzweigte Säuren nur mit sehr niedrigeren Ausbeuten (bis max. 58%) abläuft.^[108] Später bewiesen YODA *et al.* durch Verwendung von aufgereinigtem 4-*O*-Acyl **70**, dass DMAP für die Umlagerung essentiell notwendig ist. Ohne zusätzliches DMAP und nur durch Zugabe von NEt₃ erfolgt diese nicht.^[111] Dabei dient DMAP vermutlich, wie von KNOBELOCH *et al.* beschrieben, durch kurzzeitige Aufnahme des Acylrests zur Übertragung dieses.^[112] Auch gelang ihnen durch Zusatz von Metallsalzen wie CaCl₂ oder NaI die *O*-Acyl-Produkte von α -verzweigten Carbonsäuren zu den entsprechenden 3-Acyltetramsäuren in guten Ausbeuten und ohne α -Racemisierung umzulagern.^{[111],[113]}

2.2 Macrocidin A, B und Z

Der Pilz *Phoma macrostoma* (Familie: *Sphaeropsidaceae*) ist seit Jahrzehnten als Wundparasit bekannt, welcher chlorotische Blattflecken und Nekrose an holzigen und krautigen Pflanzen^[114] sowie Schwarzfäule von Artischockenblättern verursacht.^[115] 2003 isolierten GRAUPNER *et al.* erstmals die für die Wirkung hauptverantwortlichen Metabolite Macrocidin A (**12**) und B (**13**).^[36] Die Isolierung beider gelang GRAUPNER *et al.* mittels LC-MS in Verbindung mit Bioassays aus verschiedenen Stämmen des Pilzes gesammelt von erkrankten, kanadischen Disteln und in Flüssigkultur kultiviert. Die Strukturaufklärung der beiden von Tyrosin abgeleiteten Tetransäuremakrozyklen war mittels Massenspektrometrie sowie 1D- und 2D-NMR-Spektroskopie möglich, wobei die absolute Konfiguration von Macrocidin A (**12**) erst durch die Totalsynthese von YOSHINARI *et al.* möglich war (siehe Kapitel 2.2.3).^[116] Auch für Macrocidin B (**13**) konnten GRAUPNER *et al.* nur die Molekülstruktur nicht aber die Konfiguration bestimmen. Da beide Macrocidine vermutlich auf einem analogen Biosyntheseweg gebildet werden, synthetisierten SCHOBERT *et al.* unter der Annahme von gleichen Stereozentren von Tetransäure, Epoxid und Methylgruppe das (2'*R*,3'*S*)-Isomer von Macrocidin B (**13**) (siehe Kapitel 2.2.5).^[117] Der Vergleich mit den von GRAUPNER *et al.* publizierten Daten des isolierten Macrocidin B (**13**) zeigte jedoch, dass es sich dabei nicht um das natürliche Isomer handelt, dessen absolute Konfiguration bis heute ungeklärt ist.

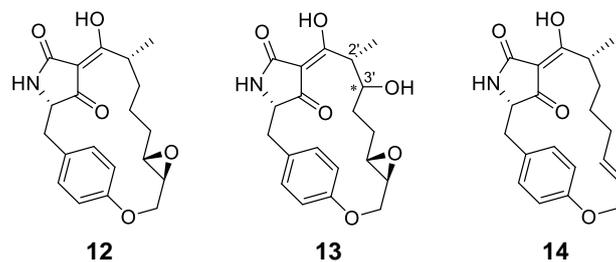


Abbildung 7. Strukturen von Macrocidin A (**12**), B (**13**) und Z (**14**).

Drei Jahre nach der Isolierung von **12** und **13** wurde von GRAUPNER *et al.* die Struktur eines weiteren Macrocidin-Derivats isoliert aus dem Pilz *Phoma macrostoma* beschrieben. Dieses besitzt im Gegensatz zu **12** keine Epoxidfunktion, sondern weist an dessen Stelle eine Doppelbindung auf.^[37] Die genaue Struktur und Konfiguration dieses Derivats, dem sog. Macrocidin Z (**14**), konnte jedoch erst 2020 von STADLER *et al.* nach erneuter Isolation und Totalsynthese aufgeklärt werden (siehe Kapitel 2.2.6).^[118]

2.2.1 Biologische Wirkung der Macrocidine

Neben der Isolation und Strukturaufklärung von Macrocidin A (**12**) und B (**13**) aus dem Pilz *Phoma macrostoma* führte GRAUPNER *et al.* erste Nachaufauftests der beiden bioaktiven Spezies an vier verschiedenen Pflanzenspezies, den breitblättrigen Unkräutern Sonnenblume und Efeu-Prunkwinde sowie den Gräsern Hafer und Hühnerhirse, durch. Zehn Tage nach Aufbringen der gereinigten Isolate auf die im Sämlingsstadium befindlichen Pflanzen wurden diese bezüglich verändertem Wachstum gegenüber einer unbehandelten Kontrolle bewertet (Tabelle 1). Während die neuen Triebe der breitblättrigen Unkräuter deutliche Chlorose und gehemmtetes Wachstum zeigten, wurden die getesteten Gräser kaum in ihrer Entwicklung beeinflusst. Die aufgrund von ähnlichen Symptomen vermutete inhibitorische Wirkung gegenüber Hydroxyphenylpyruvatdioxygenase konnte in *in vitro*-Experimenten nicht bestätigt werden. Da trotz Aufbringung auf bereits entwickelte Blätter vornehmlich neue Triebe von der Wirkung betroffen waren, wird von einer hohen Phloemmobilität der Substanzen ausgegangen.^[36]

Tabelle 1. Biologische Aktivität von Macrocidin A (**12**) und B (**13**) in Nachaufauftests an Gewächshaus-Unkräutern. 100%: vollständiges Absterben der Pflanze; 0%: kein Effekt auf die Pflanze. Tabelle entsprechend Lit^[36].

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

Bei späteren Voraufauftests des Pilzes sowie dessen Extrakten auf 94 Pflanzenspezies aus 34 botanischen Familien konnten BAILEY *et al.* ebenfalls die beschriebene Selektivität zwischen breitblättrigen Unkräutern und Grasgewächsen bestätigen. Zu den getesteten Pflanzen gehörten verschiedene Feldfrüchte, Gemüsesorten, Grasspezies, Bäume und Zierpflanzen. Wenn auch keine genaue Aussage über den Wirkmechanismus getroffen werden konnte, wurde die beschriebene Selektivität genauer definiert. So waren 57 Spezies aus 28 Familien immun gegen den Pilz als Voraufaufherbizid, darunter Kürbisgewächse (*Curcubitaceae*), Süßgräser (*Poaceae*), Lein- (*Linaceae*) und Nachtschattengewächse (*Solanaceae*) wie Hafer (*Avena Sativum*), Weizen (*Triticum aestivum*), Gerste (*Hordeum vulgare*) und Glanzgras (*Phalaris canariensis*). Des Weiteren wurden 38 Spezies aus 12 Familien, darunter Korb- (*Asteraceae*) und Kreuzblütler (*Brassicaceae*) sowie Hülsenfrüchte (*Fabaceae*) und Rosengewächse (*Rosaceae*) wie Sonnenblume (*Helianthus annuus*), Brokkoli (*Brassica oleracea*), Kirchererbse (*Cicer arietinum*), Erdbeere (*Fragaria x ananassa*), Geiskraut (*Senecio vulgaris*), Acker-Senf (*Sinapis arvensis*), rauher Schneeklee (*Medicago polymorpha*) und Löwenzahn (*Taraxacum officinale*), stark in ihrer Entwicklung beeinflusst. Durch

die umfangreiche Datenerfassung konnten mögliche Einsatzgebiete des Pilzes *Phoma macrostoma* als Herbizid definiert werden.^[119]

Durch den Vergleich der Wirkung von Macrocidinen mit der von Diflufenican (**72**), welches ebenfalls Chlorose bei breitblättrigen Unkräutern verursacht, konnte HUBBARD *et al.* erstmals Rückschlüsse auf den Wirkmechanismus von Macrocidinen ziehen. Diflufenican ist ein weit verbreitetes Unkrautvernichtungsmittel, welches bekanntermaßen in die Carotin-Biosynthese von nicht-resistenten Pflanzen eingreift. Dort inhibiert es die Phytoen-Desaturase (PDS), welche die Umwandlung von Phytoen zu Phytofluoren und von diesem zu ζ -Carotin katalysiert. Durch vollständige Inhibition der PDS verursacht Diflufenican einen enormen Anstieg des Phytoen-Anteils von $88 \pm 3\%$ im Vergleich zur Kontrolle von $4 \pm 0.5\%$ bei Löwenzahn und von $94 \pm 2\%$ im Vergleich zur Kontrolle von $10 \pm 1\%$ bei Distelpflanzen. Aufgrund des geringeren Anstiegs des Phytoen-Anteils von $48 \pm 10\%$ bei mit Macrocidinen behandelten Löwenzahnpflanzen bzw. $72 \pm 6\%$ bei Disteln, wird davon ausgegangen, dass diese das Enzym PDS nur teilweise inhibieren. Zudem wurde ein gesenktes β -Carotin/Lutein-Verhältnis in nicht-resistenten mit Macrocidinen behandelten Pflanzen beobachtet, wohingegen die Behandlung mit Diflufenican keine Veränderung dieses Verhältnisses im Vergleich zur Kontrollgruppe bedingte. Diese gravierenden Unterschiede in der Wirkung veranlassten HUBBARD *et al.* von mehreren Angriffspunkten im Wirkmechanismus von Macrocidinen, welche in Summe Photobleichungssymptome, verringerten Gesamtchlorophyllgehalt und reduzierten photosynthetischen Gasaustausch hervorrufen, auszugehen.^[38]

Um weitere Rückschlüsse auf den Wirkmechanismus der Macrocidine ziehen zu können untersuchten HUBBARD *et al.* später die Auswirkungen und Wirkungsweise der Behandlung mit Macrocidinen im Hinblick auf chlorotische Symptome, Biomasse, Chlorophyll-Fluoreszenzparameter und Carotinoidprofile im Laufe der Zeit und nicht nur zu einem Nachbehandlungszeitpunkt. Als Testorganismen wählten sie Löwenzahn, Greiskraut und Kichererbse (*Cicer arietinum*), welche alle nicht resistent gegenüber Macrocidinen sind. Im Gegensatz zu Löwenzahn, der nach Behandlung sowohl Chlorose als auch Tod erlitt, wies Greiskraut ausschließlich Mortalität und Kichererbsen nur Chlorose auf.^[39] Wie bereits in der zuvor durchgeführten Studie^[38] konnte ein Anstieg von Phytoen beobachtet werden, welcher auf die teilweise Inhibition von PDS zurückzuführen ist. Dabei war der Effekt unter den getesteten Spezies bei Löwenzahn am größten, gefolgt von Kichererbse und Greiskraut, wobei er bei letzterem am geringsten war.

Zudem konnte ein Anstieg der Xanthophylle Lutein und Violaxanthin bei gleichzeitigem Abfall von β -Carotin beobachtet werden. Um zu überprüfen, ob das gesenkte β -Carotin/Lutein-Verhältnis auf eine Inhibition von Lycopin β -Cyclase (LYC-b) zurückzuführen ist, verglichen sie die Auswirkung der Macrocidine mit der von Nikotin (**73**), einem bekannten LYC-b Inhibitor (Abbildung 8). Die Behandlung mit Nikotin führte infolge der LYC-b-Inhibition zu einem Anstieg des γ -Carotin-, sowie

Lycopin-Anteils. Da beide Substanzen nicht mehr zu β -Carotin umgesetzt werden, erfolgt die Verlagerung der Biosynthese zum Lutein-Zweig, was das abgesenkte β -Carotin/Lutein-Verhältnis bedingt. Im Gegensatz dazu wurde bei der Behandlung mit Macrocidinen ein Anstieg der Xanthophylle Lutein und Violaxanthin beobachtet. Da Violaxanthin ein biosynthetisches Folgeprodukt von β -Carotin ist, schlussfolgerten Hubbard *et al.*, dass das Absinken des β -Carotin/Lutein-Verhältnis im Falle der Behandlung mit Macrocidinen auf den allgemeinen Anstieg des Xanthophyll-Anteils, nicht aber auf die Inhibition von LYC-b zurückzuführen ist.

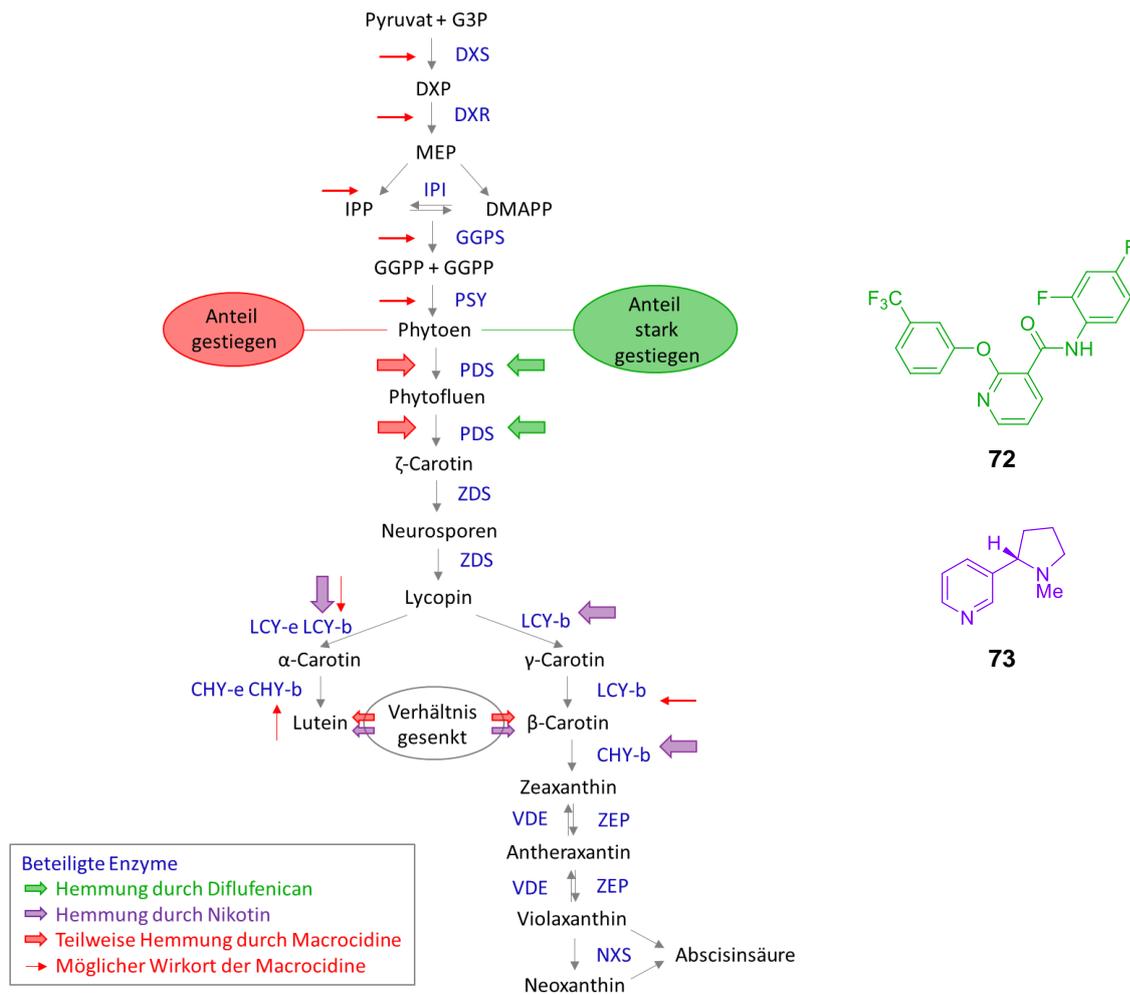


Abbildung 8. Phytoenbiosyntheseweg und Angriffspunkte von Diflufenican (**72**) (grün), Nikotin (**73**) (lila) und Macrocidinen **12** und **13** (rot); Abbildung in Anlehnung an Lit^[120].

HUBBARD *et al.* gingen zudem davon aus, dass Macrocidine, wie viele andere Tetramsäuren (Kapitel 2.1.2), durch die Chelatisierung von Metallionen in Biosynthese und Photosynthese von nicht-resistenten Pflanzen eingreifen. Daher überprüften sie zunächst per Massenanalyse, ob Macrocidin A Chelate mit Eisen- und Magnesiumionen ausbilden kann. Da Fe^{2+} -Kationen am Übertrag der Elektronen von Plastoquinon Q_A zu Q_B beteiligt sind, könnte durch Chelatisierung dieser,

der Elektronenfluss im Photosystem II unterbrochen werden. Zum Selbstschutz vor der daraus resultierenden, großen Menge an hochenergetischen Elektronen, welche zur Bildung reaktiver Sauerstoffspezies und somit zur Schädigung von β -Carotin im Reaktionszentrum von LHC II beitragen können, steigern Pflanzen häufig ihre Produktion an sog. Photoprotektoren, wie Xanthophyllen. Dies würde zum einen den beobachteten Anstieg dieser erklären. Zum anderen steht die Hypothese des blockierten Elektronenübertrags im PS II im Einklang mit von HUBBARD *et al.* durchgeführten Fluoreszenzmessungen.

Auch durch Magnesiumkomplexierung könnten Macrocidine in die Carotinbiosynthese eingreifen, da Mg^{2+} -Kationen zum einen zur Aktivierung von 1-Deoxy-D-xylulose-Reduktoisomerase (DXR) und zum anderen zur Stabilisierung von Phytoensynthase (PSY) benötigt werden. Die Inhibierung dieser beiden sowie die beobachtete teilweise Hemmung von PDS erklären den gesenkten Gesamtgehalt an Carotinoiden und Carotinoidvorläufern. Da Carotinoide zur Eisenaufnahme von Pflanzen benötigt werden, führt der resultierende Carotinoidmangel vermutlich zu einer verminderten Fe^{2+} -Aufnahme, was den Einfluss auf das Photosystem II noch verstärkt. Zudem verhindert die Abwesenheit von freien Magnesiumionen die Bildung von Chlorophyll. Auf Grund der hohen Phloem-Mobilität der Macrocidine tritt dieser Effekt vorwiegend in jungen Blättern auf. Die verschiedenen Angriffspunkte der Macrocidine gegenüber nicht-resistenten Spezies lassen die Annahme einer erschwerten Resistenzbildung gegenüber diesen zu.

Im Allgemeinen wurde beobachtet, dass der Anstieg an Xanthophyllen sowie der Abfall an Carotinoiden und Carotinoidvorläufern vor der Inhibierung von PDS erfolgt. Dies lässt den Schluss zu, dass die Metallbindung durch Macrocidine vor der PDS-Hemmung erfolgt. Diese Hypothese wird durch Fluoreszenzmessungen gestützt, welche starke Schädigung des Photosystems II an Tag drei nach Behandlung zeigten, während sonstige Symptome noch sehr mild ausgeprägt waren.

Da verschiedene Spezies unterschiedlich auf Behandlung mit Macrocidine reagieren, variiert vermutlich die Wechselwirkung zwischen Macrocidinen und Eisen im PSII, Magnesium in Chlorophyll sowie den Enzymen DXR, PSY und PDS in Abhängigkeit von artspezifischen Faktoren. Ursache dafür könnten Unterschiede in Aufnahme und/oder Transport von Macrocidinen in den verschiedenen Pflanzen sein.

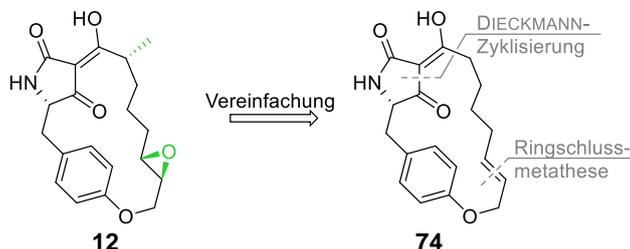
Die Resistenz mancher Spezies gegenüber Macrocidinen ist möglicherweise dadurch zu erklären, dass diese Macrocidine abbauen und/oder von Chloroplasten, in welchen die Wirkung stattfindet, ausschließen können. Alternativ ist es auch möglich, dass diese Pflanzen Macrocidine gar nicht erst aufnehmen. Diese Möglichkeit wird durch die Tatsache gestützt, dass resistente Pflanzen zwar von *P. macrostoma* besiedelt werden, der Pilz aber nicht in den Gefäßzylinder eindringt.

2.2.2 Synthetische Studien zu natürlichen Macrocidinen und verschiedenen Derivaten

Vor der Entwicklung der beiden Totalsynthesen von Macrocin A (**12**)^{[116],[121]} beschäftigten sich bereits verschiedene Gruppen mit der Darstellung vereinfachter Macrocin-Derivate. Während RAMANA *et al.*^[122] DIECKMANN-Zyklisierung und Ringschlussmetathese als Schlüsselschritte verwendeten, versuchten SCHOBERT *et al.*^[123] einen Ansatz *via* Meldrumsäure-Methode und Pd-katalysierter WILLIAMSON-Veretherung. Beide Varianten konnten jedoch nicht auf komplexere Systeme zur Totalsynthese übertragen werden. Später synthetisierte die Arbeitsgruppe von SCHOBERT *et al.* neben Macrocin B (**13**)^[117] und Z (**14**)^[118] auch noch eine Vielzahl von nicht natürlichen Derivaten^[124]. Die jeweiligen Synthesestrategien sollen im Folgenden vorgestellt werden.

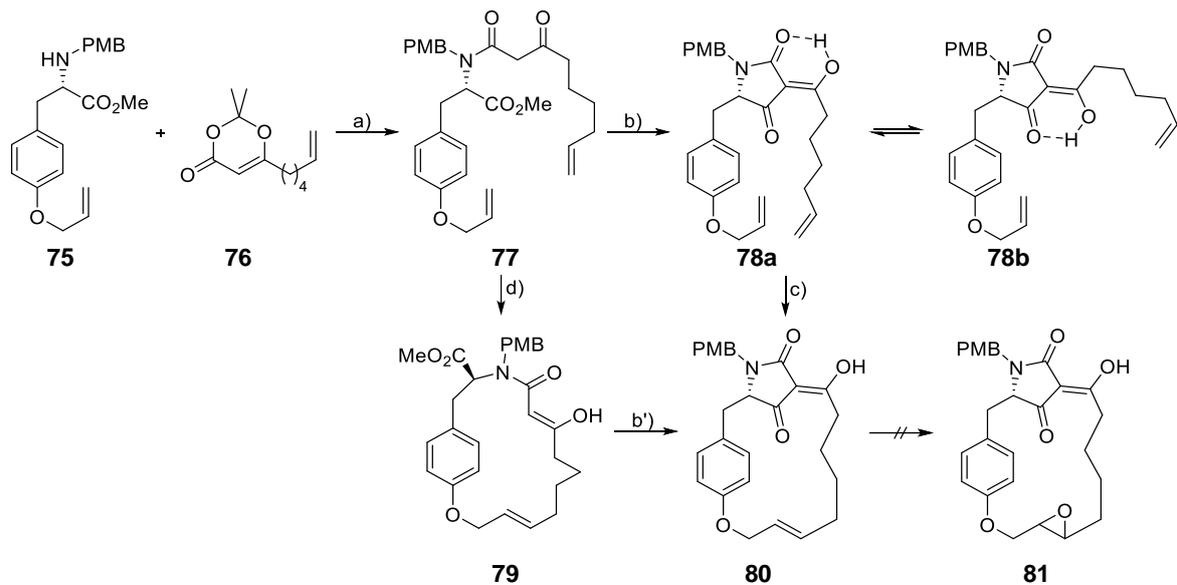
2.2.2.1 Studien von RAMANA *et al.*

RAMANA *et al.* entwickelten 2006 eine erste Synthesemethode für das Macrocin-Skelett basierend auf DIECKMANN-Zyklisierung und RSM. Dafür gingen sie von verschiedenen Strukturvereinfachungen im Vergleich zur Struktur von zu Macrocin A (**12**) aus. So vernachlässigten sie zum einen die α -Methylverzweigung des 3-Acylrests der Tetransäure. Zum anderen ersetzten sie die Epoxidfunktion durch eine Doppelbindung, welche sie nachträglich epoxidieren wollten (Schema 17).^[122]



Schema 17. Strukturvereinfachungen im Vergleich zu Macrocin A (**12**) und Syntheseschlüsselschritte in der Synthesestrategie nach RAMANA *et al.*

Ausgangspunkt für die Synthesestrategie nach RAMANA *et al.* war es den PMB-geschützten Aminosäureester **75** mit dem Acetonid **76** zum linearen β -Ketomamid **77** umzusetzen, welches anschließend über die zwei Schlüsselschritte in die ungesättigte, makrozyklische Tetransäure **80** überführt werden sollte (Schema 18). Dabei konnte sowohl zunächst die Tetransäure gebildet (\rightarrow **78**) und deren Enden mittels RSM zyklisiert werden, als auch erst der Makrozyklus mittels RSM geschlossen (\rightarrow **79**) und anschließend die Tetransäure mittels DIECKMANN-Zyklisierung aufgebaut werden. Mit einer Ausbeute von 35% gegenüber 16% über beide Stufen erwies es sich als besser zunächst den Makrozyklus zu schließen. Die schlechte Ringschlussausbeute **78** \rightarrow **80** mit 17% lässt sich nur durch das bevorzugte Auftreten der Tautomerform **78b**, bei welcher die beiden terminalen Doppelbindungen sehr weit voneinander entfernt sind, erklären.



Schema 18. Synthese des Macrocidin-Skeletts⁴ nach RAMANA *et al.*^[122] a) PPTS, Toluol, Reflux, 7 h, 72%; b) KO^tBu, *t*BuOH, RT, 30 min, 91%; b') 56%; c) GRUBBS 2nd Gen. (20 mol%) CH₂Cl₂, Reflux, 12 h, 17%; d) GRUBBS 1st Gen. (10 mol%), CH₂Cl₂, Reflux, 36 h, 63%.

Entscheidend für die Synthese war zudem die Verwendung eines Aminosäureesters mit geschützter Aminofunktion, da das entsprechende, lineare β -Ketoamid mit *NH*-Aminofunktion weder mittels DIECKMANN-Zyklisierung zur entsprechenden 3-*H*-Tetramsäure noch mittels RSM zum korrespondierenden, ungesättigten Makrozyklus umgesetzt werden konnte.

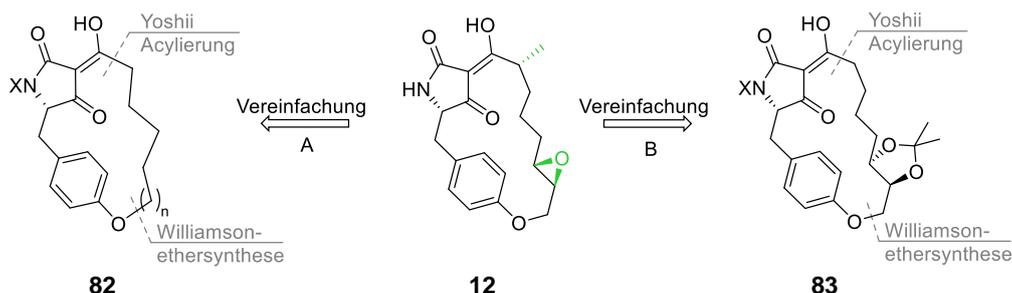
Da es auch mit verschiedensten Epoxidierungsmethoden nicht möglich war die Doppelbindung der Verbindung **80** ins entsprechende Epoxid **81** zu überführen (Tabelle 2), eignet sich der Syntheseansatz von RAMANA *et al.* nicht für die Totalsynthese von Macrocidin A oder B.

Tabelle 2. Durchgeführte Epoxidierungsmethoden von RAMANA *et al.* für die Epoxidierung von ungesättigtem Makrozyklus **80** zu Epoxid **81**; Tabelle entsprechend Lit^[122].

Reagenzien und Bedingungen	Ergebnis
<i>m</i> CPBA, CH ₂ Cl ₂ , -78 °C	Keine Reaktion
<i>m</i> CPBA, CH ₂ Cl ₂ , RT	Zersetzung
Oxone®, Aceton, EtOAc, RT	Zersetzung
H ₂ O ₂ , NaHCO ₃ , THF-H ₂ O	Zersetzung
H ₂ O ₂ , NaHCO ₃ , CHCl ₃ -H ₂ O	Zersetzung
DET, Ti(<i>O</i> <i>i</i> Pr) ₄ , THF, -78 °C, <i>t</i> BuOOH	Zersetzung
PhCO ₂ Ag, I ₂ , Ph, Reflux	Keine Reaktion

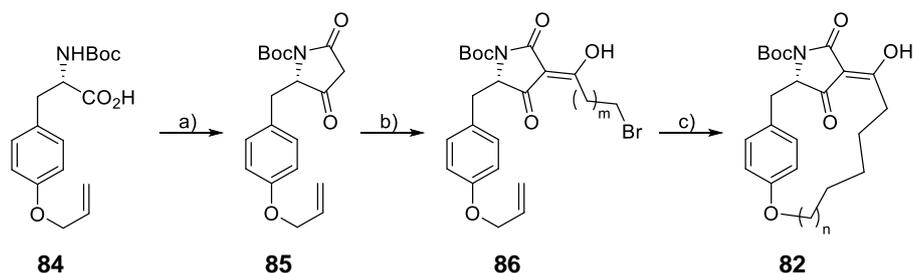
2.2.2.2 Studien von SCHOBERT *et al.*

SCHOBERT *et al.* entwickelten 2010 eine Synthesemethode für das Macrocidin-Skelett mit alkyli-scher Seitenkette basierend auf der Meldrumsäure-Methode mit Acylierung nach YOSHII und WIL-LIAMSON-Veretherung. Dabei verzichteten auch sie auf die α -Methylverzweigung des 3-Acylrests der Tetransäure und synthetisierten Derivate verschiedener Kettenlängen (**82** $n = 1$ und 3) ohne weitere Funktionalisierung, sowie den geschützten Diol **83**, welcher auf später Stufe in eine Epoxidfunktion überführt werden sollte (Schema 19).^[123]



Schema 19. Strukturvereinfachungen im Vergleich zu Macrocidin A (**12**) und Syntheseschlüsselschritten der Syn-thesestrategien nach SCHOBERT *et al.*

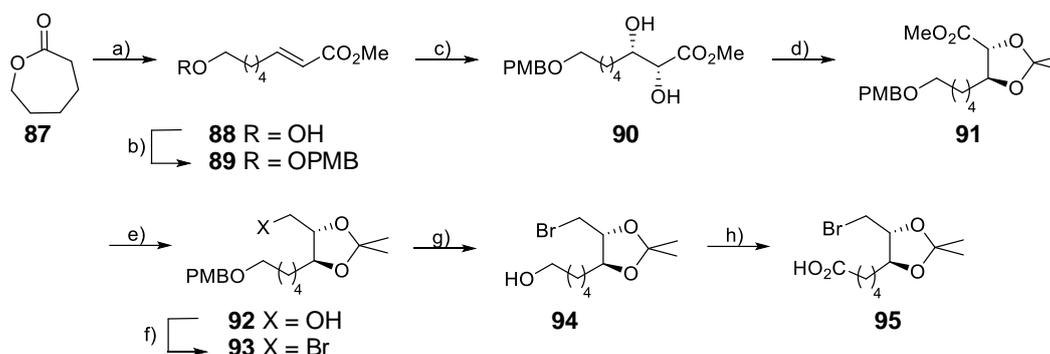
Für die Synthese der gesättigten Derivate **82** entsprechend der Vereinfachungsrouten A wurde ausgehend vom geschützten Aminosäurebaustein **84** via Meldrumsäure-Methode (Kapitel 2.1.3.3) die Tetransäure **85** dargestellt und diese mit ω -Bromcarbonsäuren verschiedener Länge 3-acyliert (\rightarrow **86** mit $m = 4, 6$ und 8 , Schema 20). Die anschließende Pd-katalysierte Allylhydroxyentschützung lieferte für die beiden 3-Acyltetransäuren mit kürzerem 3-Acylrest direkt die zyklischen Produkte **82** mit $n = 1$ und 3 . Dabei entspricht die Größe des Makrozyklus **82** mit $n = 3$ dem der natürlichen Macrocidine. Der noch größere Makrozyklus **82** mit $n = 5$ konnte auf diese Weise nicht dargestellt werden. Kontrollexperimente zeigten zudem, dass in Abwesenheit von Tetrakis-(triphenylphosphin)palladium(0) weder Entschützung noch Zyklisierung erfolgen.



Schema 20. Synthese des gesättigten Macrocidin-Skeletts nach SCHOBERT *et al.* a) **45**, DCC, DMAP, CH_2Cl_2 , RT, 2.5 h, quant.; b) Bromoalkylcarbonsäure, DCC, DMAP, NEt_3 , CH_2Cl_2 , RT, 22 h, 56-64%; c) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, K_2CO_3 , THF/MeOH, Reflux, 27-44 h, 44-76%.

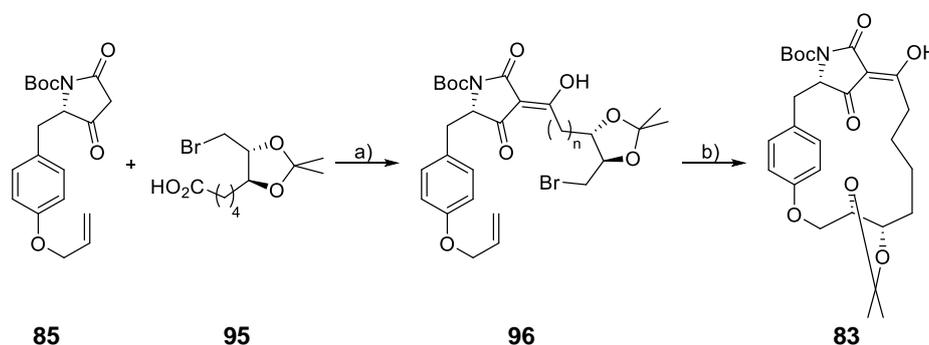
Die für die Synthese von **83** benötigte ω -Bromcarbonsäure **95** mit Acetonidfunktion konnte ausgehend von ϵ -Caprolacton **87** in acht Stufen synthetisiert werden. Dafür wurde dieses mit DiBAL-H

zum Lactol reduziert und direkt in einer WITTIG-Reaktion zum Vinylester **88** umgesetzt. Dessen Hydroxyfunktion wurde anschließend PMB-geschützt (\rightarrow **89**). Nach stereoselektiver Dihydroxylierung der Doppelbindung unter Verwendung von AD-mix α wurde der Diol **90** mittels Acetonid geschützt. Der so erhaltene Ester **91** wurde mit LiAlH_4 zum Alkohol **92** reduziert und nach Mesylierung in einer FINKELSTEIN-Reaktion zu **93** bromiert. Nach PMB-Entschützung konnte der erhaltene Alkohol **94** mit PDC zur benötigten Säure **95** oxidiert werden (Schema 21).



Schema 21. Synthese der Acetonidcarbonsäure **95**. a) 1. DIBAL-H , CH_2Cl_2 , THF, -78°C , 15 min; 2. $\text{Ph}_3\text{P=CHCO}_2\text{Me}$, CH_2Cl_2 , RT, 23 h, 76% über 2 Stufen; b) PMB-Trichloroacetimidat, PPTS, CH_2Cl_2 , RT, 20 h, 78%; c) AD-Mix α , *p*-Methylsulfonamid, *t*BuOH, H_2O , 0°C , 3 d, 84%, 95% ee; d) $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$, *p*TsOH, CH_2Cl_2 , RT, 20 min, 96%; e) LiAlH_4 , Et_2O , RT, 19 h, 99%, f) 1. MsCl, NEt_3 , CH_2Cl_2 , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 1.5 h; 2. LiBr, Aceton, Reflux, 2.5 d, 87% über 2 Stufen; g) DDQ, CH_2Cl_2 , H_2O , RT, 90 min, 77%; h) PDC, DMF, RT, 17 h, 94%.

Zur Synthese des Nor-Macrocidin A Vorläufers **83** entsprechend der Vereinfachungsrouten B wurde die Tetramsäure **85** mit der Carbonsäure **95** acyliert (\rightarrow **96**, Schema 22). Die Acetonidfunktion von **96** sollte nach Aufbaudes Macrozyklus' in das entsprechende Epoxid überführt werden. Anders als erwartet waren Entschützung und Makrozyklisierung nicht unter den für die gesättigten Derivate **82** entwickelten Bedingungen möglich. Durch die Optimierung mittels des Zusatzes von 18-Krone-6 und Verwendung von *t*BuOH als Lösemittel konnte der Makrozyklus **83** erhalten werden, dessen Aufreinigung gestaltete sich jedoch sehr schwierig. Spätere Arbeiten von HAASE *et al.* zeigten, dass die WILLIAMSON-Veretherung nicht Pd-katalysiert erfolgt (Kapitel 2.2.4).^[121]

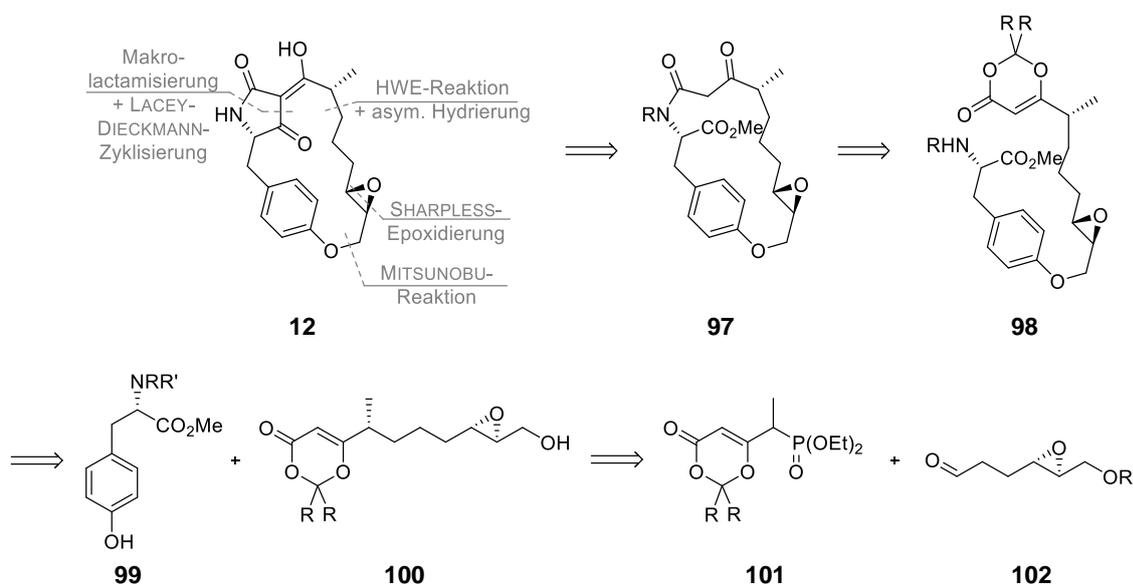


Schema 22. Synthese des geschützten Diols **83** nach SCHOBERT *et al.* a) DCC, DMAP, NEt_3 , CH_2Cl_2 , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{Reflux}$, 19 h, 58%; b) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 18-Krone-6, K_2CO_3 , *t*BuOH, Reflux, 3 d, 25%.

2.2.3 Macrocidin A-Totalsynthese nach PFALTZ und SUZUKI *et al.*

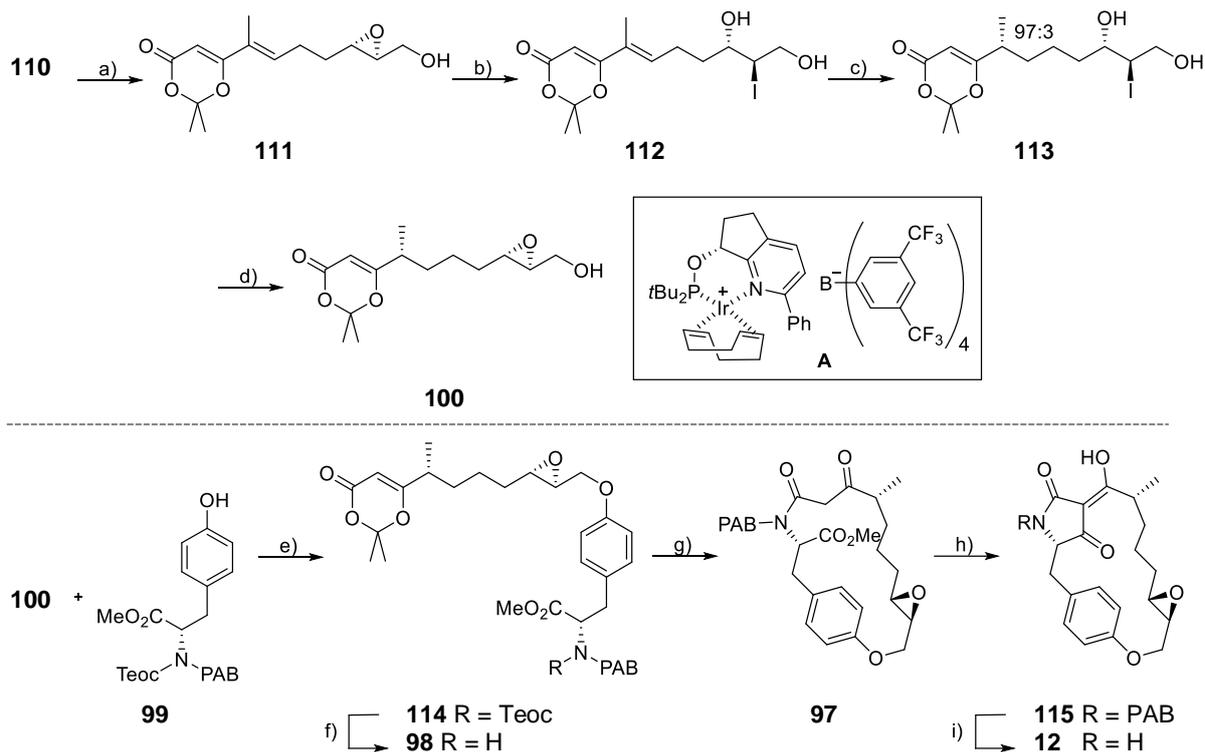
Ebenfalls im Jahr 2010 publizierten erstmals SUZUKI *et al.* eine Totalsynthese für Macrocidin A (**12**). Diese ermöglichte die Darstellung über 17 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 17,1%.^[116] Schlüsselschritte der Synthese waren die Veretherung mittels MITSUNOBU-Reaktion sowie Aufbau der Tetransäure mittels LACEY-DIECKMANN-Zyklisierung.

Retrosynthetisch sollte die Tetransäure von Macrocidin A (**12**) zum Schluss der Synthese *via* LACEY-DIECKMANN-Zyklisierung eingeführt werden (Schema 23). Das dafür benötigte β -Ketoamid **97** sollte durch Makrolactamisierung aus dem Dioxinonvorläufer **98** dargestellt werden. Dieser wiederum sollte aus dem Tyrosinbaustein **99** und dem Epoxidbaustein **100** mittels MITSUNOBU-Reaktion generiert werden. Das Stereozentrum der Methylverzweigung in **100** sollte durch stereoselektive Hydrierung der aus einer HWE-Reaktion der beiden Bausteine **101** und **102** resultierenden Doppelbindung eingeführt werden. Das Epoxid des Aldehyds **102** sollte stereoselektiv *via* SHARPLESS-Epoxidierung aufgebaut werden.



Schema 23. Retrosynthetischer Ansatz und Schlüsselschritte der Totalsynthese von Macrocidin A (**12**) nach SUZUKI *et al.*

Zum Aufbau der ungesättigten Bausteine **109** bzw. **110**, welche anschließend durch stereoselektive Hydrierung in den Baustein **100** überführt werden sollten, wurde zunächst das Alkin **103** mit Allylbromid gekoppelt und die C-C-Dreifachbindung des erhaltenen Produkts **104** mit LiAlH_4 zur Doppelbindung reduziert (\rightarrow **105**, Schema 24). Diese *E*-Doppelbindung wurde nach KATSUKI-SHARPLESS epoxidiert bevor der Alkohol **106** silylgeschützt (\rightarrow **107**) und die terminale Doppelbindung mittels Hydroborierung in den Alkohol **108** überführt wurde. Nach SWERN-Oxidation konnte Aldehyd **102** erhalten werden, welcher in einer HWE-Reaktion mit den Phosphonaten **101** umgesetzt wurde. Je nach verwendetem Phosphonat **101** konnte entweder das trisubstituierte Olefin



Schema 25. Totalsynthese von Macrocidin A (**12**) nach SUZUKI *et al.* a) $n\text{Bu}_4\text{NF}$, THF, 0 °C, 1 h, 99%; b) NaI, $\text{B}(\text{OAc})_3$, AcOH, Aceton, $-20 \rightarrow 0$ °C, 2 h, 94%; c) H_2 (10 MPa), **A** (2 mol%), $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$, 40 °C, 12 h, 96%; d) K_2CO_3 , MeOH, RT, 1 h, quant.; e) DEAD, PPh_3 , Toluol, RT, 3 h, 89%; f) $n\text{Bu}_4\text{NF}$, THF, RT, 4 h, 91%; g) Toluol, Reflux, 2 h, 86%; h) $t\text{BuOK}$, $t\text{BuOH}$, THF, RT, 30 min, 87%; i) 1. H_2 , 10% Pd/C, MeOH, THF, RT, 2 h; 2. DDQ, H_2O , THF, RT, 30 min, 78% über zwei Stufen.

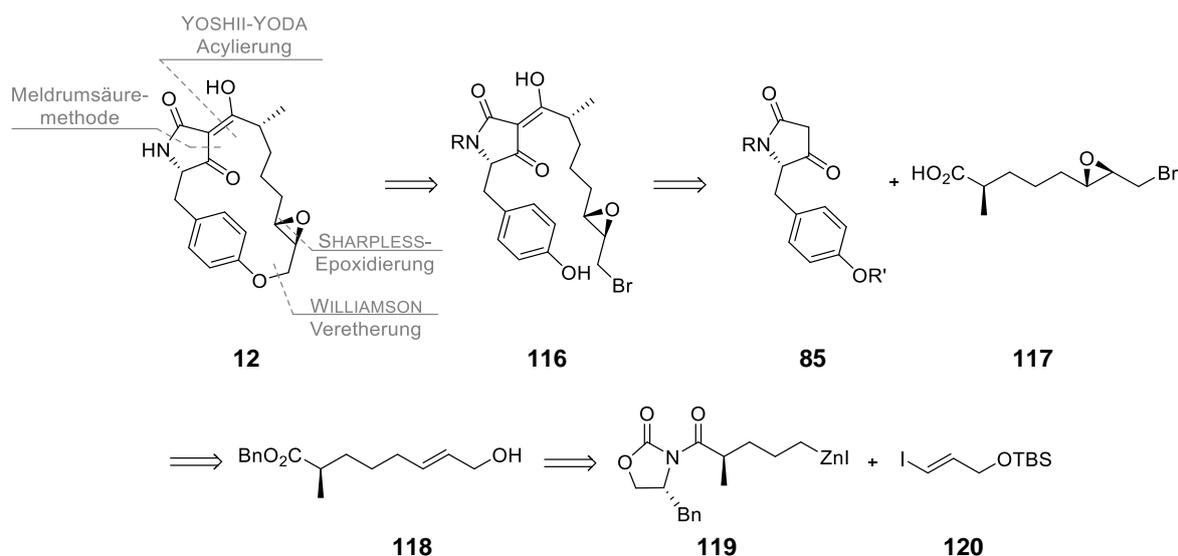
Entscheidend für die Synthese von Macrocidin A (**12**) nach SUZUKI *et al.* war die richtige Wahl der Aminschutzgruppen des Tyrosinbausteins **99**. So war der Ringschluss des β -Ketoamids **97** zur Tetransäure nur mit geschützter Aminofunktion möglich. Auch erwies sich die PAB-Schutzgruppe als einzig geeignete Gruppe für die finale Entschützung.

Zudem konnten SUZUKI *et al.* durch Vergleich mit den von GRAUPNER *et al.*^[36] publizierten spektroskopischen Daten von natürlichem, isoliertem Macrocidin A (**12**) erstmal die absolute Konfiguration dieses bestimmen.

2.2.4 Macrocidin A-Totalsynthese nach SCHOBERT *et al.*

2016 publizierten SCHOBERT *et al.* eine zweite Totalsynthese für Macrocidin A (**12**). Diese ermöglichte die Darstellung über 16 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 5,1%.^[121] Schlüsselschritte dabei waren die Tetramsäurebildung *via* Meldrumsäure-Methode, deren Acylierung nach YOSHII-YODA und die Schließung des Makrozyklus mittels WILLIAMSON-Makroveretherung.

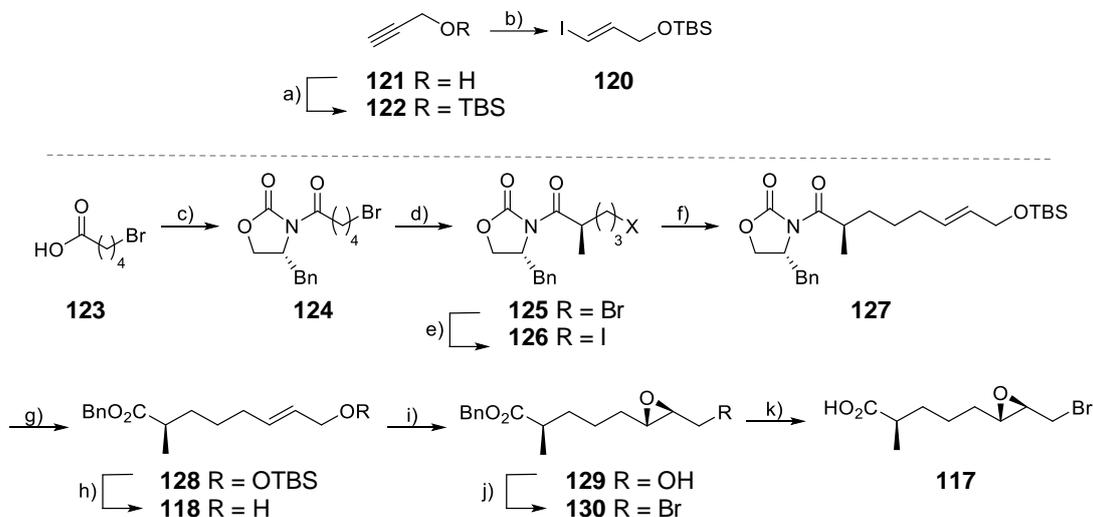
Retrosynthetisch sollte der Makrozyklus anders als bei SUZUKI *et al.* erst zum Schluss der Synthese *via* WILLIAMSON-Makroveretherung geschlossen werden. Die dafür notwendige, voll funktionalisierte Tetramsäure **116** sollte aus der 3-*H*-Tetramsäure **85** und der ω -Bromcarbonsäure **117** mittels YOSHII-YODA-Acylierung aufgebaut werden (Schema 26). Die Carbonsäure wiederum sollte mittels Verseifung, Bromierung und SHARPLESS-Epoxidierung aus dem Allylalkohol **118** dargestellt werden, welcher durch Kupplung der Bausteine **119** und **120** nach dem Protokoll von NEGISHI aufgebaut werden sollte. Dabei sollte die α -Methylverzweigung mittels EVANS-Auxiliar stereoselektiv eingeführt werden.



Schema 26. Retrosynthetischer Ansatz und Schlüsselschritte der Totalsynthese von Macrocidin A (**12**) nach SCHOBERT *et al.*

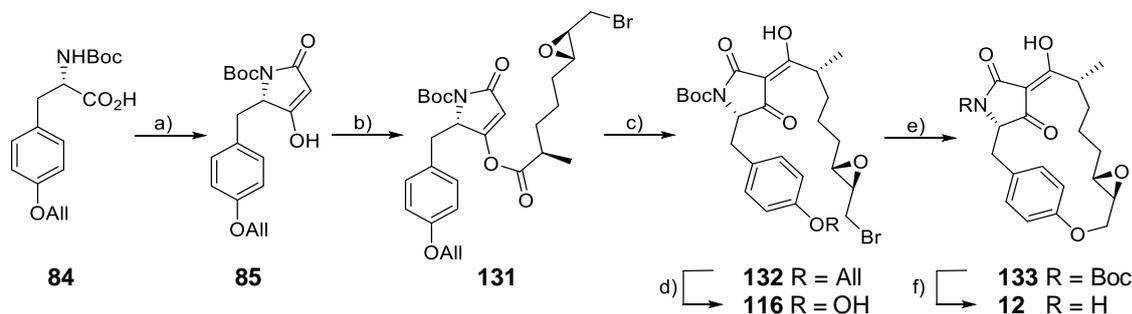
Die Carbonsäure **117** wurde ausgehend von der ω -Bromcarbonsäure **123** dargestellt. Dazu wurde diese zunächst mit dem entsprechenden EVANS-Auxiliar zum Imid **124** gekuppelt, welches die diastereoselektive Einführung der α -Methylverzweigung ermöglicht (\rightarrow **125**, Schema 27). Nach FINKELSTEIN-Halogen austausch wurde so Verbindung **126** erhalten. Diese wurde *via* NEGISHI-Kupplung mit dem Allyliodid **120** verbunden, welches ausgehend vom Alkin **121** durch TBS-Schützung (\rightarrow **122**) und NEGISHI-Hydrozirkonierung synthetisiert wurde. Auxiliarspaltung (\rightarrow **128**) und Silylent-schützung lieferten Allylalkohol **118**, welcher nach dem Protokoll von SHARPLESS in das entsprechende Epoxid **129** überführt wurde. Nach Mesylierung konnte die Alkoholfunktion bromiert werden

(→130). Die abschließende hydrogenolytische Benzylesterspaltung lieferte die Carbonsäure **117**. Diese konnte somit über 10 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 14% dargestellt werden.



Schema 27. Synthese der ω -Bromcarbonsäure **117** für die Totalsynthese von Macrocidin A (**12**) nach SCHOBERT *et al.* a) TBSCl, NEt₃, CH₂Cl₂, RT, 1 h, 91%; b) Cp₂ZrCl₂, DiBAL-H, THF, 0 °C → RT, dann **122**, RT, 1 h, dann I₂, -78 → 0 °C, 30 min, 76%; c) PivaloylCl, NEt₃, dann LiCl, (*R*)-4-Benzyl-2-oxazolidinon, THF, 0 °C → RT, 30 min, 88%; d) NaHMDS, MeI, THF, -78 °C → RT, 30 min, 84%; e) NaI, Aceton, 80 °C, 30 min, 99%; f) Zn⁰, I₂, MeCONMe₂, 120 → 85 °C, 3 h; dann Pd(dppf)Cl₂, **120**, RT, 2 h, 45%; g) BnOLi, THF, 0 °C, 30 min, 83%; h) HF, MeCN, 0 °C, 15 min, 98%; i) Ti(O*i*Pr)₄, L-(+)-Diethyltartrat, *t*BuOOH, 4 Å MS, CH₂Cl₂, -25 °C, 5 h, 66%; j) 1. MsCl, NEt₃, CH₂Cl₂, RT, 1 h, 99%; 2. LiBr, Aceton, 80 °C, 1,5 h, 99%; k) H₂ (1 atm), Pd/C, RT, 1,5 h, 89%.

Tetramsäure **85** wurde ausgehend vom geschützten Tyrosinbaustein **84** nach der Meldrumsäure-Methode (siehe Kapitel 2.1.3.3) dargestellt (Schema 28). Diese wurde anschließend mit der Carbonsäure **117** nach YOSHI-YODA 4-O-acyliert (→**131**) und zur 3-Acyltetramsäure **132** umgelagert. Nach Deallylierung zu Phenol **116** erfolgte der Ringschluss *via* WILLIAMSON-Markoveretherung (→**133**), welcher durch die optimierten Reaktionsbedingungen und nicht wie zuvor angenommen Pd-katalysiert möglich war (Kapitel 2.2.2.2). Macrocidin A (**12**) wurde nach finaler Boc-Entschützung erhalten.

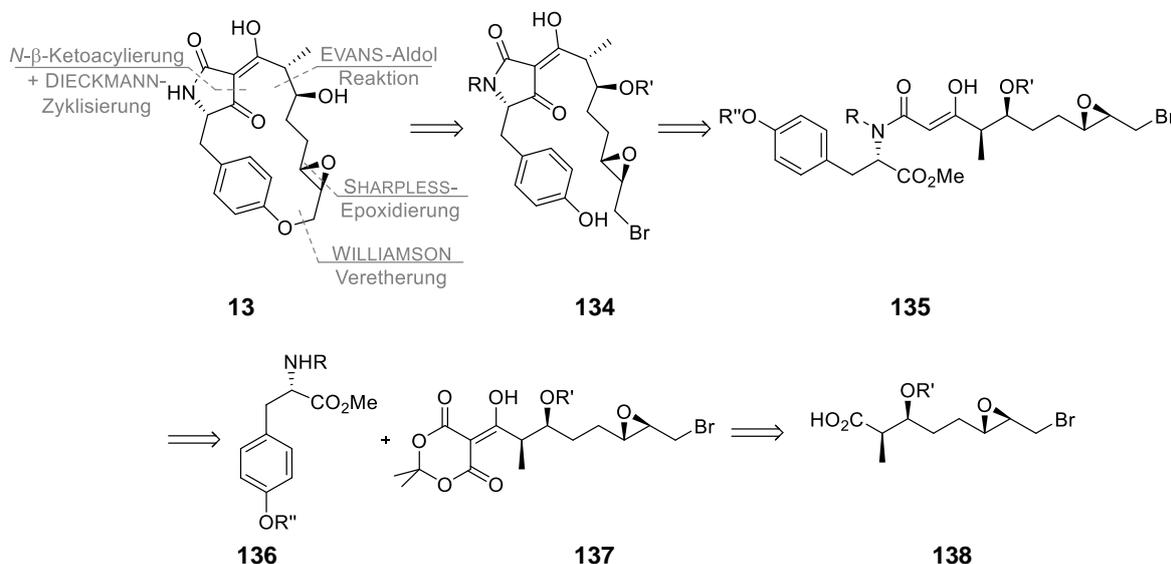


Schema 28. Totalsynthese von Macrocidin A (**12**) nach SCHOBERT *et al.* a) **45**, DMAP, EDC·HCl, CH₂Cl₂, RT, 1,5 h, 98%; b) **117**, DMAP, EDC·HCl; dann **85**, 0 °C → RT, 3 h, 86%; c) NEt₃, DMAP, CaCl₂, RT, 24 h, 72%; d) Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃, MeOH, RT, 2 h, 98%; e) K₂CO₃, 18-Krone-6, TBAI, DMF, RT → 100 °C, 24 h, 55%; f) TFA, CH₂Cl₂, RT, 5 min, quant.

2.2.5 Macrocidin B-Totalsynthese nach SCHOBERT *et al.*

Fünf Jahr nach der Veröffentlichung ihrer Totalsynthese für Macrocidin A (**12**) publizierten SCHOBERT *et al.* eine Totalsynthese für Macrocidin B (**13**). Diese ermöglichte erstmals die Darstellung dieses zweiten Macrocidin-Vertreters mit einer Gesamtausbeute von 2.7% über 18 Stufen.^[117] Schlüsselschritt war auch hier eine späte Schließung des Makrozyklus *via* WILLIAMSON-Veretherung. Anders als bei ihrer Synthese von Macrocidin A (**12**) wurde die Tetransäure aber nicht *via* Meldrumsäure-Methode dargestellt und anschließend acyliert, sondern aus einem vollfunktionalisierten β -Ketoamidvorläufer *via* DIECKMANN-Zyklisierung aufgebaut. Dies war notwendig, da eine Umlagerung von 4-O-Acyl- zu 3-Acyltetransäure aufgrund der zusätzlichen β -Verzweigung unter verschiedensten Bedingungen nicht möglich war.

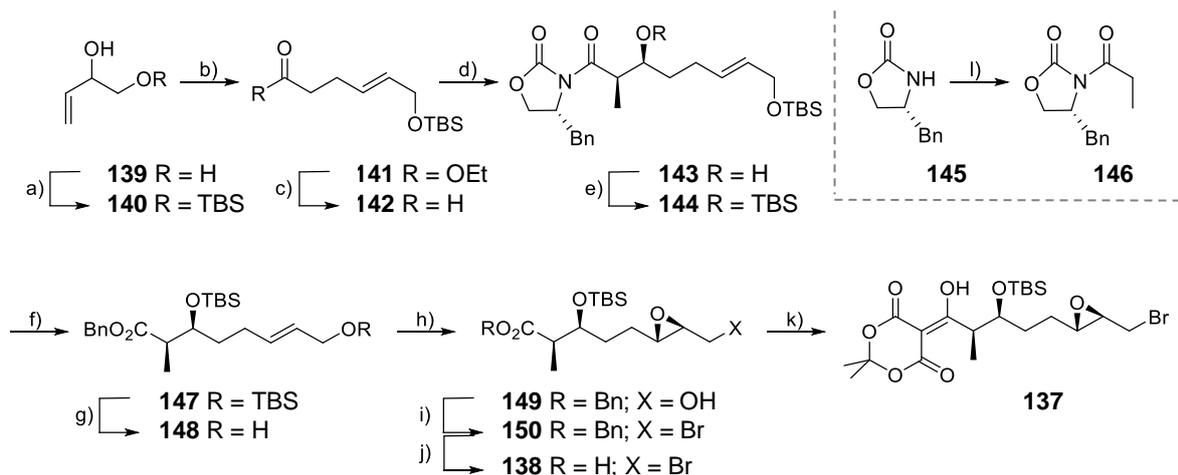
Retrosynthetisch sollte der Makrozyklus wie auch in der Synthese von Macrocidin A (**12**) erst zum Schluss der Synthese *via* WILLIAMSON-Veretherung geschlossen werden. Die dafür notwendige, voll funktionalisierte Tetransäure **134** sollte aus dem *N*- β -Ketoamid **135** *via* DIECKMANN-Zyklisierung aufgebaut werden (Schema 29). Dieses wiederum sollte aus dem geschützten Aminosäurebaustein **136** und dem Meldrumsäure-Addukt **137** dargestellt werden. Addukt **137** sollte aus der linearen Carbonsäure **138** durch Umsatz mit Meldrumsäure (**45**) generiert werden, deren Stereozentren mittels EVANS-Aldol-Reaktion und SHARPLESS-Epoxidierung aufgebaut werden sollten.



Schema 29. Retrosynthetischer Ansatz und Schlüsselschritte der Totalsynthese von Macrocidin B (**13**) nach SCHOBERT *et al.*

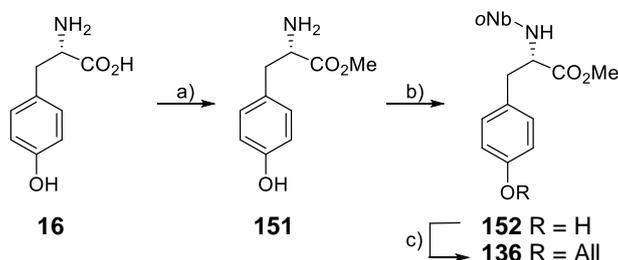
Das lineare Meldrumsäureaddukt **137** wurde ausgehend von 3-Buten-1,2-diol (**139**) in 12 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 34% dargestellt. Dafür wurde zunächst die primäre Hydroxygruppe des Diols **139** TBS-geschützt und der erhaltene monogeschützte Allylalkohol **140** in einer JOHNSON-CLAISEN-Reaktion zum Ester **141** umgelagert (Schema 30). Dieser wurde mittels DiBAL-H zum Aldehyd **142** reduziert und anschließend in einer *syn*-selektiven Aldol-Reaktion mit dem

EVANS-Imid **146**, welches ausgehend vom Oxazolidinon **145** dargestellt wurde, zum Alkohol **143** umgesetzt und anschließend zum Bis-Silylether **144** geschützt. Durch Umsatz mit LiOBn wurde dessen Amidbindung gebrochen und der Benzylester **147** erhalten. Dieser konnte durch Rühren in Essigsäure selektiv primär entschützt und der erhaltene Allylalkohol **148** gemäß dem Protokoll von SHARPLESS epoxidiert werden (\rightarrow **149**). Durch Mesylierung und anschließende FINKELSTEIN-Reaktion wurde der Alkohol **149** bromiert (\rightarrow **150**). Nach hydrogenolytische Spaltung des Benzylesters **150** wurde die erhaltende Carbonsäure **138** durch Umsatz mit Meldrumsäure (**45**) zum Acylierungsbaustein **137** aktiviert.



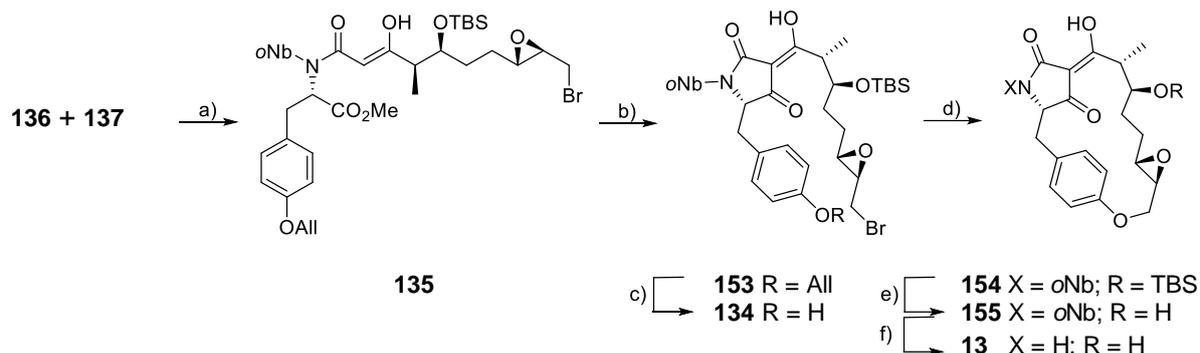
Schema 30. Synthese des Acylierungsbaustein **137** für die Totalsynthese von Macrocidin B (**13**) nach SCHOBERT *et al.* a) TBSCl, NEt₃, DMAP, CH₂Cl₂, RT, 18 h, 83%; b) MeC(OEt)₃, EtCO₂H, DMF, Reflux, 3 h, 88%; c) DiBAL-H, CH₂Cl₂, -78 °C, 2 h, 89%; d) **146**, Bu₂BOTf, NEt₃, CH₂Cl₂, -78 \rightarrow 0 °C, 3 h, 96%; e) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, RT, 24 h, 99%; f) BuLi, BnOH, THF, 0 °C, 6 h, 87%; g) AcOH, THF, H₂O, 0 °C, 24 h, 86%; h) Ti(O*i*Pr)₄, L-DET, 4Å MS, *t*BuOOH, CH₂Cl₂, -25 °C, 6 h, 88%; i) 1) NEt₃, MsCl, CH₂Cl₂, RT, 3 h, 99%; 2) LiBr, Aceton, 80 °C, 3 h, 87%; j) H₂, Pd/C, EtOAc, RT, 24 h, 97%; k) EDC·HCl, DMAP, **45**, CH₂Cl₂, RT, 24 h, 100%; l) BuLi, EtOCl, THF, RT, 1 h, 90%.

Zur Darstellung des für die Synthese benötigten geschützten Aminosäurebausteins **136** wurde L-Tyrosin (**16**, Schema 31) zunächst methylverestert (\rightarrow **151**) und anschließend die Aminofunktion nitrobenzyl-geschützt (\rightarrow **152**). Abschließend wurde die phenolische Hydroxygruppe mit einer Allylschutzgruppe versehen und so der geschützte Baustein **136** erhalten.



Schema 31. Synthese des geschützten Tyrosinbausteins **136** für die Totalsynthese von Macrocidin B (**13**) nach SCHOBERT *et al.* a) SOCl₂, MeOH, RT, 26 h, 90%; b) (oNb)-C₆H₄CHO, NaBH₃CN, 3Å MS, HOAc in MeOH, RT, 2 h, 94%; c) K₂CO₃, AlIBr, DMF, RT, 24 h, 86%.

Durch Umsatz des geschützten Aminosäurebausteins **136** mit dem aktivierten Meldrumsäureaddukt **137** konnte das β -Ketoamid **135** erhalten werden, welches nach dem Protokoll von LACEY-DIECKMANN zur Tetransäure **153** geschlossen wurde (Schema 32). Nach Allylentschützung wurde Phenol **134** unter ähnlichen Bedingungen wie bereits in der Macrocidin A (**12**) Synthese von SCHOBERT *et al.* (Kapitel 2.2.4) zum bis-geschützten Macrocidin B **154** makrozyklisiert. Dieses wurde zunächst TBS-entschützt (\rightarrow **155**) und nach abschließender *ortho*-Nitrobenzylentschützung durch Bestrahlung mit Schwarzlicht Macrocidin B (**13**) erhalten.

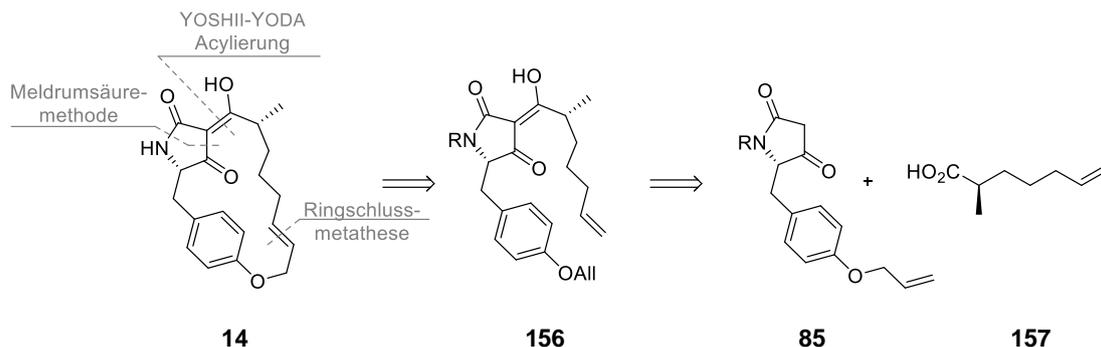


Schema 32. Totalsynthese von Macrocidin B (**13**) nach SCHOBERT *et al.* a) Dioxan, 3 Å MS, Reflux, 3 h, 77%; b) NaOMe, MeOH, RT, 10 min, 70%; c), K₂CO₃, Pd(PPh₃)₄, RT, 27 h, 94%; d) K₂CO₃, 18-Krone-6, TBAI, Aceton, 80 °C, 28 h, 47%; e) HF, H₂[SiF₆], H₂O, MeCN, RT, 30 min, 47%; f) 365 nm, MeCN, H₂O, RT, 48 h, 70%.

2.2.6 Macrocidin Z-Totalsynthese nach SCHOBERT *et al.*

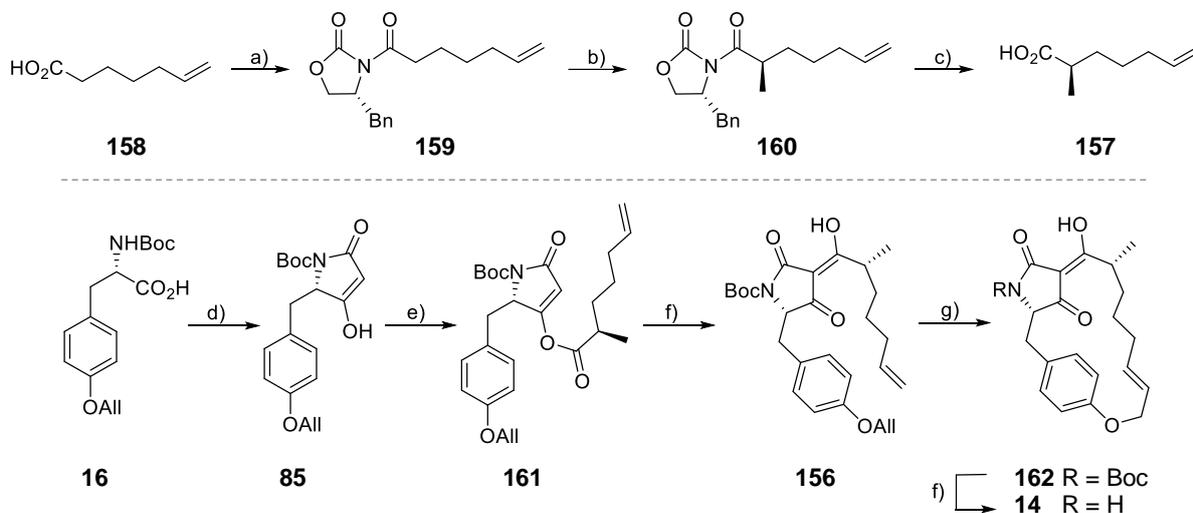
2020 publizierten SCHOBERT und STADLER *et al.* die erste Totalsynthese für das dritte natürlich auftretende Macrocidin – Macrocidin Z (**14**).^[118] Diese ermöglichte die Synthese über 7 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 30%. Schlüsselschritte waren ähnlich zur Macrocidin A (**12**) Synthese nach SCHOBERT *et al.* (Kapitel 2.2.4) der Tetransäureaufbau *via* Meldrumsäuremethode, deren Acylierung nach YOSHII-YODA und eine späte Makrozyklisierung; in diesem Fall jedoch mittels Ringschlussmetathese.

Retrosynthetisch sollte der Makrozyklus am Ende der Synthese *via* Ringschlussmetathese geschlossen werden. Die dafür benötigte vollfunktionalisierte Tetransäure **156** sollte aus dem Tetransäure Baustein **85**, welcher auch schon für die Totalsynthese von Macrocidin A nach SCHOBERT *et al.* verwendet wurde, und der Carbonsäure **157** mittels dem Protokoll von YOSHII-YODA dargestellt werden (Schema 33). Die Methylverzweigung der Carbonsäure **157** sollte mittels EVANS-Auxiliarmethode stereoselektiv eingeführt werden.



Schema 33. Retrosynthetischer Ansatz und Schlüsselschritte der Totalsynthese von Macrocidin Z (**14**) nach SCHOBERT und STADLER *et al.*

Die siebenstufige Totalsynthese von Macrocidin Z (**14**) startete ausgehend von 6-Heptensäure (**158**), welche zunächst mit dem EVANS-Auxiliar **145** zum Oxazolidinon **159** umgesetzt wurde (Schema 34). Dieses konnte mittels NaHMDS und Methyljodid anschließend stereoselektiv in α -Position methyliert werden (\rightarrow **160**). Nach Abspaltung des Auxiliars wurde Carbonsäure **157** erhalten werden, welche zusammen mit der Tetramsäure **85** nach dem Protokoll von YOSHII-YODA zunächst zum 4-O-Acyl **161** und nach Umlagerung zur 3-Acyltetramsäure **156** reagierte. Deren Enden wurden mittels Ringschlussmetathese zum Boc-geschützten Makrozyklus **162** geschlossen und nach finaler Entschützung mit TFA Macrocidin Z (**14**) erhalten.



Schema 34. Macrocidin Z (**14**) Synthese nach SCHOBERT und STADLER *et al.* a) DCC, DMAP, (*R*)-Benzyl-2-oxazolidinon (**145**), CH_2Cl_2 , RT, 23 h, 86%; b) 1. NaHMDS, THF, -78°C , 30 min, 2. MeI, 4.5 h, 79%; c) LiOH, H_2O_2 , THF/ H_2O (2:1), RT, 24 h, 96%; d) **45**, DMAP, EDC·HCl, CH_2Cl_2 , RT, 2 h, 96%; e) **157**, DMAP, EDC·HCl, CH_2Cl_2 , RT, 2 h, 73%; f) NEt_3 , DMAP, CH_2Cl_2 , RT, 24 h, 71%; (g) Grubbs 2nd Gen., CH_2Cl_2 , Reflux, 15 h, 89%; h) TFA, CH_2Cl_2 , RT, 15 min, quant.

2.2.7 Synthese von nicht-natürlichen Macrocidin-Derivaten nach SCHOBERT *et al.*

Neben den Totalsynthesen für die natürlichen Macrocidine A (**12**), B (**13**) und Z (**14**) publizierten SCHOBERT *et al.* 2021 auch ein Portfolio von acht nicht natürlichen Vertretern **163-169 + 20** (Abbildung 9). Diese unterschieden sich von den natürlichen Vertretern in der Funktionalisierung der Epoxid- bzw. Doppelbindungsposition, der Funktionalisierung der α - und β -Position der Seitenkette und im Falle von Verbindung **169** sogar in Länge und Verknüpfung des Makrozyklus.^[124]

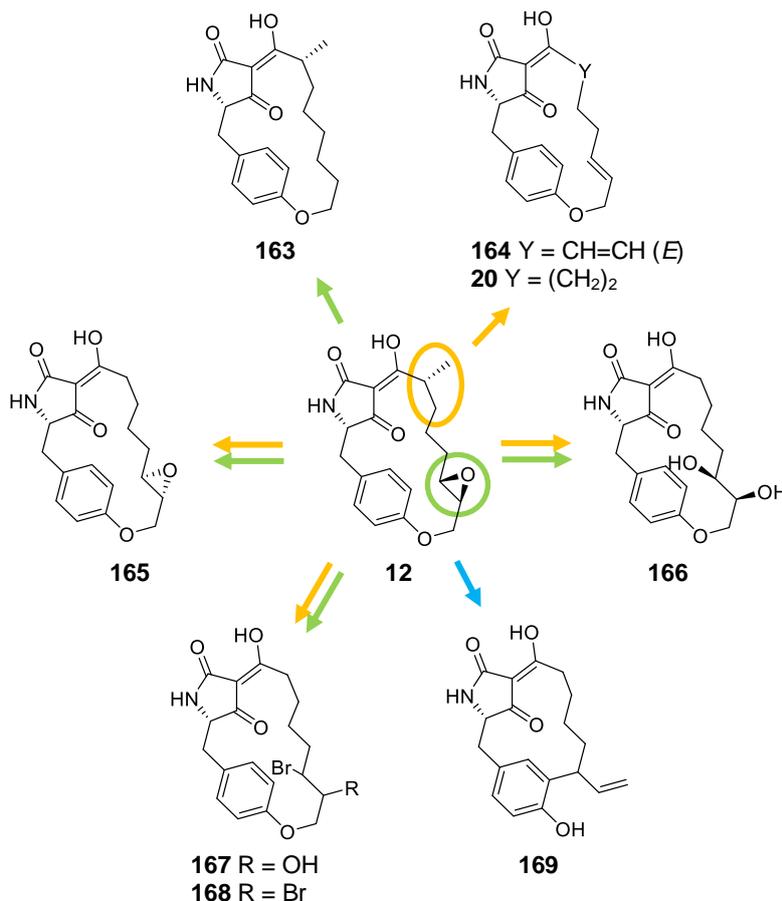
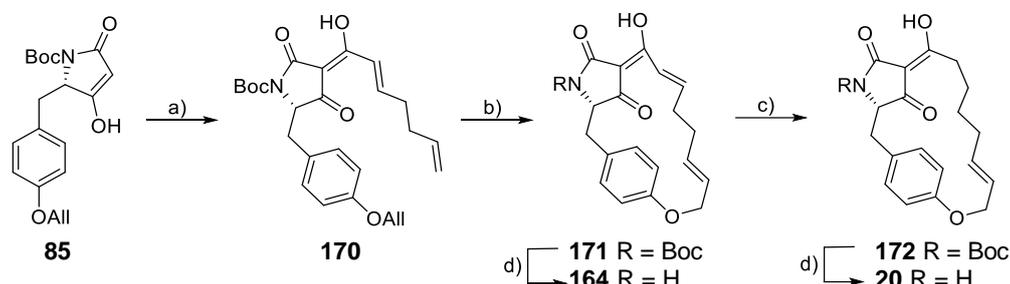


Abbildung 9. Übersicht über die von SCHOBERT *et al.* dargestellten nicht natürlichen Macrocidin-Vertreter **163-169 + 20**.

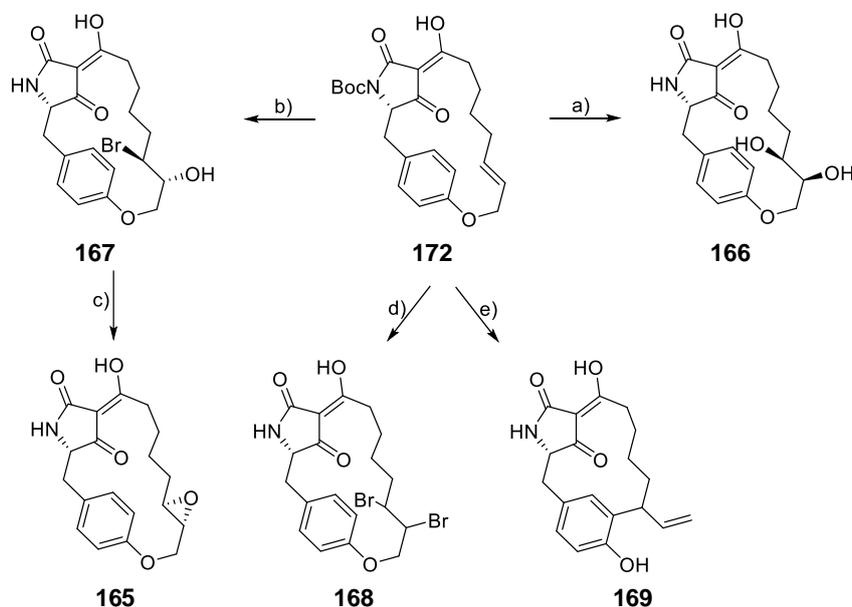
Zentrales Intermediat für die Synthese der Derivate **165 - 169 + 20** war der Boc-geschützte Makrozyklus **172**. Dieser konnte über zwei Synthesewege dargestellt werden. Im Folgenden wird jedoch nur eine Route beschrieben, da die andere Route Teil dieser Arbeit ist und somit noch einmal detailliert in Kapitel 3.2.1.1 vorgestellt wird. Für die Synthese dieses zentralen Bausteins wurde die bereits aus den Synthesen für Macrocidin A (**12**) und Z (**14**) bekannte Tetransäure **85** in einer Eintopf-Reaktion zunächst mit Ketenylidetriphenylphosphoran zum entsprechenden Ylid und anschließend in einer WITTIG-Reaktion mit 4-Pentalen zur 3-Acyltetransäure **170** umgesetzt, welche mittels GRUBBS-Ringschlussmetathese zum geschützten Makrozyklus **171** geschlossen wurde

(Schema 35). Durch direkte Boc-Entschützung dieses konnte das doppelt ungesättigte Derivat **164**, oder durch selektive Hydrierung der zentrale Baustein **172** erhalten werden. Dieser lieferte nach Boc-Entschützung das nicht natürliche Nor-Macrocidin Z (**20**).



Schema 35. Synthese des zentralen Intermediats **172** und der Macrocidin Derivate **164** und **20** nach SCHOBERT *et al.* a) Ph_3PCCO , THF, Reflux, 2 h; dann $\text{KO}t\text{Bu}$, THF, Reflux, 20 min; dann 4-Pentenal, THF, Reflux \rightarrow RT, 21 h, 55%; b) Grubbs 2nd Gen., CH_2Cl_2 , Reflux, 18 h, 66%; c) $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$, Et_3SiH , CH_2Cl_2 , Reflux, 19 h; dann KF, MeOH, -15°C , 27 h, 48%; d) TFA, CH_2Cl_2 , RT, 15 min, quant.

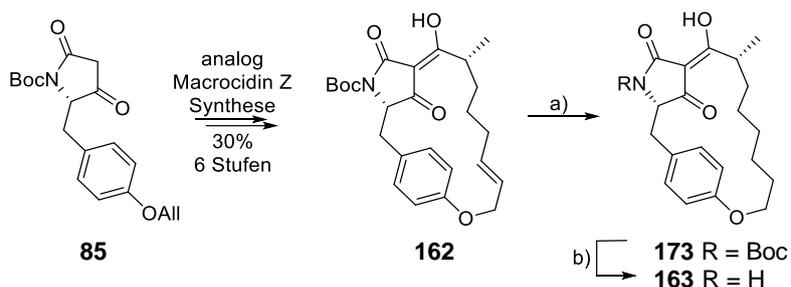
Durch Umsatz des zentralen Synthesebausteins **172** mit AD-mix α und anschließender Boc-Entschützung konnte Diol **166** erhalten werden (Schema 36). Die Reaktion von **172** mit NBS in Gegenwart von Wasser und anschließender Boc-Entschützung lieferte Bromhydrin **167**, welches wiederum durch Behandlung mit $\text{KO}t\text{Bu}$ zum Epoxid **165** reagierte, dessen Epoxidstereozentren im Vergleich zu denen von natürlichem Macrocidin A (**12**) invertiert sind. Unter Verwendung von elementarem Brom in CCl_4 konnte die Doppelbindung von **172** zum Dibromid **168** bromiert werden. Das Derivat **169** mit verändertem Ringschlussmuster und -größe wurde aus **172** mittels CLAISEN-Umlagerung dargestellt.



Schema 36. Synthese der Derivate **165-169** ausgehend vom zentralen Baustein **172** nach SCHOBERT *et al.* a) AD-mix α , $t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$, 7°C , 9 d; dann TFA, CH_2Cl_2 , RT, 15 min, 44%, *dr* 2,3:1; b) NBS, H_2O , DMSO, $8^\circ\text{C} \rightarrow$ RT, 22 h; dann TFA, CH_2Cl_2 , RT, 15 min, 35%, *dr* 9:1; c) $\text{KO}t\text{Bu}$, THF, $0^\circ\text{C} \rightarrow$ RT, 4 d, 47%, *dr* 9:1; d) Br_2 , CCl_4 , 80°C , 30 h, quant.; e) Diethylanilin, Bombenrohr, 190°C , 42 h, 56%, *dr* 12.5:1.

Nachdem die Gruppe von RAMANA *et al.*^[122] daran scheiterte die Doppelbindung im Macrocidin-Makrozyklus zu epoxidieren, stellt die von SCHOBERT *et al.* entwickelte Route der Darstellung eines Bromhydrins und anschließend Eliminierung, die erste Möglichkeit der direkten Epoxidierung der Doppelbindung im Macrocidin-Makrozyklus dar.

Das einzig α -methylverzweigte nicht-natürliche Macrocidin Derivat **163** leitet sich anders als die übrigen Derivate nicht von Verbindung **172** bzw. deren Synthese ab. Sondern konnte durch Hydrierung des Boc-geschützten Synthesevorläufers von Macrocidin Z **162** durch Hydrierung (\rightarrow **173**) und anschließende Entschützung erhalten werden (Schema 37).

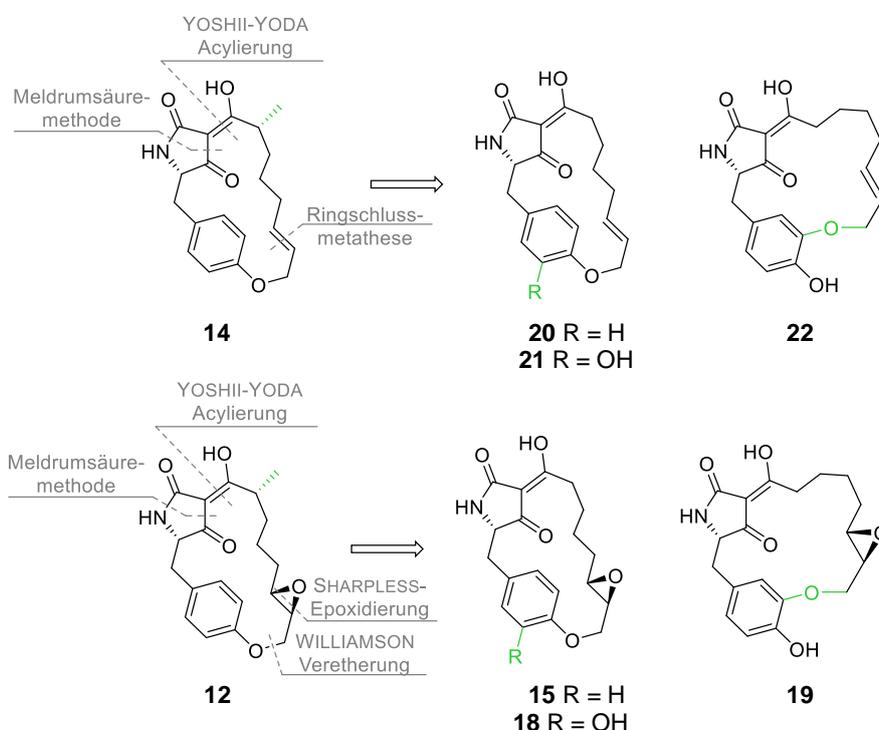


Schema 37. Synthese des methylverzweigten, gesättigten Derivats **163** nach SCHOBERT *et al.* a) H₂, Pd/C, EtOAc, RT, 31 h, 99%; b) TFA, CH₂Cl₂, RT, 15 min, quant.

SPEZIELLER TEIL

3.1 Zielsetzung und Retrosynthesen

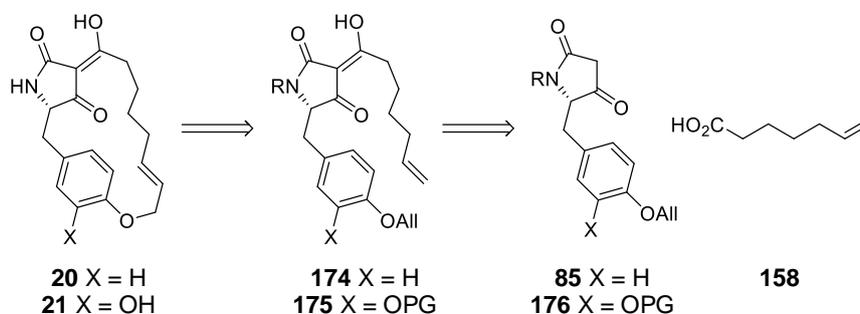
Nachdem bereits Totalsynthesen für die natürlichen Macrocidine A, B und Z (**12-14**) sowie verschiedener nicht natürlicher Vertreter **163-169** entwickelt worden waren, war Ziel dieser Arbeit die Darstellung weiterer Derivate. Abgeleitet von den natürlichen Strukturen **12** und **14** sollten die nicht methylverzweigten Analoga **20** und **15** synthetisiert werden (Schema 38). Darüber hinaus sollten neben diesen Tyrosin-basierten Strukturen auch die entsprechenden Dopa-abgeleiteten Varianten **21** und **18** dargestellt werden. Da die zweite Hydroxygruppe des Dopa-Motivs eine weitere Veretherungsmöglichkeit bietet, sollten des Weiteren die Makrozyklen **22** und **19** mit einem, sich von den übrigen Macrocidin-Vertretern unterscheidenden, Verknüpfungsmuster synthetisiert werden.



Schema 38. Zielstrukturen dieser Arbeit mit Schlüsselschritten und markierten Abweichungen im Vergleich zu den natürlichen Verbindungen Macrocidin A (**12**) und Z (**14**).

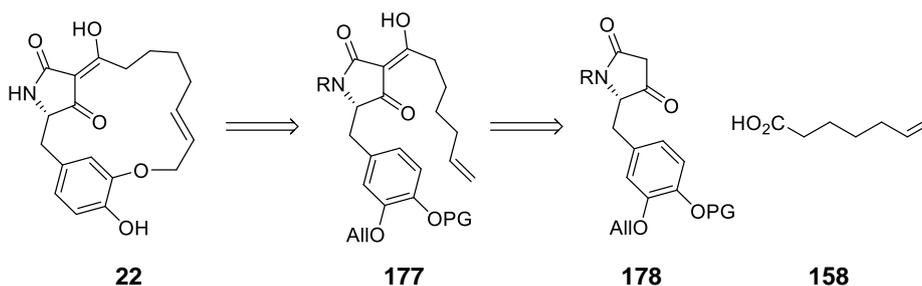
Die Derivate sollten ähnlich zu den Synthesen von Macrocidin A (**12**) und Z (**14**) von SCHOBERT *et al.* aus einem Tetramsäurebaustein, der durch Acylierung mit einer Carbonsäure verbunden wird, aufgebaut werden. Für alle Macrocidin Z abgeleiteten Derivate (**20/21/22**) sollte die 6-Heptensäure **158** verwendet werden und der Ringschluss *via* GRUBBS-Metathese erfolgen. Die Macrocidin A abgeleiteten Derivate (**15/18/19**) sollten durch Acylierung mit der epoxidtragenden ω -Bromcarbonsäure **180** aufgebaut und der Makrozyklus mittels WILLIAMSON-Veretherung geschlossen werden.

Der Makrozyklus des nicht methylverzweigten Nor-Macrocidin Z (**20**) sollte, wie auch in der Totalsynthese von Macrocidin Z (**14**) (Kapitel 2.2.6), aus dem Tetramsäurebausteinen **85** und **158** aufgebaut werden (Schema 39). Das *para*-verknüpfte, Dopa-abgeleitete Nor-Macrocidin Z (**21**) mit zusätzlicher Hydroxygruppe sollte analog durch Verknüpfung der Carbonsäure **158** mit der Dopa-abgeleiteten Tetramsäure **176** dargestellt werden.



Schema 39. Retrosyntheseplan von Nor-Macrocidin Z (**20**) und dem *para*-verknüpften, Dopa-abgeleiteten Nor-Macrocidin Z (**21**).

Das *meta*-verknüpfte, Dopa-abgeleitete Nor-Macrocidin Z (**22**) sollte aus den Bausteinen **178** und **158** aufgebaut werden (Schema 40). Wichtig für die *meta*-Verknüpfung des Makrozyklus war die Verwendung der in *meta*-Position allylgeschützten Dopa-Tetramsäure **178**.

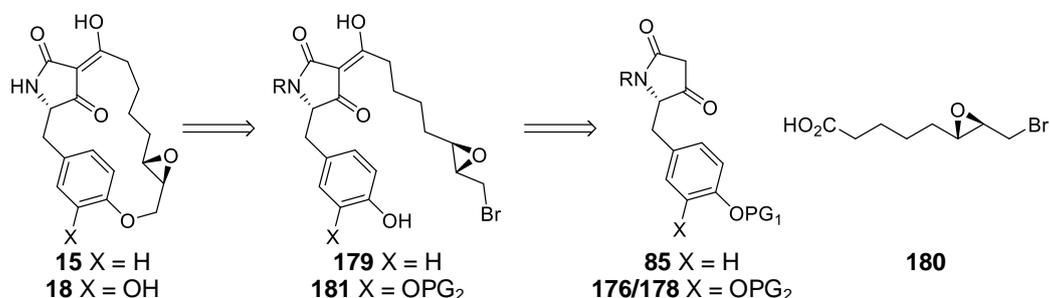


Schema 40. Retrosyntheseplan von *meta*-verknüpftem, Dopa-abgeleitetem Nor-Macrocidin Z (**22**).

Da während der Ringschlussmetathese die Allylschutzgruppe zum Teil des Makrozyklus wird, ist für das Verknüpfungsmuster der Macrocidin Z-abgeleiteten Dopa-Derivate entscheidend, welche Hydroxygruppe allylgeschützt ist. Aus diesem Grund sollten die beiden 3-*H*-Tetramsäuren **176**, mit *para*-Allylschutzgruppe für das *para*-verknüpfte Derivat **21**, und **178**, mit *meta*-Allylgruppe für das *meta*-verknüpfte Derivate **22**, synthetisiert werden. Sie sollten aus den entsprechenden geschützten Aminosäuren *via* Meldrumsäuremethode dargestellt werden. Für die Darstellung der global geschützten L-Dopa-Bausteine wurden zwei verschiedene Ansätze verfolgt. Beide werden ausführlich in Kapitel 3.2.1.2.1 vorgestellt.

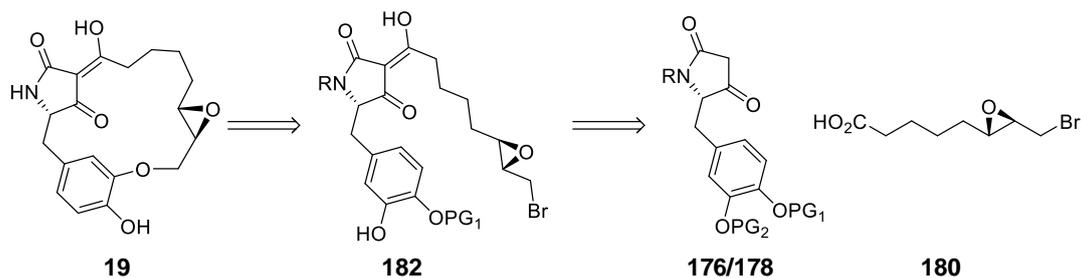
Identisch zur Synthese von Macrocidin A (**12**) nach SCHOBERT *et al.* sollte Nor-Macrocidin A (**15**) aus Tetramsäure **85** und ω -Bromcarbonsäure **180** erhalten werden (Schema 41). Analog sollte *para*-verknüpftes, Dopa-abgeleitetes Nor-Macrocidin A (**18**) aus der Dopa-Tetramsäure **176/178** und **180** aufgebaut werden. Anders als bei den geplanten Synthesen der Macrocidin Z-abgeleiteten

Derivate war für das Verknüpfungsmuster des Makrozyklus der Macrocidin A-abgeleiteten Derivate nicht die Position der Allylschutzgruppe entscheidend. Wichtig für die Synthese war die Orthogonalität der phenolischen Schutzgruppen, sodass gezielt eine der beiden Hydroxygruppen entschützt und verethert werden konnte. Für die Synthese des *para*-verknüpften **18** bedeutete das, dass gezielt die *para*-ständige Hydroxygruppe zu **181** entschützt werden können musste.



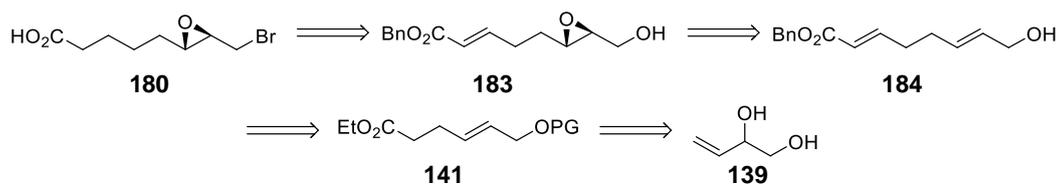
Schema 41. Retrosyntheseplan von Nor-Macrocidin A (**15**) und dem dem *para*-verknüpften, Macrocidin A-abgeleiteten Dopa-Derivat **18**.

Das *meta*-verknüpfte, Dopa-abgeleitete Nor-Macrocidin A (**19**) sollte durch Verethierung der Tetransäure **182** dargestellt werden (Schema 42). Anders als bei der Synthese des *para*-verknüpften **18** musste dafür selektiv die *meta*-ständige Hydroxygruppe des Acylierungsprodukts von **176/178** mit **180** entschützt werden.



Schema 42. Retrosyntheseplan von *meta*-verknüpftem, Dopa-abgeleitetem Nor-Macrocidin A **19**.

Die für die Synthese der Epoxid-Derivate **15**, **18** und **19** notwendige epoxidtragende ω -Bromcarbonsäure **180** sollte durch Hydrierung und Bromierung des Benzylesters **183** erhalten werden (Schema 43). Dieser sollte mittels SHARPLESS-Epoxidierung des Allylkohols **184** aufgebaut werden, welcher mittels WITTIG-Reaktion des zum Aldehyd reduzierten Esters **141** synthetisiert werden sollte. Der Ester **141** sollte wie bereits in der Synthese von Macrocidin B (**13**) nach SCHOBERT *et al.* via JOHNSON-CLAISEN-Reaktion aus dem Diol **139** aufgebaut werden.



Schema 43. Retrosyntheseplan der epoxidtragenden ω -Bromcarbonsäure **180**.

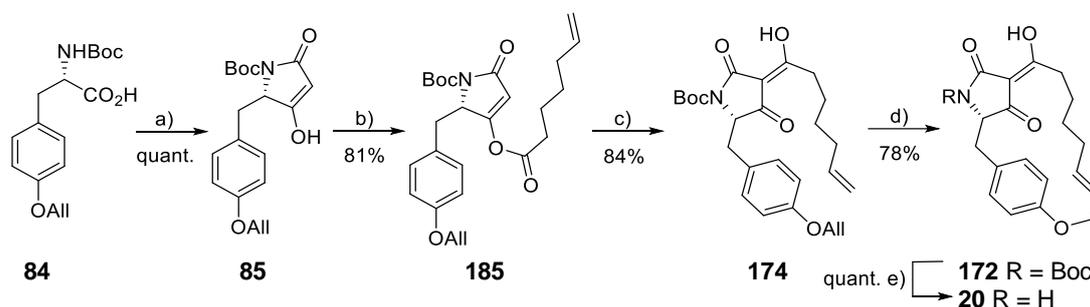
3.2 Synthesergebnisse

3.2.1 Von Macrocidin Z abgeleitete Derivate

3.2.1.1 Synthese von Nor-Macrocidin Z (20)

Wie bereits in Kapitel 2.2.7 Synthese von nicht-natürlichen Macrocidin-Derivaten nach SCHOBERT *et al.* beschrieben konnte das geschützte Nor-Macrocidin Z (**172**), welches Schlüsselbaustein für die Synthese der Derivate **20** und **166** - **169** eben dieses Kapitels war, über zwei Routen dargestellt werden. Neben der bereits vorgestellten Eintopf-Synthese für Verbindung **20** mit einer Gesamtausbeute von 17% über 4 Stufen, konnte im Rahmen dieser Arbeit **20** über 5 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 53% dargestellt werden.

Dafür wurde das käuflich erwerbbares L-Boc-Allyl-Tyrosin (**84**) via Meldrumsäure-Methode quantitativ in die 3-*H*-Tetramsäure **85** überführt (Schema 44). Diese konnte anschließend nach dem Protokoll von YOSHII mit 6-Heptensäure (**158**) zunächst zum 4-O-Acyl **185** in 81% Ausbeute acyliert und nach Zwischenreinigung mit einer Ausbeute von 84% zur 3-Acyltetramsäure **174** umgelagert werden. GRUBBS-Ringschlussmetathese lieferte den geschützten Makrozyklus **172** in einer Ausbeute von 78%, welcher quantitativ zum Nor-Macrocidin Z (**20**) entschützt werden konnte.



Schema 44. Synthese von Nor Macrocidin Z (**20**). a) **45**, EDC·HCl, DMAP, CH₂Cl₂, RT, 1.5 h, dann EtOAc, Reflux, 2 h; quant.; b) **158**, EDC·HCl, DMAP, CH₂Cl₂, RT, 4 h, 81%; c) NEt₃, DMAP, CH₂Cl₂, RT, 16 h, 84%; d) GRUBBS 2nd Gen., CH₂Cl₂, Reflux, 18 h, 78%; e) TFA, CH₂Cl₂, RT, 15 min, quant.

3.2.1.2 Dopa-Derivate

Für die Synthese der von Macrocidin Z-abgeleiteten Dopa -Derivate **21** und **22** war es notwendig die entsprechenden 3-*H*-Tetramsäuren mit Dopa-Motiv zu synthetisieren. Da während der Ring-schlussmetathese die Allylschutzgruppe zum Teil des Makrozyklus wird, ist für das Verknüpfungsmuster der Macrocidin Z-abgeleiteten Macrocidin Dopa-Derivate entscheidend, welche Hydroxygruppe allylgeschützt ist. Um sowohl den *para*- als auch den *meta*-verknüpften Makrozyklus darstellen zu können, mussten die zwei verschiedenen Dopa-Tetramsäuren **176** und **178** synthetisiert werden. Beide unterscheiden sich in der Position der Allylgruppe.

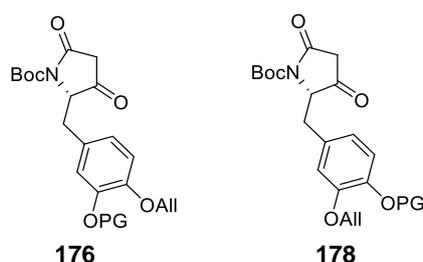
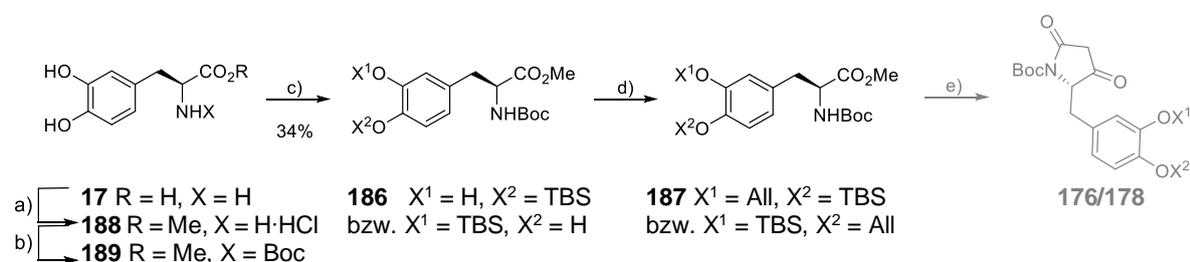


Abbildung 10. Strukturen der für die Macrocidin Z-abgeleiteten Dopa-Derivate benötigten 3-*H*-Tetramsäuren.

3.2.1.2.1 Synthese der geschützten 3-*H*-Tetramsäuren 176 und 178

3.2.1.2.1.1 Synthese der geschützten 3-*H*-Tetramsäuren ausgehend von L-Dopa (17)

In einem ersten Schritt wurde versucht L-Dopa (**17**) mit orthogonalen Schutzgruppen global zu schützen. Wenn auch nicht erwartet wurde, dass regioselektiv eine Hydroxygruppe geschützt werden kann, wurde doch gehofft, dass eine mono-Schützung möglich ist und beide Regioisomere anschließend getrennt werden können. Wie bei Aminosäuren üblich, wurden zunächst die Aminosäurefunktionen geschützt, um die Polarität der Verbindung zu senken (Schema 45). Dafür wurde die Säurefunktion in MeOH mit Thionylchlorid verestert. Das erhaltene Hydrochlorid **188** wurde anschließend Boc-geschützt. Die Reaktion lieferte neben der gewünschten mono-Boc-geschützten Verbindung **189** in 34% auch den di-Boc-geschützten Baustein in 37% Ausbeute. Beide konnten säulenchromatographisch voneinander getrennt werden. Die Reaktion wurde nicht weiter optimiert, da die geplante Route an späterer Stelle scheiterte.



Schema 45. Versuchte Synthese der 3-*H*-Tetramsäuren **176** und **178** ausgehend von L-Dopa (**17**). a) SO₂Cl, MeOH, RT, 24 h; b) NEt₃, Boc₂O, CH₂Cl₂, RT, 27 h; c) siehe Tabelle; d) AlI₃, K₂CO₃, DMF, RT, 18 h; e) 1. NaOH, MeOH, H₂O, 48 h; 2. **45**, EDC·HCl, DMAP, CH₂Cl₂, RT, 20 h; dann EtOAc, 85 °C, 2 h.

Diol **189** sollte anschließend mono-TBS-geschützt werden. Dafür wurden verschiedene Reaktionsbedingungen erprobt (siehe Tabelle 3). Die Dünnschichtchromatographie der durchgeführten Testreaktionen zeigte, dass durch die Verwendung von nur einem Äquivalent TBSCl in keinem Fall doppelt TBS-geschütztes Produkt entstand. Dennoch erwiesen sich Imidazol und die Kombination aus NEt_3 und DMAP als für die Reaktion ungeeignete Basen, da selbst nach über Nacht-Reaktion noch große Mengen an ungeschütztem Edukt **189** vorlagen. Die von MCDUGAL *et al.* entwickelten Reaktionsbedingungen^[125] für die Monosilylierung von symmetrischen 1,n-Diolen ermöglichten auch hier eine erfolgreiche mono-TBS-Schätzung. Da es sich bei dem eingesetzten Edukt **189** nicht um eine symmetrische Verbindung handelte, konnte so jedoch nur ein Gemisch der Regioisomere **186** erhalten werden. Da die beiden Spezies in der Dünnschichtchromatographie als zwei zwar nahe, aber dennoch deutlich abgegrenzte Spots zu erkennen waren, wurde versucht beide mittels Säulenchromatographie von einander zu trennen. Im präparativen Masstab eluierten beide jedoch völlig zeitgleich und konnten nicht einmal angetrennt werden. Da alle Testreaktionen zusammen aufgereinigt wurden, konnte keine Ausbeute für diese Reaktion bestimmt werden.

Tabelle 3. Erprobte Reaktionsbedingungen für die mono-TBS-Schätzung von **189**.

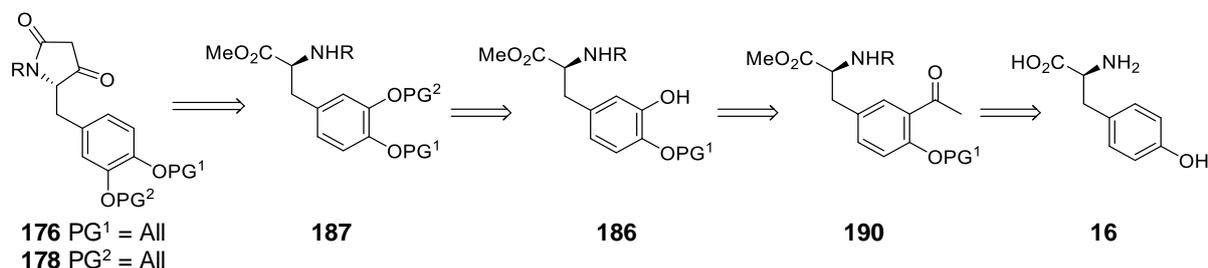
Eintrag	Reagenzien und Bedingungen	Literatur
1	Imidazol, TBSCl, CH_2Cl_2 , RT, 21 h	Lit ^[126]
2	NEt_3 , DMAP, TBSCl, CH_2Cl_2 , RT, 17 h	Lit ^[127]
3	NaH, TBSCl, THF, RT, 2 h	Lit ^[125]

Da beide Regioisomere für die Synthese der 3-*H*-Tetramsäuren **176** und **178** benötigte Zwischenstufen sind, wurde das Gemisch an mono-TBS-geschützten Spezies **186** allylgeschützt. Jedoch war es auch auf dieser Stufe nicht möglich das erhaltene Produktgemisch säulenchromatographisch zu trennen. Bereits in der durchgeführten Dünnschichtchromatographie war nur ein Spot der beiden global geschützten Regioisomere **187** zu sehen. Diese wurden nicht weiter zum Gemisch der Regioisomere **176** und **178** umgesetzt, da nicht davon ausgegangen wurde, dass diese, welche aufgrund ihrer hohen Polarität nur mittels Umkehrphasenchromatographie gereinigt werden können, von einander trennbar sind. Die angedachte Route ausgehend von L-Dopa (**17**) die 3-*H*-Tetramsäuren **176** und **178** zu synthetisieren wurde an dieser Stelle verworfen.

3.2.1.2.1.2 Synthese der geschützten 3-*H*-Tetramsäuren ausgehend von L-Tyrosin (**16**)

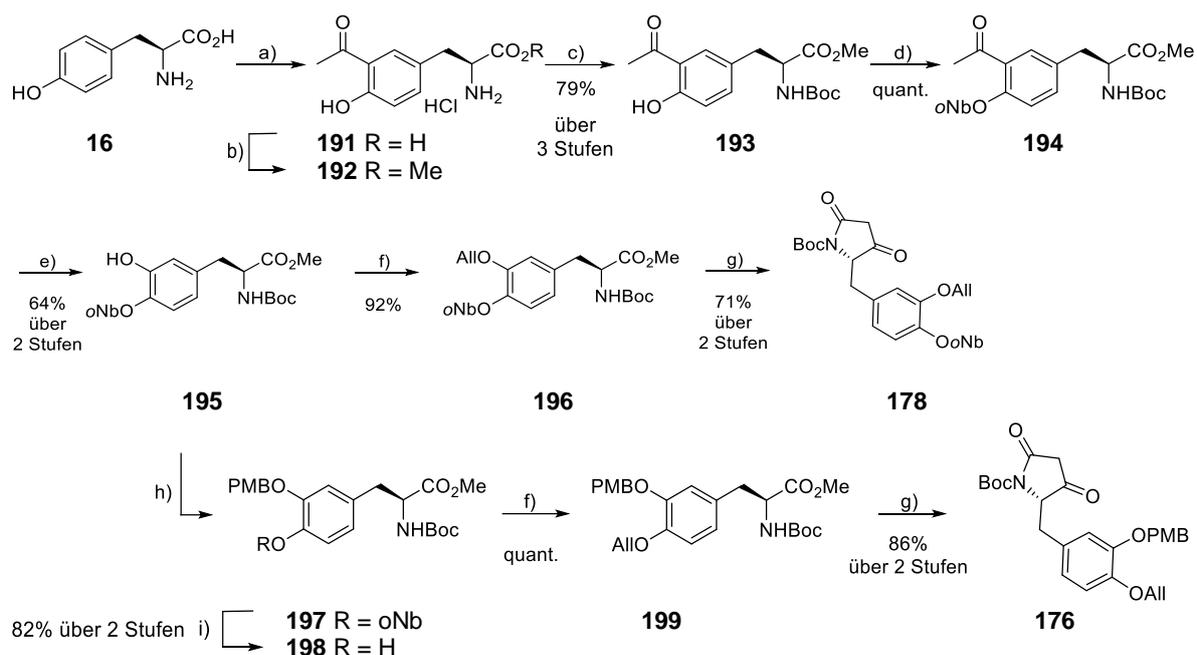
Im zweiten verfolgten Ansatz sollten die benötigten Dopa-Tetramsäuren **176** und **178** ebenfalls aus den entsprechenden geschützten Aminosäuren **187** *via* Meldrumsäuremethode dargestellt werden. Die *meta*-Hydroxyaminosäuren **186** sollte in diesem Fall jedoch analog zum in der Literatur^{[128],[129],[130]} bekannten Vorgehen mittels BAEYER-VILLIGER-Oxidation aus den Ketonen **190**

generiert werden (Schema 46). Die Ketone wiederum sollten durch Schützung und FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung aus L-Tyrosin (**16**) dargestellt werden.



Schema 46. Retrosyntheseplan der allylgeschützten 3-*H*-Tetramsäuren **176** und **178**.

Für die Synthese der beiden Tetramsäuren **176** und **178** wurde analog zur Literatur die *meta*-Position von L-Tyrosin (**16**) zunächst mittels FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung funktionalisiert (\rightarrow **191**), um dort später die Hydroxygruppe einführen zu können (Schema 47). Nach Veresterung mit Thionylchlorid in Methanol wurde das erhaltene Methylesterhydrochlorid **192** Boc-geschützt und so der *para*-phenolische Baustein **193** in 79% Ausbeute über die 3 Stufen erhalten. Da die Aminosäure bis zu dieser Boc-geschützten Stufe wasserlöslich war, wurde stets das Rohprodukt weiter umgesetzt und erst auf dieser Stufe das erste Mal säulenchromatographisch gereinigt. Die phenolische Hydroxygruppe konnte quantitativ *ortho*-nitrobenzyl-geschützt werden (\rightarrow **194**). Mittels BAEYER-VILLIGER-Oxidation und Verseifung wurde anschließend die *meta*-ständige Acylgruppe in eine Hydroxygruppe überführt und so die *meta*-Hydroxyaminosäure **195** über 2 Stufen mit einer Ausbeute von 64% erhalten. Diese wurde für die Darstellung der *meta*-allylgeschützten Tetramsäure **178** allyl-geschützt (\rightarrow **196**, 92%). Nach Verseifung zur entsprechenden Carbonsäure lieferte deren Umsatz mit Meldrumsäure (**45**) die 3-*H*-Tetramsäure **178** mit 71% Ausbeute über beide Stufen. Für die Synthese der *para*-allylgeschützten Tetramsäure **176** wurde das *meta*-Phenol **195** zunächst zu **197** PMB-geschützt und anschließend die photolabile *ortho*-Nitrobenzylschutzgruppe entfernt (\rightarrow **198**). Dies gelang mit einer Ausbeute von 82% über beide Stufen. Wichtig dabei war bei der säulenchromatographischen Aufreinigung der Wechsel der stationären Phase von SiO₂ zu neutralem Alox. Unter Verwendung von SiO₂ konnte zwar scheinbar auch sauber ein Spot isoliert werden. Dieser setzte sich aber aus dem Produkt und einem unidentifizierten Nebenprodukt mit identischem R_F-Wert zusammen. Auf Alox besitzen die beiden Verbindungen jedoch einen unterschiedlichen R_F-Wert und konnten daher voneinander getrennt werden. Anschließend erfolgte die quantitative Allylentschützung der *para*-ständigen Hydroxygruppe. Verseifung von **199** und anschließende Umsetzung mit Meldrumsäure (**45**) lieferten die *para*-allylgeschützte 3-*H*-Tetramsäure **176** in 86% Ausbeute über die beiden Stufen.



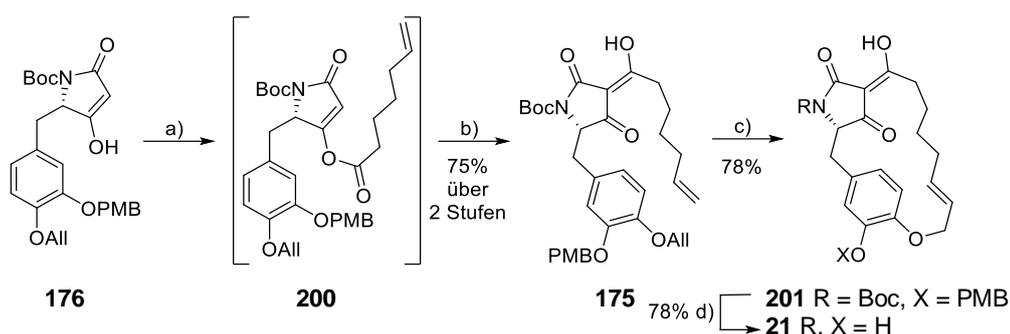
Schema 47. Synthese der 3-*H*-Tetramsäuren **176** und **178**. a) AlCl_3 , MeCOCl , PhNO_2 , 100°C , 17 h; b) SOCl_2 , MeOH , RT, 17 h; c) NEt_3 , Boc_2O , Dioxan, H_2O , RT, 20 h; d) *o*Nb-Br, K_2CO_3 , DMF, RT, 18 h; e) 1. *m*CPBA, CH_2Cl_2 , 60°C , 20 h; 2. NaHCO_3 , MeOH , H_2O , 40°C , 2 d; f) AlI_3 , K_2CO_3 , DMF, 35°C , 17 h; g) 1.) NaOH , MeOH , H_2O , 48 h; 2. **45**, EDC·HCl, DMAP, CH_2Cl_2 , RT, 20 h; dann EtOAc , 85°C , 2 h; h) PMB-Cl , K_2CO_3 , DMF, 120°C , 1.5 h; i) hv, CH_2Cl_2 , RT, 3 d.

Ausgehend von L-Tyrosin (**16**) konnten beide allylgeschützten 3-*H*-Tetramsäuren dargestellt werden. Dies gelang für die *meta*-allylgeschützte Tetramsäure **178** über 9 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 28%. Die *para*-allylgeschützte Tetramsäure **176** konnte über 11 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 24% erhalten werden.

3.2.1.2.2 Synthese von *para*-verknüpftem Dopa-abgeleiteten Nor-Macrocin Z (**21**)

Für die Synthese des *para*-verknüpften Dopa-abgeleiteten Nor-Macrocin Z (**21**) wurde die *para*-allylgeschützte Tetramsäure **176** mit 6-Heptensäure (**158**) zum Acyltetramat **200** acyliert und anschließend zur 3-Acyltetramsäure **175** umgelagert (Schema 48). In einem ersten Versuch wurde dabei **200**, wie auch in der Synthese von Nor-Macrocin Z (**20**) (Kapitel 3.2.1.1), mittels Extraktion und Normalphasensäulenchromatographie zwischengereinigt und anschließend umgelagert. Dies verlief jedoch mit einer eher schlechten Ausbeute von 27% über beide Stufen. Es wurde beobachtet, dass das 4-*O*-Acyltetramat bereits spontan zur 3-Acyltetramsäure umlagert. Aufgrund deren hoher Polarität verblieb diese bei der Normalphasensäulenchromatographie auf der stationären Phase und ging somit für die weitere Synthese verloren. Aus diesem Grund wurde von der Zwischenreinigung abgesehen und beide Reaktionen in einer Eintopf-Reaktion durchgeführt. Dazu wurde die Acylierungsreaktion nicht durch Extraktion abgebrochen, sondern nach fünf Stunden Acylierungsreaktionszeit die Basen NEt_3 und DMAP für die Umlagerung direkt zur Reaktion gegeben. Dadurch konnte die Ausbeute über diese beiden Stufen auf 75% gesteigert werden. Die

anschließende Ringschlussmetathese unter Verwendung von GRUBBS-(2nd Gen.)-Katalysator verlief mit 78% Ausbeute. Anders als bei Nor-Macrocidin Z (**20**) konnte der Makrozyklus **201** wegen der zusätzlichen PMB-Schutzgruppe nicht durch einfaches Rühren in CH₂Cl₂ mit TFA final entschützt werden. Neben dem Zusatz von Anisol und Et₃SiH bei der Entschützung mit TFA wurde auch die Entschützung mit TfOH und 1,3-(C₆H₄)-(OMe)₂ in CH₂Cl₂ im kleinen Maßstab erprobt. HPLC-Analysen der Rohprodukte zeigten einen besonders sauberen Reaktionsverlauf unter Verwendung von TFA mit Zusatz von Et₃SiH, weshalb entschieden wurde dies im größeren Maßstab zu wiederholen. Die finale Entschützung zum *para*-verknüpften Dopa-abgeleiteten Nor-Macrocidin Z (**21**) war so mit einer Ausbeute von 78% möglich.



Schema 48. Synthese von *para*-verknüpftem Dopa-abgeleiteten Nor-Macrocidin Z (**21**). a) **158**, EDC·HCl, DMAP, CH₂Cl₂, RT, 5 h; b) NEt₃, DMAP, CH₂Cl₂, RT, 16 h; c) GRUBBS 2nd Gen., CH₂Cl₂, Reflux, 24 h; d) Et₃SiH, TFA, CH₂Cl₂, RT, 3 h.

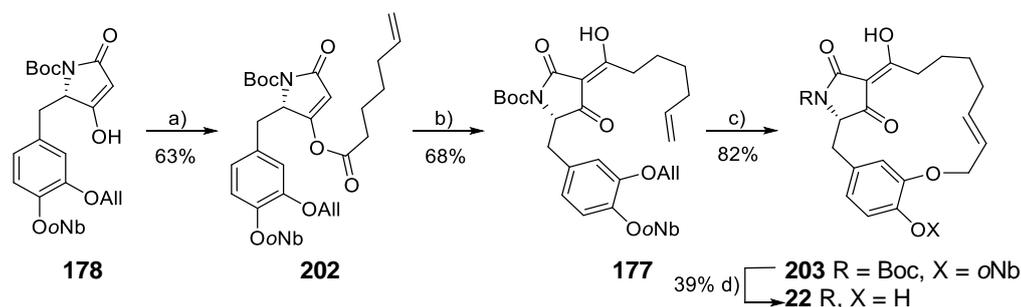
Die Synthese des *para*-verknüpften Dopa-abgeleiteten Nor-Macrocidin Z (**21**) war somit ausgehend von L-Tyrosin (**16**) mit einer Gesamtausbeute von 11% über 14 Stufen möglich.

Die NMR-Auswertung von **21** gestaltete sich zunächst schwierig. Es wurden neben den durch die Tetransäure bedingten Tautomeren aufgrund der gehemmten Drehbarkeit des unsymmetrischen Phenylrings im Makrozyklus zudem Atropisomere beobachtet. Aus diesem Grund wurde versucht, die Tautomerie der Tetransäure durch Chelatisierung zu unterdrücken. Zu diesem Zweck wurde den NMR-Proben KOH zugegeben. Die starke Base deprotoniert die Säure und das K⁺-Kation kann von der Tetransäure chelatisiert werden. Diese Fixierung ermöglichte eine einfachere Auswertung der NMR-Spektren, durch Vorliegen nur noch eines Haupttautomers. Wegen der hohen Basizität von KOH waren die NMR-Proben jedoch nicht sehr lange stabil und mussten zur Lagerung sauer extrahiert werden.

3.2.1.2.3 Synthese von *meta*-verknüpftem Dopa-abgeleiteten Nor-Macrocidin Z (**22**)

Für die Synthese des *meta*-verknüpften Dopa-abgeleiteten Nor-Macrocidins Z (**22**) wurde die *meta*-allylgeschützte 3-*H*-Tetransäure **178** zunächst mit der 6-Heptensäure (**158**) in 63% Ausbeute zum 4-*O*-Acyltetramat **202** acyliert (Schema 49). Dies konnte nach Zwischenreinigung mittels Normalphasensäulen-chromatographie in 68% Ausbeute zur 3-Acyltetramsäure **177** umgelagert werden.

Die GRUBBS-Ringschlussmetathese zum Markozyklus **203** verlief mit einer sehr guten Ausbeute von 82%. Anschließend wurde der Markozyklus **203** zunächst durch Bestrahlung mit Schwarzlicht *ortho*-nitrobenzylentschützt. Der Reaktionsverlauf wurde dabei mittels HPLC beobachtet. Nach vollständiger Nitrobenzylentschätzung wurde der Reaktion zum Entfernen der Boc-Schutzgruppe TFA hinzugefügt. Diese finale Entschätzung zum *meta*-verknüpften Dopa-abgeleiteten Nor-Macrocidin Z (**22**) verlief mit einer mäßigen Ausbeute von 39%. Ursache der geringen Ausbeute war vermutlich das lange Rühren über 5 Tage für eine vollständige Nitrobenzylentschätzung. Die lange Reaktionszeit erklärt sich vor allem bei größeren Ansätzen dadurch, dass sich die Reaktion über die Zeit dunkel verfärbt, was das Eindringen der Strahlung in die Reaktionslösung erschwert.



Schema 49. Synthese von *meta*-verknüpftem Dopa-abgeleiteten Nor-Macrocidin Z (**22**). a) **158**, EDC·HCl, DMAP, CH₂Cl₂, RT, 3 h, 63%; b) NEt₃, DMAP, CH₂Cl₂, RT, 21 h, 68%; c) GRUBBS 2nd Gen., CH₂Cl₂, Reflux, 18 h, 82%; d) hv, CH₂Cl₂, RT, 5 d, dann TFA, 15 min, 39%.

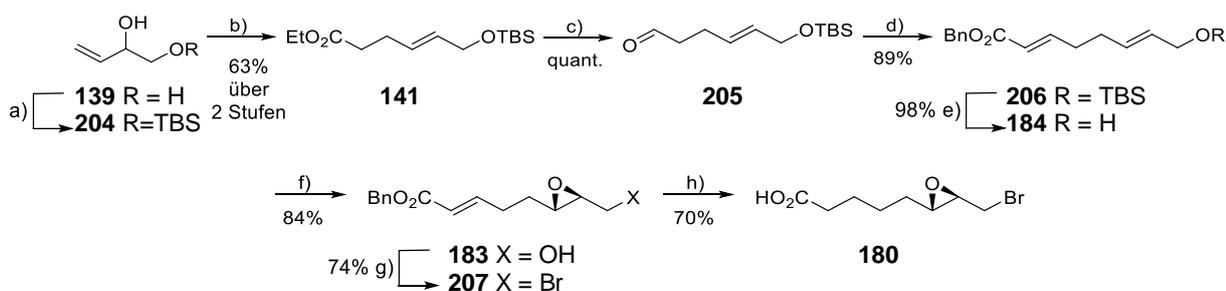
Die Synthese des *meta*-verknüpften Dopa-abgeleiteten Nor-Macrocidins Z (**22**) war somit ausgehend von L-Tyrosin (**16**) mit einer Gesamtausbeute von 4% über 13 Stufen möglich.

3.2.2 Von Macrocidin A abgeleitete Derivate

Für die Synthese der Macrocidin A-abgeleiteten Derivate **15**, **18** und **19** war es notwendig die dafür benötigte epoxidtragende ω-Bromcarbonsäure **180** zu synthetisieren. Dies gelang ausgehend von 3-Buten-1,2-diol (**139**) über 8 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 27%.

Wie auch in der Totalsynthese von Macrocidin B (**13**) (Kapitel 2.2.5) wurde dafür die primäre Hydroxygruppe des Diol **139** TBS-geschützt und der erhaltene mono-TBS-geschützte Diol **204** in einer JOHNSON-CLAISEN-Reaktion zum Ethylester **141** umgesetzt (Schema 50). Dies gelang mit einer Ausbeute von 63% über beide Stufen. Von einer säulenchromatographischen Reinigung des mono-TBS-geschützten Diols **204** wurde abgesehen, da zum Einen kaum di- oder sekundär-mono-geschütztes Nebenprodukt beobachtet wurde und zum Anderen nur der gewünschte mono-geschützte Diol **204** in der darauffolgenden JOHNSON-CLAISEN-Umlagerung weiterreagieren konnte. Der Ethylester **141** konnte anschließend quantitativ zum Aldehyd **205** reduziert werden, welcher in einer WITTIG-Reaktion mit (Benzyloxycarbonylmethylen)-triphenylphosphoran mit einer Ausbeute

von 89% zum Dien **206** umgesetzt werden konnte. Nach saurer TBS-Entschützung konnte der in 98% Ausbeute erhaltene Allylalkohol **184** in einer SHARPLESS-Epoxidierung mit L-DET zum (S,S)-Epoxid **183** umgesetzt werden. Dies gelang mit einer Ausbeute von 84% und einem Enantiomerenüberschuss von 70:1. Um den Enantiomerenüberschuss bestimmen zu können wurde der Allylalkohol **184** nochmals unter Verwendung von D-DET zum (R,R)-Enantiomer epoxidiert und eine chirale HPLC-Analyse durchgeführt. (siehe Kapitel 6.3.1.6 und 6.3.1.7) Um Epoxid **183** zu bromieren wurde zunächst versucht analog zum Vorgehen in der Totalsynthese von Macrocidin B (**13**) den Alkohol zunächst zu mesylieren und anschließend mittels FINKELSTEIN-artiger Reaktion ins Bromid **207** zu überführen. Dies gelang aufgrund einer Vielzahl von Nebenprodukten jedoch nur in einer mäßigen Ausbeute von 32% über beide Stufen. Auch kleinere Testreaktionen mit CBr₄ und PPh₃^[131] bzw. NBS und PPh₃^[132] zeigten bereits in den Reaktionskontrollen mittels Dünnschichtchromatographie einen unsaubereren Verlauf und Nebenprodukte. Als geeignetes Bromierungsreagenz erwies sich Ph₃PBr₂, mit welchem die Bromierung von **183** in 74% Ausbeute möglich war (→**207**). Die abschließende Hydrierung verlief mit einer Ausbeute von 70%.



Schema 50. Synthese der epoxidtragenden ω -Bromcarbonsäure **180**. a) NEt₃, DMAP, TBSCl, CH₂Cl₂, RT, 16 h; b) (EtO)₃CMe, EtCO₂H, DMF, Reflux, 2 h; c) DiBAI-H, CH₂Cl₂, -78 °C, 30 min; d) Ph₃P=CHCO₂Bn, THF, 40 °C, 17 h; e) AcOH, THF, H₂O, RT, 22 h; f) L-DET, *t*BuOOH, Ti(O*i*Pr)₄, CH₂Cl₂, -25 °C, 19 h; g) Ph₃PBr₂, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 20 h; h) H₂, Pd/C, EtOAc, RT, 15 h.

Wichtig bei der Reaktionsführung der abschließenden Hydrierung war die Durchführung in Hochverdünnung, um eine intermolekulare Nebenreaktion zu unterdrücken. Selbst unter diesen optimierten Reaktionsbedingungen konnte immer **208** als Nebenprodukt beobachtet werden. Auf diese Art und Weise konnte die Ausbeute gerade bei größeren Ansätzen von 27% auf reproduzierbare 70% gesteigert werden.

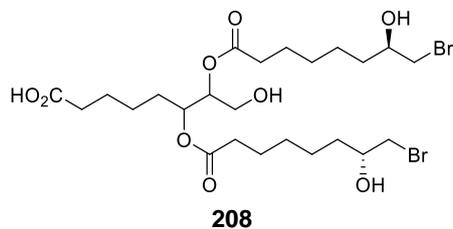
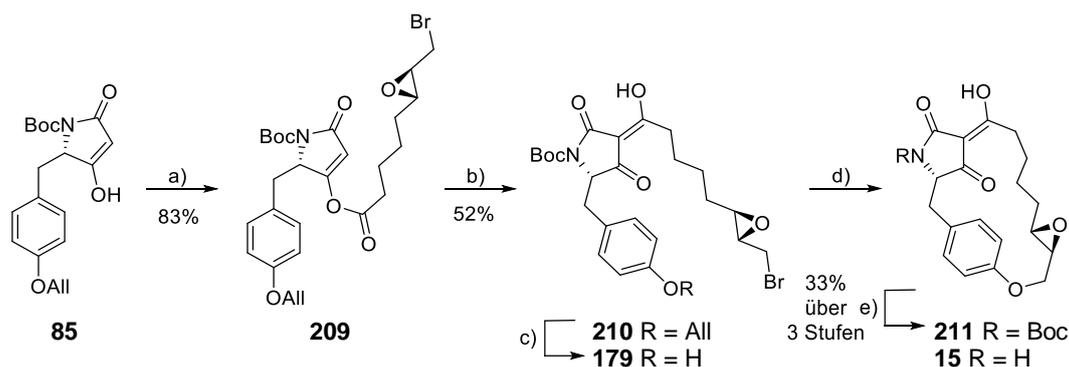


Abbildung 11. Isoliertes Nebenprodukt **208** der Hydrierung des Benzylesters **207**.

3.2.2.1 Synthese von Nor-Macrocidin A (15)

Nor-Macrocidin A (**15**) konnte analog zum Vorgehen der Synthese von Macrocidin A (**12**) nach SCHOBERT *et al.* (Kapitel 2.2.4) ausgehend von der bereits bekannten 3-*H*-Tetramsäure **85** und der in Kapitel 3.2.2 dargestellten ω -Bromcarbonsäure **180** dargestellt werden. Dies gelang in der längsten linearen Sequenz mit einer Ausbeute von 4% über 13 Stufen ausgehend von Diol **139**.

Dazu wurde zunächst die 3-*H*-Tetramsäure **85** mit der ω -Bromcarbonsäure **180** in 83% Ausbeute zum 4-*O*-Acyltetramat **209** acyliert (Schema 51). Dies konnte nach Zwischenreinigung mittels Normalphasensäulenchromatographie in 52% Ausbeute zur 3-Acyltetramsäure **210** umgelagert werden. Nach Allylentschützung konnte die Tetramsäure **179** unter den für die Totalsynthese von Macrocidin A (**12**) optimierten Reaktionsbedingungen mittels WILLIAMSON-Veretherung zum Makrozyklus **211** geschlossen werden. Anschließende RP-Säulenchromatographie lieferte ein Gemisch aus Boc-geschützter und entschützter Spezies **211** und **15**, welches direkt in die finale Boc-Entschützung unter Verwendung von TFA eingesetzt wurde. Nor-Macrocidin A (**15**) konnte somit in 33% Ausbeute über die letzten 3 Stufen synthetisiert werden.



Schema 51. Synthese von Nor-Macrocidin A (**15**). a) **180**, EDC-HCl, DMAP, CH₂Cl₂, RT, 3 h; b) NEt₃, DMAP, CH₂Cl₂, RT, 19 h; c) Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃, MeOH, RT, 22 h; d) K₂CO₃, 18-Krone-6, TBAI, DMF, 100 °C, 24 h, e) TFA, CH₂Cl₂, RT, 10 min.

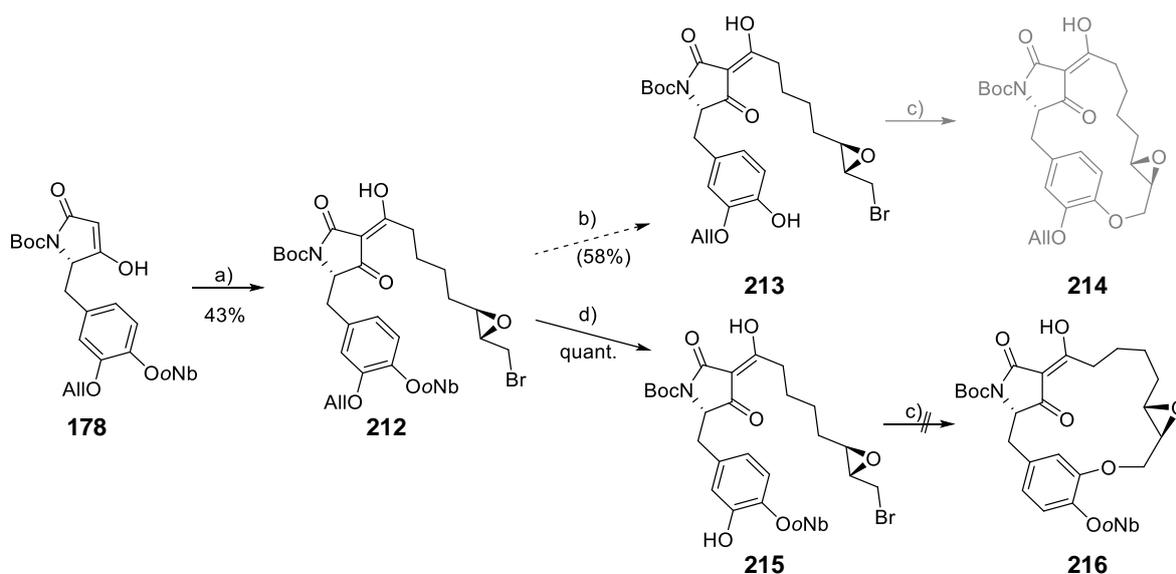
3.2.2.2 Dopa-Derivate

Wie bereits in der Zielsetzung (Kapitel 3.1) beschrieben, ist für das Verknüpfungsmuster des Makrozyklus der Macrocidin A-abgeleiteten Dopa-Derivate nicht die Position der Allylschutzgruppe entscheidend. Wichtig für die Synthese ist die Orthogonalität der phenolischen Schutzgruppen, so dass gezielt die *para*- bzw. *meta*-ständige Hydroxygruppe entschützt und verethert werden kann. Da diese Orthogonalität sowohl in der nitrobenzyl-geschützten 3-*H*-Tetramsäure **178** als auch in der *meta*-PMB-geschützten 3-*H*-Tetramsäure **176** gegeben ist, eignen sich theoretisch beide zur Darstellung der *para*- bzw. *meta*-verknüpften Macrocidin A-abgeleiteten Dopa-Derivate.

3.2.2.2.1 Unter Verwendung der nitrobenzyl-geschützten 3-*H*-Tetramsäure **178**

Zunächst wurde versucht die *para*- und *meta*-verknüpften Macrocidin A-abgeleiteten Dopa-Derivate **18** und **19** ausgehend von der nitrobenzyl-geschützten 3-*H*-Tetramsäure **178** zu synthetisieren. Dazu wurde diese mit der ω -Bromcarbonsäure **180** in einer Eintopf-Reaktion acyliert und direkt durch Zugabe von NEt₃ und DMAP zur 3-Acyltetramsäure **212** umgelagert (Schema 52). Dies gelang in mäßigen 43% Ausbeute. Anschließend sollte selektiv je eine phenolische Hydroxygruppe entschützt werden.

Dies war im Falle der *ortho*-nitrobenzylgeschützten Gruppe durch Bestrahlung mit Schwarzlicht zwar im Kleinen, jedoch nicht für größere Ansätze möglich. Ursächlich dafür war vermutlich, dass sich die Reaktion über die Zeit dunkel verfärbt, was das Eindringen der Strahlung in die Reaktionslösung erschwert und für den größeren durchgeführten Ansatz eine Reaktionszeit von über 3 Wochen für eine vollständige Entschützung zur Folge hatte. Die lange Reaktionszeit bedingte einen unsaubereren Reaktionsverlauf und teilweise Zersetzung des Produkts, was bereits in der Reaktionskontrolle per HPLC erkennbar war. Die geringe Menge an erhaltener *para*-phenolischer Tetramsäure **213** wurde in einem ersten Testreaktion unter WILLIAMSON-Ringschlussbedingungen umgesetzt. Zwar konnte per Massenspektrometrie das gewünschte Produkt **214** identifiziert werden. Allerdings war die NMR-Auswertung aufgrund der geringen erhaltenen Menge sowie des Auftretens von Atropisomeren nicht möglich. Die Synthese des *para*-verknüpften Macrocidin A-abgeleiteten Dopa-Derivats **18** ausgehend von der nitrobenzyl-geschützten 3-*H*-Tetramsäure **178** wurde an dieser Stelle verworfen, da weder der Ringschluss noch die *ortho*-Nitrobenzylentschützung mit Schwarzlicht verlässlich möglich war.



Schema 52. Versuch der Umsetzung von 3-*H*-Tetraensäure **178** zu den Macrocidin A-abgeleiteten Dopa-Derivaten. a) **180**, EDC·HCl, DMAP, CH₂Cl₂, RT, 7 h; dann NEt₃, DMAP, CH₂Cl₂, RT, 17 h; b) hv, CH₂Cl₂, RT, 7 d; c) K₂CO₃, 18-Krone-6, TBAI, DMF, 100 °C, 24 h; d) Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃, MeOH, RT, 24 h.

Analog zum Vorgehen in der Synthese von Nor-Macrocidin A (**15**) (Kapitel 3.2.2.1) sollte für die Darstellung des *meta*-verknüpften Derivats **19** die *meta*-ständige, allylgeschützte Hydroxygruppe von **212** unter Verwendung des Pd-Katalysators Pd(PPh₃)₄ entschützt und das Produkt nach Extraktion roh einer WILLIAMSON-Makroveretherung unterworfen werden. Während die Allylentschützung von **212** zu **215**, wie erwartet, mit quantitativer Rohausbeute möglich war, konnte nach Umsetzung unter Ringschlussbedingungen keine Tetraensäurespezies mehr erhalten werden. Eine LC-MS-Analyse des Rohprodukts nach Makrozyklisierungsreaktion enthielt weder Massenpeaks des Edukts **215** noch des Produkts **216**.

Die 3-*H*-Tetraensäure **178** eignete sich somit nicht für die Synthese der Macrocidin A-abgeleiteten Dopa-Derivate **18** und **19**.

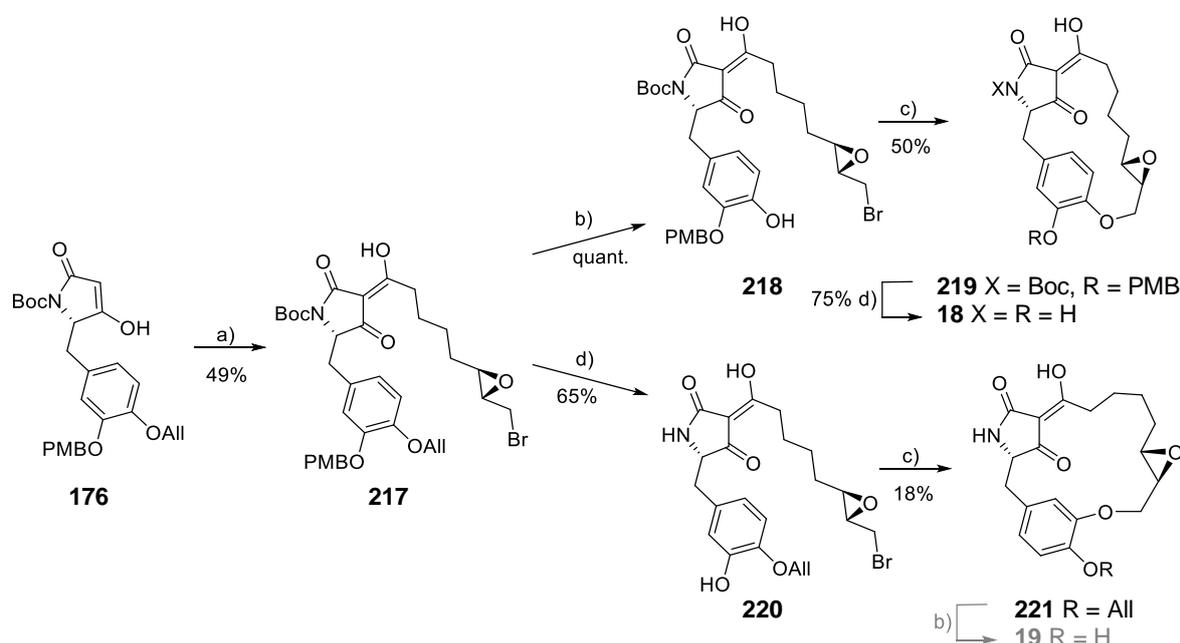
3.2.2.2.2 Unter Verwendung der *meta*-PMB-geschützten 3-*H*-Tetraensäure **176**

Da die Synthese der Macrocidin A-abgeleiteten Dopa-Derivate **18** und **19** ausgehend von der nitrobenzylgeschützten 3-*H*-Tetraensäure **178** scheiterte, wurde anschließend versucht diese ausgehend von der *meta*-PMB-geschützten Tetraensäure **176** darzustellen. Dazu wurde diese analog zum etablierten Vorgehen mit Carbonsäure **180** acyliert und direkt zur 3-Acyltetraensäure **217** umgelagert (Schema 53). Dies gelang mit einer Ausbeute von 49%. Ausgehend von **217** sollte ebenfalls je nach entschützter Hydroxygruppe die WILLIAMSON-Veretherung zum entsprechenden *para*- oder *meta*-verknüpften Derivat erfolgen.

Zur Darstellung des *para*-verknüpften Derivats **18** wurde daher die *para*-ständige, allylgeschützte Hydroxygruppe von **217**, wie auch in der Synthese von (Nor-)Macrocidin A (**12** und **15**) mit dem

Pd-Katalysator entschützt. Das in quantitativer Rohausbeute erhaltene *para*-Phenol **218** konnte anschließend in 50% zum geschützten Makrozyklus **219** geschlossen werden. Die abschließende globale Entschützung wurde aufgrund der vorhandenen PMB-Schutzgruppe, wie in Kapitel 3.2.1.2.2 für das Macrocidin Z-abgeleitete Derivat **21** erprobt, unter Zusatz von Et₃SiH mit TFA durchgeführt. Dabei musste aufgrund der säurelabilen Epoxidfunktion in der Seitenkette die Reaktionszeit auf 15 min verkürzt werden, da sonst die teilweise Öffnung des Epoxids zum entsprechenden Diol beobachtet wurde.

Das Macrocidin A-abgeleitete *para*-verknüpfte Dopa-Derivate **18** konnte so ausgehend von L-Tyrosin (**16**) und der ω-Bromcarbonsäure **180** in der längsten linearen Sequenz in 9% Ausbeute über 15 Stufen dargestellt werden.



Schema 53. Versuch der Umsetzung von 3-*H*-Tetramsäure **176** zu den Macrocidin A-abgeleiteten Dopa-Derivaten. a) **180**, EDC·HCl, DMAP, CH₂Cl₂, RT, 6 h; dann NEt₃, DMAP, CH₂Cl₂, RT, 16 h; b) Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃, MeOH, RT, 23 h; c) K₂CO₃, 18-Krone-6, TBAI, DMF, 100 °C, 22 h; d) Et₃SiH, TFA, CH₂Cl₂, RT, 15 min.

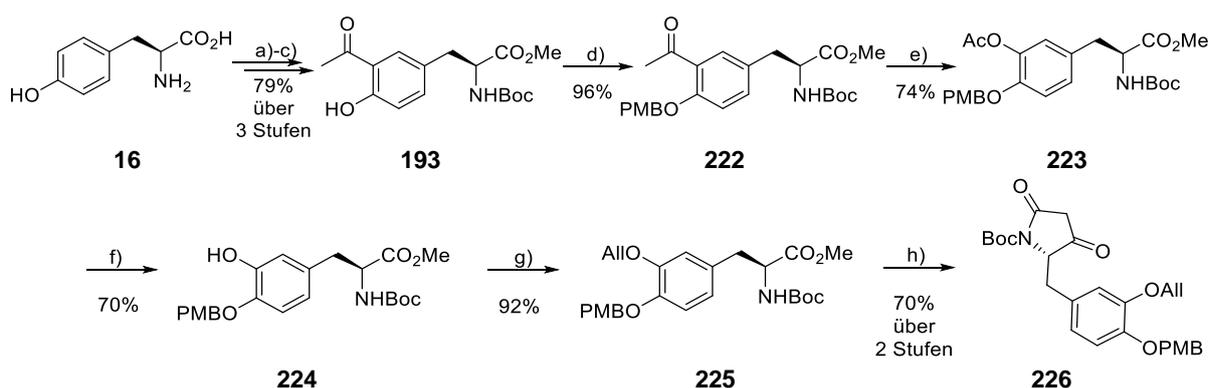
Für die Synthese des *meta*-verknüpften Dopa-Derivats **19** wurde 3-Acyltetramat **217** in *meta*-Position PMB-entschützt (Schema 53). Wie auch bei der finalen Entschützung von **219** war neben dem Zusatz von Et₃SiH eine kurze Reaktionszeit entscheidend, da es sonst zur Epoxidöffnung unter den sauren Reaktionsbedingungen kam. Die *meta*-phenolische Tetramsäure **220** konnte so in 65% Ausbeute erhalten werden. Der anschließende Ringschluss unter den etablierten WILLIAMSON-Bedingungen war jedoch nur in reproduzierbar schlechten 10-20% Ausbeute möglich. Unklar war an dieser Stelle, ob für die schlechte Ausbeute die benachbarte Allylschutzgruppe oder die auf Grund der sauren Entschützung fehlende *N*-Boc-Schutzgruppe ursächlich war. Auf die finale Allylentschützung wurde wegen der schlechten Ringschlussausbeute an dieser Stelle verzichtet.

Stattdessen wurde entschieden 3-*H*-Tetramsäure **176** nochmals mit getauschten Hydroxyschutzgruppen zu synthetisieren und für die Synthese der Macrocidin A-abgeleiteten Dopa-Derivate zu erproben.

3.2.2.2.3 Unter Verwendung der *para*-PMB-geschützten 3-*H*-Tetramsäure **226**

Da der Ringschluss zum *meta*-verknüpften Macrocidin A-abgeleiteten Dopa-Derivat **19** in Nachbarschaft zur Nitrobenzylschutzgruppe überhaupt nicht stattfand (**215**→**216**, Schema 52) und in Anwesenheit der Allylschutzgruppe nur mäßig gut verlief (**220**→**221**, Schema 53), wurde entschieden für die Synthese eine Tetramsäure mit im Vergleich zu 3-Acyltetramat **217** invertierten Schutzgruppen zu erproben. Da zumindest im Falle der *para*-Verknüpfung im Makrozyklus die PMB-Schutzgruppe die Ringschlussreaktion nicht zu beeinträchtigen scheint (**218**→**219**, Schema 53), wurde gehofft, dass diese auch für die *meta*-Verknüpfung geeignet ist.

Dafür musste zunächst die entsprechende 3-*H*-Tetramsäure **226** synthetisiert werden. Analog zum in Kapitel 3.2.1.2.1.2 beschriebenen Vorgehen wurde dazu die phenolische Aminosäure **193** in diesem Fall in 96% Ausbeute zu **222** PMB-geschützt (Schema 54). Dessen *meta*-Position konnte mittels BAeyer-VILLIGER-Oxidation in 74% Ausbeute zum Acetoxyderivat **223** funktionalisiert und dieses anschließend in 70% Ausbeute zum *meta*-Phenol **224** verseift werden. Dessen Allylschutzung lieferte Ester **225** in 92% Ausbeute. Seine Verseifung lieferte eine Carbonsäure, die durch Umsetzung mit Meldrumsäure (**45**) zur 3-*H*-Tetramsäure **226** in 70% Ausbeute über beide Stufen cyclisiert wurde. Diese konnte folglich unter analogem Vorgehen zur Synthese der 3-*H*-Tetramsäuren **178** ausgehend von L-Tyrosin (**16**) in 21% Gesamtausbeute über 9 Stufen dargestellt werden.

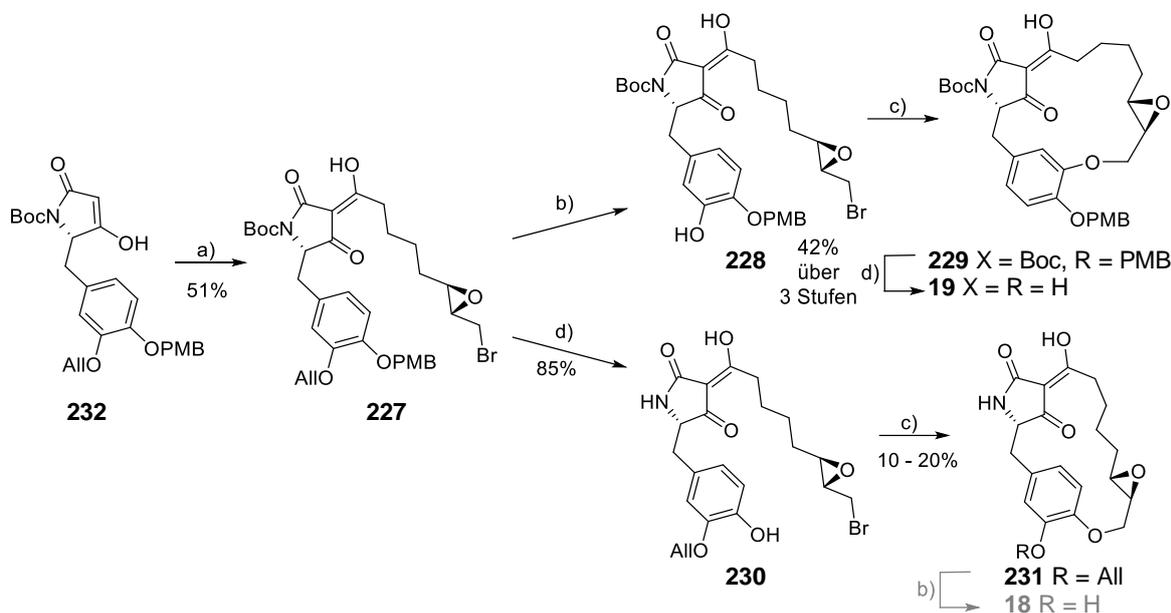


Schema 54. Synthese der 3-*H*-Tetramsäuren **226**. a) AlCl_3 , MeCOCl , PhNO_2 , 100 °C, 17 h; b) SOCl_2 , MeOH , RT, 17 h; c) NEt_3 , Boc_2O , Dioxan, H_2O , RT, 20 h; d) PMB-Cl , K_2CO_3 , DMF , 120 °C, 2 h; e) *m*CPBA, CH_2Cl_2 , 60 °C, 20 h; f) NaHCO_3 , MeOH , H_2O , 40 °C, 17 h; g) $\text{AlI}Br$, K_2CO_3 , DMF , 35 °C, 17 h; h) 1. NaOH , MeOH , H_2O , 17 h; 2. **45**, $\text{EDC}\cdot\text{HCl}$, DMAP , CH_2Cl_2 , RT, 22 h; dann EtOAc , 85 °C, 4 h.

Durch Acylierung und Umlagerung der 3-*H*-Tetramsäure **226** mit der ω -Bromcarbonsäure **180** konnte die gewünschte 3-Acyltetramsäure **227** in 51% Ausbeute erhalten werden (Schema 55).

Diese konnte anschließend Pd-katalysiert in *meta*-Position allylentschützt werden. Das erhaltene Phenol **228** wurde, wie auch das Phenol **218** in der Synthese zum *para*-verknüpften Dopa-Derivat **18** (Kapitel 3.2.2.2.2), ohne weitere Aufreinigung direkt in die Ringschlussreaktion eingesetzt. Diese lieferte wie erwartet den geschützten Makrozyklus **229**. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung wurde jedoch ein Gemisch aus Boc-geschützter und ungeschützter Spezies erhalten. Dieses wurde direkt unter den bereits etablierten, sauren Bedingungen global zum Dopa-Derivat **19** entschützt. Die Ausbeute über diese letzten 3 Stufen betrug zufriedenstellende 42%.

Somit konnte erstmals das von Macrocidin A abgeleitete, *meta*-verknüpfte Dopa-Derivat **19** ausgehend von L-Tyrosin (**16**) und der ω -Bromcarbonsäure **180** in der längsten linearen Sequenz in 4% Ausbeute über 13 Stufen dargestellt werden.



Schema 55. Versuch der Umsetzung von 3-*H*-Tetramsäure **233** zu den Macrocidin A-abgeleiteten Dopa-Derivaten. a) **180**, EDC·HCl, DMAP, CH₂Cl₂, RT, 2 h; dann NEt₃, DMAP, CH₂Cl₂, RT, 16 h; b) Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃, MeOH, RT, 15 h; c) K₂CO₃, 18-Krone-6, TBAI, DMF, 100 °C, 24h; d) Et₃SiH, TFA, CH₂Cl₂, RT, 15 min.

Es zeigte sich somit, dass für das frühere Scheitern der *meta*-Verknüpfung die verwendeten *para*-ständigen Schutzgruppen (*o*Nb und All) verantwortlich waren. Um zu überprüfen, ob die Allylschutzgruppe auch die Ringschlussreaktion zum *para*-verknüpften Dopa-Derivat negativ beeinflusst, wurde 3-Acyltetramsäure **227** unter sauren Bedingungen zu **230** PMB- und Boc-entschützt (Schema 55). Dies gelang in 85% Ausbeute. Der anschließende Ringschluss verlief wie auch für die *meta*-Verknüpfung (**220**→**221**, Schema 53) in sehr mäßigen Ausbeuten von 10-20%. Auch an dieser Stelle wurde nicht final geklärt, ob für die schlechten Ringschlussausbeuten der Phenole **220** und **230** wirklich die Anwesenheit der benachbarten Allylschutzgruppe oder das Fehlen der Boc-Schutzgruppe ursächlich war. Da die PMB-Entschützung im Sauren stattfindet, konnten immer nur die Boc-entschützten Tetramsäuren erhalten werden konnten. Da die gewünschten Macrocidin A-abgeleiteten Dopa-Derivate **18** und **19**, wie geschildert, dargestellt werden konnten,

wurde dies nicht weiter untersucht. Die abschließende Allylschutzung des *para*-verknüpften Makrozyklus **231** lieferte nicht wie erwartet Derivate **18**. Alle Beobachtungen dazu sind in Kapitel 3.2.3.1 zusammengefasst.

3.2.3 Synthese weiterer modifizierter Dopa-Derivate

3.2.3.1 Synthese des Dioxan-Derivats **234**

Anders als erwartet lieferte die finale basische Allylschutzung des *para*-verknüpften Makrozyklus **231** nicht das erwartete *meta*-phenolische Derivate **18**, welches bereits durch saure Entschützung des Makrozyklus **219** dargestellt werden konnte. Es wurde ein Produkt derselben Masse erhalten, dessen $^1\text{H-NMR}$ sich aber eindeutig von dem des gewünschten Derivats **18** unterscheidet (siehe Abbildung 12).

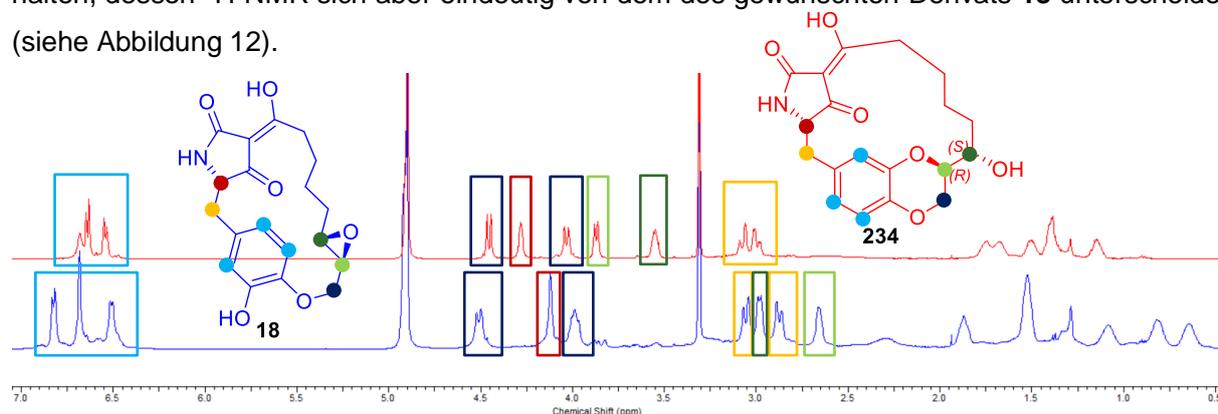
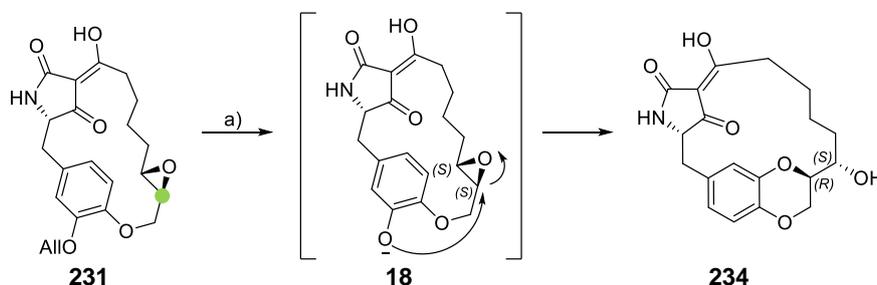


Abbildung 12. $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Entschützungen der *para*-verknüpften Makrozyklen **219** (blau) und **231** (rot).

Entscheidend für die Strukturaufklärung des erhaltenen Produkts war, dass das quaternäre C-Atom der *meta*-ständigen Hydroxygruppe laut HMBC eine Kopplung zum in Schema 56 markierten Epoxid-C-Atom aufweist. Daraus wurde geschlossen, dass Makrozyklus **231** unter den etablierten Bedingungen zwar zum Dopa-Derivat **18** allylschützt wird, dieses aber unter den basischen Reaktionsbedingungen unter Epoxidöffnung zum Dioxan-Derivat **234** weiterreagiert. Die Stereozentren des Produkts wurden unter der Annahme, dass die Reaktion unter $\text{S}_{\text{N}}2$ -Bedingungen erfolgt, postuliert.^[133]



Schema 56. Allylschutzung des Makrozyklus **231** und vermutete Folgereaktion zum Dioxan-Derivat **234**.
a) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, K_2CO_3 , MeOH, RT, 15 h.

Analog konnte so auch gezielt das Dopa-Derivat **18** durch basische Behandlung zum Dioxan-Derivat **234** umgesetzt werden. Wichtig zum Erhalt der Stereozentren war die Verwendung von K_2CO_3 als Base. Eine Umsetzung mit KOH führte zum Verlust der Stereoinformation des C-6, was eine fehlende Aufspaltung im 1H -NMR des Multiplets dieses bedingte (Abbildung 13).

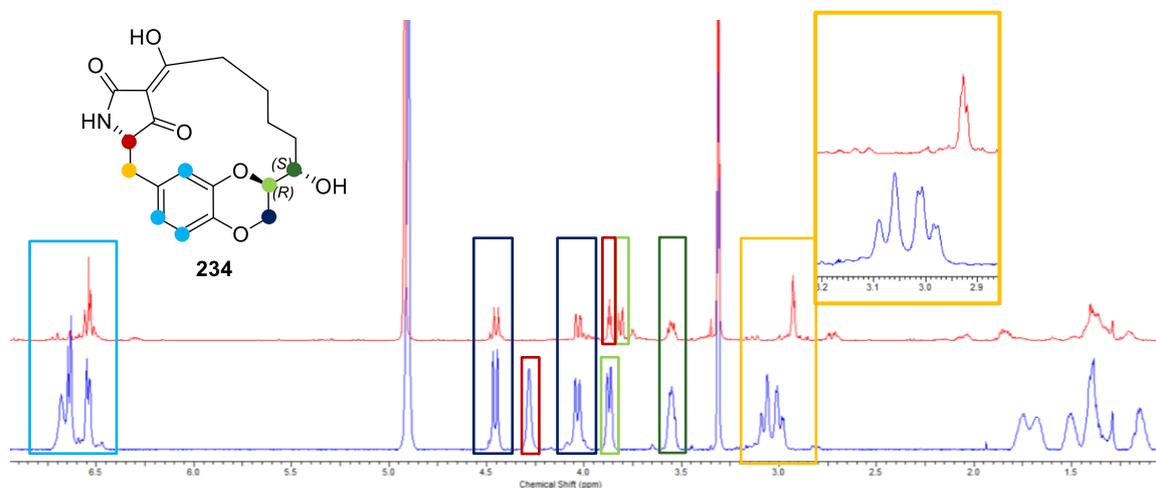


Abbildung 13. 1H -NMR des Dioxan-Derivats **234** dargestellt unter Verwendung von K_2CO_3 als Base (blau) oder KOH (rot) mit vergrößertem C-6 Multiplet-Bereich.

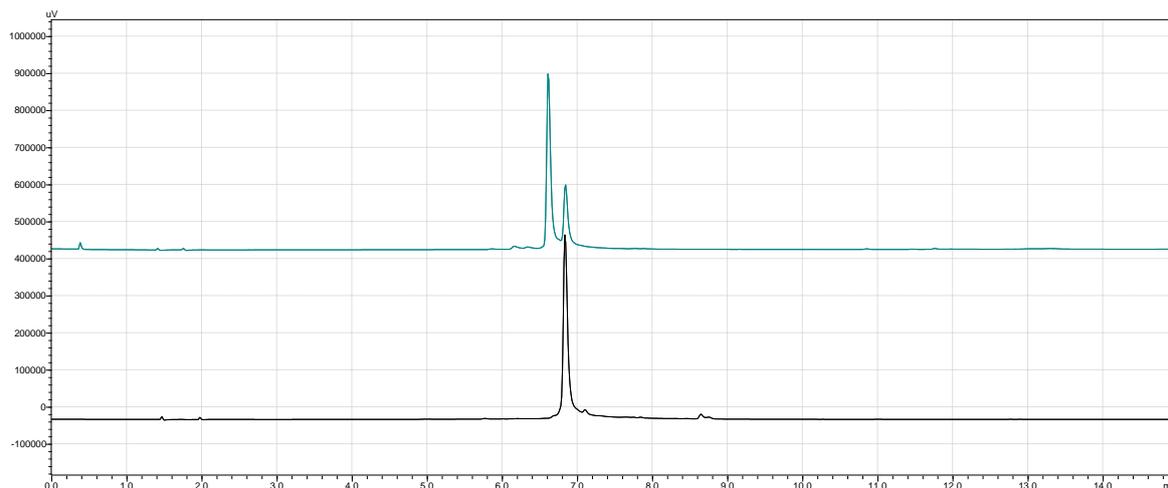
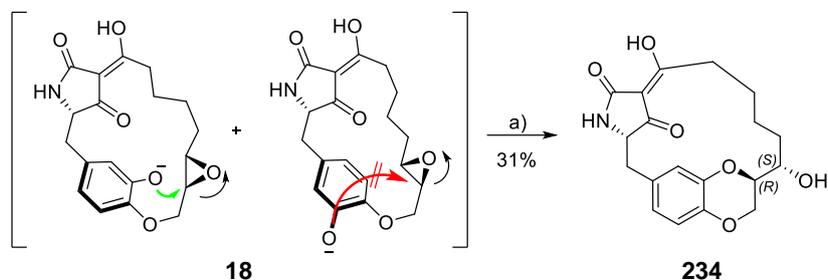


Abbildung 14. HPLC-Spektren von **18** (unten) und dem Rohprodukt der Umsetzung mit K_2CO_3 (oben).
Methode: 10% → 97% MeCN in H_2O (+0.1% HCOOH), Flussrate: 1.0 ml/min

Bei der Reaktion von **18** zum Dioxan-Derivat **234** konnte kein vollständiger Umsatz erzielt werden (siehe Abbildung 14). Neben einem Gemisch aus Edukt und gewünschtem Produkt konnte **234** nur mit mäßigen 31% Ausbeute sauber isoliert werden. Der Umsatz konnte auch durch verschiedene Optimierungsversuche wie Reaktionszeitverlängerung, Temperaturerhöhung und Zugabe von mehr K_2CO_3 nicht gesteigert werden.

Ursächlich dafür war vermutlich, dass das *para*-verknüpfte Dopa-Derivat **18** Atropisomerie aufweist. Dadurch ist die *meta*-Hydroxygruppe im Makrozyklus des einen Atropisomers so fixiert, dass

sie sich dem Epoxid von der entsprechend S_N2 -begünstigten Rückseite annähern kann (Schema 57, links), dies ist für das andere Atropisomer nicht der Fall (Schema 57, rechts). Aus zeitlichen Gründen wurde an dieser Stelle nicht untersucht, ob es sich beim reisolierten Edukt **18** nur um das für den nukleophilen Angriff ungünstige Atropisomer handelt. Auch konnte nicht festgestellt werden, ob dieses benachteiligte Atropisomer überhaupt zum Dioxan-Derivat **234** reagiert.



Schema 57. Basische Umsetzung der Atropisomere **18** zum Dioxan-Derivat **234**. a) K_2CO_3 , MeOH, RT-35 °C, 16 – 31 h.

3.2.3.2 Synthese verschiedener global entschützter Zwischenstufen

Alle dargestellten ringoffenen 3-Acyltetramsäuren besitzen aufgrund der angebrachten linearen Seitenketten eine strukturelle Ähnlichkeit zu Melophtinen A (**235**) und B (**236**) (Abbildung 15). Diese sind für ihre biologische Aktivität bekannt.^[134] Die synthetisierten Tetramsäuren mit Dopa-Motiv besitzen zudem eine für ihre Bioaktivität bekannte Catechol-Einheit.^{[40],[41],[42],[43]} Aus diesem Grund wurde entschieden für Biotests alle dargestellten 3-Acyltetramsäuren mit Dopa-Motiv global zu entschützen und auf ihre biologische Aktivität untersuchen zu lassen.

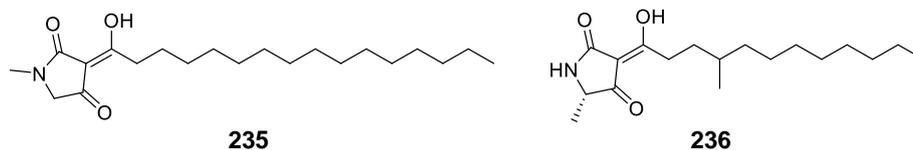
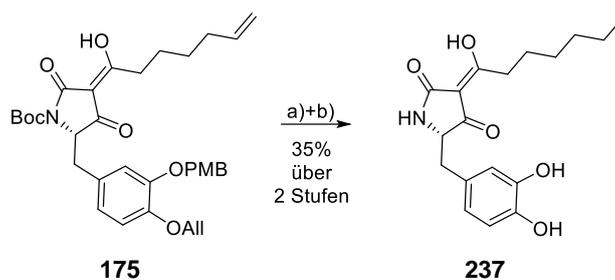


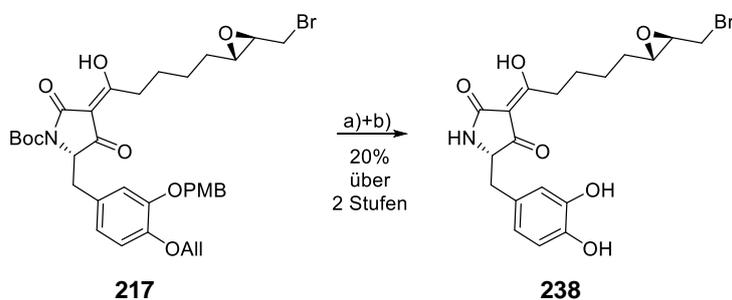
Abbildung 15. Strukturen der bioaktiven Melophtinen A (**235**) und B (**236**).

3-Acyltetramsäure **175** wurde zu diesem Zweck zunächst unter basischen Bedingungen allylentschützt (Schema 58). Nach extraktiver Aufarbeitung wurde diese direkt unter den etablierten Bedingungen sauer PMB- und Boc entschützt. Wenn auch diese Reaktionsbedingungen für kationische Silanreduktionen bekannt sind, zeichnen sich diese eigentlich durch ihre hohe Chemo-selektivität unter welcher terminale Doppelbindungen nicht angegriffen werden, aus.^[135] Widererwartend wurde dennoch die gesättigte Verbindung **237** und nicht das gewünschte global entschützte Produkt mit terminaler Doppelbindung erhalten. Aus zeitlichen Gründen und weil nicht davon ausgegangen wurde, dass die terminale Doppelbindung im Vergleich zur gesättigten Seitenkette einen großen Einfluss auf die Bioaktivität der Verbindung hat, wurde die Reaktion nicht weiter untersucht oder optimiert.



Schema 58. Synthese der global entschützten, ringoffenen Tetramsäure **237**. a) Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃, MeOH, RT, 15 h; b) Et₃SiH, TFA, CH₂Cl₂, RT, 15 min.

Unter analogem Vorgehen konnte die 3-Acyltetramsäure **217** zunächst allyl- und anschließend global zu Verbindung **238** entschützt werden (Schema 59). Die mäßige Ausbeute von 20% über beide Stufen wurde an dieser Stelle nicht weiter optimiert, da die erhaltene Menge für die geplanten Bio-tests ausreichend war.



Schema 59. Synthese der global entschützten, ringoffenen Tetramsäure **238**. a) Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃, MeOH, RT, 15 h; b) Et₃SiH, TFA, CH₂Cl₂, RT, 15 min.

3.3 Biotestergebnisse

3.3.1 Pflanzentests

Wie in Kapitel 2.2.1 beschrieben zeichnen sich die natürlichen Macrocidine A (**12**), B (**13**) und Z (**14**) durch ihre selektive Herbizidwirkung gegenüber breitblättrigen Unkräutern aus. Um zu überprüfen, ob die im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Derivate ebenfalls eine herbizide Wirkung besitzen, wurden diese von MAIKE ERB-BRINKMANN von der Firma *PhytoSolution* im Rahmen eines ZIM-Kooperationsprojekts getestet. Dazu wurden Lösungen der Derivate mit maximalen Konzentrationen von 150mm in einem Gemisch aus Wasser, Isopropanol und einem Zusatz von 0.25% Tween20 auf Löwenzahn- und Distelpflanzen ausgebracht und ihre Bleich-, Welk- und Nekrotisierungseffekte nach zwei und dann nach drei bis sechs Wochen bewertet. Der jeweils maximal erreichte Wirkungsgrad wurde relativ zur Wirkung des etablierten Herbizids Diflufenican (100%), welches als Positivkontrolle verwendet wurde, angegeben (siehe Abbildung 16).

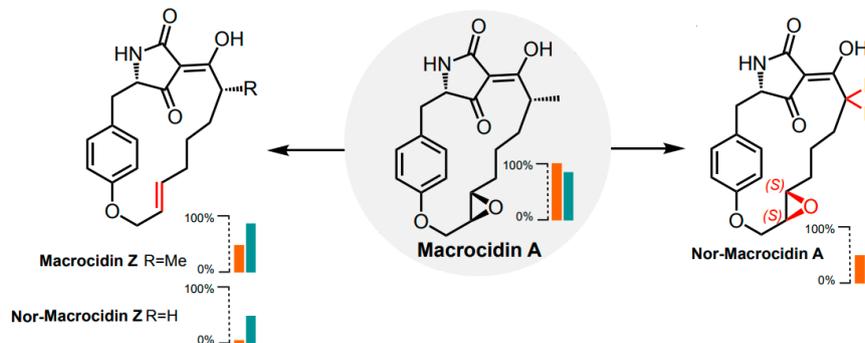


Abbildung 16. Wirkung gegenüber breitblättrigen Unkräutern der natürlichen Macrocidine A (**12**) und Z (**14**), sowie der im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Derivate Nor-Macrocidin A (**15**) und Z (**20**) mit Angabe des maximal erreichten Wirkungsgrads relativ zur Wirkung des etablierten Herbizids Diflufenican (100%) nach unterschiedlicher Expositionsdauer gegenüber Löwenzahn (orange) und Disteln (grün).

Es zeigte sich, dass die Epoxid-tragenden Macrocidine **12** und **15** annähernd gleich große Wirkung gegenüber Löwenzahn und Disteln besitzen. Die ungesättigten Makrozyklen **14** und **20** erzielten hingegen einen deutlich größeren Effekt gegenüber Disteln, als gegenüber Löwenzahn. Auch konnte beobachtet werden, dass das Fehlen der α -Methylverzweigung in einem deutlichen Einbruch der herbiziden Wirkung resultiert. So führte Nor-Macrocidin A (**15**) zu einer Mortalität von 50% sowohl bei Disteln als auch bei Löwenzahn 42 Tage nach Behandlung mit einer 72mm Lösung. Das Ausbringen einer 150mm Lösung von Nor-Macrocidin Z (**20**) hatte 35 Tage nach Applizierung keinerlei Effekt auf Disteln. Es konnte aber eine 63%ige Mortalitätsrate für Löwenzahn bestimmt werden.

Auch die Macrocidin Z-abgeleiteten Dopa-Derivate **21** und **22** wurden im Rahmen des ZIM-Kooperationsprojekts auf ihre herbizide Wirkung gegenüber breitblättrigen Unkräutern untersucht. Beide Derivate zeigten jedoch keinerlei Effekt auf die behandelten Löwenzahn- und Distelpflanzen.

Die Macrocidin A-abgeleiteten Dopa-Derivate **18** und **19** sowie die ringoffenen Derivate **237** und **238** wurden erst nach Beendigung des ZIM-Kooperationsprojekts synthetisiert und wurden daher nicht auf ihre herbizide Wirkung untersucht.

3.3.2 Bioaktivität der synthetisierten Macrocidin-Derivate

Wie in der Literatur häufig beschrieben, zeichnen sich 3-Acyltetramsäuren durch vielfältige biologische Aktivität aus.^{[25],[49],[50],[51]} Deshalb wurden alle im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Substanzen auf ihre Zytotoxizität und ihre antimikrobiellen Eigenschaften hin untersucht. Dies geschah in Zusammenarbeit mit MARC STADLER und HEDDA SCHREY vom *Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung* in Braunschweig. Es konnte dabei kein Effekt auf die getesteten Bakterien- oder Pilz-Stämme oder eine zytotoxische Wirkung beobachtet werden.

Zudem wurden alle im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Substanzen auf ihre hemmende Wirkung auf die Bildung von Biofilmen von *Staphylococcus aureus* und *Pseudomonas aeruginosa* sowie auf dispergierende Effekte auf vorgeformte Biofilme von *S. aureus* und der Pilzart *Candida albicans* getestet. Dies geschah in Zusammenarbeit mit HEDDA SCHREY vom *Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung* in Braunschweig. Keine der getesteten Substanzen hatte Auswirkung auf die Bildung von *P. aeruginosa*. Nor-Macrocidin Z (**20**) konnte bei einer Konzentration von 15,6 µg/mL die *S. aureus*-Biofilmbildung von mehr als 30% hemmen (Abbildung 17). Eine ähnliche signifikante Wachstumshemmung von ca. 20% bei einer Konzentration von 15,6 µg/mL konnte sowohl beim ringoffenen Derivat **237** als auch beim *meta*-verknüpften Macrocidin Z-Derivate **22** beobachtet werden. Dessen *para*-verknüpftes Isomer **21** war bei höheren Konzentrationen weniger aktiv, führte aber bei 31,3 µg/mL ebenfalls zu einer Hemmung von ca. 20%. Die Macrocidin A-abgeleiteten Dopa-Derivate **18** und **19**, sowie das ringoffene Derivat **238** mit Epoxidfunktion waren mit einer mindestens 50%igen Hemmung bei einer Konzentration von 250 µg/mL deutlich weniger aktive Wachstumsinhibitoren. Dioxan-Derivat **234** zeigte selbst bei höchster Konzentration kaum hemmende Effekte. Das natürliche (S,S,S)-Nor-Macrocidin A (**15**) erwies sich als aktiverer Inhibitor der Biofilmbildung als sein ebenfalls getestetes, aber nicht im Rahmen dieser Arbeit synthetisiertes (S,R,R)-Diastereomer^[124] und als sein polareres Hydroxyderivat **18**. Bis zu einer Konzentration von 62,5 µg/ml bewirkte Verbindung **15** eine Hemmung von ca. 30%.

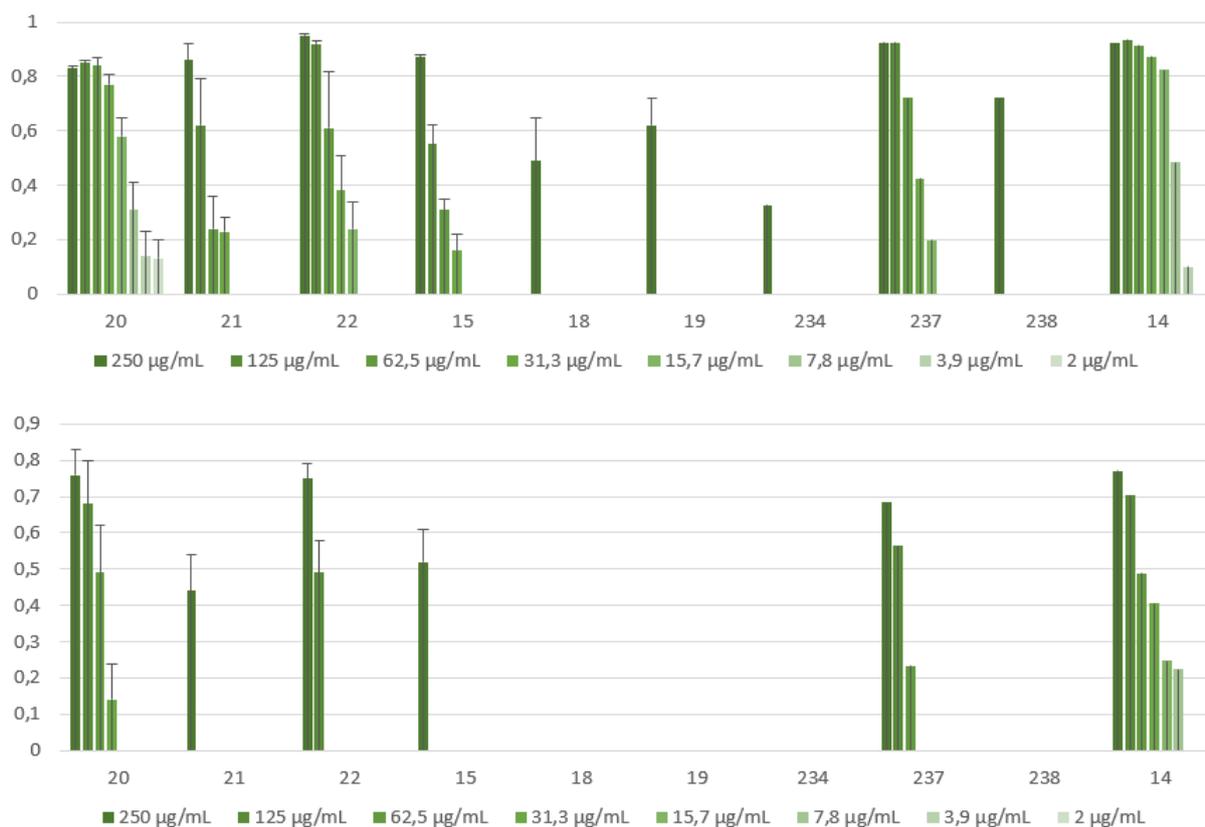


Abbildung 17. Auswirkungen der verschiedenen Konzentrationen aller im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Substanzen auf die Bildung (oben) und Dispersion (unten) von Biofilmen von *S. aureus*; Fehlerbalken geben die Standardabweichung von zwei Wiederholungen mit Duplikaten an.

Im Allgemeinen waren die dispergierenden Effekte der Testverbindungen auf vorgeformte Biofilme von *S. aureus* weniger ausgeprägt (Abbildung 17). Die deutlichsten Effekte wurden bei den Macrocidin Z-abgeleiteten Derivaten beobachtet, wobei das *meta*-verknüpfte **22** sowie Nor-Macrocidin Z (**20**) eine Dispersion von ca. 75% und das *para*-verknüpfte **21** einen Effekt ca. 44% zeigten, wenn sie in der höchsten Konzentration von 250 µg/ml angewendet wurden. Ebenfalls stärkere Auswirkungen wurden bei Ausbringung vom ringoffenen Derivat **237** beobachtet.

Bei der Untersuchung von Dispersionseffekte auf Biofilme von *C. albicans* zeigten nur die Epoxidtragenden Derivate **15**, **18**, **19** sowie Nor-Macrocidin Z (**20**) bei der höchsten Konzentration von 250 µg/mL eine schwache Dispersionswirkung von ca. 50%.

Keines der im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Derivate erreichte die Aktivität von Macrocidin Z (**14**) in den Wachstumshemmungs- und Dispersionstests. Allgemein zeigte sich für die ringgeschlossenen Derivate ein Zusammenhang zwischen Lipophilie und hemmender Wirkung gegenüber *S. aureus*-Biofilmen. So war das wirksamste Derivate Nor-Macrocidin Z (**20**), welches im

Vergleich zu **14** nur eine Methylgruppe fehlt. Die Biofilm-Aktivitäten der von L-Dopa abgeleiteten Derivate waren weniger ausgeprägt als die der von L-Tyrosin abgeleiteten Analoga. Dies ist vermutlich auf ihre verminderte Lipophilie durch die zusätzliche phenolische Gruppe zurückzuführen. Auch zeigte sich eine deutlich höhere Aktivität für die von Macrocidin Z-abgeleiteten Derivate im Vergleich zu den aufgrund der zusätzlichen Epoxidfunktion polareren Macrocidin A-abgeleiteten Verbindungen. Das unterschiedliche Verknüpfungsmuster hatte hingegen kaum Einfluss auf die Wachstumshemmung der getesteten Derivate.

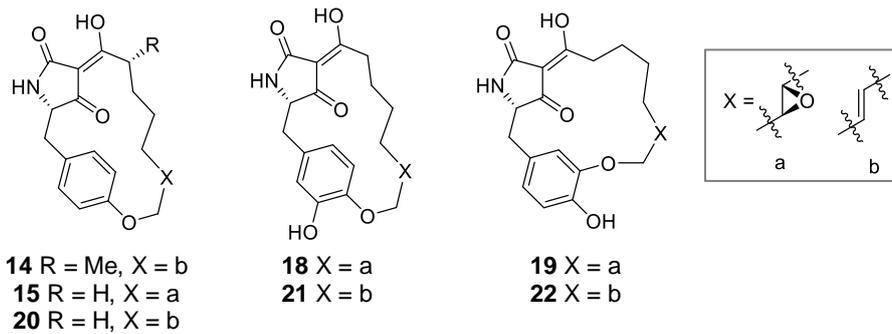


Abbildung 18. Übersicht über die getesteten ringgeschlossenen Verbindungen.

Die beobachteten unterschiedlichen und stammspezifischen Wirkungen der aktiven Derivate auf die Biofilme von *S. aureus* sind umso interessanter, da ihre direkte antibakterielle Aktivität begrenzt ist. Daher würde ihre Anwendung als Biofilm-Inhibitoren wahrscheinlich keine bakterielle Resistenz induzieren.

ZUSAMMENFASSUNG

Sekundärmetabolite dienen aufgrund ihrer biologischen Aktivität häufig als Vorbild für die Entwicklung neuer Wirkstoffe und werden daher gezielt extrahiert und hinsichtlich ihrer Struktur und Wirkung untersucht.^[21] Sie gewinnen dabei auch im Hinblick auf den Pflanzenschutz immer mehr an Bedeutung.^[27] Zwar ist derzeit der überwiegende Anteil an eingesetzten Herbiziden rein synthetischen Ursprungs.^[28] Jedoch stehen diese auf Grund ihrer Toxizität gegenüber anderen Organismen immer wieder in der Kritik.^{[29],[30]} Aus diesem Grund wird vermehrt versucht auf Naturstoffe als Bioherbizide zurückzugreifen.

Eine für die Entwicklung neuer Bioherbizide vielversprechende Naturstoffgruppe sind die Macrocidine.^{[36],[37]} Diese zeichnen sich durch ihre selektive Wirkung gegenüber breitblättrigen Unkräutern, sowie ihre multimodale Wirkungsweise aus.^{[38],[39]} Während sich die natürlichen Macrocidine von der Aminosäure L-Tyrosin ableiten, war Ziel dieser Arbeit, neben der Darstellung der vereinfachten Strukturen **15** und **20** ohne Methylverzweigung, Derivate mit Catechol-Strukturmotiv zu synthetisieren. Dazu sollte sich die verwendete Tetransäure nicht von L-Tyrosin sondern von L-Dopa, einer nicht proteinogenen Aminosäure mit hohem pharmakologischen Wert^[46], ableiten. Da die zweite Hydroxygruppe des Dopa-Motivs eine weitere Veretherungsmöglichkeit bietet, sollten zudem Derivate mit einem, sich von den natürlichen Macrocidin-Vertretern unterscheidenden, Verknüpfungsmuster synthetisiert werden. Die Derivate sollten ähnlich zu den Synthesen von Macrocidine A und Z nach SCHOBERT *et al.* aus einem Tetransäurebaustein, der durch Acylierung mit einer Carbonsäure verbunden wird, aufgebaut werden. Der jeweilige Ringschluss sollte immer erst zum Schluss der Synthese vor finaler, globaler Entschützung erfolgen.

Für die Synthese aller Macrocidin Z abgeleiteten Derivate (**20/21/22**) wurde die käuflich erwerbbar 6-Heptensäure **158** verwendet und der Makrozyklus *via* GRUBBS-Metathese geschlossen. Die Macrocidin A abgeleiteten Derivate (**15/18/19**) wurden durch Acylierung mit der ω -Bromcarbonsäure **180** aufgebaut und der Makrozyklus mittels WILLAMSON-Veretherung geschlossen. **180** konnte dazu ausgehend von 3-Buten-1,2-diol über 8 Stufen mit einer Ausbeute von 27% dargestellt werden.

Auf die beschriebene Art und Weise konnte das nicht-methylverzweigte Nor-Macrocidin Z (**20**) in 53% Ausbeute über 5 Stufen synthetisiert werden. Das ebenfalls vereinfachte Nor-Macrocidin A (**15**) wurde über 13 Stufen in einer Gesamtausbeute von 4% erhalten.

Für die Synthese der Dopa-Derivate war es notwendig die entsprechenden 3-*H*-Tetransäuren zu synthetisieren. Da während der Ringschlussmetathese die Allylschutzgruppe zum Teil des Makrozyklus wird, ist für das Verknüpfungsmuster der Macrocidin Z-abgeleiteten Dopa-Derivate

entscheidend, welche Hydroxygruppe allylgeschützt ist. Um sowohl den *para*- als auch den *meta*-verknüpften Makrozyklus darstellen zu können, mussten die zwei verschiedenen Dopa-Tetramsäuren **176** und **178** synthetisiert werden. Beide konnten ausgehend von L-Tyrosin dargestellt werden. Im Fall von **176** gelang dies über 11 Stufen mit einer Ausbeute von 24%. **178** konnte über 9 Stufen in 28% Ausbeute erhalten werden.

Durch Acylierung von **176** mit **158** und späterem GRUBBS-Ringschluss konnte das *para*-verknüpfte Derivate **21** über 14 Stufen in 11% Gesamtausbeute synthetisiert werden. Durch analoges Vorgehen konnte 3-*H*-Tetramsäure **178** zum *meta*-verknüpften Derivat **22** umgesetzt werden. Die Gesamtausbeute dafür lag bei 4% über 13 Stufen.

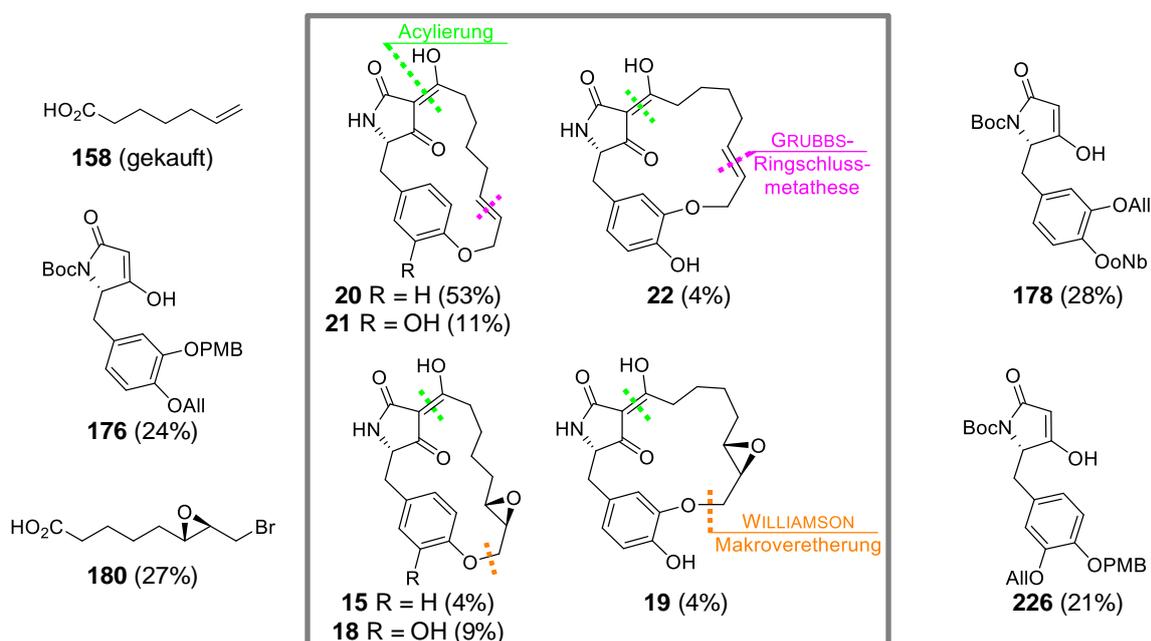


Abbildung 19. Übersicht aller im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Marcocidin A und Z abgeleiteten Verbindungen mit markierten Verknüpfungsreaktionen (im Rahmen) sowie dafür notwendige Bausteine mit Angabe der jeweiligen Gesamtausbeute.

Anders als bei den Synthesen der Macrocidin Z-abgeleiteten Derivate ist für das Verknüpfungsmuster des Makrozyklus der Macrocidin A-abgeleiteten Derivate nicht die Position der Allylschutzgruppe entscheidend. Wichtig für die Synthese ist die Orthogonalität der phenolischen Schutzgruppen, sodass gezielt eine der Hydroxygruppen entschützt und verethert werden kann.

Während sich 3-*H*-Tetramsäure **178** nicht für die Synthese der Macrocidin A-abgeleiteten Derivate eignete, konnte **176** durch gezielte Allylentschützung im Verlauf der Synthese zum *para*-verknüpfte Makrozyklus **18** umgesetzt werden. Dies gelang in der längsten linearen Sequenz ausgehend von L-Tyrosin in 9% Gesamtausbeute über 15 Stufen. Auch eine gezielte PMB-Entschützung des Acylierungsprodukts von **176** und **180** war möglich. Allerdings verlief der anschließende Ringschluss zum *meta*-verknüpften Derivate in so schlechter Ausbeute, dass dies nicht zielführend war.

Deshalb wurde ausgehend von L-Tyrosin Tetramsäure **226** mit im Vergleich zu **176** getauschten Schutzgruppen synthetisiert. Dies gelang in 21% Ausbeute über 9 Stufen. Diese dritte Tetramsäure ermöglichte die Synthese des *meta*-verknüpften Derivats **19** in 4% Ausbeute über 13 Stufen.

Neben den abgebildeten zyklischen Derivaten wurden durch globale Entschützung verschiedener Zwischenstufen zwei 3-Acyltetramsäuren mit Dopa-Motiv synthetisiert. Zudem konnte durch basische Umsetzung von **18** ein Dioxan-Derivat erhalten werden.

Verschiedene Derivate wurden im Rahmen eines ZIM-Kooperationsprojekts auf ihre herbizide Wirkung gegenüber breitblättrigen Unkräutern untersucht. Es zeigten jedoch nur die Tyrosin-abgeleiteten Derivate eine solche Wirkung. Außerdem wurden alle dargestellten Derivate auf Auswirkungen auf das Wachstum und die Persistenz von mikrobiellen Biofilmen getestet. Allgemein zeigte sich, dass diese Wirkung der ringgeschlossenen Derivate stark von der Lipophilie derer abhängt. Da sie jedoch keine Toxizität gegenüber Bakterien zeigten, dürfte ihre Anwendung als Biofilm-Inhibitoren keine bakterielle Resistenz hervorrufen.

CONCLUSION

Due to their biological activity, secondary metabolites often serve as models for the development of new drugs and are therefore specifically extracted and investigated with regard to their structure and effect.^[21] They are also becoming increasingly important in relation to plant protection.^[27] At present, the majority of herbicides used are of synthetic origin.^[28] However, as these are criticized for their cytotoxic effect on other organisms^{[29],[30]}, there are increasing attempts to use natural products as bioherbicides.

A promising group of natural products for the development of new bioherbicides are macrocidins.^{[36],[37]} These are characterized by their selective action against broadleaf weeds, as well as their multimodal mode of action.^{[38],[39]} While natural macrocidins are derived from L-tyrosine, the aim of this work was to synthesize derivatives with a catechol moiety in addition to the synthesis of the simplified structures **15** and **20**. For this purpose, tetramic acids used should not be derived from L-tyrosine but from L-dopa, a non-proteinogenic amino acid.^[46] Furthermore, since the second hydroxy group of the dopa motif offers another etherification possibility, derivatives with a linkage pattern different from natural macrocidins should be synthesized. Similar to the syntheses of macrocidins A and Z according to SCHOBERT *et al.*, the derivatives should be built up from a tetramic acid unit, which is linked to a carbon acid by acylation. The respective ring closure should always take place at the end of the synthesis before final deprotection.

For the synthesis of all macrocidin Z derivatives (**20/21/22**), the commercially available acid **158** was used and the macrocycle was closed *via* GRUBBS metathesis. The macrocidin A derivatives (**15/18/19**) were constructed by acylation with acid **180** and the macrocycle was closed *via* WILLIAMSON etherification. **180** was prepared from 3-butene-1,2-diol over 8 steps with a yield of 27%.

In the manner described, nor-macrocidin Z (**20**) was synthesized in 53% yield over 5 steps. The also simplified Nor-macrocidin A (**15**) was obtained over 13 steps in an yield of 4%.

For the synthesis of the dopa derivatives, it was necessary to synthesize the corresponding tetramic acids. Since during metathesis the allyl protecting group becomes part of the macrocycle, it is crucial for the linkage pattern of the macrocidin Z- derivatives which hydroxyl group is allyl protected. In order to represent both the *para*- and *meta*-linked macrocycle, the two different tetramic acids **176** and **178** had to be synthesized. Both could be synthesized starting from L-tyrosine. In the case of **176**, this was achieved *via* 11 steps with a yield of 24%. **178** could be obtained over 9 steps in 28% yield.

By acylation of **176** with **158** and later GRUBBS ring closure, the *para*-linked derivative **21** could be synthesized over 14 steps in 11% overall yield. By analogous procedure, acid **178** could be converted to the *meta*-linked **22** in a yield of 4% over 13 steps.

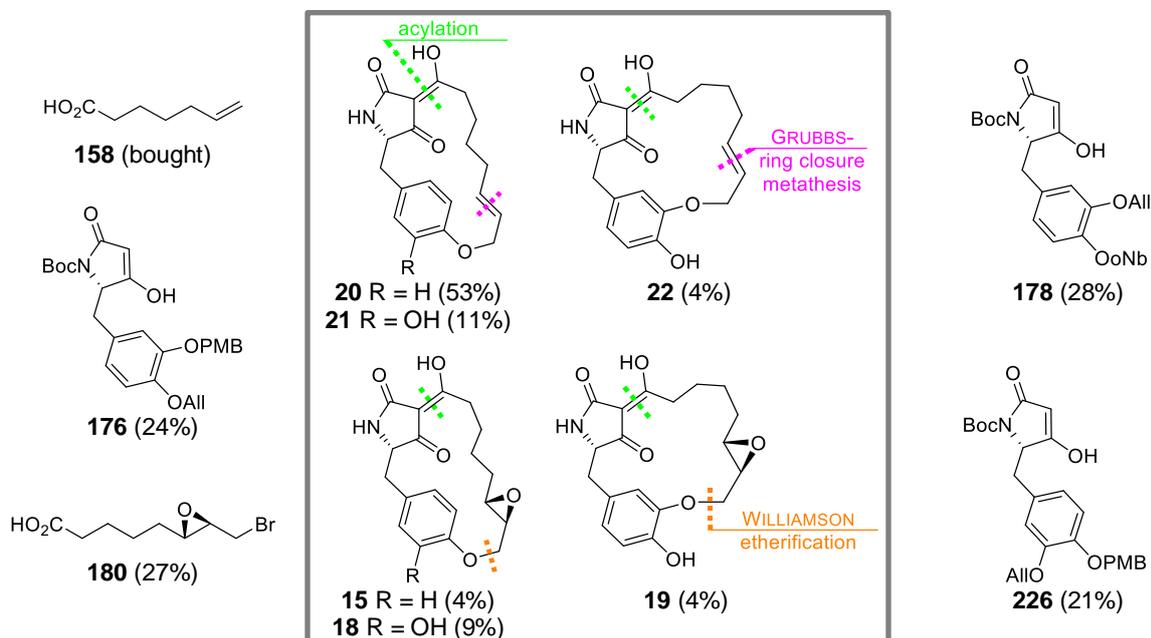


Figure 20. Overview of all marcocidin A and Z derived compounds presented in this work as well as the synthesized building blocks required for this purpose.

In contrast to the syntheses of the marcocidin Z derivatives, the position of the allyl group is not decisive for the linkage pattern of the macrocycle of the marcocidin A-derivatives. What is important is the orthogonality of the phenolic protecting groups, so that one of them can be specifically deprotected and etherified.

While **178** was not suitable for the synthesis of the marcocidin A-derivatives, **176** could be converted to the *para*-linked macrocycle **18**. This was achieved starting from L-tyrosine in 9% yield over 15 steps. Targeted PMB deprotection of the acylation product of **176** and **180** was also possible. However, the subsequent ring closure was in such poor yield that this was not targeted.

Therefore, starting from L-Tyrosin **226** was synthesized with protection groups swapped in comparison to **176**. This was achieved in 21% yield over 9 steps. This third tetramic acid allowed the synthesis of the *meta*-linked derivative **19** in 4% yield over 13 steps.

In addition to the cyclic derivatives shown, two 3-acyltetramic acids with a dopa motif were synthesized by global deprotection of various intermediates. Furthermore a dioxane derivative was obtained by basic reaction of **18**.

Various derivatives were investigated for their herbicidal activity against broadleaf weeds. Only the tyrosine-derivatives showed such activity. Moreover, all presented derivatives were tested for effects on the growth and persistence of microbial biofilms. It was found that this effect of the ring-closed derivatives strongly depended on the lipophilicity of the latter. However, since they showed no toxicity to bacteria, their use as biofilm inhibitors is unlikely to induce bacterial resistance.

EXPERIMENTELLER TEIL

6.1 Allgemeine Methoden

6.1.1 Vorbereitung der Versuche

Alle Lösemittel wurden in p.a.-Qualität käuflich erworben oder vor dem Gebrauch destilliert. Absolutierte Lösemittel wurden bis auf THF und CH_2Cl_2 über Molsieb getrocknet und gelagert. Absolutiertes THF wurde über Na/K-Legierung getrocknet und anschließend über Molsieb gelagert. Absolutiertes CH_2Cl_2 wurde über CaH_2 getrocknet und anschließend über Molsieb gelagert. Im Allgemeinen wurde 4 Å Molsieb zur Trocknung und Lagerung verwendet; einzig für Methanol wurde 3 Å Molsieb verwendet.

Alle eingesetzten Substanzen wurden soweit nicht anders erwähnt käuflichen bei den Firmen *Acros*, *Fluorochem*, *Merck*, *TCl* oder *Sigma-Aldrich* erworben und direkt ohne weitere Reinigung eingesetzt.

6.1.2 Reaktionsführung

Alle Reaktionen mit luft- oder feuchtigkeitsempfindlichen Reagenzien wurden unter Argon als Inertgas mithilfe der Schlenktechnik unter Ausschluss von Sauerstoff und Luftfeuchtigkeit durchgeführt.

Alle Reaktionen, die erhitzt werden mussten, wurden mit einem Ölbad beheizt. Synthetisierte Substanzen wurden im Dunklen unter Argonatmosphäre bei -20 °C im Gefrierschrank gelagert.

6.1.3 Dünnschichtchromatographie

Durchgeführten Reaktionen wurden nach Möglichkeit mittels Dünnschichtchromatographie kontrolliert. Aufgrund der beobachteten Instabilität von Tetransäuren in Gegenwart von SiO_2 , sowie der hohen Polarität dieser, lieferte die Dünnschichtchromatographie dieser Verbindungen häufig keine aussagekräftigen Ergebnisse. Es wurden DC-Folien der Firma *Machery-Nagel* (Polygram SIL G/UV254, 0.20 mm Schichtdicke, Kieselgel 60 mit Fluoreszenz-Indikator) verwendet. Zur Detektion der Substanzen diente die Fluoreszenzlösung bei 254 nm, zusätzlich wurden CAM- (1.0 g $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$, 2.5 g $\text{MoO}_3 \cdot \text{H}_3\text{PO}_4$, 6 ml konz. HCl, 94 ml H_2O) und Kaliumpermanganatlösung (1.5 g KMnO_4 , 10 g K_2CO_3 , 2.5 ml 5% NaOH, 200 mL H_2O) zum Anfärben verwendet.

6.1.4 Säulenchromatographie

Falls nicht anders angegeben handelt es sich bei den durchgeführten Säulenchromatographien um Normalphasen-Säulen. Als Füllmittel wurde MN Kieselgel 60 (40 – 63 μm) der Firma *Machery-Nagel* verwendet. Alox-Säulen wurden mit Aluminiumoxid (neutral, Brockmann II, 50-200 mm, 60A) der Firma *Acros* befüllt. Die Säulen wurden nass befüllt. RP-Säulenchromatographien wurden unter Verwendung von LiChroprep RP-18-Kieselgel (40-63 μm) der Firma *Merck* durchgeführt. Die verwendete Säule wurde dazu vor Benutzung mit etwa drei Säulenvolumen auf den entsprechenden Startgradienten equilibriert und nach beendeter Chromatographie mittels MeOH gespült. Die Laufmittelzusammensetzung ist stets in Volumenprozent angegeben.

6.1.5 HPLC-Spektren

Die abgebildeten HPLC-Spektren wurden mit einer *Shimadzu Nexera XR* mit Autosampler *SIL-20A* und Diode Array Detector *SPD-M20A* aufgezeichnet und mit dem Programm *LabSolutions* ausgewertet. Wasser und MeCN für das HPLC-System wurden in der Reinheitsstufe 'HPLC grade' verwendet. Als

Standardmethode diente ein Gradient von 10-97% MeCN in H₂O + 0.1% HCO₂H mit einem Fluss von 1 ml/min unter Verwendung einer Eurospher II 100-3 C18 Säule (150 x 4 mm) der Firma *Knauer*.

6.1.6 Drehwertbestimmung

Drehwinkel wurden an einem *Perkin-Elmer-241*-Polarimeter bei einer Wellenlänge von 589 nm (Na-Lampe) und einer Integrationszeit von 5 s bestimmt. Die jeweiligen Proben wurden falls nicht anders erwähnt mit einer Konzentration von 10 mg/mL in einer Küvette der Länge 1 dm vermessen. Um Fehler zu minimieren wurde dabei jeweils über 10-15 Werte gemittelt. Der angegebene spezifische Drehwert wurde aus dem gemessenen Drehwinkel berechnet.

6.1.7 Kernresonanzspektren

Kernspinresonanzspektren wurden an einem *Bruker Avance III HD 500*-Spektrometer bei RT aufgenommen. Die Spektren wurden mit der NMR-Software 1D NMR Processor der Firma *ACD/Labs* prozessiert. Die chemischen Verschiebungen sind in Einheiten der δ -Skala angegeben. Als interner Standard diente bei ¹H-NMR Spektren das Resonanzsignal der Restprotonen der verwendeten Lösungsmittel CDCl₃ (δ = 7.26 ppm) bzw. MeOD-*d*₄ (δ = 3.31 ppm). Als interner Standard der ¹³C-Spektren diente das Lösemittelsignal CDCl₃ (δ = 77.2 ppm) bzw. MeOD-*d*₄ (δ = 49.0 ppm). Die ¹H-NMR-Spektren wurden bei 500 MHz und die ¹³C-NMR-Spektren bei 125 Hz aufgenommen. Um die Spinmultiplizität der Aufspaltung anzugeben wurden folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, m = Multiplett, q = Quartett, br = breit. Die Kopplungskonstante *J* wurde in Hz angegeben. Die Zuordnung aller Signale wurde mit Hilfe von 2D NMR-Spektren durchgeführt (COSY, HSQC, HMBC). Die erhaltenen Daten sind wie folgt angegeben: chemische Verschiebung (Spinmultiplizität, Kopplungskonstante, Integral, Zuweisung). Bei den synthetisierten Tetramsäuren wurde beobachtet, dass in MeOD-*d*₄ zumeist nur ein Tautomer vorliegt, was eine definierte Aufspaltung im ¹H-NMR zur Folge hat; jedoch im ¹³C-NMR die quaternären C-Atome selten detektiert werden können. In CDCl₃ lagen zumeist zwei Tautomere vor. Für die einzelnen Verbindungen wurden jeweils die eindeutig zuordenbaren Spektren angegeben.

6.1.8 IR-Spektren

IR-Spektren wurden an einem *Perkin-Elmer Spektrum 100* FT-IR-Spektrometer (ATR) bei RT aufgenommen. Die Wellenzahl ist in cm⁻¹ angegeben. Die spektrale Intensität der Absorptionsbanden ist durch folgende Abkürzungen gekennzeichnet: s = strong, m = medium, w = weak.

6.1.9 Hochauflösende Massenspektren

Zur Bestimmung der absoluten Massen von Produkten wurden ESI-HRMS Analysen mit einem *Thermo Fisher Scientific Q Exactive*-Massenspektrometer im ESI⁺-Modus durchgeführt. Soweit ein Molpeak [M + H⁺] bzw. [M + Na⁺] für die jeweiligen Verbindungen mittels HRMS-Messung detektiert werden konnte, wurden die berechnete Exaktemasse, sowie der gefundene Wert angegeben. Die Proben wurden vor der Messung in MeOH oder MeCN gelöst.

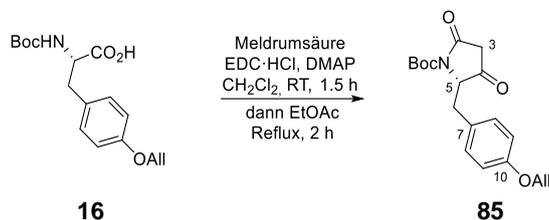
6.1.10 Schmelzpunkte

Alle Schmelzpunkte wurden mit einem Schmelzpunkt M-565 von *Büchi* bestimmt und nicht korrigiert.

6.2 Macrocidin Z abgeleitete Derivate

6.2.1 Synthese von Nor-Macrocidin Z (20)

6.2.1.1 *N*-Boc-(5*S*)-[4-(allyloxy)benzyl]-pyrrolidin-2,4-dion (85)

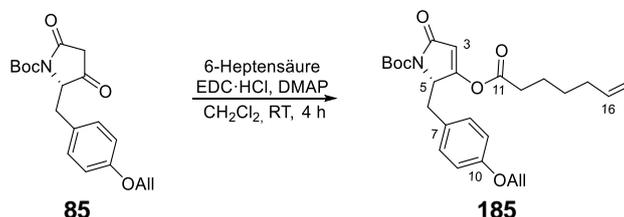


Gemäß Lit^[121] wurde L-Boc-Allyl-Tyrosin (**16**) (10.0 g, 31.116 mmol) in CH₂Cl₂ (100 ml, 0.3M) mit Meldrumsäure **45** (4.933 g, 34.228 mmol, 1.1 eq.), DMAP (5.320 g, 43.563 mmol, 1.4 eq.) und EDC·HCl (7.158 g, 37.340 mmol, 1.2 eq.) versetzt und für 1.5 h bei RT gerührt. Nach Entfernung des Lösemittels am Rotationsverdampfer wurde das Reaktionsgemisch in EtOAc (500 ml) aufgenommen, mit H₂SO₄ (3x 200 ml, 0.5M) gewaschen und die wässrigen Phasen mit EtOAc extrahiert. Nach Waschen mit ges. NaCl-Lösung und Trocknung über Na₂SO₄ wurden die vereinigten organischen Phasen für 2 h unter Reflux erhitzt und anschließend das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 10.479 g (31.116 mmol, quant.), beiger Schaum.

$[\alpha]_D^{25} + 83.96^\circ$ in CHCl₃; ¹H-NMR (500 MHz, MeOD-*d*₄): 6.97 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H, Ar-H), 6.81 - 6.74 (m, 2 H, Ar-H), 6.09 - 5.98 (m, 1 H, All-DB-H), 5.37 (dd, *J* = 17.4, 1.7 Hz, 1 H, All-DB-H_{2,a}), 5.22 (dd, *J* = 10.5, 1.5 Hz, 1 H, All-DB-H_{2,b}), 4.64 (dd, *J* = 5.2, 2.6 Hz, 1 H, 5-H), 4.48 (dt, *J* = 5.2, 1.4 Hz, 2 H, All-CH₂), 3.41 (dd, *J* = 14.0, 5.2 Hz, 1 H, 6-H_a), 3.10 (dd, *J* = 14.1, 2.5 Hz, 1 H, 6-H_b), 1.61 ppm (s, 9 H, *t*Bu); ¹³C-NMR (125 MHz, MeOD-*d*₄): 178.3 (C-4), 173.5 (C-2), 159.3 (C-10), 151.0 (Boc-C_q), 135.1 (All-DB-CH), 132.0 (Ar-H), 127.6 (C-7), 117.5 (All-DB-CH₂), 115.5 (Ar-H), 84.0 (*t*Bu_q), 69.9 (All-CH₂), 62.3 (C-5), 35.1 (C-6), 28.6 ppm (*t*Bu-Me); IR ν[cm⁻¹] 2979 (w), 2935 (w), 1756 (s), 1713 (m), 1612 (s), 15112 (s), 1476 (w), 1457 (w), 1425 (w), 1407 (w), 1392 (w), 1366 (s), 1320 (m), 1300 (s), 1244 (s), 1152 (s), 1111 (w), 1079 (m), 1023 (w), 998 (w), 960 (w), 928 (w), 899 (w), 832 (m), 814 (m), 790 (w), 773 (w), 758 (w), 722 (w), 662 (w); HRMS (ES⁺) *m/z* [M+Na⁺] berechnet für C₁₉H₂₃O₅NNa⁺ 368.14684 gefunden 368.14563. Die Spektroskopischen Daten entsprachen denen von Lit^[121].

6.2.1.2 (*S*)-*tert*-Butyl-2-(4-(allyloxy)benzyl)-3-(hept-6-enyloxy)-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-carboxylat (185)



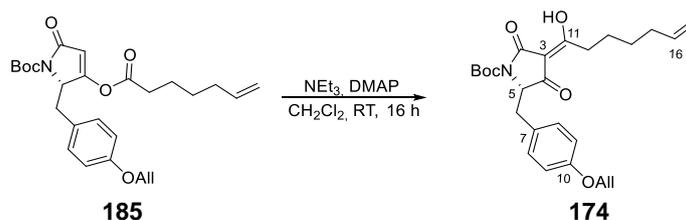
In Anlehnung an Lit^[121] wurde die 6-Heptensäure (**158**) (3.000 g, 23.406 mmol, 1.0 eq.) in abs. CH₂Cl₂ (120 ml, 0.2M) bei 0 °C mit EDC·HCl (5.384 g, 28.087 mmol, 1.2 eq.) und DMAP (0.572 g, 4.681 mmol, 0.2 eq.) versetzt. Nach 30 min bei RT wurde die Meldrumsäure **85** (10.500 g, 30.428 mmol, 1.3 eq.) zugegeben und für weitere 4 h gerührt. Nach Zugabe von EtOAc (200 ml) erfolgte Waschen mit H₂SO₄ (2x 150 ml, 0.5M), Extraktion der wässrigen Phasen mit EtOAc (3x 100 ml), erneutes Waschen der vereinigten organischen

Phasen mit ges. NaCl-Lösung (1x 300 ml), sowie Trocknung über Na₂SO₄ und Entfernung des Lösemittels am Rotationsverdampfer. Säulenchromatographische Aufreinigung mit möglichst kurzer Kontaktzeit zum Kieselgel (SiO₂, cHexan:EtOAc 90:10→70:30) lieferte das 4-O-Acyl **185** als rot, oranges Öl.

Ausbeute: 8.586 g (18.848 mmol, 80.5%), beiges Öl.

R_f (SiO₂) 0.48 (cHexan:EtOAc 70:30); **[α]²⁵_D** + 107.45 ° in MeOH; **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): 7.08 - 6.89 (m, 2 H, Ar-H), 6.88 - 6.76 (m, 2 H, Ar-H), 6.09 - 6.00 (m, 1 H), 5.90 (s, 1 H, 3-H), 5.81 (ddt, *J* = 17.0, 10.3, 6.6, 6.6 Hz, 1 H, 16-H), 5.40 (dd, *J* = 17.2, 1.5 Hz, 1 H, All-DB-H_{2,a}), 5.28 (dd, *J* = 10.5, 1.2 Hz, 1 H, 13-H_{2,b}), 5.08 - 4.94 (m, 2 H, 17-H), 4.77 (dd, *J* = 5.9, 2.7 Hz, 1 H, 5-H), 4.53 - 4.46 (m, 2 H, All-CH₂), 3.31 (dd, *J* = 14.3, 6.1 Hz, 1 H, 6-H_a), 3.16 (dd, *J* = 14.2, 2.9 Hz, 1 H, 6-H_b), 2.49 (td, *J* = 7.4, 1.8 Hz, 2 H, 12-H), 2.14 - 2.07 (m, 2 H, 15-H), 1.74 - 1.65 (m, 2 H, 13-H), 1.61 (s, 9 H, *t*Bu-Me), 1.48 ppm (quin, *J* = 7.6 Hz, 2 H, 14-H); **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃): 168.7 (C-11), 168.0 (C-2), 165.1 (C-4), 157.7 (C-10), 149.3 (Boc-C_q), 137.9 (C-16), 133.2 (All-DB-CH), 130.4 (Ar-H), 126.0 (C-7), 117.7 (All-DB-CH₂), 115.2 (C-17), 114.6 (Ar-H), 108.1 (C-3), 83.1 (*t*Bu-C_q), 68.7 (All-CH₂), 60.5 (C-5), 34.9 (C-6), 34.2 (C-12), 33.2 (C-15), 28.2 (*t*Bu-Me), 28.1 (C-14), 23.8 ppm (C-13); **IR** ν[cm⁻¹] 3075 (w), 2975 (w), 2939 (w), 2863 (w), 1777 (s), 1744 (s), 1712 (s), 1633 (m), 1611 (w), 1582 (w), 1514 (s), 1478 (w), 1457 (w), 1424 (w), 1392 (w), 1370 (m), 1356 (m), 1320 (s), 1248 (s), 1226 (m), 1172 (s), 1158 (s), 1115 (m), 1064 (s), 1032 (m), 996 (m), 960 (w), 913 (w), 845 (m), 838 (m), 794 (w), 773 (w), 759 (w); **HRMS** (ES⁺) *m/z* [M+H⁺] berechnet für C₂₆H₃₃O₆NNa⁺ 478.22001 gefunden 478.21968.

6.2.1.3 (S)-tert-Butyl-2-(4-(allyloxy)benzyl)-4-(1-hydroxyhept-6-en-1-yliden)-3,5-dioxopyrrolidin-1-carboxylat (**174**)



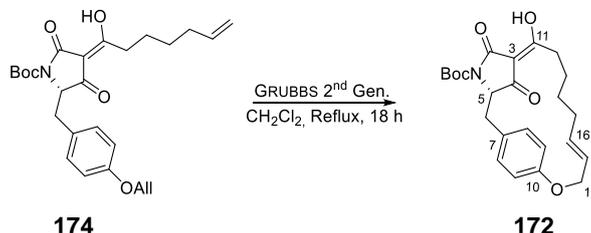
Das 4-O-Acyl **185** (5.456 g, 11.977 mmol, 1.0 eq.) wurde in abs. CH₂Cl₂ (120 ml, 0.1M) zunächst mit NEt₃ (2.0 ml, 14.437 mmol, 1.2 eq.) versetzt. Nach 10 min bei RT wurde DMAP (732 mg, 5.988 mmol, 0.5 eq.) hinzugefügt und weitere 16 h gerührt. Anschließend erfolgte Zugabe von H₂SO₄ (75 ml, 0.5M) und EtOAc (150 ml), Phasentrennung, Waschen der organischen Phase mit H₂SO₄ (1x 75 ml, 0.5M), Reextraktion der wässrigen Phase mit EtOAc (3x 50 ml), Trocknung der vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ sowie Entfernung des Lösemittels am Rotationsverdampfer. Säulenchromatographische Aufreinigung (RP-C18, H₂O:MeCN + 0.1% HCO₂H 60:40→20:80) lieferte die 3-Acyltetramsäure **174** als hell oranges Öl.

Ausbeute: 4.582 g (10.058 mmol, 84.0%), hell oranges Öl.

[α]²⁵_D - 31.83 ° in MeOH; **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): 7.14 - 6.90 (m, 2 H, Ar-H), 6.89 - 6.71 (m, 2 H, Ar-H), 6.08 - 5.98 (m, 1 H, All-DB-CH), 5.85 - 5.70 (m, 1 H, 16-H), 5.39 (dd, *J* = 17.2, 1.5 Hz, 1 H, All-DB-CH_{2,a}), 5.27 (d, *J* = 10.5 Hz, 1 H, All-DB-CH_{2,b}), 5.07 - 4.92 (m, 2 H, 17-H), 4.67 - 4.51 (m, 1 H, 5-H_{Tautomer2}), 4.47 (d, *J* = 5.2 Hz, 2 H, All-CH₂), 4.43 - 4.37 (m, 1 H, 5-H_{Tautomer1}), 3.45 - 3.30 (m, 1 H, 6-H_a), 3.28 - 3.19 (m, 1 H, 6-H_b), 2.93 - 2.67 (m, 2 H, 12-H), 2.12 - 1.97 (m, 2 H, 15-H), 1.62 (s, 9 H, *t*Bu-Me), 1.59 - 1.30 ppm (m, 4 H, 13-H, 14-H); **¹H-NMR** (500 MHz, MeOD-*d*₄): 7.08 - 6.87 (m, 2 H, Ar-H), 6.83 - 6.72 (m, 2 H, Ar-H), 6.07 - 5.96 (m, 1 H, All-DB-CH), 5.85 - 5.72 (m, 1 H, 16-H), 5.35 (dd, *J* = 17.3, 1.6 Hz, 1 H, All-DB-CH_{2,a}), 5.22 (dd, *J* = 10.5, 1.4 Hz, 1 H, All-DB-CH_{2,b}), 5.01 (dd, *J* = 17.1, 1.2 Hz, 1 H, 17-H_a), 4.94 (d, *J* = 10.1 Hz, 1 H, 17-H_b), 4.58 (br. s, 1 H, 5-H), 4.47 (br. d, *J* = 5.2 Hz, 2 H, All-CH₂), 3.38 (dd, *J* = 14.0, 5.3 Hz, 1 H, 6-H_a), 3.19 (dd, *J* = 14.1, 2.4 Hz, 1 H, 6-H_b), 2.75 (t, *J* = 6.6 Hz, 1 H, 12-H), 2.04 (q, *J* = 6.9 Hz, 2 H, 15-H), 1.63 (s, 9 H, *t*Bu-Me), 1.55 - 1.46 (m, 2 H, 13-H), 1.40 - 1.30 ppm (m, 2 H, 14-H); **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃): Tautomer1: 192.3 (C-4), 196.9 (C-11), 164.3 (C-2), 157.6 (C-10), 148.9 (Boc-C_q), 138.1 (C-16), 133.2 (All-DB-

CH), 130.7 (Ar-H), 126.3 (C-7), 117.6 (C-13, All-DB-CH₂), 114.9 (C-17), 114.6 (Ar-H), 102.4 (C-3), 84.0 (tBu-C_q), 68.7 (C-11), 65.6 (C-5), 34.8 (C-6), 33.3 (C-15), 32.7 (C-12), 28.2 (C-14), 28.1 (tBu-Me), 25.3 (C-13); Tautomer2: 196.4 (C-4), 191.4 (C-11), 164.3 (C-2), 157.7 (C-10), 149.8 (Boc-C_q), 138.2 (C-13), 133.1 (All-DB-CH), 130.6 (Ar-H), 125.8 (C-7), 117.8 (All-DB-CH₂), 115.2 (Ar-H), 114.8 (C-17), 105.5 (C-3), 83.3 (tBu-C_q), 68.8 (All-CH₂), 61.8 (C-5), 34.7 (C-6), 33.3 (C-15), 32.5 (C-12), 28.3 (C-14), 28.1 (tBu-Me), 24.5 ppm (C-13); ¹³C-NMR (125 MHz, MeOD-d₄): 195.2 (C-4), 159.4 (C-10), 139.6 (C-16), 135.0 (All-DB-CH), 132.0 (Ar-H), 127.6 (C-7), 117.6 (All-DB-CH₂), 115.7 (Ar-H), 115.4 (C-17), 85.0 (tBu-C_q), 69.8 (All-CH₂), 64.6 (C-5), 35.9 (C-6), 35.2 (C-12), 34.5 (C-15), 29.6 (C-14), 28.5 (tBu-Me), 26.4 ppm (C-13); C-4, C-5 und C-12 wurden durch 2D-NMR-Experimente bestimmt; IR ν[cm⁻¹] 3075 (w), 2978 (w), 2932 (w), 2860 (w), 1770 (w), 1744 (m), 1716 (s), 1667 (m), 1640 (m), 1604 (s), 1510 (s), 1457 (w), 1421 (m), 1395 (w), 1366 (m), 1349 (s), 1301 (s), 1241 (s), 1223 (s), 1172 (s), 1151 (s), 1025 (m), 996 (m), 967 (m), 913 (s), 874 (m), 845 (m), 820 (w), 777 (m), 723 (w); HRMS (ES⁺) m/z [M+Na⁺] berechnet für C₂₆H₃₃O₆NNa⁺ 478.22001 gefunden 478.21944.

6.2.1.4 (3S,12E)-4-Aza-N-(tert-butoxycarbonyl)-7-hydroxy-15-oxa-5,21-dioxo-tricyclohenicosa-1(18),6,12,16(17),19-pentaen (172)

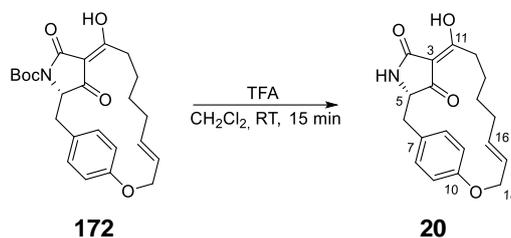


Das Dien **174** (5.041 g, 11.066 mmol, 1.0 eq.) wurde in abs. CH₂Cl₂ (375 ml, 10mm) vorgelegt und das Gemisch im Ultraschallbad entgast (3x 1 min) und jeweils mit Argon wieder begast. Nach Zugabe von GRUBBS-Katalysator (470 mg, 186 μmol, 0.05 eq., 2nd Gen.) wurde das Gemisch für 18 h unter Reflux erhitzt und das Lösemittel anschließend am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (RP-C18, H₂O:MeCN + 0.1% HCO₂H 60:40→20:80) lieferte das Boc-geschützte Nor-Macrocidin Z (**172**) als beigen Schaum.

Ausbeute: 3.600 g (8.599 mmol, 77.8%), beiger Schaum.

[α]_D²⁵ + 12.36 ° in MeOH; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.09 - 6.49 (m, 4 H, Ar-H), 5.62 - 5.25 (m, 2 H, 16-H, 17-H), 4.72 - 4.36 (m, 3 H, 5-H, 18-H), 3.54 - 3.04 (m, 2 H, 6-H), 2.19 - 1.79 (m, 2 H), 1.72 - 1.60 (m, 9 H, Boc-tBu-Me), 1.54 - 0.96 ppm (m, 4 H); ¹H-NMR (500 MHz, MeOD-d₄): 6.93 - 6.61 (m, 4 H, Ar-H), 5.60 - 5.35 (m, 2 H, 16-H, 17-H), 4.63 (br. s., 1 H, 5-H), 4.58 (br. s., 2 H, 18-H), 3.41 (dd, J = 14.0, 4.4 Hz, 1 H, 6-H_a), 3.11 (dd, J = 13.7, 2.7 Hz, 1 H, 6-H_b), 2.12 - 1.69 (m, 2 H), 1.64 (s, 9 H, Boc-tBu-Me), 1.53 - 1.01 ppm (m, 4 H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): Tautomer1: 197.2 (C-4), 196.7 (C-11), 164.1 (C-2), 156.5 (C-10), 149.6 (Boc-C_q), 134.4 (C-16/17), 129.8 (Ar-H), 125.5 (C-16/17), 125.5 (C-7), 118.2 (Ar-H), 105.3 (C-3), 83.3 (Boc-tBu-C_q), 67.4 (C-18), 61.9 (C-5), 34.8 (C-6), 34.3 (C-12), 32.0 (C-15), 28.2 (Boc-tBu-Me), 26.7 (CH₂), 26.7 (CH₂); Tautomer2: 191.8 (C-11), 191.6 (C-4), 173.2 (C-2), 155.9 (C-10), 148.8 (Boc-C_q), 136.4 (C-16/17), 129.8 (Ar-H), 125.6 (C-16/17), 125.6 (C-7), 113.9 (Ar-H), 102.0 (C-3), 83.3 (Boc-tBu-C_q), 66.8 (C-18), 65.6 (C-5), 34.5 (C-6), 32.5 (C-12), 32.1 (C-15), 28.1 (Boc-tBu-Me), 27.4 (CH₂), 25.9 ppm (CH₂); ¹³C-NMR (125 MHz, MeOD-d₄): 158.1 (C-10), 151.0 (Boc-C_q), 136.1 (C-17), 121.8 (Ar-H), 127.3 (C-16), 127.1 (C-7), 119.1 (Ar-H), 84.9 (Boc-tBu-C_q), 68.1 (C-18), 36.5 (C-5_{Tautomer1}), 36.0 (C-5_{Tautomer2}), 35.9 (C-6), 33.4 (CH₂), 29.7 (CH₂), 28.6 (Boc-tBu-Me), 28.2 ppm (CH₂); IR ν[cm⁻¹] 2978 (w), 2935 (w), 2863 (w), 1778 (m), 1744 (m), 1712 (s), 1662 (m), 1607 (s), 1509 (s), 1475 (w), 1456 (w), 1440 (m), 1423 (w), 1395 (w), 1366 (m), 1350 (s), 1305 (s), 1272 (m), 1258 (s), 1217 (s), 1150 (s), 1111 (m), 1081 (w), 1017 (w), 971 (m), 927 (w), 903 (m), 872 (w), 863 (w), 844 (w), 818 (w), 779 (m), 752 (w), 735 (w), 700 (w); HRMS (ES⁺) m/z [M+Na⁺] berechnet für C₂₄H₂₉O₆NNa⁺ 450.18871 gefunden 450.18820.

6.2.1.5 (3*S*, 12*E*)-4-Aza-7-hydroxy-15-oxa-5,21-dioxo-tricyclo[14.2.2.1^{3,6}]henicosa-1(18),6,12,16(17),19-pentaen (20)



Der Boc-geschützte Makrozyklus **172** (926 mg, 2.166 mmol) wurde in abs. CH₂Cl₂ (43 ml, 0.05M) mit TFA (4.3 ml, 10 V%) versetzt. Nach 10 min bei RT erfolgte Zugabe von Toluol (25 ml), Einengen der Lösung am Rotationsverdampfer, erneute Zugabe von Toluol (25 ml) und finale Entfernung des Lösemittels am Rotationsverdampfer.

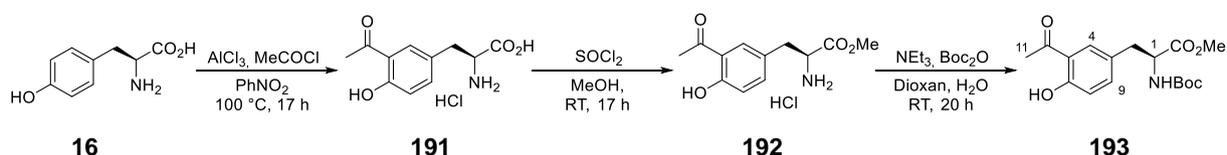
Ausbeute: 709 mg (2.166 mmol, quant.), beiger Schaum.

$[\alpha]_D^{25} + 52.22^\circ$ in MeOH; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 6.70 - 7.04 (m, 4 H, Ar-H), 5.30 - 5.58 (m, 2 H, 16-H, 17-H), 4.48 - 4.66 (m, 2 H, 18-H), 4.12 - 4.35 (m, 1 H, 5-H), 3.06 - 3.43 (m, 2 H, 6-H_a, NH), 2.85 - 2.98 (m, 1 H, 6-H_b), 1.87 - 2.10 (m, 4 H, 12-H_a, 15-H, OH), 1.07 - 1.35 ppm (m, 5 H, 12-H_b, 13-H, 14-H); ¹H-NMR (500 MHz, MeOD-*d*₄): 6.32 - 7.27 (m, 4 H, Ar-H), 5.37 - 5.62 (m, 1 H, 16/17-H), 5.24 (ddd, *J* = 15.4, 7.5, 4.3 Hz, 1 H, 16/17-H), 4.54 (dd, *J* = 14.2, 7.6 Hz, 1 H, 18-H_a), 4.44 (ddd, *J* = 13.7, 4.3, 1.1 Hz, 1 H, 18-H_b), 4.05 (t, *J* = 3.4 Hz, 1 H, 5-H), 2.98 (dd, *J* = 14.1, 3.7 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.81 (dd, *J* = 14.1, 3.6 Hz, 1 H, 6-H_b), 1.74 - 1.99 (m, 3 H, 12-H_a, 15-H), 0.93 - 1.40 ppm (m, 5 H, 12-H_b, 13-H, 14-H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): Tautomer1: 194.4 (C-4), 192.2 (C-11), 175.7 (C-2), 155.9 (C-10), 136.7 (C-16/17), 130.2 (Ar-H), 125.5 (C-16/17), 125.4 (C-7), 114.0 (Ar-H), 101.3 (C-3), 66.9 (C-18), 62.3 (C-5), 36.0 (C-6), 32.3 (C-12), 32.25 (C-15), 28.6 (C-17), 27.5 (C-16); Tautomer2: 201.2 (C-4), 188.4 (C-11), 170.2 (C-2), 156.4 (C-10), 134.8 (C-16/17), 131.8 (Ar-H), 125.4 (C-7), 124.3 (C-16/17), 117.7 (Ar-H), 104.6 (C-3), 67.5 (C-18), 59.7 (C-5), 36.2 (C-6), 32.9 (C-12), 32.0 (C-15), 28.3 (C-17), 27.0 ppm (C-16); ¹³C-NMR (125 MHz, MeOD-*d*₄): 157.6 (C-10), 138.8 (C-16/17), 132.6 (Ar-H), 127.5 (C-7), 127.1 (C-16/17), 118.5 (Ar-H), 67.9 (C-18), 36.8 (C-6), 33.7 (C-12), 33.5 (C-15), 29.9 (C-17), 28.7 ppm (C-16); IR ν[cm⁻¹] 3255 (w), 2929 (w), 2857 (w), 1770 (w), 1646 (s), 1608 (s), 1508 (s), 1433 (m), 1367 (w), 1305 (w), 1259 (m), 1214 (s), 1176 (s), 1159 (s), 1113 (m), 1075 (m), 1062 (m), 1015 (m), 973 (s), 928 (m), 857 (m), 840 (m), 811 (m), 780 (m), 724 (m), 700 (m), 656 (s), 600 (s); HRMS (ES⁺) *m/z* [M+H⁺] berechnet für C₁₉H₂₂O₄N⁺ 328.15433 gefunden 328.15375.

6.2.2 Dopa-Derivate

6.2.2.1 3-*H*-Tetramsäure Synthese

6.2.2.1.1 Methyl-(*S*)-3-(3-acetyl-4-hydroxyphenyl)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propanoat (**193**)



Gemäß Lit^[130] wurde zu L-Tyrosin **16** (3.00 g, 16.557 mmol, 1.0 eq.) in PhNO_2 (66 ml, 0.25M) AlCl_3 (8.831 g, 66.228 mmol, 4.0 eq.) und AcCl (1.4 ml, 19.869 mmol, 1.2 eq.) hinzugefügt. Nach 17 h Rühren bei $100\text{ }^\circ\text{C}$ und Abkühlen auf RT wurde das Reaktionsgemisch im Schütteltrichter mit Eis (90 g), konz. HCl (15 ml) und EtOAc (100 ml) versetzt und die wässrige Phase mit EtOAc (3x 50 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H_2O (1x 100 ml) extrahiert und diese wässrige Phase nochmals mit EtOAc (1x 50 ml) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden am Rotationsverdampfer auf ein Volumen von ca. 30 ml eingeeengt und der ausgefallene Feststoff über eine Fritte filtriert.

Das erhaltene Hydrochlorid **191** in MeOH p.A. (ca. 80 ml) wurde bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ tropfenweise mit SO_2Cl_2 (9.5 ml, 15.561 mmol, 7.9 eq.) versetzt und 17 h bei RT gerührt. Nach Entfernung des Lösemittels am Rotationsverdampfer wurde das erhaltene Methylesterhydrochlorid **192** ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

Der Methylester **192** in Dioxan/Wasser (1:1 66 ml, 0.25M) wurde bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ mit NEt_3 (9.0 ml, 64.572 mmol, 3.9 eq) und Boc_2O (3.9 ml, 18.213 mmol, 1.1 eq.) versetzt. Nach 20 h bei RT wurde HCl (150 ml, 1M) hinzugefügt und die wässrige Phase mit EtOAc (3x 50 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl -Lösung (1x 100 ml) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (SiO_2 , cHexan:EtOAc 100:0→80:20) lieferte die Boc-geschützte Aminosäure **193** als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 3.742 g (11.092 mmol, 67.0% über 3 Stufen), farbloser Feststoff.

R_f (SiO_2) 0.54 (cHexan:EtOAc 80:20); $[\alpha]_D^{25} + 5.14\text{ }^\circ$ in MeOH ; **Smp.** $102 - 103\text{ }^\circ\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{MeOD-}d_4$): 7.73 (d, $J = 2.1\text{ Hz}$, 1 H, 5-H), 7.36 (dd, $J = 8.5, 1.9\text{ Hz}$, 1 H, 9-H), 6.86 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 1 H, 8-H), 4.37 (dd, $J = 9.5, 5.3\text{ Hz}$, 1 H, 2-H), 3.71 (s, 3 H, OMe), 3.11 (dd, $J = 14.0, 5.3\text{ Hz}$, 1 H, 3- H_a), 2.86 (dd, $J = 14.0, 9.5\text{ Hz}$, 1 H, 3- H_b), 2.64 (s, 3 H, 11-H), 1.37 ppm (s, 9 H, $t\text{Bu-Me}$); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{MeOD-}d_4$): 206.4 (C-10), 174.2 (C-1), 162.3 (C-7), 158.0 (Boc- C_q), 138.7 (C-9), 133.0 (C-5), 129.2 (C-4), 120.9 (C-6), 119.1 (C-8), 80.8 (Boc- $t\text{Bu-C}_q$), 56.5 (C-2), 52.8 (OMe), 37.9 (C-3), 28.8 (Boc- $t\text{Bu-Me}$), 27.1 ppm (C-11); **IR** ν [cm^{-1}] 3355 (w), 2968 (w), 2951 (w), 1738 (m), 1682 (s), 1643 (s), 1620 (m), 1597 (w), 1564 (w), 1512 (m), 1488 (s), 1455 (w), 1434 (m), 1396 (w), 1365 (m), 1342 (w), 1324 (m), 1282 (s), 1252 (s), 1221 (s), 1198 (m), 1157 (s), 1050 (m), 1028 (m), 1012 (m), 994 (m), 965 (m), 909 (w), 896 (w), 870 (w), 847 (w), 834 (m), 803 (s), 778 (m), 760 (m), 747 (w), 735 (w); Die Spektroskopischen Daten entsprechen denen von Lit^[130].

6.2.2.1.2 Methyl-(S)-3-[3-acetyl-4-(2-nitrobenzyloxy)phenyl]-2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]propanoat (194)

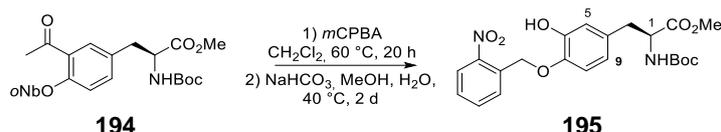


Zu einer Lösung von Aminosäure **193** (5.321 g, 15.772 mmol, 1.0 eq.) in abs. DMF (79 ml, 0.2M) wurde in Anlehnung an Lit^[130] *ortho*-Nitrobenzylbromid (3.748 g, 17.349 mmol, 1.1 eq.), frisch ausgeheiztes K₂CO₃ (4.577 g, 33.121 mmol, 2.1 eq.) und TBAI (0.583 g, 1.577 mmol, 0.1 eq.) hinzugefügt. Nach Rühren für 18 h bei RT wurde die Suspension über Celite filtriert. Das Filtrat wurde mit H₂O (ca. 500 ml) versetzt und die wässrige Phase mit EtOAc (3x 200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung (1x 300 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (SiO₂, cHexan:EtOAc 90:10→40:60) lieferte das nitrobenzylgeschützte Produkt **194** als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 7.376 g (15.611 mmol, 99.0%), farbloser Feststoff.

R_f (SiO₂) 0.44 (cHexan:EtOAc 60:40); [α]²⁵_D + 5.06 ° in MeOH; **Smp.** 102 °C; **¹H-NMR** (500 MHz, MeOD-*d*₄): 8.14 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, *o*Nb-Ar-H), 7.83 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H, *o*Nb-Ar-H), 7.75 (t, *J* = 7.2 Hz, 1 H, *o*Nb-Ar-H), 7.60 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H, *o*Nb-Ar-H), 7.55 (s, 1 H, 5-H), 7.37 (dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 1 H, 9-H), 7.08 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H, 8-H), 5.58 (s, 2 H, *o*Nb-CH₂), 4.33 (dd, *J* = 8.6, 5.6 Hz, 1 H, 2-H), 3.70 (s, 3 H, OMe), 3.10 (dd, *J* = 13.8, 5.0 Hz, 1 H, 3-H_a), 2.88 (dd, *J* = 13.6, 9.3 Hz, 1 H, 3-H_b), 2.53 (s, 3 H, 11-H), 1.37 ppm (s, 9 H, Boc-*t*Bu-Me); **¹³C-NMR** (125 MHz, MeOD-*d*₄): 201.7 (C-10), 174.1 (C-1), 158.0 (C-7), 157.9 (Boc-C_q), 149.4 (*o*Nb-C_q[NO₂]), 136.0 (C-9), 135.1 (*o*Nb-Ar-H), 133.7 (*o*Nb-C_q[CH₂]), 132.3 (C-5), 131.6 (C-4), 131.1 (*o*Nb-Ar-H), 130.5 (*o*Nb-Ar-H), 129.5 (C-6), 126.3 (*o*Nb-Ar-H), 144.7 (C-8), 80.8 (Boc-*t*Bu-C_q), 69.1 (*o*Nb-CH₂), 56.6 (C-2), 52.8 (OMe), 37.8 (C-3), 31.9 (C-11), 28.8 ppm (Boc-*t*Bu-Me); **IR** ν[cm⁻¹] 2982 (w), 2930 (w), 1745 (m), 1706 (s), 1682 (s), 1609 (w), 1577 (w), 1529 (s), 1497 (s), 1448 (m), 1410 (s), 1344 (s), 1298 (m), 1239 (s), 1222 (s), 1194 (m), 1166 (S), 1061 (m), 1016 (m), 964 (w), 863 (w), 824 (w), 789 (w), 730 (m); **HRMS** (ES⁺) *m/z* [M+K⁺] berechnet für C₂₄H₂₈O₈N₂K⁺ 511.14772 gefunden 511.14739.

6.2.2.1.3 Methyl-(S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-(3-hydroxy-4-((2-nitrobenzyl)oxy)phenyl)propanoat (195)



Zu einer Lösung von **194** (4.808 g, 10.176 mmol, 1.0 eq.) in abs. CH₂Cl₂ (20 ml, 0.5M) wurde gemäß Lit^[130] *m*CPBA (7.526 g, 30.527 mmol, 3.0 eq. 70%ig) gegeben und das Reaktionsgemisch 20 h bei 60 °C gerührt. Nach Zugabe von 5 gew-%iger KHCO₃-Lösung (1x 20 ml) und Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit EtOAc (3x 15 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung (1x 25 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung direkt weiterumgesetzt.

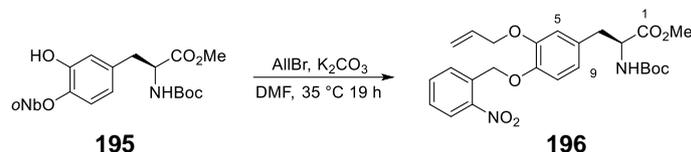
Dazu wurde eine Lösung des acetylgeschützten Zwischenprodukts in MeOH p.A. (100 ml, 0.1M) mit ges. NaHCO₃-Lösung (25 ml, 0.4M) versetzt und für 6 d bei 40 °C gerührt. Nach vollständigem Umsatz wurde H₂O (100 ml) hinzugefügt und die wässrige Phase mit HCl (1M) angesäuert. Anschließend erfolgte Extraktion der wässrigen Phase mit EtOAc (3x 75 ml), Waschen der vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung (1x 150 ml), Trocknung über Na₂SO₄ und Entfernung des Lösemittels am Rotationsverdampfer.

Säulenchromatographische Aufreinigung (SiO₂, cHexan:EtOAc 90:10→70:30) lieferte das Produkt **195** als beigen Schaum.

Ausbeute: 2.927 g (6.556 mmol, 64.4%), beiger Schaum.

R_f (SiO₂) 0.43 (cHexan:EtOAc 60:40); **[α]²⁵_D** + 3.36 ° in MeOH; **Smp.** 37-39 °C; **¹H-NMR** (500 MHz, MeOD-*d*₄): 8.15 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, oNb-Ar-H), 7.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, oNb-Ar-H), 7.72 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H, oNb-Ar-H), 7.55 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H, oNb-Ar-H), 6.79 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, 8-H), 6.73 (s, 1 H, 5-H), 6.59 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, 9-H), 5.49 (s, 2 H, oNb-CH₂), 4.30 (t, *J* = 6.7 Hz, 1 H, 2-H), 3.68 (s, 3 H, CO₂Me), 2.96 (dd, *J* = 13.7, 5.5 Hz, 1 H, 3-H_a), 2.79 (dd, *J* = 13.7, 8.9 Hz, 1 H, 3-H_b), 1.39 ppm (s, 9 H, Boc-*t*Bu-Me); **¹³C-NMR** (125 MHz, MeOD-*d*₄): 174.4 (C-1), 158.0 (Boc-C_q), 148.9 (oNb-C_q[NO₂]), 148.3 (C-6), 146.7 (C-7), 135.2 (oNb-C_q[CH₂]), 135.1 (oNb-Ar-H), 132.5 (C-4), 130.3 (oNb-Ar-H), 129.8 (oNb-Ar-H), 126.0 (oNb-Ar-H), 121.8 (C-9), 118.1 (C-5), 115.5 (C-8), 80.8 (Boc-*t*Bu-C_q), 69.3 (oNb-CH₂), 56.8 (C-2), 52.7 (CO₂Me), 38.3 (C-3), 28.8 ppm (Boc-*t*Bu-Me); **IR** ν[cm⁻¹] 3390 (w), 2982 (w), 2958 (w), 2937 (w), 2867 (w), 1738 (m), 1699 (m), 1616 (w), 1595 (w), 1581 (w), 1525 (s), 1508 (s), 1438 (m), 1393 (w), 1368 (m), 1337 (s), 1274 (m), 1215 (s), 1159 (s), 1128 (s), 1051 (m), 1020 (s), 960 (w), 925 (w), 859 (m), 838 (w), 789 (m), 762 (m), 730 (s), 678 (m); **HRMS** (ES⁺) *m/z* [M+Na⁺] berechnet für C₂₂H₂₆O₈N₂Na⁺ 469.15814 gefunden 469.15733.

6.2.2.1.4 Methyl-(*S*)-3-(3-(allyloxy)-4-((2-nitrobenzyl)oxy)phenyl)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)propanoat (**196**)

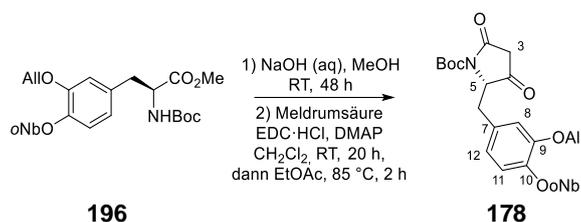


Das *meta*-Phenol **195** (2.849 g, 6.381 mmol, 1.0 eq.) wurde in abs. DMF (21.5 ml, 0.3M) mit frisch ausgeheiztem K₂CO₃ (1.764 g, 12.762 mmol, 2.0 eq.) versetzt und nach 20 min bei RT Allylbromid (610 µl, 7.020 mmol, 1.1 eq.) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde für 19 h bei 35 °C gerührt und anschließend über Celite filtriert. Nach Zugabe von H₂O (50 ml) wurde mit EtOAc (3x 30 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung (1x 50 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (SiO₂, cHexan:EtOAc 90:10→75:25) lieferte das allylgeschützte Produkt **196** als farblose Kristalle.

Ausbeute: 2.864 g (5.887 mmol, 92.3%), farblose Kristalle.

R_f (SiO₂) 0.62 (cHexan:EtOAc 60:40); **[α]²⁵_D** + 33.04 ° in CHCl₃; **Smp.** 107 - 109 °C; **¹H-NMR** (500 MHz, MeOD-*d*₄): 8.13 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, oNb-Ar-H), 7.94 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H, oNb-Ar-H), 7.73 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H, oNb-Ar-H), 7.56 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H, oNb-Ar-H), 6.91 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, 8-H), 6.88 (d, *J* = 1.2 Hz, 1 H, 5-H), 6.74 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 9-H), 6.01 - 6.17 (m, 1 H, All-DB-CH), 5.45 (s, 2 H, oNb-CH₂), 5.42 (dd, *J* = 17.2, 1.5 Hz, 1 H, All-DB-CH_{2,a}), 5.25 (dd, *J* = 10.7, 1.2 Hz, 1 H, All-DB-CH_{2,b}), 4.59 (d, *J* = 5.0 Hz, 2 H, All-CH₂), 4.34 (dd, *J* = 8.6, 5.7 Hz, 1 H, 2-H), 3.69 (s, 3 H, OMe), 3.04 (dd, *J* = 13.9, 5.2 Hz, 1 H, 3-H_a), 2.83 (dd, *J* = 13.5, 9.4 Hz, 1 H, 3-H_b), 1.38 ppm (s, 9 H, Boc-*t*Bu-Me); **¹³C-NMR** (125 MHz, MeOD-*d*₄): 174.4 (C-1), 158.0 (Boc-C_q), 150.2 (C-6), 149.0 (oNb-C_q[NO₂]), 148.6 (C-7), 135.2 (oNb-C_q[CH₂]), 135.1 (All-DB-CH), 135.0 (oNb-CH₂), 132.7 (C-4), 130.4 (oNb-CH), 129.9 (oNb-CH), 126.0 (oNb-CH), 123.3 (C-9), 117.8 (All-DB-CH₂), 116.9 (C-5), 116.6 (C-8), 80.8 (Boc-*t*Bu-C_q), 71.1 (All-CH₂), 69.6 (oNb-CH₂), 56.7 (C-2), 52.8 (OMe), 34.4 (C-3), 28.3 ppm (Boc-*t*Bu-Me); **IR** ν[cm⁻¹] 3359 (m), 3014 (w), 2982 (w), 1864 (w), 1741 (s), 1731 (m), 1687 (s), 1649 (w), 1611 (w), 1592 (w), 1583 (w), 1522 (s), 1472 (w), 1445 (w), 1437 (w), 1428 (w), 1413 (w), 1393 (w), 1378 (m), 1373 (w), 1340 (s), 1321 (w), 1287 (m), 1259 (s), 1226 (s), 1192 (m), 1170 (s), 1154 (s), 1142 (s), 1054 (s), 1042 (s), 1032 (s), 1012 (m), 994 (s), 963 (w), 924 (s), 891 (w), 861 (m), 849 (m), 839 (m), 806 (m), 799 (m), 792 (m), 777 (w), 767 (w), 751 (w), 732 (s), 682 (m); **HRMS** (ES⁺) *m/z* [M+Na⁺] berechnet für C₂₅H₃₀O₈N₂Na⁺ 509.18944 gefunden 509.18888.

6.2.2.1.5 *tert*-Butyl-(*S*)-2-(3-(allyloxy)-4-((2-nitrobenzyl)oxy)benzyl)-3,5-dioxopyrrolidin-1-carboxylat (**178**)



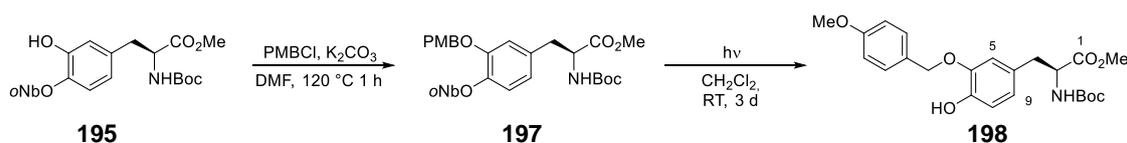
Gemäß Lit^[136] wurde der Methylester **196** (2.353 g, 4.836 mmol, 1.0 eq.) in MeOH. p.A. (24 ml, 0.2M) mit wässriger NaOH-Lösung (7.5 ml, 1.5 eq., 1M) versetzt und für 48 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von wässriger HCl-Lösung (25 ml, 1M) wurde mit EtOAc (3x 25 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung (1x 50 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt.

In Anlehnung an Lit^[121] wurde die erhaltene Säure in abs. CH₂Cl₂ (16 ml, 0.3M) mit Meldrumsäure (0.769 g, 5.320 mmol, 1.1 eq.), DMAP (0.827 g, 6.770 mmol, 1.4 eq.) und EDC-HCl (1.112 g, 5.803 mmol, 1.2 eq.) versetzt und 20 h bei RT gerührt. Anschließend erfolgte Zugabe von EtOAc (50 ml), Waschen mit H₂SO₄ (2x 25 ml, 0.5M), Extraktion der wässrigen Phasen mit EtOAc (1x 50 ml), sowie erneutes Waschen der vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung (1x 150 ml). Die über Na₂SO₄ getrockneten organischen Phasen wurden 2.5 h unter Reflux gerührt und das Lösemittel anschließend am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (RP-C18, H₂O:MeCN + 0.1% HCO₂H 60:40→20:80) lieferte die Tetramsäure **178** als beigen Schaum.

Ausbeute: 1.708 g g (3.440 mmol, 71.1%), beiger Schaum.

$[\alpha]_D^{25} + 86.49^\circ$ in CHCl₃; **Smp.** 57 - 59 °C; **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): 8.18 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1 H, *o*Nb-Ar-H), 7.98 (dd, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1 H, *o*Nb-Ar-H), 7.70 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1 H, *o*Nb-Ar-H), 7.49 (td, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1 H, *o*Nb-Ar-H), 6.82 - 6.87 (m, 1 H, 11-H), 6.59 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H, 8-H), 6.56 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1 H, 12-H), 6.02 - 6.12 (m, 1 H, All-DB-CH), 5.52 (s, 2 H, *o*Nb-CH₂), 5.44 (dq, *J* = 17.2, 1.6 Hz, 1 H, All-DB-CH₂), 5.31 (dq, *J* = 10.5, 1.4 Hz, 1 H, All-DB-CH₂), 4.54 - 4.65 (m, 3 H, 5-H, All-CH₂), 3.34 (dd, *J* = 14.2, 5.2 Hz, 1 H, 6-H_a), 3.15 (dd, *J* = 14.2, 2.9 Hz, 1 H, 6-H_b), 2.88 (d, *J* = 22.4 Hz, 1 H, 3-H_a), 2.31 (dd, *J* = 22.3, 1.7 Hz, 1 H, 3-H_b), 1.63 ppm (s, 9 H, Boc-*t*Bu-Me); **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃): 204.4 (C-4); 167.3 (C-2), 149.1 (Boc -C_q), 148.7 (C-9), 147.5 (C-10), 146.7 (*o*Nb-Ar-[NO₂]), 134.1 (*o*Nb-Ar-H), 134.0 (*o*Nb-Ar-[CH₂]), 133.0 (All-DB-CH), 128.5 (*o*Nb-Ar-H), 128.2 (*o*Nb-Ar-H), 127.3 (C-7), 124.9 (*o*Nb-Ar-H), 122.6 (C-12), 117.9 (All-DB-CH₂), 115.6 (C-8), 114.7 (C-11), 84.3 (Boc-*t*Bu-C_q), 69.8 (All-CH₂), 67.9 (*o*Nb-CH₂), 68.3 (C-5), 43.4 (C-3), 36.0 (C-6), 28.1 ppm (Boc-*t*Bu-Me); **IR** ν[cm⁻¹] 3090 (w), 2979 (w), 2933 (w), 2864 (w), 1755 (s), 1713 (m), 1609 (s), 1526 (s), 1514 (s), 1477 (w), 1456 (w), 1424 (w), 1394 (w), 1366 (s), 1341 (s), 1305 (s), 1263 (s), 1230 (m), 1150 (s), 1140 (s), 1080 (w), 1052 (w), 1021 (m), 990 (w), 952 (w), 928 (w), 856 (w), 847 (w), 814 (w), 790 (w), 782 (w), 730 (w); **HRMS** (ES⁺) *m/z* [M+Na⁺] berechnet für C₂₆H₂₈O₈N₂Na⁺ 519.17379 gefunden 519.17335.

6.2.2.1.6 Methyl-(*S*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(4-hydroxy-3-((4-methoxybenzyl)oxy)phenyl)propanoat (**198**)



Zu einer Lösung der phenolischen Aminosäure **195** (3.640 g, 8.153 mmol, 1.0 eq.) in abs. DMF (20 ml, 0.4M) wurde gemäß Lit^[137] PMBCl (1.596 g, 10.191 mmol, 1.25 eq.) und frisch ausgeheiztes K₂CO₃ (2.817 g,

20.383 mmol, 2.5 eq.) gegeben und diese für 1 h bei 120 °C gerührt. Nach Filtration über Celite wurde H₂O (500 ml) hinzugefügt und das Gemisch mit EtOAc (3x 200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurde mit ges. NaCl-Lösung (1x 300 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (SiO₂, cHexan:EtOAc 90:10→75:25) lieferte das PMB-geschützte Produkt **197** als oranges Öl.

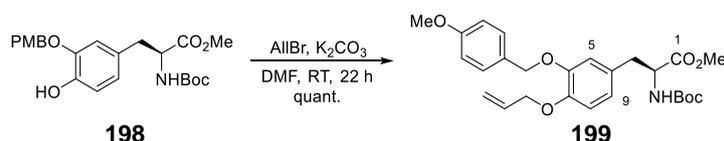
Ausbeute: 3.022 g (5.334 mmol, 65.4%), oranges, zähes Öl.

Die geschützte Aminosäure **197** (1.141 g, 3.426 mmol) in abs. CH₂Cl₂ (35 ml, 0.1M) wurde für 3 d mit einer Schwarzlichtlampe (4W, 366 nm) bestrahlt. Nach vollständigem Umsatz wurde das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (Aluminiumoxid, neutral, Boeckmann I, cHexan:EtOAc:MeOH 100:0:0→0:100:0→0:95:5) lieferte das nitrobenzylentschützte Produkt **198** als farblose Kristalle.

Ausbeute: 1.292 g (2.844 mmol, 83.0%), farblose Kristalle.

R_f (SiO₂) 0.54 (cHexan:EtOAc 60:40); **[α]²⁵_D** + 3.03 ° in MeOH; **¹H-NMR** (500 MHz, MeOD-*d*₄): 7.38 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H, PMB-Ar-H), 6.92 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H, PMB-Ar-H), 6.83 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H, 5-H), 6.72 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H, 8-H), 6.63 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1 H, 9-H), 5.04 (s, 2 H, PMB-CH₂), 4.30 (dd, *J* = 8.5, 5.9 Hz, 1 H, 2-H), 3.79 (s, 3 H, PMB-OMe), 3.65 (s, 3 H, CO₂Me), 2.96 (dd, *J* = 13.8, 5.7 Hz, 1 H, 3-H_a), 2.79 (dd, *J* = 13.7, 8.7 Hz, 1 H, 3-H_b), 1.39 ppm (s, 9 H, Boc-*t*Bu-Me); **¹³C-NMR** (125 MHz, MeOD-*d*₄): 174.5 (C-1), 161.2 (PMB-C_q-[OMe]), 157.9 (Boc-C_q), 148.0 (C-6), 147.1 (C-7), 130.8 (PMB-Ar-H), 129.7 (C-4), 129.2 (PMB-C_q-[CH₂]), 123.5 (C-9), 116.6 (C-8), 116.4 (C-5), 115.0 (PMB-Ar-H), 80.8 (Boc-*t*Bu-C_q), 72.1 (PMB-CH₂), 86.9 (C-2), 55.8 (PMB-OMe), 52.7 (CO₂Me), 38.5 (C-3), 28.8 ppm (Boc-*t*Bu-Me); **IR** ν[cm⁻¹] 3418 (w), 2975 (w), 2954 (w), 2937 (w), 2843 (w), 2505 (w), 1740 (m), 1703 (m), 1612 (w), 1588 (w), 1515 (s), 1435 (m), 1412 (m), 1394 (m), 1366 (m), 1302 (w), 1263 (m), 1247 (s), 1172 (s), 1160 (s), 1122 (m), 1061 (w), 1028 (m), 858 (w), 820 (m), 776 (w), 758 (w); **HRMS** (ES⁺) *m/z* [M+Na⁺] berechnet für C₂₃H₂₉O₇NNa⁺ 454.18362 gefunden 454.18309.

6.2.2.1.7 Methyl-(S)-3-(4-(allyloxy)-3-((4-methoxybenzyl)oxy)phenyl)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)propanoat (**199**)



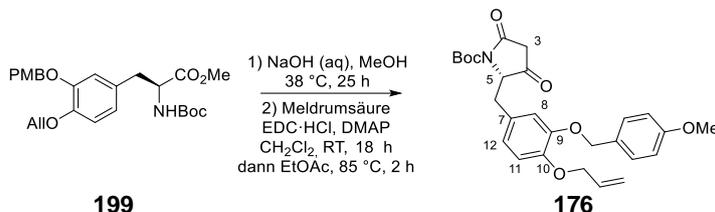
In Anlehnung an Lit^[17] wurde **198** (1.220 g, 2.827 mmol, 1.0 eq.) in abs. DMF (9.5 ml, 0.3M) mit frisch ausgeheiztem K₂CO₃ (1.172 g, 8.480 mmol, 3.0 eq.) versetzt und nach 20 min bei RT Allylbromid (540 µl, 6.219 mmol, 1.1 eq.) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde für 22 h bei RT gerührt und anschließend über Celite filtriert. Nach Zugabe von H₂O (300 ml) wurde mit EtOAc (3x 75 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung (1x 100 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (SiO₂, cHexan:EtOAc 100:0→85:15) lieferte das allylgeschützte Produkt **199** als beiger Feststoff.

Ausbeute: 1.333 g (2.827 mmol, quant.), beiger Feststoff.

R_f (SiO₂) 0.62 (cHexan:EtOAc 60:40); **[α]²⁵_D** + 3.51 ° in CHCl₃; **Smp.** 75 - 77 °C; **¹H-NMR** (500 MHz, MeOD-*d*₄): 7.37 (m, 2 H, PMB-Ar-H), 6.91 - 6.94 (m, 2 H, PMB-Ar-H), 6.90 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H, 5-H), 6.88 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, 8-H), 6.74 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1 H, 9-H), 6.05 (ddt, *J* = 17.3, 10.6, 5.2, 5.2 Hz, 1 H, All-DB-CH), 5.38 (dq, *J* = 17.2, 1.6 Hz, 1 H, All-DB-CH_{2,a}), 5.22 (dq, *J* = 10.5, 1.4 Hz, 1 H, All-DB-CH_{2,b}), 5.01 (s, 2 H, PMB-CH₂), 4.54 (dt, *J* = 5.2, 1.4 Hz, 2 H, All-CH₂), 4.32 (dd, *J* = 8.9, 5.6 Hz, 1 H,

2-H), 3.80 (s, 3 H, PMB-OMe), 3.67 (s, 3 H, CO₂Me), 3.01 (dd, $J = 13.9, 5.6$ Hz, 1 H, 3-H_a), 2.82 (dd, $J = 13.8, 8.9$ Hz, 1 H, 3-H_b), 1.39 ppm (s, 9 H, Boc-*t*Bu-Me); ¹³C-NMR (125 MHz, MeOD-*d*₄): 174.4 (C-1), 161.2 (PMB-C_q[OMe]), 158.0 (Boc-C_q), 150.1 (C-6), 149.3 (C-7), 135.3 (All-DB-CH), 131.8 (C-4), 130.7 (PMB-Ar-H), 130.8 (PMB-C_q[CH₂]), 123.6 (C-9), 117.71 (C-5), 117.67 (All-DB-CH₂), 116.1 (C-8), 115.0 (PMB-Ar-H), 80.8 (Boc-*t*Bu-C_q), 72.5 (PMB-CH₂), 71.4 (All-CH₂), 56.8 (C-2), 55.8 (PMB-OMe), 52.8 (CO₂Me), 38.4 (C-3), 28.8 ppm (Boc-*t*Bu-Me); IR ν [cm⁻¹] 2976 (w), 2954 (w), 2933 (w), 2867 (w), 2839 (w), 2510 (w), 1744 (m), 1708 (m), 1612 (w), 1587 (w), 1515 (s), 1409 (m), 1365 (m), 1248 (s), 1164 (s), 1138 (s), 1060 (w), 1019 (m), 927 (w), 856 (w), 821 (m), 779 (w), 755 (w); HRMS (ES⁺) m/z [M+Na⁺] berechnet für C₂₆H₃₃O₇NNa⁺ 494.214922 gefunden 4494.21446.

6.2.2.1.8 *tert*-Butyl-(S)-2-(4-(allyloxy)-3-((4-methoxybenzyl)oxy)benzyl)-3,5-dioxopyrrolidine-1-carboxylat (**176**)

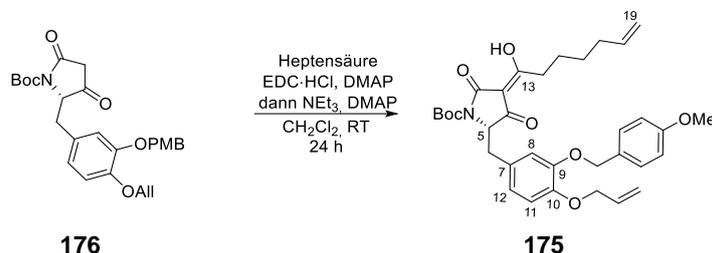


Gemäß Lit^[136] wurde der Methylester **199** (4.449 g, 9.435 mmol, 1.0 eq.) in MeOH. p.A. (46 ml, 0.2M) mit wässriger NaOH-Lösung (14 ml, 1.5 eq., 1M) versetzt und für 25 h bei 38 °C gerührt. Nach Zugabe von wässriger HCl-Lösung (50 ml, 1M) wurde mit EtOAc (3x 35 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung (1x 50 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt.

In Anlehnung an Lit^[121] wurde die erhaltene Säure in abs. CH₂Cl₂ (30 ml, 0.3M) mit Meldrumsäure (1.449 g, 10.379 mmol, 1.1 eq.), DMAP (1.613 g, 13.209 mmol, 1.4 eq.) und EDC-HCl (2.170 g, 11.322 mmol, 1.2 eq.) versetzt und 18 h bei RT gerührt. Anschließend erfolgte Zugabe von EtOAc (200 ml), Waschen mit H₂SO₄ (2x 150 ml, 0.5M), Extraktion der wässrigen Phasen mit EtOAc (2x 75 ml), sowie erneutes Waschen der vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung (1x 150 ml). Die über Na₂SO₄ getrockneten organischen Phasen wurden 2 h unter Reflux gerührt und das Lösemittel anschließend am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (RP-C18, H₂O:MeCN + 0.1% HCO₂H 60:40→30:70) lieferte die Tetramsäure **176** als beigen Schaum.

Ausbeute: 3.905 g (8.109 mmol, 85.9%), beiger Schaum.

$[\alpha]_D^{25} + 71.67^\circ$ in CHCl₃; **Smp.** 47 - 49 °C; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.35 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H, PMB-Ar-H), 6.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H, PMB-Ar-H), 6.80 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H, 11-H), 6.56 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H, 8-H), 6.54 (dd, $J = 8.1, 2.0$ Hz, 1 H, 12-H), 6.06 (ddt, $J = 17.2, 10.5, 5.5$ Hz, All-DB-CH), 5.40 (dd, $J = 17.2, 1.5$ Hz, 1 H, All-DB-CH_{2,a}), 5.27 (dd, $J = 10.5, 1.2$ Hz, 1 H, All-DB-CH_{2,b}), 5.07 (d, $J = 11.7$ Hz, 1 H, PMB-CH_{2,a}), 4.99 (d, $J = 11.7$ Hz, 1 H, PMB-CH_{2,b}), 5.5 - 4.61 (m, 3 H, All-CH₂, 5-H), 3.81 (s, 3 H, PMB-OMe), 3.29 (dd, $J = 14.1, 5.1$ Hz, 1 H, 6-H_a), 3.10 (dd, $J = 14.2, 2.7$ Hz, 1 H, 6-H_b), 2.75 (d, $J = 22.3$ Hz, 1 H, 3-H_a), 2.07 (dd, $J = 22.3, 1.5$ Hz, 1 H, 3-H_b), 1.61 ppm (s, 9 H, Boc-*t*Bu-Me); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 204.5 (C-4), 167.5 (C-2), 159.3 (PMB-C_q[OMe]), 149.0 (Boc-C_q), 148.4 (C-9), 148.3 (C-10), 133.2 (All-DB-CH), 129.0 (PMB-Ar-H), 126.3 (C-7), 122.7 (C-12), 117.7 (All-DB-CH₂), 116.3 (C-8), 114.3 (C-11), 113.9 (PMB-Ar-H), 84.2 (Boc-*t*Bu-C_q), 70.7 (PMB-CH₂), 69.8 (All-CH₂), 68.3 (C-5), 55.3 (PMB-OMe), 43.2 (C-3), 36.0 (C-6), 28.1 ppm (Boc-*t*Bu-Me); IR ν [cm⁻¹] 3001 (w), 2976 (w), 2933 (w), 2869 (w), 2837 (w), 1752 (m), 1713 (m), 1613 (m), 1588 (m), 1513 (s), 1460 (w), 1424 (w), 1392 (w), 1364 (m), 1299 (m), 1246 (s), 1149 (s), 1139 (s), 1078 (m), 1021 (m), 1003 (m), 960 (w), 925 (w), 843 (m), 818 (m), 786 (w), 757 (m), 675 (w), 668 (w); HRMS (ES⁺) m/z [M+Na⁺] berechnet für C₂₇H₃₁O₇NNa⁺ 504.19927 gefunden 504.19781.

6.2.2.2 *para*-verknüpftes Dopa-abgeleitetes Nor-Macrocidin Z (21)6.2.2.2.1 (*S*)-*tert*-Butyl-2-(4-(allyloxy)-3-((4-methoxybenzyl)oxy)benzyl)-4-(1-hydroxyhept-6-en-1-yliden)-3,5-dioxo-pyrrolidin-1-carboxylat (175)

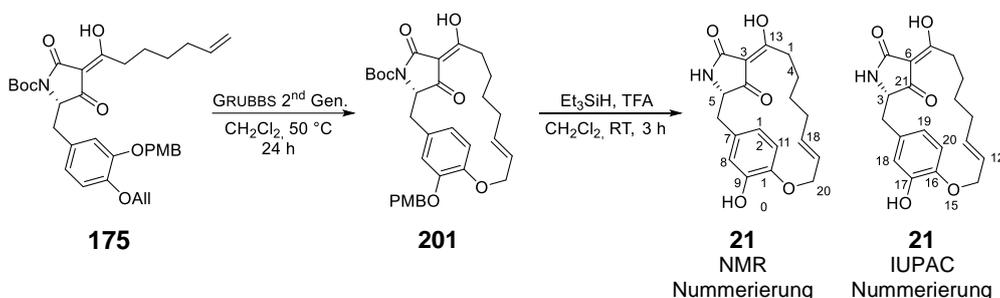
In Anlehnung an Lit^[121] wurde 6-Heptensäure (**158**) (181 mg, 1.409 μmol , 1.3 eq.) in abs. CH_2Cl_2 (5.4 ml, 0.2M) bei 0 °C mit EDC·HCl (332 mg, 1.734 μmol , 1.6 eq.) und DMAP (66 mg, 0.542 μmol , 0.5 eq.) versetzt. Nach 30 min bei RT wurde die Tetramsäure **176** (522 mg, 1.084 μmol , 1.0 eq.) in abs. CH_2Cl_2 (2 ml) zugegeben und für 5 h gerührt. Anschließend wurde zunächst NEt_3 (181 μl , 1.301 μmol , 1.2 eq.), nach weiteren 10 min Rühren DMAP (66 mg, 0.542 μmol , 0.5 eq.) hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde nach einer Reaktionszeit von 16 h mit H_2SO_4 (60 ml, 0.5M) und EtOAc (60 ml) versetzt. Es erfolgten Phasentrennung, Waschen der organischen Phase mit H_2SO_4 (1x 60 ml, 0.5M), Reextraktion der wässrigen Phase mit EtOAc (2x 30 ml), Waschen der vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung, sowie Trocknung über Na_2SO_4 und Entfernung des Lösemittels am Rotationsverdampfer. Säulenchromatographische Aufreinigung (RP-C18, $\text{H}_2\text{O}:\text{MeCN} + 0.1\% \text{HCO}_2\text{H}$ 60:40 \rightarrow 10:90) lieferte die 3-Acyltetramsäure **175** als oranges Öl.

Ausbeute: 483 mg (816 μmol , 75.3%), oranges Öl.

$[\alpha]_D^{25}$ – 13.71 ° in CHCl_3 ; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 7.35 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H, PMB-Ar-H), 6.88 - 6.92 (m, 2 H, PMB-Ar-H), 6.72 - 6.76 (m, 1 H, 11-H), 6.61 - 6.66 (m, 1 H, 8-H), 6.56 (dd, $J = 8.2, 1.9$ Hz, 1 H, 12-H), 5.98 - 6.09 (m, 1 H, All-DB-CH), 5.70 - 5.81 (m, 1 H, 18-H), 5.34 - 5.40 (m, 1 H, All-DB-CH₂), 5.21 - 5.27 (m, 1 H, All-DB-CH₂), 4.90 - 5.04 (m, 4 H, 19-H, PMB-CH₂), 4.64 (dd, $J = 5.6, 2.7$ Hz, 1 H, 5-H_{Tautomer2}), 4.50 - 4.55 (m, 2 H, All-CH₂), 4.40 (dd, $J = 5.3, 2.7$ Hz, 1 H, 5-H_{Tautomer1}), 3.81 - 3.84 (m, 3 H, OMe), 3.28 - 3.41 (m, 1 H, 6-H_a), 3.15 - 3.26 (m, 1 H, 6-H_b), 2.71 - 2.84 (m, 2 H, 14-H), 1.98 - 2.09 (m, 2 H, 17-H), 1.61 (s, 9 H, Boc-*t*Bu-Me), 1.51 - 1.60 (m, 2 H, 15-H), 1.33 - 1.45 ppm (m, 2 H, 16-H); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{MeOD-}d_4$): 7.34 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H, PMB-Ar-H), 6.89 - 6.94 (m, 2 H, PMB-Ar-H), 6.80 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 6.65 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H, 11-H), 6.56 (dd, $J = 8.1, 2.0$ Hz, 1 H, 8-H), 6.02 (ddt, $J = 17.3, 10.6, 5.2, 5.2$ Hz, 1 H, 12-H), 5.75 (ddt, $J = 17.0, 10.2, 6.7, 6.7$ Hz, 1 H, All-DB-CH), 5.35 (dq, $J = 17.3, 1.7$ Hz, 1 H, 18-H), 5.20 (dq, $J = 10.5, 1.5$ Hz, 1 H, All-DB-CH₂), 4.97 (dq, $J = 17.1, 1.7$ Hz, 1 H, 19-H), 4.91 (d, $J = 11.9$ Hz, 3 H, 19-H, PMB-CH₂), 4.60 (br. s, 1 H, 5-H), 4.48 (br. d, $J = 5.2$ Hz, 2 H, All-CH₂), 3.80 (s, 3 H, OMe), 3.36 (dd, $J = 14.0, 5.2$ Hz, 1 H, 6-H_a), 3.16 (dd, $J = 14.1, 2.5$ Hz, 1 H, 6-H_b), 2.64 - 2.82 (m, 2 H, 14-H), 2.01 (br. q, $J = 7.0, 7.0, 7.0$ Hz, 2 H, 17-H), 1.62 (s, 9 H, Boc-*t*Bu-Me), 1.45 - 1.53 (m, 2 H, 15-H), 1.32 ppm (br. quin, $J = 7.7, 7.7, 7.7, 7.7$ Hz, 2 H, 16-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): Tautomer1: 192.3 (C-4), 191.3 (C-13), 173.3 (C-2), 159.3 (PMB-C_q[OMe]), 148.9 (Boc-C_q), 148.5 (C-9), 147.9 (C-10), 138.1 (C-18), 133.5 (All-DB-CH), 129.1 (PMB-C_q[CH₂]), 129.0 (PMB-Ar-H), 127.1 (C-7), 122.7 (C-12), 117.4 (All-DB-CH₂), 116.5 (C-8), 1114.9 (C-19), 114.2 (C-11), 113.8 (PMB-Ar-H), 102.4 (C-3), 24.0 (Boc-*t*Bu-C_q), 71.1 (PMB-CH₂), 69.9 (All-CH₂), 65.6 (C-5), 55.3 (OMe), 35.2 (C-6), 33.2 (C-17), 32.8 (C-14), 28.2 (C-16), 28.1 (Boc-*t*Bu-Me), 25.3 (C-15); Tautomer2: 196.4 (C-13), 196.5 (C-4), 164.2 (C-2), 159.3 (PMB-C_q[OMe]), 149.8 (Boc-C_q), 148.5 (C-9), 148.0 (C-10), 138.2 (C-18), 133.4 (All-DB-CH), 129.2 (PMB-C_q[CH₂]), 129.0 (PMB-Ar-H), 126.6 (C-7), 122.5 (C-12), 117.4 (All-DB-CH₂), 116.1 (C-8), 114.8 (C-19), 113.8 (C-11), 113.8 (PMB-Ar-H), 105.5 (C-3), 83.3 (Boc-*t*Bu-C_q), 71.1 (PMB-CH₂), 69.8 (All-CH₂), 61.8 (C-5), 55.3 (OMe), 35.1 (C-6), 34.6 (C-14), 33.3 (C-17), 28.2 (C-16), 28.2 (Boc-*t*Bu-Me), 24.5 ppm (C-15); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{MeOD-}d_4$): 194.4 (C-4), 161.2 (PMB-C_q[OMe]), 151.0 (Boc-C_q), 150.0 (C-9), 149.6 (C-10), 139.6 (C-18), 135.1 (All-DB-CH), 130.7 (PMB-C_q[CH₂]), 130.5 (PMB-Ar-H), 128.6 (C-7), 124.2 (C-12), 118.1 (C-8), 117.7 (All-DB-CH₂), 115.6 (C-11), 115.4 (C-19), 115.0 (PMB-Ar-H), 85.0

(Boc-*t*Bu-C_q), 72.7 (PMB-CH₂), 71.1 (All-CH₂), 64.8 (C-5), 55.8 (PMB-OMe), 36.3 (C-6), 35.6 (C-14), 34.5 (C-17), 29.6 (C-16), 28.6 (Boc-*t*Bu-Me), 26.4 ppm (C-15); IR ν [cm⁻¹] 3076 (w), 2977 (w), 2931 (w), 2865 (w), 1778 (w), 1761 (w), 1743 (w), 1715 (m), 1669 (m), 1603 (s), 1515 (s), 1455 (w), 1423 (m), 1392 (w), 1367 (m), 1346 (m), 1304 (s), 1248 (s), 1160 (s), 1142 (s), 1026 (m), 998 (m), 917 (m), 871 (w), 847 (w), 822 (w), 780 (w); HRMS (ES⁺) *m/z* [M+Na⁺] berechnet für C₃₄H₄₁O₈NNa⁺ 614.27244 gefunden 614.27238.

6.2.2.2.2 (3*S*,12*E*)-4-Aza-7,17-dihydroxy-15-oxa-5,21-dioxo-tricyclo[14.2.2.1^{3,6}]henicosa-1(18),6,12,16(17),19-pentaen (21)



Gemäß Lit^[124] wurde das Dien **175** (288 mg, 487 μ mol, 1.0 eq.) in abs. CH₂Cl₂ (100 ml, 5mM) vorgelegt und das Gemisch im Ultraschallbad entgast (3x 1 min) und jeweils mit Argon wieder begast. Nach Zugabe von GRUBBS-Katalysator (20.7 mg, 24 μ mol, 0.05 eq., 2nd Gen.) wurde das Gemisch für 18 h unter Reflux erhitzt und das Lösemittel anschließend am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (RP-C18, H₂O:MeCN + 0.1% HCO₂H 60:40→0:100) lieferte den ungesättigten Markozyklus **201** als beigen Schaum.

Ausbeute: 215 mg (381 μ mol, 78.3%), beiger Schaum.

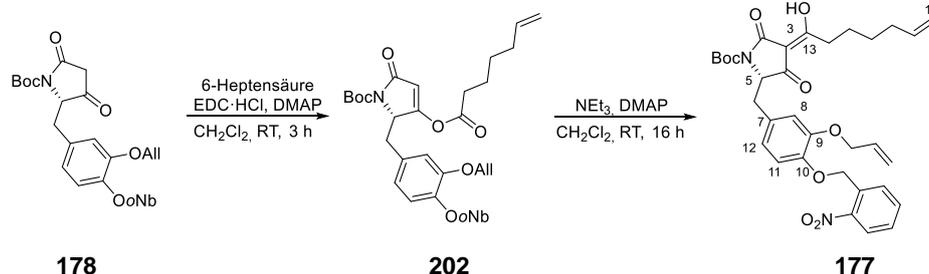
In Anlehnung an Lit^[138] wurde der Markozyklus **201** (196 mg, 347 μ mol, 1.0 eq.) in abs. CH₂Cl₂ (18 ml, 0.02M) bei 0 °C mit Et₃SiH (285 μ l, 1783 μ mol, 5.0 eq.) und TFA (2.85 ml) versetzt und 1 h bei 0 °C gerührt. Nach weiteren 2 h bei RT wurde das Reaktionsgemisch zunächst aus Toluol und anschließend aus MeOH eingengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (RP-C18, H₂O:MeCN + 0.1% HCO₂H 90:10→30:70) lieferte das ungesättigte DOPA-Derivat mit altem Verknüpfungsmuster **21** als beigen Schaum.

Ausbeute: 92.5 mg (269 μ mol, 77.5%), beiger Schaum.

[α]_D²⁵ + 22.40 ° in MeOH; ¹H-NMR (500 MHz, MeOD-*d*₄ + KOH): 6.52 - 6.71 (m, 3 H, 8-H, 11-H, 12-H), 5.31 - 5.58 (m, 2 H, 18-H, 19-H), 4.48 - 4.64 (m, 2 H, 20-H), 3.76 (t, *J* = 3.5 Hz, 1 H, 5-H), 3.04 (d, *J* = 13.4 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.75 (dd, *J* = 13.7, 4.0 Hz, 1 H, 6-H_b), 1.90 - 2.04 (m, 2 H), 1.88 - 3.07 (m, 2 H, 14-H), 1.17 - 1.29 (m, 2 H), 0.97 - 1.08 ppm (m, 2 H); ¹³C-NMR (125 MHz, MeOD-*d*₄ + KOH): 198.8 (C-13), 197.6 (C-4), 178.9 (C-2), 149.4 (C-9^{Atropisomer2}), 146.3 (C-9^{Atropisomer1}), 144.5 (C-10), 137.6 (C-18), 132.4 (C-7), 126.8 (C-19), 122.6 (C-12), 119.1 (C-8), 116.3 (C-11^{Atropisomer2}), 115.6 (C-11^{Atropisomer1}), 104.1 (C-3), 69.1 (C-20^{Atropisomer1}), 68.2 (C-20^{Atropisomer2}), 61.1 (C-5), 41.2 (C-14), 37.4 (C-6), 34.0 (C-17), 30.1 (C-16), 28.8 ppm (C-15); die Signale zu Position C-9 und C-11 wurden via 2D-NMR-Spektren bestimmt; IR ν [cm⁻¹] 3311 (w), 2924 (w), 2865 (w), 1698 (m), 1652 (s), 1610 (s), 1508 (m), 1434 (m), 1371 (w), 1343 (w), 1269 (m), 1244 (m), 1198 (w), 1128 (w), 1068 (w), 1044 (w), 1016 (w), 973 (m), 907 (m), 882 (w), 843 (w), 805 (w), 756 (w), 731 (m); HRMS (ES⁺) *m/z* [M+H⁺] berechnet für C₁₉H₂₂O₅N⁺ 344.14925 gefunden 344.14885.

6.2.2.3 meta-verknüpftes Dopa-abgeleitetes Nor-Macrocidin Z (22)

6.2.2.3.1 (S)-tert-Butyl-2-(3-(allyloxy)-4-((2-nitrobenzyl)oxy)benzyl)-4-(1-hydroxyhept-6-en-1-yliden)-3,5-dioxo-pyrrolidin-1-carboxylat (177)



In Anlehnung an Lit^[121] wurde 6-Heptensäure (0.477 g, 3.720 mmol, 1.1 eq.) in abs. CH₂Cl₂ (17 ml, 0.2M) bei 0 °C mit EDC·HCl (0.875 g, 4.565 mmol, 1.35 eq.) und DMAP (0.103 g, 0.845 mmol, 0.25 eq.) versetzt. Nach 30 min bei RT wurde die Tetramsäure **178** (1.679 g, 3.382 mmol, 1.0 eq.) in abs. CH₂Cl₂ (10 ml) zugegeben und für weitere 3 h gerührt. Anschließend erfolgte Zugabe von EtOAc (250 ml), Waschen mit H₂SO₄ (2x 250 ml, 0.5M), Extraktion der wässrigen Phasen mit EtOAc (2x 100 ml), erneutes Waschen der vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung (1x 250 ml), sowie Trocknung über Na₂SO₄ und Entfernung des Lösemittels am Rotationsverdampfer. Säulenchromatographische Aufreinigung mit möglichst kurzer Kontaktzeit zum Kieselgel (SiO₂, cHexan:EtOAc 90:10→50:50) lieferte das 4-O-Acyl **202** als rot, oranges Öl.

Ausbeute: 1.287 g (2.121 mmol, 62.7%), rot, oranges Öl.

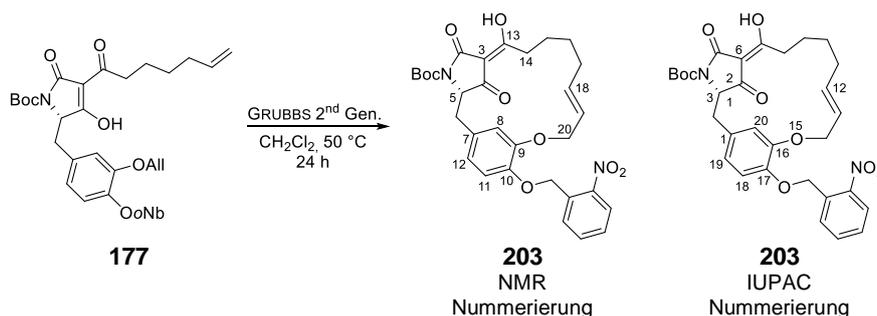
Das 4-O-Acyl **202** (1.154 g, 1.902 mmol, 1.0 eq.) wurde in abs. CH₂Cl₂ (19 ml, 0.1M) zunächst mit NEt₃ (320 µl, 2.283 mmol, 1.2 eq.) versetzt und 10 min bei RT gerührt. Anschließend erfolgte die Zugabe von DMAP (0.116 g, 0.951 mmol, 0.5 eq.). Nach 16 h bei RT wurde nochmals DMAP (0.058 g, 0.475 mmol, 0.25 eq.) hinzugefügt und die Reaktion weitere 5 h gerührt. Danach erfolgte Zugabe von H₂SO₄ (200 ml, 0.5M) und EtOAc (200 ml), Phasentrennung, Waschen der organischen Phase mit H₂SO₄ (1x 200 ml, 0.5M), Reextraktion der wässrigen Phase mit EtOAc (2x 100 ml), Waschen der vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung, sowie Trocknung über Na₂SO₄ und Entfernung des Lösemittels am Rotationsverdampfer. Säulenchromatographische Aufreinigung (RP-C18, H₂O:MeCN + 0.1% HCO₂H 60:40→0:100) lieferte die 3-Acyl-tetramsäure **177** als gelbes Öl.

Ausbeute: 0.835 g (1.376 mmol, 67.9%), gelbes Öl.

[α]_D²⁵ – 9.05 ° in CHCl₃; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.12 - 8.21 (m, 1 H, oNb-Ar-H), 7.95 - 8.02 (m, 1 H, oNb-Ar-H), 7.68 (td, J = 7.4, 3.6 Hz, 1 H, oNb-Ar-H), 7.48 (t, J = 7.8 Hz, 1 H, oNb-Ar-H), 6.74 - 6.80 (m, 1 H, 11-H), 6.60 (d, J = 1.8 Hz, 1 H, 8-H), 6.56 (m, J = 2.1 Hz, 1 H, 12-H), 6.01 - 6.13 (m, 1 H, All-DB-CH), 5.68 - 5.83 (m, 1 H, 18-H), 5.50 (m, 2 H, oNb-CH₂), 5.42 (dt, J = 17.2, 1.5 Hz, 1 H, All-DB-CH₂), 5.29 (dd, J = 10.5, 0.9 Hz, 1 H, All-DB-CH₂), 4.89 - 5.06 (m, 2 H, 19-H), 4.66 (dd, J = 5.7, 2.7 Hz, 1 H, 5-H_{Tautomer2}), 4.46 - 4.59 (m, 2 H, All-CH₂), 4.41 (dd, J = 5.5, 2.7 Hz, 1 H, 5-H_{Tautomer2}), 3.42 (dd, J = 14.0, 5.6 Hz, 1 H, 6-H_{a,Tautomer2}), 3.34 (dd, J = 14.0, 5.5 Hz, 1 H, 6-H_{a,Tautomer1}), 3.25 (dd, J = 14.0, 2.7 Hz, 1 H, 6-H_{b,Tautomer1}), 3.22 (dd, J = 14.0, 2.6 Hz, 1 H, 6-H_{b,Tautomer2}), 2.73 - 2.88 (m, 2 H, 14-H), 2.06 (q, J = 7.0 Hz, 2 H, 17-H_{Tautomer1}), 2.01 (q, J = 7.0 Hz, 1 H, 17-H_{Tautomer2}), 1.62 (s, 9 H, Boc-tBu-Me), 1.50 - 1.61 (m, 2 H, 15-H), 1.32 - 1.45 ppm (m, 2 H, 16-H); ¹H-NMR (500 MHz, MeOD-d₄): 8.12 (d, J = 8.2 Hz, 1 H, oNb-Ar-H), 7.91 (d, J = 7.8 Hz, 1 H, oNb-Ar-H), 7.71 (t, J = 7.6 Hz, 1 H, oNb-Ar-H), 7.55 (t, J = 7.8 Hz, 1 H, oNb-Ar-H), 6.85 (m, J = 8.2 Hz, 1 H, 11-H), 6.61 (d, J = 1.7 Hz, 1 H, 8-H), 6.56 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1 H, 12-H), 6.05 (ddt, J = 17.2, 10.5, 5.1, 5.1 Hz, 1 H, All-DB-CH), 5.74 (ddt, J = 17.1, 10.3, 6.7, 6.7 Hz, 1 H, 18-H), 5.41 (s, 2 H, oNb-CH₂), 5.39 (dq, J = 17.1, 1.7 Hz, 1 H, All-DB-CH₂), 5.25 (dq, J = 10.5, 1.4 Hz, 1 H, All-DB-CH₂), 4.95 (dq, J = 17.2, 1.6 Hz, 1 H, 19-H), 4.61 (br. s., 1 H, 5-H), 4.45 - 4.54

(m, 2 H, All-CH₂), 3.38 (dd, $J = 14.0, 5.2$ Hz, 1 H, 6-H), 3.18 (dd, $J = 14.5, 2.1$ Hz, 1 H, 6-H), 2.64 - 2.81 (m, 2 H, 14-H), 2.00 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H, 17-H), 1.63 (s, 9 H, Boc-*t*Bu-Me), 1.44 - 1.52 (m, 2 H, 15-H), 1.29 - 1.36 ppm (m, 2 H, 16-H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): Tautomer1: 196.5 (C-13), 192.1 (C-4), 164.2 (C-2), 148.9 (Boc-C_q), 148.3 (C-9), 146.7 (oNb-C_q[NO₂]), 138.1 (C-18), 134.3 (oNb-C_q[CH₂]), 134.1 (oNb-Ar-H), 133.0 (All-DB-CH), 128.5 (oNb-Ar-H), 127.9 (C-7), 128.1 (oNb-Ar-H), 124.9 (oNb-Ar-H), 122.6 (C-12), 117.7 (All-DB-CH₂), 115.7 (C-8), 115.0 (C-19), 114.3 (C-11), 102.3 (C-3), 84.1 (Boc-*t*Bu-C_q), 69.8 (All-CH₂), 67.9 (oNb-CH₂), 65.5 (C-5), 35.2 (C-6), 34.6 (C-14), 33.2 (C-17), 28.2 (C-16), 28.1 (Boc-*t*Bu-Me), 25.3 ppm (C-15); Tautomer2: 196.8 (C-4), 191.4 (C-13), 173.3 (C-2), 149.8 (Boc-C_q), 148.4 (C-9), 147.2 (C-10), 146.6 (oNb-C_q[NO₂]), 138.2 (C-18), 134.2 (oNb-C_q[CH₂]), 134.1 (oNb-Ar-H), 133.1 (All-DB-CH), 128.5 (oNb-Ar-H), 128.1 (oNb-Ar-H), 127.5 (C-7), 124.9 (oNb-Ar-H), 122.5 (C-12), 117.6 (All-CH₂), 115.4 (C-8), 114.8 (C-19), 114.3 (C-11), 105.4 (C-3), 83.4 (Boc-*t*Bu-C_q), 69.8 (All-CH₂), 67.9 (oNb-CH₂), 61.7 (C-5), 35.1 (C-6), 33.2 (C-17), 32.8 (C-14), 28.23 (C-16), 28.21 (Boc-*t*Bu-Me), 24.5 ppm (C-15); ¹³C-NMR (125 MHz, MeOD-*d*₄): 150.9 (Boc-C_q), 150.0 (C-9), 148.9 (C-10), 148.9 (oNb-C_q[NO₂]), 139.6 (C-18), 135.03 (oNb-Ar-H), 134.99 (oNb-C_q[CH₂]), 134.8 (All-DB-CH), 130.3 (oNb-Ar-H), 129.9 (oNb-Ar-H), 129.4 (C-7), 126.0 (oNb-Ar-H), 124.0 (C-12), 117.9 (All-DB-CH₂), 117.3 (C-8), 116.1 (C-11), 115.4 (C-19), 85.0 (Boc-*t*Bu-C_q), 71.2 (All-CH₂), 69.4 (oNb-CH₂), 64.9 (C-5), 36.3 (C-6), 35.2 (C-14), 34.5 (C-17), 29.9 (C-16), 28.6 (Boc-*t*Bu-Me), 26.4 ppm (C-15); C-5 und C-14 wurden mittels 2D-Spektroskopie bestimmt; IR ν[cm⁻¹] 3080 (w), 3069 (w), 2979 (w), 2930 (w), 2860 (w), 1766 (w), 1742 (m), 1716 (s), 1603 (m), 1642 (m), 1603 (s), 1528 (s), 1513 (1475 (w), 1458 (w), 1442 (m), 1423 (m), 1396 (w), 1368 (m), 1342 (s), 1305 (s), 1258 (s), 1229 (s), 1158 (s), 1101 (w), 1051 (w), 1025 (m), 1000 (w), 960 (w), 914 (m), 860 (w), 789 (w), 729 (w); HRMS (ES⁺) *m/z* [M+Na⁺] berechnet für C₃₃H₃₈O₉N₂Na⁺ 629.24695 gefunden 630.25196.

6.2.2.3.2 (3*S*,12*E*)-4-Aza-7-hydroxy-17-((2-nitrobenzyl)oxy)-15-oxa-5,21-dioxo-tricyclo[14.3.1.1^{3,6}]hencosa- 1(19),6,12,17,20(16)-pentaen (203)



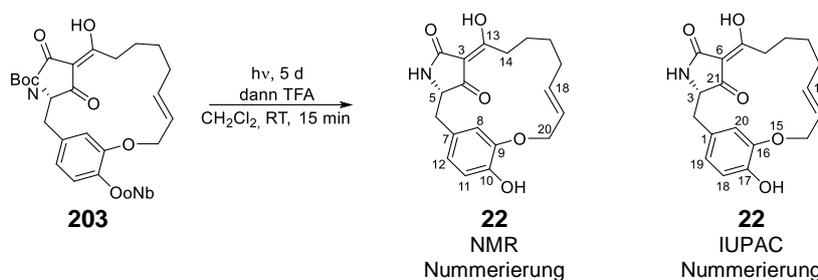
Gemäß Lit^[124] wurde das Dien **177** (308 mg, 508 μmol, 1.0 eq.) in abs. CH₂Cl₂ (100 ml, 5mm) vorgelegt und das Gemisch im Ultraschallbad entgast (3x 1 min) und jeweils mit Argon wieder begast. Nach Zugabe von GRUBBS-Katalysator (21.6 mg, 25 μmol, 0.05 eq., 2nd Gen.) wurde das Gemisch für 18 h unter Reflux erhitzt und das Lösemittel anschließend am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (RP-C18, H₂O:MeCN + 0.1% HCO₂H 60:40→0:100) lieferte den ungesättigten Markozyklus **203** als beigen Schaum.

Ausbeute: 241 mg (417 μmol, 82.0%), beiger Schaum.

[α]_D²⁵ + 50.85 ° in CHCl₃; **Smp.** 59 – 61 °C; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.17 (dd, $J = 8.2, 1.1$ Hz, 1 H, oNb-Ar-H), 7.90 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H, oNb-Ar-H), 7.66 (td, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1 H, oNb-Ar-H), 7.47 (td, $J = 8.2, 0.9$ Hz, 1 H, oNb-Ar-H), 6.73 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, 11-H), 6.61 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H, 8-H), 6.46 (dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 1 H, 12-H), 5.68 - 5.79 (m, 2 H, 18-H, 19-H), 5.47 - 5.57 (m, 2 H, oNb-CH₂), 4.61 - 4.75 (m, 2 H, 20-H), 4.42 (dd, $J = 5.2, 2.7$ Hz, 1 H, 5-H), 3.37 (m, $J = 5.2$ Hz, 2 H, 6-H_a, 14-H_a), 3.23 (dd, $J = 14.2, 2.7$ Hz, 1 H, 6-H_b), 2.19 (m, $J = 4.1$ Hz, 1 H, 17-H), 2.06 (ddd, $J = 11.6, 9.9, 7.6$ Hz, 1 H, 14-H_b), 1.62 - 1.67 (m, 9 H, Boc-*t*Bu-Me), 1.48 - 1.57 (m, 2 H, 16-H), 1.24 - 1.39 ppm (m, 2 H, 15-H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 192.3 (C-13), 191.5 (C-4), 173.5 (C-2), 149.0 (Boc-C_q), 147.8 (C-9), 146.8 (C-10), 134.4 (oNb-C_q[CH₂]), 133.98 (oNb-Ar-H, C-18/C-19), 128.5 (oNb-Ar-H), 128.1 (oNb-Ar-H), 127.6 (C-7), 126.6 (C-18/C-19), 124.9 (oNb-Ar-H), 121.9 (C-12), 115.4 (C-8), 114.6 (C-11), 101.5 (C-3), 84.2

(Boc-*t*Bu-C_q), 68.0 (oNb-CH₂), 67.7 (C-20), 65.5 (C-5), 34.7 (C-6), 32.7 (C-14), 30.1 (C-17), 28.1 (Boc-*t*Bu-Me), 26.6 (C-16), 25.2 ppm (C-15); IR ν [cm⁻¹] 2977 (w), 2928 (w), 2865 (w), 2253 (w), 1764 (w), 1712 (m), 1669 (w), 1603 (m), 1529 (m), 1511 (m), 1430 (w), 1395 (w), 1371 (m), 1343 (m), 1297 (m), 1276 (m), 1255 (m), 1223 (m), 1149 (s), 1135 (s), 1051 (w), 1019 (m), 973 (w), 910 m(m), 875 (w), 857 (w), 843 (w), 787 (m), 731 (s), 682 (w); HRMS (ES⁺) m/z [M+Na⁺] berechnet für C₃₁H₃₄O₉N₂Na⁺ 601.21565 gefunden 601.21523.

6.2.2.3.3 (3*S*,12*E*)-4-Aza-7,17-dihydroxy-15-oxa-5,21-dioxo-tricyclo[14.3.1.1^{3,6}]heni cosa- 1(19),6,12,17,20(16)-pentaen (22)



Der Makrozyklus **203** (206 mg, 356 μ mol) in abs. CH₂Cl₂ (100 ml, 3.5mm) wurde für 5 d mit einer Schwarzlichtlampe (4W, 366 nm) bestrahlt. Nach vollständigem Umsatz wurde TFA (10 ml, 10V%) hinzugefügt und weitere 15 min bei RT gerührt. Entfernung des Lösemittels am Rotationsverdampfer und säulenchromatographische Aufreinigung (RP-C18, H₂O:MeCN + 0.1% HCO₂H 60:40→20:80) lieferten das ungesättigte DOPA-Derivat mit neuem Verknüpfungsmuster **22** als beigen Schaum.

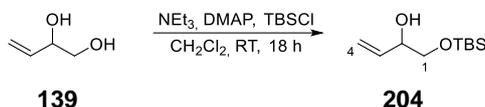
Ausbeute: 48 mg (140 μ mol, 39.3%), beiger Schaum.

$[\alpha]_D^{25} + 58.73^\circ$ in MeOH; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 6.76 - 6.81 (m, 1 H, 11-H), 6.55 - 6.60 (m, 2 H, 8-H, 12-H), 6.07 - 6.22 (m, 1 H, NH), 5.73 (dt, $J = 15.9, 5.8$ Hz, 1 H, 18/19-H), 5.68 (dt, $J = 15.9, 5.0$ Hz, 1 H, 18/19-H), 4.64 (dd, $J = 20.0, 4.0$ Hz, 1 H, 20-H_a), 4.67 (dd, $J = 20.0, 5.6$ Hz, 1 H, 20-H_b), 4.13 (dd, $J = 4.9, 2.9$ Hz, 1 H, 5-H), 3.20 - 3.31 (m, 2 H, 6-H_a, 14-H_a), 2.85 (dd, $J = 14.3, 5.0$ Hz, 1 H, 6-H_b), 2.20 - 2.28 (m, 1 H, 17-H_a), 2.09 - 2.14 (m, 1 H, 17-H_b), 1.99 - 2.06 (m, 1 H, 14-H_b), 1.45 - 1.61 (m, 3 H, 15-H_a, 16-H), 1.24 - 1.32 ppm (m, 1 H, 15-H_b); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 194.1 (C-4), 189.3 (C-13), 175.3 (C-2), 144.74 (C-10), 144.4 (C-9), 134.4 (C-18/19), 126.1 (C-18/19), 125.3 (C-7), 123.0 (C-12), 114.0 (C-11), 113.6 (C-8), 100.8 (C-3), 67.6 (C-20), 62.2 (C-5), 36.2 (C-6), 32.5 (C-14), 30.1 (C-17), 26.7 (C-16), 25.3 ppm (C-15); IR ν [cm⁻¹] 3318 (w), 2926 (w), 1701 (m), 1659 (s), 1610 (s), 1511 (m), 1439 (m), 1353 (w), 1269 (m), 1245 (m), 1149 (w), 1122 (w), 1049 (w), 1012 (w), 980 (w), 908 (w), 871 (w), 791 (w), 733 (w); HRMS (ES⁺) m/z [M+H⁺] berechnet für C₁₉H₂₂O₅N⁺ 344.14925 gefunden 344.14891.

6.3 Macrocidin A-abgeleitete Derivate

6.3.1 Epoxidtragende ω -Bromcarbonsäure (180)

6.3.1.1 1-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-3-buten-2-ol (204)

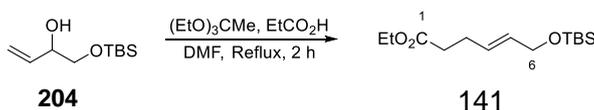


Analog zu Lit^[117] wurde Diol **139** (6.0 ml, 65.040 mmol, 1.00 eq.) in abs. CH₂Cl₂ (108 ml, 0.6M) bei 0 °C mit NEt₃ (9.9 ml, 71.544 mmol, 1.10 eq.) und DMAP (318 mg, 2.602 mmol, 0.04 eq.) versetzt. Nach 10 min bei 0 °C wurde TBSCl (10.783 g, 71.544 mmol, 1.10 eq.) hinzugefügt, die Reaktion langsam auf RT erwärmen lassen und 18 h gerührt. Nach Zugabe von H₂O (300 ml) und Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit EtOAc (3x 150 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt **204** wurde als farbloses Öl erhalten und ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 13.078 g (64.624 mmol, 99.4%), farbloses Öl.

R_f (SiO₂) 0.18 (cHexan:EtOAc 95:5); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 5.82 (ddd, *J* = 17.1, 10.8, 5.7 Hz, 1 H, 3-H), 5.35 (dt, *J* = 17.1, 1.4 Hz, 1 H, 4-H_a), 5.20 (dt, *J* = 10.8, 1.2 Hz, 1 H, 4-H_b), 4.13 - 4.23 (m, 1 H, 2-H), 3.67 (dd, *J* = 10.0, 3.7 Hz, 1 H, 1-H_a), 3.46 (dd, *J* = 10.0, 7.8 Hz, 1 H, 1-H_b), 2.57 (d, *J* = 3.5 Hz, 1 H, OH), 0.92 (s, 9 H, TBS-*t*Bu), 0.09 ppm (s, 6 H, TBS-Me); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 136.6 (C-3), 116.5 (C-4), 73.0 (C-2), 66.9 (C-1), 25.8 (TBS-*t*Bu-Me), 18.3 (TBS-*t*Bu-C_q), -5.4 ppm (TBS-Me); Die spektroskopischen Daten entsprechen denen von Lit^[117].

6.3.1.2 Ethyl (4*E*)-6-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-4-hexenoat (141)

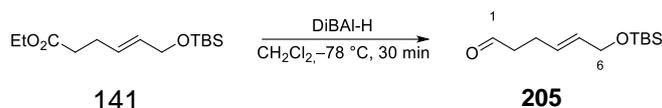


Gemäß Lit^[117] wurde der mono-TBS-geschützte Diol **204** (13.078 g, 64.624 mmol, 1.0 eq.) in abs. DMF (130 ml, 0.5M) mit Triethylorthoacetat (47 ml, 258.50 mmol, 4.0 eq.) und Propionsäure (4.8 ml, 64.624 mmol, 1.0 eq.) versetzt und 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen und Zugabe von H₂O (1 l) wurde mit cHexan (3x 250 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung (300 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (SiO₂, cHexan:EtOAc 97.5:2.5→95:5) lieferte den Ester 141 als farbloses Öl.

Ausbeute: 11.033 g (40.494 mmol, 62.7% über zwei Stufen), farbloses Öl.

R_f (SiO₂) 0.58 (cHexan:EtOAc 95:5); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 5.55 - 5.70 (m, 2 H, 4-H, 5-H), 4.10 - 4.17 (m, 4 H, 6-H, Et-CH₂), 2.34 - 2.42 (m, 4 H, 2-H, 3-H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H, Et-CH₃), 0.91 (s, 9 H, TBS-*t*Bu), 0.07 ppm (s, 6 H, TBS-Me); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 173.1 (C-1), 130.4 (C-5), 128.8 (C-4), 63.7 (C-6), 60.3 (Et-CH₂), 33.9 (C-2), 27.4 (C-3), 25.9 (TBS-*t*Bu-Me), 18.4 (TBS-*t*Bu-C_q), 14.2 (Et-CH₂), -5.2 ppm (TBS-Me); Die spektroskopischen Daten entsprechen denen von Lit^[117].

6.3.1.3 (4E)-6-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-4-hexenal (205)



Entsprechend Lit^[117] wurde Ester 141 (3.540 g, 12.993 mmol, 1.00 eq.) in abs. CH₂Cl₂ (88 ml, 0.15M) bei -78 °C über einen Zeitraum von 10 min mit DiBAL-H (13.4 ml, 13.382 mmol, 1.03 eq.) versetzt und weitere 30 min bei -78 °C gerührt. Nach Reaktionsabbruch durch Zugabe von ges. Na-K-Tartrat-Lösung bei -78 °C wurde das Gemisch unter Rühren auf RT erwärmen lassen, die wässrige Phase mit Et₂O (3x 75 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung (100 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 2.968 g (12.993 mmol, quant.), farbloses Öl.

R_f (SiO₂) 0.37 (cHexan:EtOAc 95:5); **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): 9.78 (br. s, 1 H, 1-H), 5.54 - 5.73 (m, 2 H, 4-H, 5-H), 4.13 (d, *J* = 4.7 Hz, 2 H, 6-H), 2.49 - 2.62 (m, 2 H, 2-H), 2.39 (q, *J* = 6.9 Hz, 2 H, 3-H), 0.91 (s, 9 H, TBS-*t*Bu), 0.07 ppm (s, 6 H, TBS-Me); **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃): 202.0 (C-1), 130.6 (C-5), 128.4 (C-4), 63.6 (C-6), 43.1 (C-2), 25.9 (TBS-*t*Bu-Me), 24.7 (C-3), 18.4 (TBS-*t*Bu-C_q), -5.2 ppm (TBS-Me); Die spektroskopischen Daten entsprachen denen von Lit^[117].

6.3.1.4 Benzyl-(2E,6E)-8-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]octa-2,6-dienoat (206)

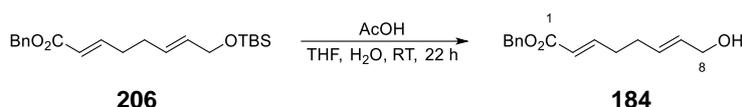


In Anlehnung an Lit^[139] wurden Aldehyd **205** (5,475 g, 23,970 mmol, 1.0 eq.) und Yild (Ph₃P=CHCO₂Bn) (12.790 g, 31.161 mmol, 1.3 eq.) in abs. THF (120 ml, 0.2M) 17 h bei 40 °C gerührt. Nach Entfernung des Lösemittels am Rotationsverdampfer lieferte säulenchromatographische Aufreinigung (SiO₂, cHexan:EtOAc 99:1→95:5) den Ester **206** als farbloses Öl.

Ausbeute: 7.691 g (21.330 mmol, 89.0%), farbloses Öl.

R_f (SiO₂) 0.46 (cHexan:EtOAc 95:5); **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): 7.30 - 7.58 (m, 5 H, Ar-H), 7.02 (dt, *J* = 15.6, 6.8 Hz, 1 H, 3-H), 5.89 (d, *J* = 15.6 Hz, 1 H, 2-H), 5.52 - 5.71 (m, 2 H, 6-H, 7-H), 5.18 (s, 2 H, Bn-CH₂), 4.13 (d, *J* = 4.6 Hz, 2 H, 8-H), 2.31 (q, *J* = 6.8 Hz, 2 H, 4-H), 2.21 (q, *J* = 6.8 Hz, 2 H, 5-H), 0.91 (s, 9 H, TBS-*t*Bu), 0.07 ppm (s, 6 H, TBS-Me); **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃): 166.4 (C-1), 149.1 (C-3), 136.1 (Ar-C_q), 130.4 (C-6/7), 129.1 (C-6/7), 128.5 (Ar-H), 128.2 (Ar-H), 128.1 (Ar-H), 121.3 (C-2), 66.0 (Bn-CH₂), 63.7 (C-8), 31.9 (C-4), 30.5 (C-5), 26.0 (TBS-*t*Bu-Me), 18.4 (TBS-*t*Bu-C_q), -5.2 ppm (TBS-Me); **IR** ν[cm⁻¹] 3031 (w), 2956 (m), 2928 (m), 2889 (w), 2857 (m), 1722(s), 1658 (w), 1495 (w), 1470 (w), 1460 (w), 1378 (w), 1361 (w), 1308 (w), 1293 (w), 1255 (s), 1216 (w), 1191 (m), 1152 (m), 1124 (m), 1092 (m), 1056 (m), 1014 (m), 975 (m), 936 (w), 834 (s), 809 (w), 773 (w), 699 (m); **HRMS** (ES⁺) *m/z* [M+H⁺] berechnet für C₂₁H₃₃O₃Si⁺ 361.21935 gefunden 361.21869.

6.3.1.5 Benzyl (2*E*,6*E*)-8-hydroxyocta-2,6-dienoat (**184**)

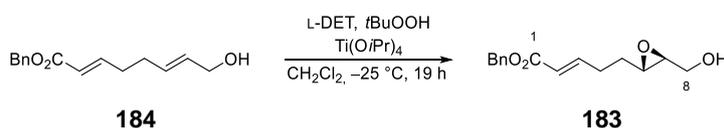


Entsprechend Lit^[140] wurde der TBS-geschützte Ester **206** (3.194 g, 8.858 mmol, 1.0 eq.) in THF p.A. (44 mL), H₂O (44 mL) und AcOH (132 ml) (Verhältnis 1:1:3) 21 h bei RT gerührt und die Reaktionslösung anschließend durch Zugabe von wässriger NaOH (4M, 500 ml) neutralisiert. Nach Extraktion der wässrigen Phase mit EtOAc (3x 300 ml) wurden die vereinigten organischen Phasen zunächst eingeeengt und dann mit ges. NaHCO₃-Lösung (1x 300 ml) gewaschen. Darauffolgend wurde die Carbonatphase mit EtOAc (3x 150 ml) reextrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen (1x 200 ml), über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (SiO₂, cHexan:EtOAc 75:25) lieferte den Allylalkohol **184** als farbloses Öl.

Ausbeute: 2.128 g (8.640 mmol, 97.5%), farbloses Öl.

R_f (SiO₂) 0.52 (cHexan:EtOAc 50:50); **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): 7.30 - 7.43 (m, 5 H, Ar-H), 7.01 (dt, *J* = 15.6, 6.8 Hz, 1 H, 3-H), 5.90 (d, *J* = 15.6 Hz, 1 H, 2-H), 5.67 - 5.71 (m, 2 H, 6-H, 7-H), 5.19 (s, 2 H, Bn-CH₂), 4.11 (d, *J* = 2.1 Hz, 2 H, 8-H), 2.28 - 2.36 (m, 2 H, 4-H), 2.20 - 2.27 (m, 2 H, 5-H), 1.39 ppm (br. s., 1 H, OH); **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃): 166.7 (C-1), 148.8 (C-3), 136.0 (Ar-C_q), 131.0 (C-6/7), 130.2 (C-6/7), 128.5 (Ar-H), 128.2 (Ar-H), 121.4 (C-2), 66.1 (Bn-CH₂), 63.5 (C-8), 317. (C-4), 30.5 ppm (C-5); **IR** ν[cm⁻¹] 3423 (w), 3034 (w), 2928 (m), 2854 (w), 1718 (s), 1654 (m), 1495 (w), 1453 (w), 1315 (m), 1265 (s), 1187 (m) 1156 (s), 1085 (w), 1010 (s), 975 (s), 855 (w), 742 (m), 699 (m); **HRMS** (ES⁺) *m/z* [M+H⁺] berechnet für C₁₅H₁₈O₃⁺ 247.13287 gefunden 247.13254.

6.3.1.6 Benzyl-(*E*)-5-((2*S*,3*S*)-3-(hydroxymethyl)oxiran-2-yl)pent-2-enoat (**183**)



In Anlehnung an Lit^[121] wurden frisch ausgeheiztes, gepulvertes Molsieb (12.5 g, 3Å), Ti(OiPr)₄ (8.7 ml, 29.363 mmol, 0.6 eq.), L-DET (5.0 ml, 29.363 mmol, 0.6 eq.) und *t*BuOOH (10.7 ml, 58.727 mmol, 1.2 eq, 5.5M in Decan) in abs. CH₂Cl₂ (165 ml, 0.3M) bei RT vorgelegt und nach Kühlung auf -25 °C mit Allylalkohol **184** (12.054 g, 48.939 mmol, 1.0 eq.) versetzt. Die Reaktion wurde nach 19 h bei -25 °C durch Zugabe von 30wt%iger Citronensäure (150 ml) abgebrochen. Anschließend erfolgten Phasentrennung, Extraktion der wässrigen Phase mit Et₂O (2x 100 ml), Waschen der vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung (1x 150 ml), Trocknung über Na₂SO₄ und Entfernung des Lösemittels am Rotationsverdampfer. Säulenchromatographische Aufreinigung (SiO₂, cHexan:EtOAc 90:10→60:40) lieferte das Epoxid **183** als farbloses Öl.

Ausbeute: 10.749 g (40.979 mmol, 83.7%), farbloses Öl.

R_f (SiO₂) 0.27 (cHexan:EtOAc 50:50); **[α]_D²⁵** -26.82 ° in CHCl₃; **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): 7.30 - 7.47 (m, 5 H, Ar-H), 7.03 (dt, *J* = 15.6, 7.0 Hz, 1 H, 3 H), 5.93 (br. d, *J* = 15.6 Hz, 1 H, 2-H), 5.19 (s, 2 H, Bn-CH₂), 3.91 (ddd, *J* = 12.7, 5.0, 2.2 Hz, 1 H, 8-H_a), 3.65 (ddd, *J* = 11.9, 7.2, 4.2 Hz, 1 H, 8-H_b), 3.00 (ddd, *J* = 6.6, 4.7, 2.2 Hz, 1 H, 6-H), 2.95 (dt, *J* = 4.1, 2.2 Hz, 1 H, 7-H), 2.32 - 2.45 (m, 2 H, 4-H), 1.78 - 1.86 (m, 1 H, 5-H_a), 1.66 - 1.76 (m, 1 H, 5-H_b), 1.57 - 1.64 ppm (m, 1 H, OH); **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃): 166.2 (C-1), 148.1 (C-3), 136.0 (Ar-C_q), 128.6 (Ar-H), 128.2 (Ar-H), 121.8 (C-2), 66.2 (Bn-CH₂), 61.3 (C-8), 58.3 (C-7),

54.8 (C-6), 30.0 (C-5), 28.6 ppm (C-4); IR $\nu[\text{cm}^{-1}]$ 3452 (w), 3034 (w), 2928 (w), 2864 (w), 1718 (s), 1658 (m), 1584 (w), 1499 (w), 1456 (w), 1378 (w), 1315 (m), 1265 (s), 1202 (m), 1163 (s), 1124 (w), 1085 (m), 1010 (s), 979 (m), 883 (m), 858 (m), 742 (s), 699 (s), 639 (w); HRMS (ES⁺) m/z [M+H⁺] berechnet für C₁₅H₁₉O₄⁺ 263.12779 gefunden 263.12744.

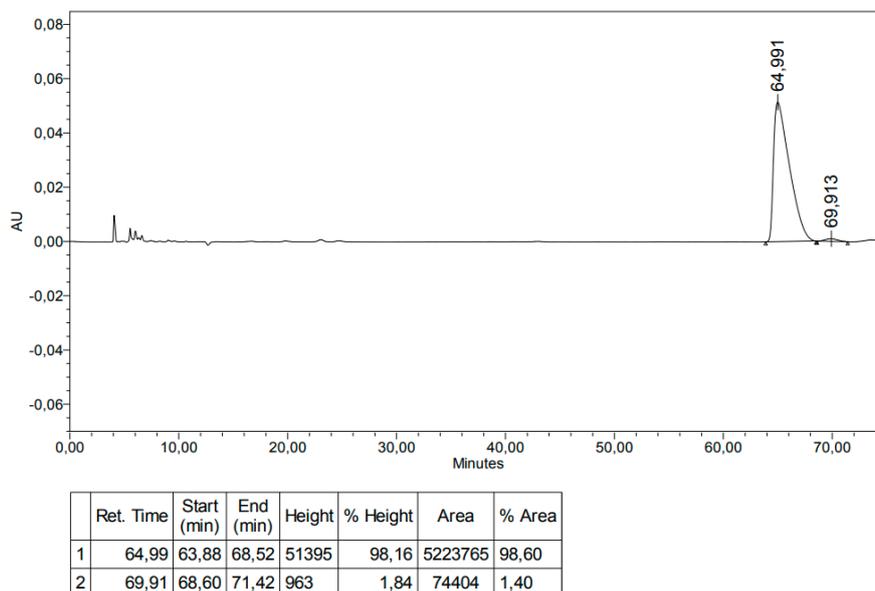
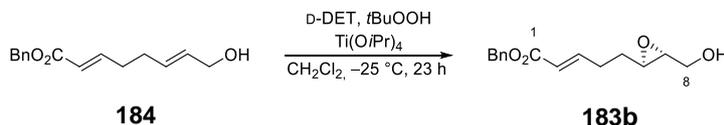


Abbildung 21. Spektrum der chiralen HPLC-Untersuchung von Verbindung **183a** zur ee-Bestimmung.

6.3.1.7 Benzyl-(E)-5-((2R,3R)-3-(hydroxymethyl)oxiran-2-yl)pent-2-enoat (183b)



In Anlehnung an Lit^[121] wurden frisch ausgeheiztes, gepulvertes Molsieb (140 mg, 3Å), Ti(OiPr)₄ (85.1 µl, 287 µmol, 0.6 eq.), D-DET (49.0 µl, 287 µmol, 0.6 eq.) und tBuOOH (105 µl, 575 µmol, 1.2 eq., 5.5M in Decan) in abs. CH₂Cl₂ (1.7 ml, 0.3M) bei RT vorgelegt und nach Kühlung auf -25 °C mit Allylalkohol **184** (118 mg, 479 µmol, 1.0 eq.) versetzt. Die Reaktion wurde nach 23 h bei -25 °C durch Zugabe von 30wt%iger Citronensäure (10 ml) abgebrochen. Anschließend erfolgten Phasentrennung, Extraktion der wässrigen Phase mit Et₂O (2x 15 ml), Waschen der vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung (1x 25 ml), Trocknung über Na₂SO₄ und Entfernung des Lösemittels am Rotationsverdampfer. Säulenchromatographische Aufreinigung (SiO₂, cHexan:EtOAc 90:10→50:50) lieferte das Epoxid **183b** als farbloses Öl.

Ausbeute: 103 mg g (393 µmol, 82.0%), farbloses Öl.

R_f (SiO₂) 0.28 (cHexan:EtOAc 50:50); $[\alpha]_D^{25} +28.23$ ° in CHCl₃; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.31 - 7.42 (m, 5 H, Ar-H), 7.03 (dt, *J* = 15.6, 6.9 Hz, 1 H, 3-H), 5.93 (dt, *J* = 15.7, 1.5 Hz, 1 H, 2-H), 5.19 (s, 2 H, Bn-CH₂), 3.91 (dd, *J* = 12.7, 2.4 Hz, 1 H, 8-H_a), 3.65 (dd, *J* = 12.7, 4.1 Hz, 1 H, 8-H_b), 3.00 (ddd, *J* = 6.7, 4.6, 2.3 Hz, 1 H, 6-H), 2.95 (dt, *J* = 4.0, 2.4 Hz, 1 H, 7-H), 2.34 - 2.44 (m, 2 H, 4-H), 1.78 - 1.86 (m, 1 H, 5-H_a), 1.67 - 1.74 (m, 1 H, 5-H_b), 1.59 ppm (br. s., 1 H, OH); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 166.2 (C-1), 148.1 (C-3), 136.0 (Ar-C_q), 128.6 (Ar-H), 128.2 (Ar-H), 121.8 (C-2), 66.2 (Bn-CH₂), 61.3 (C-8), 58.3 (C-7), 54.8 (C-6), 30.0 (C-5),

28.6 ppm (C-4); IR $v[\text{cm}^{-1}]$ 3445 (w), 3061 (w), 3033 (w), 2984 (w), 2938 (w), 2861 (w), 1715 (s), 1651 (m), 1501 (w), 1455 (w), 1381 (w), 1314 (m), 1269 (s), 1205 (m), 1166 (s), 1124 (w), 1096 (m), 1079 (m), 1022 (m), 980 (m), 882 (w), 864 (w), 738 (m), 696 (m); HRMS (ES⁺) m/z $[\text{M}+\text{H}^+]$ berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_4^+$ 263.12779 gefunden 263.12751.

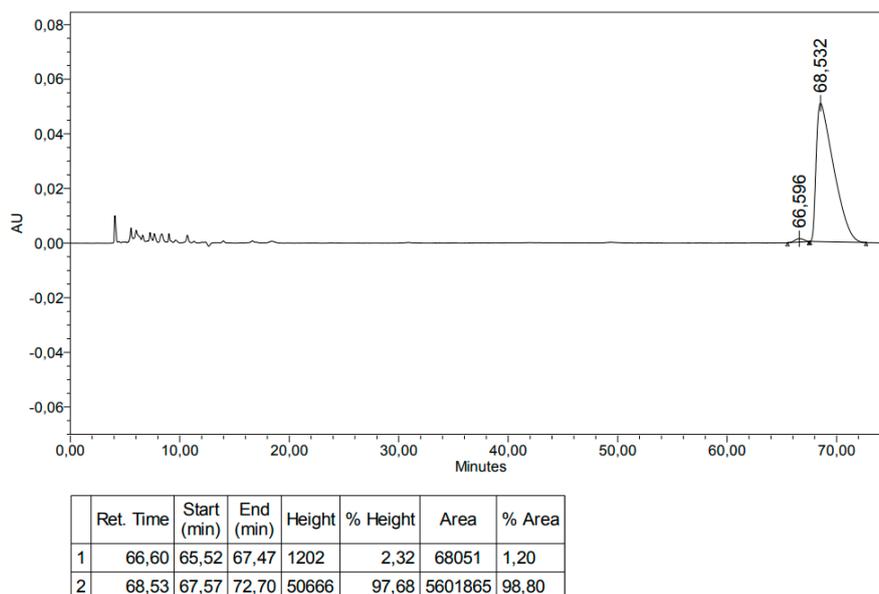
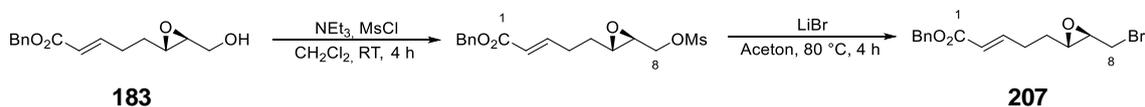


Abbildung 22. Spektrum der chiralen HPLC-Untersuchung von Verbindung **183b** zur ee -Bestimmung.

6.3.1.8 Benzyl-(*E*)-5-((2*S*,3*R*)-3-(bromomethyl)oxiran-2-yl)pent-2-enoat (207)



Alkohol **183** (213 mg, 812 μmol) wurde gemäß Lit^[117] in abs. CH_2Cl_2 (3.3 ml, 0.25M) bei 0 °C mit NEt_3 (225 μl , 1624 μmol , 2.0 eq.) und MsCl (69 μl , 893 μmol , 1.1 eq.) versetzt und anschließend 4 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von Et_2O (10 ml) und H_2SO_4 (10 ml, 0.5M) wurden die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit Et_2O (3x 5 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl -Lösung (1x 20 ml) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 276 mg (812 μmol , quant.), hellgelbes Öl.

R_f (SiO_2) 0.37 (cHexan:EtOAc 50:50); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 7.29 - 7.44 (m, 5 H, Ar-H), 6.96 - 7.07 (m, 1 H, 3-H), 5.93 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H, 2-H), 5.19 (s, 2 H, Bn- CH_2), 4.44 (dd, $J = 12.0, 3.1$ Hz, 1 H, 8- H_a), 4.14 (dd, $J = 12.1, 6.2$ Hz, 1 H, 8- H_b), 3.02 - 3.14 (m, 4 H, OMs, 6-H), 2.89 - 3.00 (m, 1 H, 7-H), 2.32 - 2.46 (m, 2 H, 4-H), 1.79 - 1.91 (m, 1 H, 5- H_a), 1.68 - 1.73 ppm (m, 1 H, 5- H_b); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 166.1 (C-1), 147.5 (C-3), 135.9 (Ar- C_q), 128.6 (Ar-H), 128.2 (Ar-H), 122.1 (C-2), 69.3 (C-8), 66.2 (Bn- CH_2), 55.7 (C-7), 54.9 (C-6), 37.8 (OMs), 29.8 (C-5), 28.4 ppm (C-4).

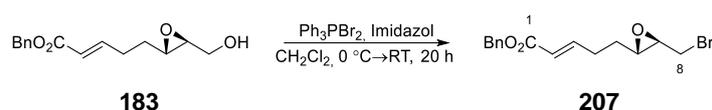
Das Mesylat (276 mg, 812 μmol) wurde gemäß Lit^[117] in abs. Aceton (3.3 ml, 0.25M) mit frisch ausgeheiztem LiBr (212 mg, 2.436 mmol, 3.0 eq.) versetzt und anschließend für 4 h bei 80 °C im Bombenrohr gerührt. Nach Zugabe H_2O (10 ml, 0.5M) wurden die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit Et_2O (3x 5 ml) extrahiert, die

vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung (1x 20 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (SiO₂, cHexan:EtOAc 95:5→90:10) lieferte das Bromid **207** als farbloses Öl.

Ausbeute: 85 mg (261 μmol, 32%), hellgelbes Öl.

Analytik siehe Kapitel 6.3.1.9.

6.3.1.9 Benzyl-(*E*)-5-((2*S*,3*R*)-3-(bromomethyl)oxiran-2-yl)pent-2-enoat (207)

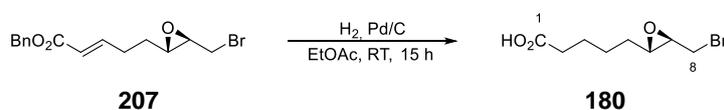


Gemäß Lit^[141] wurden PPh₃ (5.657 g, 21.570 mmol, 1.2 eq.) und Imidazol (1.468, 21.570 mmol, 1.2 eq.) in abs. CH₂Cl₂ (30 ml, 0.2M) bei RT vorgelegt und unter Eisbadkühlung zunächst mit Br₂ (1.1 ml, 21.570 mmol, 1.2 eq.) versetzt. Nach 10 min bei 0 °C erfolgte die Zugabe von Alkohol **183** (4.715 g, 17.975 mmol, 1.0 eq.), langsames Erwärmenlassen auf RT und nach einer gesamten Reaktionszeit von 20 h Fällung von O=PPh₃ durch Zugabe von cHexan. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (SiO₂, cHexan:EtOAc 97.5:2.5→92.5:7.5) lieferte das Bromid **207** als farbloses Öl.

Ausbeute: 4.340 g (13.346 mmol, 74.2%), farbloses Öl.

R_f (SiO₂) 0.54 (cHexan:EtOAc 75:25); **[α]²⁵_D** – 5.80 ° in CHCl₃; **Smp.** 39 °C (nach Lagerung bei –20°C); **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): 7.29 - 7.45 (m, 5 H, Ar-H), 7.02 (dt, *J* = 15.6, 6.9 Hz, 1 H, 3-H), 5.94 (dt, *J* = 15.6, 1.3 Hz, 1 H, 2-H), 5.19 (s, 2 H, Bn-CH₂), 3.44 (dd, *J* = 10.5, 6.0 Hz, 1 H, 8-H_a), 3.26 (dd, *J* = 10.5, 6.3 Hz, 1 H, 8-H_b), 3.06 (td, *J* = 6.0, 2.0 Hz, 1 H, 7-H), 2.87 - 2.91 (m, 1 H, 6-H), 2.33 - 2.45 (m, 2 H, 4-H), 1.67 - 1.86 ppm (m, 2 H, 5-H); **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃): 166.1 (C-1), 147.7 (C-3), 136.0 (Ar-C_q), 128.5 (Ar-H), 128.2 (Ar-H), 122.0 (C-2), 66.2 (Bn-CH₂), 59.5 (C-6), 57.1 (C-7), 31.9 (C-8), 30.0 (C-5), 28.5 ppm (C-4); **IR** ν[cm⁻¹] 3034 (w), 2932 (w), 2854 (w), 1715 (s), 1654 (m), 1584 (w), 1495 (w), 1453 (m), 1378 (w), 1339 (w), 1315 (m), 1262 (s), 1202 (s), 1159 (s), 1127 (m), 1078 (w), 1010 (m), 979 (m), 904 (m), 865 (w), 851 (w), 795 (w), 738 (s), 699 (s), 650 (m); **HRMS** (ES⁺) *m/z* [M+H]⁺ berechnet für C₁₅H₁₈BrO₃⁺ 325.04338 gefunden 325.04282.

6.3.1.10 5-((2*S*,3*R*)-3-(bromomethyl)oxiran-2-yl)pentansäure (180)



Der Benzylester **207** (231 mg, 710 μmol, 1,0 eq.) wurde in EtOAc p.A. (140 mL, 5mm) mit Palladium auf Aktivkohle (46 mg, 20wt%; 5%) versetzt und die Suspension mit H₂ gesättigt sowie 15 h unter 1 bar H₂ gerührt. Nach Filtration über Celite wurde das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH 99.5:0.5→99:1) lieferte die Säure **180** als farbloses Wachs.

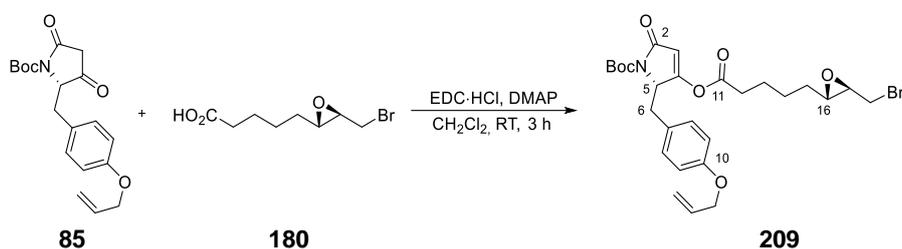
Ausbeute: 106 mg (447 μmol, 62.9%), farbloses Wachs.

R_f (SiO₂) 0.24 (CH₂Cl₂:MeOH 95:9); **[α]²⁵_D** – 9.60 ° in CHCl₃; **Smp.** 67.5 °C; **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): 9.91 (br. s, 1 H, COOH), 3.44 (dd, *J* = 10.5, 6.0 Hz, 1 H, 8-H_a), 3.29 (dd, *J* = 10.5, 6.1 Hz, 1 H, 8-H_b), 3.05 (td, *J* = 6.0, 2.0 Hz, 1 H, 7-H), 2.87 (td, *J* = 5.6,

2.0 Hz, 1 H, 6-H), 2.40 (t, $J = 7.4$ Hz, 2 H, 2-H), 1.72 (dtd, $J = 15.2, 7.5, 7.5, 3.1$ Hz, 2 H, 3-H), 1.58 - 1.67 (m, 2 H, 5-H), 1.48 - 1.57 ppm (m, 2 H, 4-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 178.1 (C-1), 60.3 (C-6), 57.1 (C-7), 33.5 (C-2), 32.2 (C-8), 31.2 (C-5), 25.3 (C-4), 24.3 ppm (C-3); **IR** $\nu[\text{cm}^{-1}]$ 3038 (w), 2995 (w), 2939 (m), 2875 (w), 2854 (w), 2666 (w), 1693 (s), 1474 (w), 1434 (w), 1417 (m), 1354 (w), 1308 (w), 1297 (w), 1269 (w), 1244 (w), 1219 (w), 1202 (w), 1166 (w), 1120 (w), 1046 (w), 911 (m), 894 (m), 890 (m), 848 (w), 742 (w), 717 (w), 685 (w), 646 (w); **HRMS** (ES^+) m/z $[\text{M}+\text{H}^+]$ berechnet für $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{BrO}_3^+$ 237.01208 gefunden 237.01172.

6.3.2 Synthese von Nor-Macrocidin A (15)

6.3.2.1 *tert*-Butyl-(*S*)-2-(4-(allyloxy)benzyl)-3-(((2*S*,3*R*)-3-(bromomethyl)oxiran-2-yl)-pentanoyl)oxy)-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-carboxylat (209)

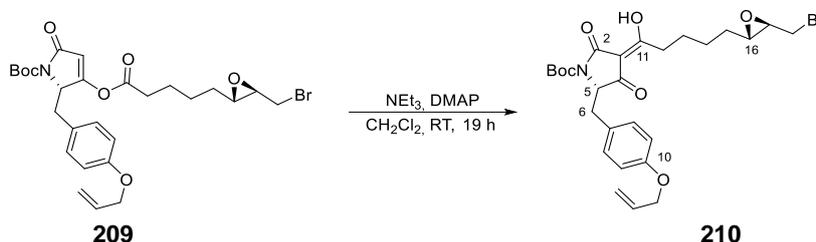


In Anlehnung an Lit^[121] wurde die Carbonsäure **180** (2.916 g, 12.299 mmol, 1.0 eq.) in abs. CH_2Cl_2 (61.5 ml, 0.2M) bei 0 °C mit EDC·HCl (2.829 g, 14.759 mmol, 1.2 eq.) und DMAP (0.301 g, 2.460 mmol, 0.2 eq.) versetzt. Nach 30 min bei RT wurde die Tetramsäure **85** (5.522 g, 15.989 mmol, 1.3 eq.) zugegeben und für weitere 2.5 h gerührt. Nach Zugabe von EtOAc (75 ml) erfolgte Waschen mit H_2SO_4 (2x 50 ml, 0.5M), Extraktion der wässrigen Phasen mit EtOAc (3x 50 ml), erneutes Waschen der vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung (1x 150 ml), sowie Trocknung über Na_2SO_4 und Entfernung des Lösemittels am Rotationsverdampfer. Säulenchromatographische Aufreinigung mit möglichst kurzer Kontaktzeit zum Kieselgel (SiO_2 , cHexan:EtOAc 90:10→60:40) lieferte das 4-*O*-Acyl **209** als rot, oranges Öl.

Ausbeute: 5.731 g (10.152 mmol, 82.5%), rot, oranges Öl.

R_f (SiO_2) 0.55 (cHexan:EtOAc 60:40); $[\alpha]_D^{25} + 86.53$ ° in CHCl_3 ; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 6.89 - 6.95 (m, 2 H, Ar-H), 6.75 - 6.83 (m, 2 H, Ar-H), 6.04 (dtd, $J = 17.4, 10.5, 5.2, 5.2$ Hz, 1 H, All-DB-CH), 5.90 (br. s, 1 H, 3-H), 5.40 (dq, $J = 17.2, 1.5$ Hz, 1 H, All-DB- $\text{CH}_{2,a}$), 5.28 (dq, $J = 10.5, 1.4$ Hz, 1 H, All-DB- $\text{CH}_{2,b}$), 4.77 (br. dd, $J = 6.0, 2.6$ Hz, 1 H, 5-H), 4.49 (dt, $J = 5.3, 1.4$ Hz, 2 H, All- CH_2), 3.45 (dd, $J = 10.5, 5.8$ Hz, 1 H, 18- H_a), 3.25 - 3.34 (m, 2 H, 6- H_a , 18- H_b), 3.16 (dd, $J = 14.3, 2.8$ Hz, 1 H, 6- H_b), 3.05 (td, $J = 6.0, 1.9$ Hz, 1 H, 17-H), 2.85 - 2.91 (m, 1 H, 16-H), 2.50 (td, $J = 7.4, 3.3$ Hz, 2 H, 12-H), 1.64 - 1.83 (m, 4 H), 1.61 (s, 9 H, Boc-*t*Bu-Me), 1.49 - 1.60 ppm (m, 2 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 168.5 (C-11), 168.0 (C-2), 165.1 (C-10), 149.3 (Boc- C_q), 133.2 (All-DB-CH), 130.4 (Ar-H), 126.0 (C-7), 117.7 (All-DB- CH_2), 114.6 (Ar-H), 108.2 (C-3), 83.2 (Boc-*t*Bu- C_q), 68.7 (All- CH_2), 60.5 (C-5), 60.1 (C-16), 57.0 (C-19), 34.9 (C-6), 34.1 (C-12), 32.1 (C-18), 31.0 (CH_2), 28.2 (Boc-*t*Bu-Me), 25.2 (CH_2), 23.9 ppm (CH_2); **IR** $\nu[\text{cm}^{-1}]$ 2978 (w), 2935 (w), 2868 (w), 1778 (s), 1739 (s), 1707 (m), 1637 (m), 1615 (w), 1584 (w), 1513 (s), 1456 (w), 1421 (w), 1393 (w), 1368 (m), 1311 (s), 1248 (s), 1219 (m), 1173 (s), 1152 (s), 1113 (m), 1060 (s), 1035 (m), 996 (m), 954 (w), 897 (w), 844 (m), 837 (m), 798 (w), 777 (w), 756 (w); **HRMS** (ES^+) m/z $[\text{M}+\text{Na}^+]$ berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{BrNO}_7\text{Na}^+$ 586.14109 gefunden 586.14145.

6.3.2.2 *tert*-Butyl-(*S*)-2-(4-(allyloxy)benzyl)-4-(((2*S*,3*R*)-3-(bromomethyl)oxiran-2-yl)-1-hydroxy-2-pentyliden)-3,5-dioxopyrrolidin-1-carboxylat (**210**)

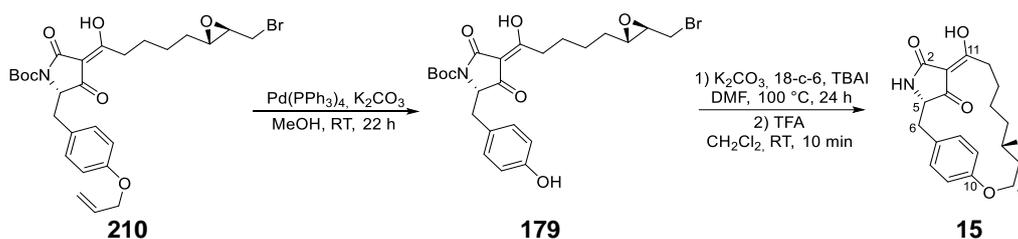


Das 4-*O*-Acyl **209** (361 mg, 640 μmol , 1.0 eq.) wurde in Anlehnung Lit^[121] in abs. CH_2Cl_2 (6.4 ml, 0.1M) zunächst mit NEt_3 (107 μl , 767 μmol , 1.2 eq.) versetzt. Nach 10 min bei RT wurde DMAP (39 mg, 320 μmol , 0.5 eq.) hinzugefügt und weitere 19 h gerührt. Anschließend erfolgte Zugabe von H_2SO_4 (10 ml, 0.5M) und EtOAc (10 ml), Phasentrennung, Waschen der organischen Phase mit H_2SO_4 (1x 10 ml, 0.5M), Reextraktion der wässrigen Phase mit EtOAc (3x 10 ml), Trocknung der vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 sowie Entfernung des Lösemittels am Rotationsverdampfer. Säulenchromatographische Aufreinigung (RP-C18, $\text{H}_2\text{O}:\text{MeCN} + 0.1\% \text{HCO}_2\text{H}$ 60:40 \rightarrow 0:100) lieferte die 3-Acyltetramsäure **210** als hell oranges Öl.

Ausbeute: 188 mg (333 μmol , 52.0%), hell oranges Öl.

$[\alpha]_D^{25} - 54.15^\circ$ in CHCl_3 ; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 6.71 - 7.14 (m, 4 H, Ar-H), 5.98 - 6.11 (m, 1 H, All-DB-CH), 5.35 - 5.46 (m, 1 H, All-DB- $\text{CH}_{2,a}$), 5.29 (m, 1 H, All-DB- $\text{CH}_{2,b}$), 4.66 (dd, $J = 5.6, 2.5$ Hz, 1 H, 5- $\text{H}_{\text{Tautomer1}}$), 4.53 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H, 5- $\text{H}_{\text{Tautomer2}}$), 4.48 (d, $J = 5.0$ Hz, 2 H, All- CH_2), 4.41 (dd, $J = 5.2, 2.7$ Hz, 1 H, 5- $\text{H}_{\text{Tautomer3}}$), 3.38 - 3.48 (m, 1 H, 18- H_a), 3.19 - 3.37 (m, 2 H, 6- H_a , 18- H_b), 2.99 - 3.08 (m, 1 H, 16/17-H), 2.64 - 2.91 (m, 3 H, 12-H, 16/17-H), 1.65 - 1.59 (m, 6 H, 13-H, 14-H, 15-H), 1.60 - 1.68 ppm (m, 9 H, Boc-*t*Bu-Me); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{MeOD-}d_4$): 6.72 - 7.11 (m, 4 H, Ar-H), 6.02 (ddt, $J = 16.7, 11.0, 5.3, 5.3$ Hz, 1 H, All-DB-CH), 5.36 (d, $J = 17.2$ Hz, 1 H, All-DB- $\text{CH}_{2,a}$), 5.22 (d, $J = 10.7$ Hz, 1 H, All-DB- $\text{CH}_{2,b}$), 4.59 (br. s., 1 H, 5-H), 4.42 - 4.51 (m, 2 H, All- CH_2), 3.49 (dd, $J = 10.5, 5.0$ Hz, 1 H, 18- H_a), 3.34 - 3.42 (m, 2 H, 6- H_a , 18- H_b), 3.19 (dd, $J = 15.0, 1.2$ Hz, 1 H, 6- H_b), 3.04 (br. t, $J = 5.3, 5.3$ Hz, 1 H, 17-H), 2.87 (br. t, $J = 5.6, 5.6$ Hz, 1 H, 16-H), 2.67 - 2.83 (m, 2 H, 12-H), 1.62 (s, 9 H, Boc-*t*Bu-Me), 1.29 - 1.59 ppm (m, 6 H, 13-H, 14-H, 15-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): Tautomer1: 192.3 (C-4), 190.8 (C-11), 173.2 (C-2 $_{\text{OH}}$), 157.7 (C-10), 148.9 (Boc- C_q), 133.2 (All-DB-CH), 130.7 (Ar-H), 130.0 (Ar-H), 126.3 (C-7), 117.7 (All-DC- CH_2), 115.2 (Ar-H), 114.6 (Ar-H), 102.5 (C-3), 84.1 (Boc-*t*Bu- C_q), 68.7 (All- CH_2), 65.7 (C-5), 60.2 (C-16/17), 57.0 (C-16/17), 34.8 (C-6), 28.1 (Boc-*t*Bu-Me); Tautomer2: 196.7 (C-11), 196.1 (C-4), 164.3 (C-2 $_{\text{keto}}$), 157.7 (C-10), 149.8 (Boc- C_q), 133.2 (All-DB-CH), 1330.6 (Ar-H), 130.0 (Ar-H), 125.8 (C-7), 117.8 (All-DC- CH_2), 115.2 (Ar-H), 114.6 (Ar-H), 105.6 (C-3), 83.4 (Boc-*t*Bu- C_q), 68.7 (All- CH_2), 61.7 (C-5), 60.2 (C-16/17), 57.0 (C-16/17), 34.7 (C-6), 28.2 ppm (Boc-*t*Bu-Me); für die Alkylpositionen C-16, C-17 und C-18 wurden entsprechend C-5 im $^1\text{H-NMR}$ mehrere Signale (32.6, 32.3, 31.1, 31.0, 25.4, 25.3, 25.2, 24.6 ppm) von mehr als zwei Tautomeren detektiert. Sie können daher keinem Tautomer zugeordnet werden. $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{MeOD-}d_4$): 195.2 (C-4/11), 159.4 (C-10), 150.9 (Boc- C_q), 135.0 (All-DB-CH), 132.0 (Ar-H), 127.6 (C-7), 117.7 (All-DB- CH_2), 115.7 (Ar-H), 85.0 (Boc-*t*Bu- C_q), 69.9 (All- CH_2), 65.1 (C-5), 61.6 (C-16), 58.8 (C-16), 35.9 (C-6), 34.7 (C-12), 33.8 (C-18), 32.3 (CH_2), 28.5 (Boc-*t*Bu-Me), 26.7 (CH_2), 26.5 ppm (CH_2); Das C-5-Atom wurde über die Kopplung im HSQC bestimmt; IR $\nu[\text{cm}^{-1}]$ 2981 (w), 2935 (w), 2861 (w), 1769 (m), 1743 (m), 1712 (s), 1660 (m), 1609 (s), 1512 (s), 1460 (m), 1426 (m), 1368 (m), 1350 (s), 1302 (s), 1278 (m), 1245 (s), 1224 (s), 1176 (m), 1154 (s), 1114 (m), 1021 (m), 996 (w), 969 (w), 923 (m), 911 (m), 866 (w), 845 (w), 820 (w), 772 (w), 722 (w); HRMS (ES^+) m/z $[\text{M}+\text{Na}^+]$ berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{BrNO}_7\text{Na}^+$ 586.14109 gefunden 586.14001.

6.3.2.3 Nor-Macrocidin A (15)



Die allylgeschützte 3-Acyltetramsäure **210** (2.912 g, 5.159 mmol, 1.00 eq.) wurde gemäß Lit^[121] in abs. MeOH (260 ml, 0.02M) mit $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (299 mg, 258 μmol , 0.05 eq.) sowie frisch ausgeheiztem K_2CO_3 (1.426 g, 10.318 mmol, 2.00 eq.) versetzt und für 22 h bei RT gerührt. Anschließend erfolgte Zugabe von H_2SO_4 (250 ml, 0.5M), Extraktion der wässrigen Phase mit EtOAc (3x 250 ml), Trocknung der vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 sowie Entfernung des Lösemittels am Rotationsverdampfer.

Das erhaltene allylentschützte Rohprodukt **179** wurde ohne weitere Aufreinigung in abs. DMF (350 ml, 0.015M) mit frisch ausgeheiztem K_2CO_3 (1.426 g, 10.318 mmol, 2.00 eq.), 18-Krone-6 (681 mg, 2.580 mmol, 0.50 eq.) und TBAI (19 mg, 52 μmol , 0.01 eq.) versetzt und 24 h bei 100 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde H_2SO_4 (1.4 l, 0.5M) zugegeben, die wässrige Phase mit EtOAc (3x 250 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (RP-C18, $\text{H}_2\text{O}:\text{MeCN} + 0.1\% \text{HCO}_2\text{H}$ 70:30→0:100) lieferte ein Gemisch des Boc-geschützten **211** und Boc-entschützten Makrozyklus **15**, welches in abs. CH_2Cl_2 (35 ml, 0.05M) mit TFA (3.5 ml, 10 V%) versetzt wurde. Nach 10 min bei RT erfolgte Zugabe von Toluol (25 ml), Einengen der Lösung am Rotationsverdampfer, erneute Zugabe von Toluol (25 ml) und finale Entfernung des Lösemittels am Rotationsverdampfer.

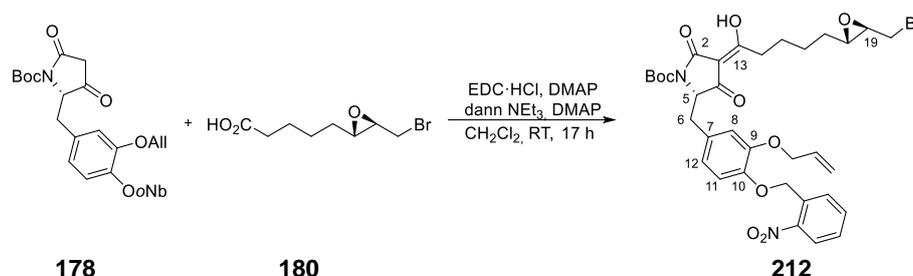
Ausbeute: 588 mg (1.713 mmol, 33.2%), orange, zäher Schaum.

$[\alpha]_D^{25} + 91.23^\circ$ in MeOH; **Smp.** 97 - 99 °C; **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl_3): 6.99 - 7.12 (m, 2 H, Ar-H), 6.72 - 6.88 (m, 2 H, Ar-H), 6.36 (br. s., 1 H, NH), 4.51 (d, $J = 12.7$ Hz, 1 H, 18-H_a), 4.18 (br. s., 1 H, 5-H), 3.92 (dd, $J = 12.8, 8.9$ Hz, 1 H, 18-H_b), 3.33 - 3.46 (m, 1 H, 12-H_a), 3.26 (dd, $J = 14.3, 3.1$ Hz, 1 H, 6-H_a), 2.86 - 2.97 (m, 2 H, 6-H_b, 16-H), 2.68 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H, 17-H), 2.22 (dt, $J = 12.7, 4.5$ Hz, 1 H, 12-H_b), 1.99 (br. t, $J = 12.4, 12.4$ Hz, 1 H, 15-H_a), 1.46 - 1.63 (m, 2 H, 13-H), 1.09 - 1.21 (m, 1 H, 14-H_a), 0.78 - 0.91 (m, 1 H, 15-H_b), 0.54 - 0.73 ppm (m, 1 H, 14-H_b); **¹H-NMR** (500 MHz, $\text{MeOD}-d_4$): 6.99 - 7.11 (m, 2 H, Ar-H), 6.79 - 6.88 (m, 2 H, Ar-H), 4.40 (d, $J = 12.4$ Hz, 1 H, 18-H_a), 4.14 (br. s., 1 H, 5-H), 3.95 (dd, $J = 12.8, 8.5$ Hz, 1 H, 18-H_b), 3.12 (dd, $J = 14.1, 3.0$ Hz, 1 H, 6-H_a), 3.03 (br. d, $J = 7.9$ Hz, 1 H, 16/17-H), 2.93 (dd, $J = 14.1, 3.6$ Hz, 1 H, 6-H_b), 2.62 (br. s., 1 H, 16/17-H), 2.19 (br. s., 1 H), 1.93 (br. s., 1 H), 1.51 (br. s., 2 H), 1.13 (br. s., 1 H), 0.79 (br. s., 1 H), 0.60 ppm (br. s., 1 H); **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl_3): 194.4 (C-2), 187.4 (C-11), 175.0 (C-4), 156.0 (C-10), 131.4 (Ar-H), 126.1 (C-7), 115.0 (Ar-H), 102.9 (C-3), 65.7 (C-18), 62.2 (C-5), 61.7 (C-16), 55.5 (C-17), 35.9 (C-6), 32.9 (C-15), 31.3 (C-12), 26.7 (C-13), 24.2 ppm (C-14); **IR** $\nu[\text{cm}^{-1}]$ 3299 (w), 2930 (w), 2860 (w), 1786 (w), 1703 (m), 1651 (s), 1609 (s), 1511 (s), 1434 (m), 1372 (w), 1340 (m), 1305 (w), 1250 (s), 1218 (s), 1201 (w), 1176 (m), 1110 (w), 1079 (w), 1054 (w), 1030 (m), 974 (w), 953 (w), 925 (m), 891 (w), 856 (m), 803 (m), 772 (w), 748 (w), 723 (w), 702 (w); **HRMS** (ES^+) m/z $[\text{M}+\text{Na}^+]$ berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{N}^+$ 344.14925 gefunden 344.14898.

6.3.3 Dopa-Derivate

6.3.3.1 Synthese ausgehend von der *para*-nitrobenzylgeschützten 3-*H*-Tetramsäure 178

6.3.3.1.1 *tert*-Butyl-(*S*)-2-(4-(allyloxy)benzyl)-3-(((2*S*,3*R*)-3-(bromomethyl)oxiran-2-yl)-pentanoyl)oxy)-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-carboxylat (212)



In Anlehnung an Lit^[121] wurde die ω -Bromcarbonsäure **180** (276 mg, 1,164 μ mol, 1.3 eq.) in abs. CH₂Cl₂ (4.5 ml, 0.2M) bei 0 °C mit DMAP (55 mg, 0.448 μ mol, 0.5 eq.) und EDC·HCl (275 mg, 1.433 μ mol, 1.6 eq.) versetzt. Nach 10 min bei RT wurde die Tetramsäure **178** (445 mg, 0.896 μ mol, 1.0 eq.) zugegeben und für weitere 7 h gerührt. Anschließend wurde zunächst NEt₃ (150 μ l, 1.075 μ mol, 1.2 eq.) und nach weiteren 10 min Rühren DMAP (55 mg, 0.448 μ mol, 0.5 eq.) hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde nach einer Reaktionszeit von 17 h mit H₂SO₄ (50 ml, 0.5M) und EtOAc (50 ml) versetzt. Es erfolgten Phasentrennung, Waschen der organischen Phase mit H₂SO₄ (1x 50 ml, 0.5M), Reextraktion der wässrigen Phase mit EtOAc (2x 30 ml), Waschen der vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung, sowie Trocknung über Na₂SO₄ und Entfernung des Lösemittels am Rotationsverdampfer. Säulenchromatographische Aufreinigung (RP-C18, H₂O:MeCN + 0.1% HCO₂H 60:40→10:90) lieferte die 3-Acyltetramsäure **212** als oranges Öl.

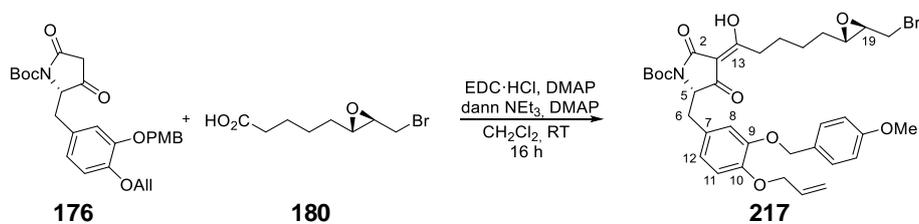
Ausbeute: 275 mg (384 μ mol, 42.9%), oranges Öl.

[α]_D²⁵ – 34.24 ° in CHCl₃; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.15 - 8.19 (m, 1 H, *o*Nb-Ar-H), 7.95 - 8.01 (m, 1 H, *o*Nb-Ar-H), 7.66 - 7.72 (m, 1 H, *o*Nb-Ar-H), 7.46 - 7.52 (m, 1 H, *o*Nb-Ar-H), 6.76 - 6.82 (m, 1 H, 11-H), 6.59 - 6.63 (m, 1 H, 8-H), 6.53 - 6.58 (m, 1 H, 12-H), 6.00 - 6.13 (m, 1 H, All-DB-CH), 5.47 - 5.54 (m, 2 H, *o*Nb-CH₂), 5.39 - 5.45 (m, 1 H, All-DB-CH_{2,a}), 5.25 - 5.33 (m, 1 H, All-DB-CH_{2,b}), 4.67 (dd, *J* = 5.7, 2.7 Hz, 1 H, 5-H_{Tautomer2}), 4.48 - 4.64 (m, 2 H, All-CH₂), 4.42 (dd, *J* = 5.3, 2.7 Hz, 1 H, 5-H_{Tautomer1}), 3.19 - 3.46 (m, 4 H, 6-H, 20-H), 3.03 (td, *J* = 6.0, 2.0 Hz, 1 H, 19-H_{Tautomer1}), 2.98 (td, *J* = 6.0, 2.0 Hz, 1 H, 19-H_{Tautomer2}), 2.73 - 2.89 (m, 3 H, 14-H, 18-H), 1.63 (s, 9 H, Boc-*t*Bu-Me), 1.37 - 1.67 ppm (m, 6 H, 15-H, 16-H, 17-H); ¹H-NMR (500 MHz, MeOD-*d*₄): 8.12 (dd, *J* = 8.2, 1.1 Hz, 1 H, *o*Nb-Ar-H), 7.91 (br. d, *J* = 7.2 Hz, 2 H, *o*Nb-Ar-H), 7.72 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1 H, *o*Nb-Ar-H), 7.55 (br. td, *J* = 7.6, 7.6, 1.2 Hz, 1 H, *o*Nb-Ar-H), 6.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, 11-H), 6.61 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H, 8-H), 6.56 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1 H, 12-H), 6.06 (ddt, *J* = 17.2, 10.5, 5.1, 5.1 Hz, 1 H, All-DB-CH), 5.41 (s, 2 H, *o*Nb-CH₂), 5.40 (dq, *J* = 17.1, 1.5 Hz, 1 H, All-DB-CH_{2,a}), 5.25 (dq, *J* = 10.5, 1.2 Hz, 1 H, All-DB-CH_{2,b}), 4.61 (br. s, 1 H, 5-H), 4.45 - 4.56 (m, 2 H, All-CH₂), 3.43 (dd, *J* = 10.6, 5.0 Hz, 1 H, 20-H_a), 3.38 (dd, *J* = 14.0, 5.2 Hz, 1 H, 6-H_a), 3.29 (dd, *J* = 10.7, 6.7 Hz, 1 H, 20-H_b), 3.17 (dd, *J* = 13.9, 2.6 Hz, 1 H, 6-H_b), 2.97 (ddd, *J* = 6.8, 4.9, 2.0 Hz, 1 H, 19-H), 2.83 (ddd, *J* = 6.2, 5.3, 1.8 Hz, 1 H, 18-H), 2.78 (dd, *J* = 14.0, 7.2 Hz, 1 H, 14-H_a), 2.63 - 2.74 (m, 1 H, 14-H_b), 1.63 (s, 9 H, Boc-*t*Bu-Me), 1.33 - 1.56 ppm (m, 6 H, 15-H, 16-H, 17-H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): Tautomer1: 192.2 (C-4), 190.8 (C-13), 173.2 (C-2), 148.9 (Boc-C_q), 148.3 (C-9), 147.1 (C-10), 146.7 (*o*Nb-C_q[-NO₂]), 134.2 (*o*Nb-C_q[-CH₂]), 134.1 (*o*Nb-Ar-H), 133.0 (All-DB-CH), 128.5 (*o*Nb-Ar-H), 128.1 (*o*Nb-Ar-H), 127.9 (C-7), 124.9 (*o*Nb-Ar-H), 122.6 (C-12), 117.7 (All-DB-CH₂), 115.7 (C-8), 114.4 (C-11), 102.4 (C-3), 84.1 (Boc-*t*Bu-C_q), 69.8 (All-CH₂), 67.9 (*o*Nb-CH₂), 65.5 (C-5), 60.2 (C-18), 57.0 (C-19), 35.2 (C-6), 32.7 (C-14), 32.3 (C-20), 31.0 (C-17), 28.1 (Boc-*t*Bu-Me); Tautomer2: 196.6 (C-13), 196.2 (C-4), 164.1 (C-2), 149.8 (Boc-C_q), 148.4 (C-9), 147.2 (C-10), 146.7 (*o*Nb-C_q[-NO₂]), 134.2 (*o*Nb-C_q[-CH₂]), 134.1 (*o*Nb-Ar-H),

133.1 (All-DB-CH), 128.6 (oNb-Ar-H), 128.2 (oNb-Ar-H), 127.5 (C-7), 124.9 (oNb-Ar-H), 1225 (C-12), 117.6 (All-DB-CH₂), 115.3 (C-8), 114.5 (C-11), 105.5 (C-3), 83.4 (Boc-tBu-C_q), 69.7 (All-CH₂), 68.0 (oNb-CH₂), 61.7 (C-5), 60.2 (C-18), 57.0 (C-19), 35.1 (C-6), 34.7 (C-14), 32.4 (C-20), 31.0 (C-17), 28.2 (Boc-tBu-Me); 25.5, 25.4, 25.3, 24.6 entsprechen den CH₂-Gruppen C-15 und C-16, können jedoch keinem Tautomer zugeordnet werden; ¹³C-NMR (125 MHz, MeOD-*d*₄): 150.9 (Boc-C_q), 150.0 (C-9), 148.9 (C-10, oNb-C_q[-NO₂]), 135.1 (oNb-Ar-H), 134.9 (oNb-C_q[-CH₂]), 134.9 (All-DB-CH), 130.3 (oNb-Ar-H), 129.9 (oNb-Ar-H), 129.4 (C-7), 126.0 (oNb-Ar-H), 124.0 (C-12), 117.9 (All-DB-CH₂), 117.3 (C-8), 116.2 (C-11), 85.0 (Boc-tBu-C_q), 71.2 (All-CH₂), 69.54 (oNbCH₂), 65.1 (C-5), 61.6 (C-18), 58.8 (C-19), 36.3 (C-6), 35.4 (C-14), 33.8 (C-20), 32.3 (C-17), 28.6 (Boc-tBu-Me), 26.6 ppm (C-15, C-16); IR ν[cm⁻¹] 2980 (w), 2930 (w), 2866 (w), 1770 (w), 1742 (w), 1710 (m), 1663 (m), 1602 (s), 1524 (s), 1513 (s), 1424 (m), 1392 (w), 1371 (m), 1342 (s), 1306 (s), 1260 (s), 1224 (s), 1153 (S), 1050 (w), 1021 (m), 964 (w), 910 (m), 875 (w), 789 (m), 728 (m), 679 (w), 646 (w); HRMS (ES⁺) *m/z* [M+Na⁺] berechnet für C₃₄H₃₉O₁₀N₂BrNa⁺ 737.16803 gefunden 737.16692.

6.3.3.2 Synthese ausgehend von der *meta*-PMB-geschützten 3-*H*-Tetramsäure 176

6.3.3.2.1 *tert*-Butyl-(*S*)-2-(4-(allyloxy)-3-((4-methoxybenzyl)oxy)benzyl)-4-(5-(2*S*,3*R*)-3-(bromomethyl)oxiran-2-yl)-1-hydroxypentyliden)-3,5-dioxopyrrolidin-1-carboxylat (217)



In Anlehnung an Lit^[121] wurde die Carbonsäure **180** (1.280 g, 5.399 mmol, 1.3 eq.) in abs. CH₂Cl₂ (21 ml, 0.2M) bei 0 °C mit EDC·HCl (1.274 g, 6.645 mmol, 1.6 eq.) und DMAP (0.254 g, 2.077 mmol, 0.5 eq.) versetzt. Nach 10 min bei RT wurde die Tetramsäure **176** (2.000 g, 4.153 mmol, 1.0 eq.) in abs. CH₂Cl₂ (5 ml) zugegeben und für 6 h gerührt. Anschließend wurde zunächst NEt₃ (695 µl, 4.984 mmol, 1.2 eq.) und nach weiteren 10 min Rühren DMAP (0.254 g, 2.077 mmol, 0.5 eq.) hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde nach einer Reaktionszeit von 16 h mit H₂SO₄ (150 ml, 0.5M) und CH₂Cl₂ (100 ml) versetzt. Es erfolgten Phasentrennung, Waschen der organischen Phase mit H₂SO₄ (1x 150 ml, 0.5M), Reextraktion der wässrigen Phase mit CH₂Cl₂ (2x 100 ml), Waschen der vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung, sowie Trocknung über Na₂SO₄ und Entfernung des Lösemittels am Rotationsverdampfer. Säulenchromatographische Aufreinigung (RP-C18, H₂O:MeCN + 0.1% HCO₂H 60:40→20:80) lieferte die 3-Acyltetramsäure **217** als oranges Öl.

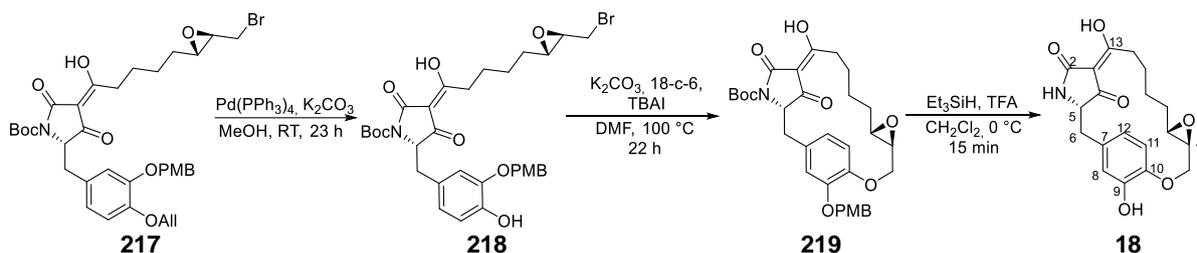
Ausbeute: 1.415 g (2.020 mmol, 48.6%), oranges Öl.

[α]_D²⁵ – 16.26 ° in CHCl₃; ¹H-NMR (500 MHz, MeOD-*d*₄): 7.35 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H, PMB-Ar-H), 6.93 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H, PMB-Ar-H), 6.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, 11-H), 6.65 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H, 8-H), 6.56 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1 H, 12-H), 6.03 (ddt, *J* = 17.3, 10.6, 5.3, 5.3 Hz, 1 H, All-DB-CH), 5.36 (dq, *J* = 17.3, 1.6 Hz, 1 H, All-DB-CH_{2,a}), 5.21 (dq, *J* = 10.6, 1.4 Hz, 1 H, All-DB-CH_{2,b}), 4.90 - 4.95 (m, 2 H, PMB-CH₂), 4.58 - 4.71 (m, 1 H, 5-H), 4.49 (dt, *J* = 5.2, 1.6 Hz, 2 H, All-CH₂), 3.81 (s, 3 H, PMB-OMe), 3.43 (dd, *J* = 10.7, 4.9 Hz, 1 H, 20-H_a), 3.37 (dd, *J* = 14.0, 5.2 Hz, 1 H, 6-H_a), 3.26 (dd, *J* = 10.6, 7.1 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.16 (dd, *J* = 14.0, 2.7 Hz, 1 H, 20-H_b), 2.98 (ddd, *J* = 7.0, 4.9, 2.0 Hz, 1 H, 19-H), 2.81 (ddd, *J* = 6.6, 4.7, 1.8 Hz, 1 H, 18-H), 2.59 - 2.83 (m, 2 H, 14-H), 1.62 (s, 9 H, Boc-tBu-Me), 1.30 - 1.55 ppm (m, 6 H, 15-H, 16-H, 17-H); ¹³C-NMR (125 MHz, MeOD-*d*₄): 161.2 (PMB-C_q[-OMe]), 151.0 (Boc-C_q), 150.0 (C-9), 149.5 (C-10), 135.1 (All-DB-CH), 130.62 (PMB-C_q[-CH₂]), 130.57 (PMB-Ar-H), 128.6 (C-7), 124.2 (C-12), 117.9 (C-8), 117.8 (All-DB-CH₂), 115.5 (C-11), 115.0 (PMB-Ar-H), 84.9 (Boc-tBu-C_q), 72.6 (PMB-CH₂), 71.1 (All-CH₂), 65.2 (C-5),

61.6 (C-18), 58.9 (C-19), 55.9 (PMB-OMe), 36.3 (C-6), 35.6 (C-14), 33.9 (C-20), 32.4 (C-17), 28.6 (Boc-*t*Bu-Me), 26.6 ppm (C-16, C-15); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, MeOD- d_4 + KOH): 198.1 (C-13), 194.4 (C-4), 173.8 (C-2), 161.1 (PMB-C $_q$ -[OMe]), 151.9 (Boc-C $_q$), 149.7 (C-9), 149.0 (C-10), 135.3 (All-DB-CH), 130.8 (PMB-C $_q$ -[CH $_2$]), 130.6 (PMB-Ar-H), 130.2 (C-7), 124.3 (C-12), 118.0 (C-8), 117.6 (All-DB-CH $_2$), 115.2 (C-11), 114.9 (PMB-Ar-H), 104.6 (C-3), 83.1 (Boc-*t*Bu-C $_q$), 72.5 (PMB-CH $_2$), 71.2 (All-CH $_2$), 65.6 (C-5 $_{\text{minderTautomer}}$), 64.1 (C-5), 61.3 (C-18), 58.9 (C-19), 55.9 (PMB-OMe), 41.8 (C-14), 36.7 (C-6), 34.1 (C-20), 32.7 (C-17), 28.8 (Boc-*t*Bu-Me), 27.0 (C-15/16), 26.5 ppm (C-15/16); IR $\nu[\text{cm}^{-1}]$ 2976 (W), 2937 (w), 2869 (w), 1770 (w), 1713 (m), 1663 (m), 1610 (s), 1513 (s), 1460 (m), 1428 (m), 1392 (w), 1367 (m), 1353 (m), 1303 (s), 1249 (s), 1160 (s), 1025 (m), 925 (w), 907 (w), 846 (w), 818 (w), 782 (w), 753 (w), 725 (w), 650 (w); HRMS (ES $^+$) m/z [M+Na $^+$] berechnet für C $_{35}$ H $_{42}$ O $_9$ NBrNa $^+$ 722.19352 gefunden 722.19192.

6.3.3.2.2 (3S,12S,14S)-4-Aza-7,18-dihydroxy-13,16-dioxa-5,22-dioxo-tetracyclo

[15.2.2.1 3,6 .0 12,14]docosa-1(19),6,17(18),20-tetraen (18)



Die allylgeschützte 3-Acyltetramsäure **217** (230 mg, 328 μmol , 1.00 eq.) wurde gemäß Lit $^{[121]}$ in abs. MeOH (16.4 ml, 0.02M) mit Pd(PPh $_3$) $_4$ (19 mg, 16 μmol , 0.05 eq.) sowie frisch ausgeheiztem K $_2$ CO $_3$ (91 mg, 657 μmol , 2.00 eq.) versetzt und für 23 h bei RT gerührt. Anschließend erfolgte Zugabe CH $_2$ Cl $_2$ (50 ml), Waschen mit H $_2$ SO $_4$ (2x 100 ml, 0.5M), Extraktion der wässrigen Phase mit CH $_2$ Cl $_2$ (3x 50 ml), Waschen der vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung und Trocknung über Na $_2$ SO $_4$ sowie Entfernung des Lösemittels am Rotationsverdampfer.

Das erhaltene allylentschützte Rohprodukt **218** wurde ohne weitere Aufreinigung in abs. DMF (66 ml, 0.005M) mit frisch ausgeheiztem K $_2$ CO $_3$ (91 mg, 657 μmol , 2.00 eq.), 18-Krone-6 (43 mg, 164 μmol , 0.50 eq.) und TBAI (1.2 mg, 52 μmol , 0.01 eq.) versetzt und 22 h bei 100 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT erfolgte Zugabe CH $_2$ Cl $_2$ (50 ml), Waschen mit H $_2$ SO $_4$ (2x 100 ml, 0.5M), Extraktion der wässrigen Phase mit CH $_2$ Cl $_2$ (3x 50 ml), Waschen der vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung und Trocknung über Na $_2$ SO $_4$ sowie Entfernung des Lösemittels am Rotationsverdampfer. Säulenchromatographische Aufreinigung (RP-C18, H $_2$ O:MeCN + 0.1% HCO $_2$ H 90:10 \rightarrow 35:65) lieferte den PMB-geschützten Makrozyklus **219**.

Ausbeute: 95 mg (164 μmol , 50.0%), beiger Schaum.

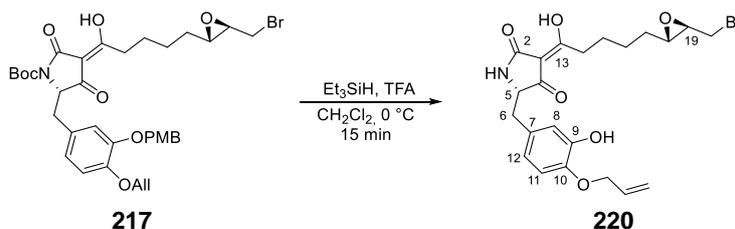
In Anlehnung an Lit $^{[121]}$ wurde dieser Markozyklus **219** in abs. CH $_2$ Cl $_2$ (8 ml, 0.02M) bei 0 °C mit Et $_3$ SiH (93 μl , 802 μmol , 5.0 eq.) und TFA (1.3 ml) versetzt und 15 min bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde Toluol bei 0 °C zugegeben und das Gemisch eingeeengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (RP-C18, H $_2$ O:MeCN + 0.1% HCO $_2$ H 90:10 \rightarrow 40:60) lieferte das *para*-verknüpfte Macrocidin A-abgeleitete Dopa-Derivat **18** als beigen Schaum.

Ausbeute: 43 mg (120 μmol , 74.8%), beiger Schaum.

$[\alpha]^{25}_D$ + 45.65 in MeOH; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl $_3$): 6.81 (br. s., 1 H, 8-H), 6.71 (d, J = 8.1 Hz, 1 H, 11-H), 6.61 (d, J = 7.9 Hz, 1 H, 12-H), 4.62 (d, J = 12.4 Hz, 1 H, 20-H $_a$), 4.18 (br. s., 1 H, 5-H), 3.96 (t, J = 9.2 Hz, 1 H, 20-H $_b$), 3.41 (td, J = 12.1, 4.5 Hz, 1 H, 14-H $_a$), 3.20 (d, J = 12.1 Hz, 1 H, 6-H $_a$), 2.91 (d, J = 9.0 Hz, 1 H, 6-H $_b$), 2.80 - 2.89 (m, 1 H, 18-H), 2.69 (d, J = 7.6 Hz, 1 H,

19-H), 2.23 (dt, $J = 12.7, 4.1$ Hz, 1 H, 14-H_b), 1.98 (t, $J = 12.4$ Hz, 1 H, 17-H_a), 1.49 - 1.61 (m, 2 H, 15-H), 1.07 - 1.18 (m, 1 H, 16-H_a), 0.82 - 0.89 (m, 1 H, 17-H_b), 0.57 - 0.69 ppm (m, 1 H, 16-H_b); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 194.7 (C-4), 187.1 (C-13), 175.4 (C-2), 145.0 (C-9), 142.9 (C-10), 127.4 (C-7), 122.5 (C-12), 117.0 (C-8), 112.1 (C-11), 103.1 (C-3), 66.3 (C-20), 62.3 (C-5), 59.3 (C-18), 55.2 (C-19), 36.0 (C-6), 32.7 (C-17), 31.3 (C-14), 26.6 (C-15), 24.0 ppm (C-16); IR ν [cm⁻¹] 3318 (w), 2924 (2924 (w), 2868 (w), 1652 (s), 1610 (s), 1508 (m), 1437 (m), 1343 (w), 1276 (m), 1251 (m), 1174 (w), 1135 (m), 1058 (w), 1026 (w), 970 (w), 907 (w), 886 (w), 843 (w), 805 (w), 759 (w), 703 (w); HRMS (ES⁺) m/z [M+H⁺] berechnet für C₁₉H₂₂O₆N⁺ 360.14416 gefunden 360.14298.

6.3.3.2.3 (S)-5-(4-Allyloxy)-3-hydroxybenzyl)-3-(5-((2S,3R)-3-(bromomethyl)oxiran-2-yl)-1-hydroxypentyliden)pyrrolidin-2,4-dion (**220**)



In Anlehnung an Lit^[138] wurde die *meta*-PMB-geschützte 3-Acyltetramsäure **217** (183 mg, 261 μ mol, 1.0 eq.) in abs. CH₂Cl₂ (13 ml, 0.02M) bei 0 °C mit Et₃SiH (209 μ l, 1306 μ mol, 5.0 eq.) und TFA (2.1 ml) versetzt. Nach 15 min wurde Toluol bei 0 °C zugegeben und das Gemisch am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach erneuter Zugabe von Toluol wurde das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (RP-C18, H₂O:MeCN + 0.1% HCO₂H 90:10→50:50) lieferte Tetramsäure **220** als oranges Harz.

Ausbeute: 82 mg (171 μ mol, 65.4%), oranges Harz.

$[\alpha]_D^{25} - 106.93$ ° in MeOH; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 6.77 - 6.82 (m, 2 H, 8-H, 11-H), 6.65 (dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 1 H, 12-H), 6.02 - 6.10 (m, 1 H, All-DB-CH), 5.78 (br. s., 1 H, NH), 5.41 (dd, $J = 17.2, 1.4$ Hz, 1 H, All-DB-CH_{2,a}), 5.34 (dd, $J = 10.5, 1.0$ Hz, 1 H, All-DB-CH_{2,b}), 4.60 (d, $J = 5.5$ Hz, 2 H, All-CH₂), 3.98 (dd, $J = 10.2, 3.4$ Hz, 1 H, 5-H), 3.44 (dd, $J = 10.4, 6.1$ Hz, 1 H, 20-H_a), 3.30 (dd, $J = 10.5, 6.1$ Hz, 1 H, 20-H_b), 3.19 (dd, $J = 13.9, 3.4$ Hz, 1 H, 6-H_a), 3.06 (td, $J = 6.0, 1.8$ Hz, 1 H, 19-H), 2.75 - 2.98 (m, 3 H, 14-H, 18-H), 2.57 (dd, $J = 13.9, 10.2$ Hz, 1 H, 6-H_b), 1.46 - 1.82 ppm (m, 6 H, 15-H, 16-H, 17-H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 193.9 (C-4), 188.8 (C-13), 174.8 (C-2), 146.1 (C-9), 144.7 (C-10), 132.7 (All-DB-CH), 129.7 (C-7), 120.5 (C-12), 118.5 (All-DB-CH₂), 115.2 (C-8), 112.4 (C-11), 101.0 (C-3), 69.9 (All-CH₂), 63.5 (C-5), 60.3 (C-18), 57.1 (C-19), 37.6 (C-6), 32.4 (C-14), 32.3 (C-20), 31.1 (C-17), 25.5 (C-15/16), 25.4 ppm (C-15/16); IR ν [cm⁻¹] 3322 (w), 2928 (w), 2865 (w), 1701 (m), 1652 (s), 1606 (s), 1508 (s), 1427 (m), 1350 (m), 1276 (s), 1230 (s), 1156 (m), 1128 (m), 1019 (m), 995 (m), 956 (m), 907 (m), 801 (m), 763 (w), 731 (m); HRMS (ES⁺) m/z [M+H⁺] berechnet für C₂₂H₂₇O₆NBr⁺ 480.10163 gefunden 480.10115.

6.3.3.3 Synthese ausgehend von der *para*-PMB-geschützten 3-*H*-Tetramsäure 226

6.3.3.3.1 Methyl-(*S*)-3-(3-acetyl-4-((4-methoxybenzyl)oxy)phenyl)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)propanoat (222)

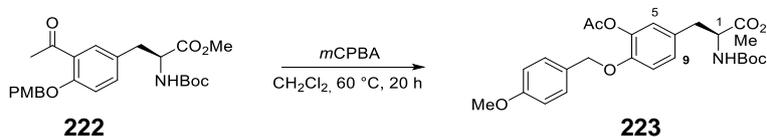


Zu einer Lösung von Aminosäure **193** (3.503 g, 10.383 mmol, 1.0 eq.) in abs. DMF (26 ml, 0.4M) wurde in Anlehnung an Lit^[137] PMB-Cl (2.033 g, 12.979 mmol, 1.25 eq.) und frisch ausgeheiztes K₂CO₃ (3.587 g, 25.958 mmol, 2.5 eq.) hinzugefügt. Nach Rühren für 1 h bei 120 °C wurde erneut PMB-Cl (1.017 g, 6.490 mmol, 1.125 eq.) zugegeben und für eine weitere Stunde gerührt. Die Suspension wurde mit H₂O (ca. 400 ml) versetzt und mit EtOAc (3x 200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung (1x 300 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (SiO₂, *n*-Hexan:EtOAc 90:10→70:30) lieferte das PMB-geschützte Produkt **222** als farbloses Harz.

Ausbeute: 4.558 g (9.962 mmol, 95.9%), farbloses Harz.

R_f (SiO₂) 0.51 (*n*-Hexan:EtOAc 60:40); **[α]_D²⁵** + 7.29 ° in MeOH; **¹H-NMR** (500 MHz, MeOD-*d*₄): 7.51 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H, 5-H), 7.37 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H, PMB-Ar-H), 7.34 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1 H, 9-H), 7.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H, 8-H), 6.92 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H, PMB-Ar-H), 5.08 (s, 2 H, PMB-CH₂), 4.32 (dd, *J* = 8.9, 5.4 Hz, 1 H, 2-H), 3.78 (s, 3 H, PMB-OMe), 3.68 (s, 3 H, CO₂Me), 3.06 (dd, *J* = 13.9, 5.3 Hz, 1 H, 3-H_a), 2.86 (dd, *J* = 13.8, 9.1 Hz, 1 H, 3-H_b), 2.50 (s, 3 H, 11-H), 1.37 ppm (s, 9 H, Boc-*t*Bu-Me); **¹³C-NMR** (125 MHz, MeOD-*d*₄): 202.0 (C-10), 174.2 (C-1), 161.4 (PMB-C_q-OMe), 158.9 (C-7), 157.9 (Boc-C_q), 136.0 (C-9), 132.0 (C-5), 130.9 (PMB-Ar-H), 130.8 (C-4), 130.0 (PMB-C_q-CH₂), 129.4 (C-6), 115.1 (PMB-Ar-H), 114.8 (C-8), 80.8 (Boc-*t*Bu-C_q), 71.9 (PMB-CH₂), 56.6 (C-2), 55.9 (PMB-OMe), 52.8 (CO₂Me), 37.8 (C-3), 32.4 (C-11), 28.8 ppm (Boc-*t*Bu-Me); **IR** [cm⁻¹] 2981 (w), 2956 (w), 2935 (w), 2840 (w), 2496 (w), 1747 (m), 1708 (s), 1676 (m), 1613 (w), 1585 (w), 1515 (m), 1497 (m), 1466 (w), 1409 (m), 1364 (m), 1360 (m), 1293 (m), 1244 (s), 1174 (s), 1111 (w), 1061 (w), 1030 (w), 998 (w), 935 (w), 861 (w), 822 (w), 777 (w); **HRMS** (ES⁺) *m/z* [M+K⁺] berechnet für C₂₅H₃₁O₇NNa⁺ 480.19927 gefunden 480.19977.

6.3.3.3.2 Methyl (*S*)-3-(3-acetoxy-4-((4-methoxybenzyl)oxy)phenyl)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)propanoate (223)

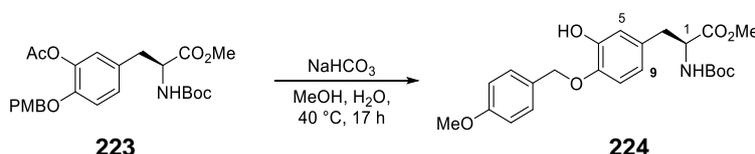


Zu einer Lösung von **222** (239 mg, 522 μmol, 1.0 eq.) in abs. CH₂Cl₂ (10 ml, 0.05M) wurde gemäß Lit^[130] *m*CPBA (515 mg, 1.090 mmol, 4.0 eq. 70%ig) gegeben und das Reaktionsgemisch 20 h bei 60 °C gerührt. Nach Zugabe von ges. K₂CO₃-Lösung (1x 20 ml) und Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit EtOAc (3x 15 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung (1x 25 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (SiO₂, *n*-Hexan:EtOAc 80:20→75:25) lieferte das Produkt **223** als hell orangen, kristallinen Feststoff.

Ausbeute: 182 mg (384 μmol , 73.6%), hell oranger, kristalliner Feststoff.

R_f (SiO₂) 0.51 (dHexan:EtOAc 60:40); **[α]²⁵_D** + 4.60 ° in MeOH; **Smp.** 96 °C; **¹H-NMR** (500 MHz, MeOD-*d*₄): 7.26 - 7.33 (m, 2 H, PMB-Ar-H), 6.98 - 7.07 (m, 2 H, 8-H, 9-H), 6.88 - 6.94 (m, 3 H, 5-H, PMB-Ar-H), 4.97 (s, 2 H, PMB-CH₂), 4.32 (dd, *J* = 8.7, 5.8 Hz, 1 H, 2-H), 3.78 (s, 3 H, PMB-OMe), 3.67 (s, 3 H, CO₂Me), 3.03 (dd, *J* = 14.0, 5.7 Hz, 1 H, 3-H_a), 2.86 (dd, *J* = 13.9, 8.9 Hz, 1 H, 3-H_b), 2.20 (s, 3 H, OAc-Me), 1.33 - 1.41 ppm (m, 9 H, Boc-*t*Bu-Me); **¹³C-NMR** (125 MHz, MeOD-*d*₄): 174.3 (C-1), 171.0 (OAc-C_q), 161.2 (PMB-C_q[-OMe]), 158.0 (Boc-C_q), 150.7 (C-7), 141.6 (C-6), 131.4 (C-4), 130.4 (PMB-C_q[-CH₂]), 130.3 (PMB-Ar-H), 128.7 (C-9), 124.7 (C-5), 115.5 (C-8), 115.0 (PMB-Ar-H), 80.8 (Boc-*t*Bu-C_q), 71.7 (PMB-CH₂), 56.6 (C-2), 55.8 (OMe), 52.8 (CO₂Me), 37.8 (C-3), 28.8 (Boc-*t*Bu-Me), 20.7 ppm (OAc-Me); **IR** ν [cm⁻¹] 2978 (w), 2932 (w), 2838 (w), 1760 (m), 1707 (m), 1679 (m), 1616 (w), 1588 (w), 1515 (s), 1459 (w), 1424 (m), 1368 (m), 1354 (m), 1301 (w), 1256 (s), 1221 (w), 1200 (s), 1172 (s), 1119 (s), 1063 (m), 1028 (m), 1014 (m), 962 (w), 934 (w), 899 (w), 871 (w), 822 (w), 801 (m), 776 (w); **HRMS** (ES⁺) *m/z* [M+Na⁺] berechnet für C₂₅H₃₁O₈NNa⁺ 496.19419 gefunden 496.19302.

6.3.3.3 Methyl-(*S*)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-[3-hydroxy-4-((4-methoxybenzyl)oxy)phenyl]-propanoat (**224**)

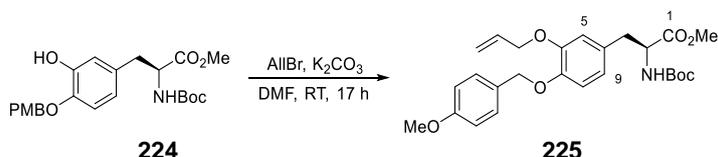


Eine Lösung des acetylgeschützten Zwischenprodukts **223** (187 mg, 395 μmol , 1.0 eq.) wurde in MeOH p.A. (4 ml, 0.1M) mit ges. NaHCO₃-Lösung (990 μml , 0.4M) versetzt und für 17 h bei 40 °C gerührt. Nach vollständigem Umsatz wurde HCl (80 ml, 1M) hinzugefügt. Anschließend erfolgte Extraktion der wässrigen Phase mit EtOAc (3x 30 ml), Waschen der vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung (1x 50 ml), Trocknung über Na₂SO₄ und Entfernung des Lösemittels am Rotationsverdampfer. Säulenchromatographische Aufreinigung (SiO₂, dHexan:EtOAc 95:5→80:20) lieferte das Produkt **224** als beigen Schaum.

Ausbeute: 119 mg (276 μmol , 69.8%), beiger Schaum.

R_f (SiO₂) 0.52 (dHexan:EtOAc 60:40); **[α]²⁵_D** + 3.54 ° in MeOH; **Smp.** 64 °C; **¹H-NMR** (500 MHz, MeOD-*d*₄): 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H, PMB-Ar-H), 6.90 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H, PMB-Ar-H), 6.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, 8-H), 6.67 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H, 5-H), 6.57 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1 H, 9-H), 5.03 (s, 2 H, PMB-CH₂), 4.28 (dd, *J* = 8.4, 5.8 Hz, 1 H, 2-H), 3.78 (br. s, 3 H, PMB-OMe), 3.66 (s, 3 H, CO₂Me), 2.94 (dd, *J* = 13.8, 5.7 Hz, 1 H, 3-H_a), 2.78 (dd, *J* = 13.8, 8.6 Hz, 1 H, 3-H_b), 1.36 ppm (s, 9 H, Boc-*t*Bu-Me); **¹³C-NMR** (125 MHz, MeOD-*d*₄): 174.5 (C-1), 161 (PMB-C_q[-OMe]), 158.0 (Boc-C_q), 148.2 (C-6), 147.0 (C-7), 131.7 (C-4), 130.9 (PMB-C_q[-CH₂]), 160.7 (PMB-Ar-H), 121.6 (C-9), 117.7 (C-5), 115.5 (C-8), 115.0 (PMB-Ar-H), 80.8 (Boc-*t*Bu-C_q), 72.0 (PMB-CH₂), 56.8 (C-2), 55.8 (PMB-OMe), 52.7 (CO₂Me), 38.3 (C-3), 28.8 ppm (Boc-*t*Bu-Me); **IR** ν [cm⁻¹] 3413 (w), 2970 (w), 2956 (w), 2931 (w), 2840 (w), 1747 (m), 1705 (w), 1617 (w), 1589 (w), 1515 (s), 1455 (w), 1441 (w), 1409 (m), 1392 (m), 1364 (w), 1276 (s), 1248 (s), 1174 (s), 1128 (m), 1065 (w), 1033 (m), 864 (w), 826 (w), 801 (w), 755 (w), 748 (w); **HRMS** (ES⁺) *m/z* [M+Na⁺] berechnet für C₂₃H₂₉O₇NNa⁺ 454.18362 gefunden 454.18290.

6.3.3.3.4 Methyl (S)-3-(3-(allyloxy)-4-((4-methoxybenzyl)oxy)phenyl)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)propanoate (225)

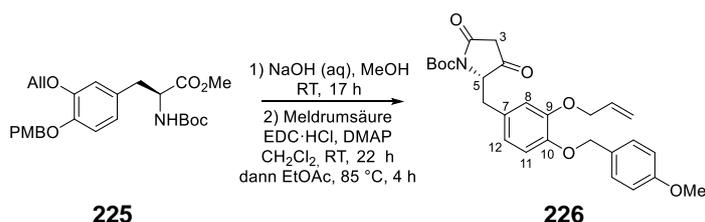


Die phenolische Aminosäure **224** wurde (260 mg, 603 μmol , 1.0 eq.) in abs. DMF (2 ml, 0.3M) mit frisch ausgeheiztem K_2CO_3 (250 mg, 1.808 mmol, 3.0 eq.) versetzt und nach 20 min bei RT Allylbromid (115 μl , 1.326 mmol, 2.2 eq.) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde für 17 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von H_2O (100 ml) wurde mit EtOAc (3x 25 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung (1x 30 ml) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (SiO_2 , cHexan:EtOAc 95:5 \rightarrow 84:16) lieferte das allylgeschützte Produkt **225** als farblose Kristalle.

Ausbeute: 262 mg (556 μmol , 92.1%), farbloser, kristalliner Feststoff.

R_f (SiO_2) 0.61 (cHexan:EtOAc 60:40); **[α]^{25_D} + 2.76 ° in MeOH; **Smp.** 92 °C; **¹H-NMR** (500 MHz, MeOD-*d*₄): 7.35 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H, PMB-Ar-H), 6.88 - 6.94 (m, 3 H, PMB-Ar-H, 8-H), 6.83 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H, 5-H), 6.71 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1 H, 9-H), 6.08 (ddt, *J* = 17.2, 10.6, 5.2, 5.2 Hz, 1 H, All-DB-CH), 5.40 (dq, *J* = 17.2, 1.6 Hz, 1 H, All-DB-CH_{2,a}), 5.24 (dq, *J* = 10.6, 1.4 Hz, 1 H, All-DB-CH_{2,b}), 4.99 (s, 2 H, PMB-CH₂), 4.56 (dt, *J* = 5.2, 1.2 Hz, 2 H, All-CH₂), 4.32 (dd, *J* = 8.9, 5.6 Hz, 1 H, 2-H), 3.78 (s, 3 H, PMB-OMe), 3.68 (s, 3 H, CO₂Me), 3.01 (dd, *J* = 13.9, 5.5 Hz, 1 H, 3-H_a), 2.82 (dd, *J* = 13.9, 9.0 Hz, 1 H, 3-H_b), 1.38 ppm (s, 9 H, Boc-*t*Bu-Me); **¹³C-NMR** (125 MHz, MeOD-*d*₄): 174.4 (C-1), 161.1 (PMB-C_q[OMe]), 157.9 (Boc-C_q), 150.2 (C-6), 149.0 (C-7), 135.2 (All-DB-CH), 132.0 (C-4), 130.9 (PMB-C_q[CH₂]), 130.6 (PMB-Ar-H), 123.3 (C-9), 117.8 (All-DB-CH₂), 117.0 (C-5), 116.8 (C-8), 114.9 (PMB-Ar-H), 80.8 (Boc-*t*Bu-C_q), 72.5 (PMB-CH₂), 71.2 (All-CH₂), 56.7 (C-2), 55.8 (PMB-OMe), 52.8 (CO₂Me), 38.4 (C-3), 28.8 ppm (Boc-*t*Bu-Me); **IR** ν [cm⁻¹] 2974 (w), 2953 (w), 2935 (w), 1743 (m), 1712 (s), 1613 (w), 1589 (w), 1515 (s), 1459 (w), 1413 (m), 1364 (m), 1297 (w), 1248 (s), 1227 (w), 1174 (w), 1139 (m), 1058 (w), 1030 (m), 924 (w), 867 (w), 822 (w), 815 (w), 777 (w), 755 (w); **HRMS** (ES⁺) *m/z* [M+Na⁺] berechnet für C₂₆H₃₃O₇NNa⁺ 494.21492 gefunden 494.21412.**

6.3.3.3.5 tert-Butyl-(S)-2-(3-(allyloxy)-4-((4-methoxybenzyl)oxy)benzyl)-3,5-dioxopyrrolidine-1-carboxylat (226)



Gemäß Lit^[136] wurde der Methylester **225** (458 mg, 971 μmol , 1.0 eq.) in MeOH. p.A. (4.9 ml, 0.2M) mit wässriger NaOH-Lösung (1.5 ml, 1.5 eq., 1M) versetzt und für 17 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von wässriger HCl-Lösung (25 ml, 1M) wurde mit EtOAc (3x 15 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung (1x 20 ml) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt.

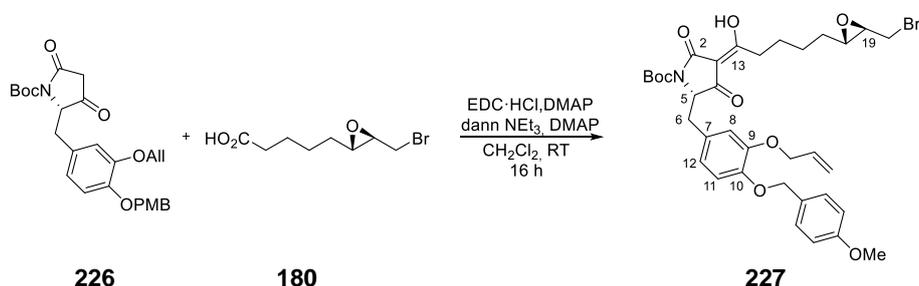
In Anlehnung an Lit^[121] wurde die erhaltene Säure in abs. CH_2Cl_2 (3.25 ml, 0.3M) mit Meldrumsäure (210 mg, 1.457 mmol, 1.5 eq.), DMAP (166 mg, 1.360 mmol, 1.4 eq.) und EDC·HCl (242 mg, 1.263 mmol, 1.3 eq.) versetzt und 22 h bei RT gerührt. Anschließend erfolgte Zugabe von EtOAc (50 ml), Waschen mit H_2SO_4

(2x 60 ml, 0.5M), Extraktion der wässrigen Phasen mit EtOAc (3x 50 ml), sowie erneutes Waschen der vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung (1x 100 ml). Die über Na₂SO₄ getrockneten organischen Phasen wurden 4 h unter Reflux gerührt und das Lösemittel anschließend am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (RP-C18, H₂O:MeCN + 0.1% HCO₂H 60:40→40:60) lieferte die Tetramsäure **226** als beigen Schaum.

Ausbeute: 325 mg (675 μmol, 69.5%), beiger Schaum.

$[\alpha]_D^{25} + 155.04^\circ$ in MeOH; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.34 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H, PMB-Ar-H), 6.88 - 6.92 (m, 2 H, PMB-Ar-H), 6.82 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, 11-H), 6.54 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H, 8-H), 6.51 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1 H, 12-H), 6.04 (ddt, *J* = 17.2, 10.6, 5.3, 5.3 Hz, 1 H, All-DB-CH), 5.39 (dq, *J* = 17.2, 1.5 Hz, 1 H, PMB-DB-CH_{2,a}), 5.27 (dd, *J* = 10.5, 1.2 Hz, 1 H, PMB-DB-CH_{2,b}), 5.01 - 5.07 (m, 2 H, PMB-CH₂), 4.58 - 4.62 (m, 1 H, 5-H), 4.51 - 4.62 (m, 2 H, All-CH₂), 3.82 (s, 3 H, PMB-OMe), 3.31 (dd, *J* = 14.1, 5.0 Hz, 1 H, 6-H_a), 3.12 (dd, *J* = 14.1, 2.8 Hz, 1 H, 6-H_b), 2.83 (d, *J* = 22.4 Hz, 1 H, 3-H_a), 2.23 (dd, *J* = 22.6, 1.8 Hz, 1 H, 3-H_b), 1.63 ppm (s, 9 H, Boc-tBu-Me); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 204.5 (C-4), 167.4 (C-2), 159.3 (PMB-C_q[OMe]), 149.0 (Boc-C_q), 148.8 (C-9), 148.0 (C-10), 133.2 (All-DB), 129.1 (PMB-Ar-H), 129.0 (PMB-C_q[CH₂]), 126.6 (C-7), 122.5 (C-12), 117.8 (All-DB-CH₂), 115.8 (C-8), 115.3 (C-11), 113.9 (PMB-Ar-H), 84.2 (Boc-tBu-C_q), 70.9 (PMB-CH₂), 69.9 (All-CH₂), 68.3 (C-5), 55.3 (PMB-OMe), 43.4 (C-3), 36.1 (C-6), 28.1 ppm (Boc-tBu-Me); IR ν[cm⁻¹] 2977 (w), 2935 (w), 2872 (w), 2840 (w), 1750 (s), 1712 (w), 1673 (w), 1610 (s), 1589 (m), 1515 (s), 1455 (w), 1395 (w), 1364 (m), 1304 (s), 1244 (s), 1227 (s), 1146 (s), 1135 (s), 1075 (s), 1023 (s), 1002 (s), 928 (m), 843 (m), 812 (s), 780 (m), 773 (m), 755 (m), 134 (s), 703 (w), 675 (m), 634 (m); HRMS (ES⁺) *m/z* [M+Na⁺] berechnet für C₂₇H₃₁O₇NNa⁺ 504.19927 gefunden 504.19858.

6.3.3.3.6 *tert*-Butyl-(S)-2-(3-(allyloxy)-4-((4-methoxybenzyl)oxy)benzyl)-4-(5-((2S,3S)-3-(bromomethyl)oxiran-2-yl)-1-hydroxypentylidene)-3,5-dioxopyrrolidin-1-carboxylat (**227**)



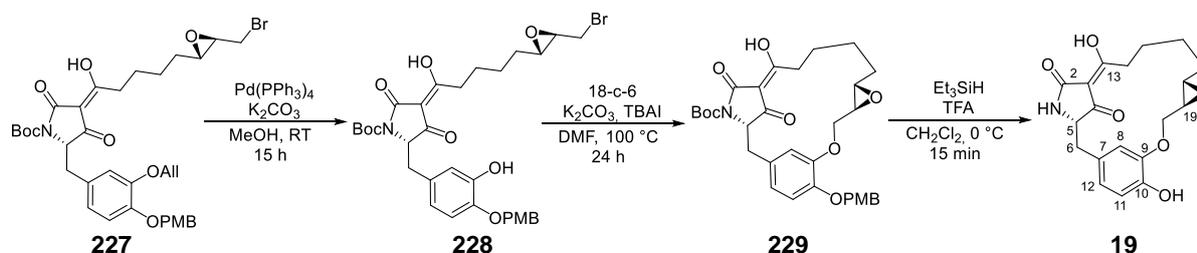
In Anlehnung an Lit^[121] wurde die Carbonsäure **180** (191 mg, 619 μmol, 1.55 eq.) in abs. CH₂Cl₂ (3.1 ml, 0.17M) bei 0 °C mit EDC·HCl (190 mg, 990 μmol, 1.9 eq.) und DMAP (38 mg, 309 μmol, 0.6 eq.) versetzt. Nach 10 min bei RT wurde die Tetramsäure **226** (250 mg, 519 μmol, 1.0 eq.) in abs. CH₂Cl₂ (5 ml) zugegeben und für 2 h gerührt. Anschließend wurde zunächst NEt₃ (103 μl, 743 μmol, 1.4 eq.) und nach weiteren 10 min Rühren DMAP (38 mg, 309 μmol, 0.6 eq.) hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde nach einer Reaktionszeit von 16 h mit H₂SO₄ (50 ml, 0.5M) und CH₂Cl₂ (30 ml) versetzt. Es erfolgten Phasentrennung, Waschen der organischen Phase mit H₂SO₄ (1x 50 ml, 0.5M), Reextraktion der wässrigen Phase mit CH₂Cl₂ (2x 30 ml), Waschen der vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung, sowie Trocknung über Na₂SO₄ und Entfernung des Lösemittels am Rotationsverdampfer. Säulenchromatographische Aufreinigung (RP-C18, H₂O:MeCN + 0.1% HCO₂H 60:40→20:80) lieferte die 3-Acyltetramsäure **227** als oranges Öl.

Ausbeute: 184 mg (263 μmol, 50.6%), oranges Öl.

$[\alpha]_D^{25} - 26.24^\circ$ in MeOH; ¹H-NMR (500 MHz, MeOD-*d*₄): 7.32 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H, PMB-Ar-H), 6.90 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H, PMB-Ar-H), 6.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, 11-H), 6.57 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H, 8-H), 6.53 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 2 H, 12-H), 6.04 (ddt, *J* = 17.2, 10.5, 5.2,

5.2 Hz, 2 H, All-DB-CH), 5.38 (dq, $J = 17.2, 1.6$ Hz, 1 H, All-DB-CH₂), 5.24 (dq, $J = 10.5, 1.5$ Hz, 1 H, All-DB-CH₂), 4.95 (s, 2 H, PMB-CH₂), 4.61 (br. s, 1 H, 5-H), 4.43 - 4.53 (m, 2 H, All-CH₂), 3.79 (s, 3 H, PMB-OMe), 3.42 (d, $J = 4.7$ Hz, 1 H, 20-H_a), 3.37 (dd, $J = 14.1, 5.1$ Hz, 1 H, 6-H_a), 3.27 (dd, $J = 10.7, 7.0$ Hz, 1 H, 20-H_b), 3.16 (dd, $J = 14.0, 2.5$ Hz, 1 H, 6-H_b), 2.97 (ddd, $J = 6.8, 4.9, 1.9$ Hz, 1 H, 19-H), 2.84 (ddd, $J = 6.6, 4.7, 1.7$ Hz, 1 H, 18-H), 2.57 - 2.81 (m, 2 H, 14-H), 1.63 (s, 9 H, Boc-*t*Bu-Me), 1.32 - 1.57 ppm (m, 6 H, 15-H, 16-H, 17-H); **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): 7.33 (d, $J = 7.8$ Hz, 2 H, PMB-Ar-H), 6.89 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H, PMB-Ar-H), 6.72 - 6.79 (m, 1 H, 11-H), 6.54 - 6.61 (m, 1 H, 8-H), 6.47 - 6.54 (m, 1 H, 12-H), 5.95 - 6.12 (m, 1 H, All-DB-CH), 5.38 (dd, $J = 17.2, 1.2$ Hz, 1 H, All-DB-CH_{2,a}), 5.25 (dd, $J = 10.5, 1.1$ Hz, 1 H, All-DB-CH_{2,b}), 4.97 - 5.07 (m, 2 H, PMB-CH₂), 4.58 - 4.68 (m, 1 H, 5-H_{Tauromer2}), 4.43 - 4.56 (m, 2 H, All-CH₂), 4.37 - 4.43 (m, 1 H, 5-H_{Tauromer1}), 3.81 (s, 3 H, PMB-OMe), 3.14 - 3.55 (m, 4 H, 6-H, 20-H), 2.94 - 3.06 (m, 1 H, 19-H), 2.52 - 2.92 (m, 3 H, 14-H, 18-H), 1.62 (s, 9 H, Boc-*t*Bu-Me), 1.32 - 1.66 ppm (m, 6 H, 15-H, 16-H, 17-H); **¹³C-NMR** (125 MHz, MeOD-*d*₄): 195.2 (C-4), 161.1 (PMB-C_q[-OMe]), 150.9 (Boc-C_q), 150.0 (C-9), 149.3 (C-10), 135.0 (All-DB-CH), 130.7 (PMB-C_q[-CH₂]), 130.6 (PMB-Ar-H), 128.7 (C-7), 124.0 (C-12), 117.9 (All-DB-CH₂), 117.3 (C-8), 116.3 (C-11), 115.0 (PMB-Ar-H), 84.9 (Boc-*t*Bu-C_q), 72.3 (PMB-CH₂), 71.3 (All-CH₂), 64.8 (C-5), 61.6 (C-18), 58.8 (C-19), 55.9 (PMB-OMe), 36.3 (C-6), 35.3 (C-14), 33.9 (C-20), 32.4 (C-17), 28.6 (Boc-*t*Bu-Me), 26.6 ppm (C-15, C-16); **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃): Tautomer1: 192.4 (C-4), 191.6 (C-13), 173.1 (C-2), 159.3 (PMB-C_q[-OMe]), 148.8 (Boc-C_q), 148.5 (C-9), 147.8 (C-10), 133.3 (All-DB-CH), 129.2 (PMB-C_q[-CH₂]), 128.9 (PMB-Ar-H), 127.2 (C-7), 122.6 (C-12), 117.5 (All-DB-CH₂), 116.0 (C-8), 114.9 (C-11), 113.8 (PMB-Ar-H), 102.5 (C-3), 84.1 (Boc-*t*Bu-C_q), 70.9 (PMB-CH₂), 69.9 (All-CH₂), 65.6 (C-5), 60.2 (C-18), 57.0 (C-19), 55.3 (PMB-OMe), 35.2 (C-6), 34.6 (C-14), 32.3 (C-20), 31.0 (C-17), 28.1 (Boc-*t*Bu-Me), 25.4 (C-15/16), 25.3 (C-15/16), Tautomer2: 186.4 (C-4), 177.8 (C-2), 159.3 (PMB-C_q[-OMe]), 148.8 (Boc-C_q), 148.4 (C-9), 147.9 (C-10), 133.3 (All-DB-CH), 129.2 (PMB-C_q[-CH₂]), 128.9 (PMB-Ar-H), 126.7 (C-7), 122.4 (C-12), 117.5 (All-DB-CH₂), 115.5 (C-8), 114.6 (C-11), 113.8 (PMB-Ar-H), 101.0 (C-3), 83.4 (Boc-*t*Bu-C_q), 70.9 (PMB-CH₂), 69.8 (All-CH₂), 61.7 (C-5), 58.6 (C-18), 57.0 (C-19), 55.3 (PMB-OMe), 35.1 (C-6), 32.6 (C-14), 32.4 (C-20), 30.9 (C-17), 28.1 (Boc-*t*Bu-Me), 25.5 (C-15/16), 24.7 ppm (C-15/16); C-13 konnte für Tautomer1 über 2D-NMR-Spektren detektiert werden; für Tautomer2 hingegen nicht; **IR** ν [cm⁻¹] 2977 (w), 2935 (w), 2865 (w), 2837 (w), 1771 (w), 1743 (w), 1712 (m), 1655 (w), 1603 (s), 1515 (s), 1455 (w), 1423 (m), 1395 (w), 1371 (m), 1350 (m), 1300 (s), 1248 (s), 1223 (s), 1156 (s), 1139 (s), 1026 (s), 928 (m), 903 (m), 868 (m), 850 (m), 822 (m), 805 (m), 777 (m), 752 (m); **HRMS** (ES⁺) m/z [M+Na⁺] berechnet für C₃₅H₄₂O₉NBrNa⁺ 722.19352 gefunden 722.19192.

6.3.3.3.7 (3S,12S,14S)-4-Aza-7,18-dihydroxy-13,16-dioxa-5,22-dioxo-tetracyclo [15.3.1.1.3⁶.0^{12,14}]docosa-1(20),6,17(21),18-tetraen (19)



Die allylgeschützte 3-Acetyltetraamensäure **227** (169 mg, 241 μ mol, 1.00 eq.) wurde gemäß Lit^[121] in abs. MeOH (12 ml, 0.02M) mit Pd(PPh₃)₄ (14 mg, 12 μ mol, 0.05 eq.) sowie frisch ausgeheiztem K₂CO₃ (67 mg, 482 μ mol, 2.00 eq.) versetzt und für 15 h bei RT gerührt. Anschließend erfolgte Zugabe von H₂SO₄ (60 ml, 0.5M) und CH₂Cl₂ (60 ml), Waschen der organischen Phase mit (60 ml, 0.5M), Extraktion der wässrigen Phasen mit CH₂Cl₂ (3x 25 ml), Waschen der vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung und anschließende Trocknung dieser über Na₂SO₄. Nach Entfernung des Lösemittels am Rotationsverdampfer wurde das erhaltene Rohprodukt ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

Dazu wurde die allylentschützte Spezies **228** in abs. DMF (48 ml, 0.005M) mit frisch ausgeheiztem K₂CO₃ (67 mg, 482 μ mol, 2.00 eq.), 18-Krone-6 (32 mg, 121 μ mol, 0.50 eq.) und TBAI (0.9 mg, 2.4 μ mol, 0.01 eq.) versetzt und 24 h bei 100 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde H₂SO₄ (300 ml, 0.5M) zugegeben, die

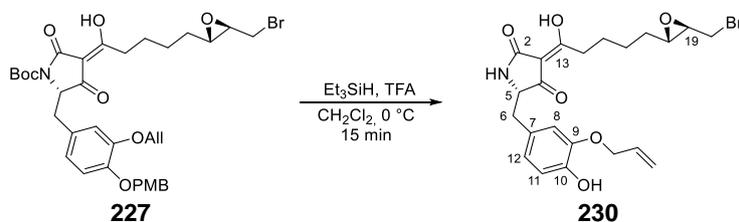
wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3x 50 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen nochmals mit H_2SO_4 (300 ml, 0.5M) gewaschen. Nach Reextraktion dieser zweiten wässrigen Phase mit CH_2Cl_2 (2x 25 ml) wurden die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (RP-C18, $\text{H}_2\text{O}:\text{MeCN} + 0.1\% \text{HCO}_2\text{H}$ 90:10→20:80) lieferte den PMB-geschützten Makrozyklus **229** als Mischung aus Boc-geschützter und Boc-entschützer Form.

In Anlehnung an Lit^[138] wurde das Gemisch an geschütztem und ungeschütztem Markozyklus **229** in abs. CH_2Cl_2 (6.3 ml, 0.02M) bei 0 °C mit Et_3SiH (101 μl , 632 μmol , 5.0 eq.) und TFA (1.0 ml) versetzt und 15 min bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde Toluol bei 0 °C zugegeben und das Gemisch eingeeengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (RP-C18, $\text{H}_2\text{O}:\text{MeCN} + 0.1\% \text{HCO}_2\text{H}$ 90:10→40:60) DOPA-Derivat **19** als beige Schaum.

Ausbeute: 36 mg (100 μmol , 41.6% über 3 Stufen), beiger Schaum.

$[\alpha]^{25}_{\text{D}} + 17.90^\circ$ in MeOH; **$^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, $\text{MeOD-}d_4 + \text{KOH}$): 6.80 (d, $J = 1.2$ Hz, 1 H, 8-H), 6.62 - 6.65 (m, 1 H, 12-H), 6.58 - 6.60 (m, 1 H, 11-H), 4.34 (dd, $J = 12.9, 3.7$ Hz, 1 H, 20-H_a), 4.12 (dd, $J = 12.9, 5.1$ Hz, 1 H, 20-H_b), 3.81 (dd, $J = 4.5, 2.7$ Hz, 1 H, 5-H), 3.11 (dd, $J = 13.9, 2.7$ Hz, 1 H, 6-H_a), 3.01 - 3.07 (m, 2 H, 18-H, 19-H), 2.81 (dd, $J = 13.9, 4.7$ Hz, 1 H, 6-H_b), 2.72 - 2.80 (m, 1 H, 14-H_a), 2.37 - 2.49 (m, 1 H, 14-H_b), 1.94 - 2.03 (m, 1 H, 17-H_b), 1.29 - 1.42 (m, 5 H, 15-H, 16-H, 17-H_a); **$^{13}\text{C-NMR}$** (125 MHz, $\text{MeOD-}d_4 + \text{KOH}$): 198.1 (C-13), 197.5 (C-4), 178.7 (C-2), 147.4 (C-10), 146.7 (C-9), 128.6 (C-7), 125.9 (C-12), 117.7 (C-8), 116.4 (C-11), 104.0 (C-3), 70.3 (C-20), 61.1 (C-5), 58.6 (C-18), 57.8 (C-19), 40.9 (C-14), 37.1 (C-6), 31.0 (C-17), 27.7 (C-15), 25.7 ppm (C-16); Sowohl im ^1H - als auch im ^{13}C -NMR-Spektrum sind mindestens 3 Tautomereformen zu beobachten. Es wurde nur die Hauptspezies ausgewertet; **IR** $\nu[\text{cm}^{-1}]$ 3318 (w), 2928 (w), 2858 (w), 1652 (s), 1606 (s), 1511 (s), 1437 (m), 1357 (w), 1276 (m), 1244 (m), 1156 (w), 1125 (m), 1068 (w), 1026 (w), 945 (w), 871 (w), 815 (w), 787 (w); **HRMS** (ES^+) m/z $[\text{M}+\text{H}^+]$ berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_6\text{N}^+$ 360.14416 gefunden 360.14423.

6.3.3.3.8 (S)-5-(3-(Allyloxy)-4-hydroxybenzyl)-3-(5-((2S,3S)-3-(bromomethyl)oxiran-2-yl)-1-hydroxypentyliden)pyrrolidin-2,4-dion (**230**)



In Anlehnung an Lit^[138] wurde die PMB-geschützte Tetramsäure **227** (176 mg, 251 μmol , 1.0 eq.) in abs. CH_2Cl_2 (12.55 ml, 0.02M) bei 0 °C mit Et_3SiH (200 μl , 1256 μmol , 5.0 eq.) und TFA (2.0 ml) versetzt. Nach 15 min bei 0 °C wurde Toluol zugegeben und das Gemisch am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach erneuter Zugabe von Toluol wurde das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (RP-C18, $\text{H}_2\text{O}:\text{MeCN} + 0.1\% \text{HCO}_2\text{H}$ 90:10→50:50) lieferte die PMB-entschützte Tetramsäure **230** als oranges Öl.

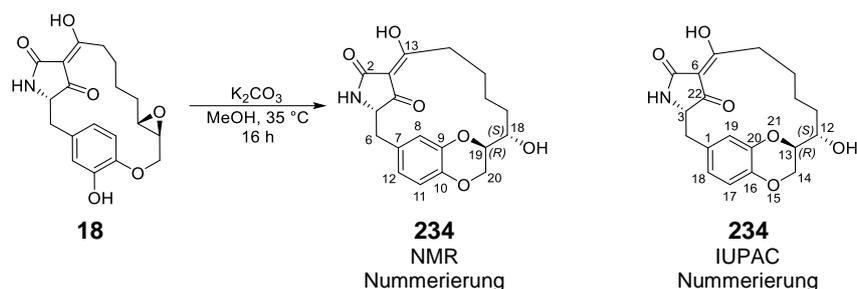
Ausbeute: 102 mg (212 μmol , 84.6%), oranges Öl.

$[\alpha]^{25}_{\text{D}} - 108.51^\circ$ in MeOH; **$^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, $\text{MeOD-}d_4$): 6.73 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H, 8-H), 6.66 - 6.70 (m, 1 H, 11-H), 6.60 (dd, $J = 8.0, 1.9$ Hz, 1 H, 12-H), 6.09 (ddt, $J = 17.3, 10.6, 5.4, 5.4$ Hz, 1 H, All-DB-CH), 5.39 (dq, $J = 17.3, 1.6$ Hz, 1 H, All-DB-CH_{2,a}), 5.25 (dq, $J = 10.5, 1.4$ Hz, 1 H, All-DB-CH_{2,b}), 4.55 (d, $J = 5.3$ Hz, 2 H, All-CH₂), 4.10 (br. s, 1 H, 5-H), 3.50 (dd, $J = 10.7, 5.0$ Hz, 1 H, 20-H_a), 3.37 (dd, $J = 10.5, 6.9$ Hz, 1 H, 20-H_b), 3.04 (ddd, $J = 6.8, 5.0, 1.9$ Hz, 1 H, 19-H), 2.97 (dd, $J = 14.2, 4.3$ Hz, 1 H, 6-H_a),

2.85 - 2.94 (m, 2 H, 6-H_b, 18-H), 2.67 - 2.84 (m, 2 H, 14-H), 1.37 - 1.65 ppm (m, 6 H, 15-H, 16-H, 17-H); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 6.88 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H, 11-H), 6.70 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1 H, 12-H), 6.69 (s, 1 H, 8-H), 6.05 (ddt, *J* = 16.8, 10.8, 5.5, 5.5 Hz, 1 H, All-DB-CH), 5.85 (br. s., 1 H, NH), 5.41 (dd, *J* = 17.2, 1.1 Hz, 1 H, All-DB-CH_{2,a}), 5.34 (dd, *J* = 10.5, 0.9 Hz, 1 H, All-DB-CH_{2,b}), 4.59 (d, *J* = 5.3 Hz, 2 H, All-CH₂), 3.97 (dd, *J* = 10.1, 3.4 Hz, 1 H, 5-H), 3.44 (dd, *J* = 10.5, 6.1 Hz, 1 H, 20-H_a), 3.30 (dd, *J* = 10.5, 6.0 Hz, 1 H, 20-H_b), 3.20 (dd, *J* = 14.0, 3.5 Hz, 1 H, 6-H_a), 3.05 (td, *J* = 6.1, 1.9 Hz, 1 H, 19-H), 2.87 (dd, *J* = 7.8, 6.9 Hz, 1 H, 18-H), 2.78 - 2.98 (m, 2 H, 14-H), 2.59 (dd, *J* = 13.9, 10.1 Hz, 1 H, 6-H_b), 1.49 - 1.78 ppm (m, 6 H, 15-H, 16-H, 17-H); Verbindung **230** liegt in CDCl₃ in zwei Tautomeren Formen im Verhältnis 80:20 vor, es wurde nur die Hauptspezies ausgewertet; ¹³C-NMR (125 MHz, MeOD-*d*₄): 147.6 (C-9), 147.0 (C-10), 135.2 (All-DB-CH), 128.1 (C-7), 124.1 (C-12), 118.1 (All-DB-CH₂), 116.6 (C-8), 116.4 (C-11), 71.2 (All-CH₂), 61.7 (C-18), 58.9 (C-19), 37.8 (C-6), 33.9 (C-14), 33.8 (C-20), 32.4 (C-17), 26.8 (C-15), 26.5 (C-16); C-7 und C-17 konnten über 2D-NMR-Spektren detektiert werden, C-5 konnte auch darüber nicht detektiert werden; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 194.0 (C-4), 188.7 (C-13), 174.8 (C-2), 145.7 (C-9), 145.0 (C-10), 132.6 (All-DB-CH), 128.0 (C-7), 122.1 (C-12), 118.6 (All-DB-CH₂), 114.9 (C-11), 112.9 (C-8), 101.0 (C-3), 69.8 (All-CH₂), 63.6 (C-5), 57.1 (C-19), 37.9 (C-6), 32.4 (C-14), 32.3 (C-20), 31.1 (C-17), 25.5 (C-15/16), 25.4 ppm (C-15/16); IR ν[cm⁻¹] 3318 (W), 2938 (w), 2861 (W), 1698 (m), 1655 (s), 1606 (s), 1515 (s), 1437 (m), 1353 (w), 1276 (M), 1234 (m), 1156 (w), 1121 (w), 1023 (w), 998 (w), 928 (w), 868 (w), 812 (w), 501 (w), 724 (w); HRMS (ES⁺) *m/z* [M+H⁺] berechnet für C₂₂H₂₇O₆NBr⁺ 480.10163 gefunden 480.10183.

6.3.4 Synthese weiterer modifizierter Dopa-Derivate

6.3.4.1 (3*S*,12*S*,13*R*)-4-Aza-7,12,17-trihydroxy-15,21-dioxa-5,22-dioxo-tetracyclo[14.2.2.1^{3,6}.1^{13,20}]docosa-1(18),6,16(17),19-tetraen (**234**)



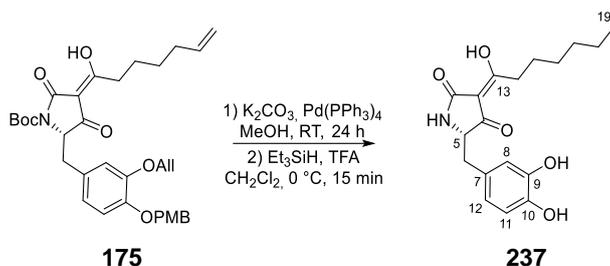
Das *para*-verknüpfte DOPA-Derivat **18** (26 mg, 69.6 μmol, 1.00 eq.) wurde in abs. MeOH (3.5 ml, 0.02M) mit frisch ausgeheiztem K₂CO₃ (19 mg, 139 μmol, 2.00 eq.) versetzt und für 16 h bei 35 °C gerührt. Anschließend erfolgte Zugabe CH₂Cl₂ (25 ml), Waschen mit H₂SO₄ (2x 60 ml, 0.5M), Extraktion der wässrigen Phase mit CH₂Cl₂ (3x 40 ml), Waschen der vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung und Trocknung über Na₂SO₄ sowie Entfernung des Lösemittels am Rotationsverdampfer. Säulenchromatographische Aufreinigung (RP-C18, H₂O:MeCN + 0.1% HCO₂H 90:10→75:25) lieferte den Makrozyklus **234** mit Dioxanmotiv.

Ausbeute: 8 mg (21.4 μmol, 30.8%), rötlicher Schaum.

[α]²⁵_D -31.13 in MeOH; ¹H-NMR (500 MHz, MeOD-*d*₄): 6.67 (br. s., 1 H, 8-H), 6.64 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H, 11-H), 6.54 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H, 12-H), 4.45 (d, *J* = 11.1 Hz, 1 H, 20-H_a), 4.28 (br. s., 1 H, 5-H), 4.03 (d, *J* = 11.1 Hz, 1 H, 20-H_b), 3.87 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H, 19-H), 3.51 - 3.59 (m, 1 H, 18-H), 3.07 (d, *J* = 14.8 Hz, 1 H, 6-H_a), 3.00 (dd, *J* = 14.0, 4.0 Hz, 1 H, 6-H_b), 2.14 - 3.23 (m, 2 H, 14-H), 1.74 (br. s., 1 H, 17-H_a), 1.68 (br. s., 1 H, 15-H_a), 1.50 (dd, *J* = 8.2, 4.7 Hz, 1 H, 15-H_b), 1.33 - 1.44 (m, 2 H, 16-H_a, 17-H_b), 1.08 - 1.21 ppm (m, 1 H, 16-H_b); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 6.13 - 7.08 (m, 4 H, Ar-H, NH), 3.05 (m, 8 H, 5-H, 6-H, 14-H_a, 18-H, 19-H, 20-H), 2.17 - 2.40 (m, 1 H, 14-H_b), 1.04 - 1.88 ppm (m, 7 H, 15-H, 16-H, 17-H, OH); ¹³C-NMR (125 MHz, MeOD-*d*₄): 143.9 (C-10), 143.3 (C-9), 130.5 (C-7), 124.9 (C-12), 117.4 (C-8), 117.3 (C-11), 78.0 (C-19), 68.5 (C-18), 65.4 (C-20), 61.4 (C-5), 35.8 (C-6, C-17), 33.3 (C-14), 27.0 (C-15), 26.1 ppm (C-16); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): Tautomer1: 201.2 (C-4), 190.1 (C-13), 169.2 (C-2), 142.1 (C-10), 141.9 (C-9), 127.7 (C-7), 123.8 (C-12), 116.6 (C-8), 115.3 (C-11), 106.2 (C-3), 76.4 (C-19), 69.1 (C-18), 63.8

(C-20), 58.9 (C-5), 36.1 (C-6), 34.4 (C-14), 31.3 (C-17), 25.9 (C-15), 24.5 (C-16); Tautomer2: 194.4 (C-4), 190.1 (C-13), 169.2 (C-2), 142.4 (C-10), 142.0 (C-9), 129.6 (C-7), 123.3 (C-12), 116.6 (C-8), 115.3 (C-11), 103.8 (C-3), 76.2 (C-19), 67.7 (C-18), 64.4 (C-20), 61.4 (C-5), 36.4 (C-14), 34.3 (C-6), 32.1 (C-17), 26.6 (C-15), 24.7 ppm (C-16); IR $\nu[\text{cm}^{-1}]$ 3365 (w), 2927(w), 2867 (w), 1695 (m), 1646 (s), 1601 (s), 1509 (s), 1439 (m), 1338 (w), 1271 (s), 1211 n(w), 1148 (w), 1131 (w), 1064 (m), 1015 (w), 980 (w), 917 (w), 882 (w), 804 (w), 783 (w), 755 (w); HRMS (ES⁺) m/z [M+H⁺] berechnet für C₁₉H₂₂O₆N⁺ 360.14416 gefunden 360.14287.

6.3.4.2 (S)-5-(3,4-Dihydroxybenzyl)-3-(1-hydroxyheptyliden)pyrrolidin-2,4-dion (237)



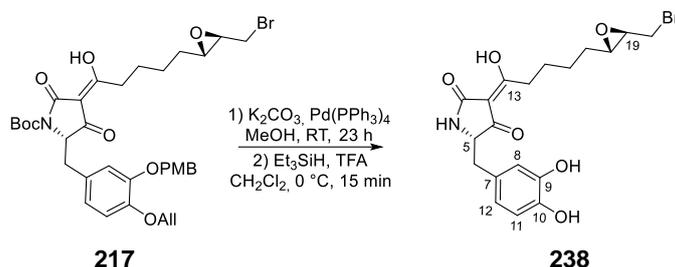
Die allylgeschützte 3-Acetyltetramsäure **175** (118 mg, 199 μmol , 1.00 eq.) wurde gemäß Lit^[121] in abs. MeOH (10 ml, 0.02M) mit Pd(PPh₃)₄ (11.5 mg, 10 μmol , 0.05 eq.) sowie frisch ausgeheiztem K₂CO₃ (55 mg, 399 μmol , 2.00 eq.) versetzt und für 24 h bei RT gerührt. Anschließend erfolgte Zugabe CH₂Cl₂ (50 ml), Waschen mit H₂SO₄ (2x 100 ml, 0.5M), Extraktion der wässrigen Phase mit CH₂Cl₂ (3x 50 ml), Waschen der vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung und Trocknung über Na₂SO₄ sowie Entfernung des Lösemittels am Rotationsverdampfer.

Das erhaltene allylentschützte Rohprodukt wurde in Anlehnung an Lit^[138] ohne weitere Aufreinigung in abs. CH₂Cl₂ (10 ml, 0.02M) bei 0 °C mit Et₃SiH (116 μl , 997 μmol , 5.0 eq.) und TFA (1.2 ml) versetzt und 15 min bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde Toluol bei 0 °C zugegeben und das Gemisch eingeengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (RP-C18, H₂O:MeCN + 0.1% HCO₂H 90:10→60:40) lieferte die gesättigte, ring-offene Tetramsäure **237** als beigen Schaum.

Ausbeute: 23 mg (69.0 μmol , 34.7% über 2 Stufen), beiger Schaum.

$[\alpha]_D^{25}$ – 67.20 ° in MeOH; ¹H-NMR (500 MHz, MeOD-*d*₄): 6.63 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, 11-H), 6.60 (d, *J* = 1.4 Hz, 1 H, 8-H), 6.48 (dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1 H, 12-H), 4.05 (br. s., 1 H, 5-H), 2.92 - 2.99 (m, 1 H, 6-H_a), 2.78 - 2.84 (m, 1 H, 6-H_b), 2.65 - 2.81 (m, 2 H, 14-H), 1.52 - 1.61 (m, 2 H, 15-H), 1.27 - 1.35 (m, 6 H, 16-H, 17-H, 18-H), 0.91 ppm (t, *J* = 6.4 Hz, 3 H, 19-H); ¹³C-NMR (125 MHz, MeOD-*d*₄): 198.4 (C-4), 196.6 (C-13), 164.8 (C-2), 146.2 (C-9), 145.4 (C-10), 128.4 (C-7), 122.3 (C-12), 118.0 (C-8), 116.3 (C-11), 63.8 (C-5), 37.9 (C-6), 34.4 (C-14), 32.7 (C-17), 30.1 (C-16), 27.1 (C-15), 23.7 (C-18), 14.5 ppm (C-19); C-2, C-4, C-5 und C-13 wurde über 2D-NMR-Experimente bestimmt; IR $\nu[\text{cm}^{-1}]$ 3308 (w), 2956 (w), 2928 (w), 2858 (w), 1648 (s), 1599 (s), 1518 (m), 1444 (m), 1353 (m), 1283 (m), 1251 (m), 1202 (m), 1153 (w), 1114 (m), 956 (w), 893 (w), 805 (w), 784 (w), 724 (w); HRMS (ES⁺) m/z [M+H⁺] berechnet für C₁₈H₂₄O₅N⁺ 334.16490 gefunden 334.16450.

6.3.4.3 (S)-3-(5-((2S,3R)-3-(Bromomethyl)oxiran-2-yl)-1-hydroxypentyliden)-5-(3,4-dihydroxybenzyl)pyrrolidin-2,4-dion (**238**)



Die allylgeschützte 3-Acyltetramsäure **217** (142 mg, 203 μmol , 1.00 eq.) wurde gemäß Lit^[121] in abs. MeOH (10.2 ml, 0.02M) mit $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (12 mg, 10 μmol , 0.05 eq.) sowie frisch ausgeheiztem K_2CO_3 (56 mg, 405 μmol , 2.00 eq.) versetzt und für 23 h bei RT gerührt. Anschließend erfolgte Zugabe CH_2Cl_2 (50 ml), Waschen mit H_2SO_4 (120 ml, 0.5M), Extraktion der wässrigen Phase mit CH_2Cl_2 (3x 50 ml), Waschen der vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl -Lösung und Trocknung über Na_2SO_4 sowie Entfernung des Lösemittels am Rotationsverdampfer.

Das erhaltene allylentschützte Rohprodukt wurde in Anlehnung an Lit^[138] ohne weitere Aufreinigung in abs. CH_2Cl_2 (10.2 ml, 0.02M) bei 0 °C mit Et_3SiH (162 μl , 1015 μmol , 5.0 eq.) und TFA (1.6 ml) versetzt und 15 min bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde Toluol bei 0 °C zugegeben und das Gemisch eingeeengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (RP-C18, $\text{H}_2\text{O}:\text{MeCN} + 0.1\% \text{HCO}_2\text{H}$ 90:10 \rightarrow 70:30) lieferte die ringoffene Tetramsäure **238** als beigen Schaum.

Ausbeute: 18 mg (40.9 μmol , 20.1% über 2 Stufen), beiger Schaum.

$[\alpha]_D^{25} - 65.21$ ° in MeOH; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{MeOD-}d_4$): 6.64 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H, 11-H), 6.60 (d, $J = 1.4$ Hz, 1 H, 8-H), 6.49 (dd, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 1 H, 12-H), 4.04 (br. t, $J = 4.4$ Hz, 1 H, 5-H), 3.51 (dd, $J = 10.5, 4.9$ Hz, 1 H, 20-H_a), 3.36 (dd, $J = 10.5, 6.9$ Hz, 1 H, 20-H_b), 3.00 - 3.08 (m, 1 H, 19-H), 2.86 - 2.98 (m, 2 H, 6-H_a, 18-H), 2.76 - 2.87 (m, 2 H, 6-H_b, 14-H_a), 2.68 - 2.76 (m, 1 H, 14-H_b), 1.33 - 1.64 ppm (m, 6 H, 15-H, 16-H, 17-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{MeOD-}d_4$): 198.2 (C-4), 191.4 (C-13), 176.0 (C-2), 146.2 (C-9), 145.3 (C-10), 128.5 (C-7), 122.4 (C-12), 118.0 (C-8), 116.3 (C-11), 103.4 (C-3), 63.9 (C-5), 61.8 (C-18), 58.9 (C-19), 37.9 (C-6), 34.6 (C-14), 33.9 (C-20), 32.4 (C-17), 26.8 (C-15), 26.5 ppm (C-16); C-2, C-4, C-5 und C-13 wurde über 2D-NMR-Experimente bestimmt; **IR** $\nu[\text{cm}^{-1}]$ 3290 (w), 2928 (w), 2861 (w), 1648 (s), 1596 (s), 1518 (m), 1444 (m), 1353 (m), 1283 (w), 1251 (m), 1216 (m), 1198 (m), 1114 (m), 1019 (w), 959 (w), 900 (w), 882 (w), 812 (w), 784 (w), 724 (w); **HRMS** (ES^+) m/z $[\text{M}+\text{H}^+]$ berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{N}^+$ 334.16490 gefunden 334.16450.

LITERATURVERZEICHNIS

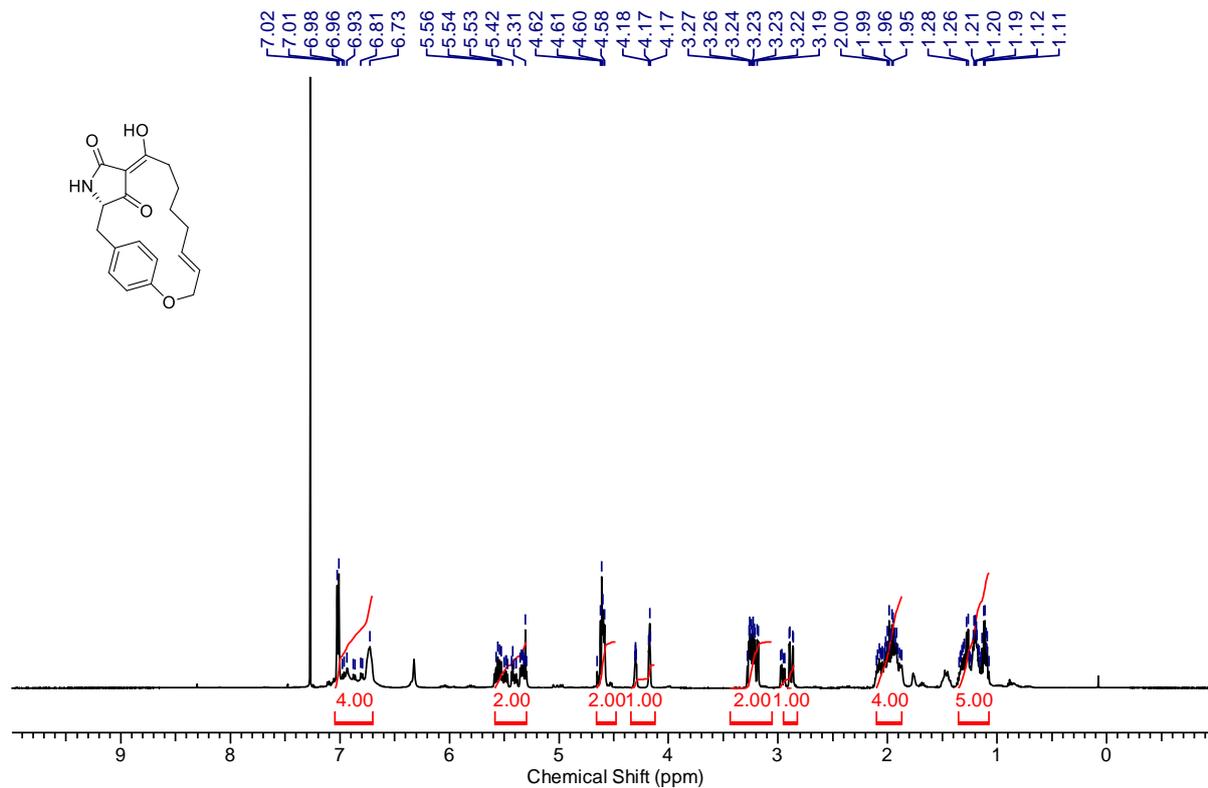
- [1] G. Habermehl, P. Hammann, *Naturstoffchemie, Springer-Lehrbuch*, Berlin, Heidelberg, **1992**.
- [2] D. Newman, G. Cragg, K. Snader, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 215–234.
- [3] A. Prentner, *Bewusstseinsverändernde Pflanzen von A-Z, Springer*, Dordrecht, **2010**.
- [4] R. Solecki, *Science* **1975**, *190*, 880–881.
- [5] G. Ebers, *Zeitschrift für Ägyptische Sprache und Altertumskunde* **1873**, *11*, 41–46.
- [6] H.-W. Fischer-Elfert, *Papyrus Ebers und die antike Heilkunde* Universität Leipzig, **2005**.
- [7] H. Bingen, *Physica: Edition der Florentiner Handschrift*, Hildesheim, **2008**.
- [8] D. Dias, S. Urban, U. Roessner, *Metabolites* **2012**, *2*, 303–336.
- [9] M. Lahlou, *Pharm. Pharmacol.* **2013**, *4*, 17–31.
- [10] S. Mathur, C. Hoskins, *Biomed. Rep.* **2017**, *6*, 612–614.
- [11] P. Dewick, *Medicinal natural products: A biosynthetic approach, John Wiley & Sons*, Chichester, **2008**.
- [12] R. Maplestone, M. Stone, D. Williams, *Gene* **1992**, *115*, 151–157.
- [13] J. Li, J. Vederas, *Science* **2009**, *325*, 161–165.
- [14] M. Goerig, J. Schulte Esch, *Anesthesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.* **1991**, *26*, 492–498.
- [15] C. Wicks, T. Hudlicky, U. Rinner, *Alkaloids Chem. Biol.* **2021**, *86*, 145–342.
- [16] M. Desborough, D. Keeling, *Br. J. Haematol.* **2017**, *177*, 674–683.
- [17] N. White, *Science* **2008**, *320*, 330–334.
- [18] M. Wani, H. Taylor, M. Wall, P. Coggon, A. McPhail, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325–2327.
- [19] T. Rodrigues, D. Reker, P. Schneider, G. Schneider, *Nat. Chem.* **2016**, *8*, 531–541.
- [20] D. Newman, G. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 461–477.
- [21] M. Lahlou, *Expert Opin. Drug Discov.* **2007**, *2*, 697–705.
- [22] F. Koehn, G. Carter, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2005**, *4*, 206–220.
- [23] E. Breitmaier, G. Jung, *Organische Chemie, Thieme*, Stuttgart, New York, **2005**.
- [24] B. Fugmann, *Römpp-Lexikon Naturstoffe; Thieme*, Stuttgart, New York, **1997**.
- [25] B. Royles, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1981–2001.
- [26] H. Zhao, Z. Cui, Y. Gu, Y. Liu, Q. Wang, *Pest Manag. Sci.* **2011**, *67*, 1059–1061.
- [27] T. Sparks, R. Bryant, *Pest Manag. Sci.* **2022**, *78*, 399–408.
- [28] J. Seiber, J. Coats, S. Duke, A. Gross, *J. Agric. Food Chem.* **2014**, *62*, 11613–11619.
- [29] K. Guyton, D. Loomis, Y. Grosse, F. El Ghissassi, L. Benbrahim-Tallaa, N. Guha, C. Scoccianti, H. Mattock, K. Straif, *Lancet Oncol.* **2015**, *16*, 490–491.
- [30] W. Giger, *UWSF – Z. Umweltchem. Ökotox.* **2007**, *19*, 11–23.
- [31] S. Duke, *Agbioforum* **2009**, *12*, 346–357.
- [32] I. Heap, *Pest Manag. Sci.* **2014**, *70*, 1306–1315.
- [33] P. Divekar, S. Narayana, B. Divekar, R. Kumar, B. Gadratagi, A. Ray, A. Singh, V. Rani, V. Singh, A. Singh, A. Kumar, R. Singh, R. Meena, T. Behera, *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, 2690.
- [34] F. Dayan, C. Cantrell, S. Duke, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4022–4034.
- [35] T. Sparks, S. Duke, *J. Agric. Food Chem.* **2021**, *69*, 8324–8346.

- [36] P. Graupner, A. Carr, E. Clancy, J. Gilbert, K. Bailey, J.-A. Derby, B. Gerwick, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1558–1561.
- [37] P. Graupner, B. Gerwick, T. Siddall, A. Carr, E. Clancy, J. Gilbert, K. Bailey, J.-A. Derby, *Natural Products for Pest Management*, **2006**, Kapitel 3, 37-47.
- [38] M. Hubbard, R. Hynes, K. Bailey, *Biol. Control* **2015**, *89*, 11–22.
- [39] M. Hubbard, W. Taylor, K. Bailey, R. Hynes, *Environ. Exp. Bot.* **2016**, *132*, 80–91.
- [40] K. Bedane, S. Kusari, I. Masesane, M. Spiteller, R. Majinda, *Fitoterapia* **2016**, *108*, 48–54.
- [41] E. Gil Archila, L. Cuca Suárez, *Nat. Prod. Res.* **2018**, *32*, 195–201.
- [42] G. Maier, A. Butler, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2017**, *22*, 739–749.
- [43] S. Park, Y. Yi, M. Lim, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2021**, *42*, 17–24.
- [44] S. Marshall, P. Russell, C. Wright, M. Anderson, J. Phillipson, G. Kirby, D. Warhurst, P. Schiff, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1994**, *38*, 96–103.
- [45] M. Bala, S. Kumar, K. Pratap, P. Verma, Y. Padwad, B. Singh, *Nat. Prod. Res.* **2019**, *33*, 622–627.
- [46] O. Hornykiewicz, *Amino acids* **2002**, *23*, 65–70.
- [47] T. Mulholland, R. Foster, D. Haydock, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1972**, 2121.
- [48] R. Jones, M. Begley, G. Peterson, S. Sumaria, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 1959.
- [49] R. Schobert, A. Schlenk, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 4203–4221.
- [50] M. Petermichl, R. Schobert, *Synlett* **2017**, *28*, 654–663.
- [51] X. Mo, Q. Li, J. Ju, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 50566–50593.
- [52] G. Gallardo, N. Peña, P. Chacana, H. Terzolo, G. Cabrera, *World J. Microbiol. Biotechnol.* **2004**, *20*, 609–612.
- [53] H. Kohl, S. Bhat, J. Patell, N. Gandhi, J. Nazareth, P. Divekar, N. de Souza, H. Berscheid, H.-W. Fehlhaber, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 983–986.
- [54] C. Gitterman, *J. Med. Chem.* **1965**, *8*, 483–486.
- [55] G. Wu, X. Sun, G. Yu, W. Wang, T. Zhu, Q. Gu, D. Li, *J. Nat. Prod.* **2014**, *77*, 270–275.
- [56] F. Miller, W. Rightsel, B. Sloan, J. Ehrlich, J. French, Q. Bartz, G. Dixon, *Nature* **1963**, *200*, 1338–1339.
- [57] N. Umetsu, T. Muramatsu, H. Honda, K. Tamari, *Agric. Biol. Chem.* **1974**, *38*, 791–799.
- [58] S. Gunasekera, M. Gunasekera, P. McCarthy, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4830–4833.
- [59] T. Yamaguchi, K. Saito, T. Tsujimoto, H. Yuki, *J. Heterocycl. Chem.* **1976**, *13*, 533–537.
- [60] P. Steyn, P. Wessels, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 4707–4710.
- [61] M. Nolte, P. Steyn, P. Wessels, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1980**, 1057.
- [62] M. Eckert-Maksic, *Croat. Chem. Acta* **1986**, 757–767.
- [63] H. Broughton, P. Woodward, *J. Comput. Aided Mol. Des.* **1990**, *4*, 147–153.
- [64] Y.-C. Jeong, M. Moloney, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1342–1354.
- [65] J. Berkley, J. Markopoulos, O. Markopoulou, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1994**, 1271.
- [66] R. Jones, G. Peterson, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4757–4760.
- [67] M. Lebrun, *J. Inorg. Biochem.* **1985**, *24*, 167–181.
- [68] R. Capon, C. Skene, E. Lacey, J. Gill, D. Wadsworth, T. Friedel, *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1256–1259.
- [69] G. Lang, A. Cole, J. Blunt, M. Munro, *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 151–153.
- [70] P. Steyn, C. Rabie, *Phytochemistry* **1976**, *15*, 1977–1979.
- [71] R. Meronuck, J. Steele, C. Mirocha, C. Christensen, *J. Appl. Microbiol.* **1972**, *23*, 613–617.

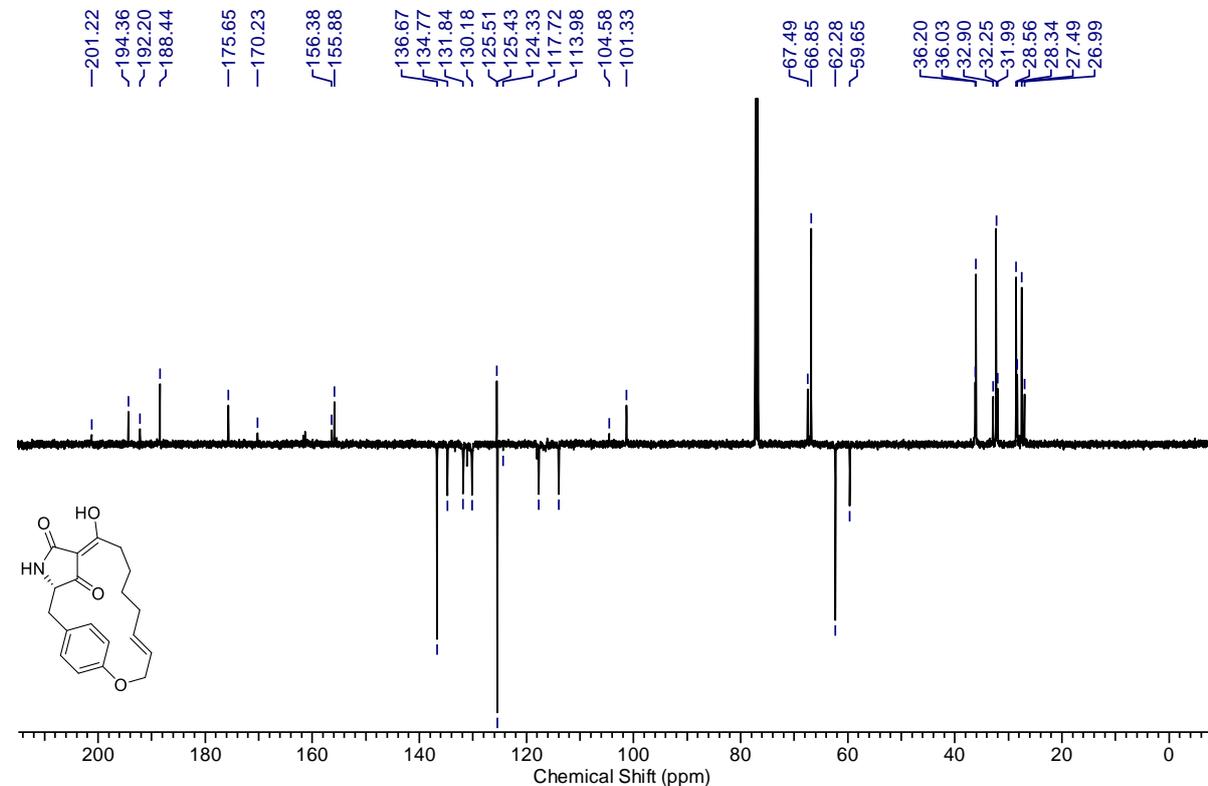
- [72] W. Foye, *J. Pharm. Sci.* **1961**, *50*, 93–108.
- [73] M. Zaghouani, B. Nay, *Nat. Prod. Rep.* **2016**, *33*, 540–548.
- [74] R. Lacey, *J. Chem. Soc.* **1954**, 850–854.
- [75] R. Boeckman, A. Thomas, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2823–2824.
- [76] S. Ley, S. Smith, P. Woodward, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1145–1174.
- [77] J. Löffler, R. Schobert, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 2799–2802.
- [78] R. Schobert, C. Jagusch, C. Melanophy, G. Mullen, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3524–3529.
- [79] P. Jouin, B. Castro, D. Nisato, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 1177.
- [80] J. Courcambeck, F. Bihel, C. de Michelis, G. Quéléver, J. Kraus, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 1421–1430.
- [81] M. Hosseini, H. Kringelum, A. Murray, J. Tønder, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2103–2106.
- [82] M. Petermichl, Dissertation, *Universität Bayreuth*, **2019**.
- [83] W. Dieckmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 102–103.
- [84] A. Kozikowski, M. Greco, J. Springer, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6873–6874.
- [85] J. Poncet, P. Jouin, B. Castro, L. Nicolas, M. Boutar, A. Gaudemer, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 611.
- [86] J. van der Baan, J. Barnick, F. Bickelhaupt, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 223–231.
- [87] V. Lee, A. Branfman, T. Herrin, K. Rinehart, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4225–4236.
- [88] L. Horner, H. Hoffmann, G. Wippel, G. Klahre, *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2499–2505.
- [89] J. Bloomer, F. Kappler, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1976**, 1485.
- [90] P. Booth, C. Fox, S. Ley, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 121.
- [91] P. Booth, C. Fox, S. Ley, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5143–5146.
- [92] S. Ley, P. Woodward, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 345–346.
- [93] R. Bodalski, K. Piertrusiewicz, J. Monkiewicz, J. Koszuka, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2287–2290.
- [94] P. Booth, H. Broughton, M. Ford, C. Fox, S. Ley, A. Slawin, D. Williams, P. Woodward, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 7565–7580.
- [95] Y. Oikawa, K. Sugano, O. Yonemitsu, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2087–2088.
- [96] R. Schobert, S. Müller, H.-J. Bestmann, *Synlett* **1995**, *5*, 425–426.
- [97] H.-J. Bestmann, R. Schobert, *Synthesis* **1989**, *6*, 419–423.
- [98] H.-J. Bestmann, R. Besold, D. Sandmeier, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2293–2294.
- [99] H.-J. Bestmann, D. Sandmeier, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 634.
- [100] H.-J. Bestmann, M. Schmidt, R. Schobert, *Synthesis* **1988**, *1*, 49–53.
- [101] A. Ivanov, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 789–811.
- [102] ECHA - European Chemicals Agency. <https://echa.europa.eu/de/substance-information/-/substanceinfo/100.003.240> [zuletzt geöffnet am 14.06.2022].
- [103] J. Jiang, W.-R. Li, R. Przeslawski, M. Joullié, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6705–6708.
- [104] D. Ma, J. Ma, W. Ding, L. Dai, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2365–2370.
- [105] R. Jones, S. Sumaria, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 3173–3176.
- [106] A. Schlenk, R. Diestel, F. Sasse, R. Schobert, *Chemistry* **2010**, *16*, 2599–2604.
- [107] R. Schobert, S. Siegfried, M. Nieuwenhuyzen, W. Milius, F. Hampel, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 1723–1730.

- [108] K. Hori, M. Arai, K. Nomura, E. Yoshii, *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 4368–4371.
- [109] K. Nomura, K. Hori, M. Arai, E. Yoshii, *Chem Inform* **1987**, *18*.
- [110] B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 522–524.
- [111] T. Sengoku, J. Wierzejska, M. Takahashi, H. Yoda, *Synlett* **2010**, *19*, 2944–2946.
- [112] T. Black, S. Arrivo, J. Schumm, J. Knobloch, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5425–5430.
- [113] T. Sengoku, Y. Nagae, Y. Ujihara, M. Takahashi, H. Yoda, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4391–4401.
- [114] G. Boerema, M. Dorenbosch. *Persoonia* **1970**, *6*, 49–58.
- [115] M. Kubota, K. Aniko, *J. Gen. Plant Pathol.* **2002**, *68*, 208–211.
- [116] T. Yoshinari, K. Ohmori, M. Schrems, A. Pfaltz, K. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2010**, *49*, 881–885.
- [117] S. Weber, J. Gaß, H. Zeng, M. Erb-Brinkmann, R. Schobert, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 8273–8276.
- [118] B. Matio Kemkuignou, L. Treiber, H. Zeng, H. Schrey, R. Schobert, M. Stadler, *Molecules* **2020**, *23*, 25.
- [119] K. Bailey, W. Pitt, S. Falk, J. Derby, *Biol. Control* **2011**, *58*, 379–386.
- [120] R. Haase, Dissertation, *Universität Bayreuth*, **2017**.
- [121] Haase, R. G.; Schobert, R. *Organic letters* 2016, *18*, 6352–6355.
- [122] C. Ramana, M. Mondal, V. Puranik, M. Gurjar, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4061–4064.
- [123] B. Barnickel, R. Schobert, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6716–6719.
- [124] L. Treiber, C. Pezolt, H. Zeng, H. Schrey, S. Jungwirth, A. Shekhar, M. Stadler, U. Bilitewski, M. Erb-Brinkmann, R. Schobert, *Antibiotics* **2021**, *8*, 10.
- [125] P. McDougal, J. Rico, Y. Im Oh, B. Condon, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3388–3390.
- [126] D. Linder, R. Schobert, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 7672–7677.
- [127] X. Yan, C. Li, W. Jin, P. Guo, X. Shu, *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 4529–4534.
- [128] G. Lesma, B. Danieli, F. Lodroni, D. Passarella, A. Sacchetti, A. Silvani, *Comb. Chem. High Throughput Screen.* **2006**, *9*, 691–701.
- [129] Y.-L. Song, M. Peach, P. Roller, S. Qiu, S. Wang, Y.-Q. Long, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 1585–1596.
- [130] T. Schneider, J. Martin, P. Durkin, V. Kubyshkin, N. Budisa, *Synthesis* **2017**, *49*, 2691–2699.
- [131] T. Baughman, J. Sworen, K. Wagener, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10943–10948.
- [132] Y. Wang, J. Ma, H.-S. Cheon, Y. Kishi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2007**, *46*, 1333–1336.
- [133] H. Latscha, U. Kazmaier, H. Klein, *Organische Chemie; Springer*, Berlin, Heidelberg, **2008**.
- [134] S. Aoki, K. Higuchi, Y. Ye, R. Satari, M. Kobayashi, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1833–1836.
- [135] G. Larson, J. Fry, *Ionic and Organometallic-Catalyzed Organosilane Reductions*, *John Wiley & Sons*, Hoboken, NJ, USA, **2004**, 1–737.
- [136] C. Tran Van, D. Nennstiel, J. Scherkenbeck, *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 3278–3286.
- [137] N. Polaske, D. McGrath, J. McElhanon, *Macromolecules* **2011**, *44*, 3203–3210.
- [138] B. Evison, M. Actis, S. Wu, Y. Shao, R. Heath, L. Yang, N. Fujii, *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 6333–6343.
- [139] J. Terrett, M. Clift, D. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6858–6861.
- [140] M. Petermichl, C. Steinert, R. Schobert, *Synthesis* **2019**, *51*, 730–738.
- [141] A. Dudnik, G. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10693–10697.

NMR-SPEKTREN

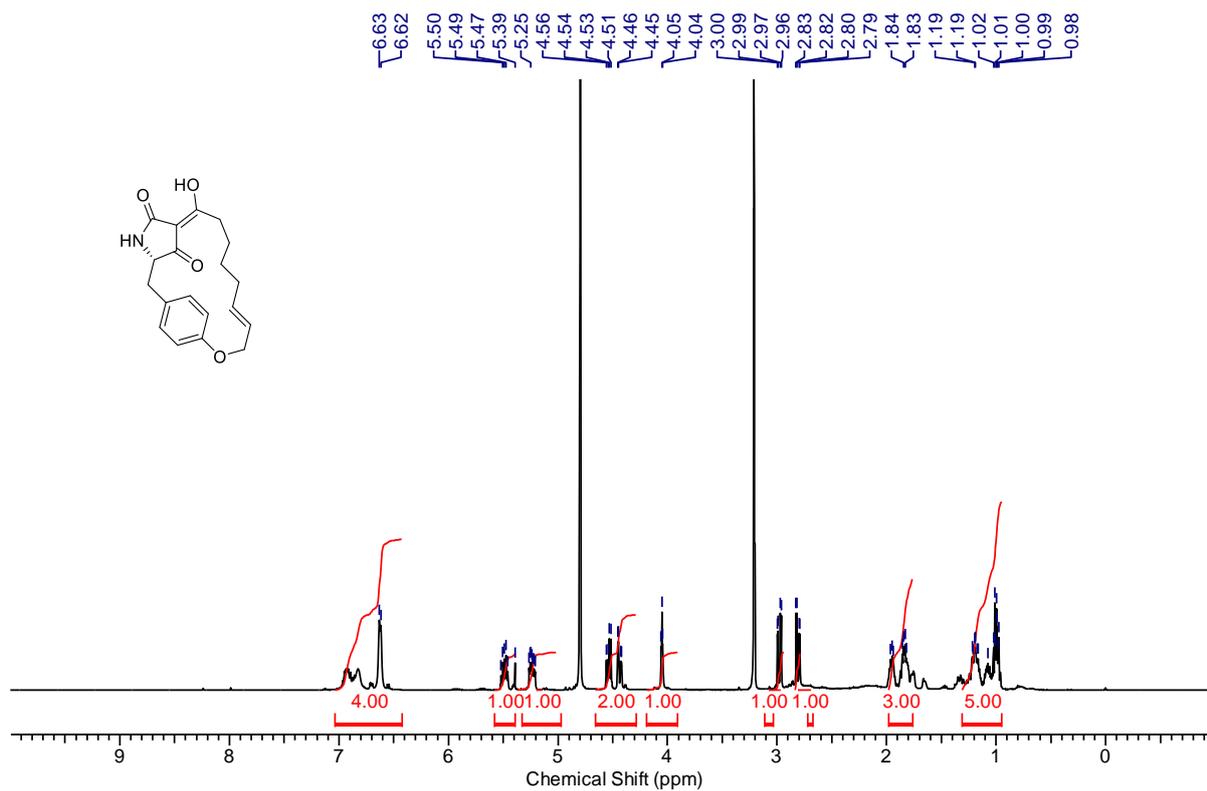


¹H-NMR Spektrum von Verbindung **20** in CDCl₃.

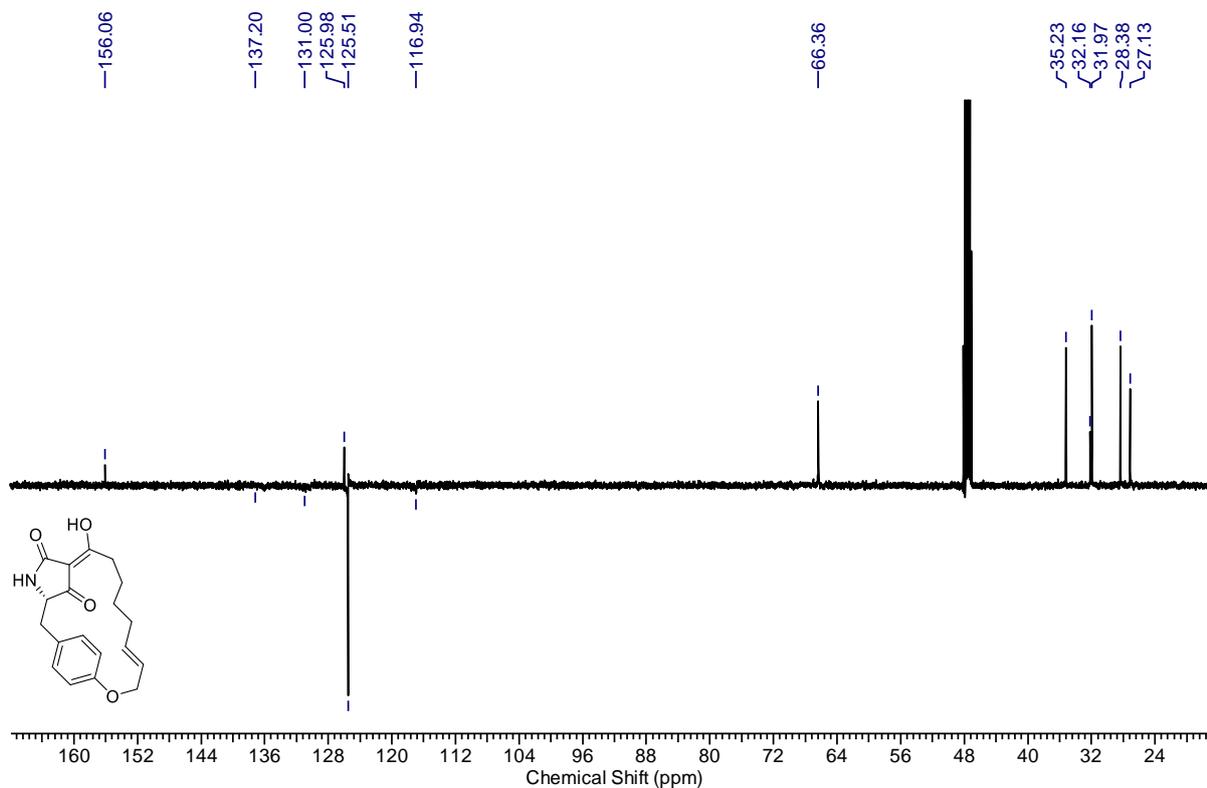


¹³C-NMR Spektrum von Verbindung **20** in CDCl₃.

Anhang

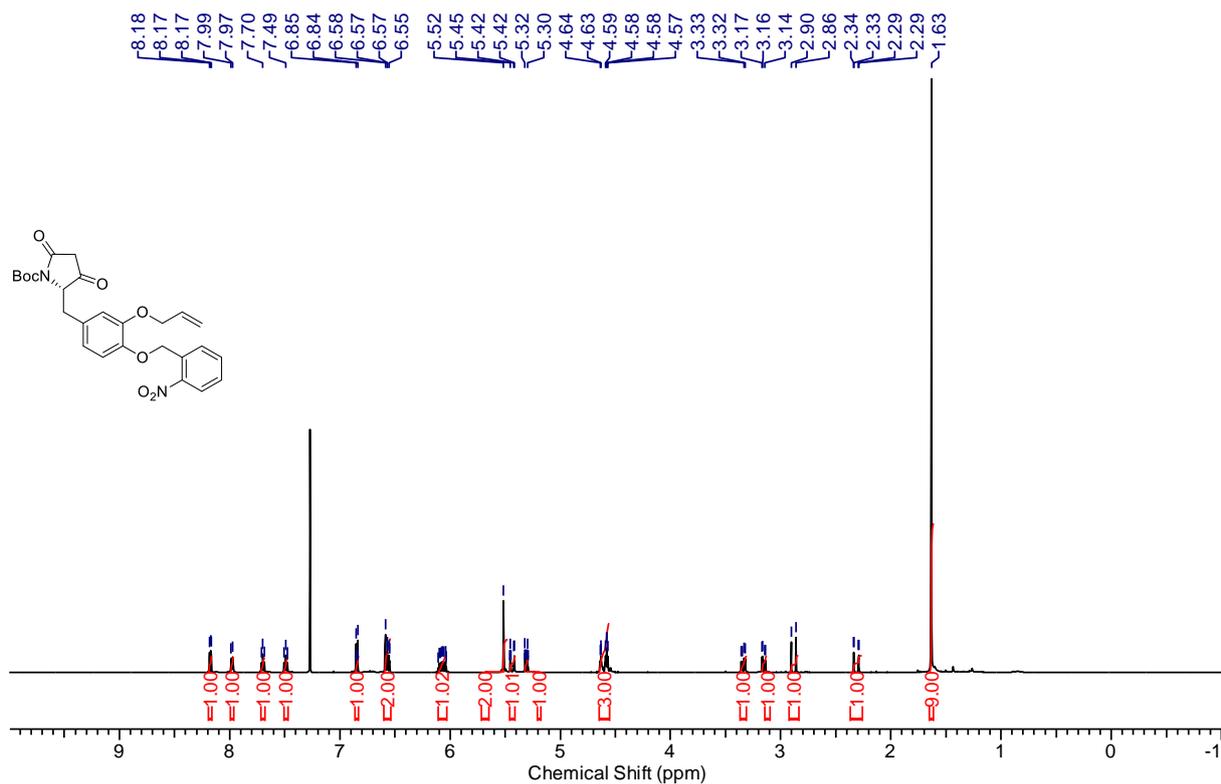


¹H-NMR Spektrum von Verbindung **20** in MeOD-*d*₄.

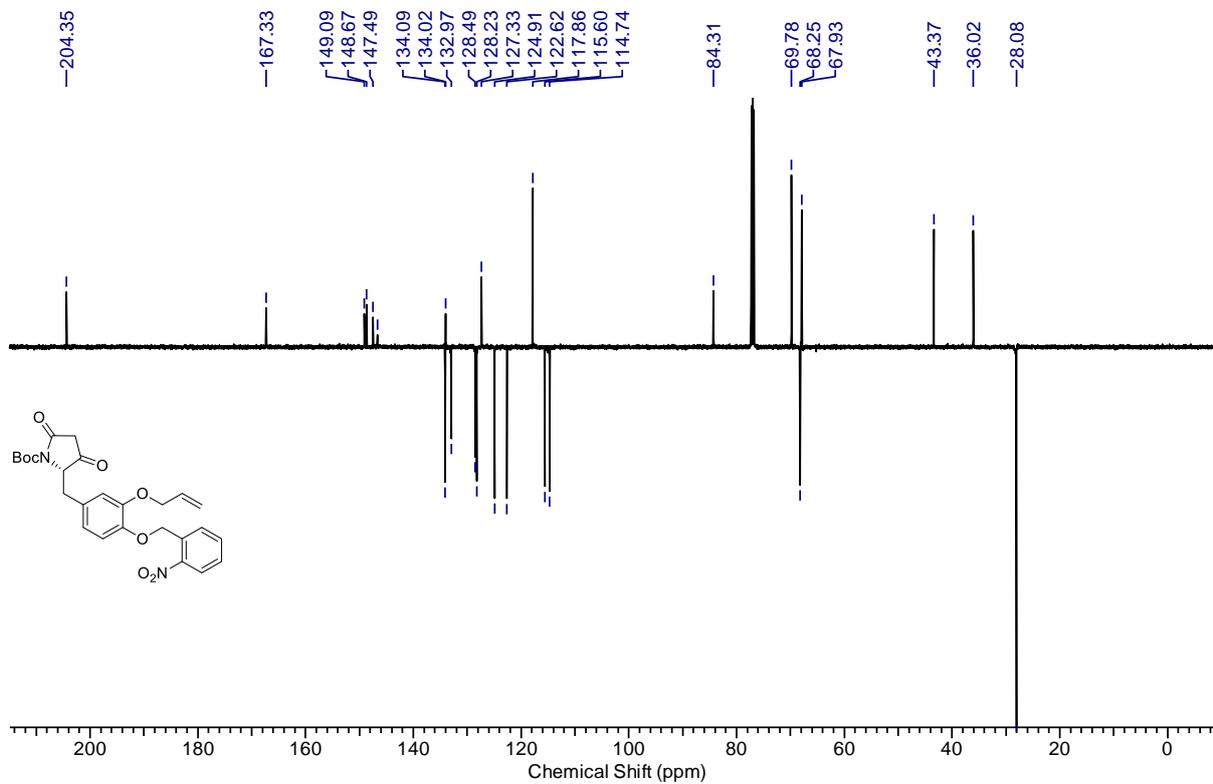


¹³C-NMR Spektrum von Verbindung **20** in MeOD-*d*₄.

Anhang

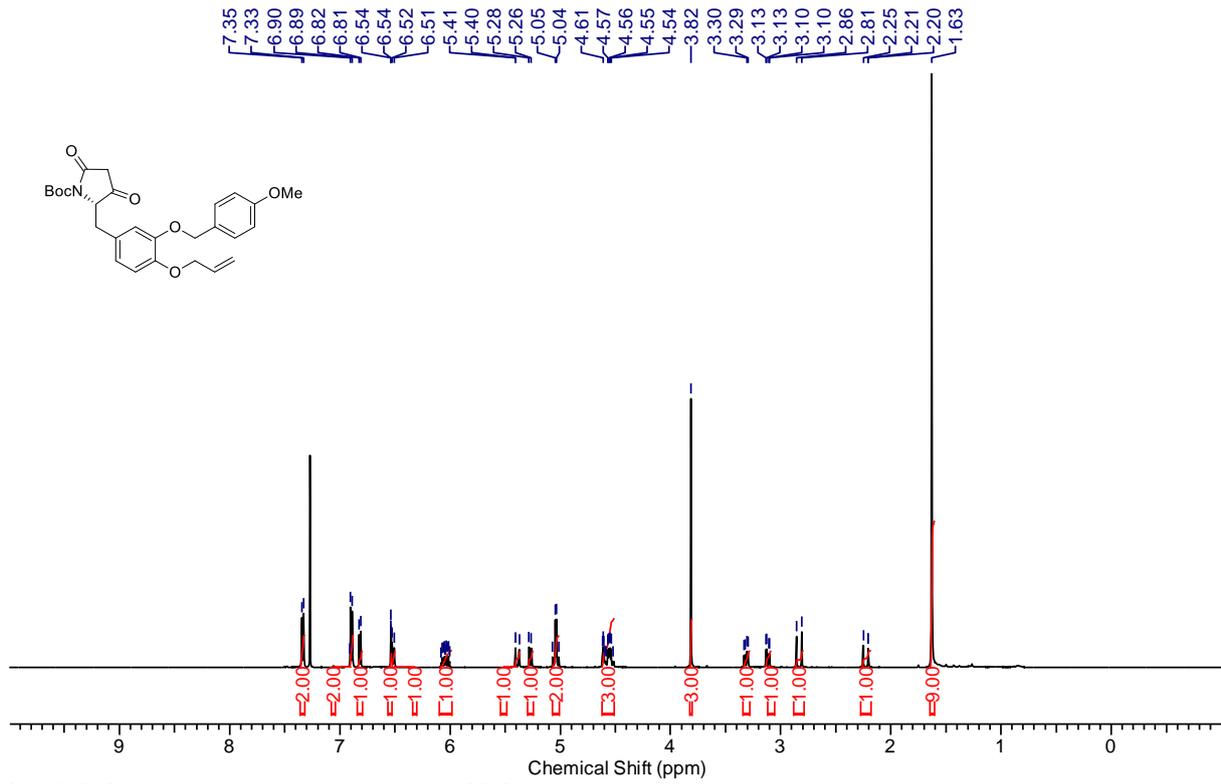


¹H-NMR Spektrum von Verbindung **178** in CDCl₃.

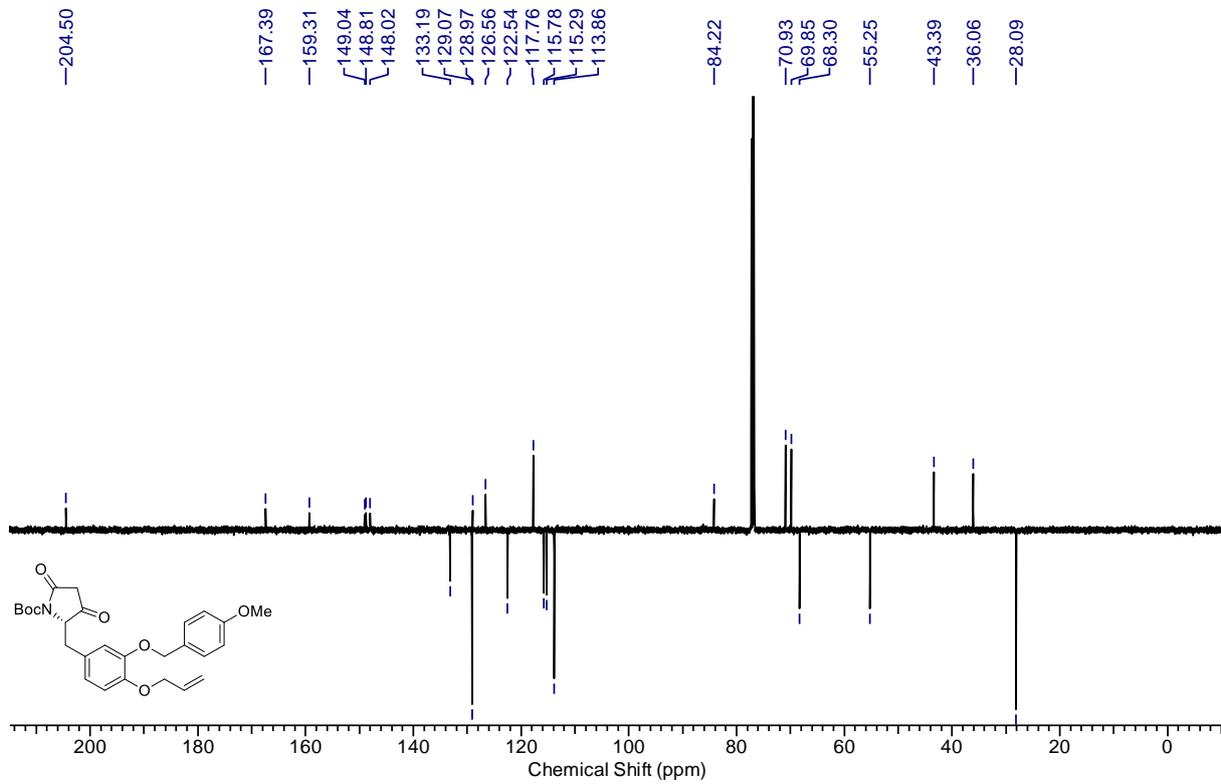


¹³C-NMR Spektrum von Verbindung **178** in CDCl₃.

Anhang

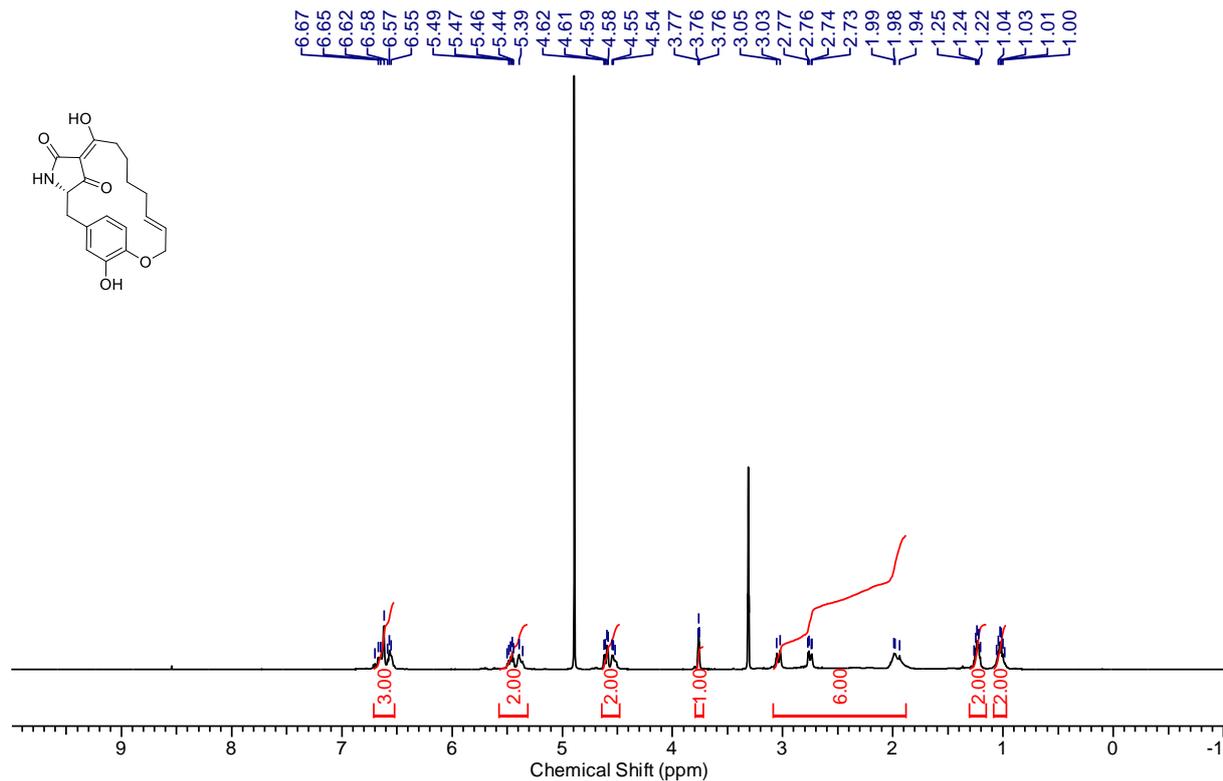


¹H-NMR Spektrum von Verbindung **176** in CDCl₃.

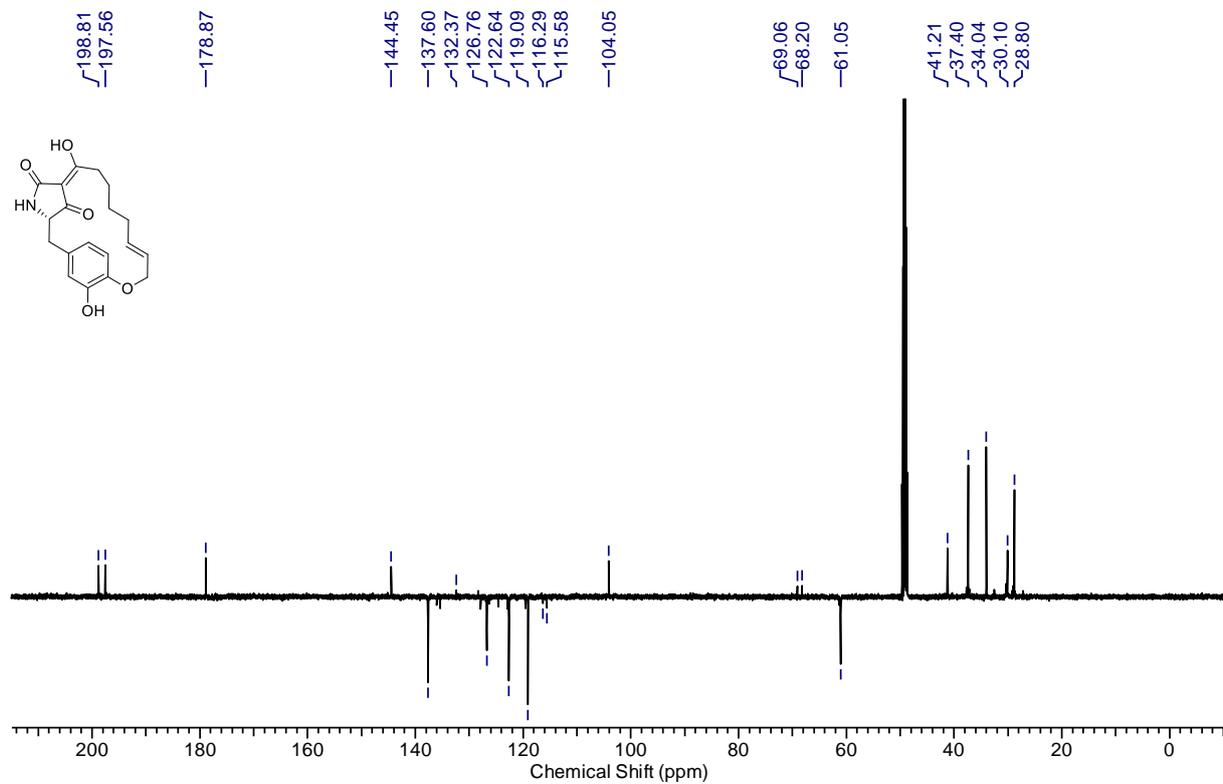


¹³C-NMR Spektrum von Verbindung **176** in CDCl₃.

Anhang

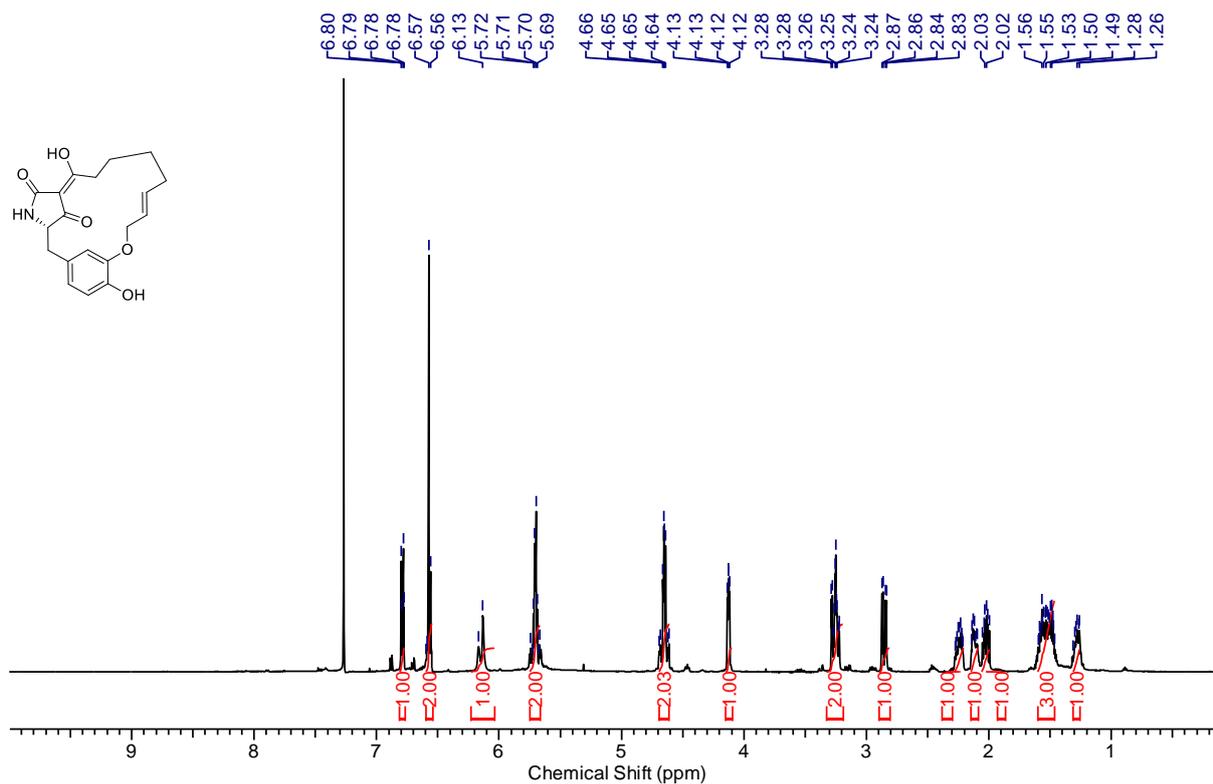


¹H-NMR Spektrum von Verbindung 21 in MeOD-d₄ + KOH.

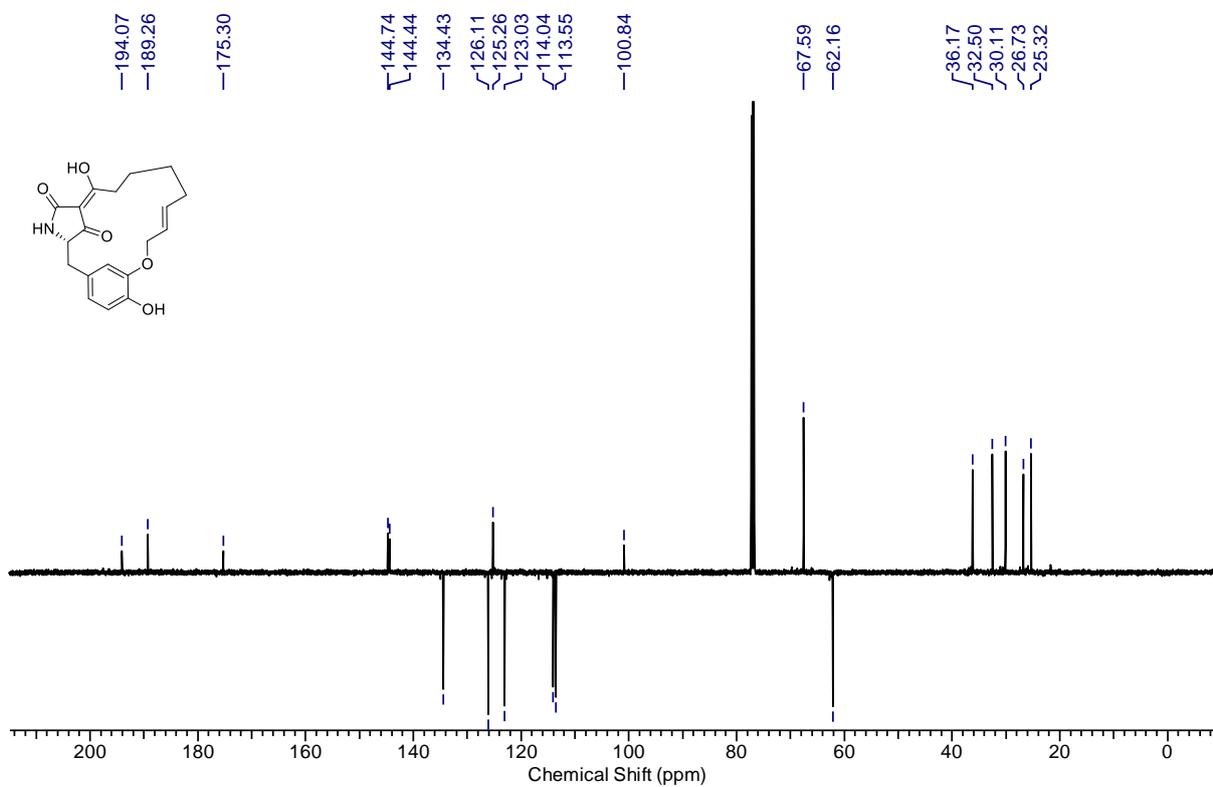


¹³C-NMR Spektrum von Verbindung 21 in MeOD-d₄ + KOH.

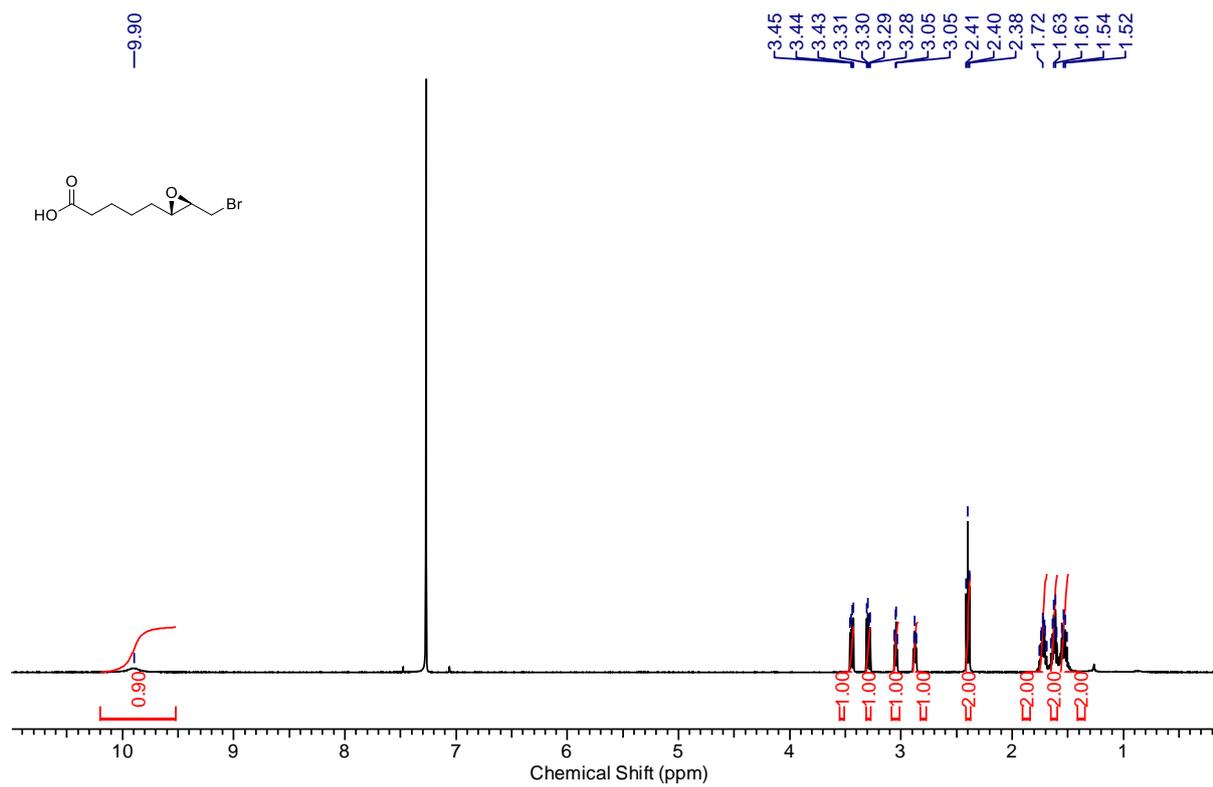
Anhang



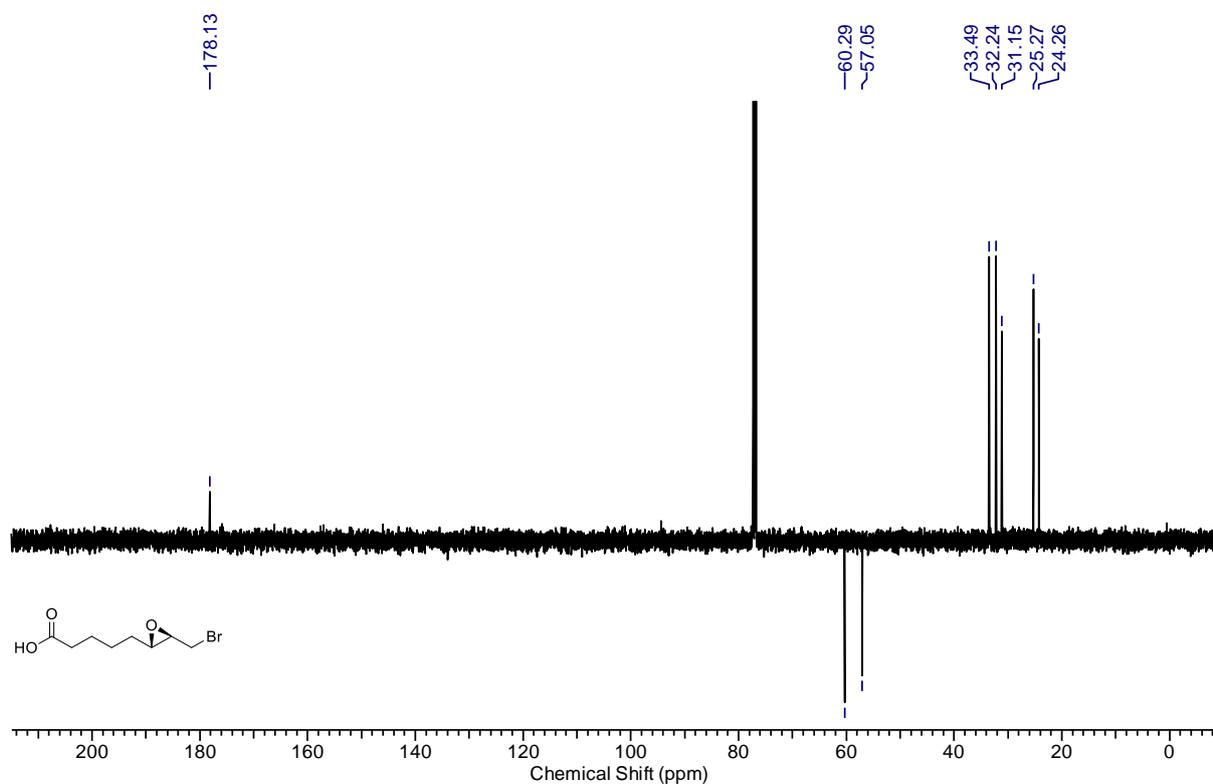
¹H-NMR Spektrum von Verbindung **22** in CDCl₃.



¹³C-NMR Spektrum von Verbindung **22** in CDCl₃.

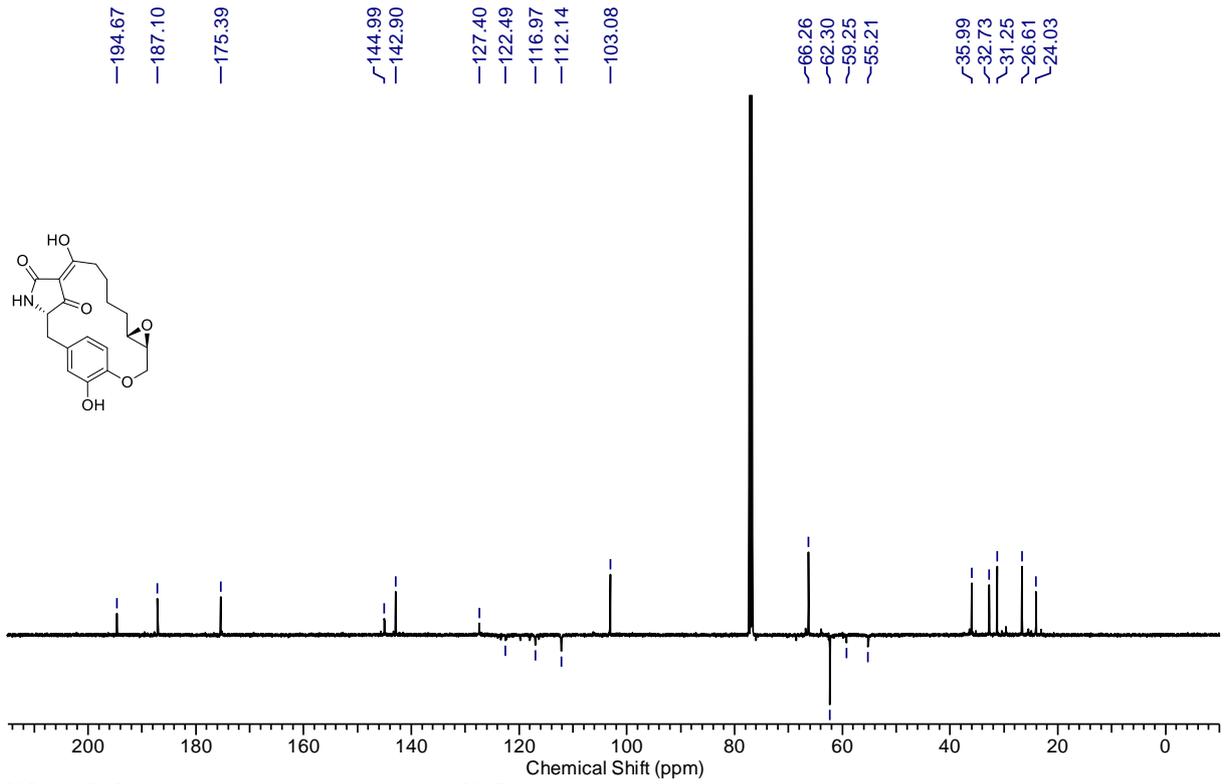


$^1\text{H-NMR}$ Spektrum von Verbindung **180** in CDCl_3 .

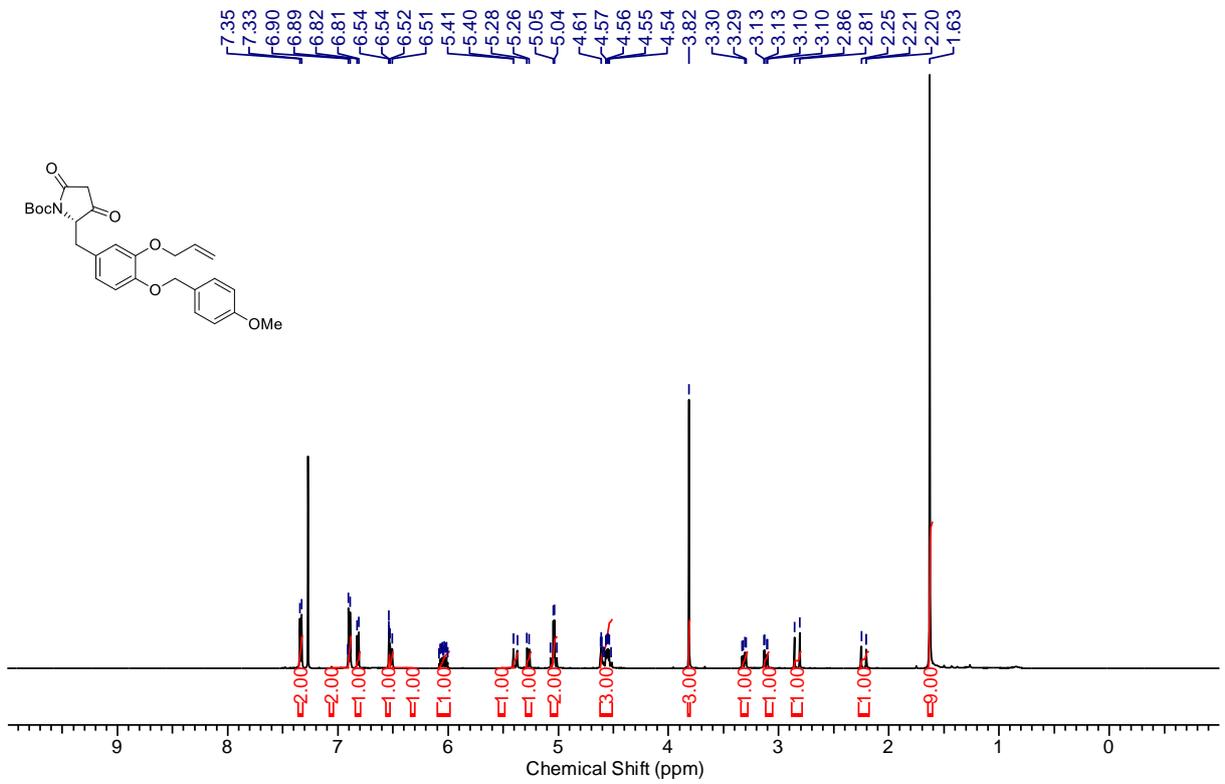


$^{13}\text{C-NMR}$ Spektrum von Verbindung **180** in CDCl_3 .

Anhang

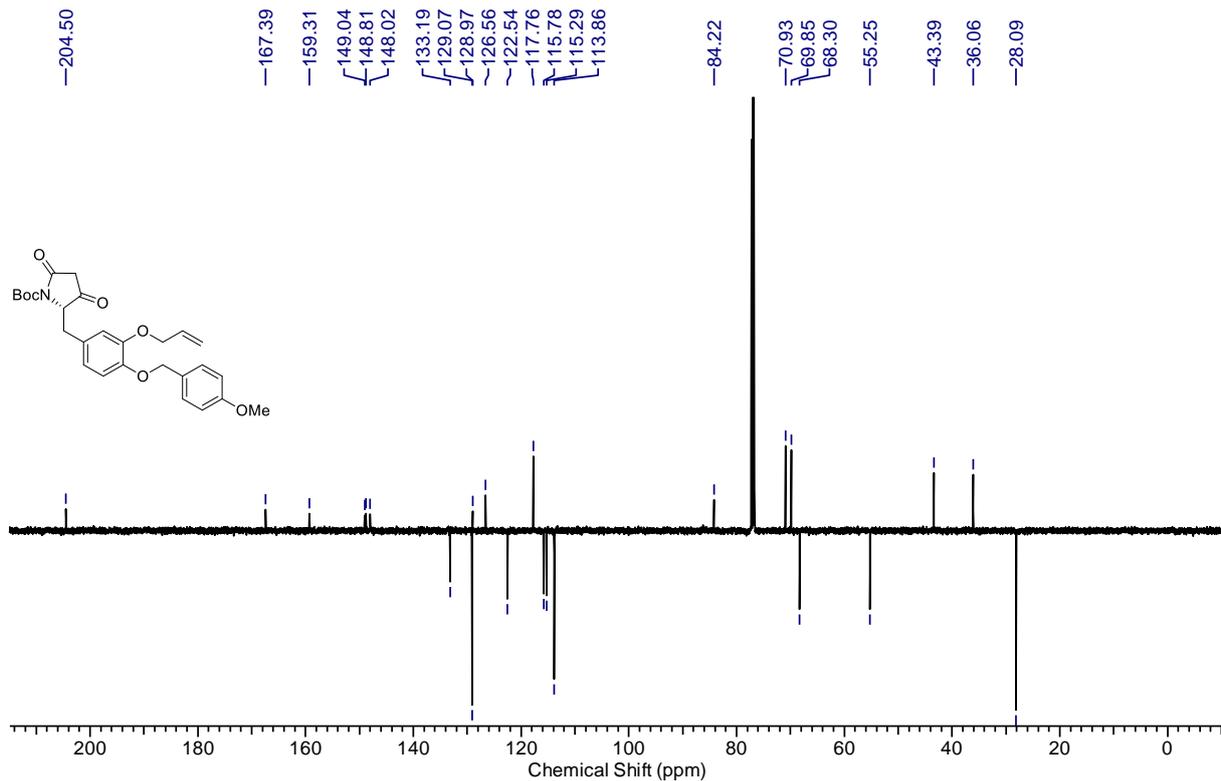


¹³C-NMR Spektrum von Verbindung **18** in CDCl₃.

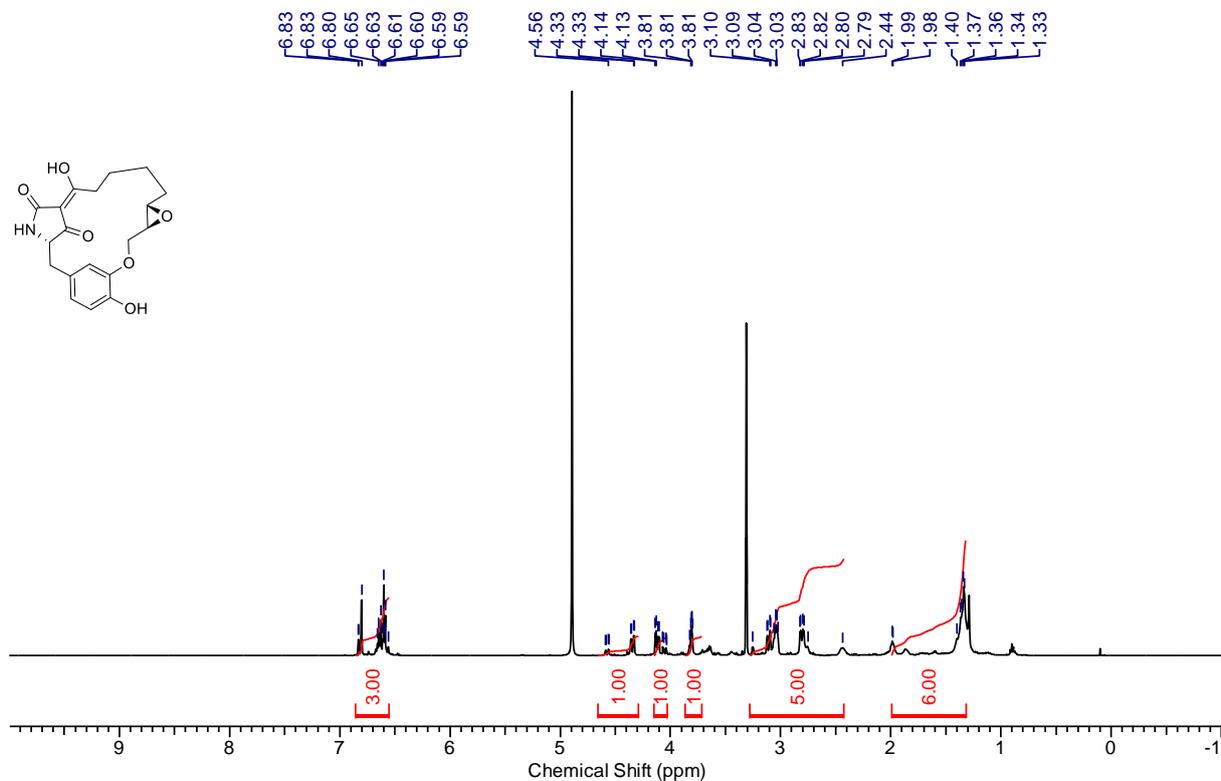


¹H-NMR Spektrum von Verbindung **226** in CDCl₃.

Anhang

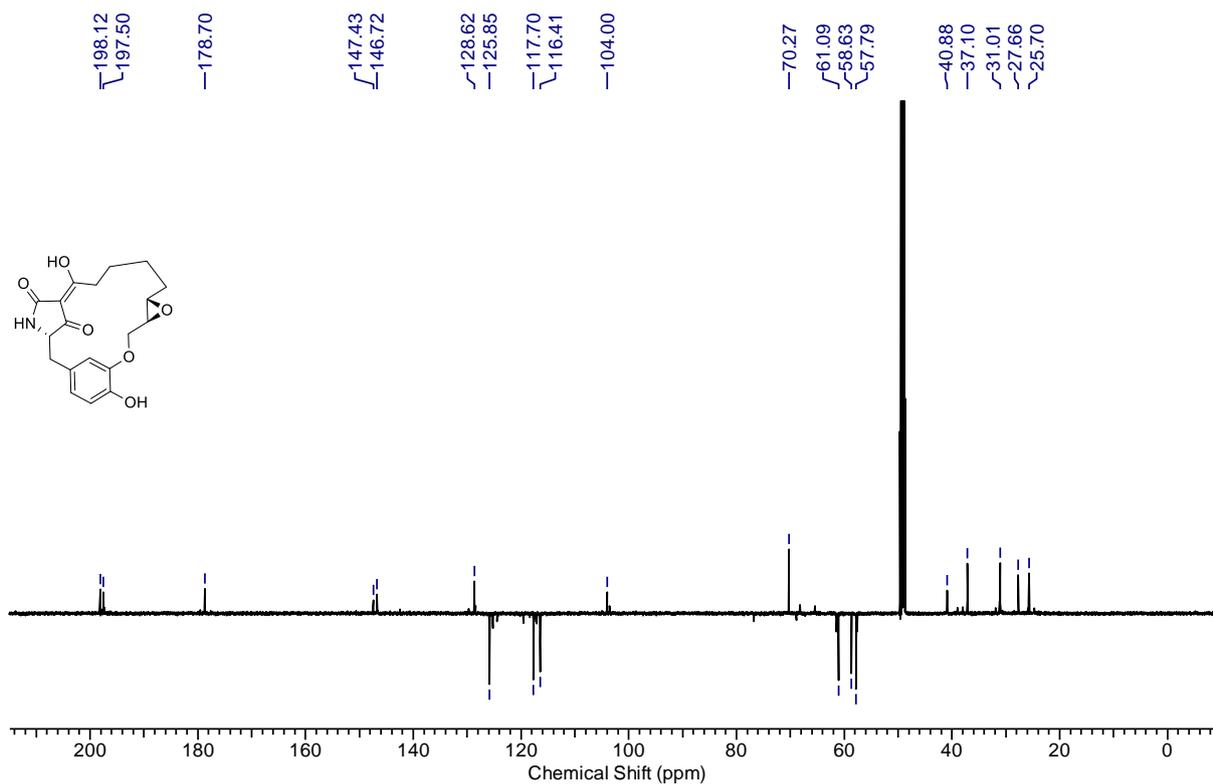


¹³C-NMR Spektrum von Verbindung **226** in CDCl₃.

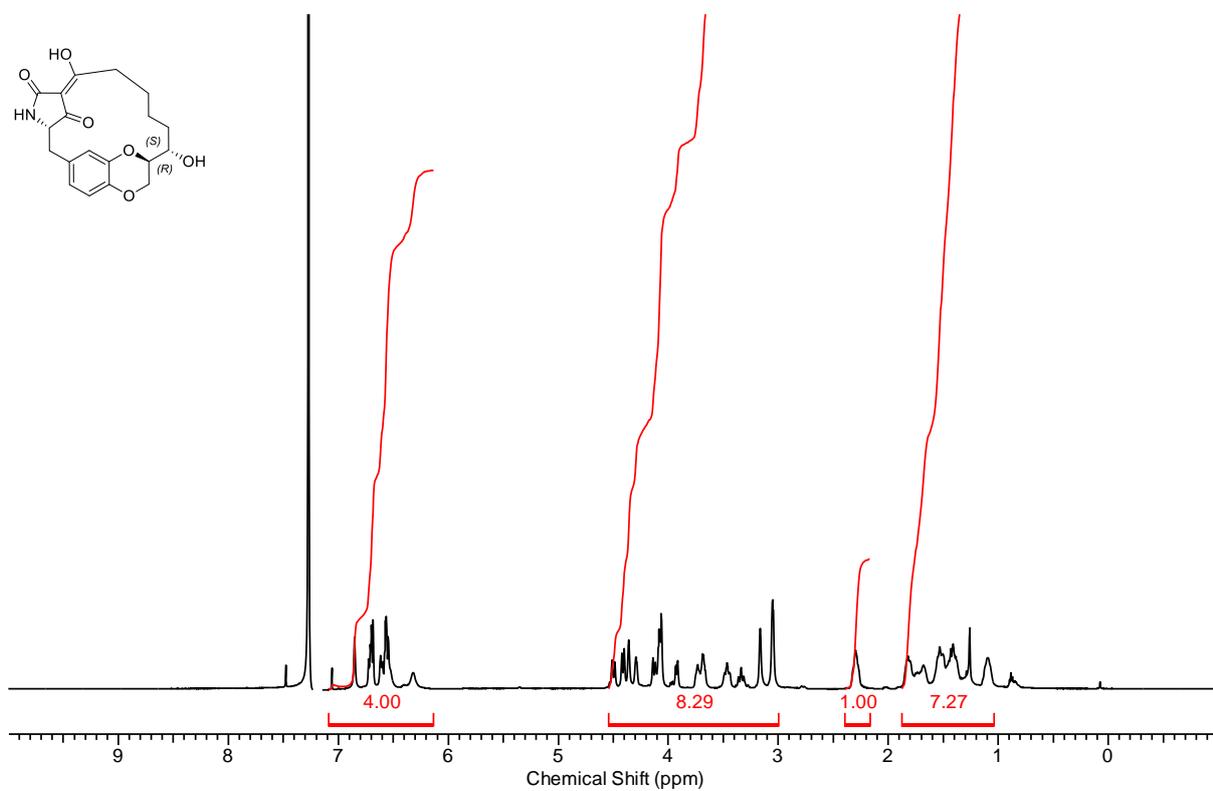


¹H-NMR Spektrum von Verbindung **19** in MeOD-*d*₄ + KOH.

Anhang

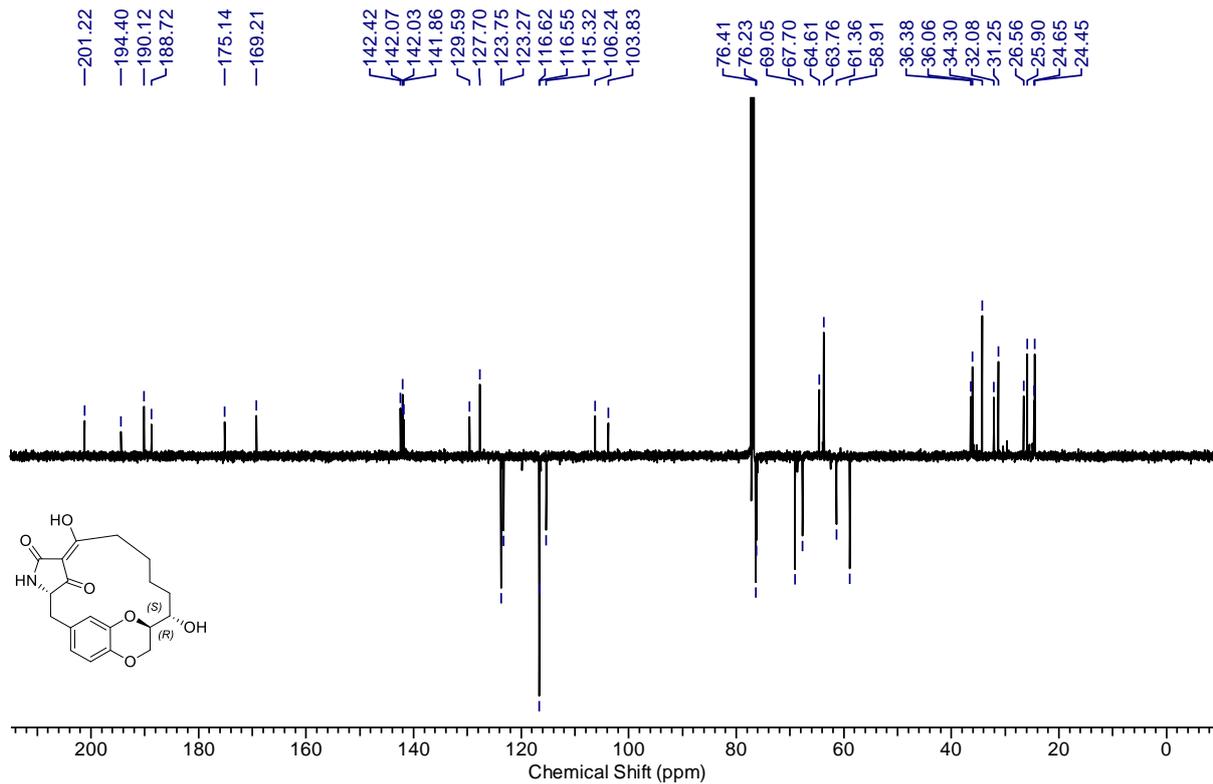


¹³C-NMR Spektrum von Verbindung **19** in MeOD-*d*₄+ KOH.

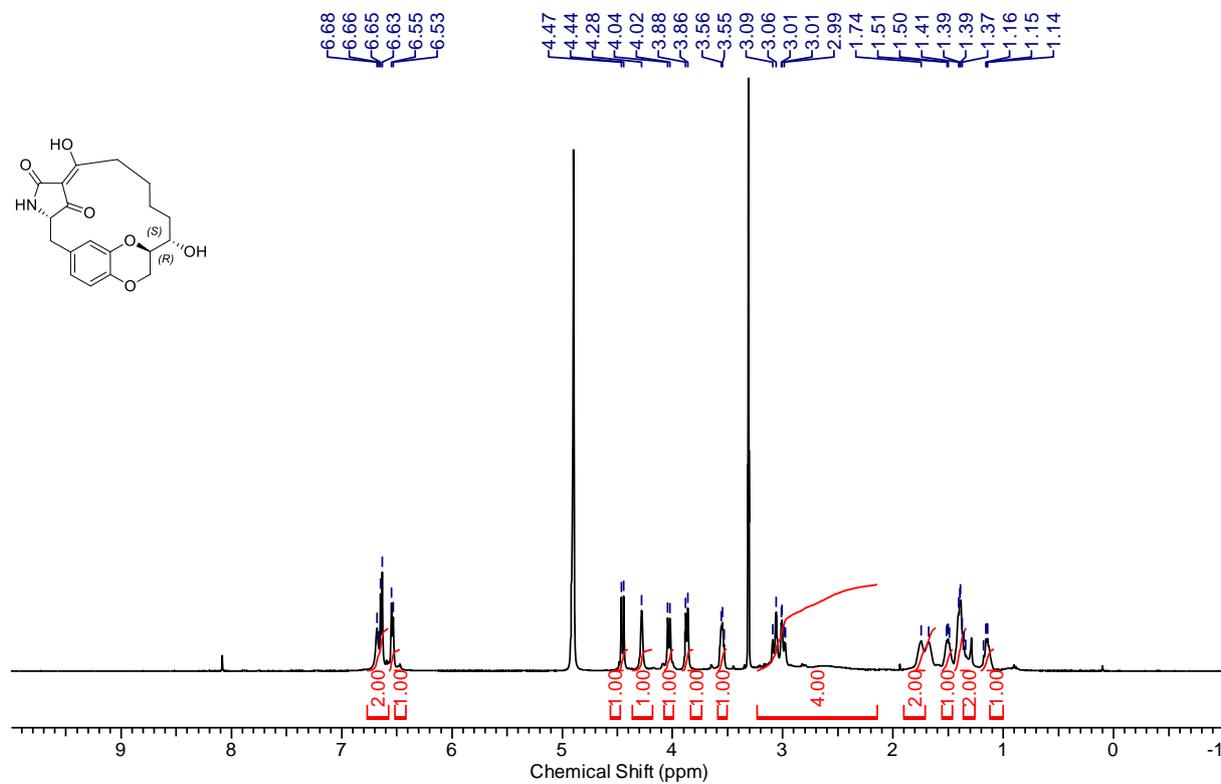


¹H-NMR Spektrum von Verbindung **234** in CDCl₃.

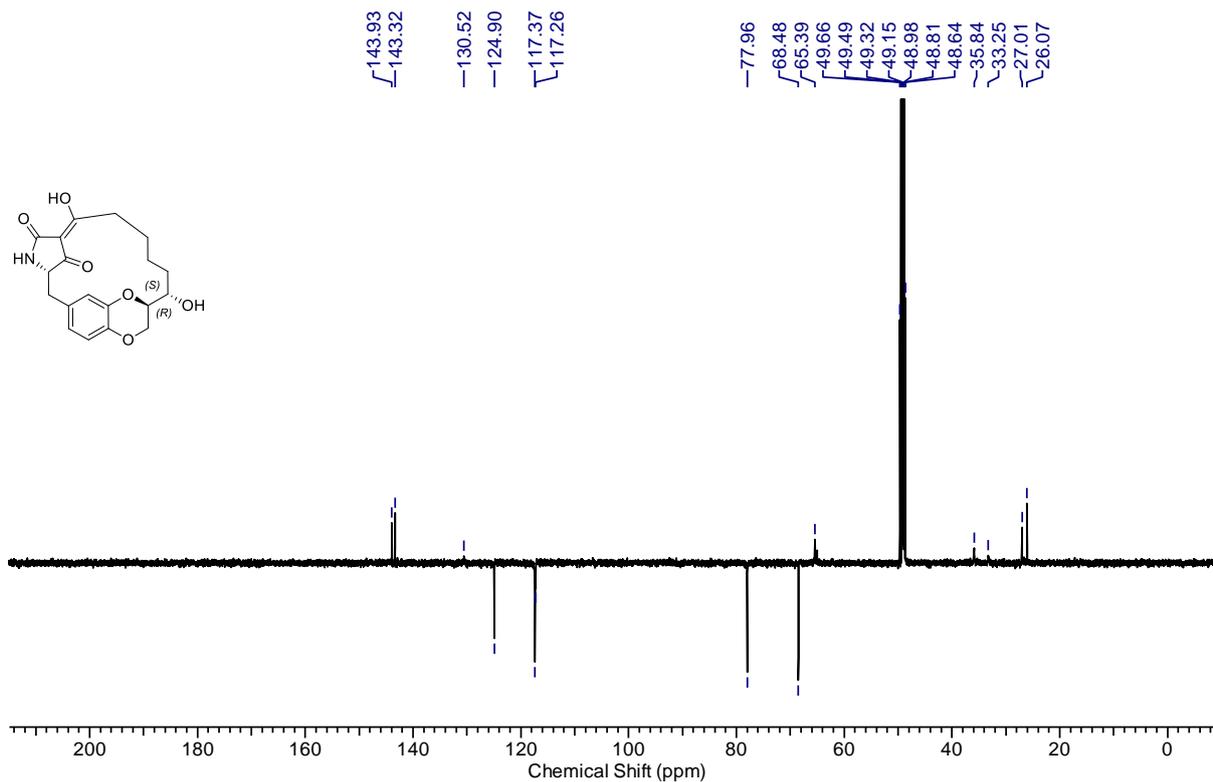
Anhang



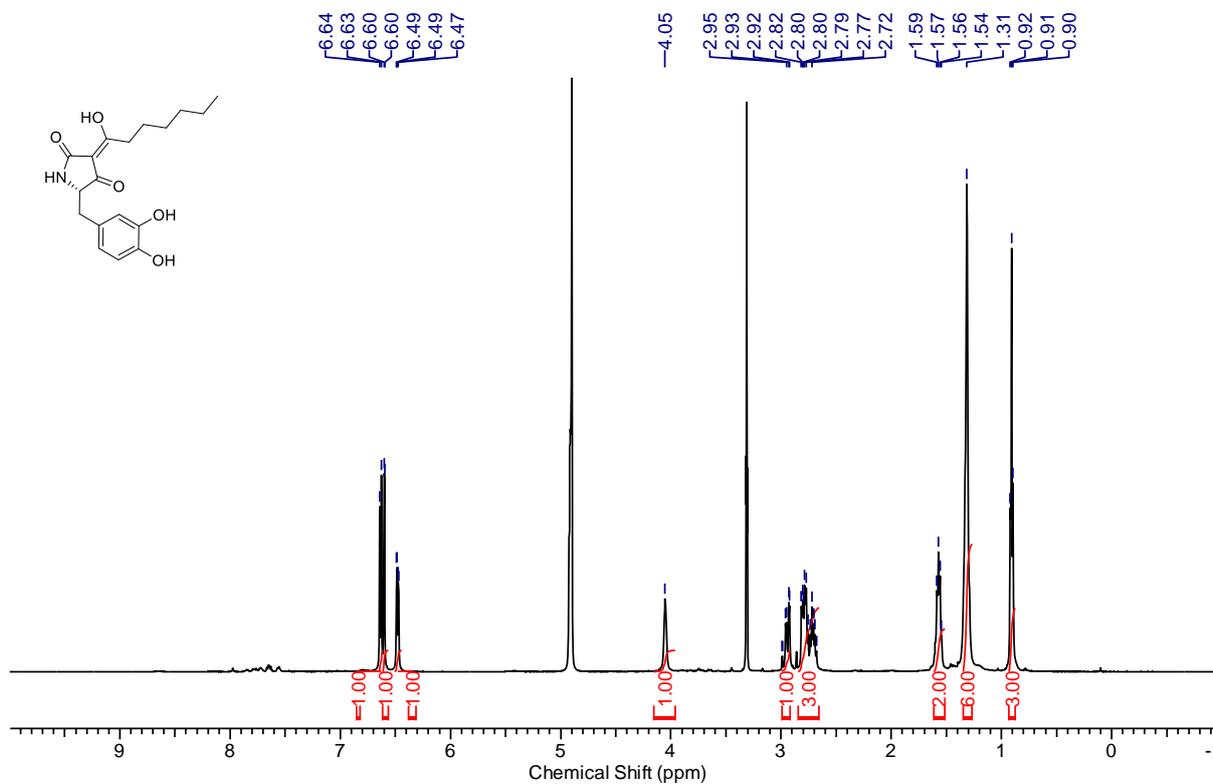
¹³C-NMR Spektrum von Verbindung **234** in CDCl₃.



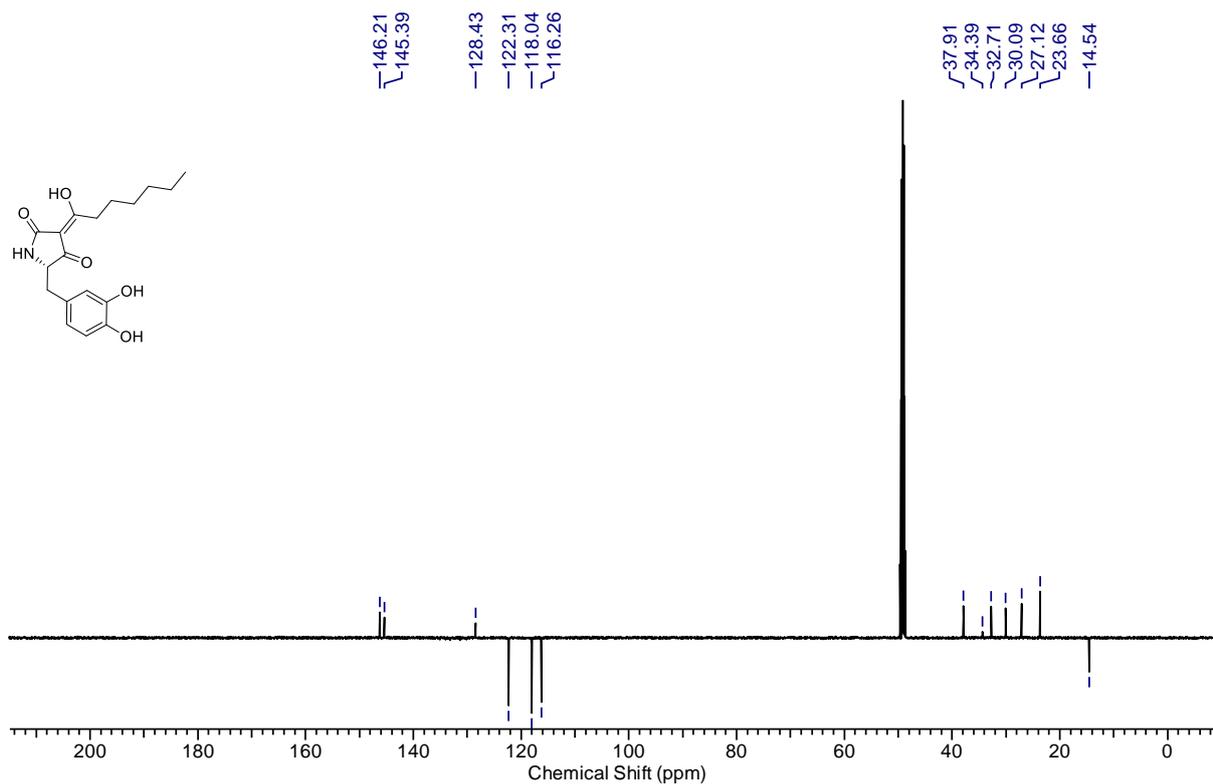
¹H-NMR Spektrum von Verbindung **234** in MeOD-d₄.



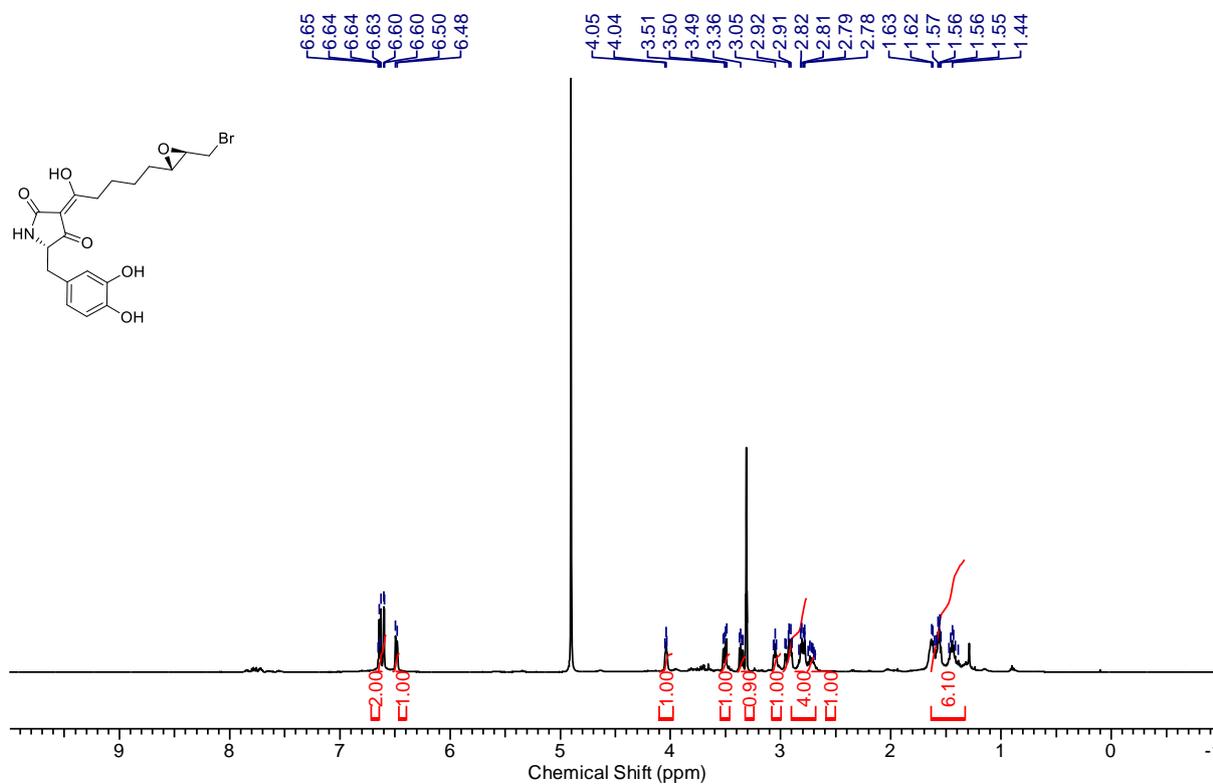
¹³C-NMR Spektrum von Verbindung **234** in MeOD-*d*₄.



¹H-NMR Spektrum von Verbindung **237** in MeOD-*d*₄.

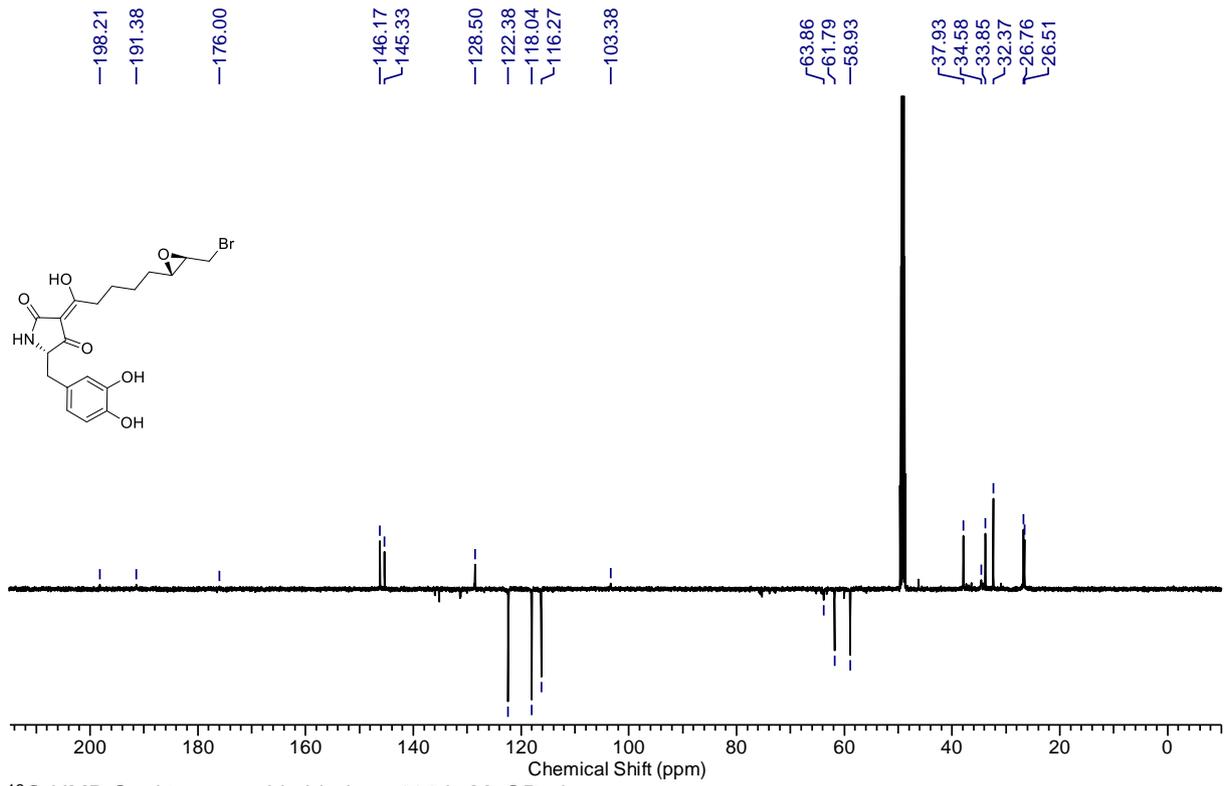


¹³C-NMR Spektrum von Verbindung **237** in MeOD-*d*₄.



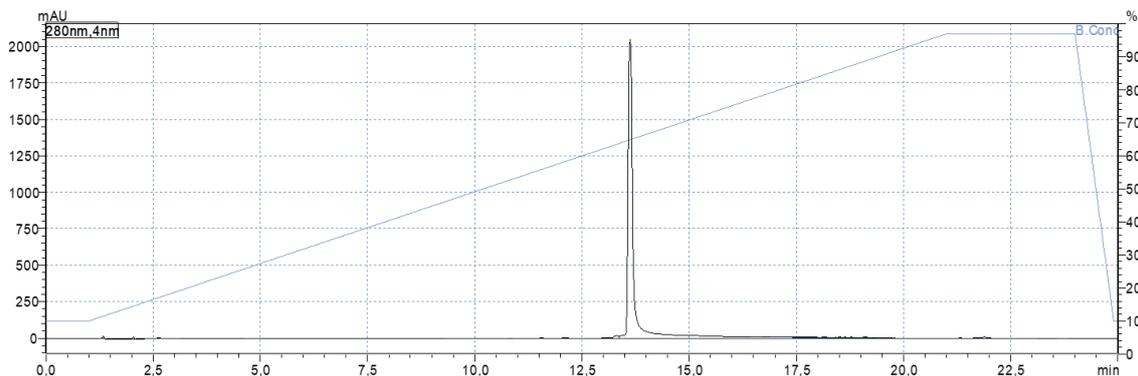
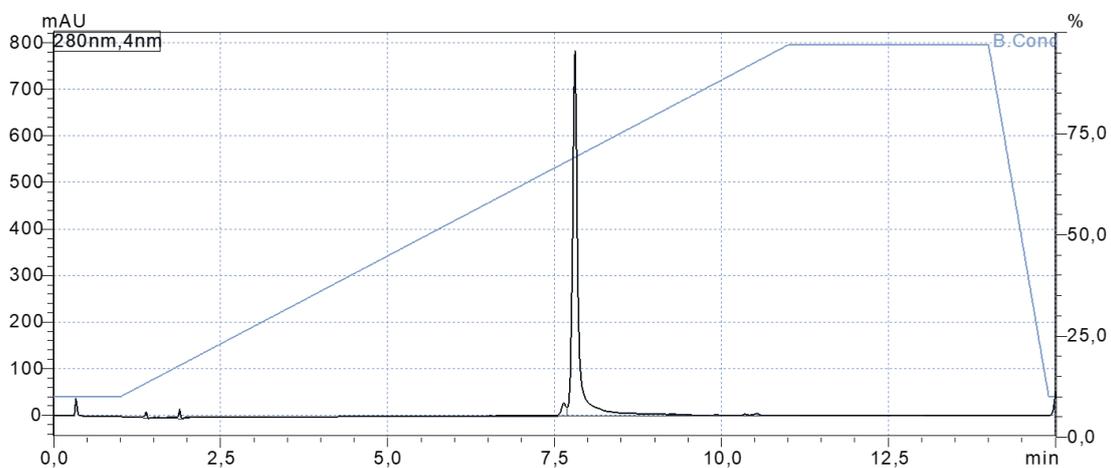
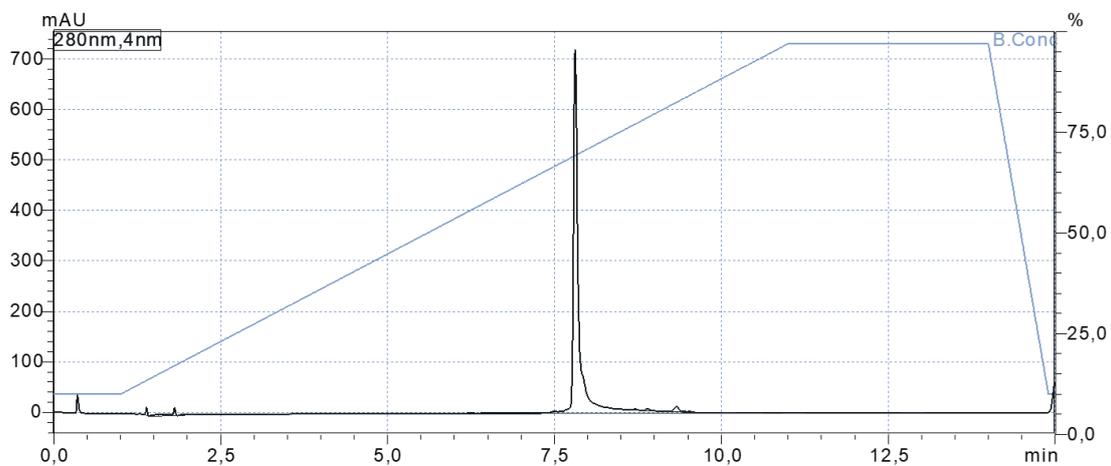
¹H-NMR Spektrum von Verbindung **238** in MeOD-*d*₄.

Anhang

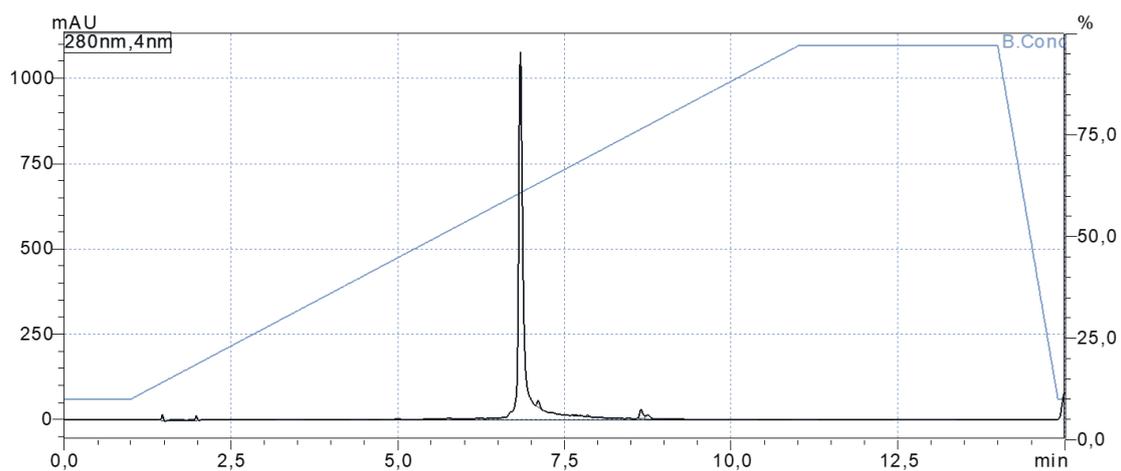


¹³C-NMR Spektrum von Verbindung **238** in MeOD-*d*₄.

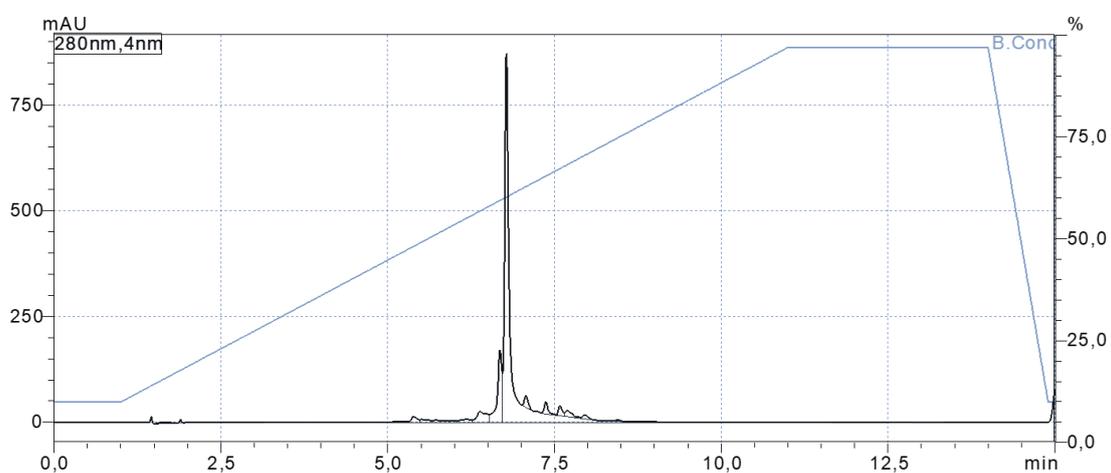
HPLC-SPEKTREN

HPLC-Spektrum von Verbindung 20. Methode: 10% → 97% MeCN in H₂O (+0.1% HCOOH), Flussrate: 1.0 ml/min.HPLC-Spektrum von Verbindung 21. Methode: 10% → 97% MeCN in H₂O (+0.1% HCOOH), Flussrate: 1.0 ml/min.HPLC-Spektrum von Verbindung 22. Methode: 10% → 97% MeCN in H₂O (+0.1% HCOOH), Flussrate: 1.0 ml/min.

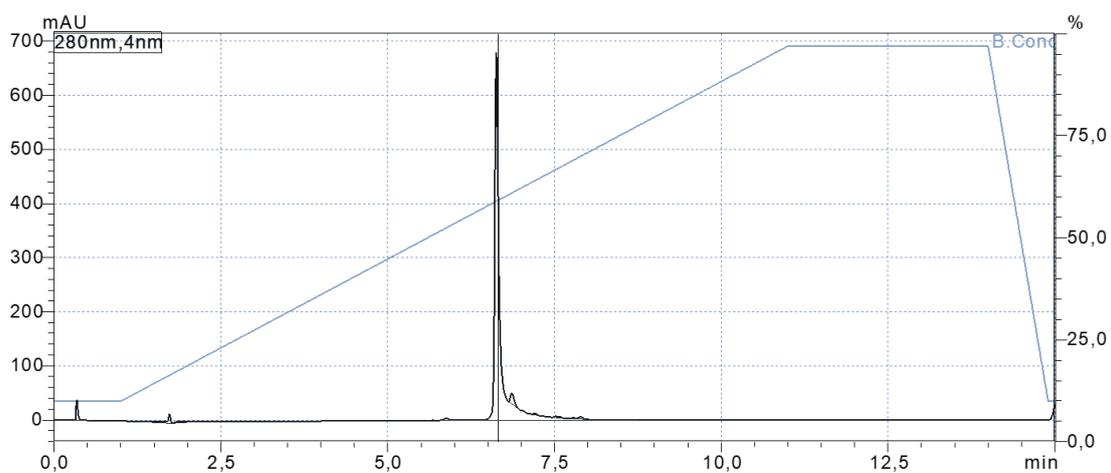
Anhang



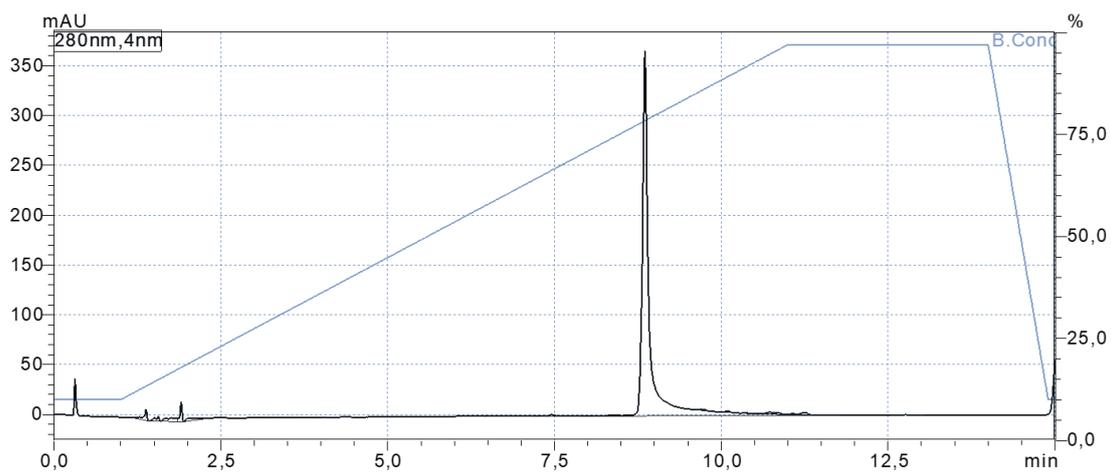
HPLC-Spektrum von Verbindung **18**. Methode: 10% → 97% MeCN in H₂O (+0.1% HCOOH), Flussrate: 1.0 ml/min.



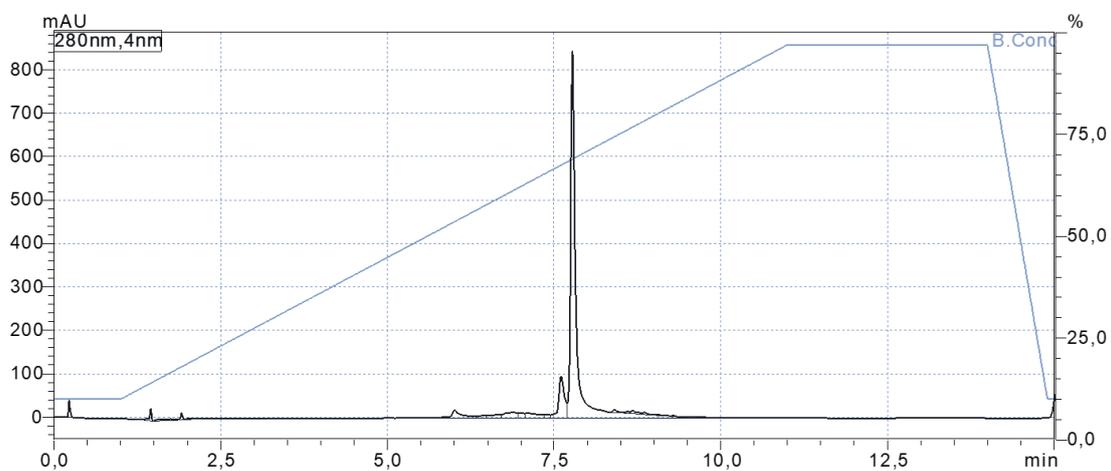
HPLC-Spektrum von Verbindung **19**. Methode: 10% → 97% MeCN in H₂O (+0.1% HCOOH), Flussrate: 1.0 ml/min.



HPLC-Spektrum von Verbindung **234**. Methode: 10% → 97% MeCN in H₂O (+0.1% HCOOH), Flussrate: 1.0 ml/min.



HPLC-Spektrum von Verbindung **237**. Methode: 10% → 97% MeCN in H₂O (+0.1% HCOOH), Flussrate: 1.0 ml/min.



HPLC-Spektrum von Verbindung **238**. Methode: 10% → 97% MeCN in H₂O (+0.1% HCOOH), Flussrate: 1.0 ml/min.

PUBLIKATIONSLISTE

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht in

- 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.
- C. Pezolt, A. Karau, R. Schobert, H. Schrey, *Chem. Eur. J.* **2023**, e202203647.

Weitere Publikationen

- M. Petermichl, C. Steinert, R. Schobert, *Synthesis* **2019**, *51*, 730-738.

DANKSAGUNG

An dieser Stelle gilt es danke zu sagen. Danke an alle Menschen, die zum Entstehen und Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben und mich die gesamte Zeit über begleitet und unterstützt haben.

Mein Dank gilt:

Prof. Dr. Rainer Schobert für die Möglichkeit mein interessantes und ergiebiges Masterarbeitsthema im Rahmen einer Promotion weiterführen und vertiefen zu können. Vielen Dank für die Unterstützung (auch über Ihren Ruhestand hinaus), die anregenden Diskussionen und die Denkanstöße, aber auch für die wissenschaftlichen Freiheiten, die ich während der Bearbeitung dieser Arbeit hatte.

Dr. Thomas Schmalz für die Abwicklung von Bestellungen und verschiedenen organisatorischen Angelegenheiten. Danke für deine Unterstützung und offenes Ohr!

Silvia Kastner für die schnelle und kompetente Unterstützung bei bürokratischen Problemen. Danke, für die vielen Gespräche und deine positive Art!

Dr. Ulrike Lacher für die zahlreichen Messungen und praktische Unterstützung bei Problem mit analytischen Geräten. Danke, dass Sie ihre langjährige Erfahrung mit mir geteilt haben!

Maike Erb-Brinkmann von der Firma *Phytosolution* für die Durchführung der Pflanzentests.

Allen Mitarbeitern des Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig für die Testung meiner Substanzen auf biologische Aktivität. Darunter: Hedda Schrey, Annika Karau, Ursula Bilitewski, Marc Stadler, Haoxuan Zeng, Stefan Jungwirth und Aditya Shekhar.

Allen ehemaligen Doktoranden, die mich mit ihrem Wissen unterstützt und die Zeit am Lehrstuhl zu etwas ganz Besonderem gemacht haben.

Lea Wittmann für die gemeinsame Zeit am Lehrstuhl und in einem Labor. Danke, dass du die Zeit im Labor mit mir durchgestanden hast und mir mit Rat und Tat zur Seite gestanden bist. Auch ich bedanke mich für all die gemeinsamen Gespräche, Kaffeepausen und Späße, aus denen eine Freundschaft entstanden ist, die ich nicht mehr missen möchte!

Meinem Mann, Michael, für einfach alles. Danke, dass du mich auf meinem Weg vom Studium bis hierher begleitet hast, meine Launen ertragen und auch in frustrierenden Phasen an mich geglaubt hast. Danke für unser gemeinsames Leben, deine Liebe, Unterstützung und Geduld – ich habe den besten Mann der Welt!

Meinen Eltern, die mir mein Studium ermöglichten und mich auch sonst in jedem Bereich meines Lebens unterstützen und an mich glauben. Danke, dass ihr immer für mich da seid und hinter mir steht!

Meiner besten Freundin, Vanessa, die mich seit unserem ersten Schultag durchs Leben begleitet und eine perfekte Trauzeugin war. Danke für jeden schönen Moment, für jede Aufmunterung, wenn es nötig ist, und jedes Bierchen zwischendurch. Ich bin glücklich eine solche Freundin zu haben, auf die ich zählen kann, egal welche Entfernung zwischen uns liegt!

Allen Freunden, die mich auch außerhalb meines Studiums begleitet und unterstützt haben, auch wenn sie gerade in Bezug auf mein Studium sicher nicht jedes meiner Probleme verstanden haben. Danke, für alle schönen Momente, die schon waren und sicher noch kommen!

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

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 BayH-SchG).

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.

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.

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

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