

Synthese enantiomerenreiner α -Hydroxycarbonsäuren,
neuer Cyclooctapeptide sowie Studien
zur Totalsynthese von Rottlerin



Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines

Dr. rer. nat.

Angefertigt im Fachbereich C, Mathematik und Naturwissenschaften
der Bergischen Universität Wuppertal

von Sivatharushan Sivanathan

geb. am 05.01.1985 in Jaffna/Sri Lanka

Die Dissertation kann wie folgt zitiert werden:

urn:nbn:de:hbz:468-20150923-114802-4

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=urn%3Anbn%3Ade%3Ahbz%3A468-20150923-114802-4>]

In Gedenken an Christoph

*** 29.08.1984 † 17.07.2015**

Meiner Familie in Dankbarkeit

*„Die Naturwissenschaft braucht der Mensch zum
Erkennen, den Glauben zum Handeln.“*

Max Planck (1858-1947)

Eingereicht am: 26.05.2015

Tag der mündlichen Prüfung: 16.07.2015

1. Gutachter: Prof. Dr. J. Scherkenbeck

2. Gutachter: Prof. Dr. H.-J. Altenbach

Die vorliegende Arbeit mit dem Thema „Synthese enantiomerenreiner α -Hydroxycarbonsäuren, neuer Cyclooctadepsipeptide sowie Studien zur Totalsynthese von Rottlerin“ wurde in der Zeit von Oktober 2011 bis März 2015 am Lehrstuhl für Organische Chemie des Fachbereichs C der Bergischen Universität Wuppertal angefertigt.

Mein besonderer Dank gilt an erster Stelle Herrn Prof. Dr. Jürgen Scherkenbeck für die hochinteressante Themenstellung und die konstruktiv kritischen Diskussionen zu der Dissertation. Sein kompetenter Rat und seine Hilfe waren in zahlreichen Themenstellungen sehr hilfreich. Besonders bedanken will ich mich auch für den wissenschaftlichen Freiraum, den Herr Scherkenbeck mir gewährte, was maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beitrug.

Darüber hinaus möchte ich meinen Laborkollegen für die freundliche Aufnahme, die wissenschaftlichen Diskussionen und die sehr gute Arbeitsatmosphäre danken. Hervorzuheben ist der Dank an Sebastian Lüttenberg, Florian Körber, Peter M. Düppe, Jasmin Autzen, Govinda Babu Kotipalli und an den Arbeitskreis *Kirsch*. Des Weiteren bedanke ich mich bei Ann-Christin Swertz, Julian Vollroth, Jannis A. Tent, Svenja Werner, Anna D. Peters, Eduard Koslowski, Hagen Frie, Bruno A. Bicho, Markus Langner und Mpopa Kibungu für die Unterstützung bei der Synthesearbeit.

Für die Aufnahme von Spektren und die Durchführung von Analysen danke ich Herrn Andreas Siebert, Frau Ilka Polanz, Frau Simone Bettinger und Herrn Jürgen Döneke. Bei Herrn Prof. Dr. Fabian Mohr und Janis Derendorf möchte ich mich für die Durchführung von Röntgenstrukturanalysen bedanken, sowie bei der Bayer Animal Health GmbH und dem Universitätsklinikum Münster für die Messung der biologischen Aktivitäten.

Weiterhin möchte ich mich bei der Familie Stiers und Xenia Jentgens für das Korrekturlesen dieser Arbeit bedanken.

Eine herausragende Stellung nehmen meine Familie und meine Freunde ein, die mich in jeglicher Hinsicht unterstützt haben. Vor allem danke ich meiner Freundin Pia, die mir in jeder Lage meiner Promotion zur Seite stand.

Abstract

Facing the need to find new drugs for all kinds of diseases, science turns to nature, which offers numerous classes of compounds showing an impressively high biological potential. Among those are the cyclodepsipeptides, hybrid structures composed of amino and hydroxy acids. In the past decades numerous cyclodepsipeptides have been isolated and their potential as drugs has been studied extensively. For several cyclodepsipeptides total syntheses both in solution and on solid-phase have been established, allowing the production of combinatorial libraries.

The first part of this work deals with the synthesis of enantiomerically pure 3-aryl- and 3-hetaryl-2-hydroxypropanoic acids needed for the synthesis of PF1022A analogues. Two methods were used, enzymatic reduction of 2-oxo acids and asymmetric hydrogenation of enol esters. The enzymatic procedure consists of a cofactor-regenerating redox system, utilizing the enzymes D-lactate dehydrogenase (D-LDH) and formate dehydrogenase (FDH). The second method is based on the enantioselective hydrogenation with a Rh-catalyst. This procedure is then used for the synthesis of 10g-amounts of (*R*)-(*p*-morpholinophenyl)-lactic acid (morphPhLac), a key building block of emodepside.

The second part deals with the functionalization of PF1022A in order to synthesize novel semisynthetic derivatives. Additionally a library of bassianolide analogues were produced by total synthesis in solution using BOP-Cl as the coupling reagent for amides and the final macrocyclization. The bassianolide and the PF1022A derivatives were measured for their biological activity. Furthermore the synthesis of emodepside, a semisynthetic derivative of PF1022A, was examined using the Buchwald-Hartwigs and Goldbergs amination methods. Triphosgene was used as an attempt to improve the established solid-phase synthesis of PF1022A by both the 4x2 and the 8x1 methods. For this determination the building blocks were first synthesized in solution.

The third part of this work deals with the first total synthesis of Rottlerin, a natural compound isolated from *Mallotus philippinensis*. Based on a convergent and a linear retrosynthetic analysis several pathways were used to synthesize Rottlerin and its building blocks. In addition, the derivatives of Rottlerin produced in the process were measured for their activity in Kv7 potassium channels.

Inhaltsverzeichnis

I. Synthese von PF1022A und Analoga, enzymatische und Rh-katalysierte Herstellung von enantiomerenreinen (hetero)aromatischen Milchsäure-Derivaten

I-1. Einleitung.....	1
1. Bedeutung einer Wurmerkrankung	1
2. Bekannte Anthelminthika.....	4
3. Die Familie der Cyclodepsipeptide und ihre Wirkung auf unterschiedliche Targets.....	6
3.1 Biosynthese von Cyclodepsipeptiden.....	10
4. PF1022A und das semisynthetische Derivat Emodepsid	12
4.1 Wirkungsweise von PF1022A und Emodepsid	13
4.2 Retrosynthetische Betrachtung.....	14
4.3 Struktur-Wirkungsbeziehung von PF1022A durch Synthese von Analoga	15
4.4 Bekannte Synthesen von PF1022A	21
5. Milchsäure-Derivate als Bausteine für die Synthese von PF1022A-Analoga.....	24
5.1 Synthese enantiomerenreiner D-Phenylmilchsäure-Derivate über die Methode der enzymatischen Reduktion und der Rh-katalysierten Hydrierung	25
6. Die übergangsmetallkatalysierte Aminierung - Eine Alternative zur Herstellung von Emodepsid ..	
.....	28
6.1 Buchwald-Hartwig- und Goldberg-Reaktion als Aminierungsmethode	29
I-2. Zielsetzung.....	32
I-3. Ergebnisse und Diskussion	33
1. Synthese enantiomerenreiner (hetero)aromatischer Milchsäure-Derivate mittels enzymatischer Reduktion.....	33
1.1 Wahl und Synthese der Ausgangsverbindungen	33
1.2 Synthese der Vorstufen.....	34
1.3 Enzymatische Reduktion	41
1.4 Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse über die Methylester	43
1.5 Wirkungsweise von D-LDH (Laktat-Dehydrogenase)	44
1.6 Zusammenfassung der enzymatischen Methode	46
2. Upscaling der Rh-katalysierten Hydrierung für die Synthese der enantiomerenreinen <i>p</i> -Morpholino-(D)-phenylmilchsäure im 10g-Maßstab.....	48
2.1 Synthese der <i>para</i> -Morpholino-D-phenylmilchsäure	48
2.2 Allgemeiner Mechanismus der Rh-katalysierten Hydrierung	50
3. Festphasensynthese von PF1022A unter Einsatz von Triphosgen (BTC) als Kupplungsreagenz	
.....	51
3.1 8x1-Festphasensynthese von PF1022A.....	52

3.2 4x2-Festphasensynthese von PF1022A	55
4. Totalsynthese von Bassianolid-Derivaten durch Totalsynthese in Lösung	57
4.1 Optimierung der Kupplungsreaktion zur Amidbindung durch Screening verschiedener Kupplungsreagenzien	57
4.2 Synthese der Cyclooctadepsipeptide in Lösung	60
4.3 Zusammenfassung und biologische Wirkung	62
5. Darstellung von PF1022A-Derivaten durch direkte Funktionalisierung	63
5.1 Synthese von PF1022H	64
5.2 Synthese eines Carbamat- und Carbonat-Derivats ausgehend von PF1022H	74
5.3 Synthese von Sulfonamid-Derivaten	75
5.4 Synthese von „inversen“ Sulfonamid-Derivaten	76
5.5 Synthese des Azid-Derivats als Ausgangsverbindung für nachfolgende „Klick-Reaktionen“	78
5.6 Synthese des Isocyanat-Derivats zur Herstellung von Carbamat- und Harnstoff-Analoga	81
5.7 Synthese des Isothiocyanat-Derivats zur Herstellung von Thiocarbamat- und Thioharnstoff-Derivaten	83
5.8 Synthese eines Pyrrol-Derivats über eine Paal-Knorr-Synthese	84
5.9 Versuche zur regioselektiven Acylierung von PF1022A	85
5.10 Synthese des Thiazol- und Pyrrol-Derivats über Hantzsch-Synthesen	86
5.11 Reduktion der Amidfunktion(en) des Cyclooctadepsipeptids mit BH ₃	88
5.12 Zusammenfassung der synthetisierten PF1022A-Analoga	90
6. Synthese von Emodepsid über verschiedene Methoden der Aminierung	90
6.1 Versuche zur Aminierung über eine Pd-katalysierte Buchwald-Hartwig-Reaktion	90
6.2 Versuche zur Aminierung über die Cu-katalysierte Goldberg-Reaktion	97
6.3 Versuche zur metallfreien Aminierung	99
II. Studien zur Totalsynthese des Polyphenols Rottlerin	
II-1. Einleitung	101
1. <i>Mallotus philippinensis</i> als Lieferant für zahlreiche Naturstoffe	101
2. Untersuchung der Struktur des Rottlerins durch Abbaureaktionen	103
3. Die Struktur des Rottlerins	103
4. Bekannte Rottlerin-Analoga	104
5. Pharmakologische Aktivität von Rottlerin	106
5.1 Selektive Apoptose in Pankreaskrebszellen durch Interaktion mit Proteinen	106
5.2 Antiangiogenetische Wirkung von Rottlerin und seine Eigenschaft als Antioxidans	107
5.3 Rottlerin als Proteinkinaseinhibitor	107
5.4 Aktivierung des Kaliumkanals BK (SLO-1)	108
6. Bekannte Totalsynthesen von strukturähnlichen Verbindungen	109

6.1 Totalsynthese von Mallotophilippen C.....	109
6.2 Totalsynthese von geranylierten Acetophenonen.....	110
6.3 Totalsynthese von Citrunobin, Boesenbergin A und B und Xanthohumol C.....	111
II-2. Zielsetzung	113
II-3. Retrosynthetische Betrachtung von Rottlerin.....	114
1. Konvergente Retrosynthese.....	114
2. Lineare Retrosynthese	115
II-4. Ergebnisse und Diskussion.....	116
1. Totalsynthese von Rottlerin.....	116
1.1 Totalsynthese von Rottlerin über die konvergente Methode.....	116
1.2 Totalsynthese von Rottlerin über die lineare Methode.....	120
1.3 Weitere Synthesevarianten zur Herstellung von Rottlerin	127
II-5. Biologische Wirkung der synthetisierten Rottlerin-Derivate	132
III. Zusammenfassung und Ausblick.....	133
IV. Experimenteller Teil	
IV-1. Verwendete Geräte und Reagenzien.....	136
IV-2. Synthesen.....	137
1. Verbindungen der enzymatischen Methode	137
1.1 Synthese der Enamine	137
1.2 Synthese der α -Oxocarbonsäureester	140
1.3 Synthese der 2,5-Diketopiperazine und der naphthylischen Carbonsäuren	144
1.4 Synthese der α -Hydroxycarbonsäuren.....	146
1.5 Synthese der α -Hydroxycarbonsäuremethylester	150
2. Verbindungen der Rh-katalysierten Methode	154
3. Verbindungen zur 8x1- und 4x2-Festphasensynthese von PF1022A.....	157
3.1 Synthese der Monobausteine.....	157
3.2 Synthese der Didepsipeptide	160
3.3 8x1- und 4x2-Festphasensynthese des linearen Octadepsipeptids des PF1022A.....	162
4. Vorschriften zu den Totalsynthesen der Bassianolid-Derivate	164
4.1 Synthese der Monobausteine.....	164
4.2 Synthese der Didepsipeptide	167
4.3 Synthese der Tetradepsipeptide.....	171
4.4 Synthese der linearen Octadepsipeptide.....	177
4.5 Makrozyklisierung zu den Cyclooctadepsipeptiden.....	188
5. Vorschriften zur Synthese von PF1022A-Derivaten.....	192
5.1 Synthesen aus den Untersuchungen zur Herstellung von PF1022H	192
5.2 Synthese des Carbonat- und Carbamat-Derivats ausgehend von PF1022H.....	197

5.3 Synthese der Sulfonamid-Derivate.....	199
5.4 Synthese der „inversen“ Sulfonamid-Derivate.....	208
5.5 Synthese des Azid-Derivats und die 1,3-dipolaren Cycloaddition als Folgereaktion	211
5.6 Synthese des Isocyanat-Derivats und weitere Umsetzung	213
5.7 Synthese des Isothiocyanat-Derivats und weitere Umsetzung	216
5.8 Synthese des Pyrrol-Derivats	219
5.9 Synthese des <i>tert</i> -Butyl-Derivats.....	220
5.10 Synthese der Thiazol- und Pyrrol-Derivate über Hantzsch-Synthesen	220
5.11 Synthese des Emodepsid-Derivats durch <i>Backbone</i> -Modifizierung	223
6. Synthesen zu den Studien der Buchwald-Hartwig- und Goldberg-Reaktion	224
7. Vorschriften zu den Untersuchungen zur Totalsynthese von Rottlerin.....	228
7.1 Synthesen zur konvergenten Syntheseroute	228
7.2 Synthesen zur linearen Syntheseroute	232
7.3 Weitere Synthesen	236
V. Literaturverzeichnis	241

Abkürzungsverzeichnis

AChE	Acetylcholinesterase
AcOH	Essigsäure
Ahp	2-Amino-5-(<i>p</i> -hydroxyphenyl)pentanoic acid
AIBN	Azo-bis-(isobutyronitril)
Amp	2-Amino-5-(<i>p</i> -methoxyphenyl)pentanoic acid
APCI	chemische Ionisation bei Atmosphärendruck (atmospheric pressure chemical ionization)
App	2-Amino-5-phenylpentanoic acid
aq	aqua, wässrige Lösung
Äq.	Äquivalent(e)
ATR	abgeschwächte Totalreflexion (attenuated total reflection)
BEP	2-Brom-1-ethyl-pyridinium-tetrafluorborat
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
BnOH	Benzylalkohol
Boc	<i>t</i> -Butyloxycarbonyl
BOP-Cl	Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinsäurechlorid
BTC	Triphosgen (Bis(trichlormethyl)carbonat)
BuLi	Butyllithium
Bz	Benzoyl
CH	Cyclohexan
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
DCE	Dichlorethan
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
DFET/NMM/BF ₄	4-Di(4,6-[2,2,2-trifluoroethoxy]-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholinium-tetrafluorborat
DIC	Diisopropylcarbodiimid
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DPPF	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen
EDC*HCl	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid-Hydrochlorid
EDDA	Ethylendiamin- <i>N,N'</i> -diacetat (Ethylenediamine diacetate)
EE	Ethylacetat
ESI	Elektrospray-Ionisation
EtOH	Ethanol

FDH	Formiatdehydrogenase
Fmoc	9-Fluorenylmethoxycarbonyl
ges.	gesättigt
HOAt	1-Hydroxy-7-azabenzotriazol
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium- hexafluorophosphat
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (high-performance liquid chroma- tography)
HRMS	hochauflösende Massenspektrometrie (high-resolution mass spectrometry)
HSQC	heteronuclear single-quantum coherence
HV	Hochvakuum
<i>i</i> PrOH	Isopropanol
IR	Infrarotspektroskopie
λ_{max}	Absorptionsmaximum
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LDH	Laktatdehydrogenase
LiHMDS	Lithium-bis(trimethylsilyl)amid
MeOH	Methanol
MEM	2-Methoxyethoxymethyl
MOM	Methoxymethyl
NAD ⁺ / NADH	Nicotinamidadenindinukleotid
NaOtBu	Natrium- <i>tert</i> -butanolat
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NMM	<i>N</i> -Methylmorpholin
NMR	Kernspinresonanzspektroskopie (nuclear magnetic resonance)
OTf/Tf	Triflat/Triflyl
PIFA	[Bis(trifluoracetoxyl)iod]benzol (Phenyliod(III)bis(trifluoracetat))
PPA	Polyphosphorsäure
<i>p</i> -TsOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
PyBop	Benzotriazol-1-yloxytripyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat
PyBrop	Brom- <i>tris</i> -pyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat
Rh(DIPAMP)	(<i>S,S</i>)-(+)-1,2-bis[<i>o</i> -Methoxyphenyl)-(phenyl)phosphino]ethan(1,5- cyclooctadien)rhodium(I)tetrafluoroborat
RT	Raumtemperatur
SPS	Festphasensynthese (solid-phase synthesis)
TEA	Triethylamin
TfOH	Trifluormethansulfonsäure
THF	Tetrahydrofuran
TFA	Trifluoressigsäure

Vorwort - Naturstoffe als Leitstrukturen für Wirkstoffe

Naturstoffe sind und bleiben der Ursprung für zahlreiche Wirkstoffe in der Medizin. Sie besitzen eine unübertroffene strukturelle und chemische Vielfalt. Ungefähr 40 % aller chemischen Grundstrukturen, die in der Natur gefunden wurden, finden sich heute in der medizinischen Chemie wieder.¹

Der enorme Fortschritt, der in den letzten Jahrzehnten im Bereich der synthetischen Chemie verzeichnet wurde, ist vor allem der Entwicklung und Aufklärung von neuen Synthesemethoden zu verdanken, die schließlich den Zugang zu Naturstoffen über Totalsynthesen ermöglichen. Der Vorteil einer Totalsynthese spiegelt sich besonders in der Bereitstellung des Naturstoffs wieder. Während die Verbindung aus der Natur meist nur in Spuren oder kleinen Mengen isoliert werden kann, bietet ein entwickeltes Syntheseverfahren die Herstellung der Verbindung in ausreichender Menge.² Eine ausgereifte Totalsynthese bietet zudem die Möglichkeit vom Naturstoff abgeleitete Analoga zu synthetisieren, die – in Abhängigkeit zur Struktur-Wirkungsbeziehung – im Idealfall eine höhere biologische Aktivität aufweisen als der Naturstoff selbst.³ Darüber hinaus geben Untersuchungen zur Struktur-Wirkungsbeziehungen Aufschluss über die Bedeutung der einzelnen Fragmente im Naturstoff für die biologische Aktivität. Über geeignete Methoden können dann modifizierte Fragmente/Bausteine synthetisiert werden mit dem Ziel diese in die Totalsynthese einzubauen. Alternativ können Modifikationen über den semisynthetischen Weg durchgeführt werden.

Die Tatsache, dass vor allem in der heutigen Zeit Resistenzen gegenüber einem bereits in der Medizin etablierten Wirkstoff auftreten, verdeutlicht den Drang nach neuen Wirkstoffen, die neuartige Naturstoffe oder aber Analoga von bereits bekannten aktiven Naturstoffen sein können.⁴ Die Notwendigkeit hierbei die auftretenden Resistenzen zu brechen und somit die volle Wirksamkeit wiederzuerlangen stellt die Forscher vor eine große Herausforderung.

Bereits bekannte Totalsynthesen können außerdem wieder aufgegriffen und optimiert werden, was wirtschaftlich einen großen Vorteil darstellen kann.

Speziell für die Peptidchemie spielt neben der traditionellen Lösemittelchemie vor allem die Festphasensynthese in der Herstellung von Substanzbibliotheken eine entscheidende Rolle. Diese ermöglicht die automatisierte Herstellung einer Vielzahl von verschiedenen Verbindungen innerhalb kurzer Zeit verbunden mit einem minimalen Aufwand, die ein effizientes Verfahren zur Synthese und anschließender Messung der biologischen Aktivität bietet.⁵

***I. Synthese von PF1022A und Analoga, enzymatische und
Rh-katalysierte Herstellung von enantiomerenreinen
(hetero)aromatischen Milchsäure-Derivaten***

I-1. Einleitung

1. Bedeutung einer Wurmerkrankung

Der Begriff Wurmerkrankung bzw. Helminthiasis bezeichnet Krankheiten, die durch parasitäre Würmer hervorgerufen werden.^{6,7} Sie sind weltweit ein medizinisches Problem, das vor allem Entwicklungsländer betrifft (Abb. 1).⁸ Helminthen können den Magen-Darm-Trakt sowie andere Organe befallen. Befinden sich die Würmer bzw. deren Eier oder Larven einmal im Körper, können sie unterschiedlichste Beschwerden hervorrufen. Die Intensität der Symptome hängt dabei von vielen verschiedenen Faktoren ab. Schätzungen zur Folge sind

Abb. 1: Ein vom Medinawurm befallenes Kind.⁸



sogar zwei Milliarden Menschen weltweit, sprich jeder vierte, von Würmern befallen. Schätzungen der WHO (World-Health-Organization) zufolge sterben jährlich 200.000 Menschen an Wurmerkrankungen.⁹ Weltweit gehören sie zu den zehn häufigsten ansteckenden Erkrankungen. Besonders betroffen sind Kinder. Die Infektionen rufen bei ihnen

deutlich mehr Beschwerden hervor als bei Erwachsenen, was sich auch in der hohen Kindersterblichkeit in Entwicklungsländern widerspiegelt.¹⁰

Die bekanntesten Wurmarten, von denen Menschen befallen werden, sind die Band- und Spulwürmer. Hauptsächlich in den Tropen gibt es jedoch darüber hinaus weitaus gefährlichere Wurmarten, die verschiedene Krankheiten verursachen können. Während des Krankheitsverlaufes können sie die Darmwand regelrecht zerstören und unbehandelt zum Tode führen.¹¹

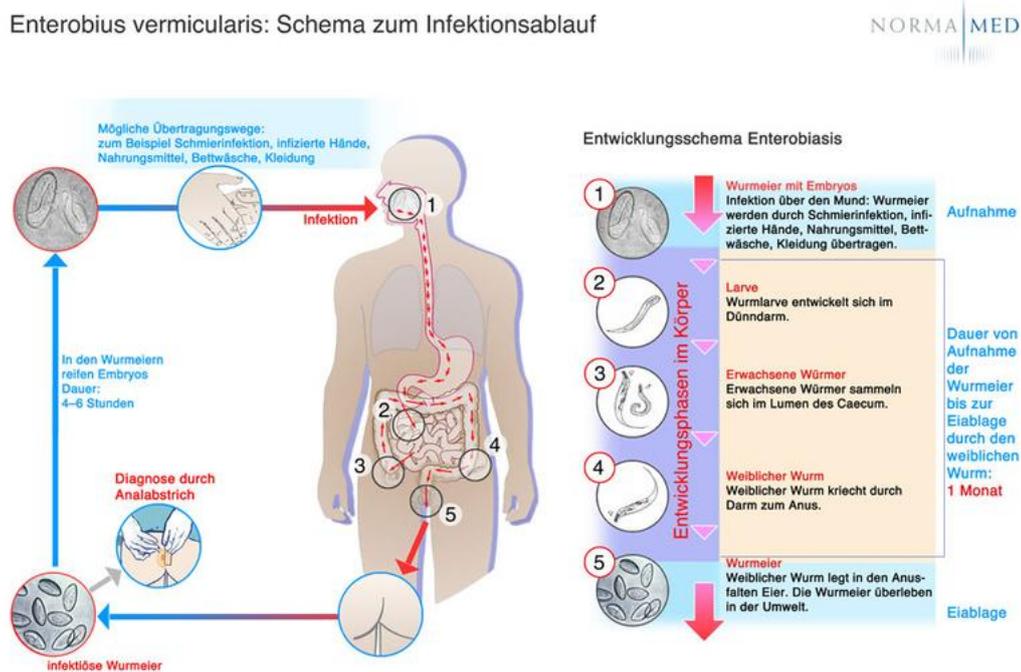
Die Beschwerden, die bei einer Wurminfektion auftreten, sind in vielen Fällen stark abhängig von der Wurmart. Madenwürmer zum Beispiel sind etwa 12 mm lang und ihre bevorzugten Habitate im Menschen sind der letzte Dünndarmabschnitt und der Dickdarm. Trichinen sind Würmer, die hauptsächlich in Haus- und Wildschweinen vorkommen. Durch den Verzehr befallenen Fleisches können sich auch Menschen infizieren. Die Folge sind wässrige Durchfälle, Übelkeit mit Erbrechen, sowie leichtes Fieber. Larven, die die Muskulatur befallen, können Muskelschmerzen, Krämpfe, Wassereinlagerungen im Gewebe und

Herzmuskelentzündungen verursachen. Spulwürmer dagegen können eine Länge von etwa 40 cm erreichen. Ihre Larven schlüpfen im Dünndarm; sie können die Darmwand durchbrechen und mit dem Blut durch die Leber in die Lunge gelangen. Die Folge sind grippe-ähnliche Symptome und Hustenkrämpfe. Zu den gefährlichsten Wurmerkrankungen gehören die Echinokokkosen. Hervorgerufen werden sie durch den Fuchs- und Hundebandwurm.^{11,12}

Abbildung 2 zeigt ein Schema zum Infektionsablauf am Beispiel des *Enterobius vermicularis*, auch bekannt als Madenwurm. Die Übertragung der Würmer bzw. Wurmeier oder -larven erfolgt sehr oft durch Selbstinfektion, d. h. durch den Verzehr von nicht durchgegartem Fleisch oder (z. B. mit Kot) kontaminiertem Obst und Gemüse. Weitere Ursachen für Infektionen sind mangelnde Hygiene oder Haustiere, die unregelmäßig oder gar nicht entwurmt werden.

Erste Anzeichen für eine mögliche Infektion können Schlafstörungen und Juckreiz im Analbereich sein. Dort legt der weibliche Fadenwurm in den Hautfalten des Anus seine Eier ab, aus denen sich im Dünndarm männliche und weibliche Würmer entwickeln. Die erwachsenen Würmer lagern sich in der Höhlung im Dickdarmeingang (im Lumen des Caecums) an und können, besonders im Falle einer Verknäuelung, zu starken Bauchmerzen und Verstopfungen führen. Im Falle der *Enterobius*-Infektion kann eine Diagnose durch die Verwendung eines Klebestreifenpräparats am Anus erfolgen.¹³

Abb. 2: Infektionsablauf im Menschen am Beispiel des *Enterobius vermicularis*.¹³



Die WHO veröffentlichte vor etwa 10 Jahren eine Liste der "vernachlässigten Tropenkrankheiten" (engl.: "neglected diseases" bzw. "neglected tropical diseases", kurz: NTD, Tabelle 1).^{9,14} Im Gegensatz zu den sogenannten großen „Killern“ wie AIDS und Tuberkulose, die auch die Industrieländer betreffen, können die Erkrankten, die hauptsächlich in Entwicklungsländern wie Afrika, Asien und Südamerika leben, die Forschungs- und Entwicklungskosten der benötigten Medikamente als „Kunden“ nicht tragen. Derzeit fallen laut WHO 17 Krankheiten in diese Kategorie.^{15,16,17}

Tabelle 1: Liste der „vernachlässigten Krankheiten“.¹⁶

Krankheit aus der Liste der NTD	Erreger
Buruli-Ulkus (<i>Ulcus tropicum</i>)	<i>Mycobacterium ulcerans</i> (Bakterie)
Chagas-Krankheit	<i>Trypanosoma cruzi</i> (Einzeller)
Zystizerkose und Taeniasis	Cyclophyllidea und <i>Taenia</i> (Bandwurm)
Denguefieber	Dengue-Virus (Virus)
Dracontiasis	<i>Dracunculus medinensis</i> (Medinawurm)
Echinokokkose	<i>Echinococcus</i> (Bandwurm)
Afrikanische Trypanosomiasis	<i>Trypanosoma</i> (Einzeller)
Leishmaniose	<i>Leishmania</i> (Einzeller)
Lepra	<i>Mycobacterium leprae</i> (Bakterie)
Elephantiasis	<i>Wuchereria malayi</i> oder <i>Wuchereria bancrofti</i> (Fadenwurm)
Onchozerkose	<i>Onchocerca volvulus</i> (Fadenwurm)
Tollwut	Lyssaviren (Virus)
über die Nahrung aufgenommene Trematodeninfektion	Saugwurm
Schistosomiasis (Bilharziose)	Pärchenegel (Saugwurm)
Trachom	<i>Chlamydia trachomatis</i> (Bakterie)
Frambösie	<i>Treponema pertenue</i> (Bakterie)
Boden-übertragene Helminthosen	Rundwurm, Peitschenwurm, Hakenwurm

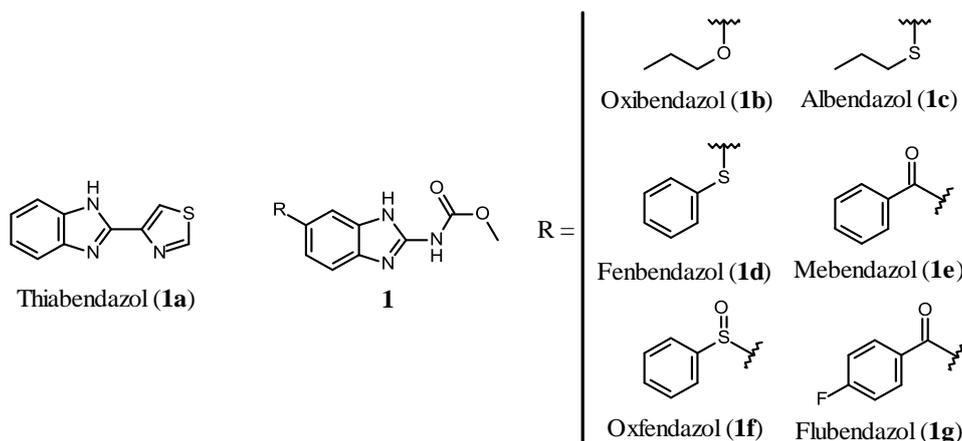
Wie aus der Tabelle 1 ersichtlich ist, werden die meisten Krankheiten durch parasitäre Nematoden hervorgerufen. Dies veranschaulicht die Bedeutung der Bekämpfung dieser Krankheiten.

2. Bekannte Anthelminthika

Die Benzimidazole **1a-g** (Abb. 3) gehören zu den bekanntesten Anthelminthika-Gruppen, die zur Bekämpfung von Wurminfektionen in Mensch und Tier eingesetzt werden. Die effektivsten Substanzen dieser Gruppe weisen eine hohe Halbwertszeit auf und werden langsam vom Organismus zu inaktiven Metaboliten abgebaut. Dazu gehören unter anderem Oxfendazol (**1f**), Fenbendazol (**1d**) und Albendazol (**1c**).^{18,19}

Die Wirkung im Wurm beruht auf eine Aufnahme der Benzimidazole über die Tubuluszellen und der Inhibition der Fumarat-Reduktase, die für die Reduktion von Fumaraten zu Succinaten verantwortlich ist. Daraus resultiert eine Störung des Energiehaushalts durch eine ATP-Verarmung, gefolgt von einer Nekrose der Tubuluszellen.^{20,21} Die immer häufiger auftretenden, resistenten Nematodenstämme verringern jedoch die Möglichkeiten zur Anwendung von Benzimidazolen als Anthelminthika.

Abb. 3: Familie der Benzimidazole (**1**).

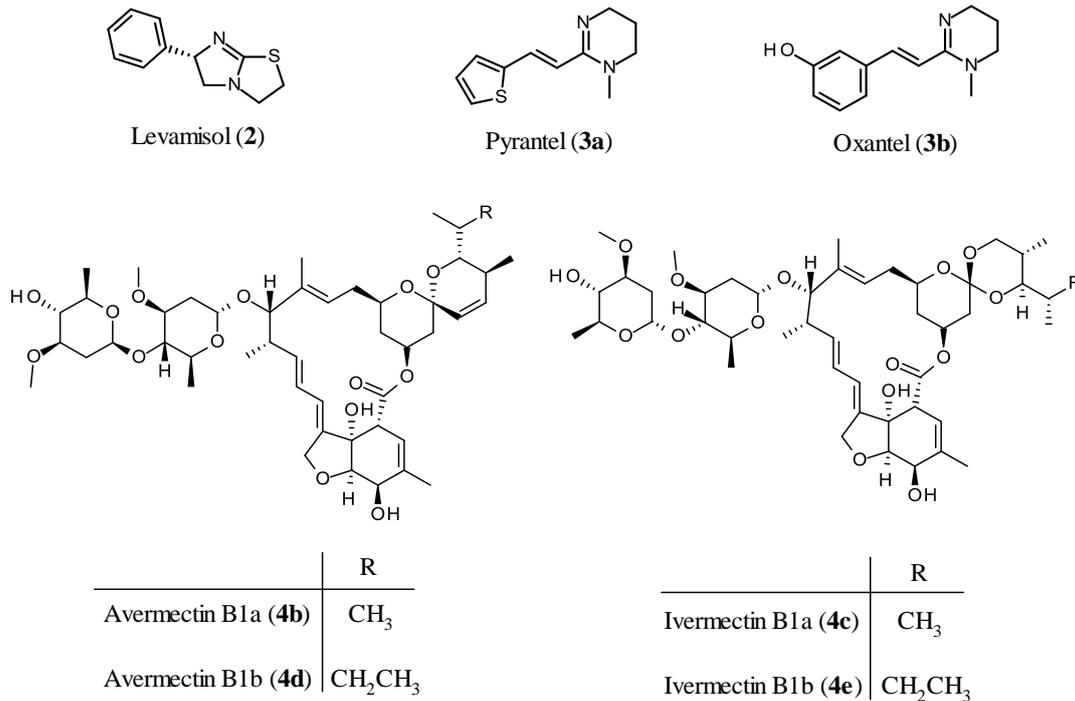


Levamisol (**2**, Abb. 4) wird zur Strukturklasse der Imidazothiazole zugeordnet. Neben seiner anthelmintischen Wirkung gegen Fadenwürmern wird es auch wegen seiner stimulierenden Wirkung auf das Immunsystem als Arzneimittel eingesetzt. Strukturell betrachtet handelt es sich bei Levamisol um das linksdrehende Isomer des Tetramisols.²² Seine Wirkungsweise als Acetylcholin-Mimetikum auf den nikotinischen Acetylcholinrezeptor hat eine Depolarisation der Ganglien und Synapsen im peripheren Nervensystem zur Folge. Das Resultat ist eine andauernde, schließlich letale Lähmung des Wurms.²³

Wie bei den Benzimidazolen **1** wird die Therapie mit Levamisol durch vermehrt auftretende Resistenzen limitiert.²⁴ Eine wahrscheinliche Ursache hierfür ist eine Veränderung der Rezeptoren, die eine Unempfindlichkeit des Wurms gegenüber dem Wirkstoff verursacht.²⁵

Pyrantel (**3a**) und Oxantel (**3b**) gehören strukturell zur Kategorie der Tetrahydropyrimidine (Abb. 4). Analog zur Wirkungsweise von Levamisol (**2**) bewirken diese ebenfalls eine Lähmung der muskelversorgenden Nerven im Wurm. Auch hier konnten Resistenzen beobachtet werden; wie Robertson *et al.* nachweisen konnten, wird die auftretende Resistenz ebenfalls durch eine Modifikation des Rezeptors hervorgerufen.²⁶

Abb. 4: Levamisol (**2**), Tetrahydropyrimidine **3** und zyklische Lactone **4** als bekannte Anthelminthika.

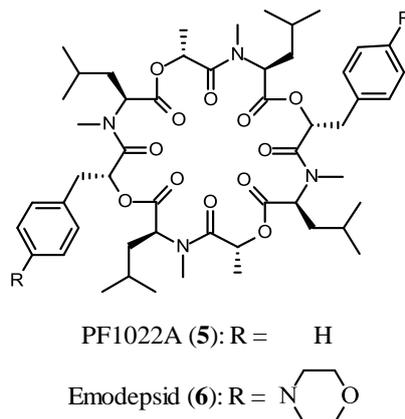


Als Avermectine (**4b** und **4d**, Abb. 4) werden makrozyklische Lactone bezeichnet, die als Fermentationsprodukte des Strahlenpilzes *Streptomyces avermitilis* isoliert werden. Zu dieser Klasse gehören unter anderem die semisynthetischen Derivate der Ivermectine und der Abamectine (Abb. 4), das Derivat Selamectin und das Doramectin.²⁷ Nach der Aufnahme der Substanz durch den Menschen oder ein Säugetier reichert sich die Substanz in der Leber und im Fettgewebe an und kann dort langsam freigesetzt werden. Avermectine binden zum einen an den bei Wirbellosen vorkommenden Glutamat-aktivierten Chloridkanälen. Der damit verbundene Einstrom von Chlorid-Ionen bewirkt eine Hyperpolarisation der Zellmembran und führt zu einer Blockierung der Erregungsweiterleitung. Zum anderen stimulieren sie die präsynaptische Freisetzung von GABA (γ -Aminobuttersäure), was ebenfalls zu einer langfristigen Öffnung der Chloridkanäle der Membranen führt. Die Folge ist eine Paralyse, die zum Tod führt. Im Vergleich zu wirbellosen Organismen, bei denen die γ -Aminobuttersäure einen Neurotransmitter im peripheren Nervensystem (PNS) darstellt,

wirkt sie bei Säugetieren ausschließlich im zentralen Nervensystem (ZNS) und vermittelt die prä- und postsynaptische Hemmung im Gehirn. Die Bluthirnschranke verhindert den Zugang des Wirkstoffs zum Gehirn, so dass dieser bei Menschen in geringer Dosierung keinen Effekt zeigt. Bei der Aufnahme einer zu hohen Konzentration oder bei Avermectin-empfindlichen Tieren kann das Passieren der Bluthirnschranke eine Avermectin-Intoxikation verursachen. Auch gegenüber dieser Strukturklasse wurden, besonders bei Rindern, Resistenzen nachgewiesen.^{28,29,30}

Eine weitere Strukturklasse umfasst die Cyclodepsipeptide. Das bekannteste anthelmintisch wirkende Depsipeptid dieser Klasse ist das Emodepsid (**6**), ein semisynthetisches Produkt des Naturstoffs PF1022A (**5**) (Abb. 5). Als Bestandteil der Medikamente „Profender“ und „Procox“ ist der Wirkstoff bereits in der Veterinärmedizin etabliert. Auf Grund des neuartigen Wirkmechanismus weist dieses Cyclodepsipeptid resistenzbrechende Eigenschaften auf.³¹

Abb. 5: PF1022A (**5**) und das semisynthetische Derivat Emodepsid (**6**).



3. Die Familie der Cyclodepsipeptide und ihre Wirkung auf unterschiedliche Targets

Der Begriff Depsipeptid leitet sich aus der Struktur der zugehörigen Substanzen ab. Unter Depsipeptiden versteht man Peptide, die mindestens eine Esterbindung anstelle einer Amidbindung aufweisen. Statt Aminosäuren sind hierbei Hydroxycarbonsäuren im Zyklus eingebaut, wodurch die Ausbildung eines Esters ermöglicht wird. Die einzelnen, in der Natur vorkommenden Cyclodepsipeptide lassen sich auf Grund ihrer Struktur unterscheiden. Neben den Cyclodepsipeptiden, die unregelmäßig angeordnete Amid- und Esterbindungen aufweisen (z. B. Kutzneride), gibt es auch solche, die eine alternierende Anordnung besitzen (z. B. Valinomycin, PF1022A, Bassianolid, Verticilid oder die Familie der Enniatine). Darüber

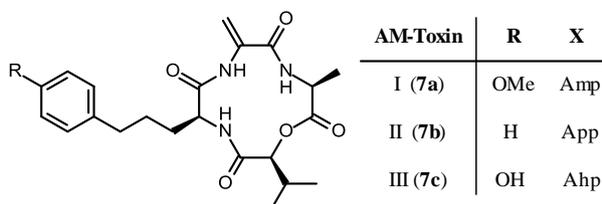
hinaus weisen bestimmte Cyclodepsipeptide β -Hydroxysäuren (z. B. Theopapuamid, Marfomycine oder Neamphamide) oder β -Aminosäuren (z. B. Destruxine) auf.^{32,33,34}

Im Laufe der Zeit wurden zahlreiche Cyclodepsipeptide isoliert und auf ihre Aktivität bzw. Wirksamkeit auf verschiedene Targets untersucht. So zeigen viele dieser Naturstoffe vor allem im Hinblick auf die Bekämpfung von Tumoren, Entzündungen, Pilzen, Insekten, Bakterien, Malaria und Würmern vielversprechende Wirkungen. Eine plausible Erklärung für diese vielfältige biologische Aktivität könnte mit dem Auftreten von Esterbindungen als Aminosäuremimetika begründet werden. Einige dieser Verbindungen weisen zudem *N*-alkylierte Aminosäuren auf. Da es sich außerdem um zyklische Strukturen handelt, erhöht sich die Beständigkeit gegenüber hydrolysierenden Enzymen mit der Folge, dass sie dem Organismus auf Grund der höheren Bioverfügbarkeit länger zur Verfügung stehen. Somit stellen Cyclodepsipeptide aussichtsreiche Leitstrukturen für den Pflanzenschutz sowie die Human- und Veterinärmedizin dar.

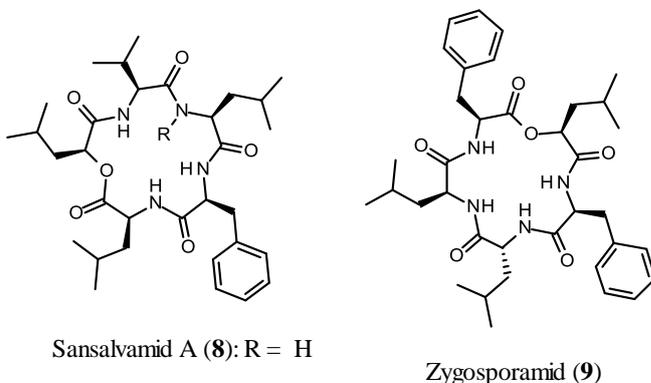
Cyclodepsipeptide sind zumeist Fermentationsprodukte von Bakterien und Pilzen, die für gewöhnlich ein Gemisch aus strukturähnlichen Verbindungen herstellen. Darüber hinaus konnten Cyclodepsipeptide auch aus Pflanzen, Algen und Cyanobakterien isoliert werden.

Abb. 6: Strukturen der Cyclotetradepsipeptide **7a-c** und Cyclopentadepsipeptide **8**, **8a** und **9**.

Cyclotetradepsipeptide:



Cyclopentadepsipeptide:



Sansalvamid A (**8**): R = H

N-Methylsansalvamid (**8a**): R = Me

Zygosporamid (**9**)

Neben dem 24-gliedrigen Cyclooctadepsipeptid PF1022A (**5**) wurde bis heute eine Vielzahl von Cyclodepsipeptiden mit unterschiedlichen Ringgrößen isoliert und untersucht, die ebenfalls aus α -Hydroxy- und α -Aminosäuren aufgebaut sind.

AM-Toxine I-III (**7a-c**) zum Beispiel, die aus dem Pilz *Alternaria alternata* isoliert wurden, können den Cyclotetradepsipeptiden zugeordnet werden (Abb. 6). Sie zeigen wirtsspezifische phytotoxische Eigenschaften. Auffällig an allen AM-Toxinen (**7a-c**) ist der im Ring eingebaute hochreaktive Michael-

Akzeptor, der höchstwahrscheinlich für die biologische Wirksamkeit verantwortlich ist.³⁵

Sansalvamid A (**8**), isoliert aus den organischen Extrakten einer *Fusarium*-Spezies, und *N*-Methylsansalvamid (**8a**), isoliert aus dem Meerespilz CNL-619, gehören beide zu den Cyclopentadepsipeptiden (Abb. 6). Sie zeigen eine positive zytotoxische Aktivität gegenüber verschiedenen Tumorzellen.^{36,37,38}

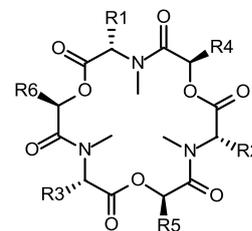
Eine ähnliche Wirksamkeit wird auch dem Zygosporamid (**9**) zugesprochen, das aus dem Pilz *Zygosporium masonii* isoliert wurde (Abb. 6).³⁹

Die zu den Cyclohexadepsipeptiden gehörende Familie der Enniatine **10a-e** wurde zuerst vor etwa 60 Jahren beschrieben (Abb. 7). Bis heute sind 29 verschiedene Enniatine dokumentiert. 18 von ihnen wurden als einzelne Substanzen isoliert. Die Übrigen wurden bisher nur als Gemische charakterisiert. Sie sind bekannt als Mykotoxine des *Fusarium* spp., *Verticillium hemipterigenum* und *Halosarpheia* sp. Das strukturell sehr ähnliche Cyclohexadepsipeptid Beauvericin (**11**) wurde aus *Beuveria bassiana*, *Paecilomyces fumosoroseus* und *P. tenuipes* isoliert (Abb. 7). Sowohl für die Enniatine **10** als auch für das Cyclohexadepsipeptid **11** sind eine Reihe von Targets bekannt. So wirken sie beispielsweise als Inhibitor für die Cholesterin-Acyltransferase in Säugetieren. Des Weiteren liegen Studien vor, in der sie an den GABA-Rezeptor binden oder mitverantwortlich für den Zelltod von Krebszellen sind. Darüber hinaus sollen sie antiproliferativ gegenüber verschiedenen Krebszellen im Menschen wirken.^{40,41,42,43,44}

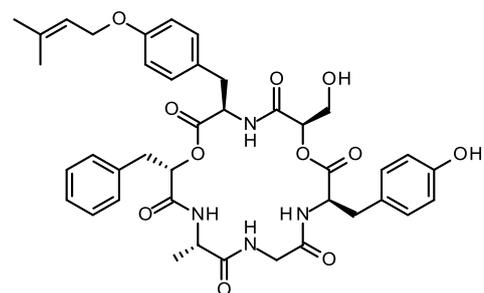
Aus dem Pilz *Paecilomyces cinnamomeus* BCC 9616 wurde Paecilodepsipeptid A (**12**) gewonnen (Abb. 7). Das Cyclohexadepsipeptid Conoideocrellid A (**13**) konnte vor kurzem aus dem Pilz *Conoideocrella tenuis* BCC 18627 isoliert werden (Abb. 7). Beide weisen insektizide Eigenschaften auf.^{45,46}

Abb. 7: Strukturen der Cyclohexadepsipeptide **10a-e** und **11-13**.

Cyclohexadepsipeptide:

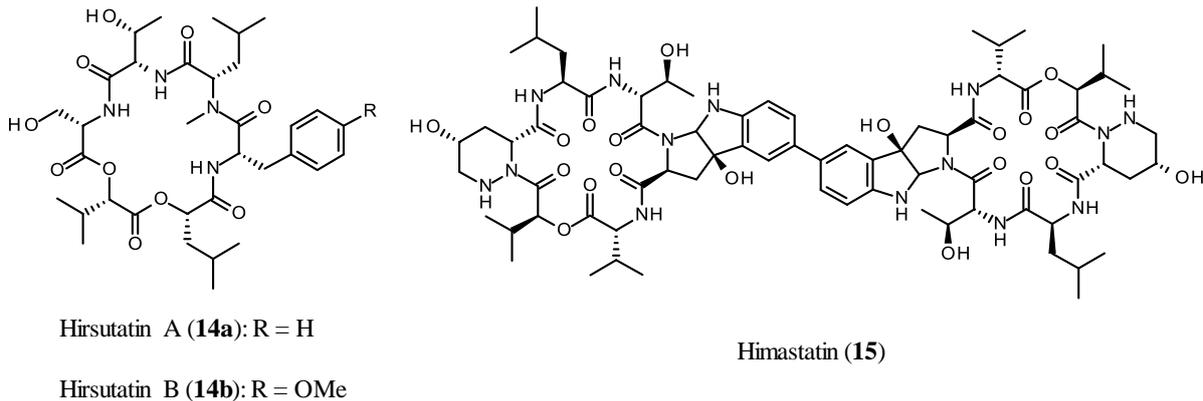


Enniatin	R	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
A (10a)	sBu	sBu	sBu	iPr	iPr	iPr
B (10b)	iPr	iPr	iPr	iPr	iPr	iPr
C (10c)	iBu	iBu	iBu	iPr	iPr	iPr
D (10d)	iBu	iPr	iPr	iPr	iPr	iPr
E (10e)	iPr	iBu	sBu	iPr	iPr	iPr
Beauvericin (11)	Bn	Bn	Bn	iPr	iPr	iPr

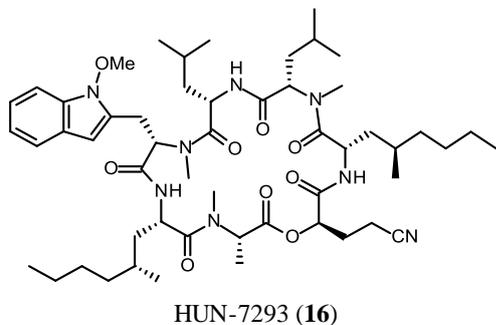


Paecilodepsipeptid A (**12**): R = H

Conoideocrellid A (**13**): R = OH

Abb. 8: Strukturen der Cyclohexadepsipeptide **14a-b** und **15**.

Die gleiche Wirkung weisen auch die Cyclohexadepsipeptide Hirsutatin A (**14a**) und B (**14b**)

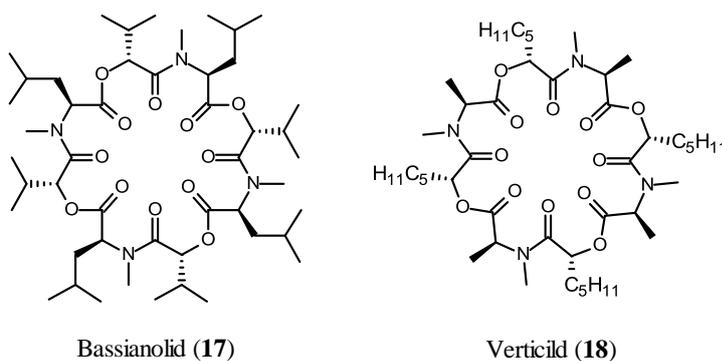
Abb. 9: Struktur des Cycloheptadepsipeptids **16**.**Cycloheptadepsipeptid:**

auf, die aus dem pathogenen Pilz *Hirsutella nivea* BCC 2594 isoliert wurden (Abb. 8). Durch weitere Studien konnte Hirsutatin B (**14b**) eine zusätzliche Antimalaria-Aktivität zugesprochen werden.^{47,48}

Himastatin (**15**) ist auf Grund seiner stark antimikrobiellen Eigenschaft gegen Gram-positive Bakterien und seiner einmaligen Struktur von großem Interesse (Abb. 8).⁴⁹ Es weist zwei Cyclohexadepsipeptid-Strukturen auf, die über eine

Biphenylbrücke dimerisch miteinander verknüpft sind.^{50,51,52} Isoliert wurde die Substanz aus dem Pilz der *Streptomyces hygroscopicus*.

HUN-7293 (**16**), ein aus einem Pilz isoliertes Cycloheptadepsipeptid, wurde 1992 auf Grund seiner Wirksamkeit gegen Autoimmunkrankheiten und Entzündungen bekannt (Abb. 9).⁵³

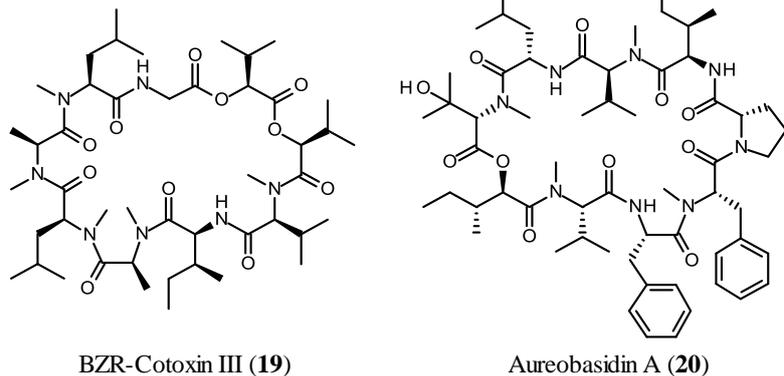
Abb. 10: Strukturen der Cyclooctadepsipeptide **17** und **18**.**Cyclooctadepsipeptide:**

Neben PF1022A (**5**) gehören auch Bassianolid (**17**) und Verticid (**18**) zu den Cyclooctadepsipeptiden (Abb. 10). Wie auch das PF1022A sind beide Naturstoffe symmetrisch aufgebaut und besitzen neben vier alternierenden α -Hydroxycarbonsäuren vier *N*-methylierte Aminosäuren.

Verticilid (**18**) wird von *Verticillium* sp. produziert. Seine selektive Bindung an den Ryanodinrezeptor in Insekten macht Verticilid zu einer wichtigen Leitstruktur für moderne Insektizide. Des Weiteren zeigt es einen inhibitorischen Effekt auf die Cholesterin-Transferasen ACAT1 und ACAT2.^{54,55} Bassianolid (**17**) wurde aus *Beauveria bassiana* sp. und *Xylaria* sp. isoliert. Ihm konnten zahlreiche biologische Aktivitäten nachgewiesen werden, wobei seine zytotoxische Aktivität gegen verschiedene Krebsarten und seine Wirksamkeit als Insektizid von besonderer Bedeutung sind. Darüber hinaus weist das Cyclodepsipeptid **17** eine hohe anthelmintische Wirkung gegen den Wurm *Ascaridia galli* auf.^{56,57}

Abb. 11: Strukturen der Cyclononadepsipeptide **19** und **20**.

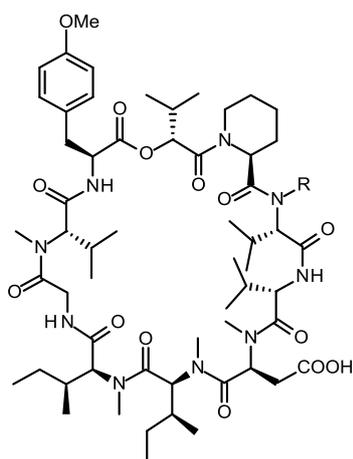
Cyclononadepsipeptide:



BZR-Cotoxin III (**19**), isoliert aus dem Pilz *Bipolaris zeicola*, ist ein Cyclononadepsipeptid und wird der Familie der BZR-Cotoxine zugeordnet (Abb. 11). Bekannt wurde die Verbindung wegen ihrer herbiziden Eigenschaften.⁵⁸

Abb. 12: Cyclodecadepsipeptide **21a** und **21b**.

Cyclodecadepsipeptide:



Clavariopsin A (**21a**): R = Me

Clavariopsin B (**21b**): R = H

Zur gleichen Ringgröße gehört auch das Aureobasidin A (**20**), das aus dem Pilz *Aureobasidium pullulans* R106 isoliert wurde (Abb. 11). Bis heute konnten etwa 30 verschiedene Derivate der Aureobasidine charakterisiert werden, die durch ihre antifungale Wirkung auffielen.^{59,60}

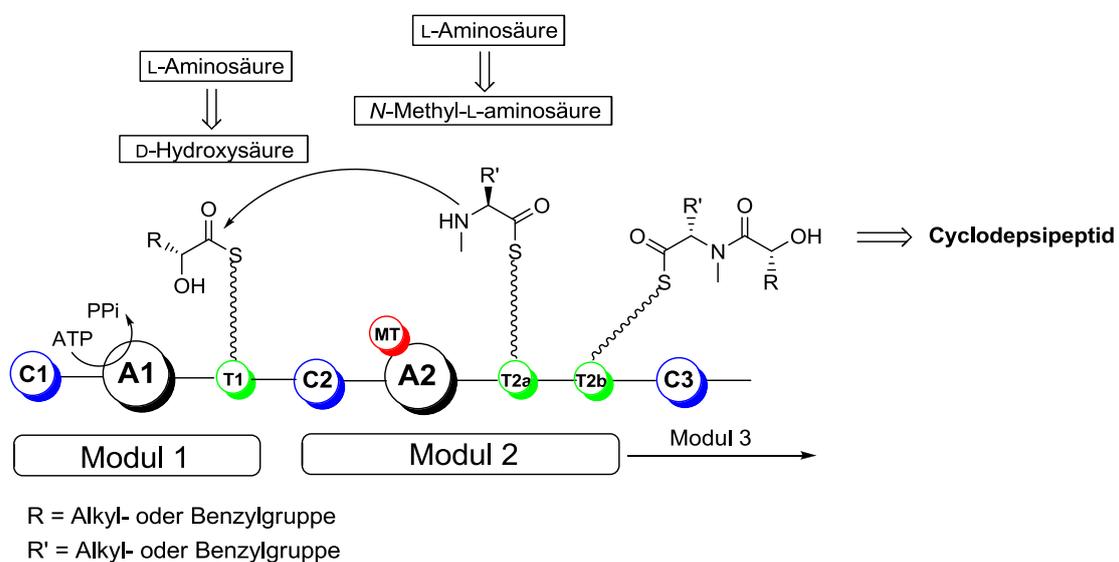
Ähnliche Aktivitäten wurden auch für die Cyclodecadepsipeptide Clavariopsin A (**21a**) und B (**21b**) nachgewiesen (Abb. 12). Beide konnten aus dem Pilz *Clavariopsis aquatic* gewonnen werden.^{61,62}

3.1 Biosynthese von Cyclodepsipeptiden

In der lebenden Zelle werden die Cyclodepsipeptide von nichtribosomalen Peptidsynthetasen (NRP) hergestellt, die einem sogenannten Thiotemplatmechanismus (C₁-A₁-T₁-C₂-A₂-MT-T_{2a}-T_{2b}) folgen.³² Die Biosynthese von Cyclodepsipeptiden beinhaltet mehrere Schritte (Abb. 13): 1. Aktivierung der α -Aminosäure und der α -Hydroxycarbonsäure als Adenylate

(A = adenylation domain) unter Nutzung von ATP als Kosubstrat; 2. Aufnahme der aktivierten Substanzen als die entsprechenden Thioester durch einen Phosphopantethein-Linker (T = thiolation domain); 3. *N*-Methylierung der Aminosäuren, wenn erforderlich (M = methylation domain); 4. Kondensation der beiden Substrate, kovalente Bindung an die vorangehende T-Domäne und die Ausbildung eines enzymgebundenen Intermediats (C = condensation domain); 5. Freisetzung des Cyclodepsipeptids.⁶³ Die Zyklisierung bei NRPs in Bakterien läuft unter Benutzung einer Thioesterase-Domäne (TE = thioesterase domain) ab, während NRPs in Pilzen eine kondensationssähnliche Domäne (C_T = condensation domain) verwenden.⁶⁴ Eine C-terminale Reduktase-Domäne (R = reductase domain) katalysiert letztlich die Freisetzung des Depsipeptids von der Synthetase.⁶⁵ Neben der Möglichkeit der *N*-Methylierung sind weitere Modifikationen möglich, wie zum Beispiel die Oxidation bzw. Reduktion (Ox = oxidation domains, KR = reduction domains) der Reste, die Epimerisierung (E = epimerization domains) oder aber die Ausbildung von Heterozyklen (Cy = cyclization domain).⁶⁶

Abb. 13: Allgemeines Schema zum Verlauf der Biosynthese von Cyclodepsipeptiden durch NRPs.³²



Die erste geklonte und charakterisierte Cyclodepsipeptidsynthetase ist die 347-kDa große Enniatinsynthetase (ESyn). Verglichen mit anderen nichtribosomalen Peptidsynthetasen besitzt ESyn nur zwei Substrataktivierungsmodule, EA und EB.⁶⁷ EA ist für die Aktivierung der α -D-Hydroxycarbonsäuren verantwortlich, während EB die Aminosäuren aktiviert. Die *N*-Methylierung erfolgt durch die in EB befindliche *N*-Methyltransferase-Domäne und wird vom *S*-Adenosylmethionin (AdoMet) übertragen. Die Tatsache, dass es eine Vielzahl

unterschiedlicher Enniatine gibt, spricht für die hohe Toleranz der Synthetase gegenüber verschiedenen Amino- und Hydroxycarbonsäuren; dazu lieferten R. Zocher und H. Kleinkauf erste Untersuchungen.^{41,42} Die Substrattolereanz machte sich vor allem die Arbeitsgruppe um R. D. Süssmuth zunutze, indem sie über *in vitro*-Synthesen verschiedene Enniatin-Analoga synthetisierte.⁶⁸

Die Beauvericinsynthetase (BbBEAS) besteht aus einer einzelnen Polypeptidkette mit einer Molmasse von etwa 351 kDa. Ähnlich wie Esyn weist BbBEAS ebenfalls eine Toleranz gegenüber verschiedenen Amino- und Hydroxysäuren auf, so dass auch hier über die gezielte Biosynthese bereits Derivate des Naturstoffs hergestellt werden konnten.

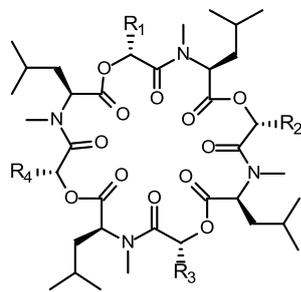
PF1022A (**5**) wird über die nichtribosomale Peptidsynthetase PFSYN (350 kDa) synthetisiert.⁶⁹ Die Substrattoleranz von PFSYN gegenüber α -Hydroxycarbonsäuren wurde von R. D. Süssmuth ausgiebig untersucht. Seine Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass sich eine Reihe von aromatischen, heteroaromatischen und aliphatischen Resten erfolgreich in das PF1022A-Gerüst einbauen lassen.⁷⁰

4. PF1022A und das semisynthetische Derivat Emodepsid

Bei PF1022A (**5**) handelt es sich um ein 24-gliedriges *N*-methyliertes Cyclooctadepsipeptid (CODP), das erstmals 1992 von Sasaki *et al.* isoliert und charakterisiert wurde.⁷¹ Es ist ein Fermentationsprodukt des Pilzes *Rosellinia* sp. PF1022, der zur Ordnung der *Agonomycetales* gehört und Bestandteil der Mikroflora auf den Blättern der in Japan vorkommenden Pflanze *Camellia japonica* ist. Strukturell betrachtet besteht der Naturstoff **5** aus vier *N*-Methyl-(L)-Leucin-, zwei D-Laktat- und zwei D-Phenyllaktatbausteinen, die in alternierender L-D-L-Konfiguration angeordnet sind. Des Weiteren weist der Zyklus eine C₂-Symmetrie auf.³²

Der Naturstoff zeigt bei geringer Toxizität eine starke anthelmintische Wirksamkeit, die erstmals 1990 von Forschern des japanischen Konzerns Meiji Seika Kaisha beschrieben wurde.¹⁸ Verglichen mit bereits in der Medizin eingesetzten Verbindungsklassen wie z. B. den oben beschriebenen Benzimidazolen (**1**), Tetrahydropyrimidinen (**3**) oder makrozyklischen Laktonen (**4**), weist PF1022A einen neuartigen Wirkmechanismus auf und ist somit in der Lage bereits bekannte Resistenzen zu brechen.

Abb. 14: Natürlich vorkommende Derivate **22-28** des PF1022A (**5**).

	anthelmintische effektive				Dosis [mg/kg] ^a
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	
	Me	Bn	Me	Bn	2
PF1022B (22)	Bn	Bn	Bn	Bn	> 20
PF1022C (23)	Bn	Bn	Me	Bn	> 20
PF1022D (24)	Me	Me	Me	Bn	10
PF1022E (25)	Me	<i>p</i> -(OH)-Bn	Me	Bn	10-20
PF1022F (26)	Me	Me	Me	Me	5-10
PF1022G (27)	Me	Me	Me	<i>p</i> -(OH)-Bn	> 20
PF1022H (28)	Me	<i>p</i> -(OH)-Bn	Me	<i>p</i> -(OH)-Bn	> 20

(a) > 90 % Wurmreduktion von *Ascaridia galli* im Huhn.

Neben PF1022A (**5**) konnten weitere strukturell verwandte Cyclooctadepsipeptide aus dem Fermentationsgemisch isoliert werden (Derivate **22-28**, Abb. 14). In ihrer anthelmintischen Wirksamkeit sind sie im Vergleich zu PF1022A (**5**) weniger effektiv.⁷²

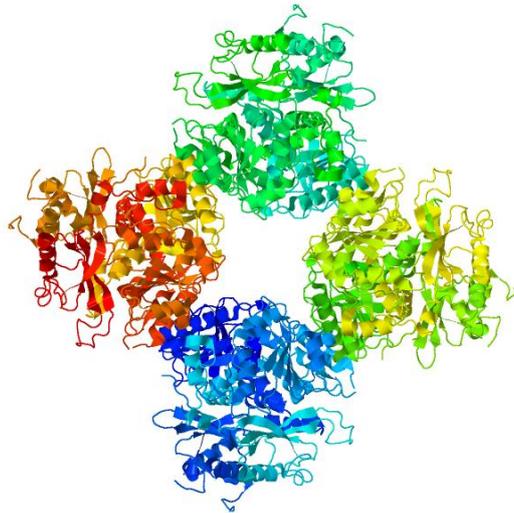
Das semisynthetisch hergestellte Emodepsid (**6**) wurde 1993 von der japanischen Fujisawa Pharmaceutical Company patentiert. Verglichen mit dem Naturstoff **5** weist Emodepsid an beiden Aromaten jeweils eine Morpholingruppe in *para*-Position auf, wodurch die Polarität des Cyclooctadepsipeptids und, damit verbunden, die Bioverfügbarkeit im Körper erhöht wird.⁷³

4.1 Wirkungsweise von PF1022A und Emodepsid

PF1022A (**5**) und sein semisynthetisches Derivat Emodepsid (**6**) zeigen gegen eine Vielzahl von gastrointestinalen Nematoden hohe anthelmintische Aktivitäten. Diese Eigenschaft ist kombiniert mit einer geringen Toxizität gegenüber Säugetieren. Bahnbrechend ist bei beiden Verbindungen ihre volle Aktivität gegenüber Levamisol-, Benzimidazol- und Ivermectin-resistente Nematoden in Schaf und Rind. Diese Tatsache deutet auf einen neuen und einzigartigen Wirkmechanismus hin.⁷³ Die Aufnahme von PF1022A oder Emodepsid sorgt für eine Freisetzung von inhibitorischen, postsynaptischen Neurotransmittern. Die Folge ist eine Paralyse des Pharynxbereichs und der somatischen Muskulatur des Parasiten, was schließlich zu seinem Tod führt. Die Aufklärung dieses Wirkmechanismus dauerte etwa 20 Jahre, und ist im Prinzip immer noch nicht endgültig geklärt. Beginnend mit der Entdeckung der ionophorischen Eigenschaften von PF1022A (**5**) als toxischem

Grundbestandteil, gefolgt von der Hypothese einer direkten Wechselwirkung mit dem GABA-Rezeptor, deuteten weitere Untersuchungen auf den HC110-R-Rezeptor als Target hin, der dem G-Protein-gekoppelten Latrophilin-Rezeptor ähnlich ist. Latrophilin ist ein bekannter Rezeptor für Latrotoxin, das Spinnengift der Schwarzen Witwe. Neueste Untersuchungen deuten jedoch auf den SLO-1-Kalium-Kanal als Target hin, der verantwortlich sein soll für die Wirkung von PF1022A und seine Analoga.⁷⁴ Dies konnten vor allem Studien am Parasiten *Caenorhabditis elegans* belegen, die insbesondere Aufschluss über die Funktionalität der Proteine von nematodischen Parasiten gaben.^{19,74,75,76}

Abb. 15: Kristallstruktur (PDB 3NAF) eines BK-Channels von oben mit Sicht durch die Pore.⁷⁷



Der-SLO-1-Kanal, oder auch BK-Channel, gehört zur Familie der Ca^+ -aktivierten Kaliumkanäle, die die Durchlässigkeit der Zellmembran für Kalium-Ionen sichern. Das Öffnen des Kanals wird unter anderem durch elektrische Aktionspotentiale ausgelöst, was unter normalen Bedingungen einen Ausstrom von Kalium-Ionen aus der Zelle und eine daraus resultierenden Repolarisation und Hyperpolarisation des Neurons zur Folge hat.

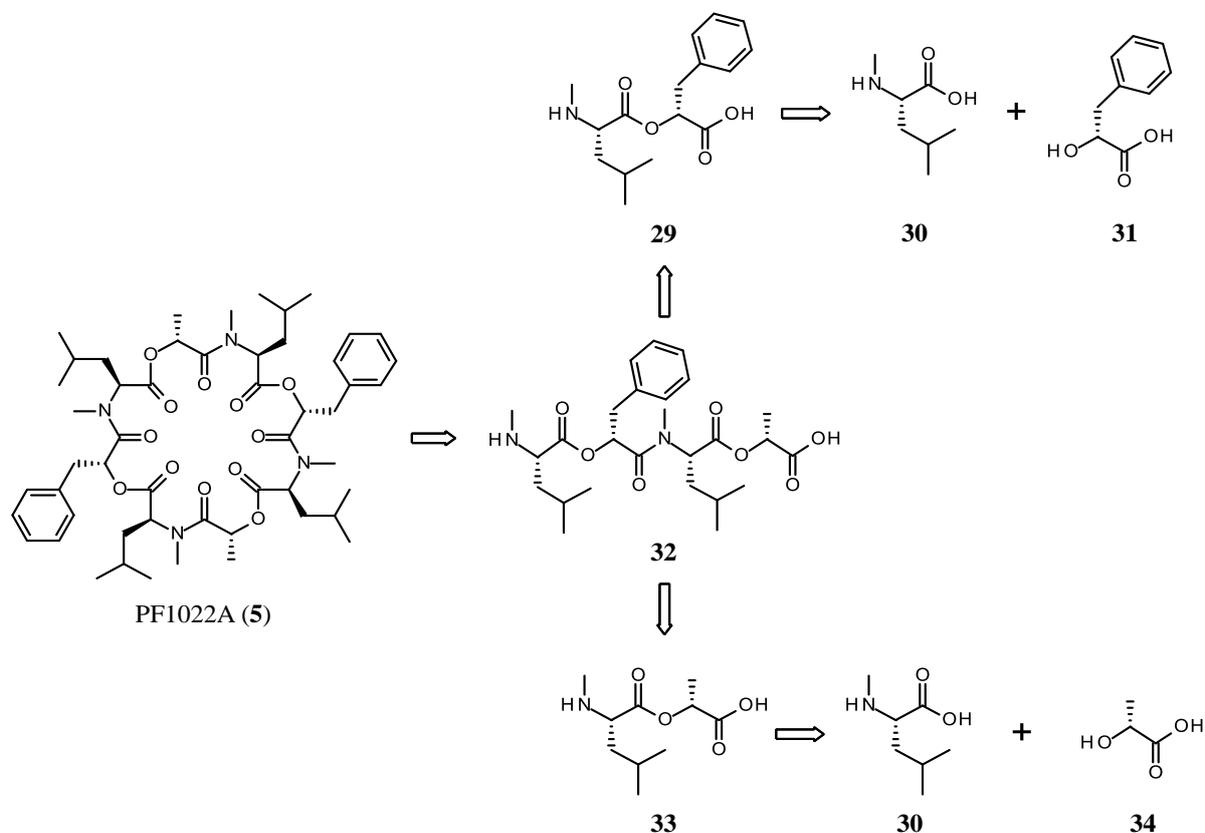
Die durchlässige Pore des SLO-1-Kanals ist aus den α -Untereinheiten aufgebaut, die aus dem *slo1*-Gen codiert sind und eine tetrameriche Struktur bilden (Abb. 15).⁷⁸

4.2 Retrosynthetische Betrachtung

Auf Grund der C_2 -Symmetrie von PF1022A (**5**) lässt sich der Zyklus in zwei gleiche Hälften aufteilen (Tetradepsipeptid **32**), die wiederum in die Didepsipeptide **29** und **33** gespalten werden können (Schema 1). Beide Depsipeptide lassen sich über die Aminosäure L-N-Me-Leu (**30**) und die beiden α -Hydroxycarbonsäuren D-Phe-Lac (**31**) und D-Lac (**34**)

darstellen. Je nach ausgewählter Schutzgruppen-Strategie müssen die terminalen Enden der Bausteine vor Beginn einer Totalsynthese von PF1022A (**5**) modifiziert werden.

Schema 1: Retrosynthetische Betrachtung von PF1022A (**5**).



4.3 Struktur-Wirkungsbeziehung von PF1022A durch Synthese von Analoga

Mit dem Ziel, Struktur-Wirkungsbeziehungen zu etablieren, wurden im Laufe der letzten Jahre eine Reihe von PF1022A-Analoga synthetisiert. Dies wurde zum einen durch Totalsynthesen und zum anderen mittels semisynthetischer Modifikation des Naturstoffs selbst realisiert.

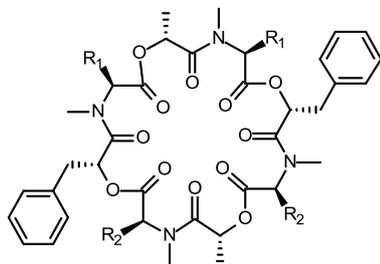
4.3.1 Synthese von Derivaten über Totalsynthesen

Die Signifikanz der *N*-Methylgruppen im PF1022A wurde durch ihren Austausch gegen *N*-Ethyl- (**35**), *N*-Propyl- (**36**) und *N*-Isopropyl-Gruppen (**37**) untersucht (Abb. 16).³¹ Während das *N*-Ethyl-Analogon **35** annähernd die gleiche Aktivität aufweist wie PF1022A (**5**), zeigen die Analoga **36** und **37** eine deutliche Minderung ihrer anthelmintischen Wirksamkeit.

Der Austausch des *N*-Me-Leu-Bausteins gegen *N*-Me-Ile (**42**), *N*-Me-Val (**38**), *N*-Me-Nva (*N*-Methyl-Norvalin, **41**), *N*-Me-Ala (**40**) oder *N*-Me-Phe (**39**) führte ebenso zu einer Verminderung der anthelmintischen Aktivität (Abb. 17).³¹

Basierend auf der Hypothese, dass nur eine Hälfte des C₂-symmetrischen Naturstoffs für die biologische Aktivität verantwortlich ist, wurden unsymmetrische Derivate von PF1022A (**5**) hergestellt (Abb. 17). Hierbei zeigte sich, dass der Austausch von *N*-Me-Leu durch *N*-Me-Ala (**43**) oder *N*-Me-Nva (**44**) an einer Hälfte des Zyklus ebenfalls eine geringere anthelmintische

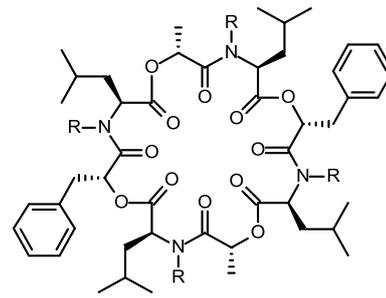
Abb. 17: PF1022A (15) im Vergleich mit Analoga **38-44**.



	R ₁	R ₂	Aktivität gegen <i>Haemonchus contortus</i> ^a [mg/kg] ^b
PF1022A (5)	<i>i</i> Bu	<i>i</i> Bu	0.1/3 ^c
38	<i>i</i> Pr	<i>i</i> Pr	1/3 ^c
39	Bn	Bn	5/0 ^c
40	Me	Me	0.5/0 ^c
41	Pr	Pr	0.5/0 ^c
42	<i>s</i> Bu	<i>s</i> Bu	1/3 ^c
43	<i>i</i> Bu	Me	-
44	<i>i</i> Bu	Pr	0.5/3 ^c

(a) im Schaf; (b) Dosis in mg Testsubstanz pro kg Körpergewicht; (c) 0 = < 50 % Eireduktion; 1 = 50 % - 75 % Eireduktion; 2 = 75 % - 95 % Eireduktion; 3 = > 95 % Eireduktion.

Abb. 16: PF1022A (**5**) im Vergleich mit verschiedenen *N*-alkylierten Analoga **35-37**.



	R	Aktivität gegen <i>Haemonchus contortus</i> ^a [mg/kg] ^b
PF1022A (5)	Me	0.1/3 ^c
35	Et	0.25/2-3 ^c
36	Pr	0.25/1 ^c
37	<i>i</i> Pr	1/2 ^c

(a) im Schaf; (b) Dosis in mg Testsubstanz pro kg Körpergewicht; (c) 0 = < 50 % Eireduktion; 1 = 50 % - 75 % Eireduktion; 2 = 75 % - 95 % Eireduktion; 3 = > 95 % Eireduktion.

Wirkung zur Folge hatte. Die Notwendigkeit der α -Hydroxycarbonsäuren wird durch den Vergleich von PF1022A (**5**) mit PF1022B (**22**) und PF1022C (**23**) bestätigt. Letztere zeigen ebenfalls eine geringere Aktivität als PF1022A (**5**).³¹

PF1022A (**5**) wurde darüber hinaus auf seine konformereren Eigenschaften hin untersucht. In Lösung existiert der Naturstoff **5** als ein Gemisch aus zwei Konformeren, von denen eine, eine einzelne *cis*-Amidbindung zwischen einem *N*-Me-Leu und einem Laktat als Teil eines β -Turns aufweist. Mit dem Ziel, diese Eigenschaft auf ihre Aktivität hin zu untersuchen, ersetzen Scherckenbeck *et al.* den *N*-Me-Leu-Lac-Depsipeptidbaustein zum einen durch den starrereren D-Pro-L-Pro-

Peptidbaustein und zum anderen durch das bityklische „Nagai-Sato“ (BTD)-Turn-Mimetikum.⁷⁹ Weitere Analoga konnten von Dutton *et al.* synthetisiert werden (Abb. 18).⁸⁰

Abb. 18: Strukturen von PF1022A-Analoga **45-54**.

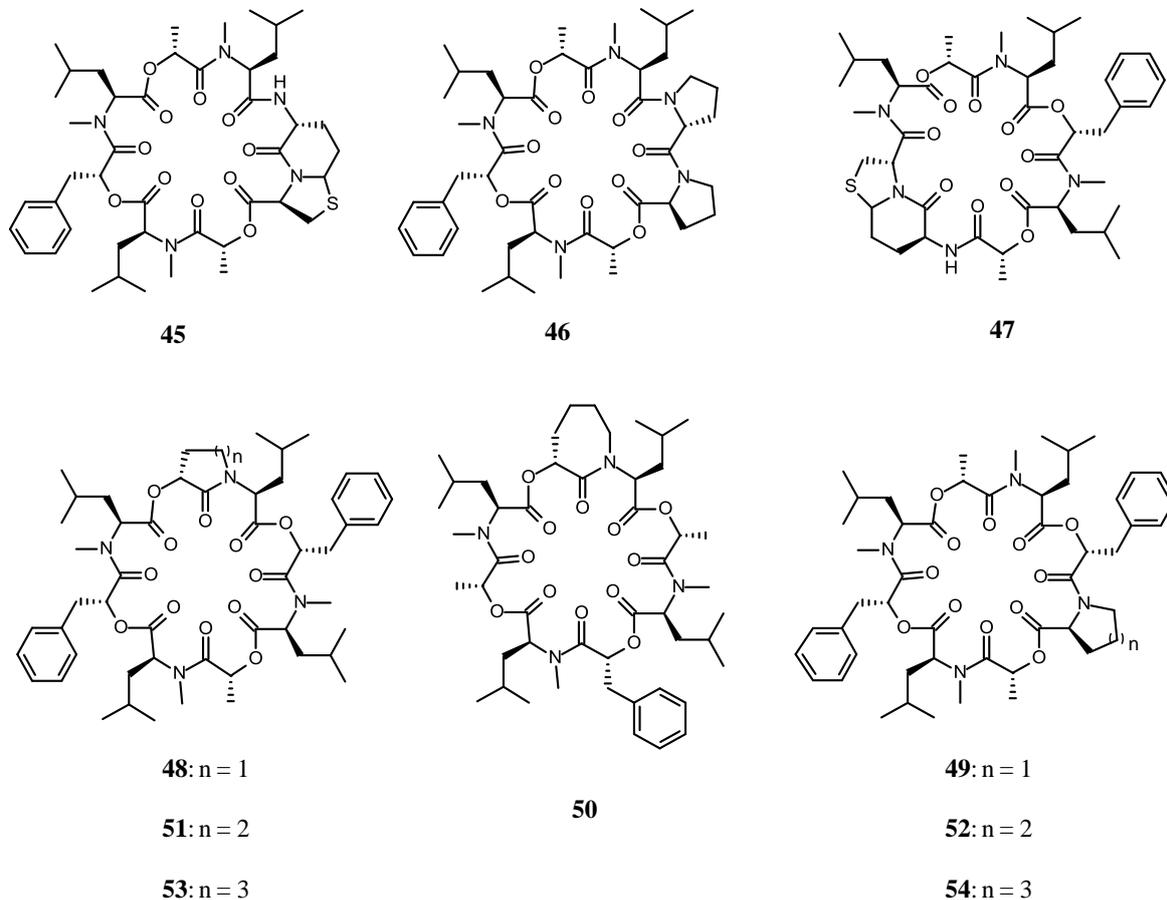
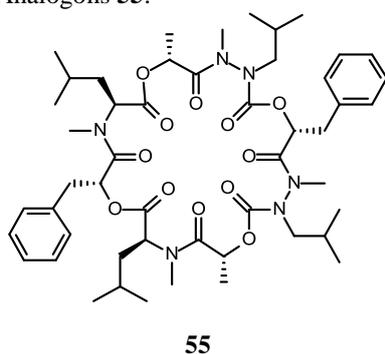
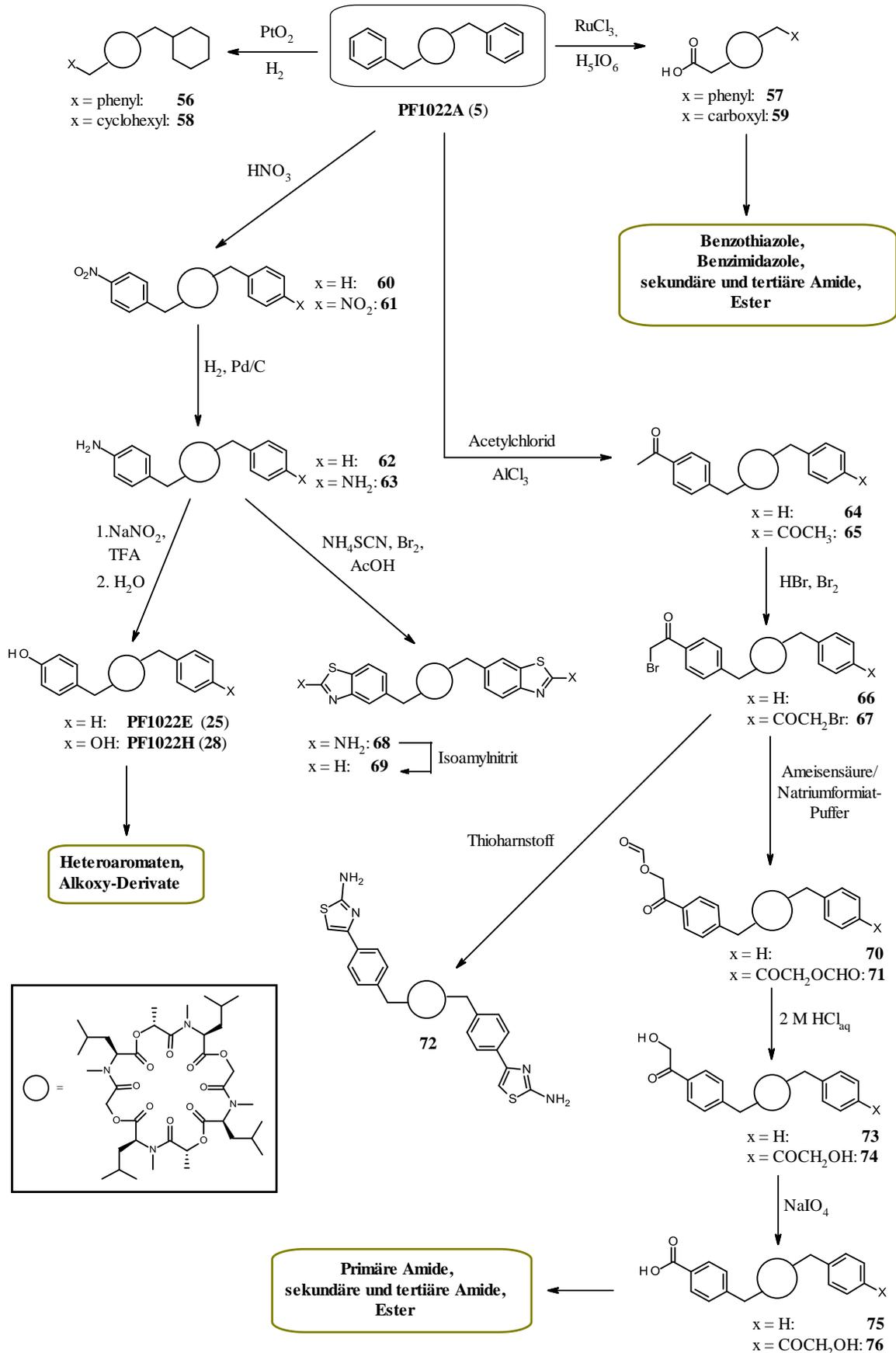


Abb. 19: Struktur des Aza-Analogons **55**.



Als Gegenstück zu den starren Cyclodepsipeptiden **45-54**, gelang es J. Scherkenbeck, das Aza-Analogon **55** zu synthetisieren, das jedoch in seiner Wirkung auch deutlich schwächer war (Abb. 19).⁸¹ Das Ergebnis bleibt allerdings spekulativ, da zwei Parameter im Molekül verändert wurden. Das α -Kohlenstoffatom des Leucins wurde hier durch ein Stickstoffatom ersetzt, wodurch im gleichen Schritt die Chiralität aufgehoben wurde.

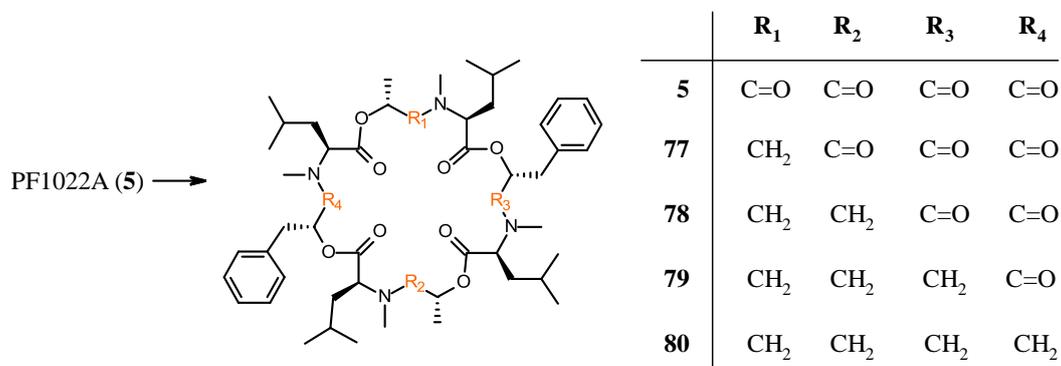
4.3.2 Synthese von PF1022A-Derivaten durch direkte Derivatisierung des Naturstoffs

Schema 2: Bereits synthetisierte Derivate durch direkte Funktionalisierung von PF1022A (5).

Bei der direkten Funktionalisierung des Naturstoffs **5** wurden bevorzugt die aromatischen Substituenten des Cyclooctadepsipeptids modifiziert (Schema 2). Klassische Reaktionen am Aromaten wie Nitrierung, Bromierung, Sulfonierung und Halogenierung am PF1022A (**5**) sind auf Grund der außergewöhnlichen Stabilität problemlos möglich und bieten Zugang zu einer Vielzahl von Derivaten.^{82,83} Beide Aromaten im Naturstoff ließen sich bereits mittels RuCl_3 zu ihren Carbonsäuren oxidieren (**57** bzw. **59**), die im nächsten Schritt zu Heteroaromaten wie Benzothiazole und Benzimidazole umgesetzt wurden. Ausgehend vom PF1022H (**28**) wurden zahlreiche Phenoether synthetisiert. Beginnend mit dem Amin-Derivat **62** bzw. **63**, das über eine Nitrierung (**60** bzw. **61**) und anschließende Reduktion mit Palladium auf Kohle und Wasserstoff zugänglich ist, können PF1022E (**25**) und PF1022H (**28**) alternativ über einen semisynthetischen Weg hergestellt werden. Die Ausbeuten blieben jedoch bisher gering. Darüber hinaus konnten die Benzothiazol-Derivate **68** bzw. **69** synthetisiert werden. Die Friedel-Crafts-Acylierung (**64** bzw. **65**) und die anschließende Bromierung der Acetylfunktion (**66** bzw. **67**) ermöglichte den Zugang zum Hantzsch-Synthese-Produkt **72**.

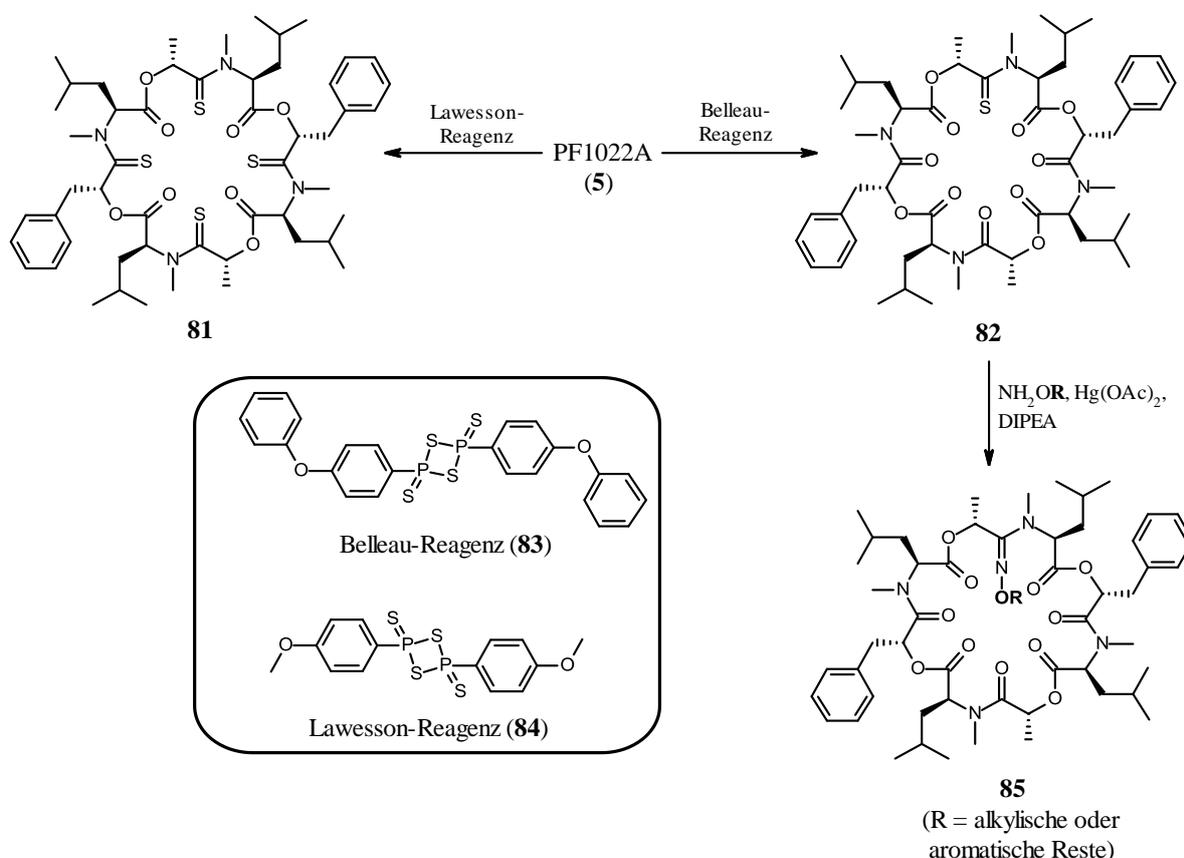
Ausgehend von PF1022A (**5**) konnten über *Backbone*-Modifikationen weitere interessante Derivate synthetisiert werden. So war BH_3 das Reagenz der Wahl zur chemoselektiven Reduktion der Amidgruppen (Abb. 20).³¹ Durch Variation der zugeführten Menge an BH_3 wurden entweder eine oder mehrere Carbonylfunktionen in die entsprechenden CH_2 -Gruppen transformiert. Auf Grund der sterischen Hinderung wurden dabei die *N*-Me-Leu-Lac-Bindungen zuerst reduziert. Sowohl das monoreduzierte Produkt **77** als auch das bis-reduzierte Derivat **78** zeigen eine hohe anthelmintische Wirksamkeit, während die tri- und tetra-reduzierten Derivate **79** und **80** nur eine geringe Aktivität aufweisen.

Abb. 20: Reduktion der Carbonylgruppen für die Synthese von Analoga **77-80**.



Eine weitere *Backbone*-Modifikation konnte durch chemoselektive Thionierungen der Amid-Carbonylgruppen erreicht werden (Schema 3).⁸⁴ Wurde das Belleau-Reagenz (**83**) als Thionierungsreagenz eingesetzt, konnte das monothionierte Derivat **82** erzeugt werden. Mit einem Überschuss an Lawesson-Reagenz (**84**) konnten dagegen alle vier Amid- in die Thioamidfunktionen umgewandelt werden (**81**). Durch eine anschließende Umsetzung von Verbindung **82** mit substituierten Hydroxylaminen in Gegenwart von $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ wurden Amidoxim-Derivate (**85**) erhalten, von denen einige eine höhere Wirksamkeit aufwiesen als der Naturstoff selbst.

Schema 3: Thionierung von PF1022A (**5**) und die Umsetzung mit Hydroxylaminen.



Auf der Grundlage der Untersuchung zahlreicher synthetisierter Derivate konnte der Rückschluss gezogen werden, dass die Phenylmilchsäurebausteine die Position der Wahl für Derivatisierungen darstellen. Im Unterschied zu allen anderen Bausteinen führen chemische Veränderungen nicht unmittelbar zu einem Wirkungsverlust. Bestätigt wird diese Aussage vor allem durch die hohe Wirksamkeit des bereits in der Veterinärmedizin eingesetzten Emodepsids (**6**).

4.4 Bekannte Synthesen von PF1022A

In der Vergangenheit wurden verschiedene Totalsynthesen von PF1022A (**5**) und dessen Analoga entwickelt und zwar sowohl in Lösung wie auch an der festen Phase (SPS).^{85,86}

4.4.1 Totalsynthese von PF1022A in Lösung

Eine der ersten Totalsynthesen in Lösung wurde 1994 von S. J. Nelson durchgeführt.⁸⁷ Hierbei wurden sowohl die Amidbindungen als auch die Esterbindungen zur Herstellung des linearen Prekursors mit dem Kupplungsreagenz DCC generiert. Die abschließende Makrozyklisierung erfolgte unter Verwendung von BOP/NMM nach dem Hochverdünnungsprinzip. Die Zyklisierung lieferte den Naturstoff **5** in einer Ausbeute von 50 %.

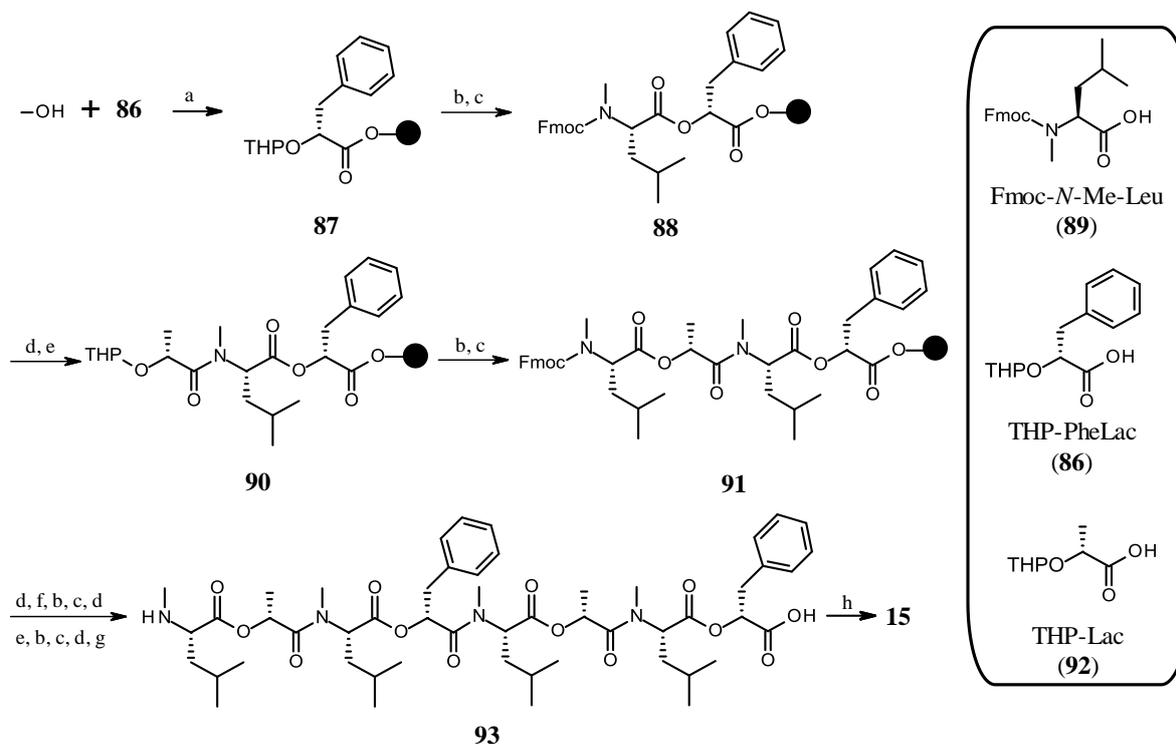
Unter Benutzung einer *N*-Benzyl/*tert*-Butylester-Schutzgruppenstrategie entwickelten Scherckenbeck *et al.* 1995 eine weitaus effizientere Totalsynthese von PF1022A (**5**).⁸⁸ Die Didepsipeptide wurden unter Inversion der Konfiguration der α -Hydroxycarbonsäuren gebildet, so dass für diese Syntheseroute ausschließlich die preisgünstigen L-Aminosäuren als Ausgangsverbindungen benötigt wurden. Alle Amidbindungen wurden unter Verwendung von BOP-Cl synthetisiert, das bereits als höchst effizientes Kupplungsreagenz für *N*-methylierte Aminosäuren bekannt war. Unter Verwendung des gleichen Kupplungsreagenzes konnte dann bei der finalen Makrozyklisierung eine Ausbeute von 85-90 % erreicht werden. Die relativ hohe Ausbeute dieser kritischen Zyklisierung wird durch das Auftreten des *cis*-Amidkonformers begründet, das eine Orientierung der C- und N-Termini zueinander begünstigt.

4.4.2 Darstellung von PF1022A über die Festphasensynthese (SPS)

Die erste bekannte Festphasensynthese von PF1022A-Analoga wurde von B. H. Lee im Jahre 1997 unter Verwendung des Kaiser-Oxim-Harzes und einer Boc-Schutzgruppenstrategie beschrieben.⁸⁹ Es konnten jedoch lediglich zwei Kettenverlängerungsschritte (Kupplung zum Amid) am Harz durchgeführt werden. Verbunden mit schlechten Ausbeuten, war diese Synthesemethode vollständig ungeeignet. Sowohl die Tetradepsipeptide als auch die Didepsipeptide wurden zunächst in Lösung synthetisiert. Folglich wurden alle Esterbindungen in Lösung geknüpft. Alle Amide wurden mit Hilfe des Kupplungsreagenzes PyBrop generiert. Die Nutzung von Kaiser-Oxim erlaubt eine zyklisierende Abspaltung, so dass die Cyclooctadepsipeptide nach einer Reaktionszeit von zwei Tagen in Ethylacetat aus den entsprechenden linearen Depsipeptiden erhalten wurden. Nach einem ähnlichen Prinzip konnten Lee *et al.* ϵ -Lactam-Derivate und weitere verwandte Analoga von PF1022A (**5**) synthetisieren.^{90,91}

J. Scherkenbeck publizierte 2012 eine Festphasensynthese von PF1022A unter Verwendung des Wang-Harzes und einer Fmoc/THP-Schutzgruppenstrategie (Schema 4).⁹² Unter den gegebenen Bindungen konnte die lineare Vorstufe des PF1022A über eine 8x1-Synthese hergestellt werden. Die Amidbindungen wurden unter Verwendung von HATU als Kupplungsreagenz synthetisiert, wohingegen die Esterbindungen über eine Steglich-Veresterung (DIC/DMAP/HOBt) generiert wurden. Die Gesamtausbeute dieser 17-stufigen Synthese lag bei 13-16 %, was einer beachtlichen Durchschnittsausbeute von 89 % für jeden Schritt entsprach. Die abschließende Makrozyklisierung nach Entschützung des linearen Octadepsipeptids gelang mit BOP-Cl in einer Ausbeute von 81 %. Die gleiche Methode scheiterte unter Verwendung der Boc-Schutzgruppenstrategie und Kaiser-Oxim als fester Phase.

Schema 4: 8x1-Festphasensynthese von PF1022A (**5**) am Wang-Harz.⁹²

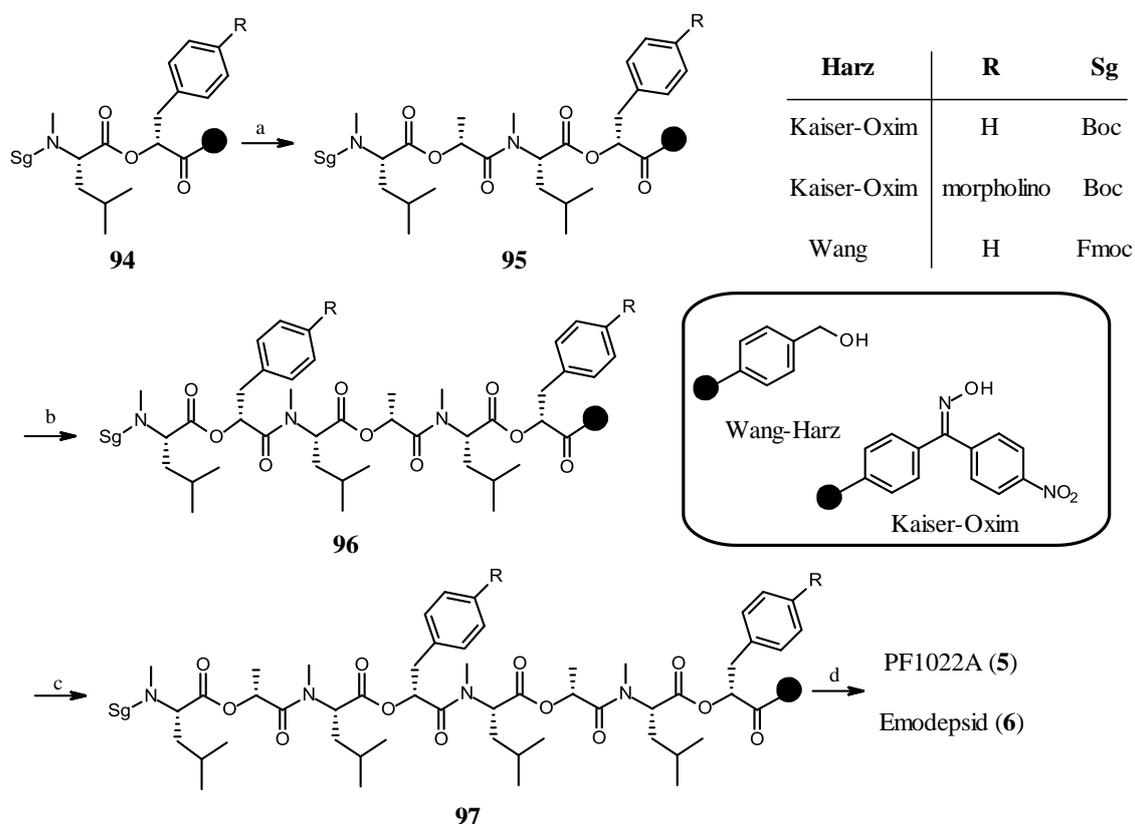


Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) DIC, HOBt, THF, RT, 16 h; (b) *p*-TsOH, DCM/MeOH 97:3, RT, 2x1 h; (c) **89**, DIC, HOBt, DMAP, THF, RT, 16 h; (d) 25 % Piperidin/THF, RT, 30 min; (e) **92**, HATU, DIPEA, THF, RT, 16 h; (f) **86**, HATU, DIPEA, THF, RT, 16 h; (g) 50 % TFA/DCM, RT, 1 h; (h) BOP-Cl, DIPEA, DCM, Hochverdünnung, RT, 48 h.

Neben der 8x1-Methode konnte zudem eine effektive 4x2-Methode an der festen Phase entwickelt werden (Schema 5).⁹³ Hierzu wurden die Esterbindungen vorab in Lösung generiert und anschließend über Amidsynthesen am Harz miteinander verknüpft. Im Vergleich zur 8x1-Festphasensynthese konnten hier sowohl das Wang-Harz als auch das

Kaiser-Oxim als Trägermaterial verwendet werden. Unter Nutzung des Kaiser-Oxims gelang es der Arbeitsgruppe um J. Scherkenbeck, nicht nur den Naturstoff **5** zu synthetisieren, sondern auch das hochwirksame Derivat Emodepsid (**6**). Bei der Verwendung des Kaiser-Oxims wurde wiederum die zyklisierende Abspaltung angewendet. Die Gesamtausbeute lag hier bei 30 % für PF1022A und 45 % für Emodepsid. Unter Nutzung des Wang-Harzes wurde der Naturstoff **5** über die Didepsipeptidroute mit einer Ausbeute von 25 % hergestellt.

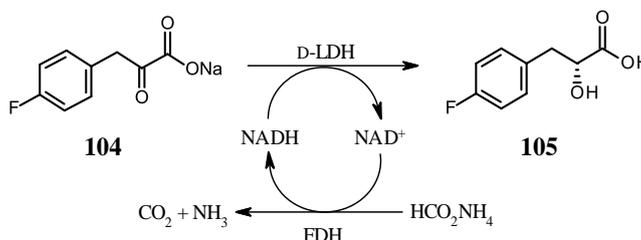
Schema 5: 4x2-Festphasensynthese von PF1022A (**5**) und Emodepsid (**6**).



Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) Kaiser-Oxim: i. 25 % TFA/DCM, RT, 30 min; ii. Boc-*N*-Me-Leu-Lac-OH, HATU, DIPEA, DMF, RT, 16 h; iii. 25 % TFA/DCM, RT, 30 min; Wang-Harz: i. 25 % Piperidin/THF, RT, 30 min; ii. Fmoc-*N*-Me-Leu-Lac-OH, HATU, DIPEA, THF, RT, 16 h; iii. 25 % Piperidin/THF, RT, 30 min; (b) Kaiser-Oxim: i. Boc-*N*-Me-Leu-PhLac-OH oder Boc-*N*-Me-Leu-morphPhLac-OH, HATU, DIPEA, DMF, RT, 16 h; ii. 25 % TFA/DCM, RT, 30 min; Wang-Harz: i. Fmoc-*N*-Me-Leu-PhLac-OH, HATU, DIPEA, THF, RT, 16 h; ii. 25 % Piperidin/THF, RT, 30 min; (c) Kaiser-Oxim: i. Boc-*N*-Me-Leu-Lac-OH, HATU, DIPEA, DMF, RT, 16 h; ii. 25 % TFA/DCM, RT, 30 min; Wang-Harz: i. Fmoc-*N*-Me-Leu-Lac-OH, HATU, DIPEA, THF, RT, 16 h; ii. 25 % Piperidin/THF, RT, 30 min; (d) Kaiser-Oxim: DIPEA, AcOH, DCM, RT, 16 h; Wang-Harz: i. 50 % TFA/DCM, RT, 1 h; ii. BOP-Cl, DIPEA, RT, 48 h.

ausgehend von der α -Oxocarbonsäure **98** angewendet werden (Weg a). Hierzu werden in der Literatur mehrere Verfahren beschrieben. J. Bonjoch nutzte beispielsweise (-)-DIP-Cl zur Herstellung der *para*-Hydroxy-(D)-phenylmilchsäure als Baustein für die Totalsynthese von Aeruginosin 298-A und Aeruginosin 298-B.⁹⁵ Die Arbeitsgruppe um T. Takahashi nutzte die gleiche Methode um Aeruginosin-Derivate herzustellen.⁹⁶ Weitere Methoden sind zum einen die Reduktion der Oxofunktion mit Oxazaborolidin-Komplexen und zum anderem die enzymatischen Reduktion unter Nutzung von LDH (Laktatdehydrogenase).^{97,98} Diese Methode machte sich bereits 2002 J. Tao zur Nutze, indem er im Kilogrammmaßstab die *para*-fluorierte (D)-Phenylmilchsäure **105** synthetisierte, die als Baustein für die Synthese des Rhinovirus-Proteaseinhibitors AG7088 eingesetzt wurde (Schema 7).⁹⁹

Schema 7: Synthese der *para*-fluorierten (D)-Phenylmilchsäure (**105**) nach J. Tao.⁹⁹

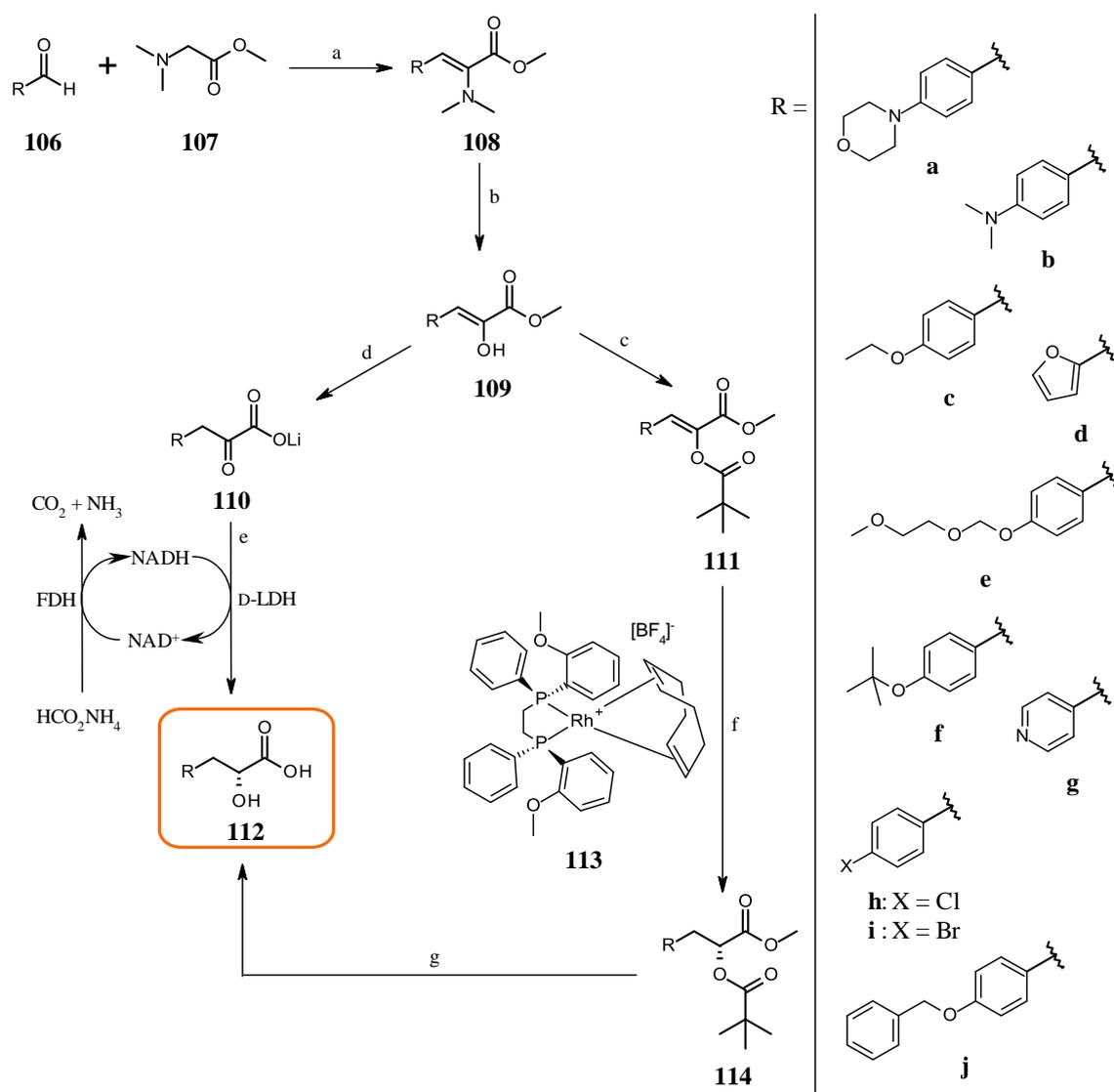


Eine weiteres Verfahren stellt die asymmetrische Hydroxylierung von Zimtsäure-Analoga (**100**) dar (Weg b).¹⁰⁰ Darüber hinaus stellen Oxynitrilase-katalysierte Transferreaktionen von Aldehyden (**102**) als Ausgangssubstanz eine alternative Syntheseroute dar (Weg d).¹⁰¹ Ein weiterer großer Bereich deckt die enantioselektive Hydrierung von prochiralen α -(Acyloxy)-acrylaten (**103**) mittels Übergangsmetallkatalysatoren (Weg c) ab.¹⁰² Im Laufe der letzten Jahre wurde gezeigt, dass Katalysatoren wie Rh-DuPhos, Ru-BINAP und Rh-DiPAMP sich auf Grund ihrer guten Ausbeuten und ihrer Enantiomerenüberschüsse besonders gut für diese Reaktion eignen.^{103,104}

5.1 Synthese enantiomerenreiner D-Phenylmilchsäure-Derivate über die Methode der enzymatischen Reduktion und der Rh-katalysierten Hydrierung

Sowohl die übergangsmetallkatalysierte Reduktion von Enolestern als auch die enzymatische Reduktion von α -Oxocarboxylaten wurde in der Arbeitsgruppe von J. Scherkenbeck bereits bearbeitet.¹⁰⁵ Mit Hilfe dieser Methoden gelang es, einige enantiomerenreine Phenylmilchsäure-Derivate mit guten bis exzellenten Enantiomerenüberschüssen herzustellen (Schema 8).

Schema 8: Synthese von D-Phenylmilchsäure-Derivaten über die enzymatische und Übergangsmetallkatalysierte Methode.



Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) NaH, MeOH, Et₂O, 0 °C → RT, 18 h; (b) 1 M HCl_{aq}, RT; (c) Pivaloylchlorid, TEA, DCM, 0 °C → RT, 16 h; (d) LiOH, H₂O/THF, 0 °C, 4 h; (e) EDTA, H₂O, pH-Wert = 6.4-6.8, RT, 15 h; (f) 1 mol% **113**, H₂ (5 bar), MeOH, RT, 4 d; (g) LiOH, THF/H₂O, 18 h.

Die preisgünstigen Aldehyde **106** bildeten für beide Synthesewege die Ausgangsverbindungen. Durch die Umsetzung mit *N,N*-Dimethylglycinmethylester (**107**) wurden die entsprechenden Enamine **108** erhalten, die im Folgeschritt unter wässrig-sauren Bedingungen hydrolysiert wurden. Aus den so entstandenen α -Oxoestern **109**, die im tautomeren Gleichgewicht mit ihren entsprechenden Enolen stehen, wurden auf der einen Seite die Li-Carboxylate **110** hergestellt. Unter Verwendung des Enzyms D-LDH wurden diese im nächsten Schritt zu den korrespondierenden α -Hydroxycarbonsäuren umgesetzt. Für die Übergangsmetallkatalysierte Hydrierung auf der anderen Seite wurden die Enolformen der

α -Oxoester **109** durch Bildung der Pivaloatester **111** stabilisiert. Diese wurden im Anschluss mit Hilfe des Übergangsmetallkatalysators Rh-DIPAMP (**113**) und einem Wasserstoffdruck von 5 bar enantioselektiv zu den Verbindungen **114** hydriert. Eine abschließende Esterhydrolyse unter basischen Bedingungen lieferte dann die freie α -Hydroxycarbonsäuren **112**.

Tabelle 2: Methodenvergleich zwischen der enzymatischen Reduktion und der Rh-katalysierten Hydrierung.

Rh-katalysierte Methode			Enzymatische Methode		
Verbindung	Ausbeute [%]	<i>ee</i> -Wert	Verbindung	Ausbeute [%]	<i>ee</i> -Wert
114a	90	99	112a	66	> 99
114b	79	95	112b	-	-
114c	96	96	112c	37	96
114d	81	96	112d	-	-
114e	92	96	112e	75	82
114f	91	98	112f	72	> 99
114g	-	-	112g	95	> 99
114h	91	> 99	112h	44	> 99
114i	60	96	112i	68	98
114j	73	69	112j	60	88

Insgesamt konnten für beide Methoden gute bis sehr gute Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse erhalten werden (Tabelle 2). Interessanterweise wurde Verbindung **111g** nicht hydriert, wobei zu vermuten ist, dass die Verbindung als Katalysatorgift wirkt.¹⁰⁶

Die Anwendung der enzymatischen Methode auf Verbindung **110g** verlief jedoch erfolgreich und lieferte die α -Hydroxycarbonsäure **112g** mit einem Enantiomerenüberschuss von > 99 %.

Die α -Hydroxycarbonsäuren **112b** und **112d** konnten dagegen nicht über die enzymatische Methode synthetisiert werden. Hierbei zeigte sich, dass der Versuch der Umsetzung der α -Oxoester **109b** und **109d** zu den Li-Carboxylaten **110b** und **110d** zur Zersetzung des Produkts führte, die durch unkontrollierbare Aldolreaktionen hervorgerufen wurde.

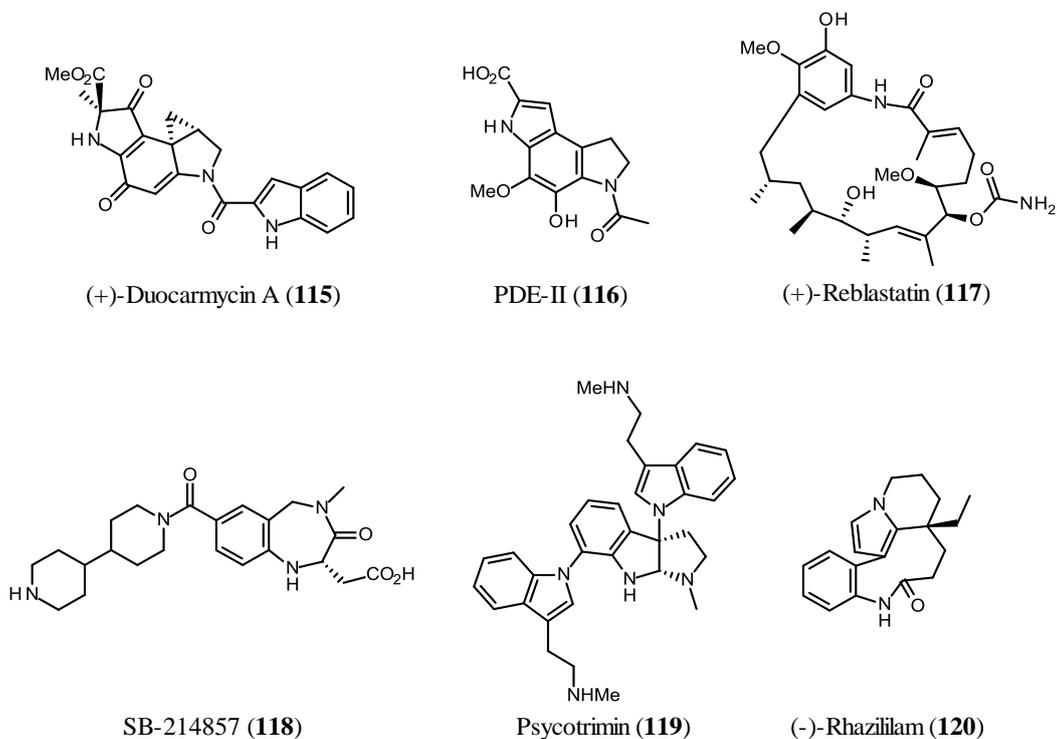
Im Vergleich zur Übergangsmetallkatalysierten Methode kommt die enzymatische Methode völlig ohne Schutzgruppen und Druck aus. Somit besteht keine Notwendigkeit einen Autoklaven zu verwenden. Ein weiterer wichtiger Vorteil liegt in der Wiederverwendbarkeit der Enzyme, die durch den Einsatz eines kontinuierlichen Membranreaktors über mehrere Tage hinweg wiederverwendet werden.

In diesem Bereich besteht an der Untersuchung der Substrattoleranz der D-Laktat-Dehydrogenase besonderes Interesse, wobei speziell die Synthese von heteroaromatischen Milchsäure-Derivaten in Betracht gezogen werden kann.

6. Die Übergangsmetallkatalysierte Aminierung - Eine Alternative zur Herstellung von Emodepsid

Die Tatsache, dass vor allem pharmakologisch interessante Verbindungen wie zum Beispiel das Duocarmycin (**115**) oder das Reblastatin (**117**) aromatische C(sp²)-N-Bindungen aufweisen, macht die Anbindung von Stickstofffunktionalitäten an aromatischen Ringen zu einem wichtigen Thema in der organischen Chemie (Abb. 21).¹⁰⁷

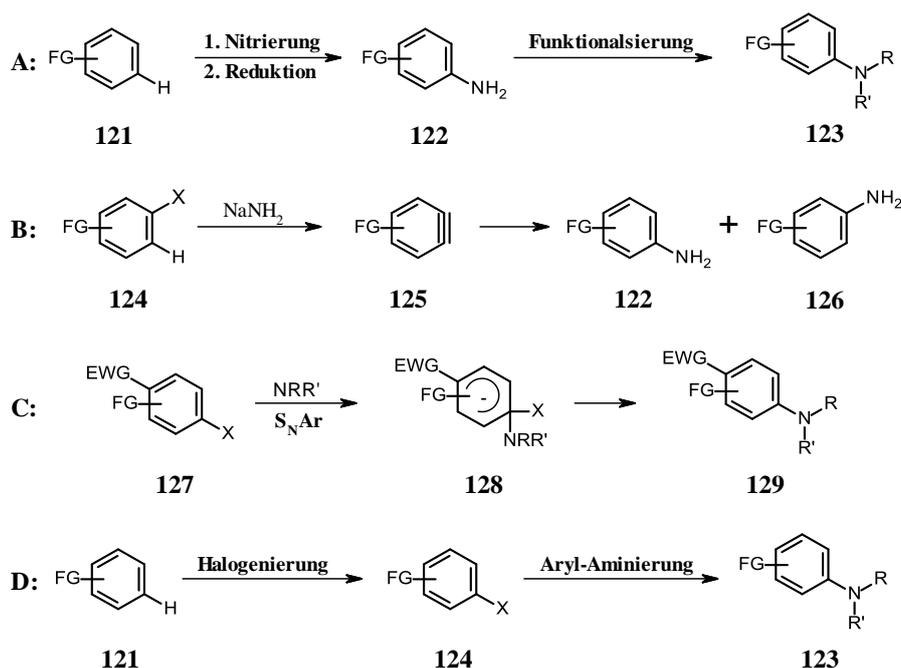
Abb. 21: Beispiele für Verbindungen mit C(sp²)-N-Bindungen.



Eine der grundlegenden Methoden für die Synthese von Anilinen ist die Nitrierung von aromatischen Verbindungen und ihre anschließende Reduktion (Schema 9, Route A). Die harschen Reaktionsbedingungen sind allerdings inkompatibel mit zahlreichen sensiblen funktionellen Gruppen. Die Aminierung über das Benzin (**125**) als Intermediat führt im Falle von unsymmetrischen Substraten zu Regioisomeren (**122** und **126**, Schema 9, Route B). Darüber hinaus wird für die Bildung der Benzinspezies, zum Beispiel über eine β -Eliminierung von Arylhalogeniden, eine starke Base wie Natriumamid benötigt.¹⁰⁸ Die

nukleophile aromatische Substitution über einen Meisenheimer-Komplex (**128**) stellt eine weitere Variante zur Herstellung von Arylaminen (Schema 9, Route C) dar.¹⁰⁹ Die hohen Reaktionstemperaturen und die Notwendigkeit von elektronenarmen Arylhalogeniden verringern die Substrattoleranz. Eine vierte Methode stellt die übergangsmetallkatalysierte Aminierung von synthetisierten Arylhalogeniden (**124**, Schema 9, Route D) dar. Die Halogenierung des Aromaten kann unter milden Bedingungen bewerkstelligt werden.

Schema 9: Verschiedene Varianten zur Aminierung von aromatischen Funktionen.



6.1 Buchwald-Hartwig- und Goldberg-Reaktion als Aminierungsmethode

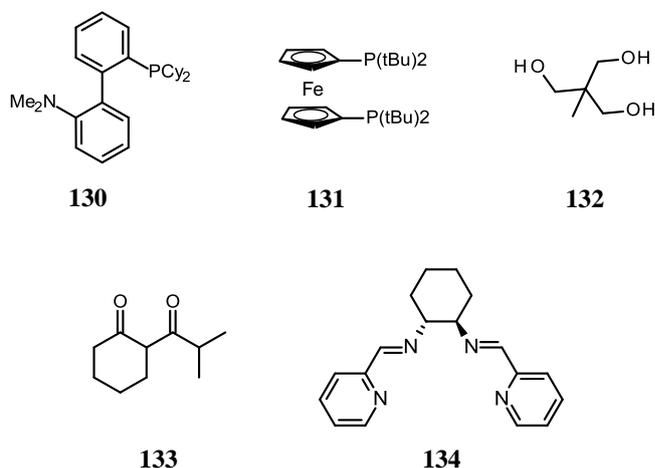
Die zwei bekanntesten übergangsmetallkatalysierten Aminierungsmethoden sind die Cu-katalysierte Goldberg-Reaktion, die auf der Ullmann-Kupplung basiert und die Pd-katalysierte Buchwald-Hartwig-Reaktion.^{110,111,112}

1983 beschrieben M. Kosugi und T. Migita die Arylaminierung ausgehend von Arylbromiden unter Verwendung von Tributylzinnamiden und dem Katalysator $\text{PdCl}_2[\text{P}(o\text{-tolyl})_3]_2$.¹¹³ 1995 publizierte die Arbeitsgruppe um Buchwald und Hartwig ihre Ergebnisse zu zinnfreien Aminierungsreaktionen mit Arylhalogeniden.^{114,115} Es wurden Reaktionen bei 65-100 °C beschrieben, in denen verschiedene Amine und NaOtBu oder LiHMDS als Basen verwendet wurden. Die anfangs eingesetzten Katalysatoren waren hauptsächlich $\text{PdCl}_2[\text{P}(o\text{-tolyl})_3]_2$, $\text{Pd}[\text{P}(o\text{-tolyl})_3]_2$ oder eine Kombination aus $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ und $\text{P}(o\text{-tolyl})_3$. Pd-Komplexe mit monodentaten Liganden wie $\text{P}(o\text{-tolyl})_3$ wurden als besonders effektive Katalysatoren für die Reaktion mit Arylbromiden oder Aryliodiden beschrieben. Auf Aryltriflate konnten diese

jedoch nicht angewendet werden. Hierfür entwickelten Buchwald und Hartwig Pd-Komplexe mit bidentaten Phosphinliganden wie BINAP und DPPF.^{116,117} 1998 beschrieb Buchwald einen hochaktiven bidentaten Pd-Katalysator (**130**), der die Arylaminierung bei Raumtemperatur ermöglichte (Abb. 22).¹¹⁸ Daneben entwickelte Hartwig den effizienten DPPF-basierten Pd-Katalysator **131** (Abb. 22), der ebenfalls unter milden Bedingungen hochreaktiv ist.¹¹⁹ Die Wahl des sterisch anspruchsvollen Liganden wird mit der Begünstigung der oxidativen Addition und reaktiven Eliminierung begründet.

Die Goldberg-Reaktion, auch Ullmann-Goldberg-Reaktion genannt, wurde von Fritz Ullmann und Irma Goldberg entwickelt und gehört zur einer der klassischen Methoden für Aminierungen. Auf Grund der harschen Reaktionsbedingungen (sehr hohe Temperaturen und lange Reaktionszeiten) ist die traditionelle Ullmann-Kupplung in der Regel für komplexe Moleküle ungeeignet. Die Reaktion mit einer Kombination aus einem Kupfer(I)-Salz und einer Ligand/Brönsted Base läuft dagegen schon bei milderer Bedingungen ab und wird seit den 90er Jahren vielfältig genutzt.^{120,121} Die Wahl der Liganden ist entscheidend für den Aminierungsprozess unter milden Bedingungen. Ma *et al.* dokumentierten 1998, dass Aminosäuren (z. B. Valin) einen effektiven Liganden darstellen.¹²² Eine Amino- oder Carbonsäure-Schutzgruppe senkte die Ausbeute des Aminierungsprodukts deutlich. Das

Abb. 22: Strukturen der Liganden **130-134**.



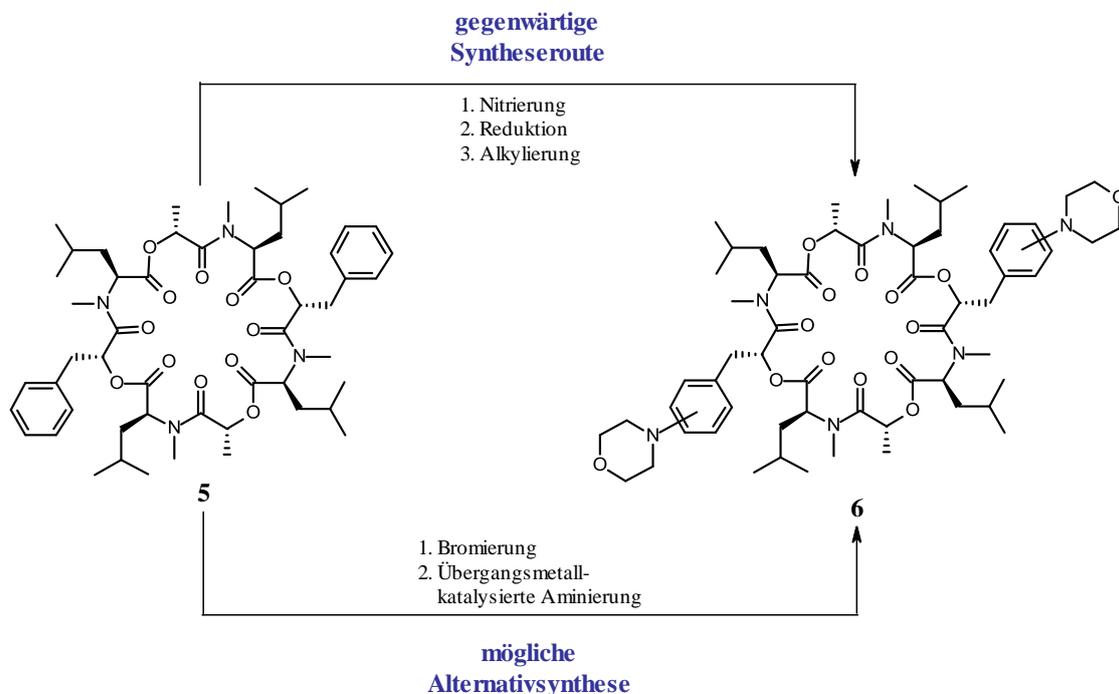
bedeutet, dass beide funktionellen Gruppen der Aminosäure für die Stabilisierung der aktiven Cu(III)-Spezies gebraucht werden. Des Weiteren zeigten H. B. Goodbrand und N.-X. Hu, dass eine Kombination von CuCl und Phenanthrolin zur Synthese von Triarylamin ebenso effektiv ist.¹²³ S. L. Buchwald und seine Arbeitsgruppe berichteten darüber hinaus über 1,2-Diaminocyclohexan, *N,N*-Diethyl-

salicylamid, Ethylenglycol und Triol **132** (Abb. 22) als effektive Liganden für milde, kupferkatalysierte Reaktionen.^{124,125,126,127} Die langen Reaktionszeiten und die geringe Toleranz gegenüber anderen Funktionalitäten setzten dieser Methodik jedoch ebenfalls Grenzen. Die Arbeitsgruppe um S. L. Buchwald konnte zeigen, dass es durch eine kompetitive *N*- oder *O*-Arylierung des Liganden zu einer teilweisen Deaktivierung des Katalysators kommt. β-Diketon **133** und Diiminodipyridin **134** (Abb. 22) als Liganden

zeigten dagegen keine große Anfälligkeit und waren in der Lage, eine Reihe von Aminierungsreaktionen unter milden Bedingungen zu bewerkstelligen.^{128,129}

Auf Grund der Verwendung von Emodepsid (**6**) als Arzneistoff in der Tiermedizin wird der Wirkstoff in großem Maßstab benötigt.³¹ Die aktuelle Synthese verläuft zunächst über eine Nitrierung der beiden Aromaten des PF1022A (**5**) (Schema 10). Die Pd-katalysierte Reduktion der Nitrofunktion sowie die abschließende Aminoalkylierung führt zum Emodepsid (**6**). Da die Nitrierung nicht regioselektiv verläuft, entstehen Regioisomere, die auf der Stufe der Nitro- oder der Amin-Verbindung durch Kristallisation technisch getrennt werden.

Schema 10: Aktuelle Synthese und mögliche Alternativsynthese von Emodepsid (**6**).



Eine Alternative zur Synthese von Emodepsid könnte durch eine Pd-katalysierte Buchwald-Hartwig-Reaktion oder durch eine Cu-katalysierte Goldberg-Reaktion realisiert werden. Ausgehend vom Bromierungsprodukt des PF1022A (**5**) kann hier über eine Übergangsmetallkatalysierte Aminierung das Morpholin eingeführt werden. Verglichen mit der momentan angewendeten 3-stufigen Methode, sind bei dieser Herstellungsvariante nur zwei Schritte notwendig, so dass sie wirtschaftlich betrachtet besonders attraktiv ist.

I-2. Zielsetzung

Der erste Teil der Dissertation behandelt die Synthese von enantiomerenreinen α -Hydroxycarbonsäuren als Schlüsselbausteine für die Herstellung von PF1022A-Analoga.

Basierend auf der Erkenntnis, dass (*R*)-2-Hydroxy-3-(pyridin-4-yl)-propansäure (**112g**) über die enzymatische Methode (Schema 8) mit einem Enantiomerenüberschuss von > 99 % erfolgreich hergestellt werden konnte, sollen weitere (hetero)aromatische Milchsäure-Derivate synthetisiert werden. Darüber hinaus soll damit die Substratbreite der D-LDH-Reduktion ausgetestet werden.

Über die Methode der Rh-katalysierten Hydrierung soll die *p*-Morpholino-D-phenylmilchsäure (**112a**) zunächst im 1g- und anschließend im 10g-Maßstab hergestellt werden. Zielsetzung dieses Upscalings ist die Bereitstellung des Bausteins **112a** für eine Totalsynthese von Emodepsid (**6**) bzw. für Zufütterungsexperimente. Darüber hinaus sollen Rückschlüsse über eine mögliche Herstellung des Bausteins im kg-Maßstab gezogen werden.

Ein weiterer Teil der vorliegenden Arbeit zielt auf die Herstellung von Cyclooctadepsipeptiden über Totalsynthesen in Lösung. Dies beinhaltet zum einen die Synthese der Monobausteine, ihre Verknüpfung bis hin zum linearen Octadepsipeptid unter Ausbildung der Amid- und Esterbindungen und der abschließenden Makrozyklisierung unter dem Hochverdünnungsprinzip.

Darüber hinaus werden die im Arbeitskreis entwickelten Festphasensynthesen von PF1022A (**5**) aufgegriffen. Sowohl die 4x2- als auch die 8x1-Synthesestrategie sollen unter Verwendung von Triphosgen (BTC) als Kupplungsreagenz für Amidverknüpfungen optimiert werden.

Der dritte Teil der Dissertation umfasst die Synthese von PF1022A-Derivaten. Der Naturstoff **5** selbst wird als Ausgangsverbindung für die direkte Funktionalisierung zu neuen PF1022A-Analoga verwendet. Diese werden auf ihre anthelmintische Wirksamkeit getestet.

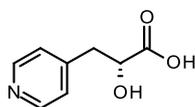
Des Weiteren soll sich mit einer Alternativsynthese von Emodepsid (**6**) befasst werden. Der Fokus wird hier vor allem auf die neusten Untersuchungen der Pd-katalysierten Buchwald-Hartwig- und der Cu-katalysierten Goldberg-Reaktion gelegt.

I-3. Ergebnisse und Diskussion

1. Synthese enantiomerenreiner (hetero)aromatischer Milchsäure-Derivate mittels enzymatischer Reduktion

Die Untersuchungen zur Struktur-Wirkungsbeziehung von PF1022A (**5**) verdeutlichten, dass die aromatischen Funktionen im Cyclooctadepsipeptid die aussichtsreichsten Positionen in Hinblick für mögliche Modifikationen darstellen. Neben der Möglichkeit der direkten

Abb. 23: α -Hydroxycarbonsäure **112g**.



112g

Funktionalisierung von PF1022A (**5**), können PF1022A-Analoga mittels Totalsynthesen und unter Einsatz von derivatisierten Phenylmilchsäure-Bausteinen hergestellt werden. Einige dieser Bausteine wurden bereits von S. Lüttenberg sowohl über die enzymatische als auch über die Rh-katalysierte Methode in enantiomerenreiner Form synthetisiert. Hierzu gehört auch die Herstellung der heteroaromatenbasierten (*R*)-2-Hydroxy-3-(pyridin-4-yl)-propansäure (**112g**, Abb. 23).¹⁰⁵ Während die Synthese über die enzymatische Methode erfolgreich war, schlug die Rh-katalysierte Variante fehl.

Heteroaromatische Milchsäure-Derivate ermöglichen die Synthese von neuartigen PF1022A-Analoga, die über eine direkte Funktionalisierung nicht zugänglich sind. Darauf basierend wurde nun die enzymatische Methode aufgegriffen, um heteroaromatische und naphthylische Milchsäure-Derivate zu synthetisieren. Die Rh-katalysierte Variante wurde hierbei nicht berücksichtigt, da diese für die Synthese von Baustein **112g** ungeeignet war.

1.1 Wahl und Synthese der Ausgangsverbindungen

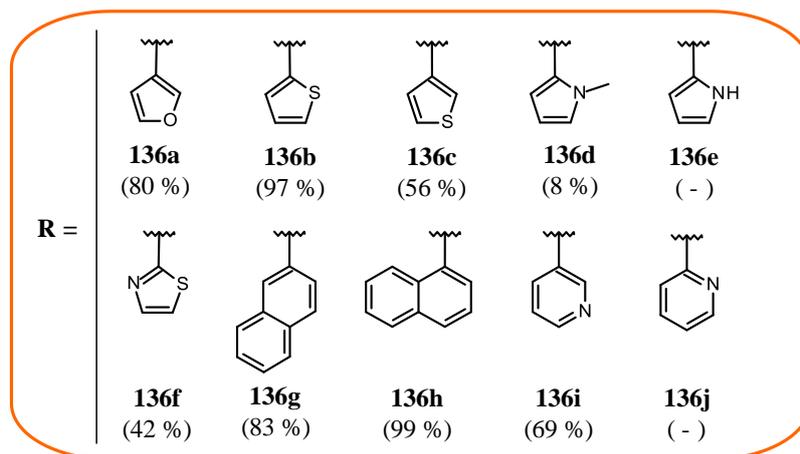
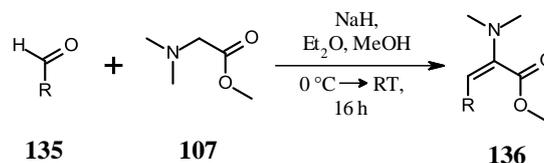
Für die Synthese der (hetero)aromatischen Milchsäure-Derivate wurden insgesamt zehn verschiedene Ausgangsverbindungen (**135a-j**) ausgewählt. Die Aldehyde **135a-c** und **135e-j** wurden käuflich erworben, wohingegen **135d** über die Methylierung von Pyrrol-2-carbaldehyd (**135e**) zugänglich war.

1.2 Synthese der Vorstufen

1.2.1 Herstellung der Enamine

Die ausgewählten Aldehyde **135a-j**, wurden im ersten Schritt mit *N,N*-Dimethylglycinmethylester (**107**) in Gegenwart von Natriumhydrid über eine Aldolkondensation zu den Enaminen **136** umgesetzt (Schema 11).¹³⁰ Bis auf **136e** und **136j** konnten alle erwarteten Enamine (**136a-d** und **136f-i**) erhalten werden. Die Charakterisierung mittels NMR-Spektroskopie

Schema 11: Synthese der Enamine **136**.



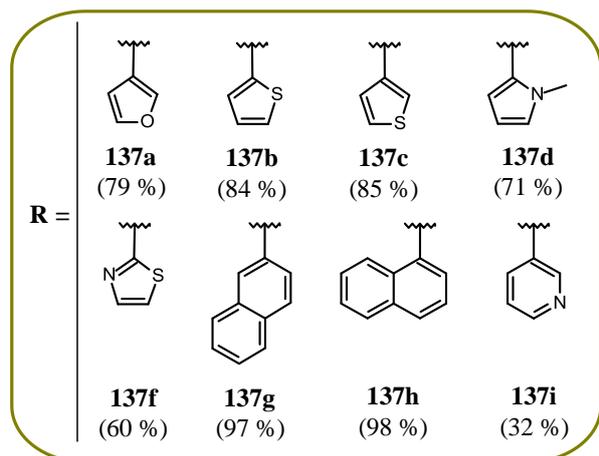
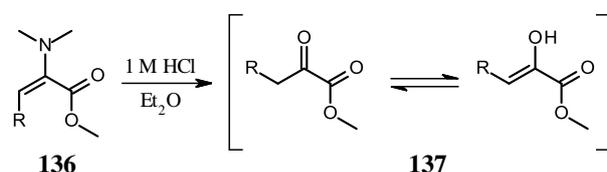
und HPLC-MS lieferte den Nachweis, dass alle Enamine als *E/Z*-Gemische vorliegen. Sowohl die ¹H- als auch ¹³C-NMR-Spektren zeigen jeweils zwei Sets an Signalen für die hergestellten Enamine **136**. Enamin **136d** wurde nach säulenchromatographischer Reinigung lediglich in einer Ausbeute von 8 % erhalten. Die Verbindungen **136a-c** und **136f-h** konnten über eine Kugelrohrdestillation im Vakuum gereinigt werden und wurden als gelbes Öl in moderaten bis sehr guten Ausbeuten erhalten. Enamin **136i** konnte weder säulenchromatographisch noch destillativ gereinigt werden und musste als Rohgemisch weiter verwendet werden. Die Umsetzung von Aldehyd **135e** schlug fehl. Im Falle von Verbindung **135j** konnte zwar ein voller Umsatz nachgewiesen werden, jedoch nicht zum gewünschten Enamin **136j**.

1.2.2 Synthese der α -Oxocarbonsäureester und anschließende Esterspaltung

Die α -Oxocarbonsäureester **137a-d** und **137f-i** wurden im nächsten Schritt über die Umsetzung der Enamine **136** mit 1 M HCl_{aq} erhalten (Schema 12). Die Charakterisierung mittels NMR-Spektroskopie ergab, dass alle α -Oxocarbonsäureester **137** hauptsächlich in der Enolform vorliegen. Beispielhaft hierfür ist das ¹H-Spektrum des Enolesters **137c** in Abbildung 25. Es zeigt eindeutig das olefinische H-Atom bei einer Verschiebung von 6.64 ppm. Ein Signal der CH₂-Gruppen der α -Oxo-Form ist nicht zu finden. Des Weiteren findet sich nur ein Set von Signalen für die übrigen Aromaten. Beide Indizien deuten somit auf das Bestehen einer einzigen Form hin, der Enolform. Der Grund für das Vorliegen der

Enolform liegt vor allem in der konjugativen Stabilisierung der enolischen Doppelbindung mit dem anliegenden Aromaten und der Möglichkeit, eine zyklische H-Brücke auszubilden.

Schema 12: Synthese der α -Oxocarbonsäureester **137**.



Eine Konfigurationsbestimmung des vorliegenden Isomers über NOESY-Experimente war nicht erfolgreich.

Rückschlüsse auf die Konfiguration ließ jedoch die Kristallstruktur von **137c** (Abb. 24) zu. Diese zeigt die Doppelbindung zwischen den Kohlenstoffatomen C5 und C6. Sowohl die Thiophen- als auch die OH-Gruppe sind zur gleichen Seite orientiert, so dass von einer Z-Konfiguration der Verbindung **137c** ausgegangen werden muss. Dieses Ergebnis spiegelt auch die Kristallstrukturuntersuchungen von S. Lüttenberg

wider, der für die von ihm synthetisierten Pivaloatester **111** (Schema 8) ebenfalls eine Z-Konfiguration nachweisen konnte.¹³¹

Abb. 24: Links: Struktur des α -Oxoesters **137c**. Rechts: Kristallstruktur von Verbindung **137c** als Nachweis der Z-Konfiguration.

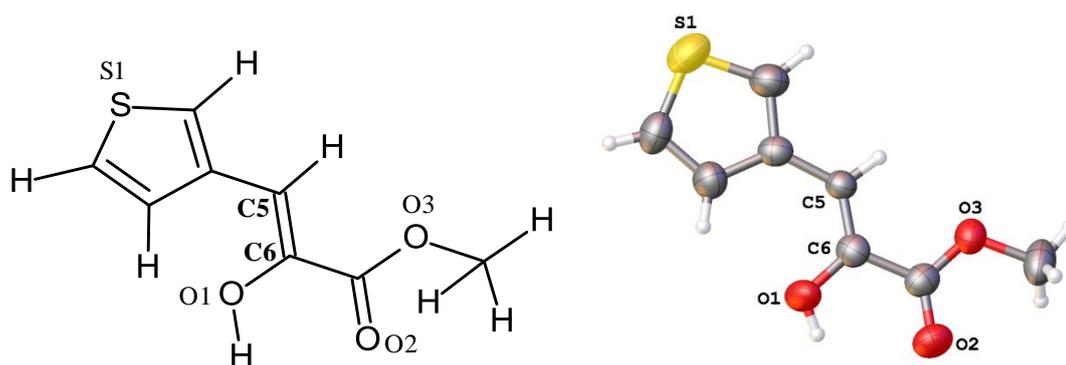
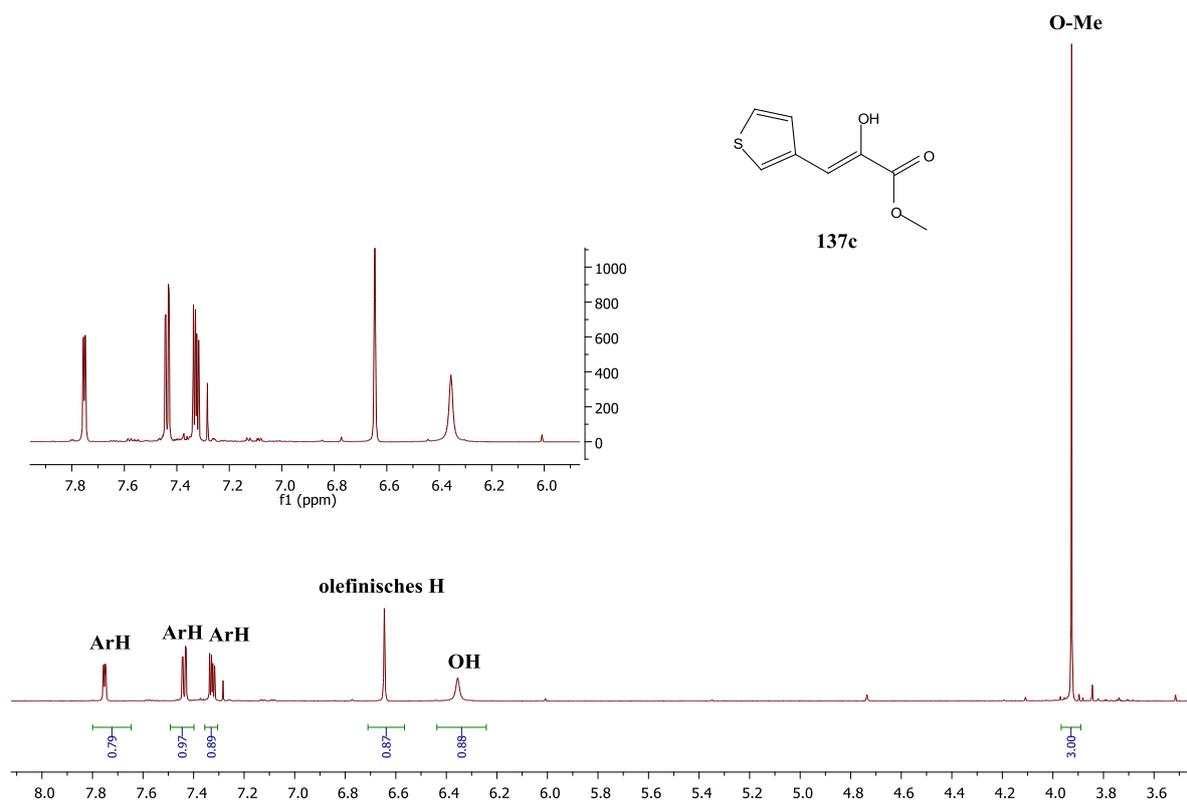
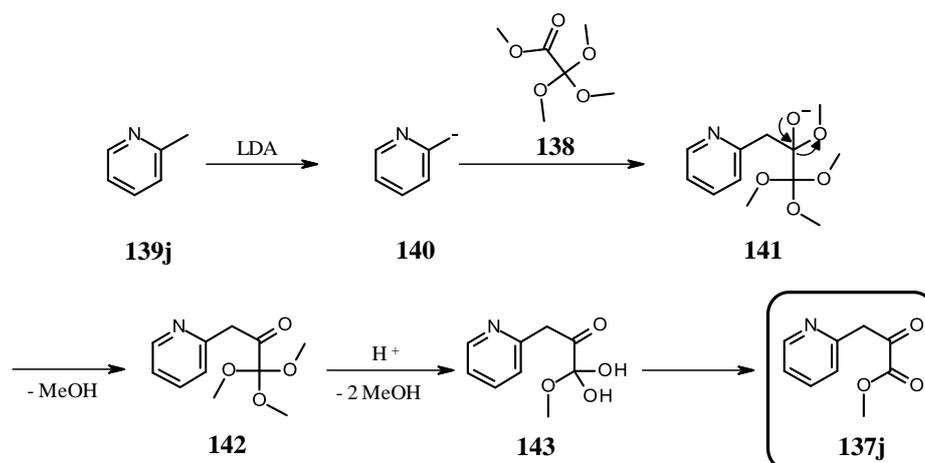


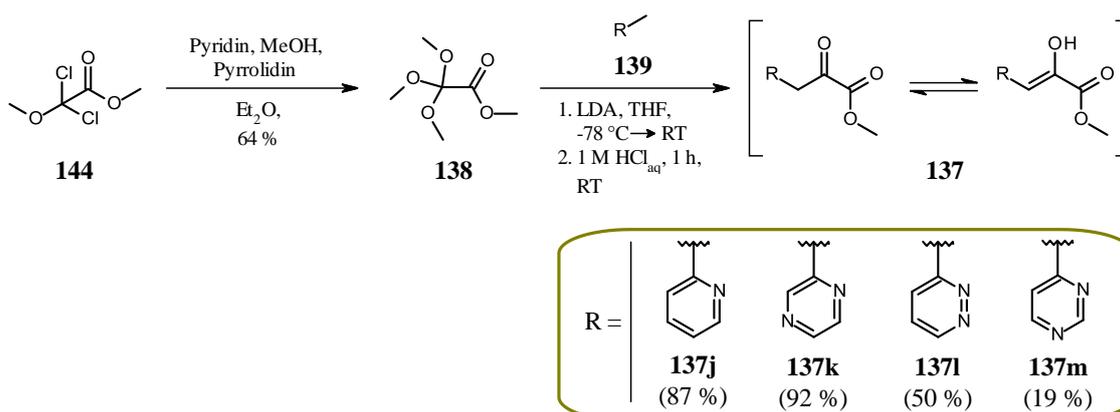
Abb. 25: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **137c**.

Die fehlgeschlagene Synthese des Pyridin-Derivats **136j** führte zur Anwendung einer weiteren vielversprechenden Methode. Für die Herstellung von Indolizinen und Indolen nutzten Medina *et al.* den Enolester **137j**, der erfolgreich aus der Umsetzung von 2-Picolin (**139j**) mit 2,2,2-Trimethoxymethylacetat (**138**) und LDA synthetisiert wurde.¹³²

Mechanistisch betrachtet wird die Methylgruppe des elektronenarmen Picolins **139j** mittels LDA deprotoniert (**140**, Schema 13). Die Zugabe des Orthoesters **138** hat einen nukleophilen Angriff auf die Carbonylfunktion zur Folge, sowie die Abspaltung einer Methanolat-(Abgangs)gruppe (**141**). Es bildet sich das Intermediat **142**. Die anschließende saure Aufarbeitung (Hinzuführen von 1 M HCl_{aq}) führt dann zur Hydrolyse zweier Methoxygruppen. Das resultierende geminale Diol **143** wird schließlich unter Wasserabspaltung zur Carbonylfunktion transformiert, so dass der α -Oxocarbonsäureester **137j** entsteht.

Schema 13: Mechanismus zur Umsetzung von 2-Picolin (**139j**) mit 2,2,2-Trimethoxymethylacetat (**138**).

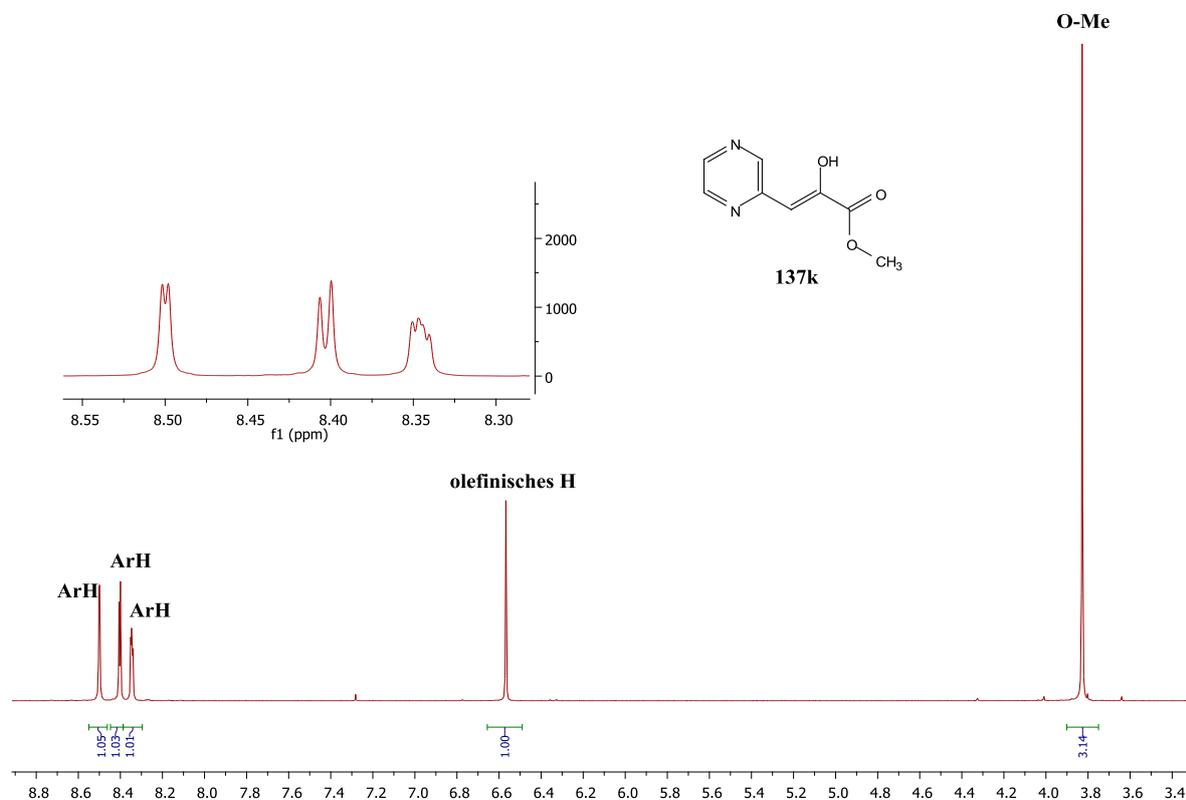
Entsprechend der Vorschrift wurde der Reaktionspartner **138** ausgehend von 2,2-Dichloro-2-methoxymethylester (**144**) hergestellt (Schema 14).^{133,134} Verbindung **138** konnte in einer Ausbeute von 64 % als farblose Flüssigkeit erhalten werden. Die Umsetzung mit 2-Picolin (**139j**) lieferte α -Oxoester **137j** in einer sehr guten Ausbeute von 87 %. Die Alternativroute zu α -Oxocarbonsäureester **137j** wurde auf weitere elektronenarme Heteroaromaten (**139k-m**) übertragen. Analog der Synthesevorschrift konnten somit 2-Methylpyrazin (**139k**), 3-Methylpyridazin (**139l**) und 4-Methylpyrimidin (**139m**) erfolgreich zu ihren α -Oxoestern **137k-m** umgesetzt werden.

Schema 14: Synthese von Reagenz **138** und dessen Einsatz zu Herstellung der α -Oxoester **137j-m**.

Alle vier *N*-Heteroaromaten **137j-m** wurden als gelber Feststoff in Ausbeuten von 19-92 % erhalten. Wie die über die Enamine **136a-d** und **136f-i** hergestellten α -Oxoester (Schema 2), liegen auch die α -Oxoester **137j-m** hauptsächlich in der Enolform vor. Auch hier erfolgte der

Nachweis über die NMR-Spektroskopie. Abbildung 26 zeigt hierzu exemplarisch das ^1H -NMR-Spektrum von Verbindung **137k**.

Abb. 26: ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **137k**.



Eine zusätzliche Kristallstrukturanalyse brachte auch hier den Nachweis, dass die Enolester **137j-m** als *Z*-Isomere vorliegen (Abb. 27 und 28). Eine mögliche Stabilisierung über die Ausbildung einer H-Brücke wird in Abbildung 27 bei Verbindung **137k** verdeutlicht.

Abb. 27: Links: Struktur der α -Oxoester **137k**. Rechts: Kristallstruktur von Verbindung **137k** als Nachweis der *Z*-Konfiguration.

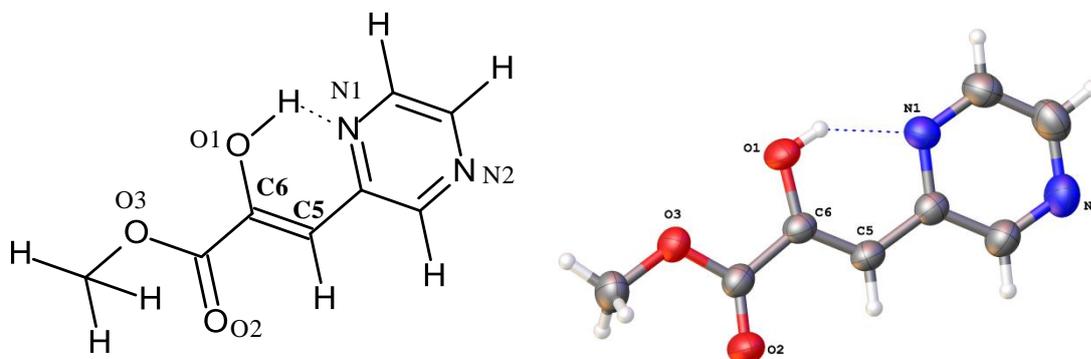
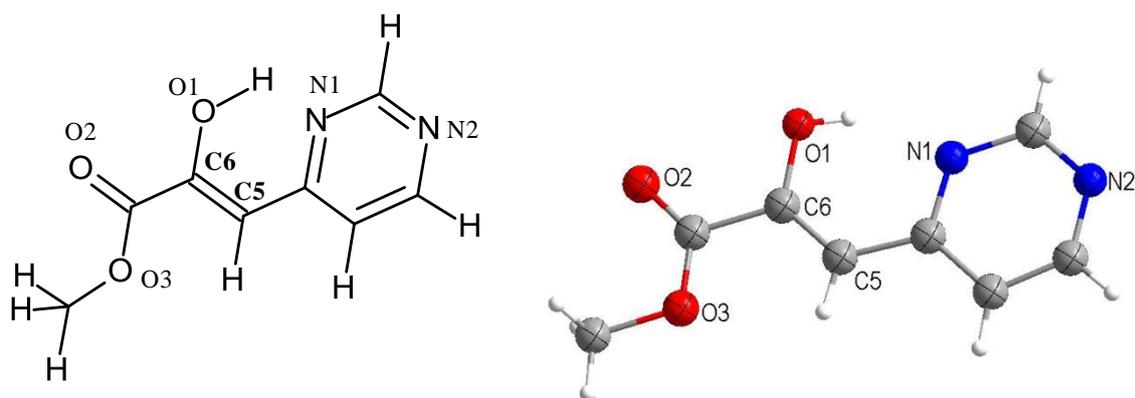
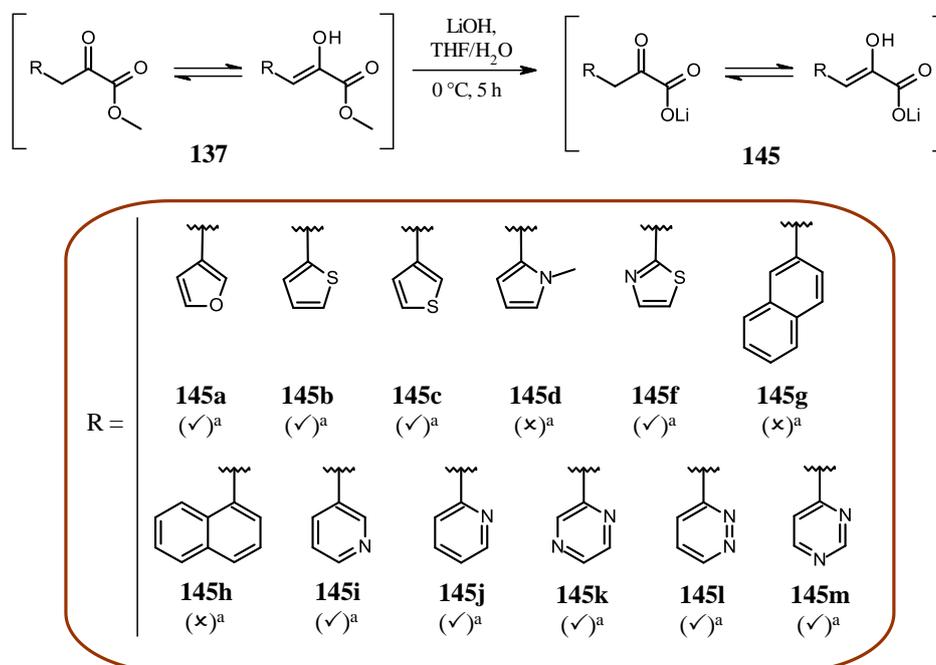


Abb. 28: Links: Struktur der α -Oxoester **137m**. Rechts: Kristallstruktur von Verbindung **137m** als Nachweis der Z-Konfiguration.



Im Anschluss an die Synthese der α -Oxoester **137** folgte die basische Esterhydrolyse in einem THF/Wasser-Gemisch (1:1) unter Verwendung von LiOH (Schema 15). Dieser Schritt ist besonders kritisch. Hervorgerufen durch Aldolreaktionen können hier viele Nebenreaktionen stattfinden. Mit der Lyophilisierung wurde daher nach Ende der Reaktion das Lösungsmittel unter milden Bedingungen entfernt und das Rohprodukt direkt für die nachfolgende Reaktion, nämlich die enzymatische Reduktion, eingesetzt.

Schema 15: Basische Esterspaltung der α -Oxoester **137** zu den Li-Carboxylaten **145**.



(a) Die Bestimmung erfolgte über die HPLC-MS. „✓“ = positiver Nachweis des Li-Carboxylats **145**; „x“ = negativer Nachweis des Li-Carboxylats **145**. Die Ausbeute wurde nach der enzymatischen Reduktion über beide Schritte ermittelt.

Bedauerlicherweise zerfielen sowohl das Pyrrol-Derivat **145d** als auch die Naphthyl-Derivate **145g** und **145h** auf Grund ihrer geringen Stabilität und den Reaktionsbedingungen.

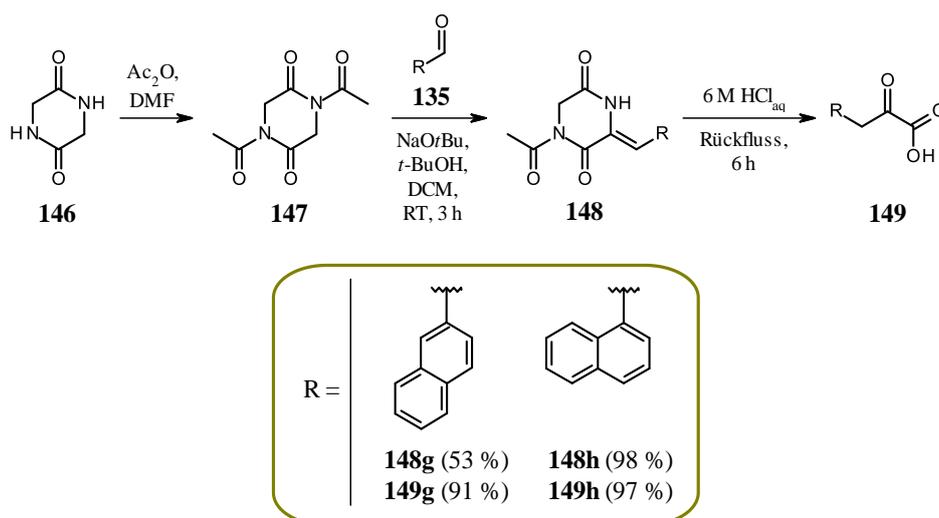
1.2.3 Synthese der freien naphthylbasierten α -Oxocarbonsäuren

Anstelle der fehlgeschlagenen Umsetzung der Naphthyl-Derivate **137g** und **137h** zu ihren Li-Carboxylaten **145g** und **145h** wurde nun die Alternativroute von Paradisi *et al.*¹³⁵ gewählt. Durch die Umsetzung von Aldehyden mit einem modifizierten 2,5-Diketopiperazin (**147**) gelang es der Arbeitsgruppe eine Reihe von freien α -Oxocarbonsäuren zu synthetisieren, darunter auch die gewünschten Naphthyl-Analoga **149g** und **149h**.

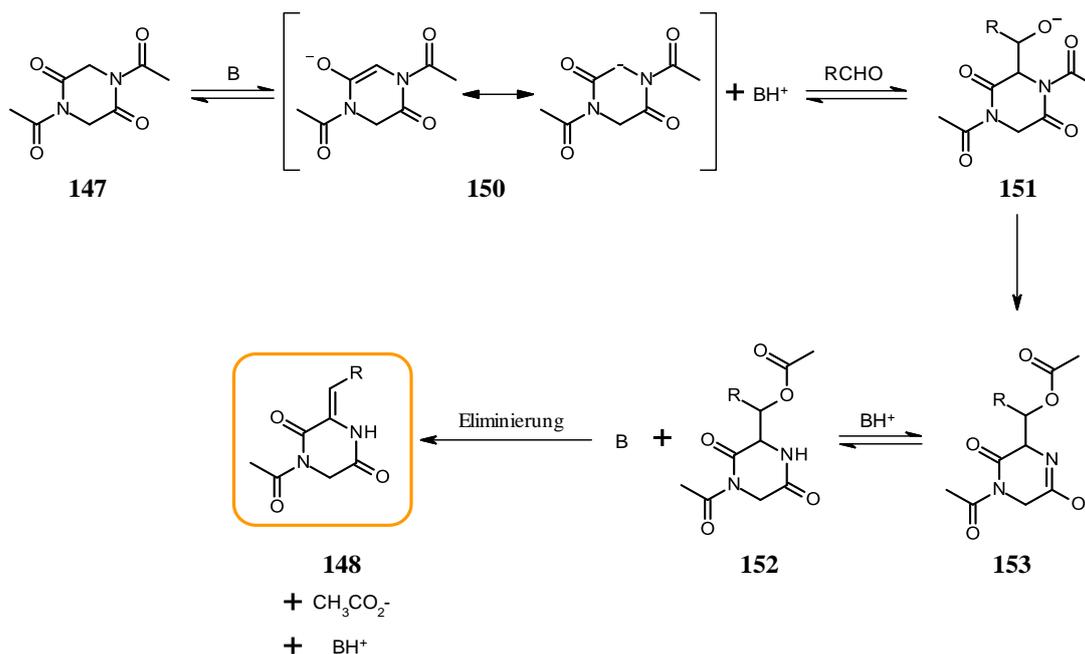
2,5-Diketopiperazin **147** wurde zunächst über die Acetylierung von Glycinanhydrid (**146**) hergestellt und entsprechend der Literatur mit dem Aldehyd **135g** bzw. **135h** in einem *t*-BuOH/DCM-Gemisch mit NaO*t*Bu als Base für einige Stunden bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht (Schema 16).¹³⁵ Die Reaktion lieferte diastereoselektiv die 2,5-Diketopiperazine **148g** und **148h**, die wiederum in der *Z*-Konfiguration vorliegen.

Abschließendes Kochen in 6 M HCl_{aq} ermöglichte den Zugang zu den freien α -Oxosäuren **149g** und **149h** in sehr guten Ausbeuten. Darüber hinaus erlaubte die Syntheseroute die vollständige Reisolierung des Glycinanhydrids (**146**) nach der Freisetzung der α -Oxocarbonsäuren.

Schema 16: Syntheseroute zur Herstellung der freien α -Oxocarbonsäuren **149g** und **149h**.



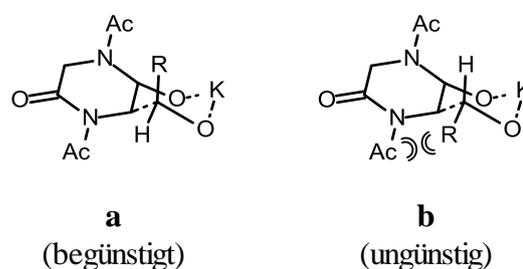
Ein Mechanismus für die dargelegte Reaktion zur Bildung der 2,5-Diketopiperazine **148g-h** wurde bereits 1974 von Gallina *et al.* postuliert (Schema 17).¹³⁶

Schema 17: Postulierter Mechanismus für die Umsetzung von Verbindung **147** mit einem Aldehyd.¹³⁶

Demnach erfolgt zunächst die Deprotonierung der CH_2 -Gruppe. Das gebildete Carbanion greift im nächsten Schritt das elektrophile Carbonylkohlenstoffatom des Aldehyds an, wodurch ein intramolekularer Acetyltransfer begünstigt wird. Die Abspaltung einer Acetatgruppe liefert schließlich das 2,5-Diketopiperazin **148**.

Die hohe Diastereoselektivität konnte über das 1H -NMR-Spektrum nachgewiesen werden. Die

Entstehung der *Z*-Konfiguration kann mit Hilfe des Zimmermann-Traxler-Modells, das in Abbildung 29 gezeigt wird, begründet werden. Auf Grund der sterischen Hinderung zwischen dem aldehydischen Rest und der *N*-Acetylgruppe im Fall **b** wird der Übergangszustand **a** begünstigt. Dies wird ebenfalls durch Kristallstrukturen bestätigt.

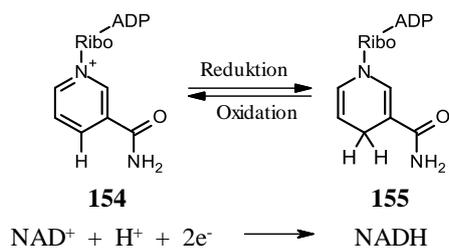
Abb. 29: Postulierte Übergangszustände für die Bildung der *Z*-Isomere von **147g-h**.

1.3 Enzymatische Reduktion

Nach erfolgreicher Synthese der Li-Carboxylate **145a-c**, **145f** und **145i-m** als Rohprodukte und der freien α -Oxocarbonsäuren **149g-h** erfolgte die enzymatische Reduktion.

Mechanistisch betrachtet wird hierbei die prochirale α -Ketofunktion enantioselektiv reduziert, so dass die entsprechenden α -Hydroxy-Derivate erhalten werden können. Dies erfolgt in

Schema 18: Oxidation von NADH und Reduktion von NAD⁺.

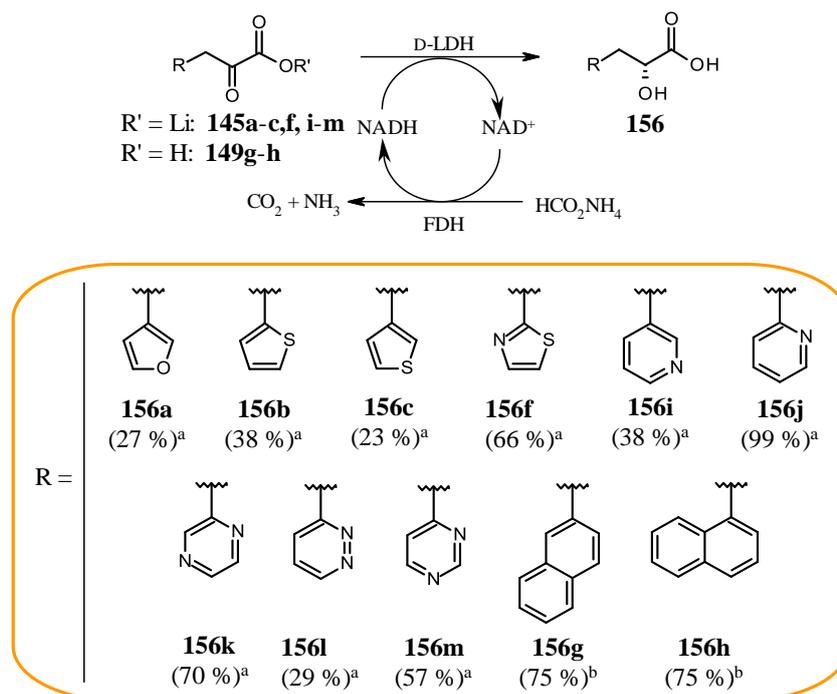


Anwesenheit des Kofaktors NADH (**155**) und der Enzyme D-LDH und FDH. NADH (**155**) selbst wird bei der Reduktion durch den Hydridtransfer auf die Carbonylgruppe zu NAD⁺ oxidiert (**154**, Schema 18). Die Anwesenheit von FDH und Ammoniumformiat als Hydridquelle sorgen für eine Regenerierung des NAD⁺ (**154**) zu NADH (**155**), so dass der teure Kofaktor in katalytischen Mengen eingesetzt werden kann. Als Nebenprodukte entstehen NH₃ und CO₂.¹³⁷

In einem typischen Reaktionsschritt wurden beide Enzyme bei einem pH-Wert von 6.2-7.0 zu einer wässrigen Lösung (50 mL) aus dem entsprechenden Li-Carboxylat **145** oder der freien Carbonsäure **149** (10 mM), EDTA (0.025 mM), Mercaptoethanol (0.05 mM), Ammoniumformiat (40 mM) und NADH (**155**, 0.1 mM) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde dann für 16-24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionskontrolle erfolgte durch die Umsatzbestimmung per HPLC-MS, für die entsprechende Aliquote aus der Reaktionsmischung entnommen wurden. Nach Reaktionsende wurde das Wasser über einen Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Der Zusatz von Essigsäure (0.1 %) zum Laufmittel gewährleistete dabei den Erhalt der freien Carbonsäuren anstelle der Li-Carboxylate.

Schema 19 zeigt die aus der enzymatischen Reduktion erfolgreich synthetisierten α -Hydroxycarbonsäuren **156**. Die erfassten Ausbeuten für die Verbindungen **156a-c**, **156f** und **156i-m** beinhalten sowohl die basische Esterspaltung als auch die enzymatische Reduktion. Für die Produkte **156g** und **156h** gelten die Ausbeuten nur für den Schritt der Reduktion.

Außer für **156j**, **156g** und **156h** konnten nur moderate Ausbeuten erhalten werden, die vor allem auf die Esterhydrolyse zurückzuführen sind. Hervorgerufen durch unkontrollierbare Aldolreaktionen entstanden hierbei zahlreiche Nebenprodukte, die mittels HPLC-MS nachgewiesen wurden. Die Esterhydrolyse von Verbindung **137j** lief dagegen sauber ab und lieferte die α -Oxocarbonsäure **145j** in einer 100 %igen Reinheit. Die anschließende enzymatische Reduktion verlief quantitativ. Die α -Hydroxycarbonsäuren **156g** und **156h** konnten ebenfalls in Ausbeuten von 75 % erhalten werden. Die guten Ausbeuten lassen sich damit begründen, dass ihre Vorstufen – die α -Oxocarbonsäuren **149g** und **149h** – in sauberer Form isoliert werden konnten.

Schema 19: Synthese der α -Hydroxycarbonsäuren **156** über die enzymatische Reduktion.

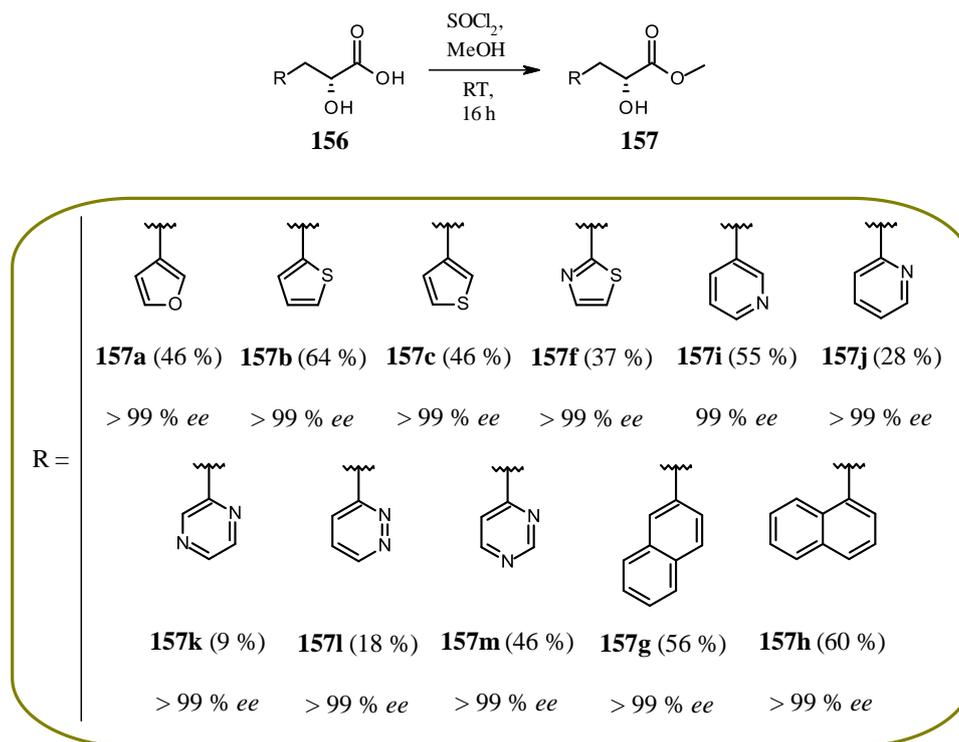
(a) Ausbeute bestimmt über zwei Reaktionsschritte ausgehend von α -Oxoester **137**; (b) Ausbeute bestimmt über einen Schritt ausgehend von α -Oxocarbonsäure **149**.

Die Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse sollte im Anschluss über eine chirale HPLC-Säule erfolgen. Auf Grund der hohen Polarität der α -Hydroxycarbonsäuren **156** mussten diese allerdings erneut in ihre Estern umgewandelt werden.

1.4 Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse über die Methylester

Zur Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse wurden aus den freien α -Hydroxycarbonsäuren **156** die entsprechenden Methylester **157** synthetisiert (Schema 20). Dies gelang einfach durch die Reaktion mit Thionylchlorid in Methanol. Da die Veresterung keinen Einfluss auf den *ee*-Wert hatte, sind die ermittelten Werte repräsentativ für die α -Hydroxycarbonsäuren **156**. Die entsprechenden Racemate konnten über die Reduktion der α -Oxocarbonsäureester **137** mit NaBH_4 hergestellt werden.

In allen Fällen wurden Enantiomerenüberschüsse von $> 99\%$ bestimmt. Sogar im Fall des 3-Furan-Derivats **157a** konnte eine exzellente Enantioselektivität erhalten werden, obwohl das 2-Furan-Analogon bereits auf der Stufe der basischen Esterhydrolyse zerfallen war.¹⁰⁵ Außerdem ist das 2-Furanyl-Derivat in der enzymatischen Reduktion unter Verwendung von L-LDH als besonderes schwieriges Substrat literaturbekannt.¹³⁸

Schema 20: Synthese der Methylester **157** und ihre Enantiomerenüberschüsse.

1.5 Wirkungsweise von D-LDH (Laktat-Dehydrogenase)

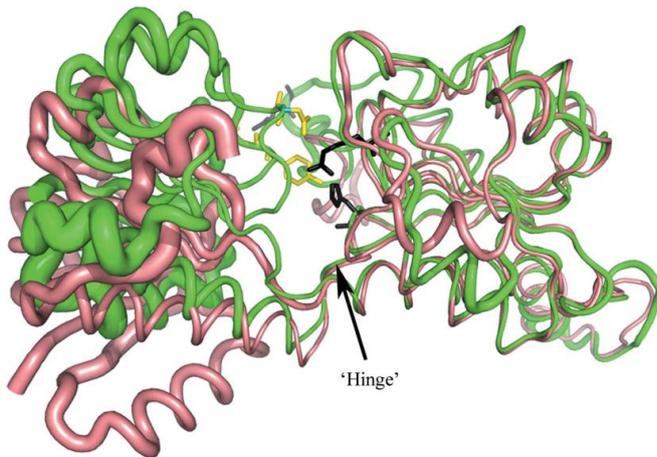
Es sind sowohl zahlreiche D- wie auch L-Laktat-Dehydrogenasen in der Literatur beschrieben.^{138,139,140,141} L-Laktat-Dehydrogenasen sind häufig in der Natur vorkommende Enzyme, wohingegen D-Laktat-Dehydrogenasen nur in Invertebraten, Pilzen und Prokaryonten zu finden sind. Gemeinsam ist beiden jedoch ihre Fähigkeit zur reversiblen Reduktion von Pyruvat zur Milchsäure, womit im gleichem Maße NADH zu NAD⁺ durch Übertragung eines Hydrid-Ions oxidiert wird. In der Rückreaktion erhält das NAD⁺ ein Hydrid-Ion vom Laktat.¹⁴¹

Der Reaktionsmechanismus von L-LDH wurde bereits genauer untersucht. Für D-LDH gibt es allerdings bis heute nur sehr wenige Studien bezüglich ihrer Substratbreite. Auch wurden bisher nur wenige Kristallstrukturanalysen von D-LDHs publiziert. Die jüngste Publikation beschreibt die D-LDH-Kristallstruktur aus dem Bakterium *Aquifex aeolicus*.¹⁴² Hier wird das Enzym als ternärer Komplex gezeigt, in dem NADH und die D-Milchsäure in der geschlossenen Form (aktive Form) des Enzyms gebunden sind.

Das Enzym umfasst zwei Homodimere. Diese wiederum bestehen aus zwei $\beta\alpha\beta$ -Domänen für jede Untereinheit, von denen eine den Kofaktor (Koenzym-Domäne) und die andere das Substrat (katalytische Domäne) bindet. Die aktive Seite des Enzyms ist in einer Spalte im Zwischenbereich lokalisiert. Aktiviert durch die Anbindung des Kofaktors und des Pyruvats

erfolgt eine Transformation der katalytischen Domäne von der geöffneten in die geschlossene

Abb. 30: Struktur der D-LDH und seiner „Hinge“-Region.¹⁴²

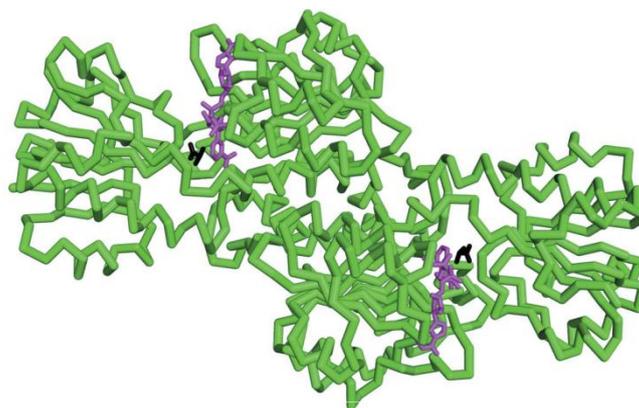


Konformation, die durch eine Rotation in der „Hinge“-Region (Abb. 30) verursacht wird.

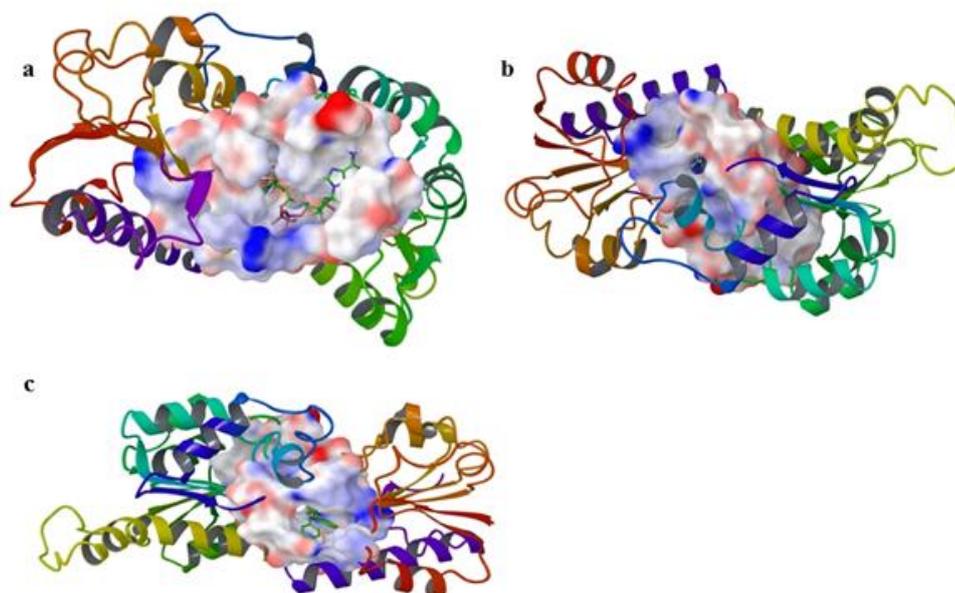
Der Nikotinamid-Ring des NADH ist direkt zum Substrat orientiert, so dass er während der Katalyse optimal für den Hydridtransfer positioniert ist. Die Methylgruppe der Milchsäure ist in einem hoch lipophilen Kanal lokalisiert (Abb. 31).

Die aromatischen Ringe des Phe49 und Tyr297 sind senkrecht zum Substrat orientiert. Ihnen wurde zunächst eine besondere Rolle zugesprochen, da sie die Anbindung von sterisch anspruchsvollen α -Oxocarbonsäuren bzw. α -Oxocarbonsäureestern erschweren. Auf Grund der erfolgreich synthetisierten α -Oxocarbonsäuren **156** (s.o.) kann das jedoch widerlegt werden. Viel eher spricht die hohe Flexibilität des lipophilen Kanals für die hohe Substrattoleranz.

Abb. 31: Struktur eines Homodimers der D-LDH in einer geschlossenen Konformation mit einem Pyruvat (schwarz) gebunden an der NAD⁺-Bindungsseite (violett) in beiden Untereinheiten des Dimers.¹⁴²



Diese Annahme konnte unter anderem auch durch Berechnungen zur Energieminimierung mit Hilfe der Schrödinger-Molecular-Modelling-Software bestätigt werden. Beispielhaft wurden Berechnungen zur Phenylmilchsäure, der *para*-Benzyloxyphenylmilchsäure und der synthetisierten α -Hydroxycarbonsäuren **156b** und **156h** durchgeführt, die an der Pyruvat-Bindungstasche fixiert wurden.

Abb. 32: Vorgeschlagene Substratbindungsmodelle für die D-LDH der *S. epidermis*.

(a) Vorderseite des lipophilen Kanals mit der kofaktorbindenden Seite; (b) Rückseite des lipophilen Kanals mit einer kleinen Pore; (c) sperrige Substituenten verursachen eine Weitung der Pore und sind an der Außenseite des Enzyms platziert.

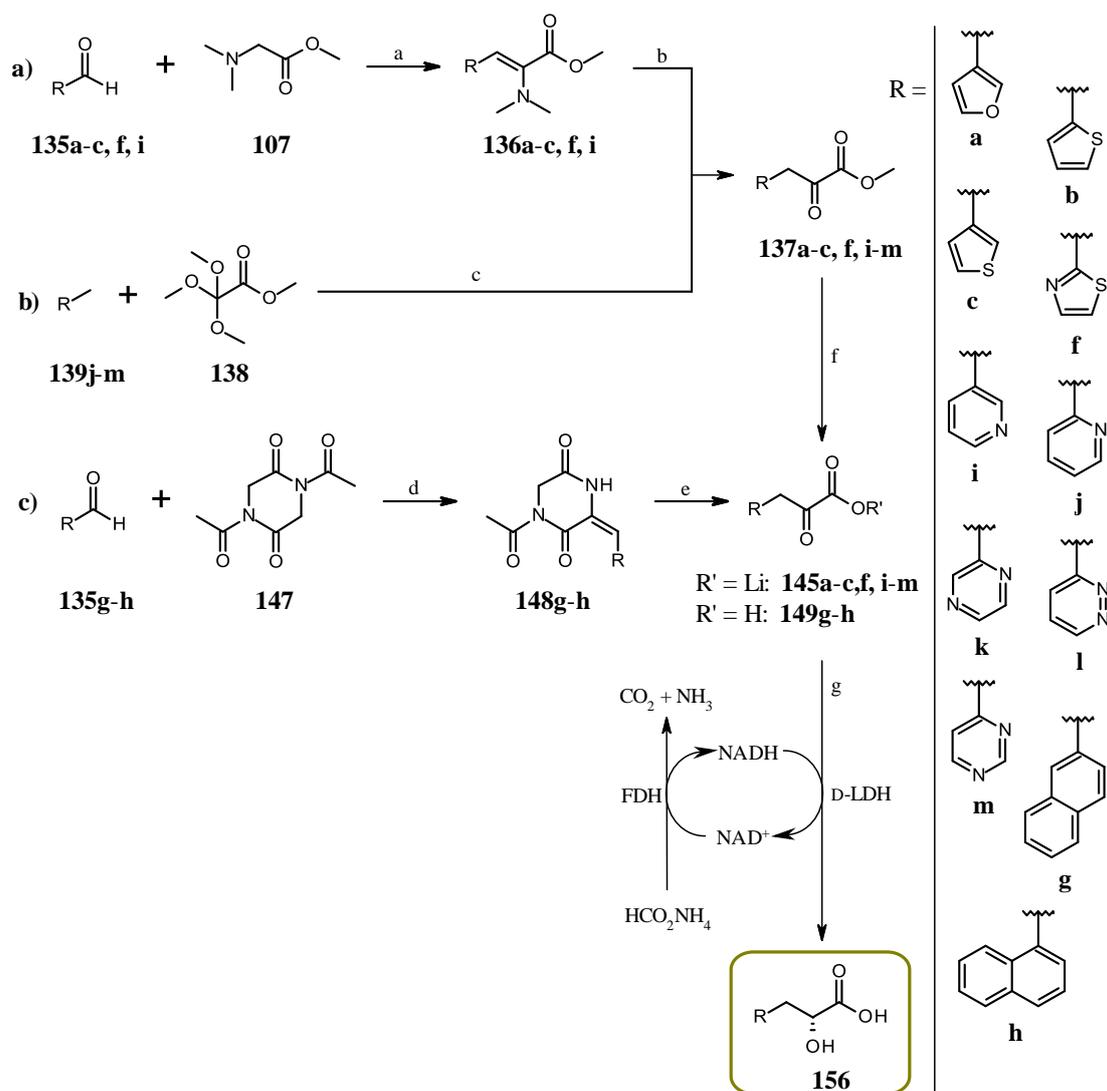
Die Berechnungen zeigen eine hohe Flexibilität der aromatischen Reste im Kanal, was mit der Öffnung der Pore auf der Rückseite der Spalte einhergeht (Abb. 32). Auf diese Weise können die sperrigen Naphthyl- und Benzyloxy-Reste im Enzym bzw. an der Außenseite des Enzyms untergebracht werden.

1.6 Zusammenfassung der enzymatischen Methode

Insgesamt wurden drei verschiedene Methoden angewendet, um die Synthese von neun heteroaromatischen und zwei naphthylischen Milchsäure-Derivaten zu ermöglichen. Schema 21 zeigt, dass sowohl Syntheseweg a als auch b den Zugang zu den α -Oxoestern **137** ermöglichten. Bei Methode a gelang dies über die Enamine **135** als Zwischenstufe. Reaktionsweg b erlaubte eine einstufige Synthese durch Umsetzung von elektronenarmen Methyларomaten **139** mit dem Orthoester **138** und LDA. Die anschließende Esterhydrolyse von Verbindung **137** lieferte die entsprechenden Li-Carboxylate **145**, die schließlich für die enzymatische Reduktion eingesetzt wurden. Die naphthylischen Milchsäure-Derivate **156g-h** konnten über den Syntheseweg c (Schema 21) hergestellt werden. Die Umsetzung der entsprechenden Aldehyde **135g** und **135h** mit 2,5-Diketopiperazin **147** und anschließender saurer Hydrolyse lieferte die freien α -Oxocarbonsäuren **149g** und **149h**.

Alle synthetisierten Milchsäure-Derivate lieferten über die enzymatische Methode ausnahmslos einen Enantiomerenüberschuss von >99 %. Damit ist diese Methode hervorragend für die enantiomerenreine Synthese von (hetero)aromatischen Milchsäure-Derivaten geeignet.

Schema 21: Zusammengefasstes Schema mit den Routen a, b und c für die Synthese der α -Hydroxy-carbonsäuren **156**.



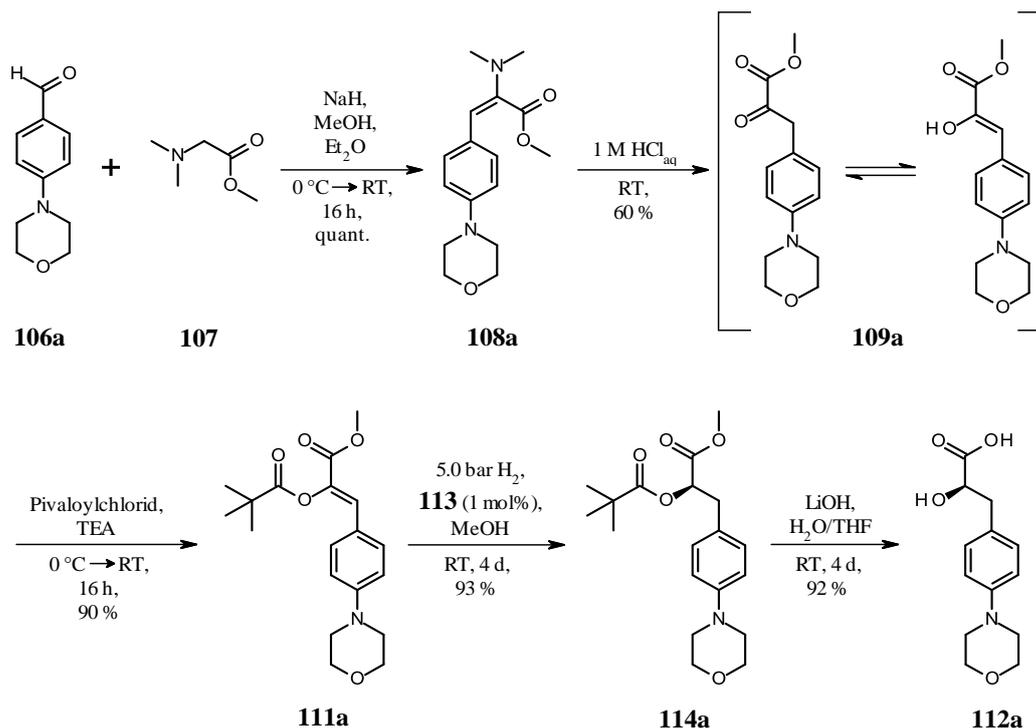
Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) NaH, MeOH, Et₂O, 0 °C → RT, 18 h; (b) 1 M HCl_{aq}, RT; (c) LDA, THF, -78 °C → RT, 18 h, dann 1 M HCl_{aq}, 1 h, RT; (d) NaOtBu, *t*BuOH, DCM, 3 h, RT; (e) 6 M HCl_{aq}, 6 h, Rückfluss; (f) LiOH, H₂O, THF, 0 °C, 4 h; (g) EDTA, H₂O, pH-Wert = 6.4-6.8, RT, 16-24 h.

2. Upscaling der Rh-katalysierten Hydrierung für die Synthese der enantiomerenreinen *p*-Morpholino-(D)-phenylmilchsäure im 10g-Maßstab

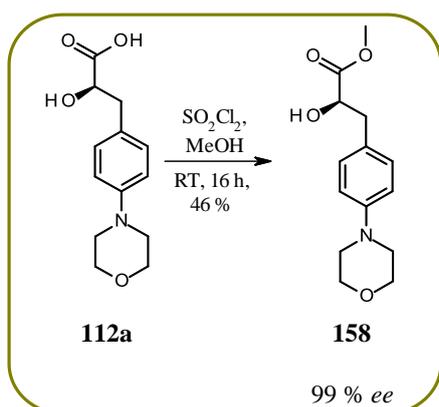
Wie oben bereits gesagt, konnte die Synthese der *p*-Morpholino-(D)-phenylmilchsäure (**112a**) sowohl über die enzymatische als auch über die Rh-katalysierte Methode mit einem Enantiomerenüberschuss von > 99 % realisiert werden.¹⁰⁵ Verbindung **112a** ist ein Synthesebaustein für die Totalsynthese von Emodepsid (**6**). Die enzymatische Methode ist besonders für die Synthese kleiner Mengen (mg-Maßstab) von α -Hydroxycarbonsäuren geeignet.¹⁰⁵ Für die Synthese von α -Hydroxycarbonsäuren im g-Maßstab eignet sich dagegen der Weg über die Rh-katalysierte enantioselektive Hydrierung besser.

2.1 Synthese der *para*-Morpholino-D-phenylmilchsäure

Wie auch bei der Methode der enzymatischen Reduktion wurde ausgehend von dem Aldehyd **106a** zunächst das Enamin **108a** synthetisiert. Dieser wurde über eine Kugelrohrdestillation unter Vakuum gereinigt und als gelber Feststoff in quantitativer Ausbeute erhalten (Schema 22). Nach saurer Hydrolyse mittels 1 M HCl_{aq} und basischer Aufarbeitung mit gesättigter NaHCO₃-Lösung wurde der α -Oxocarbonsäureester **109a** als ein hellgelber Feststoff in einer Ausbeute von 60 % erhalten. Die Umsetzung mit Pivaloylchlorid lieferte den Pivaloatester **111a**, der im Anschluss für die enantioselektive Hydrierung im Autoklaven bei einem Wasserstoffdruck von 5 atm und katalytischen Mengen an Rh-DIPAMP (**113**, 1 mol%) durchgeführt wurde. Die abschließende basische Esterhydrolyse lieferte dann die gewünschte freie α -Hydroxycarbonsäure **112a**. Sowohl die Synthese im 1g- wie auch im 10g-Maßstab ergaben nahezu identische Ausbeuten und wurden unter gleichen Bedingungen durchgeführt. Der einzige Unterschied bestand in der Art der Aufarbeitung und Reinigung des Endproduktes **112a**. Während das Rohprodukt des kleinen Ansatzes entsprechend der Vorschrift von S. Lüttenberg säulenchromatographisch gereinigt wurde, zeigte sich für den großen Ansatz eine extraktive Reinigung als äußerst effektiv. Hierbei wurde nach beendeter Esterspaltung der pH-Wert durch Zugabe von 1 M HCl_{aq} auf 3-4 gestellt. Anschließend wurde das Lösungsmittel (THF/Wasser-Gemisch) unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand über eine Soxhlett-Extraktion gereinigt. Als Lösungsmittel wurde Chloroform verwendet, das das gewünschte Produkt langsam aus dem Rohgemisch löste und in die organische Phase überführte. Gleichzeitig verblieben die nur sehr schwer löslichen Salze in der Soxhlethülse. In beiden Reinigungsverfahren konnte ein rosafarbener Feststoff in einer Ausbeute von > 90 % erhalten werden. Insgesamt lieferte diese Synthesestrategie die α -Hydroxycarbonsäure **112a** in einer Gesamtausbeute von 43 %.

Schema 22: Syntheseroute zur Produktion von **112a** im 1g- und 10g-Maßstab.

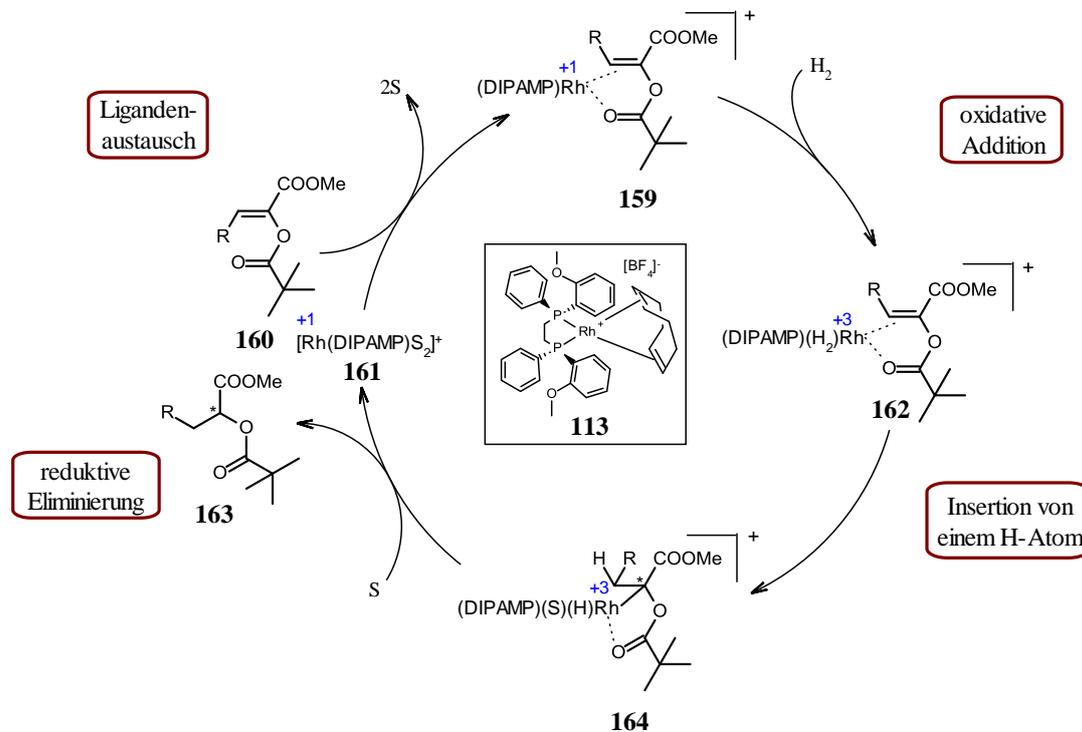
Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses erfolgte wiederum über den Methylester (**158**, Schema 23). Mittels chiraler Säule wurde ein *ee*-Wert von > 99 % bestimmt. Das entsprechende Racemat wurde über die Reduktion des α -Oxocarbonsäureesters mit NaBH₄ hergestellt.

Schema 23: Methylierung von Verbindung **112a**.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass das Upscaling der Rh-Hydrierungsmethode erfolgreich durchgeführt werden konnte. Die Anwendung einer Soxhletextraktion für den Großansatz (10 g) erleichterte die Reinigung des Endprodukts erheblich. Ebenso zeigte das Upscaling keinerlei Einfluss auf die Enantioselektivität. Diese stimmte mit einem *ee*-Wert von > 99 % mit dem aus der Literatur überein.

2.2 Allgemeiner Mechanismus der Rh-katalysierten Hydrierung

Schema 24: Allgemeiner katalytischer Zyklus der Rh-katalysierten Hydrierung eines Enolesters.

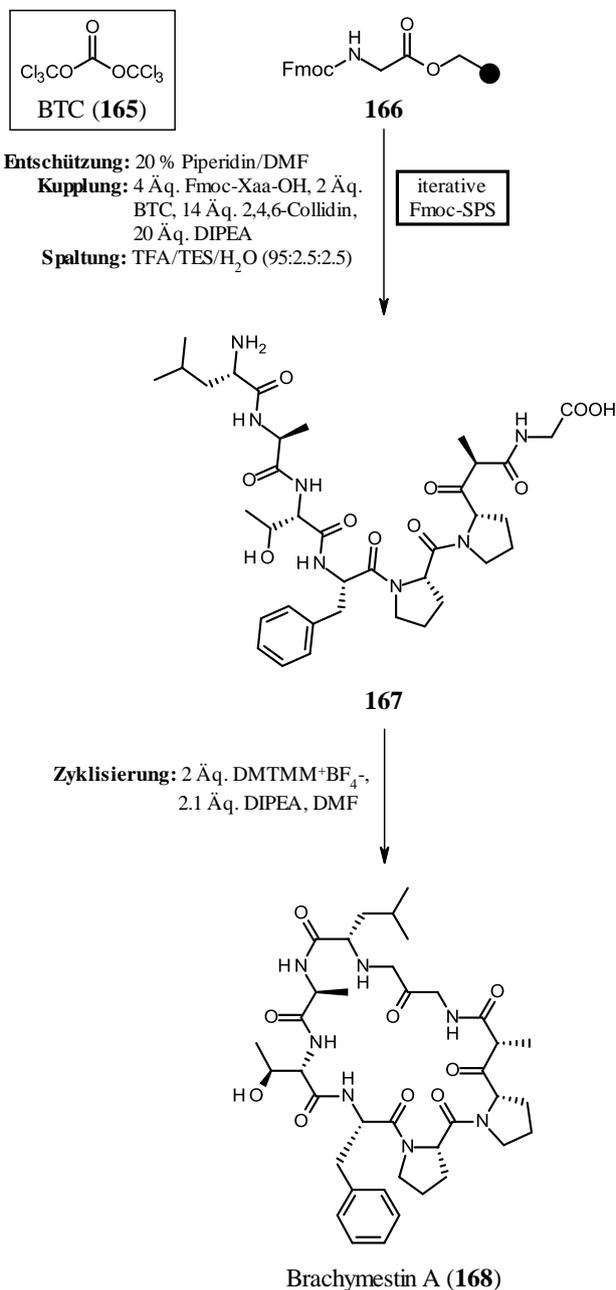


S = Lösungsmittel bzw. einzähniger Ligand

Der Reaktionsmechanismus der übergangsmetallkatalysierten asymmetrischen Hydrierung ist wohlbekannt.^{143,144,145,146} Dabei handelt es sich bei der aktiven Form um einen kationischen Rh(I)-Diphosphin-Komplex mit zwei Lösungsmittelmolekülen S (Schema 24). Der katalytische Zyklus beginnt unter Ausbildung eines kationischen Rh(I)-Diphosphin-Substrat-Komplexes **159**, der durch einen Ligandenaustausch zwischen dem aktiven Katalysator und dem Substrat, das als 2-zähniger Chelatligand fungiert, gebildet wird. Sowohl die Doppelbindung wie auch der Carbonylsauerstoff des Pivaloatesters stellen weitere Liganden dar. Über eine oxidative Addition von H₂ wird der Rh(III)-Diphosphin-Substrat-H₂-Komplex **162** gebildet, der im Anschluss durch die Übertragung von einem H-Atom auf die koordinierte olefinische Doppelbindung zu Komplex **164** transformiert wird (Insertion). Der Diphosphinligand bestimmt hierbei die Konfiguration. Im nächsten Schritt erfolgt die reduktive Eliminierung des fünfgliedrigen Organorhodiumhydrids **164** zu Komplex **161**. Gleichzeitig wird das gesättigte Produkt **163** aus dem katalytischen Zyklus entlassen. Das übertragene H-Atom wird am Rh(I)-Zentrum durch ein Lösungsmittelmolekül S ersetzt. Die *cis*-Addition von H₂ erfolgt bei dieser Methode unter Retention der Konfiguration.

3. Festphasensynthese von PF1022A unter Einsatz von Triphosgen (BTC) als Kupplungsreagenz

Schema 25: Totalsynthese von Brachystemin A (**4**) nach Su *et al.*¹⁴⁷

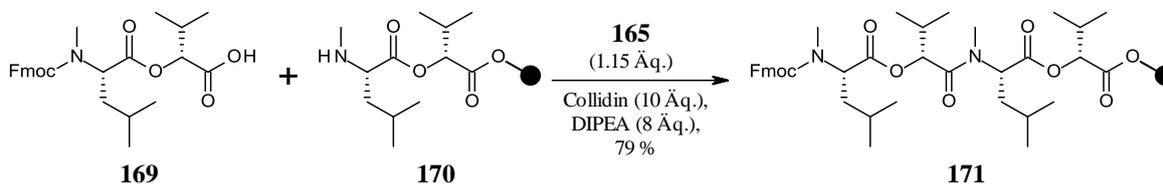


Ein Schlüsselschritt in der Festphasen- und auch Lösungssynthese von Peptiden ist die Aktivierung von Aminosäuren zur Ausbildung von Amidbindungen. Neben den bekannten Kupplungsreagenzien wie DCC, DIC, EDC*HCl, HOBT, HOAt, BOP, PyBOP, BOP-Cl und HATU ist auch Triphosgen (BTC, **165**) hocheffizient wie jüngste Arbeiten bestätigen. So gelang es der Arbeitsgruppe um W. Su 2014, eine komplette Totalsynthese von Brachystemin A (**168**) mittels Festphasensynthese am Wang-Harz durchzuführen (Schema 25).¹⁴⁷ 2015 gelang dieser Arbeitsgruppe ebenfalls die Entwicklung einer vollautomatischen Festphasensynthese-strategie für die Totalsynthese von Pyrrol-Imidazol-Polyamiden unter Verwendung von Triphosgen.¹⁴⁸ Bei den Kupplungsreaktionen wurde zudem keine Racemisierung beobachtet. Darüber hinaus zeigte sich Triphosgen effizient in der Kupplung von *N*-alkylierten Aminosäuren.¹⁴⁹

Wie oben bereits gesagt, konnte im Arbeitskreis um J. Scherkenbeck eine Festphasensynthese von PF1022A unter Verwendung von Wang-Harz bzw. Kaiser-Oxim als Trägermaterial und HATU als Kupplungsreagenz für Amidsynthesen realisiert werden.^{92,93} Sowohl die 4x2- als auch die 8x1-Synthese erwiesen sich als effiziente Methoden. Darüber hinaus wurde in einem Screeningversuch verschiedener Kupplungsreagenzien gezeigt, dass mit Triphosgen als Kupplungsreagenz in der Synthese des

Tetradepsipeptids **171** am Wang-Harz eine sehr gute Ausbeute erzielt werden konnte (Schema 26).¹⁵⁰

Schema 26: Synthese des Tetradepsipeptids **171** am Wang-Harz unter Verwendung von BTC (**165**) als Kupplungsreagenz.



Basierend auf diesem Ergebnis sollte nun unter Verwendung von Triphosgen eine Festphasensynthese am Wang-Harz durchgeführt werden, in der das lineare Octadepsipeptid als Vorstufe zur Herstellung von PF1022A synthetisiert werden soll. Hierbei wurde sowohl die 8x1- als auch die 4x2-Synthese von Lüttenberg *et al.* aufgegriffen.^{92,93}

Mechanistisch betrachtet ist Triphosgen (**165**) nicht das eigentliche Kupplungsreagenz, sondern das *in situ* freigesetzte Phosgen (Kohlenoxidichlorid). Auf Grund der hohen Toxizität ist Phosgen in reiner Form als Kupplungsreagenz ungeeignet. Das häufig als Ersatz für Phosgen verwendete flüssige Diphosgen (Trichlormethylchlorformiat) ist wegen seiner physikalischen Eigenschaften besser zu handhaben. Lagerung und Einsatz sind aber verglichen mit Triphosgen aufwendiger. Durch seinen festen Aggregatzustand und die daraus resultierende komfortable Handhabung wird mit Triphosgen ein sichereres Arbeiten gewährleistet. Darüber hinaus ist es kostengünstig und weist eine geringere Anfälligkeit gegenüber Hydrolyse auf.

Ein Molekül Triphosgen setzt drei Äquivalente Phosgen frei, das mit OH-, NH₂- oder COOH-Nukleophilen die entsprechenden Chloroformiate, Isocyanate oder Carbonsäurechloride bildet. Die terminale Carbonsäurefunktion eines Peptids bzw. Depsipeptids wird so in sein reaktives Carbonsäure-Derivat überführt, das als aktivierte Spezies mit dem am Harz immobilisierten Peptid oder Depsipeptid unter Ausbildung einer Amidbindung reagiert.

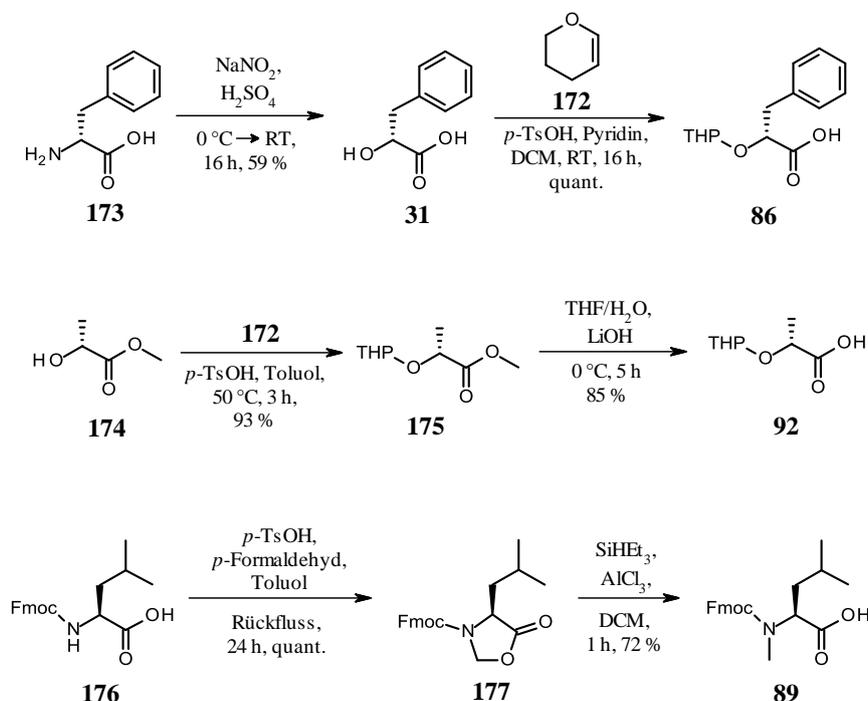
3.1 8x1-Festphasensynthese von PF1022A

Bei der 8x1-Festphasensynthese wurden sowohl die Amid- als auch die Esterbindungen an der festen Phase durchgeführt. Inklusive Entschützung und abschließender Makrozyklisierung zum PF1022A (**5**) beinhaltet die Methode insgesamt 17 Stufen.

3.1.1 Synthese der Monobausteine

Die für die Festphasensynthese benötigten THP-geschützten Milchsäurebausteine **86** und **92** und die Fmoc-geschützte Aminosäure **89** konnten aus kommerziell erhältlichen Vorstufen erfolgreich hergestellt werden (Schema 27).

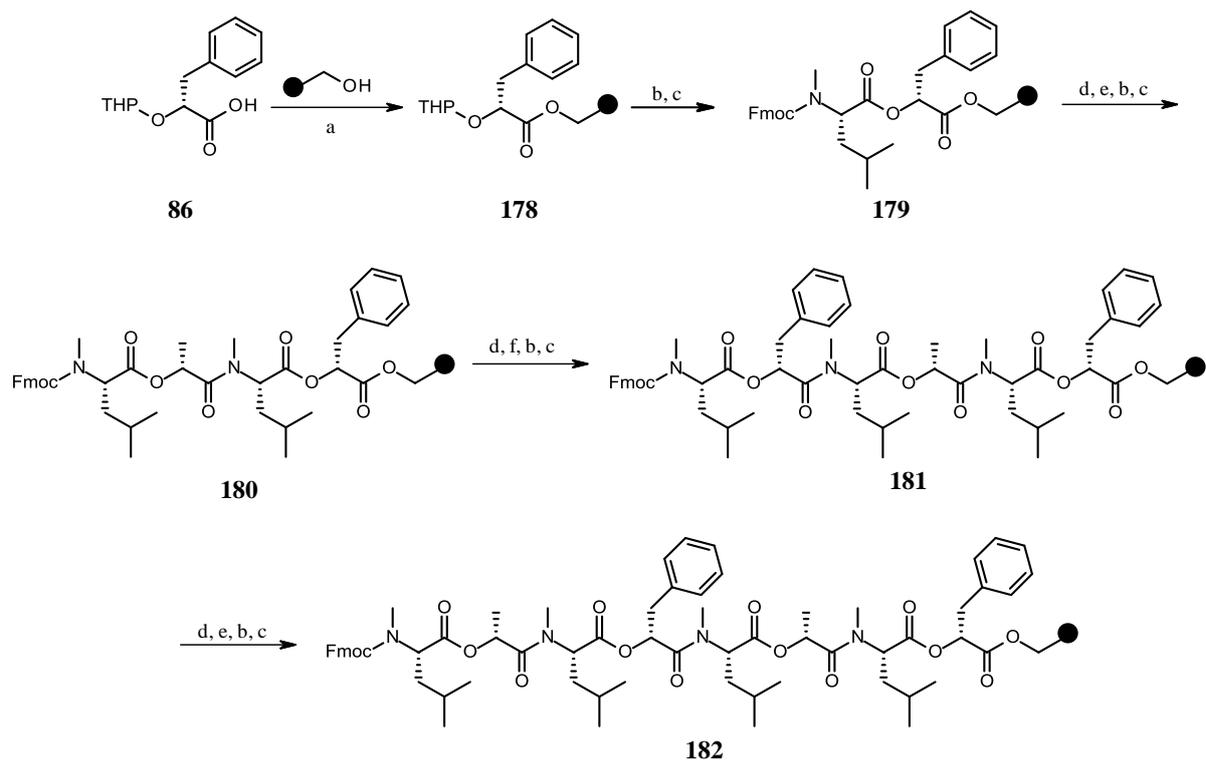
Schema 27: Synthese der Monobausteine **86**, **89** und **92**.



Beginnend mit Phenylalanin (**173**) erfolgte die Synthese von D-Phenylmilchsäure (**31**) über eine Diazotierung mit NaNO_2 .¹⁵¹ Aus der Umsetzung der freien OH-Gruppe mit Dihydropyran (**172**) resultierten die THP-geschützten Produkte **86** und **175**.¹⁵² Baustein **92** wurde schließlich über die basische Esterhydrolyse aus Verbindung **175** erhalten. Fmoc-N-Me-Leu (**89**) wurde ausgehend von Fmoc-L-Leucin (**176**) über das Oxazolidinon-Intermediat **177** synthetisiert.¹⁵³

3.1.2 8x1-Festphasensynthese der linearen Vorstufe des Cyclooctadepsipeptids

Wie in der Literatur beschrieben, wurde die Festphasensynthese mit der Anknüpfung von Baustein **86** an das Wang-Harz begonnen (Schema 28).⁹² Die Synthese der Esterbindungen wurde über die Steglich-Veresterung unter Verwendung von DIC durchgeführt. Die Amidbindungen erfolgten wie bereits erwähnt mit Triphosgen (**165**) als Kupplungsreagenz, wobei jeder Kupplungsschritt zweimal durchgeführt wurde.

Schema 28: 8x1-Festphasensynthese zur Herstellung von Octadepsipeptid **182**.

Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) DIC, HOBT, DMAP, THF, RT, 16 h; (b) *p*-TsOH, DCM/MeOH 97:3, RT, 2x1 h; (c) Fmoc-*N*-Me-Leu (**89**), DIC, HOBT, DMAP, THF, RT, 16 h (2x); (d) 25% Piperidin/THF, RT, 30 min; (e) THP-Lac (**92**), BTC (**165**), DIPEA, 2,4,6-Collidin, THF, RT, 16 h (2x); (f) THP-PhLac (**86**), BTC (**165**), DIPEA, 2,4,6-Collidin, THF, RT, 16 h (2x).

Triphosgen (**165**) und das immobilisierte Depsipeptid wurden zunächst in THF gelöst und anschließend mit 2,4,6-Collidin versetzt. Die Zugabe der Base bewirkte die Bildung eines farblosen Niederschlages. Der am Harz immobilisierte Baustein wurde zuerst mit DIPEA versetzt, bevor es dann mit der Suspension zusammengegeben wurde. Die Reaktionsmischung wurde dann für 16 Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt. Nach mehrfachem Waschen des Harzes wurde der Vorgang wiederholt.¹⁵⁴

Die erfolgreiche Anknüpfung eines jeden einzelnen Bausteins konnte über die HPLC-MS nachgewiesen werden. Hierfür wurde eine Probe des Harzes entnommen und mit einer Spaltlösung (TFA/DCM, 1:1) versetzt. Nach Literaturverfahren wurde die Beladung per Fmoc-Titration nach jeder Amidsynthese bestimmt.^{155,156} Die ermittelten Werte werden in Tabelle 3 sowohl mit den theoretischen Beladungen als auch mit den Werten der bereits entwickelten Festphasensynthese unter Verwendung von HATU vergleichend dargestellt.

Tabelle 3: Bestimmte Beladungen der 8x1-Synthese im direkten Vergleich mit den theoretisch berechneten und den von S. Lüttenberg erzielten Beladungen.

Stufen der 8x1-Synthese	bestimmte Beladung [mmol/g]	theoretische Beladung [mmol/g]	Ausbeute [%]	Beladung der SPS unter Verwendung von HATU (S. Lüttenberg) ¹⁵⁷ [mmol/g]
Didepsipeptid 179	0.69	0.69	100	0.65
Tetradepsipeptid 180	0.31	0.61	51	0.45-0.5
Hexadepsipeptid 181	0.20	0.52	38	0.35
Octadepsipeptid 182	0.06	0.47	13	0.22

Der Vergleich zeigt, dass die Beladungen der Festphasensynthese mit Triphosgen als Kupplungsreagenz schlechter sind als die nach der von S. Lüttenberg entwickelte Methode. Die Substitution von HATU durch Triphosgen erbrachte nicht die gewünschte Optimierung der 8x1-Festphasensynthese.

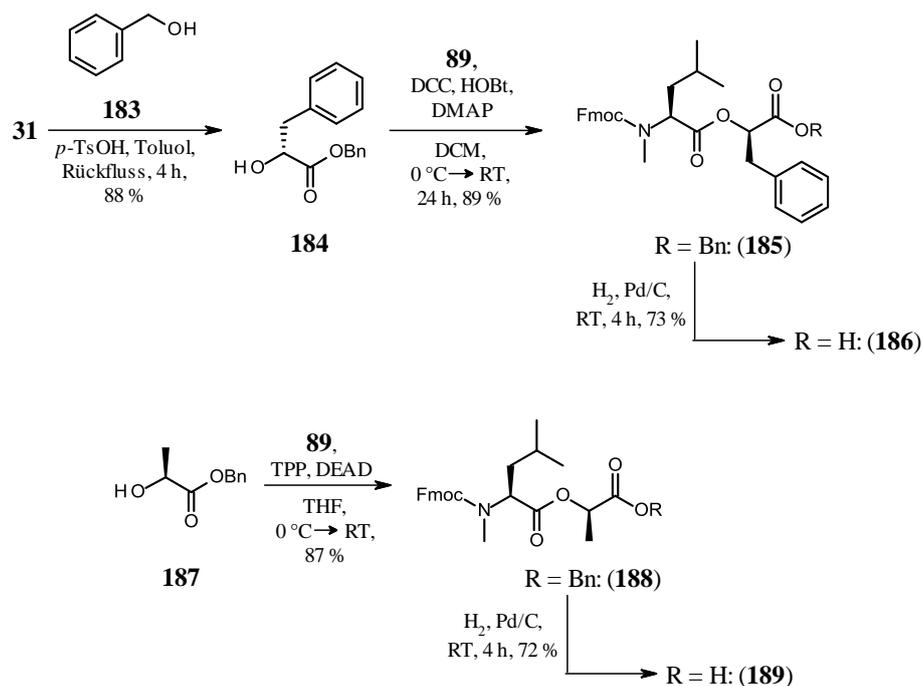
3.2 4x2-Festphasensynthese von PF1022A

Der Fokus der 4x2-Festphasensynthese lag, im Vergleich zur 8x1-Synthese, ausschließlich auf der Bildung der Amidverknüpfungen unter Einsatz von Triphosgen (**165**) als Kupplungsreagenz. Der Vorteil der 4x2-Synthese besteht darin, dass die Didepsipeptide unter Ausbildung der kritischen Esterbindungen vorab in Lösung synthetisiert werden.

3.2.1 Synthese der Didepsipeptide als Bausteine

Für die 4x2-Festphasensynthese wurden vorab die Didepsipeptide **186** und **189** in Lösung synthetisiert, bevor sie an der festen Phase über die Ausbildung von Amidbindungen zum linearen Octadepsipeptid verknüpft wurden (Schema 29).

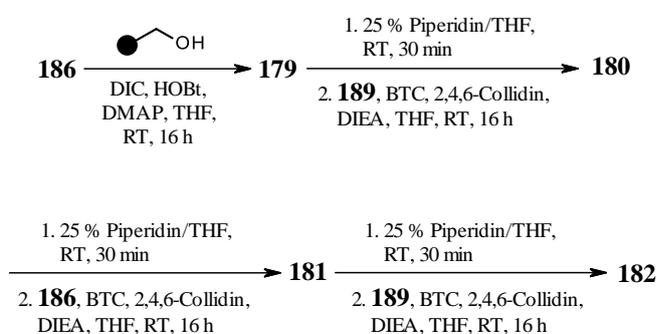
Unter Mitsunobu-Bedingungen wurde *N*-Me-Fmoc-Leu (**89**) mit L-Laktat **187** unter Inversion der Konfiguration zu Didepsipeptid **188** umgesetzt. Die Hydrogenolyse lieferte anschließend die freie Carbonsäure **189**. D-Phenylmilchsäure-Derivat **184** konnte ausgehend von der Carbonsäure **31** (s.o. Schema 27) über die Veresterung mit Benzylalkohol (**183**) gewonnen werden. Die darauffolgende Umsetzung mit Aminosäure **89** resultierte in der Synthese von Didepsipeptid **185**. Die abschließende Hydrogenolyse ergab die freie Carbonsäurefunktion in Verbindung **186**.

Schema 29: Synthese der Didepsipeptide **186** und **189**.

3.2.2 Synthese des linearen Octadepsipeptids

Mit der Anknüpfung von Didepsipeptid **186** an das Wang-Harz wurde die Festphasensynthese

Schema 30: 4x2-Festphasensynthese von Cyclooctadepsipeptid **182** unter Verwendung von BTC (**165**).



eingeleitet (Schema 30). Über eine Steglich-Veresterung erfolgte die Ausbildung des Esters und alle weiteren Anknüpfungen zum linearen Octadepsipeptid **182** verliefen unter der Ausbildung von Amidbindungen. Analog zur 8x1-Festphasensynthese wurde auch hier die Synthese über die HPLC-MS und die Fmoc-Titration kontrolliert

(Tabelle 4). Eine Verschlechterung der Beladungen wurde sichtbar. Mit der 4x2-Synthese konnte gezeigt werden, dass die Ursache für die Verschlechterung der Ausbeuten in den Amidsynthesen lag.

Tabelle 4: Bestimmte Beladungen der 4x2-Synthese im direkten Vergleich mit den theoretisch berechneten und den von S. Lüttenberg erzielten Beladungen.

Stufen der 4x2-Synthese	bestimmte Beladung [mmol/g]	theoretische Beladung [mmol/g]	Ausbeute [%]	Beladung der SPS unter Verwendung von HATU (S. Lüttenberg) ¹⁵⁷ [mmol/g]
Didepsipeptid 179	0.60	0.69	86	0.65
Tetradepsipeptid 180	0.12	0.61	20	0.45-0.5
Hexadepsipeptid 181	0.04	0.52	8	0.35
Octadepsipeptid 182	0.01	0.47	2	0.22

4. Totalsynthese von Bassianolid-Derivaten durch Totalsynthese in Lösung

Über die von Lüttenberg *et al.* entwickelte Festphasensynthese für PF1022A (**5**) bzw. Emodepsid (**6**) konnte eine Reihe von weiteren interessanten PF1022A-Analoga synthetisiert werden. Hierbei zeigte sich, dass die entwickelte Methode auf solche Cyclooctadepsipeptide beschränkt ist, die dem Naturstoff **5** in ihrer Struktur sehr ähnlich sind. Andere Cyclooctadepsipeptide konnten daher nicht erfolgreich über die Festphasensynthese synthetisiert werden. Die Kombination aus einer geringen Menge Endprodukt und einem großen Anteil an Nebenprodukten machte eine Isolierung der gewünschten Depsipeptide letztendlich unmöglich. Eine Alternative sollte nun über die Lösungssynthese realisiert werden.

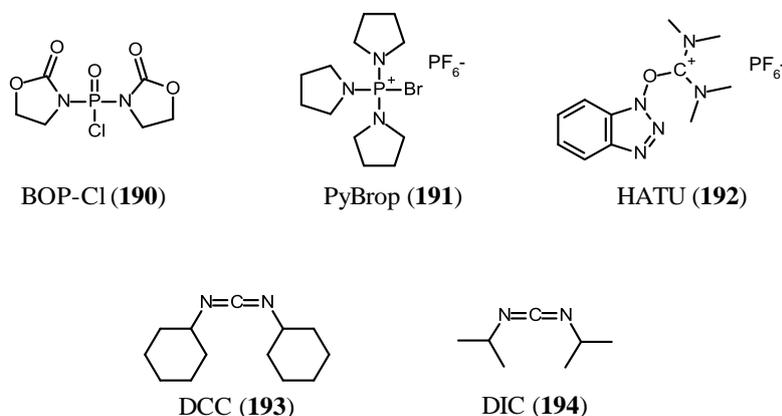
4.1 Optimierung der Kupplungsreaktion zur Amidbindung durch Screening verschiedener Kupplungsreagenzien

Ein entscheidender Schritt bei der Kupplung der Depsipeptide ist die Bildung einer amidischen Bindung. In der Peptidchemie erfolgt dies für gewöhnlich unter Zuhilfenahme von Kupplungsreagenzien. Vor allem das Verbinden von *N*-methylierten Fragmenten bzw. solchen mit sterisch anspruchsvollen Resten stellt eine besondere Herausforderung dar.

Beispielhaft wird in diesem Abschnitt die Optimierung einer Kupplungsreaktion von zwei Didepsipeptiden durch Variation von Kupplungsreagenzien behandelt (Schema 32). Hierzu wurden fünf verschiedene, käuflich erworbene Kupplungsreagenzien auf ihre Effektivität untersucht (Abb. 33). Zum einen wurde das bereits von J. Scherkenbeck für die Totalsynthese von PF1022A eingesetzte und bewährte Kupplungsreagenz BOP-Cl (**190**) verwendet.⁸⁸ Zum

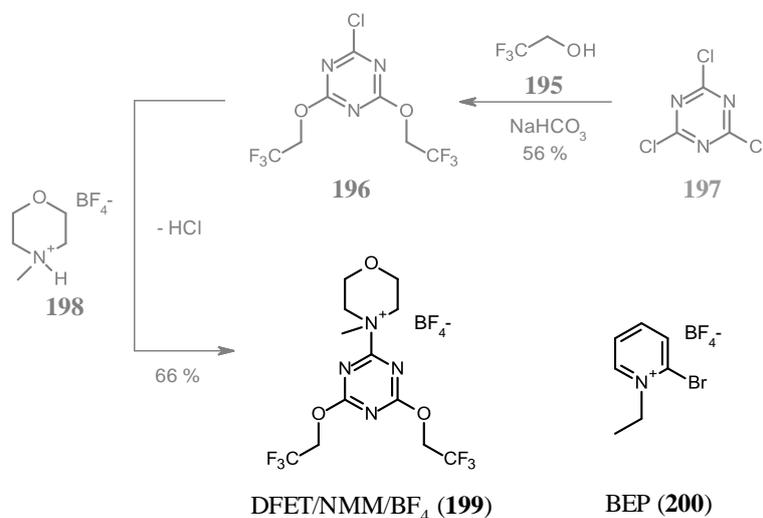
anderen sind die in der Peptidsynthese vielseitig eingesetzten Kupplungsreagenzien PyBrop (**191**) und HATU (**192**) getestet worden. Zusätzlich wurden die Carbodiimide DCC (**193**) und DIC (**194**) im Hinblick auf ihre Effektivität zur Amidsynthese untersucht.

Abb. 33: Für den Screeningversuch eingesetzte Kupplungsreagenzien.



Neben den oben genannten gängigen Kupplungsreagenzien wurde zusätzlich das Triazin-Derivat DFET/NMM/BF₄ (**199**) als weiteres, „modernes“ Kupplungsreagenz untersucht. Basierend auf den Arbeiten von Jastrzabek *et al.* hat sich dieses Reagenz vor allem für die Kupplung von sterisch anspruchsvollen Substraten bewährt.¹⁵⁸ Ebenso wurde BEP (**200**), welches von J.-C. Xu ebenso als effektives Kupplungsreagenz für sterisch gehinderte Peptide beschrieben wurde, verwendet.¹⁵⁹ Während das DFET/NMM/BF₄-Salz vorab über zwei Reaktionsschritte ausgehend von Cyanurchlorid (**197**) synthetisiert wurde, ist BEP käuflich zu erwerben (Schema 31).

Schema 31: Synthese von Kupplungsreagenz **199** und Struktur von BEP (**200**).



Für die Vergleichbarkeit der Kupplungsreagenzien wurde, außer bei der Nutzung des Reagenzes **199**, jede Reaktion unter den gleichen Bedingungen durchgeführt und nur durch Variation der Kupplungsreagenzien verändert (Schema 32). Während die Reaktionen mit den Kupplungsreagenzien **190-194** und **200** in DCM und der Zugabe von 2.5 Äquivalenten DIPEA sowie 1.3 Äquivalenten des Kupplungsreagenzes erfolgte, wurde für die Reaktion mit Kupplungsreagenz **199** zunächst eine Voraktivierung vorgenommen. Dipeptid **201a** wurde hierbei zunächst mit dem Reagenz **199** und NMM versetzt. Nach 20 Minuten erfolgte die Zugabe von Dipeptid **202b**. Der Verlauf der Reaktionen wurde durch Probenentnahmen in bestimmten Zeitintervallen kontrolliert. Hierbei wurde ein bestimmtes Aliquot aus der Reaktionsmischung entnommen und dieses nach einer wässrigen Aufarbeitung mittels HPLC-MS analysiert. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung wurde nach Reaktionsende die Ausbeute über eine Auswaage bestimmt. Die Ergebnisse hierzu sind in Tabelle 5 und Abbildung 34 zusammengefasst.

Schema 32: Allgemeines Schema zur Synthese von Tetradepeptid **203a**.

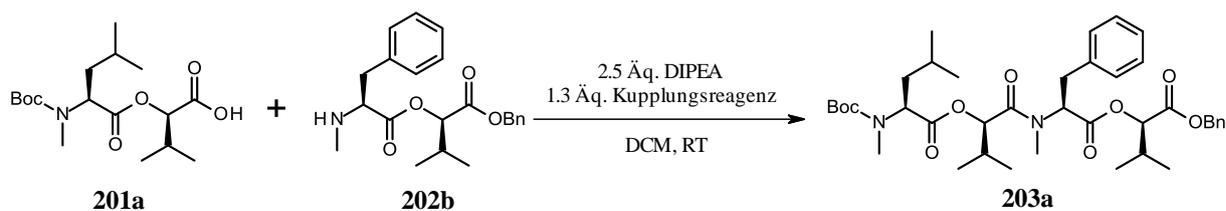


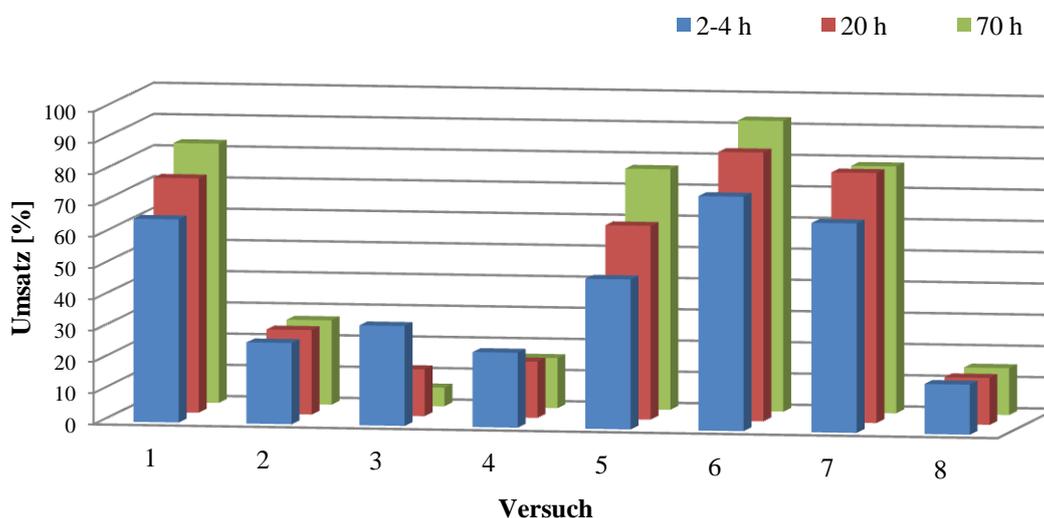
Tabelle 5: Ausbeuten des Screenings von Kupplungsreagenzien **190-194**, **199** und **200**.

Versuch	Kupplungsreagenz	Umsatz nach ^d			Ausbeute ^a
		2-4 h	20 h	70 h	
1	BOP-Cl (190)	65 %	75 %	83 %	74 %
2	DIC (194)	26 %	27 %	27 %	33 %
3	DIC ^b (194)	32 %	15 %	6 %	11 %
4	DCC (193)	24 %	18 %	16 %	23 %
5	PyBrop (191)	48 %	62 %	77 %	100 %
6	BEP (200)	75 %	86 %	93 %	81 %
7	HATU (192)	67 %	80 %	79 %	75 %
8	DFET/NMM/BF ₄ ^c (199)	16 %	15 %	15 %	26 %

(a) Gravimetrische Ausbeute, die nach extraktiver Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung bestimmt wurde; (b) zuzüglich 1.3 Äq. DMAP und 1.3 Äq. HOBt; (c) NMM wird bei 0 °C zu einer Lösung aus Carbonsäure **201a** und Kupplungsreagenz **199** in THF gegeben und nach 20 min mit Amin **202b** versetzt und weiter bei RT gerührt; (d) Umsatz bestimmt über HPLC-MS.

Der Einsatz von PyBrop (**191**) zeigte hierbei die besten Resultate (Tabelle 5, Versuch 5). Hier konnte nach einer kontinuierlichen Steigerung des Umsatzes eine quantitative Endausbeute erzielt werden. Sehr gute Ausbeuten lieferten auch die Reaktionen, in denen BOP-Cl (**190**), HATU (**192**) und BEP (**200**) ihren Einsatz fanden (Tabelle 5, Versuche 1, 6 und 7). Der Umsatz der Reaktion unter Verwendung von HATU (**192**) konnte nach einer Reaktionszeit von 20 Stunden nicht mehr erhöht werden. Im Gegensatz dazu zeigte der Einsatz von BOP-Cl (**190**) und BEP (**200**) eine stetige Erhöhung des Umsatzes mit fortlaufender Reaktionszeit. Die Carbodiimide (Tabelle 5, Versuche 2, 3 und 4) zeigten eher nur moderate Umsätze, was sich auch in den Endausbeuten widerspiegelte. Ähnliche Ergebnisse lieferte enttäuschenderweise auch der Einsatz von DFET (**199**, Tabelle 5, Versuch 8).

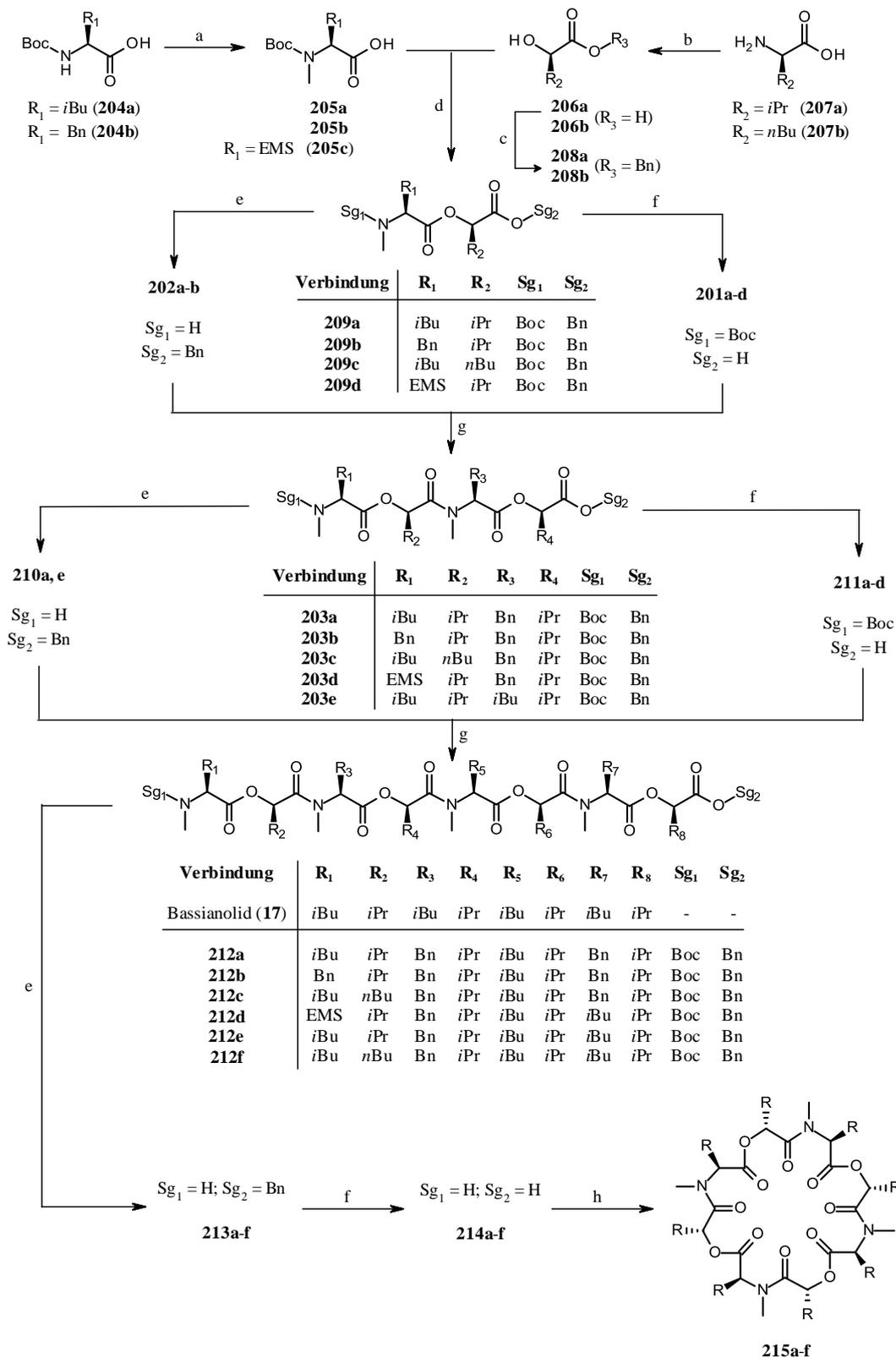
Abb. 34: Schematische Darstellung der Ergebnisse aus Tabelle 5.



Aus den vier effizientesten Kupplungsreagenzien (Tabelle 6, Versuche 1, 5-7) wurde BOP-Cl (**190**) für die bevorstehende Totalsynthese der Bassianolid-Derivate ausgewählt.

4.2 Synthese der Cyclooctadepsipeptide in Lösung

Für die Lösungssynthese wurde die Boc/Benzyl-Schutzgruppenstrategie gewählt (Schema 33), die sich bereits in vielen anderen Synthesen bewährt hat. Die benötigten α -Hydroxycarbonsäuren **206a-b** wurden über die Diazotierungsintermediate der entsprechenden Aminosäuren **207a-b** hergestellt. Im Anschluss folgte die Schützung der Carbonsäurefunktionen über die Derivatisierung zu den Benzylestern **208a-b**. Die käuflich erworbenen Boc-geschützten Aminosäuren **204a-b** wurden entweder über eine Reaktion mit Dimethylsulfat oder Methyljodid zu ihren korrespondierenden Analoga **205a-b** N-methyliert.

Schema 33: Totalsynthese der Cyclooctapeptide **215a-f**.

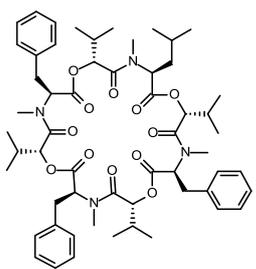
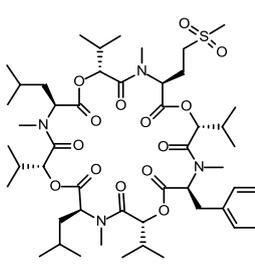
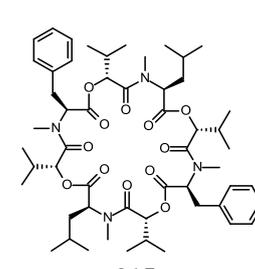
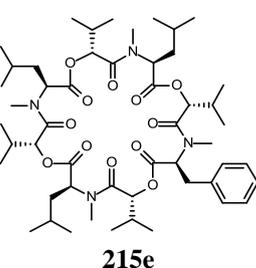
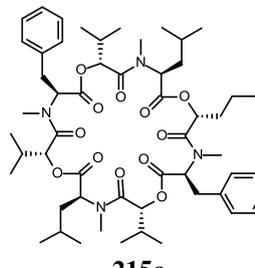
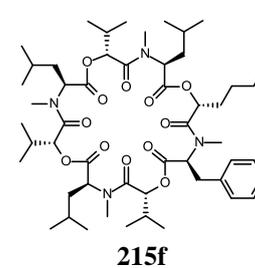
Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) für **204a**: NaH, Dimethylsulfat, THF, 15 °C, 2 h; für **204b**: MeI, NaH, THF, RT, 24 h; (b) NaNO₂ (40 %ig), H₂SO₄, 2 h bei 0 °C, 16 h bei RT, dann Zugabe von NaNO₂ (40 %ig), H₂SO₄, 6 h bei 0 °C, dann RT, 16 h; (c) BnOH, *p*-TsOH, Toluol, Rückfluss, 4 h; (d) HOBt, DMAP, DIC, 30 min bei 0 °C, dann 24 h, RT; (e) TFA, DCM, 0 °C → RT, 16 h; (f) Pd/C (10 mol%), EtOH o. DCM, RT, 16 h; (g) BOP-Cl, DIPEA, DCM, 0 °C → RT, 1-3 d; (h) BOP-Cl, DIPEA, DCM (1 M), 0 °C → RT, 1-3 d.

Die Depsipeptide **209a-d** ließen sich dann über eine Steglich-Veresterung herstellen, bei der ausschließlich DIC (**194**) das Kupplungsreagenz der Wahl war. Nach entsprechender Entschützung der Boc-Schutzgruppe mit TFA bzw. des Benzylesters über eine Pd-katalysierte Hydrogenolyse zu den Verbindungen **202a-b** und **201a-d** folgten im nächsten Schritt die Amidkupplungen der Didepsipeptide zu den entsprechenden Tetradepsipeptiden **203a-e**. Die Synthese aller Amidbindungen konnte durch die Verwendung des Kupplungsreagenzes BOP-Cl (**190**) mit guten bis sehr guten Ausbeuten durchgeführt werden. Die terminale Entschützung und die darauf folgende Umsetzung der Tetradepsipeptide **210a-e** und **211a-d** ergab die linearen Octadepsipeptide **212a-f**. Die abschließende Makrozyklisierung zu den Cyclooctadepsipeptiden **215a-f** erfolgte dann nach vollständiger Entschützung unter dem Hochverdünnungsprinzip, in der erneut BOP-Cl (**190**) Verwendung fand.⁸⁸

4.3 Zusammenfassung und biologische Wirkung

Insgesamt konnten alle sechs Cyclooctadepsipeptide **215a-f** erfolgreich unter Verwendung von BOP-Cl (**190**) und DIC (**194**) als Kupplungsreagenzien synthetisiert werden. Die Ausbeuten der finalen Zyklisierung zur Synthese der Bassianolid-Derivate **215a-f** lagen zwischen 15 und 62 % (Tabelle 6). Darüber hinaus wurden Gesamtausbeuten von 7 bis 29 % erhalten. Die anschließenden *in vitro*-Untersuchungen an adulten Nematoden *Nippostrongylus brasiliensis* (bei einer Konzentration von 1 und 10 µg/mL) ergaben, dass alle Bassianolid-Derivate **215a-f** – verglichen mit Emodepsid (**6**) – nur schwache anthelmintische Aktivitäten aufwiesen. Ein Grund dafür könnte der große strukturelle Unterschied der Derivate zu den hochwirksamen Cyclooctadepsipeptiden Emodepsid (**6**) bzw. PF1022A (**5**) sein; trotz des Einbaus von *N*-methylierten Aminosäuren und einer alternierenden Depsipeptidstruktur. Während PF1022A bzw. Emodepsid aus den Hydroxycarbonsäuren Milchsäure und Phenylmilchsäure aufgebaut sind, bestehen die synthetisierten Bassianolid-Derivate **215a-f** aus der (*R*)-2-Hydroxy-*iso*-valeriansäure (**206a**) und der (*R*)-2-Hydroxycaprinsäure (**206b**). Darüber hinaus weist keines der Derivate eine C₂-Symmetrie auf.

Tabelle 6: Gesamtausbeuten, Ausbeuten der Zyklisierung und biologische Daten der Bassianolid-Derivate **215**.

Struktur	 215b	 215d	 215a	E M O D E P S I D
Ausbeute der Zyklisierung [%]	41	50	15	-
Gesamtausbeute [%]	9	20	7	-
Aktivität bei 10 µg/mL [%]	≤ 40	≤ 40	≤ 40	> 80
Aktivität bei 1 µg/mL [%]	≤ 40	≤ 40	> 40 – 60	> 80
Struktur	 215e	 215c	 215f	E M O D E P S I D
Ausbeute der Zyklisierung [%]	62	43	60	
Gesamtausbeute [%]	17	19	29	
Aktivität bei 10 µg/mL [%]	≤ 40	≤ 40	> 40 – 60	> 80
Aktivität bei 1 µg/mL [%]	≤ 40	≤ 40	≤ 40	> 80

5. Darstellung von PF1022A-Derivaten durch direkte Funktionalisierung

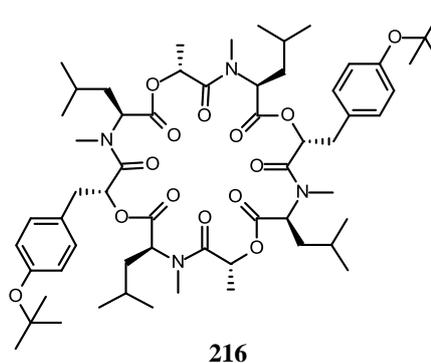
Am PF1022A (**5**) wurden bereits verschiedene Untersuchungen durchgeführt, um die Aromaten im Cyclooctadepsipeptid zu funktionalisieren. Über die Variation der Reaktionsbedingungen konnten Rückschlüsse auf die Beständigkeit des Naturstoffs **5** gezogen werden.^{31,82,83} Auf dieser Grundlage werden in der folgenden Arbeitsphase eine Reihe von weiteren Methoden für neue PF1022A-Analoga erarbeitet, deren Wirksamkeit im Rahmen der Kooperation mit Bayer Animal Health GmbH bestimmt wurde. Dazu kamen sowohl *in vitro*-Tests an den Nematoden *Nippostrongylus brasiliensis* nach der Methode von Rapson *et al.*^{160,161} als auch Messungen am SLO-1-Kanal zum Einsatz. Nach E. B. Rapson

wurden die adulten Nematoden mit der Testsubstanz über eine Periode von vier Tagen inkubiert. Über die Freisetzung von Acetylcholinesterase (AChE) wurde die Aktivität der Testsubstanzen bestimmt, welche in Form von IC_{50} - (Inhibition des Enzyms) und EC_{50} -Werten (auffällige Veränderung des Verhaltens der Nematoden) dokumentiert wurde. Diese Werte wurden dann in Beziehung zu den mit Emodepsid (**6**) erzielten Werten gesetzt. Die Aktivität am SLO-1-Kanal wurde über Spannungsuntersuchungen am Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* bestimmt. Die hierbei bestimmten Potentiale (E) werden in Form von pE_{50} -Werten tabellarisch festgehalten (s.u.), die dem negativen dekadischen Logarithmus der halbmaximalen Aktivierungen (E_{50}) entsprechen.¹⁶²

5.1 Synthese von PF1022H

PF1022H (**28**) wird neben weiteren Derivaten fermentativ gewonnen und diente bereits als Ausgangsverbindung für die Synthese zahlreicher Derivate, insbesondere der Alkylethern. Vor allem das in der Wirksamkeit mit Emodepsid (**6**) gleichwertige *tert*-Butyl-Derivat **216** zeigte sich als ein besonders wichtiges Beispiel (Abb. 35). Damit stellt das zur PF1022-Familie gehörende Cyclodepsipeptid **28** eine wichtige Vorstufe für semisynthetische PF1022A-Analoga der zweiten Generation dar. Neben der freizuziehenden fermentativen Gewinnung wurde ausgehend von PF1022A (**5**) ein Syntheseverfahren zur Herstellung von PF1022H (**28**) entwickelt und patentiert.¹⁶³ Dieses beschreibt die Einführung der OH-Funktion über eine Diazotierung des aminfunktionalisierten Derivats **63** (Schema 10). Auf Grund der schlechten Ausbeute war die Synthese jedoch bisher mit dem Einsatz von großen Mengen des Ausgangsmaterial verbunden.

Abb. 35: PF1022A-Derivat **216**.



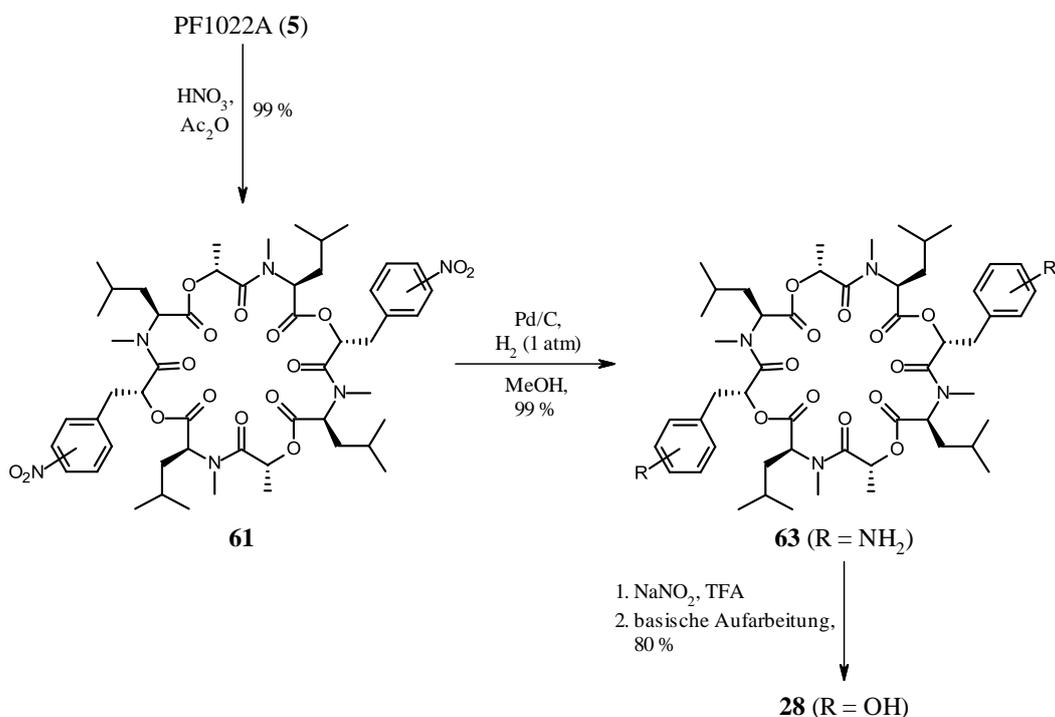
Diese Methode sollte nun optimiert werden. Darüber hinaus sollte eine alternative, möglichst effiziente Methode entwickelt werden, die den Zugang zu PF1022H (**28**) erleichtert.

5.1.1 Synthese von PF1022H über eine Diazotierung

Entsprechend der Synthesevorschrift wurde Naturstoff **5** zunächst mit rauchender Salpetersäure in Essigsäureanhydrid umgesetzt. Das Nitro-Derivat **61** wurde hierbei in quantitativer Ausbeute erhalten (Schema 34).¹⁶³ Im Anschluss folgte die Reduktion der Nitrogruppen mit Pd/C und H_2 zum Amin-Derivat **63**, ebenfalls in einer exzellenten Ausbeute. Im letzten Schritt wurde das Cyclodepsipeptid **63** durch Reaktion mit $NaNO_2$ in

TFA in das Diazonium-Salz umgewandelt, das über eine basische Aufarbeitung (Extraktion mit einer gesättigten NaHCO_3 -Lösung) in einer sehr guten Ausbeute von 80 % PF1022H (**28**) lieferte. Somit konnte das bereits patentierte Verfahren erfolgreich optimiert werden.

Schema 34: Synthese von PF1022H (**28**) via Diazonium-Salz.

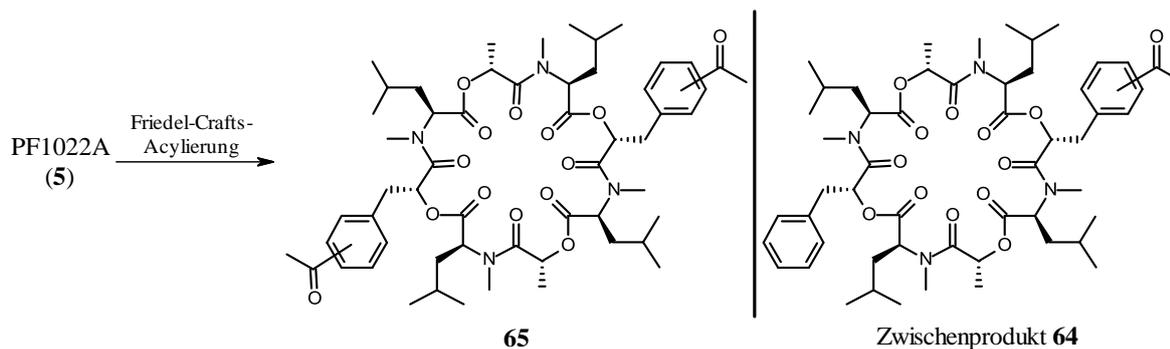


5.1.2 Synthese von PF1022H über eine Baeyer-Villiger Oxidation

Die zweite Syntheseroute nutzt eine Baeyer-Villiger-Oxidation zur Einführung der Hydroxygruppen in das PF1022A (**5**). Dies sollte über eine Friedel-Crafts-Acylierung (Schema 35) und nachfolgender Baeyer-Villiger-Oxidation ermöglicht werden. Eine selektive Esterspaltung des Arylesters sollte dann Derivat **28** liefern.

Die aromatische Acetylierung ist zwar patentiert, jedoch liefert sie unter den beschriebenen Bedingungen (10 Äquivalente AlCl_3 und großer Überschuss an Acetylchlorid) das gewünschte Produkt **65** nur mit einem sehr schlechten Umsatz, so dass eine große Menge an Ausgangsmaterial **5** verwendet werden muss.¹⁶⁴

Unabhängig von der im Patent beschriebenen Vorschrift wurde nach einer eigenen Methode gesucht, um das Acetyl-Analogon **65** über eine effizientere Methode herzustellen.

Schema 35: Friedel-Crafts-Acylierung von Naturstoff **5** über das Intermediat **64**.

Für die Versuche wurden verschiedene Lewisäuren verwendet. Beginnend mit AlCl_3 als bekannteste Lewisäure für die Friedel-Crafts-Acylierung, wurde diese in verschiedenen Äquivalenten eingesetzt, wobei die Reaktion mit Acetylchlorid als Acylierungsreagenz in DCM durchgeführt wurde. In keinem der Fälle wurde eine Reaktion beobachtet, so dass PF1022A (**5**) als eingesetztes Ausgangsmaterial reisoliert werden konnte. Im weiteren Verlauf wurden Versuche in Acetylchlorid durchgeführt, das sowohl als Reaktionspartner als auch als Lösungsmittel fungierte. Die Mengen an AlCl_3 wurden variiert und bis auf 10 Äquivalente erhöht. Erst dabei konnte der erste Umsatz verzeichnet werden. Das monoacetylierte Zwischenprodukt **64** (s.o. Schema 35) wurde in einer Ausbeute von 18 % erhalten. Jedoch konnten nur Spuren des gewünschten bisacetylierten Derivats **65** nachgewiesen werden. Auch der Einsatz von Essigsäureanhydrid anstelle von Acetylchlorid führt zu keiner Verbesserung. Im nächsten Schritt wurde eine Reihe weiterer Lewisäuren eingesetzt. Besonders interessant erschienen jüngste Arbeiten über den Einsatz von Triflaten, die in katalytischen Mengen für Friedel-Crafts-Acylierungen unter milden Bedingungen verwendet wurden. Entsprechend wurden $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ¹⁶⁵, $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ ¹⁶⁶, $\text{Ga}(\text{OTf})_3$ ¹⁶⁷ und $\text{Hf}(\text{OTf})_4$ ¹⁶⁸ als Lewisäuren für die Acylierung eingesetzt (Tabelle 7). Da beim Einsatz einer katalytischen Menge an Triflat-Salz unter milden Reaktionsbedingungen (Raumtemperatur) keine Reaktion verzeichnet werden konnte, wurde die Menge an Lewisäure schnell erhöht. In einigen Fällen konnte eine Zersetzung des Edukts festgestellt werden. Die Bildung des Produkts **65** oder zumindest des Zwischenprodukts **64** konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Im weiteren Verlauf wurde LiClO_4 als Additiv zugegeben, das – in der Verwendung als $\text{LiClO}_4/\text{MeNO}_2$ -Gemisch – für eine Verbesserung des Katalysator-Turnovers bekannt ist.¹⁶⁸ Allerdings wurde auch in diesem Fall kein Produkt nachgewiesen. Der Einsatz von bekannten Lewisäuren wie TiCl_4 , ZnO ¹⁶⁹, $\text{BF}_3\text{-EtO}_2$ oder AlBr_3 zeigte ähnliche Resultate.

Tabelle 7: Versuchsreihe zur Acetylierung von PF1022A (**5**) unter Verwendung von Triflaten.

Mengen an Lewisäure ^a	Reaktionsbedingung	Resultat
kat. Mengen (0.2-0.4 Äq.)	Acetylierungsmittel ^b (4-8 Äq.); Lösungsmittel: MeNO ₂ ; RT, 6-16 h	kein Umsatz
kat. Mengen (0.2-0.4 Äq.)	Acetylierungsmittel ^b (4-8 Äq.); Lösungsmittel: MeNO ₂ ; Additiv: LiClO ₄ (10-30 Äq.); RT, 6-16 h	kein Umsatz
kat. Mengen (0.2-0.4 Äq.)	Acetylierungsmittel ^b (4-8 Äq.); Lösungsmittel: MeNO ₂ ; Additiv: LiClO ₄ (10-30 Äq.); 50 °C, 6-16 h	kein Umsatz
1-2 Äq.	Acetylierungsmittel ^b (4-8 Äq.); Lösungsmittel: MeNO ₂ ; Additiv: LiClO ₄ (10-30 Äq.); RT, 6-16 h	kein Umsatz/ Zersetzung des Edukts
Überschuss (10-30 Äq.)	Acetylierungsmittel ^b (4-8 Äq.); Lösungsmittel: MeNO ₂ ; Additiv: LiClO ₄ (10-30 Äq.); RT, 6-16 h	kein Umsatz/ Zersetzung des Edukts
Überschuss (10-30 Äq.)	Acetylierungsmittel ^b (Reagenz und Lösungsmittel); RT, 6-16 h	Zersetzung des Edukts

(a) Verwendete Lewisäuren: Sc(OTf)₃, Bi(OTf)₃, Ga(OTf)₃ oder Hf(OTf)₄; (b) verwendete Acetylierungsmittel: AcCl oder Ac₂O.

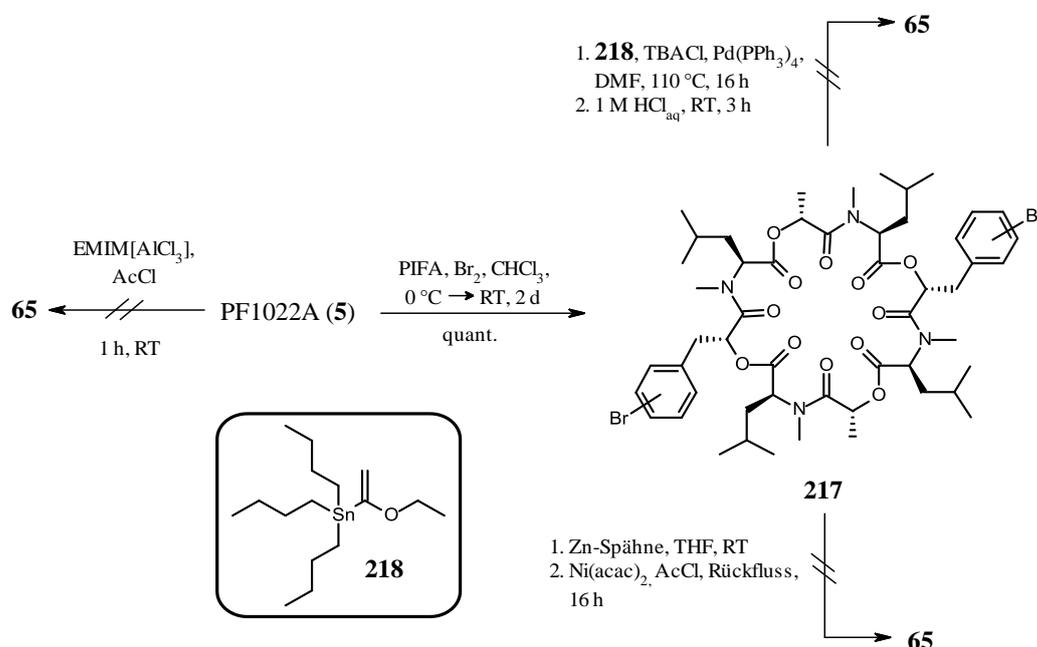
Eine weitere Variante, beschrieben von Adams *et al.*, liegt in der Verwendung von ionischen Flüssigkeiten.¹⁷⁰ Hierbei wurde [EMIM]-AlCl₃ eingesetzt, welches zuvor in einem einfachen Verfahren synthetisiert wurde.¹⁷¹ Allerdings konnte auch in diesem Fall nur eine Zersetzung des Naturstoffs festgestellt werden (Schema 36).

Auch die Methode von Kim *et al.* wurde aufgegriffen, die die Synthese von Arylketonen über eine Negishi-Kupplung beschreibt.¹⁷² Die Arbeitsgruppe verwendete Arylbromide als Ausgangssubstanzen und synthetisierte dann eine Reihe von Arylketonen unter Einsatz von Zn-Spänen und katalytischen Mengen an Ni(acac)₂.

Bei der Übertragung dieser Methode auf das Cyclooctadepsipeptid musste zunächst das Brom-Derivat **217** hergestellt werden, das mit Bis(trifluoracetoxy)iodobenzol und elementarem Brom quantitativ gelang (Schema 36). Die beschriebene Negishi-Kupplung zeigte jedoch keinerlei Umsatz, vermutlich, weil bereits die oxidative Addition von Zink nicht stattgefunden hatte, da das eingesetzte Edukt **217** nach wässrig extraktiver Aufarbeitung vollständig reisoliert wurde. Eine weitere übergangsmetallkatalysierte Methode zielte auf die Einführung eines Enolethers und die anschließende Etherspaltung unter sauren Bedingungen.¹⁷³ Über eine

Pd-katalysierte Reaktion wurde versucht, Stannan **218** mit dem Brom-Derivat **217** reagieren zu lassen. Bei einer Temperatur von 110 °C und einer Reaktionszeit von 24 Stunden konnte jedoch wiederum nur das Edukt nachgewiesen werden.

Schema 36: Versuche zur Synthese von Acetyl-Derivat **65**.



In einer weiteren Versuchsreihe wurden nun die Äquivalente AlCl₃ drastisch erhöht (Tabelle 8). Der Einsatz von 200 Äquivalenten frisch sublimierter Lewissäure erbrachte eine Ausbeute von 6 % des gewünschten Derivats **65**, und die Erhöhung der AlCl₃-Menge auf 500 Äquivalente führte schließlich zu einem vollständigen Umsatz. Bei diesem Versuch wurde das gewünschte Cyclooctadepsipeptid **65** in einer Ausbeute von 78 % erhalten.

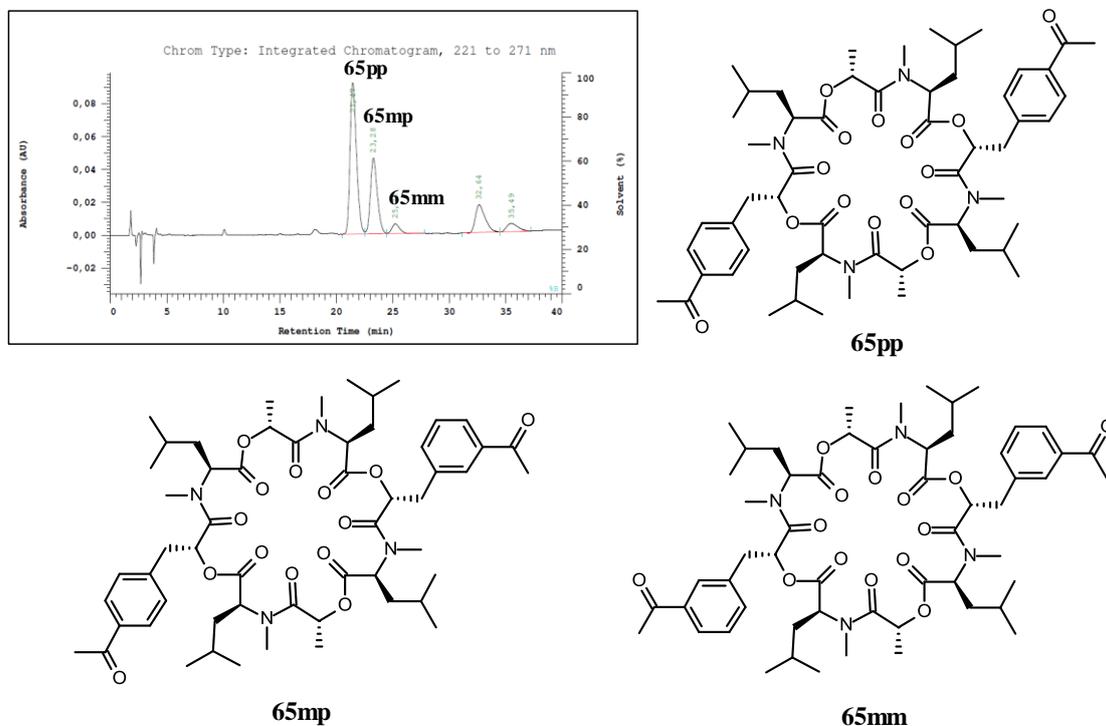
Tabelle 8: Friedel-Crafts-Acylierung am PF1022A (**5**) unter Verwendung eines drastischen Überschusses an AlCl₃.

Versuch	AlCl ₃ [Äq.]	Ausbeute [%]	
		Derivat 64	Derivat 65
1	10	18	Spuren
2	200	28	6
3	500	-	78

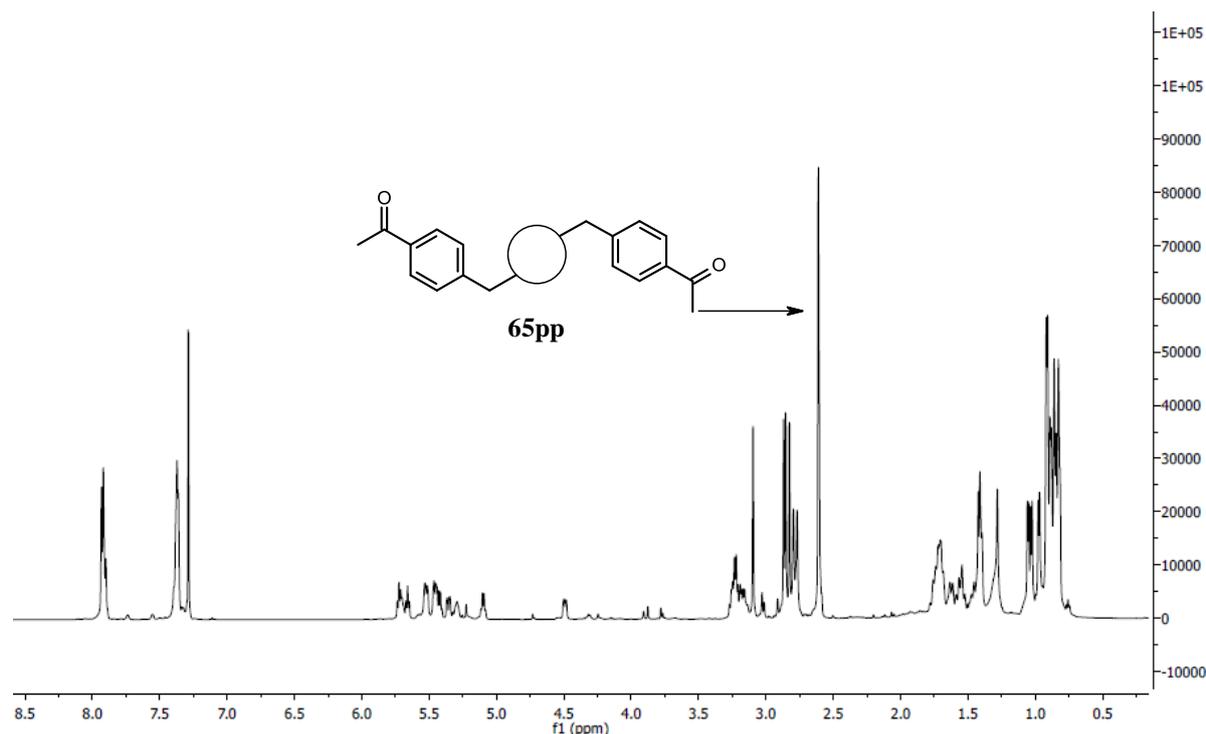
Wie erwartet wurde das Acetyl-Derivat **65** als ein Regioisomerengemisch erhalten. Zur Bestimmung des Hauptisomers wurden die Regioisomere über eine präparative HPLC voneinander getrennt und mittels NMR-Spektroskopie untersucht. Das Aufspaltungsmuster im aromatischen Bereich gab Aufschluss über die Art der Substitution: Das Hauptisomer wird als das *para-para*-Produkt **65pp** identifiziert, gefolgt von den Isomeren **65mp** (*meta-para*-Produkt) und **65mm** (*meta-meta*-Produkt) (Abb. 36). Im Hinblick auf den elektronischen Effekt sollte der +M-Effekt der CH₂-Gruppe am Aromaten die *ortho*-Substitution

begünstigen. Die sterische Hinderung durch den großen Makrozyklus verhindert jedoch die Bildung der *ortho*-Isomere. Insgesamt wurden die Regioisomere **65pp**, **65mp** und **65mm** in einem Verhältnis von 10:5:1 isoliert.

Abb. 36: Regioisomere des Acetyl-Derivats **65**.



Neben dem Nachweis mittels HPLC-MS zeigt das in Abbildung 37 dargestellte $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum die erfolgreiche Einführung der Acetylgruppe. Es zeigt die Methylgruppe der Acetylfunktion bei einer charakteristischen Verschiebung von 2.61 ppm.

Abb. 37: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der *para-para*-substituierten Verbindung **65pp**.

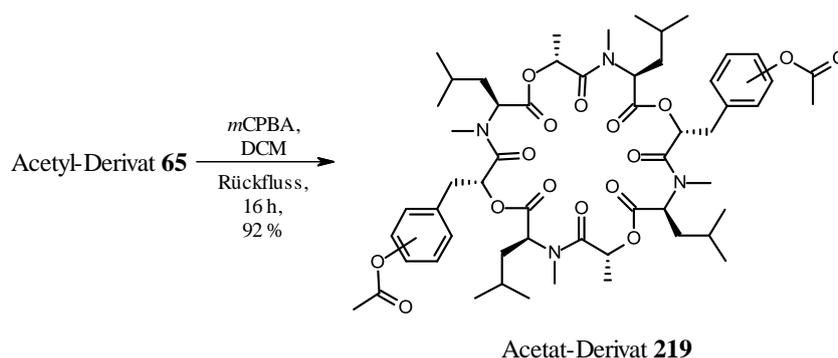
Nach erfolgreicher Acetylierung erfolgte nun die Baeyer-Villiger-Oxidation mit dem Standardreagenz *m*CPBA. Auch in diesem Fall musste ein hoher Überschuss der Persäure eingesetzt werden (Tabelle 9). Mit 2.5 Äquivalenten *m*CPBA wurde das gewünschte Produkt **219** nur in Spuren nachgewiesen. Eine Erhöhung auf 8 Äquivalente ergab das Acetat-Derivat **219** in einer Ausbeute von 45 %. Der Einsatz von 50 Äquivalenten *m*CPBA zeigte schließlich einen vollständigen Umsatz und lieferte Derivat **219** in einer Ausbeute von 92 % (Schema 37). Die Einführung des Sauerstoffatoms zwischen der Carbonylfunktion und dem

Tabelle 9: Variation der Mengen an *m*CPBA in der Baeyer-Villiger-Oxidation.

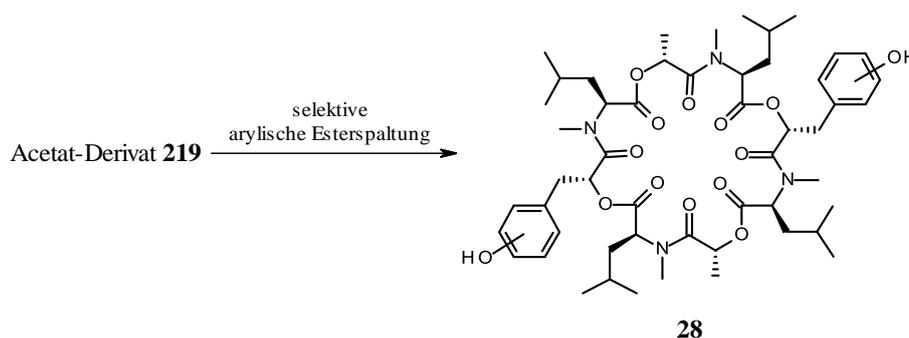
Versuch	<i>m</i> CPBA [Äq.]	Umsatz [%]
1	2.5	Spuren
2	4	30
3	8	45
4	50	100

Aromaten konnte unter anderem über das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum nachgewiesen werden, dass die Methylgruppe des Acetats bei einer Verschiebung von 2.30 ppm zeigt. Verglichen mit dem Signal der Acetylgruppe in Abbildung 35 ist wie erwartet eine Hochfeldverschiebung zu verzeichnen.

Bedauerlicherweise führte der große Überschuss an *m*CPBA zu erheblichen Reinigungsproblemen. Sowohl nach mehrfacher extraktiver Aufarbeitung unter basischen Bedingungen (pH-Wert von 8-9) als auch nach säulenchromatographischer Reinigung wurden Spuren von *m*CPBA im NMR-Spektrum nachgewiesen.

Schema 37: Baeyer-Villiger-Oxidation zu Acetat-Derivat **219**.

Die Synthese von PF1022H (**28**) wurde mit der Esterhydrolyse abgeschlossen (Schema 38). Die Herausforderung lag dabei in der selektiven Spaltung der arylischen Acetatfunktion ohne reaktiven Einfluss auf die Ester- und Amidbindungen im Zyklus.

Schema 38: Synthese von PF1022H (**28**) über die Esterspaltung des arylischen Acetats.**Tabelle 10:** Versuche zur selektiven Esterspaltung am Cyclodepsipeptid **219** unter Verwendung verschiedener Reagenzien.

Versuch	Reagenz	Reaktionsbedingung	Resultat
1	K ₂ CO ₃	THF/H ₂ O, 0 °C	Zersetzung
2	K ₂ CO ₃	MeOH, 0 °C	Zersetzung
3	K ₂ CO ₃	EtOH, 0 °C	Zersetzung
4	K ₂ CO ₃	<i>i</i> PrOH, 0 °C	Zersetzung
5	LiOH	THF/H ₂ O, 0 °C	Zersetzung
6	LiOH	MeOH, 0 °C	Zersetzung
7	NaHCO ₃	THF/H ₂ O, RT	keine Reaktion
8	<i>p</i> -TsOH auf Kieselgel	H ₂ O/Toluol, 80 °C	Zersetzung
9	CH ₃ COONH ₄	MeOH/H ₂ O, RT	PF1022H (28) ^a
10	Yb(Tof) ₃	<i>i</i> PrOH, Rückfluss	Zersetzung
11	Esterase	pH ~ 8, H ₂ O/Et ₂ O, RT	keine Reaktion
12	NaBO ₃ ·H ₂ O	MeOH, RT	51 % PF1022H (28)

(a) PF1022H (**28**) konnte auf Grund zahlreicher Nebenprodukte nicht isoliert werden.

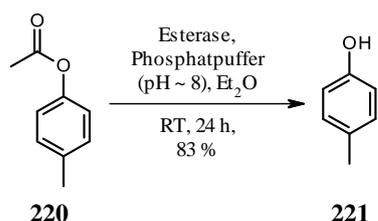
Zu dieser Hydrolyse wurden verschiedene Versuche durchgeführt. Die Nutzung von unterschiedlichen Mengen an K_2CO_3 in diversen Lösungsmitteln wie THF/Wasser, Methanol, Ethanol und Isopropanol führte nur zu einer raschen Zersetzung des Acetat-Derivats **219** innerhalb von einer Stunde (Tabelle 10, Versuche 1-4). Ähnliche Ergebnisse zeigten Reaktionen, in denen LiOH unter wässrigen Bedingungen verwendet wurde (Tabelle 10, Versuche 5 und 6). Bei der Hydrolyse mit $NaHCO_3$ erfolgte dagegen kein Umsatz (Tabelle 10, Versuch 7). Eine andere Methode wurde von Pedro *et al.* beschrieben.¹⁷⁴ Hierbei wird mit *p*-TsOH behandeltes Kieselgel zur milden Spaltung von verschiedenen Arylacetaten eingesetzt. Die Anwendung der Methode auf Derivat **219** zeigte jedoch nur eine Zersetzung des Zyklus (Tabelle 10, Versuch 8).

Der Arbeitsgruppe um B. Das gelang die selektive Spaltung von Arylacetaten in Gegenwart von anderen Funktionalitäten basierend auf der Verwendung von Ammoniumacetat in einem Methanol/Wasser-Gemisch.¹⁷⁵ Die Anwendung dieser Methode auf Derivat **219** führte zwar zur Entstehung des gewünschten Produkts, allerdings bildeten sich zahlreiche Nebenprodukte, die säulenchromatographisch nicht entfernt werden konnten (Tabelle 10, Versuch 9).

Die von Sharma *et al.* entwickelte Variante, in der $Yb(TOF)_3$ als mildes Reagenz für Acetatspaltungen eingesetzt wurde, resultierte nur in einer Zersetzung des Cyclodepsipeptids **219** (Tabelle 10, Versuch 10).¹⁷⁶

Die Spaltung von Arylestern unter enzymatischen Bedingungen wurde 1994 von Raju *et al.*

Schema 39: Enzymatische Esterspaltung von Acetat **220** zu Cresol (**221**).



beschrieben.¹⁷⁷ Entsprechend der Vorschrift wurde das Derivat **219** in Diethylether gelöst und mit Schweineleber-Esterase zu einer wässrigen Phosphat-Puffer-Lösung gegeben. Nach einer Reaktionszeit von 24 Stunden konnte lediglich das eingesetzte Edukt **219** reisoliert werden (Tabelle 10, Versuch 11). Die Aktivität der Esterase wurde vorab durch die

erfolgreiche Umsetzung von *para*-Toluolacetat (**220**) zu *para*-Cresol (**221**) nachgewiesen (Schema 39).

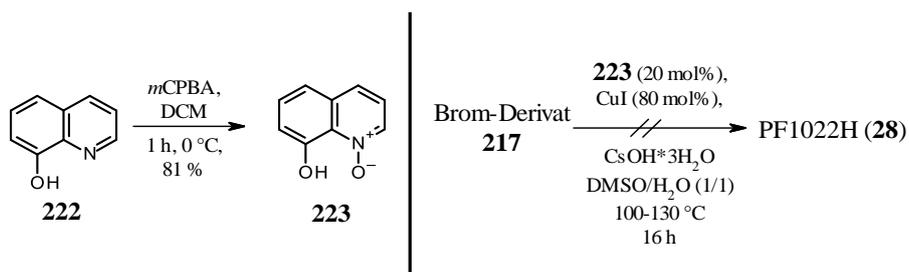
B. P. Bandgar beschrieb 2002 eine weitere selektive Spaltung von Arylacetaten unter Verwendung von Natriumperborat.¹⁷⁸ Analog dieser Vorschrift wurde Cyclooctadepsipeptid **219** zunächst in Methanol gelöst und anschließend mit Natriumperborat versetzt. Hierbei konnte das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 51 % erfolgreich synthetisiert und isoliert werden (Tabelle 10, Versuch 12).

5.1.3 Weitere Versuche zur Synthese von PF1022H

Neben den zwei oben beschriebenen Synthesemethoden wurden weitere Versuche zur Herstellung von PF1022H (**28**) unternommen. Adapa *et al.* beschäftigten sich zum Beispiel mit der direkten Hydroxylierung von funktionalisierten Aromaten unter Verwendung von H_2O_2 und katalytischen Mengen an $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ in einem Phosphat-Puffer.¹⁷⁹ Bei einer Reaktionszeit von nur 3-4 Stunden konnten Ausbeuten von $> 90\%$ erzielt werden. Die Anwendung dieser Reaktionsbedingungen auf das PF1022A (**5**) war jedoch erfolglos. Auch eine Erhöhung der Menge an $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ erbrachte keine Veränderung.

Eine weitere Cu-katalysierte Variante wurde 2011 von K. Yang beschrieben.¹⁸⁰ Halogenierte Aryle wurden unter Verwendung von Ligand **223** in guten bis sehr guten Ausbeuten zu ihren Phenolen umgesetzt. Für die Anwendung der Methode auf das Brom-Derivat **217** wurde vorab Ligand **223** über eine Oxidation von 8-Hydroxychinolin (**222**) hergestellt.¹⁸¹ Der anschließende Versuch beim Einsatz katalytischer Mengen an CuI führte lediglich zu einer Zersetzung des Cyclodepsipeptids **217** (Schema 40).

Schema 40: Synthese von Ligand **223** und sein Einsatz zur Cu-katalysierten Hydroxylierung.



5.1.4 Biologische Wirkung

Die anthelmintischen Aktivitätsmessungen an *Nippostrongylus brasiliensis* zeigten, dass im Vergleich zu ihren Regioisomeren **65mp** und **65mm** die *para-para*-substituierte Verbindung **65pp** die höchste Wirkung aufwies (Tabelle 11). Ihre Aktivität im SIO-1-Kanal lag leicht unter dem für Emodepsid (**6**) gemessenen Wert. Acetat-Derivat **219** und PF1022H (**28**) zeigten dagegen nur schwache anthelmintische Wirkungen. Im SIO-1-Test fiel das Derivat **28** – im Vergleich zu Emodepsid – deutlich schlechter aus, wohingegen Cyclodepsipeptid **219** eine mit Emodepsid vergleichbare Aktivität aufwies.

Tabelle 11: *In vitro*-Tests der synthetisierten Derivate **65**, **219** und PF1022H (**28**) an adulten Nematoden *Nippostrongylus brasiliensis* und SLO-1-Tests am Fadenwurm *C. elegans*.

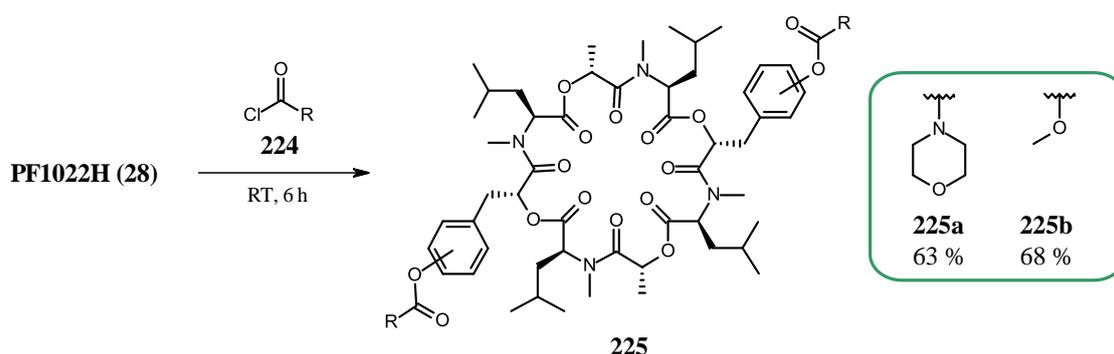
Derivat	Aktivität bei 10 µg/mL [%]	Aktivität bei 1 µg/mL [%]	SLO-1-Aktivität (pE ₅₀)
65pp	> 80	> 80	7.7
65mp	> 80	> 60 - 80	7.8
65mm	> 80	≤ 40	- ^a
219	> 60 - 80	≤ 40	7.6
PF1022H (28)	≤ 40	≤ 40	6.1 - 6.6
Emodepsid (6)	> 80	> 80	7.9 - 8.5

(a) wurde nicht gemessen.

5.2 Synthese eines Carbamat- und Carbonat-Derivats ausgehend von PF1022H

Durch Veretherung von PF1022H (**28**) konnten bereits zahlreiche zum Teil hochwirksame Derivate hergestellt werden. Andere noch nicht untersuchte Substanzklassen sind Carbamat- und Carbonat-Derivate, deren Herstellung durch Umsetzung von PF1022H (**28**) mit Chlorameisensäureestern bzw. Chlorameisensäureamiden möglich ist. Die Reaktion mit Morpholin-4-carbonylchlorid (**224a**) und Chlorameisensäuremethylester (**224b**) führte hierbei zu Carbamat-Derivat **225a** und Carbonat-Derivat **225b** (Schema 41). Reagenz **224a** wurde vorab über die Umsetzung von Morpholin mit Triphosgen (**165**) in Gegenwart von TEA in einer Ausbeute von 54 % hergestellt.

Schema 41: Synthese von Carbamat-Derivat **225a** und Carbonat-Derivat **225b**.



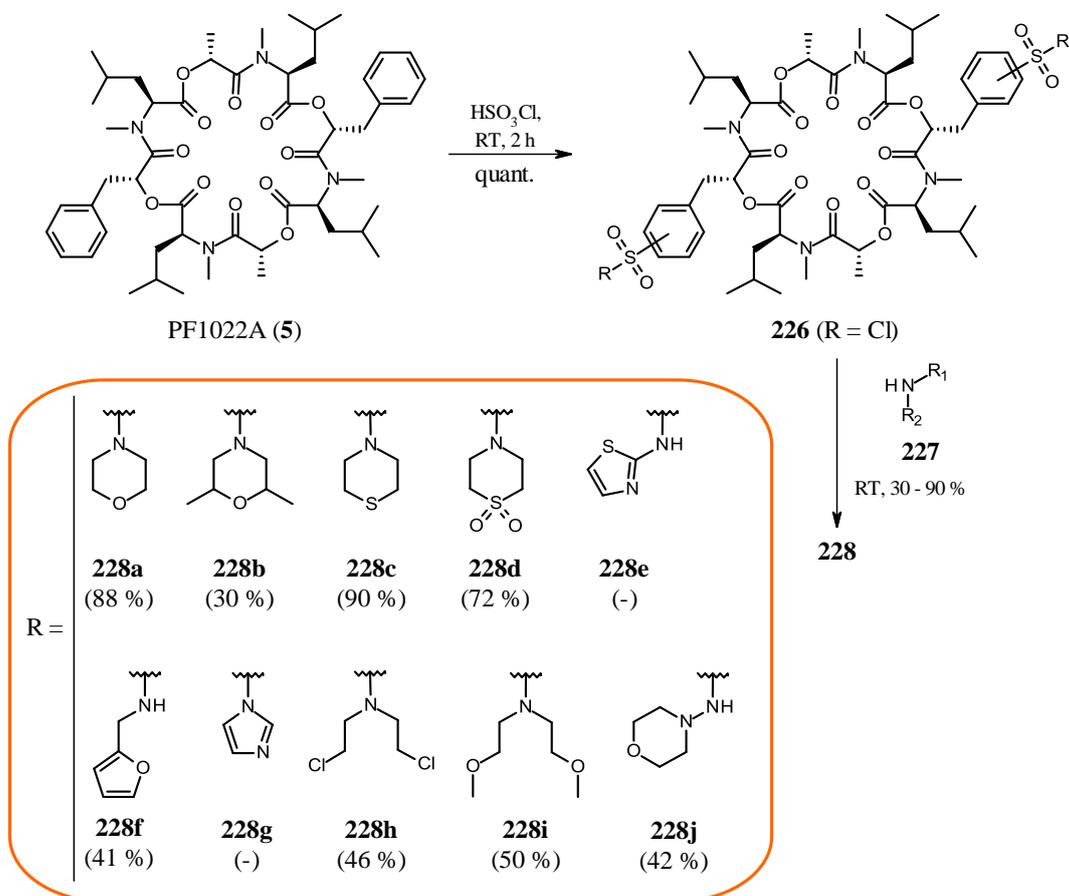
Eine biologische Prüfung der Substanzen **225a** und **225b** wurde bisher nicht durchgeführt, so dass bis jetzt noch keine Aussage über ihre Wirksamkeit getroffen werden kann.

5.3 Synthese von Sulfonamid-Derivaten

Ausgehend von PF1022A (**5**) synthetisierte F. Körper im Rahmen einer Bachelor-Arbeit verschiedene Sulfonamid-Derivate über eine Zweistufensynthese (Schema 42).¹⁸² Der Naturstoff **5** wurde zunächst für zwei Stunden bei Raumtemperatur in Sulfonsäurechlorid (Lösungsmittel und Reagenz zugleich) gerührt, so dass Sulfonsäurechlorid-Derivat **226** in quantitativer Ausbeute erhalten wurde. Über das ¹H-NMR-Spektrum konnte eindeutig gezeigt werden, dass Verbindung **226** hauptsächlich in seiner *para*-substituierten Form vorliegt. Im Anschluss folgte die Umsetzung mit verschiedenen Aminen.

Insgesamt wurden acht verschiedene Sulfonamid-Derivate synthetisiert. Amine **227a-b**, **227f** und **227i** wurden sowohl als Reagenz als auch Lösungsmittel verwendet. Die Reaktionen zur Herstellung der Derivate **228c**, **228d** und **228j** wurden in DCM oder THF durchgeführt. Das als Hydrochlorid vorliegende Bis(2-Chloroethyl)amin (**227h**) wurde zunächst mit Natriumhydrid in das freie Amin überführt. Die Umsetzung mit Imidazol (**227g**) hatte eine Zersetzung des Sulfonsäurechlorid-Derivats **226** zur Folge. Die Reaktion mit 2-Aminothiazol (**227e**) zeigte nur Spuren des gewünschten Produkts.

Schema 42: Synthese von Sulfonamid-Derivaten **228**.



5.3.1 Biologische Aktivität

Wie aus der Tabelle 12 ersichtlich, zeigten alle synthetisierten PF1022A-Analoga **228** an adulten Parasiten *Nippostrongylus brasiliensis* eine geringere anthelmintische Wirksamkeit als das semisynthetische Derivat Emodepsid (**6**). Die besten Messergebnisse lieferte Verbindung **228i**, deren Aktivität bei 10 µg/mL eine ähnliche Wirksamkeit aufwies wie Emodepsid. Jedoch sank bei niedriger Konzentration (1 µg/mL) die Aktivität gegenüber Emodepsid (**6**). Darüber hinaus zeigte die Aktivitätsmessung im SLO-1-Kanal für Verbindung **228i** nur eine leichte Abschwächung im Vergleich zu Emodepsid (**6**). **228a-d**, **228f** und **228h** waren bei den anthelmintischen Untersuchungen an Nematoden nur mittelmäßig aktiv. Während sich die schlechte Wirksamkeit der Derivate **228d** und **228f** auch in der geringeren Aktivität im SLO-1-Kanals widerspiegelte, lagen die Werte der SLO-1-Messung für die Derivate **228a-c** und **228h** jedoch nur leicht unter denen von Emodepsid (**6**). Sowohl bei einer Konzentration von 1 als auch 10 µg/mL an Nematoden zeigte das Aminomorpholin-Derivat **228j** nahezu keine Wirksamkeit. Dies zeigte sich auch in der geringen Aktivität im SLO-1-Kanal, deren Potential deutlich unter dem von Emodepsid lag.

Tabelle 12: *In vitro*-Tests der synthetisierten Derivate **228** an adulten Nematoden *Nippostrongylus brasiliensis* und SLO-1-Tests am Fadenwurm *C. elegans*.

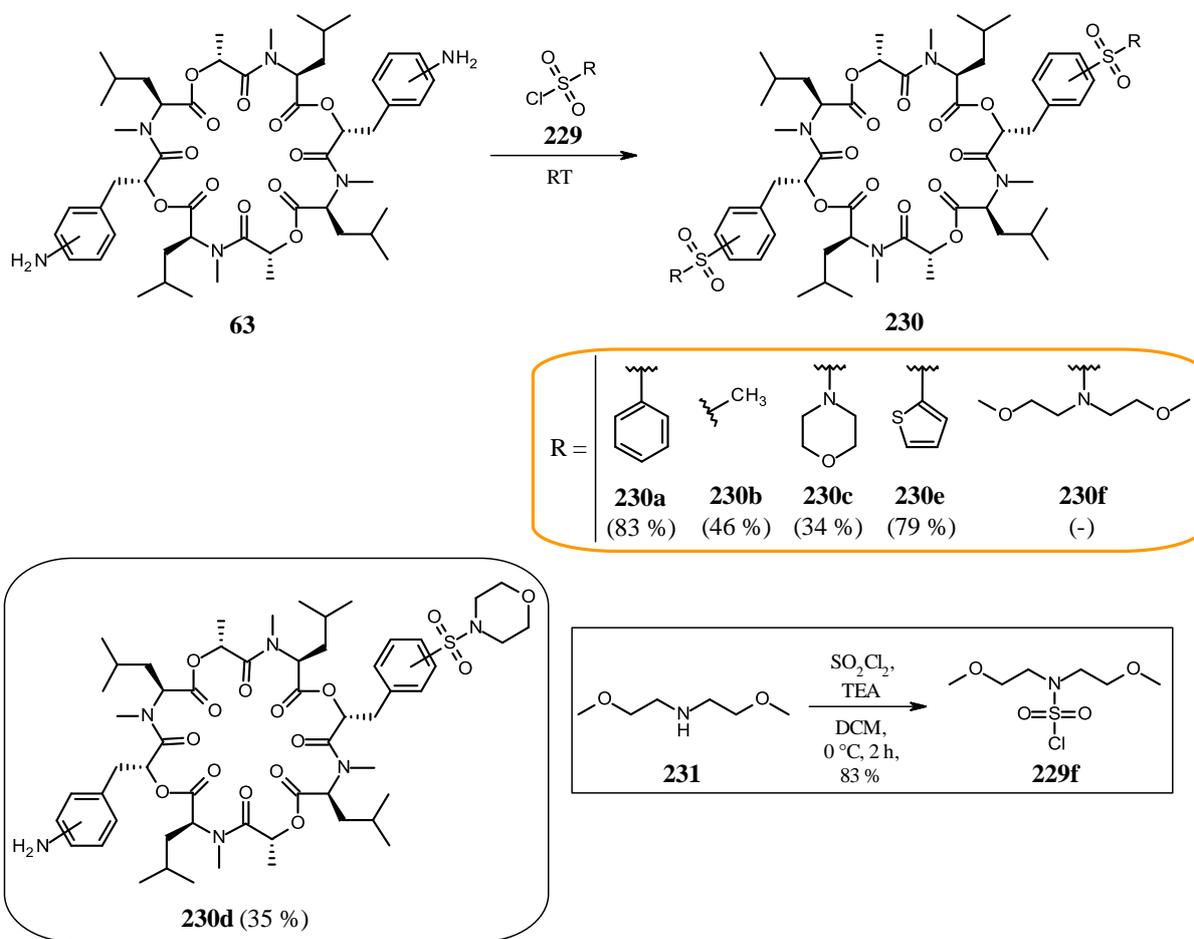
Derivat	Aktivität bei 10 µg/mL [%]	Aktivität bei 1 µg/mL [%]	SLO-1-Aktivität (pE ₅₀)
228a	> 60 - 80	> 40 - 60	7.3
228b	> 40 - 60	> 40 - 60	7.2
228c	> 40 - 60	> 40 - 60	7.6
228d	> 40 - 60	> 40 - 60	< 5
228f	> 40 - 60	≤ 40	5.9
228h	> 60 - 80	> 40 - 60	7.1
228i	> 80	> 60 - 80	7.4
228j	≤ 40	≤ 40	5.2 - 5.5
Emodepsid (6)	> 80	> 80	7.9 - 8.5

5.4 Synthese von „inversen“ Sulfonamid-Derivaten

Aus Amin-Derivat **63** wurden vier „inverse“ Sulfonamid-Derivate synthetisiert, indem es in einen Überschuss entsprechender Sulfonylchloride **229** eingerührt wurde (Schema 43). Die Reaktionen wurden bei Raumtemperatur durchgeführt und zeigten bei einer Reaktionszeit von 16 Stunden vollständige Umsätze.

Die Reinigung wurde mittels Säulenchromatographie durchgeführt. Bei der Reaktion zu Derivat **230c** konnte keine vollständige Sulfonierung erzielt werden, so dass auch das einfach umgesetzte Derivat **230d** im Produktgemisch mit Cyclodepsipeptid **230c** enthalten war. Beide Verbindungen wurden erfolgreich über eine präparative HPLC voneinander getrennt. Bei der Reaktion mit Sulfonsäurechlorid **229f**, das zuvor über die Umsetzung von Bis-(2-methoxyethyl)amin (**231**) mit Sulfurylchlorid in einer Ausbeute von 83 % synthetisiert wurde, konnte lediglich eine Zersetzung des eingesetzten Edukts **63** festgestellt werden.¹⁸³

Schema 43: Synthese von Reagenz **229f** und Synthese der „inversen“ Sulfonamid-Derivate **230**.



5.4.1 Biologische Aktivität

Die biologischen Tests der Derivate **230a-e** an *Nippostrongylus brasiliensis* zeigten eine deutlich geringere anthelmintische Aktivität als Emodepsid (**6**), was vor allem bei den Messungen bei 1 µg/mL deutlich wurde (Tabelle 13). Die SLO-1-Ergebnisse der Verbindungen **230b** und **230d** lagen dagegen nur leicht unter dem von Emodepsid, wohingegen die Derivate **230a**, **230c** und **230e** zu deutlich schlechteren Werte führten.

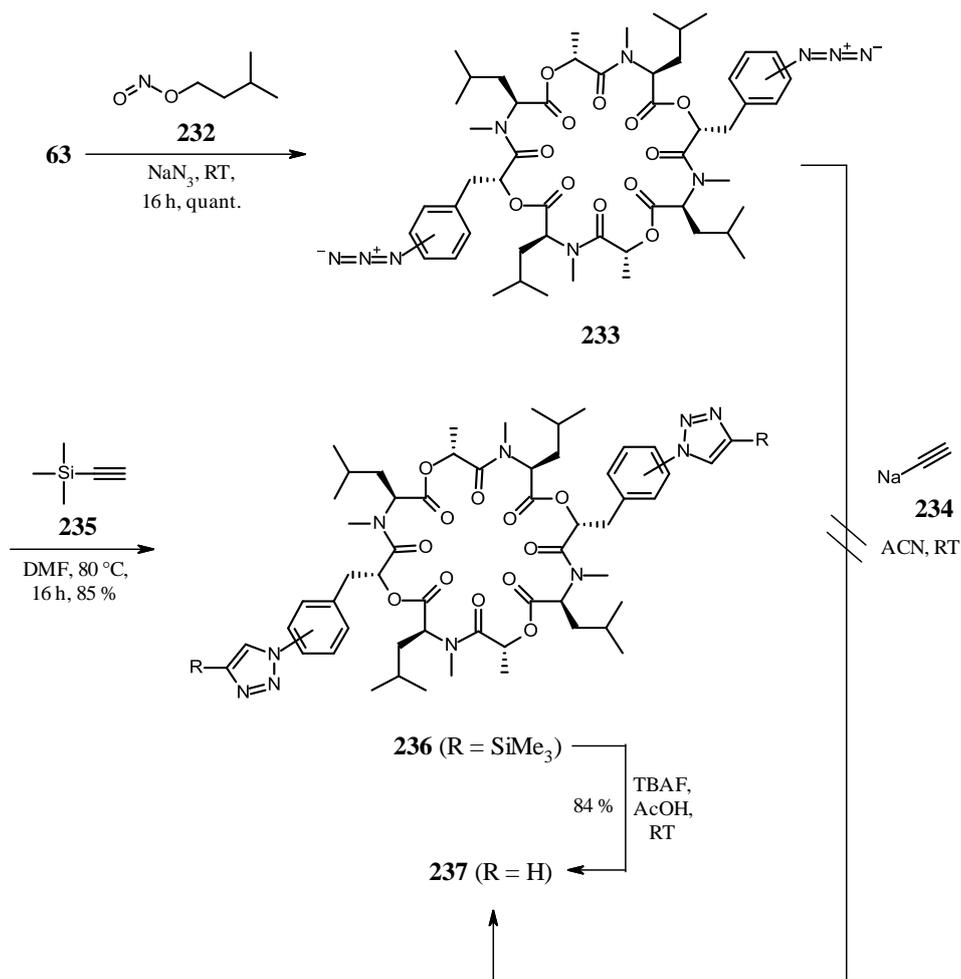
Tabelle 13: *In vitro*-Tests der synthetisierten Derivate **230a-e** an adulten Nematoden *Nippostrongylus brasiliensis* und SLO-1-Tests am Fadenwurm *C. elegans*.

Derivat	Aktivität bei 10 µg/mL [%]	Aktivität bei 1 µg/mL [%]	SLO-1-Aktivität (pE ₅₀)
230a	≤ 40	≤ 40	6.2
230b	> 40 - 60	≤ 40	7.0
230c	≤ 40	≤ 40	6.4
230d	> 60 - 80	≤ 40	7.1
230e	≤ 40	≤ 40	6.9
Emodepsid (6)	> 80	> 80	7.9 - 8.5

5.5 Synthese des Azid-Derivats als Ausgangsverbindung für nachfolgende „Klick-Reaktionen“

Die erfolgreiche Synthese des Diazonium-Salzes war bereits durch die Herstellung von PF1022H (**28**) ausgehend von Amin-Derivat **63** belegt worden. Neben der Einführung der Hydroxyfunktion wird das Intermediat auch für die Synthese von Aziden verwendet. Diese spielen vor allem in der von Sharpless definierten „Klick-Chemie“ eine überragende Rolle. Hier werden die Azide als Ausgangssubstanz für eine Vielzahl von 1,3-Cycloadditionen verwendet.

Die Einführung des Azids am Cyclooctadepsipeptid **63** wurde analog zur Synthese von Derivat **28** durchgeführt: Mittels NaNO₂ in TFA wurde zunächst das Diazonium-Salz generiert und nach einer Reaktionszeit von einer Stunde bei 65 °C wurde NaN₃ zugegeben. Nach Reaktionsende wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand extraktiv aufgearbeitet. Die anschließende Untersuchung mittels HPLC-MS zeigte jedoch die ausschließliche Bildung von PF1022H (**28**). Dieses Ergebnis lässt darauf schließen, dass NaN₃ nicht reagiert hat. Stattdessen wurde das Diazonium-Salz durch die wässrig-basische Aufarbeitung mit gesättigter NaHCO₃-Lösung hydrolysiert.

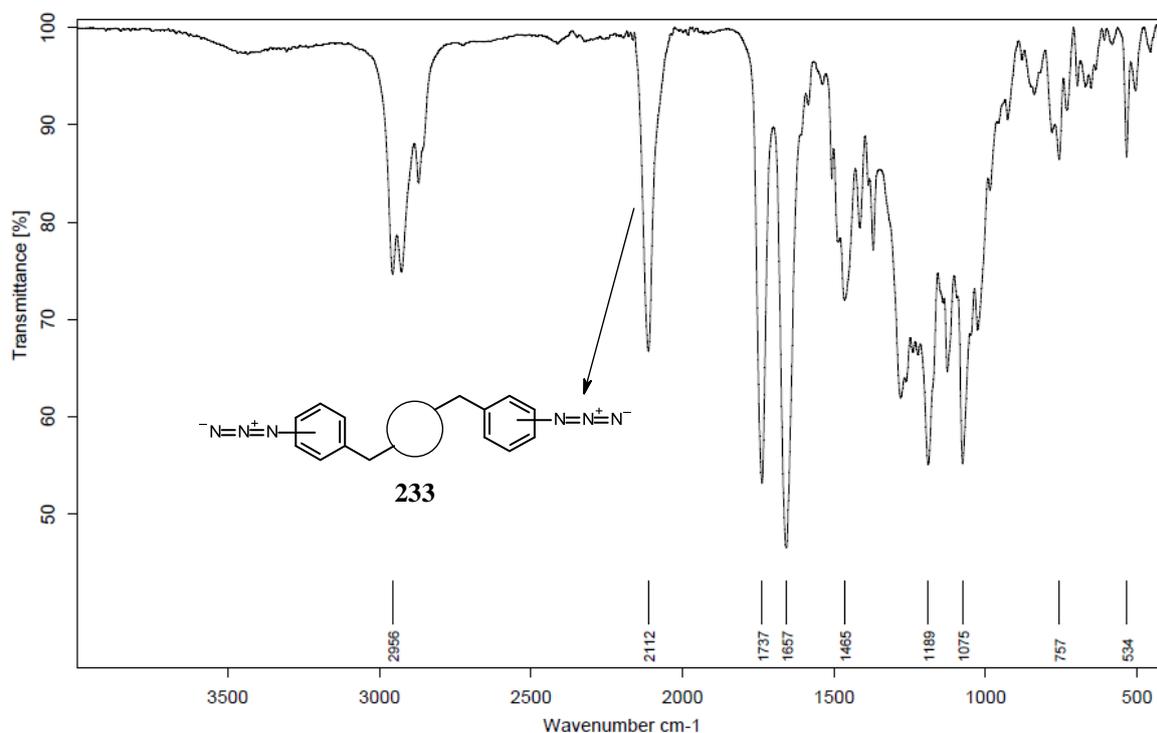
Schema 44: Synthese von Azid-Derivat **233** und die Umsetzung zu den Triazol-Derivaten **236** und **237**.

Im zweiten Versuch wurde NaNO_2 zur Generierung des Diazonium-Salzes durch Isoamylnitrit (**232**) ersetzt.¹⁸⁴ Isoamylnitrit (**232**) ist flüssig und kann daher sowohl als Reagenz wie auch als Lösungsmittel verwendet werden. NaN_3 wurde direkt zur Reaktionsmischung zugegeben und für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt (Schema 44). Sowohl die HPLC-MS-Spektrometrie als auch die IR-Spektroskopie zeigten die erfolgreiche Einführung der Azidfunktionalität. Das IR-Spektrum zeigte die charakteristische Azid-Bande bei 2112 cm^{-1} (Abb. 38). Das Produkt **233** wurde säulenchromatographisch gereinigt und konnte in einer quantitativen Ausbeute erhalten werden.

Als Beispiel für eine 1,3-dipolare Cycloaddition wurde das Azid-Derivat **233** im Folgenden mit Trimethylsilylacetylen (**235**) umgesetzt (Schema 44). Als Produkt wurde das Triazol-Derivat **236** in einer Ausbeute von 85 % erhalten. Die anschließende Abspaltung der Silylschutzgruppe erfolgte durch die Umsetzung mit TBAF in Essigsäure und lieferte schließlich das Endprodukt **237**. Eine direkte Herstellung des Triazol-Derivats **237** ausgehend von dem Azid **233** durch eine Umsetzung mit Natriumacetylid (**234**) gelang indes nicht. In

diesem Fall wurde nur eine Zersetzung des Cyclooctadepsipeptides **233** nachgewiesen (Schema 44).

Abb. 38: IR-Spektrum der Verbindung **233**.

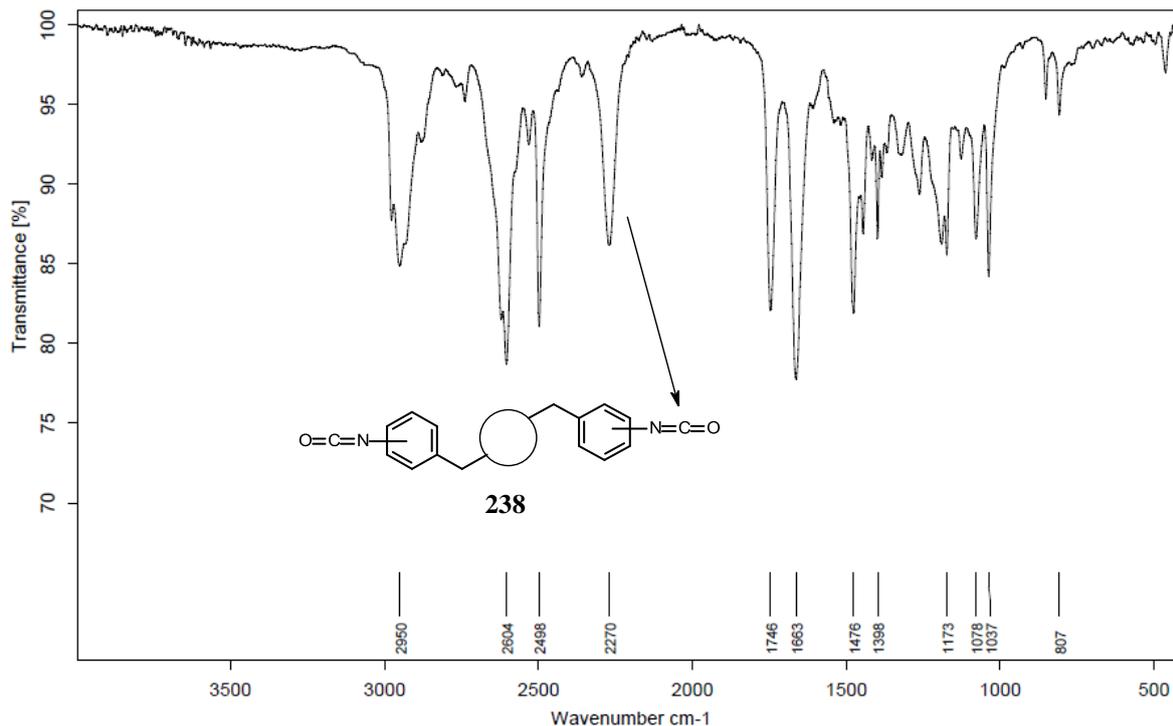


5.5.1 Biologische Aktivität

Die biologischen Tests an *Nippostrongylus brasiliensis* zeigten nahezu keine anthelmintische Wirkung der synthetisierten Cyclooctadepsipeptide **236** und **237**, wohingegen die Tests am SLO-1-Kanal Werte lieferten, die nur leicht unter denen von Emodepsid (**6**) lagen (Tabelle 14).

Tabelle 14: *In vitro*-Tests der synthetisierten Derivate **236** und **237** an adulten Nematoden *Nippostrongylus brasiliensis* und SLO-1-Tests am Fadenwurm *C. elegans*.

Derivat	Aktivität bei 10 µg/mL [%]	Aktivität bei 1 µg/mL [%]	SLO-1-Aktivität (pE ₅₀)
236	≤ 40	≤ 40	7.6
237	≤ 40	≤ 40	7.2
Emodepsid (6)	> 80	> 80	7.9 - 8.5

Abb. 39: IR-Spektrum des Derivats **238**.

Als Rohprodukt wurde das Derivat **238** direkt weiter mit Methanol, Morpholin, Methylamin (40 %ig in Wasser) und Dimethylamin (40 %ig in Wasser) umgesetzt. Schema 45 zeigt die erfolgreich hergestellten Harnstoff-Derivate **239a** und **239b** sowie auch das Carbamat-Derivat **239d**. Bei der Reaktion mit wässriger Methylamin-Lösung wurde nur eine Zersetzung des Cyclooctadepsipeptids **238** festgestellt.

5.6.1 Biologische Wirkung

Tabelle 15: *In vitro*-Tests der synthetisierten Derivate **239** an adulten Nematoden *Nippostrongylus brasiliensis* und SLO-1-Tests am Fadenwurm *C. elegans*.

Derivat	Aktivität bei 10 µg/mL [%]	Aktivität bei 1 µg/mL [%]	SLO-1-Aktivität (pE ₅₀)
239a	≤ 40	≤ 40	7.2
239b	biologische Tests wurden nicht durchgeführt		
239d	> 80	> 60 - 80	7.7
Emodepsid (6)	> 80	> 80	7.9 - 8.5

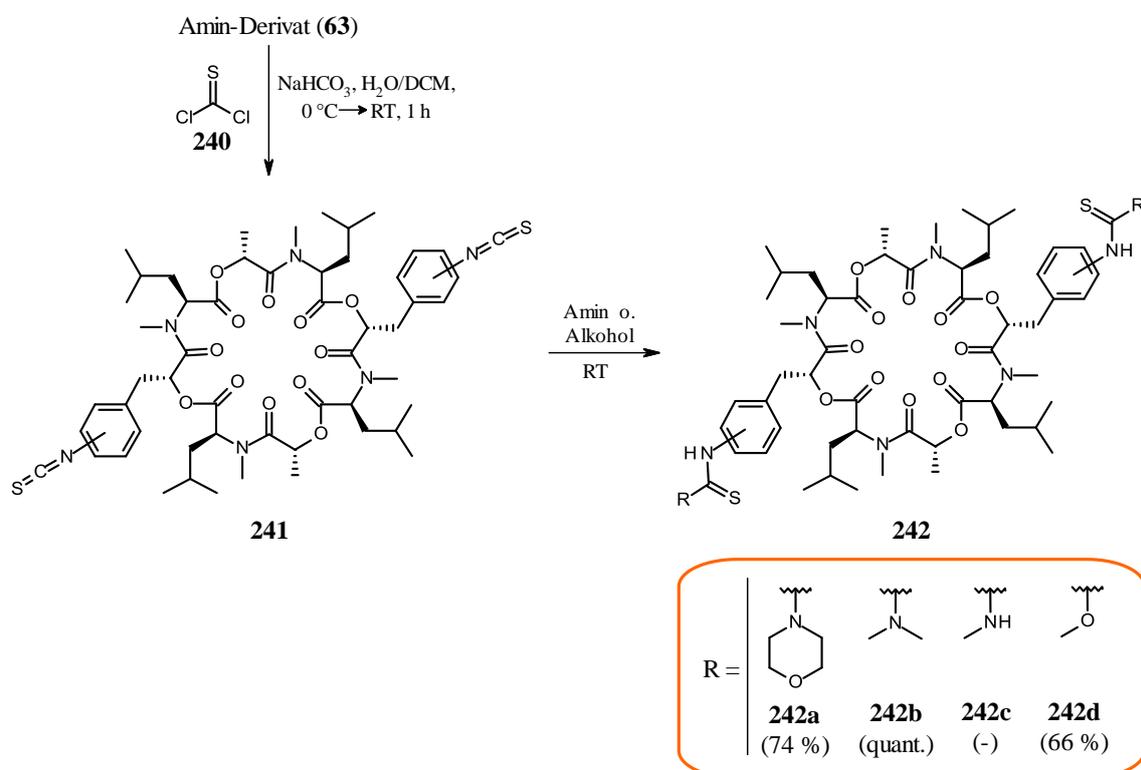
Während Derivat **239a** nur eine sehr schwache anthelmintische Wirkung aufwies, zeigte Derivat **239d** ein ähnliches Aktivitätsmuster wie Emodepsid (**6**) (Tabelle 15). Darüber hinaus lagen die pE₅₀-Werte der Cyclodepsipeptide **239a** und **239d** im SLO-1-Versuch nur leicht

unter dem von Emodepsid (**6**). Biologische Ergebnisse von PF1022A-Analogon **239b** stehen noch nicht zur Verfügung.

5.7 Synthese des Isothiocyanat-Derivats zur Herstellung von Thiocarbamat- und Thioharnstoff-Derivaten

Ebenso wie bei der Synthese des Isocyanat-Derivats **238** und seine Umsetzung zu Harnstoff- bzw. Carbamat-Derivaten **239** wurde im nächsten Schritt das Isothiocyanat-Analogon **241** hergestellt (Schema 46). Für die Herstellung erwies sich Thiophosgen (**240**) als Reagenz der Wahl.¹⁸⁶ Anders als Verbindung **238** zeigte sich Derivat **241** als stabiles Zwischenprodukt, das vollständig charakterisiert werden konnte und bei Raumtemperatur problemlos lagerfähig war. Die anschließende Umsetzung mit Morpholin, Dimethylamin (40 %ig in Wasser) und Methanol erbrachte die Thioharnstoff-Derivate **242a** und **242b** sowie das Thiocarbamat-Derivat **242d** in moderaten Ausbeuten. Die Umsetzung mit Methylamin (40 %ig in Wasser) führte auch hier zur Zersetzung des Cyclooctadepsipeptids **241**.

Schema 46: Synthese von Thiocarbamat-Derivaten **242a-b** und Thioharnstoff-Derivat **242d**.



5.7.1 Biologische Wirkung

Wie das Carbamat-Derivat **239d** wies auch das Thiocarbamat **242d** bei 10 µg/mL eine mit Emodepsid (**6**) vergleichbare anthelmintische Aktivität auf, deren Wirkung bei einer Konzentration von 1 µg/mL jedoch deutlich unter der von Emodepsid (**6**) lag (Tabelle 16). Die Aktivität im SLO-1-Kanal entsprach annähernd der von Emodepsid (**6**). Im Gegensatz dazu wiesen die Derivate **242a** und **242b** im Test an *Nippostrongylus brasiliensis* nur eine sehr schwache anthelmintische Wirksamkeit auf. Darüber hinaus lagen ihre SLO-1-Aktivitäten deutlich unter denen von Emodepsid.

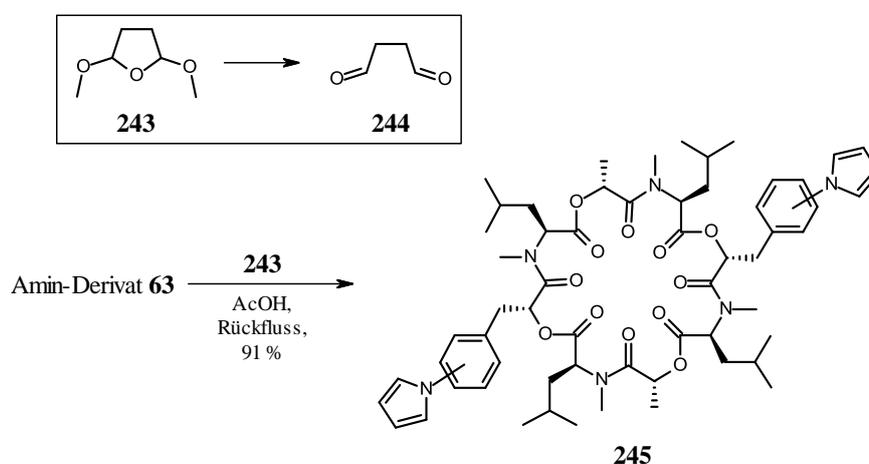
Tabelle 16: *In vitro*-Tests der synthetisierten Derivate **242** an adulten Nematoden *Nippostrongylus brasiliensis* und SLO-1-Tests am Fadenwurm *C. elegans*.

Derivat	Aktivität bei 10 µg/mL [%]	Aktivität bei 1 µg/mL [%]	SLO-1-Aktivität (pE ₅₀)
242a	≤ 40	≤ 40	5.9
242b	≤ 40	≤ 40	6.2
242d	> 80	> 40 - 60	7.2
Emodepsid (6)	> 80	> 80	7.9 - 8.5

5.8 Synthese eines Pyrrol-Derivats über eine Paal-Knorr-Synthese

Die Umsetzung des Amin-Derivats **63** mit 2,5-Dimethoxytetrahydrofuran (**243**), das zunächst in das Diketon **244** umgewandelt worden war, lieferte das PF1022A-Analogon **245** in einer Ausbeute von 91 % (Schema 47).

Schema 47: Paal-Knorr-Synthese von Derivat **245**.



5.8.1 Biologische Wirkung

Die anthelmintische Aktivität des Derivats **245** war im *in vitro*-Test bei 10 µg/mL leicht geringer als bei Emodepsid (**6**), bei 1 µg/mL allerdings deutlich niedriger. Da die Wirksamkeit im SLO-1-Kanal leicht unter der Aktivität von Emodepsid lag, zeigte die Verbindung insgesamt eine gute anthelmintische Aktivität, stellte jedoch im Vergleich zum Emodepsid (**6**) keine Verbesserung dar (Tabelle 17).

Tabelle 17: *In vitro*-Tests des synthetisierten Derivats **245** an adulten Nematoden *Nippostrongylus brasiliensis* und SLO-1-Tests am Fadenwurm *C. elegans*.

Derivat	Aktivität bei 10 µg/mL [%]	Aktivität bei 1 µg/mL [%]	SLO-1-Aktivität (pE ₅₀)
245	> 60 - 80	≤ 40	7.4
Emodepsid (6)	> 80	> 80	7.9 - 8.5

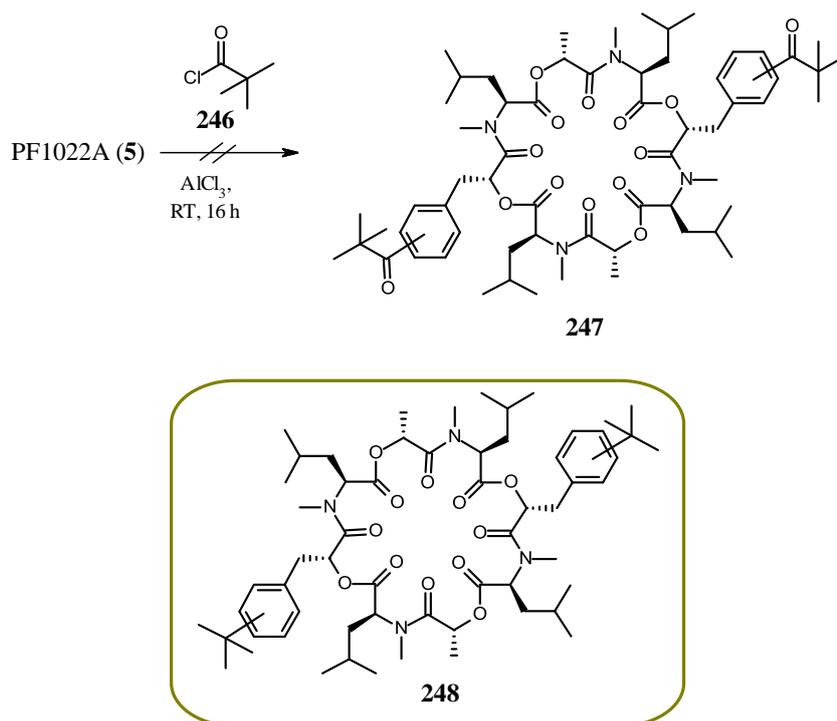
5.9 Versuche zur regioselektiven Acylierung von PF1022A

Wie zu Anfang dieses Kapitels beschrieben, bewies die NMR-Untersuchung der Regioisomere des Acetyl-Derivats **65**, dass das *para-para*-Produkt **65pp** zwar als Hauptisomer vorlag, die Anteile der Isomere **65mp** und **65mm** aber nicht zu vernachlässigen waren. Auf Grund der Messung der anthelmintischen Aktivität erhielt das Derivat **65pp** im Vergleich zu seinen Isomeren Priorität.

Im Folgenden wurde nach einer Möglichkeit zur regioselektiven Acylierung von PF1022A (**5**) gesucht. Diese hätte zur Folge, dass als Endprodukt das PF1022H (**28**) ausschließlich in seiner *para-para*-hydroxylierten Form erhalten werden könnte.

Da Acetylchlorid keinen wesentlich großen sterischen Effekt auf die Acylierung ausübt, wurden nun Carbonsäurechloride eingesetzt, die einen sperrigen Rest aufweisen, in der Hoffnung auf diese Weise vermehrt das *para-para*-Isomer zu erhalten.

Als Reagenzien wurden Benzoylchlorid und Pivaloylchlorid (**246**) eingesetzt. Beide wurden wiederum im großen Überschuss mit PF1022A (**5**) zur Reaktion gebracht wurden. Während bei der Reaktion mit Benzoylchlorid nur ein Zerfall des Ausgangsmaterials festgestellt wurde, zeigte die Reaktion mit Pivaloylchlorid statt der gewünschten Verbindung **247** die Bildung des Friedel-Crafts-Alkylierungsprodukts **248** als Regioisomerengemisch in einer Ausbeute von 44 % (Schema 48). Die Bildung der Verbindung **248** lässt auf die Entstehung von *tert*-Butyl-Kationen und der gleichzeitigen Freisetzung von Kohlenstoffmonoxid schließen.¹⁸⁷

Schema 48: Synthese von PF1022A-Analogen **248**.

5.9.1 Biologische Wirkung

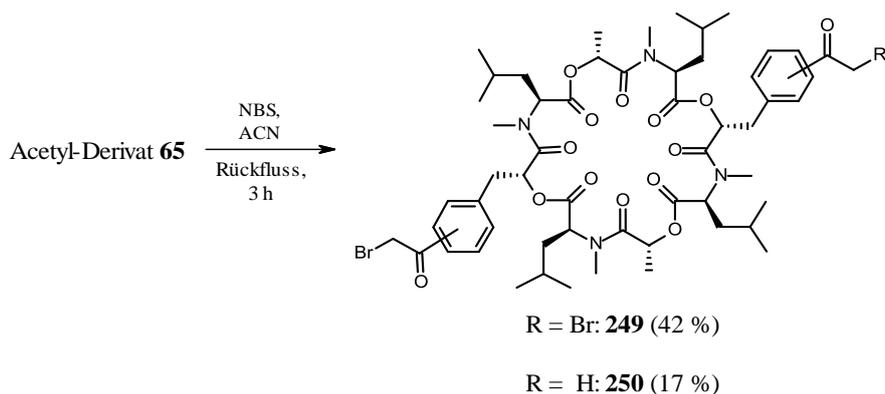
Die *in vitro*-Tests an Nematoden *Nippostrongylus brasiliensis* zeigten die gleiche Wirksamkeit wie Emodepsid (**6**). Auch die Wirkung im SLO-1-Kanal wies annähernd die gleiche Effektivität wie Emodepsid auf (Tabelle 18).

Tabelle 18: *In vitro*-Tests des synthetisierten Derivats **248** an adulten Nematoden *Nippostrongylus brasiliensis* und SLO-1-Tests am Fadenwurm *C. elegans*.

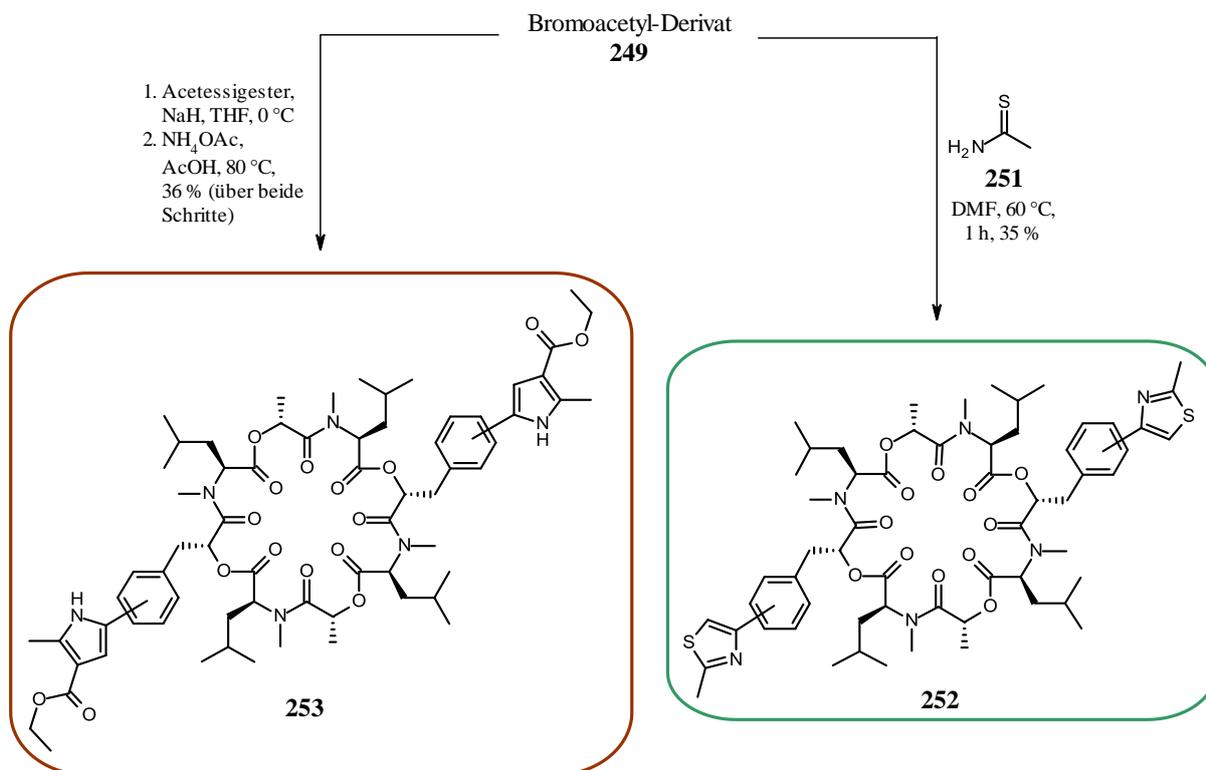
Derivat	Aktivität bei 10 $\mu\text{g/mL}$ [%]	Aktivität bei 1 $\mu\text{g/mL}$ [%]	SLO-1-Aktivität (pE_{50})
248	> 80	> 80	7.7
Emodepsid (6)	> 80	> 80	7.9 - 8.5

5.10 Synthese des Thiazol- und Pyrrol-Derivats über Hantzsch-Synthesen

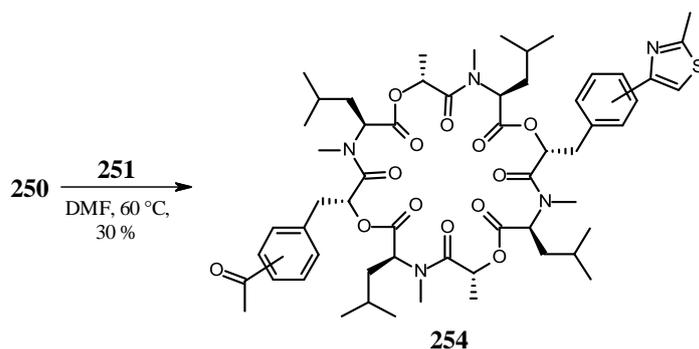
Den Zugang zur Synthese von Thiazol- und Pyrrol-Systemen nach Hantzsch lieferten die α -Bromoacetyl-Intermediate **249** und **250**, die über eine selektive Bromierung der Acetylfunktion hergestellt wurden (Schema 49). Das Nebenprodukt **250**, das aus der unvollständigen Umsetzung der Reaktion entstand, wurde über eine präparative HPLC vom angestrebten Produkt **249** getrennt.

Schema 49: Synthese der α -Bromoacetyl-Derivate **249** und **250**.

Im Anschluss folgte die Umsetzung des Cyclooctadepsipeptids **249** mit Thioacetamid (**251**) zu dem Derivat **252** (Schema 50).¹⁸⁸ Die Umsetzung des Bromoacetyl-Derivats **249** mit Acetessigester und anschließender Reaktion mit Ammoniumacetat in Essigsäure ergab das Pyrrol-Derivat **253**.¹⁸⁹

Schema 50: Synthese von Pyrrol-Derivat **253** und Thiazol-Derivat **252**.

Darüber hinaus lieferte die Umsetzung des Derivats **250** mit Thioacetamid (**251**) das entsprechende Cyclooctadepsipeptid **254** (Schema 51).

Schema 51: Synthese von Derivat **254**.**5.10.1 Biologische Wirkung**

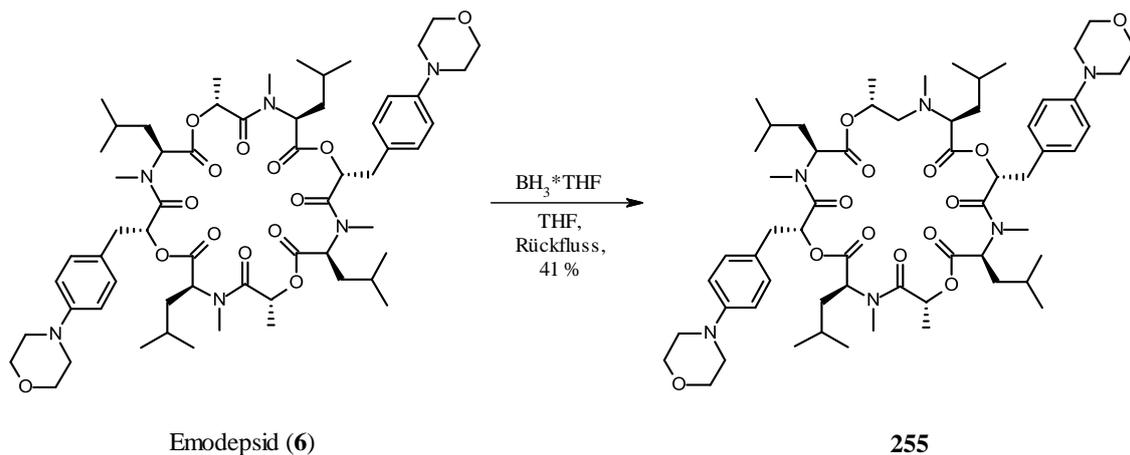
Das Pyrrol-Derivat **253** wies nahezu keine anthelmintische Wirkung auf. Auch der Test im SLO-1-Kanal zeigte nur eine schwache Aktivität, deren Potential um den Faktor 100 unter dem von Emodepsid (**6**) lag. Im Gegensatz dazu wiesen die Derivate **252** und **254** bei einer Konzentration von 10 µg/mL eine dem Emodepsid (**6**) entsprechende Wirksamkeit auf. Bei 1 µg/mL war jedoch eine deutlich geringere anthelmintische Aktivität zu verzeichnen. Im SLO-1-Test wiesen die Derivate eine Wirkung auf, die nur leicht geringer als die von Emodepsid war (Tabelle 19).

Tabelle 19: *In vitro*-Tests der synthetisierten Derivate **252-254** an adulten Nematoden *Nippostrongylus brasiliensis* und SLO-1-Tests am Fadenwurm *C. elegans*.

Derivat	Aktivität bei 10 µg/mL [%]	Aktivität bei 1 µg/mL [%]	SLO-1-Aktivität (pE ₅₀)
253	≤ 40	≤ 40	6.3
252	> 80	≤ 40	7.6
254	> 80	≤ 40	7.3
Emodepsid (6)	> 80	> 80	7.9 - 8.5

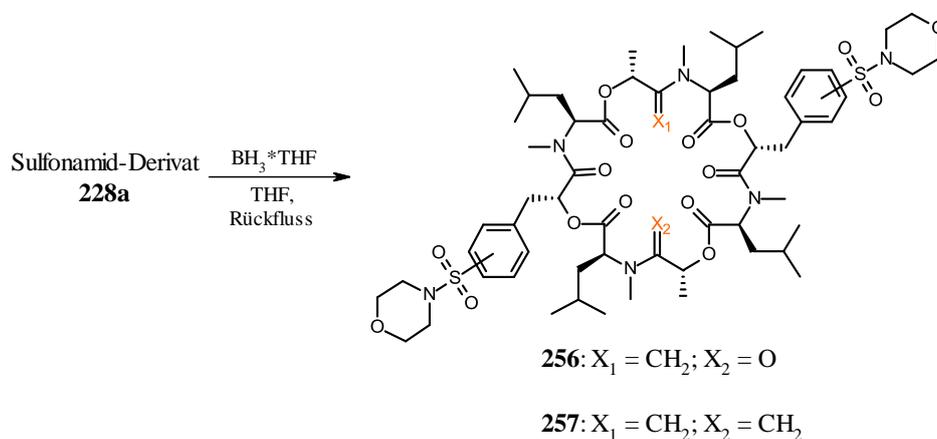
5.11 Reduktion der Amidfunktion(en) des Cyclooctapeptids mit BH₃

Eine weitere Variante der Derivatisierung konnte durch die *Backbone*-Modifizierung des Emodepsids (**6**) ermöglicht werden. Die Reaktion verursacht mit bestimmten Äquivalenten an BH₃ eine selektive Reduktion der sterisch weniger gehinderten Amidbindungen. Das monoreduzierte Derivat **255** konnte ausgehend von Emodepsid (**6**) über die gleiche Methode gewonnen werden (Schema 52).

Schema 52: Selektive Reduktion der Amidfunktion am Emodepsid (**6**).

^1H - ^{13}C -HSQC- und ^1H - ^1H -COSY-NMR-Spektren lieferten den Nachweis, dass ausschließlich die Amid-Carbonylfunktion einer D-Lac-*N*-Me-Leucin-Einheit reduziert wurde. Die sterisch anspruchsvollere Amidbindung der D-(*p*-Morpholino)-PheLac-*N*-Me-Leucin-Einheit blieb unberührt.

Analog lieferte die Reduktion des Sulfonamid-Derivats **228a** die Verbindungen **256** und **257** (Schema 53).

Schema 53: Selektive Reduktion von Derivat **228a**.

5.11.1 Biologische Aktivität

Die Ergebnisse der *in vitro*-Untersuchungen der Derivate **255-257** an adulten Nematoden zeigten bei einer Konzentration von 10 $\mu\text{g/mL}$ eine geringere anthelmintische Aktivität als Emodepsid (**6**) (Tabelle 20). Die Differenz nahm bei der Konzentration von 1 $\mu\text{g/mL}$ zu. Bei den SLO-1-Tests lag die Aktivität von Derivat **255** leicht unter der von Emodepsid, während

die gemessenen Potentiale der Derivate **256** und **257** um den Faktor 100 geringer waren. Insgesamt waren die Derivate **255-257** weniger aktiv als Emodepsid (**6**).

Tabelle 20: *In vitro*-Tests der synthetisierten Derivate **255-257** an adulten Nematoden *Nippostrongylus brasiliensis* und SLO-1-Tests am Fadenwurm *C. elegans*.

Derivat	Aktivität bei 10 µg/mL [%]	Aktivität bei 1 µg/mL [%]	SLO-1-Aktivität (pE ₅₀)
255	> 60 - 80	> 40 - 60	7.2
257	> 40 - 60	> 40 - 60	6.1
256	> 60 - 80	> 40 - 60	6.1
Emodepsid (6)	> 80	> 80	7.9 - 8.5

5.12 Zusammenfassung der synthetisierten PF1022A-Analoga

Insgesamt konnte eine Vielzahl noch nicht bekannter PF1022A-Derivate über die direkte Funktionalisierung des Naturstoffs **5** synthetisiert werden. Die meisten Derivate zeigten eine deutlich geringere anthelmintische Wirksamkeit – deutlich anders jedoch das Sulfonamid-Derivat **228i**, das Carbamat-Derivat **239d**, das Thiocarbamat-Derivat **242d** sowie das *tert*-Butyl-Derivat **248**: Diese wiesen bei einer Konzentration von 10 µg/mL eine mit Emodepsid (**6**) vergleichbare anthelmintische Wirksamkeit auf. Bei einer Konzentration von 1 µg/mL konnte nur eine leichte Abschwächung der Aktivität verzeichnet werden. Darüber hinaus lagen die gemessenen Werte der SLO-1-Untersuchungen nur leicht unter denen von Emodepsid (**6**).

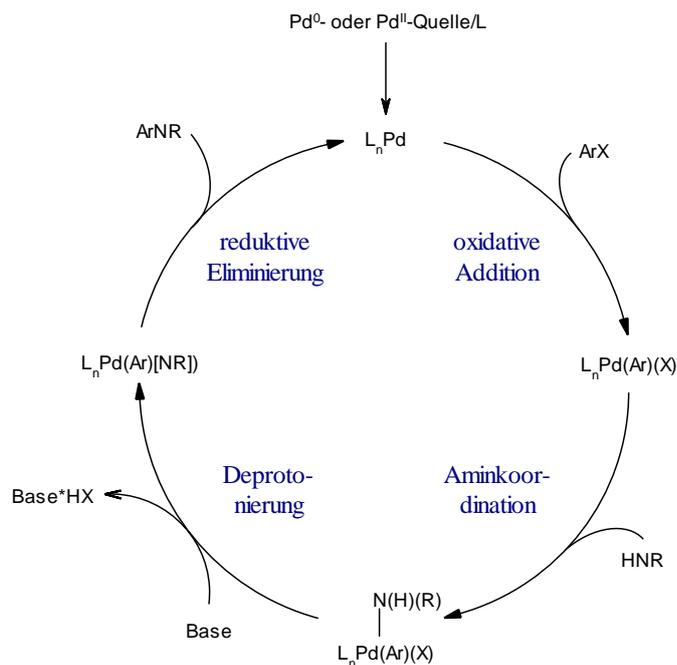
6. Synthese von Emodepsid über verschiedene Methoden der Aminierung

6.1 Versuche zur Aminierung über eine Pd-katalysierte Buchwald-Hartwig-Reaktion

Allgemein handelt es sich bei der Buchwald-Hartwig-Reaktion um eine Übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplungsreaktion, in der Arylhalogenide oder Triflate mit primären oder sekundären Aminen umgesetzt werden (Schema 54).

Auf Grund der Entwicklung neuer Liganden-Systeme in der jüngeren Vergangenheit gelingt die Kreuzkupplung auch unter sehr milden Bedingungen. Hierzu gehören zum Beispiel einzähnige Liganden wie Trialkylphosphane,¹⁹⁰ Dialkylphosphane¹⁹¹, QPhos¹⁹² sowie chelatisierende Phosphanliganden wie Josiphos-Derivate¹¹⁹ und Xantphos¹⁹³. Ein wichtiges Kriterium für die Nutzung derartiger Liganden ist ihre einfache Herstellung bzw. ihre kommerzielle Verfügbarkeit.

Schema 54: Allgemeiner Mechanismus der Buchwald-Hartwig-Reaktion.



Besonders hervorzuheben sind die seit 1998 eingeführten Biarylphosphane, die auf Grund ihrer sterischen und elektronischen Eigenschaften besonders effiziente Katalysatoren darstellen.¹¹⁸

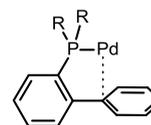
Als Liganden für Gold¹⁹⁴, Silber¹⁹⁵, Rhodium^{196,197}, Ruthenium^{198,199} und Kupfer²⁰⁰ verbesserten diese Liganden die Kupplungsreaktionen deutlich. Den weitaus größten Einfluss haben sie jedoch in der Pd-katalysierten Chemie, in der sie unter anderem in der Kumada²⁰¹ und Suzuki-Kreuzkupplung²⁰², der Heck-Reaktion²⁰³, der

Borylierung²⁰⁴ sowie in der Silylierung²⁰⁵ und der Cyanierung²⁰⁶ ihre Anwendung finden.

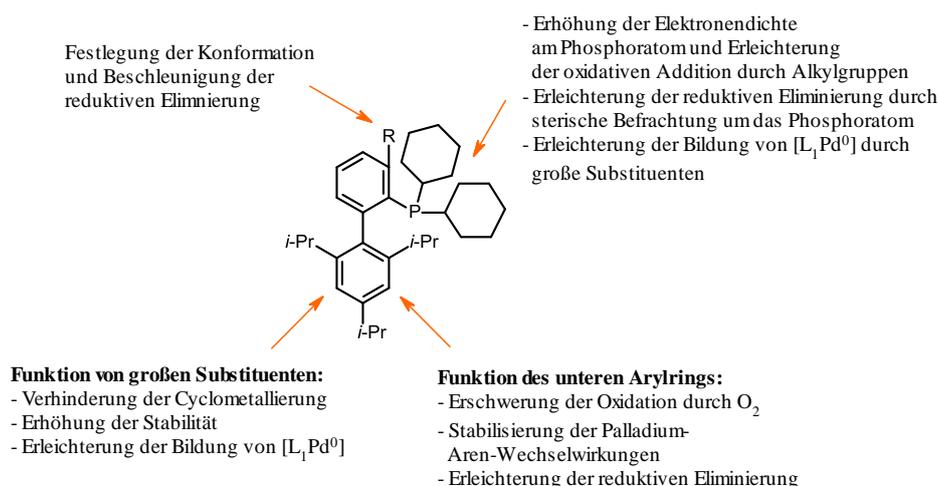
Der Einsatz von Dialkylbiarylphosphanliganden ist meistens mit geringen Katalysatormengen und milden Reaktionsbedingungen verbunden, außerdem sind die Reaktionszeiten sehr kurz.²⁰⁷ Die Funktionsweise des Liganden stand im Zentrum bei zahlreichen Versuchen, das

Zusammenspiel dieser drei Faktoren zu optimieren (Abb. 41). Im Fall der Dialkylbiarylphosphane wird die $[\text{L}_1\text{Pd}^0]$ -Spezies als hochreaktiver Komplex angesehen, welcher im Gleichgewicht zur katalytisch aktiven $[\text{L}_2\text{Pd}^0]$ -Spezies steht. Die Bildung der aktiven Spezies wird wahrscheinlich durch die sterisch sehr anspruchsvollen Dialkylbiarylphosphanliganden unterstützt, die eine starke

Abb. 40: Wechselwirkung zwischen einem Pd-Atom und dem Arenring.

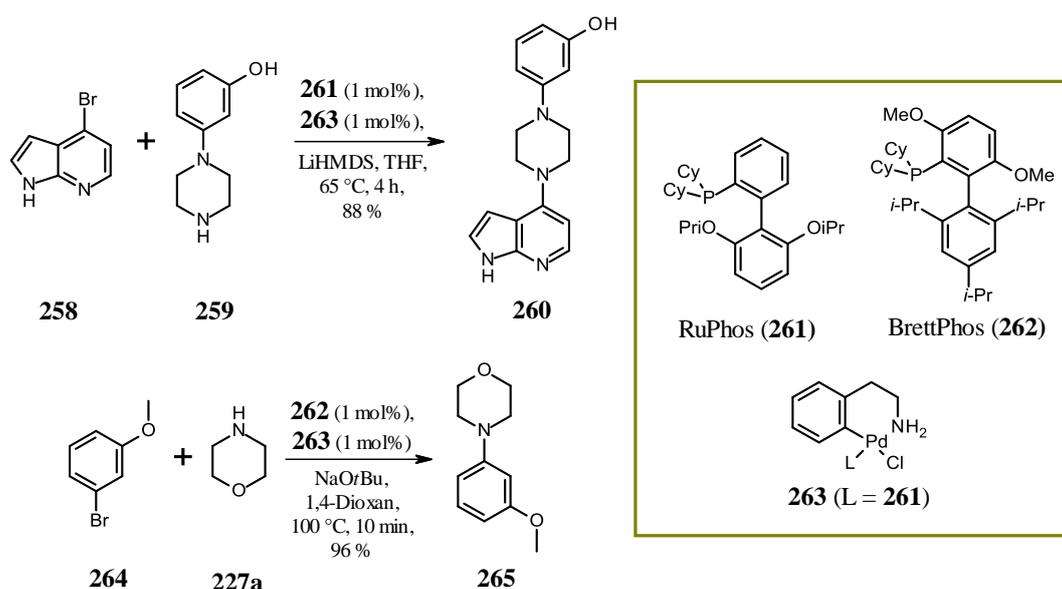


Elektronendonorfähigkeit (+M-Effekt) besitzen. Diese Eigenschaft begünstigt vermutlich die oxidative Addition bereits unter milden Bedingungen und sogar mit nicht aktivierten Arylchloriden. Darüber hinaus erhöhen derartige Liganden die Katalysatorstabilität und die Elektronendichte am Metallzentrum, die vor allem durch eine Wechselwirkung zwischen dem Pd-Atom und dem unteren Arenring des Liganden erreicht werden (Abb. 40). Diese Eigenschaft fördert auch die reductive Eliminierung. Die Wechselwirkung zwischen dem Aren und dem Pd-Atom setzt dabei die Energie des Übergangszustands herab. Des Weiteren begünstigt die reductive Eliminierung aus derartigen Komplexen die Regeneration der $[\text{L}_1\text{Pd}^0]$ -Spezies, so dass der Katalysezyklus von Neuem beginnen kann.

Abb. 41: Allgemeine Struktur eines Dialkylbiarylphosphanliganden und die Funktion der einzelnen Gruppen.

Derartige Dialkylbiarylphosphanliganden sollten nun für die Pd-katalysierte Synthese von Emodepsid (**6**) eingesetzt werden. Besonders die leichte Hydrolysierbarkeit von PF1022A (**5**) unter basischen Bedingungen stellt hierbei eine besondere Herausforderung dar. Darüber hinaus geht aus mehreren Untersuchungen von S. L. Buchwald hervor, dass der Einsatz von Aryliodiden im Vergleich zu Arylbromiden in Pd-katalysierten Kreuzkupplungen oft mit Schwierigkeiten verbunden ist. Dies spiegelt sich vor allem in härteren Reaktionsbedingungen und schlechten Ausbeuten wider.^{208,209,210} Aus diesem Anlass wurden die folgenden Versuche ausschließlich mit Brom-Derivat **217** durchgeführt.

Schema 55: Synthese der Verbindungen **260** und **265** über die Buchwald-Hartwig-Reaktion unter Verwendung der Liganden **261** und **262** und dem Katalysator **263**.



Eine geeignete Vorschrift lieferte S. L. Buchwald im Rahmen seiner Untersuchungen zur Aminierung von Halo-7-azaindol **258** (Schema 55).²¹¹ Durch eine Reihe von Screeningversuchen wurde gezeigt, dass der Ligand Ruphos (**261**) in Kombination mit einem Ruphos-basierten Präkatalysator (**263**) einen äußerst effizienten Katalysator darstellt.

S. L. Buchwald untersuchte ferner die Effektivität des RuPhos-Präkatalysators **263** in Kombination mit dem Liganden BrettPhos (**262**) (Schema 55) in der Aminierung von 3-Bromanisol (**264**).²¹² Er beschrieb ein Gemisch aus zwei verschiedenen Dialkylbiarylphosphanliganden (**261** und **262**), das in der Lage war, sowohl primäre als auch sekundäre Amine in gleich hoher Effizienz an verschiedene Arylhalogenide anzuknüpfen. Beim Einsatz von sekundären Aminen war RuPhos (**261**), das entweder als Ligand oder als Präkatalysator in Reaktion gebracht wurde, das Reagenz der Wahl.

Die Reproduzierbarkeit beider Methoden wurde von F. Körber mit der Herstellung der Verbindungen **260** und **265** geprüft (Schema 55), die unter den beschriebenen Bedingungen mit hohen Ausbeuten (**260**: 88 % bzw. **265**: 96 %) auch realisiert wurden. Die anschließende Übertragung der Methodik auf den bromierten Naturstoff **217** zeigte jedoch nur negative Ergebnisse (Schema 56). Selbst bei einer Verlängerung der Reaktionszeit auf 16 Stunden konnte in beiden Fällen das eingesetzte Edukt vollständig reisoliert werden (Tabelle 21, Versuch 1 und 2). Weitere Versuche wurden durchgeführt, in denen die Mengen an Katalysator **263** und Ligand **262** geändert und die Reaktionsbedingungen variiert wurden. Sowohl die Menge an Ligand **262** als auch an Katalysator **263** wurde bis auf 40 mol% erhöht (Tabelle 21, Versuch 5). Erst bei dieser Menge wurde mittels HPLC-MS ein Umsatz festgestellt. Nachgewiesen wurden Spuren des Monomorpholino-Derivats und des gewünschten Emodepsids (**6**). Darüber hinaus wurden Spuren von PF1022A (**5**) messbar, die zumindest für eine oxidative Addition des Katalysators sprechen.

In einem weiteren Optimierungsversuch wurde die Reaktion in der Mikrowelle durchgeführt (Tabelle 21, Versuch 6). Das gewünschte Produkt konnte auch hier nur in Spuren nachgewiesen werden. In einem weiteren Versuch wurde die Reaktionstemperatur erhöht. Selbst bei einer Temperatur von 200 °C mit Chinolin als Lösungsmittel (Tabelle 21, Versuch 13) und einer Reaktionsdauer von 16 Stunden war keine Reaktion zu verzeichnen.

Auf die Vermutung hin, dass der Pd-Katalysator durch eine Koordinierung an den funktionellen Gruppen des Cyclooctapeptids inaktiviert wird, wurde in weiteren Reaktionen versucht, dieses Problem durch die Verwendung von Salzen zu beheben (Tabelle 21, Versuch 7-10). Hierzu wurden jeweils gesättigte Lösungen aus Mg(OTf)₂, Zn(OTf)₂, MgCl₂, oder ZnCl₂ in 1,4-Dioxan präpariert, in denen die Buchwald-Hartwig-Reaktion durchgeführt wurde. Derivat **217** wurde zunächst in der präparierten Lösung

vorgelegt und 30 Minuten bei 100 °C gerührt. Im Anschluss erfolgte die Zugabe der Base, Morpholin, Präkatalysator **263** und Ligand **262**. Auch hier konnte in keinem Fall eine Reaktion festgestellt werden. Ebenso zeigte die Zugabe von LiClO₄ (Tabelle 21, Versuch 11) keinen Effekt.

Schema 56: Allgemeine Gleichung der Buchwald-Hartwig-Reaktion am Cyclooctadepsipeptid **217**.

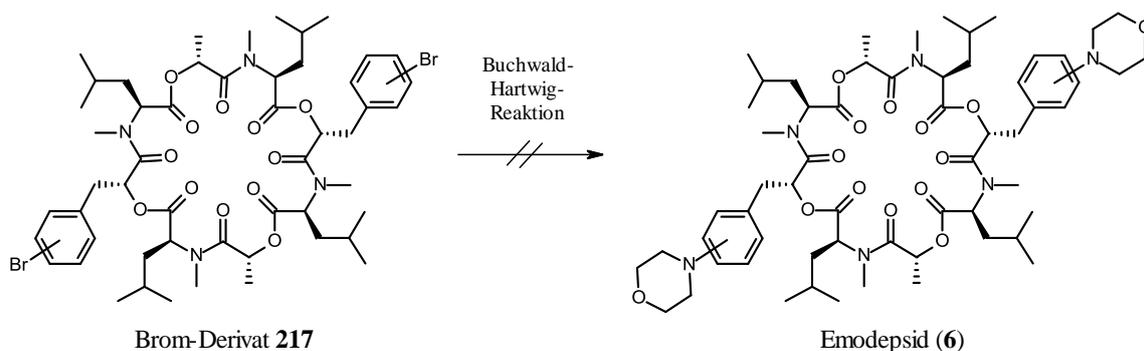


Tabelle 21: Buchwald-Hartwig-Reaktion unter verschiedenen Reaktionsbedingungen.

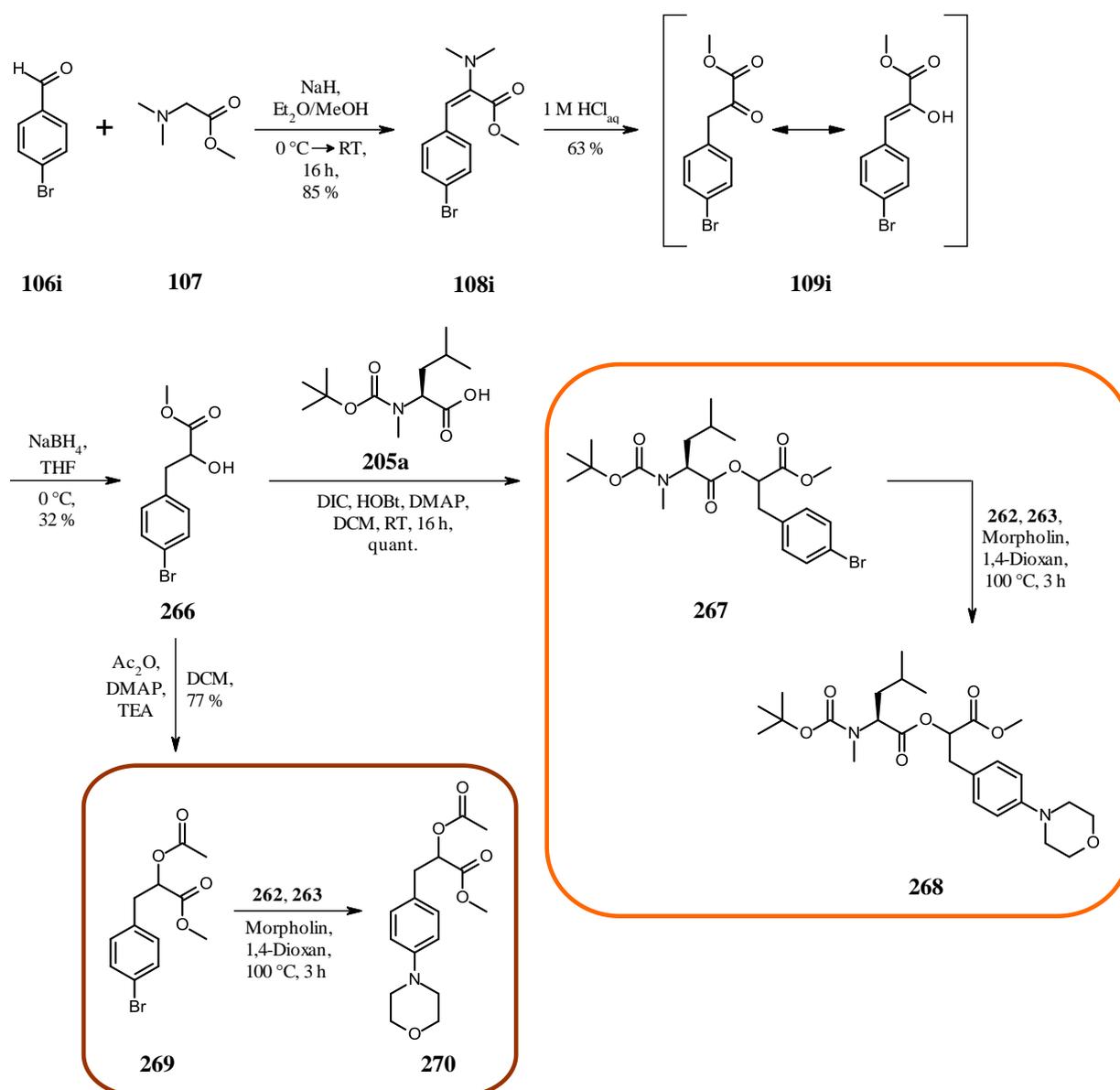
Versuch	Präkatalysator 263	Ligand	Lösungsmittel	Reaktionsbedingung ^a	Resultat
1	1 mol%	261 (1 mol%)	THF	65 °C, 16 h ^g	kein Umsatz
2	1 mol%	262 (1 mol%)	1,4-Dioxan	100 °C, 16 h ^h	kein Umsatz
3	10 mol%	262 (10 mol%)	1,4-Dioxan	100 °C, 16 h ^h	kein Umsatz
4	20 mol%	262 (20 mol%)	1,4-Dioxan	100 °C, 16 h ^h	kein Umsatz
5	40 mol%	262 (40 mol%)	1,4-Dioxan	100 °C, 16 h ^h	Spuren von 6 ⁱ
6	40 mol%	262 (40 mol%)	1,4-Dioxan	100 °C, 2 h, Mikrowelle ^h	Spuren von 6 ⁱ
7	40 mol%	262 (40 mol%)	1,4-Dioxan ^b	100 °C, 2 h ^h	kein Umsatz
8	40 mol%	262 (40 mol%)	1,4-Dioxan ^c	100 °C, 2 h ^h	kein Umsatz
9	40 mol%	262 (40 mol%)	1,4-Dioxan ^d	100 °C, 2 h ^h	kein Umsatz
10	40 mol%	262 (40 mol%)	1,4-Dioxan ^e	100 °C, 2 h ^h	kein Umsatz
11	40 mol%	262 (40 mol%)	1,4-Dioxan ^f	100 °C, 2 h ^h	kein Umsatz
12	40 mol%	262 (40 mol%)	Xylol	Rückfluss, 16 h ^h	kein Umsatz
13	40 mol%	262 (40 mol%)	Chinolin	200 °C, 16 h ^h	kein Umsatz
14	40 mol%	261 (1.0 Äq.)	1,4-Dioxan	100 °C, 16 h ^h	kein Umsatz
15	1.2 Äq.	-	1,4-Dioxan	100 °C, 16 h ^h	kein Umsatz

(a) Zugabe von Morpholin in 10-20 Äq.; (b) ges. Lösung aus Mg(OTf)₂; (c) ges. Lösung aus Zn(OTf)₂; (d) ges. Lösung aus MgCl₂; (e) ges. Lösung aus ZnCl₂; (f) Lösung aus 10 Äq. LiClO₄; (g) Base: LiHMDS; (h) Base: NaOtBu; (i) über HPLC-MS bestimmt.

Die gleichen Resultate lieferten die Versuche, in denen 1 Äquivalent des Liganden **261** (Tabelle 21, Versuch 14) bzw. 1.2 Äquivalente des Präkatalysators **263** (Tabelle 21, Versuch 15) zum Einsatz kamen.

Weitere Versuche am Monobaustein **269** und Depsipeptid **267** sollten die Probleme bei der Anwendung der Buchwald-Hartwig-Reaktion am Cyclooctadepsipeptid **217** klären (Schema 57). Zur Synthese beider Bausteine wurde der Aldehyd **106i** mit *N,N*-Dimethylglycinmethylester (**107**) umgesetzt.

Schema 57: Synthese der Verbindungen **267** und **269** und anschließende Buchwald-Hartwig-Reaktion zu den Produkten **268** und **270**.



Das synthetisierte Enamin **108** wurde durch die Behandlung mit 1 M HCl_{aq.} zu dem α -Oxoester **109i** hydrolysiert und im Anschluss mit NaBH₄ zu dem Baustein **266** reduziert. Eine Acetylschützung der Hydroxygruppe lieferte dann Verbindung **269**. Darüber hinaus wurde Baustein **266** über eine Steglich-Veresterung mit Depsipeptid **205a** zu Didepsipeptid **267** verknüpft. Im letzten Schritt wurde die Buchwald-Hartwig-Reaktion zur Synthese der Verbindungen **268** und **270** durchgeführt. Entsprechend der Synthesevorschrift wurden zuerst jeweils 1 mol% des Liganden **262** und Präkatalysators **263** eingesetzt. Selbst nach einer verlängerten Reaktionszeit von 16 Stunden konnten nur Spuren der gewünschten Aminierungsprodukte **268** bzw. **270** nachgewiesen werden. Die folgende Erhöhung der Mengen auf jeweils 20 mol% zeigte schließlich den gewünschten vollen Umsatz und lieferte die Produkte **268** und **270** in Ausbeuten von 67 % und 63 % (Tabelle 22).

Tabelle 22: Buchwald-Hartwig-Reaktion an den Bausteinen **266** und **269** unter verschiedenen Reaktionsbedingungen.

Versuch	Morpholin	NaOtBu	266	265	Resultat
1	1.4 Äq.	1.4 Äq.	1 mol%	1 mol%	Spuren
2	1.4 Äq.	1.4 Äq.	10 mol%	10 mol%	unvollständiger Umsatz
3	1.4 Äq.	1.4 Äq.	20 mol%	20 mol%	vollständiger Umsatz (63 % (270) / 67 % (268))

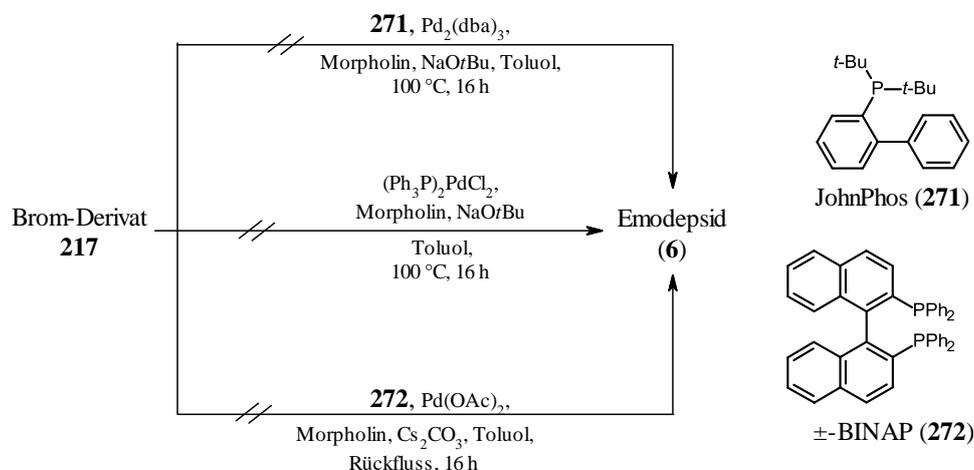
Die notwendige Menge von 20 mol% Katalysator und Ligand für die Synthese der Bausteine **268** und **270** verdeutlicht die Schwierigkeit der Pd-katalysierten Aminierung an dem Cyclooctadepsipeptid **217**. Wie vermutet, lässt die große Menge des Katalysators auf eine Koordinierung des Palladiums an die Carbonylsauerstoffe oder Amidstickstoffe schließen, mit der Folge, dass der Katalysator inaktiviert wird. Übertragen auf das Cyclooctadepsipeptid bedeutet dieser Vorversuch, dass die Verwendung von katalytischen Mengen an Pd-Katalysator nicht zum gewünschten Emodepsid (**6**) führen kann. Die Verwendung eines großen Überschusses an Katalysator **263** wurde aus Kostengründen nicht untersucht und sie wäre wirtschaftlich auch höchst ungünstig.

Weitere Versuche wurden mit dem Liganden JohnPhos (**271**) unternommen, der sich ebenfalls bei der Anknüpfung von sekundären Aminen bewährt hat.²¹³ Der Versuch an dem Cyclooctadepsipeptid **217** wurde zum direkten Vergleich mit Versuch 5 in Tabelle 21 unter

anderem mit 40 mol% Ligand **271** und Pd₂(dba)₃ als Katalysator durchgeführt (Schema 58). Hierbei konnte jedoch keinerlei Umsatz festgestellt werden.

Als weitere Variante wurde die von Lubell *et al.* entwickelte Methode gewählt, in der katalytische Mengen an Pd(OAc)₂ und dem Liganden \pm -BINAP (**272**) eingesetzt wurden.²¹⁴ Die Übertragung auf das Brom-Derivat **217** zeigte selbst bei der Verwendung von 1.2 Äquivalenten des Katalysators Pd(OAc)₂ und 2 Äquivalenten des Liganden (\pm)-BINAP (**272**) keinen Umsatz (Schema 58).

Schema 58: Weitere Versuche zur Buchwald-Hartwig-Reaktion an Cyclooctadepsipeptid **217**.



Schließlich wurde J. Ipaktschis Methode getestet, in der er (Ph₃P)₂PdCl₂ als Katalysator verwendete.²¹⁵ In der aufgeführten Arbeit werden dibromierte Fluorenbausteine ohne Anwesenheit von Liganden aminiert. Für die hier verfolgte Zielsetzung wurde auf 2 Äquivalente erhöht. Wieder wurde keine Reaktion beobachtet.

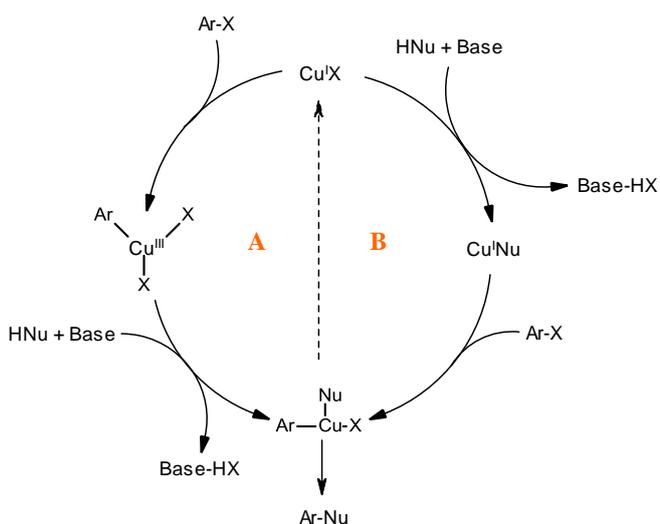
6.2 Versuche zur Aminierung über die Cu-katalysierte Goldberg-Reaktion

Parallel zu den Versuchen zur Pd-katalysierten Aminierung von Derivat **217** wurde die auf der Ullmann-Reaktion basierende Cu-katalysierte Goldberg-Reaktion angewandt. Die Einführung von Liganden, bei denen es sich meist um bidentate Chelatoren wie zum Beispiel Diamine²¹⁶, Aminosäuren²¹⁷, 1,10-Phenantroline²¹⁸, Diole²¹⁹ und andere stickstoff- und sauerstoffbasierende Liganden handelte^{220,221}, verursacht eine Aminierung unter milden Bedingungen. Verglichen mit der Pd-katalysierten Aminierungsmethode, ist die Cu-basierte Variante kostengünstiger und bereits in einigen *Large-Scale*-Produktionen wiederzufinden.²²² Während die Buchwald-Hartwig-Reaktion im Hinblick auf den Reaktionsmechanismus umfassend untersucht ist, gibt es bei der Entschlüsselung der Cu-katalysierten Variante noch

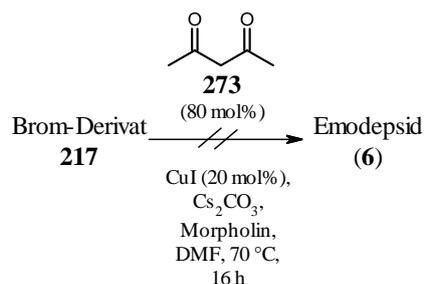
Unklarheiten. Seit den ersten Arbeiten zur Ullmann-Kupplung konnten verschiedene Kupferquellen für effektive C-C- und C-X-Kupplungsreaktionen eingesetzt werden. Dazu gehören Kupfersalze mit Oxidationsstufen von I bis III. Sogar metallisches Kupfer eignet sich als Katalysator, so dass fast jede Art von Kupferverbindung als Katalysator verwendet werden kann, obgleich Cu(I)-Salze die höchste Aktivität aufweisen. Zur Frage nach der Oxidationsstufe des aktiven Katalysators wurde eine Reihe von Versuchen durchgeführt, die alle auf das Bestehen einer Cu(I)-Spezies als aktiven Katalysator hindeuteten. Beim Einsatz von Cu(II)-Verbindungen als Katalysator werden diese zunächst zu einer Cu(I)-Spezies reduziert. Beim Einsatz von metallischem Kupfer fanden Paine *et al.* heraus, dass die Oberfläche des Metalls mit einer CuO-Schicht belegt war; über die Koordinierung mit dem Amin wirkt diese als aktiver Cu(I)-Präkursor.²²³

Zur Erklärung des Mechanismus der Cu-katalysierten Aminierung gibt es zwei Arbeitshypothesen (Schema 59). Weg A beschreibt die Aminierung beginnend mit der oxidativen Addition des halogenierten Aryls, das die Bildung einer Cu(III)-Spezies verursacht. Der Austausch des Halogenids gegen ein Nucleophil (Amin) am Kupfer und die anschließende reduktive Eliminierung setzt das Kupplungsprodukt frei und die aktive Cu(I)-Spezies wird für den katalytischen Zyklus regeneriert.²²⁴ Neuere Untersuchungen postulieren jedoch einen Mechanismus, in dem

Schema 59: Zwei verschiedene Wege der Cu-katalysierten Goldberg-Reaktion.



Schema 60: Versuch einer Goldberg-Reaktion nach Taillefer *et al.*²²⁵ (Weg B).²²³



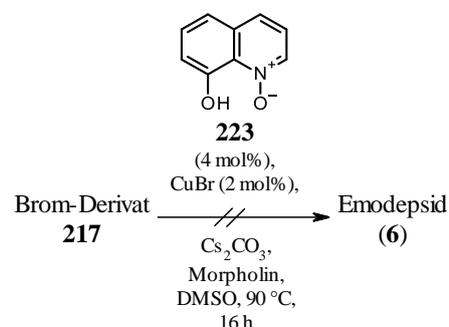
Die Cu-Katalyse ist gegenüber der Pd-katalysierten Variante auf Grund der Substratvielfalt und der milden Reaktionsbedingungen konkurrenzfähig. Deshalb wurde diese Methode auch für die Aminierung des Cyclooctadepsipeptids **217** eingesetzt.

Taillefer *et al.* beschrieben eine einfache Synthese von anilierten Aromaten, in der katalytische Mengen an CuI und Acetylacetone (**273**) als effektiver

Ligand eingesetzt wurden.²²⁵ Unter Verwendung von Cs_2CO_3 konnten gute bis sehr gute Ausbeuten erzielt werden. Allerdings zeigte die Anwendung der Methode am Brom-Derivat **217** mit Morpholin nach 16 Stunden keine Reaktion (Schema 60).

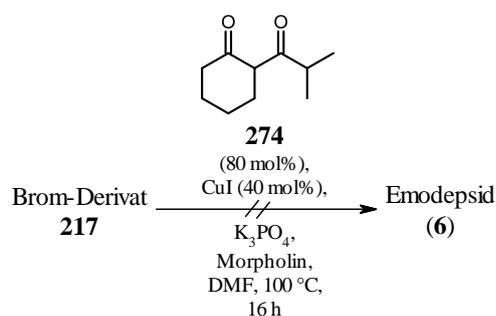
Eine alternative Strategie wurde von Jiang *et al.* durch die Synthese von weiteren vielversprechenden Liganden verfolgt. Durch eine Variation von Cu-Quellen wurde die Effizienz der Methode untersucht.¹⁸¹ Dabei dominierte die Kombination von CuBr und dem Liganden 8-Hydroxychinolin-*N*-oxid (**223**), womit auch die Knüpfung von Morpholin an Benzol in einer soliden Ausbeute von 75 % durchgeführt werden konnte. Der

Schema 61: Versuch einer Goldberg-Reaktion nach Jiang *et al.*¹⁸¹



anschließende Versuch der Aminierung von Derivat **217** unter Verwendung von Ligand **223**

Schema 62: Versuch einer Goldberg-Reaktion nach König *et al.*²²⁶



(zur Synthese siehe Schema 40) zeigte nach 16 Stunden nur eine Zersetzung des Edukts (Schema 61).

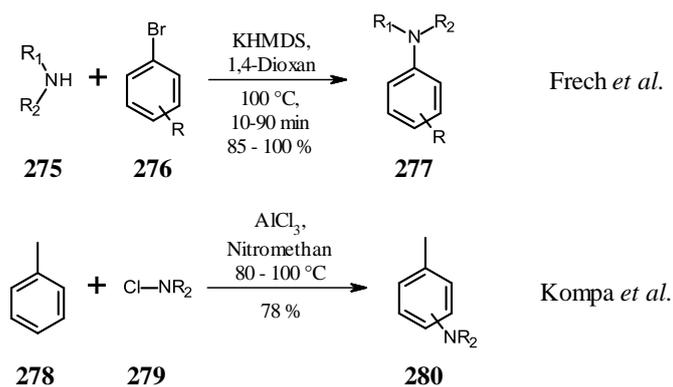
Die Arbeitsgruppe um B. König beschrieb den Einsatz von 2-Isobutyrylcyclohexanon (**274**) als Ligand für eine erfolgreiche Anknüpfung von Morpholin an einen bromsubstituierten Aromaten unter CuI-katalysierten Bedingungen.²²⁶ Auch hier zeigte die

Übertragung der Methode auf das Cyclooctadepsipeptid **217** jedoch keine Reaktion (Schema 62).

6.3 Versuche zur metallfreien Aminierung

Neben Reaktionen, in denen Übergangsmetalle als Katalysatoren eingesetzt werden mussten, wurden auch Versuche zur metallfreien Aminierung von Arylhalogeniden verfolgt. So dokumentierten Frech *et al.* 2009 die Synthese von *N*-arylierten Aminen unter Verwendung von KHMDS in 1,4-Dioxan. Bei einer Temperatur von 100 °C und einer kurzen Reaktionszeit von 10-90 Minuten gelang der Arbeitsgruppe die erfolgreiche Umsetzung von bromsubstituierten Benzolderivaten mit verschiedenen sekundären Aminen wie zum Beispiel Morpholin, Dibutylamin und Dibenzylamin.²²⁷ Es konnten Ausbeuten von 85-100 % erzielt werden. Die Anwendung dieser Methodik auf das Cyclooctadepsipeptid **217** erbrachte jedoch keinen Umsatz. Die Verlängerung der Reaktionszeit auf 16 Stunden zeigte eine leichte Zersetzung des Edukts.

Schema 63: Übergangsfreie Aminierungen nach C. M. Frech²²⁷ und K.-L. Kompa²²⁸.



Ein anderes Verfahren wurde 1965 von Kompa *et al.* beschrieben.²²⁸ Hier wurden einfache Aromaten wie Toluol, Benzol oder *tert*-Butylbenzol mit AlCl₃ in Nitromethan umgesetzt. Bei einer Temperatur von 80-100 °C und einer Reaktionsdauer von 1-4 Stunden konnten Ausbeuten von bis zu 78 % erzielt werden. Angewandt auf den Naturstoff **5** zeigte diese Methode jedoch keine Reaktion. In beiden metallfreien Aminierungsreaktionen wurde das Edukt zurückgewonnen.

*II. Studien zur
Totalsynthese des Polyphenols
Rottlerin*

II-1. Einleitung

Abb. 42: Bild eines *Mallotus philippinensis*.¹



Rottlerin, auch Mallotoxin genannt, ist der Farbstoff der Kamala, einer Droge, die sich auf der Fruchtepidermis von *Mallotus philippinensis* (*Rottlera tinctoria* Roxb., Kamalabaum) befindet (Abb. 42).²²⁹ Bei *Mallotus philippinensis* handelt es sich um einen Strauch bzw. kleinen Baum aus der Familie der Wolfsmilchgewächse. Er wächst in mehreren Varietäten in Südostasien sowie in Australien und Afghanistan. Kamala wird in Indien

durch Schütteln oder Abreiben der Früchte gewonnen. Das braune Puder „Kamala“, das die Früchte bedeckt, dient in Indien traditionell zum Färben der Seide. Schon im 5. Jahrhundert v. Chr. wurde der Kamalabaum nach dem religiösen Werk Kausitaki-Sutra „Kampila“ genannt und in Indien für rituelle Zwecke verwendet.²³⁰ Bereits vor über 1000 Jahren wurde die Pflanze in einem indischen Text als Heilmittel beschrieben, und das von ihr verwendete Puder findet auch heute in der traditionellen indischen Heilkunst, der Ayurveda, seine Anwendung als pflanzliche Droge. Kamala wurde vor etwa 160 Jahren in Europa wegen seiner anthelmintischen Wirkung bekannt. 1864 wurde es in das britische und 1882 schließlich in das deutsche Arzneibuch aufgenommen.

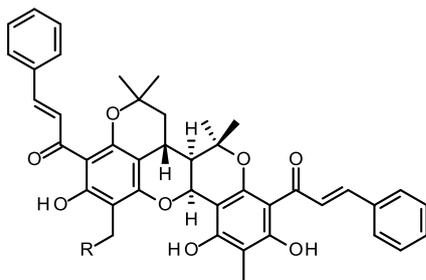
1. *Mallotus philippinensis* als Lieferant für zahlreiche Naturstoffe

Mallotus philippinensis enthält eine Vielzahl von Inhaltsstoffen, die antimikrobiell, antioxidantisch, antiviral, zytotoxisch, entzündungshemmend und immunregulatorisch aktiv sind.^{231,232}

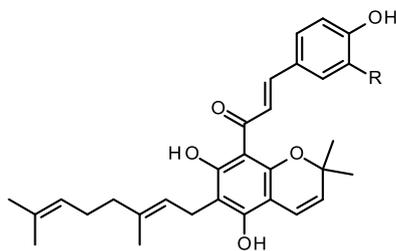
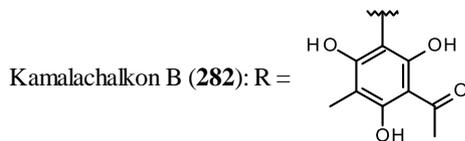
Die phytochemischen Substanzen von *Mallotus philippinensis* lassen sich verschiedenen Klassen zuordnen (Abb. 43). Coroglaucigenin (**283**) beispielsweise gehört zu den Cardenoliden und wurde im Samen von *M. philippinensis* nachgewiesen.²³³ Friedelin (**284**) gehört zu der Substanzklasse der Triterpenoide mit einem 6/6/6/6/6-Ringsystem und ist hauptsächlich in der Stammrinde wiederzufinden.²³⁴ Zu den Steroiden zählt unter anderem das β -Sitosterol (**286**), das aus dem Kernholz der *M. philippinensis* isoliert wird, indem sich

auch das Bergenin (**285**) befindet, das den Phenolen zugeordnet werden kann.²³⁵ Zu den bekanntesten Chalkon-Derivaten gehören die Kamalachalkone A (**281**) und B (**282**),²³⁶ eine Substanzklasse, zu der auch Mallotophilippen C (**287**) und D (**288**) gehören.²³⁷ Weitere vorkommende Verbindungen können den ungesättigten Fettsäuren zugeordnet werden.²³⁸

Abb. 43: Beispiele für im *M. philippinensis* vorkommende Substanzklassen.

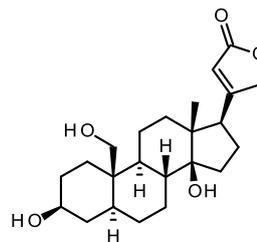


Kamalachalkon A (**281**): R = H

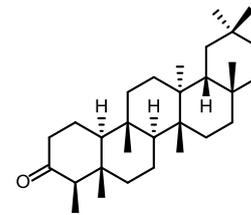


Mallotophilippen C (**287**): R = H

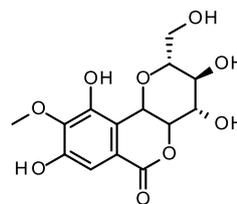
Mallotophilippen D (**288**): R = OH



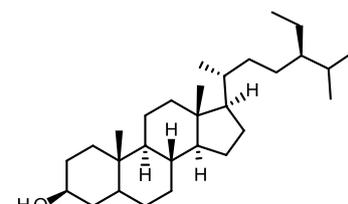
Coroglaucigenin (**283**)



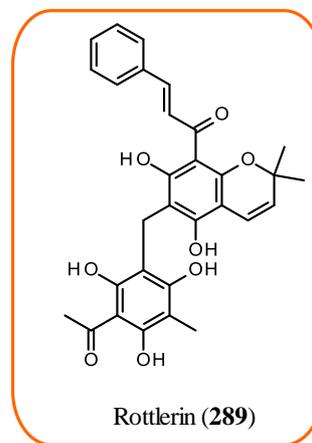
Friedelin (**284**)



Bergenin (**285**)



β -Sitosterol (**286**)



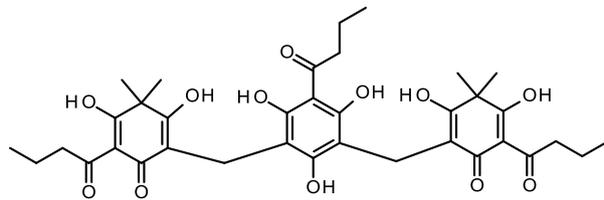
Rottlerin (**289**)

Der interessanteste Inhaltsstoff von *M. philippinensis* ist jedoch das Rottlerin (**289**), das zur Klasse der Phloroglucin-Derivate gehört.²³⁹ Sowohl die farbgebende Eigenschaft als auch seine anthelmintische Wirkung sind auf diesen Naturstoff zurückzuführen.

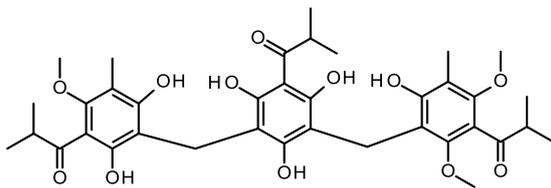
2. Untersuchung der Struktur des Rottlerins durch Abbaureaktionen

Rottlerin (**289**) wurde zum ersten Mal 1855 von A. Anderson isoliert.²⁴⁰ Zu dieser Zeit konnte die Struktur dieses Naturstoffs nicht exakt geklärt werden, lediglich der Schmelzpunkt

Abb. 44: Struktur der polyphenolischen Naturstoffe Filixsäure (**290**) und Protokosin (**291**).



Filixsäure (**290**)



Protokosin (**291**)

Benzoessäure entstehen Die Indizien deuteten schon zu dieser Zeit auf eine gewisse Ähnlichkeit des Rottlerins (**289**) mit den polyphenolischen Naturstoffen Filixsäure (**290**) und Protokosin (**291**) hin (Abb. 44).

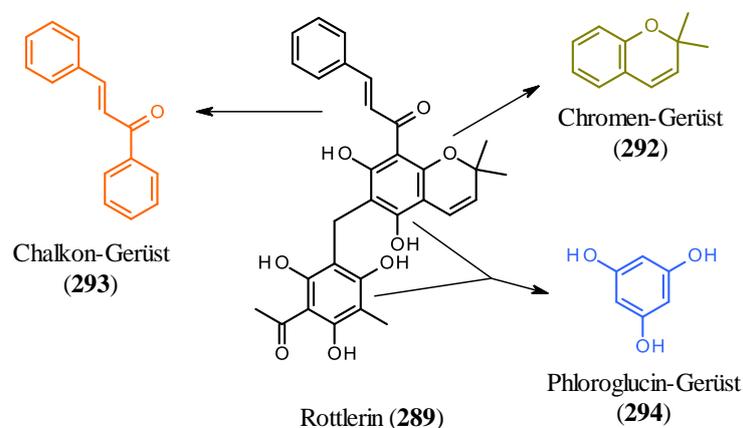
(200 °C) wurde als erstes analytisches Charakteristikum bestimmt.

A. G. Perkin und P. Bartolotti, die sich vor allem mit der Analyse von Spaltprodukten beschäftigten, trugen mit ihren Untersuchungen maßgeblich zur Aufklärung der Struktur von Rottlerin bei.^{241,242,243,244,245,246} Als wichtigstes

Ergebnis der älteren Untersuchungen ist der Befund anzusehen, dass bei der Alkalibehandlung des Rottlerins Phloroglucin, Essigsäure, Benzaldehyd und

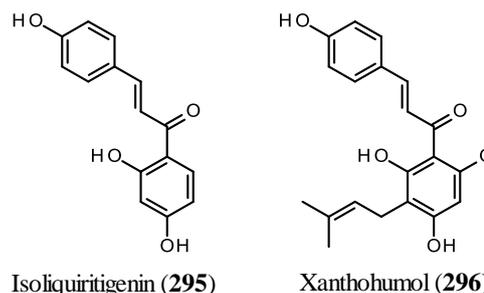
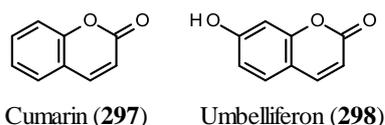
3. Die Struktur des Rottlerins

Schema 64: Unterteilung des Rottlerins (**189**) in seine Grundgerüste **292**, **293** und **294**.



Rottlerin lässt sich in drei Bausteine aufteilen, das Chalkon-, das Chromen- und das Phloroglucingerüst (Schema 64).

Das Chalkongerüst **293** ist ein α,β -ungesättigtes Keton. Beide Aromaten stehen in *trans*-Stellung zueinander. Über den Michael-Akzeptor besitzt der Chalkonbaustein ein durchgehend delocalisiertes π -Elektronensystem.²⁴⁷ Chalkone kommen in der Natur häufig vor; Isoliquiritigenin (**295**) ist zum Beispiel ein Naturstoff, der unter anderem aus

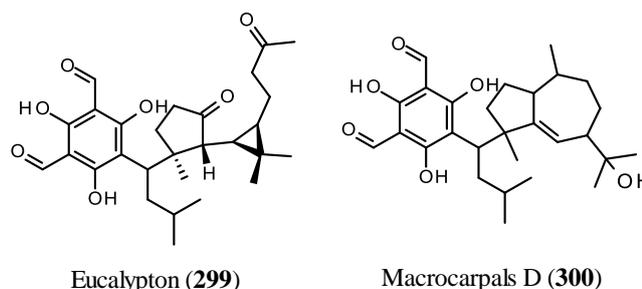
Abb. 45: Chalkone **295** und **296**.Abb. 46: Chromen-Derivate **297** und **298**.

anreichert (Abb. 45).²⁴⁹

Chromene wie auch das Benzopyran **292** (Schema 64) gehören auf Grund des Sauerstoffs zu den Heteroaromaten. Bekannte Vertreter sind die beiden Naturstoffe Coumarin (**297**) und Umbelliferon (**298**) (Abb. 46).

Rottlerin (**289**) ist formal aus zwei

Phloroglucinbausteinen aufgebaut, wobei einer im Chromen **292** enthalten und mit dem Phloroglucin **294** über eine CH_2 -Brücke verbunden ist (Schema 64). Bereits bekannte, phloroglucinbasierende Naturstoffe, die auf Grund ihrer biologischen Aktivität interessant erscheinen, sind Eucalypton (**299**) und Macrocarpals D (**300**) (Abb. 47).²⁵⁰

Abb. 47: Bekannte Phloroglucin-Derivate **299** und **300**.

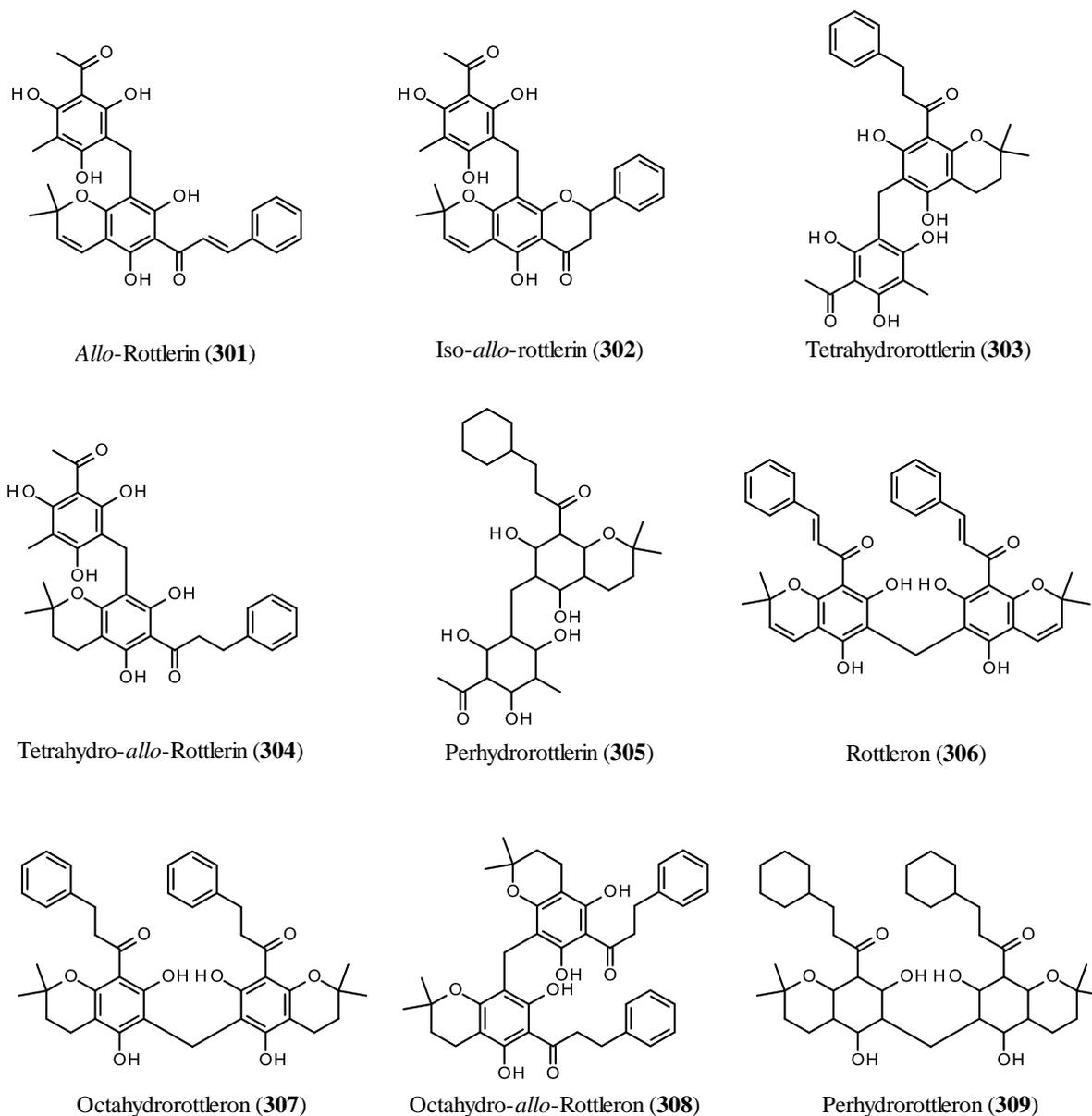
4. Bekannte Rottlerin-Analoga

Aus den Untersuchungen zur Strukturaufklärung von Rottlerin (**289**) resultierte eine Reihe von Rottlerin-Analoga, deren Bildung nach unterschiedlichen Reaktionen ausgehend von dem Naturstoff **289** beobachtet wurden (Abb. 48):

Unter Zusatz warmer, wässriger Na_2CO_3 -Lösung zu Rottlerin (**289**) wurden die Bildung von Rottleron (**306**, Benennung durch Perkin) und Spuren von Benzaldehyd beobachtet.²⁵¹ Das gleiche Ergebnis lieferte die Behandlung von Rottlerin mit einer warmen, wässrigen $\text{Ba}(\text{OH})_2$ - oder NaOH -Lösung. Die Bildung von Rottleron (**306**) unter basischen Bedingungen wird auch als „Rottleron-Austausch“ bezeichnet. Hierbei entstehen aus einem unsymmetrischen Methylen-bis-phloracylophenon zwei symmetrische Phenone.^{252,253}

Die Isomerisierung von Rottlerin (**289**) zu Isorottlerin (**302**, auch *Iso-*allo*-Rottlerin* genannt) wurde von mehreren Arbeitsgruppen beschrieben.^{254,255,256,257} Zunächst wurde nur eine Umwandlung des Chalkongerüsts in ein Flavanonfragment angenommen. Weitere Untersuchungen zeigten jedoch einen zusätzlichen internen Positionswechsel des Zimtsäurerestes und des Phloroglucins, der durch eine Spaltung des Chromens und anschließender Umwandlung zu *Allo*-Rottlerin (**301**) verursacht wird. Der Chromen-*Shift* geht mit der Zyklisierung zur Flavanonstruktur einher.²⁵⁸

Abb. 48: Strukturen bekannter Rottlerin-Analoga.



Darüber hinaus wurden Tetrahydrorottlerin (**303**) und Tetrahydro-*allo*-Rottlerin (**304**) aus ihren Chroman- und Phloroglucinbausteinen synthetisiert (Abb. 48).^{259,260} Tetrahydrorottlerin (**303**) wurde zudem über eine Pd-katalysierte Hydrierung aus Rottlerin (**289**) gewonnen.²⁶¹

Eine weitere Reduktion mit Platin führte zur Bildung von Perhydrorottlerin (**305**), das sich leicht zu Perhydrorottleron (**309**) umsetzen ließ. Analog zu Naturstoff **289** erfolgte auch bei Tetrahydrorottlerin (**303**) unter basischen Bedingungen der Rottleron-Austausch zu Octahydrorottleron (**307**).²⁶² Dieses wurde alternativ über die Hydrierung von Rottleron (**306**) synthetisiert. Octahydro-*allo*-Rottleron (**308**) wurde aus der Umsetzung von Tetrahydro-*allo*-Rottlerin (**304**) gewonnen. Weitere Derivate wurden durch Methylierung oder Acetylierung der freien phenolischen OH-Gruppen hergestellt.

5. Pharmakologische Aktivität von Rottlerin

Neben dem Einsatz als Textilfarbstoff und in der traditionellen Heilmedizin gegen Bandwurmbefall, der Krätze und herpetischen Ausschlägen, weisen aktuellere Untersuchungen auf biologische Aktivitäten des Rottlerins (**289**) an verschiedenen Targetmolekülen hin.²⁶³

5.1 Selektive Apoptose in Pankreaskrebszellen durch Interaktion mit Proteinen

Die Apoptose wird auch als programmierter Zelltod bezeichnet. Verglichen mit einer Nekrose, einer weiteren Variante des Zelltods, wird die Apoptose von den betreffenden Zellen selbst aktiv durchgeführt und ist somit Teil des Stoffwechsels der Zelle. Bei der Apoptose spielen proteolytische Enzyme, sogenannte Caspasen, eine zentrale Rolle.

Ohno *et al.* fanden in ihren Untersuchungen heraus, dass Rottlerin (**289**) in der Lage ist, Apoptose in Pankreaskrebszellen auszulösen und somit den Tumor zu verkleinern, ohne einen Effekt auf gesunde Zellen zu haben.²⁶⁴ Ein entscheidender Schritt hierbei ist die Wechselwirkung von Rottlerin (**289**) mit den Mitochondrien im Zytoplasma, die zur Freisetzung von Zytochrom C aus dem Intermembranraum führt. Der Konformationsänderung des Proteins und der Bildung eines Heterodimers folgt die Aktivierung einer Caspase-Kaskade, die wiederum zum Zelltod führt. Neben der nachgewiesenen Wirkung von Rottlerin in Pankreaszellen, zeigt sich darüber hinaus auch ein apoptotisches Verhalten bei anderen Krebsarten, wie zum Beispiel Darm- oder Lungenkrebs sowie Leukämie und multiplem Myelom. Der apoptoseauslösende Mechanismus des Rottlerins ist bis heute noch nicht vollständig aufgeklärt.²⁶⁵

5.2 Antiangiogenetische Wirkung von Rottlerin und seine Eigenschaft als Antioxidans

Als Angiogenese wird die Gefäßneubildung bei Tumoren bezeichnet. Erreichen die Tumore eine bestimmte Größe, können sie aus dem umliegenden Gewebe nicht mehr genug Sauerstoff und Nährstoffe aufnehmen, so dass eigene Blutgefäße gebildet werden müssen. Eine wichtige Rolle spielt hierbei das NF- κ B (nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells). Dabei handelt es sich um einen spezifischen Transkriptionsfaktor, der in nahezu allen Zelltypen und Geweben vorzufinden und von großer Bedeutung für die Regulation der Immunantwort, der Zellproliferation und des Zelltodes ist. Die Behandlung von mikrovaskulären endothelialen Zellen mit Rottlerin (**289**) zeigt eine Inhibition von NF- κ B, die eine Hemmung der endothelialen Zellproliferation zur Folge hat. Diese Forschungsergebnisse zeigen vielversprechende Eigenschaften des Rottlerins (**289**), die für die Entwicklung von Medikamenten gegen Angiogenese nutzbar sind.²⁶⁶ Solche Medikamente sollten insbesondere in der Lage sein, eine Metastatisierung zu unterdrücken oder zumindest zu verlangsamen.

Weitere Untersuchungen zeigen die antioxidativen Eigenschaften von Rottlerin (**289**) auf. Durch seine Eigenschaft als Radikalfänger besitzt der Naturstoff die Fähigkeit, den redoxempfindlichen NF- κ B an seiner Aktivierung zu hindern. Vergleichbare antioxidantische Eigenschaften wurden schon vorher dem Polyphenol Mangiferin und Melatonin zugeschrieben.²⁶⁷

5.3 Rottlerin als Proteinkinaseinhibitor

Mit Proteinkinasen wird eine Gruppe von Enzymen bezeichnet, die bestimmte Proteine phosphorylieren. Das heißt, sie hängen (in der Regel) unter ATP-Verbrauch einen Phosphatrest an eine OH-Gruppe des Proteins, so dass ein Phosphorsäureester entsteht. Die Folge davon ist meistens eine Konformationsänderung des Proteins, die seine Aktivierung verursacht. Die Proteinphosphorylierung stellt einen sehr wichtigen posttranslationalen Kontrollmechanismus in der Signaltransduktion der Zelle dar.

Zur Familie der Proteinkinasen gehört auch die Proteinkinase C (PKC). Sie sorgt für die Übertragung eines Phosphats auf die Aminosäuren Serin und Threonin und steuert auf diese Weise die Aktivität nachgeordneter Enzyme; ihr kommt somit eine zentrale Rolle bei der zellulären Signalweiterleitung zu.²⁶⁸

Der inhibitorische Effekt von Rottlerin (**289**) gegenüber PKC wurde 1994 durch *in vitro*-Untersuchungen entdeckt. Während für die PKC δ ein IC₅₀-Wert von 3-6 μ M ermittelt wurde, wiesen die restlichen PKC-Isozyme lediglich einen IC₅₀-Wert von 30-100 μ M auf. Dieser Wert konnte im Sinne einer Selektivität gegenüber der PKC δ interpretiert werden.²⁶⁹

Die Annahme, dass Rottlerin ein selektiver PKC δ -Inhibitor sei, führte zu zahlreichen weiteren Untersuchungen von biologischen Prozessen, in die PKC δ involviert ist.^{270,271}

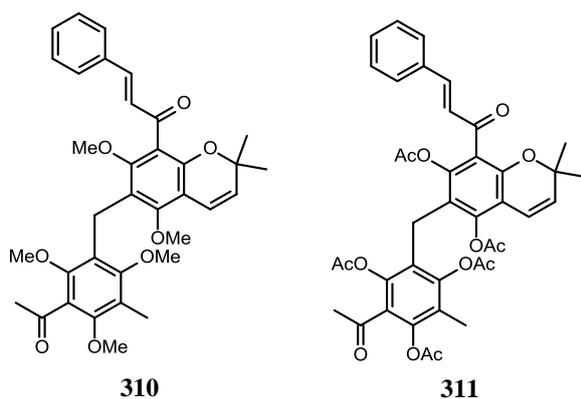
Neuere *in vitro*-Studien besagen jedoch, dass Rottlerin (**289**) keine direkte Wirkung auf PKC δ ausübt.²⁷² Des Weiteren wurden Vermutungen aufgestellt, dass der inhibitorische Effekt nicht durch Rottlerin selbst ausgelöst wird; es scheinen vielmehr die im Rottlerin enthaltenden Verunreinigungen zu sein, die diese Aktivität gegenüber PKC δ verursachen.²⁷³

5.4 Aktivierung des Kaliumkanals BK (SLO-1)

Neuere Untersuchungen zeigen eine Aktivierung des Kaliumkanals BK (SLO-1) durch Rottlerin (**289**). Trotz der Abwesenheit bivalenter Kationen wie Ca^{2+} und Mg^{2+} wurde eine Aktivierung der BK-Kanäle diagnostiziert, die auf das Rottlerin zurückgeführt wurde.²⁷⁴

Darüber hinaus zeigen Untersuchungen von G. Seeböhm (Universitätsklinikum Münster) eine Aktivität des Rottlerins (**289**) an Kv7-(KCNQ)-Kanälen, die sich vor allem im Gehirn, Herzen, Ohrinneren, Muskel, Magen, Darm sowie in der Schild- und Bauchspeicheldrüse befinden. Wie auch der SLO-1-Kanal gehören sie zur Familie der spannungsabhängigen Kaliumkanäle und sind als langsam aktivierende Kanäle entscheidend für die Repolarisation des Membranpotentials.²⁷⁵ Während die homomeren Kanäle Kv7.1 ($\text{EC}_{50} = 1.48 \mu\text{M}$) und Kv7.4 ($\text{EC}_{50} = 0.148 \mu\text{M}$) und der heteromere Kanalkomplex Kv7.1/KCNE1 ($\text{EC}_{50} = 4.9 \mu\text{M}$) positiv auf Rottlerin (**289**) reagieren, zeigten weitere Versuche an Kv7.2-, Kv7.2/3- und Kv7.5-Kanälen keinen Effekt.²⁷⁶ Die hohe Empfindlichkeit des Kv7.4- und die moderate

Abb. 49: Rottlerin-Derivate **310** und **311**.



Empfindlichkeit des Kv7.1-Kanals zeichnen Rottlerin im Hinblick auf einen geeigneten selektiven Kv7.4- und/oder Kv7.1-Aktivator somit zu einen vielversprechenden Kandidaten aus. Die Aktivierung der Kanäle wird durch das Verschieben der halbmaximalen Spannung der Aktivierung ($V_{1/2}$) zu einem negativeren Potential begründet.

Über eine Kooperation mit Professor G. Seeböhm wurden zusätzlich die im Arbeitskreis Scherckenbeck synthetisierten Rottlerin-Analoga **310** und **311** (Abb. 49) auf ihre Fähigkeit als Kv7-Aktivator getestet. Während das peracetylierte Rottlerin-Derivat **311** einen nahezu vollständigen Verlust der aktivierenden Wirkung aufweist, zeigt das permethylierte Derivat **310** erstaunlicherweise eine nahezu ausschließliche Aktivierung des Kv7.4-Kanals.

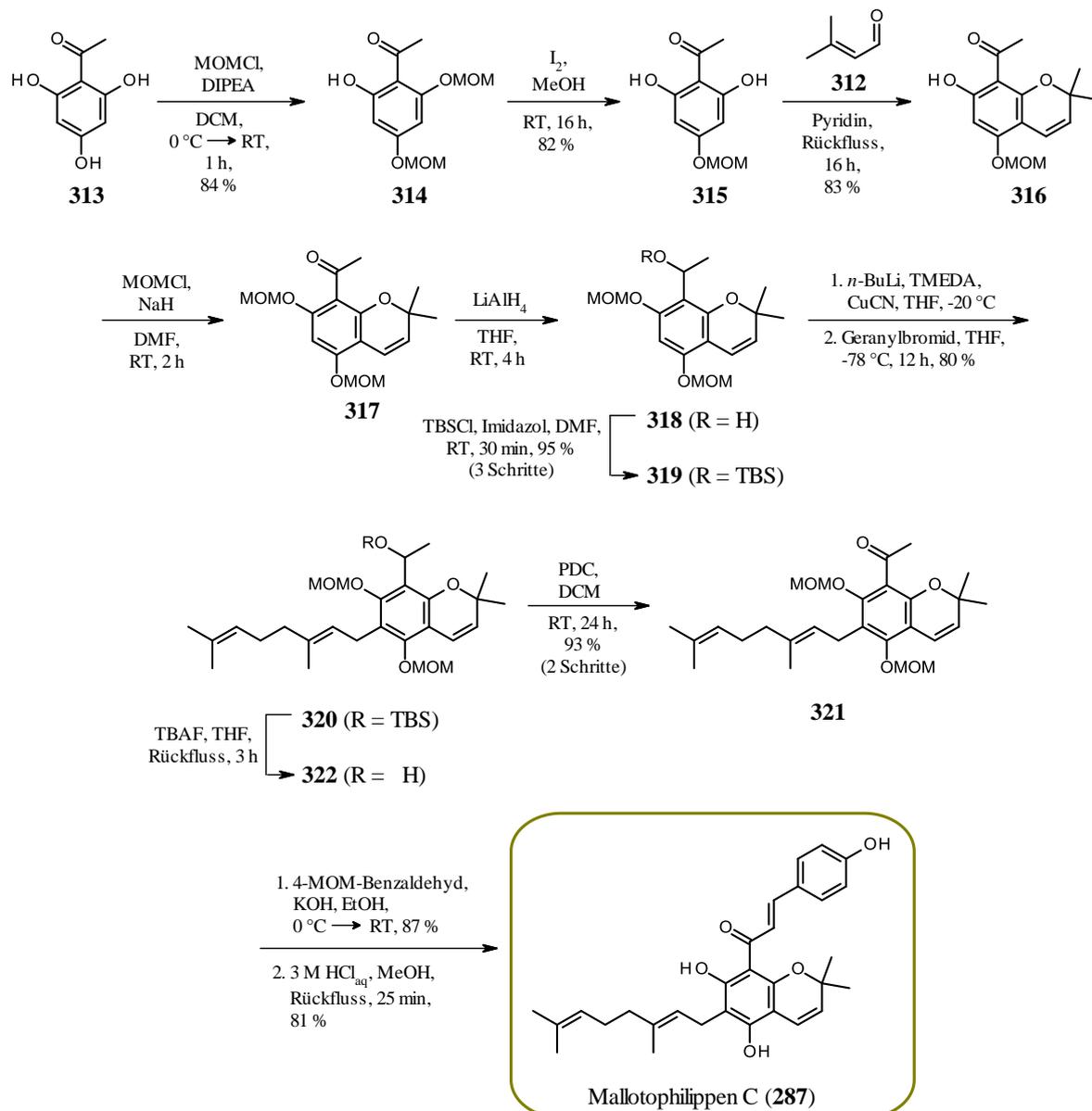
6. Bekannte Totalsynthesen von strukturähnlichen Verbindungen

Eine Totalsynthese von Rottlerin (**289**) wurde bis heute nicht publiziert. Es wurden allerdings in den letzten 20 Jahren Totalsynthesen von strukturell sehr ähnlichen Naturstoffen veröffentlicht, die Aufschluss darüber geben, wie Rottlerin synthetisiert werden könnte.

6.1 Totalsynthese von Mallotophilippen C

Mallotophilippen C (**287**) ist ein erst seit kurzem bekannter chalconbasierter Naturstoff, der – wie schon in der Einleitung zu Rottlerin (**289**) gesagt – ebenfalls aus *Mallotus philippinensis* isoliert wurde.

Schema 65: Totalsynthese von Mallotophilippen C (**287**) nach Lu *et al.*²⁷⁷



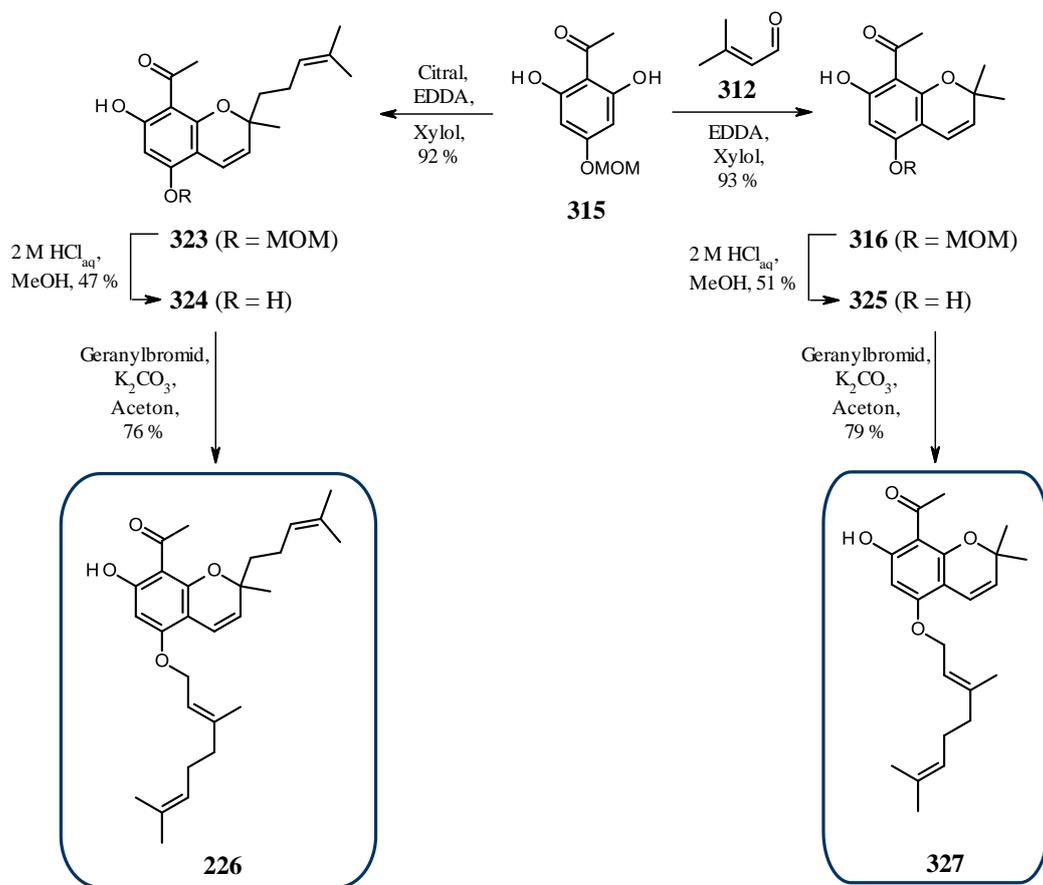
Die erste Totalsynthese des Naturstoffs **287** wurde 2006 von Lu *et al.*²⁷⁷ beschrieben, nachdem die Verbindung erstmals von Daikonya *et al.*²⁷⁸ 2004 isoliert wurde. Die 11-stufige Synthese geht vom kommerziell erhältlichen 2,4,6-Trihydroxyacetophenon (**313**) aus, das nach Schützung der OH-Funktionen zu Aromat **314** umgesetzt wurde. Durch die anschließende selektive Entschützung zu Verbindung **315** und Umsetzung mit 3-Methyl-2-butenal (**312**) wurde der Chromenbaustein **316** aufgebaut (Schema 65). Eine Reduktion der Carbonylfunktion mittels LiAlH₄ lieferte den sekundären Alkohol **318**, der im Verlauf der Synthese mittels Geranyl bromid zu Verbindung **320** modifiziert wurde. Nach erfolgreicher Reoxidation von Chromen **322** zu Verbindung **321**, wurde der Chalkonbaustein über die Reaktion mit 4-MOM-Benzaldehyd unter basischen Bedingungen angebunden. Alle drei MOM-Schutzgruppen wurden zum Schluss durch Kochen mit 3 M HCl_{aq} entfernt, so dass Mallotophilippen C (**287**) als Endsubstanz aus der Synthese hervorging. Die Gesamtausbeute lag bei 28 %.

2010 wurde eine weitere Totalsynthese von Naturstoff **287** veröffentlicht, in der – im Unterschied zur Synthese von W. Lu – zuerst die Geranylfunktion angebracht und dann der Schritt zur Bildung des Chromens durchgeführt wurde.²⁷⁹ Über die gleiche Variante wurde auch Mallotophilippen E erfolgreich synthetisiert. 2011 folgten schließlich die Totalsynthesen von Mallotophilippen D (**288**), F und weiteren Derivaten nach identischem Verfahren.²⁸⁰

6.2 Totalsynthese von geranylierten Acetophenonen

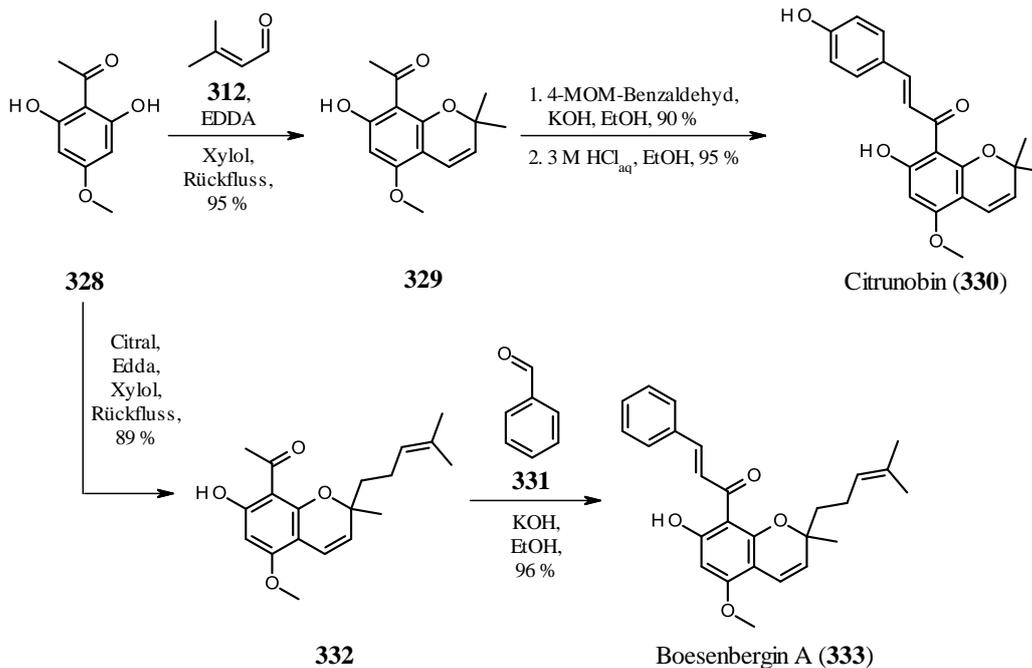
2010 publizierte Y. R. Lee eine Totalsynthese der Naturstoffe **326** und **327**, die aus dem Baum *Melicope semecarpifolia* isoliert wurden (Schema 66).²⁸¹

Hierzu wurden zunächst die Chromenbausteine **316** und **323** synthetisiert und nach Entschützung zu den Bausteinen **324** bzw. **325** mit Geranyl bromid zu den Naturstoffen **326** und **327** umgesetzt.

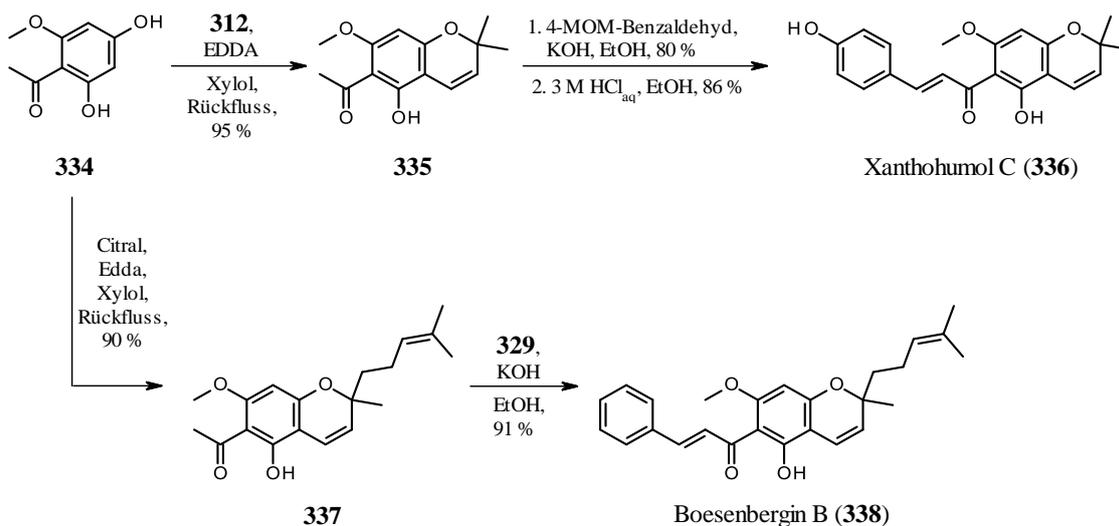
Schema 66: Totalsynthese der natürlichen geranylierten Acetophenonen **326** und **327** nach Lee *et al.*²⁸¹

6.3 Totalsynthese von Citrunobin, Boesenbergin A und B und Xanthohumol C

2007 wurden über EDDA-katalysierte Benzopyransynthesen und basenkatalysierte Aldolreaktionen rottlerinähnliche Naturstoffe hergestellt (Schema 67 und 68).²⁸² Das aus *Citrus sinensis* isolierte Citrunobin (**330**) wurde ausgehend von Aromat **328** erfolgreich synthetisiert. Boesenbergin A (**333**), ein Naturstoff aus *Boesenbergia pandurata*, wurde ebenfalls aus Verbindung **328** hergestellt. In beiden Fällen wurde zunächst das Chromen aufgebaut und anschließend mit dem entsprechenden Aldehyd zum gewünschten Produkt umgesetzt (Schema 67).

Schema 67: Totalsynthese von Citrunobin (**330**) und Boesenbergin A (**333**).

Das ebenfalls aus *Boesenbergia pandurata* isolierte Boesenbergin B (**338**) und das aus *Humulus lupulus* isolierte Xanthohumol C (**336**) wurden dagegen ausgehend von Aromat **334** synthetisiert (Schema 68). Auch hier erfolgte zunächst die Chromensynthese mit Prenal (**312**) bzw. Citral, der die Herstellung der Chalkonfunktionalitäten folgte.

Schema 68: Totalsynthese von Xanthohumol C (**336**) und Boesenbergin B (**338**).

II-2. Zielsetzung

Der zweite Teil der Dissertation beschäftigt sich mit der Entwicklung der ersten Totalsynthese von Rottlerin (**289**). Zunächst soll dies über eine konvergente Synthesemethode erfolgen. Dabei sollen sowohl der Chromenbaustein als auch der Phloroglucinbaustein unabhängig voneinander synthetisiert und im Anschluss idealerweise über eine Übergangsmetall-katalysierte Kupplungsreaktion mit einhergehender Ausbildung der CH₂-Brücke miteinander verbunden werden. Die Einführung der Zimtsäurefunktionalität soll je nach Möglichkeit vor oder nach Verknüpfung des Chromen- und Phloroglucin-Bausteins erfolgen.

Im zweiten Schritt soll eine lineare Methode angewandt werden. Zu Beginn der Syntheseroute soll ein CH₂-verbrückter, dimerischer Aromat aufgebaut werden, dessen Funktionalisierung zum fertigen Naturstoff **289** im Anschluss erfolgt.

Die entwickelte Totalsynthese soll in der weiteren Forschung die Möglichkeit zur Herstellung von Rottlerin-Analoga dienen, die im Hinblick auf eine Struktur-Wirkungsbeziehung untersucht werden können.

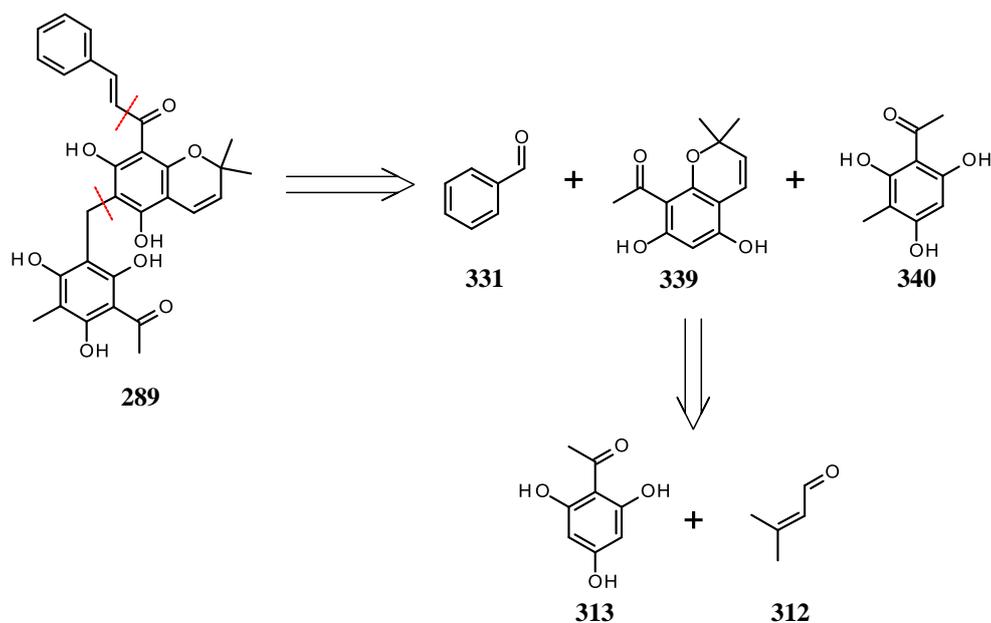
II-3. Retrosynthetische Betrachtung von Rottlerin

1. Konvergente Retrosynthese

Retrosynthetisch betrachtet lässt sich der Naturstoff **289** für eine konvergente Totalsynthese zunächst in drei Teile spalten, nämlich Benzaldehyd (**331**), Chromenbaustein **339** und 2,4,6-Trihydroxyacetophenon-Derivat **340** (Schema 69). Baustein **339** kann weiter unterteilt werden in Fragment **313** und Prenal (**312**). Der entscheidende Vorteil dieser Methode beruht darauf, dass die einzelnen Teile **339** und **340** zunächst fertig synthetisiert und erst im finalen Schritt miteinander verbunden werden. Die Verknüpfung von Benzaldehyd (**331**) über eine traditionelle Aldolreaktion kann dann optional vor oder nach der CH₂-Verbrückung der Aromaten **339** und **340** erfolgen.

Diese Vorgehensweise ermöglicht einen unmittelbaren Zugang zu Rottlerin-Analoga. Die voneinander unabhängigen Synthesen der Chromen- und Phloroglucinbausteine ermöglichen die Darstellung von modifizierten Analogabausteinen, die zum Schluss nach dem gleichen Prinzip verknüpft werden können.

Schema 69: Konvergenter Retrosyntheseweg A.

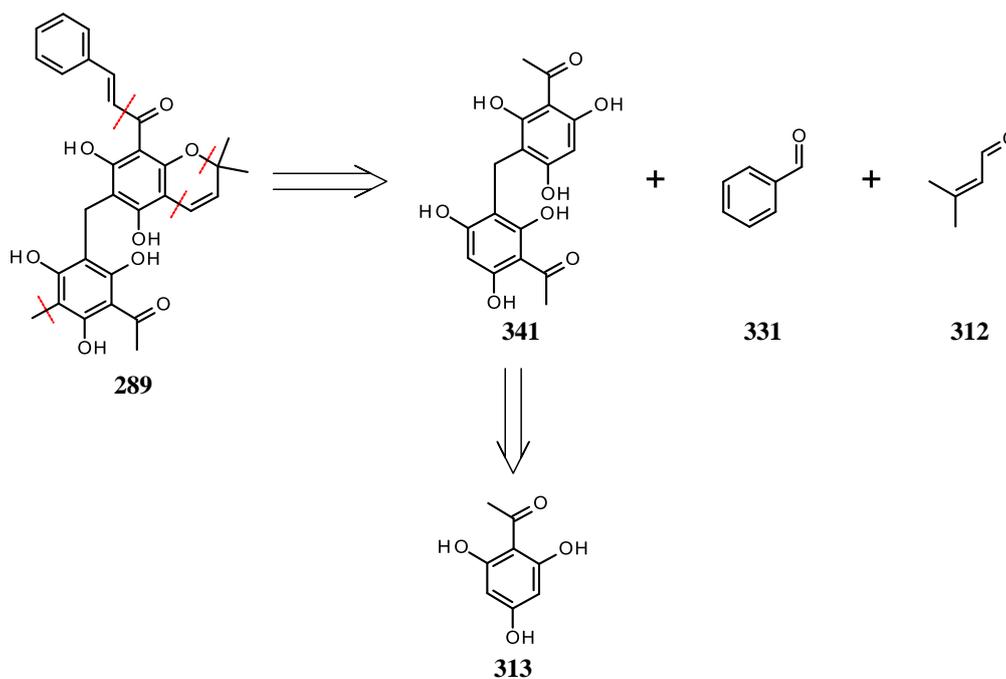


2. Lineare Retrosynthese

Eine lineare Syntheseroute B (Schema 70) basiert auf der Unterteilung des Rottlerins (**289**) in Benzaldehyd (**331**), Butenal **312** und Fragment **341**, das aus zwei CH_2 -verbrückten 2,4,6-Trihydroxyacetophenonen (**313**) aufgebaut ist. Verglichen mit Retrosyntheseweg A, wird bei B zunächst der symmetrische Baustein **341** synthetisiert, welcher schließlich zum Naturstoff **289** über die Einführung des Benzopyranrings, der Methyl- und der Zimtsäuregruppe modifiziert werden soll.

Die Herstellung von Rottlerin-Derivaten könnte auch, analog zur Totalsynthese, ausgehend vom symmetrischen Dimer **341** erfolgen.

Schema 70: Linearer Retrosyntheseweg B.



II-4. Ergebnisse und Diskussion

1. Totalsynthese von Rottlerin

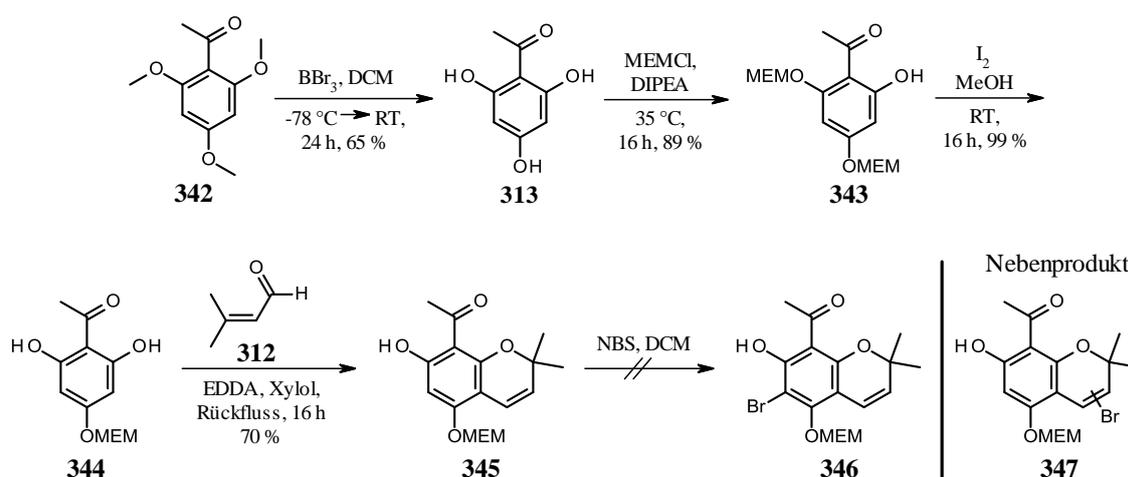
Erste Versuche zur Totalsynthese von Rottlerin wurden von M. J. Adler durchgeführt, jedoch nie veröffentlicht.^{283,284} Stattdessen wurden Ergebnisse der regioselektiven Synthesen von 2,2-Dimethyl-2*H*-Chromenen publiziert, die höchstwahrscheinlich auf die Syntheseveruche von Rottlerin zurückzuführen sind.²⁸⁵ Folglich musste eine vollkommen neue Syntheseroute entwickelt werden.

1.1 Totalsynthese von Rottlerin über die konvergente Methode

1.1.1 Synthese des Chromenbausteins

Zur Verfolgung des Retrosynthesewegs A (Schema 69) wurde im Rahmen der eigenen Untersuchungen zunächst der Chromenbaustein **345** synthetisiert (Schema 71). In der Literatur ist die Chromensynthese ausgehend von 2,4,6-Trihydroxyacetophenon (**313**) vielfach beschrieben (Die Einleitung verweist auf mehrere Beispiele).^{277,279,280,281} Als Schutzgruppe der phenolischen Hydroxyfunktionen wird meist die MOM-Funktionalität eingeführt. Wegen der hohen Toxizität des einzusetzenden Reagenzes MOM-Cl wurde für diese Syntheseroute das weniger toxische MEM-Cl eingesetzt.

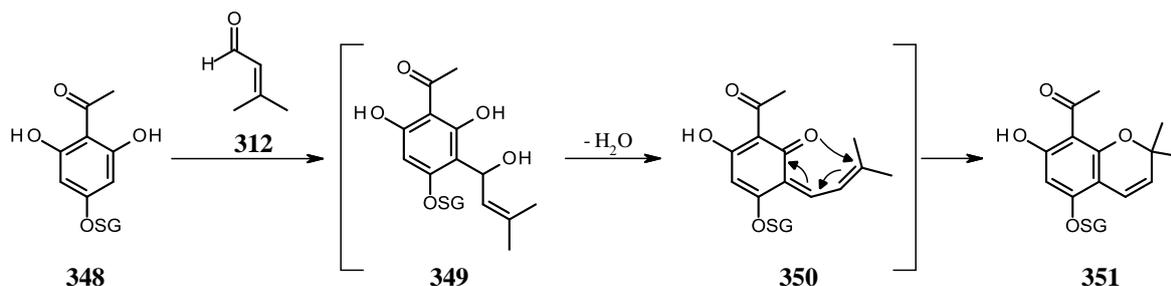
Schema 71: Synthese von Chromenbaustein **345** und anschließender Versuch der Bromierung.



Analog zur Synthese von Lee *et al.* wurde der Chromenbaustein **345** ausgehend von dem Baustein **313** synthetisiert, der kommerziell erhältlich ist.²⁸⁰ Alternativ ermöglichte die vollständige Entschützung von 2,4,6-Trimethoxyacetophenon (**342**) mittels BBr_3 den Zugang

zu Verbindung **313**. Da eine regioselektive Schützung der *para*-substituierten OH-Funktion nicht möglich ist, wurde zunächst die Verbindung **343** synthetisiert, welche im Folgeschritt durch die bekannte Reaktion mit elementarem Iod in Methanol selektiv zu Aromat **344** entschützt wurde.²⁸⁶ Beide Schritte waren in einer nahezu quantitativen Ausbeute durchführbar. Mit Prenal (**312**) erfolgte anschließend die Umsetzung zum Chromenbaustein **345**. Der postulierte Mechanismus zur Bildung des Benzopyrans, in dem zunächst der nukleophile Angriff eines aromatischen Elektronenpaares der Verbindung **348** an das α,β -ungesättigte Aldehyd **312** erfolgt, ist in Schema 72 abgebildet.²⁸⁵ Der dabei *in situ* entstehende sekundäre Alkohol in Verbindung **349** wird zu einem *ortho*-Chinonmethid-Intermediat **350** umgewandelt, das schließlich eine 6π -Elektrozyklisierung zu Chromen **351** eingeht. Die vorangegangene MEM-Schützung der *para*-substituierten OH-Funktion in Chromen **345** diente hierbei zur Unterbindung einer Mehrfachzyklisierung.

Schema 72: Postulierter Mechanismus der Zyklisierung zu Chromen **351**.

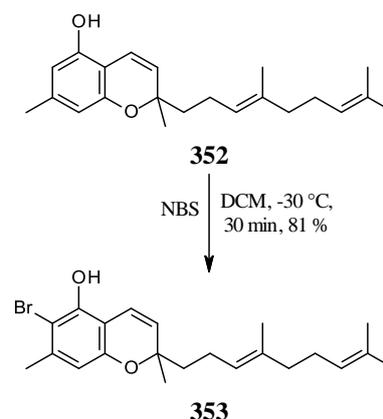


(SG = Schutzgruppe)

Die Durchführung einer C-C-Verknüpfungsreaktion sollte im letzten Schritt über die Einführung eines Halogens an der noch freien aromatischen Position ermöglicht werden. Entsprechend der Arbeiten von Woggon *et al.* (Schema 73) wurde eine Bromierung mittels NBS bei einer Temperatur von -50 bis -30 °C durchgeführt.²⁸⁷ NMR-Untersuchungen zeigten jedoch eine ausschließliche Bromierung der Doppelbindung des Benzopyranrings zu Verbindung **347** (Schema 71).

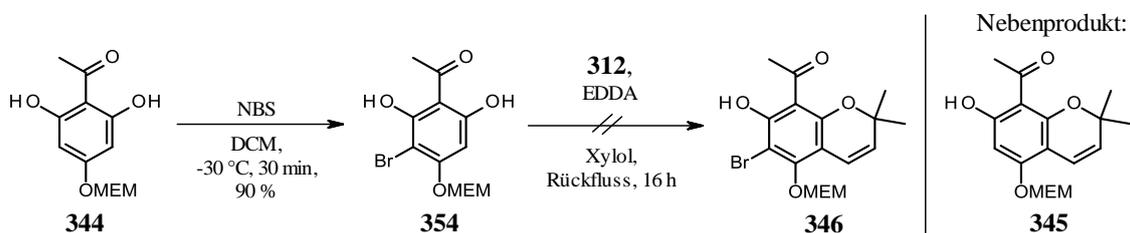
Auf der Grundlage dieses Ergebnisses wurde im nächsten Versuch die Bromfunktionalität vor der Zyklisierung zum Chromen eingeführt, indem der Aromat **344** zunächst mittels NBS zu Verbindung **354** in einer Ausbeute von 90 % umgesetzt wurde (Schema 74). Im zweiten Schritt erfolgte schließlich die Reaktion mit dem

Schema 73: Bromierung nach D. Woggon am Chromen **352**.²⁸⁷



Aldehyd **312**. Das gewünschte Produkt **346** wurde hierbei allerdings nicht synthetisiert, stattdessen verursachte die Zyklisierung eine Debromierung zu Nebenprodukt **345**.

Schema 74: Versuch zur Synthese von Baustein **345**.



Insgesamt konnte zwar der Chromenbaustein **345** erfolgreich synthetisiert werden, die Einführung eines Bromatoms am aromatischen Ring, die eine übergangsmetallkatalysierte Kupplungsreaktion ermöglichen sollte, schlug jedoch fehl.

1.1.2 Synthese des Phloroglucinbausteins

Der Phloroglucin-Baustein sollte ausgehend von Aromat **342** synthetisiert werden. Der Plan bestand zunächst in der Umfunktionalisierung der Acetylgruppe zu Acetal **355** (Schema 75).

Schema 75: Acetalisierung von Aromat **342**.

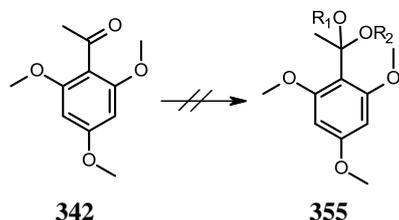


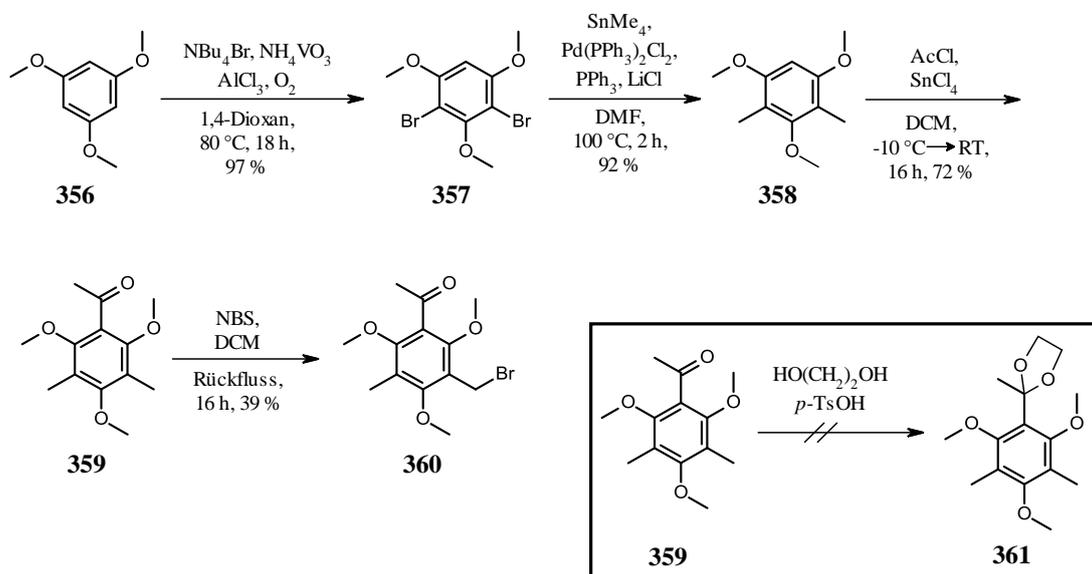
Tabelle 23: Versuche zur Acetalisierung von Aromat **342** unter verschiedenen Reaktionsbedingungen.

Versuch	Reaktionsbedingung	R ₁	R ₂	Ergebnis
1	HOC ₂ H ₄ OH, <i>p</i> -TsOH	CH ₂ -CH ₂		Spuren
2	MeOH, (MeO) ₃ CH, TBATB, ACN	Me	Me	kein Umsatz
3	MeOH, (MeO) ₃ CH, kat. NBS	Me	Me	kein Umsatz

Bei der Anwendung verschiedener Reaktionsbedingungen konnten im Versuch 1 lediglich Spuren der gewünschten Verbindung **355** gefunden werden (Tabelle 23), in den Versuchen 2 und 3 (ebd.) fand gar kein Umsatz statt. Aus diesem Grund wurde die Synthese mit der acetylfreien Verbindung **356** begonnen (Schema 76). Unter Verwendung von Bu₄NBr und katalytischen Mengen an NH₄VO₃ wurde diese zunächst dibromiert.²⁸⁸ Eine anschließende Stille-Kupplung mit SnMe₄ resultierte in der Einführung der Methylgruppen zu Aromat **358** in einer exzellenten Ausbeute.²⁸⁹ Der nächste Schritt zielte auf die Acetylierung am symmetrischen Baustein **358**. Im Rahmen eines Praktikums wurden hierzu verschiedene Reaktionsbedingungen untersucht.¹⁸² Die Standardmethode mit AlCl₃ als Lewisäure zeigte hierbei nur einen geringen Umsatz, und auch eine Variation der Reaktionsbedingungen durch

Veränderung der Mengen an AlCl_3 oder die Verwendung von frisch sublimierten AlCl_3 zeigte keine große Verbesserung. Erst der Einsatz von SnCl_4 führte mit einem vollständigen Umsatz zu Produkt **359**.

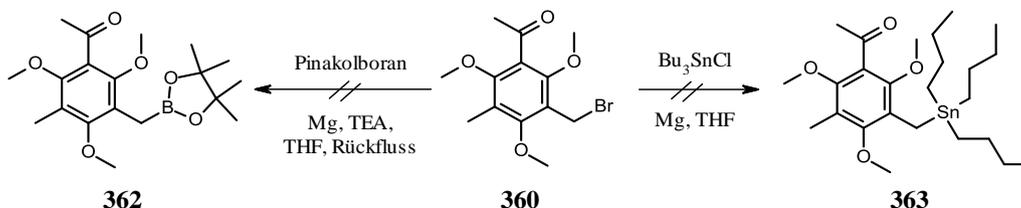
Schema 76: Syntheseroute zur Herstellung von Verbindung **360**.



Wie in der Versuchsreihe in Tabelle 23 konnte auch hier die Acetylgruppe der Verbindung **359** nicht zu dem entsprechenden Acetal **361** umgesetzt werden, so dass eine direkte Seitenkettenbromierung am Baustein **359** durchgeführt werden musste. Benzylbromid **360** wurde mittels NBS in einer Ausbeute von 39 % hergestellt.

Der Versuch der Umsetzung von Verbindung **360** mit Bu_3SnCl zu Zinnorganyl **363** ergab nicht das gewünschte Produkt (Schema 77).²⁹⁰ Ähnliche Ergebnisse lieferte der Versuch zur Synthese von Bororganyl **362** (Schema 77).²⁹¹

Schema 77: Fehlgeschlagene Synthese zur Herstellung der Bausteine **362** und **363**.

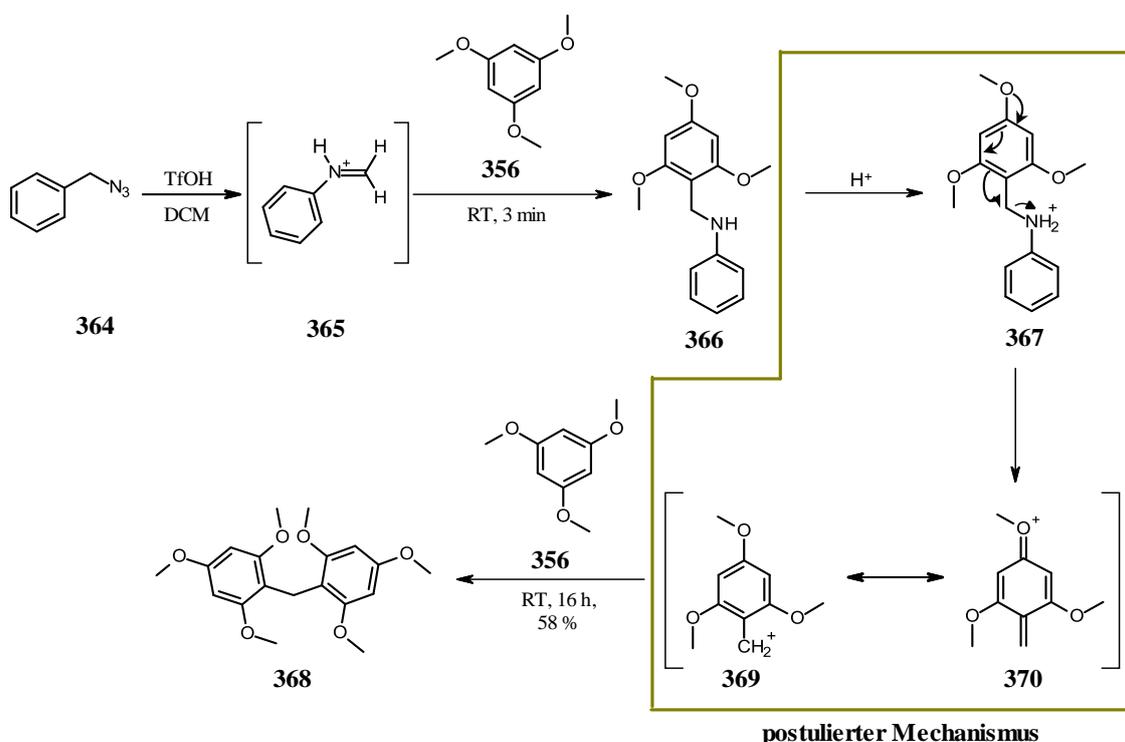


1.2 Totalsynthese von Rottlerin über die lineare Methode

Parallel zur konvergenten Syntheseroute wurde die lineare Totalsynthese von Rottlerin (**289**) durchgeführt. Wie schon oben beschrieben, bestand hierbei das Ziel im Erhalt eines symmetrischen Moleküls, welches erst in der späteren Phase der Totalsynthese durch seine Modifikation „entsymmetrisiert“ werden sollte. Die Einführung der CH₂-Verbrückung zur Synthese eines aromatischen Dimers sollte dagegen bereits zu Beginn der Syntheseroute durchgeführt werden, da sie als besonders kritischer Schritt eingestuft wurde.

Dieses Konzept resultierte aus einer Beobachtung, die Tummatorn *et al.* machten.²⁹² Sie synthetisierten erfolgreich *N*-Arylmethylaromaten über die Reaktion des aus Benzylazid (**364**) *in situ* generierten Iminiumions **365** mit elektronreichen, substituierten Aromaten (Schema 78). Dabei bemerkten sie in einigen Fällen auch das Auftreten von Nebenprodukten, die vor allem bei langen Reaktionszeiten anfielen. So zeigte zum Beispiel die Reaktion von 1,3,5-Trimethoxybenzol (**356**) mit Azid **364** in Gegenwart von TfOH die Umsetzung zu Produkt **366**, die bereits nach 3 Minuten abgeschlossen war. Eine Verlängerung der Reaktionszeit resultierte jedoch in seiner Transformation zu Nebenprodukt **368**.

Schema 78: Synthese des aromatischen Dimers **368** über die Zwischenstufe **366** und der postulierter Mechanismus.

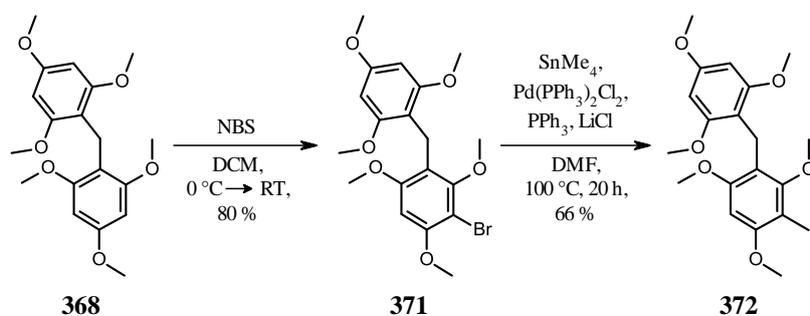


Ein plausibler Mechanismus wird über die Formierung des elektronenreichen Produkts **367** zu einem methylierten Chinonmethid **370** bzw. zu einer benzylichen Kationenspezies **369** unter Abspaltung von Anilin erklärt (Schema 78). Ein nukleophiler Angriff eines weiteren Moleküls **356** führt schließlich zur Bildung des Dimers **368**. J. Tummatorn verhinderte in seinem Fall diese Nebenreaktion durch eine rasche Aufarbeitung.

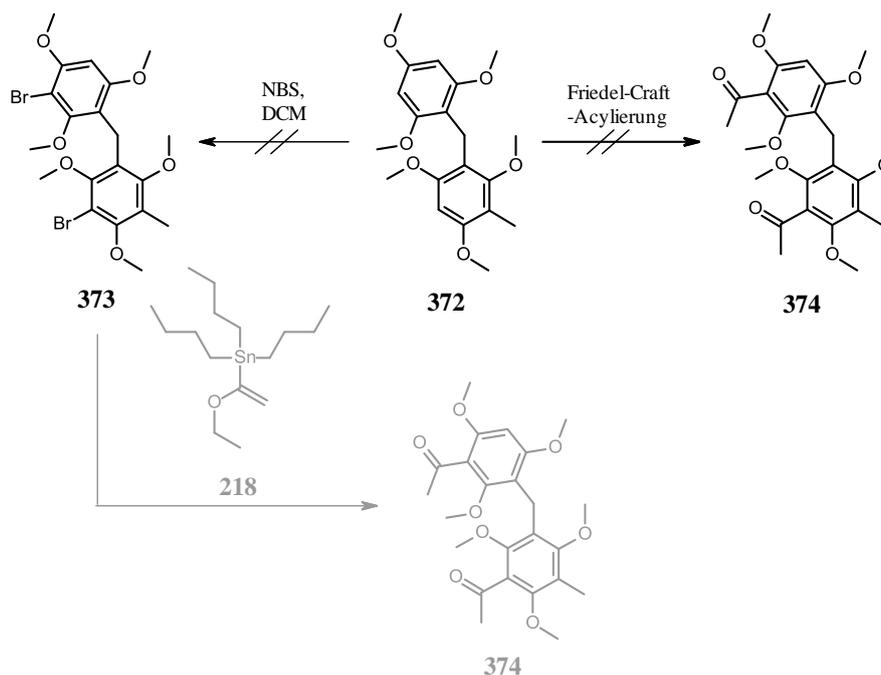
Das Produkt dieser Nebenreaktion wurde jedoch für die Totalsynthese von Rottlerin genutzt. Der Einsatz der doppelten Menge an 1,3,5-Trimethoxybenzol (**356**) bezogen auf die Stoffmenge von Azid **364** ermöglichte die Synthese von Dimer **368** in einer Ausbeute von 58 %. Benzylazid (**364**) wurde zuvor aus der Reaktion von Benzylbromid mit NaN_3 hergestellt.

Im nächsten Schritt sollte die Methylgruppe eingeführt werden. Dimer **368** wurde zunächst unter Verwendung von 1 Äquivalent NBS zu Verbindung **371** bromiert, was eine „Entsymmetrisierung“ des Dimers zur Folge hatte (Schema 79). Analog zur Synthese von Verbindung **358** (Schema 76) ermöglichte die anschließende Stille-Kupplung mit SnMe_4 die Einführung der Methylgruppe. Die Gesamtausbeute für die zweistufige Synthese von Verbindung **372** lag bei 53 %.

Schema 79: Synthese von Dimer **372**.



Die Einführung der Acetylfunktionen sollte nun über eine Friedel-Crafts-Acylierung erfolgen. Als Lewisäuren wurden AlCl_3 und das bereits bewährte SnCl_4 verwendet (Schema 80), die unter verschiedenen Reaktionsbedingungen eingesetzt wurden (Tabelle 24). Jeder Versuch resultierte jedoch in der Zersetzung des Ausgangsmaterials. Mittels HPLC-MS zeigte sich, dass die Acetylgruppe zwar erfolgreich eingeführt werden konnte, jedoch gleichzeitig ein Bindungsbruch an der CH_2 -Brücke erfolgte.

Schema 80: Fehlgeschlagene Friedel-Crafts-Acylierung und Dibromierung von Verbindung **372**.**Tabelle 24:** Versuche zur Acetylierung von Dimer **372** unter verschiedenen Reaktionsbedingungen.

Versuch	Reaktionsbedingung	Ergebnis
1	AcCl (Reagenz und Lösungsmittel), AlCl ₃ (6 Äq.), RT	Zerfall (Bindungsbruch an der CH ₂ -Brücke)
2	AcCl (6 Äq.) AlCl ₃ (6 Äq.), DCM, RT	
3	AcCl (2 Äq.), AlCl ₃ (2 Äq.), DCM, RT	
4	AcCl (2 Äq.), AlCl ₃ (2 Äq.), DCM, -5 °C	
5	AcCl (2 Äq.), SnCl ₄ (2 Äq.), DCM, RT	

Im nächsten Ansatz wurde eine Einführung der Acetylgruppe über eine Stille-Reaktion versucht. Dazu musste zunächst Dibrom-Derivat **373** synthetisiert werden, welches im Folgeschritt mit 1-Ethoxyvinyltributylstannan (**218**) umgesetzt werden sollte (Schema 80). Wie die Versuche der Acetylierung von **372** zeigte auch die Reaktion mit NBS eine Zersetzung des Bausteins, so dass auch diese Alternative nicht erfolgreich war. Beide Versuche verdeutlichten, dass die weitere Funktionalisierung besonders durch den hohen Elektronenreichtum beider Aromaten erschwert wurde.

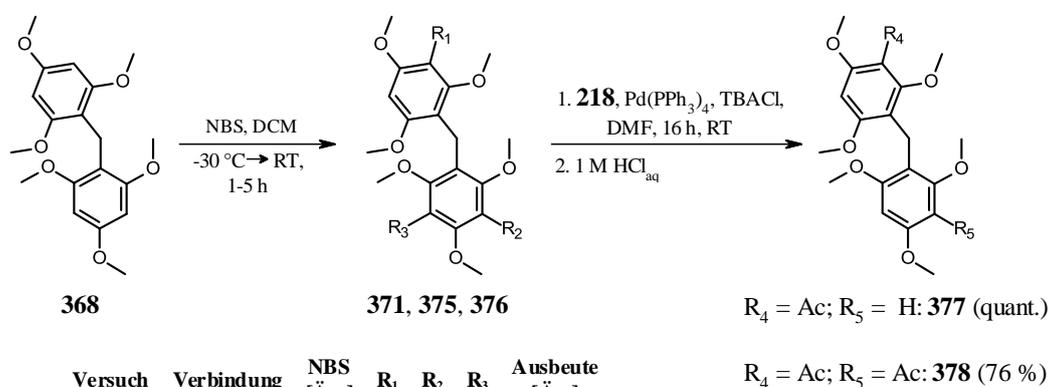
Zur Untersuchung der Problematik wurde Verbindung **368** auf ihre Fähigkeit zur Bromierung geprüft (Schema 81). Eine erfolgreiche Einfachbromierung zu Verbindung **371** mit 1 Äquivalent NBS wurde bereits in Schema 79 gezeigt. Verbindung **375** wurde durch Zugabe von 2 Äquivalenten NBS in einer Ausbeute von 75 % erhalten. Eine Dreifachbromierung zu

Verbindung **376** führte jedoch zu einem Zerfall. Aus der Folgereaktion der Verbindungen **371** und **375** mit dem Zinnreagenz **218** wurden die acetylierten Analoga **377** und **378** erhalten.

Mechanistisch betrachtet verläuft diese Stille-Reaktion zunächst über die Pd-katalysierte Anknüpfung eines Vinylethers, der durch die einstündige Reaktion mit 1 M HCl_{aq} gespalten wird. Das entstandene Enol tautomerisiert schließlich zum Keton und bildet die gewünschte Acetylfunktion.

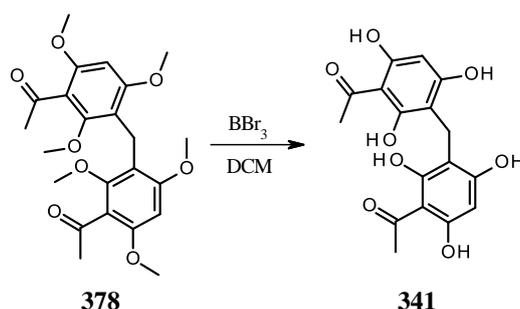
Der Versuch einer anschließenden Einfachbromierung der symmetrischen Verbindung **378** führte zum Bruch der zuvor gebildeten CH₂-Brücke.

Schema 81: Synthese der Verbindungen **377** und **378** über eine Bromierung und anschließender Stille-Kupplung.



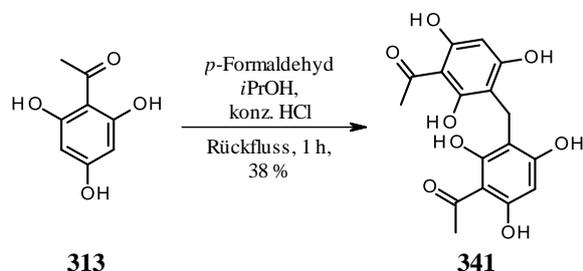
Versuch	Verbindung	NBS [Äq.]	R ₁	R ₂	R ₃	Ausbeute [Äq.]
1	371	1	Br	H	H	80
2	375	2	Br	Br	H	75
3	376	3	Br	Br	Br	-

Das Ziel des nächsten Schritts lag in der Spaltung der Methoxygruppen (Schema 82). Neben AlCl₃ wurde als Standardreagenz BBr₃ (1 M in DCM) verwendet. Eine Variation der Reaktionsbedingungen zeigte, dass eine vollständige Entschützung der OH-Gruppen in Verbindung **378** nur durch den Einsatz von 50 Äquivalenten BBr₃ erreicht wurde (Tabelle 25). Zudem musste die Reaktion – für eine Methoxyentschützung unüblich – unter Rückfluss erhitzt werden und lieferte letztendlich Phloroglucin-Dimer **341** in einer maximalen Ausbeute von 56 %.

Schema 82: OH-Entschützung von Dimer **378** mit BBr₃ zu Verbindung **341**.**Tabelle 25:** OH-Entschützung von Dimer **378** unter verschiedenen Reaktionsbedingungen.

Versuch	Reaktionsbedingungen	Resultat
1	AlCl ₃ (10 Äq.), RT, 16 h	kein Umsatz
2	BBr ₃ (10 Äq.), RT, 16 h	keine vollständige Entschützung
3	BBr ₃ (20 Äq.), RT, 16 h	keine vollständige Entschützung
4	BBr ₃ (30 Äq.), RT, 16 h	keine vollständige Entschützung
5	BBr ₃ (50 Äq.), RT, 16 h	keine vollständige Entschützung
6	BBr ₃ (50 Äq.), Rückfluss , 16 h	vollständiger Umsatz (Ausbeute: 56 %)

Das symmetrische Phloroglucin-Dimer **341** konnte auch über eine Einstufensynthese hergestellt werden. Hierbei wurde 2,4,6-Trihydroxyacetophenon (**313**) mit *para*-Formaldehyd in Isopropanol als protisches Lösungsmittel umgesetzt (Schema 83). Die Ausbildung der CH₂-Verbrückung wurde durch die Zugabe katalytischer Mengen an konzentrierter HCl initiiert. Mechanistisch betrachtet erfolgt dabei zunächst der nukleophile Angriff des elektronenreichen Aromaten **313** an die Carbonylfunktion des Formaldehyds, wobei ein tertiärer Alkohol gebildet wird. Die anschließende Abspaltung von Wasser als

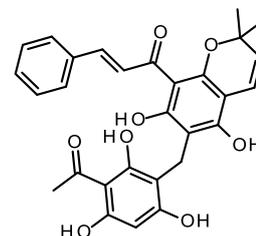
Schema 83: Einstufige Synthese von Dimer **341**.

Abgangsgruppe und die damit einhergehende elektrophile aromatische Substitution an einem weiteren Molekül **313** bildet schließlich das gewünschte Produkt **341** in einer Ausbeute von 38 %.

Die geringe Ausbeute war vor allem durch die Bildung von Polymeren begründet, die trotz kurzer der Reaktionszeit von 1 Stunde unkontrollierbar entstanden. Verglichen mit der ersten vierstufigen Syntheseroute, die Verbindung **341** in einer Gesamtausbeute von 23 % lieferte, war diese einstufige Synthesemethode weitaus schneller und effizienter.

Für die Weiterführung der Totalsynthese wurde der Fokus auf die Synthese von Rottlerin-Derivat **379** (Abb. 50) verlagert, das im Vergleich zum Naturstoff **291** keine Methylgruppe im Phloroglucin-Gerüst aufweist. Ausgehend vom Phloroglucin-Dimer **341** bedeutete der Verzicht auf die Methylfunktion eine deutliche Vereinfachung der Totalsynthese, die letztendlich nur noch die Zyklisierung zum Chromen und die Modifizierung seiner Acetylgruppe zu einer Chalkonfunktionalität erforderte.

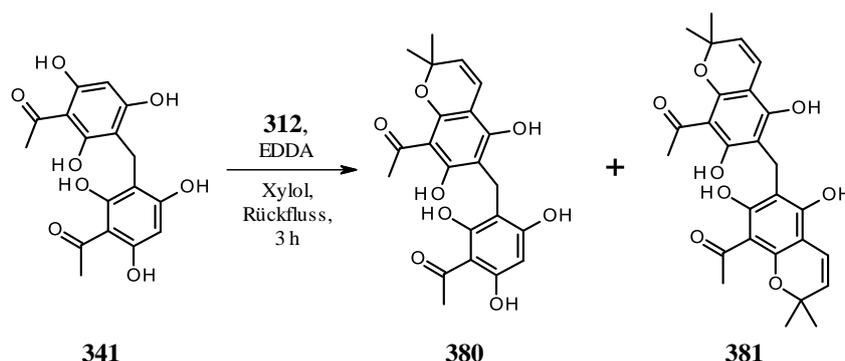
Abb. 50: Struktur des Rottlerin-Derivats **379**.



Rottlerin-Derivat **379**

Die Zyklisierung zum Chromen war auf Grund der Symmetrie in Verbindung **341** an beiden Aromaten möglich. Analog zur Synthese von Chromenbaustein **344** wurde auch hier Prenal (**312**) als Zyklisierungsreagenz eingesetzt. Das gewünschte Produkt **380** wurde nur in einer mäßigen Ausbeute gewonnen (Schema 84). Begründen ließ sich dies durch die unkontrollierbare Weiterreaktion von Produkt **380** zu Dichromen **381**. Der doppelte Verbrauch an Aldehyd **312** hatte einen unvollständigen Umsatz des Ausgangsmaterials **341** zur Folge. Eine Erhöhung der Menge an Aldehyd **312** erbrachte keine Verbesserung. Ebenso konnte keine Optimierung der Ausbeute durch die Veränderung der Reaktionsbedingungen, wie zum Beispiel die Verwendung von DCM als Lösungsmittel oder die Reaktion bei Raumtemperatur, erreicht werden.²⁹³

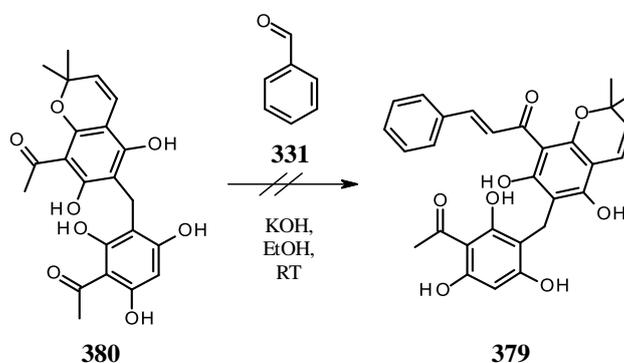
Schema 84: Synthese von Chromen-Derivat **380** und des Nebenprodukts **381**.



Die abschließende Synthese zur Anbringung der Zimtsäurefunktionalität sollte über die Aldolkondensation mit Benzaldehyd (**331**) erfolgen (Schema 85). Hierbei wurden zwei mögliche Produkte erwartet, da die Reaktion theoretisch an beiden Acetylgruppen stattfinden konnte. Auf Grund der sehr ähnlichen elektronischen Eigenschaften beider Aromaten war eine Selektivität nicht zu erwarten. Alle Versuche einer basischen Aldolkondensation, in

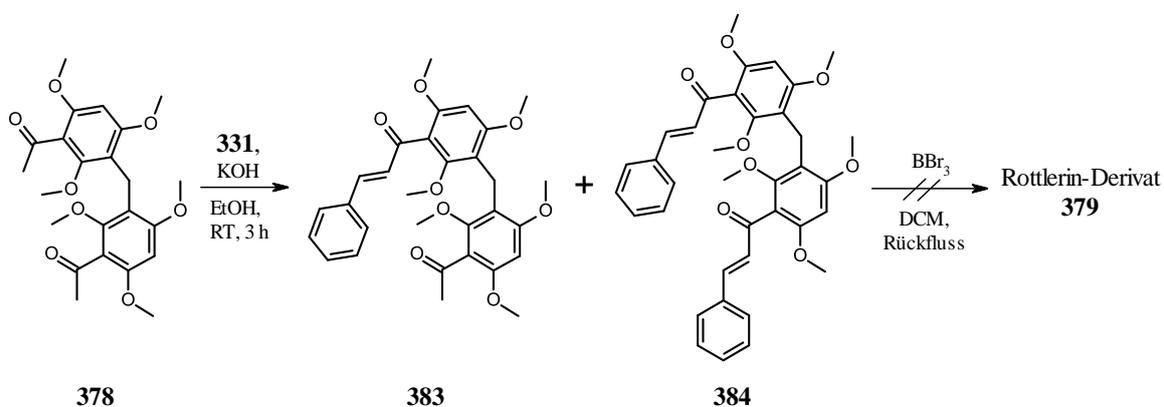
denen die Reaktionstemperatur und die Menge an KOH variiert wurden, zeigten keine Reaktion.²⁹⁴

Schema 85: Versuch der Aldolkondensation von Verbindung **380** mit Benzaldehyd (**331**) unter basischen Bedingungen.



Als Alternative wurde eine Aldolkondensation mit anschließender Zyklisierung zum Chromen durchgeführt. Dazu wurde das methoxygeschützte Analogon **378** verwendet, das in Ethanol unter basischen Bedingungen (KOH) mit Benzaldehyd (**331**) umgesetzt wurde (Schema 86). Die Reaktion lieferte ein Gemisch aus dem gewünschten Produkt **383** und dem Nebenprodukt **384**, das sich säulenchromatographisch nicht voneinander trennen ließ. Daher wurde die Mischung im nächsten Schritt mit 50 Äquivalenten BBr_3 umgesetzt. Hierbei wurde zwar die gewünschte Spaltung der Methoxygruppen beobachtet, jedoch ging sie mit der Spaltung des Zimtsäurerestes einher, so dass diese Route als Alternativsynthese für Rottlerin-Derivat **379** nicht in Betracht kam.

Schema 86: Aldolkondensation zur Herstellung von Verbindung **383** und Nebenprodukt **384**.



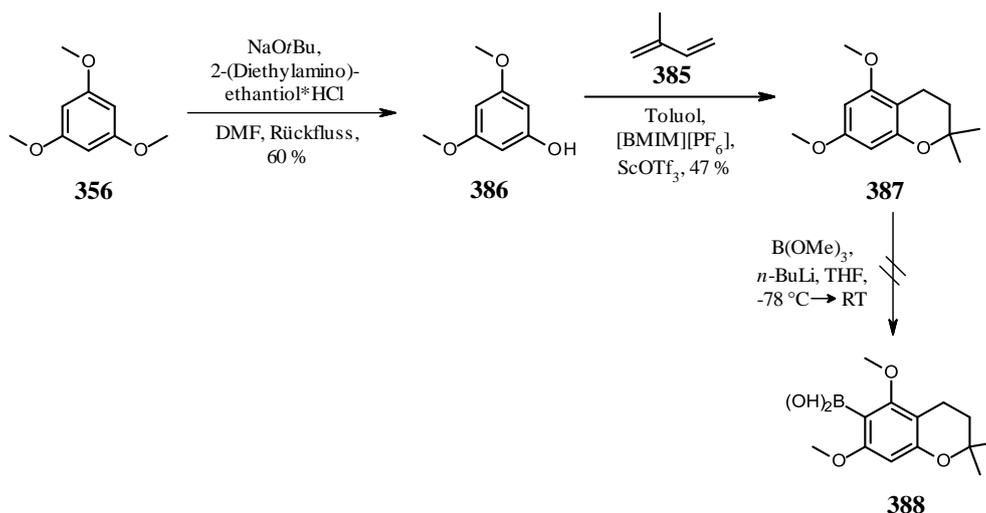
1.3 Weitere Synthesevarianten zur Herstellung von Rottlerin

Neben den Untersuchungen zur konvergenten und linearen Syntheseroute wurden weitere Versuche durchgeführt, die alternative Zugänge zum Naturstoff **289** ermöglichen sollten.

1.3.1 Versuche zur Totalsynthese über die Herstellung eines Chromanbausteins

Über den konvergenten Syntheseweg A wurde gezeigt, dass eine Bromierung des Chromenbausteins **345** bevorzugt an der olefinischen Doppelbindung stattfindet. Diese Erkenntnis führte zu der Überlegung einen Chromanbaustein zu synthetisieren, der im Vergleich zu Chromenen einen gesättigten Pyranring aufweist. Diese Modifizierung sollte die Bromierung an der ungewünschten Position verhindern. Nach Abschluss der Bromierung sollte die Doppelbindung durch eine literaturbekannte Oxidation mit DDQ wieder zugänglich gemacht werden.²⁹⁵

Schema 87: Syntheseroute zur Herstellung von Chroman **387**.



Entsprechend der Methode von T. Nussbaumer wurde die Synthese ausgehend von 1,3,5-Trimethoxybenzol (**356**) durchgeführt (Schema 87).²⁹⁶ Die selektive Entschützung lieferte Verbindung **386** in einer Ausbeute von 60 %. Im nächsten Schritt folgte die Zyklisierung zu Chroman **387** unter Einsatz von Isopren (**385**) und der ionischen Flüssigkeit [BMIM][PF₆]. Verbindung **387** wurde in einer Ausbeute von 47 % erhalten. Der anschließende Versuch einer Lithiierung mittels *n*-BuLi gefolgt von einer Umsetzung mit B(OMe)₃ schlug jedoch fehl.²⁹⁷

Es folgten weitere Untersuchungen zur Herstellung eines Chromanbausteins mit 2,4,6-Trimethoxyacetophenon (**342**, Schema 88). Nach einer selektiven Methoxyspaltung in

ortho-Position zu Aromat **389** in einer Ausbeute von 86 % wurde auch hier Isopren (**385**) eingesetzt, um Verbindung **390** zu generieren.²⁹⁸ Unter Verwendung von Zn(OTf)₂ (Tabelle 26, Versuch 1) und TfOH (Tabelle 26, Versuch 2) wurde jedoch kein Umsatz nachgewiesen.²⁹⁹

Schema 88: Selektive Entschützung des Bausteins **342** und anschließender Versuch zur Herstellung von Chroman **390**.

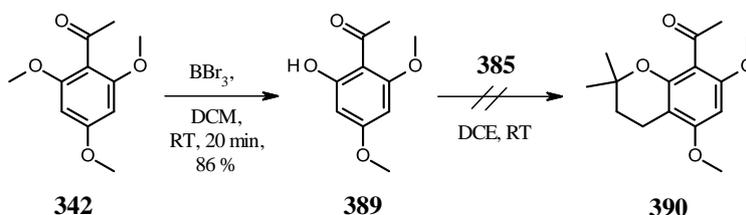
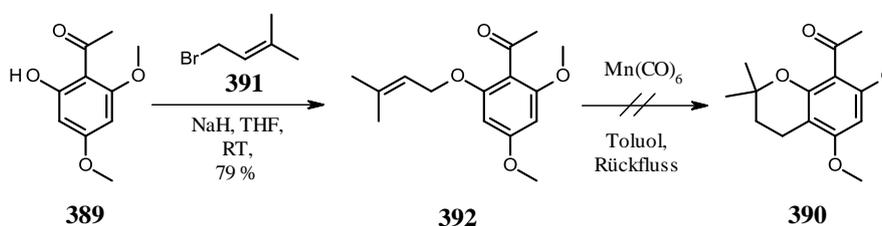


Tabelle 26: Versuche zur Zyklisierung zu Chroman **390**.

Versuch	Reaktionsbedingung	Ergebnis
1	385 (1.5 Äq.), Zn(OTf) ₂ (5 mol%)	Kein Umsatz
2	385 (1.5 Äq.), TfOH (5 mol%),	Kein Umsatz

Ein weiterer Ansatz zur Synthese von Chroman **390** wurde ausgehend von Aromat **392** durchgeführt, der über eine Reaktion von Phenol **389** mit 3,3-Dimethylallylbromid (**391**) in einer Ausbeute von 79 % synthetisiert wurde (Schema 89). Auch der anschließende Versuch der Zyklisierung zu Chroman **390** unter Verwendung von Mn(CO)₆ schlug in diesem Fall fehl.³⁰⁰

Schema 89: Syntheseroute zur Herstellung von Verbindung **392** und der fehlgeschlagene Versuch der Synthese von Chroman **390**.

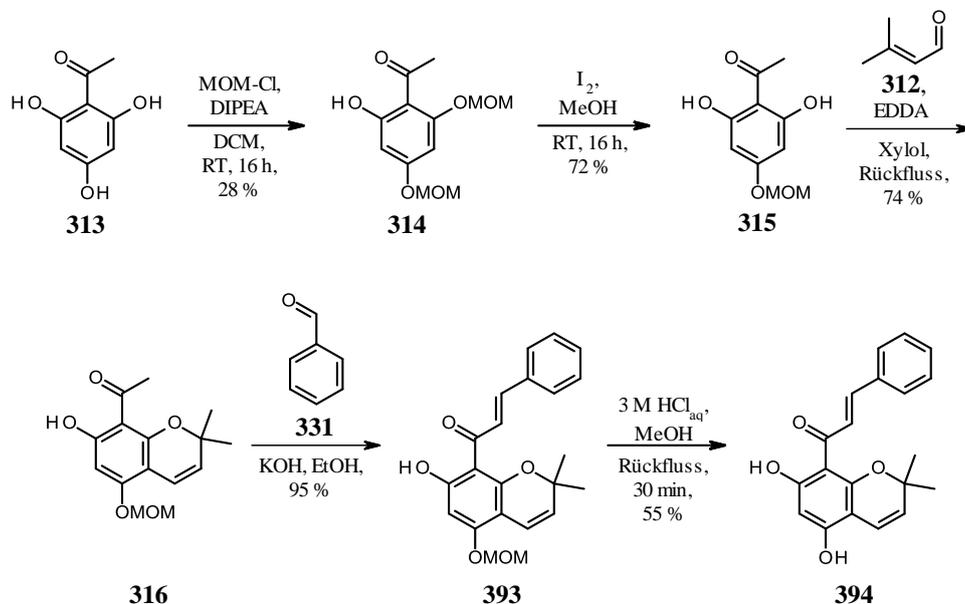


1.3.2 Kombination der Synthesewege A und B durch eine CH₂-Verbrückung mittels Formaldehyd

Basierend auf der erfolgreichen Verknüpfung von zwei Molekülen an Aromat **313** zu Bisaromat **341** unter Verwendung von *para*-Formaldehyd wurde der Versuch angestrebt,

einen fertig synthetisierten Chromenbaustein mit einer darin enthaltenen Zimtsäurefunktionalität mit Baustein **313** zu verknüpfen. Ebenso wie beim Aromat **313** sollten die OH-Gruppen in ungeschützter Form vorliegen, um einen hohen Elektronenreichtum im aromatischen System zu gewährleisten.

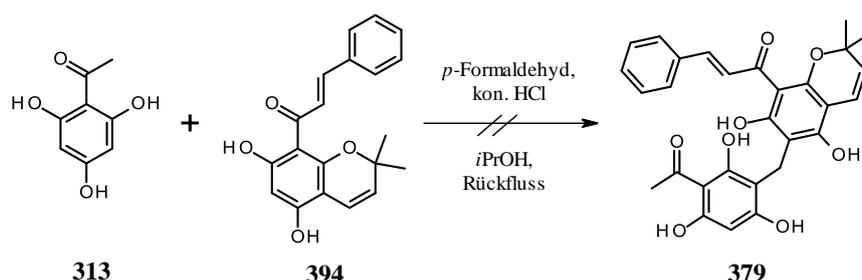
Schema 90: Syntheseroute zur Herstellung von Baustein **394**.



Zur Synthese von Baustein **394** konnte das bereits synthetisierte MEM-geschützte Chromen **344** als Baustein nicht verwendet werden, da eine Spaltung der MEM-Gruppe unter milden Bedingungen nicht durchführbar war. Wie in Y. R. Lees Synthesemethode wurde nun MOM-Cl verwendet, welches durch die Reaktion mit 3 M HCl_{aq} im letzten Syntheseschritt einfach entfernt werden konnte (Schema 90).²⁸⁰ Zwei Schritte führten zu Verbindung **315**, die dann zur Synthese von Chromen **316** unter Verwendung von Aldehyd **312** eingesetzt wurde. Nach einer Aldolkondensation mit Benzaldehyd (**331**) und Spaltung der MOM-Schutzgruppe wurde Baustein **394** als ein Feststoff gewonnen.

Nach erfolgreicher Synthese wurde nun die Kupplung von Chromen **394** mit Phloroglucin **313** unter Ausbildung einer CH₂-Brücke angestrebt (Schema 91). Hierfür wurden die gleichen Bedingungen gewählt, wie zur Synthese von Baustein **341**. Bereits nach 1 Stunde wurde ein voller Umsatz ermittelt. Mittels HPLC-MS wurde jedoch neben der erwarteten Synthese von Dimer **341** nur die Bildung von Polymeren unbekannter Struktur als Nebenprodukte nachgewiesen. Dieser Versuch schlug folglich fehl.

Schema 91: Versuch zur Kupplung der Bausteine **313** und **394** unter Ausbildung einer CH₂-Brücke.

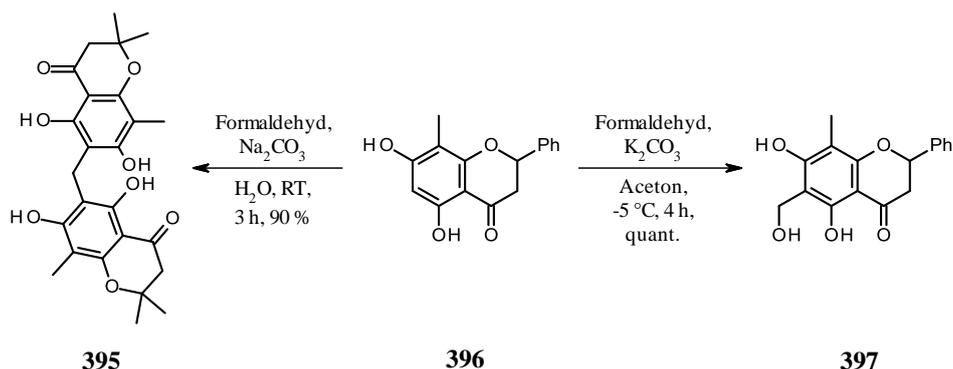


1.3.3 Versuche zur Totalsynthese über ein Flavanon-Intermediat

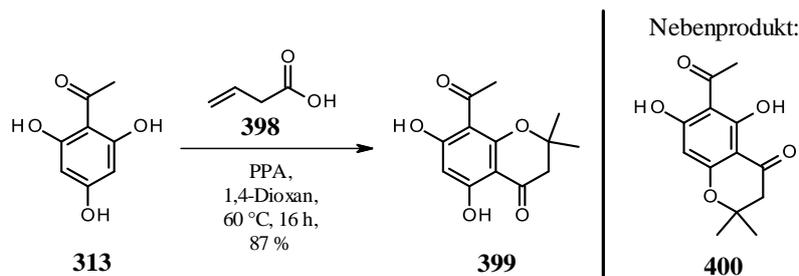
Ein weiterer Ansatz erfolgte über die Synthese von Flavanonstrukturen. Im Vergleich zu Chromenen weisen Flavanone in der 3-Position eine Carbonylfunktion auf. Durch eine mögliche Reduktion dieser Carbonylgruppe mit NaBH₄ und einer anschließenden Kondensation sollte das gewünschte Chromengerüst generiert werden.³⁰¹

Eine Variante zur Herstellung von Flavanon-Derivaten wurde von Solladie *et al.* beschrieben, der zudem eine interessante Nebenreaktion bemerkte (Schema 92).³⁰² Seine Arbeitsgruppe wies beim Versuch zur Hydroxymethylierung von Flavanon **396** in Anwesenheit von wässriger Base und Formaldehyd die Synthese von Bisaromat **395** in einer exzellenten Ausbeute von 90 % nach. Die gewünschte Verbindung **397** wurde erst durch eine Veränderung des Lösungsmittels in quantitativer Ausbeute erhalten.

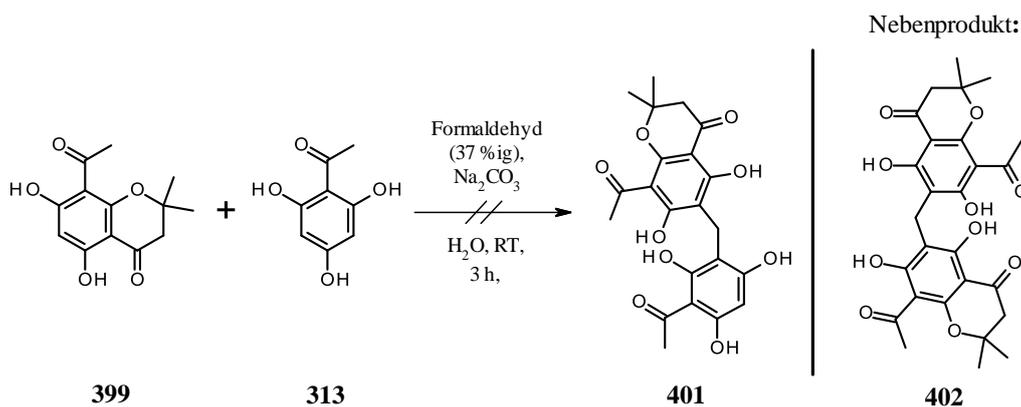
Schema 92: Synthese von Dimer **395** und Flavanon **397** nach Solladie.³⁰²



Die Methode zur Herstellung des CH₂-verbrückenden Nebenprodukts **395** sollte nun für die Totalsynthese von Rottlerin aufgegriffen werden. Flavanon **399** wurde über die Umsetzung von 2,4,6-Trihydroxyacetophenon (**313**) mit 3-Butensäure (**398**) in einer Ausbeute von 87 % erhalten (Schema 93). Das mögliche Nebenprodukt **400** wurde nur in Spuren über die NMR-Spektroskopie nachgewiesen.

Schema 93: Synthese von Flavanon **399**.

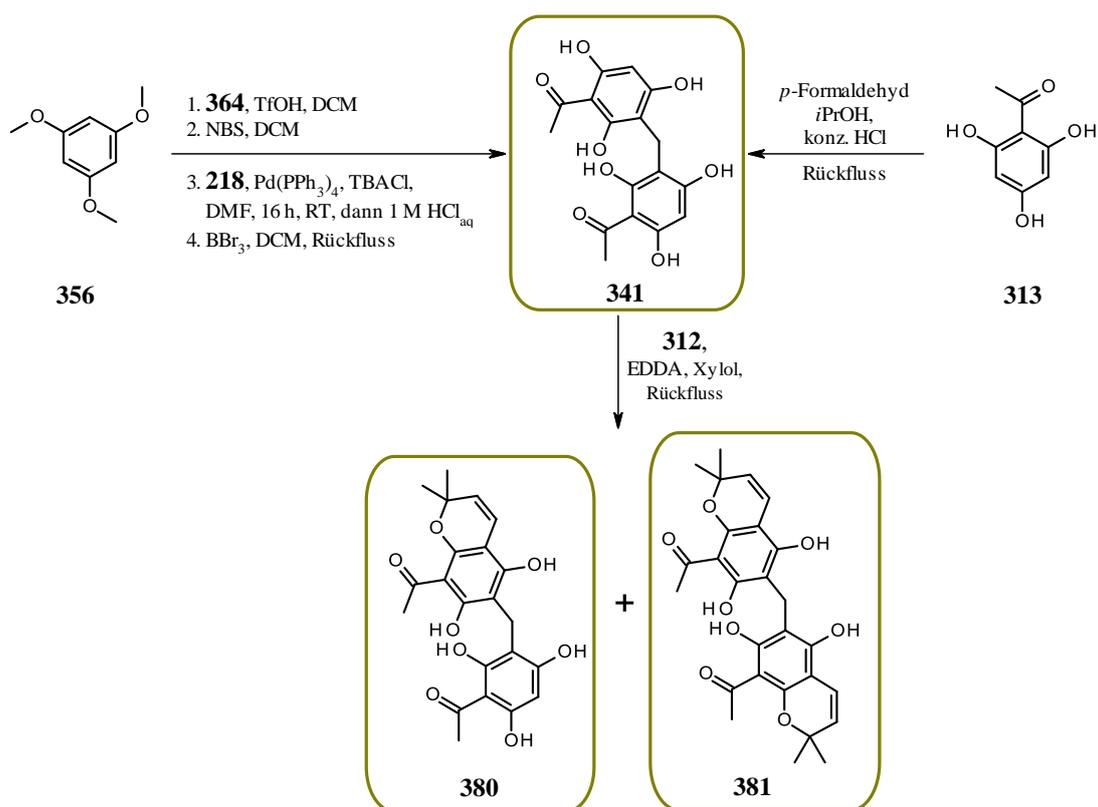
Der Versuch zur Anknüpfung von Aromat **313** wurde im nächsten Schritt durchgeführt. Das gewünschte Produkt konnte jedoch nicht erhalten werden. Stattdessen wurde als Hauptprodukt das aus zwei Flavanonbausteinen **399** gebildete Dimer **402** isoliert (Schema 94).

Schema 94: Versuch zur Verknüpfung von Flavanon **399** mit Aromat **313** unter Ausbildung einer CH₂-Brücke.

II-5. Biologische Wirkung der synthetisierten Rottlerin-Derivate

Die im Schema 96 dargestellten Derivate **341**, **380** und **381** wurden im Universitätsklinikum Münster von der Arbeitsgruppe um Prof. Dr. Seebohm auf ihre biologische Aktivität untersucht. Wie in der Einleitung bereits erwähnt, zeigte G. Seebohm in seinen unveröffentlichten Ergebnissen, dass Rottlerin eine aktivierende Wirkung auf die Kv7-Kanäle Kv7.1 und Kv7.4 hat.²⁷⁶ Auf dieser Grundlage wurden die Rottlerin-Derivate **341**, **380** und **381** in gleicher Weise getestet. Im Unterschied zu Rottlerin (**289**) waren alle drei Derivate jedoch inaktiv. Abschließend lässt sich festhalten, dass sowohl der Zimtsäurerest als auch die Methylgruppe bzw. eine der beiden Funktionen, die in den Derivaten **341**, **380** und **381** nicht vorhanden waren, eine entscheidende Rolle bei der Wirkung an den Kv7-Kanälen spielen.

Schema 96: Zusammengefasste Synthese von Dimer **341** über zwei Synthesewege und die Weiterreaktion zu den Chromenen **380** und **381**.



III. Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Dissertation wurden mit Hilfe der enzymatischen Methode neun heteroaromatische und zwei naphthylische Milchsäure-Derivate synthetisiert. Die Ausgangsverbindungen für die enzymatische Reduktion konnten über drei verschiedene Synthesewege synthetisiert werden. Zwei Synthesewege beruhten auf der Herstellung der α -Oxoester **137**, die über die basische Esterhydrolyse zu ihren Li-Carboxylaten **145** umgesetzt wurden. Im dritten Syntheseweg wurden die Z-konfigurierten Diketopiperazine **148g** und **148h** synthetisiert. Durch die Behandlung mit 6 M HCl_{aq} wurden diese zu den korrespondierenden freien Carbonsäuren **149g** und **149h** umgesetzt. Sowohl die Li-Carboxylate **145** als auch die freien Carbonsäuren **149** wurden im darauffolgenden Schritt der enzymatischen Reduktion unterzogen und lieferten die freien enantiomerenreinen α -Hydroxycarbonsäuren **156**. Die Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse über die Synthese der Methylester **157** zeigte für alle Verbindungen einen *ee*-Wert von > 99 % auf.

Basierend auf der hohen Substrattoleranz der D-Laktat-Dehydrogenase wäre die Synthese von weiteren heteroaromatischen Milchsäure-Derivaten, wie zum Beispiel von Oxazol- oder Indol-Systemen durchaus interessant. Diese und auch die bereits erfolgreich synthetisierten α -Hydroxycarbonsäuren **112** und **156** könnten in weiteren Arbeiten für die Totalsynthese von PF1022A-Analoga eingebaut werden und im Hinblick auf ihre anthelmintische Wirksamkeit untersucht werden.

Über die von Scherkenbeck *et al.* entwickelte Rh-katalysierte Methode konnte die *p*-Morpholino-(D)-Phenylmilchsäure (**112a**) im 10g-Maßstab erfolgreich reproduziert werden, so dass die Verbindung als Baustein für eine Totalsynthese von Emodepsid (**6**) oder für Zufütterungsexperimente des Produktionsstammes in ausreichender Menge zur Verfügung steht.

Des Weiteren wurde sowohl die 8x1- als auch die 4x2-Festphasensynthese von S. Lüttenberg aufgegriffen. Mit dem Ziel einer Optimierung wurde Triphosgen (**165**) als Kupplungsreagenz für die Amidsynthesen verwendet. Hierzu wurden zunächst die Monobausteine sowie die Didepsipeptidbausteine hergestellt. Sowohl in der 8x1- als auch in der 4x2-Synthese zeigten die bestimmten Beladungen mittels Fmoc-Titration eine deutliche Verschlechterung im Vergleich zur Synthesemethode, in der HATU zur Ausbildung von Amidien verwendet wurde. Darüber hinaus wurden über die Lösungssynthese sechs verschiedene Bassianolid-Derivate (**215a-f**) hergestellt. Sowohl für die Amidkupplung als auch für die finale Makrozyklisierung

unter dem Hochverdünnungsprinzip wurde BOP-Cl (**190**) verwendet, dessen Effizienz durch einen Vorversuch nachgewiesen werden konnte. Allerdings lässt sich festhalten, dass die erhebliche Differenz in den Strukturen – verglichen mit Emodepsid (**6**) und PF1022A (**5**) – einen starken desaktivierenden Einfluss auf die anthelmintische Wirkung hat.

Im weiteren Verlauf der Dissertation wurden über den semisynthetischen Weg PF1022A-Analoga synthetisiert. Der Fokus lag hier auf der Modifizierung der Aromaten. Ausgehend von PF1022A (**5**) wurde zunächst das PF1022H (**28**) über zwei verschiedene Synthesewege hergestellt. Im ersten Fall wurde das Amin-Derivat **63** synthetisiert, welches über die Generierung des Diazonium-Salzes zum Derivat **28** umgesetzt wurde. Im zweiten Fall ermöglichte die Einführung der Acetatfunktion und anschließende selektive Esterspaltung die Synthese von PF1022H (**28**). Carbonat-Derivat **225b** und Carbamat-Derivat **225a** wurden ausgehend von PF1022H (**28**) synthetisiert. Des Weiteren gelang die Modifizierung der Aromaten durch die Herstellung der Azid-, Isocyanat- und Isothiocyanat-Intermediate. Azid-Derivat **233** wurde im nächsten Schritt über eine 1,3-dipolare Cycloaddition zu Triazol-Derivat **236** umgesetzt. Die Umsetzung des Isocyanat- bzw. Isothiocyanat-Derivats (**238** bzw. **241**) mit Aminen und Methanol lieferte die entsprechenden (Thio)Carbamate und (Thio)Harnstoffe **239** bzw. **242**. Zusätzlich wurden Sulfonamid-Derivate **228**, „inverse“ Sulfonamid-Derivate **230**, *Backbone*-modifizierte Derivate **255-257** und Derivate über Hantzsch-Synthesen hergestellt (**252-254**).

Für weitere Aktivitätsmessungen der Derivate **228i**, **239d** und **242d**, die eine ähnliche Wirkung wie Emodepsid (**6**) zeigen, wäre die Trennung der Regioisomere von Vorteil. Diese können dann im Einzelnen auf ihre Wirksamkeit getestet werden. Die Auftrennung des Regioisomerengemisches könnte mittels präparativer HPLC erfolgen.

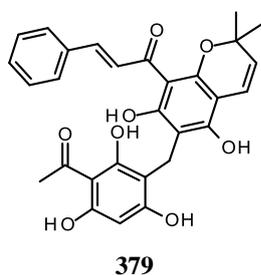
Weiterhin wurden Versuche unternommen, die auf eine Alternative zur aktuell verwendeten Syntheseroute von Emodepsid (**6**) abzielten. Sowohl die Pd-katalysierte Buchwald-Hartwig-Reaktion als auch die Cu-katalysierte Goldberg-Reaktion wurden verwendet, um eine Aminierung des Brom-Derivats **217** zu ermöglichen. Allerdings zeigte keiner der Versuche einen wirklichen Erfolg. In nahezu allen Fällen wurde entweder kein Umsatz oder lediglich eine Zersetzung des Ausgangsmaterials beobachtet.

Die Totalsynthese von Rottlerin (**289**) über die Synthesewege A und B ist nicht gelungen. Syntheseweg A scheiterte bei der Einführung einer Zinn- bzw. Borfunktionalität, mit denen eine Pd-katalysierte Kupplungsreaktion der synthetisierten Bausteine möglich gewesen wäre. Syntheseweg B erlaubte die Herstellung von Phloroglucin-Derivat **341** sowohl über eine Vierstufen- als auch über eine effizientere Einstufensynthese mittels *para*-Formaldehyd. Die Zyklisierung zu Verbindung **380** konnte erfolgreich durchgeführt werden, wobei auch

Chromen-Dimer **381** entstand. Eine anschließende Aldolkondensation zur Anbringung der Chalkonfunktionalität war jedoch nicht möglich. Insgesamt konnte allerdings das Rottlerin-Derivat **380** synthetisiert werden, das im Vergleich zum eigentlichen Naturstoff **289** keine Zimtsäureeinheit und keine Methylgruppe aufweist.

Basierend auf den Untersuchungen sollte weiterer Aufwand für die Totalsynthese von Rottlerin (**289**) betrieben werden. Ein großes Potential besitzt die CH₂-verbrückende Methode mittels Formaldehyd, die die Verknüpfung des Chromen- und des Phloroglucinbausteins ermöglicht. Mit passenden Reaktionsbedingungen könnte hier eine geeignete Methode gefunden werden, um zwei verschiedene Bausteine miteinander zu verbinden.

Abb. 51: Rottlerin-Derivat **382**.



Rückschließend aus dem Ergebnis, dass die Rottlerin-Derivate **341** und **380** – im Vergleich zu Rottlerin (**289**) – keine Aktivität im Kalium-Kanal aufweisen, ist zur Aufklärung der Struktur-Wirkungs-Beziehung die Synthese von Derivat **379** (Abb. 51) wichtig, das leider nicht hergestellt werden konnte. Die Notwendigkeit des Chalkon-Gerüsts im Rottlerin könnte eine entscheidende Rolle für die biologische Wirksamkeit spielen. Die Bedeutung von Michael-Akzeptoren in biologisch aktiven Naturstoffen wurde in der Literatur schon mehrfach diskutiert. So sind zum Beispiel die in der Einleitung I-1. beschriebenen phytotoxischen Eigenschaften von AM-Toxinen I-III (**7a-c**, Schema 6) auf die im Molekül enthaltenen Michael-Akzeptoren zurückzuführen.³⁵ Mit einer erfolgreichen Synthese von Derivat **382** könnten darüber hinaus Rückschlüsse über die Bedeutung der Methylgruppe im Rottlerin (**289**) gezogen werden.

IV. Experimenteller Teil

IV-1. Verwendete Geräte und Reagenzien

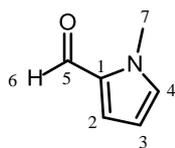
Wenn nicht anders beschrieben, wurden die eingesetzten Reagenzien käuflich erworben und direkt eingesetzt. Alle Reaktionen wurden, mit Ausnahme der Hydrierungen zur Benzylesterspaltung und den Reaktionen in wässrigen Lösungen, in getrockneten Lösungsmitteln unter Schutzgasatmosphäre (Argon) durchgeführt. THF und Diethylether wurden über LiAlH_4 getrocknet und anschließend destilliert. MeCN, DCM, DMF, TEA, DIPEA, Piperidin, Pyridin und Toluol wurden entweder über CaH_2 getrocknet und anschließend destilliert oder durch Filtrieren über eine kurze Säule mit basischem Aluminiumoxid getrocknet. MeOH wurde mit Magnesium unter Rückfluss gekocht und anschließend destilliert. Die Dünnschichtchromatographie wurde mit Kieselgelplatten (Kieselgel 60 F₂₅₄, 250 μm) der Firma Merck durchgeführt. Die Detektion erfolgte entweder durch UV-Licht (254 nm) oder/und durch Eintauchen in eine KMnO_4 -Lösung und anschließendem Erhitzen mit einer Heißluftpistole. Freie Aminofunktionen wurden mit einer Ninhydrin-Lösung und anschließendem Erhitzen angefärbt. Die präparative Säulenchromatographie wurde mit Kieselgel 60 (0.04-0.063 mm) der Firma Macherey Nagel durchgeführt. Die verwendeten Lösungsmittel wurden zuvor am Rotationsverdampfer destilliert. Infrarot-Spektren wurden entweder an einem Bruker FT/IR-Spektrometer, einem JASCO FT/IR-4200 oder an einem Nicolet Protégé 460 Spektrometer E.S.P. gemessen. Die GC-MS-Spektren wurden mit einem Shimadzu GC-17A und daran gekoppeltem Shimadzu GCMS-QP 5050 A aufgenommen. Als Ionisationsmethode wurde EI verwendet. Für die GC wurden die Kapillarsäulen FS-OV-1-CB 0.25 (l = 25 m) und Optima-1-Accent-0.25 (l = 25 m) verwendet. HPLC-MS-Spektren wurden mit den Geräten Varian 500 IonTrap (LC-ESI-MS System, Säule: RP18, 5 μm) oder Bruker MicrOTOF (LC-ESI-MS System) auf einer C₁₈-Säule der Firma MZ Analystechnik (PerfectSil Target ODS-3 HD 5 μm , 100*4.6 mm) aufgenommen. Für die hochauflösenden Massenspektren wurde das Bruker MicrOTOF verwendet. Die Enantiomerenüberschüsse wurden mittels HPLC bestimmt. Die verwendeten Säulen (Chiracel OD-H, Chiralpak IA und Chiralcel OJ-H) wurden mit dem Laufmittelsystem Heptan/Isopropanol bzw. Heptan/Ethanol betrieben. Die Polarimetrie wurde mit Hilfe eines Perkin-Elmer 241 Polarimeters durchgeführt. Als Referenz wurde MeOH und als Lichtquelle Na-Licht verwendet. Die NMR-Spektren wurden mit einem Bruker Avance 400 (Messfrequenzen: ^1H = 400.13 MHz, ^{13}C = 100.62 MHz) – Gerät bzw. einem Bruker Avance III 600 (Messfrequenzen: ^1H = 600.13 MHz, ^{13}C = 150.90 MHz) gemessen. Die chemischen Verschiebungen sind in δ -Werten angegeben, bezogen auf das Lösemittel als internem Standard. Die Spinmultiplizität wird mit den folgenden Symbolen angegeben: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), ψ -s (pseudo-Singulett), ψ -d (pseudo-Dublett), ψ -t (pseudo-Triplett), ψ -q (pseudo-Quartett), dd (Dublett vom Dublett), dt (Dubletts vom Triplet) und m (Multiplet). Kopplungskonstanten beziehen sich, wenn nicht anders aufgeführt, auf zwei Protonen und sind in Hz angegeben. Die Nummerierung der Moleküle dient der anschaulichen Zuordnung der Signale und erfolgte nicht nach IUPAC.

IV-2. Synthesen

1. Verbindungen der enzymatischen Methode

1.1 Synthese der Enamine

1.1.1 1-Methyl-1H-pyrrol-2-carbaldehyd (135d, SIS-130)



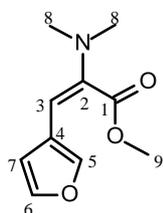
Pyrrol-2-carboxaldehyd (**135e**, 200.00 mg, 2.10 mmol), Kohlensäuredimethylester (2.66 mL, 0.03 mol) und DABCO (23.59 mg, 0.21 mmol) werden in DMF (10 mL) gelöst. Die Reaktionsmischung wird 6 h bei 95 °C gerührt. Nach Reaktionsende (DC-Kontrolle) wird EE (40 mL) zugegeben und mehrmals mit Wasser (6 x 30 mL) gewaschen. Anschließend wird die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Als Produkt wird ein farbloses Öl (171.00 mg, 1.59 mmol, 76 %) erhalten, das nicht weiter gereinigt werden muss.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.98 (s, 3H, H-7), 6.22, 6.89, 6.93 (3s, 3H, H-2, H-3, H-4), 9.55 (s, 1H, H-6) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 36.5 (C-7), 109.4, 124.1, 132.3, (C-1, C-2, C-3, C-4), 179.7 (C-5) ppm. IR (ATR): 1707 (C=O) cm⁻¹. HPLC-ESI-MS: m/z (%) = 110 (100) [M+H]⁺. R_F-Wert: 0.49 (CH/EE, 7:3). (Eine Hochauflösung konnte nicht gemessen werden.)

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der Enamine 136a-d, f-i

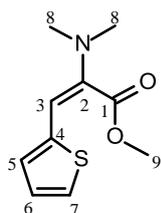
In einem ausgeheizten Rundkolben wird unter Argon NaH (2.0 Äq.) vorgelegt und in trockenem Diethylether suspendiert. Unter starkem Rühren werden der Aldehyd **135a-d, f-i** und MeOH (0.2 Äq) zugegeben. Bei 0 °C wird zu der weißen Suspension Dimethylaminoessigsäureester (**107**, 3.0 Äq.) zugetropft und anschließend über Nacht unter Aufwärmen auf RT gerührt. Nach Reaktionsende wird Eiswasser zugegeben und die Lösung mit einem Et₂O/DCM-Gemisch (1:1) versetzt. Nach dem Abtrennen der organischen Phase wird die wässrige Phase mit DCM (3 x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und im Vakuum getrocknet.¹³⁰

1.1.2 (E/Z)-2-(Dimethylamino)-3-(furan-3-yl)acrylsäuremethylester (136a, SIS-102)



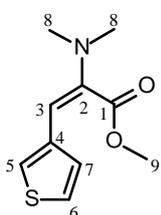
Edukt: 3-Furaldehyd (**135a**, 4.00 g, 41.63 mmol). Nach der Kugelrohrdestillation (140 °C, 5 x 10⁻² mbar) wird das Enamin **136a** als eine gelbe, viskose Flüssigkeit erhalten (6.48 g, 33.21 mmol, 80 %).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 2.63 (2s, 6H, H-8), 3.75 (2s, 3H, H-9), 6.74 (s, 1H, H-3), 6.92 (s, 1H, H-5), 7.37, 7.81 (2m, 2H, H-6, H-7) ppm. ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 42.1 (C-8), 50.9 (C-9), 110.8 (C-3), 120.5 (C-4), 122.7 (C-5), 139.3 (C-2), 142.7, 144.4 (C-6, C-7), 166.1 (C-1) ppm. IR (ATR): 1708 (C=O) cm⁻¹. HPLC-ESI-MS: m/z (%) = 196 (100) [M+H]⁺. HR-ESI-MS: m/z = 196.0966 [M+H]⁺, berechnet für C₁₀H₁₄NO₃⁺: 196.0968. R_F-Wert: 0.50, 0.68 (CH/EE, 7:3).

1.1.3 (E/Z)-2-(Dimethylamino)-3-(thiophen-2-yl)acrylsäuremethylester (136b, SIS-104)

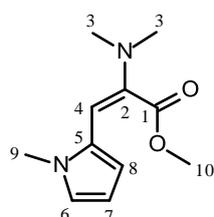
Edukt: 2-Thiophencarboxaldehyd (**135b**, 300.00 mg, 2.62 mmol). Nach der Kugelrohrdestillation (120 °C, 5×10^{-2} mbar) wird das Enamin **136b** als eine gelbe, viskose Flüssigkeit erhalten (612.70 mg, 2.90 mmol, 97 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.66$ (s, 6H, H-8), 3.81 (s, 3H, H-9), 7.05 (dd, 1H, $^3J = 5.2$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, H-6), 7.27 (d, 1H, $^3J = 3.6$ Hz, H-5), 7.45 (d, 1H, $^3J = 5.2$ Hz, H-7), 7.55 (s, 1H, H-3) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 41.9$ (C-8), 51.2 (C-9), 125.9 (C-6), 129.2, (C-3), 131.2, 131.3 (C-5, C-7), 136.7, 137.4 (C-2, C-4), 165.9 (C-1) ppm. **IR** (ATR): 1703 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 212 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HR-ESI-MS**: $m/z = 212.0739$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{S}^+$: 212.0740. **R_f -Wert**: 0.65 (CH/EE, 1:1).

1.1.4 (E/Z)-2-(Dimethylamino)-3-(thiophen-3-yl)acrylsäuremethylester (136c, SIS-105)

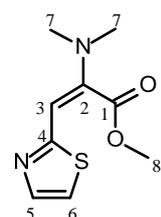
Edukt: 3-Thiophencarboxaldehyd (**135c**, 300.00 mg, 2.57 mmol). Nach der Kugelrohrdestillation (120 °C, 5×10^{-2} mbar) wird das Enamin **136c** als eine gelbe, viskose Flüssigkeit erhalten (289.30 mg, 1.37 mmol, 53 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.68$ (s, 6H, H-8), 3.82 (s, 3H, H-9), 7.06 (s, 1H, H-3), 7.27-7.31 (m, 1H, H-6/7), 7.50-7.53 (m, 1H, H-6/7), 7.73-7.75 (m, 1H, H-5) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 42.3$ (C-8), 51.4 (C-9), 124.4 (C-3), 124.8 (C-6/7), 127.5 (C-5), 129.1 (C-6/7), 136.3, 139.0 (C-2, C-4), 166.7 (C-1) ppm. **IR** (ATR): 1728 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 212 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HR-ESI-MS**: $m/z = 212.0740$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{S}^+$: 212.0740. **R_f -Wert**: 0.57, 0.63 (CH/EE, 1:1).

1.1.5 (E/Z)-2-(Dimethylamino)-3-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)acrylsäuremethylester (136d, SIS-131)

Edukt: Carbaldehyd **135d** (500.00 mg, 4.58 mmol). Nach einer säulenchromatographischen Reinigung (Laufmittel: CH/EE, 9:1 + 0.1 % TEA) wird das Enamin **136d** als ein gelber Feststoff erhalten (80.00 mg, 0.38 mmol, 8 %).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.69$ (s, 6H, H-3), 3.69 (s, 3H, H-9), 3.82 (s, 3H, H-10), 6.24, 6.73, 7.00 (3m, 3H, H-6, H-7, H-8), 7.03 (s, 1H, H-4) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 34.0$ (C-9), 42.0 (C-3), 51.3 (C-10), 108.9, 114.6 (C-6/7/8), 118.3 (C-4), 124.9 (C-6/7/8), 128.2, 135.4 (C-2/5), 167.2 (C-1) ppm. **IR** (ATR): 1734 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 209 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HR-ESI-MS**: $m/z = 209.1285$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2^+$: 209.1285. **R_f -Wert**: 0.44 (CH/EE, 1:1).

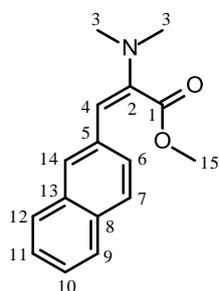
1.1.6 (E/Z)-2-(Dimethylamino)-3-(thiazol-2-yl)acrylsäuremethylester (136f, SIS-188)

Edukt: 1,3-Thiazol-2-carbaldehyd (**135f**, 300.00 mg, 2.65 mmol). Nach der Kugelrohrdestillation (120 °C, 2×10^{-1} mbar) wird das Enamin **136f** als eine gelbe, viskose Flüssigkeit erhalten (240.60 mg, 1.13 mmol, 43 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.69$ (s, 6H, H-7), 3.83 (s, 3H, H-8), 7.42 (d, 1H, $^3J = 3.2$ Hz, H-5/6), 7.58 (s, 1H, H-3), 7.90 (d, 1H, $^3J = 3.2$ Hz, H-5/6) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 41.8$ (C-7), 51.7 (C-8), 122.8 (C-5/6), 127.8 (C-3), 142.5 (C-2), 143.0 (C-5/6), 161.7 (C-4), 165.1 (C-1) ppm. **IR** (ATR):

1734 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS:** m/z (%) = 213 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HR-ESI-MS:** m/z = 213.0694 $[\text{M}+\text{H}]^+$, berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_1^+$: 213.0692. **R_f-Wert:** 0.55 (CH/EE, 1:1).

1.1.7 (E/Z)-2-(Dimethylamino)-3-(naphthalen-1-yl)acrylsäuremethylester (136g, SIS-220)

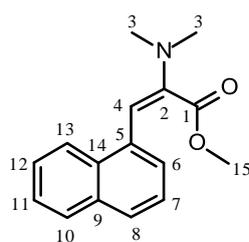


Edukt: Carbaldehyd **135g** (500.00 mg, 3.20 mmol). Nach der Kugelrohrdestillation (170 °C, 4×10^{-2} mbar) wird das Enamin **136g** als eine gelbe, viskose Flüssigkeit erhalten (676.00 mg, 2.65 mmol, 83 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.77, 2.78 (2s, 6H, H-3), 3.69, 3.67 (2s, 3H, H-15), 5.75, 7.05 (2s, 1H, H-4), 7.29-8.03 (m, 7H, H-6, H-7, H-9, H-10, H-11, H-12, H-14) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 39.9, 42.3 (C-3), 51.3, 51.8 (C-15), 105.4, 124.5, 124.7, 125.2, 125.7, 125.8, 125.9, 127.0, 127.2, 127.3, 127.9, 129.1, 131.3, 132.6, 132.7, 132.8, 133.4, 134.6, 140.2, 143.4 (C-2, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8, C-9, C-10, C-11, C-12, C-13, C-14), 166.7, 167.8 (C-1) ppm. **IR** (ATR): 1728 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS:** m/z (%) = 256 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HR-ESI-MS:** m/z = 256.1332 $[\text{M}+\text{H}]^+$, berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}_2^+$: 256.1332. **R_f-Wert:** 0.68, 0.79 (CH/EE, 1:1).

1.1.8 (E/Z)-2-(Dimethylamino)-3-(naphthalen-1-yl)acrylsäuremethylester (136h, SIS-219)

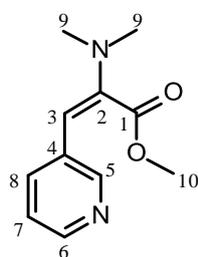


Edukt: Carbaldehyd **135h** (500.00 mg, 3.20 mmol). Nach der Kugelrohrdestillation (170 °C, 2×10^{-2} mbar) wird das Enamin **136h** als eine gelbe, viskose Flüssigkeit erhalten (809.00 mg, 3.17 mmol, 99 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.60, 2.87 (2s, 6H, H-3), 3.50, 3.93 (2s, 3H, H-15), 7.16 (s, 1H, H-4), 7.25-8.24 (m, 7H, H-6, H-7, H-8, H-10, H-11, H-12, H-13) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 40.5, 42.2 (C-3), 51.8, 52.0 (C-15), 104.2, 115.9, 124.6, 124.8, 125.1, 125.3, 125.5, 125.6, 125.9, 126.4, 127.0, 127.4, 128.2, 128.3, 131.6, 131.7, 133.2, 133.3, 133.4, 134.7, 135.0, 16.4, 141.4, 144.7 (C-2, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8, C-9, C-10, C-11, C-12, C-13, C-14), 167.3, 167.8 (C-1) ppm. **IR** (ATR): 1620 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS:** m/z (%) = 256 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HR-ESI-MS:** m/z = 256.1332 $[\text{M}+\text{H}]^+$, berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}_2^+$: 256.1332. **R_f-Wert:** 0.65 (CH/EE, 1:1).

1.1.9 (E/Z)-2-(Dimethylamino)-3-(pyridin-3-yl)acrylsäuremethylester (136i, KOF-033)



Edukt: Pyridin-2-carbaldehyd (**135i**, 3.28 g, 30.0 mmol). Das Enamin **136i** wird als eine gelbe, viskose Flüssigkeit erhalten (4.77 g, 23.13 mmol, 69 %), die nicht weiter gereinigt werden muss.¹⁸²

¹H-NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 2.63 (s, 6H, H-9), 3.80 (s, 3H, H-10), 6.66 (s, 1H, H-3), 7.24 (m, 1H, H-7), 7.90, 8.41 (2m, 2H, H-6, H-8), 8.66 (m, 1H, H-5) ppm. **¹³C-NMR**

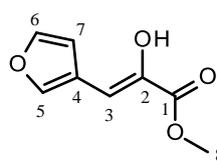
(151 MHz, CDCl_3): δ = 42.6 (C-9), 51.8 (C-10), 120.7 (C-3), 123.1 (C-7), 131.2 (C-4), 136.0 (C-6/8), 142.1 (C-2), 148.4 (C-6/8), 150.9 (C-5), 166.4 (C-1) ppm. **IR** (ATR): 1714 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS:** m/z (%) = 207 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HR-ESI-MS:** m/z = 207.1125 $[\text{M}+\text{H}]^+$, berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2^+$: 207.1128. **R_f-Wert:** 0.20, 0.33 (CH/EE, 1:1).

1.2 Synthese der α -Oxocarbonsäureester

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der α -Oxocarbonsäureester 137a-d, g-h

Das Enamin **137a-d, g-h** wird in einem Kolben vorgelegt und unter starkem Rühren mit HCl_{aq} (etwa 100 mL, 1 M) versetzt. Nach etwa 30 min wird der wässrigen Phase Diethylether zugegesetzt. Nach Reaktionsende werden beide Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mehrmals mit Diethylether (3 x) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer ges. NaCl-Lösung extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt.¹³⁰

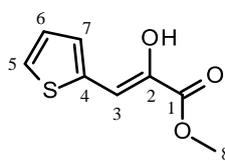
1.2.1 (Z)-3-(Furan-3-yl)-2-hydroxyacrylsäuremethylester (137a, SIS-106)



Edukt: Enamin **136a** (6.258 g, 32.06 mmol). Die Reaktion liefert einen orangen Feststoff (4.26 g, 11.06 mmol, 79 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.91 (s, 3H, H-8), 6.21 (s-br, 1H, OH), 6.45 (s, 1H, H-3), 6.72 (d, 1H, 4J = 1.9 Hz, H-5), 7.44, 7.86 (2m, 2H, H-6, H-7) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 52.9 (C-8), 102.6 (C-3), 110.6 (C-5), 119.2 (C-4), 138.6 (C-2), 142.9, 143.6 (C-6, C-7), 166.1 (C-1) ppm. **IR** (ATR): 3412 (O-H), 1689 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 167 (100) $[\text{M-H}]^-$. **HR-ESI-MS**: m/z = 167.0335 $[\text{M-H}]^-$, berechnet für $\text{C}_8\text{H}_7\text{O}_4^-$: 167.0350. **R_F-Wert**: 0.54 (CH/EE, 7:3).

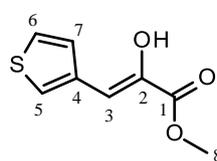
1.2.2 (Z)-2-Hydroxy-3-(thiophen-2-yl)acrylsäuremethylester (137b, SIS-114)



Edukt: Enamin **136b** (512.40 mg, 2.43 mmol). Die Reaktion liefert einen gelben Feststoff (374 mg, 2.03 mmol, 84 %).

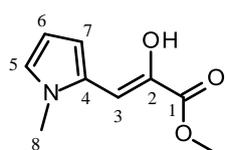
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.93 (s, 3H, H-8), 6.48 (s-br, 1H, OH), 6.87 (s, 1H, H-3), 7.09 (dd, 1H, 3J = 5.2 Hz, H-6), 7.32, 7.44 (2m, 2H, H-5, H-7) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 52.9 (C-8), 106.1 (C-3), 127.0 (C-6), 128.2, 128.9 (C-5, C-7), 136.7, 137.1 (C-2, C-4), 166.0 (C-1) ppm. **IR** (ATR): 3403 (O-H), 1656 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 185 (100) $[\text{M+H}]^+$. **HR-ESI-MS**: m/z = 207.0082 $[\text{M+Na}]^+$, berechnet für $\text{C}_8\text{H}_8\text{NaO}_3\text{S}^+$: 207.0086. **R_F-Wert**: 0.56 (CH/EE, 1:1).

1.2.3 (Z)-2-Hydroxy-3-(thiophen-3-yl)acrylsäuremethylester (137c, SIS-115)



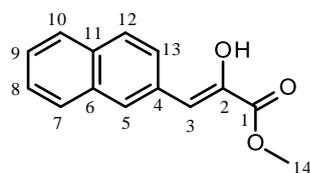
Edukt: Enamin **136c** (1.022 g, 4.84 mmol). Die Reaktion liefert einen braunen Feststoff (757.9 mg, 4.11 mmol, 85 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.92 (s, 3H, H-8), 6.35 (s, s-br, OH), 6.64 (s, 1H, H-3), 7.32 (m, 1H, H-6/7), 7.44 (dd, 1H, 3J = 5.1 Hz, 4J = 1.2 Hz, H-6/7), 7.75 (m, 1H, H-5) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 52.9 (C-8), 105.7 (C-3), 125.1, 126.3 (C-6, C-7), 128.9 (C-5), 135.0, 138.2 (C-2, C-4), 166.6 (C-1) ppm. **IR** (ATR): 3450 (O-H), 1742 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 185 (100) $[\text{M+H}]^+$. **HR-ESI-MS**: m/z = 183.0112 $[\text{M-H}]^-$, berechnet für $\text{C}_8\text{H}_7\text{O}_3\text{S}^-$: 183.0121. **R_F-Wert**: 0.59 (CH/EE, 1:1).

1.2.4 (Z)-2-Hydroxy-3-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)acrylsäuremethylester (137d, SIS-156)

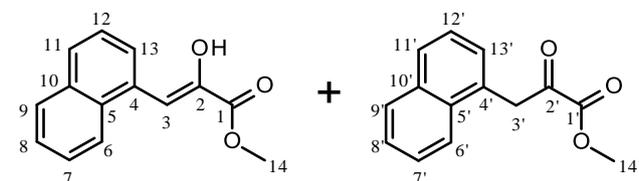
Edukt: Enamin **136d** (57.00 mg, 0.27 mmol). Die Reaktion liefert einen braunen Feststoff (37.40 mg, 0.21 mmol, 85 %).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 3.70 (s, 3H, H-8), 3.93 (s, 3H, H-9), 6.23 (s-br, 1H, OH), 6.27 (m, 1H, H-5/6/7), 6.56 (s, 1H, H-3), 6.73, 6.98 (2m, 2H, H-5/6/7) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ = 33.8 (C-8), 53.0 (C-9), 100.6 (C-3), 109.4, 114.4, 124.5 (C-5, C-6, C-7), 127.3, 135.8 (C-2, C-4), 166.7 (C-1) ppm. **IR** (ATR): 1651 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 182 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HR-APCI-MS**: m/z = 182.0812 $[\text{M}+\text{H}]^+$, berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NO}_3$: 182.0812. **R_f-Wert**: 0.50 (CH/EE, 1:1).

1.2.5 (Z)-2-Hydroxy-3-(naphthalen-2-yl)acrylsäuremethylester (137g, SIS-223)

Edukt: Enamin **136g** (482.00 mg, 1.89 mmol). Nach einer säulenchromatographischen Reinigung (Laufmittel: CH/EE, 9:1) wird ein gelber Feststoff (420.00 mg, 1.84 mmol, 97 %) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 3.99 (s, 3H, H-14), 6.72 (s, H-3), 7.50, 7.81-8.01, (2m, 6H, H-7, H-8, H-9, H-10, H-12, H-13), 8.28 (s, 1H, H-5) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ = 53.2 (C-14), 111.3 (C-3), 126.2, 126.4, 127.4, 127.6, 128.0, 128.4, 129.6, 131.7, 132.9, 133.5, 139.3 (C-2, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8, C-9, C-10, C-11, C-12, C-13), 166.9 (C-1) ppm. **IR** (ATR): 1687 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 229 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 251 (29) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. **R_f-Wert**: 0.30 (CH/EE, 9:1). (Eine Hochauflösung konnte nicht gemessen werden.)

1.2.6 (Z)-2-Hydroxy-3-(naphthalen-1-yl)acrylsäuremethylester bzw. 3-(Naphthalen-1-yl)-2-oxopropan-säuremethylester (137h, SIS-222)

Edukt: Enamin **136h** (325.00 mg, 1.27 mmol). Nach einer säulenchromatographischen Reinigung (Laufmittel: CH/EE, 9:1) wird ein gelber Feststoff (284.00 mg, 1.24 mmol, 98 %) erhalten.

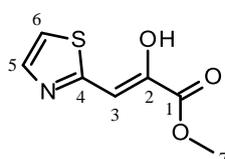
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 3.86, 4.02 (2s, 3H, H-14, H-14'), 7.35 (s, 2H, H-3'), 6.53 (s, 1H, H-3), 7.42-8.40 (m, 14H, H-6, H-6', H-7, H-7', H-8, H-8', H-9, H-9', H-11, H-11', H-12, H-12', H-13, H-13') ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ = 43.3 (C-3'), 53.0, 53.4 (C-14, C-14'), 106.7 (C-3), 123.4, 123.6, 125.5, 125.6, 125.7, 125.9, 126.3, 126.6, 128.2, 128.4, 128.6, 128.8, 129.8, 131.6, 132.1, 133.7, 133.9, 139.9 (C-2, C-4, C-4', C-5, C-5', C-6, C-6', C-7, C-7', C-8, C-8', C-9, C-9', C-10, C-10', C-11, C-11', C-12, C-12', C-13, C-13'), 133.7, 133.9 (C-1, C-1'), 139.9 (C-2') ppm. **IR** (ATR): 1686 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 229 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 251 (86) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. **HR-ESI-MS**: m/z = 251.0679 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{NaO}_3$: 251.0679. **R_f-Wert**: 0.49 (CH/EE, 7:3).

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der α -Oxocarbonsäureester 137f und 137i

Enamin **136f** oder **136i** wird in einem Kolben vorgelegt und unter starkem Rühren mit HCl_{aq} (etwa 50 mL, 1 M) versetzt. Der wässrigen Phase wird Diethylether (30 mL) zugesetzt. Nach Reaktionsende (DC-Kontrolle) wird die wässrige Phase mehrmals mit Diethylether (3 x 20 mL) gewaschen. Anschließend wird die wässrige Phase mittels einer ges. NaHCO_3 -Lsg. basisch gestellt und wieder mehrmals mit Diethylether (3 x 30 mL) gewaschen.

Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer ges. NaCl-Lsg. (20 mL) extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

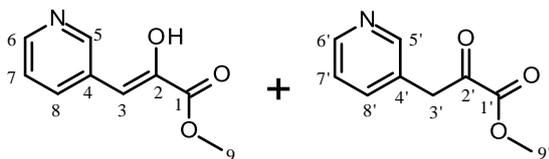
1.2.7 2-Hydroxy-3-(thiazol-2-yl)acrylsäuremethylester (137f, SIS-189)



Edukt: Enamin **136f** (228.00 mg, 1.07 mmol). Nach der Umkristallisation aus Diethylether wird ein gelber Feststoff (119.00 mg, 0.64 mmol, 60 %) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.93 (s, 3H, H-7), 6.83 (s, 1H, H-3), 7.31 (d, 1H, ³J = 3.2 Hz, H-5/6), 7.84 (d, 1H, ³J = 3.2 Hz, H-5/6) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 52.8 (C-7), 100.3 (C-3), 117.9, 141.4 (C-5, C-6), 149.3 (C-2), 163.7 (C-4), 165.6 (C-1) ppm. IR (ATR): 1725 (C=O) cm⁻¹. HPLC-ESI-MS: m/z (%) = 186 (100) [M+H]⁺, 208 (19) [M+Na]⁺. HR-ESI-MS: m/z = 184.0073 [M-H]⁻, berechnet für C₇H₆N₁O₃S⁻: 184.0074. R_F-Wert: 0.31 (CH/EE, 1:1).

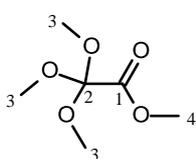
1.2.8 2-Hydroxy-3-(pyridin-3-yl)acrylsäuremethylester bzw. 2-Oxo-3-(pyridin-3-yl)propansäuremethylester (137i, KOF-034)



Edukt: Enamin **136i** (4.77 g, 20.58 mmol). Nach der Umkristallisation aus Aceton wird ein gelber Feststoff (1.18 g, 6.59 mmol, 32 %) erhalten.¹⁸²

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.90 (s, 3H, H-9), 3.96 (s, 3H, H-9'), 4.18 (s, 2H, H-3), 6.51 (s, 1H, H-3'), 7.33 (m, 2H, H-7, H-7'), 7.60, 8.26, 8.51 (3m, 4H, H-6, H-6', H-8, H-8'), 8.58 (m, 1H, H-5), 8.84 (s, 1H, H-5') ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 42.8 (C-3), 53.3 (C-9), 53.4 (C-9'), 107.3 (C-3'), 123.6 (C-7, C-7'), 136.7 (C-6'/8'), 137.4 (C-6/8), 141.1 (C-4/4'/2'), 148.3 (C-6/8, C-6'/8'), 148.9 (C-5), 150.5 (C-5'), 150.6 (C-6/8, C-6'/8'), 166.0 (C-1, C-1'), 190.1 (C-2) ppm. IR (ATR): 1720 (C=O) cm⁻¹. HPLC-ESI-MS: m/z (%) = 180 (100) [M+H]⁺. HR-ESI-MS: m/z = 180.0656 [M+H]⁺, berechnet für C₉H₁₀NO₃⁺: 180.0655. R_F-Wert: 0.44 (EE, 100 %).

1.2.9 Trimethoxymethylacetat (138, SIS-165)



In einem Dreihalskolben, versehen mit Rückflusskühler, Magnetrührer und Tropftrichter, wird zunächst 2,2-Dichloro-2-methoxymethylester (**144**, 1.00 g, 5.78 mmol) mit MeOH (0.70 mL, 17.34 mmol) und Diethylether (10 mL) vorgelegt. Unter Rühren bei RT wird langsam Pyridin (1.16 mL, 14.45 mmol) zugetropft. Gegen Ende der Zugabe scheidet sich Pyridin-Hydrochlorid ab. Die Reaktionsmischung wird 20 h bei RT gerührt. Anschließend wird der Feststoff abfiltriert und mit Diethylether nachgewaschen. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand mit Pyrrolidin (0.48 mL, 5.78 mmol) versetzt. Zum Gemisch wird Diethylether (100 mL) gegeben und der entstandene Feststoff abfiltriert. Das Filtrat wird eingengt und über eine Kugelrohrdestillation (Druck: 5·10⁻² mbar; Temperatur: 75 °C) gereinigt. Der Orthoester **138** wird als farblose Flüssigkeit (606.40 mg, 3.69 mmol, 64 %) erhalten.^{133,134}

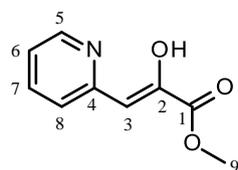
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 3.28 (s, 9H, H-3), 3.77 (s, 3H, H-4) ppm. ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 50.4 (C-3), 52.3 (C-4), 110.3 (C-2), 165.5 (C-1) ppm. IR (ATR): 1745 (C=O) cm⁻¹. HPLC-ESI-MS:

m/z (%) = 159 (14) $[M-C_2H_4+Na]^+$. **HR-ESI-MS:** m/z = 187.0579 $[M+Na]^+$, berechnet für $C_6H_{12}NaO_5^+$: 187.0577. **R_f-Wert:** 0.62 (CH/EE, 1:1).

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der α -Oxoester **137j-m**

Zu einer Lösung aus Diisopropylamin (2.0 Äq.) in THF wird bei -78 °C *n*-BuLi (2.0 Äq.) zugetropft. Nach 10 min wird das Kältebad entfernt und die Lösung für 15 min weitergerührt. Bei -78 °C wird der Methylaromat **139j-m** zugegeben. Nach 15 min wird der Reaktionsmischung 2,2,2-Trimethoxymethylacetat (**138**, 1.1 Äq.) zugesetzt. Nach 1 h wird das Kältebad entfernt und die Reaktion über Nacht unter Aufwärmen auf RT weitergerührt. Nach der Zugabe von HCl_{aq} (1 M) und einer 45 minütigen Reaktionszeit wird die Lösung mittels ges. $NaHCO_3$ -Lsg. basisch gestellt. Die wässrige Phase wird mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. $NaCl$ -Lsg. gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Unter vermindertem Druck wird das Lösungsmittel entfernt. Eine säulenchromatographische Reinigung des Rückstands liefert einen gelben Feststoff.¹³⁰

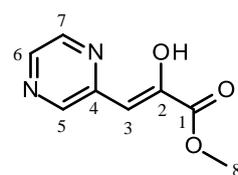
1.2.10 2-Hydroxy-3-(pyridin-2-yl)acrylsäuremethylester (**137j**, SIS-167)



Edukt: 2-Methylpyridin (**139j**, 50.00 mg, 0.54 mmol). Laufmittel der säulenchromatographischen Reinigung: CH/EE, 1:3. Der α -Oxoester **137j** (84.00 mg, 0.47 mmol) wird in einer Ausbeute von 87 % erhalten.

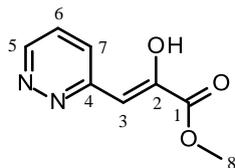
¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.89 (s, 3H, H-9), 6.55 (s, 1H, H-3), 7.18, 7.73, 8.40 (3m, 4H, H-5, H-6, H-7, H-8) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 52.4 (C-9), 103.3 (C-3), 120.9, 123.3, 137.6, 145.1 (C-5, C-6, C-7, C-8), 152.7 (C-2), 156.5 (C-4), 164.3 (C-1) ppm. **IR** (ATR): 1715 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS:** m/z (%) = 180 (100) $[M+H]^+$, 202 (65) $[M+Na]^+$. **HR-ESI-MS:** m/z = 202.0475 $[M+Na]^+$, berechnet für $C_9H_9NNaO_3^+$: 202.0475. **R_f-Wert:** 0.31 (CH/EE, 1:1).

1.2.11 2-Hydroxy-3-(pyrazin-2-yl)acrylsäuremethylester (**137k**, SIS-168)



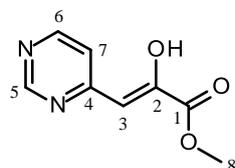
Edukt: 2-Methylpyrazin (**139k**, 50.00 mg, 0.53 mmol). Laufmittel der säulenchromatographischen Reinigung: CH/EE, 1:1. Der α -Oxoester **137k** (88.50 mg, 0.49 mmol) wird in einer Ausbeute von 92 % erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.91 (s, 3H, H-8), 6.63 (s, 1H, H-3), 8.41, 8.47 (2m, 2H, H-6, H-7), 8.56 (m, 1H, H-5) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 52.8 (C-8), 101.5 (C-3), 140.4, 142.1 (C-6, C-7), 145.1 (C-5), 151.8 (C-2), 152.3 (C-4), 163.3 (C-1) ppm. **IR** (ATR): 1721 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS:** m/z (%) = 181 (100) $[M+H]^+$, 203 (85) $[M+Na]^+$. **HR-ESI-MS:** m/z = 203.0427 $[M+Na]^+$, berechnet für $C_8H_8N_2NaO_3^+$: 203.0427. **R_f-Wert:** 0.25 (CH/EE, 1:1).

1.2.12 2-Hydroxy-3-(pyridazin-3-yl)acrylsäuremethylester (137l, SIS-177)

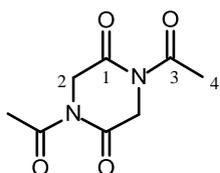
Edukt: 3-Methylpyridazin (**139l**, 50.00 mg, 0.53 mmol). Laufmittel der säulenchromatographischen Reinigung: CH/EE, 1:1. Der α -Oxoester **137l** (48.2 mg, 0.27 mmol) wird in einer Ausbeute von 50 % erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 3.93 (s, 3H, H-8), 6.34 (s, 1H, H-3), 7.39, 8.61 (2m, 3H, H-5, H-6, H-7) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ = 52.7 (C-8), 94.6 (C-3), 128.3, 129.0, 145.8 (C-5, C-6, C-7), 157.4 (C-2), 163.8 (C-4), 164.1 (C-1) ppm. **IR** (ATR): 3400 (O-H), 1719 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 181 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 203 (37) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. **HR-ESI-MS**: m/z = 203.0427 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, berechnet für $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{NaO}_3^+$: 203.0427. **R_F-Wert**: 0.17 (CH/EE, 1:1).

1.2.13 2-Hydroxy-3-(pyrimidin-4-yl)acrylsäuremethylester (137m, SIS-178)

Edukt: 4-Methylpyrimidin (**139m**, 50.00 mg, 0.53 mmol). Laufmittel der säulenchromatographischen Reinigung: CH/EE, 1:1. Der α -Oxoester **137m** (18.20 mg, 0.10 mmol) wird in einer Ausbeute von 19 % erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.94 (s, 3H, H-8), 6.50 (s, 1H, H-3), 7.13 (d, 1H, 3J = 5.4 Hz, H-6/7), 8.66 (d, 1H, 3J = 5.4 Hz, H-6/7), 9.04 (s, 1H, H-5) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 52.9 (C-8), 101.1 (C-3), 118.9 (C-7), 155.1 (C-5/6), 157.0 (C-2), 157.2 (C-5/6), 162.0 (C-4), 163.3 (C-1) ppm. **IR** (ATR): 1737 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 181 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 203 (52) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. **HR-ESI-MS**: m/z = 181.0607 $[\text{M}+\text{H}]^+$, berechnet für $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_3^+$: 181.0608. **R_F-Wert**: 0.17 (CH/EE, 1:1).

1.3 Synthese der 2,5-Diketopiperazine und der naphthylischen Carbonsäuren**1.3.1 1,4-Diacetylpiperazin-2,5-dion (147, SIS-252)**

Glycinanhydrid (**146**, 5.00 g, 43.82 mmol) wird in Ac_2O (40 mL) gelöst und 7 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand aus einem EE/ Et_2O -Gemisch (Verhältnis 1:1) umkristallisiert. Die Reaktion liefert Verbindung **147** als einen braunen Feststoff (8.70 g, 43.90 mmol) in einer quantitativen Ausbeute.¹³⁵

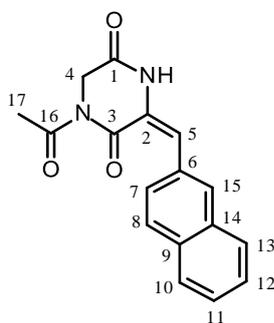
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 2.60 (s, 6H, H-4), 4.61 (s, 4H, H-2) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ = 26.6 (C-4), 47.1 (C-2), 165.7, 170.8 (C-1, C-3) ppm. **IR** (ATR): 1698 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-MS (ESI)**: m/z (%) = 197 (100) $[\text{M}-\text{H}]^-$. **HR-ESI-MS**: m/z = 197.0568 $[\text{M}-\text{H}]^-$, berechnet für $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_4^-$: 197.0568. **R_F-Wert**: 0.28 (CH:EE, 1:1).

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung von 148g und 148h

Das 2,5-Diketopiperazin **147** (1.0 Äq.) wird in DCM (30 mL) gelöst und anschließend mit dem Aldehyd **135g-h**, NaOtBu (1.0 Äq.) und *t*BuOH (2 mL) versetzt. Die Reaktionsmischung wird für 6 h bei RT gerührt. Nach Reaktionsende wird eine ges. NH_4Cl -Lsg. (40 mL) zugegeben. Mittels Scheidetricher werden beide Phasen getrennt und die wässrige Phase mehrmals mit DCM (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen

werden über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wird im HV getrocknet. Es wird ein Feststoff erhalten, der ohne weitere Reinigung für die nächste Reaktion verwendet wird.¹³⁵

1.3.2 (Z)-1-Acetyl-3-(naphthalen-2-ylmethyl)piperazin-2,5-dion (148g, SIS-254)

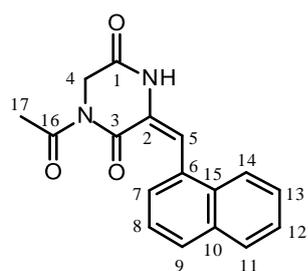


Edukt: 2-Naphtaldehyd (**135g**, 394.05 mg, 2.52 mmol). Die Reaktion liefert einen farblosen Feststoff (390.00 mg, 1.33 mmol) in einer Ausbeute von 53 %.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.53 (s, 3H, H-17), 4.41 (s, 2H, H-4), 7.12 (s, 1H, H-5), 7.53-7.59, 7.67-7.72, 7.90-7.98, 8.16 (4m, 7H, H-7, H-8, H-10, H-11, H-12, H-13, H-15) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, DMSO-d_6): δ = 26.6 (C-17), 45.7 (C-4), 118.8 (C-5), 126.5, 126.9, 127.1, 127.5, 128.0, 128.3, 129.2, 130.6, 132.7, 132.8 (C-2, C-6, C-7, C-8, C-9, C-10, C-11, C-12, C-13, C-14, C-15), 161.7, 164.2,

171.9 (C-1, C-3, C-16) ppm. **IR** (ATR): 1678 (C=O), 1614 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-MS (ESI)**: m/z (%) = 295 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 317 (92) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. **HR-ESI-MS**: m/z = 293.0933 $[\text{M}-\text{H}]^-$, berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3^-$: 293.0932. **R_f-Wert**: 0.50 (CH:EE, 7:3).

1.3.3 (Z)-1-Acetyl-3-(naphthalen-1-ylmethyl)piperazin-2,5-dion (148h, SIS-253)



Edukt: 1-Naphtaldehyd (**135h**, 394.05 mg, 2.52 mmol). Die Reaktion liefert einen farblosen Feststoff (730.00 mg, 2.48 mmol) in einer Ausbeute von 98 %.

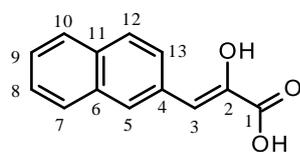
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.56 (s, 3H, H-17), 4.39 (s, 2H, H-4), 7.45, 7.55-7.69, 7.93-8.02 (3m, 8H, H-5, H-7, H-8, H-9, H-11, H-12, H-13, H-14), 10.21 (s-br, 1H, NH) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, DMSO-d_6): δ = 27.0 (C-17), 46.1 (C-4), 115.6, 124.2, 125.7, 126.1, 126.6, 127.1, 128.6, 128.7, 128.8, 130.0,

131.1, 133.3 (C-2, C-5, C-6, C-7, C-8, C-9, C-10, C-11, C-12, C-13, C-14, C-15), 160.8, 163.6, 172.0 (C-1, C-3, C-16) ppm. **IR** (ATR): 1692 (C=O), 1663 (C=O), 1627 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-MS (ESI)**: m/z (%) = 295 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 317 (22) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. **HR-ESI-MS**: m/z = 293.0933 $[\text{M}-\text{H}]^-$, berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3^-$: 293.0932. **R_f-Wert**: 0.59 (CH:EE, 7:3).

Allgemeine Vorschrift zur Synthese der α -Oxocarbonsäuren **149g** und **149h**

Verbindung **148g-h** wird in HCl_{aq} (ca. 30 mL, 6 M) gelöst und 6 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird die Lösung auf RT abgekühlt und mehrmals mit DCM (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, am Rotationsverdampfer eingeengt und im HV getrocknet. Es wird ein Feststoff erhalten, der nicht weiter gereinigt wird.¹³⁵

1.3.4 2-Hydroxy-3-(naphthalen-2-yl)acrylsäure (**149g**, SIS-227)

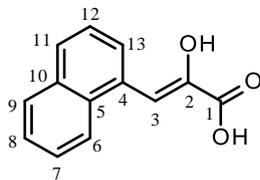


Edukt: Verbindung **148g** (120.00 mg, 0.41 mmol). Die Reaktion liefert die α -Oxocarbonsäure **149g** (79.40 mg, 0.37 mmol, 91 %) als braunen Feststoff.

¹H-NMR (400 MHz, Methanol-d_4): δ = 6.67 (s, 1H, H-3), 7.41-7.56, 7.76-7.90, 7.92, 8.26 (4m, 7H, H-5, H-7, H-8, H-9, H-10, H-12, H-13) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, Methanol-d_4): δ = 111.5 (C-3), 125.2, 127.1, 127.2, 127.3, 128.5, 129.0, 134.1, 134.9, 135.0, 142.7 (C-2, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8, C-9,

C-10, C-11, C-12, C-13), 168.6 (C-1) ppm. **IR** (ATR): 3000 (O-H), 1669 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 213 (100) [M-H]⁻. **HR-ESI-MS**: m/z = 213.0557 [M-H]⁻, berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{O}_3^-$: 213.0557. **R_F-Wert**: 0.34 (CH/EE, 1:1).

1.3.5 2-Hydroxy-3-(naphthalen-1-yl)acrylsäure (149h, SIS-226)



Edukt: Verbindung **148h** (103.00 mg, 0.35 mmol). Die Reaktion liefert die α -Oxocarbonsäure **149h** (72.80 mg, 0.34 mmol, 97 %) als orangenen Feststoff.

¹H-NMR (400 MHz, Methanol- d_4): δ = 7.28 (s, 1H, H-3), 7.50 (t, 2H, 3J = 7.6 Hz, H-7/8/12), 7.55 (t, 1H, 3J = 7.2 Hz, H-7/8/12), 7.79 (d, 1H, 3J = 8.6 Hz, H-6/9/11/13), 7.88 (d, 1H, 3J = 8.1 Hz, H-6/9/11/13), 8.17 (d, 1H, 3J = 8.4 Hz, H-6/9/11/13), 8.33 (d, 1H, 3J = 7.5 Hz, H-6/9/11/13) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, Methanol- d_4): δ = 106.7 (C-3), 124.4, 126.4, 126.6, 127.2, 128.9, 129.0, 129.8, 131.9, 132.9, 135.2, 143.2 (C-2, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8, C-9, C-10, C-11, C-12, C-13), 168.3 (C-1) ppm. **IR** (ATR): 2920 (O-H), 1650 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 213 (100) [M-H]⁻. **HR-ESI-MS**: m/z = 213.0557 [M-H]⁻, berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{O}_3^-$: 213.0557. **R_F-Wert**: 0.34 (CH/EE, 1:1).

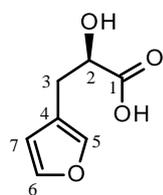
1.4 Synthese der α -Hydroxycarbonsäuren

Allgemeine Vorschrift zur basischen Esterhydrolyse der α -Oxoester **137a-c**, **137f** und **137i-m** zu ihren Li-Carboxylaten **145** und anschließender enzymatischen Reduktion

Verbindung **137a-c**, **137f** und **137i-m** wird in THF (5 mL) gelöst und bei 0 °C mit einer wässrigen Lösung von LiOH (1.39 Äq.) versetzt. Die Lösung wird für 5 h gerührt. Anschließend wird das THF mittels Rotationsverdampfer und das Wasser durch Lyophilisierung entfernt. Der zurückbleibende Feststoff wird ohne weitere Reinigung für die enzymatische Reduktion verwendet.

Hierzu wird eine Lösung aus EDTA (0.025 mM), Mercaptoethanol (0.05 mM), Ammoniumformiat (40 mM), Li-Carboxylat **145** und NADH (0.1 mM) in Wasser (50 mL) hergestellt. Der pH-Wert der Lösung wird auf einen Wert von 6.4 eingestellt (Zugabe von 1 M HCl_{aq} bzw. 1 M NaOH_{aq}). Anschließend werden D-LDH (200 U) und FDH (5 U) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird für 24 h bei RT gerührt. Nach Reaktionsende wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.¹³⁰

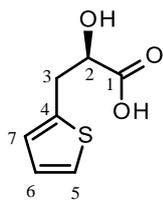
1.4.1 (R)-3-(Furan-3-yl)-2-hydroxypropansäure (156a, SIS-116)



Edukt: α -Oxocarbonsäureester **137a** (124.43 mg, 0.74 mmol). Nach einer säulenchromatographischen Reinigung (Laufmittel: EE/MeOH, 9:1 + 0.1 % AcOH) liefert die enzymatische Reduktion einen weißen Feststoff (29.10 mg, 186.38 μmol , 27 %).

¹H-NMR (600 MHz, Methanol- d_4): δ = 2.83 (dd, 1H, 2J = 14.9 Hz, 3J = 7.1 Hz, H-3), 2.93 (dd, 1H, 2J = 14.9 Hz, 3J = 7.1 Hz, H-3), 4.33 (dd, 1H, 3J = 4.7 Hz, 7.4 Hz, H-2), 6.40 (m, 1H, H-5), 7.38, 7.40 (2m, 2H, H-6, H-7) ppm. **¹³C-NMR** (151 MHz, Methanol- d_4): δ = 30.5 (C-3), 71.5 (C-2), 112.6 (C-5), 121.4 (C-4), 141.5, 143.7 (C-6, C-7), 177.0 (C-1) ppm. **IR** (ATR): 3408 (O-H), 1559 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 155 (100) [M-H]⁻. **HR-ESI-MS**: m/z = 155.0349 [M-H]⁻, berechnet für $\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_4^-$: 155.0350. **R_F-Wert**: 0.38 (EE/MeOH, 1:1 + 0.1 % AcOH). $[\alpha]_D^{20}$: + 3.2° (c = 0.30, MeOH).

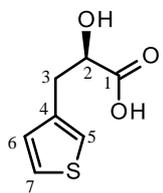
1.4.2 (R)-3-(Thiophen-2-yl)-2-hydroxypropansäure (156b, SIS-120)



Edukt: α -Oxocarbonsäureester **137b** (174.26 mg, 0.95 mmol). Nach einer säulenchromatographischen Reinigung (Laufmittel: EE/MeOH, 9:1 + 0.1 % AcOH) liefert die enzymatische Reduktion einen braunen Feststoff (59.40 mg, 344.94 μ mol, 38 %).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, Methanol- d_4): δ = 3.10 (dd, 1H, 2J = 15.1 Hz, 3J = 7.6 Hz, H-3), 3.31 (m, 1H, H-3), 4.30 (dd, 1H, 3J = 3.4 Hz, 7.6 Hz, H-2), 6.92 (m, 2H, H-6, H-5/7), 7.19 (d, 1H, 3J = 4.9 Hz, H-5/7) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, Methanol- d_4): δ = 36.5 (C-3), 74.4 (C-2), 124.7, 126.9, 127.4 (C-5, C-6, C-7), 142.0 (C-4), 180.2 (C-1) ppm. **IR** (ATR): 3271 (O-H), 1585 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 171 (100) [M-H] $^-$. **HR-ESI-MS**: m/z = 171.0121 [M-H] $^-$, berechnet für $\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_3\text{S}^-$: 171.0121. **R_F-Wert**: 0.08 (EE/MeOH, 9:1 + 0.1 % AcOH). $[\alpha]_D^{20}$: + 6.5° (c = 0.20, MeOH).

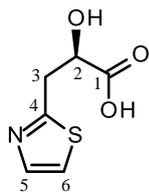
1.4.3 (R)-3-(Thiophen-3-yl)-2-hydroxypropansäure (156c, SIS-121)



Edukt: α -Oxocarbonsäureester **137c** (57.11 mg, 0.31 mmol). Nach einer säulenchromatographischen Reinigung (Laufmittel: EE/MeOH, 7:3 + 0.1 % AcOH) liefert die enzymatische Reduktion einen braunen Feststoff (11.80 mg, 68.52 μ mol, 23 %).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, Methanol- d_4): δ = 3.01-3.21 (m, 1H, H-3), 3.24-3.33 (m, 1H, H-3), 4.36 (m, 1H, H-2), 7.07, 7.17, 7.31 (3m, 3H, H-5, H-6, H-7) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, Methanol- d_4): δ = 36.2 (C-3), 72.9 (C-2), 123.3, 125.9, 130.1 (C-5, C-6, C-7), 139.6 (C-4), 178.2 (C-1) ppm. **IR** (ATR): 3401 (O-H), 1721 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 171 (100) [M-H] $^-$. **HR-ESI-MS**: m/z = 171.0121 [M-H] $^-$, berechnet für $\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_3\text{S}^-$: 171.0121. **R_F-Wert**: 0.40 (EE/MeOH, 1:1 + 0.1 % AcOH). $[\alpha]_D^{20}$: + 12.6° (c = 0.50, MeOH).

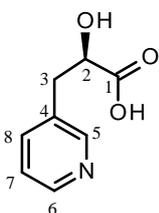
1.4.4 (R)-2-hydroxy-3-(thiazol-2-yl)propansäure (156f, SIS-196)



Edukt: α -Oxocarbonsäureester **137f** (27.60 mg, 0.15 mmol). Nach einer säulenchromatographischen Reinigung (Laufmittel: EE/MeOH, 7:3 + 0.1 % AcOH) liefert die enzymatische Reduktion einen roten Feststoff (22.20 mg, 130.00 μ mol) in einer Ausbeute von 66 %.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Methanol- d_4): δ = 3.41 (m, 1H, H-3), 3.57 (m, 1H, H-3), 4.46 (m, 1H, H-2), 7.50, 7.72 (2m, 2H, H-5, H-6) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, Methanol- d_4): δ = 39.2 (C-3), 73.4 (C-2), 119.0 (C-5/6), 120.9 (C-4), 142.8 (C-5/6), 170.4 (C-1) ppm. **IR** (ATR): 3342 (O-H), 1559 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 172 (100) [M-H] $^-$. **HR-ESI-MS**: m/z = 172.0074 [M-H] $^-$, berechnet für $\text{C}_6\text{H}_6\text{NO}_3\text{S}^-$: 172.0074. **R_F-Wert**: 0.40 (EE/MeOH, 1:1 + 0.1 % AcOH). $[\alpha]_D^{20}$: + 4.1° (c = 0.30, MeOH).

1.4.5 (R)-3-(Pyridin-3-yl)-2-hydroxypropansäure (156i, SIS-122)

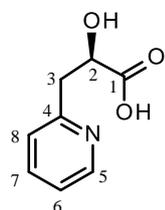


Edukt: α -Oxocarbonsäureester **137i** (98.5 mg, 0.55 mmol). Nach einer säulenchromatographischen Reinigung (Laufmittel: EE/MeOH, 1:1 + 0.1 % AcOH) liefert die enzymatische Reduktion einen weißen Feststoff (43.70 mg, 0.21 mmol, 38 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Methanol- d_4): δ = 2.86-3.01 (m, 1H, H-3), 3.06-3.21 (m, 1H, H-3), 4.14-4.26 (m, 1H, H-2), 7.35 (m, 1H, H-5), 7.80, 8.19-8.66 (2m, 3H, H-6, H-7, H-8) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz,

Methanol-d₄): $\delta = 39.2$ (C-3), 85.3 (C-2), 108.9 (C-5), 120.8, 139.7, 144.3 (C-6, C-7, C-8), 147.8 (C-4), 185.5 (C-1) ppm. **IR** (ATR): 3204 (O-H), 1584 (C=O) cm⁻¹. **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 166 (100) [M-H]⁻. **HR-ESI-MS**: $m/z = 166.0510$ [M-H]⁻, berechnet für C₈H₈NO₃⁻: 166.0510. **R_F-Wert**: 0.12 (EE/MeOH, 1:1 + 0.1 % AcOH). **[α]_D²⁰**: + 4.2° (c = 0.20, MeOH).

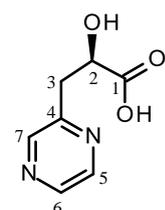
1.4.6 (R)-2-Hydroxy-3-(pyridin-2-yl)propansäure (156j, SIS-173)



Edukt: α -Oxocarbonsäureester **137j** (50.00 mg, 0.30 mmol). Nach einer säulenchromatographischen Reinigung (Laufmittel: EE/MeOH, 1:1 + 0.1 % AcOH) liefert die enzymatische Reduktion einen braunen Feststoff (50.0 mg, 0.30 mmol) in quantitativer Ausbeute.

¹H-NMR (400 MHz, Methanol-d₄): $\delta = 3.09$ (m, 1H, H-3), 3.35 (m, 1H, H-3), 4.46 (m, 1H, H-2), 7.28, 7.40, 7.76, 8.45 (4m, 4H, H-5, H-6, H-7, H-8) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, Methanol-d₄): $\delta = 43.3$ (C-3), 73.7 (C-2), 123.4, 125.9, 138.8, 149.4 (C-5, C-6, C-7, C-8), 160.5 (C-4), 169.7 (C-1) ppm. **IR** (ATR): 3274 (O-H), 1559 (C=O) cm⁻¹. **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 166 (100) [M-H]⁻. **HR-ESI-MS**: $m/z = 166.0512$ [M-H]⁻, berechnet für C₈H₈N₁O₃⁻: 166.0510. **R_F-Wert**: 0.06 (EE/MeOH, 1:1 + 0.1 % AcOH). **[α]_D²⁰**: + 9.5° (c = 0.20, MeOH).

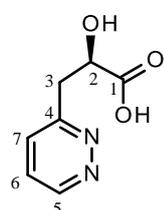
1.4.7 (R)-2-Hydroxy-3-(pyrazin-2-yl)propansäure (156k, SIS-174)



Edukt: α -Oxocarbonsäureester **137k** (45.90 mg, 0.26 mmol). Nach einer säulenchromatographischen Reinigung (Laufmittel: EE/MeOH, 1:1 + 0.1 % AcOH) liefert die enzymatische Reduktion einen braunen Feststoff (30.00 mg, 0.18 mmol, 70 %).

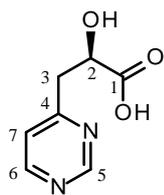
¹H-NMR (600 MHz, Methanol-d₄): $\delta = 3.10$ (m, 1H, H-3), 3.38 (m, 1H, H-3), 4.43 (m, 1H, H-2), 8.45, 8.56 (2m, 2H, H-5, H-6), 8.59 (s, 1H, H-7) ppm. **¹³C-NMR** (151 MHz, Methanol-d₄): $\delta = 41.7$ (C-3), 71.5 (C-2), 143.4, 145.3 (C-5, C-6), 146.6 (C-7), 156.8 (C-4), 179.5 (C-1) ppm. **IR** (ATR): 3293 (O-H), 1559 (C=O) cm⁻¹. **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 167 (100) [M-H]⁻. **HR-ESI-MS**: $m/z = 167.0462$ [M-H]⁻, berechnet für C₇H₇N₂O₃⁻: 167.0462. **R_F-Wert**: 0.15 (EE/MeOH, 1:1 + 0.1 % AcOH). **[α]_D²⁰**: + 11.2° (c = 0.60, MeOH).

1.4.8 (R)-2-Hydroxy-3-(pyridazin-3-yl)propansäure (156l, SIS-185)



Edukt: α -Oxocarbonsäureester **137l** (82.90 mg, 0.46 mmol). Nach einer säulenchromatographischen Reinigung (Laufmittel: EE/MeOH, 1:1 + 0.1 % AcOH) liefert die enzymatische Reduktion einen braunen Feststoff (21.60 mg, 128.46 μ mol, 29 %).

¹H-NMR (600 MHz, Methanol-d₄): $\delta = 3.20$ (m, 1H, H-3), 3.50 (m, 1H, H-3), 4.37 (m, 1H, H-2), 7.67 (m, 1H, H-6), 7.76 (m, 1H, H-7), 9.06 (m, 1H, H-5) ppm. **¹³C-NMR** (151 MHz, Methanol-d₄): $\delta = 42.5$ (C-3), 73.0 (C-2), 128.8 (C-6), 130.2 (C-7), 151.0 (C-5), 163.5 (C-4), 179.8 (C-1) ppm. **IR** (ATR): 3362 (O-H), 1579 (C=O) cm⁻¹. **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 167 (100) [M-H]⁻. **HR-ESI-MS**: $m/z = 169.0609$ [M+H]⁺, berechnet für C₇H₉N₂O₃⁺: 169.0608. **R_F-Wert**: 0.04 (EE/MeOH, 1:1 + 0.1 % AcOH). **[α]_D²⁰**: + 10.1° (c = 0.40, MeOH).

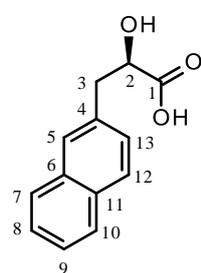
1.4.9 (R)-2-Hydroxy-3-(pyrimidin-4-yl)propansäure (156m, SIS-191)

Edukt: α -Oxocarbonsäureester **137m** (58.80 mg, 0.48 mmol). Nach einer säulenchromatographischen Reinigung (Laufmittel: EE/MeOH, 1:1 + 0.1 % AcOH) liefert die enzymatische Reduktion einen gelben Feststoff (45.40 mg, 0.27 mmol, 57 %).

¹H-NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄): δ = 3.11 (m, 1H, H-3), 3.34 (m, 1H, H-3), 4.50 (m, 1H, H-2), 7.53, 8.44-8.75 (2m, 3H, H-5, H-6, H-7) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, Methanol-*d*₄): δ = 43.6 (C-3), 73.1 (C-2), 123.6, 157.8, 158.9, 170.0 (C-4, C-5, C-6, C-7), 179.7 (C-1) ppm. **IR** (ATR): 3271 (O-H), 1557 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 167 (100) [M-H]⁻. **HR-ESI-MS**: m/z = 167.0463 [M-H]⁻, berechnet für C₇H₇N₂O₃⁻: 167.0462. **R_f-Wert**: 0.17 (EE/MeOH, 7:3 + 0.1 % AcOH). **[α]_D²⁰**: + 5.7° (c = 0.30, MeOH).

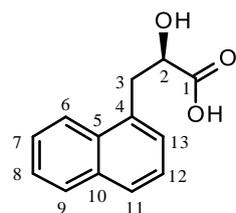
Allgemeine Vorschrift zur anschließende enzymatischen Reduktion der freien 2-Oxocarbonsäuren 149g und 149h

Zunächst wird eine Lösung aus EDTA (0.025 mM), Mercaptoethanol (0.05 mM), Ammoniumformiat (40 mM), Carbonsäure **149** und NADH (0.1 mM) in Wasser (50 mL) hergestellt. Der pH-Wert der Lösung wird auf einen Wert von 6.4 eingestellt (Zugabe von 1M HCl_{aq} bzw. 1 M NaOH_{aq}). Anschließend werden D-LDH (200 U) und FDH (5 U) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird für 24 h bei RT gerührt. Nach Reaktionsende wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.¹³⁰

1.4.10 (R)-2-Hydroxy-3-(naphthalen-2-yl)propansäure (156g, SIS-231)

Edukt: α -Oxocarbonsäure **149g** (10.00 mg, 0.07 mmol). Nach einer säulenchromatographischen Reinigung (Laufmittel: EE/MeOH, 9:1 + 0.1 % AcOH) liefert die enzymatische Reduktion einen braunen Feststoff (10.55 mg, 0.05 mmol, 75 %).

¹H-NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄): δ = 3.11 (m, 1H, H-3), 3.78 (m, 1H, H-3), 4.30 (m, 1H, H-2), 7.35-7.61, 7.66-7.95 (2m, 7H, H-5, H-7, H-8, H-9, H-10, H-12, H-13) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, Methanol-*d*₄): δ = 39.9 (C-3), 74.5 (C-2), 125.4, 126.4, 126.7, 127.1, 127.8, 128.7, 129.5, 133.8, 135.4, 136.7 (C-4, C-5, C-6, C-7, C-8, C-9, C-10, C-11, C-12, C-13), 181.1 (C-1) ppm. **IR** (ATR): 3275 (O-H), 1568 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 215 (100) [M-H]⁻. **HR-ESI-MS**: m/z = 215.0713 [M-H]⁻, berechnet für C₁₃H₁₁O₃⁻: 215.0714. **R_f-Wert**: 0.25 (EE 100 % + 0.1 % AcOH). **[α]_D²⁰**: + 2.8° (c = 0.20, MeOH).

1.4.11 (R)-2-Hydroxy-3-(naphthalen-1-yl)propansäure (156h, SIS-230)

Edukt: α -Oxocarbonsäure **149h** (70.00 mg, 0.33 mmol). Nach einer säulenchromatographischen Reinigung (Laufmittel: EE, 100 % + 0.1 % AcOH) liefert die enzymatische Reduktion einen roten Feststoff (53.00 mg, 0.25 mmol, 75 %).

¹H-NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄): δ = 3.01 (m, 1H, H-3), 3.31 (m, 1H, H-3), 4.27 (m, 1H, H-2), 7.34-7.53, 7.69-7.86 (2m, 7H, H-6, H-7, H-8, H-9, H-11, H-12, H-13) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, Methanol-*d*₄): δ = 39.6 (C-3), 74.0 (C-2), 125.4, 126.3, 126.4, 126.6, 127.8, 128.7, 129.5, 133.8, 135.4, 136.7 (C-4, C-5, C-6, C-7, C-8, C-9, C-10, C-11, C-12, C-13), 181.1 (C-1) ppm. **IR** (ATR): 3276 (O-H), 1568

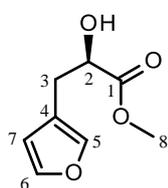
(C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS:** m/z (%) = 215 (100) [M-H]⁻. **HR-ESI-MS:** m/z = 215.0715 [M-H]⁻, berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{O}_3$: 215.0714. **R_f-Wert:** 0.25 (EE 100 % + 0.1 % AcOH). $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: + 7.7° (c = 0.30, MeOH).

1.5 Synthese der α -Hydroxycarbonsäuremethylester

Allgemeine Vorschrift zur Veresterung der α -Hydroxycarbonsäuren **156a-c** und **156f-m**

Die α -Hydroxycarbonsäure **156a-c** und **156f-m** wird in trockenem MeOH gelöst und bei 0 °C mit SOCl_2 (6.00 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wird für 16 h bei RT gerührt. Nach Reaktionsende wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in EE aufgenommen. Die organische Phase wird mehrmals mit einer ges. NaHCO_3 -Lsg. (3 x 25 mL) extrahiert und im Anschluss über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

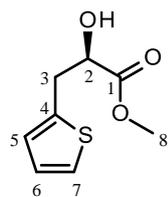
1.5.1 (R)-3-(Furan-3-yl)-2-hydroxypropansäuremethylester (**157a**, SIS-135)



Edukt: α -Hydroxycarbonsäure **156a** (50.00 mg, 0.32 mmol). Laufmittel der chromatographischen Reinigung: CH/EE, 7:3. Die Reaktion liefert einen farblosen Feststoff (25.00 mg, 0.15 mmol) in einer Ausbeute von 46 %.

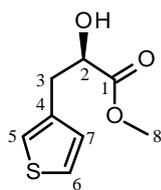
¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.86 (dd, 1H, 2J = 14.7 Hz, 3J = 6.2 Hz, H-3), 2.96 (dd, 1H, 2J = 15.3 Hz, 3J = 4.4 Hz, H-3), 3.80 (s, 3H, H-8), 4.41 (m, 1H, H-2), 6.32 (m, 1H, H-7), 7.32, 7.37 (2m, 2H, H-5, H-6) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl_3): δ = 29.8 (C-3), 52.5 (C-8), 70.4 (C-2), 111.4 (C-7), 119.1 (C-4), 140.4, 142.9 (C-5, C-6), 174.5 (C-1) ppm. **IR** (ATR): 3368 (O-H), 1735 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS:** m/z (%) = 171 (100) [M+H]⁺, 193 (97) [M+Na]⁺. **HR-ESI-MS:** m/z = 193.0467 [M+Na]⁺, berechnet für $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NaO}_4$: 193.0471. **R_f-Wert:** 0.44 (CH/EE, 1:1).

1.5.2 (R)-(Thiophen-2-yl)-2-hydroxypropansäuremethylester (**157b**, SIS-136)



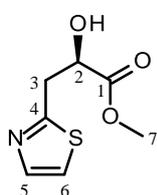
Edukt: α -Oxocarbonsäureester **156b** (11.00 mg, 63.88 μmol). Eine säulenchromatographische Reinigung ist nicht notwendig. Die Veresterung liefert Verbindung **157b** (7.60 mg, 40.81 μmol) in einer Ausbeute von 64 %.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.27 (dd, 1H, 2J = 14.7 Hz, 3J = 5.8 Hz, H-3), 3.36 (dd, 1H, 2J = 14.7 Hz, 3J = 4.4 Hz, H-3), 3.82 (s, 3H, H-8), 4.48 (m, 1H, H-2), 6.90 (m, 1H, H-5/7), 6.98 (dd, 1H, 3J = 5.1 u. 5.2 Hz, H-6), 7.20 (dd, 1H, 3J = 5.2 Hz, 4J = 1.2 Hz, H-5/7) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl_3): δ = 34.7 (C-3), 52.6 (C-8), 70.8 (C-2), 124.8, 126.7, 126.9 (C-5, C-6, C-7), 137.7 (C-4), 174.1 (C-1) ppm. **IR** (ATR): 3338 (O-H), 1737 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS:** m/z (%) = 209 (100) [M+Na]⁺. **R_f-Wert:** 0.48 (CH/EE, 1:1). (Eine Hochauflösung konnte nicht gemessen werden.)

1.5.3 (R)-2-Hydroxy-3-(thiophen-3-yl)propansäuremethylester (157c, SIS-137)

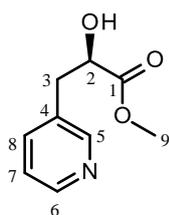
Edukt: α -Hydroxycarbonsäure **156c** (8.30 mg, 0.05 mmol). Laufmittel der chromatographischen Reinigung: (CH/EE, 7:3). Die Reaktion liefert einen farblosen Feststoff (25.00 mg, 0.15 mmol) in einer Ausbeute von 46 %.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.06 (dd, 1H, 2J = 14.2 Hz, 3J = 6.7 Hz, H-3), 3.18 (dd, 1H, 2J = 14.7 Hz, 3J = 4.6 Hz, H-3), 3.80 (s, 3H, H-8), 4.46 (dd, 1H, 3J = 6.7 Hz, 4.8 Hz, H-2), 6.99, 7.10, 7.28 (3m, 3H, H-4, H-5, H-7) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ = 34.9 (C-3), 52.5 (C-8), 70.7 (C-2), 122.7, 125.6, 128.7 (C-5, C-6, C-7), 136.3 (C-4), 174.5 (C-1) ppm. **IR** (ATR): 3352 (O-H), 1744 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 209 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. **R_f -Wert**: 0.48 (CH/EE, 1:1). (Eine Hochauflösung konnte nicht gemessen werden.)

1.5.4 (R)-2-Hydroxy-3-(thiazol-2-yl)propansäuremethylester (157f, SIS-197)

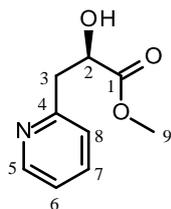
Edukt: α -Hydroxycarbonsäure **156f** (20.00 mg, 0.12 mmol). Laufmittel der chromatographischen Reinigung: EE, 100%. Die Reaktion liefert einen farblosen Feststoff (8.00 mg, 0.04 mmol) in einer Ausbeute von 37 %.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.46 (dd, 1H, 2J = 15.4 Hz, 3J = 6.5 Hz, H-3), 3.56 (dd, 1H, 2J = 15.6 Hz, 3J = 4.0 Hz, H-3), 3.81 (s, 3H, H-7), 4.67 (m, 1H, H-2), 7.27 (d, 1H, 3J = 3.3 Hz, H-5/6), 7.74 (d, 1H, 3J = 3.3 Hz, H-5/6) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ = 36.9 (C-3), 52.6 (C-7), 69.8 (C-2), 117.9, 119.2, 142.4 (C-4, C-5, C-6), 173.8 (C-1) ppm. **IR** (ATR): 3307 (O-H), 1739 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 188 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 210 (5) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. **HR-ESI-MS**: m/z = 188.0377 $[\text{M}+\text{H}]^+$, berechnet für $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{NO}_3\text{S}_1^+$: 188.0376. **R_f -Wert**: 0.47 (EE, 100 %).

1.5.5 (R)-2-Hydroxy-3-(pyridin-3-yl)propansäuremethylester (157i, SIS-138)

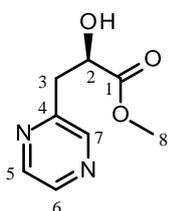
Edukt: α -Hydroxycarbonsäure **156i** (28.70 mg, 0.17 mmol). Laufmittel der chromatographischen Reinigung: EE, 100%. Die Reaktion liefert einen farblosen Feststoff (17.10 mg, 0.09 mmol) in einer Ausbeute von 55 %.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.98 (dd, 1H, 2J = 14.4 Hz, 3J = 7.2 Hz, H-3), 3.14 (dd, 1H, 2J = 14.5 Hz, 3J = 4.9 Hz, H-3), 3.80 (s, 3H, H-9), 4.47 (dd, 1H, 3J = 6.9 Hz, 4.1 Hz, H-2), 7.24, 7.61, 8.46 (3m, 4H, H-5, H-6, H-7, H-8) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ = 37.6 (C-3), 52.7 (C-9), 70.7 (C-2), 137.4, 140.4, 145.8, 148.1, 150.4 (C-4, C-5, C-6, C-7, C-8), 174.2 (C-1) ppm. **IR** (ATR): 3318 (O-H), 1722 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 182 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HR-ESI-MS**: m/z = 182.0812 $[\text{M}+\text{H}]^+$, berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NO}_3^+$: 182.0812. **R_f -Wert**: 0.17 (EE, 100 %).

1.5.6 (R)-2-Hydroxy-3-(pyridin-2-yl)propansäuremethylester (157j, SIS-171)

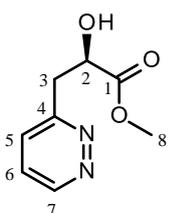
Edukt: α -Hydroxycarbonsäure **156j** (7.50 mg, 0.15 mmol). Laufmittel der chromatographischen Reinigung: EE, 100%. Die Reaktion liefert einen farblosen Feststoff (7.50 mg, 0.04 mmol) in einer Ausbeute von 28 %.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 3.22 (dd, 1H, 2J = 15.2 Hz, 3J = 6.5 Hz, H-3), 3.34 (dd, 1H, 2J = 14.8 Hz, 3J = 3.6 Hz, H-3), 3.77 (s, 3H, H-9), 4.70 (dd, 1H, 3J = 7.3 Hz, 3.6 Hz, H-2), 7.21, 7.66, 8.52 (3m, 4H, H-5, H-6, H-7, H-8) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (151 MHz, CDCl_3): δ = 40.5 (C-3), 52.4 (C-9), 70.7 (C-2), 122.0, 123.9, 136.8, 148.8, 158.2 (C-4, C-5, C-6, C-7, C-8), 174.3 (C-1) ppm. **IR** (ATR): 3308 (O-H), 1736 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 182 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 204 (68) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. **HR-ESI-MS**: m/z = 182.0812 $[\text{M}+\text{H}]^+$, berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NO}_3^+$: 182.0812. **R_f -Wert**: 0.28 (EE, 100 %).

1.5.7 (R)-2-Hydroxy-3-(pyrazin-2-yl)propansäuremethylester (157k, SIS-172)

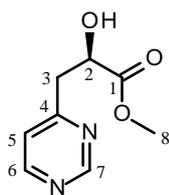
Edukt: α -Hydroxycarbonsäure **156k** (40.00 mg, 0.24 mmol). Laufmittel der chromatographischen Reinigung: EE, 100%. Die Reaktion liefert einen braunen Feststoff (4.00 mg, 0.02 mmol) in einer Ausbeute von 9 %.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.26 (dd, 1H, 2J = 14.2 Hz, 3J = 6.9 Hz, H-3), 3.40 (dd, 1H, 2J = 15.1 Hz, 3J = 3.8 Hz, H-3), 3.82 (s, 3H, H-8), 4.71 (m, 1H, H-2), 8.58 (m, 3H, H-5, H-6, H-7) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ = 38.7 (C-3), 52.9 (C-8), 69.8 (C-2), 141.4, 142.9, 145.4 (C-5, C-6, C-7), 153.3 (C-4), 174.0 (C-1) ppm. **IR** (ATR): 3267 (O-H), 1736 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 183 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 205 (34) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. **HR-ESI-MS**: m/z = 183.0763 $[\text{M}+\text{H}]^+$, berechnet für $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3^+$: 183.0764. **R_f -Wert**: 0.07 (CH/EE, 1:1).

1.5.8 (R)-2-Hydroxy-3-(pyridazin-3-yl)propansäuremethylester (157l, SIS-181)

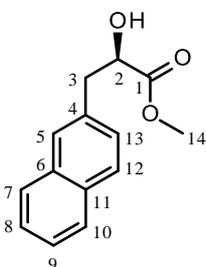
Edukt: α -Hydroxycarbonsäure **156l** (21.00 mg, 0.12 mmol). Laufmittel der chromatographischen Reinigung: EE, 100%. Die Reaktion liefert einen braunen Feststoff (4.00 mg, 0.02 mmol) in einer Ausbeute von 18 %.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.38 (dd, 1H, 2J = 13.5 Hz, 3J = 7.4 Hz, H-3), 3.58 (dd, 1H, 2J = 14.0 Hz, 3J = 4.0 Hz, H-3), 3.90 (s, 3H, H-8), 4.67 (m, 1H, H-2), 7.80, 9.23 (2m, 3H, H-5, H-6, H-7) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ = 40.0 (C-3), 53.2 (C-8), 69.2 (C-2), 130.8, 131.3, 141.4 (C-5, C-6, C-7), 150.2 (C-4), 173.6 (C-1) ppm. **IR** (ATR): 3307 (O-H), 1738 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 183 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 205 (9) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. **HR-ESI-MS**: m/z = 205.0588 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, berechnet für $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{NaO}_3^+$: 205.0584. **R_f -Wert**: 0.14 (EE, 100 %).

1.5.9 (R)-2-Hydroxy-3-(pyrimidin-4-yl)propansäuremethylester (157m, SIS-294)

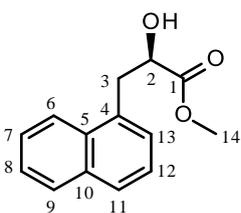
Edukt: α -Hydroxycarbonsäure **156m** (20.00 mg, 0.12 mmol). Laufmittel der chromatographischen Reinigung: EE, 100 %. Die Reaktion liefert einen farblosen Feststoff (10.00 mg, 0.05 mmol) in einer Ausbeute von 46 %.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.19 (dd, 1H, 2J = 15.0 Hz, 3J = 7.3 Hz, H-3), 3.33 (dd, 1H, 2J = 15.1 Hz, 3J = 4.0 Hz, H-3), 3.82 (s, 3H, H-8), 4.71 (dd, 1H, 3J = 7.2 Hz, 4.3 Hz, H-2), 7.27 (dd, 1H, 3J = 5.2 Hz, 4J = 1.3 Hz, H-5/6), 8.67 (d, 1H, 3J = 5.3 Hz, H-5/6), 9.14 (m, 1H, H-7) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 40.9 (C-3), 52.6 (C-8), 69.5 (C-2), 121.7, 157.0, 158.4 (C-5, C-6, C-7), 166.2 (C-4), 173.8 (C-1) ppm. **IR** (ATR): 3300 (O-H), 1734 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 183 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 205 (12) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. **HR-ESI-MS**: m/z = 205.0583 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, berechnet für $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{NaO}_3^+$: 205.0584. **R_F-Wert** 0.12 (CH/EE, 1:1).

1.5.10 (R)-2-Hydroxy-3-(naphthalen-2-yl)propansäuremethylester (157g, SIS-235)

Edukt: α -Hydroxycarbonsäure **156g** (10.00 mg, 0.05 mmol). Laufmittel der chromatographischen Reinigung: CH/EE, 8:2. Die Reaktion liefert einen farblosen Feststoff (6.00 mg, 0.03 mmol) in einer Ausbeute von 56 %.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.16 (dd, 1H, 2J = 14.1 Hz, 3J = 7.2 Hz, H-3), 3.33 (dd, 1H, 2J = 14.1 Hz, 3J = 4.3 Hz, H-3), 3.81 (s, 3H, H-14), 4.57 (m, 1H, H-2), 7.38 (dd, 1H, 3J = 8.6 Hz, 4J = 1.7 Hz, H-7/10), 7.43-7.52, 7.70, 7.78-7.86 (3m, 6H, H-5, H-7, H-8, H-9, H-10, H-12, H-13) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 40.7 (C-3), 52.5 (C-14), 71.3 (C-2), 125.6, 126.1, 127.6, 128.1, 128.2, 132.5, 133.5, 133.9 (C-4, C-5, C-6, C-7, C-8, C-9, C-10, C-11, C-12, C-13), 174.6 (C-1) ppm. **IR** (ATR): 3455 (O-H), 1680 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 253 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. **HR-ESI-MS**: m/z = 253.0831 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{NaO}_3^+$: 253.0835. **R_F-Wert**: 0.28 (CH/EE, 7:3).

1.5.11 (R)-2-Hydroxy-3-(naphthalen-1-yl)propansäuremethylester (157h, SIS-229)

Edukt: α -Hydroxycarbonsäure **157h** (22.00 mg, 0.10 mmol). Laufmittel der chromatographischen Reinigung: CH/EE, 8:2. Die Reaktion liefert einen farblosen Feststoff (14.00 mg, 0.06 mmol) in einer Ausbeute von 60 %.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.16 (dd, 1H, 2J = 13.8 Hz, 3J = 6.9 Hz, H-3), 3.33 (dd, 1H, 2J = 14.2 Hz, 3J = 4.4 Hz, H-3), 3.81 (s, 3H, H-14), 4.58 (dd, 1H, 3J = 6.7 Hz, 4.4 Hz), 7.38 (dd, 1H, 3J = 8.6 Hz, 4J = 1.7 Hz, H-6/9/11/13), 7.44-7.52, 7.71, 7.79-7.87 (m, 6H, H-6, H-7, H-8, H-9, H-11, H-12, H-13) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 40.9 (C-3), 52.5 (C-14), 69.8 (C-2), 125.6, 126.0, 127.6, 128.0, 128.2, 132.5, 133.5, 133.9 (C-4, C-5, C-6, C-7, C-8, C-9, C-10, C-11, C-12, C-13), 174.5 (C-1) ppm. **IR** (ATR): 3436 (O-H), 1733 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 253 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. **HR-ESI-MS**: m/z = 253.0832 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{NaO}_3^+$: 253.0835. **R_F-Wert**: 0.58 (CH/EE, 1:1).

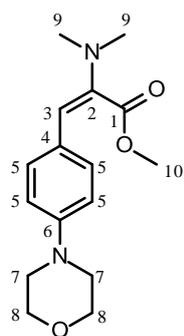
Allgemeine Vorschrift zur Synthese der entsprechenden Racemate der Methylester 157

Der Enolester **137** wird in trockenem THF (10 mL) gelöst und bei -10 °C mit NaBH_4 (1.48 Äq.) versetzt. Nach 1-6 h Reaktionszeit (DC-Kontrolle) wird eine ges. NaHCO_3 -Lsg. zugegeben und mehrmals mit DCM

(3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und säulenchromatographisch (Laufmittel: siehe Verbindung **157**) gereinigt. Es wird ein Feststoff erhalten.

2. Verbindungen der Rh-katalysierten Methode

2.1 (E/Z)-2-(Dimethylamino)-3-(4-morpholinophenyl)acrylsäuremethylester (**108a**, SEB-093, DAT-002, SIS-297)

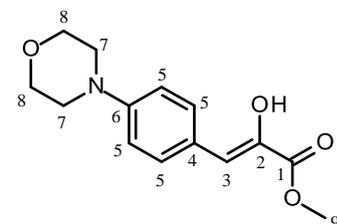


Die Synthese des Enamins **108a** erfolgt gemäß der allgemeinen Vorschrift zur Herstellung der Enamine **136**. Edukt: *p*-Morpholinobenzaldehyd (**106a**, 30.00 g, 152.18 mmol). Nach der Kugelrohrdestillation (220 °C, 8 x 10⁻³ mbar) wird das Enamin **108a** als gelber Feststoff (44.65 g, 153.78 mmol) in quantitativer Ausbeute erhalten.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 2.67, 2.72 (2s, 6H, H-9), 3.14, 3.23 (2t, ³J = 4.9 Hz, 4H, H-7), 3.72, 3.81 (2s, 3H, H-10), 3.87 (m, ³J = 4.9 Hz, 4H, H-8), 5.59, 6.93 (2s, 1H, H-3), 6.82, 6.88 (2d, ³J = 8.9 Hz, 9.0 Hz, 2H, H-5), 7.05, 7.71 (2d, ³J = 8.8 Hz, 9.0 Hz, 2H, H-5) ppm.

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 40.6, 42.4 (C-9), 48.4, 49.2 (C-7), 51.3, 52.1 (C-10), 66.7, 66.8 (C-8), 107.0, 129.3 (C-3), 114.4, 115.4 (C-5), 126.2 (C-4), 127.9, 131.6 (C-5), 137.8, 142.0 (C-2), 149.2, 151.0 (C-6), 167.3, 168.5 (C-1) ppm. IR (ATR): 1717 (C=O) cm⁻¹. HPLC-MS (ESI): m/z (%) = 291 (100) [M+H]⁺, 231 (46) [M-C₂H₄O₂+H]⁺. HR-ESI-MS: m/z = 291.1704 [M+H]⁺, berechnet für C₁₆H₂₃N₂O₃⁺: 291.1703. R_F-Wert: 0.26, 0.39 (CH:EE, 7:3). Die Verbindung wurde entsprechend der Vorschrift von S. Lüttenberg hergestellt.³⁰³

2.2 (Z)-2-Hydroxy-3-(4-morpholinophenyl)acrylsäuremethylester (**109a**, SEB-078, SIS-299)

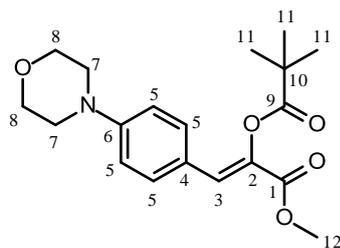


Das Enamin **108a** (44.60 g, 153.60 mmol) wird in einen Kolben unter Rühren mit HCl_{aq} (ca. 500 mL, 1 M) versetzt und etwa 1 h bei RT gerührt. Die wässrige Phase wird mehrmals mit DCM (3 x 100 mL) gewaschen und anschließend mittels ges. NaHCO₃-Lsg. basisch gestellt. Hierbei kristallisiert ein Niederschlag aus, der mittels Filtration isoliert wird. Der Filterkuchen wird mit Wasser gewaschen, in einen Kolben überführt und im HV getrocknet. Der gebildete Feststoff wird mittels Umkristallisation aus Aceton gereinigt. Mit einer Ausbeute von 60 % wird ein gelber Feststoff (24.30 g, 92.3 mmol) erhalten.

gebildete Feststoff wird mittels Umkristallisation aus Aceton gereinigt. Mit einer Ausbeute von 60 % wird ein gelber Feststoff (24.30 g, 92.3 mmol) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.23 (t, ³J = 4.8 Hz, 4H, H-7), 3.88 (t, ³J = 4.7 Hz, 4H, H-8), 3.92 (s, 3H, H-9), 6.51 (s, 1H, H-3), 6.91 (d, ³J = 9.0 Hz, 2H, H-5), 7.72 (d, ³J = 9.0 Hz, 2H, H-5) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 49.0 (C-7), 53.3 (C-9), 66.9 (C-8), 111.9 (C-3), 115.3 (C-5), 125.5 (C-4), 131.7 (C-5), 137.5 (C-2), 150.7 (C-6), 166.9 (C-1) ppm. IR (ATR): 3403 (O-H), 1685 (C=O) cm⁻¹. HPLC-MS (ESI): m/z (%) = 264 (100) [M+H]⁺, 286 (15) [M+Na]⁺, 204 (9) [M-C₂H₄O₂+H]⁺. HR-ESI-MS: m/z = 264.1232 [M+H]⁺, berechnet für C₁₄H₁₈NO₄⁺: 264.1230. R_F-Wert: 0.22 (CH:EE, 7:3). Die Verbindung wurde entsprechend der Vorschrift von S. Lüttenberg hergestellt.³⁰³

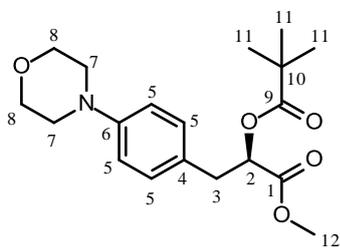
2.3 (Z)-3-(4-Morpholinophenyl)-2-pivaloyloxyacrylsäuremethylester (111a, SEB-119, SIS-300)



Der Enolester **109a** (16.80 g, 63.81 mmol) wird zunächst in trockenem DCM (400 mL) gelöst und etwa 5 min bei 0 °C gerührt. Tropfenweise werden Pivaloylchlorid (33.18 mL, 269.70 mmol) und TEA (13.67 mL, 98.67 mmol) zugegeben. Unter Aufwärmen auf RT wird die Reaktionsmischung für 16 h gerührt. Anschließend wird nochmal für etwa 3 h unter Rückfluss erhitzt. Bei der Aufarbeitung wird Wasser zugegeben (200 mL) zugegeben. Die wässrige Phase wird mehrmals mit DCM (4 x 100 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE, 9:1) gereinigt. Es wird ein gelbgrünes, viskoses Öl (19.99 g, 57.53 mmol) in einer Ausbeute von 90 % erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.41 (s, 9H, H-11), 3.25 (t, ³J = 4.9 Hz, 4H, H-7), 3.82 (s, 3H, H-12), 3.86 (t, ³J = 4.9 Hz, 4H, H-8), 6.87 (d, ³J = 8.9 Hz, 2H, H-5), 7.28 (s, 1H, H-3), 7.53 (d, ³J = 8.9 Hz, 2H, H-5) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 27.3 (C-11), 39.0 (C-10), 48.1 (C-7), 52.2 (C-12), 66.7 (C-8), 114.4 (C-5), 123.2 (C-4), 127.3 (C-3), 131.7 (C-5), 134.4 (C-2), 151.9 (C-6), 163.5 (C-1), 176.3 (C-9) ppm. **IR** (Film): 1754 (C=O), 1722 (C=O) cm⁻¹. **HPLC-MS (ESI)**: m/z (%) = 348 (100) [M+H]⁺, 695 (20) [2M+H]⁺. **HR-ESI-MS**: m/z = 348.1806 [M+H]⁺, berechnet für C₁₉H₂₆NO₅⁺: 348.1805. **R_f-Wert**: 0.26 (CH:EE, 7:3). Die Verbindung wurde entsprechend der Vorschrift von S. Lüttenberg hergestellt.³⁰³

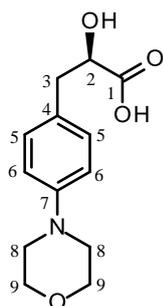
2.4 (R)-3-(4-Morpholinophenyl)-2-pivaloyloxypropansäuremethylester (114a, DAT-044, SIS-301)



Der Acrylsäureester **111a** (19.98 g, 57.51 mmol) und der Katalysator (*S,S*)-(+)-1,2-bis[*o*-Methoxyphenyl)-(phenyl)phosphino]ethan(1,5-cyclooctadien)-rhodium-(I)tetrafluorborat (**113**, 686.84 mg, 0.86 mmol, 1 mol %) werden unter Argonatmosphäre in trockenem MeOH (100 mL) gelöst und für 4 d bei RT unter 5 bar Wasserstoff in einem Laborautoklaven gerührt. Nach Reaktionsende wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand direkt säulenchromatographisch (Laufmittel: CH/EE, 9:1) gereinigt. Es wird ein farbloses, viskoses Öl (18.71 g, 53.54 mmol, 93 %) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.20 (s, 9H, H-11), 3.05 (dd, ⁴J = 14.4 Hz, ³J = 8.3 Hz, 1H, H-3), 3.13 (m, 1H, H-3), 3.15 (t, ³J = 4.6 Hz, 4H, H-7), 3.73 (s, 3H, H-12), 3.87 (t, ³J = 4.7 Hz, 4H, H-8), 5.16 (m, 1H, H-2), 6.87 (d, ³J = 8.4 Hz, 2H, H-5), 7.15 (d, ³J = 8.7 Hz, 2H, H-5) ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 27.1 (C-11), 36.6 (C-3), 38.6 (C-10), 49.4 (C-7), 52.1 (C-12), 66.9 (C-8), 72.8 (C-2), 115.6 (C-5), 127.5 (C-4), 130.1 (C-5), 150.2 (C-6), 170.3 (C-1), 177.8 (C-9) ppm. **IR** (Film): 1767 (C=O), 1735 (C=O) cm⁻¹. **HPLC-MS (ESI)**: m/z (%) = 350 (100) [M+H]⁺, 372 (23) [M+Na]⁺. **HR-ESI-MS**: m/z = 350.1963 [M+H]⁺, berechnet für C₁₉H₂₈NO₅⁺: 350.1962. **R_f-Wert**: 0.22 (CH:EE, 7:3). **[α]_D²⁵**: + 3.4° (c = 0.35, MeOH). Die Verbindung wurde entsprechend der Vorschrift von S. Lüttenberg hergestellt.³⁰³

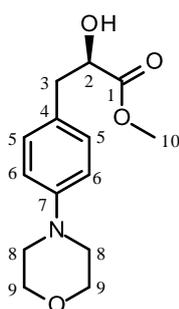
2.5 (R)-2-Hydroxy-3-(4-morpholinophenyl)propansäure (112a, SEB-104, SIS-303)



Der Pivaloatester **114a** (15.73 g, 45.02 mmol) wird zunächst in THF (200 mL) gelöst und anschließend bei 0 °C mit einer Lösung aus LiOH (7.58 g, 180.53 mmol) in Wasser (200 mL) versetzt. Unter Aufwärmen auf RT wird die Reaktionsmischung für 48 h gerührt. Mittels HCl_{aq} (1 M) wird der pH-Wert nach Reaktionsende auf 3-4 gestellt und am Rotationsverdampfer eingengt. Über eine Soxhlett-Extraktion (Lösungsmittel: Chloroform) wird das Produkt in die organische Phase überführt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird ein rosafarbener Feststoff (10.50 g, 51.8 mmol, 93 %) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, Methanol-d₄): δ = 2.81 (dd, ⁴J = 14.0 Hz, ³J = 8.2 Hz, 1H, H-3), 3.07 (dd, ⁴J = 14.0 Hz, ³J = 3.2 Hz, 1H, H-3), 3.10 (t, ³J = 4.8 Hz, 2H, H-8), 3.84 (t, ³J = 4.8 Hz, 2H, H-9), 4.19 (m, 1H, H-2), 6.90 (d, ³J = 8.6 Hz, 2H, H-5, H-6), 7.21 (d, ³J = 8.6 Hz, 2H, H-5, H-6) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, Methanol-d₄): δ = 40.9 (C-3), 51.2 (C-8), 68.2 (C-9), 73.0 (C-2), 117.2 (C-5/6), 130.6 (C-4), 131.4 (C-5/6), 151.5 (C-7), 177.4 (C-1) ppm. IR (ATR): 3427 (O-H), 1586(C=O) cm⁻¹. HPLC-MS (ESI): m/z (%) = 250 (100) [M-H]⁻. HR-ESI-MS: m/z = 252.1235 [M+H]⁺, berechnet für C₁₃H₁₈NO₄⁺: 252.1230. R_F-Wert: 0.35 (EE:MeOH, 7:3 + 0.1 % AcOH). [α]_D²²: + 2.9° (c = 0.21, MeOH).

2.6 (R)-2-Hydroxy-3-(4-morpholinophenyl)propansäuremethylester (158, DAT-062, SIS-304)



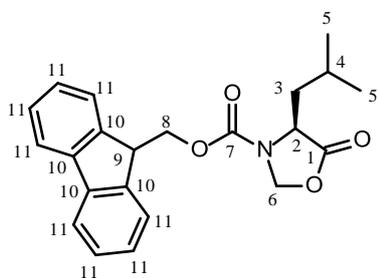
Die α-Hydroxycarbonsäure **112a** (43.00 mg, 171.12 μmol) wird gemäß der allgemeinen Vorschrift zur Veresterung der Verbindungen **156** durchgeführt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittel: CH/EE, 7:3) liefert die Reaktion einen farblosen Feststoff (20.70 mg, 0.08 mmol, 46 %).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 2.93 (dd, ⁴J = 13.4 Hz, ³J = 6.9 Hz, 1H, H-3), 3.08 (dd, ⁴J = 14.2 Hz, ³J = 4.5 Hz, 1H, H-3), 3.15 (t, ³J = 4.9 Hz, 4H, H-8), 3.80 (s, 3H, H-10), 3.88 (t, ³J = 4.8 Hz, 4H, H-9), 4.44 (m, 1H, H-2), 6.87 (d, ³J = 8.7 Hz, 2H, H-5, H-6), 7.14 (d, ³J = 8.7 Hz, 2H, H-5, H-6) ppm. ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 39.7 (C-3), 49.4 (C-8), 52.5 (C-10), 67.1 (C-9), 71.5 (C-2), 115.8 (C-5/6), 127.5 (C-4), 130.2 (C-5/6), 150.2 (C-7), 174.6 (C-1) ppm. IR (Film): 3425 (O-H), 1740 (C=O) cm⁻¹. HPLC-MS (ESI): m/z (%) = 266 (100) [M+H]⁺, 288 (41) [M+Na]⁺. HR-ESI-MS: m/z = 266.1387 [M+H]⁺, berechnet für C₁₄H₂₀NO₄⁺: 266.1387. R_F-Wert: 0.54 (EE:MeOH, 1:1 + 0.1 % AcOH). Die Verbindung wurde entsprechend der Vorschrift von S. Lüttenberg hergestellt.³⁰³

3. Verbindungen zur 8x1- und 4x2-Festphasensynthese von PF1022A

3.1 Synthese der Monobausteine

3.1.1 (S)-4-Isobutyl-5-oxooxazolidin-3-carbonsäure-9H-fluoren-9-yl-methylester (**177**, SEB-091, SIS-107)

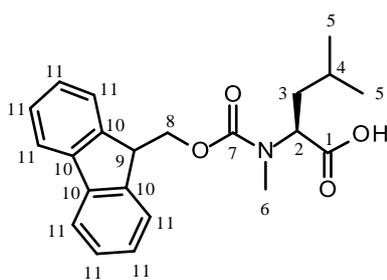


Fmoc-L-Leucin (**176**, 50.00 g, 140.06 mmol) wird zunächst in Toluol (200 mL) vorgelegt und mit *p*-TsOH·H₂O (2.96 g, 15.41 mmol) sowie Paraformaldehyd (28.30 g, 933.00 mmol) versetzt. Die Lösung wird 24 h am Wasserabscheider gekocht. Anschließend wird die Lösung auf RT abgekühlt und mit ges. NaHCO₃-Lsg. (3 x) ausgeschüttelt. Dann wird die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand im HV getrocknet. Die

Reaktion liefert Oxazolidinon **177** als einen farblosen Feststoff (55.24 g, 151.17 mmol, 100 %), das keiner weiteren Reinigung bedarf.¹⁸²

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.84 (m, 6H, H-5), 1.33–1.87 (m, 3H, H-3, H-4), 4.25 (m, 2H, H-8), 4.70 (m, 2H, H-9, H-2), 5.08 (m, 2H, H-6), 7.21–7.79 (m, 8H, H-11) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 6.4 (C-5), 6.9, 21.0, 23.1 (C-3), 21.0, 23.1, 24.7 (C-4), 37.2 (C-8), 47.2, 56.4 (C-2, C-9), 67.6 (C-6), 120.0, 124.7, 124.8, 125.0, 125.1, 127.1, 127.1, 127.7 (C-11), 141.4, 143.9 (C-10), 156.5, 157.1 (C-7), 177.6 (C-1) ppm. **HPLC-MS (ESI)**: m/z (%) = 144 (7) [M-iPr, -9-Fluorenyl]⁺, 179 (100) [9-Fluorenyl]⁺, 366 (21) [M+H]⁺, 388 (26) [M+Na]⁺. **HR-ESI-MS**: m/z = 388.1519 [M+Na]⁺, berechnet für C₂₂H₂₃NNaO₄⁺: 388.1519. Die Verbindung wurde entsprechend der Vorschrift von S. Lüttenberg hergestellt.³⁰³

3.1.2 (S)-2-[(9H-Fluoren-9-yl-methoxycarbonyl)-methyl-amino]-4-methylpentansäure (**89**, SEB-092, SIS-108)



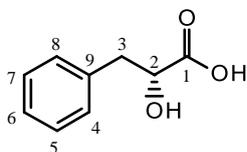
Oxazolidinon **177** (51.18 g, 0.14 mol) und AlCl₃ (37.73 g, 280.11 mmol) werden in trockenem DCM (250 mL) vorgelegt und bei RT mit Triethylsilan (45.19 mL, 280.11 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 60 min bei RT gerührt. Anschließend wird die Lösung in einen Scheidetrichter überführt und mit HCl_{aq} (3 x 100 mL, 1 M) ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Umkristallisation

aus CH/DCM, 8:2 liefert einen farblosen, kristallinen Feststoff (39.00 g, 0.11 mol, 76 %).¹⁸²

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.94–1.03 (m, 6H, H-5), 1.47–1.79 (m, 3H, H-3, H-4), 2.91 (s, 3H, H-6), 4.24 (m, 1H, H-9), 4.46 (m, 2H, H-8), 4.62, 4.98 (2m, 1H, H-2), 7.28–7.44 (m, 4H, H-11), 7.57 (m, 2H, H-11), 7.79 (m, 2H, H-11) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 6.8, 21.1, 23.0 (C-5), 6.8, 37.2 (C-3), 24.6 (C-4), 30.2 (C-6), 47.2 (C-9), 56.3 (C-2), 67.6 (C-8), 119.9, 124.7, 124.8, 125.0, 125.1, 127.1, 127.1, 127.6 (C-11), 141.3, 143.8 (C-10), 156.4, 157.1 (C-7), 177.1 (C-1) ppm. **HPLC-MS (ESI)**: m/z (%) = 146 (7) [M-iPr, -9-Fluorenyl]⁺, 179 (7) [9-Fluorenyl]⁺, 368 (100) [M+H]⁺, 385 (16) [M+NH₄]⁺. **HR-ESI-MS**: m/z = 390.1681 [M+Na]⁺,

berechnet für $C_{22}H_{25}NNaO_4^+$: 390.1676. Die Verbindung wurde entsprechend der Vorschrift von S. Lüttenberg hergestellt.³⁰³

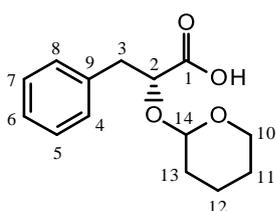
3.1.3 D-Phenylmilchsäure (**31**, SEB-061, FSM-104, SIS-157)



D-Phenylalanin (**173**, 30.0 g, 0.18 mol) wird in H_2SO_4 (202 mL, 2 M) gelöst, auf 0 °C abgekühlt und anschließend innerhalb von 2 h tropfenweise mit einer $NaNO_2$ -Lsg. (21.7 g, 0.31 mol, in 44 mL Wasser) versetzt. Danach wird die Mischung 6 h bei 0 °C gerührt und anschließend über Nacht bei RT. Im nächsten Schritt wird erneut auf 0 °C abgekühlt und die Mischung langsam mit H_2SO_4 (45 mL, 2 M) versetzt. Dann wird eine weitere Portion $NaNO_2$ -Lsg. (10.9 g, 0.16 mol, in 22 mL Wasser) innerhalb von 2 h tropfenweise zugesetzt. Darauf wird die Mischung 6 h bei 0 °C und danach über Nacht bei RT gerührt. Im ersten Aufarbeitungsschritt wird die Reaktionsmischung mit Diethylether versetzt bis ein weißer Niederschlag sichtbar wird. Die organische Phase wird separiert und die wässrige Phase wird mit NaCl gesättigt. Anschließend wird die wässrige Phase mit EE (5 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingeengt. Das Rohprodukt wird in Diethylether umkristallisiert, mit CH gewaschen und im Vakuum getrocknet. Die Reaktion liefert Verbindung **31** (18.5 g, 0.11 mol) als weißen kristallinen Feststoff in einer Ausbeute von 62 %.

1H -NMR (400 MHz, Methanol- d_4): δ = 1.28 (m, 1H, H-3) 1.48 (m, 1H, H-3), 1.71 (m, 1H, OH), 2.73 (m, 1H, H-2), 5.58 (m, 1H, H-4/5/6/7/8), 5.66 (d, 3J = 4.1 Hz, 4H, H-4, H-5, H-6, H-7, H-8), 8.82 (s, 1H, COOH) ppm. ^{13}C -NMR (101 MHz, Methanol- d_4): δ = 41.6 (C-3), 72.8 (C-2), 127.5, 129.2, 130.2, 130.4, 130.5 (C-4, C-5, C-6, C-7, C-8), 138.8 (C-9), 177.1 (C-1) ppm. HPLC-MS (ESI): m/z (%) = 165 (100) $[M-H]^-$, 120 (35) $[M-COOH]^-$. HR-ESI-MS: m/z = 165.0555 $[M-H]^-$, berechnet für $C_9H_9O_3^-$: 165.0551. Die Verbindung wurde entsprechend der Vorschrift von S. Lüttenberg hergestellt.³⁰³

3.1.4 (R)-3-Phenyl-2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propansäure (**86**, SEB-037)

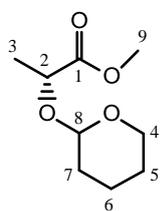


Zu einer Lösung aus (D)-Phenylmilchsäure (**31**, 6.71 g, 40.38 mmol) in DCM (200 mL), wird 3,4-Dihydro-2H-pyran (**172**, 3.43 g, 40.38 mmol) und eine Lösung aus *p*-TsOH \cdot H $_2$ O (605.16 mg, 3.15 mmol) und Pyridin (251.65 mg, 3.15 mmol) in DCM (10 mL) gegeben. Die Mischung wird 16 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck eingeengt und der Rückstand in Diethylether (100 mL) gelöst. Die Lösung wird mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingeengt. Das Rohprodukt wird im Vakuum getrocknet und kann ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt werden. Die Reaktion liefert das Produkt **86** als weißen pastösen Feststoff (10.11 g, 40.21 mmol) in quantitativer Ausbeute.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.48 (m, 2H, H-11), 1.60 (m, 2H, H-12), 1.67 (m, 2H, H-13), 3.00 (m, 1H, H-3), 3.06, 3.27, 3.44, 3.95 (4m, 2H, H-10), 3.19 (m, 1H, H-3), 4.19, 4.79 (dd, t, J = 2.5, 4.1, 2.5 Hz, 1H, H-14), 4.27, 4.52 (2dd, J = 3.6, 5.60 Hz, 1H, H-2), 7.22-7.31 (m, 5H, H-4, H-5, H-6, H-7, H-8), 10.00 (s, 1H, COOH) ppm. ^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 20.4 (C-11), 24.8 (C-12), 32.0 (C-13), 38.5 (C-3), 61.0 (C-10), 74.2 (C-2), 96.5 (C-14), 126.7, 128.2, 128.3, 129.5, 129.8 (C-4, C-5, C-6, C-7, C-8), 137.0 (C-9), 176.5 (C-1) ppm. HPLC-MS (ESI): m/z (%) = 184 (17) $[M-Ph]^+$, 251 (4) $[M+H]^+$, 268 (100) $[M+NH_4]^+$. HR-ESI-MS: m/z =

273.1097 $[M+Na]^+$, berechnet für $C_{14}H_{18}NaO_4^+$: 273.1103. Die Verbindung wurde entsprechend der Vorschrift von S. Lüttenberg hergestellt.³⁰³

3.1.5 (2R)-2-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propansäuremethylester (**175**, SEB-041)

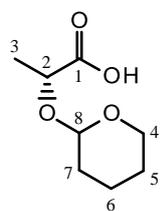


3,4-Dihydro-2H-pyran (**172**, 8.98 g, 105.66 mmol) wird bei 50 °C innerhalb einer Stunde zu einer Lösung aus Methyl-(D)-laktat (**174**, 10.00 g, 96.06 mmol) und *p*-TsOH·H₂O (165.41 mg, 0.96 mmol) in Toluol (100 mL) zugetropft. Nach zweistündigem Rühren bei dieser Temperatur wird die Lösung mit ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingengt. Die anschließende Kugelrohrdestillation (8.9×10^{-2} mbar, 70 °C) liefert den

THP-Ether **175** (16.84 g, 89.47 mmol, 93 %) als farblose Flüssigkeit.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.34 (d, ³J = 7.1 Hz, 1H, H-3), 1.39 (d, ³J = 7.1 Hz, 2H, H-3), 1.49 (m, 2H, H-5), 1.64 (m, 2H, H-6), 1.79 (m, 2H, H-7), 3.39 (m, 1H, H-4), 3.68 (s, 3H, H-9), 3.77 (m, 1H, H-4), 4.15, 4.37 (2q, ³J = 7.1 Hz, 1H, H-2), 4.64 (m, 1H, H-8) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 18.7 (C-3), 19.1 (C-5), 25.3 (C-6), 30.4 (C-7), 51.7 (C-9), 62.3 (C-4), 69.9 (C-2), 97.5 (C-8), 173.5 (C-1) ppm. HPLC-MS (ESI): m/z (%) = 206 (4) [M+NH₄]⁺, 211 (100) [M+Na]⁺. HR-ESI-MS: m/z = 211.0941 [M+Na]⁺, berechnet für C₉H₁₆NaO₄⁺: 211.0946. Die Verbindung wurde entsprechend der Vorschrift von S. Lüttenberg hergestellt.³⁰³

3.1.6 (2R)-2-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propansäure (**92**, SEB-028)



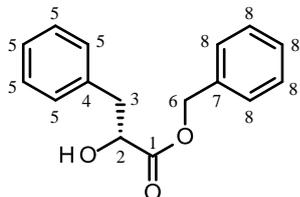
Eine Lösung aus Methylester **175** (2.07 g, 11.00 mmol) in 1 M THF/LiOH (5:3 aq., 50 mL) wird 5 h bei 0 °C gerührt. Dann wird die Reaktionsmischung mittels HCl_{aq} (10 %ig in Wasser) auf pH = 3 eingestellt und mit EE (4 x) extrahiert. Die kombinierten Extrakte werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Nach Einengen und Trocknen im Vakuum wird die THP-geschützte D-Milchsäure **92** als klare farblose Flüssigkeit (1.64 g,

9.40 mmol, 85%) erhalten. Eine weitere Reinigung ist nicht erforderlich.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.45 (d, ³J = 7.1 Hz, 1H, H-3), 1.50 (d, ³J = 7.1 Hz, 2H, H-3), 1.55 (m, 2H, H-5), 1.70 (m, 2H, H-6), 1.83 (m, 2H, H-7), 3.52 (dd, J = 5.1, 5.6 Hz, 1H, H-4), 3.86 (m, 1H, H-4), 4.25, 4.43 (2q, ³J = 7.1 Hz, 1H, H-2), 4.65, 4.73 (dd, t, J = 2.5, 3.1, 3.6 Hz, 1H, H-8), 9.76 (s, 1H, COOH) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 19.1 (C-3), 19.6 (C-5), 25.3 (C-6), 30.3 (C-7), 62.8 (C-4), 70.1 (C-2), 98.0 (C-8), 178.1 (C-1) ppm. HPLC-MS (ESI): m/z (%) = 89 (15) [M-THP]⁻, 101 (11) [M-MeAcOH]⁻, 173 (100) [M-H]⁻, 174 (11) [M]⁻. HR-ESI-MS: m/z = 197.0785 [M+Na]⁺, berechnet für C₈H₁₄NaO₄⁺: 197.0790. Die Verbindung wurde entsprechend der Vorschrift von S. Lüttenberg hergestellt.³⁰³

3.2 Synthese der Didepsipeptide

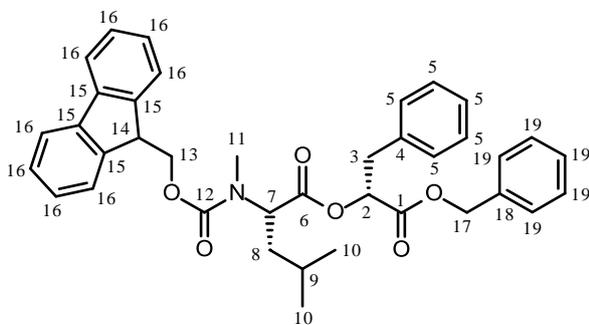
3.2.1 (D)-Benzyl-3-phenyllaktat (**184**, MOL-005, SIS-160)



D-Phenylmilchsäure (**31**, 8.31 g, 50.00 mmol) wird in Toluol (160 mL) dispergiert und mit Benzylalkohol (**183**, 7.76 mL, 75.00 mmol) sowie *p*-TsOH*H₂O (103.00 mg, 0.60 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird am Wasserabscheider für 4 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird die Mischung mit MTBE verdünnt und mit ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen. Die wässrige Phase wird mit MTBE extrahiert. Dann werden die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Über eine Kugelrohrdestillation (120 °C, 3.5 x 10⁻² bar) wird der Benzylalkoholüberschuss entfernt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE, 3:1) gereinigt. Die Reaktion liefert den Benzylester **184** (11.31 g, 0.044 mol, 88 %) als farblose Flüssigkeit.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.79 (s, 1H, OH), 2.99 (dd, ²J = 14.0, ³J = 7.0 Hz, 1H, H-3), 3.14 (dd, ²J = 14.0, ³J = 4.7 Hz, 1H, H-3), 4.47-4.55 (m, 1H, H-2), 5.19-5.20 (2s, 2H, H-6), 7.13-7.44 (m, 10H, H-5, H-8) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 40.5 (C-3), 67.3 (C-6), 71.2 (C-2), 126.8, 128.3, 128.5, 128.6, 128.6, 129.5 (C-5, C-8), 136.0, 136.1 (C-4, C-7), 173.9 (C-1) ppm. HPLC-MS (ESI): m/z (%) = 257 (15) [M+H]⁺, 279 (32) [M+Na]⁺, 535 (9) [2M+Na]⁺. HR-ESI-MS: m/z = 279.0999 [M+Na]⁺, berechnet für C₁₆H₁₆NaO₃⁺: 279.0997. Die Verbindung wurde entsprechend der Vorschrift von S. Lüttenberg hergestellt.³⁰³

3.2.2 Fmoc-(L)-MeLeu-(D)-PhLac-OBn (**185**, SEB-100, SIS-161)

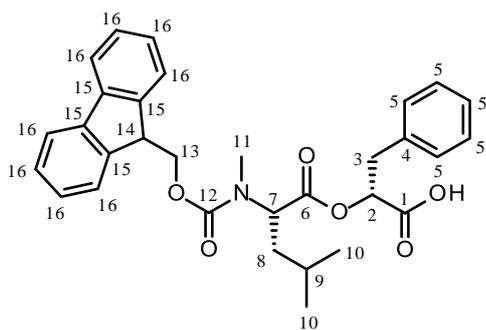


(D)-3-Phenylmilchsäurebenzylester (**184**, 7.3 g, 28.5 mmol) wird in trockenem DCM (100 mL) vorgelegt, auf 0 °C abgekühlt und mit Carbonsäure **89** (10.5 g, 28.5 mmol) in trockenem DCM (100 mL) versetzt. HOBT (4.73 g, 30.86 mmol) und DMAP (3.77 g, 30.86 mmol) werden zugegeben und 30 min bei 0 °C gerührt. Anschließend wird innerhalb von 20 min eine Lösung von DCC (4.83 mL, 30.86 mL) in trockenem DCM (100 mL) zugetropft und die Lösung 24 h bei RT gerührt. Nach Reaktionsende wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in EE (100 mL) suspendiert und filtriert. Danach wird die Lösung zweimal mit ges. NaHCO₃-Lsg. und mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (Laufmittel: CH/EE, 9:1) gereinigt. Die Reaktion liefert Dipeptid **185** (15.4 g, 25.4 mmol, 89 %) als ein hellgelbes Öl.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 0.75 (d, ³J = 6.5 Hz, 1H, H-10), 0.86 (d, ³J = 6.5 Hz, 1H, H-10), 0.94 (t, ³J = 5.7 Hz, 4H, H-10), 1.45-1.64 (m, 3H, H-8, H-9), 2.76 (s, 3H, H-11), 3.15 (m, 1H, H-3), 3.20 (m, 1H, H-3) 4.19, 4.31 (m, 1H, H-14), 4.43-4.50 (m, 2H, H-13), 4.62, 5.04 (t, dd, J = 5.3 Hz, 8.0 Hz, 1H, H-7), 5.13-5.18 (m, 2H, H-17), 5.23, 5.31 (2m, 1H, H-2), 7.14, 7.20, 7.29, 7.36, 7.45 (5m, 14H, H-5, H-16, H-19), 7.50, 7.55 (2d, ³J = 7.6 Hz, 1H, H-5, H-16, H-19), 7.65 (t, ³J = 6.6 Hz, 1H, H-5, H-16, H-19), 7.78 (d, ³J = 7.6 Hz, 1H, H-5, H-16, H-19), 7.82 (d, ³J = 7.6 Hz, 1H, H-5, H-16, H-19) ppm. ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 21.7, 23.0,

(C-10), 24.5 (C-9), 30.1 (C-11), 37.2 (C-8), 37.6 (C-3), 47.2 (C-14), 56.4 (C-7), 67.2, 67.7 (C-13), 73.3 (C-2), 120.0, 124.8, 125.0, 127.0, 127.6, 127.7, 128.4, 128.6, 129.0, 129.4, (C-5, C-16, C-19), 135.0, 135.4, 141.4, 143.9, 144.1 (C-4, C-15, C-18), 156.8 (C-12), 171.2, 173.7 (C-1, C-6) ppm. **HPLC-MS (ESI):** m/z (%) = 623 (100) $[M+NH_4]^+$, 606 (70) $[M+H]^+$, 628 (35) $[M+Na]^+$, 384 (8) $[M+H-Fmoc]^+$. **HR-ESI-MS:** m/z = 628.2671 $[M+Na]^+$, berechnet für $C_{38}H_{39}NNaO_6^+$: 628.2670. Die Verbindung wurde entsprechend der Vorschrift von S. Lüttenberg hergestellt.³⁰³

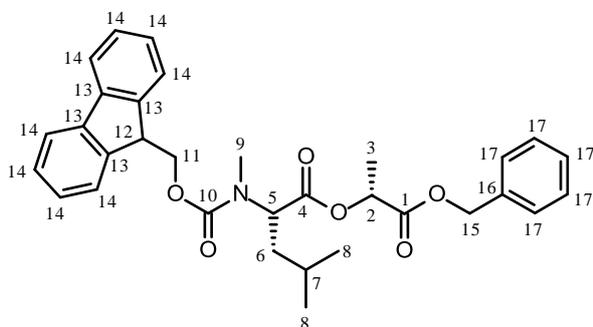
3.2.3 Fmoc-(L)-MeLeu-(D)-PhLac-OH (186, SEB-075, SIS-162)



Benzylester **185** (18.14 g, 29.95 mmol) wird in EtOH (200 mL) vorgelegt, mit Pd/C (10%, 318.78 mg, 3.00 mmol) versetzt und bei RT 2 h hydriert (1 bar). Anschließend wird der Katalysator abfiltriert, mit EtOH nachgewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittel: CH:EE, 1:1 + 0.5 % AcOH) werden 11.2 g (21.73 mmol, 73 %) des Produkts **186** als weißer Schaum erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.75 (d, 3J = 6.5 Hz, 1H, H-10), 0.87 (d, 3J = 6.6 Hz, 1H, H-10), 0.94 (t, 3J = 7.0 Hz, 4H, H-10), 1.45-1.64 (m, 3H, H-8, H-9), 2.81 (s, 3H, H-11), 3.12 (m, 1H, H-3), 3.25 (m, 1H, H-3) 4.16, 4.30 (2m, 1H, H-14), 4.48 (m, 2H, H-13), 4.59, 4.93 (2m, 1H, H-7), 5.20, 5.32 (2m, 1H, H-2), 7.20-7.36, 7.43, 7.63, 7.80 (4m, 13H, H-5, H-16), 9.72 (s-br, 1H, COOH) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.0, 23.0 (C-10), 24.5 (C-9), 30.3 (C-11), 37.2 (C-8), 37.5 (C-3), 47.2 (C-14), 56.4 (C-7), 67.7 (C-13), 73.0 (C-2), 120.0, 124.8, 125.1, 125.1, 127.1, 127.6, 127.7, 128.5, 128.6, 129.0, 129.4, 129.8 (C-5, C-16), 135.5, 141.4, 143.8 (C-4, C-15), 156.4, 157.1 (C-12), 171.2, 173.7 (C-1, C-6) ppm. **HPLC-MS (ESI):** m/z (%) = 516 (100) $[M+H]^+$, 533 (35) $[M+NH_4]^+$, 294 (16) $[M-Fmoc]^+$, 179 (3) $[9\text{-Fluorenyl}]^+$, 538 (1) $[M+Na]^+$. **HR-ESI-MS:** m/z = 538.2201 $[M+Na]^+$, berechnet für $C_{31}H_{33}NNaO_6^+$: 538.2200. Die Verbindung wurde entsprechend der Vorschrift von S. Lüttenberg hergestellt.³⁰³

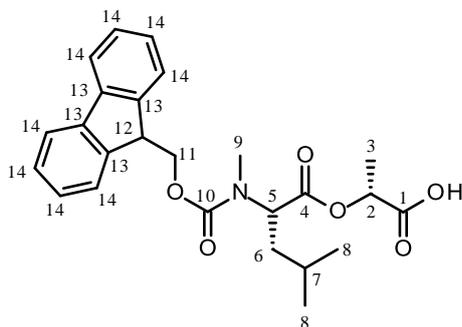
3.2.4 Fmoc-(L)-MeLeu-(D)-Lac-OBn (188, FSM-133, SIS-150)



L-Milchsäurebenzylester (**187**, 7.00 g, 38.07 mmol), *N*-Fmoc-*N*-methyl-L-Leucin (**89**, 14.00 g, 38.07 mmol) und TPP (11.98 g, 45.68 mmol) werden unter Argon-Atmosphäre in trockenem THF (100 mL) gelöst. Nach Abkühlen auf 0 °C werden innerhalb von 2 h eine Lösung von DEAD (8.04 g, 45.68 mmol.) in trockenem THF (50 mL) mittels einer Spritzenpumpe zugetropft. Anschließend wird 1 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung mit EE verdünnt, mit ges. $NaHCO_3$ -Lösung (2 x 50 mL), Zitronensäure-Lösung (1 x 50 mL, 0.5 M) und Wasser (1 x 50 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingedunstet. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE, 9:1) gereinigt. Die Reaktion liefert Verbindung **188** als ein gelbes, viskoses Öl (17.60 g, 33.20 mmol, 87 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.81, 0.91 (d, ³J = 6.4 Hz, 3H, H-8), 0.96 (t, ³J = 6.4 Hz, 3H, H-8), 1.47–1.74 (m, 6H, H-6, H-7, H-3), 2.85, 2.87 (2s, 3H, H-9), 4.24, 4.30 (2m, 1H, H-12), 4.38, 4.50 (2m, 2H, H-11), 4.66, 5.04 (2m, 1H, H-5), 5.07, 5.14 (2m, 1H, H-2) 5.20 (m, 2H, H-15), 7.31 (m, 8H, H-14, H-17), 7.57 (m, 3H, H-14), 7.76 (m, 3H, H-14) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 16.9 (C-3), 21.4, 23.3 (C-8), 24.7 (C-7), 30.7 (C-9), 37.2 (C-6), 47.3 (C-12), 56.5 (C-5), 67.1 (C-15), 67.7 (C-11), 69.2 (C-2), 120.0, 124.8, 125.0, 125.1, 127.0, 127.7, 128.2, 128.5, 128.6 (C-14, C-17), 141.3, 143.9, 144.1 (C-13, C-16), 156.9 (C-10), 170.0, 171.0 (C-1, C-4) ppm. **HPLC-MS (ESI)**: m/z (%) = 530 (100) [M+H]⁺, 547 (50) [M+NH₄]⁺, 308 (14) [M-Fmoc]⁺. **HR-ESI-MS**: m/z = 552.2366 [M+Na]⁺, berechnet für C₃₂H₃₅NNaO₆⁺: 552.2357. Die Verbindung wurde entsprechend der Vorschrift von S. Lüttenberg hergestellt.³⁰³

3.2.5 Fmoc-(L)-MeLeu-(D)-Lac-OH (**189**, SEB-076, SIS-152)



Benzylester **188** (19.71 g, 37.21 mmol) wird in getrocknetem EtOH (200 mL) vorgelegt, mit Pd(OH)₂/C (1.05 g, 7.44 mmol, 20 mol%) versetzt und bei RT 4 h hydriert (1 bar). Anschließend wird der Katalysator abfiltriert, mit EtOH nachgewaschen und das Filtrat eingengt. Eine säulenchromatographische Reinigung (CH:EE, 8:2 und EE:EtOH, 1:1 + 0.1 % AcOH) liefert die Carbonsäure **189** (11.76 g, 26.75 mmol, 72%) als weißen Schaum.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.79 (d, ³J = 6.5 Hz, 1H, H-8), 0.91 (d, ³J = 6.6 Hz, 1H, H-8), 0.94 (m, 4H, H-8), 1.51–1.78 (m, 6H, H-6, H-7, H-3), 2.87, 2.89 (2s, 3H, H-9), 4.25, 4.29 (2m, 1H, H-12), 4.37 (m, 1H, H-11), 4.51 (m, 1H, H-11), 4.61, 4.99 (2m, 1H, H-5), 5.02, 5.13 (2m, 1H, H-2), 7.29, 7.40, 7.62, 7.79 (4m, 8H, H-14), 8.08 (s-br, 1H, COOH) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 21.2, 23.0 (C-8), 24.6 (C-3, C-7), 30.4 (C-9), 37.2 (C-6), 47.2 (C-12), 56.5 (C-5), 67.7 (C-11), 68.9 (C-2), 120.0, 124.8, 125.1, 125.1, 127.1, 127.6, 127.7, 128.5 (C-14), 141.4, 143.8 (C-13), 156.4, 157.2 (C-10), 171.5, 175.1, 177.1 (C-1, C-4) ppm. **HPLC-MS (ESI)**: m/z (%) = 440 (100) [M+H]⁺, 457 (39) [M+NH₄]⁺, 218 (34) [M-Fmoc]⁺, 179 (17) [9-Fluorenyl]⁺. **HR-ESI-MS**: m/z = 462.1888 [M+Na]⁺, berechnet für C₂₅H₂₉NNaO₆⁺: 462.1887. Die Verbindung wurde entsprechend der Vorschrift von S. Lüttenberg hergestellt.³⁰³

3.3 8x1- und 4x2-Festphasensynthese des linearen Octadepsipeptids des PF1022A

3.3.1 Anknüpfung des 1. Bausteins an die feste Phase

Wang-Harz (500 mg, 1.07 mmol/g Beladungskapazität) wird in THF (1.0 mL/100 mg Harz) suspendiert und zum Aufquellen 30 min bei RT geschüttelt. Anschließend wird abgesaugt und das gequollene Harz mit einer Lösung aus Baustein **86** oder Didepsipeptid **186** (3.0 Äq.), DIC (3.0 Äq.), HOBt (3.0 Äq.) und DMAP (3.0 Äq.) in THF (1.0 mL/100 mg Harz) versetzt. Nach der Zugabe wird die Reaktionsmischung 16 h bei RT geschüttelt. Anschließend wird das Lösungsmittel entfernt und das Harz jeweils dreimal (jeweils 3 min) mit 10 mL DCM, Aceton und DCM gewaschen und im Vakuum bis zur Massenkonstanz getrocknet. Der Vorgang wird einmal wiederholt.

3.3.2 Spaltung der THP-Schutzgruppe

Das Harz (500 mg) wird mit 10 mL einer Lösung aus *p*-TsOH·H₂O in DCM/MeOH 97:3 (5 mg/mL) 1 h bei RT geschüttelt. Anschließend wird 3 min mit derselben Lösung gewaschen. Der Vorgang wird wiederholt. Dann wird das Harz je dreimal (je 3 min) mit 10 mL DCM, Aceton und DCM gewaschen und im Vakuum getrocknet.

3.3.3 Allgemeine Prozedur für Esterkupplungen

Das Harz wird in THF (1.0 mL/100 mg Harz) suspendiert und zum Aufquellen 30 min geschüttelt. Anschließend wird abgesaugt und mit je 3 Äq. Fmoc-*N*-Me-L-Leucin (**89**, 3.0 Äq.), DIC (3.0 Äq.), HOBt (3.0 Äq.), und DMAP (3.0 Äq.) in THF (1.0 mL/100 mg Harz) versetzt. Nach der Zugabe wird die Reaktionsmischung 16 h bei RT geschüttelt. Anschließend wird das Lösungsmittel entfernt und das Harz jeweils dreimal (je 3 min) mit 10 mL DCM, Aceton und DCM gewaschen und im Vakuum bis zur Massenkonstanz getrocknet. Der Vorgang wird einmal wiederholt.

3.3.4 Spaltung der Fmoc-Schutzgruppe

Das in THF gequollene Harz (500 mg) wird in eine Lösung aus 25 % Piperidin in THF (10 mL) suspendiert. Die Suspension wird 30 min bei RT geschüttelt. Dann wird filtriert und jeweils sechsmal (je 3 min) mit 10 mL DCM, MeOH und DCM gewaschen. Das Harz wird im Vakuum bis zur Massenkonstanz getrocknet.

3.3.5 Amidkupplungen

Triphosgen (**165**, 1.2 Äq.) wird zu einer Lösung aus Carbonsäure **86**, **92**, **186** oder **189** in THF (1.0 mL/100 mg Harz) gegeben und mit 2,4,6-Collidin (10.2 Äq.) versetzt. Zur gleichen Zeit wird das in THF gequollene Harz mit DIPEA (8.15 Äq.) versetzt. Anschließend wird die Lösung zum Harz gegeben und bei RT für 16 h geschüttelt. Dann wird das Harz filtriert und jeweils dreimal (je 3 min) mit 10 mL DCM, Aceton und DCM gewaschen und im Vakuum getrocknet. Der Vorgang wird einmal wiederholt.

3.3.6 Testabspaltung zur Reaktionskontrolle

Harzproben von 5 mg werden mit 0.5 mL TFA/DCM, 1:1 versetzt und 1 h geschüttelt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mit 500 µL ACN versetzt. Die überstehende Lösung wird mittels HPLC-ESI-MS analysiert.

3.3.7 Bestimmung des Beladungsgrades eines Harzes mittels Fmoc-Titration

Die Bestimmung der Beladung erfolgt nach folgenden Schritten:

- 10-15 mg eines mit einer Fmoc-Aminosäure beladenen, im Vakuum getrockneten, Harzes werden in ein HPLC-Vial überführt.
- Dazu werden 3 Tropfen Piperidin und 7 Tropfen DCM gegeben und das Gemisch für 30 min geschüttelt.
- Anschließend wird die Lösung in einen 25 mL Kolben filtriert und das Harz zweimal mit DCM nachgewaschen.
- Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt.
- 1-2 mL *t*-BuOH/H₂O (1:1) werden hinzugegeben, die Mischung kurz mit Ultraschall behandelt und anschließend lyophilisiert.
- Der erhaltene Feststoff wird in 10 mL DCM gelöst, mit einer Transferpipette 1 mL in einen 10 mL Messkolben gegeben und mit DCM aufgefüllt.

g) Die Lösung wird in eine UV-Küvette überführt und die Extinktion bei 301 nm ($\epsilon = 7800$), 290 nm ($\epsilon = 5800$) und 267 nm ($\epsilon = 17500$) gemessen.

h) Die Beladung wird über folgende Gleichung berechnet:

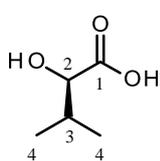
$$x \left(\frac{\text{mmol}}{\text{g}} \right) = \frac{\text{Extinktion} * 100000}{\epsilon * m(\text{mg})}$$

und ergibt sich aus den Mittelwerten der drei ermittelten Beladungen x (mmol/g).

4. Vorschriften zu den Totalsynthesen der Bassianolid-Derivate

4.1 Synthese der Monobausteine

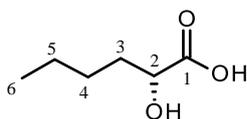
4.1.1 (R)-2-Hydroxy-iso-valeriansäure (206a, SIS-001, SEB-124)



D-Valin (**207a**, 25.0 g, 209.14 mmol) wird in H_2SO_4 (235 mL, 471.00 mmol, 2 M) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Innerhalb von 2 h wird eine NaNO_2 -Lsg. (63 mL, 471.00 mmol, 40%ig) zugetropft. Anschließend wird 6 h bei 0 °C und weiter über Nacht bei RT gerührt. Nun wird erneut auf 0 °C abgekühlt und langsam mit H_2SO_4 (85 mL, 170.00 mmol, 2 M) versetzt. Innerhalb von 2 h wird eine weitere NaNO_2 -Lsg. (32 mL, 239.00 mmol, 40 %ig) zugegeben. Anschließend wird erneut 6 h bei 0 °C und weiter über Nacht bei RT gerührt. Bei der Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung mit ges. NaCl-Lsg. versetzt und mit EE (3 x 60 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Umkristallisation aus Hexan liefert die Carbonsäure **206a** als weißen, kristallinen Feststoff (16.27 g, 137.71 mmol, 66 %).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.95$ (d, 3H, $^3J = 7.0$ Hz, H-4), 1.08 (d, 3H, $^3J = 7.1$ Hz, H-4), 2.21-2.15 (m, 1H, H-3), 4.17 (d, 1H, $^3J = 3.6$ Hz, H-2) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.8$ (C-4), 18.8 (C-4), 32.0 (C-3), 75.0 (C-2), 179.4 (C-1) ppm. **IR** (ATR): 3414 (O-H), 1702 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 117 (100) [M-H]. **HR-ESI-MS**: $m/z = 117.0557$ [M-H], berechnet für $\text{C}_5\text{H}_9\text{O}_3^-$: 117.0557. **R_F-Wert**: 0.29 (CH/EE, 1:1 + 0.5 % AcOH).

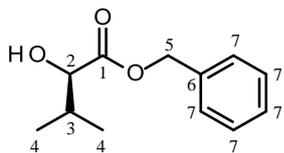
4.1.2 (R)-2-Hydroxyhexansäure (206b, SIS-008)



D-Norleucin (**207b**, 9.8 g, 74.71 mmol) wird in H_2SO_4 (85 mL, 170.00 mmol, 2 M) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Innerhalb von 2 h wird eine NaNO_2 -Lsg. (17.5 mL, 130.74 mmol, 40 %ig) zugetropft. Anschließend wird 6 h bei 0 °C und weiter über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird erneut auf 0 °C abgekühlt und langsam mit H_2SO_4 (29 mL, 58.00 mmol, 2 M) versetzt. Anschließend wird wieder innerhalb von 2 h weitere NaNO_2 -Lsg. (9 mL, 67.23 mmol, 40 %ig) zugegeben. Die Mischung wird 6 h bei 0 °C und weiter über Nacht bei RT gerührt. Nach Reaktionsende wird die Reaktionsmischung mit Diethylether versetzt, bis das ausgefallene Rohprodukt gerade gelöst ist (ca. 100 mL). Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase mit ges. NaCl-Lsg. versetzt und mit EE (5 x 60 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach dem Trocknen im HV liefert die Reaktion einen weißen, kristallinen Feststoff (6.01 g, 45.51 mmol, 61 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.93 (t, 3H, ³J = 7.2 Hz, H-6), 1.30-1.55 (m, 4H, H-5, H-4), 1.66-1.78 (m, 1H, H-3), 1.79-1.94 (m, 1H, H-3), 4.30 (dd, 1H, ³J = 7.5, 4.5 Hz, H-2), 7.60 (s, 1H, COOH) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 13.8 (C-6), 22.3 (C-5), 26.8 (C-4), 33.8 (C-3), 70.4 (C-2), 179.8 (C-1) ppm. **IR** (ATR): 3400 (O-H), 1719 (C=O) cm⁻¹. **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 131 (100) [M-H]⁻. **HR-ESI-MS**: m/z = 131.0712 [M-H]⁻, berechnet für C₆H₁₁O₃⁻: 131.0714. **R_f-Wert**: 0.19 (CH/EE, 1:1 + 0.5 % AcOH).

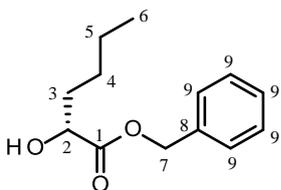
4.1.3 (R)-2-Hydroxy-iso-valeriansäurebenzylester (208a, SIS-004)



Die Carbonsäure **206a** (16.0 g, 135.44 mmol) wird in Toluol (400 mL) gelöst. Benzylalkohol (21.0 mL, 203.16 mmol) und *p*-TsOH·H₂O (258.00 mg, 1.35 mmol) werden zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 4 h am Wasserabscheider erhitzt. Nach Reaktionsende wird die Lösung mit MTBE verdünnt und die organische Phase mit ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen. Die wässrige Phase wird mehrfach mit MTBE und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. extrahiert. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Na₂SO₄, wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die anschließende säulenchromatographische Reinigung (Laufmittel: CH/EE, 9:1) liefert eine gelbe Flüssigkeit (23.05 g, 110.68 mmol, 82 %).

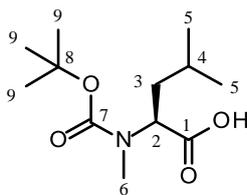
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (d, 3H, ³J = 6.9 Hz, H-4), 1.04 (d, 3H, ³J = 6.9 Hz, H-4), 2.13 (d, 1H, ³J = 3.6, 6.9 Hz, H-3), 2.91 (m, 1H, COOH), 4.12 (d, 1H, ³J = 3.6 Hz, H-2), 5.25 (m, 2H, H-5), 7.35-7.42 (m, 5H, H-7) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 15.8, 18.7 (C-4), 32.2 (C-3), 67.1 (C-5), 75.0 (C-2), 128.3, 126.4, 128.5 (C-7), 135.2 (C-6), 174.6 (C-1) ppm. **IR** (ATR): 3550 (O-H), 1731 (C=O) cm⁻¹. **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 231 (100) [M+Na]⁺, 439 (2) [2M+Na]⁺. **HR-ESI-MS**: m/z = 231.0996 [M+Na]⁺, berechnet für C₁₂H₁₆NaO₃⁺: 231.0992. **R_f-Wert**: 0.43 (CH/EE, 1:1 + 0.5 % AcOH).

4.1.4 (R)-2-Hydroxyhexansäurebenzylester (208b, SIS-012)



Die Carbonsäure **206b** (5.55 g, 42.00 mmol) wird in Toluol (150 mL) gelöst und mit Benzylalkohol (6.5 mL, 63.00 mmol) sowie *p*-TsOH·H₂O (80.00 mg, 0.42 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 4 h am Wasserabscheider erhitzt. Nach Reaktionsende wird die Lösung mit MTBE verdünnt und die organische Phase mit ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen. Die wässrige Phase wird mehrfach mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. extrahiert und anschließend über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer, wird der Rückstand chromatographisch (Laufmittel: CH/EE, 9:1) gereinigt. Die Reaktion liefert als Produkt eine schwach gelbe Flüssigkeit (4.90 g, 0.02 mol, 52 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.91 (t, 3H, ³J = 7.4 Hz, H-6), 1.25-1.52 (m, 4H, H-4, H-5), 1.77-1.89 (m, 1H, H-3), 1.63-1.75 (m, 1H, H-3), 2.86 (s, 1H, OH), 4.25 (dd, 2H, ³J = 7.4, 4.4 Hz, H-2), 5.24 (d, 2H, ²J = 4.5 Hz, H-7), 7.32-7.45 (m, 5H, H-9) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 13.9 (C-6), 22.3 (C-5), 26.7 (C-4), 34.0 (C-3), 67.1 (C-7), 10.5 (C-2), 128.2, 128.4, 128.6 (C-9), 135.4 (C-8), 175.3 (C-1) ppm. **IR** (ATR): 3450 (O-H), 1732 (C=O) cm⁻¹. **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 245 (100) [M+Na]⁺, 467 (11) [2M+Na]⁺, 223 (4) [M+H]⁺, 240 (4) [M+NH₄]⁺. **HR-ESI-MS**: m/z = 245.1149 [M+Na]⁺, berechnet für C₁₃H₁₈NaO₃⁺: 245.1148. **R_f-Wert**: 0.62 (CH/EE, 1:1 + 0.5 % AcOH).

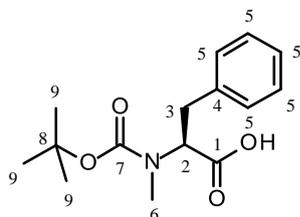
4.1.5 (S)-2-*tert*-Butoxycarbonyl(methyl)amino-4-methylpentansäure (205a, SIS-003)

Zu einer Suspension von NaH (2.31 g, 0.09 mol) in trockenem THF (40 mL) werden bei 5-15 °C eine Lösung von *N*-Boc-L-Leucin-Monohydrat (**204a**, 5.1 g, 0.02 mol) in trockenem THF (50 mL) und Wasser (0,07 mL, 3.98 mmol) über 20 min zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird 10 min bei konstanter Temperatur gerührt. Anschließend werden über einen Zeitraum von 20 min vorsichtig Dimethylsulfat (5.9 mL, 0.06 mol)

zugetropft, wobei die Innentemperatur 15 °C nicht überschreiten darf. Anschließend wird die Reaktionsmischung 1.5 h bei 15 °C gerührt. Zur Deaktivierung von überschüssigem Methylierungsreagenz wird innerhalb von 10 min eine NH₃-Lsg. (25 mL, 25 %ig) zugegeben und danach 1 h bei 15 °C gerührt.

Zur Aufarbeitung wird zunächst der pH-Wert durch Zugabe von ges. NaHCO₃-Lsg. (25-50 %ig) auf 2-3 eingestellt (Temperaturkontrolle! 15 °C). Dann wird mehrfach mit Toluol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt aus *n*-Hexan auskristallisiert. Die Reaktion liefert die Aminosäure **205a** als weiße, nadelförmige Kristalle (3.1 g, 0.01 mol, 63 %).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 0.96, 0.98 (2d, 6H, ³J = 6.6 Hz, H-5), 1.48, 1.49 (2s, 9H, H-9), 1.53-1.64 (m, 1H, H-4), 1.65-1.83 (m, 2H, H-3), 2.82, 2.85 (2s, 3H, H-6), 4.64, 4.87 (2dd, 1H, ³J = 6.3 Hz, H-2) ppm. **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ = 21.1, 21.3, 22.8, 23.2 (C-5), 24.7, 25.0 (C-4), 28.3 (C-9), 30.6, 30.8 (C-6), 37.3, 37.8 (C-3), 56.4, 57.0 (C-2), 80.4, 80.6 (C-8), 155.6, 156.6 (C-7), 177.6, 178.0 (C-1) ppm. **IR** (ATR): 1743 (C=O), 1626 (C=O) cm⁻¹. **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 146 (100) [M-Boc+H]⁺, 268 (12) [M+Na]⁺. **HR-ESI-MS**: m/z = 268.1520 [M+Na]⁺, berechnet für C₁₂H₂₃NNaO₄⁺: 268,1519. **R_F-Wert**: 0.53 (CH/EE, 1:1 + 0.5 % AcOH).

4.1.6 (S)-2-(*tert*-Butoxycarbonyl(methyl)amino)-3-phenylpropansäure (205b, SIS-002)

Zu einem Gemisch aus *N*-Boc-L-Phenylalanin (**204b**, 500.00 mg, 1.88 mmol) und MeI (2.14 g, 15.08 mmol) in trockenem THF (20 mL) wird NaH (135.68 mg, 5.65 mmol) bei 0 °C und unter starken Rühren zugegeben. Anschließend wird für 24 h bei RT gerührt. Nach Reaktionsende werden vorsichtig EE (3 mL) und Wasser (2 mL) zugegeben. Anschließend wird am Rotationsverdampfer eingengt.

Der Rückstand wird in Wasser (etwa 20 mL) aufgenommen und mit Diethylether extrahiert. Durch Zugabe von AcOH (10 %ig) wird die wässrige Phase auf einen pH-Wert von 2 eingestellt und mehrmals mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, eingengt und im HV getrocknet. Die Reaktion liefert eine gelbe, viskose Flüssigkeit (600.00 mg, 2.15 mmol) in einer quantitativen Ausbeute.

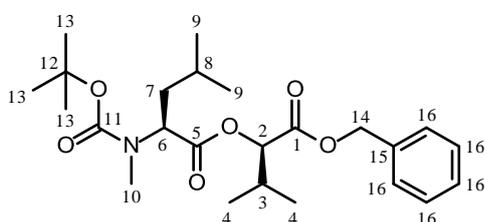
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.36, 1.41 (2s, 9H, H-9), 2.72, 2.79 (2s, 3H, H-6), 3.01-3.19, 3.28-3.41 (2m, 2H, H-3), 4.65, 4.90 (2dd, 1H, ³J = 10.8 Hz, 4.7 Hz, H-2), 7.16-7.39 (m, 5H, H-5), 9.92 (s, 1H, COOH) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 28.1, 28.2 (C-9), 32.5, 32.8 (C-6), 34.8, 35.2 (C-3), 60.5, 61.5 (C-2), 80.6, 80.7 (C-8), 126.6, 126.7, 128.4, 128.6, 128.9, 129.0 (C-5), 137.1, 137.4 (C-4), 155.0, 156.3 (C-7), 176.1, 176.3 (C-1) ppm. **IR** (ATR): 1698 (C=O) cm⁻¹. **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 180 (100) [M-Boc+H]⁺, 302 (9) [M+Na]⁺, **HR-ESI-MS**: m/z = 302,1361 [M+Na]⁺, berechnet für C₁₅H₂₁NNaO₄⁺: 302,1363. **R_F-Wert**: 0.39 (CH/EE, 1:1 + 0.5 % AcOH).

4.2 Synthese der Dipeptide

Allgemeine Vorschrift zur Kupplung der Bausteine **205a-c** und **208a-b** über eine Steglich-Veresterung

Benzylester **208a-b** (1.0 Äq.) wird in DCM (100 mL) vorgelegt. Bei 0 °C werden die freie Carbonsäure **205a-c** (1.0 Äq.), HOBt (1.08 Äq.), DMAP (1.08 Äq.) und DIC (1.08 Äq.) zugegeben. Es wird 30 min bei 0 °C gerührt. Anschließend wird weiter über Nacht bei RT gerührt. Nach Reaktionsende wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in EE (50 mL) aufgenommen. Dann wird die Lösung nacheinander mit ges. NaHCO₃-Lsg. (2 x) und ges. NaCl-Lsg. (2 x) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wird schließlich säulenchromatographisch gereinigt.

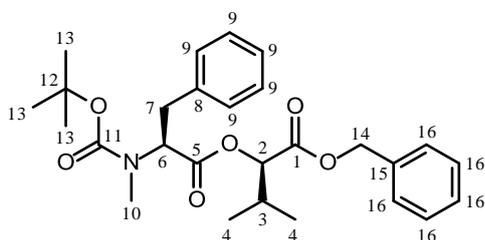
4.2.1 Boc-(L)-MeLeu-(D)-Hiv-OBn (**209a**, SIS-005)



Edukte: Monobausteine **208a** (1,74 g, 8.36 mmol) und **205a** (2.05 g, 8.36 mmol). Laufmittel der säulenchromatographischen Reinigung: CH/EE, 20:1. Die Reaktion liefert das Dipeptid **209a** als eine klare, viskose Flüssigkeit (2.84 g, 6.53 mmol, 78 %).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 0.92-1.02 (m, 12H, H-4, H-9), 1.48, 1.49 (2s, 9H, H-13), 1.58 (m, 1H, H-8), 1.62-1.77 (m, 2H, H-7), 2.28 (m, 1H, H-3), 2.76, 2.79 (2s, 3H, H-10), 4.92 (m, 1H, H-2), 4.81, 5.04 (2dd, 1H, ³J = 4.6, 11.4 Hz, H-6), 5.14, 5.23 (2d, 2H, ²J = 13.0, 12.0 Hz, H-14), 7.33-7.41 (m, 5H, H-16) ppm. ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 16.9, 17.0, 18.7, 18.9, 20.1, 21.3, 23.2 (C-4, C-9), 24.5, 24.8 (C-8), 28.4 (C-13), 29.7 (C-10), 30.1 (C-3), 37.1, 37.5 (C-7), 55.7, 56.7 (C-6), 66.9, 67.0 (C-14), 77.1 (C-2), 79.8, 80.2 (C-12), 128.3, 128.5, 128.4, 128.6 (C-16), 135.2, 135.3 (C-15), 155.6, 156.2 (C-11), 169.1, 169.3, 172.2, 172.3 (C-1, C-5) ppm. IR (ATR): 1740 (C=O), 1694 (C=O) cm⁻¹. HPLC-ESI-MS: m/z (%) = 336 (100) [M-Boc+H]⁺, 436 (12) [M+H]⁺, 453 (11) [M+NH₄]⁺, 893 (5) [2M+Na]⁺. HR-ESI-MS: m/z = 458.2517 [M+Na]⁺, berechnet für C₂₄H₃₇NNaO₆⁺: 458.2513. R_F-Wert: 0.48 (CH/EE, 10:1).

4.2.2 Boc-(L)-MePhe-(D)-Hiv-OBn (**209b**, SIS-006)

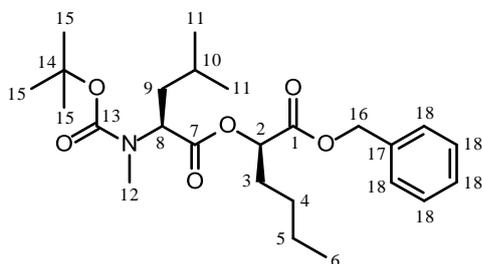


Edukte: Monobausteine **208a** (9.00 g, 43.22 mmol) und **205b** (12.07 g, 43.22 mmol). Laufmittel der säulenchromatographischen Reinigung: CH/EE, 20:1. Die Reaktion liefert das Dipeptid **209b** als eine klare, viskose Flüssigkeit (17.90 g, 38.12 mmol, 88 %).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 0.93-1.03 (m, 6H, H-4), 1.33, 1.39 (2s, 9H, H-13), 2.30 (m, 1H, H-3), 2.74, 2.80 (2s, 3H, H-10), 3.30-3.41, 2.93-3.03 (2m, 2H, H-7), 4.94, 4.95 (2m, 1H, H-2), 5.00 (m, 1H, H-6), 5.15-5.30 (m, 3H, H-6, H-14), 7.16-7.45 (m, 10H, H-9, H-16) ppm. ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 10.0, 18.7, 18.8 (C-4), 28.1, 28.2 (C-13), 30.1 (C-3), 30.7, 31.0 (C-10), 34.7, 35.0 (C-7), 58.5, 60.2 (C-6), 67.0, 67.1 (C-14), 77.4, 77.6 (C-2), 79.8, 80.1 (C-12), 126.4, 126.6, 128.3, 128.4, 128.5, 128.6, 128.8, 129.3 (C-9, C-16), 135.2, 135.3, 137.2, 137.3 (C-8, C-15), 155.0, 155.9 (C-11), 169.0, 169.2, 171.0, 171.3 (C-1, C-5) ppm. IR (ATR): 1741 (C=O), 1694 (C=O) cm⁻¹. HPLC-ESI-MS: m/z (%) = 370 (100) [M-Boc+H]⁺, 470 (16) [M+H]⁺, 487 (18)

$[M+NH_4]^+$, 956 (7) $[2M+NH_4]^+$. **HR-ESI-MS:** $m/z = 492.2357 [M+Na]^+$, berechnet für $C_{27}H_{35}NNaO_6^+$: 492.2357. **R_f-Wert:** 0.75 (CH/EE, 1:1).

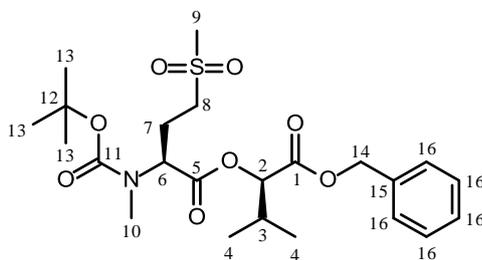
4.2.3 Boc-(L)-MeLeu-(D)-Hca-OBn (209c, SIS-013)



Edukte: Monobausteine **208b** (2.56 g, 11.5 mmol) und **205a** (2.82 g 11.5 mmol). Laufmittel der säulenchromatographischen Reinigung: CH/EE, 10:1. Die Reaktion liefert das Dipeptid **209c** als eine klare, viskose Flüssigkeit (4.40 g, 9.79 mmol, 85 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.84-0.92$ (m, 3H, H-11), 0.95 (t, 6H, $^3J = 6.8$ Hz, H-11), 1.24-1.41 (m, 4H, H-4, H-5), 1.47, 1.48 (2s, 9H, H-15), 1.51-1.61 (m, 1H, H-10), 1.62-1.77 (m, 2H, H-9), 1.79-1.92 (m, 2H, H-3), 2.75, 2.78 (2s, 3H, H-12), 4.99-5.03, 4.75-4.82 (2m, 1H, H-8), 5.05 (t, 2H, $^3J = 6.4$ Hz, H-2), 5.14, 5.22 (2d, 2H, $^2J = 12.7, 12.1$ Hz, H-16), 7.32-7.41 (m, 10H, H-18) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 13.7$ (C-6), 21.0, 21.3 (C-11), 22.1 (C-5), 23.2 (C-11), 24.5, 24.7 (C-10), 26.9, 27.1 (C-4), 28.3 (C-15), 29.7, 30.1 (C-12), 30.7 (C-3), 37.2, 37.6 (C-9), 55.7, 56.6 (C-8), 67.0 (C-16), 72.7, 72.8 (C-2), 79.7, 80.1 (C-14), 128.3, 128.4, 128.6 (C-18), 135.2, 135.3 (C-17), 155.6, 156.2 (C-13), 169.7, 169.9, 172.0, 172.2 (C-1, C-7) ppm. **IR** (ATR): 1742 (C=O), 1694 (C=O) cm⁻¹. **HPLC-ESI-MS:** m/z (%) = 350 (100) $[M-Boc+H]^+$, 450 (13) $[M+H]^+$, 467 (15) $[M+NH_4]^+$. **HR-ESI-MS:** $m/z = 472.2670 [M+Na]^+$, berechnet für $C_{25}H_{39}NNaO_6^+$: 472.2670. **R_f-Wert:** 0.69 (CH/EE, 1:1).

4.2.4 Boc-(L)-MeMet(O₂)-(D)-Hiv-OBn (209d, SIS-036)



Edukte: Monobausteine **205c** (1.00 g, 3.39 mmol) und **208a** (705.10 mg 3.39 mmol). Laufmittel der säulenchromatographischen Reinigung: CH/EE, 20:1. Die Reaktion liefert das Dipeptid **209d** als eine klare, viskose Flüssigkeit (890.60 mg, 1.83 mmol, 54 %).

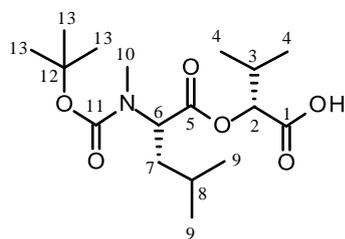
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.94$ (d, 3H, $^3J = 6.7$ Hz, H-4), 1.00 (d, 3H, $^3J = 6.7$ Hz, H-4), 1.49 (s, 9H, H-12), 2.22-2.33 (m, 2H, H-3, H-7), 2.49-2.58 (m, 1H, H-7), 2.83 (2s, 3H, H-9), 2.95 (s, 3H, H-10), 2.97-3.02 (m, 1H, H-8), 3.23-3.16 (m, 1H, H-8), 4.82-4.76 (m, 1H, H-6), 4.93 (d, 1H, $^3J = 4.1$ Hz, H-2), 4.95-5.00 (m, 1H, H-6), 5.15 (d, 1H, $^2J = 12.1$ Hz, H-14), 5.24 (d, 1H, $^2J = 12$ Hz, H-14), 7.34-7.42 (m, 5H, H-16) ppm. **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): $\delta = 18.8, 16.9$ (C-4), 22.0, 21.0 (C-7), 28.4 (C-13), 30.0 (C-3), 30.8 (C-9), 40.7 (C-10), 51.8 (C-8), 56.5 (C-6), 67.2 (C-14), 77.6 (C-2), 80.8 (C-12), 128.5, 128.6, (C-16), 135.1 (C-15), 156.3 (C-11), 168.9, 170.3 (C-1, C-5) ppm. **IR** (ATR): 1738 (C=O), 1690 (C=O), 1303, 1125 (O=S=O) cm⁻¹. **HPLC-ESI-MS:** m/z (%) = 386 (100) $[M-Boc+H]^+$, 503 (23) $[M+NH_4]^+$, 486 (5) $[M+H]^+$. **HR-ESI-MS:** $m/z = 508.1983 [M+Na]^+$, berechnet für $C_{23}H_{35}NNaO_8S^+$: 508.1976. **R_f-Wert:** 0.55 (CH/EE, 1:1).

Allgemeine Vorschrift zur hydrolytischen Spaltung der Verbindungen 209a-d

Die Boc-geschützten Dipeptide **209a-d** werden je nach Löslichkeit in EtOH oder DCM vorgelegt und mit Pd/C (10 % ig, 10 mol%) bei RT über Nacht hydriert. Nach Reaktionsende wird der Katalysator abfiltriert und

das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird nach dem Trocknen im HV über Nacht ohne weitere Reinigung umgesetzt.

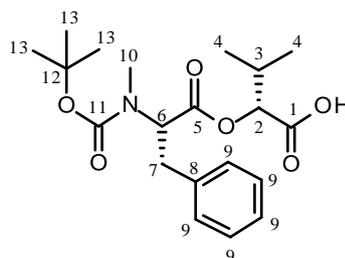
4.2.5 Boc-(L)-MeLeu-(D)-Hiv-OH (201a, SIS-009)



Edukt: Depsipeptid **209a** (2.50 g, 5.74 mmol). Als Produkt wird ein farbloser Feststoff (1.99 g, 5.76 mmol) in quantitativer Ausbeute erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.07-0.91 (m, 12H, H-9, H-4), 1.46, 1.48 (2s, 9H, H-13), 1.52-1.82 (m, 3H, H-7, H-8), 2.25-2.37 (m, 1H, H-3), 2.83 (s, 3H, H-10), 4.76-4.94 (m, 2H, H-6, H-2), 8.65 (s, 1H, COOH) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 16.8, 16.9, 18.8, 18.9 (C-9), 21.0, 21.4, 23.1, 23.2 (C-4), 24.5, 24.8 (C-8), 28.3 (C-13), 29.9, 30.1 (C-3), 30.0, 30.9 (C-10), 37.3, 37.5 (C-7), 56.3, 56.7 (C-6), 76.6 (C-2), 80.3, 80.4 (C-12), 155.8, 156.6 (C-11), 172.0 (C-5), 173.9, 173.7 (C-1) ppm. **IR** (ATR): 1736 (C=O), 1640 (C=O) cm⁻¹. **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 246 (100) [M-Boc+H]⁺, 346 (23) [M+H]⁺, 363 (5) [M+NH₄]⁺, 709 (10) [2M+NH₄]⁺. **HR-ESI-MS**: m/z = 368.2044 [M+Na]⁺, berechnet für C₁₇H₃₁NNaO₆⁺: 368.2044. **R_f-Wert**: 0.37 (CH/EE, 1:1 + 0.5 % AcOH).

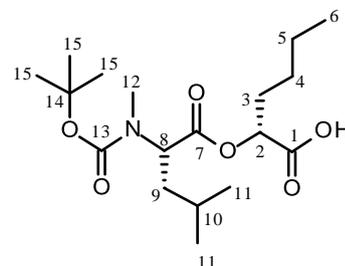
4.2.6 Boc-(L)-MePhe-(D)-Hiv-OH (201b, SIS-016)



Edukt: Depsipeptid **209b** (1.00 g, 2.13 mmol). Die Hydrierung liefert eine klare Flüssigkeit (804.00 mg, 2.12 mmol) in quantitativer Ausbeute.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.94-1.11 (m, 6H, H-4), 1.33, 1.45 (2s, 9H, H-13), 2.29-2.40 (m, 1H, H-3), 2.70, 2.86 (2s, 3H, H-10), 3.29-3.46, 2.98-3.24 (2m, 2H, H-7), 4.96-5.00, 4.61-4.68 (2m, 1H, H-6), 4.94, 5.02 (2d, 1H, ³J = 3.6 Hz, H-2), 7.17-7.37 (m, 5H, H-9), 9.37 (s, 1H, COOH) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 16.8, 17.0, 18.8 (C-4), 28.2, 28.3 (C-13), 30.2 (C-3), 34.1 (C-10), 35.1 (C-7), 60.4, 61.6 (C-6), 77.3 (C-2), 81.2 (C-12), 126.7, 128.5, 129.9 (C-9), 137.2 (C-8), 156.57 (C-11), 170.6 (C-5), 172.5 (C-1) ppm. **IR** (ATR): 1740 (C=O) cm⁻¹. **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 280 (100) [M-Boc+H]⁺, 776 (35) [2M+NH₄]⁺, 380 (29) [M+H]⁺, 397 (6) [M+NH₄]⁺, 781 (5) [2M+Na]⁺. **HR-ESI-MS**: m/z = 402.1887 [M+Na]⁺, berechnet für C₂₀H₂₉NNaO₆⁺: 402.1887. **R_f-Wert**: 0.36 (CH/EE, 1:1 + 0.5 % AcOH).

4.2.7 Boc-(L)-MeLeu-(D)-Hca-OH (201c, SIS-015)

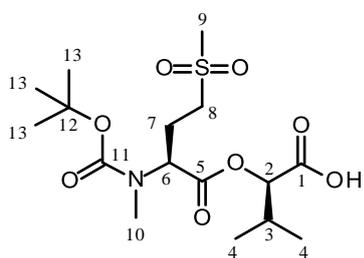


Edukt: Depsipeptid **209c** (4.20 g, 9.34 mmol). Als Produkt wird eine klare, viskose Flüssigkeit (3.39 g, 9.42 mmol) in quantitativer Ausbeute erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.88-1.01 (m, 9H, H-6, H-11), 1.30-1.44 (m, 4H, H-4, H-5), 1.46, 1.48 (2s, 9H, H-15), 1.52-1.65 (m, 1H, H-10), 1.65-1.81 (m, 2H, H-9), 1.82-1.98 (m, 2H, H-3), 2.83 (s, 3H, H-12), 4.74-4.91 (m, 1H, H-8), 4.99-5.08 (m, 1H, H-2), 9.97 (s, 1H, COOH) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 13.9 (C-6), 21.0, 21.4 (C-11), 22.1 (C-5), 23.1, 23.2 (C-11), 24.5, 24.8 (C-10), 27.0, 27.2 (C-4), 28.3 (C-15), 30.6, 30.7 (C-3), 29.9, 30.9 (C-12), 37.3, 37.5 (C-9), 56.3, 56.7 (C-8), 72.3, 72.4 (C-2), 80.3, 80.4 (C-14), 155.8, 156.5 (C-13), 172.0, 174.6, 174.9 (C-1, C-7) ppm. **IR** (ATR): 1742 (C=O), 1735 (C=O) cm⁻¹. **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 260 (100) [M-Boc+H]⁺, 736 (46) [2M+NH₄]⁺, 360 (32) [M+H]⁺, 377 (8) [M+NH₄]⁺, 741 (5)

[2M+Na]⁺. **HR-ESI-MS**: $m/z = 382.2200$ [M+Na]⁺, berechnet für C₁₈H₃₃NNaO₆⁺: 382.2200. **R_f-Wert**: 0.33 (CH/EE, 1:1 + 0.5 % AcOH).

4.2.8 Boc-(L)-MeMet(O₂)-(D)-Hiv-OH (201d, SIS-046)



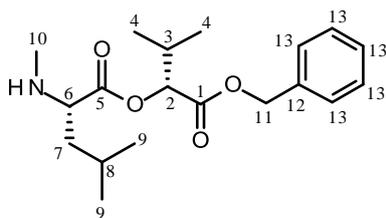
Edukt: Depsipeptid **209d** (762.00 mg, 1.57 mmol). Die Hydrierung liefert die freie Carbonsäure **201d** als einen farblosen Feststoff (616.00 mg, 1.56 mmol) in quantitativer Ausbeute.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.92-1.04$ (m, 6H, H-4), 1.45 (s, 9H, H-13), 2.20-2.34 (m, 2H, H-3, H-8), 2.46-2.57 (m, 1H, H-8), 2.86 (s, 3H, H-9), 2.94 (s, 3H, H-10), 2.98-3.27 (m, 2H, H-7), 4.70-4.95 (m, 2H, H-2, H-6), 9.83 (s, 1H, COOH) ppm. **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): $\delta = 16.7, 18.7$ (C-4), 22.0 (C-8), 28.1 (C-13), 29.8 (C-3), 31.4 (C-9), 40.4 (C-10), 50.9, 53.1 (C-7), 56.8, 57.6 (C-6), 77.3 (C-2), 81.3 (C-12), 156.6 (C-11), 170.0 (C-5), 172.4 (C-1) ppm. **IR** (ATR): 1741 (C=O), 1633 (C=O), 1122 (O=S=O) cm⁻¹. **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 296 (100) [M-Boc+H]⁺, 413 (41) [M+NH₄]⁺, 396 (14) [M+H]⁺. **HR-ESI-MS**: $m/z = 418.1506$ [M+Na]⁺, berechnet für C₁₆H₂₉NNaO₈S⁺: 418.1506. **R_f-Wert**: 0.10 (CH/EE, 1:1).

Allgemeine Vorschrift zur N-terminalen Boc-Entschützung der Verbindungen 209a und 209b

Die Didepsipeptide **209a** und **209b** werden in DCM vorgelegt. Bei 0 °C wird TFA (35 Äq.) zugegeben und anschließend über Nacht bei RT gerührt. Nach Reaktionsende wird eine ges. NaHCO₃-Lsg. zugegeben. Nach dem Trennen der beiden Phasen wird die organische Phase nochmals mit ges. NaHCO₃-Lsg. extrahiert. Zum Schluss wird sie über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wird nach dem Trocknen im HV über Nacht ohne weitere Reinigung umgesetzt.

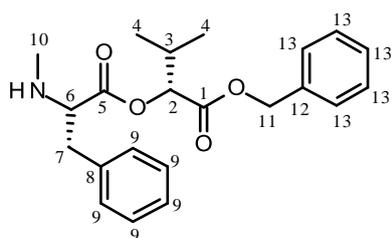
4.2.9 (L)-MeLeu-(D)-Hiv-OH (202a, SIS-017)



Edukt: Depsipeptid **209a** (2.800 g, 6.43 mmol). Die Reaktion liefert Verbindung **202a** als eine gelbe, viskose Flüssigkeit (2.10 g, 6.26 mmol) in quantitativer Ausbeute.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.93-1.07$ (m, 12H, H-4, H-9), 1.67-1.95 (m, 3H, H-7, H-8), 2.30-2.44 (m, 1H, H-3), 2.71 (s, 3H, H-10), 3.91-3.98 (m, 1H, H-6), 5.03 (d, 1H, ³J = 4Hz, H-2), 5.15 (d, 1H, ²J = 12.1 Hz, H-11), 5.25 (d, 1H, ²J = 12.1 Hz, H-11), 7.34-7.43 (m, 5H, H-13) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 16.7, 18.8, 21.2, 22.8$ (C-4, C-9), 24.8 (C-8), 29.8 (C-3), 32.2 (C-10), 38.9 (C-7), 60.1 (C-6), 67.6 (C-11), 79.1 (C-2), 128.6, 128.7, 128.8 (C-13), 134.8 (C-12), 168.3, 168.8 (C-1, C-5) ppm. **IR** (ATR): 1742 (C=O), 1738 (C=O) cm⁻¹. **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 336 (100) [M+H]⁺, 358 (1) [M+Na]⁺. **HR-ESI-MS**: $m/z = 336.2168$ [M+Na]⁺, berechnet für C₁₉H₃₀NO₄⁺: 336.2169. **R_f-Wert**: 0.44 (CH/EE, 1:1).

4.2.10 (L)-MePhe-(D)-Hiv-OH (202b, SIS-010)



Edukt: Dipeptid **209b** (8.00 g, 17.04 mmol). Die Reaktion liefert Verbindung **202b** als eine gelbe, viskose Flüssigkeit (6.28 g, 17.0 mmol) in quantitativer Ausbeute.

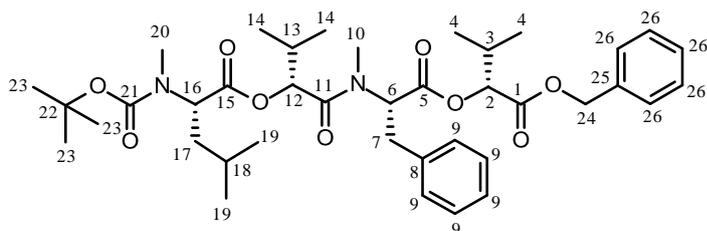
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.80 (d, 3H, 3J = 6.9 Hz, H-4), 0.85 (d, 3H, 3J = 6.8 Hz, H-4), 1.79 (s, 1H, NH), 2.11-2.21 (m, 1H, H-3), 2.38 (s, 3H, H-10), 2.88-3.06 (m, 2H, H-7), 3.58 (dd, 1H, 3J = 7.5 Hz, H-6), 4.81 (d, 1H, 3J = 4.6 Hz, H-2), 5.20 (m, 2H, H-11), 7.17-7.41 (m, 10H, H-9, H-13) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 17.1, 18.4 (C-4), 29.9 (C-3), 34.5 (C-10), 39.6 (C-7), 64.4 (C-6), 66.9 (C-11), 77.0 (C-2), 128.3, 128.4, 128.5, 129.1, 129.2 (C-9, C-13), 135.1, 137.0 (C-8, C-12), 169.4, 174.7 (C-1, C-5) ppm. **IR** (ATR): 1735 (C=O), 1610 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 370 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. 392 (1) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. **HR-ESI-MS**: m/z = 370.2013 $[\text{M}+\text{H}]^+$, berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{NO}_4$: 370.2013. **R_f-Wert**: 0.40 (CH/EE, 1:1).

4.3 Synthese der Tetradepsipeptide

Allgemeine Vorschrift zur Kupplung der Dipeptide **202a-b** und **201a-d** unter Ausbildung einer Amidbindung

Sowohl das Boc-geschützte Dipeptid **201a-d** (1.0 Äq.) als auch das Benzylgeschützte Dipeptid **202a-b** (1.0 Äq.) werden in DCM (10-20 mL) gelöst. Unter Argongas und bei 0 °C werden DIPEA (2.5 Äq.) und BOP-Cl (1.3 Äq.) zugegeben. Unter Aufwärmen auf RT wird die Reaktionsmischung für 1-3 d gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

4.3.1 Boc-(L)-MeLeu-(D)-Hiv-(L)-MePhe-(D)-Hiv-OBn (203a, SIS-011)

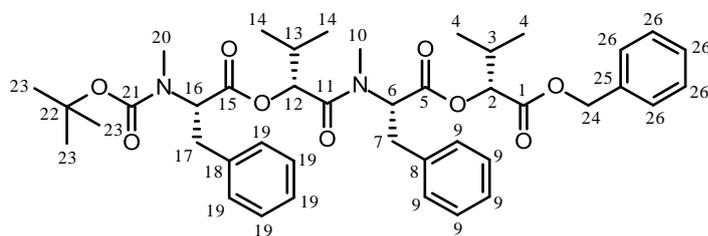


Edukte: Dipeptid **202b** (100.00 mg, 0.27 mmol) und **201a** (93.50 mg, 0.27 mmol). Laufmittel der chromatographischen Reinigung: CH/EE, 9:1. Als Produkt wird ein weißer Feststoff (153.00 mg, 0.22 mmol, 81 %) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 0.57, 0.69 (2m, 6H, H-19), 0.93, 1.00 (2m, 12H, H-4, H-14), 1.45, 1.47 (2s, 9H, H-23), 1.57 (m, 2H, H-3, H13, H18), 1.62-1.77 (m, 2H, H-17), 2.31 (m, 1H, H-13, H-3), 2.81, 2.84 (2s, 3H, H-10/20), 2.90-2.97 (m, 4H, H-7, H-10/20), 3.44-3.49 (m, 1H, H-7), 4.92-4.99, 4.73-4.79 (2m, 3H, H-2, H-12, H-16), 5.16, 5.27 (2dd, 2H, 2J = 12.6 Hz, H-24), 5.66 (m, 1H, H-6), 7.16-7.43 (m, 10H, H-9, H-26) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ = 16.5, 16.9, 18.8, 19.0 (C-19), 18.6, 21.0, 21.3, 23.2, 23.3 (C-4, C-14), 24.6, 24.8 (C-18), 28.4 (C-23), 29.4, 29.5, 30.0, 30.2 (C-3, C-13), 30.1, 31.8, 31.9 (C-10, C-20), 34.6 (C-7), 37.2, 37.7 (C-17), 55.7, 56.7 (C-2, C-12), 57.3, 57.4 (C-6), 67.0 (C-24), 74.8, 75.1 (C-2), 77.7, 77.8 (C-2, C-12), 79.6, 80.0 (C-22), 126.7, 126.8, 128.5, 128.6, 128.7 (C-9, C-26), 135.3, 136.6, 136.7 (C-8, C-25), 155.6, 156.2 (C-21), 169.3, 169.8, 170.0, 170.6, 170.7, 171.8, 171.9 (C-1, C-5, C-11, C-15) ppm. **IR** (ATR): 1753 (C=O), 1733 (C=O), 1677 (C=O), 1650 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 714 (100) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 697 (12) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 597

(2) $[M\text{-Boc+H}]^+$. **HR-ESI-MS:** $m/z = 719.3872$ $[M+\text{Na}]^+$, berechnet für $\text{C}_{39}\text{H}_{56}\text{N}_2\text{NaO}_9^+$: 719.3878. **R_f-Wert:** 0.68 (CH/EE, 1:1 + 0.5 % AcOH).

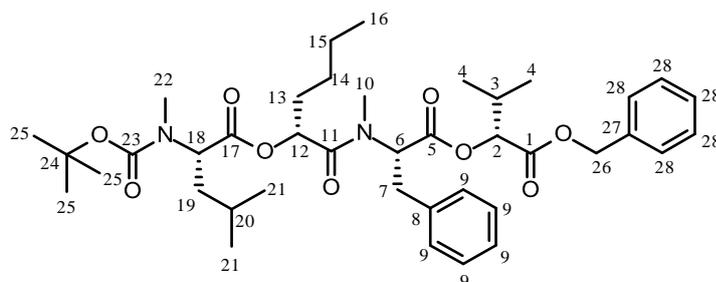
4.3.2 Boc-(L)-MePhe-(D)-Hiv-(L)-MePhe-(D)-Hiv-OBn (203b, SIS-019)



Edukte: Didepsipeptid **201b** (500.00 mg, 1.32 mmol) und **202b** (486.83 mg, 1.32 mmol). Laufmittel der chromatographischen Reinigung: CH/EE, 9:1. Die Reaktion liefert einen weißen Feststoff (766.00 mg, 1.05 mmol, 80 %).

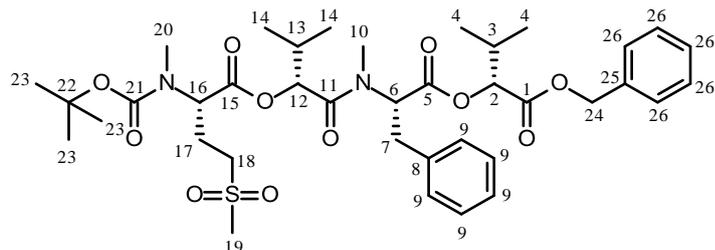
¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.51\text{-}1.10$ (m, 12H, H-4, H-14), 1.28, 1.36 (2s, 9H, H-23), 1.60 (m, 1H, H-3/13), 2.32 (m, 1H, H-3/13), 2.78, 2.84 (2s, 3H, H-10/20), 2.95, 2.97 (2s, 3H, H-10/20), 2.87-3.16 (m, 2H, H-7/17), 3.44-3.53, 3.27-3.39 (2m, 2H, H-7/17), 4.94-5.00 (m, 3H, H-2, H-12, H-6/16), 5.18-5.26 (m, 1H, H-6/16), 5.16, 5.28 (2d, 2H, $^2J = 12.1$ Hz, H-24), 5.69 (m, 2H, H-6/16), 7.15-7.45 (m, 15H, H-9, H-19, H-26) ppm. **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.5, 16.9, 18.6, 18.9$ (C-4, C-14), 28.1, 28.2 (C-23), 29.4 (C-3/13), 30.0 (C-3/13), 30.8, 31.1, 31.8 (C-10, C-20), 34.7, 35.1 (C-7, C-17), 57.3, 58.5, 60.2 (C-6, C-16), 67.1 (C-24), 75.1, 75.4, 77.8 (C-2, C-12), 79.4, 79.7 (C-22), 126.3, 126.4, 126.6, 126.8, 128.3, 128.4, 128.5, 128.6, 128.7, 128.8, 128.9, 135.3, 136.5, 137.3, 137.4 (C-8, C-9, C-18, C-19, C-25, C-26), 154.9, 156.1 (C-21), 169.4, 169.6, 169.8, 170.4, 170.7 (C-1, C-5, C-11, C-15) ppm. **IR** (ATR): 1737 (C=O), 1683 (C=O), 1662 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS:** m/z (%) = 748 (100) $[M+\text{NH}_4]^+$, 731 (14) $[M+\text{H}]^+$. **HR-ESI-MS:** $m/z = 753.3722$ $[M+\text{Na}]^+$, berechnet für $\text{C}_{42}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{NaO}_9^+$: 753.3722. **R_f-Wert:** 0.68 (CH/EE, 1:1).

4.3.3 Boc-(L)-MeLeu-(D)-Hca-(L)-MePhe-(D)-Hiv-OBn (203c, SIS-021)



Edukte: Didepsipeptid **201c** (2.30 g, 6.40 mmol) und **202b** (2.36 g, 6.40 mmol). Laufmittel der chromatographischen Reinigung: CH/EE, 9:1. Als Produkt wird ein weißer Feststoff (3.98 g, 5.59 mmol, 87 %) erhalten.

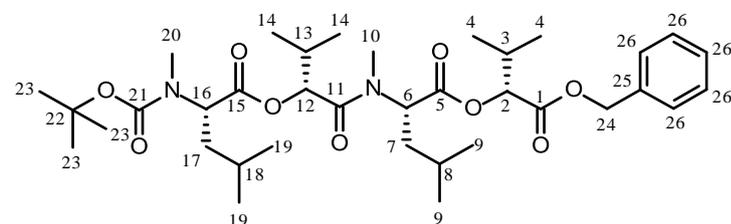
¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.76\text{-}1.03$ (m, 15H, H-4, H-16, H-21), 1.03-1.41 (m, 6H, H-13, H-14, H-15), 1.44, 1.46 (2s, 9H, H-25), 1.51-1.78 (m, 3H, H-19, H-20), 2.30 (m, 1H, H-3), 2.72-3.10 (m, 7H, H-10, H-22, H-7), 3.51-3.41 (m, 1H, H-7), 4.70-4.78 (m, 1H, H-18), 4.89-4.96 (m, 2H, H-2, H-18), 5.00-5.06 (m, 1H, H-12), 5.16 (d, 1H, $^2J = 12.7$ Hz, H-26), 5.27 (d, 1H, $^2J = 12.2$ Hz, H-26), 5.64-5.70 (dd, 1H, $^3J = 12.2$ Hz, 4.8 Hz, H-6), 7.12-7.46 (m, 10H, H-9, H-28) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.7, 16.9, 18.6, 21.3, 21.0, 22.1, 22.2, 23.2, 23.3$ (C-4, C-15, C-16, C-21), 24.6, 24.8 (C-20), 26.8, 27.1 (C-13), 28.3 (C-25, C-14), 29.9 (C-3), 30.0, 31.6 (C-10, C-22), 34.7 (C-7), 37.3, 37.7 (C-19), 55.7 (C-18), 56.7, 56.9 (C-6), 67.0 (C-26), 70.7, 80.0 (C-12), 77.7 (C-2), 79.5, 79.9 (C-24), 126.8, 128.4, 128.5, 128.6, 128.7 (C-9, C-28), 135.2, 136.6 (C-8, C-27), 155.6, 156.3 (C-23), 169.3, 170.8, 171.7, 171.9, 172.6, 172.8 (C-1, C-5, C-11, C-17) ppm. **IR** (ATR): 1735 (C=O), 1679 (C=O), 1656 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS:** m/z (%) = 728 (100) $[M+\text{NH}_4]^+$, 711 (17) $[M+\text{H}]^+$. **HR-ESI-MS:** $m/z = 733.4037$ $[M+\text{Na}]^+$, berechnet für $\text{C}_{40}\text{H}_{58}\text{NaN}_2\text{O}_9^+$: 733.4035. **R_f-Wert:** 0.68 (CH/EE, 1:1).

4.3.4 Boc-(L)-MeMet(O₂)-(D)-Hiv-(L)-MePhe-(D)-Hiv-OBn (203d, SIS-047)

Edukte: Dipeptid **202b** (215.00 mg, 0.58 mmol) und **201d** (230.14 mg, 0.58 mmol). Laufmittel der chromatographischen Reinigung: CH/EE, 7:3. Als Produkt wird ein farbloser Feststoff (291.00 mg, 0.39 mmol, 67 %) erhalten.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 0.50 (d, 3H, ³J = 6.9 Hz, H-4/14), 0.63-0.75 (m, 3H, H-4/14), 0.77-1.03 (m, 6H, H-4/14), 1.43 (s, 9H, H-23), 1.49-1.59 (m, 1H, H-3/13), 2.06-2.21 (m, 1H, H-18), 2.22-2.31 (m, 1H, H-3/13), 2.40-2.51 (m, 1H, H-18), 2.81 (s, 3H, H-19), 2.84-2.93 (m, 7H, H-10, H-20, H-7), 2.93-3.19 (m, 2H, H-17), 3.41 (dd, 1H, ²J = 14.9 Hz, ³J = 4.6 Hz, H-7), 4.62-4.90 (m, 1H, H-16), 4.90-4.95 (m, 2H, H-2, H-12), 5.11 (d, 1H, ²J = 12.2 Hz, H-24), 5.22 (d, 1H, ²J = 12.2 Hz, H-24), 5.55-5.65 (m, 1H, H-6), 7.08-7.41 (m, 10H, H-9, H-26) ppm. ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 14.0, 16.1, 16.7, 18.4 (C-4, C-14), 21.8 (C-18), 28.1 (C-23), 29.1, 29.8 (C-3, C-13), 30.6 (C-19), 31.4 (C-10/20), 34.4 (C-7), 40.4 (C-10/20), 51.4 (C-17), 56.2 (C-2/12), 57.1 (C-6), 66.8 (C-24), 75.3 (C-2/12), 77.5 (C-16), 80.3 (C-22), 126.6, 128.3, 128.4, 128.5 (C-9, C-26), 135.0, 136.4 (C-8, C-25), 156.1 (C-21), 169.0, 169.5, 170.2, 170.8 (C-1, C-5, C-11, C-15) ppm. IR (ATR): 1739 (C=O), 1703 (C=O), 1648 (C=O) cm⁻¹. HPLC-ESI-MS: m/z (%) = 764 (100) [M+NH₄]⁺, 747 (5) [M+H]⁺, 769 (1) [M+Na]⁺. HR-ESI-MS: m/z = 769.3353 [M+Na]⁺, berechnet für C₃₈H₅₄N₂NaO₁₁S⁺: 769.3341. R_F-Wert: 0.23 (CH/EE, 1:1).

4.3.5 Boc-(L)-MeLeu-(D)-Hiv-(L)-MeLeu-(D)-Hiv-OBn (203e, SIS-020)

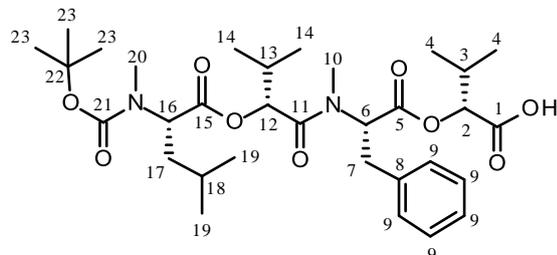


Edukte: Dipeptid **202a** (1.00 g, 2.98 mmol) und **201a** (1.03 g, 2.98 mmol). Laufmittel der chromatographischen Reinigung: CH/EE, 18:1. Als Produkt wird ein gelber Feststoff (1.24 g, 1.87 mmol, 63 %) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.85-1.07 (m, 24H, H-4, H-9, H-14, H-19), 1.45, 1.47 (2s, 9H, H-23), 1.35-1.63 (m, 2H, H-8, H-18), 2.05-2.18 (m, 1H, H-3/13), 2.19-2.34 (m, 1H, H-3/13), 2.83, 2.87 (2s, 3H, H-10/20), 2.96, 2.97 (2s, 3H, H-10/20), 4.75-4.82 (m, 1H, H-6/16), 4.86-4.91 (m, 1H, H-2/12), 4.95-5.02 (m, 1H, H-6/16), 5.09-5.17 (m, 4H, H-24, H-2/11), 5.22 (d, 1H, ²J = 12.1 Hz, H-24), 5.32-5.39 (m, 1H, H-2/12), 7.30-7.40 (m, 5H, H-26) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 16.9, 17.0, 18.5, 18.7, 19.1, 19.2, 20.9, 21.0, 21.2, 22.2, 22.8, 23.1, 23.2, 23.3 (C-4, C-9, C-14, C-19), 24.5, 24.7 (C-8, C-18), 28.3 (C-23), 29.7, 29.8, 29.9 (C-3, C-13), 30.0, 31.2 (C-10, C-20), 37.2, 37.7 (C-7, C-17), 55.6, 56.7, 54.4, 54.5 (C-6, C-16), 66.9 (C-24), 75.2, 75.3, 77.5, 77.7 (C-2, C-12), 79.6, 79.9 (C-22), 128.4, 128.5, 128.6 (C-26), 135.2 (C-25), 156.3, 155.6 (C-21), 169.3, 169.7, 169.9, 171.4, 171.8, 171.9 (C-1, C-5, C-11, C-15) ppm. IR (ATR): 1726 (C=O), 1682 (C=O), 1649 (C=O) cm⁻¹. HPLC-ESI-MS: m/z (%) = 680 (100) [M+NH₄]⁺, 663 (13) [M+H]⁺. HR-ESI-MS: m/z = 685.4031 [M+Na]⁺, berechnet für C₃₆H₅₈O₉NaN₂⁺: 685.4035. R_F-Wert: 0.72 (CH/EE, 1:1).

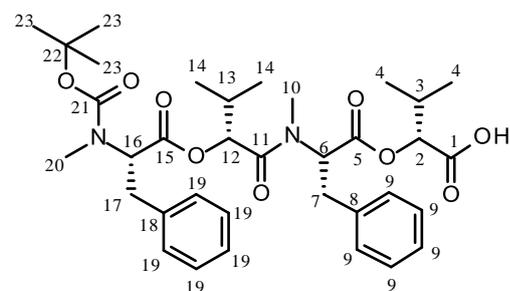
Allgemeine Vorschrift zur hydrogenolytischen Spaltung der Verbindungen 203a-d

Die Boc-geschützten Tetradepsipeptide **203a-d** werden je nach Löslichkeit in EtOH oder DCM vorgelegt und mit Pd/C (10 %ig, 10 mol%) bei RT über Nacht hydriert. Nach Reaktionsende wird der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach dem Trocknen im HV wird das Produkt erhalten, das – außer bei Carbonsäure **200a** – ohne weitere Reinigung umgesetzt wird.

4.3.6 Boc-(L)-MeLeu-(D)-Hiv-(L)-MePhe-(D)-Hiv-OH (211a, SIS-026)

Edukt: Depsipeptid **203a** (540.00 mg, 0.77 mmol). Eine säulenchromatographische Reinigung (Laufmittel: CH/EE, 7:3) liefert Carbonsäure **211a** als einen farblosen Feststoff. (320.50 mg, 0.53 mmol, 68 %).

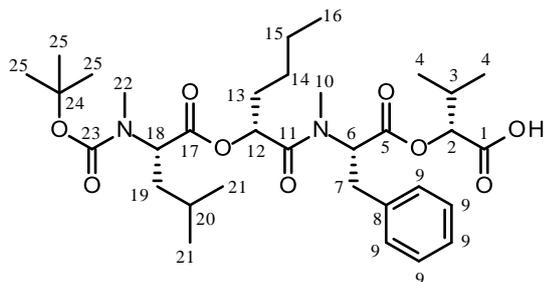
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 0.51-1.05 (m, 18H, H-4, H-14, H-19), 1.43, 1.45 (2s, 9H, H-23), 1.50-1.83 (m, 4H, H-3/13, H-17, H-18), 2.33 (m, 2H, H-3/13), 2.79 (s, 3H, H-10/20), 2.89-3.15 (m, 4H, H-7, H-10/20), 3.44 (m, 1H, H-7), 4.68-5.11 (m, 4H, H-2, H-6, H-12, H-16), 7.35-7.11 (m, 5H, H-9) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ = 14.1, 16.5, 171.1, 18.9, 19.3, 20.9, 21.2, 23.2 (C-4, C-14, C-19), 24.5, 24.8 (C-18), 28.3 (C-23), 29.3, 29.4 (C-3/13), 29.7 (C-10/20), 30.2 (C-3/13), 34.3 (C-7), 37.1, 37.4 (C-17), 55.8, 56.7, 75.3, 79.9, 80.0 (C-2, C-6, C-12, C-16), 80.5, 80.7 (C-22), 126.6, 128.5, 128.7, 128.8 (C-9), 137.0 (C-8), 155.6, 156.4 (C-21), 169.9, 171.1, 171.5, 171.8 (C-1, C-5, C-11, C-15), 176.5 (COOH) ppm. **IR** (ATR): 1702 (C=O), 1647 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 624 (100) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 607 (43) $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HR-ESI-MS**: m/z = 629.3409 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, berechnet für $\text{C}_{32}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{NaO}_9^+$: 629.3409. **R_f-Wert**: 0.15 (CH/EE, 1:1).

4.3.7 Boc-(L)-MePhe-(D)-Hiv-(L)-MePhe-(D)-Hiv-OH (211b, SIS-024)

Edukt: Depsipeptid **203b** (500.00 mg, 0.68 mmol). Die Hydrierung liefert einen farblosen Feststoff (409.00 mg, 0.64 mmol, 93 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.53-1.17 (m, 12H, H-4, H-14), 1.29, 1.36 (2s, 9H, H-23), 1.61-1.83 (m, 1H, H-3/13), 2.34 (m, 1H, H-3/13), 2.59-3.60 (m, 10H, H-7, H-17, H-10, H-20), 4.85-5.64 (m, 4H, H-2, H-6, H-12, H-16), 6.96-7.70 (m, 10H, H-9, H-19) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 16.6, 16.7, 17.0, 17.1, 18.6, 18.8 (C-4, C-14), 28.1, 28.2 (C-23), 29.5, 29.9 (C-3, C-13), 30.8, 31.1, 32.1, 32.2 (C-10, C-20), 34.4, 34.5, 34.6, 35.0 (C-7, C-17), 57.6, 57.9, 58.5, 60.3 (C-6, C-16), 75.5, 75.1, 77.2, 77.4 (C-2, C-12), 80.1, 80.2 (C-22), 126.4, 126.6, 126.8, 127.1, 128.3, 128.4, 128.6, 128.7, 128.8 (C-9, C-19), 136.5, 137.1, 137.4 (C-8, C-18), 155.3, 156.2 (C-21), 170.0, 170.2, 170.3, 170.7, 171.0 (C-5, C-11, C-15), 172.4, 172.7 (C-1) ppm. **IR** (ATR): 1737 (C=O), 1663 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 658 (100) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 641 (60) $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HR-ESI-MS**: m/z = 663.3252 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, berechnet für $\text{C}_{35}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{NaO}_9^+$: 663.3252. **R_f-Wert**: 0.16 (CH/EE, 1:1).

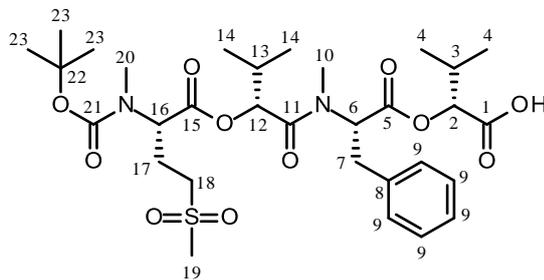
4.3.8 Boc-(L)-MeLeu-(D)-Hca-(L)-MePhe-(D)-Hiv-OH (211c, SIS-025)



Edukt: Depsipeptid **203c** (2.50 g, 3.52 mmol). Die Hydrierung liefert einen farblosen, schaumartigen Feststoff (1.96 g, 3.16 mmol, 90 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.76-1.10 (m, 15H, H-4, H-21, H-16), 1.06-1.41 (m, 6H, H-13, H-14, H-15), 1.44, 1.47 (2s, 9H, H-25), 1.51-1.92 (m, 3H, H-19, H-20),

2.25-2.40 (m, 1H, H-3), 2.81, 2.82 (2s, 3H, H-10/22), 2.90-3.11 (m, 4H, H-10/22, H-7), 3.36-3.54 (m, 1H, H-7), 4.74, 4.91 (2m, 1H, H-18), 4.98 (m, 1H, H-2), 5.06, 5.12 (2m, 1H, H-12), 5.48-5.59 (m, 1H, H-6), 7.17-7.34 (m, 5H, H-9), 10.48 (s, 1H, COOH) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 13.7 (C-16), 16.9, 18.6 (C-4), 21.0, 21.2 (C-15), 22.2, 23.2 (C-21), 24.5, 24.8 (C-20), 26.8, 27.2 (C-14), 28.3 (C-25), 29.8, 29.9 (C-13), 30.0 (C-3), 30.1, 30.3, 32.2, 32.3 (C-10, C-22), 34.6, 34.7 (C-7), 37.2, 37.6 (C-19), 55.7, 56.7 (C-18), 57.7, 57.9 (C-6), 70.6, 71.1 (C-12), 77.3 (C-2), 80.1, 80.2 (C-24), 126.8, 128.5, 128.8 (C-9), 136.5 (C-8), 155.8, 156.6 (C-23), 170.2, 170.9, 171.8, 171.9, 172.4, 172.8, 173.1 (C-1, C-5, C-11, C-17) ppm. **IR** (ATR): 1737 (C=O), 1695 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 638 (100) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 621 (79) $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HR-ESI-MS**: m/z = 643.3564 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, berechnet für $\text{C}_{33}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{NaO}_9^+$: 643.3565. **R_f-Wert**: 0.21 (CH/EE, 1:1).

4.3.9 Boc-(L)-MeMet(O₂)-(D)-Hiv-(L)-MePhe-(D)-Hiv-OH (211d, SIS-050)

Edukt: Depsipeptid **203d** (222.00 mg, 0.30 mmol). Die Hydrierung liefert die freie Carbonsäure **211d** als einen farblosen Feststoff. (195.4 mg, 0.30 mmol) in quantitativer Ausbeute.

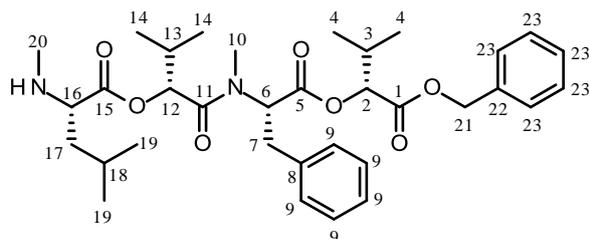
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 0.57 (d, 3H, 3J = 6.3 Hz, H-4/14), 0.67-0.75 (m, 3H, H-4/14), 1.02 (d, 6H,

3J = 6.8 Hz, H-4/14), 1.46 (s, 9H, H-23), 1.58-1.72 (m, 1H, H-3/13), 2.14-2.25 (m, 1H, H-18), 2.26-2.37 (m, 1H, H-3/13), 2.43-2.55 (m, 1H, H-18), 2.84 (s, 3H, H-19), 2.89-3.02 (m, 8H, H-10, H-20, H-7, H-17), 3.07-3.27 (m, 1H, H-17), 3.40-3.52 (m, 1H, H-7), 4.65-5.04 (m, 3H, H-2, H-12, H-16), 5.55-5.65 (m, 1H, H-6), 7.31-7.41 (m, 5H, H-9) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ = 16.4, 16.9 (C-14), 18.6, 18.7 (C-4), 22.0 (C-18), 28.2 (C-23), 29.3 (C-13), 29.9 (C-3), 30.8 (C-19), 32.0 (C-10/20), 34.5 (C-7), 40.5 (C-10/20), 51.7 (C-17), 56.4 (C-12), 57.6 (C-6), 75.6 (C-2), 77.4 (C-16), 80.9 (C-22), 126.8, 128.6, 128.7 (C-9), 136.4 (C-8), 156.4 (C-21), 170.0, 170.2 (C-5, C-11, C-15), 171.7 (C-1) ppm. **IR** (ATR): 1736 (C=O), 1660 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 674 (100) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 657 (12) $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HR-ESI-MS**: m/z = 679.2871 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{NaO}_{11}\text{S}^+$: 679.2871. **R_f-Wert**: 0.07 (CH/EE, 1:1).

Allgemeine Vorschrift zur N-terminalen Boc-Entschützung der Verbindungen 203a und 203e

Tetradepsipeptide **199a** und **199e** werden in DCM vorgelegt und bei 0 °C mit TFA (35 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei RT gerührt. Nach Reaktionsende wird eine ges. NaHCO_3 -Lsg. zugegeben. Nach dem Trennen der beiden Phasen, wird die organische Phase nochmals mit ges. NaHCO_3 -Lsg. extrahiert. Sie wird dann über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das Rohprodukt wird nach dem Trocknen im HV über Nacht ohne weitere Reinigung umgesetzt.

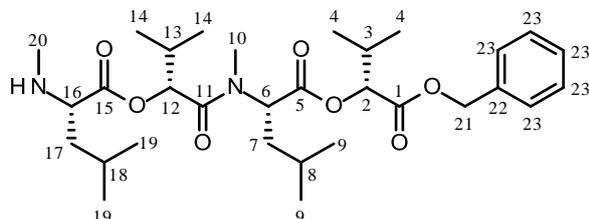
4.3.10 (L)-MeLeu-(D)-Hiv-(L)-MePhe-(D)-Hiv-OBn (210a, SIS-023)



Edukt: Depsipeptid **203a** (595.00 mg, 0.85 mmol). Die Reaktion liefert Verbindung **210a** in einer quantitativen Ausbeute als eine gelbe, viskose Flüssigkeit (510.00 mg, 0.85 mmol).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.59 (d, 3H, 3J = 6.8 Hz, H-4/14/19), 4.60 (d, 3H, 3J = 6.8 Hz, H-4/14/19), 0.90-1.01 (m, 12H, H-4/14/19), 1.42-1.57 (m, 2H, H-17), 1.58-1.83 (m, 2H, H-3/13, H-18), 2.25-2.36 (m, 1H, H-3/13), 2.39 (s, 3H, H-10/20), 2.43 (s, 1H, NH), 2.90-2.99 (m, 1H, H-7), 2.95 (s, 3H, H-10/20), 3.30-3.39 (m, 1H, H-16), 3.47 (m, 1H, H-7), 4.97 (d, 1H, 3J = 4.3 Hz, H-2/12), 5.03 (d, 1H, 3J = 4.4 Hz, H-2/12), 5.27 (d, 1H, 2J = 12.1 Hz, H-21), 5.16 (d, 1H, 2J = 12.1 Hz, H-21), 5.66 (dd, 1H, 3J = 11.9, 4.7 Hz, H-6), 7.17-7.44 (m, 10H, H-9, H-23) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 16.5, 16.9, 18.6, 19.0, 22.5 (C-4, C-14, C-19), 24.9 (C-18), 29.5, 30.1 (C-3, C-13), 31.9, 34.5 (C-10, C-20), 34.7 (C-7), 42.4 (C-17), 57.5 (C-6), 61.3 (C-16), 67.1 (C-21), 74.8, 77.8 (C-2, C-12), 126.8, 128.5, 128.6, 128.8 (C-9, C-23), 135.2, 136.7 (C-8, C-22), 169.3, 170.0, 170.6 (C-1, C-5, C-11, C-15) ppm. **IR** (ATR): 1735 (C=O), 1658 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 597 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HR-ESI-MS**: m/z = 597.3535 $[\text{M}+\text{H}]^+$, berechnet für $\text{C}_{34}\text{H}_{49}\text{N}_2\text{O}_7^+$: 597.3534. **R_f-Wert**: 0.17 (CH/EE, 1:1).

4.3.11 (L)-MeLeu-(D)-Hiv-(L)-MeLeu-(D)-Hiv-OBn (210b, SIS-034)



Edukt: Depsipeptid **203b** (1.42 g, 2.15 mmol). Die Reaktion liefert Verbindung **210b** als eine gelbe, viskose Flüssigkeit (1.13 g, 2.02 mmol, 94 %).

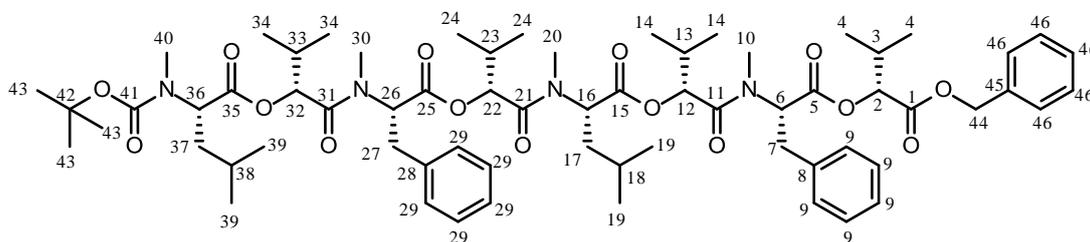
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.84-1.05 (m, 24H, H-4, H-9, H-14, H-19), 1.23 (s, 1H, NH), 1.35-1.54 (3H, H-7/17, H-8/18), 1.63-1.77 (m, 3H, H-7/17, H-8/18), 2.07-2.18 (m, 1H, H-3/13), 2.19-2.29 (m, 1H, H-3/13), 2.34 (s, 3H, H-10/20), 2.97 (s, 3H, H-10/20), 3.30 (t, 1H, 3J = 7.2 Hz, H-6/16), 4.83-4.91 (d, 1H, 3J = 4.2 Hz, H-2/12), 5.05-5.10 (m, 1H, H-21), 5.15-5.21 (m, 2H, H-2/12, H-21), 5.30-5.36 (dd, 1H, 3J = 10.5, 5.5 Hz, H-6/16), 7.26-7.36 (m, 5H, H-23) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 16.8, 16.9, 18.4, 19.1, 21.0, 22.3, 22.5, 23.2 (C-4, C-9, C-14, C-19), 24.6, 24.8 (C-8, C-18), 29.7, 30.0 (C-3, C-13), 31.3, 34.5 (C-10, C-20), 37.1, 42.5 (C-7, C-17), 54.6, 61.2 (C-6, C-16), 66.8 (C-21), 74.8, 77.6 (C-2, C-12), 128.3, 128.4, 128.5, 135.1 (C-23), 169.1, 169.8, 171.3, 175.3 (C-1, C-5, C-11, C-15) ppm. **IR** (ATR): 1737 (C=O), 1666 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 563 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 585 (1) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. **HR-ESI-MS**: m/z = 563.3691 $[\text{M}+\text{H}]^+$, berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{51}\text{N}_2\text{O}_7^+$: 563.3681. **R_f-Wert**: 0.16 (CH/EE, 1:1).

4.4 Synthese der linearen Octadepsipeptide

Allgemeine Vorschrift zur Kupplung der Tetradsipeptide **210** und **211** unter Ausbildung einer Amidbindung

Sowohl die Boc-entschützten Depsipeptide **210a** und **210e** (1.0 Äq.) als auch die Benzyl-entschützten Depsipeptide **211a-d** (1.0 Äq.) werden in DCM (10-20 mL) gelöst. Unter Argongas und bei 0 °C werden DIPEA (2.5 Äq.) und BOP-Cl (1.3 Äq.) zugegeben. Unter Aufwärmen auf RT wird die Reaktionsmischung für 1-3 d gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

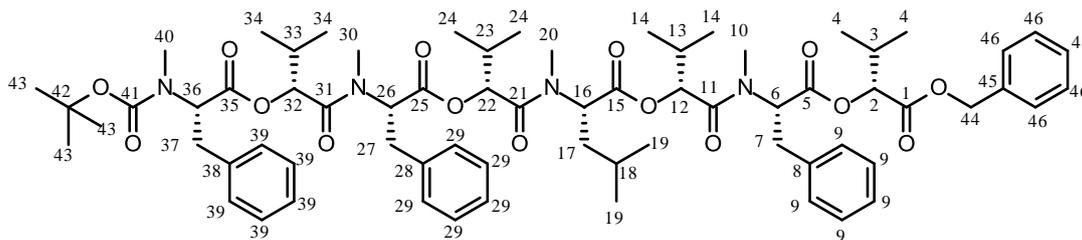
4.4.1 Boc-(L)-MeLeu-(D)-Hiv-(L)-MePhe-(D)-Hiv-(L)-MeLeu-(D)-Hiv-(L)-MePhe-(D)-Hiv-OBn (**212a**, SIS-030)



Edukte: Tetradsipeptide **211a** (20.00 mg, 0.03 mmol) und **210a** (19.67 mg, 0.03 mmol). Laufmittel der chromatographischen Reinigung: CH/EtOH, 19:1. Als Produkt wird ein farbloser Feststoff (29.70 mg, 0.03 mmol, 76 %) erhalten.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 0.48-0.63 (m, 6H, H-4/14/24/34), 0.63-0.81 (m, 6H, H-4/14/24/34), 0.80-1.13 (m, 24H, H-4/14/24/34, H-18, H-19, H-38, H-39), 1.45, 1.47 (2s, 9H, H-43), 1.52-1.81 (m, 6H, H-3/13/24/33, H-17, H-37), 2.11-2.22 (m, 1H, H-3/13/23/33), 2.26-2.39 (H-3/13/23/33), 2.77-3.19 (m, 14H, H-10, H-20, H-30, H-40, H-7/27), 3.40-3.52 (m, 2H, H-7/27), 4.70-5.36 (m, 8H, H-2, H-6/26, H-12, H-16, H-22, H-32, H-36), 5.56-5.71 (m, 2H, H-6/26), 7.15-7.44 (m, 15H, H-9, H-29, H-46) ppm. ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 16.2, 16.4, 16.5, 17.0, 18.6, 18.9, 19.0, 19.3, 21.0, 21.1, 21.3, 22.7, 23.0, 23.2, 23.3, 23.4 (C-4, C-14, C-18, C-19, C-24, C-34, C-38, C-39), 24.6, 24.8 (C-3/13/23/33), 28.4 (C-43), 29.4, 29.6, 29.7 (C-3, C-13, C-23, C-33), 30.1, 31.5, 31.6 (C-10, C-20, C-30, C-40), 34.6, 34.8 (C-7, C-27), 37.2, 37.4, 37.7 (C-17, C-37), 54.5, 56.8, 57.3, 60.4, 75.5, 77.8 (C-2, C-6, C-12, C-16, C-22, C-26, C-32, C-36), 67.1 (C-44), 126.7, 126.8, 128.6, 128.7 (C-9, C-29, C-46), 135.2, 136.6 (C-8, C-28, C-45), 156.3 (C-41), 169.3, 170.1, 170.2, 170.7, 171.1 (C-1, C-5, C-11, C-15, C-21, C-25, C-31, C-35) ppm. IR (ATR): 1732 (C=O), 1650 (C=O) cm⁻¹. HPLC-ESI-MS: m/z (%) = 1203 (100) [M+NH₄]⁺, 1208 (2) [M+Na]⁺, 1085 (2) [M-Boc+H]⁺. HR-ESI-MS: m/z = 1208.6797 [M+Na]⁺, berechnet für C₆₆H₉₆N₄NaO₁₅⁺: 1208.6797. R_f-Wert: 0.88 (CH/EE, 1:1).

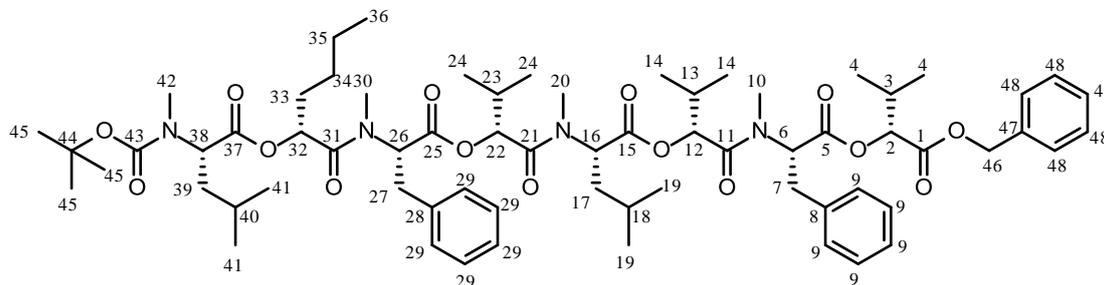
**4.4.2 Boc-(L)-MePhe-(D)-Hiv-(L)-MePhe-(D)-Hiv-(L)-MeLeu-(D)-Hiv-(L)-MePhe-(D)-Hiv-OBn
(212b, SIS-027)**



Edukte: Tetradepsipeptide **211b** (100.00 mg, 0.16 mmol) und **210a** (93.13 mg, 0.16 mmol). Laufmittel der chromatographischen Reinigung: CH/EtOH, 50:1. Als Produkt wird ein weißer Feststoff (59.00 mg, 0.05 mmol, 31 %) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.50-0.66 (m, 6H, H-4/14/24/34), 0.67-0.81 (m, 6H, H-4/14/24/34), 0.81-1.16 (m, 18H, H-4/14/24/34, H-19), 1.28, 1.36 (2s, 9H, H-43), 1.53-1.68 (m, 2H, H-23, H-33), 1.69-1.81 (m, 2H, H-17), 2.05-2.24 (m, 1H, H-3), 2.24-3.59 (m, 1H, H-13), 2.73-3.59 (m, 16H, H-10, H-20, H-30, H-40, H-7, H-27, H-37), 4.89-5.42 (m, 8H, H-2, H-6, H-12, H-16, H-22, H-32, H-44), 5.55-5.76 (m, 2H, H-26, H-36), 7.10-7.49 (m, 20H, H-9, H-29, H-39, H-46) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 16.2, 16.3, 16.4, 17.0, 18.6, 18.9, 19.2, 21.1, 23.4 (C-4, C-14, C-19, C-24, C-34), 28.1, 28.2 (C-43), 29.3, 29.6, 30.1 (C-3, C-13, C-23, C-33), 31.0, 31.5, 31.6, 32.1 (C-10, C-20, C-30, C-40), 34.6, 34.8, 35.1 (C-7, C-27, C-37), 37.4 (C-17), 54.5, 57.3 (C-6, C-26, C-36), 58.4, 60.2, 75.2, 75.4, 75.5, 76.1 (C-2, C-12, C-22, C-32), 67.0 (C-44), 77.8 (C-16), 126.8, 128.2, 128.4, 128.5, 128.6, 128.7, 128.8, 135.3, 136.6, 137.0, 137.5 (C-8, C-9, C-28, C-29, C-38, C-39, C-45, C-46), 155.2 (C-41), 170.2, 169.7, 170.0, 170.1, 170.6, 171.1 (C-1, C-5, C-11, C-15, C-21, C-25, C-31, C-35) ppm. **IR** (ATR): 1731 (C=O), 1700 (C=O), 1650 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 1237 (100) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 1119 (2) $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+$, 1242 (1) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. **HR-ESI-MS**: m/z = 1241.6608 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, berechnet für $\text{C}_{69}\text{H}_{94}\text{N}_4\text{NaO}_{15}^+$: 1241.6608. **R_f-Wert**: 0.62 (CH/EE, 1:1).

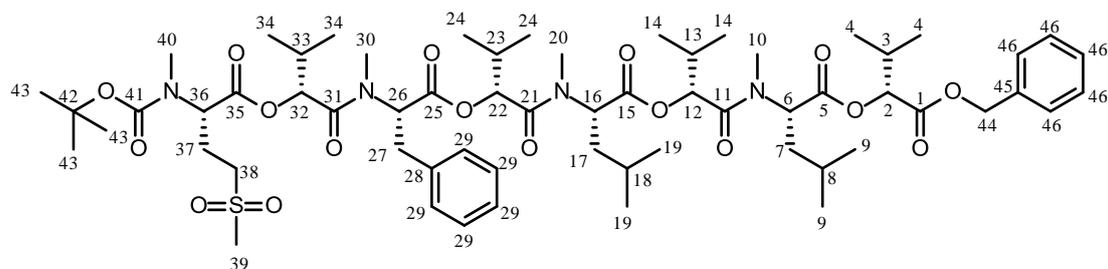
**4.4.3 Boc-(L)-MeLeu-(D)-Hca-(L)-MePhe-(D)-Hiv-(L)-MeLeu-(D)-Hiv-(L)-MePhe-(D)-Hiv-OBn
(212c, SIS-028)**



Edukte: Tetradepsipeptide **210a** (150.00 mg, 0.25 mmol) und **211c** (156.04 mg, 0.25 mmol). Laufmittel der chromatographischen Reinigung: CH/EtOH, 20:1. Als Produkt wird ein farbloser Feststoff (237.00 mg, 0.16 mmol, 64 %) erhalten.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 0.76-1.16 (m, 39H, H-4, H-14, H-19, H-24, H-33, H-34, H-35, H-36, H-41), 1.45, 1.47 (2s, 9H, H-45), 1.53-2.03 (m, 7H, H-3/13/23, H-17, H-18, H-39, H-40), 2.08-2.25, 2.25-2.41 (2m, 2H, H-3/13/23), 2.75-2.87 (m, 3H, H-10/20/30/42), 2.88-3.22 (m, 12H, H-10/20/30/42, H-7/27), 3.36-3.56 (m, 2H, H-7/27), 4.70-5.76 (m, 10H, H-2, H-6, H-12, H-16, H-22, H-26, H-32, H-38, H-46), 7.12-7.49 (m, 15H, H-9, H-29, H-48) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 13.6, 14.1, 16.2, 16.9, 18.6, 18.8, 19.2, 21.0, 21.3, 22.1, 22.6, 23.2, 23.3 (C-4, C-14, C-19, C-24, C-34, C-35, C-36, C-41), 24.5, 24.7 (C-18, C-40, C-3/13/23), 27.1 (C-33), 28.3 (C-45), 29.3, 29.7, 30.0 (C-3, C-13, C-23), 31.4, 31.5, 31.9 (C-10, C-20, C-30, C-42), 34.5, 34.8 (C-7, C-27), 37.3, 37.4, 37.6 (C-17, C-39), 54.5, 55.7, 57.2, 70.9, 75.5, 76.0, 77.7 (C-2, C-6, C-12, C-16, C-22, C-26, C-32, C-38), 67.0 (C-46), 79.5, 79.9 (C-44), 126.6, 126.8, 128.4, 128.5, 128.6, 128.7, 128.8 (C-9, C-29, C-48), 135.3, 136.6 (C-8, C-28, C-47), 156.3 (C-43), 169.2, 170.1, 170.6, 171.0, 171.6, 171.7 (C-1, C-5, C-11, C-15, C-21, C-25, C-31, C-37) ppm. **IR** (ATR): 1731 (C=O), 1650 (C=O) cm⁻¹. **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 1217 (100) [M+NH₄]⁺, 1222 (16) [M+Na]⁺, 1100 (2) [M-Boc+H]⁺. **HR-ESI-MS**: m/z = 1221.6994 [M+Na]⁺, berechnet für C₆₇H₉₈N₄NaO₁₅⁺: 1221.6921. **R_f-Wert**: 0.70 (CH/EE, 1:1).

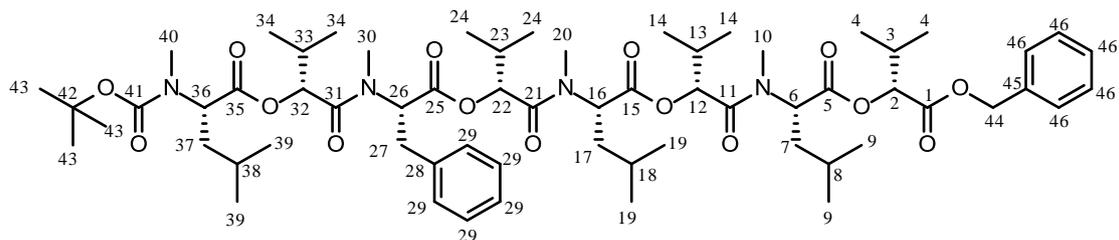
4.4.4 Boc-(L)-MeMet(O₂)-(D)-Hiv-(L)-MePhe-(D)-Hiv-(L)-MeLeu-(D)-Hiv-(L)-MeLeu-(D)-Hiv-OBn (212d, SIS-055)



Edukte: Tetradepsipeptide **211d** (100.00 mg, 0.15 mmol) und **210e** (85.68 mg, 0.315 mmol). Laufmittel der chromatographischen Reinigung: CH/EE, 6:4. Als Produkt wird ein gelber Feststoff (178.00 mg, 0.15 mmol, 97 %) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.41-1.09 (m, 38H, H-4, H-8, H-9, H-14, H-18, H-19, H-24, H-34), 1.44 (s, 9H, H-43), 1.50-1.64 (m, 2H, H-3/13/23/33), 1.64-1.90 (m, 4H, H-7, H-17), 2.06-2.35 (m, 3H, H-3/13/23/33, H-37), 2.40-2.55 (m, 1H, H-37), 2.77-3.27 (m, 15H, H-20, H-20, H-30, H-40, H-27, H-38, H-39), 3.33-3.55 (m, 1H, H-27), 4.79-5.75 (m, 8H, H-2, H-6, H-12, H-16, H-22, H-26, H-32, H-36, H-44), 7.09-7.42 (m, 10H, H-29, H-46) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 14.1, 16.1, 16.3, 16.5, 16.9, 18.5, 19.1, 19.2, 21.0, 22.1, 23.3 (C-4, C-8, C-9, C-14, C-18, C-19, C-24, C-34, C-37), 28.2 (C-43), 29.2, 29.6, 29.9 (C-3, C-13, C-23, C-33), 30.7, 31.1, 31.4, 32.0 (C-10, C-20, C-30, C-40), 34.7 (C-27), 37.1, 37.3 (C-7, C-17), 40.5 (C-39), 51.4 (C-38), 54.3, 54.4, 57.4, 60.3, 64.8, 75.7, 76.0, 77.4 (C-2, C-6, C-12, C-16, C-22, C-26, C-32, C-36), 66.9 (C-44), 80.4, 80.8 (C-42), 126.7, 128.4, 128.5, 128.6, 128.8 (C-29, C-46), 135.1, 136.8 (C-28, C-45), 156.2 (C-41), 169.2, 170.0, 170.1, 170.9, 171.3 (C-1, C-5, C-11, C-15, C-21, C-25, C-31, C-35) ppm. **IR** (ATR): 1736 (C=O), 1654 (C=O) cm⁻¹. **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 1219 (100) [M+NH₄]⁺. **HR-ESI-MS**: m/z = 1224.6351 [M+Na]⁺, berechnet für C₆₂H₉₆N₄NaO₁₇S⁺: 1224.6416. **R_f-Wert**: 0.26 (CH/EE, 1:1).

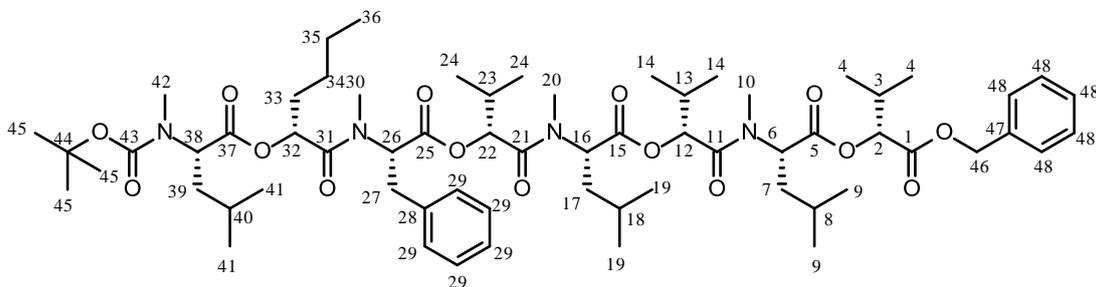
**4.4.5 Boc-(L)-MeLeu-(D)-Hiv-(L)-MePhe-(D)-Hiv-(L)-MeLeu-(D)-Hiv-(L)-MeLeu-(D)-Hiv-OBn
(212e, SIS-039)**



Edukte: Tetradepsipeptide **211a** (195.00 mg, 0.32 mmol) und **210e** (180.86 mg, 0.32 mmol). Laufmittel der chromatographischen Reinigung: CH/EtOH, 50:1. Als Produkt wird ein farbloser Feststoff (219.30 mg, 0.19 mmol, 59 %) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 0.76-1.15 (m, 42H, H-4, H-9, H-14, H-19, H-24, H-34, H-39), 1.45, 1.47 (2s, 9H, H-43), 1.51-1.66 (m, 3H, H-8, H-18, H-38), 1.66-1.94 (m, 6H, H-7, H-17, H-37), 2.09-2.22, 2.22-2.38 (2m, 4H, H-3, H-13, H-23, H-33), 2.78-3.22 (m, 13H, H-27, H-10, H-20, H-30, H-40), 3.44-3.54 (m, 1H, H-27), 4.72-5.44 (m, 9H, H-2, H-6, H-12, H-16, H-22, H-32, H-36, H-44), 5.57-5.72 (m, 1H, H-26), 7.16-7.42 (m, 10H, H-29, H-46) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ = 16.2, 16.3, 16.4, 16.5, 16.6, 16.9, 17.0, 18.5, 18.6, 18.7, 18.9, 19.0, 19.2, 19.3, 19.3, 19.5, 19.7, 20.9, 21.1, 21.3, 22.2, 22.7, 22.9, 23.1, 23.2, 23.2, 23.4 (C-4, C-9, C-14, C-19, C-24, C-34, C-39), 24.3, 24.5, 24.7 (C-8, C-18, C-38), 28.3 (C-43), 29.3, 29.4, 29.6, 29.7, 29.9, 30.0, 30.2, 31.1, 31.5, 31.9, 32.1 (C-3, C-13, C-23, C-33, C-10, C-20, C-30, C-40), 34.8 (C-27), 36.3, 37.1, 37.2, 37.4, 37.7 (C-7, C-17, C-37), 54.4, 54.5, 55.7, 56.7, 57.5, 57.9, 74.8, 75.1, 75.8, 76.0, 77.5 (C-2, C-6, C-12, C-16, C-22, C-26, C-32, C-36), 67.0 (C-44), 79.5, 79.9 (C-42), 126.5, 126.7, 128.4, 128.5, 128.6, 128.7 (C-29, C-46), 135.2, 137.0 (C-28, C-45), 155.6, 156.3 (C-41), 169.3, 169.7, 170.1, 171.1, 171.3, 171.5, 171.8 (C-1, C-5, C-11, C-15, C-21, C-25, C-31, C-35) ppm. **IR** (ATR): 1733 (C=O), 1699 (C=O), 1652 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 1169 (100) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 1052 (1) $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+$. **HR-ESI-MS**: m/z = 1173.6960 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, berechnet für $\text{C}_{63}\text{H}_{98}\text{N}_4\text{NaO}_{15}^+$: 1173.6921. **R_f-Wert**: 0.64 (CH/EE, 1:1).

**4.4.6 Boc-(L)-MeLeu-(D)-Hca-(L)-MePhe-(D)-Hiv-(L)-MeLeu-(D)-Hiv-(L)-MeLeu-(D)-Hiv-OBn
(212f, SIS-038)**



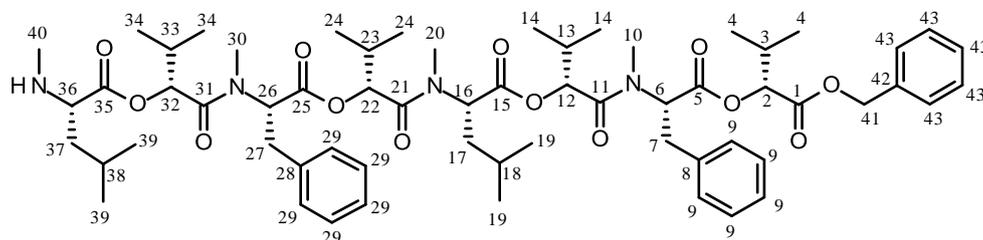
Edukte: Tetradepsipeptide **210e** (200.00 mg, 0.36 mmol) und **211c** (220.63 mg, 0.36 mmol). Laufmittel der chromatographischen Reinigung: CH/EtOH, 19:1. Als Produkt wird ein farbloser Feststoff (347.00 mg, 0.30 mmol, 84 %) erhalten.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 0.86-1.15 (m, 48H, H-4, H-8, H-9, H-14, H-18, H-19, H-24, H-33, H-34, H-35, H-36, H-40, H-41), 1.44, 1.47 (2s, 9H, H-44), 1.60-1.81 (m, 6H, H-7, H-17, H-39), 2.07-2.35 (m, 3H, H-3, H-13, H-23), 2.76-3.21 (m, 13H, H-10, H-20, H-30, H-42, H-27), 3.43-3.55 (m, 1H, H-27), 4.89-5.42 (m, 9H, H-2, H-6, H-12, H-16, H-22, H-32, H-38, H-46), 5.63-5.71 (m, 1H, H-26), 7.16-7.42 (H-29, H-48) ppm. **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ = 13.6, 14.1, 16.4, 16.6, 17.0, 18.6, 19.2, 19.3, 21.1, 22.15, 23.4 (C-4, C-8, C-9, C-14, C-18, C-19, C-24, C-35, C-36, C-40, C-41), 26.8, 27.1 (C-34), 28.3 (C-45), 29.7 (C-3, C-13, C-23, C-33), 30.0, 31.1, 31.5, 31.9 (C-10, C-20, C-30, C-42), 34.9 (C-27), 37.1, 37.4, 37.7 (C-7, C-17, C-39), 54.5, 55.7, 56.7, 57.0, 70.8, 71.1, 75.8, 76.1, 77.6 (C-2, C-6, C-12, C-16, C-22, C-26, C-32, C-38), 67.0 (C-46), 79.9 (C-44), 126.7, 128.4, 128.5, 128.6, 128.7 (C-29, C-48), 135.2 (C-28, C-47), 155.5 (C-43), 169.3, 170.1, 170.6, 171.1, 171.4 (C-1, C-5, C-11, C-15, C-21, C-25, C-31, C-37) ppm. **IR** (ATR): 1735 (C=O), 1648 (C=O) cm⁻¹. **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 1183 (100) [M+NH₄]⁺, 1066 (1) [M-Boc+H]⁺, 1188 (1) [M+Na]⁺. **HR-ESI-MS**: m/z = 1187.7077 [M+Na]⁺, berechnet für C₆₄H₁₀₀N₄NaO₁₅⁺: 1187.7077. **R_F-Wert**: 0.58 (CH/EE, 1:1).

Allgemeine Vorschrift zur Boc-Entschützung am terminalen N-Atom der Verbindungen 212a-f

Die Octadepsipeptide **212a-f** werden in DCM vorgelegt. Bei 0 °C wird TFA (35 Äq.) zugegeben und anschließend über Nacht bei RT gerührt. Nach Reaktionsende wird eine ges. NaHCO₃-Lsg. zugegeben. Nach dem Trennen der beiden Phasen, wird die organische Phase nochmals mit ges. NaHCO₃-Lsg. extrahiert. Die organische Phase wird dann über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wird nach dem Trocknen im HV über Nacht ohne weitere Reinigung umgesetzt.

4.4.7 (L)-MeLeu-(D)-Hiv-(L)-MePhe-(D)-Hiv-(L)-MeLeu-(D)-Hiv-(L)-MePhe-(D)-Hiv-OBn (**213a**, SIS-040)

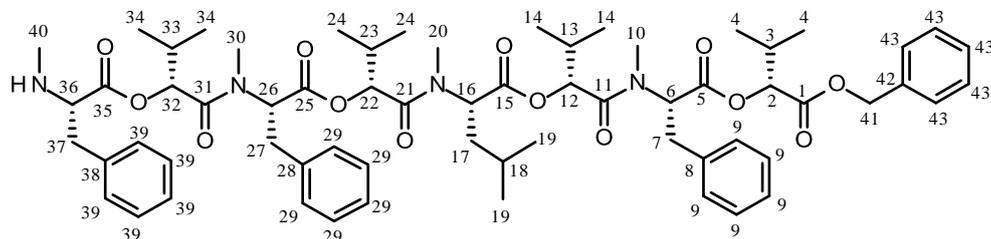


Edukt: Depsipeptid **212a** (58.00 mg, 0.05 mmol). Die Reaktion liefert Verbindung **213a** als eine gelbe, viskose Flüssigkeit (54.5 mg, 0.05 mmol) in quantitativer Ausbeute.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.49-1.14 (m, 38H, H-4, H-14, H-18, H-19, H-24, H-34, H-38, H-39), 1.38-1.89 (m, 6H, H-3/13/23/33, H-17, H-37), 2.06 (s, 1H, NH), 2.27-2.37 (m, 2H, H-3/13/23/33), 2.39 (s, 3H, H-10/20/30/40), 2.79-3.16 (m, 11H, H-10/20/30/40, H-7/27), 3.39-3.53 (m, 2H, H-7/27), 4.83-5.40 (m, 8H, H-2, H-12, H-16, H-22, H-32, H-36, H-41), 5.51-5.72 (m, 2H, H-6, H-26), 7.12-7.48 (m, 15H, H-9, H-29, H-43) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 14.1, 14.2, 16.1, 16.2, 16.4, 17.0, 18.6, 18.9, 19.1, 19.2, 21.0, 22.4, 22.5, 23.4 (C-4, C-14, C-18, C-19, C-24, C-34, C-38, C-39), 24.8, 24.9, 29.3, 30.1 (C-3, C-13, C-23, C-33), 31.5, 31.6, 31.9, 34.3 (C-10, C-20, C-30, C-40), 34.6, 34.7 (C-7, C-27), 37.4, 42.3 (C-17, C-37), 54.5, 57.2, 74.8, 75.5, 76.0, 77.7 (C-2, C-6, C-12, C-16, C-22, C-26, C-32, C-36), 67.1 (C-41), 126.7, 126.8, 128.5, 128.6, 128.7 (C-9, C-29, C-43), 135.2, 136.6, 137.0 (C-8, C-28, C-42), 169.3, 169.9, 170.0, 170.1, 170.6, 171.1 (C-1, C-5, C-11, C-15, C-21, C-25, C-31, C-35) ppm. **IR** (ATR): 1733 (C=O), 1652 (C=O) cm⁻¹. **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 1086

(100) $[M+H]^+$. **HR-ESI-MS:** $m/z = 1085.6420 [M+H]^+$, berechnet für $C_{61}H_{89}N_4O_{13}^+$: 1085.6421. **R_f-Wert:** 0.07 (CH/EE, 1:1).

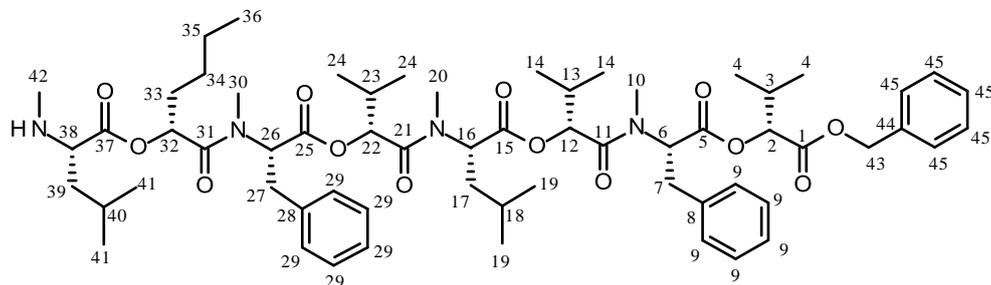
4.4.8 (L)-MePhe-(D)-Hiv-(L)-MePhe-(D)-Hiv-(L)-MeLeu-(D)-Hiv-(L)-MePhe-(D)-Hiv-OBn (213b, SIS-041)



Edukt: Depsipeptid **212b** (59.00 mg, 0.05 mmol). Die Reaktion liefert Verbindung **213b** als einen braunen Feststoff (54.0 mg, 0.05 mmol) in quantitativer Ausbeute.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.37$ -1.13 (m, 30H, H-4, H-14, H-18, H-19, H-24, H-34), 1.51-1.65 (m, 2H, H-3/13/23/33), 1.75 (m, 2H, H-17), 2.07-2.23, 2.25-2.38 (2m, 2H, H-3/13/23/33), 2.86-3.18 (m, 15H, H-10, H-20, H-30, H-40, H-7/27/37), 3.37-3.55 (m, 3H, H-7/27/37), 4.87-5.74 (m, 10H, H-2, H-6, H-12, H-16, H-22, H-26, H-32, H-36, H-41), 7.08-7.47 (m, 20H, H-9, H-29, H-39, H-43) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 16.2, 16.5, 17.0, 18.6, 18.9, 19.0, 19.2, 19.7, 21.1, 22.7, 23.4$ (C-4, C-14, C-19, C-24, C-34), 24.8 (C-18), 29.4, 29.7, 30.1 (C-3, C-13, C-23, C-33), 30.6, 31.9 (C-10, C-20, C-30, C-40), 34.6 (C-7, C-17, C-37), 37.4 (C-17), 54.6, 57.3, 58.4, 75.5, 75.5, 77.8 (C-2, C-6, C-12, C-16, C-22, C-26, C-32, C-36), 67.1 (C-41), 126.7, 126.8, 128.5, 128.6, 128.7, 128.8, 128.9, 129.2 (C-9, C-29, C-39, C-43), 136.6, 137.6 (C-8, C-28, C-38, C-42), 158.7, 169.3, 170.1, 170.2, 170.6, 171.1, 171.3 (C-1, C-5, C-11, C-15, C-21, C-25, C-31, C-35) ppm. **IR** (ATR): 1735 (C=O), 1659 (C=O) cm⁻¹. **HPLC-ESI-MS:** m/z (%) = 1120 (100) $[M+H]^+$, 1142 (1) $[M+Na]^+$. **HR-ESI-MS:** $m/z = 1141.6084 [M+Na]^+$, berechnet für $C_{64}H_{86}N_4NaO_{13}^+$: 1041.6084. **R_f-Wert:** 0.11 (CH/EE, 1:1).

4.4.9 (L)-MeLeu-(D)-Hca-(L)-MePhe-(D)-Hiv-(L)-MeLeu-(D)-Hiv-(L)-MePhe-(D)-Hiv-OBn (213c, SIS-032)

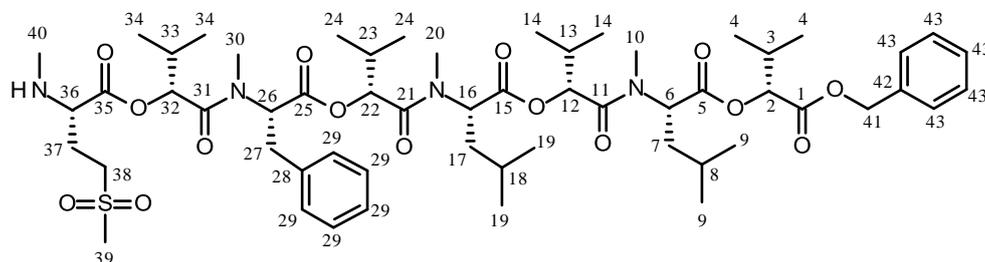


Edukt: Depsipeptid **212c** (168.00 mg, 0.22 mmol). Die Reaktion liefert Verbindung **213c** als eine gelbe, viskose Flüssigkeit (248.00 mg, 0.23 mmol) in quantitativer Ausbeute.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.54$ -1.21 (m, 35H, H-4, H-14, H-18, H-19, H-24, H-33, H-34, H-35, H-36, H-40, H-41), 1.65-1.87 (m, 4H, H-17, H-39), 2.07-2.35 (m, 3H, H-3, H-13, H-23), 2.38 (s, 3H, H-10/20/30/42),

2.84-3.20 (m, 11H, H-10/20/30/42, H-7/27), 3.38-3.56 (m, 2H, H-7/27), 3.79 (s, 1H, NH), 4.94-5.41 (m, 10H, H-2, H-12, H-16, H-22, H-32, H-38, H-43), 5.58-5.76 (m, 2H, H-6, H-26), 7.14-7.46 (m, 15H, H-9, H-29, H-45) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 13.7, 14.1, 16.2, 16.3, 17.0, 18.6, 18.9, 19.3, 19.7, 21.1, 22.0, 22.7, 23.4, 22.5 (C-4, C-14, C-18, C-19, C-24, C-33, C-34, C-35, C-36, C-40, C-41), 24.8, 24.9 (C-17, C-39), 29.3, 29.9, 30.0 (C-3, C-13, C-23), 30.1, 31.6, 31.8, 32.0 (C-10, C-20, C-30, C-42), 34.6, 34.8 (C-7, C-27), 54.5, 57.3, 57.8, 70.6, 75.6, 76.0, 77.8 (C-2, C-6, C-12, C-16, C-22, C-26, C-32, C-38), 67.1 (C-43), 126.7, 126.8, 128.4, 128.5, 128.6, 128.7, 128.8 (C-9, C-29, C-45), 135.2, 136.6 (C-8, C-28, C-44), 169.3, 170.0, 170.1, 170.6, 170.8, 171.1, 172.0, 172.5 (C-1, C-5, C-11, C-15, C-21, C-25, C-31, C-37) ppm. **IR** (ATR): 1736 (C=O), 1662 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 1100 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HR-ESI-MS**: m/z = 1099.6587 $[\text{M}+\text{H}]^+$, berechnet für $\text{C}_{62}\text{H}_{91}\text{N}_4\text{O}_{13}$: 1099.6577. **R_f-Wert**: 0.08 (CH/EE, 1:1).

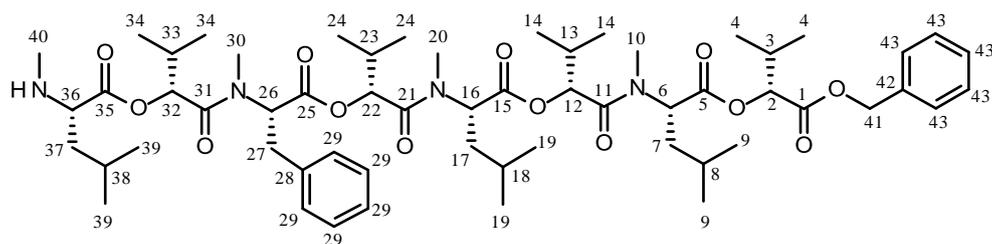
**4.4.10 (L)-MeMet(O₂)-(D)-Hiv-(L)-MePhe-(D)-Hiv-(L)-MeLeu-(D)-Hiv-(L)-MeLeu-(D)-Hiv-OBn
(213d, SIS-058)**



Edukt: Depsipeptid **212d** (150.00 mg, 0.12 mmol). Die Reaktion liefert Verbindung **213d** als eine gelbe, viskose Flüssigkeit (147.4 mg, 0.13 mmol) in quantitativer Ausbeute.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 0.42-1.11 (m, 36H, H-3, H-9, H-14, H-19, H-24, H-34), 1.35-1.48 (m, 2H, H-8, H-18), 1.59-1.85 (m, 4H, H-7, H-16), 1.97-2.49 (m, 9H, H-10/20/30/40, H-3, H-13, H-23, H-33, H-37), 2.76-3.53 (m, 16H, H-10/20/30/40, H-27, H-38, H-39), 4.87-5.42 (m, 9H, H-2, H-6, H-12, H-16, H-22, H-32, H-36, H-41), 5.51-5.69 (m, 1H, H-26), 7.09-7.43 (m, 10H, H-29, H-43) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ = 16.2, 16.3, 16.5, 17.0, 18.5, 19.0, 19.1, 19.2, 21.0, 23.3 (C-4, C-9, C-14, C-19, C-24, C-34), 24.7, 25.4 (C-37, C-8, C-18), 29.2, 29.6 (C-3, C-13, C-23, C-33), 30.0, 31.1, 31.5, 34.4 (C-10, C-20, C-30, C-40), 34.6 (C-27), 37.1, 37.4 (C-7, C-17), 40.5 (C-39), 51.1 (C-38), 54.4, 75.2, 75.7, 75.9, 77.5 (C-2, C-6, C-12, C-16, C-22, C-26, C-32, C-36), 66.9 (C-41), 126.7, 128.4, 128.5, 128.6, 128.8 (C-29, C-43), 135.2, 136.8 (C-28, C-42), 169.2, 169.6, 169.9, 171.0, 171.3, 172.8 (C-1, C-5, C-11, C-15, C-21, C-25, C-31, C-35) ppm. **IR** (ATR): 1736 (C=O), 1653 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 1102 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 1124 (10) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. **HR-ESI-MS**: m/z = 1101.6039 $[\text{M}+\text{H}]^+$, berechnet für $\text{C}_{57}\text{H}_{89}\text{N}_4\text{O}_{15}\text{S}^+$: 1101.6040. **R_f-Wert**: 0.06 (CH/EE, 1:1).

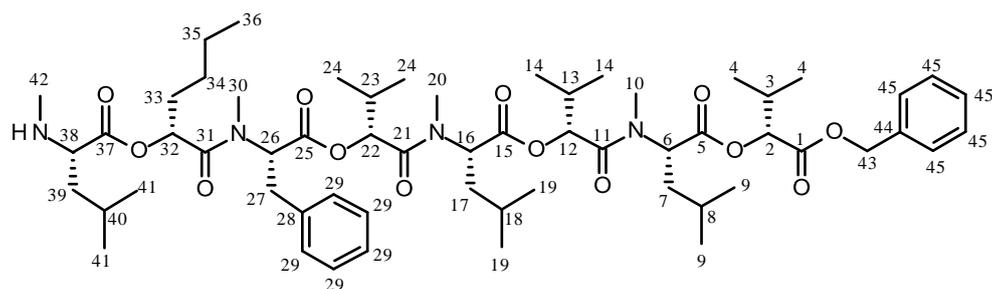
4.4.11 (L)-MePhe-(D)-Hiv-(L)-MePhe-(D)-Hiv-(L)-MeLeu-(D)-Hiv-(L)-MeLeu-(D)-Hiv-OBn (213e, SIS-045)



Edukt: Depsipeptid **212e** (219.00 mg, 0.19 mmol). Die Reaktion liefert Verbindung **213e** als eine gelbe, viskose Flüssigkeit (199.00 mg, 0.19 mmol) in quantitativer Ausbeute.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.50-0.62 (m, 3H, H-9/19/39), 0.70-0.78 (m, 3H, H-9/19/39), 0.79-1.14 (m, 39H, H-4, H-9/19/39, H-8, H-18, H-38, H-14, H-24, H-34), 1.59-1.92 (m, 6H, H-7, H-17, H-37), 2.08-2.34 (m, 4H, H-3, H-13, H-23, H-33), 2.79-3.22 (m, 13H, H-10, H-20, H-30, H-40, H-27), 3.42-3.56 (m, 1H, H-27), 4.88-5.67 (m, 10H, H-2, H-6, H-12, H-16, H-22, H-26, H-32, H-36, H-41), 7.11-7.44 (m, 10H, H-29, H-43) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 14.0, 16.2, 16.3, 16.5, 16.9, 17.0, 18.5, 18.7, 19.1, 19.2, 19.3, 21.0, 21.2, 22.3, 22.5, 22.6, 23.0, 23.3 (C-4, C-8, C-9, C-14, C-18, C-19, C-24, C-34, C-38, C-39), 29.3, 29.6, 30.0, 31.1, 31.5, 31.8, 32.2 (C-10, C-20, C-30, C-40, C-3, C-13, C-23, C-33), 34.2 (C-27), 36.3, 37.1, 37.4 (C-7, C-17, C-37), 54.4, 55.6, 57.7, 74.9, 75.7, 76.0, 77.5 (C-2, C-6, C-12, C-16, C-22, C-26, C-32, C-36), 66.9 (C-41), 126.7, 128.4, 128.5, 128.7, (C-29, C-43), 135.2, 136.9 (C-28, C-43), 169.3, 169.6, 169.7, 169.8, 170.1, 171.0, 171.3, 171.4 (C-1, C-5, C-11, C-15, C-21, C-25, C-31, C-35) ppm. **IR** (ATR): 1737 (C=O), 1660 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 1052 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 1074 (1) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. **HR-ESI-MS**: m/z = 1051.6571 $[\text{M}+\text{H}]^+$, berechnet für $\text{C}_{58}\text{H}_{91}\text{N}_4\text{O}_{13}^+$: 1051.6577. **R_f-Wert**: 0.14 (CH/EE, 1:1).

4.4.12 (L)-MeLeu-(D)-Hca-(L)-MePhe-(D)-Hiv-(L)-MeLeu-(D)-Hiv-(L)-MeLeu-(D)-Hiv-OBn (213f, SIS-033)



Edukt: Depsipeptid **212f** (347.00 mg, 0.30 mmol). Die Reaktion liefert Verbindung **213f** als eine gelbe, viskose Flüssigkeit (319.50 mg, 0.30 mmol) in quantitativer Ausbeute.

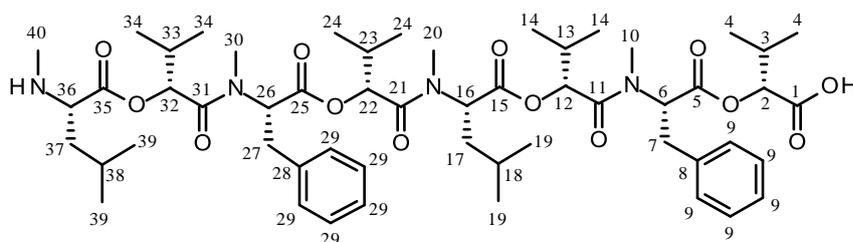
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.78-1.20 (m, 47H, H-4, H-8, H-9, H-14, H-19, H-24, H-33, H-34, H-35, H-36, H-41), 1.45 (m, 1H, H-18), 1.66-1.81 (m, 7H, H-7, H-17, H-39, H-40), 2.08-2.22, 2.24-2.35 (2m, 3H, H-3, H-13, H-23), 2.43, 2.97 (2s, 6H, H-10/20/30/42), 2.98-3.01 (m, 1H, H-27), 3.04, 3.15 (2s, 6H, H-10/20/30/42), 3.37-3.52 (m, 1H, H-27), 4.89-4.98 (m, 1H, H-2/12/22), 5.08-5.30 (m, 5H, H-2/12/22, H-32, H-43), 5.29-5.44 (m, 3H, H-6, H-16, H-38), 5.59-5.78 (m, 1H, H-26), 7.14-7.43 (m, 10H, H-29, H-45) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz,

CDCl₃): δ = 13.6, 14.1, 16.3, 16.6, 17.0, 18.6, 19.2, 19.3, 21.1, 22.1, 22.2, 22.6, 22.7, 23.4 (C-4, C-8, C-9, C-14, C-18, C-19, C-24, C-33, C-34, C-35, C-36, C-41), 24.7 (C-18), 24.8 (C-40), 27.2 (C-33), 30.2 (C-3, C-13, C-23), 31.2, 31.4, 31.5, 31.9, 34.0 (C-10, C-20, C-30, C-42), 34.8 (C-27), 37.2, 37.4 (C-7, C-17, C-39), 54.5, 54.6, 57.0, 71.1, 75.8, 76.0, 77.5 (C-2, C-6, C-12, C-16, C-22, C-26, C-32, C-38), 67.0 (C-43) 126.8, 128.5, 128.6, 128.8 (C-29, C-45), 135.2, 136.8 (C-28, C-44), 169.3, 170.0, 170.2, 170.7, 171.1, 171.4 (C-1, C-5, C-11, C-15, C-21, C-25, C-31, C-37) ppm. **IR** (ATR): 1675 (C=O) cm⁻¹. **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 1066 (100) [M+H]⁺, 1088 (1) [M+Na]⁺, 1085 (2). **HR-ESI-MS**: m/z = 1065.6748 [M+H]⁺, berechnet für C₅₉H₉₃N₄O₁₃⁺: 1065.6734. **R_f-Wert**: 0.11 (CH/EE, 1:1).

Allgemeine Vorschrift zur hydrogenolytischen Spaltung der Verbindungen 213a-f

Die Octadepsipeptide **213a-f** werden je nach Löslichkeit in EtOH oder DCM vorgelegt und mit Pd/C (10 %ig, 10 mol%) bei RT über Nacht hydriert. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird nach dem Trocknen im HV über Nacht ohne weitere Reinigung umgesetzt.

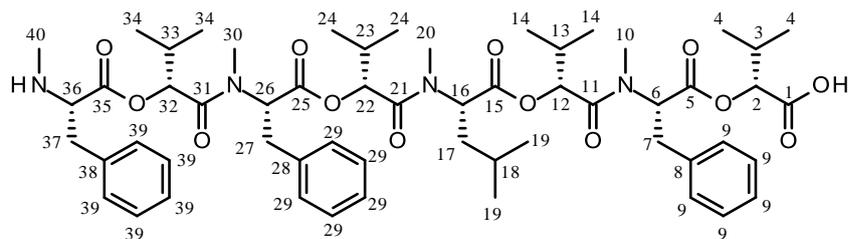
4.4.13 (L)-MeLeu-(D)-Hiv-(L)-MePhe-(D)-Hiv-(L)-MeLeu-(D)-Hiv-(L)-MePhe-(D)-Hiv-OH (**214a**, SIS-048)



Edukt: Depsipeptid **213a** (50.00 mg, 0.05 mmol). Die Hydrierung liefert die freie Carbonsäure **214a** als einen farblosen Feststoff (261.70 mg, 0.27 mmol) in

einer Ausbeute von 98 %.

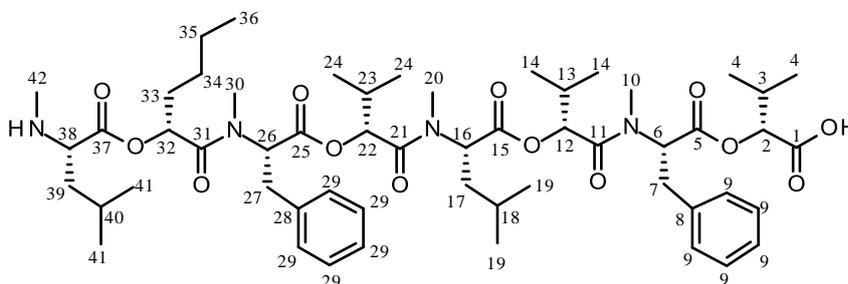
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 0.49-1.95 (m, 46H, H-3, H-4, H-7, H-13, H-14, H-18, H-19, H-23, H-24, H-33, H-34, H-37, H-38, H-39), 2,82-3.61 (m, 16H, H-7, H-10, H-20, H-27, H-30, H-40), 4.77-5.92 (m, 8H, H-2, H-6, H-12, H-16, H-22, H-26, H-32, H-36), 7.09-7.45 (m, 10H, H-9, H-29) ppm. **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ = 14.0, 14.1, 16.0, 16.3, 16.9, 17.0, 17.1, 18.7, 18.9, 19.0, 19.2, 21.0, 21.2, 22.6, 22.9, 23.1, 23.3 (C-4, C-14, C-18, C-19, C-24, C-34, C-38, C-39), 24.6, 24.7, 29.0, 29.6 (C-3, C-13, C-23, C-33), 30.1, 31.4, 31.8, 32.3 (C-10, C-20, C-30, C-40), 34.6 (C-7, C-27), 36.3, 37.1, 38.8 (C-17, C-37), 54.6, 54.7, 55.7, 59.8, 60.3, 75.8, 75.9, 76.8, 77.7 (C-2, C-6, C-12, C-16, C-22, C-26, C-32, C-36), 127.0, 128.6, 128.6 (C-9, C-29), 136.2 (C-8, C-28), 169.3, 169.5, 169.8, 170.0, 170.1, 171.2, 171.9 (C-1, C-5, C-11, C-15, C-21, C-25, C-31, C-35) ppm. **IR** (ATR): 1735 (C=O), 1653 (C=O) cm⁻¹. **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 996 (90) [M+H]⁺ **HR-ESI-MS**: m/z = 995.5945 [M+H]⁺, berechnet für C₅₄H₈₃N₄O₁₃⁺: 995.5951. **R_f-Wert**: 0.15 (CH/EE, 1:1).

4.4.14 (L)-MePhe-(D)-Hiv-(L)-MePhe-(D)-Hiv-(L)-MeLeu-(D)-Hiv-(L)-MePhe-(D)-Hiv-OH (**214b**, SIS-052)

Edukt: Depsipeptid **213b** (60.00 mg, 0.05 mmol). Die Hydrierung liefert die freie Carbonsäure **214b** als einen farblosen Feststoff (55.60 mg, 0.05 mmol) in quantitativer

Ausbeute.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.52-1.16 (m, 31H, H-4, H-14, H-18, H-19, H-24, H-34), 1.59-1.91 (m, 2H, H-17), 2.09-2.38 (m, 4H, H-3, H-13, H-23, H-33), 2.64-3.28 (m, 13H, H-10, H-20, H-30, H-40, H-7/27/37), 3.28-3.50 (m, 2H, H-7/27/37), 4.28-5.33 (m, 8H, H-2, H-6, H-12, H-16, H-22, H-26, H-32, H-36), 7.04-7.39 (m, 15H, H-9, H-29, H-39) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 14.4, 16.1, 16.9, 17.0, 17.5, 19.2, 19.5, 21.5, 23.4, 23.7, 25.4 (C-4, C-14, C-18, C-19, C-24, C-34), 30.8, 31.8, 32.5, 32.6, 32.8 (C-3, C-13, C-23, C-33, C-10, C-20, C-30, C-40), 35.2, 38.3 (C-7, C-17, C-27, C-37), 55.21, 58.7, 63.3, 76.3, 76.9, 78.1 (C-2, C-6, C-12, C-16, C-22, C-26, C-32, C-36), 127.4, 129.3, 129.6, 129.8, 129.9, 130.4, 135.8, 138.2, 138.3 (C-9, C-29, C-39), 169.8, 170.5, 170.6, 170.7, 170.8, 171.1, 171.2, 171.8 (C-1, C-5, C-11, C-15, C-21, C-25, C-31, C-35) ppm. **IR** (ATR): 1734 (C=O), 1654 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 1030 (90) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 1052 (3) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. **HR-ESI-MS**: m/z = 1029.5790 $[\text{M}+\text{H}]^+$, berechnet für $\text{C}_{57}\text{H}_{81}\text{N}_4\text{O}_{13}^+$: 1029.5795. **R_f-Wert**: 0.03 (CH/EE, 1:1).

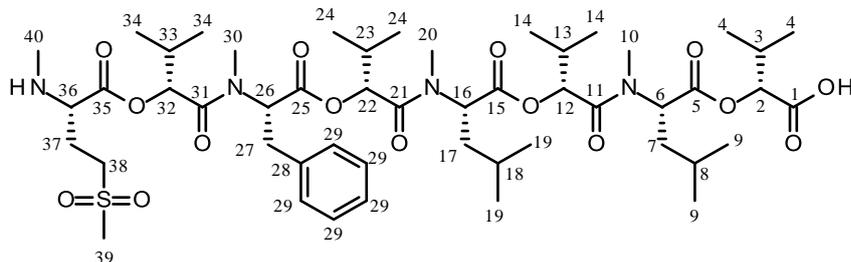
4.4.15 (L)-MeLeu-(D)-Hca-(L)-MePhe-(D)-Hiv-(L)-MeLeu-(D)-Hiv-(L)-MePhe-(D)-Hiv-OH (**214c**, SIS-035)

Edukt: Depsipeptid **213c** (210.00 mg, 0.19 mmol). Die Reaktion liefert Verbindung **214c** als einen farblosen Feststoff (182.00 mg, 0.18 mmol, 94 %).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 0.65-1.22 (m, 39H, H-4, H-14, H-24, H-33, H-34, H-35, H-36, H-41, H-19), 1.40-1.93 (m, 6H, H-39, H-40, H-17, H-18), 2.09-2.24 (m, 1H, H-3/13/23), 2.25-2.39 (m, 2H, H-3/13/23), 2.58-2.71 (m, 3H, H-10/20/30/42), 2.86-3.16 (m, 11H, H-7/27, H-10/20/30/42), 3.37-3.55 (m, 2H, H-7/27), 4.82-5.36 (m, 6H, H-2, H-12, H-16, H-22, H-32, H-38), 5.46-5.93 (m, 2H, H-6, H-26), 7.07-7.40 (m, 10H, H-9, H-29) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ = 13.6, 14.1, 16.0, 16.9, 17.0, 17.5, 18.6, 18.8, 19.0, 21.1, 21.3, 21.6, 22.0, 22.7, 22.8, 23.1, 23.3 (C-4, C-14, C-19, C-24, C-34, C-35, C-36, C-41), 24.7, 24.9 (C-18, C-40), 27.1, 27.2 (C-33), 29.3, 29.5, 29.7, 29.9, 31.9, 32.2 (C-13, C-23, C-10, C-20, C-30, C-42), 34.6, 36.4 (C-7, C-27), 37.2, 38.4, 39.3 (C-17, C-39), 54.8, 55.8, 57.7, 57.9, 72.7, 75.2, 75.6, 77.7, 78.2 (C-2, C-6, C-12, C-16, C-22, C-26, C-32, C-38), 115.6, 117.5, 126.7, 126.8, 126.9, 128.5, 128.6, 128.7, 128.8, 128.9 (C-9, C-29), 136.1, 136.7 (C-8, C-28), 169.3, 169.7, 170.2, 170.3, 171.1, 171.2, 171.9, 172.5 (C-1, C-5, C-11, C-15, C-21, C-25, C-31, C-37) ppm. **IR** (ATR): 1737 (C=O), 1658 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 1010 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 1032 (3) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. **HR-ESI-MS**: m/z = 1010.6154 $[\text{M}+\text{H}]^+$, berechnet für $\text{C}_{55}\text{H}_{85}\text{N}_4\text{O}_{13}^+$: 1010.6140. **R_f-Wert**: 0.04 (CH/EE, 1:1).

4.4.16 (L)-MeMet(O₂)-(D)-Hiv-(L)-MePhe-(D)-Hiv-(L)-MeLeu-(D)-Hiv-(L)-MeLeu-(D)-Hiv-OH

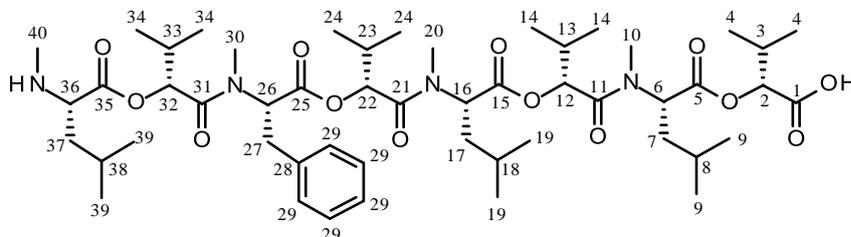
(214d, SIS-059)



Edukt: Depsipeptid **213d** (143.00 mg, 0.13 mmol). Die Hydrierung liefert die freie Carbonsäure **214d** als farblosen Feststoff (134.2 mg, 0.13 mmol) in quantitativer Ausbeute.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 0.41-1.13 (m, 38H, H-4, H-8, H-9, H-14, H-18, H-19, H-24, H-34), 1.40-1.55 (m, 2H, H-3/13/23/33), 1.66-1.89 (m, 4H, H-7, H-17), 2.11-2.39 (m, 2H, H-3/13/23/33), 2.55-2.74 (m, 2H, H-37), 2.74-3.23 (m, 16H, H-10, H-20, H-30, H-40, H-27, H-39), 3.39-3.51 (m, 3H, H-27, H-38), 4.20-5.75 (m, 8H, H-2, H-6, H-12, H-16, H-22, H-26, H-32, H-36), 7.06-7.41 (m, 5H, H-29) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, Aceton-d₆): δ = 17.0, 17.7, 17.8, 18.1, 19.8, 20.3, 20.6, 22.2 (C-4, C-9, C-14, C-19, C-24, C-34), 24.3, 26.1 (C-37, C-8, C-18), 31.0, 31.3, 31.4, 32.2, 32.5, 32.9, 33.2, 33.3 (C-3, C-13, C-23, C-33, C-10, C-20, C-30, C-40), 35.4, 35.9 (C-27), 38.7, 39.0 (C-7, C-17), 41.5 (C-39), 51.5 (C-38), 56.0, 59.1, 60.6, 77.3, 77.6, 78.5, 79.1 (C-2, C-6, C-12, C-16, C-22, C-26, C-32, C-36), 128.2, 130.0, 130.4, 130.5 (C-29), 138.9 (C-28), 168.4, 170.5, 171.2, 171.3, 171.4, 171.5, 172.5, 172.7 (C-1, C-5, C-11, C-15, C-21, C-25, C-31, C-35) ppm. IR (ATR): 1735 (C=O), 1653 (C=O) cm⁻¹. IR (ATR): 1735 (C=O), 1653 (C=O) cm⁻¹. HPLC-ESI-MS: m/z (%) = 1012 (100) [M+H]⁺. HR-ESI-MS: m/z = 1011.5576 [M+H]⁺, berechnet für C₅₀H₈₃N₄O₁₅S⁺: 1011.5570. R_f-Wert: 0.05 (CH/EE, 1:1).

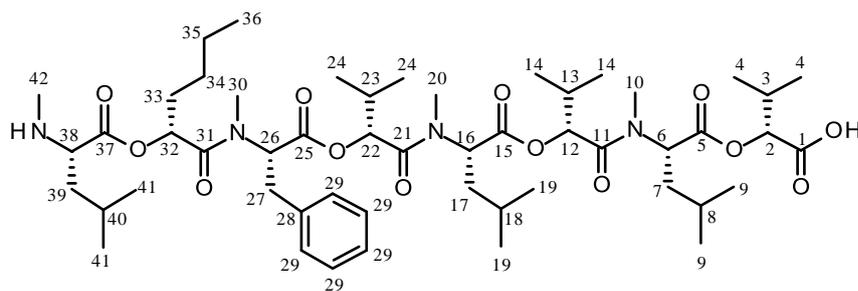
4.4.17 (L)-MeLeu-(D)-Hiv-(L)-MePhe-(D)-Hiv-(L)-MeLeu-(D)-Hiv-(L)-MeLeu-(D)-Hiv-OH (214e, SIS-056)



Edukt: Depsipeptid **213e** (170.00 mg, 0.16 mmol). Die Hydrierung liefert die freie Carbonsäure **214e** als einen farblosen Feststoff (154.5 mg, 0.16 mmol) in

quantitativer Ausbeute.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.27-1.12 (m, 35H, H-4, H-8, H-9, H-14, H-18, H-19, H-24, H-34, H-38, H-39), 1.37-1.53 (m, 1H, H-3/13/23/33), 1.57-1.95 (m, 7H, H-3/13/23/33, H-7, H-17, H-37), 2.06-2.37 (m, 2H, H-3/13/23/33), 2.68 (s, 3H, H-10/20/30/40), 2.84-3.26 (m, 10H, H-10/20/30/40, H-27), 3.24-3.58 (m, 1H, H-27), 4.75-5.76 (m, 8H, H-2, H-6, H-12, H-16, H-22, H-26, H-32, H-36), 7.11-7.32 (m, 5H, H-29) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 14.0, 14.1, 16.0, 16.3, 16.9, 17.0, 17.1, 18.7, 18.9, 19.0, 19.2, 21.0, 21.2, 22.6, 22.9, 23.1, 23.3 (C-4, C-8, C-9, C-14, C-18, C-19, C-24, C-34, C-38, C-39), 24.6, 24.7, 29.0, 29.6 (C-3, C-13, C-23, C-33), 30.1, 31.4, 31.8, 32.3 (C-10, C-20, C-30, C-40), 34.6 (C-27), 36.3, 37.1, 38.8 (C-7, C-17, C-37), 54.6, 54.7, 55.7, 59.8, 60.3, 75.8, 75.9, 76.8, 77.7 (C-2, C-6, C-12, C-16, C-22, C-26, C-32, C-36), 127.0, 128.6, 128.6 (C-29), 136.2 (C-28), 169.3, 169.5, 169.8, 170.0, 170.1, 171.2, 171.9 (C-1, C-5, C-11, C-15, C-21, C-25, C-31, C-35) ppm. IR (ATR): 1735 (C=O), 1653 (C=O) cm⁻¹. HPLC-ESI-MS: m/z (%) = 962 (100) [M+H]⁺. HR-ESI-MS: m/z = 961.6104 [M+H]⁺, berechnet für C₅₁H₈₅N₄O₁₃⁺: 961.6108. R_f-Wert: 0.13 (CH/EE, 1:1).

4.4.18 (L)-MeLeu-(D)-Hca-(L)-MePhe-(D)-Hiv-(L)-MeLeu-(D)-Hiv-(L)-MeLeu-(D)-Hiv-OH (214f, SIS-051)

Edukt: Depsipeptid **213f** (290.00 mg, 0.27 mmol). Die Hydrierung liefert die freie Carbonsäure **214f** in quantitativer Ausbeute als einen farblosen Feststoff (261.7 mg, 0.27 mmol).

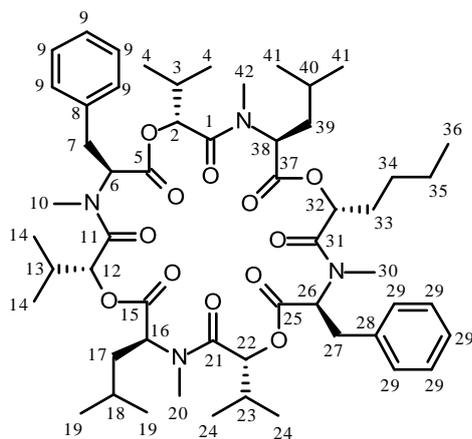
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.68-1.19 (m, 43H, H-4, H-9, H-14, H-19, H-24, H-34, H-35, H-36, H-41), 1.32 (m, 2H, H-33), 1.36-1.53 (m, 1H, H-8/18/40), 1.59-1.96 (m, 8H, H-8/18/40, H-7, H-17, H-39), 2.10-2.39 (m, 3H, H-3, H-13, H-23), 2.54-2.79 (m, 3H, H-10/20/30/40), 2.81-3.26 (m, 10H, H-10/20/30/40, H-27), 3.36-3.38 (m, 1H, H-27), 4.81-5.85 (m, 8H, H-2, H-6, H-12, H-16, H-22, H-26, H-32, H-38), 7.10-7.35 (m, 5H, H-29) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 13.5, 14.1, 17.0, 18.9, 19.0, 21.0, 21.2, 21.9, 22.8, 23.3 (C-4, C-9, C-14, C-19, C-24, C-34, C-35, C-36, C-41), 24.8 (C-8, C-18, C-40), 29.6, 29.9 (C-3, C-13, C-23), 31.4 (C-10, C-20, C-30, C-40), 34.7 (C-27), 38.9 (C-7, C-17, C-39), 53.4, 54.4, 55.7, 56.6, 72.8, 75.8, 77.2 (C-2, C-6, C-12, C-16, C-22, C-26, C-32, C-38), 126.9, 128.6 (C-29), 136.2 (C-28), 170.0, 170.1, 170.3, 170.4, 170.9, 171.0, 171.2 (C-1, C-5, C-11, C-15, C-21, C-25, C-31, C-37) ppm. **IR** (ATR): 1736 (C=O), 1654 (C=O) cm⁻¹. **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 976 (100) [M+H]⁺, 998 (2) [M+Na]⁺. **HR-ESI-MS**: m/z = 975.6265 [M+H]⁺, berechnet für C₅₂H₈₇N₄O₁₃⁺: 975.6264. **R_f-Wert**: 0.16 (CH/EE, 1:1).

4.5 Makrozyklisierung zu den Cyclooctadepsipeptiden**Allgemeine Vorschrift zur Makrozyklisierung der linearen Depsipeptide 214a-f zu den Cyclooctadepsipeptiden 215a-f unter Hochverdünnungsbedingungen**

Die vollständig geschützten linearen Octadepsipeptide **214a-f** werden in DCM (1 M) gelöst und bei 0 °C mit DIPEA (5.0 Äq.) und BOP-Cl (2.6 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wird bei RT für 1-3 d gerührt. Nach Reaktionsende wird das Lösungsmittel entfernt und der feste Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

4.5.1 Cyclo-[(L)-MeLeu-(D)-Hca-(L)-MePhe-(D)-Hiv-(L)-MeLeu-(D)-Hiv-(L)-MePhe-(D)-Hiv]

(215c, SIS-037)



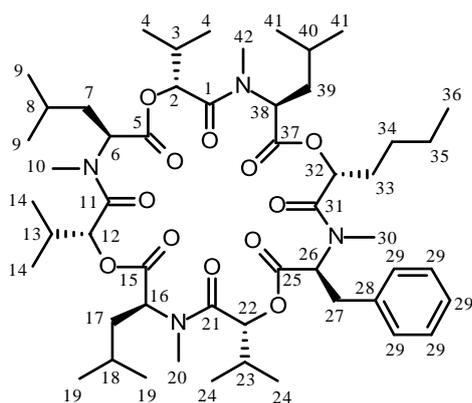
Edukt: Octadepsipeptid **214c** (55.00 mg, 0.05 mmol). Laufmittel der chromatographischen Reinigung: Toluol/*i*PrOH, 20:1. Als Produkt wird ein farbloser Feststoff (23.00 mg, 0.02 mmol, 43 %) erhalten.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 0.23-1.22 (m, 35H, H-4, H-14, H-19, H-24, H-35, H-36, H-41). 1.31-1.40 (m, 2H, H-34), 1.54-1.66 (m, 2H, H-18, H-40), 1.66-1.95 (m, 6H, H-17, H-39, H-33), 2.08-2.43 (m, 3H, H-3, H-13, H-23), 2.73-3.30 (m, 14H, H-10, H-20, H-30, H-42, H-7/27), 3.39-3.81 (m, 2H, H-7/27),

4.38-5.70 (m, 6H, H-2, H-12, H-16, H-22, H-32, H-38), 5.79-5.97, 6.03-6.21 (2m, 2H, H-6, H-26), 7.12-7.44 (m, 10H, H-9, H-29) ppm. ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 13.5, 13.7, 14.6, 15.8, 17.4, 18.0, 18.9, 20.1, 20.9, 22.1, 23.4, 23.6 (C-4, C-14, C-19, C-24, C-35, C-36, C-41), 26.9 (C-34), 25.1, 28.3 (C-18, C-40), 29.6, 29.8, 30.6, 30.9, 31.2, 31.4, 31.7, 31.9 (C-3, C-10, C-13, C-20, C-23, C-30, C-42), 34.1, 35.0 (C-7, C-27), 37.4, 37.8, 38.2 (C-17, C-33, C-39), 53.6, 55.7, 56.2, 56.7, 57.7, 70.9, 74.1, 74.4 (C-2, C-6, C-12, C-16, C-22, C-26, C-32, C-38), 126.6, 127.0, 128.4, 128.5, 128.6, 128.8 (C-9, C-29), 136.1, 137.1 (C-8, C-28), 168.7, 169.1, 169.3, 169.5, 170.2, 170.5, 170.7, 171.0, 171.3, 171.5, 171.7 (C-1, C-5, C-11, C-15, C-21, C-25, C-31, C-37) ppm. IR (ATR): 1739 (C=O), 1658 (C=O) cm⁻¹. HPLC-ESI-MS: m/z (%) = 1009 (100) [M+NH₄]⁺, 992 (3) [M+H]⁺. HR-ESI-MS: m/z = 1013.5823 [M+Na]⁺, berechnet für C₅₅H₈₂N₄NaO₁₂⁺: 1013.5821. R_f-Wert: 0.47 (Toluol/*i*PrOH, 9:1).

4.5.2 Cyclo-[(L)-MeLeu-(D)-Hca-(L)-MePhe-(D)-Hiv-(L)-MeLeu-(D)-Hiv-(L)-MeLeu-(D)-Hiv]

(215f, SIS-053)



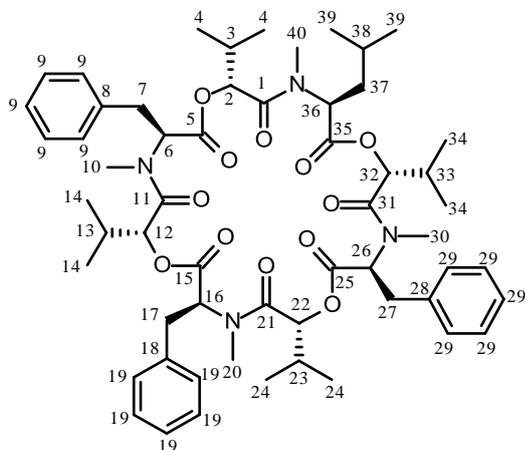
Edukt: Octadepsipeptid **214f** (200.00 mg, 0.21 mmol). Laufmittel der chromatographischen Reinigung: Toluol/*i*PrOH, 20:1. Als Produkt wird ein farbloser Feststoff (118.10 mg, 0.12 mmol, 60 %) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.48-1.19 (m, 43H, H-4, H-9, H-14, H-19, H-24, H-34, H-35, H-36, H-41), 1.37-1.64 (m, 3H, H-8, H-18, H-40), 1.63-1.96 (m, 8H, H-7, H-17, H-39), 1.96-2.38 (m, 3H, H-3, H-13, H-23), 2.76-3.33 (m, 13H, H-10, H-20, H-30, H-42, H-27), 3.58-3.80 (m, 1H, H-27), 4.33-6.14 (m, 8H, H-2, H-6, H-12, H-16, H-22, H-26, H-32, H-38),

7.12-7.31 (m, 5H, H-29) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 13.5, 13.7, 14.6, 15.7, 17.9, 18.0, 18.1, 18.3, 18.4, 18.7, 18.8, 20.1, 20.5, 20.7, 20.8, 20.9, 21.2, 21.9, 22.0, 23.3, 23.4, 24.7, 24.8, 25.2, 26.9, 27.5, 28.2 (C-4, C-9, C-14, C-19, C-24, C-34, C-35, C-36, C-41), 29.5, 29.6, 30.2, 30.5, 30.7, 30.9, 31.6 (C-3, C-10, C-13, C-20, C-23, C-30, C-42), 34.8 (C-27), 36.7 (C-33), 37.2, 37.9, 38.3 (C-7, C-17, C-39), 54.0, 54.9, 57.4, 70.9, 74.0, 74.3, 75.1, 76.8, 77.2 (C-2, C-6, C-12, C-16, C-22, C-26, C-32, C-38), 127.0, 128.5, 128.9 (C-29), 135.8 (C-28), 170.0, 170.1, 170.4, 170.8, 171.2, 171.3, 171.4, 171.8 (C-1, C-5, C-11, C-15, C-21, C-25, C-31, C-37) ppm. IR (ATR): 1737 (C=O), 1654 (C=O) cm⁻¹. HPLC-ESI-MS: m/z (%) = 975 (100) [M+NH₄]⁺, 980 (1) [M+Na]⁺.

HR-ESI-MS: $m/z = 979.5980$ $[M+Na]^+$, berechnet für $C_{52}H_{84}N_4NaO_{12}^+$: 979.5978. **R_f-Wert:** 0.44 (Toluol/*i*PrOH, 9:1).

4.5.3 Cyclo-[(L)-MePhe-(D)-Hiv-(L)-MePhe-(D)-Hiv-(L)-MeLeu-(D)-Hiv-(L)-MePhe-(D)-Hiv] (215b, SIS-054)

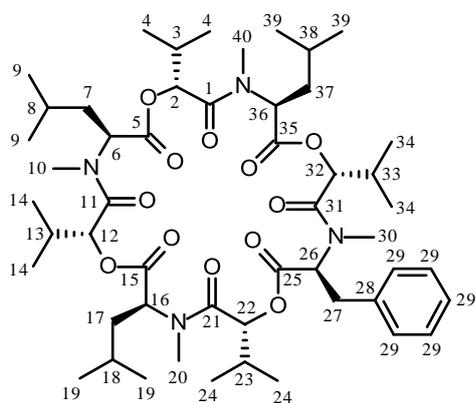


Edukt: Octadepsipeptid **214b** (55.00 mg, 0.05 mmol).
Laufmittel der chromatographischen Reinigung: Toluol/*i*PrOH, 20:1. Als Produkt wird ein farbloser Feststoff (22.00 mg, 0.02 mmol, 41 %) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.24-1.14$ (m, 31H, H-4, H-14, H-24, H-34, H-38, H-39), $1.52-2.02$ (m, 4H, H-3/13/23/33, H-38), $2.09-2.43$ (m, 2H, H-3/13/23/33), $2.74-3.34$ (m, 15H, H-10, H-20, H-30, H-40, H-7/17/27), $3.36-3.71$ (m, 3H, H-7/17/27), $5.68-5.74$ (m, 6H, H-2,

H-6/16/26, H-12, H-22, H-32, H-36), $5.87-5.94$ (1H, H-6/16/26), $6.01-6.14$ (m, 1H, H-6/16/26), $7.11-7.42$ (m, 15H, H-9, H-19, H-29) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.1, 14.8, 15.4, 17.2, 17.8, 18.9, 20.1, 20.9, 22.7, 23.4, 24.9$ (C-4, C-14, C-24, C-34, C-38, C-39), $29.3, 29.7, 29.9, 30.7, 30.8, 30.9, 31.8, 31.9$ (C-3, C-10, C-13, C-20, C-23, C-30, C-33, C-40), $34.3, 35.0$ (C-7, C-17, C-27), 37.1 (C-37), $55.5, 56.0, 56.9, 57.6, 74.5, 75.1$ (C-2, C-6, C-12, C-16, C-22, C-26, C-32, C-36), $126.6, 126.7, 127.0, 128.4, 128.5, 128.6, 128.7, 128.8, 128.9, 129.0$ (C-9, C-19, C-29), $136.0, 136.1, 137.1$ (C-8, C-18, C-28), $168.8, 169.3, 169.8, 170.2, 170.3, 170.5$ (C-1, C-5, C-11, C-15, C-21, C-25, C-31, C-35) ppm. **IR** (ATR): 1738 (C=O), 1655 (C=O) cm⁻¹. **HPLC-ESI-MS:** m/z (%) = 1029 (100) $[M+NH_4]^+$, 1012 (4) $[M+H]^+$. **HR-ESI-MS:** $m/z = 1034.5518$ $[M+Na]^+$, berechnet für $C_{57}H_{78}N_4NaO_{12}^+$: 1034.5541. **R_f-Wert:** 0.45 (Toluol/*i*PrOH, 9:1).

4.5.4 Cyclo-[(L)-MeLeu-(D)-Hiv-(L)-MePhe-(D)-Hiv-(L)-MeLeu-(D)-Hiv-(L)-MeLeu-(D)-Hiv] (215e, SIS-057)

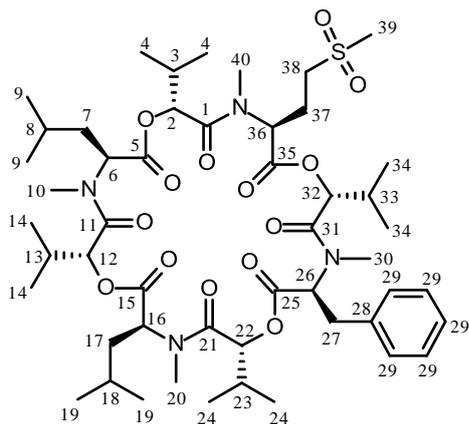


Edukt: Octadepsipeptid **214e** (105.00 mg, 0.11 mmol). Laufmittel der chromatographischen Reinigung: Toluol/*i*PrOH, 20:1. Als Produkt wird ein farbloser Feststoff (63.80 mg, 0.07 mmol, 62 %) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.19-1.17$ (m, 45H, H-4, H-8, H-9, H-14, H-18, H-19, H-24, H-34, H-38, H-39), $1.38-1.51$ (m, 1H, H-3/13/23/33), $1.66-1.97$ (m, 6H, H-7, H-17, H-38), $2.01-2.41$ (m, 3H, H-3/13/23/33), $2.81-3.34$ (m, 13H, H-10, H-20, H-30, H-40, H-27), $3.41-3.60$ (m, 1H, H-27), $4.33-4.52$ (m, 1H, H-6/16/36), $4.90-5.79$ (m, 6H, H-2, H-6/16/36, H-12, H-22, H-32), $5.83-6.22$ (m, 1H, H-26), $7.11-7.34$ (m, 5H, H-29) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.1, 14.7, 15.3, 15.7, 15.8, 17.0, 17.2, 17.5, 17.8, 18.0, 18.1, 18.2, 18.3, 18.5, 18.6, 18.7, 18.8, 20.2, 20.6, 20.8, 20.9, 21.0, 21.1, 21.3, 21.5, 22.7, 23.3, 23.4, 23.5$ (C-4, C-8, C-9, C-14, C-18, C-19, C-24, C-34, C-38, C-39), $23.7, 24.7, 24.9, 25.2, 25.3, 25.4, 26.9, 28.2, 29.3, 29.6, 29.7, 30.2, 30.5, 30.7, 30.8, 30.9, 31.0, 31.4, 31.6, 31.7, 31.9$ (C-3, C-10, C-13, C-20, C-23, C-30, C-33), 34.3 (C-27), $36.0, 36.7, 37.6, 37.8, 38.0$ (C-7, C-17, C-37), $53.4,$

53.8, 54.2, 55.3, 56.1, 56.8, 57.5, 74.1, 74.3, 74.5, 75.1, 75.2, 78.9 (C-2, C-6, C-12, C-16, C-22, C-26, C-32, C-36), 127.0, 128.4, 128.5, 128.6, 128.7, 128.8 (C-29), 136.0 (C-28), 168.6, 168.7, 169.4, 169.7, 169.9, 170.2, 170.3, 170.5, 170.6, 170.8, 170.9, 171.3, 171.5 (C-1, C-5, C-11, C-15, C-21, C-25, C-31, C-35) ppm. **IR** (ATR): 1739 (C=O), 1655 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 961 (100) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 944 (2) $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HR-ESI-MS**: m/z = 965.5815 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, berechnet für $\text{C}_{51}\text{H}_{82}\text{N}_4\text{NaO}_{12}^+$: 965.5821. **R_f-Wert**: 0.37 (Toluol/*i*PrOH, 9:1).

4.5.5 Cyclo-[(L)-MeMet(O₂)-(D)-Hiv-(L)-MePhe-(D)-Hiv-(L)-MeLeu-(D)-Hiv-(L)-MeLeu-(D)-Hiv] (215d, SIS-060)



Edukt: Octadepsipeptid **214d** (88.00 mg, 0.09 mmol). Laufmittel der chromatographischen Reinigung: Toluol/*i*PrOH, 9:1. Als Produkt wird ein farbloser Feststoff (43.10 mg, 0.02 mmol, 50 %) erhalten.

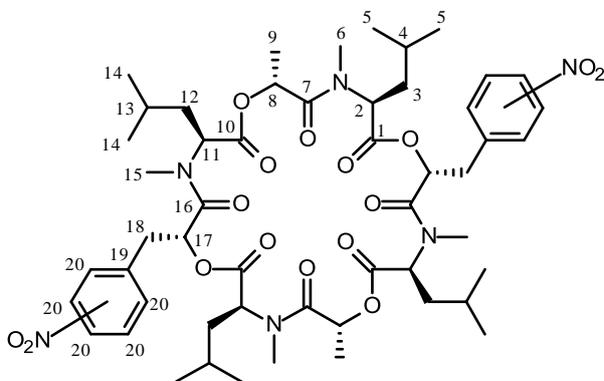
¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.17-1.14 (m, 38H, H-4, H-8, H-9, H-14, H-18, H-19, H-24, H-34), 1.39-1.53 (m, 2H, H-7/17), 1.53-1.97 (m, 4H, H-7/17, H-3/13/23/33), 2.12-2.42 (m, 4H, H-3/13/23/33, H-37), 2.79-3.33 (m, 18H, H-10, H-20, H-25, H-30, H-35, H-36, H-40), 3.43-3.58 (m, 1H, H-27), 4.84-6.13 (m, 8H,

H-2, H-6, H-12, H-16, H-22, H-26, H-32, H-36), 7.11-7.41 (m, 5H, H-29) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl_3): δ = 14.1, 14.2, 17.5, 17.7, 17.8, 18.0, 18.4, 18.8, 20.1, 20.9, 21.0, 21.1, 21.3, 21.4, 22.7, 23.3, 23.4 (C-4, C-8, C-9, C-14, C-18, C-19, C-24, C-34), 25.0 (C-7/17), 29.3, 29.7, 30.0, 30.8, 30.9, 31.6, 31.9, 36.6, 36.8, 40.5, 40.9, 41.6 (C-3, C-10, C-13, C-20, C-23, C-30, C-33, C-7/17, C-37, C-38, C-39, C-40), 51.4, 53.4, 54.3, 56.3, 60.4, 75.0 (C-2, C-6, C-12, C-16, C-22, C-26, C-32, C-36), 126.7, 128.5, 128.6, 128.7, 129.0 (C-29), 136.5 (C-28), 169.0, 169.1, 169.2, 169.6, 169.8, 170.2, 170.6, 171.1 (C-1, C-5, C-11, C-15, C-21, C-25, C-31, C-35) ppm. **IR** (ATR): 1738 (C=O), 1653 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 1011 (100) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 994 (3) $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HR-ESI-MS**: m/z = 1016.5291 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, berechnet für $\text{C}_{50}\text{H}_{80}\text{N}_4\text{NaO}_{14}\text{S}^+$: 1016.5316. **R_f-Wert**: 0.15 (Toluol/*i*PrOH, 9:1).

5. Vorschriften zur Synthese von PF1022A-Derivaten

5.1 Synthesen aus den Untersuchungen zur Herstellung von PF1022H

5.1.1 Cyclo-[(L)-MeLeu-(D)-Lac-(L)-MeLeu-(D)-(NO₂)PhLac]₂ (**61**, SIS-207)

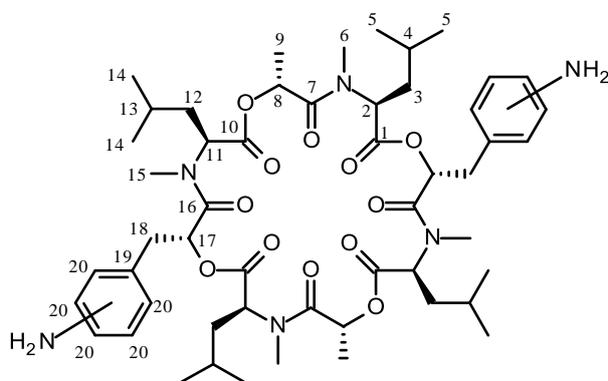


PF1022A (**5**, 200.00 mg, 0.21 mmol) wird zunächst in Ac₂O (20 mL) vorgelegt. Bei 0 °C und unter Rühren wird HNO₃ (10 mL, 111.09 mmol, 70 %ig) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 3 h bei RT gerührt. Nach Reaktionsende wird EE (40 mL) zugegeben und mehrmals mit Wasser (2 x 30 mL) und ges. NaHCO₃-Lsg. (20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird

entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Laufmittel: CH/EE, 1:1) gereinigt. Es wird ein gelber Feststoff (229.00 mg, 0.22 mmol) in quantitativer Ausbeute erhalten.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 0.66-1.47 (m, 34H, H-4, H-5, H-9, H-13, H-14), 1.49-1.81 (m, 8H, H-3, H-12), 2.62-3.04 (m, 12H, H-6, H-15), 3.05-3.41 (m, 4H, H-18), 4.50 (m, 1H, H-2/11), 5.03-5.90 (m, 7H, H-2, H-8, H-11, H-17), 7.06-8.23 (m, 8H, H-20) ppm. ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 14.1, 15.8, 17.0, 20.6, 20.7, 20.9, 21.1, 21.4, 23.4, 23.5, 24.6, 24.7, 24.9, 25.0, 25.1, 29.3, 29.6, 30.1, 30.5, 30.6, 31.3 (C-4, C-5, C-6, C-9, C-13, C-14, C-15), 36.8, 37.5 (C-3, C-12, C-18), 53.9, 54.3, 57.1, 60.3, 66.9, 67.3, 68.5, 68.6, 69.8, 70.3 (C-2, C-8, C-11, C-17), 123.5, 123.6, 123.7, 125.2, 128.1, 128.9, 130.4, 130.5, 133.2, 134.6, 137.8, 147.1, 148.3, 148.9, 149.2 (C-19, C-20), 169.5, 170.4, 171.1, 171.6, 174.3 (C-1, C-7, C-10, C-16) ppm. IR (ATR): 1742 (C=O), 1656 (C=O) cm⁻¹. HPLC-ESI-MS: m/z (%) = 1056 (100) [M+NH₄]⁺. HR-ESI-MS: m/z = 1061.5057 [M+Na]⁺, berechnet für C₅₂H₇₄N₆NaO₁₆⁺: 1061.5054. R_f-Wert: 0.44 (Toluol/iPrOH, 9:1).

5.1.2 Cyclo-[(L)-MeLeu-(D)-Lac-(L)-MeLeu-(D)-(NH₂)PhLac]₂ (**63**, SIS-209)



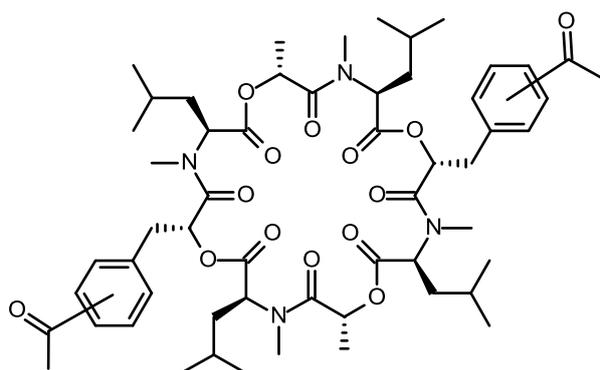
Das PF1022A-Derivat **61** (154.00 mg, 0.15 mmol) wird zunächst in MeOH (20 mL) gelöst und mit Pd/C (15.77 mg, 14.82 μmol, 10 %ig) versetzt. Die Mischung wird bei 1 atm H₂ 3 h hydriert. Nach Reaktionsende wird der Katalysator abfiltriert und mit EE nachgewaschen. Die Lösungsmittel werden am Rotationsverdampfer entfernt. Eine weitere Reinigung ist nicht notwendig. Die Reaktion liefert einen farblosen Feststoff (144.00 mg, 0.15 mmol) in

quantitativer Ausbeute.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.66-1.48 (m, 34H, H-4, H-5, H-9, H-13, H-14), 1.50-1.92 (m, 8H, H-3, H-12), 2.68-2.98 (m, 12H, H-6, H-15), 2.99-3.11 (m, 4H, H-18), 4.48 (m, 1H, H-2/11), 5.03-5.90 (m, 7H, H-2,

H-8, H-11, H-17), 6.50-6.77, 6.95-7.14 (2m, 8H, H-20) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.8, 17.1, 20.9, 21.1, 21.2, 21.4, 21.6, 21.7, 23.2, 23.4, 23.6, 24.4, 24.7, 25.1, 29.4, 29.7, 30.2, 30.5, 31.2, 31.4$ (C-4, C-5, C-6, C-9, C-13, C-14, C-15), 36.3, 36.5, 36.8, 37.0, 37.2, 38.0 (C-3, C-12, C-18), 54.0, 57.2, 58.6, 66.8, 68.6, 69.1, 71.1 (C-2, C-8, C-11, C-17), 105.9, 113.7, 115.1, 116.1, 116.4, 116.5, 117.7, 118.9, 119.4, 124.6, 125.3, 128.4, 129.4, 130.4, 131.1, 141.5, 145.4, 145.6, 146.6 (C-19, C-20), 169.8, 169.9, 170.4, 170.6, 171.0, 171.1, 171.3, 171.7 (C-1, C-7, C-10, C-16) ppm. **IR** (ATR): 1741 (C=O), 1652 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 996 (100) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$. **HR-ESI-MS**: $m/z = 1001.5570$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, berechnet für $\text{C}_{52}\text{H}_{78}\text{N}_6\text{NaO}_{12}^+$: 1001.5570. **R_f-Wert**: 0.06, 0.12, 0.18 (Toluol/*i*PrOH, 9:1).

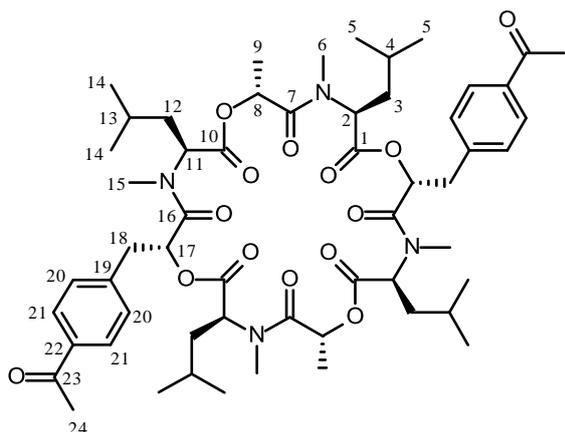
5.1.3 Cyclo-[(L)-MeLeu-(D)-Lac-(L)-MeLeu-(D)-(COCH₃)PhLac]₂ (65, SIS-062)



Frisch sublimiertes AlCl_3 (11.23 g, 84.28 mmol) wird zunächst in Acetylchlorid (40.00 mL, 560.53 mmol) gelöst. Zu der gelben Lösung wird bei RT der Naturstoff PF1022A (**5**, 160.00 mg, 0.17 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 16 h bei RT gerührt. Nach Reaktionsende wird die Mischung auf 0 °C gekühlt und vorsichtig mit Eiswasser (Vorsicht: heftige Reaktion) versetzt. Anschließend wird die Lösung mehrmals mit EE

(3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer ges. NaHCO_3 -Lsg. (3 x 40 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Laufmittel: CH/EE, 1:1) gereinigt. Es wird ein gelber Feststoff (135.26 mg, 0.13 mmol) mit einer Ausbeute von 78 % erhalten.

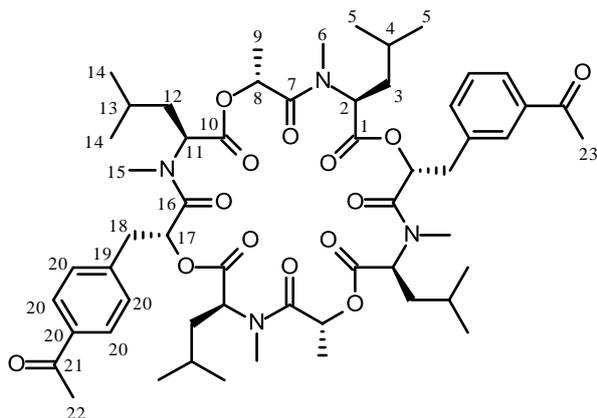
5.1.3.1 Cyclo-[(L)-MeLeu-(D)-Lac-(L)-MeLeu-(D)-(p-COCH₃)PhLac]₂ (65pp, SIS-062)



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.71$ -1.45 (m, 34H, H-4, H-5, H-9, H-13, H-14), 1.46-1.79 (m, 8H, H-3, H-12), 2.61 (s, 6H, H-24), 2.72-3.12 (m, 12H, H-6, H-15), 3.12-3.29 (m, 4H, H-18), 4.49 (m, 1H, H-2/11), 5.05-5.77 (m, 7H, H-2, H-8, H-11, H-17), 7.37 (m, 4H, H-20/21), 7.92 (m, 4H, H-20/21) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.9, 16.5, 17.1, 20.8, 21.1, 21.2, 21.6, 23.1, 23.2, 23.3, 23.5, 24.5, 24.7, 24.8, 24.9, 25.1, 26.5, 29.3, 30.6, 31.3$ (C-4, C-5, C-6, C-9, C-13, C-14, C-15, C-24), 36.1, 36.7, 36.9, 37.5, 37.6, 37.9,

38.1 (C-3, C-12, C-18), 54.0, 54.1, 54.2, 54.8, 57.1, 67.0, 67.5, 68.6, 70.2, 70.6 (C-2, C-8, C-11, C-17), 128.5, 128.6, 128.7, 129.8, 129.9, 126.0 (C-20, C-21), 136.1, 136.2, 140.6, 141.2 (C-19, C-22), 169.6, 169.7, 169.9, 170.4, 170.8, 171.1, 171.6 (C-1, C-7, C-10, C-16), 197.3, 197.4, 197.5 (C-23) ppm. **IR** (ATR): 1741 (C=O), 1659 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 1050 (100) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 1055 (1) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. **HR-ESI-MS**: $m/z = 1055.5595$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, berechnet für $\text{C}_{56}\text{H}_{80}\text{N}_4\text{NaO}_{14}^+$: 1055.5563. **R_f-Wert**: 0.29 (Toluol/*i*PrOH, 9:1).

5.1.3.2 Cyclo-[(L)-MeLeu-(D)-Lac-(L)-MeLeu-(D)-(p-COCH₃)PhLac-(L)-MeLeu-(D)-Lac-(L)-MeLeu-(D)-(m-COCH₃)PhLac] (65mp, SIS-062)



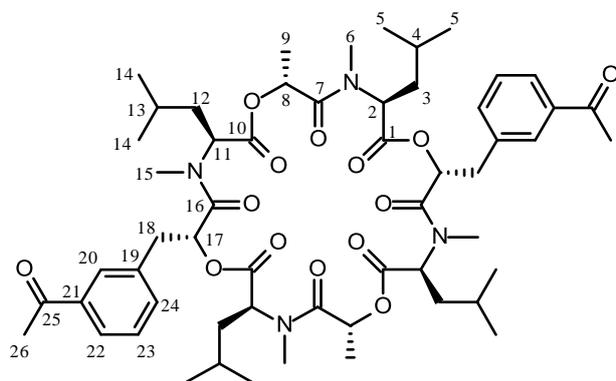
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.78-1.46 (m, 34H, H-4, H-5, H-9, H-13, H-14), 1.47-1.86 (m, 8H, H-3, H-12), 2.61, 2.62 (2s, 6H, H-22, H-23), 2.73-3.12 (m, 12H, H-6, H-15), 3.12-3.30 (m, 4H, H-18), 4.49 (m, 1H, H-2/11), 5.04-5.77 (m, 7H, H-2, H-8, H-11, H-17), 7.32-7.59, 7.81-7.97 (2m, 8H, H-20) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 15.7, 17.1, 20.8, 20.9, 21.1, 21.2, 21.6, 23.1, 23.3, 23.6, 24.5, 24.7, 24.9, 25.1, 26.5, 26.6, 29.3, 29.7, 30.6, 31.3 (C-4, C-5, C-6, C-9, C-13, C-14, C-15, C-22, C-23), 36.1,

36.9, 37.5, 37.6, 37.9, 38.0 (C-3, C-12, C-18), 53.9, 54.1, 57.1, 66.9, 68.6, 70.2 (C-2, C-8, C-11, C-17), 127.2, 127.4, 128.5, 128.6, 128.8, 128.9, 129.0, 129.7, 130.0, 130.9, 134.2, 136.2, 137.4, 137.4 (C-19, C-20), 169.7, 170.3, 170.7, 171.2, 171.6 (C-1, C-7, C-10, C-16), 197.6 (C-21) ppm. IR (ATR): 1741 (C=O), 1659 (C=O) cm⁻¹.

HPLC-ESI-MS: m/z (%) = 1050 (100) [M+NH₄]⁺, 1055 (1) [M+Na]⁺. **HR-ESI-MS:** m/z = 1055.5595 [M+Na]⁺, berechnet für C₅₆H₈₀N₄NaO₁₄⁺: 1055.5563. **R_f-Wert:** 0.29 (Toluol/iPrOH, 9:1).

5.1.3.3 Cyclo-[(L)-MeLeu-(D)-Lac-(L)-MeLeu-(D)-(m-COCH₃)PhLac]₂ (65mm, SIS-062)

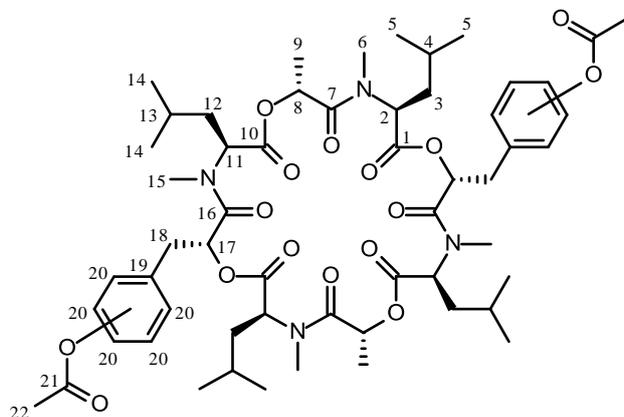


¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 0.78-1.48 (m, 34H, H-4, H-5, H-9, H-13, H-14), 1.51-2.00 (m, 8H, H-3, H-12), 2.62 (s, 6H, H-26), 2.74-3.13 (m, 12H, H-6, H-15), 3.13-3.31 (m, 4H, H-18), 4.50 (m, 1H, H-2/11), 5.04-5.75 (m, 7H, H-2, H-8, H-11, H-17), 7.36-7.57, 7.81-7.94 (2m, 2x4H, H-20, H-22, H-23, H-24) ppm. IR (ATR): 1741 (C=O), 1659 (C=O) cm⁻¹.

HPLC-ESI-MS: m/z (%) = 1050 (100) [M+NH₄]⁺, 1055 (2) [M+Na]⁺. **HR-ESI-MS:** m/z =

1055.5595 [M+Na]⁺, berechnet für C₅₆H₈₀N₄NaO₁₄⁺: 1055.5563. **R_f-Wert:** 0.29 (Toluol/iPrOH, 9:1).

5.1.4 Cyclo-[(L)-MeLeu-(D)-Lac-(L)-MeLeu-(D)-(COCH₃O)PhLac]₂ (219, SIS-072)



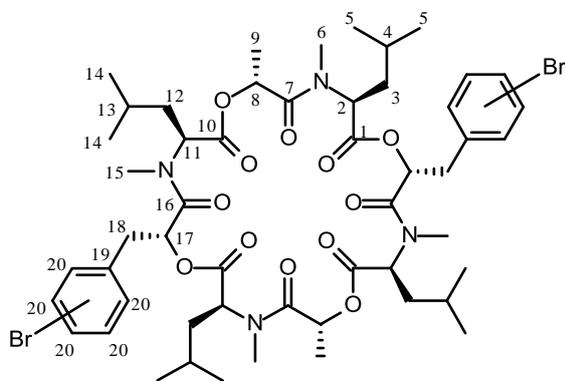
Das Acetyl-Derivat **65** (16.70 mg, 16.16 μmol) und Sc(OTf)₃ (0.08 mg, 0.16 μmol) werden in trockenem DCM gelöst und bei 0 °C mit *m*CPBA (199.22 mg, 808.13 μmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 6 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Reaktionsende wird eine wässrige Na₂SO₃-Lsg. zugegeben und ca. 30 min bei RT gerührt. Über einen Scheidetrichter werden beide Phasen getrennt und die wässrige Phase mehrmals mit EE (3 x 25 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten

organischen Phasen werden anschließend über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der

Rückstand wird säulenchromatographisch (CH/EE, 1:1) gereinigt. Es wird ein farbloser Feststoff (15.90 mg, 14.93 μmol , 92 %) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.67-1.45 (m, 34H, H-4, H-5, H-9, H-13, H-14), 1.46-1.81 (m, 8H, H-3, H-12), 1.92, 2.01, 2.14, 2.29 (4s, 6H, H-22), 2.78-3.21 (m, 16H, H-6, H-15, H-18), 4.43-6.18 (m, 8H, H-2, H-8, H-11, H-17), 6.90-7.41 (m, 8H, H-20) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ = 21.0, 21.7, 22.4, 23.1, 23.2, 24.7 (C-4, C-5, C-9, C-13, C-14, C-20), 29.7, 31.8 (C-6, C-15), 37.1, 37.3 (C-3, C-12, C-18), 52.1, 54.1, 67.9, 71.6 (C-2, C-8, C-11, C-17), 120.3, 121.7, 122.5, 126.2, 126.9, 128.5, 129.6, 130.3, 149.8, 150.8 (C-19, C-20), 169.3, 169.8, 170.1, 170.5, 171.6, 173.2 (C-1, C-7, C-10, C-16) ppm. **IR** (ATR): 1747 (C=O), 1664 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 1082 (100) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$. **HR-ESI-MS**: m/z = 1087.5464 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, berechnet für $\text{C}_{56}\text{H}_{80}\text{N}_4\text{NaO}_{16}^+$: 1087.5462. **R_f-Wert**: 0.43 (Toluol/*i*PrOH, 9:1).

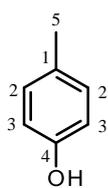
5.1.5 Cyclo-[(L)-MeLeu-(D)-Lac-(L)-MeLeu-(D)-(Br)PhLac]₂ (217, SIS-074, KOF-013)



PF1022A (**5**, 2.00 g, 2.10 mmol) wird unter Argonatmosphäre in Chloroform (25 mL) gelöst. Bei 0 °C wird Bis(trifluoracetoxy)iodbenzol (3.81 g, 8.85 mmol) portionsweise zugegeben. Anschließend wird langsam Brom (1.35 g, 8.43 mmol) zugetropft. Unter Aufwärmen auf RT wird die Reaktionsmischung 3 d gerührt. Die Mischung wird anschließend mit einer Na_2SO_3 -Lsg. (10 mL, 30 %ig) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mehrmals mit Chloroform

(3 x 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer ges. NaHCO_3 -Lsg. (20 mL) und einer ges. NaCl -Lsg. (20 mL) ausgeschüttelt. Anschließend wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Laufmittel: CH/EtOH, 10:1) gereinigt. Es wird ein farbloser Feststoff (2.33 g, 2.10 mmol) mit einer Ausbeute von 100 % erhalten.

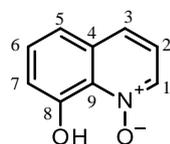
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.61-1.46 (m, 34H, H-4, H-5, H-9, H-13, H-14), 1.47-1.86 (m, 8H, H-3, H-12), 2.71-3.17 (m, 12H, H-6, H-15), 3.18-3.31 (m, 4H, H-18), 4.49 (m, 1H, H-2/11), 5.00-5.88 (m, 7H, H-2, H-8, H-11, H-17), 7.08-7.60 (m, 8H, H-20) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ = 15.7, 15.8, 17.0, 17.1, 20.8, 21.0, 21.1, 21.5, 23.1, 23.3, 23.5, 24.4, 24.5, 24.6, 24.8, 25.0, 29.3, 30.6, 31.3 (C-4, C-5, C-6, C-9, C-13, C-14, C-15), 36.1, 36.8, 36.9, 37.3, 37.5, 37.9, 38.2 (C-3, C-12, C-18), 54.0, 54.1, 57.0, 66.7, 66.8, 68.5, 68.8, 69.2, 70.2, 70.5 (C-2, C-8, C-11, C-17), 121.0, 121.2, 124.4, 127.4, 128.9, 129.0, 131.1, 131.6, 131.7, 132.7, 133.9, 134.8, 135.1 (C-19, C-20), 169.7, 170.1, 170.4, 170.8, 171.1, 171.6 (C-1, C-7, C-10, C-16) ppm. **IR** (ATR): 1741 (C=O), 1656 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 1124 (100) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$. **HR-ESI-MS**: m/z = 1128.3595 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, berechnet für $\text{C}_{52}\text{H}_{74}\text{Br}_2\text{N}_4\text{NaO}_{12}^+$: 1128.3595. **R_f-Wert**: 0.58 (Toluol/*i*PrOH, 9:1).

5.1.6 *p*-Cresol (221, SIS-184)

Zu einer Phosphatpuffer-Lsg. (1.78 g Na_2HPO_3 in 20 mL Wasser) wird eine Lösung aus *p*-Toluolacetat (**220**, 500.00 mg, 3.33 mmol) in Diethylether (2 mL) und katalytische Mengen Schweineleber-Esterase zugegeben. Die Reaktionsmischung wird für 20 h bei RT gerührt. Anschließend wird HCl_{aq} (1 M) zugegeben und mehrmals mit Diethylether (3 x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine weitere Reinigung ist nicht notwendig. Die Reaktion liefert eine hochviskose, farblose Flüssigkeit (360.00 mg, 3.33 mmol) in quantitativer Ausbeute.

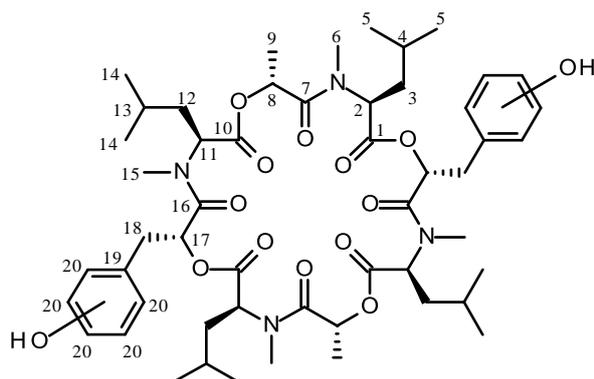
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, Methanol- d_4): δ = 2.18 (s, 3H, H-5), 6.76 (d, 2H, 3J = 8.9 Hz, H-2/3), 6.95 (d, 2H, 3J = 8.9 Hz, H-2/3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, Methanol- d_4): δ = 20.5 (C-5), 115.9 (C-3), 129.8 (C-2), 130.8 (C-1), 155.4 (C-4) ppm. **IR (KBr)**: 3312 (O-H) cm^{-1} . **GC-EI-MS**: m/z (%) = 107 (100) [M-H]. **HR-ESI-MS**: m/z = 107.0502 [M-H], berechnet für $\text{C}_7\text{H}_7\text{O}$: 107.0502. **R_F-Wert**: 0.27 (CH/EE, 7:3).

5.1.7 8-Hydroxychinolin-1-oxid (223, SIS-084)



Zu einer Lösung von 8-Hydroxychinolin (**222**, 1.00 g, 6.89 mmol) in trockenem DCM (40 mL) wird bei 0 °C und starkem Rühren eine Lösung aus *m*CPBA (1.70 g, 0.01 mmol) in DCM (50 mL) tropfenweise zugegeben. Nach etwa 50 min wird eine ges. NaHCO_3 -Lsg. (50 mL) zugegeben und das Kältebad entfernt. Nachdem die Reaktionsmischung auf RT aufgewärmt ist, wird die Lösung mehrmals mit ges. NaCl -Lsg (3 x 40 mL) extrahiert. Die organische Phase wird anschließend über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Laufmittel: CH/EE, 7:3) gereinigt. Es wird ein gelber Feststoff (897.40 mg, 5.57 mmol, 81 %) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.09 (dd, 1H, 3J = 8.0 Hz, 4J = 1.2 Hz, H-1/3/5/7), 7.23-7.30 (m, 2H, H-1/2/3/5/6/7), 7.51 (t, 1H, 3J = 8.0 Hz, H-2/6), 7.81 (dd, 1H, 3J = 8.6 Hz, 4J = 0.8 Hz, H-1/3/5/7), 8.27 (dd, 3J = 6.1 Hz, 4J = 1.1 Hz, H-1/3/5/7) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 115.0, 116.8, 120.4, 129.6, 130.6, 132.4, 134.5, 154.1 (C-1, C-2, C-3, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8, C-9) ppm. **IR (ATR)**: 2921 (O-H) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 162 (100) [M+H] $^+$. **HR-ESI-MS**: m/z = 162.0546 [M+H] $^+$, berechnet für $\text{C}_9\text{H}_8\text{NO}_2^+$: 162.0550. **R_F-Wert**: 0.27 (CH/EE, 1:1).

5.1.8 Cyclo-[(L)-MeLeu-(D)-Lac-(L)-MeLeu-(D)-(OH)PhLac]₂ (PF1022H, 28, SIS-069)**Methode A:**

Das Derivat **219** (17.00 mg, 15.96 μmol) wird in MeOH (2 mL) gelöst und mit Natriumperborat (12.27 mg, 79.79 μmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird für etwa 1 h bei RT gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Laufmittel: Toluol/*i*PrOH, 15:1) gereinigt. Es wird ein gelber Feststoff (8.00 mg, 8.15 μmol , 51 %) erhalten.

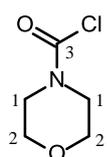
Methode B:

Das Derivat **63** (35.00 mg, 35.74 μmol) wird in TFA (2 mL) gelöst und mit NaNO₂ (3.70 mg, 53.61 μmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird für 1 h bei 65 °C gerührt. Anschließend wird EE (30 mL) zugegeben und mehrmals mit einer ges. NaHCO₃-Lsg. (4 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Laufmittel: Toluol/*i*PrOH, 15:1) gereinigt. Es wird ein gelber Feststoff (29.00 mg, 29.56 μmol , 80 %) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, Methanol-d₄): δ = 0.76-1.46 (m, 34H, H-4, H-5, H-9, H-13, H-14), 1.47-1.93 (m, 8H, H-3, H-12), 2.79-3.20 (m, 16H, H-6, H-15, H-18), 4.72-5.90 (m, 8H, H-2, H-8, H-11, H-17), 6.66-6.86, 7.03-7.19 (2m, 8H, H-20) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, Methanol-d₄): δ = 17.2, 17.5, 21.1, 21.3, 21.6, 21.7, 23.6, 23.7, 23.8, 23.9, 25.2, 25.5, 25.9, 26.1, 26.2 (C-4, C-5, C-9, C-13, C-14), 30.0, 31.2, 31.4, 32.1 (C-6, C-15), 37.5, 38.0, 38.6, 39.0 (C-3, C-12, C-18), 55.5, 55.7, 58.6, 68.5, 69.5, 69.9, 72.2, 72.4, 72.6 (C-2, C-8, C-11, C-17), 115.1, 116.5, 117.7, 121.5, 126.4, 126.8, 130.8, 131.8, 137.3, 137.7, 157.9, 158.9 (C-19, C-20), 170.8, 171.2, 172.2, 172.3, 173.1, 173.6, 174.5 (C-1, C-7, C-10, C-16) ppm. IR (ATR): 3270 (O-H), 1743 (C=O), 1647 (C=O) cm⁻¹. HPLC-ESI-MS: m/z (%) = 998 (100) [M+NH₄]⁺, 1003 (3) [M+Na]⁺. HR-ESI-MS: m/z = 1003.5252 [M+Na]⁺, berechnet für C₅₂H₇₆N₄NaO₁₄⁺: 1003.5250. R_f-Wert: 0.55 (EE, 100 %).

5.2 Synthese des Carbonat- und Carbamat-Derivats ausgehend von PF1022H

5.2.1 Morpholin-4-carbonylchlorid (224a, SIS-335)

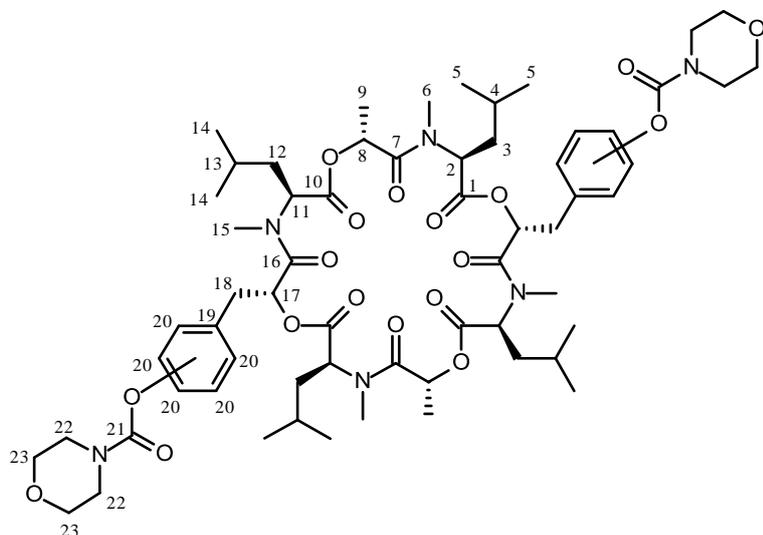


Triphosgen (**165**, 851.54 mg, 2.87 mmol) wird in DCM (20 mL) gelöst und bei 0 °C mit Morpholin (500 μL , 5.74 mmol) und TEA (1.19 mL, 8.61 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird unter Aufwärmen auf RT etwa 2 h gerührt. Dann wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in Diethylether aufgenommen. Nach Abfiltrieren des nicht gelösten Feststoffs, wird das Lösungsmittel entfernt. Es wird ein braunes Öl (463.00 mg, 3.10 mmol, 54 %) erhalten, das ohne zusätzliche Reinigung weiter verwendet wird.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 3.56 (m, 8H, H-1, H-2) ppm. ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 46.22, 48.3, 65.7, 65.9 (C-1, C-2), 147.8 (C-3) ppm. IR (ATR): 1723 (C=O) cm⁻¹. HPLC-ESI-MS: m/z (%) = 150 (100)

$[M+H]^+$. **HR-APCI-MS:** $m/z = 150.0311 [M+H]^+$, berechnet für $C_5H_9ClNO_2^+$: 150.0316. **R_F-Wert:** 0.54 (CH/EE, 1:1).

5.2.2 Cyclo-[(L)-MeLeu-(D)-Lac-(L)-MeLeu-(D)-(morph-CO₂)PhLac]₂ (**225a**, SIS-336)

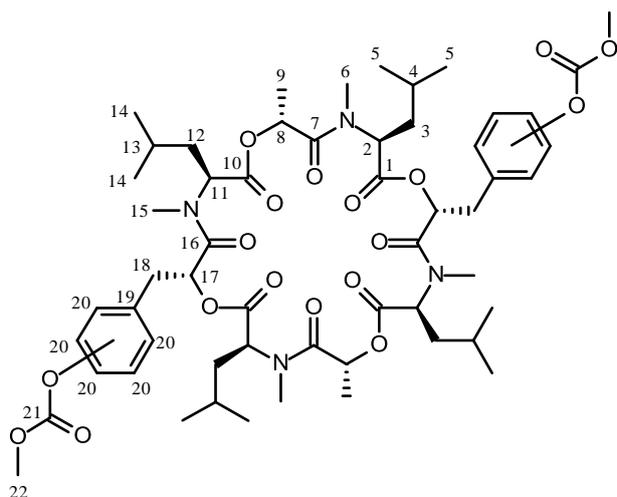


Morpholin-4-carbonylchlorid (**224a**, 29.73 mg, 198.74 μmol), TEA (55.10 μL , 397.48 μmol), DMAP (5.91 mg, 48.36 μmol) und das Derivat **28** (65.00 mg, 66.25 μmol) werden in DCM (20 mL) gelöst und für 6 h bei RT gerührt. Nach Reaktionsende wird DCM (20 mL) zugegeben und die organische Phase mit einer ges. NaHCO_3 -Lsg. (20 mL) und einer ges. NaCl -Lsg. (20 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und am

Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Laufmittel: Toluol/*i*PrOH, 9:1) gereinigt. Die Reaktion liefert einen farblosen Feststoff (50.90 mg, 42.16 μmol , 64 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.64$ -1.88 (m, 42H, H-3, H-4, H-5, H-9, H-12, H-13, H-14), 2.59-3.30 (m, 16H, H-6, H-15, H-18), 3.36-3.93 (m, 16H, H-22, H-23), 4.48 (m, 1H, H-2/11), 4.93-5.87 (m, 7H, H-2, H-8, H-11, H-17), 6.90-7.40 (m, 8H, H-20) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.8, 15.9, 16.4, 17.0, 17.1, 20.8, 20.9, 21.1, 21.2, 21.5, 21.6, 23.1, 23.1, 23.3, 23.5, 24.3, 24.4, 24.7, 24.8, 25.0$ (C-4, C-5, C-9, C-13, C-14), 29.3, 29.6, 30.4, 30.5, 31.1, 31.2 (C-6, C-15), 32.2, 32.7, 36.1, 36.7, 36.9, 37.0, 37.3, 37.5, 37.7, 37.9, 38.3 (C-3, C-12, C-18), 44.1, 44.2, 44.9, 45.0 (C-22, C-23), 54.0, 54.1, 56.0, 57.1, 66.5, 66.8, 67.0, 67.5, 67.9, 68.6, 69.0, 69.2, 70.6, 70.7, 71.0, 71.1, 71.2 (C-2, C-8, C-11, C-17, C-22, C-23), 120.4, 120.5, 121.6, 121.8, 122.6, 122.7, 122.9, 125.8, 126.5, 127.2, 127.7, 128.4, 128.5, 129.3, 129.4, 130.3, 130.5, 131.6, 131.8, 132.2, 132.7, 136.6, 137.2, 149.8, 149.9, 150.3, 150.5, 151.3, 153.4, 153.5 (C-19, C-20), 169.7, 170.1, 170.3, 170.8, 170.9, 171.1, 171.6 (C-1, C-7, C-10, C-16) ppm. **IR** (ATR): 1722 (C=O), 1657 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS:** m/z (%) = 1225 (100) $[M+\text{NH}_4]^+$. **HR-ESI-MS:** $m/z = 1229.6206 [M+\text{Na}]^+$, berechnet für $C_{62}H_{90}N_6\text{NaO}_{18}^+$: 1229.6204. **R_F-Wert:** 0.10 (Toluol/*i*PrOH, 9:1).

5.2.3 Cyclo-[(L)-MeLeu-(D)-Lac-(L)-MeLeu-(D)-(MeO-CO₂)PhLac]₂ (**225b**, SIS-337)



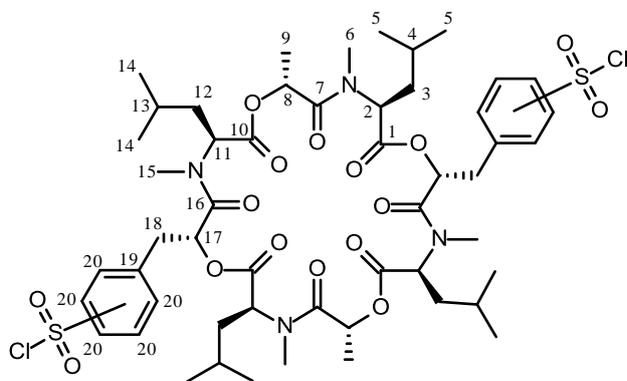
Chlorameisensäuremethylester (**224b**, 12.43 μL , 160.52 μmol), TEA (44.50 μL , 321.04 μmol), DMAP (4.77 mg, 39.06 μmol) und Derivat **28** (52.50 mg, 53.51 μmol) werden in DCM (20 mL) gelöst und etwa 3 h bei RT gerührt. Nach Reaktionsende wird DCM (20 mL) zugegeben. Die organische Phase wird mit einer ges. NaHCO₃-Lsg (20 mL) und einer ges. NaCl-Lsg. (20 mL) gewaschen. Anschließend wird über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Laufmittel: CH/EE, 1:1) gereinigt. Es wird ein

farblosler Feststoff (40.00 mg, 36.45 μmol , 68 %) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.58-1.92 (m, 42H, H-3, H-4, H-5, H-9, H-12, H-13, H-14), 2.69-3.27 (m, 16H, H-6, H-15, H-18), 3.85-3.96 (m, 6H, H-22), 4.48 (m, 1H, H-2/11), 5.00-5.76 (m, 7H, H-2, H-8, H-11, H-17), 7.03-7.42 (m, 8H, H-20) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 14.0, 15.8, 16.4, 17.0, 20.8, 21.0, 21.1, 21.5, 22.7, 23.1, 23.3, 23.5, 24.5, 24.7, 24.8, 25.0 (C-4, C-5, C-9, C-13, C-14), 29.3, 29.6, 30.1, 30.5, 31.0, 31.2, 31.4, 31.9 (C-6, C-15), 36.2, 36.7, 37.0, 37.3, 37.4, 37.5, 38.0, 38.5 (C-3, C-12, C-18), 54.0, 54.1, 55.3, 55.4, 55.6, 57.1, 66.9, 67.5, 67.9, 68.5, 69.1, 69.8, 70.4, 70.6, 70.8, 70.8 (C-2, C-8, C-11, C-17, C-22), 119.7, 19.9, 121.0, 121.1, 121.2, 121.8, 121.9, 122.0, 122.1, 126.1, 126.2, 127.2, 128.5, 129.5, 129.6, 129.7, 130.5, 130.7, 132.0, 132.3, 132.9, 133.4, 136.9, 137.5, 149.6, 150.2, 150.3, 151.2, 154.0 (C-19, C-20), 169.7, 170.0, 170.3, 170.5, 170.8, 170.9, 171.1, 171.6 (C-1, C-7, C-10, C-16) ppm. **IR** (ATR): 1742 (C=O), 1659 (C=O) cm⁻¹. **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 1114 (100) [M+NH₄]⁺, 1098 (4) [M+H]⁺. **HR-ESI-MS**: m/z = 1119.5325 [M+Na]⁺, berechnet für C₅₆H₈₀N₄NaO₁₈⁺: 1119.5360. **R_f-Wert**: 0.45 (Toluol/*i*PrOH, 9:1).

5.3 Synthese der Sulfonamid-Derivate

5.3.1 Cyclo-[(L)-MeLeu-(D)-Lac-(L)-MeLeu-(D)-(Cl-SO₂)PhLac]₂ (**226**, SIS-018)

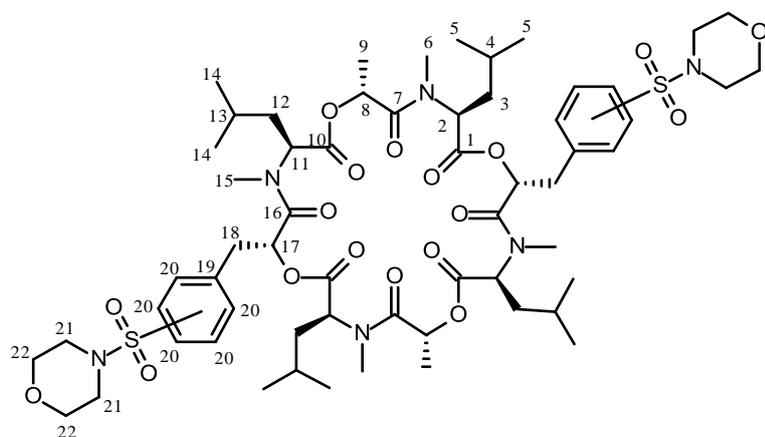


PF1022A (**5**, 100 mg, 0.11 mmol) wird bei 0 °C in Chlorsulfonsäure (6 mL, 90.10 mmol) gelöst und anschließend 6 h bei RT gerührt. Nach Reaktionsende wird die Reaktionsmischung vorsichtig in Eiswasser gegeben. Die wässrige Phase wird mehrmals mit Chloroform (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Die anschließende

säulenchromatographische Reinigung (Laufmittel: EE, 100 %) liefert das Sulfonsäurechlorid **226** als einen farblosler Feststoff (120.00 mg, 0.10 mmol, 99 %).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 0.73-1.04 (m, 30H, H-5, H-9, H-14), 1.36-1.81 (m, 12H, H-3, H-4, H-12, H-13), 2.75-3.10 (m, 12H, H-6, H-15), 3.14-3.39 (m, 4H, H-18), 4.51 (m, 1H, H-2/11), 5.12 (m, 2H, H-8), 5.29-5.81 (m, 6H, H-2/11, H-17), 7.44-7.60 (m, 4H, H-20), 7.91-7.99 (m, 4H, H-20) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 14.1, 15.8, 16.6, 17.0, 20.7, 21.1, 21.4, 21.6, 23.1, 23.2, 24.7, 25.0, 29.2, 29.6 (C-4, C-5, C-9, C-13, C-14), 30.6, 31.3 (C-6, C-15), 36.5, 36.7, 36.9, 37.1, 37.3 (C-3, C-12, C-18), 54.1, 54.2, 54.4, 54.5, 67.0, 67.2 (C-2, C-11, C-17), 69.7, 70.1 (C-8), 126.9, 127.1, 127.2, 130.7, 131.1, 131.5 (C-20), 142.9, 143.2, 143.3, 143.5, 144.1, 144.6 (C-19), 168.0, 169.1, 169.4, 169.6, 170.4, 170.5, 170.9, 171.5 (C-1, C-7, C-10, C-16) ppm. **IR** (KBr): 1748 (C=O), 1663 (C=O), 1661 (C=O) cm⁻¹. **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 1162 (100) [M+NH₄]⁺. **HR-ESI-MS**: m/z = 1167.3811 [M+Na]⁺, berechnet für C₅₂H₇₄Cl₂N₄NaO₁₆S₂⁺: 1167.3811. **R_f-Wert**: 0.64 (Toluol/iPrOH, 9:1).

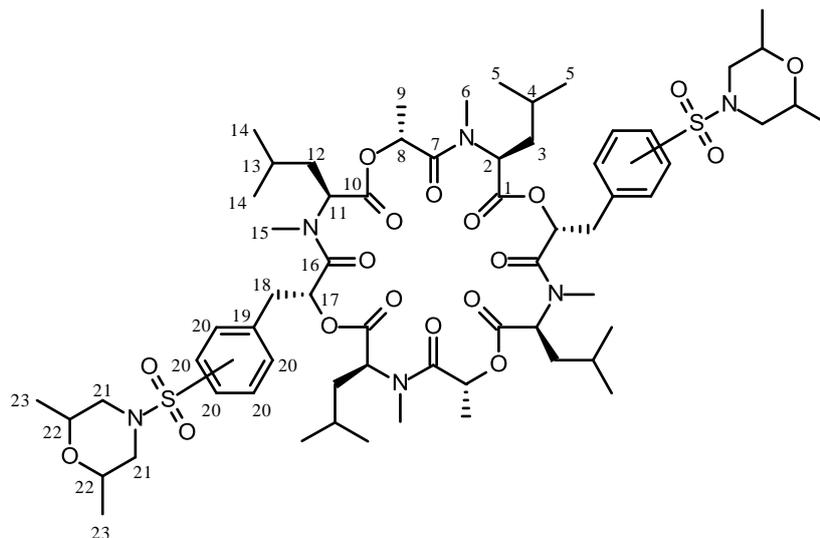
5.3.2 Cyclo-[(L)-MeLeu-(D)-Lac-(L)-MeLeu-(D)-(morph-SO₂)PhLac]₂ (**228a**, SIS-022, KOF-002)



Das Derivat **226** (100.00 mg, 0.09 mmol) wird bei -5 °C mit Morpholin (**227**, 10 mL) versetzt. Die Reaktionsmischung wird unter Aufwärmen auf RT für 3 h gerührt. Dann wird Wasser zugegeben und mehrmals mit Chloroform (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet

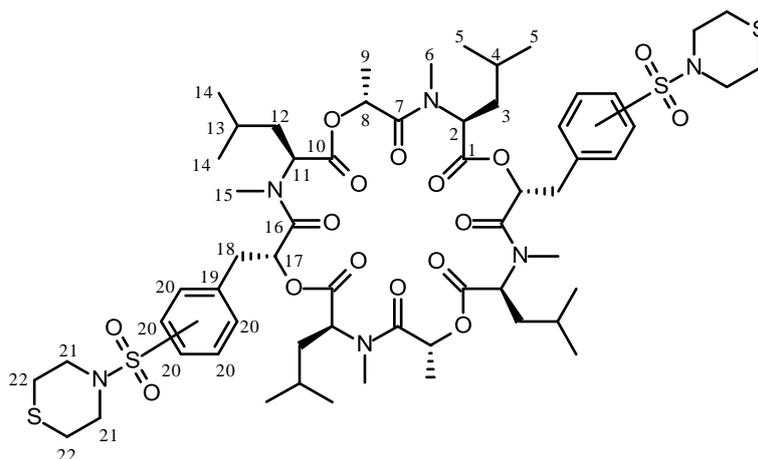
und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird schließlich säulenchromatographisch (Laufmittel: EE, 100 %) gereinigt. Die Reaktion liefert Sulfonamid **228a** als einen farblosen Feststoff (102.00 mg, 0.08 mmol, 94 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.72-0.94 (m, 30H, H-5, H-9, H-14), 1.15-1.64 (m, 15H, H-3, H-4, H-9, H-12, H-13), 2.68-2.99 (m, 12H, H-6, H-15), 2.87 (m, 8H, H-21/22), 3.02-3.20 (m, 4H, H-18), 3.62 (m, 8H, H-21/22), 4.39-4.42, 4.97-5.01, 5.19-5.41 (4m, 6H, H-2, H-11, H-17), 5.54-5.62 (m, 2H, H-8), 7.36-7.43 (m, 4H, H-20), 7.56-7.61 (m, 4H, H-20) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 13.9, 15.6, 16.2, 16.8, 20.4, 20.5, 20.7, 20.8, 21.1, 21.3, 22.8, 22.8, 23.0, 23.3, 24.3, 24.4, 24.7 (C-4, C-5, C-9, C-13, C-14), 29.0, 29.3, 30.3, 30.5, 30.6, 31.0, 31.5 (C-6, C-15), 36.3, 36.4, 36.8, 36.9, 37.1, 37.3 (C-3, C-12, C-18), 45.7 (C-21/22), 53.7, 53.6, 54.2, 54.3, 56.7, 66.7, 67.1, 68.2 (C-2, C-11, C-17), 65.66 (C-21/22), 69.9, 70.2, 70.3 (C-8), 127.6, 127.8, 130.0, 130.2, 130.6 (C-20), 133.4, 133.7, 134.0, 140.6, 141.1, 141.5, 141.6 (C-19), 168.2, 169.3, 169.50, 170.1, 170.2, 170.3, 170.7, 171.3 (C-1, C-6, C-10, C-16) ppm. **IR** (KBr): 1746 (C=O), 1664 (C=O) cm⁻¹. **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 1265(100) [M+NH₄]⁺. **HR-ESI-MS**: m/z = 1269.5654 [M+Na]⁺, berechnet für C₆₀H₉₀N₆NaO₁₈S₂⁺: 1269.5651. **R_f-Wert**: 0.29 (Toluol/iPrOH, 9:1).

5.3.3 Cyclo-[(L)-MeLeu-(D)-Lac-(L)-MeLeu-(D)-(2,6-bismethylmorph-SO₂)PhLac]₂ (**228b**, KOF-019)

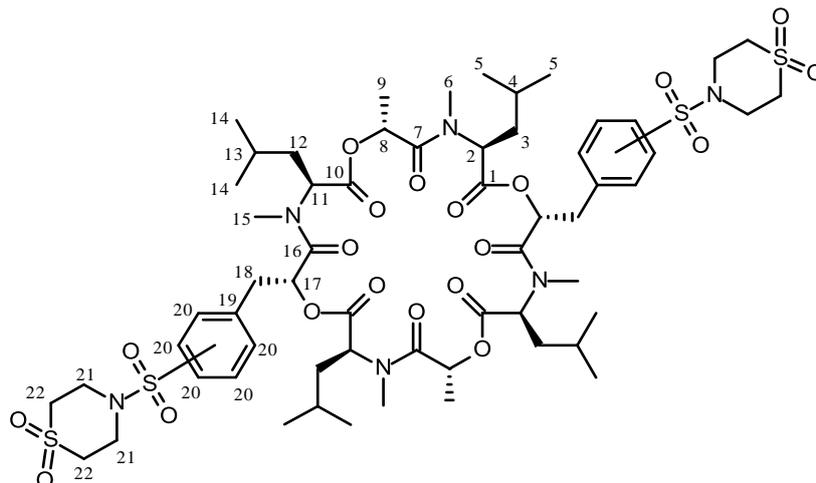
2,6-Bismethylmorpholin (**227b**, 5.0 mL, 41.0 mmol) wird in einem Einhalskolben vorgelegt. Bei -5 °C und unter Rühren wird das Derivat **226** (150.00 mg, 0.13 mmol) zugegeben. Unter Aufwärmen auf RT wird die Reaktionsmischung 4 h gerührt. Nach Reaktionsende wird Wasser (30 mL) zugegeben und mehrmals mit Chloroform (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Laufmittel: Toluol/*i*PrOH, 9:1) gereinigt. Die Reaktion liefert einen farblosen Feststoff (52.00 mg, 0.04 mmol) in einer Ausbeute von 31 %.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.84-1.05 (m, 30H, H-5, H-9, H-14), 1.13-1.15 (m, 12H, H-23), 1.38-1.75 (m, 18H, H-3, H-4, H-12, H-13, H-9), 1.90-1.96 (m, 8H, H-21), 2.77-3.11 (m, 12H, H-6, H-15), 3.14-3.29 (m, 4H, H-18), 3.69-3.74 (m, 4H, H-22), 4.48-4.52, 5.07-5.12, 5.33-5.57 (4m, 6H, H-2, H-11, H-17), 5.62-5.71 (m, 2H, H-8), 7.43-7.46 (m, 4H, H-20), 7.66-7.71 (m, 4H, H-20) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 14.0, 15.9, 16.5, 17.0, 18.4, 18.6, 20.2, 21.0, 21.1, 21.2, 21.5, 21.6, 22.6, 23.1, 23.2, 23.3, 23.6, 24.7, 24.8, 24.9, 25.0 (C-4, C-5, C-9, C-13, C-14, C-23), 29.3, 30.1, 30.3, 30.6, 30.8, 31.3, 31.4, 31.9 (C-6, C-15), 36.7, 36.8, 37.2, 37.5, 37.6 (C-3, C-12, C-18), 50.8 (C-21), 54.1, 54.2, 54.3, 57.6, 67.0, 67.3, 68.5 (C-2, C-11, C-17), 70.2, 70.3, 70.5 (C-8), 71.2 (C-22), 127.8, 127.9, 128.0, 130.2, 130.5, 134.2, 134.5, 134.7, 140.7, 141.4, 141.6 (C-19, C-20), 168.4, 169.5, 169.6, 169.8, 170.4, 170.5, 170.7, 171.1, 171.5 (C-1, C-7, C-10, C-16) ppm. IR (KBr): 1749 (C=O), 1653 (C=O), 1649 (C=O) cm⁻¹. HPLC-ESI-MS: m/z (%) = 1320 (100) [M+NH₄]⁺, 1303 (1) [M+H]⁺. HR-ESI-MS: m/z = 1325.6308 [M+Na]⁺, berechnet für C₆₄H₉₈N₆NaO₁₈S₂⁺: 1325.6277. R_f-Wert: 0.35 (Toluol/*i*PrOH, 9:1).

5.3.4 Cyclo-[(L)-MeLeu-(D)-Lac-(L)-MeLeu-(D)-(thiomorph-SO₂)PhLac]₂ (**228c**, KOF-025)

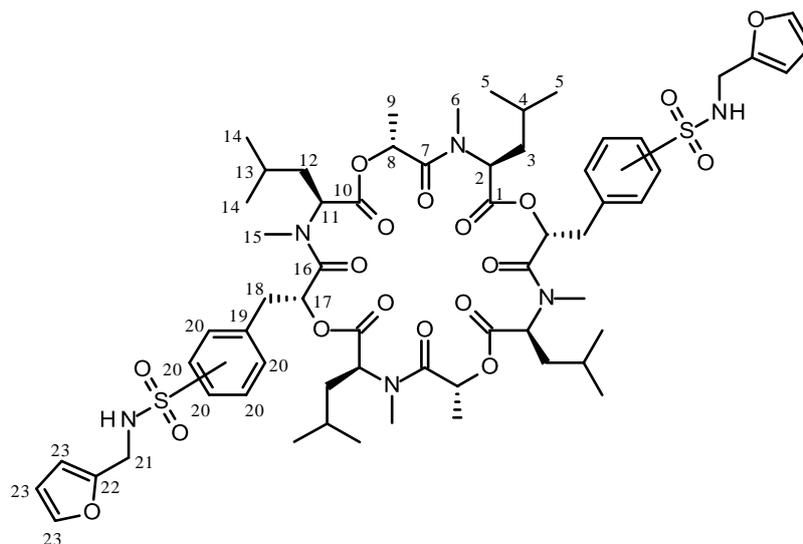
Thiomorpholin (**227c**, 326.00 mg, 3.16 mmol) wird mit THF (5 mL) in einem Kolben vorgelegt. Bei -5 °C wird das Derivat **226** zugegeben. Nach etwa 15 min wird das Eisbad entfernt und 4 h bei RT gerührt. Anschließend wird Wasser (30 mL) und eine ges. NaCl-Lösung (20 mL) zugegeben. Die Lösung wird mit Chloroform (3 x 30 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (Laufmittel: CH/EE, 1:1) gereinigt. Die Reaktion liefert einen farblosen Feststoff (150.90 mg, 0.12 mmol) in einer Ausbeute von 90 %.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.83-1.04 (m, 30H, H-5, H-9, H-14), 1.25-1.75 (m, 18H, H-3, H-4, H-12, H-13, H-9), 2.70 (m, 8H, H-22), 2.76-3.09 (m, 12H, H-6, H-15), 3.14-3.27 (m, 4H, H-18), 3.32-3.33 (m, 8H, H-21), 4.47-4.50, 5.06-5.11, 5.32-5.52 (4m, 6H, H-2, H-11, H-17), 5.60-5.70 (m, 2H, H-8), 7.41-7.49 (m, 4H, H-20), 7.64-7.69 (m, 4H, H-20) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 15.8, 16.5, 17.0, 20.8, 20.9, 21.0, 21.1, 21.5, 23.6, 23.1, 23.2, 24.3, 24.5, 24.6, 24.7, 24.9, 25.0, 29.2 (C-4, C-5, C-9, C-13, C-14), 27.2 (C-22), 29.3, 29.6, 30.2, 30.6, 31.3, 31.4 (C-6, C-15), 36.1, 36.6, 36.7, 36.9, 37.2 (C-3, C-12, C-18), 47.8 (C-21), 53.9, 54.1, 54.3, 54.6, 54.7, 57.0, 68.5 (C-2, C-11, C-17), 70.3, 70.5 (C-8), 127.5, 127.6, 127.7, 130.2, 130.5, 130.6, 135.5, 135.8, 140.7, 141.3 (C-19, C-20), 168.4, 169.6, 169.7, 170.3, 170.5, 170.7, 170.9, 171.0, 171.7 (C-1, C-7, C-10, C-16) ppm. IR (KBr): 1749 (C=O), 1669 (C=O), 1654 (C=O) cm⁻¹. HPLC-ESI-MS: m/z (%) = 1296 (100) [M+NH₄]⁺, 1279 (1) [M+H]⁺. HR-ESI-MS: m/z = 1301.5196 [M+Na]⁺, berechnet für C₆₀H₉₀N₆NaO₁₆S₄⁺: 1301.5194. R_f-Wert: 0.37 (Toluol/iPrOH, 9:1).

5.3.5 Cyclo-[(L)-MeLeu-(D)-Lac-(L)-MeLeu-(D)-(1,1'-thiomorpholindioxid-SO₂)PhLac]₂ (**228d**, KOF-022)

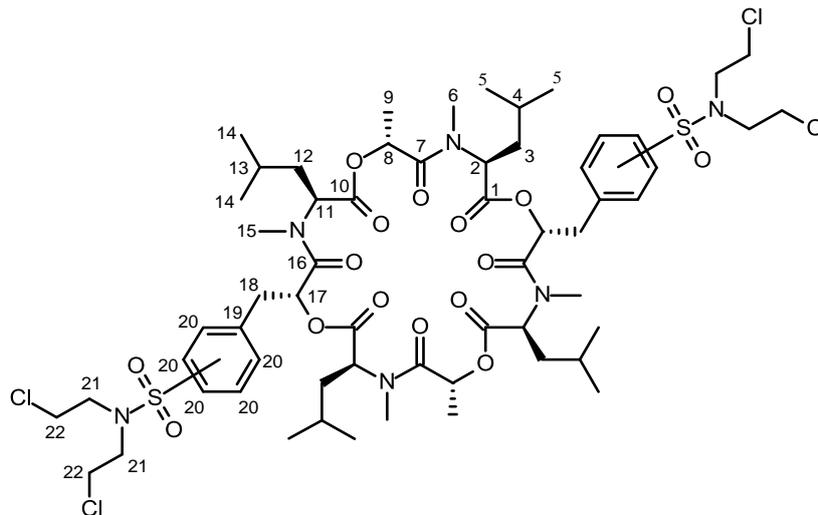
1,1'-Thiomorpholin (**227d**, 433.00 mg, 3.20 mmol) wird mit THF (5 mL) in einem Kolben vorgelegt und auf -5 °C runtergekühlt. Das Naturstoff-Derivat **226** wird zugegeben. Nach etwa 15 min wird das Eisbad entfernt und die Mischung bei RT für 4 h weitergerührt. Nach Reaktionsende werden Wasser (30 mL) und eine ges. NaCl-Lsg. (30 mL) zugegeben. Die Lösung wird mehrmals mit Chloroform (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Laufmittel: CH/EE, 1:1) gereinigt. Die Reaktion liefert einen farblosen Feststoff (127.20 mg, 0.09 mmol) in einer Ausbeute von 72 %.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.76-1.03 (m, 30H, H-5, H-9, H-14), 1.23-1.77 (m, 18H, H-3, H-4, H-12, H-13, H-9), 2.78-3.08 (m, 12H, H-6, H-15), 3.13 (m, 8 H, H-22), 3.18-3.28 (m, 4H, H-18), 3.63 (m, 8 H, H-21), 4.41-4.50, 4.95-5.26, 5.31-5.50 (4m, 6H, H-2, H-11, H-17), 5.54-5.68 (m, 2H, H-8), 7.39- 7.47 (m, 4H, H-20), 7.66-7.73 (m, 4H, H-20) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 15.8, 16.1, 16.5, 16.7, 17.0, 20.6, 20.7, 20.8, 20.9, 21.0, 21.1, 21.3, 21.5, 23.0, 23.1, 23.2, 23.5, 24.5, 24.6, 24.7, 24.9 (C-4, C-5, C-9, C-13, C-14), 29.2, 29.5, 30.4, 30.5, 30.8, 30.9, 31.1, 31.2 (C-6, C-15), 36.5, 36.6, 36.8, 36.9 (C-3, C-12, C-18), 44.4, 44.7, 44.8 (C-21), 51.1, 51.2, 51.4 (C-22), 54.1, 54.4, 57.0, 67.0, 67.3, 68.4 (C-2, C-11, C-17), 70.0, 70.4, 70.5, 70.6 (C-8), 127.3, 127.4, 127.5, 130.6, 130.9, 131.5, 135.3, 135.6, 135.9, 141.5, 142.1, 142.5, 142.6 (C-19, C-20), 168.4, 169.5, 169.6, 170.4, 170.5, 171.0, 171.6, 171.9 (C-1, C-7, C-10, C-16) ppm. IR (KBr): 1744 (C=O), 1663 (C=O) cm⁻¹. HPLC-ESI-MS: m/z (%) = 1360 (100) [M+NH₄]⁺, 1343 (1) [M+H]⁺. HR-ESI-MS: m/z = 1365.4984 [M+Na]⁺, berechnet für C₆₀H₉₀N₆NaO₂₀S₄⁺: 1365.4990. R_f-Wert: 0.22 (Toluol/iPrOH, 9:1).

5.3.6 Cyclo-[(L)-MeLeu-(D)-Lac-(L)-MeLeu-(D)-(furfurylamin-SO₂)PhLac]₂ (**228f**, KOF-018)

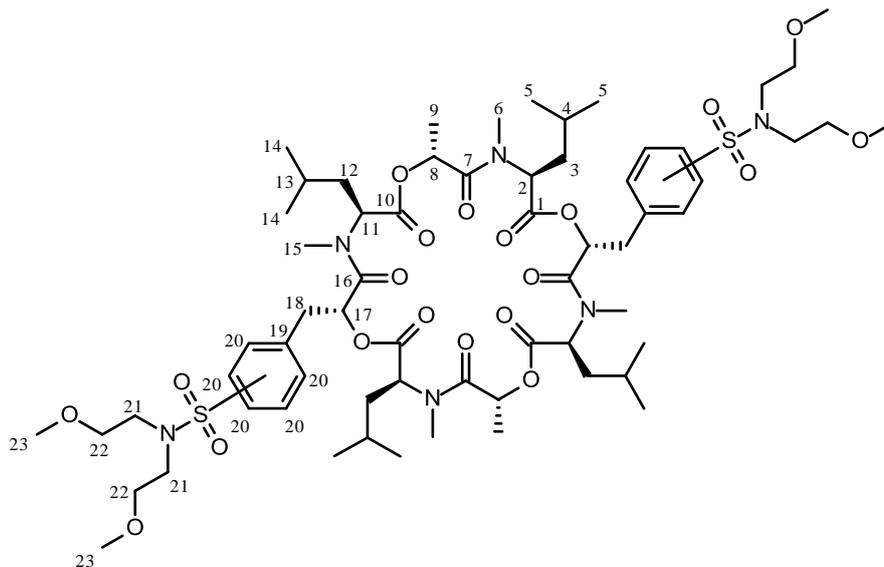
Furfurylamin (**227f**, 5 mL, 57.00 mmol) wird in einem Kolben vorgelegt und bei -5 °C mit dem PF1022A-Derivat **226** (150.00 mg, 0.13 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird für etwa 15 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird das Eisbad entfernt und weiter für 4 h bei RT gerührt. Nach Reaktionsende werden Wasser (30 mL) und eine ges. NaCl-Lsg. (30 mL) zugegeben. Die Lösung wird mehrmals mit Chloroform (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Laufmittel: CH/EE, 1:1) gereinigt. Es wird ein farbloser Feststoff (67.60 mg, 0.05 mmol) in einer Ausbeute von 41 % erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.83-1.05 (m, 30H, H-5, H-9, H-14), 1.26-1.79 (m, 18H, H-3, H-4, H-12, H-13, H-9), 2.64-3.11 (m, 12H, H-6, H-15), 3.12-3.28 (m, 4H, H-18), 4.17-4.20 (m, 4H, H-21), 4.47-4.51, 4.97-4.09, 5.32-5.53 (4m, 6H, H-2, H-11, H-17), 5.59-5.70 (m, 2H, H-8), 6.10-6.12 (m, 2H, H-23), 6.21-6.23 (m, 2H, H-23), 7.23-7.25 (m, 2H, H-23), 7.36- 7.40 (m, 4H, H-20), 7.74-7.79 (m, 4H, H-20) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 15.9, 16.5, 17.0, 20.8, 20.9, 21.1, 21.2, 23.1, 23.3, 24.6, 24.7, 24.8, 25.0, 29.2 (C-4, C-5, C-9, C-13, C-14), 30.6, 31.3 (C-6, C-15), 36.7, 36.8, 36.9, 37.2, 37.5 (C-3, C-12, C-18), 40.1 (C-21), 54.1, 54.2, 54.5, 66.9, 67.4, 68.5 (C-2, C-11, C-17), 70.2, 70.5, 70.6 (C-8), 108.3 (C-23), 110.4 (C-23), 127.2, 127.3, 127.4, 130.1, 130.3 (C-20), 138.7, 139.0, 139.2, 140.3, 140.9, 141.2 (C-19, C-22), 142.5 (C-23), 169.7, 169.8, 170.3, 170.4, 170.6, 170.7, 171.1, 171.6 (C-1, C-7, C-10, C-16) ppm. IR (KBr): 3250 (HC=C), 3156 (HC=C), 1752 (C=O), 1742 (C=O), 1663 (C=O), 1653 (C=O) cm⁻¹. HPLC-ESI-MS: m/z (%) = 1284 (100) [M+NH₄]⁺, 1267 (1) [M+H]⁺. HR-ESI-MS: m/z = 1289.5372 [M+Na]⁺, berechnet für C₆₂H₈₆N₆NaO₁₈S₂⁺: 1289.5338. R_f-Wert: 0.25 (Toluol/iPrOH, 9:1).

5.3.7 Cyclo-[(L)-MeLeu-(D)-Lac-(L)-MeLeu-(D)-(bis(2-chloroethyl)amin-SO₂)PhLac]₂ (228h, KOF-024)

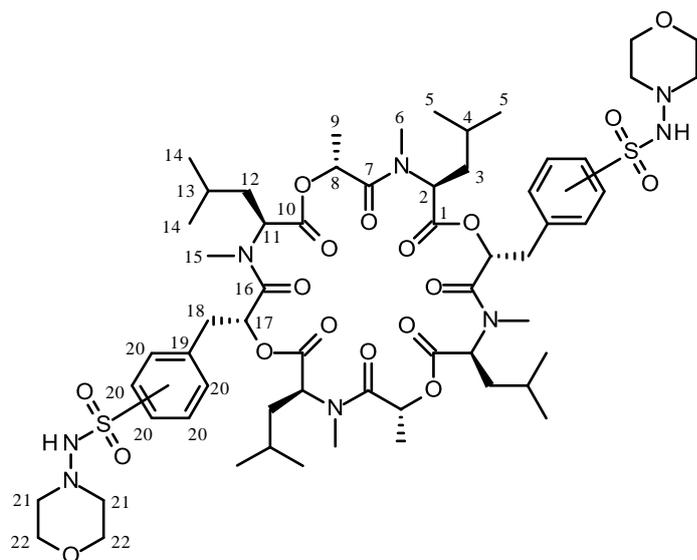
Bei -5 °C werden Bis(2-chlorethyl)amin-Hydrochlorid (578.00 mg, 3.26 mmol) und das Naturstoff-Derivat **226** (150.00 mg, 0.13 mmol) in DCM (5 mL) suspendiert. Unter Rühren wird vorsichtig NaH (78.00 mg, 3.26 mmol) zugegeben. Nach etwa 15 min wird das Eisbad entfernt und weiter bei RT für 18 h gerührt. Nach Reaktionsende wird Wasser (30 mL) und eine ges. NaCl-Lösung zugegeben. Die Lösung wird mit Chloroform (3 x 30 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Laufmittel: CH/EE, 1:1) gereinigt. Es wird ein farbloser Feststoff (81.10 mg, 0.06 mmol) erhalten in einer Ausbeute von 46 %.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.78-1.04 (m, 30H, H-5, H-9, H-14), 1.25-1.83 (m, 18H, H-3, H-4, H-12, H-13, H-9), 2.72-3.10 (m, 12H, H-6, H-15), 3.14-3.35 (m, 4H, H-18), 3.47-3.53 (m, 8H, H-22), 3.66-3.70 (m, 8H, H-21), 4.47-4.50, 5.03-5.11, 5.32-5.55 (4m, 6H, H-2, H-11, H-17), 5.59-5.69 (m, 2H, H-8), 7.42- 7.52 (m, 4H, H-20) 7.74-7.80 (m, 4H, H-20) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 15.9, 16.2, 16.6, 17.0, 20.2, 20.4, 21.0, 21.2, 21.4, 21.5, 21.6, 21.7, 24.9, 25.0, 29.2, 29.3 (C-4, C-5, C-9, C-13, C-14), 30.6, 30.8, 31.3 (C-6, C-15), 36.7, 36.9, 37.1, 37.2, 37.5, 37.6 (C-3, C-12, C-18), 42.0, 42.2 (C-21), 51.3, 51.4, 51.5, 51.6 (C-22), 54.0, 54.1, 54.4, 54.5, 66.9, 67.3 (C-2, C-11, C-17), 70.2, 70.4, 70.5, 70.6 (C-8), 127.2, 127.3, 127.4, 127.5, 130.4, 130.7, 131.1, 137.4, 137.8, 138.0, 141.0, 141.6, 141.9 (C-19, C-20), 169.4, 169.6, 169.7, 170.3, 170.5, 170.6, 171.1, 171.5 (C-1, C-7, C-10, C-16) ppm. IR (KBr): 1744 (C=O), 1664 (C=O) cm⁻¹. HPLC-ESI-MS: m/z (%) = 1374 (100) [M+NH₄]⁺. HR-ESI-MS: m/z = 1379.4485 [M+Na]⁺, berechnet für C₆₀H₉₀Cl₄N₆NaO₁₆S₂⁺: 1379.4477. R_f-Wert: 0.5 (Toluol/iPrOH, 9:1).

5.3.8 Cyclo-[(L)-MeLeu-(D)-Lac-(L)-MeLeu-(D)-(bis(2-methoxyethyl)amin-SO₂)PhLac]₂ (**228i**, KOF-020)

Bis(2-methoxyethyl)amin (**227i**, 5 mL, 34.16 mmol) wird in einem Kolben vorgelegt. Bei -5 °C wird unter Rühren das Derivat **226** (150.00 mg, 0.13 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 15 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird 4 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird Wasser (30 mL) und eine ges. NaCl-Lsg. (30 mL) zugegeben. Die Lösung wird mehrmals mit Chloroform (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Laufmittel: EE, 100 %) gereinigt. Die Reaktion liefert einen farblosen Feststoff (87.00 mg, 0.06 mmol) in einer Ausbeute von 50 %.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.83-1.04 (m, 30H, H-5, H-9, H-14), 1.25-1.75 (m, 18H, H-3, H-4, H-12, H-13, H-9), 2.73-3.11 (m, 12H, H-6, H-15), 3.13-3.35 (m, 4H, H-18), 3.28 (s, 12 H, H-23), 3.37-3.39 (m, 8H, H-21), 3.51-3.54 (m, 8H, H-22), 4.46-4.50, 5.07-5.09, 5.31-5.52 (4m, 6H, H-2, H-11, H-17), 5.58-5.68 (m, 2H, H-8), 7.37-7.44 (m, 4H, H-20) 7.73-7.79 (m, 4H, H-20) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 15.8, 16.5, 17.0, 20.8, 20.9, 21.0, 21.2, 21.5, 23.1, 23.5, 24.7, 24.9, 29.3, 29.6 (C-4, C-5, C-9, C-13, C-14), 30.5, 31.3 (C-6, C-15), 36.7, 36.8, 36.9, 37.2, 37.5, 37.6 (C-3, C-12, C-18), 48.5, 48.6 (C-21), 54.0, 54.1, 54.2, 54.6, 66.9, 67.3 (C-2, C-11, C-17), 58.7 (C-23), 68.5, 70.2, 70.4, 70.6 (C-8), 71.4, 71.5 (C-22), 127.3, 127.4, 127.5, 130.0, 130.3, 138.6, 138.9, 139.2, 140.1, 140.7, 140.9 (C-19, C-20), 169.5, 169.6, 169.8, 170.2, 170.3, 170.5, 170.6, 170.7, 171.1, 171.5 (C-1, C-7, C-10, C-16) ppm. IR (KBr): 1748 (C=O), 1665 (C=O) cm⁻¹. HPLC-ESI-MS: m/z (%) = 1356 (100) [M+NH₄]⁺, 1339 (1) [M+H]⁺. HR-ESI-MS: m/z = 1361.6483 [M+Na]⁺, berechnet für C₆₄H₁₀₂N₆NaO₂₀S₂⁺: 1361.6488. R_f-Wert: 0.5 (Toluol/iPrOH, 9:1).

5.3.9 Cyclo-[(L)-MeLeu-(D)-Lac-(L)-MeLeu-(D)-(N-morph-NH₂-SO₂)PhLac]₂ (**228j**, SIS-142)

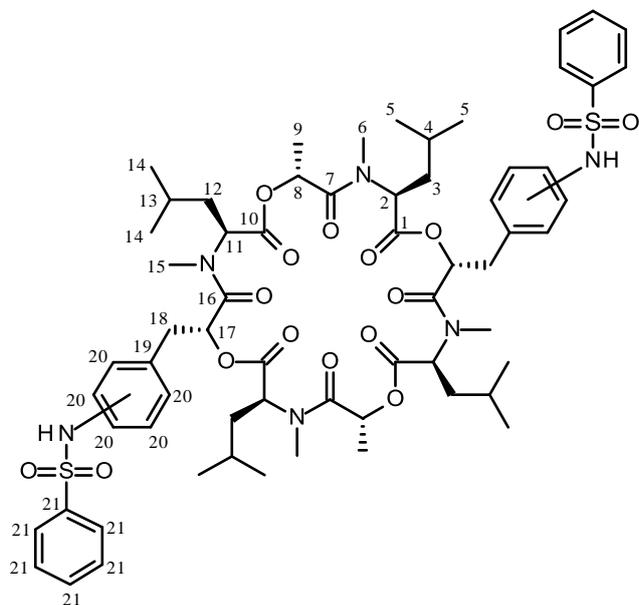
Das Derivat **226** (50.00 mg, 0.04 mmol) wird in DCM (15 mL) gelöst und mit 4-Aminomorpholin (**227j**, 17.17 μ L, 0.17 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird bei RT für 16 h gerührt. Anschließend wird Wasser (30 mL) zugegeben und mehrmals mit DCM (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Laufmittel: Toluol/*i*PrOH, 15:1) gereinigt. Die Reaktion liefert einen farblosen Feststoff (23.10 mg,

0.02 mmol, 41 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.64-1.53 (m, 34H, H-4, H-5, H-9, H-13, H-14), 1.54-1.88 (m, 8H, H-3, H-12), 2.65 (m, 4H, H-21, H-22), 2.72-3.34 (m, 16H, H-6, H-15, H-18), 3.61 (m, 4H, H-21, H-22), 4.52 (m, 1H, H-2/11), 5.03-5.77 (m, 7H, H-2, H-8, H-11, H-17), 7.31-7.57, 7.86-7.97 (2m, 8H, H-20) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 14.1, 16.0, 16.6, 17.0, 20.8, 21.0, 21.1, 21.2, 21.6, 22.7, 23.1, 23.3, 23.6, 24.7, 24.8, 25.0, 27.1 (C-4, C-5, C-9, C-13, C-14), 30.0, 30.6, 31.4, 31.9 (C-6, C-15), 36.2, 36.8, 37.1, 37.3, 37.5, 37.8, 38.1 (C-3, C-12, C-18), 54.0, 54.2, 56.7, 57.1, 58.6, 66.6, 67.0, 67.4, 68.5, 70.3, 70.6 (C-2, C-8, C-11, C-17, C-21, C-22), 128.2, 128.4, 128.5, 129.0, 130.2, 137.5, 137.8, 138.0, 141.0, 141.4, 141.6, 141.8 (C-19, C-20), 169.5, 169.7, 169.8, 170.4, 170.6, 170.7, 171.2, 171.6 (C-1, C-7, C-10, C-16) ppm. **IR (ATR)**: 1739 (C=O), 1655 (C=O) cm⁻¹. **HPLC-ESI-MS**: *m/z* (%) = 1294 (100) [M+NH₄]⁺, 1099 (2) [M+Na]⁺. **HR-ESI-MS**: *m/z* = 1299.5908 [M+Na]⁺, berechnet für C₆₀H₉₂N₈NaO₁₈S₂⁺: 1299.5863. **R_f-Wert**: 0.10, 0.18, 0.24 (Toluol/*i*PrOH, 9:1).

5.4 Synthese der „inversen“ Sulfonamid-Derivate

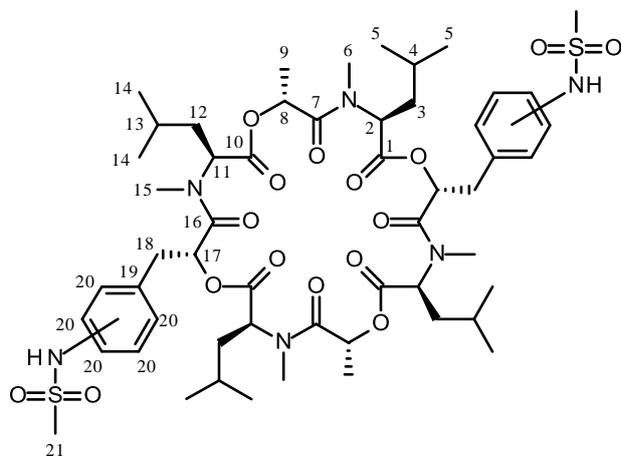
5.4.1 Cyclo-[(L)-MeLeu-(D)-Lac-(L)-MeLeu-(D)-(Ph-SO₂-NH)PhLac]₂ (230a, SIS-263)



Das Amin-Derivat **63** (215.70 mg, 0.22 mmol) wird bei RT in Benzolsulfonylchlorid (**229a**, 5 mL) gelöst und 16 h gerührt. Die Lösung wird mit Wasser versetzt und mehrmals mit EE (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Eine säulen-chromatographische Reinigung (Laufmittel: Erst Toluol, 100 %, dann Toluol/*i*PrOH, 15:1) des flüssigen Rückstands erbringt einen farblosen Feststoff (229.50 mg, 0.18 mmol) in einer Ausbeute von 83 %.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.58-1.42 (m, 34H, H-4, H-5, H-9, H-13, H-14), 1.44-1.80 (m, 8H, H-3, H-12), 2.60-2.95 (m, 12H, H-6, H-15), 2.96-3.11 (m, 4H, H-18), 4.46 (m, 1H, H-2/11), 4.92-5.65 (m, 7H, H-2, H-8, H-11, H-17), 6.77-7.94 (m, 16H, H-20, H-21) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 14.1, 15.7, 17.0, 20.7, 20.8, 20.9, 21.3, 21.5, 23.0, 23.2, 23.5, 24.6, 24.7, 25.0, 29.5, 30.4, 31.1, 31.8 (C-4, C-5, C-6, C-9, C-13, C-14, C-15), 36.1, 36.8, 36.9, 37.4 (C-3, C-12, C-18), 54.0, 60.3, 66.9, 67.6, 68.4, 70.6, 71.1 (C-2, C-8, C-11, C-17), 121.1, 121.2, 125.2, 127.0, 128.1, 128.9, 130.2, 132.8, 139.2 (C-19, C-20, C-21), 169.5, 170.1, 170.4, 170.6, 171.1, 171.6 5 (C-1, C-7, C-10, C-16) ppm. IR (ATR): 1741 (C=O), 1643 (C=O) cm⁻¹. HPLC-ESI-MS: m/z (%) = 1276 (100) [M+NH₄]⁺. HR-ESI-MS: m/z = 1281.5436 [M+Na]⁺, berechnet für C₆₄H₈₆N₆NaO₁₆S₂⁺: 1281.5434. R_F-Wert: 0.32 (Toluol/*i*PrOH, 9:1).

5.4.2 Cyclo-[(L)-MeLeu-(D)-Lac-(L)-MeLeu-(D)-(Me-SO₂-NH)PhLac]₂ (230b, SIS-261)



Das Amin-Derivat **63** (21.00 mg, 0.22 mmol) wird bei RT in Methansulfonylchlorid (**229a**, 5 mL) gelöst und 3 h gerührt. Die Lösung wird anschließend direkt auf die Säule gegeben und chromatographisch (Laufmittel: Erst Toluol, 100 %, dann Toluol/*i*PrOH, 15:1) gereinigt. Als Produkt wird ein farbloser Feststoff (11.30 mg, 9.95 μmol) in einer Ausbeute von 46 % erhalten.

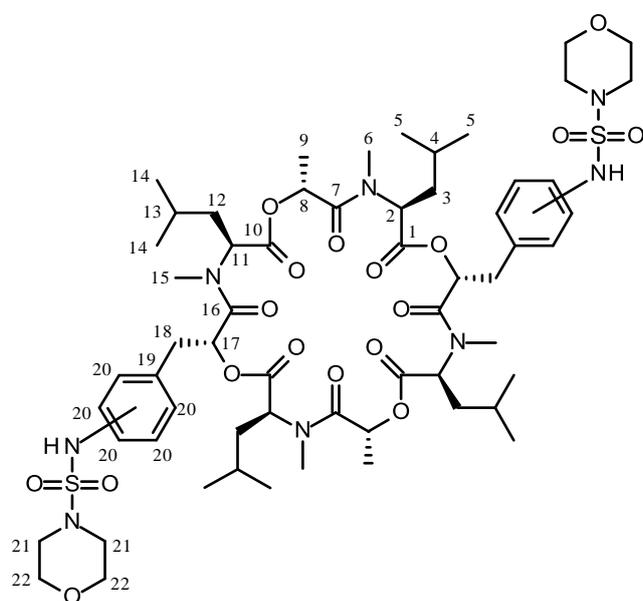
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.65-1.49 (m, 34H, H-4, H-5, H-9, H-13, H-14), 1.50-1.91 (m, 8H, H-3, H-12), 2.70-3.26 (m, 22H, H-6, H-15, H-18, H-21), 4.57 (m, 1H, H-2/11), 4.49-5.91 (m, 7H, H-2, H-8, H-11, H-17), 6.48-7.36 (m, 8H, H-20) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 17.64, 18.20, 21.7, 21.8, 22.0, 22.1, 22.1, 22.2, 22.3, 22.6, 24.2, 24.3, 24.5, 25.5, 25.7, 25.9, 26.2, 26.3, 26.4 (C-4, C-5, C-9, C-13, C-14), 31.5, 31.6, 31.7, 32.0, 32.1, 32.2 (C-6, C-15), 37.9, 38.3, 38.6, 38.7, 38.9, 39.4 (C-3, C-12, C-18, C-21), 55.1, 55.2,

58.5, 68.4, 69.8, 70.2, 70.7, 72.6, 72.7, 73.0 (C-2, C-8, C-11, C-17), 115.9, 117.0, 117.3, 120.8, 121.1, 121.8, 124.7, 129.2, 129.3, 129.7, 139.4, 131.7, 132.2, 133.0, 133.2 (C-19, C-20), 171.2, 171.4, 171.5, 171.6, 171.7, 172.0, 172.3, 172.3, 172.5, 172.7, 172.9 (C-1, C-7, C-10, C-16) ppm. **IR** (ATR): 1741 (C=O), 1655 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 1152 (100) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$. **HR-ESI-MS**: m/z = 1157.5078 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, berechnet für $\text{C}_{54}\text{H}_{82}\text{N}_6\text{NaO}_{16}\text{S}_2^+$: 1157.5121. **R_f-Wert**: 0.17, 0.30 (Toluol/*i*PrOH, 9:1).

5.4.3 Cyclo-[(L)-MeLeu-(D)-Lac-(L)-MeLeu-(D)-(N-morph-SO₂-NH)PhLac]₂ (**230c**, SIS-271) und Cyclo-[(L)-MeLeu-(D)-Lac-(L)-MeLeu-(D)-(N-morph-SO₂-NH)PhLac-(L)-MeLeu-(D)-Lac-(L)-MeLeu-(D)-(NH₂)PhLac] (**230d**, SIS-271-mono)

Das Derivat **63** (50.00 mg, 0.05 mmol) wird in DCM (10 mL) gelöst und anschließend mit Morpholin-4-sulfonylchlorid (**229c**, 61.95 μL , 0.51 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird für 16 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Lösung in Eiswasser gegossen und mehrmals mit EE (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Laufmittel: Toluol/*i*PrOH, 15:1) gereinigt. Zur Trennung der gewünschten Verbindung **230c** von der nicht vollständig umgesetzten Verbindung **230d** wird eine Reinigung mittels präparativer HPLC (Laufmittel: ACN/ H_2O , 80:20) angeschlossen. Derivate **230c** (22.00 mg, 17.22 μmol , 34 %) und **230d** (20.00 mg, 0.02 mmol, 35 %) werden als farblose Feststoffe erhalten.

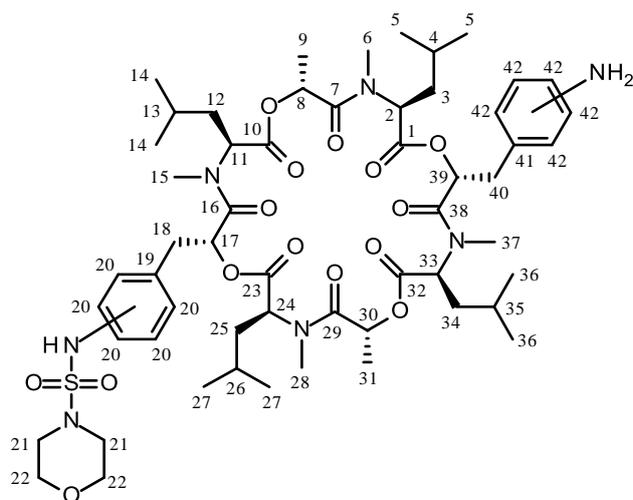
5.4.3.1 Cyclo-[(L)-MeLeu-(D)-Lac-(L)-MeLeu-(D)-(N-morph-SO₂-NH)PhLac]₂ (**230c**, SIS-271)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.64-1.50 (m, 34H, H-4, H-5, H-9, H-13, H-14), 1.51-1.83 (m, 8H, H-3, H-12), 2.73-3.20 (m, 16H, H-6, H-15, H-18), 3.21-3.41 (m, 8H, H-21, H-22), 3.62-3.77 (m, 8H, H-21, H-22), 4.50 (m, 1H, H-2/11), 5.02-5.75 (m, 7H, H-2, H-8, H-11, H-17), 6.48-7.29 (m, 8H, H-20) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl_3): δ = 17.1, 20.9, 21.0, 21.2, 21.5, 21.6, 23.1, 23.2, 23.4, 23.6, 24.6, 24.7, 24.9, 25.1 (C-4, C-5, C-9, C-13, C-14), 29.4, 29.7, 30.6, 31.3 (C-6, C-15), 36.2, 36.3, 36.9, 37.0, 37.2, 37.6, 37.7, 38.1 (C-3, C-12, C-18), 46.4 (C-21, C-22), 54.1, 54.1, 57.1, 58.6, 66.1, 66.2, 66.3, 68.5, 68.6, 70.7, 71.2 (C-2, C-8, C-11, C-17,

C-21, C-22), 105.9, 115.3, 117.8, 120.4, 120.5, 120.6, 130.3, 130.5, 130.7, 141.4 (C-19, C-20), 169.8, 170.4, 170.8, 170.9, 171.3, 171.7, 173.4 (C-1, C-7, C-10, C-16) ppm. **IR** (ATR): 1741 (C=O), 1655 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 1295 (100) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$. **HR-ESI-MS**: m/z = 1299.5861 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, berechnet für $\text{C}_{60}\text{H}_{92}\text{N}_8\text{NaO}_{18}\text{S}_2^+$: 1299.5863. **R_f-Wert**: 0.12, 0.20, 0.30 (Toluol/*i*PrOH, 9:1).

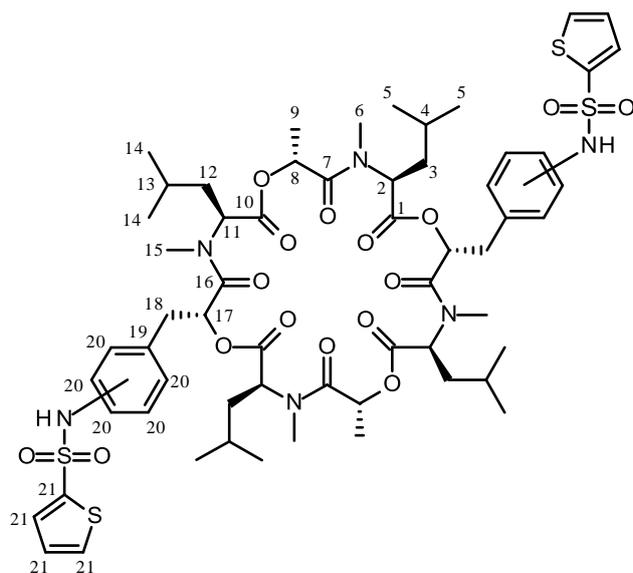
5.4.3.2 Cyclo-[(L)-MeLeu-(D)-Lac-(L)-MeLeu-(D)-(N-morph-SO₂-NH)PhLac-(L)-MeLeu-(D)-Lac-(L)-MeLeu-(D)-(NH₂)PhLac] (230d, SIS-271-mono)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.69-1.48 (m, 34H, H-4, H-5, H-9, H-13, H-14, H-26, H-27, H-31, H-35, H-36), 1.49-1.97 (m, 8H, H-3, H-12, H-25, H-34), 2.66-3.18 (m, 16H, H-6, H-15, H-18, H-28, H-37, H-40), 3.21-3.41 (m, 4H, H-21, H-22), 3.61-3.80 (m, 4H, H-21, H-22), 4.50 (m, 1H, H-2/11/24/33), 5.00-5.91 (m, 7H, H-2, H-8, H-11, H-17, H-24, H-30, H-33, H-39), 6.50-7.28 (m, 8H, H-20, H-42) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 15.8, 15.9, 16.0, 16.1, 16.3, 16.5, 17.0, 17.1, 20.9, 21.0, 21.1, 21.2, 21.3, 21.4, 21.5, 21.6, 21.7, 23.2, 23.3, 23.4, 23.6, 24.4, 24.6, 24.7, 24.8, 24.9,

25.1 (C-4, C-5, C-9, C-13, C-14, C-26, C-27, C-31, C-35, C-36), 29.3, 29.4, 29.7, 30.5, 30.6, 30.8, 31.2, 31.3 (C-6, C-15, C-28, C-37), 36.2, 36.4, 36.8, 37.0, 37.2, 37.3, 37.5, 37.6, 37.7, 38.0, 38.1, 38.3 (C-3, C-12, C-18, C-25, C-34, C-40), 46.4 (C-21, C-22), 54.0, 54.1, 54.2, 57.0, 57.2, 58.6, 66.1, 66.2, 66.9, 67.0, 67.5, 67.8, 68.5, 69.1, 70.7 (C-2, C-8, C-11, C-17, C-21, C-22, C-24, C-30, C-33, C-39), 106.0, 115.1, 116.4, 117.7, 118.4, 119.0, 119.4, 120.6, 128.3, 130.5, 131.1, 132.4, 136.3, 141.6, 145.4 (C-19, C-20, C-41, C-42), 169.7, 169.8, 170.1, 170.3, 170.4, 170.6, 170.9, 171.2, 171.7 (C-1, C-7, C-10, C-16, C-23, C-29, C-32, C-38) ppm. IR (ATR): 1740 (C=O), 1655 (C=O) cm⁻¹. HPLC-ESI-MS: m/z (%) = 1129 (100) [M+H]⁺, 1145 (29) [M+NH₄]⁺. HR-ESI-MS: m/z = 1128.5893 [M+Na]⁺, berechnet für C₅₆H₈₆N₇O₁₅S₁⁺: 1128.5897. R_F-Wert: 0.12, 0.20, 0.30 (Toluol/*i*PrOH, 9:1).

5.4.4 Cyclo-[(L)-MeLeu-(D)-Lac-(L)-MeLeu-(D)-(thiophen-2-SO₂-NH)PhLac]₂ (230e, SIS-269)

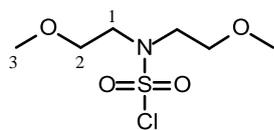


Eine Lösung aus dem Amin-Derivat **63** (50.00 mg, 0.05 mmol) in DCM (5 mL) wird bei RT mit Thiophen-2-sulfonylchlorid (**229e**, 93.26 mg, 0.51 mmol) versetzt und 16 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit Wasser (20 mL) versetzt und mehrmals mit EE (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Laufmittel: Toluol/*i*PrOH, 15:1) gereinigt. Die Reaktion liefert einen braunen Feststoff (51.00 mg, 0.04 mmol) in einer Ausbeute von 79 %.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 0.63-1.48 (m, 34H, H-4, H-5, H-9, H-13, H-14), 1.48-1.90 (m, 8H, H-3, H-12), 2.60-2.94 (m, 12H, H-6, H-15), 2.95-3.22 (m, 4H, H-18), 4.48 (m, 1H, H-2/11), 5.00-5.72 (m, 7H, H-2,

H-8, H-11, H-17), 6.96-7.61 (m, 15H, H-20, H-21) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.1, 15.9, 16.4, 17.1, 19.7, 20.9, 21.0, 21.1, 21.2, 21.4, 21.5, 21.6, 22.6, 23.1, 23.2, 23.3, 23.5, 24.6, 24.7, 24.9, 25.1, 27.0, 29.3, 29.6, 30.0, 30.5, 31.2, 31.9$ (C-4, C-5, C-6, C-9, C-13, C-14, C-15), 36.2, 36.8, 37.0, 37.3, 37.5, 38.0, 54.1, 57.2, 66.9, 68.4, 70.6, 71.1 (C-2, C-8, C-11, C-17), 121.7, 121.8, 121.9, 125.3, 127.3, 128.2, 129.0, 130.4, 130.6, 131.0, 132.3, 132.7, 135.4, 135.6, 137.8, 139.7 (C-19, C-20, C-21), 169.1, 169.7, 170.0, 170.3, 170.8, 171.1, 171.7 5 (C-1, C-7, C-10, C-16) ppm. **IR** (ATR): 1737 (C=O), 1645 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 1288 (100) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$. **HR-ESI-MS**: $m/z = 1293.4522$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, berechnet für $\text{C}_{60}\text{H}_{82}\text{N}_6\text{NaO}_{16}\text{S}_4^+$: 1293.4562. **R_f-Wert**: 0.15, 0.26, 0.39 (Toluol/*i*PrOH, 9:1).

5.4.5 Bis(2-methoxyethyl)chlorsulfonamid (229f, SIS-266)

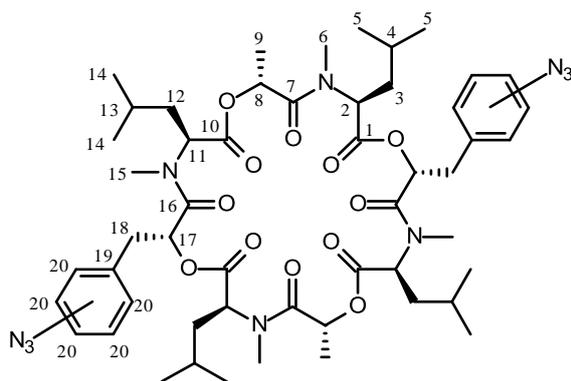


Eine Lösung aus Bis(2-methoxyethyl)amin (**231**, 10 mL, 67.72 mmol) und TEA (14.08 mL, 101.59 mmol) wird bei 0 °C zu einer Lösung aus Sulfurylchlorid (8.21 mL, 101.59 mmol) in DCM (20 mL) zugetropft. Die Lösung wird für etwa 2 h bei 0 °C gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung in Eiswasser gegossen und mehrmals mit DCM (4 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (30 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Es wird eine gelbe Flüssigkeit (12.97 g, 55.96 mmol) mit einer Ausbeute von 83 % erhalten. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung für die nächste Reaktion verwendet.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.31$ (m, 6H, H-3), 3.58 (m, 8H, H-1, H-2) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 51.0$ (C-3), 54.5 (C-1), 69.5 (C-2) ppm. **IR** (ATR): 1114, 1036 cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 232 (5) $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HR-ESI-MS**: $m/z = 254.0224$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, berechnet für $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{ClNNaO}_4\text{S}^+$: 255.0224.

5.5 Synthese des Azid-Derivats und die 1,3-dipolaren Cycloaddition als Folgereaktion

5.5.1 Cyclo-[(L)-MeLeu-(D)-Lac-(L)-MeLeu-(D)-(N₃)PhLac]₂ (233, SIS-279)

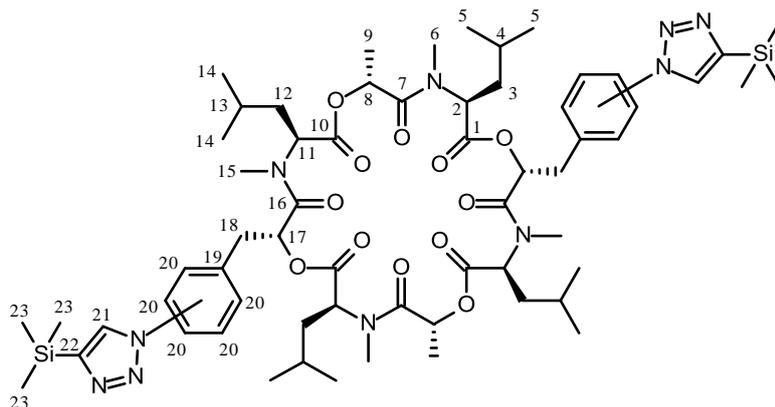


Das Amin-Derivat **63** (50.00 mg, 0.05 mmol) wird bei RT in Amylnitrit (**232**, 4 mL) gelöst und mit Natriumazid (166.00 mg, 2.55 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird für 16 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach Reaktionsende wird die Lösung sofort säulenchromatographisch (Laufmittel: Erst Toluol, 100 %, dann Toluol/*i*PrOH, 15:1) gereinigt. Die Reaktion liefert einen braunen Feststoff (53.00 mg, 0.05 mmol) in quantitativer Ausbeute.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.65$ -1.46 (m, 34H, H-4, H-5, H-9, H-13, H-14), 1.47-1.83 (m, 8H, H-3, H-12), 2.68-3.22 (m, 16H, H-6, H-15, H-18), 4.47 (m, 1H, H-2/11), 5.01-5.79 (m, 7H, H-2, H-8, H-11, H-17), 6.83-7.38 (2m, 8H, H-20) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.0, 15.8, 15.9, 16.4, 17.0, 17.1, 20.8, 20.9, 21.0, 21.1, 21.1, 21.4, 21.5, 21.6, 22.3, 22.6, 23.1, 23.2, 23.3, 23.4, 23.5, 24.3, 24.4, 24.6, 24.8, 24.9, 25.0, 25.6, 26.2, 26.3, 29.3, 29.5, 29.6, 29.9, 30.3, 30.5, 31.0, 31.2, 31.8, 32.1, 32.7, 33.3, 33.7$ (C-4, C-5, C-6, C-9, C-13, C-14, C-15), 36.1, 36.7, 36.9, 37.2, 37.3, 37.5, 37.7, 37.8, 38.0, 41.5, 43.4 (C-3, C-12, C-18), 54.0, 54.1, 57.0,

57.1, 61.1, 66.7, 66.9, 67.2, 67.4, 68.4, 68.5, 68.6, 69.3, 69.8, 69.9, 70.4, 70.5, 70.7, 70.8 (C-2, C-8, C-11, C-17), 117.6, 117.7, 117.8, 117.9, 119.0, 119.1, 120.1, 120.2, 124.6, 124.7, 125.0, 125.2, 125.9, 126.2, 126.6, 126.9, 128.2, 128.6, 128.8, 128.9, 129.7, 129.8, 129.9, 130.8, 131.0, 131.7, 132.2, 132.4, 132.6, 137.2, 137.6, 138.4, 139.0, 139.2, 140.2, 140.3, 140.4, 141.4 (C-19, C-20), 169.6, 169.7, 169.9, 170.0, 170.4, 170.7, 170.8, 171.1, 171.6, 171.7 (C-1, C-7, C-10, C-16) ppm. **IR** (ATR): 2112 (N=N=N⁺), 1737 (C=O), 1657 (C=O) cm⁻¹. **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 1048 (100) [M+NH₄]⁺. **HR-ESI-MS**: m/z = 1053.5379 [M+Na]⁺, berechnet für C₅₂H₇₄N₁₀NaO₁₂⁺: 1053.5380. **R_f-Wert**: 0.42, 0.47, 0.53 (Toluol/*i*PrOH, 9:1).

5.5.2 Cyclo-[(L)-MeLeu-(D)-Lac-(L)-MeLeu-(D)-(4-(trimethylsilyl)-1H-1,2,3-triazol)PhLac] (236, SIS-298)

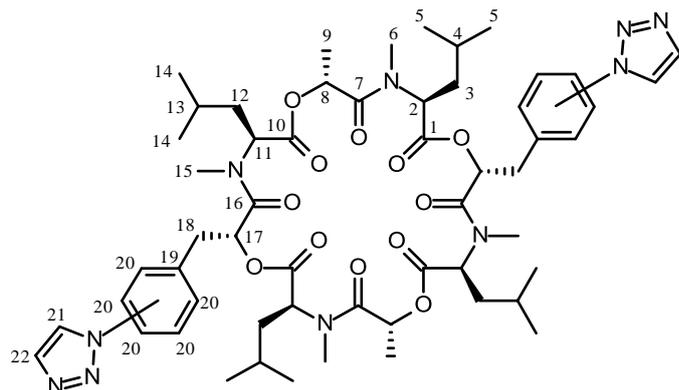


Das Azid-Derivat **233** (48.00 mg, 0.05 mmol) wird zunächst in DMF (5 mL) gelöst. Anschließend wird ein großer Überschuss an Trimethylsilylacetylen (**235**, 2.00 mL, 14.15 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird für 16 h bei 80 °C gerührt. Nach Reaktionsende wird Wasser (20 mL) zugegeben und mehrmals

mit EE (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Laufmittel: Toluol/*i*PrOH, 15:1) gereinigt. Es wird ein gelb-brauner Feststoff (48.40 mg, 0.04 mmol) in einer Ausbeute von 85 % erhalten.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 0.11, 0.39 (2s, 18H, H-23), 0.74-1.85 (m, 42H, H-3, H-4, H-5, H-9, H-12, H-13, H-14), 2.71-3.31 (m, 16H, H-6, H-15, H-18), 4.50 (m, 1H, H-2/11), 4.91-5.83 (m, 7H, H-2, H-8, H-11, H-17), 7.14-7.97 (m, 8H, H-20, H-21) ppm. **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ = -1.13, 1.09 (C-23), 14.1, 15.9, 16.6, 17.1, 19.7, 20.9, 21.2, 21.4, 22.3, 22.6, 23.1, 23.3, 23.5, 24.5, 24.8, 25.0, 25.7, 26.3 (C-4, C-5, C-9, C-13, C-14), 29.3, 30.1, 30.7, 31.9 (C-6, C-15), 36.2, 36.9, 37.4, 38.1, 40.0, 41.6, 43.5, 45.9 (C-3, C-12, C-18), 54.0, 54.1, 54.2, 54.5, 54.6, 57.1, 60.3, 61.1, 66.8, 66.9, 67.3, 67.5, 67.7, 68.1, 68.5, 68.6, 70.0, 70.4, 70.8, 73.1 (C-2, C-8, C-11, C-17), 120.7, 120.8, 120.9, 125.3, 126.9, 128.1, 129.0, 129.5, 129.8, 130.7, 131.0, 133.2, 135.7, 136.1, 136.3, 136.4, 137.3, 137.8, 146.9, 147.4, 147.5 (C-19, C-20, C-21, C-22), 169.7, 169.9, 170.4, 170.5, 170.7, 170.8, 171.0, 171.1, 171.6 (C-1, C-7, C-10, C-16) ppm. **IR** (ATR): 1741 (C=O), 1658 (C=O) cm⁻¹. **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 1244 (100) [M+NH₄]⁺, 1228 (33) [M+H]⁺. **HR-ESI-MS**: m/z = 1249.6482 [M+Na]⁺, berechnet für C₆₂H₉₄N₁₀NaO₁₂Si₂⁺: 1249.6483. **R_f-Wert**: 0.15 (Toluol/*i*PrOH, 15:1).

5.5.3 Cyclo-[(L)-MeLeu-(D)-Lac-(L)-MeLeu-(D)-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)PhLac]₂ (**237**, SIS-305)



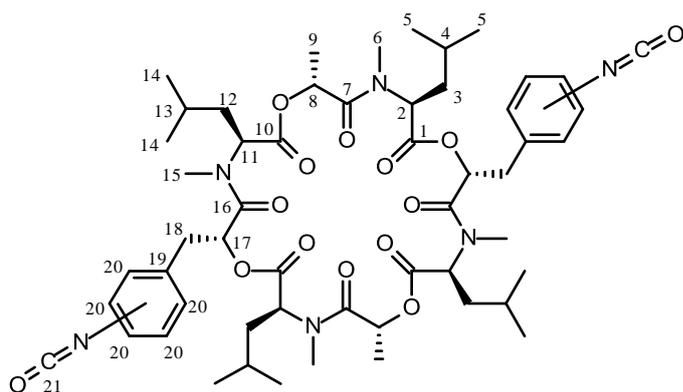
Das silylgeschützte Triazol-Derivat **236** (22.00 mg, 0.02 mmol) und TBAF (1 M in THF, 143.36 μ L, 0.14 mmol) werden in AcOH (2 mL) gelöst und 6 h bei RT gerührt. Nach Reaktionsende wird Wasser (10 mL) zugegeben und die wässrige Phase mehrmals mit EE (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand

wird säulenchromatographisch (Laufmittel: Toluol/*i*PrOH, 15:1) gereinigt und liefert das Derivat **237** (16.30 mg, 0.02 mmol, 84 %) als gelben Feststoff.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 0.64-1.50 (m, 34H, H-4, H-5, H-9, H-13, H-14), 1.51-1.88 (m, 8H, H-3, H-12), 2.74-3.37 (m, 16H, H-6, H-15, H-18), 4.51 (m, 1H, H-2/11), 5.02-5.85 (m, 7H, H-2, H-8, H-11, H-17), 7.29-8.16 (m, 8H, H-20, H-21, H-22) ppm. **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ = 14.2, 15.9, 17.2, 19.7, 21.0, 22.7, 23.2, 23.3, 23.4, 24.6, 24.8, 25.0, 25.1 (C-4, C-5, C-9, C-13, C-14), 29.2, 29.4, 30.1, 31.9, 32.2, 32.7 (C-6, C-15), 37.0, 37.1, 37.2, 37.3 (C-3, C-12, C-18), 66.6, 67.3, 70.4, 70.9 (C-2, C-8, C-11, C-17), 120.6, 120.7, 121.5, 125.1, 130.9, 134.5 (C-19, C-20, C-21, C-22), 168.5, 169.8, 170.3, 171.0, 171.6 (C-1, C-7, C-10, C-16) ppm. **IR** (ATR): 1739 (C=O), 1657 (C=O) cm⁻¹. **HPLC-ESI-MS**: *m/z* (%) = 1100 (100) [M+NH₄]⁺. **HR-ESI-MS**: *m/z* = 1105.5682 [M+Na]⁺, berechnet für C₅₆H₇₈N₁₀NaO₁₂⁺: 1105.5693. **R_f-Wert**: 0.09 (Toluol/*i*PrOH, 9:1).

5.6 Synthese des Isocyanat-Derivats und weitere Umsetzung

5.6.1 Cyclo-[(L)-MeLeu-(D)-Lac-(L)-MeLeu-(D)-(isocyano)PhLac]₂ (**238**, SIS-265)



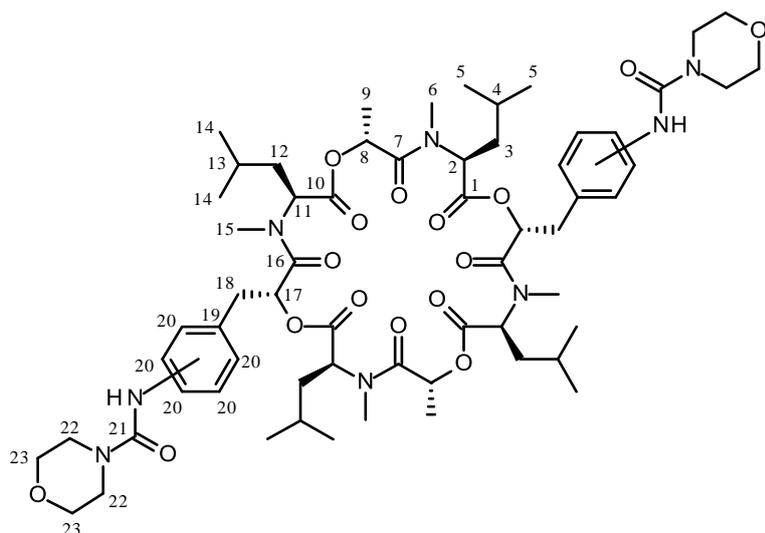
Das Amin-Derivat **63** (50.00 mg, 51.06 μ mol) wird in Toluol (10 mL) gelöst und mit Triphosgen (**165**, 15.15 mg, 51.06 μ mol) sowie TEA (15.57 μ L, 112.3 μ mol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 30 min bei 70 °C gerührt. Anschließend wird abfiltriert und mit EE nachgewaschen. Das Filtrat wird eingeeengt und im HV getrocknet. In quantitativer Ausbeute wird ein farbloser Feststoff

(63.00 mg, 61.09 μ mol) erhalten, der ohne weitere Reinigung in die nächste Reaktion eingesetzt wird.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.56-1.52 (m, 34H, H-4, H-5, H-9, H-13, H-14), 1.53-1.92 (m, 8H, H-3, H-12), 2.63-3.24 (m, 16H, H-6, H-15, H-18), 4.45 (m, 1H, H-2/11), 4.93-5.81 (m, 7H, H-2, H-8, H-11, H-17), 6.67-7.76 (m, 8H, H-20) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 15.7, 16.4, 16.5, 17.0, 20.7, 20.9, 21.1, 21.3, 21.8, 22.6, 23.1, 23.2, 23.3, 23.5, 24.3, 24.4, 24.5, 24.6, 24.8, 25.0 (C-4, C-5, C-9, C-13, C-14), 29.3, 29.6, 30.1,

30.5, 31.2, 31.3 (C-6, C-15), 36.1, 36.7, 36.8, 36.9, 37.1, 37.2, 37.3, 37.5, 37.8, 38.0 (C-3, C-12, C-18), 53.9, 54.0, 54.2, 57.0, 60.3, 66.9, 68.5, 69.1, 70.3, 70.7, 73.6 (C-2, C-8, C-11, C-17), 124.6, 124.7, 125.2, 125.6, 125.8, 126.1, 126.2, 126.8, 128.1, 128.5, 128.7, 128.9, 129.4, 129.7, 130.6, 130.7, 131.8, 132.6, 137.8 (C-19, C-20, C-21), 169.7, 170.3, 170.7, 171.1, 171.5 (C-1, C-7, C-10, C-16) ppm. **IR** (ATR): 2270 (N=C=O), 1746 (C=O), 1663 (C=O) cm^{-1} . Die Bestimmung der Masse mittels HPLC-ESI-MS und HR-ESI-MS konnte nicht durchgeführt werden.

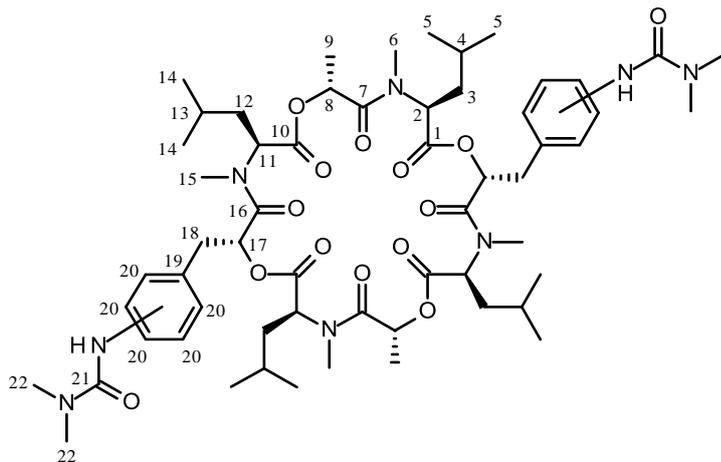
5.6.2 Cyclo-[(L)-MeLeu-(D)-Lac-(L)-MeLeu-(D)-(N-morph-CONH)PhLac]₂ (239a, SIS-277)



Das Isocyanat-Derivat **238a** (50.00 mg, 0.05 mmol) wird in Morpholin (4 mL) gelöst und etwa 1 h bei RT gerührt. Anschließend wird Wasser zugegeben und mehrmals mit EE (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Laufmittel: Toluol/*i*PrOH, 9:1) gereinigt. Es wird ein farbloser Feststoff (20.00 mg,

0.02 mmol, 34 %) erhalten.

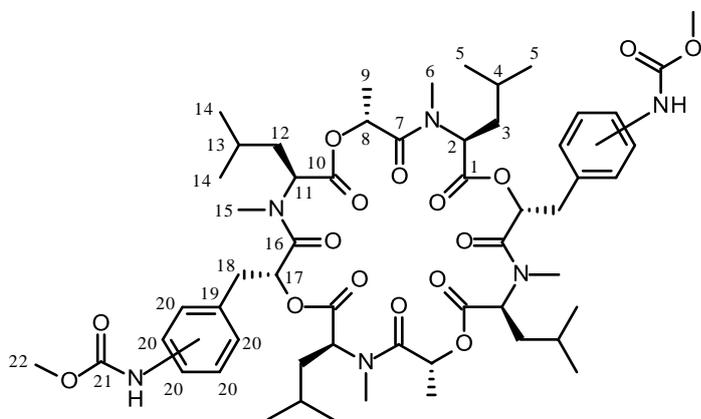
¹H-NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 0.59-1.54 (m, 34H, H-4, H-5, H-9, H-13, H-14), 1.55-1.94 (m, 8H, H-3, H-12), 2.74-3.30 (m, 16H, H-6, H-15, H-18), 3.46-4.21 (m, 16H, H-22, H-23), 4.49 (m, 1H, H-2/11), 4.92-5.91 (m, 7H, H-2, H-8, H-11, H-17), 6.99-7.79 (m, 8H, H-20) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl_3): δ = 16.7, 21.0, 21.3, 21.9, 22.8, 23.2, 24.7, 24.9, 25.0 (C-4, C-5, C-9, C-13, C-14), 29.4, 29.7, 30.7, 31.9 (C-6, C-15), 33.1, 34.9, 36.9, 40.0 (C-3, C-12, C-18), 44.3, 45.9, 58.6, 60.4, 66.4, 66.3, 66.6, 66.7, 73.7 (C-2, C-8, C-11, C-17, C-22, C-23), 117.8, 124.1, 127.8, 129.0, 129.8, 141.5 (C-19, C-20), 166.3, 167.3, 169.7, 171.2 (C-1, C-7, C-10, C-16) ppm. **IR** (ATR): 1739 (C=O), 1657 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 1222 (100) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 1206 (21) $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HR-ESI-MS**: m/z = 1227.6513 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, berechnet für $\text{C}_{62}\text{H}_{92}\text{N}_8\text{NaO}_{16}^+$: 1227.6524. **R_f-Wert**: 0.08, 0.16, 0.23 (Toluol/*i*PrOH, 9:1).

5.6.3 Cyclo-[(L)-MeLeu-(D)-Lac-(L)-MeLeu-(D)-(Me₂N-CONH)PhLac]₂ (239b, SIS-341)

Das Isocyanat-Derivat **238** (50.00 mg, 48.49 μ mol) wird in DCM (5 mL) gelöst und mit Dimethylamin (4 mL, 40 %ig) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 3 h bei RT gerührt. Anschließend wird Wasser zugegeben und mehrmals mit DCM (3 x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird

säulenchromatographisch (Laufmittel: Toluol/*i*PrOH, 15:1) gereinigt. Die Reaktion liefert einen farblosen Feststoff (25.00 mg, 22.29 μ mol, 46 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.58-1.51 (m, 34H, H-4, H-5, H-9, H-13, H-14), 1.52-1.97 (m, 8H, H-3, H-12), 2.67-3.23 (m, 28H, H-6, H-15, H-18, H-22), 4.50 (m, 1H, H-2/11), 4.94-5.93 (m, 7H, H-2, H-8, H-11, H-17), 6.79-7.77 (m, 8H, H-20) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 14.1, 15.6, 16.2, 16.8, 17.1, 20.8, 20.9, 21.0, 21.2, 21.3, 21.4, 21.5, 21.9, 22.1, 22.7, 22.9, 23.2, 23.3, 23.6, 24.2, 24.5, 24.8, 24.9, 25.1 (C-4, C-5, C-9, C-13, C-14), 29.2, 29.5, 29.7, 29.9, 30.5, 30.7, 30.9, 31.2, 31.7, 32.0, 32.7 (C-6, C-15), 35.8, 36.5, 36.7, 36.9, 37.2, 37.4, 37.5, 38.0, 40.0 (C-3, C-12, C-18, C-22), 51.2, 53.7, 54.1, 54.5, 56.4, 56.7, 57.2, 58.6, 59.6, 64.6, 66.9, 67.4, 68.2, 68.9, 69.5, 69.6, 70.9, 71.2, 71.7 (C-2, C-8, C-11, C-17), 119.6, 119.8, 123.8, 123.9, 124.0, 125.3, 125.5, 126.1, 126.2, 127.7, 129.7, 129.9, 130.1, 130.7, 132.1, 138.1 (C-19, C-20), 155.5, 155.7, 156.4 (C-21), 169.6, 170.0, 170.5, 170.8, 170.9, 171.2, 171.4, 171.6 (C-1, C-7, C-10, C-16) ppm. IR (ATR): 1742 (C=O), 1652 (C=O) cm⁻¹. HPLC-ESI-MS: *m/z* (%) = 1138 (100) [M+HH₄]⁺, 1143 (3) [M+Na]⁺. HR-ESI-MS: *m/z* = 1143.6275 [M+Na]⁺, berechnet für C₅₈H₈₈N₈NaO₁₄⁺: 1143.6312. R_f-Wert: 0.06, 0.16 (Toluol/*i*PrOH, 9:1).

5.6.4 Cyclo-[(L)-MeLeu-(D)-Lac-(L)-MeLeu-(D)-(MeO-CONH)PhLac]₂ (239d, SIS-268)

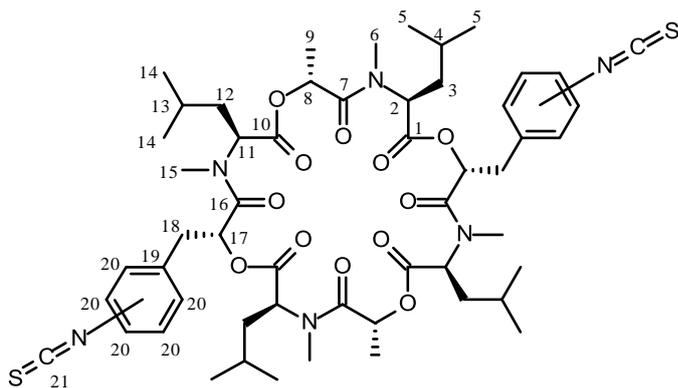
Das Derivat **238** (60.50 mg, 0.06 mmol) wird in MeOH (5 mL, 123.28 mmol) gelöst und 3 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Mischung eingedunstet und der Rückstand säulenchromatographisch (Laufmittel: Toluol/*i*PrOH, 15:1) gereinigt. Die Reaktion liefert einen farblosen Feststoff (24.10 mg, 0.02 mmol) mit einer Ausbeute von 38 %.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.65-1.52 (m, 34H, H-4, H-5, H-9, H-13, H-14), 1.52-1.84 (m, 8H, H-3, H-12), 2.70-3.07 (m, 12H, H-6, H-15), 3.08-3.19 (m, 4H, H-18), 3.80 (m, 6H, H-22), 4.50 (m, 1H, H-2/11), 4.99-5.82 (m, 7H, H-2, H-8, H-11, H-17), 6.87-7.46 (m, 8H, H-20) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 20.8, 21.1, 21.4, 21.5, 22.6, 23.2, 23.4, 24.4, 24.7, 25.1, 29.4, 29.7, 30.6 (C-4, C-5, C-6, C-9, C-13, C-14, C-15), 36.2, 36.5, 36.9, 37.6, 37.9 (C-3, C-12, C-18), 52.4, 54.1

(C-2, C-8, C-11, C-17, C-22), 118.7, 124.5, 124.6, 127.9, 128.3, 130.1, 130.3, 136.8 (C-19, C-20), 169.7, 170.4, 170.5 (C-1, C-7, C-10, C-16, C-21) ppm. **IR** (ATR): 1734 (C=O), 1653 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 1112 (100) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$. **HR-ESI-MS**: m/z = 1117.5680 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, berechnet für $\text{C}_{56}\text{H}_{82}\text{N}_6\text{NaO}_{16}^+$: 1117.5680. **R_f-Wert**: 0.25, 0.32, 0.41 (Toluol/*i*PrOH, 9:1).

5.7 Synthese des Isothiocyanat-Derivats und weitere Umsetzung

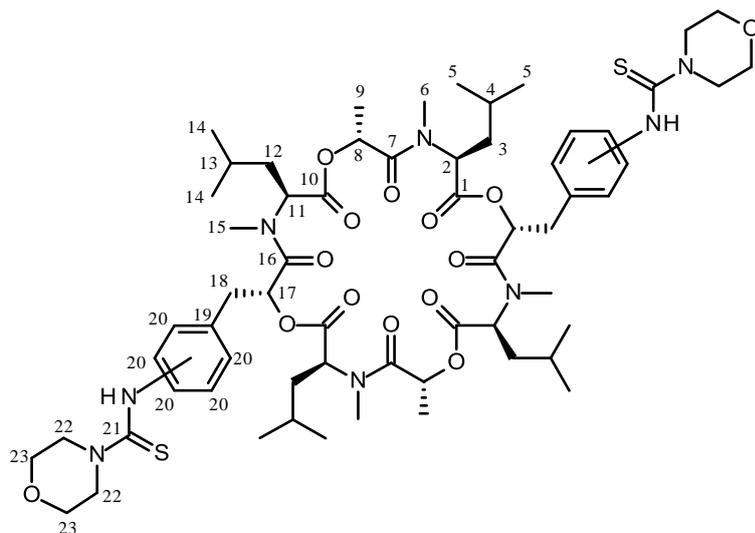
5.7.1 Cyclo-[(L)-MeLeu-(D)-Lac-(L)-MeLeu-(D)]-(isothiocyano)PhLac]₂ (**241**, SIS-326)



NaHCO_3 (15.44 mg, 0.18 mmol) wird zunächst in Wasser (2 mL) gelöst und 10 min bei RT gerührt. Nun wird DCM (5 mL) und das Amin-Derivat **63** (30.00 mg, 0.03 mmol) zugegeben. Die Mischung wird auf 0 °C gekühlt und mit Thiophosgen (**240**, 7.04 μL , 0.09 mmol) versetzt. Unter Aufwärmen auf RT wird die Reaktionsmischung für 1 h gerührt. Bei der Aufarbeitung werden beide Phasen über einen Scheidetrichter getrennt.

Die wässrige Phase wird mehrmals mit DCM (3 x 25 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden anschließend über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingedunstet. Nach dem Trocknen im HV wird ein farbloser Feststoff (32.00 mg, 0.03 mmol, 98 %) erhalten, der nicht weiter gereinigt werden muss.

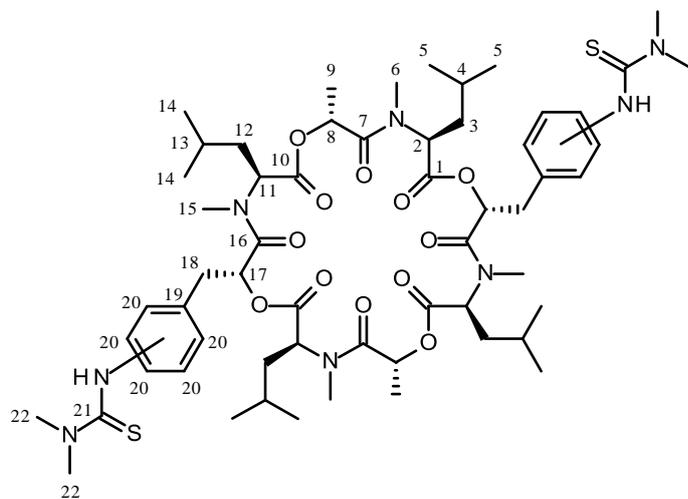
¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.59-1.46 (m, 34H, H-4, H-5, H-9, H-13, H-14), 1.47-1.85 (m, 8H, H-3, H-12), 2.65-3.30 (m, 16H, H-6, H-15, H-18), 4.48 (m, 1H, H-2/11), 4.98-5.79 (m, 7H, H-2, H-8, H-11, H-17), 7.04-7.39 (2m, 8H, H-20) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl_3): δ = 15.8, 16.5, 17.1, 20.8, 21.0, 21.1, 21.5, 23.1, 23.3, 23.5, 24.4, 24.7, 24.8, 25.0 (C-4, C-5, C-9, C-13, C-14), 29.3, 29.6, 30.6, 31.3 (C-6, C-15), 34.0, 34.6, 36.1, 36.7, 36.9, 37.0, 37.4, 37.5, 38.1 (C-3, C-12, C-18), 53.9, 54.1, 54.5, 54.8, 57.0, 66.9, 67.3, 68.5, 69.1, 69.7, 70.2, 70.6 (C-2, C-8, C-11, C-17), 124.3, 124.5, 124.6, 125.6, 125.7, 126.6, 126.9, 127.2, 128.3, 128.5, 128.7, 129.6, 129.7, 129.8, 130.3, 130.5, 130.6, 130.8, 131.4, 131.6, 131.8, 132.0, 134.4, 135.0, 135.3, 137.1, 137.6 (C-19, C-20, C-21), 168.8, 169.6, 169.8, 170.2, 170.7, 171.1, 171.6 (C-1, C-7, C-10, C-16) ppm. **IR** (ATR): 1740 (C=O), 1654 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 1080 (100) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 1063 (2) $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HR-ESI-MS**: m/z = 1085.4693 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, berechnet für $\text{C}_{54}\text{H}_{74}\text{N}_6\text{NaO}_{12}\text{S}_2^+$: 1085.4698. **R_f-Wert**: 0.44, 0.56 (Toluol/*i*PrOH, 9:1).

5.7.2 Cyclo-[(L)-MeLeu-(D)-Lac-(L)-MeLeu-(D)-(N-morph-CSNH)PhLac]₂ (242a, SIS-328)

Das Derivat **241** (20.00 mg, 18.81 μmol) wird bei RT in Morpholin (4 mL) gelöst und 3 h bei RT gerührt. Anschließend wird Wasser zugegeben und mehrmals mit DCM (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Laufmittel: Toluol/*i*PrOH, 15:1) gereinigt. Es wird ein farbloser Feststoff (17.30 mg, 13.98 μmol ,

74 %) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.54-1.55 (m, 34H, H-4, H-5, H-9, H-13, H-14), 1.56-2.05 (m, 8H, H-3, H-12), 2.52-3.49 (m, 16H, H-6, H-15, H-18), 3.55-4.29 (m, 8H, H-22, H-23), 4.49 (m, 1H, H-2/11), 4.93-6.03 (m, 7H, H-2, H-8, H-11, H-17), 6.68-7.95 (m, 8H, H-20) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 14.2, 16.4, 16.7, 17.1, 21.1, 21.5, 23.3, 23.4, 23.5, 24.8, 24.9, 25.2 (C-4, C-5, C-9, C-13, C-14), 29.7, 30.8, 31.3, 31.9 (C-6, C-15), 36.3, 37.0, 37.4, 38.3 (C-3, C-12, C-18), 48.4, 48.9, 49.0, 49.3 (C-22, C-23), 54.2, 54.4, 66.1, 66.4, 66.9, 67.3, 67.6, 68.1, 68.8, 69.1, 69.2, 69.3 (C-2, C-8, C-11, C-17, C-22, C-23), 123.8, 126.3, 126.7, 127.3, 128.5, 129.5, 130.1, 130.5, 132.9, 138.9, 139.2, 140.1 (C-19, C-20), 169.3, 169.9, 170.5, 171.0, 171.5 (C-1, C-7, C-10, C-16), 182.1, 182.4, 183.4, 183.5 (C-21) ppm. IR (ATR): 1741 (C=O), 1653 (C=O) cm^{-1} . HPLC-ESI-MS: m/z (%) = 1254 (100) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 1237 (7) $[\text{M}+\text{H}]^+$. HR-ESI-MS: m/z = 1259.6067 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, berechnet für $\text{C}_{62}\text{H}_{92}\text{N}_8\text{NaO}_{14}\text{S}_2^+$: 1259.6067. **R_f-Wert**: 0.25, 0.33, 0.38 (Toluol/*i*PrOH, 9:1).

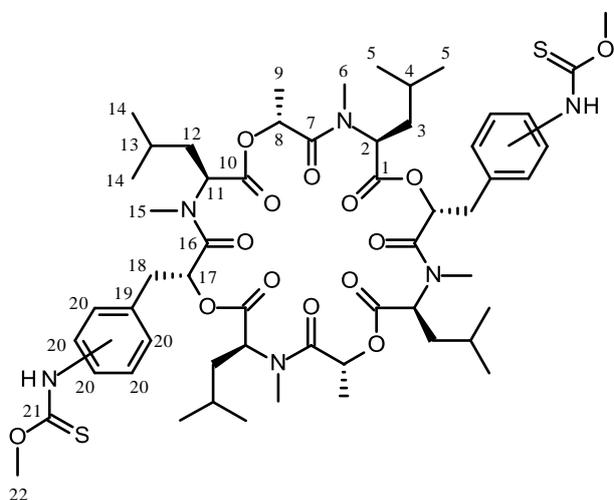
5.7.3 Cyclo-[(L)-MeLeu-(D)-Lac-(L)-MeLeu-(D)-(Me₂N-CSNH)PhLac]₂ (242b, SIS-333)

Das Derivat **241** (50.00 mg, 47.02 μmol) wird in DCM (5 mL) gelöst und mit Dimethylamin (4 mL, 40 %ig) versetzt. Die Reaktionsmischung wird für 3 h bei RT gerührt. Anschließend wird Wasser zugegeben und mehrmals mit DCM (3 x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Laufmittel: Toluol/*i*PrOH, 15:1) gereinigt. Die Reaktion

liefert einen farblosen Feststoff (54.00 mg, 46.81 μmol) in quantitativer Ausbeute.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 0.57-1.49 (m, 34H, H-4, H-5, H-9, H-13, H-14), 1.50-2.05 (m, 8H, H-3, H-12), 2.68-3.28 (m, 16H, H-6, H-15, H-18), 3.31-3.53 (m, 12H, H-22), 4.50 (m, 1H, H-2/11), 4.98-5.99 (m, 7H, H-2, H-8, H-11, H-17), 6.95-7.62 (m, 8H, H-20) ppm. **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ = 14.1, 14.2, 15.7, 15.8, 16.3, 16.5, 16.6, 16.7, 17.1, 20.9, 21.0, 21.1, 21.5, 23.0, 23.1, 23.2, 23.3, 23.4, 23.5, 23.6, 24.6, 24.8, 25.0, 25.2 (C-4, C-5, C-9, C-13, C-14), 29.4, 30.5, 30.6, 30.7, 31.1, 31.3, 31.8 (C-6, C-15), 36.2, 37.0, 37.4, 38.0 (C-3, C-12, C-18), 41.3 (C-22), 54.1, 57.2, 66.9, 67.5, 68.2, 68.6, 70.8, 71.4 (C-2, C-8, C-11, C-17), 125.1, 126.2, 126.8, 127.3, 128.3, 128.8, 130.8, 132.4, 133.0, 139.0, 139.5, 140.1, 140.3 (C-19, C-20), 169.6, 169.7, 170.0, 170.3, 170.4, 170.5, 170.7, 170.9, 171.2, 171.6 (C-1, C-7, C-10, C-16), 182.4, 182.6 (C-21) ppm. **IR (ATR)**: 1741 (C=O), 1653 (C=O) cm⁻¹. **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 1170 (100) [M+NH₄]⁺, 1154 (3) [M+H]⁺. **HR-ESI-MS**: m/z = 1175.5854 [M+Na]⁺, berechnet für C₅₈H₈₈N₈NaO₁₂S₂⁺: 1175.5855. **R_f-Wert**: 0.13, 0.22, 0.29 (Toluol/*i*PrOH, 9:1).

5.7.4 Cyclo-[(L)-MeLeu-(D)-Lac-(L)-MeLeu-(D)-(MeO-CSNH)PhLac]₂ (242d, SIS-327)

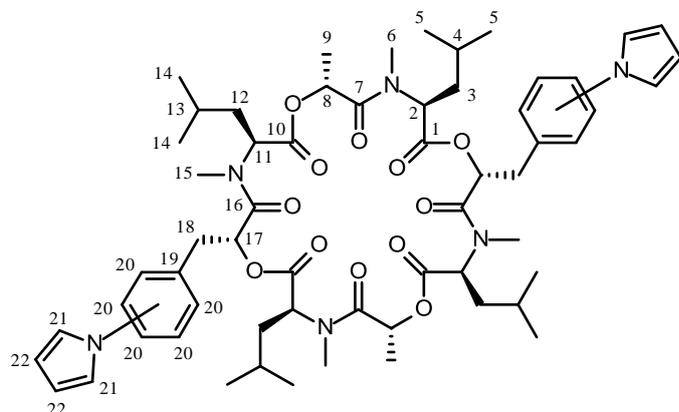


Das Isothiocyanat-Derivat **241** (30.00 mg, 28.21 μmol) wird in MeOH (5 mL) gelöst und 6 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Laufmittel: Toluol/*i*PrOH, 15:1) gereinigt. Die Reaktion liefert einen farblosen Feststoff (21.00 mg, 66.02 μmol, 66 %).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 0.58-2.05 (m, 42H, H-3, H-4, H-5, H-9, H-12, H-13, H-14), 2.59-3.25 (m, 16H, H-6, H-15, H-18), 3.97-4.25 (m, 6H, H-22), 4.49 (m, 1H, H-2/11), 4.98-5.91 (m, 7H, H-2, H-8, H-11, H-17), 6.90-7.55 (2m, 8H, H-20) ppm. **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ = 14.1, 15.8, 16.7, 17.1, 20.8, 21.0, 21.1, 21.3, 21.6, 23.1, 23.2, 23.3, 23.6, 24.7, 24.8, 25.1 (C-4, C-5, C-9, C-13, C-14), 29.3, 29.7, 30.2, 30.3, 30.5, 30.6, 31.3, 31.4, 31.9 (C-6, C-15), 36.2, 36.9, 37.4, 38.0 (C-3, C-12, C-18), 54.1, 57.1, 66.9, 67.3, 68.5, 70.8, 70.9, 73.7 (C-2, C-8, C-11, C-17, C-22), 124.4, 125.8, 126.9, 130.1, 130.7, 136.8 (C-19, C-20), 169.7, 170.9, 171.2, 171.6 (C-1, C-7, C-10, C-16), 189.7 (C-21) ppm. **IR (ATR)**: 1741 (C=O), 1653 (C=O) cm⁻¹. **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 1144 (100) [M+NH₄]⁺, 1028 (7) [M+H]⁺. **HR-ESI-MS**: m/z = 1149.5217 [M+Na]⁺, berechnet für C₅₆H₈₂N₆NaO₁₄S₂⁺: 1149.5223. **R_f-Wert**: 0.29, 0.35, 0.40 (Toluol/*i*PrOH, 9:1).

5.8 Synthese des Pyrrol-Derivats

5.8.1 Cyclo-[(L)-MeLeu-(D)-Lac-(L)-MeLeu-(D)-(1*H*-pyrrol-1-yl)PhLac]₂ (**245**, SIS-320)



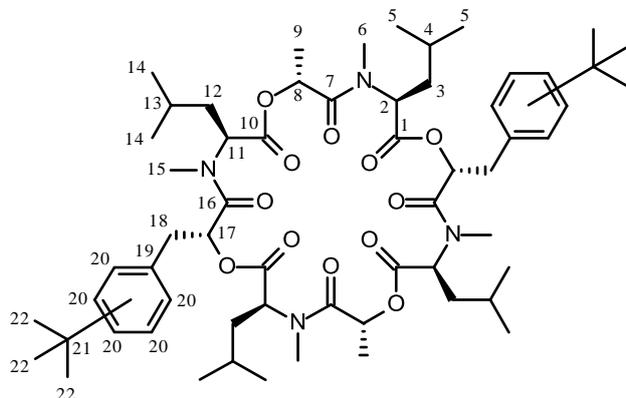
Das Amin-Derivat **63** (30.00 mg, 30.64 μmol) wird in AcOH (5 mL) gelöst und mit 2,5-Dimethoxytetrahydrofuran (**243**, 15.83 μL , 122.55 μmol) versetzt. Die Mischung wird 15 min unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird Wasser (30 mL) zugegeben und mehrmals mit EE (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das

Rohprodukt wird säulenchromatographisch (Laufmittel: Toluol/*i*PrOH, 15:1) gereinigt. Es wird ein farbloser Feststoff (30.00 mg, 27.89 μmol , 91 %) erhalten.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 0.62-2.13 (m, 42H, H-3, H-4, H-5, H-9, H-12, H-13, H-14), 2.66-3.33 (m, 16H, H-6, H-15, H-18), 4.50 (m, 1H, H-2/11), 4.98-5.81 (m, 7H, H-2, H-8, H-11, H-17), 6.37, 6.82, 6.96-7.20, 7.21-7.46 (4m, 16H, H-20, H-21, H-22) ppm. **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl_3): δ = 14.0, 15.9, 16.5, 17.1, 20.7, 20.8, 20.9, 21.0, 21.1, 21.2, 21.4, 21.6, 22.7, 23.1, 23.2, 23.3, 23.4, 23.6, 24.4, 24.7, 24.8, 24.9, 25.1, 25.1 (C-4, C-5, C-9, C-13, C-14), 29.3, 29.7, 30.0, 30.1, 30.2, 30.5, 30.6, 31.0, 31.3, 31.3, 31.4, 31.9 (C-6, C-15), 36.2, 36.6, 37.0, 37.3, 37.4, 37.5, 37.6, 37.9, 38.1 (C-3, C-12, C-18), 54.1, 57.1, 66.8, 66.9, 67.3, 67.4, 68.6, 69.7, 70.4, 70.5, 70.6, 70.9 (C-2, C-8, C-11, C-17), 109.4, 109.6, 109.7, 110.5, 110.6, 110.7, 110.8, 119.0, 119.1, 120.3, 120.4, 121.2, 121.2, 122.0, 122.2, 122.3, 126.5, 127.5, 127.7, 127.9, 128.1, 128.2, 129.7, 129.8, 130.6, 130.8, 132.2, 132.3, 132.5, 132.6, 132.8, 136.9, 137.4, 139.7, 139.9, 140.5, 140.9 (C-19, C-20, C-21, C-22), 169.8, 170.1, 170.4, 170.9, 171.2, 171.6 (C-1, C-7, C-10, C-16) ppm. **IR** (ATR): 1741 (C=O), 1655 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 1096 (100) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 1080 (1) $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HR-ESI-MS**: m/z = 1101.5884 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, berechnet für $\text{C}_{60}\text{H}_{82}\text{N}_6\text{NaO}_{12}^+$: 1101.5883. **R_f-Wert**: 0.34, 0.40 (Toluol/*i*PrOH, 9:1).

5.9 Synthese des *tert*-Butyl-Derivats

5.9.1 Cyclo-[(L)-MeLeu-(D)-Lac-(L)-MeLeu-(D)-(tert-butyl)PhLac]₂ (**248**, SIS-098)



PF1022A (**5**, 50.00 mg, 0.05 mmol) wird in Pivaloylchlorid (**246**, 20.00 mL, 162.55 mmol) gelöst und bei 0 °C mit frisch sublimiertem AlCl₃ (3.51 g, 26.34 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird unter Aufwärmen auf RT über Nacht gerührt. Anschließend wird die Lösung auf 0 °C abgekühlt und vorsichtig mit Eiswasser versetzt. Es wird mehrmals mit EE (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaHCO₃-Lsg. (3 x 40 mL)

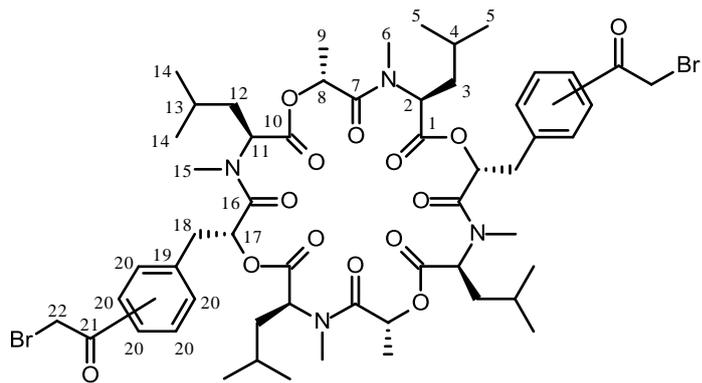
gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der Rückstand säulenchromatographisch (Laufmittel: CH/EE, 1:1) gereinigt. Es wird ein brauner Feststoff (24.50 mg, 0.02 mmol) mit einer Ausbeute von 44 % erhalten.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 0.77-1.46 (m, 34H, H-4, H-5, H-9, H-13, H-14, H-22), 1.48-1.84 (m, 8H, H-3, H-12), 2.66-2.98 (m, 12H, H-6, H-15), 3.04-3.17 (m, 4H, H-18), 4.49 (m, 1H, H-2/11), 5.06-5.74 (m, 7H, H-2, H-8, H-11, H-17), 7.13-7.22, 7.26-7.36 (2m, 8H, H-20) ppm. ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 14.1 15.8, 16.4, 17.1, 20.9, 21.0, 21.1, 21.2, 21.5, 21.8, 22.6, 23.1, 23.3, 23.4, 23.5, 23.6, 24.3, 24.6, 24.7, 24.9, 25.1, 26.3, 26.8, 29.1, 29.3, 29.7, 30.2, 30.4, 30.6, 31.1, 31.3, 31.5, 31.9 (C-4, C-5, C-6, C-9, C-13, C-14, C-15, C-22), 34.4, 34.7 (C-21), 36.3, 36.7, 37.0, 37.1, 37.5, 37.6, 38.1, 38.6 (C-3, C-12, C-18), 53.9, 57.1, 66.8, 67.4, 68.5, 70.8, 71.2, (C-2, C-8, C-11, C-17), 125.2, 125.4, 129.1, 129.2, 131.8, 132.2, 149.9, 150.0, 150.1, 150.9, 151.0 (C-19, C-20), 169.5, 169.7, 169.9, 170.1, 170.3, 170.5, 171.0, 171.1, 171.2, 171.6 (C-1, C-7, C-10, C-16) ppm. IR (ATR): 1742 (C=O), 1656 (C=O) cm⁻¹. HPLC-ESI-MS: m/z (%) = 1078 (100) [M+NH₄]⁺, 1061 (1) [M+H]⁺. HR-ESI-MS: m/z = 1083.6605 [M+Na]⁺, berechnet für C₆₀H₉₂N₄NaO₁₂⁺: 1083.6604. R_f-Wert: 0.79 (Toluol/*i*PrOH, 9:1).

5.10 Synthese der Thiazol- und Pyrrol-Derivate über Hantzsch-Synthesen

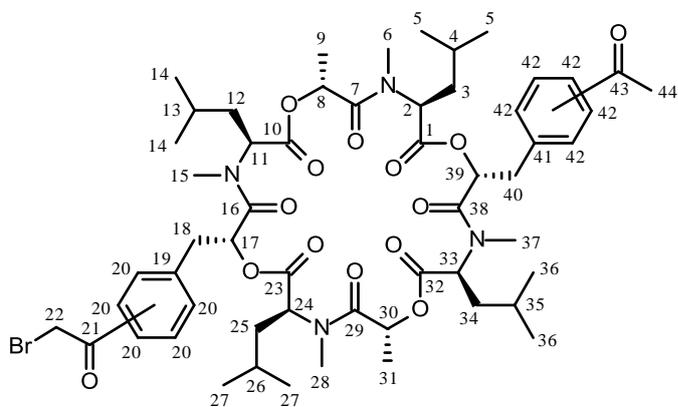
5.10.1 Cyclo-[(L)-MeLeu-(D)-Lac-(L)-MeLeu-(D)-(COCH₂Br)PhLac]₂ (**249**, SIS-270) und Cyclo-[(L)-MeLeu-(D)-Lac-(L)-MeLeu-(D)-(COCH₂Br)PhLac-(L)-MeLeu-(D)-Lac-(L)-MeLeu-(D)-(COCH₃)PhLac] (**250**, SIS-270-Mono)

Eine Lösung aus *p*-TsOH (45.56 mg, 0.24 mmol), NBS (29.84 mg, 0.17 mmol) und Acetyl-Derivat **65** (82.50 mg, 0.08 mmol) wird für etwa 4 h in trockenem ACN (20 mL) unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird Wasser (20 mL) zugegeben. Die wässrige Phase wird mehrmals mit EE (3 x 20 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingedampft. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC (Laufmittel: ACN/H₂O, 80:20) gereinigt. Die Reaktion liefert sowohl die gewünschte Verbindung **249** (40.00 mg, 0.03 mmol, 42 %) als auch die nicht vollständig umgesetzte Monoverbindung **250** (15.0 mg, 0.01 mmol, 17 %) als farblose Feststoffe.

5.10.1.1 Cyclo-[(L)-MeLeu-(D)-Lac-(L)-MeLeu-(D)-(COCH₂Br)PhLac]₂ (249, SIS-270)

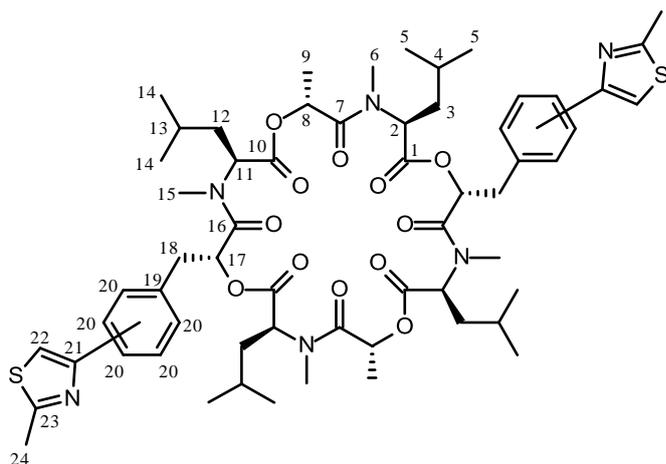
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.65-1.50 (m, 34H, H-4, H-5, H-9, H-13, H-14), 1.51-2.02 (m, 8H, H-3, H-12), 2.40-3.35 (m, 16H, H-6, H-15, H-18), 4.35-4.58 (m, 5H, H-2/11, H-22), 5.00-5.79 (m, 7H, H-2, H-8, H-11, H-17), 7.22-8.04 (m, 8H, H-20) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 15.9, 16.5, 17.1, 20.8, 20.9, 21.1, 21.2, 21.6, 23.2, 23.3, 23.4, 23.6, 24.5, 24.7, 24.9, 25.1, 26.5

(C-4, C-5, C-9, C-13, C-14), 29.3, 30.4, 30.6, 30.9, 31.3, 31.7 (C-6, C-15, C-22), 36.1, 36.6, 36.9, 37.2, 37.5, 37.9, 38.0 (C-3, C-12, C-18), 54.1, 57.1, 58.9, 60.4, 67.0, 67.4, 68.6 (C-2, C-8, C-11, C-17), 127.8, 128.2, 128.6, 129.0, 129.1, 129.2, 129.3, 129.6, 129.7, 130.0, 130.2, 132.7, 132.9, 133.1, 134.2, 134.3, 135.2, 135.3, 136.4, 137.1, 140.7, 141.4, 141.8, 142.3 (C-19, C-20), 169.7, 170.4, 171.2, 171.6 (C-1, C-7, C-10, C-16), 190.8, 190.9, 191.4 (C-21) ppm. IR (ATR): 1741 (C=O), 1653 (C=O) cm⁻¹. HPLC-ESI-MS: m/z (%) = 1208 (100) [M+NH₄]⁺. HR-ESI-MS: m/z = 1213.3757 [M+Na]⁺, berechnet für C₅₆H₇₈Br₂N₄NaO₁₄⁺: 1213.3762. R_f-Wert: 0.33, 0.41 (Toluol/iPrOH, 9:1).

5.10.1.2 Cyclo-[(L)-MeLeu-(D)-Lac-(L)-MeLeu-(D)-(COCH₂Br)PhLac-(L)-MeLeu-(D)-Lac-(L)-MeLeu-(D)-(COCH₃)PhLac] (250, SIS-270-Mono)

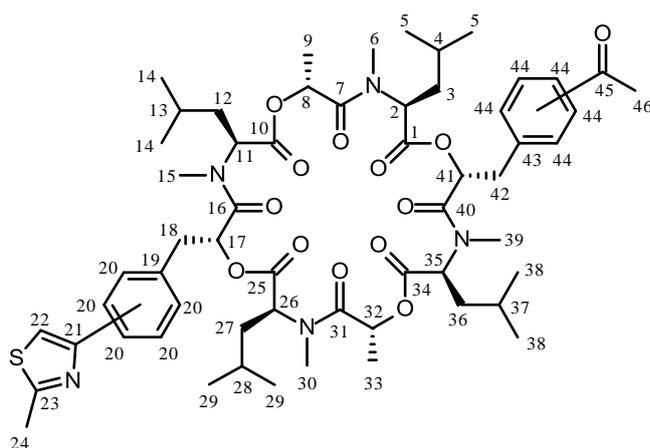
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 0.74-1.85 (m, 42H, H-3, H-4, H-5, H-9, H-12, H-13, H-14, H-26, H-27, H-31, H-35, H-36), 2.30-2.36, 2.56-2.65 (2m, 3H, H-44), 2.75-3.30 (m, 16H, H-6, H-15, H-18, H-28, H-37, H-40), 4.36-4.58 (m, 3H, H-2/11/24/33, H-22), 5.02-5.79 (m, 7H, H-2, H-8, H-11, H-17, H-24, H-30, H-33, H-39), 7.00, 7.10, 7.30-7.54, 7.82-7.97 (4m, 8H, H-20, H-42) ppm. ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 15.8,

16.5, 17.0, 20.8, 20.9, 21.0, 21.1, 21.5, 23.1, 23.3, 23.4, 23.5, 23.3, 24.5, 24.6, 24.8, 24.9, 25.0, 26.5, 26.6 (C-4, C-5, C-9, C-13, C-14, C-26, C-27, C-31, C-35, C-36, C-44), 29.3, 29.6, 30.4, 30.5, 30.6, 31.3 (C-6, C-15, C-28, C-37), 36.1, 36.7, 36.9, 37.5, 37.8, 38.0 (C-3, C-12, C-18, C-25, C-34, C-40), 54.0, 54.1, 57.1, 66.9, 67.4, 68.5, 70.1, 70.2, 70.5, 70.6, 70.9 (C-2, C-8, C-11, C-17, C-22, C-24, C-30, C-33, C-39), 125.0, 128.5, 128.6, 128.7, 129.1, 129.2, 129.3, 129.7, 129.9, 130.0, 130.2, 132.7, 132.9, 133.0, 134.1, 134.2, 135.1, 135.9, 136.1, 136.2, 137.4, 137.4, 140.5, 141.1, 141.7, 142.2, 142.5 (C-19, C-20, C-41, C-42), 169.6, 169.7, 169.8, 169.8, 170.2, 170.4, 170.5, 170.6, 170.7, 170.8, 171.1, 171.1, 171.6 (C-1, C-7, C-10, C-16, C-23, C-29, C-32, C-38), 190.7, 190.8 (C-21), 197.3, 197.4, 197.5, 197.6, 198.1 (C-43) ppm. IR (ATR): 1742 (C=O), 1655 (C=O) cm⁻¹. HPLC-ESI-MS: m/z (%) = 1130 (100) [M+NH₄]⁺. HR-ESI-MS: m/z = 1135.4666 [M+Na]⁺, berechnet für C₅₆H₇₉BrN₄NaO₁₄⁺: 1135.4664. R_f-Wert: 0.29, 0.33, 0.41 (Toluol/iPrOH, 9:1).

5.10.2 Cyclo-[(L)-MeLeu-(D)-Lac-(L)-MeLeu-(D)-(2-methylthiazol-4-yl)PhLac]₂ (252, SIS-317)


Das Derivat **249** (30.00 mg, 0.03 mmol) und Thioacetamid (**251**, 7.57 mg, 0.10 mmol) werden in DMF (10 mL) gelöst und 1 h bei 60 °C gerührt. Anschließend wird eine ges. NH₄Cl-Lsg. (10 mL) zugegeben und mehrmals mit EE (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen (5 x 15 mL), über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Laufmittel: Toluol/*i*PrOH, 15:1) gereinigt. Es wird ein farbloser Feststoff (10.00 mg, 8.75 μmol, 35 %) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 0.69-1.49 (m, 34H, H-4, H-5, H-9, H-13, H-14), 1.50-1.89 (m, 8H, H-3, H-12), 2.66-3.30 (m, 22H, H-6, H-15, H-18, H-24), 4.50 (m, 1H, H-2/11), 5.03-5.82 (m, 7H, H-2, H-8, H-11, H-17), 7.16-7.46, 7.75-7.97 (2m, 10H, H-20, H-22) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 14.1, 17.1, 19.3, 20.9, 21.1, 21.2, 23.1, 23.3, 23.6, 24.4, 24.7, 25.1 (C-4, C-5, C-9, C-13, C-14, C-24), 29.4, 29.7, 30.6, 31.3 (C-6, C-15), 36.2, 37.0, 37.4, 37.5, 37.7, 38.0 (C-3, C-12, C-18), 54.1, 57.1, 58.6, 66.9, 68.6, 70.7, 82.3, 93.9 (C-2, C-8, C-11, C-17), 106.1, 117.9, 126.6, 130.0, 135.3, 141.1, 154.7 (C-19, C-20, C-21, C-22), 169.8, 170.0, 170.2, 170.4, 170.6, 171.4, 171.7 (C-1, C-7, C-10, C-16, C-23) ppm. IR (ATR): 1746 (C=O), 1654 (C=O) cm⁻¹. HPLC-ESI-MS: m/z (%) = 1160 (100) [M+NH₄]⁺, 1165 (42) [M+Na]⁺. HR-ESI-MS: m/z = 1165.5325 [M+Na]⁺, berechnet für C₆₀H₈₂N₆NaO₁₂S₂⁺: 1165.5324. R_f-Wert: 0.24 (Toluol/*i*PrOH, 9:1).

5.10.3 Cyclo-[(L)-MeLeu-(D)-Lac-(L)-MeLeu-(D)-(2-methylthiazol-4-yl)PhLac-(L)-MeLeu-(D)-Lac-(L)-MeLeu-(D)-(COCH₃)PhLac] (254, SIS-317-Mono)


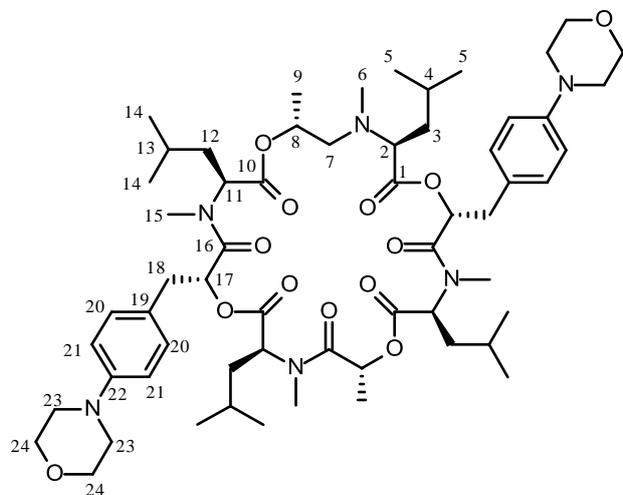
Das Derivat **250** (15.00 mg, 0.01 mmol) und Thioacetamid (**251**, 3.00 mg, 0.04 mmol) werden in DMF (10 mL) gelöst und 1 h bei 60 °C gerührt. Anschließend wird eine ges. NH₄Cl-Lsg. (5 mL) zugegeben und mit EE (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mehrmals mit Wasser gewaschen (5 x 10 mL), über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Laufmittel: Toluol/*i*PrOH, 15:1) gereinigt. Es wird ein farbloser Feststoff (5.00 mg, 4.59 μmol, 30 %) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 0.71-1.48 (m, 34H, H-4, H-5, H-9, H-13, H-14, H-28, H-29, H-30, H-37, H-38), 1.49-1.82 (m, 8H, H-3, H-12, H-27, H-36), 2.54-3.32 (m, 22H, H-6, H-15, H-18, H-24, H-30, H-39, H-42, H-46), 4.51 (m, 1H, H-2/11/26/35), 5.03-5.80 (m, 7H, H-2, H-8, H-11, H-17, H-26, H-32, H-35, H-41), 7.16-7.46, 7.75-7.97 (2m, 9H, H-20, H-22, H-44) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 14.1, 15.9, 16.4, 17.1,

19.4, 20.9, 21.1, 21.2, 23.1, 23.4, 23.6, 24.8, 25.1, 26.5 (C-4, C-5, C-9, C-13, C-14, C-24, C-28, C-29, C-33, C-37, C-38, C-46), 29.3, 29.7, 30.6 (C-6, C-15, C-30, C-39), 35.0, 36.2, 37.0, 37.6 (C-3, C-12, C-18, C-27, C-36, C-42), 46.8, 54.1, 58.6, 67.1, 68.7, 82.2 (C-2, C-8, C-11, C-17, C-26, C-32, C-35, C-41), 94.1, 105.9, 117.8, 126.6, 128.6, 129.8, 141.5 (C-19, C-20, C-21, C-22, C-43, C-44), 169.7, 169.8, 169.9 (C-1, C-7, C-10, C-16, C-23, C-25, C-31, C-34, C-40), 197.1 (C-45) ppm. **IR** (ATR): 1743 (C=O), 1654 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 1106 (100) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 1089 (4) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 1111 (1) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. **HR-ESI-MS**: m/z = 1110.5442 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, berechnet für $\text{C}_{58}\text{H}_{81}\text{N}_5\text{NaO}_{13}\text{S}_1^+$: 1110.5444. **R_f-Wert**: 0.24 (Toluol/*i*PrOH, 9:1).

5.11 Synthese des Emodepsid-Derivats durch *Backbone*-Modifizierung

5.11.1 Cyclo-[(L)-MeLeu-(D)-(desoxo)Lac-(L)-MeLeu-(D)-(N-morph)PhLac]₂ (255, SIS-066)



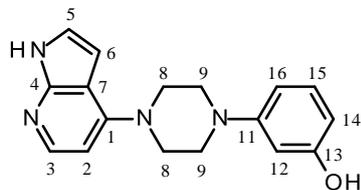
BH_3 (760.00 μL , 0.76 mmol, 1 M in THF) wird zu einer Lösung aus Emodepsid (**6**, 250.00 mg, 0.22 mmol) in THF (15 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 4 h unter Rückfluss erhitzt. Dann wird nochmal BH_3 (760.00 μL , 0.76 mmol, 1 M in THF) zugegeben und weiter über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Nach Reaktionsende wird eine ges. NaCl-Lsg. zugegeben und mehrmals mit EE (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden anschließend über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Laufmittel: CH/EE, 2:1) gereinigt. Die Reaktion liefert einen farblosen Feststoff (100.15 mg, 0.09 mmol) mit einer Ausbeute von 41 %.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.75-1.59 (m, 34H, H-4, H-5, H-9, H-13, H-14), 1.60-1.90 (m, 8H, H-3, H-12), 2.69-3.20 (m, 20H, H-6, H-15, H-18, H-23/24), 3.86 (m, 4H, H-23/24), 4.57 (m, 1H, H-2/11), 4.80-5.71 (m, 7H, H-2, H-8, H-11, H-17), 6.76-6.90, 7.09-7.19 (2m, 8H, H-20, H-21) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ = 14.1, 16.7, 17.4, 17.6, 17.7, 20.9, 21.0, 21.2, 21.3, 21.4, 21.6, 21.9, 22.6, 23.0, 23.3, 23.4, 24.3, 24.4, 24.5, 24.8, 24.9, 29.3, 29.5, 29.7, 30.2, 30.4, 30.9, 31.3, 31.4, 31.7, 31.9 (C-4, C-5, C-6, C-9, C-13, C-14, C-15), 36.4, 36.6, 36.8, 36.9, 37.2, 37.8, 37.9, 38.7 (C-3, C-12, C-18), 49.2, 49.4 (C-20/21), 53.6, 53.8, 54.0, 54.3, 54.5, 57.3, 66.8, 68.2, 69.2, 69.5, 70.5, 70.7, 72.1 (C-2, C-8, C-11, C-17, C-20/21), 115.6, 126.3, 126.8, 127.2, 130.1, 130.2 (C-20, C-21), 150.2, 150.3 (C-19, C-22), 169.5, 169.9, 170.3, 170.5, 170.7, 171.0, 171.1, 171.6, 171.8, 171.4 (C-1, C-7, C-10, C-16) ppm. **IR** (ATR): 1730 (C=O), 1655 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 1105 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HR-ESI-MS**: m/z = 1127.6615 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, berechnet für $\text{C}_{60}\text{H}_{92}\text{N}_6\text{NaO}_{13}^+$: 1127.6615. **R_f-Wert**: 0.44 (Toluol/*i*PrOH, 9:1).

6. Synthesen zu den Studien der Buchwald-Hartwig- und Goldberg-Reaktion

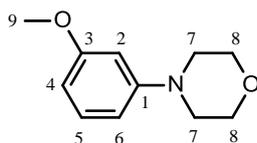
6.1 3-(4-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl)piperazin-1-yl)phenol (**260**, KOF-026)



In einem ausgeheizten 10 mL Schlenkkolben mit Magnetrührer und Septum werden RuPhos (**261**, 1 mol%), RuPhos-Präkatalysator **263** (1 mol%), 4-Bromo-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin (**258**, 98.00 mg, 0.50 mmol) und 3-(Piperazin-1-yl)phenol (**259**, 107.00 mg, 0.60 mmol) vorgelegt. Anschließend wird LiHMDS (1.7 mL, 1 M in THF) zugegeben und 4 h bei 65 °C erhitzt. Nach Reaktionsende wird die Reaktionsmischung auf RT abgekühlt, mit HCl_{aq} (1 mL, 1 M) und EE versetzt. Die Lösung wird in ges. Na₂CO₃-Lösung (20 mL) gegossen und mit EE (3 x 20 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung (1 x 20 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Es wird ein Feststoff (129.40 mg, 0.44 mmol) mit einer Ausbeute von 88 % erhalten, der nicht weiter gereinigt werden muss.

¹H-NMR (600 MHz, DMSO): δ = 3.25-3.37 (t, 4H, H-8/9), 3.49-3.62 (t, 4H, H-8/9), 6.26 (dd, ³J = 7.9 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 1H, H-14), 6.39 (s, 1H, H-12), 6.44 (dd, ³J = 8.3 Hz, ⁴J = 1.9 Hz, 1H, H-16), 6.46 (d, ³J = 5.3 Hz, 2H, H-2), 6.52 (d, ³J = 3.4 Hz, 1H, H-6), 7.03 (t, ³J = 7.9 Hz, 1H, H-15), 7.26 (d, ³J = 3.4 Hz, 1H, H-5), 7.99 (d, ³J = 5.3 Hz, 1H, H-3), 9.19 (s, 1H, NH), 11.43 (s, 1H, OH) ppm. ¹³C-NMR (151 MHz, DMSO): δ = 48.2, 48.6 (C-8, C-9), 99.6, 101.4, 102.5, 106.4, 106.6, 109.8, 122.4, 129.6, 143.8, 149.9, 150.5, 152.3, 158.1 (C-2, C-2, C-3, C-4, C-5, C-6, C-7, C-11, C-12, C-13, C-14, C-15, C-16) ppm. IR (KBr): 3388 (O-H), 3190, 3129, 3091 (C=C), 2932.38, 2829.14 (C-H), 1682.78, 1596.00, 1576.77, 1504.80 (N-H) cm⁻¹. HPLC-MS (ESI): m/z (%) = 295 (100) [M+H]⁺. HR-ESI-MS: m/z = 295.1553 [M+H]⁺, berechnet für C₁₇H₁₉N₄O⁺: 295.1559. R_f-Wert: 0.05 (EE, 100 %).

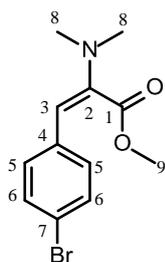
6.2 4-(3-Methoxyphenyl)morpholin (**265**, KOF-027)



In einen ausgeheizten 25 mL Schlenkkolben mit Magnetrührer und Septum werden der Ligand **262** (1.0 mol%), der Präkatalysator **261** (1 mol%), und NaOtBu (134.00 mg, 1,4 mmol) vorgelegt. Der Kolben wird vorsichtig evakuiert und mit Argon belüftet. Dieser Vorgang wird dreimal wiederholt. In einem ausgeheizten Reagenzglas werden 3-Bromoanisol (**264**, 127.00 μL, 1.00 mmol), Morpholin (122.00 μL, 1.40 mmol) und 1,4-Dioxan (0.5 mL) vorgelegt und mit einer Spritze in den Schlenkkolben überführt. Die Reaktionsmischung wird für 10 min bei 100 °C gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung auf RT abgekühlt und mit EE verdünnt. Die organische Phase wird mit ges. NaCl-Lösung ausgeschüttelt, über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Laufmittel: CH/EE, 3:1) gereinigt. Als Produkt wird ein Feststoff (187.50 mg, 0.97 mmol) in einer Ausbeute von 96 % erhalten.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 3.18 (t, ³J = 4.9 Hz, 4H, H-7/8), 3.83 (s, 3H, H-9), 3.88 (t, ³J = 4.9 Hz, 4H, H-7/8), 6.47-6.50 (m, 2H, H-2, H-4), 6.56 (d, ³J = 8.3 Hz, 1H, H-6), 7.22 (t, ³J = 8.1 Hz, 1H, H-5) ppm. ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 49.3 (C-9), 55.1, 66.8 (C-7, C-8), 102.2, 104.8, 108.5, 129.8, (C-2, C-4, C-5, C-6), 152.6, 160.6 (C-1, C-2) ppm. IR (Film): 2959, 2922, 2893 (C=C), 1600.56, 1578.26 (δ N-H, C=C) cm⁻¹. HPLC-MS (ESI): m/z (%) = 194 (100) [M+H]⁺. HR-ESI-MS: m/z = 194.1176 [M+H]⁺, berechnet für C₁₁H₁₆NO₂⁺: 194.1181. R_f-Wert: 0.31 (CH/EE, 3/1).

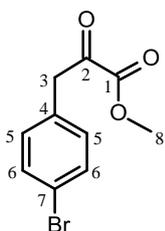
6.3 (E/Z)-3-(4-Bromophenyl)-2-dimethylaminoacrylsäuremethylester (108i, SEB-226, SIS-092)



Die Synthese des Enamins **108i** erfolgt entsprechend der allgemeinen Vorschrift für die Synthese der Enamine **136**. Edukt: 4-Brombenzaldehyd (**106i**, 5.00 g, 27.02 mmol). Nach der Kugelrohrdestillation (220 °C, 5×10^{-2} mbar) wird das Enamin **108i** als eine gelbe, viskose Flüssigkeit (6.67 g, 23.47 mmol, 87 %) erhalten.¹⁰⁵

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.58, 2.65 (2s, 6H, H-8), 3.60, 3.73 (2s, 3H, H-9), 5.36, 6.63 (2s, 1H, H-3), 6.88, 7.26 (2d, 2H, ³J = 8.9 Hz, H-5/6), 7.38 (m, 2H, H-5/6) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 39.8, 42.0 (C-8), 51.3, 51.8 (C-9), 103.4, 123.5 (C-3), 128.0, 130.8, 130.9 (C-5, C-6), 133.8, 136.0 (C-4), 140.4, 143.4 (C-2, C-7), 166.2, 167.3 (C-1) ppm. IR (ATR): 1737 (C=O) cm⁻¹. HPLC-ESI-MS: m/z (%) = 284 (100), 285 (99) [M+H]⁺. HR-ESI-MS: m/z = 306.0104, 308.0099 [M+Na]⁺, berechnet für C₁₂H₁₄BrNNaO₂⁺: 306.0100, 308.0081. R_f-Wert: 0.57 (CH/EE, 7:3). Die Verbindung wurde entsprechend der Vorschrift von S. Lüttenberg hergestellt.³⁰³

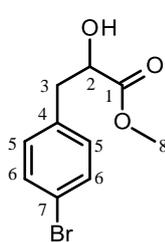
6.4 3-(4-Bromophenyl)-2-oxopropansäuremethylester (109i, SEB-236, SIS-093)



Die Synthese der Verbindung **109i** erfolgt entsprechend der allgemeinen Vorschrift zur Synthese der α -Oxoester **137**. Edukt: Enamin **108i** (4.2 g, 14.78 mmol). Nach der Umkristallisation aus Diethylether wird ein farbloser Feststoff erhalten (2.84 g, 11.06 mmol, 75 %).¹⁰⁵

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.94 (s, 3H, H-8), 6.49 (d, 2H, ²J = 11.3 Hz, H-3), 7.51 (dd, 2H, ³J = 6.7 Hz, ⁴J = 2.0 Hz, H-5/6), 7.65 (dd, 2H, ³J = 6.6 Hz, ⁴J = 2.0 Hz, H-5/6) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 53.2 (C-8), 109.9 (C-3), 121.7 (C-4), 131.3, 131.6 (C-5, C-6), 132.9 (C-7), 139.5 (C-2), 166.4 (C-1) ppm. IR (ATR): 1733 (C=O), 1691 (C=O) cm⁻¹. HPLC-ESI-MS: m/z (%) = 255 (100), 257 (97) [M-H]⁻. HR-ESI-MS: m/z = 254.9575, 256.9540 [M-H]⁻, berechnet für C₁₀H₈BrO₃⁻: 254.9662, 256.9643. R_f-Wert: 0.43 (CH/EE, 7:1). Die Verbindung wurde entsprechend der Vorschrift von S. Lüttenberg hergestellt.³⁰³

6.5 3-(4-Bromophenyl)-2-hydroxypropansäuremethylester (266, SEB-262, SIS-094)



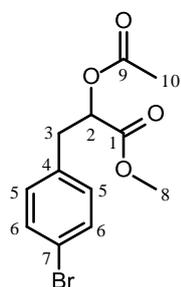
Der α -Oxocarbonsäureester **109i** (160.00 mg, 0.62 mmol) wird in trockenem THF (10 mL) gelöst und bei -5 °C mit NaBH₄ (34.91 mg, 0.92 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird für etwa 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird eine ges. NaHCO₃-Lsg. (10 mL) zugegeben und mit DCM (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Laufmittel: CH/EE, 8:2) gereinigt. Als Produkt

wird ein farbloser Feststoff (51.30 mg, 0.20 mmol, 32 %) erhalten.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 2.94 (dd, 1H, ²J = 13.0 Hz, ³J = 6.6 Hz, H-3), 3.10 (dd, 1H, ²J = 14.1 Hz, ³J = 4.2 Hz, H-3), 3.80 (s, 3H, H-8), 4.46 (m, 1H, H-2), 7.12 (d, 2H, ³J = 8.3 Hz, H-5), 7.44 (d, 2H, ³J = 8.3 Hz, H-6) ppm. ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 39.8 (C-3), 52.5 (C-8), 70.9 (C-2), 120.9 (C-7), 131.2 (C-6), 131.5 (C-5), 135.4 (C-4), 174.3 (C-1) ppm. IR (ATR): 1744 (C=O) cm⁻¹. HPLC-ESI-MS: m/z (%) = 281 (100) 283 (93) [M+Na]⁺. HR-ESI-MS: m/z = 280.9782, 282.9768 [M+Na]⁺, berechnet für C₁₀H₁₁BrNaO₃⁺: 280.9784,

282.9764. **R_f-Wert:** 0.29 (CH/EE, 7:3). Die Verbindung wurde entsprechend der Vorschrift von S. Lüttenberg hergestellt.³⁰³

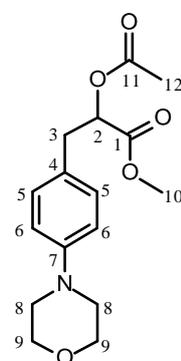
6.6 2-Acetoxy-3-(4-bromophenyl)propansäuremethylester (269, SIS-096)



Der α -Hydroxycarbonsäureester **266** (500.00 mg, 1.93 mmol), DMAP (70.73 mg, 0.58 mmol) und TEA (80.25 μ L, 0.58 mmol) werden in trockenem DCM (30 mL) gelöst. Bei 0 °C und unter Rühren wird Ac₂O (182.42 μ L, 1.93 mmol) zugegeben. Anschließend wird die Reaktionsmischung bei RT über Nacht gerührt. Nach Reaktionsende wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in EE aufgenommen. Die Lösung wird mit HCl_{aq} (1 M), ges. NaHCO₃-Lsg und ges. NaCl-Lsg. (jeweils 30 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Laufmittel: CH/EE, 9:1) gereinigt. Die Reaktion liefert einen farblosen Feststoff (449.00 mg, 1.49 mmol, 77 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.11 (s, 3H, H-10), 3.07 (dd, 1H, ²J = 14.1 Hz, ³J = 8.5 Hz, H-3), 3.15 (dd, 1H, ²J = 14.2 Hz, ³J = 8.5 Hz, H-3), 3.74 (s, 3H, H-8), 5.23 (dd, 1H, ³J = 8.7 u. 4.7 Hz, H-2), 7.12 (d, 2H, ³J = 8.4 Hz, H-6), 7.45 (dd, 2H, ³J = 8.5 Hz, H-5) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 20.5 (C-10), 36.7 (C-3), 52.4 (C-8), 72.5 (C-2), 121.1 (C-7), 131.0 (C-6), 131.6 (C-5), 134.9 (C-4), 169.8, 170.2 (C-1, C-9) ppm. **IR** (ATR): 1740 (C=O) cm⁻¹. **HPLC-ESI-MS:** m/z (%) = 325 (100), 323 (97) [M+Na]⁺. **HR-ESI-MS:** m/z = 322.9884, 324.9868 [M+Na]⁺, berechnet für C₁₂H₁₃BrNaO₄⁺: 322.9889, 324.9870. **R_f-Wert:** 0.18 (CH/EE, 9:1).

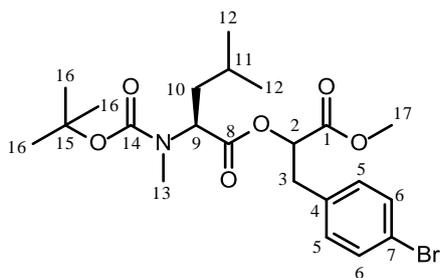
6.7 2-Acetoxy-3-(4-morpholinophenyl)propansäuremethylester (270, SIS-097)



In einem ausgeheizten Schlenk Kolben, werden RuPhos-Präkatalysator **263** (27.13 mg, 33.21 μ mol, 20 mol%), BrettPhos (**262**, 17.83 mg, 33.21 μ mol, 20 mol%), NaOtBu (22.34 mg, 0.23 mmol) und Verbindung **269** (50.00 mg, 0.17 mmol) unter Argon in 1,4-Dioxan (10 mL) gelöst. Morpholin (20.25 μ L, 0.23 mmol) wird zugegeben. Die Reaktionsmischung wird etwa 3 h bei 100 °C gerührt. Nach Reaktionsende wird EE zugegeben und mehrmals mit Wasser (3 x 30 mL) extrahiert. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (Laufmittel: CH/EE, 8:2) gereinigt. Es wird eine gelbe Flüssigkeit (31.60 mg, 0.10 mmol, 62 %) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.10 (s, 3H, H-12), 3.07 (m, 2H, H-3), 3.15 (m, 4H, H-8/9), 3.74 (s, 3H, H-10), 3.87 (m, 4H, H-8/9), 5.19 (dd, 1H, ³J = 8.7 u. 4.9 Hz, H-2), 6.86 (d, 2H, ³J = 8.9 Hz, H-5/6), 7.14 (d, 2H, ³J = 8.4 Hz, H-5/6) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 20.6 (C-12), 36.5 (C-3), 49.3 (C-8/9), 52.2 (C-10), 66.9 (C-8/9), 73.2 (C-2), 115.6 (C-5/6), 127.2 (C-4), 130.0 (C-5/6), 150.2 (C-7), 170.2 (C-1/11), 170.3 (C-1/11) ppm. **IR** (ATR): 1740 (C=O) cm⁻¹. **HPLC-ESI-MS:** m/z (%) = 308 (100) [M+H]⁺, 330 (2) [M+Na]⁺. **HR-ESI-MS:** m/z = 308.1490 [M+H]⁺, berechnet für C₁₆H₂₂NO₅⁺: 308.1492. **R_f-Wert:** 0.14 (CH/EE, 6:4).

6.8 Boc(L)-MeLeu-(D/L)-(4-Bromo)PheLac-OMe (267, SIS-099)

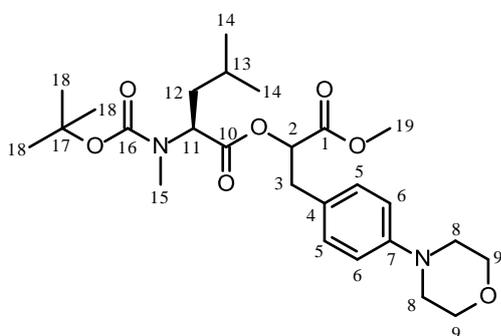


Der α -Hydroxycarbonsäureester **266** (70.00 mg, 0.27 mmol) wird in DCM (30 mL) gelöst und bei 0 °C mit Aminosäure **205a** (66.30 mg, 0.27 mmol) versetzt. Nun werden HOBt (44.68 mg, 0.29 mmol), DMAP (35.65 mg, 0.29 mmol) und DIC (45.46 μ L, 0.29 mmol) zugegeben. Nach 30 min bei 0 °C wird 24 h bei RT gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Laufmittel:

CH/EE, 9:1) gereinigt. Die Reaktion liefert eine farblose, viskose Flüssigkeit (131.00 mg, 0.27 mmol) in einer quantitativen Ausbeute.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.76-0.98 (m, 6H, H-12), 1.38-1.56 (m, 10H, H-11, H-16), 1.59-1.73 (m, 2H, H-10), 2.64-2.80 (m, 3H, H-13), 3.00-3.20 (m, 2H, H-3), 3.67-3.79 (m, 3H, H-17), 4.60-4.78, 4.87-5.05 (m, 1H, H-9), 5.14-5.29 (m, 1H, H-2), 7.09 (d, 2H, 3J = 8.8 Hz, H-6), 7.43 (m, 2H, H-5) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 21.1, 21.3, 21.4, 23.1 (C-12), 24.5, 24.8 (C-11), 28.2, 28.3 (C-16), 29.6, 30.2 (C-13), 36.6 (C-3), 37.3, 37.5, 37.6 (C-10), 52.3 (C-17), 55.3, 56.6, 56.8 (C-9), 72.7, 72.9 (C-2), 79.9, 80.2, 83.3 (C-15), 121.1, 127.8, 131.0, 131.2, 131.6 (C-4, C-5, C-6, C-7), 155.4, 156.0 (C-14), 169.2, 169.4, 171.6, 171.7, 171.8 (C-1, C-8) ppm. **IR** (ATR): 1742 (C=O), 1692 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 388 (100), 386 (98) $[\text{M-Boc+H}]^+$. **HR-ESI-MS**: m/z = 508.1301, 510.1288 $[\text{M+Na}]^+$, berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{BrNNaO}_6^+$: 508.1305, 510.1288. **R_f-Wert**: 0.19 (CH/EE, 9:1).

6.9 Boc(L)-MeLeu-(D/L)-(morph)PheLac-OMe (268, SIS-101)



In einem ausgeheizten Schlenkcolben, werden RuPhos-Präkatalysator **263** (13.77 mg, 16.86 μ mol, 20 mol%), BrettPhos (**262**, 9.05 mg, 16.86 μ mol, 20 mol%), NaOtBu (11.34 mg, 0.12 mmol) und Verbindung **267** (41.00 mg, 0.08 mmol) unter Argon in 1,4-Dioxan (10 mL) gelöst. Es wird Morpholin (10.28 μ L, 0.12 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird für etwa 3 h bei 100 °C gerührt. Nach Reaktionsende wird EE zugegeben und mehrmals mit Wasser

(3 x 30 mL) extrahiert. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (Laufmittel: CH/EE, 7:3) gereinigt. Es wird eine gelbe Flüssigkeit (28.00 mg, 0.06 mmol, 67 %) erhalten.

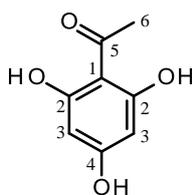
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 0.66-1.02 (m, 7H, H-13, H-14), 1.40-1.60 (m, 9H, H-18), 1.60-1.86 (m, 2H, H-12), 2.62-2.82 (m, 3H, H-15), 2.97-3.10 (m, 2H, H-3), 3.16 (m, 4H, H-8/9), 3.74 (m, 3H, H-19), 3.87 (m, 4H, H-8/9), 4.62-5.06 (m, 1H, H-11), 5.19 (m, 1H, H-2), 6.86 (m, 2H, H-5/6), 7.13 (m, 2H, H-5/6) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ = 14.1, 21.2, 21.5, 22.7, 23.2, 23.8, 23.9, 24.5, 25.0, 26.1, 26.8 (C-13, C-14, C-18), 27.2, 28.3, 29.7 (C-15), 36.5 (C-3), 37.4, 37.5 (C-12), 49.4 (C-8/9), 52.2 (C-19), 54.8, 55.1, 55.7, 56.7, 56.9 (C-11), 66.9 (C-8/9), 73.5 (C-2), 80.0, 80.2 (C-17), 108.9, 112.8, 115.8, 119.7, 127.1, 130.2, 145.6, 146.2, 150.3 (C-4, C-5, C-6, C-7), 155.4, 156.1 (C-16), 169.7, 171.8, 171.9 (C-1, C-10) ppm. **IR** (ATR): 1743 (C=O), 1692

(C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS:** m/z (%) = 493 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 393 (7) $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+$. **HR-ESI-MS:** m/z = 515.2713 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{NaO}_7^+$: 515.1728. **R_F-Wert:** 0.56 (CH/EE, 1:1).

7. Vorschriften zu den Untersuchungen zur Totalsynthese von Rottlerin

7.1 Synthesen zur konvergenten Syntheseroute

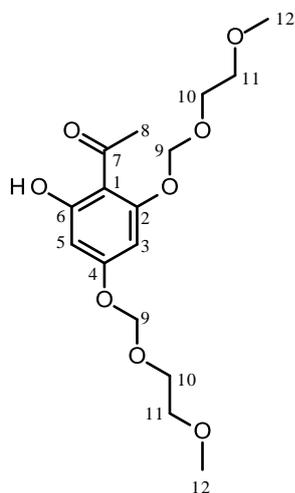
7.1.1 2,4,6-Trihydroxyacetophenon (313, SEB-268, SIS-186)



Zu einer Lösung aus 2,4,6-Trimethoxyacetophenon (**342**, 5.00 g, 23.78 mmol) in trockenem DCM wird bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ eine Lösung aus BBr_3 in DCM (95.13 mL, 95.14 mmol, 1 M in DCM) zugetropft. Unter Aufwärmen auf RT wird die Reaktionsmischung 24 h gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt und mit Wasser versetzt. Die organische Phase wird am Rotationsverdampfer entfernt. Die zurückbleibende wässrige Phase wird mehrmals mit EE (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Laufmittel: CH/EE, 7:3) gereinigt. Als Produkt wird ein gelber Feststoff (2.58 g, 15.34 mmol, 65 %) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Methanol- d_4): δ = 2.62 (s, 3H, H-6), 4.86 (s, 3H, OH), 5.83 (s, 2H, H-3) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, Methanol- d_4): δ = 32.6 (C-6), 95.7 (C-3), 105.8 (C-1), 166.0, 166.3 (C-2, C-4), 204.6 (C-5) ppm. **IR** (KBr): 3530 (O-H), 3459 (O-H), 1635 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS:** m/z (%) = 167 (100) $[\text{M}-\text{H}]^-$. **HR-ESI-MS:** m/z = 167.0342 $[\text{M}-\text{H}]^-$, berechnet für $\text{C}_8\text{H}_7\text{O}_4^-$: 167.0344. **R_F-Wert:** 0.30 (CH/EE, 1:1).

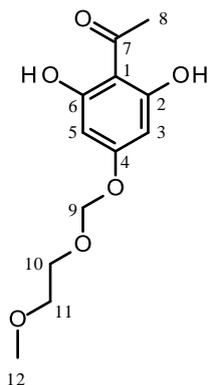
7.1.2 1-(2-Hydroxy-4,6-bis((2-methoxyethoxy)methoxy)acetophenon (343, SEB-270)



Zu einer Lösung aus Phenol **313** (500.00 mg, 2.97 mmol) in DCM (40 mL) werden DIPEA (2.53 mL, 14.87 mmol) sowie MEM-Cl (714.0 μL , 6.24 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 16 h bei $35\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Anschließend wird die Lösung mit ges. NH_4Cl -Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingengt. Eine säulenchromatographische Reinigung (CH/EE, 7:3) des Rohproduktes liefert ein hellgelbes viskoses Öl (914.0 mg, 3.65 mmol, 89 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.66 (s, 3H, H-8), 3.40, 3.41 (2s, 6H, H-12), 3.56-3.60 (m, 4H, H-10, H-11), 3.81-3.87 (m, 4H, H-10, H-11), 5.28, 5.36 (2s, 4H, H-9), 6.29 (m, 2H, H-3, H-5) 7.28 (s, 1H, OH) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ = 33.0 (C-8), 59.1, 59.1 (C-12), 68.2, 68.5, 71.5, 71.8 (C-10, C-11), 93.0, 93.6 (C-9), 94.2, 97.2 (C-3, C-5), 107.0 (C-1), 160.3, 163.4, 166.8 (C-2, C-4, C-6), 203.2 (C-7) ppm. **IR** (Film): 3442 (O-H), 1623 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-MS (ESI):** m/z (%) = 343 (100) $[\text{M}-\text{H}]^-$. **HR-ESI-MS:** m/z = 367.1366 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NaO}_8^+$: 367.1369. **R_F-Wert:** 0.32 (CH/EE, 1:1).

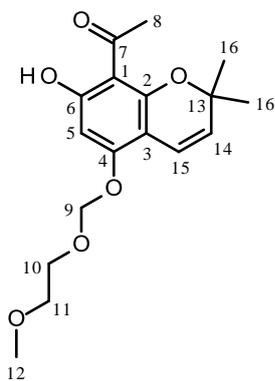
7.1.3 1-(2-Hydroxy-6-((2-methoxyethoxy)methoxy)acetophenon (344, SEB-275)



Die Verbindung **343** (100.00 mg, 0.29 mmol) wird in MeOH (50 mL) gelöst, mit I₂ (36.85 mg, 0.15 mmol) versetzt und 16 h bei RT gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktionsmischung eingeeengt und der Rückstand mit einer wässrigen Na₂S₂O₃-Lsg. versetzt. Anschließend wird die wässrige Lösung mit NaCl gesättigt und mit EE (3 x 25 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Die säulenchromatographische Reinigung (Laufmittel: CH/EE, 2:1) des Rohproduktes liefert Verbindung **343** als weißen kristallinen Feststoff (74.00 mg, 11.9 mmol) in einer Ausbeute von 99 %.

¹H-NMR (600 MHz, Methanol-d₄): δ = 2.65 (s, 3H, H-8), 3.36 (s, 3H, H-12), 3.57 (m, 2H, H-10, H-11), 3.80 (m, 2H, H-10, H-11), 5.26 (s, 2H, H-9), 6.05 (s, 2H, H-3, H-5) ppm. ¹³C-NMR (151 MHz, Methanol-d₄): δ = 31.3 (C-8), 58.5 (C-12), 68.0, 71.3 (C-10, C-11), 92.7 (C-9), 95.2 (C-3, C-5), 107.0 (C-1), 120.0, 125.2, 148.7 (C-2, C-4, C-6), 165.1 (C-7) ppm. IR (KBr): 3431 (O-H), 1631 (C=O) cm⁻¹. HPLC-MS (ESI): m/z (%) = 255 (100) [M-H]⁻. HR-ESI-MS: m/z = 279.0845 [M+Na]⁺, berechnet für C₁₂H₁₆NaO₆⁺: 279.0845. R_f-Wert: 0.33 (CH/EE, 1:1).

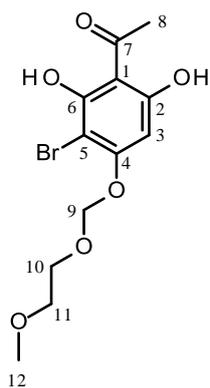
7.1.4 1-(7-Hydroxy-5-((2-methoxyethoxy)methoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)ethanon (345, SEB-277)



Zu einer Lösung aus Acetophenon **344** (178.00 mg, 0.69 mmol) und 3-Methyl-2-butenal (**312**, 146.07 mg, 1.74 mmol) in Xylol (30 mL) wird bei RT EDDA (25.32 mg, 0.14 mmol) zugegeben. Anschließend wird die Reaktionsmischung für 16 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Reaktionsende wird die Mischung auf RT abgekühlt und mit Wasser gewaschen. Die Phasen werden separiert und die wässrige Phase wird mit EE (3 x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet. Einengen und Reinigen mittels Säulenchromatographie (CH/EE, 8:2) liefert das gewünschte Produkt **344** als ein gelbes viskoses Öl (157.00 mg, 0.49 mmol) mit einer Ausbeute von 70%.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.51 (s, 6H, H-16), 2.68 (s, 3H, H-8), 3.39 (s, 3H, H-12), 3.58 (m, 2H, H-10, H-11), 3.83 (m, 2H, H-10, H-11), 5.31 (s, 2H, H-9), 5.45 und 6.59 (2d, ³J = 10.0 Hz, 2H, H-14, H-15), 6.24 (s, 1H, H-5), 13.65 (s, 1H, OH) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 27.9 (C-16), 33.2 (C-8), 59.1 (C-12), 69.2, 72.1 (C-10, C-11), 78.0 (C-13), 93.3 (C-9), 94.9 (C-5), 103.2, 106.6 (C-1, C-3), 116.6, 124.8 (C-14, C-15), 156.4 (C-2), 158.4, 166.0 (C-4, C-6), 203.4 (C-7) ppm. IR (Film): 3442 (O-H), 1612 (C=O) cm⁻¹. HPLC-MS (ESI): m/z (%) = 323 (100) [M+H]⁺, 345 (2) [M+Na]⁺. HR-ESI-MS: m/z = 345.1314 [M+Na]⁺, berechnet für C₁₇H₂₂NaO₆⁺: 345.1314. R_f-Wert: 0.59 (CH/EE, 1:1).

7.1.5 1-(3-Bromo-2,6-dihydroxy-4-((2-methoxyethoxy)methoxy)acetophenon (354, SEB-288)

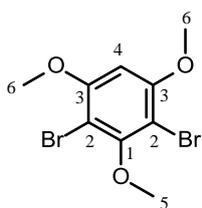


Zu einer Lösung aus Phenol **344** (42.00 mg, 0.16 mmol) in DCM (20 mL) wird bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ sehr langsam eine Lösung aus NBS (32,09 mg, 0.18 mmol) in DCM (10 mL) getropft. Anschließend wird die Reaktion 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wird mit Kieselgel gequenchet und direkt mittels Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE, 6:4) gereinigt. Sie liefert 49.60 mg (0.15 mmol, 90 %) eines hellbeigefarbenen Feststoffs.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.72$ (s, 3H, H-8), 3.41 (s, 3H, H-12), 3.61 (m, 2H, H-10, H-11), 3.87 (m, 2H, H-10, H-11), 5.36 (s, 2H, H-9), 6.38 (s, 1H, H-3), 7.72, 10.50 (2s-br, 2H, OH) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 32.6$ (C-8), 58.9 (C-12), 68.5,

71.4 (C-10, C-11), 93.7 (C-9), 95.8, 96.0 (C-3, C-5), 105.7 (C-1), 155.0, 159.0, 164.6 (C-2, C-4, C-6), 203.4 (C-7) ppm. **IR** (ATR): 3416 (O-H), 1579 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-MS (ESI)**: m/z (%) = 333 (98) $[\text{M-H}]^-$, 335 (100) $[\text{M-H}]^-$. **HR-ESI-MS**: $m/z = 332.9976$, 334.9953 $[\text{M-H}]^-$, berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{BrO}_6^-$: 332.9979, 334.9960. **R_F-Wert**: 0.24 (CH/EE, 1:1).

7.1.6 2,4-Dibrom-1,3,5-trimethoxybenzol (357, SEB-271)

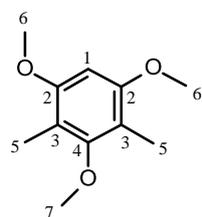


Ein 50 mL Zweihalskolben wird mit NH_4VO_3 (104.33 mg, 0.89 mmol), AlCl_3 (7.37 g, 55.29 mmol) und Bu_4NBr (17.83 g, 55.29 mmol) gefüllt. Anschließend wird das Gefäß evakuiert und mit reinem Sauerstoff gefüllt. 1,4-Dioxan (40 mL) und 1,3,5-Trimethoxybenzol (**356**, 3.00 g, 17.84 mmol) werden hinzugegeben und 18 h bei $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Nach Reaktionsende wird HCl_{aq} (40 mL, 1 M) hinzugegeben und die

wässrige Phase mit Diethylether (3 x 40 mL) extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet, filtriert und eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (CH/EE, 9:1) wird das Produkt **357** als weißer Feststoff (5.62 g, 17.2 mmol) in einer Ausbeute von 97% erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.88$ (s, 3H, H-5), 3.92 (s, 6H, H-6), 6.36 (s, 1H, H-4) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 56.5$ (C-6), 60.4 (C-5), 93.3 (C-4), 99.0 (C-2), 155.7, 156.6 (C-1, C-3) ppm. **IR** (KBr): 2844 (O- CH_3), 1637 (C=C) cm^{-1} . **HPLC-MS (ESI)**: m/z (%) = 246 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. **R_F-Wert**: 0.42 (CH/EE, 7:3). (Eine Hochauflösung konnte nicht gemessen werden.)

7.1.7 1,3,5-Trimethoxy-2,4-dimethylbenzol (358, SEB-273, SIS-194)



Eine Lösung bestehend aus Dibromid **357** (1.45 g, 4.45 mmol), SnMe_4 (3.18 g, 17.79 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (468.13 mg, 0.67 mmol), PPh_3 (467.00 mg, 1.78 mmol) und LiCl (1.14 g, 35.58 mmol) in DMF wird bei $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ für 20 h gerührt. Bei der Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung auf RT abgekühlt und mit Wasser versetzt. Die wässrige Phase wird mehrmals mit Diethylether (2 x 100 mL) extrahiert. Anschließend werden die

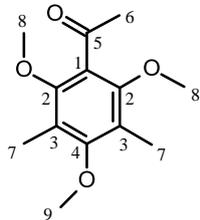
vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Laufmittel: CH/EE, 20:1) gereinigt. Die Reaktion liefert einen farblosen, kristallinen Feststoff (805.40 mg, 4.10 mmol, 92 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.13$ (s, 6H, H-5), 3.71 (s, 3H, H-7), 3.85 (s, 6H, H-6), 6.31 (s, 1H, H-1) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.6$ (C-5), 55.7 (C-6), 60.1 (C-7), 91.8 (C-1), 111.6 (C-3), 156.8 (C-2), 157.8

(C-4) ppm. **IR** (KBr): 2831 (O-CH₃), 1610 (C=C) cm⁻¹. **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 197 (100) [M+H]⁺, 219 (1), [M+Na]⁺. **HR-ESI-MS**: m/z = 197.1169 [M+H]⁺, berechnet für C₁₁H₁₇O₃⁺: 197.1172. **R_f-Wert**: 0.68 (CH/EE, 7:3).

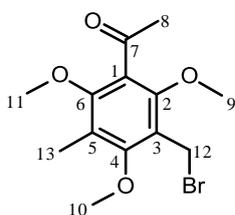
7.1.8 2,4,6-Trimethoxy-3,5-dimethylacetophenon (359, SIS-192)



Zu einer Lösung aus Aromat **358** (30.00 mg, 0.15 mmol) in DCM wird bei -10 °C Acetylchlorid (18.00 mg, 16.36 µl, 0.23 mmol) und SnCl₄ (35.72 µl, 0.31 mmol) zugegeben. Unter Aufwärmen auf RT wird die Reaktionsmischung über Nacht gerührt. Nach Reaktionsende wird Wasser zugegeben und mit EE (3 x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Laufmittel: CH/EE, 30:1) gereinigt. Als Produkt wird ein farbloser Feststoff (26.00 mg, 0.11 mmol, 72 %) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.19 (s, 6H, H-7), 2.54 (s, 3H, H-6), 3.72 (s, 6H, H-8), 3.73 (s, 3H, H-9) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 9.2 (C-7), 32.4 (C-6), 60.1 (C-9), 62.3 (C-8), 121.1 (C-3), 127.0 (C-1), 153.7 (C-2), 159.1 (C-4), 203.0 (C-5) ppm. **IR** (ATR): 1691 (C=O) cm⁻¹. **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 239 (100) [M+H]⁺, 261 (1), [M+Na]⁺. **HR-ESI-MS**: m/z = 261.1097 [M+Na]⁺, berechnet für C₁₃H₁₈NaO₄⁺: 261.1097. **R_f-Wert**: 0.73 (CH/EE, 1:1).

7.1.9 3-Bromomethyl-2,4,6-trimethoxy-5-methylacetophenon (360, SIS-208)

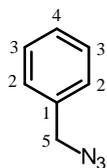


Zu einer Lösung aus der Verbindung **359** (20.00 mg, 0.08 mmol) in CCl₄ (10 mL) wird NBS (16.43 mg, 0.09 mmol) und AIBN (2.76 mmol, 0.02 mmol) zugegeben. Die Lösung wird 16 h unter Rückfluss erhitzt. Dann wird Wasser zugegeben und mehrmals mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (Laufmittel: CH/EE, 30:1) gereinigt. Es wird ein farbloser Feststoff (21.00 mg, 0.07 mmol, 39 %) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.21 (s, 3H, H-13), 2.54 (s, 3H, H-8), 3.75, 3.90, 3.93 (3s, 9H, H-9, H-10, H-11), 4.63 (s, 2H, H-12) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 9.5 (C-13), 22.4 (C-12), 32.3 (C-8), 61.1, 61.3, 63.4 (C-9, C-10, C-11), 121.5, 121.9 (C-3, C-5), 127.2 (C-1), 154.2, 156.9, 159.5 (C-2, C-4, C-6), 202.1 (C-7) ppm. **IR** (ATR): 2492, 1702, 1579, 1108, 1082 cm⁻¹. **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 237 (100) [M-HBr]⁺, 317, 319 (34) [M+H]⁺. **R_f-Wert**: 0.43 (CH/EE, 7:3). (Eine Hochauflösung konnte nicht gemessen werden.)

7.2 Synthesen zur linearen Syntheseroute

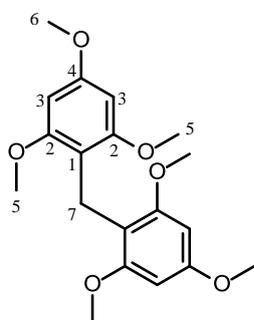
7.2.1 Benzylazid (364, SIS-225)



Benzylbromid (1.00 g, 5.85 mmol) und NaN_3 (950.25 mg, 14.62 mmol) werden in DMF (10 mL) 7 h bei 80 °C gerührt. Dann wird Diethylether (20 mL) zugegeben und mehrmals mit Wasser (6 x 20 mL) extrahiert. Die organische Phase wird anschließend über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt (Vorsicht: Produkt ist flüchtig). Die Reaktion liefert eine farblose Flüssigkeit (780.00 mg, 5.85 mmol) in quantitativer Ausbeute.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.39$ (s, 2H, H-5), 7.32-7.54 (m, 5H, H-2, H-3, H-4) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 54.7$ (C-5), 128.1 (C-2/3), 128.2 (C-4), 128.7 (C-2/3), 135.3 (C-1) ppm. **IR** (ATR): 2089 ($\text{N}=\text{N}^+=\text{N}$) cm^{-1} .

7.2.2 Bis(2,4,6-trimethoxyphenyl)methan (368, SIS-224)

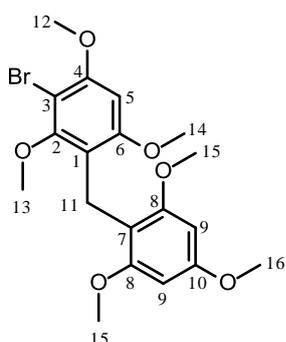


Zu einer Lösung bestehend aus dem Azid **364** (593.75 mg bzw. 557.25 μL , 4.46 mmol) in DCM (30 mL) wird zunächst TfOH (803.08 mg, 5.35 mmol) zugegeben und so lange gerührt, bis die entstehende Gasentwicklung (N_2) vorbei ist. 1,3,5-Trimethoxybenzol (**356**, 1.50 g, 8.92 mmol) wird zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Nach Reaktionsende wird die Mischung mit ges. NaHCO_3 -Lsg. versetzt und anschließend mit EE (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit Wasser und ges. NaCl -Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der

Rückstand wird säulenchromatographisch (Laufmittel: CH/EE, 9:1) gereinigt. Als Produkt wird ein farbloser Feststoff (898.00 mg, 2.58 mmol, 58 %) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.74$ (s, 12H, H-5), 3.81 (s, 6H, H-6), 3.89 (m, 2H, H-7), 6.14 (s, 4H, H-3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.5$ (C-7), 55.1 (C-6), 56.0 (C-5), 91.1 (C-3), 112.0 (C-1), 158.7 (C-4), 159.2 (C-2) ppm. **IR** (ATR): 1593 (C=C) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 349 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 714 (15), $[2x\text{M}+\text{NH}_4]^+$. **HR-ESI-MS**: $m/z = 371.1464$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NaO}_6^+$: 371.1465. **R_f-Wert**: 0.34 (CH/EE, 7:3).

7.2.3 2-Bromo-1,3,5-trimethoxy-4-(2,4,6-trimethoxybenzyl)benzol (371, SIS-228)

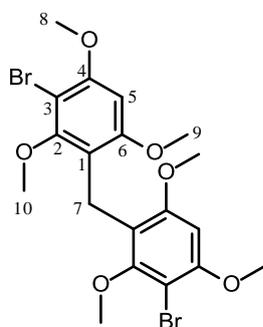


Das Edukt **368** (150.00 mg, 0.43 mmol) wird zunächst in DCM (20 mL) gelöst. Bei -30 °C wird NBS (84.29 mg, 0.47 mmol) zugegeben. Unter Aufwärmen auf RT wird die Reaktion 5 h gerührt. Nach Reaktionsende wird die Lösung durch Zugabe von Kieselgel abgebrochen. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand säulenchromatographisch (Laufmittel: CH/EE, 8:2) gereinigt. Es wird ein farbloser Feststoff (147.70 mg, 0.34 mmol, 80 %) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.66$ (s, 3H, H-12/13/14/16), 3.72 (s, 6H, H-15), 3.76 (s, 3H, H-12/13/14/16), 3.79 (s, 3H, H-12/13/14/16), 3.88 (s, 3H, H-12/13/14/16), 3.96 (s, 2H, H-11), 6.12 (d, 2H, $^4J = 2.7$ Hz, H-9), 6.31 (s, 1H, H-5) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.7$ (C-11), 55.1, 55.7,

55.9, 56.2, 60.5 (C-12, C-13, C-14, C-15, C-16), 90.8 (C-9), 93.0 (C-5), 110.8, 111.8 (C-1, C-7), 118.5 (C-3), 154.8, 157.0, 148.4, 159.0, 159.2 (C-2, C-4, C-6, C-8, C-10) ppm. **IR** (ATR): 1587 (C=C) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 427, 429 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HR-ESI-MS**: m/z = 449.0570, 451.0557 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{BrNaO}_6^+$: 449.0570, 451.0552. **R_F-Wert**: 0.53 (CH/EE, 1:1).

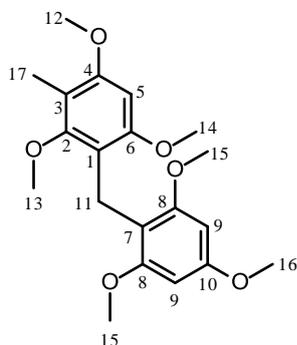
7.2.4 Bis(3-bromo-2,4,6-trimethoxyphenyl)methan (375, SIS-249)



Zu einer Lösung aus der Verbindung **368** (685.00 mg, 1.97 mmol) in DCM wird bei $-30\text{ }^\circ\text{C}$ NBS (734.90 mg, 4.13 mmol) zugegeben. Unter Aufwärmen auf RT wird 1 h gerührt. Nach Reaktionsende wird die Reaktion durch Zugabe von Kieselgel abgebrochen. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand direkt säulenchromatographisch (Laufmittel: CH/EE, 9:1) gereinigt. Es wird ein farbloser Feststoff (760.00 mg, 1.50 mmol, 76 %) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 3.67 (s, 6H, H-8/9/10), 3.76 (s, 6H, H-8/9/10), 3.89 (s, 6H, H-8/9/10), 4.02 (s, 2H, H-7), 6.32 (s, 2H, H-5) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (151 MHz, CDCl_3): δ = 18.8 (C-7), 56.0, 56.4, 60.6 (C-8, C-9, C-10), 93.0 (C-5), 98.2 (C-3), 117.7 (C-1), 155.3, 157.0, 158.3 (C-2, C-4, C-6) ppm. **IR** (ATR): 2934, 1572, 1114 cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 505, 507, 509 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HR-ESI-MS**: m/z = 526.9681, 528.9658, 530.9640 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{Br}_2\text{NaO}_6^+$: 526.9675, 528.9656, 530.9640. **R_F-Wert**: 0.25 (CH/EE, 7:3).

7.2.5 1,3,5-Trimethoxy-2-methyl-4-(2,4,6-trimethoxybenzyl)benzol (372, SIS-232)

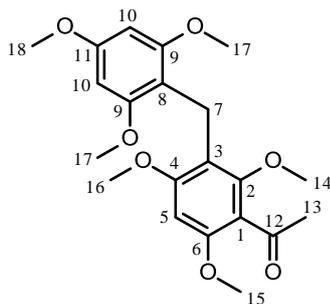


Eine Lösung aus Verbindung **371** (59.00 mg, 0.14 mmol), SnMe_4 (98.78 mg, 76.58 μl , 0.14 mmol), $\text{Pd}_2\text{Cl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (14.54 mg, 0.02 mmol), PPh_3 (14.49 mg, 0.06 mmol) und LiCl (35.35 mg, 1.10 mmol) in DMF wird bei $100\text{ }^\circ\text{C}$ 20 h gerührt. Nach Reaktionsende wird die Mischung auf RT abgekühlt und mit Wasser versetzt. Die wässrige Phase wird mehrmals mit Diethylether (2 x 100 mL) extrahiert. Anschließend werden die vereinten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Laufmittel: CH/EE, 9:1) gereinigt. Das

Produkt **372** wird als farbloser, kristalliner Feststoff (33.00 mg, 0.09 mmol, 66 %) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.08 (s, 3H, H-17), 3.53 (s, 3H, H-12/13/14/16), 3.72 (s, 6H, H-15), 3.75 (s, 3H, H-12/13/14/16), 3.80 (s, 3H, H-12/13/14/16), 3.82 (s, 3H, H-12/13/14/16), 3.93 (s, 2H, H-11), 6.13 (s, 2H, H-9), 6.28 (s, 1H, H-5) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ = 8.7 (C-17), 17.2 (C-11), 55.2 (C-13/14/16), 55.6 (C-13/14/16), 55.9 (C-15), 56.5 (C-13/14/16), 60.3 (C-12), 91.1 (C-9), 92.4 (C-5), 111.5, 111.9, 116.5 (C-1, C-3, C-7), 156.5, 157.0, 158.4, 158.8 (C-2, C-4, C-6, C-10), 159.2 (C-8) ppm. **IR** (ATR): 2917, 1595, 1115 cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 363 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HR-ESI-MS**: m/z = 385.1622 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NaO}_6^+$: 385.1622. **R_F-Wert**: 0.45 (CH/EE, 7:3).

7.2.6 1-(2,4,6-trimethoxy-3-(2,4,6-trimethoxybenzyl)acetophenon (377, SIS-243)

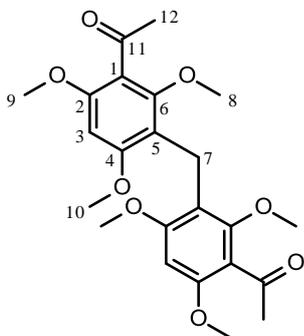


Das Dimer **371** (30.00 mg, 0.07 mmol), 1-Ethoxyvinyltributylstannan (**218**, 30.43 mg, 0.08 mmol), TBACl (40.98 mg, 0.15 mmol) und Pd(PPh₃)₄ (16.23 mg, 0.01 mmol) werden in trockenem DMF (10 mL) gelöst und bei 110 °C 16 h gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung auf RT abgekühlt und mit Wasser versetzt. Die Lösung wird mehrmals mit EE (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wird in eine 3:1-Mischung aus Diethylether und DCM (10 mL) aufgenommen und mit der

gleichen Menge an HCl_{aq} (1 M) versetzt. Die Lösung wird 1 h bei RT gerührt. Nach Reaktionsende wird mehrmals mit DCM (3 x 20 mL) gewaschen. Die vereinten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel mittels Rotationsverdampfer entfernt. Eine säulenchromatographische Reinigung (Laufmittel: CH/EE, 6:4) des Rückstands liefert einen gelben Feststoff (28.00 mg, 0.07 mmol) in einer quantitativen Ausbeute.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.50 (s, 3H, H-13), 3.53, 3.72, 3.75, 3.80, 3.81 (5s, 18H, H-14, H-15, H-16, H-17, H-18), 3.88 (s, 2H, H-7), 6.11 (s, 2H, H-10), 6.22 (s, 1H, H-5) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 17.1 (C-7), 32.5 (C-13), 55.2, 55.7, 55.8, 56.0, 62.7 (C-14, C-15, C-16, C-17, C-18), 91.0 (C-10), 91.7 (C-5), 111.0, 117.0, 118.3, 155.3, 157.2, 159.0, 159.1, 160.3 (C-1, C-2, C-3, C-4, C-8, C-9, C-11), 202.7 (C-12) ppm. IR (ATR): 2937, 1592, 1099 cm⁻¹. HPLC-ESI-MS: m/z (%) = 391 (100) [M+H]⁺. HR-ESI-MS: m/z = 413.1569 [M+Na]⁺, berechnet für C₂₁H₂₆NaO₇⁺: 413.1571. R_f-Wert: 0.40 (CH/EE, 1:1).

7.2.7 1,1'-(3,3'-Methylenebis(2,4,6-trimethoxy-3,1-phenylene))diethanon (378, SIS-255)



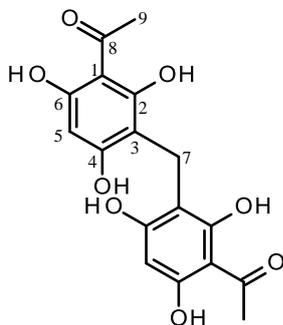
Das Edukt **375** (88.70 mg, 0.18 mmol), 1-Ethoxyvinyltributylstannan (**218**, 151.89 mg, 0.42 mmol), TBACl (204.54 mg, 0.74 mmol) und Pd(PPh₃)₄ (81.00 mg, 0.07 mmol) werden in trockenem DMF (15 mL) gelöst und bei 110 °C 16 h gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung auf RT abgekühlt und mit Wasser versetzt. Die Lösung wird mehrmals mit EE (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wird in eine 3:1-Mischung aus Diethylether und DCM (10 mL) aufgenommen und mit der

gleichen Menge HCl_{aq} (1 M) versetzt. Die Lösung wird 1 h bei RT gerührt. Die wässrige Phase wird nach Reaktionsende mehrmals mit DCM (3 x 20 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden dann über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Laufmittel: CH/EE, 6:4) gereinigt. Es wird ein gelber Feststoff (57.60 mg, 0.13 mmol) in einer Ausbeute von 76 % erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.48 (s, 6H, H-12), 3.55 (s, 6H, H-8/9/10), 3.74 (s, 6H, H-8/9/10), 3.80 (s, 6H, H-8/9/10), 3.89 (s, 2H, H-7), 6.20 (s, 2H, H-3) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 17.5 (C-7), 32.4 (C-12), 55.7, 55.8, 62.5 (C-8, C-9, C-10), 91.4 (C-3), 116.1, 118.2, 155.6, 157.0, 160.0 (C-1, C-2, C-4, C-5, C-6), 202.13 (C-11) ppm. IR (ATR): 1688, 1582, 1096 cm⁻¹. HPLC-ESI-MS: m/z (%) = 433 (100) [M+H]⁺, 450 (18)

$[M+Na]^+$, 882 (2) $[2M+NH_4]^+$. **HR-ESI-MS:** $m/z = 455.1673$ $[M+Na]^+$, berechnet für $C_{23}H_{28}NaO_8^+$: 455.1676. **R_f-Wert:** 0.28 (CH/EE, 1:1).

7.2.8 1,1'-(3,3'-Methylenebis(2,4,6-trihydroxy-3,1-phenylene))diethanon (341, SIS-276)



Methode A: Zu einer Lösung aus der Verbindung **378** (54.00 mg, 0.12 mmol) in trockenem DCM (15 mL) wird bei 0 °C BBr_3 (6.24 mmol, 6.23 mL, 1 M in DCM) zugetropft. Nach Zugabe wird die Reaktionsmischung 16 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Reaktionsende wird auf 0 °C abgekühlt und mit Eiswasser versetzt (Vorsicht: heftige Reaktion). Die Lösung wird mehrmals mit EE (4 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer ges. NaCl-Lsg. gewaschen und anschließend über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels, wird der Rückstand säulenchromatographisch (Laufmittel: CH/EE, 1:1) gereinigt. Die Reaktion liefert einen weißen Feststoff (25.00 mg, 0.07 mmol) in einer Ausbeute von 57 %.

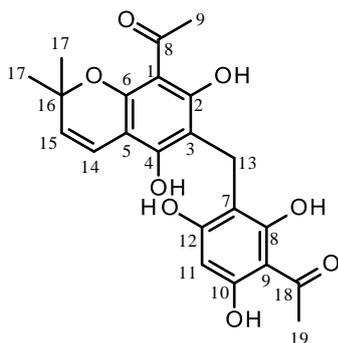
Methode B: 2,4,6-Trihydroxyacetophenon-Monohydrat (**313**, 5.10 g, 27.40 mmol) wird zunächst in *i*PrOH (50 mL) gelöst. Nun werden *para*-Formaldehyd (822.58 mg, 27.40 mmol) und einige Tropfen konz. H_2SO_4 zugegeben. Die Reaktionsmischung wird für ca. 1 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand sofort säulenchromatographisch (Laufmittel: CH/EE, 6:4) gereinigt. Es wird ein gelber Feststoff (1.72 g, 4.95 mmol) mit einer Ausbeute von 36 % erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, Methanol- d_4): $\delta = 2.65$ (s, 6H, H-9), 3.68 (s, 2H, H-7), 5.98 (s, 2H, H-5) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, Methanol- d_4): $\delta = 15.8$ (C-7), 32.6 (C-9), 96.2 (C-5), 105.9, 106.4, 132.1, 162.5, 163.5 (C-1, C-2, C-3, C-4, C-6), 205.1 (C-8) ppm. **IR** (ATR): 3078 (O-H), 1610 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS:** m/z (%) = 347 (100) $[M-H]^-$. **HR-ESI-MS:** $m/z = 347.0771$ $[M-H]^-$, berechnet für $C_{17}H_{15}O_8^-$: 347.0772. **R_f-Wert:** 0.20 (CH/EE, 1:1).

7.2.9 1-(6-(3-Acetyl-2,4,6-trihydroxybenzyl)-5,7-dihydroxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)ethanon (380, SIS-284) und 1,1'-(6,6'-methylenebis(5,7-dihydroxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8,6-diyl))diethanon (381, SIS-284)

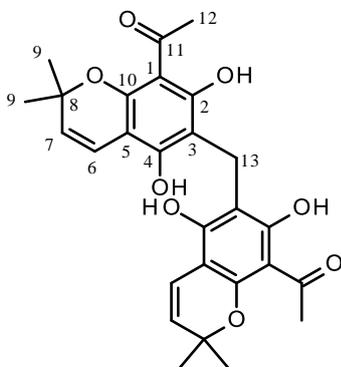
Das Polyphenol **340** (30.00 mg, 0.05 mmol, 60 %ig) wird in Xylol (10 mL) gelöst und mit 3-Methyl-2-butenal (**312**, 4.35 mg, 0.05 mmol) sowie EDDA (1.88 mg, 10.34 μ mol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 3 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Reaktionsende wird die Mischung auf RT abgekühlt und mit Wasser versetzt. Die Lösung wird mehrmals mit EE (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Laufmittel: CH/EE, 6:4) gereinigt. Die Reaktion liefert Verbindung **380** (7.00 mg, 0.02 mmol) als farblosen Feststoff in einer Ausbeute von 33 %. Als Nebenprodukt wird Verbindung **381** (12.00 mg, 0.02 mmol, 48 %) ebenfalls als farbloser Feststoff isoliert.

7.2.9.1 1-(6-(3-Acetyl-2,4,6-trihydroxybenzyl)-5,7-dihydroxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)ethanon (380, SIS-284)



¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 1.50 (s, 6H, H-17), 2.70, 2.71 (2s, 6H, H-9, H-19), 3.76 (s, 2H, H-13), 5.47 (d, 1H, ³J = 10.1 Hz, H-14/15), 5.95 (s, 1H, H-11), 6.66 (d, 1H, ³J = 10.1 Hz, H-14/15) ppm. **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ = 15.2 (C-13), 28.0 (C-17), 32.6 (C-9, C-19), 78.2 (C-16), 96.4 (C-11), 103.3, 105.0, 105.9 (C-1, C-3, C-5, C-7, C-9, C-11), 116.9, 124.9 (C-14, C-15), 155.9, 158.3, 161.2 (C-2, C-4, C-6, C-8, C-10, C-12), 203.7 (C-8, C-18) ppm. **IR** (ATR): 3200, 2916, 1604, 1015 cm⁻¹. **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 413 (100) [M-H]⁻. **HR-ESI-MS**: m/z = 413.1241 [M-H]⁻, berechnet für C₂₂H₂₁O₈⁻: 413.1242. **R_F-Wert**: 0.41 (CH/EE, 1:1).

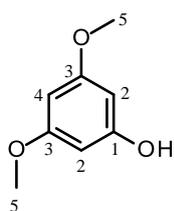
7.2.9.2 1,1'-(6,6'-methylenebis(5,7-dihydroxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8,6-diyl))diethanon (381, SIS-284)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.49 (s, 12H, H-9), 2.70 (s, 6H, H-12), 3.78 (s, 2H, H-13), 5.46 (d, 2H, ³J = 10.1 Hz, H-6/7), 6.66 (d, 2H, ³J = 10.1 Hz, H-6/7), 9.47 (s, 2H, OH), 15.83 (s, 2H, OH) ppm. **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ = 15.4 (C-13), 28.0 (C-9), 32.7 (C-12), 78.2 (C-8), 103.4, 105.0, 106.0 (C-1, C-3, C-5), 117.0, 125.1 (C-6, C-7), 155.9, 158.4, 161.3 (C-2, C-4, C-10), 204.0 (C-11) ppm. **IR** (ATR): 3200, 2917, 1602, 1019 cm⁻¹. **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 479 (100) [M-H]⁻. **HR-ESI-MS**: m/z = 479.1712 [M-H]⁻, berechnet für C₂₇H₂₇O₈⁻: 479.1711. **R_F-Wert**: 0.70 (CH/EE, 1:1).

7.3 Weitere Synthesen

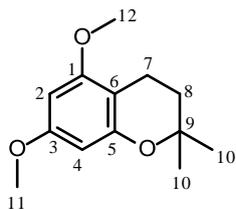
7.3.1 3,5-Dimethoxyphenol (386, SIS-238)



2-(Dimethylamino)ethanthiol-Hydrochlorid (2.02 g, 14.27 mmol) wird zunächst in trockenem DMF (100 mL) gelöst. Bei 0 °C wird NaOtBu (2.97 g, 0.03 mmol) zugegeben. Die Lösung wird für etwa 5 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird das Eisbad entfernt und weitere 15 min bei RT gerührt. Das 1,3,5-Trimethoxybenzol (**354**, 2.00 g, 11.89 mmol) wird zugegeben und 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Reaktionsende wird die Reaktion auf RT abgekühlt und tropfenweise mit HCl_{aq} (1 M) versetzt, bis ein pH-Wert von 1 erreicht wird. Nach Zugabe von Wasser wird die wässrige Phase mehrmals mit EE (3 x 40 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit Wasser (3 x 30 mL) gewaschen. Anschließend wird diese über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Laufmittel: CH/EE, 1:1) gereinigt. Es wird ein farbloser Feststoff (1.10 g, 0.01 mmol) mit einer Ausbeute von 60 % erhalten.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 3.75 (s, 6H, H-5), 6.08 (s, 2H, H-2), 6.11 (s, 1H, H-4) ppm. **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ = 55.0 (C-5), 93.1 (C-4), 94.2 (C-2), 157.2 (C-1), 161.4 (C-3) ppm. **IR** (ATR): 3386, 1594, 1139 (cm⁻¹). **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 155 (100) [M+H]⁺, 329 (4) [2M+Na]⁺. **HR-ESI-MS**: m/z = 155.0702 [M+H]⁺, berechnet für C₈H₁₁O₃⁺: 155.0703. **R_F-Wert**: 0.49 (CH/EE, 1:1).

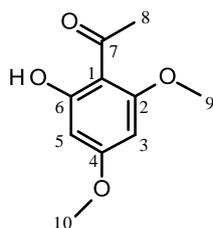
7.3.2 5,7-Dimethoxy-2,2-dimethylchroman (387, SIS-239)



Zu einer Lösung bestehend aus Verbindung **386** (952.00 mg, 6.18 mmol), Isopren (**385**, 841.28 mg, 1.24 mL, 12.35 mmol) und [BMIM][PF₆] (877.54 mg, 3.09 mmol) in Toluol wird Sc(OTf)₃ (607.85 mg, 1.24 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 16 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Reaktionsende wird die organische Phase abdekantiert. Die verbleibende ionische Flüssigkeit wird mehrmals mit EE gewaschen. Die vereinten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (CH/EE 2:1) gereinigt. Die Reaktion liefert Verbindung **387** als eine farblose, viskose Flüssigkeit (641.00 mg, 2.88 mmol, 47 %).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 1.40 (s, 6H, H-10), 1.82 (t, 2H, ³J = 7.0 Hz, H-7), 2.66 (t, 3H, ³J = 7.0 Hz, H-8), 3.81, 3.84 (2s, 6H, H-11, H-12), 6.11 (m, 2H, H-2, H-4) ppm. ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 16.2 (C-8), 26.1 (C-10), 32.0 (C-7), 54.8, 54.9 (C-11, C-12), 73.5 (C-9), 90.4, 93.2, 101.8 (C-2, C-4, C-6), 154.7, 158.1, 159.1 (C-1, C-3, C-5) ppm. IR (ATR): 2936, 1589, 1104 cm⁻¹. HPLC-ESI-MS: m/z (%) = 223 (100) [M+H]⁺. HR-ESI-MS: m/z = 223.1320 [M+H]⁺, berechnet für C₁₃H₁₉O₃⁺: 223.1329. R_f-Wert: 0.71 (CH/EE, 1:1).

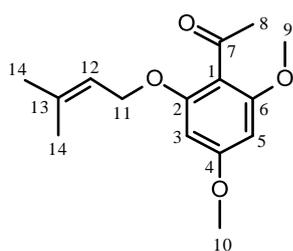
7.3.3 2-Hydroxy-4,6-dimethoxyacetophenon (389, SIS-200)



Zu einer Lösung aus 2,4,6-Trimethoxyacetophenon (**342**, 300.00 mg, 1.43 mmol) in trockenem DCM (15 mL) wird bei RT tropfenweise BBr₃ (2.20 g, 1.50 mL, 1M in DCM) zugegeben und 20 min gerührt. Anschließend wird eine KOH-Lsg. (4 M) zugetropft. Nachdem die Phasen voneinander getrennt wurden, wird die wässrige Phase mit DCM (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Laufmittel: CH/EE, 19:1) gereinigt. Die Reaktion liefert einen farblosen Feststoff (241.60 mg, 1.23 mmol, 86 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.54 (s, 3H, H-8), 3.76 (s, 3H, H-9/10), 3.79 (s, 3H, H-9/10), 5.85 (d, 1H, ⁴J = 2.4 Hz, H-5), 5.98 (d, 1H, ⁴J = 2.5 Hz, H-3), 13.97 (s, 1H, OH) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 32.6 (C-8), 55.2 (C-9, C-10), 90.3 (C-5), 93.3 (C-3), 105.7 (C-1), 162.7, 165.9, 167.3 (C-2, C-4, C-6), 202.8 (C-7) ppm. IR (ATR): 1611 (C=O) cm⁻¹. HPLC-ESI-MS: m/z (%) = 197 (100) [M+H]⁺, 214 (1), [M+NH₄]⁺. HR-ESI-MS: m/z = 197.0808 [M+H]⁺, berechnet für C₁₀H₁₃O₄⁺: 197.0808. R_f-Wert: 0.54 (CH/EE, 7:3).

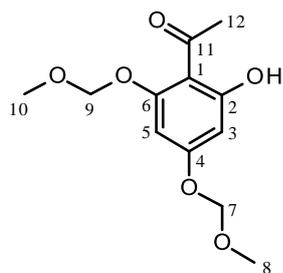
7.3.4 2,4-Dimethoxy-6-(3-methylbut-2-enyloxy)acetophenon (392, SIS-206)



NaH (1.84 mg, 0.08 mmol) wird zunächst in THF (10 mL) gelöst und anschließend mit der Verbindung **389** (10.00 mg, 0.05 mmol) versetzt. Die Mischung wird 2 h bei RT gerührt. 1-Brom-3-methylbut-2-en (**391**, 11.39 mg, 0.08 mmol) wird zugegeben und weitere 6 h bei RT gerührt. Nach Reaktionsende wird Wasser (20 mL) zugegeben und mehrmals mit EE (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Laufmittel: CH/EE, 7:3) gereinigt. Verbindung **390** wird als farbloses Öl (10.70 mg, 0.04 mmol, 79 %) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.74, 1.78 (2s, 6H, H-14), 2.47 (s, 3H, H-8), 3.80, 3.83 (2s, 6H, H-9, H-10), 4.53 (d, 2H, ³J = 6.3 Hz, H-11), 5.43 (m, 1H, H-12), 6.12 (m, 2H, H-3, H-5) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 18.1 (C-14), 25.5 (C-14), 32.3 (C-8), 55.4, 55.8 (C-9, C-10), 65.7 (C-11), 90.7, 91.9 (C-3, C-5), 114.2 (C-1), 119.4 (C-12), 137.5 (C-13), 157.7, 158.2, 162.1 (C-2, C-4, C-6), 201.7 (C-7) ppm. **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 352 (100) [M-H]⁻. **HR-ESI-MS**: m/z = 287.1255 [M+Na]⁺, berechnet für C₁₅H₂₀NaO₄⁺: 287.1254. **R_F-Wert**: 0.10 (CH/EE, 7:3).

7.3.5 1-(2-Hydroxy-4,6-bis(methoxymethoxy)acetophenon (314, SIS-319)

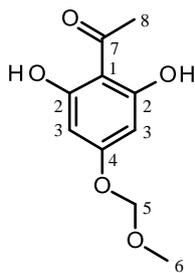


MOM-Cl (1.80 mL, 23.64 mmol) und 2,4,6-Trihydroxyacetophenon-Monohydrat (**313**, 2.00 g, 10.74 mmol) werden in DCM (30 mL) gelöst. DIPEA (9.23 mL, 53.72 mmol) wird zugegeben und 16 h bei RT gerührt. Nach Reaktionsende wird Wasser (40 mL) zugegeben und mehrmals mit DCM (3 x 40 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden im Anschluss mit einer ges. NH₄Cl-Lsg. (40 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeignet. Die säulenchromatographische Reinigung (Laufmittel: CH/EE, 8:2) des

Rückstands liefert Verbindung **314** (771.00 mg, 3.01 mmol) in einer Ausbeute von 28 %.

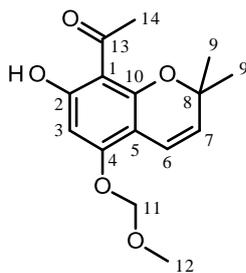
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 2.68 (s, 3H, H-12), 3.49, 3.55 (2s, 6H, H-8, H-10), 5.19, 5.28 (2s, 4H, H-7, H-9), 6.26 (d, 1H, ⁴J = 2.47 Hz, H-3/5), 6.28 (d, 1H, ⁴J = 2.35 Hz, H-3/5), 13.73 (s, 1H, OH) ppm. **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ = 33.0 (C-12), 56.1, 56.7 (C-8, C-10), 94.0 (C-7, C-9), 94.5, 97.1 (C-3, C-5), 106.9 (C-1), 160.3, 163.4, 166.8 (C-2, C-4, C-6), 203.5 (C-11) ppm. **IR (ATR)**: 2910, 1614 cm⁻¹. **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 257 (6) [M+H]⁺. **HR-ESI-MS**: m/z = 279.0839 [M+Na]⁺, berechnet für C₁₂H₁₆NaO₆⁺: 279.0839. **R_F-Wert**: 0.71 (CH/EE, 1:1).

7.3.6 1-(2,6-Dihydroxy-4-(methoxymethoxy)acetophenon (315, SIS-321)



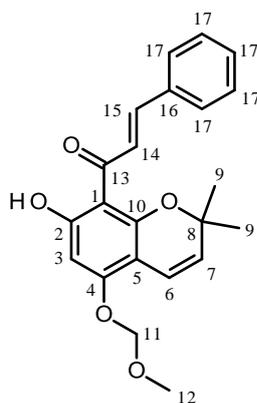
Iod (99.05 mg, 0.39 mmol) wird zu eine Lösung aus Aromat **314** (200.00 mg, 0.78 mmol) in MeOH (10 mL) gegeben. Nach 2 d Rühren bei RT wird eine wässrige Lösung aus Na₂S₂O₃ zugegeben. Anschließend werden die Phasen voneinander getrennt und die wässrige Phase mehrmals mit EE (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach einer säulenchromatographischen Reinigung (Laufmittel: CH/EE, 9:1) wird ein farbloser Feststoff (119.20 mg, 0.56 mmol, 72 %) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.71 (s, 3H, H-8), 3.48 (s, 3H, H-6), 5.17 (s, 2H, H-5), 6.09 (s, 2H, H-3) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 32.8 (C-8), 56.4 (C-6), 93.9 (C-5), 96.0 (C-3), 105.8 (C-1), 163.3 (C-2, C-4), 203.6 (C-7) ppm. **IR (ATR)**: 3245 (O-H), 1585 (C=O) cm⁻¹. **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 211 (100) [M-H]⁻. **HR-ESI-MS**: m/z = 211.0610 [M-H]⁻, berechnet für C₁₀H₁₁O₅⁻: 211.0612. **R_F-Wert**: 0.18 (CH/EE, 8:2).

7.3.7 1-(7-Hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)ethanon (**316**, SIS-323)

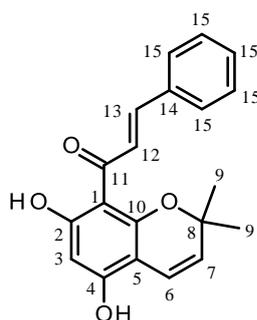
Verbindung **315** (255.00 mg, 1.20 mmol), 3-Methyl-2-betenal (**312**, 126.35 μ L, 1.32 mmol) und EDDA (43.79 mg, 240.34 μ mol) werden in Xylol (20 mL) gelöst und für 16 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Laufmittel: CH/EE, 9:1) gereinigt. Chromen **316** wird als ein gelbes Öl (249.00 mg, 0.89 mmol, 74 %) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.47 (s, 6H, H-9), 2.64 (s, 3H, H-14), 3.45 (s, 3H, H-12), 5.17 (s, 2H, H-11), 5.41 (d, 1H, 3J = 10.3 Hz, H-6/7), 6.16 (s, 1H, H-3), 6.56 (d, 1H, 3J = 9.9 Hz, H-6/7), 13.62 (s, 1H, OH) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 27.7 (C-9), 33.0 (C-14), 56.2 (C-12), 77.8 (C-8), 94.1 (C-11), 94.7 (C-3), 103.1, 106.4 (C-1, C-5), 116.4 (C-6), 124.6 (C-7), 156.2, 158.3, 165.8 (C-2, C-4, C-10), 203.2 (C-13) ppm. **IR (ATR)**: 1582 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 277 (100) [M-H] $^-$. **HR-ESI-MS**: m/z = 277.1065 [M-H] $^-$, berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_5$: 277.1081. **R_F-Wert**: 0.59 (CH/EE, 8:2).

7.3.8 (*E*)-1-(7-Hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-phenylprop-2-en-1-on (**393**, SIS-324)

Zu einer Lösung aus dem Chromenbaustein **316** (87.00 mg, 0.31 mmol) in EtOH (5 mL) werden KOH (175.39 mg, 3.13 mmol) und Benzaldehyd (**331**, 38.23 μ L, 0.38 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 2 d bei RT gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in HCl_{aq} (10 mL, 1 M) aufgenommen. Es wird mit EE (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit einer ges. NaCl-Lsg. (20 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Laufmittel: CH/EE, 19:1) gereinigt. Die Reaktion liefert einen roten Feststoff (109.00 mg, 0.30 mmol, 95 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.58 (s, 6H, H-9), 3.51 (s, 3H, H-12), 5.24 (s, 2H, H-11), 5.51 (d, 1H, 3J = 9.6 Hz, H-6/7), 6.28 (s, 1H, H-3), 6.65 (d, 1H, 3J = 10.1 Hz, H-6/7), 7.38-7.47, 7.61-7.65 (2m, 5H, H-17), 7.80 (d, 1H, 3J = 15.5 Hz, H-14/15), 8.14 (d, 1H, 3J = 15.7 Hz, H-14/15) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 27.9 (C-9), 56.4 (C-12), 78.0 (C-8), 94.3 (C-11), 95.2 (C-3), 103.6, 106.9 (C-1, C-5), 116.7, 124.8, 127.4, 128.2, 128.9, 130.1, 135.5, 142.3 (C-6, C-7, C-14, C-15, C-16, C-17), 155.8, 158.6, 166.8 (C-2, C-4, C-10), 192.9 (C-13) ppm. **IR (ATR)**: 2920, 1582, 1060 cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 367 (100) [M+H] $^+$. **HR-ESI-MS**: m/z = 389.1362 [M+Na] $^+$, berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{NaO}_5$: 389.1359. **R_F-Wert**: 0.52 (CH/EE, 19:1).

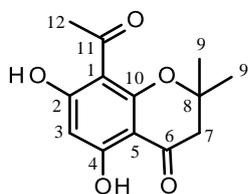
7.3.9 (*E*)-1-(5,7-Dihydroxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-phenylprop-2-en-1-on (**394**, SIS-325)

Das Chromen **393** (100.00 mg, 0.27 mmol) wird in MeOH (5 mL) gelöst und mit HCl_{aq} (5 mL, 3 M) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 4 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Reaktionsende wird auf RT abgekühlt und die Lösung mit DCM (20 mL) und Wasser (20 mL) versetzt. Nachdem die Phasen voneinander getrennt wurden, wird die wässrige Phase mit DCM (3 x 15 mL) gewaschen. Die vereinten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der

Rückstand wird säulenchromatographisch (Laufmittel: CH/EE 8:2) gereinigt. Es wird ein orangener Feststoff (48.00 mg, 0.15 mmol) in einer Ausbeute von 55 % erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.56 (s, 6H, H-9), 5.54 (d, 1H, 3J = 10.0 Hz, H-6/7), 5.95 (s, 1H, H-3), 6.62 (d, 1H, 3J = 10.6 Hz, H-6/7), 7.45 (m, 3H, H-15), 7.67 (m, 2H, H-15), 7.73 (d, 1H, 3J = 16.4 Hz, H-12/13), 8.14 (d, 1H, 3J = 15.6 Hz, H-12/13) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (151 MHz, CDCl_3): δ = 28.2 (C-9), 79.4 (C-8), 96.7 (C-3), 103.9, 106.8 (C-1, C-5), 118.0, 125.5 (C-6, C-7), 128.9 (C-12/13), 129.2, 130.2, 131.3 (C-15), 137.0 (C-14), 142.9 (C-12/13), 157.8, 161.9, 167.7 (C-2, C-4, C-10), 194.0 (C-11) ppm. **IR** (ATR): 1590 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 321 (100) $[\text{M-H}]^-$. **HR-ESI-MS**: m/z = 321.1130 $[\text{M-H}]^-$, berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{O}_4^-$: 321.1132. **R_f-Wert**: 0.27 (CH/EE, 8:2).

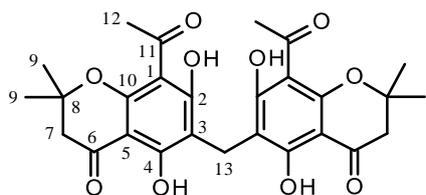
7.3.10 8-Acetyl-5,7-dihydroxy-2,2-dimethylchroman-4-on (399, SIS-259)



2,4,6-Trihydroxyacetophenon-Monohydrat (**313**, 1.00 g, 5.37 mmol), PPA (2.60 g) und 3-Butensäure (**398**, 726.02 mg, 7.25 mmol) werden in 1,4-Dioxan (30 mL) gelöst und bei 60 °C 16 h gerührt. Die Reaktionsmischung wird in Eiswasser gegossen und mit 1 M K_2CO_3 -Lsg. neutral gestellt. Der entstandene Feststoff wird abgenutscht und in einem MeOH/Aceton-Gemisch (1:1) umkristallisiert. Es wird ein hellroter Feststoff (1.17 g, 4.66 mmol, 87 %) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 1.47 (s, 6H, H-9), 2.68 (s, 3H, H-12), 2.73 (s, 2H, H-7), 5.88 (s, 1H, H-3), 14.19 (s, 1H, OH), 14.26 (s, 1H, OH) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (151 MHz, CDCl_3): δ = 26.8 (C-9), 32.6 (C-12), 47.3 (C-7), 79.7 (C-8), 96.6 (C-3), 100.5, 104.7, 165.1, 168.6, 172.6 (C-1, C-2, C-4, C-5, C-10), 196.0 (C-6), 203.5 (C-11) ppm. **IR** (ATR): 1625 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 251 (100) $[\text{M+H}]^+$, 273 (2) $[\text{M+Na}]^+$. **HR-ESI-MS**: m/z = 251.0914 $[\text{M+H}]^+$, berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_5^+$: 251.0914. **R_f-Wert**: 0.59 (CH/EE, 1:1).

7.3.11 6,6'-Methylenbis(8-acetyl-5,7-dihydroxy-2,2-dimethylchroman-4-on) (402, SIS-260)



Das Flavanon **399** (30.00 mg, 0.12 mmol) wird in eine ges. Na_2CO_3 -Lsg. (10 mL) gegeben und mit Formaldehyd (428.41 μL , 5.75 mmol, 37 %ig) versetzt. Die Mischung wird für etwa 4 h bei RT gerührt. Nach Reaktionsende wird HCl_{aq} (1 M) zugegeben, bis ein pH-Wert von 1 erreicht ist. Anschließend wird die wässrige Phase mehrmals mit EE (4 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer ges. NaCl -Lsg. (20 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Laufmittel: CH/EE, 8:2) gereinigt. Die Reaktion liefert einen farblosen Feststoff (20.00 mg, 0.04 mmol, 67 %).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 1.58 (s, 12H, H-9), 2.65 (s, 6H, H-12), 2.75 (s, 4H, H-7), 3.88 (s, 2H, H-13), 13.08 (s, 2H, OH), 14.76 (s, 2H, OH) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (151 MHz, CDCl_3): δ = 14.6 (C-13), 26.9 (C-9), 33.5 (C-12), 47.1 (C-7), 81.1 (C-8), 100.6, 104.4, 107.6, 163.0, 165.8, 170.5 (C-1, C-2, C-3, C-4, C-5, C-10), 195.8 (C-6), 203.0 (C-11) ppm. **IR** (ATR): 1595 (C=O) cm^{-1} . **HPLC-ESI-MS**: m/z (%) = 513 (28) $[\text{M+H}]^+$. **HR-ESI-MS**: m/z = 535.1579 $[\text{M+Na}]^+$, berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{NaO}_{10}^+$: 535.1575. **R_f-Wert**: 0.47 (CH/EE, 1:1).

V. Literaturverzeichnis

- 1 <http://www.scripps.edu/shen/NPLI/whynaturalproducts.html>, 03.04.2015.
- 2 W. A. Smit, A. F. Bochkov, R. Caple, *Organic Synthesis. The Science behind the Art*, The Royal Society of
Chemistry **1998**.
- 3 A. Rahman, *Studies in Natural Products Chemistry*, Elsevier **2015**, 44.
- 4 R. A. Dixon, *Nature* **2001**, 411, 843-847.
- 5 P. Thapa, R.-Y. Zhang, V. Menon, J.-P. Bingham, *Molecules* **2014**, 19, 14461-14483.
- 6 R. Dickson, S. Awasthi, P. Williamson, C. Demellweek, P. Garner, *BMJ* **2000**, 320, 1697-1701.
- 7 E. Miguel, M. Kremer, *Econometrica* **2004**, 72, 159-217.
- 8 <http://www.20min.ch/wissen/gesundheit/story/26897730>, 10.02.2015.
- 9 http://www.who.int/neglected_diseases/diseases/en/, 10.02.2015.
- 10 S. Baron, *Medical Microbiology*, 4th edition, Chapter 87, **1996**.
- 11 <http://www.gesundheit-medikamente.com/wurmerkrankungen/>, 10.02.15.
- 12 World Health Organization, TDR Disease Reference Group on Helminth Infections *WHO Tech. Rep. Ser.*
2012.
- 13 <http://www.normamed.com/ursachenmedizin/infektionsbehandlung/wuermer-und-protozoen/>, 09.02.2015.
- 14 http://www.cdc.gov/globalhealth/ntd/resources/targeted_ntds.pdf, 09.02.2015.
- 15 Förderkonzept Vernachlässigte und armutsassoziierte Krankheiten, BMBF, Bonn, Berlin **2011**.
- 16 http://www.who.int/neglected_diseases/diseases/en, 09.02.2015.
- 17 S. Lüttenberg, *Festphasensynthese von Cyclooctadepsipeptiden sowie Methoden zur Herstellung von*
enantiomerenreiner α -Hydroxycarbonsäuren, Dissertation Bergische Universität Wuppertal **2012**, 1-2.
- 18 A. Harder, G. von Samson-Himmelstjerna, *Parasitol. Res.* **2002**, 88, 481-488.
- 19 L. Holden-Dye, R. J. Walker, *Anthelmintic Drugs, Wormbook* **2007**, 1-13.
- 20 K. Parfitt, *Pharmaceutical Press 32nd edition* **1999**, ISBN-10-0-853-69424-X.
- 21 A. G. Gilman, T.W. Rall, A. S. Nies, P. Taylor, *Pergamon Press* **1990**, p. 970.
- 22 A. H. M. Raeymaekers, F. T. N. Allewijn, J. Vandenberk, P. J. A. Demoen, T. T. T. Van Offenwert, P. A. J.
Janssen, *J. Med. Chem.* **1966**, 9, 545-551.
- 23 M. M. Levandoski, B. Piket, J. Chang, *Eur. J. Pharmacol.* **2003**, 471, 9-20.
- 24 J. A. Lewis, C.-H. Wu, H. Berg, J. H. Levine, *Genetics* **1980**, 95, 905-928,
- 25 A. P. Robertson, H. E. Bjorn, R. J. Martin, *The FASAB Journal* **1999**, 13, 749-760.
- 26 A.P. Robertson, H. E. Bjorn, R. J. Martin, *Eur. J. Pharmacol.* **2000**, 394, 1-8.
- 27 S. Schürmann, *In-vitro-Aktivität der Cyclooctadepsipeptide Emodepsid und PF1022A im Vergleich zu*
Ivermectin und Levamisol bei gastrointestinalen Nematoden, Dissertation TH Hannover **2007**, 28-43.
- 28 B. W. Bissinger, C. T. Knox, S. M. Mitchel, R. M. Kaplan, *ACS Sym. Ser.* **2014**, 1172, 133-144.
- 29 L. E. Fazio, R. O. Sanchez, N. Streitenberger, W. R. Galvan, C. J. Giudici, E. J. Gimero, *Vet. Parasitol.*
2014, 206, 240-245.
- 30 J. L. Cotter, A. Van Burgel, R. B. Besier, *Vet. Parasitol.* **2015**, 297, 276-284.
- 31 J. Scherkenbeck, P. Jeschke, A. Harder, *Curr. Top. Med. Chem.* **2002**, 2, 759-777.
- 32 S. Sivanathan, J. Scherkenbeck, *Molecules* **2014**, 19, 12368-12420.
- 33 Y. L. Dory, J. M. Mellor, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1695-1698.
- 34 M. Hinaje, M. Ford, L. Banting, S. Arkle, B. Khambay, *Arch. Biochem.* **2002**, 405, 73-77.
- 35 M. Miyashita, T. Nakamori, H. Miyagawa, M. Akamatsu, T. Ueno, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2003**, 67,
635-638.
- 36 J. B. Kunicki, M. N. Peterson, L. D. Alexander, V. C. Ardi, J. R. McConnell, S. R. McAlpine, *Bioorg. Med.*
Chem. Lett. **2011**, 21, 4716-4719.
- 37 G. N. Belofsky, P. R. Jensen, W. Fenical, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2913-2916.
- 38 M. Cueto, P. R. Jensen, W. Fenical, *Phytochemistry* **2000**, 55, 223-226.
- 39 D. Oh, P. R. Jensen, W. Fenical, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8625-8628.
- 40 A. A. Sy-Cordero, C. J. Pearce, N. H. Oberlies, *J. Antibiot.* **2012**, 65, 541-549.
- 41 M. Krause, A. Lindemann, M. Glinski, T. Hornbogen, G. Bonse, P. Jeschke, G. Thielking, W. Gau, H.
Kleinkauf, R. Zocher, *J. Antibiot.* **2001**, 54, 797-804.
- 42 R. Pieper, H. Kleinkauf, R. Zocher, *J. Antibiot.* **1992**, 45, 1273-1277.
- 43 J. Zhan, A. M. Burns, M. X. Liu, S. H. Faeth, A. A. L. Gunatilaka, *J. Nat. Prod.* **2007**, 70, 227-232.
- 44 X. Wu, R. Xu, Z. Ouyang, C. Qian, Y. Shen, X. Wu, Y. Gu, Q. Xu, Y. Sun, *PLoS One* **2013**, 8, 1-11.
- 45 M. Isaka, S. Palasarn, S. Supothina, S. Komwijit, J. Luangsa-ard, *J. Nat. Prod.* **2011**, 74, 782-789.
- 46 M. Isaka, S. Palasarn, S. Lapanun, K. Striklung, *J. Nat. Prod.* **2007**, 70, 675-678.
- 47 M. Isaka, S. Palasarn, K. Striklung, K. Kocharin, *J. Nat. Prod.* **2005**, 68, 1680-1682.

- 48 M. Isaka, N. Rugseree, P. Maithip, P. Kongsaree, S. Prabpai, Y. Thebtaranonth, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5577-5583.
- 49 K. S. Lam, G. A. Heslter, J. M. Mattel, S. W. Mamber, S. Forenza, *J. Antibiot.* **1990**, *8*, 956-960.
- 50 J. E. Left, D. R. Schröder, B. S. Krishan, J. A. Matron, *J. Antibiot.* **1990**, *8*, 961-966.
- 51 J. E. Left, D. R. Schröder, J. Golik, J. A. Matson, T. W. Doyle, K. S. Lam, S. E. Hill, M. S. Lee, J. L. Whitney, B. S. Krishnan, *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 299-311.
- 52 R. Ruiz-Sanchis, S. A. Savina, F. Albericio, M. Alvarez, *Chem, Eur. J.* **2011**, *17*, 1388-1408.
- 53 Y. Chen, M. Bilban, C. A. Foster, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5431-5440.
- 54 K. Shiomi, R. Matsui, A. Kakei, Y. Yamaguchi, R. Masuma, H. Hatano, N. Arai, M. Isozaki, H. Tanaka, S. Kobayashi, *J. Antibiot.* **2010**, *63*, 77-82.
- 55 T. Ohshiro, D. Matsudo, T. Kazuhiro, R. Uchida, K. Nonaka, R. Masuma, H. Tomada, *J. Antibiot.* **2012**, *65*, 255-262.
- 56 S. Nakajyo, K. Shimizu, A. Kometani, A. Suzuki, H. Ozaki, N. Urakawa, *Jpn. J. Pharmacol.* **1993**, *33*, 573-582.
- 57 J. Jirakkakul, J. Punya, S. Pongpattanakitsote, P. Paungmoung, N. Vorapreeda, A. Tachaleat, C. Klomnara, M. Tanticharoen, S. Cheevadhanarak, *Microbiology* **2008**, *154*, 995-1006.
- 58 K. Ueda, J. Xiao, N. Doke, S. Nakatsuka, *Nat. Prod. Lett.* **1994**, *6*, 43-48.
- 59 K. Ikhai, K. Shiomi, K. Takesako, S. Mizutani, J. Yamamoto, Y. Ogawa, M. Ueno, I. Kato, *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 1187-1198.
- 60 Y. Yoshikawa, K. Ikai, Y. Umeda, A. Ogawa, K. Takesako, I. Kato, *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 1347-1354.
- 61 Y. Suzuki, M. Ojika, Y. Sakagami, K. Kajda, R. Fudou, T. Kameyama, *J. Antibiot.* **2001**, *54*, 22-28.
- 62 K. Kaika, R. Fudou, T. Kameyama, K. Tubaki, Y. Suzuki, M. Ojika, Y. Sakagami, *J. Antibiot.* **2001**, *54*, 17-21.
- 63 R. Finking, M. A. Marahiel, *Annu. Rev. Microbiol.* **2004**, *58*, 453-488.
- 64 X. Gao, S. W. Haynes, B. D. Ames, P. Wang, L. P. Vien, C. T. Walsh, Y. Tang, *Nat. Chem. Biol.* **2012**, *8*, 823-830.
- 65 F. Kopp, C. Mahlert, J. Grünwald, M. A. Marahiel, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16478-16479.
- 66 Y. Xu, R. Orozo, E. M. K. Wijeratne, A. A. L. Gunatilaka, S. P. Stock, I. Molnar, *Chem. Biol.* **2008**, *15*, 898-907.
- 67 M. Glinski, C. Urbanke, T. Hornbogen, R. Zocher, *Arch. Microbiol.* **2002**, *178*, 267-273.
- 68 S. C. Feifel, T. Schmiederer, T. Hornbogen, H. Berg, R. D. Süßmuth, R. Zocher, *ChemBioChem* **2007**, *8*, 1767-1770.
- 69 W. Weckwerth, K. Miyamoto, K. Inuma, M. Krause, M. Glinski, T. Storm, G. Bonse, H. Kleinkauf, R. Zocher, *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 17909-17915.
- 70 J. Müller, S. C. Feifel, T. Schmiederer, R. Zocher, R. D. Süßmuth, *ChemBioChem* **2009**, *10*, 323-328.
- 71 T. Sasaki, M. Takagi, T. Yaguchi, S. Miyadoh, T. Okada, M. Koyoma, *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 692-697.
- 72 O. Sakanaka, Y. Okada, M. Ohyama, M. Matsumoto, M. Takahashi, Y. Murai, K. Inuma, A. Harder, N. Mencke, *Patent* WO97/11064, **1997**.
- 73 A. Harder, H. Schmitt-Wrede, J. Krücken, P. Marinovski, F. Wunderlich, J. Willson, K. Amliwala, L. Holden-Dye, R. Walker, *Int. J. Antimicrob. Ag.* **2003**, *22*, 318-331.
- 74 M. Guest, K. Bull, R. J. Walker, K. Amliwala, V. O'Connor, A. Harder, L. Hoden-Dye, A. N. Hopper, *Int. J. Parasitol.* **2007**, *37*, 1577-1588.
- 75 L. Holden-Dye, V. O'Connor, N. A. Hopper, R. J. Walker, A. Harder, K. Bull, M. Guest, *Invert. Neurosci.* **2007**, *7*, 199-208.
- 76 C. Welz, N. Krüger, M. Schniederjans, S. M. Miltsch, J. Krücken, M. Guest, L. Holden-Dye, A. Harder, G. v. Samson-Himmelstjerna, *PLoS Pathog.* **2011**, *7*, 1-14.
- 77 www.rcsb.org, 18.08.2015.
- 78 G. F. Contreras, K. Castillo, N. Enrique, W. Carrasquel-Ursulaez, J. P. Castillo, V. Milesi, A. Neely, O. Alvarez, G. Ferreira, C. Gonzalez, R. Latorre, *Channals* **2013**, *7*, 442-458.
- 79 H. Dyker, A. Harder, J. Scherckenbeck, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 6129-6132.
- 80 F. E. Dutton, B. H. Lee, S. S. Johnson, E. M. Coscarelli, P. H. Lee, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2057-2073.
- 81 H. Dyker, J. Scherckenbeck, D. Gondol, A. Goehrt, A. Harder, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3760-3766.
- 82 M. Ohyama, Y. Okada, M. Takahashi, O. Sakanaka, M. Matsumoto, M. K. Atsumi, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2011**, *75*, 1354-1363.
- 83 M. Ohyama, *Sci. Report of Meiji Seika Kaisha* **2006**, *45*, 8-34.
- 84 P. Jeschke, A. Harder, W. Etzel, W. Gau, G. Thielking, G. Bonse, K. Inuma, *Pest. Manag. Sci.* **2001**, *57*, 1000-1006.
- 85 M. Ohyama, K. Inuma, A. Isogai, A. Suzuki, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1994**, *58*, 1193-1194.
- 86 M. Kobayashi, T. Nanba, T. Toyama, A. Saito, *Annu. Rep. Sakyō Res. Lab.* **1994**, *46*, 67-75.

- 87 F. E. Dutton, S. J. Nelson, *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 1322-1327.
- 88 J. Scherkenbeck, A. Plant, A. Harder, N. Mencke, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8459-8470.
- 89 B. H. Lee, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 757-760.
- 90 F. E. Dutton, B. H. Lee, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5313-5316.
- 91 B. H. Lee, F. E. Dutton, D. P. Thompson, E. M. Thomas, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 353-356.
- 92 S. Lüttenberg, F. Sondermann, J. Scherkenbeck, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 2068-2073.
- 93 J. Scherkenbeck, S. Lüttenberg, M. Ludwig, K. Brüchner, A. Kotthaus, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1546-1553.
- 94 T. Storz, P. Dittmar, *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 559-570.
- 95 N. Valls, M. Lopez-Canet, M. Vallribera, J. Bonjoch, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3446-3460.
- 96 T. Doi, Y. Hoshina, H. Mogi, Y. Yamada, T. Takahashi, *J. Comb. Chem.* **2006**, *8*, 571-582.
- 97 E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, C.-P. Chen, V. K. Sing, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7925-7926.
- 98 L. Pretlow, R. Williams, M. Elliot, *Chirality* **2003**, *15*, 674-679.
- 99 J. Tao, K. McGee, *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6*, 520-524.
- 100 H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenzhe, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547.
- 101 V. I. Ognyanov, V. K. Datcheva, K. S. Kyler, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6992-6996.
- 102 X. Han, X.-J. Jiang, R. L. Civiello, A. P. Degnan, P. V. Chaturvedula, J. E. Macor, G. M. Dubowchik, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3993-3996.
- 103 M. J. Burk, C. S. Kalberg, A. Pizzano, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4345-4353.
- 104 W. S. Knowles, *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 106-112.
- 105 S. Lüttenberg, T. D. Ta, J. von der Heyden, J. Scherkenbeck, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1824-1830.
- 106 H. Sajiki, K. Hirota, *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51*, 320-324.
- 107 K. Okano, H. Tokuyama, T. Fukuyama, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 13650-13663.
- 108 C. M. Gampe, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3766-3778.
- 109 J. Meisenheimer, *Liebigs. Ann.* **1902**, *323*, 205-246.
- 110 F. Ullmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, *36*, 2382-2384.
- 111 F. Ullmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, *37*, 853-854.
- 112 I. Goldberg, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1906**, *39*, 1691-1692.
- 113 M. Kosugi, M. Kameyama, T. Migita, *Chem. Lett.* **1983**, 927-928.
- 114 J. Louie, J. F. Hartwig, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3609-3612.
- 115 A. S. Guram, R. A. Rennels, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1348-1350.
- 116 F. Paul, J. Patt, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5969-5970.
- 117 P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1264-1267.
- 118 D. W. Old, J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9722-9723.
- 119 B. C. Hamman, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7369-7370.
- 120 S. V. Ley, A. W. Thomas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5400-5449.
- 121 F. Monnier, M. Taillefer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6954-6971.
- 122 D. Ma, Y. Zhang, J. Yao, S. Wu, F. Tao, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12459-12467.
- 123 H. B. Goodbrand, N.-X. Hu, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 670-674.
- 124 A. Klapars, J. C. Antilla, X. Huang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7727-7729.
- 125 F. Y. Kwong, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 793-796.
- 126 F. Y. Kwong, A. Klapars, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 581-584.
- 127 Y.-J. Chen, H.-H. Chen, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5609-5612.
- 128 A. Shafir, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8742-8743.
- 129 H.-J. Cristau, P. P. Cellier, J.-F. Spindler, M. Taillefer, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5607-5622.
- 130 S. Sivanathan, F. Körber, J. A. Tent, S. Werner, J. Scherkenbeck, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2554-2561.
- 131 S. Lüttenberg, *Festphasensynthese von Cyclooctadepsipeptiden sowie Methoden zur Herstellung von enantiomerenreiner α -Hydroxycarbonsäuren*, Dissertation Bergische Universität Wuppertal **2012**, 42-43.
- 132 L. Zhu, M. Vimolratana, S. P. Brown, J. C. Medina, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1768-1770.
- 133 W. Kantlehner, J. J. Kapassakalidis und T. Maier, *Liebigs Ann. Chem.* **1980**, 1448-1454.
- 134 J. D. Venable, D. E. Kindrachuk, M. L. Peterson, J. P. Edwards, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 337-339.
- 135 D. Balducci, P. A. Conway, G. Sapuppo, H. Müller-Bunz, F. Paradisi, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7374-7379.
- 136 C. Gallina, A. Liberatori, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 667-673.
- 137 Z. Shaked, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7104-7105.
- 138 M.-J. Kim, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2959-2964.
- 139 E. S. Simon, R. Plante, G. M. Whitesides, *Appl. Biochem. Biotechnol.* **1989**, *22*, 169-179.
- 140 S. Yu, H. Jiang, B. Jiang, W. Mu, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2012**, *76*, 853-855.
- 141 H. K. Chenault, G. M. Whitesides, *Bioorg. Chem.* **1989**, *17*, 400-409.

- 142 S. V. Antonyuk, R. W. Strange, M. J. Ellis, Y. Bessho, S. Kuramitsu, Y. Inoue, S. Yokoyama, S. S.
Hasnain, *Acta Cryst.* **2009**, *F65*, 1209-1213.
- 143 A. S. C. Chan, J. J. Pluth, J. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5952-5954.
- 144 J. Halpern, *Precious Met.* **1995**, *19*, 411-421.
- 145 J. M. Brown, P. A. Chaloner, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1877-1880.
- 146 J. M. Brown, P. J. Guiry, A. Wienand, *Principle of Molecular Recognition*; Ed.: A. D. Buckingham, A. C.
Legon, S. M. Roberts, Glasgow: Blackie **1993**, 79-107.
- 147 L. Fang, C. Wu, Z. Yu, P. Shang, Y. Cheng, Y. Peng, W. Su, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 7572-7576.
- 148 L. Fang, G. Yao, Z. Pan, C. Wu, H.-S. Wang, G. A. Burley, W. Su, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 158-161.
- 149 B. Thern, J. Rudolph, G. Jung, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5013-5016.
- 150 S. Lüttenberg, *Festphasensynthese von Cyclooctadepsipeptiden sowie Methoden zur Herstellung von
enantiomerenreiner α -Hydroxycarbonsäuren*, Dissertation Bergische Universität Wuppertal **2012**, 78-81.
- 151 Y. Xu, X. Duan, M. Li, L. Jiang, G. Zhao, Y. Meng, L. Chen, *Molecules* **2005**, *10*, 259-264.
- 152 H.-O. Kim, R. K. Olsen, O.-S. Choi, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4531-4536.
- 153 S. Zhang, T. Govender, T. Norström, P. I. Arvidsson, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6918-6920.
- 154 E. Falb, T. Yechezkel, Y. Salitra, C. Gilon, *J. Peptide Res.* **1999**, *53*, 507-517.
- 155 B. Gisin, *Anal. Chim. Acta* **1972**, *58*, 248-249.
- 156 M. Winter, R. Warrass, *Combinatorial Chemistry*; Ed.: H. Fenniri; Oxford University: Oxford **2000**,
117-138.
- 157 S. Lüttenberg, *Festphasensynthese von Cyclooctadepsipeptiden sowie Methoden zur Herstellung von
enantiomerenreiner α -Hydroxycarbonsäuren*, Dissertation Bergische Universität Wuppertal **2012**, 67-72.
- 158 K. G. Jastrzabek, R. Subiros-Funosas, F. Albericio, B. Kolesinska, Z. J. Kaminski, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*,
4506-4513.
- 159 P. Li, J.-C. Xu, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8119-8131.
- 160 E. B. Rapson, D. C. Jenkins, A. S. Chilwan, *Parasitol. Res.* **1987**, *73*, 190-191.
- 161 E. B. Rapson, A. S. Chilwan, D. C. Jenkins, *Parasitology* **1986**, *92*, 425-430.
- 162 B. V. Safronov, W. Vogel, *J. Physiol.* **1995**, *487*, 91-106.
- 163 H. Nishiyama, M. Ohgaki, R. Yamanishi, T. Hara, *Depsipeptide Derivatives, Production thereof and Use
thereof*. Patent WO03/19053, **1993**.
- 164 O. Sakanaka, Y. Okada, M. Ohyama, M. Matsumoto, M. Takahashi, Y. Murai, K. Ilnuma, A. Harder, N.
Menche, *Novel Cyclic Depsipeptides PF1022 Derivatives*, Patent WO97/11064, **1997**.
- 165 A. Kawada, S. Mitamura, S. Kobayashi, *Synlett* **1994**, 545-546.
- 166 J. R. Desmurs, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8871-8874.
- 167 S. Kobayashi, I. Komoto, J. Matsuo, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 71-74.
- 168 I. Hachiya, M. Moriwaki, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 409-412.
- 169 M. H. Sarvari, H. Sharghi, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6953-6956.
- 170 C. J. Adams, M. J. Earle, G. Robert, K. R. Seddon, *Chem. Commun.* **1998**, 2097-2098.
- 171 J. S. Wilkes, J. A. Levisky, R. A. Wilson, C. L. Hussey, *Inorg. Chem.* **1982**, *21*, 1263-1264.
- 172 S.-H. Kim, R. D. Rieke, *Tetrahedron. Lett.* **2011**, *52*, 1523-1526.
- 173 P. A. Harris, M. Cheung, R. N. Hunter III, M. L. Brown, J. M. Veal, R. T. Nolte, L. Wang, W. Liu, R. M.
Crosby, J. H. Johnson, A. H. Epperly, R. Kumar, D. K. Luttrell, J. A. Stafford, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*,
1610-1619.
- 174 G. Blay, M. L. Cardona, M. B. Garcia, J. R. Pedro, *Synthesis* **1989**, 438-439.
- 175 C. Ramesh, G. Mahender, N. Ravindranath, B. Das, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1049-1054.
- 176 G. B. M. Sharma, A. Ilangovan, *Synlett* **1999**, *12*, 1963-1965.
- 177 D. Basavaiah, S. B. Raju, *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 467-473.
- 178 B. P. Bandgar, L. S. Uppalla, V. S. Sadavarte, S. V. Patil, *New J. Chem.* **2002**, *26*, 1273-1276.
- 179 A. Nasreen, S. R. Adapa, *OPPI Briefs* **2000**, *32*, 373-405.
- 180 K. Yang, Z. Li, Z. Wang, Z. Yao, S. Jiang, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4340-4343.
- 181 K. Yang, Y. Qui, Z. Li, Z. Wang, S. Jiang, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3151-3159.
- 182 Die Durchführung erfolgte durch Florian Körber.
- 183 Z. Charles, J. T. Hunt, K. Leftheris, R. S. Bhide, *Non-imidazole benzodiazepine inhibitors of farnesyl
protein transferase*, Patent WO01/81322A1, **2001**.
- 184 P. Watts, C. Wiles, *Chem. Commun.* **2007**, 443-467.
- 185 A. Brown, K. M. Mullen, J. Ryu, M. J. Chmielewski, S. M. Santos, V. Felix, A. L. Thompson, J. E.
Warren, S. I. Pasco, P. D. Beer, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4937-4952.
- 186 G. L. Khatik, A. Pal, S. M. Mobin, V. A. Nair, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3654-3657.
- 187 P. Maslak, P. E. Fanwick, R. D. Guthrie, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 655-659.
- 188 S. K. Kim, J.-H. Kim, Y. C. Park, J. W. Kim, E. K. Yum, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 10990-10995.

- 189 S. Y. Kang, E.-J. Park, W. K. Park, H. J. Kim, G. Choi, M. E. Jung, H. J. Seo, M. J. Kim, A. N. Pae, J. Kim, J. Lee, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 6156-6169.
- 190 A. Ehrentraut, A. Zapf, M. Beller, *J. Mol. Catal. A* **2002**, *182*, 515-523.
- 191 X. H. Bei, T. Uno, J. Norris, H. W. Turner, W. H. Weinberg, A. S. Guram, J. L. Peterson, *Organometallics* **1999**, *18*, 1840-1853.
- 192 N. Kataoka, Q. Shelby, J. P. Stambuli, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5553-5566.
- 193 Y. Guari, D. S. van Es, J. N. H. Reek, P. C. J. Kamer, P. van Leeuwen, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3789-3790.
- 194 C. Ferrer, C. H. M. Amijs, A. M. Echavarran, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1358-1373.
- 195 S. Porcel, A. M. Echavarren, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2726-2730.
- 196 P. K. Dhondi, J. D. Chisholm, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 67-69.
- 197 P. K. Dhondi, P. Carberry, L. B. Choi, J. D. Chisholm, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9590-9596.
- 198 J. W. Faller, D. G. D'Alliessi, *Organometallics* **2003**, *22*, 2749-2757.
- 199 M. Movassaghi, M. D. Hill, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14254-14255.
- 200 J. Haider, K. Kunz, U. Scholz, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 717-722.
- 201 R. Martin, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3844-3845.
- 202 K. Billingsley, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3358-3366.
- 203 K. Okano, H. Tokuyama, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7136-7137.
- 204 K. L. Billingsley, T. E. Barder, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5455-5459.
- 205 E. McNeill, T. E. Barder, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3785-3788.
- 206 H. R. Chobanian, B. P. Fors, L. S. Lin, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3303-3305.
- 207 D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6438-6461.
- 208 J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1133-1135.
- 209 R. A. Widenhoefer, S. L. Buchwald, *Organometallics* **1996**, *15*, 2755-2763.
- 210 R. A. Widenhoefer, H. A. Zhong, S. L. Buchwald, *Organometallics* **1996**, *15*, 2745-2754.
- 211 J. L. Henderson, S. M. McDermott, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4438-4441
- 212 B. P. Fors, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15914-15917.
- 213 J. Barluenga, P. Moriel, F. Aznar, C. Valdes, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 275-278.
- 214 S. Surprenant, W. D. Lubell, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 848-851.
- 215 J. Ipaktschi, A. Sharifi, *Monatshefte für Chemie* **1998**, *129*, 915-920.
- 216 A. Klapars, X. Huang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7421-7428.
- 217 D. Ma, Q. Cai, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1450-1460.
- 218 R. Gujadhur, D. Venkataraman, J. T. Kintigh, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4791-4793.
- 219 F. Lang, D. Zewge, I. N. Houpis, R. P. Volante, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3251-3254.
- 220 P. J. Fagan, E. Hauptmann, R. Shapiro, A. Casalnuovo, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5043-5051.
- 221 B. de Lange, M. H. Lambers-Verstappen, L. Schmieder-van de Vondervoort, N. Sereinig, R. de Rijk, A. H. M. de Vries, J. G. de Vries, *Synlett* **2006**, 3105-3109.
- 222 A. H. M. de Vries, J. G. de Vries, F. B. J. van Assema, B. de Lange, D. Mink, D. J. Hyett, P. J. D. Maas, WO2006/069799, to DSM IP Assets BV, **2006**.
- 223 E. Sperotto, G. P. M. van Klink, G. van Koten, J. G. de Vries, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 10338-10351.
- 224 L. Jiang, S. L. Buchwald, *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, 2nd Edition*, De Meijere, F. Diederich Eds, Wiley-VCH: Weinheim, **2004**, *2*, 699-760.
- 225 N. Xia, M. Taillefer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 337-339.
- 226 P. Maity, M. Zabel, B. König, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8046-8053.
- 227 J. L. Bolliger, C. M. Frech, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1180-1187.
- 228 H. Bock, K.-L. Kompa, *Angew. Chem.* **1965**, *77*, 807-808.
- 229 <https://www.flickr.com/photos/tgerus/4367250821/>, 23.03.2015.
- 230 H. Telle, *Arch. Pharm.* **1906**, *244*, 441-458.
- 231 M. Gangwar, R. K. Goel, G. Nath, *BioMed Res. Int.* **2014**, 1-13.
- 232 S. K. Jain, A. S. Pathania, S. Meena, R. Sharma, A. Sharma, B. Singh, B. D. Gupta, S. Bhushan, S. B. Bharate, *J. Nat. Prod.* **2013**, *76*, 1724-1730.
- 233 K. D. Roberts, E. Weiss, T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **1963**, *46*, 2886-2893.
- 234 S. P. Nair, J. Madhusudana Rao, *Phytochemistry* **1993**, *32*, 407-409.
- 235 M. Bandopadhyay, V. K. Dhingra, S. K. Mukerjee, N.P. Pardeshi, T. R. Seshadri, *Phytochemistry* **1972**, *11*, 1511.
- 236 T. Tanaka, T. Ito, M. Iinuma, Y. Takahashi, H. Naganawa, *Phytochemistry* **1998**, *48*, 1423-1427.
- 237 M. Furusawa, Y. Ido, T. Tanaka, T. Ito, K. Nakaya, I. Ibrahim, M. Ohyama, M. Iinuma, Y. Shirataka, Y. Takahashi, *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 1048-1058.
- 238 S. C. Gupta, S. S. Gupta, J. S. Aggarwal, *J. Sci. Ind. Res.* **1953**, *12*, 240-242.

- 239 S. F. H. Zaidi, I. Yoshida, F. Butt, M. A. Yusuf, K. Usmanhiani, M. Kadowaki, T. Sugiyama, *Bio. Pharm. Bull.* **2009**, *32*, 631-636.
- 240 A. Anderson, *Edinburgh New Philos. J.* **1855**, *1*, 296-300.
- 241 A. G. Perkin, *J. Chem. Soc., Trans.* **1895**, *67*, 230-238.
- 242 A. G. Perkin, *J. Chem. Soc., Trans.* **1893**, *63*, 975-990.
- 243 A. G. Perkin, C. R. Wilson, *J. Chem. Soc., Trans.* **1903**, *83*, 129-144.
- 244 P. Bartolotti, *Gazz. Chim. Ital.* **1896**, *26*, 433-441.
- 245 P. Bartolotti, *Gazz. Chim. Ital.* **1897**, *27*, 280-288.
- 246 P. Bartolotti, *Gazz. Chim. Ital.* **1898**, *28*, 283-290.
- 247 C. B. Patil, S. K. Mahajan, S. A. Katti, *J. Pharm. Sci. & Res.* **2009**, *1*, 11-22.
- 248 S. Cho, S. Kim, Z. Jin, H. Yang, D. Han, N.-I. Baek, J. Jo, C.-W. Cho, J.-H. Park, M. Shimizu, Y.-H. Jin, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2011**, *413*, 637-642.
- 249 J. F. Stevens, J. E. Page, *Phytochemistry* **2004**, *65*, 1317-1330.
- 250 K. Osawa, H. Yasuda, H. Morita, K. Takeya, H. Itokawa, *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 823-827.
- 251 F. Mayer, *Chemie der organischen Farbstoffe: Zweiter Band: Natürliche Organische Farbstoffe*, Springer-Verlag **2013**.
- 252 G. P. Schiemenz, J.-M. Schröder, *Z. Naturforsch.* **1985**, *40b*, 669-680.
- 253 A. McGookin, A. Robertson, T. H. Simpson, *J. Chem. Soc.* **1951**, 2021-2029.
- 254 H. Brockmann, K. Maier, *Justus Liebigs Ann.* **1938**, *535*, 149-175.
- 255 H. S. Bakshi, R. S. Jalota, K. S. Narang, J. N. Ray, *Curr. Sci.* **1939**, *8*, 165-166.
- 256 A. McGookin, A. Robertson, E. Tittensor, *J. Chem. Soc.* **1939**, 1579-1587.
- 257 A. McGookin, F. P. Reed, A. Robertson, *J. Chem. Soc.* **1937**, 748-755.
- 258 V. Subba Rao, R. R. Seshadri, *Proc. Indian, Acad. Sci.* **1948**, *28*, 574-578.
- 259 T. Backhouse, A. Robertson, *J. Chem. Soc.* **1939**, 1257-1261.
- 260 A. McGookin, A. Robertson, E. Tittensor, *J. Chem. Soc.* **1939**, 1587-1593.
- 261 A. McGookin, A. B. Percival, A. Robertson, *J. Chem. Soc.* **1938**, 309-312.
- 262 T. Backhouse, A. McGookin, J. Matchet, A. Robertson, E. Tittensor, *J. Chem. Soc.* **1948**, 113-115.
- 263 E. Maioli, C. Torricelli, G. Valacchi, *Sci. World J.* **2012**, 1-11.
- 264 I. Ohno, G. Eibl, I. Odinokova, M. Edderkaoui, R. D. Damoiseaux, M. Yazbec, R. Abrol, W. A. Goddard, O. Yokosuka, S. J. Pandol, A. S. Gukovskaya, *Am. J. Physio. Gastrointest. Liver Physiol.* **2010**, *298*, G63-G73.
- 265 Q.-Y. Lu, L. Zhang, A. Lugea, A. Moro, M. Edderkaoui, G. Eibl, S. J. Pandol, V.-L. W Go, *J. Chromatogr. Sep. Tech.* **2013**, *4*, 1-13.
- 266 G. Valacchi, A. Pecorelli, C. Sticozzi, C. Torricelli, M. Muscettola, C. Aldinucci, E. Maioli, *Chem. Biol. Drug Des.* **2011**, *77*, 460-470.
- 267 E. Maioli, L. Greci, K. Soucek, M. Hyzdalova, A. Pecorelli, V. Fortino, G. Valachi, *J. Biomed. Biotechnol.* **2009**, 1-7.
- 268 M. Gschwendt, H.-J. Müller, K. Kielbassa, R. Zang, W. Kittstein, G. Rincke, F. Marks, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1994**, *199*, 93-98.
- 269 A. Bachmann, *Rottlerin for the treatment of pulmonary hypertension and related diseases and disorders*, EP2578210A1, **2013**.
- 270 R. T. Clements, B. Cordeiro, J. Feng, C. Bianchi, F. W. Sellke, *Circulation* **2011**, *124*, 55-61.
- 271 J. A. Tapia, R. T. Jensen, L. J. Garcia-Marin, *Biochim. Biophys.* **2006**, *1763*, 25-38.
- 272 S. P. Davies, H. Reddy, M. Caivano, P. Cohen, *Biochem. J.* **2000**, *351*, 95-105.
- 273 <http://www.lclabs.com/PROFILE/P-R/R-9630.html>, 23.03.2015.
- 274 S. I. Zakharov, J. P. Marrow, G. Liu, L. Yang, S. O. Marx, *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 30882-30887.
- 275 E. Wrobel, *Untersuchung des Mechanismus und der molekularen Bindestelle des Kv7.1/KCNE1-Inhibitoren JNJ303*, Dissertation Universität Bochum, **2013**.
- 276 V. Matschke, E. Wrobel, F. Lang, E. S. Bahr, N. Strutz-Seebohm, J. Autzen, J. Scherkenbeck, G. Seebohm, nicht publiziert.
- 277 Y. Li, Y. Luo, W. Huang, J. Wang, W. Lu, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4153-4155.
- 278 A. Daikonya, S. Katsuki, S. Kitanaka, *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, *52*, 1326.
- 279 Y. R. Lee, X. Li, J. H. Kim, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4313-4316.
- 280 L. Xia, Y. R. Lee, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2011**, *32*, 2921-2927.
- 281 L. Xia, M. Narasimhulu, X. Li, J.-J. Shim, Y. R. Lee, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2010**, *31*, 664-669.
- 282 Y. Rok, L. Xia, *Synthesis* **2007**, 3240-3246.
- 283 <https://jeff18525.wordpress.com/2013/10/08/dr-adler-and-the-research-for-total-synthesis-of-rottlerin/>, 05.03.15.
- 284 <http://oasys2.confex.com/acs/232nm/techprogram/P970635.HTM>, 05.03.2015.

- 285 M. J. Adler, S. W. Baldwin, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5075-5079.
286 J. M. Keith, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2739-2742.
287 K. Liu, W.-D. Woggon, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1033-1036.
288 K. Kikushima, T. Moriuchi, T. Hirao, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 340-342.
289 C. H. Cummins, *Steroids* **1994**, *59*, 590-596.
290 M. K. Syed, M. Casey, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 7207-7214.
291 C. Pintaric, S. Olivero, Y. Gimbert, P. Y. Chavant, E. Dunach, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11825-11827.
292 J. Tummatorn, C. Thongsornkleeb, S. Ruchirawat, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4732-4739.
293 Y. R. Lee, X. Li, *Bull. Korean. Chem. Soc.* **2007**, *28*, 1739-1745.
294 S. L. Borse, M. R. Patel, L. B. Borse *IJPT* **2011**, *3*, 2465-2479.
295 K. J. R. Prasad, C. S. Rukmani, Iyer, P. R. Iyer, *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **1983**, *22*, 168-170.
296 J. Magano, M. H. Chen, J. D. Clark, T. Nussbaumer, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7103-7105.
297 E. G. Dennis, D. W. Jeffery, M. V. Perkins, P. A. Smith, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2125-2131.
298 H.-W. Chu, H.-T. Wu, Y.-J. Lee, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2647-2655.
299 T. T. Dang, F. Boeck, L. Hintermann, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9353-9361.
300 A. M. Bernard, M. T. Cocco, V. Onnis, P. P. Piras, *Synthesis* **1998**, 256-258.
301 A. Banerji, G. P. Kalena, *Heterocycles* **1989**, *28*, 711-718.
302 G. Solladie, N. Gehrold, J. Maignan, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2309-2314.
303 S. Lüttenberg, *Festphasensynthese von Cyclooctadepsipeptiden sowie Methoden zur Herstellung von enantiomerenreiner α -Hydroxycarbonsäuren*, Dissertation Bergische Universität Wuppertal **2012**, 90-128.