

**SYNTHESE UND BIOLOGISCHE
EVALUIERUNG NEUER
MIURAENAMIDE**

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades
des Doktors der Naturwissenschaften
der Naturwissenschaftlich-Technischen Fakultät
der Universität des Saarlandes

von

Sarah Marie Kappler

Saarbrücken

2019

Die vorliegende Arbeit wurde von Januar 2016 bis Juni 2019 unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. Uli Kazmaier am Institut für Organische Chemie der Universität des Saarlandes angefertigt.

Tag des Kolloquiums: 29.11.2019

Dekan: Prof. Dr. Guido Kickelbick

Berichterstatter: Prof. Dr. Uli Kazmaier

Prof. Dr. Andreas Speicher

Vorsitz: Prof. Dr. Johann Jauch

Akad. Mitarbeiter: Dr. Josef Zapp

"... many of you will hardly believe this is magic. I don't expect you will really understand the beauty of the softly simmering cauldron with its shimmering fumes, the delicate power of liquids that creep through human veins, bewitching the mind, ensnaring the senses... I can teach you how to bottle fame, brew glory, even stopper death..."

Severus Snape

Abstract

This PhD thesis describes the syntheses of new Miuraenamides. Within the scope of SAR-studies various modifications on the Miuraenamide framework have been achieved. The positions of the double bond and methyl group of the polyketide building block have been modified. Furthermore new derivatives were synthesized by replacing the native ester bond of the macrocycle with an amide. Because all these modifications lead to a drop in the cytotoxic activity values, it was necessary to return to the original polyketide building block of the Miuraenamides. Via variations of the native tyrosine position, new additional derivatives could be obtained.

Starting from simplified Miuraenamides containing a glycine entity in their amino acid sequence, new derivatives have been synthesized via late-stage modifications. By using allylic alkylation reactions and aldol reactions followed by an oxidation reaction, it was possible to achieve a vast number of new compounds in a few steps. Furthermore the position of the C-terminal amino acid could be varied by using different amino acids in classical peptide coupling reactions. Biological evaluation of these derivatives revealed modifications on the glycine entity of the simplified Miuraenamides to be the most promising modifications to access new highly active compounds. Several derivatives have been synthesized which exhibit cytotoxic activities equivalent or increased compared to the isolated Miuraenamides.

Zusammenfassung

Die vorliegende Dissertation befasst sich mit der Synthese neuer Miuraenamid-Derivate. Im Rahmen einer SAR-Studie wurden verschiedenste Modifikationen am Miuraenamid-Grundgerüst vorgenommen. Im Polyketid-Baustein der Miuraenamide erfolgte eine Verschiebung der Doppelbindung und der Methylgruppe. Außerdem wurden Derivate synthetisiert, die anstelle der Esterbindung der nativen Miuraenamide eine Amidbindung besitzen. Da die verschiedenen Modifikationen am Polyketid-Baustein allesamt zum Einbruch der cytotoxischen Aktivität führten, erfolgte schließlich die Rückkehr zum nativen Polyketid-Baustein der Miuraenamide. Durch Variationen der ursprünglichen Tyrosin-Position des Tripeptid-Bausteins konnten weitere neue Derivate erhalten werden.

Ausgehend von vereinfachten Miuraenamiden, die eine Glycin-Einheit in der Aminosäuresequenz besitzen, wurden weitere Derivate durch nachträgliche Peptidmodifizierung hergestellt. Durch allylische Alkylierungen und Aldol-Reaktionen mit anschließender Oxidation konnten in wenigen Schritten eine Vielzahl neuer Verbindungen erhalten werden. Weiterhin konnte diese Position durch klassische Peptidknüpfungsreaktionen verschiedener Aminosäuren variiert werden. Durch die biologische Evaluation dieser Derivate wurde deutlich, dass die Modifikation der Glycin-Einheit der vereinfachten Miuraenamide, die bislang vielversprechendste ist, um Zugang zu hochaktiven Verbindungen zu erhalten. Auf diese Weise konnten einige neue Miuraenamide synthetisiert werden, deren cytotoxische Aktivitäten gleichwertig oder besser im Vergleich zu den isolierten Naturstoffen sind.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| 1. Einleitung..... | 1 |
| 2. Kenntnisstand | 4 |
| 2.1 Myxobakterien..... | 4 |
| 2.1.1 Entdeckung, Vorkommen und Eigenschaften..... | 4 |
| 2.1.2 Sekundärmetabolite von Myxobakterien | 8 |
| 2.2 Sekundärmetabolite mit Wirkung auf das Cytoskelett | 9 |
| 2.2.1 Das Cytoskelett..... | 9 |
| 2.2.2 Rhizopodin..... | 10 |
| 2.2.3 Epothilone..... | 12 |
| 2.2.4 Tubulysine..... | 14 |
| 2.2.5 Chondramide..... | 18 |
| 2.2.6 Jasplakinolid | 21 |
| 2.3 Marine Myxobakterien | 25 |
| 2.4 Miuraenamide..... | 26 |
| 2.4.1 Entdeckung und Strukturaufklärung | 26 |
| 2.4.2 Totalsynthese von Miuraenamiden | 28 |
| 2.4.3 Biologische Aktivitäten..... | 34 |
| 3. Aufgabenstellung..... | 38 |
| 4. Ergebnisse & Diskussion | 40 |
| 4.1 Synthese der Polyketid-Bausteine..... | 40 |
| 4.1.1 Synthese des originalen Polyketids | 41 |
| 4.1.2 Synthese des modifizierten Polyketids | 42 |
| 4.1.3 Synthese des Amin-Polyketids | 43 |
| 4.2 Miuraenamide mit modifiziertem Polyketid-Baustein..... | 43 |
| 4.2.1 Synthese der Tripeptide via Ugi-Reaktionen..... | 44 |
| 4.2.2 Synthese der Macrocyklen mit modifiziertem Polyketid | 45 |
| 4.3 Miuraenamide mit Amin-Polyketid..... | 47 |
| 4.3.1 Synthese der vereinfachten Macrocyklen | 48 |
| 4.3.2 Macrocyklen mit Stereozentrum an C-terminaler AS..... | 50 |
| 4.4 Miuraenamide mit originalem Polyketid | 53 |
| 4.4.1 Vereinfachte Derivate mit Ugi-Tripeptiden..... | 53 |
| 4.4.2 Neue Miuraenamid-Derivate durch Variation der C-terminalen Aminosäure..... | 55 |
| 4.4.2.1 Synthese der Tripeptide | 55 |
| 4.4.2.2 Synthese der Macrocyklen..... | 56 |
| 4.4.3 Macrocyklen via lineare Peptidknüpfungs-Sequenz..... | 59 |
| 4.4.3.1 Derivatisierungen an der C-terminalen Aminosäure | 59 |

| | | |
|-----------|--|-----|
| 4.4.3.2 | Synthese von Azid-Derivaten der Miuraenamide | 62 |
| 4.4.3.2.1 | Azid-Gruppe anstelle der Tyrosin-Hydroxyfunktion | 62 |
| 4.4.3.2 | Azid-Gruppe anstelle des Halogens am Tyrosin | 64 |
| 4.4.4 | Nachträgliche Peptid-Modifizierungen | 67 |
| 4.4.4.1 | Synthese der vereinfachten Macrocyclen | 67 |
| 4.4.4.2 | Allylische Alkylierung | 68 |
| 4.4.4.3 | Aldol-Reaktionen | 71 |
| 4.5 | Biologische Evaluation der neuen Miuraenamide | 74 |
| 5. | Zusammenfassung | 87 |
| 6. | Experimenteller Teil | 94 |
| 6.1 | Allgemeine Angaben | 94 |
| 6.2 | Allgemeine Arbeitsvorschriften | 96 |
| 6.3 | Synthese der Verbindungen | 100 |
| Literatur | | 242 |

Abkürzungsverzeichnis

| | | | |
|-------------|--|------------------|--|
| AAV | Allgemeine Arbeitsvorschrift | <i>ee</i> | <i>enantiomeric excess</i> |
| abs. | absolut | EE | Essigsäureethylester |
| Ac | Acetyl | EMA | <i>European Medicines Agency</i> |
| Ala | Alanin | Et | Ethyl |
| Äq. | Äquivalente | <i>et al.</i> | <i>et alii</i> |
| Boc | <i>tert</i> -Butyloxycarbonyl | GC | Gaschromatographie |
| BOP | Benzytriazolyloxytris-(dimethylamino)-phosphonium hexafluorophosphat | gef. | gefunden |
| Bu | Butyl | ges. | gesättigt |
| BuLi | Butyllithium | Gly | Glycin |
| CI | Chemische Ionisation | HMDS | Hexamethyldisilazan |
| d. Th. | der Theorie | HOBt | 1-Hydroxybenzotriazol |
| DBU | 1,8-Diazabicyclo-undec-7-en | HPLC | <i>high performance liquid chromatography</i> |
| DC | Dünnschicht-chromatographie | HRMS | <i>high resolution mass spectrometry</i> |
| DCC | <i>N, N'</i> -Dicyclohexyl-carbodiimid | IBCF | <i>iso</i> -Butylchloroformiat |
| DCM | Dichlormethan | IC ₅₀ | 50 % <i>inhibition concentration</i> |
| DEPC | Diethylpyrocarbonat | konz. | konzentriert |
| DibalH | Diisobutylaluminiumhydrid | LAH | Lithiumaluminiumhydrid |
| DIPA | Diisopropylamin | LC-MS | <i>liquid chromatography mass spectrometry</i> |
| DIPEA | Diisopropyl-diethylamin | LDA | Lithiumdiisopropylamid |
| DMAP | <i>N, N</i> -Dimethylaminopyridin | Me | Methyl |
| DMF | <i>N, N</i> -Dimethylformamid | MOM | Methoxymethyl |
| DMP | Dess-Martin-Periodinan | MW | Mikrowelle |
| DMSO | Dimethylsulfoxid | NBS | <i>N</i> -Bromsuccinimid |
| <i>d.r.</i> | <i>diastereomeric ratio</i> | NMM | <i>N</i> -Methylmorpholin |
| EDC | 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid | NMR | <i>nuclear magnetic resonance</i> |
| | | PE | Petrolether |
| | | PFP | Pentafluorphenol |

| | |
|----------------|---|
| Ph | Phenyl |
| PMB | <i>para</i> -Methoxybenzyl |
| ppm | <i>parts per million</i> |
| quant. | quantitativ |
| rac. | racemisch |
| RAMP | (<i>R</i>)-(+)-1-Amino-2-methoxy-methylpyrrolidin |
| R _f | Retentionsfaktor |
| RP | <i>Reversed Phase</i> |
| RT | Raumtemperatur |
| SAR | <i>structure activity relationship</i> |
| SG | Schutzgruppe |

| | |
|-------------|---|
| TBAF | <i>tetra</i> -Butylammoniumfluorid |
| TBDMS | <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl |
| TBDMSOTf | <i>tert</i> -Butyldimethylsilyltriflat |
| TBTU | O-(Benzotriazol-1-yl)- <i>N, N, N', N'</i> -tetramethyluronium-tetrafluoroborat |
| <i>tert</i> | <i>tertiär</i> |
| TFA | Trifluoressigsäure |
| THF | Tetrahydrofuran |
| TMSE | 2-Trimethylsilylethyl |
| Tyr | Tyrosin |

1 | Einleitung

Weltweit erhielten im Jahr 2018 ca. 18 Millionen Menschen die Diagnose Krebs. Allein in Deutschland waren es ca. eine halbe Million, Tendenz steigend. Für etwa die Hälfte aller Betroffenen endet die Diagnose früher oder später tödlich. Damit stellt Krebs, neben Herz- und Kreislauferkrankungen, die zweithäufigste Todesursache dar.^[1,2]

Was ist Krebs? Krebs nimmt medizinisch gesehen viele unterschiedliche Erkrankungsformen an. Er kann entstehen, wenn die Proliferation einer Zelle gestört ist und sie sich eigenständig immer weiter vermehrt und ausbreitet. Durch das unkontrollierte Wachstum werden aus den wuchernden Zellen Tumoren gebildet, die sich in das umliegende Gewebe ausbreiten und es zerstören können. Grundsätzlich wird dabei zwischen gutartigen bzw. benignen und bösartigen, malignen Tumoren unterschieden. Benigne Tumore breiten sich genau wie maligne ebenfalls unkontrolliert aus, allerdings greifen sie das Nachbargewebe nicht an. Ein maligner Tumor, also Krebs, kann auch in Nachbargewebe eindringen, es zurückdrängen und zerstören. Krebszellen sind in der Lage sich über die Blutbahnen oder das Lymphsystem im ganzen Körper auszubreiten und überall neue Wucherungen, sogenannte Metastasen, zu bilden. Aufgrund ihrer hohen Anpassungsfähigkeit ist es dem Immunsystem des Körpers nicht möglich, die kranken Zellen selbständig zu eliminieren.^[3]

Deshalb ist die Entwicklung neuer anti-Krebs-Medikamente ein großer Bestandteil von Forschungsarbeiten weltweit. In diesem Zusammenhang spielen Naturstoffe eine überaus wichtige Rolle, denn im Zeitraum von 1981-2016 waren 83 % der insgesamt 174 zugelassenen Krebsmedikamente natürlichen Ursprungs. Es handelte sich dabei entweder um die Naturstoffe selbst, um naturstoff-basierte Verbindungen oder um nachgeahmte Naturstoffe.^[4]

Ein bekannter Naturstoff, der zur Behandlung von Krebs bis heute eingesetzt wird, ist Taxol (Abb. 1.1). Taxol wurde erstmals 1971 durch Extraktion von Baumrinde der pazifischen Eibe isoliert und charakterisiert. Taxol durchlief zahlreiche klinische Studien und wurde schließlich 1993 unter dem Namen Paclitaxel als Wirkstoff zugelassen.^[5,6]

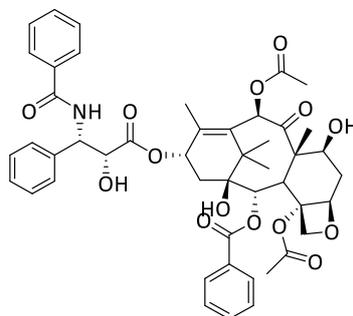


Abbildung 1.1 Struktur von Taxol.

Als Produzenten von biologisch interessanten Naturstoffen rückten auch die Myxobakterien seit den 1980er Jahren in den Fokus zahlreicher Forschungsarbeiten. Myxobakterien sind gram-negativ und gehören der δ -Gruppe der Proteobakterien an. Sie sind in der Lage sich durch gleiten oder kriechen fortzubewegen und weisen einen hoch komplexen Lebenszyklus auf. Unter

Hungerbedingungen bilden sie Fruchtkörper und Myxosporen aus und können deshalb auch unter „rauen“ Bedingungen überleben.^[7]

Über komplexe, mehrstufige Biosyntheserouten können Myxobakterien Sekundärmetabolite mit biologisch interessanten Eigenschaften herstellen. Durch Isolierung und Charakterisierung konnten bereits mehr als 100 Basisverbindungen und etwa 500 strukturelle Varianten identifiziert werden. Bei den meisten dieser Sekundärmetabolite handelte es sich um bis dahin unbekannte Verbindungen. Im Hinblick auf ihre biologischen Eigenschaften zeigen die verschiedenen Naturstoffe völlig unterschiedliche Wirkmechanismen. Neben antimykotisch und antibakteriell wirkenden Verbindungen, konnten bereits zahlreiche Naturstoffe isoliert werden, die cytotoxische Aktivitäten aufweisen (Abb. 1.2). Aufgrund ihrer teilweise sehr selektiven Wirkung auf das Aktingerüst oder die Mikrotubuli sind solche Verbindungen hoch interessant für die Entwicklung neuer Krebsmedikamente.^[7,8]

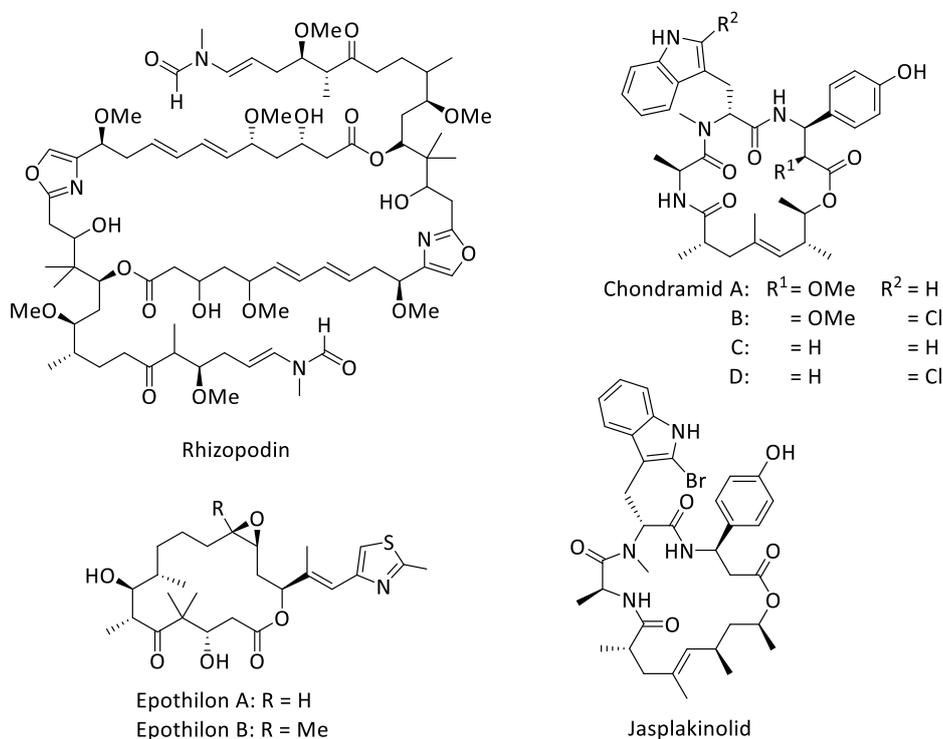


Abbildung 1.2 Beispiele einiger cytotoxisch-wirkender Sekundärmetabolite aus Myxobakterien.

In den letzten Jahren gewannen auch marine Myxobakterien als Lieferanten biologisch aktiver Naturstoffe an Aufmerksamkeit. Unter anderem konnten die Miuraenamide im Jahr 2006 aus dem schwach halophilen Myxobakterienstamm *Paraliomyxa Miuraensis* isoliert werden (Abb. 1.3).^[9] Die Miuraenamide besitzen Aktin als Target und zeigen allesamt hohe cytotoxische Eigenschaften im niedrigen nanomolaren Bereich gegen diverse humane Krebszelllinien.^[10]

Durch die Veröffentlichung der ersten Totalsynthese aus dem Arbeitskreis Kazmaier und darauffolgenden Studien zu Struktur-Aktivitäts-Beziehungen wurde deutlich, dass diese cyclischen Depsipeptide sowohl strukturelle Vereinfachungen, als auch die Einführung neuer Substituenten im Hinblick auf ihre cytotoxische Wirkung sehr gut tolerieren.^[11,12] Dadurch stellen sie eine Klasse vielversprechender Sekundärmetabolite im Hinblick auf die Entwicklung neuer potentieller anti-Krebs-Wirkstoffe dar.

Einleitung

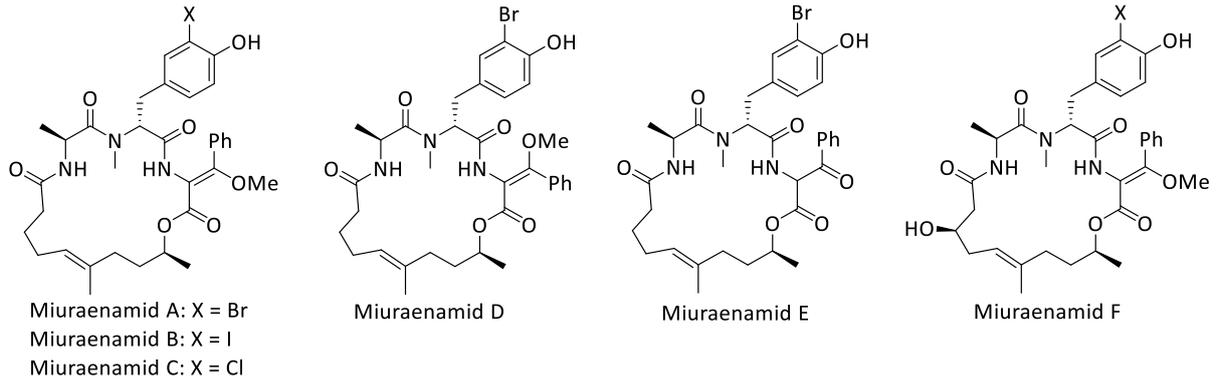


Abbildung 1.3 Struktur der Miuraenamide A-F.

2 | Kenntnisstand

2.1 Myxobakterien

2.1.1 Entdeckung, Vorkommen und Eigenschaften

Das erste Myxobakterium wurde 1892 von Roland Thaxter entdeckt.^[13,14] Er beschrieb zunächst eine sonderbare Gruppe von Schizomyceten, deren Lebenszyklus in zwei wiederkehrende Perioden aufgeteilt werden kann: Wachstum und Fruchtkörperbildung. Thaxter erkannte darin als erster eine neue Gattung von Bakterien und benannte sie *Myxobacteriaceae*.^[15]

Seit der ersten Entdeckung konnten bis heute zahlreiche Myxobakterien isoliert werden. Bevorzugt sind sie an Orten, welche reich an mikrobiellem Leben und organischem Material sind, zu finden. Solche Orte sind beispielsweise im Boden, in faulenden Pflanzen, in Kot von verschiedensten Tieren oder in der Rinde von Bäumen. Da die Myxosporen gegen Austrocknung und Erfrierung resistent sind, sind Myxobakterien in der Lage, auch unter sehr rauen Bedingungen zu überleben. Deshalb sind sie ebenfalls an eher harschen Gebieten, wie beispielsweise in Wüsten oder der arktischen Tundra zu finden. Insgesamt können Myxobakterien weltweit in allen Klimazonen und innerhalb jeder Vegetation gefunden werden. Eine Anhäufung von Vorkommen lässt sich in warmen Gebieten wie Nordindien, im Südwesten der USA und in Ägypten beobachten. Allerdings konnten sie auch in Süßwasserproben, in marinen Ablagerungen und im Pazifik bei Japan gefunden werden.^[16,17,18]

Zwar beschäftigen sich seit ihrer Entdeckung bereits verschiedene Forschergruppen mit den Eigenschaften dieser neuen, außergewöhnlichen Myxobakterien,^[15,19] allerdings rückten sie erst ab dem Jahr 1970 mit der Isolierung des beweglichen Stammes *Myxococcus Xanthus* deutlich in den Fokus.^[14,20]

Myxobakterien können sich durch Gleiten oder Kriechen auf festen Oberflächen fortbewegen. Sie sind in der Lage miteinander zu kommunizieren und koordinieren ihre Bewegungen anhand von Signalen, die vom Zellkontakt abhängig sind. Für die Fortbewegung existieren zwei verschiedene Antriebe, die in der Regel zusammenwirken: den A-Antrieb (A = adventurous) und den S-Antrieb (S = social). Manche Myxobakterien besitzen bloß einen dieser Antriebe, was sich anhand des Schwarmmusters erkennen lässt.^[21] In A+S⁺-Zellen sind beide Antriebsarten vorhanden (Abb. 2.1). Beim A-Antrieb produziert das Myxobakterium einen Schleim, durch den es nach vorne gedrückt wird. Für den S-Antrieb sind die sogenannten Pili verantwortlich. Sie sind vergleichbar mit kleinen Härchen, die vorne an der Zelle sitzen. Durch Einzug der Pili ist das Bakterium in der Lage, sich nach vorne zu bewegen.^[20]

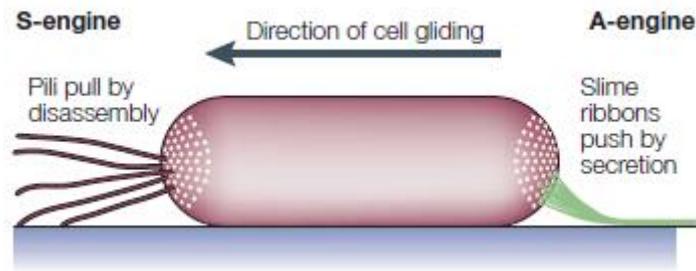


Abbildung 2.1 S-Antrieb (S-engine) und A-Antrieb (A-engine) von Myxobakterien.^[20]

Myxobakterien sind allesamt Gram-negativ und gehören der δ -Gruppe der Proteobakterien an.^[7] Außerdem besitzen sie die komplexesten Lebenszyklen, die bisher von Prokaryoten bekannt sind.^[22] Insgesamt gibt es zwei verschiedene Grundformen der myxobakteriellen Zellen (Abb. 2.2). Sie sind entweder lang, mit spitzen Enden oder zylindrisch, mit stumpfen abgerundeten Enden. Dadurch können sie in die Unterordnungen der *Cystobacterineae* und *Sorangineae*, unterteilt werden.^[16]

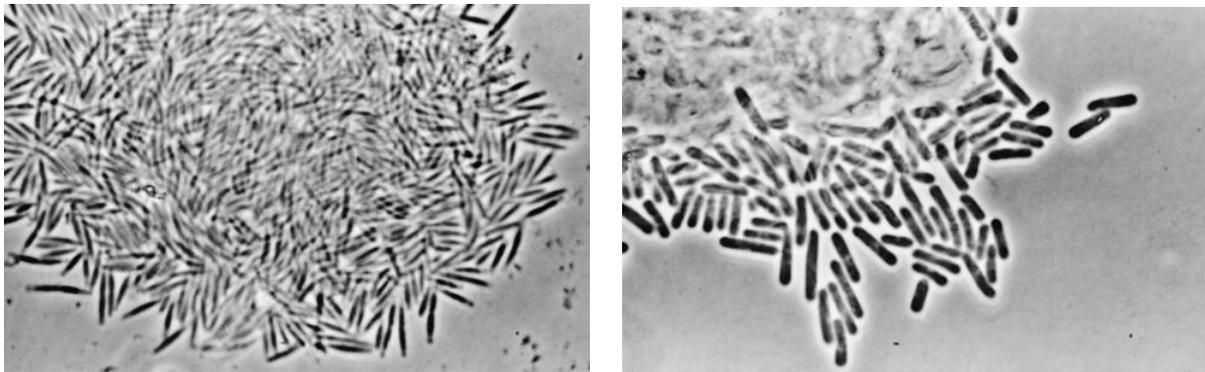


Abbildung 2.2 links: *Cystobacterineae*, lange Zellen mit spitzem Ende, rechts: *Sorangineae*, zylindrisch mit rundem Ende.^[16]

Von anderen Bakterienarten unterscheiden sie sich durch ihr außergewöhnliches, multizelluläres Sozialverhalten. Wenn Nahrung gegenwärtig ist, ernähren sich Schwärme von Myxobakterien gemeinsam mit Hilfe von extrazellulären Verdauungsenzymen.^[23] Dadurch ist es ihnen beispielsweise möglich, Macromoleküle zu hydrolysieren und die Spaltprodukte zu ihrem Wachstum zu verwenden. Außerdem sind sie als Prädatoren in der Lage andere Bakterien zu erbeuten. Sie umringen dazu die Bakterienkolonie und lysieren die Zellen mit Lysozym. Anschließend verdauen sie die freiwerdenden Proteine, Lipide und Nucleinsäuren und teilen sie untereinander auf. Wenn die Nahrungsquelle nicht mehr in ausreichendem Maße vorhanden ist, beginnt ein hoch komplexer Entwicklungsablauf. Sie stoppen zunächst mit der Ausschwärmung und beginnen schließlich mit der Bildung von Fruchtkörpern. Innerhalb dieser reifenden Fruchtkörper verkürzen sich die vegetativen Zellen und werden zu inaktiven, gegen Austrocknungs-resistente Myxosporen.^[17,20]

Abbildung 2.3 zeigt einen solchen Entwicklungszyklus für den Myxobakterienstamm *Myxococcus Xanthus*. Unter Hungerbedingungen (Starvation) bildet sich zunächst, als erstes Bewegungsmuster, eine Wellenformation (Wave formation) der Zellen aus. Bewegen sich solche Wellen in entgegengesetzter Richtung und treffen aufeinander, kommt es zur Aggregation und die Zellen bilden einen stationären Zustand aus. Wenn nun weitere Wellen über diese Zellansammlung wandern, können sie entweder Zellen aus der Aggregation mitreißen oder es kommt zur Ansammlung weiterer Zellen. Es kommt also zum Wachstum einiger Zellansammlungen, während andere kleiner werden und schließlich verschwinden. Wenn die Wellenbewegung schließlich immer

weiter abnimmt, kommt es zur spontanen Fusion der Zellansammlungen. Diese werden wieder beweglich und strömen kreisend ins Innere der Hügel (Mound). Die Größe der Hügel nimmt zu und es kann schließlich zur Bildung von Fruchtkörpern (Fruiting body) kommen. Nur Zellen innerhalb des Fruchtkörpers können nach diesem Mechanismus zu Myxosporen werden. Wird in diesem Zustand wieder Nahrung zugeführt, keimen die Myxosporen aus (Germination) und der vegetative Wachstumszyklus beginnt erneut.

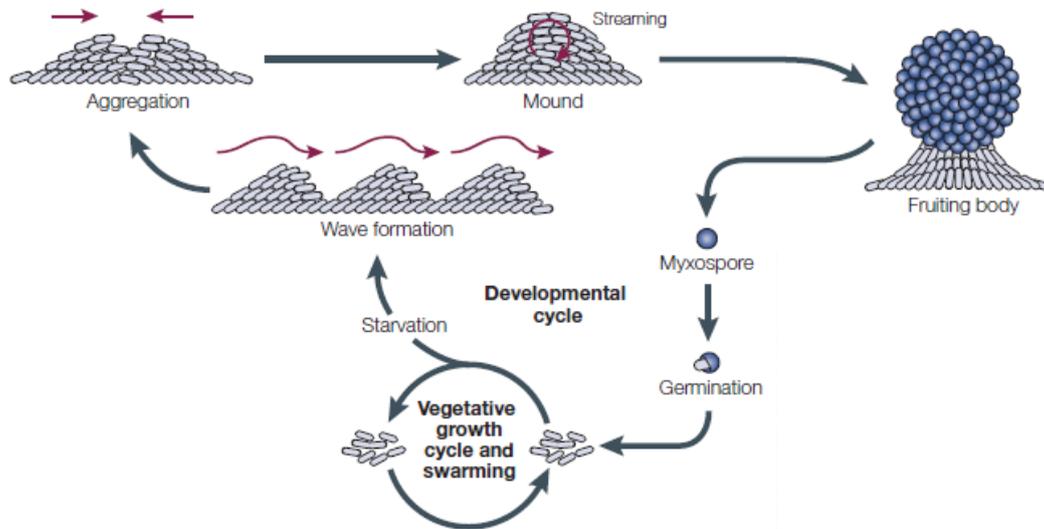


Abbildung 2.3 Vorgeschlagener Entwicklungszyklus für Myxobakterien anhand von *Myxococcus Xanthus*.^[20]

Die Form von Fruchtkörpern unterscheidet sich je nach Gattung der Myxobakterien (vgl. Abb. 2.4). *Myxococcus Xanthus* bildet beispielsweise kugelförmige Sporangien (Sporenbehälter) mit einem kurzen Stiel aus. Andere Arten können einen langen Stiel ausbilden, wiederum andere einen dicken Stiel, der mit zahlreichen Sporangien besetzt ist.^[20]

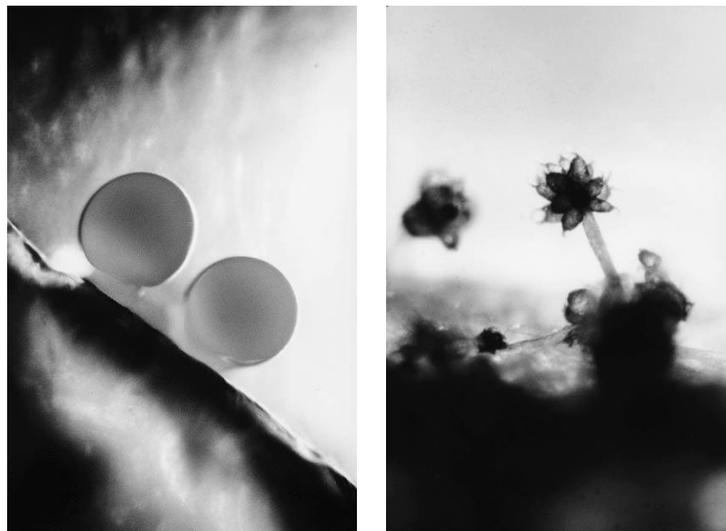


Abbildung 2.4 Beispiele einiger Fruchtkörper von Myxobakterien: links: *Myxococcus Fulvus*, rechts: *Chondromyces Robustus*.^[16]

Myxobakterien wurden lange Zeit fälschlicherweise als rein terrestrische Bakterien angesehen. Sie wurden hauptsächlich von Bodenproben und Pflanzenablagerungen isoliert. Zwar wurden bereits vorher einige Myxobakterienstämme in mariner Umgebung gefunden,^[24,25] allerdings waren erst Iizuka *et al.* im Jahr 1998 in der Lage zu beweisen, dass Myxobakterien auch in mariner Umgebung

existieren. Sie isolierten zwei neue Stämme, SHI-1 und SMP-2, aus küstennahen Sandproben (vgl. Abb. 2.5). Anhand ihrer morphologischen und chemotaxonomischen Eigenschaften konnten die Stämme eindeutig den Myxobakterien und der Untergattung *Soranginae* zugeordnet werden. Eine besondere Eigenschaft dieser marinen Myxobakterien ist der Effekt von Natriumchlorid auf ihr Wachstum. Bei terrestrischen Stämmen wird das Wachstum bei erhöhtem Salzgehalt inhibiert. Es existiert kein einziger terrestrischer Stamm, der bei höheren Salzkonzentrationen als 2 % (w/v) wachsen kann. Die isolierten marinen Stämme zeigten im Gegensatz dazu eine Wachstumsanregung bei solchen erhöhten Salzkonzentrationen. Für SHI-1 liegt die beste Wachstumskonzentration bei einem Natriumchlorid-Gehalt von 2-2.5 %, für SMP-2 liegt sie zwischen 2-3 %. Damit waren die beiden Stämme die ersten isolierten, die in der Lage sind bei Salzkonzentrationen, welche der des Meerwassers entsprechen, zu wachsen. Iizuka *et al.* fanden außerdem heraus, dass die beiden isolierten marinen Myxobakterienstämme zusätzlich einen höheren Magnesiumbedarf, als ihre terrestrischen Verwandten besitzen.^[18]

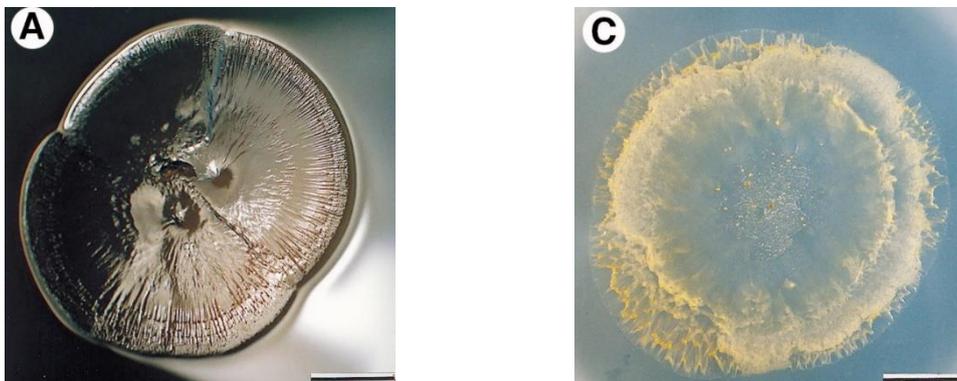


Abbildung 2.5 A: Schwarmkolonie von SHI-1, C: Schwarmkolonie von SMP-2 (Legende: 1 cm).^[18]

Während terrestrische Myxobakterien meist keine Natriumchlorid-Konzentration über 1 % tolerieren, können marine Myxobakterien aufgrund ihrer Anpassung an den Salzgehalt in drei Typen unterteilt werden. Es gibt Arten, die nicht-salztolerierend sind, Arten die salztolerierend sind und welche, die als salzliebend eingeordnet werden. Marine Myxobakterien des nicht salztolerierenden Typs sind, wie ihre terrestrischen Verwandten, nicht in der Lage bei einer Natriumchlorid-Konzentration von mehr als 1 % zu wachsen. Die salztolerierenden Arten können sich an Salzkonzentrationen in einem deutlich größeren Bereich anpassen. Sie können mit oder ohne Natriumchlorid-Anteil wachsen. Es wird vermutet, dass sich dieser Typ aus den terrestrischen Myxobakterien heraus durch Anpassung an die Umgebung entwickelt hat. Der dritte Typ der marinen Myxobakterien sind die salzliebenden Arten. Für sie ist es unmöglich in einem Medium ohne Natriumchlorid zu wachsen. Sie unterscheiden sich sowohl phylogenetisch (in ihrer Abstammung), als auch morphogenetisch (in ihrer Entwicklung) so stark von den terrestrischen Myxobakterien, dass sie als neue Gruppe eingeordnet wurden.^[26]

Eine interessante Beobachtung machten Zhang *et al.* durch Studien am salztolerierenden Myxobakterienstamm *M. Fulvus* (HW-1). Wie bereits beschrieben, kann die Fruchtkörperbildung nur auf festen Oberflächen erfolgen. *M. Fulvus* ist im flüssigen Medium in der Lage, diese Fruchtkörperbildung zu überspringen und direkt Myxosporen auszubilden. Die Sporenbildung ist bei diesen Vertretern also nicht mehr abhängig von der Zelldichte. Dies macht es möglich, dass das für terrestrische Myxobakterien so wichtige Sozialverhalten, für salztolerierende Myxobakterien nicht mehr notwendig ist, um im Meer zu überleben.^[26]

2.1.2 Sekundärmetabolite von Myxobakterien

Erstmals wurde im Jahr 1947 davon berichtet, dass der Myxobakterienstamm *Myxococcus Virescens* Substanzen absondert, die inhibierend auf *Staphylococcus Aureus* wirken.^[27] In den folgenden Jahren wurden zahlreiche weitere Berichte von antibiotisch wirkenden Substanzen von Myxobakterien veröffentlicht.^[28,29] Die erste isolierte und chemisch charakterisierte Substanz aus einem Myxobakterienstamm wurde 1973 erhalten. Es handelte sich um iso-verzweigte Fettsäuren, die in der Lage waren die Keimung von *Fusarium Sporen* zu unterdrücken.^[22] Die erste vollständig aufgeklärte Struktur einer antibiotisch Wirkenden Substanz eines Myxobakteriums wurde im Jahr 1977 veröffentlicht. Dabei handelte es sich um das antimykotisch wirkende Ambruticin (Abb. 2.6).^[30,31]

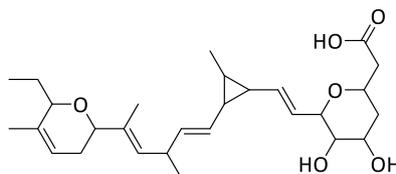


Abbildung 2.6 Struktur von Ambruticin.

In den darauffolgenden Jahren wurden Methoden zur Gewinnung etabliert und zahlreiche Substanzen aus Myxobakterien isoliert und charakterisiert. Reichenbach *et al.* untersuchten von 1975-1988 etwa 800 verschiedene Myxobakterien. Sie identifizierten die meisten der neu gewonnenen Substanzen als typische Sekundärmetabolite. Durch Strukturaufklärung wurde deutlich, dass sich die einzelnen Substanzen chemisch stark unterscheiden können. Sie können beispielsweise Aromaten, Heterocyclen, Glycoside oder Peptide beinhalten. Schummer *et al.* konnten 1993 sogar einen Bor-haltigen Macrocyclus nachweisen.^[32] Bei den meisten der isolierten Sekundärmetabolite handelte es sich um bisher nicht bekannte Substanzen. Weiterhin ist interessant, dass ein einziger Myxobakterienstamm fähig ist, viele verschiedene Derivate einer Grundsubstanz zu produzieren. Beispielsweise kann ein Stamm von *Sorangium Cellulosum* 50 verschiedene Derivate von Soraphen herstellen. Da es bis heute etwa 40 verschieden Arten an Myxobakterien gibt, aber eine bisher unbegrenzte Anzahl an Bakterienstämmen, erscheint die Zahl der möglichen, isolierbaren Sekundärmetabolite unbegrenzt.^[14,22,33]

Die meisten bisher untersuchten Sekundärmetabolite von Myxobakterien weisen interessante biologische Eigenschaften auf. Sie können beispielsweise die prokaryotische oder eukaryotische Proteinsynthese hemmen oder an die DNA binden. Manche Sekundärmetabolite agieren als Elektronentransport-Inhibitoren und greifen an unterschiedlichen Stellen der mitochondrialen Atmungskette an, andere können die RNA-Polymerase von Eubakterien hemmen.^[34,35] Einige der isolierten myxobakteriellen Naturstoffe können mit dem Cytoskelett von eukaryotischen Zellen interagieren, indem sie zum Beispiel an Aktin oder Tubulin angreifen und zu Apoptose führen.^[16]

2.2 Sekundärmetabolite mit Wirkung auf das Cytoskelett

2.2.1 Das Cytoskelett

Das Cytoskelett ist für die Steuerung der Zellbewegung, wie z.B. die Mitose und die cytoplasmatische Strömung, verantwortlich. Außerdem koordiniert es die Abläufe innerhalb der Zelle und es vernetzt die Zelle physikalisch und biochemisch mit ihrer äußeren Umgebung. Es besteht aus drei Hauptbestandteilen: Aktin, intermediäre Filamente und den Mikrotubuli (Abb. 2.7). Zusammen bilden sie ein zusammengeschaltetes Netzwerk aus filamentösen Polymeren und regulatorischen Proteinen.^[36]

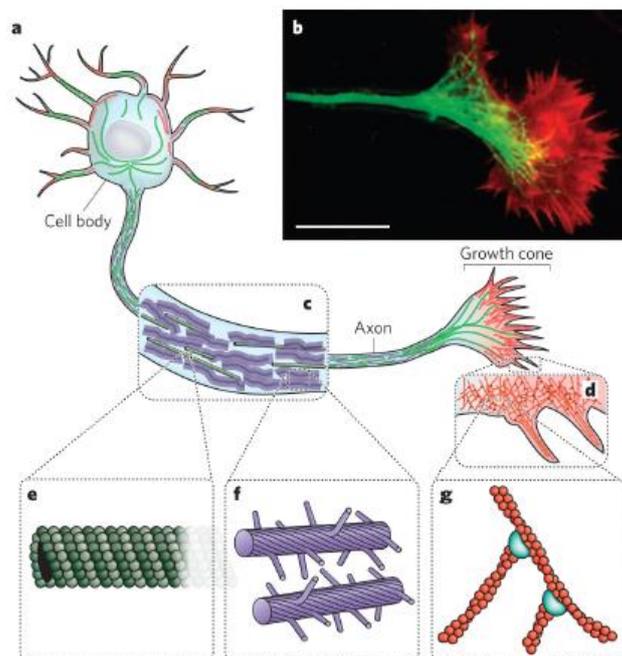


Abbildung 2.7 Aufbau des Cytoskeletts am Beispiel einer Nervenzelle. e: Mikrotubuli (grün), f: intermediäre Filamente (violett), g: Aktinfilamente (rot).^[36]

Aktin wurde 1887 entdeckt und im Jahr 1942 erstmals rein isoliert. Aktin ist ein Protein und kommt in sämtlichen eukaryotischen Zellen vor. Als Hauptbestandteil des Cytoskeletts ist es an vielen zellulären Bewegungsprozessen beteiligt, wie z.B. dem intrazellulären Transport oder der Zellmigration. Daneben ist es auch für Prozesse wie die Muskelkontraktion verantwortlich. In einem reversiblen Prozess kann aus mehreren tausend einzelnen Aktin-Molekülen (G-Aktin) sehr schnell, durch Polymerisation, F-Aktin gebildet werden.^[37] Durch die Beteiligung von Aktin an Migrationsprozessen und Zellteilungsprozessen stellt es ein mögliches anti-Tumor-Target dar.^[38,39]

Neben den Aktinfilamenten gehören die Mikrotubuli zu den Hauptelementen des Cytoskeletts. Mikrotubuli kommen, mit Ausnahme der roten Blutzellen von Säugetieren, in allen eukaryotischen Zellen vor.^[40,41] Sie sind proteinartige Zellorganellen und bestehen aus zusammengesetzten Tubulin-Molekülen (α - und β -tubulin-Heterodimere), die in röhrenartigen Strukturen angeordnet sind (Abb. 2.8).^[42] Die Länge dieser Strukturen kann durch Auf- und Abbau, also durch Polymerisation und Depolymerisation, der Tubulin-Einheiten variieren. Innerhalb der Zelle herrscht ein reguliertes dynamisches Gleichgewicht. Mikrotubuli sind entscheidend am

Zellteilungprozess beteiligt, da sie in der Interphase ein Netzwerk durch das Cytoplasma ausbilden und Spindelfasern bilden. Außerdem spielen sie eine wichtige Rolle bei Bewegungsprozessen und Transportprozessen von Zellen. Durch ihre Beteiligung bei der Mitose und Zellteilung stellen die Mikrotubuli ein wichtiges Target für anti-Krebs-Wirkstoffe dar.

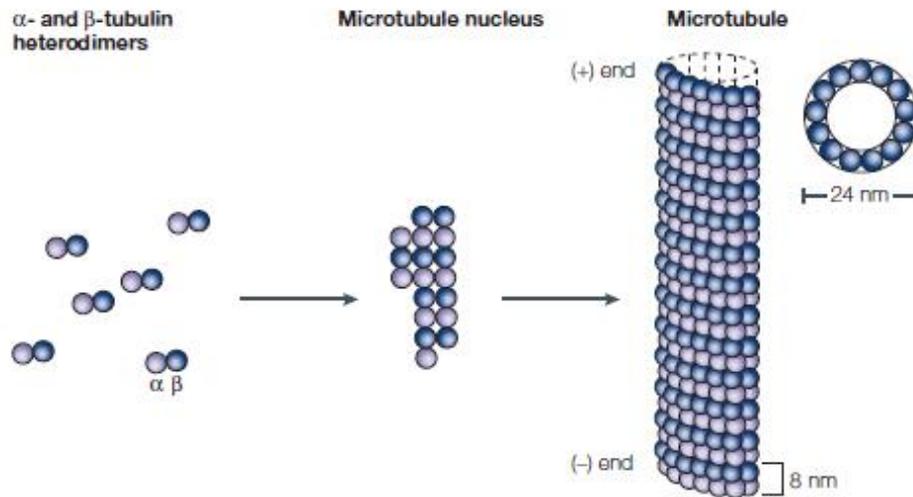


Abbildung 2.8 Polymerisation von Mikrotubuli.^[42]

2.2.2 Rhizopodin

Der erste aus Myxobakterien isolierte Naturstoff, der auf das Cytoskelett wirkte, war Rhizopodin (Abb. 2.9). Der Sekundärmetabolit wurde erstmals 1992 aus *Myxococcus Stipitatus* isoliert. Die Struktur wurde zunächst fälschlicherweise als mono-Lactongerüst deklariert, allerdings besitzt Rhizopodin nach neusten NMR-Studien ein C₂-symmetrisches Dilactongerüst, in das zwei Oxazole integriert sind. Es besitzt außerdem zwei Seitenketten, an deren Ende jeweils eine N-Formylgruppe sitzt. In Studien zur biologischen Aktivität wurde bei Rhizopodin kein Effekt gegen Bakterien und nur eine geringe Wirkung bei wenigen Pilze beobachtet. Bei Untersuchungen mit tierischen Zellkulturen stellte es sich allerdings als hochwirksam heraus. Rhizopodin verursachte in behandelten Zellen morphologische Veränderungen. Die Zellen vergrößerten sich, wirkten langgezogen und bildeten netzartige Ausläufer aus. Am deutlichsten trat dieser Effekt in Fibroblasten von Mäusen (L929) auf. Weitere Untersuchungen zeigten, dass Rhizopodin das Zellwachstum zwar direkt von Beginn der Zugabe an hemmt, allerdings keine vollständige Inhibition erreicht wurde. Die gleichen Ergebnisse lieferte die Behandlung von humanen Leukämie-Zellen (K-562) mit Rhizopodin. Das Wachstum der Zellen wurde direkt von Beginn gehemmt, allerdings unvollständig. Rhizopodin ist also in der Lage den Zellwachstum zu inhibieren, ohne den Zelltod zu verursachen.^[43,44,45]

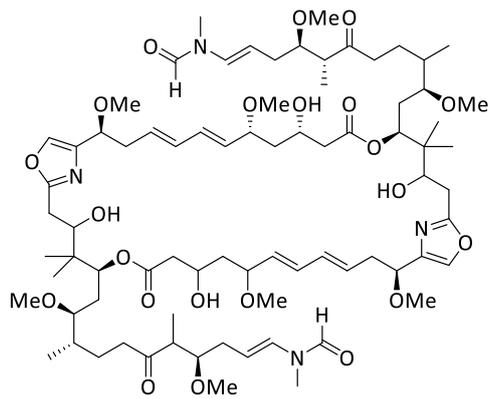


Abbildung 2.9 Struktur von Rhizopodin.

Anhand von Experimenten an Nierenzellen von Kaninchenkängurus (PtK₂) konnte schließlich bewiesen werden, dass Rhizopodin auf das Cytoskelett wirkt. Mit Hilfe von Fluoreszenzmarkern wurden G- und F-Aktin der Nierenzellen sichtbar gemacht und der Effekt der Naturstoffeinwirkung verfolgt (Abb. 2.10). Bereits nach einer Einwirkungszeit von zehn Minuten begannen die Stressfasern zu zerfallen und nach zwei Stunden entstanden unregelmäßige Lücken. Innerhalb dieser Lücken und an den verschwindenden Stressfasern wurde G-Aktin sichtbar. Nach weiterer Einwirkungszeit zeigten sich F-Aktin-Ansammlungen im Cytosol um den Zellkern. Nach 24 h konnte die Verbreitung von G-Aktin innerhalb des ganzen Zellkörpers beobachtet werden. Während der Anteil an F-Aktin also sank, stieg gleichzeitig der Anteil an G-Aktin. Zusammenfassend wirkt Rhizopodin also depolymerisierend auf Aktin. Aufgrund seiner Dilacton-Struktur wird vermutet, dass der Naturstoff als bivalenter Inhibitor wirkt und einen trinären Komplex mit Aktin bildet.^[44,45]

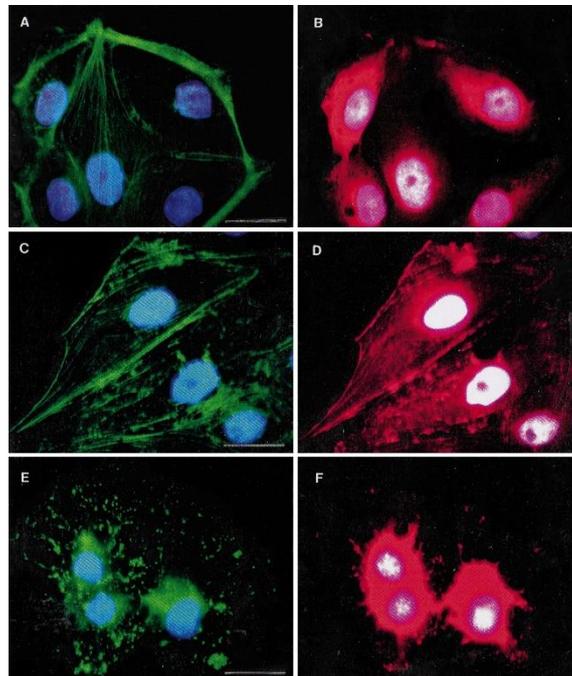


Abbildung 2.10 Fluoreszenzmikroskopie von PtK₂ Kaninchenkänguru-Nierenzellen; grün: F-Aktin, rot: G-Aktin. A-B: Kontrolle, C-D: 2 h nach Zugabe von 100 nM Rhizopodin, E-F: 24 h Einwirkzeit.^[44]

2.2.3 Epothilone

Ebenfalls auf das Cytoskelett wirken die Naturstoffe der Epothilon-Familie. Erstmals wurden die Epothilone A und B 1996 als Sekundärmetabolite des Myxobakterienstamms *Sorangium Cellulosum* isoliert, welcher einer Bodenprobe nahe des Zambesi Flusses in Südafrika entstammt.^[46] Die Strukturaufklärung erfolgte mit Hilfe von NMR-Analysen und Röntgenstrukturanalyse und zeigte, dass die Epothilone A und B aus einem 16-gliedrigen Lactongerüst bestehen und jeweils eine Epoxid-Einheit und eine Thiazol-Seitenkette besitzen (Abb. 2.11).^[47] Während der Durchführung von Studien zur Biosynthese wurden außerdem die Epothilone C und D entdeckt (Abb. 2.11). Sie bilden die Endstufe der Polyketid-Synthase (PKS) und damit die Vorstufe der Verbindungen A und B. Durch eine Monooxygenase wird die Doppelbindung der Derivate C bzw. D in die entsprechenden Epoxide überführt.^[48]

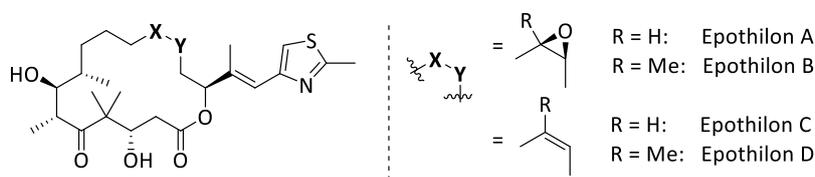


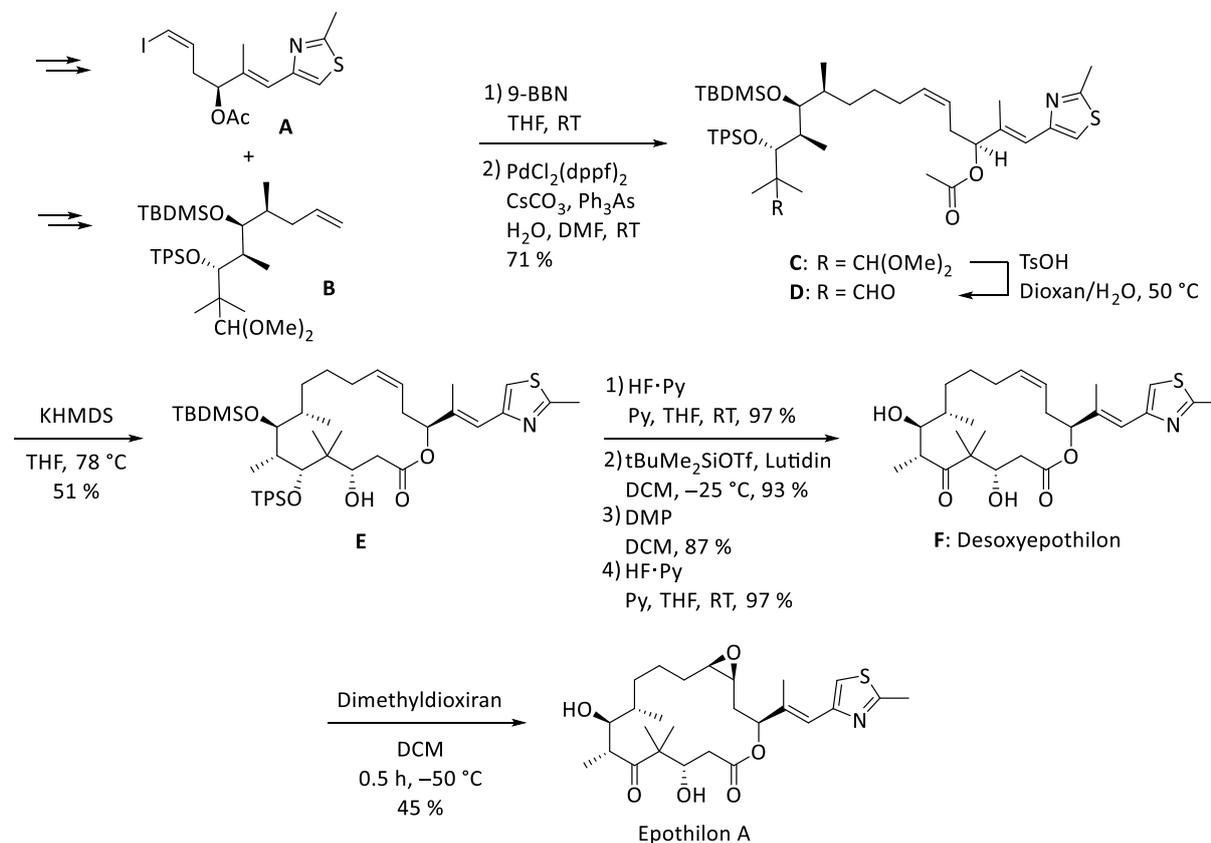
Abbildung 2.11 Struktur der Epothilone A-D.

Erste biologische Studien zeigten, dass Epothilone keinen Effekt gegen Bakterien aufweisen. Bei Treibhausstudien wurde deutlich, dass sie allerdings in der Lage sind verschiedene Pilze, wie beispielsweise Oomycetenarten, zu inhibieren. Außerdem konnten cytotoxische Aktivitäten gegen Fibroblasten von Mäusen (L929), sowie gegen eine humane Blasenkrebs-Zelllinie (T-24) nachgewiesen werden. In den Fibroblasten verursacht Epothilone A die Desintegration des Zellkerns und führt innerhalb von drei Tagen zur Apoptose. Bei in-vitro Experimenten des NCI (National Cancer Institute) konnte außerdem nachgewiesen werden, dass die Epothilone aktiv gegen Dickdarm- und Brustkrebszellen sind. Aufgrund dieser Ergebnisse und der damit verbundenen biologischen Ähnlichkeit zum bekannten Anti-Krebs-Wirkstoff Taxol, gewannen die Epothilone zunehmend an Interesse.^[46,47]

Taxol wurde 1971 entdeckt und diente später zum Einsatz in diversen Krebstherapien.^[5,6] Aufgrund der bisherigen biologischen Studien, wurde vermutet, dass die Epothilone, wie Taxol, die Mikrotubuli als Target besitzen. Bollag *et al.* konnten diese Vermutung 1995 mit Hilfe von diversen Studien mit Taxol und Epothilone A und B beweisen.^[49] Die Epothilone haben, genau wie Taxol, Tubulin-polymerisierende Eigenschaften und sie besitzen die gleiche Bindungsstelle an den Mikrotubuli. Gelangt Epothilone in die Zelle, ist es in der Lage die Mikrotubuli zu blockieren.^[50] Durch Polymerisation verklumpen die Mikrotubuli miteinander und der Zelle ist es nicht mehr möglich, die Prozesse zu steuern. Dies hat zur Folge, dass es zur Apoptose kommt und die Zelle stirbt. Verglichen mit Taxol zeigen beide Epothilone-Derivate identisch hohe bzw. verbesserte cytotoxische Aktivitäten. Außerdem sind die Epothilone zusätzlich wirksam gegen Arzneimittelresistente Zellen (*in-vitro*). Aufgrund ihrer leichteren Wasserlöslichkeit und ihrer einfacheren chemischen Struktur, wurden die Epothilone deshalb als mögliche neue antineoplastische Wirkstoffe erkannt.^[8]

Während den folgenden Jahren gewannen die Epothilone deutlich an Aufmerksamkeit. Im Jahr 1996 etablierten Balog *et al.* die erste Totalsynthese von (-)-Epothilone A (Schema 2.1). Dazu stellten sie zunächst die Vorstufen **A** und **B** her. Verbindung **B** wurde anschließend in einer Hydroborierung

umgesetzt und in einer Suzuki-Reaktion mit **A** gekuppelt. Nach Acetalspaltung von **C** konnte der Aldehyd **D** gewonnen werden. Als nächstes erfolgte hoch stereoselektiv eine Macroaldolreaktion unter Verwendung von KHMDS zum Derivat **E**. Nach selektiver Abspaltung der TPS-Gruppe, wurde die C-3-Hydroxygruppe silyliert und der freie sekundäre Alkohol mit DMP oxidiert. Durch vollständige Silyl-Abspaltung konnte Desoxyepothilon **F** erhalten werden. Im letzten Schritt erfolgte schließlich der Aufbau des Epoxids mit Dimethyldioxiran zu Epothilon A.^[51]



Schema 2.1 Totalsynthese von Epothilon A nach Balog.

Neben der Totalsynthese von Balog *et al.* wurden zahlreiche weitere Totalsynthesen der Epothilone veröffentlicht.^[52,53] Infolgedessen wurden erstmals neue Derivate im Rahmen von SAR-Studien synthetisiert. Auch über Methoden wie kombinatorische Synthese oder durch bakterielle Fermentation konnte Zugang zu den Epothilonen und Derivaten ermöglicht werden.^[54]

Das Grundgerüst der Epothilone kann in vier Abschnitte für strukturelle Modifizierungen unterteilt werden (Abb. 2.12). Es zeigte sich, dass Änderungen in Abschnitt A, z.B. durch Änderung der Ringgröße oder Umkehrung des Stereozentrums, einen Verlust der Aktivität bewirkten. Im Gegensatz dazu wurden Veränderungen im Abschnitt B sehr gut toleriert. Invertierung des Epoxids, sowie die Änderung der Doppelbindungsgeometrie bewirkten keinen Verlust der biologischen Aktivität. Eine Verkürzung der Seitenkette von Abschnitt C, sowie die Umkehrung des Stereozentrums führten jeweils zu schlechteren Aktivitäten. Außerdem fanden sie heraus, dass das Vorhandensein eines aromatischen Restes in der Seitenkette unbedingt notwendig ist. Abschnitt D toleriert ebenfalls nahezu keine Veränderungen. Umkehrung der Stereozentren und ein Entfernen der Carbonylgruppe führen allesamt zu schlechteren biologischen Ergebnissen. Allerdings ist es möglich das Sauerstoff-Atom am Lacton durch ein Stickstoff-Atom zu ersetzen, ohne dass ein Aktivitätsverlust erfolgt.^[54, 55,56]

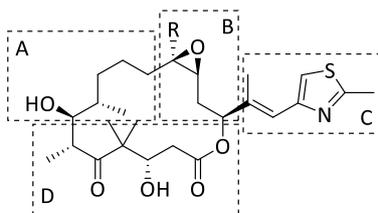


Abbildung 2.12 Abschnitte A-D des Epothilongerüsts.

Einige Epothilon-Derivate wurden schließlich in verschiedenen klinischen Studien als anti-Krebs-Wirkstoffen getestet.^[54,57,58] Ixabepilon,^[59] ein semisynthetisches Derivat, wurde als erstes Epothilon außerhalb von klinischen Studien eingesetzt und im Jahr 2007 in den USA auf den Markt gebracht (Abb. 2.13). Es dient dort heute zur Behandlung von metastatischem oder lokal fortgeschrittenem Brustkrebs. In der EU wurde Ixabepilon (*Ixempra*), aufgrund des Risikos von Nervenschädigungen, von der EMA nicht zugelassen.^[60]

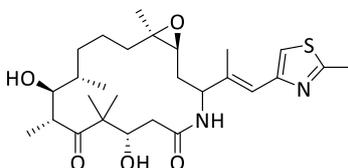


Abbildung 2.13 Struktur von Ixabepilon.^[61]

2.2.4 Tubulysine

Die Tubulysine wurden erstmals von Sasse *et al.* im Jahr 2000 aus den Myxobakterienstämmen *Archangium Gephyra* und *Angiococcus Disciformis* isoliert. Das Myxobakterium *Archangium Gephyra* wurde bereits 1973 aus einer Kompostprobe eines Botanischen Gartens in Freiburg im Breisgau isoliert, *Angiococcus Disciformis* 1994 aus einer Bodenprobe aus Kreta. Später konnten Tubulysine außerdem in weiteren Stämmen wie z.B. *Cystobacter* und *Stigmatella* gefunden werden. Insgesamt konnten zunächst vier verschiedene Tubulysin-Derivate A, B, D und E isoliert werden.^[62]

Die vollständige Strukturaufklärung der Tubulysine erfolgte in den Jahren 2003-2004 von Höfle und Steinmetz (Abb. 2.14). Die Tubulysine A-I sind lineare Tetrapeptide, die allesamt *N*-Methylpipercolinsäure (Mep) und Isoleucin beinhalten. Sie bestehen außerdem aus einer neuen Aminosäureeinheit Tubuvalin (Tuv) und einem verlängerten Tyrosin/Phenylalanin-Analogon Tubutyrosin (Tut), bzw. Tubuphenylalanin (Tup). An der Tuv-Aminosäure befindet sich bei allen Derivaten ein *N,O*-Acetal, welches jeweils mit unterschiedlichen Substituenten *O*-acyliert ist und eine *N*-acyloxymethyl Seitenkette bildet.^[63,64]

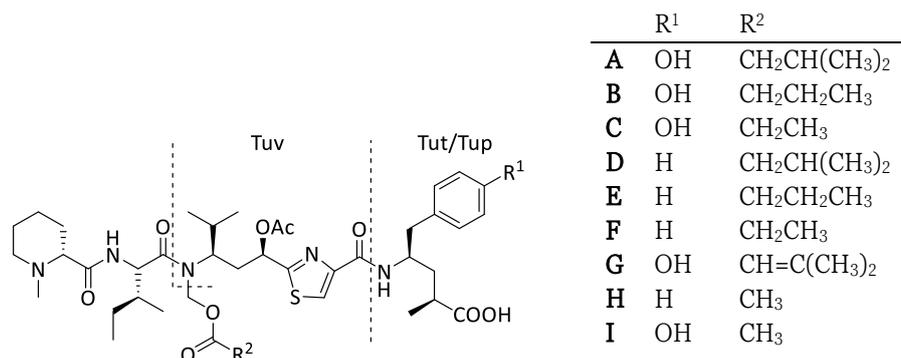


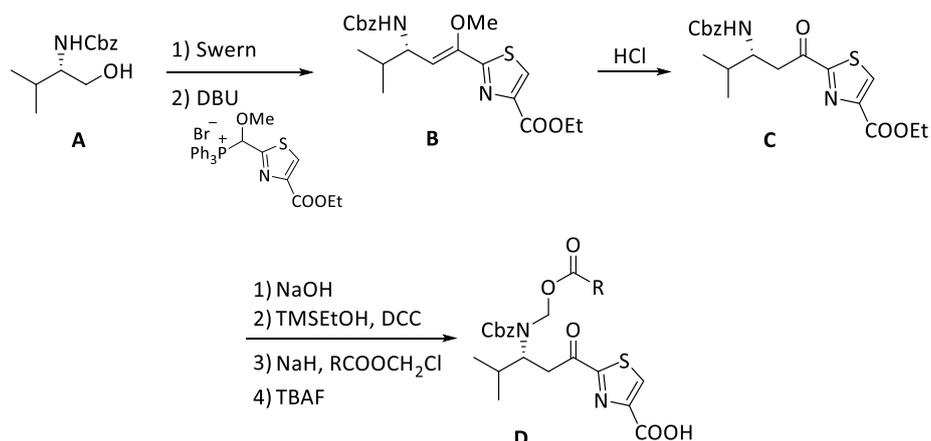
Abbildung 2.14 Struktur der Tubulysine A-I.

Sasse *et al.* untersuchten zunächst die Tubulysine A und B auf ihre biologische Wirkung. Es stellte sich heraus, dass beide Derivate keinen Effekt auf Bakterien und Hefen haben und nur mäßig aktiv gegen einige Fusarien (Schlauchpilze) sind. Gegen Zellen von Säugetieren bewiesen allerdings alle vier Tubulysine hohe Aktivitäten. Nach Rhizopodin, den Epothilonen und den Chondramiden waren die Tubulysine also die vierten Sekundärmetabolite von Myxobakterien, die auf das Cytoskelett höherer Zellorganismen wirkten. Im Gegensatz zu Rhizopodin und den Chondramiden, die auf Aktin wirken, wirken die Tubulysine, wie Epothilone, auf die Mikrotubuli. Während Epothilone die Bildung der Filamente erhöhen, induzieren die Tubulysine allerdings deren Abbau.^[62]

Steinmetz *et al.* zeigten, dass die antiproliferative Aktivität der Tubulysin-Derivate A-I in Verbindung mit ihrer Lipophilie steht. Die Tubulysine D-F und H, die jeweils die Tup-Einheit beinhalten, sind lipophiler und gleichzeitig auch aktiver, als die Derivate A-C, G und I, welche die Tut-Einheit besitzen. Innerhalb der jeweiligen Tup- und Tut-Derivate nimmt die Aktivität mit kleiner werdender Acetyl-Einheit ab. Die Verbindungen A und D sind also jeweils am aktivsten und die Verbindungen H und I weisen die niedrigsten Aktivitäten auf.^[64]

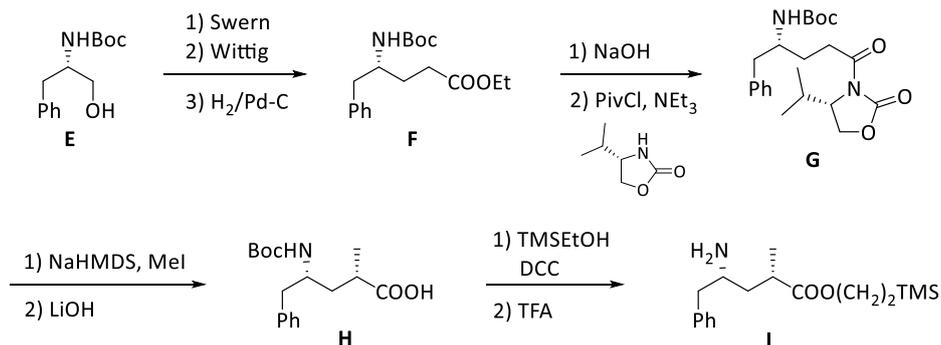
Durch ihre hohen cytotoxischen Aktivitäten und ihrer Wirkungsweise auf die Mikrotubuli gewannen die Tubulysine als potenzielle anti-Krebs-Wirkstoffe an Aufmerksamkeit.^[65,66] Da sie von Myxobakterienstämmen allerdings in eher geringen Mengen produziert wurden, war die Erschließung einer synthetischen Herstellungsmethode notwendig. Die erste Totalsynthese wurde von Höfle *et al.* im Jahr 2001 patentiert.^[67] Die Herstellung des Tuv-Bausteins erfolgte ausgehend von L-Valinol **A** (Schema 2.2). Der Alkohol wurde zunächst oxidiert und in einer Wittig-Reaktion zu **B** umgesetzt. Nach saurer Hydrolyse konnte Keton **C** erhalten werden. Anschließend erfolgte eine Umschüttung des Ethylesters zum TMS-Ethylester und schließlich die Alkylierung der Cbz-Amino-Einheit. Nach der Abspaltung des TMS-Ethylesters konnte der Tuv-Baustein **D** gewonnen werden.^[68]

Kenntnisstand



Schema 2.2 Synthese des Tuv-Bausteins **D** nach Höfle.

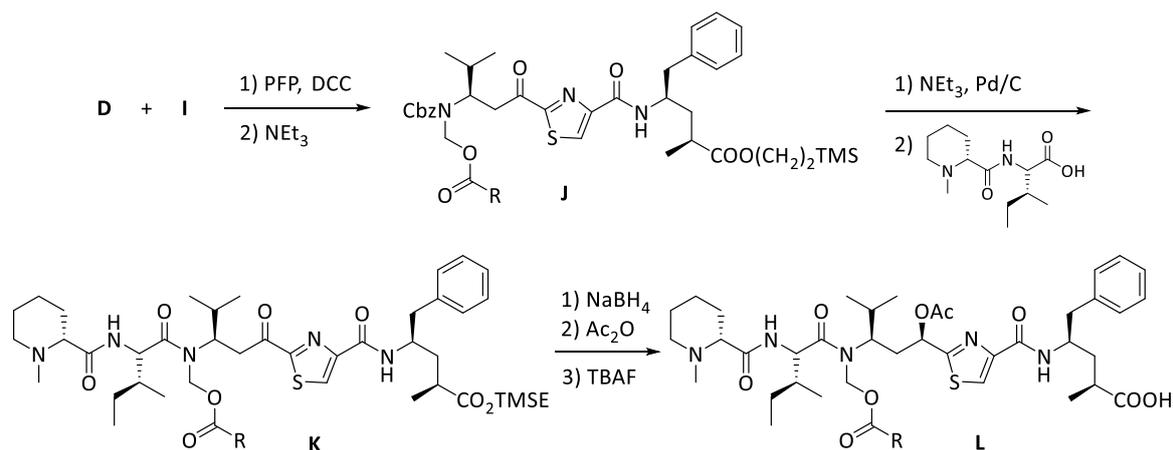
Zur Herstellung des Tup-Bausteins wurde L-Phenylalaninol **E** oxidiert, in einer Wittig-Reaktion umgesetzt und katalytisch hydriert (Schema 2.3). Die so erhaltene Verbindung **F** wurde anschließend verseift und mit dem Evans-Auxiliar zu **G** umgesetzt. In den nächsten Schritten erfolgte eine α -Methylierung und die Abspaltung des Auxiliars. Die Säurefunktion von Verbindung **H** wurde anschließend geschützt und die Boc-Gruppe abgespalten, woraufhin der Tuv-Baustein **I** erhalten werden konnte.^[68]



Schema 2.3 Synthese des Tup-Bausteins **I** nach Höfle.

Die beiden Bausteine **D** und **I** wurden anschließend mit Hilfe von Pentafluorphenol und DCC geknüpft, um **J** zu erhalten (Schema 2.4). Nach Cbz-Entschützung des Dipepts erfolgte die Knüpfung mit dem Mep-Ile-OH-Baustein und lieferte die Vorstufe **K**. Anschließend erfolgte die Reduktion der Carbonylgruppe, Acetylierung und schließlich die Abspaltung des TMS-Esters, um Tubulysin **L** zu erhalten.^[68]

Kenntnisstand



Schema 2.4 Synthese von Tubulysin-Derivaten L.

Die oben beschriebene Totalsynthese nach Höfle et al. wurde zum ersten Mal im Jahr 2006 von Neri *et al.* in einem Review erwähnt und wurde ohne Ausbeuten und experimentelle Vorschriften veröffentlicht.^[68] Die erste vollständig beschriebene Totalsynthese der Tubulysin-Derivate U und V wurde 2006 von Dömling et al. veröffentlicht (Abb. 2.15). Im Gegensatz zu den natürlich isolierten Tubulysinen, sind die Derivate U und V stark vereinfacht, denn sie besitzen kein N-O-Acetal im Tuv-Baustein.^[69]

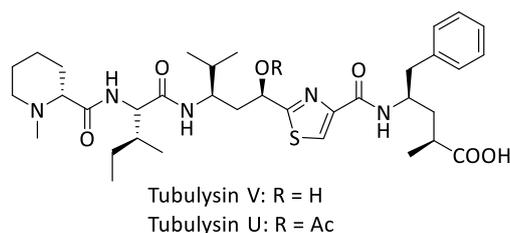


Abbildung 2.15 Tubulysin U und V.

In den nächsten Jahren folgten weitere Totalsynthesen der Tubulysine^[70,71] und Tubulysin-Derivaten^[72]. Patterson *et al.* zeigten durch die Synthese von Tubulysin-D-Analoga bereits, dass die Tuv-Einheit die Einführung neuer Substituenten im Hinblick auf die biologische Aktivität sehr gut toleriert.^[73] Weiterhin konnten sie nachweisen, dass das Vorhandensein einer basischen Amin-Einheit im Mep-Baustein für hohe Aktivitäten notwendig ist. Die O-Acetylgruppe und die N-O-Acetal-Einheit konnten unter Erhalt der Cytotoxizität vernachlässigt werden.

Während Studien zur Biosynthese konnte 2004 eine Vorstufe der Tubulysine isoliert werden, welche Prä-tubulysin benannt wurde (Abb. 2.16).^[74] Im Gegensatz zum Tubulysin besitzt Prä-tubulysin im Tuv-Baustein keine N-O-Acetal-Einheit und die Acetoxy-Gruppe fehlt. Die erste Totalsynthese des vereinfachten Prä-tubulysins wurde 2006 veröffentlicht und in den folgenden Jahren konnten zahlreiche Derivate synthetisiert werden.^[75,76] Durch biologische Evaluierung der neuen Derivate konnte gezeigt werden, dass es möglich ist, die Tubulysine ohne Aktivitätsverlust stark zu vereinfachen.^[77]

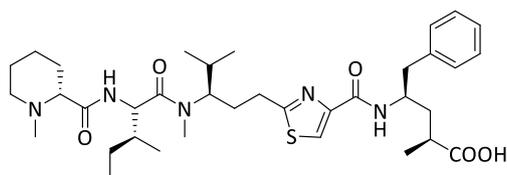


Abbildung 2.16 Struktur von Prätubulysin.

2.2.5 Chondramide

Die Chondramide wurden erstmals im Jahr 1995 aus dem Myxobakterienstamm *Chondromyces Crocatus* isoliert.^[78] Mit Hilfe von HRMS, UV- und IR-Spektroskopie und NMR-Analysen konnte die Struktur der Chondramide A-D 1996 von Jansen *et al.* aufgeklärt werden (Abb. 2.17).^[79] Die absolute Konfiguration der Stereozentren konnte allerdings nicht direkt bestimmt werden. Aufgrund der Ähnlichkeit zu den Jasplakinoliden (vgl. Kapitel 2.2.6) wurde eine gleiche Konfiguration der Aminosäuren angenommen. Dies konnte später durch Totalsynthesen der Chondramide bestätigt werden.^[80] Die Chondramide bestehen aus einem 18-gliedrigen macrocyclischen Grundgerüst, welches in einen Tripeptid-Baustein und einen Polyketid-Baustein unterteilt werden kann. Der Tripeptid-Baustein besteht aus L-Alanin, einem *N*-methylierten Tryptophan-Baustein und aus einer L- β -Tyrosin-Einheit. Der Polyketid-Baustein enthält eine Doppelbindung und weist insgesamt drei Stereozentren auf.

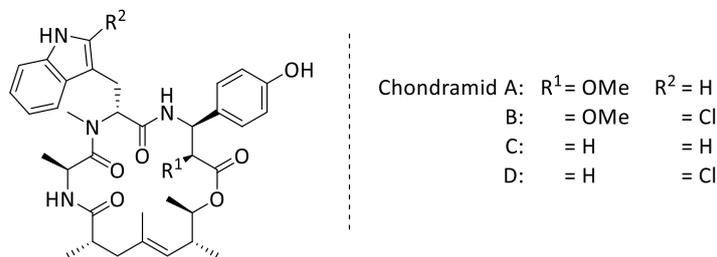


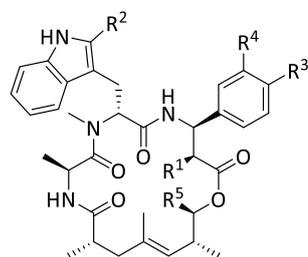
Abbildung 2.17 Struktur der Chondramide A-D.

Bei ersten biologischen Studien zeigten die Chondramide A-D nur geringe Aktivität gegen Hefen und waren vollständig inaktiv gegen Fusarien oder Bakterien. In Zellen von Säugetieren zeigten sie allerdings hohe cytotostatische Aktivitäten.^[78]

Sasse *et al.* wiesen im Jahr 1998 nach, dass die Chondramide zu den Sekundärmetaboliten gehören, die am Cytoskelett angreifen. Sie haben keinen Einfluss auf die Mikrotubuli, sondern besitzen, wie Rhizopodin, Aktin als Target. Chondramide sind in der Lage die Aktin-Polymerisation bei niedrigen Salzkonzentrationen einzuleiten. Außerdem können sie die Polymerisation beschleunigen und es kommt zur Bildung von Aktin-Verklumpungen. Die Teilung des Zellkerns ist weiterhin möglich, allerdings wird die Zellteilung unterdrückt. Unter der Einwirkung von Chondramiden kommt es schließlich zur Apoptose.^[81,82]

Im Jahr 2013 konnten Müller *et al.* insgesamt 30 neue Chondramide aus Myxobakterienstämmen isolieren (Abb. 2.18). Insgesamt 11 dieser Derivate konnten vollständig charakterisiert werden. Diese neuen Chondramide beinhalteten phosphorylierte oder glycosylierte Analoga, neue Halogenierungsmuster und unterschiedliche Polyketid-Bausteine. Biologische Untersuchungen an

diversen Krebszelllinien zeigten, dass nahezu alle isolierten Chondramide hohe Aktivitäten im nanomolaren Bereich aufweisen. Die höchsten Aktivitäten zeigten die bromhaltigen Derivate. Gleichzeitig waren diese Derivate am wenigsten cytotoxisch in nicht-Krebszellen, was eine wichtige Eigenschaft für potentielle anti-Krebs-Wirkstoffe darstellt.^[83]

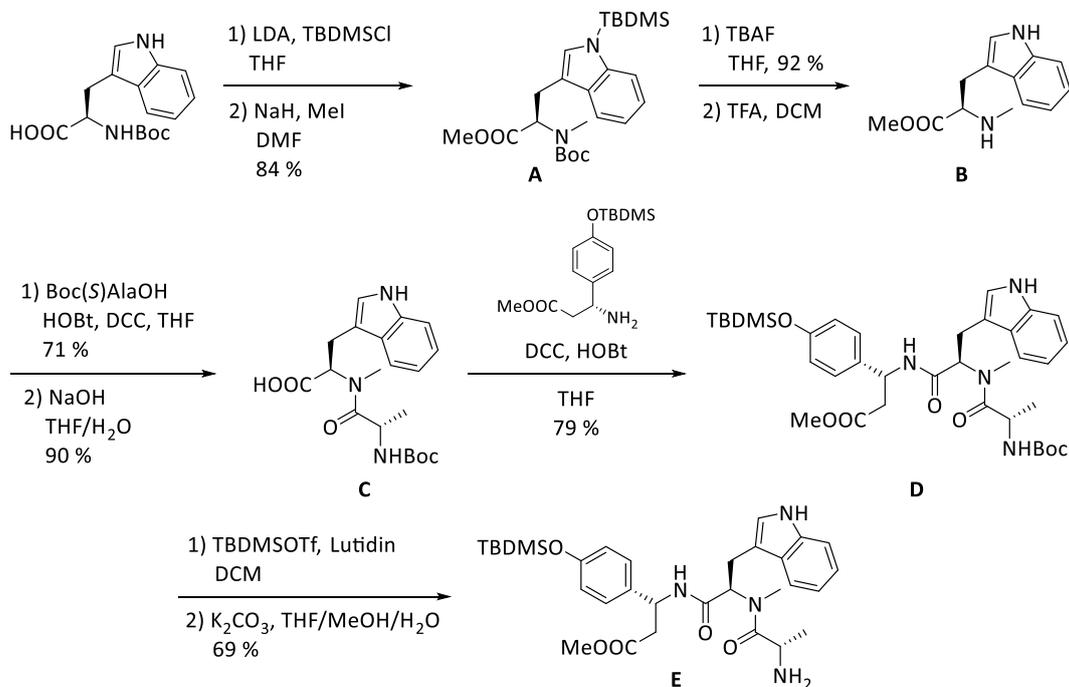


| R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ |
|----------------|----------------|--|----------------|----------------|
| OMe | Cl | C ₆ H ₉ O ₇ | Cl | Me |
| OMe | H | OH | Br | Me |
| OMe | Cl | Phosphat | H | Me |
| H | H | OH | Br | Me |
| OH | Cl | OH | Cl | Me |
| H | H | OH | Br | Et |

Abbildung 2.18 Beispiele einiger neuer Chondramide.

Die Aufklärung der Biosynthese der Chondramide gelang der Arbeitsgruppe von Müller et al. im Jahr 2006.^[84] Es konnte nachgewiesen werden, dass die Chondramide, die cyclische Depsipeptide darstellen über eine Kombination aus Polyketid-Synthase und nichtribosomaler Peptidsynthase aufgebaut werden. Die ersten chemischen Totalsynthesen des strukturell einfachsten Vertreters Chondramid C wurden von Kalesse und Waldmann nahezu zeitgleich publiziert.^[80,85]

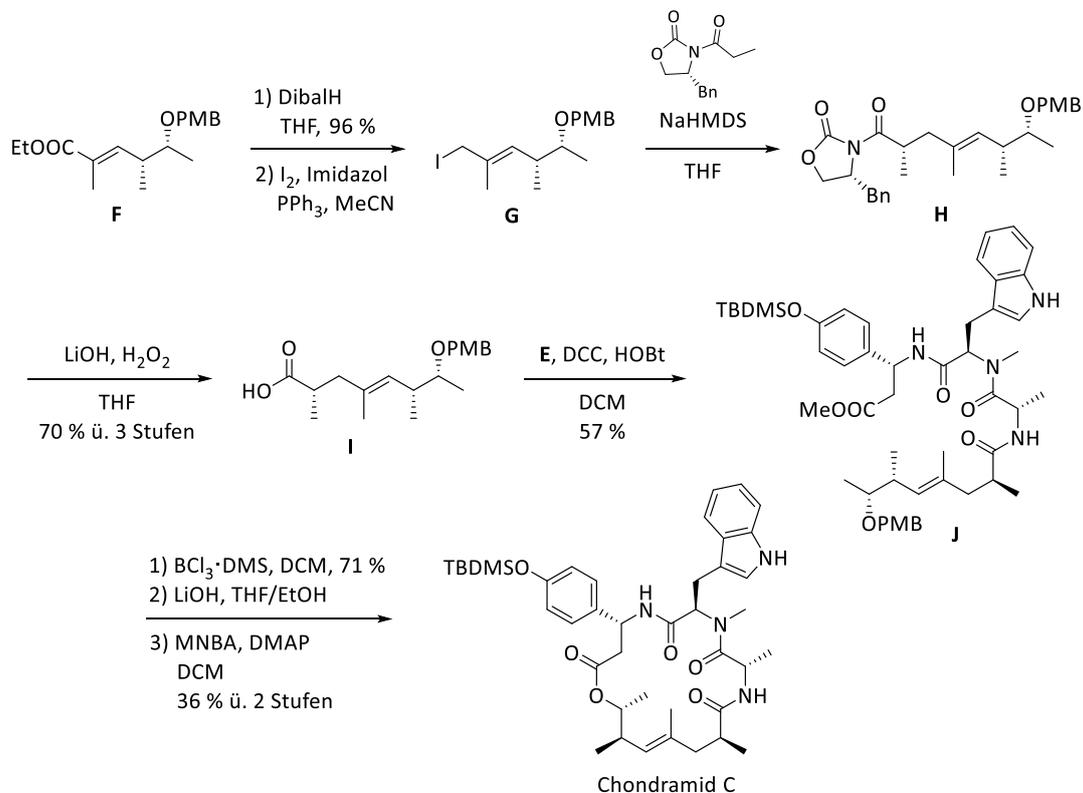
Kalesse *et al.* begannen die Synthese des Tripeptid-Bausteins **E** analog zur Jaspamid-Tripeptidsynthese nach Kociensky. Ausgehend von Tryptophan erfolgte zunächst TBDMS-Schutzung des Amins und anschließende Methylierung zu Verbindung **A** (Schema 2.5). Nach TBDMS- und Boc-Entschützung wurde **B** mit Boc-L-Alanin umgesetzt und anschließend verseift, um Dipeptid **C** zu erhalten. Peptidknüpfung mit geschütztem β -Tyrosin lieferte Tripeptid **D**, welches anschließend in einer Boc-Entschützung zum Amin **E** umgesetzt wurde.^[80]



Schema 2.5 Synthese des Tripeptid-Bausteins von Chondramid C nach Kalesse.

Ausgehend vom ungesättigten Ester **F** erfolgte eine DibalH-Reduktion und die Umsetzung zum Iodid **G** über eine Appel-Reaktion (Schema 2.6). Evans-Alkylierung und anschließende Verseifung

ergaben die Säure **I**, welche anschließend mit dem Tripeptid-Baustein **E** zum Amid **J** umgesetzt wurde. Nach Entfernung der PMB-Schutzgruppe, Verseifung und Macrocyclisierung konnte schließlich Chondramid **C** erhalten werden.^[80]



Schema 2.6 Synthese von Chondramid C nach Kalesse.

Durch die Totalsynthese von Chondramid C und entsprechenden Diastereomeren konnten erste SAR-Studien durchgeführt werden. Es zeigte sich, dass die Umkehrung eines Stereozentrums im Polyketid-Baustein kaum einen Einfluss auf die cytotoxische Aktivität hat. Daraus konnte abgeleitet werden, dass der Polyketid-Baustein aufgrund seines Aufbaus, seiner Winkel und Abstände die Struktur des Macrocyclus bestimmt. Bei allen Konformationsisomeren von Chondramid C sind die Tripeptid-Bausteine in ihrer räumlichen Darstellung nahezu identisch.^[80]

Anhand von Totalsynthesen von Chondramid A^[86] und der Synthese weiterer Analoga^[87] konnten weitere Rückschlüsse auf die Struktur-Aktivitäts-Beziehungen gezogen werden. Es konnten bereits zahlreiche Chondramid-Derivate synthetisiert werden, die eine höhere Aktivität aufwiesen, als der Naturstoff. Es wurde deutlich, dass das Aromatengerüst des β -Tyrosin-Bausteins eine Vielzahl unterschiedlicher Substituenten toleriert und damit eine gute Position zur weiteren Modifizierung bietet. Becker und Kazmaier konnten nachweisen, dass die Methylgruppen im Polyketid-Baustein ohne Aktivitätseinbruch komplett entfernt werden können.^[88,89] Einzige Bedingung ist das Vorhandensein von Chlorsubstituenten an der Tryptophan-Einheit und an der Tyrosin-Einheit. Somit war es möglich Zugang zu synthetisch sehr vereinfachten, allerdings immer noch hoch aktiven Chondramid-Derivaten zu erhalten.

2.2.6 Jasplakinolid

Das strukturell zu den Chondramiden sehr ähnliche Jasplakinolid bzw. Jaspamid wurde erstmals 1986 aus dem marinen Schwamm *Jaspis Johnstoni* von den Fidschi-Inseln isoliert (Abb. 2.19).^[90] Durch Strukturaufklärung wurde deutlich, dass es sich um einen 19-gliedrigen Macrocyclus handelt, der aus einer Tripeptid- und einer Polyketid-Einheit aufgebaut ist. Der Tripeptid-Baustein besteht aus den Aminosäuren Alanin, β -Tyrosin und aus einem bromierten Tryptophan. Es handelte sich somit um das erste Cyclodepsipeptid, das je aus einem Schwamm isoliert wurde. Durch Kristallisation und Röntgenstrukturanalyse konnte schließlich die absolute Konfiguration der sechs Stereozentren von Jasplakinolid aufgeklärt werden.^[91]

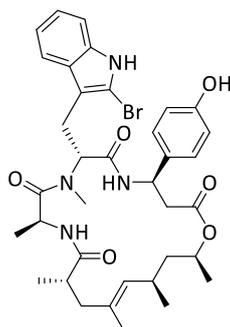
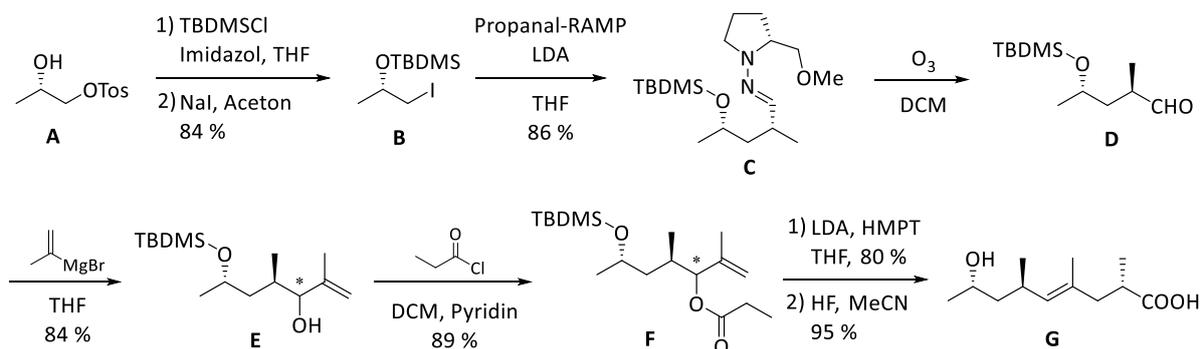


Abbildung 2.19 Struktur von Jasplakinolid.

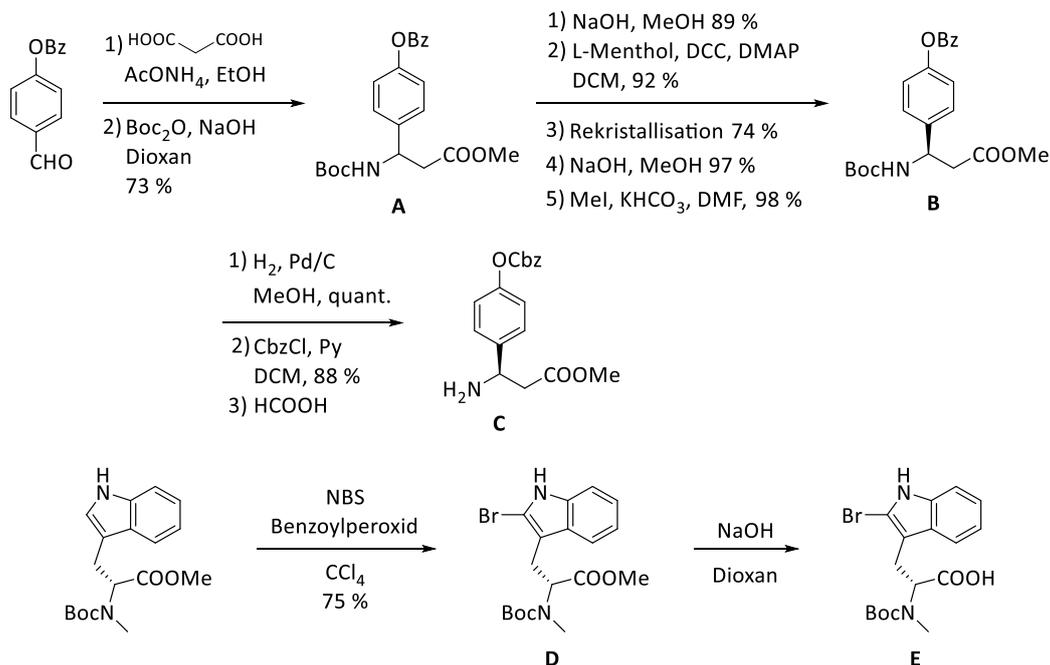
Die erste Totalsynthese des Polyketid-Bausteins wurde bereits 1988 von Schmidt et al. veröffentlicht (Schema 2.7). Ausgehend von **A** erfolgte zunächst die TBDMS-Schützung des freien Alkohols und anschließend die Iodierung zu **B**. Durch Umsetzung mit Propanal-RAMP-hydroxazon und anschließender Spaltung durch Ozonolyse konnte Aldehyd **D** erhalten werden. Anschließend erfolgte eine Grignard-Reaktion mit Isopropenylmagnesiumbromid, bei der Alkohol **E** als Diastereomergemisch erhalten wurde. Darauf folgende Umsetzung mit Propionylchlorid lieferte den Ester **F**. Nach einer Esterenolat-Claisen-Reaktion und TBDMS-Entschützung konnte schließlich der Polyketidbaustein **G** erhalten werden.^[92]



Schema 2.7 Synthese des Polyketid-Bausteins nach Schmidt.

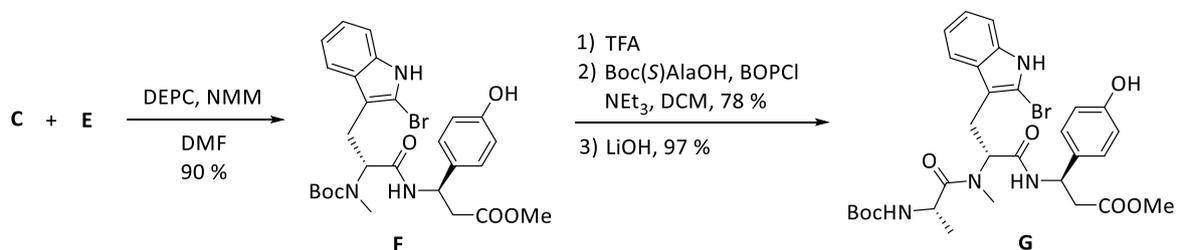
Im gleichen Jahr beschrieben Kato *et al.* eine Syntheseroute zur Herstellung des Tripeptids. Zunächst wurden die Aminosäurederivate **C** und **E** hergestellt (Schema 2.8). Ausgehend von Benzoyl-geschütztem Hydroxybenzaldehyd erfolgte die Umsetzung mit Malonsäure und anschließende Boc-Schützung zu **A**. Durch Verseifung und Umesterung mit Menthol konnten die Enantiomere durch Rekrystallisation getrennt werden. Nach erneuter Umesterung zum Methylester **B** wurde die Hydroxyfunktion auf Cbz umgeschützt und schließlich die Boc-Gruppe entfernt, um β -

Tyrosin-Derivat **C** zu erhalten. Tryptophan-Derivat **E** wurde durch Bromierung und Verseifung synthetisiert.^[93]



Schema 2.8 Synthese des β -Tyrosin-Derivats und des Tryptophan-Derivats nach Kato.

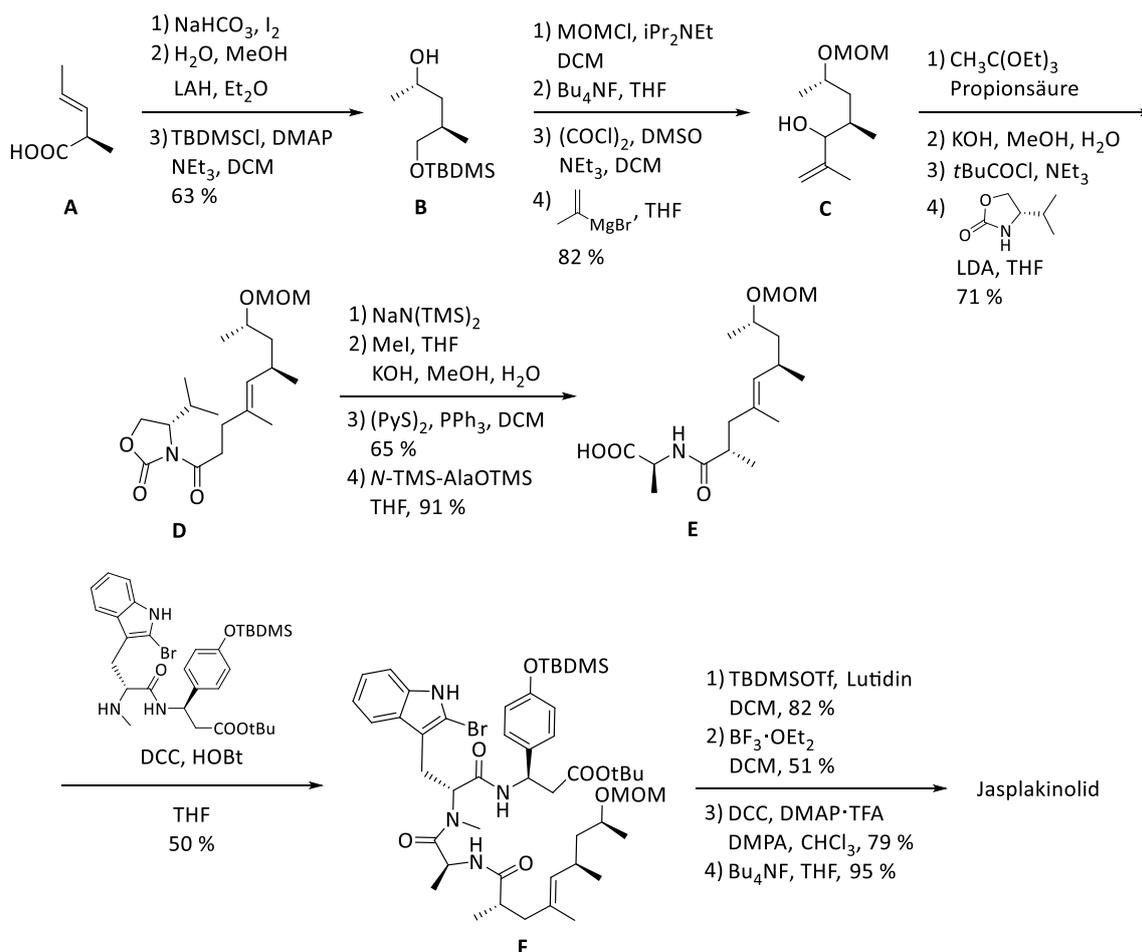
Die Aminosäurederivate **C** und **E** wurden im folgenden Schritt mit Hilfe von Diethyldicarbonat zum Dipeptid **F** geknüpft (Schema 2.9). Nach Boc-Abspaltung mit TFA, Knüpfung von Alanin und Verseifung konnte der Tripeptid-Baustein **G** von Jasplakinolid erhalten werden.^[93]



Schema 2.9 Synthese des Tripeptid-Bausteins von Jasplakinolid nach Kato.

Die erste vollständige Totalsynthese von Jasplakinolid wurde von Grieco *et al.* veröffentlicht (Schema 2.10). Die Synthese beginnt ausgehend von **A** mit einer Iodlactonisierung, gefolgt von einer Reduktion und TBDMS-Schützung des Alkohols zu **B**. Nach MOM-Schützung und TBDMS-Abspaltung erfolgten Swern- und Grignard-Reaktion zu **C**. Derivat **D** konnte über eine Johnson-Claisen-Umlagerung und Umsetzung mit einem Oxazolidinon erhalten werden. Methylierung des entsprechenden Natriumenolats, Bildung eines Aktivesters und Knüpfung mit Alanin lieferte Verbindung **E**. Durch Knüpfung des Dipeptid-Bausteins wurde Amid **F** erhalten. Nach Abspaltung des *tert*-Butylesters und der MOM-Schutzgruppe erfolgte die Cyclisierung und TBDMS-Entschützung des β -Tyrosins lieferte schließlich Jasplakinolid.^[94]

Kenntnisstand



Schema 2.10 Totalsynthese von Jaspilkinolid nach Crieco.

Erste biologische Studien zeigten, dass Jaspilkinolid selektive antimikrobielle Aktivität gegen Pilze der Gruppe *Candida Albicans* aufweist. Außerdem zeigte es bereits hohe cytotoxische Aktivität gegen diverse Krebszelllinien.^[90,95] Auf getestete Bakterien hatte Jaspilkinolid allerdings keinen Effekt.^[91] Bubb *et al.* zeigten 1994, dass Jaspilkinolid Aktin als Target besitzt.^[96] Die Studien zeigten, dass es in der Lage ist, die Aktin-Polymerisation zu induzieren und gleichzeitig die Depolymerisation zu unterdrücken (Abbildung 2.20). In näheren Studien wurde deutlich, dass Jaspilkinolid die Chromosom-Bewegung während der Anaphase der Mitose verlangsamen oder sogar vollständig stoppen kann.^[97] Es ist in der Lage die Morphologie des Aktin-Cytoskeletts drastisch zu verändern (Abb. 2.20).^[98] Durch die Stabilisierung von F-Aktin kommt es schließlich zur Apoptose der Zelle.^[99]

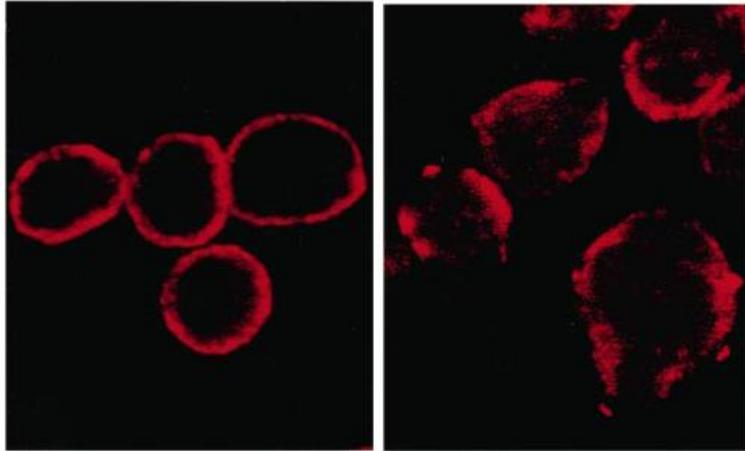


Abbildung 2.20 Veränderung der Morphologie des Aktin-Cytoskeletts: links: Kontrollexperiment mit DMSO, rechts: 100 nM Jasplakinolid, visualisiert mit Anti-actin mAb.

2.3 Marine Myxobakterien

Durch die Entdeckung der marinen Myxobakterien konnten neue bioaktive Substanzen isoliert werden. Bis 2018 wurden insgesamt acht Grundfamilien an Sekundärmetaboliten aus salztolerierenden oder salzliebenden marinen Myxobakterien isoliert: Haliangicin^[100], Haliamid^[101], Miuraenamid^[9], Phenylnannolone^[102], Salimabromid^[103], Enhygrolide, Salimyxine^[104] und Enhygromsäure^[105] (Abb. 2.21). Haliangicin war der erste Naturstoff, der aus einem marinen Myxobakterium isoliert wurde. Strukturell stellt es ein Polyen dar, das eine β -Methoxyacrylat-Einheit trägt. Haliangicin inhibiert den Elektronentransport innerhalb des Komplex III der Atmungskette von filamentösen Pilzen. Es wird genau wie Haliamid vom Myxobakterienstamm *Haliangium Ochraceum* produziert. Haliamid weist cytotoxische Aktivität gegen HeLa S3 Krebszelllinien auf. Die Phenylnannolone konnten vom salztolerierenden Myxobakterium *Nannocystis Pusilla* gewonnen werden. Phenylnannolone A besitzt inhibierende Aktivität gegen P-Glycoprotein und kann Daunorubicin-Resistenzen in Krebszelllinien umkehren. Salimabromid, die Salimyxine, die Enhygrolide und Enhygromsäure konnten allesamt von der marinen Myxobakterienart *Enhygromyxa* isoliert werden. Salimabromid und Enhygrolid A besitzen beide antibakterielle Eigenschaften gegen *Arthrobacter*. Cytotoxische Aktivität gegen B16 Melanomazellen weist Enhygromsäure auf und die Salimyxine sind in der Lage tricyclische Sterine abzubauen.^[106]

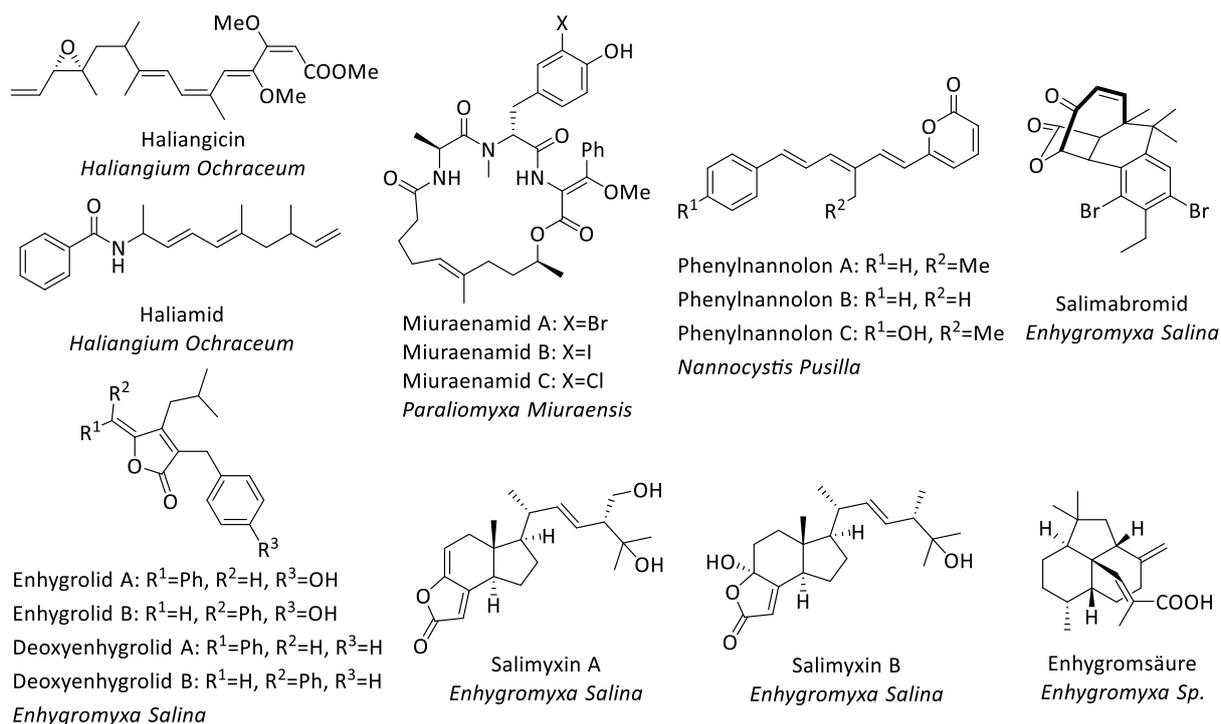


Abbildung 2.21 Isolierte Naturstoffe aus marinen Myxobakterien.^[106]

Im Vergleich zu den isolierten Sekundärmetaboliten von terrestrischen Myxobakterien, ist die Zahl der aus marinen Myxobakterien isolierten Naturstoffe gering.^[106] Die bisherigen Studien zeigen allerdings, dass die marinen Vertreter neue, chemisch-interessante Naturstoffe mit vielversprechenden biologischen Eigenschaften produzieren können. Die Entdeckung und die Eigenschaften der Miuraenamide werden in den folgenden Kapiteln näher erläutert.

2.4 Miuraenamide

2.4.1 Entdeckung und Strukturaufklärung

Der schwach halophile Myxobakterien-Stamm SMH-27-4 wurde erstmals im Jahr 2006 von Proben küstennahen Bodens der Miura Halbinsel in Kanagawa in Japan isoliert. Aufgrund seiner besonderen Eigenschaften und seines Fundorts wurde er später *Paraliomyxa Miuraensis* benannt. Der isolierte Bakterienstamm weist auf Agar-Platten vergrößerte Koloniebildung und auffällige bakteriolytische Eigenschaften auf, welches typische Eigenschaften von Myxobakterien sind. Allerdings bildet *Paraliomyxa Miuraensis* keine Fruchtkörper aus, was eigentlich eine weitere wichtige taxonomische Eigenschaft von Myxobakterien darstellt. Nach phylogenetischer Analyse der *DDBJ* konnte der Stamm schließlich den Myxobakterien *Sorangineae* untergeordnet werden. Er wurde trotz relativ geringer Übereinstimmungen von 91-93 % nahe der Gattung *Nannocystis* und den marinen Gattungen *Enhygromyxa* und *Plesiocystis* eingeordnet. Eine Besonderheit von *Paraliomyxa Miuraensis* ist das schwache Salzbedürfnis des Stammes. Das Optimum für deren Wachstum liegt bei einer Konzentration an Natriumchlorid von ca. 0.5-1 % (w/v). Dies war bis dahin die niedrigste benötigte Salzkonzentration von isolierten marinen Myxobakterien.^[9]

Nach Kultivierung des Myxobakterien-Stamms, anschließender Extraktion und chromatographischer Reinigung konnten zwei Sekundärmetabolite von *Paraliomyxa Miuraensis* isoliert werden: Miuraenamid A und Miuraenamid B. Durch ESI-TOF MS konnte jeweils die Summenformel bestimmt werden. Für Miuraenamid A wurde außerdem nachgewiesen, dass ein Brom-Atom in der Struktur vorhanden ist, für Miuraenamid B wurde ein Iod-Atom nachgewiesen. Durch IR-Analyse wurde deutlich, dass die Miuraenamide drei Amid-Bindungen besitzen und somit eine Peptidstruktur aufweisen. Durch NMR-Messungen wurde schließlich die Grundstruktur der Miuraenamide aufgeklärt, allerdings konnte zu diesem Zeitpunkt weder die absolute noch die relative Konfiguration aufgeklärt werden (Abb. 2.22).^[9]

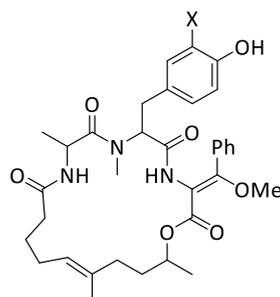


Abbildung 2.22 Grundstruktur der Miuraenamide: Miu A: X = Br, Miu B: X = I.

Ojika *et al.* berichteten im Jahr 2008 von der Isolierung weiterer Miuraenamide. Durch die langsame Wachstumsrate war eine sehr lange Kultivierungszeit von 18 Tagen notwendig. Nach Extraktion und Aufreinigung mit Hilfe von HPLC konnten sie neben Miuraenamid A und B ein weiteres Derivat, Miuraenamid E, isolieren (Abb. 2.23). Durch säulenchromatographische Aufreinigung der gesammelten und vereinigten HPLC-Nebenfraktionen konnten sie außerdem die Miuraenamide C und D isolieren. Nach erneuter HPLC-Aufreinigung einer polaren Fraktion wurde in geringen Mengen schließlich auch Miuraenamid F isoliert.^[107]

Anhand von MS- und IR-Analysen wurden die Summenformeln der neu isolierten Derivate bestimmt (Abb. 2.23). Durch ^1H - ^1H -COSY-Messungen von Miuraenamid A konnten Ojika et al. sowohl die Doppelbindung, Teile des Alkan-Grundgerüsts und ein Teil der Esterbindung nachgewiesen werden. Außerdem konnten sie zunächst einen Teil eines Phenyl-Restes, einen weiteren 1,2,4-substituierten Phenyl-Rest, sowie ein Amid identifizieren. Durch ^1H -NMR-Spektroskopie zeigte sich, dass Miuraenamid A drei Methylgruppen besitzt, wovon eine an einem Kohlenstoff-Atom sitzt, eine andere an einem Stickstoff- und eine dritte an einem Sauerstoff-Atom. Mit Hilfe von HMQC-Experimenten konnten sie die direkten Proton-Kohlenstoff-Verbindungen analysieren. Die Struktur des β -Methoxyacrylat-Restes konnten sie mit Hilfe von HMBC-Messungen bestimmen. Die Konfiguration der beiden Doppelbindungen wurden mit Hilfe von NOESY-Experimenten nachgewiesen. Die Konfigurationen von Miuraenamid B und C wurden analog zu Miuraenamid A bestimmt. Hierbei unterschied sich jeweils nur die substituierte Phenyl-Einheit. Durch die chemische Verschiebung im ^{13}C -Spektrum wurde klar, dass sich die Halogene bei Miuraenamid A, B und C an identischer Stelle befinden. Wie bereits von Iizuka *et al.* berichtet, ist Miuraenamid B mit einem Iod-Atom substituiert.^[9] Miuraenamid C besitzt nach Ojika et al. ein Chlor-Atom am Tyrosin-Ring. MS-Analysen zeigten, dass Miuraenamid D die gleiche Masse wie Miuraenamid A besitzt. Durch NMR-Studien wurde nun deutlich, dass es sich um ein Isomer handeln muss. Die chemischen Verschiebungen des Polyketid-Teils waren hochfeldverschoben, die des Peptid-Teils tieffeldverschoben. Dadurch schlossen Ojika *et al.*, dass die Doppelbindung des β -Methoxyacrylat-Restes *Z*-konfiguriert sein muss. Dies wurde anschließend durch NOE-Korrelationen bewiesen. Anhand von MS-Analysen konnte ebenfalls die Summenformel von Miuraenamid E nachgewiesen werden. Dieses Derivat besitzt insgesamt ein Kohlenstoff-Atom und zwei Wasserstoff-Atome weniger als Miuraenamid A. Durch NMR-Studien konnte nachgewiesen werden, dass Miuraenamid E keinen Methylenolether, sondern ein Keton an entsprechender Position besitzt. Durch COSY- und HMBC-Messungen konnte nachgewiesen werden, dass es sich um einen Benzoyl-Rest handelt und die restliche Grundstruktur, der von Miuraenamid A entspricht. Miuraenamid F weist in der Summenformel verglichen mit Miuraenamid A ein weiteres Sauerstoffatom auf. Durch analoge NMR-Studien konnten Ojika *et al.* nachweisen, dass es sich dabei um ein am Polyketid hydroxyliertes Derivat handelt. Die absolute Konfiguration dieses zusätzlichen Alkohols wurde mit Hilfe der Mosher-Methode bestimmt, indem die ^1H NMR-Daten der (*S*)- und (*R*)-MTPA-Ester miteinander verglichen wurden.^[107]

Um die absolute Konfiguration der Miuraenamide zu bestimmen, versuchten Ojika *et al.* zunächst durch Kristallisation eine Röntgenstruktur zu erhalten. Dies gelang jedoch nicht. Durch Umsetzung von Miuraenamid A mit 2 N HCl kam es außerdem zu einer Retro-Aldol-Reaktion und damit zur Abspaltung der β -Methoxyacrylat-Einheit. Die Konfigurationsbestimmung gelang ihnen schließlich durch Anwendung der Mosher- und der Marfey-Methode.^[108,109] Durch basische Spaltung der Esterbindung und anschließender Umsetzung mit (*R*)- bzw. (*S*)-MTPA-Cl konnten sie anhand von ^1H - ^1H -COSY-Experimenten die Konfiguration des sekundären Alkohols bestimmen. Die Konfiguration der Aminosäuren bestimmten sie nach Hydrolyse des Macrocyclus durch Umsetzung mit L- bzw. D-FDLA. Durch HPLC-Messungen und Vergleich mit bekannten Proben wurde deutlich, dass Alanin und Tyrosin L- und D-Konfiguration aufweisen (vgl. Abb. 2.23).^[107]

Kenntnisstand

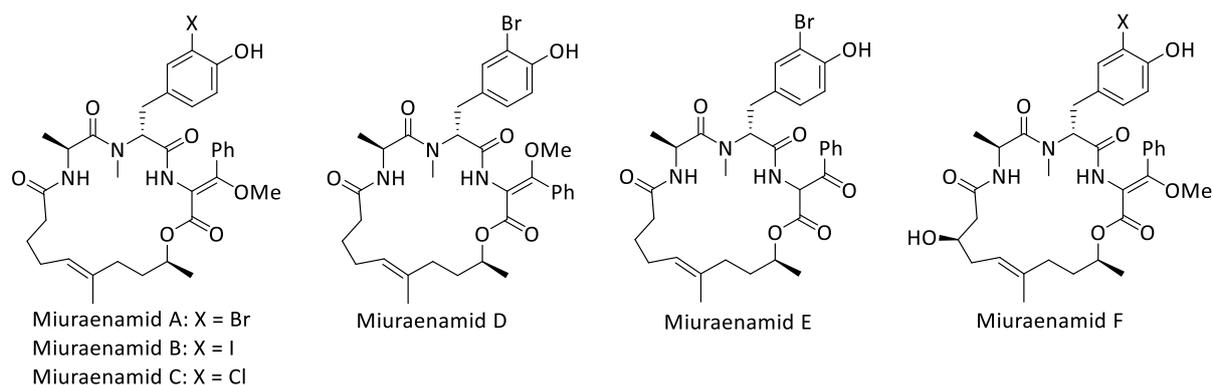


Abbildung 2.23 Miuraenamide A-F mit absoluter Konfiguration.

2.4.2 Totalsynthese von Miuraenamiden

Die erste Totalsynthese von Miuraenamiden wurde im Jahr 2015 von Kazmaier *et al.* beschrieben. Retrosynthetisch betrachtet sollte es möglich sein die Miuraenamide A und D aus Miuraenamid E durch O-Methylierung herzustellen (Abb. 2.24). Um eine möglichst flexible Synthese der Miuraenamide zu ermöglichen, sollte die ungewöhnliche Aminosäure mit der β -Methoxyacrylat-Einheit am C-Terminus erst in einem späten Schritt der Synthesesequenz durch Acylierung der Glycin-Einheit aufgebaut werden. Dadurch sollte auch die Möglichkeit gegeben sein, durch Einführung unterschiedlichster Substituenten an dieser Glycin-Einheit in einer späten Synthesestufe Miuraenamid-Derivate aufzubauen. Der Ringschluss des Depsipeptids sollte durch eine Macrolactamisierungs-Reaktion erfolgen. Das entsprechende lineare Depsipeptid kann anschließend in einen Polyketid- und einen Tripeptid-Baustein, welcher aus den einzelnen Aminosäuren aufgebaut werden kann, unterteilt werden.^[11,12]

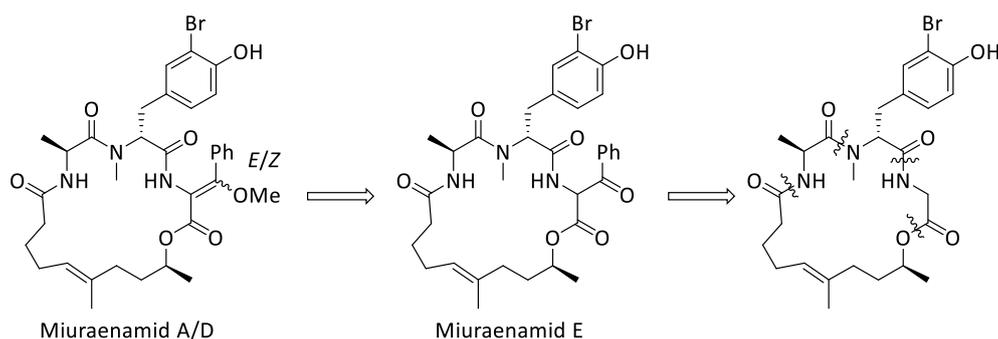
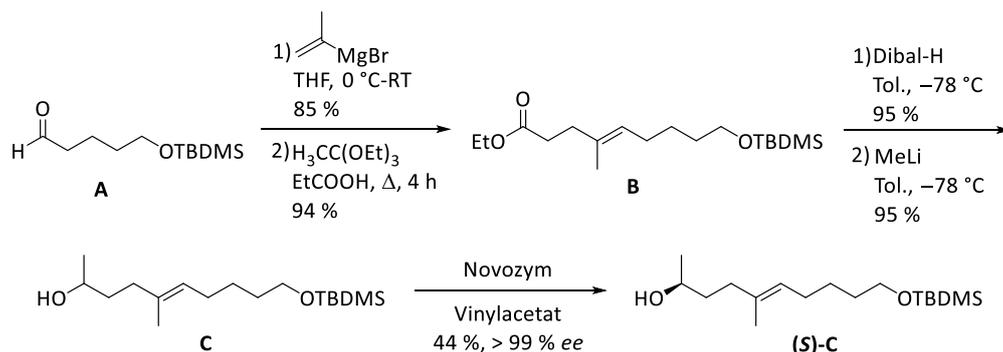


Abbildung 2.24 Retrosynthese der Miuraenamide A, D und E nach Kazmaier.

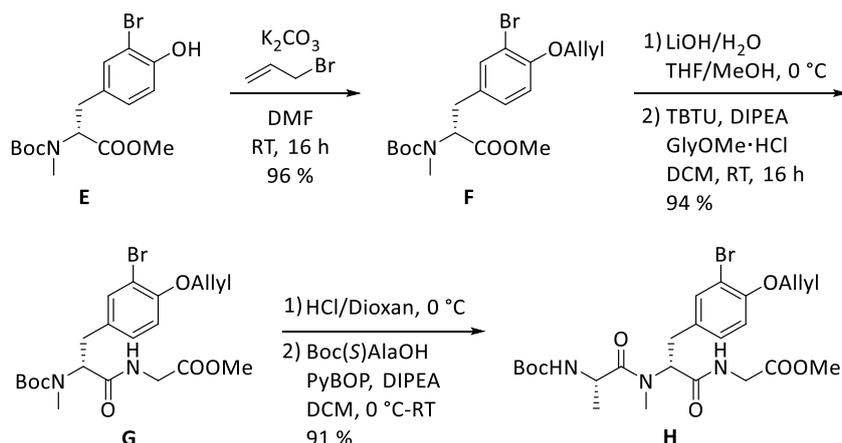
Um den Polyketid-Baustein aufzubauen, wurde vom literaturbekannten TBDMS-geschützten Pentanal-Derivat **A** ausgegangen (Schema 2.11).^[110] Es erfolgte zunächst eine Grignard-Reaktion mit Isopropenylmagnesiumbromid und anschließend eine Johnson-Claisen-Umlagerung zum γ,δ -ungesättigten Ester **B**. Diese Umlagerung bildete den Schlüsselschritt in der Polyketid-Synthese. Der Ester wurde anschließend mit Dibal-H zum Aldehyd reduziert und mit Methyllithium umgesetzt. Der sekundäre Alkohol **C** wurde im letzten Schritt der Polyketid-Synthese mit Novozym

435 in einer kinetischen Racematspaltung umgesetzt, um den enantiomerenreinen (*S*)-konfigurierten Alkohol (**S**-**C**) zu erhalten.^[11,12]



Schema 2.11 Synthese des Polyketid-Bausteins der Miuraenamids.

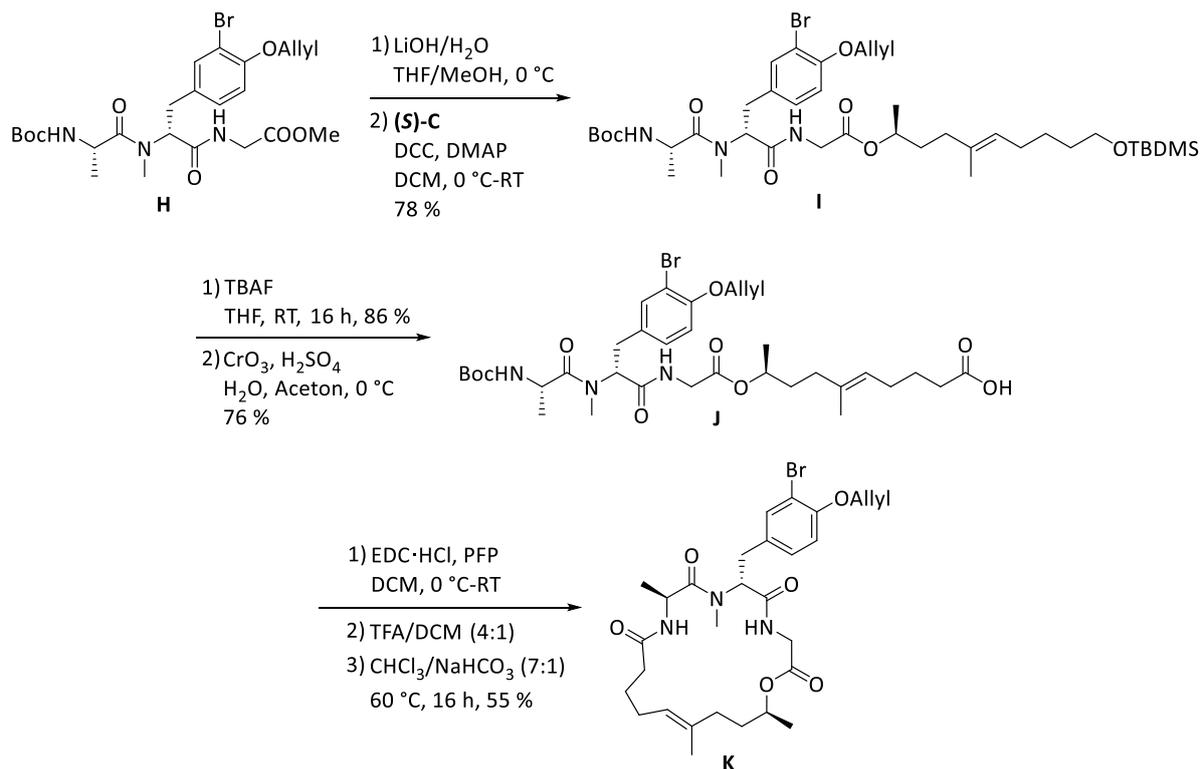
Zur Synthese des Tripeptid-Bausteins wurde zunächst das literaturbekannte, bromierte Tyrosin **E**^[111] an der Hydroxyfunktion Allyl-geschützt (Schema 2.12). Anschließend erfolgte die Verseifung des Tyrosin-Derivats **F** und die Knüpfung von Glycin unter Verwendung von TBTU zum Dipeptid **G**. Nach Boc-Entschützung mit HCl wurde das Dipeptid mit Boc-L-Alanin mit Hilfe von PyBOP geknüpft, um das entsprechende Tripeptid **H** zu erhalten.^[11,12]



Schema 2.12 Synthese des bromierten Tripeptids **H**.

Zur Synthese des linearen Depsipeptids wurde das Tripeptid **H** zunächst verseift und anschließend in einer Steglich-Veresterung mit dem Polyketid-Baustein (**S**-**C**) umgesetzt (Schema 2.13). Durch Umsetzung mit TBAF konnte der Alkohol isoliert werden und nachfolgende Jones-Oxidation lieferte die entsprechende Säure **J**. Für die Oxidation wurden mehrere Reagenzien, wie z.B. TEMPO oder DMP, getestet, allerdings konnte erst durch Verwendung von CrO₃ in einer Jones-Oxidation eine gute Ausbeute erzielt werden. Ausgehend von der Säure erfolgte zunächst die Aktiv-Esterbildung mit Pentafluorphenol und EDC·HCl. Mit TFA wurde die Boc-Gruppe abgespalten und die Macrolactamisierung zu **K** erfolgte schließlich durch Zutropfen des Depsipeptids in ein Zweiphasengemisch aus Chloroform und NaHCO₃.^[11,12]

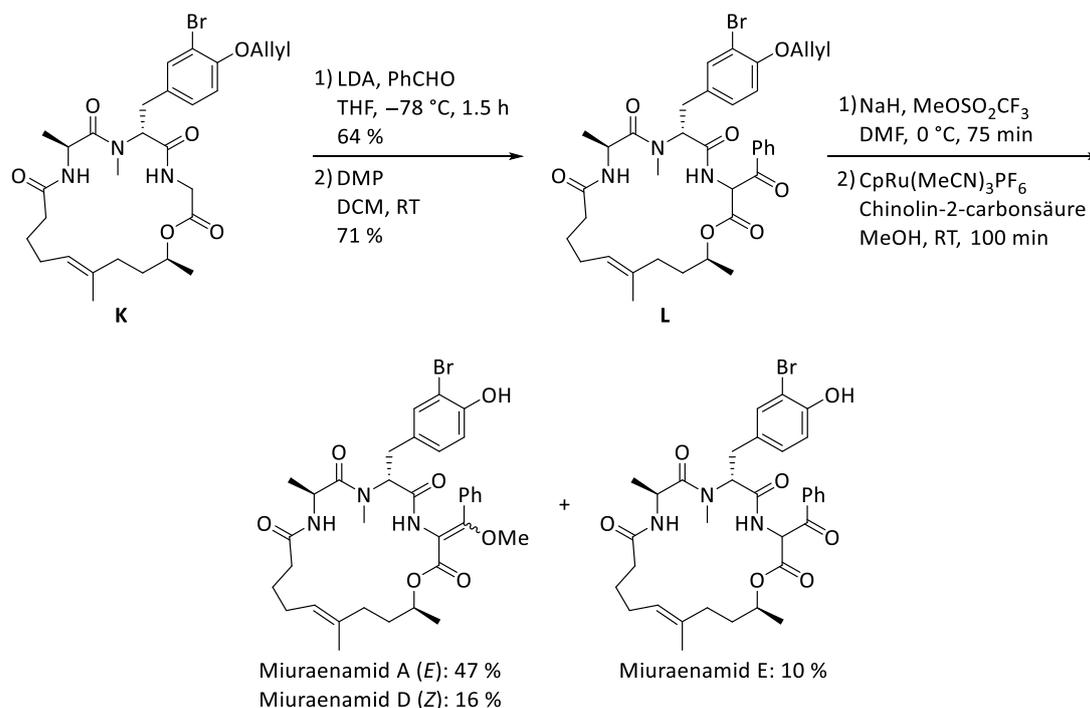
Kenntnisstand



Schema 2.13 Synthese der Miuraenamid-Vorstufe **K**.

Die Miuraenamide sollten aus dem Macrocyclus **K** durch Derivatisierung der Glycin-Einheit aufgebaut werden. Der Benzoylrest wurde zunächst durch Acylierung mit aktivierten Benzoesäurederivaten eingeführt. Da dies jedoch nur mit einer maximalen Ausbeute von 40 % möglich war, wurde schließlich ein zweistufiges Verfahren verwendet (Schema 2.14). In einer Aldol-Reaktion mit Benzaldehyd wurde zunächst der Alkohol hergestellt. Bei dieser Reaktion entstanden mehrere Stereoisomere, welche jedoch infolge der Synthese von Miuraenamid **A** bzw. **D** wieder entfernt werden. Die isomeren Alkohole wurden im nächsten Schritt mit Hilfe von DMP zum Keton oxidiert. Das β -Keto-Derivat **L** wurde anschließend mit Natriumhydrid und Methyltriflat umgesetzt. Diese Reaktion verlief unvollständig und somit konnte neben den *E*- und *Z*-substituierten Derivaten auch das Keton erhalten werden. Da allerdings alle drei Derivate zu Miuraenamiden führten, wurde das Gemisch mit einem Ruthenium-Katalysator Allyl-entschützt. So konnten die Miuraenamide **A**, **D** und **E** in einer einzigen Reaktionssequenz synthetisiert werden.^[11,12]

Kenntnisstand



Schema 2.14 Synthese von Miuraenamid A, D und E nach Karmann.

Miuraenamid A konnte in reiner Form erhalten werden, während Miuraenamid D immer noch in geringem Anteil mit Miuraenamid E verunreinigt war. Kazmaier *et al.* schlossen daraus, dass das *Z*-Isomer schneller hydrolysiert als das *E*-Isomer und es sich bei Miuraenamid E eventuell nur um ein Artefakt der Naturstoff-Isolierung handeln könnte.^[11]

Neben der Totalsynthese der Miuraenamids A, D und E wurden von Karmann zahlreiche weitere Miuraenamid-Derivate hergestellt (Abb. 2.25). Es wurden vereinfachte Derivate mit unterschiedlichen Halogenierungsmustern des Tyrosins und mit der Glycin-Einheit an der C-terminalen Position hergestellt (links). Unter anderem wurde im Rahmen einer SAR-Studie das Stereozentrum am Polyketid-Baustein invertiert bzw. weggelassen (mitte). Außerdem wurden weitere Derivate durch Modifikation der Glycin-Einheit synthetisiert (rechts). Dazu wurden beispielsweise verschiedene Aldehyde in der vorher beschriebenen Aldol-Reaktion umgesetzt. Außerdem wurde die Glycin-Einheit durch allylische Alkylierungs-Reaktionen, sowie Michael-Additionen modifiziert.^[12]

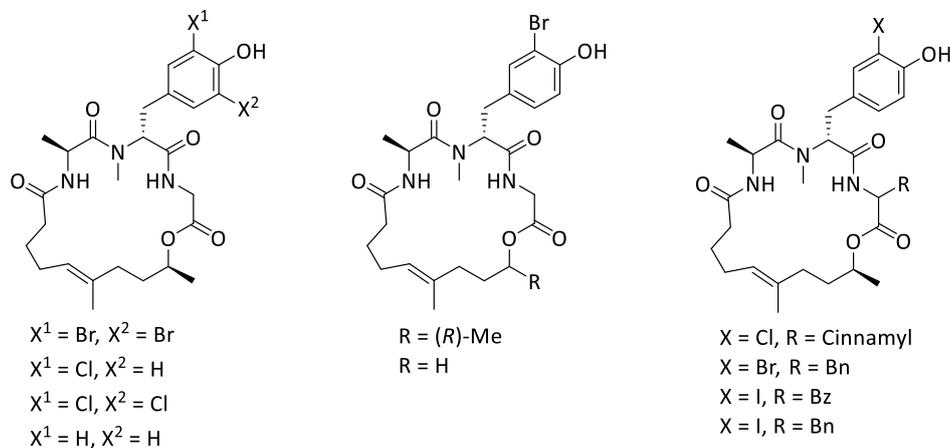


Abbildung 2.25 Beispiele einiger von Karmann synthetisierter Derivate.

Eine weitere Totalsynthese der Miuraenamide **A** und **D** wurde 2016 von Ojima *et al.* veröffentlicht. Die Retrosynthese verläuft zunächst analog zur Synthese von Kazmaier *et al.* über ein Phenylserin-Derivat. Anders als bei Kazmaier *et al.* sollte diese unnatürliche Aminosäure am C-Terminus jedoch bereits in einer frühen Synthesestufe eingebaut werden (Abb. 2.26). Ojima *et al.* unterteilten den Macrocyclus in einen Polyketid-Baustein, einen Dipeptid-Baustein bestehend aus Alanin und Tyrosin, sowie den unnatürlichen Serin-Baustein.^[112]

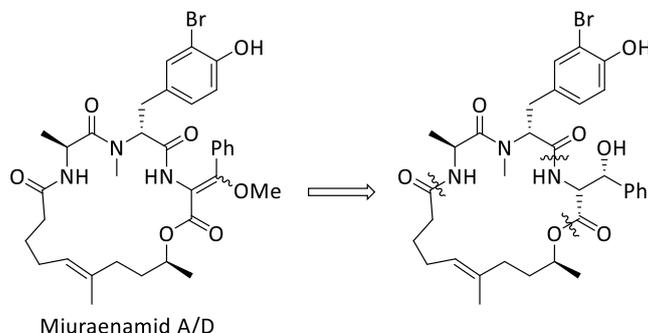
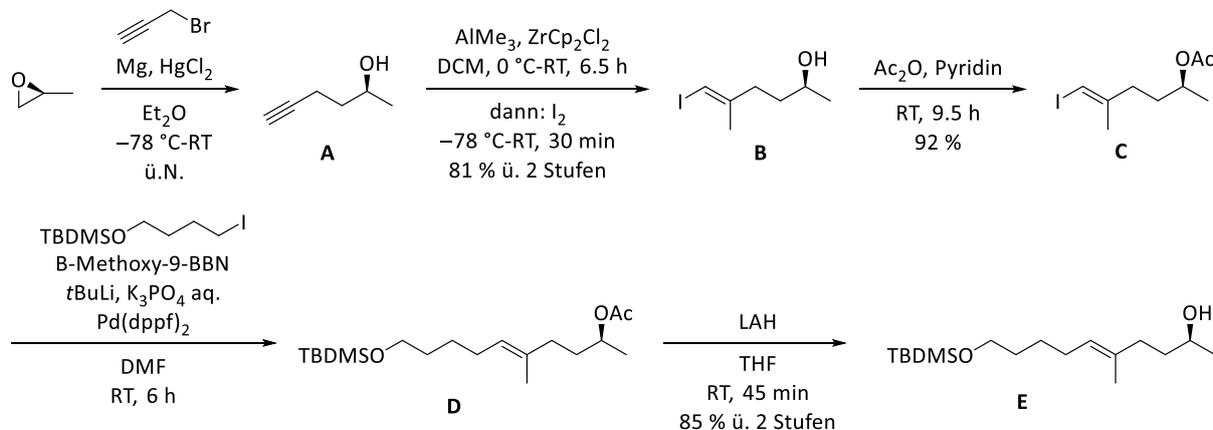


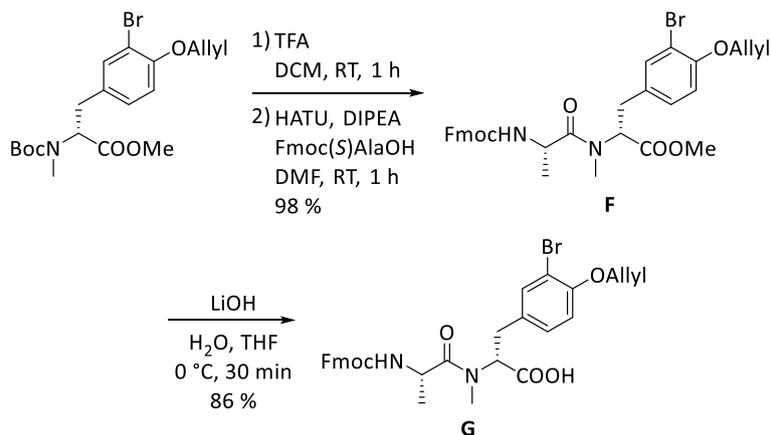
Abbildung 2.26 Retrosynthese der Miuraenamide **A** und **D** nach Ojima.

Zur Synthese des Polyketid-Bausteins wurde zunächst (*S*)-(-)-Propylenoxid in einer HgCl_2 -katalysierten Grignard-Reaktion mit Propargylbromid zu **A** umgesetzt (Schema 2.15). Anschließend erfolgte eine Umsetzung mit Methylaluminium zum Vinyl-iod-Derivat **B**. Nach Schützung der Hydroxyfunktion als Acetat **C**, erfolgte eine Suzuki-Miyaura-Kupplung, welche den Schlüsselschritt dieser Polyketid-Synthese darstellt. Durch Entfernung der Acetat-Gruppe mit Hilfe von LAH wurde der gewünschte Polyketid-Baustein **E** erhalten.^[112]



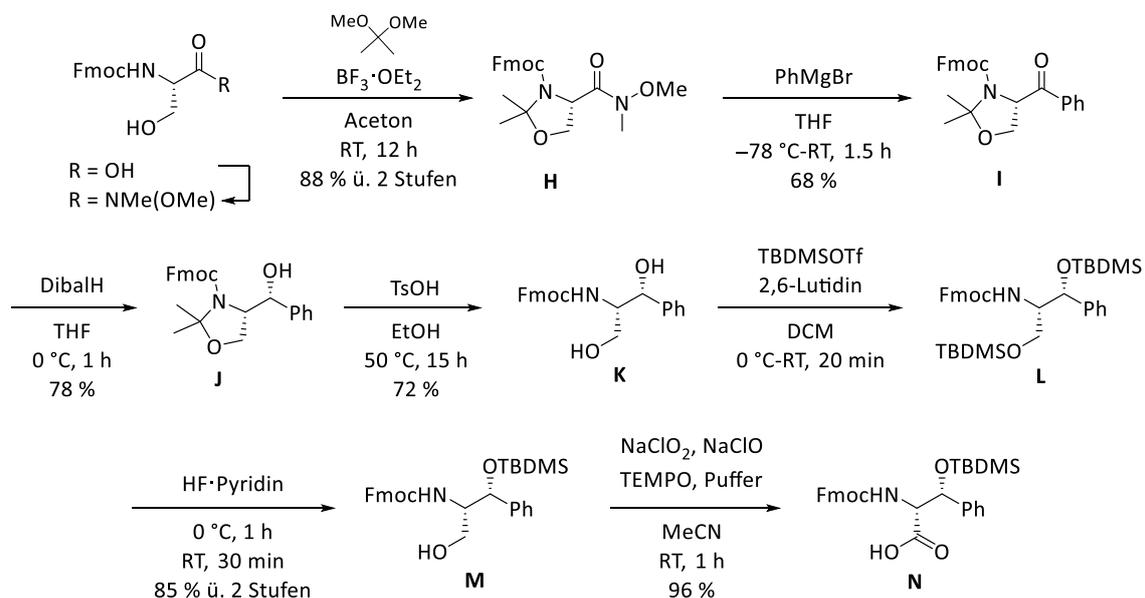
Schema 2.15 Synthese des Polyketid-Bausteins nach Ojima.

Das Bromtyrosin-Derivat zum Aufbau des Dipeptids wurde analog zur Synthese von Karmann *et al.* hergestellt. Nach Boc-Entschützung mit TFA erfolgte die Peptidknüpfung zu **F** mit Hilfe von HATU als Knüpfungsreagenz (Schema 2.16). Verseifung mit LiOH lieferte die gewünschte Dipeptid-Säure **G**.



Schema 2.16 Synthese des Dipeptids nach Ojima.

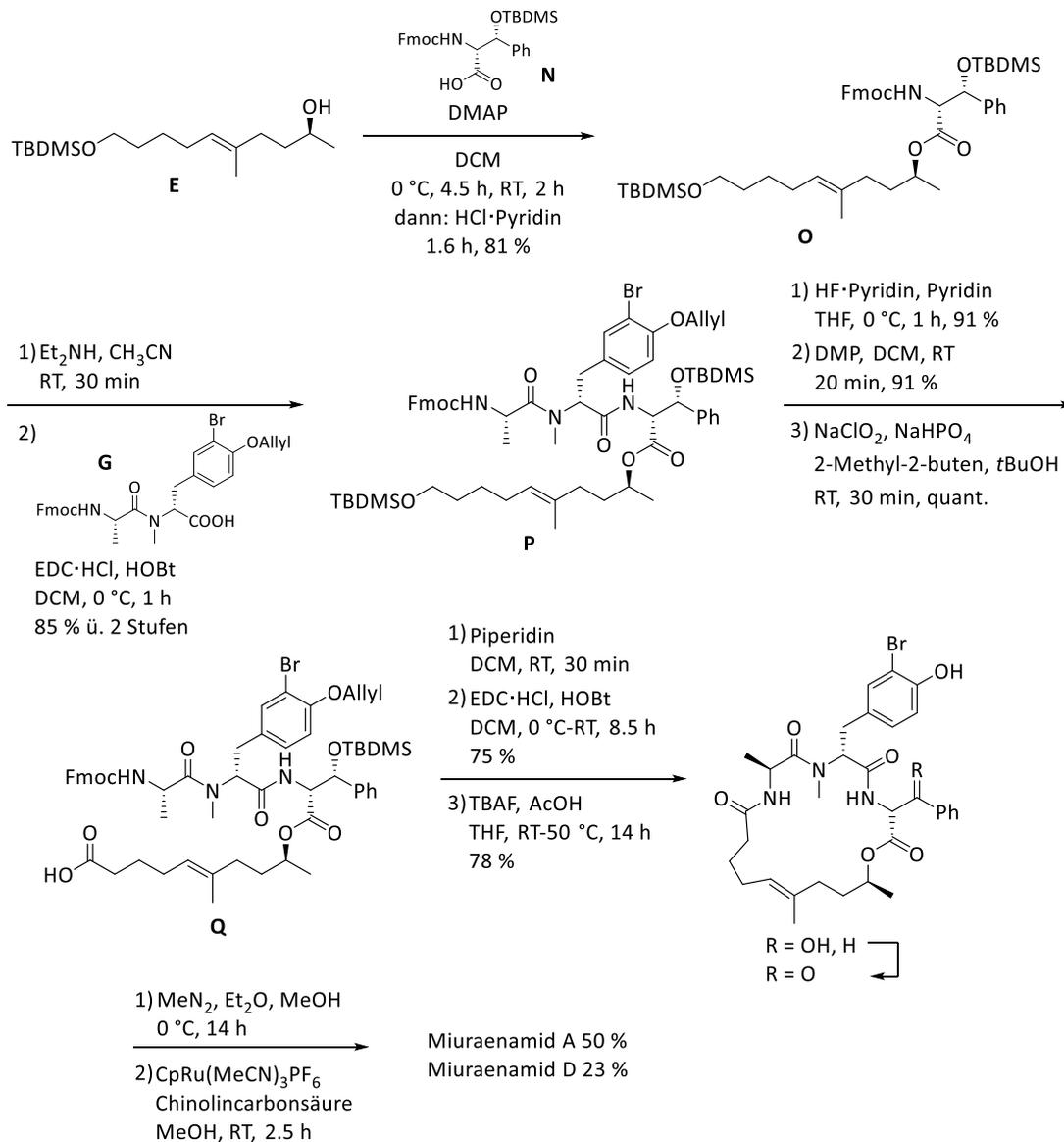
Zur Synthese des unnatürlichen Serin-Bausteins wurde von Fmoc-geschütztem Serin ausgegangen (Schema 2.17). Der erste Schritt war die Umwandlung in das entsprechende, literaturbekannte Weinreb-Amid.^[113] Nach Schützung mit 2,2-Dimethoxypropan erfolgte ausgehend von **H** eine Grignard-Reaktion mit Phenylmagnesiumbromid zum Keton **I**. Die Reduktion mit DibalH lieferte den entsprechenden Alkohol **J** in enantiomerenreiner Form. Im Anschluss folgte zunächst die Ringöffnung mit anschließender TBDMS-Schützung der beiden Hydroxy-Gruppen zu Verbindung **L**. Nach Mono-Entschützung des primären Alkohols wurde die Hydroxygruppe oxidiert und die unnatürliche Aminosäure **N** wurde erhalten.^[112]



Schema 2.17 Synthese der unnatürlichen Phenylserin-Aminosäure.

Das Phenylserin-Derivat **N** wurde im ersten Schritt mit dem Alkohol **E** verestert (Schema 2.18). Im Anschluss erfolgten die Fmoc-Abspaltung, sowie die Knüpfung mit dem vorher hergestellten Dipeptid **G** zum linearen Depsipeptid **P**. Nach der TBDMS-Abspaltung wurde der Alkohol in einer Dess-Martin-Oxidation und einer anschließenden Pinnick-Oxidation in die entsprechende Säure **Q** überführt. Die Macroclactamisierung wurde mit Hilfe von EDC·HCl durchgeführt. Es folgten die TBDMS-Abspaltung am Serin, sowie die Oxidation des Alkohols wie von Karmann beschrieben. Durch Umsetzung mit Diazomethan konnten die entsprechenden Methylenolether gewonnen

werden. Allyl-Entschützung nach der Methode von Karmann et al. lieferte schließlich die Miuraenamide A und D.^[112]



Schema 2.18 Synthese der Miuraenamide A und D nach Ojima.

2.4.3 Biologische Aktivitäten

Miuraenamid A und B besitzen anti-*Phytophthora* Aktivität und inhibieren beide den phytopathogenen Oomyceten *Phytophthora capsici*. Eine Aktivität gegen Bakterien konnten Iizuka et al. allerdings nicht nachweisen. Da die Miuraenamide eine β -Methoxyacrylat-Einheit besitzen und solche Metaboliten für ihre anti-fungalen Eigenschaften bekannt sind, wurde außerdem die Inhibition der NADH Oxidase evaluiert. Es zeigte sich, dass die Miuraenamide mit einer Aktivität von 100 μM die Atmungskette inhibieren und deshalb vermutlich das Elektronentransfersystem der mitochondrialen Atmungskette als zelluläres Target besitzen.^[9]

Nachdem Iizuka *et al.* bereits nachweisen konnten, dass die Miuraenamide A und B phytopathogene Eigenschaften besitzen, beschrieben Ojika *et al.* die Evaluierung der neu entdeckten Derivate C-F (vgl. Abb. 2.23).^[9,107] So konnte gezeigt werden, dass die Art des Halogenatoms an der Tyrosin-Position keinen Einfluss auf die Aktivität gegen *Phytophthora* besitzt. Miuraenamid E zeigt eine deutlich niedrigere anti-*Phytophthora*-Aktivität, was Ojika *et al.* mit der fehlenden β -Methoxyacrylat-Einheit begründen. Auch im Falle des an der C-terminalen Aminosäure *Z*-konfigurierten Miuraenamid D konnte ein Einbruch in der Aktivität beobachtet werden. Daraus wurde deutlich, dass die Präsenz und die Konfiguration der β -Methoxyacrylat-Einheit eine entscheidende Rolle für die anti-phytopathogene Aktivität spielt. Die durch Hydrolyse geöffneten, linearen Derivate, zeigten eine deutlich niedrigere Aktivität. Die macrocyclische Grundstruktur scheint also essenziell wichtig für die anti-*Phytophthora*-Aktivität zu sein.^[107]

Im Jahr 2011 führten Sumiya *et al.* erste Studien mit Miuraenamid A an HeLa-Zellen durch. Die HeLa Zelllinie wurde erstmals 1951 aus Gebärmutterhals-Krebszellen isoliert und konnte als erste menschliche Zelllinie kontinuierlich *in vitro* kultiviert werden.^[114,115] Anhand der Experimente mit HeLa-Zellen wollten Sumiya *et al.* Aktin als bis dahin unbekanntes Target von Miuraenamid A identifizieren.^[10]

In ihren Experimenten versetzten Sumiya *et al.* HeLa-Zellen mit verschiedenen Naturstoffen und analysierten die Zellmorphologie anhand der Kernprotrusion. Zur Analyse wurden die Naturstoffe Fluoreszenzfärbung unterzogen und es wurde ein automatisiertes Bildgebendes Verfahren verwendet (Abb. 2.27). Als Referenz wurden einerseits bekannte Aktin-Inhibitoren wie Jasplakinolid (links), Latrunculin A und Cytochalasin D und andererseits Naturstoffe, die Aktin nicht inhibieren, wie z.B. Actinomycin D und Trichostatin A verwendet. Als Kontrollexperiment diente DMSO (mitte). Im Experiment mit Miuraenamid A (rechts) zeigt sich, dass der Macrocyclus keinen Effekt auf Mikrotubuli (grün) hat, allerdings eine Aggregation von Aktin bewirkt (rot).^[10]

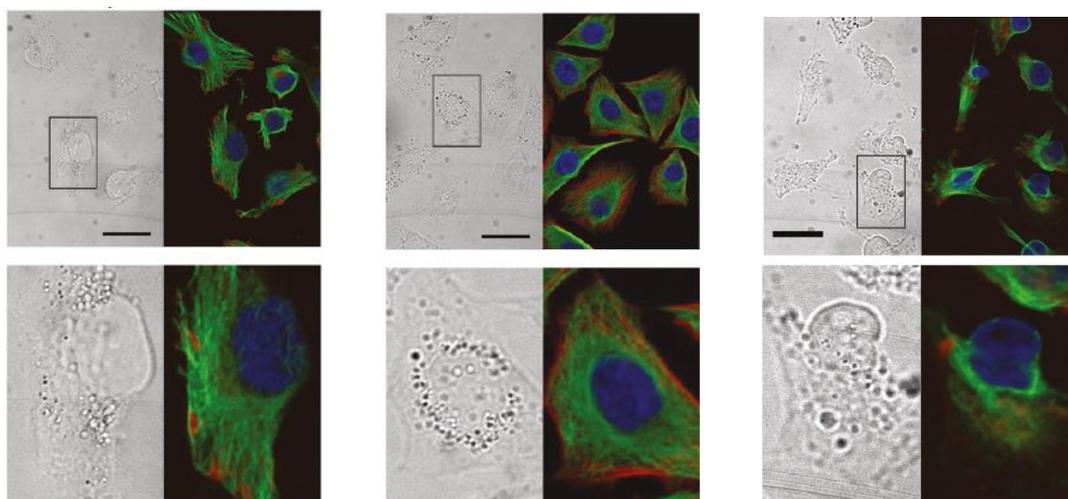


Abbildung 2.27 Darstellung der HeLa-Zellen bei Behandlung mit Jasplakinolid (links), DMSO (mitte) und Miuraenamid A (rechts), blau: DNA, grün: anti- α -Tubulin (Mikrotubuli), rot: Aktinfilament.^[10]

Zur Analyse wurde die Fläche des Cytoplasmas in Bezug zum Abstand zwischen Zellkern und Zelle gesetzt. Miuraenamid A reihte sich dabei im Bereich der bekannten Verbindungen, die Aktin als Target besitzen, ein. Um zu beweisen, dass die Kernprotrusion nur bei Naturstoffen, welche Aktin als Target besitzen, auftritt, wurden Kontrollexperimente mit anderen Verbindungen, die toxisch auf das Cytoskelett wirken, durchgeführt. Die Kontrollexperimente verliefen alle wie erwartet negativ und zeigten keine Protrusion (Verformung) des Zellkerns. Daraus folgerten Sumiya *et al.*,

dass zellpermeable Verbindungen, die Aktin als Target besitzen, die Protrusion in HeLa-Zellen selektiv verursachen. Dabei spielt es allerdings keine Rolle, ob die Naturstoffe Aktinfilamente stabilisieren oder destabilisieren. Deshalb wurden weitere Experimente durchgeführt, um herauszufinden, ob Miuraenamid A, wie vermutet, Aktin stabilisiert (Abb. 2.28).^[10]

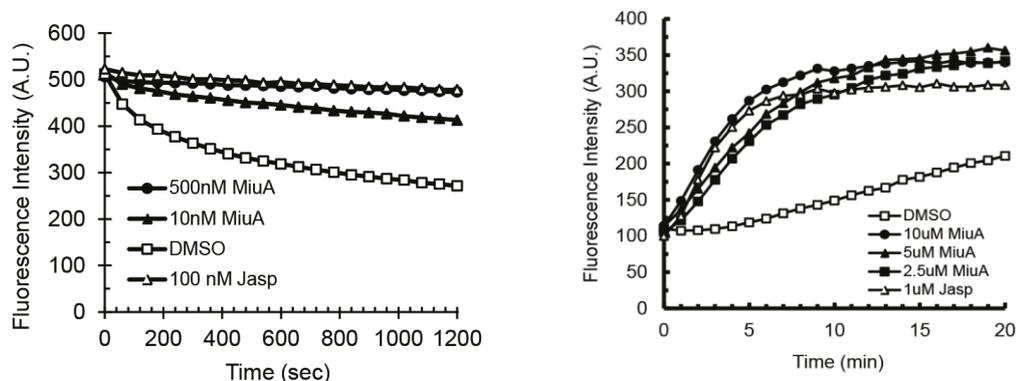


Abbildung 2.28 Effekt von Miuraenamid A auf die Depolymerisation (links) und die Polymerisation (rechts) von Aktin *in vitro* (Jasp=Jasplakinolid).^[10]

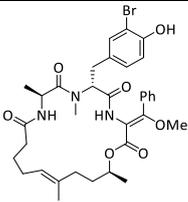
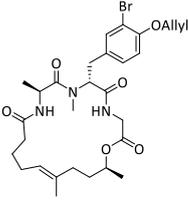
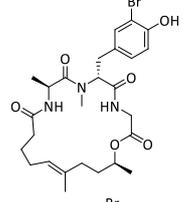
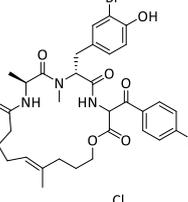
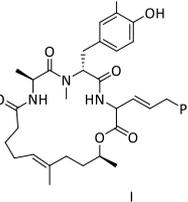
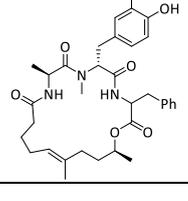
Sumiya *et al.* konnten zeigen, dass Miuraenamid A die Depolymerisation von F-Aktin konzentrationsabhängig inhibiert (Abb. 2.28 links). Die Experimente zeigten außerdem, dass die Polymerisation von Pyren-gelabeltem G-Aktin in Anwesenheit von Miuraenamid A konzentrationsabhängig verstärkt wird (Abb. 2.28, rechts). Dadurch konnte bewiesen werden, dass Miuraenamid A Aktin als Target besitzt und Aktinfilamente stabilisiert.^[10]

Aufgrund seines Einflusses auf Aktin wurde Miuraenamid A für weitere Forschungen an Aktin verwendet. Moser *et al.* beschäftigten sich 2017 mit der Inhibition von Poren-basierter Zellmigration durch subtoxische Dosen an Miuraenamid A. Es wurde gezeigt, dass bei Tumorzellen, die mit sehr niedrig- und damit nicht-toxisch-dosiertem Miuraenamid A über einen längeren Zeitraum behandelt wurden, keine cytotoxischen Effekte auftraten. Allerdings wurde die Migration durch die Einwirkung des Macrocyclus, trotz der sehr niedrigen Dosierung, beeinflusst. Es kommt zur erhöhten Steifheit des Zellkerns und zur Veränderung des Proteoms. Diese Studien und Erkenntnisse stellen einen ersten Schritt dar, Aktin in Zukunft möglicherweise als anti-Krebs Target in klinischen Studien adressieren zu können.^[38]

In einer weiteren Studie wurde der Einfluss von Miuraenamid A auf die transkriptionelle Regulation in verschiedenen Primärzellen untersucht. Dazu wurde Miuraenamid A mit seinen Aktin-polymerisierenden Eigenschaften mit Latrunculin B, einem Aktin-depolymerisierenden Naturstoff, verglichen. Die Untersuchungen zeigten, dass beide Vertreter einen gegenteiligen Effekt im Hinblick auf den Aktin-Gehalt im Zellkern zeigen. Gleichzeitig wird allerdings die Polymerisation von Aktin innerhalb des Zellkerns, sowie die transkriptionelle Regulation nicht beeinflusst. Aktin-bindende Verbindungen regulieren die Transkription über den Einfluss auf den cytoplasmatischen G-Aktin-Gehalt. Transkriptionelle Prozesse, die der Polymerisation innerhalb des Zellkerns unterliegen, sowie das F-Aktin-Netzwerk werden weder von Miuraenamid A, noch von Latrunculin B beeinflusst.^[116]

Die von Karmann synthetisierten Miuraenamid-Derivate wurden im Rahmen einer SAR-Studie allesamt biologisch evaluiert. Es wurde jeweils die halb-inhibitorische Konzentration (IC₅₀) gegen zwei humane Krebszelllinien bestimmt. In Tabelle 2.1 sind beispielhaft einige der aktivsten Derivate aufgeführt.^[12]

Tabelle 2.1 Beispiele einiger Miuraenamid-Derivate von Karmann mit IC_{50} -Werten gegen *HCT-116* und *U-2 OS*

| Eintrag | Struktur | <i>HCT-116</i> IC_{50} | <i>U-2 OS</i> IC_{50} |
|---------|---|--------------------------|-------------------------|
| 1 |  | 5.8 nM | 9.2 nM |
| 2 |  | 1.10 μ M | - |
| 3 |  | 1.2 nM | 4.8 nM |
| 4 |  | 10.9 nM | 46.2 nM |
| 5 |  | < 0.9 nM | < 0.9 nM |
| 6 |  | 1.4 nM | < 0.9 nM |

Zum Vergleich sind zunächst die IC_{50} -Werte von Miuraenamid A (Eintrag 1) angegeben (Tabelle 2.1). Anhand zahlreicher Derivate konnte gezeigt werden, dass die freie Hydroxyfunktion am Tyrosin entscheidend für eine hohe Aktivität der Miuraenamide ist (Eintrag 2-3). Ebenso ist das Vorhandensein eines Halogenatoms essenziell. Karmann synthetisierte außerdem dihalogenierte Miuraenamid-Derivate, welche allerdings eine geringere Aktivität aufwiesen, als die monohalogenierten Derivate. Es wurde deutlich, dass das Stereozentrum im Polyketid-Baustein ohne großen Einbruch der cytotoxischen Aktivität vernachlässigt werden kann (Eintrag 4). Die Aktivitäten sind bereits für die vereinfachten Glycin-Derivate (Eintrag 3) höher als die des Naturstoffs (Eintrag 1) selbst. Es ist allerdings möglich, die cytotoxische Aktivität durch Modifikation dieser Glycin-Einheit weiter zu steigern (Eintrag 5-6).^[12]

3 | Aufgabenstellung

Die erste Totalsynthese der Miuraenamide wurde 2015 von Karmann et al. veröffentlicht und seitdem konnten bereits einige neue Naturstoff-Derivate synthetisiert werden. Es stellte sich heraus, dass die C-terminale Position des Tripeptid-Bausteins variabel ist, denn sowohl vereinfachte Derivate mit einer Glycin-Einheit als auch substituierte Derivate mit einer apolaren Seitenkette zeigten hohe cytotoxische Aktivitäten gegen humane Krebszelllinien im unteren nanomolaren Bereich.^[11,12]

Ziel dieser Arbeit sollte die Synthese weiterer Miuraenamide mit unterschiedlichsten Modifikationen am Macrocyclus sein (Abb. 3.1). Im Rahmen einer SAR-Studie sollte getestet werden, inwiefern Veränderungen am Grundgerüst der Miuraenamide toleriert werden bzw. eine Verbesserung der cytotoxischen Aktivität bewirken können. Insgesamt sollten dazu vier verschiedene Positionen des Macrocyclus variiert werden. Im Polyketid-Baustein sollte eine Verschiebung der Doppelbindung und der Methylgruppe von den Positionen 15 und 16 zur Position 14 erfolgen (grün). Außerdem war es von Interesse die Esterbindung durch eine Amidbindung zu ersetzen (blau), da dies bereits bei anderen bekannten Naturstoffen, wie z.B. bei Epothilon,^[61] zu einer Steigerung der Aktivität führen konnte. Innerhalb des Tripeptid-Bausteins sollten die Positionen des ursprünglichen Tyrosins (gelb) und die der C-terminalen Aminosäure (rot) variiert werden.

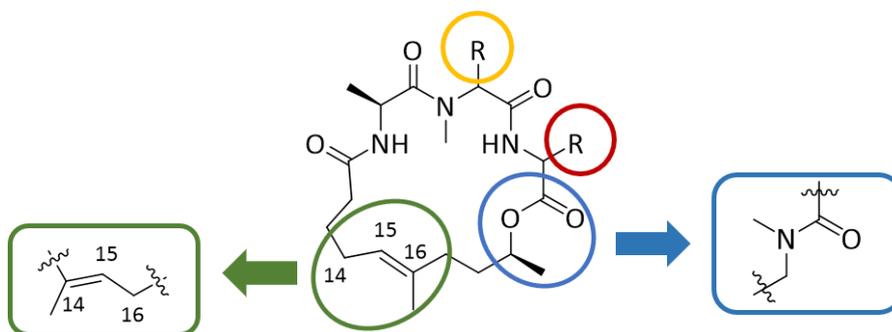
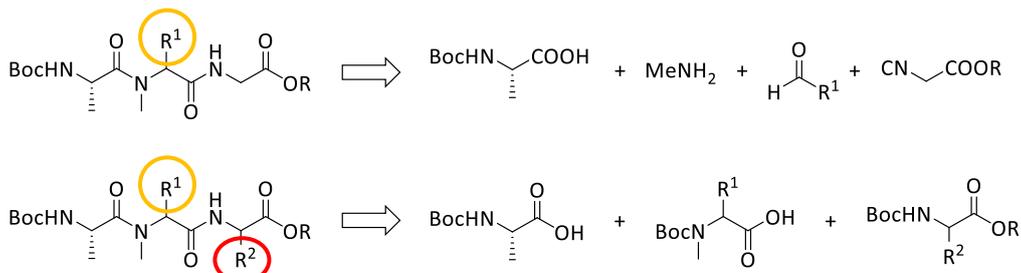


Abbildung 3.1 Geplante Modifikationen am Miuraenamid-Grundgerüst.

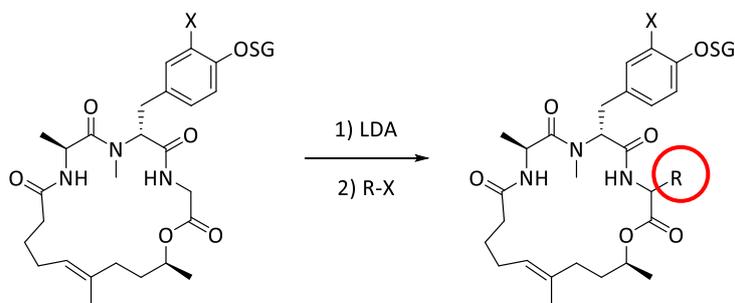
Die Tripeptid-Bausteine sollten auf zwei unterschiedliche Arten synthetisiert werden (Schema 3.1). Zur weiteren Vereinfachung der Syntheseroute sollten sie zunächst über Ugi-Reaktionen aufgebaut werden (*oben*). Dadurch sollte es möglich sein innerhalb eines Reaktionsschrittes, durch Variation der eingesetzten Aldehyde verschiedenste Tripeptide zu erhalten. Allerdings könnte durch dieses Reaktionsschema lediglich die ursprüngliche Tyrosin-Position (gelb) variiert werden und die Bausteine könnten nicht stereospezifisch hergestellt werden. Deshalb sollten weitere Tripeptide über klassische Peptidknüpfungsreaktionen hergestellt werden (*unten*). Dadurch sollte es möglich sein, die ursprüngliche Tyrosin-Position und die C-terminale Aminosäure beliebig zu verändern.

Aufgabenstellung



Schema 3.1 Aufbau der Tripeptid-Bausteine.

Eine elegante Möglichkeit die Position der C-terminale Aminosäure zu modifizieren stellt die Methode der nachträgliche Peptidmodifizierung dar. Ausgehend vom geschützten Macrocyclus könnten an der Glycin-Einheit somit verschiedenste Seitenketten eingeführt werden (Schema 3.2). Mit Hilfe von LDA sollte zunächst an der Glycin-Einheit eine Deprotonierung stattfinden. Anschließend könnten durch Aldol-Reaktionen oder über allylische Alkylierungen unterschiedliche Substituenten eingeführt werden. Durch den Einsatz verschiedener Macrocyclen in nachträgliche Peptidmodifizierungen könnte außerdem weiter variiert werden. Es sollte somit möglich sein, mit wenigen Reaktionsschritten verschiedenste neue Miuraenamids zu synthetisieren.



Schema 3.2 Einführung von Substituenten an der Glycin-Einheit durch nachträgliche Peptidmodifizierung.

Die neu synthetisierten Miuraenamids sollten anschließend allesamt am Helmholtz-Institut für pharmazeutische Forschung Saar (HIPS) im Arbeitskreis von Prof. Müller biologisch evaluiert werden. Alle Derivate sollten auf ihre cytotoxische Aktivität gegen zwei humane Krebszelllinien (*HCT-116* und *U 2 OS*) untersucht werden. Dadurch sollte es möglich sein, weitere Rückschlüsse auf die Struktur-Aktivitäts-Beziehungen der Miuraenamids zu ziehen.

4 | Ergebnisse & Diskussion

4.1 Synthese der Polyketid-Bausteine

Um zu untersuchen, ob und inwiefern sich eine Veränderung des Polyketid-Bausteins auf die Cytotoxizität von Miuraenamid-Derivaten auswirkt, sollten verschiedene Polyketid-Bausteine hergestellt werden. Zum einen sollte ein Baustein mit verschobener Doppelbindung und Methylgruppe synthetisiert werden (Abb. 4.1, *links*), zum anderen ein Baustein, der statt der Esterbindung im Macrocyclus eine Amid-Bindung besitzt (Abb. 4.1, *rechts*).

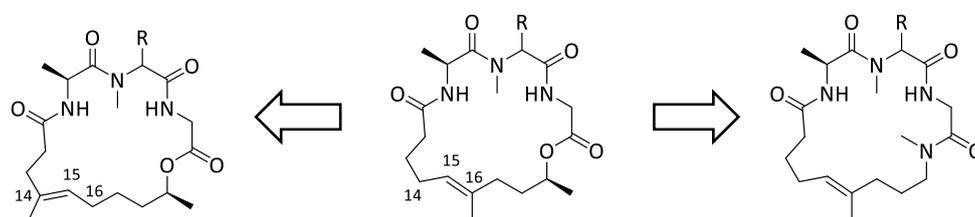
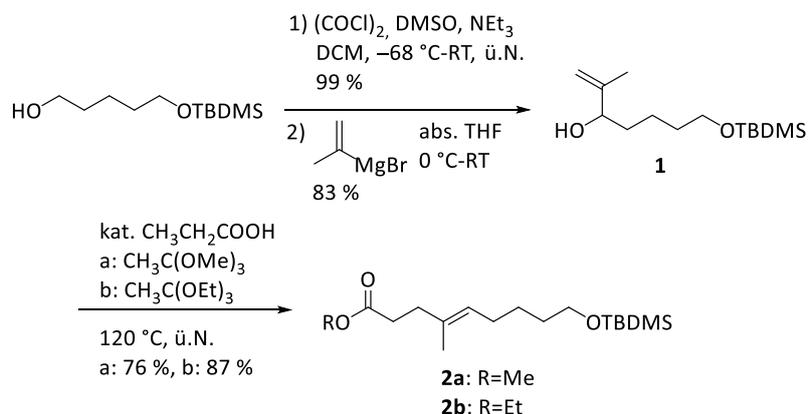


Abbildung 4.1 Macrocyklen mit neuen Polyketid-Bausteinen.

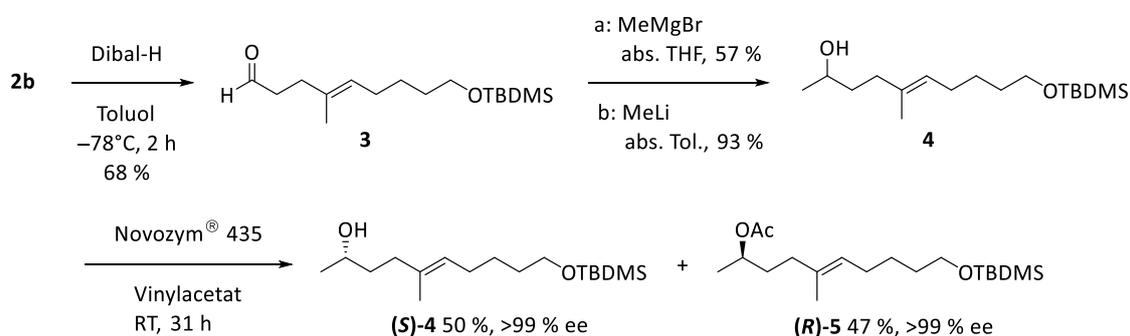
Alle hierfür benötigten Polyketid-Bausteine können ausgehend von 1,5-Pentandiol aufgebaut werden. Mono-TBDMS-geschütztes Pentandiol wurde zunächst in einer Swern-Oxidation in nahezu quantitativer Ausbeute zum entsprechenden Aldehyd umgesetzt (Schema 4.1). Anschließend erfolgte eine Grignard-Reaktion mit frisch hergestelltem Isopropenyl-Magnesiumbromid zum Allylkohol **1**.^[110] Die darauf folgende Johnson-Claisen-Umlagerung stellte einen wichtigen Schlüsselschritt in der Polyketid-Synthese dar, da hierbei selektiv die *E*-konfigurierten γ,δ -ungesättigten Carbonsäureester **2a** bzw. **2b** erhalten werden konnten.^[117]



Schema 4.1 Synthese der Polyketid-Vorstufe.

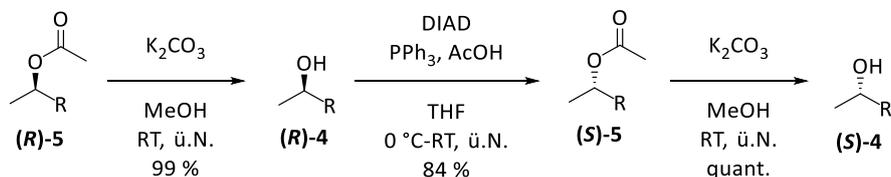
4.1.1 Synthese des originalen Polyketids

Zur Synthese des originalen Polyketid-Bausteins wurde Polyketid-Vorstufe **2b** zunächst in einer Dibal-H Reduktion bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zum Aldehyd **3** umgesetzt (Schema 4.2). Der entstandene Aldehyd muss nach diesem Schritt unbedingt säulenchromatographisch aufgereinigt werden, da der durch Überreduktion entstehende Alkohol nachträglich nicht abgetrennt werden kann. Der racemische, sekundäre Alkohol **4** kann einerseits durch eine Grignard-Reaktion mit Methylmagnesiumbromid (a) und andererseits mit Methyllithium (b) hergestellt werden. Da die Ausbeute bei Variante b mit 93 % deutlich höher ausfiel, war diese allerdings zu bevorzugen. Durch enzymatische Racematspaltung mit Novozym[®] 435 konnte schließlich der geschützte originale Polyketid-Baustein (**S**)-**4** in einer sehr guten Ausbeute und hoher Enantiomerenreinheit erhalten werden (Schema 4.2).



Schema 4.2 Synthese des Polyketid-Bausteins (**S**)-**4**.

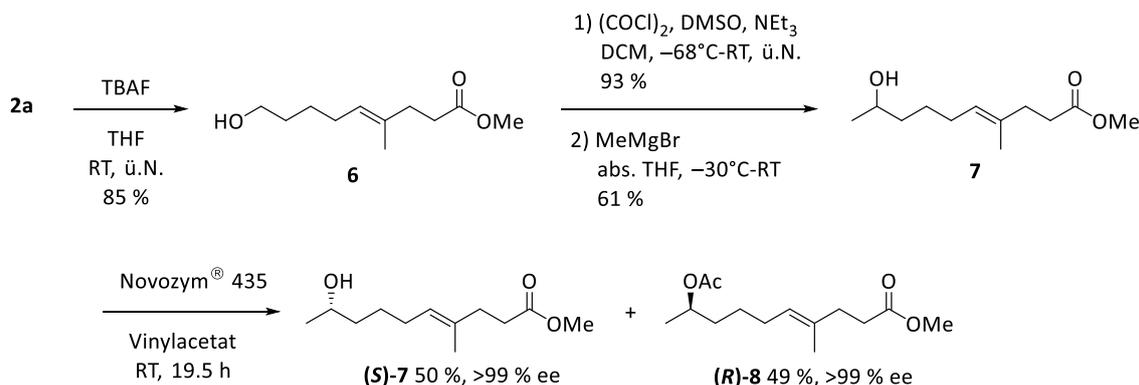
Das bei der Enzymreaktion gebildete Acetat (**R**)-**5** wurde ebenfalls in den gewünschten Alkohol (**S**)-**4** überführt (Schema 4.3). Zunächst erfolgte dazu die Alkohololyse des Acetats. In einer Mitsunobu-Reaktion, welche über einen $\text{S}_{\text{N}}2$ -Mechanismus verläuft, wurde das Stereozentrum von (**R**) nach (**S**) umgedreht. Erneute Alkohololyse von (**S**)-**5** lieferte abschließend das gewünschte Polyketid in *S*-Konfiguration. Da dieses immer noch minimal mit dem entsprechenden (**R**)-Alkohol verunreinigt war, wurde es erneut für ca. 1-2 h mit Novozym[®] 435 bis zum vollständigen Umsatz des (**R**)-Alkohols zum Acetat umgesetzt. Somit konnte (**S**)-**4** über diese Mitsunobu-Sequenz ebenfalls in guter Ausbeute und mit exzellenter Enantiomerenreinheit erhalten werden.



Schema 4.3 Konfigurationsumkehr des Bausteins (**R**)-**5**.

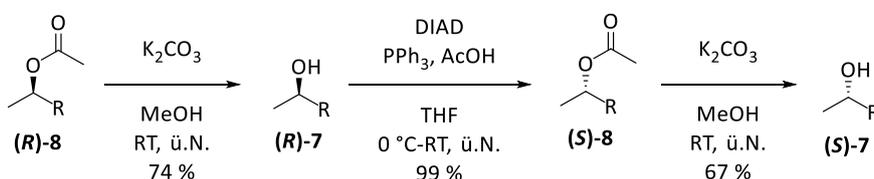
4.1.2 Synthese des modifizierten Polyketids

Zur Synthese eines modifizierten Polyketids wurde die Polyketid-Vorstufe **2a** zunächst TBS-Entschützt (Schema 4.4). Anschließend erfolgte eine Swern-Oxidation zum Aldehyd, welcher direkt weiter in einer Grignard-Reaktion zum sekundären Alkohol **7** umgesetzt wurde. Durch enzymatische Racematspaltung mit Novozym[®] 435 konnten *S*-Alkohol (**S**-**7**) und *R*-Acetat (**R**-**8**) in sehr guter Ausbeute und mit jeweils exzellenter Enantiomerenreinheit gewonnen werden.



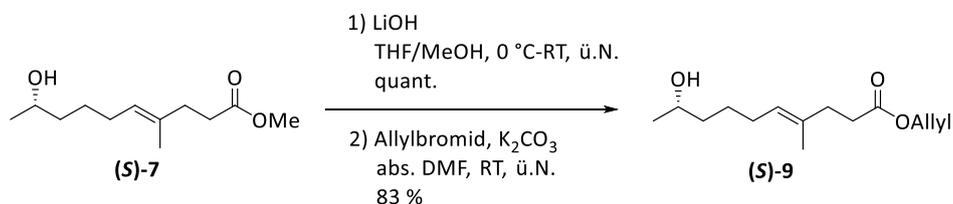
Schema 4.4 Synthese eines modifizierten Polyketids.

Analog zum originalen Polyketid (Kap. 4.1.1) wurde auch hier das bei der Racematspaltung gebildete Acetat (**R**-**8**) zum Alkohol (**S**-**7**) überführt (Schema 4.5). Dazu wurde zunächst das Acetat gespalten und das Stereozentrum in einer Mitsunobu-Reaktion invertiert. Erneute Alkohololyse führte schließlich zum gewünschten Alkohol (**S**-**7**).



Schema 4.5 Konfigurationsumkehr des Bausteins (**R**-**8**).

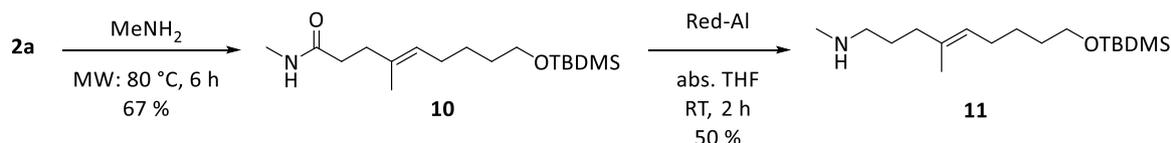
Durch Verseifung des Methylesters (**S**-**7**) konnte die entsprechende Säure in quantitativer Ausbeute erhalten werden. Nach anschließender Allylesterbildung mit Allylbromid konnte das modifizierte Polyketid (**S**-**9**) in sehr guter Ausbeute erhalten werden.



Schema 4.6 Synthese des modifizierten Polyketids (**S**-**9**).

4.1.3 Synthese des Amin-Polyketids

Zur Synthese eines Polyketids, welches ein Amin anstelle der Alkohol-Gruppe beinhaltet, wurde die Polyketid-Vorstufe **2a** zunächst mit Methylamin in einer mikrowellenunterstützten Reaktion zum entsprechenden Amid **10** umgesetzt (Schema 4.7). Anschließend erfolgte die Reduktion der Carbonylgruppe mit Hilfe von Red-Al zum Polyketid-Baustein **11**. Die Ausbeute war hierbei mit 50 % moderat, allerdings konnte das verbleibende Edukt **10** nahezu vollständig reisoliert und anschließend erneut reduziert werden.



Schema 4.7 Synthese des Amin-Polyketids **11**.

Mit Hilfe dieses Amin-Bausteins **11** sollte nachfolgend eine Amid-Bindung im Macrocyclus hergestellt werden. Diese Amid-Bindung anstelle der Ester-Funktion sollte zu einer besseren Stabilität im Ringsystem beitragen und somit auch zu verbesserter Stabilität unter physiologischen Bedingungen führen.

4.2 Miuraenamide mit modifiziertem Polyketid-Baustein

Es sollten zunächst Miuraenamide mit dem modifizierten Polyketid (**S**)-**9** hergestellt werden (Abb. 4.2). Dies hat zur Folge, dass sich die Doppelbindung und die Methylgruppe des Polyketids im Vergleich zu den originalen Miuraenamiden von der Position 16 zu den Positionen 17 und 18 verschiebt. Dadurch sollte untersucht werden, inwiefern die Position der Doppelbindung und der Methylgruppe für die cytotoxische Aktivität der Miuraenamide eine Rolle spielt.

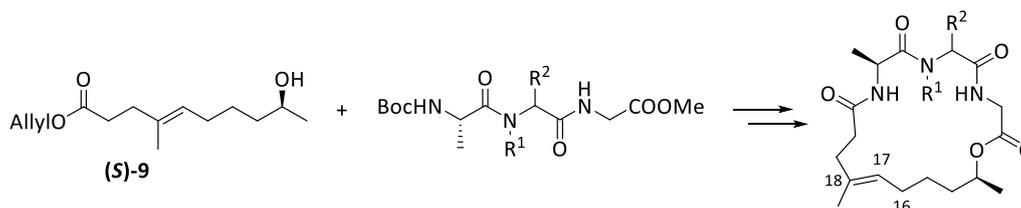


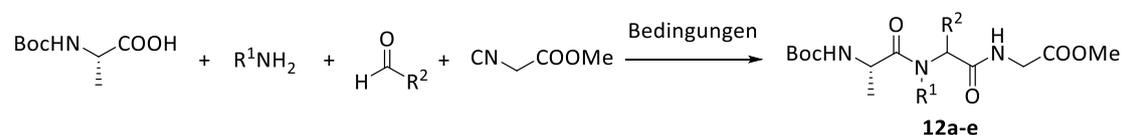
Abbildung 4.2 Miuraenamide mit modifiziertem Polyketid.

Zur weiteren Vereinfachung der Syntheseroute sollten die Tripeptid-Bausteine zunächst über Ugi-Reaktionen aufgebaut werden. Der Vorteil dieser Strategie ist der direkte Zugang zu verschiedensten Tripeptiden in nur einer Reaktion. Durch Variation des Aldehyd-Bausteins in den Ugi-Reaktionen sollten unterschiedliche Aminosäurederivate an der ursprünglichen Tyrosin-Position der Miuraenamide eingebaut werden.

4.2.1 Synthese der Tripeptide via Ugi-Reaktionen

Es war bereits bekannt, dass eine CH₂-Verkürzung der halogenierten Tyrosin-Derivate zu entsprechenden halogenierten 4-Hydroxyphenylglycin-Derivaten einen Einbruch in der cytotoxischen Aktivität bewirkt.^[118] Deshalb wurden nun zunächst Phenylalanin-Derivate hergestellt, die im Vergleich zum ursprünglichen Tyrosin an dieser Position lediglich am Aromatengerüst vereinfacht sind (Tabelle 4.1, Eintrag 1-2). Zum einen wurde Tripeptid **12a** mit *N*-Methylierter Aminosäure und zum anderen Tripeptid **12b** mit *N*-allylierter Aminosäure synthetisiert. Eintrag 3 zeigt Tripeptid **12c**, welches das sterisch anspruchsvollere β -Methylphenylalanin enthält. Außerdem wurden erneut zwei CH₂-verkürzte Derivate **12d** und **12e** (Eintrag 4-5) hergestellt. Trotz des veränderten Bindungswinkels sollte es durch das größere, sterisch anspruchsvollere Aromatengerüst eventuell möglich sein, die fehlende CH₂-Gruppe im Vergleich zum ursprünglichen Tyrosin an dieser Position auszugleichen.

Tabelle 4.1 Synthese der Tripeptide **12a-e** via Ugi-Reaktionen



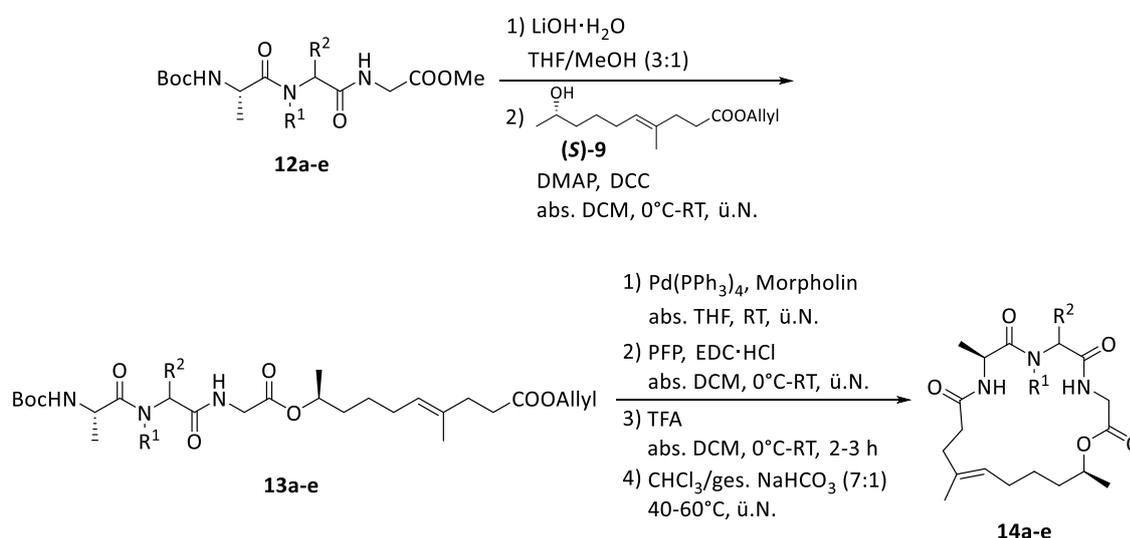
| Eintrag | Verbindung | R ¹ | R ² | Bedingungen | Ausbeute [%] |
|---------|------------|----------------|----------------|---|--------------|
| 1 | 12a | Me | Bn | DCE MW: 100 °C, 85 min | 31 |
| 2 | 12b | Allyl | Bn | DCE MW: 100 °C, 30 min | 34 |
| 3 | 12c | Me | | EtOH, RT, ü.N. | 39 |
| 4 | 12d | Me | | CHCl ₃ MW: 80 °C, 30 min Molsieb | 36 |
| 5 | 12e | Me | | CHCl ₃ MW: 100 °C, 30 min | 26 |

Bis auf Derivat **12c** (Eintrag 3) wurden alle Reaktionen mikrowellenunterstützt durchgeführt, wodurch die Reaktionszeiten drastisch reduziert werden konnten. Die Wahl des Lösungsmittels war ebenfalls ausschlaggebend für die Reaktionszeit und die Ausbeute. Das einfache Naphthylderivat **12d** (Eintrag 4) musste mit einem geringen Zusatz von Molsieb hergestellt werden, da hierbei ansonsten immer auch ein Teil des Passerini-Produkts als Nebenprodukt gebildet wurde. Die via Ugi-Reaktion hergestellten Tripeptide **12a-e** sollten anschließend mit dem modifizierten Polyketid zum Macrocyclus umgesetzt werden.

4.2.2 Synthese der Macrocyclen mit modifiziertem Polyketid

Zur Synthese der Macrocyclen (Tabelle 4.2) erfolgte zunächst die Verseifung des jeweiligen Tripeptids mit LiOH. Die entsprechenden Tripeptidsäuren wurden anschließend in einer Steglich-Veresterung mit dem modifizierten Polyketid (**S**-**9**) mit Hilfe von DMAP und DCC zu den linearen Depsipeptiden **13a-e** umgesetzt.^[119] Die Verwendung von EDC anstelle von DCC brachte keine Verbesserung der Ausbeuten. Die linearen Depsipeptide wurden im nächsten Schritt zunächst Palladium-katalysiert Allyl-entschützt. Bei der Allyl-Entschützung von **13e** wurde die Allylgruppe am Naphthylrest simultan mit abgespalten. Die entsprechenden Säuren wurden anschließend direkt roh in der Macrolactamisierungs-Sequenz eingesetzt. Dazu erfolgte zunächst die Bildung eines Aktivesters mit Hilfe von PFP und EDC. In der nächsten Stufe erfolgt die Boc-Abspaltung mit TFA und schließlich die Ringschlussreaktion unter Pseudohochverdünnung in einem Zweiphasensystem mit CHCl₃/ges. NaHCO₃.^[120,121]

Tabelle 4.2 Synthese der Macrocyclen mit modifiziertem Polyketid



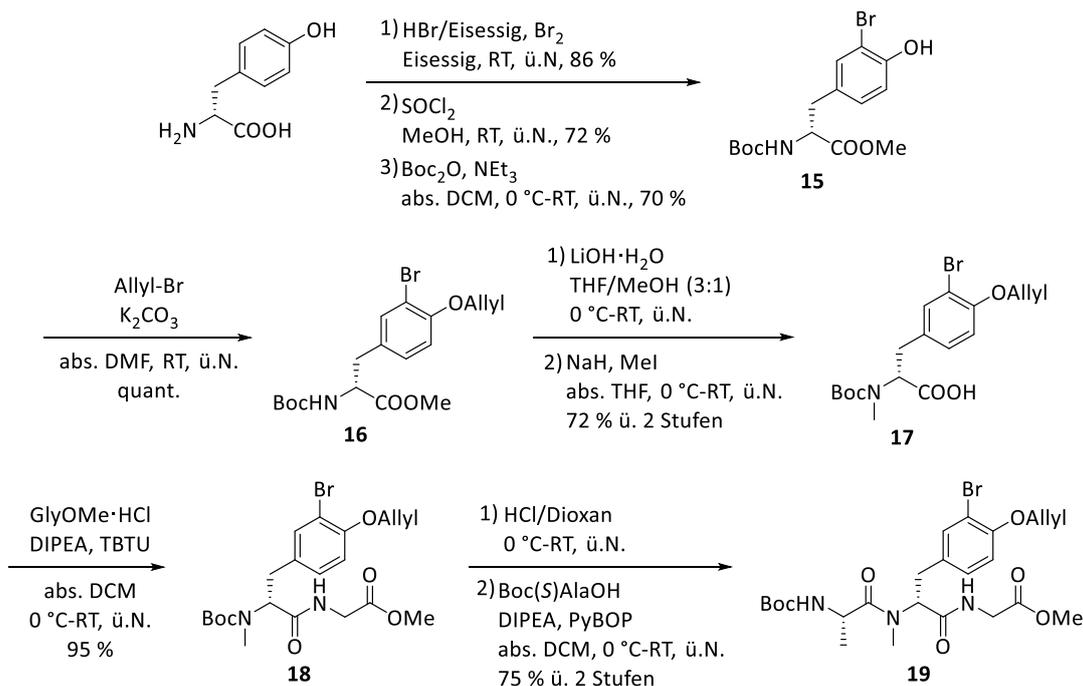
| Eintrag | Verbindung | R ¹ | R ² | Ausbeute 13 [%] | Ausbeute 14 [%] |
|---------|------------|----------------|-----------------------------|-------------------|-------------------|
| 1 | a | Me | Bn | 60 | 53 |
| 2 | b | Allyl | Bn | 65 | 43 |
| 3 | c | Me | 1-Phenylethyl | 63 | 13 |
| 4 | d | Me | Naphthyl | 59 | 13 |
| 5 | e | Me | 6-OR ³ -Naphthyl | 67 ^[a] | 46 ^[b] |

[a] R³=Allyl, [b] R³=H

Die Ausbeuten der Macrolactamisierungs-Sequenz sind für die Derivate **14a,b** und **e** (Eintrag 1,2 und 5) sehr gut. Bei den Verbindungen **14c** und **14d** (Eintrag 3 und 4) sind die Ausbeuten mit jeweils 13 % deutlich niedriger. Da die Allyl-Entschützungen von **13c** und **13d** quantitativ verliefen, muss der Einbruch der Ausbeuten im Rahmen der Ringschluss-Sequenz stattgefunden haben. Verbindung **14c** ist durch die zusätzliche Methylgruppe verglichen mit **14a** sterisch deutlich anspruchsvoller. Grund für die schlechtere Ausbeute von **14c** könnte also eine für den Ringschluss ungünstigere räumliche Anordnung des linearen Depsipeptids **13c** sein.

Zum direkten Vergleich des modifizierten mit dem originalen Polyketid sollte außerdem ein Derivat mit modifiziertem Polyketid und dem vereinfachten Tripeptid-Baustein von Miuraenamid A synthetisiert werden. Dazu wurde zunächst das vereinfachte Tripeptid **19** bestehend aus Alanin, bromiertem Tyrosin und Glycin analog zu Karmann et al. hergestellt.^[12,139]

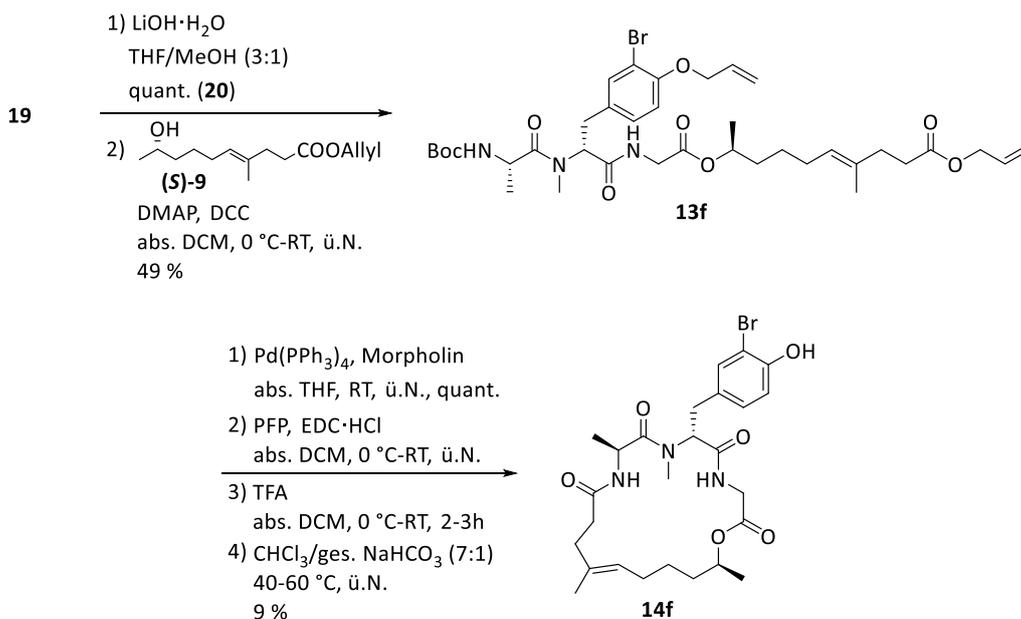
Ausgehend von D-Tyrosin erfolgte im ersten Schritt die Bromierung in ortho-Position zum phenolischen OH mit Hilfe von HBr in Eisessig und Brom (Schema 4.8).^[122] Anschließend erfolgten Methylveresterung und Boc-Schützung zu Verbindung **15**, sowie Allyl-Schützung zu Verbindung **16**. Nach Verseifung mit LiOH und darauffolgender N-Methylierung konnte das bromierte Tyrosin-Derivat **17** in guter Ausbeute gewonnen werden.



Schema 4.8 Synthese des vereinfachten bromierten Tripeptids **19**.

Brom-Tyrosin **17** wurde im nächsten Schritt mit Hilfe von TBTU mit Glycin in einer sehr guten Ausbeute von 95 % geknüpft. Dipeptid **18** wurde im Anschluss Boc-Entschützt und mit Hilfe von PyBOP^[123] mit Alanin geknüpft, wodurch das vereinfachte bromierte Tripeptid **19** in guter Ausbeute erhalten werden konnte.

Tripeptid **19** wurde anschließend mit LiOH verseift und in einer Steglich-Reaktion mit dem modifizierten Polyketid (**S**)-**9** umgesetzt (Schema 4.9). Bei der folgenden Palladium-katalysierten Allyl-Spaltung, wurde sowohl der Allylester als auch die Allyl-Schutzgruppe am Tyrosin in quantitativer Ausbeute abgespalten. Nach der Ringschluss-Sequenz mit Hilfe der PFP-Methode konnte Macrocyclus **14f** erhalten werden.



Schema 4.9 Synthese des Macrocyclus **14f**.

Der zu **14f** analoge Macrocyclus mit originalem Polyketid-Baustein wurde bereits zuvor synthetisiert. [12] Somit ist es möglich den Einfluss auf die Cytotoxizität durch die Veränderungen im Polyketid-Baustein direkt zu vergleichen.

4.3 Miuraenamide mit Amin-Polyketid

Ausgehend vom Amin **11** sollten neue Miuraenamid-Derivate synthetisiert werden, welche statt der Esterbindung eine Amidbindung im Macrocyclus enthalten (Abb. 4.3). Amidbindungen sind typischerweise stabiler als Esterbindungen, was sich damit positiv auf die Stabilität des gesamten Macrocyclus auswirken könnte. Außerdem kann diese Modifizierung möglicherweise eine Konformations-änderung des Macrocyclus bewirken, was sich ebenfalls auf die cytotoxischen Eigenschaften auswirken kann.

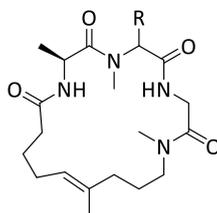


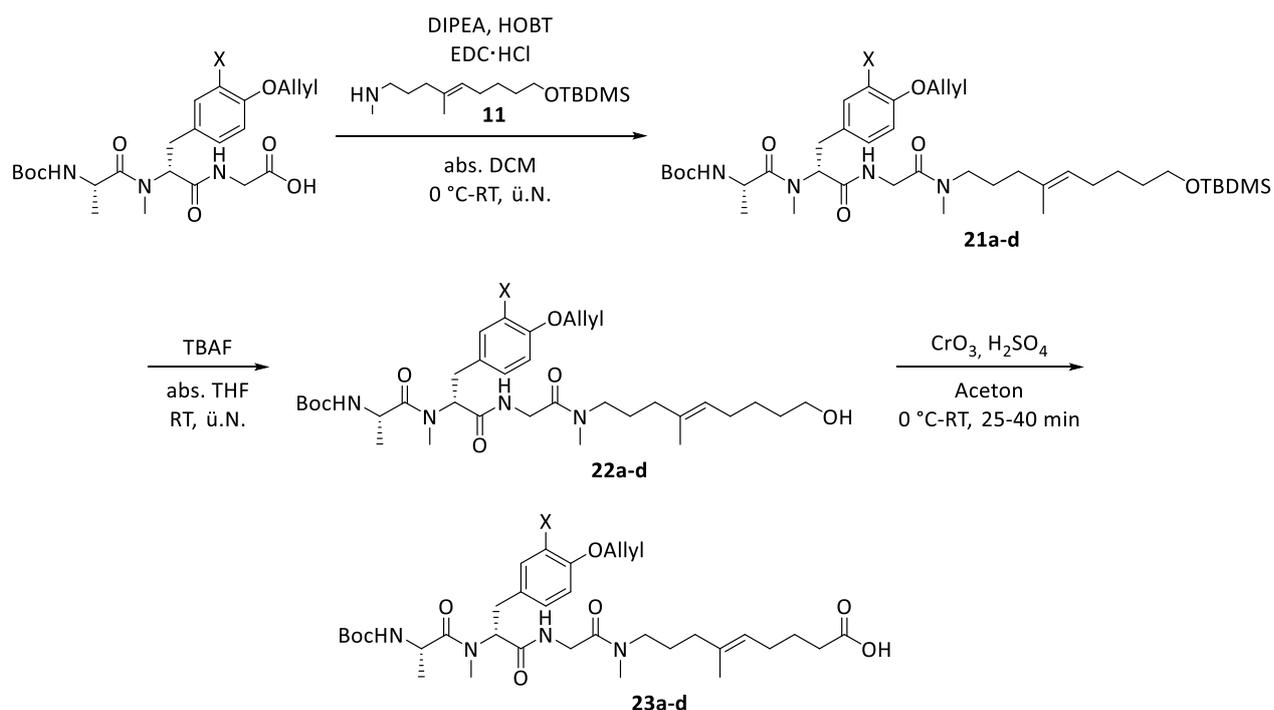
Abbildung 4.3 Macrocyclus mit Amin-Polyketid.

4.3.1 Synthese der vereinfachten Macrocyklen

Zunächst sollten Derivate mit vereinfachten Tripeptiden bestehend aus Alanin, Tyrosin und Glycin als C-terminale Aminosäure hergestellt werden. Der Tyrosin-Baustein sollte wie bei den originalen Miuraenamiden in meta-Position unterschiedlich halogeniert sein (Br, Cl, I). Außerdem sollte zum Vergleich noch ein nicht-halogeniertes Derivat hergestellt werden.

Hierzu wurde Amin **11** im ersten Schritt mit den unterschiedlich substituierten Tripeptidsäuren [12] geknüpft (Tabelle 4.3). Als Peptidknüpfungsreagenzien wurden HOBT und EDC gewählt und als Base wurde DIPEA verwendet. Es konnten exzellente Ausbeuten für alle Knüpfungen zu **21a-d** erhalten werden. Auffällig ist, dass die Ausbeute mit zunehmender Substituentengröße am Tyrosin (H<Cl<Br<I) leicht abfällt. Im nächsten Schritt erfolgte die TBDMS-Entschützung mit Hilfe von TBAF zu den freien Alkoholen **22a-d**. Auch hier konnten gute bis sehr gute Ausbeuten erzielt werden. Anschließende Jones-Oxidation lieferte die Cyclisierungsvorstufen **23a-d** in Ausbeuten von 50-60 % erhalten werden. Im Falle des Derivats **23b** wurde das Produkt lediglich in einer Ausbeute von 27 % isoliert, da hier als Nebenprodukt noch der entsprechende Aldehyd erhalten wurde.

Tabelle 4.3 Synthese der Cyclisierungs-Vorstufen **23a-d**.



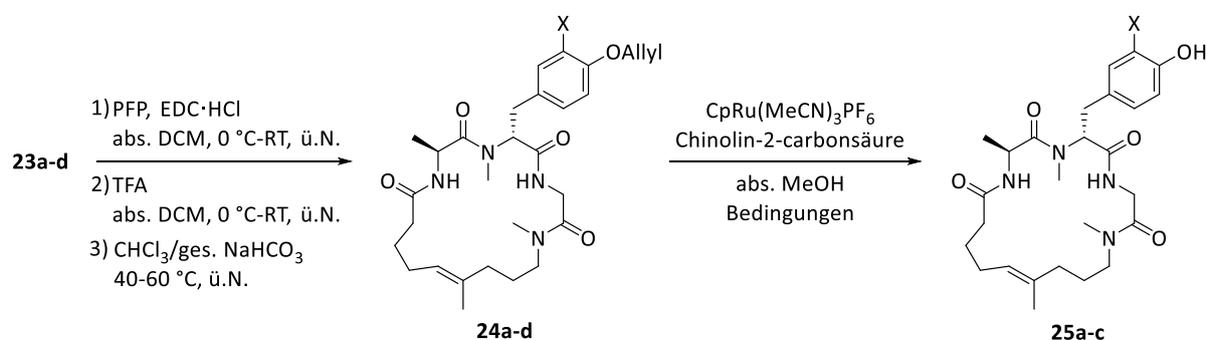
| Eintrag | Verbindung | X | Ausbeute 21 [%] | Ausbeute 22 [%] | Ausbeute 23 [%] |
|---------|------------|----|-----------------|-----------------|-----------------|
| 1 | a | Br | 75 | 88 | 51 |
| 2 | b | Cl | 85 | 81 | 27 |
| 3 | c | I | 72 | 66 | 54 |
| 4 | d | H | 92 | 89 | 61 |

Generell lieferte die Jones-Oxidation eher moderate Ausbeuten, da hier die Reaktionszeit enorm wichtig ist. Wird die Reaktion zu früh abgebrochen, ist der Umsatz oft nicht vollständig. Wird die

Reaktion zu spät abgebrochen, tritt aufgrund der sauren Bedingungen die Boc-Entschützung als Nebenreaktion auf. Der Reaktionsverlauf muss also sehr genau via Dünnschichtchromatographie verfolgt werden, um ein möglichst optimales Ergebnis für jedes Derivat zu erzielen.

Die Säuren **23a-d** wurden im Anschluss in einer Macrolactamisierungs-Sequenz mit Hilfe der Pentafluorphenyl-Methode cyclisiert (Tabelle 4.4). Die Ringschlüsse verliefen bei allen Derivaten **24a-d** mit exzellenten Ausbeuten. Die Amid-Bindung anstelle der originalen Esterbindung wirkt sich also begünstigend auf die Konformation des Moleküls für die Macrolactamisierung aus. Im letzten Schritt erfolge die Allyl-Abspaltung am Tyrosin mit Hilfe eines Ruthenium-Katalysators.^[124] Für das chlorierte Derivat **25b** konnte die Reaktion bei Raumtemperatur durchgeführt werden. Für die verbleibenden Derivate musste die Reaktion in der Mikrowelle bei 50 °C durchgeführt werden, um eine vollständige Entschützung zu erzielen und die Derivate **25a** und **25d** zu erhalten. Im Falle des nicht-halogenierten Derivats **25d** konnte jedoch auch unter diesen Bedingungen nicht das gewünschte Produkt isoliert, sondern lediglich ein geringer Anteil Edukt reisoliert werden.

Tabelle 4.4 Synthese der Macrocyklen der vereinfachten Derivate mit Amin-Polyketid



| Eintrag | Verbindung | X | Ausbeute 24 [%] | Bedingungen (25) | Ausbeute 25 [%] |
|---------|------------|----|------------------|-------------------|------------------|
| 1 | a | Br | 71 | MW: 50 °C, 90 min | 74 |
| 2 | b | Cl | 69 | RT, 3 h | 69 |
| 3 | c | I | 49 | MW: 50 °C, 60 min | 53 |
| 4 | d | H | 78 | MW: 50 °C, 60 min | - |

MW = Mikrowelle (150 W)

4.3.2 Macrocyclen mit Stereozentrum an C-terminaler AS

Neben den vereinfachten Derivaten, wurde außerdem ein Derivat mit Nitrophenylalanin anstelle von Glycin synthetisiert. Dazu wurde von Peptid **26** ausgegangen, welches zuvor durch Knüpfung aus Boc-L-4-Nitrophenylalanin und dem Amin-Polyketid **11** hergestellt wurde (Abb. 4.4).^[125]

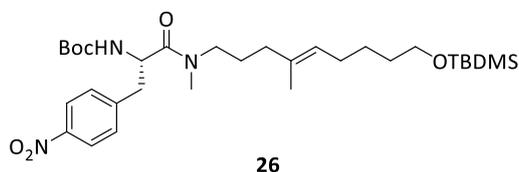


Abbildung 4.4 Vorstufe des Nitrophenyl-derivatisierten Miuraenamids **32**.

Die Cyclisierungs-Vorstufe sollte hierbei über eine klassische lineare Peptidknüpfungssequenz hergestellt werden. Nächster Schritt sollte also die Boc-Entschützung und anschließend die Knüpfung mit dem Brom-Tyrosin-Derivat **20** sein. Durch die Boc-Abspaltung mit HCl/Dioxan kam es wie zu erwarten auch zu einer simultanen TBDMS-Abspaltung. Die darauffolgende Knüpfung mit Tyrosin war nur mit wesentlich schlechterer Ausbeute als bei den anderen Derivaten möglich. Die anschließende Knüpfung mit Alanin, führte jedoch zur Bildung eines doppelt Alanyl-substituierten Derivats. Um dies zu vermeiden, wurde die Boc-Entschützung mit Hilfe eines Testmoleküls optimiert (Tabelle 4.5).

Tabelle 4.5 Test-Reaktionen zur Boc-Entschützung unter Erhalt der TBDMS-Gruppe

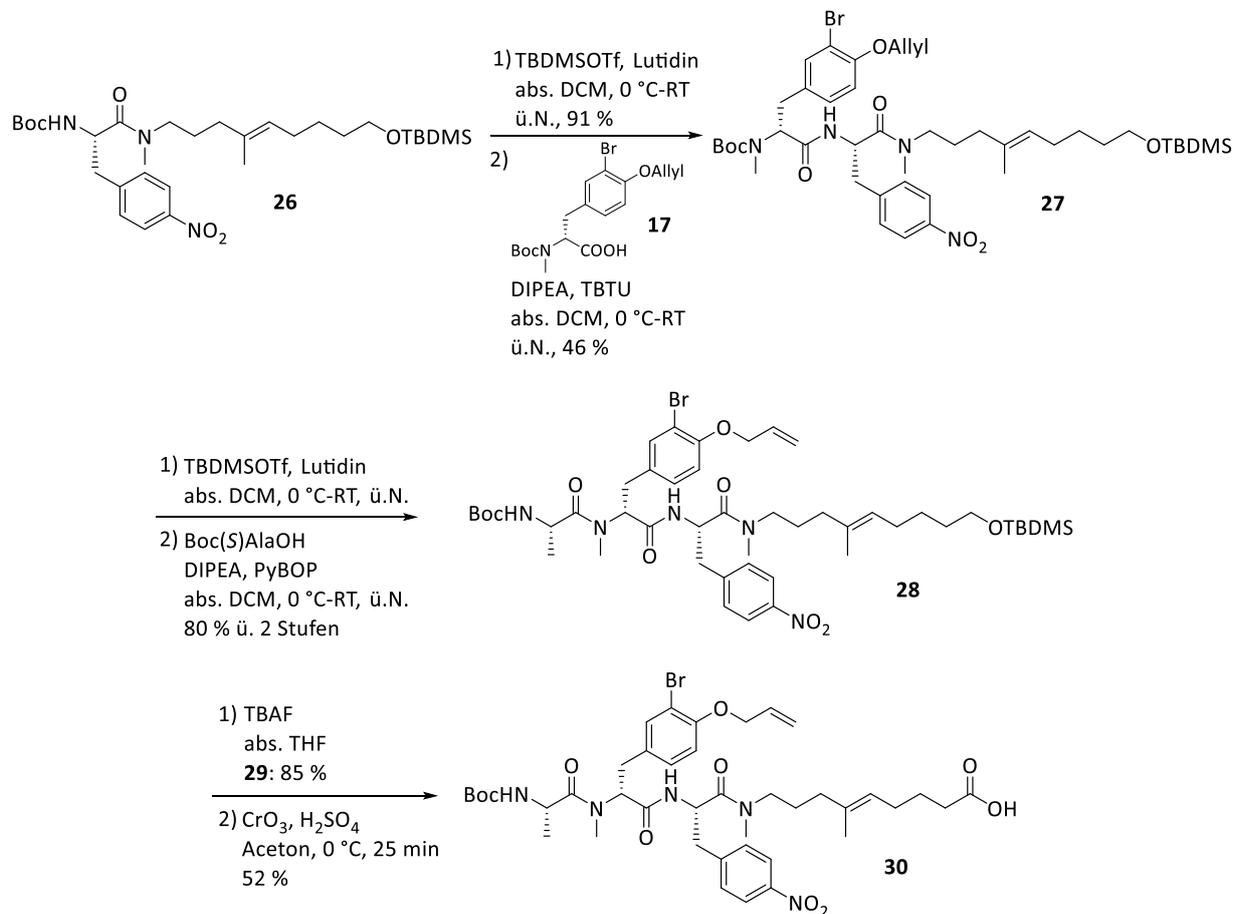


| Eintrag | Bedingungen | Produkt |
|---------|---------------------------------|-----------------------------------|
| 1 | HCl/Dioxan, 0 °C-RT, ü.N. | Boc- und TBDMS-Entschützt |
| 2 | TFA, 0 °C, 2.5 h | unspezifisch |
| 3 | TFA, -20 °C, 6 h | Edukt |
| 4 | TFA, -10 °C, ü.N. | Edukt, teilweise TBDMS-Entschützt |
| 5 | TBDMSOTf, Lutidin, 0 °C-RT, 3 h | Boc-Entschützt |

Wie zuvor beschrieben führte die Verwendung von HCl/Dioxan zur simultanen Abspaltung beider Schutzgruppen (Tabelle 4.5). Die Reaktion mit TFA ist stark temperaturabhängig. Bei 0 °C (Eintrag 2) wurden beide Schutzgruppen teilweise abgespalten, bei -20 °C (Eintrag 3) konnte keine Reaktion beobachtet werden. Wurde die Reaktion bei -10 °C (Eintrag 4) durchgeführt, wurde lediglich die TBDMS-Gruppe teilweise abgespalten. Erst ein Wechsel der Reaktionsbedingungen zur Verwendung von TBDMSOTf und 2,6-Lutidin (Eintrag 5) lieferten das gewünschte Produkt.^[126] Diese Bedingungen wurden nun auf Derivat **26** übertragen.

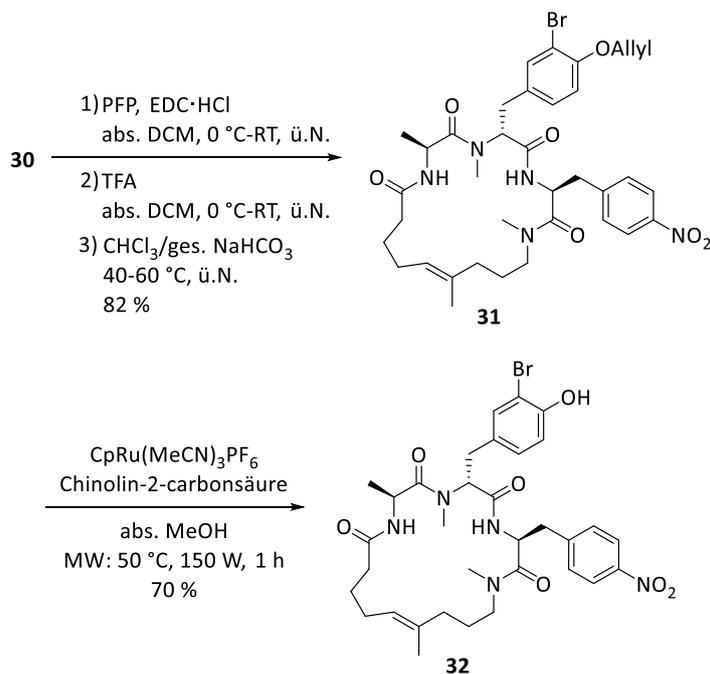
Nach selektiver Boc-Entschützung mit TBDMSOTf und 2,6-Lutidin wurde das freie Amin mit Hilfe von TBTU mit dem Brom-Tyrosin-Derivat **17** geknüpft (Schema 4.10). Nach erneuter Boc-Entschützung von Verbindung **27** und anschließender Knüpfung von Boc-L-Alanin mit PyBOP als Peptidknüpfungsreagenz, konnte das Peptid **28** in einer guten Ausbeute von 80 % über beide Stufen

erhalten werden. Im nächsten Schritt erfolgte die TBDMS-Abspaltung mit TBAF zum entsprechenden Alkohol **29**. Nach einer Jones-Oxidation zur Säure konnte schließlich die Cyclisierungsvorstufe **30** in akzeptabler Ausbeute erhalten werden.



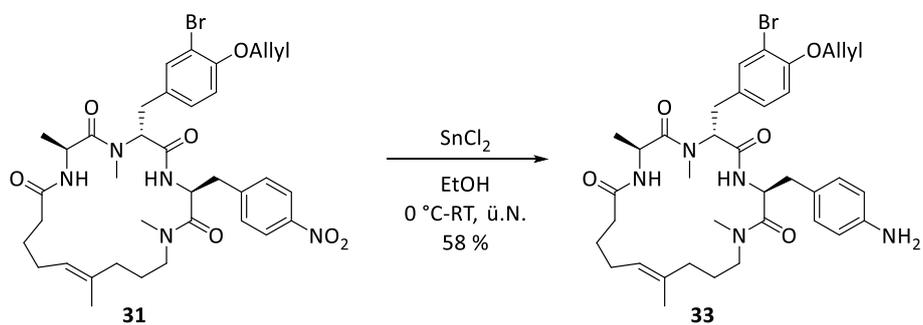
Schema 4.10 Synthese der Cyclisierungsvorstufe **30**.

Ausgehend von der Cyclisierungsvorstufe **30** wurde der Macrocyclus **31** mit Hilfe der Pentafluorophenyl-Methode in exzellenter Ausbeute von 82 % erhalten (Schema 4.11). Die anschließende Allyl-Abspaltung wurde in einer mikrowellenunterstützten Reaktion mit Ruthenium durchgeführt und lieferte Miuraenamid-Derivat **32** mit freier Hydroxy-Funktion am Tyrosin.



Schema 4.11 Synthese des Miuraenamid-Derivats **32** mit L-4-Nitrophenylalanin an C-terminaler AS-Position.

Ausgehend von Macrocyclus **31** konnte die Nitrogruppe am Phenylalanin durch Umsetzung mit Zinn(II)-chlorid in Ethanol zum Amin **33** reduziert werden (Schema 4.12).^[127] Dadurch konnte ein weiteres Miuraenamid-Derivat durch nachträgliche Modifizierung gewonnen werden.



Schema 4.12 Synthese des Aminophenylalanin-Derivats **33**.

4.4 Miuraenamide mit originalem Polyketid

Im Rahmen der SAR-Studie sollten außerdem weitere Derivate mit dem originalen Polyketid (**S**)-**4** synthetisiert werden. Dadurch sollte der Einfluss von Veränderungen in der Aminosäuresequenz des Tripeptid-Bausteins auf die cytotoxischen Werte weiter untersucht werden. Einerseits sollte dazu die Aminosäure an der ursprünglichen Tyrosin-Position der natürlichen Miuraenamide verändert werden, andererseits sollte die C-terminale Aminosäure variiert werden (Abb. 4.5).

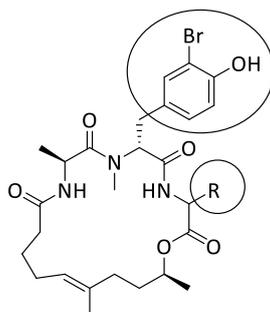


Abbildung 4.5 Modifikationen.

4.4.1 Vereinfachte Derivate mit Ugi-Tripeptiden

In Kapitel 4.2.1 wurden bereits die Synthesen einiger Ugi-Tripeptide und den entsprechenden Macrocyklen mit dem modifizierten Polyketid vorgestellt. Außerdem wurden die Vorteile der Tripeptid-Synthese via Ugi-Reaktionen erläutert.

Nun sollte außerdem untersucht werden, inwiefern sich die Veränderungen an der ursprünglichen Tyrosin-Position der natürlichen Miuraenamide im Tripeptid-Baustein auf die Cytotoxizität auswirken. Dazu sollten zwei über Ugi-Reaktion hergestellte Tripeptide jeweils mit dem originalen Polyketid geknüpft werden (Abb. 4.6). Anschließend können die cytotoxischen Daten mit den bereits bekannten IC_{50} -Werten der vereinfachten Miuraenamide verglichen werden.^[12]

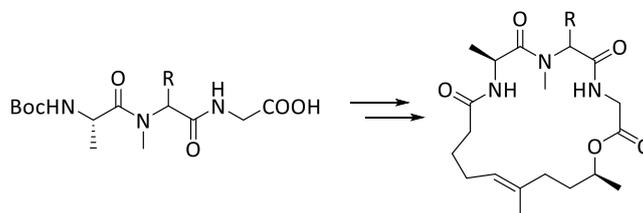
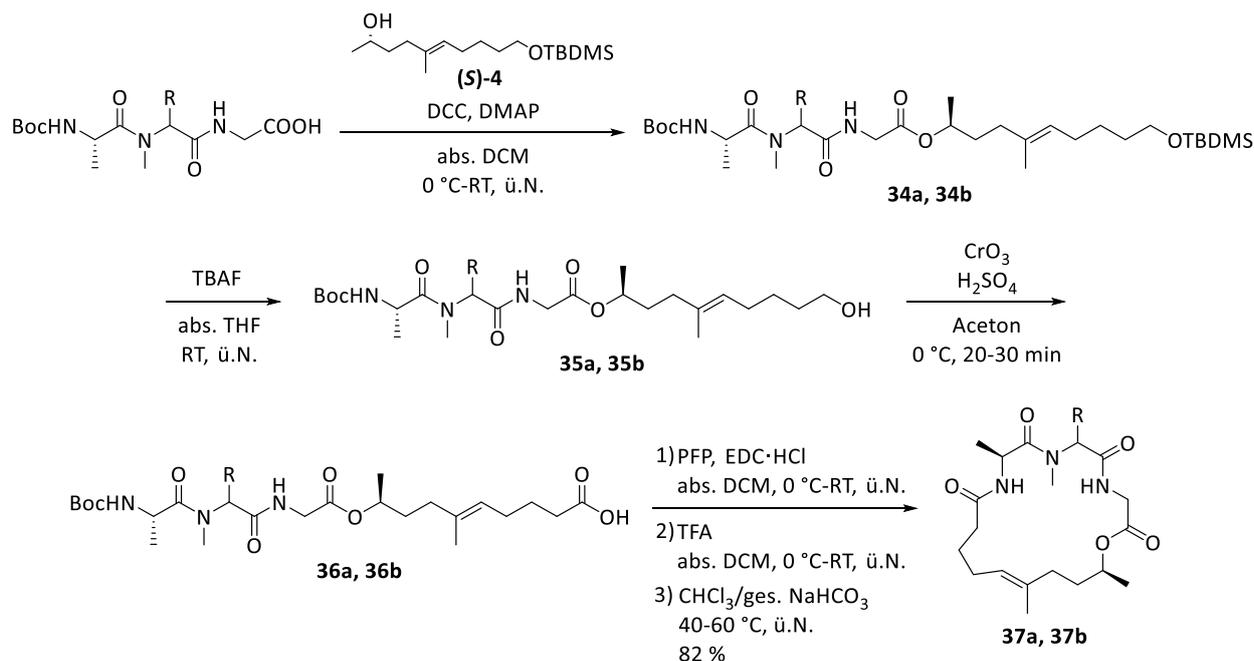


Abbildung 4.6 Aufbau vereinfachter Macrocyklen mit Ugi-Tripeptiden und originalem Polyketid

Zum einen wurde von einem chlorierten Allyloxyphenyl-Rest (Tabelle 4.6, Eintrag 1) ausgegangen, zum anderen von einem Naphthyl-Rest (Eintrag 2). Die beiden Tripeptide wurden gewählt, da sie in Kombination mit dem modifizierten Polyketid die aktivsten Macrocyklen lieferten.^[118] Die Tripeptidsäuren wurden zunächst in einer Steglich-Reaktion mit DCC und DMAP mit dem originalen Polyketid (**S**)-**4** geknüpft. Die Ausbeute von **34a** ist mit 47 % eher moderat, allerdings konnten 50 % des eingesetzten Polyketids reisoliert werden. Mit einer längeren Reaktionszeit als

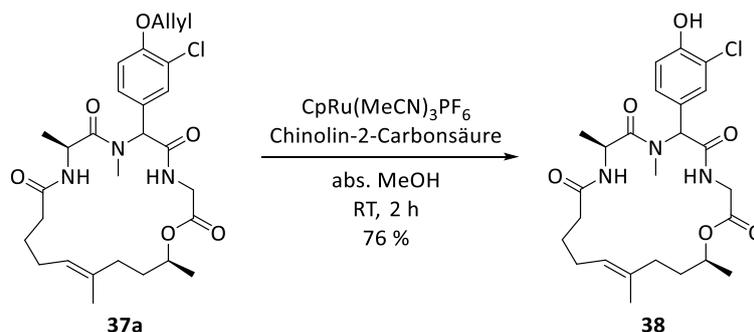
24 h hätte womöglich mehr Umsatz und eine höhere Ausbeute erzielt werden können. Die Ausbeute des Naphthyl-Derivats **34b** ist nach Rühren über Nacht mit 74 % zufriedenstellend. Im nächsten Schritt erfolgte die TBDMS-Entschützung mit TBAF zu den entsprechenden Alkoholen **35a** und **35b**. Auch hier ist die Ausbeute des Phenyl-Derivats deutlich niedriger, als die des Naphthyl-Derivats. Nach Jones-Oxidation erfolgte die Macrolactamisierungs-Sequenz mit der Pentafluorphenyl-Methode zu **37a** und **37b**. Die Ausbeuten sind für das Naphthylderivat **b** sehr gut und für das Phenylderivat **a** mit 70 % exzellent. Dies spricht dafür, dass das Phenylderivat eine günstigere räumliche Orientierung für die Macrolactamisierung einnimmt, als das Naphthylderivat.

Tabelle 4.6 Synthese der vereinfachten Macrocyklen **37a-b** ausgehend Ugi-Tripeptiden



| Eintrag | Verbindung | R | Ausbeute 34 [%] | Ausbeute 35 [%] | Ausbeute 36 [%] | Ausbeute 37 [%] |
|---------|------------|----------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 1 | a | | 47 | 51 | 51 | 70 |
| 2 | b | Naphthyl | 74 | 83 | 68 | 46 |

Im Anschluss wurde die Allylschutzgruppe der Hydroxyfunktion des Phenylderivats **37a** mit Hilfe von Ruthenium abgespalten (Schema 4.13). Der freie Macrocyclus **38** konnte somit in einer guten Ausbeute von 76 % erhalten werden.



Schema 4.13 Entschützung des chlorierten Phenylglycinderivats.

4.4.2 Neue Miuraenamid-Derivate durch Variation der C-terminalen Aminosäure

Durch die vorherigen Studien war bekannt, dass vereinfachte Miuraenamid-Derivate mit einer Glycin-Einheit an der Position der C-terminalen Aminosäure bereits sehr hohe Aktivitäten besitzen. Weiterhin wurde bereits nachgewiesen, dass die cytotoxischen Aktivitäten durch eine Substitution dieser Glycin-Position (z.B. durch nachträgliche Peptidmodifizierungen) nochmals gesteigert werden können. Besonders sterisch anspruchsvollere, apolare Reste zeigten eine deutliche Verbesserung der Cytotoxizität.^[12] Deshalb sollten nun im Rahmen der SAR-Studie weitere Miuraenamid-Derivate mit unterschiedlichen C-terminalen Aminosäuren hergestellt werden (Abb. 4.7).

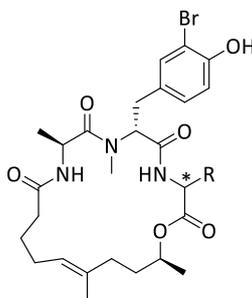
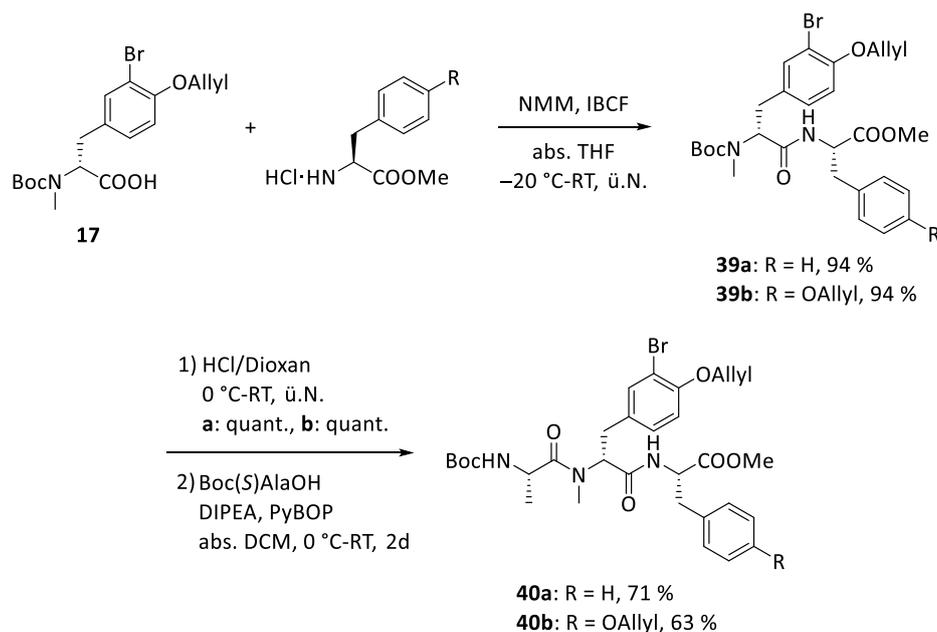


Abbildung 4.7 Derivatisierungen der C-terminalen Aminosäure

4.4.2.1 Synthese der Tripeptide

Zunächst sollten zwei Tripeptid-Bausteine über Peptidknüpfungsreaktionen aufgebaut werden, die anschließend mit dem originalen Polyketid-Baustein in einer Steglich-Veresterung umgesetzt werden sollten. Als C-terminale Aminosäuren wurden Phenylalanin und *p*-Allyloxy-Phenylalanin gewählt. Durch die sterisch anspruchsvollen Phenylreste sollte eine Verbesserung der cytotoxischen Aktivitäten möglich sein.

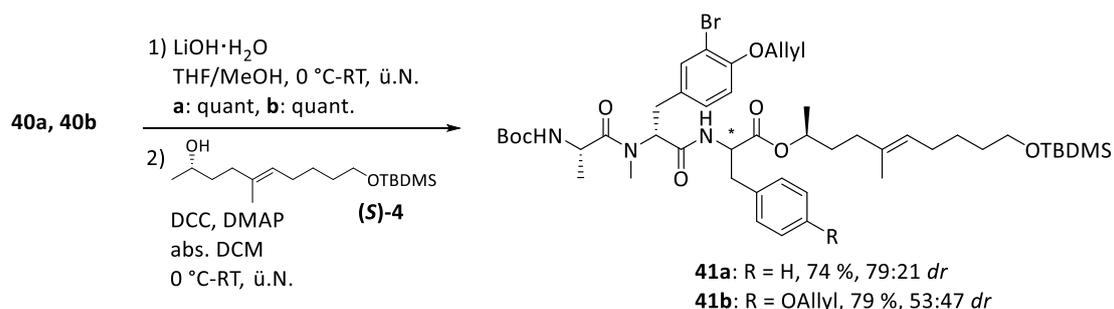
Die Tripeptide wurden ausgehend von den L-Phenylalanin-Derivaten vom C- zum N-Terminus aufgebaut (Schema 4.14). Die Phenylalaninmethylester-Hydrochloride wurden im ersten Schritt mit Bromtyrosin-Derivat **17** mit Hilfe von NMM und IBCF geknüpft. Die Knüpfungen verlaufen dabei über die Bildung eines gemischten Anhydrids. Die Ausbeuten der erhaltenen Dipeptide **39** sind mit jeweils 94 % exzellent. Im nächsten Schritt wurden die Dipeptide mit HCl/Dioxan mit jeweils quantitativer Ausbeute Boc-entschützt. Die Hydrochloride wurden danach mit Boc-geschütztem L-Alanin unter Verwendung von PyBOP als Knüpfungsreagenz und DIPEA als Base umgesetzt. Nach zwei Tagen Reaktionszeit konnten die entsprechenden Tripeptide **40** in guten Ausbeuten erhalten werden.



Schema 4.14 Synthese der Tripeptide **40** mit verschiedenen C-terminalen Aminosäuren.

4.4.2.2 Synthese der Macrocyklen

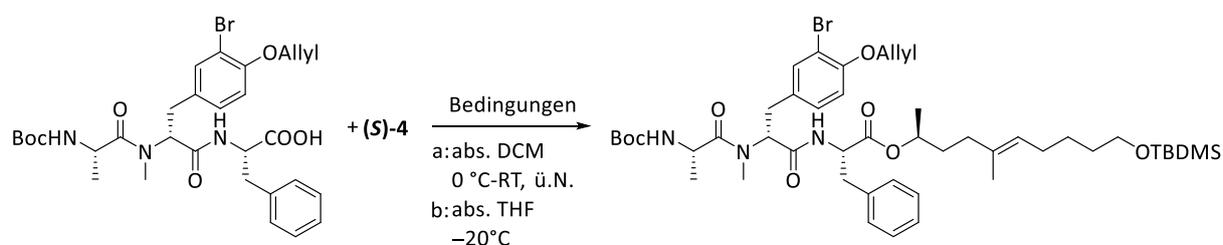
Ausgehend von den Tripeptiden **40a** und **b** erfolgte zuerst die Verseifung zu den entsprechenden Tripeptidsäuren in jeweils quantitativer Ausbeute (Schema 4.15). Im nächsten Schritt wurden die Säuren mit dem originalen Polyketid (**S**)-**4** in einer Steglich-Veresterung mit DCC und DMAP umgesetzt. Die linearen Depsipeptide **41** konnten in jeweils guter Ausbeute erhalten werden, allerdings kam es während der Steglich-Veresterung zur Epimerisierung des Stereozentrums der C-terminalen Aminosäure. Beim Phenylalanin-Derivat wurden zunächst 1.0 Äq. DMAP verwendet, was eine Racemisierung begünstigt. Jedoch kam es auch bei Verwendung von nur 0.1 Äq. zu einer gleichwertigen Bildung der Diastereomere. Beim Allyloxy-Phenylalanin-Derivat wurden direkt 0.1 Äq. DMAP verwendet und auch hier konnten die entsprechenden Diastereomere zu **41b** isoliert werden.



Schema 4.15 Synthese der linearen Depsipeptide 41.

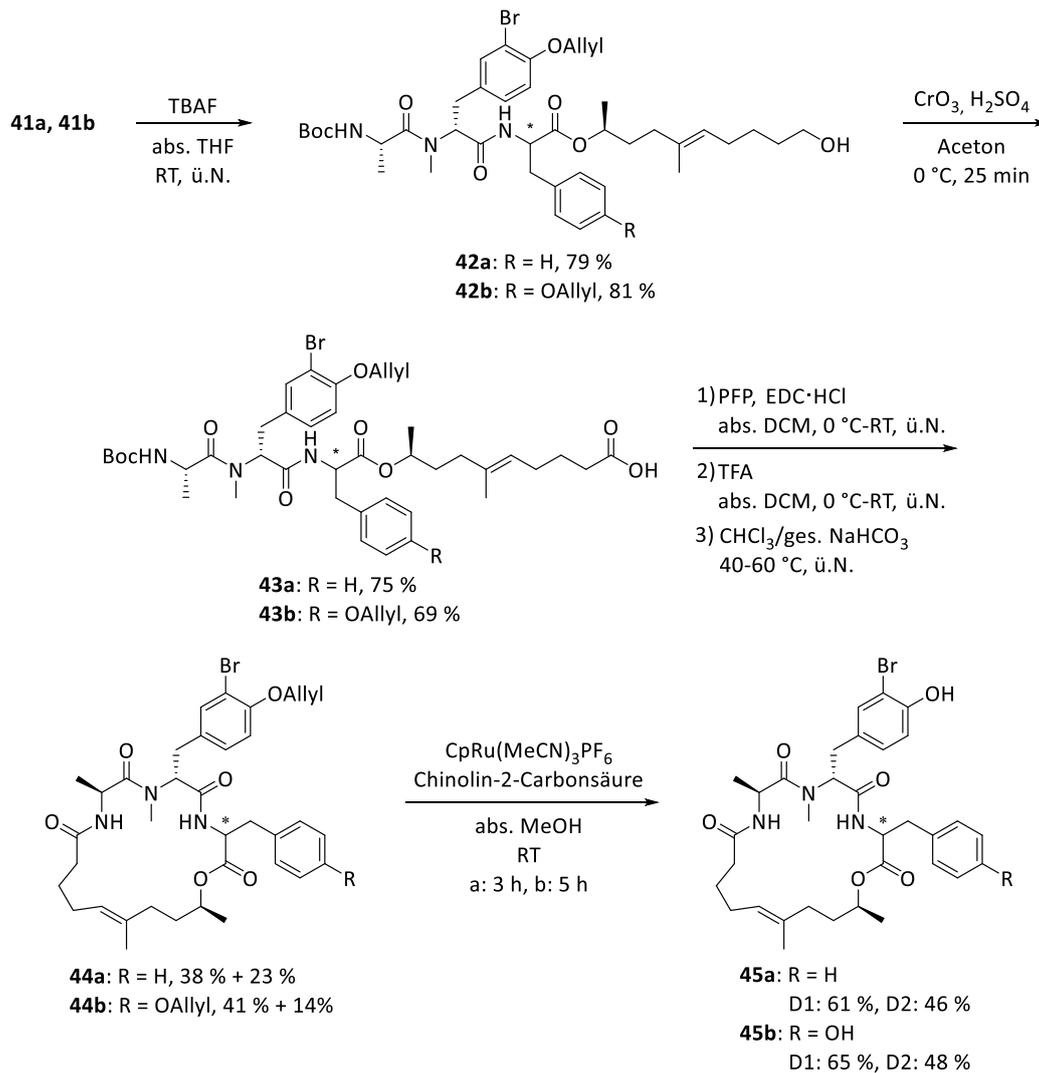
Da eine Racemisierung der C-terminalen Aminosäure unbedingt vermieden werden sollte, wurden verschiedene Reaktionsbedingungen zur Veresterung der Tripeptidsäure und des Polyketids getestet (Tabelle 4.7). Wie vorher erwähnt kam es unter standardmäßigen Steglich-Bedingungen (Eintrag 1) zur Racemisierung. Die Bedingungen der Einträge 2-5 finden klassisch bei Peptidknüpfungen Anwendung, allerdings ist auch die Durchführung von Veresterungen unter diesen Bedingungen beschrieben. Auch durch den Zusatz von Oxyma, welches oft als Additiv zur Unterdrückung von Epimerisierung eingesetzt wird, konnte das gewünschte Produkt nicht epimerisierungsfrei gewonnen werden (Eintrag 2).^[128] Das Ghosez-Reagenz wird bei Peptidknüpfungen zur Bildung eines Säurechlorids verwendet.^[129] Dies sollte nun auf die Veresterung übertragen werden. Die Veresterung sollte somit schneller ablaufen, was eventuell zur Unterdrückung der Epimerisierung führen könnte. Allerdings konnte hierbei lediglich die Tripeptidsäure, sowie ein Tripeptid-Dimer gefunden werden (Eintrag 3). Bei Knüpfungsbedingungen via gemischtes Anhydrid mit IBCF und NMM (Eintrag 4) wurden die Massen der Tripeptidsäure und des gemischten Anhydrids jeweils ohne Allyl-Schutzgruppe gefunden. Einsatz von HOBt und EDC führten zur epimerisierten Tripeptidsäure (Eintrag 5).

Tabelle 4.7 Testreaktionen zur Veresterung von Tripeptid und Polyketid



| Eintrag | Bedingungen | Produkt (LC-MS) |
|----------------|--|---|
| 1 ^a | DCC (1.2 Äq.) DMAP (0.1 Äq.) | epimerisiertes Depsipeptid |
| 2 ^a | DCC (1.2 Äq.), DCC (0.1 Äq.) Oxyma (1.0 Äq.) | epimerisiertes Depsipeptid |
| 3 ^a | Ghosez-Reagenz (2.5 Äq.) DIPEA (5.0 Äq.) | Edukte Tripeptid-Dimer |
| 4 ^b | IBCF (1.1 Äq.) NMM (2.2 Äq.) | Tripeptidsäure ohne Allyl-SG gem. Anhydrid ohne Allyl-SG |
| 5 ^a | HOBt (1.1 Äq.), EDC (1.1 Äq.) DIPEA (2.1 Äq.) | epimerisierte Tripeptidsäure |

Da das lineare Depsipeptid **41a** unter den getesteten Bedingungen (Tabelle 4.7) nicht epimerisierungsfrei erhalten werden konnte, wurden die Derivate **41** als Diastereomere gemischt weiter umgesetzt (Schema 4.16). Zunächst erfolgte die TBDMS-Abspaltung mit TBAF zu den Alkoholen **42**. Durch anschließende Jones-Oxidation konnten die entsprechenden Säuren **43** in guten Ausbeuten isoliert werden. Nach der Macrolactamisierungs-Sequenz mittels der Pentafluorphenyl-Methode wurden die Macrocyklen **44** erhalten. Die Diastereomere konnten auf dieser Stufe durch säulenchromatographische Aufreinigung für beide Derivate getrennt werden. In der abschließenden Allyl-Abspaltung wurden die Diastereomere jeweils getrennt mit dem Ruthenium-Katalysator umgesetzt. So konnten insgesamt vier neue Miuraenamid-Derivate **45** mit freier Hydroxyfunktion am Tyrosin erhalten werden.



Schema 4.16 Synthese der Miuraenamid-Derivate **44-45**.

4.4.3 Macrocyclen via lineare Peptidknüpfungs-Sequenz

Da das Problem der Racemisierung bei der Knüpfung von Tripeptid und Polyketid bisher nicht gelöst werden konnte (vgl. Tabelle 4.7), sollten die folgenden Derivate, die ein Stereozentrum an der C-terminalen Aminosäure besitzen, über eine lineare Peptidknüpfungs-Sequenz aufgebaut werden (Abb. 4.8).

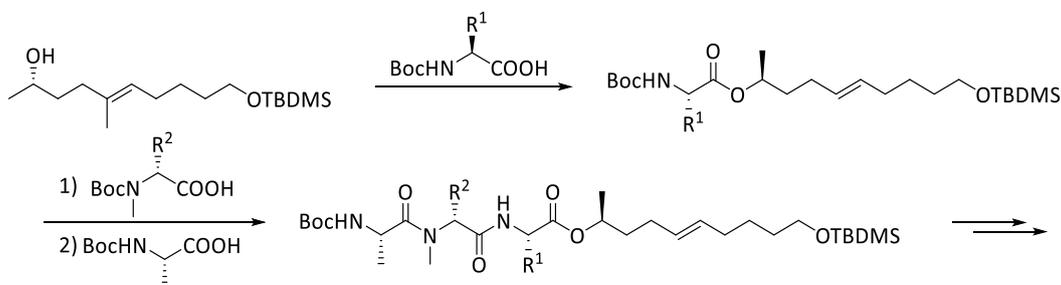
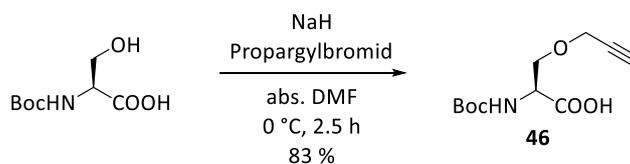


Abbildung 4.8 Darstellung des neuen Synthesewegs zum Aufbau der linearen Depsipeptide.

4.4.3.1 Derivatisierungen an der C-terminalen Aminosäure

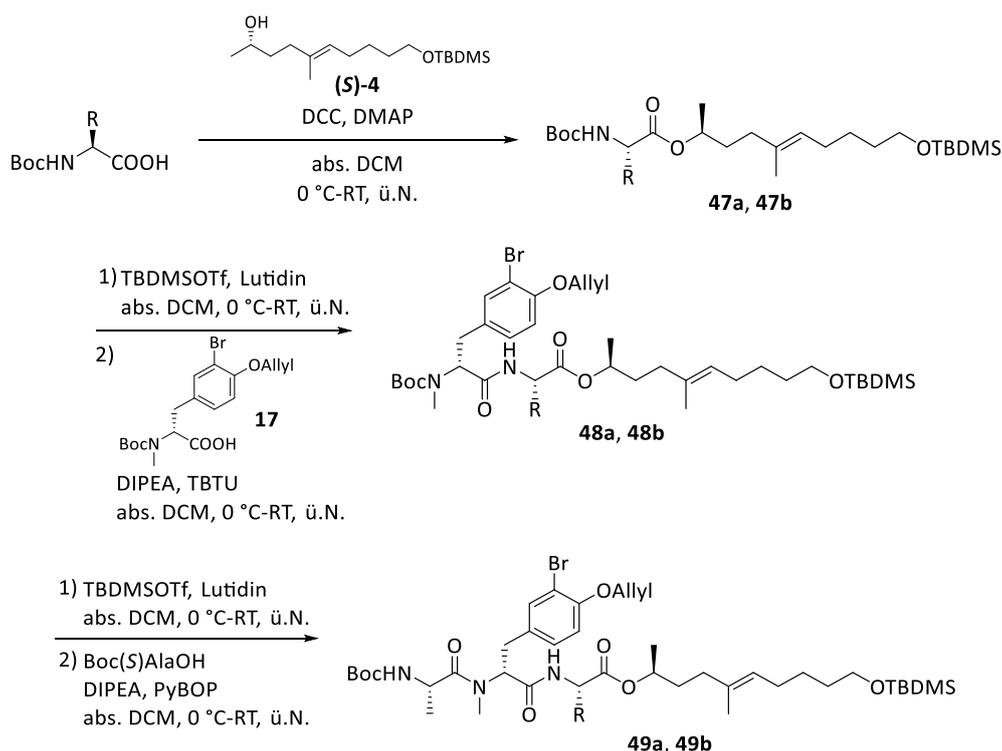
Es sollten zwei verschiedene C-terminale Aminosäuren via lineare Synthese eingebaut werden. Zum einen wurde Propargyl-geschütztes L-Serin eingebaut, zum anderen *p*-Nitro-L-Phenylalanin. Die beiden Aminosäuren-Derivate wurden ausgewählt, da das aromatische System sterisch anspruchsvoll ist und beide Verbindungen eine unpolare Seitenkette besitzen, was sich positiv auf die cytotoxischen Eigenschaften auswirken sollte.

Zunächst wurde L-Serin mit NaH deprotoniert und mit Propargylbromid versetzt, um das Propargyl-geschützte Serin **46** zu erhalten (Schema 4.17).^[130]



Schema 4.17 Propargylschützung von Serin

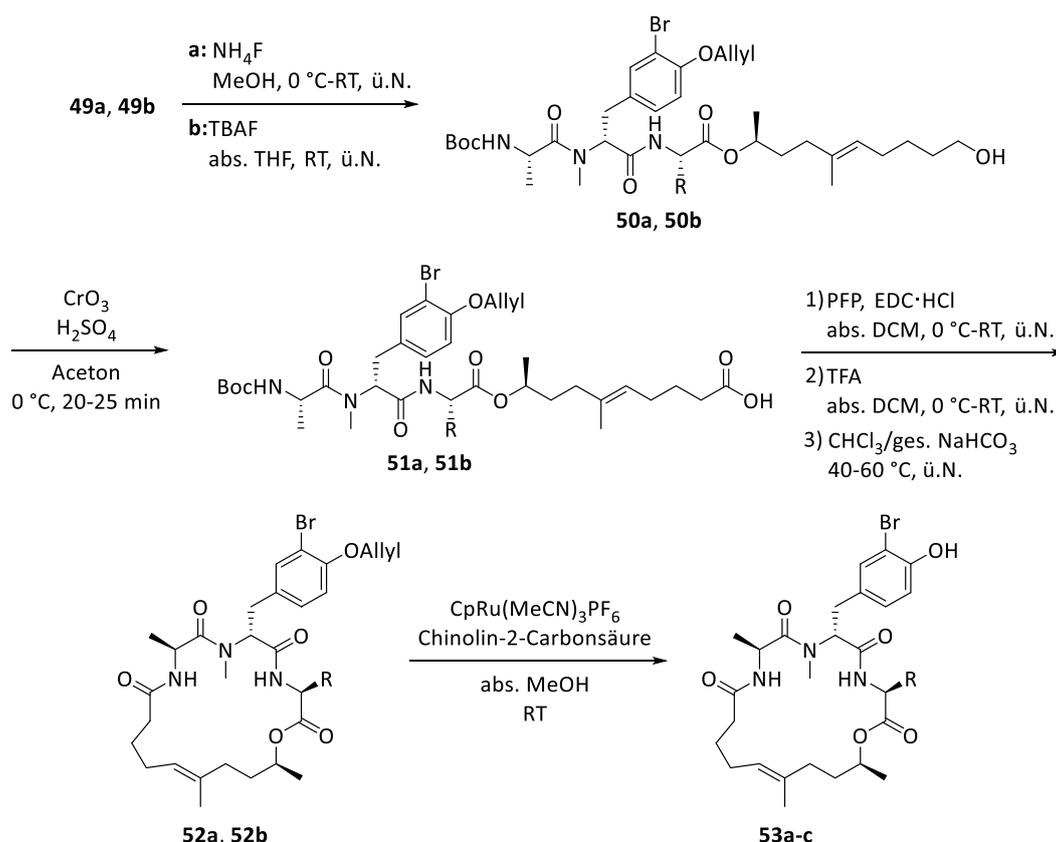
Ausgehend von Serin-Derivat **46** und *p*-NO₂-L-Phe erfolgte zunächst die Steglich-Veresterung mit dem originalen Polyketid (**S**)-**4** (Tabelle 4.8). Die Ester **47** konnten in guten Ausbeuten und epimerisierungsfrei gewonnen werden. Anschließend erfolgte die Boc-Entschützung unter den optimierten Bedingungen mit TBDMSOTf und Lutidin (vgl. Kapitel 4.3.2). Die Knüpfung mit Tyrosin-Derivat **17** mit Hilfe von TBTU lieferte jeweils die Verbindungen **48**. Bei Derivat **48a** konnte die TBDMS-entschützte Verbindung als Nebenprodukt isoliert werden. Durch Umsetzung mit TBDMSCl und Imidazol konnte der freie Alkohol allerdings mit 98 % Ausbeute ebenfalls in Verbindung **48a** überführt werden.

Tabelle 4.8 Synthese der linearen Depsipeptide **49**

| Eintrag | Verbindung | R | Ausbeute 47 [%] | Ausbeute 48 [%] | Ausbeute 49 [%] |
|---------|------------|---|-----------------|-----------------|-----------------|
| 1 | a | | 63 | 66 | 54 |
| 2 | b | | 88 | 50 | 81 |

Nach erneuter Boc-Entschützung mit TBDMSOTf und 2,6-Lutidin und anschließender Knüpfung mit Boc-L-Alanin mit PyBOP als Knüpfungsreagenz konnten die linearen Depsipeptide **49** gewonnen werden (Tabelle 4.8). Für das Nitrophenylalanin-Derivat **49b** konnte hierbei eine deutlich bessere Ausbeute erzielt werden. Die Knüpfung mit Alanin wurde deshalb für die Serin-Verbindung ebenfalls mit BEP als Knüpfungsreagenz getestet, allerdings konnte die Ausbeute dadurch nicht verbessert werden.

Ausgehend von den geschützten linearen Depsipeptiden **49** erfolgte zunächst die TBDMS-Entschützung (Tabelle 4.9). Für Verbindung **49b** wurde TBAF verwendet, allerdings konnte bei Verbindung **49a** mit Hilfe von TBAF keine zufriedenstellende Ausbeute erzielt werden. Deshalb wurde hierfür eine mildere Entschützung-Variante mit Hilfe von NH₄F in Methanol gewählt, mit der eine sehr gute Ausbeute von 78 % erreicht werden konnte.^[131]

Tabelle 4.9 Synthese der Macrocyklen **53a-c**

| Eintrag | Verbindung | R | Ausbeute 50 [%] | Ausbeute 51 [%] | Ausbeute 52 [%] | Ausbeute 53 [%] |
|---------|------------|---|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 1 | a | | 78 | 58 | 87 | 63 |
| 2 | b | | 76 | 68 | 22 | 85 |
| 3 | c | | - | - | - | 22 |

Die freien Alkohole wurden anschließend in einer Jones-Oxidation zu den entsprechenden Säuren **51** umgesetzt (Tabelle 4.9). Durch die Macrolactamisierungs-Sequenz mit der Pentafluorophenyl-Methode konnten die Miuraenamid-Derivate **52a-b** gewonnen werden. Verbindung **52a** wurde in einer exzellenten Ausbeute von 87 % erhalten. Bei Derivat **52b** kam es während der Boc-Entschützung im zweiten Schritt der Macrolactamisierung zu einer Nebenreaktion und es bildete sich das TFA-Amid (Abb. 4.9). Dieses konnte anschließend durch Rühren mit NaBH₄ in MeOH und erneuter säulenchromatographischer Reinigung abgetrennt werden.

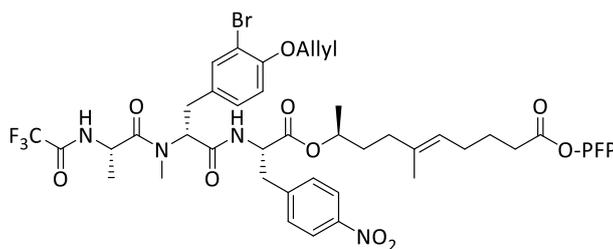


Abbildung 4.9 TFA-Amid als Nebenprodukt der Synthese von **52b**.

Durch abschließende Entschützung der Macrocyclen mit Ruthenium konnten die Miuraenamid-Derivate **53a** und **53b** mit guter Ausbeute synthetisiert werden (Tabelle 4.9). Macrocyclus **53a** wurde mit einer geringeren Menge von 0.02 Äq. Katalysator in 9 h Reaktionszeit erhalten, um eine gleichzeitige Abspaltung der Propargylgruppe zu vermeiden. Durch eine längere Reaktionszeit von 24 h war es außerdem möglich, den Allyl- und Propargyl-entschützten Macrocyclus **53c** zu erhalten.

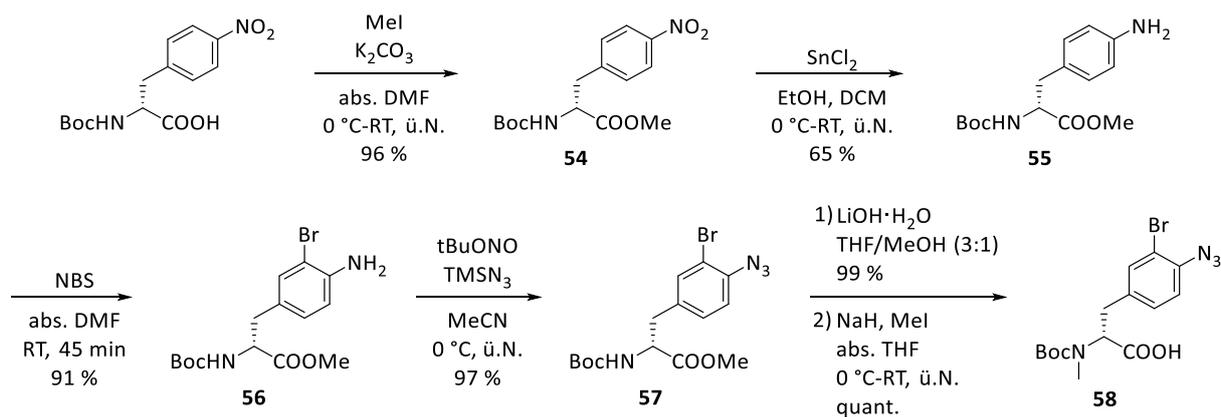
4.4.3.2 Synthese von Azid-Derivaten der Miuraenamide

Aufgrund der fortgeschrittenen Studien der strukturell sehr eng verwandten Chondramide, wurde vermutet, dass die Miuraenamide neben Aktin ein zweites Target besitzen könnten.^[132,133] Um dies zu untersuchen, sollten zwei Derivate synthetisiert werden, die eine photolabile Azid-Gruppe besitzen. Zum einen sollte die Hydroxy-Funktion am Tyrosin ersetzt werden und zum anderen die Halogengruppe am Tyrosin. Dadurch könnte es möglich sein, die Bindung an Aktin zu unterdrücken und das mögliche zweite Target zu identifizieren.

4.4.3.2.1 Azid-Gruppe anstelle der Tyrosin-Hydroxyfunktion

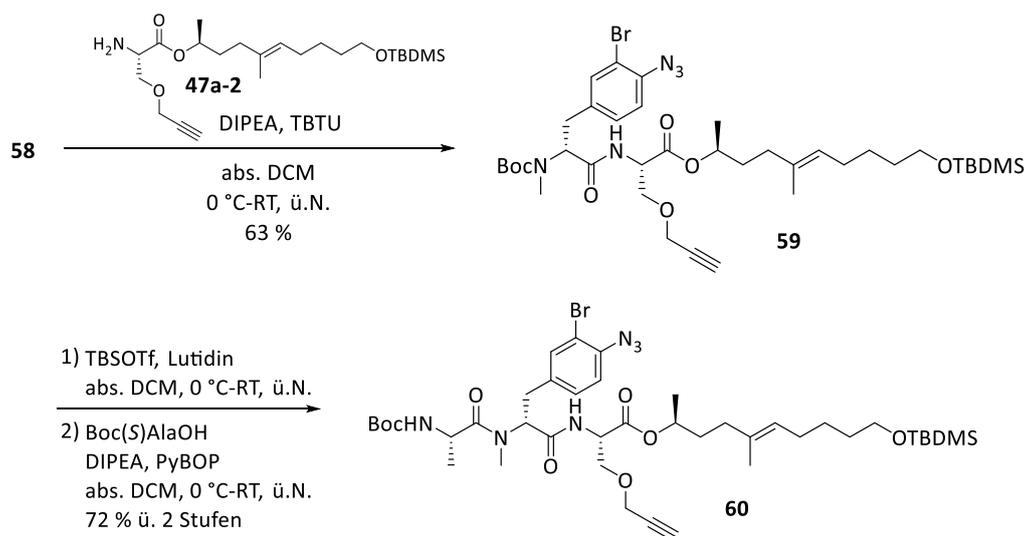
Ausgehend von Boc-geschütztem *para*-Nitrophenylalanin erfolgte zunächst die Veresterung zu Verbindung **54** (Schema 4.18). Eigentlich sollte die Nitrogruppe während der Syntheseroute erhalten werden und erst auf der Stufe des Macrocyclus in die Azid-Verbindung umgewandelt werden. Da aber eine *N*-Methylierung der Aminosäure mit der Nitrogruppe nicht möglich war, wurde das Azid bereits in einer früheren Stufe der Synthese eingebaut. Dazu erfolgte nun zunächst die Reduktion der Nitrogruppe zum Amin **55** mit Hilfe von Zinn(II)-chlorid. Zur Reduktion wurde außerdem eine Variante mit Zinkstaub getestet, allerdings kam es dabei zu keinem Umsatz des Edukts.^[134] Im folgenden Schritt wurde Verbindung **55** mit NBS in DMF in ortho-Position zur Hydroxygruppe mono-bromiert.^[135] Die Bildung des Azids **57** erfolgte mit Hilfe von ^tBuONO und TMSN₃ in Acetonitril. Nach Verseifung und *N*-Methylierung konnte schließlich die Aminosäure **58** in durchwegs sehr guten Ausbeuten erhalten werden.

Ergebnisse und Diskussion



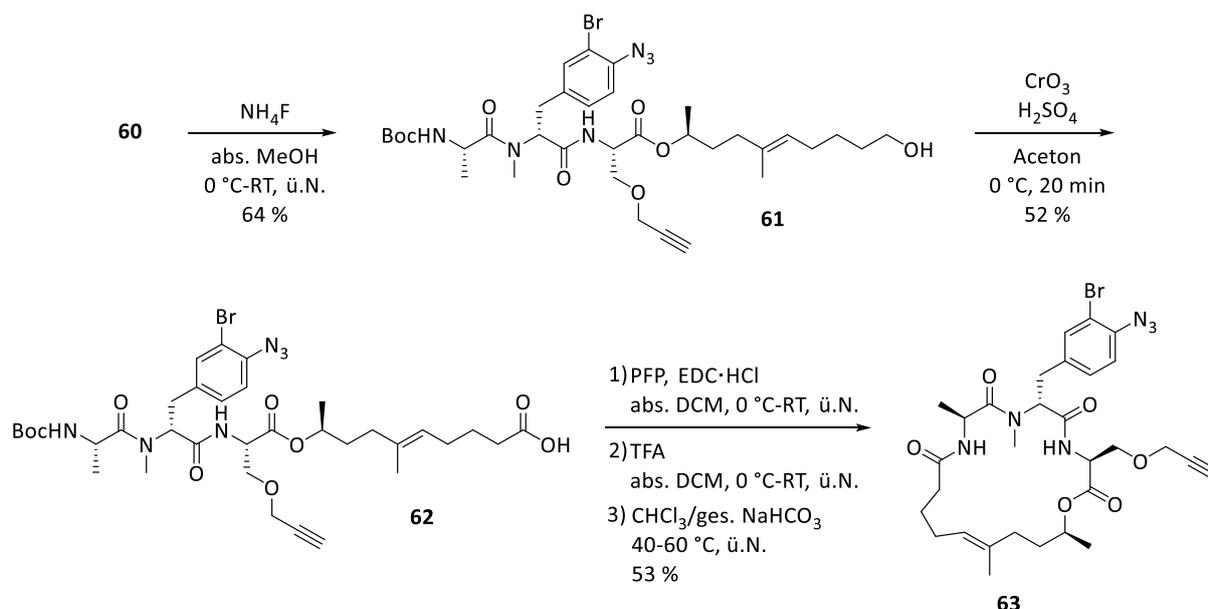
Schema 4.18 Synthese der Azid-Aminosäure **58**.

Säure **58** wurde im Anschluss mit dem Propargylserin-Derivat **47a-2** (Vgl. Tabelle 4.8) unter Einsatz von TBTU und DIPEA geknüpft (Schema 4.19). Nach Abspaltung der Boc-Gruppe von Verbindung **59** mit TBDMSOTf und Lutidin erfolgte die Knüpfung mit Boc-L-Alanin mit PyBOP als Knüpfungsreagenz. Das lineare Depsipeptid **60** konnte somit in einer guten Ausbeute von 72 % über zwei Stufen erhalten werden.



Schema 4.19 Synthese des linearen Depsipeptids **60**.

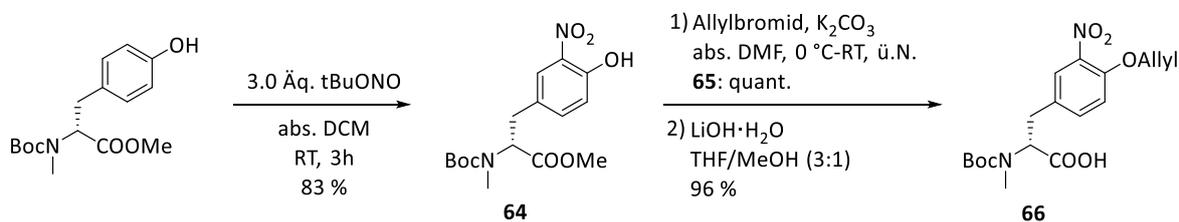
Das lineare Depsipeptid **60** wurde nach der vorher etablierten Methode (vgl. Tabelle 4.9) mit NH_4F in Methanol TBDMS-entschützt, wodurch Alkohol **61** erhalten wurde (Schema 4.20). Nach anschließender Jones-Oxidation zur Säure **62** erfolgte die Macrolactamisierungs-Sequenz mit Hilfe der Pentafluorphenyl-Methode. Der erste Azid-Miuraenamid-Derivat **63** konnte somit in einer für den Ringschluss sehr guten Ausbeute von 53 % erhalten werden.



Schema 4.20 Synthese des Macrocyclus **63**.

4.4.3.2 Azid-Gruppe anstelle des Halogens am Tyrosin

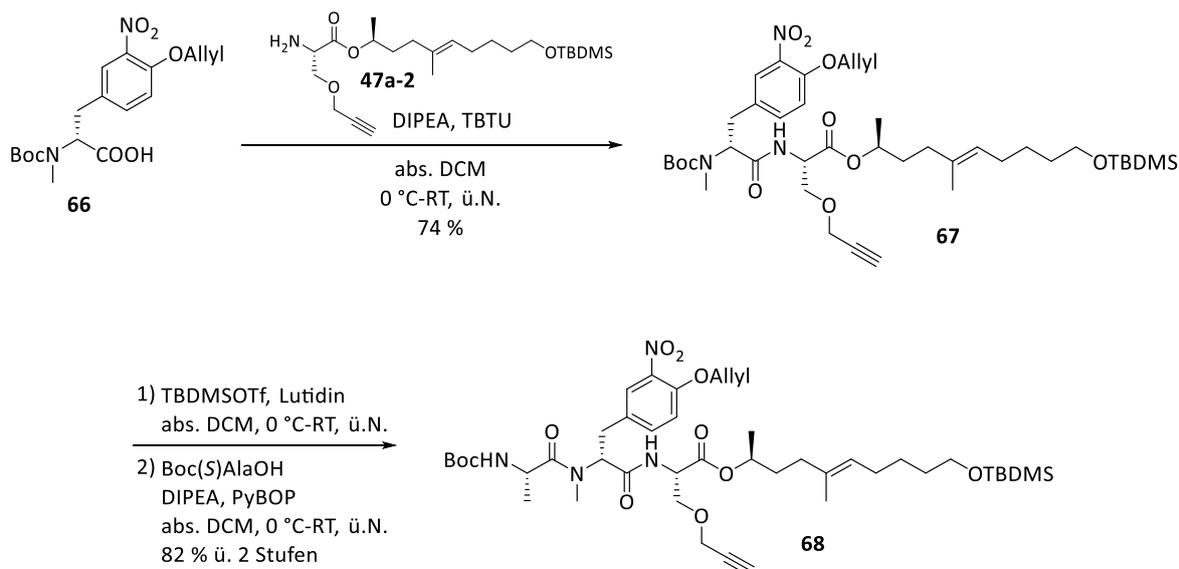
Ausgehend von Boc-geschütztem, *N*-Methyliertem Tyrosin erfolgte die Einführung einer Nitrogruppe in *ortho*-Position zur Hydroxyfunktion. Erste Umsetzung mit HNO_3 in Essigsäure lieferte das gewünschte Produkt nur in geringer Selektivität.^[136] Außerdem entstanden bei der Reaktion das entsprechende doppelt nitrierte Produkt und jeweils die Boc-entschützten Nebenprodukte. Deshalb wurde für die Nitrierung schließlich *tert*-Butylnitrit verwendet, womit für die Synthese von **64** eine sehr gute Ausbeute von 83 % erzielt werden konnte (Schema 4.21).^[137] Nach Allyl-Schätzung der Hydroxy-Funktion des Tyrosins und anschließender Verseifung, konnte die nitrierte Aminosäure **66** in insgesamt sehr guten Ausbeuten erhalten werden. Diese sollte anschließend in den Macrocyclus eingebaut werden.



Schema 4.21 Synthese der nitrierten Aminosäure **66**.

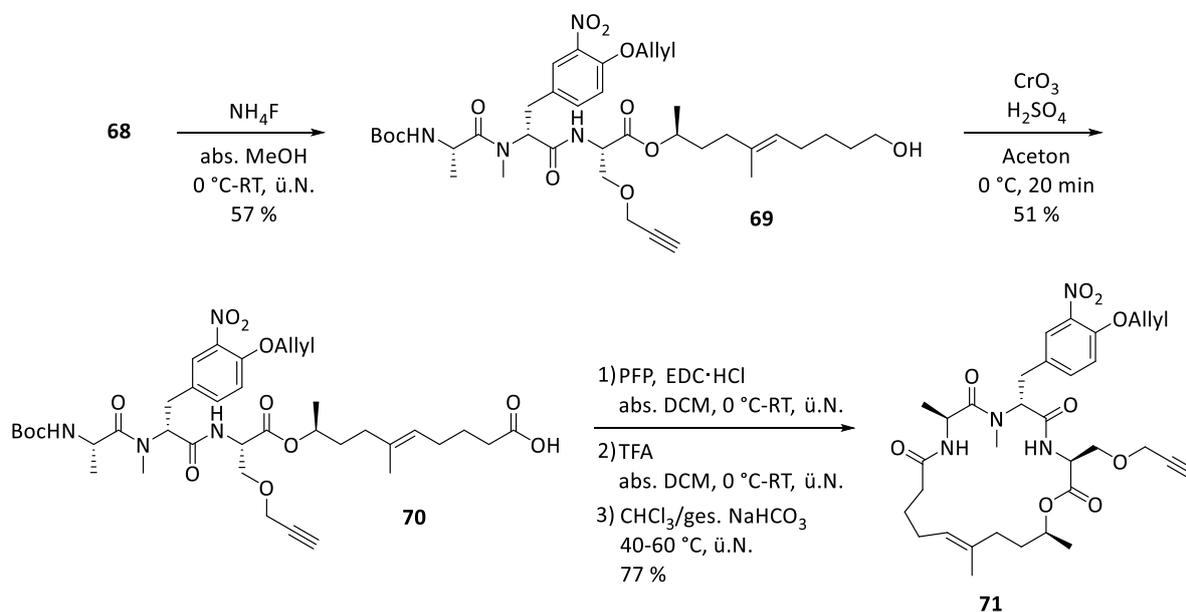
Die nitrierte Aminosäure **66** wurde mit dem Propargylserin-Polyketid-Derivat **47a-2** (vgl. Tabelle 4.8) unter Verwendung von TBTU als Knüpfungsreagenz und DIPEA als Base geknüpft (Schema 4.22). Im Anschluss erfolgte die Boc-Entschätzung mit 2,6-Lutidin und TBDMSOTf, sowie die anschließende Peptidknüpfung mit Boc-L-Alanin zum linearen Depsipeptid **68**.

Ergebnisse und Diskussion



Schema 4.22 Synthese des linearen Depsipeptids **68**.

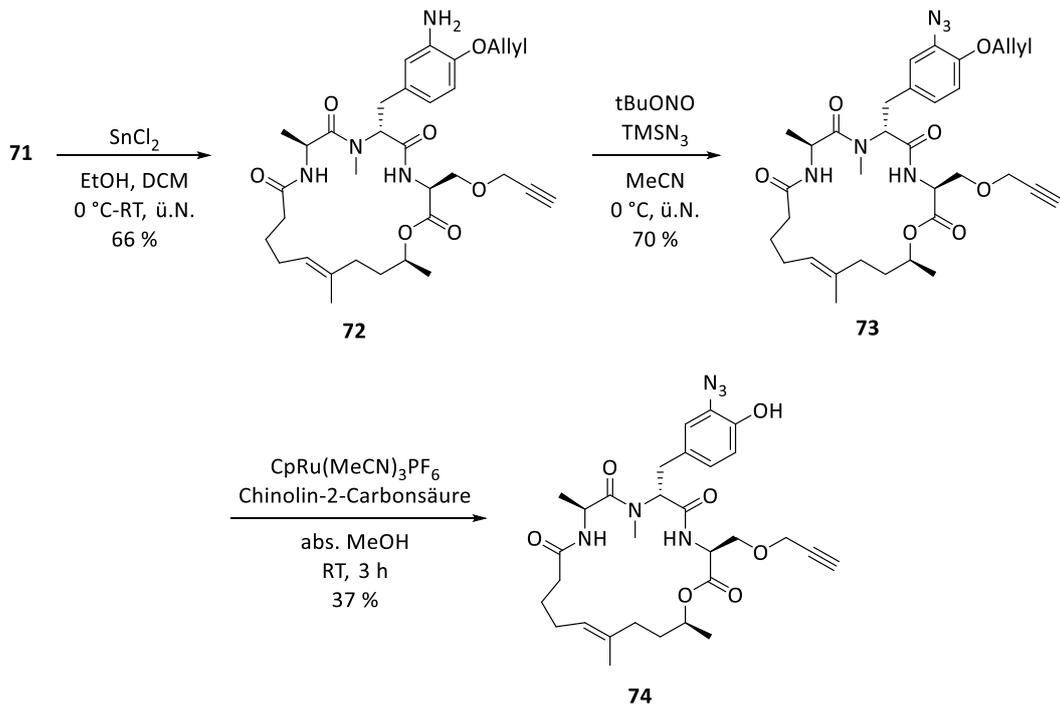
Das lineare Depsipeptid **68** wurde im Folgenden in der bekannten Sequenz zum Macrocyclus umgesetzt (Schema 4.23). Dazu erfolgte zunächst die TBDMS-Abspaltung mit Hilfe von Ammoniumfluorid zum freien Alkohol **69**. Neben 69 % des Produkts konnten bei der säulenchromatographischen Reinigung außerdem 6 % des Edukts reisoliert werden. Nach der Jones-Oxidation zur Säure **70** erfolgte die Macrolactamisierungs-Sequenz. Der Nitro-substituierte Macrocyclus **71** konnte mit einer exzellenten Ausbeute von 77 % isoliert werden.



Schema 4.23 Synthese des Macrocyclus: Nitro-Gruppe anstelle des Halogens **71**.

Nach der Synthese des Macrocyclus sollte nun die Nitrogruppe in eine Azid-Gruppe überführt werden (Schema 4.24). Dazu wurde die Nitroverbindung **71** zunächst mit Zinn(II)chlorid zum Amin **72** reduziert (vgl. Schema 4.18). Anschließend erfolgte die Umsetzung zum Azid **73** mit Hilfe von *tert*-Butylnitrit und TMS-Azid in Acetonitril. Im letzten Schritt erfolgte schließlich die Allyl-Entschützung der Hydroxyfunktion des Tyrosins mit Ruthenium zum Miuraenamid-Derivat **74**.

Ergebnisse und Diskussion



Schema 4.24 Synthese des Azid-Macrocyclus **74**.

Durch den Erhalt der Nitrogruppe bis zum Macrocyclus war es möglich, insgesamt vier neue Miuraenamid-Derivate **71-74** über eine einzige Syntheseroute zu erhalten. Weitere Miuraenamid-Derivate sollten durch nachträgliche Peptid-Modifizierungen der zuvor beschriebenen Glycin-Derivate der Miuraenamide hergestellt werden.

4.4.4 Nachträgliche Peptid-Modifizierungen

Ein besonders eleganter Weg, um neue Miuraenamid-Derivate auf schnellem Wege zu synthetisieren, ist die Derivatisierung durch nachträgliche Peptid-Modifikation (Abb. 4.10). Dabei wird von den vereinfachten Miuraenamiden mit Glycin als C-terminale Aminosäure ausgegangen.

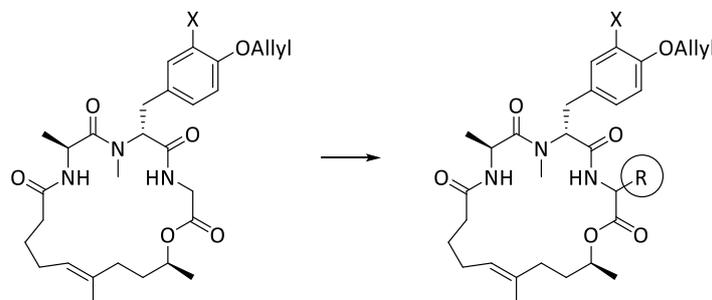
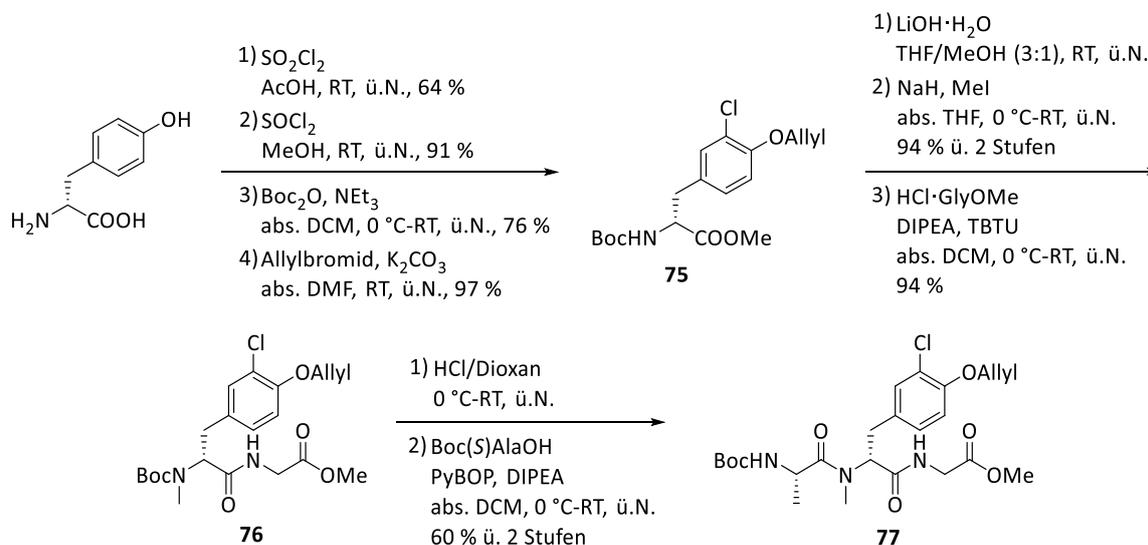


Abbildung 4.10 Nachträgliche Modifizierung der Glycin-Einheit der Miuraenamide.

4.4.4.1 Synthese der vereinfachten Macrocyclen

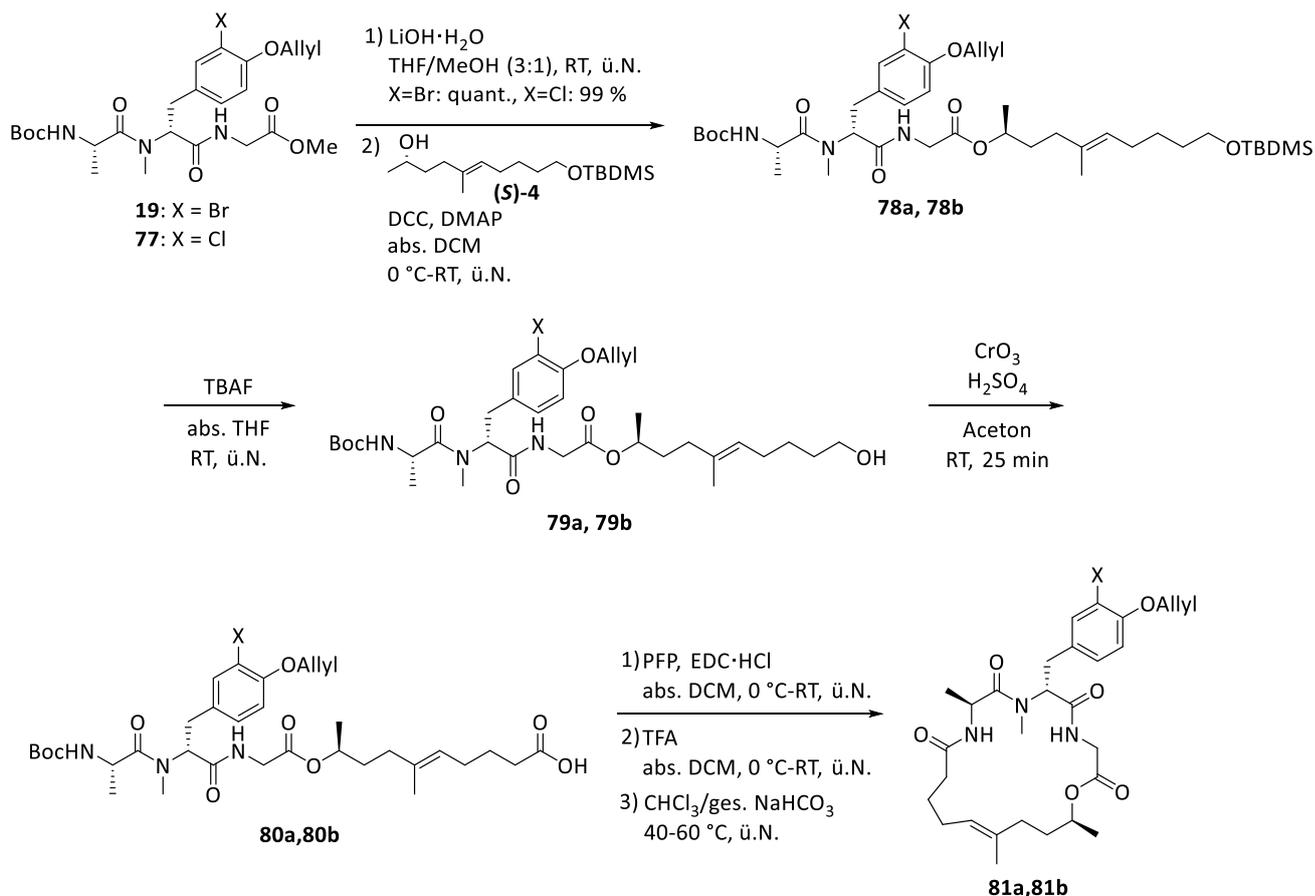
Analog der vorgestellten Synthese des vereinfachten, bromierten Tripeptids **19** (vgl. Schema 4.8), sollte nun ebenfalls das vereinfachte, chlorierte Tripeptid nach der Syntheseroute von Karmann et al. hergestellt werden.^[12] Ausgehend von D-Tyrosin erfolgte zunächst die Chlorierung in *ortho*-Position zur Hydroxyfunktion mit Sulfurylchlorid (Schema 4.25). Anschließend erfolgten nacheinander die Veresterung, Boc-Schützung und Allyl-Schützung der Hydroxy-Funktion. Das geschützte Chlor-Tyrosin **75** konnte dadurch in guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten werden. Nach Verseifung und *N*-Methylierung wurde das Dipeptid **76** durch Knüpfung mit Glycin erhalten. Auch hier konnten exzellente Ausbeuten erzielt werden. Dipeptid **76** wurde anschließend Boc-entschützt und mit Alanin geknüpft, um das chlorierte Tripeptid **77** zu erhalten.



Schema 4.25 Synthese des vereinfachten, chlorierten Tripeptids **77**.

Ausgehend vom bromierten Tripeptid **19** und vom chlorierten Tripeptid **77** erfolgten jeweils zunächst Verseifung und anschließend eine Steglich-Veresterung mit dem nativen Polyketid-Baustein (**S**)-**4**, um die linearen Depsipeptide **78** zu erhalten (Tabelle 4.10). Die Depsipeptide wurden im nächsten Schritt mit TBAF zu den freien Alkoholen **79** umgesetzt. Durch die Jones-Oxidation konnten die entsprechenden Depsipeptidsäuren **80** isoliert werden. Im letzten Schritt erfolgte jeweils die Macrolactamisierung mit Hilfe der Pentafluorophenyl-Methode, um die vereinfachten, halogenierten Macrocyklen **81** zu erhalten.^[12] Insgesamt konnten für die beiden halogenierten Derivate gute Ausbeuten bei allen Schritten erzielt werden.

Tabelle 4.10 Synthese der vereinfachten, halogenierten Macrocyklen **81**.



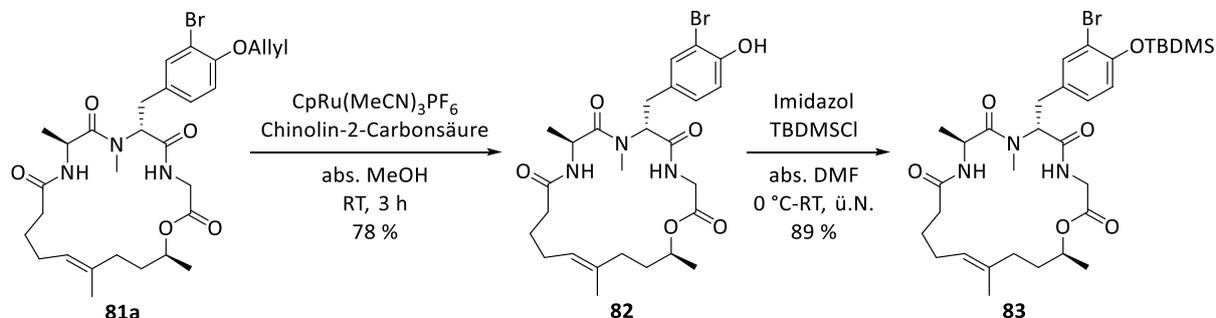
| Eintrag | Verbindung | X | Ausbeute 78 [%] | Ausbeute 79 [%] | Ausbeute 80 [%] | Ausbeute 81 [%] |
|---------|------------|----|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 1 | a | Br | 79 | 82 | 69 | 45 |
| 2 | b | Cl | 86 | 88 | 83 | 51 |

4.4.4.2 Allylische Alkylierung

Eine Möglichkeit die Macrocyklen nachträglich zu modifizieren stellt die allylische Alkylierung an der Glycin-Einheit dar. Dabei war es zunächst notwendig, die Allyl-Schutzgruppe der

Hydroxyfunktion am Tyrosin durch eine TBDMS-Schutzgruppe zu ersetzen, um Nebenreaktionen aufgrund der Doppelbindung zu vermeiden.

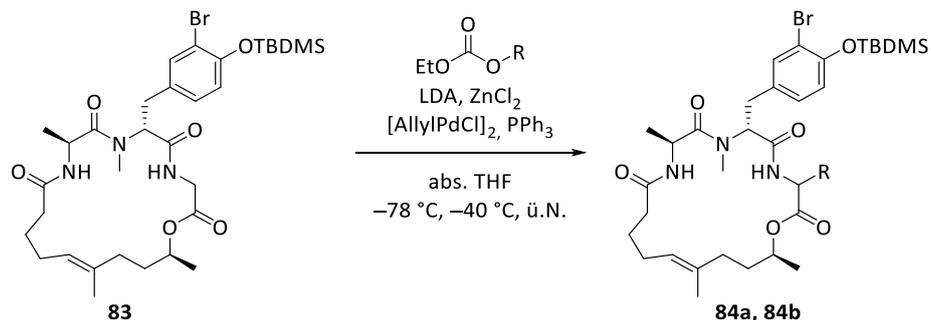
Ausgehend vom vereinfachten, bromierten Macrocyclus **81a** erfolgte zunächst die Allyl-Abspaltung mit Ruthenium zum freien Macrocyclus **82** (Schema 4.26). Dieser wurde anschließend mit Imidazol und TBDMS-Chlorid umgesetzt, um den TBDMS-geschützten Macrocyclus **83** zu erhalten.



Schema 4.26 Umschützung der Hydroxyfunktion des Tyrosins am vereinfachten, bromierten Macrocyclus.

Der vereinfachte Macrocyclus **83** wurde in zwei allylische-Alkylierungs-Reaktionen eingesetzt (Tabelle 4.11). Dazu erfolgte zunächst die Deprotonierung der Glycin-Position mit frisch hergestellter LDA-Lösung. Das so gebildete Enolat wurde anschließend mit einem Allylcarbonat und Palladium-Chlorid-Dimer als Katalysator umgesetzt. Die Umsetzung von **83** mit einem stanniierten Allylcarbonat lieferte den entsprechenden Macrocyclus **84a**. Die Reaktion verlief nur mit einer geringen Ausbeute von 17 %, es konnten jedoch 57 % des vereinfachten Macrocyclus zurückgewonnen werden. Grund für den schlechten Umsatz bei der allylischen Alkylierung könnte der große, sterisch anspruchsvolle Zinn-Rest und die damit verbundene sterische Hinderung sein. Auffällig ist bei diesem Derivat die hohe Stereoselektivität, denn es wurde nahezu ausschließlich ein Diastereomer gebildet. In einer zweiten Allylierungs-Reaktion wurde Macrocyclus **83** mit einem Cinnamylcarbonat umgesetzt. Hier konnte eine deutlich bessere Ausbeute für das Allylierungs-Produkt **84b** erreicht werden. Die Diastereomere wurden bei dieser Verbindung allerdings nur in einem Verhältnis von ca. 1:1 gebildet.

Tabelle 4.11 Allylische Alkylierungs-Reaktionen



| Eintrag | Verbindung | R | Ausbeute 84 [%] | dr |
|---------|------------|---|-----------------|-------|
| 1 | a | | 17 | 98:2 |
| 2 | b | | 40 | 55:45 |

Insgesamt waren beide Ausbeuten bei den allylischen Alkylierungen (Tabelle 4.11) nicht zufriedenstellend und es wurde eine Reihe von Nebenprodukten gebildet. Um diese Nebenreaktionen genauer zu untersuchen, wurde das bromierte Tripeptid **19** mit frisch hergestellter LDA in absolutem THF 4.5 h gerührt (Abbildung 4.11). Anschließend wurde die Lösung analog zu den allylischen Alkylierungen aufgearbeitet und säulenchromatographisch gereinigt. Dadurch konnten drei unterschiedliche Fragmente nachgewiesen werden.

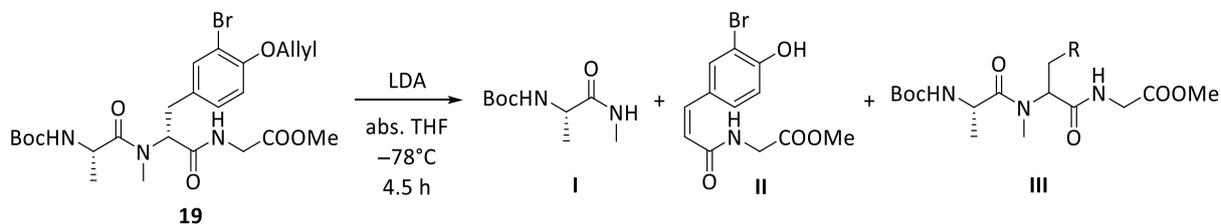
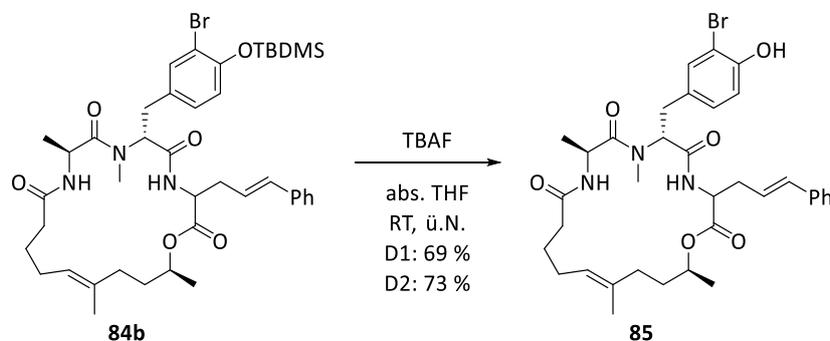


Abbildung 4.11 Fragmentierung des Tripeptids unter Einwirkung von LDA.

Als Hauptfragment konnte Boc-Alaninmethanamid **I** über NMR-Spektroskopie nachgewiesen werden. Fragment **II** konnte ebenfalls mit Hilfe von NMR-spektroskopisch identifiziert werden. Das Tripeptid wird unter LDA-Einwirkung offensichtlich auch in Benzylposition deprotoniert, was zur Bildung des Alaninamids **I** führt. Außerdem konnte neben geringen Anteilen an Edukt **19** noch ein drittes Fragment **III** gefunden werden. Dabei handelt es sich um das Tripeptid-Grundgerüst, allerdings konnte der aromatische Signalsatz nicht eindeutig zugeordnet werden, da die Verbindung nicht rein isoliert werden konnte. Durch dieses Experiment konnte nachgewiesen werden, dass LDA in der Lage ist das Tripeptid zu zersetzen. Diese Zersetzung passiert mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit auch im Macrocyclus und erklärt die schlechten Ausbeuten der Allylierungsreaktionen.

Der via allylische Alkylierung hergestellte stanniierte Macrocyclus **84a** sollte im Anschluss in einer Stille-Kupplung mit einer Methode nach Fürstner weiter umgesetzt werden.^[138] Allerdings konnten nach der Reaktion weder Produkt noch Edukt isoliert werden, sondern es kam zu einer Zersetzung des Macrocyclus unter den Reaktionsbedingungen.

Die Diastereomere des Cinnamyl-Macrocyclus **84b** konnten durch säulenchromatographische Reinigung voneinander getrennt werden und wurden anschließend separat TBDMS-entschützt (Schema 4.27). Umsetzung mit TBAF lieferte die entsprechenden Miuraenamid-Derivate **85** mit freier Hydroxyfunktion am Tyrosin in guten Ausbeuten.



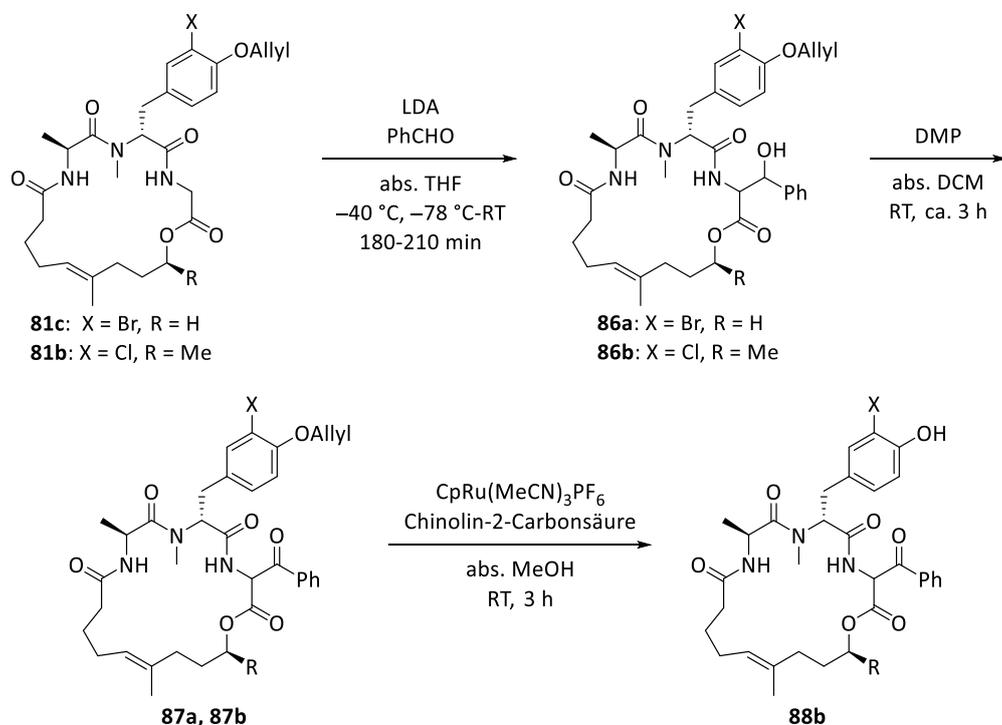
Schema 4.27 Entschützung des Macrocyclus **84b**.

4.4.4.3 Aldol-Reaktionen

Eine weitere Möglichkeit die Macrocyklen nachträglich zu modifizieren, ist die Umsetzung in einer Aldol-Reaktion. Als Ausgangsmoleküle dienen hierbei die Allyl-geschützten, vereinfachten Macrocyklen mit einer Glycin-Einheit.

Zunächst sollten zwei unterschiedlich substituierte Macrocyklen mit Benzaldehyd umgesetzt werden (Tabelle 4.12). Als Edukte dienen hier zum einen ein bromierter Macrocyclus **81c** mit vereinfachtem Polyketid,^[12,139] zum anderen wurde vom chlorierten Macrocyclus (vgl. Tabelle 10) ausgegangen. Im ersten Schritt wurden die Miuraenamide jeweils mit LDA an der Glycin-Position deprotoniert und mit Benzaldehyd in einer Aldol-Reaktion zu den Macrocyklen **86a** und **86b** umgesetzt. Die Aldol-Produkte wurden jeweils als Gemisch aus vier Diastereomeren erhalten. In der nachfolgenden DMP-Oxidation konnten die entsprechenden β -Keto-Derivate **87a** und **87b** hergestellt werden. Die Ausbeuten sind hierbei eher moderat, da beim Oxidationsschritt immer eine Retro-Aldol-Reaktion als Nebenreaktion beobachtet wurde. Außerdem besteht unter LDA-Einwirkung immer das Problem der Zersetzung des Macrocyclus (vgl. Abb. 4.11). Ein weiterer Grund für die geringe Ausbeute für Macrocyclus **87a** ist, dass das Derivat nicht stabil ist. Aufgrund der fehlenden Methylgruppe im Polyketid-Baustein, ist die Esterbindung sehr Hydrolyseempfindlich. Aufgrund dieser Instabilität war es nicht möglich Verbindung **87a** in der Allyl-Abspaltung einzusetzen. Macrocyclus **87b** konnte im Gegensatz dazu mit einer guten Ausbeute in den Macrocyclus **88b**, mit freier Hydroxyfunktion am Tyrosin, überführt werden.

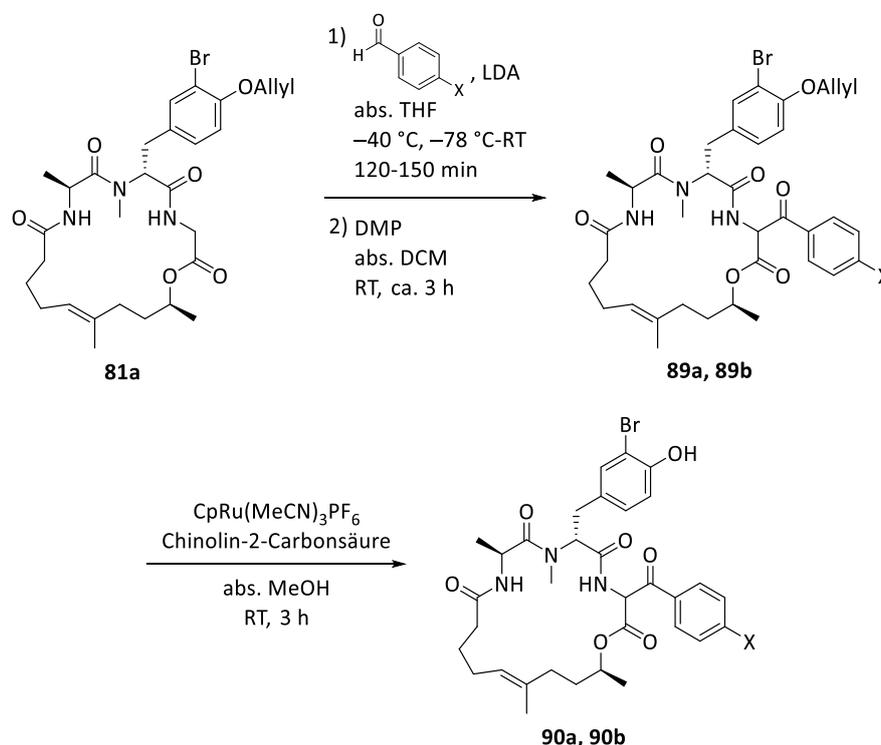
Tabelle 4.12 Aldol-Reaktionen der Macrocyklen **81c** und **81b** mit Benzaldehyd



| Eintrag | Verbindung | X | R | Ausbeute 86 [%] | Ausbeute 87 [%] | Ausbeute 88 [%] |
|---------|------------|----|----|-----------------|-----------------|-----------------|
| 1 | a | Br | H | 71 | 38 | - |
| 2 | b | Cl | Me | 64 | 49 | 78 |

Es sollten außerdem unterschiedlich halogenierte Benzaldehyde in der Aldol-Reaktion eingesetzt werden. Dazu wurde der vereinfachte, bromierte Macrocyclus **81a** mit bromiertem Benzaldehyd und mit fluoriertem Benzaldehyd umgesetzt. Da die vier diastereomeren Alkohole der Aldolreaktion nicht gut trennbar sind, wurde durch Säulenchromatographie lediglich der überschüssige Aldehyd abgetrennt und das Diastereomengemisch ohne Trennung in die nachfolgende DMP-Oxidation eingesetzt. Dadurch konnten die entsprechenden β -Keto-Derivate **89** erhalten werden. Aufgrund der bereits erläuterten Fragmentierung (vgl. Abb. 4.11), sowie der als Nebenreaktion der Oxidation auftretenden Retro-Aldol-Reaktion wurden die Verbindungen **89** in moderaten Ausbeuten erhalten. Abschließend wurden die beiden Macrocyclusen Ruthenium-katalysiert Allyl-entschützt, um die freien Hydroxy-Verbindungen **90a** und **90b** zu erhalten.

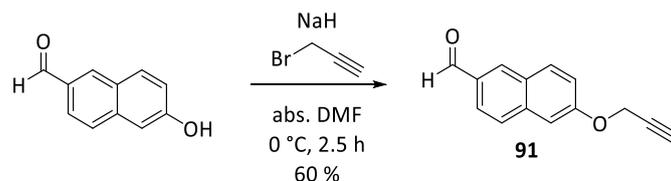
Tabelle 4.13 Aldol-Reaktionen des Macrocyclus **81a** mit halogenierten Benzaldehyden



| Eintrag | Verbindung | X | Ausbeute 89 [%] | Ausbeute 90 [%] |
|---------|------------|----|-----------------|-----------------|
| 1 | a | Br | 19 | 66 |
| 2 | b | F | 26 | 73 |

Da sich bisher unpolare Reste an der Glycin-Position sehr positiv auf die Cytotoxizität auswirkten und an dieser Position auch sterisch anspruchsvolle Seitenketten ohne merklichen Einbruch der Aktivität toleriert wurden,^[12] sollten außerdem Derivate mit verschiedenen substituierten Naphthyl-Resten hergestellt werden.

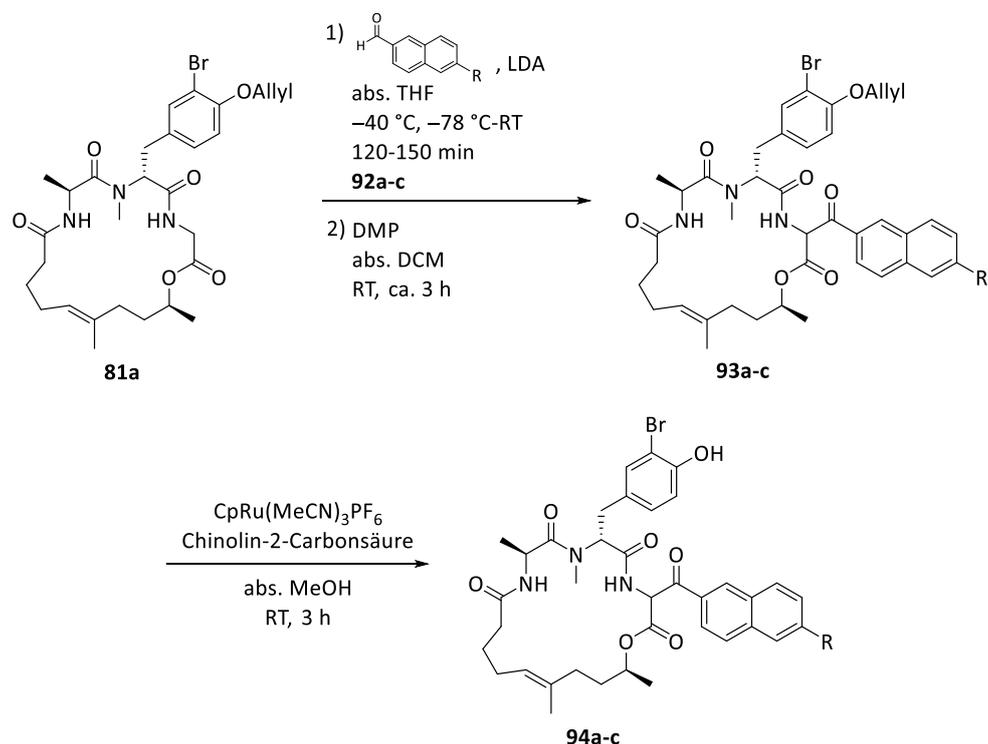
Neben Naphthaldehyd und Allyl-geschütztem 6-Hydroxynaphthaldehyd, sollte außerdem Propargyl-geschützter 6-Hydroxynaphthaldehyd umgesetzt werden. Das Propargyl-geschützte Derivat **91** wurde aus 6-Hydroxynaphthaldehyd durch Umsetzung mit Propargylbromid hergestellt (Schema 4.28).



Schema 4.28 Synthese des Propargyloxy-Naphthaldehyds **91**.

Die Naphthaldehyd-Derivate wurden anschließend in einer Aldol-Reaktion mit dem vereinfachten, bromierten Macrocyclus **81a** umgesetzt. Nach Abtrennung des überschüssigen Aldehyds erfolgte jeweils die DMP-Oxidation mit den Diastereomerenmischungen zu den entsprechenden β -Keto-Macrocyclen **93a-c**. Die Ausbeuten sind hier über zwei Stufen aufgrund von Zersetzungsreaktionen und Retro-Aldol-Reaktionen ebenfalls moderat. Im letzten Schritt erfolgte die Allyl-Abspaltung mit Hilfe eines Ruthenium-Katalysators. Für Derivat **94a** konnte eine gute Ausbeute für die Entschützung erzielt werden. Bei Verbindung **94b** konnte die Allylgruppe am Naphthyl-Rest wie geplant simultan abgespalten werden. Für Macrocyclus **94c** sollte die Allyl-Gruppe am Tyrosin unter Erhalt der Propargyl-Gruppe am Naphthyl-Rest abgespalten werden. Dazu wurden weniger Äquivalente an Katalysator zugegeben und der Reaktionsverlauf wurde genauestens via LC-MS verfolgt. Um eine zusätzliche Propargyl-Entschützung und die Entstehung eines untrennbaren Produktgemischs zu vermeiden, wurde die Reaktion vor der vollständigen Umsetzung abgebrochen.

Tabelle 4.14 Aldol-Reaktionen des Macrocyclus **81a** mit Naphthaldehyden



| Eintrag | Verbindung | R | Ausbeute 93 [%] | R | Ausbeute 94 [%] |
|---------|------------|------------|-----------------|------------|-----------------|
| 1 | a | H | 42 | H | 70 |
| 2 | b | OAllyl | 62 | OH | 57 |
| 3 | c | OPropargyl | 30 | OPropargyl | 28 |

4.5 Biologische Evaluation der neuen Miuraenamid

Alle neu synthetisierten Miuraenamid-Derivate wurden von Dr. Jennifer Herrmann und Viktoria Schmitt am Helmholtz-Institut für pharmazeutische Forschung Saar (HIPS) biologisch evaluiert. Mit Hilfe eines MTT-Assays wurden jeweils die cytotoxischen Aktivitäten gegen zwei humane Krebszelllinien getestet. Dazu wurden die halb-inhibitorischen IC_{50} -Werte nach fünf Tagen Inkubationszeit bestimmt. Bei *HCT-116* handelt es sich um eine Darmkrebs-Zelllinie, bei *U-2 OS* um eine Knochenkrebs-Zelllinie.^[140,141] Der verwendete Assay basiert auf den Erkenntnissen von Tim Mosmann. Das gelbliche Tetrazonium-Salz MTT (3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazonium-bromid) produziert dunkelblaues Formazan, wenn es mit lebenden Zellen inkubiert wird (Abb. 4.12). Mit diesem Assay ist es also möglich, die Anzahl der lebenden Zellen zu bestimmen. Die Auswertung erfolgt anschließend über die Messung der Absorption mit Hilfe eines ELISA-Spektrometers.^[142,143]

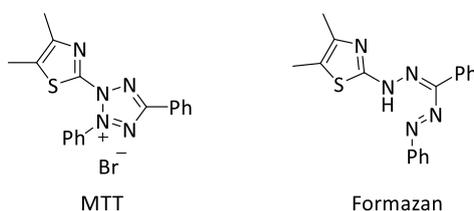
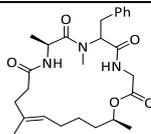
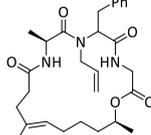
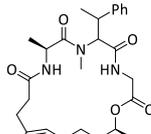
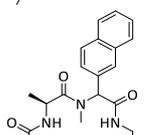
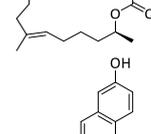
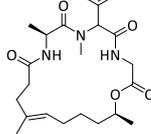


Abbildung 4.12 Struktur von MTT und Formazan.

Tabelle 4.15 zeigt die IC_{50} -Werte der Macrocyklen **14a-f**, welche allesamt das modifizierte Polyketid beinhalten. Die Werte liegen für alle Miuraenamid-Derivate im micromolaren Bereich. Auffällig ist, dass sich die Aktivitäten von **14a-c** trotz unterschiedlicher Substituenten kaum unterscheiden. Es spielt also für die Aktivität keine Rolle, ob die Benzyl-Aminosäure *N*-Methyliert oder *N*-Allyliert ist (Eintrag 1-2). Auch durch die zusätzliche Methylgruppe verändert sich die Aktivität nur wenig (Eintrag 3). Die Naphthyl-derivate **14d** und **14e** wurden hergestellt, um zu untersuchen, ob das größere aromatische Grundgerüst die fehlende CH_2 -Gruppe in β -Position ausgleichen kann (Eintrag 4-5). Verbindung **14d** zeigt mit dem unsubstituierten Naphthyl-Rest die besten IC_{50} -Werte für die Macrocyklen mit modifiziertem Polyketid. Überraschend ist, dass **14e** die niedrigste Aktivität zeigt. Durch vorherige Studien, ist bereits bekannt, dass die freie Hydroxygruppe am Tyrosin notwendig für gute IC_{50} -Werte im nanomolaren Bereich ist.^[12] Folglich war zu erwarten, dass die Aktivität dieses Derivats, insbesondere im direkten Vergleich mit **14d**, deutlich höher liegt. Verbindung **14f** wurde zum direkten Vergleich des neuen modifizierten Polyketids mit dem originalen Polyketid hergestellt (Eintrag 6).

Die Aktivität des analogen Derivats mit originalem Polyketid liegt im niedrigen nanomolaren Bereich.^[12] Im Vergleich dazu liegen die IC_{50} -Werte von Verbindung **14f** etwa vier Zehnerpotenzen höher. Daraus lässt sich direkt schließen, dass die Änderungen im Polyketid-Baustein zum Einbruch der cytotoxischen Aktivitäten führt. Die Position der Doppelbindung und der Methylgruppe scheint also eine wichtige Rolle für die Orientierung in der Enzym-Bindungstasche zu spielen und sollte nicht verändert werden.

Tabelle 4.15 IC₅₀-Werte gegen *HCT-116* und *U-2 OS* der Macrocyklen mit modifiziertem Polyketid

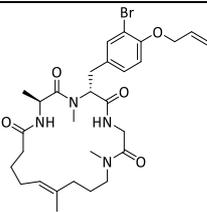
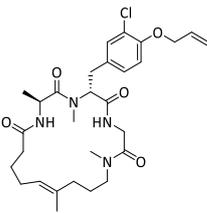
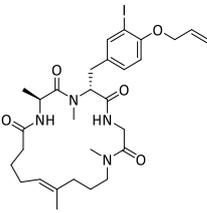
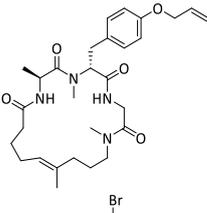
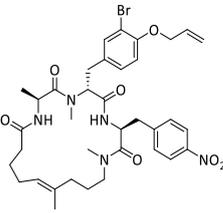
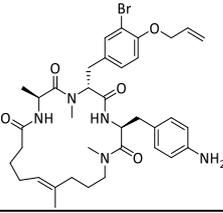
| Eintrag | Verbindung | Struktur | <i>HCT-116</i> IC ₅₀ [μM] | <i>U-2 OS</i> IC ₅₀ [μM] |
|---------|------------|---|---|--|
| 1 | 14a |  | HD: 79.7 | HD: 95.1 |
| | | | ND: 74.0 | ND: 74.8 |
| 2 | 14b |  | 73.9 | 107 |
| 3 | 14c |  | 69.9 | 75.0 |
| 4 | 14d |  | 29.4 | 34.7 |
| 5 | 14e |  | 212 | 83.9 |
| 6 | 14f |  | 46.4 | 66.9 |

HD = Hauptdiastereomer, ND = Nebendiastereomer

Als nächstes wurden die cytotoxischen Aktivitäten der geschützten Macrocyklen mit Amidbindung anstelle der Esterbindung untersucht (Tabelle 4.16). Bei **24a-d** handelt es sich um die vereinfachten Derivate mit Glycin als C-terminale Aminosäure (Eintrag 1-4). Hier bestätigt sich die Notwendigkeit des Halogen-Atoms am Tyrosin, um eine hohe Aktivität zu erreichen, denn die IC₅₀-Werte des nicht-halogenierten Derivats **24d** sind etwa um eine Zehnerpotenz geringer, als die der halogenierten Verbindungen. Außerdem bestätigt sich durch **24a** erneut, dass bromierte Verbindungen die höchsten Aktivitäten liefern. Die Miuraenamide **31** und **33** wurden an der Glycin-Position derivatisiert (Eintrag 5-6). Sie liefern von den Macrocyklen mit Amid- statt Esterbindung die besten IC₅₀-Werte.

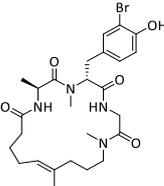
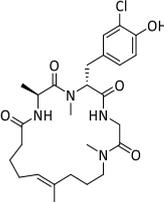
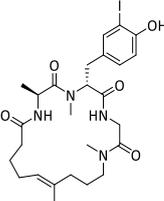
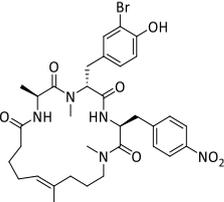
Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 4.16 IC₅₀-Werte gegen *HCT-116* und *U-2 OS* der Allyl-geschützten Macrocyclen mit Amin-Polyketid

| Eintrag | Verbindung | Struktur | <i>HCT-116</i> IC ₅₀ [μM] | <i>U-2 OS</i> IC ₅₀ [μM] |
|---------|------------|---|---|--|
| 1 | 24a |  | 24.3 | 22.5 |
| 2 | 24b |  | 91.8 | 112 |
| 3 | 24c |  | 27.3 | 34.6 |
| 4 | 24d |  | 211 | 211 |
| 5 | 31 |  | 12.4 | 18.0 |
| 6 | 33 |  | 20.1 | 31.5 |

Werden nun die Allyl-entschützten Derivate betrachtet, zeigt sich, dass die freie Hydroxyfunktion am Tyrosin wie erwartet zu einem deutlichen Aktivitätsanstieg führt (Tabelle 4.17). Die geringste Aktivität weist die Verbindung **25b** mit chloriertem Tyrosin auf. Es liegt etwa eine Zehnerpotenz über dem bromierten Derivat **25a**. Interessant ist, dass für die entschützten Derivate die Iod-Verbindung **25c** im hohen nanomolaren Bereich liegt und damit deutlich aktiver als die bromierte Verbindung **25a** ist. Am aktivsten, im niedrigen nanomolaren Bereich ist Derivat **32**, welches anstelle des Glycins Nitrophenylalanin eingebaut hat.

Tabelle 4.17 IC₅₀-Werte gegen *HCT-116* und *U-2 OS* der entschützten Macrocyklen mit Amin-Polyketid

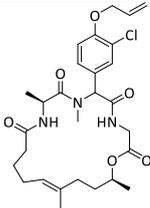
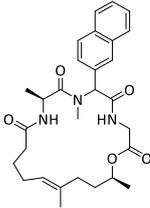
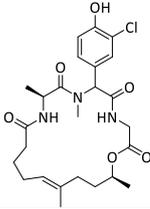
| Eintrag | Verbindung | Struktur | <i>HCT-116</i> IC ₅₀ [μM] | <i>U-2 OS</i> IC ₅₀ [μM] |
|---------|------------|---|---|--|
| 1 | 25a |  | 1.36 | 2.56 |
| 2 | 25b |  | 57.6 | 28.6 |
| 3 | 25c |  | 0.376 | 1.96 |
| 4 | 32 |  | 0.0314 | 0.171 |

Anhand der Derivate **24a-d** und **25a-c** lässt sich schlussfolgern, dass die Aktivitäten der Macrocyklen mit Amid-Bindung deutlich geringer, als die der bereits bekannten, analogen Derivate mit Esterbindung sind. Die bisherigen Veränderungen im Polyketid-Baustein führten also insgesamt zu einem deutlichen Einbruch in der cytotoxischen Aktivität. Für die folgenden Verbindungen wurde deshalb zum originalen Polyketid-Baustein zurückgekehrt.

Im Folgenden wurden die Derivate untersucht, deren Tripeptid-Baustein über eine Ugi-Reaktion aufgebaut wurde (Tabelle 4.18). Die Aktivitäten aller drei Derivate **37a-b** und **38** weisen keinen großen Unterschied auf und liegen alle im micromolaren Bereich. Sehr ungewöhnlich ist, dass Verbindung **38** mit der freien Hydroxyfunktion eine schlechtere Aktivität als das geschützte Derivat **37a** aufweist (Eintrag 3). Die Begründung dafür liegt wahrscheinlich in der CH₂-Verkürzung der Aminosäure. Aufgrund der kürzeren Bindung kann sich der Aromat mit der Hydroxygruppe nicht mehr optimal in die Bindungstasche einordnen und es kommt zum Aktivitätsverlust.

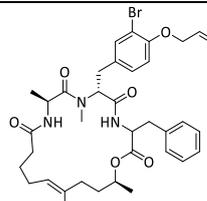
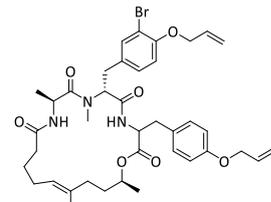
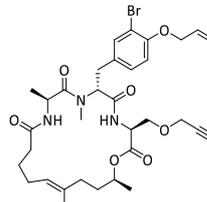
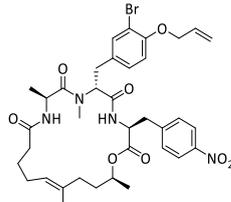
Insgesamt führten die Veränderungen des Tripeptids an der Tyrosin-Position durch Ugi-Reaktionen also zu keinem Anstieg der Cytotoxizität. Der Einbau eines Tyrosin-Derivats als zweite Aminosäure scheint also unumgänglich, um Miuraenamide mit guten Aktivitäten zu erhalten.

Tabelle 4.18 IC₅₀-Werte gegen *HCT-116* und *U-2 OS* der Macrocyklen **37a-b** und **38**

| Eintrag | Verbindung | Struktur | <i>HCT-116</i> IC ₅₀ [μM] | <i>U-2 OS</i> IC ₅₀ [μM] |
|---------|------------|---|---|--|
| 1 | 37a |  | 50.3 | 10.0 |
| 2 | 37b |  | 64.1 | 44.0 |
| 3 | 38 |  | 81.1 | 73.2 |

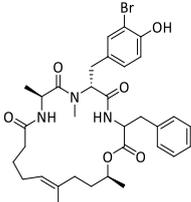
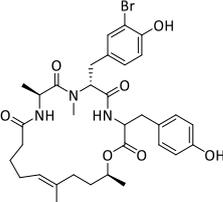
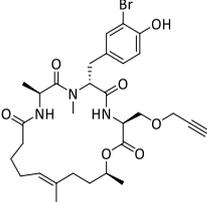
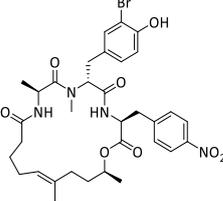
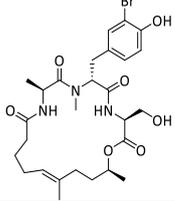
In Tabelle 4.19 wurden die Aktivitäten der geschützten Macrocyklen mit unterschiedlichen C-terminalen Aminosäuren untersucht. Durch den Einbau des nativen Polyketid-Bausteins in Verbindung mit dem originalen Peptid-Grundgerüst aus Alanin und Tyrosin sind die Aktivitäten im Vergleich zu den vorherigen Derivaten deutlich besser. Für die Diastereomere der Verbindungen **44a** und **44b** konnten jeweils IC₅₀-Werte im niedrig micromolaren Bereich erreicht werden (Eintrag 1-2). Interessanterweise bewirkt die Allyloxy-Gruppe von **44b** verglichen mit **44a** nur eine geringfügige Veränderung der Aktivität (Eintrag 2). Die Aktivitäten für das geschützte Miuraenamid **52a** liegen für beide getesteten Krebszelllinien bereits im hohen nanomolaren Bereich (Eintrag 3). Gegen *HCT-116* zeigt auch Verbindung **52b** einen IC₅₀-Wert im hohen nanomolaren und gegen *U-2 OS* im niedrig micromolaren Bereich (Eintrag 4).

Tabelle 4.19 IC₅₀-Werte gegen *HCT-116* und *U-2 OS* der geschützten Macrocyklen **44a-b** und **52a-b**

| Eintrag | Verbindung | Struktur | <i>HCT-116</i> IC ₅₀ [μ M] | <i>U-2 OS</i> IC ₅₀ [μ M] |
|---------|------------|--|---|--|
| 1 | 44a |  | HD: 8.33 ND: 2.58 | HD: 3.50 ND: 3.80 |
| 2 | 44b |  | HD: 5.45 ND: 5.45 | HD: 3.56 ND: 8.61 |
| 3 | 52a |  | 0.860 | 0.934 |
| 4 | 52b |  | 0.876 | 3.86 |

Für die entschützten Miuraenamid-Derivate mit unterschiedlich derivatisierten C-terminalen Aminosäuren konnten durchgängig cytotoxische Aktivitäten im nanomolaren Bereich erhalten werden (Tabelle 4.20). Im Vergleich zu den geschützten Verbindungen, sind die Aktivitäten der jeweiligen Diastereomere von **45a** und **45b** zwar immer noch ähnlich, allerdings zeichnet sich ab, dass die Hydroxy-substituierte Verbindung **45b** (insbesondere das Hauptdiastereomer) etwas weniger aktiv ist (Eintrag 1-2). Die höchste Aktivität weist wiederum die Propargyl-Serin-Verbindung **53a** auf (Eintrag 3). Auffällig ist, dass Verbindung **53c** trotz der freien Hydroxy-Funktion am Serin kaum weniger aktiv ist (Eintrag 5). Derivat **53b** mit Nitrophenylalanin als C-terminale Aminosäure ist ebenfalls hoch aktiv und weist damit einen deutlichen Unterschied zum analogen Phenylalanin-Derivat **45a** bzw. Tyrosin-Derivat **45b** auf (Eintrag 4).

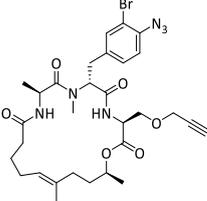
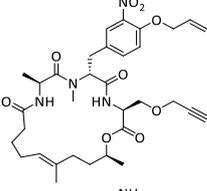
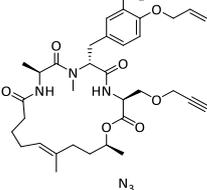
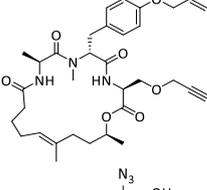
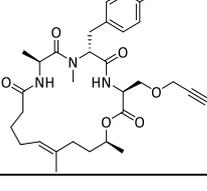
Tabelle 4.20 IC₅₀-Werte gegen *HCT-116* und *U-2 OS* der entschützten Macrocyklen **45a-b** und **53a-c**

| Eintrag | Verbindung | Struktur | <i>HCT-116</i> IC ₅₀ [nM] | <i>U-2 OS</i> IC ₅₀ [nM] |
|---------|------------|---|---|--|
| 1 | 45a |  | HD: 91.4 ND: 76.1 | HD: 12.8 ND: 30.5 |
| 2 | 45b |  | HD: 178 ND: 89.2 | HD: 14.9 ND: 342 |
| 3 | 53a |  | 3.94 | 2.05 |
| 4 | 53b |  | 7.52 | 4.28 |
| 5 | 53c |  | 7.54 | 5.36 |

Als nächstes wurden die Azid-Derivate bzw. die entsprechenden Vorstufen biologisch evaluiert (Tabelle 4.21). Verbindung **63**, bei der die ursprüngliche Hydroxy-Gruppe am Tyrosin durch Azid ersetzt wurde, zeigt die schlechteste Aktivität gegen *HCT-116* (Eintrag 1). Die Tyrosin-Derivate **71-74** lieferten nur leicht verbesserte IC₅₀-Werte (Eintrag 2-5). Werden diese Verbindungen nun untereinander verglichen, wird deutlich, dass das Nitro-Derivat **71** eine bessere Aktivität als Amin-

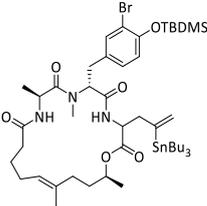
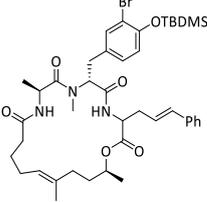
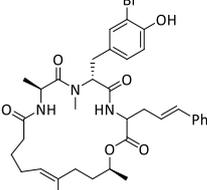
Derivat **72** aufweist (Eintrag 2-3). Besonders auffällig ist der IC₅₀-Wert von **72** gegen *U-2 OS*, welcher eine ganze Zehnerpotenz höher liegt. Das geschützte Azid **73** inhibiert beide Zelllinien im niedrig micromolaren Bereich (Eintrag 4). Die Entschützung des Derivats zu **74** bewirkt allerdings keinen großen Aktivitätsanstieg (Eintrag 5). Im Vergleich zum geschützten Serin-Derivat **52a** (vgl. Tabelle 4.19) sind die Verbindungen **63** und **71-74** alle um mindestens eine Zehnerpotenz weniger aktiv.

Tabelle 4.21 IC₅₀-Werte gegen *HCT-116* und *U-2 OS* der Azid-Macrocyclen und der entsprechenden Vorstufen

| Eintrag | Verbindung | Struktur | <i>HCT-116</i> IC ₅₀ [μM] | <i>U-2 OS</i> IC ₅₀ [μM] |
|---------|------------|---|---|--|
| 1 | 63 |  | 56.1 | 14.6 |
| 2 | 71 |  | 13.9 | 13.1 |
| 3 | 72 |  | 30.9 | >182 |
| 4 | 73 |  | 2.42 | 6.95 |
| 5 | 74 |  | 1.06 | 5.40 |

Die Miuraenamide, die durch Allylische Alkylierung hergestellt wurden, sind alle im nanomolaren Bereich aktiv (Tabelle 4.22). Verbindung **84a** besitzt trotz der TBDMS-Schutzgruppe bereits IC₅₀-Werte im niedrigen nanomolaren Bereich gegen *HCT-116* (Eintrag 1). Für diese hohe Aktivität kann allerdings auch der im Molekül enthaltene Zinnrest verantwortlich sein. Die Diastereomere der geschützten Cinnamyl-Verbindung **84b** sind die vergleichsweise am wenig aktiven Derivate (Eintrag 2). Durch TBDMS-Abspaltung zu Verbindung **85** kann die Aktivität allerdings enorm gesteigert werden (Eintrag 3). Besonders gegen *HCT-116* konnte hier für das Hauptdiastereomer ein exzellenter IC₅₀-Wert im hohen pikomolaren Bereich festgestellt werden.

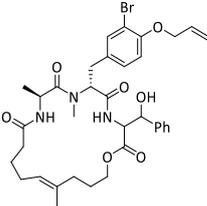
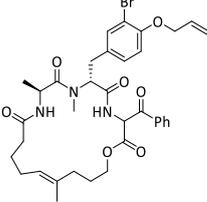
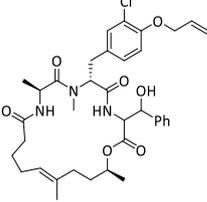
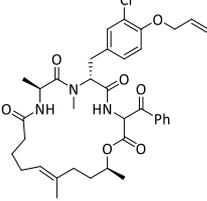
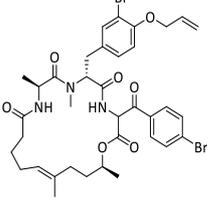
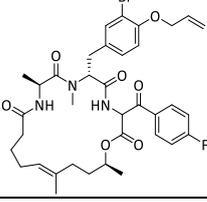
Tabelle 4.22 IC₅₀-Werte gegen *HCT-116* und *U-2 OS* der Macrocyklen mit originalem Polyketid und nachträglicher Peptid-Modifizierung via Allylischer Alkylierung

| Eintrag | Verbindung | Struktur | <i>HCT-116</i> IC ₅₀ [nM] | <i>U-2 OS</i> IC ₅₀ [nM] |
|---------|------------|---|---|--|
| 1 | 84a |  | 9.9 | 39.6 |
| 2 | 84b |  | HD: 87.8 ND: 188 | HD: 125 ND: 226 |
| 3 | 85 |  | HD: 0.718 ND: 4.39 | HD: 29.3 ND: 293 |

HD = Hauptdiastereomer, ND = Nebendiastereomer

Im Folgenden wurden die geschützten Miuraenamid-Derivate, die durch Aldol-Reaktion mit Benzaldehyden und anschließender Oxidation hergestellt wurden, biologisch evaluiert (Tabelle 4.23). Die cytotoxischen Werte unterscheiden sich nicht sonderlich stark und liegen für alle Verbindungen im unteren mikromolaren Bereich. Verbindung **87a** mit dem vereinfachten Polyketid weist für beide getesteten Zelllinien die geringste Aktivität auf (Eintrag 2). Das entsprechende Aldol-Derivat **86a** ist etwas aktiver und gegen *U-2 OS* sogar im höheren nanomolaren Bereich aktiv (Eintrag 1). Dass das Aldol-Produkt aktiver ist, als das oxidierte Produkt zeigt sich ebenfalls bei den Verbindungen **86b** und **87b**, allerdings nur gegen die Zelllinie *HCT-116* (Eintrag 3-4). Die geschützten halogenierten Benzaldehyd-Derivate **89a** und **89b** liegen ebenfalls im unteren micromolaren bzw. hohen nanomolaren Bereich (Eintrag 5-6). Die bromierte Verbindung **89a** ist allerdings etwas aktiver im Vergleich zum fluorierten Derivat.

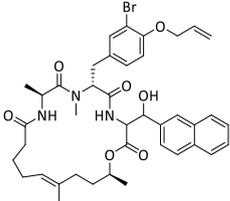
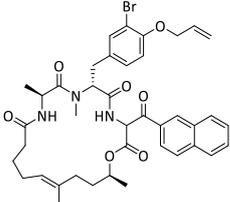
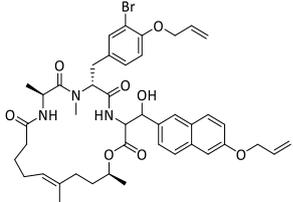
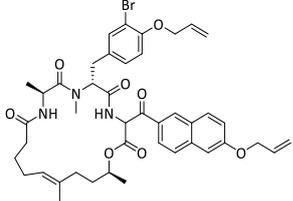
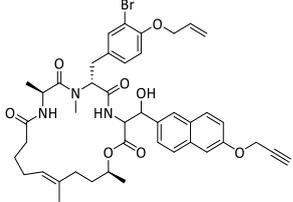
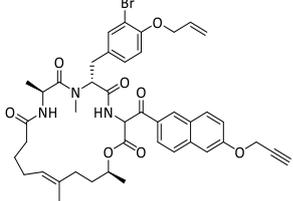
Tabelle 4.23 IC₅₀-Werte gegen *HCT-116* und *U-2 OS* der geschützten Macrocyklen via nachträgliche Peptid-Modifizierung durch Aldol-Reaktion mit Benzaldehyden und DMP-Oxidation

| Eintrag | Verbindung | Struktur | <i>HCT-116</i> IC ₅₀ [μM] | <i>U-2 OS</i> IC ₅₀ [μM] |
|---------|------------|---|---|--|
| 1 | 86a |  | 1.72 | 0.687 |
| 2 | 87a |  | 4.13 | 2.01 |
| 3 | 86b |  | 0.389 | 1.28 |
| 4 | 87b |  | 1.38 | 0.856 |
| 5 | 89a |  | 1.27 | 0.621 |
| 6 | 89b |  | 2.33 | 1.92 |

Als nächstes wurden die geschützten Macrocyklen untersucht, welche durch Aldol-Reaktionen mit Naphthaldehyden und anschließender Oxidation synthetisiert wurden (Tabelle 4.24). Hier zeigt sich ebenfalls, dass die Aldol-Produkte **92a-c** jeweils eine etwas höhere Aktivität aufweisen, als die oxidierten Macrocyklen **93a-c**. Innerhalb der Aldol-Produkte zeigt die einfache Naphthyl-Verbindung **92a** die höchste Aktivität (Eintrag 1). Als nächstes folgt die Allyloxy-Verbindung **92b** und am geringsten aktiv, innerhalb der Aldol-Reihe, ist die Propargyloxy-Verbindung **92c** (Eintrag 3 und 5). Bei den oxidierten Miuraenamiden **93** verändert sich diese Reihenfolge. Auch hier weist das einfachste Derivat **93a** die höchste Aktivität auf, allerdings folgt darauf zunächst das Propargyloxy-Derivat **93c** (Eintrag 2 und 6). Bei der Allyloxy-Verbindung **93b** kommt es für beide

Krebszelllinien zu einem deutlichen Einbruch der Aktivität und die IC_{50} -Werte sind um eine Zehnerpotenz höher (Eintrag 4).

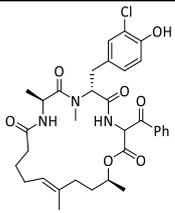
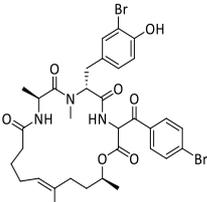
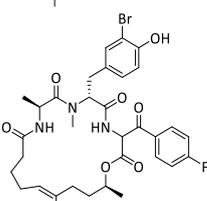
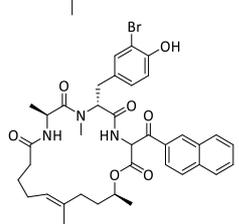
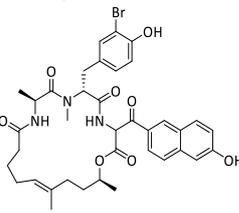
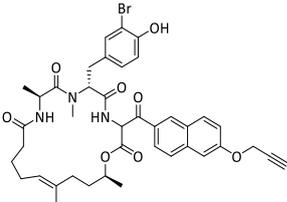
Tabelle 4.24 IC_{50} -Werte gegen *HCT-116* und *U-2 OS* der geschützten Macrocyclen via nachträgliche Peptid-Modifizierung durch Aldol-Reaktion mit Naphthaldehyden und DMP-Oxidation

| Eintrag | Verbindung | Struktur | <i>HCT-116</i> IC_{50} [μ M] | <i>U-2 OS</i> IC_{50} [μ M] |
|---------|------------|---|--|---------------------------------------|
| 1 | 92a |  | 0.350 | 1.02 |
| 2 | 93a |  | 2.81 | 2.16 |
| 3 | 92b |  | 4.76 | 8.55 |
| 4 | 93b |  | 72.9 | 53.1 |
| 5 | 92c |  | 10.3 | 4.54 |
| 6 | 93c |  | 12.4 | 4.35 |

Verglichen mit den geschützten Phenyl-Derivaten aus Tabelle 4.23 sind die geschützten Naphthyl-Verbindungen bis auf die einfachsten Naphthyl-Miuraenamide **92a** und **93a** allesamt etwas weniger aktiv. Diese Reihenfolge ändert sich allerdings, sobald die oxidierten Miuraenamide Allyl-entschützt sind (Tabelle 4.25). Derivat **88b** war vor der Entschützung im Vergleich eines der aktivsten Derivate und ist im entschützten Zustand, mit einem Unterschied von fast einer Zehnerpotenz, das am wenigsten aktive Derivat gegen *HCT-116* (Eintrag 1). Auch die halogenierten Phenyl-Derivate **90a** und **90b** sind mit freier Hydroxyfunktion weniger aktiv, als die entsprechenden Naphthyl-Derivate

(Eintrag 2-3). Das Propargyloxy-naphthyl Miuraenamid **94c** zeigt innerhalb dieser Reihe die höchste Cytotoxizität gegen *HCT-116*, allerdings gleichzeitig die geringste gegen *U-2 OS* (Eintrag 6). Die einfache Naphthyl-Verbindung **94a** zeigt gegen beide Zelllinien im Durchschnitt die beste Aktivität (Eintrag 4). Auch das Hydroxynaphthyl-Derivat **94b** ist aktiver als die Phenyl-Derivate (Eintrag 5).

Tabelle 4.25 IC₅₀-Werte gegen *HCT-116* und *U-2 OS* der entschützten Macrocyclen via nachträgliche Peptid-Modifizierung

| Eintrag | Verbindung | Struktur | <i>HCT-116</i> IC ₅₀ [nM] | <i>U-2 OS</i> IC ₅₀ [nM] |
|---------|------------|---|---|--|
| 1 | 88b |  | 95.8 | 95.8 |
| 2 | 90a |  | 26.7 | 13.3 |
| 3 | 90b |  | 87.1 | 43.6 |
| 4 | 94a |  | 13.9 | 13.9 |
| 5 | 94b |  | 20.4 | 13.6 |
| 6 | 94c |  | 10.3 | 129 |

Interessant ist zudem der Unterschied der IC₅₀-Werte im Vergleich zum Hydroxyphenylalanin-Derivat **45b** (vgl. Tabelle 4.20). Verbindung **45b** zeigt eine um ca. eine Zehnerpotenz geringere Aktivität als das analoge Hydroxynaphthyl-Miuraenamid **94b** (Tabelle 4.25). Dies bestätigt erneut die Vermutung, dass sich unpolare Reste an der C-terminalen Aminosäure begünstigend auf die

cytotoxische Aktivität auswirken und sterisch-anspruchsvolle Reste an dieser Position sehr gut toleriert werden. Außerdem wird erneut deutlich, dass eine Allyl-Entschützung der Macrocyclen einen sehr starken Einfluss auf die IC_{50} -Werte hat. Für alle Verbindungen kommt es zu einem Aktivitätsanstieg von mindestens zwei Zehnerpotenzen.

Werden nun im Gesamten alle Modifikationen am Macrocyclen betrachtet, wird deutlich, dass im Grunde nur eine Position für Variierungen zur Verbesserung der Aktivität zur Verfügung steht (Abb. 4.13). Eine Verschiebung der Doppelbindung und der Methylgruppe (grün) führte bei allen synthetisierten Derivaten zu einem deutlichen Einbruch in der Aktivität (vgl. Tabelle 4.15). Ebenso wirkt sich eine Änderung der Ester- zu einer Amid-Bindung (blau) tendenziell negativ auf die Cytotoxizität aus (vgl. Tabelle 4.16, 4.17). Lediglich das Nitrophenylalanin-Derivat **32** bildet hierbei eine Ausnahme und weist eine Aktivität im nanomolaren Bereich auf (vgl. Tabelle 4.17). Durch Modifikationen der ursprünglichen Tyrosin-Position mit Hilfe von Ugi-Reaktionen oder Peptid-Knüpfungsreaktionen (gelb) bei der Azid-Derivat-Synthese kann ebenfalls keine Verbesserung der Aktivität erreicht werden (vgl. Tabelle 4.18, 4.21). Dies verdeutlicht nochmals, dass das halogenierte Tyrosin entscheidend für die Aktivität der Miuraenamid-Derivate ist und unbedingt beibehalten werden muss. Die einzige Position, deren Modifikation einen deutlichen Anstieg der Aktivität bewirkt, ist die der C-terminalen Aminosäure (rot). Durch Peptidknüpfungs-Reaktionen konnten verschiedene Aminosäure-Derivate eingebaut werden (vgl. Tabelle 4.19, 4.20). Eine elegante Methode zur Derivatisierung an der C-terminalen Aminosäure ist durch nachträgliche Peptidmodifizierungen. Durch allylische Alkylierungen und durch Aldol-Reaktionen konnten in wenigen Stufen viele unterschiedliche Miuraenamid-Derivate hergestellt werden (vgl. Tabelle 4.22, 4.23, 4.24). Sehr wichtig für eine hohe Aktivität ist die freie Hydroxy-Funktion am Tyrosin. Durch Schutzgruppen-Abspaltung der geschützten Derivate konnten neue Miuraenamide mit hoher Cytotoxizität im unteren nanomolaren bis hohem pikomolaren Bereich hergestellt werden (vgl. Tabelle 4.20, 4.22, 4.25.).

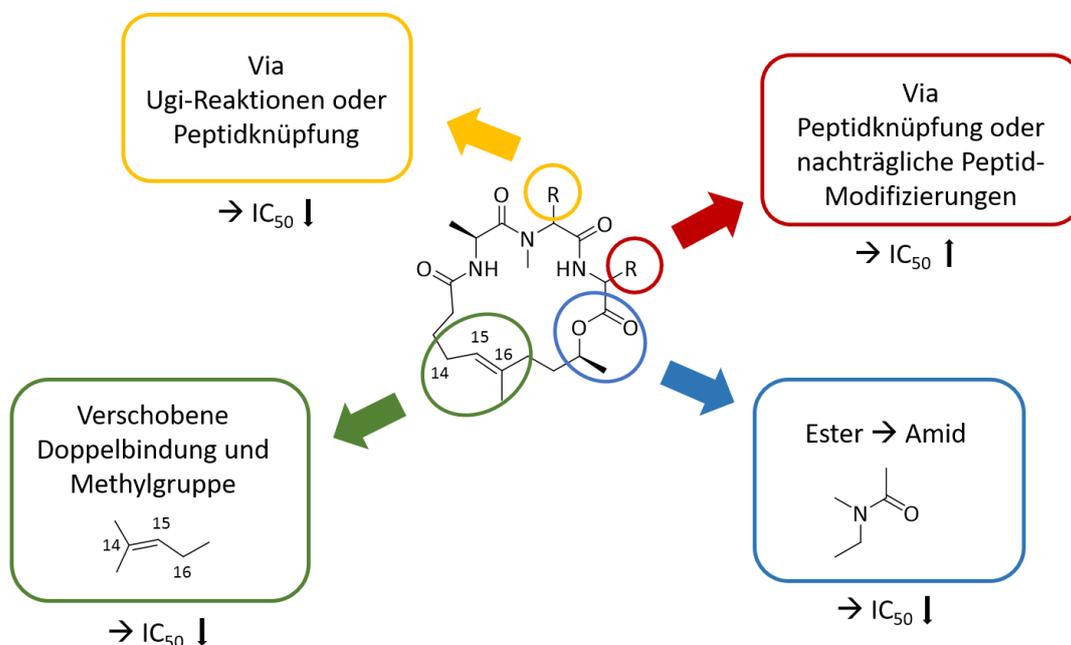


Abbildung 4.13 Modifikationen und tendenzielle Auswirkung auf die Aktivität.

5 | Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war die Synthese neuer Miuraenamids im Rahmen einer SAR-Studie. Das Naturstoffgerüst sollte dazu an verschiedenen Positionen variiert werden (Abb. 5.1). Im Polyketid-Baustein sollte eine Verschiebung der Doppelbindung von Position 15 zu Position 14 und der Methylgruppe von Position 16 zu Position 14 erfolgen (grün). Eine weitere Änderung des Polyketid-Bausteins stellte der Aufbau einer Amidbindung anstelle der nativen Esterbindung im Macrocyclus dar (blau). Innerhalb des Tripeptid-Bausteins sollte die ursprüngliche Tyrosin-Position verändert werden (gelb). Dies sollte durch den Aufbau der Tripeptide über Ugi-Reaktionen oder über klassische Peptidknüpfungs-Reaktionen realisiert werden. Weitere Modifikationen sollten an der C-terminalen Aminosäure des Tripeptid-Bausteins erfolgen (rot). Die Aminosäure sollte entweder durch klassische Peptidknüpfungs-Reaktionen oder durch nachträgliche Peptidmodifizierungen einer Glycin-Einheit ausgehend von vereinfachten Miuraenamiden variiert werden.

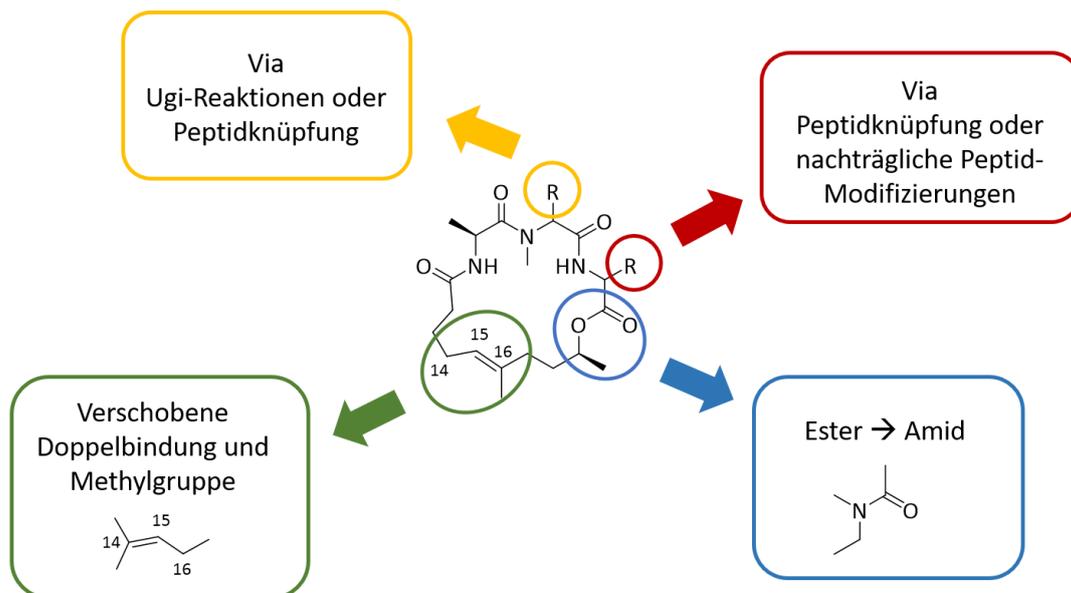
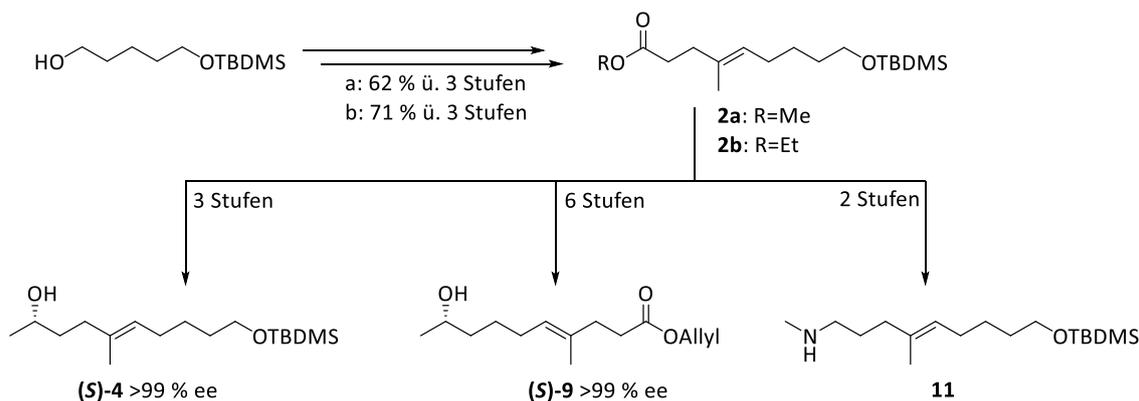


Abbildung 5.1 Geplante Modifikationen am Miuraenamid-Grundgerüst.

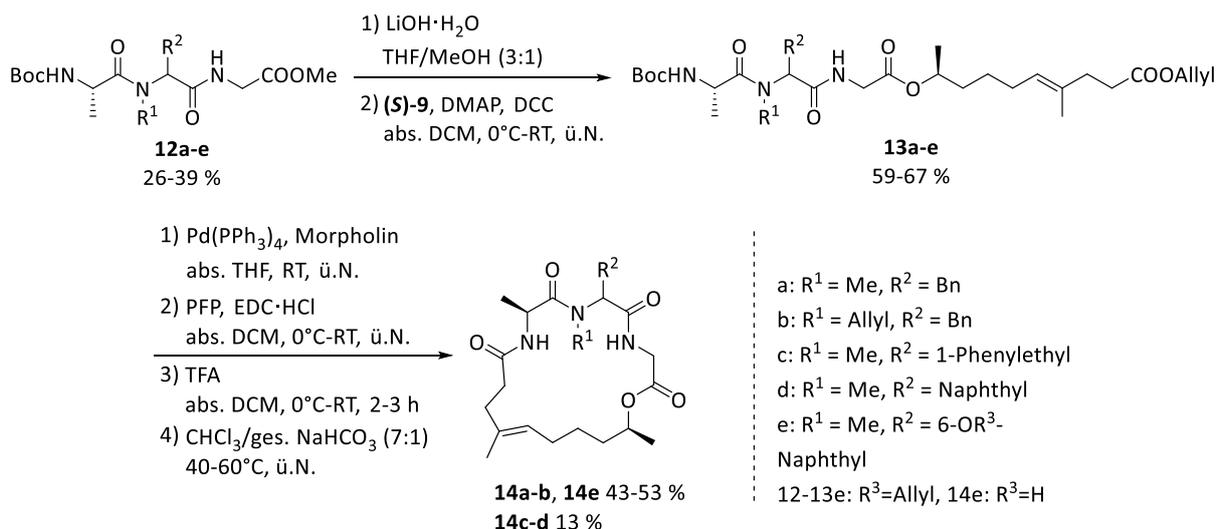
Zur Synthese von verschiedenen Polyketid-Bausteinen wurde zunächst eine gemeinsame Vorstufe **2** hergestellt (Schema 5.1). Ausgehend von dieser Vorstufe konnte der native Polyketid-Baustein (**S**)-**4** der Miuraenamids, sowie zwei modifizierte Polyketid-Bausteine (**S**)-**9** und **11** synthetisiert werden. Der Einbau des modifizierten Polyketids (**S**)-**9** in den Macrocyclus hat die Verschiebung der Doppelbindung und der Methylgruppe zur Folge. Wird das modifizierte Amin-Polyketid **11** eingebaut, wird statt der ursprünglichen Esterbindung eine Amidbindung im Macrocyclus erhalten.

Zusammenfassung



Schema 5.1 Synthese von verschiedenen Polyketid-Bausteinen **4**, **9** und **11**.

Zunächst wurde das neue modifizierte Polyketid **(S)-9** zur Herstellung neuer Miuraenamide verwendet. Gleichzeitig erfolgte eine Modifikation des Tripeptid-Bausteins an der ursprünglichen Tyrosin-Position. Zur weiteren Vereinfachung wurden die Tripeptide **12a-e** über Ugi-Reaktionen hergestellt (Schema 5.2). Die Tripeptide wurden verseift und mit dem modifizierten Polyketid **(S)-9** in einer Steglich-Reaktion umgesetzt, um die linearen Depsipeptide **13a-e** zu erhalten. Nach der Macrolactamisierungs-Sequenz konnten fünf neue Miuraenamide **14a-e** erhalten werden.



Schema 5.2 Synthese der Miuraenamide **14a-e**.

Die biologische Evaluierung dieser neuen Miuraenamide zeigte, dass sich die bisherigen Veränderungen negativ auf die Aktivität gegen *HCT-116* und *U-2 OS* auswirkten. Zum direkten Vergleich des originalen und des neuen, modifizierten Polyketids wurde außerdem das vereinfachte Derivat **14f** hergestellt (Abbildung 5.2). Die geringe Aktivität dieses Derivats beweist, dass die Verschiebung der Doppelbindung und der Methylgruppe im Polyketid-Baustein einem Einbruch der Aktivität zur Folge hat.

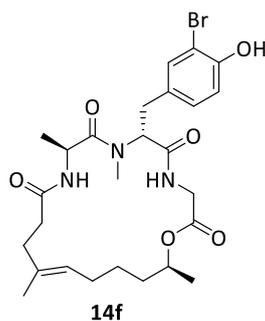
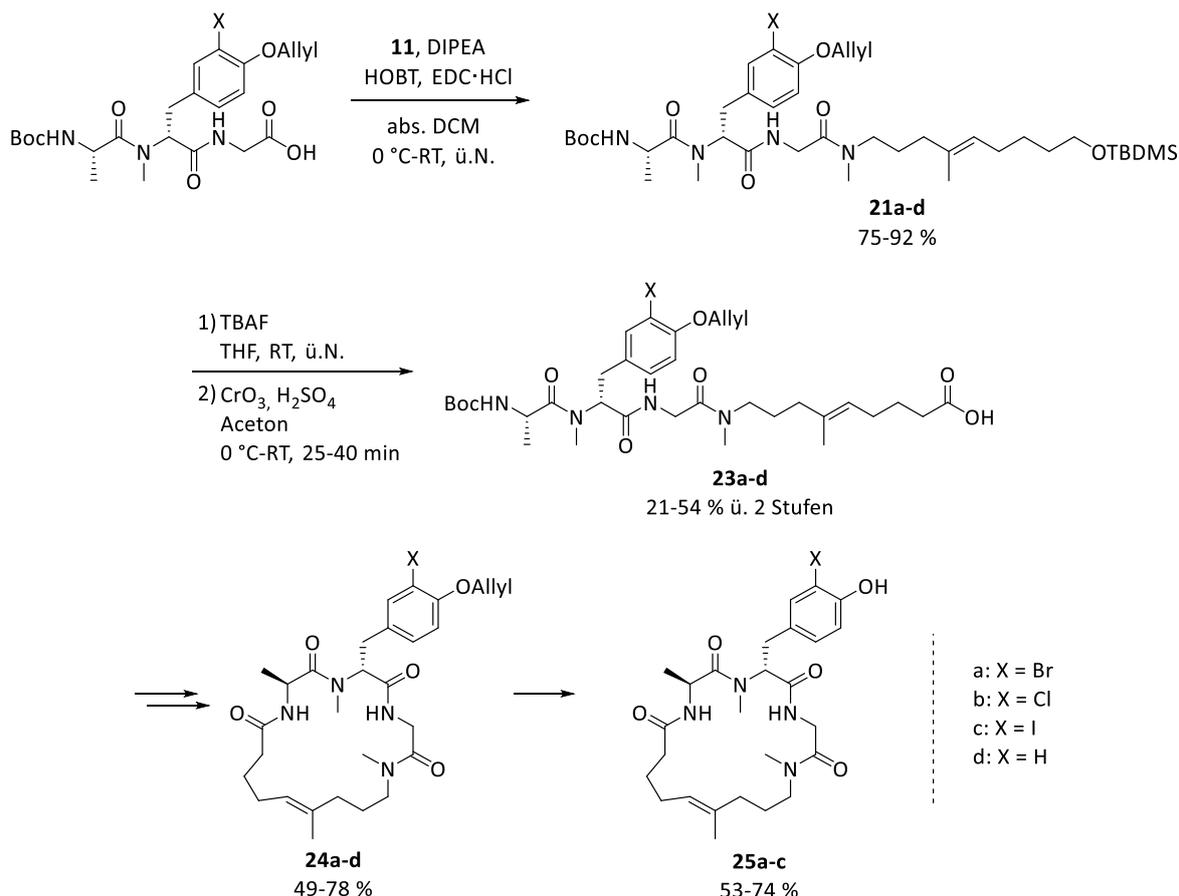


Abbildung 5.2 Miuraenamid-Derivat **14f**.

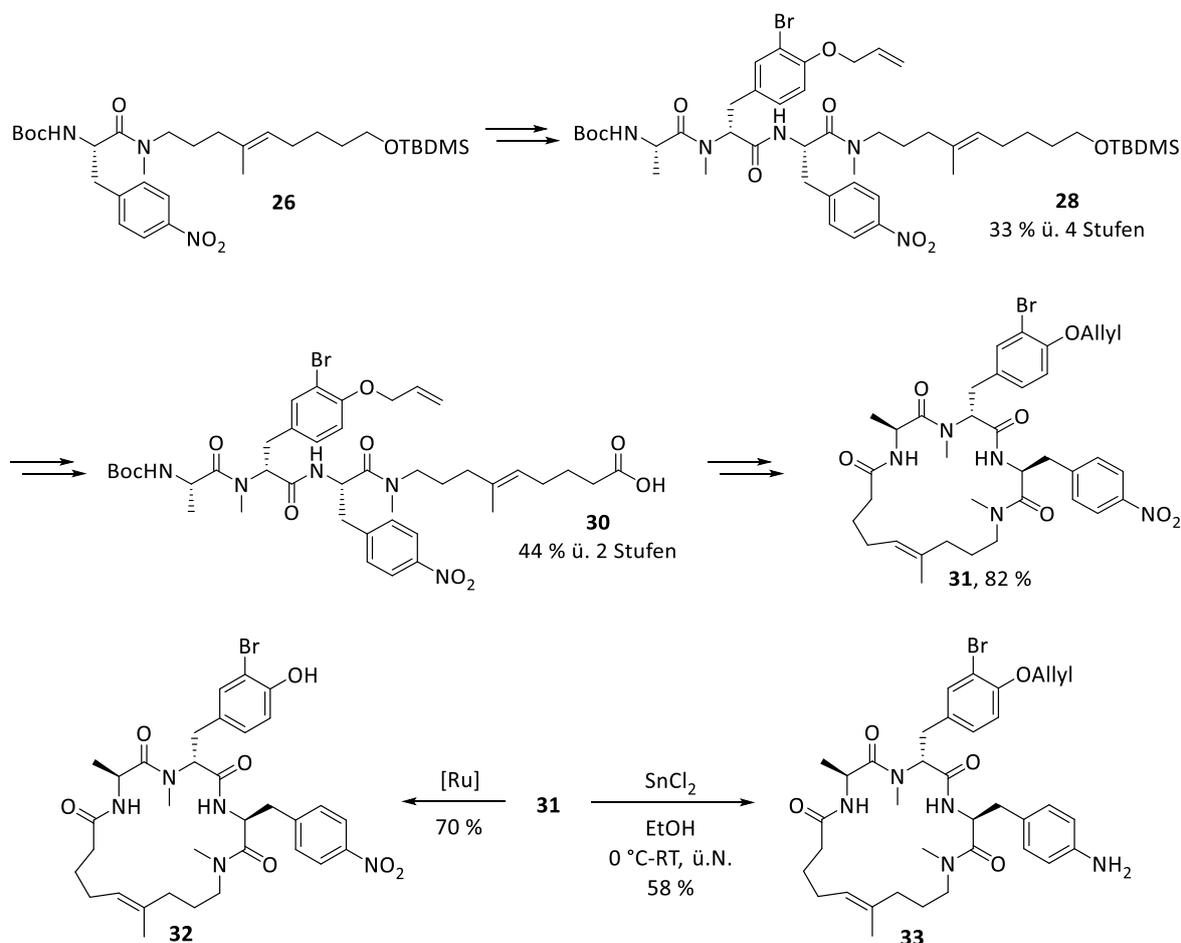
Um zu untersuchen, wie sich eine Amidbindung anstelle der Esterbindung im Macrocyclus auf die cytotoxische Aktivität auswirkt, wurden verschieden halogenierte Tripeptid-Bausteine mit dem Amin-Polyketid-Baustein **11** zu den Macrocyclen **24a-d** und **25a-c** umgesetzt (Schema 5.3). Für die Peptidknüpfungen zu **21a-d** konnten jeweils exzellente Ausbeuten erhalten werden. Die Peptide wurden im Anschluss TBDMS-entschützt und in einer Jones-Oxidation umgesetzt. Die Macrolactamisierungs-Reaktionen lieferten für alle Derivate **24a-d** exzellente Ausbeuten. Durch Allyl-Entschützung konnten die Miuraenamide **25a-c** mit freier Hydroxyfunktion am Tyrosin erhalten werden.



Schema 5.3 Synthese der Miuraenamide **24a-d** und **25a-c**.

Es wurde außerdem ein Derivat mit Nitrophenylalanin anstelle der Glycin-Einheit synthetisiert (Schema 5.4). Um Epimerisierung zu vermeiden, wurde Verbindung **28** über eine klassische, lineare Peptidknüpfungssequenz aufgebaut. Ausgehend von der Säure **30** konnte der Macrocyclus **31** in exzellenter Ausbeute erhalten werden. Ruthenium-katalysierte Allyl-Entschützung lieferte das

Miuraenamid-Derivat **32**. Durch Reduktion der Nitrogruppe konnte außerdem Macrocyclus **33** erhalten werden.



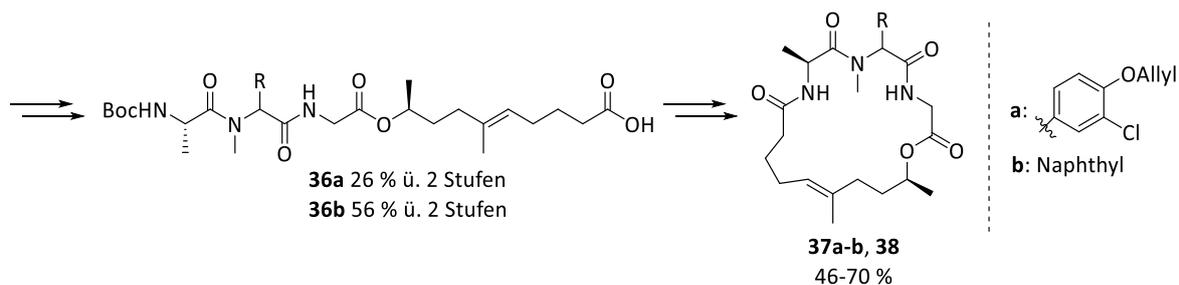
Schema 5.4 Synthese der Miuraenamide **31-33**.

Die Miuraenamid-Derivate **24a-d** und **25a-c** konnten direkt mit den bereits bekannten, analogen Derivaten mit Esterbindung^[12] verglichen werden. Dadurch zeigte sich, dass die Aktivitäten der Amid-Verbindungen deutlich geringer sind. Lediglich Verbindung **32** zeigte eine erhöhte cytotoxische Aktivität im mittleren nanomolaren Bereich. Dies bestätigt erneut, dass sich die Einführung verschiedener Substituenten an der C-terminalen Position des Tripeptid-Bausteins begünstigend auf die Cytotoxizität auswirken kann.

Da alle bisherigen Veränderungen im Polyketid-Baustein, mit Ausnahme von Verbindung **32**, zu einem Einbruch in der Aktivität gegen *HCT-116* und *U-2 OS* führten, wurde für die folgenden Miuraenamid-Derivate zum nativen Polyketid-Baustein (**S**)-**4** zurückgekehrt.

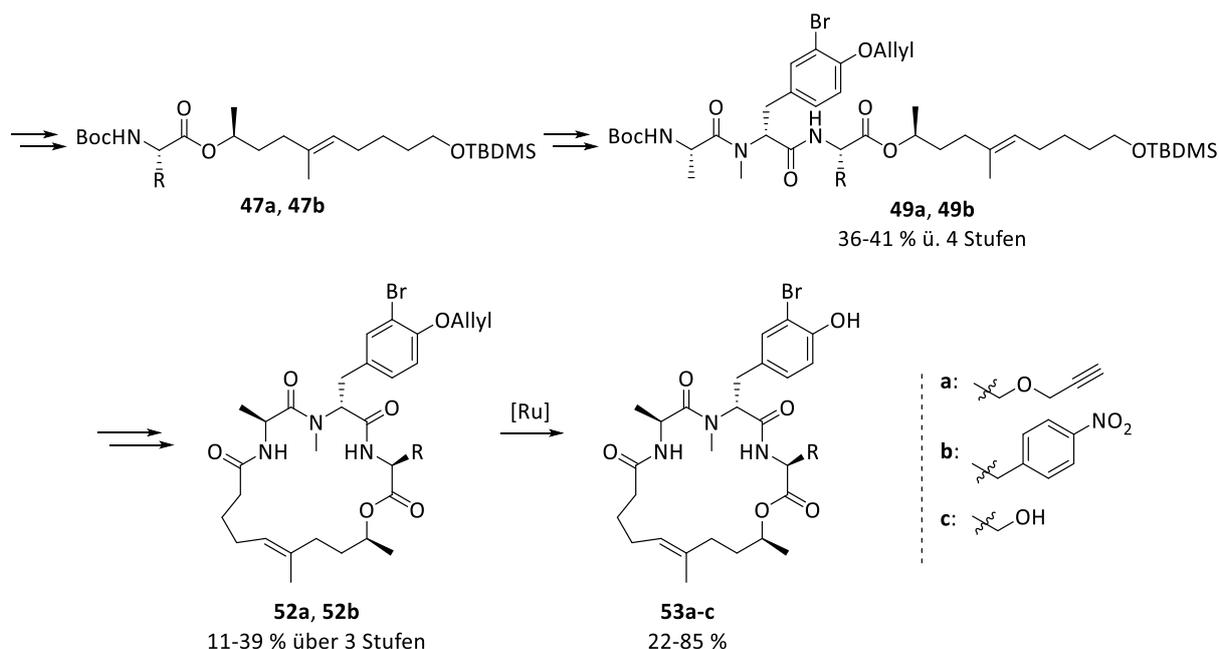
Um zu untersuchen, wie sich Veränderungen der ursprünglichen Tyrosin-Position im Tripeptid-Baustein auf die cytotoxische Aktivität auswirken, wurden die Miuraenamide **37a-b** und **38** hergestellt (Schema 5.5). Dazu wurden zwei Tripeptide, welche über Ugi-Reaktionen hergestellt wurden, zunächst mit dem originalen Polyketid-Baustein (**S**)-**4** zu den linearen Depsipeptidsäuren **35a-b** umgesetzt. Nach der Macrolactamisierungs-Sequenz und der Entschützung von **37a** konnten drei neue Miuraenamide erhalten werden.

Zusammenfassung



Schema 5.5 Synthese der Miuraenamide **37a-b** und **38**.

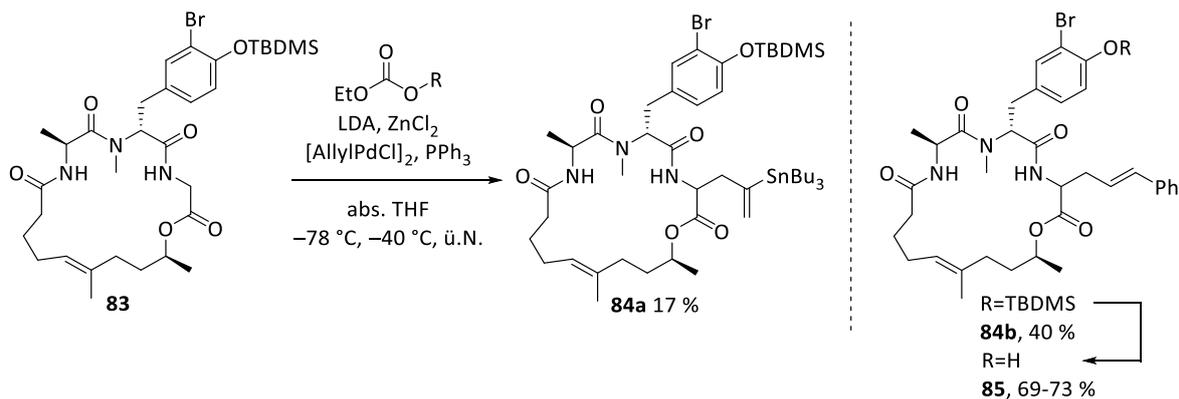
Diese Modifikationen an der ursprünglichen Tyrosin-Position konnten ebenfalls keinen Anstieg in der Aktivität gegen die beiden getesteten Krebszelllinien bewirken. Der Einbau eines Tyrosin-Derivats an dieser Position scheint also notwendig, um möglichst aktive Miuraenamide zu erhalten. Deshalb sollte bei den folgenden Derivaten die Glycin-Einheit variiert werden. Dazu wurden zunächst verschiedene Aminosäuren als C-Terminus im Tripeptid-Baustein eingebaut. Da es allerdings bei der Steglich-Reaktion bei der Synthese zu den Miuraenamiden **45a-b** zur Epimerisierung kam, wurden die folgenden Derivate über klassische, lineare Peptidknüpfungen aufgebaut (Schema 5.6).



Schema 5.6 Synthese der Miuraenamide **52a-b** und **53a-c**.

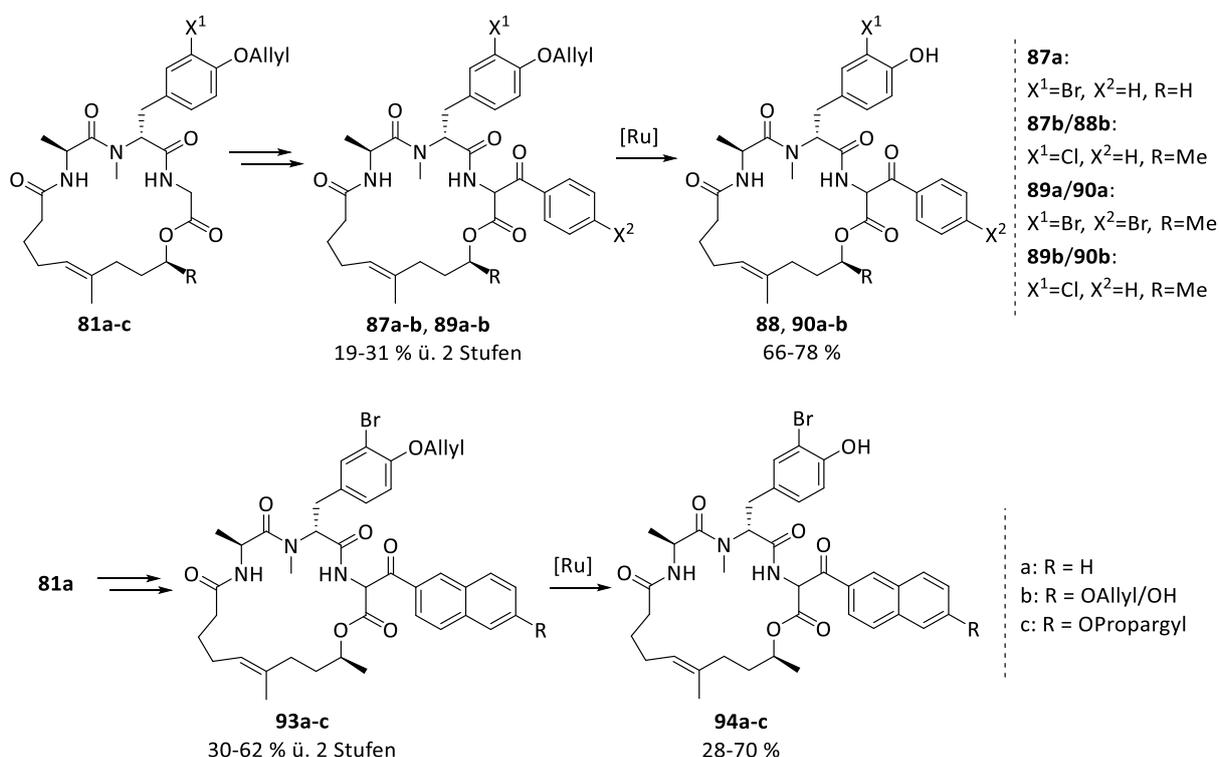
Ein eleganter und schneller Weg, neue Miuraenamide zu synthetisieren, stellt die nachträgliche Peptidmodifizierung dar. Über allyliche Alkylierungsreaktionen konnten ausgehend vom vereinfachten, bromierten Macrocyclus **83** die neuen Miuraenamid-Derivate **84a-b** und **85** gewonnen werden (Schema 5.7).

Zusammenfassung



Schema 5.7 Synthese der Miuraenamide **84a-b** und **85**.

Eine weitere Möglichkeit zur nachträglichen Peptidmodifizierung stellt die Aldol-Reaktion dar (Schema 5.8). Durch anschließende DMP-Oxidation konnten die Miuraenamide **87a-b** und **89a-b** erhalten werden. Die Ruthenium-katalysierte Allyl-Abspaltung lieferte die entsprechenden Macrocyclen **88** und **90a-b** mit freier Hydroxyfunktion am Tyrosin. Analog dazu erfolgte die Synthese der Naphthyl-derivatisierten Miuraenamide **93a-c** bzw. **94a-c**.



Schema 5.8 Synthese der Miuraenamide **87-90** und **93-94**.

Durch Derivatisierung der Glycin-Einheit über lineare Peptidknüpfungen oder über nachträgliche Peptidmodifizierungen konnten zahlreiche neue Miuraenamide hergestellt und eine deutliche Erhöhung der cytotoxischen Aktivität erreicht werden. Besonders die Aktivitäten der Allyl-entschützten Miuraenamide liegen allesamt im nanomolaren Bereich. Einige der synthetisierten Verbindungen weisen eine ähnliche Aktivität oder teilweise sogar eine bessere Aktivität als die isolierten Naturstoffe auf.

Durch die SAR-Studien wurde deutlich, dass eine Änderung des Polyketid-Bausteins keine Verbesserung der cytotoxischen Aktivität gegen die getesteten Krebszelllinien bewirken kann.

Sowohl die Verschiebungen der Doppelbindung und der Methylgruppe als auch die Einführung einer Amidbindung im Macrocyclus bewirkten einen deutlichen Einbruch in der Aktivität. Es konnte erneut gezeigt werden, dass der Einbau eines halogenierten Tyrosins mit freier Hydroxyfunktion im Tripeptid-Baustein entscheidend für eine hohe Aktivität der Miuraenamide ist. Die einzige Position, deren Modifizierung bislang einen deutlichen Aktivitätsanstieg bewirken konnte, ist die der C-terminalen Aminosäure des Tripeptid-Bausteins. Die Vermutung, dass sich unpolare Reste an dieser Position begünstigend auf die cytotoxische Aktivität auswirken und sterisch anspruchsvolle Reste sehr gut toleriert werden, konnte anhand zahlreicher Derivate bestätigt werden.

6 | Experimenteller Teil

6.1 Allgemeine Angaben

Die verwendeten **Chemikalien** stammen vom Sachgebiet 2 – Gefahrstoffe und Laborbedarf der Universität des Saarlandes oder aus dem Bestand des Arbeitskreises Kazmaier.

Lösungsmittel wurden vom Sachgebiet 2 – Gefahrstoffe und Laborbedarf der Universität des Saarlandes erworben. THF wurde bei feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen vor Verwendung über Natrium/Benzophenon destilliert. Ethylacetat und Petrolether wurden vor Verwendung destilliert.

Zur **Dünnschichtchromatographie** wurden Silicagel TLC-PET Folien der Firma Sigma Aldrich bzw. Polygram SIL G/UV254 von Macherey-Nagel verwendet. Die Detektion erfolgte mit Hilfe von UV-Licht ($\lambda = 254 \text{ nm}$), Iodkammer, Kaliumpermanganat-Lösung oder Ninhydrin-Lösung.

Säulenchromatographie wurde mit Silicagel 60Å der Porengröße 40-63 μm der Firma Macherey-Nagel durchgeführt.

Automatisierte Flash-Chromatographie wurde mit Hilfe eines Reveleris Flash Chromatography Systems von Grace durchgeführt. Die Umkehrphasen-Trennung erfolgte über Telos Flash C18 Säulen von Kinesis.

¹H-NMR-Spektren wurden mit einem AV II 400 (400 MHz), einem AV 500 (500 MHz) bzw. einem DRX 500 (500 MHz) der Firma Bruker aufgenommen. Die Auswertung der Spektren erfolgte mit ACD LAB 12.0. Die chemische Verschiebung δ wird in ppm und die Kopplungskonstanten der Aufspaltungsmuster in Hz angegeben. Die Kalibrierung erfolgte durch die Lösungsmittel CDCl_3 ($\delta=7.26 \text{ ppm}$), DMSO-d_6 ($\delta=2.50 \text{ ppm}$) oder MeOD ($\delta=3.31 \text{ ppm}$). Die Multiplizitäten sind folgendermaßen abgekürzt: s: Singulett, d: Dublett, t: Triplett, q: Quartett, bs: breites Signal, m: Multiplett, sh: Signalhaufen.

¹³C-NMR-Spektren wurden mit den oben genannten Spektrometern bei 100 MHz bzw. 125 MHz aufgenommen. Die Spektren sind breitbandenkoppelt. Die Auswertung der Spektren erfolgte mit der Software ACD LAB 12.0 und die chemische Verschiebung δ ist in ppm angegeben. Die Kalibrierung erfolgte durch die Lösungsmittel CDCl_3 ($\delta=77.0 \text{ ppm}$), DMSO-d_6 ($\delta=39.5 \text{ ppm}$) oder MeOD ($\delta=49.0 \text{ ppm}$). Es werden folgende Abkürzungen verwendet: s: Singulett (quartäres C-Atom), d: Dublett (CH-Gruppe), t: Triplett (CH₂-Gruppe), q: Quartett (CH₃-Gruppe).

Hochaufgelöste Massenspektren (HRMS) wurden an der Universität des Saarlandes im Institut für Organische Chemie von Herrn Rudi Thomes an einem Quadrupol-Spektrometer MAT 95Q der Firma Finnigan mit der CI-Technik aufgenommen.

Schmelzbereiche wurden mit Hilfe einer MELTEP II Apparatur der Firma Laboratory Devices in einseitig offenen Glaskapillaren gemessen und nicht korrigiert.

Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) erfolgte an einem Gerät der Firma Merck-Hitachi (Modell LaChrom D-7000). Als chirale Trennphase wurde eine Chiracel OD-H- Säule (250x4.6 mm) der Firma Daicel Chemical Industries verwendet. Die Auswertung erfolgte mit Hilfe des *Multi-HSM-Managers* der Firma Merck.

LC-MS wurde an einer Shimadzu Anlage durchgeführt (Controller: SCL-10AVP, Pumpe: LC-10ATVP). Zur Detektion dienten ein Diodenarraydetektor (SPD-M10AVP) und ein Massenspektrometer (LCMS-2020). Als stationäre Phase wurde eine Luna C18-Säule (50 x 4.6 mm, 3 μm) der Firma Phenomenex verwendet.

Gaschromatographie (GC) wurde mit dem Gaschromatograph GC-2010 der Firma Shimadzu durchgeführt. Als Trennphase diente eine Chirasil-Dex-CB-Kapillarsäule (25 m Länge, 0.25 mm Innendurchmesser). Die Auswertung erfolgte mit Hilfe der Software GC Solution der Firma Shimadzu. Als Trägergas diente Stickstoff.

Optische Drehwerte wurden mit Hilfe des Perkin-Elmer-Polarimeters (Modell 341) in einer thermostatisierten ($20\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$) 1 dm-Kuvette gemessen. Als Strahlungsquelle wurde eine Natriumdampflampe ($\lambda=589\text{ nm}$) verwendet. Die spezifische Rotation ($[\alpha]_D^{20}$ -Werte) wurde nach Eingabe der Konzentration vom Messgerät berechnet. Die Konzentrationen wurden in g/100 ml angegeben.

6.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV 1a: TBDMS-Entschützung mit TBAF

Es wurden 1.0 Äq. geschützter Alkohol in 3 bzw 6 mL/mmol abs. THF gelöst und bei RT mit 1.1 Äq. TBAF-Lösung (1 M in THF) oder mit 1.1 Äq. TBAF·3H₂O in 2.2 mL/mmol abs. THF versetzt. Nach Rühren über Nacht wurde die Reaktionslösung zunächst mit EE verdünnt. Die organische Phase wurde nacheinander mit 1 M HCl-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen und anschließend über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 1b: TBDMS-Entschützung mit NH₄F

1.0 Äq. geschützter Alkohol wurde in 15 mL/mmol abs. MeOH gelöst und bei 0 °C mit 10.0 Äq. NH₄F versetzt. Nach beendeter Reaktion (LC-MS-Kontrolle) wurde die Reaktionslösung mit EE verdünnt. Die organische Phase wurde nacheinander mit H₂O und ges. NaCl-Lösung gewaschen und anschließend über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 2: Verseifung LiOH

Es wurden 1.0 Äq. Methyl ester in 5 mL/mmol THF/MeOH (3:1) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurden 1.05 Äq. LiOH·H₂O in 2 mL/mmol H₂O zugetropft und die Reaktionslösung über Nacht auf RT erwärmt. Nach Verdünnen mit EE wurde die organische Phase dreimal mit H₂O gewaschen. Die vereinigte wässrige Phase wurde mit 1 M HCl-Lösung angesäuert und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und nach Entfernung des Lösungsmittels säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 3: Ugi Reaktion

Zunächst wurden 1.0 Äq. Aldehyd mit 1.0 Äq. Amin in 1 mL/mmol Lösungsmittel gelöst und 15 min gerührt. Nach Zugabe von 1.2 Äq. Boc-L-Alanin wurde die Reaktionslösung auf 0 °C gekühlt und anschließend mit 1.0 Äq. Methylcyanoacetat versetzt. Die Reaktionslösung wurde entweder bei RT gerührt oder in der Mikrowelle (T, t) umgesetzt. Nach vollständiger Reaktion wurde mit ges. NaHCO₃-Lösung hydrolysiert. Die organische Phase wurde nacheinander mit 1 M KHSO₄-Lösung und 0.5 M HCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 4: Steglich-Veresterung

Es wurden 1.0 Äq. Säure und 1.1 Äq. Polyketid in 8 mL/mmol abs. DCM gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von 0.1-1.0 Äq. DMAP wurde die Lösung 10 min gerührt. Anschließend wurden 1.2 Äq. EDC·HCl in 3 mL/mmol abs. DCM zugegeben und die Reaktionslösung über Nacht auf RT erwärmt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Et₂O aufgenommen. Die organische Phase wurde anschließend mit 1 M KHSO₄-Lösung und ges.

NaHCO₃-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 5a: Pd-katalysierte Allyl-Entschützung

1.0 Äq. Allylester wurden in 20 mL/mmol abs. THF gelöst und mit 0.1 Äq. Pd(PPh₃)₄ und 2.0 Äq. Morpholin versetzt. Nach Rühren über Nacht bei RT wurde mit H₂O hydrolysiert. Die organische Phase wurde mit 1 M KHSO₄-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand in kaltem Aceton aufgenommen und über Celite filtriert. Nach erneuter Entfernung des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 5b: Ru-katalysierte Allyl-Entschützung

Unter Stickstoffatmosphäre wurde 1.0 Äq. Macrocyclus in 15 mL/mmol abs. MeOH gelöst. Nacheinander wurden je 0.02-0.2 Äq. Chinolin-2-carbonsäure und CpRu(MeCN)₃PF₆ zugegeben. Nach vollständiger Reaktion (LC-Kontrolle) wurde die Reaktionslösung mit 5.0 Äq. DMSO versetzt und über Nacht gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 6: Ringschluss mit der Pentafluorphenyl-Methode

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 1.0 Äq. Depsipeptidsäure in 7.5 mL/mmol abs. DCM gelöst und mit 1.1 Äq. PFP in 2.5 mL/mmol abs. DCM versetzt. Bei 0 °C wurden 1.1 Äq. EDC·HCl zugegeben und die Reaktionslösung wurde über Nacht auf RT erwärmt. Nach Verdünnen mit EE wurde die organische Phase mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels und Trocknen am HV lieferte den PFP-Ester. Dieser wurde im nächsten Schritt mit 10 mL/mmol abs. DCM/TFA (4:1) versetzt. Nach vollständiger Boc-Entschützung (2-3 h, DC-Kontrolle) wurde die Reaktionslösung mit 15 mL/mmol abs. DCM verdünnt und bei 40 °C langsam, unter sehr starkem Rühren zu 400 mL/mmol CHCl₃/ges. NaHCO₃ (7:1) getropft. Die Reaktionslösung wurde über Nacht auf 60 °C erwärmt. Zur Aufarbeitung wurde zunächst mit H₂O verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Macrocyclus säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 7: Peptidknüpfung mit TBTU

Es wurden 1.0 Äq. Amin mit 1.1 Äq. Säure in 6 mL/mmol abs. DCM gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von 2.1 Äq. DIPEA wurde 10 min gerührt und anschließend mit 1.1 Äq. TBTU versetzt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht auf RT erwärmt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand in EE aufgenommen. Die wässrige Phase wurde mit 1 M KHSO₄-Lösung, ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 8a: Boc-Entschützung mit HCl/Dioxan

1.0 Äq. Boc-geschütztes Amin wurde bei RT mit 10.0 Äq. HCl/Dioxan versetzt und über Nacht gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels und Trocknen im HV wurde das freie Amin als Hydrochlorid erhalten.

AAV 8a: Boc-Entschützung mit Lutidin/TBDMSOTf

1.0 Äq. geschütztes Amin wurden in 10 mL/mmol abs. DCM gelöst und bei 0 °C mit 6.0 Äq. 2,6-Lutidin und 3.0 Äq. TBDMSOTf versetzt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht auf RT erwärmt. Nach Hydrolyse mit ges. NaHCO₃-Lösung wurde die wässrige Phase dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt entweder direkt weiter umgesetzt oder säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 9: Peptidknüpfung mit EDC/HOBt

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 1.1 Äq. Amin-Hydrochlorid und 1.0 Äq. Säure in 8 mL/mmol abs. DCM gelöst. Bei 0 °C wurden 2.1 Äq. DIPEA langsam zugetropft und 5 min gerührt. Anschließend wurden 1.1 Äq. HOBt zugegeben und nach weiteren 5 min Rühren 1.2 Äq. EDC·HCl in 4 mL/mmol abs. DCM zugetropft. Die Reaktionslösung wurde über Nacht auf RT erwärmt. Nach Verdünnen mit EE wurde die organische Phase mit 1 M KHSO₄-Lösung und ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 10: Jones-Oxidation

Jones-Reagenz 3 M: 3 g CrO₃, 8.76 mL H₂O, 2.53 mL H₂SO₄

Es wurden 1.0 Äq. Alkohol in 7 mL/mmol Aceton gelöst und bei 0 °C mit 3.0 Äq. Jones-Reagenz versetzt. Nach vollständiger Reaktion (10-40 min, DC-Kontrolle) wurde 2-Propanol zugegeben. Nach Einengen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in H₂O aufgenommen und dreimal mit EE extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde anschließend mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 11: Peptidknüpfung mit PyBOP

Es wurden 1.0 Äq. Amin und 1.2 Äq. Säure in 4 bzw. 8 mL/mmol abs. DCM gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zunächst wurden 3.1 Äq. DIPEA langsam zugetropft und 10 min gerührt. Anschließend wurden 1.1 Äq. PyBOP zugegeben und die Reaktionslösung über Nacht auf RT erwärmt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand in EE aufgenommen und nacheinander mit 1 M KHSO₄-Lösung, ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄ und Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 12: Aldol-Reaktion am Macrocyclus

Zur Herstellung der LDA-Lösung wurden in einem Schlenkrohr 5.1 Äq. DIPA in 1.5 mL/mmol abs. THF gelöst und bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit 5.0 Äq. *n*-BuLi versetzt. Nach vollständiger Zugabe wurde die LDA-Lösung 10 min bei RT gerührt und anschließend auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. In einem zweiten Schlenkrohr wurden 1.0 Äq. Macrocyclus in 7.5 mL/mmol abs. THF gelöst und bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zur LDA-Lösung getropft, wodurch sich eine rote Enolatlösung bildete. Nach 10 min wurde eine Lösung aus 2.0 Äq. Aldehyd in 2 mL/mmol abs. THF zur Enolatlösung getropft. Nach beendeter Reaktion (LC-MS-Kontrolle) wurde mit 1 M HCl-Lösung hydrolysiert und die Reaktionslösung auf RT erwärmt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit EE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der überschüssige Aldehyd mittels RP-Säulenchromatographie abgetrennt.

AAV 13: DMP-Oxidation

Es wurden 1.0 Äq. Alkohol in 20 mL/mmol abs. DCM gelöst und mit 1.2 Äq. DMP versetzt. Nach beendeter Reaktion (LC-MS-Kontrolle) wurde mit Et_2O verdünnt und die wässrige Phase mit einem Gemisch aus 1 M NaOH-Lösung und 1 M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung und anschließend mit ges. NaCl gewaschen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

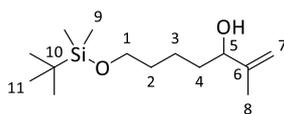
6.3 Synthese der Verbindungen

7-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1-methylhept-1-en-3-ol (**1**)

Es wurden 12.7 mL (150 mmol, 1.5 Äq.) Oxalylchlorid in 250 mL DCM gelöst und auf $-68\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Anschließend wurden 21.4 mL (300 mmol, 3.0 Äq.) DMSO in 50 mL DCM so zugetropft, dass die Temperatur $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ nicht überstieg. Nach 5 Minuten wurden 21.8 g (100 mmol, 1.0 Äq.) des geschützten Alkohols in 75 mL DCM zugegeben und 30 Minuten gerührt. Nach Zugabe von 69.3 mL (500 mmol, 5.0 Äq.) NEt_3 wurde das Reaktionsgemisch über Nacht auf RT erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde durch Zugabe von H_2O hydrolysiert und die wässrige Phase wurde je dreimal mit DCM und EE extrahiert. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EE 6:4) lieferten 20.7 g (99.0 mmol, 99% d. Th.) des Aldehyds, der direkt weiter in einer Grignard-Reaktion umgesetzt wurde.

Zur Herstellung des Grignard-Reagenzes wurden 2.12 g (86.9 mmol, 1.6 Äq.) Mg-Späne vorgelegt und in 5 mL abs. THF suspendiert. Dazu wurden 8.43 mL (95.6 mmol, 1.76 Äq.) 2-Brompropen in 150 mL abs. THF langsam zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wurde die Grignard-Lösung 30-60 min auf $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis zur vollständigen Auflösung der Mg-Späne erwärmt. Anschließend wurde auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und 11.8 g (54.3 mmol, 1.0 Äq.) des zuvor hergestellten Aldehyds in 94 mL abs. THF zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wurden 30 min bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ und weitere 60 min bei RT gerührt. Die Rohlösung wurde mit 1 M NH_4Cl -Lösung hydrolysiert und dreimal mit Et_2O extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (n-Pentan/ Et_2O 8:2) gereinigt. Es konnten 11.5 g (44.6 mmol, 82 % d. Th.) des Allylkohols **1** als gelbliches Öl isoliert werden.

$R_f = 0.28$ (n-Pen/ Et_2O 8:2)



1

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.05$ (s, 6 H, 9-H), 0.90 (s, 9 H, 11-H), 1.38 (m, 2 H, 3-H) 1.53-1.58 (sh, 4 H, 2-H, 4-H), 1.73 (s, 3 H, 8-H), 3.62 (t, $^3J_{1,2} = 6.5$ Hz, 2 H, 1-H), 4.07 (t, $^3J_{5,4} = 6.5$ Hz, 1 H, 5-H), 4.84 (m, 1 H, 7- H_a), 4.94 (m, 1 H, 7- H_b).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.3$ (q, C-9), 17.5 (q, C-8), 18.4 (s, C-10), 21.9 (t, C-3), 26.6 (q, C-11), 32.7 (t, C-2), 34.7 (t, C-4), 63.1 (t, C-1), 76.0 (d, C-5), 111.0 (t, C-7), 147.6 (s, C-6).

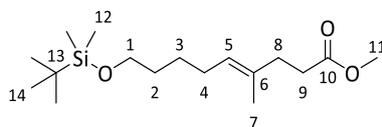
HRMS (CI): $\text{C}_{14}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{Si}^+$ [M+H] $^+$ berechnet: 259.2088 gefunden: 259.2092

(4*E*)-9-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4-methyl-non-4-ensäuremethylester (**2a**)

In einer Johnson-Claisen-Umlagerung wurden 5.18 g (20.0 mmol, 1.0 Äq.) des Allylkohols **1** mit 16.1 mL (126 mmol, 6.25 Äq.) Orthoessigsäuretriethylester und 13.9 μL (186 μmol , 0.01 Äq.) Propionsäure über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Nach vollständiger Umsetzung (DC-Kontrolle) wurde der überschüssige Orthoester abdestilliert (125 mbar, $150\text{ }^{\circ}\text{C}$) und der Rückstand

säulenchromatographisch (PE/EE 25:1) gereinigt. Es konnten 4.89 g (15.5 mmol, 76 % d. Th.) des gewünschten Methylesters **2a** als gelbliches Öl isoliert werden.

$R_f = 0.20$ (PE/EE 25:1)



2a

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.05$ (s, 6 H, 12-H), 0.90 (s, 9 H, 14-H), 1.36 (m, 2 H, 3-H), 1.51 (tt, $^3J_{2,1} = ^3J_{2,3} = 6.5$ Hz, 2 H, 2-H), 1.61 (s, 3 H, 7-H), 1.99 (dt, $^3J_{4,5} = ^3J_{4,3} = 7.5$ Hz, 2 H, 4-H), 2.30 (m, 2 H, 9-H), 2.42 (m, 2 H, 8-H), 3.60 (t, $^3J_{1,2} = 6.5$ Hz, 2 H, 1-H), 3.67 (s, 3 H, 11-H), 5.16 (tq, $^3J_{5,4} = 7.3$ Hz, $^4J_{5,7} = 1.0$ Hz, 1 H, 5-H).

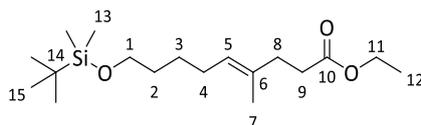
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.3$ (q, C-12), 15.9 (q, C-7), 18.4 (s, C-13), 26.0 (t, q, C-3, C-14), 27.6 (t, C-4), 32.4 (t, C-2), 33.1 (t, C-8), 34.7 (t, C-9), 51.5 (q, C-11), 63.1 (t, C-1), 125.5 (d, C-5), 133.3 (s, C-6), 173.9 (s, C-10).

HRMS (CI): $\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{O}_3\text{Si}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet: 315.2350 gefunden: 315.2354

(4E)-9-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-4-methyl-non-4-ensäureethylester (**2b**)

In einer Johnson-Claisen-Umlagerung wurden 7.70 g (29.8 mmol, 1.0 Äq.) des Allylkohols **1** mit 34.1 mL (186 mmol, 6.25 Äq.) Orthoessigsäuretriethylester und 22.2 μL (280 μmol , 0.01 Äq.) Propionsäure 8 h zum Rückfluss erhitzt. Nach vollständiger Umsetzung (DC-Kontrolle) wurde der überschüssige Orthoester abdestilliert (125 mbar, 150 °C) und der Rückstand säulenchromatographisch (PE/EE 95:5) gereinigt. Es konnten 8.48 g (25.8 mmol, 87 % d. Th.) des gewünschten Ethylesters **2b** als farbloses Öl isoliert werden.

$R_f = 0.26$ (PE/EE 95:5)



2b

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.05$ (s, 6 H, 13-H), 0.90 (s, 9 H, 15-H), 1.25 (t, $^3J_{12,11} = 7.1$ Hz, 3 H, 12-H), 1.36 (m, 2 H, 3-H), 1.51 (tt, $^3J_{2,1} = ^3J_{2,3} = 6.4$ Hz, 2 H, 2-H), 1.61 (s, 3 H, 7-H), 1.99 (dt, $^3J_{4,5} = ^3J_{4,3} = 7.2$ Hz, 2 H, 4-H), 2.30 (m, 2 H, 9-H), 2.39 (m, 2 H, 8-H), 3.60 (t, $^3J_{1,2} = 6.6$ Hz, 2 H, 1-H), 4.12 (q, $^3J_{11,12} = 7.1$ Hz, 2 H, 11-H), 5.16 (tq, $^3J_{5,4} = 7.1$ Hz, $^4J_{5,7} = 1.1$ Hz, 1 H, 5-H).

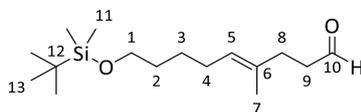
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.3$ (q, C-13), 14.3 (q, C-12), 15.9 (q, C-7), 18.4 (s, C-14), 25.9 (t, C-3), 26.0 (q, C-15), 27.6 (t, C-4), 32.4 (t, C-9), 33.3 (t, C-2), 34.7 (t, C-8), 60.2 (t, C-11), 63.1 (t, C-1), 125.4 (d, C-5), 133.3 (s, C-6), 173.5 (s, C-10).

(4E)-9-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-4-methylnon-4-enal (**3**)

Es wurden 4.24 g (12.9 mmol, 1.0 Äq.) Ethylester **2b** in 64.5 mL (5 mL/mmol) abs. Toluol gelöst und auf -78 °C gekühlt. Über 2.5 h wurden 13.6 mL (13.6 mmol, 1.05 Äq.) DibalH (1 M in *n*-

Hexan) zugetropft. Nach 2 h Rühren bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde mit EE verdünnt und mit ges. Natrium-Kalium-Tartrat-Lösung hydrolysiert. Die Reaktionslösung wurde über Nacht auf RT erwärmt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit EE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EE 95:5) lieferten 3.42 g (12.0 mmol, 93 % d. Th.) des gewünschten Aldehyds **3** als farbloses Öl.

$R_f = 0.32$ (PE/EE 95:5)



3

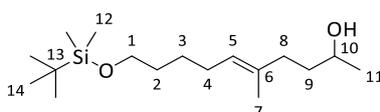
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.05$ (s, 6 H, 11-H), 0.90 (s, 9 H, 13-H), 1.37 (m, 2 H, 3-H), 1.51 (m, 2 H, 2-H), 1.61 (s, 3 H, 7-H), 2.00 (dt, $^3J_{4,5} = ^3J_{4,3} = 7.2$ Hz, 2 H, 4-H), 2.32 (t, $^3J_{8,9} = 7.3$ Hz, 2 H, 8-H), 2.52 (td, $^3J_{9,8} = 7.8$ Hz, $^3J_{9,10} = 1.8$ Hz, 2 H, 9-H), 3.61 (t, $^3J_{1,2} = 6.5$ Hz, 2 H, 1-H), 5.17 (tq, $^3J_{5,4} = 7.0$ Hz, $^4J_{5,7} = 1.2$ Hz, 1 H, 5-H), 9.76 (t, $^3J_{10,9} = 2.0$ Hz, 1 H, 10-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.3$ (q, C-11), 16.1 (q, C-7), 18.4 (s, C-12), 25.9 (t, C-3), 26.0 (q, C-13), 27.6 (t, C-4), 31.8 (t, C-8), 32.4 (t, C-2), 42.2 (t, C-9), 63.1 (t, C-1), 125.7 (d, C-5), 133.0 (s, C-6), 202.7 (d, C-10).

(5E)-10-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-5-methyldec-5-en-2-ol (*rac*-4)

Es wurden 416 mg (1.46 mmol, 1.0 Äq.) des Aldehyds **3** in 4.4 mL abs. Toluol gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Anschließend wurden 1.4 mL (2.19 mmol, 1.5 Äq.) MeLi (1.6 M in Et_2O) langsam zugetropft und 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und 1 h bei RT gerührt. Nach Hydrolyse mit ges. NH_4Cl -Lösung wurde dreimal mit Et_2O extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EE 8:2) lieferten 407 mg (1.35 mmol, 93 % d. Th.) des sekundären Alkohols *rac*-4 als farbloses Öl.

$R_f = 0.28$ (PE/EE 8:2)



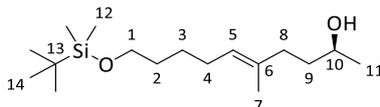
rac-4

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.05$ (s, 6 H, 12-H), 0.90 (s, 9 H, 14-H), 1.20 (d, $^3J_{11,10} = 6.2$ Hz, 3 H, 11-H), 1.37 (m, 2 H, 3-H), 1.47-1.59 (sh, 4 H, 2-H, 9-H), 1.61 (s, 3 H, 7-H), 2.00 (dt, $^3J_{4,5} = ^3J_{4,3} = 7.0$ Hz, 2 H, 4-H), 2.09 (m, 2 H, 8-H), 3.61 (t, $^3J_{1,2} = 6.5$ Hz, 2 H, 1-H), 3.80 (qt, $^3J_{10,11} = ^3J_{10,9} = 6.2$ Hz, 1 H, 10-H), 5.19 (td, $^3J_{5,4} = 7.0$ Hz, $^4J_{5,7} = 1.2$ Hz, 1 H, 5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.3$ (q, C-12), 15.9 (q, C-7), 18.4 (s, C-13), 23.4 (q, C-11), 26.0 (t, q, C-3, C-14), 27.7 (t, C-4), 32.5 (t, C-2), 36.1 (t, C-8), 37.3 (t, C-9), 63.2 (t, C-1), 68.1 (d, C-10), 125.0 (d, C-5), 135.0 (s, C-6).

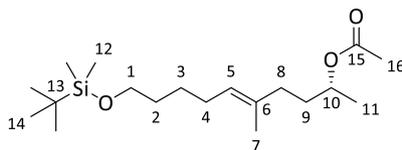
(2*S*,5*E*)-10-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methyldec-5-en-2-ol (*S*-4)**(2*R*,5*E*)-10-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methyldec-5-en-2-yl-acetat (*R*-5)**

In einer enzymatischen Racematspaltung wurden 4.73 g (15.7 mmol, 1.0 Äq.) des racemischen Alkohols **rac-4** in 7.3 mL (78.7 mmol, 5.0 Äq.) Vinylacetat gelöst und mit 47.3 mg (1 w%) Novozym 435 versetzt. Die Reaktionslösung wurde bei RT geschüttelt und über HPLC verfolgt. Nach 31 h wurde die Reaktionslösung filtriert und das Enzym mit Et₂O nachgespült. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EE 9:1) lieferten 2.35 g (7.80 mmol, 50 % d. Th., >99 % ee) des Alkohols **S-4** und 2.50 g (7.31 mmol, 47 % d. Th., >99 % ee) des Acetats **R-5** jeweils als farblose Öle.

**S-4**

$R_f = 0.17$ (PE/EE 9:1)

¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Daten stimmen mit **rac-4** überein.

**R-5**

$R_f = 0.51$ (PE/EE 9:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.05$ (s, 6 H, 12-H), 0.90 (s, 9 H, 14-H), 1.22 (d, ³J_{11,10} = 6.3 Hz, 3 H, 11-H), 1.36 (m, 2 H, 3-H), 1.52 (m, 2 H, 2-H), 1.59 (s, 3 H, 7-H), 1.65 (m, 2 H, 9-H), 1.95-2.03 (sh, 4 H, 4-H, 8-H), 2.04 (s, 3 H, 16-H), 3.61 (t, ³J_{1,2} = 6.5 Hz, 2 H, 1-H), 4.86 (tq, ³J_{10,9} = ³J_{10,11} = 7.0 Hz, 1 H, 10-H), 5.12 (tq, ³J_{5,4} = 7.0 Hz, ⁴J_{5,7} = 1.0 Hz, 1 H, 5-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.3$ (q, C-12), 15.9 (q, C-7), 18.4 (s, C-13), 19.9 (q, C-11), 21.4 (q, C-16), 26.0 (t, q, C-3, C-14), 27.6 (t, C-4), 32.5 (t, C-2), 34.2 (t, C-9), 35.5 (t, C-8), 63.2 (t, C-1), 70.8 (d, C-10), 125.0 (d, C-5), 134.1 (s, C-6), 170.7 (s, C-15).

HPLC: Chiracel OD-H, Hexan/*i*-Propanol 99.5:0.5-99:1 in 10 min, 20 °C, 1 mL/min, 210 nm

(S-4): $t_R = 9.71$ min, **(R-4):** $t_R = 8.68$ min, **(rac-5):** $t_R = 3.87$ min

GC-FID: Chirasil-Dex-CB, Gradientenprogramm: T₀ (3 min) = 80 °C, 2 °C/min bis T = 200 °C (3 min), Injektor: T = 250 °C, Detektor: T = 275 °C

(R-5): $t_R = 56.24$ min, **(S-5):** $t_R = 55.28$ min, **(rac-4):** $t_R = 54.29$ min

(2*R*,5*E*)-10-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methyldec-5-en-2-ol (*R*-4)**(2*S*,5*E*)-10-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methyldec-5-en-2-ol (*S*-4)**

Es wurden 2.50 g (7.31 mmol, 1.0 Äq.) Acetat **R-5** in 22 mL MeOH (3 mL/mmol) gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit 1.01 g (7.31 mmol, 1.0 Äq.) K₂CO₃ versetzt. Nach Rühren über Nacht wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in EE und 1M HCl aufgenommen. Es wurde dreimal mit

EE extrahiert, mit ges. NaCl gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels konnten 2.17 g (7.21 mmol, 99 % d. Th.) des Alkohols **R-4** erhalten werden.

In einer Mitsunobu-Reaktion wurden 2.94 g (11.2 mmol, 2.0 Äq.) PPh₃ in 28 mL (5 mL/mmol) abs. THF gelöst, auf 0 °C gekühlt und langsam mit 2.20 mL (11.2 mmol, 2.0 Äq.) DIAD versetzt. Nach 30 min wurden 1.68 g (5.61 mmol, 1.0 Äq.) Alkohol **R-4** in 14 mL abs. THF zugegeben und weitere 15 min gerührt. Nach Zugabe von 352 µL (6.17 mmol, 1.1 Äq.) AcOH wurde 3.5 h gerührt und die Reaktionslösung anschließend mit H₂O hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde dreimal mit EE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EE 9:1) lieferten 1.61 g (4.69 mmol, 84 % d. Th.) des Acetats **S-5** als gelbliches Öl.

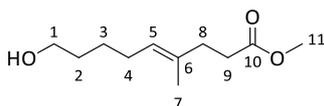
Es wurden 1.52 g (4.44 mmol, 1.0 Äq.) Acetat **S-5** in 4.4 mL MeOH gelöst und bei 0 °C mit 674 mg (4.88 mmol, 1.1 Äq.) K₂CO₃ versetzt. Nach Rühren über Nacht wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in EE und 1M HCl aufgenommen. Es wurde dreimal mit EE extrahiert, mit ges. NaCl gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels und säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE 8:2) konnten 1.32 g (4.39 mmol, quant.) des Alkohols **S-4** erhalten werden.

Die Analytik stimmt mit den vorherigen Daten überein.

(4E)-9-Hydroxy-4-methyl-non-4-ensäuremethylester (**6**)

Gemäß AAV 1a wurden 1.02 g (3.24 mmol) der Polyketid-Vorstufe **2a** in 6.5 mL THF gelöst und mit 1.23 g (3.89 mmol) TBAF·3H₂O versetzt. Wässrige Aufarbeitung und säulenchromatographische Aufreinigung (PE/EE 1:1) lieferten 550 mg (2.75 mmol, 85 % d. Th.) des Alkohols **6** als farbloses Öl.

R_f = 0.36 (PE/EE 1:1)



6

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.40 (m, 2 H, 2-H), 1.55 (m, 2 H, 3-H), 1.61 (s, 3 H, 7-H), 2.01 (td, ³J_{4,3} = ³J_{4,5} = 7.3 Hz, 2 H, 4-H), 2.31 (t, ³J_{9,8} = 7.2 Hz, 2 H, 9-H), 2.42 (m, 2 H, 8-H), 3.64 (t, ³J_{1,2} = 6.8 Hz, 2 H, 1-H), 3.67 (s, 3 H, 11-H), 5.17 (tq, ³J_{5,4} = 7.3 Hz, ⁴J_{5,7} = 1.3 Hz, 1 H, 5-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 15.9 (q, C-7), 25.8 (t, C-3), 27.5 (t, C-4), 32.3 (t, C-2), 33.0 (t, C-9), 34.7 (t, C-8), 51.5 (q, C-11), 62.9 (t, C-1), 125.2 (d, C-5), 133.6 (s, C-6), 173.9 (s, C-10).

HRMS (CI): C₁₁H₂₁O₃⁺ [M+H]⁺ berechnet: 201.1485 gefunden: 201.1469

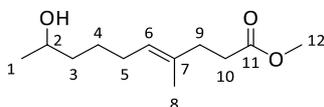
(4E)-9-Hydroxy-4-methyl-dec-4-ensäuremethylester (*rac*-**7**)

Es wurden 3.63 mL (43.2 mmol, 1.5 Äq.) Oxalylchlorid in 72 mL DCM gelöst und auf –68 °C gekühlt. Anschließend wurden 6.14 mL (86.4 mmol, 3.0 Äq.) DMSO in 15 mL DCM so zugetropft, dass die Temperatur –65 °C nicht überstieg. Nach 5 min wurden 5.77 g (28.8 mmol, 1.0 Äq.) des Alkohols **6** in 21.5 mL DCM zugegeben und weitere 30 min gerührt. Nach Zugabe von 20.0 mL (144 mmol, 5.0 Äq.) NEt₃ wurde das Reaktionsgemisch über Nacht auf RT erwärmt. Es wurde mit

H₂O hydrolysiert und die wässrige Phase wurde je dreimal mit DCM und EE extrahiert. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EE 7:3) lieferte 5.33 g (26.9 mmol, 93 % d. Th.) des Aldehyds **7** als gelbliches Öl. Der Aldehyd wurde direkt weiter in einer Grignard-Reaktion umgesetzt.

Es wurden 890 mg (4.06 mmol) des zuvor hergestellten Aldehyds in 16 mL abs. THF gelöst und auf –30 °C gekühlt. Anschließend wurden 4.9 mL (4.90 mmol, 1.2 Äq.) Methylmagnesiumbromid (1M in Bu₂O) langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wurde 30 min bei –30 °C und 1 h bei RT gerührt und anschließend mit 1M NH₄Cl-Lösung hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EE 6:4) lieferte 530 mg (2.48 mmol, 61 % d. Th.) des Alkohols **rac-7** als farbloses Öl.

R_f = 0.28 (PE/EE 6:4)



rac-7

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.19 (d, ³J_{1,2} = 6.0 Hz, 3 H, 1-H), 1.39–1.47 (sh, 4 H, 3-H, 4-H), 1.61 (s, 3 H, 8-H), 2.00 (td, ³J_{5,4} = ³J_{5,6} = 6.5 Hz, 2 H, 5-H), 2.31 (t, ³J_{9,10} = 8.0 Hz, 2 H, 9-H), 2.42 (m, 2 H, 10-H), 3.67 (s, 3 H, 12-H), 3.79 (m, 1 H, 2-H), 5.16 (td, ³J_{6,5} = 7.2 Hz, ⁴J_{6,8} = 0.8 Hz, 1 H, 6-H).

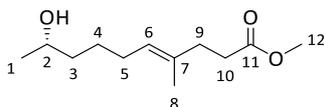
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 15.9 (q, C-8), 23.5 (q, C-1), 25.8 (t, C-4), 27.7 (t, C-5), 33.0 (t, C-10), 34.7 (t, C-9), 38.8 (t, C-3), 51.5 (q, C-12), 68.1 (d, C-2), 125.2 (d, C-6), 133.5 (s, C-7), 173.9 (s, C-11).

HRMS (CI): C₁₂H₂₃O₃⁺ [M+H]⁺ berechnet: 215.1642 gefunden: 215.1640

(9*S*,4*E*)-9-Hydroxy-4-methyl-dec-4-ensäuremethylester (**S-7**)

(9*R*,4*E*)-9-Acetoxy-4-methyl-dec-4-ensäuremethylester (**R-8**)

In einer enzymatischen Racematspaltung wurden 2.84 g (13.3 mmol, 1.0 Äq.) des racemischen Alkohols **rac-7** in 6.1 mL (66.5 mmol, 5.0 Äq.) Vinylacetat gelöst und mit 28.0 mg (1 w%) Novozym 435 versetzt. Die Reaktionslösung wurde bei RT geschüttelt und über HPLC verfolgt. Nach 19.5 h wurde die Reaktionslösung filtriert und das Novozym 435 mit Et₂O nachgespült. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EE 9:1, 6:4) lieferte 1.43 g (6.65 mmol, 50 % d. Th., >99.9 % ee) des Polyketids **S-7** und 1.26 g (4.91 mmol, 37 % d. Th., >99 % ee) des Acetats **R-8** jeweils als farblose Öle.

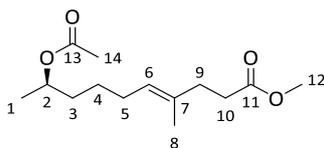


S-7

R_f = 0.19 (PE/EE 9:1)

[α]_D²⁰ = +6.0 (c=1.0, CHCl₃)

$^1\text{H-NMR}$ - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten stimmen mit *rac*-**7** überein.



R-8

$R_f = 0.42$ (PE/EE 9:1)

$[\alpha]_D^{20} = +4.3$ ($c=1.0$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.20$ (d, $^3J_{1,2} = 6.4$ Hz, 3 H, 1-H), 1.35 (m, 2 H, 4-H), 1.47 (m, 2 H, 3-H), 1.60 (s, 3 H, 8-H), 1.98 (dt, $^3J_{5,6} = ^3J_{5,4} = 7.2$ Hz, 2 H, 5-H), 2.03 (s, 3 H, 14-H), 2.30 (t, $^3J_{9,10} = 8.0$ Hz, 2 H, 9-H), 2.42 (m, 2 H, 10-H), 3.67 (s, 3 H, 12-H), 4.88 (m, 1 H, 2-H), 5.14 (td, $^3J_{6,5} = 7.3$ Hz, $^4J_{6,8} = 1.2$ Hz, 1 H, 6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.9$ (q, C-8), 20.0 (q, C-1), 21.4 (q, C-14), 25.5 (t, C-4), 27.6 (t, C-5), 33.0 (t, C-10), 34.6 (t, C-9), 35.5 (t, C-3), 51.5 (q, C-12), 70.9 (d, C-2), 125.0 (d, C-6), 133.7 (s, C-7), 170.8 (s, C-13), 173.9 (s, C-11).

HRMS (CI): $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet: 257.1747 gefunden: 257.1751

HPLC: *Chiracel OD-H*, Hexan/*i*-Propanol 95:5 in 30 min, 10 °C, 1 mL/min, 210 nm

(*S*-**7**): $t_R = 10.15$ min, (*R*-**7**): $t_R = 11.31$ min, (*rac*-**8**): $t_R = 6.33$ min

GC-FID: *Chirasil-Dex-CB*, Gradientenprogramm: T_0 (3 min) = 80 °C, 2 °C/min bis $T = 200$ °C (3 min), Injektor: $T = 250$ °C, Detektor: $T = 275$ °C

(*R*-**8**): $t_R = 23.39$ min, (*S*-**8**): $t_R = 23.13$ min, (*rac*-**7**): $t_R = 22.62$ min

(*9R,4E*)-9-Hydroxy-4-methyl-dec-4-ensäuremethylester (*R*-**7**)

(*9S,4E*)-9-Hydroxy-4-methyl-dec-4-ensäuremethylester (*S*-**7**)

Es wurden 840 mg (3.28 mmol, 1.0 Äq.) des Acetats **R-8** in 3.3 mL Methanol gelöst und mit 500 mg (3.60 mmol, 1.1 Äq.) K_2CO_3 versetzt. Nach Rühren über Nacht wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in EE und 1M HCl-Lösung aufgenommen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit EE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE 1:1) konnten 520 mg (2.42 mmol, 74 % d. Th.) des Alkohols **R-7** als farbloses Öl gewonnen werden.

In einer Mitsunobu-Reaktion wurden 1.24 g (4.72 mmol, 2.0 Äq.) PPh_3 in 12 mL (5 mL/mmol) abs. THF gelöst, auf 0 °C gekühlt und langsam mit 925 μL (4.72 mmol, 2.0 Äq.) DIAD versetzt. Nach 30 min wurden 510 mg (2.36 mmol, 1.0 Äq.) Alkohol **R-7** in 5.9 mL abs. THF zugegeben und weitere 15 min gerührt. Nach Zugabe von 269 μL (4.72 mmol, 1.1 Äq.) AcOH wurde 3.5 h gerührt und die Reaktionslösung anschließend mit H_2O hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde dreimal mit EE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EE 9:1, 8:2) lieferten 600 mg (2.36 mmol, quant.) des Acetats **S-8**.

Es wurden 620 mg (2.43 mmol, 1.0 Äq.) Acetat **S-8** in 2.3 mL MeOH gelöst und bei 0 °C mit 370 mg (2.67 mmol, 1.1 Äq.) K_2CO_3 versetzt. Nach Rühren über Nacht wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in EE und 1M HCl-Lösung aufgenommen. Es wurde dreimal mit EE

extrahiert, mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels und säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE 1:2) konnten 350 mg (1.62 mmol, 67 % d. Th.) des Alkohols **S-7** erhalten werden.

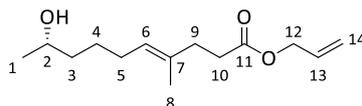
Die Analytik stimmt mit den vorherigen Daten überein.

(9*S*,4*E*)-9-Hydroxy-4-methyl-dec-4-ensäureallylester (**S-9**)

Gemäß AAV 2 wurden 1.42 g (6.65 mmol) des Esters **S-7** in 6.7 mL abs. THF gelöst und mit 8.7 mL (8.7 mmol) LiOH (1M in THF) umgesetzt. Wässrige Aufarbeitung lieferte 1.13 g (5.64 mmol, 85 % d. Th.) der entsprechenden Säure.

Es wurden 1.15 g (5.72 mmol, 1.0 Äq.) der Säure in 11.4 mL abs. DMF gelöst und mit 530 mg (6.29 mmol, 1.1 Äq.) K₂CO₃ versetzt. Nach 15 min wurden 740 µL (8.58 mmol, 1.5 Äq.) Allylbromid zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit EE verdünnt und die organische Phase dreimal mit H₂O und einmal mit 1M KHSO₄-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄ und säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE 6:4) konnten 1.13 g (4.72 mmol, 83 % d. Th.) des Alkohols **S-9** als gelbliches Öl isoliert werden.

R_f = 0.34 (PE/EE 6:4)



S-9

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.19 (d, ³J_{1,2} = 6.2 Hz, 3 H, 1-H), 1.38–1.48 (sh, 4 H, 3-H, 4-H), 1.62 (s, 3 H, 8-H), 2.0 (td, ³J_{5,4} = ³J_{5,6} = 6.8 Hz, 2 H, 5-H), 2.32 (t, ³J_{9,10} = 8.0 Hz, 2 H, 9-H), 2.45 (t, ³J_{10,9} = 7.8 Hz, 2 H, 10-H), 3.80 (m, 1 H, 2-H), 4.58 (dt, ³J_{12,13} = 5.5 Hz, ⁴J_{12,14} = 1.5 Hz, 2 H, 12-H), 5.16 (td, ³J_{6,5} = 7.0 Hz, ⁴J_{6,8} = 1.0 Hz, 1 H, 6-H), 5.24 (dd, ³J_{14cis,13} = 10.5 Hz, ²J_{14cis,14trans} = 1.2 Hz, 1 H, 14-H_{cis}), 5.32 (dd, ³J_{14trans,13} = 17.1 Hz, ²J_{14trans,14cis} = 1.5 Hz, 1 H, 14-H_{trans}), 5.92 (ddt, ³J_{13,14trans} = 17.1 Hz, ³J_{13,14cis} = 10.5 Hz, ³J_{13,12} = 5.8 Hz, 1 H, 13-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 15.9 (q, C-8), 23.5 (q, C-1), 25.8 (t, C-4), 27.7 (t, C-5), 33.1 (t, C-10), 34.6 (t, C-9), 38.8 (t, C-3), 65.0 (t, C-12), 68.0 (d, C-2), 118.1 (t, C-14), 125.2 (d, C-6), 132.3 (d, C-13), 133.5 (s, C-7), 173.1 (s, C-11).

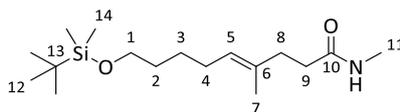
[α]_D²⁰ = +5.6 (c=1.0, CHCl₃)

HRMS (CI): C₁₄H₂₅O₃⁺ [M+H]⁺ berechnet: 241.1798 gefunden: 241.1803

(*E*)-9-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-*N*,4-dimethylnon-4-enamid (**10**)

Es wurden 1.00 g (3.04 mmol, 1.0 Äq.) der Polketid-Vorstufe **2b** mit 1.00 g (10.6 mmol, 3.5 Äq.) Methylamin (33% in EtOH) versetzt und 6 h in der Mikrowelle (100 W, 80 °C) erhitzt. Das überschüssige Methylamin wurde anschließend unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (PE/EE 1:1). Es konnten 642 mg (2.05 mmol, 67 % d. Th.) des gewünschten Amids **10** als farbloses Öl isoliert werden.

R_f = 0.20 (PE/EE 1:1)



10

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.05 (s, 6 H, 14-H), 0.90 (s, 9 H, 12-H), 1.36 (m, 2 H, 3-H), 1.51 (m, 2 H, 2-H), 1.61 (s, 3 H, 7-H), 2.00 (td, ³J_{4,3} = ³J_{4,5} = 7.2 Hz, 2 H, 4-H), 2.29 (m, 4 H, 8-H, 9-H), 2.80 (d, ³J_{11,NH} = 4.9 Hz, 3 H, 11-H), 3.60 (t, ³J_{1,2} = 6.5, 2 H, 1-H), 5.18 (tq, ³J_{5,4} = 7.1 Hz, ⁴J_{5,7} = 1.0 Hz, 1 H, 5-H), 5.51 (bs, 1 H, N-H).

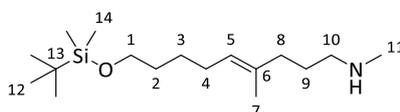
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -5.3 (q, C-14), 15.9 (q, C-7), 18.4 (s, C-13), 26.0 (t, q, C-3, C-12), 26.2 (q, C-11), 27.6 (t, C-4), 32.5 (t, C-2), 35.3 (t, C-8), 35.4 (t, C-9), 63.1 (t, C-1), 125.7 (d, C-5), 133.8 (s, C-6), 173.4 (s, C-10).

HRMS (CI): C₁₇H₃₆NO₂Si⁺ [M+H]⁺ berechnet: 314.2510 gefunden: 314.2507

(E)-9-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-N,4-dimethylnon-4-en-1-amin (11)

Es wurden 1.89 g (6.01 mmol, 1.0 Äq.) Amid **10** in 36 mL abs. THF gelöst und 4.1 mL (12.6 mmol, 2.1 Äq.) Red-Al (60% in Toluol) über 45 min langsam zugetropft. Nach 2 h Rühren bei RT wurde mit DCM und EE verdünnt, die Reaktionslösung mit Natrium-Kalium-Tartrat-Lösung hydrolysiert und 1 h bei RT gerührt. Die wässrige Phase wurde anschließend dreimal mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Säulenchromatographische Reinigung (DCM/MeOH + 1 % NEt₃) lieferten 901 mg (3.01 mmol, 50 % d. Th.) des Amins **11** als gelbliches Öl.

R_f = 0.29 (DCM/MeOH + 1 % NEt₃)



11

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.05 (s, 6 H, 14-H), 0.90 (s, 9 H, 12-H), 1.37 (tt, ³J_{3,2} = ³J_{3,4} = 7.3 Hz, 2 H, 3-H), 1.52 (tt, ³J_{2,1} = ³J_{2,3} = 6.7 Hz, 2 H, 2-H), 1.60 (s, 3 H, 7-H), 1.62 (tt, ³J_{9,8} = ³J_{9,10} = 7.4 Hz, 2 H, 9-H), 1.95-2.06 (m, 4 H, 4-H, 8-H), 2.45 (s, 3 H, 11-H), 2.57 (t, ³J_{10,9} = 7.2 Hz, 2 H, 10-H), 3.61 (t, ³J_{1,2} = 6.5 Hz, 2 H, 1-H), 5.14 (t, ³J_{5,4} = 7.0 Hz, 1 H, 5-H), 5.51 (bs, 1 H, N-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -5.3 (q, C-14), 15.8 (q, C-7), 18.4 (s, C-13), 26.0 (t, q, C-3, C-12), 27.6 (t, C-4), 27.7 (C-9), 32.5 (t, C-2), 36.2 (t, C-11), 37.3 (t, C-8), 51.6 (C-10), 63.2 (t, C-1), 124.9 (d, C-5), 134.6 (s, C-6).

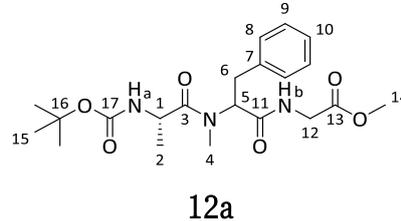
HRMS (CI): C₁₇H₃₈NOSi⁺ [M+H]⁺ berechnet: 300.2723 gefunden: 300.2730

(S)-N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl-(N-methyl-phenylalanyl)-glycin-methylester (12a)

Gemäß AAV 3 wurden 300 mg (2.50 mmol) 2-Phenylacetaldehyd in 2.5 mL DCE mit 310 µL (2.50 mmol) Methylamin (33 % in EtOH), 681 mg (3.00 mmol) Boc-L-Alanin und 225 µL (2.50 mmol) Methylisocyanoacetat in der Mikrowelle (100 °C, 150 W, 115 min) umgesetzt. Nach

wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE 1:1) konnten 351 mg (830 μmol , 33 % d. Th.) Tripeptid **12a** als gelbes Öl isoliert werden. Die Diastereomere lagen in einem Verhältnis von 1:1 vor.

$R_f = 0.14$ (PE/EE 1:1)



Diastereomer 1

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.44$ (m, 3 H, 2-H), 1.46 (s, 9 H, 15-H), 2.96 (s, 3 H, 4-H), 3.00 (m, 1 H, 6- H_a), 3.44 (dd, $^2J_{6b,6a} = 15.0$ Hz, $^3J_{6b,5} = 5.5$ Hz, 1 H, 6- H_b), 3.76 (s, 3 H, 14-H), 3.86 (dd, $^2J_{12a,12b} = 17.8$ Hz, $^3J_{12a,\text{NHb}} = 5.3$ Hz, 1 H, 12- H_a), 4.16 (m, 1 H, 12- H_b), 4.40 (qd, $^3J_{1,2} = ^3J_{1,\text{NH}_a} = 7.0$ Hz, 1 H, 1-H), 5.23 (m, 1 H, NH_a), 5.65 (m, 5-H), 6.90 (m, 1 H, NH_b), 7.13–7.31 (sh, 5 H, 8-H, 9-H, 10-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.4$ (q, C-2), 28.3 (q, C-15), 33.3, 34.0 (q, t, C-4, C-6), 41.1 (t, C-12), 52.4, 52.9 (d, q, C-1, C-14), 79.1 (s, C-16), 128.4 (d, C-10), 128.7 (d, C-8), 129.0 (d, C-9), 129.4 (s, C-7), 159.1 (s, C-17), 169.8, 169.9, 170.0 (3 s, C-3, C-11, C-13).

Das Signal für C-5 liegt im Grundrauschen des $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrums.

Diastereomer 2 (ausgewählte Signale)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.39$ (d, $^3J_{2,1} = 7.0$ Hz, 3 H), 1.40 (s, 9 H, 15-H), 2.97 (s, 3 H, 4-H), 3.05 (m, 1 H, 6- H_a), 3.37 (dd, $^2J_{6b,6a} = 14.6$ Hz, $^3J_{6b,5} = 3.2$ Hz, 1 H, 6- H_b), 3.74 (s, 3 H, 14-H), 3.95 (m, 1 H, 12- H_a), 4.10 (m, 1 H, 12- H_b), 4.24 (m, 1 H, 1-H), 5.01 (m, 1 H, NH_a), 5.23 (dd, $^3J_{5,6a} = ^3J_{5,6b} = 7.3$ Hz, 1 H, 5-H), 7.13–7.31 (sh, 5 H, 8-H, 9-H, 10-H), 8.32 (dd, $^3J_{\text{NHb},12a} = ^3J_{\text{NHb},12b} = 5.3$ Hz, 1 H, NH_b).

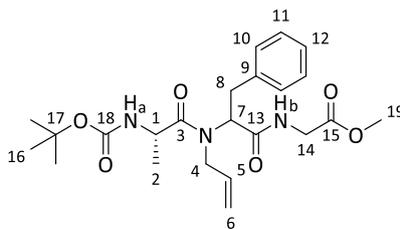
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.3$ (q, C-2), 28.3 (q, C-15), 33.4, 34.0 (q, t, C-4, C-6), 41.1 (t, C-12), 52.3, 53.0 (d, q, C-1, C-14), 79.1 (s, C-16), 128.4 (d, C-10), 128.7 (d, C-8), 129.0 (d, C-9), 129.4 (s, C-7), 159.1 (s, C-17), 169.8, 169.9, 170.0 (3 s, C-3, C-11, C-13).

HRMS (CI): $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_6^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet: 422.2286 gefunden: 422.2301

(S)-N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl-(N-allyl-phenylalanyl)-glycin-methylester (**12b**)

Gemäß AAV 3 wurden 300 mg (2.50 mmol) 2-Phenylacetaldehyd in 2.5 mL DCE mit 190 μL (2.5 mmol) Allylamin, 681 mg (3.00 mmol) Boc-L-Alanin und 225 μL (2.50 mmol) Methylisocyanoacetat in der Mikrowelle (100 $^\circ\text{C}$, 150 W, 30 min) umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE 1:1) konnten 384 mg (860 μmol , 34 % d. Th.) Tripeptid **12b** als orangenes Öl isoliert werden. Die Diastereomere liegen in einem Verhältnis von 2:1 (in CDCl_3) vor.

$R_f = 0.23$ (PE/EE 1:1)

**12b***Hauptdiastereomer*

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.41 (m, 3 H, 2-H), 1.45 (s, 9 H, 16-H), 3.09 (m, 1 H, 8-H_a), 3.50 (dd, ³J_{8b,8a} = 14.6 Hz, ³J_{8b,NHb} = 5.5 Hz, 1 H, 8-H_b), 3.74 (s, 3 h, 19-H), 3.87 (m, 1 H, 14-H_a), 4.10 (m, 1 H, 14-H_b), 4.38 (qd, ³J_{1,2} = ³J_{1,NH_a} = 7.0 Hz, 1 H, 1-H), 4.96 (m, 1 H, 7-H), 5.14 (dd, ³J_{6cis,5} = 10.3 Hz, ²J_{6cis,6trans} = 1.3 Hz, 1 H, 6-H_{cis}), 5.15 (m, 1 H, NH_a), 5.19 (dd, ³J_{6trans,5} = 17.1 Hz, ²J_{6trans,6cis} = 1.5 Hz, 1 H, 6-H_{trans}), 5.84 (ddt, ³J_{5,6trans} = 17.1 Hz, ³J_{5,6cis} = 10.3 Hz, ³J_{5,4} = 5.5 Hz, 1 H, 5-H), 7.14 (m, 1 H, NH_b), 7.17-7.31 (sh, 5 H, 10-H, 11-H, 12-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 18.1 (q, C-2), 28.3 (q, C-16), 33.7 (t, C-8), 41.2 (t, C-14), 41.7 (t, C-4), 52.2 (q, C-19), 60.4 (d, C-7), 80.0 (s, C-17), 116.4 (t, C-6), 128.4, 128.7, 129.3 (3 d, C-10, C-11, C-12), 133.7 (d, s, C-5, C-9), 169.6, 170.3, 172.4 (3 s, C-3, C-13, C-15) ppm.

Die Signale für C-1 und C-19 liegen im Grundrauschen des ¹³C-NMR-Spektrums.

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.41 (m, 3 H, 2-H), 1.42 (s, 9 H, 16-H), 3.10 (m, 1 H, 8-H_a), 3.20 (dd, ³J_{8b,8a} = 14.3 Hz, ³J_{8b,NHb} = 3.8 Hz, 1 H, 8-H_b), 3.73 (s, 3 h, 19-H), 3.84 (m, 1 H, 14-H_a), 4.07 (m, 1 H, 14-H_b), 4.43 (qd, ³J_{1,2} = ³J_{1,NH_a} = 7.0 Hz, 1 H, 1-H), 4.96 (m, 1 H, 7-H), 5.14 (dd, ³J_{6cis,5} = 10.3 Hz, ²J_{6cis,6trans} = 1.3 Hz, 1 H, 6-H_{cis}), 5.15 (m, 1 H, NH_a), 5.19 (dd, ³J_{6trans,5} = 17.1 Hz, ²J_{6trans,6cis} = 1.5 Hz, 1 H, 6-H_b), 5.84 (ddt, ³J_{5,6trans} = 17.1 Hz, ³J_{5,6cis} = 10.3 Hz, ³J_{5,4} = 5.5 Hz, 1 H, 5-H), 7.17-7.31 (sh, 5 H, 10-H, 11-H, 12-H), 8.31 (dd, ³J_{NHb,14a} = ³J_{NHb,14b} = 5.5 Hz, 1 H, NH_b).

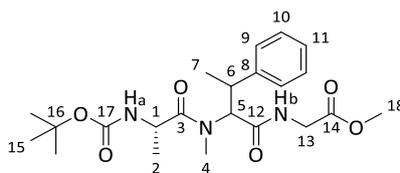
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 18.1 (q, C-2), 28.2 (q, C-16), 33.7 (t, C-8), 41.2 (t, C-14), 41.7 (t, C-4), 52.1 (q, C-19), 60.4 (d, C-7), 80.0 (s, C-17), 116.4 (t, C-6), 128.5, 129.3, 129.9 (3 d, C-10, C-11, C-12), 133.8 (d, s, C-5, C-9), 169.6, 170.7, 172.3 (3 s, C-3, C-13, C-15).

HRMS (CI): C₂₃H₃₄N₃O₆⁺ [M+H]⁺ berechnet: 448.2442 gefunden: 448.2415

(S)-N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl-(N-methyl-(1-phenylethyl)-glycyl)-glycine-methylester (12c)

Gemäß AAV 3 wurden 330 µL (2.50 mmol) 2-Phenylpropionaldehyd in 2.5 mL EtOH mit 310 µL (2.50 mmol) Methylamin (33 % in EtOH), 681 mg (3.00 mmol) Boc-L-Alanin und 225 µL (2.50 mmol) Methylisocanoacetat zwei Tage bei RT umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE 1:1) konnten 272 mg (640 µmol, 25 % d. Th.) Tripeptid **12c** als weißer Schaum isoliert werden. Die Diastereomere liegen in einem Verhältnis von 1:1 (in CDCl₃) vor.

R_f = 0.27 (PE/EE 1:1)

**12c***Diastereomer 1*

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.35-1.41 (sh, 6 H, 2-H, 7-H), 1.45 (s, 9 H, 15-H), 3.14 (s, 3 H, 4-H), 3.49 (m, 1 H, 6-H), 3.64 (s, 3 H, 18-H), 3.96 (m, 2 H, 13-H), 4.71 (qd, ³J_{1,2} = ³J_{1,NH_a} = 7.0 Hz, 1 H, 1-H), 5.27 (m, 1 H, 5-H), 5.38 (m, 1 H, NH_a), 6.09 (m, 1 H, NH_b), 7.29-7.33 (sh, 5 H, 9-H, 10-H, 11-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 18.3, 18.8 (2 q, C-2, C-7), 28.3 (q, C-15), 37.4, 40.8 (q, d, C-4, C-6), 46.9 (t, C-13), 52.2 (q, C-18), 52.3 (d, C-1), 126.8 (d, C-11), 127.9 (d, C-9), 128.5 (d, C-10), 142.5 (s, C-8), 155.1 (s, C-17), 169.0, 169.6, 169.7 (3 s, C-3, C-12, C-14).

Die Signale für C-5 und C-17 liegen im Grundrauschen des ¹³C-NMR-Spektrums.

Diastereomer 2 (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.35-1.41 (sh, 6 H, 2-H, 7-H), 1.46 (s, 9 H, 15-H), 3.15 (s, 3 H, 4-H), 3.49 (m, 1 H, 6-H), 3.64 (s, 3 H, 18-H), 3.96 (m, 2 H, 13-H), 4.71 (qd, ³J_{1,2} = ³J_{1,NH_a} = 7.3 Hz, 1 H, 1-H), 5.25 (m, 1 H, 5-H), 5.51 (m, 1 H, NH_a), 6.34 (m, 1 H, NH_b), 7.29-7.33 (sh, 5 H, 9-H, 10-H, 11-H).

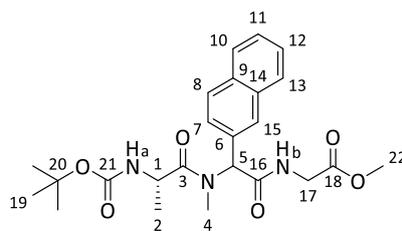
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 18.3, 18.3 (2 q, C-2, C-7), 28.3 (q, C-15), 37.2, 40.7 (q, d, C-4, C-6), 46.6 (t, C-13), 52.1 (d, q, C-1, C-18), 126.8 (d, C-11), 127.9 (d, C-9), 128.5 (d, C-10), 142.7 (s, C-8), 155.2 (s, C-17), 169.1, 169.6, 169.6 (3 s, C-3, C-12, C-14).

HRMS (CI): C₂₂H₃₄N₃O₆⁺ [M+H]⁺ berechnet: 436.2442 gefunden: 436.2417

(S)-N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl-(N-methyl-2-naphthylglycyl)-glycinmethylester (12d)

In einer Ugi-Reaktion wurden 156 mg (1.00 mmol) 2-Naphthaldehyd in 1.0 mL CHCl₃ (mit Argon entgast) gelöst und mit 4 Körnchen Molsieb (4 Å) versetzt. Anschließend wurden zunächst 124 µL (1.00 mmol) MeNH₂ und nach 45 min 119 mg (1.20 mmol) Boc-L-Alanin zugegeben. Nach Abkühlen auf 0 °C wurden 90.0 µL (1.0 mmol) Methyl-isocyanoacetat in 0.5 mL CHCl₃ zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 30 min in einer Mikrowelle (150 W) auf 80 °C erhitzt. Anschließend wurde mit CHCl₃ verdünnt und mit ges. NaHCO₃-Lösung hydrolysiert. Die organische Phase wurde mit 1 M KHSO₄- und 0.5 M HCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE 1:1) konnten 164 mg (359 µmol, 36 % d. Th.) des gewünschten Tripeptids **12d** als farbloses Öl erhalten werden. Die Diastereomere liegen in einem Verhältnis von 52:48 (in CDCl₃) vor.

R_f = 0.17 (D2), 0.12 (D1) (PE/EE 1:1)



12d

Diastereomer 1

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.40 (d, ³J_{2,1} = 7.0 Hz, 3 H, 2-H), 1.45 (s, 9 H, 19-H), 2.95 (s, 3 H, 4-H), 3.76 (s, 3 H, 22-H), 4.01 (dd, ²J_{17a,17b} = 18.1 Hz, ³J_{17a,NHb} = 5.0 Hz, 1 H, 17-H_a), 4.21 (dd, ²J_{17b,17a} = 18.3 Hz, ³J_{17b,NHb} = 5.8 Hz, 1 H, 17-H_b), 4.68 (dq, ³J_{1,2} = ³J_{1,NH_a} = 7.5 Hz, 1 H, 1-H), 5.51 (d, ³J_{NH_a,1} = 8.0 Hz, 1 H, NH_a), 6.40 (bs, 1 H, NH_b), 6.53 (s, 1 H, 5-H), 7.40 (d, ³J_{7,8} = 8.0 Hz, 1 H, 7-H), 7.49-7.55 (sh, 2 H, 11-H, 12-H), 7.82-7.88 (sh, 3 H, 8-H, 10-H, 13-H), 7.94 (s, 1 H, 15-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 18.7 (q, C-2), 28.3 (q, C-19), 32.2 (q, C-4), 41.3 (t, C-17), 46.8 (d, C-1), 52.4 (q, C-22), 60.8 (d, C-5), 79.6 (s, C-20), 126.6 (d, C-7), 126.6, 126.7 (2 d, C-11, C-12), 127.6, 128.2, 128.8, 129.0 (4 d, C-8, C-10, C-13, C-15), 131.4, 133.1, 133.2 (3 s, C-6, C-9, C-14), 169.5, 169.9, 171.1, 174.1 (4 s, C-3, C-16, C-18, C-21).

Diastereomer 2

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.34 (d, ³J_{2,1} = 6.8 Hz, 3 H, 2-H), 1.45 (s, 9 H, 19-H), 2.97 (s, 3 H, 4-H), 3.78 (s, 3 H, 22-H), 4.07 (dd, ²J_{17a,17b} = 17.8 Hz, ³J_{17a,NHb} = 4.5 Hz, 1 H, 17-H_a), 4.18 (dd, ²J_{17b,17a} = 18.1 Hz, ³J_{17b,NHb} = 5. Hz, 1 H, 17-H_b), 4.65 (dq, ³J_{1,2} = ³J_{1,NH_a} = 6.8 Hz, 1 H, 1-H), 5.45 (bs, 1 H, NH_a), 6.51 (s, 1 H, 5-H), 6.85 (bs, 1 H, NH_b), 7.38 (d, ³J_{7,8} = 8.5 Hz, 1 H, 7-H), 7.49-7.55 (sh, 2 H, 11-H, 12-H), 7.82-7.88 (sh, 3 H, 8-H, 10-H, 13-H), 7.95 (s, 1 H, 15-H).

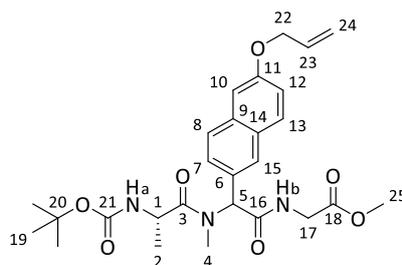
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 18.7 (q, C-2), 28.3 (q, C-19), 32.2 (q, C-4), 41.3 (t, C-17), 46.8 (d, C-1), 52.3 (q, C-22), 60.4 (d, C-5), 79.9 (s, C-20), 126.5 (d, C-7), 126.7, 126.7 (2 d, C-11, C-12), 127.6, 128.2, 128.3 (3 d, C-8, C-10, C-13), 129.1 (d, C-15), 131.8, 133.0, 133.2 (3 s, C-6, C-9, C-14), 169.3, 170.0, 170.1, 174.3 (4 s, C-3, C-16, C-18, C-21).

HRMS (CI): C₂₄H₃₂N₃O₆⁺ [M+H]⁺ berechnet: 458.2286 gefunden: 458.2288

(S)-N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl-(N-methyl-(6-allyloxy)-naphthylglycyl)-glycinmethylester (12e)

Gemäß AAV 3 wurden 212 mg (1.00 mmol) 6-Allyloxy-2-Naphthaldehyd mit 124 µL (1.00 mmol) MeNH₂, 119 mg (1.20 mmol) Boc-L-Alanin und 90 µL (1.00 mmol) Methyl-isocyanoacetat in 1.5 mL abs. CHCl₃ umgesetzt. Durch wässrige Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PE/EE 1:1) konnten 135 mg (260 µmol, 26 % d. Th.) des gewünschten Tripeptids **12e** als gelbes Harz erhalten werden. Das Diastereomerenverhältnis betrug 56:44 (in CDCl₃).

R_f = 0.12 (D1), 0.09 (D2) (PE/EE 1:1)

**12e***Diastereomer 1*

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.39 (d, $^3J_{1,2}$ = 7.0 Hz, 3 H, 2-H), 1.44 (s, 9 H, 19-H), 2.95 (s, 3 H, 4-H), 3.76 (s, 3 H, 25-H), 3.97 (dd, $^2J_{17a,17b}$ = 18.0 Hz, $^3J_{17a,NHb}$ = 5.0 Hz, 1 H, 17-H_a), 4.19 (dd, $^2J_{17b,17a}$ = 18.3 Hz, $^3J_{17b,NHb}$ = 5.5 Hz, 1 H, 17-H_b), 4.63-4.68 (sh, 3 H, 1-H, 22-H), 5.33 (d, $^3J_{24cis,23}$ = 10.5 Hz, 1 H, 24-H_{cis}), 5.47 (dd, $^3J_{24trans,23}$ = 17.3 Hz, $^2J_{24trans,24cis}$ = 1.0 Hz, 1 H, 24-H_{trans}), 5.53 (m, 1 H, NH_a), 6.12 (ddt, $^3J_{23,24trans}$ = 17.3 Hz, $^3J_{23,24cis}$ = 10.6 Hz, $^3J_{23,22}$ = 5.3 Hz, 1 H, 23-H), 6.46 (s, 1 H, 5-H), 6.89 (bs, 1 H, NH_b), 7.13 (s, 1 H, 10-H), 7.20 (m, 1 H, 12-H), 7.32 (d, $^3J_{7,8}$ = 9.3 Hz, 1 H, 7-H), 7.71 (d, $^3J_{8,7}$ = 8.5 Hz, 1 H, 8-H), 7.74 (d, $^3J_{13,12}$ = 9.0 Hz, 1 H, 13-H), 7.85 (s, 1 H, 15-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 18.2 (q, C-2), 28.3 (q, C-19), 32.3 (q, C-4), 41.2 (t, C-17), 46.8 (d, C-1), 52.3 (q, C-25), 60.3 (d, C-5), 68.8 (t, C-22), 79.8 (s, C-20), 106.8 (d, C-10), 117.9 (t, C-24), 119.5 (d, C-12), 127.2 (d, C-7), 127.6 (d, C-8), 128.7 (d, C-15), 128.8, 129.5 (2 s, C-6, C-9, C-14), 129.7 (d, C-13), 133.0 (d, C-23), 134.2 (s, C-6, C-9, C-14), 155.5 (s, C-11), 157.1 (s, C-21), 169.7, 169.9, 174.1 (3 s, C-3, C-16, C-18).

Diastereomer 2 (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.32 (d, $^3J_{1,2}$ = 6.8 Hz, 3 H, 2-H), 2.92 (s, 3 H, 4-H), 3.75 (s, 3 H, 25-H), 4.06 (dd, $^2J_{17a,17b}$ = 18.2 Hz, $^3J_{17a,NHb}$ = 5.3 Hz, 1 H, 17-H_a), 4.10 (m, 1 H, 17-H_b), 6.49 (s, 1 H, 5-H), 7.12 (s, 1 H, 10-H), 7.33 (d, $^3J_{7,8}$ = 9.8 Hz, 1 H, 7-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 18.6 (q, C-2), 52.3 (q, C-25), 79.5 (s, C-20), 119.6 (d, C-12), 127.2 (d, C-7), 127.4 (d, C-8), 128.6 (d, C-15), 134.3 (s, C-6, C-9, C-14), 157.2 (s, C-21), 169.4, 170.0, 174.0 (3 s, C-3, C-16, C-18).

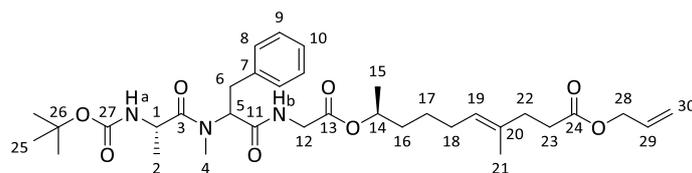
HRMS (CI): C₂₇H₃₆N₃O₇⁺ [M+H]⁺ berechnet: 514.2548 gefunden: 514.2559

(S)-N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl-(N-methyl-phenylalanyl)-glycin-(2S,6E)-10-(allyloxycarbonyl)-7-methyl-dec-6-en-2-ylester (13a)

Gemäß AAV 2 wurden 307 mg (728 μ mol) Tripeptid **12a** in 3.6 mL THF/MeOH (3:1) mit 18.3 mg (764 μ mol) LiOH·H₂O in 1.5 mL H₂O umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung wurde die Säure direkt weiter umgesetzt.

Gemäß AAV 4 wurden 181 mg (440 μ mol) Tripeptidsäure und 115 mg (480 μ mol) (**S**)-**9** in 3.5 mL abs. DCM mit 5.40 mg (44.0 μ mol) DMAP und 102 mg (530 μ mol) EDC·HCl in 1.3 mL abs. DCM umgesetzt. Wässrige Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PE/EE 6:4) lieferten 166 mg (263 μ mol, 60 % d. Th.) des gewünschten Depsipeptids **13a** als farbloses Öl. Die Diastereomere wurden in einem Verhältnis von 63:37 erhalten.

R_f = 0.21(PE/EE 6:4)

**13a***Diastereomer 1*

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.84 (d, ³J_{2,1} = 6.8 Hz, 3 H, 2-H), 1.27 (d, ³J_{15,14} = 7.3 Hz, 3 H, 15-H), 1.30-1.58 (sh, 4 H, 16-H, 17-H), 1.40 (s, 9 H, 25-H), 1.60 (s, 3 H, 21-H), 1.98 (td, ³J_{18,17} = ³J_{18,19} = 7.3 Hz, 2 H, 18-H), 2.31 (t, ³J_{22,23} = 7.3 Hz, 2 H, 22-H), 2.44 (t, ³J_{23,22} = 7.6 Hz, 2 H, 23-H), 2.96 (s, 3 H, 4-H), 3.05 (m, 1 H, 6-H_a), 3.43 (dd, ²J_{6b,6a} = 15.0 Hz, ³J_{6b,5} = 5.3 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.85 (m, 1 H, 12-H_a), 4.08 (m, 1 H, 12-H_b), 4.49 (m, 1 H, 1-H), 4.57 (d, ³J_{28,29} = 5.8 Hz, 2 H, 28-H), 4.93 (m, 1 H, 14-H), 5.13 (t, ³J_{19,18} = 6.8 Hz, 1 H, 19-H), 5.23 (d, ³J_{30cis,29} = 10.5 Hz, 1 H, 30-H_{cis}), 5.24 (bs, 1 H, NH_a), 5.31 (dd, ³J_{30trans,29} = 17.3 Hz, ²J_{30trans,30cis} = 1.3 Hz, 1 H, 30-H_{trans}), 5.64 (m, 1 H, 5-H), 5.91 (ddt, ³J_{29,30trans} = 16.8 Hz, ³J_{29,30cis} = 10.6 Hz, ³J_{29,28} = 5.8 Hz, 1 H, 29-H), 6.84 (m, 1 H, NH_b), 7.12-7.31 (sh, 5 H, 8-H, 9-H, 10-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 15.9 (q, C-21), 17.3 (q, C-2), 19.9 (q, C-15), 25.3 (t, C-16), 27.5 (t, C-18), 28.3 (3 q, C-25), 30.8 (q, C-4), 33.1 (t, C-23), 33.4 (t, C-6), 34.6 (t, C-22), 35.4 (t, C-17), 41.3 (t, C-12), 46.5 (d, C-1), 56.8 (d, C-5), 65.0 (t, C-28), 72.4 (d, C-14), 79.8 (s, C-26), 118.1 (t, C-30), 124.8 (d, C-19), 128.4, 128.4, 128.7 (3 d, C-8, C-9, C-10), 132.2 (d, C-29), 133.7 (s, C-20), 137.7 (s, C-7), 155.6 (s, C-27), 169.1, 169.5, 170.1, 173.0 (4 s, C-3, C-11, C-13, C-24).

Diastereomer 2 (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.16-1.34 (sh, 6 H, 2-H, 15-H), 1.37 (s, 9 H, 25-H), 2.97 (s, 3 H, 4-H), 3.05 (m, 1 H, 6-H_a), 3.22 (m, 1 H, 6-H_b), 3.85 (m, 1 H, 12-H_a), 4.08 (m, 1 H, 12-H_b), 4.94 (m, 1 H, 14-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 28.2 (3 q, C-25), 72.1 (d, C-14), 80.6 (s, C-26), 129.4 (d, C-8, C-9, C-10).

Rotamer (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.16-1.34 (sh, 6 H, 2-H, 15-H), 1.36 (s, 9 H, 25-H), 3.05 (m, 1 H, 6-H_a), 3.22 (m, 1 H, 6-H_b), 3.85 (m, 1 H, 12-H_a), 4.08 (m, 1 H, 12-H_b).

| | | |
|---|-----------|----------|
| HRMS (CI): | berechnet | gefunden |
| C ₃₄ H ₅₂ N ₃ O ₈ ⁺ [M+H] ⁺ | 630.3749 | 630.3755 |

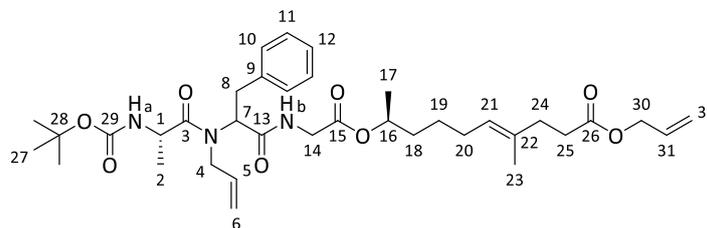
(S)-N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl-(N-allyl-phenylalanyl)-glycin-(2S,6E)-10-(allyloxycarbonyl)-7-methyl-dec-6-en-2-ylester (13b)

Gemäß AAV 2 wurden 990 mg (2.21 mmol) Tripeptid **12b** in 11.1 mL THF/MeOH (3:1) mit 55.6 mg (2.32 mmol) LiOH·H₂O in 4.4 mL H₂O umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung wurde die Säure direkt weiter umgesetzt.

Gemäß AAV 4 wurden 186 mg (430 μmol) Tripeptidsäure und 114 mg (473 μmol) (**S**)-**9** in 3.4 mL abs. DCM mit 5.3 mg (43.0 μmol) DMAP und 98.9 mg (516 μmol) EDC·HCl in 1.3 mL abs. DCM umgesetzt. Wässrige Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PE/EE 6:4)

lieferten 183 mg (278 μmol , 65 % d. Th.) des Depsipeptids **13b** als gelbes Harz. Die Diastereomere liegen in einem Verhältnis von 57:43 (in CDCl_3) vor.

$R_f = 0.33$ (PE/EE 6:4)



13b

Diastereomer 1

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.18$ (d, $^3J_{2,1} = 6.2$ Hz, 3 H, 2-H), 1.22 (d, $^3J_{17,16} = 6.0$ Hz, 3 H, 17-H), 1.26-1.57 (sh, 4 H, 18-H, 19-H), 1.41 (s, 9 H, 27-H), 1.60 (s, 3 H, 23-H), 1.98 (td, $^3J_{20,19} = ^3J_{20,21} = 7.3$ Hz, 2 H, 20-H), 2.31 (t, $^3J_{24,25} = 7.8$ Hz, 2 H, 24-H), 2.44 (m, 2 H, 25-H), 3.09 (m, 1 H, 8- H_a), 3.48 (dd, $^2J_{8b,8b} = 15.1$ Hz, $^3J_{8b,7} = 5.5$ Hz, 1 H, 8- H_b), 3.64-4.47 (sh, 4 H, 1-H, 14- H_a , 14- H_b , 16-H), 4.57 (m, 24H, 4-H, 30-H), 4.88-5.19 (sh, 5-H, 5-H, 6-H, 7-H, 21-H), 5.23 (d, $^3J_{32\text{cis},30} = 10.5$ Hz, 1 H, 32- H_{cis}), 5.31 (dd, $^3J_{32\text{trans},30} = 17.3$ Hz, $^2J_{32\text{trans},32\text{cis}} = 1.5$ Hz, 1 H, 32- H_{trans}), 5.91 (ddt, $^3J_{31,32\text{trans}} = 17.0$ Hz, $^3J_{31,32\text{cis}} = 10.3$ Hz, $^3J_{31,30} = 5.8$ Hz, 1 H, 31-H), 7.10 (m, 1 H, NH_b), 7.14-7.32 (sh, 5 H, 10-H, 11-H, 12-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.9$ (q, C-23), 19.9 (q, C-2), 23.5 (q, C-17), 25.8 (t, C-18), 27.5 (t, C-20), 28.3 (q, C-27), 33.1 (t, C-25), 33.8 (t, C-8), 34.6 (t, C-24), 35.4 (t, C-19), 41.4 (t, C-14), 46.8 (d, C-1), 62.1 (d, C-7), 65.0 (2 t, C-4, C-30), 72.3 (d, C-16), 79.9 (s, C-28), 118.1 (2 t, C-6, C-32), 124.8 (d, C-21), 128.4, 128.8, 129.3, 129.7 (3 d, C-10, C-11, C-12), 132.3 (2 d, C-5, C-31), 133.6 (s, C-22), 137.6 (s, C-9), 156.3 (s, C-29), 168.8, 169.2, 169.4, 170.3 (4 s, C-3, C-13, C-15, C-26).

Diastereomer 2 (ausgewählte Signale)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.05$ (d, $^3J_{2,1} = 6.5$ Hz, 3 H, 2-H), 1.21 (d, $^3J_{17,16} = 5.8$ Hz, 3 H, 17-H), 1.42 (s, 9 H, 27-H), 1.61 (s, 3 H, 23-H), 2.44 (m, 2 H, 25-H), 3.09 (m, 1 H, 8- H_a), 3.19 (m, 1 H, 8- H_b), 4.38 (m, 1 H, 1-H), 3.64-4.47 (sh, 3 H, 1-H, 14- H_a , 14- H_b , 16-H), 4.57 (m, 4 H, 4-H, 30-H), 4.88-5.19 (sh, 5 H, 5-H, 6-H, 7-H, 21-H), 5.43 (m, 1 H, 7-H), 5.61 (m, 1 H, 31-H), 8.24 (m, 1 H, NH_b).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.1$ (q, C-2), 25.4 (t, C-18), 27.7 (t, C-20), 28.2 (q, C-27), 33.1 (t, C-25), 34.6 (t, C-24), 58.1 (d, C-7), 72.1 (d, C-16), 80.6 (s, C-28), 125.2 (d, C-21), 133.7 (2 d, C-5, C-31).

HRMS (CI): $\text{C}_{36}\text{H}_{54}\text{N}_3\text{O}_8^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

berechnet: 656.3905

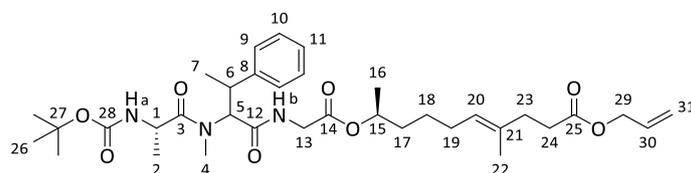
gefunden: 656.3909

(*S*)-*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-alanyl-(*N*-methyl-(1-phenylethyl)glycyl)-glycin-(2*S*,6*E*)-10-(allyloxycarbonyl)-7-methyl-dec-6-en-2-ylester (**13c**)

Gemäß AAV 2 wurden 358 mg (820 μmol) Tripeptid **12c** in 4.1 mL THF/MeOH (3:1) mit 26.0 mg (860 μmol) LiOH \cdot H $_2$ O in 1.6 mL H $_2$ O umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung wurde die Säure direkt weiter umgesetzt.

Gemäß AAV 4 wurden 200 mg (475 μmol) Tripeptidsäure und 126 mg (522 μmol) (**S**)-**9** in 3.8 mL abs. DCM gelöst und mit 5.9 mg (48.0 μmol) DMAP und 109 mg (569 μmol) EDC·HCl in 1.4 mL abs. DCM umgesetzt. Wässrige Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PE/EE 6:4) lieferten 192 mg (298 μmol , 63 % d. Th.) des gewünschten Depsipeptids **13c** als farbloses Öl. Die Diastereomere liegen in einem Verhältnis von 55:45 (in CDCl_3) vor.

$R_f = 0.23$ (PE/EE 6:4)



13c

Diastereomer 1

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.14$ (d, $^3J_{2,1} = 6.5$ Hz, 3 H, 2-H), 1.22-1.94 (sh, 4 H, 17-H, 18-H), 1.27 (d, $^3J_{16,15} = 7.0$ Hz, 3 H, 16-H), 1.39 (d, $^3J_{7,6} = 6.0$ Hz, 3 H, 7-H), 1.45 (s, 9 H, 26-H), 1.59 (s, 3 H, 22-H), 1.96 (td, $^3J_{19,18} = ^3J_{19,20} = 7.3$ Hz, 2 H, 19-H), 2.31 (m, 2 H, 23-H), 2.44 (m, 2 H, 24-H), 3.15 (s, 3 H, 4-H), 3.41-3.99 (sh, 3 H, 6-H, 13-H), 4.57 (d, $^3J_{29,30} = 5.8$ Hz, 2 H, 29-H), 4.70 (qd, $^3J_{1,2} = ^3J_{1,\text{NH}_a} = 7.0$ Hz, 1 H, 1-H), 4.85 (qd, $^3J_{15,16} = ^3J_{15,17} = 6.0$ Hz, 1 H, 15-H), 4.94 (m, 1 H, 5-H), 5.11 (m, 1 H, 20-H), 5.23 (d, $^3J_{31\text{cis},30} = 10.3$ Hz, 1 H, 31-H_{cis}), 5.33 (dd, $^3J_{31\text{trans},30} = 17.1$ Hz, $^2J_{30\text{trans},30\text{cis}} = 1.0$ Hz, 1 H, 31-H_{trans}), 5.39 (d, $^3J_{\text{NH}_a,1} = 8.5$ Hz, 1 H, NH_a), 5.91 (m, 1 H, 30-H), 6.11 (bs, 1 H, NH_b), 7.13-7.33 (sh, 5 H, 9-H, 10-H, 11-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.9$ (q, C-22), 18.3 (2 q, C-2, C-7), 19.8 (q, C-16), 25.3 (t, C-17), 27.5 (t, C-19), 28.3 (3 q, C-26), 29.4 (q, C-4), 33.1 (t, C-24), 34.6 (t, C-23), 35.3 (t, C-18), 37.2 (d, C-6), 41.0 (t, C-13), 46.6 (d, C-1), 65.0 (t, C-29), 72.3 (d, C-15), 89.1 (s, C-27), 118.1 (t, C-31), 124.8 (d, C-20), 126.8 (d, C-11), 127.9 (2 d, C-9), 128.5 (2 d, C-10), 132.2 (d, C-30), 133.7 (s, C-21), 163.8 (s, C-28), 168.8, 168.9, 169.1, 173.0 (4 s, C-3, C-12, C-14, C-25).

Die Signale für C-5 und C-8 liegen im Grundrauschen des $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrums.

Diastereomer 2 (ausgewählte Signale)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.16$ -1.24 (sh, 9-H, 2-H, 7-H, 16-H), 1.44 (s, 9 H, 26-H), 1.61 (s, 3 H, 22-H), 2.31 (m, 2 H, 23-H), 2.44 (m, 2 H, 24-H), 3.13 (s, 3 H, 4-H), 5.57 (d, $^3J_{\text{NH}_a,1} = 7.5$ Hz, 1 H, NH_a), 6.33 (bs, 1 H, NH_b).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.3$ (2 q, C-2, C-7), 19.9 (q, C-16), 35.3 (t, C-18), 37.4 (d, C-6), 72.4 (d, C-15), 125.2 (d, C-20), 127.2 (d, C-11), 127.8 (2 d, C-9), 128.6 (2 d, C-10).

HRMS (CI): $\text{C}_{35}\text{H}_{54}\text{N}_3\text{O}_8^+$ [M+H]⁺ berechnet: 644.3905 gefunden: 644.3913

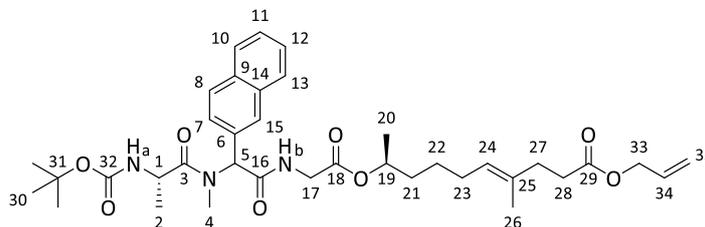
(S)-N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl-(N-methyl-2-naphthylglycyl)-glycin-(2S,6E)-10-(allyloxycarbonyl)-7-methyl-dec-6-en-2-ylester (13d)

Gemäß AAV 2 wurden 424 mg (927 μmol) **12d** in 4.6 mL THF/H₂O (3:1) gelöst und mit 23.3 mg (973 μmol) LiOH in 1.9 mL H₂O umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung wurde die entsprechende Säure direkt weiter umgesetzt.

Gemäß AAV 4 wurden 222 mg (500 μmol) der erhaltenen Tripeptidsäure und 132 mg (550 μmol) (**S**)-**9** in 4 mL abs. DCM gelöst und mit 6.1 mg (50.0 μmol) DMAP und 115 mg (600 μmol)

EDC·HCl in 1.5 mL abs. DCM umgesetzt. Wässrige Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PE/EE 6:4) lieferten 198 mg (296 μmol , 59 % d. Th., 54:46 *dr*) des gewünschten Depsipeptids **13d** als farbloses Öl.

R_f = 0.20 (D1), 0.16 (D2) (PE/EE 6:4)



13d

Diastereomer 1

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.23 (d, $^3J_{20,19}$ = 6.3 Hz, 3 H, 20-H), 1.27-1.56 (sh, 4 H, 21-H, 22-H), 1.33 (d, $^3J_{2,1}$ = 6.5 Hz, 3 H, 2-H), 1.44 (s, 9 H, 30-H), 1.60 (s, 3 H, 26-H), 1.97 (td, $^3J_{23,22}$ = $^3J_{23,24}$ = 7.0 Hz, 2 H, 23-H), 2.30 (m, 2 H, 27-H), 2.42 (m, 2 H, 28-H), 2.94 (s, 3 H, 4-H), 4.02 (dd, $^2J_{17a,17b}$ = 17.6 Hz, $^3J_{17a,\text{NHb}}$ = 5.0 Hz, 1 H, 17-H_a), 4.17 (m, 1 H, 17-H_b), 4.55 (m, 2 H, 33-H), 4.67 (dq, $^3J_{1,2}$ = $^3J_{1,\text{NHa}}$ = 7.0 Hz, 1 H, 1-H), 4.97 (m, 1 H, 19-H), 5.12 (t, $^3J_{24,23}$ = 6.8 Hz, 1 H, 24-H), 5.22 (d, $^3J_{35\text{cis},34}$ = 10.3 Hz, 1 H, 35-H_{cis}), 5.30 (d, $^3J_{35\text{trans},34}$ = 17.0 Hz, 1 H, 35-H_{trans}), 5.50 (m, 1 H, NH_a), 5.90 (m, 1 H, 34-H), 6.39 (bs, 1 H, NH_b), 6.50 (s, 1 H, 5-H), 7.40 (m, 1 H, 7-H), 7.47-7.55 (sh, 2 H, 11-H, 12-H), 7.80-7.90 (sh, 3 H, 8-H, 10-H, 13-H), 7.94 (s, 1 H, 15-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 15.9 (q, C-26), 18.2 (q, C-2), 19.9 (q, C-20), 25.3 (t, C-21), 27.5 (t, C-23), 28.3 (q, C-30), 32.4 (q, C-4), 33.1 (t, C-28), 34.6 (t, C-27), 35.4 (t, C-22), 41.6 (t, C-17), 46.8 (d, C-1), 60.3 (d, C-5), 64.9 (t, C-33), 72.6 (d, C-19), 79.5 (s, C-31), 118.0 (t, C-35), 124.8 (d, C-24), 126.4, 126.5, 126.6 (3 d, C-7, C-11, C-12), 127.6, 128.2, 128.7 (3 d, C-8, C-10, C-13), 129.0 (d, C-15), 131.9 (s, C-6, C-9, C-14, C-25), 132.2 (d, C-34), 133.0, 133.1, 133.8 (3 s, C-6, C-9, C-14, C-25), 155.5 (s, C-32), 169.0, 169.2, 169.3 (3 s, C-3, C-16, C-18), 173.0 (s, C-29).

Diastereomer 2 (ausgewählte Signale)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.41 (d, $^3J_{2,1}$ = 6.8 Hz, 3 H, 2-H), 1.59 (s, 9 H, 30-H), 2.30 (m, 2 H, 27-H), 2.42 (m, 2 H, 28-H), 2.97 (s, 3 H, 4-H), 3.98 (dd, $^2J_{17a,17b}$ = 17.8 Hz, $^3J_{17a,\text{NHb}}$ = 4.6 Hz, 1 H, 17-H_a), 4.55 (m, 2 H, 33-H), 5.11 (t, $^3J_{24,23}$ = 6.2 Hz, 1 H, 24-H), 5.50 (m, 1 H, NH_a), 6.54 (s, 1 H, 5-H), 6.82 (bs, 1 H, NH_b), 7.37 (d, $^3J_{7,8}$ = 9.6 Hz, 1 H, 7-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 18.7 (q, C-2), 25.3 (t, C-21), 27.5 (t, C-23), 32.2 (q, C-4), 35.3 (t, C-22), 41.6 (t, C-17), 72.5 (d, C-19), 79.8 (s, C-31), 124.8 (d, C-24), 126.6, 126.7, 126.7 (3 d, C-7, C-11, C-12), 129.0 (d, C-15), 131.5 (s, C-6, C-9, C-14, C-25), 133.0, 133.1, 133.8 (3 s, C-6, C-9, C-14, C-25), 155.1 (s, C-32).

HRMS (CI): $\text{C}_{37}\text{H}_{52}\text{N}_3\text{O}_8^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

berechnet: 666.3749

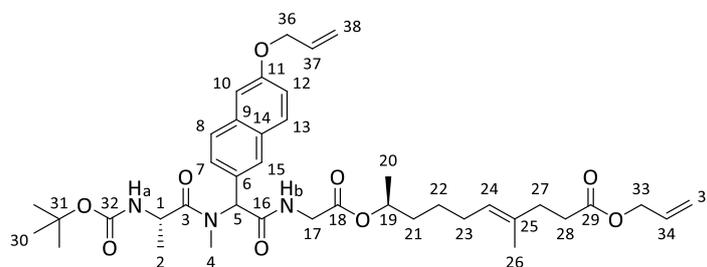
gefunden: 666.3750

(*S*)-*N*-tert-Butoxycarbonyl-alanyl-(*N*-methyl-(6-allyloxy)-naphthylglycyl)-glycin-(2*S*,6*E*)-10-(allyloxycarbonyl)-7-methyl-dec-6-en-2-ylester (**13e**)

Gemäß AAV 2 wurden 301 mg (587 μmol) Tripeptid **12e** in 2.9 mL THF/MeOH (3:1) mit 26.3 mg (616 μmol) LiOH·H₂O in 0.5 mL H₂O umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung wurde die Säure direkt weiter umgesetzt.

Gemäß AAV 4 wurden 209 mg (420 μmol) der erhaltenen Säure, sowie 111 mg (460 μmol) SMKPK **X** in 3.4 mL abs. DCM gelöst und mit 5.10 mg (42.0 μmol) DMAP und 95.9 mg (500 μmol) EDC·HCl in 1.3 mL abs. DCM umgesetzt. Wässrige Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PE/EE 6:4) lieferten 204 mg (280 μmol , 67 % d. Th., ca. 1:1 *dr*) des Depsipeptids **13e** als gelbes Öl.

$R_f = 0.32$ (PE/EE 1:1)



13e

Diastereomer 1

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.21$ (d, $^3J_{20,19} = 7.5$ Hz, 3 H, 20-H), 1.34 (m, 2 H, 22-H), 1.39 (d, $^3J_{1,2} = 7.0$ Hz, 3 H, 2-H), 1.44 (s, 9 H, 30-H), 1.49 (m, 2 H, 21-H), 1.59 (s, 3 H, 26-H), 1.96 (td, $^3J_{23,22} = ^3J_{23,24} = 6.5$ Hz, 2 H, 23-H), 2.30 (t, $^3J_{27,28} = 7.0$ Hz, 2 H, 27-H), 2.42 (t, $^3J_{28,27} = 7.0$ Hz, 2 H, 28-H), 2.92 (s, 3 H, 4-H), 3.96 (dd, $^2J_{17a,17b} = 18.1$ Hz, $^3J_{17a,\text{NHb}} = 4.8$ Hz, 1 H, 17-H_a), 4.15 (m, 1 H, 17-H_b), 4.55 (m, 2 H, 36-H), 4.61-4.69 (sh, 3 H, 1-H, 33-H), 4.96 (m, 1 H, 19-H), 5.12 (t, $^3J_{24,23} = 6.8$ Hz, 1 H, 24-H), 5.22 (d, $^3J_{35\text{cis},34} = 10.3$ Hz, 1 H, 35-H_{cis}), 5.29 (d, $^3J_{35\text{trans},34} = 16.7$ Hz, 1 H, 35-H_{trans}), 5.33 (d, $^3J_{38\text{cis},23} = 10.3$ Hz, 1 H, 38-H_{cis}), 5.47 (d, $^3J_{38\text{trans},23} = 17.3$ Hz, 1 H, 38-H_{trans}), 5.52 (bs, 1 H, NH_a), 5.89 (ddt, $^3J_{34,35\text{trans}} = 16.1$ Hz, $^3J_{34,35\text{cis}} = 10.6$ Hz, $^3J_{34,33} = 5.5$ Hz, 1 H, 34-H), 6.12 (ddt, $^3J_{37,38\text{trans}} = 17.0$ Hz, $^3J_{37,38\text{cis}} = 10.5$ Hz, $^3J_{37,36} = 5.3$ Hz, 1 H, 37-H), 6.39 (bs, 1 H, NH_b), 6.45 (s, 1 H, 5-H), 7.13 (s, 1 H, 10-H), 7.19 (m, 1 H, 12-H), 7.35 (d, $^3J_{7,8} = 10.0$ Hz, 1 H, 7-H), 7.69-7.77 (sh, 2 H, 8-H, 13-H), 7.84 (s, 1 H, 15-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.9$ (q, C-26), 18.7 (q, C-2), 19.9 (q, C-20), 25.3 (t, C-22), 27.4 (t, C-23), 28.3 (q, C-30), 32.3 (q, C-4), 33.1 (t, C-28), 34.6 (t, C-27), 35.3 (t, C-21), 41.6 (t, C-17), 46.8 (d, C-1), 60.3 (d, C-5), 64.9 (t, C-36), 68.8 (t, C-33), 72.6 (s, C-19), 79.7 (s, C-31), 106.8 (d, C-10), 117.8 (t, C-38), 118.0 (t, C-35), 119.6 (d, C-12), 124.8 (d, C-24), 127.2 (d, C-7), 127.6 (d, C-8), 128.6 (d, C-15), 128.8 (s, C-6, C-9, C-14, C-25), 129.7 (d, C-13), 132.2 (d, C-34), 132.9 (d, C-37), 133.8, 134.2, 134.3 (3 s, C-6, C-9, C-14, C-25), 155.1 (s, C-11), 157.2 (s, C-32), 169.0, 169.4, 173.0, 173.9 (3 s, C-3, C-16, C-18, C-29).

Diastereomer 2 (ausgewählte Signale)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.34$ (m, 2 H, 22-H), 2.43 (t, $^3J_{28,27} = 6.8$ Hz, 2 H, 28-H), 2.92 (s, 3 H, 4-H), 4.01 (dd, $^2J_{17a,17b} = 20.0$ Hz, $^3J_{17a,\text{NHb}} = 5.0$ Hz, 1 H, 17-H_a), 5.10 (t, $^3J_{24,23} = 6.8$ Hz, 1 H, 24-H), 6.49 (s, 1 H, 5-H), 6.80 (bs, 1 H, NH_b), 7.32 (d, $^3J_{7,8} = 9.5$ Hz, 1 H, 7-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.2$ (q, C-2), 25.3 (t, C-22), 27.5 (t, C-23), 79.5 (s, C-31), 119.5 (d, C-12), 124.8 (d, C-24), 127.4 (d, C-8), 133.7 (s, C-6, C-9, C-14, C-25), 155.4 (s, C-11), 157.1 (s, C-32), 169.2, 174.1 (2 s, C-3, C-16, C-18, C-29).

HRMS (CI): $\text{C}_{40}\text{H}_{56}\text{N}_3\text{O}_9^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

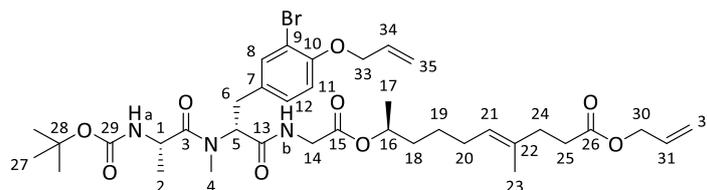
berechnet: 722.4011

gefunden: 722.4026

(S)-(N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl)-(R)-(O-allyl-3-bromo-N-methyl-tyrosyl)-glycin-(2S,6E)-10-(allyloxycarbonyl)-7-methyl-dec-6-en-2-ylester (13f)

Gemäß AAV 4 wurden 180 mg (380 μmol) Tripeptidsäure **20** mit 101 mg (420 μmol) (**S**)-**9** in 3.0 mL abs. DCM gelöst und mit 4.60 mg (38.0 μmol) DMAP und 88.2 mg (460 μmol) EDC·HCl in 1.1 mL abs. DCM umgesetzt. Wässrige Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PE/EE 1:1) lieferten 142 mg (186 μmol , 49 % d. Th.) des gewünschten Depsipeptids **13f** als farbloses Öl.

$R_f = 0.33$ (PE/EE 1:1)



13f

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.97$ (d, $^3J_{2,1} = 7.0$ Hz, 3 H, 2-H), 1.21 (d, $^3J_{17,16} = 6.2$ Hz, 3 H, 17-H), 1.40 (s, 9 H, 27-H), 1.25-1.37 (sh, 4 H, 18-H, 19-H), 1.60 (s, 3 H, 23-H), 1.97 (td, $^3J_{20,19} = ^3J_{20,21} = 7.3$ Hz, 2 H, 20-H), 2.30 (t, $^3J_{24,25} = 8.0$ Hz, 2 H, 24-H), 2.43 (t, $^3J_{25,24} = 8.3$ Hz, 2 H, 25-H), 2.91 (m, 1 H, 6- H_a), 2.96 (s, 3 H, 4-H), 3.35 (dd, $^2J_{6b,6a} = 15.3$ Hz, $^3J_{6b,5} = 5.5$ Hz, 1 H, 6- H_b), 3.78 (dd, $^2J_{14a,14b} = 17.8$ Hz, $^3J_{14a,\text{NHb}} = 4.8$ Hz, 1 H, 14- H_a), 4.12 (m, 1 H, 14- H_b), 4.43 (qd, $^3J_{1,2} = ^3J_{1,\text{NH}_a} = 6.8$ Hz, 1 H, 1-H), 4.54-4.58 (sh, 4 H, 30-H, 33-H), 4.93 (qt, $^3J_{16,17} = ^3J_{16,18} = 6.2$ Hz, 1 H, 16-H), 5.12 (t, $^3J_{21,20} = 7.0$ Hz, 1 H, 21-H), 5.19-5.34 (sh, 4 H, 32-H, 35- H_{cis} , NH_a), 5.44 (dd, $^3J_{35\text{trans},34} = 17.8$ Hz, $^2J_{35\text{trans},35\text{cis}} = 1.5$ Hz, 1 H, 35- H_{trans}), 5.55 (dd, $^3J_{5,6a} = 10.8$ Hz, $^3J_{5,6b} = 5.8$ Hz, 1 H, 5-H), 5.90 (ddt, $^3J_{31,32\text{trans}} = 17.1$ Hz, $^3J_{31,32\text{cis}} = 11.3$ Hz, $^3J_{31,30} = 5.8$ Hz, 1 H, 31-H), 6.02 (ddt, $^3J_{34,35\text{trans}} = 17.3$ Hz, $^3J_{34,35\text{cis}} = 10.5$ Hz, $^3J_{34,33} = 5.0$ Hz, 1 H, 34-H), 6.78 (d, $^3J_{11,12} = 8.3$ Hz, 1 H, 11-H), 6.88 (bs, 1 H, NH_b), 7.07 (dd, $^3J_{12,11} = 8.5$ Hz, $^4J_{12,8} = 2.0$ Hz, 1 H, 12-H), 7.34 (d, $^4J_{8,12} = 1.8$ Hz, 1 H, 8-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.9$ (q, C-23), 17.4 (q, C-2), 19.9 (q, C-17), 25.3 (t, C-19), 27.5 (t, C-20), 28.3 (q, C-27), 30.8 (q, C-4), 32.2 (t, C-6), 33.1 (t, C-25), 34.6 (t, C-24), 35.3 (t, C-18), 41.3 (t, C-14), 46.5 (d, C-1), 56.6 (d, C-5), 64.9 (t, C-30), 69.9 (t, C-33), 72.3 (d, C-16), 79.9 (s, C-28), 112.0 (s, C-9), 113.6 (d, C-11), 117.7 (t, C-35), 118.0 (t, C-32), 124.8 (d, C-21), 128.6 (d, C-12), 130.8 (s, C-22), 132.2 (d, C-31), 132.5 (d, C-34), 133.4 (d, C-8), 133.7 (s, C-7), 153.6 (s, C-10), 155.7 (s, C-29), 169.1, 169.9, 173.0, 174.9 (4s, C-3, C-13, C-15, C-26).

HRMS (CI): $\text{C}_{37}\text{H}_{47}\text{BrN}_3\text{O}_7^+$ [$\text{M-Boc}+\text{H}$] $^+$ berechnet: 664.2592 gefunden: 664.2587

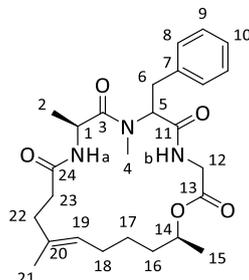
(S)-N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl-(N-methyl-phenylalanyl)-glycin-(2S,6E)-10-carboxy-7-methyl-dec-6-en-2-ylester (14a)

Gemäß AAV 5a wurden 165 mg (260 μmol) Allylester **13a** mit 30.0 mg (26.0 μmol) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ und 27.0 μL (310 μmol) Morpholin in 5.2 mL abs. THF umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung wurde das Rohprodukt direkt weiter umgesetzt.

Gemäß AAV 6 wurde die erhaltende Säure mit 53.4 mg (290 μmol) PFP und 55.6 mg (290 μmol) EDC·HCl in 2.6 mL abs. DCM zum PFP-Ester umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung wurde der Aktivester in 2.1 mL abs. DCM gelöst und mit 0.5 mL TFA versetzt. Nach 2.5 h wurde die

Rohlösung mit 3.9 mL abs. DCM verdünnt und über ca. 2 h zu 104 mL CHCl_3 /ges. NaHCO_3 (7:1) getropft. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE 3:7) konnten zwei Produktfraktionen von **14a** als farblose Öle isoliert werden: 33.4 mg (70.8 μmol , 27 % d. Th.) Diastereomer 1 und 32.2 mg (68.2 μmol , 26 % d. Th.) Diastereomer 2.

$R_f = 0.27$ (D1), 0.17 (D2) (PE/EE 3:7)



14a

Diastereomer 1

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.41$ (d, $^3J_{15,14} = 6.8$ Hz, 3 H, 15-H), 1.22 (d, $^3J_{2,1} = 6.3$ Hz, 3 H, 2-H), 1.37-1.54 (sh, 4 H, 16-H, 17-H), 1.56 (s, 3 H, 21-H), 1.90 (td, $^3J_{18,17} = ^3J_{18,19} = 7.0$ Hz, 2 H, 18-H), 2.25-2.58 (sh, 4 H, 22-H, 23-H), 2.95 (s, 3 H, 4-H), 3.07 (m, 1 H, 6-H_a), 3.29 (m, 1 H, 6-H_b), 3.83 (dd, $^2J_{12a,12b} = 17.1$ Hz, $^3J_{12a,\text{NH}} = 5.0$ Hz, 1 H, 12-H_a), 4.23-4.44 (sh, 2 H, 12-H_b, 14-H), 4.80-5.11 (sh, 3 H, 1-H, 5-H, 19-H), 5.94 (bs, 1 H, NH_a), 7.12-7.32 (sh, 5 H, 8-H, 9-H, 10-H), 8.33 (t, $^3J_{\text{NHb},12} = 6.0$ Hz, 1 H, NH_b).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.2$ (q, C-21), 16.4 (q, C-2), 19.6 (q, C-15), 24.2 (t, C-16), 25.8 (t, C-18), 29.1 (q, C-4), 33.5 (t, C-23), 34.0 (t, C-6), 34.1 (t, C-22), 34.2 (t, C-17), 41.8 (t, C-12), 44.4 (d, C-1), 62.5 (d, C-5), 71.1 (d, C-14), 125.5 (d, C-19), 128.6 (d, C-10), 128.9, 129.3 (2 d, C-8, C-9), 132.3 (s, C-20), 137.8 (s, C-7), 169.2, 169.4, 173.0, 73.2 (4 s, C-3, C-11, C-13, C-24).

Diastereomer 2

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.90$ (d, $^3J_{2,1} = 6.8$ Hz, 3 H, 15-H), 1.24 (d, $^3J_{15,14} = 6.3$ Hz, 3 H, 2-H), 1.26-1.54 (sh, 4 H, 16-H, 17-H), 1.59 (s, 3 H, 21-H), 1.96 (td, $^3J_{18,17} = ^3J_{18,19} = 7.0$ Hz, 2 H, 18-H), 2.25-2.47 (sh, 4 H, 22-H, 23-H), 2.93 (s, 3 H, 4-H), 3.04 (dd, $^2J_{6a,6b} = 15.3$ Hz, $^3J_{6a,5} = 10.5$ Hz, 1 H, 6-H_a), 3.34 (dd, $^2J_{6b,6a} = 15.1$ Hz, $^3J_{6b,5} = 6.3$ Hz, 1 H, 6-H_b), 3.82 (dd, $^2J_{12a,12b} = 17.6$ Hz, $^3J_{12a,\text{NH}} = 4.5$ Hz, 1 H, 12-H_a), 4.18 (dd, $^2J_{12b,12a} = 17.8$ Hz, $^3J_{12b,\text{NH}} = 7.0$ Hz, 1 H, 12-H_b), 4.74 (m, 1 H, 14-H), 4.98 (m, 1 H, 1-H), 5.09 (t, $^3J_{19,18} = 6.8$ Hz, 1 H, 19-H), 5.50 (dd, $^3J_{5,6a} = 10.5$ Hz, $^3J_{5,6b} = 6.2$ Hz, 1 H, 5-H), 6.57 (d, $^3J_{\text{NHa},1} = 6.5$ Hz, 1 H, NH_a), 6.67 (bs, 1 H, NH_b), 7.16-7.30 (sh, 5 H, 8-H, 9-H, 10-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.6$ (q, C-21), 17.9 (q, C-2), 20.0 (q, C-15), 25.2 (t, C-16), 27.4 (t, C-18), 30.6 (q, C-4), 33.0 (t, C-23), 33.5 (t, C-6), 34.0 (t, C-22), 35.5 (t, C-17), 41.7 (t, C-12), 45.8 (d, C-1), 56.7 (d, C-5), 72.2 (d, C-14), 124.8 (d, C-19), 126.7 (d, C-10), 128.5, 128.7 (2 d, C-8, C-9), 132.0 (s, C-20), 136.6 (s, C-7), 168.4, 170.1, 171.7, 174.6 (4 s, C-3, C-11, C-13, C-24).

HRMS (CI): $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet: 472.2806 gefunden: 472.2852

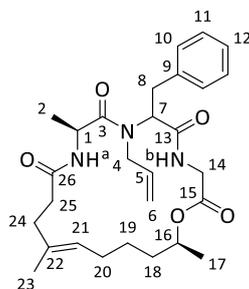
(S)-N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl-(N-allyl-phenylalanyl)-glycin-(2S,6E)-10-carboxy-7-methyl-dec-6-en-2-ylester (14b)

Gemäß AAV 5a wurden 182 mg (278 μmol) Depsipeptid **13b** mit 32.1 mg (28.0 μmol) Pd(PPh₃)₄ und 48.1 μL (556 μmol) Morpholin in 5.6 mL abs. THF umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung wurde das Rohprodukt direkt weiter umgesetzt.

Gemäß AAV 6 wurden 120 mg (195 μmol) der erhaltenen Rohsäure in 2.0 mL abs. DCM gelöst und mit 39.6 mg (215 μmol) PFP und 41.2 mg (215 μmol) EDC·HCl umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung wurde der Aktivester in 2.9 mL abs. DCM gelöst und mit 0.4 mL TFA versetzt. Nach vollständiger Boc-Abspaltung wurde die Reaktionslösung mit 2.9 mL abs. DCM verdünnt und zu 78 mL CHCl₃/ges. NaHCO₃ getropft. Wässrige Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PE/EE 3:7) lieferten 41.7 mg (84.0 μmol , 43 % d. Th, 72:28 *dr*) des Miuraenamids **14b** als gelbliches Öl.

R_f = 0.41 (D1), 0.38 (D2) (PE/EE 6:4)

LC-MS: Luna (0.6 mL/min, 254 nm) MeCN/H₂O + 1 % HCO₂H 50:50-100:0 in 8 min, t_R = 6.29, 7.21 min



14b

Diastereomer 1

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.18-1.26 (sh, 6 H, 2-H, 17-H), 1.33-1.71 (sh, 4 H, 18-H, 19-H), 1.61 (s, 3 H, 23-H), 1.86-2.09 (m, 2 H, 20-H), 2.14-2.46 (sh, 4 H, 24-H, 25-H), 3.11 (dd, ²J_{8a,8b} = 14.8 Hz, ³J_{8a,7} = 9.6 Hz, 1 H, 8-H_a), 3.35 (dd, ²J_{8b,8a} = 15.1 Hz, ³J_{8b,7} = 6.8 Hz, 1 H, 8-H_b), 3.38 (d, ³J_{4,5} = 8.0 Hz, 2 H, 4-H), 3.74-3.91 (sh, 2 H, 7-H, 14-H_a), 4.09 (m, 1 H, 14-H_b), 4.72 (qd, ³J_{1,2} = ³J_{1,NH_a} = 7.0 Hz, 1 H, 1-H), 5.02 (qt, ³J_{16,17} = ³J_{16,18} = 7.0 Hz, 1 H, 16-H), 5.09-5.21 (sh, 3 H, 6-H, 21-H), 5.65 (ddt, ³J_{5,6trans} = 16.8 Hz, ³J_{5,6cis} = 11.5 Hz, ³J_{5,4} = 5.0 Hz, 1 H, 5-H), 6.52 (d, ³J_{NH_a,1} = 6.5 Hz, 1 H, NH_a), 6.94 (m, 1 H, NH_b), 7.15-7.31 (sh, 5 H, 10-H, 11-H, 12-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 16.4 (q, C-23), 18.8 (q, C-2), 19.8 (q, C-17), 24.8 (t, C-18), 27.2 (t, C-20), 33.7 (t, C-25), 33.9 (t, C-8), 34.2 (t, C-24), 35.0 (t, C-19), 42.0 (t, C-14), 46.2 (d, C-1), 63.1 (t, C-4), 63.8 (d, C-7), 72.2 (d, C-16), 117.1 (t, C-6), 120.1 (d, C-21), 128.5, 128.0, 129.3 (3 d, C-10, C-11, C-12), 131.9 (d, C-5), 133.3 (s, C-22), 136.8 (s, C-9), 168.1, 172.0, 173.2, 175.3 (4 s, C-3, C-13, C-15, C-26).

Diastereomer 2 (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.04 (d, ³J_{2,1} = 6.7 Hz, 3 H, 2-H), 1.62 (s, 3 H, 23-H), 1.86-2.09 (m, 2 H, 20-H), 2.14-2.46 (sh, 4 H, 24-H, 25-H), 3.01 (dd, ²J_{8a,8b} = 14.6 Hz, ³J_{8a,7} = 9.8 Hz, 1 H, 8-H_a), 4.04 (d, ³J_{4,5} = 4.8 Hz, 2 H, 4-H), 4.23 (m, 1 H, 14-H_b), 4.86 (dd, ³J_{7,8a} = 9.5 Hz, ³J_{7,8b} = 4.3 Hz, 1 H, 7-H), 5.93 (m, 1 H, 5-H), 6.75 (d, ³J_{NH_a,1} = 7.3 Hz, 1 H, NH_a), 6.93 (m, 1 H, NH_b).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 16.3 (q, C-23), 18.9 (q, C-2), 20.0 (q, C-17), 25.1 (t, C-18), 27.3 (t, C-20), 34.4 (t, C-24), 35.5 (t, C-19), 42.0 (t, C-14), 46.3 (d, C-1), 71.9 (d, C-16), 117.1 (t, C-6), 137.6 (s, C-9), 171.8 (s, C-3, C-13, C-15, C-26).

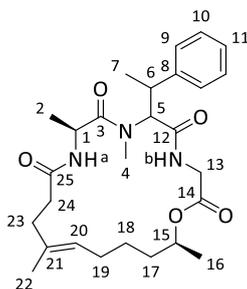
HRMS (CI): C₂₈H₄₁N₃O₅⁺ [M+2H]⁺ berechnet: 499.3035 gefunden: 499.3057

(S)-N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl-(N-methyl-(1-phenylethyl)glycyl)-glycin-(2S,6E)-10-carboxy-7-methyl-dec-6-en-2-ylester (14c)

Gemäß AAV 5a wurden 191 mg (290 μmol) Allylester **13c** mit 33.5 mg (29.0 μmol) Pd(PPh₃)₄ und 30.3 μL (350 μmol) Morpholin in 5.8 mL abs. THF umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung wurde das Rohprodukt direkt weiter umgesetzt.

Gemäß AAV 6 wurde die erhaltene Säure mit 58.9 mg (290 μmol) PFP und 61.3 mg (320 μmol) EDC·HCl in 2.9 mL abs. DCM umgesetzt. Der Aktivester wurde wässrig aufgearbeitet, in 2.3 mL abs. DCM gelöst und mit 0.6 mL TFA umgesetzt. Nach vollständiger Boc-Entschützung (DC-Kontrolle, 2.5 h) wurde die Rohlösung mit 4.4 mL abs. DCM verdünnt und zur Macrolactamisierung über ca. 2 h zu 116 mL CHCl₃/ges. NaHCO₃ (7:1) getropft. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE 1:1, 3:7) konnten 18.5 mg (38.0 μmol, 13 % d. Th.) des Macrocyclus **14c** als gelbliches Öl isoliert werden.

R_f = 0.20 (PE/EE 3:7)



14c

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.18 (d, ³J_{16,15} = 7.0 Hz, 3 H, 16-H), 1.19 (d, ³J_{2,1} = 6.2 Hz, 3 H, 2-H), 1.22-1.39 (sh, 4 H, 17-H, 18-H), 1.42 (d, ³J_{7,6} = 6.8 Hz, 3 H, 7-H), 1.62 (s, 3 H, 22-H), 1.97 (td, ³J_{19,18} = ³J_{19,20} = 7.5 Hz, 2 H, 19-H), 2.10-2.49 (sh, 4 H, 23-H, 24-H), 3.11 (s, 3 H, 4-H), 3.33 (m, 1 H, 6-H), 3.49 (m, 1 H, 13-H_a), 4.13 (m, 1 H, 13-H_b), 4.90 (m, 1 H, 1-H), 4.96 (t, ³J_{20,19} = 6.8 Hz, 1 H, 20-H), 5.09-5.19 (sh, 2 H, 5-H, 16-H), 6.24 (bs, 1 H, NH_b), 6.77 (d, ³J_{NH_a,1} = 6.6 Hz, 1 H, NH_a), 7.19-7.33 (sh, 5 H, 9-H, 10-H, 11-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 16.7 (q, C-22), 18.1, 18.7 (2 q, C-2, C-7), 19.9 (q, C-16), 25.4 (t, C-17), 27.4 (t, C-19), 33.6 (q, C-4), 34.2 (t, C-24), 35.5 (2 t, C-18, C-23), 36.7 (d, C-6), 41.4 (t, C-13), 46.3 (d, C-1), 72.3 (d, C-15), 124.7 (d, C-20), 126.9 (d, C-11), 128.0 (d, C-9), 128.5 (d, C-10), 133.7 (s, C-21), 142.5 (s, C-8), 168.3, 169.1, 171.5 (3 s, C-3, C-12, C-14), 175.2 (s, C-25).

Das Signal für C-5 liegt im Grundrauschen des ¹³C-NMR-Spektrums.

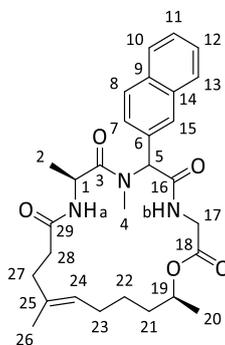
HRMS (CI): C₂₇H₃₉N₃O₅⁺ [M+H]⁺ berechnet: 485.6250 gefunden: 485.2869

(S)-N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl-(N-methyl-naphthylglycyl)-glycin-(2S,6E)-10-carboxy-7-methyl-dec-6-en-2-ylester (14d)

Gemäß AAV 5a wurden 197 mg (296 μmol) Allylester **13d** in 5.9 mL abs. THF gelöst und mit 34.2 mg (29.6 μmol) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ und 51.2 μL (592 μmol) Morpholin umgesetzt. Das Rohprodukt wurde nach wässriger Aufarbeitung direkt weiter umgesetzt.

Gemäß AAV 6 wurden 185 mg (296 μmol) der Rohsäure mit 60.0 mg (326 μmol) PFP und 62.5 mg (326 μmol) EDC·HCl in 3.0 mL abs. DCM umgesetzt. Der Aktivester wurde wässrig aufgearbeitet, mit 2.4 mL abs. DCM verdünnt und die Lösung mit 0.6 mL TFA versetzt. Nach vollständiger Boc-Entschützung wurde mit 4.4 mL abs. DCM verdünnt und die Rohlösung über ca. 2.5 h zu 118 mL CHCl_3 /ges. NaHCO_3 (7:1) getropft. Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE 3:7) lieferten 20.1 mg (39.6 μmol , 13 % d. Th., 1:1 *dr*) des gewünschten Macrocyclus **14d** als gelbliches Öl.

R_f = 0.18 (PE/EE 3:7)



14d

Diastereomerengemisch

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.21-1.29 (m, 3 H, 20-H), 1.29-1.59 (sh, 7 H, 2-H, 21-H, 22-H), 1.60, 1.68 (s, 3 H, 26-H), 2.01 (m, 2 H, 23-H), 2.14-2.60 (sh, 4 H, 27-H, 28-H), 2.96, 2.99 (s, 3 H, 4-H), 3.72 (m, 1 H, 17-H_a), 4.54 (m, 1 H, 17-H_b), 4.73-5.27 (sh, 3 H, 1-H, 19-H, 24-H), 6.39 (m, 1 H, NH_a), 6.54, 6.58 (s, 1 H, 5-H), 7.32-7.42 (sh, 2 H, 7-H, NH_b), 7.47-7.55 (sh, 2 H, 11-H, 12-H), 7.81-7.90 (sh, 3 H, 8-H, 10-H, 13-H), 7.98, 7.00 (s, 1 H, 15-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 15.6 (q, C-26), 17.3, 17.5 (q, C-2), 20.5, 20.8 (q, C-20), 23.8, 24.2 (t, C-21), 26.8, 27.3 (t, C-23), 32.2 (q, C-4), 33.5 (t, C-28), 35.0 (t, C-27), 36.4 (t, C-22), 41.6 (t, C-17), 45.9, 46.2 (d, C-1), 61.3 (d, C-5), 71.3, 71.7 (d, C-19), 117.0, 117.1 (d, C-24), 126.0, 126.4, 126.6 (3 d, C-7, C-11, C-12), 127.1, 127.2, 127.5, 127.6 (3 d, C-8, C-10, C-13), 128.2, 128.4 (d, C-15), 131.7, 132.9, 133.2, 133.6 (4 s, C-6, C-9, C-14, C-25), 168.5, 168.6, 168.7, 169.2 (3 s, C-3, C-16, C-18), 173.5 (s, C-29).

HRMS (CI): $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_5^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

berechnet: 508.2806

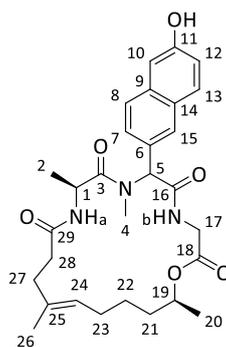
gefunden: 508.2824

(S)-N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl-(N-methyl-(6-allyloxynaphthyl)-glycyl)-glycin-(2S,6E)-10-carboxy-7-methyl-dec-6-en-2-ylester (14e)

Gemäß AAV 5a wurden 200 mg (277 μmol) Allylester **13e** mit 32.4 mg (28.0 μmol) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ und 47.9 μL (554 μmol) Morpholin in 5.5 mL abs. THF umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung wurde die Säure ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt.

Gemäß AAV 6 wurden 151 mg (236 μmol) der erhaltenen Säure zunächst mit 27.2 μL (260 μmol) PFP und 49.9 mg (260 μmol) EDC·HCl in 2.4 mL abs. DCM umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung wurde der PFP-Ester mit 1.9 mL abs. DCM verdünnt und mit 0.5 mL TFA versetzt. Nach vollständiger Boc-Entschützung wurde mit 3.5 mL abs. DCM verdünnt und die Lösung über ca. 1.5 h zu 94.4 mL $\text{CHCl}_3/\text{ges. NaHCO}_3$ (7:1) getropft. Wässrige Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PE/EE 3:7) lieferten 56.7 mg (108 μmol , 46% d. Th., 67:33 *dr*) des gewünschten Macrocyclus **14e** als gelbes Öl.

R_f = 0.19 (D1), 0.13 (D2) (PE/EE 3:7)



14e

Diastereomer 1

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.23 (d, $^3J_{20,19}$ = 6.5 Hz, 3 H, 20-H), 1.29-1.65 (sh, 4 H, 21-H, 22-H), 1.36 (d, $^3J_{1,2}$ = 6.8 Hz, 3 H, 2-H), 1.61 (s, 3 H, 26-H), 2.08 (m, 2 H, 23-H), 2.28-2.54 (sh, 4 H, 27-H, 28-H), 2.92 (s, 3 H, 4-H), 3.69 (dd, $^2J_{17a,17b}$ = 17.3 Hz, $^3J_{17a,\text{NHb}}$ = 4.0 Hz, 1 H, 17-H_a), 4.44 (dd, $^2J_{17b,17a}$ = 17.3 Hz, $^3J_{17b,\text{NHb}}$ = 7.5 Hz, 1 H, 17-H_b), 4.85 (qd, $^3J_{1,2}$ = $^3J_{1,\text{NHa}}$ = 7.0 Hz, 1 H, 1-H), 5.10 (sh, 1 H, 19-H), 5.57 (t, $^3J_{24,23}$ = 6.5 Hz, 1 H, 24-H), 6.01 (s, 1 H, 5-H), 6.60 (bs, 1 H, NH_b), 7.13 (s, 1 H, 10-H), 7.19 (d, $^3J_{12,13}$ = 8.5 Hz, 1 H, 12-H), 7.38 (m, 1 H, 7-H), 7.53 (d, $^3J_{8,7}$ = 8.8 Hz, 1 H, 8-H), 7.61 (d, $^3J_{13,12}$ = 8.5 Hz, 1 H, 13-H), 7.71 (s, 1 H, 15-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 14.9 (q, C-26), 18.2 (q, C-2), 19.3 (q, C-20), 24.3 (t, C-22), 26.7 (t, C-23), 32.2 (q, C-4), 32.6 (t, C-28), 34.8 (t, C-27), 35.6 (t, C-21), 42.2 (t, C-17), 46.5 (d, C-1), 62.2 (d, C-5), 68.8 (t, C-33), 72.8 (d, C-19), 109.3 (d, C-10), 119.2 (d, C-12), 126.9 (d, C-7), 127.1 (d, C-8), 128.1 (d, C-24), 128.3 (d, C-15), 128.8 (s, C-6, C-9, C-14, C-25), 129.9 (d, C-13), 132.0, 133.4, 134.5 (3 s, C-6, C-9, C-14, C-25), 155.5 (s, C-11), 168.8, 169.9, 172.6 (4 s, C-3, C-16, C-18, C-29).

Diastereomer 2 (ausgewählte Signale)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.25 (m, 3 H, 20-H), 1.39 (d, $^3J_{1,2}$ = 6.8 Hz, 3 H, 2-H), 1.64 (s, 3 H, 26-H), 3.82 (m, 1 H, 17-H_a), 5.10 (t, $^3J_{24,23}$ = 7.0 Hz, 1 H, 24-H).

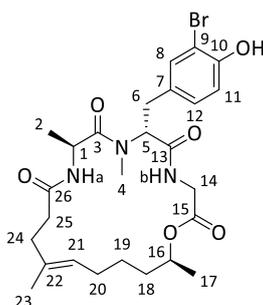
HRMS (CI): $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_6^+$ [M]⁺ berechnet: 523.2682 gefunden: 523.2691

(S)-(N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl)-(R)-(3-bromo-N-methyl-tyrosyl)-glycin-(2S,6E)-10-carboxy-7-methyl-dec-6-en-2-ylester (14f)

Gemäß AAV 5a wurden 143 mg (187 μmol) Depsipeptid **13f** mit 22.0 mg (19.0 μmol) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ und 32.4 μL (374 μmol) Morpholin in 3.8 mL abs. THF umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung wurde die Säure ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt.

Gemäß AAV 6 wurden 110 mg (160 μmol) der erhaltenen Säure in 1.6 mL abs. DCM gelöst und mit 32.4 mg (176 μmol) PFP und 33.7 mg (176 μmol) EDC·HCl umgesetzt. Der Aktivester wurde wässrig aufgearbeitet, in 1.3 mL abs. DCM gelöst und mit 0.3 mL TFA versetzt. Nach vollständiger Boc-Abspaltung wurde die Reaktionslösung mit 2.4 mL abs. DCM verdünnt und über ca. 60 min zu 64 mL $\text{CHCl}_3/\text{ges. NaHCO}_3$ (7:1) getropft. Wässrige Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PE/EE 3:7) lieferten 6.6 mg (12.0 μmol , 9 % d. Th.) des gewünschten Macrocyclus **14f** als gelbes Öl.

$R_f = 0.30$ (PE/EE 3:7)



14f

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.22$ (d, $^3J_{17,16} = 6.0$ Hz, 3 H, 17-H), 1.24-1.46 (sh, 4 H, 18-H, 19-H), 1.27 (d, $^3J_{2,1} = 7.0$ Hz, 3 H, 2-H), 1.57 (s, 3 H, 23-H), 1.91 (td, $^3J_{20,19} = ^3J_{20,21} = 7.0$ Hz, 2 H, 20-H), 2.26-2.46 (sh, 4 H, 24-H, 25-H), 2.94 (s, 3 H, 4-H), 2.98 (m, 1 H, 6-H_a), 3.22 (dd, $^2J_{6b,6a} = 14.8$ Hz, $^3J_{6b,5} = 3.5$ Hz, 1 H, 6-H_b), 3.84 (dd, $^2J_{14a,14b} = 17.3$ Hz, $^3J_{14a,\text{NHb}} = 5.4$ Hz, 1 H, 14-H_a), 4.38 (dd, $^2J_{14b,14a} = 17.4$ Hz, $^3J_{14b,\text{NHb}} = 7.6$ Hz, 1 H, 14-H_b), 4.43 (qd, $^3J_{1,2} = ^3J_{1,\text{NH}_a} = 6.6$ Hz, 1 H, 1-H), 4.74 (m, 1 H, 5-H), 4.81 (qt, $^3J_{16,17} = ^3J_{16,18} = 7.0$ Hz, 1 H, 16-H), 5.02 (t, $^3J_{21,20} = 6.7$ Hz, 1 H, 21-H), 6.15 (d, $^3J_{\text{NH}_a,1} = 5.1$ Hz, 1 H, NH_a), 6.92 (m, 1 H, 11-H), 7.02 (dd, $^3J_{12,11} = 8.2$ Hz, $^4J_{12,8} = 2.2$ Hz, 1 H, 12-H), 7.30 (d, $^4J_{8,12} = 2.2$ Hz, 1 H, 8-H), 6.88 (m, 1 H, NH_b).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.1$ (q, C-23), 18.3 (q, C-2), 19.7 (q, C-17), 24.2 (t, C-19), 25.9 (t, C-20), 29.2 (q, C-4), 32.8 (t, C-6), 33.6 (t, C-25), 34.2 (t, C-24), 35.4 (t, C-18), 41.8 (t, C-14), 44.5 (d, C-1), 62.4 (d, C-5), 71.1 (d, C-16), 72.9 (s, C-28), 110.4 (s, C-9), 125.5 (d, C-21), 129.5 (d, C-12), 129.7 (t, C-11), 130.5 (s, C-22), 132.8 (d, C-8), 133.8 (s, C-7), 152.2 (s, C-10), 169.1, 169.2, 173.3, 173.4 (4s, C-3, C-13, C-15, C-26).

$[\alpha]_D^{20} = -21.3$ (c=1.0, CHCl_3)

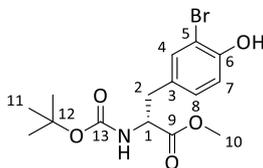
HRMS (CI): $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{BrN}_3\text{O}_6^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet: 566.1860 gefunden: 566.1859

(*R*)-*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-3-bromo-tyrosin-methylester (15)

Zu einer Suspension von 15.2 g (83.8 mmol, 1.0 Äq.) D-Tyr in 70 mL Eisessig wurden nacheinander 41.0 mL (167 mmol, 2.0 Äq.) HBr in Eisessig (33 %) und 4.65 mL (90.7 mmol, 1.1 Äq.) Brom in 31 mL Eisessig getropft. Nach Rühren über Nacht wurde der hellgelbe Niederschlag abgesaugt und mit AcOH und Et₂O gewaschen und anschließend im HV getrocknet. Es konnten 24.6 g (72.1 mmol, 86 % d. Th.) des Bromtyrosins gewonnen werden. Das Bromtyrosin wurde im nächsten Schritt in 144 mL MeOH gelöst, mit 6.27 mL (86.5 mmol, 1.2 Äq.) Thionylchlorid versetzt und über Nacht gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels und Trocknen im HV wurde das Rohprodukt in 169 mL abs. DCM suspendiert und bei 0 °C mit 20.1 mL (128 mmol, 2.0 Äq.) Net_3 versetzt. Nach 45 min wurden 17.5 g (70.4 mmol, 1.1 Äq.)

Boc₂O zugegeben und die Reaktionslösung über Nacht gerührt. Die organische Phase wurde mit 1 M KHSO₄-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EE 9:1, 85:15, 75:25, 6:4, 1:1) lieferte 16.8 g (44.9 mmol, 61 % d. Th.) des geschützten Bromtyrosins **15** als gelben Schaum.

R_f = 0.45 (PE/EE 1:1)



15

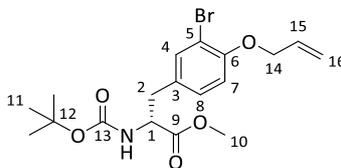
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.44 (s, 9 H, 11-H), 2.96 (dd, ²J_{2a,2b} = 13.9 Hz, ³J_{2a,1} = 6.0 Hz, 1 H, 2-H_a), 3.06 (dd, ²J_{2b,2a} = 14.1 Hz, ³J_{2b,1} = 5.4 Hz, 1 H, 2-H_b), 3.73 (s, 3 H, 10-H), 4.53 (dt, ³J_{1,NH} = ³J_{1,2} = 6.6 Hz, 1 H, 1-H), 5.01 (d, ³J_{NH,1} = 7.1 Hz, 1 H, NH), 5.50 (s, 1 H, OH), 6.94 (d, ³J_{7,8} = 8.2 Hz, 1 H, 7-H), 6.99 (dd, ³J_{8,7} = 8.4 Hz, ⁴J_{8,4} = 1.4 Hz, 1 H, 8-H), 7.24 (m, 1 H, 4-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 28.3 (q, C-11), 37.2 (t, C-2), 52.3 (q, C-10), 54.4 (d, C-1), 80.1 (s, C-12), 110.1 (s, C-5), 116.0 (d, C-7), 130.0 (d, C-8), 132.6 (d, C-4), 141.6 (s, C-3), 151.3, 153.2 (2 s, C-6, C-13), 172.1 (s, C-9).

(R)-N-tert-Butoxycarbonyl-O-allyl-3-bromo-tyrosin-methylester (**16**)

Es wurden 9.55 g (25.5 mmol, 1.0 Äq.) Bromtyrosin-Derivat **15** in 51 mL abs. DMF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nacheinander wurden 4.23 g (30.6 mmol, 1.2 Äq.) K₂CO₃ und 2.64 mL (30.6 mmol, 1.2 Äq.) Allylbromid zugegeben und die Reaktionslösung über Nacht auf RT erwärmt. Nach Verdünnen mit H₂O und Et₂O wurde die wässrige Phase dreimal mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit H₂O gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE 9:1, 85:15, 8:2) konnten 10.5 g (25.5 mmol, quant.) des allylgeschützten Tyrosins **16** isoliert werden.

R_f = 0.47 (PE/EE 7:3)



16

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.44 (s, 9 H, 11-H), 2.95 (dd, ²J_{2a,2b} = 13.6 Hz, ³J_{2a,1} = 5.5 Hz, 1 H, 2-H_a), 3.06 (dd, ²J_{2b,2a} = 13.9 Hz, ³J_{2b,1} = 5.5 Hz, 1 H, 2-H_b), 3.73 (s, 3 H, 10-H), 4.52 (m, 1 H, 1-H), 4.59 (d, ³J_{14,15} = 4.9 Hz, 2 H, 14-H), 4.99 (d, ³J_{NH,1} = 7.6 Hz, 1 H, NH), 5.31 (d, ³J_{16cis,15} = 10.5 Hz, 1 H, 16-H_{cis}), 5.48 (dd, ³J_{16trans,15} = 17.2 Hz, ²J_{16trans,16cis} = 1.2 Hz, 1 H, 16-H_{trans}), 6.06 (ddt, ³J_{15,16trans} = 16.9 Hz, ³J_{15,16cis} = 10.6 Hz, ³J_{15,14} = 5.1 Hz, 1 H, 15-H), 6.82 (d, ³J_{7,8} = 8.3 Hz, 1 H, 7-H), 7.01 (dd, ³J_{8,7} = 8.3 Hz, ⁴J_{8,4} = 2.0 Hz, 1 H, 8-H), 7.32 (m, 1 H, 4-H).

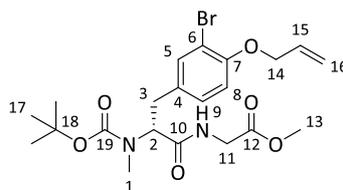
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 28.3 (q, C-11), 37.1 (t, C-2), 52.3 (q, C-10), 54.4 (d, C-1), 69.7 (t, C-14), 80.0 (s, C-12), 112.2 (s, C-5), 113.5 (d, C-7), 117.7 (t, C-16), 129.1 (d, C-8), 129.8 (s, C-3), 132.6 (d, C-4), 134.2 (d, C-15), 154.0, 155.0 (2 s, C-6, C-13), 172.1 (s, C-9).

(R)-N-tert-Butoxycarbonyl-(O-allyl-3-bromo-N-methyl-tyrosyl)-glycin-methylester (18)

Gemäß AAV 2 wurden 19.2 g (46.4 mmol) Bromtyrosin **16** in 406 mL THF/MeOH (3:1) gelöst und mit 2.10 g (48.7 mmol) LiOH·H₂O in 102 mL H₂O umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung wurde die Säure in 139 mL abs. THF gelöst, auf 0 °C gekühlt und portionsweise mit 11.2 g (278 mmol, 6.0 Äq.) NaH (60 % in Paraffinöl) versetzt. Anschließend wurden 23.2 mL (370 mmol, 8.0 Äq.) MeI langsam zugetropft und die Reaktionslösung über Nacht auf RT erwärmt. Zur Aufarbeitung wurde zunächst mit EE verdünnt und vorsichtig mit H₂O hydrolysiert. Nach Ansäuern der Lösung mit 1 M HCl-Lösung wurde die organische Phase dreimal mit EE extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE 8:2) konnten 13.7 g (33.0 mmol, 72 % d. Th.) der Säure **17** als gelbes Öl gewonnen werden.

Gemäß AAV 7 wurden 3.34 g (8.07 mmol) der erhaltenen Säure **17** mit 1.12 g (8.88 mmol) HCl·GlyOMe in 48 mL abs. DCM gelöst und mit 2.92 mL (17.0 mmol) DIPEA und 2.84 mg (8.88 mmol) TBTU umgesetzt. Wässrige Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PE/EE 6:4) lieferten 3.73 g (7.70 mmol, 95 % d. Th.) des bromierten Dipeptids **18** als weißen Schaum.

R_f = 0.13 (PE/EE 6:4)

**18***Hauptrotamer*

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.41 (s, 9 H, 17-H), 2.76 (s, 3 H, 1 H), 2.89 (m, 1 H, 3-H_a), 3.30 (m, 1 H, 3-H_b), 3.75 (s, 3 H, 13-H), 3.87 (m, 1 H, 11-H_a), 4.16 (m, 1 H, 11-H_b), 4.57 (d, ³J_{14,15} = 5.0 Hz, 1 H, 14-H), 4.91 (m, 1 H, 2-H), 5.30 (ddt, ³J_{16cis,15} = 10.5 Hz, ²J_{16cis,16trans} = ⁴J_{16cis,14} = 1.5 Hz, 1 H, 16-H_{cis}), 5.47 (ddt, ³J_{16trans,16cis} = 17.3 Hz, ²J_{16trans,16cis} = ⁴J_{16trans,14} = 1.5 Hz, 1 H, 16-H_{trans}), 6.05 (ddt, ³J_{15,16trans} = 17.3 Hz, ³J_{15,16cis} = 10.5 Hz, ³J_{15,14} = 5.3 Hz, 1 H, 15-H), 6.68 (bs, 1 H, NH), 6.80 (d, ³J_{8,9} = 8.3 Hz, 1 H, 8-H), 7.12 (d, ³J_{9,8} = 7.8 Hz, 1 H, 9-H), 7.40 (d, ⁴J_{5,9} = 2.2 Hz, 1 H, 5-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 28.2 (q, C-17), 30.9 (q, C-1), 32.7 (t, C-3), 41.1 (t, C-11), 47.4 (q, C-13), 59.4 (d, C-2), 67.8 (t, C-14), 80.7 (s, C-18), 110.0 (s, C-6), 113.6 (d, C-8), 117.7 (t, C-16), 128.9 (d, C-9), 131.6 (s, C-4), 132.6 (d, C-15), 133.7 (d, C-5), 153.3, 155.4 (2 s, C-7, C-19), 170.0 (2 s, C-10, C-12).

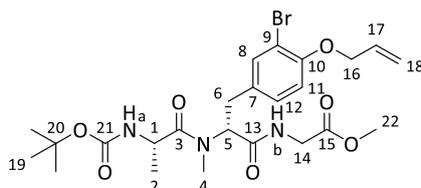
Nebenrotamer (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.34 (s, 9 H, 17-H), 2.80 (s, 3 H, 1 H), 4.01 (m, 1 H, 11-H), 4.78 (m, 1 H, 2-H), 6.40 (bs, 1 H, NH), 7.04 (m, 1 H, 9-H).

(S)-(N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl)-(R)-(O-allyl-3-bromo-N-methyl-tyrosyl)-glycin-methylester (19)

Gemäß AAV 8a wurden 1.90 g (4.02 mmol) Dipeptid **18** mit 10.1 mL (40.2 mmol) HCl/Dioxan (4 M) umgesetzt. Das freie Amin wurde anschließend gemäß AAV 11 mit 836 mg (4.42 mmol) Boc-L-Alanin in 16.1 mL abs. DCM mit 2.18 mL (12.5 mmol) DIPEA und 2.30 g (4.42 mmol) PyBOP umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE 1:1) konnten 1.70 g (3.06 mmol, 76 % d. Th.) des Tripeptids **19** als weißer Schaum isoliert werden.

$R_f = 0.15$ (PE/EE 1:1)



19

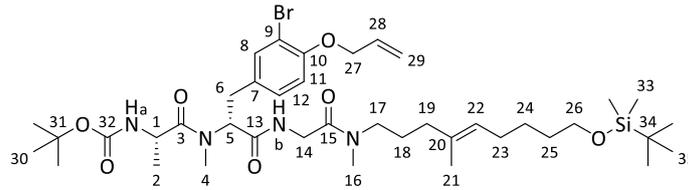
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.00$ (d, $^3J_{2,1} = 6.8$ Hz, 3 H, 2-H), 1.41 (s, 9 H, 19-H), 2.91 (dd, $^2J_{6a,6b} = 15.3$ Hz, $^3J_{6a,5} = 11.0$ Hz, 1 H, 6- H_a), 2.94 (s, 3 H, 4-H), 3.36 (dd, $^2J_{6b,6a} = 15.1$ Hz, $^3J_{6b,5} = 5.3$ Hz, 1 H, 6- H_b), 3.74 (s, 3 H, 22-H), 3.85 (dd, $^2J_{14a,14b} = 17.6$ Hz, $^3J_{14,\text{NHb}} = 5.0$ Hz, 1 H, 14- H_a), 4.15 (m, 1 H, 14- H_b), 4.44 (dq, $^3J_{1,\text{NHa}} = ^3J_{1,2} = 6.8$ Hz, 1 H, 1-H), 4.57 (d, $^3J_{16,17} = 5.0$ Hz, 2 H, 16-H), 5.20 (d, $^3J_{\text{NHa},1} = 7.0$ Hz, 1 H, NH_a), 5.29 (dd, $^3J_{18\text{cis},17} = 10.8$ Hz, $^2J_{18\text{cis},18\text{trans}} = 1.5$ Hz, 1 H, 18- H_{cis}), 5.45 (dd, $^3J_{18\text{trans},17} = 17.3$ Hz, $^2J_{18\text{trans},18\text{cis}} = 1.5$ Hz, 1 H, 18- H_{trans}), 5.56 (dd, $^3J_{5,6a} = 10.6$ Hz, $^3J_{5,6b} = 5.5$ Hz, 1 H, 5-H), 6.03 (ddt, $^3J_{17,18\text{trans}} = 17.1$ Hz, $^3J_{17,18\text{cis}} = 10.6$ Hz, $^3J_{17,16} = 5.3$ Hz, 1 H, 17-H), 6.79 (d, $^3J_{11,12} = 8.3$ Hz, 1 H, 11-H), 6.93 (m, 1 H, NH_b), 7.08 (dd, $^3J_{12,11} = 8.6$ Hz, $^4J_{12,8} = 2.0$ Hz, 1 H, 12-H), 7.35 (d, $^4J_{8,12} = 2.0$ Hz, 1 H, 8-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.2$ (q, C-2), 28.3 (q, C-19), 30.9 (q, C-4), 32.1 (t, C-6), 41.1 (t, C-14), 46.6 (d, C-1), 52.3 (q, C-22), 56.9 (d, C-5), 69.7 (t, C-16), 80.0 (s, C-20), 112.0 (s, C-9), 113.6 (d, C-11), 117.7 (t, C-18), 128.6 (d, C-12), 130.6 (s, C-7), 132.5 (d, C-8), 133.4 (d, C-17), 153.7, 155.9 (2 s, C-10, C-21), 169.9, 171.4, 175.2 (3 s, C-3, C-13, C-15).

(S)-(N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl)-(R)-(O-allyl-3-bromo-N-methyl-tyrosyl)-glycin-N-methyl-(4E)-9-(tert-butyldimethylsiloxy)-4-methyl-non-4-en-1-amid (21a)

Gemäß AAV 9 wurden 265 mg (885 μmol) Amin-Polyketid **11** und 437 mg (805 μmol) Tripeptidsäure **20** in 6.4 mL abs. DCM gelöst und mit 288 μL (1.69 mmol) DIPEA, 120 mg (885 μmol) HOBt und 185 mg (966 μmol) EDC-HCl in 3.2 mL abs. DCM umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und RP-Säulenchromatographie (C18, 4g, MeCN 0-100%) konnten 498 mg (605 μmol , 75 % d. Th.) des gewünschten Produkts **21a** als farbloses Öl isoliert werden.

$R_f = 0.19$ (PE/EE 1:1)

**21a***Hauptrotamer*

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.05 (s, 6 H, 33-H), 0.90 (s, 9 H, 35-H), 0.98 (d, ³J_{2,1} = 6.2 Hz, 3 H, 2-H), 1.38 (m, 2 H, 24-H), 1.42 (s, 9 H, 30-H), 1.52 (m, 2 H, 25-H), 1.58-1.68 (sh, 5 H, 18-H, 21-H,), 1.94-2.03 (sh, 4 H, 19-H, 23-H), 2.91-2.99 (sh, 7 H, 4-H, 6-H_a, 16-H), 3.18 (t, ³J_{17a,18} = 7.8 Hz, 1 H, 17-H_a), 3.26-3.38 (sh, 2 H, 6-H_b, 17-H_b), 3.61 (t, ³J_{26,25} = 6.5 Hz, 2 H, 26-H), 3.92 (m, 1 H, 14-H_a), 4.09 (m, 1 H, 14-H_b), 4.50 (dq, ³J_{1,NH} = ³J_{1,2} = 6.7 Hz, 1 H, 1-H), 4.57 (d, ³J_{27,28} = 4.9 Hz, 2 H, 27-H), 5.14 (m, 1 H, 22-H), 5.29 (d, ³J_{29cis,28} = 10.8 Hz, 1 H, 29-H_{cis}), 5.45 (dd, ³J_{29trans,28} = 17.2 Hz, ²J_{29trans,29cis} = 1.4 Hz, 1 H, 29-H_{trans}), 5.49 (m, 1 H, 5-H), 6.03 (ddt, ³J_{28,29trans} = 17.2 Hz, ³J_{28,29cis} = 10.7 Hz, ³J_{28,27} = 5.5 Hz, 1 H, 28-H), 6.79 (d, ³J_{11,12} = 8.4 Hz, 1 H, 11-H), 7.00 (bs, 1 H, NH_b), 7.08 (dd, ³J_{12,11} = 8.4 Hz, ⁴J_{12,8} = 1.9 Hz, 1 H, 12-H), 7.37 (d, ⁴J_{8,12} = 1.8 Hz, 1 H, 8-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -5.3 (q, C-33), 15.9 (q, C-21), 18.4 (q, s, C-2, C-34), 26.0 (2 t, q, C-18, C-24, C-35), 27.6 (t, C-23), 28.3 (q, C-30), 32.5 (q, t, C-4, C-25), 32.6 (t, C-6), 34.1 (q, C-16), 36.8 (t, C-19), 41.3 (t, C-14), 46.7 (d, C-1), 48.1 (t, C-17), 57.1 (d, C-5), 63.1 (t, C-26), 69.7 (t, C-27), 79.5 (s, C-31), 112.2 (s, C-9), 113.6 (d, C-11), 117.7 (t, C-29), 125.1 (d, C-22), 128.7 (d, C-12), 130.7 (s, C-7), 132.6 (d, d, C-8, C-28), 133.6 (s, C-20), 153.7 (s, C-10), 169.4, 171.3, 174.2 (4 s, C-3, C-13, C-15, C-32).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.97 (d, ³J_{2,1} = 6.5 Hz, 3 H, 2-H), 3.60 (t, ³J_{26,25} = 6.4 Hz, 2 H, 26-H), 6.81 (d, 1 H, 11-H), 7.12 (dd, 1 H, 12-H).

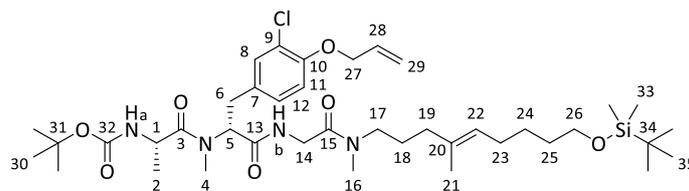
[α]_D²⁰ = + 23.4 (c=1.0, CHCl₃)

(S)-(N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl)-(R)-(O-allyl-3-chloro-N-methyl-tyrosyl)-glycin-N-methyl-(4E)-9-(tert-butyl dimethylsiloxy)-4-methyl-non-4-en-1-amid (21b)

Gemäß AAV 9 wurden 265 mg (885 μmol) Amin **11** mit 401 mg (805 μmol) (S)-(N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl)-(R)-(O-allyl-3-bromo-N-methyl-tyrosyl)-glycin^[12] in 6.4 mL abs. DCM gelöst und mit 288 μL (1.69 mmol) DIPEA, 120 mg (885 μmol) HOBt und 185 mg (966 μmol) EDC·HCl in 3.2 mL abs. DCM umgesetzt. Wässrige Aufarbeitung und RP-Säulenchromatographie (C18, 4 g, MeCN 0-100 %) lieferten 533 mg (684 μmol, 85 % d. Th.) des gewünschten Produkts **21b** als gelbes Öl.

R_f = 0.24 (PE/EE 1:1)

LC-MS: Luna (0.6 mL/min, 236 nm) MeCN/H₂O + 1 % HCO₂H 10:90-100:0 in 8 min, t_R = 16.91 min



21b

Hauptrotamer

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.05 (s, 6 H, 33-H), 0.90 (s, 9 H, 35-H), 0.97 (d, ³J_{2,1} = 6.6 Hz, 3 H, 2-H), 1.37 (tt, ³J_{24,23} = ³J_{24,25} = 7.3 Hz, 2 H, 24-H), 1.42 (s, 9 H, 30-H), 1.51 (m, 2 H, 25-H), 1.59 (s, 3 H, 21-H), 1.68 (m, 2 H, 18-H), 1.93-2.05 (sh, 4 H, 19-H, 23-H), 2.91-2.98 (sh, 7 H, 4-H, 6-H_a, 16-H), 3.18 (t, ³J_{17a,18} = 7.7 Hz, 1 H, 17-H_a), 3.25-3.42 (sh, 2 H, 6-H_b, 17-H_b), 3.60 (t, ³J_{26,25} = 6.5 Hz, 2 H, 26-H), 3.92 (m, 1 H, 14-H_a), 4.09 (m, 1 H, 14-H_b), 4.49 (dq, ³J_{1,NH} = ³J_{1,2} = 7.0 Hz, 1 H, 1-H), 4.57 (dt, ³J_{27,28} = 5.2 Hz, ⁴J_{27,29} = 1.5 Hz, 2 H, 27-H), 5.13 (t, ³J_{22,23} = 7.1 Hz, 1 H, 22-H), 5.29 (dd, ³J_{29cis,28} = 10.5 Hz, ²J_{29cis,29trans} = 1.4 Hz, 1 H, 29-H_{cis}), 5.43 (dd, ³J_{29trans,28} = 17.2 Hz, ²J_{29trans,29cis} = 1.5 Hz, 1 H, 29-H_{trans}), 5.46-5.55 (sh, 2 H, 5-H, NH_a), 6.04 (ddt, ³J_{28,29trans} = 17.2 Hz, ³J_{28,29cis} = 10.5 Hz, ³J_{28,27} = 5.2 Hz, 1 H, 28-H), 6.82 (d, ³J_{11,12} = 8.4 Hz, 1 H, 11-H), 7.00 (bs, 1 H, NH_b), 7.03 (dd, ³J_{12,11} = 8.4 Hz, ⁴J_{12,8} = 2.1 Hz, 1 H, 12-H), 7.19 (d, ⁴J_{8,12} = 2.1 Hz, 1 H, 8-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -5.3 (q, C-33), 15.9 (q, C-21), 18.3 (q, s, C-2, C-34), 26.0 (2 t, q, C-18, C-24, C-35), 27.6 (t, C-23), 28.3 (q, C-30), 31.0 (q, C-4), 32.5 (2 t, C-6, C-25), 34.1 (q, C-16), 36.5 (t, C-19), 41.3 (t, C-14), 46.7 (d, C-1), 48.1 (t, C-17), 57.0 (d, C-5), 63.1 (t, C-26), 69.7 (t, C-27), 79.5 (s, C-31), 113.6 (d, C-11), 117.8 (t, C-29), 122.8 (s, C-9), 125.1 (d, C-22), 127.9 (d, C-12), 130.2 (s, C-7), 130.5 (d, C-8), 132.6 (d, C-28), 134.0 (s, C-20), 152.8 (s, C-10), 155.2 (s, C-32), 167.2, 169.5, 174.2 (3 s, C-3, C-13, C-15).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.05 (s, 6 H, 33-H), 0.96 (d, ³J_{2,1} = 6.6 Hz, 3 H, 2-H), 1.61 (s, 3 H, 21-H), 3.61 (t, ³J_{26,25} = 6.4 Hz, 2 H, 26-H), 5.15 (t, ³J_{22,23} = 7.4 Hz, 1 H, 22-H).

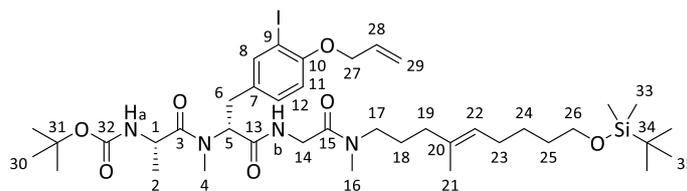
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 36.8 (t, C-19), 40.9 (t, C-14), 48.5 (t, C-17), 125.9 (d, C-22).

[α]_D²⁰ = +30.1 (c=1.0, CHCl₃)

HRMS (ESI): C₄₀H₆₈ClN₄O₇Si⁺ [M+H]⁺ berechnet: 779.4540 gefunden: 779.4572

(S)-(N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl)-(R)-(O-allyl-3-iodo-N-methyl-tyrosyl)-glycin-N-methyl-(4E)-9-(tert-butyl dimethylsiloxy)-4-methyl-non-4-en-1-amid (21c)

Gemäß AAV 9 wurden 109 mg (363 μmol) Amin **11** mit 197 mg (330 μmol) (S)-(N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl)-(R)-(O-allyl-3-iodo-N-methyl-tyrosyl)-glycin^[12] in 2.6 mL abs. DCM gelöst und mit 117 μL (690 μmol) DIPEA, 48.6 mg (360 μmol) HOBt und 75.9 mg (396 μmol) EDC·HCl in 1.3 mL abs. DCM umgesetzt. Wässrige Aufarbeitung und RP-Säulenchromatographie (C18, 4 g, MeCN 0-100 %) lieferten 206 mg (236 μmol, 72 % d. Th.) des gewünschten Produkts **21c**.



21c

Hauptrotamer

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.05 (s, 6 H, 33-H), 0.89 (s, 9 H, 35-H), 0.96 (m, 3 H, 2-H), 1.34 (m, 2 H, 24-H), 1.42 (s, 9 H, 30-H), 1.48-1.71 (sh, 7 H, 18-H, 21-H, 25-H), 1.93-2.04 (sh, 4 H, 19-H, 23-H), 2.89-2.99 (sh, 7 H, 4-H, 6-H_a, 16-H), 3.18 (t, ³J_{17,18} = 7.9 Hz, 1 H, 17-H_a), 3.25-3.41 (sh, 2 H, 6-H_b, 17-H_b), 3.62 (m, 2 H, 26-H), 3.91 (m, 1 H, 14-H_a), 4.08 (m, 1 H, 14-H_b), 4.49 (m, 1 H, 1-H), 4.57 (d, ³J_{27,28} = 4.7 Hz, 2 H, 27-H), 5.14 (m, 1 H, 22-H), 5.29 (dd, ³J_{29cis,28} = 10.4 Hz, ²J_{29cis,29trans} = 1.6 Hz, 1 H, 29-H_{cis}), 5.45 (m, 1 H, 5-H), 5.48 (dd, ³J_{29trans,28} = 17.3 Hz, ²J_{29trans,29cis} = 1.6 Hz, 1 H, 29-H_{trans}), 6.02 (ddt, ³J_{28,29trans} = 17.1 Hz, ³J_{28,29cis} = 10.1 Hz, ³J_{28,27} = 7.0 Hz, 1 H, 28-H), 6.70 (d, ³J_{11,12} = 8.2 Hz, 1 H, 11-H), 7.03 (m, 1 H, NH_b), 7.11 (dd, ³J_{12,11} = 8.5 Hz, ⁴J_{12,8} = 1.9 Hz, 1 H, 12-H), 7.58 (d, ⁴J_{8,12} = 1.9 Hz, 1 H, 8-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = -5.3 (q, C-33), 15.9 (q, C-21), 18.3 (q, s, C-2, C-34), 25.6, 26.0, 26.2 (2 t, q, C-18, C-24, C-35), 27.6 (t, C-23), 28.3 (q, C-30), 31.0 (q, C-4), 32.5 (2 t, C-6, C-25), 34.1 (q, C-16), 36.5 (t, C-19), 41.3 (t, C-14), 46.7 (d, C-1), 48.1 (t, C-17), 57.1 (d, C-5), 63.1 (t, C-26), 69.7 (t, C-27), 79.5 (s, C-31), 86.5 (s, C-9), 112.4 (d, C-11), 117.6 (t, C-29), 125.1 (d, C-22), 129.7 (d, C-12), 131.2 (s, C-7), 132.5 (d, C-18), 133.2 (s, C-20), 139.5 (d, C-8), 155.2, 156.0 (2 s, C-10, C-32), 167.0, 169.5, 174.2 (3 s, C-3, C-13, C-15).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.42 (s, 9 H, 30-H), 5.50 (dd, ³J_{29trans,28} = 17.0 Hz, ²J_{29trans,29cis} = 1.6 Hz, 1 H, 29-H_{trans}), 7.63 (d, ⁴J_{8,12} = 1.9 Hz, 1 H, 8-H).

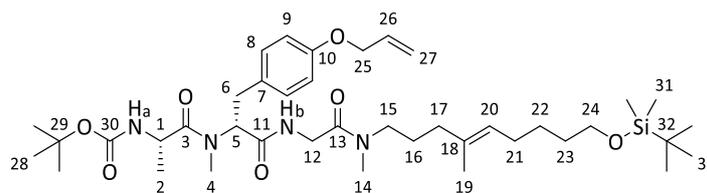
[α]_D²⁰ = -2.3 (c=0.5, CHCl₃)

HRMS (ESI): C₄₀H₆₈IN₄O₇Si⁺ [M+H]⁺ berechnet: 871.3896 gefunden: 871.3933

(S)-(N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl)-(R)-(O-allyl-N-methyl-tyrosyl)-glycin-N-methyl-(4E)-9-(tert-butyldimethylsiloxy)-4-methyl-non-4-en-1-amid (21d)

Gemäß AAV 9 wurden 263 mg (880 μmol) Amin **11** mit 371 mg (800 μmol) *(S)-(N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl)-(R)-(O-allyl-N-methyl-tyrosyl)-glycin*^[12] in 6.4 mL abs. DCM gelöst und mit 286 μL (1.68 mmol) DIPEA, 119 mg (880 μmol) HOBt und 184 mg (960 μmol) EDC·HCl in 3.2 mL abs. DCM umgesetzt. Wässrige Aufarbeitung und RP-Säulenchromatographie (C18, 4 g, MeCN 0-100 %) lieferten 547 mg (734 μmol, 92 % d. Th.) des gewünschten Produktes **21d** als gelbes Öl.

LC-MS: Luna (0.6 mL/min, 230 nm) MeCN/H₂O 9:1, t_R = 5.87 min



21d

Hauptrotamer

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.05 (s, 6 H, 31-H), 0.86-0.94 (sh, 12 H, 2-H, 33-H), 1.36 (m, 2 H, 22-H), 1.42 (s, 9 H, 28-H), 1.51 (m, 2 H, 23-H), 1.59 (s, 3 H, 19-H), 1.69 (m, 2 H, 16-H), 1.92-2.05 (sh, 4 H, 17-H, 21-H), 2.91-2.99 (sh, 7 H, 4-H, 6-H_a, 14-H), 3.18 (m, 1 H, 15-H_a), 3.27-3.42 (sh, 2 H, 6-H_b, 15-H_b), 3.61 (m, 2 H, 24-H), 3.93 (dd, ²J_{12a,12b} = 17.4 Hz, ³J_{12a,NHb} = 4.0 Hz, 1 H, 12-H_a), 4.09 (dd, ²J_{12b,12a} = 17.2 Hz, ³J_{12b,NHb} = 4.9 Hz, 1 H, 12-H_b), 4.47 (dq, ³J_{1,2} = ³J_{1,NH_a} = 7.0 Hz, 1 H, 1-H), 4.49 (dt, ³J_{25,26} = 5.3 Hz, ⁴J_{25,27} = 1.4 Hz, 2 H, 25-H), 5.14 (m, 1 H, 20-H), 5.27 (dd, ³J_{27cis,26} = 10.5 Hz, ²J_{27cis,27trans} = 1.3 Hz, 1 H, 27-H_{cis}), 5.38 (dd, ³J_{27trans,26} = 17.4 Hz, ²J_{27trans,27cis} = 1.7 Hz, 1 H, 27-H_{trans}), 5.46-5.54 (sh, 2 H, 5-H, NH_a), 6.02 (ddt, ³J_{26,27trans} = 17.2 Hz, ³J_{26,27cis} = 10.4 Hz, ³J_{26,25} = 5.1 Hz, 1 H, 26-H), 6.81 (d, ³J_{9,8} = 8.6 Hz, 2 H, 9-H), 7.00 (m, 1 H, NH_b), 7.10 (d, ³J_{8,9} = 8.4 Hz, 2 H, 8-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -5.3 (q, C-31), 15.9 (q, C-19), 18.4 (q, s, C-2, C-32), 26.0 (t, t, q, C-16, C-22, C-33), 27.6 (t, C-21), 28.3 (q, C-28), 32.5 (q, t, C-4, C-23), 33.4 (t, C-6), 34.1 (q, C-14), 36.8 (t, C-17), 41.3 (t, C-12), 46.7 (d, C-1), 48.1 (t, C-17), 57.3 (d, C-5), 63.1 (t, C-24), 68.8 (t, C-25), 79.4 (s, C-29), 114.8 (d, C-9), 117.6 (t, C-27), 125.1 (d, C-20), 125.9 (s, C-7, C-18), 129.7 (d, C-8), 133.3 (d, C-26), 134.0 (s, C-7, C-18), 157.3 (s, C-10), 67.2, 169.7, 169.8 (3 s, C-3, C-11, C-13, C-31).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.61 (s, 3 H, 19-H), 5.39 (dd, ³J_{27trans,26} = 17.2 Hz, ²J_{27trans,27cis} = 1.6 Hz, 1 H, 27-H_{trans}), 6.82 (d, ³J_{9,8} = 8.3 Hz, 2 H, 9-H), 6.91 (m, 1 H, NH_b), 7.11 (m, 2 H, 8-H).

[α]_D²⁰ = +7.4 (c=1.0, CHCl₃)

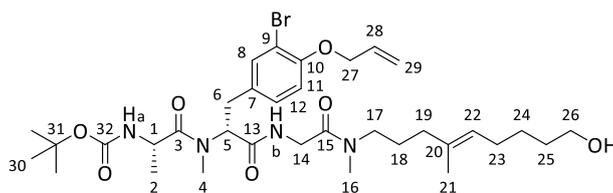
HRMS (ESI): C₄₀H₆₉N₄O₇Si⁺ [M+H]⁺ berechnet: 745.4930 gefunden: 745.4922

(S)-(N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl)-(R)-(O-allyl-3-bromo-N-methyl-tyrosyl)-glycin-N-methyl-(4E)-9-hydroxy-4-methyl-non-4-en-1-amid (22a)

Gemäß AAV 1a wurden 460 mg (559 μmol) geschützter Alkohol **21a** in 1.7 mL abs. THF gelöst und mit 700 μL (671 μmol) TBAF (1 M in THF) versetzt. Wässrige Aufarbeitung und RP-Säulenchromatographie (C18, 4 g, MeCN 0-100%) lieferten 348 mg (490 μmol, 88 % d. Th.) des Alkohols **22a** als weißen Schaum.

R_f = 0.05 (PE/EE 1:1)

LC-MS: Luna (0.6 mL/min, 284 nm) MeCN/H₂O + 1 % HCO₂H 10:90-100:0 in 8 min, t_R = 11.8 min

**22a***Hauptrotamer*

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.95 (d, ³J_{2,1} = 6.2 Hz, 3 H, 2-H), 1.36-1.49 (sh, 11 H, 24-H, 30-H), 1.53-1.72 (sh, 7-H, 18-H, 21-H, 25-H), 1.93-2.08 (sh, 4 H, 19-H, 23-H), 2.88-2.98 (sh, 7 H, 4-H, 6-H_a, 16-H), 3.17 (t, ³J_{17a,18} = 7.8 Hz, 1 H, 17-H_a), 3.24-3.43 (sh, 2 H, 6-H_b, 17-H_b), 3.62 (t, ³J_{26,25} = 6.2 Hz, 2 H, 26-H), 3.93 (m, 1 H, 14-H_a), 4.06 (m, 1 H, 14-H_b), 4.48 (dq, ³J_{1,NH} = ³J_{1,2} = 7.0 Hz, 1 H, 1-H), 4.56 (d, ³J_{27,28} = 4.8 Hz, 2 H, 27-H), 5.15 (t, ³J_{22,21} = 7.0 Hz, 1 H, 22-H), 5.29 (d, ³J_{29cis,28} = 10.6 Hz, 1 H, 29-H_{cis}), 5.44 (d, ³J_{29trans,28} = 16.1 Hz, ²J_{29trans,29cis} = 1.1 Hz, 1 H, 29-H_{trans}), 5.45-5.58 (sh, 2 H, 5-H, NH_a), 6.03 (ddt, ³J_{28,29trans} = 17.2 Hz, ³J_{28,29cis} = 10.6 Hz, ³J_{28,27} = 5.4 Hz, 1 H, 28-H), 6.79 (d, ³J_{11,12} = 8.4 Hz, 1 H, 11-H), 7.01 (m, 1 H, NH_b), 7.08 (d, ³J_{12,11} = 8.2 Hz, 1 H, 12-H), 7.35 (s, 1 H, 8-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 15.9 (q, C-21), 18.2 (q, C-2), 25.1 (t, C-18), 25.9 (t, C-24), 27.7 (t, C-23), 28.3 (q, C-30), 31.0 (q, C-4), 32.2, 32.5 (2 t, C-6, C-25), 34.0 (q, C-16), 36.6 (t, C-19), 41.3 (t, C-14), 46.7 (d, C-1), 48.1 (t, C-17), 57.1 (d, C-5), 62.7 (t, C-26), 69.7 (t, C-27), 79.5 (s, C-31), 112.1 (s, C-9), 113.6 (d, C-11), 117.7 (t, C-29), 125.8 (d, C-22), 128.7 (d, C-12), 130.7 (s, C-7), 132.5 (d, C-28), 133.5 (d, C-8), 134.1 (s, C-20), 153.7 (s, C-10), 155.2 (s, C-32), 167.2, 169.6, 174.2 (3 s, C-3, C-13, C-15).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.97 (d, ³J_{2,1} = 6.1 Hz, 3 H, 2-H), 3.63 (t, ³J_{26,25} = 6.1 Hz, 2 H, 26-H), 3.89 (m, 1 H, 14-H_a), 4.11 (m, 1 H, 14-H_b), 6.80 (m, 1 H, 11-H), 7.11 (m, 1 H, 12-H).

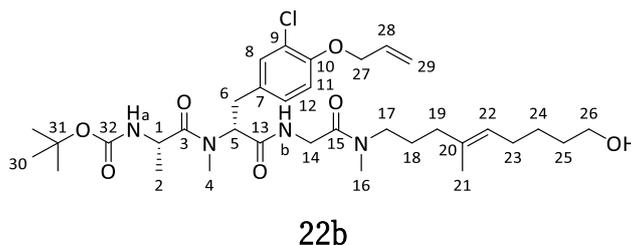
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 25.7 (t, C-18), 25.8 (t, C-24), 27.5 (t, C-23), 33.2 (q, C-16), 36.2 (t, C-19), 41.0 (t, C-14), 47.8 (t, C-17), 56.2 (d, C-5), 62.8 (t, C-26), 125.0 (d, C-22), 167.1, 169.4 (2 s, C-3, C-13, C-15).

HRMS (CI): C₃₄H₅₄BrN₄O₇⁺ [M+H]⁺ berechnet: 709.3176 gefunden: 709.3199

(S)-(N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl)-(R)-(O-allyl-3-chloro-N-methyl-tyrosyl)-glycin-N-methyl-(4E)-9-hydroxy-4-methyl-non-4-en-1-amid (22b)

Gemäß AAV 1a wurden 516 mg (660 μmol) geschützter Alkohol **21b** in 2 mL abs. THF gelöst und mit 800 μL (790 μmol) TBAF (1 M in THF) umgesetzt. Wässrige Aufarbeitung und RP-Säulenchromatographie (C18, 4 g, MeCN 0-100 %) lieferten 355 mg (533 μmol, 81 % d. Th.) des Alkohols **22b** als weißen Schaum.

R_f = 0.14 (PE/EE 1:1)

*Hauptrotamer*

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.95 (d, ³J_{2,1} = 6.4 Hz, 3 H, 2-H), 1.36-1.46 (sh, 11 H, 24-H, 30-H), 1.53-1.72 (sh, 7-H, 18-H, 21-H, 25-H), 1.92-2.08 (sh, 4 H, 19-H, 23-H), 2.88-2.98 (sh, 7 H, 4-H, 6-H_a, 16-H), 3.17 (t, ³J_{17a,18} = 6.5 Hz, 1 H, 17-H_a), 3.24-3.42 (sh, 2 H, 6-H_b, 17-H_b), 3.62 (t, ³J_{26,25} = 6.2 Hz, 2 H, 26-H), 3.90 (m, 1 H, 14-H_a), 4.09 (m, 1 H, 14-H_b), 4.48 (m, 1 H, 1-H), 4.56 (d, ³J_{27,28} = 5.1 Hz, 2 H, 27-H), 5.16 (t, ³J_{22,21} = 7.1 Hz, 1 H, 22-H), 5.28 (dd, ³J_{29cis,28} = 10.6 Hz, ²J_{29cis,29trans} = 1.4 Hz, 1 H, 29-H_{cis}), 5.42 (dd, ³J_{29trans,28} = 17.2 Hz, ²J_{29trans,29cis} = 1.5 Hz, 1 H, 29-H_{trans}), 5.45-5.57 (sh, 2 H, 5-H, NH_a), 6.02 (ddt, ³J_{28,29trans} = 17.2 Hz, ³J_{28,29cis} = 10.6 Hz, ³J_{28,27} = 5.2 Hz, 1 H, 28-H), 6.81 (d, ³J_{11,12} = 8.4 Hz, 1 H, 11-H), 7.02 (d, ³J_{12,11} = 8.2 Hz, 1 H, 12-H), 7.07 (m, 1 H, NH_b), 7.18 (d, ⁴J_{8,12} = 1.6 Hz, 1 H, 8-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 15.9 (q, C-21), 18.1 (q, C-2), 25.1 (t, C-18), 25.9 (t, C-24), 27.6 (t, C-23), 28.3 (q, C-30), 31.0 (q, C-4), 32.2, 32.5 (2 t, C-6, C-25), 33.9 (q, C-16), 36.1 (t, C-19), 41.3 (t, C-14), 46.7 (d, C-1), 48.1 (t, C-17), 57.1 (d, C-5), 62.7 (t, C-26), 69.7 (t, C-27), 79.5 (s, C-31), 113.8 (d, C-11), 117.8 (t, C-29), 122.8 (s, C-9), 125.8 (d, C-22), 127.9 (d, C-12), 130.2 (s, C-7), 130.5 (d, C-8), 132.6 (d, C-28), 133.3 (s, C-20), 152.7 (s, C-10), 155.2 (s, C-32), 167.1, 169.6, 174.2 (3 s, C-3, C-13, C-15).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.97 (d, ³J_{2,1} = 6.5 Hz, 3 H, 2-H), 3.63 (t, ³J_{26,25} = 6.4 Hz, 2 H, 26-H), 5.13 (t, ³J_{22,21} = 7.2 Hz, 1 H, 22-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 25.8 (t, C-24), 27.5 (t, C-23), 33.2 (q, C-16), 36.6 (t, C-19), 41.0 (t, C-14), 47.8 (t, C-17), 62.8 (t, C-26), 125.0 (d, C-22), 134.0 (s, C-20), 167.2, 169.4 (3 s, C-3, C-13, C-15).

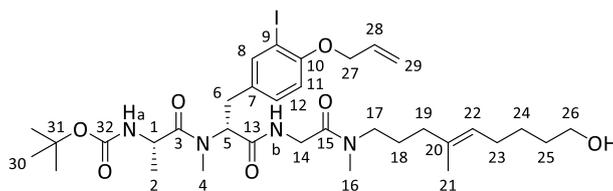
[α]_D²⁰ = +33.1 (c=1.0, CHCl₃)

HRMS (CI): C₃₄H₅₄ClN₄O₇⁺ [M+H]⁺ berechnet: 665.3676 gefunden: 665.3646

(S)-(N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl)-(R)-(O-allyl-3-iodo-N-methyl-tyrosyl)-glycin-N-methyl-(4E)-9-hydroxy-4-methyl-non-4-en-1-amid (22c)

Gemäß AAV 1a wurden 181 mg (208 μmol) geschützter Alkohol **21c** in 1.2 mL abs. THF gelöst und mit 250 μL (250 μmol) TBAF (1 M in THF) umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (C18, 4 g, MeCN 0-100 %) konnten 104 mg (137 μmol, 66 % d. Th.) des Alkohols **22c** isoliert werden.

LC-MS: Luna (0.6 mL/min, 239 nm) MeCN/H₂O + 1 % HCO₂H 10:90-100:0 in 8 min, t_R = 12.24 min

**22c***Hauptrotamer*

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.95 (d, ³J_{2,1} = 6.6 Hz, 3 H, 2-H), 1.40 (m, 2 H, 24-H), 1.41 (s, 9 H, 30-H), 1.53-1.72 (sh, 7-H, 18-H, 21-H, 25-H), 1.93-2.07 (sh, 4 H, 19-H, 23-H), 2.88-2.97 (sh, 7 H, 4-H, 6-H_a, 16-H), 3.17 (t, ³J_{17a,18} = 7.9 Hz, 1 H, 17-H_a), 3.23-3.42 (sh, 2 H, 6-H_b, 17-H_b), 3.62 (t, ³J_{26,25} = 6.6 Hz, 2 H, 26-H), 3.90 (m, 1 H, 14-H_a), 4.06 (m, 1 H, 14-H_b), 4.48 (dq, ³J_{1,NH} = ³J_{1,2} = 6.0 Hz, 1 H, 1-H), 4.54 (d, ³J_{27,28} = 4.7 Hz, 2 H, 27-H), 5.14 (t, ³J_{22,21} = 7.0 Hz, 1 H, 22-H), 5.28 (d, ³J_{29cis,28} = 10.7 Hz, 1 H, 29-H_{cis}), 5.41-5.57 (sh, 3 H, 5-H, 29-H_{trans}, NH_a), 6.01 (ddt, ³J_{28,29trans} = 17.3 Hz, ³J_{28,29cis} = 10.4 Hz, ³J_{28,27} = 6.9 Hz, 1 H, 28-H), 6.69 (d, ³J_{11,12} = 8.2 Hz, 1 H, 11-H), 7.00 (m, 1 H, NH_b), 7.10 (d, ³J_{12,11} = 8.2 Hz, 1 H, 12-H), 7.58 (d, ⁴J_{8,12} = 1.6 Hz, 1 H, 8-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 15.9 (q, C-21), 18.3 (q, C-2), 25.1 (t, C-18), 25.9 (t, C-24), 27.6 (t, C-23), 28.3 (q, C-30), 31.0 (q, C-4), 32.2, 32.5 (2 t, C-6, C-25), 34.0 (q, C-16), 36.6 (t, C-19), 41.3 (t, C-14), 46.7 (d, C-1), 48.1 (t, C-17), 57.1 (d, C-5), 62.7 (t, C-26), 69.7 (t, C-27), 79.5 (s, C-31), 86.4 (s, C-9), 112.4 (d, C-11), 117.6 (t, C-29), 125.8 (d, C-22), 129.7 (d, C-12), 132.5 (s, d, C-7 C-28), 134.0 (s, C-20), 139.5 (d, C-8), 155.2, 155.9 (2 s, C-10, C-32), 167.1, 169.6, 174.2 (3 s, C-3, C-13, C-15).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.95 (d, ³J_{2,1} = 6.3 Hz, 3 H, 2-H), 1.42 (s, 9 H, 30-H), 3.63 (t, ³J_{26,25} = 6.6 Hz, 2 H, 26-H), 7.61 (m, 1 H, 8-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 25.6 (t, C-24), 27.5 (t, C-23), 32.3 (t, C-6, C-25), 33.2 (q, C-16), 36.2 (t, C-19), 41.0 (t, C-14), 47.8 (t, C-17), 62.8 (t, C-26), 69.7 (t, C-27), 112.3 (d, C-11), 117.5 (t, C-29).

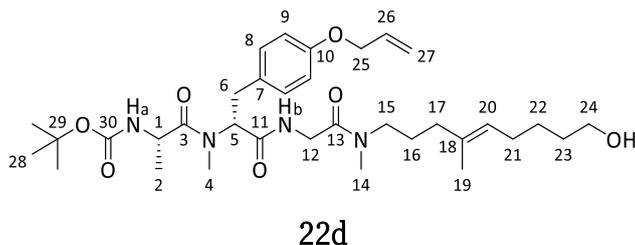
[α]_D²⁰ = -3.0 (c=0.5, CHCl₃)

HRMS (ESI): C₃₄H₅₄IN₄O₇⁺ [M+H]⁺ berechnet: 757.3032 gefunden: 757.3024

(S)-(N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl)-(R)-(O-allyl-N-methyl-tyrosyl)-glycin-N-methyl-(4E)-9-hydroxy-4-methyl-non-4-en-1-amid (22d)

Gemäß AAV 1a wurden 498 mg (670 μmol) geschützter Alkohol **21d** in 2 mL abs. THF gelöst und mit 800 μL (800 μmol) TBAF (1 M in THF) versetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (C18, 4 g, MeCN 0-100 %) konnten 376 mg (596 μmol, 89 % d. Th.) des Alkohols **22d** als gelbliches Öl isoliert werden.

R_f = 0.07 (PE/EE 1:1 + 1 % AcOH)



Hauptrotamer

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (m, 3 H, 2-H), 1.40 (m, 2 H, 22-H), 1.42 (s, 9 H, 28-H), 1.58 (m, 2 H, 23-H), 1.60 (s, 3 H, 19-H), 1.69 (m, 2 H, 16-H), 1.93-2.08 (sh, 4 H, 17-H, 21-H), 2.91-2.98 (sh, 7 H, 4-H, 6-H_a, 14-H), 3.18 (m, 1 H, 15-H_a), 3.25-3.40 (sh, 2 H, 6-H_b, 15-H_b), 3.66 (m, 2 H, 24-H), 3.93 (m, 1 H, 12-H_a), 4.09 (m, 1 H, 12-H_b), 4.43-4.56 (sh, 3 H, 1-H, 25-H), 5.15 (m, 1 H, 20-H), 5.26 (dd, ³J_{27cis,26} = 10.5 Hz, ²J_{27cis,27trans} = 1.2 Hz, 1 H, 27-H_{cis}), 5.37 (dd, ³J_{27trans,26} = 17.2 Hz, ²J_{27trans,27cis} = 1.3 Hz, 1 H, 27-H_{trans}), 5.43-5.56 (sh, 2 H, 5-H, NH_a), 6.02 (ddt, ³J_{26,27trans} = 17.2 Hz, ³J_{26,27cis} = 10.5 Hz, ³J_{26,25} = 5.2 Hz, 1 H, 26-H), 6.81 (d, ³J_{9,8} = 8.6 Hz, 2 H, 9-H), 7.05 (m, 1 H, NH_b), 7.09 (d, ³J_{8,9} = 8.2 Hz, 2 H, 8-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 15.9 (q, C-19), 18.2 (q, C-2), 25.2 (t, C-16), 26.0 (t, C-22), 27.7 (t, C-21), 28.3 (q, C-28), 31.0 (q, C-4), 32.3 (t, C-23), 33.2 (t, C-6), 33.9 (q, C-14), 36.6 (t, C-17), 41.3 (t, C-12), 46.7 (d, C-1), 48.1 (t, C-17), 57.4 (d, C-5), 62.7 (t, C-24), 68.8 (t, C-25), 79.5 (s, C-29), 114.8 (d, C-9), 117.6 (t, C-27), 125.0 (d, C-20), 125.9 (s, C-7, C-18), 129.7 (d, C-8), 133.2 (d, C-26), 134.1 (s, C-7, C-18), 155.2, 157.3 (s, C-10, C-30), 167.2, 169.9, 174.2 (3 s, C-3, C-11, C-13).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.62 (s, 3 H, 19-H), 5.39 (dd, ³J_{27trans,26} = 17.2 Hz, ²J_{27trans,27cis} = 1.4 Hz, 1 H, 27-H_{trans}), 6.82 (d, ³J_{9,8} = 8.0 Hz, 2 H, 9-H).

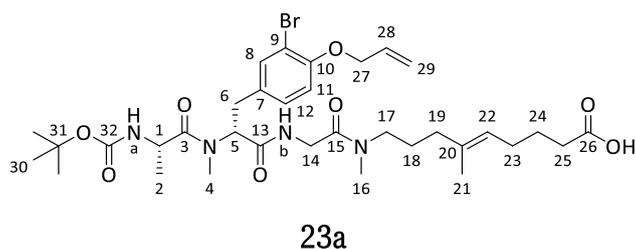
[α]_D²⁰ = +7.5 (c=1.0, CHCl₃)

HRMS (CI): C₃₄H₅₅N₄O₇⁺ [M+H]⁺ berechnet: 631.4065 gefunden: 631.4077

(6*S*,9*R*,18*E*)-9-(4-Allyloxy-3-bromobenzyl)-2,2,6,8,14,18-hexamethyl-4,7,10,13-tetraoxo-3-oxa-5,8,11,14-tetraaza-tricos-18-en-23-säure (23a)

Gemäß AAV 10 wurden 336 mg (473 μmol) des Alkohols **22a** in 3.3 mL Aceton gelöst und mit 0.5 mL (1.42 mmol) Jones-Reagenz (3 M) umgesetzt. Wässrige Aufarbeitung und RP-Säulenchromatographie (C18, 4g, MeCN 0-100%) lieferten 173 mg (239 μmol, 51 % d. Th.) der Säure **23a** als weißen Schaum.

R_f = 0.27 (PE/EE 3:7 + 1 % AcOH)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.96 (d, ³J_{2,1} = 6.5 Hz, 3 H, 2-H), 1.42 (s, 9 H, 30-H), 1.60 (s, 3 H, 21-H), 1.63-1.76 (sh, 4 H, 18-H, 24-H), 1.99 (m, 2 H, 19-H), 2.08 (m, 2 H, 23-H), 2.35 (t, ³J_{25,24} = 7.2 Hz, 2 H, 25-H), 2.92-3.00 (sh, 7 H, 4-H, 6-H_a, 16-H), 3.19 (t, ³J_{17,18} = 7.7 Hz, 1 H, 17-H_a), 3.25-3.41 (sh, 2 H, 6-H_b, 17-H_b), 3.93 (m, 1 H, 14-H_a), 4.11 (m, 1 H, 14-H_b), 4.52 (qd, ³J_{1,2} = ³J_{1,NH_a} = 7.0 Hz, 1 H, 1-H), 4.57 (d, ³J_{27,28} = 4.9 Hz, 2 H, 27-H), 5.15 (t, ³J_{22,23} = 6.7 Hz, 2 H, 22-H), 5.29 (m, 1 H, 29-H_{cis}), 5.45 (ddt, ³J_{29trans,28} = 17.2 Hz, ²J_{29trans,29cis} = ⁴J_{29trans,27} = 1.4 Hz, 1 H, 29-H_{trans}), 5.48-5.58 (sh, 2 H, 5-H, NH_a), 6.03 (ddt, ³J_{28,29trans} = 17.2 Hz, ³J_{28,29cis} = 10.6 Hz, ³J_{28,27} = 5.3 Hz, 1 H, 28-H), 6.79 (d, ³J_{11,12} = 8.6 Hz, 1 H, 11-H), 7.01-7.14 (sh, 2 H, 12-H, NH_b), 7.36 (d, ⁴J_{8,12} = 2.1 Hz, 1 H, 8-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 15.9 (q, C-21), 18.2 (q, C-2), 24.5, 24.7 (2 t, C-18, C-24), 27.1 (t, C-23), 28.3 (3 q, C-30), 31.1 (q, C-4), 32.6 (t, C-6), 33.2 (t, C-25), 33.3 (q, C-16), 36.3 (t, C-19), 41.3 (t, C-14), 46.7 (d, C-1), 47.7 (t, C-17), 57.2 (d, C-5), 69.7 (t, C-27), 77.5 (s, C-31), 112.1 (s, C-9), 113.6 (d, C-11), 117.7 (t, C-29), 124.8 (d, C-22), 128.7 (d, C-12), 130.7 (s, C-7), 132.6 (d, C-28), 132.6 (d, C-8), 133.5 (s, C-20), 153.7 (s, C-10), 167.4, 169.5, 169.9, 174.4, (4 s, C-3, C-13, C-15, C-32), 176.9 (s, C-26).

[α]_D²⁰ = +25.5 (c=1.0, CHCl₃)

HRMS (CI): C₃₄H₅₂O₈N₄Br⁺ [M+H]⁺

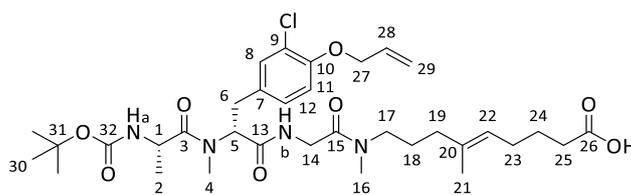
berechnet: 723.2969

gefunden: 723.2966

(S)-(N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl)-(R)-(O-allyl-3-chloro-N-methyl-tyrosyl)-glycin-N-methyl-(4E)-9-carboxyl-4-methyl-non-4-en-1-amid (23b)

Gemäß AAV 10 wurden 348 mg (524 μmol) Alkohol **22b** in 3.7 mL Aceton gelöst und mit 520 μL (1.57 mmol) Jones-Reagenz (3 M) umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und RP-Säulenchromatographie (C18, 4 g, MeCN 0-100 %) konnten 94.8 mg (140 μmol, 27 % d. Th.) der Säure **23b** als weißer Schaum isoliert werden.

R_f = 0.11 (PE/EE 1:1 + 1 % AcOH)



23b

Hauptrotamer

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.94 (d, ³J_{2,1} = 6.6 Hz, 3 H, 2-H), 1.41 (s, 9 H, 30-H), 1.59 (s, 3 H, 21-H), 1.62-1.75 (sh, 4 H, 18-H, 24-H), 1.97 (m, 2 H, 19-H), 2.06 (dt, ³J_{23,22} = ³J_{23,24} = 7.6 Hz, 2 H, 23-H), 2.34 (t, ³J_{25,24} = 7.1 Hz, 2 H, 25-H), 2.88-3.00 (sh, 7 H, 4-H, 6-H_a, 16-H), 3.18 (t, ³J_{17,18} = 7.6 Hz, 1 H, 17-H_a), 3.25-3.41 (sh, 2 H, 6-H_b, 17-H_b), 3.93 (m, 1 H, 14-H_a), 4.11 (m, 1 H, 14-H_b), 4.50 (m, 1 H, 1-H), 4.56 (d, ³J_{27,28} = 4.9 Hz, 2 H, 27-H), 5.16 (t, ³J_{22,23} = 6.8 Hz, 2 H, 22-H), 5.28 (d, ³J_{29cis,28} = 10.5 Hz, 1 H, 29-H_{cis}), 5.43 (d, ³J_{29trans,28} = 17.4 Hz, 1 H, 29-H_{trans}), 5.47 (m, 1 H, 5-H), 5.55 (d, ³J_{NH_a,1} = 7.3 Hz, 1 H, NH_a), 6.03 (ddt, ³J_{28,29trans} = 17.1 Hz, ³J_{28,29cis} = 10.8 Hz, ³J_{28,27} = 5.4 Hz, 1 H, 28-H), 6.82 (d, ³J_{11,12} = 8.3 Hz, 1 H, 11-H), 7.02 (d, ³J_{12,11} = 8.1 Hz, 1 H, 12-H), 7.10 (m, 1 H, NH_b), 7.18 (s, 1 H, 8-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 16.0 (q, C-21), 18.1 (q, C-2), 24.5, 24.7 (2 t, C-18, C-24), 27.2 (t, C-23), 28.3 (q, C-30), 31.1 (q, C-4), 32.7 (t, C-6), 33.4 (t, C-25), 34.0 (q, C-16), 36.3 (t, C-19), 41.3 (t, C-14), 46.7 (d, C-1), 47.8 (t, C-17), 57.1 (d, C-5), 69.7 (t, C-27), 79.6 (s, C-31), 113.9 (d, C-11), 117.8 (t, C-29), 122.8 (s, C-9), 124.7 (d, C-22), 127.9 (d, C-12), 130.5 (s, C-7), 132.6 (2 d, C-8, C-28), 134.4 (s, C-20), 152.8 (s, C-10), 155.3 (s, C-32), 167.4, 167.3, 169.5, 174.4, (3 s, C-3, C-13, C-15), 177.3 (s, C-26).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.94 (d, ³J_{2,1} = 6.4 Hz, 3 H, 2-H), 1.61 (s, 3 H, 21-H), 5.11 (t, ³J_{22,23} = 7.1 Hz, 2 H, 22-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 15.9 (q, C-21), 36.5 (t, C-19), 41.0 (t, C-14), 48.3 (t, C-17), 124.1 (d, C-22), 135.0 (s, C-20), 167.4, 169.7 (2 s, C-3, C-13, C-15).

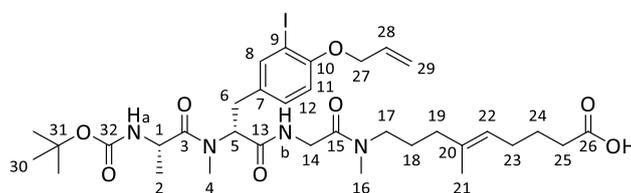
[α]_D²⁰ = +20.6 (c=0.5, CHCl₃)

HRMS (CI): C₃₄H₅₂ClN₄O₈⁺ [M+H]⁺ berechnet: 679.3468 gefunden: 679.3461

(S)-(N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl)-(R)-(O-allyl-3-iodo-N-methyl-tyrosyl)-glycin-N-methyl-(4E)-9-carboxyl-4-methyl-non-4-en-1-amid (23c)

Gemäß AAV 10 wurden 97.5 mg (129 μmol) Alkohol **22c** in 0.9 mL Aceton gelöst und mit 190 μL Jones-Reagenz (2 M) 25 min gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung und RP-Säulenchromatographie (C18, 4 g, MeCN 0-100 %) konnten 53.5 mg (69.4 μmol, 54 % d. Th.) der Säure **23c** isoliert werden.

R_f = 0.09 (PE/EE 1:1 + 1 % AcOH)



23c

Hauptrotamer

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.94 (d, ³J_{2,1} = 6.4 Hz, 3 H, 2-H), 1.40 (s, 9 H, 30-H), 1.58 (s, 3 H, 21-H), 1.62-1.75 (sh, 4 H, 18-H, 24-H), 1.97 (m, 2 H, 19-H), 2.07 (dt, ³J_{23,22} = ³J_{23,24} = 7.3 Hz, 2 H, 23-H), 2.33 (t, ³J_{25,24} = 7.1 Hz, 2 H, 25-H), 2.84-3.00 (sh, 7 H, 6-H_a, 4-H, 16-H), 3.18 (t, ³J_{17a,18} = 7.3 Hz, 1 H, 17-H_a), 3.21-3.39 (sh, 2 H, 6-H_b, 17-H_b), 3.92 (m, 1 H, 14-H_a), 4.08 (m, 1 H, 14-H_b), 4.50 (qd, ³J_{1,2} = ³J_{1,NH_a} = 7.0 Hz, 1 H, 1-H), 4.53 (d, ³J_{27,28} = 4.6 Hz, 2 H, 27-H), 5.11 (m, 2 H, 22-H), 5.28 (d, ³J_{29cis,28} = 10.7 Hz, 1 H, 29-H_{cis}), 5.46 (d, ³J_{29trans,28} = 17.1 Hz, 1 H, 29-H_{trans}), 5.47-5.60 (sh, 2 H, 5-H, NH_a), 6.01 (ddt, ³J_{28,29trans} = 17.1 Hz, ³J_{28,29cis} = 11.0 Hz, ³J_{28,27} = 5.4 Hz, 1 H, 28-H), 6.69 (d, ³J_{11,12} = 8.3 Hz, 1 H, 11-H), 6.97-7.17 (sh, 2 H, 12-H, NH_b), 7.57 (s, 1 H, 8-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 15.9 (q, C-21), 18.2 (q, C-2), 24.6, 24.7 (t, t, C-18, C-24), 27.1 (t, C-23), 28.3 (q, C-30), 31.1 (q, C-4), 32.5 (t, C-6), 33.3 (t, C-25), 33.4 (q, C-16), 36.3 (t, C-19), 41.2 (t, C-14), 46.7 (d, C-1), 47.8 (t, C-17), 57.1 (d, C-5), 69.7 (t, C-27), 79.6 (s, C-31), 86.4 (s, C-9), 112.4 (d, C-11), 117.5 (t, C-29), 124.6 (d, C-22), 129.7 (d, C-12), 131.2 (s, C-7), 132.4 (d,

C-28), 134.4 (s, C-20), 139.5 (d, C-8), 155.3, 155.9 (s, s, C-10, C-32), 167.4, 169.6, 174.4, (s, s, s, C-3, C-13, C-15), 177.4 (s, C-26).

Nebenrotamer

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.95 (m, 3 H, 2-H), 1.60 (s, 3 H, 21-H), 7.62 (s, 1 H, 8-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 15.9 (q, C-21), 36.5 (t, C-19), 40.9 (t, C-14), 48.3 (t, C-17), 86.5 (s, C-9), 167.3, 169.7 (s, s, C-3, C-13, C-15).

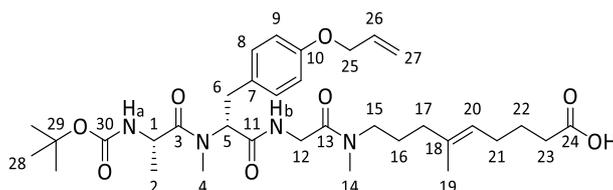
$[\alpha]_D^{20} = -4.8$ (c=0.5, CHCl_3)

HRMS (ESI): $\text{C}_{34}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_8^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet: 771.2824 gefunden: 771.2832

(S)-(N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl)-(R)-(O-allyl-N-methyl-tyrosyl)-glycin-N-methyl-(4E)-9-carboxyl-4-methyl-non-4-en-1-amid (23d)

Gemäß AAV 10 wurden 308 mg (489 μmol) Alkohol **22d** in 3.4 mL Aceton gelöst und mit 740 μL (1.47 mmol) Jones-Reagenz (2 M) versetzt. Wässrige Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (C18, 4 g, MeCN 0-100 %) lieferten 194 mg (301 μmol , 61 % d. Th.) der Säure **23d** als farbloses Öl.

$R_f = 0.13$ (PE/EE 1:1 + 1 % AcOH)



23d

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6 , 373 K): δ = 0.87 (m, 3 H, 2-H), 1.38 (s, 9 H, 28-H), 1.52-1.66 (sh, 5 H, 19-H, 22-H), 1.69 (m, 2 H, 16-H), 1.90-2.07 (sh, 4 H, 17-H, 21-H), 2.20 (t, $^3J_{23,22} = 7.5$ Hz, 2 H, 23-H), 2.81-2.94 (sh, 7 H, 4-H, 6-H_a, 14-H), 3.16-3.28 (sh, 3 H, 6-H_b, 15-H), 3.92 (m, 2 H, 12-H), 4.33 (m, 1 H, 1-H), 4.51 (m, 2 H, 25-H), 5.16 (t, $^3J_{20,21} = 6.0$ Hz, 1 H, 20-H), 5.22 (dd, $^3J_{27\text{cis},26} = 10.4$ Hz, $^2J_{27\text{cis},27\text{trans}} = 1.3$ Hz, 1 H, 27-H_{cis}), 5.30 (m, 1 H, 5-H), 5.35 (dd, $^3J_{27\text{trans},26} = 17.3$ Hz, $^2J_{27\text{trans},27\text{cis}} = 1.9$ Hz, 1 H, 27-H_{trans}), 6.01 (ddt, $^3J_{26,27\text{trans}} = 17.3$ Hz, $^3J_{26,27\text{cis}} = 10.7$ Hz, $^3J_{26,25} = 5.4$ Hz, 1 H, 26-H), 6.14 (bs, 1 H, NH_a), 6.82 (d, $^3J_{9,8} = 8.5$ Hz, 2 H, 9-H), 7.13 (d, $^3J_{8,9} = 7.9$ Hz, 2 H, 8-H), 7.37 (bs, 1 H, NH_b).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO-d_6 , 373 K): δ = 15.7 (q, C-19), 16.9 (q, C-2), 24.7 (t, C-16), 25.0 (t, C-22), 26.7 (t, C-21), 28.2 (q, C-28), 30.9 (q, C-4), 32.9 (t, C-23), 33.1 (t, C-6), 33.8 (q, C-14), 36.3 (t, C-17), 40.6 (t, C-12), 46.1 (d, C-1), 47.4 (t, C-17), 56.9 (d, C-5), 68.1 (t, C-25), 78.0 (s, C-29), 114.3 (d, C-9), 117.2 (t, C-27), 123.6 (d, C-20), 129.8 (d, C-8), 130.4 (s, C-7, C-18), 133.8 (d, C-26), 134.9 (s, C-7, C-18), 155.2, 156.6 (2 s, C-10, C-30), 167.6, 169.9, 173.5, 174.4 (4 s, C-3, C-11, C-13, C-24).

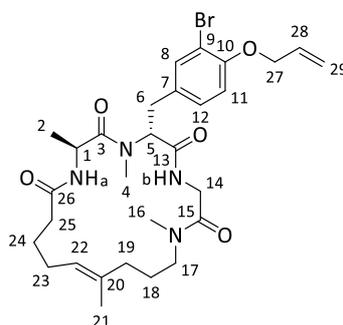
$[\alpha]_D^{20} = -1.9$ (c=0.5, CHCl_3)

HRMS (CI): $\text{C}_{34}\text{H}_{53}\text{N}_4\text{O}_8^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet: 645.3858 gefunden: 645.3861

(6*R*,9*S*,15*E*)-6-(4-Allyloxy-3-bromobenzyl)-1,7,9,16-tetramethyl-1,4,7,10-tetraazacyclo-nonadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (24a)

Gemäß AAV 6 wurden 168 mg (232 μmol) der Säure **23a** in 1.74 mL abs. DCM gelöst und mit 46.5 mg (255 μmol) PFP und 48.5 mg (255 μmol) EDC·HCl in 0.6 mL abs. DCM umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung wurde der PFP-Ester in 1.8 mL abs. DCM gelöst und mit 0.5 mL TFA versetzt. Nach vollständiger Boc-Entschützung wurde mit 3.5 mL abs. DCM verdünnt und die Reaktionslösung über ca. 2 h zu 92.8 mL $\text{CHCl}_3/\text{ges. NaHCO}_3$ (7:1) getropft. Wässrige Aufarbeitung und RP-Säulenchromatographie (C18, 4g, MeCN 0-100%) lieferten 100 mg (166 μmol , 71 % d. Th.) des Macrocyclus **24a** als weißen amorphen Feststoff.

LC-MS: Luna (0.6 mL/min, 236 nM) MeCN/H₂O + 1 % HCO₂H 10:90-100:0 in 8 min, t_R = 12.97 min

**24a**

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.33 (d, $^3J_{2,1}$ = 6.6 Hz, 3 H, 2-H), 1.59 (s, 3 H, 21-H), 1.60-1.72 (sh, 3 H, 18-H, 24-H_a), 1.80-2.02 (sh, 3 H, 24-H_b, 19-H), 2.08 (m, 2 H, 23-H), 2.20 (m, 2 H, 25-H), 2.80 (dd, $^2J_{6a,6b}$ = 14.2 Hz, $^3J_{6a,5}$ = 7.0 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.85 (s, 3 H, 4-H), 2.94 (s, 3 H, 16-H), 3.21 (m, 1 H, 17-H_a), 3.30 (dd, $^2J_{6b,6a}$ = 14.2 Hz, $^3J_{6b,5}$ = 8.8 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.39 (dd, $^2J_{14a,14b}$ = 16.7 Hz, $^3J_{14a,NHb}$ = 2.9 Hz, 1 H, 14-H_a), 3.46 (m, 1 H, 17-H_b), 4.51 (dd, $^2J_{14b,14a}$ = 17.0 Hz, $^3J_{14b,NHb}$ = 9.5 Hz, 1 H, 14-H_b), 4.58 (dt, $^3J_{27,28}$ = 5.1 Hz, $^4J_{27,29}$ = 1.6 Hz, 2 H, 27-H), 4.83 (qd, $^3J_{1,2}$ = $^3J_{1,NHa}$ = 6.3 Hz, 1 H, 1-H), 5.09 (t, $^3J_{22,23}$ = 7.3 Hz, 1 H, 22-H), 5.30 (ddt, $^3J_{29cis,28}$ = 10.7 Hz, $^2J_{29cis,29trans}$ = $^4J_{29cis,27}$ = 1.3 Hz, 1 H, 29-H_{cis}), 5.42 (dd, $^3J_{5,6b}$ = 8.8 Hz, $^3J_{5,6a}$ = 6.9 Hz, 1 H, 5-H), 5.47 (ddt, $^3J_{29trans,28}$ = 17.4 Hz, $^2J_{29trans,29cis}$ = $^4J_{29trans,27}$ = 1.6 Hz, 1 H, 29-H_{trans}), 6.05 (ddt, $^3J_{28,29trans}$ = 17.3 Hz, $^3J_{28,29cis}$ = 10.4 Hz, $^3J_{28,27}$ = 5.4 Hz, 1 H, 28-H), 6.80 (d, $^3J_{11,12}$ = 8.6 Hz, 1 H, 11-H), 6.83 (dd, $^3J_{NHb,14b}$ = 9.8 Hz, $^3J_{NHb,14a}$ = 2.2 Hz, 1 H, NH_b), 7.10 (dd, $^3J_{12,11}$ = 8.5 Hz, $^4J_{12,8}$ = 2.2 Hz, 1 H, 12-H), 7.42 (d, $^4J_{8,12}$ = 1.9 Hz, 1 H, 8-H), 7.84 (d, $^3J_{NHa,1}$ = 7.6 Hz, 1 H, NH_a).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 16.5 (q, C-21), 17.3 (q, C-2), 23.8 (t, C-18), 25.8 (t, C-24), 26.5 (t, C-23), 29.9 (q, C-4), 31.4 (t, C-6), 33.4 (q, C-16), 34.6 (t, C-25), 35.4 (t, C-19), 40.4 (t, C-14), 46.0 (d, C-1), 46.2 (t, C-17), 56.4 (d, C-5), 69.7 (t, C-27), 112.2 (s, C-9), 113.5 (d, C-11), 117.7 (t, C-29), 125.3 (d, C-22), 128.8 (d, C-12), 130.7 (s, C-7), 132.6 (d, C-28), 133.8 (d, C-8), 134.5 (s, C-20), 153.7 (s, C-10), 167.8, 169.9, 173.2, 173.3 (4 s, C-3, C-13, C-15, C-26).

$[\alpha]_D^{20}$ = +1.9 (c=1.0, CHCl₃)

HRMS (CI): C₂₉H₄₂BrN₄O₅⁺ [M+H]⁺

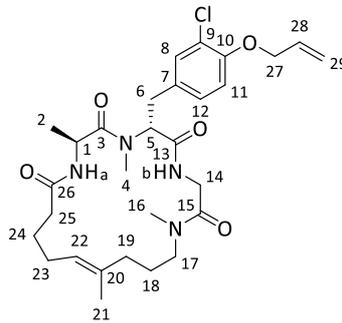
berechnet: 605.2333

gefunden: 605.2311

(6*R*,9*S*,*E*)-6-(4-Allyloxy-3-chlorbenzyl)-1,7,9,16-tetramethyl-1,4,7,10-tetraazacyclononadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (24b)

Gemäß AAV 6 wurden 90.0 mg (132 μ mol) Säure **23b** in 1 mL abs. DCM gelöst und mit 26.7 mg (145 μ mol) PFP in 0.3 mL abs. DCM und 27.8 mg (145 μ mol) EDC·HCl umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung wurde der PFP-Ester in 1.6 mL abs. DCM gelöst und mit 260 μ L TFA versetzt. Nach vollständiger Boc-Entschützung wurde mit 2 mL abs. DCM verdünnt und die Reaktionslösung über ca. 2 h zu 46.2 mL CHCl₃/ges. NaHCO₃ (7:1) getropft. Wässrige Aufarbeitung und RP-Säulenchromatographie (C18, 4 g, MeCN 0-100 %) lieferten 51.3 mg (91.4 μ mol, 69 % d. Th.) des geschützten Macrocyclus **24b** als weißen amorphen Feststoff.

LC-MS: Luna (0.6 mL/min, 235 nm) MeCN/H₂O + 1 % HCO₂H 10:90-100:0 in 8 min: t_R = 11.78 min

**24b**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.32 (d, ³J_{2,1} = 6.5 Hz, 3 H, 2-H), 1.58 (s, 3 H, 21-H), 1.60-1.74 (sh, 3 H, 18-H, 24-H_a), 1.83 (m, 1 H, 24-H_b), 1.96 (m, 2 H, 19-H), 2.07 (m, 2 H, 23-H), 2.20 (m, 2 H, 25-H), 2.79 (dd, ²J_{6a,6b} = 14.3 Hz, ³J_{6a,5} = 6.8 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.84 (s, 3 H, 4-H), 2.93 (s, 3 H, 16-H), 3.21 (m, 1 H, 17-H_a), 3.29 (dd, ²J_{6b,6a} = 14.3 Hz, ³J_{6b,5} = 8.8 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.39 (dd, ²J_{14a,14b} = 16.8 Hz, ³J_{14a,NHb} = 2.5 Hz, 1 H, 14-H_a), 3.46 (m, 1 H, 17-H_b), 4.50 (dd, ²J_{14b,14a} = 16.8 Hz, ³J_{14b,NHb} = 9.5 Hz, 1 H, 14-H_b), 4.57 (dt, ³J_{27,28} = 5.0 Hz, ⁴J_{27,29} = 1.2 Hz, 2 H, 27-H), 4.81 (qd, ³J_{1,2} = ³J_{1,NHa} = 6.6 Hz, 1 H, 1-H), 5.08 (t, ³J_{22,23} = 7.3 Hz, 1 H, 22-H), 5.29 (ddt, ³J_{29cis,28} = 10.8 Hz, ²J_{29cis,29trans} = ⁴J_{29cis,27} = 1.5 Hz, 1 H, 29-H_{cis}), 5.39-5.48 (sh, 2 H, 5-H, 29-H_{trans}), 6.05 (ddt, ³J_{28,29trans} = 17.3 Hz, ³J_{28,29cis} = 10.5 Hz, ³J_{28,27} = 5.2 Hz, 1 H, 28-H), 6.82 (d, ³J_{11,12} = 8.3 Hz, 1 H, 11-H), 6.83 (m, 1 H, NH_b), 7.05 (dd, ³J_{12,11} = 8.5 Hz, ⁴J_{12,8} = 2.0 Hz, 1 H, 12-H), 7.24 (d, ⁴J_{8,12} = 2.0 Hz, 1 H, 8-H), 7.85 (d, ³J_{NHa,1} = 7.8 Hz, 1 H, NH_a).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 16.5 (q, C-21), 17.3 (q, C-2), 23.8 (t, C-18), 25.8 (t, C-24), 26.4 (t, C-23), 29.9 (q, C-4), 31.4 (t, C-6), 33.3 (q, C-16), 34.6 (t, C-25), 35.3 (t, C-19), 40.3 (t, C-14), 46.0 (d, C-1), 46.2 (t, C-17), 56.4 (d, C-5), 69.7 (t, C-27), 113.8 (d, C-11), 117.8 (t, C-29), 122.9 (s, C-9), 125.2 (d, C-22), 128.0 (d, C-12), 130.2 (s, C-7), 130.7 (d, C-8), 132.6 (d, C-28), 134.5 (s, C-20), 152.8 (s, C-10), 167.8, 169.9, 173.2, 173.3 (4 s, C-3, C-13, C-15, C-26).

[α]_D²⁰ = -1.3 (c=0.5, CHCl₃)

HRMS (CI): C₂₉H₄₂ClN₄O₅⁺ [M+H]⁺

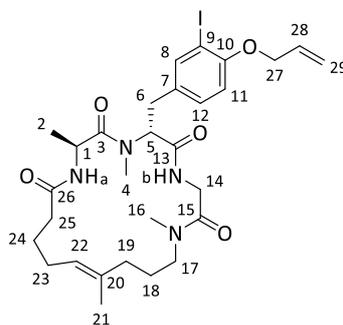
berechnet: 561.2838

gefunden: 561.2854

(6*R*,9*S*,*E*)-6-(4-Allyloxy-3-iodbenzyl)-1,7,9,16-tetramethyl-1,4,7,10-tetraazacyclononadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (24c)

Gemäß AAV 6 wurden 50.0 mg (64.9 μmol) der Säure **23c** in 1 mL abs. DCM gelöst und mit 12.4 mg (71.4 μmol) PFP in 0.16 mL abs. DCM und 13.7 mg (71.4 μL) EDC·HCl umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung wurde der PFP-Ester in 520 μL abs. DCM gelöst und mit 130 μL TFA versetzt. Nach vollständiger Boc-Entschützung wurde mit 1 mL abs. DCM verdünnt und die Reaktionslösung über ca. 1 h zu 26 mL $\text{CHCl}_3/\text{ges. NaHCO}_3$ (7:1) getropft. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (C18, 4 g, MeCN 0-100 %) konnten 20.6 mg (31.6 μmol , 49 % d. Th.) des geschützten Macrocyclus **24c** isoliert werden.

LC-MS: Luna (0.6 mL/min, 238 nm) MeCN/ H_3O^+ 10:90-100:0 in 8 min, $t_R = 12.00$ min

**24c**

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.33$ (d, $^3J_{2,1} = 6.4$ Hz, 3 H, 2-H), 1.59 (s, 3 H, 21-H), 1.60-1.73 (sh, 3 H, 18-H, 24- H_a), 1.84 (m, 1 H, 24- H_b), 1.96 (m, 2 H, 19-H), 2.08 (m, 2 H, 23-H), 2.21 (t, $^3J_{25,24} = 7.6$ Hz, 2 H, 25-H), 2.78 (dd, $^2J_{6a,6b} = 14.2$ Hz, $^3J_{6a,5} = 6.9$ Hz, 1 H, 6- H_a), 2.84 (s, 3 H, 4-H), 2.93 (s, 3 H, 16-H), 3.21 (m, 1 H, 17- H_a), 3.28 (dd, $^2J_{6b,6a} = 14.6$ Hz, $^3J_{6b,5} = 8.0$ Hz, 1 H, 6- H_b), 3.39 (dd, $^2J_{14a,14b} = 16.8$ Hz, $^3J_{14a,\text{NH}_b} = 2.4$ Hz, 1 H, 14- H_a), 3.45 (m, 1 H, 17- H_b), 4.50 (dd, $^2J_{14b,14a} = 16.9$ Hz, $^3J_{14b,\text{NH}_b} = 9.5$ Hz, 1 H, 14- H_b), 4.57 (dt, $^3J_{27,28} = 4.9$ Hz, $^4J_{27,29} = 1.8$ Hz, 2 H, 27-H), 4.82 (qd, $^3J_{1,2} = ^3J_{1,\text{NH}_a} = 6.3$ Hz, 1 H, 1-H), 5.09 (t, $^3J_{22,23} = 7.3$ Hz, 1 H, 22-H), 5.30 (ddt, $^3J_{29\text{cis},28} = 10.8$ Hz, $^2J_{29\text{cis},29\text{trans}} = ^4J_{29\text{cis},27} = 1.4$ Hz, 1 H, 29- H_{cis}), 5.41 (dd, $^3J_{5,6b} = 8.6$ Hz, $^3J_{5,6a} = 6.8$ Hz, 1 H, 5-H), 5.50 (ddt, $^3J_{29\text{trans},28} = 17.4$ Hz, $^2J_{29\text{trans},29\text{cis}} = ^4J_{29\text{trans},27} = 1.7$ Hz, 1 H, 29- H_{trans}), 6.05 (ddt, $^3J_{28,29\text{trans}} = 17.1$ Hz, $^3J_{28,29\text{cis}} = 10.5$ Hz, $^3J_{28,27} = 4.9$ Hz, 1 H, 28-H), 6.70 (d, $^3J_{11,12} = 8.3$ Hz, 1 H, 11-H), 6.84 (m, 1 H, NH_b), 7.14 (dd, $^3J_{12,11} = 8.6$ Hz, $^4J_{12,8} = 2.2$ Hz, 1 H, 12-H), 7.65 (d, $^4J_{8,12} = 2.2$ Hz, 1 H, 8-H), 7.86 (d, $^3J_{\text{NH}_a,1} = 7.6$ Hz, 1 H, NH_a).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.5$ (q, C-21), 17.3 (q, C-2), 23.8 (t, C-18), 25.8 (t, C-24), 26.5 (t, C-23), 29.9 (q, C-4), 31.2 (t, C-6), 33.4 (q, C-16), 34.6 (t, C-25), 35.3 (t, C-19), 40.4 (t, C-14), 46.0 (d, C-1), 46.2 (t, C-17), 56.5 (d, C-5), 69.7 (t, C-27), 86.7 (s, C-9), 112.3 (d, C-11), 117.6 (t, C-29), 125.2 (d, C-22), 129.9 (d, C-12), 131.2 (s, C-7), 132.6 (d, C-28), 134.5 (s, C-20), 139.8 (d, C-8), 156.0 (s, C-10), 167.8, 169.9, 173.2, 173.4 (4 s, C-3, C-13, C-15, C-26).

$[\alpha]_D^{20} = -18.0$ ($c=1.0$, CHCl_3)

HRMS (ESI): $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_5^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

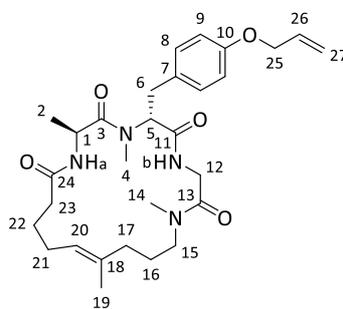
berechnet: 653.2194

gefunden: 653.2228

(6*R*,9*S*,*E*)-6-(4-Allyloxybenzyl)-1,7,9,16-tetramethyl-1,4,7,10-tetraazacyclononadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (24d)

Gemäß AAV 6 wurden 158 mg (245 μmol) Säure **23d** in 1.8 mL abs. DCM gelöst und mit 49.1 mg (270 μmol) PFP in 0.6 mL abs. DCM und 51.2 mg (270 μmol) EDC·HCl umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung wurde der PFP-Ester in 2 mL abs. DCM gelöst und mit 500 μL TFA versetzt. Nach vollständiger Boc-Entschützung wurde die Reaktionslösung mit 3.7 mL abs. DCM verdünnt und über ca. 2.5 h zu 98 mL $\text{CHCl}_3/\text{ges. NaHCO}_3$ (7:1) getropft. Wässrige Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (C18, 4 g, MeCN 0-100 %) lieferten 34.9 mg (66.3 μmol , 27 % d. Th.) des Macrocyclus **24d** als gelblichen Schaum. Außerdem konnten 66.0 mg (125 μmol , 51 %) einer Mischfraktion aus Produkt und einer geringen Menge nicht abtrennbaren Nebenprodukten isoliert werden.

LC-MS: Luna (0.6 mL/min, 254 nm) MeCN/H₂O + 1 % HCO₂H 10:90-100:0 in 8 min, t_R = 10.41 min

**24d**

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.26 (d, $^3J_{2,1}$ = 6.6 Hz, 3 H, 2-H), 1.58 (s, 3 H, 19-H), 1.61-1.79 (sh, 4 H, 16-H, 22-H), 1.95 (m, 2 H, 17-H), 2.07 (m, 2 H, 21-H), 2.23 (m, 2 H, 23-H), 2.69 (s, 3 H, 4-H), 2.90 (m, 2 H, 6-H_a, 15-H_a), 2.94 (s, 3 H, 14-H), 3.35 (dd, $^2J_{6b,6a}$ = 13.9 Hz, $^3J_{6b,5}$ = 4.7 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.62 (m, 1 H, 15-H_b), 3.80 (dd, $^2J_{12a,12b}$ = 17.4 Hz, $^3J_{12a,NHb}$ = 3.6 Hz, 1 H, 12-H_a), 4.18 (dd, $^3J_{12b,12a}$ = 17.3 Hz, $^3J_{12b,NHb}$ = 5.1 Hz, 1 H, 12-H_b), 4.50 (d, $^3J_{25,26}$ = 5.4 Hz, 2 H, 25-H), 4.76 (m, 1 H, 1-H), 5.14 (t, $^3J_{20,21}$ = 7.0 Hz, 1 H, 20-H), 5.24-5.30 (sh, 2 H, 5-H, 27-H_{cis}), 5.41 (dd, $^3J_{27trans,26}$ = 17.4 Hz, $^2J_{27trans,27cis}$ = 1.6 Hz, 1 H, 27-H_{trans}), 6.04 (ddt, $^3J_{26,27trans}$ = 17.4 Hz, $^3J_{26,27cis}$ = 10.7 Hz, $^3J_{26,25}$ = 5.1 Hz, 1 H, 26-H), 6.83 (d, $^3J_{9,8}$ = 8.5 Hz, 2 H, 9-H), 7.04 (d, $^3J_{8,9}$ = 8.5 Hz, 1 H, 8-H), 7.10 (m, 1 H, NH_b), 7.53 (d, $^3J_{NHa,1}$ = 8.5 Hz, 1 H, NH_a).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 16.6 (q, C-19), 17.3 (q, C-2), 23.9 (t, C-16), 26.3 (t, C-22), 26.6 (t, C-21), 31.0 (q, C-4), 32.7 (t, C-23), 33.1 (t, C-6), 34.9 (q, C-14), 39.3 (t, C-17), 40.9 (t, C-12), 45.6 (d, C-1), 46.2 (t, C-17), 53.4 (d, C-5), 68.8 (t, C-25), 114.8 (d, C-9), 117.6 (t, C-27), 125.0 (d, C-20), 130.0 (d, C-8), 130.6 (s, C-7, C-18), 133.2 (d, C-26), 134.1 (s, C-7, C-18), 157.3 (s, C-10), 168.0, 170.1, 172.2, 173.5 (4 s, C-3, C-11, C-13, C-24).

$[\alpha]_D^{20}$ = -72.8 (c=0.5, CHCl₃)

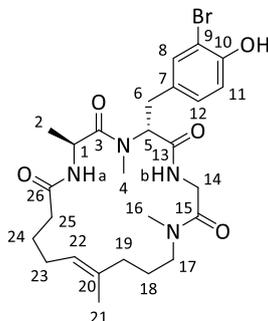
HRMS (ESI): C₂₉H₃₄N₄O₅⁺ [M+H]⁺ berechnet: 527.3228 gefunden: 527.3255

(6*R*,9*S*,15*E*)-6-(3-bromo-4-hydroxybenzyl)-1,7,9,16-tetramethyl-1,4,7,10-tetraazacyclononadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (25a)

Nach AAV 5b wurden 15.3 mg (25.3 μmol) Macrocyclus **24a** in 0.4 mL abs. MeOH mit 0.9 mg (5.05 μmol) Chinolin-2-Carbonsäure und 2.2 mg (5.05 μmol) CpRu(MeCN)₃PF₆ in der

Mikrowelle (50 °C, 150 W, 90 min) umgesetzt. Aufarbeitung und RP-Säulenchromatographie (C18, 4 g, MeCN 0-100 %) lieferten 10.6 mg (18.7 µmol, 74 % d. Th.) des entschützten Macrocyclus **25a** als gelben Schaum.

LC-MS: Luna (0.6 mL/min, 254 nM) MeCN/H₂O + 1 % HCO₂H 10:90-100:0 in 8 min, t_R = 6.97 min



25a

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.33 (d, ³J_{2,1} = 6.4 Hz, 3 H, 2-H), 1.59 (s, 3 H, 21-H), 1.62-1.75 (sh, 3 H, 18-H, 24-H_a), 1.79-2.01 (sh, 3 H, 24-H_b, 19-H), 2.08 (m, 2 H, 23-H), 2.22 (m, 2 H, 25-H), 2.79 (dd, ²J_{6a,6b} = 14.4 Hz, ³J_{6a,5} = 6.9 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.85 (s, 3 H, 4-H), 2.94 (s, 3 H, 16-H), 3.21 (m, 1 H, 17-H_a), 3.30 (dd, ²J_{6b,6a} = 14.2 Hz, ³J_{6b,5} = 8.8 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.39 (dd, ²J_{14a,14b} = 16.7 Hz, ³J_{14a,NHb} = 2.4 Hz, 1 H, 14-H_a), 3.46 (m, 1 H, 17-H_b), 4.51 (dd, ²J_{14b,14a} = 16.9 Hz, ³J_{14b,NHb} = 9.5 Hz, 1 H, 14-H_b), 4.83 (qd, ³J_{1,2} = ³J_{1,NHa} = 6.8 Hz, 1 H, 1-H), 5.09 (t, ³J_{22,23} = 7.3 Hz, 1 H, 22-H), 5.41 (dd, ³J_{5,6b} = 8.8 Hz, ³J_{5,6a} = 7.1 Hz, 1 H, 5-H), 5.85 (bs, 1 H, OH), 6.83 (d, ³J_{NHb,14} = 7.8 Hz, 1 H, NH_b), 6.93 (d, ³J_{11,12} = 8.3 Hz, 1 H, 11-H), 7.08 (dd, ³J_{12,11} = 8.3 Hz, ⁴J_{12,8} = 1.7 Hz, 1 H, 12-H), 7.34 (d, ⁴J_{8,12} = 1.7 Hz, 1 H, 8-H), 7.84 (d, ³J_{NHa,1} = 7.8 Hz, 1 H, NH_a).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 16.6 (q, C-21), 17.3 (q, C-2), 23.8 (t, C-18), 25.8 (t, C-24), 26.5 (t, C-23), 29.9 (q, C-4), 31.4 (t, C-6), 33.4 (q, C-16), 34.6 (t, C-25), 35.4 (t, C-19), 40.4 (t, C-14), 46.1 (d, C-1), 46.2 (t, C-17), 56.5 (d, C-5), 110.1 (s, C-9), 116.1 (d, C-11), 125.3 (d, C-22), 129.7 (d, C-12), 130.4 (s, C-7), 132.4 (d, C-8), 134.5 (s, C-20), 151.2 (s, C-10), 167.8, 169.9, 173.2, 173.3 (4 s, C-3, C-13, C-15, C-26).

[α]_D²⁰ = -5.6 (c=1.0, CHCl₃)

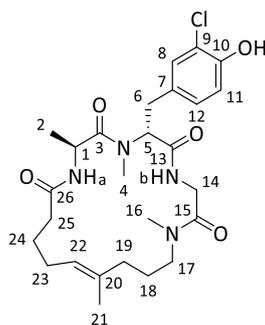
HRMS (ESI): C₂₆H₃₈BrN₄O₅⁺ [M+H]⁺ berechnet: 565.2020 gefunden: 565.2028

(6*R*,9*S*,*E*)-6-(4-Hydroxy-3-chlorbenzyl)-1,7,9,16-tetramethyl-1,4,7,10-tetraazacyclononadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (25b)

Gemäß AAV 5b wurden 14.4 mg (25.7 µmol) geschützter Macrocyclus **24b** in 390 µL abs. MeOH gelöst und mit 0.9 mg (5.13 µmol) Chinolin-2-carbonsäure und 2.2 mg (5.13 µmol) CpRu(MeCN)₃PF₆ umgesetzt. Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (C18, 4 g, MeCN 0-100 %) lieferten 9.2 mg (17.7 µmol, 69 % d. Th.) des entschützten Macrocyclus **25b** als gelben Schaum.

R_f = 0.12 (PE/EE 1:1)

LC-MS: Luna (0.6 mL/min, 282 nm) MeCN/H₂O + 1 % HCO₂H 10:90-100:0 in 8 min, t_R = 10.18 min

**25b**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.33 (d, ³J_{2,1} = 6.4 Hz, 3 H, 2-H), 1.59 (s, 3 H, 21-H), 1.60-1.74 (sh, 3 H, 18-H, 24-H_a), 1.83 (m, 1 H, 24-H_b), 1.96 (m, 2 H, 19-H), 2.08 (m, 2 H, 23-H), 2.21 (m, 2 H, 25-H), 2.79 (dd, ²J_{6a,6b} = 14.2 Hz, ³J_{6a,5} = 6.6 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.85 (s, 3 H, 4-H), 2.94 (s, 3 H, 16-H), 3.21 (m, 1 H, 17-H_a), 3.30 (dd, ²J_{6b,6a} = 14.2 Hz, ³J_{6b,5} = 8.8 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.40 (dd, ²J_{14a,14b} = 16.9 Hz, ³J_{14a,NHb} = 2.4 Hz, 1 H, 14-H_a), 3.47 (m, 1 H, 17-H_b), 4.51 (dd, ²J_{14b,14a} = 16.8 Hz, ³J_{14b,NHb} = 9.5 Hz, 1 H, 14-H_b), 4.83 (qd, ³J_{1,2} = ³J_{1,NHa} = 6.6 Hz, 1 H, 1-H), 5.09 (t, ³J_{22,23} = 7.4 Hz, 1 H, 22-H), 5.41 (dd, ³J_{5,6b} = 8.8 Hz, ³J_{5,6a} = 7.1 Hz, 1 H, 5-H), 6.83 (m, 1 H, NH_b), 6.92 (d, ³J_{11,12} = 8.3 Hz, 1 H, 11-H), 7.04 (dd, ³J_{12,11} = 8.3 Hz, ⁴J_{12,8} = 1.7 Hz, 1 H, 12-H), 7.19 (d, ⁴J_{8,12} = 2.0 Hz, 1 H, 8-H), 7.86 (d, ³J_{NHa,1} = 7.6 Hz, 1 H, NH_a).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 16.5 (q, C-21), 17.3 (q, C-2), 23.8 (t, C-18), 25.8 (t, C-24), 26.5 (t, C-23), 29.9 (q, C-4), 31.5 (t, C-6), 33.4 (q, C-16), 34.6 (t, C-25), 35.4 (t, C-19), 40.4 (t, C-14), 46.1 (d, C-1), 46.2 (t, C-17), 56.5 (d, C-5), 116.3 (d, C-11), 119.9 (s, C-9), 125.2 (d, C-22), 128.9 (d, C-12), 129.4 (s, C-7), 130.0 (d, C-8), 134.5 (s, C-20), 150.2 (s, C-10), 167.8, 169.9, 173.2, 173.4 (4 s, C-3, C-13, C-15, C-26).

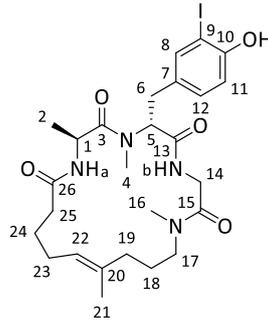
$[\alpha]_D^{20} = -1.9$ (c=1.0, CHCl₃)

HRMS (CI): C₂₆H₃₈ClN₄O₅⁺ [M+H]⁺ berechnet: 521.2525 gefunden: 521.2528

(6*R*,9*S*,*E*)-6-(4-Hydroxy-3-iodbenzyl)-1,7,9,16-tetramethyl-1,4,7,10-tetraazacyclononadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (25c)

Gemäß AAV 5b wurden 15.6 mg (23.9 μmol) geschützter Macrocyclus **24c** in 380 μL abs. MeOH gelöst und mit 0.9 mg (4.78 μmol) Chinolin-2-carbonsäure und 2.1 mg (4.78 μmol) CpRu(MeCN)₃PF₆ in der Mikrowelle (50 °C, 150 W, 60 min) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (C18, 4 g, MeCN 0-100 %) lieferte 7.8 mg (12.7 μmol, 53 % d. Th.) des entschützten Macrocyclus **25c** als farbloses Öl.

R_f = 0.15 (PE/EE 3:7)

**25c**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.33 (d, ³J_{2,1} = 6.4 Hz, 3 H, 2-H), 1.59 (s, 3 H, 21-H), 1.61-1.75 (sh, 3 H, 18-H, 24-H_a), 1.84 (m, 1 H, 24-H_b), 1.97 (m, 2 H, 19-H), 2.08 (m, 2 H, 23-H), 2.22 (t, ³J_{25,24} = 7.3 Hz, 2 H, 25-H), 2.78 (dd, ²J_{6a,6b} = 14.4 Hz, ³J_{6a,5} = 6.8 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.85 (s, 3 H, 4-H), 2.94 (s, 3 H, 16-H), 3.22 (m, 1 H, 17-H_a), 3.28 (dd, ²J_{6b,6a} = 14.4 Hz, ³J_{6b,5} = 8.8 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.40 (dd, ²J_{14a,14b} = 16.9 Hz, ³J_{14a,NHb} = 2.4 Hz, 1 H, 14-H_a), 3.47 (m, 1 H, 17-H_b), 4.50 (dd, ²J_{14b,14a} = 16.9 Hz, ³J_{14b,NHb} = 9.5 Hz, 1 H, 14-H_b), 4.82 (qd, ³J_{1,2} = ³J_{1,NHa} = 6.6 Hz, 1 H, 1-H), 5.10 (t, ³J_{22,23} = 7.1 Hz, 1 H, 22-H), 5.41 (dd, ³J_{5,6b} = 8.8 Hz, ³J_{5,6a} = 6.9 Hz, 1 H, 5-H), 5.83 (bs, 1 H, OH), 6.84 (m, 1 H, NH_b), 6.89 (d, ³J_{11,12} = 8.3 Hz, 1 H, 11-H), 7.10 (dd, ³J_{12,11} = 8.3 Hz, ⁴J_{12,8} = 2.0 Hz, 1 H, 12-H), 7.53 (d, ⁴J_{8,12} = 2.0 Hz, 1 H, 8-H), 7.84 (d, ³J_{NHa,1} = 7.8 Hz, 1 H, NH_a).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 16.5 (q, C-21), 17.3 (q, C-2), 23.8 (t, C-18), 25.8 (t, C-24), 26.5 (t, C-23), 30.0 (q, C-4), 31.2 (t, C-6), 33.4 (q, C-16), 34.6 (t, C-25), 35.4 (t, C-19), 40.4 (t, C-14), 46.1 (d, C-1), 46.2 (t, C-17), 56.5 (d, C-5), 85.5 (s, C-9), 115.0 (d, C-11), 125.2 (d, C-22), 130.7, 130.9 (s, d, C-7, C-12), 134.5 (s, C-20), 138.6 (d, C-8), 153.9 (s, C-10), 167.8, 169.9, 173.2, 173.4 (4 s, C-3, C-13, C-15, C-26).

[α]_D²⁰ = -15.7 (c=0.5, CHCl₃)

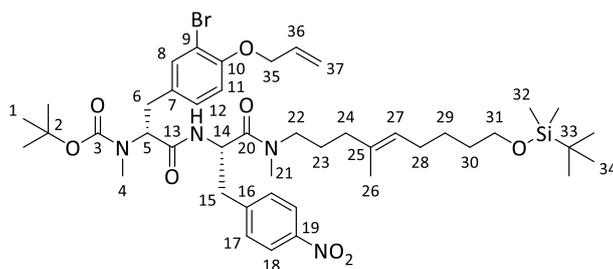
HRMS (ESI): C₂₆H₃₈IN₄O₅⁺ [M+H]⁺ berechnet: 613.1881 gefunden: 613.1908

(R)-((N-tert-Butoxycarbonyl-(O-allyl-N-methyl-tyrosyl))-(S)-(4-nitrophenylalanyl)-N-methyl-(4E)-9-(tert-butylidimethylsiloxy)-4-methyl-non-4-en-1-amid (27)

Gemäß AAV 8b wurden 1.08 g (1.82 mmol) geschütztes Amin **26**^[125] in 18.2 mL abs. DCM gelöst und mit 1.26 mL (10.9 mmol) 2,6-Lutidin und 1.26 mL (5.47 mmol) TBDMSOTf versetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE 1:1) konnten 812 mg (1.65 mmol, 91 % d. Th.) des freien Amins isoliert werden.

Gemäß AAV 7 wurden 400 mg (810 μmol) des Amins und 330 mg (810 μmol) Tyrosin-Derivat **17** in 4.9 mL abs. DCM gelöst und mit 290 μL (1.70 mmol) DIPEA und 287 mg (891 μmol) TBTU umgesetzt. Wässrige Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (C18, 4 g, MeCN 0-100 %) lieferten 331 mg (373 μmol, 46 % d. Th.) des gewünschten Produkts **27** als gelbes Öl. Außerdem konnte eine weitere Fraktion von 59.3 mg (76.6 μmol, 9.5 %) des TBDMS-entschützten Produkts als gelbes Öl isoliert werden.

LC-MS: Luna (0.6 mL/min, 217 nm) MeCN/H₂O 9:1, t_R = 2.01 min



27

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 373 K): δ = 0.04 (s, 6 H, 32-H), 0.88 (s, 9 H, 34-H), 1.31 (s, 9 H, 1-H), 1.37 (tt, ³J_{29,28} = ³J_{29,30} = 7.5 Hz, 2 H, 29-H), 1.49 (tt, ³J_{30,29} = ³J_{30,31} = 7.9 Hz, 2 H, 30 H), 1.54 (m, 2 H, 23-H), 1.58 (s, 3 H, 26-H), 1.89 (t, ³J_{24,24} = 7.5 Hz, 2 H, 24-H), 1.98 (dt, ³J_{28,27} = ³J_{28,29} = 7.2 Hz, 2 H, 28-H), 2.50, 2.66 (s, 3 H, 4-H, 21-H), 2.73 (dd, ²J_{6a,6b} = 14.5 Hz, ³J_{6a,5} = 10.2 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.99 (m, 2 H, 15-H), 3.13 (dd, ²J_{6b,6a} = 13.6 Hz, ³J_{6b,5} = 6.4 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.24 (m, 2 H, 22-H), 3.60 (t, ³J_{31,30} = 6.4 Hz, 2 H, 31-H), 4.60 (dt, ³J_{35,36} = 5.10 Hz, ⁴J_{35,37} = 1.5 Hz, 2 H, 35-H), 4.70 (dd, ³J_{5,6a} = 9.8 Hz, ³J_{5,6b} = 5.3 Hz, 1 H, 5-H), 5.04 (dt, ³J_{14,NH} = ³J_{14,15} = 6.9 Hz, 1 H, 14-H), 5.12 (t, ³J_{27,26} = 7.0 Hz, 1 H, 27-H), 5.25 (ddt, ³J_{37cis,36} = 10.5 Hz, ²J_{37cis,37trans} = ⁴J_{37cis,35} = 1.6 Hz, 1 H, 37-H_{cis}), 5.42 (ddt, ³J_{37trans,36} = 17.2 Hz, ²J_{37trans,37cis} = ⁴J_{37trans,35} = 1.7 Hz, 1 H, 37-H_{trans}), 6.03 (ddt, ³J_{36,37trans} = 17.4 Hz, ³J_{36,37cis} = 10.7 Hz, ³J_{36,35} = 5.2 Hz, 1 H, 36-H), 6.98 (d, ³J_{11,12} = 8.5 Hz, 1 H, 11-H), 7.11 (dd, ³J_{12,11} = 8.4 Hz, ⁴J_{12,8} = 2.0 Hz, 1 H, 12-H), 7.42 (d, ⁴J_{8,12} = 2.0 Hz, 1 H, 8-H), 7.47 (d, ³J_{17,18} = 8.5 Hz, 2 H, 17-H), 7.83 (d, ³J_{NH,14} = 7.5 Hz, 1 H, NH), 8.08 (d, ³J_{18,17} = 8.7 Hz, 1 H, 18-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -5.3 (q, C-32), 15.8 (q, C-26), 18.3 (s, C-33), 25.2 (t, C-23), 26.0 (q, C-34), 26.5 (t, C-29), 27.6 (t, C-28), 28.1 (q, C-1), 32.5 (t, C-30), 32.8 (t, C-6), 33.7, 35.3 (2 q, C-4, C-21), 36.7 (t, C-24), 38.6 (t, C-15), 48.3 (t, C-22), 49.4 (d, C-27), 60.1 (d, C-14), 63.1 (d, t, C-5, C-31), 69.7 (t, C-35), 80.8 (s, C-2), 112.0 (s, C-9), 113.5 (d, C-11), 117.7 (t, C-37), 123.5 (d, C-18), 125.3 (d, C-27), 128.9 (d, C-12), 130.3 (s, C-7), 130.3 (d, C-17), 132.6 (d, C-36), 133.2 (s, C-25), 133.7 (d, C-8), 147.0 (s, C-16, C-19), 156.0, 156.2 (2 s, C-3, C-10), 169.5, 169.8 (2 s, C-13, C-20).

[α]_D²⁰ = +2.0 (c=1.0, CHCl₃)

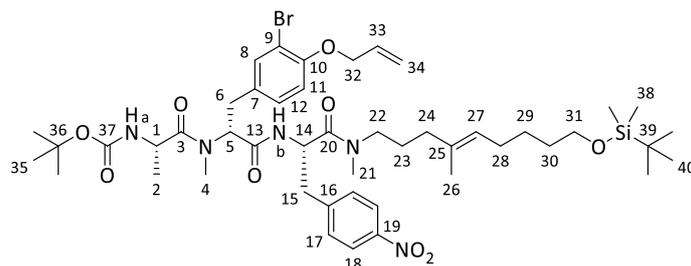
HRMS (ESI): C₄₄H₆₈BrN₄O₈Si⁺ [M+H]⁺ berechnet: 887.3984 gefunden: 887.4023

(*S*)-(N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl)-(*R*)-(O-allyl-N-methyl-tyrosyl)-(*S*)-(4-nitrophenylalanyl)-N-methyl-(4*E*)-9-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-4-methyl-non-4-en-1-amid (28)

Gemäß AAV 8b wurden 294 mg (331 μmol) geschütztes Amin **27** in 3.3 mL abs. DCM gelöst und mit 229 μL (1.99 mmol) 2,6-Lutidin und 227 μL (993 μmol) TBDMSOTf umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung wurde das freie Amin ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt.

Gemäß AAV 11 wurde das freie Amin mit 68.9 mg (364 μmol) Boc-L-Alanin in 2.6 mL abs. DCM (8 mL/mmol) gelöst und mit 179 μL (1.03 mmol) DIPEA und 189 mg (364 μmol) PyBOP umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (C18, 4 g, MeCN 0-100 %) konnten 255 mg (266 μmol, 80 % d. Th.) des gewünschten Produkts **28** als gelber Schaum erhalten werden.

LC-MS: Luna (0.6 mL/min, 278 nm) MeCN/H₂O + 1 % HCO₂H 10:90-100:0 in 8 min, t_R = 16.73 min



27

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.00 (s, 6 H, 38-H), 0.84 (s, 9 H, 40-H), 0.94 (d, ³J_{2,1} = 6.5 Hz, 3 H, 2-H), 1.32 (tt, ³J_{29,28} = ³J_{29,30} = 7.1 Hz, 2 H, 29-H), 1.37 (s, 9 H, 35-H), 1.42-1.50 (sh, 4 H, 23-H, 30-H), 1.52 (s, 3 H, 26-H), 1.85 (m, 2 H, 24-H), 1.94 (dt, ³J_{28,27} = ³J_{28,29} = 6.4 Hz, 2 H, 28-H), 2.74 (dd, ²J_{6a,6b} = 14.2 Hz, ³J_{6a,5} = 10.5 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.81-2.88 (sh, 6 H, 4-H, 21-H), 2.94 (dd, ²J_{15a,15b} = 11.7 Hz, ³J_{15a,14} = 5.2 Hz, 1 H, 15-H_a), 3.03-3.13 (sh, 2 H, 15-H_b, 22-H_a), 3.23 (m, 1 H, 6-H_b), 3.37 (m, 1 H, 22-H_b), 3.56 (t, ³J_{31,30} = 5.9 Hz, 2 H, 31-H), 4.40 (dq, ³J_{1,NH_a} = ³J_{1,2} = 6.5 Hz, 1 H, 1-H), 4.52 (d, ³J_{32,33} = 3.6 Hz, 2 H, 32-H), 4.96-5.10 (sh, 2 H, 14-H, 27-H), 5.23 (d, ³J_{34cis,33} = 10.4 Hz, 1 H, 34-H_{cis}), 5.29-5.44 (sh, 3 H, 5-H, 34-H_{trans}, NH_a), 5.98 (ddt, ³J_{33,34trans} = 16.2 Hz, ³J_{33,34cis} = 10.9 Hz, ³J_{33,32} = 5.2 Hz, 1 H, 33-H), 6.74 (d, ³J_{11,12} = 8.2 Hz, 1 H, 11-H), 6.96-7.09 (sh, 2 H, 12-H, NH_b), 7.21-7.33 (sh, 3 H, 8-H, 17-H), 8.07 (d, ³J_{18,17} = 8.1 Hz, 2 H, 18-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -5.3 (q, C-38), 15.8 (q, C-26), 18.3 (q, s, C-2, C-39), 25.1 (t, C-23), 25.9 (q, C-40), 26.4 (t, C-29), 27.6 (t, C-28), 28.3 (q, C-35), 32.4 (2 t, C-6, C-30), 33.7, 35.2 (2 q, C-4, C-21), 36.6 (t, C-24), 38.3 (t, C-15), 46.6 (d, C-1), 48.2 (t, C-22), 50.0 (d, C-14), 57.1 (d, C-5), 63.0 (t, C-31), 69.6 (t, C-32), 79.6 (s, C-36), 112.0 (s, C-9), 113.5 (d, C-11), 117.7 (t, C-34), 123.5 (d, C-18), 125.1 (d, C-27), 128.7 (d, C-12), 130.1 (s, C-7), 130.2 (d, C-17), 132.4 (d, C-33), 133.2 (s, C-25), 133.5 (d, C-8), 144.0, 147.0 (2 s, C-16, C-19), 153.7, 155.3 (2 s, C-10, C-37), 169.0, 169.7, 174.1 (3 s, C-3, C-13, C-20).

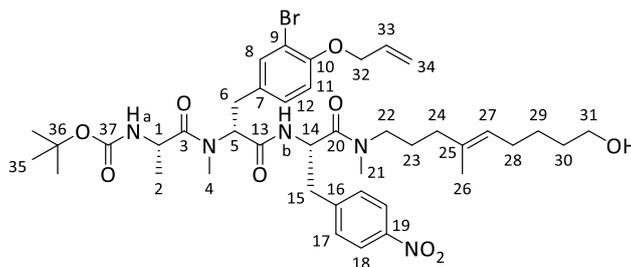
[α]_D²⁰ = +13.2 (c=0.5, CHCl₃)

HRMS (ESI): C₄₇H₇₃BrN₅O₉Si⁺ [M+H]⁺ berechnet: 958.4355 gefunden: 958.4364

(S)-(N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl)-(R)-(O-allyl-N-methyl-tyrosyl)-(S)-(4-nitrophenylalanyl)-N-methyl-(4E)-9-hydroxy-4-methyl-non-4-en-1-amid (29)

Gemäß AAV 1a wurden 250 mg (261 μmol) geschützter Alkohol **28** in 800 μL abs. THF gelöst und mit 310 μL (313 μmol) TBAF (1 M in THF) versetzt. Wässrige Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (C18, 4 g, MeCN 0-100 %) lieferten 186 mg (221 μmol, 85 % d. Th.) des entschützten Alkohols **29** als farbloses Öl.

LC-MS: Luna (0.6 mL/min, 254 nm) MeCN/H₂O + 1 % HCO₂H 10:90-100:0 in 8 min, t_R = 12.92 min

**29**

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.98 (m, 3 H, 2-H), 1.39 (m, 2 H, 29-H), 1.42 (s, 9 H, 35-H), 1.47-1.59 (sh, 7 H, 23-H, 26-H, 30-H), 1.89 (t, ³J_{24,23} = 6.7 Hz, 2 H, 24-H), 2.02 (dt, ³J_{28,27} = ³J_{28,29} = 7.3 Hz, 2 H, 28-H), 2.80 (dd, ²J_{6a,6b} = 14.8 Hz, ³J_{6a,5} = 10.1 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.85-2.91 (sh, 6 H, 4-H, 21-H), 2.99 (m, 1 H, 15-H_a), 3.08-3.13 (sh, 2 H, 15-H_b, 22-H_a), 3.28 (m, 1 H, 6-H_b), 3.44 (m, 1 H, 22-H_b), 3.56 (dt, ³J_{31,OH} = ³J_{31,30} = 7.3 Hz, 2 H, 31-H), 4.44 (dq, ³J_{1,NH_a} = ³J_{1,2} = 6.7 Hz, 1 H, 1-H), 4.57 (dt, ³J_{32,33} = 5.1 Hz, ³J_{32,34} = 1.3 Hz, 2 H, 32-H), 5.01-5.12 (sh, 2 H, 14-H, 27-H), 5.29 (ddt, ³J_{34cis,33} = 10.7 Hz, ²J_{34cis,34trans} = ⁴J_{34cis,32} = 1.3 Hz, 1 H, 34-H_{cis}), 5.36-5.40 (sh, 2 H, 5-H, NH_a), 5.45 (ddt, ³J_{34trans,33} = 17.0 Hz, ²J_{34trans,34cis} = ⁴J_{34trans,32} = 1.6 Hz, 1 H, 34-H_{trans}), 6.03 (ddt, ³J_{33,34trans} = 17.1 Hz, ³J_{33,34cis} = 10.4 Hz, ³J_{33,32} = 5.1 Hz, 1 H, 33-H), 6.79 (d, ³J_{11,12} = 8.5 Hz, 1 H, 11-H), 7.05 (m, 1 H, 12-H), 7.07 (m, 1 H, NH_b), 7.26 (d, ³J_{17a,18} = 8.5 Hz, 1 H, 17-H_a), 7.30 (d, ³J_{17b,18} = 8.5 Hz, 1 H, 17-H_b), 7.35 (d, ⁴J_{8,12} = 2.2 Hz, 1 H, 8-H), 8.12 (d, ³J_{18a,17} = 8.6 Hz, 1 H, 18-H_a), 8.13 (d, ³J_{18b,17} = 8.8 Hz, 1 H, 18-H_b).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 15.9 (q, C-26), 17.7 (q, C-2), 25.0 (t, C-23), 25.9 (t, C-29), 27.5 (t, C-28), 28.3 (q, C-35), 32.3, 32.4 (2 t, C-6, C-30), 33.7, 35.2 (2 q, C-4, C-21), 36.5 (t, C-24), 38.3 (t, C-15), 46.7 (d, C-1), 48.0 (t, C-22), 50.0 (d, C-14), 57.1 (d, C-5), 62.8 (t, C-31), 69.7 (t, C-32), 79.7 (s, C-36), 112.0 (s, C-9), 113.5 (d, C-11), 117.8 (t, C-34), 123.6 (d, C-18), 125.1 (d, C-27), 128.7 (d, C-12), 130.2 (s, C-7), 130.3 (d, C-17), 132.5 (d, C-33), 133.4 (s, C-25), 133.5 (d, C-8), 144.0, 147.0 (2 s, C-16, C-19), 153.7, 155.4 (2 s, C-10, C-37), 169.1, 169.8, 174.2 (3 s, C-3, C-13, C-20).

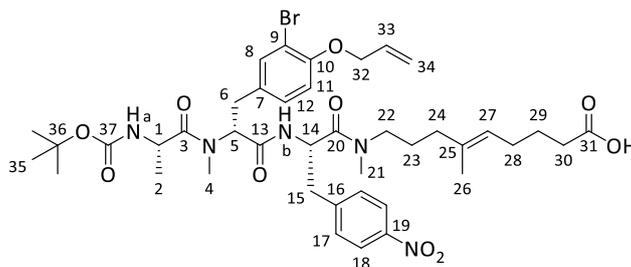
[α]_D²⁰ = +17.6 (c=0.5, CHCl₃)

HRMS (ESI): C₄₁H₅₉BrN₅O₉⁺ [M+H]⁺ berechnet: 844.3491 gefunden: 844.3491

(S)-(N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl)-(R)-(O-allyl-N-methyl-tyrosyl)-(S)-(4-nitrophenylalanyl)-N-methyl-(4E)-9-carboxy-4-methyl-non-4-en-1-amid (30)

Gemäß AAV 10 wurden 165 mg (195 μmol) Alkohol **29** in 1.4 mL Aceton gelöst und mit 195 μL Jones-Reagenz (3 M) umgesetzt. Wässrige Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (C18, 4 g, MeCN 0-100 %) lieferten 87.1 mg (101 μmol, 52 % d. Th.) der Säure **30** als weißen amorphen Feststoff.

LC-MS: Luna (0.6 mL/min, 280 nm) MeCN/H₂O + 1 % HCO₂H 10:90-100:0 in 8 min, t_R = 12.38 min



30

Hauptrotamer

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.95 (m, 3 H, 2-H), 1.42 (s, 9 H, 35-H), 1.49-1.60 (sh, 5 H, 23-H, 26-H), 1.71 (tt, ³J_{29,28} = ³J_{29,30} = 7.3 Hz, 2 H, 29-H), 1.89 (t, ³J_{24,23} = 7.0 Hz, 2 H, 24-H), 2.07 (dt, ³J_{28,27} = ³J_{28,29} = 7.3 Hz, 2 H, 28-H), 2.34 (t, ³J_{30,29} = 7.3 Hz, 2 H, 30-H), 2.79 (m, 1 H, 6-H_a), 2.85-2.92 (sh, 6 H, 4-H, 21-H), 2.99 (dd, ²J_{15a,15b} = 13.6 Hz, ³J_{15a,14} = 7.0 Hz, 1 H, 15-H_a), 3.09-3.18 (sh, 2 H, 15-H_b, 22-H_a), 3.27 (m, 1 H, 6-H_b), 3.38 (m, 1 H, 22-H_b), 4.47 (dq, ³J_{1,NH_a} = ³J_{1,2} = 7.3 Hz, 1 H, 1-H), 4.56 (d, ³J_{32,33} = 5.1 Hz, 2 H, 32-H), 5.05-5.12 (sh, 2 H, 14-H, 27-H), 5.28 (dt, ³J_{34cis,33} = 10.7 Hz, ²J_{34cis,34trans} = 1.6 Hz, 1 H, 34-H_{cis}), 5.37 (m, 1 H, 5-H), 5.44 (dt, ³J_{34trans,33} = 17.1 Hz, ²J_{34trans,34cis} = 4J_{34trans,32} = 1.6 Hz, 1 H, 34-H_{trans}), 5.46 (m, 1 H, NH_a), 6.02 (ddt, ³J_{33,34trans} = 17.4 Hz, ³J_{33,34cis} = 10.7 Hz, ³J_{33,32} = 5.4 Hz, 1 H, 33-H), 6.78 (d, ³J_{11,12} = 8.5 Hz, 1 H, 11-H), 7.05 (m, 1 H, 12-H), 7.20 (m, 1 H, NH_b), 7.28-7.36 (sh, 2 H, 8-H, 17-H), 8.13 (d, ³J_{18b,17} = 8.5 Hz, 1 H, 18-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 15.9 (q, C-26), 17.6 (q, C-2), 24.7 (t, C-23), 26.3 (t, C-29), 27.3 (t, C-28), 28.3 (q, C-35), 31.1, 32.7 (2 t, C-6, C-30), 33.3, 35.2 (2 q, C-4, C-21), 36.4 (t, C-24), 38.2 (t, C-15), 46.7 (d, C-1), 48.2 (t, C-22), 50.0 (d, C-14), 57.2 (d, C-5), 69.7 (t, C-32), 79.8 (s, C-36), 112.0 (s, C-9), 113.5 (d, C-11), 117.7 (t, C-34), 123.6 (d, C-18), 124.2 (d, C-27), 128.7 (d, C-12), 130.2 (s, C-7), 130.3 (d, C-17), 132.5 (d, C-33), 133.5 (d, C-8), 134.4 (s, C-25), 144.0, 147.0 (2 s, C-16, C-19), 153.7, 155.5 (2 s, C-10, C-37), 169.3, 170.1, 174.3 (3 s, C-3, C-13, C-20), 177.2 (s, C-31).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.96 (m, 3 H, 2-H), 2.33 (t, ³J_{30,29} = 7.3 Hz, 2 H, 30-H), 7.21 (m, 1 H, NH_b).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 16.0 (q, C-26), 24.7 (t, C-23), 26.3 (t, C-29), 27.3 (t, C-28), 38.7 (t, C-15), 49.8 (d, C-14), 124.4 (d, C-27), 169.4, 170.0, 174.4 (3 s, C-3, C-13, C-20).

[α]_D²⁰ = +13.9 (c=0.5, CHCl₃)

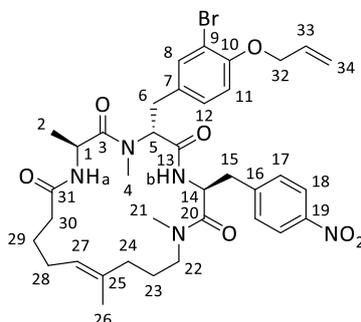
HRMS (ESI): C₄₁H₅₇BrN₅O₁₀⁺ [M+H]⁺ berechnet: 858.3283 gefunden: 858.3280

(3*S*,6*R*,9*S*,*E*)-6-(4-Allyloxy-3-brombenzyl)-1,7,9,16-tetramethyl-3-(4-nitrobenzyl)-1,4,7,10-tetraazacyclononadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (31)

Gemäß AAV 6 wurden 84.5 mg (98.0 μmol) Säure **30** in 0.7 mL abs. DCM mit 19.6 mg (110 μmol) PFP in 200 μL abs. DCM und 20.5 mg (110 μmol) EDC·HCl umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung wurde der PFP-Ester in 800 μL abs. DCM gelöst und mit 200 μL TFA versetzt. Nach vollständiger Boc-Entschützung wurde die Reaktionslösung mit 1.5 mL abs. DCM verdünnt und über ca. 2 h zu 39.2 mL CHCl₃/ges. NaHCO₃ (7:1) getropft. Wässrige Aufarbeitung und

säulenchromatographische Reinigung (C18, 4 g, MeCN 0-100 %) lieferten 59.4 mg (80.2 μmol , 82 % d. Th.) des Macrocyclus **31** als weißen Schaum.

LC-MS: Luna (0.6 mL/min, 291 nm) MeCN/H₂O + 1 % HCO₂H 10:90-100:0 in 8 min, t_R = 12.82 min

**31**

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.31 (d, $^3J_{2,1}$ = 6.4 Hz, 3 H, 2-H), 1.45-1.69 (sh, 4 H, 23-H, 29-H), 1.61 (s, 3 H, 26-H), 1.88 (m, 2 H, 24-H), 2.09 (m, 2 H, 28-H), 2.17 (m, 1 H, 30-H_a), 2.34 (m, 1 H, 30-H_b), 2.71-2.77 (sh, 2 H, 6-H_a, 22-H_a), 2.78 (s, 3 H, 4-H), 2.89 (s, 3 H, 21-H), 2.93 (m, 1 H, 15-H_a), 3.04 (dd, $^2J_{15b,15a}$ = 13.9 Hz, $^3J_{15b,14}$ = 6.7 Hz, 1 H, 15-H_b), 3.19 (dd, $^2J_{6b,6a}$ = 14.2 Hz, $^3J_{6b,5}$ = 8.9 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.78 (m, 1 H, 22-H_b), 4.58 (d, $^3J_{32,33}$ = 5.0 Hz, 2 H, 32-H), 4.80 (dq, $^3J_{1,NH_a}$ = $^3J_{1,2}$ = 7.6 Hz, 1 H, 1-H), 4.90 (dt, $^3J_{14,NH_b}$ = $^3J_{14,15}$ = 7.6 Hz, 1 H, 14-H), 5.10 (t, $^3J_{27,28}$ = 7.6 Hz, 1 H, 27-H), 5.27-5.33 (sh, 2 H, 5-H, 34-H_{cis}), 5.48 (dd, $^3J_{34trans,33}$ = 17.4 Hz, $^2J_{34trans,34cis}$ = 1.6 Hz, 1 H, 34-H_{trans}), 5.46 (m, 1 H, NH_a), 6.06 (ddt, $^3J_{33,34trans}$ = 17.3 Hz, $^3J_{33,34cis}$ = 10.7 Hz, $^3J_{33,32}$ = 5.0 Hz, 1 H, 33-H), 6.77 (d, $^3J_{11,12}$ = 8.2 Hz, 1 H, 11-H), 7.02 (dd, $^3J_{12,11}$ = 8.2 Hz, $^4J_{12,8}$ = 1.9 Hz, 1 H, 12-H), 7.12 (d, $^3J_{NH_b,14}$ = 8.5 Hz, 1 H, NH_a), 7.19 (d, $^3J_{NH_a,1}$ = 7.6 Hz, 1 H, NH_b), 7.33 (d, $^3J_{17,18}$ = 8.8 Hz, 2 H, 17-H), 7.27 (d, $^4J_{8,12}$ = 1.9 Hz, 1 H, 8-H), 8.14 (d, $^3J_{18b,17}$ = 8.5 Hz, 2 H, 18-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 16.2 (q, C-26), 17.3 (q, C-2), 23.7 (t, C-23), 25.0 (t, C-29), 26.6 (t, C-28), 30.0, 31.1 (2 t, C-6, C-30), 34.5, 34.9 (2 q, C-4, C-21), 36.0 (t, C-24), 37.5 (t, C-15), 45.8 (d, C-1), 47.3 (t, C-22), 49.8 (d, C-14), 56.0 (d, C-5), 69.7 (t, C-32), 112.2 (s, C-9), 113.4 (d, C-11), 117.8 (t, C-34), 123.7 (d, C-18), 125.5 (d, C-27), 128.7 (d, C-12), 130.0 (s, C-7), 130.3 (d, C-17), 132.6 (d, C-33), 133.6 (d, C-8), 134.4 (s, C-25), 143.5, 147.2 (2 s, C-16, C-19), 153.8 (s, C-10), 169.4, 170.2, 172.9, 173.6 (4 s, C-3, C-13, C-20, C-31).

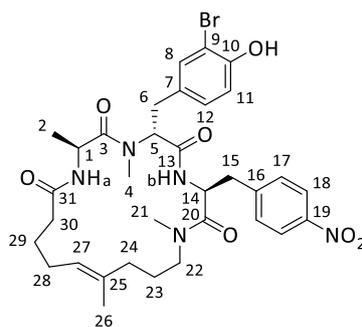
$[\alpha]_D^{20}$ = +31.7 (c=0.5, CHCl₃)

HRMS (ESI): C₃₆H₄₇BrN₅O₇⁺ [M+H]⁺ berechnet: 740.2653 gefunden: 740.2686

(3*S*,6*R*,9*S*,*E*)-6-(4-Hydroxy-3-brombenzyl)-1,7,9,16-tetramethyl-3-(4-nitrobenzyl)-1,4,7,10-tetraazacyclononadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (**32**)

Gemäß AAV 5b wurden 20.0 mg (27.0 μmol) geschützter Macrocyclus **31** mit 94.0 mg (5.4 μmol) Chinolin-2-carbonsäure und 0.2 mg (0.54 μmol) CpRu(MeCN)₃PF₆ in 400 μL abs. MeOH umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (C18, 4 g, MeCN 0-100 %) konnten 13.2 mg (18.8 μmol , 70 % d. Th.) des entschützten Macrocyclus **32** als weißer amorpher Feststoff isoliert werden.

LC-MS: Luna (0.6 mL/min, 254 nm) MeCN/H₂O 8:2, t_R = 1.60 min

**32**

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.32 (d, ³J_{2,1} = 6.3 Hz, 3 H, 2-H), 1.45-1.56 (sh, 3 H, 23-H_a, 29-H), 1.61 (s, 3 H, 26-H), 1.76 (m, 2 H, 24-H), 1.89 (m, 1 H, 23-H_b), 2.08 (m, 2 H, 28-H), 2.18 (m, 1 H, 30-H_a), 2.34 (m, 1 H, 30-H_b), 2.70-2.77 (sh, 2 H, 6-H_a, 22-H_a), 2.79 (s, 3 H, 4-H), 2.91 (s, 3 H, 21-H), 2.92 (dd, ²J_{15a,15b} = 14.2 Hz, ³J_{15a,14} = 8.2 Hz, 1 H, 15-H_a), 3.03 (m, 1 H, 15-H_b), 3.19 (dd, ²J_{6b,6a} = 14.2 Hz, ³J_{6b,5} = 8.9 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.79 (m, 1 H, 22-H_b), 4.81 (dq, ³J_{1,NH_a} = ³J_{1,2} = 6.6 Hz, 1 H, 1-H), 4.90 (dt, ³J_{14,NH_b} = 8.5 Hz, ³J_{14,15} = 8.2 Hz, 1 H, 14-H), 5.10 (t, ³J_{27,28} = 6.9 Hz, 1 H, 27-H), 5.28 (dd, ³J_{5,6b} = 9.2 Hz, ³J_{5,6a} = 6.7 Hz, 1 H, 5-H), 5.46 (m, 1 H, NH_a), 6.89 (d, ³J_{11,12} = 8.2 Hz, 1 H, 11-H), 7.01 (dd, ³J_{12,11} = 8.5 Hz, ⁴J_{12,8} = 2.2 Hz, 1 H, 12-H), 7.11 (d, ³J_{NH_b,14} = 8.8 Hz, 1 H, NH_b), 7.20 (d, ³J_{NH_a,1} = 7.9 Hz, 1 H, NH_a), 7.32 (d, ³J_{17,18} = 8.9 Hz, 2 H, 17-H), 7.27 (m, 1 H, 8-H), 8.13 (d, ³J_{18b,17} = 8.9 Hz, 2 H, 18-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 16.3 (q, C-26), 17.3 (q, C-2), 23.7 (t, C-23), 25.0 (t, C-29), 26.6 (t, C-28), 30.1, 31.2 (2 t, C-6, C-30), 34.5, 35.0 (2 q, C-4, C-21), 36.0 (t, C-24), 37.5 (t, C-15), 45.9 (d, C-1), 47.3 (t, C-22), 49.8 (d, C-14), 56.2 (d, C-5), 110.1 (s, C-9), 116.1 (d, C-11), 123.7 (d, C-18), 125.5 (d, C-27), 129.7 (d, C-12), 130.0 (s, C-7), 130.1 (d, C-17), 132.3 (d, C-8), 134.5 (s, C-25), 143.5, 147.2 (2 s, C-16, C-19), 151.2 (s, C-10), 169.4, 170.2, 173.0, 173.6 (4 s, C-3, C-13, C-20, C-31).

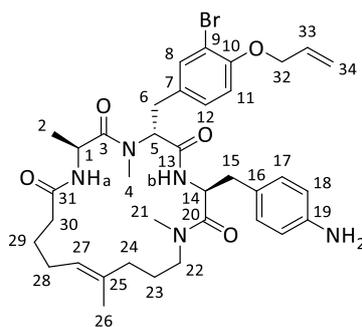
[α]_D²⁰ = +36.3 (c=1.0, CHCl₃)

HRMS (ESI): C₃₃H₄₃BrN₅O₇⁺ [M+H]⁺ berechnet: 700.2340 gefunden: 700.2364

(3*S*,6*R*,9*S*,*E*)-6-(4-Allyloxy-3-brombenzyl)-1,7,9,16-tetramethyl-3-(4-aminobenzyl)-1,4,7,10-tetraazacyclononadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (33)

Es wurden 10.0 mg (13.5 μmol, 1.0 Äq.) des geschützten Macrocyclus **32** in 108 μL EtOH (8 mL/mmol) gelöst und bei 0 °C mit 12.8 mg (67.5 μmol, 5.0 Äq.) Zinnchlorid versetzt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Hydrolyse mit eiskaltem H₂O wurde 1 M NaOH-Lösung zugegeben und die wässrige Phase dreimal mit EE extrahiert. Nach Trocknen über Na₂SO₄ und säulenchromatographischer Reinigung (C18, 4 g, MeCN 0-100 %) konnten 5.6 mg (7.88 μmol, 58 % d. Th.) des Amins **33** isoliert werden.

LC-MS: Luna (0.6 mL/min, 206 nm) MeCN/H₂O + 1 % HCO₂H 10:90-100:0 in 8 min, t_R = 12.09 min

**33**

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.33 (d, ³J_{2,1} = 6.3 Hz, 3 H, 2-H), 1.46-1.55 (sh, 3 H, 23-H_a, 29-H), 1.61 (s, 3 H, 26-H), 1.75 (m, 2 H, 24-H), 1.86 (m, 1 H, 23-H_b), 2.09 (m, 2 H, 28-H), 2.20 (m, 1 H, 30-H_a), 2.37 (m, 1 H, 30-H_b), 2.71-2.82 (sh, 4 H, 6-H_a, 15-H, 22-H_a), 2.76 (s, 3 H, 4-H, 21-H), 2.77 (s, 3 H, 4-H, 21-H), 3.19 (dd, ²J_{6b,6a} = 14.2 Hz, ³J_{6b,5} = 8.5 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.78 (m, 1 H, 22-H_b), 4.59 (dt, ³J_{32,33} = 5.0 Hz, ⁴J_{32,34} = 1.6 Hz, 2 H, 32-H), 4.72-4.81 (sh, 2 H, 1-H, 14-H), 5.11 (t, ³J_{27,28} = 7.0 Hz, 1 H, 27-H), 5.31 (ddt, ³J_{34cis,33} = 10.4 Hz, ²J_{34cis,34trans} = ⁴J_{34cis,32} = 1.6 Hz, 1 H, 34-H_{cis}), 5.35 (dd, ³J_{5,6a} = 8.5 Hz, ³J_{5,6b} = 7.3 Hz, 1 H, 5-H), 5.48 (ddt, ³J_{34trans,33} = 17.4 Hz, ²J_{34trans,34cis} = ⁴J_{34trans,32} = 1.6 Hz, 1 H, 34-H_{trans}), 6.06 (ddt, ³J_{33,34trans} = 17.4 Hz, ³J_{33,34cis} = 10.7 Hz, ³J_{33,32} = 5.1 Hz, 1 H, 33-H), 6.65 (d, ³J_{18,17} = 7.9 Hz, 2 H, 18-H), 6.79 (d, ³J_{11,12} = 8.5 Hz, 1 H, 11-H), 6.96 (d, ³J_{17,18} = 8.2 Hz, 2 H, 17-H), 7.00 (d, ³J_{NH_a,1} = 8.6 Hz, 1 H, NH_a), 7.06 (dd, ³J_{12,11} = 8.2 Hz, ⁴J_{12,8} = 2.3 Hz, 1 H, 12-H), 7.12 (d, ³J_{NH_b,14} = 8.5 Hz, 1 H, NH_b), 7.39 (d, ⁴J_{8,12} = 1.9 Hz, 1 H, 8-H), 7.40 (m, 2 H, NH₂).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 16.3 (q, C-26), 17.2 (q, C-2), 23.7 (t, C-23), 25.0 (t, C-29), 26.7 (t, C-28), 30.0, 31.1 (2 t, C-6, C-30), 34.4, 34.7 (2 q, C-4, C-21), 36.0 (t, C-24), 37.2 (t, C-15), 46.0 (d, C-1), 47.0 (t, C-22), 50.8 (d, C-14), 55.9 (d, C-5), 69.7 (t, C-32), 112.2 (s, C-9), 113.6 (d, C-11), 115.7 (d, C-18), 117.8 (t, C-34), 125.3 (d, C-27), 128.8 (d, C-12), 129.9 (s, C-16), 130.3 (s, C-7), 130.7 (d, C-17), 132.6 (d, C-33), 133.7 (d, C-8), 134.6 (s, C-25), 143.5 (s, C-19), 153.7 (s, C-10), 169.3, 171.2, 173.1, 173.4 (4 s, C-3, C-13, C-20, C-31).

[α]_D²⁰ = +28.1 (c=1.0, CHCl₃)

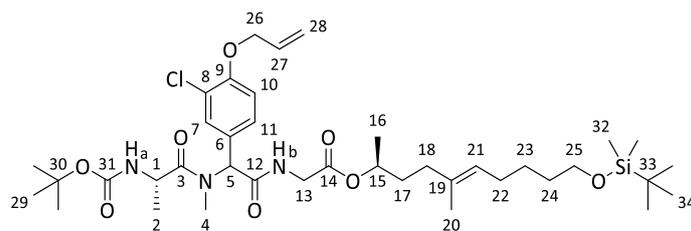
HRMS (ESI): C₃₆H₄₉BrN₅O₅⁺ [M+H]⁺ berechnet: 710.2912 gefunden: 710.2938

(S)-N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl-(N-methyl-(4-allyloxy-3-chlor)-phenylglycyl)-glycin-(2S,5E)-10-(tert-butylidimethylsiloxy)-5-methyl-dec-5-en-2-ylester (34a)

Gemäß AAV 2 wurden 294 mg (590 μmol) (S)-N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl-(N-methyl-(4-allyloxy-3-chlor)-phenylglycyl)-glycinmethylester^[118] in 3 mL THF/MeOH (3:1) mit 26.5 mg (620 μmol) LiOH·H₂O in 0.6 mL H₂O umgesetzt. Die Säure wurde nach wässriger Aufarbeitung direkt weiter umgesetzt.

Gemäß AAV 4 wurden 277 mg (570 μmol) der entstandenen Tripeptidsäure und 189 mg (630 μmol) (S)-4 in 4.6 mL abs. DCM gelöst und mit 83.1 mg (680 μmol) DMAP und 140 mg (680 μmol) EDC·HCl in 1.7 mL abs. DCM umgesetzt. Wässrige Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PE/EE 6:4) lieferten 203 mg (265 μmol, 47 % d. Th., 1:1 dr) des gewünschten Depsipeptids **34a** als farbloses Öl. Außerdem konnten 95.4 mg (317 μmol, 50 %) des Alkohols (S)-4 reisoliert werden.

R_f = 0.25 (PE/EE 6:4)

**34a***Diastereomer 1*

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.04 (s, 6 H, 32-H), 0.89 (s, 9 H, 34-H), 1.25 (d, ³J_{16,15} = 6.1 Hz, 3 H, 16-H), 1.35 (m, 2 H, 23-H), 1.38 (d, ³J_{2,1} = 7.0 Hz, 3 H, 2-H), 1.43 (s, 9 H, 29-H), 1.50 (tt, ³J_{24,23} = ³J_{24,25} = 7.0 Hz, 2 H, 24-H), 1.58 (s, 3 H, 20-H), 1.74 (m, 2 H, 17-H), 1.93-2.03 (sh, 4 H, 18-H, 22-H), 2.92 (s, 3 H, 4-H), 3.60 (t, ³J_{25,24} = 6.5 Hz, 2 H, 25-H), 3.96 (dd, ²J_{13a,13b} = 18.2 Hz, ³J_{13a,NHb} = 5.2 Hz, 1 H, 13-H_a), 4.10 (dd, ²J_{13b,13a} = 19.1 Hz, ³J_{13b,NHb} = 5.4 Hz, 1 H, 13-H_b), 4.59-4.67 (sh, 3 H, 1-H, 26-H), 4.94 (m, 1 H, 15-H), 5.12 (m, 1 H, 21-H), 5.23 (d, ³J_{28cis,27} = 10.5 Hz, 1 H, 28-H_{cis}), 5.40 (d, ³J_{NHa,1} = 6.6 Hz, 1 H, NH_a), 5.47 (d, ³J_{28trans,27} = 17.4 Hz, 1 H, 28-H_{trans}), 6.06 (ddt, ³J_{27,28trans} = 17.1 Hz, ³J_{27,28cis} = 10.8 Hz, ³J_{27,26} = 5.3 Hz, 1 H, 27-H_{cis}), 6.29 (s, 1 H, 5-H), 6.83 (m, 1 H, NH_b), 6.91 (dd, ³J_{11,10} = 8.4 Hz, ⁴J_{11,7} = 2.3 Hz, 1 H, 11-H), 7.24 (d, ³J_{10,11} = 8.4 Hz, 1 H, 10-H), 7.39 (d, ⁴J_{7,11} = 1.8 Hz, 1 H, 7-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -5.3 (q, C-32), 15.9 (q, C-20), 18.3 (q, C-16), 19.8 (q, C-2), 26.0 (t, q, C-23, C-34), 27.6 (t, C-22), 28.3 (q, C-29), 32.1 (t, C-24), 32.5 (q, C-4), 34.2 (t, C-17), 35.3 (t, C-18), 41.6 (t, C-13), 46.8 (d, C-1), 60.0 (d, C-5), 63.1 (t, C-25), 69.7 (t, C-26), 72.6 (d, C-15), 79.9 (s, C-30), 113.6 (d, C-11), 118.0 (t, C-28), 123.4 (s, C-8), 125.1 (d, C-21), 127.7 (s, C-6), 128.9 (d, C-10), 131.3 (d, C-7), 132.3 (d, C-27), 133.8 (s, C-19), 154.3 (s, C-9), 155.6 (s, C-31), 168.7, 169.0, 174.1 (3 s, C-3, C-12, C-14).

Diastereomer 2 (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.24 (d, ³J_{16,15} = 6.2 Hz, 3 H, 16-H), 1.32 (d, ³J_{2,1} = 7.0 Hz, 3 H, 2-H), 1.44 (s, 9 H, 29-H), 2.95 (s, 3 H, 4-H), 7.42 (d, ⁴J_{7,11} = 1.8 Hz, 1 H, 7-H).

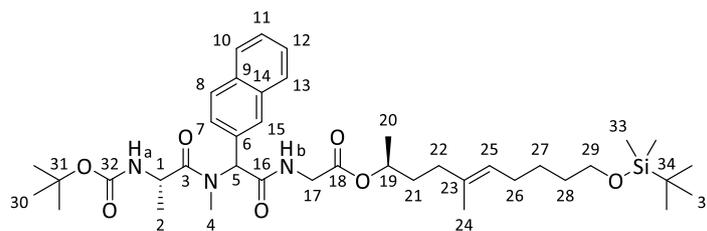
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 15.9 (q, C-20), 32.0 (t, C-24), 34.1 (t, C-17), 41.5 (t, C-13), 59.6 (d, C-5), 72.5 (d, C-15), 79.6 (s, C-30), 113.6 (d, C-11), 118.1 (t, C-28), 125.1 (d, C-21), 129.0 (d, C-10), 131.4 (d, C-7), 132.3 (d, C-27), 133.9 (s, C-19), 154.1 (s, C-9), 168.9, 169.1, 174.0 (3 s, C-3, C-12, C-14).

(S)-N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl-(N-methyl-naphthylglycyl)-glycin-(2S,5E)-10-(tert-butyldimethylsiloxy)-5-methyl-dec-5-en-2-ylester (34b)

Gemäß AAV 2 wurden 251 mg (570 μmol) Tripeptid **12d** in 2.8 mL THF/H₂O (3:1) gelöst und mit 25.7 mg (600 μmol) LiOH in 1.9 mL H₂O umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung wurde die entsprechende Säure direkt weiter umgesetzt.

Gemäß AAV 4 wurden 253 mg (570 μmol) der erhaltenen Säure mit 204 mg (680 μmol) **(S)**-**4** in 4.6 mL abs. DCM gelöst und mit 83.1 mg (680 μmol) DMAP und 140 mg (680 μmol) DCC in 1.7 mL abs. DCM umgesetzt. Wässrige Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PE/EE 6:4) lieferten 305 mg (420 μmol, 74 % d. Th., 1:1 *dr*) des gewünschten Depsipeptids **34b** als farbloser Schaum. Außerdem konnten 72.3 mg (240 μmol, 35 %) des Polyketids **(S)**-**4** reisoliert werden.

$R_f = 0.23$ (PE/EE 6:4)



34b

Diastereomer 1

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.05$ (s, 6 H, 33-H), 0.89 (s, 9 H, 35-H), 1.26 (d, $^3J_{20,19} = 7.1$ Hz, 3 H, 20-H), 1.34 (d, $^3J_{2,1} = 6.6$ Hz, 3 H, 2-H), 1.42 (m, 2 H, 27-H), 1.45 (s, 9 H, 30-H), 1.51 (m, 2 H, 28-H), 1.58 (s, 3 H, 24-H), 1.67 (m, 2 H, 21-H), 1.94-2.03 (sh, 4 H, 22-H, 26-H), 2.95 (s, 3 H, 4-H), 3.59 (m, 2 H, 29-H), 4.02 (m, 1 H, 17-H_a), 4.18 (m, 1 H, 17-H_b), 4.67 (dq, $^3J_{1,\text{NH}_a} = ^3J_{1,2} = 7.5$ Hz, 1 H, 1-H), 4.95 (tq, $^3J_{19,21} = ^3J_{19,20} = 6.3$ Hz, 1 H, 19-H), 5.12 (m, 1 H, 25-H), 5.47 (m, 1 H, NH_a), 6.25 (m, 1 H, NH_b), 6.50 (s, 1 H, 5-H), 7.40 (m, 1 H, 7-H), 7.49-7.56 (sh, 2 H, 11-H, 12-H), 7.81-7.90 (sh, 3 H, 8-H, 10-H, 13-H), 7.95 (s, 1 H, 15-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.3$ (q, C-33), 15.9 (q, C-24), 18.3 (s, C-34), 18.4 (q, C-2), 19.9 (q, C-20), 26.0 (t, q, C-27, C-35), 27.7 (t, C-26), 28.4 (q, C-30), 32.2, 32.5 (q, t, C-4, C-28), 34.1 (t, C-21), 35.4 (t, C-22), 41.6 (t, C-17), 46.8 (d, C-1), 60.9 (d, C-5), 63.2 (t, C-29), 72.6 (d, C-19), 78.3 (s, C-31), 125.2 (d, C-25), 126.7 (3 d, C-7, C-11, C-12), 127.6 (3 d, C-8, C-10, C-13), 128.2 (d, C-15), 128.7, 129.1, 131.1, 133.2 (4 s, C-6, C-9, C-14, C-23), 169.1, 171.8 (3 s, C-3, C-16, C-18).

Das Signal für C-32 liegt im Grundrauschen des $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrums.

Diastereomer 2 (ausgewählte Signale)

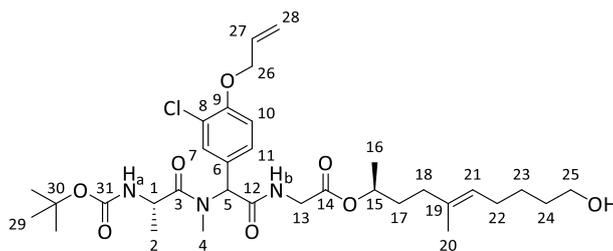
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.06$ (s, 6 H, 33-H), 0.90 (s, 9 H, 35-H), 1.25 (d, $^3J_{20,19} = 6.2$ Hz, 3 H, 20-H), 1.59 (s, 3 H, 24-H), 2.98 (s, 3 H, 4-H), 6.53 (s, 1 H, 5-H), 6.73 (m, 1 H, NH_b).

HRMS (CI): $\text{C}_{40}\text{H}_{66}\text{N}_3\text{O}_7\text{Si}^{2+}$ $[\text{M}+2\text{H}]^+$ berechnet: 727.4581 gefunden: 727.4593

(S)-N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl-(N-methyl-(4-allyloxy-3-chlor)-phenylglycyl)-glycin-(2S,5E)-10-hydroxy-5-methyl-dec-5-en-2-ylester (35a)

Gemäß AAV 1a wurden 203 mg (265 μmol) TBDMS-geschütztes Depsipeptid **34a** in 0.8 mL THF gelöst und mit 92.0 mg (292 μmol) TBAF \cdot 3H₂O in 0.6 mL THF umgesetzt. Wässrige Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PE/EE 1:1) lieferten 88.3 mg (135 μmol , 51 % d. Th.) des gewünschten Depsipeptids **35a** als farbloses Öl. Die Diastereomere wurden in einem Verhältnis von 55:45 (in CDCl_3) erhalten.

$R_f = 0.13$ (PE/EE 1:1)

**35a***Diastereomer 1*

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.22 (d, ³J_{16,15} = 7.1 Hz, 3 H, 16-H), 1.33 (d, ³J_{2,1} = 7.0 Hz, 3 H, 2-H), 1.37 (m, 2 H, 23-H), 1.41 (s, 9 H, 29-H), 1.50 (m, 2 H, 24-H), 1.55 (s, 3 H, 20-H), 1.70 (dt, ³J_{17,15} = ³J_{17,18} = 6.8 Hz, 2 H, 17-H), 1.92-2.00 (sh, 4 H, 18-H, 22-H), 2.92 (s, 3 H, 4-H), 3.58 (m, 2 H, 25-H), 3.89 (m, 1 H, 13-H_a), 4.10 (m, 1 H, 13-H_b), 4.55-4.67 (sh, 3 H, 1-H, 26-H), 4.89 (qt, ³J_{15,16} = ³J_{15,17} = 6.2 Hz, 1 H, 15-H), 5.08 (m, 1 H, 21-H), 5.30 (d, ³J_{28cis,27} = 10.2 Hz, 1 H, 28-H_{cis}), 5.44 (d, ³J_{28trans,27} = 17.2 Hz, 1 H, 28-H_{trans}), 5.51 (d, ³J_{NH_a,1} = 6.2 Hz, 1 H, NH_a), 6.03 (ddt, ³J_{27,28trans} = 16.4 Hz, ³J_{27,28cis} = 10.7 Hz, ³J_{27,26} = 5.1 Hz, 1 H, 27-H_{cis}), 6.26 (s, 1 H, 5-H), 6.89 (d, ³J_{11,10} = 8.3 Hz, 1 H, 11-H), 7.13 (bs, 1 H, NH_b), 7.20 (d, ³J_{10,11} = 7.6 Hz, 1 H, 10-H), 7.35 (s, 1 H, 7-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 15.7 (q, C-20), 17.9 (q, C-2), 19.9 (q, C-16), 25.7 (t, C-23), 27.4 (t, C-22), 28.3 (q, C-29), 32.1 (t, C-24), 32.1 (q, C-4), 33.7 (t, C-17), 35.3 (t, C-18), 41.4 (t, C-13), 46.7 (d, C-1), 59.9 (d, C-5), 62.6 (t, C-25), 69.6 (t, C-26), 72.0 (d, C-15), 79.8 (s, C-30), 113.5 (d, C-10), 117.9 (t, C-28), 123.2 (s, C-8), 125.1 (d, C-21), 127.7 (s, C-6), 128.7 (d, C-11), 131.1 (d, C-7), 132.3 (d, C-27), 133.8 (s, C-19), 154.0 (s, C-9), 155.6 (s, C-31), 169.0, 169.2, 174.1 (3 s, C-3, C-12, C-14).

Diastereomer 2 (ausgewählte Signale)

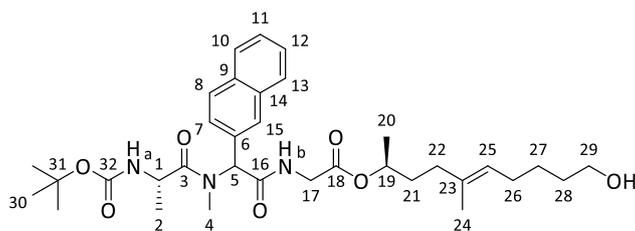
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.28 (d, ³J_{2,1} = 6.7 Hz, 3 H, 2-H), 2.91 (s, 3 H, 4-H), 3.89 (m, 1 H, 13-H_a), 6.26 (s, 1 H, 5-H), 6.71 (bs, 1 H, NH_b), 7.38 (s, 1 H, 7-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 15.6 (q, C-20), 18.4 (q, C-16), 19.9 (q, C-2), 32.0 (t, C-24), 33.6 (t, C-17), 35.4 (t, C-18), 41.4 (t, C-13), 46.7 (d, C-1), 72.2 (d, C-15), 79.6 (s, C-30), 113.5 (d, C-10), 118.0 (t, C-28), 123.1 (s, C-8), 125.2 (d, C-21), 128.9 (d, C-11), 131.3 (d, C-7), 132.3 (d, C-27), 133.8 (s, C-19), 154.1 (s, C-9), 155.1 (s, C-31), 168.8, 169.1, 174.0 (3 s, C-3, C-12, C-14).

(S)-N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl-(N-methyl-naphthylglycyl)-glycin-(2S,5E)-10-hydroxy-5-methyl-dec-5-en-2-ylester (35b)

Gemäß AAV 1a wurden 337 mg (460 μmol) geschütztes Depsipeptid **34b** in 1.4 mL abs. THF gelöst und mit 163 mg (510 μmol) TBAF·H₂O in 1.0 mL H₂O umgesetzt. Wässrige Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PE/EE 1:1) lieferten 234 mg (382 μmol, 83 % d. Th., 56:44 dr) des Alkohols **35b** als weißen Schaum.

R_f = 0.14 (PE/EE 1:1)

**35b***Hauptdiastereomer*

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.25 (d, ³J_{20,19} = 5.7 Hz, 3 H, 20-H), 1.33 (d, ³J_{2,1} = 6.6 Hz, 3 H, 2-H), 1.37 (m, 2 H, 27-H), 1.45 (s, 9 H, 30-H), 1.52 (m, 2 H, 28-H), 1.58 (s, 3 H, 24-H), 1.67 (m, 2 H, 21-H), 1.95-2.04 (sh, 4 H, 22-H, 26-H), 2.97 (s, 3 H, 4-H), 3.60 (t, ³J_{29,28} = 6.5 Hz, 2 H, 29-H), 3.97 (m, 1 H, 17-H_a), 4.18 (dd, ²J_{17b,17a} = 18.2 Hz, ³J_{17b,NHb} = 5.6 Hz, 1 H, 17-H_b), 4.67 (m, 1 H, 1-H), 4.92 (m, 1 H, 19-H), 5.10 (m, 1 H, 25-H), 5.53 (d, ³J_{NH_a,1} = 6.0 Hz, 1 H, NH_a), 6.50 (s, 1 H, 5-H), 7.00 (m, 1 H, NH_b), 7.37 (d, ³J_{7,8} = 9.3 Hz, 1 H, 7-H), 7.48-7.55 (sh, 2 H, 11-H, 12-H), 7.80-7.88 (sh, 3 H, 8-H, 10-H, 13-H), 7.93 (s, 1 H, 15-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 15.7 (q, C-24), 18.2 (q, C-2), 20.0 (q, C-20), 25.7 (t, C-27), 27.5 (t, C-26), 28.3 (q, C-30), 32.2 (q, t, C-4, C-28), 33.7 (t, C-21), 35.4 (t, C-22), 41.5 (t, C-17), 46.8 (d, C-1), 61.1 (d, C-5), 62.7 (t, C-29), 72.1 (d, C-19), 79.8 (s, C-31), 125.2 (d, C-25), 126.4, 126.6 (3 d, C-7, C-11, C-12), 127.6 (3 d, C-8, C-10, C-13), 128.2 (d, C-15), 128.6, 129.0, 133.2, 133.9 (4 s, C-6, C-9, C-14, C-23), 155.5 (s, C-32), 169.0, 169.2, 171.4 (3 s, C-3, C-16, C-18).

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.24 (d, ³J_{20,19} = 6.0 Hz, 3 H, 20-H), 1.40 (d, ³J_{2,1} = 6.8 Hz, 3 H, 2-H), 1.57 (s, 3 H, 24-H), 2.95 (s, 3 H, 4-H), 6.52 (s, 1 H, 5-H), 6.60 (m, 1 H, NH_b), 7.39 (d, ³J_{7,8} = 10.1 Hz, 1 H, 7-H).

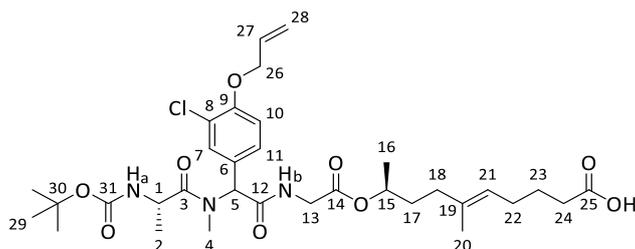
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 15.7 (q, C-24), 20.0 (q, C-20), 25.8 (t, q, C-27, C-35), 27.4 (t, C-26), 32.3 (q, t, C-4, C-28), 33.7 (t, C-21), 35.4 (t, C-22), 72.2 (d, C-19), 79.6 (s, C-31), 125.2 (d, C-25), 126.5, 126.7 (3 d, C-7, C-11, C-12), 127.6 (3 d, C-8, C-10, C-13), 128.7, 128.9, 133.1, 133.8 (4 s, C-6, C-9, C-14, C-23).

HRMS (CI): C₃₄H₅₀N₃O₇⁺ [M+H]⁺ berechnet: 612.3643 gefunden: 612.3656

(9*S*,5*E*)-9-((*S*)-(N-*tert*-Butoxycarbonyl-alanyl)-(N-methyl-(4-allyloxy-3-chlor)-phenylglycyl)-glycinyl-oxy)-6-methyldec-5-ensäure (36a)

Gemäß AAV 10 wurden 88.3 mg (135 μmol) des Alkohols **35a** in 1 mL Aceton gelöst und mit 135 μmol (405 μmol) Jones-Reagenz (3 M) umgesetzt. Wässrige Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PE/EE 1:1 + 1 % AcOH) lieferten 41.7 mg (63.0 μmol, 46 % d. Th.) der Säure **36a** als farbloses Öl. Die Diastereomere wurden in einem Verhältnis von 58:43 (in CDCl₃) erhalten.

R_f = 0.26 (PE/EE 1:1 + 1 % AcOH)



36a

Diastereomer 1

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.24 (d, ³J_{16,15} = 6.3 Hz, 3 H, 16-H), 1.33 (d, ³J_{2,1} = 7.0 Hz, 3 H, 2-H), 1.43 (s, 9 H, 29-H), 1.57 (s, 3 H, 20-H), 1.60-1.79 (sh, 4 H, 17-H, 23-H), 1.96-2.08 (sh, 4 H, 18-H, 22-H), 2.24 (m, 2 H, 24-H), 2.92 (s, 3 H, 4-H), 3.94 (dd, ²J_{13a,13b} = 18.3 Hz, ³J_{13a,NHb} = 5.0 Hz, 1 H, 13-H_a), 4.08 (dd, ²J_{13b,13a} = 18.3 Hz, ³J_{13b,NHb} = 5.3 Hz, 1 H, 13-H_b), 4.61 (m, 2 H, 26-H), 4.66 (m, 1 H, 1-H), 4.90 (qt, ³J_{15,16} = ³J_{15,17} = 6.0 Hz, 1 H, 15-H), 5.07 (t, ³J_{21,22} = 6.5 Hz, 1 H, 21-H), 5.31 (d, ³J_{28cis,27} = 11.3 Hz, 1 H, 28-H_{cis}), 5.46 (d, ³J_{28trans,27} = 17.3 Hz, 1 H, 28-H_{trans}), 5.65 (d, ³J_{NH_a,1} = 7.6 Hz, 1 H, NH_a), 6.05 (ddt, ³J_{27,28trans} = 16.3 Hz, ³J_{27,28cis} = 10.8 Hz, ³J_{27,26} = 5.3 Hz, 1 H, 27-H), 6.30 (s, 1 H, 5-H), 6.90 (d, ³J_{11,10} = 8.6 Hz, 1 H, 11-H), 7.16 (m, 1 H, NH_b), 7.22 (d, ³J_{10,11} = 8.5 Hz, 1 H, 10-H), 7.37 (d, ⁴J_{7,11} = 1.5 Hz, 1 H, 7-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 15.7 (q, C-20), 18.4 (q, C-2), 20.0 (q, C-16), 24.6 (t, C-23), 27.0 (t, C-22), 28.3 (q, C-29), 32.1 (q, C-4), 33.3 (t, C-17), 33.6 (t, C-24), 35.5 (t, C-18), 41.4 (t, C-13), 46.8 (d, C-1), 60.1 (d, C-5), 69.6 (t, C-26), 72.0 (d, C-15), 79.7 (s, C-30), 113.5 (d, C-10), 118.0 (t, C-28), 123.3 (s, C-8), 124.1 (d, C-21), 127.1 (s, C-6), 128.8 (d, C-11), 131.2 (d, C-7), 132.3 (d, C-27), 134.8 (s, C-19), 154.2 (s, C-9), 155.2 (s, C-31), 169.0, 169.3, 174.3, 177.7 (4 s, C-3, C-12, C-14, C-29).

Diastereomer 2 (ausgewählte Signale)

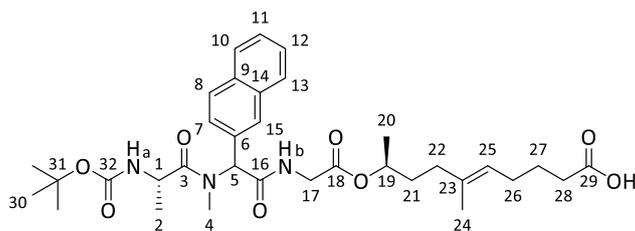
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.23 (d, ³J_{16,15} = 6.3 Hz, 3 H, 16-H), 1.36 (d, ³J_{2,1} = 6.5 Hz, 3 H, 2-H), 1.45 (s, 9 H, 29-H), 2.93 (s, 3 H, 4-H), 3.81 (m, 1 H, 13-H_a), 4.22 (dd, ²J_{13b,13a} = 17.8 Hz, ³J_{13b,NHb} = 5.0 Hz, 1 H, 13-H_b), 5.56 (d, ³J_{NH_a,1} = 7.5 Hz, 1 H, NH_a), 6.91 (d, ³J_{11,10} = 8.8 Hz, 1 H, 11-H), 7.39 (d, ⁴J_{7,11} = 1.5 Hz, 1 H, 7-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 15.6 (q, C-20), 18.1 (q, C-2), 20.2 (q, C-16), 24.7 (t, C-23), 27.1 (t, C-22), 33.6 (t, C-17), 33.6 (t, C-24), 41.5 (t, C-13), 72.3 (d, C-15), 80.2 (s, C-30), 113.6 (d, C-11), 118.0 (t, C-28), 123.2 (s, C-8), 124.2 (d, C-21), 129.0 (d, C-10), 131.4 (d, C-7), 132.3 (d, C-27), 154.0 (s, C-9), 155.8 (s, C-31).

(S)-N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl-(N-methyl-naphthylglycyl)-glycin-(2S,5E)-10-carboxy-5-methyl-dec-5-en-2-ylester (36b)

Gemäß AAV 10 wurden 234 mg (380 μmol) Alkohol **35b** mit 380 μL (1.14 mmol) Jones-Reagenz (3 M) in 2.7 mL Aceton umgesetzt. Wässrige Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PE/EE 1:1 + 1 % AcOH) lieferten 162 mg (259 μmol, 68 % d. Th.) der Säure **36b** als weißen Schaum. Die Diastereomere liegen in einem Verhältnis von 58:42 (in CDCl₃) vor.

R_f = 0.36, 0.31 (PE/EE 1:1 + 1 % AcOH)

**36b***Hauptdiastereomer*

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.24 (m, 3 H, 20-H), 1.31 (d, ³J_{2,1} = 6.8 Hz, 3 H, 2-H), 1.44 (s, 9 H, 30-H), 1.57 (s, 3 H, 24-H), 1.59-1.78 (sh, 4 H, 17-H, 21-H), 1.96-2.07 (sh, 4 H, 22-H, 26-H), 2.28 (m, 2 H, 28-H), 2.95 (s, 3 H, 4-H), 3.97 (m, 1 H, 17-H_a), 4.16 (dd, ²J_{17b,17a} = 18.2 Hz, ³J_{17b,NHb} = 5.5 Hz, 1 H, 17-H_b), 4.70 (m, 1 H, 1-H), 4.92 (m, 1 H, 19-H), 5.08 (t, ³J_{25,26} = 6.5 Hz, 1 H, 25-H), 5.71 (d, ³J_{NH_a,1} = 5.8 Hz, 1 H, NH_a), 6.55 (s, 1 H, 5-H), 7.14 (m, 1 H, NH_b), 7.37 (d, ³J_{7,8} = 8.4 Hz, 1 H, 7-H), 7.46-7.54 (sh, 2 H, 11-H, 12-H), 7.78-7.89 (sh, 3 H, 8-H, 10-H, 13-H), 7.92 (s, 1 H, 15-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 15.8 (q, C-24), 18.2 (q, C-2), 20.0 (q, C-20), 24.6 (t, C-27), 27.0 (t, C-26), 28.3 (q, C-30), 32.4 (q, t, C-4, C-28), 33.3 (t, C-21), 35.4 (t, C-22), 41.5 (t, C-17), 46.9 (d, C-1), 61.2 (d, C-5), 72.1 (d, C-19), 79.6 (s, C-31), 124.1 (d, C-25), 126.5, 126.5 (3 d, C-7, C-11, C-12), 127.6 (3 d, C-8, C-10, C-13), 128.2 (d, C-15), 128.5, 129.0, 133.1, 134.9 (4 s, C-6, C-9, C-14, C-23), 155.2 (s, C-32), 169.1, 169.3, 174.4, 177.9 (4 s, C-3, C-16, C-18, C-29).

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale)

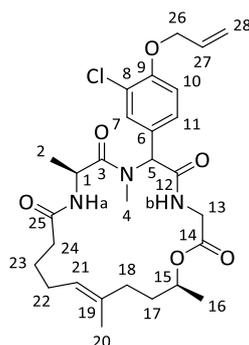
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.39 (d, ³J_{2,1} = 7.1 Hz, 3 H, 2-H), 1.56 (s, 3 H, 24-H), 2.26 (m, 2 H, 28-H), 3.92 (m, 1 H, 17-H_a), 4.22 (m, 1 H, 17-H_b), 5.07 (t, ³J_{25,26} = 6.5 Hz, 1 H, 25-H), 5.65 (m, 1 H, NH_a), 6.51 (s, 1 H, 5-H), 6.65 (m, 1 H, NH_b), 7.39 (d, ³J_{7,8} = 8.5 Hz, 1 H, 7-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 15.7 (q, C-24), 18.4 (q, C-2), 20.1 (q, C-20), 24.7 (t, C-27), 27.1 (t, C-26), 33.2 (t, C-21), 41.6 (t, C-17), 60.8 (d, C-5), 72.3 (d, C-19), 80.0 (s, C-31), 124.0 (d, C-25), 126.4, 126.7 (3 d, C-7, C-11, C-12), 127.5 (3 d, C-8, C-10, C-13), 128.7, 128.9, 133.1, 134.8 (4 s, C-6, C-9, C-14, C-23), 155.7 (s, C-32), 169.2, 169.5, 177.9 (2 s, C-3, C-16, C-18, C-29).

(9*S*,19*S*,5*E*)-6-(4-allyloxy-3-chlorophenyl)-7,9,16,19-tetramethyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclononadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (37a)

Gemäß AAV 6 wurden 41.0 mg (63.0 μmol) der Säure **36a** mit 12.8 mg (69.3 μmol) PFP und 13.3 mg (69.3 μmol) EDC·HCl in 0.6 mL abs. DCM umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung wurde der PFP-Ester in 0.5 mL abs. DCM gelöst und mit 0.13 mL TFA versetzt. Nach vollständiger Boc-Entschützung wurde mit 0.95 mL abs. DCM verdünnt und die Reaktionslösung über ca. 60 min zu 25.2 mL CHCl₃/ges. NaHCO₃ getropft. Wässrige Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PE/EE 1:1, 4:6, 3:7) lieferten 24.6 mg (449 μmol, 71 % d. Th., 66:34 *dr*) des gewünschten Macrocyclus **37a** als weißen Schaum.

R_f = 0.23 (D1), 0.17 (D2) (PE/EE 3:7)

**37a***Diastereomer 1*

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.27 (m, 3 H, 16-H), 1.41 (d, ³J_{2,1} = 6.6 Hz, 3 H, 2-H), 1.60 (s, 3 H, 20-H), 1.60-1.88 (sh, 4 H, 17-H, 23-H), 1.95-2.28 (sh, 6 H, 18-H, 22-H, 24-H), 2.82 (s, 3 H, 4-H), 4.07 (m, 1 H, 13-H), 4.63 (m, 2 H, 26-H), 4.93 (td, ³J_{1,2} = ³J_{1,NH_a} = 7.0 Hz, 1 H, 1-H), 4.97 (qt, ³J_{15,16} = ³J_{15,17} = 6.6 Hz, 1 H, 15-H), 5.10 (t, ³J_{21,22} = 6.3 Hz, 1 H, 21-H), 5.33 (d, ³J_{28cis,27} = 10.75 Hz, 1 H, 28-H_{cis}), 5.47 (d, ³J_{28trans,27} = 17.4 Hz, 1 H, 28-H_{trans}), 5.65 (d, ³J_{NH_a,1} = 7.6 Hz, 1 H, NH_a), 6.06 (m, 1 H, 27-H), 6.30 (s, 1 H, 5-H), 6.89 (m, 1 H, NH_b), 6.92 (d, ³J_{11,10} = 8.5 Hz, 1 H, 11-H), 7.37 (d, ³J_{10,11} = 8.5 Hz, 1 H, 10-H), 7.54 (m, 1 H, 7-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 16.1 (q, C-20), 17.6 (q, C-2), 19.6 (q, C-16), 25.6 (t, C-23), 26.2 (t, C-22), 31.2 (q, C-4), 32.9 (t, C-17), 34.6 (t, C-24), 35.2 (t, C-18), 41.1 (t, C-13), 46.0 (d, C-1), 58.1 (d, C-5), 69.7 (t, C-26), 71.4 (d, C-15), 113.4 (d, C-10), 118.1 (t, C-28), 123.2 (s, C-8), 125.4 (d, C-21), 126.4 (s, C-6), 128.8 (d, C-11), 131.3 (d, C-7), 132.4 (d, C-27), 134.4 (s, C-19), 154.0 (s, C-9), 168.9, 170.0, 173.1, 173.4 (4 s, C-3, C-12, C-14, C-25).

Diastereomer 2 (ausgewählte Signale)

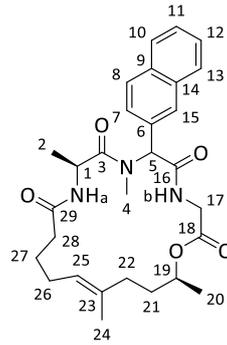
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.39 (d, ³J_{2,1} = 5.6 Hz, 3 H, 2-H), 1.58 (s, 3 H, 20-H), 6.91 (d, ³J_{11,10} = 8.2 Hz, 1 H, 11-H), 7.36 (d, ³J_{10,11} = 8.5 Hz, 1 H, 10-H), 7.53 (m, 1 H, 7-H).

HRMS (CI): C₂₈H₃₉ClN₃O₆⁺ [M+H]⁺ berechnet: 548.2522 gefunden: 548.2550

(9*S*,19*S*,*E*)-7,9,16,19-tetramethyl-6-(naphthalen-2-yl)-1-oxa-4,7,10-triazacyclo-nonadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (37b)

Gemäß AAV 6 wurden 162 mg (259 μmol) Säure **36b** in 2.6 mL abs. DCM gelöst und mit 52.4 mg (285 μmol) PFP und 54.6 mg (285 μmol) EDC·HCl umgesetzt. Der PFP-Ester wurde nach wässriger Aufarbeitung in 2.1 mL abs. DCM gelöst und mit 500 μL TFA versetzt. Nach vollständiger Boc-Entschützung wurde die Reaktionslösung mit 3.9 mL abs. DCM verdünnt und zu 104 mL CHCl₃/ges. NaHCO₃ (7:1) getropft. Wässrige Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PE/EE 1:1, 4:6, 3:7) lieferten 59.9 mg (118 μmol, 46 % d. Th.) des Macrocyclus **37b** als weißen Schaum. Die Diastereomere liegen in einem Verhältnis von 78:22 (in CDCl₃) vor.

R_f = 0.21, 0.17 (PE/EE 3:7)

**37b***Hauptdiastereomer*

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.28 (d, ³J_{20,19} = 6.3 Hz, 3 H, 20-H), 1.43 (d, ³J_{2,1} = 6.7 Hz, 3 H, 2-H), 1.61 (s, 3 H, 24-H), 1.63-1.89 (sh, 4 H, 21-H, 27-H), 1.93-2.16 (sh, 4 H, 22-H, 26-H), 2.22 (m, 2 H, 28-H), 2.86 (s, 3 H, 4-H), 3.62 (dd, ²J_{17b,17a} = 18.0 Hz, ³J_{17b,NHb} = 3.8 Hz, 1 H, 17-H_a), 4.46 (dd, ²J_{17b,17a} = 18.0 Hz, ³J_{17b,NHb} = 8.5 Hz, 1 H, 17-H_b), 4.94-5.01 (sh, 2 H, 1-H, 19-H), 5.11 (t, ³J_{25,26} = 6.9 Hz, 1 H, 25-H), 6.54 (s, 1 H, 5-H), 6.88 (d, ³J_{NH_a,1} = 8.9 Hz, 1 H, NH_a), 7.01 (m, 1 H, NH_b), 7.42 (d, ³J_{7,8} = 8.5 Hz, 1 H, 7-H), 7.46-7.54 (sh, 2 H, 11-H, 12-H), 7.81-7.89 (sh, 3 H, 8-H, 10-H, 13-H), 8.10 (s, 1 H, 15-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 15.8 (q, C-24), 17.6 (q, C-2), 19.6 (q, C-20), 25.5 (t, C-27), 26.2 (t, C-26), 31.5 (q, C-4), 32.9 (t, C-21), 34.6 (t, C-28), 35.2 (t, C-22), 41.2 (t, C-17), 46.0 (d, C-1), 59.3 (d, C-5), 71.4 (d, C-19), 125.3 (d, C-25), 126.3, 126.4, 126.5 (3 d, C-7, C-11, C-12), 127.5, 128.3, 128.4 (3 d, C-8, C-10, C-13), 128.9 (d, C-15), 130.7, 132.9, 133.1, 134.4 (4 s, C-6, C-9, C-14, C-23), 169.2, 169.9, 173.1, 173.5 (4 s, C-3, C-16, C-18, C-29).

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale)

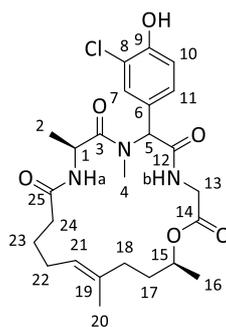
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.26 (d, ³J_{20,19} = 5.7 Hz, 3 H, 20-H), 1.57 (m, 3 H, 2-H), 2.91 (s, 3 H, 4-H), 4.05 (m, 1 H, 17-H), 6.88 (d, ³J_{NH_a,1} = 8.5 Hz, 1 H, NH_a), 7.36 (m, 1 H, 7-H).

HRMS (CI): C₂₉H₃₈N₃O₅⁺ [M+H]⁺ berechnet: 508.2806 gefunden: 508.2829

(9*S*,19*S*,5*E*)-6-(4-hydroxy-3-chlorophenyl)-7,9,16,19-tetramethyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclononadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (38)

Gemäß AAV 5b wurden 17.0 mg (31.0 μmol) Macrocyclus **37a** mit 0.5 mg (3.10 μmol) Chinolin-2-carbonsäure und 1.4 mg (3.10 μmol) CpRu(MeCN)₃PF₆ in 0.5 mL abs. MeOH umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (DCM/Et₂O 1:1) konnten 12.0 mg (23.6 μmol, 76 % d. Th.) des entschützten Macrocyclus **38** erhalten werden.

R_f = 0.10 (DCM/Et₂O 1:1)



38

Diastereomer 1

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.28 (d, ³J_{16,15} = 7.3 Hz, 3 H, 16-H), 1.38 (d, ³J_{2,1} = 6.7 Hz, 3 H, 2-H), 1.42-1.75 (sh, 4 H, 17-H, 23-H), 1.58 (s, 3 H, 20-H), 1.96-2.28 (sh, 6 H, 18-H, 22-H, 24-H), 2.84 (s, 3 H, 4-H), 4.09 (m, 1 H, 13-H), 4.67 (m, 2 H, 26-H), 5.05-5.18 (sh, 4 H, 1-H, 15-H, 21-H, NH_a), 6.32 (s, 1 H, 5-H), 6.97 (m, 1 H, 11-H), 7.16 (m, 1 H, NH_b), 7.34 (m, 1 H, 10-H), 7.42 (m, 1 H, 7-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 15.5 (q, C-20), 16.4 (q, C-2), 20.0 (q, C-16), 25.6 (t, C-23), 26.2 (t, C-22), 29.7 (q, C-4), 32.0 (t, C-17), 34.8 (t, C-24), 34.9 (t, C-18), 41.4 (t, C-13), 46.0 (d, C-1), 60.4 (d, C-5), 72.4 (d, C-15), 116.5 (d, C-10), 120.2 (s, C-8), 125.2 (d, C-21), 128.1 (d, C-11), 130.2, 131.0 (s, d, C-6, C-7), 136.8 (s, C-19), 151.6 (s, C-9), 168.4, 168.8, 174.1, 174.5 (4 s, C-3, C-12, C-14, C-25).

Diastereomer 2 (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.22 (d, ³J_{16,15} = 6.3 Hz, 3 H, 16-H), 1.39 (d, ³J_{2,1} = 7.3 Hz, 3 H, 2-H), 1.65 (s, 3 H, 20-H), 7.66 (bs, 1 H, NH_b).

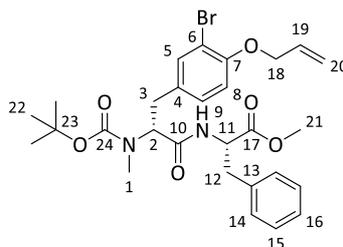
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 20.0 (q, C-16), 31.7 (t, C-17), 40.9 (t, C-13), 46.1 (d, C-1), 60.9 (d, C-5), 71.6 (d, C-15), 116.6 (d, C-10), 130.8 (s, d, C-6, C-7), 168.5, 169.5, 174.5 (3 s, C-3, C-12, C-14, C-25).

HRMS (CI): C₂₅H₃₅ClN₃O₆⁺ [M+H]⁺ berechnet: 508.2209 gefunden: 508.2180

(R)-N-tert-Butoxycarbonyl-(O-allyl-3-bromo-N-methyl)-tyrosyl-(S)-phenylalanyl-methylester (39a)

Es wurden 300 mg (720 μmol, 1.0 Äq.) Säure **17** in 7.2 mL abs. THF gelöst und mit 85.9 μL (790 μmol, 1.1 Äq.) NMM versetzt. Bei -20 °C wurden 103 μL (790 μmol, 1.1 Äq.) IBCF zugetropft und 30 min gerührt. Anschließend wurden weitere 85.9 μL (790 μmol, 1.1 Äq.) NMM und 155 mg (720 μmol, 1.0 Äq.) L-PheOMe·HCl zugegeben und die Reaktionslösung wurde über Nacht bei -20 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde zunächst das ausgefallene Hydrochlorid abfiltriert und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wurde anschließend in H₂O und EE aufgenommen und die wässrige Phase wurde dreimal mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE 6:4) konnten 389 mg (680 μmol, 94 % d. Th.) des Dipeptids **39a** als weißer Schaum gewonnen werden.

R_f = 0.30 (PE/EE 6:4)

**39a**

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 373 K): δ = 1.30 (s, 9 H, 22-H), 2.66 (s, 3 H, 1-H), 2.72 (m, 1 H, 12-H_a), 2.95-3.03 (sh, 2 H, 3-H_a, 12-H_b), 3.10 (s, 1 H, 3-H_b), 3.65 (s, 3 H, 21-H), 4.61 (m, 1 H, 11-H), 4.61 (dt, ³J_{18,19} = 5.5 Hz, ⁴J_{18,20} = 1.5 Hz, 2 H, 18-H), 4.73 (m, 1 H, 2-H), 5.26 (ddt, ³J_{20cis,19} = 10.7 Hz, ²J_{20cis,20trans} = ⁴J_{20cis,18} = 1.6 Hz, 1 H, 20-H_{cis}), 5.43 (ddt, ³J_{20trans,19} = 17.3 Hz, ²J_{20trans,20cis} = ⁴J_{20trans,18} = 1.9 Hz, 1 H, 20-H_{trans}), 6.04 (ddt, ³J_{19,20trans} = 17.3 Hz, ³J_{19,20cis} = 10.7 Hz, ³J_{19,18} = 5.4 Hz, 1 H, 19-H), 6.98 (d, ³J_{8,9} = 8.5 Hz, 1 H, 8-H), 7.11 (dd, ³J_{9,8} = 8.5 Hz, ⁴J_{9,5} = 2.2 Hz, 1 H, 9-H), 7.17-7.23 (sh, 3 H, 14-H, 16-H), 7.26 (m, 2 H, 15-H), 7.41 (d, ⁴J_{5,9} = 1.9 Hz, 1 H, 5-H), 7.78 (d, ³J_{NH,10} = 6.9 Hz, 1 H, NH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 28.2 (q, C-22), 30.7 (q, C-1), 32.6 (t, C-3), 37.7 (t, C-12), 52.4, 53.0 (d, q, C-11, C-21), 69.8 (d, t, C-2, C-18), 80.8 (s, C-23), 111.6 (s, C-6), 113.6 (d, C-8), 117.7 (t, C-20), 127.3 (d, C-16), 128.6 (d, C-14), 129.0 (d, C-9), 129.1 (d, C-15), 131.4 (s, C-4, C-14), 132.7 (d, C-19), 133.8 (d, C-5), 135.5 (s, C-4, C-14), 153.6, 154.1 (2 s, C-7, C-24), 170.2, 171.6 (2 s, C-10, C-17).

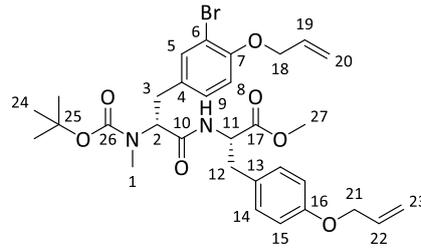
[α]_D²⁰ = +64.6 (c=1.0, CHCl₃)

HRMS (CI): C₂₈H₃₆BrN₂O₆⁺ [M+H]⁺ berechnet: 575.1751 gefunden: 575.1755

(R)-N-tert-Butoxycarbonyl-(O-allyl-3-bromo-N-methyl)-tyrosyl-(S)-(O-allyl-tyrosyl)-methylester (39b)

Es wurden 309 mg (720 μmol, 1.0 Äq.) Säure **17** in 7.2 mL abs. THF gelöst und mit 86.0 μL (790 μmol, 1.1 Äq.) NMM versetzt. Bei -20 °C wurden 103 μL (790 μmol, 1.1 Äq.) IBCF zugetropft und 30 min gerührt. Anschließend wurden weitere 86.0 μL (790 μmol, 1.1 Äq.) NMM und 196 mg (720 μmol, 1.0 Äq.) O-Allyl-D-TyrOMe zugegeben und die Reaktionslösung wurde über Nacht bei -20 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde zunächst das ausgefallene Hydrochlorid abfiltriert und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wurde anschließend in H₂O und EE aufgenommen und die wässrige Phase wurde dreimal mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE 6:4) konnten 429 mg (679 μmol, 94 % d. Th.) Dipeptid **39b** als weißer Schaum gewonnen werden.

R_f = 0.30 (PE/EE 6:4)



39b

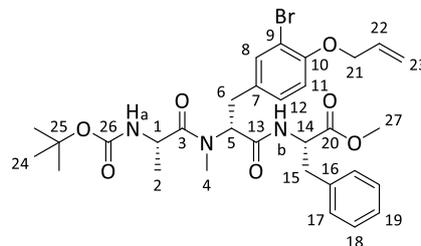
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 373 K): δ = 1.33 (s, 9 H, 24-H), 2.80 (dd, $^2J_{3a,3b}$ = 14.8 Hz, $^3J_{3a,2}$ = 10.4 Hz, 1 H, 3-H_a), 2.96 (dd, $^2J_{12a,12b}$ = 14.1 Hz, $^3J_{12a,14}$ = 8.8 Hz, 1 H, 12-H_a), 2.98 (s, 3 H, 1-H), 3.03-3.10 (sh, 2 H, 3-H_b, 12-H_b), 3.66 (s, 3 H, 27-H), 4.54 (m, 1 H, 11-H), 4.55 (dt, $^3J_{21,22}$ = 5.1 Hz, $^4J_{21,23}$ = 1.6 Hz, 2 H, 21-H), 4.63 (dt, $^3J_{18,19}$ = 5.1 Hz, $^4J_{18,20}$ = 1.6 Hz, 2 H, 18-H), 4.78 (dd, $^3J_{2,3a}$ = 9.8 Hz, $^3J_{2,3b}$ = 5.7 Hz, 1 H, 2-H), 4.56 (ddt, $^3J_{23cis,22}$ = 10.7 Hz, $^2J_{23cis,23trans}$ = $^4J_{23cis,21}$ = 1.6 Hz, 1 H, 23-H_{cis}), 5.28 (ddt, $^3J_{20cis,19}$ = 10.7 Hz, $^2J_{20cis,20trans}$ = $^4J_{20cis,18}$ = 1.6 Hz, 1 H, 20-H_{cis}), 5.39 (ddt, $^3J_{23trans,22}$ = 17.6 Hz, $^2J_{23trans,23cis}$ = $^4J_{23trans,21}$ = 1.9 Hz, 1 H, 23-H_{trans}), 5.45 (ddt, $^3J_{20trans,19}$ = 17.3 Hz, $^2J_{20trans,20cis}$ = $^4J_{20trans,18}$ = 1.6 Hz, 1 H, 20-H_{trans}), 6.01-6.10 (sh, 2 H, 19-H, 22-H), 6.86 (d, $^3J_{15,14}$ = 8.5 Hz, 2 H, 15-H), 7.01 (d, $^3J_{8,9}$ = 8.5 Hz, 1 H, 8-H), 7.11 (d, $^3J_{14,15}$ = 8.8 Hz, 2 H, 14-H), 7.16 (dd, $^3J_{9,8}$ = 8.5 Hz, $^4J_{9,5}$ = 1.3 Hz, 1 H, 9-H), 7.45 (m, 1 H, 5-H), 7.73 (d, $^3J_{NH,11}$ = 7.2 Hz, 1 H, NH).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 27.7 (q, C-24), 29.9 (q, C-4), 33.1 (t, C-3), 35.5 (t, C-12), 51.9 (q, C-27), 53.5 (d, C-11), 59.7 (d, C-2), 68.0 (t, C-21), 68.9 (t, C-18), 78.7 (s, C-25), 110.8 (s, C-6), 113.6 (d, C-8), 114.3 (d, C-15), 117.3 (2 t, C-20, C-23), 129.3 (d, C-9), 130.1 (d, C-14), 132.1, 133.2 (2 s, C-4, C-13), 133.2 (d, C-5), 133.7 (2 d, C-19, C-22), 152.8, 154.4, 156.9 (3 s, C-7, C-16, C-26), 170.0, 172.0 (2 s, C-10, C-17).

(S)-N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl-(R)-(O-allyl-3-bromo-N-methyl-tyrosyl)-(S)-phenylalanyl-methylester (40a)

Gemäß AAV 8a wurden 639 mg (1.11 mmol) Dipeptid **39a** mit 2.8 mL (11.1 mmol) HCl in Dioxan (4 M) umgesetzt. Das erhaltene Amin wurde nach AAV 11 mit 231 mg (1.22 mmol) Boc-L-Alanin in 4.4 mL abs. DCM gelöst und mit 610 μ L (3.44 mmol) DIPEA und 640 mg (1.22 mmol) PyBOP umgesetzt. Wässrige Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PE/EE 1:1) lieferten 511 mg (790 μ mol, 71 % d. Th.) Tripeptid **40a** als weißen Schaum.

R_f = 0.27 (PE/EE 1:1)



40a

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.97 (d, $^3J_{2,1}$ = 6.7 Hz, 3 H, 2-H), 1.43 (s, 9 H, 24-H), 2.83 (dd, $^2J_{6a,6b}$ = 15.2 Hz, $^3J_{6a,5}$ = 10.4 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.88 (s, 3 H, 4-H), 3.04 (dd, $^2J_{15a,15b}$ = 13.8 Hz, $^3J_{15a,14}$ = 4.1 Hz, 1 H, 15-H_a), 3.12 (dd, $^2J_{15b,15a}$ = 13.9 Hz, $^3J_{15b,14}$ = 5.8 Hz, 1 H, 15-H_b), 3.26 (dd,

$^2J_{6b,6a} = 14.9$ Hz, $^3J_{6b,5} = 6.0$ Hz, 1 H, 6-H_b), 3.69 (s, 3 H, 27-H), 4.42 (dq, $^3J_{1,NH_a} = ^3J_{1,2} = 6.8$ Hz, 1 H, 1-H), 4.56 (d, $^3J_{21,22} = 4.9$ Hz, 2 H, 21-H), 4.76 (m, 1 H, 14-H), 5.23 (d, $^3J_{NH_a,1} = 6.8$ Hz, 1 H, NH_a), 5.29 (dd, $^3J_{23cis,22} = 10.6$ Hz, $^2J_{23cis,23trans} = 1.1$ Hz, 1 H, 23-H_{cis}), 5.40 (dd, $^3J_{5,6a} = 10.3$ Hz, $^3J_{5,6b} = 6.2$ Hz, 1 H, 5-H), 5.44 (dd, $^3J_{23trans,22} = 17.4$ Hz, $^2J_{23trans,23cis} = 1.3$ Hz, 1 H, 23-H_{trans}), 6.03 (ddt, $^3J_{22,23trans} = 17.2$ Hz, $^3J_{22,23cis} = 10.6$ Hz, $^3J_{22,21} = 5.3$ Hz, 1 H, 22-H), 6.62 (d, $^3J_{NH_b,14} = 7.4$ Hz, 1 H, NH_b), 6.76 (d, $^3J_{11,12} = 8.4$ Hz, 1 H, 11-H), 7.03-7.09 (sh, 3 H, 12-H, 17-H), 7.21-7.31 (sh, 3 H, 18-H, 19-H), 7.33 (d, $^4J_{8,12} = 1.7$ Hz, 1 H, 8-H).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 17.8$ (q, C-2), 28.3 (q, C-24), 30.7 (q, C-4), 32.1 (t, C-6), 37.5 (t, C-15), 46.6 (d, C-1), 52.2, 53.3 (d, q, C-14, C-27), 56.8 (d, C-5), 69.7 (t, C-21), 79.7 (s, C-25), 112.1 (s, C-9), 113.5 (d, C-11), 117.7 (t, C-23), 127.1 (d, C-19), 128.6 (d, C-17), 128.7 (d, C-12), 129.1 (d, C-18), 130.6 (s, C-7, C-16), 132.5 (d, C-22), 133.5 (d, C-8), 135.8 (s, C-7, C-16), 153.7, 155.3 (2 s, C-10, C-26), 169.3, 171.6, 174.4 (3 s, C-3, C-13, C-20).

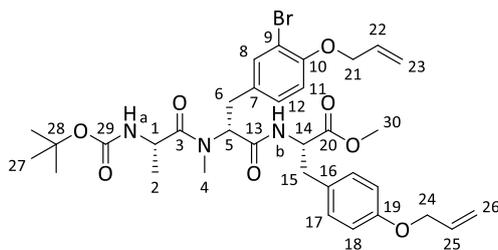
$[\alpha]_D^{20} = +41.4$ (c=0.5, CHCl₃)

HRMS (CI): C₃₁H₄₁BrN₃O₇⁺ [M+H]⁺ berechnet: 646.2122 gefunden: 646.2124

(S)-N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl-(R)-(O-allyl-3-bromo-N-methyl-tyrosyl)-(S)-(O-allyl-tyrosyl)-methylester (40b)

Gemäß AAV 8a wurden 420 mg (665 μ mol) Dipeptid **39b** mit 1.7 mL (6.65 mmol) HCl/Dioxan (4 M) umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung wurde das freie Amin analog zu AAV 11 zusammen mit 138 mg (730 μ mol) Boc-L-Alanin in 2.7 mL abs. DCM gelöst und mit 360 μ L (2.06 mmol) DIPEA und 380 mg (730 μ mol) PyBOP umgesetzt. Wässrige Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PE/EE 1:1) lieferten 296 mg (422 μ mol, 63 % d. Th.) des Tripeptids **40b** als weißen Schaum.

R_f = 0.31 (PE/EE 1:1)



40b

1H -NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 373 K): $\delta = 0.88$ (m, 3 H, 27-H), 1.38 (s, 9 H, 27-H), 2.77 (m, 1 H, 6-H_a), 2.88 (dd, $^2J_{15a,15b} = 13.8$ Hz, $^3J_{15a,14} = 8.7$ Hz, 1 H, 15-H_a), 2.98 (s, 3 H, 4-H), 3.00-3.07 (sh, 2 H, 6-H_b, 15-H_b), 3.63 (s, 3 H, 30-H), 4.33 (m, 1 H, 1-H), 4.50-4.56 (sh, 3 H, 14-H, 24-H), 4.59 (dt, $^3J_{21,22} = 5.1$ Hz, $^4J_{21,23} = 1.6$ Hz, 2 H, 21-H), 5.21-5.33 (sh, 3 H, 5-H, 23-H_{cis}, 26-H_{cis}), 5.37 (ddt, $^3J_{26trans,25} = 17.4$ Hz, $^2J_{26trans,26cis} = ^4J_{26trans,24} = 1.8$ Hz, 1 H, 26-H_{trans}), 5.41 (ddt, $^3J_{23trans,22} = 17.3$ Hz, $^2J_{23trans,23cis} = ^4J_{23trans,21} = 1.8$ Hz, 1 H, 23-H_{trans}), 5.98-6.07 (sh, 2 H, 22-H, 25-H), 6.82-6.87 (sh, 3 H, 11-H, 18-H), 6.96 (d, $^3J_{12,11} = 8.5$ Hz, 1 H, 12-H), 7.06-7.10 (sh, 3 H, 8-H, 17-H), 7.13 (d, $^3J_{NH_a,1} = 7.7$ Hz, 1 H, NH_a), 7.41 (bs, 1 H, NH_b).

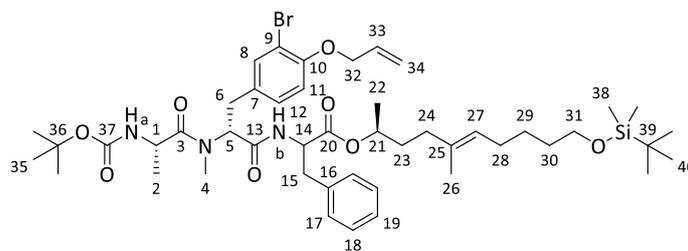
^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 16.3$ (q, C-2), 28.1 (q, C-27), 30.4 (q, C-4), 32.0 (t, C-6), 35.5 (t, C-15), 46.0 (d, C-1), 51.9 (q, C-30), 53.9, 56.3 (2 d, C-5, C-14), 68.1, 68.9 (2 t, C-21, C-24), 78.3 (q, C-28), 110.5 (s, C-9), 113.5 (d, C-11), 114.4 (d, C-18), 117.2, 117.3 (2 t, C-23,

C-26), 129.2 (d, C-12), 130.0 (d, C-17), 131.6 (2 s, C-7, C-16), 133.0 (d, C-8), 133.2, 133.8 (2 t, C-22, C-25), 152.7, 155.4, 156.9 (3 s, C-10, C-19, C-29), 169.7, 171.8, 173.6 (3 s, C-3, C-13, C-20).

(S)-N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl-(R)-(O-allyl-3-bromo-N-methyl-tyrosyl)-phenylalanyl-(2S,5E)-10-(tert-butyldimethylsiloxy)-5-methyl-dec-5-en-2-ylester (41a)

Gemäß AAV 2 wurden 493 mg (763 μmol) Tripeptid **40a** in 2.8 mL THF/MeOH (3:1) gelöst und mit 33.6 mg (801 μmol) LiOH·H₂O in 0.8 mL H₂O umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung wurde die Tripeptidsäure direkt gemäß AAV 4 mit 252 mg (840 μmol) Polyketid (**S**)-**4** in 6.1 mL abs. DCM gelöst und mit 93.0 mg (760 μmol) DMAP und 188 mg (760 μmol) DCC in 2.3 mL abs. DCM umgesetzt. Wässrige Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PE/EE 7:3, 6:4) lieferten 518 mg (566 μmol , 74 % d. Th. ü. 2 Stufen) des linearen Depsipeptids **41a** als farbloses Öl. Die Diastereomere liegen in einem Verhältnis von 79:21 (in DMSO-d₆) vor.

R_f = 0.56 (PE/EE 6:4)



41a

Hauptdiastereomer

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 373 K): δ = 0.03 (s, 6 H, 38-H), 0.87 (s, 9 H, 40-H), 1.09 (d, $^3J_{2,1}$ = 6.1 Hz, 3 H, 2-H), 1.20 (d, $^3J_{22,21}$ = 7.1 Hz, 3 H, 22-H), 1.36 (m, 2 H, 29-H), 1.39 (s, 9 H, 35-H), 1.43-1.63 (sh, 4 H, 23-H, 30-H), 1.57 (s, 3 H, 26-H), 1.93-2.00 (sh, 4 H, 24-H, 28-H), 2.97 (m, 1 H, 6-H_a), 3.05 (s, 3 H, 4-H), 3.10 (m, 2 H, 15-H), 3.55-3.62 (sh, 3 H, 6-H_b, 31-H), 4.28 (m, 1 H, 1-H), 4.54 (m, 1 H, 14-H), 4.58 (m, 2 H, 32-H), 4.77 (m, 1 H, 21-H), 5.12 (m, 1 H, 27-H), 5.25 (d, $^3J_{34\text{cis},33}$ = 10.6 Hz, 1 H, 34-H_{cis}), 5.32 (m, 1 H, 5-H), 5.41 (d, $^3J_{34\text{trans},33}$ = 17.2 Hz, 1 H, 34-H_{trans}), 6.02 (m, 1 H, 33-H), 6.95 (d, $^3J_{11,12}$ = 8.1 Hz, 1 H, 11-H), 7.11 (m, 1 H, 12-H), 7.17-7.30 (sh, 6 H, 17-H, 18-H, 19-H, NH_b), 7.38 (m, 1 H, 8-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -5.3 (q, C-38), 16.0 (q, C-26), 18.4 (q, s, C-2, C-39), 19.7 (q, C-22), 26.0 (t, q, C-29, C-40), 27.7 (t, C-28), 28.4 (q, C-35), 30.0 (q, C-4), 32.5 (2 t, C-6, C-30), 34.1 (t, C-23), 35.3 (t, C-24), 36.2 (t, C-15), 44.6 (d, C-1), 53.4 (d, C-14), 56.3 (d, C-5), 63.2 (t, C-31), 69.7 (t, C-32), 72.5 (d, C-21), 77.8 (s, C-36), 112.0 (s, C-9), 113.5 (d, C-11), 117.7 (t, C-34), 125.1 (d, C-27), 127.0 (d, C-19), 128.5 (d, C-17), 128.5 (d, C-12), 129.2 (d, C-18), 130.3 (s, C-7, C-16, C-25), 132.5 (d, C-33), 133.3 (d, C-8), 133.9, 136.3 (2 s, C-7, C-16, C-25), 152.4, 154.0 (2 s, C-10, C-37), 169.3, 169.4, 170.4 (3 s, C-3, C-13, C-20).

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale)

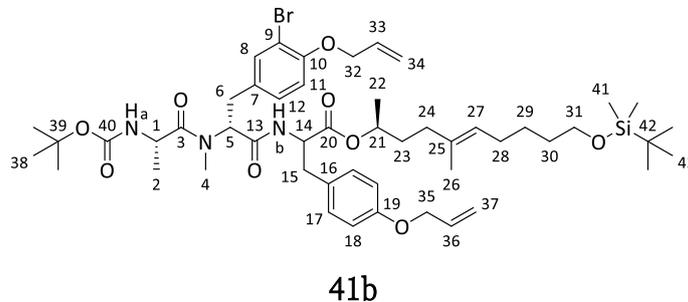
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 373 K): δ = 0.03 (s, 6 H, 38-H), 0.88 (s, 9 H, 40-H), 1.05 (d, $^3J_{2,1}$ = 6.1 Hz, 3 H, 2-H), 1.16 (d, $^3J_{22,21}$ = 6.3 Hz, 3 H, 22-H), 1.37 (s, 9 H, 35-H), 1.55 (s, 3 H, 26-H), 3.05 (s, 3 H, 4-H).

HRMS (ESI): C₄₇H₇₃BrN₃O₈Si⁺ [M+H]⁺ berechnet: 914.4345 gefunden: 914.4342

(S)-N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl-(R)-(O-allyl-3-bromo-N-methyl-tyrosyl)-O-allyl-tyrosyl-(2S,5E)-10-(tert-butylidimethylsiloxy)-5-methyl-dec-5-en-2-ylester (41b)

Gemäß AAV 2 wurden 279 mg (397 μmol) Tripeptid **40b** in 2.0 mL THF/MeOH (3:1) mit 17.8 mg (417 μmol) LiOH·H₂O in 0.4 mL H₂O umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung wurde die freie Säure gemäß AAV 4 mit 270 mg (397 μmol) Polyketid (**S**)-**4** in 3.2 mL abs. DCM gelöst und mit 4.9 mg (39.7 μmol) DMAP und 98.3 mg (476 μmol) DCC in 1.2 mL abs. DCM umgesetzt. Wässrige Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PE/EE 6:4) lieferten 305 mg (314 μmol, 79 % d. Th.) des linearen Depsipeptids **41b** als gelbliches Öl. Die Diastereomere liegen in einem Verhältnis von 53:47 (in CDCl₃) vor.

R_f = 0.53, 0.47 (PE/EE 6:4)



Hauptdiastereomer

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 373 K): δ = 0.03 (s, 6 H, 41-H), 0.88 (s, 9 H, 43-H), 1.07 (d, ³J_{2,1} = 6.0 Hz, 3 H, 2-H), 1.17 (d, ³J_{22,21} = 6.2 Hz, 3 H, 22-H), 1.37 (m, 2 H, 29-H), 1.40 (s, 9 H, 38-H), 1.45-1.72 (sh, 4 H, 23-H, 30-H), 1.58 (s, 3 H, 26-H), 1.94-2.01 (sh, 4 H, 24-H, 28-H), 2.88 (s, 3 H, 4-H), 2.91 (dd, ²J_{6a,6b} = 14.5 Hz, ³J_{6a,5} = 8,6 Hz, 1 H, 6-H_a), 3.00-3.07 (sh, 2 H, 6-H_b, 15-H_a), 3.14 (dd, ²J_{15b,15a} = 15.3 Hz, ³J_{15b,14} = 5.5 Hz, 1 H, 15-H_b), 3.59 (m, 2 H, 31-H), 4.31 (m, 1 H, 1-H), 4.50 (m, 1 H, 14-H), 4.52 (m, 2 H, 35-H), 4.59 (m, 2 H, 32-H), 4.77 (m, 1 H, 21-H), 5.13 (m, 1 H, 27-H), 5.22 (m, 1 H, 5-H), 5.23-5.27 (sh, 2 H, 34-H_{cis}, 37-H_{cis}), 5.33 (m, 1 H, 37-H_{trans}), 5.41 (m, 1 H, 34-H_{trans}), 5.98-6.07 (sh, 2 H, 33-H, 36-H), 6.85 (m, 2 H, 18-H), 6.95 (d, ³J_{12,11} = 8.3 Hz, 1 H, 12-H), 7.09 (m, 1 H, 11-H), 7.13 (m, 2 H, 17-H), 7.39 (m, 1 H, 8-H).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ = -5.8 (q, C-41), 15.3 (q, C-26), 17.4 (s, C-42), 19.0 (q, C-2), 20.2 (q, C-22), 25.1 (t, C-29), 26.8 (q, C-43), 27.8 (t, q, C-28, C-38), 31.7 (q, C-4), 31.5, 31.8 (2 t, C-6, C-30), 33.3 (t, C-23), 34.2 (t, C-24), 36.4 (t, C-15), 45.9 (d, C-1), 53.5 (d, C-14), 56.2 (d, C-5), 62.0 (t, C-31), 67.9 (t, C-32), 69.0 (t, C-35), 70.6 (d, C-21), 77.9 (s, C-39), 110.7 (s, C-9), 113.8 (d, C-11), 114.3 (d, C-18), 116.6, 116.7 (2 t, C-34, C-37), 124.3 (d, C-27), 128.8 (d, C-12), 129.6 (d, C-17), 131.4, 131.5, 132.6 (3 s, C-7, C-16, C-25), 132.8 (d, C-8), 133.5 (2 d, C-33, C-36), 152.7, 154.2, 156.7 (3 s, C-10, C-19, C-40), 169.0, 169.6, 170. (3 s, C-3, C-13, C-20).

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale)

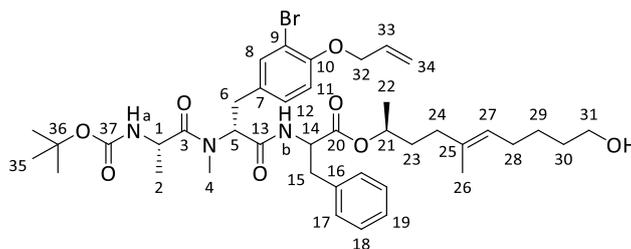
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 373 K): δ = 0.04 (s, 6 H, 41-H), 0.89 (s, 9 H, 43-H), 1.10 (m, 6 H, 2-H, 22-H), 1.38 (s, 9 H, 38-H), 1.56 (s, 3 H, 26-H), 2.72 (s, 3 H, 4-H), 6.96 (d, ³J_{12,11} = 8.6 Hz, 1 H, 12-H).

HRMS (ESI): C₅₀H₇₇BrN₃O₉Si⁺ [M+H]⁺ berechnet: 970.4607 gefunden: 970.4614

(S)-N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl-(R)-(O-allyl-3-bromo-N-methyl-tyrosyl)-phenylalanyl-(2S,5E)-10-hydroxy-5-methyl-dec-5-en-2-ylester (42a)

Gemäß AAV 1a wurden 469 mg (513 μmol) TBDMS-geschützter Alkohol **41a** in 1.5 mL abs. THF mit 615 μL (615 μmol) TBAF (1 M in THF) umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE 1:1) konnten 321 mg (403 μmol , 79 % d. Th.) des Alkohols **42a** als farbloses Öl isoliert werden. Die Diastereomere liegen in einem Verhältnis von 61:39 (in DMSO- d_6) vor.

$R_f = 0.31, 0.27$ (PE/EE 1:1)



42a

Hauptdiastereomer

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6 , 373 K): $\delta = 0.88$ (m, 3 H, 2-H), 1.10 (d, $^3J_{22,21} = 6.1$ Hz, 3 H, 22-H), 1.36 (m, 2 H, 29-H), 1.40 (s, 9 H, 35-H), 1.41-1.49 (sh, 3 H, 23- H_a , 30-H), 1.58 (s, 3 H, 26-H), 1.61 (m, 1 H, 23- H_b), 1.93-2.01 (sh, 4 H, 24-H, 28-H), 2.71 (s, 3 H, 4-H), 2.79 (m, 1 H, 6- H_a), 2.97 (m, 1 H, 15- H_a), 3.02-3.16 (sh, 2 H, 6- H_b , 15- H_b), 3.42 (t, $^3J_{31,30} = 6.5$ Hz, 2 H, 31-H), 4.30 (m, 1 H, 1-H), 4.57 (m, 1 H, 14-H), 4.59 (m, 2 H, 32-H), 4.78 (m, 1 H, 21-H), 5.13 (m, 1 H, 27-H), 5.25 (d, $^3J_{34\text{cis},33} = 10.5$ Hz, 1 H, 34- H_{cis}), 5.30 (m, 1 H, 5-H), 5.41 (d, $^3J_{34\text{trans},33} = 17.2$ Hz, 1 H, 34- H_{trans}), 6.02 (m, 1 H, 33-H), 6.95 (d, $^3J_{11,12} = 8.4$ Hz, 1 H, 11-H), 7.12 (m, 1 H, 12-H), 7.17-7.31 (sh, 6 H, 17-H, 18-H, 19-H, NH_b), 7.39 (m, 1 H, 8-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6 , 373 K): $\delta = 15.2$ (q, C-26), 16.5 (q, C-2), 18.8 (q, C-22), 25.3 (t, C-29), 26.7 (t, C-28), 27.7 (q, C-35), 29.9 (q, C-4), 31.7 (2 t, C-6, C-30), 33.3 (t, C-23), 34.1 (t, C-24), 36.2 (t, C-15), 45.9 (d, C-1), 53.2 (d, C-14), 56.3 (d, C-5), 60.3 (t, C-31), 69.1 (t, C-32), 70.7 (d, C-21), 77.9 (s, C-36), 110.8 (s, C-9), 113.9 (d, C-11), 116.7 (t, C-34), 124.2 (d, C-27), 125.9 (d, C-19), 127.6 (d, C-17), 128.5 (d, C-18), 128.6 (d, C-12), 131.4 (s, C-7, C-16, C-25), 132.8 (d, C-33), 133.3 (d, C-8), 134.3, 136.7 (2 s, C-7, C-16, C-25), 152.7, 154.5 (2 s, C-10, C-37), 168.9, 170.0, 172.9 (3 s, C-3, C-13, C-20).

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6 , 373 K): $\delta = 1.07$ (d, $^3J_{2,1} = 6.2$ Hz, 3 H, 2-H), 1.17 (d, $^3J_{22,21} = 6.3$ Hz, 3 H, 22-H), 1.38 (s, 9 H, 35-H), 1.56 (s, 3 H, 26-H), 2.88 (s, 3 H, 4-H), 3.42 (t, $^3J_{31,30} = 6.4$ Hz, 2 H, 31-H).

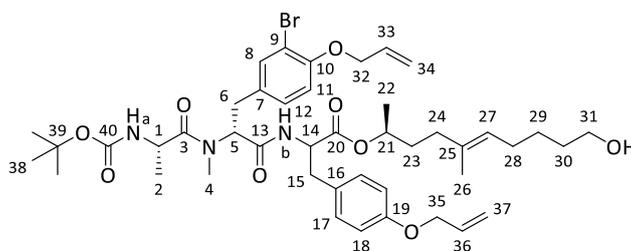
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6 , 373 K): $\delta = 18.9$ (q, C-22), 33.2 (t, C-23), 70.8 (d, C-21), 77.8 (s, C-36), 124.2 (d, C-27), 127.6 (d, C-17), 132.6 (d, C-33), 133.2 (d, C-8), 134.8, 136.6 (2 s, C-7, C-16, C-25), 168.9, 173.0 (2 s, C-3, C-13, C-20).

HRMS (CI): $\text{C}_{41}\text{H}_{59}\text{BrN}_3\text{O}_8^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet: 800.3486 gefunden: 800.3506

(S)-N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl-(R)-(O-allyl-3-bromo-N-methyl-tyrosyl)-O-allyl-tyrosyl-(2S,5E)-10-hydroxy-5-methyl-dec-5-en-2-ylester (42b)

Gemäß AAV 1a wurden 280 mg (288 μmol) geschützter Alkohol **41b** in 860 μL abs. THF gelöst und mit 346 μL (346 μmol) TBAF (1 M in THF) umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE 6:4, 1:1) konnten 199 mg (232 μmol , 81 % d. Th., 54:46 *dr*) Alkohol **42b** als farbloses Öl isoliert werden.

R_f = 0.26 (D1), 0.21 (D2) (PE/EE 1:1)

**42b***Hauptdiastereomer*

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.90 (d, $^3J_{2,1}$ = 6.7 Hz, 3 H, 2-H), 1.16 (d, $^3J_{22,21}$ = 6.2 Hz, 3 H, 22-H), 1.40 (m, 2 H, 29-H), 1.44 (s, 9 H, 38-H), 1.50-1.75 (sh, 4 H, 23-H, 30-H), 1.58 (s, 3 H, 26-H), 1.95-2.04 (sh, 4 H, 24-H, 28-H), 2.51 (s, 3 H, 4-H), 2.75-2.87 (sh, 2 H, 6- H_a , 15- H_a), 3.09-3.20 (sh, 2 H, 6- H_b , 15- H_b), 3.62 (t, $^3J_{31,30}$ = 6.5 Hz, 2 H, 31-H), 4.35 (dt, $^3J_{1,\text{NH}_a}$ = $^3J_{1,2}$ = 6.8 Hz, 1 H, 1-H), 4.49-4.56 (sh, 4 H, 32-H, 35-H), 4.76 (m, 1 H, 14-H), 4.86 (tq, $^3J_{21,23}$ = $^3J_{21,22}$ = 6.4 Hz, 1 H, 21-H), 5.10 (t, $^3J_{27,28}$ = 6.7 Hz, 1 H, 27-H), 5.24-5.30 (sh, 2 H, 34- H_{cis} , 37- H_{cis}), 5.35-5.45 (sh, 4 H, 5-H, 34- H_{trans} , 37- H_{trans} , NH_a), 5.95-6.09 (sh, 2 H, 33-H, 36-H), 6.66 (d, $^3J_{\text{NH}_b,14}$ = 8.4 Hz, 1 H, NH_b), 6.75 (d, $^3J_{12,12}$ = 8.4 Hz, 1 H, 11-H), 6.83 (d, $^3J_{18,17}$ = 8.3 Hz, 2 H, 18-H), 7.01 (dd, $^3J_{12,11}$ = 8.3 Hz, $^4J_{12,8}$ = 1.2 Hz, 1 H, 12-H), 7.06 (d, $^3J_{17,18}$ = 8.3 Hz, 2 H, 17-H), 7.27 (m, 1 H, 8-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 15.8 (q, C-26), 17.8 (q, C-2), 19.7 (q, C-22), 25.8 (t, C-29), 27.5 (q, C-38), 28.3 (q, C-38), 30.1 (q, C-4), 31.9 (t, C-6), 33.8 (t, C-23), 33.9 (t, C-30), 35.2 (t, C-24), 37.0 (t, C-15), 45.9 (d, C-1), 53.3 (d, C-14), 56.4 (d, C-5), 62.8 (t, C-31), 68.7 (t, C-32), 69.7 (t, C-35), 71.9 (d, C-21), 79.8 (s, C-39), 112.0 (s, C-9), 113.5 (d, C-11), 114.7 (d, C-18), 117.5, 117.7 (2 t, C-34, C-37), 125.2 (d, C-27), 128.5 (s, C-7, C-16, C-25), 128.6 (d, C-12), 130.2 (d, C-17), 130.5 (s, C-7, C-16, C-25), 132.5, 133.3, 133.9 (3 d, C-8, C-33, C-36), 153.6, 155.4, 157.6 (3 s, C-10, C-19, C-40), 169.1, 170.9, 174.6 (3 s, C-3, C-13, C-20).

Nebendiastereomer

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.94 (d, $^3J_{2,1}$ = 6.6 Hz, 3 H, 2-H), 1.19 (m, 3 H, 22-H), 1.41 (m, 2 H, 29-H), 1.56 (s, 9 H, 38-H), 1.50-1.73 (sh, 4 H, 23-H, 30-H), 1.60 (s, 3 H, 26-H), 1.97-2.09 (sh, 4 H, 24-H, 28-H), 2.80 (dd, $^2J_{6a,6b}$ = 14.5 Hz, $^3J_{6a,5}$ = 10.6 Hz, 1 H, 6- H_a), 2.90 (s, 3 H, 4-H), 2.91 (m, 1 H, 15- H_a), 3.08 (dd, $^2J_{15b,15a}$ = 14.0 Hz, $^3J_{15b,14}$ = 5.5 Hz, 1 H, 15- H_b), 3.24 (dd, $^2J_{6b,6a}$ = 14.5 Hz, $^3J_{6b,5}$ = 5.6 Hz, 1 H, 6- H_b), 3.62 (m, 2 H, 31-H), 4.42 (dt, $^3J_{1,\text{NH}_a}$ = $^3J_{1,2}$ = 6.6 Hz, 1 H, 1-H), 4.47-4.57 (sh, 4 H, 32-H, 35-H), 4.69 (dt, $^3J_{14,\text{NH}_b}$ = $^3J_{14,15}$ = 6.1 Hz, 1 H, 14-H), 4.83 (tq, $^3J_{21,23}$ = $^3J_{21,22}$ = 6.4 Hz, 1 H, 21-H), 5.17 (t, $^3J_{27,28}$ = 6.7 Hz, 1 H, 27-H), 5.23-5.30 (sh, 2 H, 34- H_{cis} , 37- H_{cis}), 5.31 (d, $^3J_{\text{NH}_a,1}$ = 6.8 Hz, 1 H, NH_a), 5.34-5.46 (sh, 3 H, 5-H, 34- H_{trans} , 37- H_{trans}), 5.95-6.09 (sh, 2 H, 33-H, 36-H), 6.73-6.86 (sh, 4 H, 11-H, 18-H, NH_b), 6.96-7.05 (sh, 3 H, 12-H, 17-H), 7.32 (m, 1 H, 8-H).

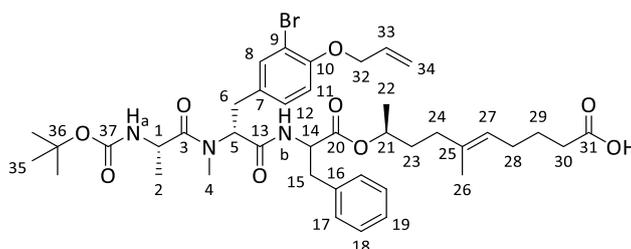
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 15.9 (q, C-26), 17.7 (q, C-2), 19.8 (q, C-22), 25.8 (t, C-29), 27.5 (q, C-38), 28.3 (q, C-38), 30.7 (q, C-4), 32.3 (t, C-6), 33.8 (t, C-23), 33.9 (t, C-30), 35.2 (t, C-24), 37.2 (t, C-15), 46.6 (d, C-1), 53.7 (d, C-14), 56.8 (d, C-5), 62.8 (t, C-31), 68.7 (t, C-32), 69.7 (t, C-35), 72.0 (d, C-21), 79.7 (s, C-39), 112.0 (s, C-9), 113.5 (d, C-11), 114.7 (d, C-18), 117.5, 117.6 (2 t, C-34, C-37), 124.6 (d, C-27), 128.2 (s, C-7, C-16, C-25), 128.7 (d, C-12), 130.1 (d, C-17), 130.6 (s, C-7, C-16, C-25), 132.5, 133.3, 133.8 (3 d, C-8, C-33, C-36), 153.6, 155.3, 157.6 (3 s, C-10, C-19, C-40), 169.1, 170.9, 174.3 (3 s, C-3, C-13, C-20).

HRMS (ESI): C₄₃H₆₁BrN₃O₉⁺ [M+H]⁺ berechnet: 842.3586 gefunden: 856.3742

(S)-N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl-(R)-(O-allyl-3-bromo-N-methyl-tyrosyl)-phenylalanyl-(2S,5E)-10-carboxy-5-methyl-dec-5-en-2-ylester (43a)

Gemäß AAV 10 wurden 321 mg (400 μ mol) Alkohol **42a** in 2.8 mL Aceton mit 400 μ L (1.20 mmol) Jones-Reagenz (3 M) umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE 6:4 + 1 % AcOH) wurden 242 mg (297 μ mol, 75 % d. Th., 57:43 *dr*) der Säure **43a** als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.35 (PE/EE 6:4 + 1 % AcOH)



43a

Hauptdiastereomer

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.89 (d, ³J_{2,1} = 6.8 Hz, 3 H, 2-H), 1.19 (m, 3 H, 22-H), 1.46 (s, 9 H, 35-H), 1.60 (s, 3 H, 26-H), 1.61-1.78 (sh, 4 H, 23-H, 29-H), 1.92-2.08 (sh, 4 H, 24-H, 28-H), 2.33 (m, 2 H, 30-H), 2.48 (s, 3 H, 4-H), 2.78 (m, 1 H, 6-H_a), 2.97 (m, 1 H, 15-H_a), 3.14-3.29 (sh, 2 H, 6-H_b, 15-H_b), 4.34 (m, 1 H, 1-H), 4.55 (m, 2 H, 32-H), 4.70-4.93 (m, 2 H, 14-H, 21-H), 5.11 (m, 1 H, 27-H), 5.28 (d, ³J_{34cis,33} = 10.5 Hz, 1 H, 34-H_{cis}), 5.38-5.52 (sh, 3 H, 5-H, 34-H_{trans}, NH_a), 6.02 (m, 1 H, 33-H), 6.68 (m, 1 H, NH_b), 6.76 (d, ³J_{11,12} = 8.6 Hz, 1 H, 11-H), 7.01 (m, 1 H, 12-H), 7.08-7.36 (sh, 6 H, 8-H, 17-H, 18-H, 19-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 15.9 (q, C-26), 17.7 (q, C-2), 20.7 (q, C-22), 24.6 (t, C-29), 27.1 (t, C-28), 28.4 (q, C-35), 30.1 (q, C-4), 31.9 (t, C-6), 33.3 (t, C-30), 33.9 (t, C-23), 35.2 (t, C-24), 37.6 (t, C-15), 46.6 (d, C-1), 53.2 (d, C-14), 56.4 (d, C-5), 69.7 (t, C-32), 72.2 (d, C-21), 80.0 (s, C-36), 112.0 (s, C-9), 113.6 (d, C-11), 117.7 (t, C-34), 123.9 (d, C-27), 127.0 (d, C-19), 128.5 (d, C-17), 128.6 (d, C-12), 129.2 (d, C-18), 130.5 (s, C-7, C-16, C-25), 132.5 (d, C-33), 133.3 (d, C-8), 135.1, 136.4 (2 s, C-7, C-16, C-25), 153.6, 155.4 (2 s, C-10, C-37), 169.1, 170.9, 174.8, 176.7 (4 s, C-3, C-13, C-20, C-31).

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.93 (d, ³J_{2,1} = 6.8 Hz, 3 H, 2-H), 1.43 (s, 9 H, 35-H), 1.58 (s, 3 H, 26-H), 2.90 (s, 3 H, 4-H), 4.51 (m, 1 H, 1-H), 5.06 (m, 1 H, 27-H).

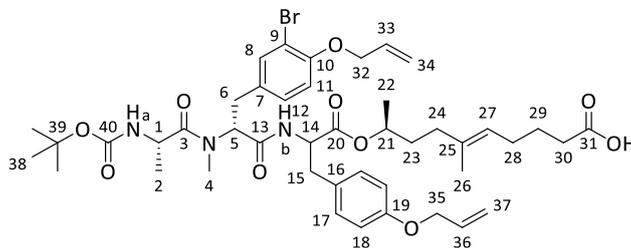
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 15.8 (q, C-26), 24.7 (t, C-29), 27.1 (t, C-28), 28.3 (q, C-35), 33.4 (t, C-30), 33.6 (t, C-23), 37.6 (t, C-15), 53.5 (d, C-14), 56.8 (d, C-5), 72.0 (d, C-21), 79.9 (s, C-36), 124.3 (d, C-27), 127.0 (d, C-19), 128.7 (d, C-12), 133.4 (d, C-8).

HRMS (ESI): $\text{C}_{41}\text{H}_{57}\text{BrN}_3\text{O}_9^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet: 814.3273 gefunden: 814.3264

(S)-N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl-(R)-(O-allyl-3-bromo-N-methyl-tyrosyl)-O-allyl-tyrosyl-(2S,5E)-10-carboxy-5-methyl-dec-5-en-2-ylester (43b)

Gemäß AAV 10 wurden 364 mg (420 μmol) Alkohol **42b** in 2.9 mL Aceton mit 420 μL (1.27 mmol) Jones-Reagenz (3 M) umgesetzt. Wässrige Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PE/EE 6:4 + 1 % AcOH) lieferten 254 mg (292 μmol , 69 % d. Th.) Säure **43b** als gelbes Öl. Die Diastereomere liegen in einem Verhältnis von 57:23 (in CDCl_3) vor.

R_f = 0.34 (PE/EE 6:4 + 1 % AcOH)



43b

Hauptdiastereomer

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.90 (d, $^3J_{2,1}$ = 6.8 Hz, 3 H, 2-H), 1.18 (d, $^3J_{22,21}$ = 6.2 Hz, 3 H, 22-H), 1.45 (s, 9 H, 38-H), 1.58 (s, 3 H, 26-H), 1.61-1.78 (sh, 4 H, 23-H, 29-H), 1.90-2.08 (sh, 4 H, 24-H, 28-H), 2.33 (m, 2 H, 30-H), 2.53 (s, 3 H, 4-H), 2.73-2.89 (sh, 2 H, 6-H_a, 15-H_a), 3.07-3.31 (sh, 2 H, 6-H_b, 15-H_b), 4.37 (dt, $^3J_{1,\text{NH}_a}$ = $^3J_{1,2}$ = 7.0 Hz, 1 H, 1-H), 4.48-4.58 (sh, 4 H, 32-H, 35-H), 4.77 (m, 1 H, 14-H), 4.86 (tq, $^3J_{21,23}$ = $^3J_{21,22}$ = 6.5 Hz, 1 H, 21-H), 5.11 (t, $^3J_{27,28}$ = 7.0 Hz, 1 H, 27-H), 5.24-5.32 (sh, 2 H, 34-H_{cis}, 37-H_{cis}), 5.37-5.52 (sh, 4 H, 5-H, 34-H_{trans}, 37-H_{trans}, NH_a), 5.96-6.10 (sh, 2 H, 33-H, 36-H), 6.68 (d, $^3J_{\text{NH}_b,14}$ = 8.4 Hz, 1 H, NH_b), 6.75 (d, $^3J_{12,12}$ = 8.4 Hz, 1 H, 11-H), 6.84 (m, 2 H, 18-H), 6.98-7.10 (sh, 3 H, 12-H, 17-H), 7.28 (m, 1 H, 8-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 15.9 (q, C-26), 17.6 (q, C-2), 19.7 (q, C-22), 24.6 (t, C-29), 27.2 (t, C-28), 28.3 (q, C-38), 30.3 (q, C-4), 32.0 (t, C-6), 33.4 (t, C-23), 33.4 (t, C-30), 35.2 (t, C-24), 36.8 (t, C-15), 46.6 (d, C-1), 53.5 (d, C-14), 56.6 (d, C-5), 68.7 (t, C-32), 69.7 (t, C-35), 72.1 (d, C-21), 79.9 (s, C-39), 112.0 (s, C-9), 113.6 (d, C-11), 114.7 (d, C-18), 117.5, 117.7 (2 t, C-34, C-37), 123.9 (d, C-27), 128.6 (d, C-12), 128.7, 130.1 (s, C-7, C-16, C-25), 130.5 (d, C-17), 132.5, 133.3 (3 d, C-8, C-33, C-36), 153.6, 155.5, 157.6 (3 s, C-10, C-19, C-40), 169.1, 170.9, 174.9, 176.4 (4 a, C-3, C-13, C-20, C-31).

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.94 (d, $^3J_{2,1}$ = 6.8 Hz, 3 H, 2-H), 1.20 (d, $^3J_{22,21}$ = 6.5 Hz, 3 H, 22-H), 1.56 (s, 9 H, 38-H), 1.60 (s, 3 H, 26-H), 2.92 (s, 3 H, 4-H), 4.71 (m, 1 H, 14-H), 5.06 (m, 1 H, 27-H), 6.77 (d, $^3J_{12,12}$ = 8.4 Hz, 1 H, 11-H), 7.32 (d, $^4J_{8,12}$ = 1.6 Hz, 1 H, 8-H).

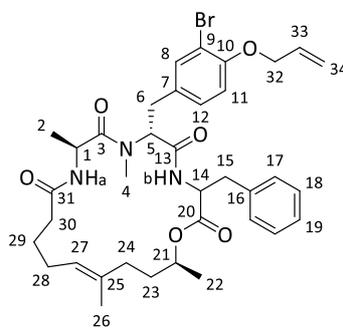
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 15.7 (q, C-26), 19.9 (q, C-22), 27.1 (q, C-38), 36.9 (t, C-15), 53.7 (d, C-14), 56.6 (d, C-5), 71.9 (d, C-21), 114.7 (d, C-18), 124.3 (d, C-27).

HRMS (ESI): C₄₄H₆₁BrN₃O₁₀⁺ [M+H]⁺ berechnet: 870.3535 gefunden: 870.3529

(6*R*,9*S*,19*S*,*E*)-6-(4-Allyloxy-3-bromobenzyl)-3-benzyl-7,9,16,19-tetramethyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclononadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (44a)

Gemäß AAV 6 wurden 240 mg (296 μmol) Säure **43a** in 3.0 mL abs. DCM mit 60.7 mg (330 μmol) PFP und 63.2 mg (330 μmol) EDC·HCl umgesetzt. Der PFP-Ester wurde nach wässriger Aufarbeitung in 2.4 mL abs. DCM gelöst und mit 600 μL TFA versetzt. Nach vollständiger Boc-Entschützung wurde die Reaktionslösung mit 4.5 mL abs. DCM verdünnt und über ca. 2.5 h zu 104 mL CHCl₃/ges. NaHCO₃ getropft. Wässrige Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PE/EE 1:1) lieferten 79.2 mg (114 μmol, 38 % d. Th.) Hauptdiastereomer als weißen Schaum und 47.8 mg (67.3 μmol, 23 % d. Th.) Nebendiastereomer als farbloses Öl des Macrocyclus **44a**.

R_f = 0.28 (D1), 0.14 (D2) (PE/EE 1:1)



44a

Hauptdiastereomer

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 373 K): δ = 0.93 (d, ³J_{2,1} = 6.9 Hz, 3 H, 2-H), 1.15 (d, ³J_{22,21} = 6.2 Hz, 3 H, 22-H), 1.51 (s, 3 H, 26-H), 1.52-1.62 (sh, 3 H, 23-H_a, 29-H), 1.72 (m, 1 H, 23-H_b), 1.87-2.10 (sh, 4 H, 24-H, 28-H), 2.13 (t, ³J_{30,29} = 6.2 Hz, 2 H, 30-H), 2.70 (s, 3 H, 4-H), 2.73 (m, 1 H, 6-H_a), 3.13 (dd, ²J_{15a,15b} = 14.1 Hz, ³J_{15a,14} = 10.0 Hz, 1 H, 15-H_a), 3.18 (dd, ²J_{15b,15a} = 14.7 Hz, ³J_{15b,14} = 4.3 Hz, 1 H, 15-H_b), 3.26 (dd, ²J_{6b,6a} = 14.3 Hz, ³J_{6b,5} = 5.1 Hz, 1 H, 6-H_b), 4.48-4.57 (sh, 2 H, 1-H, 14-H), 4.59 (dt, ³J_{32,33} = 5.0 Hz, ⁴J_{32,34} = 1.7 Hz, 2 H, 32-H), 4.70 (m, 1 H, 21-H), 5.01 (t, ³J_{27,28} = 7.3 Hz, 1 H, 27-H), 5.25 (ddt, ³J_{34cis,33} = 10.7 Hz, ²J_{34cis,34trans} = ⁴J_{34cis,32} = 1.7 Hz, 1 H, 34-H_{cis}), 5.36 (dd, ³J_{5,6a} = 10.3 Hz, ³J_{5,6b} = 4.1 Hz, 1 H, 5-H), 5.41 (ddt, ³J_{34trans,33} = 17.3 Hz, ²J_{34trans,34cis} = ⁴J_{34trans,32} = 1.8 Hz, 1 H, 34-H_{trans}), 6.02 (ddt, ³J_{33,34trans} = 17.3 Hz, ³J_{33,34cis} = 10.6 Hz, ³J_{33,32} = 5.4 Hz, 1 H, 33-H), 6.96 (d, ³J_{11,12} = 8.5 Hz, 1 H, 11-H), 7.10 (dd, ³J_{12,11} = 8.4 Hz, ⁴J_{12,8} = 2.0 Hz, 1 H, 12-H), 7.17-7.34 (sh, 6 H, 17-H, 18-H, 19-H, NH_a), 7.35 (d, ⁴J_{8,12} = 2.1 Hz, 1 H, 8-H), 7.43 (d, ³J_{NHb,14} = 8.3 Hz, 1 H, NH_b).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 15.4 (q, C-26), 16.5 (q, C-2), 20.1 (q, C-22), 23.7 (t, C-29), 27.5 (t, C-28), 30.4 (q, C-4), 31.9 (t, C-6), 33.0 (t, C-30), 34.7 (t, C-23), 35.5 (t, C-24), 36.2 (t, C-15), 45.6 (d, C-1), 53.6 (d, C-14), 56.6 (d, C-5), 69.7 (t, C-32), 71.1 (d, C-21), 112.0 (s, C-9), 113.6 (d, C-11), 117.7 (t, C-34), 125.0 (d, C-27), 126.6 (d, C-19), 128.2 (d, C-17), 128.4 (d, C-12), 129.3 (d, C-18), 130.9 (s, C-7, C-16, C-25), 132.6 (d, C-33), 133.2 (d, C-8), 134.3, 137.4 (2 s, C-7, C-16, C-25), 153.6 (s, C-10), 169.2, 170.4, 174.0, 174.1 (4 s, C-3, C-13, C-20, C-31).

[α]_D²⁰ = +33.8 (c=1.0, CHCl₃)

HRMS (CI): C₃₆H₄₇BrN₃O₆⁺ [M+H]⁺

berechnet: 696.2643

gefunden: 696.2667

Nebendiastereomer

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 373 K): δ = 0.98 (d, ³J_{2,1} = 6.7 Hz, 3 H, 2-H), 1.18 (d, ³J_{22,21} = 6.3 Hz, 3 H, 22-H), 1.53 (s, 3 H, 26-H), 1.52-1.68 (sh, 4 H, 23-H, 29-H), 1.87-2.07 (sh, 4 H, 24-H, 28-H), 2.12 (m, 2 H, 30-H), 2.69-2.79 (sh, 2 H, 6-H_a, 15-H_a), 2.90 (s, 3 H, 4-H), 2.95 (dd, ²J_{15b,15a} = 14.3 Hz, ³J_{15b,14} = 9.5 Hz, 1 H, 15-H_b), 3.16 (dd, ²J_{6b,6a} = 14.2 Hz, ³J_{6b,5} = 5.1 Hz, 1 H, 6-H_b), 4.55-4.64 (sh, 4 H, 1-H, 14-H, 32-H), 4.82 (tq, ³J_{21,23} = ³J_{21,22} = 6.6 Hz, 1 H, 21-H), 5.07 (t, ³J_{27,28} = 6.8 Hz, 1 H, 27-H), 5.25 (ddt, ³J_{34cis,33} = 10.7 Hz, ²J_{34cis,34trans} = ⁴J_{34cis,32} = 1.7 Hz, 1 H, 34-H_{cis}), 5.31 (m, 1 H, 5-H), 5.42 (ddt, ³J_{34trans,33} = 17.3 Hz, ²J_{34trans,34cis} = ⁴J_{34trans,32} = 1.8 Hz, 1 H, 34-H_{trans}), 6.03 (ddt, ³J_{33,34trans} = 17.3 Hz, ³J_{33,34cis} = 10.7 Hz, ³J_{33,32} = 5.1 Hz, 1 H, 33-H), 6.95 (d, ³J_{11,12} = 8.4 Hz, 1 H, 11-H), 7.10 (d, ³J_{NH_a,1} = 7.8 Hz, 1 H, NH_a), 7.18-7.30 (sh, 6 H, 12-H, 17-H, 18-H, 19-H), 7.39 (m, 1 H, 8-H), 7.61 (m, 1 H, NH_b).

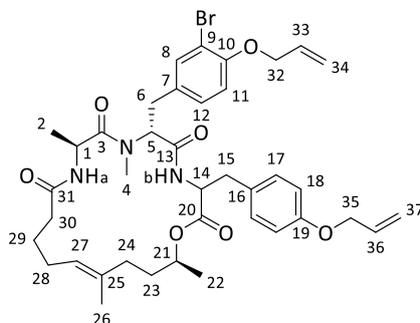
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 16.2 (q, C-26), 17.5 (q, C-2), 19.4 (q, C-22), 25.4 (t, C-29), 26.4 (t, C-28), 30.0 (q, C-4), 31.2 (t, C-6), 34.8 (2 t, C-23, C-30), 34.9 (t, C-24), 37.1 (t, C-15), 45.5 (d, C-1), 52.8 (d, C-14), 56.1 (d, C-5), 69.7 (t, C-32), 71.3 (d, C-21), 112.1 (s, C-9), 113.5 (d, C-11), 117.7 (t, C-34), 125.4 (d, C-27), 127.1 (d, C-19), 128.5 (d, C-17), 128.7 (d, C-12), 129.1 (d, C-18), 130.4 (s, C-7, C-16, C-25), 132.6 (d, C-33), 133.6 (d, C-8), 134.3, 135.6 (2 s, C-7, C-16, C-25), 153.7 (s, C-10), 169.3, 171.7, 172.8, 173.4 (4 s, C-3, C-13, C-20, C-31).

[α]_D²⁰ = +17.6 (c=1.0, CHCl₃)

(6*R*,9*S*,19*S*,*E*)-6-(4-Allyloxy-3-bromobenzyl)-3-(4-(allyloxy)benzyl)-7,9,16,19-tetramethyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclononadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (**44b**)

Gemäß AAV 6 wurden 267 mg (290 μmol) Säure **43b** in 2.9 mL abs. DCM mit 58.9 mg (320 μmol) PFP und 61.3 mg (320 μmol) EDC·HCl umgesetzt. Der PFP-Ester wurde nach wässriger Aufreinigung in 2.3 mL abs. DCM gelöst und mit 600 μL TFA versetzt. Nach vollständiger Boc-Entschützung wurde die Reaktionslösung mit 4.4 mL abs. DCM verdünnt und über ca. 2.5 h zu 116 mL CHCl₃/ges. NaHCO₃ getropft. Wässrige Aufarbeitung und säulen-chromatographische Reinigung (PE/EE 1:1) lieferten 89.4 mg (119 μmol, 41 % d. Th.) Hauptdiastereomer und 29.9 mg (39.7 μmol, 14 % d. Th.) Nebendiastereomer des Macrocyclus **44b** jeweils als farbloses Öl.

R_f = 0.30 (D1), 0.13 (D2) (PE/EE 1:1)



44b

Hauptdiastereomer

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.01 (d, ³J_{2,1} = 6.9 Hz, 3 H, 2-H), 1.23 (d, ³J_{22,21} = 6.0 Hz, 3 H, 22-H), 1.50 (s, 3 H, 26-H), 1.56-1.73 (sh, 4 H, 23-H, 29-H), 1.84-1.99 (sh, 4 H, 24-H, 28-H),

2.10 (m, 2 H, 30-H), 2.59 (s, 3 H, 4-H), 2.72 (m, 1 H, 6-H_a), 3.14 (dd, $^2J_{15a,15b} = 14.2$ Hz, $^3J_{15a,14} = 9.8$ Hz, 1 H, 15-H_a), 3.32 (dd, $^2J_{15b,15a} = 14.5$ Hz, $^3J_{15b,14} = 4.8$ Hz, 1 H, 15-H_b), 3.41 (dd, $^2J_{6b,6a} = 15.2$, $^3J_{6b,5} = 5.7$ Hz, 1 H, 6-H_b), 4.47-4.58 (sh, 5 H, 1-H, 32-H, 35-H), 4.71-4.80 (sh, 2 H, 14-H, 21-H), 4.91 (t, $^3J_{27,28} = 6.3$ Hz, 1 H, 27-H), 5.26-5.31 (sh, 2 H, 34-H_{cis}, 37-H_{cis}), 5.37-5.46 (sh, 2 H, 34-H_{trans}, 37-H_{trans}), 5.54 (dd, $^3J_{5,6a} = 11.0$ Hz, $^3J_{5,6b} = 6.0$ Hz, 1 H, 5-H), 5.96-6.09 (sh, 2 H, 33-H, 36-H), 6.21 (d, $^3J_{NHa,1} = 6.0$ Hz, 1 H, NH_a), 6.76 (d, $^3J_{12,12} = 8.5$ Hz, 1 H, 11-H), 6.79 (d, $^3J_{18,17} = 8.5$ Hz, 2 H, 18-H), 6.93 (d, $^3J_{NHb,14} = 8.6$ Hz, 1 H, NH_b), 7.05 (dd, $^3J_{12,11} = 6.8$ Hz, $^4J_{12,8} = 2.3$ Hz, 1 H, 12-H), 7.07 (d, $^3J_{17,18} = 8.8$ Hz, 2 H, 17-H), 7.29 (d, $^4J_{8,12} = 2.2$ Hz, 1 H, 8-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 15.4 (q, C-26), 16.5 (q, C-2), 20.0 (q, C-22), 24.8 (t, C-29), 27.5 (t, C-28), 30.5 (q, C-4), 31.9 (t, C-6), 33.0 (t, C-23), 33.8 (t, C-30), 34.7 (t, C-24), 35.5 (t, C-15), 45.6 (d, C-1), 53.9 (d, C-14), 56.6 (d, C-5), 68.7 (t, C-32), 69.7 (t, C-35), 72.0 (d, C-21), 111.9 (s, C-9), 113.5 (d, C-11), 114.5 (d, C-18), 117.5, 117.7 (2 t, C-34, C-37), 125.0 (d, C-27), 128.6 (d, C-12), 129.5 (s, C-7, C-16, C-25), 130.2 (d, C-17), 130.8 (s, C-7, C-16, C-25), 132.5, 133.3 (3 d, C-8, C-33, C-36), 134.2 (s, C-7, C-16, C-25), 153.5, 157.3 (2 s, C-10, C-19), 169.2, 170.4, 173.9, 174.1 (4 s, C-3, C-13, C-20, C-31).

$[\alpha]_D^{20} = +47.2$ (c=0.5, CHCl₃)

HRMS (ESI): C₃₉H₅₁BrN₃O₇⁺ [M+H]⁺ berechnet: 752.2905 gefunden: 752.2897

Nebendiastereomer

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.21-1.25 (sh, 6 H, 2-H, 22-H), 1.58 (s, 3 H, 26-H), 1.61-1.82 (sh, 4 H, 23-H, 29-H), 1.86-2.10 (sh, 4 H, 24-H, 28-H), 2.14 (t, $^3J_{30,29} = 7.9$ Hz, 2 H, 30-H), 2.78 (dd, $^2J_{6a,6b} = 14.5$ Hz, $^3J_{6a,5} = 7.6$ Hz, 1 H, 6-H_a), 2.84 (s, 3 H, 4-H), 2.91 (dd, $^2J_{15a,15b} = 14.5$ Hz, $^3J_{15a,14} = 7.6$ Hz, 1 H, 15-H_a), 3.03 (dd, $^2J_{15b,15a} = 14.2$ Hz, $^3J_{15b,14} = 5.4$ Hz, 1 H, 15-H_b), 3.19 (dd, $^2J_{6b,6a} = 14.3$, $^3J_{6b,5} = 8.6$ Hz, 1 H, 6-H_b), 4.52 (m, 2 H, 35-H), 4.57 (m, 2 H, 32-H), 4.69 (m, 1 H, 14-H), 4.79 (dq, $^3J_{1,NHa} = 7.6$ Hz, $^3J_{1,2} = 6.6$ Hz, 1 H, 1-H), 4.94 (m, 1 H, 21-H), 5.06 (t, $^3J_{27,28} = 7.3$ Hz, 1 H, 27-H), 5.25-5.32 (sh, 3 H, 5-H, 34-H_{cis}, 37-H_{cis}), 5.41 (ddt, $^3J_{37trans,36} = 17.4$ Hz, $^2J_{37trans,37cis} = ^4J_{37trans,35} = 1.6$ Hz, 1 H, 37-H_{trans}), 5.47 (ddt, $^3J_{34trans,33} = 17.3$ Hz, $^2J_{34trans,34cis} = ^4J_{34trans,32} = 1.6$ Hz, 1 H, 34-H_{trans}), 6.00-6.09 (sh, 2 H, 33-H, 36-H), 6.52 (d, $^3J_{NHa,1} = 8.2$ Hz, 1 H, NH_a), 6.68 (d, $^3J_{NHb,14} = 9.1$ Hz, 1 H, NH_b), 6.76 (d, $^3J_{12,12} = 8.5$ Hz, 1 H, 11-H), 6.84 (d, $^3J_{18,17} = 8.5$ Hz, 2 H, 18-H), 6.99-7.04 (sh, 3 H, 12-H, 17-H), 7.37 (d, $^4J_{8,12} = 1.9$ Hz, 1 H, 8-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 16.2 (q, C-26), 17.5 (q, C-2), 19.4 (q, C-22), 25.4 (t, C-29), 26.4 (t, C-28), 30.1 (q, C-4), 31.3 (t, C-6), 33.0 (t, C-23), 34.8 (t, C-30), 34.9 (t, C-24), 36.2 (t, C-15), 45.6 (d, C-1), 53.0 (d, C-14), 56.1 (d, C-5), 68.8 (t, C-32), 69.7 (t, C-35), 71.3 (d, C-21), 112.2 (s, C-9), 113.4 (d, C-11), 114.8 (d, C-18), 117.7 (2 t, C-34, C-37), 125.5 (d, C-27), 127.7 (d, C-12), 128.7 (s, C-7, C-16, C-25), 130.1 (d, C-17), 130.4 (s, C-7, C-16, C-25), 132.6, 133.2 (3 d, C-8, C-33, C-36), 134.4 (s, C-7, C-16, C-25), 153.7, 157.7 (2 s, C-10, C-19), 169.4, 171.8, 172.8, 173.3 (4 s, C-3, C-13, C-20, C-31).

$[\alpha]_D^{20} = +14.6$ (c=1.0, CHCl₃)

HRMS (ESI): C₃₉H₅₁BrN₃O₇⁺ [M+H]⁺ berechnet: 752.2905 gefunden: 752.2897

(6*R*,9*S*,19*S*,*E*)-6-(4-Hydroxy-3-bromobenzyl)-3-benzyl-7,9,16,19-tetramethyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclononadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (45a)

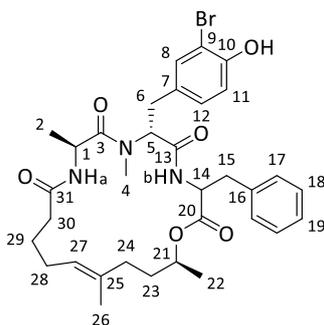
Gemäß AAV 5b wurden 65.5 mg (94.0 μmol) Hauptdiastereomer **44a** in 1.4 mL abs. MeOH mit 1.6 mg (9.0 μmol) Chinolin-2-carbonsäure und 4.1 mg (9.0 μmol) CpRu(MeCN)₃PF₆ umgesetzt.

Wässrige Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (DCM/Et₂O 1:1) lieferten 37.5 mg (57.0 μmol, 61 % d. Th.) entschütztes Hauptdiastereomer **45a** als weißen Schaum.

LC-MS: Luna (0.6 mL/min, 254 nm) MeCN/H₂O + 1 % HCO₂H 10:90-100:0 in 10 min, t_R = 11.04 min

Analog dazu wurden 38.0 mg (55.0 μmol) Nebendiastereomer **44a** in 0.8 mL abs. MeOH mit 1.0 mg (5.5 μmol) Chinolin-2-carbonsäure und 2.5 mg (5.5 μmol) CpRu(MeCN)₃PF₆ umgesetzt. Wässrige Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (DCM/Et₂O 1:1) lieferten 16.1 mg (25.0 μmol, 46 % d. Th.) entschütztes Nebendiastereomer **45a** als farbloses Öl.

LC-MS: Luna (0.6 mL/min, 254 nm) MeCN/H₂O + 1 % HCO₂H 10:90-100:0 in 10 min, t_R = 11.23 min



45a

Hauptdiastereomer

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.92 (d, ³J_{2,1} = 7.0 Hz, 3 H, 2-H), 1.23 (d, ³J_{22,21} = 6.0 Hz, 3 H, 22-H), 1.49 (s, 3 H, 26-H), 1.52-1.71 (sh, 4 H, 23-H, 29-H), 1.87-2.11 (sh, 4 H, 24-H, 28-H), 2.14 (m, 2 H, 30-H), 2.52 (s, 3 H, 4-H), 2.66 (dd, ²J_{6a,6b} = 15.1 Hz, ³J_{6a,5} = 11.4 Hz, 1 H, 6-H_a), 3.19 (dd, ²J_{15a,15b} = 14.5 Hz, ³J_{15a,14} = 10.4 Hz, 1 H, 15-H_a), 3.40-3.46 (sh, 2 H, 6-H_b, 15-H_b), 4.45 (dq, ³J_{1,NH_a} = ³J_{1,2} = 6.6 Hz, 1 H, 1-H), 4.77 (m, 1 H, 14-H), 4.86-4.92 (sh, 2 H, 21-H, 27-H), 5.57 (dd, ³J_{5,6a} = 11.7 Hz, ³J_{5,6b} = 5.7 Hz, 1 H, 5-H), 6.24 (m, 1 H, NH_a), 6.82 (d, ³J_{11,12} = 8.5 Hz, 1 H, 11-H), 6.97-7.02 (sh, 2 H, 12-H, NH_b), 7.16-7.30 (sh, 6 H, 8-H, 17-H, 18-H, 19-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 15.4 (q, C-26), 15.9 (q, C-2), 20.1 (q, C-22), 23.5 (t, C-29), 27.6 (t, C-28), 30.5 (q, C-4), 31.9 (t, C-6), 32.9 (t, C-30), 34.7 (t, C-23), 35.5 (t, C-24), 36.1 (t, C-15), 45.6 (d, C-1), 53.4 (d, C-14), 56.9 (d, C-5), 71.0 (d, C-21), 109.5 (s, C-9), 116.0 (d, C-11), 125.2 (d, C-27), 126.6 (d, C-19), 128.3 (d, C-17), 129.0 (d, C-12), 129.3 (d, C-18), 130.2 (s, C-7, C-16, C-25), 132.1 (d, C-8), 134.0, 137.5 (2 s, C-7, C-16, C-25), 151.4 (s, C-10), 169.0, 170.5, 174.4, 174.5 (4 s, C-3, C-13, C-20, C-31).

[α]_D²⁰ = +49.5 (c=1.0, CHCl₃)

HRMS (CI): C₃₃H₄₃BrN₃O₆⁺ [M+H]⁺ berechnet: 656.2330 gefunden: 656.2337

Nebendiastereomer

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.22-1.27 (sh, 6 H, 2-H, 22-H), 1.52 (m, 2 H, 29-H), 1.59 (s, 3 H, 26-H), 1.62-1.83 (sh, 6 H, 23-H, 24-H, 28-H), 2.07 (m, 2 H, 30-H), 2.77 (dd, ²J_{6a,6b} = 14.5 Hz, ³J_{6a,5} = 7.3 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.84 (s, 3 H, 4-H), 2.96 (dd, ²J_{15a,15b} = 14.2, ³J_{15a,14} = 7.9 Hz, 1 H, 15-H_a), 3.10 (dd, ²J_{15b,15a} = 14.2 Hz, ³J_{15b,14} = 5.1 Hz, 1 H, 15-H_b), 3.18 (dd, ²J_{6b,6a} = 14.5 Hz, ³J_{6b,5} = 8.6 Hz, 1 H, 6-H_b), 4.74 (m, 1 H, 14-H), 4.80 (tq, ³J_{21,23} = ³J_{21,22} = 6.6 Hz, 1 H, 21-H), 4.93 (m, 1 H, 14-H), 5.07 (t, ³J_{27,28} = 7.3 Hz, 1 H, 27-H), 5.26 (dd, ³J_{5,6b} = 8.5 Hz, ³J_{5,6a} = 7.3 Hz, 1 H,

5-H), 6.52 (d, $^3J_{\text{NH}_a,1} = 7.9$ Hz, 1 H, NH_a), 6.69 (d, $^3J_{\text{NH}_b,14} = 9.2$ Hz, 1 H, NH_b), 6.88 (d, $^3J_{11,12} = 8.2$ Hz, 1 H, 11-H), 6.99 (dd, $^3J_{12,11} = 8.5$ Hz, $^4J_{12,8} = 2.2$ Hz, 1 H, 12-H), 7.12 (m, 2 H, 17-H), 7.24-7.33 (sh, 4 H, 8-H, 18-H, 19-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.2$ (q, C-26), 17.6 (q, C-2), 19.4 (q, C-22), 25.4 (t, C-29), 26.4 (t, C-28), 30.1 (q, C-4), 31.3 (t, C-6), 34.8 (2 t, C-23, C-30), 35.0 (t, C-24), 37.1 (t, C-15), 45.6 (d, C-1), 52.8 (d, C-14), 56.2 (d, C-5), 71.4 (d, C-21), 110.1 (s, C-9), 116.1 (d, C-11), 125.5 (d, C-27), 127.1 (d, C-19), 128.6 (d, C-17), 129.1 (d, C-18), 129.6 (d, C-12), 130.2 (s, C-7, C-16, C-25), 132.2 (d, C-8), 134.4, 135.6 (2 s, C-7, C-16, C-25), 151.2 (s, C-10), 169.3, 171.7, 173.0, 173.4 (4 s, C-3, C-13, C-20, C-31).

$[\alpha]_D^{20} = +20.2$ (c=1.0, CHCl_3)

HRMS (CI): $\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{BrN}_3\text{O}_6^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet: 656.2330 gefunden: 656.2290

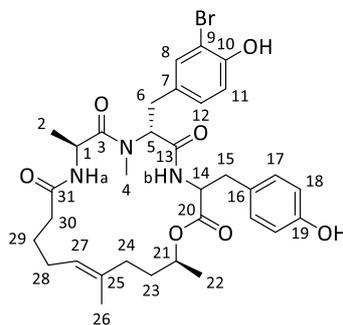
(6*R*,9*S*,19*S*,*E*)-6-(4-Hydroxy-3-bromobenzyl)-3-(4-hydroxy-benzyl)-7,9,16,19-tetramethyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclononadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (45b)

Gemäß AAV 5b wurden 80.0 mg (106 μmol) Hauptdiastereomer **44b** in 1.6 mL abs. MeOH mit 3.8 mg (22.0 μmol) Chinolin-2-carbonsäure und 10.0 mg (22.0 μmol) $\text{CpRu}(\text{MeCN})_3\text{PF}_6$ umgesetzt. Wässrige Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (DCM/Et₂O 1:1, PE/EE 3:7) lieferten 46.1 mg (68.5 μmol , 65 % d. Th.) entschütztes Hauptdiastereomer **45b** als weißen Schaum.

LC-MS: Luna (0.6 mL/min, 254 nm) MeCN/H₂O + 1 % HCO₂H 10:90-100:0 in 10 min, $t_R = 8.59$ min

Analog dazu wurden 20.0 mg (27.0 μmol) Nebendiastereomer **44b** in 0.5 mL abs. MeOH mit 1.0 mg (6.0 μmol) Chinolin-2-carbonsäure und 2.8 mg (6.0 μmol) $\text{CpRu}(\text{MeCN})_3\text{PF}_6$ umgesetzt. Wässrige Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (DCM/Et₂O 1:1) lieferten 8.6 mg (13.0 μmol , 48 % d. Th.) Nebendiastereomer **45b** als bräunliches Öl.

LC-MS: Luna (0.6 mL/min, 254 nm) MeCN/H₂O + 1 % HCO₂H 10:90-100:0 in 10 min, $t_R = 8.96$ min



45b

Hauptdiastereomer

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.95$ (d, $^3J_{2,1} = 7.0$ Hz, 3 H, 2-H), 1.22 (d, $^3J_{22,21} = 6.0$ Hz, 3 H, 22-H), 1.56 (s, 3 H, 26-H), 1.56-1.73 (sh, 4 H, 23-H, 29-H), 1.84-1.99 (sh, 4 H, 24-H, 28-H), 2.10 (m, 2 H, 30-H), 2.71 (s, 3 H, 4-H), 2.80 (m, 1 H, 6-H_a), 3.23 (m, 2 H, 15-H), 3.36 (dd, $^2J_{6b,6a} = 15.5$ Hz, $^3J_{6b,5} = 5.8$ Hz, 1 H, 6-H_b), 4.46 (m, 1 H, 1-H), 4.78 (m, 1 H, 14-H), 4.87 (m, 1 H, 21-H), 4.92 (t, $^3J_{27,28} = 6.0$ Hz, 1 H, 27-H), 5.50 (dd, $^3J_{5,6a} = 11.0$ Hz, $^3J_{5,6b} = 5.8$ Hz, 1 H, 5-H),

6.42 (m, 1 H, OH), 6.66 (m, 1 H, NH_a), 6.70-6.76 (sh, 3 H, 11-H, 18-H), 6.84-6.95 (sh, 3 H, 17-H, NH_b), 7.02 (dd, $^3J_{12,11} = 8.6$ Hz, $^4J_{12,8} = 2.3$ Hz, 1 H, 12-H), 7.24 (d, $^4J_{8,12} = 2.0$ Hz, 1 H, 8-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 15.8 (q, C-26), 17.4 (q, C-2), 19.9 (q, C-22), 25.7 (t, C-29), 26.8 (t, C-28), 29.5 (q, C-4), 31.4 (t, C-6), 32.9 (t, C-23), 34.8 (t, C-30), 35.6 (t, C-24), 36.7 (t, C-15), 45.8 (d, C-1), 53.7 (d, C-14), 56.7 (d, C-5), 70.6 (d, C-21), 110.4 (s, C-9), 115.8 (d, C-18), 116.1 (d, C-11), 125.3 (d, C-27), 127.0 (d, C-12), 129.4, 129.6 (2 s, C-7, C-16, C-25), 130.3 (d, C-17), 131.9 (d, C-8), 134.3 (s, C-7, C-16, C-25), 151.2, 156.1 (2 s, C-10, C-19), 169.4, 171.0, 171.2, 173.7 (4 s, C-3, C-13, C-20, C-31).

$[\alpha]_D^{20} = +36.8$ (c=0.5, CHCl₃)

HRMS (CI): C₃₃H₄₂BrN₃O₇⁺ [M]⁺

berechnet: 671.2206

gefunden: 671.2187

Nebendiastereomer

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.25-1.29 (sh, 6 H, 2-H, 22-H), 1.55-1.84 (sh, 4 H, 23-H, 29-H), 1.58 (s, 3 H, 26-H), 1.89-2.10 (sh, 4 H, 24-H, 28-H), 2.18 (t, $^3J_{30,29} = 7.9$ Hz, 2 H, 30-H), 2.74 (dd, $^2J_{6a,6b} = 14.2$ Hz, $^3J_{6a,5} = 5.6$ Hz, 1 H, 6-H_a), 2.82 (dd, $^2J_{15a,15b} = 14.2$ Hz, $^3J_{15a,14} = 8.5$ Hz, 1 H, 15-H_a), 2.88 (s, 3 H, 4-H), 3.07 (dd, $^2J_{15b,15a} = 14.5$ Hz, $^3J_{15b,14} = 5.1$ Hz, 1 H, 15-H_b), 3.20 (dd, $^2J_{6b,6a} = 14.2$, $^3J_{6b,5} = 9.2$ Hz, 1 H, 6-H_b), 4.69 (m, 1 H, 14-H), 4.83 (dq, $^3J_{1,NH_a} = 7.6$ Hz, $^3J_{1,2} = 6.3$ Hz, 1 H, 1-H), 4.94 (m, 1 H, 21-H), 5.08 (t, $^3J_{27,28} = 7.0$ Hz, 1 H, 27-H), 5.26 (dd, $^3J_{5,6b} = 8.6$ Hz, $^3J_{5,6a} = 5.2$ Hz, 1 H, 5-H), 5.95-6.22 (sh, 2 H, OH), 6.63-6.69 (sh, 2 H, NH_a, NH_b), 6.71 (d, $^3J_{18,17} = 8.6$ Hz, 1 H, 18-H), 6.84 (d, $^3J_{22,12} = 8.5$ Hz, 1 H, 11-H), 6.93-6.97 (sh, 3 H, 12-H, 17-H), 7.27 (m, 1 H, 8-H).

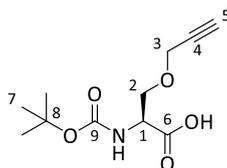
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 16.2 (q, C-26), 17.5 (q, C-2), 19.4 (q, C-22), 25.5 (t, C-29), 26.4 (t, C-28), 29.5 (q, C-4), 31.4 (t, C-6), 32.9 (t, C-23), 34.8 (t, C-30), 35.0 (t, C-24), 36.3 (t, C-15), 45.7 (d, C-1), 53.1 (d, C-14), 56.5 (d, C-5), 71.5 (d, C-21), 110.1 (s, C-9), 115.5 (d, C-18), 116.2 (d, C-11), 125.4 (d, C-27), 127.4 (d, C-12), 129.5, 130.1 (2 s, C-7, C-16, C-25), 130.2 (d, C-17), 132.3 (d, C-8), 134.5 (s, C-7, C-16, C-25), 151.2, 155.0 (2 s, C-10, C-19), 169.2, 171.8, 173.2, 173.6 (4 s, C-3, C-13, C-20, C-31).

$[\alpha]_D^{20} = +15$ (c=0.1, CHCl₃)

N-tert-Butoxycarbonyl-*O*-(prop-2-yn-1-yl)-*L*-serin (**46**)

Unter Argonatmosphäre wurden 2.10 g (10.2 mmol, 1.0 Äq.) *N*-Boc-*L*-Serin in 80 mL (7.8 mL/mmol) abs. DMF gelöst. Bei 0 °C wurden 0.82 g (20.2 mmol, 2.0 Äq.) NaH portionsweise zugegeben und 30 min gerührt. Anschließend wurden 1.10 mL (10.2 mmol, 1.0 Äq.) Propargylbromid (80 % in Toluol) in ca. 15 min zugetropft. Nach 2.5 h wurde mit H₂O hydrolysiert und die wässrige Phase mit Et₂O gewaschen. Nach ansäuern der wässrigen Phase auf pH 2-3 wurde dreimal mit DCM extrahiert. Trocknen über Na₂SO₄ und entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck lieferten 2.07 g (8.49 mmol, 83 % d. Th.) des Produktes **46** als gelbes Öl.

R_f = 0.44 (PE/EE 1:1 + 1 % AcOH)

**46**

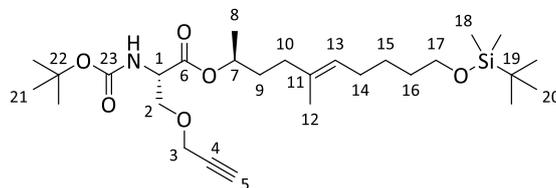
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.45 (s, 9 H, 7-H), 2.45 (t, ⁴J_{5,3} = 2.1 Hz, 1 H, 5-H), 3.81 (dd, ³J_{2a,1} = 9.3 Hz, ²J_{2a,2b} = 3.3 Hz, 1 H, 2-H_a), 3.99 (dd, ³J_{2b,1} = 9.3 Hz, ²J_{2b,2a} = 2.7 Hz, 1 H, 2-H_b), 4.18 (t, ⁴J_{3,5} = 2.6 Hz, 2 H, 3-H), 4.47 (m, 1 H, 1-H), 5.40 (d, ³J_{NH,1} = 8.0 Hz, 1 H, NH), 8.54 (bs, 1 H, COOH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 28.3 (q, C-7), 53.4 (d, C-1), 58.6 (t, C-3), 69.6 (t, C-2), 75.1 (d, C-5), 78.8 (s, C-4), 80.1 (s, C-8), 155.6 (s, C-9), 173.3 (s, C-6).

(S)-N-tert-Butoxycarbonyl-O-(prop-2-yn-1-yl)-serin-(2S,5E)-10-(tert-butylidimethylsiloxy)-5-methyl-dec-5-en-2-ylester (47a)

Gemäß AAV 4 wurden 270 mg (910 μmol) Boc-Propargylserin **46** und 300 mg (1.00 mmol) Polyketid (**S**)-**4** in 7.3 mL abs. DCM gelöst und mit 11.1 mg (91.0 μmol) DMAP und 220 mg (1.09 mmol) DCC in 3.6 mL abs. DCM umgesetzt. Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PE/EE 9:1) lieferten 300 mg (570 μmol, 63 % d. Th.) des gewünschten Esters **47a** als farbloses Öl.

R_f = 0.20 (PE/EE 9:1)

**47a**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.05 (s, 6 H, 18-H), 0.90 (s, 9 H, 20-H), 1.25 (d, ³J_{8,7} = 6.2 Hz, 3 H, 8-H), 1.35 (m, 2 H, 15-H), 1.46 (s, 9 H, 21-H), 1.50 (m, 2 H, 16-H), 1.59 (s, 3 H, 12-H), 1.62 (m, 1 H, 9-H_a), 1.71 (m, 1 H, 9-H_b), 1.93-2.04 (sh, 4 H, 10-H, 14-H), 2.43 (t, ⁴J_{5,3} = 2.2 Hz, 1 H, 5-H), 3.60 (t, ³J_{17,16} = 6.6 Hz, 2 H, 17-H), 3.75 (dd, ³J_{2a,1} = 9.0 Hz, ²J_{2a,2b} = 3.2 Hz, 1 H, 2-H_a), 3.99 (dd, ³J_{2b,1} = 9.0 Hz, ²J_{2b,2a} = 2.9 Hz, 1 H, 2-H_b), 4.15 (t, ⁴J_{3,5} = 2.0 Hz, 1 H, 3-H), 4.42 (m, 1 H, 1-H), 4.95 (qt, ³J_{7,8} = ³J_{7,9} = 6.5 Hz, 1 H, 7-H), 5.13 (t, ³J_{13,14} = 6.2 Hz, 1 H, 13-H), 5.39 (d, ³J_{NH,1} = 8.4 Hz, 1 H, NH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -5.3 (2 q, C-18), 16.0 (q, C-12), 18.4 (s, C-19), 20.0 (q, C-8), 26.0 (t, q, C-15, C-20), 27.6 (t, C-14), 28.3 (q, C-21), 32.5 (t, C-16), 34.2 (t, C-9), 35.3 (t, C-10), 53.9 (d, C-1), 58.5 (t, C-3), 63.2 (t, C-17), 69.9 (t, C-2), 72.3 (d, C-7), 75.1 (d, C-5), 78.8, 79.9 (2 s, C-4, C-22), 125.1 (d, C-13), 134.0 (s, C-11), 155.4 (s, C-23), 169.9 (s, C-6).

[α]_D²⁰ = +6.7 (c=1.0, CHCl₃)

HRMS (CI): C₂₈H₅₂NO₆Si⁺ [M+H]⁺

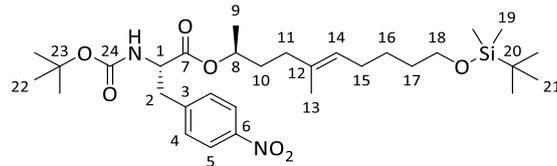
berechnet: 526.3558

gefunden: 526.3563

(S)-N-tert-Butoxycarbonyl-4-nitrophenylalanin-(2S,5E)-10-(tert-butyl-dimethylsiloxy)-5-methyl-dec-5-en-2-ylester (47b)

Gemäß AAV 4 wurden 279 mg (898 μmol) Boc-L-4-Nitrophenylalanin mit 300 mg (998 μmol) Polyketid (**S**)-**4** in 7.2 mL abs. DCM gelöst und mit 11.0 mg (89.8 μmol) DMAP und 222 mg (1.08 mmol) DCC in 3.6 mL abs. DCM umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE 9:1) konnten 466 mg (785 μmol , 88 % d. Th.) des Esters **47b** als gelbes Öl erhalten werden.

$R_f = 0.19$ (PE/EE 1:1)

**47b**

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.05$ (s, 6 H, 19-H), 0.90 (s, 9 H, 21-H), 1.22 (d, $^3J_{9,8} = 6.5$ Hz, 3 H, 9-H), 1.38 (m, 2 H, 16-H), 1.41 (s, 9 H, 22-H), 1.48-1.71 (sh, 4 H, 10-H, 17-H), 1.58 (s, 3 H, 13-H), 1.93 (t, $^3J_{11,10} = 7.8$ Hz, 2 H, 11-H), 1.99 (dt, $^3J_{15,14} = ^3J_{15,16} = 7.3$ Hz, 2 H, 15-H), 3.10 (dd, $^2J_{2a,2b} = 13.5$ Hz, $^3J_{2a,1} = 6.2$ Hz, 1 H, 2-H_a), 3.28 (dd, $^2J_{2b,2a} = 14.0$ Hz, $^3J_{2b,1} = 5.5$ Hz, 1 H, 2-H_b), 3.61 (t, $^3J_{18,17} = 6.5$ Hz, 2 H, 18-H), 4.58 (dt, $^3J_{1,\text{NH}} = ^3J_{1,2} = 6.5$ Hz, 1 H, 1-H), 4.89 (tq, $^3J_{8,10} = ^3J_{8,9} = 6.8$ Hz, 1 H, 8-H), 5.05 (d, $^3J_{\text{NH},1} = 8.0$ Hz, 1 H, NH), 5.10 (tq, $^3J_{14,15} = 7.3$ Hz, $^4J_{14,13} = 1.2$ Hz, 1 H, 14-H), 7.36 (d, $^3J_{4,5} = 8.8$ Hz, 2 H, 4-H), 8.16 (d, $^3J_{5,4} = 8.8$ Hz, 2 H, 5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.3$ (q, C-19), 15.9 (q, C-13), 18.4 (s, C-20), 19.8 (q, C-9), 26.0 (t, q, C-16, C-21), 27.7 (t, C-15), 28.2 (t, C-22), 32.5 (t, C-17), 34.0 (t, C-10), 35.3 (t, C-11), 38.5 (t, C-2), 54.2 (d, C-1), 63.2 (t, C-18), 73.0 (d, C-8), 80.2 (s, C-23), 123.6 (d, C-5), 125.4 (d, C-14), 130.3 (d, C-4), 133.6 (s, C-12), 144.2 (s, C-3), 147.1 (s, C-6), 154.9 (s, C-24), 170.8 (s, C-7).

$[\alpha]_D^{20} = +25.4$ (c=1.0, CHCl_3)

HRMS (CI): $\text{C}_{31}\text{H}_{53}\text{N}_2\text{O}_7\text{Si}^+$ [M+H]⁺ berechnet: 593.3617 gefunden: 593.3608

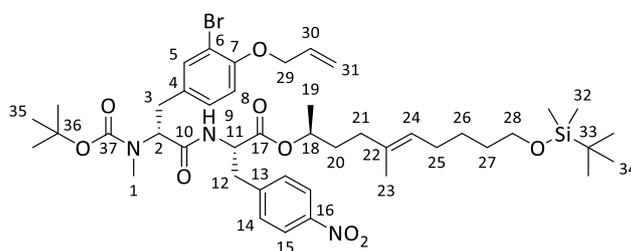
(R)-(N-tert-Butoxycarbonyl)-(O-allyl-3-bromo-N-methyl-tyrosyl)-O-(prop-2-yn-1-yl)-(S)-serin-(2S,5E)-10-(tert-butyl-dimethylsiloxy)-5-methyl-dec-5-en-2-ylester (48a)

Gemäß AAV 8b wurden 290 mg (550 μmol) Ester **47a** mit 0.38 mL (3.31 mmol) 2,6-Lutidin und 0.38 mL (1.66 mmol) TBDMSOTf in 5.5 mL abs. DCM umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das freie Amin **47a-2** analog zu AAV 7 mit 230 mg (550 μmol) Tyrosin **17**, 200 μL (1.16 mmol) DIPEA und 200 mg (610 μmol) TBTU in 3.3 mL abs. DCM umgesetzt. Nach Aufarbeitung und RP-Säulenchromatographie (C18, 4 g, MeCN 0-100 %) konnten 296 mg (360 μmol , 66 % d. Th.) **48a** als gelbes Öl erhalten werden.

$R_f = 0.61$ (PE/EE 1:1)

umgesetzt. Wässrige Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PE/EE 7:3, 6:4) lieferten 322 mg (362 μmol , 50 % d. Th. ü. 2 Stufen) des Knüpfungsproduktes **48b** als farbloses Öl.

$R_f = 0.56$ (PE/EE 7:3)



48b

Hauptrotamer

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.05$ (s, 6 H, 32-H), 0.89 (s, 9 H, 34-H), 1.19 (d, $^3J_{19,18} = 6.0$ Hz, 3 H, 19-H), 1.36 (m, 2 H, 26-H), 1.39 (s, 9 H, 35 H), 1.48-1.56 (sh, 3 H, 20-H_a, 27-H), 1.58 (s, 3 H, 23-H), 1.68 (m, 1 H, 20-H_b), 1.93 (t, $^3J_{21,20} = 7.8$ Hz, 2 H, 21-H), 1.99 (dt, $^3J_{25,24} = ^3J_{25,27} = 7.3$ Hz, 2 H, 25-H), 2.71 (s, 3 H, 1-H), 2.81 (dd, $^2J_{3a,3b} = 14.3$ Hz, $^3J_{3a,2} = 8.8$ Hz, 1 H, 3-H_a), 3.11 (dd, $^2J_{12a,12b} = 13.6$ Hz, $^3J_{12a,11} = 6.0$ Hz, 1 H, 12-H_a), 3.19-3.31 (sh, 2 H, 3-H_b, 12-H_b), 3.61 (t, $^3J_{28,27} = 6.6$ Hz, 2 H, 28-H), 4.58 (dt, $^3J_{29,30} = 5.0$ Hz, $^4J_{29,31} = 1.5$ Hz, 2 H, 29-H), 4.76-4.92 (sh, 3 H, 2-H, 11-H, 18-H), 5.10 (t, $^3J_{24,25} = 7.5$ Hz, 1 H, 24-H), 5.30 (ddt, $^3J_{31\text{cis},30} = 10.6$ Hz, $^2J_{31\text{cis},31\text{trans}} = ^4J_{31\text{cis},29} = 1.3$ Hz, 1 H, 31-H_{cis}), 5.47 (dd, $^3J_{31\text{trans},30} = 17.3$ Hz, $^2J_{31\text{trans},31\text{cis}} = 1.2$ Hz, 1 H, 31-H_{trans}), 6.05 (ddt, $^3J_{30,31\text{trans}} = 17.3$ Hz, $^3J_{30,31\text{cis}} = 10.5$ Hz, $^3J_{30,29} = 5.2$ Hz, 1 H, 30-H), 6.76 (d, $^3J_{\text{NH},11} = 7.0$ Hz, 1 H, NH), 6.80 (d, $^3J_{8,9} = 8.5$ Hz, 1 H, 8-H), 7.09 (m, 1 H, 9-H), 7.19 (d, $^3J_{14,15} = 8.0$ Hz, 2 H, 14-H), 7.39 (m, 1 H, 5-H), 8.09 (d, $^3J_{15,14} = 8.0$ Hz, 2 H, 15-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.3$ (q, C-32), 15.9 (q, C-23), 18.3 (s, C-33), 19.7 (q, C-19), 26.0 (t, q, C-26, C-34), 27.6 (t, C-25), 28.2 (q, C-35), 30.8 (q, C-1), 32.5 (2 t, C-3, C-27), 34.0 (t, C-20), 35.3 (t, C-21), 37.7 (t, C-12), 52.8 (d, C-11), 63.1 (t, C-28), 69.7 (t, C-29), 73.1 (2 d, C-2, C-18), 80.9 (s, C-36), 112.0 (s, C-6), 113.4 (d, C-8), 117.7 (t, C-31), 123.6 (d, C-15), 125.4 (d, C-24), 129.0 (d, C-9), 130.2 (d, C-14), 132.1 (s, C-4), 132.6 (d, C-30), 133.5 (d, C-5), 133.8 (s, C-22), 143.7 (s, C-13), 147.1 (s, C-16), 153.6, 156.5 (2 s, C-7, C-37), 170.0, 170.1 (2 s, C-10, C-17).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.77$ (s, 3 H, 1-H), 6.81 (d, $^3J_{8,9} = 8.3$ Hz, 1 H, 8-H), 7.24 (m, 2 H, 14-H), 7.40 (m, 1 H, 5-H), 8.13 (m, 2 H, 15-H).

$[\alpha]_D^{20} = +34.8$ (c=0.5, CHCl_3)

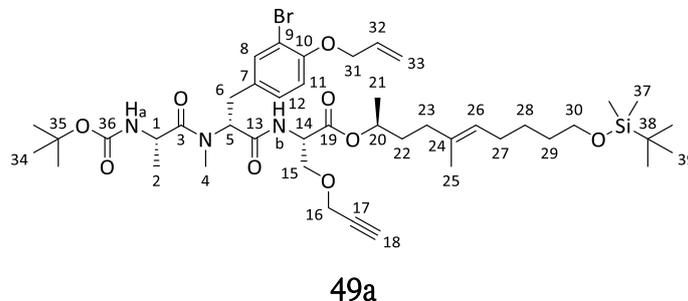
HRMS (ESI): $\text{C}_{44}\text{H}_{67}\text{BrN}_3\text{O}_9\text{Si}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet: 888.3824 gefunden: 888.3824

(*S*)-*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-alanyl-(*R*)-(O-allyl-3-bromo-*N*-methyl-tyrosyl)-O-(prop-2-yn-1-yl)-(S)-serin-(2*S*,5*E*)-10-(*tert*-butyldimethylsiloxy)-5-methyl-dec-5-en-2-ylester (**49a**)

Gemäß AAV 8b wurden 263 mg (320 μmol) Boc-geschütztes Amin **48a** in 3.2 mL abs. DCM gelöst und mit 222 μL (1.92 mmol) 2,6-Lutidin und 220 μL (960 μmol) TBDMSOTf versetzt. Nach wässriger Aufarbeitung wurde das freie Amin gemäß AAV 11 mit 66.2 mg (350 μmol) Boc-L-Alanin

in 2.6 mL abs. DCM gelöst und mit 172 μ L (990 μ mol) DIPEA und 182 mg (350 μ mol) PyBOP umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE 7:3, 6:4) konnten 153 mg (172 μ mol, 54 % d. Th.) des linearen Depsipeptids **49a** als gelbliches Öl gewonnen werden.

R_f = 0.21 (PE/EE 7:3)



Hauptrotamer

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.04 (s, 6 H, 37-H), 0.89 (s, 9 H, 39-H), 0.96 (d, $^3J_{2,1}$ = 5.5 Hz, 3 H, 2-H), 1.23 (d, $^3J_{21,20}$ = 6.5 Hz, 3 H, 21-H), 1.36 (m, 2 H, 28-H), 1.41 (s, 9 H, 34-H), 1.50 (tt, $^3J_{29,28}$ = $^3J_{29,30}$ = 6.6 Hz, 2 H, 29-H), 1.57 (s, 3 H, 25-H), 1.64 (m, 2 H, 22-H), 1.90-2.04 (sh, 4 H, 23-H, 27-H), 2.42 (m, 1 H, 18-H), 2.88 (dd, $^2J_{6a,6b}$ = 14.9 Hz, $^3J_{6a,5}$ = 10.6 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.99 (s, 3 H, 4-H), 3.31 (dd, $^2J_{6b,6a}$ = 15.0 Hz, $^3J_{6b,5}$ = 5.6 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.59 (t, $^3J_{30,29}$ = 5.5 Hz, 2 H, 30-H), 3.70 (dd, $^2J_{15a,15b}$ = 9.2 Hz, $^3J_{15a,14}$ = 2.8 Hz, 1 H, 15-H_a), 4.00 (dd, $^2J_{15b,15a}$ = 9.3 Hz, $^3J_{15b,14}$ = 3.3 Hz, 1 H, 15-H_b), 4.12 (m, 2 H, 16-H), 4.47 (dq, $^3J_{1,\text{NH}_a}$ = $^3J_{1,2}$ = 6.8 Hz, 1 H, 1-H), 4.56 (d, $^3J_{31,32}$ = 4.7 Hz, 2 H, 31-H), 4.69 (m, 1 H, 14-H), 4.91 (tq, $^3J_{20,22}$ = $^3J_{20,21}$ = 6.2 Hz, 1 H, 20-H), 5.11 (t, $^3J_{26,27}$ = 6.0 Hz, 1 H, 26-H), 5.28 (d, $^3J_{33\text{cis},32}$ = 10.5 Hz, 1 H, 33-H_{cis}), 5.36 (m, 1 H, NH_a), 5.44 (d, $^3J_{33\text{trans},32}$ = 17.5 Hz, 1 H, 33-H_{trans}), 5.49 (dd, $^3J_{5,6a}$ = 10.4 Hz, $^3J_{5,6b}$ = 6.1 Hz, 1 H, 5-H), 6.02 (ddt, $^3J_{32,33\text{trans}}$ = 17.0 Hz, $^3J_{32,33\text{cis}}$ = 10.8 Hz, $^3J_{32,31}$ = 5.3 Hz, 1 H, 32-H), 6.78 (d, $^3J_{11,12}$ = 8.4 Hz, 1 H, 11-H), 6.84 (d, $^3J_{\text{NH}_b,14}$ = 8.2 Hz, 1 H, NH_b), 7.07 (d, $^3J_{12,11}$ = 8.3 Hz, 1 H, 12-H), 7.35 (s, 1 H, 8-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = -5.3 (q, C-37), 16.0 (q, C-25), 18.0 (q, C-2), 18.3 (s, C-38), 19.9 (q, C-21), 25.9 (t, q, C-28, C-39), 27.6 (t, C-27), 28.3 (q, C-34), 30.8 (q, C-4), 32.5 (2 t, C-6, C-29), 34.2 (t, C-22), 35.2 (t, C-23), 46.6 (d, C-1), 52.5 (d, C-14), 56.9 (d, C-5), 58.4 (t, C-16), 63.1 (t, C-30), 69.0 (t, C-15), 69.7 (t, C-31), 72.6 (d, C-20), 75.3 (d, C-18), 78.7, 79.5 (2 s, C-17, C-35), 112.0 (s, C-9), 113.5 (d, C-11), 117.7 (t, C-33), 125.0 (d, C-26), 128.8 (d, C-12), 130.6 (s, C-7, C-24), 132.5 (d, C-32), 133.6 (s, C-7, C-24), 133.9 (d, C-8), 153.7, 155.1 (2 s, C-10, C-36), 169.0, 169.4, 174.2 (3 s, C-3, C-13, C-19).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.94 (d, $^3J_{2,1}$ = 5.8 Hz, 3 H, 2-H), 1.21 (m, 3 H, 21-H), 2.45 (m, 1 H, 18-H), 2.91 (s, 3 H, 4-H), 3.24 (dd, $^2J_{6b,6a}$ = 15.2 Hz, $^3J_{6b,5}$ = 5.2 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.77 (dd, $^2J_{15a,15b}$ = 9.3 Hz, $^3J_{15a,14}$ = 3.2 Hz, 1 H, 15-H_a), 3.90 (dd, $^2J_{15b,15a}$ = 9.4 Hz, $^3J_{15b,14}$ = 4.2 Hz, 1 H, 15-H_b).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 15.9 (q, C-25), 19.7 (q, C-21), 34.1 (t, C-22), 35.2 (t, C-23), 52.6 (d, C-14), 58.3 (t, C-16), 75.1 (d, C-18), 78.9, 79.6 (2 s, C-17, C-35), 125.1 (d, C-26), 128.7 (d, C-12), 130.5 (s, C-7, C-24), 133.5 (s, C-7, C-24), 133.9 (d, C-8), 168.9, 169.3 (2 s, C-3, C-13, C-19).

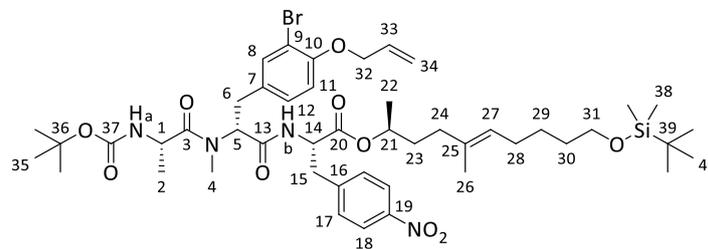
$[\alpha]_D^{20}$ = +24.9 (c=1.0, CHCl_3)

HRMS (ESI): C₄₄H₇₁BrN₃O₉Si⁺ [M+H]⁺ berechnet: 892.4137 gefunden: 892.4137

(S)-N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl-(R)-(O-allyl-3-bromo-N-methyl-tyrosyl)-(S)-(4-nitrophenylalanin)-(2S,5E)-10-(tert-butyldimethylsiloxy)-5-methyl-dec-5-en-2-ylester (49b)

Gemäß AAV 8b wurden 317 mg (356 μ mol) geschütztes Amin **48b** in 3.6 mL abs. DCM gelöst und mit 250 μ L (2.14 mmol) 2,6-Lutidin und 250 μ L (1.07 mmol) TBDMSOTf umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung wurde das freie Amin analog zu AAV 11 mit 74.1 mg (392 μ mol) Boc-L-Alanin in 2.8 mL abs. DCM gelöst und mit 190 μ L (1.10 mmol) DIPEA und 204 mg (392 μ mol) PyBOP umgesetzt. Wässrige Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PE/EE 7:3) lieferten 277 mg (289 μ mol, 81 % d. Th. ü. 2 Stufen) des linearen Depsipeptids **49b** als gelbliches Öl.

R_f = 0.17 (PE/EE 7:3)



49b

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.05 (s, 6 H, 38-H), 0.89 (s, 9 H, 40-H), 1.01 (d, ³J_{2,1} = 6.9 Hz, 3 H, 2-H), 1.22 (d, ³J_{22,21} = 6.2 Hz, 3 H, 22-H), 1.36 (m, 2 H, 29-H), 1.41 (s, 9 H, 35-H), 1.47-1.56 (sh, 3 H, 23-H_a, 30-H), 1.57 (s, 3 H, 26-H), 1.65 (m, 1 H, 23-H_b), 1.91 (t, ³J_{24,23} = 7.8 Hz, 2 H, 24-H), 1.98 (dt, ³J_{28,27} = ³J_{28,29} = 7.4 Hz, 2 H, 28-H), 2.79 (dd, ²J_{6a,6b} = 15.0 Hz, ³J_{6a,5} = 10.2 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.94 (s, 3 H, 4-H), 3.05 (dd, ²J_{15a,15b} = 14.0, ³J_{15a,14} = 8.2 Hz, 1 H, 15-H_a), 3.25-3.34 (sh, 2 H, 6-H_b, 15-H_b), 3.61 (t, ³J_{31,30} = 6.5 Hz, 2 H, 31-H), 4.42 (dq, ³J_{1,NH_a} = ³J_{1,2} = 6.7 Hz, 1 H, 1-H), 4.57 (dt, ³J_{32,33} = 4.9 Hz, ⁴J_{32,34} = 1.5 Hz, 2 H, 32-H), 4.81 (dt, ³J_{14,NH_b} = 8.2 Hz, ³J_{14,15} = 5.8 Hz, 1 H, 14-H), 4.88 (tq, ³J_{21,23} = ³J_{21,22} = 6.4 Hz, 1 H, 21-H), 5.09 (t, ³J_{27,28} = 7.0 Hz, 1 H, 27-H), 5.18 (d, ³J_{NH_a,1} = 6.6 Hz, 1 H, NH_a), 5.29 (dd, ³J_{34_{cis},33} = 10.5 Hz, ²J_{34_{cis},34_{trans}} = 1.3 Hz, 1 H, 34-H_{cis}), 5.40 (m, 1 H, 5-H), 5.45 (dd, ³J_{34_{trans},33} = 17.2 Hz, ²J_{34_{trans},34_{cis}} = 1.5 Hz, 1 H, 34-H_{trans}), 6.04 (ddt, ³J_{33,34_{trans}} = 17.2 Hz, ³J_{33,34_{cis}} = 10.6 Hz, ³J_{33,32} = 5.2 Hz, 1 H, 33-H), 6.78 (d, ³J_{11,12} = 8.4 Hz, 1 H, 11-H), 6.90 (d, ³J_{NH_b,14} = 8.3 Hz, 1 H, NH_b), 7.04 (dd, ³J_{12,11} = 8.4 Hz, ⁴J_{12,8} = 2.1 Hz, 1 H, 12-H), 7.29 (d, ³J_{17,18} = 8.7 Hz, 2 H, 17-H), 7.33 (d, ⁴J_{8,12} = 2.0 Hz, 1 H, 8-H), 8.13 (d, ³J_{18,17} = 8.7 Hz, 2 H, 18-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -5.3 (q, C-38), 15.9 (q, C-26), 17.4 (q, C-2), 18.3 (s, C-39), 19.8 (q, C-22), 26.0 (t, q, C-29, C-40), 27.6 (t, C-28), 28.3 (q, C-35), 30.8 (q, C-4), 32.2 (t, C-6), 32.5 (t, C-30), 34.1 (t, C-23), 35.3 (t, C-24), 37.6 (t, C-15), 46.6 (d, C-1), 53.0 (d, C-14), 56.9 (d, C-5), 63.1 (t, C-31), 69.7 (t, C-32), 72.9 (d, C-21), 79.9 (s, C-36), 112.0 (s, C-9), 113.5 (d, C-11), 117.8 (d, C-34), 123.7 (d, C-18), 125.3 (d, C-27), 128.7 (d, C-12), 130.1 (d, C-17), 130.5 (s, C-7), 132.5 (d, C-33), 133.5 (d, C-8), 133.6 (s, C-25), 144.1 (s, C-16), 147.0 (s, C-19), 153.7 (2 s, C-10, C37), 169.3, 170.2, 174.5 (3 s, C-3, C-13, C-20).

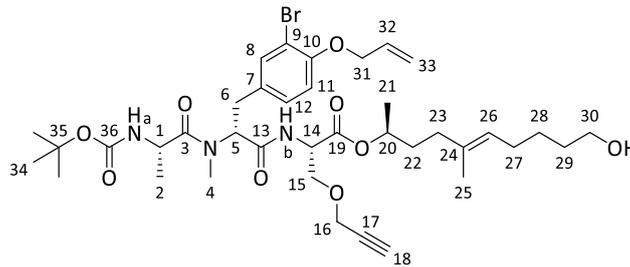
[α]_D²⁰ = +4.7 (c=0.5, CHCl₃)

HRMS (ESI): C₄₇H₇₂BrN₄O₁₀Si⁺ [M+H]⁺ berechnet: 959.4196 gefunden: 959.4200

(S)-N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl-(R)-(O-allyl-3-bromo-N-methyl-tyrosyl)-O-(prop-2-yn-1-yl)-(S)-serin-(2S,5E)-10-hydroxy-5-methyl-dec-5-en-2-ylester (50a)

Gemäß AAV 1b wurden 218 mg (244 μmol) TBDMS-geschützter Alkohol **49a** in 3.7 mL MeOH gelöst und mit 90.4 mg (2.44 mmol) NH₄F umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE 6:4, 1:1) konnten 149 mg (191 μmol, 78 % d. Th.) des Alkohols **50a** als farbloses Öl erhalten werden.

R_f = 0.11 (PE/EE 6:4)



50a

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.96 (d, ³J_{2,1} = 6.8 Hz, 3 H, 2-H), 1.24 (d, ³J_{21,20} = 6.8 Hz, 3 H, 21-H), 1.40 (m, 2 H, 28-H), 1.42 (s, 9 H, 34-H), 1.56 (m, 2 H, 29-H), 1.58 (s, 3 H, 25-H), 1.69 (m, 2 H, 22-H), 1.97-2.04 (sh, 4 H, 23-H, 27-H), 2.44 (t, ⁴J_{18,16} = 2.5 Hz, 1 H, 18-H), 2.90 (dd, ²J_{6a,6b} = 15.0 Hz, ³J_{6a,5} = 10.5 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.97 (s, 3 H, 4-H), 3.31 (dd, ²J_{6b,6a} = 15.0 Hz, ³J_{6b,5} = 5.5 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.63 (t, ³J_{30,29} = 6.5 Hz, 2 H, 30-H), 3.71 (dd, ²J_{15a,15b} = 9.6 Hz, ³J_{15a,14} = 3.3 Hz, 1 H, 15-H_a), 4.03 (dd, ²J_{15b,15a} = 9.5 Hz, ³J_{15b,14} = 3.5 Hz, 1 H, 15-H_b), 4.13 (m, 2 H, 16-H), 4.50 (m, 1 H, 1-H), 4.57 (dt, ³J_{31,32} = 5.0 Hz, ⁴J_{31,33} = 1.5 Hz, 2 H, 31-H), 4.71 (dt, ³J_{14,NHb} = 8.5 Hz, ³J_{14,15} = 3.5 Hz, 1 H, 14-H), 4.92 (m, 1 H, 20-H), 5.13 (t, ³J_{26,27} = 7.0 Hz, 1 H, 26-H), 5.29 (m, 1 H, 33-H_{cis}), 5.44 (m, 1 H, NH_a), 5.45 (ddt, ³J_{33trans,32} = 17.3 Hz, ²J_{33trans,33cis} = ⁴J_{33trans,31} = 1.5 Hz, 1 H, 33-H_{trans}), 5.50 (dd, ³J_{5,6a} = 10.3 Hz, ³J_{5,6b} = 6.0 Hz, 1 H, 5-H), 6.04 (ddt, ³J_{32,33trans} = 17.3 Hz, ³J_{32,33cis} = 10.6 Hz, ³J_{32,31} = 5.3 Hz, 1 H, 32-H), 6.79 (d, ³J_{11,12} = 8.3 Hz, 1 H, 11-H), 6.90 (d, ³J_{NHb,14} = 8.3 Hz, 1 H, NH_b), 7.09 (dd, ³J_{12,11} = 8.5 Hz, ⁴J_{12,8} = 2.3 Hz, 1 H, 12-H), 7.37 (d, ⁴J_{8,12} = 2.0 Hz, 1 H, 8-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 15.8 (q, C-25), 18.1 (q, C-2), 20.0 (q, C-21), 25.8 (t, C-28), 27.4 (t, C-27), 28.3 (q, C-34), 30.8 (q, C-4), 32.2 (t, C-29), 32.5 (t, C-6), 33.8 (t, C-22), 35.2 (t, C-23), 46.7 (d, C-1), 52.6 (d, C-14), 56.9 (d, C-5), 58.5 (t, C-16), 62.9 (t, C-30), 69.1 (t, C-15), 69.7 (t, C-31), 72.2 (d, C-20), 75.3 (d, C-18), 78.8, 79.6 (2 s, C-17, C-35), 112.0 (s, C-9), 113.6 (d, C-11), 117.7 (t, C-33), 125.4 (d, C-26), 128.8 (d, C-12), 130.6 (s, C-7, C-24), 132.5 (d, C-32), 133.6 (s, C-7, C-24), 133.8 (d, C-8), 153.7, 154.3 (2 s, C-10, C-36), 169.1, 169.5, 174.4 (C-3, C-13, C-19).

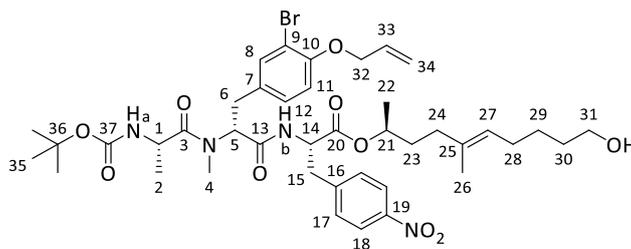
[α]_D²⁰ = +39.5 (c=1.0, CHCl₃)

HRMS (ESI): C₃₈H₅₇BrN₃O₉⁺ [M+H]⁺ berechnet: 778.3273 gefunden: 778.3283

(S)-N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl-(R)-(O-allyl-3-bromo-N-methyl-tyrosyl)-(S)-(4-nitrophenylalanin)-(2S,5E)-10-hydroxy-5-methyl-dec-5-en-2-ylester (50b)

Gemäß AAV 1a wurden 275 mg (286 μmol) TBDMS-geschützter Alkohol **49b** in 900 μL abs. THF gelöst und mit 340 μL (344 μmol) TBAF (1 M) umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (C18, 4 g, MeCN 0-100 %) konnten 184 mg (217 μmol , 76 % d. Th.) des Alkohols **50b** als gelber Schaum isoliert werden. Die Diastereomere liegen in einem Verhältnis von 78:22 (in CDCl_3) vor.

$R_f = 0.05$ (D1), 0.16 (D2) (PE/EE 7:3)

**50b***Hauptdiastereomer*

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.98$ (d, $^3J_{2,1} = 7.0$ Hz, 3 H, 2-H), 1.21 (d, $^3J_{22,21} = 6.3$ Hz, 3 H, 22-H), 1.39 (m, 2 H, 29-H), 1.41 (s, 9 H, 35-H), 1.50-1.61 (sh, 3 H, 23- H_a , 30-H), 1.56 (s, 3 H, 26-H), 1.66 (m, 1 H, 23- H_b), 1.94 (t, $^3J_{24,23} = 7.8$ Hz, 2 H, 24-H), 2.00 (m, 2 H, 28-H), 2.78 (dd, $^2J_{6a,6b} = 14.8$ Hz, $^3J_{6a,5} = 10.3$ Hz, 1 H, 6- H_a), 2.94 (s, 3 H, 4-H), 3.05 (dd, $^2J_{15a,15b} = 13.8$, $^3J_{15a,14} = 8.8$ Hz, 1 H, 15- H_a), 3.25-3.34 (sh, 2 H, 6- H_b , 15- H_b), 3.63 (t, $^3J_{31,30} = 6.5$ Hz, 2 H, 31-H), 4.42 (dq, $^3J_{1,\text{NH}_a} = ^3J_{1,2} = 6.3$ Hz, 1 H, 1-H), 4.55 (d, $^3J_{32,33} = 5.0$ Hz, 2 H, 32-H), 4.79-4.90 (sh, 2 H, 14-H, 21-H), 5.07 (t, $^3J_{27,28} = 7.0$ Hz, 1 H, 27-H), 5.21 (m, 1 H, NH_a), 5.28 (dd, $^3J_{34\text{cis},33} = 10.8$ Hz, $^2J_{34\text{cis},34\text{trans}} = 1.5$ Hz, 1 H, 34- H_{cis}), 5.39 (m, 1 H, 5-H), 5.44 (dd, $^3J_{34\text{trans},33} = 17.3$ Hz, $^2J_{34\text{trans},34\text{cis}} = 1.5$ Hz, 1 H, 34- H_{trans}), 6.02 (ddt, $^3J_{33,34\text{trans}} = 17.3$ Hz, $^3J_{33,34\text{cis}} = 10.6$ Hz, $^3J_{33,32} = 5.0$ Hz, 1 H, 33-H), 6.77 (d, $^3J_{11,12} = 8.3$ Hz, 1 H, 11-H), 7.00-7.07 (sh, 2 H, 12-H, NH_b), 7.29 (d, $^3J_{17,18} = 8.6$ Hz, 2 H, 17-H), 7.32 (d, $^4J_{8,12} = 2.0$ Hz, 1 H, 8-H), 8.13 (d, $^3J_{18,17} = 8.8$ Hz, 2 H, 18-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.7$ (q, C-26), 17.4 (q, C-2), 19.9 (q, C-22), 25.7 (t, C-29), 27.4 (t, C-28), 28.3 (q, C-35), 30.7 (q, C-4), 32.1 (t, C-6), 32.3 (t, C-30), 33.7 (t, C-23), 35.2 (t, C-24), 37.6 (t, C-15), 46.6 (d, C-1), 53.0 (d, C-14), 56.8 (d, C-5), 62.7 (t, C-31), 69.7 (t, C-32), 72.5 (d, C-21), 79.9 (s, C-36), 112.0 (s, C-9), 113.5 (d, C-11), 117.7 (d, C-34), 123.6 (d, C-18), 125.4 (d, C-27), 128.7 (d, C-12), 130.1 (d, C-17), 130.3 (s, C-7), 132.5 (d, C-33), 133.4 (d, C-8), 133.6 (s, C-25), 144.2 (s, C-16), 147.0 (s, C-19), 153.7 (s, C-10), 169.4, 170.3, 174.4 (3 s, C-3, C-13, C-20).

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.95$ (m, 3 H, 2-H), 1.16 (d, $^3J_{22,21} = 6.0$ Hz, 3 H, 22-H), 1.44 (s, 9 H, 35-H), 1.58 (s, 3 H, 26-H), 6.76 (d, $^3J_{11,12} = 8.3$ Hz, 1 H, 11-H), 7.40 (d, $^3J_{17,18} = 8.3$ Hz, 2 H, 17-H), 8.16 (d, $^3J_{18,17} = 8.5$ Hz, 2 H, 18-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.8$ (q, C-26), 19.8 (q, C-22), 25.8 (t, C-29), 27.5 (t, C-28), 62.8 (t, C-31).

$[\alpha]_D^{20} = +12.3$ (c=0.5, CHCl_3)

HRMS (ESI): $\text{C}_{41}\text{H}_{58}\text{BrN}_4\text{O}_{10}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

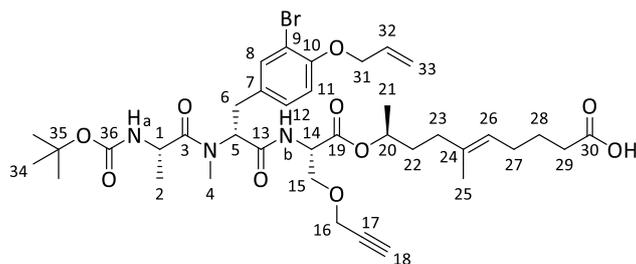
berechnet: 845.3331

gefunden: 845.3325

(*S*)-*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-alanyl-(*R*)-(*O*-allyl-3-bromo-*N*-methyl-tyrosyl)-*O*-(prop-2-yn-1-yl)-(*S*)-serin-(2*S*,5*E*)-10-carboxy-5-methyl-dec-5-en-2-ylester (51a)

Gemäß AAV 10 wurden 143 mg (184 μ mol) Alkohol **50a** in 1.3 mL Aceton mit 180 μ L (552 μ mol) Jones-Reagenz (3 M) 20 min umgesetzt. Wässrige Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PE/EE 7:3 + 1 % AcOH) lieferten 84.1 mg (106 μ mol, 58 % d. Th.) der Säure **51a** als farbloses Öl.

R_f = 0.52 (PE/EE 7:3 + 1 % AcOH)



51a

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.93 (d, $^3J_{2,1}$ = 6.8 Hz, 3 H, 2-H), 1.23 (d, $^3J_{21,20}$ = 6.2 Hz, 3 H, 21-H), 1.41 (s, 9 H, 34-H), 1.57 (s, 3 H, 25-H), 1.60-1.75 (sh, 4 H, 22-H, 28-H), 1.96-2.07 (sh, 4 H, 23-H, 27-H), 2.30 (t, $^3J_{29,28}$ = 7.8 Hz, 2 H, 29-H), 2.44 (t, $^4J_{18,16}$ = 2.3 Hz, 1 H, 18-H), 2.90 (dd, $^2J_{6a,6b}$ = 14.6 Hz, $^3J_{6a,5}$ = 4.04 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.99 (s, 3 H, 4-H), 3.33 (dd, $^2J_{6b,6a}$ = 14.6 Hz, $^3J_{6b,5}$ = 5.6 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.70 (dd, $^2J_{15a,15b}$ = 9.4 Hz, $^3J_{15a,14}$ = 3.0 Hz, 1 H, 15-H_a), 4.04 (dd, $^2J_{15b,15a}$ = 9.6 Hz, $^3J_{15b,14}$ = 3.4 Hz, 1 H, 15-H_b), 4.13 (m, 2 H, 16-H), 4.52-4.61 (sh, 3 H, 1-H, 31-H), 4.73 (m, 1 H, 14-H), 4.92 (m, 1 H, 20-H), 5.10 (t, $^3J_{26,27}$ = 6.7 Hz, 1 H, 26-H), 5.28 (dd, $^3J_{33\text{cis},32}$ = 10.5 Hz, $^2J_{33\text{cis},33\text{trans}}$ = 0.7 Hz, 1 H, 33-H_{cis}), 5.44 (dd, $^3J_{33\text{trans},32}$ = 17.2 Hz, $^2J_{33\text{trans},33\text{cis}}$ = 0.7 Hz, 1 H, 33-H_{trans}), 5.48-5.58 (sh, 2 H, 5-H, NH_a), 6.02 (ddt, $^3J_{32,33\text{trans}}$ = 17.1 Hz, $^3J_{32,33\text{cis}}$ = 10.6 Hz, $^3J_{32,31}$ = 5.4 Hz, 1 H, 32-H), 6.79 (d, $^3J_{11,12}$ = 8.4 Hz, 1 H, 11-H), 6.90 (d, $^3J_{\text{NHb},14}$ = 8.4 Hz, 1 H, NH_b), 7.09 (dd, $^3J_{12,11}$ = 8.3 Hz, $^4J_{12,8}$ = 1.8 Hz, 1 H, 12-H), 7.36 (d, $^4J_{8,12}$ = 1.8 Hz, 1 H, 8-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 15.7 (q, C-25), 18.1 (q, C-2), 20.1 (q, C-21), 24.6 (t, C-28), 27.0 (t, C-27), 28.3 (q, C-34), 30.8 (q, C-4), 32.6 (t, C-6), 33.2 (t, C-29), 33.6 (t, C-22), 35.1 (t, C-23), 46.7 (d, C-1), 52.5 (d, C-14), 57.0 (d, C-5), 58.5 (t, C-16), 69.0 (t, C-15), 69.7 (t, C-31), 71.9 (d, C-20), 75.4 (d, C-18), 78.7, 79.9 (2 s, C-17, C-35), 112.0 (s, C-9), 113.6 (d, C-11), 117.7 (t, C-33), 124.5 (d, C-26), 128.8 (d, C-12), 130.6 (s, C-7, C-24), 132.5 (d, C-32), 133.6 (s, C-7, C-24), 134.6 (d, C-8), 153.7, 155.4 (2 s, C-10, C-36), 169.0, 169.5, 174.5, 177.7 (4 s, C-3, C-13, C-19, C-30).

$[\alpha]_D^{20}$ = +30.9 (c=0.5, CHCl_3)

HRMS (ESI): $\text{C}_{38}\text{H}_{55}\text{BrN}_3\text{O}_{10}^+$ [M+H]⁺ berechnet: 792.3065 gefunden: 792.3060

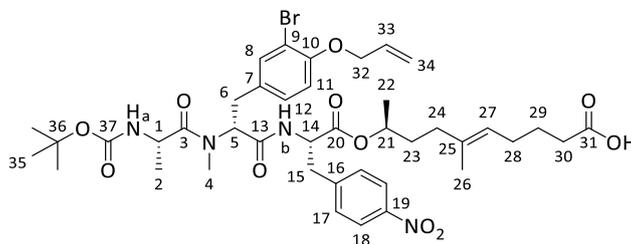
(*S*)-*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-alanyl-(*R*)-(*O*-allyl-3-bromo-*N*-methyl-tyrosyl)-(*S*)-(4-nitrophenylalanin)-(2*S*,5*E*)-10-carboxy-5-methyl-dec-5-en-2-ylester (51b)

Gemäß AAV 10 wurden 178 mg (212 μ mol) Alkohol **50b** in 1.5 mL Aceton gelöst und mit 320 μ L Jones-Reagenz (2 M) 25 min umgesetzt. Wässrige Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PE/EE 7:3 + 0.5 % AcOH) lieferten 97.4 mg (113 μ mol, 53 % d. Th.) des

Hauptdiastereomers und 22.6 mg (26.3 μmol , 12 % d. Th.) des Nebendiastereomers der Säure **51b** jeweils als bräunliche Öle.

$R_f = 0.11$ (D1), 0.15 (D2) (PE/EE 7:3 + 0.5 % AcOH)

LC-MS: Luna (0.6 mL/min, 254 nm) MeCN/H₂O + 1 % HCO₂H 10:90-100:0 in 8 min, t_R (D1) = 13.48 min, t_R (D2) = 13.57 min



51b

Hauptdiastereomer

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.95$ (d, $^3J_{2,1} = 6.6$ Hz, 3 H, 2-H), 1.22 (d, $^3J_{22,21} = 6.1$ Hz, 3 H, 22-H), 1.42 (s, 9 H, 35-H), 1.57 (s, 3 H, 26-H), 1.59-1.78 (sh, 4 H, 23-H, 29-H), 1.98 (t, $^3J_{24,23} = 7.6$ Hz, 2 H, 24-H), 2.06 (m, 2 H, 28-H), 2.30 (t, $^3J_{30,29} = 7.3$ Hz, 2 H, 30-H), 2.79 (dd, $^2J_{6a,6b} = 14.9$ Hz, $^3J_{6a,5} = 10.5$ Hz, 1 H, 6-H_a), 2.94 (s, 3 H, 4-H), 3.05 (dd, $^2J_{15a,15b} = 13.7$, $^3J_{15a,14} = 9.3$ Hz, 1 H, 15-H_a), 3.27-3.39 (sh, 2 H, 6-H_b, 15-H_b), 4.53 (dq, $^3J_{1,NH_a} = ^3J_{1,2} = 6.6$ Hz, 1 H, 1-H), 4.56 (d, $^3J_{32,33} = 4.9$ Hz, 2 H, 32-H), 4.80-4.91 (sh, 2 H, 14-H, 21-H), 5.04 (t, $^3J_{27,28} = 6.8$ Hz, 1 H, 27-H), 5.29 (dd, $^3J_{34cis,33} = 10.5$ Hz, $^2J_{34cis,34trans} = 1.2$ Hz, 1 H, 34-H_{cis}), 5.39-5.48 (sh, 3 H, 5-H, 34-H_{trans}, NH_a), 6.03 (ddt, $^3J_{33,34trans} = 17.4$ Hz, $^3J_{33,34cis} = 10.8$ Hz, $^3J_{33,32} = 5.4$ Hz, 1 H, 33-H), 6.77 (d, $^3J_{11,12} = 8.3$ Hz, 1 H, 11-H), 6.97 (d, $^3J_{NH_b,14} = 8.6$ Hz, 1 H, NH_b), 7.02 (dd, $^3J_{12,11} = 8.3$ Hz, $^4J_{12,8} = 1.7$ Hz, 1 H, 12-H), 7.28-7.37 (sh, 3 H, 8-H, 17-H), 8.14 (d, $^3J_{18,17} = 8.6$ Hz, 2 H, 18-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 15.6$ (q, C-26), 17.6 (q, C-2), 20.0 (q, C-22), 24.7 (t, C-29), 27.0 (t, C-28), 28.3 (q, C-35), 30.7 (q, C-4), 32.3 (t, C-6), 33.4 (2 t, C-23, C-30), 35.3 (t, C-24), 37.5 (t, C-15), 46.7 (d, C-1), 53.0 (d, C-14), 56.8 (d, C-5), 69.7 (t, C-32), 72.3 (d, C-21), 80.2 (s, C-36), 112.0 (s, C-9), 113.5 (d, C-11), 117.7 (d, C-34), 123.7 (d, C-18), 124.7 (d, C-27), 128.7 (d, C-12), 130.1 (d, C-17), 130.5 (s, C-7), 132.5 (d, C-33), 133.4 (d, C-8), 134.6 (s, C-25), 144.2 (s, C-16), 147.0 (s, C-19), 153.7 (s, C-10), 167.9, 169.5, 176.2, 177.0 (4 s, C-3, C-13, C-20, C-31).

$[\alpha]_D^{20} = -5.3$ (c=0.5, CHCl₃)

HRMS (ESI): C₄₁H₅₆BrN₄O₁₁⁺ [M+H]⁺ berechnet: 859.3123 gefunden: 859.3116

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale)

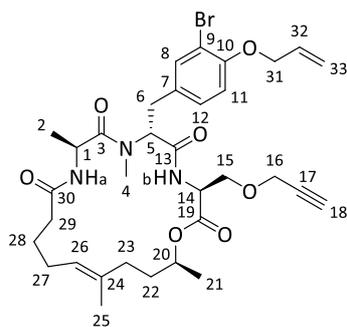
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.95$ (d, $^3J_{2,1} = 6.8$ Hz, 3 H, 2-H), 1.18 (d, $^3J_{22,21} = 6.8$ Hz, 3 H, 22-H), 1.44 (s, 9 H, 35-H), 1.59 (s, 3 H, 26-H), 1.60-1.74 (sh, 3 H, 23-H, 29-H), 1.95 (t, $^3J_{24,23} = 6.8$ Hz, 2 H, 24-H), 2.06 (dt, $^3J_{28,27} = ^3J_{28,29} = 7.0$ Hz, 2 H, 28-H), 2.33 (t, $^3J_{30,29} = 7.1$ Hz, 2 H, 30-H), 2.63 (s, 3 H, 4-H), 2.81 (m, 1 H, 6-H_a), 3.11 (dd, $^2J_{15a,15b} = 13.7$, $^3J_{15a,14} = 9.3$ Hz, 1 H, 15-H_a), 3.24 (dd, $^2J_{6b,6a} = 15.4$ Hz, $^3J_{6b,5} = 5.4$ Hz, 1 H, 6-H_b), 3.33 (dd, $^2J_{15b,15a} = 14.0$ Hz, $^3J_{15b,14} = 5.0$ Hz, 1 H, 15-H_b), 4.33 (dq, $^3J_{1,NH_a} = ^3J_{1,2} = 7.0$ Hz, 1 H, 1-H), 4.55 (d, $^3J_{32,33} = 4.9$ Hz, 2 H, 32-H), 4.80-4.90 (sh, 2 H, 14-H, 21-H), 5.09 (t, $^3J_{27,28} = 6.6$ Hz, 1 H, 27-H), 5.28 (dd, $^3J_{34cis,33} = 10.6$ Hz, $^2J_{34cis,34trans} = 1.2$ Hz, 1 H, 34-H_{cis}), 5.37 (d, $^3J_{NH_a,1} = 7.0$ Hz, 1 H, NH_a), 5.40-5.51 (sh, 2 H, 5-H, 34-H_{trans}), 6.02 (ddt, $^3J_{33,34trans} = 17.2$ Hz, $^3J_{33,34cis} = 10.6$ Hz, $^3J_{33,32} = 5.2$ Hz,

1 H, 33-H), 6.76 (d, $^3J_{11,12} = 8.4$ Hz, 1 H, 11-H), 6.89 (d, $^3J_{\text{NHb},14} = 8.4$ Hz, 1 H, NH_b), 7.02 (dd, $^3J_{12,11} = 8.3$ Hz, $^4J_{12,8} = 1.6$ Hz, 1 H, 12-H), 7.29 (d, $^4J_{8,12} = 1.7$ Hz, 1 H, 8-H), 7.41 (d, $^3J_{17,18} = 8.4$ Hz, 2 H, 17-H), 8.17 (d, $^3J_{18,17} = 8.4$ Hz, 2 H, 18-H).

(3*S*,6*R*,9*S*,19*S*,*E*)-6-(4-Allyloxy-3-bromobenzyl)-7,9,16,19-tetramethyl-3-((prop-2-yn-1-yloxy)methyl)-1-oxa-4,7,10-triazacyclononadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (52a)

Gemäß AAV 6 wurden 83.6 mg (105 μmol) Säure **51a** in 790 μL abs. DCM gelöst und mit 21.4 mg (116 μmol) PFP in 260 μL abs. DCM und 22.2 mg (116 μmol) EDC·HCl umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung wurde der PFP-Ester in 840 μL abs. DCM gelöst und mit 210 μL TFA versetzt. Nach vollständiger Boc-Entschützung wurde die Reaktionslösung mit 1.6 mL abs. DCM verdünnt und über ca. 1.5 h zu 42 mL $\text{CHCl}_3/\text{ges. NaHCO}_3$ (7:1) getropft. Wässrige Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (C18, 4 g, MeCN 0-100 %) lieferten 61.3 mg (90.9 μmol , 87 % d. Th.) des Macrocyclus **52a** als weißen amorphen Feststoff.

LC-MS: Luna (0.6 mL/min, 254 nm) MeCN/H₂O + 1 % HCO₂H 10:90-100:0 in 8 min, $t_R = 9.89$ min



52a

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.23$ (d, $^3J_{21,20} = 6.4$ Hz, 3 H, 21-H), 1.29 (d, $^3J_{2,1} = 6.4$ Hz, 3 H, 2-H), 1.55 (s, 3 H, 25-H), 1.59-1.80 (sh, 4 H, 22-H, 28-H), 1.87-2.12 (sh, 4 H, 23-H, 27-H), 2.20 (m, 2 H, 29-H), 2.46 (t, $^4J_{18,16} = 2.2$ Hz, 1 H, 18-H), 2.82 (dd, $^2J_{6a,6b} = 14.4$ Hz, $^3J_{6a,5} = 7.3$ Hz, 1 H, 6-H_a), 2.90 (s, 3 H, 4-H), 3.24 (dd, $^2J_{6b,6a} = 14.4$ Hz, $^3J_{6b,5} = 8.3$ Hz, 1 H, 6-H_b), 3.60 (dd, $^2J_{15a,15b} = 9.0$ Hz, $^3J_{15a,14} = 2.7$ Hz, 1 H, 15-H_a), 4.09 (dd, $^2J_{15b,15a} = 9.1$ Hz, $^3J_{15b,14} = 2.7$ Hz, 1 H, 15-H_b), 4.12 (dd, $^2J_{16a,16b} = 15.6$ Hz, $^4J_{16a,18} = 2.2$ Hz, 1 H, 16-H_a), 4.21 (dd, $^2J_{16b,16a} = 15.9$ Hz, $^4J_{16b,18} = 2.2$ Hz, 1 H, 16-H_b), 4.56 (m, 2 H, 31-H), 4.60 (m, 1 H, 14-H), 4.86 (dq, $^3J_{1,\text{NH}_a} = ^3J_{1,2} = 6.6$ Hz, 1 H, 1-H), 4.95 (tq, $^3J_{20,22} = ^3J_{20,21} = 6.3$ Hz, 1 H, 20-H), 5.03 (t, $^3J_{26,27} = 7.1$ Hz, 1 H, 26-H), 5.28 (d, $^3J_{33\text{cis},32} = 10.5$ Hz, 1 H, 33-H_{cis}), 5.37-5.49 (sh, 2 H, 5-H, 33-H_{trans}), 6.02 (ddt, $^3J_{32,33\text{trans}} = 17.1$ Hz, $^3J_{32,33\text{cis}} = 10.5$ Hz, $^3J_{32,31} = 5.2$ Hz, 1 H, 32-H), 6.75-6.83 (sh, 2 H, 11-H, NH_a), 7.00 (d, $^3J_{\text{NHb},14} = 9.6$ Hz, 1 H, NH_b), 7.08 (m, 1 H, 12-H), 7.40 (d, $^4J_{8,12} = 2.0$ Hz, 1 H, 8-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 16.0$ (q, C-25), 17.6 (q, C-2), 19.9 (q, C-21), 25.8 (t, C-28), 26.1 (t, C-27), 30.1 (q, C-4), 31.3 (t, C-6), 33.7 (t, C-29), 34.7 (t, C-22), 34.8 (t, C-23), 45.7 (d, C-1), 52.1 (d, C-14), 56.1 (d, C-5), 58.5 (t, C-16), 68.9 (t, C-15), 69.7 (t, C-31), 70.8 (d, C-20), 75.4 (d, C-18), 78.5 (s, C-17), 112.1 (s, C-9), 113.5 (d, C-11), 117.7 (t, C-33), 125.5 (d, C-26), 128.7 (d, C-12), 128.8, 130.5 (2 s, C-7, C-24), 132.5 (d, C-32), 133.6 (d, C-8), 153.7 (s, C-10), 169.5, 169.6, 173.2, 173.5 (4 s, C-3, C-13, C-19, C-30).

$$[\alpha]_D^{20} = +27.0 \text{ (c=0.5, CHCl}_3\text{)}$$

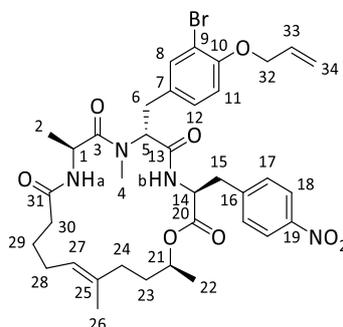
HRMS (ESI): C₃₃H₄₅BrN₃O₇⁺ [M+H]⁺ berechnet: 674.2435 gefunden: 674.2445

(3*S*,6*R*,9*S*,19*S*,*E*)-6-(4-Allyloxy-3-bromobenzyl)-7,9,16,19-tetramethyl-3-(4-nitrobenzyl)-1-oxa-4,7,10-triazacyclononadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (52b)

Gemäß AAV 6 wurden 97.9 mg (114 μmol) Hauptdiastereomer **51b** in 860 μL abs. DCM gelöst und mit 23.0 mg (125 μmol) PFP in 300 μL abs. DCM und 24.0 mg (125 μmol) EDC·HCl umgesetzt. Der PFP-Ester wurde nach wässriger Aufarbeitung in 900 μL abs. DCM gelöst und mit 230 μL TFA versetzt. Nach vollständiger Boc-Entschützung wurde die Reaktionslösung mit 1.7 mL abs. DCM verdünnt und über ca. 1.5 h zu 45.6 mL CHCl₃/ges. NaHCO₃ (7:1) getropft. Wässrige Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (C18, 4 g, MeCN 0-100 %; Kieselgel, PE/EE 3:7) lieferten 34.6 mg einer Mischfraktion aus Produkt und TFA-haltigem Nebenprodukt. Zur Abtrennung des Nebenprodukts wurde die Mischfraktion in 1.0 mL abs. MeOH gelöst und mit 0.3 mg (7.40 μmol) NaBH₄ versetzt. Nach 15 min wurde mit EE verdünnt und mit H₂O hydrolysiert. Die organische Phase wurde mit 0.5 M HCl-Lösung gewaschen und die wässrige Phase dreimal mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden anschließend über Na₂SO₄ getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (C18, 4 g, MeCN 0-100 %) konnten 18.8 mg (25.3 μmol, 22 %) des Macrocyclus **52b** isoliert werden.

R_f = 0.21 (PE/EE 3:7)

LC-MS: Luna (0.6 mL/mmol, 293 nm) MeCN/H₂O + 1 % HCO₂H 10:90-100:0 in 8 min, t_R = 10.25 min



52b

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.25 (d, ³J_{22,21} = 6.4 Hz, 3 H, 22-H), 1.27 (d, ³J_{2,1} = 6.6 Hz, 3 H, 2-H), 1.59 (s, 3 H, 26-H), 1.63-1.85 (sh, 4 H, 23-H, 29-H), 1.88-2.12 (sh, 4 H, 24-H, 28-H), 2.18 (m, 2 H, 30-H), 2.75 (dd, ²J_{6a,6b} = 14.2 Hz, ³J_{6a,5} = 6.8 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.88 (s, 3 H, 4-H), 2.98 (dd, ²J_{15a,15b} = 14.2 Hz, ³J_{15a,14} = 9.0 Hz, 1 H, 15-H_a), 3.21 (dd, ²J_{6b,6a} = 14.2 Hz, ³J_{6b,5} = 8.8 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.28 (dd, ²J_{15b,15a} = 14.2 Hz, ³J_{15b,14} = 4.9 Hz, 1 H, 15-H_b), 4.58 (d, ³J_{32,33} = 4.9 Hz, 2 H, 32-H), 4.78-4.87 (sh, 2 H, 1-H, 14-H), 4.92 (m, 1 H, 21-H), 5.08 (t, ³J_{27,28} = 6.8 Hz, 1 H, 27-H), 5.24 (dd, ³J_{5,6b} = 8.6 Hz, ³J_{5,6a} = 7.3 Hz, 1 H, 5-H), 5.31 (dd, ³J_{34cis,33} = 10.5 Hz, ²J_{34cis,34trans} = 1.2 Hz, 1 H, 34-H_{cis}), 5.48 (dd, ³J_{34trans,33} = 17.4 Hz, ²J_{34trans,34cis} = 1.5 Hz, 1 H, 34-H_{trans}), 6.06 (ddt, ³J_{33,34trans} = 17.4 Hz, ³J_{33,34cis} = 10.8 Hz, ³J_{33,32} = 5.4 Hz, 1 H, 33-H), 6.64 (d, ³J_{NHa,1} = 7.6 Hz, 1 H, NH_a), 6.75 (d, ³J_{11,12} = 8.6 Hz, 1 H, 11-H), 6.84 (d, ³J_{NHb,14} = 9.5 Hz, 1 H, NH_b), 6.99 (dd, ³J_{12,11} = 8.6 Hz, ⁴J_{12,8} = 2.2 Hz, 1 H, 12-H), 7.28 (m, 2 H, 17-H), 7.35 (d, ⁴J_{8,12} = 2.0 Hz, 1 H, 8-H), 8.12 (d, ³J_{18,17} = 8.6 Hz, 2 H, 18-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 16.2 (q, C-26), 17.7 (q, C-2), 19.3 (q, C-22), 25.4 (t, C-29), 26.3 (t, C-28), 30.2 (q, C-4), 31.3 (t, C-6), 33.0 (t, C-30), 34.8 (t, C-23), 35.0 (t, C-24), 37.3 (t, C-15), 46.6 (d, C-1), 52.2 (d, C-14), 56.4 (d, C-5), 69.7 (t, C-32), 72.2 (d, C-21), 112.1 (s, C-9), 113.3 (d, C-11), 117.8 (d, C-34), 123.7 (d, C-18), 125.5 (d, C-27), 128.7 (d, C-12), 129.9 (d, C-17), 130.1 (s, C-7), 132.5 (d, C-33), 133.6 (d, C-8), 134.3 (s, C-25), 143.7 (s, C-16), 147.1 (s, C-19), 153.8 (s, C-10), 169.3, 171.0, 172.9, 173.9 (4 s, C-3, C-13, C-20, C-31).

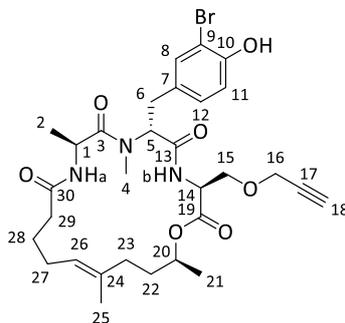
$[\alpha]_D^{20}$ = +22.2 (c=0.5, CHCl_3)

HRMS (ESI): $\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{BrN}_4\text{O}_8^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet: 741.2494 gefunden: 741.2509

(3*S*,6*R*,9*S*,19*S*,*E*)-6-(4-Hydroxy-3-bromobenzyl)-7,9,16,19-tetramethyl-3-((prop-2-yn-1-yloxy)methyl)-1-oxa-4,7,10-triazacyclononadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (53a)

Gemäß AAV 5b wurden 17.0 mg (25.2 μmol) Macrocyclus **52a** in 1.5 mL abs. MeOH gelöst und mit 0.1 mg (0.50 μmol) Chinolin-2-carbonsäure und 0.2 mg (0.50 μmol) $\text{CpRu}(\text{MeCN})_3\text{PF}_6$ ca. 9 h umgesetzt. Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (C18, 4 g, MeCN 0-100 %) lieferten 7.6 mg (12.0 μmol , 48 % d. Th.) des allylentschützten Macrocyclus **53a** als weißen Schaum.

LC-MS: Luna (0.6 mL/min, 274 nm) MeCN/ H_2O + 1 % HCO_2H 10:90-100:0 in 8 min, t_R = 8.68 min



53a

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.24 (d, $^3J_{21,20}$ = 6.4 Hz, 3 H, 21-H), 1.32 (d, $^3J_{2,1}$ = 6.3 Hz, 3 H, 2-H), 1.57 (s, 3 H, 25-H), 1.59-1.81 (sh, 4 H, 22-H, 28-H), 1.90-2.11 (sh, 4 H, 23-H, 27-H), 2.20 (m, 2 H, 29-H), 2.46 (t, $^4J_{18,16}$ = 2.6 Hz, 1 H, 18-H), 2.83 (dd, $^2J_{6a,6b}$ = 13.6 Hz, $^3J_{6a,5}$ = 7.3 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.91 (s, 3 H, 4-H), 3.27 (dd, $^2J_{6b,6a}$ = 14.2 Hz, $^3J_{6b,5}$ = 8.2 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.62 (dd, $^2J_{15a,15b}$ = 9.2 Hz, $^3J_{15a,14}$ = 2.8 Hz, 1 H, 15-H_a), 4.08-4.16 (sh, 2 H, 15-H_b, 16-H_a), 4.23 (dd, $^2J_{16b,16a}$ = 15.8 Hz, $^4J_{16b,18}$ = 2.5 Hz, 1 H, 16-H_b), 4.62 (dt, $^3J_{14,\text{NHb}}$ = 9.1 Hz, $^3J_{14,15}$ = 2.5 Hz, 1 H, 14-H), 4.88 (m, 1 H, 1-H), 4.97 (tq, $^3J_{20,22}$ = $^3J_{20,21}$ = 6.3 Hz, 1 H, 20-H), 5.05 (t, $^3J_{26,27}$ = 6.3 Hz, 1 H, 26-H), 5.41 (dd, $^3J_{5,6b}$ = 8.2 Hz, $^3J_{5,6a}$ = 7.5 Hz, 1 H, 5-H), 5.55 (bs, 1 H, OH), 6.76 (d, $^3J_{\text{NH}_a,1}$ = 7.6 Hz, 1 H, NH_a), 6.93 (d, $^3J_{11,12}$ = 8.2 Hz, 1 H, 11-H), 7.01 (d, $^3J_{\text{NH}_b,14}$ = 9.5 Hz, 1 H, NH_b), 7.09 (dd, $^3J_{12,11}$ = 8.2 Hz, $^4J_{12,8}$ = 1.9 Hz, 1 H, 12-H), 7.33 (d, $^4J_{8,12}$ = 1.9 Hz, 1 H, 8-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 16.0 (q, C-25), 17.7 (q, C-2), 19.9 (q, C-21), 25.9 (t, C-28), 26.2 (t, C-27), 30.1 (q, C-4), 31.4 (t, C-6), 32.8 (t, C-29), 34.7 (t, C-22), 34.9 (t, C-23), 45.8 (d, C-1), 52.2 (d, C-14), 56.1 (d, C-5), 58.6 (t, C-16), 69.0 (t, C-15), 70.9 (d, C-20), 75.4 (d, C-18), 78.6 (s, C-17), 110.1 (s, C-9), 116.1 (d, C-11), 125.5 (d, C-26), 129.8 (d, C-12), 130.4 (s, C-7, C-24), 132.3 (d, C-8), 134.1 (s, C-7 C-24), 151.1 (s, C-10), 169.6, 173.1, 173.6 (4 s, C-3, C-13, C-19, C-30).

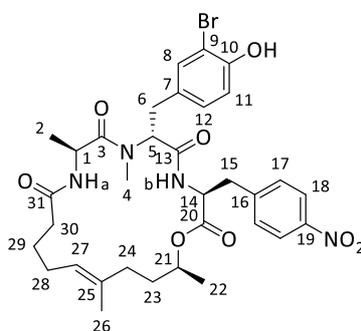
$$[\alpha]_D^{20} = +23.1 \text{ (c=1.0, CHCl}_3\text{)}$$

HRMS (ESI): C₃₀H₄₁BrN₃O₇⁺ [M+H]⁺ berechnet: 634.2122 gefunden: 634.2150

(3*S*,6*R*,9*S*,19*S*,*E*)-6-(4-Hydroxy-3-bromobenzyl)-7,9,16,19-tetramethyl-3-(4-nitrobenzyl)-1-oxa-4,7,10-triazacyclononadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (53b)

Gemäß AAV 5b wurden 15.6 mg (21.8 μmol) geschützter Macrocyclus **52b** in 330 μL abs. MeOH gelöst und mit 0.8 mg (4.36 μmol) Chinolin-2-carbonsäure und 1.9 mg (4.36 μmol) CpRu(MeCN)₃PF₆ 3.5 h umgesetzt. Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (C18, 4 g, MeCN 0-100 %) lieferten 13.0 mg (18.5 μmol, 85 % d. Th.) des entschützten Macrocyclus **53b** als weißen amorphen Feststoff.

LC-MS: Luna (0.6 mL/min, 254 nm) MeCN/H₂O + 1 % HCO₂H 10:90-100:0 in 8 min, t_R = 9.13 min



53b

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.26 (d, ³J_{22,21} = 6.1 Hz, 3 H, 22-H), 1.28 (d, ³J_{2,1} = 6.6 Hz, 3 H, 2-H), 1.60 (s, 3 H, 26-H), 1.63-1.87 (sh, 4 H, 23-H, 29-H), 1.88-2.13 (sh, 4 H, 24-H, 28-H), 2.19 (m, 2 H, 30-H), 2.73 (dd, ²J_{6a,6b} = 14.2 Hz, ³J_{6a,5} = 6.8 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.89 (s, 3 H, 4-H), 2.95 (dd, ²J_{15a,15b} = 14.2 Hz, ³J_{15a,14} = 9.3 Hz, 1 H, 15-H_a), 3.20 (dd, ²J_{6b,6a} = 14.2 Hz, ³J_{6b,5} = 9.0 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.28 (dd, ²J_{15b,15a} = 14.2 Hz, ³J_{15b,14} = 4.6 Hz, 1 H, 15-H_b), 4.79-4.87 (sh, 2 H, 1-H, 14-H), 4.93 (m, 1 H, 21-H), 5.09 (t, ³J_{27,28} = 7.1 Hz, 1 H, 27-H), 5.24 (dd, ³J_{5,6b} = 9.0 Hz, ³J_{5,6a} = 6.8 Hz, 1 H, 5-H), 6.68 (d, ³J_{NH_a,1} = 7.8 Hz, 1 H, NH_a), 6.81 (d, ³J_{NH_b,14} = 9.5 Hz, 1 H, NH_b), 6.87 (d, ³J_{11,12} = 8.3 Hz, 1 H, 11-H), 6.98 (dd, ³J_{12,11} = 8.3 Hz, ⁴J_{12,8} = 2.0 Hz, 1 H, 12-H), 7.23-7.27 (sh, 3 H, 8-H, 17-H), 8.11 (d, ³J_{18,17} = 8.8 Hz, 2 H, 18-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 16.3 (q, C-26), 17.7 (q, C-2), 19.3 (q, C-22), 25.5 (t, C-29), 26.3 (t, C-28), 30.3 (q, C-4), 31.4 (t, C-6), 33.0 (t, C-30), 34.8 (t, C-23), 35.0 (t, C-24), 37.2 (t, C-15), 45.6 (d, C-1), 52.2 (d, C-14), 56.6 (d, C-5), 72.2 (d, C-21), 110.0 (s, C-9), 116.1 (d, C-11), 123.6 (d, C-18), 125.5 (d, C-27), 129.7 (d, C-12), 129.8 (d, C-17), 129.9 (s, C-7), 132.2 (d, C-8), 134.3 (s, C-25), 143.7 (s, C-16), 147.0 (s, C-19), 151.2 (s, C-10), 169.2, 171.1, 173.0, 173.8 (4 s, C-3, C-13, C-20, C-31).

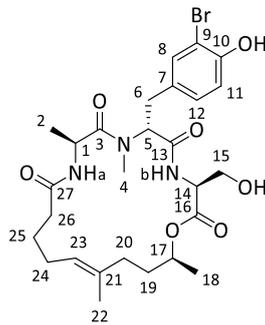
$$[\alpha]_D^{20} = +34.1 \text{ (c=0.5, CHCl}_3\text{)}$$

HRMS (ESI): C₃₃H₄₂BrN₄O₈⁺ [M+H]⁺ berechnet: 701.2181 gefunden: 701.2188

(3*S*,6*R*,9*S*,19*S*,*E*)-6-(4-Hydroxy-3-bromobenzyl)-7,9,16,19-tetramethyl-3-(hydroxymethyl)-1-oxa-4,7,10-triazacyclononadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (**53c**)

Es wurden 33.7 mg (50.0 μmol , 1.0 Äq.) Macrocyclus **52a** in 750 μL abs. MeOH gelöst. Nacheinander wurden 1.7 mg (10.0 μmol , 0.2 Äq.) Chinolin-2-carbonsäure und 4.3 mg (10.0 μmol , 0.2 Äq.) CpRu(MeCN)₃PF₆ zugegeben. Nach 24 h wurden 35.4 μL (0.50 μmol) DMSO zugegeben und über Nacht gerührt. Säulenchromatographische Reinigung (C18, 4 g, MeCN 0-100 %) lieferten 6.5 mg (10.9 μmol , 22 % d. Th.) des entschützten Macrocyclus **53c** als gelben amorphen Feststoff.

LC-MS: Luna (0.6 mL/min, 280 nm) MeCN/H₂O + 1 % HCO₂H 10:90-100:0 in 8 min, t_R = 10.38 min



53c

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.25 (d, $^3J_{18,17}$ = 6.6 Hz, 3 H, 18-H), 1.29 (d, $^3J_{2,1}$ = 6.3 Hz, 3 H, 2-H), 1.57 (s, 3 H, 22-H), 1.64-1.80 (sh, 4 H, 19-H, 25-H), 1.92-2.12 (sh, 4 H, 20-H, 24-H), 2.21 (m, 2 H, 26-H), 2.82 (dd, $^2J_{6a,6b}$ = 14.5 Hz, $^3J_{6a,5}$ = 7.6 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.94 (s, 3 H, 4-H), 3.30 (dd, $^2J_{6b,6a}$ = 14.5 Hz, $^3J_{6b,5}$ = 7.9 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.86 (dd, $^2J_{15a,15b}$ = 11.1 Hz, $^3J_{15a,14}$ = 3.2 Hz, 1 H, 15-H_a), 4.08 (dd, $^2J_{15b,15a}$ = 10.7 Hz, $^4J_{15,14}$ = 3.5 Hz, 1 H, 15-H_b), 4.56 (dt, $^3J_{14,NHb}$ = 9.2 Hz, $^3J_{14,15}$ = 3.2 Hz, 1 H, 14-H), 4.85 (dq, $^3J_{1,NH_a}$ = $^3J_{1,2}$ = 6.7 Hz, 1 H, 1-H), 4.96 (tq, $^3J_{17,19}$ = $^3J_{17,18}$ = 6.7 Hz, 1 H, 17-H), 5.09 (t, $^3J_{23,24}$ = 6.7 Hz, 1 H, 23-H), 5.43 (t, $^3J_{5,6}$ = 7.9 Hz, 1 H, 5-H), 5.84 (bs, 1 H, OH), 6.77 (d, $^3J_{NH_a,1}$ = 7.9 Hz, 1 H, NH_a), 6.92 (d, $^3J_{11,12}$ = 8.2 Hz, 1 H, 11-H), 7.05-7.11 (sh, 2 H, 12-H, NH_b), 7.32 (d, $^4J_{8,12}$ = 1.9 Hz, 1 H, 8-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 16.0 (q, C-22), 17.6 (q, C-2), 19.8 (q, C-18), 25.7 (t, C-25), 26.3 (t, C-24), 30.3 (q, C-4), 31.5 (t, C-6), 32.8 (t, C-26), 34.8 (t, C-19), 34.9 (t, C-20), 45.8 (d, C-1), 54.0 (d, C-14), 56.6 (d, C-5), 62.5 (t, C-15), 71.1 (d, C-17), 110.1 (s, C-9), 116.2 (d, C-11), 125.6 (d, C-23), 129.6 (d, C-12), 130.4 (s, C-7, C-21), 132.3 (d, C-8), 134.1 (s, C-7, C-21), 151.2 (s, C-10), 169.7, 170.1, 173.3, 173.7 (4 s, C-3, C-13, C-16, C-27).

$[\alpha]_D^{20}$ nicht messbar in CHCl₃

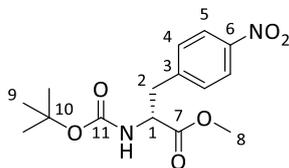
HRMS (ESI): C₂₇H₃₉BrN₃O₇⁺ [M+H]⁺ berechnet: 596.1966 gefunden: 596.1982

(*R*)-(N-*tert*-Butoxycarbonyl)-4-nitrophenylalaninmethylester (**54**)

Es wurden 2.00 g (6.45 mmol, 1.0 Äq.) Boc-D-4-Nitrophenylalanin-methylester in 9.7 mL abs. DMF gelöst und bei 0 °C mit 1.07 g (7.73 mmol, 1.2 Äq.) K₂CO₃ versetzt. Nach 10 min wurden 1.61 mL (25.8 mmol, 4.0 Äq.) Methyljodid langsam zugetropft und die Reaktionslösung über Nacht auf RT erwärmt. Nach Verdünnen mit Et₂O wurde mit 1 M NH₄Cl-Lösung hydrolysiert. Die

organische Phase wurde mit NaCl gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EE 7:3) lieferten 2.00 g (6.18 mmol, 96 % d. Th.) des Methylesters **54** als weißen Schaum.

R_f = 0.31 (PE/EE 7:3)



54

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.42 (s, 9 H, 9-H), 3.13 (m, 1 H, 2-H_a), 3.28 (m, 1 H, 2-H_b), 3.75 (s, 3 H, 8-H), 4.65 (ddd, ³J_{1,2a} = 12.2 Hz, ³J_{1,2b} = ³J_{1,NH} = 6.9 Hz, 1 H, 1-H), 5.05 (d, ³J_{NH,1} = 6.8 Hz, 1 H, NH), 7.32 (d, ³J_{4,5} = 8.7 Hz, 2 H, 4-H), 8.17 (d, ³J_{5,4} = 8.6 Hz, 2 H, 5-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 28.2 (q, C-9), 38.3 (t, C-2), 52.5 (q, C-8), 54.1 (d, C-1), 80.3 (s, C-10), 123.6 (2 d, C-5), 130.2 (2 d, C-4), 144.0 (s, C-3), 147.1 (s, C-6), 154.9 (s, C-11), 171.6 (s, C-7).

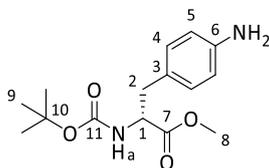
[α]_D²⁰ = -48.3 (c=0.5, CHCl₃)

HRMS (CI): C₁₅H₂₁N₂O₆⁺ [M+H]⁺ berechnet: 325.1406 gefunden: 325.1400

(R)-(N-tert-Butoxycarbonyl)-4-aminophenylalaninmethylester (**55**)

Es wurden 1.02 g (3.16 mmol, 1.0 Äq.) Nitrophenylalanin-Derivat **54** in 6.3 mL EtOH und 6 mL DCM gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von 3.00 g (15.8 mmol, 5.0 Äq.) Zinnchlorid wurde die Reaktionslösung über Nacht auf RT erwärmt. Es wurde mit H₂O hydrolysiert und ges. NaHCO₃-Lösung zugegeben. Die wässrige Phase wurde dreimal mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE 6:4) konnten 623 mg (2.06 mmol, 65 % d. Th.) des Amins **55** als gelber kristalliner Feststoff isoliert werden. Außerdem konnten 265 mg (816 µmol, 26 %) Edukt **54** zurückgewonnen werden.

R_f = 0.18 (PE/EE 6:4)



55

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.43 (s, 9 H, 9-H), 2.98 (m, 2 H, 2-H), 3.62 (bs, 2 H, NH₂), 3.71 (s, 3 H, 8-H), 4.51 (ddd, ³J_{1,2a} = 13.2 Hz, ³J_{1,2b} = ³J_{1,NH_a} = 6.0 Hz, 1 H, 1-H), 4.94 (d, ³J_{NH_a,1} = 8.3 Hz, 1 H, NH_a), 6.62 (d, ³J_{5,4} = 8.3 Hz, 2 H, 5-H), 6.91 (d, ³J_{4,5} = 8.4 Hz, 2 H, 4-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 28.3 (q, C-9), 37.5 (t, C-2), 52.1 (q, C-8), 54.6 (d, C-1), 115.3 (2 d, C-5), 125.7 (s, C-3), 130.1 (2 d, C-4), 145.3 (s, C-6), 166.6 (s, C-11), 172.6 (s, C-7).

[α]_D²⁰ = -52.5 (c=0.5, CHCl₃)

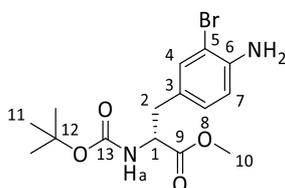
Schmelzbereich: 68-71 °C

HRMS (CI): C₁₅H₂₁N₂O₄⁺ [M-2H]⁺ berechnet: 293.1501 gefunden: 293.1500

(R)-(N-tert-Butoxycarbonyl)-3-bromo-4-amino-phenylalaninmethylester (56)

Zu einer Lösung aus 596 mg (2.03 mmol, 1.0 Äq.) Aminophenylalanin **55** in 2 mL abs. DMF wurden 379 mg (2.13 mmol, 1.05 Äq.) NBS in 2 mL abs. DMF langsam zugetropft. Nach 45 min wurde mit ges. NaHCO₃-Lösung hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde dreimal mit EE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen anschließend mit H₂O und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EE 7:3) lieferte 691 mg (1.85 mmol, 91 % d. Th.) des bromierten Produkts **56** als gelbes Öl.

R_f = 0.33 (PE/EE 7:3)



56

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.43 (s, 9 H, 11-H), 2.96 (m, 2 H, 2-H), 3.72 (s, 3 H, 10-H), 4.01 (bs, 2 H, NH₂), 4.50 (ddd, ³J_{1,2a} = 13.3 Hz, ³J_{1,2b} = ³J_{1,NH} = 6.0 Hz, 1 H, 1-H), 4.98 (d, ³J_{NH,1} = 7.2 Hz, 1 H, NH_a), 6.69 (d, ³J_{7,8} = 8.2 Hz, 1 H, 7-H), 6.86 (dd, ³J_{8,7} = 8.2 Hz, ⁴J_{8,4} = 1.8 Hz, 1 H, 8-H), 7.17 (s, 1 H, 4-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 28.3 (q, C-11), 37.1 (t, C-2), 52.2 (q, C-10), 60.4 (d, C-1), 79.9 (s, C-12), 109.2 (s, C-5), 115.7 (d, C-7), 127.0 (d, C-8), 129.2 (s, C-3), 133.2 (d, C-4), 143.0 (s, C-6), 155.0 (s, C-13), 172.2 (s, C-9).

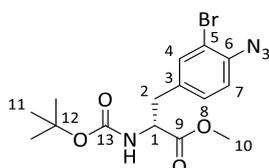
[α]_D²⁰ = -44.9 (c=1.0, CHCl₃)

HRMS (CI): C₁₅H₂₂BrN₂O₄⁺ [M+H]⁺ berechnet: 373.0757 gefunden: 373.0723

(R)-(N-tert-Butoxycarbonyl)-3-bromo-4-azido-phenylalaninmethylester (57)

Es wurden 655 mg (1.76 mmol, 1.0 Äq.) des Aminophenylalanins **56** in 7 mL MeCN gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nacheinander wurden 350 µL (2.64 mmol, 1.5 Äq.) *t*BuONO und 490 µL (3.52 mmol, 2.0 Äq.) TMSN₃ zugegeben und über Nacht gerührt. Die Reaktionslösung wurde zunächst mit Et₂O verdünnt und die organische Phase nacheinander mit H₂O und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EE 8:2) lieferten 678 mg (1.70 mmol, 97 % d. Th.) des Azids **57** als gelben kristallinen Feststoff.

R_f = 0.19 (PE/EE 8:2)



57

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.43 (s, 9 H, 11-H), 2.98 (m, 1 H, 2-H_a), 3.12 (m, 1 H, 2-H_b), 3.74 (s, 3 H, 10-H), 4.55 (ddd, ³J_{1,2a} = 12.1 Hz, ³J_{1,2b} = ³J_{1,NH} = 5.5 Hz, 1 H, 1-H), 5.02 (d, ³J_{NH,1} = 6.6 Hz, 1 H, NH), 7.08-7.16 (sh, 2 H, 7-H, 8-H), 7.33 (s, 1 H, 4-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 28.3 (q, C-11), 37.4 (t, C-2), 52.4 (q, C-10), 54.3 (d, C-1), 80.2 (s, C-12), 113.7 (s, C-5), 119.4 (d, C-8), 129.5 (d, C-7), 134.4, 134.6 (d, s, C-4, C-6), 137.4 (s, C-3), 154.9 (s, C-13), 171.8 (s, C-9).

[α]_D²⁰ = -47.7 (c=1.0, CHCl₃)

Schmelzbereich: 83-85 °C

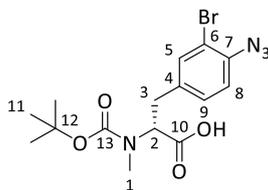
HRMS (CI): C₁₅H₂₀BrN₄O₄⁺ [M+H]⁺ berechnet: 399.0668 gefunden: 399.0677

(R)-(N-tert-Butoxycarbonyl)-N-methyl-3-bromo-4-azido-phenylalanin (**58**)

Gemäß AAV 2 wurden 400 mg (1.00 mmol) des Phenylalanin-Derivats **57** in 5 mL THF/MeOH (3:1) gelöst und mit 78.8 mg (1.05 mmol) LiOH·H₂O in 2 mL H₂O umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung wurde die Säure direkt in der nächsten Stufe eingesetzt.

Dazu wurde die erhaltene Säure in 3 mL abs. THF gelöst, auf 0 °C gekühlt und portionsweise mit 143 mg (5.49 mmol, 6.0 Äq.) NaH (60 % in Paraffinöl) versetzt. Nach vollständiger Zugabe wurden 490 µL (7.92 mmol, 8.0 Äq.) MeI langsam zugetropft und die Reaktionslösung über Nacht auf RT erwärmt. Nach vollständiger Reaktion wurde mit EE verdünnt und mit H₂O hydrolysiert. Die Lösung wurde mit 1 M HCl-Lösung angesäuert und dreimal mit EE extrahiert. Nach Trocknen über Na₂SO₄ und Entfernen des Lösungsmittels konnten 399 mg (1.00 mmol, quant.) des gewünschten Produkts **58** als gelblicher Schaum isoliert werden.

R_f = 0.60 (PE/EE 1:1 + 1 % AcOH)



58

Hauptrotamer

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.43 (s, 9 H, 11-H), 2.71 (s, 3 H, 1-H), 3.03 (m, 1 H, 3-H_a), 3.28 (m, 1 H, 3-H_b), 4.75 (dd, ³J_{2,3a} = 10.2 Hz, ³J_{2,3b} = 4.7 Hz, 1 H, 2-H), 7.11 (d, ³J_{8,9} = 8.2 Hz, 1 H, 8-H), 7.22 (d, ³J_{9,8} = 8.1 Hz, 1 H, 9-H), 7.40 (m, 1 H, 5-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 28.2 (q, C-11), 33.2 (q, C-1), 33.7 (t, C-3), 60.9 (d, C-2), 81.0 (s, C-12), 113.6 (s, C-6), 119.4 (d, C-8), 129.2 (d, C-9), 134.2 (d, C-5), 135.5, 137.1 (2 s, C-4, C-7), 156.2 (s, C-13), 175.6 (s, C-10).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.38 (s, 9 H, 11-H), 2.77 (s, 3 H, 1-H), 3.03 (m, 1 H, 3-H_a), 3.28 (m, 1 H, 3-H_b), 4.62 (dd, ³J_{2,3a} = 10.5 Hz, ³J_{2,3b} = 3.9 Hz, 1 H, 2-H), 7.16 (d, ³J_{9,8} = 8.0 Hz, 1 H, 9-H), 7.42 (m, 1 H, 5-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 32.5 (q, C-1), 34.3 (t, C-3), 60.5 (d, C-2), 81.0 (s, C-12), 113.8 (s, C-6), 129.3 (d, C-9), 134.1 (d, C-5), 135.7, 137.3 (2 s, C-4, C-7), 154.8 (s, C-13), 175.8 (s, C-10).

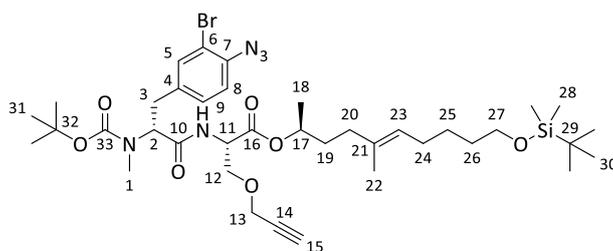
[α]_D²⁰ = +65.2 (c=1.0, CHCl₃)

HRMS (CI): C₁₅H₂₀BrN₄O₄⁺ [M+H]⁺ berechnet: 399.0668 gefunden: 399.0668

(R)-(N-tert-Butoxycarbonyl)-(3-bromo-4-azido-N-methyl-phenylalanyl)-O-(prop-2-yn-1-yl)-(S)-serin-(2S,5E)-10-(tert-butylidimethylsiloxy)-5-methyl-dec-5-en-2-ylester (59)

Gemäß AAV 7 wurden 215 mg (610 μmol) Amin **47a-2** und 269 mg (671 μmol) Säure **58** in 3.7 mL abs. DCM gelöst und mit 220 μL (1.28 mmol) DIPEA und 215 mg (670 μmol) TBTU umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (C18, 4 g, MeCN 0-100 %) konnten 309 mg (381 μmol, 63 % d. Th.) des Knüpfungsprodukts **59** isoliert werden.

LC-MS: Luna (0.6 mL/min, 257 nm) MeCN/H₂O + 1 % HCO₂H 10:90-100:0 in 8 min, t_R = 13.98 min



59

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.05 (s, 6 H, 28-H), 0.90 (s, 9 H, 30-H), 1.25 (d, ³J_{18,17} = 6.1 Hz, 3 H, 18-H), 1.30-1.43 (sh, 11 H, 25-H, 31-H), 1.50 (m, 2 H, 26-H), 1.58 (m, 1 H, 19-H_a), 1.59 (s, 3 H, 22-H), 1.70 (m, 1 H, 19-H_b), 1.93-2.04 (sh, 4 H, 20-H, 24-H), 2.43 (t, ⁴J_{15,13} = 2.2 Hz, 1 H, 15-H), 2.71-2.92 (sh, 4 H, 1-H, 3-H_a), 3.34 (m, 1 H, 3-H_b), 3.60 (t, ³J_{27,26} = 6.6 Hz, 2 H, 27-H), 3.72 (m, 1 H, 12-H_a), 4.03 (d, ³J_{12b,11} = 8.3 Hz, 1 H, 12-H_b), 4.12 (s, 2 H, 13-H), 4.71 (m, 1 H, 11-H), 4.89-5.05 (sh, 2 H, 2-H, 17-H), 5.12 (t, ³J_{23,24} = 7.1 Hz, 1 H, 23-H), 6.90 (d, ³J_{NH,11} = 7.8 Hz, 1 H, NH), 7.08 (d, ³J_{8,9} = 8.0 Hz, 1 H, 8-H), 7.21 (m, 1 H, 9-H), 7.41 (d, ⁴J_{5,9} = 1.2 Hz, 1 H, 5-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = -5.3 (q, C-28), 16.0 (q, C-22), 18.4 (s, C-29), 20.0 (q, C-18), 26.0 (t, q, C-25, C-30), 27.7 (t, C-24), 28.2 (q, C-31), 30.8 (q, C-1), 32.5 (t, C-26), 33.0 (t, C-3), 34.3 (t, C-19), 35.2 (t, C-20), 52.5 (d, C-11), 58.5 (t, C-13), 63.2 (t, C-27), 69.3 (t, d, C-12, C-2), 72.6 (d, C-17), 75.3 (d, C-15), 78.7, 80.8 (2 s, C-14, C-32), 113.5 (s, C-6), 119.3 (d, C-8), 125.2 (d, C-23), 129.5 (d, C-9), 133.9, 134.1, 134.2 (d, 2 s, C-5, C-7, C-21), 136.2 (s, C-4), 157.9 (s, C-33), 169.0, 169.1 (2 s, C-10, C-16).

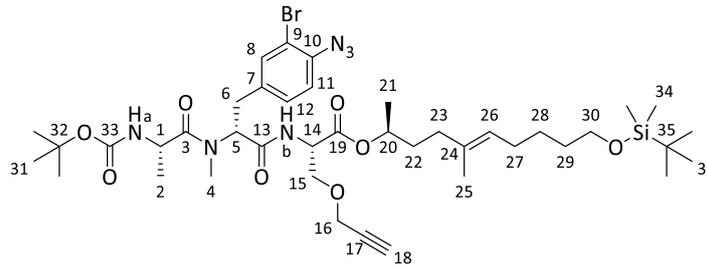
[α]_D²⁰ = +53.4 (c=1.0, CHCl₃)

HRMS (ESI): C₃₈H₆₁BrN₅O₇Si⁺ [M+H]⁺ berechnet: 806.3518 gefunden: 806.3512

(*S*)-*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-alanyl-(*R*)-(3-bromo-4-azido-*N*-methyl-phenylalanyl)-*O*-(prop-2-yn-1-yl)-(*S*)-serin-(2*S*,5*E*)-10-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5-methyl-dec-5-en-2-ylester (**60**)

Gemäß AAV 8b wurden 219 mg (271 μmol) geschütztes Amin **59** in 2.7 mL abs. DCM gelöst und mit 190 μL (1.63 mmol) 2,6-Lutidin und 190 μL (814 μmol) TBDMSOTf umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und Entfernung des Lösemittels wurde das freie Amin analog zu AAV 11 mit 61.5 mg (325 μmol) Boc-L-Alanin in 2.2 mL abs. DCM gelöst und mit 140 μL (840 μmol) DIPEA und 155 mg (298 μmol) PyBOP umgesetzt. Wässrige Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (C18, 4 g, MeCN 0-100 %) lieferten 171 mg (195 μmol , 72 % d. Th.) des linearen Depsipeptids **60** als gelbes Öl.

$R_f = 0.43$ (PE/EE 7:3)



60

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.05$ (s, 6 H, 34-H), 0.90 (s, 9 H, 36-H), 1.02 (d, $^3J_{2,1} = 6.8$ Hz, 3 H, 2-H), 1.25 (d, $^3J_{21,20} = 6.3$ Hz, 3 H, 21-H), 1.36 (m, 2 H, 28-H), 1.42 (s, 9 H, 31-H), 1.50 (m, 2 H, 29-H), 1.58 (s, 3 H, 25-H), 1.69 (m, 2 H, 22-H), 1.94-2.04 (sh, 4 H, 23-H, 27-H), 2.44 (t, $^4J_{18,16} = 2.5$ Hz, 1 H, 18-H), 2.94 (m, 1 H, 6-H_a), 2.98 (s, 3 H, 4-H), 3.36 (dd, $^2J_{6b,6a} = 14.8$ Hz, $^3J_{6b,5} = 6.3$ Hz, 1 H, 6-H_b), 3.60 (t, $^3J_{30,29} = 6.6$ Hz, 2 H, 30-H), 3.71 (dd, $^2J_{15a,15b} = 9.3$ Hz, $^3J_{15a,14} = 3.2$ Hz, 1 H, 15-H_a), 4.01 (dd, $^2J_{15b,15a} = 9.6$ Hz, $^3J_{15b,14} = 3.8$ Hz, 1 H, 15-H_b), 4.13 (m, 2 H, 16-H), 4.51 (dq, $^3J_{1,\text{NH}_a} = ^3J_{1,2} = 7.0$ Hz, 1 H, 1-H), 4.69 (m, 1 H, 14-H), 4.93 (tq, $^3J_{20,22} = ^3J_{20,21} = 6.6$ Hz, 1 H, 20-H), 5.12 (t, $^3J_{26,27} = 7.0$ Hz, 1 H, 26-H), 5.36 (d, $^3J_{\text{NH}_a,1} = 7.0$ Hz, 1 H, NH_a), 5.51 (dd, $^3J_{5,6a} = 10.0$ Hz, $^3J_{5,6b} = 6.2$ Hz, 1 H, 5-H), 6.83 (d, $^3J_{\text{NH}_b,14} = 8.3$ Hz, 1 H, NH_b), 7.08 (d, $^3J_{11,12} = 8.0$ Hz, 1 H, 11-H), 7.21 (dd, $^3J_{12,11} = 8.0$ Hz, $^4J_{12,8} = 2.0$ Hz, 1 H, 12-H), 7.38 (d, $^4J_{8,12} = 1.8$ Hz, 1 H, 8-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.3$ (q, C-34), 16.0 (q, C-25), 18.0 (q, C-2), 18.4 (s, C-35), 19.9 (q, C-21), 26.0 (t, q, C-28, C-36), 27.7 (t, C-27), 28.3 (q, C-31), 30.9 (q, C-4), 32.5 (t, C-29), 32.7 (t, C-6), 34.3 (t, C-22), 35.2 (t, C-23), 46.7 (d, C-1), 52.6 (d, C-14), 56.9 (d, C-5), 58.4 (t, C-16), 63.1 (t, C-30), 69.0 (t, C-15), 72.7 (d, C-20), 75.3 (d, C-18), 78.7, 79.7 (2 s, C-17, C-32), 113.6 (s, C-9), 119.3 (d, C-11), 125.1 (d, C-26), 129.3 (d, C-12), 134.0 (d, C-8), 134.1, 135.3, 137.1 (3 s, C-7, C-10, C-24), 155.2 (s, C-33), 169.0, 169.2, 174.3 (3 s, C-3, C-13, C-19).

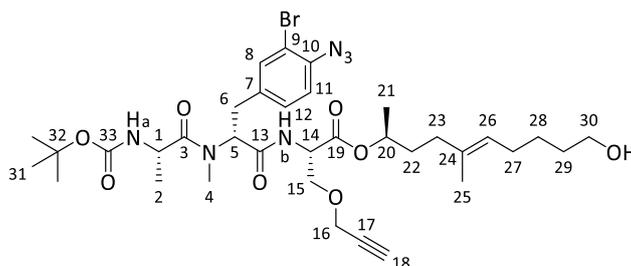
$[\alpha]_D^{20} = +34.1$ (c=0.5, CHCl_3)

HRMS (ESI): $\text{C}_{41}\text{H}_{66}\text{BrN}_6\text{O}_8\text{Si}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet: 877.3889 gefunden: 877.3889

(*S*)-*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-alanyl-(*R*)-(3-bromo-4-azido-*N*-methyl-phenylalanyl)-*O*-(prop-2-yn-1-yl)-(*S*)-serin-(2*S*,5*E*)-10-hydroxy-5-methyl-dec-5-en-2-ylester (**61**)

Gemäß AAV 1b wurden 167 mg (190 μ mol) geschützter Alkohol **60** in 2.5 mL abs. MeOH mit 70.4 mg (1.90 mmol) NH_4F umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PE/EE 6:4) konnten 93.2 mg (122 μ mol, 64 % d. Th.) des freien Alkohols **61** als gelbes Öl isoliert werden.

$R_f = 0.17$ (PE/EE 1:1)



61

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.01$ (d, $^3J_{2,1} = 6.6$ Hz, 3 H, 2-H), 1.22 (d, $^3J_{21,20} = 6.6$ Hz, 3 H, 21-H), 1.37 (m, 2 H, 28-H), 1.42 (s, 9 H, 31-H), 1.55 (m, 2 H, 29-H), 1.58 (s, 3 H, 25-H), 1.64 (m, 2 H, 22-H), 1.97-2.04 (sh, 4 H, 23-H, 27-H), 2.45 (t, $^4J_{18,16} = 2.2$ Hz, 1 H, 18-H), 2.92 (m, 1 H, 6- H_a), 2.99 (s, 3 H, 4-H), 3.35 (dd, $^2J_{6b,6a} = 14.9$ Hz, $^3J_{6b,5} = 5.9$ Hz, 1 H, 6- H_b), 3.63 (t, $^3J_{30,29} = 6.6$ Hz, 2 H, 30-H), 3.71 (dd, $^2J_{15a,15b} = 9.5$ Hz, $^3J_{15a,14} = 3.2$ Hz, 1 H, 15- H_a), 4.02 (dd, $^2J_{15b,15a} = 9.5$ Hz, $^3J_{15b,14} = 3.6$ Hz, 1 H, 15- H_b), 4.13 (m, 2 H, 16-H), 4.52 (dq, $^3J_{1,\text{NH}_a} = ^3J_{1,2} = 6.8$ Hz, 1 H, 1-H), 4.70 (m, 1 H, 14-H), 4.93 (m, 1 H, 20-H), 5.13 (t, $^3J_{26,27} = 6.6$ Hz, 1 H, 26-H), 5.42 (d, $^3J_{\text{NH}_a,1} = 7.1$ Hz, 1 H, NH_a), 5.51 (dd, $^3J_{5,6a} = 10.0$ Hz, $^3J_{5,6b} = 6.4$ Hz, 1 H, 5-H), 6.91 (d, $^3J_{\text{NH}_b,14} = 8.3$ Hz, 1 H, NH_b), 7.08 (d, $^3J_{11,12} = 8.3$ Hz, 1 H, 11-H), 7.21 (dd, $^3J_{12,11} = 8.3$ Hz, $^4J_{12,8} = 1.7$ Hz, 1 H, 12-H), 7.38 (d, $^4J_{8,12} = 1.7$ Hz, 1 H, 8-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.8$ (q, C-25), 18.1 (q, C-2), 20.0 (q, C-21), 25.8 (t, C-28), 27.4 (t, C-27), 28.3 (q, C-31), 30.9 (q, C-4), 32.2 (t, C-29), 32.8 (t, C-6), 33.9 (t, C-22), 35.2 (t, C-23), 46.7 (d, C-1), 52.6 (d, C-14), 56.9 (d, C-5), 58.5 (t, C-16), 62.9 (t, C-30), 69.0 (t, C-15), 72.2 (d, C-20), 75.3 (d, C-18), 78.7, 79.7 (2 s, C-17, C-32), 113.6 (s, C-9), 119.3 (d, C-11), 125.4 (d, C-26), 129.3 (d, C-12), 133.8 (d, C-8), 134.1, 135.3, 137.1 (3 s, C-7, C-10, C-24), 155.2 (s, C-33), 169.1, 169.2, 174.4 (3 s, C-3, C-13, C-19).

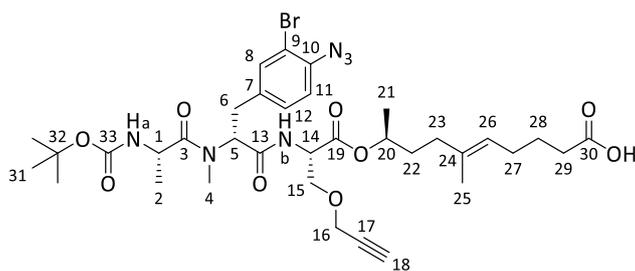
$[\alpha]_D^{20} = +35.5$ (c=0.5, CHCl_3)

HRMS (ESI): $\text{C}_{35}\text{H}_{52}\text{BrN}_6\text{O}_8^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet: 763.3025 gefunden: 763.3015

(*S*)-*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-alanyl-(*R*)-(3-bromo-4-azido-*N*-methyl-phenylalanyl)-*O*-(prop-2-yn-1-yl)-(*S*)-serin-(2*S*,5*E*)-10-carboxy-5-methyl-dec-5-en-2-ylester (**62**)

Gemäß AAV 10 wurden 89.1 mg (117 μ mol) Alkohol **61** mit 120 μ L (311 μ mol) Jones-Reagenz (3 M) in 0.8 mL Aceton umgesetzt. Wässrige Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PE/EE 7:3 + 0.1 % AcOH, 6:4 + 0.1 % AcOH) lieferten 47.3 mg (60.8 μ mol, 52 % d. Th.) der Säure **62** als gelbes Öl.

$R_f = 0.71$ (PE/EE 1:1 + 1 % AcOH)



62

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.98$ (d, $^3J_{2,1} = 6.6$ Hz, 3 H, 2-H), 1.23 (d, $^3J_{21,20} = 6.4$ Hz, 3 H, 21-H), 1.42 (s, 9 H, 31-H), 1.57 (s, 3 H, 25-H), 1.59-1.73 (sh, 4 H, 22-H, 28-H), 1.98-2.07 (sh, 4 H, 23-H, 27-H), 2.30 (t, $^3J_{29,28} = 7.8$ Hz, 2 H, 29-H), 2.45 (t, $^4J_{18,16} = 2.4$ Hz, 1 H, 18-H), 2.91 (m, 1 H, 6- H_a), 3.01 (s, 3 H, 4-H), 3.39 (dd, $^2J_{6b,6a} = 14.9$ Hz, $^3J_{6b,5} = 5.9$ Hz, 1 H, 6- H_b), 3.70 (dd, $^2J_{15a,15b} = 9.5$ Hz, $^3J_{15a,14} = 3.2$ Hz, 1 H, 15- H_a), 4.04 (dd, $^2J_{15b,15a} = 9.5$ Hz, $^3J_{15b,14} = 3.7$ Hz, 1 H, 15- H_b), 4.14 (m, 2 H, 16-H), 4.60 (dq, $^3J_{1,\text{NH}_a} = ^3J_{1,2} = 7.1$ Hz, 1 H, 1-H), 4.73 (m, 1 H, 14-H), 4.91 (m, 1 H, 20-H), 5.10 (t, $^3J_{26,27} = 6.6$ Hz, 1 H, 26-H), 5.48-5.60 (sh, 2 H, 5-H, NH_a), 6.90 (d, $^3J_{\text{NH}_b,14} = 8.6$ Hz, 1 H, NH_b), 7.07 (d, $^3J_{11,12} = 8.3$ Hz, 1 H, 11-H), 7.22 (dd, $^3J_{12,11} = 8.3$ Hz, $^4J_{12,8} = 2.0$ Hz, 1 H, 12-H), 7.38 (d, $^4J_{8,12} = 1.7$ Hz, 1 H, 8-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.7$ (q, C-25), 18.1 (q, C-2), 20.1 (q, C-21), 24.6 (t, C-28), 27.0 (t, C-27), 28.3 (q, C-31), 30.9 (q, C-4), 32.9, 33.1 (2 t, C-6, C-29), 33.6 (t, C-22), 35.1 (t, C-23), 46.7 (d, C-1), 52.6 (d, C-14), 56.9 (d, C-5), 58.5 (t, C-16), 69.0 (t, C-15), 71.9 (d, C-20), 75.4 (d, C-18), 78.7, 80.0 (2 s, C-17, C-32), 113.5 (s, C-9), 119.3 (d, C-11), 124.6 (d, C-26), 129.3 (d, C-12), 134.1 (d, C-8), 134.5, 135.3, 137.1 (3 s, C-7, C-10, C-24), 155.5 (s, C-33), 169.0, 169.1, 169.3, 174.5 (4 s, C-3, C-13, C-19, C-30).

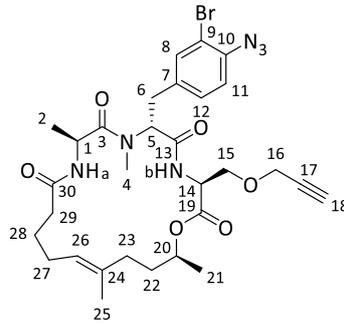
$[\alpha]_D^{20} = +28.3$ (c=0.5, CHCl_3)

HRMS (ESI): $\text{C}_{35}\text{H}_{50}\text{BrN}_6\text{O}_9^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet: 777.2817 gefunden: 777.2811

(3*S*,6*R*,9*S*,19*S*,*E*)-6-(4-Azido-3-bromobenzyl)-7,9,16,19-tetramethyl-3-((prop-2-yn-1-yloxy)methyl)-1-oxa-4,7,10-triazacyclononadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (63)

Gemäß AAV 6 wurden 43.9 mg (56.4 μmol) Säure **62** in 420 μL abs. DCM gelöst und mit 11.4 mg (62.1 μmol) PFP in 140 μL abs. DCM und 11.9 mg (62.1 μmol) EDC·HCl umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung wurde der PFP-Ester in 450 μL abs. DCM gelöst und mit 110 μL TFA versetzt. Nach vollständiger Boc-Entschützung wurde die Reaktionslösung mit 850 μL abs. DCM verdünnt und über ca. 45 min zu 22.5 mL CHCl_3 /ges. NaHCO_3 (7:1) getropft. Wässrige Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PE/EE 1:1) lieferten 19.6 mg (29.7 μmol , 53 %) des Macrocyclus **63** als weißen amorphen Feststoff.

$R_f = 0.16$ (PE/EE 1:1)



63

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.24 (d, ³J_{21,20} = 6.4 Hz, 3 H, 21-H), 1.33 (d, ³J_{2,1} = 6.6 Hz, 3 H, 2-H), 1.42 (s, 9 H, 31-H), 1.55 (s, 3 H, 25-H), 1.56-1.83 (sh, 4 H, 22-H, 28-H), 1.89-2.11 (sh, 4 H, 23-H, 27-H), 2.20 (m, 2 H, 29-H), 2.47 (t, ⁴J_{18,16} = 2.4 Hz, 1 H, 18-H), 2.86 (dd, ²J_{6a,6b} = 14.4 Hz, ³J_{6a,5} = 7.1 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.92 (s, 3 H, 4-H), 3.31 (dd, ²J_{6b,6a} = 14.4 Hz, ³J_{6b,5} = 8.6 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.61 (dd, ²J_{15a,15b} = 9.0 Hz, ³J_{15a,14} = 2.7 Hz, 1 H, 15-H_a), 4.10 (dd, ²J_{15b,15a} = 9.3 Hz, ³J_{15b,14} = 2.7 Hz, 1 H, 15-H_b), 4.13 (dd, ²J_{16a,16b} = 16.2 Hz, ⁴J_{16a,18} = 2.4 Hz, 1 H, 16-H_a), 4.23 (dd, ²J_{16b,16a} = 15.9 Hz, ⁴J_{16b,18} = 2.2 Hz, 1 H, 16-H_b), 4.61 (dt, ³J_{14,NHb} = 9.5 Hz, ³J_{14,15} = 2.7 Hz, 1 H, 14-H), 4.90 (dq, ³J_{1,NH_a} = ³J_{1,2} = 6.6 Hz, 1 H, 1-H), 4.97 (tq, ³J_{20,22} = ³J_{20,21} = 6.6 Hz, 1 H, 20-H), 5.04 (t, ³J_{26,27} = 7.1 Hz, 1 H, 26-H), 5.43 (m, 1 H, 5-H), 6.74 (d, ³J_{NH_a,1} = 8.1 Hz, 1 H, NH_a), 6.99 (d, ³J_{NH_b,14} = 9.3 Hz, 1 H, NH_b), 7.09 (d, ³J_{11,12} = 8.0 Hz, 1 H, 11-H), 7.22 (dd, ³J_{12,11} = 8.3 Hz, ⁴J_{12,8} = 1.9 Hz, 1 H, 12-H), 7.43 (d, ⁴J_{8,12} = 2.0 Hz, 1 H, 8-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 16.0 (q, C-25), 17.8 (q, C-2), 20.0 (q, C-21), 25.8 (t, C-28), 26.2 (t, C-27), 30.2 (q, C-4), 31.7 (t, C-6), 32.8 (t, C-22), 34.7, 34.9 (2 t, C-23, C-29), 45.7 (d, C-1), 52.2 (d, C-14), 56.0 (d, C-5), 58.6 (t, C-16), 68.9 (t, C-15), 70.9 (d, C-20), 75.5 (d, C-18), 78.5 (s, C-17), 113.8 (s, C-9), 119.5 (d, C-11), 125.5 (d, C-26), 129.3 (d, C-12), 134.1 (d, C-8), 134.2, 135.2, 137.2 (3 s, C-7, C-10, C-24), 169.4, 169.6, 173.1, 173.6 (4 s, C-3, C-13, C-19, C-30).

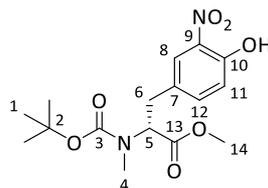
[α]_D²⁰ = +22 (c=0.2, CHCl₃)

HRMS (ESI): C₃₀H₄₀BrN₆O₆⁺ [M+H]⁺ berechnet: 659.2187 gefunden: 659.2211

(R)-(N-tert-Butoxycarbonyl)-(3-nitro-N-methyl-tyrosin)-methylester (64)

Es wurden 309 mg (1.00 mmol, 1.0 Äq.) *N*-Boc-*N*-methyl-L-tyrosinmethylester in 4.5 mL abs. DCM gelöst, mit 358 mg (2.70 mmol, 2.7 Äq.) *t*BuONO (90 %) versetzt und bei RT gerührt. Nach 4 h wurde die rote Reaktionslösung vom Lösungsmittel befreit und säulenchromatographisch gereinigt (PE/EE 8:2). Es konnten 294 mg (829 µmol, 83 % d. Th.) des Nitrotyrosins **64** als gelbes Öl erhalten werden.

R_f = 0.14 (PE/EE 8:2)



64

Hauptrotamer

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.38 (s, 9 H, 1-H), 2.74 (s, 3 H, 4-H), 3.03 (dd, ²J_{6a,6b} = 14.0 Hz, ³J_{6a,5} = 11.0 Hz, 1 H, 6-H_a), 3.29 (dd, ²J_{6b,6a} = 14.6 Hz, ³J_{6b,5} = 5.3 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.76 (s, 3 H, 14-H), 4.53 (dd, ³J_{5,6a} = 10.4 Hz, ³J_{5,6b} = 5.2 Hz, 1 H, 5-H), 7.10 (d, ³J_{11,12} = 8.4 Hz, 1 H, 11-H), 7.47 (d, ³J_{12,11} = 8.4 Hz, 1 H, 12-H), 7.93 (m, 1 H, 8-H), 10.49 (s, 1 H, OH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 28.2 (q, C-1), 32.1 (q, C-4), 33.8 (t, C-6), 52.4 (q, C-14), 59.3 (d, C-5), 80.4 (s, C-2), 120.0 (d, C-12), 124.8 (d, C-8), 138.4 (s, d, C-9, C-11), 138.6 (s, C-7), 153.9 (s, C-10), 154.8 (s, C-3), 171.0 (s, C-13).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.42 (s, 9 H, 1-H), 4.86 (dd, ³J_{5,6a} = 10.4 Hz, ³J_{5,6b} = 5.2 Hz, 1 H, 5-H), 7.41 (d, ³J_{12,11} = 8.2 Hz, 1 H, 12-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 52.5 (q, C-14), 61.1 (d, C-5), 80.8 (s, C-2), 120.1 (d, C-12), 125.3 (d, C-8), 154.8 (s, C-3), 171.2 (s, C-13).

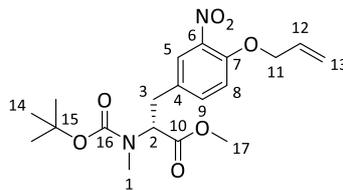
[α]_D²⁰ = +57.1 (c=1.0, CHCl₃)

HRMS (CI): C₁₂H₁₅N₂O₇⁺ [(M-*t*Bu)+H]⁺ berechnet: 299.0874 gefunden: 299.0865

(R)-(N-tert-Butoxycarbonyl)-(O-allyl-3-nitro-N-methyl-tyrosin)-methylester (65)

245 mg (692 μmol, 1.0 Äq.) Nitrotyrosin **64** wurden in 2.1 mL abs. DMF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurden nacheinander 115 mg (830 μmol, 1.2 Äq.) K₂CO₃ und 71.8 μL (830 μmol, 1.2 Äq.) Allylbromid zugegeben. Nach Rühren über Nacht wurde die Reaktionslösung mit H₂O und Et₂O verdünnt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen dreimal mit H₂O gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE 7:3) konnten 273 mg (692 μmol, quant.) des Allylgeschützten Tyrosins **65** isoliert werden.

R_f = 0.23 (PE/EE 7:3)

**65***Hauptrotamer*

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.38 (s, 9 H, 14-H), 2.73 (s, 3 H, 1-H), 3.01 (m, 1 H, 3-H_a), 3.28 (m, 1 H, 3-H_b), 3.75 (s, 3 H, 17-H), 4.53 (dd, ³J_{2,3} = 4.9 Hz, 1 H, 2-H), 4.66 (m, 2 H, 11-H), 5.32 (d, ³J_{13cis,12} = 10.5 Hz, 1 H, 13-H_{cis}), 5.48 (dd, ³J_{13trans,12} = 17.2 Hz, ²J_{13trans,13cis} = 1.1 Hz, 1 H, 13-H_{trans}), 6.02 (ddt, ³J_{12,13trans} = 17.2 Hz, ³J_{12,13cis} = 10.6 Hz, ³J_{12,11} = 5.2 Hz, 1 H, 12-H), 7.00 (d, ³J_{8,9} = 8.6 Hz, 1 H, 8-H), 7.30 (dd, ³J_{9,8} = 8.6 Hz, ⁴J_{9,5} = 2.2 Hz, 1 H, 9-H), 7.69 (m, 1 H, 5-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 28.2 (q, C-14), 32.1 (q, C-1), 33.7 (t, C-3), 52.3 (q, C-17), 61.4 (d, C-2), 70.1 (t, C-11), 115.0 (d, C-8), 118.3 (t, C-13), 126.0 (d, C-5), 130.1 (s, C-4), 131.7 (d, C-12), 134.5 (d, C-9), 139.6 (s, C-6), 150.6 (s, C-7), 155.7 (s, C-16), 171.3 (s, C-10).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.37 (s, 9 H, 14-H), 2.74 (s, 3 H, 1-H), 3.01 (m, 1 H, 3-H_b), 3.28 (m, 1 H, 3-H_a), 4.87 (d, ³J_{2,3} = 5.4 Hz, 1 H, 2-H), 7.40 (m, 1 H, 9-H), 7.64 (m, 1 H, 5-H).

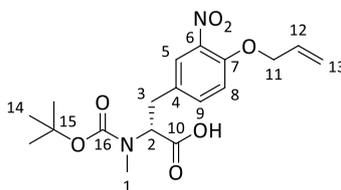
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 32.6 (q, C-1), 34.3 (q, C-3), 52.5 (q, C-17), 118.3 (t, C-13), 125.8 (d, C-5), 134.6 (d, C-9), 150.6 (s, C-7), 171.0 (s, C-10).

[α]_D²⁰ = +51.1 (c=1.0, CHCl₃)

HRMS (CI): C₁₉H₂₇N₂O₇⁺ [M+H]⁺ berechnet: 395.1813 gefunden: 395.1818

(R)-(N-tert-Butoxycarbonyl)-O-allyl-3-nitro-N-methyl-tyrosin (66)

Gemäß AAV 2 wurden 275 mg (697 μmol) Methylester **65** in 3.5 mL THF/MeOH (3:1) mit 54.8 mg (732 μmol) LiOH·H₂O in 1.4 mL H₂O umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und vollständiger Entfernung des Lösungsmittels konnten 256 mg (672 μmol, 96 % d. Th.) der Säure **66** als gelber Schaum erhalten werden.

**66***Hauptrotamer*

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.43 (s, 9 H, 14-H), 2.73 (s, 3 H, 1-H), 3.11 (m, 1 H, 3-H_b), 3.30 (dd, ²J_{3b,3a} = 14.6 Hz, ³J_{3,2} = 5.1 Hz, 1 H, 3-H_b), 4.65-4.72 (m, 3 H, 2-H, 11-H), 5.34 (dd, ³J_{13cis,12} = 10.5 Hz, ²J_{13cis,13trans} = 1.2 Hz, 1 H, 13-H_{cis}), 5.49 (dd, ³J_{13trans,12} = 17.2 Hz, ²J_{13trans,13cis} = 1.3 Hz, 1 H, 13-H_{trans}), 6.04 (ddt, ³J_{12,13trans} = 17.4 Hz, ³J_{12,13cis} = 10.6 Hz, ³J_{12,11} = 5.2 Hz, 1 H, 12-H), 7.02 (d, ³J_{5,9} = 8.6 Hz, 1 H, 8-H), 7.41 (dd, ³J_{9,8} = 8.6, ⁴J_{9,5} = 2.2, 1 H, 9-H), 7.69 (m, 1 H, 5-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 28.2 (q, C-14), 33.5 (q, C-1), 38.6 (t, C-6), 70.1 (d, t, C-2, C-11), 81.4 (s, C-15), 115.1 (d, C-8), 117.3 (t, C-13), 131.4 (s, C-4), 131.7 (d, C-12), 136.9 (d, C-9), 139.5 (s, C-6), 149.4 (s, C-7), 156.7 (s, C-16), 171.1 (s, C-10).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.39 (s, 9 H, 14-H), 2.79 (s, 3 H, 1-H), 7.03 (d, ³J_{8,9} = 8.7 Hz, 1 H, 8-H), 7.74 (m, 1 H, 5-H).

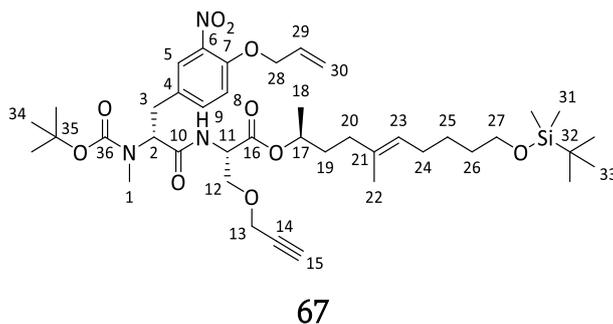
[α]_D²⁰ = +42.0 (c=0.5, CHCl₃)

HRMS (CI): C₁₈H₂₅N₂O₇⁺ [M+H]⁺ berechnet: 381.1656 gefunden: 381.1656

(R)-(*N*-*tert*-Butoxycarbonyl)-(*O*-allyl-3-nitro-*N*-methyl-tyrosyl)-*O*-(prop-2-yn-1-yl)-(*S*)-serin-(*2S,5E*)-10-(*tert*-butyldimethylsiloxy)-5-methyl-dec-5-en-2-ylester (**67**)

Gemäß AAV 7 wurden 250 mg (656 μmol) Säure **66** mit 242 mg (610 μmol) Amin **47a-2** in 3.7 mL abs. DCM gelöst und mit 220 μL (1.28 mmol) DIPEA und 215 mg (670 μmol) TBTU umgesetzt. Wässrige Aufreinigung und säulenchromatographische Reinigung (PE/EE 8:2, 7:3, 1:1) lieferten 358 mg (454 μmol , 74 % d. Th.) des Knüpfungsproduktes **67** als gelbes Öl.

$R_f = 0.56$ (PE/EE 1:1)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.05$ (s, 6 H, 21-H), 0.90 (s, 9 H, 33-H), 1.26 (d, $^3J_{18,17} = 6.1$ Hz, 3 H, 18-H), 1.31-1.43 (sh, 11 H, 25-H, 34-H), 1.51 (m, 2 H, 26-H), 1.59 (s, 3 H, 22-H), 1.60 (m, 1 H, 19- H_a), 1.71 (m, 1 H, 19- H_b), 1.95-2.03 (sh, 4 H, 20-H, 24-H), 2.43 (t, $^4J_{15,13} = 2.3$ Hz, 1 H, 15-H), 2.79-2.95 (sh, 4 H, 1-H, 3- H_a), 3.38 (m, 1 H, 3- H_b), 3.60 (t, $^3J_{27,26} = 6.6$ Hz, 2 H, 27-H), 3.73 (m, 1 H, 12- H_a), 4.04 (d, $^3J_{12b,11} = 8.7$ Hz, 1 H, 12- H_b), 4.13 (s, 2 H, 13-H), 4.66 (d, $^3J_{28,29} = 4.3$ Hz, 2 H, 28-H), 4.70 (m, 1 H, 11-H), 4.95 (tq, $^3J_{17,19} = ^3J_{17,18} = 6.2$ Hz, 1 H, 17-H), 5.03 (m, 1 H, 2-H), 5.13 (t, $^3J_{23,24} = 6.2$ Hz, 1 H, 23-H), 5.33 (d, $^3J_{30\text{cis},29} = 10.6$ Hz, 1 H, 30- H_{cis}), 5.47 (dd, $^3J_{30\text{trans},29} = 17.2$ Hz, $^2J_{30\text{trans},30\text{cis}} = 1.2$ Hz, 1 H, 30- H_{trans}), 6.03 (ddt, $^3J_{29,30\text{trans}} = 17.2$ Hz, $^3J_{29,30\text{cis}} = 10.6$ Hz, $^3J_{29,28} = 5.3$ Hz, 1 H, 29-H), 6.91 (d, $^3J_{\text{NH},11} = 7.3$ Hz, 1 H, NH), 6.99 (d, $^3J_{8,9} = 6.9$ Hz, 1 H, 8-H), 7.37 (m, 1 H, 9-H), 7.70 (m, 1 H, 5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.3$ (q, C-31), 16.0 (q, C-22), 18.3 (s, C-32), 20.0 (q, C-18), 26.0 (t, q, C-25, C-33), 27.6 (t, C-24), 28.1 (q, C-34), 30.7 (q, C-1), 32.5 (2 t, C-3, C-26), 34.3 (t, C-19), 35.2 (t, C-20), 52.5 (d, C-11), 58.5 (t, C-13), 63.1 (t, C-27), 69.3 (t, d, C-12, C-2), 70.1 (t, C-28), 72.6 (d, C-17), 75.3 (d, C-15), 78.7, 80.6 (2 s, C-14, C-35), 115.0 (d, C-8), 118.3 (t, C-30), 125.1 (d, C-23), 129.8 (d, C-5), 131.8 (d, C-28), 133.9 (d, C-9), 134.7, 134.8 (2 s, C-4, C-21), 139.7 (s, C-6), 155.5 (s, C-33), 171.5, 176.4 (2 s, C-10, C-16).

Das Signal für C-7 liegt im Grundrauschen des $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrums.

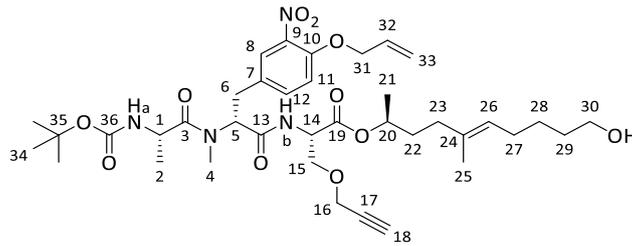
$[\alpha]_D^{20} = +45.3$ (c=1.0, CHCl_3)

HRMS (ESI): $\text{C}_{41}\text{H}_{66}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{Si}^+$ [M+H] $^+$ berechnet: 788.4512 gefunden: 788.4529

(S)-*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-alanyl-(*R*)-(*O*-allyl-3-nitro-*N*-methyl-tyrosyl)-*O*-(prop-2-yn-1-yl)-(*S*)-serin-(*2S,5E*)-10-(*tert*-butyldimethylsiloxy)-5-methyl-dec-5-en-2-ylester (**68**)

Gemäß AAV 8b wurden 304 mg (380 μmol) Boc-geschütztes Amin **67** in 3.8 mL abs. DCM gelöst und mit 264 mg (2.28 mmol) 2,6-Lutidin und 262 μL (1.14 mmol) TBDMSOTf umgesetzt. Das Rohprodukt wurde nach wässriger Aufreinigung direkt weiter umgesetzt.

$R_f = 0.23$ (PE/EE 6:4 + 0.1 % AcOH)



69

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.98$ (d, $^3J_{2,1} = 6.6$ Hz, 3 H, 2-H), 1.24 (d, $^3J_{21,20} = 6.3$ Hz, 3 H, 21-H), 1.39 (m, 2 H, 28-H), 1.42 (s, 9 H, 34-H), 1.55 (m, 2 H, 29-H), 1.58 (s, 3 H, 25-H), 1.70 (m, 2 H, 22-H), 1.97-2.04 (sh, 4 H, 23-H, 27-H), 2.45 (t, $^4J_{18,16} = 2.2$ Hz, 1 H, 18-H), 2.94 (dd, $^2J_{6a,6b} = 14.7$ Hz, $^3J_{6a,5} = 10.0$ Hz, 1 H, 6-H_a), 3.01 (s, 3 H, 4-H), 3.39 (dd, $^2J_{6b,6a} = 14.6$ Hz, $^3J_{6b,5} = 5.6$ Hz, 1 H, 6-H_b), 3.63 (t, $^3J_{30,29} = 6.6$ Hz, 1 H, 30-H), 3.72 (dd, $^2J_{15a,15b} = 9.3$ Hz, $^3J_{15a,14} = 3.2$ Hz, 1 H, 15-H_a), 4.02 (dd, $^2J_{15b,15a} = 9.3$ Hz, $^3J_{15b,14} = 3.9$ Hz, 1 H, 15-H_b), 4.13 (m, 2 H, 16-H), 4.51 (m, 1 H, 1-H), 4.65 (d, $^3J_{31,32} = 4.8$ Hz, 2 H, 31-H), 4.71 (m, 1 H, 14-H), 4.93 (m, 1 H, 20-H), 5.13 (t, $^3J_{26,27} = 6.8$ Hz, 1 H, 26-H), 5.32 (dd, $^3J_{33\text{cis},32} = 10.5$ Hz, $^2J_{33\text{cis},33\text{trans}} = 1.2$ Hz, 1 H, 33-H_{cis}), 5.41-5.49 (sh, 2 H, 33-H_{trans}, NH_a), 5.53 (dd, $^3J_{5,6a} = 10.1$ Hz, $^3J_{5,6b} = 6.4$ Hz, 1 H, 5-H), 6.01 (ddt, $^3J_{32,33\text{trans}} = 17.4$ Hz, $^3J_{32,33\text{cis}} = 10.8$ Hz, $^3J_{32,31} = 5.4$ Hz, 1 H, 32-H), 6.99 (d, $^3J_{11,12} = 8.6$ Hz, 1 H, 11-H), 7.01 (m, 1 H, NH_b), 7.39 (dd, $^3J_{12,11} = 8.6$ Hz, $^4J_{12,8} = 2.2$ Hz, 1 H, 12-H), 7.67 (d, $^4J_{8,12} = 2.0$ Hz, 1 H, 8-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.8$ (q, C-25), 17.9 (q, C-2), 20.0 (q, C-21), 25.7 (t, C-28), 27.4 (t, C-27), 28.3 (q, C-34), 30.9 (q, C-4), 32.1 (t, C-29), 32.6 (t, C-6), 33.8 (t, C-22), 35.2 (t, C-23), 46.7 (d, C-1), 52.6 (d, C-14), 56.9 (d, C-5), 58.5 (t, C-16), 62.9 (t, C-30), 69.0 (t, C-15), 70.1 (t, C-31), 72.2 (d, C-20), 75.4 (d, C-18), 78.7, 79.7 (2 s, C-17, C-35), 115.1 (d, C-11), 118.4 (t, C-30), 125.4 (d, C-26), 125.9 (d, C-8), 129.7 (s, C-10, C-24), 131.7 (d, C-32), 133.8 (s, C-7, C-24), 134.5 (d, C-12), 139.7 (s, C-9), 150.6 (s, C-10), 156.1 (s, C-36), 169.1, 169.2, 175.8 (3 s, C-3, C-13, C-19).

$[\alpha]_D^{20} = +45.7$ (c=0.5, CHCl_3)

HRMS (ESI): $\text{C}_{38}\text{H}_{57}\text{N}_4\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

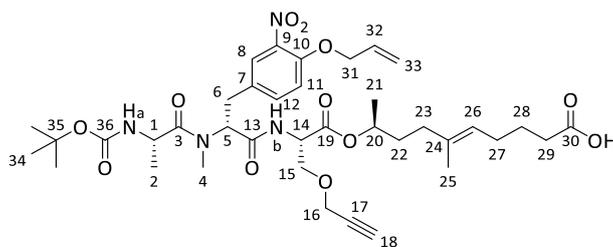
berechnet: 745.4018

gefunden: 745.4038

(*S*)-*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-alanyl-(*R*)-(*O*-allyl-3-nitro-*N*-methyl-tyrosyl)-*O*-(prop-2-yn-1-yl)-(*S*)-serin-(2*S*,5*E*)-10-carboxy-5-methyl-dec-5-en-2-ylester (**70**)

Gemäß AAV 10 wurden 126 mg (169 μmol) Alkohol **69** in 1.2 mL Aceton gelöst und mit 250 μL (508 μmol) Jones-Reagenz (2 M) versetzt. Wässrige Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PE/EE 7:3 + 0.5 % AcOH) lieferten 65.1 mg (85.8 μmol , 51 % d. Th.) der Säure **70** als gelbliches Öl.

$R_f = 0.36$ (PE/EE 1:1 + 0.5 % AcOH)



70

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.96 (d, ³J_{2,1} = 6.8 Hz, 3 H, 2-H), 1.24 (d, ³J_{21,20} = 6.4 Hz, 3 H, 21-H), 1.42 (s, 9 H, 34-H), 1.58 (s, 3 H, 25-H), 1.60-1.76 (sh, 4 H, 22-H, 28-H), 1.98-2.08 (sh, 4 H, 23-H, 27-H), 2.31 (t, ³J_{29,28} = 7.6 Hz, 2 H, 29-H), 2.45 (t, ⁴J_{18,16} = 2.2 Hz, 1 H, 18-H), 2.94 (dd, ²J_{6a,6b} = 14.9 Hz, ³J_{6a,5} = 10.0 Hz, 1 H, 6-H_a), 3.03 (s, 3 H, 4-H), 3.42 (dd, ²J_{6b,6a} = 14.9 Hz, ³J_{6b,5} = 5.4 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.71 (dd, ²J_{15a,15b} = 9.6 Hz, ³J_{15a,14} = 3.2 Hz, 1 H, 15-H_a), 4.04 (dd, ²J_{15b,15a} = 9.5 Hz, ³J_{15b,14} = 3.7 Hz, 1 H, 15-H_b), 4.14 (m, 2 H, 16-H), 4.59 (tq, ³J_{1,NH_a} = ³J_{1,2} = 6.8 Hz, 1 H, 1-H), 4.65 (d, ³J_{31,32} = 4.9 Hz, 2 H, 31-H), 4.74 (m, 1 H, 14-H), 4.91 (m, 1 H, 20-H), 5.11 (t, ³J_{26,27} = 6.8 Hz, 1 H, 26-H), 5.32 (d, ³J_{33cis,32} = 10.5 Hz, 1 H, 33-H_{cis}), 5.43-5.52 (sh, 2 H, 33-H_{trans}, NH_a), 5.57 (dd, ³J_{5,6a} = 10.0 Hz, ³J_{5,6b} = 6.1 Hz, 1 H, 5-H), 6.01 (ddt, ³J_{32,33trans} = 17.1 Hz, ³J_{32,33cis} = 10.7 Hz, ³J_{32,31} = 5.4 Hz, 1 H, 32-H), 6.97 (m, 1 H, NH_b), 6.99 (d, ³J_{11,12} = 8.6 Hz, 1 H, 11-H), 7.39 (dd, ³J_{12,11} = 8.8 Hz, ⁴J_{12,8} = 2.0 Hz, 1 H, 12-H), 7.67 (d, ⁴J_{8,12} = 2.0 Hz, 1 H, 8-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 15.7 (q, C-25), 18.0 (q, C-2), 20.1 (q, C-21), 24.6 (t, C-28), 27.1 (t, C-27), 28.3 (q, C-34), 30.3 (q, C-4), 32.6 (t, C-6), 33.2 (t, C-29), 33.6 (t, C-22), 35.1 (t, C-23), 46.6 (d, C-1), 52.6 (d, C-14), 56.0 (d, C-5), 58.5 (t, C-16), 69.0 (t, C-15), 70.1 (t, C-31), 72.0 (d, C-20), 75.4 (d, C-18), 78.7, 80.3 (2 s, C-17, C-35), 115.1 (d, C-11), 118.4 (t, C-30), 124.6 (d, C-26), 125.9 (d, C-8), 131.7 (d, C-32), 132.3 (s, C-7, C-24), 134.6 (d, C-12), 139.2 (s, C-9), 150.6 (s, C-10), 157.8 (s, C-36), 169.0, 169.3, 176.7 (4 s, C-3, C-13, C-19, C-30).

[α]_D²⁰ = +37.3 (c=1.0, CHCl₃)

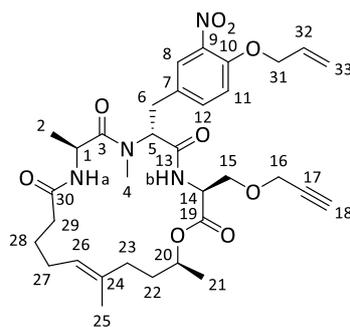
HRMS (ESI): C₃₈H₅₅N₄O₁₂⁺ [M+H]⁺ berechnet: 759.3811 gefunden: 759.3817

(3*S*,6*R*,9*S*,19*S*,*E*)-6-(4-Allyloxy-3-nitrobenzyl)-7,9,16,19-tetramethyl-3-((prop-2-yn-1-yloxy)methyl)-1-oxa-4,7,10-triazacyclononadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (71)

Gemäß AAV 6 wurden 60.0 mg (79.8 μmol) Säure **70** in 0.6 mL abs. DCM gelöst und mit 16.1 mg (87.8 μmol) PFP in 0.2 mL abs. DCM und 16.8 mg (87.8 μmol) EDC·HCl umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung wurde der PFP-Ester in 640 μL abs. DCM gelöst und mit 160 μL TFA versetzt. Die Reaktionslösung wurde nach vollständiger Boc-Entschützung mit 1.2 mL abs. DCM verdünnt und über ca. 1.5 h zu 27.9 mL CHCl₃/ges. NaHCO₃ (7:1) getropft. Wässrige Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PE/EE 1:1, 4:6, 3:7) lieferten 39.2 mg (61.1 μmol, 77 % d. Th.) des Macrocyclus **71** als farbloses Öl.

R_f = 0.23 (PE/EE 3:7)

Experimenteller Teil



71

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.23 (d, ³J_{21,20} = 6.4 Hz, 3 H, 21-H), 1.32 (d, ³J_{2,1} = 6.8 Hz, 3 H, 2-H), 1.56 (s, 3 H, 25-H), 1.57-1.83 (sh, 4 H, 22-H, 28-H), 1.89-2.11 (sh, 4 H, 23-H, 27-H), 2.20 (m, 2 H, 29-H), 2.46 (t, ⁴J_{18,16} = 2.5 Hz, 1 H, 18-H), 2.87 (dd, ²J_{6a,6b} = 14.4 Hz, ³J_{6a,5} = 7.1 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.93 (s, 3 H, 4-H), 3.35 (dd, ²J_{6b,6a} = 14.2 Hz, ³J_{6b,5} = 8.8 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.60 (dd, ²J_{15a,15b} = 9.0 Hz, ³J_{15a,14} = 2.7 Hz, 1 H, 15-H_a), 4.09 (dd, ²J_{15b,15a} = 9.0 Hz, ³J_{15b,14} = 2.4 Hz, 1 H, 15-H_b), 4.12 (dd, ²J_{16a,16b} = 15.6 Hz, ⁴J_{16a,18} = 2.2 Hz, 1 H, 16-H_a), 4.22 (dd, ²J_{16b,16a} = 15.9 Hz, ⁴J_{16b,18} = 2.2 Hz, 1 H, 16-H_b), 4.60 (dt, ³J_{14,NHb} = 9.5 Hz, ³J_{14,15} = 2.2 Hz, 1 H, 14-H), 4.65 (d, ³J_{31,32} = 4.9 Hz, 2 H, 31-H), 4.89 (dq, ³J_{1,NH_a} = ³J_{1,2} = 7.3 Hz, 1 H, 1-H), 4.96 (tq, ³J_{20,22} = ³J_{20,21} = 6.4 Hz, 1 H, 20-H), 5.05 (t, ³J_{26,27} = 7.1 Hz, 1 H, 26-H), 5.32 (d, ³J_{33cis,32} = 11.2 Hz, 1 H, 33-H_{cis}), 5.39-5.51 (sh, 2 H, 5-H, 33-H_{trans}), 6.02 (ddt, ³J_{32,33trans} = 17.1 Hz, ³J_{32,33cis} = 10.8 Hz, ³J_{32,31} = 5.4 Hz, 1 H, 32-H), 6.73 (d, ³J_{NH_a,1} = 7.8 Hz, 1 H, NH_a), 6.96-7.02 (sh, 2 H, 11-H, NH_b), 7.38 (dd, ³J_{12,11} = 8.6 Hz, ⁴J_{12,8} = 2.0 Hz, 1 H, 12-H), 7.70 (d, ⁴J_{8,12} = 2.0 Hz, 1 H, 8-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 16.0 (q, C-25), 17.6 (q, C-2), 19.9 (q, C-21), 25.8 (t, C-28), 26.2 (t, C-27), 30.2 (q, C-4), 31.4 (t, C-6), 32.7 (t, C-29), 34.7 (t, C-22), 34.9 (t, C-23), 45.7 (d, C-1), 52.2 (d, C-14), 56.0 (d, C-5), 58.6 (t, C-16), 68.9 (t, C-15), 70.1 (t, C-31), 71.9 (d, C-20), 75.5 (d, C-18), 78.5 (s, C-17), 115.1 (d, C-11), 118.3 (t, C-30), 125.5 (d, C-26), 125.9 (d, C-8), 131.7 (d, C-32), 134.1 (s, C-7, C-24), 134.6 (d, C-12), 139.9 (s, C-9), 150.6 (s, C-10), 169.3, 169.6, 173.1, 173.6 (4 s, C-3, C-13, C-19, C-30).

[α]_D²⁰ = +18.3 (c=0.5, CHCl₃)

HRMS (ESI): C₃₃H₄₅N₄O₉⁺ [M+H]⁺

berechnet: 641.3181

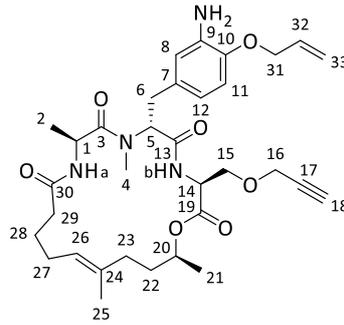
gefunden: 641.3206

(3*S*,6*R*,9*S*,19*S*,*E*)-6-(4-Allyloxy-3-aminobenzyl)-7,9,16,19-tetramethyl-3-((prop-2-yn-1-yloxy)methyl)-1-oxa-4,7,10-triazacyclononadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (72)

Es wurden 35.2 mg (54.9 μmol, 1.0 Äq.) Macrocyclus **71** in 550 μL EtOH gelöst und auf 0 °C gekühlt. Die Lösung wurde mit 52.0 mg (274 μmol, 5.0 Äq.) Zinnchlorid versetzt und über Nacht gerührt. Es wurde mit H₂O hydrolysiert und mit ges. NaHCO₃-Lösung und 1 M NaOH-Lösung verdünnt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit EE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden anschließend über Na₂SO₄ getrocknet. Säulenchromatographische Reinigung (C18, 4 g, MeCN 0-100 %) lieferten 22.1 mg (36.2 μmol, 66 % d. Th.) des Amins **72** als gelben amorphen Feststoff.

LC-MS: Luna (0.6 mL/min, 254 nM) MeCN/H₂O + 1 % HCO₂H 9:1 in 8 min, t_R = 1.23 min

Experimenteller Teil



72

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.24 (d, ³J_{21,20} = 6.4 Hz, 3 H, 21-H), 1.30 (d, ³J_{2,1} = 6.4 Hz, 3 H, 2-H), 1.56 (s, 3 H, 25-H), 1.57-1.82 (sh, 4 H, 22-H, 28-H), 1.89-2.10 (sh, 4 H, 23-H, 27-H), 2.20 (m, 2 H, 29-H), 2.45 (t, ⁴J_{18,16} = 2.2 Hz, 1 H, 18-H), 2.79 (dd, ²J_{6a,6b} = 14.2 Hz, ³J_{6a,5} = 7.3 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.90 (s, 3 H, 4-H), 3.20 (dd, ²J_{6b,6a} = 14.2 Hz, ³J_{6b,5} = 8.3 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.61 (dd, ²J_{15a,15b} = 9.0 Hz, ³J_{15a,14} = 2.7 Hz, 1 H, 15-H_a), 4.09 (dd, ²J_{15b,15a} = 8.8 Hz, ³J_{15b,14} = 2.4 Hz, 1 H, 15-H_b), 4.12 (dd, ²J_{16a,16b} = 15.2 Hz, ⁴J_{16a,18} = 2.2 Hz, 1 H, 16-H_a), 4.23 (dd, ²J_{16b,16a} = 15.9 Hz, ⁴J_{16b,18} = 2.2 Hz, 1 H, 16-H_b), 4.52 (d, ³J_{31,32} = 5.1 Hz, 2 H, 31-H), 4.62 (dt, ³J_{14,NHb} = 9.5 Hz, ³J_{14,15} = 2.7 Hz, 1 H, 14-H), 4.85 (dq, ³J_{1,NH_a} = ³J_{1,2} = 6.8 Hz, 1 H, 1-H), 4.97 (tq, ³J_{20,22} = ³J_{20,21} = 6.4 Hz, 1 H, 20-H), 5.04 (t, ³J_{26,27} = 6.8 Hz, 1 H, 26-H), 5.27 (dd, ³J_{33cis,32} = 10.5 Hz, ²J_{33cis,33trans} = 1.2 Hz, 1 H, 33-H_{cis}), 5.35-5.45 (sh, 2 H, 5-H, 33-H_{trans}), 6.06 (ddt, ³J_{32,33trans} = 17.1 Hz, ³J_{32,33cis} = 10.5 Hz, ³J_{32,31} = 5.1 Hz, 1 H, 32-H), 6.54 (dd, ³J_{12,11} = 8.3 Hz, ⁴J_{12,8} = 1.7 Hz, 1 H, 12-H), 6.60 (d, ⁴J_{8,12} = 2.0 Hz, 1 H, 8-H), 6.68 (d, ³J_{11,12} = 8.3 Hz, 1 H, 11-H), 6.82 (d, ³J_{NH_a,1} = 7.6 Hz, 1 H, NH_a), 7.02 (d, ³J_{NH_b,14} = 9.5 Hz, 1 H, NH_b).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 16.0 (q, C-25), 17.6 (q, C-2), 19.9 (q, C-21), 25.8 (t, C-28), 26.1 (t, C-27), 30.1 (q, C-4), 31.9 (t, C-6), 32.8 (t, C-29), 34.7 (t, C-22), 34.9 (t, C-23), 45.8 (d, C-1), 52.1 (d, C-14), 56.3 (d, C-5), 58.5 (t, C-16), 68.9 (t, C-15), 69.2 (t, C-31), 70.8 (d, C-20), 75.4 (d, C-18), 78.6 (s, C-17), 112.0 (d, C-11), 115.7 (d, C-8), 117.4 (t, C-30), 118.7 (d, C-12), 125.5 (d, C-26), 129.6 (s, C-7), 133.5 (d, C-32), 134.1 (s, C-24), 136.3 (s, C-9), 145.0 (s, C-10), 169.7, 170.0, 173.0, 173.4 (4 s, C-3, C-13, C-19, C-30).

[α]_D²⁰ = +22 (c=0.2, CHCl₃)

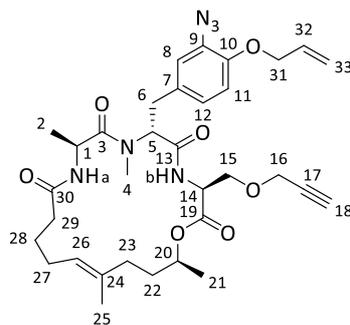
HRMS (ESI): C₃₃H₄₇N₄O₇⁺ [M+H]⁺ berechnet: 611.3439 gefunden: 611.3484

(3*S*,6*R*,9*S*,19*S*,*E*)-6-(4-Allyloxy-3-azidobenzyl)-7,9,16,19-tetramethyl-3-((prop-2-yn-1-yloxy)methyl)-1-oxa-4,7,10-triazacyclononadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (73)

Es wurden 19.3 mg (31.6 μmol, 1.0 Äq.) Macrocyclus **72** in 320 μL MeCN gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nacheinander wurden 6.30 μL (47.4 μmol, 1.5 Äq.) *t*BuONO und 8.70 μL (63.2 μmol, 2.0 Äq.) TMSN₃ zugegeben und über Nacht gerührt. Es wurde mit Et₂O verdünnt und die organische Phase wurde zunächst mit H₂O und ges. NaCl gewaschen und anschließend über Na₂SO₄ getrocknet. Säulenchromatographische Reinigung (C18, 4 g, MeCN 0-100 %) lieferten 14.1 mg (22.1 μmol, 70 % d. Th.) des Azids **73** als gelben amorphen Feststoff.

R_f = 0.34 (PE/EE 3:7)

Experimenteller Teil



73

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.24 (d, ³J_{21,20} = 6.3 Hz, 3 H, 21-H), 1.31 (d, ³J_{2,1} = 6.3 Hz, 3 H, 2-H), 1.57 (s, 3 H, 25-H), 1.64-1.83 (sh, 4 H, 22-H, 28-H), 1.88-2.11 (sh, 4 H, 23-H, 27-H), 2.21 (m, 2 H, 29-H), 2.46 (t, ⁴J_{18,16} = 2.2 Hz, 1 H, 18-H), 2.84 (dd, ²J_{6a,6b} = 14.4 Hz, ³J_{6a,5} = 7.6 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.91 (s, 3 H, 4-H), 3.25 (dd, ²J_{6b,6a} = 14.4 Hz, ³J_{6b,5} = 8.3 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.61 (dd, ²J_{15a,15b} = 9.0 Hz, ³J_{15a,14} = 2.7 Hz, 1 H, 15-H_a), 4.10 (dd, ²J_{15b,15a} = 8.8 Hz, ³J_{15b,14} = 2.4 Hz, 1 H, 15-H_b), 4.13 (dd, ²J_{16a,16b} = 15.6 Hz, ⁴J_{16a,18} = 2.2 Hz, 1 H, 16-H_a), 4.23 (dd, ²J_{16b,16a} = 15.9 Hz, ⁴J_{16b,18} = 2.2 Hz, 1 H, 16-H_b), 4.57 (d, ³J_{31,32} = 5.4 Hz, 2 H, 31-H), 4.63 (dt, ³J_{14,NHb} = 9.3 Hz, ³J_{14,15} = 2.7 Hz, 1 H, 14-H), 4.87 (dq, ³J_{1,NHa} = ³J_{1,2} = 6.8 Hz, 1 H, 1-H), 4.97 (tq, ³J_{20,22} = ³J_{20,21} = 6.4 Hz, 1 H, 20-H), 5.05 (t, ³J_{26,27} = 7.1 Hz, 1 H, 26-H), 5.31 (dd, ³J_{33cis,32} = 10.5 Hz, ²J_{33cis,33trans} = 1.2 Hz, 1 H, 33-H_{cis}), 5.39-5.48 (sh, 2 H, 5-H, 33-H_{trans}), 6.05 (ddt, ³J_{32,33trans} = 17.1 Hz, ³J_{32,33cis} = 10.5 Hz, ³J_{32,31} = 5.2 Hz, 1 H, 32-H), 6.77 (d, ³J_{NHa,1} = 7.8 Hz, 1 H, NH_a), 6.80 (d, ³J_{11,12} = 8.6 Hz, 1 H, 11-H), 6.86 (d, ⁴J_{8,12} = 2.0 Hz, 1 H, 8-H), 6.92 (dd, ³J_{12,11} = 8.3 Hz, 1 H, 12-H), 7.00 (d, ³J_{NHb,14} = 9.3 Hz, 1 H, NH_b).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 16.0 (q, C-25), 17.7 (q, C-2), 19.9 (q, C-21), 25.8 (t, C-28), 26.2 (t, C-27), 30.1 (q, C-4), 31.6 (t, C-6), 32.8 (t, C-29), 34.7 (t, C-22), 34.9 (t, C-23), 45.8 (d, C-1), 52.2 (d, C-14), 56.1 (d, C-5), 58.6 (t, C-16), 69.0 (t, C-15), 70.0 (t, C-31), 70.9 (d, C-20), 75.4 (d, C-18), 78.6 (s, C-17), 110.5 (s, C-9), 113.7 (d, C-11), 118.2 (d, C-33), 121.1 (d, C-8), 125.5 (d, C-26), 125.9 (d, C-12), 130.2 (s, C-7), 132.5 (d, C-32), 134.1 (s, C-24), 169.7, 169.7, 173.0, 173.5 (4 s, C-3, C-13, C-19, C-30).

Das Signal für C-10 liegt im Grundrauschen des ¹³C-NMR-Spektrums.

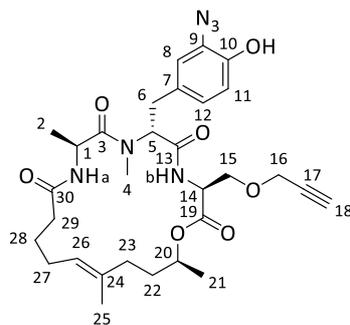
[α]_D²⁰ = +26 (c=0.2, CHCl₃)

HRMS (ESI): C₃₃H₄₅N₆O₇⁺ [M+H]⁺ berechnet: 637.3344 gefunden: 637.3381

(3*S*,6*R*,9*S*,19*S*,*E*)-6-(3-Azido-4-hydroxybenzyl)-7,9,16,19-tetramethyl-3-((prop-2-yn-1-yloxy)methyl)-1-oxa-4,7,10-triazacyclononadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (74)

Gemäß AAV 5b wurden 11.8 mg (18.5 μmol) geschützter Macrocyclus **73** in 270 μL abs. MeOH gelöst und mit 0.3 mg (0.37 μmol) Chinolin-2-carbonsäure und 0.8 mg (0.37 μmol) CpRu(MeCN)₃PF₆ umgesetzt. Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (C18, 4 g, MECN 0-100 %) lieferten 4.1 mg (6.87 μmol, 37 % d. Th.) des allyl-entschützten Macrocyclus **74** als lilafarbenen amorphen Feststoff.

LC-MS: Luna (0.6 mL/min, 254 nM) MeCN/H₂O + 1 % HCO₂H 8:2 in 8 min, t_R = 1.26 min



74

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.25 (d, $^3J_{21,20}$ = 6.4 Hz, 3 H, 21-H), 1.32 (d, $^3J_{2,1}$ = 6.4 Hz, 3 H, 2-H), 1.57 (s, 3 H, 25-H), 1.64-1.82 (sh, 4 H, 22-H, 28-H), 1.90-2.11 (sh, 4 H, 23-H, 27-H), 2.22 (m, 2 H, 29-H), 2.46 (t, $^4J_{18,16}$ = 2.2 Hz, 1 H, 18-H), 2.87 (m, 1 H, 6-H_a), 2.92 (s, 3 H, 4-H), 3.30 (dd, $^2J_{6b,6a}$ = 14.4 Hz, $^3J_{6b,5}$ = 8.3 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.63 (dd, $^2J_{15a,15b}$ = 9.3 Hz, $^3J_{15a,14}$ = 2.9 Hz, 1 H, 15-H_a), 4.08-4.16 (sh, 2 H, 15-H_b, 16-H_a), 4.24 (dd, $^2J_{16b,16a}$ = 15.9 Hz, $^4J_{16b,18}$ = 2.2 Hz, 1 H, 16-H_b), 4.63 (dt, $^3J_{14,\text{NHb}}$ = 9.5 Hz, $^3J_{14,15}$ = 2.7 Hz, 1 H, 14-H), 4.88 (dq, $^3J_{1,\text{NHa}}$ = $^3J_{1,2}$ = 6.6 Hz, 1 H, 1-H), 4.98 (tq, $^3J_{20,22}$ = $^3J_{20,21}$ = 6.6 Hz, 1 H, 20-H), 5.05 (t, $^3J_{26,27}$ = 6.8 Hz, 1 H, 26-H), 5.27 (bs, 1 H, OH), 5.45 (dd, $^3J_{5,6b}$ = 8.1 Hz, $^3J_{5,6a}$ = 7.6 Hz, 1 H, 5-H), 6.79 (d, $^3J_{\text{NHa},1}$ = 7.8 Hz, 1 H, NH_a), 6.83 (d, $^3J_{11,12}$ = 8.0 Hz, 1 H, 11-H), 6.89-6.95 (sh, 2 H, 8-H, 12-H), 7.01 (d, $^3J_{\text{NHb},14}$ = 9.5 Hz, 1 H, NH_b).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 16.0 (q, C-25), 17.6 (q, C-2), 19.9 (q, C-21), 25.9 (t, C-28), 26.2 (t, C-27), 30.1 (q, C-4), 31.8 (t, C-6), 32.8 (t, C-29), 34.7 (t, C-22), 34.9 (t, C-23), 45.8 (d, C-1), 52.2 (d, C-14), 56.2 (d, C-5), 58.6 (t, C-16), 69.0 (t, C-15), 70.9 (d, C-20), 75.4 (d, C-18), 78.6 (s, C-17), 116.0 (d, C-11), 118.7 (s, C-9), 125.5 (d, C-8), 125.9 (d, C-26), 126.6 (d, C-12), 129.8 (s, C-7), 134.1 (s, C-24), 146.1 (s, C-10), 169.7, 172.8, 173.1, 173.5 (4 s, C-3, C-13, C-19, C-30).

$[\alpha]_D^{20}$ nicht messbar in CHCl_3

HRMS (ESI): $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{N}_6\text{O}_7^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

berechnet: 597.3031

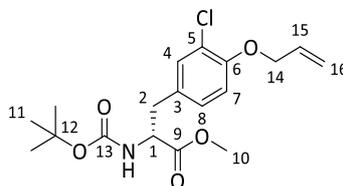
gefunden: 597.3068

(*R*)-*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-*O*-allyl-3-Chloro-tyrosin-methylester (75)

Zu einer Suspension von 2.50 g (13.8 mmol, 1.0 Äq.) *D*-Tyrosin in 2.2 mL Eisessig wurden 1.23 mL (16.6 mmol, 1.2 Äq.) Sulfurylchlorid zugegeben. Nach Rühren über Nacht bei RT wurde der entstandene Niederschlag abgesaugt und im HV getrocknet. Es konnten 2.21 g (8.78 mmol, 64 % d. Th.) des chlorierten Tyrosins gewonnen werden, welches anschließend in 17.6 mL MeOH gelöst und mit 760 μL (10.5 mmol, 1.2 Äq.) Thionylchlorid versetzt wurde. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei RT gerührt. Entfernung des Lösungsmittels und Trocknen im HV lieferten 2.12 g (7.97 mmol, 91 % d. Th.) Methylester. Zur Boc-Schätzung wurden 2.12 g (7.97 mmol, 1.0 Äq.) des Methylesters in 15.9 mL abs. DCM suspendiert und bei 0 °C mit 2.21 mL (15.9 mmol, 2.0 Äq.) NEt_3 versetzt. Nach 10 min wurden 1.83 g (8.37 mmol, 1.05 Äq.) Boc_2O zugegeben und die Reaktionslösung über Nacht auf RT erwärmt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in EE aufgenommen und mit 1 M KHSO_4 -Lösung, sowie ges. NaCl -Lösung gewaschen. Trocknen über Na_2SO_4 und säulenchromatographische Reinigung (PE/EE 9:1, 7:3, 1:1) lieferten 2.00 g (6.08 mmol, 76 % d. Th.) des Boc-geschützten Tyrosins als gelblichen Feststoff. Es wurden 1.99 g (6.06 mmol, 1.0 Äq.) des Tyrosin-Derivats in 12.0 mL abs. DMF gelöst und nacheinander mit 1.00 g (7.24 mmol, 1.2 Äq.) K_2CO_3 und 620 μL (7.24 mmol, 1.2 Äq.) Allylbromid versetzt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei RT gerührt. Es wurde mit EE verdünnt und die organische

Phase wurde dreimal mit H₂O gewaschen. Trocknen über Na₂SO₄ und säulenchromatographische Reinigung (PE/EE 8:2, 7:3) lieferten 2.16 g (5.85 mmol, 97 % d. Th.) geschütztes Chlortyrosin **75** als weißen Schaum.

$R_f = 0.37$ (PE/EE 7:3)



75

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.43$ (s, 9 H, 11-H), 2.95 (dd, $^2J_{2a,2b} = 13.8$ Hz, $^3J_{2a,1} = 5.7$ Hz, 1 H, 2-H_a), 3.06 (dd, $^2J_{2b,2a} = 14.0$ Hz, $^3J_{2b,1} = 5.4$ Hz, 1 H, 2-H_b), 3.73 (s, 3 H, 10-H), 4.53 (m, 1 H, 1-H), 4.59 (d, $^3J_{14,15} = 4.9$ Hz, 2 H, 14-H), 5.00 (d, $^3J_{NH,1} = 7.0$ Hz, 1 H, NH), 5.31 (d, $^3J_{16cis,15} = 10.6$ Hz, 1 H, 16-H_{cis}), 5.46 (d, $^3J_{16trans,15} = 17.2$ Hz, 1 H, 16-H_{trans}), 6.06 (ddt, $^3J_{15,16trans} = 16.5$ Hz, $^3J_{15,16cis} = 10.8$ Hz, $^3J_{15,14} = 5.2$ Hz, 1 H, 15-H), 6.85 (d, $^3J_{7,8} = 8.4$ Hz, 1 H, 7-H), 6.96 (dd, $^3J_{8,7} = 8.3$ Hz, $^4J_{8,4} = 1.6$ Hz, 1 H, 8-H), 7.14 (m, 1 H, 4-H).

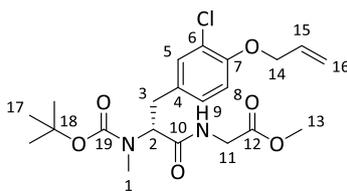
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 28.3$ (q, C-11), 37.2 (t, C-2), 52.3 (q, C-10), 54.4 (d, C-1), 69.7 (t, C-14), 80.0 (s, C-12), 113.7 (d, C-7), 117.8 (t, C-16), 122.9 (s, C-5), 128.3 (d, C-8), 129.4 (s, C-3), 131.1 (d, C-8), 132.6 (d, C-15), 153.1, 155.0 (2 s, C-6, C-13), 172.1 (s, C-9).

(*R*)-*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-(*O*-allyl-3-chloro-*N*-methyl-tyrosyl)-glycine-methylester (**76**)

Gemäß AAV 2 wurden 2.13 g (5.76 mmol) Chlortyrosin **75** in 28.8 mL THF/MeOH (3:1) mit 259 mg (6.05 mmol) LiOH·H₂O in 11.5 mL H₂O umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung wurde die Säure in 28.8 mL abs. THF gelöst und bei 0 °C portionsweise mit 1.39 g (34.6 mmol, 6.0 Äq.) versetzt. Anschließend wurden 2.88 mL (46.1 mmol, 8.0 Äq.) MeI zugetropft und die Reaktionslösung wurde über Nacht auf RT erwärmt. Nach Verdünnen mit EE wurde vorsichtig mit H₂O hydrolysiert. Nach ansäuern mit 1 M HCl-Lösung wurde die wässrige Phase dreimal mit EE extrahiert und die organische Phase anschließend über Na₂SO₄ getrocknet. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EE 1:1 + 1 % AcOH) lieferten 2.00 g (5.42 mmol, 94 % d. Th) *N*-methyliertes Tyrosin-Derivat.

Gemäß AAV 7 wurden 1.50 g (4.06 mmol) Chlortyrosin-Derivat mit 611 mg (4.47 mmol) GlyOMe·HCl in 40.6 mL abs. DCM gelöst und mit 1.50 mL (8.53 mmol) DIPEA und 1.43 g (4.47 mmol) TBTU versetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE 1:1) konnten 1.68 g (3.80 mmol, 94 % d. Th.) Dipeptid **76** als weißer Schaum erhalten werden.

$R_f = 0.29$ (PE/EE 1:1)



76

Hauptrotamer

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.41 (s, 9 H, 17-H), 2.76 (s, 3 H, 1 H), 2.87 (m, 1 H, 3-H_a), 3.30 (m, 1 H, 3-H_b), 3.75 (s, 3 H, 13-H), 3.88 (m, 1 H, 11-H_a), 4.14 (m, 1 H, 11-H_b), 4.58 (d, ³J_{14,15} = 5.1 Hz, 1 H, 14-H), 4.92 (m, 1 H, 2-H), 5.30 (ddt, ³J_{16cis,15} = 10.6 Hz, ²J_{16cis,16trans} = ⁴J_{16cis,14} = 1.5 Hz, 1 H, 16-H_{cis}), 5.45 (ddt, ³J_{16trans,16cis} = 17.2 Hz, ²J_{16trans,16cis} = ⁴J_{16trans,14} = 1.4 Hz, 1 H, 16-H_{trans}), 6.05 (ddt, ³J_{15,16trans} = 17.2 Hz, ³J_{15,16cis} = 10.5 Hz, ³J_{15,14} = 5.3 Hz, 1 H, 15-H), 6.68 (bs, 1 H, NH), 6.83 (d, ³J_{8,9} = 8.4 Hz, 1 H, 8-H), 7.16 (m, 1 H, 9-H), 7.22 (d, ⁴J_{5,9} = 2.1 Hz, 1 H, 5-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 28.2 (q, C-17), 30.9 (q, C-1), 32.7 (t, C-3), 41.1 (t, C-11), 52.3 (q, C-13), 59.4 (d, C-2), 69.8 (t, C-14), 80.8 (s, C-18), 113.8 (d, C-8), 117.8 (t, C-16), 122.7 (s, C-6), 128.2 (d, C-9), 130.7 (d, C-5), 130.9 (s, C-4), 132.7 (d, C-18), 152.6, 154.3 (2 s, C-7, C-19), 170.0, 170.8 (2 s, C-10, C-12).

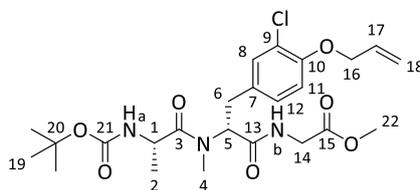
Nebenrotamer (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.34 (s, 9 H, 17-H), 2.80 (s, 3 H, 1 H), 4.0 (m, 1 H, 11-H), 4.79 (m, 1 H, 2-H), 6.40 (bs, 1 H, NH), 6.99 (m, 1 H, 9-H).

(S)-(N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl)-(R)-(O-allyl-3-bromo-N-methyl-tyrosyl)-glycin-methylester (77)

Gemäß AAV 8a wurden 1.16 g (2.64 mmol) Dipeptid **76** mit 6.6 mL (26.4 mmol) HCl/Dioxan (4 M) umgesetzt. Das freie Amin wurde anschließend gemäß AAV 11 mit 550 mg (2.90 mmol) Boc-L-Alanin in 10.6 mL abs. DCM gelöst und mit 1.43 mL (8.18 mmol) DIPEA und 1.51 g (2.90 mmol) PyBOP umgesetzt. Wässrige Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PE/EE 1:1) lieferten 805 mg (1.57 mmol, 60 % d. Th. ü.) Tripeptid **77** als weißen Schaum.

R_f = 0.13 (PE/EE 7:3)



77

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.97 (d, ³J_{2,1} = 6.8 Hz, 3 H, 2-H), 1.40 (s, 9 H, 19-H), 2.90 (dd, ²J_{6a,6b} = 15.4 Hz, ³J_{6a,5} = 11.2 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.96 (s, 3 H, 4-H), 3.35 (dd, ²J_{6b,6a} = 15.2 Hz, ³J_{6b,5} = 5.4 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.73 (s, 3 H, 22-H), 3.84 (dd, ²J_{14a,14b} = 17.7 Hz, ³J_{14,NHb} = 5.1 Hz, 1 H, 14-H_a), 4.14 (dd, ²J_{14b,14a} = 18.2 Hz, ³J_{14b,NHb} = 6.1 Hz, 1 H, 14-H_b), 4.43 (dq, ³J_{1,NHa} = ³J_{1,2} = 6.7 Hz, 1 H, 1-H), 4.56 (d, ³J_{16,17} = 5.0 Hz, 2 H, 16-H), 5.24 (d, ³J_{NHa,1} = 6.1 Hz, 1 H, NH_a), 5.28 (dd, ³J_{18cis,17} = 10.6 Hz, ²J_{18cis,18trans} = 1.4 Hz, 1 H, 18-H_{cis}), 5.42 (dd, ³J_{18trans,17} = 17.2 Hz,

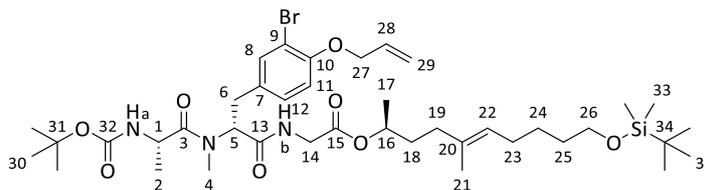
$^2J_{18\text{trans},18\text{cis}} = 1.4$ Hz, 1 H, 18-H_{trans}), 5.56 (dd, $^3J_{5,6a} = 10.8$ Hz, $^3J_{5,6b} = 5.6$ Hz, 1 H, 5-H), 6.03 (ddt, $^3J_{17,18\text{trans}} = 17.2$ Hz, $^3J_{17,18\text{cis}} = 10.6$ Hz, $^3J_{17,16} = 5.4$ Hz, 1 H, 17-H), 6.81 (d, $^3J_{11,12} = 8.4$ Hz, 1 H, 11-H), 6.96 (m, 1 H, NH_b), 7.03 (dd, $^3J_{12,11} = 8.6$ Hz, $^4J_{12,8} = 2.1$ Hz, 1 H, 12-H), 7.17 (d, $^4J_{8,12} = 2.1$ Hz, 1 H, 8-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.3$ (q, C-2), 28.3 (q, C-19), 30.8 (q, C-4), 32.2 (t, C-6), 41.1 (t, C-14), 46.5 (d, C-1), 52.3 (q, C-22), 56.6 (d, C-5), 69.8 (t, C-16), 80.0 (s, C-20), 113.9 (d, C-11), 117.8 (t, C-18), 122.9 (s, C-9), 127.9 (d, C-12), 128.1 (s, C-7), 130.4 (d, C-8), 132.6 (d, C-17), 153.1, 155.0 (2 s, C-10, C-21), 169.9, 170.1, 174.8 (3 s, C-3, C-13, C-15).

(S)-N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl-(R)-(O-allyl-3-bromo-N-methyl-tyrosyl)-glycin-(2S,5E)-10-hydroxy-5-methyl-dec-5-en-2-ylester (78a)

Gemäß AAV 2 wurden 4.57 g (8.21 mmol) Tripeptid **19** in 41.0 mL THF/MeOH (3:1) mit 369 mg (8.62 mmol) $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ in 8.2 mL H_2O umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung wurde die entsprechende Säure **20** in quantitativer Ausbeute erhalten. Gemäß AAV4 wurden 2.24 g (4.13 mmol) Tripeptidsäure mit 1.49 g (4.96 mmol) (**S**)-**4** in 33.0 mL abs. DCM mit 50.0 mg (413 μmol) DMAP und 1.02 g (4.96 mmol) DCC in 16.5 mL abs. DCM umgesetzt. Wässrige Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PE/EE 7:3) lieferten 2.70 g (3.27 mmol, 79 % d. Th.) des linearen Depsipeptids **78a** als weißen Schaum.

$R_f = 0.19$ (PE/EE 7:3)



78a

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.05$ (s, 6 H, 33-H), 0.89 (s, 9 H, 35-H), 0.98 (d, $^3J_{2,1} = 7.0$ Hz, 3 H, 2-H), 1.23 (d, $^3J_{17,16} = 6.3$ Hz, 3 H, 17-H), 1.35 (m, 2 H, 24-H), 1.41 (s, 9 H, 30-H), 1.51 (m, 2 H, 25-H), 1.58 (s, 3 H, 21-H), 1.64 (m, 2 H, 18-H), 1.93-2.02 (sh, 4 H, 19-H, 23-H), 2.90 (dd, $^2J_{6a,6b} = 15.1$ Hz, $^3J_{6a,5} = 11.0$ Hz, 1 H, 6-H_a), 2.97 (s, 3 H, 4-H), 3.36 (dd, $^2J_{6b,6a} = 15.3$ Hz, $^3J_{6b,5} = 5.5$ Hz, 1 H, 6-H_b), 3.60 (t, $^3J_{26,25} = 6.5$ Hz, 2 H, 26-H), 3.79 (dd, $^2J_{14a,14b} = 18.1$ Hz, $^3J_{14a,\text{NHb}} = 4.8$ Hz, 1 H, 14-H_a), 4.13 (m, 1 H, 14-H_b), 4.44 (dq, $^3J_{1,\text{NHa}} = ^3J_{1,2} = 7.0$ Hz, 1 H, 1-H), 4.56 (dt, $^3J_{27,28} = 5.0$ Hz, $^4J_{27,29} = 1.5$ Hz, 2 H, 27-H), 4.92 (tq, $^3J_{16,18} = ^3J_{16,17} = 6.5$ Hz, 1 H, 16-H), 5.12 (t, $^3J_{22,23} = 7.3$ Hz, 1 H, 22-H), 5.24 (d, $^3J_{\text{NHa},1} = 7.0$ Hz, 1 H, NH_a), 5.29 (ddt, $^3J_{29\text{cis},28} = 10.5$ Hz, $^2J_{29\text{cis},29\text{trans}} = ^4J_{29\text{cis},27} = 1.2$ Hz, 1 H, 29-H_{cis}), 5.44 (ddt, $^3J_{29\text{trans},28} = 17.3$ Hz, $^2J_{29\text{trans},29\text{cis}} = ^4J_{29\text{trans},27} = 1.5$ Hz, 1 H, 29-H_{trans}), 5.55 (dd, $^3J_{5,6a} = 10.8$ Hz, $^3J_{5,6b} = 5.5$ Hz, 1 H, 5-H), 6.03 (ddt, $^3J_{28,29\text{trans}} = 17.3$ Hz, $^3J_{28,29\text{cis}} = 10.5$ Hz, $^3J_{28,27} = 5.5$ Hz, 1 H, 28-H), 6.79 (d, $^3J_{11,12} = 8.5$ Hz, 1 H, 11-H), 6.88 (m, 1 H, NH_b), 7.08 (dd, $^3J_{12,11} = 8.5$ Hz, $^4J_{12,8} = 2.2$ Hz, 1 H, 12-H), 7.35 (d, $^3J_{8,12} = 2.0$ Hz, 1 H, 8-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.3$ (q, C-33), 14.2 (q, C-21), 15.9 (q, C-2), 18.3 (s, C-34), 19.8 (q, C-17), 26.0 (t, q, C-24, C-35), 27.6 (t, C-23), 28.3 (q, C-30), 30.8 (q, C-4), 32.2 (t, C-6), 32.5 (t, C-25), 34.2 (t, C-18), 35.3 (t, C-19), 41.3 (t, C-14), 46.5 (d, C-1), 56.7 (d, C-5), 63.1 (t, C-26), 69.7 (t, C-27), 72.3 (d, C-16), 79.9 (s, C-31), 112.0 (s, C-9), 113.6 (d, C-11), 117.7 (t, C-29), 125.1

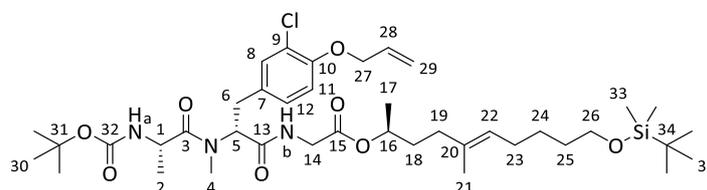
(d, C-22), 128.6 (d, C-12), 130.8 (s, C-7, C-20), 132.5 (d, C-28), 133.4 (d, C-8), 133.9 (s, C-7, C-20), 153.6, 155.7 (2 s, C-10, C-32), 169.0, 169.9, 174.7 (3 s, C-3, C-13, C-15).

(S)-N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl-(R)-(O-allyl-3-chloro-N-methyl-tyrosyl)-glycin-(2S,5E)-10-hydroxy-5-methyl-dec-5-en-2-ylester (78b)

Gemäß AAV 2 wurden 894 mg (1.76 mmol) Tripeptid **77** in 8.8 mL THF/MeOH (3:1) mit 79.1 mg (1.85 mmol) LiOH·H₂O in 1.8 mL H₂O umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und Trocknen im HV konnten 864 mg (1.74 mmol, 99 % d. Th.) der entsprechenden Säure gewonnen werden.

Gemäß AAV 4 wurden 519 mg (1.00 mmol) Tripeptidsäure mit 361 mg (1.20 mmol) Polyketid (**S**)-**4** in 8.0 mL abs. DCM gelöst und mit 12.2 mg (100 μmol) DMAP und 246 mg (1.20 mmol) DCC in 4.0 mL abs. DCM umgesetzt. Wässrige Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PE/EE 7:3) lieferten 670 mg (859 μmol, 86 % d. Th.) lineares Depsipeptid **78b** als farbloses Öl.

R_f = 0.14 (PE/EE 7:3)



78b

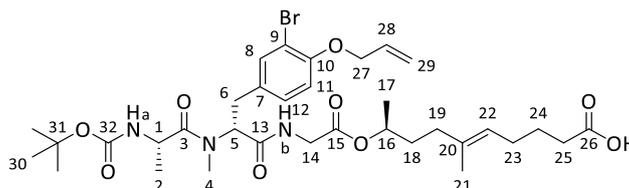
Die analytischen Daten sind titeraturbekannt^[12]

(S)-N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl-(R)-(O-allyl-3-bromo-N-methyl-tyrosyl)-glycin-(2S,5E)-10-carboxy-5-methyl-dec-5-en-2-ylester (80a)

Gemäß AAV 1a wurden 1.72 g (2.08 mmol) geschützter Alkohol **78a** in 14.6 mL abs. THF mit 2.50 mL (2.50 mmol) TBAF (1 M in THF) versetzt. Wässrige Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PE/EE 1:1) lieferten 1.23 g (1.72 mmol, 83 % d. Th.) des Alkohols **79a**.

Gemäß AAV 10 wurden 1.23 g (1.72 mmol) Alkohol **79a** in 12.0 mL Aceton mit 1.72 mL (5.14 mmol) Jones-Reagenz (3 M) umgesetzt. Wässrige Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PE/EE 1:1 + 1 % AcOH) lieferten 900 mg (1.24 mmol, 72 % d. Th.) Säure **80a** als farbloses Öl.

R_f = 0.25 (PE/EE 1:1 + 1 % AcOH)



80a

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.87 (d, ³J_{2,1} = 6.8 Hz, 3 H, 2-H), 1.25 (d, ³J_{17,16} = 6.2 Hz, 3 H, 17-H), 1.41 (s, 9 H, 30-H), 1.58 (s, 3 H, 21-H), 1.60-1.77 (sh, 4 H, 18-H, 24-H), 1.98-2.03 (sh, 4 H, 19-H, 23-H), 2.23 (t, ³J_{25,24} = 7.8 Hz, 2 H, 25-H), 2.87 (dd, ²J_{6a,6b} = 15.1 Hz, ³J_{6a,5} = 11.2 Hz,

1 H, 6-H_a), 2.97 (s, 3 H, 4-H), 3.46 (dd, $^2J_{6b,6a} = 15.0$ Hz, $^3J_{6b,5} = 5.6$ Hz, 1 H, 6-H_b), 3.63 (dd, $^2J_{14a,14b} = 17.5$ Hz, $^3J_{14a,NHb} = 4.5$ Hz, 1 H, 14-H_a), 4.31 (dd, $^2J_{14b,14a} = 17.9$ Hz, $^3J_{14b,NHb} = 7.1$ Hz, 1 H, 14-H_b), 4.53-4.63 (sh, 3 H, 1-H, 27-H), 4.80 (m, 1 H, 16-H), 5.05 (t, $^3J_{22,23} = 7.1$ Hz, 1 H, 22-H), 5.30 (ddt, $^3J_{29cis,28} = 10.6$ Hz, $^2J_{29cis,29trans} = ^4J_{29cis,27} = 1.5$ Hz, 1 H, 29-H_{cis}), 5.44 (ddt, $^3J_{29trans,28} = 17.2$ Hz, $^2J_{29trans,29cis} = ^4J_{29trans,27} = 1.5$ Hz, 1 H, 29-H_{trans}), 5.52 (d, $^3J_{NHa,1} = 8.6$ Hz, 1 H, NH_a), 5.66 (dd, $^3J_{5,6a} = 10.8$ Hz, $^3J_{5,6b} = 5.7$ Hz, 1 H, 5-H), 6.03 (ddt, $^3J_{28,29trans} = 17.2$ Hz, $^3J_{28,29cis} = 10.5$ Hz, $^3J_{28,27} = 5.5$ Hz, 1 H, 28-H), 6.79 (d, $^3J_{11,12} = 8.4$ Hz, 1 H, 11-H), 7.09 (dd, $^3J_{12,11} = 8.4$ Hz, $^4J_{12,8} = 2.1$ Hz, 1 H, 12-H), 7.21 (m, 1 H, NH_b), 7.35 (d, $^3J_{8,12} = 2.1$ Hz, 1 H, 8-H).

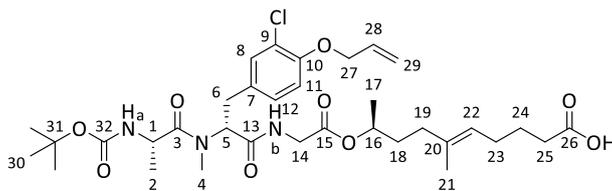
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 15.4 (q, C-21), 17.9 (q, C-2), 20.5 (q, C-17), 24.9 (t, C-24), 27.0 (t, C-23), 28.3 (q, C-30), 30.8 (q, C-4), 32.5 (t, C-6), 33.6 (t, C-25), 33.4 (t, C-18), 35.6 (t, C-19), 41.3 (t, C-14), 46.7 (d, C-1), 56.8 (d, C-5), 69.7 (t, C-27), 71.6 (d, C-16), 80.4 (s, C-31), 112.0 (s, C-9), 113.6 (d, C-11), 117.7 (t, C-29), 124.5 (d, C-22), 128.7 (d, C-12), 130.8 (s, C-7, C-20), 132.6 (d, C-28), 133.4 (d, C-8), 134.7 (s, C-7, C-20), 153.6, 156.0 (2 s, C-10, C-32), 169.4, 170.2, 173.2, 175.8 (4 s, C-3, C-13, C-15, C-26).

(S)-N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl-(R)-(O-allyl-3-chloro-N-methyl-tyrosyl)-glycin-(2S,5E)-10-carboxy-5-methyl-dec-5-en-2-ylester (80b)

Gemäß AAV 1a wurden 670 mg (859 μmol) geschützter Alkohol **78b** mit 1.0 mL (1.03 mmol) TBAF (1 M in THF) in 2.6 mL abs. THF umgesetzt. Wässrige Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PE/EE 1:1) lieferten 509 mg (757 μmol, 88 % d. Th.) des Alkohols **79b**.

Gemäß AAV 10 wurden 504 mg (760 μmol) Alkohol **79b** in 5.3 mL Aceton mit 1.1 mL (2.28 mmol) Jones-Reagenz (3 M) umgesetzt. Wässrige Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PE/EE 1:1 + 1 % AcOH) lieferten 250 mg (375 μmol, 49 % d. Th.) der Säure **80b** als weißen Schaum.

R_f = 0.40 (PE/EE 1:1 + 1 % AcOH)



80b

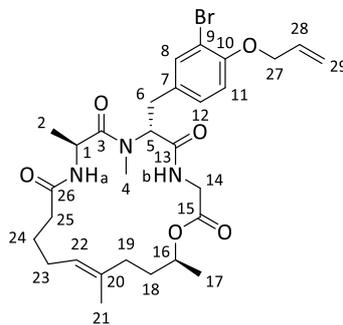
Die analytischen Daten sind literaturbekannt.^[12]

(6R,9S,19S,E)-6-(4-Allyloxy-3-bromobenzyl)-7,9,16,19-tetramethyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclononadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (81a)

Gemäß AAV 6 wurden 900 mg (1.24 mmol) Säure **80a** in 9.3 mL abs. DCM mit 250 mg (1.36 mmol) PFP in 3.1 mL abs. DCM und 261 mg (1.36 mmol) EDC·HCl umgesetzt. Der PFP-Ester wurde nach wässriger Aufarbeitung in 9.9 mL abs. DCM gelöst und mit 2.5 mL TFA umgesetzt. Nach vollständiger Boc-Entschützung wurde die Reaktionslösung mit 18.6 mL abs. DCM verdünnt und über ca. 1.5 h zu 434 mL CHCl₃/ges. NaHCO₃ (7:1) getropft. Wässrige

Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (C18, 4 g, MeCN 0-100 %) lieferten 336 mg (554 μmol , 45 % d. Th.) Macrocyclus **81a** als weißen Schaum.

$R_f = 0.30$ (PE/EE 3:7)



81a

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.25$ (d, $^3J_{17,16} = 6.2$ Hz, 3 H, 17-H), 1.30 (d, $^3J_{2,1} = 6.5$ Hz, 3 H, 2-H), 1.58 (s, 3 H, 21-H), 1.60-1.87 (sh, 4 H, 18-H, 24-H), 1.87-2.09 (sh, 4 H, 19-H, 23-H), 2.20 (m, 2 H, 25-H), 2.83 (dd, $^2J_{6a,6b} = 14.4$ Hz, $^3J_{6a,5} = 7.2$ Hz, 1 H, 6-H_a), 2.92 (s, 3 H, 4-H), 3.30 (dd, $^2J_{6b,6a} = 14.3$ Hz, $^3J_{6b,5} = 8.6$ Hz, 1 H, 6-H_b), 3.41 (dd, $^2J_{14a,14b} = 18.0$ Hz, $^3J_{14a,\text{NHb}} = 3.3$ Hz, 1 H, 14-H_a), 4.43 (dd, $^2J_{14b,14a} = 17.8$ Hz, $^3J_{14b,\text{NHb}} = 9.6$ Hz, 1 H, 14-H_b), 4.58 (d, $^3J_{27,28} = 4.9$ Hz, 2 H, 27-H), 4.84 (dq, $^3J_{1,\text{NHa}} = ^3J_{1,2} = 7.2$ Hz, 1 H, 1-H), 4.95 (m, 1 H, 16-H), 5.06 (t, $^3J_{22,23} = 6.8$ Hz, 1 H, 22-H), 5.30 (ddt, $^3J_{29\text{cis},28} = 10.6$ Hz, $^2J_{29\text{cis},29\text{trans}} = ^4J_{29\text{cis},27} = 1.4$ Hz, 1 H, 29-H_{cis}), 5.35 (dd, $^3J_{5,6a} = 7.6$ Hz, $^3J_{5,6b} = 8.2$ Hz, 1 H, 5-H), 5.47 (ddt, $^3J_{29\text{trans},28} = 17.2$ Hz, $^2J_{29\text{trans},29\text{cis}} = ^4J_{29\text{trans},27} = 1.5$ Hz, 1 H, 29-H_{trans}), 6.05 (ddt, $^3J_{28,29\text{trans}} = 17.1$ Hz, $^3J_{28,29\text{cis}} = 10.5$ Hz, $^3J_{28,27} = 5.2$ Hz, 1 H, 28-H), 6.76 (m, 1 H, NH_b), 6.80 (d, $^3J_{11,12} = 8.4$ Hz, 1 H, 11-H), 6.90 (d, $^3J_{\text{NHa},1} = 7.6$ Hz, 1 H, NH_a), 7.10 (dd, $^3J_{12,11} = 8.4$ Hz, $^4J_{12,8} = 2.1$ Hz, 1 H, 12-H), 7.40 (d, $^3J_{8,12} = 2.1$ Hz, 1 H, 8-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.2$ (q, C-21), 17.5 (q, C-2), 19.5 (q, C-17), 25.7 (t, C-24), 26.2 (t, C-23), 30.2 (q, C-4), 31.5 (t, C-6), 33.0 (t, C-25), 33.7 (t, C-18), 35.0 (t, C-19), 40.8 (t, C-14), 45.9 (d, C-1), 56.5 (d, C-5), 69.7 (t, C-27), 71.2 (d, C-16), 112.2 (s, C-9), 113.5 (d, C-11), 117.8 (t, C-29), 125.4 (d, C-22), 128.8 (d, C-12), 130.5 (s, C-7, C-20), 132.6 (d, C-28), 133.7 (d, C-8), 134.4 (s, C-7, C-20), 153.8 (s, C-10), 169.8, 170.2, 173.1, 173.4 (4 s, C-3, C-13, C-15, C-26).

(6*R*,9*S*,19*S*,*E*)-6-(4-Allyloxy-3-chlorobenzyl)-7,9,16,19-tetramethyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclononadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (81b)

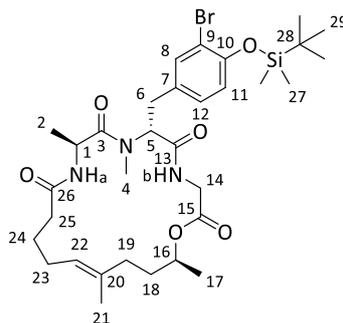
Gemäß AAV 6 wurden 250 mg (375 μmol) Säure **80b** in 2.8 mL abs. DCM gelöst und mit 75.9 mg (413 μmol) PFP in 1.0 mL abs. DCM und 79.2 mg (413 μmol) EDC·HCl umgesetzt. Der PFP-Ester wurde nach wässriger Aufarbeitung in 3.0 mL abs. DCM gelöst und mit 760 μL TFA umgesetzt. Nach vollständiger Boc-Entschützung wurde die Reaktionslösung mit 5.6 mL abs. DCM verdünnt und über ca. 3 h zu 150 mL CHCl_3 /ges. NaHCO_3 (7:1) getropft. Wässrige Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PE/EE 3:7) lieferten 107 mg (191 μmol , 51 % d. Th.) des Macrocyclus **81b** als weißen Schaum.

$R_f = 0.23$ (PE/EE 7:3)

(6*R*,9*S*,19*S*,*E*)-6-(3-Bromo-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)benzyl)-7,9,16,19-tetramethyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclonadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (83)

Es wurden 361 mg (637 μmol , 1.0 Äq.) freier Macrocyclus **82** in 5.1 mL abs. DMF (8 mL/mmol) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nacheinander wurden 65.0 mg (764 μmol , 1.2 Äq.) Imidazol und 144 mg (764 μmol , 1.2 Äq.) TBDMSCl zugegeben. Die Reaktionslösung wurde über Nacht auf RT erwärmt. Nach Verdünnen mit EE wurde dreimal mit H₂O gewaschen und die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet. Säulenchromatographische Reinigung (DCM/Et₂O 6:4, 1:1) lieferten 385 mg (565 μmol , 89 % d. Th.) des geschützten Macrocyclus **83** als farblosen Schaum.

R_f = 0.42 (DCM/Et₂O 1:1)

**83**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.22 (s, 6 H, 27-H), 1.02 (s, 9 H, 29-H), 1.24 (d, ³J_{17,16} = 6.2 Hz, 3 H, 17-H), 1.28 (d, ³J_{2,1} = 6.4 Hz, 3 H, 2-H), 1.55 (m, 1 H, 18-H_a), 1.57 (s, 3 H, 21-H), 1.61-1.85 (sh, 3 H, 18-H_b, 24-H), 1.99 (m, 2 H, 19-H), 2.05 (m, 2 H, 23-H), 2.19 (m, 2 H, 25-H), 2.82 (dd, ²J_{6a,6b} = 14.4 Hz, ³J_{6a,5} = 7.6 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.91 (s, 3 H, 4-H), 3.27 (dd, ²J_{6b,6a} = 14.4 Hz, ³J_{6b,5} = 8.2 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.41 (dd, ²J_{14a,14b} = 17.8 Hz, ³J_{14a,NHb} = 3.2 Hz, 1 H, 14-H_a), 4.41 (dd, ²J_{14b,14a} = 17.8 Hz, ³J_{14b,NHb} = 9.5 Hz, 1 H, 14-H_b), 4.82 (dq, ³J_{1,NH_a} = ³J_{1,2} = 6.6 Hz, 1 H, 1-H), 4.94 (tq, ³J_{16,18} = ³J_{16,17} = 6.4 Hz, 1 H, 16-H), 5.05 (t, ³J_{22,23} = 6.7 Hz, 1 H, 22-H), 5.35 (t, ³J_{5,6} = 7.9 Hz, 1 H, 5-H), 6.76 (d, ³J_{11,12} = 8.2 Hz, 1 H, 11-H), 6.77 (m, 1 H, NH_b), 6.88 (d, ³J_{NH_a,1} = 7.6 Hz, 1 H, NH_a), 7.00 (d, ³J_{12,11} = 8.2 Hz, 1 H, 12-H), 7.36 (s, 1 H, 8-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -4.3 (q, C-27), 16.2 (q, C-21), 17.5 (q, C-2), 18.3 (s, C-28), 19.5 (q, C-17), 25.7 (t, q, C-24, C-29), 26.3 (t, C-23), 30.1 (q, C-4), 31.4 (t, C-6), 32.9 (t, C-18), 34.7 (t, C-25), 35.0 (t, C-19), 40.8 (t, C-14), 45.8 (d, C-1), 56.4 (d, C-5), 71.2 (d, C-16), 115.2 (s, C-9), 120.0 (d, C-11), 125.4 (d, C-22), 128.7 (d, C-12), 130.8 (s, C-7), 133.5 (d, C-8), 134.3 (s, C-20), 151.3 (s, C-10), 169.8, 170.1, 173.1, 173.6 (4 s, C-3, C-13, C-15, C-26).

[α]_D²⁰ = +15.3 (c=1.0, CHCl₃)

HRMS (ESI): C₃₂H₅₁BrN₃O₆Si⁺ [M+H]⁺ berechnet: 680.2725 gefunden: 680.2724

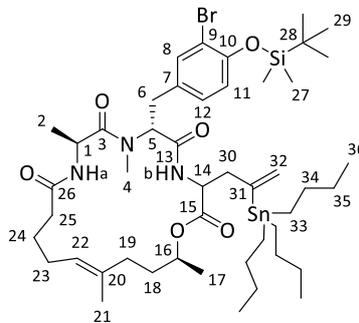
(6*R*,9*S*,19*S*,*E*)-6-(3-Bromo-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy-benzyl)-7,9,16,19-tetramethyl-3-(2-(tributylstannyl)allyl)-1-oxa-4,7,10-triazacyclonadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (84a)

Zunächst wurden 89.0 μL (147 μmol , 4.3 Äq.) DIPA in 1.0 mL abs. THF gelöst, auf -40 °C gekühlt und langsam 368 μL (588 μmol , 4.0 Äq.) *n*-BuLi (1.6M in THF) zugetropft. Die LDA-Lösung wurde anschließend 10 min bei RT gerührt und auf -78 °C gekühlt. In einem zweiten Schlenkrohr

wurden 23.9 mg (176 μmol , 1.2 Äq.) Zinkchlorid ausgeheizt, in 2.5 mL abs. THF gelöst und anschließend 100 mg (147 μmol , 1.0 Äq.) Macrocyclus **83** zugegeben. Diese Lösung wurde auf -78°C gekühlt und langsam zur LDA-Lösung getropft, wodurch sich die leuchtend orangefarbene Enolat-Lösung bildete. In einem dritten Schlenkrohr wurden 1.1 mg (2.94 μmol , 0.02 Äq.) $[\text{AllylPdCl}]_2$ und 3.5 mg (13.2 μmol , 0.09 Äq.) PPh_3 in 1.2 mL abs. THF gelöst. Nach 5 min wurden 80.1 mg (191 μmol , 1.3 Äq.) Ethyl-(2-tributylstannyl)allylcarbonat in 0.5 mL abs. THF zugegeben. Anschließend wurde die Lösung bei -78° langsam zur vorher hergestellten Enolatlösung getropft und über Nacht auf -40°C erwärmt.

Die Reaktionslösung wurde mit Et_2O verdünnt und mit 1 M KHSO_4 -Lösung hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde anschließend dreimal mit EE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (DCM/ Et_2O 9:1, 8:2, 7:3) konnten 24.5 mg (24.3 μmol , 17 % d. Th.) des Allylierungsproduktes **84a** erhalten werden. Die Diastereomere wurden in einem Verhältnis von 92:8 (in MeCN) gebildet. Außerdem konnten 57.1 mg (83.4 μmol , 57 %) des Edukts **83** zurückgewonnen werden.

LC-MS: Luna (0.6 mL/min, 300 nm) MeCN/ H_2O + 1 % HCO_2H 50:50-100:0 in 8 min, $t_{\text{R}}(\text{D1}) = 15.69$ min, $t_{\text{R}}(\text{D2}) = 16.27$ min



84a

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.20$ (s, 6 H, 27-H), 0.87-0.97 (sh, 9 H, 36-H), 1.02 (s, 9 H, 29-H), 1.05 (d, $^3J_{17,16} = 6.8$ Hz, 3 H, 17-H), 1.23 (d, $^3J_{2,1} = 6.2$ Hz, 3 H, 2-H), 1.27-1.41 (sh, 12 H, 34-H, 35-H), 1.50 (m, 1 H, 18-H_a), 1.52 (s, 3 H, 21-H), 1.60-1.72 (sh, 9 H, 18-H_b, 24-H, 33-H), 1.94 (m, 2 H, 19-H), 2.03 (m, 2 H, 23-H), 2.21 (m, 1 H, 25-H_a), 2.34 (m, 1 H, 25-H_b), 2.74-2.84 (sh, 2 H, 6-H_a, 30-H_a), 2.88 (s, 3 H, 4-H), 2.98 (dd, $^2J_{6b,6a} = 13.6$ Hz, $^3J_{6b,5} = 3.4$ Hz, 1 H, 30-H_b), 3.48 (dd, $^2J_{30b,30a} = 15.3$ Hz, $^3J_{30b,14} = 5.6$ Hz, 1 H, 6-H_b), 4.50-4.59 (sh, 2 H, 1-H, 5-H), 4.75 (tq, $^3J_{16,18} = 8.9$ Hz, $^3J_{16,17} = 6.2$ Hz, 1 H, 16-H), 4.95 (t, $^3J_{22,23} = 6.2$ Hz, 1 H, 22-H), 5.19 (s, 1 H, 32-H_a), 5.62 (dd, $^3J_{14,30a} = 11.1$ Hz, $^3J_{14,30b} = 5.8$ Hz, 1 H, 14-H), 5.74 (s, 1 H, 32-H_b), 6.08 (d, $^3J_{\text{NHb},14} = 5.9$ Hz, 1 H, NH_b), 6.76 (d, $^3J_{11,12} = 8.3$ Hz, 1 H, 11-H), 6.78 (d, $^3J_{\text{NHa},1} = 8.4$ Hz, 1 H, NH_a), 7.01 (dd, $^3J_{12,11} = 8.3$ Hz, $^4J_{12,8} = 2.0$ Hz, 1 H, 12-H), 7.31 (d, $^4J_{8,12} = 1.8$ Hz, 1 H, 8-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -4.3$ (q, C-27), 13.6 (q, C-36), 15.3 (q, C-21), 16.4 (q, C-2), 17.5 (2 t, C-33), 18.3 (s, C-28), 20.1 (q, C-17), 23.6 (t, C-24), 25.7 (q, C-29), 26.8 (t, C-34 C-35), 27.4 (t, C-23), 27.8 (t, C-34, C-35), 27.8 (29.1 (31.1 (q, C-4), 32.3 (t, C-6), 32.9 (t, C-18), 34.8 (t, C-25), 35.5 (t, C-19), 41.7 (t, C-30), 45.6 (d, C-1), 52.1 (d, C-5), 56.6 (t, C-14), 70.7 (d, C-16), 115.0 (s, C-9), 120.1 (d, C-11), 125.1 (d, C-22), 127.6 (t, C-32), 128.4 (d, C-12), 131.4 (s, C-7), 133.2 (d, C-8), 134.1 (s, C-20), 151.0, 151.2 (2 s, C-10, C-31), 169.1, 170.8, 173.9, 173.9 (4 s, C-3, C-13, C-15, C-26).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +23.9$ (c=1.0, CHCl_3)

HRMS (ESI): $\text{C}_{35}\text{H}_{55}\text{BrN}_3\text{O}_6\text{Si}^+ [(\text{M-SnBu}_3)+\text{H}]^+$ berechnet: 720.3038 gefunden: 720.3023

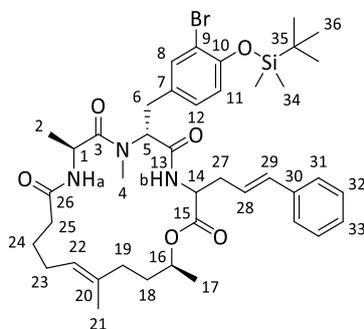
(6*R*,9*S*,19*S*,*E*)-6-(3-Bromo-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy-benzyl)-3-cinnamyl-7,9,16,19-tetramethyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclononadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (84b)

In einem Schlenkrohr wurden 55.0 μL (363 μmol , 4.3 Äq.) DIPA in 0.6 mL abs. THF gelöst, auf $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und langsam 230 μL (372 μmol , 4.0 Äq.) *n*-BuLi (1.6M in THF) zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wurde 10 min auf RT gerührt und die LDA-Lösung anschließend auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. In einem zweiten Schlenkrohr wurden 13.6 mg (101 μmol , 1.2 Äq.) Zinkchlorid ausgeheizt, in 1.6 mL abs. THF gelöst und 57.5 mg (84.5 μmol , 1.0 Äq.) Macrocyclus **83** zugegeben. Die Lösung wurde auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und langsam zur LDA-Lösung getropft, sodass eine leuchtend orangefarbene Enolat-Lösung entstand. In einem weiteren Schlenkrohr wurden 0.7 mg (1.69 μmol , 0.02 Äq.) [AllylPdCl]₂ und 2.2 mg (7.61 μmol , 0.09 Äq.) PPh₃ in 0.8 mL abs. THF gelöst und nach 5 min mit 24.3 mg (110 μmol , 1.3 Äq.) Cinnamylethylcarbonat in 0.3 mL abs. THF versetzt. Die Lösung wurde anschließend bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zur Enolatlösung getropft und über Nacht auf $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt.

Die Reaktionslösung wurde mit Et₂O verdünnt und mit 1M KHSO₄-Lösung hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde dreimal mit EE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Nach RP-Säulenchromatographie (C18, 4 g, MeCN 0-100 %) und anschließender NP-Säulenchromatographie (DCM/Et₂O 7:3) konnten 14.5 mg (14.8 mg, 22 % d. Th.) einer Mischfraktion aus Haupt- und Nebendiastereomer **84b** (92:8) und 12.0 mg (15.1 μmol , 18 % d. Th.) des Nebendiastereomers erhalten werden.

R_f = 0.22 (D1), 0.37 (D2) (DCM/Et₂O 7:3)

LC-MS: Luna (0.6 mL/min, 254 nm) MeCN/H₂O + 1 % HCO₂H 10:90-100:0 in 8 min, *t_R*(D1) = 17.08 min, *t_R*(D2) = 16.57 min



84b

Hauptdiastereomer

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.22 (s, 6 H, 34-H), 1.03 (s, 9 H, 36-H), 1.22 (d, ³*J*_{2,1} = 6.6 Hz, 3 H, 2-H), 1.25 (d, ³*J*_{17,16} = 6.4 Hz, 3 H, 17-H), 1.53 (s, 3 H, 21-H), 1.58-1.78 (sh, 4 H, 18-H, 24-H), 1.94 (m, 2 H, 19-H), 2.00-2.12 (sh, 4 H, 23-H, 25-H), 2.67 (dd, ³*J*_{27,14} = ³*J*_{27,28} = 6.1 Hz, 2 H, 27-H), 2.83 (dd, ²*J*_{6a,6b} = 14.6 Hz, ³*J*_{6a,5} = 7.6 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.87 (s, 3 H, 4-H), 3.23 (dd, ²*J*_{6b,6a} = 14.6 Hz, ³*J*_{6b,5} = 8.0 Hz, 1 H, 6-H_b), 4.60 (dt, ³*J*_{14,NHb} = 9.3 Hz, ³*J*_{14,27} = 5.6 Hz, 1 H, 14-H), 4.82 (dq, ³*J*_{1,NH_a} = ³*J*_{1,2} = 6.6 Hz, 1 H, 1-H), 4.97 (tq, ³*J*_{16,18} = ³*J*_{16,17} = 6.8 Hz, 1 H, 16-H), 5.02 (t, ³*J*_{22,23} = 6.4 Hz, 1 H, 22-H), 5.36 (t, ³*J*_{5,6} = 7.8 Hz, 1 H, 5-H), 6.05 (dt, ³*J*_{28,29} = 15.9 Hz, ³*J*_{28,27} = 7.4 Hz, 1 H, 28-H), 6.51 (d, ³*J*_{29,28} = 15.6 Hz, 1 H, 29-H), 6.56 (d, ³*J*_{NH_a,1} = 7.8 Hz, 1 H, NH_a), 6.75 (d, ³*J*_{11,12} = 8.3 Hz, 1 H, 11-H), 6.88 (d, ³*J*_{NH_b,14} = 9.3 Hz, 1 H, NH_b), 7.00 (dd, ³*J*_{12,11} =

8.3 Hz, ${}^4J_{12,8} = 2.2$ Hz, 1 H, 12-H), 7.25 (d, ${}^3J_{33,32} = 7.1$ Hz, 1 H, 33-H), 7.29-7.39 (sh, 5 H, 8-H, 31-H, 32-H).

${}^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -4.3$ (q, C-34), 16.0 (q, C-21), 17.5 (q, C-2), 18.3 (s, C-35), 19.7 (q, C-17), 25.6 (t, C-24), 25.7 (q, C-36), 26.3 (t, C-23), 30.2 (q, C-4), 31.3 (t, C-6), 33.1 (t, C-18), 34.5 (t, C-27), 34.8 (t, C-25), 35.0 (t, C-19), 45.6 (d, C-1), 52.0 (d, C-14), 56.3 (d, C-5), 71.0 (d, C-16), 115.3 (s, C-9), 120.1 (d, C-11), 123.1 (d, C-28), 125.6 (d, C-22), 126.3 (d, C-31, C-32), 127.7 (d, C-33), 128.6 (d, C-31, C-32), 128.7 (d, C-12), 130.8 (s, C-7), 133.6 (d, C-8), 134.2 (s, C-20), 134.4 (d, C-29), 136.6 (s, C-30), 151.3 (s, C-10), 169.6, 171.7, 172.9, 173.7 (4 s, C-3, C-13, C-15, C-26).

$[\alpha]_D^{20} = +6.3$ (c=0.5, CHCl_3)

HRMS (ESI): $\text{C}_{41}\text{H}_{59}\text{BrN}_3\text{O}_6\text{Si}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet: 796.3351 gefunden: 796.3375

Nebendiastereomer

${}^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.19$ (s, 6 H, 34-H), 0.98-1.04 (sh, 12-H, 2-H, 36-H), 1.25 (d, ${}^3J_{2,1} = 6.4$ Hz, 3 H, 17-H), 1.53 (s, 3 H, 21-H), 1.60-1.76 (sh, 4 H, 18-H, 24-H), 1.98 (m, 2 H, 19-H), 2.03-2.25 (sh, 3 H, 23-H, 25- H_a), 2.36 (m, 1 H, 25- H_b), 2.73-2.84 (sh, 5 H, 4-H, 6- H_a , 27- H_a), 3.00 (m, 1 H, 27- H_b), 3.46 (dd, ${}^2J_{6b,6a} = 15.6$ Hz, ${}^3J_{6b,5} = 5.4$ Hz, 1 H, 6- H_b), 4.53 (dq, ${}^3J_{1,\text{NH}_a} = {}^3J_{1,2} = 6.6$ Hz, 1 H, 1-H), 4.69 (m, 1 H, 14-H), 4.80 (m, 1 H, 16-H), 4.95 (t, ${}^3J_{22,23} = 6.1$ Hz, 1 H, 22-H), 5.64 (dd, ${}^3J_{5,6b} = 11.5$ Hz, ${}^3J_{5,6a} = 5.4$ Hz, 1 H, 5-H), 6.09 (d, ${}^3J_{\text{NH}_a,1} = 5.9$ Hz, 1 H, NH_a), 6.13 (m, 1 H, 28-H), 6.51 (d, ${}^3J_{29,28} = 15.6$ Hz, 1 H, 29-H), 6.73 (d, ${}^3J_{11,12} = 8.3$ Hz, 1 H, 11-H), 7.97 (dd, ${}^3J_{12,11} = 8.3$ Hz, ${}^4J_{12,8} = 2.2$ Hz, 1 H, 12-H), 7.00 (d, ${}^3J_{\text{NH}_b,14} = 8.3$ Hz, 1 H, NH_b), 7.19-7.39 (sh, 6 H, 8-H, 31-H, 32-H, 33-H).

${}^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -4.3$ (q, C-34), 15.4 (q, C-21), 16.5 (q, C-2), 18.3 (s, C-35), 20.2 (q, C-17), 23.6 (t, C-24), 25.7 (q, C-36), 27.5 (t, C-23), 30.9 (q, C-4), 32.1 (t, C-6), 32.9 (t, C-18), 34.6 (t, C-27), 34.9 (t, C-25), 35.6 (t, C-19), 45.6 (d, C-1), 52.4 (d, C-14), 56.7 (d, C-5), 71.1 (d, C-16), 115.0 (s, C-9), 120.1 (d, C-11), 125.1 (d, C-28), 125.5 (d, C-22), 126.1 (d, C-31, C-32), 127.3 (d, C-33), 128.4 (d, C-12), 128.6 (d, C-31, C-32), 131.3 (s, C-7), 133.1 (d, C-8), 133.3 (s, C-20), 134.2 (d, C-29), 137.1 (s, C-30), 151.2 (s, C-10), 169.4, 170.4, 174.1, 174.2 (4 s, C-3, C-13, C-15, C-26).

$[\alpha]_D^{20} = +53$ (c=0.2, CHCl_3)

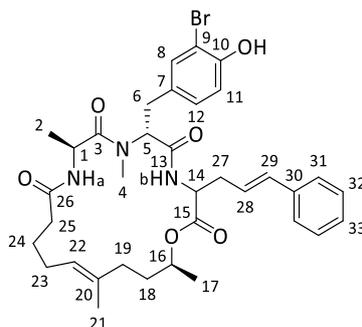
HRMS (ESI): $\text{C}_{41}\text{H}_{59}\text{BrN}_3\text{O}_6\text{Si}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet: 796.3351 gefunden: 796.3356

(6*R*,9*S*,19*S*,*E*)-6-(3-Bromo-4-hydroxybenzyl)-3-cinnamyl-7,9,16,19-tetramethyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclononadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (85)

Gemäß AAV 1a wurden 11.1 mg (13.9 μmol) Hauptdiastereomer **84b** in 400 μL abs. THF gelöst und mit 16.7 μL (16.7 μmol) TBAF (1 M in THF) umgesetzt. Wässrige Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (C18, 4 g, MeCN 0-100 %) lieferten 6.5 mg (9.52 μmol , 69 % d. Th.) Hauptdiastereomer des entschützten Macrocyclus **85** als farbloses Öl.

Analog dazu wurden 9.30 mg (11.7 μmol) Nebendiastereomer **84b** in 350 μL abs. THF gelöst und mit 14.0 μL (16.7 μmol) TBAF (1 M in THF) umgesetzt. Wässrige Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (C18, 4 g, MeCN 0-100 %) lieferten 5.8 mg (8.50 μmol , 73 % d. Th.) Nebendiastereomer des entschützten Macrocyclus **85** als weißen Schaum.

$R_f = 0.38$ (D1), 0.25 (D2) (PE/EE 3:7)



85

Hauptdiastereomer

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.23 (d, ³J_{2,1} = 6.6 Hz, 3 H, 2-H), 1.25 (d, ³J_{17,16} = 6.4 Hz, 3 H, 17-H), 1.53 (s, 3 H, 21-H), 1.58-1.78 (sh, 4 H, 18-H, 24-H), 1.94 (m, 2 H, 19-H), 1.99-2.12 (sh, 4 H, 23-H, 25-H), 2.67 (dd, ³J_{27,14} = ³J_{27,28} = 6.3 Hz, 2 H, 27-H), 2.81 (dd, ²J_{6a,6b} = 14.4 Hz, ³J_{6a,5} = 7.4 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.88 (s, 3 H, 4-H), 3.26 (dd, ²J_{6b,6a} = 14.4 Hz, ³J_{6b,5} = 8.6 Hz, 1 H, 6-H_b), 4.60 (dt, ³J_{14,NHb} = 9.3 Hz, ³J_{14,27} = 5.9 Hz, 1 H, 14-H), 4.83 (dq, ³J_{1,NH_a} = ³J_{1,2} = 6.6 Hz, 1 H, 1-H), 4.97 (tq, ³J_{16,18} = ³J_{16,17} = 6.8 Hz, 1 H, 16-H), 5.03 (t, ³J_{22,23} = 6.8 Hz, 1 H, 22-H), 5.34 (dd, ³J_{5,6b} = 8.3 Hz, ³J_{5,6a} = 7.6 Hz, 1 H, 5-H), 5.49 (bs, 1 H, OH), 6.04 (dt, ³J_{28,29} = 15.7 Hz, ³J_{28,27} = 7.3 Hz, 1 H, 28-H), 6.50 (d, ³J_{29,28} = 15.9 Hz, 1 H, 29-H), 6.59 (d, ³J_{NH_a,1} = 7.8 Hz, 1 H, NH_a), 6.87 (m, 1 H, NH_b), 6.89 (d, ³J_{11,12} = 8.3 Hz, 1 H, 11-H), 7.06 (dd, ³J_{12,11} = 8.3 Hz, ⁴J_{12,8} = 2.0 Hz, 1 H, 12-H), 7.23-7.38 (sh, 6 H, 8-H, 31-H, 32-H, 33-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 16.1 (q, C-21), 17.5 (q, C-2), 19.7 (q, C-17), 25.6 (t, C-24), 26.4 (t, C-23), 30.2 (q, C-4), 31.4 (t, C-6), 33.1 (t, C-18), 34.5 (t, C-27), 34.8 (t, C-25), 35.0 (t, C-19), 45.6 (d, C-1), 51.9 (d, C-14), 56.4 (d, C-5), 71.1 (d, C-16), 110.3 (s, C-9), 116.1 (d, C-11), 123.1 (d, C-28), 125.6 (d, C-22), 126.3 (d, C-31, C-32), 127.8 (d, C-33), 128.6 (d, C-31, C-32), 129.7 (d, C-12), 130.3 (s, C-7), 132.2 (d, C-8), 134.3 (s, C-20), 134.4 (d, C-29), 136.6 (s, C-30), 151.1 (s, C-10), 169.5, 171.7, 173.0, 173.6 (4 s, C-3, C-13, C-15, C-26).

[α]_D²⁰ = +8.5 (c=1.0, CHCl₃)

HRMS (ESI): C₃₅H₄₅BrN₃O₆⁺ [M+H]⁺ berechnet: 682.2486 gefunden: 682.2499

Nebendiastereomer

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.01 (d, ³J_{2,1} = 6.8 Hz, 3 H, 2-H), 1.25 (d, ³J_{17,16} = 6.4 Hz, 3 H, 17-H), 1.52 (s, 3 H, 21-H), 1.50-1.74 (sh, 4 H, 18-H, 24-H), 1.98 (m, 2 H, 19-H), 2.03-2.25 (sh, 3 H, 23-H, 25-H_a), 2.33 (m, 1 H, 25-H_b), 2.73-2.84 (sh, 2 H, 6-H_a, 27-H_a), 1.79 (s, 3 H, 4-H), 3.00 (m, 1 H, 27-H_b), 3.48 (dd, ²J_{6b,6a} = 15.4 Hz, ³J_{6b,5} = 5.4 Hz, 1 H, 6-H_b), 4.53 (dq, ³J_{1,NH_a} = ³J_{1,2} = 6.6 Hz, 1 H, 1-H), 4.68 (m, 1 H, 14-H), 4.80 (m, 1 H, 16-H), 4.94 (t, ³J_{22,23} = 5.8 Hz, 1 H, 22-H), 5.64 (dd, ³J_{5,6b} = 11.2 Hz, ³J_{5,6a} = 5.6 Hz, 1 H, 5-H), 5.75 (bs, 1 H, OH), 6.07-6.12 (sh, 2 H, 28-H, NH_a), 6.52 (d, ³J_{29,28} = 15.6 Hz, 1 H, 29-H), 6.86 (d, ³J_{11,12} = 8.3 Hz, 1 H, 11-H), 7.98-7.04 (sh, 2 H, 12-H, NH_b), 7.19-7.39 (sh, 6 H, 8-H, 31-H, 32-H, 33-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 15.4 (q, C-21), 16.3 (q, C-2), 20.2 (q, C-17), 23.6 (t, C-24), 27.6 (t, C-23), 30.9 (q, C-4), 32.1 (t, C-6), 32.9 (t, C-18), 34.5 (t, C-27), 34.9 (t, C-25), 35.6 (t, C-19), 45.6 (d, C-1), 52.4 (d, C-14), 56.8 (d, C-5), 71.1 (d, C-16), 109.8 (s, C-9), 116.0 (d, C-11), 125.2 (d, C-28), 125.6 (d, C-22), 126.1 (d, C-31, C-32), 127.3 (d, C-33), 128.6 (d, C-31, C-32), 129.3 (d, C-12), 130.6 (s, C-7), 131.8 (d, C-8), 133.3 (s, C-20), 134.1 (d, C-29), 137.1 (s, C-30), 151.1 (s, C-10), 169.3, 170.5, 174.2, 174.4 (4 s, C-3, C-13, C-15, C-26).

$[\alpha]_D^{20} = +52.1$ (c=1.0, CHCl₃)

HRMS (ESI): C₃₅H₄₅BrN₃O₆⁺ [M+H]⁺

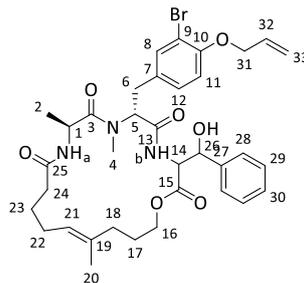
berechnet: 682.2486

gefunden: 682.2535

(6*R*,9*S*,15*E*)-6-(4-Allyloxy-3-bromobenzyl)-3-(hydroxy(phenyl)methyl)-7,9,16-trimethyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclononadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (86a)

Nach AAV 12 wurden 112 mg (190 μmol) des Macrocyclus **81c**^[139] in 1.4 mL THF mit 98.0 μL (967 μmol) DIPA in 2.8 mL abs. THF, 600 μL (949 μmol) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) und 40.2 μL (379 μmol) Benzaldehyd in 0.8 mL abs. THF umgesetzt. Die Reaktionslösung wurde nach 3.5 h bei -78 °C hydrolysiert. Wässrige Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PE/EE 1:1, 4:6, 3:7) lieferten 94.0 mg (135 μmol, 71 % d. Th.) des Diastereomeregemischs **86a**, welches teilweise aufgetrennt werden konnte. Es konnten sechs Fraktionen als farblose Schäume gewonnen werden: 5.6 mg (8.0 μmol, 4 %) Diastereomer 1, 20.8 mg (30.0 μmol, 16 %) Diastereomer 2, 14.2 mg (20.0 μmol, 11 %) Diastereomer 3, 32.2 mg (46.0 μmol, 24 %) Diastereomer 4, 7.9 mg (11.0 μmol, 6 %, 43:57) einer Mischfraktion von Diastereomer 1 und 2, sowie 13.3 mg (19.0 μmol, 10 %, 1:1) einer Mischfraktion von Diastereomer 3 und 4. Die Diastereomere 1 und 2 wurden in einem Verhältnis von 37:63 zu den Diastereomeren 3 und 4 gebildet.

R_f = 0.52 (D1), 0.45 (D2), 0.34 (D3), 0.33 (D4) (PE/EE 3:7)



86a

Diastereomer 1 (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.03 (d, ³J_{2,1} = 7.0 Hz, 3 H, 2-H), 1.55 (s, 3 H, 20-H), 1.63-1.92 (sh, 4 H, 23-H, 17-H), 1.92-2.23 (sh, 5 H, 18-H, 22-H, 24-H_a), 2.43 (m, 1 H, 24-H_b), 2.63 (s, 3 H, 4-H), 2.88 (m, 1 H, 6-H_a), 3.37 (m, 1 H, 6-H_b), 3.84 (m, 1 H, 16-H_a), 4.37 (m, 1 H, 16-H_b), 4.44-4.58 (sh, 3 H, 1-H, 31-H), 5.13 (m, 1 H, 21-H), 5.16-5.30 (sh, 3, 14-H, 26-H, 33-H_{cis}), 5.43 (dd, ²J_{33trans,33cis} = 1.6 Hz, ³J_{33trans,32} = 17.4 Hz, 1 H, 33-H_{trans}), 5.65 (dd, ³J_{5,6b} = 11.7 Hz, ³J_{5,6a} = 5.1 Hz, 1 H, 5-H), 6.01 (ddt, ³J_{32,31} = 5.0 Hz, ³J_{32,33cis} = 10.4 Hz, ³J_{32,33trans} = 15.8 Hz, 1 H, 32-H), 6.75 (d, ³J_{11,12} = 8.5 Hz, 1 H, 11-H), 7.01 (dd, ⁴J_{12,8} = 1.9 Hz, ³J_{12,11} = 6.3 Hz, 1 H, 12-H), 7.31-7.37 (sh, 4 H, 30-H, 8-H), 7.38 (m, 2 H, 29-H), 7.44 (d, ³J_{28,29} = 8.2 Hz, 2 H, 28-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 15.0 (q, C-20), 15.4 (q, C-2), 23.8 (t, C-23, C-17), 24.5 (t, C-23, C-17), 27.7 (t, C-22), 30.1 (q, C-4), 31.8 (t, C-6), 34.9 (t, C-18), 35.9 (t, C-24), 46.1 (d, C-1), 56.3 (d, C-5), 58.6 (d, C-14), 63.7 (t, C-16), 69.7 (t, C-31), 73.8 (d, C-26), 113.6 (d, C-11), 117.7 (t, C-33), 125.6 (d, C-28), 125.7 (d, C-21), 127.1 (d, C-30), 128.1 (d, C-29), 128.4 (d, C-12), 130.1 (s, C-7), 132.6 (d, C-32), 133.1 (d, C-8), 133.4 (s, C-19), 140.7 (s, C-27), 153.5 (s, C-10), 169.8, 170.0, 173.7, 176.3 (4 s, C-3, C-13, C-15, C-25).

Diastereomer 2

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.07 (d, ³J_{2,1} = 7.0 Hz, 3 H, 2-H), 1.54 (s, 3 H, 20-H), 1.63-1.91 (sh, 4 H, 23-H, 17-H), 1.92-2.23 (sh, 5 H, 22-H, 18-H, 24-H_a), 2.31 (m, 1 H, 24-H_b), 2.63 (s, 3 H, 4-H), 2.79 (m, 1 H, 6-H_a), 3.37 (m, 1 H, 6-H_b), 3.96 (m, 1 H, 16-H_a), 4.21 (dt, ²J_{16b,16a} = ³J_{16b,17} = 5.1 Hz, 1 H, 16-H_b), 4.47-4.57 (sh, 3 H, 1-H, 31-H), 4.91 (dd, ³J_{14,NHb} = 8.2 Hz, ³J_{14,26} = 4.8 Hz, 1 H, 14-H), 5.13 (t, ³J_{21,22} = 6.0 Hz, 1 H, 21-H), 5.21 (d, ³J_{26,14} = 4.4 Hz, 1 H, 26-H), 5.28 (dd, ³J_{33cis,32} = 10.4 Hz, ²J_{33cis,33trans} = 1.6 Hz, 1 H, 33-H_{cis}), 5.44 (dd, ³J_{33trans,32} = 17.4, ²J_{33trans,33cis} = 1.6, 1 H, 33-H_{trans}), 5.61 (dd, ³J_{5,6b} = 11.0 Hz, ³J_{5,6a} = 5.7 Hz, 1 H, 5-H), 6.02 (ddt, ³J_{32,33trans} = 17.4 Hz, ³J_{32,33cis} = 10.8 Hz, ³J_{32,31} = 5.4 Hz, 1 H, 32-H), 6.31 (bs, 1 H, N-H_a), 6.77 (d, ³J_{11,12} = 8.5 Hz, 1 H, 11-H), 7.06 (dd, ³J_{12,11} = 8.5 Hz, ⁴J_{12,8} = 2.2 Hz, 1 H, 12-H), 7.20-7.26 (sh, 2 H, 30-H, N-H_b), 7.30 (d, ⁴J_{8,12} = 2.2 Hz, 1 H, 8-H), 7.34 (m, 2 H, 29-H), 7.46 (d, ³J_{28,29} = 7.6 Hz, 2 H, 28-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 15.3 (q, C-20), 15.8 (q, C-2), 24.1 (t, C-17, C-23), 24.9 (t, C-23, C-17), 27.4 (t, C-22), 30.3 (q, C-4), 31.8 (t, C-6), 34.9 (t, C-18), 35.5 (t, C-24), 45.8 (d, C-1), 56.3 (d, C-5), 59.2 (d, C-14), 63.9 (t, C-16), 69.7 (t, C-31), 74.5 (d, C-26), 112.0 (s, C-9), 113.6 (d, C-11), 117.7 (t, C-33), 126.0 (d, C-28), 126.6 (d, C-21), 127.6 (d, C-30), 128.1 (d, C-29), 128.5 (d, C-12), 130.7 (s, C-7), 132.5 (d, C-32), 133.2 (d, C-8), 133.4 (s, C-19), 140.1 (s, C-27), 153.6 (s, C-10), 169.5, 169.8, 174.5, 175.0 (4 s, C-3, C-13, C-15, C-25).

Diastereomer 3 (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.52 (s, 3 H, 20-H), 1.56-1.81 (sh, 4 H, 23-H, 17-H), 1.90-2.18 (sh, 5 H, 22-H, 18-H, 24-H_a), 2.84 (s, 3 H, 4-H), 2.88 (m, 1 H, 6-H_a), 3.23 (m, 1 H, 6-H_b), 3.90 (m, 1 H, 16-H_a), 4.47-4.60 (sh, 3 H, 1-H, 31-H), 4.96 (t, ³J_{21,22} = 6.7 Hz, 1 H, 21-H), 5.21 (d, ³J_{26,14} = 3.8 Hz, 1 H, 26-H), 5.25-5.62 (sh, 3 H, 5-H, 33-H), 6.04 (m, 1 H, 32-H), 6.54 (bs, 1 H, NH_a), 6.83 (d, ³J_{11,12} = 8.5 Hz, 1 H, 11-H), 7.04-7.13 (sh, 2 H, 12-H, NH_b), 7.20-7.26 (sh, 2 H, 30-H, NH_b), 7.21-7.38 (sh, 4 H, 8-H, 30-H), 7.47 (d, ³J_{28,29} = 8.2 Hz, 2 H, 28-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 15.8 (q, C-20), 15.9 (q, C-2), 24.9 (t, C-23, C-17), 25.2 (t, C-23, C-17), 26.7 (t, C-22), 30.1 (q, C-4), 31.7 (t, C-6), 34.5 (t, C-18), 35.1 (t, C-24), 45.3 (d, C-1), 56.5 (d, C-5), 58.5 (d, C-14), 64.3 (t, C-16), 68.8 (t, C-31), 74.2 (d, C-26), 113.5 (s, C-9), 114.8 (d, C-11), 117.7 (t, C-33), 125.9 (d, C-28), 126.6 (d, C-21), 128.1 (d, C-30), 128.3 (d, C-29), 129.8 (d, C-12), 130.1 (s, C-7), 132.5 (d, C-32), 133.2 (d, C-8), 133.4 (s, C-19), 139.0 (s, C-27), 153.6 (s, C-10), 170.4 (172.5 (173.5 (174.5 (4 s, C-3, C-13, C-15, C-25).

Diastereomer 4 (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.19 (d, ³J_{2,1} = 6.6 Hz, 3 H, 2-H), 1.52 (s, 3 H, 20-H), 1.70-1.95 (sh, 4 H, 23-H, 17-H), 1.99-2.19 (sh, 6 H, 18-H, 22-H, 24-H), 2.71 (dd, ²J_{6a,6b} = 14.2 Hz, ³J_{6a,5} = 7.2 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.82 (s, 3 H, 4-H), 3.21 (m, 1 H, 6-H_b), 3.91 (m, 1 H, 16-H_a), 4.33 (m, 1 H, 16-H_b), 4.47-4.57 (sh, 3 H, 1-H, 31-H), 4.91 (dd, ³J_{14,NHb} = 8.2 Hz, ³J_{14,26} = 4.8 Hz, 1 H, 14-H), 5.04 (t, ³J_{21,22} = 6.9 Hz, 1 H, 21-H), 5.16 (d, ³J_{26,14} = 4.1 Hz, 1 H, 26-H), 5.30 (m, 1 H, 33-H_{cis}), 5.48 (dd, ³J_{33trans,32} = 17.3 Hz, ²J_{33trans,33cis} = 1.6 Hz, 1 H, 33-H_{trans}), 5.39 (dd, ³J_{5,6a} = 5.7 Hz, ³J_{5,6b} = 11.0 Hz, 1 H, 5-H), 6.05 (m, 1 H, 32-H), 6.51 (bs, 1 H, NH_a), 6.80 (d, ³J_{11,12} = 8.6 Hz, 1 H, 11-H), 6.87 (m, 1 H, 12-H), 7.03-7.12 (sh, 2 H, 30-H, NH_b), 7.25 (m, 1 H, 8-H), 7.29-7.34 (sh, 4 H, 28-H, 29-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 15.8 (q, C-20), 17.5 (q, C-2), 24.2 (t, C-23, C-17), 25.2 (t, C-23, C-17), 26.6 (t, C-22), 30.0 (q, C-4), 31.4 (t, C-6), 34.5 (t, C-18), 35.1 (t, C-24), 45.3 (d, C-1), 56.2 (d, C-5), 58.4 (d, C-14), 64.2 (t, C-16), 69.7 (t, C-31), 74.1 (d, C-26), 112.2 (s, C-9), 113.5 (d,

C-11), 117.7 (t, C-33), 125.7 (d, C-28), 125.9 (d, C-21), 128.2 (d, C-30), 128.3 (d, C-29), 128.8 (d, C-12), 130.2 (s, C-7), 132.5 (d, C-32), 133.6 (d, C-8), 134.0 (s, C-19), 139.0 (s, C-27), 153.8 (s, C-10), 169.1, 170.0, 172.5, 173.5 (4 s, C-3, C-13, C-15, C-25).

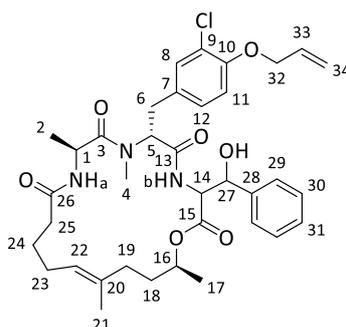
$[\alpha]_D^{20} = +36.7$ (c=1.0, CHCl₃)

HRMS (CI): C₃₅H₄₅BrN₃O₇⁺ [M+H]⁺ berechnet: 698.2435 gefunden: 698.2426

(6*R*,9*S*,19*S*,15*E*)-6-(4-Allyloxy-3-chlorobenzyl)-3-(hydroxy(phenyl)methyl)-7,9,16,19-tetramethyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclononadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (86b)

Nach AAV 12 wurden 107 mg (191 μmol) Macrocyclus **81b** in 1.4 mL abs. THF mit 0.14 mL (974 μmol) DIPA in 2.9 mL abs. THF, 600 μL (955 μmol) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) und 38.6 μL (382 μmol) Benzaldehyd in 0.8 mL abs. THF umgesetzt. Die Reaktionslösung wurde nach 3 h bei -78 °C hydrolysiert. Aufreinigung und RP-Säulenchromatographie (C18, 4 g, MeCN 0-100 %) lieferten 81.2 mg (122 μmol, 64 % d. Th.) des Aldol-Produkts **86b** als farblosen Schaum. Die Diastereomere 1 und 2 wurden in einem Verhältnis von 1:1 zu den Diastereomeren 3 und 4 gebildet.

LC-MS: Luna (0.6 mL/min, 241 nm) MeCN/H₂O 7:3, t_R = 4.08, 4.54 min



86b

Diastereomeregemisch

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.91-1.04 (sh, 3 H, 2-H), 1.11-1.33 (sh, 3 H, 17-H), 1.50-1.60 (sh, 3 H, 21-H), 1.64-2.23 (sh, 9 H, 18-H, 19-H, 23-H, 24-H, 25-H_b), 2.33-2.46 (sh, 4 H, 4-H, 25-H_b), 2.61-2.72 (sh, 1 H, 6-H_a), 3.31-3.44 (sh, 1 H, 6-H_b), 4.34-4.49 (sh, 1 H, 1-H), 4.53-4.62 (sh, 2 H, 32-H), 4.78-4.88 (sh, 1 H, 16-H), 4.92-5.02 (sh, 1 H, 22-H), 5.03-5.15 (sh, 1 H, 14-H), 5.25-5.30 (sh, 1 H, 34-H_a), 5.37-5.48 (sh, 1 H, 34-H_b), 5.54-5.62 (sh, 2 H, 5-H, 27-H), 5.97-6.17 (sh, 2 H, 33-H, NH_a), 6.74-6.81 (sh, 1 H, 11-H), 6.81-6.68 (sh, 1 H, NH_b), 6.93-6.99 (sh, 1 H, 12-H), 7.16-7.25 (sh, 2 H, 8-H, 31-H), 7.28-7.36 (sh, 2 H, 30-H), 7.38-7.44 (sh, 2 H, 29-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 15.4 (q, C-21), 16.2 (q, C-2), 20.1, 20.3 (q, C-17), 23.6 (t, C-24), 27.6, 27.5 (t, C-23), 30.1 (q, C-4), 31.9 (t, C-6), 32.9, 33.0 (t, C-18), 34.7, 34.9 (t, C-19), 35.8 (t, C-25), 45.7, 46.0 (d, C-1), 56.2 (d, C-5), 57.7 (d, C-14), 69.8 (t, C-32), 71.6 (d, C-16), 74.2 (d, C-27), 113.8 (d, C-11), 117.9 (t, C-34), 122.8 (s, C-9), 124.7, 125.4, 125.6, 126.1, 127.3, 127.7, 128.0, 128.2 (5 d, C-22, C-29, C-31, C-30, C-12), 130.1 (s, C-7), 132.6 (d, C-33), 133.9 (d, C-8), 134.4 (s, C-20), 139.7 (s, C-28), 152.7 (s, C-10), 169.7, 170.4, 174.1, 174.3 (4 s, C-3, C-13, C-15, C-26).

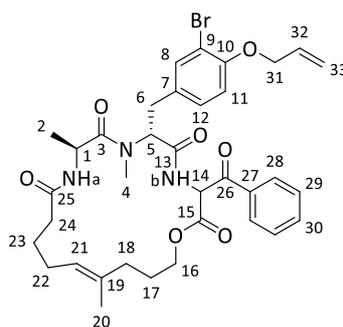
HRMS (CI): C₃₆H₄₇ClN₃O₇⁺ [M+H]⁺ berechnet: 668.3079 gefunden: 668.3113

(6*R*,9*S*,15*E*)-6-(4-Allyloxy-3-bromobenzyl)-3-benzoyl-7,9,16-trimethyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclononadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (87a)

Analog zu AAV 13 wurden 92.0 mg (132 μ mol) Macrocyclus **86a** mit 67.0 mg (158 μ mol) DMP in 2.6 mL abs. DCM umgesetzt. Nach vollständiger Oxidation (DC-Kontrolle, 1 h 50 min) wurde die Reaktionslösung aufgearbeitet. Säulenchromatographische Reinigung (DCM/Et₂O 9:1, 8:2) lieferte 33.3 mg (47.8 μ mol, 36 % d. Th.) des gewünschte Ketons **87a** als farblosen Schaum. Die Diastereomere wurden in einem Verhältnis von 71:29 gebildet. Das Produkt ist instabil.

$R_f = 0.44$ (DCM/Et₂O 7:3)

$[\alpha]_D^{20} = +32.1$ (c=0.5, CHCl₃)



87a

Hauptdiastereomer

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.31$ (d, $^3J_{2,1} = 6.3$ Hz, 3 H, 2-H), 1.53 (s, 3 H, 20-H), 1.59-2.09 (sh, 8 H, 17-H, 18-H, 22-H, 23-H), 2.18 (t, $^3J_{24,23} = 7.9$ Hz, 2 H, 24-H), 2.85 (dd, $^2J_{6a,6b} = 14.5$ Hz, $^3J_{6a,5} = 7.3$ Hz, 1 H, 6-H_a), 2.94 (s, 3 H, 4-H), 3.27 (dd, $^2J_{6b,6a} = 14.2$ Hz, $^3J_{6b,5} = 8.5$ Hz, 1 H, 6-H_b), 4.14 (m, 2 H, 16-H), 4.57 (m, 2 H, 31-H), 4.90-4.99 (sh, 2 H, 1-H, 21-H), 5.29 (ddt, $^3J_{33cis,32} = 10.8$ Hz, $^2J_{33cis,33trans} = ^4J_{33cis,31} = 1.6$ Hz, 1 H, 33-H_{cis}), 5.42 (m, 1 H, 5-H), 5.46 (dd, $^3J_{33trans,32} = 17.9$ Hz, $^2J_{33trans,33cis} = 1.6$ Hz, 1 H, 33-H_{trans}), 6.04 (ddt, $^3J_{32,33trans} = 17.5$ Hz, $^3J_{32,33cis} = 10.4$ Hz, $^3J_{32,31} = 5.4$, 1 H, 32-H), 6.18 (d, $^3J_{14,NHb} = 8.8$ Hz, 1 H, 14-H), 6.67 (d, $^3J_{NHa,1} = 8.6$ Hz, 1 H, NH_a), 6.77 (d, $^3J_{11,12} = 8.5$ Hz, 1 H, 11-H), 7.08 (dd, $^3J_{12,11} = 8.5$ Hz, $^4J_{12,8} = 1.9$ Hz, 1 H, 12-H), 7.42 (d, $^4J_{8,12} = 2.3$ Hz, 1 H, 8-H), 7.46-7.54 (sh, 3 H, 29-H, NH_b), 7.64 (m, 1 H, 30-H), 8.04 (d, $^3J_{29,28} = 7.6$ Hz, 2 H, 28-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 15.8$ (q, C-20), 17.7 (q, C-2), 25.0, 25.5, 26.7 (3 t, C-17, C-22, C-23), 30.2 (q, C-4), 31.6 (t, C-6), 34.2 (t, C-18), 35.1 (t, C-24), 45.4 (d, C-1), 56.3 (d, C-5), 57.4 (d, C-14), 64.7 (t, C-16), 69.7 (t, C-31), 112.2 (s, C-9), 113.6 (d, C-11), 117.7 (t, C-33), 125.9 (d, C-21), 128.8 (3 d, C-12, C-29), 129.5 (2 d, C-28), 132.6 (d, C-32), 132.6 (2 s, C-7, C-27), 133.8 (s, C-19), 133.8 (d, C-8), 134.6 (d, C-30), 153.8 (s, C-10), 167.6, 169.1, 172.5, 173.6 (4 s, C-3, C-13, C-15, C-25), 190.8 (s, C-26).

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.42$ (s, 3 H, 20-H), 2.80 (dd, $^2J_{6a,6b} = 14.8$ Hz, $^3J_{6a,5} = 7.3$ Hz, 1 H, 6-H_a), 2.97 (s, 3 H, 4-H), 5.04-5.11 (sh, 2 H, 1-H, 21-H), 5.63 (m, 1 H, 33-H_{trans}), 6.24 (d, $^3J_{14,NHb} = 8.5$ Hz, 1 H, 14-H), 6.78 (d, $^3J_{11,12} = 8.5$ Hz, 1 H, 11-H), 7.38 (d, $^4J_{8,12} = 1.6$ Hz, 1 H, 8-H), 8.11 (d, $^3J_{29,28} = 7.6$ Hz, 2 H, 28-H).

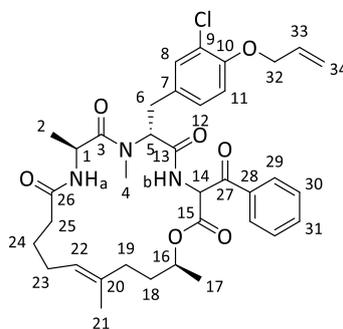
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ = 17.9 (q, C-2), 29.7 (q, C-4), 44.9 (d, C-1), 57.9 (d, C-14), 69.7 (t, C-31), 112.2 (s, C-9), 153.7 (s, C-10).

HRMS (CI): $\text{C}_{35}\text{H}_{43}\text{BrN}_3\text{O}_7^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet: 696.2279 gefunden: 696.2289

(6*R*,9*S*,19*S*,15*E*)-6-(4-Allyloxy-3-chlorobenzyl)-3-benzoyl-7,9,16,19-tetramethyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclononadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (87b)

Gemäß AAV 13 wurden 61.6 mg (92.2 μmol) Aldolprodukt **86b** mit 58.6 mg (138 μmol) DMP in 1.8 mL abs. DCM umgesetzt. Nach vollständiger Oxidation (DC-Kontrolle, 1 h 20 min) wurde die Reaktionslösung aufgearbeitet. RP-Säulenchromatographie (C18, 4 g, MeCN 0-100 %) lieferte 30.0 mg (45.5 μmol , 49 % d. Th.) des gewünschten Ketons **87b** als farblosen Schaum. Das Diastereomerenverhältnis beträgt 82:18 (in CDCl_3).

LC-MS: Luna (0.6 mL/min, 254 nm) MeCN/ H_2O 8:2, t_{R} = 2.69, 3.16 min



87b

Hauptdiastereomer

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.20 (d, $^3J_{17,16}$ = 6.3 Hz, 3 H, 17-H), 1.32 (d, $^3J_{2,1}$ = 6.5 Hz, 3 H, 2-H), 1.37-1.73 (sh, 6 H, 18-H, 19-H, 24-H), 1.46 (s, 3 H, 21-H), 1.99 (m, 2 H, 23-H), 2.18 (m, 2 H, 25-H), 2.85 (dd, $^3J_{6a,6b}$ = 14.3 Hz, $^3J_{6a,5}$ = 7.3 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.98 (s, 3 H, 4-H), 3.28 (dd, $^3J_{6b,6a}$ = 14.3 Hz, $^3J_{6b,5}$ = 8.3 Hz, 1 H, 6-H_b), 4.57 (ddd, $^3J_{32,33}$ = 5.3 Hz, $^4J_{32,34cis}$ = $^4J_{32,34trans}$ = 1.5 Hz, 2 H, 32-H), 4.80 (t, $^3J_{22,23}$ = 7.5 Hz, 1 H, 22-H), 4.85 (m, 1 H, 16-H), 4.98 (dq, $^3J_{1,NH_a}$ = 8.3 Hz, $^3J_{1,2}$ = 6.5 Hz, 1 H, 1-H), 5.29 (ddt, $^3J_{34cis,33}$ = 10.6 Hz, $^3J_{34cis,34trans}$ = $^3J_{34cis,32}$ = 1.5 Hz, 1 H, 34-H_{cis}), 5.40-5.48 (sh, 2 H, 5-H, 34-H_{trans}), 6.04 (ddt, $^3J_{33,34trans}$ = 17.0 Hz, $^3J_{33,34cis}$ = 10.5 Hz, $^3J_{33,32}$ = 5.3 Hz, 1 H, 33-H), 6.12 (d, $^3J_{14,NH_b}$ = 8.5 Hz, 1 H, 14-H), 6.56 (d, $^3J_{NH_a,1}$ = 8.3 Hz, 1 H, NH_a), 6.81 (d, $^3J_{11,12}$ = 8.5 Hz, 1 H, 11-H), 7.04 (dd, $^3J_{12,11}$ = 8.5 Hz, $^3J_{12,8}$ = 2.2 Hz, 1 H, 12-H), 7.24 (d, $^3J_{8,12}$ = 2.3 Hz, 1 H, 8-H), 7.46-7.54 (sh, 3 H, 30-H, NH_b), 7.64 (m, 1 H, 31-H), 8.07 (dd, $^3J_{29,30}$ = 8.6 Hz, $^4J_{29,31}$ = 1.3 Hz, 2 H, 29-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 15.5 (q, C-21), 17.9 (q, C-2), 19.9 (q, C-17), 25.8 (t, C-24), 26.5 (t, C-23), 30.3 (q, C-4), 31.5 (t, C-6), 32.3 (t, C-18), 34.5 (t, C-19), 35.3 (t, C-25), 45.3 (d, C-1), 56.2 (d, C-5), 57.6 (d, C-14), 69.7 (t, C-32), 72.0 (d, C-16), 113.8 (d, C-11), 117.8 (t, C-34), 122.9 (s, C-9), 125.7 (d, C-22), 128.0 (d, C-12), 128.8 (2 d, C-30), 129.7 (2 d, C-29), 129.9 (C-7), 130.7 (d, C-8), 132.6 (d, C-33), 133.7, 134.0 (2 s, C-20, C-28), 134.6 (d, C-31), 152.9 (s, C-10), 166.2, 169.5, 172.9, 174.0 (4 s, C-3, C-13, C-15, C-26), 191.0 (s, C-27).

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.08 (d, $^3J_{17,16}$ = 6.8 Hz, 3 H, 17-H), 2.93 (dd, $^3J_{6a,6b}$ = 15.6 Hz, $^3J_{6a,5}$ = 7.0 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.96 (s, 3 H, 4-H), 3.34 (dd, $^3J_{6b,6a}$ = 14.8 Hz, $^3J_{6b,5}$ = 6.3 Hz, 1 H, 6-

H_b), 4.49 (ddd, $^3J_{32,33} = 5.5$ Hz, $^4J_{32,34cis} = ^4J_{32,34trans} = 1.5$ Hz, 2 H, 32-H), 5.62 (m, 1 H, 5-H), 6.56 (d, $^3J_{NHa,1} = 7.3$ Hz, 1 H, NH_a), 6.81 (d, $^3J_{11,12} = 8.3$ Hz, 1 H, 11-H), 7.04 (dd, $^3J_{12,11} = 8.8$ Hz, $^3J_{12,8} = 2.0$ Hz, 1 H, 12-H), 7.18 (d, $^3J_{8,12} = 2.0$ Hz, 1 H, 8-H), 7.60 (m, 1 H, 31-H), 8.01 (dd, $^3J_{29,30} = 8.5$ Hz, $^4J_{29,31} = 1.2$ Hz, 2 H, 29-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 17.7$ (q, C-2), 19.7 (q, C-17), 29.7 (q, C-4), 35.1 (t, C-25), 45.5 (d, C-1), 128.6 (2 d, C-30), 134.5 (d, C-31).

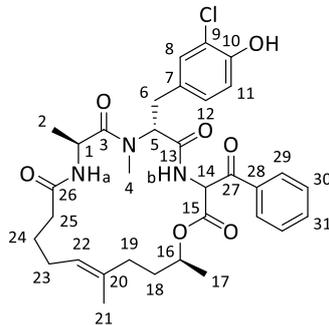
$[\alpha]_D^{20} = +32.6$ (c=1.0, CHCl₃)

HRMS (CI): C₃₆H₄₅ClN₃O₇⁺ [M+H]⁺ berechnet: 666.2941 gefunden: 666.2967

(6*R*,9*S*,19*S*,15*E*)-3-Benzoyl-6-(3-chloro-4-hydroxybenzyl)-7,9,16,19-tetramethyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclonadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (88b)

Nach AAV 5b wurden 16.0 mg (24.0 μ mol) Keton **87b** mit 0.5 mg (4.8 μ mol) Chinolin-2-Carbonsäure und 1.3 mg (4.8 μ mol) CpRu(MeCN)₃PF₆ in 0.4 mL abs. MeOH umgesetzt. Nach vollständiger Entschützung (LC-MS-Kontrolle, 4 h) wurden mit 17.0 μ L DMSO hydrolysiert. Nach RP-Säulenchromatographie (C18, 4 g, MeCN 0-100 %) konnten 11.7 mg (18.7 μ mol, 78 % d. Th.) des entschützten Macrocyclus **88b** als farbloser Schaum erhalten werden. Die Diastereomere wurden in einem Verhältnis von 92:8 gebildet.

LC-MS: Luna (0.6 mL/min, 254 nm) MeCN/H₂O 7:3, t_R = 1.75, 2.02 min



88b

Hauptdiastereomer

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.20$ (d, $^3J_{17,16} = 6.9$ Hz, 3 H, 17-H), 1.33 (d, $^3J_{2,1} = 6.3$ Hz, 3 H, 2-H), 1.39-1.70 (sh, 6 H, 18-H, 19-H, 24-H), 1.46 (s, 3 H, 21-H), 2.00 (m, 2 H, 23-H), 2.19 (m, 2 H, 25-H), 2.84 (dd, $^3J_{6a,6b} = 14.5$ Hz, $^3J_{6a,5} = 7.3$ Hz, 1 H, 6-H_a), 2.97 (s, 3 H, 4-H), 3.29 (dd, $^3J_{6b,6a} = 14.5$ Hz, $^3J_{6b,5} = 8.8$ Hz, 1 H, 6-H_b), 4.80 (t, $^3J_{22,23} = 7.3$ Hz, 1 H, 22-H), 4.85 (m, 1 H, 16-H), 4.99 (dq, $^3J_{1,NHa} = ^3J_{1,2} = 6.7$ Hz, 1 H, 1-H), 5.47 (dd, $^3J_{5,6a} = ^3J_{5,6b} = 7.6$ Hz, 1 H, 5-H), 5.67 (bs, 1 H, OH), 6.12 (d, $^3J_{14,NHb} = 8.5$ Hz, 1 H, 14-H), 6.59 (d, $^3J_{NHa,1} = 8.5$ Hz, 1 H, NH_a), 6.91 (d, $^3J_{11,12} = 8.5$ Hz, 1 H, 11-H), 7.03 (dd, $^3J_{12,11} = 8.2$ Hz, $^3J_{12,8} = 1.6$ Hz, 1 H, 12-H), 7.19 (m, 1 H, 8-H), 7.48-7.54 (sh, 3 H, 30-H, NH_b), 7.65 (m, 1 H, 31-H), 8.07 (d, $^3J_{29,30} = 7.3$ Hz, 2 H, 29-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 15.5$ (q, C-21), 17.9 (q, C-2), 20.0 (q, C-17), 25.8 (t, C-24), 26.5 (t, C-23), 30.4 (q, C-4), 31.6 (t, C-6), 32.3 (t, C-18), 34.5 (t, C-19), 35.3 (t, C-25), 45.3 (d, C-1), 56.3 (d, C-5), 57.6 (d, C-14), 72.1 (d, C-16), 116.3 (d, C-11), 119.6 (s, C-9), 125.7 (d, C-22), 128.8 (2 d, C-30), 128.9 (d, C-12), 129.1 (s, C-7), 129.4 (d, C-8), 129.7 (2 d, C-29), 133.7, 134.0 (2 s, C-20, C-28), 134.7 (d, C-31), 150.2 (s, C-10).

Die Signale der Carbonyl-Gruppen liegen im Grundrauschen des ^{13}C -NMR-Spektrums.

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.10 (m, 3 H, 17-H), 3.03 (s, 3 H, 4-H), 3.29 (m, 1 H, 6- H_b), 5.96 (d, $^3J_{14,\text{NHb}}$ = 6.3 Hz, 1 H, 14-H), 6.89 (m, 1 H, 11-H).

$[\alpha]_D^{20}$ = +21.8 (c=1.0, CHCl_3)

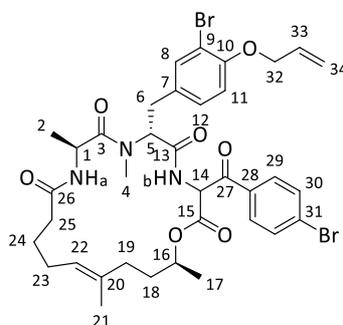
HRMS (CI): $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{ClN}_3\text{O}_7^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet: 626.2628 gefunden: 626.2621

(6*R*,9*S*,19*S*,15*E*)-6-(4-Allyloxy-3-bromobenzyl)-3-(4-bromobenzoyl)-7,9,16,19-tetramethyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclononadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (89a)

Gemäß AAV 12 wurden 160 mg (0.26 mmol) Macrocyclus **81a** in 1.9 mL abs. THF mit 180 μL (1.34 mmol) DIPA, 820 μL (1.31 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) und 96.0 mg (0.52 mmol) 4-Brombenzaldehyd in 1.1 mL abs. THF umgesetzt. Nach 2.5 h wurde die Reaktion hydrolysiert. Nach wässriger Aufarbeitung und Entfernen des Lösungsmittels wurde das Diastereomerenmisch ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

Analog zu AAV 13 wurde das Aldolprodukt mit 132.0 mg (312 μmol) DMP in 5.2 mL abs. DCM umgesetzt. Nach vollständiger Oxidation (DC-Kontrolle, 1.5 h) wurde die Reaktionslösung aufgearbeitet. Säulenchromatographische Aufreinigung (DCM/ Et_2O 100:0, 9:1, 8:2, 7:3) lieferten 39.7 mg (50.2 μmol , 19 % d. Th.) des Ketons **89a** in einem Diastereomerenverhältnis von 87:13. Außerdem konnten 20.5 mg (25.9 μmol , 10 %) des Aldolprodukts, sowie 19.9 mg (32.8 μmol , 13 %) des Retro-Aldolprodukts **81a** isoliert werden.

R_f = 0.35 (DCM/ Et_2O 7:3)



89a

Hauptdiastereomer

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.21 (d, $^3J_{17,16}$ = 6.2 Hz, 3 H, 17-H), 1.31 (d, $^3J_{2,1}$ = 6.5 Hz, 3 H, 2-H), 1.48 (s, 3 H, 21-H), 1.52-1.74 (sh, 6 H, 18-H, 19-H, 24-H), 2.00 (m, 2 H, 23-H), 2.16 (t, $^3J_{25,24}$ = 7.8 Hz, 2 H, 25-H), 2.83 (dd, $^3J_{6a,6b}$ = 14.3 Hz, $^3J_{6a,5}$ = 7.5 Hz, 1 H, 6- H_a), 2.97 (s, 3 H, 4-H), 3.28 (dd, $^3J_{6b,6a}$ = 14.3 Hz, $^3J_{6b,5}$ = 8.8 Hz, 1 H, 6- H_b), 4.56 (d, $^3J_{32,33}$ = 4.8 Hz, 2 H, 32-H), 4.79-4.90 (sh, 2 H, 16-H, 22-H), 4.97 (m, 1 H, 1-H), 5.29 (dd, $^3J_{34\text{cis},33}$ = 10.5 Hz, $^3J_{34\text{cis},34\text{trans}}$ = 1.5 Hz, 1 H, 34- H_{cis}), 5.40-5.49 (sh, 2 H, 5-H, 34- H_{trans}), 6.03 (ddt, $^3J_{33,34\text{trans}}$ = 15.6 Hz, $^3J_{33,34\text{cis}}$ = 10.5 Hz, $^3J_{33,32}$ = 5.2 Hz, 1 H, 33-H), 6.06 (d, $^3J_{14,\text{NHb}}$ = 8.8 Hz, 1 H, 14-H), 6.55 (d, $^3J_{\text{NH}_a,1}$ = 8.3 Hz, 1 H, NH_a), 6.74 (d, $^3J_{11,12}$ = 8.5 Hz, 1 H, 11-H), 7.08 (dd, $^3J_{12,11}$ = 8.5 Hz, $^4J_{12,8}$ = 2.3 Hz, 1 H, 12-H), 7.41 (d, $^4J_{8,12}$ = 2.2 Hz, 1 H, 8-H), 7.47 (d, $^3J_{\text{NHb},14}$ = 8.8 Hz, 1 H, NH_b), 7.65 (d, $^3J_{30,29}$ = 8.5 Hz, 2 H, 30-H), 7.91 (d, $^3J_{29,30}$ = 8.6 Hz, 2 H, 29-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 15.6 (q, C-21), 17.9 (q, C-2), 19.9 (q, C-17), 25.7 (t, C-24), 26.5 (t, C-23), 30.4 (q, C-4), 31.4 (t, C-6), 32.4 (t, C-18), 34.6 (t, C-19), 35.3 (t, C-25), 45.3 (d, C-1), 56.3 (d, C-5), 57.4 (d, C-14), 69.7 (t, C-32), 72.3 (d, C-16), 112.2 (s, C-9), 113.5 (d, C-11), 117.7 (t, C-34), 125.7 (d, C-22), 128.8 (d, C-12), 130.2, 130.3 (2 s, C-7, C-31), 131.0 (2 d, C-29), 132.1 (2 d, C-30), 132.5 (d, C-33), 132.7 (s, C-28), 133.7, 133.7 (s, d, C-8, C-20), 153.8 (s, C-10), 166.0, 169.4, 172.9, 174.1 (4 s, C-3, C-13, C-15, C-26), 190.2 (s, C-27).

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.37 (d, $^3J_{2,1}$ = 5.5 Hz, 3 H, 2-H), 7.88 (d, $^3J_{29,30}$ = 8.6 Hz, 2 H, 29-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 15.3 (q, C-21), 17.9 (q, C-2), 56.2 (d, C-5), 57.4 (d, C-14), 153.8 (s, C-10).

$[\alpha]_D^{20}$ = +24.3 (c=1.0, CHCl_3)

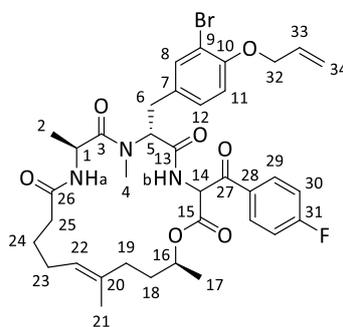
HRMS (CI): $\text{C}_{36}\text{H}_{44}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}_7^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet: 788.1541 gefunden: 788.1551

(6*R*,9*S*,19*S*,15*E*)-6-(4-Allyloxy-3-bromobenzyl)-3-(4-fluorobenzoyl)-7,9,16,19-tetramethyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclononadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (89b)

Gemäß AAV 12 wurden 146 mg (242 μmol) Macrocyclus **81a** in 1.9 mL abs. THF mit 170 μL (1.23 mmol) DIPA in 3.6 mL abs. THF, 760 μL (1.21 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) und 51.8 μL (483 μmol) 4-Fluorobenzaldehyd in 1.0 mL abs. THF umgesetzt. Nach 2 h wurde die Reaktionslösung hydrolysiert, aufgearbeitet und ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe umgesetzt.

Nach AAV 13 wurde das Aldolprodukt mit 123 mg (290 μmol) DMP in 4.8 mL abs. DCM umgesetzt. Nach vollständiger Oxidation (DC-Kontrolle, 3 h) wurde die Reaktionslösung aufgearbeitet. Säulenchromatographisch Reinigung (DCM/Et₂O 8:2, 7:3) lieferten 46.5 mg (64.0 μmol , 26 % d. Th. über 2 Stufen) des gewünschten Ketons **89b** in einem Diastereomerenverhältnis von 68:32. Es konnten außerdem 17.5 mg (24.0 μmol , 10 %) des Aldolprodukts, sowie 16.2 mg (26.7 μmol , 11 %) des Retro-Aldolprodukts isoliert werden.

LC-MS: Luna (0.6 mL/min, 254 nm) MeCN/ H_3O^+ 10:90-100:0 in 8 min, t_{R} = 15.53, 15.96 min



89b

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.21 (d, $^3J_{17,16}$ = 6.3 Hz, 3 H, 17-H), 1.31 (d, $^3J_{2,1}$ = 7.0 Hz, 3 H, 2-H), 1.47 (s, 3 H, 21-H), 1.62-1.75 (sh, 4 H, 18-H, 24-H), 1.91-2.13 (sh, 4 H, 19-H, 23-H), 2.18 (t, $^3J_{25,24}$ = 8.2 Hz, 2 H, 25-H), 2.84 (dd, $^3J_{6a,6b}$ = 14.5 Hz, $^3J_{6a,5}$ = 7.3 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.97 (s, 3 H, 4-H), 3.28 (dd, $^3J_{6b,6a}$ = 14.2 Hz, $^3J_{6b,5}$ = 8.5 Hz, 1 H, 6-H_b), 4.55 (m, 2 H, 32-H), 4.74-4.90 (sh,

2 H, 16-H, 22-H), 4.97 (m, 1 H, 1-H), 5.28 (m, 1 H, 34-H_{cis}), 5.41-5.48 (sh, 2 H, 5-H, 34-H_{trans}), 6.03 (ddt, $^3J_{33,34trans} = 15.8$ Hz, $^3J_{33,34cis} = 10.7$ Hz, $^3J_{33,32} = 5.4$ Hz, 1 H, 33-H), 6.07 (d, $^3J_{14,NHb} = 8.8$ Hz, 1 H, 14-H), 6.53 (d, $^3J_{NHa,1} = 8.2$ Hz, 1 H, NH_a), 6.77 (d, $^3J_{11,12} = 8.5$ Hz, 1 H, 11-H), 7.08 (dd, $^3J_{12,11} = 8.5$ Hz, $^4J_{12,8} = 2.2$ Hz, 1 H, 12-H), 7.17 (m, 2 H, 30-H), 7.41 (d, $^4J_{8,12} = 2.2$ Hz, 1 H, 8-H), 7.47 (d, $^3J_{NHb,14} = 8.5$ Hz, 1 H, NH_b), 8.10 (m, 2 H, 29-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 15.5 (q, C-21), 17.9 (q, C-2), 19.9 (q, C-17), 25.8 (t, C-24), 26.5 (t, C-23), 30.3 (q, C-4), 31.4 (t, C-6), 32.4 (t, C-18), 34.5 (t, C-19), 35.3 (t, C-25), 45.2 (d, C-1), 56.2 (d, C-5), 57.4 (d, C-14), 69.7 (t, C-32), 72.2 (d, C-16), 112.1 (s, C-9), 113.5 (d, C-11), 116.1 (2 d, C-30), 117.7 (t, C-34), 125.7 (d, C-22), 128.8 (d, C-12), 130.3, 130.4 (2 s, C-7, C-28), 132.4 (2 d, C-29), 132.5 (d, C-33), 133.7, 133.7 (d, C-8, s, C-20), 153.8 (s, C-10), 166.0, 167.6, 169.5, 172.9, 174.1 (4 s, C-3, C-13, C-15, C-26, d, C-31), 189.5 (s, C-27).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.04 (d, $^3J_{17,16} = 7.0$ Hz, 3 H, 17-H), 1.30 (d, $^3J_{2,1} = 6.3$ Hz, 3 H, 2-H), 1.54 (s, 3 H, 21-H), 2.67 (dd, $^3J_{6a,6b} = 14.1$ Hz, $^3J_{6a,5} = 9.7$ Hz, 1 H, 6-H_a), 2.47 (s, 3 H, 4-H), 3.34 (dd, $^3J_{6b,6a} = 15.1$ Hz, $^3J_{6b,5} = 5.7$ Hz, 1 H, 6-H_b), 6.73 (d, $^3J_{11,12} = 8.5$ Hz, 1 H, 11-H), 8.05 (m, 2 H, 29-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 15.8 (q, C-21), 25.6 (t, C-24), 26.5 (t, C-23), 30.3 (q, C-4), 31.8 (t, C-6), 32.9 (t, C-18), 34.7 (t, C-19), 35.3 (t, C-25), 46.0 (d, C-1), 72.3 (d, C-16), 111.8 (s, C-9), 113.4 (d, C-11), 116.0 (d, C-30), 117.7 (t, C-34), 128.5 (d, C-12), 153.5 (s, C-10), 165.6, 169.2, 170.0, 173.7, 175.4 (4 s, d, C-3, C-13, C-15, C-26, C-31).

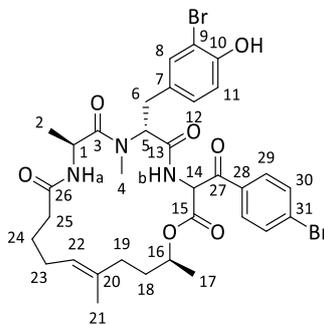
$[\alpha]_D^{20} = +39.7$ (c=1.0, CHCl₃)

HRMS (CI): C₃₆H₄₄BrFN₃O₇⁺ [M+H]⁺ berechnet: 728.2341 gefunden: 728.2369

(6*R*,9*S*,19*S*,15*E*)-6-(3-bromo-4-hydroxybenzyl)-3-(4-bromobenzoyl)-7,9,16,19-tetramethyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclononadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (90a)

Gemäß AAV 5b wurden 19.9 mg (25.2 μmol) Keton **89a** mit 0.9 mg (5.0 μmol) Chinolin-2-Carbonsäure und 2.2 mg (5.0 μmol) CpRu(MeCN)₃PF₆ in 0.4 mL abs. MeOH umgesetzt. Nach vollständiger Entschützung (LC-MS-Kontrolle, 3 h 30 min) wurden 17.8 μL (250 μmol) DMSO zugegeben. Säulenchromatographische Reinigung (C18, 4 g, MeCN 0-100 %) lieferte 12.4 mg (16.6 μmol, 66 % d. Th.) des entschützten Macrocyclus **90a** als gelben Schaum. Die Diastereomere wurden in einem Verhältnis von 8:2 gebildet.

LC-MS: Luna (0.6 mL/min, 254 nm) MeCN/H₂O 7:3, t_R = 3.80, 4.51 min



90a

Hauptdiastereomer

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.21 (d, ³J_{17,16} = 6.3 Hz, 3 H, 17-H), 1.32 (d, ³J_{2,1} = 6.6 Hz, 3 H, 2-H), 1.48 (s, 3 H, 21-H), 1.51-1.69 (sh, 4 H, 18-H, 24-H), 1.93-2.04 (sh, 4 H, 19-H, 23-H), 2.16 (t, ³J_{25,24} = 7.9 Hz, 2 H, 25-H), 2.83 (dd, ³J_{6a,6b} = 14.1 Hz, ³J_{6a,5} = 7.1 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.97 (s, 3 H, 4-H), 3.28 (dd, ³J_{6b,6a} = 14.2 Hz, ³J_{6b,5} = 8.5 Hz, 1 H, 6-H_b), 4.81 (t, ³J_{22,23} = 7.0 Hz, 1 H, 22-H), 4.87 (tq, ³J_{16,17} = ³J_{16,18} = 6.6 Hz, 1 H, 16-H), 4.98 (dq, ³J_{1,NH_a} = ³J_{1,2} = 6.7 Hz, 1 H, 1-H), 5.44 (dd, ³J_{5,6a} = ³J_{5,6b} = 7.3 Hz, 1 H, 5-H), 5.74 (bs, 1 H, OH), 6.06 (d, ³J_{14,NH_b} = 8.9 Hz, 1 H, 14-H), 6.55 (d, ³J_{NH_a,1} = 8.2 Hz, 1 H, NH_a), 6.91 (d, ³J_{11,12} = 8.2 Hz, 1 H, 11-H), 7.07 (dd, ³J_{12,11} = 8.5 Hz, ⁴J_{12,8} = 1.9 Hz, 1 H, 12-H), 7.32 (d, ⁴J_{8,12} = 1.9 Hz, 1 H, 8-H), 7.48 (d, ³J_{NH_b,14} = 8.8 Hz, 1 H, NH_b), 7.65 (d, ³J_{30,29} = 8.5 Hz, 2 H, 30-H), 7.92 (d, ³J_{29,30} = 8.5 Hz, 2 H, 29-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 15.6 (q, C-21), 17.9 (q, C-2), 19.9 (q, C-17), 25.8 (t, C-24), 26.5 (t, C-23), 30.4 (q, C-4), 31.5 (t, C-6), 32.4 (t, C-18), 34.6 (t, C-19), 35.3 (t, C-25), 45.3 (d, C-1), 56.3 (d, C-5), 57.4 (d, C-14), 72.3 (d, C-16), 110.1 (s, C-9), 116.1 (d, C-11), 125.7 (d, C-22), 129.7 (d, C-12), 130.1, 130.2 (2 s, C-7, C-31), 131.0 (2 d, C-29), 132.2 (2 d, C-30), 132.3 (d, C-8), 132.7, 133.7 (2 s, C-20, C-28), 151.2 (s, C-10), 165.9, 169.4, 173.0, 174.2 (4 s, C-3, C-13, C-15, C-26), 190.2 (s, C-27).

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.08 (d, ³J_{17,16} = 7.0 Hz, 3 H, 17-H), 1.52 (s, 3 H, 2-H), 2.99 (s, 3 H, 4-H), 3.34 (dd, ³J_{6b,6a} = 14.8 Hz, ³J_{6b,5} = 8.5 Hz, 1 H, 6-H_b), 5.07 (m, 1 H, 1-H), 5.60 (dd, ³J_{5,6a} = ³J_{5,6b} = 6.3 Hz, 1 H, 5-H), 7.01 (dd, ³J_{12,11} = 8.5 Hz, ⁴J_{12,8} = 2.2 Hz, 1 H, 12-H), 7.63 (d, ³J_{30,29} = 8.8 Hz, 2 H, 30-H), 7.88 (d, ³J_{29,30} = 8.8 Hz, 2 H, 29-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 15.7 (q, C-21), 17.5 (q, C-2), 26.4 (t, C-23), 45.5 (d, C-1), 116.1 (d, C-11), 132.3 (2 d, C-30), 153.8 (s, C-10), 190.5 (s, C-27).

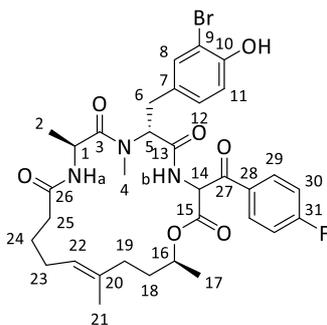
[α]_D²⁰ = +38.5 (c=0.5, CHCl₃)

HRMS (CI): C₃₅H₄₃BrN₃O₇⁺ [M+H]⁺ berechnet: 748.1228 gefunden: 748.1235

(6*R*,9*S*,19*S*,15*E*)-6-(3-Bromo-4-hydroxybenzyl)-3-(4-fluorobenzoyl)-7,9,16,19-tetramethyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclononadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (90b)

Gemäß AAV 5b wurden 24.8 mg (33.0 μmol) Keton **89b** mit 1.0 mg (6.0 μmol) Chinolin-2-Carbonsäure und 2.6 mg (6.0 μmol) CpRu(MeCN)₃PF₆ in 0.5 mL abs. MeOH umgesetzt. Nach vollständiger Entschützung (LC-MS-Kontrolle, 3 h) wurden 21.3 μL (300 μmol) DMSO zugegeben. Säulenchromatographische Reinigung (DCM/Et₂O 100:0, 9:1, 8:2, 7:3) lieferten 16.7 mg (24.2 μmol, 73 % d. Th.) des entschützten Macrocyclus **90b** als farbloses Öl. Die Diastereomere wurden in einem Verhältnis von 9:1 gebildet.

LC-MS: Luna (0.6 mL/min, 254 nm) MeCN/H₂O 7:3, t_R = 2.80, 3.30 min



90b

Hauptdiastereomer

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.21 (d, ³J_{17,16} = 6.3 Hz, 3 H, 17-H), 1.38 (d, ³J_{2,1} = 5.7 Hz, 3 H, 2-H), 1.47 (s, 3 H, 21-H), 1.58-1.74 (sh, 4 H, 18-H, 24-H), 1.93-2.04 (sh, 4 H, 19-H, 23-H), 2.19 (t, ³J_{25,24} = 7.9 Hz, 2 H, 25-H), 2.84 (dd, ³J_{6a,6b} = 14.2 Hz, ³J_{6a,5} = 7.3 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.99 (s, 3 H, 4-H), 3.28 (dd, ³J_{6b,6a} = 14.5 Hz, ³J_{6b,5} = 8.5 Hz, 1 H, 6-H_b), 4.80 (t, ³J_{22,23} = 7.3 Hz, 1 H, 22-H), 4.86 (tq, ³J_{16,18} = ³J_{16,17} = 6.3 Hz, 1 H, 16-H), 5.03 (m, 1 H, 1-H), 5.45 (m, 1 H, 5-H), 5.76 (bs, 1 H, OH), 6.07 (d, ³J_{14,NHb} = 8.5 Hz, 1 H, 14-H), 6.56 (d, ³J_{NHa,1} = 8.6 Hz, 1 H, NH_a), 6.90 (d, ³J_{11,12} = 8.5 Hz, 1 H, 11-H), 7.07 (dd, ³J_{12,11} = 8.2 Hz, ⁴J_{12,8} = 2.2 Hz, 1 H, 12-H), 7.18 (m, 2 H, 30-H), 7.33 (d, ⁴J_{8,12} = 2.2 Hz, 1 H, 8-H), 7.49 (d, ³J_{NHb,14} = 8.9 Hz, 1 H, NH_b), 8.11 (m, 2 H, 29-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 15.6 (q, C-21), 17.9 (q, C-2), 19.9 (q, C-17), 25.8 (t, C-24), 26.5 (t, C-23), 30.4 (q, C-4), 31.5 (t, C-6), 32.4 (t, C-18), 34.6 (t, C-19), 35.3 (t, C-25), 45.3 (d, C-1), 56.3 (d, C-5), 57.5 (d, C-14), 72.2 (d, C-16), 110.1 (s, C-9), 116.0 (d, C-11), 116.1, 116.2 (2 d, C-30), 125.7 (d, C-22), 129.7 (d, C-12), 130.1, 130.4 (2 s, C-7, C-28), 132.3, 132.4, 132.5 (5 d, C-8, C-29, C-30), 133.7 (s, C-20), 151.2 (s, C-10), 166.0, 169.5, 173.0, 174.1, 175.0 (4 s, d, C-3, C-13, C-15, C-26, C-31), 189.4 (s, C-27).

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.28 (m, 3 H, 17-H), 1.32 (d, ³J_{2,1} = 6.3 Hz, 3 H, 2-H), 1.53 (s, 3 H, 21-H), 2.70 (dd, ³J_{6a,6b} = 15.2 Hz, ³J_{6a,5} = 11.1 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.98 (s, 3 H, 4-H), 3.35 (m, 1 H, 6-H_b), 5.15 (m, 1 H, 1-H), 5.52 (m, 1 H, 5-H), 6.90 (d, ³J_{11,12} = 8.2 Hz, 1 H, 11-H).

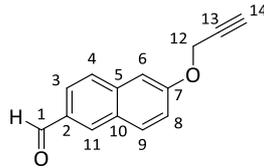
[α]_D²⁰ = +42.1 (c=1.0, CHCl₃)

HRMS (CI): C₃₃H₄₀BrFN₃O₇⁺ [M+H]⁺ berechnet: 688.2028 gefunden: 688.2012

6-Propargyloxy-2-naphthaldehyd (91)

Es wurden 227 mg (1.32 mmol, 1.0 Äq.) 6-Hydroxy-2-naphthaldehyd in 10.6 mL abs. DMF gelöst und auf 0 °C gekühlt und 106 mg (2.64 mmol, 2.0 Äq.) NaH (60 % in Mineralöl) portionsweise zugegeben. Nach 30 min wurden 142 µL (1.32 mmol, 1.0 Äq.) Propargylbromid (80 % in Toluol) langsam zugetropft. Nach 2.5 h wurde mit H₂O hydrolysiert und die wässrige Phase wurde dreimal mit DCM extrahiert. Trocknen über Na₂SO₄ und säulenchromatographische Reinigung (PE/EE 7:3) lieferten 168 mg (798 µmol, 60 % d. Th.) des geschützten Naphthaldehyds **91**.

R_f = 0.48 (PE/EE 7:3)



91

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.60 (t, ⁴J_{14,12} = 2.5 Hz, 1 H, 14-H), 4.87 (d, ⁴J_{12,14} = 2.4 Hz, 2 H, 12-H), 7.30 (dd, ³J_{8,9} = 8.8 Hz, ⁴J_{8,6} = 2.6 Hz, 1 H, 8-H), 7.31 (d, ⁴J_{6,4} = 1.1 Hz, 1 H, 6-H), 7.86 (d, ³J_{3,4} = 8.6 Hz, 1 H, 3-H), 7.94 (d, ³J_{9,8} = 8.7 Hz, 1 H, 9-H), 7.95 (dd, ³J_{4,3} = 8.4 Hz, ⁴J_{4,6} = 1.4 Hz, 1 H, 4), 8.28 (s, 1 H, 11-H), 10.12 (s, 1 H, 1-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 55.9 (t, C-12), 76.2 (d, C-14), 77.9 (s, C-13), 107.7 (d, C-6), 119.9 (d, C-8), 123.7 (d, C-4), 128.0 (d, C-3), 131.3 (d, C-9), 134.2 (d, C-11), 158.0 (s, C-7), 192.0 (d, C-1).

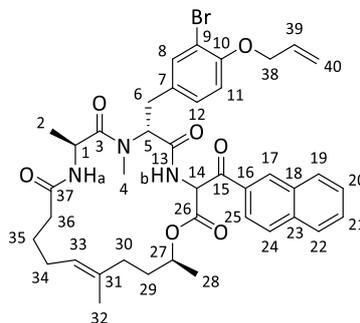
(6*R*,9*S*,19*S*,15*E*)-3-(2-Naphthoyl)-6-(4-allyloxy-3-bromobenzyl)-7,9,16,19-tetramethyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclononadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (93a)

Gemäß AAV 12 wurden 100 mg (165 μmol) Macrocyclus **81a** in 1.2 mL abs. THF gelöst und mit 118 μL (842 μmol) DIPA in 2.5 mL abs. THF, 520 μL (825 μmol) *n*-BuLi und 51.5 mg (330 μmol) Naphthaldehyd in 0.7 mL abs. THF umgesetzt. Nach 4 h wurde die Reaktionslösung wässrig aufgearbeitet und der Alkohol **92a** ohne weitere Reinigung direkt umgesetzt.

Nach AAV 13 wurde das Aldolprodukt **92a** mit 85.3 mg (0.20 mmol) DMP in 2.7 mL abs. DCM umgesetzt. Nach vollständiger Oxidation (LC-MS-Kontrolle, 3 h 10 min) wurde die Reaktionslösung aufgearbeitet. Säulenchromatographische Reinigung (C18, 4 g, MeCN 0-100 %) lieferte 53.1 mg (69.8 μmol, 52 % d. Th.) des gewünschten Ketons **93a** als weißen Schaum. Die Diastereomere wurden in einem Verhältnis von 86:14 gebildet.

R_f = 0.49 (PE/EE 3:7)

LC-MS: Luna (0.6 mL/min, 254 nm) MeCN/H₂O + 1 % HCO₂H 10:90-100:0 in 8 min, t_R = 14.36 min



93a

Hauptdiastereomer

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.21 (d, ³J_{28,27} = 6.3 Hz, 3 H, 28-H), 1.34 (d, ³J_{2,1} = 6.7 Hz, 3 H, 2-H), 1.44 (s, 3 H, 32-H), 1.50 (m, 2 H, 29-H), 1.67 (m, 2 H, 35-H), 1.82-2.11 (sh, 4 H, 30-H, 34-H), 2.21 (t, ³J_{30,29} = 7.3 Hz, 2 H, 36-H), 2.85 (dd, ²J_{6a,6b} = 14.2 Hz, ³J_{6a,5} = 6.9 Hz, 1 H, 6-H_a), 3.00 (s, 3 H, 4-H), 3.31 (dd, ²J_{6b,6b} = 14.2 Hz, ³J_{6b,5} = 5.4 Hz, 1 H, 6-H_b), 4.51 (ddd, ³J_{38,39} =

4.7 Hz, $^4J_{38,40\text{cis}} = ^4J_{38,40\text{trans}} = 1.6$ Hz, 2 H, 38-H), 4.82 (t, $^3J_{33,34} = 7.3$ Hz, 1 H, 33-H), 4.87 (qd, $^3J_{27,28} = ^3J_{27,29} = 6.6$ Hz, 1 H, 27-H), 5.00 (m, 1 H, 1-H), 5.27 (ddt, $^3J_{40\text{cis},39} = 10.4$ Hz, $^2J_{40\text{cis},40\text{trans}} = ^4J_{40\text{cis},38} = 1.3$ Hz, 1 H, 40-H_{cis}), 5.44 (ddt, $^3J_{40\text{trans},39} = 17.1$ Hz, $^2J_{40\text{trans},40\text{cis}} = ^4J_{40\text{trans},38} = 1.9$ Hz, 1 H, 40-H_{trans}), 5.48 (dd, $^3J_{5,6a} = 8.5$ Hz, $^3J_{5,6b} = 7.3$ Hz, 1 H, 5-H), 6.01 (ddt, $^3J_{39,40\text{trans}} = 17.3$ Hz, $^3J_{39,40\text{cis}} = 10.7$ Hz, $^3J_{39,38} = 5.4$ Hz, 1 H, 39-H), 6.28 (d, $^3J_{14,\text{NHb}} = 8.9$ Hz, 1 H, 14-H), 6.62 (d, $^3J_{\text{NHa},1} = 8.2$ Hz, 1 H, NH_a), 6.73 (d, $^3J_{11,12} = 8.2$ Hz, 1 H, 11-H), 7.10 (dd, $^3J_{12,11} = 8.5$ Hz, $^4J_{12,8} = 1.9$ Hz, 1 H, 12-H), 7.43 (d, $^4J_{8,12} = 2.2$ Hz, 1 H, 8-H), 7.55 (d, $^3J_{\text{NHb},14} = 8.5$ Hz, 1 H, NH_b), 7.60 (dd, $^3J_{20,19} = ^3J_{20,21} = 7.3$ Hz, 1 H, 21-H), 7.66 (m, 1 H, 20-H), 7.90 (m, 1 H, 19-H), 7.92 (d, $^3J_{25,24} = 8.8$ Hz, 1 H, 25-H), 7.98 (d, $^3J_{19,20} = 8.2$ Hz, 1 H, 22-H), 8.06 (dd, $^3J_{24,25} = 8.5$ Hz, $^5J_{24,17} = 1.6$ Hz, 1 H, 24-H), 8.65 (s, 1 H, 17-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 15.5 (q, C-32), 17.9 (q, C-2), 19.9 (q, C-28), 25.8 (t, C-35), 26.5 (t, C-34), 30.4 (q, C-4), 31.5 (t, C-6), 32.3 (t, C-29), 34.5 (t, C-30), 35.3 (t, C-36), 45.3 (d, C-1), 56.3 (d, C-5), 57.6 (d, C-14), 69.6 (t, C-38), 72.0 (d, C-27), 112.2 (s, C-9), 113.5 (d, C-11), 117.7 (t, C-40), 124.2 (d, C-24), 125.7 (d, C-33), 127.2 (d, C-21), 127.8 (d, C-19), 128.7 (2 d, C-12, C-25), 129.4 (d, C-20), 129.9 (d, C-22), 130.4, 131.2 (2 s, C-18, C-23), 132.3 (d, C-17), 132.5 (d, C-39), 132.5, 133.7 (2 s, C-7, C-16), 133.8 (d, C-8), 136.1 (s, C-31), 153.7 (s, C-10), 166.4, 169.5, 172.9, 174.0 (4 s, C-3, C-13, C-26, C-37), 190.9 (s, C-15).

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.10 (d, $^3J_{28,27} = 7.0$ Hz, 3 H, 28-H), 1.18 (d, $^3J_{2,1} = 6.0$ Hz, 3 H, 2-H), 2.94 (m, 1 H, 6-H_a), 2.98 (s, 3 H, 4-H), 3.36 (dd, $^2J_{6b,6a} = 15.1$ Hz, $^3J_{6b,5} = 6.6$ Hz, 1 H, 6-H_b), 5.11 (t, $^3J_{33,34} = 7.3$ Hz, 1 H, 33-H), 5.29 (m, 1 H, 40-H_{cis}), 5.45 (m, 1 H, 40-H_{trans}), 5.63 (m, 1 H, 5-H), 6.11 (d, $^3J_{14,\text{NHb}} = 6.9$ Hz, 1 H, 14-H), 6.69 (d, $^3J_{11,12} = 8.5$ Hz, 1 H, 11-H), 7.10 (dd, $^3J_{12,11} = 8.2$ Hz, $^4J_{12,8} = 2.2$ Hz, 1 H, 12-H), 7.35 (d, $^4J_{8,12} = 2.2$ Hz, 1 H, 8-H), 7.50 (d, $^3J_{\text{NHb},14} = 6.9$ Hz, 1 H, NH_b), 8.06 (dd, $^3J_{24,25} = 8.5$ Hz, $^5J_{24,17} = 1.9$ Hz, 1 H, 24-H), 8.61 (s, 1 H, 17-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 15.7 (q, C-32), 17.7 (q, C-2), 19.7 (q, C-28), 24.4 (t, C-35), 26.4 (t, C-34), 30.8 (q, C-4), 32.0 (t, C-6), 33.5 (t, C-29), 35.0 (t, C-30), 35.1 (t, C-36), 45.6 (d, C-1), 56.7 (d, C-5), 59.4 (d, C-14), 69.7 (t, C-38), 73.3 (d, C-27), 112.1 (s, C-9), 117.7 (t, C-40), 125.0 (d, C-33), 126.9 (d, C-21), 127.8 (d, C-19), 128.6 (2 d, C-12, C-25), 129.0 (d, C-20), 129.8 (d, C-22), 130.4, 131.3 (2 s, C-18, C-23), 134.5 (135.9 (s, C-31), 153.7 (s, C-10), 191.2 (s, C-15).

$[\alpha]_D^{20} = +23.3$ (c=0.5, CHCl₃)

HRMS (ESI): C₄₀H₄₇BrN₃O₇⁺ [M+H]⁺ berechnet: 760.2592 gefunden: 760.2615

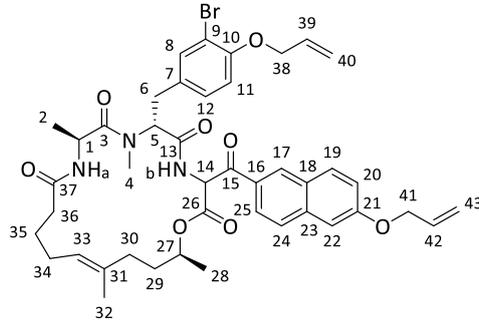
(6*R*,9*S*,19*S*,15*E*)-3-(6-Allyloxy-2-naphthoyl)-6-(4-allyloxy-3-bromobenzyl)-7,9,16,19-tetramethyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclononadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (93b)

Nach AAV 12 wurden 100 mg (165 μmol) Macrocyclus **81a** in 1.2 mL abs. THF mit 120 μL (0.84 mmol) DIPA in 2.5 mL abs. THF, 520 μL (0.83 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) und 70.0 mg (0.33 mmol) 6-Allyloxy-2-naphthaldehyd in 0.7 mL abs. THF umgesetzt. Nach 5 h wurde die Reaktionslösung aufgearbeitet und der Alkohol **92b** ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Gemäß AAV 13 wurde das Aldolprodukt **92b** mit 62.3 mg (147 μmol) in 2 mL abs. DCM umgesetzt. Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (C18, 4 g, MeCN 0-100 %) lieferten

49.9 mg (61.1 μmol , 62 % d. Th.) des Ketons **93b** als gelben Schaum. Die Diastereomere wurden in einem Verhältnis von 9:1 gebildet.

LC-MS: Luna (0.6 mL/min, 254 nm) MeCN/H₂O + 1 % HCO₂H 10:90-100:0 in 8 min, t_R = 14.1, 14.5 min



93b

Hauptdiastereomer

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.21 (d, $^3J_{28,27}$ = 6.3 Hz, 3 H, 28-H), 1.34 (d, $^3J_{2,1}$ = 6.5 Hz, 3 H, 2-H), 1.37-1.63 (sh, 4 H, 29-H, 34-H), 1.44 (s, 3 H, 32-H), 1.67 (m, 2 H, 35-H), 1.99 (m, 2 H, 30-H), 2.20 (t, $^3J_{30,29}$ = 7.8 Hz, 2 H, 36-H), 2.85 (dd, $^2J_{6a,6b}$ = 14.3 Hz, $^3J_{6a,5}$ = 7.3 Hz, 1 H, 6-H_a), 3.00 (s, 3 H, 4-H), 3.31 (dd, $^2J_{6b,6a}$ = 14.3 Hz, $^3J_{6b,5}$ = 8.6 Hz, 1 H, 6-H_b), 4.52 (ddd, $^3J_{38,39}$ = 5.0 Hz, $^4J_{38,40cis}$ = $^4J_{38,40trans}$ = 1.5 Hz, 2 H, 38-H), 4.70 (ddd, $^3J_{41,42}$ = 5.2 Hz, $^4J_{41,43cis}$ = $^4J_{41,43trans}$ = 1.5 Hz, 2 H, 41-H), 4.81 (t, $^3J_{33,34}$ = 7.0 Hz, 1 H, 33-H), 4.87 (qd, $^3J_{27,28}$ = $^3J_{27,29}$ = 6.2 Hz, 1 H, 27-H), 5.00 (m, 1 H, 1-H), 5.27 (ddt, $^3J_{40cis,39}$ = 10.5 Hz, $^2J_{40cis,40trans}$ = $^4J_{40cis,38}$ = 1.2 Hz, 1 H, 40-H_{cis}), 5.36 (ddt, $^3J_{43cis,42}$ = 10.6 Hz, $^2J_{43cis,43trans}$ = $^4J_{43cis,41}$ = 1.3 Hz, 1 H, 43-H_{cis}), 5.44 (ddt, $^3J_{40trans,39}$ = 17.0 Hz, $^2J_{40trans,40cis}$ = $^4J_{40trans,38}$ = 1.5 Hz, 1 H, 40-H_{trans}), 5.47-5.53 (sh, 2 H, 5-H, 43-H_{trans}), 6.02 (ddt, $^3J_{39,40trans}$ = 17.3 Hz, $^3J_{39,40cis}$ = 10.5 Hz, $^3J_{39,38}$ = 5.0 Hz, 1 H, 39-H), 6.13 (ddt, $^3J_{42,43trans}$ = 17.2 Hz, $^3J_{42,43cis}$ = 10.5 Hz, $^3J_{42,41}$ = 5.0 Hz, 1 H, 42-H), 6.23 (d, $^3J_{14,NHb}$ = 8.5 Hz, 1 H, 14-H), 6.61 (d, $^3J_{NHa,1}$ = 8.5 Hz, 1 H, NH_a), 6.74 (d, $^3J_{11,12}$ = 8.6 Hz, 1 H, 11-H), 7.10 (dd, $^3J_{12,11}$ = 8.3 Hz, $^4J_{12,8}$ = 2.0 Hz, 1 H, 12-H), 7.16 (d, $^4J_{22,20}$ = 2.2 Hz, 1 H, 22-H), 7.27 (dd, $^3J_{20,19}$ = 9.0 Hz, $^4J_{20,22}$ = 2.5 Hz, 20-H), 7.43 (d, $^4J_{8,12}$ = 2.0 Hz, 1 H, 8-H), 7.54 (d, $^3J_{NHb,14}$ = 8.5 Hz, 1 H, NH_b), 7.77 (d, $^3J_{25,24}$ = 8.8 Hz, 1 H, 25-H), 7.87 (d, $^3J_{19,20}$ = 9.0 Hz, 1 H, 19-H), 8.03 (dd, $^3J_{24,25}$ = 8.8 Hz, $^5J_{24,17}$ = 1.8 Hz, 1 H, 24-H), 8.57 (s, 1 H, 17-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 15.5 (q, C-32), 17.9 (q, C-2), 20.0 (q, C-28), 25.8 (t, C-35), 26.5 (t, C-34), 30.4 (q, C-4), 31.5 (t, C-6), 32.3 (t, C-29), 34.4 (t, C-3), 35.3 (t, C-36), 45.3 (d, C-1), 56.3 (d, C-5), 57.5 (d, C-14), 69.0 (t, C-41), 69.7 (t, C-38), 71.9 (d, C-27), 106.9 (d, C-22), 112.1 (s, C-9), 113.5 (d, C-11), 117.7 (t, C-40), 118.3 (t, C-43), 120.3 (d, C-20), 125.0 (d, C-24), 125.7 (d, C-33), 127.4 (d, C-25), 128.7 (d, C-12), 129.2, 130.4 (2 s, C-16, C-18), 131.6 (d, C-19), 132.4, 132.5, 132.5 (3 d, C-17, C-39, C-42), 133.7, 133.8 (d, C-8, s, C-7), 134.0, 138.0 (2 s, C-23, C-31), 153.7 (s, C-10), 159.5 (s, C-21), 166.4, 169.5, 172.9, 174.0 (4 s, C-3, C-13, C-26, C-37), 190.4 (s, C-15).

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.10 (d, $^3J_{28,27}$ = 6.8 Hz, 3 H, 28-H), 1.18 (d, $^3J_{2,1}$ = 6.5 Hz, 3 H, 2-H), 2.98 (s, 3 H, 4-H), 6.71 (d, $^3J_{11,12}$ = 8.5 Hz, 1 H, 11-H), 7.03 (dd, $^3J_{12,11}$ = 8.5 Hz, $^4J_{12,8}$ = 2.3 Hz, 1 H, 12-H), 7.76 (d, $^3J_{25,24}$ = 8.5 Hz, 1 H, 25-H), 7.87 (m, 1 H, 19-H), 7.99 (dd, $^3J_{24,25}$ = 8.5 Hz, $^5J_{24,17}$ = 1.8 Hz, 1 H, 24-H), 8.54 (s, 1 H, 17-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 15.7 (q, C-32), 17.4 (q, C-2), 26.4 (t, C-30), 69.7 (t, C-38), 106.9 (d, C-22), 127.2 (d, C-25), 174.7 (s, C-3, C-13, C-26, C-37).

$[\alpha]_D^{20}$ = +15.1 (c=0.5, CHCl_3)

HRMS (ESI): $\text{C}_{43}\text{H}_{51}\text{BrN}_3\text{O}_8^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet: 816.2854 gefunden: 816.2859

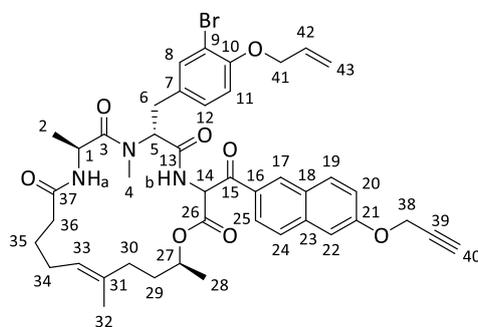
(6*R*,9*S*,19*S*,15*E*)-3-(6-Propargyloxy-2-naphthoyl)-6-(4-allyloxy-3-bromobenzyl)-7,9,16,19-tetramethyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclononadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (93c)

Gemäß AAV 12 wurden 92.2 mg (152 μmol) Macrocyclus **81a** in 1.1 mL abs. THF gelöst und mit 109 μL (775 μmol) DIPA in 2.3 mL abs. THF, 480 μL (760 μmol) *n*-BuLi und 63.9 mg (304 μmol) Naphthyl-Derivat **91** in 0.6 mL abs. THF umgesetzt. Nach 5 h wurde die Reaktionslösung wässrig aufgearbeitet und säulenchromatographisch gereinigt (C18, 4 g, MeCN 0-100 %). Das Diastereomergemisch **92c** wurde anschließend direkt in die nächste Stufe eingesetzt.

Gemäß AAV 13 wurde das Aldol-Produkt **92c** in 1.8 mL abs. DCM gelöst und mit 46.3 mg (109 μmol) DMP versetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (C18, 4 g, MeCN 0-100 %) konnten 22.4 mg (27.4 μmol , 30 % d. Th.) des Ketons **93c** als farbloses Öl erhalten werden. Die Diastereomere wurden in einem Verhältnis von 86:14 (in CDCl_3) gebildet.

R_f = 0.38 (DCM/Et₂O 7:3), 0.14 (PE/EE 1:1)

LC-MS: Luna (0.6 mL/min, 254 nm) MeCN/H₂O + 1 % HCO₂H 10:90-100:0 in 8 min, $t_R(\text{D1})$ = 13.84 min, $t_R(\text{D2})$ = 13.57



93c

Hauptdiastereomer

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.21 (d, $^3J_{28,27}$ = 6.4 Hz, 3 H, 28-H), 1.34 (d, $^3J_{2,1}$ = 6.6 Hz, 3 H, 2-H), 1.37-1.61 (sh, 4 H, 29-H, 34-H), 1.44 (s, 3 H, 32-H), 1.68 (m, 2 H, 35-H), 2.00 (m, 2 H, 30-H), 2.20 (t, $^3J_{36,35}$ = 6.6 Hz, 2 H, 36-H), 2.60 (t, $^4J_{40,38}$ = 2.2 Hz, 1 H, 40-H), 2.85 (dd, $^2J_{6a,6b}$ = 14.2 Hz, $^3J_{6a,5}$ = 7.3 Hz, 1 H, 6-H_a), 3.00 (s, 3 H, 4-H), 3.31 (dd, $^2J_{6b,6a}$ = 14.2 Hz, $^3J_{6b,5}$ = 8.8 Hz, 1 H, 6-H_b), 4.52 (d, $^3J_{41,42}$ = 4.9 Hz, 2 H, 41-H), 4.81 (t, $^3J_{33,34}$ = 6.4 Hz, 1 H, 33-H), 4.86 (d, $^4J_{38,40}$ = 2.2 Hz, 2 H, 38-H), 4.87 (qd, $^3J_{27,28}$ = $^3J_{27,29}$ = 6.4 Hz, 1 H, 27-H), 5.00 (dq, $^3J_{1,\text{NH}_a}$ = $^3J_{1,2}$ = 6.6 Hz, 1 H, 1-H), 5.28 (ddt, $^3J_{43\text{cis},42}$ = 10.5 Hz, $^2J_{43\text{cis},43\text{trans}}$ = $^4J_{43\text{cis},41}$ = 1.2 Hz, 1 H, 43-H_{cis}), 5.44 (ddt, $^3J_{43\text{trans},32}$ = 17.4 Hz, $^2J_{43\text{trans},43\text{cis}}$ = $^4J_{43\text{trans},41}$ = 1.4 Hz, 1 H, 43-H_{trans}), 5.49 (m, 1 H, 5-H), 6.02 (ddt, $^3J_{42,43\text{trans}}$ = 17.4 Hz, $^3J_{42,43\text{cis}}$ = 10.8 Hz, $^3J_{42,41}$ = 5.4 Hz, 1 H, 42-H), 6.24 (d, $^3J_{14,\text{NH}_b}$ = 8.6 Hz, 1 H, 14-H), 6.59 (d, $^3J_{\text{NH}_a,1}$ = 8.0 Hz, 1 H, NH_a), 6.75 (d, $^3J_{11,12}$ = 8.3 Hz, 1 H, 11-H), 7.10 (dd, $^3J_{12,11}$ = 8.3 Hz, $^4J_{12,8}$ = 2.0 Hz, 1 H, 12-H), 7.28-7.32 (sh, 2 H, 20-H, 22-H),

7.43 (d, $^4J_{8,12} = 2.2$ Hz, 1 H, 8-H), 7.54 (d, $^3J_{\text{NHb},14} = 8.6$ Hz, 1 H, NH_b), 7.81 (d, $^3J_{25,24} = 8.6$ Hz, 1 H, 25-H), 7.89 (d, $^3J_{19,20} = 9.8$ Hz, 1 H, 19-H), 8.05 (d, $^3J_{24,25} = 8.5$ Hz, 1 H, 24-H), 8.58 (s, 1 H, 17-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.5$ (q, C-32), 17.9 (q, C-2), 20.0 (q, C-28), 25.8 (t, C-35), 26.5 (t, C-30), 30.4 (q, C-4), 31.5 (t, C-6), 32.4 (t, C-29), 34.5 (t, C-34), 35.3 (t, C-36), 45.3 (d, C-1), 56.0 (t, C-38), 56.3 (d, C-5), 57.5 (d, C-14), 69.7 (t, C-41), 72.0 (d, C-27), 76.2 (d, C-40), 77.8 (s, C-39), 107.4 (d, C-22), 112.2 (s, C-9), 113.5 (d, C-11), 117.7 (t, C-43), 120.1 (d, C-20), 125.1 (d, C-24), 125.7 (d, C-33), 127.6 (d, C-25), 127.9 (s, C-23), 128.8 (d, C-12), 129.6, 130.4 (2 s, C-16, C-18), 131.7 (d, C-19), 132.3, 132.6 (2 d, 17-H, 42-H), 133.7, 133.8 (d, s, C-8, C-7), 137.7 (s, C-31), 153.7 (s, C-10), 158.3 (s, C-21), 166.4, 169.5, 172.9, 174.0 (4 s, C-3, C-13, C-26, C-37), 190.4 (s, C-15).

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale)

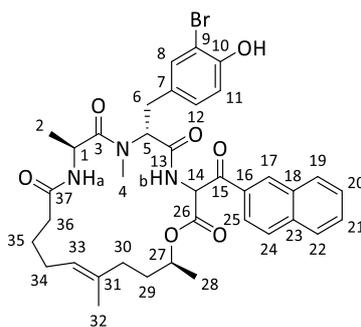
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.44$ (s, 3 H, 32-H), 2.20 (t, $^3J_{36,35} = 6.8$ Hz, 2 H, 36-H), 2.98 (s, 3 H, 4-H), 6.06 (m, 1 H, 42-H).

HRMS (ESI): $\text{C}_{43}\text{H}_{49}\text{BrN}_3\text{O}_8^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet: 814.2698 gefunden: 814.2723

(6*R*,9*S*,19*S*,15*E*)-3-(2-Naphthoyl)-6-(3-bromo-4-hydroxybenzyl)-7,9,16,19-tetramethyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclononadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (94a)

Gemäß AAV 5b wurden 15.3 mg (20.1 μmol) Macrocyclus **93a** mit 0.7 mg (4.02 μmol) Chinolin-2-Carbonsäure und 1.7 mg (4.02 μmol) $\text{CpRu}(\text{MeCN})_3\text{PF}_6$ in 0.3 mL abs. MeOH umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (C18, 4 g, MeCN 0-100 %) konnten 10.1 mg (14.0 μmol , 70 % d. Th.) des entschützten Macrocyclus **94a** als weißer Schaum isoliert werden. Die Diastereomere wurden in einem Verhältnis von 86:14 (in CDCl_3) gebildet.

LC-MS: Luna (0.6 mL/min, 277 nm) MeCN/ H_2O + 1 % HCO_2H 10:90-100:0 in 8 min, $t_{\text{R}} = 12.95$ min



94a

Hauptdiastereomer

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.21$ (d, $^3J_{28,27} = 6.3$ Hz, 3 H, 28-H), 1.35 (d, $^3J_{2,1} = 6.3$ Hz, 3 H, 2-H), 1.44 (s, 3 H, 32-H), 1.50 (m, 2 H, 29-H), 1.62-1.75 (sh, 4 H, 35-H,), 2.00 (m, 2 H, 30-H, 34-H), 2.20 (m, 2 H, 36-H), 2.85 (dd, $^2J_{6a,6b} = 14.2$ Hz, $^3J_{6a,5} = 7.0$ Hz, 1 H, 6-H_a), 3.00 (s, 3 H, 4-H), 3.31 (dd, $^2J_{6b,6b} = 14.2$ Hz, $^3J_{6b,5} = 8.5$ Hz, 1 H, 6-H_b), 4.81 (t, $^3J_{33,34} = 6.6$ Hz, 1 H, 33-H), 4.87 (qd, $^3J_{27,28} = ^3J_{27,29} = 6.7$ Hz, 1 H, 27-H), 5.01 (qd, $^3J_{1,2} = ^3J_{1,\text{NH}_a} = 6.6$ Hz, 1 H, 1-H), 5.49 (dd, $^3J_{5,6a} = ^3J_{5,6b} = 8.2$ Hz, 1 H, 5-H), 5.64 (bs, 1 H, OH), 6.28 (d, $^3J_{14,\text{NH}_b} = 8.5$ Hz, 1 H, 14-H), 6.60 (d, $^3J_{\text{NH}_a,1} = 8.2$ Hz, 1 H, NH_a), 6.89 (d, $^3J_{11,12} = 8.5$ Hz, 1 H, 11-H), 7.09 (dd, $^3J_{12,11} = 8.2$ Hz,

$^4J_{12,8} = 1.9$ Hz, 1 H, 12-H), 7.34 (d, $^4J_{8,12} = 1.6$ Hz, 1 H, 8-H), 7.57 (d, $^3J_{\text{NHb},14} = 8.8$ Hz, 1 H, NHb), 7.60 (m, 1 H, 21-H), 7.66 (m, 1 H, 20-H), 7.88-7.96 (sh, 2 H, 19-H, 25-H), 7.98 (d, $^3J_{19,20} = 7.9$ Hz, 1 H, 22-H), 8.07 (dd, $^3J_{24,25} = 8.5$ Hz, $^5J_{24,17} = 1.6$ Hz, 1 H, 24-H), 8.67 (s, 1 H, 17-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.5$ (q, C-32), 17.9 (q, C-2), 20.0 (q, C-28), 25.8 (t, C-35), 26.5 (t, C-34), 30.4 (q, C-4), 31.5 (t, C-6), 32.3 (t, C-29), 34.5 (t, C-30), 35.3 (t, C-36), 45.3 (d, C-1), 56.3 (d, C-5), 57.6 (d, C-14), 72.1 (d, C-27), 110.1 (s, C-9), 116.1 (d, C-11), 124.2 (d, C-24), 125.7 (d, C-33), 127.2 (d, C-21), 127.8 (d, C-19), 128.8 (2 d, C-12, C-25), 129.5 (d, C-20), 129.7 (d, C-22), 129.9, 130.2 (2 s, C-18, C-23), 132.3 (2 d, C-8, C-17), 132.6, 133.7 (2 s, C-7, C-16), 136.2 (s, C-31), 151.2 (s, C-10), 166.3, 169.5, 173.0, 174.0 (4 s, C-3, C-13, C-26, C-37), 190.8 (s, C-15).

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.10$ (d, $^3J_{28,27} = 7.0$ Hz, 3 H, 28-H), 1.18 (d, $^3J_{2,1} = 6.3$ Hz, 3 H, 2-H), 3.00 (s, 3 H, 4-H), 3.37 (dd, $^2J_{6b,6a} = 15.5$ Hz, $^3J_{6b,5} = 5.7$ Hz, 1 H, 6-H_b), 5.11 (t, $^3J_{33,34} = 6.6$ Hz, 1 H, 33-H), 5.63 (m, 1 H, 5-H), 6.12 (d, $^3J_{14,\text{NHb}} = 7.0$ Hz, 1 H, 14-H), 6.41 (d, $^3J_{\text{NHa},1} = 6.9$ Hz, 1 H, NH_a), 6.85 (d, $^3J_{11,12} = 8.5$ Hz, 1 H, 11-H), 7.01 (dd, $^3J_{12,11} = 8.5$ Hz, $^4J_{12,8} = 1.9$ Hz, 1 H, 12-H), 7.32 (m, 1 H, 8-H), 7.50 (d, $^3J_{\text{NHb},14} = 8.2$ Hz, 1 H, NH_b), 8.02 (m, 1 H, 24-H), 8.61 (s, 1 H, 17-H).

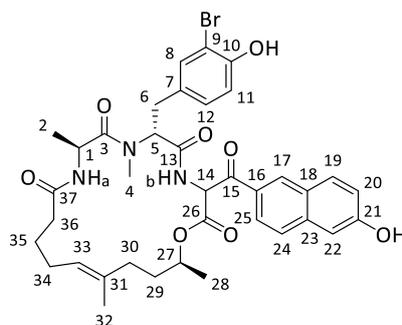
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.7$ (q, C-32), 17.6 (q, C-2), 19.8 (q, C-28), 24.4 (t, C-35), 26.4 (t, C-34), 30.9 (q, C-4), 33.6 (t, C-29), 35.0 (t, C-30), 35.1 (t, C-36), 45.6 (d, C-1), 56.8 (d, C-5), 59.4 (d, C-14), 73.3 (d, C-27), 110.3 (s, C-9), 116.0 (d, C-11), 125.0 (d, C-33), 127.0 (d, C-21), 128.6 (2 d, C-12, C-25), 129.0 (d, C-20), 151.9 (s, C-10).

HRMS (ESI): $\text{C}_{37}\text{H}_{43}\text{BrN}_3\text{O}_7^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet: 720.2279 gefunden: 720.2285

(6*R*,9*S*,19*S*,15*E*)-6-(3-Bromo-4-hydroxybenzyl)-3-(6-hydroxy-2-naphthoyl)-7,9,16,19-tetramethyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclonadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (94b)

Gemäß AAV 5b wurden 22.5 mg (27.5 μmol) Macrocyclus **93b** mit 1.0 mg (5.50 μmol) Chinolin-2-carbonsäure und 2.4 mg (5.5 μmol) $\text{CpRu}(\text{MeCN})_3\text{PF}_6$ in 0.4 mL abs. MeOH umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (C18, 4 g, MeCN 0-100 %) konnten 11.6 mg (15.7 μmol , 57 % d. Th.) des entschützten Macrocyclus **94b** als weißer Schaum isoliert werden. Die Diastereomere wurden in einem Verhältnis von 89:11 gebildet.

LC-MS: Luna (0.6 mL/min, 254 nm) MeCN/ H_2O + 1 % HCO_2H 10:90-100:0 in 8 min, $t_{\text{R}} = 11.48$ min



94b

Hauptdiastereomer

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.20 (d, ³J_{28,27} = 6.1 Hz, 3 H, 28-H), 1.37 (d, ³J_{2,1} = 6.3 Hz, 3 H, 2-H), 1.30-1.65 (sh, 4 H, 29-H, 34-H), 1.44 (s, 3 H, 32-H), 1.69 (m, 2 H, 35-H), 2.00 (m, 2 H, 30-H), 2.24 (t, ³J_{30,29} = 7.7 Hz, 2 H, 36-H), 2.84 (dd, ²J_{6a,6b} = 14.2 Hz, ³J_{6a,5} = 7.1 Hz, 1 H, 6-H_a), 3.03 (s, 3 H, 4-H), 3.35 (dd, ²J_{6b,6b} = 14.2 Hz, ³J_{6b,5} = 8.6 Hz, 1 H, 6-H_b), 4.81 (t, ³J_{33,34} = 7.3 Hz, 1 H, 33-H), 4.85 (m, 1 H, 27-H), 5.05 (m, 1 H, 1-H), 5.51 (dd, ³J_{5,6a} = 7.4 Hz, ³J_{5,6b} = 8.3 Hz, 1 H, 5-H), 6.05 (m, 1 H, OH), 6.21 (d, ³J_{14,NHb} = 8.6 Hz, 1 H, 14-H), 6.73 (d, ³J_{NHa,1} = 8.6 Hz, 1 H, NH_a), 6.82 (d, ³J_{11,12} = 8.3 Hz, 1 H, 11-H), 7.01 (dd, ³J_{12,11} = 8.3 Hz, ⁴J_{12,8} = 2.0 Hz, 1 H, 12-H), 7.17-7.23 (sh, 2 H, 20-H, 22-H), 7.35 (d, ⁴J_{8,12} = 1.7 Hz, 1 H, 8-H), 7.53 (d, ³J_{NHb,14} = 8.6 Hz, 1 H, NH_b), 7.60 (d, ³J_{25,24} = 8.8 Hz, 1 H, 25-H), 7.69 (d, ³J_{19,20} = 9.3 Hz, 1 H, 19-H), 7.88 (dd, ³J_{24,25} = 8.8 Hz, ⁵J_{24,17} = 1.5 Hz, 1 H, 24-H), 8.41 (s, 1 H, 17-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 15.5 (q, C-32), 17.8 (q, C-2), 20.0 (q, C-28), 25.8 (t, C-35), 26.5 (t, C-30), 30.5 (q, C-4), 31.6 (t, C-6), 32.3, 34.5 (2 t, C-29, C-34), 35.3 (t, C-36), 45.4 (d, C-1), 56.6 (d, C-5), 57.4 (d, C-14), 72.0 (d, C-27), 109.6 (d, C-22), 110.1 (s, C-9), 116.2 (d, C-11), 119.5 (d, C-20), 124.8 (d, C-24), 125.6 (d, C-33), 126.9 (d, C-25), 127.1 (s, C-7, C-18, C-23), 128.7 (d, C-12), 129.5, 129.9 (2 s, C-16, C-18), 132.0 (d, C-19), 132.5, 132.6 (2 d, C-8, C-17), 133.8 (s, C-7, C-18, C-23), 138.2 (s, C-31), 151.4 (s, C-10), 157.8 (s, C-21), 166.4, 169.6, 173.6, 174.2 (4 s, C-3, C-13, C-26, C-37), 190.4 (s, C-15).

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.15 (d, ³J_{28,27} = 6.1 Hz, 3 H, 28-H), 6.87 (d, ³J_{11,12} = 8.6 Hz, 1 H, 11-H), 7.29 (d, ⁴J_{8,12} = 2.0 Hz, 1 H, 8-H), 7.45 (d, ³J_{NHb,14} = 8.6 Hz, 1 H, NH_b), 8.39 (s, 1 H, 17-H).

[α]_D²⁰ = +23.5 (c=1.0, CHCl₃)

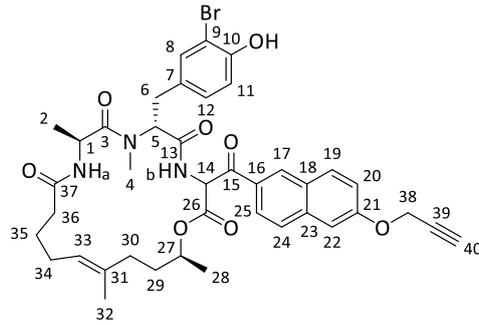
HRMS (ESI): C₃₇H₄₃BrN₃O₈⁺ [M+H]⁺ berechnet: 736.2228 gefunden: 736.2248

(6*R*,9*S*,19*S*,15*E*)-3-(6-Propargyloxy-2-naphthoyl)-6-(4-hydroxy-3-bromobenzyl)-7,9,16,19-tetramethyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclononadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (94c)

Gemäß AAV 5b wurden 18.8 mg (23.0 μmol) geschützter Macrocyclus **93c** in 1.4 mL abs. MeOH gelöst und mit 0.1 mg (0.46 μmol) Chinolin-2-carbonsäure und 0.2 mg (0.46 μmol) CpRu(MeCN)₃PF₆ umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (DCM/Et₂O 7:3) konnten 5.0 mg (6.47 μmol, 28 % d. Th.) des allylentschützten Macrocyclus **94c** als weißer Schaum isoliert werden. Außerdem konnten 2.6 mg (3.20 μmol, 14 %) Edukt **93c** zurückgewonnen werden.

R_f = 0.26 (DCM/Et₂O 7:3), 0.07 (PE/EE 1:1)

Experimenteller Teil



94c

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.21 (d, ³J_{28,27} = 6.4 Hz, 3 H, 28-H), 1.35 (d, ³J_{2,1} = 6.6 Hz, 3 H, 2-H), 1.37-1.64 (sh, 4 H, 29-H, 34-H), 1.44 (s, 3 H, 32-H), 1.67 (m, 2 H, 35-H), 2.00 (m, 2 H, 30-H), 2.20 (m, 2 H, 36-H), 2.60 (t, ⁴J_{40,38} = 2.2 Hz, 1 H, 40-H), 2.85 (dd, ²J_{6a,6b} = 14.4 Hz, ³J_{6a,5} = 7.3 Hz, 1 H, 6-H_a), 3.00 (s, 3 H, 4-H), 3.31 (dd, ²J_{6b,6a} = 14.2 Hz, ³J_{6b,5} = 8.6 Hz, 1 H, 6-H_b), 4.81 (t, ³J_{33,34} = 7.3 Hz, 1 H, 33-H), 4.87 (d, ⁴J_{38,40} = 2.4 Hz, 2 H, 38-H), 4.87 (m, 1 H, 27-H), 5.01 (dq, ³J_{1,NH_a} = 8.1 Hz, ³J_{1,2} = 6.6 Hz, 1 H, 1-H), 5.49 (dd, ³J_{5,6b} = 8.3 Hz, ³J_{5,6a} = 7.3 Hz, 1 H, 5-H), 5.49 (bs, 1 H, OH), 6.24 (d, ³J_{14,NH_b} = 8.3 Hz, 1 H, 14-H), 6.58 (d, ³J_{NH_a,1} = 8.3 Hz, 1 H, NH_a), 6.90 (d, ³J_{11,12} = 8.3 Hz, 1 H, 11-H), 7.09 (dd, ³J_{12,11} = 8.3 Hz, ⁴J_{12,8} = 2.0 Hz, 1 H, 12-H), 7.28-7.32 (sh, 2 H, 20-H, 22-H), 7.34 (d, ⁴J_{8,12} = 2.0 Hz, 1 H, 8-H), 7.54 (d, ³J_{NH_b,14} = 8.6 Hz, 1 H, NH_b), 7.82 (d, ³J_{25,24} = 8.5 Hz, 1 H, 25-H), 7.90 (d, ³J_{19,20} = 9.8 Hz, 1 H, 19-H), 8.06 (dd, ³J_{24,25} = 8.6 Hz, ⁴J_{24,22} = 1.7 Hz, 1 H, 24-H), 8.60 (s, 1 H, 17-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 15.5 (q, C-32), 17.9 (q, C-2), 20.0 (q, C-28), 25.8 (t, C-35), 26.6 (t, C-30), 30.4 (q, C-4), 31.6 (t, C-6), 32.4 (t, C-29), 34.5 (t, C-34), 35.4 (t, C-36), 45.3 (d, C-1), 56.0 (t, C-38), 56.3 (d, C-5), 57.6 (d, C-14), 72.0 (d, C-27), 76.2 (d, C-40), 77.8 (s, C-39), 107.4 (d, C-22), 110.1 (s, C-9), 116.1 (d, C-11), 120.1 (d, C-20), 125.1 (d, C-24), 125.7 (d, C-33), 127.6 (d, C-25), 127.9 (s, C-23), 129.6 (s, C-16, C-18), 129.8 (d, C-12), 130.1 (s, C-16, C-18), 131.7 (d, C-19), 132.3, 132.3 (2 d, C-8, C-17), 133.7 (s, C-7), 137.8 (s, C-31), 151.1 (s, C-10), 158.4 (s, C-21), 166.4, 169.5, 172.9, 174.0 (4 s, C-3, C-13, C-26, C-37), 190.4 (s, C-15).

[α]_D²⁰ = +27.2 (c=0.5, CHCl₃)

HRMS (ESI): C₄₀H₄₅BrN₃O₈⁺ [M+H]⁺

berechnet: 774.2385

gefunden: 774.2409

Literatur

- [1] Bundesministerium für Gesundheit, Online-Quelle: www.bundesgesundheitsministerium.de (Juni 2019).
- [2] International Agency for Research on Cancer, Online-Quelle: www.iarc.fr (Juni 2019).
- [3] Krebsinformationsdienst, Online-Quelle: www.krebsinformationsdienst.de (Juni 2019).
- [4] Newman, Cragg, *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 629-661.
- [5] Wani, Taylor, Wall, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 9, 2325-2327.
- [6] Rowinsky, Donehower, *J. Nat. Canc. Inst.* **1991**, *83*, 1778-1781.
- [7] Wenzel, Müller, *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 1211-1224.
- [8] Gerth, Pradella, Perlova, Beyer, Müller, *J. Biotech.* **2003**, *106*, 233-253.
- [9] Iizuka, Fudou, Jojima, Ogawa, Yamanaka, Inukal, Ojika, *J. Antibiot.* **2006**, *59*, 385-391.
- [10] Sumiya, Shimogawa, Sasaki, Tsutsumi, Yoshita, Ojika, Suenaga, Uesugi, *ACS Chem. Biol.* **2011**, *6*, 425-431.
- [11] Karmann, Schultz, Herrmann, Müller, Kazmaier, *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 4585-4590; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4502-4507.
- [12] Lisa Karmann, *Dissertation*, Universität des Saarlandes, Saarbrücken **2015**.
- [13] Thaxter, *Contributions from the cryptogamic laboratory of Harvard University XVI-II* **1892**, *Gaz. 14*, 389-406.
- [14] Dworkin, *Microbiol. Rev.* **1996**, 70-102.
- [15] Thaxter, *Contributions from the cryptogamic laboratory of Harvard University XXXIX* **1897**, *Gaz. 6*, 395-411.
- [16] Reichenbach, *J. Industr. Micobiol. and Biotechn.* **2001**, *27*, 149-156.
- [17] Shimkets, *Microbiol. Rev.* **1990**, 473-501.
- [18] Iizuka, Jojima, Fudou, Yamanaka, *Microbiol. Lett.* **1998**, *169*, 317-322.
- [19] Kühlwein, *Archiv für Mikrobiologie* **1953**, *19*, 365-371.
- [20] Kaiser, *Nature Reviews Microbiology* **2003**, *1*, 45-54.
- [21] Hodgkin, Kaiser, *Mol. Gen. Genet.* **1979**, *171*, 167-176.
- [22] Reichenbach, Gerth, Irschik, Kunze, Höfle, *TIBTECH* **1988**, *6*, 115-121.
- [23] Rosenberg, Keller, Dworkin, *J. Bacteriol.* **1977**, *129*, 2, 770-777.
- [24] Roper, Marshall, *Microb. Ecol.* **1977**, *3*, 167-171.
- [25] Yamamoto et al., *Bull. Jpn. Soc. Sci Fish* **1982**, *48*, 1433-1439.
- [26] Zhang, Li, Wu, Zhang, Gong, Qiu, Zhang, *Appl. Environ. Microbiol.* **2005**, 3331-3336.
- [27] Oxford, *J. J. Bacteriol.* **1947**, *53*, 129-138.
- [28] Katzenberger, Kausche *Science Nat.* **1956**, *44*.
- [29] Norén, Raper, *J. Bacteriol.* **1962**, *84*, 157-162.

- [30] Ringel, Greenough, Roemer, Connor, Gutt, Blair, Kanter, Strandtmann, *J. Antibiot* **1977**, *30*, 371-375.
- [31] Connor, Greenough, Strandtmann, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3664-3669.
- [32] Schummer, Irschik, Reichenbach, Höfle, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 183-189.
- [33] Reichenbach, Höfle, *Biotech. Adv.* **1993**, *11*, 219-277.
- [34] Sasse, Böhlendorf, Hermann, Kunze, Forche, Steinmetz, Höfle, Reichenbach, *J. Antibiot* **1999**, *52*, 721-729.
- [35] Jansen, Washausen, Kunze, Reichenbach, Höfle, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1085-1089.
- [36] Fletcher, Mullins, *Nature* **2010**, *463*, 485-492.
- [37] Aktories et al., *Allg. u. spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 10. Auflage, 1124f.
- [38] Grzanka, Gagat, Izdebska, *Acta Histochemica* **2013**, *115*, 775-782.
- [39] Moser, Rüdiger, Förster, v. Blume, Yu, Kuster, Kazmaier, Vollmar, Zahler, *Nature Scientific Reports* **2017**, *7*, 16407.
- [40] Dustin, *Microtubules* **1984**, 2. Auflage, Springer-Verlag.
- [41] Koszka, *Chemie in unserer Zeit* **1986**, *1*, 19-26.
- [42] Jordan, Wilson, *Nature Reviews Cancer* **2004**, *4*, 253-265.
- [43] Sasse, Steinmetz, Höfle, Reichenbach, *J. Antibiot* **1992**, *46*, 741-748.
- [44] Gronewold, Sasse, Lünsdorf, Reichenbach, *Cell Tissue Res.* **1999**, *295*, 121-129.
- [45] Jansen, Steinmetz, Sasse, Schubert, Hagelüken, Albrecht, Müller, *Tetr. Lett.* **2008**, 5796-5799.
- [46] Gerth, Bedorf, Höfle, Irschik, Reichenbach, *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 560-563.
- [47] Höfle, Bedorf, Steinmetz, Schomburg, Gerth, Reichenbach, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1671-1673; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 1567-1569.
- [48] Gerth et al., *J. Antibiot.* **2000**, *54*, 144-148.
- [49] Bollag, McQueney, Zhu, Hensens, Koupal, Liesch, Goetz, Lazarides, Woods, *Cancer Research* **1995**, *55*, 2325-2333.
- [50] HZI, *Epothilone – A new cancer agent from the HZI*, Online-Quelle: www.helmholtz-hzi.de (Juni 2019).
- [51] Balog, Meng, Kamenecka, Bertinato, Su, Sorensen, Danishefsky, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2976-2978; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2801-2803.
- [52] Nicolaou, He, Vourloumis, Vallberg, Yang, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2554-2556; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2399-2401.
- [53] Schinzer, Bauer, Böhm, Limberg, Cordes, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2483-2491.
- [54] Forli, *Curr Top Med Chem.* **2014**, *14*, 2312-2321.
- [55] Manetti, Forli, Maccari, Corelli, Botta, *IL Farmaco* **2003**, *58*, 357-361.
- [56] Nicolaou, Roschangar, Vouloumis, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2120-2153; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2014-2045.
- [57] Kavallaris, *Nature Reviews Cancer* **2010**, *10*, 194-204.
- [58] Goodin, Kane, Rubin, *J. Clinical Oncology* **2004**, *22*, 2015-2025.

- [59] Pivot, Villanueva, Chaigneau, Nguyen, Demarchi, Maurina, Stein, Borg, *Expert Opin. Investig. Drugs* **2008**, *17*, 593-599.
- [60] European Medicines Agency (EMA) **2009**, Dok. Ref. EMEA/316917/2009
- [61] Aktories, *Allg. u. spezielle Pharmakologie und Toxikologie* **2017**, 12. Auflage, 856.
- [62] Sasse, Steinmetz, Heil, Höfle, Reichenbach, *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 879-885.
- [63] Höfle, Glaser, Leibold, Karama, Sasse, Steinmetz, *Pure Appl. Chem.* **2003**, *75*, 167-178.
- [64] Steinmetz, Glaser, Herdtweck, Sasse, Reichenbach, Höfle, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *116*, 4996-5000.
- [65] Kaur, Hollingshead, Holbeck, Schauer-Vukasinovic, Camalier, Dömling, Agarwal, *Biochem. J.* **2006**, *396*, 235-242.
- [66] Khalil, Sasse, Lünsdorf, Elnakady, Reichenbach, *ChemBioChem* **2006**, *7*, 678-683.
- [67] Höfle, Leibold, Steinmetz, Patent: DE10008089A1, **2001**.
- [68] Neri, Fossati, Zanda, *ChemMedChem* **2006**, *1*, 175-180.
- [69] Dömling, Beck, Eichelberger, Skamuri, Menon, Chen, Lu, Wessjohann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7235-7239.
- [70] Peltier et al., *Nat. Chem. Biol.* **2007**, *3*, 87-88.
- [71] Pando, Dörner, Preusentanz, Denkert, Porzel, Richter, Wessjohann, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5567-5569.
- [72] Wipf, Wang, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1605-1607.
- [73] Patterson, Peltier, Sasse, Ellman, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9534-9541.
- [74] Sandmann, Sasse, Müller, *Chem. Biol.* **2004**, *11*, 1071-1079.
- [75] Ullrich, Herrmann, Müller, Kazmaier, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 6367-6378.
- [76] Jens Burkhart, *Dissertation*, Universität des Saarlandes, Saarbrücken **2011**.
- [77] Herrmann, Elnakady, Wiedmann, Ullrich, Rohde, Kazmaier, Vollmar, Müller, *Plos One* **2012**, *7*, 5, e37416.
- [78] Kunze, Jansen, Sasse, Höfle, Reichenbach, *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 1262-1266.
- [79] Jansen, Kunze, Reichenbach, Höfle, *Liebigs Ann.* **1996**, 285-290.
- [80] Eggert, Diestel, Sasse, Jansen, Kunze, Kalesse, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6578-6582, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6478-6482.
- [81] Sasse, Kunze, Gronewold, Reichenbach, *J. Nat. Cancer Inst.* **1998**, *90*, 1559-1563.
- [82] Holzinger, Lütz-Meindl, *Cell Mot. Cytosk.* **2001**, *48*, 87-95.
- [83] Herrmann, Hüttel, Müller, *ChemBioChem* **2013**, *14*, 1573-1580.
- [84] Rachid, Krug, Kunze, Kochems, Scharfe, Zabriskie, Blöcker, Müller, *Chem. & Biol.* **2006**, *14*, 667-681.
- [85] Waldmann, Hu, Renner, Menninger, Tannert, Oda, Arndt, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6573-6577; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6473-6477.
- [86] Schmauder, Sibley, Sept, Maier, *Chemistry* **2010**, *16*, 4328-4336.
- [87] Zhdanko, Schmauder, Ma, Sibley, Sept, Sasse, Maier, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13349-13357.

- [88] Becker, Kazmaier, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2591-2602.
- [89] Dominik Becker, *Dissertation*, Universität des Saarlandes, Saarbrücken **2014**.
- [90] Crews, Manes, Boehler, *Tetr. Lett.* **1986**, 27, 2797-2800.
- [91] Zabriskie, Klocke, Ireland, Marcus, Molinski, Faulkner, Xu, Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 3123-3124.
- [92] Schmidt, Siegel, Mundinger, *Tetr. Lett.* **1988**, 29, 1269-1270.
- [93] Kato, Hamada, Shioiri, *Tetr. Lett.* **1988**, 29, 6465-6466.
- [94] Crieco, Hon, Perez-Medrano, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1631-1633.
- [95] Cioca, Kitano, *Cell. Mol. Life Sci.* **2002**, 59, 1377-1387.
- [96] Bubb, Senderowicz, Sausville, Duncan, Korn, *J. Biol. Chem.* **1994**, 269, 14869-14871.
- [97] Xie, Forer, *Cell Mot. Cytosk.* **2008**, 65, 876-889.
- [98] Matsuki-Fukushima, Hashimoto, Murakami, Ogata, Fujita-Yoshigaki, Narita, Sugiya, *Arch. Oral. Biol.* **2012**, 57, 567-576.
- [99] Posey, Bierer, *J. Biol. Chem.* **1999**, 274, 4259-4265.
- [100] Fudou, Iizuka, Sato, Ando, Shimba, Yamanaka, *J. Antibiot.* **2001**, 54, 153-156.
- [101] Sun, Tomura, Sato, Iizuka, Fudou, Ojika, *Molecules* **2016**, 21, 59.
- [102] Ohlendorf, Leyers, Krick, Kehraus, Wiese, König, *ChemBioChem* **2008**, 9, 2997-3003.
- [103] Felder, Dreisigacker, Kehraus, Neu, Bierbaum, Wright, Menche, Schäberle, König, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 9319-9324.
- [104] Felder, Kehraus, Neu, Bierbaum, Schäberle, König, *ChemBioChem* **2013**, 14, 1363-1371.
- [105] Tomura, Nagashima, Yamazaki, Iizuka, Fudou, Ojika, *Mar. Drugs* **2017**, 15, 109.
- [106] Gemperlein, Zaburannyi, Garcia, Clair, Müller, *Mar. Drugs* **2018**, 16, 314.
- [107] Ojika, Inukai, Kito, Hirata, Iizuka, Fudou, *Chem. Asian. J.* **2008**, 3, 126-133.
- [108] Dale, Dull, Mosher, *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 9, 2543-2549.
- [109] Harada, Fujii, Hayashi, Suzuki, *Tetr. Lett.* **1996**, 37, 17, 3001-3004.
- [110] Marshall, Shearer, Crooks, *J. Org. Chem. Soc.* **1987**, 52, 1236-1245.
- [111] Inoue, Inaba, Umezawa, Yuasa, Itokawa, Ogura, Komatsu, Hara, Hoshino, *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, 43, 1325-1335.
- [112] Ojima, Yasui, Tohyama, Tokuzumi, Toriihara, Ito, Iwasaki, Tomura, Ojika, Suenaga, *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 9886-9894.
- [113] Panda, Rao, *Synlett* **2004**, 714-716.
- [114] Macville, Schröck, Padilla-Nash, Keck, Ghadimi, Zimonjic, Popescu, Ried, *Cancer Research* **1999**, 59, 141-150.
- [115] Adey, Burton, Kitzman, Hiatt, Lewis, Martin, Qiu, Lee, Shendure, *Nature* **2013**, 500, 207-211.
- [116] Gegenfurtner, Zisis, Danaf, Schrimpf, Kliesmete, Zigenhain, Enard, Kazmaier, Lamb, Vollmar, Zahler, *Cellular and Molecular Life Sciences* **2018**, 75, 4539-4555.
- [117] Johnson, Werthemann, Bartlett, Brocksom, Li, Faulkner, Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 741-743.

- [118] Sarah Kappler, *Masterarbeit*, Universität des Saarlandes, Saarbrücken **2015**.
- [119] Neises, Steglich, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 556-557.
- [120] Schmidt, Langer, *J. Peptide Res.* **1997**, *49*, 67-73.
- [121] Goodreid, Wong, Leung, McCaw, Gray-Owen, Lough, Houry, Batey, *J. Nat. Prod.* **2014**, *77*, 2170-2181.
- [122] Su, Gladstone, Zhang, Sammakia, Patent: PCT/US2013/027200, WO 2013/126617, **2013**, A1, S. 105.
- [123] Coste, Dufour, Pantaloni, Castro, *Tetr. Lett.* **1990**, *31*, 205-208.
- [124] Tanaka, Saburi, Ishibashi, Kitamura, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 11, 1873-1875.
- [125] Andreas Siebert, *Vertiefungsarbeit*, Universität des Saarlandes, Saarbrücken **2018**.
- [126] Qu, Chen, Qang, Chen, Xu, Ye, *Chem. Comm.* **2015**, *51*, 2510-2513.
- [127] Bassou, Chicha, Allam, Monticone, Gangemi, Maric, Viale, Rakib, *J. Het. Chem.* **2019**, *56*, 343-348.
- [128] Subirós-Funosas, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9394-9403.
- [129] Egbewande, Nilsson, White, Coster, Davis, *Bioorg. Med. Lett.* **2017**, *27*, 3185-3189.
- [130] Chu, Ravoo, *Chem. Comm.* **2017**, *53*, 12450-12453.
- [131] ALIOS BIOPHARMA, INC.; Patent: US2015/105341, **2015**, A1, Paragraph [0635].
- [132] Becker, Kazmaier, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2591-2602.
- [133] Becker, Kazmaier, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 4198-4213.
- [134] Bennet et al., Patent: US2013/79383, **2013**, A1, Paragraph [0135-0136].
- [135] Combs et al., *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3774-3789.
- [136] Chen, Shen, Yang, *Tetr. Lett.* **2011**, *52*, 2128-2131.
- [137] Koley, Colón, Savivov, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 18, 4172-4175.
- [138] Fürstner, Funel, Tremblay, Bouchez, Nevado, Waser, Ackerstaff, Stimson, *Chem. Commun.* **2008**, 2873-2875.
- [139] Cynthia Prudel, *Bachelorarbeit*, Universität des Saarlandes, Saarbrücken **2014**.
- [140] Rajput, Martin, Rose, Beko, LeVea, Sharratt, Mazurchuk, Hoffman, Brattain, Wang, *J. of Surgical Research* **2008**, *147*, 276-281.
- [141] Niforou, Anagnostopoulos, Vougas, Kittas, Gorgoulis, Tsangaris, *Cancer Genomics & Proteomics* **2008**, 63-78.
- [142] Mosmann, *J. of Immun. Meth.* **1983**, *65*, 55-63.
- [143] Berridge, Tan, *Arch. of Biochem. and Bioph.* **1993**, *33*, 474-482.