

**Totalsynthese der Argyrine F und G**

**und**

**Synthese des C19-C28 Fragments von Angiolam A**

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

zur Erlangung des Grades

**Doktorin der Naturwissenschaften**

**-Dr. rer. nat.-**

genehmigte Dissertation

von

**Diplom-Chemikerin (FH) Anna-Katharina Girbig**

geboren am 10.01.1983, in Radebeul

**2011**

Referent: Prof. Dr. rer. nat. Markus Kalesse

Koreferent: Prof. Dr. rer. nat. Andreas Kirschning

Tag der Promotion: 29.11.2010

Nicht der Beginn wird belohnt,  
sondern einzig und allein das Durchhalten.

*(Katharina von Siena, Beraterin damaliger Fürstenhäuser, 1347-1380)*

## **Kurzfassung**

Anna-K. Girbig

### **Totalsynthesen von Argyrin F und Argyrin G**

*Schlagworte:* Totalsynthese, Naturstoffsynthese, Peptidkupplung, Myxobakterien, Argyrine, Proteasominhibitor

Die zyklischen Heptapeptide Argyrin G und F wurden aus dem Myxobakterium *archangium gephyra* neben sechs anderen strukturell ähnlichen Argyrinen (A bis H) isoliert.

Wegen ihrer Fähigkeit das Proteasom selektiv zu inhibieren, was zu einer Erhöhung der Proteinsynthese des Cyclinkinase-Inhibitors p27<sup>kip1</sup> führt, ist die Argyrin-Familie besonders interessant. Der Kinase-Inhibitor ist ein Tumorsuppressor und dessen Stabilisierung auf Zellniveau führt zum Absterben von Krebszelllinien menschlichen Ursprungs. Im Gegensatz zu anderen Proteasominhibitoren wie Bortezomib sind Argyrin G und Argyrin F nicht zytotoxisch. Diese Tatsache begründet weitere Forschungen zur medizinischen Anwendung. Damit genauere Untersuchungen zum Wirkmechanismus, Studien zu Struktur-Wirkungsbeziehungen und Strukturoptimierung durchgeführt werden können, ist es notwendig, einen effektiven synthetischen Zugang zu den Naturstoffen und deren Derivate zu entwickeln. Als Grundlage für die zu entwickelnde Synthesestrategie dient die von LEY *et al.* veröffentlichte Totalsynthese von Argyrin B. Die Argyrine und deren Derivate werden ebenfalls auf drei Fragmente zurückgeführt und über eine Entschützungs-/Kupplungssequenz synthetisiert.

### **Synthese des C19-C28 Fragments von Angiolam A**

*Schlagworte:* Totalsynthese, Naturstoffsynthese, Myxobakterien, Angiolam A

Das Myxobakterium *Angiococcus disciformis*, Stamm An d30, produziert ein gegen Bakterien wirksames und Angiolam A genanntes Antibiotikum. Es handelt sich dabei um einen mit einem langkettigen Alkylrest substituierten, neunzehngliedrigen Lacton-Lactam-Ring, welcher acht Stereozentren besitzt. Biogenetisch wird der Naturstoff aus Propionat-, Acetat- und Alanin-Einheiten aufgebaut.

Es wurde eine Synthesestrategie für das C19 bis C28 Fragment von Angiolam A erarbeitet. Die Synthese umfasst 14 lineare Stufen mit einer durchschnittlichen Ausbeute von 18%. Die Schlüsselschritte der Fragmentsynthese liegen bei der *all-syn*-MUKAIYAMA-Aldol-Reaktion sowie im Aufbau der trisubstituierten Doppelbindung im Makrozyklus über eine *E*-selektive WITTIG-Olefinierung.

## **Abstract**

Anna-K. Girbig

### **Total Synthesis of Argyrin F and Argyrin G**

*Keywords:* total synthesis, natural product synthesis, peptide coupling, myxobacteria, argyrins, proteasome inhibitor

The cyclic heptapeptides argyrin G and F have first been isolated from myxobacterium *archangium gephyra* which in total produces a group of eight structurally related argyrins (A to H).

These natural products are receiving great attention due to their selective inhibitory effects on the proteasome, which proved to cause an increased expression of cyclin kinase inhibitor p27<sup>kip1</sup>. This kinase inhibitor has been identified as a tumor suppressor and the stabilization of its cellular levels leads to apoptosis in human cancer cell lines. In contrast to other proteasome inhibitors such as bortezomib, argyrin G and F are not cytotoxic which is an extra encouragement for further research towards a medical application. Yet, a more detailed understanding of the mode of action as well as SAR studies and structure optimization processes remain essential research areas, necessitating access to sufficient amounts of both natural products and synthetic analogs. For the development of a straightforward synthetic strategy we were inspired by the synthesis of argyrin B reported by LEY and co-workers. In analogy we applied coupling of three building blocks as an efficient protocol to various natural argyrins and derivatives.

### **Synthesis of the C19-C28 Fragment of Angiolam A**

*Keywords:* total synthesis, natural product synthesis, myxobacteria, Angiolam A

The myxobacterium *Angiococcus disciformis*, strain An d30, produces a antibiotic named angiolam A which inhibits the growth of bacteria. Its nineteen-membered lactone-lactam ring, substituted with a long-chain alkyl residue, includes eight stereocenters. The natural product is formed biogenetically from propionate, acetate, and alanine.

We developed a synthesis of the northern C19-C28 fragment of angiolam A, comprising 14 linear steps with an overall yield of 18%. The key steps of the fragment synthesis are all-*syn*-MUKAIYAMA-aldol reaction and *E*-selective WITTIG olefination for the formation of the trisubstituted double bond within the macrocycle.

## **Danksagung**

Die vorliegende Arbeit wurde von März 2007 bis Juni 2010 unter Anleitung von Prof. Dr. Markus Kalesse am Institut für Organische Chemie der Leibniz Universität Hannover angefertigt.

Herrn Prof. Dr. Markus Kalesse danke ich sehr für die Überlassung der interessanten Themen und die stets gute Betreuung mit vielen Anregungen und Ratschlägen, sowie für die Möglichkeit unter hervorragenden technischen Voraussetzungen arbeiten zu können.

Herrn Prof. Dr. Andreas Kirschning danke ich für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Bei allen Kollegen, die mich während der Zeit im Arbeitskreis von Prof. Kalesse begleitet haben, im Besonderen bei Dr. Gerald Wardenga, Dr. Michael Lorenz, Andreas Rentsch, Tobias Brodmann, Leila Bülow, Nadine Bluhm, bedanke ich mich für die gute Zusammenarbeit und zahlreiche Diskussionen.

Ebenfalls danken möchte ich den hilfreichen Praktikanten, welche ich betreuen durfte.

Herrn Prof. Dr. Hartmut Meyer und Frau Ulrike Eggert danke ich für den Beistand, den freundschaftlichen Umgang und die tatkräftige Unterstützung.

Ebenso bedanke ich mich bei den Kollegen der Nachbararbeitskreise, insbesondere bei Dr. Tobias Minuth, Prof. Dr. Mike Boysen und Tobias Lehnert, die in mancher Notsituation mit Tipps und Chemikalien zur Stelle waren.

Bei den Mitarbeitern des Hauses bedanke ich mich für die schnelle und zuverlässige Messung verschiedenster Spektren, speziell bei Frau Dagmar Körtje, Frau Monika Rettstadt und Herrn Dr. Edgar Hofer für die Aufnahme von NMR-Spektren und bei Herrn Nöthel für die Messung der MS-Spektren.

Größter Dank gebührt meiner gesamten Familie, die mir meine Fähigkeiten stets bewusst gemacht und mich immer unterstützt hat. Allen voran Tobi, der in unserer gemeinsamen Zeit volles Vertrauen in mich gelegt hat und mir immer zur Seite stand.

# Inhaltsverzeichnis

<i>Vorwort</i> .....	1
<b>Totalsynthese der Argyrine F und G</b> .....	3
1. Einleitung .....	3
1.1 Myxobakterien .....	3
1.2 Argyrine .....	4
1.3 Erste Totalsynthese von Argyrin B .....	6
1.4 Proteasominhibitoren .....	9
2. Aufgabenstellung .....	11
3. Synthetischer Teil.....	12
3.1 Retrosynthesen .....	12
3.2 Retrosynthese des Tryptophan-Fragments .....	12
3.3 Retrosynthese des Thiazol-Fragments .....	14
3.4 Retrosynthese des Dehydroalanin-Fragments .....	15
3.5 Synthese von Argyrin F.....	16
3.5.1 Synthese des Tryptophan-Fragments .....	16
3.5.2 Synthese des Thiazol-Fragments.....	18
3.5.3 Kupplung der Fragmente.....	19
3.5.4 Labeling von Argyrin F.....	22
3.6 Synthese von Argyrin G .....	24
3.6.1 Kupplung der Fragmente.....	24
3.7 Biologisches Profil der Argyrine.....	25
3.7.1 MTT-Assay .....	26
3.7.2 20 S Proteasome Assay .....	26
3.7.3 Ergebnisse der biologischen Tests .....	27
4. Zusammenfassung der Ergebnisse und Ausblick.....	33
<b>Synthese des C19-C28 Fragments von Angiolam A</b> .....	36
5. Einleitung .....	36
5.1 Angiolam A .....	39
6. Aufgabenstellung .....	43
7. Synthetischer Teil.....	44
7.1 Retrosynthese .....	44
7.2 Retrosynthese des Südfragments.....	44
7.3 Retrosynthese des Nordfragments.....	45
7.4 Synthese des Nordfragments .....	46
8. Zusammenfassung und Ausblick .....	61
9. Experimenteller Teil.....	65
9.1 Vorbemerkungen .....	65
9.1.1 Allgemeines.....	65
9.1.2 Lösungsmittel .....	65
9.1.3 Reagenzien .....	65
9.1.4 Kernresonanzspektren .....	65
9.1.5 Massenspektren .....	66
9.1.6 Drehwerte .....	66
9.2 Experimente .....	67
10. Literaturverzeichnis.....	130
11. Spektrenanhang	
<i>Lebenslauf</i>	

## Abkürzungsverzeichnis

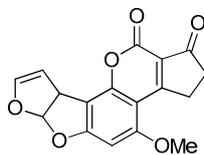
Å	Ångström (100 pm)	Et	Ethyl
Ac	Acetyl	<i>et al.</i>	<i>et alias</i>
Bn	Benzyl	FAB-MS	<i>Fast Atom Bombardment</i>
Bu	Butyl		Massenspektrometrie
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl	FISH	Fluoreszenz- <i>in-situ</i> -
bzw.	beziehungsweise		Hybridisierung
<i>c</i>	Konzentration [10 mg/mL]	GMP	<i>Good Manufacturing Practice</i>
Cbz	Benzyloxycarbonyl	HOBt	Hydroxybenzotriazol
CD	Zirkulardichroismus <i>circular dichroism</i>	Hz	Hertz
CoA	Coenzym A	IC	<i>Inhibitory Concentration</i>
cod	Cyclooctadien	<i>i</i> -Pr	Isopropyl
COSY	<i>Correlation Spectroscopy</i>	IUPAC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
CSA	D/L-Camphersulfonsäure	<i>J</i>	Kopplungskonstante
-d	deutert	L	Liter
DEAD	Diethyl-azodicarboxylat	LDA	Lithiumdiisopropylamid
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid	LiAlH <sub>4</sub>	Lithiumaluminiumhydrid
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon	M	molar
DIBAL-H	Di-isobutylaluminiumhydrid	MBK	minimale bakterizide Konzentration
DIPAMP	1,2-Ethandiylbis( <i>o</i> -methoxyphenyl) phenylphosphin]	Me	Methyl
DIPEA	Diisopropylethylamin	MHH	Medizinische Hochschule Hannover
DMAP	4-Dimethylamino-pyridin	MHK	minimale Hemmkonzentration
DME	Dimethylether	min	Minute(n)
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid	MS	Molsieb
DMP	DESS-MARTIN-Periodinan	Ms	Methansulfonyl
DMSO	Dimethylsulfoxid	MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
DNA	Desoxyribonukleinsäure	MTT	3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid
DPPA	Diphenylphosphorylazid	NADH	Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>	NADPH	Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylamino-propyl) carbodiimid	NBD	7-nitro-2,1,3-benzoxadiazol
ELF	<i>enzyme labeled fluorescence</i>	NMR	Kernresonanzspektroskopie
ELISA	<i>Enzyme Linked Immunoabsorbent Assay</i>	NOE	<i>Nuclear Overhauser Effect</i>
EI	<i>Electron ionization</i>	NRP	non-ribosomales Polypeptid
Et <sub>2</sub> O	Diethylether	Nu	Nucleophil
EtOAc	Essigsäureethylester		

PBS	<i>phosphate buffered saline</i>	RT	Raumtemperatur
PCC	Pyridiniumchlorochromat	TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
PEG	Polyethylenglycol	TBTU	O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat
PG	Schutzgruppe ( <i>protecting group</i> )		
Ph	Phenyl	<i>tert</i>	tertiär
PK	zyklisches Polyketid	TES	Triethylsilyl
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl	Tf	Trifluormethansulfonyl
PMP	<i>para</i> -Methoxyphenyl	TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
ppm	<i>parts per million</i>	TFA	Trifluoressigsäure
PPTS	Pyridinium- <i>p</i> -toluensulfonat	THF	Tetrahydrofuran
Pr	Propyl	TMS	Trimethylsilyl
Py	Pyridin	TPPB	Tris(pentafluorophenyl)boran
PyBroP®	Bromo- <i>tris</i> -pyrrolidino phosphoniumhexafluorophosphat	Trp	Tryptophan
R	Rest	<i>p</i>	<i>para</i>
rac	racemisch	ü	über
R <sub>f</sub>	Retentionsfaktor	UV	Ultraviolettstrahlung
RNA	Ribonukleinsäure	VMAR	vinylogene MUKAIYAMA-Aldol Reaktionen

## Vorwort

Naturstoffe sind aus Pflanzen, Tieren und Mikroorganismen isolierte Sekundärmetaboliten. Obwohl sie in vielfältigster Form zu finden sind, können sie in sieben Haupttypen eingeteilt werden: Alkaloide, Polyketide, Terpene und Steroide, Kohlenhydrate, Proteine und Nucleinsäuren.

Einige Naturstoffe können Krankheiten auslösen. So gibt es zum Beispiel karzinogene Naturstoffe wie die Aflatoxine, welche von *Aspergillus flavus* durch den Befall von Lebensmitteln wie Erdnüssen gebildet werden und Lebertumore erzeugen können (Abbildung 1).<sup>1</sup> Insgesamt gesehen, machen karzinogene Naturstoffe nur einen sehr kleinen Anteil aus.



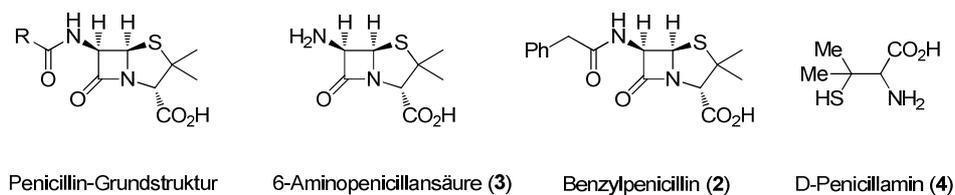
Aflatoxin B<sub>1</sub> (1)

**Abbildung 1.** Struktur von Aflatoxin B<sub>1</sub> (1) als kanzerogener Naturstoff.

Zahlreiche Naturstoffe sind jedoch Quellen für wichtige lebensrettende Medikamente. Millionen Menschenleben wurden zum Beispiel aufgrund der Entdeckung der antibiotisch wirksamen Penicilline 1929 durch FLEMING gerettet.<sup>2</sup>

Aus der Natur gewonnene Moleküle können nicht nur selbst als Medikamente, sondern auch als Leitstrukturen für die Entwicklung von Medikamenten gegen die verschiedensten Krankheiten dienen. Von den natürlich vorkommenden Penicillinen, die ursprünglich aus Kulturen von *Penicillium notatum*, später aus Kulturen von *Penicillium chrysogenum* isoliert wurden, hat nur Benzylpenicillin (2) (Penicillin G) praktische Bedeutung erlangt. Die Isolierung bzw. großtechnische Herstellung von 6-Aminopenicillansäure (3) mittels enzymatischer Spaltung von Benzylpenicillin (2) führte jedoch zur Weiterentwicklung. Durch Peptidkupplung der freien Aminogruppe mit verschiedenen Säuren konnte eine Vielzahl neuer Penicilline partialsynthetisch hergestellt werden. Mit diesen halbsynthetischen Penicillinen ließen sich einige Nachteile von Penicillin G (2) - wie Säureempfindlichkeit, Inaktivierung durch Penicillinasen, Unwirksamkeit gegen die meisten Gram-negativen Erreger - beseitigen. Das Wirkungsspektrum wurde ebenfalls erweitert. So werden Penicilline mittlerweile gegen Gram-positive Kokken (z.B. Streptokokken, Enterokokken), Gram-positive Stäbchen (z.B. *Bacillus anthracis*), Gram-negative Stäbchen (z.B. Enterobakterien wie *E. coli*) und Spirochäten (z.B. Borrelien) eingesetzt (Abbildung 2).<sup>3</sup>

Daneben wird die bei der Spaltung von Penicillinen entstehende und heute synthetisch hergestellte Aminosäure D-Penicillamin (**4**) (Metalcaptase<sup>®</sup>, Trisorcin<sup>®</sup>) als Medikament eingesetzt. Ursprünglich wurde sie als Chelatbildner bei Schwermetallvergiftungen sowie bei chronischer Kupferspeicherung (Morbus Wilson) angewandt. Erst später wurde entdeckt, dass diese Substanz auch bei der rheumatoiden Arthritis wirksam ist (Abbildung 2).<sup>4</sup>



**Abbildung 2.** Penicilline und Penicillin-Derivate.

Die Penicilline geben ein gutes Beispiel dafür ab, dass es sich lohnt Naturstoffe zu isolieren, zu untersuchen und weiterzuentwickeln. Daher ist Naturstoffsynthese ein aktuelles und interessantes Forschungsfeld.

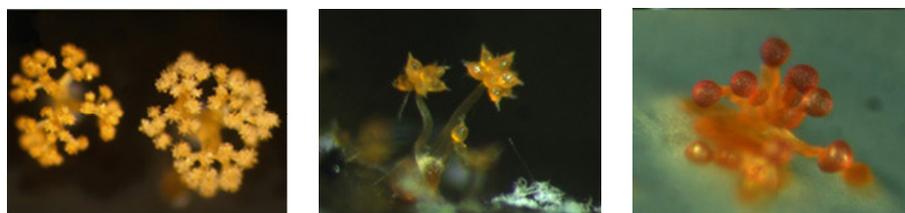
Diese Arbeit beschäftigt sich mit aus Mikroorganismen isolierten Naturstoffen, welche zu Therapiezielen in Bezug auf Krebs und bakterielle Infektionen erforscht werden sollen.

## Totalsynthese der Argyrine F und G

### 1. Einleitung

#### 1.1 Myxobakterien

Myxobakterien stellen einzigartige Mikroorganismen mit ungewöhnlichem Verhalten dar und werden in der Literatur als regelrechte „Naturstofffabriken“ bezeichnet.<sup>5,6</sup> Als stäbchenförmige bakterielle Organismen werden sie allgemein den Gram-negativen Bakterien zugeordnet und gehören genauer zur  $\delta$ -Gruppe der Proteobakterien.<sup>7</sup> Sie besiedeln den Boden, den Dung von Pflanzenfressern, verrottende Pflanzenteile und Wasser als Lebensräume überall auf der Welt und befallen als Parasiten andere Organismen. Der Boden ist jedoch ihr Hauptverbreitungsgebiet.<sup>8</sup> Myxobakterien weisen Merkmale sowohl einzelliger als auch mehrzelliger Natur auf, welche sie nur mit wenigen anderen Bakterienspezies teilen. Sie bewegen sich durch Gleiten in Schwärmen fort<sup>9</sup>, fressen in Schwärmen, aber wachsen und teilen sich als einzelne Zellen. Sie besitzen die Fähigkeit unter Hungerbedingungen Aggregate und multizelluläre Fruchtkörper auszubilden, die ihnen das Überleben während langer Hungerperioden oder anderen Extrembedingungen ermöglichen und eine außergewöhnliche Vielzahl an strukturell vielfältigen Sekundärmetaboliten hervorbringen (Abbildung 3).<sup>10</sup>

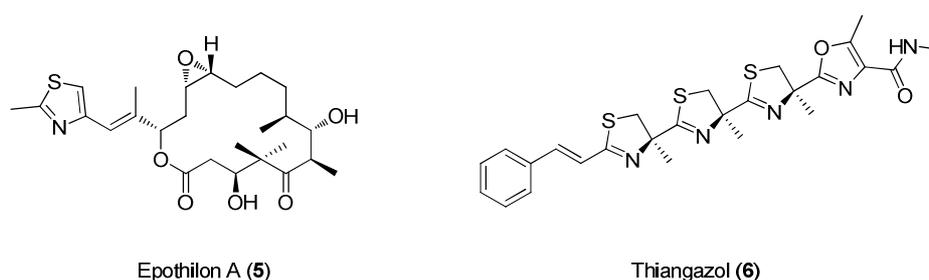


**Abbildung 3.** Verschiedene Fruchtkörper von Myxobakterien.<sup>11</sup>

Vor allem wegen ihrer Fähigkeit neuartige Verbindungsklassen als Sekundärmetaboliten zu bilden, stellen Myxobakterien eine wichtige Quelle in Bezug auf die Entwicklung neuer Leitstrukturen im Wirkstofffindungsprozess dar.<sup>5,6,12</sup> Bisher wurden mehr als 100 verschiedene Verbindungsklassen und über 500 Strukturvarianten charakterisiert. Allerdings wird aktuell mit Epothilon<sup>13</sup> (**5**) nur ein Medikament auf Basis eines Naturstoffs aus Myxobakterien erfolgreich in der Klinik eingesetzt.<sup>14</sup> Es befinden sich jedoch einige andere biologisch aktive Metaboliten in präklinischen Studien und werden in Bezug auf ihren Wirkungsmechanismus evaluiert.<sup>15</sup> Die meisten dieser Sekundärmetaboliten waren zur Zeit ihrer Entdeckung vollkommen neuartig und wiesen ein breites Spektrum an Wirkmechanismen (z.B. Inhibierung des Elektronentransports, Zerstörung des Zellgerüsts, Inhibierung der Nukleinsäurepolymerase und Inhibierung der Acetyl-CoA Carboxylase von

Pilzen) auf. Die Tatsache, dass solche Wirkmechanismen nur selten bei anderen mikrobiellen Verbindungen beobachtet werden,<sup>16</sup> ist ein Grund, weshalb Myxobakterien eine vielversprechende Quelle für neue Leitstrukturen darstellen. Die hohe Produktivität der Myxobakterien lässt sich mit ihrem anspruchsvollen Lebensraum erklären, welcher reich an organischer Materie, aber auch reich an konkurrierenden mikrobiellem Leben ist. Um sich gegen Pilze und andere Mikroorganismen durchzusetzen bzw. zu verteidigen, produzieren sie antibakterielle und fungizide Stoffe, deren Produktionsrate typischerweise während der Wachstumsphase am größten ist.<sup>17</sup> Viele myxobakterielle Verbindungen weisen demnach antibakterielle oder fungizide Eigenschaften auf. Diese Naturstoffe haben jedoch eine noch viel breitere biologische Aktivität. Sie können bemerkenswerterweise auch antimalarische, immunosuppressive, insektizide und herbizide Eigenschaften aufweisen. Ein Großteil der Substanzen zeigt zudem zytostatische oder zytotoxische Effekte gegenüber eukaryontischen Zelllinien.<sup>17</sup>

Die Metabolite aus Myxobakterien decken viele verschiedene Stoffklassen ab, z.B. Ketone, Ester, Lactone, Schwefel- und Stickstoffhaltige Moleküle, sowie einige neuartige Terpene, aber auch Steroide. Den Hauptanteil der bisher identifizierten Metaboliten bilden jedoch lineare oder zyklische Polyketide (PKs) und non-ribosomale Polypeptide (NRPs). Über 50% der Verbindungen enthalten sogar Elemente aus beiden Hauptklassen und werden daher Hybrid-Metaboliten (PK/NRP) genannt. Bislang wurde von nur vier NRP-Metaboliten oder Metabolit-Familien berichtet. Dazu gehören die Argyrine<sup>18</sup>, Myxovalargine<sup>19</sup>, Vioprolide<sup>20</sup> und das Thiangazol (**6**) (Abbildung 4).<sup>21,17</sup>

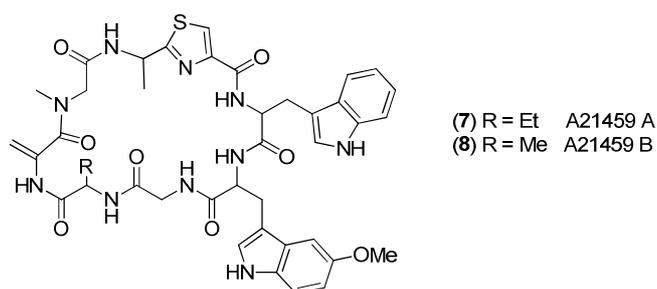


**Abbildung 4.** Strukturen verschiedener Sekundärmetaboliten von Myxobakterien.

## 1.2 Argyrine

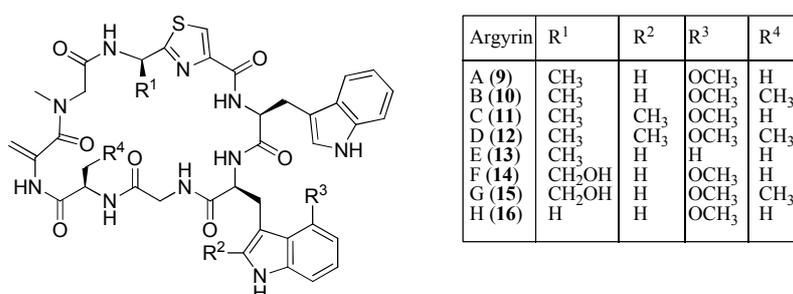
Im Jahr 1996 stellten ZERILLI *et al.* zwei neue Antibiotika (A21459 A (**7**) und B (**8**)) als Proteinsyntheseinhibitoren vor, welche gegenüber einigen Gram-negativen Bakterien und *Clostridium difficile* aktiv sind.<sup>22</sup> Sie beschrieben die Ergebnisse ihrer Strukturaufklärung basierend auf physikochemischen Analysen der intakten Moleküle und dem Säurehydrolysat

von A21459 A (**7**). In weiteren Untersuchungen wendeten sie FAB-MS,  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Methoden an, um die Aminosäurebausteine und deren Sequenz zu ermitteln. Sie kamen zu dem Schluss, dass die Antibiotika A21459 A (**7**) und B (**8**) homodetische zyklische Peptide darstellen, welche aus acht Aminosäuren zusammengesetzt sind. Es handelt sich dabei um die Aminosäuren Glycin, Methoxytryptophan, Tryptophan, Cystein, Alanin, Sarcosin, Dehydroalanin und  $\alpha$ -Aminobutansäure (für A21459 A (**7**)) oder Alanin (für A21459 B (**8**)). Die vorgeschlagenen Strukturen sind in Abbildung 5 dargestellt.



**Abbildung 5.** Struktur der Antibiotika A21459 A (**7**) und B (**8**).<sup>22</sup>

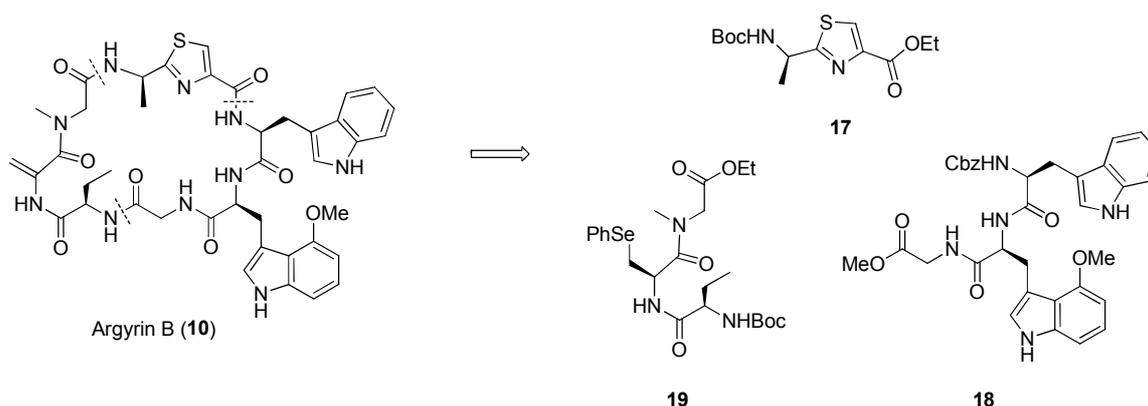
Wenig später, 2002, isolierten REICHENBACH *et al.* aus dem Myxobakterium *Archangium gephyra* eine Gruppe von zyklischen Peptiden, welche ebenfalls aus acht Aminosäurebausteinen aufgebaut waren.<sup>18</sup> Sie nannten diese Verbindungsklasse Argyrine, welche Argyrin A bis H (**9-16**) umfassen (Abbildung 6). In weiterführenden Untersuchungen zur Aufklärung von Struktur und Stereochemie dieser Verbindungsklasse stellten HÖFLE *et al.* fest, dass Argyrin A (**9**) und B (**10**) mit den vorher veröffentlichten Antibiotika A21459 A (**7**) und B (**8**) identisch sind, mussten jedoch die von ZERILLI *et al.* vorgeschlagene Struktur hinsichtlich der Methoxytryptophan-Einheit korrigieren.<sup>23</sup> Zuvor wurden die Strukturen **7** und **8** mit 5-Methoxytryptophan veröffentlicht, nun gelten sie mit 4-Methoxytryptophan (**9** und **10**) als korrekt.



**Abbildung 6.** Struktur der Argyrine A-H (**9-16**).

### 1.3 Erste Totalsynthese von Argyrin B

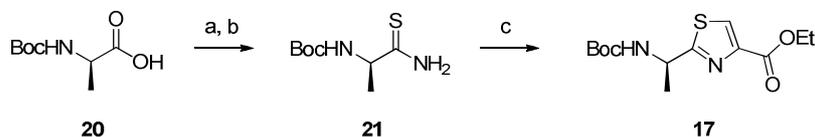
Die erste Totalsynthese einer Verbindung der Argyrin-Familie gelang LEY *et al.* 2002 mit der konvergenten und sehr flexiblen Synthese von Argyrin B (**10**), welche verschiedene Entschützungsreaktionen, Kupplungen und die anspruchsvolle Zyklisierung toleriert (Schema 1).<sup>24,25</sup>



**Schema 1.** Retrosynthetische Analyse von Argyrin B (**10**) nach LEY *et al.*

Die Route sieht drei Hauptfragmente, das Thiazol **17**, das Tryptophan-enhaltende Tripeptid **18** und das Phenylselenenyl-substituierte Tripeptid **19**, welches die maskierte *exo*-Methylengruppe enthält, vor.

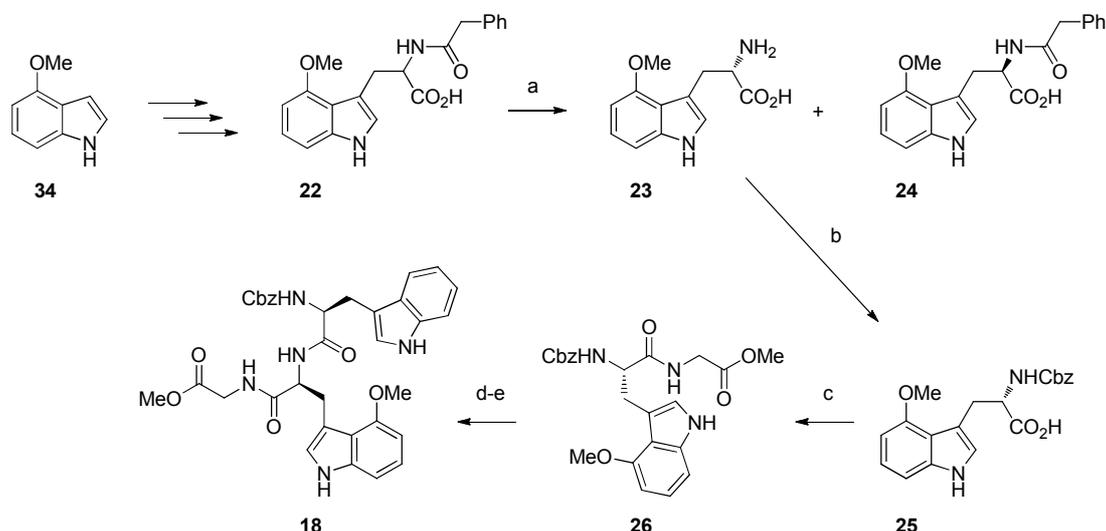
Zur Synthese des Thiazol-Fragments **17** wurde von *N*-Boc-D-Alanin (**20**) ausgegangen. Dieses wurde über eine amidische Zwischenstufe und eine Thionierung mit dem Belleau's Reagenz<sup>26</sup> in das Thioamid **21** überführt. Das Thioamid **21** wurde mit Bromethylpyruvat umgesetzt und dann durch Trifluoressigsäureanhydrid und 2,6-Lutidin zu Thiazol **17** zyklisiert (Schema 2).<sup>27</sup>



**Schema 2.** Synthese des Thiazol-Fragments **17**: a) DCC, HOBT, NH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 97%; b) Belleau's Reagenz, THF, 0 °C, 79%; c) i. BrCH<sub>2</sub>COCO<sub>2</sub>Et, KHCO<sub>3</sub>, DME; ii. TFAA, 2,6-Lutidin, DME, -15 °C, 41%.

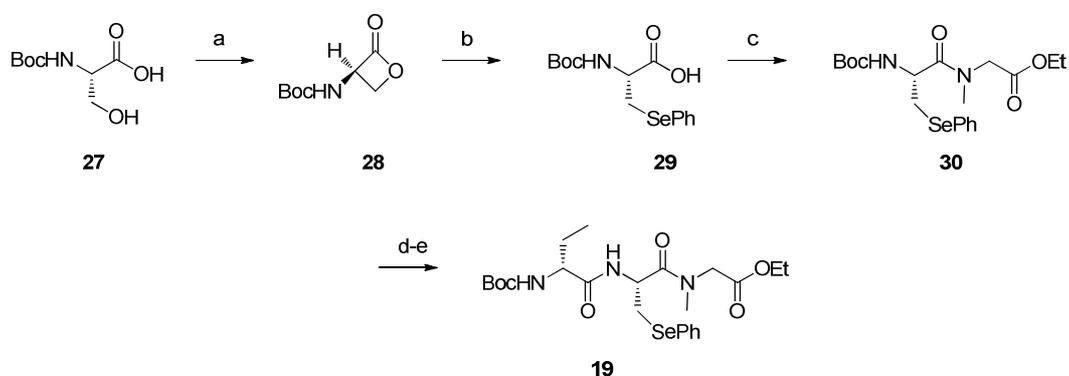
Zur Synthese von Fragment **18**, welches die Tryptophan-Einheit trägt, entschieden sich LEY *et al.* für eine enzymatische Strategie und benutzten eine immobilisierte Penicillin G Acylase für eine kinetische Racematspaltung.<sup>28</sup> Hierbei wurde das racemische Amid **22** in (*S*)-**23** und nicht hydrolysiertes (*R*)-**24** gespalten. Die Aminosäure **23** wurde anschließend Cbz-geschützt und Verbindung **25** wurde mit einer Gesamtausbeute von 44% erhalten.<sup>24,25</sup>

Die freie Säure von **25** wurde dann unter Standardbedingungen mit Methylglycin peptidisch gekuppelt. Nach der Cbz-Entschützung folgte eine erneute Peptidkupplung mit *N*-Cbz-L-Tryptophan, womit Tripeptid **18** erhalten wurde (Schema 3).<sup>24,25</sup>



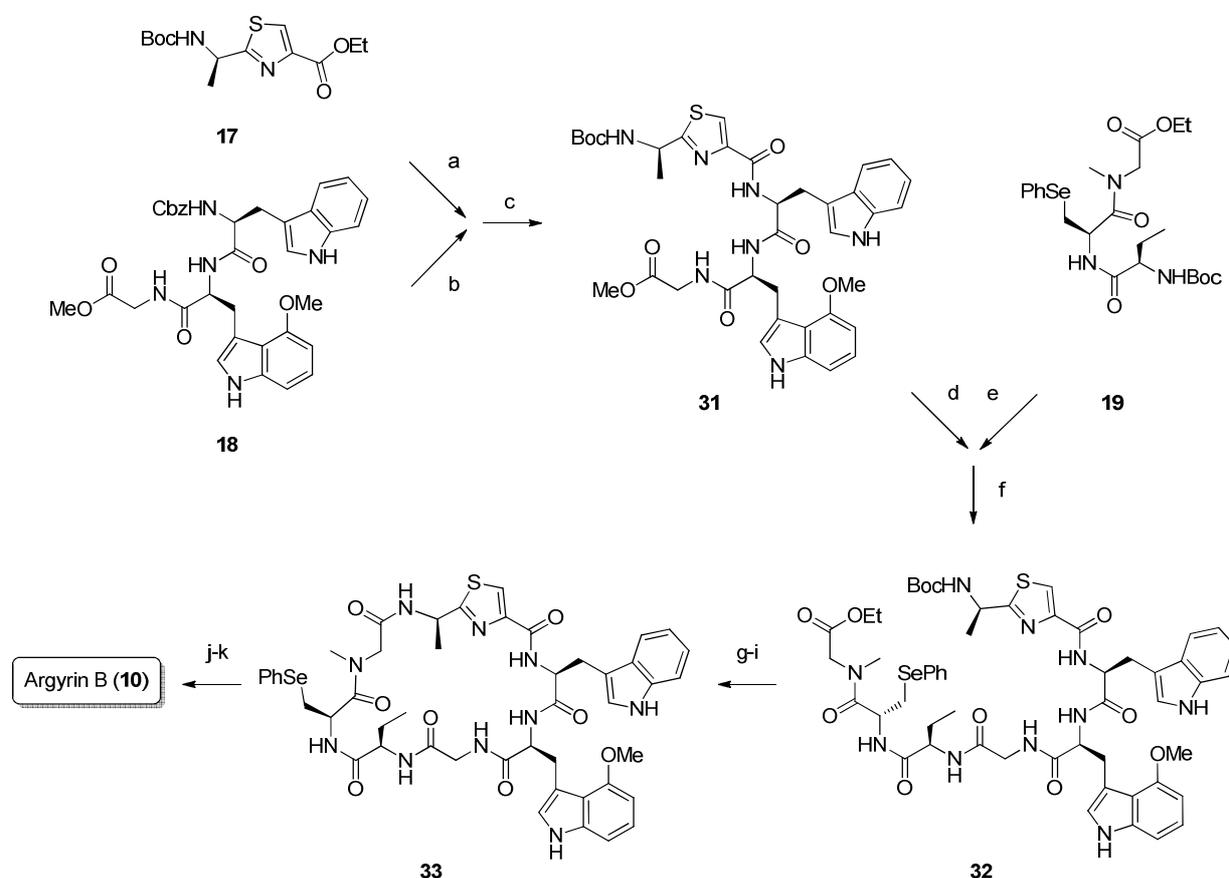
**Scheme 3.** Synthese von Fragment **18**: a) immobilisierte Penicillin G Acylase, MeOH/H<sub>2</sub>O, RT; b) CbzCl, NaHCO<sub>3</sub>, THF/H<sub>2</sub>O, RT, 44% (2 Schritte); c) Gly-OMe, EDC, HOBT, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 94%; d) H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH/wässrige HCl, RT; e) Cbz-L-Trp, EDC, HOBT, DIPEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 81% (2 Schritte).

Das dritte Fragment **19**, welches die Phenylselenenyl-Gruppe enthält, wurde ausgehend von *N*-Boc-L-Serin (**27**) synthetisiert. Durch intramolekulare Mitsunobu-Reaktion entstand  $\beta$ -Lacton **28**, welches durch Ringöffnung mit Ph-SeH Selenid **29** hervorbrachte. Nach der Kupplung mit Sarcosinethylester unter Verwendung von PyBroP® wurde Dipeptid **30** erhalten. Anschließend wurde mit Trifluoressigsäure die Boc-Gruppe entfernt und das freie Amin mit *N*-Boc-D-Aminobutansäure gekuppelt, wobei Fragment **19** erhalten wurde (Schema 4).<sup>24,25</sup>



**Scheme 4.** Synthese von Fragment **19**: a) DEAD, PPh<sub>3</sub>, THF, - 78 °C → RT; b) PhSeSePh, NaBH(OMe)<sub>3</sub>, EtOH, RT, 34% (2 Schritte); c) HCl-Sar-OEt, PyBroP®, DIPEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 84%; d) TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT; e) Boc-D-Abu, EDC, HOBT, DIPEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 71% (2 Schritte).

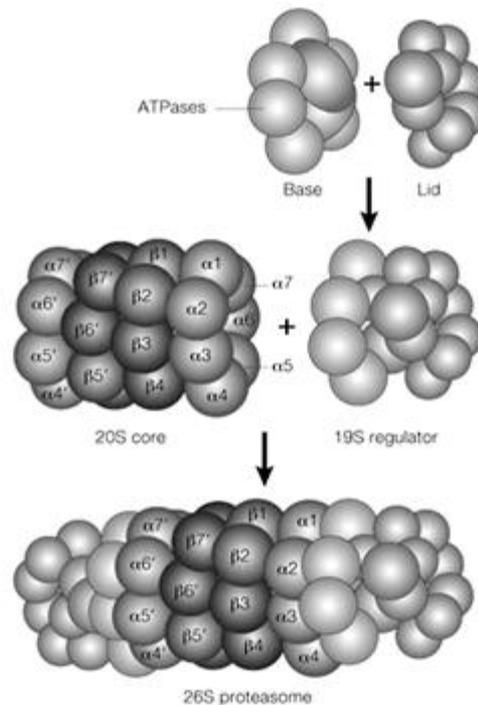
Auf die drei Fragmente wurde dann die folgende Entschützungs-Kupplungs-Strategie angewendet. Fragment **18** wurde zunächst Cbz-entschützt und anschließend mit der freien Säure von Fragment **17** gekuppelt, wobei das Produkt **31** in 96% Ausbeute erhalten wurde. Durch Hydrolyse von **31** konnte die freie Säure nun mit dem Boc-entschützten Fragment **19** zum linearen Heptapeptid **32** gekuppelt werden. Dieses wurde an beiden Termini entschützt und zum Makrozyklus **33** zyklisiert. Die oxidative *syn*-Eliminierung des Selenids **33** mit Hilfe von Natriumperodat und Natriumbicarbonat lieferte schließlich Argyrin B (**10**) (Schema 5). Zusammengefasst ergibt sich damit für die erste Synthese von Argyrin B (**10**) ausgehend vom 4-Methoxyindol (**34**) eine Gesamtausbeute von 5.6% über 18 lineare Reaktionsstufen in der längsten Sequenz.<sup>24,25</sup>



**Schema 5.** Synthese von Argyrin B (**10**): a) LiOH, THF/MeOH/H<sub>2</sub>O, RT; b) H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH, RT; c) EDC, HOBt, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 60% (2 Schritte); d) LiOH, THF/MeOH/H<sub>2</sub>O, RT; e) TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT; f) EDC, HOBt, DIPEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 90% (2 Schritte); g) LiOH, THF/MeOH/H<sub>2</sub>O, RT; h) TFA/Anisol/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT; i) TBTU, HOBt, DIPEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 60% (3 Schritte); j) NaIO<sub>4</sub>, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O, RT; k) NaHCO<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O, RT, 52% (2 Schritte).

## 1.4 Proteasominhibitoren

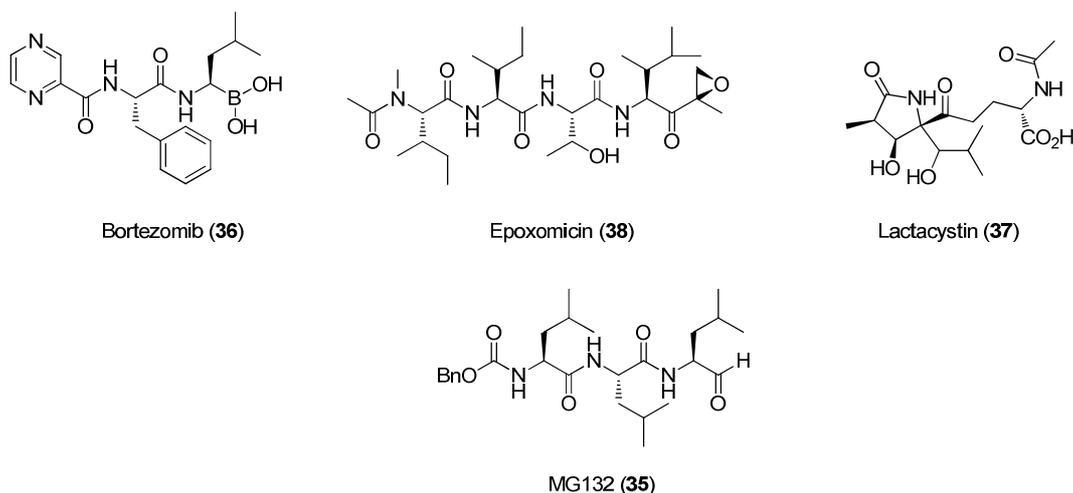
Als Proteasom wird eine multikatalytische Protease bezeichnet, welche ein wichtiges nicht-lysosomales proteolytisches System in allen eukaryotischen Zellen darstellt. Es hat Einfluss auf nahezu alle regulatorischen Signaltransduktionsketten wie z.B. die Regulation des Zellzyklus, die Zelldifferenzierung und die Apoptose. Das 20S Proteasom besteht aus 28 Untereinheiten, welche sich in  $\alpha$ - und  $\beta$ -Untereinheiten gliedern. Diese bilden vier heptamere Ringe und formen so einen Zylinder, der als 20S Proteasom (*Core*) bezeichnet wird. Das 26S Proteasom setzt sich aus dem 20S Proteasom und dem 19S Regulator zusammen. Der 19S Regulator besteht aus *Base*- und *Lid*-Komponenten (Abbildung 7).<sup>29</sup>



**Abbildung 7.** Schematischer Aufbau des 26S Proteasoms.<sup>30</sup>

Das Proteasom stellt ein interessantes Target für Therapeutika dar, da es sowohl regulatorische Proteine als auch deren Inhibitoren abbaut. Proteasominhibitoren zeichnen sich durch die Stabilisierung von verschiedenen Proteinen wie Regulatoren des Zellzyklus, Tumorsuppressoren und Wachstumsfaktoren aus, da sie den Proteinabbau verhindern. Wird das Proteasom gehemmt, kommt es zur Blockade der Proliferation und zur Induktion des Zelltodes. Somit stellen Proteasominhibitoren mögliche Wirkstoffe gegen Krebs dar und wurden bereits in verschiedenen Tumormodellen getestet.<sup>31</sup>

Die wichtigsten Proteasominhibitoren können in fünf Klassen eingeteilt werden. Dazu gehören die Peptidaldehyde, Peptidvinylsulfone, Peptidboronate, Peptidepoxyketone und die  $\beta$ -Lactone (Abbildung 8).<sup>32</sup> Die Einteilung der Inhibitor-Klassen basiert auf dem Pharmakophor der jeweiligen Verbindung, welche mit dem Threoninrest im aktiven Zentrum des Proteasoms reagiert.



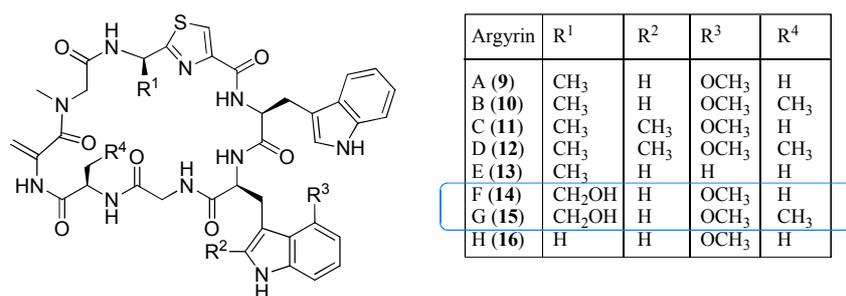
**Abbildung 8.** Repräsentative Beispiele für verschiedene Proteasominhibitor-Klassen.

Der Peptidaldehyde MG132 (**35**) bindet an das aktive Zentrum des 20S Proteasoms. Die Inhibierung kommt durch die reversible Bildung eines Hemiacetal-Adduktes der Aldehydfunktion des Inhibitors und der Hydroxy-Funktion des N-terminalen Threonins zu Stande. Bortezomib (**36**) (VELCADE<sup>®</sup>, auch PS-341; Millenium Pharmaceuticals, Inc.) ist eine dipeptidische Boronsäure und wird den Peptidboronaten zugeordnet. Die Inhibierung des Proteasoms erfolgt hier über die Bildung eines reversiblen pseudotetraedrischen Komplexes zwischen dem N-terminalen katalytischen Threonin und der Boronsäure-Funktion. Lactacystin (**37**) inhibiert das Proteasom irreversibel über die Bildung einer Esterbindung mit dem Threoninrest. Epoxomicin inhibiert ebenfalls irreversibel das 20S Proteasom über die Bildung eines Morpholinrings aus dem Threonin und dem  $\alpha',\beta'$ -Epoxyketon des Epoxymicins (**38**).<sup>33</sup>

2008 stellten MALEK *et al.* Argyrin A (**9**) als einen neuen Proteasominhibitor vor, welcher zur Tumorthherapie geeignet sein könnte.<sup>34</sup> Daraufhin rückte die gesamte Argyrin-Familie in den Fokus der Aufmerksamkeit.

## 2. Aufgabenstellung

Im Rahmen dieser Dissertation sollte ein synthetischer Zugang zu Argyrin-Derivaten erarbeitet werden. Die Argyrine werden einer Gruppe von zyklischen Peptiden, welche aus dem Myxobakterium *Archangium gephyra* isoliert wurden, zugeordnet. Einige natürliche Argyrine, wie Argyrin A (**9**) (Abbildung 9), wiesen in biologischen Tests hohe Aktivitäten bei der Proteasom-Inhibierung auf.<sup>34</sup> Durch diese Eigenschaft lassen sie eine mögliche medizinische Wirksamkeit gegenüber Tumoren erkennen. Da bisher nur Argyrin-Derivate aus Fermentationsprozessen in den biologischen Tests eingesetzt wurden, ist es notwendig, die natürlichen zyklischen Peptide hochrein auf synthetischem Weg darzustellen, denn die Wirksamkeit dieser Fermentationsproben muss nicht zwangsläufig von den Naturstoffen herrühren, sondern könnte auch durch eventuelle Verunreinigungen, welche während der Fermentations- und Aufreinigungsschritte durchaus auftreten können, verursacht oder beeinflusst werden.



**Abbildung 9.** Struktur der Argyrine A-H (**9-16**).

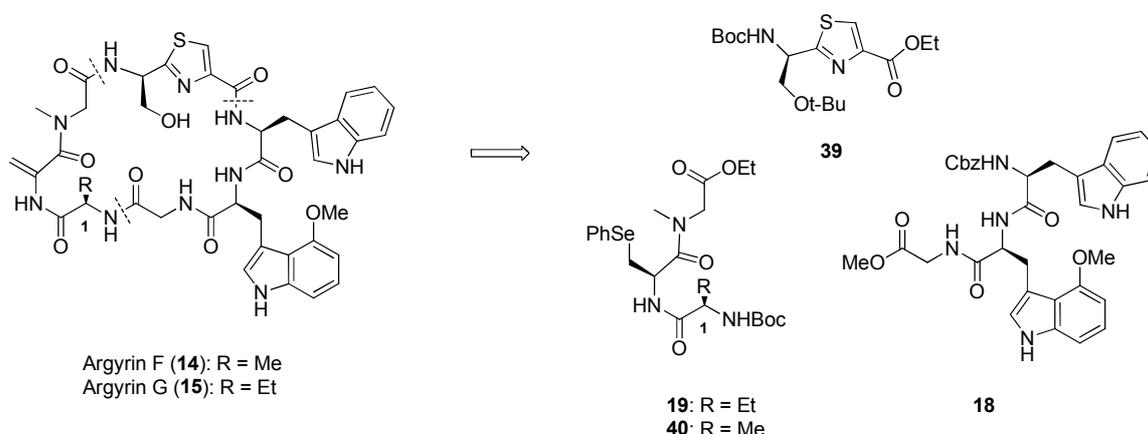
Weiterhin gilt es die Struktur-Wirkungs-Beziehungen dieser Substanzen zu untersuchen. Hierfür müssen sowohl die natürlichen als auch chemisch veränderte Argyrin-Derivate synthetisch dargestellt werden. Ziel dieser Untersuchungen ist die Vereinfachung der Struktur bei gleichbleibender oder im Idealfall verbesserter Aktivität sowie die Optimierung der chemischen Eigenschaften (z.B. Wasserlöslichkeit) der Argyrin-Derivate. Die Wasserlöslichkeit sollte durch Hydroxy-Gruppen, wie sie Argyrin F (**14**) oder Argyrin G (**15**) aufweisen, verbessert werden.

Daneben sollte ein Weg gefunden werden für die Festphasensynthese geeignete Fragmente zur geplanten Argyrin F-Synthese im Grammaßstab herzustellen.

### 3. Synthetischer Teil

#### 3.1 Retrosynthesen

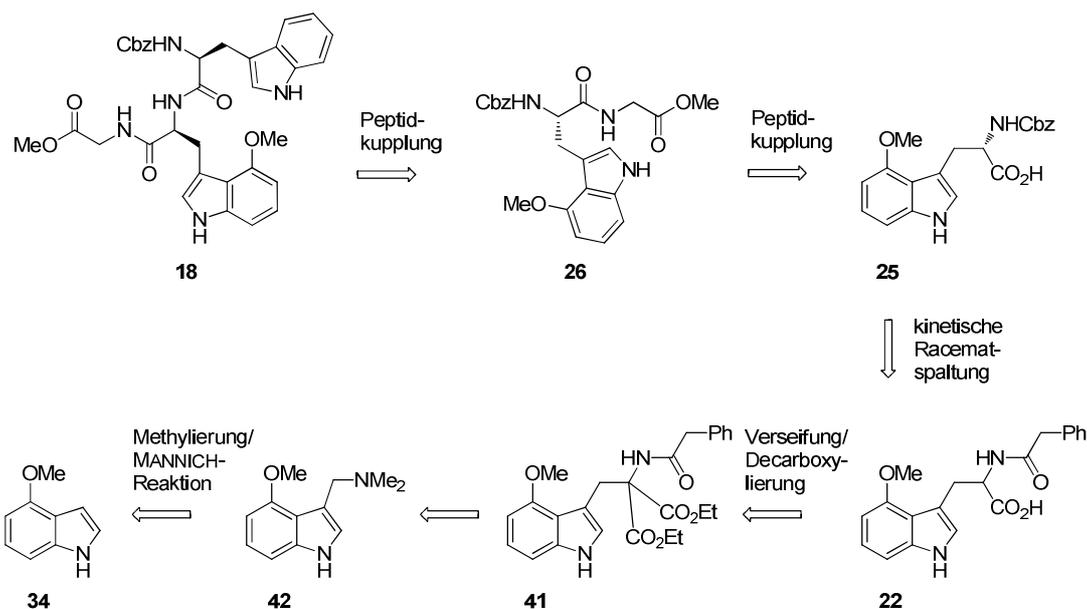
Argyrin F (**14**) und Argyrin G (**15**) können retrosynthetisch jeweils auf drei Fragmente - das Tripeptid **18**, das Thiazol **39** und die Dehydroalanine **19** und **40** - zurückgeführt werden (Schema 6). Die Strukturen der darzustellenden Argyrine unterscheiden sich an C1 in ihrem Rest. Argyrin F (**14**) trägt an C1 eine Methylgruppe, während Argyrin G (**15**) eine Ethylgruppe aufweist. Die Einführung dieser Strukturmerkmale wird durch die Verwendung der unterschiedlichen Dehydroalanine **19** und **40** gewährleistet.



Schema 6. Retrosynthese von Argyrin F (**14**) und G (**15**).

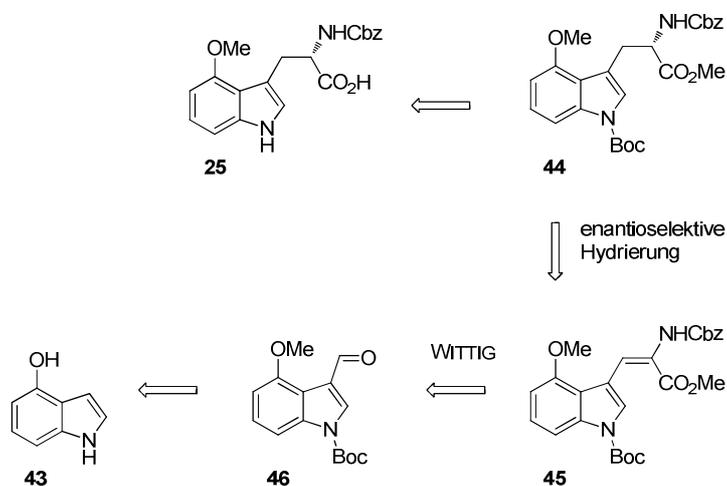
#### 3.2 Retrosynthese des Tryptophan-Fragments

Fragment **18** sollte durch eine Peptidkupplung von Dipeptid **28** mit *N*-Carbobenzyloxy-L-tryptophan und vorheriger Entschützung der Aminogruppe erhalten werden. Dipeptid **28** sollte aus einer Peptidkupplung des Carbamats **25** mit Glycinmethylesterhydrochlorid hervorgehen. Es war geplant, das Carbamat **25** durch eine enzymatische Racematspaltung des Phenylacetamids **22** unter Verwendung von Penicillin G Amidase zu erhalten. Das Phenylacetamid **22** wiederum sollte durch Verseifung und anschließender Decarboxylierung des Diesters **41**, welcher durch Malonat-Kupplung des Gramins **42** hervorgehen sollte, erhalten werden. Gramin **42** sollte durch eine MANNICH-Reaktion von Indol **34**, welches durch Methylierung von kommerziell erhältlichem 4-Hydroxyindol (**43**) erhalten werden sollte, mit ESCHENMOSER`s Salz hergestellt werden (Schema 7).



**Schema 7:** Retrosynthese von Fragment **18**.

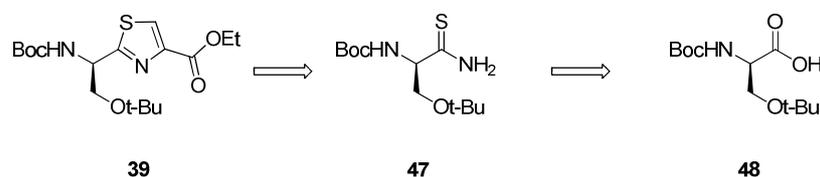
Zur Herstellung des Tryptophan-Fragments **18** im größeren Maßstab wurde bis zur Aminosäure **25** von einer anderen Retrosyntheseroute ausgegangen. Die nacheinander folgenden Peptidkuppelungen zur Erhaltung des Fragments **19** am Ende der Synthese waren auch hier geplant. Zuvor sollte die Aminosäure **25** durch Entschützung der Boc-Gruppe und Verseifung des Methylesters der geschützten Aminosäure **44** gewonnen werden. Es war geplant, die geschützte Aminosäure **44** durch eine katalytische Hydrierung unter Verwendung des DIPAMP-Liganden in Kombination mit  $\text{Rh}(\text{cod})_2\text{BF}_4$  aus dem Olefin **45** zu erhalten. Der Vorläufer **45** sollte über eine WITTIG-Reaktion des Aldehyds **46**, welcher über Boc-Schützung des Indol-Stickstoffs und einer VILSMEIER-Reaktion aus dem methylierten Hydroxyindol **34** gewonnen werden sollte, hergestellt werden (Schema 8).



**Schema 8:** Retrosynthese bis Aminosäure **25**.

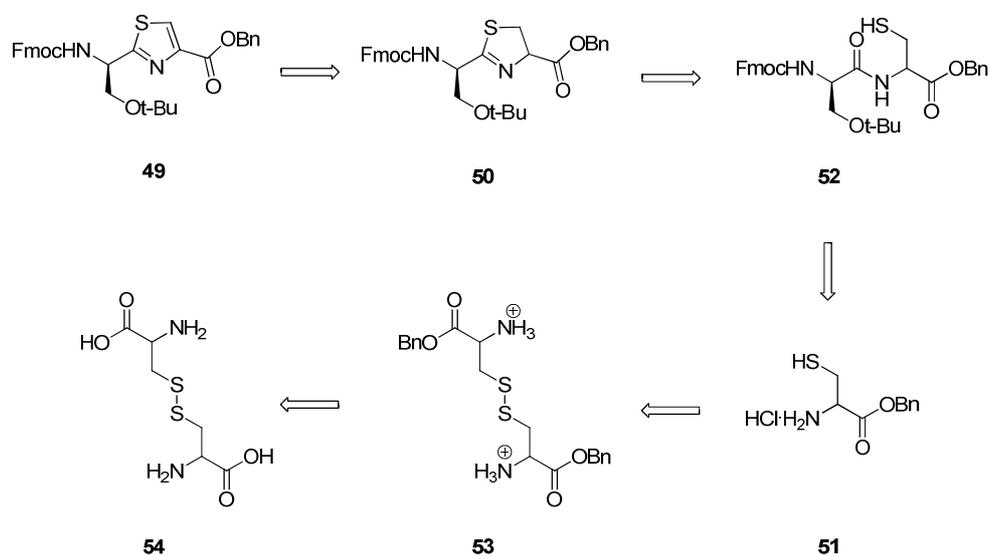
### 3.3 Retrosynthese des Thiazol-Fragments

Das Thiazol-Fragment **39** sollte durch eine Ringschlußreaktion aus dem Thioamid **47**, welches über eine Amidierung und anschließende Thionierung von *tert*-Butyl geschütztem *N*-Boc-L-Serin **48** erhalten werden sollte, gewonnen werden (Schema 9).



**Schema 9:** Retrosynthese von Fragment **39**.

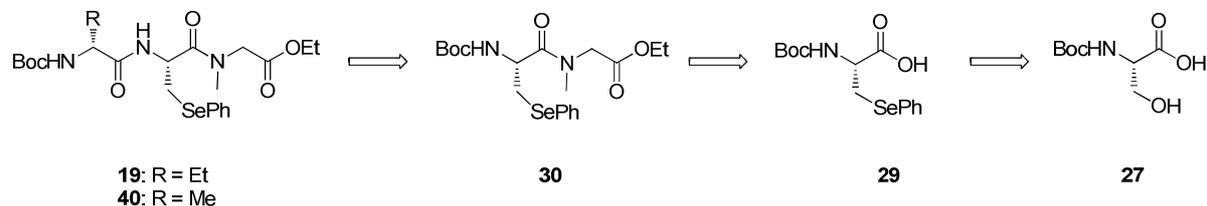
Zur Herstellung des Thiazol-Fragments **49** in einem größeren Maßstab wurde eine optimierte Retrosynthese entwickelt. Hierzu wurde im Hinblick auf den Einsatz des Fragments in der Festphasensynthese die Schutzgruppenstrategie geändert. Thiazol-Fragment **49** sollte durch oxidative Aromatisierung von **50** dargestellt werden. Das durch Ringschluß herzustellende **50** sollte aus dem über eine Peptidkupplung von **51** und geschütztem D-Serin erhaltenen Amid **52** hervorgehen. Es war geplant, das Thiol **51** durch Spaltung des Diesters **53**, welcher aus Cystin **54** erhalten werden sollte, zu gewinnen (Schema 10).



**Schema 10:** Retrosynthese von Fragment **49**.

### 3.4 Retrosynthese des Dehydroalanin-Fragments

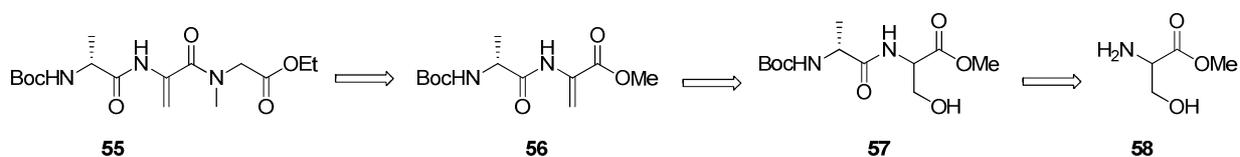
Es war vorgesehen, die Fragmente **19** und **40** durch die zuvor beschriebene Synthese nach LEY *et al.* (Abschnitt 1.3) zu erhalten (Schema 11).



**Schema 11:** Retrosynthese der Fragmente **19** und **40**.

Im Laufe der Arbeiten an dem Projekt wurde jedoch eine optimierte Retrosynthese für das Fragment **55** entwickelt. Mit dieser Route konnte zum einen im Hinblick auf die nachfolgenden biologischen Tests die Verwendung von toxischen Selenverbindungen zur Generierung der *exo*-Methylen-Gruppe umgangen werden. Zum anderen konnte die *exo*-Methylen-Gruppe zu einem früheren Zeitpunkt der Synthese eingeführt werden, was möglich ist, da die Dehydroalanin-Einheit stabil bleibt, solange die Aminogruppe mit einer elektronenziehenden Gruppe substituiert ist.<sup>35</sup>

Hierzu sollte das Fragment **55** zunächst durch eine Peptidkupplung zwischen Sarcosin und dem im Basischen entschütztem Amid **56** dargestellt werden. Amid **56** sollte aus einer Kupfer-katalysierten Eliminierung der Hydroxy-Gruppe von **57** hervorgehen. Es war geplant, das Dipeptid **57** über eine Peptidkupplung von **58** und Boc-geschütztem Alanin zu erhalten (Schema 12).

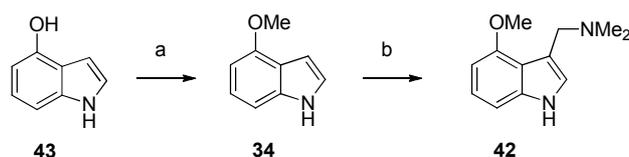


**Schema 12:** Retrosynthese von Fragment **55**.

### 3.5 Synthese von Argyrin F

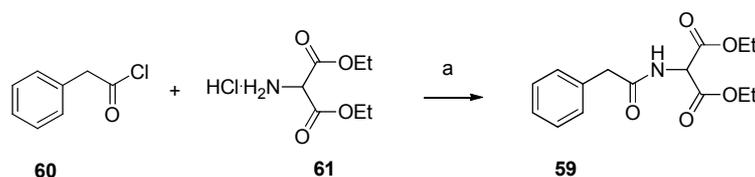
#### 3.5.1 Synthese des Tryptophan-Fragments

Ausgehend von kommerziell erhältlichem 4-Hydroxyindol (**43**) wurde zunächst das 4-Methoxyindol (**34**) synthetisiert. Das Methoxyindol (**34**) ist ebenfalls kommerziell erhältlich, aber wesentlich kostenintensiver. Auf die Methylierung folgte eine MANNICH-Reaktion mit Hilfe des ESCHENMOSER Salzes unter sauren Bedingungen. So wurde das Gramin **42** in 96% Ausbeute erhalten (Schema 13).



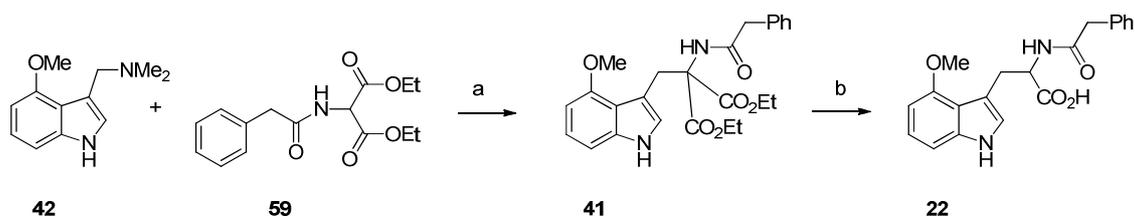
**Schema 13.** Synthese von Gramin **42**: a) MeI, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Me<sub>2</sub>CO, reflux, 3h, 97%; b) ESCHENMOSER'S Salz, CH<sub>3</sub>CN, AcOH, RT, 3h, 96%.

Für den nächsten linearen Reaktionsschritt wurde Malonat **59** benötigt, das aus dem Säurechlorid **60** und Malonat **61** in 96%-iger Ausbeute dargestellt wurde (Schema 14).



**Schema 14.** Synthese des Amids **59**: a) NaHCO<sub>3</sub>, EtO<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O, RT, 2h, 96%.

Die MANNICH-Base **42** wurde mit Dimethylsulfat als starkem Elektrophil alkyliert und mit dem Enolat des Malonats **59** abgefangen, wobei der Diethylester **41** entstand. Durch Verseifung und Decarboxylierung des Diethylesters **41** wurde anschließend das racemische Phenylacetamid **22** erhalten (Schema 15).

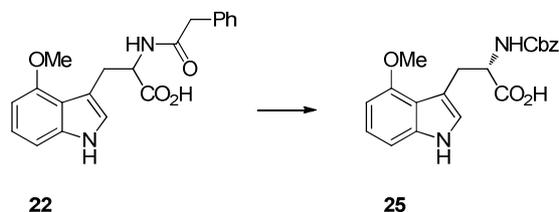


**Schema 15:** Synthese von Phenylacetamid **22**: a) i. **59**, EtONa, EtOH, 0 °C, 5 min, ii. **42**, MeSO<sub>4</sub>Me, EtOH, RT, 3h, 93%; b) i. NaOH, MeOH/Dioxan, 50 °C, 3h, ii. Dioxan, 100 °C, 30 min, iii. NaOH, MeOH/Dioxan, RT, 1h, 71%.

Phenylacetamid **22** stellt den Vorläufer für die kinetische Racematspaltung dar. LEY *et al.* nutzten für diesen Schlüsselschritt in der Fragmentsynthese eine immobilisierte Penicillin G Acylase (Penicillin G Amidase immobilisiert aus *E. coli*, 150 U/g, [EC 3.5.1.11]).<sup>25</sup> Die Amidase war zum Zeitpunkt der Synthesearbeiten nicht kommerziell erhältlich, daher wurde eine verwandte Amidase verwendet (Penicillin Amidase Lösung aus *E. coli*, 35 U/mg).

Die Ausbeuten der Racematspaltung als Schlüsselschritt der Synthese des Fragments **18** bewegten sich um die 20%. Allerdings waren diese Ausbeuten im größeren Maßstab nicht reproduzierbar. Zur Optimierung dieses kritischen Schrittes wurden verschiedene Bedingungen erprobt (Tabelle 1). Die Literatursausbeute von 44% konnte allerdings nicht reproduziert werden.<sup>25</sup>

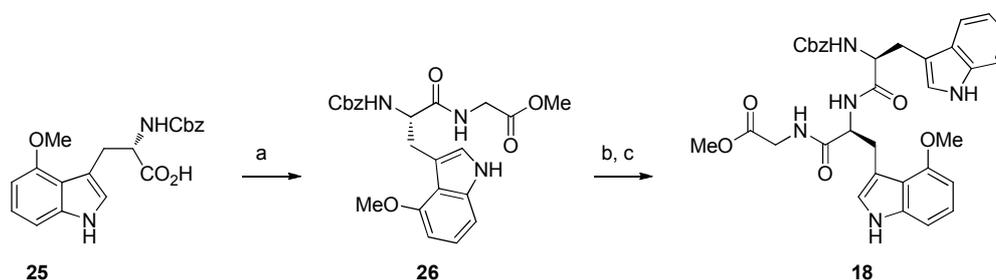
**Tabelle 1:** Unterschiedliche Bedingungen der Racematspaltung.



	Bedingungen	Ausbeute
1	i. Amidase, MeOH/H <sub>2</sub> O, RT, 8 h ii. 1.1 eq CbzCl, NaHCO <sub>3</sub> , THF/H <sub>2</sub> O, RT, 16 h	9%
2	i. Amidase, MeOH/H <sub>2</sub> O, RT, 16 h ii. 1.1 eq CbzCl, NaHCO <sub>3</sub> , THF/H <sub>2</sub> O, RT, 16 h	26%
3	i. Amidase, MeOH/H <sub>2</sub> O, RT, 16 h ii. 2.5 eq CbzCl, NaHCO <sub>3</sub> , THF/H <sub>2</sub> O, RT, 16 h	14%
4	i. Amidase, MeOH/H <sub>2</sub> O, RT, 2 d ii. 1.1 eq CbzCl, NaHCO <sub>3</sub> , THF/H <sub>2</sub> O, RT, 16 h	18%
5	i. Amidase, MeOH/H <sub>2</sub> O, 35°C, 8 h ii. 1.1 eq CbzCl, NaHCO <sub>3</sub> , THF/H <sub>2</sub> O, RT, 16 h	14%
6	i. Amidase, MeOH/H <sub>2</sub> O, RT, 16 h ii. 1.5 eq CbzCl, NaHCO <sub>3</sub> , THF/H <sub>2</sub> O, RT, 3 d	32%

Die Peptidkupplung des Carbamats **25** mit Glycinmethylesterhydrochlorid zum Dipeptid **26** lieferte eine Ausbeute von 94%. Die abschließenden Schritte der reduktiven Abspaltung der Cbz-Schutzgruppe des Dipeptids **26** und die Peptidkupplung mit *N*-Carbobenzyloxy-L-

tryptophan zum Fragment **18** wurden mit einer Ausbeute von 84% über zwei Stufen realisiert (Schema 16).



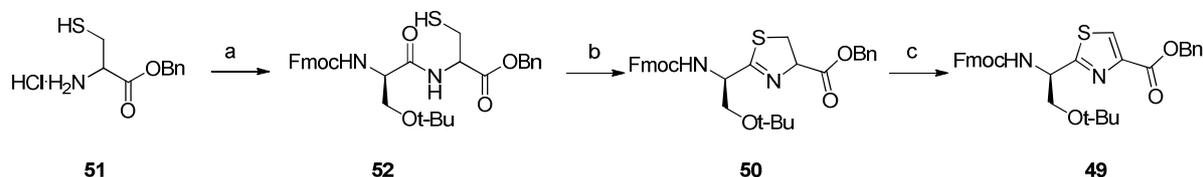
**Schema 16.** Kupplung zum Dipeptid **18**: a) HCl-Gly-OMe, EDC, HOBT, DIPEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 16h, 94%; b) H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH/HCl aq., RT, 3h; c) *N*-Cbz-L-Trp, EDC, HOBT, DIPEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 16h, 84% (2 Schritte).

Somit konnte ausgehend von 4-Hydroxyindol (**43**) das Tryptophan-Fragment **18** mit einer Gesamtausbeute von 15% über 9 Stufen dargestellt werden.

### 3.5.2 Synthese des Thiazol-Fragments

Das Thiazol-Fragment **49** wurde im Gramm-Maßstab nach der zuvor beschriebenen optimierten Syntheseroute hergestellt, da es in großen Mengen für die geplante Festphasensynthese benötigt wurde.

Benzylester **51**<sup>36</sup> und das kommerziell erhältliche Fmoc-D-Ser(*t*-Bu)-OH wurden in einer standardisierten Peptidkupplung zum Dipeptid **52** umgesetzt. Mit Hilfe von Triphenylphosphinoxid und Trifluormethansulfonsäureanhydrid wurde das Dipeptid **52** zum Dihydrothiazol **50** zyklisiert, die oxidative Aromatisierung erfolgte mit Mangandioxid und somit wurde das Thiazol-Fragment **49** erhalten, welches für die Festphasensynthese geeignete Schutzgruppen trägt (Schema 17).

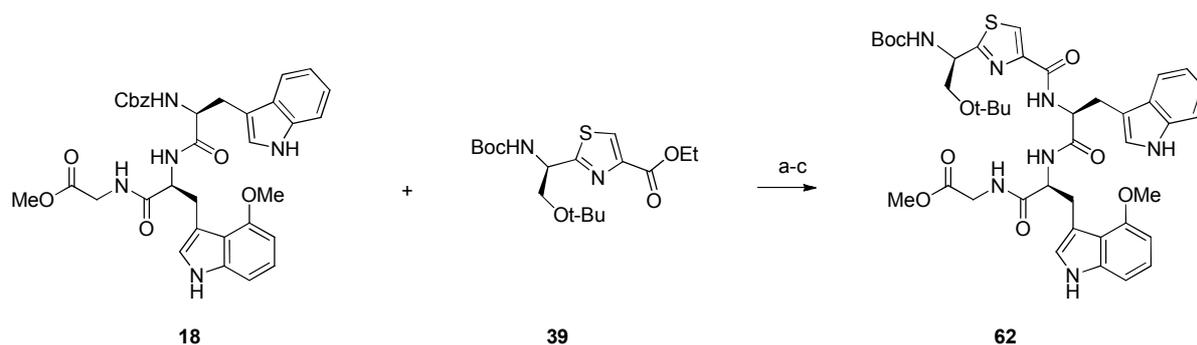


**Schema 17:** Synthese von Fragment **49** ausgehend vom Benzylester **51**: a) Fmoc-D-Ser(*t*-Bu)-OH, EDC, HOBT, DIPEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 16 h, 87%; b) PPh<sub>3</sub>O, Tf<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -20 °C, 1 h, 83%; c) MnO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 16 h, 60%.

### 3.5.3 Kupplung der Fragmente

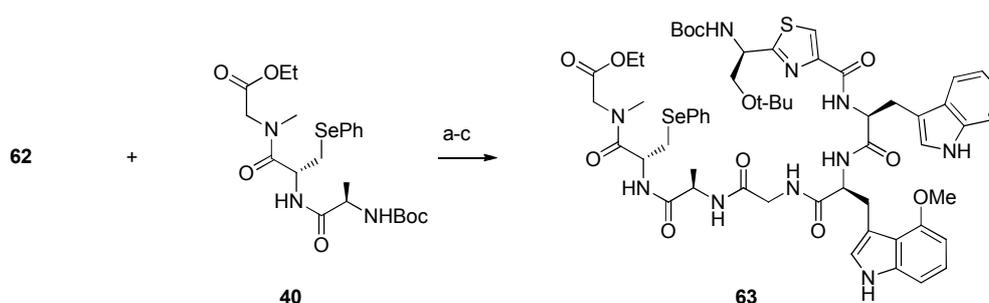
Durch die erfolgreiche Darstellung der Hauptfragmente **18**, **39**, **55**, **40**<sup>37</sup> wurde die Synthese des Naturstoffs Argyrin F (**14**) ermöglicht. Im Laufe der synthetischen Arbeiten ergaben sich zwei Syntheserouten, um zum Zielmolekül Argyrin F (**14**) zu gelangen.

Der erste Syntheseweg orientierte sich an der Totalsynthese von LEY *et al.* zur Darstellung von Argyrin B (**10**).<sup>24,25</sup> Hierzu wurde zunächst das Tryptophan-haltige Fragment **18** mit dem Thiazol **39** in einer Ausbeute von 82% zum Peptid **62** gekuppelt (Schema 18).



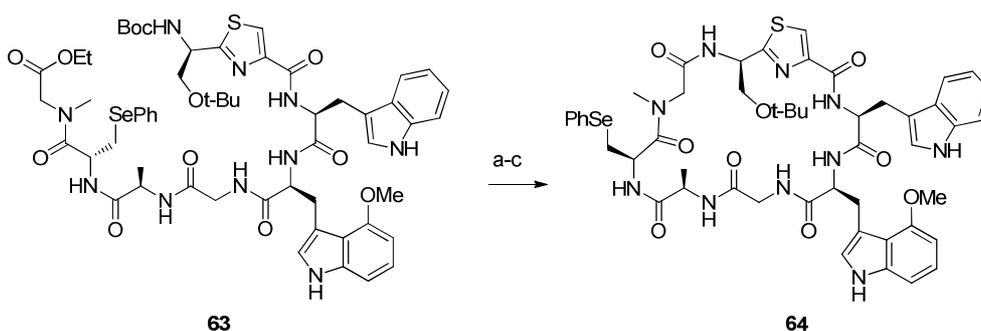
**Schema 18.** Peptidkupplung zum Peptid **62**: a) LiOH, THF/MeOH/H<sub>2</sub>O, RT, 3h; b) H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH, RT, 2h; c) EDC, HOBT, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 16h, 82% (2 Schritte).

Anschließend wurde das Peptid **62** mit dem Phenylselenid-haltigen Fragment **40** zum linearen Peptid **63** gekuppelt (Schema 19).



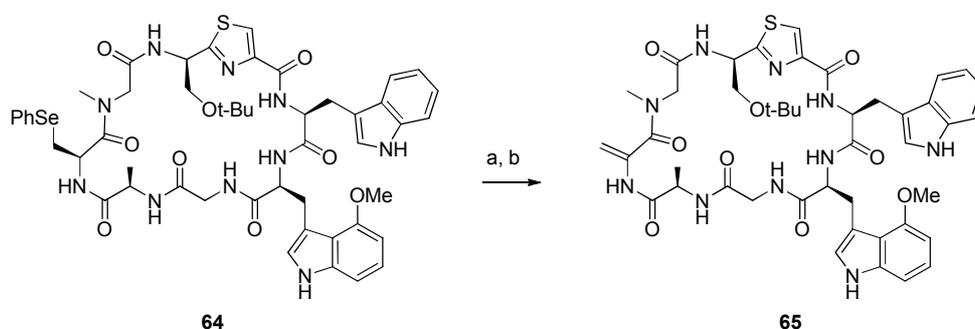
**Schema 19.** Peptidkupplung zur Verbindung **63**: a) LiOH, THF/MeOH/H<sub>2</sub>O, RT, 2h; b) TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 2h; c) EDC, HOBT, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 16h, 67% (2 Schritte).

Als Schlüsselschritt der Synthese erfolgte nun die Zyklisierung. Hierfür wurden die Termini des linearen Peptids **63** zunächst entschützt und anschließend mit Hilfe von TBTU zum Makrozyklus **64** gekuppelt (Schema 20).



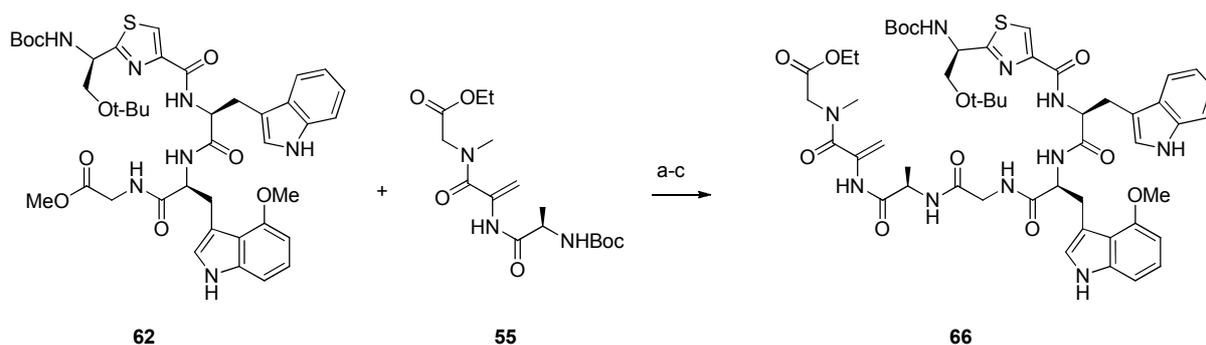
**Schema 20.** Zyklisierung zur Verbindung **64**: a) LiOH, THF/MeOH/H<sub>2</sub>O, RT, 2h; b) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, TFA, 0 °C, 1h; c) TBTU, HOBt, DIPEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 16h, 67% (3 Schritte).

Die auf die Phenylselenid-Gruppe angewandte Oxidations-Eliminierungssequenz führte schließlich zur Bildung der *exo*-Methylen-Gruppe und damit zu Verbindung **65** (Schema 21).



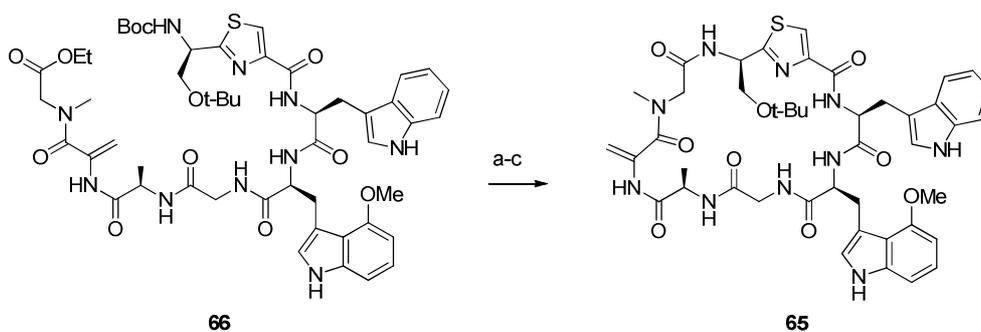
**Schema 21.** Oxidation und Eliminierung zur Verbindung **65**: a) NaIO<sub>4</sub>, Dioxan/H<sub>2</sub>O, RT, 2h; b) gesättigte NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O, RT, 3d, 58% (2 Schritte).

Der zweite Syntheseweg zu Argyrin F (**14**) stellt eine verbesserte Route nach KALESSE *et al.* dar. Die Kupplungssequenz mit dem optimierten Fragment **55**<sup>38</sup> ist zwei Stufen kürzer, da die Bildung der *exo*-Methylen-Gruppe entfällt bzw. sie schon zu einem früheren Zeitpunkt in der Fragmentsynthese eingeführt wird. Auch hier wurde zunächst der Methylester **62** im Basischen zur Säure umgesetzt und das Amin im Sauren durch Boc-Entschützung von Fragment **55** freigesetzt. Anschließend erfolgte unter Standardbedingungen die Kupplung zum linearen Peptid **66** (Schema 22).



**Schema 22.** Peptidkupplung zur Verbindung **66**: a) LiOH, THF/MeOH/H<sub>2</sub>O, RT, 2h; b) TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 2h; c) EDC, HOBT, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 16h, 85% (2 Schritte).

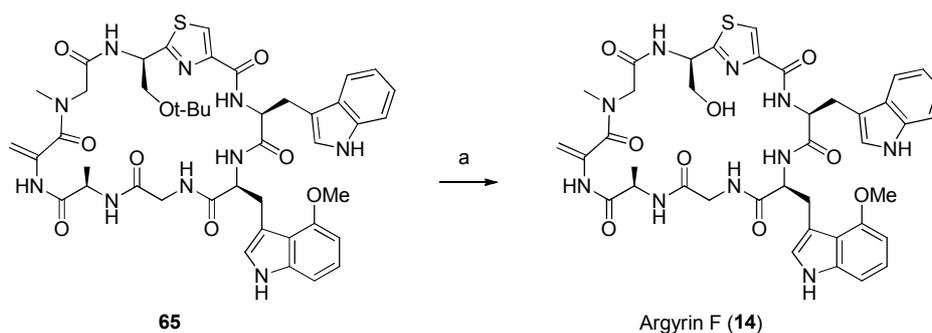
Nachfolgend wurden die Termini des linearen Peptids **66** analog zum zuvor beschriebenen Syntheseweg entschützt und unter den gleichen Bedingungen zum Makrozyklus **65** umgesetzt (Schema 23).



**Schema 23.** Zyklisierung zur Verbindung **65**: a) LiOH, THF/MeOH/H<sub>2</sub>O, RT, 2h; b) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, TFA, 0 °C, 1h; c) TBTU, HOBT, DIPEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 16h, 88% (3 Schritte).

Als letzter Schritt wurde bei beiden Synthesewegen die Entschützung der Alkoholfunktion von **65** vorgenommen und schlussendlich Argyrin F (**14**) als zyklisches Peptid erhalten (Schema 24).

Somit konnte Argyrin F (**14**) ausgehend von dem Tryptophan-Fragment **18** in einer Gesamtausbeute von 18% über 10 Stufen synthetisiert werden. Der optimierte Syntheseweg zur Darstellung von Argyrin F (**14**) erbrachte eine Gesamtausbeute von 51% über 8 Stufen.



**Schema 24.** Entschützung zu Argirin F (**14**): a) TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 3h, 83%.

### 3.5.4 Labeling von Argirin F

Es ist schon länger bekannt, dass Peptide im *N*-terminalen Bereich kovalent mit Reportergruppen, radioaktiven Substituenten oder anderen funktionellen Gruppen versehen werden können, um diese Substrate in der Umgebung ihrer biologischen Bindungsorte zu lokalisieren.<sup>39</sup> Heutzutage werden häufig Fluoreszenzmarker genutzt, wobei das Prinzip der extrinsischen Fluoreszenz angewendet wird. Hierzu werden an das zu untersuchende Molekül durch kovalente oder nichtkovalente Bindungen nichtbiologische Fluorophore bzw. Chromophore angehängt. Anschließend kommt Fluoreszenzmikroskopie zum Einsatz um das gelabelte Molekül sichtbar zu machen. Die wichtigsten Methoden sind dabei die Immunfluoreszenz-Assays (ELISA), Fluoreszenz *in situ* Hybridisierung (FISH) und *Enzyme Labeled* Fluoreszenz (ELF).<sup>40</sup> Diese Methoden sind besonders hilfreich bei der Identifizierung von Bindungsstellen von Wirkstoffen an ihren biologischen Targets oder bei Untersuchungen von Ligand-Rezeptor-Wechselwirkungen.<sup>41,42</sup>

Im biologischen Bereich werden hauptsächlich Proteine und Peptide durch Labeling mit chromophoren Gruppen markiert, wobei auf D-(+)-Biotin-basierende Reagenzien mit verschiedenen reaktiven Gruppen ein den Hauptteil einnehmen.<sup>43</sup> Durch die Biotinylierung kann eine große Bandbreite an Proteinen und anderen Biomolekülen markiert werden. Allerdings handelt es sich hierbei um eine Affinitätsmarkierung und weniger um eine Fluoreszenzmarkierung, denn es wird die Affinität zwischen Avidin oder Streptavidin, welche an einen fluoreszierenden Farbstoff gebunden sind, und Biotin ausgenutzt.<sup>44</sup> Beide Markierungsprinzipien führen zur Lokalisierung der markierten Substanzen in ihrer biologischen Umgebung. Zur Einführung der Reportergruppe können die unterschiedlichsten funktionellen Gruppen im zu markierendem Molekül genutzt werden, beispielsweise Amino-, Thio- oder Carbonsäuregruppen.

Da Argyrin F (**14**) über eine freie Hydroxy-Funktion verfügt, kann diese zum Labeling des Moleküls genutzt werden, indem eine Esterbildung mit der Carbonsäure-Funktion der Markierungssubstanz angestrebt wird.

Für die Markierungsversuche wurden in der Proteinanalytik weit verbreiteten Biosensoren wie das NBD-Label (**67**, 6-[(7-Nitrobenzofurazan-4-yl) amino] hexansäure) als Fluoreszenzsonde, sowie D-(+)-Biotin (**68**, Vitamin H) und Biotin-X (**69**) als Vertreter der Affinitätsmarkierung verwendet (Abbildung 10).

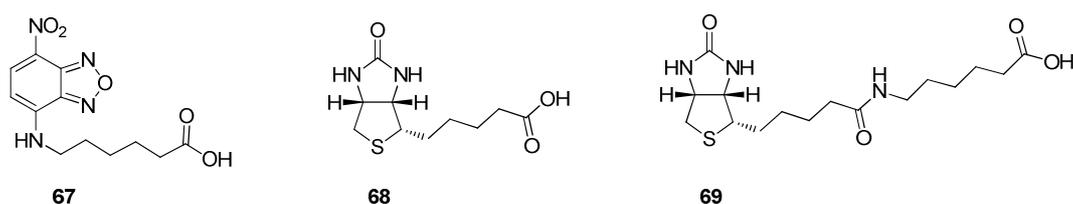
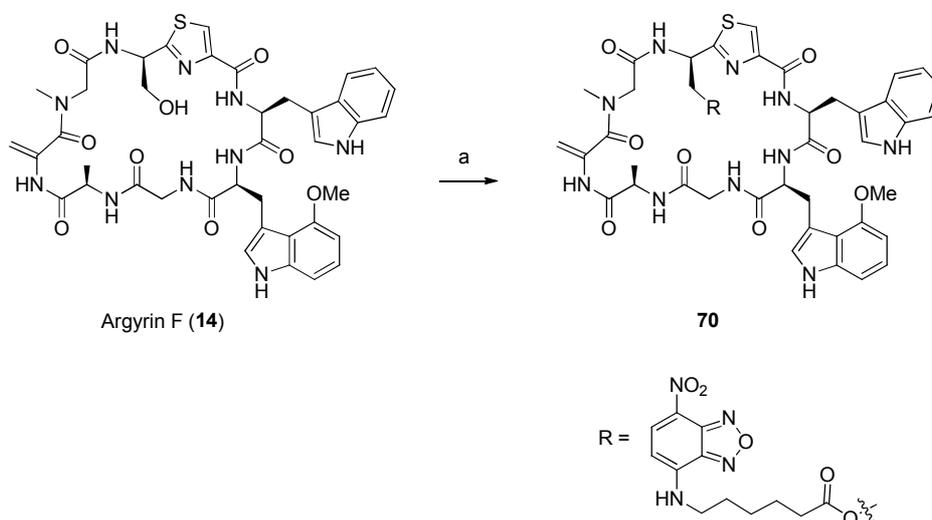


Abbildung 10. Strukturen von NBD-Label **67**, Biotin **68** und Biotin-X **69**.

Die Veresterung von Argyrin F (**14**) zu **70** gelang allerdings nur mit Label **67** in 60% Ausbeute (Schema 25). Die Biotinylierungsversuche mit **68** und **69** unter bekannten Literaturbedingungen erbrachten kein Ergebnis.



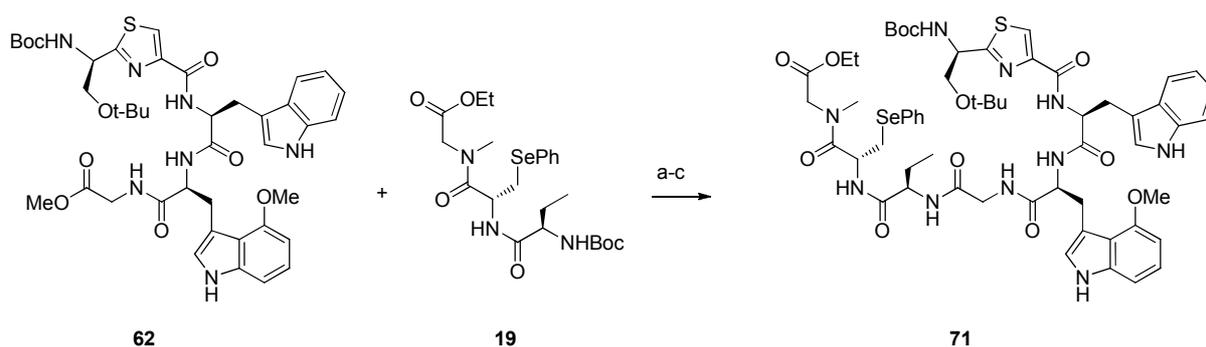
Schema 25. NBD-Labeling von Argyrin F (**14**): a) NBD-Label **67**, EDC, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 3d, 60%.

## 3.6 Synthese von Argyrin G

### 3.6.1 Kupplung der Fragmente

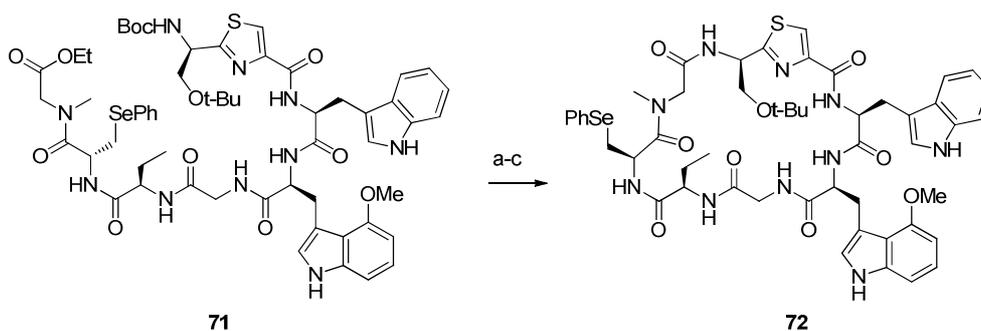
Zur Synthese von Argyrin G (**15**) wurde ähnlich zu Argyrin F (**14**) die Kupplungssequenz nach LEY *et al.* angewandt. Der Unterschied liegt hierbei im Dehydroalanin-Fragment **19**.<sup>45</sup>

Anfänglich verlief die Synthese analog zur zuvor beschriebenen. Dann folgte die Peptidkupplung nach Verseifung des Esters **62** und Boc-Entschützung des Fragments **19** zum Peptid **71** in einer Ausbeute von 77% über 2 Stufen (Schema 26).



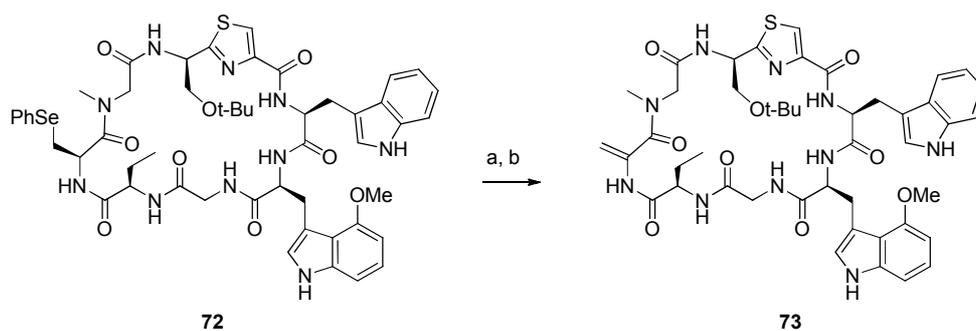
**Schema 26.** Peptidkupplung zur Verbindung **71**: a) LiOH, THF/MeOH/H<sub>2</sub>O, RT, 3h; TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 3h; c) EDC, HOBT, DIPEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 16h, 77% (2 Schritte).

Die nun folgende Zyklisierung zum Makrozyklus **72** wurde mit einer Ausbeute von 58% realisiert (Schema 27).



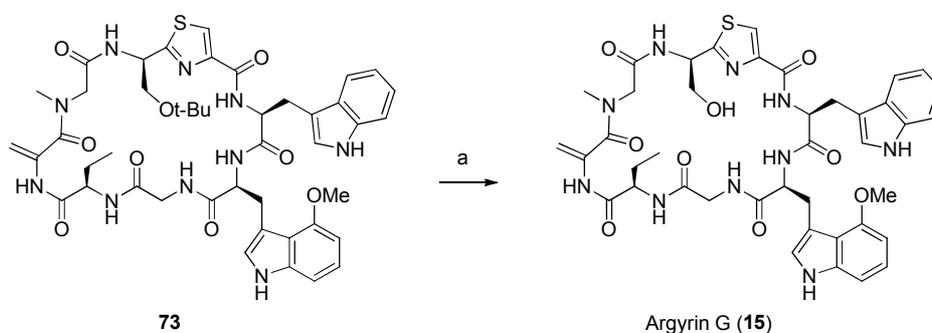
**Schema 27.** Zyklisierung zur Verbindung **72**: a) LiOH, THF/MeOH/H<sub>2</sub>O, RT, 2h; b) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, TFA, 0 °C, 1h; c) TBTU, HOBT, DIPEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 16h, 58% (3 Schritte).

Nachdem die Zyklisierung erfolgreich durchgeführt werden konnte, wurde die Oxidations-Eliminierungssequenz zur Gewinnung des noch *tert*-Butyl geschützten Argyrin G-Derivats **73** vorgenommen. Hierbei gelang die Generierung der *exo*-Methylen-Gruppe in 65% Ausbeute über zwei Reaktionsstufen (Schema 28).



**Schema 28.** Oxidation und Eliminierung zu Verbindung **73**: a) NaIO<sub>4</sub>, Dioxan/H<sub>2</sub>O, RT, 2h; b) gesättigte NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O, RT, 3d, 65% (2 Schritte).

Als letzter Schritt wurde die Entschützung der Alkohol-Funktion vorgenommen und Argyrin G (**15**) wurde in 80% Ausbeute erhalten (Schema 29).



**Schema 29.** Entschützung zu Argyrin G (**15**): a) TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 80%.

Somit wurde Argyrin G (**15**) ausgehend vom Tryptophan-Fragment **18** mit einer Gesamtausbeute von 19% über 10 Stufen dargestellt.

### 3.7 Biologisches Profil der Argyrine

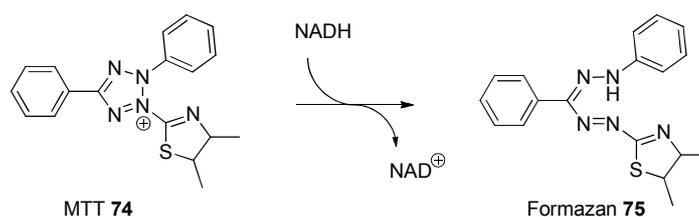
Die moderne Krebsmedizin fand um 1840 mit den Forschungen von JOHANNES MÜLLER ihren Anfang.<sup>46</sup> Er kam als erster zu dem Schluss, dass Tumore, ebenso wie gesundes Gewebe, aus Zellen bestehen. Auf diesen Kenntnissen basierend stellte RUDOLF VIRCHOW um 1860 die These auf, dass Krebs auf Störungen von Körperzellen beruht.<sup>47</sup> Ein Großteil der Forscher hielt damals Bakterien oder Viren für die Ursache der Zellentartung und forderte stärkere Hygienemaßnahmen.

Heutzutage sind maligne Tumore für etwa 13% aller Todesfälle weltweit verantwortlich. Demnach zählt Krebs neben Herz-Kreislauferkrankungen zu einer der häufigsten Todesursachen und die Zahl der Erkrankungsfälle nimmt ständig zu. Das liegt vermutlich daran, dass maligne Tumoren eine Erkrankung des höheren Lebensalters sind und die erfolgreiche Bekämpfung von Infektionskrankheiten dazu geführt hat, dass mehr Menschen

dieses Alter erreichen. Trotz aller Fortschritte auf diagnostischem und therapeutischem Gebiet liegen die Heilungschancen für die am häufigsten auftretenden soliden Tumoren selten über 20 Prozent.<sup>48</sup> Daher stellt die Suche nach neuen Therapieansätzen immer noch eine große Herausforderung dar. Im Zuge der Entwicklung von Krebstherapien auf dem Gebiet der Biomedizin haben sich neuartige biologische Testsysteme auf Basis von Krebszelllinien – sogenannte *Assays* - etabliert.

### 3.7.1 MTT-Assay

Das nicht-radioaktive kolorimetrische Testsystem MTT wurde erstmalig von MOSSMAN *et. al* beschrieben.<sup>49</sup> Durch diesen Test lassen sich Aussagen über die zelluläre Proliferation, die Lebensfähigkeit bzw. Zellaktivität und dadurch indirekt über die Zytotoxizität von Substanzen machen. MTT (3-[4,5-Dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazoliumbromid (**74**)) ist ein gelbes, wasserlösliches Tetrazoliumsalz, welches durch zelluläre Reduktion in das blauviolette, wasserunlösliche Formazan **75** umgewandelt werden kann. Die zu untersuchenden Zelllinien werden dem MTT-Reagens **74** ausgesetzt und nur die stoffwechselaktiven Zellen vollziehen die Umwandlung über die Kofaktoren NADH und NADPH (Schema 30). Je höher die Anzahl der lebenden Zellen ist, desto mehr MTT **74** wird in Formazan **75** umgewandelt. Das Formazan **75** wird anschließend aus den Zellen herausgelöst und photometrisch vermessen. Anschließend wird die Menge des Formazans **75** mit der Menge metabolisch aktiver Zellen korreliert und es kann eine Aussage über die Anzahl der überlebenden Zellen gemacht werden.



**Schema 30.** Reduktion von MTT **74** zum Formazan **75**.

### 3.7.2 20 S Proteasome Assay

Der *20S Proteasome Assay* dient der Untersuchung zur Proteasominhibierung und kann sowohl *in vitro* als auch *in vivo* durchgeführt werden. Bei dem *in vitro* Test wird gereinigtes humanes 20S Proteasom mit der Testsubstanz versetzt. Anschließend wird die Caspase-, Chymotrypsin- und Trypsin-ähnliche Proteasomaktivität unter Verwendung von fluorogenen

peptidischen Substraten, welche spezifisch für die jeweilige Region sind, photometrisch erfasst.

Bei *in vivo* Tests wird Nacktmäusen die Testsubstanz injiziert. Zu bestimmten Zeitpunkten wird Blut entnommen, aus dem Blut wird das 20S Proteasom isoliert und die Aktivität der Proteasom-Untereinheiten wird wie zuvor beschrieben photometrisch bestimmt.

Niedrige Werte für die Aktivitäten der Untereinheiten bedeuten eine Inhibierung der gesamten Proteasomaktivität.

### 3.7.3 Ergebnisse der biologischen Tests

In Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe MALEK von der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) wurden einerseits *in vitro*-Tests in Form von 20S Proteasome Assays und MTT-Assays an Dickdarmkarzinomzelllinien (SW480-Colon carcinoma cells) für Argyrin F (14) und Argyrin G (15) durchgeführt. Andererseits wurden *in vivo*-Tests an sogenannten Nacktmäusen vorgenommen.<sup>50</sup>

Die Ergebnisse der *in vitro*-Tests sind in Tabelle 2 dargestellt. Der IC<sub>50</sub>-Wert (mittlere inhibitorische Konzentration) entspricht dabei der Konzentration einer Substanz, die notwendig ist, um 50%-ige Inhibierung der Zielstruktur *in vitro* herbeizuführen und wird durch den MTT-Assay bestimmt. Die durch den 20S Proteasom Assay bestimmten und in der Tabelle 2 angeführten Prozentangaben geben Auskunft über die verbleibende Aktivität in den Trypsin-, Caspase- und Chymotrypsin-ähnlichen Regionen des Proteasoms, welches mit dem jeweiligen Naturstoff behandelt wurde.

**Tabelle 2.** Ergebnisse der *in vitro*-Tests für Argyrin F (14) und Argyrin G (15).

	Argyrine	Restproteasomaktivität (%)			IC <sub>50</sub> (nM = 10 <sup>-9</sup> mol/L)
		Trypsin	Caspase	Chymotrypsin	
1	Argyrisin F (14)	38 ± 6.5	35 ± 7.0	28 ± 2.5	4.2 ± 0.4
2	Argyrisin G (15)	75 ± 3.0	60 ± 6.5	65 ± 4.5	63 ± 55

Tabelle 2 kann entnommen werden, dass Argyrin F (14) im Vergleich zu Argyrin G (15) vielversprechendere Werte aufweist. So liegt der IC<sub>50</sub>-Wert des MTT-Assays von Argyrin F (14) mit einer Konzentration von 4.2 · 10<sup>-9</sup> mol/L fünfzehnmal niedriger als der IC<sub>50</sub>-Wert von Argyrin G (15) mit einer Konzentration von 63 · 10<sup>-9</sup> mol/L. Das bedeutet, es wird fünfzehnmal weniger Argyrin F (14) für die 50%-ige Inhibierung des Proteasoms benötigt als

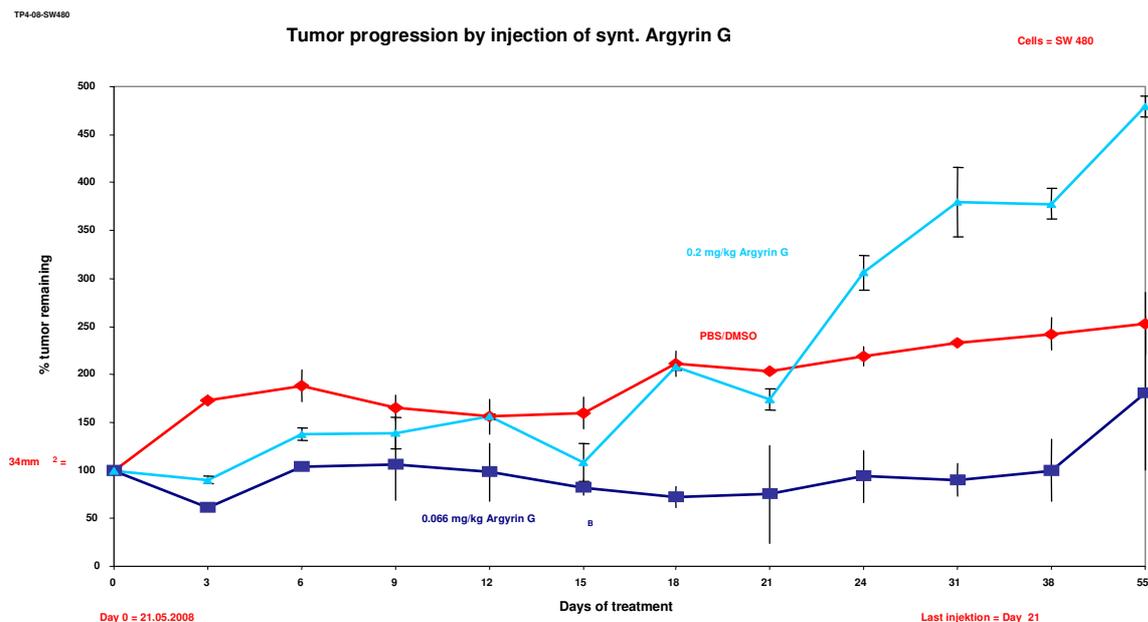
bei der Zugabe von Argyrin G (**15**). Hinzu kommt, dass Argyrin F (**14**) ungefähr eine doppelt so starke Inhibierung auf die Trypsin-, Caspase- und Chymotrypsin-ähnlichen Regionen des Proteasoms ausübt als Argyrin G (**15**). Die Werte für Argyrin F (**14**) sagen außerdem aus, dass die Proteasomaktivität nach der Behandlung mit dem Inhibitor nur noch ein Drittel beträgt. Bei Inhibitor **15** hingegen verbleibt nach der Behandlung eine Proteasomaktivität von drei Viertel.

Neben den *in vitro*-Tests wurden ebenfalls *in vivo*-Tumorstudien an sogenannten Nacktmäusen vorgenommen (Abbildung 11).



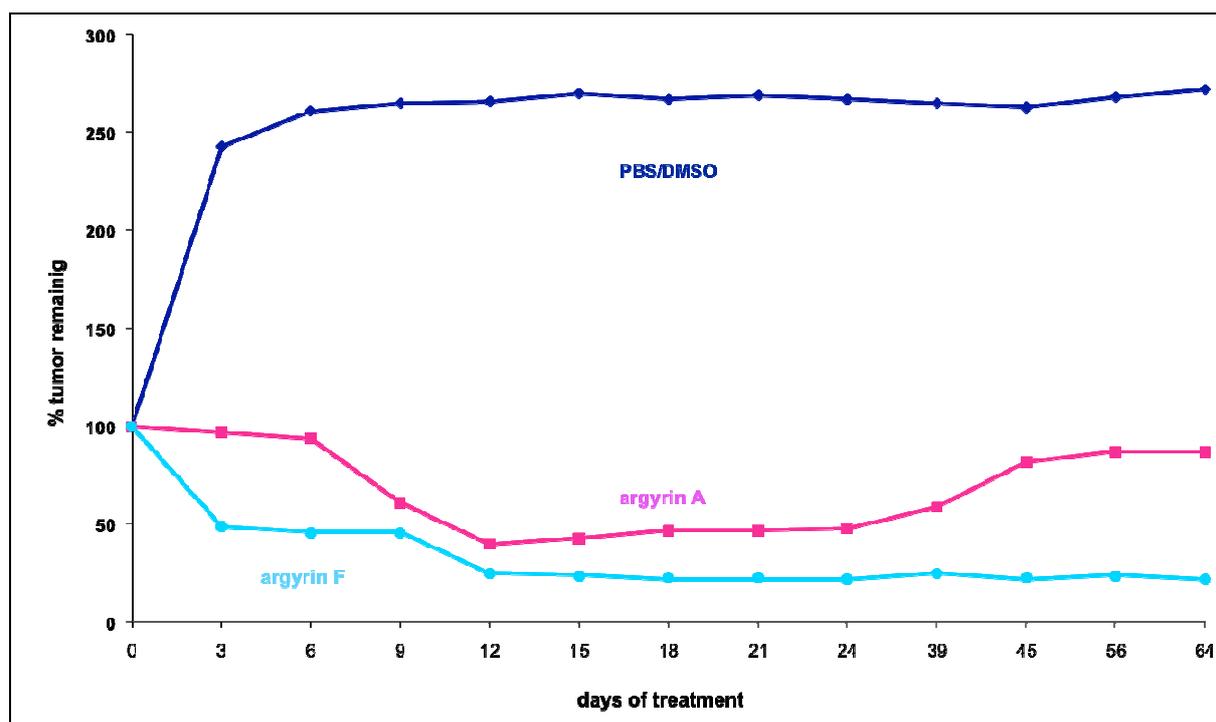
**Abbildung 11.** Makroskopische Erscheinung des xenotransplanten Tumors an der Nacktmouse und explantierter Tumor mit nekrotischem Gewebe nach 10-tägiger Behandlung mit Argyrin A (**9**).<sup>34</sup>

Den Nacktmäusen wurde ein Gemisch aus Dickdarmkarzinomzellen (SW480) eingebettet in Matrigel links und rechts in die Flanken injiziert. Innerhalb von vier Wochen bildeten sich an diesen Stellen xenotransplante Tumore aus. Die TumorgroÙe wurde mit einer Schieblehre vermessen. Hatten die Tumore eine bestimmte GröÙe erreicht, wurden die Mäuse mit den zu testenden Argyrin-Lösungen behandelt. Hierfür wurden die Lösungen über einen Zeitraum von 21 Tagen wöchentlich zweimal in den Bauchraum der Tiere injiziert. Nach Ablauf der 21 Tage wurden die Nagetiere ohne Behandlung noch weitere 34 Tage beobachtet und über den gesamten Zeitraum hinweg die TumorgroÙe festgehalten. Wird die gemessene TumorgroÙe gegen den Zeitraum aufgetragen, ergeben sich für Argyrin G (**15**) und Argyrin F (**14**) die nachfolgenden Diagramme 1 und 2. Die anfängliche TumorgroÙe liegt mit durchschnittlich 34 mm<sup>2</sup> bei 100%. Werte oberhalb dieser Grenze bedeuten Tumorwachstum, während Werte unterhalb dieser GröÙe Tumorverkleinerung bedeuten.



**Diagramm 1.** *In vivo*-Tumorstudie für Argyrin G (15).

Das Diagramm 1 zeigt die Messkurven für die *in vivo*-Tumorstudien von Argyrin G (15) bei einer Konzentration von 0.2 mg/kg Maus und bei einer Konzentration von 0.066 mg/kg Maus, sowie die Messkurve einer Kontrollgruppe (PBS/DMSO) ohne Behandlung. Bei der Kontrollkurve liegen die Messwerte oberhalb der anfänglichen Tumorgröße, d.h. der Tumor wächst ohne Behandlung weiter. Wird Argyrin G (15) in einer Konzentration von 0.2 mg/kg Maus verabreicht, verläuft die Messkurve ähnlich der Messkurve der Kontrollgruppe. Hier wächst der Tumor ebenfalls unkontrolliert weiter. Demnach ist Argyrin G (15) in dieser Form unwirksam. Wird jedoch eine Konzentration von 0.066 mg/kg Maus injiziert, bleibt die Tumorgröße beständig. Wird die Behandlung aber nach 21 Tagen abgebrochen, beginnt der Tumor wieder zu wachsen.



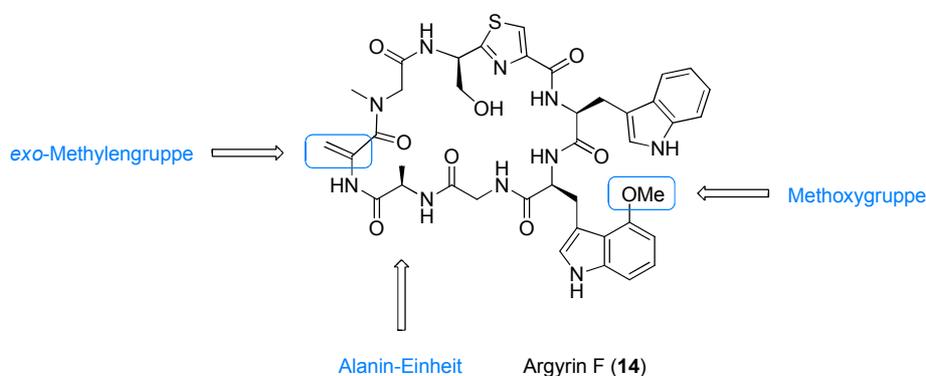
**Diagramm 2.** *In vivo*-Tumorstudie für Argyrin F (14).

Das Diagramm 2 zeigt die Messkurven der *in vivo*-Tumorstudien von Argyrin F (14), Argyrin A (9)<sup>34</sup>, sowie einer Kontrollgruppe (PBS/DMSO). Der Versuchsaufbau entspricht dem zuvor beschriebenen, allerdings wurde die Behandlung schon bei einer Tumorgröße von 150 mm<sup>2</sup> begonnen und Messungen wurden über 64 Tage hinweg vorgenommen. Die verabreichten Konzentrationen der jeweiligen Argyrin-Lösungen lagen ebenfalls bei 0.066 mg/kg Maus. Bei beiden Kurven fällt auf, dass die Messwerte während des gesamten Messzeitraums unterhalb der anfänglichen Tumorgröße liegen. Demnach schrumpften die Tumore bei der Behandlung mit Argyrin A (9) oder Argyrin F (14) deutlich. Die Messkurve von Argyrin F (14) liegt jedoch unterhalb der Messkurve von Argyrin A (9), was zeigt, dass Argyrin F (14) in Hinblick auf die Hemmung des Tumorwachstums potenter ist. Hinzu kommt, dass die Kurve von Argyrin A (9) nach Absetzen der Behandlung wieder steigt, der Tumor also wieder wächst. Bei Argyrin F (14) hingegen ist zu beobachten, dass die Tumorgröße nach Abbruch der Behandlung weiterhin geringfügig Volumen reduziert.

Diese Ergebnisse der *in vitro*- und *in vivo*-Studien weisen darauf hin, dass Argyrin G (15) nicht für die Tumorthherapie geeignet ist, während Argyrin F (14) einen aussichtsreichen Kandidaten für weitere Studien zur Therapie von Dickdarmkrebs darstellt.

Wie MALEK *et al.* schon am Beispiel von Argyrin A (9) gezeigt haben, liegt die Ursache für die antikanzerogene Wirkung an der kompetitiven reversiblen Inhibierung des Proteasoms und damit der Stabilisierung des p27<sup>kip1</sup>, welches zur Apoptose der Krebszellen führt.

Argyirin F (**14**) weist höchstwahrscheinlich denselben Wirkmechanismus auf, wirkt jedoch langfristig besser. Neben diesem biologischen Effekt konnte auch gezeigt werden, dass Argyrin F (**14**) zusätzlich die Blutgefäße von soliden Tumoren zerstört und dadurch ebenfalls das Tumolvolumen verringern kann. Durch Untersuchungen der Struktur-Wirkungsbeziehungen von Argyrin F (**14**), Argyrin G (**15**), Argyrin A (**9**) und anderen im Arbeitskreis von Kalesse hergestellten Argyrin-Derivaten wurden für die Inhibierung des Proteasoms wichtige Strukturelemente identifiziert. Dazu gehören die Methoxygruppe am Tryptophanteil (Trp2), die *exo*-Methylengruppe und die Alaninstruktureinheit, da sie noch weitestgehend unbekannte Wechselwirkungen mit Strukturen der Bindungstasche eingehen können (Abbildung 12).<sup>51</sup>



**Abbildung 12.** Für die Proteasominhibierung wichtige Strukturelemente am Beispiel von Argyrin F (**14**).

Nachfolgend wurde das NBD-gelabelte Argyrin F (**70**) für *in vitro*-Studien verwendet. Hier sollte zunächst festgestellt werden, ob die Markierung Einfluss auf die Aktivität hat.

**Tabelle 3.** Ergebnisse der *in vitro*-Tests für das gelabelte Argyrin F (**70**).

	Argyrine	Restproteasomaktivität (%)			IC <sub>50</sub> (nM = 10 <sup>9</sup> mol/L)
		Trypsin	Caspase	Chymotrypsin	
1	NBD-gelabeltes Argyrin F ( <b>70</b> )	69 ± 5	55 ± 3	50 ± 11	33
2	Argyirin F ( <b>14</b> )	38 ± 6.5	35 ± 7.0	28 ± 2.5	4.2 ± 0.4
3	Argyirin G ( <b>15</b> )	75 ± 3.0	60 ± 6.5	65 ± 4.5	63 ± 55

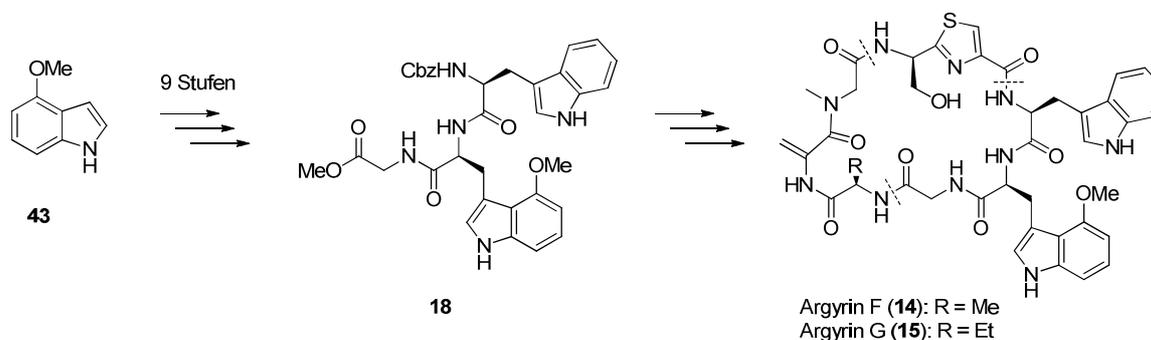
Tabelle 3 kann entnommen werden, dass das gelabelte Argyrin F (**70**) geringere Aktivitäten als Argyrin F (**14**) aufweist. Auch der IC<sub>50</sub>-Wert liegt weit höher. Im Vergleich zu Argyrin G (**15**) hat das markierte Derivat **70** bessere Restaktivitäten und einen niedrigeren IC<sub>50</sub>-Wert. Der Inhibitor **70** kann aufgrund seines schlechten IC<sub>50</sub>-Wertes nicht als Medikament genutzt

werden, ist aber möglicherweise zur Bestimmung der räumlichen Verteilung von Argyrin F (14) im Mausekörper geeignet, da ein Mindestmaß an Aktivität nachgewiesen werden konnte. Dadurch kann beispielsweise erkannt werden, wie spezifisch die Substanz ist, an welche Strukturen sie sich anlagert oder in welchen Regionen sie sich anreichert. Nähere Forschungen zu diesem Thema werden derzeit in der Arbeitsgruppe MALEK an der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) durchgeführt.

#### 4. Zusammenfassung der Ergebnisse und Ausblick

Im Rahmen des „Argyrin-Projektes“ wurde das Tryptophan-Fragment **18** ausgehend von dem 4-Hydroxyindol (**43**) mit einer Gesamtausbeute von 15% über 9 Stufen erfolgreich synthetisch dargestellt (Schema 31). Im Laufe der synthetischen Arbeiten wurden innerhalb der Argyrin-Arbeitsgruppe optimierte Syntheserouten zur Erhaltung des Tryptophan-Fragments **18**, des Thiazol-Fragments **49** und des Dehydroalanin-Fragments **55** entwickelt. Bis auf das Dehydroalanin-Fragment **55** wurden die Fragmente nach den optimierten Synthesewegen im 100g-Maßstab hergestellt und für die geplante Festphasensynthese bereitgestellt.

Unabhängig von der Art der Darstellung konnte das Tryptophan-Fragment **18** erfolgreich mit den jeweiligen Fragmenten zu den Naturstoffen Argyrin G (**15**) und Argyrin F (**14**) gekuppelt werden (Schema 31). Dabei konnte Argyrin F (**14**) in Anlehnung an LEY *et al.* ausgehend von dem Tryptophan-Fragment **18** in einer Gesamtausbeute von 18% über 10 Stufen synthetisiert werden. Der optimierte Syntheseweg zur Darstellung von Argyrin F (**14**) erbrachte eine Gesamtausbeute von 51% über 8 Stufen. Argyrin G (**15**) hingegen wurde nach LEY *et al.* ausgehend vom Tryptophan-Fragment **18** mit einer Gesamtausbeute von 19% über 10 Stufen erhalten. Zusätzlich wurde Argyrin F (**14**) an der Hydroxy-Funktion mit einer fluoreszierenden Reportergruppe versehen.<sup>24,25</sup>



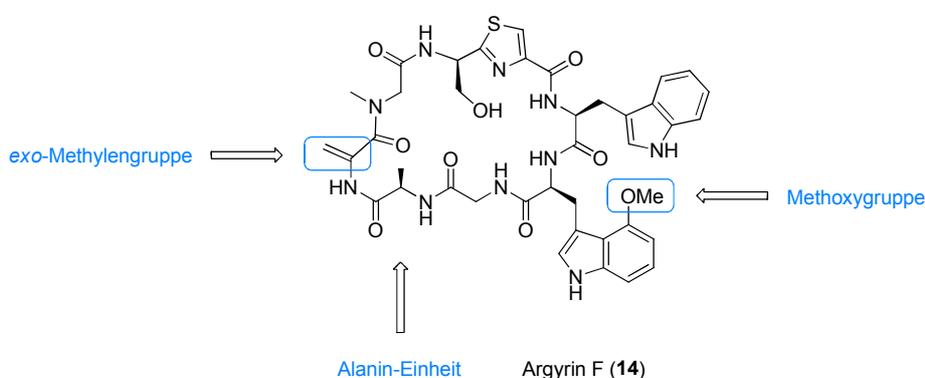
**Schema 31.** Fragment **18**, Argyrin F (**14**) und G (**15**).

Sämtliche erhaltenen Argyrin-Derivate wurden in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe MALEK an der MHH zur Prüfung ihrer inhibitorischen Aktivität gegenüber dem Proteasom biologischen Tests unterzogen. Dabei hat sich herausgestellt, dass Argyrin F (**14**) eine vielversprechende Verbindung darstellt, welche zum einen die Fähigkeit hat, als kompetitiver Proteasominhibitor zu agieren, und zum anderen fähig ist, die Blutgefäße von malignen Tumoren zu zerstören. Durch diese beiden biologischen Effekte ist Argyrin F (**14**) ein

potentieller Wirkstoffkandidat für die Krebstherapie. Argyrin G (**15**) zeigt geringere Aktivität und hat demnach nicht das gleiche Potential.

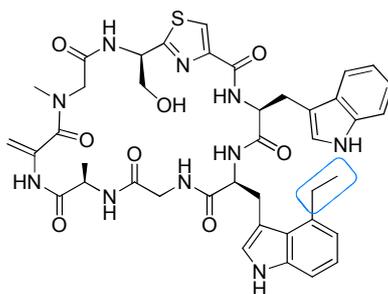
Aufgrund der erfreulichen Ergebnisse des biologischen Profils von Argyrin F (**14**), ist geplant, Argyrin F (**14**) im Gramm-Maßstab GMP-gerecht über Festphasensynthese herzustellen und in ersten Phase I-Studien einzusetzen. Außerdem soll Argyrin F (**14**) auch auf seine Wirksamkeit gegen andere Krebszelllinien untersucht werden, denn die bisher veröffentlichten Ergebnisse beziehen sich ausschließlich auf Dickdarmkrebszelllinien.<sup>34</sup>

Die optimierte Syntheseroute für Argyrin F (**14**) ist flexibel und gut ausgearbeitet und kann auf weitere Derivate angewandt werden. Hierfür müssen lediglich die Fragmente verändert werden und in der bewährten Entschützungs-Kupplungs-Sequenz zum jeweiligen Derivat umgesetzt werden. Die Herstellung verschiedener Derivate wird notwendig sein, um weitere Studien zu Struktur-Wirkungsbeziehungen durchführen zu können und weitere Erkenntnisse über den Wirkmechanismus der Argyrine sowie ihr biologisches Profil zu erlangen. Bislang ist bekannt, dass die Methoxygruppe am Tryptophanteil (Trp2), die *exo*-Methylengruppe und die Alaninstruktureinheit essentiell für die Inhibierung des Proteasoms sind, da sie noch weitestgehend unbekannte Wechselwirkungen mit Strukturen der Bindungstasche eingehen können (Abbildung 13).



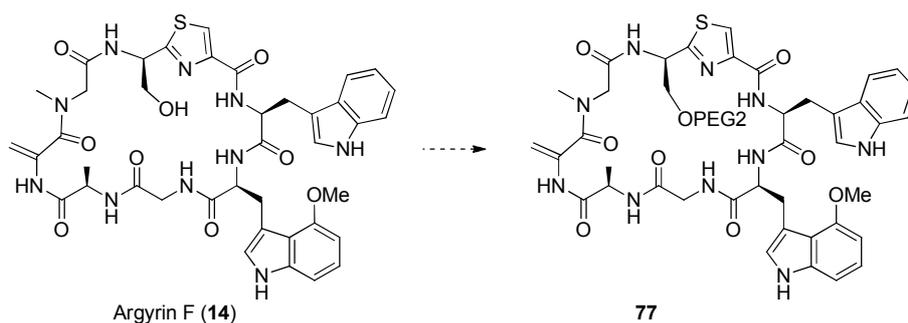
**Abbildung 13.** Für die Proteasominhibierung wichtige Strukturelemente.

Im Hinblick auf die bisherigen Erkenntnisse bezüglich der Struktur-Wirkungsbeziehungen ist unter anderem geplant, die Methoxygruppe am Tryptophanteil (Trp2) durch eine Ethylgruppe zu ersetzen (Abbildung 14). Ziel dabei ist es, herauszufinden, ob allein der sterische Anspruch des Substituenten oder mögliche Wechselwirkungen zwischen Methoxygruppe und Zielprotein die Aktivität beeinflussen.



**Abbildung 14.** Argyrin-Derivat mit Ethylgruppe am Tryptophanteil Trp2.

Desweiteren wird es notwendig sein, die Argyrin-Leitstruktur hinsichtlich der physikochemischen Eigenschaften zu verändern, um beispielsweise die Wasserlöslichkeit in Hinblick auf die spätere Darreichungsform zu erhöhen. Es ist geplant, eine PEG2-Gruppe an der Hydroxy-Funktion von Argyrin F (**14**) anzubringen um die Wasserlöslichkeit zu erhöhen (Schema 32). Ebenso ist es denkbar, dass Argyrin F (**14**) mit weiteren Reportergruppen versehen werden kann, um pharmakologische Eigenschaften zu verändern oder Studien zum Wirkmechanismus durchzuführen.



**Schema 32.** PEG-Derivat von Argyrin F (**14**) zur Verbesserung der Wasserlöslichkeit.

## Synthese des C19-C28 Fragments von Angiolam A

### 5. Einleitung

In den letzten Jahrhunderten kamen mehr Menschen durch Infektionskrankheiten wie Pest, Cholera, Malaria oder Pocken zu Tode als durch kriegerische Auseinandersetzungen. Noch zu Beginn des 20sten Jahrhunderts war eine schwere bakterielle Infektion ähnlich gefährlich und schwer therapierbar wie heute ein maligner Tumor. Mit der Einführung von Desinfektionsmitteln und Antiinfektiva/Antibiotika sind nun wirksame Arzneimittel zugänglich, welche sowohl zur Prophylaxe als auch zur Therapie zahlreicher Infektionskrankheiten dienen.<sup>52</sup>

Die Grundlagen der antiinfektiven Therapie beruhen auf dem *Ehrlischen Prinzip der selektiven Toxizität*: Antiinfektiva sind demzufolge Wirkstoffe, die im Körper Mikroorganismen schädigen oder abtöten können und deren Wirkung bereits in Konzentrationen einsetzt, welche für den Menschen (oder das Tier) weitgehend ungefährlich sind. Unter der selektiven Toxizität der Antiinfektiva versteht man den Angriff von Strukturen der Mikroorganismen, welche beim Wirt nicht vorkommen oder eine andere Form aufweisen. Bisher sind vier Hauptmechanismen für die Wirkung von Antiinfektiva bekannt:

- Hemmung der Zellwandsynthese
- Störung der Permeabilität der Zellwand
- Blockade der Proteinbiosynthese und
- Schädigung von Nucleinsäuren bzw. Unterdrückung ihrer Synthese

Der Wirkungsbereich der Antiinfektiva erstreckt sich auf bakterielle Infektionskrankheiten, Mykosen, Protozoenerkrankungen, Viruserkrankungen und im weitesten Sinne auf Wurmkrankheiten. Das Wirkungsspektrum bezieht sich dabei immer darauf gegen welchen Erreger der Wirkstoff therapeutisch aktiv ist. Ist ein Wirkstoff gegen eine Vielzahl verschiedener Bakterien wirksam, wird er als Breitspektrum- oder Breitband-Chemotherapeutikum bezeichnet.<sup>52</sup>

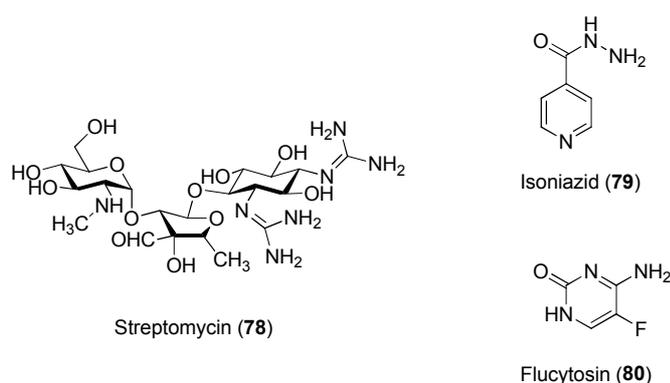
Bei der Wirkung von Antiinfektiva gegen Bakterien werden zwei Wirkungstypen unterschieden. Zum einen gibt es *bakteriostatische* Wirkstoffe, welche die Keimvermehrung hemmen, den Erreger jedoch nicht abtöten. Sie greifen dabei zumeist in die Proteinbiosynthese ein. Zum anderen gibt es *bakterizide* Wirkstoffe, welche zur Keimzerstörung führen, indem sie die Bildung oder die Durchlässigkeit der Zellwand stören.

Antibiotika lassen sich anhand ihres Wirkmechanismus in drei Kategorien einteilen. Es gibt stark konzentrationsabhängige Bakterizide (z.B. Aminoglykoside, Gyrasehemmer), weitgehend konzentrationsunabhängige aber zeitabhängige Bakterizide (z.B. die meisten  $\beta$ -

Lactam-Antibiotika) und bakteriostatisch wirksame Pharmaka (z.B. Makrolide, Tetracycline, Sulfonamide).<sup>52</sup>

Die Wirkstärke eines Antibiotikums bezieht sich auf die Konzentration, ab dem ein chemotherapeutischer Effekt auftritt. Angegeben wird sie durch die minimale Hemmkonzentration (MHK) bzw. die minimale bakterizide Konzentration (MBK). Sie entspricht der geringsten Konzentration des Wirkstoffes, welche *in vitro* das Wachstum eines Keims hemmt oder zur Abtötung des Erregers führt. Allgemein liegt die MBK deutlich höher als die MHK.<sup>53</sup>

Liegt die MHK höher als die höchste *in vivo* erreichbare nicht-toxische Serum-/Gewebekonzentration, ist der Erreger resistent. Dabei werden die primäre und die sekundäre Resistenz unterschieden. Die primäre Resistenz bezieht sich auf Mikroorganismen, welche schon vor der Therapie unempfindlich gegenüber dem Wirkstoff sind. Die sekundäre Resistenz bezieht sich hingegen auf Keime, welche die Resistenz durch Mutation und Selektion erworben haben. Eine zusätzliche Unterscheidung in Einschnitt- (One-step-) und Vielschritt- (Multistep-) Resistenzen beruht auf der Geschwindigkeit der Resistenzentwicklung. So tritt bei beispielsweise bei Streptomycin<sup>54</sup> (**78**), Isoniazid<sup>55</sup> (**79**) und dem Antimykotikum Flucytosin<sup>56</sup> (**80**) relativ schnell nach Behandlungsbeginn eine Einschnitt-Resistenz (sog. Streptomycin-Typ) auf (Abbildung 15). Eine Vielschritt-Resistenz (sog. Penicillin-Typ) durchläuft hingegen eine langsame und stufenweise Entwicklung. Außer bei den Penicillinen und anderen  $\beta$ -Lactam-Antibiotika tritt dieser Resistenztyp bei bestimmten Aminoglykosiden (außer Streptomycin (**78**)), Tetracyclinen, Sulfonamiden und Gyrasehemmern auf.<sup>53</sup>



**Abbildung 15.** Antibiotika.

Mechanistisch betrachtet, kann man Resistenzen von Mikroorganismen in die chromosomale und die extrachromosomale Resistenz einteilen. Bei den meisten Erregern beruht die

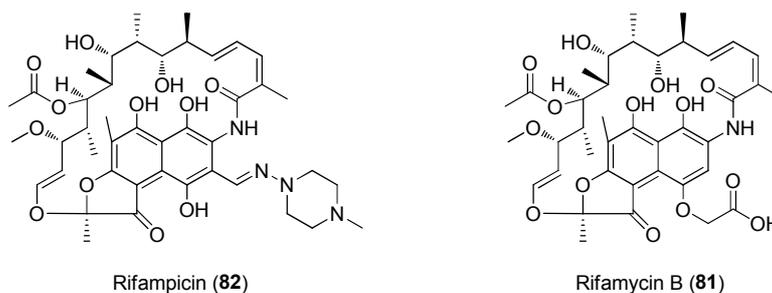
Resistenz gegenüber einem Wirkstoff auf der in den Chromosomen vorhandenen Erbinformation (chromosomale Resistenz). Wird jedoch extrachromosomale DNA in Form von Resistenzplasmiden (ringförmigen DNA-Molekülen) zwischen Bakterien übertragen, spricht man von extrachromosomaler Resistenz. Das übertragene genetische Material kann verschiedene Effekte in der Zelle auslösen, welche die Resistenz begünstigen. So kann es zur Bildung von Enzymen kommen, welche die Antibiotika strukturell verändern und damit inaktivieren können. Die Aufnahme des Wirkstoffes kann durch Veränderung der Zellmembran vermindert werden. Die Synthese von Transportern kann zur schnellen Ausschleusung des Wirkstoffes führen oder die Bindungsfähigkeit von Therapeutika an Zielstrukturen erniedrigt werden.<sup>57</sup>

Liegt eine Resistenz eines Erregerstammes gegen zwei oder mehr Antibiotika vor, welche strukturell ähnlich sind oder den gleichen Wirkmechanismus haben, so spricht man von einer Kreuzresistenz. Überleben sensible Keime (Persister) unbeeinflusst (z.B. bei Nekrosenbildung) eine Therapie, spricht man von Persistenz.<sup>57</sup>

Die unterschiedlichen Resistenzentwicklungen und Resistenzarten führen zu Erregern, welche nicht selten gegen nahezu alle zur Verfügung stehende Antiinfektiva resistent sind. In diesem Zusammenhang sind mehrfach resistente Erregern besonders gefährlich, die sehr häufig in Krankenhäusern auftreten. Durch die sogenannte Hospitalflora kommt es nicht selten zu nosokomialen Infektionen, d.h. der Patient hat sich erst durch den Krankenhausaufenthalt eine Infektion zugezogen. Als Erreger derartiger Infektionen sind *Staphylokokken*, *Pseudomonas*- und *Proteus*-Arten zu nennen.<sup>57</sup>

Neben der Bekämpfung dieser Infektionen durch allgemein-hygienische Maßnahmen (z.B. Desinfektion von Oberflächen) spielen die Entwicklung von neuen antiinfektiven Therapeutika und die Suche nach neuen, bisher unbekanntem Wirkmechanismen eine große Rolle.

Die Natur lieferte bisher gute Ansätze für neue Wirkstoffe. So isolierten, charakterisierten und evaluierten SENSI *et al.* Rifamycin B (**81**), welches vom Bakterium *Nocardia mediterranei* produziert wird.<sup>58</sup> Rifamycin B (**81**) selbst ist zwar praktisch inaktiv, jedoch ermöglichten jahrelange Studien zu Struktur-Aktivitätsbeziehungen die Herstellung von verschiedenen semisynthetischen Rifamycinen und chemische Modifikationen der Rifamycin-Struktur und führten zu dem bakteriziden Antibiotikum Rifampicin<sup>59</sup> (**82**) (Abbildung 16).<sup>60</sup>



**Abbildung 16.** Struktur von Rifampicin **82** und Rifamycin B **81**.

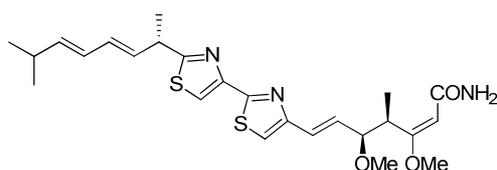
Seit 1968 wird Rifampicin (**82**) zur Tuberkulosebehandlung eingesetzt, findet aber auch bei Lepraerkrankungen Anwendung und wirkt gegen einige atypische Mykobakterien. Somit ist es als Breitbandantibiotikum einsetzbar, wobei es die bakterielle RNA-Polymerase hemmt. Mittlerweile haben sich jedoch Resistenzen entwickelt, welche zumeist auf Veränderungen der Zielstruktur beruhen (extrachromosomale Resistenz). So findet bei Gram-negativen Kokken eine sehr schnelle Resistenzentwicklung (Streptomycin-Typ) statt. Bei Mykobakterien entwickelt sich erst nach einigen Therapiewochen eine Resistenz. Das Beispiel verdeutlicht, dass die Wirkstoffentwicklung und kontinuierliche Forschungen nach neuen Leitstrukturen unabdingbar sind, denn jedes Antibiotikum entwickelt nach einiger Zeit Resistenzen.

Im Folgenden wird der ebenfalls aus Bakterien gewonnene Naturstoff Angiolam A (**83**) beschrieben, welcher jedoch noch am Anfang einer solchen Wirkstoffentwicklung steht.

## 5.1 Angiolam A

Im Jahr 1975 wurde aus einer aus Brasilien stammenden Bodenprobe das Bakterium *Angiococcus disciformis*, insbesondere sein Stamm An d30 (nachfolgend als NCIB 12061 bezeichnet), isoliert.<sup>61</sup> Es wurde der Familie der *Myxococcaceae* und der Ordnung der *Myxobacterales* zugeordnet. Die vegetativen Zellen des Stammes sind schlanke Stäbchen, 3,5 µm lang und ca. 0,8 µm dick, mit leicht verjüngten Enden. Wie alle Myxobakterien kann es Fruchtkörper ausbilden, welche aus kleinen gold-rotbraunen Sporangien in Ketten oder unregelmäßigen Haufen bestehen, und bewegt sich gleitend und in Schwärmen fort. Die Gesellschaft für Biotechnologische Forschung in Braunschweig (frühere Bezeichnung, jetzt HZI) untersuchte diesen Bakterienstamm in den 1980er Jahren näher.<sup>62</sup> Dabei wiesen sie in zellfreien Kulturüberständen (Peptonmedien) und zum Teil auch in der Biomasse (Procionmedium) dieses Stammes eine antibiotische Aktivität gegen einige Gram-positive Bakterien (z.B. *Bacillus cereus* DSM 626) und membrangeschädigte Mutanten von *Escheria coli* Stämmen (z.B. *E. coli tol C*) nach. Es wurde festgestellt, dass es sich bei den

verursachenden Hemmstoffen um ein Gemisch nah verwandter makrozyklischer Lactam-Lacton Verbindungen der Angiolame handelt. Der Anteil der Hauptkomponente Angiolam A (**83**) in dieser Mischung betrug 90%. Es fiel als farblose kristalline Substanz mit einem Schmelzpunkt von 178-180 °C an. Aus einer 680 L Fermentation konnten 2.6 g Angiolam A (**83**), sowie 80 mg Angiolam B (**84**) und 35 mg Angiolam C (**85**) gewonnen werden. Der Bakterienstamm produziert ebenfalls das antifungische Antibiotikum Myxothiazol (**86**) (Abbildung 17), sowie weitere Substanzen mit schwacher antibakterieller und antifungischer Wirkung.



Myxothiazol (**86**)

**Abbildung 17.** Struktur von Myxothiazol (**86**).

Aus der biologischen Charakterisierung von Angiolam A (**83**) geht hervor, dass es sich um ein Engspektrum-Antibiotikum mit hoher Aktivität gegen einige Mitglieder der Familie *Bacillaceae* einschließlich *Closteridium perfringens* handelt. Die natürliche Resistenz der meisten anderen Bakterien beruht wahrscheinlich auf einer Eindringungsresistenz. Dafür spricht, dass die stabile Protoplasten L-Form von *Proteus mirabilis* im Gegensatz zum Wildstamm sensibel ist und membrangeschädigte Mutanten von *E. coli* im Wachstum gehemmt werden. Die biologische Aktivität wurde mit Hilfe von Agardiffusionstests anhand des Hemmhofdurchmessers ermittelt. Die Wirkungsweise von Angiolam A (**83**) wurde anhand des Einbaus von  $^{14}\text{C}$ -markierten Vorstufen von DNS, RNS und Proteine logarithmisch wachsender *Bac. thuringiensis* Zellen aufgezeigt. Demnach wirkt Angiolam A (**83**) bakteriostatisch und setzt bereits nach fünf Minuten die Proteinsyntheserate stark herab, während die Bildung von DNS, RNS noch 30 bzw. 20 Minuten unvermindert weiterlaufen kann. Mit *E. coli* wurden ähnliche Ergebnisse erzielt. Daher wird davon ausgegangen, dass Angiolam A (**83**) selektiv die Proteinsynthese blockiert.<sup>61</sup>

REICHENBACH *et al.* beschäftigten sich neben der Isolierung ebenfalls mit der Strukturaufklärung und der Biogenese von Angiolam A (**83**).<sup>62</sup> So ermittelten sie zunächst mit Hilfe von gängigen EI- und FAB-Massenspektren sowie Elementaranalyse die Summenformel für Angiolam A (**83**). Entscheidende funktionelle Gruppen wiesen sie mit UV- und IR-Spektren nach. Um die Konstitution und die relative Konfiguration der

Strukturelemente aufzuklären, wendeten sie Entkopplungs- und NOE-Experimente an. Das Ergebnis erbrachte für Angiolam A (**83**) die in Abbildung 18 dargestellte Struktur.<sup>62</sup>

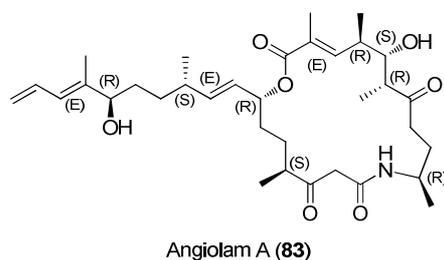


Abbildung 18. Struktur von Angiolam A (**83**).

Zur endgültigen Klärung der Struktur führten sie jedoch zusätzlich eine Röntgenkristallstrukturanalyse durch, welche die zuvor erhaltenen Daten bestätigte (Abbildung 19).

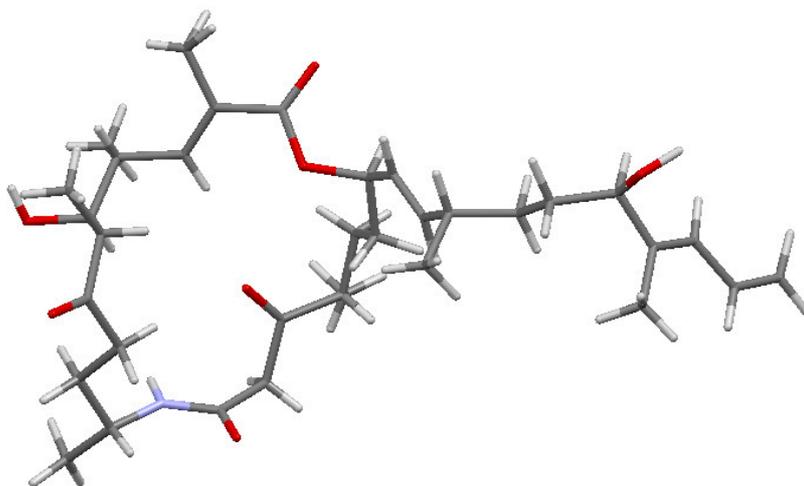


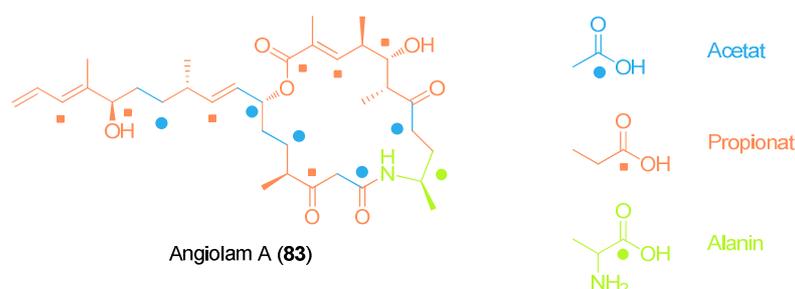
Abbildung 19. Röntgenstruktur von Angiolam A (**83**).

Angiolam A (**83**) ist demnach ein neunzehngliedriger Lacton-Lactam-Ring mit einer langen Alkylseitenkette und nimmt wahrscheinlich eine Bootform ein.

Aufgrund der Lage der Sauerstoff-Funktionen und der Methylgruppen in der gefundenen Struktur stellten HÖFLE *et al.* die Hypothese auf, dass bei der Biogenese Acetat- und Propionat-Einheiten und gegebenenfalls sekundäre Methylierungsschritte eine größere Rolle spielen könnten.<sup>62</sup> Daher verwendeten sie bei ihren Biogeneseuntersuchungen <sup>14</sup>C-markiertes Acetat, Propionat und Methionin. Die Einbauversuche ergaben, dass Acetat und Propionat sehr gut, die Methylgruppe aus Methionin nicht eingebaut wurden. Um die genaue Lage der

im Molekül eingebauten Vorläufer zu ermitteln, wurden einfach- und doppeltmarkiertes Acetat, sowie markiertes Propionat an eine *A. disciformis*-Kultur verfüttert. Das dadurch markierte Antibiotikum wurde anschließend isoliert, präparativ getrennt und mittels  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren analysiert. Auf diese Art und Weise konnte der Aufbau des Moleküls aufgeklärt werden, mit Ausnahme von C10, C11 und C31 und der Stickstoff-Funktion. Für diesen Teil des Moleküls wurde Alanin als Vorläufer angedacht. Verfütterungsexperimente mit markiertem L-Alanin und markiertem DL-Alanin bestätigten diese Annahme. Es wurde L-Alanin verfüttert, obwohl die Röntgenstrukturanalyse bei C10 auf D-Alanin hinweist, da oftmals beim Einbau von D-Aminosäuren in Antibiotika eine bevorzugte Aufnahme und spätere Isomerisierung der L-Konfiguration beobachtet wurde.<sup>63</sup>

Sämtliche Verfütterungs- bzw. Einbauversuche bestätigten eine Polyketid-Biosynthese mit sekundären Methylierungsschritten (Abbildung 20).



**Abbildung 20.** Schematische Darstellung der Biogenese von Angiolam A (**83**).

Das Biogenesemuster von Angiolam A (**83**) ist demnach denen der ebenfalls aus gleitenden Bakterien isolierten Antibiotika Myxopyronin (**87**) und Myxovirescin A<sub>1</sub> (**88**) sehr ähnlich.<sup>64,65</sup> Im Gegensatz zu Angiolam A (**83**) enthalten diese zusätzlich Methylgruppen aus Methionin, entstehen ansonsten ebenfalls aus Aminosäure- und Acetatvorläufern.

## 6. Aufgabenstellung

Angiolam A (**83**) ist ein komplexer Naturstoff, welcher 1985 von HÖFLE *et al.* aus dem Myxobakterium *Sorangium cellulosum* isoliert wurde.<sup>62</sup> Es handelt sich um einen neunzehngliedrigen Lacton-Lactam-Makrozyklus, welcher eine zusätzliche Alkylkette mit einem Diensystem aufweist. Der Naturstoff fiel in biologischen Test durch seine antibiotische Aktivität gegenüber Gram-positiven Bakterien und membrangeschädigten Mutanten von *Escherichia coli* auf. Da der biologische Wirkmechanismus und die biologischen Zielstrukturen weitestgehend unbekannt sind und Angiolam A (**83**) über seine natürliche Quelle nur begrenzt zugänglich ist, ist es wünschenswert, die Verbindung auf synthetischem Weg bereitzustellen. Im Rahmen eines Projektes zur Totalsynthese von Angiolam A (**83**) sollte in der vorliegenden Arbeit ein effektiver Zugang zum Nordfragment **89** entwickelt werden (Abbildung 20).

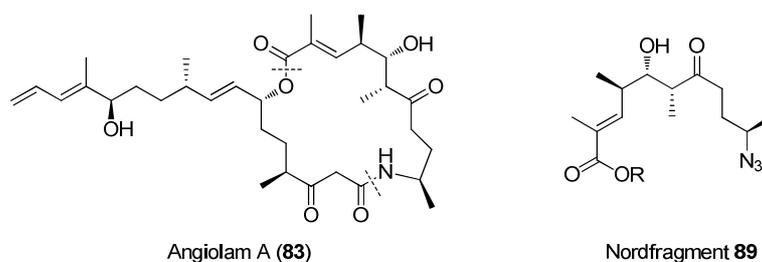


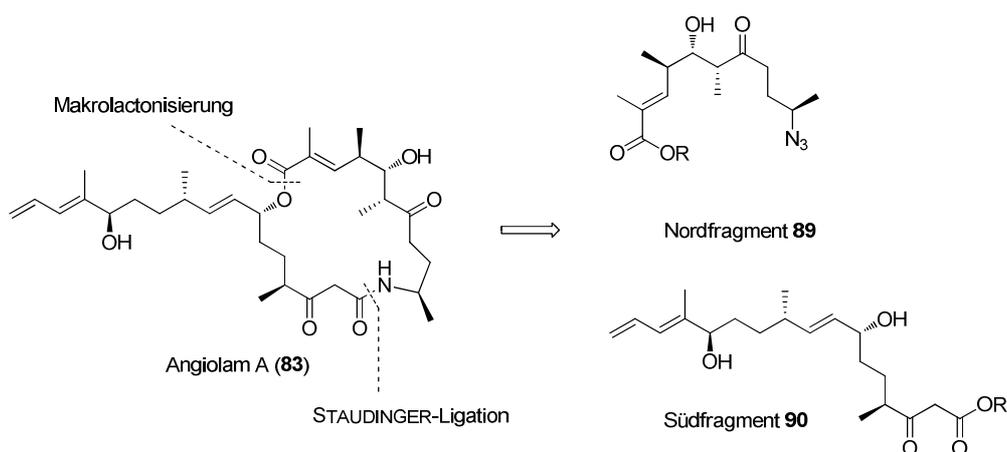
Abbildung 20. Angiolam A (**83**) und das Nordfragment **89**.

Die Studien sollten zu einem flexiblen Synthesepfad führen, welcher zum einen die Totalsynthese von Angiolam A (**83**) ermöglicht und zum anderen auch für die Darstellung von Derivaten geeignet ist.

## 7. Synthetischer Teil

### 7.1 Retrosynthese

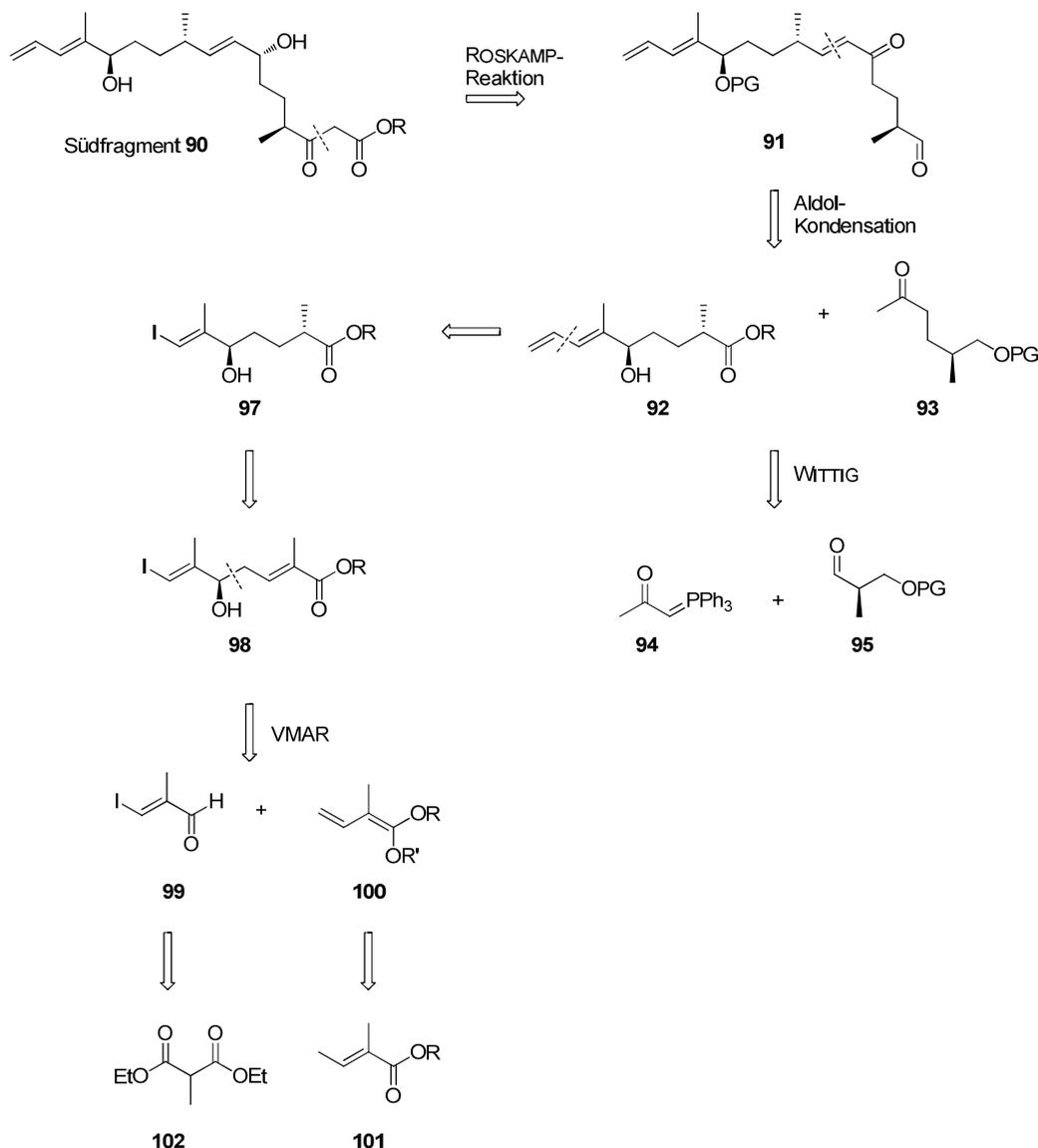
Retrosynthetisch betrachtet, kann Angiolam A (**83**) auf zwei Fragmente zurückgeführt werden. Die Knüpfung der Amid-Bindung zwischen dem Nordfragment **89** und dem Südfragment **90** soll über eine spurlose STAUDINGER-Ligation<sup>66</sup> realisiert werden. Die Veresterung der Fragmente kann durch eine Makrolactonisierung nach YAMAGUCHI<sup>67</sup> erreicht werden (Schema 33).



**Schema 33.** Retrosynthetische Analyse von Angiolam A (**83**).

### 7.2 Retrosynthese des Südfragments

Das Südfragment **90** enthält eine Dieneinheit und weist vier Stereozentren, sowie ein  $\beta$ -Dicarbonylsystem auf. Das  $\beta$ -Dicarbonylsystem sollte durch eine LEWIS-Säure-katalysierte ROSKAMP-Reaktion<sup>68</sup> aufgebaut werden. Der dafür benötigte Vorläufer **91** sollte über eine Aldolkondensation von Fragment **92** und Keton **93** dargestellt werden. Es war geplant, das Methylketon **93** über eine WITTIG-Reaktion des kommerziell erhältlichen Ylids **94** mit Aldehyd **95** zu erhalten, welcher ausgehend von D-Roche-Ester **96** generiert werden sollte. Für das Fragment **92** war eine Kreuzkupplung des Allyliodids **97** mit dem entsprechenden Reagenz vorgesehen. Der sekundäre Alkohol **98** sollte durch eine asymmetrische intramolekulare Protonierung unter Ausbildung der *anti*-Konfiguration der Stereozentren in den Methylester **97** überführt werden. Eine vinyloge MUKAIYAMA-Reaktion<sup>69</sup> (VMAR) zwischen Aldehyd **99** und dem Ketenacetal **100** sollte zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ester **98** führen. Während das Ketenacetal **100** ausgehend von Tiglinsäuremethylester **101** dargestellt werden sollte, war es vorgesehen, das Iodid **99** aus dem kommerziell erhältlichen Dicarbonylester **102** zu generieren (Schema 34).

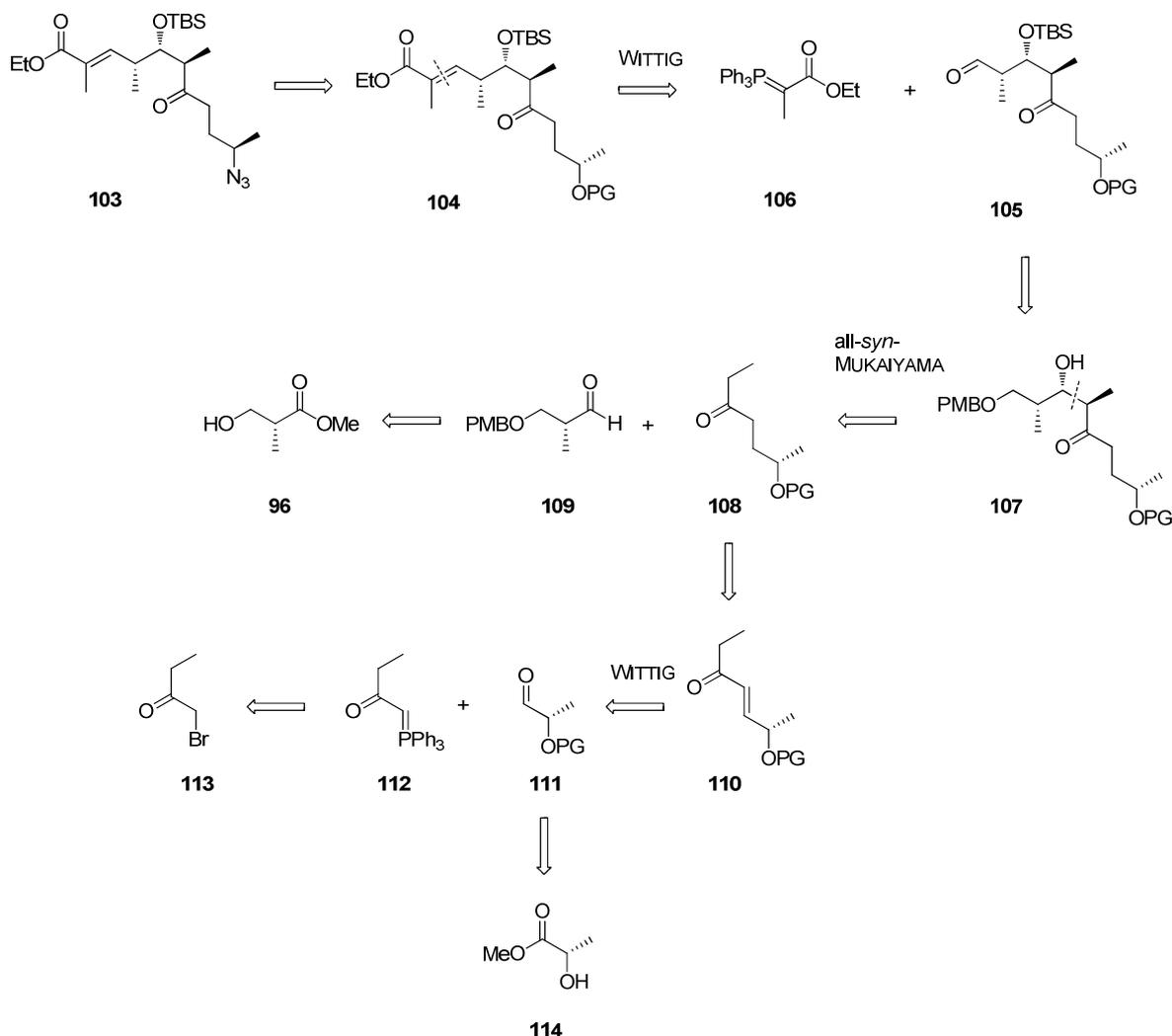


Schema 34. Retrosynthese von Südfragment **90**.

### 7.3 Retrosynthese des Nordfragments

Das Nordfragment **103** sollte durch invertierende Azidierung der zuvor entschützten Hydroxyfunktion des Ethers **104** realisiert werden. Es war geplant die (*E*)-konfigurierte Doppelbindung von **104** über eine WITTIG-Reaktion des Aldehyds **105** und des stabilen Ylids **106** darzustellen. Der Aldehyd **105** sollte durch TBS-Schätzung der Hydroxyfunktion des Alkohols **107** und anschließender PMB-Entschätzung und SWERN-Oxidation hervorgehen. Es war vorgesehen, Alkohol **107** über eine all-*syn*-MUKAIYAMA-Aldol Reaktion<sup>70</sup> des Ketons **108** mit Aldehyds **109** zu erhalten, welcher über PMB-Schätzung und eine Reduktions-/Oxidations-Sequenz aus D-Roche-Ester **96** dargestellt werden sollte. Das Keton **108** sollte über eine Hydrierung des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons **110** hervorgehen. Es war geplant, das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Keton **110** über eine WITTIG-Reaktion<sup>71</sup> des Aldehyds **111** und des Ylids **112**,

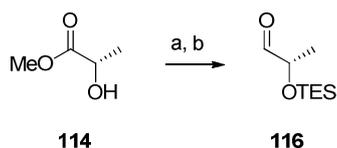
welches über das Bromid **113** gewonnen werden sollte, herzustellen. Es war vorgesehen den Aldehyd **111** durch SWERN-Oxidation<sup>72</sup> des zuvor an der Hydroxy-Funktion geschützten und am Methylester reduzierten (*S*)-Methylactats (**114**) zu erhalten (Schema 35).



Schema 35. Retrosynthese des Nordfragments **103**.

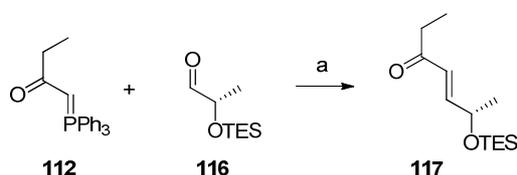
## 7.4 Synthese des Nordfragments

Die Synthese des nördlichen Fragments **103** ging von dem kommerziell erhältlichen (*S*)-Methylactat (**114**) aus. Dieses wurde zunächst in den TES-geschützten Ester **115** überführt und anschließend durch Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL-H) zum Aldehyd **116** umgesetzt. Die Reduktion wurde bei tiefen Temperaturen durchgeführt, um eine Überreduktion zum Alkohol zu vermeiden und lieferte den Aldehyd **116** in sehr guter Ausbeute (Schema 36).<sup>73</sup>



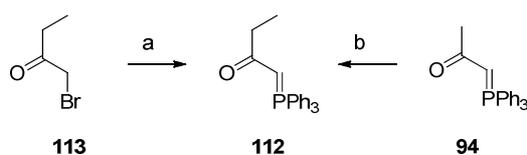
**Schema 36.** Reduktion zu **116**: a) TESCl, DMAP, Pyridin, RT, 16 h, quantitativ; b) DIBAL-H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 3h, 82%.

Die anschließende WITTIG-Reaktion verlief *E*-selektiv (Verhältnis 95:5 / *E*:*Z*) und in guter Ausbeute. Hierzu wurde der Aldehyd **116** mit dem stabilisierten Ylid **112** bei Raumtemperatur zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Keton **117** umgesetzt (Schema 37). Das entsprechende Ylid **112** wurde durch Reaktion von Brombutanon **113** und Triphenylphosphin dargestellt.<sup>74</sup>



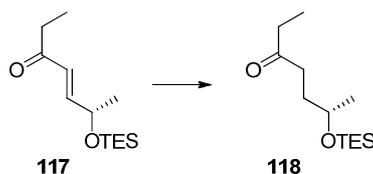
**Schema 37.** WITTIG-Reaktion zu **117**: a) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 16 h, 87%.

Da das Bromid **113** bei größeren Umsätzen als Ausgangsmaterial ein erheblicher Kostenfaktor ist, wurde später eine andere Darstellungsvariante gewählt. Dafür wurde Ylid **112** aus dem kommerziell erhältlichen Ylid **94** durch Verlängerung der Alkylkette über eine  $\alpha'$ -Methylierung synthetisiert (Schema 38).<sup>75</sup>



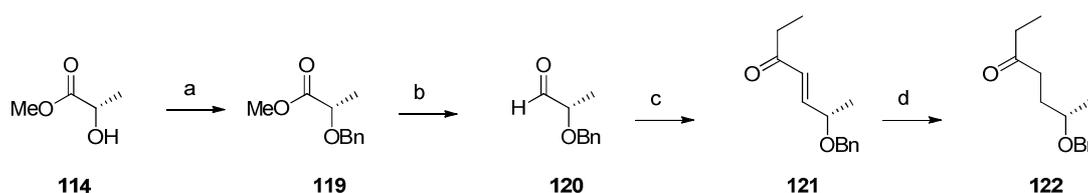
**Schema 38.** Synthese von Ylid **112**: a) PPh<sub>3</sub>, Toluol, 80 °C, 1h, 73%; b) *n*-Buli, MeI, THF, RT, 16h, 89%.

Das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Keton **117** sollte über eine Hydrierung in das Keton **118** überführt. Die Hydrierung erwies sich als nicht trivial. Um den Hydrierungsschritt zu optimieren wurden verschiedene Reaktionsbedingungen getestet (Tabelle 4). Dabei erwies sich der ADAMS-Katalysator<sup>76</sup>, welcher *in situ* hergestellt wird, als Methode der Wahl (Eintrag 6).

**Tabelle 4:** Hydrierversuche vom  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Keton **117**.


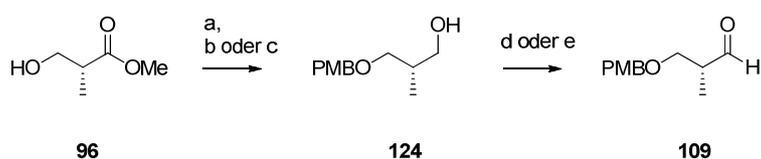
	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	Pd/C, H <sub>2</sub> , MeOH, 4 h	TES-Entschützung
2	Pd/C, H <sub>2</sub> , THF, 2 h	Kein Umsatz
3	Pd/C, H <sub>2</sub> , THF, 4 h	Kein Umsatz
4	Pd/C, H <sub>2</sub> , EtOAc, 2 h	TES-Entschützung
5	STRYKER-Reagens	Zersetzung
6	PtO <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O, H <sub>2</sub> , EtOAc, 2 h	quantitativ

Allerdings zeigten sich bei Verwendung der TES-Schutzgruppe Probleme beim Up-Scaling des Hydrierungsschritts. Diese traten unter Verwendung der Benzylschutzgruppe nicht auf. Daher wurde die TES-Gruppe zugunsten der Benzylgruppe verworfen. Die Reaktionssequenz bis **122** ist in Schema 39 dargestellt. Hier wurde **122** ausgehend von **114** in 4 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 71% synthetisiert. Dabei gelang die Reduktion der Doppelbindung in Anwesenheit der Benzylschutzgruppe auch im größeren Maßstab quantitativ. Die bei der Arbeit mit Platinoxid häufig auftretende Hydrierung des aromatischen Kerns wurde nicht beobachtet.


**Schema 39.** Reaktionssequenz bis **122**: a) NaH, Benzylbromid, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 4h, 86%; b) DIBAL-H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 3h, quantitativ; c) Ylid **112**, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 16h, 82%; d) Pt<sub>2</sub>O·H<sub>2</sub>O, H<sub>2</sub>, EtOAc, 4h, quantitativ.

Das Keton **122** sollte in einer MUKAIYAMA-Aldol Reaktion mit dem Aldehyd **109** zum all-*syn*-Aldol-Produkt **123** umgesetzt werden. Hierzu wurde zuvor D-Roche-Ester **96** PMB-geschützt und anschließend zum Alkohol **124** reduziert. Bei kleinen Ansätzen wurde hierfür Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL-H) als 1 M Lösung verwendet, während bei der Umsetzung im größeren Maßstab aus praktischen Gründen Lithiumaluminiumhydrid (LiAlH<sub>4</sub>) verwendet wurde. Der Alkohol **124** wurde nun zum Aldehyd **109** oxidiert, welcher

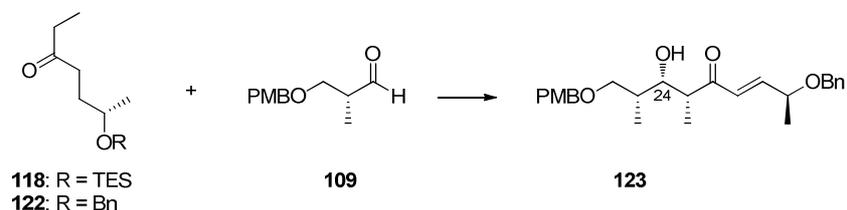
dann in die Aldol-Reaktion eingesetzt werden konnte. Zuerst wurde die SWERN-Oxidation zur Darstellung des Aldehyds **109** genutzt. Aus praktikablen Gründen wurde jedoch später auf eine DESS-MARTIN-Oxidation<sup>77</sup> zurückgegriffen. Durch die schnellere Umsetzung bzw. Aufarbeitung konnte bei der DESS-MARTIN-Oxidation die Racemisierung des Aldehyds **109** effektiver verhindert werden (Schema 40).



**Schema 40.** Reaktionssequenz bis **109**: a) PMB-acetimidat, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 16h, 95%; b) DIBAL-H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 3h, 77% oder c) LiAlH<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 4h, 59%; d) Oxalylchlorid, DMSO, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 2h, 73% oder e) DMP, NaHCO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 2h, quantitativ.

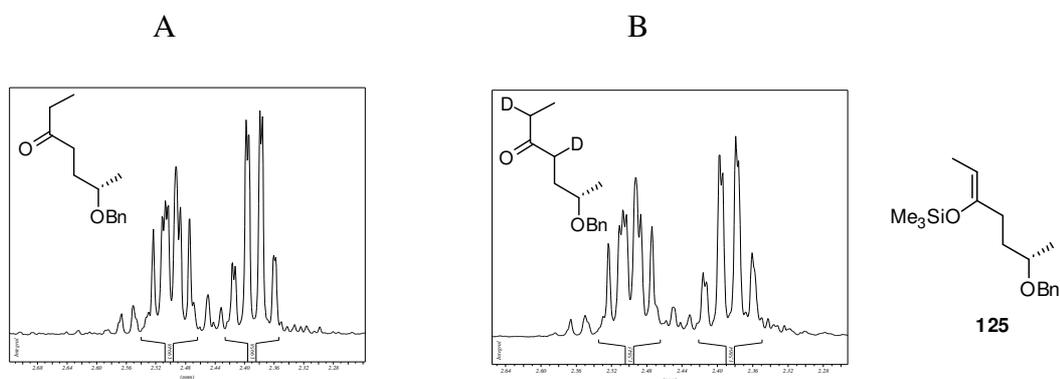
Die Versuche zur Aldol-Reaktion von Keton **122** oder Keton **118** und Aldehyd **109** ergaben nicht das gewünschte Produkt. Entweder kam es zur Zersetzung oder es wurde ein komplexes Gemisch erhalten, welches nicht eindeutig zu charakterisieren war (Tabelle 5).

**Tabelle 5:** Versuche zur *syn*-Aldol Reaktion von **122** oder **118** mit **109**.



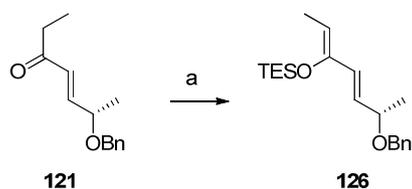
	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	i) <b>118</b> , LDA, THF, -78 °C, 1h ii) <b>109</b> , THF, -78 °C, 3h	Komplexes Gemisch
2	i) <b>118</b> , LDA, THF, -78 °C, 30 min ii) <b>109</b> , THF, -78 °C, 16h	Zersetzung
3	i) <b>118</b> , Et <sub>3</sub> N, TMSOTf, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C, 30 min ii) <b>109</b> , BF <sub>3</sub> *Et <sub>2</sub> O, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78 °C, 15 min	Zersetzung
4	i) <b>122</b> , Et <sub>3</sub> N, TMSOTf, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C, 30 min ii) <b>109</b> , BF <sub>3</sub> *Et <sub>2</sub> O, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78 °C, 15 min	Komplexes Gemisch
5	i) <b>122</b> , Et <sub>3</sub> N, TMSOTf, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C, 30 min ii) <b>109</b> , BF <sub>3</sub> *Et <sub>2</sub> O, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78 °C, 45 min	Komplexes Gemisch

Durch NMR-Untersuchungen der Deprotonierung an Verbindung **122** zur Herstellung des Silylenolethers **125** konnte gezeigt werden, dass die Deprotonierung nicht regioselektiv verläuft, sondern das **122** sowohl in  $\alpha$ - als auch in  $\alpha'$ -Position zur Carbonylgruppe gleichermaßen deprotoniert wird (Abbildung 21).



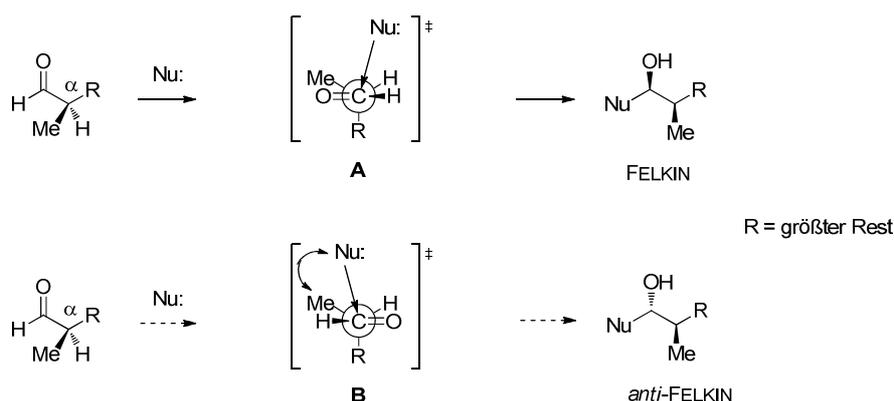
**Abbildung 21.** Integration der Signale vor (A) und nach (B) der Deprotonierung.

Um dieses Problem zu umgehen, wurde das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Keton **121** zur Herstellung des Silylenolethers für die MUKAIYAMA-Aldol Reaktion verwendet, bei dem die Doppelbindung eine Deprotonierung an der  $\alpha'$ -Position verhindert. Silylenolether **126** wurde in guter Ausbeute erhalten (Schema 41).<sup>78</sup>



**Schema 41.** Umsetzung zum TES-Enolether **126**: a) TESOTf, Et<sub>3</sub>N, Et<sub>2</sub>O, -78 °C, 75 min, 97%.

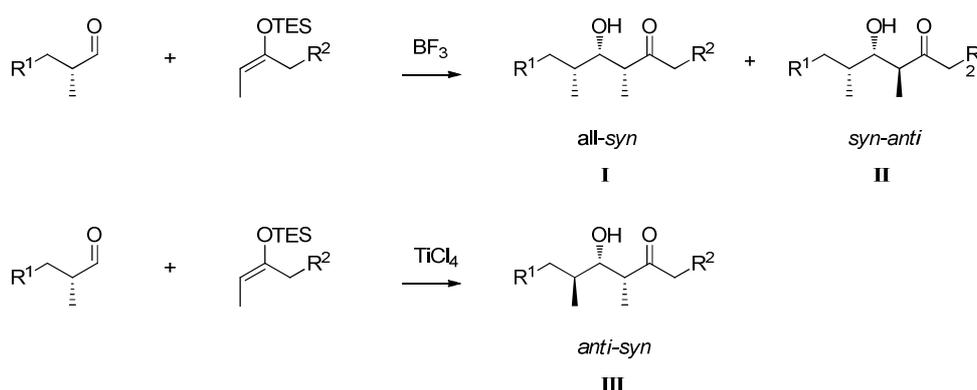
Die nun folgende Aldol-Reaktion sollte doppelt asymmetrisch verlaufen und das all-*syn* Produkt liefern. Hierfür musste zunächst der  $\alpha$ -chirale Aldehyd **109** betrachtet werden. Die 1,2-Induktion für viele nucleophile Additionen an  $\alpha$ -methylierten chiralen Aldehyden kann durch das FELKIN-ANH-Modell vorhergesagt werden. Dieses Modell des Übergangszustands beruht auf der Minimierung von nichtbindenden Wechselwirkungen zwischen dem Nucleophil und dem Substituenten, welcher  $\alpha$  zur Carbonyl-Gruppe des Aldehyds steht.<sup>79</sup> Beim Angriff des Nucleophils können die Übergangszustände **A** und **B** durchlaufen werden (Schema 42).



**Schema 42.** FELKIN-ANH Übergangszustände bei nucleophilen Angriff auf  $\alpha$ -chirale Aldehyde.<sup>79</sup>

Der nucleophile Angriff auf das Konformer **A** ist aus sterischen Gründen bevorzugt, wenn an das  $\alpha$ -Zentrum Substituenten verschiedener Größe und ähnlichem elektronischen Charakter gebunden sind. Der größte Substituent (R) ist *anti* zur gebildeten Bindung angeordnet, während die Methyl-Gruppe *syn* zur Carbonyl-Einheit steht. Die sterischen Wechselwirkungen zwischen dem Nucleophil und dem  $\alpha$ -Substituenten sind in diesem Übergangszustand minimiert, wenn das angreifende Nucleophil über das  $\alpha$ -Proton des Stereozentrums der DUNITZ-BÜRGI-Einflussschneise folgt. Daher verstärkt sich die 1,2-Induktion, wenn der sterische Anspruch des Nucleophils zunimmt.<sup>79</sup>

Durch die Wahl unterschiedlicher LEWIS-Säuren für die MUKAIYAMA-Aldol Reaktion kann neben dem *all-syn* **I** und dem *syn-anti* **II** auch das *anti-syn* Produkt **III** erhalten werden (Schema 43).

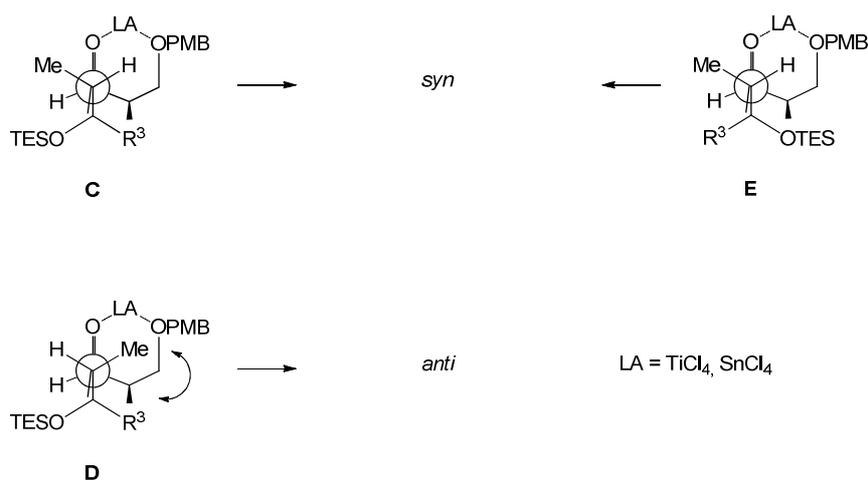


**Schema 43.** Verschiedene Produkte der MUKAIYAMA-Aldol Reaktion in Abhängigkeit von der LEWIS-Säure.

Chelatisierende LEWIS-Säuren wie Titan-tetrachlorid oder Zinn-tetrachlorid haben zwei freie Koordinationsstellen und führen zu einer hohen *syn*-Selektivität. Durch den Abstand zwischen Alkoxy-Gruppe und Carbonylfunktion in Aldehyd **109** kann bei Verwendung dieser LEWIS-Säuren in Aldol-Reaktionen Chelatkontrolle auftreten. Bei  $\alpha$ -chiralen  $\beta$ -Alkoxy-Aldehyden

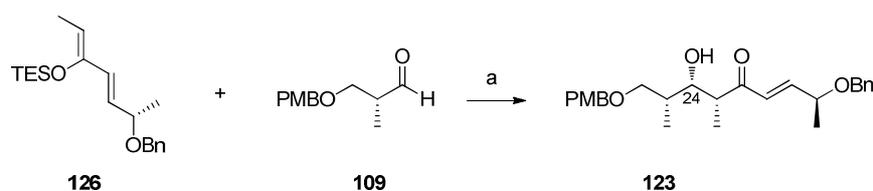
als Elektrophile tritt nahezu immer Chelatkontrolle bei solchen Reaktionen auf.<sup>80</sup> Als möglicher Übergangszustand wird von einer sechsgliedrigen chelatisierten Struktur ausgegangen (Schema 44).<sup>81</sup> Wie Schema 44 ebenfalls zeigt, wird die *syn*-Selektivität unabhängig von der Geometrie der Doppelbindung im Silylenolether **126** erreicht. Die Gesamtgeometrie des Silylenolethers hat jedoch Einfluss auf die Selektivität. Je größer der sterische Anspruch der Substituenten am Silylenolether ist, desto mehr wird die *syn*-Anordnung bevorzugt. Obwohl die Verwendung von chelatisierenden LEWIS-Säuren in der Aldol-Reaktion eine weit höhere *syn*-Selektivität erzielen würde als eine Aldol-Reaktion mit Bortrifluorid, kommen sie für das gewünschte all-*syn* Produkt nicht in Frage. Das Produkt der Reaktion mit Titantetrachlorid hätte eine *anti-syn*-Anordnung begründet durch das CRAM-Chelat-Model während des nucleophilen Angriffs.

Bei der Verwendung von Bortrifluorid als LEWIS-Säure kann keine Chelatisierung beobachtet werden, da Bortrifluorid nur eine Koordinationsstelle aufweist.



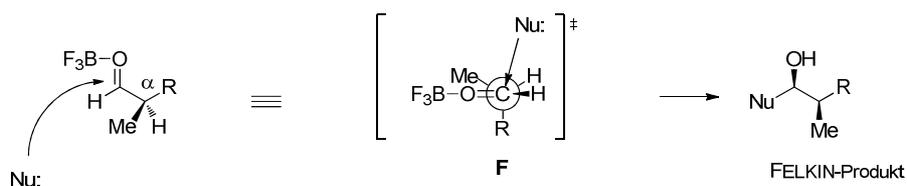
**Schema 44.** Übergangszustände für chelatisierende LEWIS-Säuren.

Für die Synthese von **123** wird das Derivat mit *syn-syn*-Konfiguration benötigt, daher wurde die MUKAIYAMA-Aldol Reaktion zwischen dem Aldehyd **109** und dem Enolether **126** zunächst mit Bortrifluorid als LEWIS-Säure durchgeführt. Die Reaktion gelang mit einer Gesamtausbeute von 65% in einem Diastereomerenverhältnis von 3.5:1 (*syn-syn*:*syn-anti*) (Schema 45).



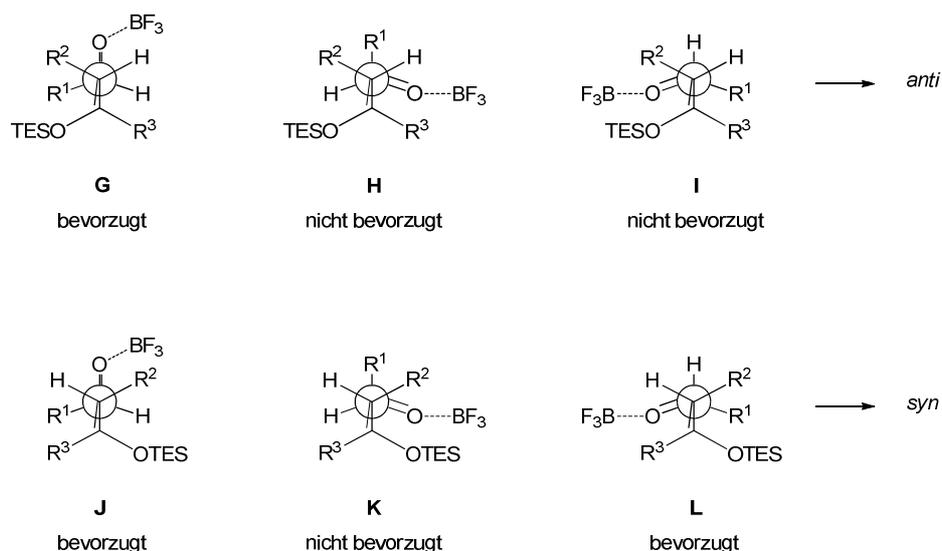
**Schema 45.** Umsetzung zum Aldolprodukt **123**: a)  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 10 min, 65% (*dr* 3.5:1).

Das Bortrifluorid koordiniert an den Carbonyl-Sauerstoff und aktiviert ihn für den nachfolgenden nucleophilen Angriff (Schema 46).



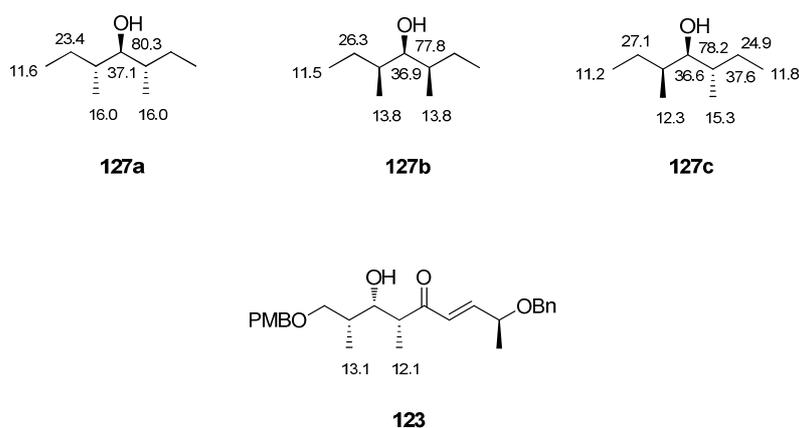
**Schema 46.** Übergangszustände nach FELKIN-AHN bei nucleophilen Angriff auf  $\alpha$ -chirale Aldehyde.<sup>79</sup>

Das stereochemische Ergebnis von MUKAIYAMA-Aldol Reaktionen kann nicht über die klassischen Übergangzustandsmodelle, wie beispielsweise das Zimmermann-Traxler-Model, erklärt werden.<sup>82</sup> Die Stereochemie wird über einen offenen Übergangszustand erklärt, welcher auf sterischen und dipolaren Effekten basiert. Für (*Z*)-Enolsilane werden die energetisch ähnlichen Übergangszustände **G**, **J** und **L** bevorzugt, während die Übergangszustände **H**, **I** und **K** nicht favorisiert werden. Übergangszustände **I** und **K** sind nicht bevorzugt, weil ungünstige Dipol-Dipol-Wechselwirkungen der Kohlenstoff-Sauerstoff-Bindung auftreten. Übergangszustand **H** ist nicht bevorzugt, weil sterische Hinderung zwischen  $\text{R}^3$  und Bortrifluorid auftritt (Schema 47).<sup>83</sup>



**Schema 47.** Mögliche Übergangszustände für (Z)-Enolsilane.

Einen ersten Hinweis auf die Konfiguration des Aldolprodukts **123** geben die Verschiebungen im  $^{13}\text{C}$ -NMR der Verbindung. WHITESELL *et al.* verglichen die chemischen Verschiebungen der drei diastereomeren Alkohole **127a-c** im  $^{13}\text{C}$ -NMR und stellten fest, dass die chemische Verschiebung charakteristisch für die Anordnung der Substituenten ist (Abbildung 22).<sup>84</sup> Stehen die Methylgruppen *anti* zur Hydroxygruppe liegen ihre chemischen Verschiebungen im  $^{13}\text{C}$  oberhalb von 15 ppm, während die chemischen Verschiebungen unterhalb von 15 ppm liegen, wenn die Methylgruppen *syn* zur Hydroxygruppe stehen. Im Aldolprodukt **123** liegen die Methylgruppen mit 12.1 ppm und 13.1 ppm unterhalb von 15 ppm und weisen damit auf eine *syn-syn*-Anordnung des Aldolprodukts **123** hin.



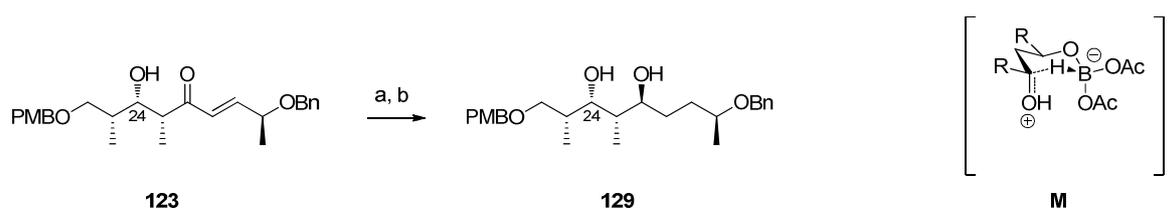
**Abbildung 22.** Chemische Verschiebungen der Alkohole **127a-c** nach WHITESELL *et al.* im Vergleich zu **123**.

Die absolute Konfiguration des C24 Alkohols wurde über die MOSHER-Estermethode bestimmt. Nach Analyse der chemischen Verschiebungen der diastereomeren MOSHER-Ester ergab sich daraus eine (*R*)-Konfiguration für den C24 Alkohol.<sup>85,86</sup> Da das Stereozentrum an

C25 aus dem Vorläufer stammte, steht die Methylgruppe an C25 demnach *syn* zur Hydroxygruppe an C24.

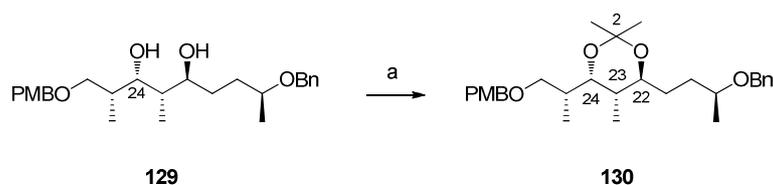
Zur genaueren Bestimmung der Konfiguration von **123** wurde zunächst zu **128** hydriert und anschließend wurde das Keton **128** an C22 substratkontrolliert reduziert. Als Standardreaktion in der diastereoselektiven Synthese kommt dafür die 1,3-*anti*-Reduktion von  $\beta$ -Hydroxyketonen nach EVANS *et al.* in Frage.<sup>87</sup> Für diese Reaktion wird eine freie Hydroxyfunktion benötigt.

Für die 1,3-*anti*-Reduktion des Alkohols **128** wird als Reduktionsmittel Tetramethylammoniumtriacetoxyborhydrid verwendet. Die Borspezies koordiniert an die freie Hydroxylgruppe und bildet dadurch einen sechsgliedrigen Übergangszustand, welcher die Übertragung eines Hydridions auf die  $\beta$ -ständige Ketofunktion ermöglicht. Die entstandene Hydroxylgruppe steht entgegengesetzt. Das EVANS-CHAPMAN-CARREIRA Protokoll führte zum Diol **129** in 66% Ausbeute (Schema 48).<sup>88</sup>



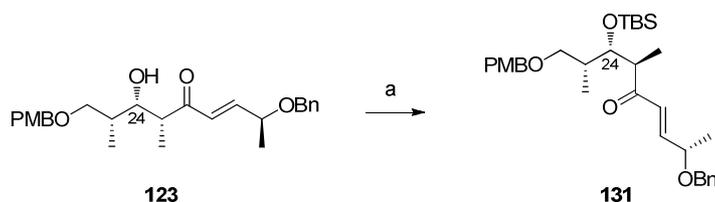
**Schema 48.** 1,3-*anti*-Reduktion zu Alkohol **129** und allgemeiner Übergangszustand: a)  $\text{Pt}_2\text{O}\cdot\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{H}_2$ , EtOAc, RT, 2h, quantitativ; b)  $(\text{CH}_3)_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$ , HOAc,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $-30\text{ }^\circ\text{C}$ , 16h, 66%.

Durch die Acetonidmethode konnte die relative Konfiguration der Methylgruppe an C23 bestimmt werden. Das *anti*-1,3-Diol **129** wurde dafür zunächst in das cyclische Acetonid **130** überführt (Schema 49). Die Verschiebung an C2 liegt über 100 ppm, was die *anti*-Konfiguration des Diols **129** bestätigt. Das *anti*-Acetonid nimmt also eine Twist-Boot-Konformation ein.<sup>89</sup> Bei einer *syn*-Konfiguration des Diols würde die Verschiebung unterhalb von 100 ppm liegen und das Acetonid würde eine Sessel-Konformation einnehmen.



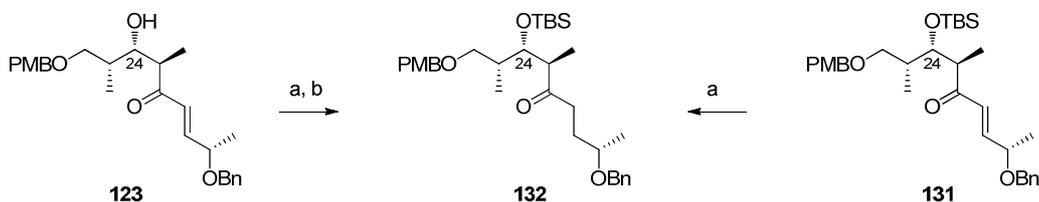
**Schema 49.** *anti*-1,3-Diolacetonid **130**: a) PPTS, 2,2-Dimethoxypropan, RT, 16h, 83%.

Nachdem bestätigt wurde, dass die MUKAIYAMA-Aldol Reaktion das all-*syn* Produkt **123** geliefert hat, wurde dieses an der freien Hydroxyfunktion geschützt. Hierfür wurde die TBS-Gruppe verwendet, um die Differenzierung zur PMB- und Benzylschutzgruppe zu gewährleisten. Die Schützung verlief unter Standardbedingungen mit einer Ausbeute von 80% (Schema 50).<sup>90</sup>



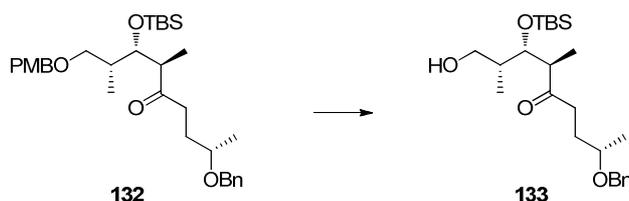
**Schema 50.** TBS-Schützung des Alkohols **123**: a) TBS-Triflat, 2,6-Lutidin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C→RT, 75 min, 80%.

Anschließend wurde die Doppelbindung hydriert. Die zuvor an den Fragmenten **118** und **122** erprobte Methode mit Platinoxid-Monohydrat führte auch in diesem Fall zur quantitativen Umsetzung des Olefins **131** zum reduzierten Keton **132** (Schema 51). Alternativ wurde **132** ebenfalls über eine Hydrierung des Aldolprodukts **123** und anschließender TBS-Schützung erhalten (Schema 51). Beide Wege liefern gut reproduzierbare Ergebnisse.



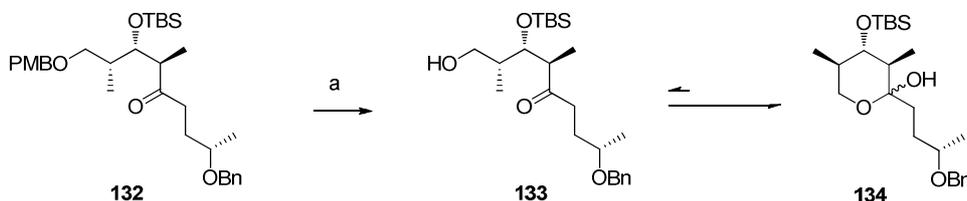
**Schema 51.** Generierung von **132**: a) Pt<sub>2</sub>O·H<sub>2</sub>O, H<sub>2</sub>, EtOAc, RT, 2h, quantitativ b) TBS-Triflat, 2,6-Lutidin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C→RT, 75 min, 79%.

Auf die Hydrierung folgte die Abspaltung der PMB-Schutzgruppe von **132**, für welche erst die Reaktionsbedingungen optimiert werden mussten (Tabelle 6).

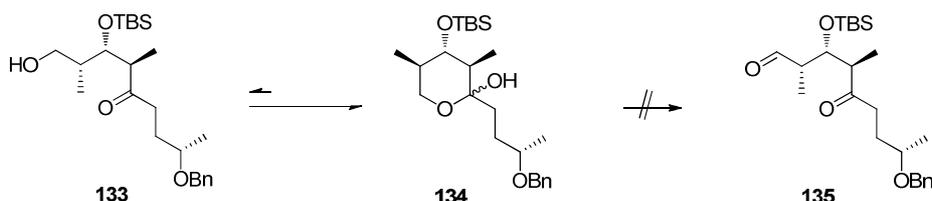
**Tabelle 6:** Verschiedene Reaktionsbedingungen zur Abspaltung der PMB-Schutzgruppe.


	Bedingungen	Ausbeute
1	DDQ, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /pH7-Puffer (10:1), RT, 2 h	41%
2	DDQ, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /pH7-Puffer (20:1), RT, 45 min <sup>91</sup>	50%
3	DDQ, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /pH7-Puffer (20:1), 0 °C $\rightarrow$ RT, 2 h	42%
4	DDQ, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /pH7-Puffer (10:1), 0 °C, 2 h <sup>92</sup>	81%

Die Reaktion verläuft unter den mildesten angewendeten Bedingungen (Eintrag 4) mit einer sehr guten Ausbeute von 81%. Aufgrund der Keto-Lactol Tautomerie liegt die gewünschte Verbindung als Gemisch aus  $\delta$ -Hydroxyketon **133** und Lactol **134** vor, wobei das Gleichgewicht stark auf der Seite des Lactols liegt (Schema 52).

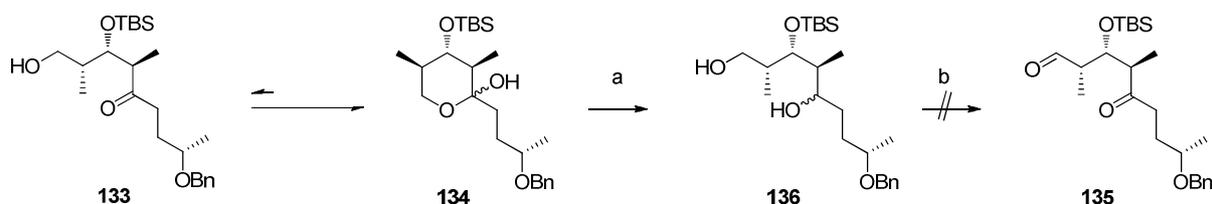

**Schema 52.** PMB-Entschützung von **132**: a) DDQ, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, pH7-Puffer, 0 °C, 2h, 81%.

Als nächster Schritt war eigentlich geplant, Alkohol **133** zu Aldehyd **135** zu oxidieren, was sich aber durch die Bildung des Lactols **134** aus **132** als nicht möglich erwies. Der Aldehyd **135** konnte weder unter Verwendung des DESS-MARTIN-Reagenzes bei verschiedenen Reaktionsbedingungen noch durch SWERN- oder PCC-Oxidation gewonnen werden (Tabelle 7). Es war somit nicht möglich den Alkohol **133** durch Oxidation dem Keto-Lactolgleichgewicht zu entziehen und den Aldehyd **135** zu isolieren.

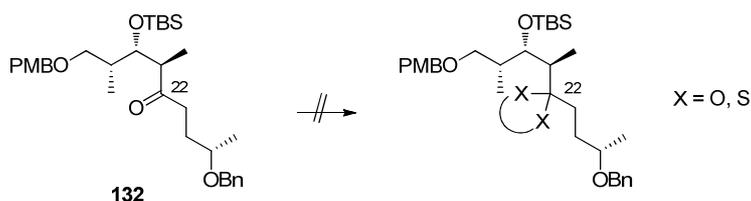
**Tabelle 7:** Verschiedene Reaktionsbedingungen zur Oxidation von **133/134**.


	Bedingungen	Ausbeute
1	DMP, NaHCO <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , RT, 4h	Kein Umsatz
2	DMP, NaHCO <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C→RT, 4h	Kein Umsatz
3	DMSO, Oxalylchlorid, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , Et <sub>3</sub> N, -78 °C, 1h <sup>93</sup>	Kein Umsatz
4	PCC, Molekularsieb 4Å, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , RT, 1h <sup>94</sup>	Kein Umsatz

Da die direkte Oxidation von **133** nicht möglich war, wurde eine zweistufige Variante gewählt. Hierfür wurde zunächst das Hemiketal **134** reduktiv in quantitativer Ausbeute mit Natriumborhydrid zum Diol **136** geöffnet.<sup>95</sup> Anschließend sollten beide Hydroxygruppen gleichzeitig oxidiert werden, was aber unter unterschiedlichen Bedingungen (DMP, SWERN) nicht gelang. Es bildeten sich lediglich komplexe Reaktionsgemische, aus welchen der Aldehyd **135** nicht isoliert werden konnte (Schema 53).

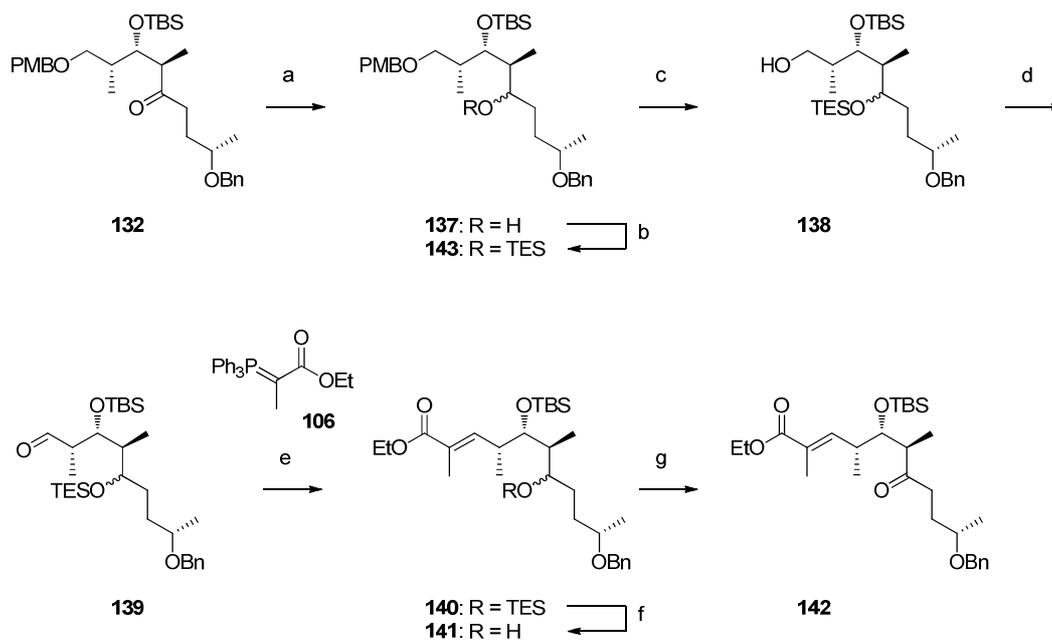

**Schema 53.** Reduktion zum Diol **136** und Oxidation zum Aldehyd **135**: a) NaBH<sub>4</sub>, MeOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 4h, quantitativ; b) DMP, SWERN.

Da eine simultane Oxidation des Diols **136** nicht möglich war, wurde beschlossen, die Keto-Gruppe vor der PMB-Entschützung zu maskieren um die Lactolbildung zu verhindern. Zunächst wurde versucht, das Keton **132** an C22 in ein cyclisches Acetal bzw. Thioacetal zu überführen. Dafür wurden verschiedene Reaktionsbedingungen untersucht (Tabelle 8).

**Tabelle 8:** Schützungsversuche der Keto-Gruppe von **132**.


	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	Ethylenglycol, Trimethylorthoformate, Amberlyst 15, Toluol, RT, 16 h <sup>96</sup>	Kein Umsatz
2	Neopentylglycol, Trimethylorthoformate, Toluol, reflux, 16 h	Kein Umsatz
3	Neopentylglycol, Triethylorthoformate, <i>p</i> -TsOH, Toluol, 80 °C, 16 h	Kein Umsatz
4	Neopentylglycol, BF <sub>4</sub> O(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> , Et <sub>3</sub> N, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , RT, 3 h <sup>97</sup>	Kein Umsatz
5	HS(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SH, BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C, 1.5 h <sup>98</sup>	Kein Umsatz
6	HS(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SH, BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78 °C, 20 min	Kein Umsatz
7	HS(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SH, TiCl <sub>4</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78 °C, 20 min	Kein Umsatz
8	HS(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SH, Amberlyst 15, THF, reflux, 24 h	Kein Umsatz

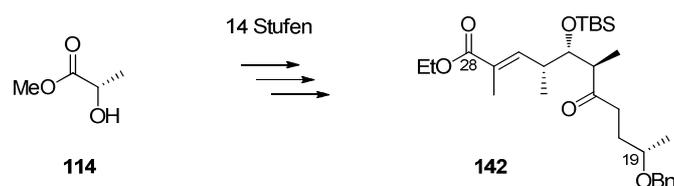
Neben der Schützung der Carbonylfunktion kommt auch eine Maskierung durch Reduktion in Frage. Daher wurde das reduzierte Keton **132** an C22 quantitativ zum Alkohol **137** reduziert und anschließend in sehr guter Ausbeute TES-geschützt.<sup>99</sup> Nun konnte die PMB-Schutzgruppe ohne weiteres entfernt werden und der erhaltene Alkohol **138** konnte problemlos zum Aldehyd **139** oxidiert werden. Der Aldehyd **139** wurde direkt mit dem Ylid **106**<sup>100</sup> in einer WITTIG Reaktion zum TES-geschützten Produkt **140** umgesetzt<sup>101</sup>, welches durch Entschützung an C22 in den Alkohol **141** überführt werden konnte. Durch Oxidation der Hydroxyfunktion am C22 von **141** mit dem DESS-MARTIN Reagenz wurde Ethylester **142** in 71% Ausbeute über die letzten vier Stufen erhalten (Schema 54). Damit wurde das Grundgerüst des Nordfragments ausgehend vom Methyllactat **114** über 14 lineare Reaktionsschritte mit einer Gesamtausbeute von 18% dargestellt.



**Schema 54.** Reaktionssequenz bis **142**: a) NaBH<sub>4</sub>, MeOH, THF, 0 °C → RT, 1.5h, quantitativ; b) TESOTf, Et<sub>3</sub>N, 0 °C, 1h, quantitativ; c) DDQ, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/pH7-Puffer (10:1), 0 °C, 2h, 73%; d) DMP, NaHCO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 2h; e) **106**, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 16h, f) HF/Pyridin, Pyridin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 1h, 37% (3 Stufen); g) DMP, NaHCO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 4h, 71%.

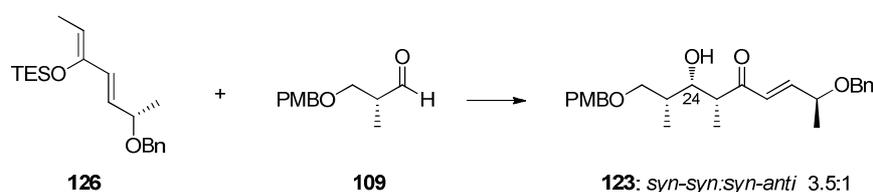
## 8. Zusammenfassung und Ausblick

Angiolam A (**83**) ist wegen seiner antibiotischen Wirksamkeit und seiner chemischen Struktur ein interessantes Ziel für die Totalsynthese und wird retrosynthetisch auf das Nordfragment **89** und das Südfragment **90** zurückgeführt. Im Rahmen dieser Arbeit wurde das C19-C28-Gerüst **142** des Nordfragments ausgehend von dem Milchsäureester **114** mit einer Gesamtausbeute von 18% über 14 Stufen erfolgreich dargestellt (Schema 55).



Schema 55. Reaktionssequenz bis **142**.

Für den Aufbau der *syn-syn*-Konfiguration der Hydroxyfunktion an C24 und den Methylgruppen an C25 und C23 wurde eine diastereoselektive Bor-vermittelte MUKAIYAMA-Aldol Reaktion als Schlüsselschritt entwickelt, welche es erlaubt die Stereozentren an C24 und C23 simultan zu erzeugen. Das Diastereomerenverhältnis betrug dabei 3.5:1 zugunsten des gewünschten *syn-syn*-Produkts (Schema 56). Das Diastereomerenverhältnis könnte durch Verwendung sterisch anspruchsvollerer LEWIS-Säuren, wie Tris(pentafluorophenyl)boran (TPPB), verbessert werden. TPPB ist eine stärkere LEWIS-Säure als Bortrifluorid und zeigte schon in früheren Arbeiten von KALESSE *et al.* zur vinylogenen MUKAIYAMA-Aldol Reaktionen (VMAR) eine hohe *syn*-Selektivität und FELKIN-Kontrolle.<sup>102</sup>

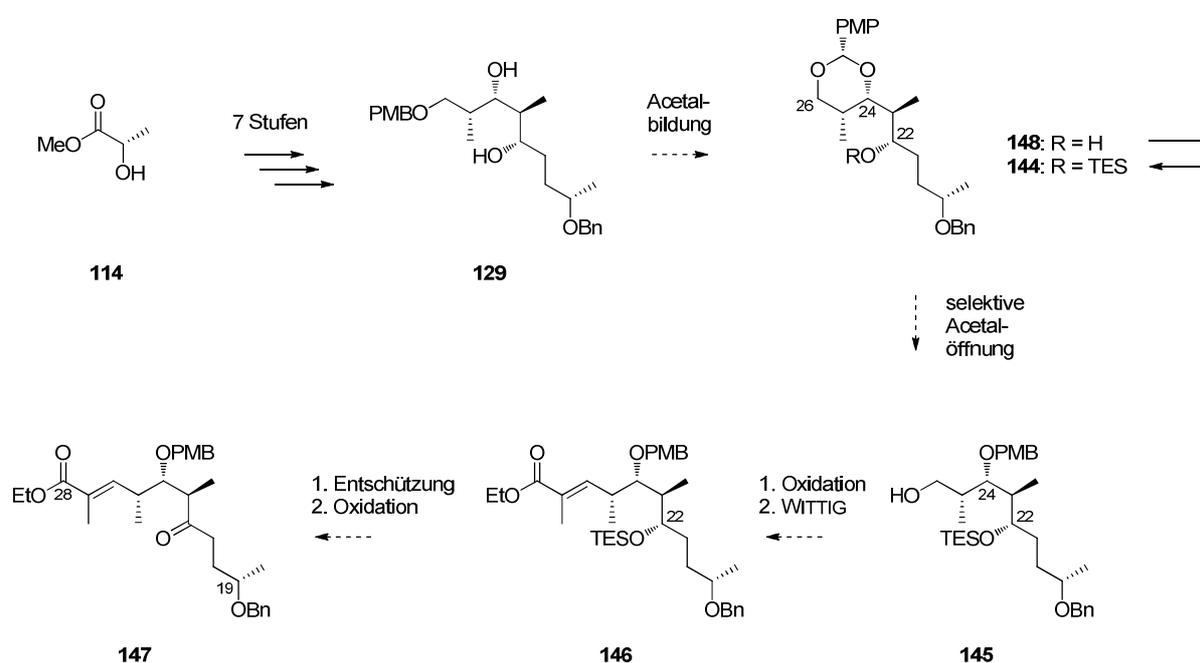


Schema 56. all-*syn* Aldolprodukt **123**.

Da die geplante Oxidation von **133** nicht gelang, wurde ein anderer Syntheseweg gewählt, welcher nach 7 Schritten zum gewünschten Produkt **142** führte und stellenweise das Auftreten von Diastereomergemischen zuließ.

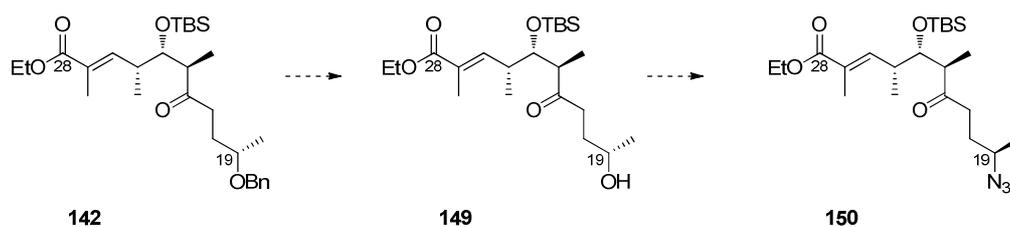
Ein alternativer Syntheseweg, welcher das Auftreten von Diastereomeren vermeidet, geht von Diol **129** aus, welches zur Synthese des Acetonids **130** genutzt wurde. Anschließend kann unter wasserfreien Bedingungen mit DDQ ein PMP-Acetal zwischen C24 und C26 gebildet

werden, welches die Differenzierung der sekundären Alkohole ermöglicht. Die noch freie Hydroxyfunktion an C22 muss für die weiteren Reaktionsschritte geschützt werden. Dazu könnte sie beispielsweise in den TES-Ether **144** überführt werden. Nun ist es möglich, das PMB-Acetal selektiv zu öffnen, sodass die sekundäre Hydroxyfunktion an C24 geschützt bleibt, während der freie primäre Alkohol **145** zum Aldehyd oxidiert werden kann. Der Aldehyd kann anschließend in einer WITTIG- Reaktion zu **146** umgesetzt werden. Nach Entschützung und Oxidation der Hydroxyfunktion an C22 wird dann Verbindung **147** erhalten (Schema 57). Auf diesem Weg kann das Auftreten von Diastereomergemischen verhindert werden.



**Schema 57.** Alternative Syntheseroute bis **147**.

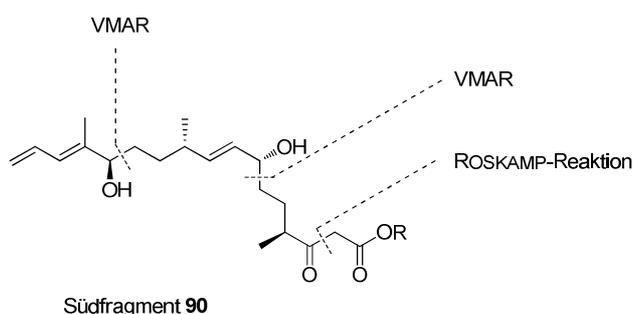
Unabhängig von der gewählten Syntheseroute zur Darstellung von **142** ist es notwendig die Benzylschutzgruppe zu entfernen und anschließend eine invertierende Azidierung durchzuführen (Schema 58).



**Schema 58.** Entschützung und Azidierung zum Nordfragment **150**.

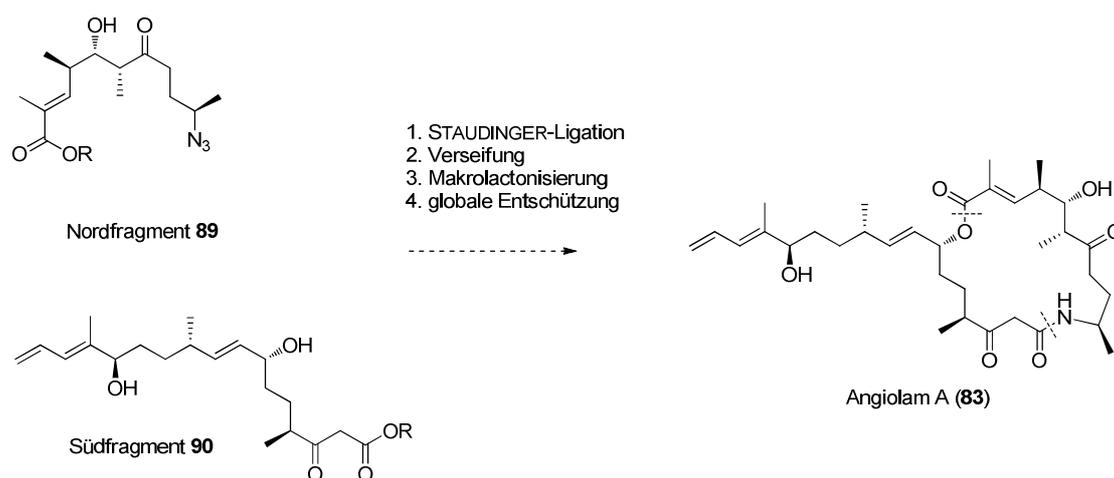
Zur Entfernung der Benzylschutzgruppe ist eine Hydrierung mit Raney-Nickel in Ethanol denkbar. Die trisubstituierte Doppelbindung sollte unter diesen Bedingungen erhalten bleiben. So beschrieben MYLES *et al.* beispielsweise für die Synthese von Discodermolid die Spaltung eines Benzylethers in Anwesenheit eines trisubstituierten Alkens.<sup>103</sup> Für die invertierende Azidierung des so erhaltenen Alkohols **149** kommt eine Substitution mit Diphenylphosphorylazid (DPPA) unter MITSUNOBU-Bedingungen in Frage, welche von SESTELO *et al.* für die Synthese von Barrenazinen verwendet wurde.<sup>104</sup>

Ist das Azid **150** erfolgreich dargestellt, liegt die Aufmerksamkeit auf der Synthese des Südfragments **90**. Als Schlüsselschritte in der Synthese des Südfragments **90** sollen unter anderem eine ROSKAMP-Reaktion, eine enantioselektive vinyloge MUKAIYAMA-Aldol Reaktion und eine asymmetrische intramolekulare Protonierung, als elegante Methode zum Aufbau der 1,4-*anti*-Konfiguration an C5 und C8, dienen (Abbildung 23).



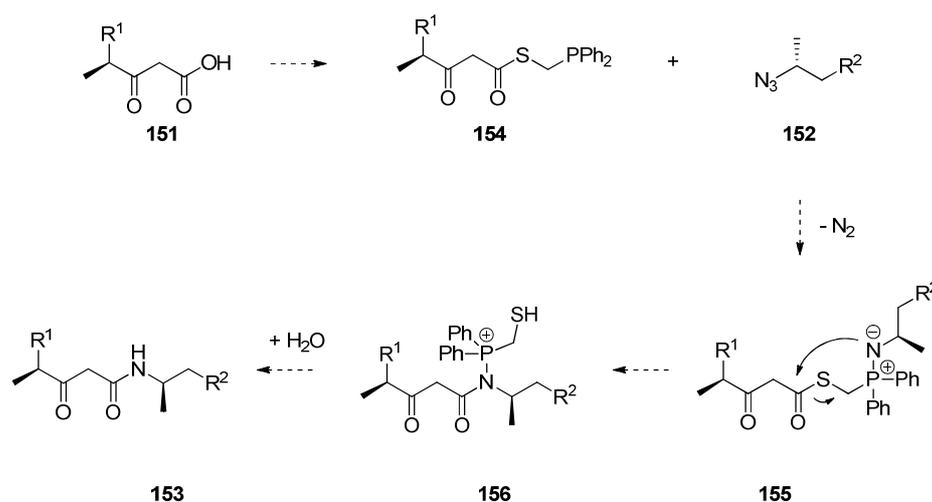
**Abbildung 23.** Geplante Synthese zum Südfragment **90**.

Die beiden Synthesrouten zum Nordfragment **89** und Südfragment **90** ermöglichen abschließend den Zugang zur Totalsynthese von Angiolam A (**83**). Die beiden Fragmente sollen in einer spurlosen STAUDINGER-Ligation<sup>66</sup> miteinander verknüpft werden. Der Ringschluss zum 19-gliedrigen Makrolacton soll nach der Freisetzung der Säurefunktion durch Verseifung des Esters unter YAMAGUCHI-Bedingungen<sup>67</sup> erfolgen. Als abschließender Schritt ist eine globale Entschützung geplant, welche Angiolam A (**83**) liefern soll (Schema 59).



**Schema 59.** Geplantes End-Game zur Totalsynthese von Angiolam A (**83**).

Besonderes Augenmerk ist hierbei auf die geplante STAUDINGER-Ligation zu richten. RAINES *et al.* und MAARSEVEEN *et al.* haben eine neuartige Methode zur Amidknüpfung entwickelt, wobei es möglich ist eine Carbonsäure-Funktion **151** mit einem Azid **152** zum Amid **153** umzusetzen.<sup>105</sup> Dabei ist entscheidend, dass die Carbonsäure **151** zunächst in den Thioester **154** überführt wird. Anschließend reagiert das nucleophile Phosphoratom des Thioesters **154** unter Bildung des Aza-Ylids **155** mit der Azid-Funktion von **152**. Das Aza-Ylid **155** wird nun elektrophil durch den Thioester abgefangen und führt so ohne Racemisierung zur Knüpfung der Amidbindung. Durch anschließende Hydrolyse wird das gewünschte Peptid **153** freigesetzt (Schema 60).



**Schema 60.** Peptidknüpfung durch STAUDINGER-Ligation.

## 9. Experimenteller Teil

### 9.1 Vorbemerkungen

#### 9.1.1 Allgemeines

Alle Reaktionen bei tiefen Temperaturen bzw. mit luft- oder feuchtigkeitsempfindlichen Reagenzien wurden in ausgeheizten Glasgefäßen in einer sauerstofffreien, trockenen Inertgasatmosphäre (Stickstoff/Argon) durchgeführt.

#### 9.1.2 Lösungsmittel

Alle Lösungsmittel wurden wie folgt getrocknet und unter einer Inertgasatmosphäre (Stickstoff bzw. Argon) aufbewahrt oder dem Lösungssystem SPS der Firma MBraun entnommen.

Dichlormethan wurde über Calciumhydrid refluxiert und anschließend destilliert.

Tetrahydrofuran und Diethylether wurden über Natrium refluxiert (als Feuchtigkeits- und Sauerstoffindikator diente Benzophenon) und dann destilliert.

#### 9.1.3 Reagenzien

pH7-Puffer: In 1 L Wasser wurden 41.8 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  und 150.3 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  gelöst.

#### 9.1.4 Kernresonanzspektren

Die Kernresonanzspektren wurden an den Geräten DPX-200, DPX-400, AVANCE-400 und DRX-500 der Firma Bruker bei Raumtemperatur gemessen. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm angegeben und wurden im  $^1\text{H}$ -NMR auf den Restprotonengehalt des Lösungsmittels (Deuteriochloroform:  $\delta = 7.26$ , Deuteromethanol:  $\delta = 3.31$ , Deuterodimethylsulfoxid:  $\delta = 2.50$ , Deuteroacetone:  $\delta = 2.05$ , Deuterobenzol:  $\delta = 7.16$ ) bezogen. Im  $^{13}\text{C}$ -NMR diente das deuteriumgekoppelte Signal des Lösungsmittels (Deuteriochloroform:  $\delta = 77.16$ , Deuteromethanol:  $\delta = 49.00$ , Deuterodimethylsulfoxid:  $\delta = 39.52$ , Deuteroacetone:  $\delta = 29.84$ , Deuterobenzol:  $\delta = 128.06$ ) als Bezug.

Die Spektren wurden mit den Programmen WinNMR und TopSpin der Firma Bruker ausgewertet. Zur Beschreibung der Signale wurden folgende Signale verwendet:

s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, qt = Quintett, m = Multiplett, b = breites Signal,  $J$  = Kopplungskonstante.

### 9.1.5 Massenspektren

Die Massenspektren wurden unter Verwendung von Elektrospray-Ionisations-Massenspektroskopie (ESI-MS) an einem Gerät des Typs LCT der Firma Micromass gemessen.

### 9.1.6 Drehwerte

Die Drehwerte wurden an einem Polarimeter 341 der Firma Perkin-Elmer gemessen. Die Drehwerte wurden bei Raumtemperatur bei einer Wellenlänge von 589.3 nm (Natriumlampe) bestimmt. Die verwendete Quarzglaszelle hatte ein Volumen von 1 mL. Die Konzentrationen  $c$  sind in  $[\text{g} \cdot 100 \text{ mL}^{-1}]$  und die Drehwerte  $\alpha$  in  $[\text{° mL} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{dm}^{-1}]$  angegeben.

## 9.2 Experimente

### Reagenzien

#### 2-Phenylacetylaminalonsäurediethylester (**59**)



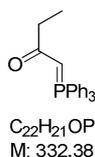
Phenyllessigsäurechlorid (**60**) (4.28 mL, 32 mmol) wird bei Raumtemperatur langsam zu einer Lösung aus Diethylaminomalonathydrochlorid (**61**) (6.85 g, 32 mmol) und Natriumhydrogencarbonat (7.06 g, 84 mmol) in Diethylether (100 mL) und Wasser (100 mL) getropft. Das Reaktionsgemisch wird zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und mit 2 N Salzsäure-Lösung auf pH 2 angesäuert. Die organische Phase wird mit Wasser (50 mL) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (50 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt.

Das Malonat **59** (9.03 g, 31 mmol, 96%) wird als weißer Feststoff erhalten.

**Smp:** 68 °C.

**$^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.35 (m, 5 H), 6.45 (br s, 1 H), 5.13 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1 H), 4.23 (m, 4 H) 3.64 (s, 2 H), 1.26 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 6 H) ppm.

**HRMS:** +ESI berechnet für  $C_{15}H_{19}NO_5Na$  [ $M+Na$ ] $^+$  316.1161, gefunden 316.1167.

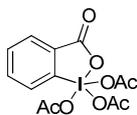
**Ylid 112**

**Methode A:** 1-Bromo-2-butanon (**113**) (500 mg, 3.10 mmol) wird bei Raumtemperatur zu einer Lösung aus Triphenylphosphin (813 mg, 3.10 mmol) in Toluol (5 mL) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird zunächst eine Stunde bei Raumtemperatur und anschließend für eine Stunde bei 80 °C gerührt. Der entstandene weiße Niederschlag wird abfiltriert und mit trockenem Ether gewaschen. Der Rückstand wird in Wasser (10 mL) aufgenommen und eine Lösung aus Natriumhydroxid in Wasser (190 mg in 3.5 mL) wird zugegeben. Das Ylid **112** wird filtriert, mit Wasser gewaschen und aus Dichlormethan/Ethylacetat umkristallisiert. Man erhält das Ylid **112** (750 mg, 2.25 mmol, 73%) als weißen Feststoff.

**Methode B:** Zu einer Lösung aus 1-Triphenylphosphoranyliden-2-propanon (**94**) (5.0 g, 15.7 mmol) in Tetrahydrofuran (90 mL) wird bei -78 °C *n*-Butyllithium (2.5 M, Hexan, 8.8 mL, 22.0 mmol) zugetropft. Anschließend wird eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt und Methyljodid (1.4 mL, 22.0 mmol) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur erwärmt und es wird 16 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in Dichlormethan (100 mL) gelöst und dreimal mit Wasser (3 x 200 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck entfernt. Der weiße Feststoff wird mit trockenem eiskaltem Diethylether (1000 mL) gewaschen. Das restliche Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und man erhält das Ylid **112** (4.7 g, 14.0 mmol, 89%) als weißen Feststoff.

**Smp:** 219-221 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.73-7.38 (m, 15 H), 2.40-2.25 (m, 2 H), 1.17 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3 H) ppm.

**DESS-MARTIN-Periodinan 157**

$C_{13}H_{13}IO_8$   
M: 424.14

Oxon® (72.4 g, 0.12 mol) wird in Wasser (300 mL) gelöst und bei 30 °C wird 2-Iodbenzoesäure (20 g, 0.08 mol) portionsweise hinzugegeben. Es wird bei 70 °C drei Stunden gerührt. Anschließend wird weitere 90 Minuten bei 0 °C gerührt. Der Feststoff wird abfiltriert mit Aceton gewaschen und über Nacht an der Luft getrocknet.

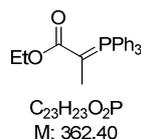
IBX (19.2 g) und *p*-Toluolsulfonsäure (kat.) werden in einem Kolben mit abolutem Essigsäureanhydrid (75 mL) versetzt und zwei Stunden bei 80 °C gerührt. Die Suspension wird bei 0 °C 30 Minuten gerührt, wobei ein weißer Feststoff ausfällt. Dieser wird unter Argon filtriert und mit trockenem Diethylether gewaschen. Periodinan **157** (25.4 g, 0.06 mol, 80% über zwei Stufen) wird unter Lichtausschluss im Vakuum getrocknet und bei -20 °C unter Lichtausschluss gelagert.

**Smp:** 132 °C.

***para*-Methoxybenzyltrichloracetimidat (158)**

Natriumhydrid (80%-ige Suspension in Mineralöl, 0.77 g, 25.5 mmol) wird in Diethylether (70 mL) gelöst und mit *n*-Hexan (1 mL) versetzt. Hierzu wird eine Lösung aus 4-Methoxybenzylalkohol (22 mL, 24.2 g, 175.4 mmol) in Diethylether (70 mL) getropft und bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird auf 0 °C gekühlt und mit Trichloracetonitril (18.0 mL, 25.0 g, 175.4 mmol) in Diethylether (70 mL) versetzt, worauf eine trübe und leicht gelbe Lösung entsteht. Das Eisbad wird nach zwei Stunden entfernt und die Lösung weitere 16 Stunden gerührt. Anschließend wird Methanol (2 mL) zu der Lösung gegeben, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der flüssige Rückstand mit *n*-Hexan und Methanol (je 1 mL) versetzt, worauf ein Feststoff ausfällt, der über eine kurze Kieselgelsäule abfiltriert wird. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck wieder entfernt und der Rückstand erneut wie oben beschrieben gereinigt. Das Acetimidat **158** (34.3 g, 121.4 mmol, 69%) wird als leicht gelbes Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.36 (bs, 1H), 7.37 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 6.91 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 5.27 (s, 2H), 3.82 (s, 3H) ppm.

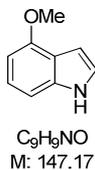
**Ylid 106**

Triphenylphosphin (12.0 g, 46 mmol) wird in Toluol (25 mL) gelöst und anschließend Ethyl-2-brompropionat (8.3 g, 46 mmol) hinzugefügt. Die zunächst klare Lösung wird 19 Stunden lang bei 70 °C gerührt. Im Anschluss wird die Reaktionsmischung mit Wasser (ca. 50 °C) versetzt, wobei sich der ausgefallene Niederschlag wieder auflöst. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit *tert*-Butylmethylether (2 x 100 mL) extrahiert. Danach wird zu der wässrigen Phase unter stetigem Rühren sukzessiv Natriumhydroxid gegeben. Hierbei entsteht eine gelbliche Trübung durch ausgefallenes Ylid **106**, welches zu einem flockigen, gelben Niederschlag aggregiert. Bis zur vollständigen Fällung von Ylid **106** wird weiterhin Natriumhydroxid zugesetzt. Ylid **106** wird mit Wasser (2 x 200 mL) gewaschen. Der Niederschlag wird anschließend abfiltriert und im Vakuum getrocknet und es wird Ylid **106** (10.3 g, 28 mmol, 62%) als gelber Feststoff erhalten.

**Schmp.:** 158 °C.

## Synthese der Argyrine F und G

### 4-Methoxyindol (**34**)



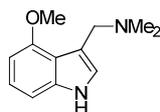
4-Hydroxyindol (**43**) (500 mg, 3.75 mmol), Kaliumcarbonat (8.80 g, 63.75 mmol) und Methyljodid (5.80 mL, 93.75 mmol) werden mit Aceton (100 mL) versetzt und vier Stunden refluxiert. Nach Abkühlung wird das Reaktionsgemisch mit Diethylether (160 mL) verdünnt, filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand (braunes Öl) wird chromatographisch (Biotage, 12-100% Ethylacetat/Petrolether) aufgereinigt und man erhält Indol **34** (536 mg, 3.63 mmol, 97%) als weißen Feststoff.

**Smp:** 69-71 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.15 (br s, 1 H), 7.18-6.99 (m, 1 H), 6.70-6.64 (m, 1 H), 6.54 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1 H), 3.97 (s, 3 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 55.5, 99.7, 100.0, 104.6, 118.7, 122.7, 122.9, 130.1, 153.5 ppm.

**HRMS:** +ESI berechnet für C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>NO [ $M+H$ ]<sup>+</sup> 148.0762, gefunden 148.0763.

**(4-Methoxy-1H-indol-3-ylmethyl)-dimethylamin (42)**

C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O  
M: 204.27

Eine Lösung aus Indol **34** (1.50 g, 10.2 mmol) in Acetonitril (5 mL) wird zu einer Suspension aus *N,N*-Dimethylmethylenammoniumiodid (2.26 g, 12.2 mmol) in Acetonitril (5 mL) und Essigsäure (2.5 mL) getropft. Das Reaktionsgemisch wird drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und mit 2-Propanol (5 mL), Chloroform (15 mL) und 10%-iger wässriger Natriumhydroxid-Lösung (20 mL) versetzt. Die wässrige Phase wird mit 2-Propanol (5 mL) und Chloroform (15 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereint, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck entfernt.

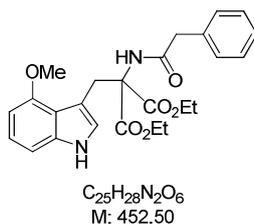
Das Gramin **42** (2.02 g, 9.9 mmol, 96%) wird als weißer Feststoff erhalten.

**Smp:** 137-138 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.18 (br s, 1 H), 7.11-6.90 (m, 3 H), 6.48 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 3.82 (s, 2 H), 2.32 (s, 6 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 45.2, 55.2, 55.2, 99.8, 104.5, 113.5, 117.7, 122.5, 122.7, 137.9, 154.9 ppm.

**HRMS:** +ESI berechnet für C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O [ $M+H$ ]<sup>+</sup> 205.1341, gefunden 205.1340.

**2-(4-Methoxy-1H-indol-3-ylmethyl)-2-phenylacetylaminomalonsäurediethylester (41)**

Eine Natriummethanolat-Lösung (21% Natriummethanolat in 1.5 mL Ethanol) wird bei 0 °C zu einer Lösung aus Malonat **59** (1.30 g, 4.40 mmol) in Ethanol (10 mL) getropft. Nach fünf Minuten wird das Gramin **42** (0.90 g, 4.40 mmol) zugegeben. Nach weiteren fünf Minuten wird Dimethylsulfat (0.63 mL, 6.61 mmol) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur erwärmt und drei Stunden gerührt, anschließend mit Diethylether (20 mL) und Wasser (20 mL) versetzt und mit 2 N wässriger Salzsäure-Lösung auf pH 3 angesäuert. Die organische Phase wird mit Wasser (20 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird chromatographisch aufgereinigt (Petrolether/*tert*-Butylmethylether, 1:1).

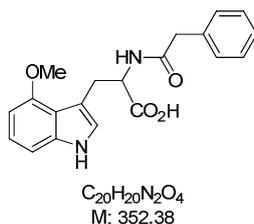
Der Diester **41** (1.85 g, 4.10 mmol, 93%) wird als weißer Feststoff erhalten.

**Smp:** 136-138 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.20 (br. s, 1 H), 7.21 (m, 3 H), 7.11 (m, 2 H), 7.07 (m, 1 H), 6.94 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1 H), 6.68 (s, 1 H), 6.59 (d, 1 H), 6.46 (d,  $J$  = 12.1 Hz, 1 H), 4.22 (dq,  $J$  = 11.3 Hz,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H), 4.13 (dq,  $J$  = 11.2 Hz,  $J$  = 7.2 Hz, 2 H), 3.95 (s, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.47 (s, 2 H), 1.18 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 6 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 14.0, 29.6, 43.4, 55.0, 62.2, 67.7, 99.7, 104.8, 108.9, 117.9, 122.6, 122.7, 127.2, 128.8, 129.4, 134.6, 137.6, 154.5, 168.2, 169.6 ppm.

**HRMS:** +ESI berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Na[ $M$ +Na]<sup>+</sup> 475.1845, gefunden 475.1843.

**3-(4-Methoxy-1H-indol-3-yl)-2-phenylacetylaminopropionsäure (22)**

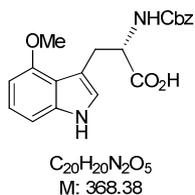
Eine Suspension aus Diester **41** (450 mg, 0.99 mmol) in Methanol/Dioxan (1:1, 5 mL) und 1.5 N wässriger Natriumhydroxid-Lösung (2.5 mL) wird zwei Stunden bei 50 °C gerührt. Die Lösung wird auf 0 °C abgekühlt, mit 2 N wässriger Salzsäure-Lösung auf pH 2 gebracht und mit Dichlormethan (5 mL) extrahiert. Die organische Phase wird teilweise eingengt und mit Dioxan (1.5 mL) verdünnt und 40 Minuten bei 100 °C gerührt. Die Lösung wird auf 0 °C abgekühlt und mit 1.5 N wässriger Natriumhydroxid-Lösung (2.5 mL) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und mit Dichlormethan versetzt, mit 2 N wässriger Salzsäure-Lösung angesäuert und mit Dichlormethan extrahiert (3 x 5 mL). Die organischen Phasen werden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt.

Phenylacetamid **22** (250 mg, 71%) wird als Öl erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, d-DMSO):  $\delta$  = 12.5 (br s, 1 H), 10.75 (br. s, 1 H), 8.22 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1 H), 7.10-7.22 (m, 3 H), 7.09 (m, 2 H), 6.95 (m, 3 H), 6.45 (m, 1 H), 4.50 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.39 (s, 2 H), 3.35 (m, 1 H), 3.00 (dd,  $J$  = 14.1 Hz,  $J$  = 10.3 Hz, 1 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, d-DMSO):  $\delta$  = 174.3, 170.4, 154.7, 138.3, 136.6, 129.6, 128.6, 126.8, 123.0, 122.0, 110.6, 105.1, 99.1, 55.4, 54.1, 42.4, 29.2 ppm.

**HRMS:** +ESI berechnet für  $C_{20}H_{20}N_2O_4Na$  [ $M+Na$ ]<sup>+</sup> 375.1321, gefunden 375.1321.

**2-Benzoyloxycarbonylamino-3-(4-methoxy-1H-indol-3-yl)-propionsäure (25)**

Zu einer Suspension aus Phenylacetamid **22** (2.00 g, 5.68 mmol) in Methanol (37 mL) und Wasser (295 mL) wird 0.5 N wässrige Natriumhydroxid-Lösung getropft und der pH-Wert zwischen 7 und 8 eingestellt. Der Lösung wird weiteres Wasser (196 mL) und die Amidase (100  $\mu$ L, Phosphatpufferlösung) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 16 Stunden unter Ausschluss von Licht geschüttelt. Das Reaktionsgemisch wird mit 2 N wässriger Salzsäure-Lösung auf pH 1.5 angesäuert und mit Ethylacetat gewaschen. Der pH-Wert wird mit 10%-iger wässriger Natriumhydroxid-Lösung auf 7 gebracht. Anschließend wird die wässrige Lösung mit Natriumhydrogencarbonat (715 mg, 8.51 mmol), Tetrahydrofuran (120 mL) und Carbobenzyloxychlorid (1.22 mL, 8.51 mmol) versetzt und 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 2 N wässriger Salzsäure-Lösung auf pH 2 angesäuert und mit Dichlormethan (3 x 200 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereint, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird chromatographisch aufgereinigt (Ethylacetat/Petrolether, 3:2 mit 0.5% Essigsäure) und das Carbamat **25** (335 mg, 32%) wird als Öl erhalten.

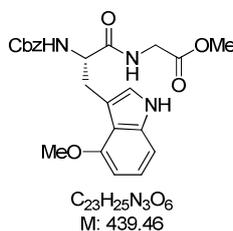
$$[\alpha]_{589}^{20} = -44.3 \quad (c = 0.3, \text{MeOH}).$$

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, d-DMSO):  $\delta$  = 12.44 (br s, 1H), 10.78 (br s, 1H), 7.46 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.38-7.22 (m, 5H), 7.02-6.89 (m, 3H), 6.45 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 4.95 (m, 2H), 4.34-4.25 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.35 (dd,  $J$  = 14.0,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 2.94 (dd,  $J$  = 14.2,  $J$  = 10.4 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, d-DMSO):  $\delta$  = 174.1, 155.9, 154.0, 137.9, 137.0, 128.3, 127.7, 127.5, 122.7, 121.8, 116.7, 110.2, 104.9, 98.8, 65.2, 55.5, 55.0, 26.8 ppm.

**HRMS:** +ESI berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Na [ $M$ +Na]<sup>+</sup> 391.1270, gefunden 391.1270.

**[2-Benzoyloxycarbonylamino-3-(4-methoxy-1H-indol-3-yl)-propionylamino]-  
essigsäuremethylester (26)**



Diisopropylethylamin (203 mg, 0.26 mL, 1.57 mmol) und *N*-Ethyl-*N'*-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimidhydrochlorid (251 mg, 1.31 mmol) werden zu einer Lösung aus Carbamat **25** (386 mg, 1.05 mmol), Glycinmethylesterhydrochlorid (197 mg, 1.57 mmol) und 1-Hydroxybenzotriazol (212 mg, 1.57 mmol) in Dichlormethan (10 mL) bei 0 °C gegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur erwärmt und vier Stunden gerührt. Die Lösung wird zwischen 0.1 N wässriger Salzsäure-Lösung (60 mL) und Dichlormethan (60mL) verteilt, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert (3 x 50 mL). Die organische Phase wird mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung (60 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird chromatographisch (Dichlormethan mit 2% Methanol) aufgereinigt. Das Dipeptid **26** (434 mg, 0.99 mmol, 94%) wird als farbloses Öl erhalten.

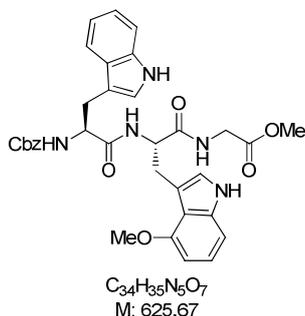
$$[\alpha]_{589}^{20} = -28.1 \quad (c = 0.5, \text{MeOH}).$$

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta$  = 8.30 (br s, 1H), 7.18-7.12 (m, 2H), 7.10-7.03 (m, 1H), 6.98-7.09 (m, 1H), 7.10-7.18 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.55-6.44 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.01 (s, 2 H), 4.45-4.37 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.67 (s, 3 H), 3.48-3.34 (m, 1 H), 3.34-3.18 (m, 1 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, d-DMSO):  $\delta$  = 172.5, 170.3, 155.8, 154.0, 137.8, 137.0, 128.4, 127.7, 127.3, 122.3, 121.7, 116.9, 110.4, 104.9, 98.8, 65.2, 56.1, 55.0, 51.7, 43.3, 29.1 ppm.

**HRMS:** +ESI berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>Na [*M*+Na]<sup>+</sup> 462.1641, gefunden 462.1639.

**[2-[2-Benzoyloxycarbonylamino-3-(1H-indol-3-yl)-propylamino]-3-(4-methoxy-1H-indol-3-yl)-propionylamino]-essigsäuremethylester (18)**



Palladium auf Kohle (3 mg, 10%) wird zu einer Lösung aus Dipeptid **26** (25 mg, 57  $\mu$ mol) und 2 N wässriger Salzsäure-Lösung (50  $\mu$ L) in Methanol (1 mL) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird unter Wasserstoffatmosphäre vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wird über Celite<sup>®</sup> 535 filtriert, mit Methanol gewaschen (2 x 1 mL) und mit Toluol (2 x 5 mL) eingengt. Das freie Amin wird direkt im nächsten Schritt eingesetzt.

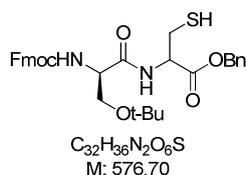
Diisopropylethylamin (8 mg, 0.063 mmol) und *N*-Ethyl-*N'*-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimidhydrochlorid (13 mg, 0.068 mmol) werden zu einer Lösung aus Amin, *N*-Carbobenzyloxy-*L*-tryptophan (29 mg, 0.085 mmol) und 1-Hydroxybenzotriazol (12 mg, 0.085 mmol) in Dichlormethan (1 mL) bei 0 °C gegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur erwärmt und zwei Stunden gerührt. Die Lösung wird zwischen 0.1 N wässriger Salzsäure-Lösung (4 mL) und Dichlormethan (4 mL) verteilt. Die organische Phase wird mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung (4 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wird chromatographisch (Dichlormethan mit 2.5% Methanol) aufgereinigt. Das Tripeptid **18** (30 mg, 48  $\mu$ mol, 84%) wird als weißer Feststoff erhalten.

$$[\alpha]_{589}^{20} = -32.2 \quad (c = 1.0, \text{MeOH}).$$

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, d-MeOH):  $\delta$  = 10.78 (s, 2H), 8.20-8.13 (d,  $J$  = 12.1 Hz, 1H), 8.10-8.04 (m, 1H), 7.62-7.55 (m, 1H), 7.37-7.25 (m, 5H), 7.23-7.19 (m, 2H), 7.11-7.01 (m, 2H), 6.91-7.01 (m, 4H), 6.48-6.40 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.67-4.58 (m, 1H), 4.32-4.23 (m, 1H), 3.89-3.80 (m, 5H), 3.63 (s, 3H), 3.41-3.37 (m, 1H), 3.16-3.08 (m, 1H), 3.08-3.00 (m, 1H), 2.77-2.87 (m, 1H) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (100 MHz, d-DMSO):  $\delta = 172.1, 171.6, 170.2, 155.8, 154.2, 137.7, 136.9, 136.0, 128.3, 127.7, 127.5, 127.3, 123.8, 121.9, 121.7, 120.8, 118.5, 118.2, 117.0, 111.3, 110.3, 110.2, 104.9, 98.8, 65.3, 55.5, 55.0, 53.8, 51.7, 48.6, 29.2, 27.8$  ppm.

**HRMS:** +ESI berechnet für  $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_7\text{Na}$   $[M+\text{Na}]^+$  648.2434, gefunden 648.2435.

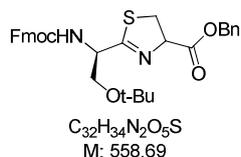
**Thiol 52**

Ester **51** (24.8 g, 100 mmol), Fmoc-D-Ser(*t*-Bu)-OH (38.3 g, 100 mmol) und 1-Hydroxybenzotriazol (21.6 g, 160 mmol) werden in Dichlormethan (450 mL) gelöst. Bei Raumtemperatur werden der Lösung nacheinander *N*-Ethyl-*N'*-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimidhydrochlorid (24.0 g, 125 mmol) und Diisopropylethylamin (18.7 mL, 110 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor 1 M wässrige Natriumhydrogencarbonat-Lösung (400 mL) hinzugefügt wird und die Phasen getrennt werden. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert (3 x 250 mL) und die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird über eine kurze Säule filtriert (Dichlormethan) und das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene gelbe Öl wird mit Ethylacetat versetzt bis es leichtgängig ist und ein Feststoff wird anschließend mit Petrolether ausgefällt. Der weiße Feststoff wird abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Es wird Thiol **52** (50 g, 87 mmol, 87%) erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 77.7 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 7.64-7.50 (m, 3H), 7.43-7.29 (m, 8H), 5.74 (s, 1H), 5.31-5.17 (m, 3H), 4.94-4.88 (m, 1H), 4.47-4.36 (m, 2H), 4.34-4.20 (m, 2H), 3.83 (s, 1H), 3.47-3.40 (m, 1H), 3.08-2.97 (m, 2H), 1.69 (s, 1H), 1.23 (s, 9H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 170.2, 169.6, 156.2, 143.8, 141.4, 135.1, 128.8, 128.8, 128.6, 127.9, 127.2, 125.3, 120.1, 74.6, 67.8, 64.6, 61.8, 54.1, 47.3, 40.4, 27.5, 26.9 ppm.

**HRMS:** +ESI berechnet für C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>NaS [ $M+Na$ ]<sup>+</sup> 599.2192, gefunden 599.2192.

**Dihydrothiazol 50**

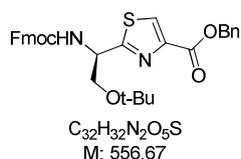
Triphenylphosphinoxid (36.2 g, 130 mmol) wird in Dichlormethan (300 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur wird langsam Trifluormethansulfonsäureanhydrid (10.8 mL, 64.9 mmol) zugetropft. Das Gemisch wird zehn Minuten bei 0 °C gerührt und anschließend auf -20 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wird eine Lösung aus Dipeptid **52** (25.0 g, 43.3 mmol) in Dichlormethan (75 mL) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde bei -20 °C gerührt, anschließend mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (30 mL) versetzt und auf Raumtemperatur gebracht. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit Wasser (2 x 100 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird chromatographisch aufgereinigt (Petrolether/Ethylacetat, 3:1) und es wird das Dihydrothiazol **50** (20.0 g, 35.8 mmol, 83%) als halbfester Schaum erhalten.

$$[\alpha]_{589}^{20} = + 30.3 \quad (c = 1.18, \text{CHCl}_3).$$

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.77$  (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.67-7.56 (m, 2H), 7.45-7.27 (m, 9H), 5.82 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 5.30-5.13 (m, 3H), 4.73 (s, 1H), 4.49-4.40 (m, 1H), 4.40-4.31 (m, 1H), 4.30-4.20 (m, 1H), 3.81-3.71 (m, 1H), 3.67-3.42 (m, 3H), 1.17 (s, 9H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 176.0, 170.5, 156.0, 143.9, 141.4, 135.5, 128.7, 128.6, 128.4, 127.8, 127.2, 125.3, 120.1, 78.2, 73.9, 67.7, 67.4, 63.0, 54.7, 47.3, 35.4, 27.5$  ppm.

**HRMS:** +ESI berechnet für C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>NaS [M+Na]<sup>+</sup> 581.2086, gefunden 581.2089.

**Thiazol 49**

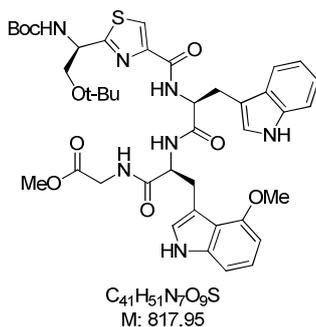
Dihydrothiazol **50** (20 g, 36 mmol) wird in Dichlormethan (350 mL) gelöst. Die Lösung wird mit Mangandioxid (61 g, 716 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wird abfiltriert und das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird chromatographisch aufgereinigt (Petrolether/Ethylacetat, 2:1) und es wird Thiazol **49** (12 g, 22 mmol, 60%) als weißer Feststoff erhalten.

$$[\alpha]_{589}^{20} = -0.9 \quad (c = 1.13, \text{CHCl}_3).$$

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.10$  (s, 1H), 7.86-7.53 (m, 4H), 7.51-7.27 (m, 9H), 5.95 (s, 1H), 5.48-5.34 (m, 2H), 5.21 (s, 1H), 4.54-4.36 (m, 2H), 4.25 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.69 (dd,  $J = 8.9$  Hz,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 1.11 (s, 9H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 172.3, 161.3, 156.0, 146.7, 143.9, 141.4, 135.9, 128.7, 128.6, 128.5, 128.1, 127.8, 127.2, 125.2, 120.1, 74.1, 67.3, 67.1, 63.6, 54.2, 47.3, 27.5$  ppm.

**HRMS:** +ESI berechnet für  $C_{32}H_{32}N_2O_5NaS$  [ $M+Na$ ] $^+$  579.1930, gefunden 579.1909.

**N<sup>α</sup>-Boc-D-SerThz-Trp-(4-OMe)Trp-Gly-OMe (62)**

Das Thiazol **39** (356 mg, 0.96 mmol) wird in Tetrahydrofuran/Methanol/Wasser (12:3:6 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Es wird wässrige Lithiumhydroxid-Lösung (0.5 N, 0.3 mL, 0.15 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur erwärmt, drei Stunden bei dieser Temperatur gerührt und nach beendeter Reaktion mit wässriger Salzsäure-Lösung (0.1 N, 5 mL) und Dichlormethan (10 mL) versetzt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert (2 x 50 mL), die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

Der Rückstand wird ohne weitere Aufreinigung direkt in der nächsten Stufe als freie Carbonsäure eingesetzt.

Das Tripeptid **18** (460 mg, 0.74 mmol) wird in Methanol (24 mL) gelöst. Anschließend wird Palladium auf Kohle (46 mg, 10ω%) zugegeben, die Reaktionsmischung wird dreimal mit Wasserstoff gespült und anschließend zwei Stunden unter Wasserstoff-Atmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird die Suspension über Celite<sup>®</sup>535 filtriert und mit Methanol gewaschen (2 x 50 mL). Die Lösung wird mit Toluol (2 x 5 mL) versetzt, wobei die Lösungsmittel jeweils unter reduziertem Druck entfernt werden.

Der Rückstand wird ohne weitere Aufreinigung als freies Amin direkt in der nächsten Stufe eingesetzt.

Die Carbonsäure und das Amin werden in Dichlormethan (22 mL) gelöst. Anschließend wird 1-Hydroxybenzotriazol (149 mg, 1.10 mmol) zugegeben und die Suspension auf 0 °C abgekühlt. *N*-Ethyl-*N'*-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimidhydrochlorid (173 mg, 0.90 mmol) wird hinzugefügt und die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt. Es wird 16 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Die Lösung wird mit Wasser (50 mL) und Dichlormethan (50 mL) versetzt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert (2 x

50 mL), die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

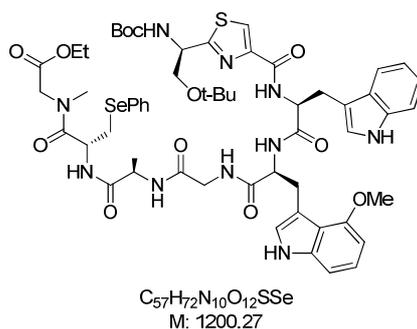
Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (4.5%) als Laufmittel aufgereinigt und das Pentapeptid **62** (497 mg, 0.61 mmol, 82%) als farbloser Feststoff erhalten.

$$[\alpha]_{589}^{20} = -62.9 (c = 0.4, \text{CHCl}_3).$$

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 9.06 (br. s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.56-7.46 (m, 3 H), 7.17-7.02 (m, 4 H), 7.00-6.92 (m, 2 H), 6.82-6.75 (m, 1 H), 6.54-6.38 (m, 3 H), 5.65 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1 H), 4.88-4.81 (m, 1 H), 4.72-4.61 (m, 2 H), 4.08 (dd,  $J = 17.9, J = 5.9$  Hz, 1 H), 3.93-3.83 (m, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 3.66-3.57 (m, 1 H), 3.55-3.45 (m, 2 H), 3.25-2.97 (m, 3 H), 1.47 (s, 9 H), 1.11 (s, 9 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 172.3, 172.2, 171.8, 170.3, 161.7, 155.6, 154.3, 148.4, 138.4, 136.1, 127.5, 124.1, 123.0, 123.0, 122.7, 122.5, 122.1, 119.5, 118.6, 117.4, 111.4, 110.0, 109.5, 105.4, 99.6, 81.0, 74.2, 63.4, 55.4, 55.0, 54.8, 54.7, 53.8, 52.3, 41.2, 28.5, 28.2, 27.5, 27.4, 26.4, 26.5 ppm.

**HRMS:** +ESI berechnet für C<sub>41</sub>H<sub>51</sub>N<sub>7</sub>O<sub>9</sub>NaS [M+Na]<sup>+</sup> 840.3367, gefunden 840.3368.

Octapeptid **63**

Der Ester **62** (38 mg, 0.046 mmol) wird in Tetrahydrofuran/Methanol/Wasser (6:1.5:3 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Es wird 0.5 M wässrige Lithiumhydroxid-Lösung (0.14 mL, 0.065 mmol) langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur erwärmt, drei Stunden bei dieser Temperatur gerührt und nach beendeter Reaktion mit 0.1 M Salzsäure (5 mL) und Dichlormethan (10 mL) versetzt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

Der Rückstand wird ohne weitere Aufreinigung direkt in die Kupplungsreaktion eingesetzt.

Das Carbamat **40** (29 mg, 0.056 mmol) wird in Dichlormethan (0.7 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wird Trifluoressigsäure (0.5 mL) langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur erwärmt und drei Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird die Lösung mit Toluol (3 x 5 mL) versetzt, wobei die Lösungsmittel sowie restliche Trifluoressigsäure jeweils unter reduziertem Druck entfernt werden.

Der Rückstand wird ohne weitere Aufreinigung direkt in die Kupplungsreaktion eingesetzt.

Die Carbonsäure (0.046 mmol), das freie Amin (0.056 mmol) und 1-Hydroxybenzotriazol (10 mg, 0.074 mmol) werden in Dichlormethan (3.5 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend werden *N*-Ethyl-*N'*-(3-dimethylamino-propyl)carbodiimidhydrochlorid (11 mg, 0.058 mmol) und Diisopropylethylamin (0.01 mL, 0.05 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur erwärmt und 16 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird die Lösung mit 0.1 M Salzsäure (5 mL) und Dichlormethan (10 mL) versetzt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter

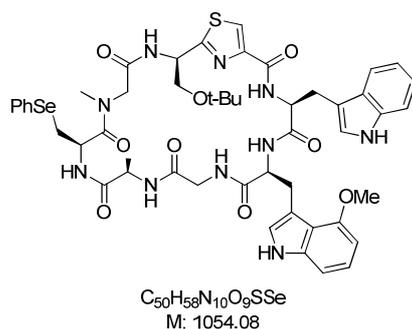
Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel aufgereinigt (Dichlormethan/Methanol, 20:1) und das Octapeptid **63** (37 mg, 0.03 mmol, 67%) über zwei Stufen als klebender Feststoff erhalten.

Das Auftreten von Rotameren machte eine Auswertung der NMR-Daten unmöglich.

$$[\alpha]_{589}^{20} = - 58.3 (c = 0.5, \text{CHCl}_3).$$

**HRMS:** +ESI berechnet für  $\text{C}_{57}\text{H}_{72}\text{N}_{10}\text{O}_{12}\text{NaSSe}$   $[M+\text{Na}]^+$  1223.4115, gefunden 1223.4058.

Cyclopeptid **64**

Der Ester **63** (37 mg, 31  $\mu\text{mol}$ ) wird in Tetrahydrofuran/Methanol/Wasser (1.3:0.3:0.6 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Es wird 0.5 M wässrige Lithiumhydroxid-Lösung (0.08 mL, 43  $\mu\text{mol}$ ) langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur erwärmt und zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird die Lösung mit 0.1 M Salzsäure (5 mL) und Dichlormethan (10 mL) versetzt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

Der Rückstand wird ohne weitere Aufreinigung direkt in die nächste Reaktion eingesetzt.

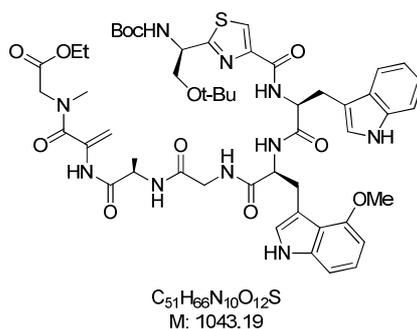
Der Rückstand wird in Dichlormethan (1.4 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Trifluoressigsäure (2.1 mL) wird langsam zugetropft. Es wird eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt und die Lösung anschließend mit Toluol versetzt, wobei die Lösungsmittel sowie restliche Trifluoressigsäure unter reduziertem Druck entfernt werden.

Der so erhaltene Rückstand wird ohne weitere Aufreinigung direkt in die nächste Kupplungsreaktion eingesetzt.

Das Peptid (31  $\mu\text{mol}$ ) und 1-Hydroxybenzotriazol (8 mg, 62  $\mu\text{mol}$ ) werden in Dichlormethan (48 mL) gelöst. TBTU (20 mg, 62  $\mu\text{mol}$ ) und Diisopropylethylamin (20  $\mu\text{L}$ , 123  $\mu\text{mol}$ ) werden bei Raumtemperatur zugegeben. Anschließend wird die farblose Lösung 16 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird nach dem Ende der Reaktion unter reduziertem Druck entfernt.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol, 25:1) aufgereinigt und das Cyclopeptid **64** (22 mg, 21  $\mu\text{mol}$ , 67%) über drei Stufen als klebender Feststoff erhalten.

**HRMS:** +ESI berechnet für  $C_{50}H_{59}N_{10}O_9SSe$   $[M+H]^+$  1055.3352, gefunden 1055.3396.

***N*-Boc-D-SerThz-Trp-(4-OMe)Trp-Gly-D-Ala-DHA-Sar-OEt (66)**

Bei 0 °C wird eine 0.5 N wässrige Lithiumhydroxid-Lösung (2.2 mL, 1.10 mmol) zu einer Lösung aus Ester **61** (550 mg, 0.67 mmol) in Tetrahydrofuran/Methanol/Wasser (87:20:42 mL) getropft. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur erwärmt und drei Stunden gerührt. Die Lösung 0.1 N wässriger Salzsäure-Lösung (60 mL) und Dichlormethan (250 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (2 x 100 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird ohne weitere Aufreinigung direkt in die nächste Reaktion eingesetzt.

Carbamat **55** (381 mg, 1.07 mmol) wird in Dichlormethan (11 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wird Trifluoressigsäure (7.6 mL) zugetropft, das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur erwärmt und drei Stunden gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Toluol (3 x 5 mL) versetzt und das Lösungsmittel sowie restliche Trifluoressigsäure werden unter reduziertem Druck entfernt. Der so erhaltene Rückstand wird ohne weitere Aufreinigung direkt in die nächste Kupplungsreaktion eingesetzt.

Diisopropylethylamin (122 µL, 0.73 mmol) und *N*-Ethyl-*N'*-(3-dimethylamino-propyl)carbodiimidhydrochlorid (161 mg, 0.84 mmol) werden nacheinander bei 0 °C zu einer Lösung aus freier Carbonsäure, freiem Amin und 1-Hydroxybenzotriazol (145 mg, 1.08 mmol) in Dichlormethan (54 mL) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird aus Raumtemperatur erwärmt und 16 Stunden gerührt. Die Lösung wird mit 0.1 N wässriger Salzsäure-Lösung (50 mL) und Dichlormethan (100 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (2 x 100 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung (200 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Der

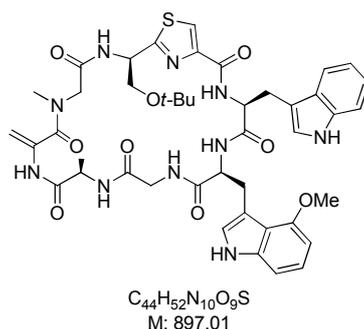
Rückstand wird chromatographisch aufgereinigt (Dichlormethan mit 5% Methanol) und es wird Octapeptid **66** (595 mg, 0.57 mmol, 85%) als klebriger Feststoff erhalten.

$$[\alpha]_{589}^{20} = + 17.4 (c = 0.8, \text{CHCl}_3).$$

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.56 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 8.31 (s, 2H), 8.21 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.60-7.53 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 5H), 7.15 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.08-7.03 (m, 1H), 6.98-6.92 (m, 1H), 6.87 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.50-6.41 (m, 1H), 5.33-5.25 (m, 1H), 5.09-5.03 (m, 1H), 4.92 (d,  $J$  = 16.7 Hz, 1H), 4.50 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 4.27 (s, 3H), 4.21-4.14 (m, 2H), 3.90 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 3.68-3.62 (m, 1H), 3.51-3.38 (m, 3H), 3.38-3.27 (m, 2H), 3.27-3.17 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.98-2.90 (m, 1H), 2.80 (s, 1H), 1.53-1.39 (m, 3H), 1.25 (s, 9H), 1.08 (s, 9H), 0.90-0.82 (m, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 172.8, 172.3, 168.3, 152.7, 138.5, 133.3, 129.6, 128.4, 128.2, 126.6, 124.7, 123.7, 123.5, 121.6, 119.4, 117.5, 111.4, 108.6, 106.5, 101.2, 73.6, 63.3, 57.7, 56.2, 52.3, 52.1, 51.9, 50.5, 48.9, 38.8, 37.0, 29.8, 28.5, 28.4, 27.6, 27.4, 27.1, 14.7 ppm.

**HRMS:** +ESI berechnet für C<sub>51</sub>H<sub>66</sub>N<sub>10</sub>O<sub>12</sub>NaS [ $M$ +Na]<sup>+</sup> 1065.4480, gefunden 1065.4481.

**Macrocyclus 65**

**Methode A:** Natriumperodat (10 mg, 10  $\mu$ mol) wird zu einer Lösung aus Phenylselenid **64** (10 mg, 8.5  $\mu$ mol) in Wasser (2 mL) und Dioxan (2 mL) bei Raumtemperatur gegeben. Die Lösung wird zwei Stunden gerührt und dann mit Wasser (2 mL) verdünnt und mit einem Chloroform/Isopropanol-Gemisch (3:1, 2 x 10 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereint, mit Wasser (5 mL) gewaschen und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in Acetonitril (2 mL) und Wasser (1 mL) gelöst und wird dann mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (1 mL) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird drei Tage gerührt, mit Wasser (5 mL) verdünnt und mit einem Chloroform/Isopropanol-Gemisch (3:1, 2 x 10 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereint, mit Wasser (10 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird chromatographisch aufgereinigt (Dichlormethan mit 1-4% Methanol) und Makrozyklus **65** (5 mg, 5.5  $\mu$ mol, 58% über zwei Stufen) wird als klebriger Feststoff erhalten.

**Methode B:** Der Ester **66** (700 mg, 0.67 mmol) wird in Tetrahydrofuran/Methanol/Wasser (24:6:12 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wird eine 0.5 N wässrige Lithiumhydroxid-Lösung (10 mL, 5.0 mmol) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur erwärmt und drei Stunden gerührt. Anschließend wird die Lösung mit 0.1 N wässriger Salzsäure-Lösung (80 mL) und Dichlormethan (100 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (2 x 100 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird als freie Carbonsäure direkt im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt.

Die freie Carbonsäure wird in Dichlormethan (24 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wird Trifluoressigsäure (42 mL) zugetropft und das Reaktionsgemisch wird eine Stunde gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Toluol (3 x 5 mL) versetzt und das

Lösungsmittel sowie restliche Trifluoressigsäure werden unter reduziertem Druck entfernt. Das erhaltene freie Amin wird ohne weitere Aufreinigung direkt in die Zyklisierung eingesetzt.

Das lineare Peptid und 1-Hydroxybenzotriazol (181 mg, 1.34 mmol) werden in Dichlormethan (1.0 L) gelöst. Nacheinander werden bei Raumtemperatur Diisopropylethylamin (444  $\mu$ L, 2.68 mmol) und 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethylaminium tetrafluoroborat (TBTU) (431 mg, 1.34 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch wird drei Tage gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wird chromatographisch aufgereinigt (Dichlormethan mit 0.5-4% Methanol). Es wird der Makrozyklus **65** (534 mg, 0.59 mmol, 88% über zwei Stufen) als klebriger Feststoff erhalten.

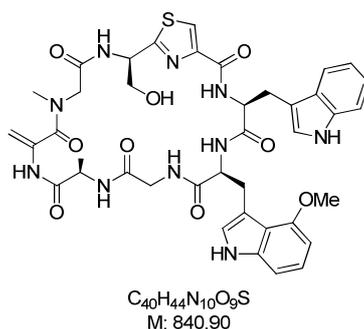
$$[\alpha]_{589}^{20} = + 57.8 (c = 1.0, \text{CHCl}_3).$$

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 10.71 (br. s, 1 H), 9.47 (s, 1 H), 8.75 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1 H), 8.65 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1 H), 8.60 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1 H), 8.49 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.31 (m, 2 H), 7.06 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1 H), 7.03 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1 H), 6.93-6.85 (m, 3 H), 6.81 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1 H), 6.36-6.31 (m, 1 H), 5.52-5.45 (m, 1 H), 5.41 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1 H), 5.12-5.07 (m, 1 H), 5.03-4.97 (m, 2 H), 4.71 (d, 1 H), 4.56-4.51 (m, 1 H), 4.31 (s, 3 H), 4.26-4.19 (m, 2 H), 3.96-3.91 (m, 1 H), 3.88-3.83 (m, 1 H), 3.54-3.45 (m, 3 H), 3.42 (d,  $J$  = 16.7 Hz, 1 H), 3.31 (dd,  $J$  = 14.6,  $J$  = 4.1 Hz, 1 H), 3.11 (s, 3 H), 2.86 (dd,  $J$  = 15.1,  $J$  = 3.2 Hz, 1 H), 1.41 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H), 1.10-1.09 (dd, 1 H), 1.06 (s, 9 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 173.0, 171.0, 170.3, 169.7, 168.8, 168.4, 167.6, 160.0, 152.4, 150.4, 138.5, 136.8, 134.9, 126.6, 125.6, 123.7, 123.7, 123.6, 121.3, 119.3, 117.5, 116.1, 111.5, 108.3, 106.7, 105.8, 101.3, 99.9, 73.5, 67.7, 63.6, 57.9, 56.2, 52.1, 51.1, 50.8, 48.4, 40.6, 37.4, 27.5, 27.0, 14.0 ppm.

**HRMS:** +ESI berechnet für C<sub>44</sub>H<sub>52</sub>N<sub>10</sub>O<sub>9</sub>SNa [ $M$ +Na]<sup>+</sup> 919.3537, gefunden 919.3539.

## Argyrin F (6)



Der Makrozyklus **65** (115 mg, 0.13 mmol) wird in Dichlormethan (9 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wird Trifluoressigsäure (3.5 mL) langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur erwärmt und drei Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird die Lösung mit Toluol (3 x 5 mL) versetzt, wobei die Lösungsmittel sowie restliche Trifluoressigsäure jeweils unter reduziertem Druck bei Raumtemperatur entfernt werden.

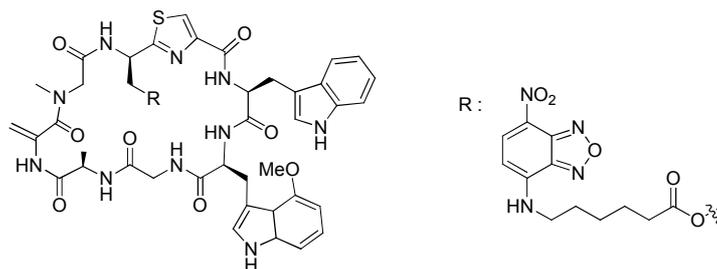
Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (Dichlormethan mit 0.5%–10% Methanol) als Laufmittel aufgereinigt und Argyirin F (**14**) (91 mg, 0.11 mmol, 83%) wird über zwei Stufen als klebender Feststoff erhalten.

$$[\alpha]_{589}^{20} = +76.6 \quad (c = 0.35, \text{CHCl}_3).$$

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 10.65 (s, 1 H), 9.65 (s, 1 H), 8.75 (d, *J* = 1.3 Hz, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 8.54 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 8.42 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.33–7.29 (m, 2 H), 7.07–7.02 (m, 2 H), 6.92–6.84 (m, 3 H), 6.80 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 6.34 (t, *J* = 7.0, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 5.56–5.49 (m, 1 H), 5.41 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 5.09–5.02 (m, 2 H), 4.99 (d, *J* = 16.4 Hz, 1 H), 4.78 (d, *J* = 1.4 Hz, 1 H), 4.51 (dd, *J* = 7.0, *J* = 5.6 Hz, 1 H), 4.31 (s, 3 H), 4.29–4.17 (m, 2 H), 4.14–4.05 (m, 1 H), 3.54–3.39 (m, 4 H), 3.29 (dd, *J* = 14.8, *J* = 3.9 Hz, 1 H), 3.14 (s, 1 H), 3.10–3.01 (m, 1 H), 2.86 (dd, *J* = 15.4, *J* = 3.1 Hz, 1 H), 1.39 (d, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 1.09 (dd, *J* = 17.4, *J* = 9.1 Hz, 1 H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 172.8, 171.3, 171.1, 170.3, 168.4, 167.9, 167.4, 159.7, 152.4, 150.6, 138.5, 136.4, 134.8, 126.6, 125.3, 123.7, 123.7, 123.7, 121.4, 119.4, 117.4, 116.2, 111.4, 108.2, 106.7, 106.0, 101.3, 63.9, 57.8, 56.2, 52.1, 51.5, 51.5, 48.6, 40.6, 37.7, 27.0, 26.8, 20.8, 13.8 ppm.

**HRMS:** +ESI berechnet für  $C_{40}H_{45}N_{10}O_9S$   $[M+H]^+$  841.3092, gefunden 841.3092.

NBD-gelabeltes Argyrin F (**70**)

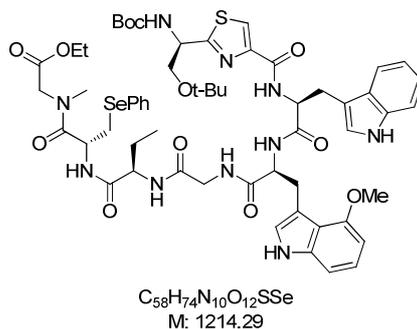
$C_{52}H_{58}N_{14}O_{13}S$   
M: 1119.17

Nacheinander werden bei 0 °C *N*-Ethyl-*N'*-(3-dimethylamino-propyl)carbodiimidhydrochlorid (4.0 mg, 19  $\mu$ mol) und 4-(Dimethylamino)-pyridin (3.0 mg, 19  $\mu$ mol) zu einer Lösung aus Argyrin F (**14**) (13 mg, 15  $\mu$ mol) und NBD-Label **67** (5 mg, 17  $\mu$ mol) in Dichlormethan (2 mL) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird drei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand chromatographisch aufgereinigt (Dichlormethan mit 8% Methanol) und es wird NBD-gelabeltes Argyrin F (**70**) (10 mg, 9  $\mu$ mol, 60%) als oranger Feststoff erhalten.

$$[\alpha]_{589}^{20} = +60.2 \quad (c = 0.3, \text{CHCl}_3).$$

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 10.62 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.85 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.53-8.43 (m, 3H), 8.16 (s, 1H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.04 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 6.98-6.93 (m, 1H), 6.92-6.85 (m, 4H), 6.85-6.80 (m, 1H), 6.32 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 6.16 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 5.73-5.64 (m, 1H), 5.40 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.11-5.05 (m, 2H), 5.05-5.01 (m, 2H), 4.76-4.73 (m, 1H), 4.73-4.61 (m, 2H), 4.53 (dd,  $J$  = 7.5 Hz,  $J$  = 5.5 Hz, 1H), 4.33 (s, 3H), 4.27-4.18 (m, 2H), 3.57-3.44 (m, 6H), 3.31 (dd,  $J$  = 14.7 Hz,  $J$  = 3.8 Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.30 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 1.81-1.72 (m, 2H), 1.64-1.56 (m, 2H), 1.41 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 1.09 (dd,  $J$  = 17.4 Hz,  $J$  = 5.1 Hz, 1H) ppm.

**HRMS:** +ESI berechnet für  $C_{52}H_{56}N_{14}O_{13}SNa$  [ $M+Na$ ]<sup>+</sup> 1139.3770, gefunden 1139.3763.

Octapeptid **71**

Eine 0.5 N wässriger Lithiumhydroxid-Lösung (0.35 mL, 0.17 mmol) wird langsam zu einer Lösung aus Ester **62** (100 mg, 0.12 mmol) in THF/MeOH/Wasser (3:0.75:1.5 mL) bei 0 °C getropft. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur erwärmt und drei Stunden lang gerührt. Die Lösung wird zwischen 0.1 N wässriger Salzsäure-Lösung (4 mL) und Dichlormethan (4 mL) verteilt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 x 4 mL) extrahiert und die gesammelten organischen Phasen werden vereint, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Die Carbonsäure wird ohne Aufreinigung direkt im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt.

Trifluoressigsäure (1.4 mL) wird zu einer Lösung aus Carbamat **19** (78 mg, 0.15 mmol) in Dichlormethan (2 mL) bei 0 °C getropft. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur erwärmt und drei Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Toluol (2 x 5 mL) eingengt und das resultierende Ammoniumsalz wird direkt im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt.

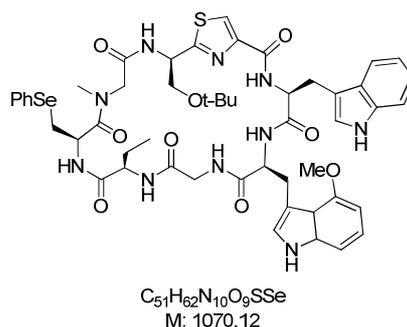
Diisopropylethylamin (34  $\mu$ L, 0.13 mmol) und *N*-Ethyl-*N'*-(3-dimethylamino-propyl)carbodiimidhydrochlorid (29 mg, 0.15 mmol) werden zu einer Lösung aus Carbonsäure, Ammoniumsalz und 1-Hydroxybenzotriazol (27 mg, 0.20 mmol) in Dichlormethan (9 mL) bei 0 °C gegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur erwärmt und 16 Stunden gerührt. Die Lösung wird zwischen 0.1 N wässriger Salzsäure-Lösung (10 mL) und Dichlormethan (10 mL) verteilt. Die organische Phase wird mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wird chromatographisch (Dichlormethan mit 5% Methanol) aufgereinigt. Das Octapeptid **71** (113 mg, 77%) wird als glasiger Feststoff erhalten. Das Auftreten von Rotameren machte eine Auswertung der NMR-Daten unmöglich.

$[\alpha]_{589}^{20} = + 20.1$  ( $c = 0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.83$  (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.65-7.55 (m, 1H), 7.54-7.46 (m, 2H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.26-7.17 (m, 5H), 7.10-6.93 (m, 4H), 6.89-6.75 (m, 1H), 6.74-6.66 (m, 1H), 6.67-6.52 (m, 1H), 6.41-6.28 (m, 2H), 5.77-5.66 (m, 1H), 5.08-4.89 (m, 2H), 4.74-4.63 (m, 1H), 4.43-4.23 (m, 2H), 4.12-3.97 (m, 3H), 3.91-3.57 (m, 6H), 3.39-3.03 (m, 5H), 2.93 (s, 3H), 2.80 (s, 1H), 2.51-2.31 (m, 2H), 2.04-1.76 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.25 (s, 3H), 1.12 (s, 9H), 1.02 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 191.6$ , 190.8, 173.0, 171.7, 171.5, 170.3, 153.5, 138.0, 136.1, 133.4, 129.3, 129.2, 129.1, 128.6, 127.4, 127.3, 123.5, 122.8, 122.3, 122.0, 119.7, 111.5, 109.1, 108.8, 80.9, 75.9, 74.3, 63.4, 61.5, 61.2, 55.5, 55.3, 53.8, 51.3, 50.0, 48.5, 42.4, 36.5, 29.7, 28.4, 27.4, 27.3, 27.1, 26.9, 26.7, 24.7, 14.1, 10.8, 8.7 ppm.

**HRMS:** +ESI berechnet für  $\text{C}_{58}\text{H}_{75}\text{N}_{10}\text{O}_{12}\text{S}_1\text{Se}_1$   $[M+H]^+$  1215.4452, gefunden 1215.4454.

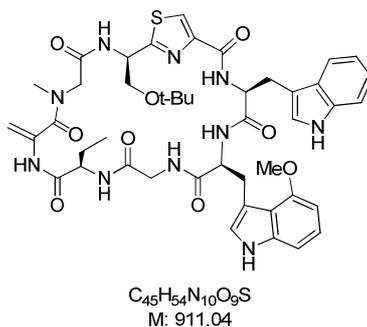
**Phenylselenid 72**

Eine 0.5 N wässriger Lithiumhydroxid-Lösung (77  $\mu$ L, 40  $\mu$ mol) wird langsam zu einer Lösung aus Ester **71** (35 mg, 29  $\mu$ mol) in Tetrahydrofuran/Methanol/Wasser (1.3:0.3:0.6 mL) bei 0 °C getropft. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur erwärmt und zwei Stunden lang gerührt. Die Lösung wird zwischen 0.1 N wässriger Salzsäure-Lösung (4 mL) und Dichlormethan (4 mL) verteilt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 x 4 mL) extrahiert und die gesammelten organischen Phasen werden vereint, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Die Carbonsäure wird ohne Aufreinigung direkt im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt.

Trifluoressigsäure (2 mL) wird zu einer Lösung aus der Carbonsäure in Dichlormethan (1.3 mL) bei 0 °C getropft. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde bei 0 °C gerührt. Die Lösung wird mit Toluol (2 x 2 mL) versetzt, das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das resultierende Amin wird direkt im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt.

Diisopropylethylamin (19  $\mu$ L, 0.11 mmol) und 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethylaminiumtetrafluorborat (TBTU) (19 mg, 58  $\mu$ mol) werden unmittelbar nacheinander zu einer Lösung aus dem linearen Peptid und 1-Hydroxybenzotriazol (8 mg, 58  $\mu$ mol) in Dichlormethan (45 mL) bei Raumtemperatur gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 16 Stunden gerührt, dann wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und chromatographisch aufgereinigt (Dichlormethan mit 0.5-4% Methanol). Phenylselenid **72** (18 mg, 58%) wird als farbloses Öl erhalten.

**HRMS:** +ESI berechnet für  $C_{51}H_{63}N_{10}O_9S_1Se_1$  [ $M+H$ ]<sup>+</sup> 1069.3509, gefunden 1069.3513.

Argyrin G-Derivat **73**

Natriumperiodat (8.5 mg, 40  $\mu$ mol) wird zu einer Lösung aus Phenylselenid **72** (10.0 mg, 10  $\mu$ mol) in Wasser (2 mL) und Dioxan (2 mL) bei Raumtemperatur gegeben. Die Lösung wird zwei Stunden gerührt und dann mit Wasser (2 mL) verdünnt und mit einem Chloroform/Isopropanol-Gemisch (3:1, 2 x 10 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereint, mit Wasser (5 mL) gewaschen und eingengt. Der Rückstand wird in Acetontril (2 mL) und Wasser (1 mL) gelöst und wird dann mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (1 mL) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird drei Tage gerührt, mit Wasser (5 mL) verdünnt und mit einem Chloroform/Isopropanol-Gemisch (3:1, 2 x 10 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereint, mit Wasser (10 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird chromatographisch aufgereinigt (Dichlormethan mit 1-4% Methanol). Makrozyklus **73** (6.0 mg, 6.5  $\mu$ mol, 65%) wird als klebriger Feststoff erhalten.

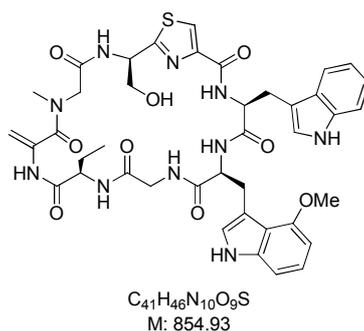
$$[\alpha]_{589}^{20} = + 60.1 \quad (c = 0.6, \text{CHCl}_3).$$

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 10.68 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.64 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 8.51 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.09-7.02 (m, 2H), 6.93-6.88 (m, 2H), 6.88-6.81 (m, 2H), 6.34 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 5.52-5.40 (m, 2H), 5.11-5.06 (m, 1H), 5.01-4.98 (m, 2H), 4.73-4.69 (m, 1H), 4.57-4.51 (m, 1H), 4.33 (s, 3H), 4.23-4.17 (m, 1H), 4.03-3.94 (m, 2H), 3.79 (dd,  $J$  = 8.8 Hz,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 3.54-3.38 (m, 4H), 3.31 (dd,  $J$  = 15.0 Hz,  $J$  = 4.0 Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.86 (dd,  $J$  = 15.1 Hz,  $J$  = 3.3 Hz, 1H), 2.04-1.84 (m, 2H), 1.06 (s, 9H), 0.87 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 169.4, 169.0, 168.4, 167.5, 160.0, 152.5, 150.4, 138.5, 136.9, 134.9, 126.7, 125.7, 123.9, 123.7, 123.5, 121.4, 119.4, 117.5, 116.0, 111.5, 108.5,

106.7, 105.8, 106.7, 105.8, 101.4, 99.6, 73.5, 63.8, 58.0, 56.3, 54.5, 52.1, 51.1, 50.7, 40.7, 37.3, 29.8, 27.5, 27.0, 21.2, 10.4 ppm.

**HRMS:** +ESI berechnet für  $C_{45}H_{55}N_{10}O_9S$   $[M+H]^+$  911.4031, gefunden 911.4038.

Argyrin G (**15**)

Makrozyklus **73** (2.7 mg, 2.9  $\mu\text{mol}$ ) wird in Dichlormethan (1 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Die Lösung wird bei 0 °C mit Trifluoressigsäure (0.5 mL) versetzt, drei Stunden gerührt und dabei langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Das Lösungsmittel und Trifluoressigsäure werden unter Zusatz von Toluol (3 x 5 mL) unter vermindertem Druck entfernt (ohne Erwärmen!). Argyrin G (**15**) (2 mg, 2.3  $\mu\text{mol}$ , 80%) wird als weißer Feststoff erhalten.

$$[\alpha]_{589}^{20} = +79.1 \quad (c = 0.2, \text{CHCl}_3).$$

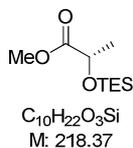
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 10.65 (s, 1 H), 9.60 (s, 1 H), 8.80 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1 H), 8.56 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 1 H), 8.37 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1 H), 8.31 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.35-7.32 (m, 2 H), 7.07-7.04 (m, 2 H), 6.94-6.87 (m, 2 H), 6.81 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1 H), 6.37-6.32 (m, 1 H), 5.56-5.49 (m, 1 H), 5.39 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1 H), 5.09-5.03 (m, 2 H), 5.00 (d,  $J$  = 16.5 Hz, 1 H), 4.78 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 1 H), 4.51-4.45 (m, 1 H), 4.34 (s, 3 H), 4.31-4.22 (m, 1 H), 4.20-4.17 (m, 1 H), 4.09-4.03 (m, 1 H), 4.02-3.97 (m, 1 H), 3.54-3.40 (m, 4 H), 3.30 (dd,  $J$  = 14.9,  $J$  = 3.9 Hz, 1 H), 3.15 (s, 3 H), 2.85 (dd,  $J$  = 15.2,  $J$  = 3.3 Hz, 1 H), 2.72-2.65 (m, 1 H), 1.96-1.82 (m, 2 H), 1.05 (dd,  $J$  = 17.3,  $J$  = 5.4 Hz, 1 H), 0.87 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 172.8, 171.8, 170.8, 170.0, 168.3, 167.8, 167.0, 159.5, 152.3, 150.5, 138.3, 136.2, 134.6, 126.5, 125.2, 123.7, 123.6, 123.4, 121.3, 119.3, 117.3, 116.0, 111.3, 108.2, 106.6, 105.8, 101.3, 63.9, 57.7, 56.1, 54.5, 51.9, 51.3, 51.3, 40.5, 37.6, 29.7, 26.9, 26.8, 20.8, 10.3 ppm.

**HRMS:** +ESI berechnet für C<sub>41</sub>H<sub>46</sub>N<sub>10</sub>O<sub>9</sub>SNa [ $M$ +Na]<sup>+</sup> 877.3068, gefunden 877.3072.

## Synthese des C19-C28-Gerüsts von Angiolam A

### Methylester **115**



DMAP (128 mg, 1.05 mmol) und TES-Chlorid (1.85 mL, 1.66 g, 10.99 mmol) werden bei Raumtemperatur zu einer Lösung aus (*S*)-Methylactat (**114**) (0.5 mL, 0.54 g, 5.23 mmol) in Pyridin (90 mL) gegeben. Nach 16 Stunden Rühren wird das Reaktionsgemisch mit Dichlormethan (100 mL) versetzt und mit halbgesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (100 mL) extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird chromatographisch aufgereinigt (Petrolether/Ethylacetat, 20:1) und man erhält den Methylester **115** (quantitativ) als farbloses Öl.

$$[\alpha]_{589}^{20} = -26.3 (c = 1.0, CHCl_3).$$

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $C_6D_6$ ):  $\delta = 4.28$  (q,  $J = 6.7$  Hz, 1 H), 3.32 (s, 3 H), 1.36 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 0.99 (t,  $J = 7.8$  Hz, 9 H), 0.62 (q,  $J = 7.8$  Hz, 6 H) ppm.

$^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $C_6D_6$ ):  $\delta = 173.9, 68.5, 51.3, 21.6, 7.0, 5.1$  ppm.

**Aldehyd 116**

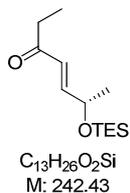
$C_9H_{20}O_2Si$   
M: 188.34

Diisobutylaluminiumhydrid (1 M in Dichlormethan, 1.83 mL, 1.83 mmol) wird bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  zu einer Lösung aus Methylester **115** (160 mg, 0.73 mmol) in Dichlormethan (3 mL) getropft. Das Reaktionsgemisch wird drei Stunden bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt. *tert*-Butylmethylether (3 mL) wird zugegeben und es wird auf Raumtemperatur erwärmt. Bei Raumtemperatur wird vorsichtig gesättigte Natrium-Ditartrat-Lösung (3 mL) zugetropft. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur gerührt bis die Phasen klar sind. Es wird mit *tert*-Butylmethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereint, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand wird chromatographisch aufgereinigt (Petrolether/Ethylacetat, 20:1). Aldehyd **116** (114 mg, 0.60 mmol, 82%) wird als farbloses Öl erhalten.

$$[\alpha]_{589}^{20} = -5.2 \quad (c = 1.0, \text{CHCl}_3).$$

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 9.46$  (d,  $J = 1.0$  Hz, 1 H), 3.76 (dq,  $J = 1.2$  Hz,  $J = 6.8$  Hz, 1 H), 1.04 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 0.90 (t,  $J = 7.8$  Hz, 9 H), 0.48 (q,  $J = 7.9$  Hz, 6 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 202.6, 73.8, 18.5, 6.9, 5.1$  ppm.

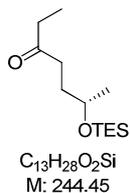
**$\alpha,\beta$ -ungesättigtes Keton 117**

Zu einer Lösung aus dem Ylid **112** (15.3 g, 46 mmol) in Dichlormethan (150 mL) wird bei Raumtemperatur eine Lösung aus dem Aldehyd **116** (7.9 g, 42 mmol) in Dichlormethan (50 mL) getropft. Das Reaktionsgemisch wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand chromatographisch aufgereinigt (Petrolether/Ethylacetat, 10:1). Das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Keton **117** (8.8 g, 36 mmol, 87%) wird als oranges Öl erhalten.

$$[\alpha]_{589}^{20} = -0.9 \quad (c = 1.0, \text{CHCl}_3).$$

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta$  = 6.67 (dd,  $J = 15.7, J = 4.8$  Hz, 1 H), 6.31 (dd,  $J = 15.7, J = 1.7$  Hz, 1 H), 4.18-4.13 (m, 1 H), 2.17 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2 H), 1.08 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3 H), 0.96 (t,  $J = 7.9$  Hz, 9 H), 0.55 (q,  $J = 8.0$  Hz, 6 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta$  = 199.2, 148.6, 127.4, 68.0, 33.9, 23.9, 8.2, 7.1, 5.2 ppm.

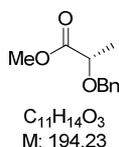
**Keton 118**

Zu einer Lösung aus Keton **117** (80 mg, 0.33 mmol) in Ethylacetat (25 mL) wird Platinoxid-Hydrat (8 mg, 10ω%) gegeben. Es wird dreimal mit Wasserstoff gespült. Das Reaktionsgemisch wird vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Filtration über Celite® wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und man erhält **118** (quantitativ) als farbloses Öl.

$$[\alpha]_{589}^{20} = +15.1 \quad (c = 1.0, CHCl_3).$$

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $C_6D_6$ ):  $\delta$  = 3.81-3.69 (m, 1 H), 2.20 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2 H), 2.10-1.88 (m, 2 H), 1.80-1.60 (m, 2 H), 1.05 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 3 H), 1.00 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 9 H), 0.94 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3 H), 0.59 (q,  $J$  = 7.8 Hz, 6 H) ppm.

$^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $C_6D_6$ ):  $\delta$  = 209.0, 67.8, 38.1, 35.7, 33.7, 23.9, 8.0, 7.2, 5.4 ppm.

**Bn-geschütztes Lactat 119**

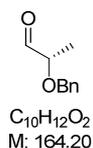
(*S*)-Methylactat (**114**) (0.100 mL, 0.109 g, 1.05 mmol) wird langsam bei 0 °C zu einer Suspension aus Natriumhydrid (53 mg, 1.78 mmol) in Dichlormethan (2 mL) getropft. Dabei kommt es zu einer Gasentwicklung. Nach 30-minütigem Rühren bei 0 °C wird langsam Benzylbromid (0.375 mL, 0.537 g, 3.14 mmol) zu der grauen Suspension getropft. Nach weiteren vier Stunden Rühren bei 0 °C wird das Reaktionsgemisch mit gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (5 mL) versetzt und es kommt zur Gasentwicklung. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird chromatographisch aufgereinigt (Petrolether/Ethylacetat, 15:1) und man erhält den Methylester **119** (0.175 g, 0.904 mmol, 86%) als farbloses Öl.

$$[\alpha]_{589}^{20} = -91.7 (c = 1.0, \text{CHCl}_3).$$

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.39-7.26 (m, 5 H), 4.69 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1 H), 4.45 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1 H), 4.07 (q,  $J$  = 6.8 Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 1.44 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3 H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 173.8, 137.6, 128.5, 128.1, 128.0, 74.1, 72.1, 52.0, 18.8 ppm.

**HRMS:** +ESI berechnet für C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>Na [ $M$ +Na]<sup>+</sup> 217.0841, gefunden: 217.0833.

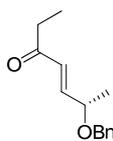
**Aldehyd 120**

Diisobutylaluminiumhydrid (1M in Dichlormethan, 72 mL, 72 mmol) wird bei -78 °C zu einer Lösung aus Methylester **119** (7.0 g, 36 mmol) in Dichlormethan (100 mL) getropft. Das Reaktionsgemisch wird drei Stunden bei -78 °C gerührt und anschließend vorsichtig mit Methanol (5 mL) versetzt. Dabei kommt es zu einer starken Gasentwicklung. Das Gemisch wird auf Raumtemperatur erwärmt und mit *tert*-Butylmethylether (750 mL) und gesättigter Natrium-Ditartrat-Lösung (500 mL) versetzt. Es wird solange gerührt bis die Phasen klar sind. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit *tert*-Butylmethylether extrahiert (2 x 250 mL). Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird chromatographisch aufgereinigt (Petrolether/Ethylacetat, 10:1) und Aldehyd **120** (5.9 g, quantitativ) wird als farbloses Öl erhalten.

$$[\alpha]_{589}^{20} = -61.1 \quad (c = 1.0, \text{CHCl}_3).$$

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 9.67 (s, 1H), 7.42-7.27 (m, 5H), 4.68-4.58 (m, 2H), 3.94-3.87 (m, 1H), 1.33 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 203.6, 137.4, 128.7, 128.2, 128.1, 79.5, 72.1, 15.4 ppm.

**$\alpha,\beta$ -ungesättigtes Keton **121****

C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>  
M: 218.29

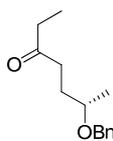
Eine Lösung aus Aldehyd **120** (3.0 g, 18.3 mmol) in Dichlormethan (20 mL) wird bei Raumtemperatur zu einer Lösung aus Ylid **112** (7.6 g, 22.8 mmol) in Dichlormethan (50 mL) getropft. Das Reaktionsgemisch wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und man erhält ein gelbes Öl. Der Rückstand wird chromatographisch aufgereinigt (Petrolether/Ethylacetat, 10:1) und das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Keton **121** (3.3 g, 82%, E/Z : 95/5) wird als gelbliches Öl erhalten.

$$[\alpha]_{589}^{20} = -56.0 \quad (c = 1.0, \text{CHCl}_3).$$

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 7.41-7.26 (m, 5H), 6.72 (dd,  $J = 16.0$  Hz,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 6.25 (dd,  $J = 16.0$  Hz,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 4.56 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 4.44 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 4.16-4.07 (m, 1H), 2.60 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.33 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 1.11 (t,  $J = 7.31$  Hz, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 201.2, 146.8, 138.2, 129.3, 128.6, 127.8, 127.7, 74.3, 70.9, 33.7, 20.9, 8.1 ppm.

**HRMS**: +ESI berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>Na [ $M+\text{Na}$ ]<sup>+</sup> 241.1204, gefunden 241.1204.

**Keton 122**

C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>  
M: 220.31

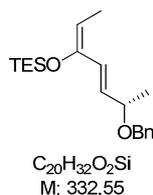
Zu einer Lösung aus  $\alpha,\beta$ -ungesättigtem Keton **121** (1.0 g, 4.1 mmol) in Ethylacetat (150 mL) wird Platinoxid-Hydrat (100 mg, 10%) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird dreimal mit Wasserstoff gespült und anschließend drei Stunden bei Raumtemperatur hydriert. Das Gemisch wird über Celite® filtriert. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und Keton **122** (906 mg, quantitativ) wird als farbloses Öl erhalten.

$$[\alpha]_{589}^{20} = +43.6 \quad (c = 1.0, \text{CHCl}_3).$$

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta = 7.56\text{-}7.26$  (m, 5H), 4.56 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 4.39 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 3.58-3.49 (m, 1H), 2.54-2.45 (m, 2H), 2.43-2.35 (m, 2H), 1.88-1.70 (m, 2H), 1.20 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H), 1.02 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 211.7, 139.0, 128.5, 127.8, 127.6, 74.0, 70.5, 38.2, 36.1, 30.6, 19.7, 8.0$  ppm.

**HRMS:** +ESI berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>Na [ $M+\text{Na}$ ]<sup>+</sup> 243.1361, gefunden 243.1367.

**TES-Enolether 126**

Bei -78 °C werden zu einer Lösung aus  $\alpha,\beta$ -ungesättigtem Keton **121** (100 mg, 0.46 mmol) in Diethylether (2 mL) nacheinander Triethylamin (127  $\mu$ L, 0.92 mmol) und Trifluormethansulfonsäuretriethylsilylester (119  $\mu$ L, 0.53 mmol) zugetropft. Es wird 75 Minuten bei -78 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird vor dem Erwärmen auf Raumtemperatur mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt. Das Gemisch wird mit Ethylacetat (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird chromatographisch aufgereinigt (Petrolether mit 3% Ethylacetat) und TES-Enolether **126** (149 mg, 0.45 mmol, 97%) wird als farbloses Öl erhalten.

$$[\alpha]_{589}^{20} = -52.9 \quad (c = 1.0, CHCl_3).$$

**$^1H$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta = 7.36$ -7.31 (m, 4H), 7.30-7.23 (m, 1H), 6.02 (d,  $J = 15.3$  Hz, 1H), 5.71 (dd,  $J = 15.3$  Hz,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.86 (q,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 4.57 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 4.35 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 3.88 (qt,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 1.68 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.31 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H), 1.02 (t,  $J = 7.8$  Hz, 9H), 0.73 (q,  $J = 7.9$  Hz, 6H) ppm.

**HRMS:** +ESI berechnet für  $C_{20}H_{33}O_2Si_1$   $[M+H]^+$  333.2250, gefunden 333.2249.

**Benzylether 159**

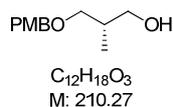
Zu Pyridinium-*p*-toluensulfonat (1.01 g, 4 mmol) in Dichlormethan (80 mL) wird *para*-Methoxybenzyltrichloracetimidat **152** (15.8 g, 56 mmol) gegeben und gelöst. Es ergibt sich eine dunkelbraune Lösung zu der *D*-( $\beta$ )-Hydroxyisobuttersäuremethylester (**96**) (4.43 mL, 40 mmol) gegeben wird. Die Lösung wird 16 Stunden gerührt und danach die Reaktion mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige mehrmals mit *tert*-Butylmethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden erst mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung, anschließend mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/Ethylacetat, 10:1) wird Ester **159** (9.1 g, 38.2 mmol, 95%) als farbloses Öl erhalten.

$$[\alpha]_{589}^{20} = + 7.1 \text{ (} c = 0.9, \text{CHCl}_3 \text{)}.$$

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.23 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.63 (dd, *J* = 9.2, 7.5 Hz, 1H), 3.46 (dd, *J* = 9.2, 6.1 Hz, 1H), 2.81-2.70 (m, 1H), 1.17 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 175.5, 159.4, 130.4, 129.4, 113.9, 72.9, 71.8, 55.4, 51.9, 40.4, 14.2 ppm.

**HRMS:** +ESI berechnet für C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>Na [*M*+Na]<sup>+</sup> 261.1097, gefunden 261.1103.

**Alkohol 124**

**Methode A:** Der Ester **153** (9.0 g, 38 mmol) gelöst in Dichlormethan (100 mL) wird auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt, über 30 Minuten mit Diisobutylaluminiumhydrid (1 M in Dichlormethan, 94 mL, 94 mmol) versetzt und drei Stunden bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Durch Zugabe von Methanol (10 mL) wird die Reaktion gestoppt und wieder auf Raumtemperatur erwärmt. Das Gemisch wird mit *tert*-Butylether und gesättigter Natrium-Ditartrat-Lösung versetzt und es wird solange gerührt bis die Phasen klar sind. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit *tert*-Butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Biotage, Petrolether/Ethylacetat, 10:1) wird der Alkohol **124** (6.1 g, 29 mmol, 77%) als farbloses Öl erhalten.

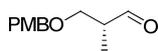
**Methode B:** Der Ester **153** (10.2 g, 43 mmol) wird in Diethylether (220 mL) gelöst und bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  mit Lithiumaluminiumhydrid (1.8 g, 47 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird vier Stunden gerührt und dabei langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktion wird mit der langsamen Zugabe von Eisstückchen beendet, wobei eine starke Gasentwicklung auftritt. Nach Zugabe von gesättigter Natriumchlorid-Lösung und *tert*-Butylether werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wird mit *tert*-Butylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Biotage, Petrolether/Ethylacetat, 10:1) wird der Alkohol **124** (5.3 g, 25 mmol, 59%) als farbloses Öl erhalten.

$$[\alpha]_{589}^{20} = + 12.1 \quad (c = 0.9, \text{CHCl}_3).$$

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.15$  (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.79 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.50 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.28 – 3.49 (m, 2H), 2.50 (bs, 1H), 1.92 – 2.01 (m, 1H), 0.78 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 159.4, 130.3, 129.4, 114.0, 75.4, 73.2, 68.2, 55.4, 35.7, 13.6$  ppm.

**HRMS:** +ESI berechnet für  $C_{12}H_{18}O_3Na$   $[M+Na]^+$  233.1148, gefunden 233.1159.

**Aldehyd 109**

C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>  
M: 208.25

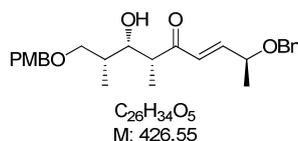
Der Alkohol **124** (50 mg, 0.24 mmol) wird in Dichlormethan (5 mL) gelöst. Anschließend werden etwas festes Natriumhydrogencarbonat sowie DESS–MARTIN Periodinan **151** (151 mg, 0.36 mmol) zugegeben und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter wässriger Natriumthiosulfatlösung beendet, wobei ein Niederschlag entsteht. Es wird gerührt, bis sich der Niederschlag aufgelöst hat und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/*tert*-Butylmethylether, 1:2) wird Aldehyd **109** (50 mg, quantitativ) als farbloses Öl erhalten.

$$[\alpha]_{589}^{20} = + 14.6 (c = 1.0, \text{CHCl}_3).$$

<sup>1</sup>H–NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 9.71 (s, 1H), 7.24 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 6.88 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.58 – 3.67 (m, 2H), 2.62 – 2.67 (m, 1H), 1.12 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C–NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 204.0, 159.3, 130.0, 129.2, 113.8, 72.9, 69.8, 55.2, 46.8, 10.7 ppm.

**HRMS:** +ESI berechnet für C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 231.0992, gefunden: 231.1009.

**syn-Aldolprodukt 123**

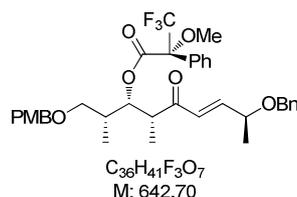
Der Enolether **126** (519 mg, 1.56 mmol) wird in Dichlormethan (4 mL) gelöst und das Gemisch wird auf -78 °C gekühlt. Bei -78 °C werden nacheinander eine Lösung aus Aldehyd **109** (325 mg, 1.56 mmol) in Dichlormethan (4 mL) und Bortrifluorid-Etherat-Lösung (454  $\mu$ L, 1.72 mmol) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 10 Minuten bei -78 °C gerührt. Nach dieser Zeit wird pH7-Pufferlösung (1 mL) zugegeben und das Gemisch wird auf Raumtemperatur erwärmt. Nach der Verdünnung mit pH7-Pufferlösung und Dichlormethan wird mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand (braunes Öl) wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Petrolether/Diethylether, 2:1) und man erhält das Aldolprodukt **123** (435 mg, 1.02 mmol, 65%) in einem Diastereomerenverhältnis von *syn-syn/syn-anti* 3.5:1 als farbloses Öl. Für die weiteren Reaktionsschritte wird nur das *syn-syn*-Aldolprodukt **123** verwendet.

$$[\alpha]_{589}^{20} = -20.7 \quad (c = 1.0, \text{CHCl}_3).$$

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.37 (m, 5H), 7.23 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 6.87 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 6.78 (dd,  $J$  = 16.0 Hz,  $J$  = 5.8 Hz, 1H), 6.30 (dd,  $J$  = 16.3 Hz,  $J$  = 1.0 Hz, 1H), 4.55 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H), 4.48-4.37 (m, 3H), 4.17-4.08 (m, 1H), 3.99-3.92 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.50 (dd,  $J$  = 9.2 Hz,  $J$  = 4.1 Hz, 1H), 3.41 (dd,  $J$  = 9.2 Hz,  $J$  = 4.7 Hz, 1H), 3.07 (m, 1H), 3.02-2.95 (m, 1H), 1.86-1.76 (m, 1H), 1.32 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H), 1.20 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 1.00 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 204.1, 159.4, 148.2, 138.2, 130.2, 129.3, 128.6, 128.2, 127.9, 127.8, 113.9, 74.7, 74.6, 74.3, 73.2, 71.0, 55.4, 47.0, 35.9, 20.8, 13.1, 12.1 ppm.

HRMS: +ESI berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub>Na [ $M$ +Na]<sup>+</sup> 449.2304, gefunden 449.2303.

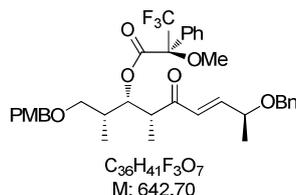
**Mosherester 160**

Aldolprodukt **123** (14 mg, 33  $\mu$ mol) wird in Dichlormethan (7 mL) gelöst, nacheinander mit Triethylamin (91  $\mu$ L, 656  $\mu$ mol), Dimethylaminopyridin (100 mg, 820  $\mu$ mol) und (*S*)-(+)- $\alpha$ -Methoxy- $\alpha$ -trifluoromethylphenylacetylchlorid (65  $\mu$ L, 328  $\mu$ mol) bei 0 °C versetzt und vier Stunden gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Ethylacetat und gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung beendet, die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen nacheinander mit gesättigter wässriger Natriumhydrogensulfatlösung und gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/Ethylacetat, 5:1) wird Mosherester **160** (11 mg, 17  $\mu$ mol, 52%) als farbloses Öl erhalten.

$$[\alpha]_{589}^{20} = -14.2 (c = 1.0, CHCl_3).$$

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.58-7.50 (m, 2H), 7.43-7.30 (m, 8H), 7.21 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 6.84 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 6.79 (dd,  $J$  = 15.7 Hz,  $J$  = 5.8 Hz, 1H), 6.35 (d,  $J$  = 15.7 Hz, 1H), 5.70-5.64 (m, 1H), 4.59-4.53 (m, 1H), 4.46-4.43 (m, 1H), 4.39-4.34 (m, 2H), 4.19-4.05 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.27-3.21 (m, 2H), 3.21-3.13 (m, 1H), 2.08-1.97 (m, 1H), 1.29 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H), 1.08 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 0.82 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H) ppm.

**HRMS:** +ESI berechnet für  $C_{36}H_{41}F_3O_7Na$  [ $M+Na$ ] $^+$  665.2702, gefunden 665.2690.

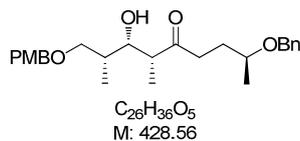
**Mosherester 161**

Aldolprodukt **123** (12 mg, 28  $\mu\text{mol}$ ) wird in Dichlormethan (7 mL) gelöst, nacheinander mit Triethylamin (78  $\mu\text{L}$ , 562  $\mu\text{mol}$ ), Dimethylaminopyridin (86 mg, 703  $\mu\text{mol}$ ) und (*R*)-(–)- $\alpha$ -Methoxy- $\alpha$ -trifluoromethylphenylacetylchlorid (56  $\mu\text{L}$ , 281  $\mu\text{mol}$ ) bei 0 °C versetzt und vier Stunden gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Ethylacetat und gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung beendet, die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen nacheinander mit gesättigter wässriger Natriumhydrogensulfatlösung und gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/Ethylacetat, 2:1) wird Mosherester **161** (11 mg, 17  $\mu\text{mol}$ , 61%) als farbloses Öl erhalten.

$$[\alpha]_{589}^{20} = -38.8 \quad (c = 1.0, \text{CHCl}_3).$$

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.57\text{-}7.50$  (m, 2H), 7.42-7.30 (m, 8H), 7.22 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 6.85 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.78 (dd,  $J = 15.8$  Hz,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 6.31 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 5.70-5.64 (m, 1H), 4.56-4.51 (m, 1H), 4.46-4.42 (m, 1H), 4.40-4.35 (m, 2H), 4.18-4.04 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.28-3.23 (m, 2H), 3.20-3.11 (m, 1H), 2.10-1.99 (m, 1H), 1.30 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 1.03 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.91 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H) ppm.

**HRMS:** +ESI berechnet für  $\text{C}_{36}\text{H}_{41}\text{F}_3\text{O}_7\text{Na}$  [ $M+\text{Na}$ ] $^+$  665.2702, gefunden 665.2699.

**Alkohol 162**

Aldolprodukt **123** (99 mg, 0.23 mmol) wird in Ethylacetat (10 mL) gelöst und mit Platinoxid-Hydrat (10 mg, 10%) versetzt. Das Gemisch wird dreimal mit Wasserstoff gespült und anschließend zwei Stunden unter Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Filtration über Celite® wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und es wird Alkohol **162** (quantitativ) als farbloses Öl erhalten.

$$[\alpha]_{589}^{20} = +13.3 \quad (c = 0.9, CHCl_3).$$

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 7.36$ - $7.29$  (m, 5H),  $7.25$ - $7.20$  (m, 2H), 6.87 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 4.55 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 4.42-4.36 (m, 3H), 3.88 (dd,  $J = 6.1$  Hz,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.57-3.46 (m, 1H), 3.42 (dd,  $J = 9.0$  Hz,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 3.36 (dd,  $J = 9.2$  Hz,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 2.72 (quintett,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 2.65-2.56 (m, 1H), 2.55-2.45 (m, 1H), 2.36-2.08 (s, 1H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.77-1.66 (m, 1H), 1.19 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H), 1.14 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.98 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H) ppm.

$^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 215.1, 159.4, 138.9, 130.3, 129.3, 128.5, 127.8, 127.6, 113.9, 74.3, 74.3, 74.0, 73.1, 70.5, 55.4, 49.1, 37.8, 36.0, 30.1, 19.7, 12.5, 12.2$  ppm.

**HRMS:** +ESI berechnet für  $C_{26}H_{36}O_5Na$  [ $M+Na$ ] $^+$  451.2460, gefunden 451.2449.

**TBS-Ether 131**

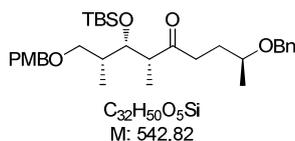
Das Aldol-Produkt **123** (148 mg, 0.35 mmol) wird in Dichlormethan (5 mL) gelöst. Der Lösung wird bei Raumtemperatur 2,6-Lutidin (202  $\mu$ L, 1.73 mmol) hinzugefügt. Das Gemisch wird auf -78 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur wird TBS-Triflat (159 mL, 0.69 mmol) zugetropft und 15 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Es wird auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 30 Minuten gerührt. Die Reaktion wird mit der Zugabe von gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung (5 mL) beendet. Das Gemisch wird dreimal mit Dichlormethan (3 x 25 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird chromatographisch aufgereinigt (Petrolether/Ethylacetat, 8:1) und man erhält den Ether **131** (151 mg, 0.28 mmol, 80%) als farbloses Öl.

$$[\alpha]_{589}^{20} = -32.5 \quad (c = 0.6, \text{CHCl}_3).$$

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.35-7.28 (m, 5H), 7.23 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 6.84 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 6.77 (dd,  $J$  = 16.0 Hz,  $J$  = 6.1 Hz, 1H), 6.35 (dd,  $J$  = 15.7 Hz,  $J$  = 1.0 Hz, 1H), 4.54 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1H), 4.43-4.37 (m, 3H), 4.11-4.06 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.37 (dd,  $J$  = 9.2 Hz,  $J$  = 6.5 Hz, 1H), 3.25 (dd,  $J$  = 9.2 Hz,  $J$  = 6.5 Hz, 1H), 3.02-2.94 (m, 1H), 1.89-1.81 (m, 1H), 1.30 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H), 1.10 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 0.91 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.03 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 6H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 202.7, 159.2, 147.2, 138.3, 130.8, 129.3, 128.7, 128.6, 127.8, 127.8, 113.9, 74.3, 73.8, 72.9, 72.6, 70.9, 55.4, 48.9, 38.4, 34.4, 26.2, 25.8, 20.9, 13.7, 12.3, -3.5, -4.1 ppm.

**HRMS:** +ESI berechnet für C<sub>32</sub>H<sub>49</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>1</sub> [ $M+H$ ]<sup>+</sup> 541.3349, gefunden 541.3354.

**Hydrierprodukt 132**

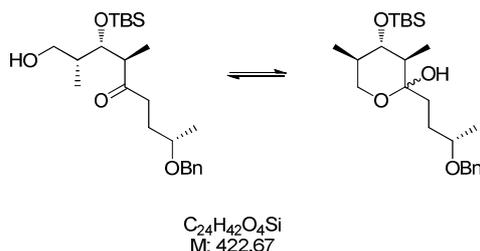
Das Olefin **131** (422 mg, 0.78 mmol) wird in Ethylacetat (45 mL) vorgelöst. Anschließend wird Platinoxid-Hydrat (10ω%) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird dreimal mit Wasserstoff durchspült und danach zwei Stunden unter Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Nach Ablauf der Reaktionszeit wird die Reaktionslösung über Celite® filtriert und das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck entfernt. Der Ether **132** (423 mg, quantitativ) wird als farbloses Öl erhalten.

$$[\alpha]_{589}^{20} = + 8.7 (c = 1.3, CHCl_3).$$

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.35-7.26 (m, 5 H), 7.25-7.21 (m, 2 H), 6.88-6.84 (m, 2 H), 4.54 (d, *J* = 11.6 Hz, 1 H), 4.43-4.36 (m, 3 H), 4.04 (dd, *J* = 6.6 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.51 (q, *J* = 6.0 Hz, 1 H), 3.33 (dd, *J* = 9.0 Hz, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 3.20 (dd, *J* = 9.2 Hz, *J* = 6.5 Hz, 1 H), 2.77-2.68 (m, 1 H), 2.59 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H), 1.82-1.73 (m, 3 H), 1.18 (d, *J* = 6.1 Hz, 3 H), 1.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 0.88 (s, 9 H), 0.83 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 0.03 (s, 6 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 213.6, 159.2, 139.1, 130.8, 129.3, 128.5, 127.8, 127.6, 113.9, 74.1, 73.5, 72.6, 70.4, 55.4, 51.0, 38.5, 37.9, 30.2, 26.2, 19.7, 18.5, 14.1, 11.7, -3.6, -4.3 ppm.

**HRMS:** +ESI berechnet für C<sub>32</sub>H<sub>50</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>1</sub>Na [*M*+Na]<sup>+</sup> 565.3325, gefunden 565.3325.

**$\delta$ -Hydroxyketon 139 und Hemiketal 134**

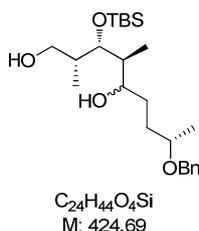
Der Ether **132** (49 mg, 0.090 mmol) wird in einem Gemisch aus Dichlormethan (1 mL) und pH7-Phosphat-Pufferlösung (0.1 mL) gelöst. 2,3-Dichloro-5,6-Dicyanobenzoquinon (25 mg, 0.11 mmol) wird bei 0 °C hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wird bei dieser Temperatur für zwei Stunden gerührt. Die Reaktion wird mit der Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5 mL) beendet. Anschließend wird dreimal mit Dichlormethan (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird chromatographisch aufgereinigt (Petrolether/Ethylacetat, 4:1) und Hemiketal **134** (31 mg, 0.073 mmol, 81%), welches im Gleichgewicht mit dem  $\delta$ -Hydroxyketon **133** steht, wird als oranges Öl erhalten.

$$[\alpha]_{589}^{20} = +27.3 \quad (c = 0.7, CHCl_3).$$

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $C_6D_6$ ):  $\delta$  = 7.33-7.27 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 2H), 7.11-7.04 (m, 1H), 4.37 (d,  $J$  = 11.9 Hz, 1H), 4.17 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1H), 3.75-3.67 (m, 2H), 3.60-3.51 (m, 2H), 3.25-3.15 (m, 1H), 2.10-1.99 (m, 1H), 1.82-1.65 (m, 2H), 1.45-1.35 (m, 1H), 1.23 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.97 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 3H), 0.80 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H), 0.09 (d,  $J$  = 33.4 Hz, 6H) ppm.

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $C_6D_6$ ):  $\delta$  = 138.8, 128.6, 128.2, 127.9, 99.7, 77.3, 75.7, 70.3, 65.1, 47.1, 40.3, 37.3, 30.3, 26.5, 19.5, 18.6, 14.9, 13.5, -3.0, -3.0 ppm.

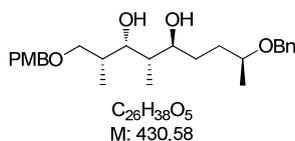
**HRMS:** +ESI berechnet für  $C_{24}H_{42}O_4Si_1Na$  [ $M+Na$ ] $^+$  445.2750, gefunden 445.2744.

**Diol 136**

Natriumborhydrid (79 mg, 2.08 mmol) wird in Tetrahydrofuran (8 mL) vorgelegt und bei 0 °C wird eine Lösung aus **134** (44 mg, 0.10 mL) in Tetrahydrofuran (8 mL) zugetropft. Es wird 20 Minuten bei 0 °C gerührt und anschließend auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionsmischung wird mit Methanol (1 mL) versetzt und es kommt zu einer Gasentwicklung. Es wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Suspension vorsichtig mit Wasser versetzt und es kommt zur Gasentwicklung. Zusätzlich wird Dichlormethan zugegeben und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert (3 x 10 mL). Die vereinten organischen Phasen werden mit Wasser und anschließend mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck entfernt. Das Diol **136** (quantitativ) wird als farbloses Öl erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.45-7.37 (m, 2H), 7.36- 7.28 (m, 2H), 7.21-7.13 (m, 1H), 4.59-4.47 (m, 1H), 4.45-4.34 (m, 1H), 4.33-4.22 (m, 1H), 4.13-4.02 (m, 1H), 3.81-3.62 (m, 1H), 3.53-3.33 (m, 2H), 2.09-1.63 (m, 6H), 1.43-1.28 (m, 2H), 1.25-1.04 (m, 15H), 0.99-0.89 (m, 3H), 0.32-0.18 (m, 6H) ppm.

**HRMS:** +ESI berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>45</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>1</sub> [M+H]<sup>+</sup> 425.3087, gefunden 425.3082.

**Diol 129**

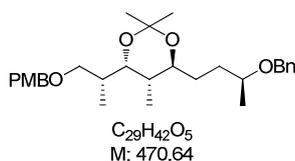
Bei -30 °C wird eine Lösung aus Keton **162** (53 mg, 0.12 mmol) in Acetonitril (3 mL) langsam zu einem Gemisch aus Acetonitril (7 mL), Tetramethylammoniumtriacetoxyborhydrid (163 mg, 0.62 mmol) und Eisessig (1 mL) getropft. Die Reaktionsmischung wird 16 Stunden bei -30 °C gerührt. Anschließend wird 2 N wässrige Natriumhydroxid-Lösung (4 mL) zugegeben und auf Raumtemperatur erwärmt. Das Gemisch wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Dichlormethan versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert (2 x 20 mL). Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Petrolether/Essigester, 3:1) und es wird das Diol **129** (34 mg, 0.079 mmol, 66%) als gelbliches Öl erhalten.

$$[\alpha]_{589}^{20} = +1.7 \quad (c = 0.6, \text{CHCl}_3).$$

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.36\text{-}7.29$  (m, 5H),  $7.25\text{-}7.20$  (m, 2H), 6.86 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 4.58 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 4.47-4.36 (m, 3H), 3.85 (dd,  $J = 7.0$  Hz,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.64-3.53 (m, 2H), 3.40-3.28 (m, 2H), 2.60 (s, 2H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.73-1.64 (m, 2H), 1.63-1.54 (m, 3H), 1.21 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 1.06 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 0.98 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 159.3, 138.7, 130.6, 129.3, 128.5, 127.9, 127.7, 113.9, 76.3, 75.0, 74.2, 73.8, 73.0, 70.6, 55.4, 39.9, 36.7, 33.3, 31.1, 19.4, 14.0, 11.7$  ppm.

**HRMS:** +ESI berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>39</sub>O<sub>5</sub> [ $M+H$ ]<sup>+</sup> 431.2797, gefunden 431.2802.

**Acetonid 130**

Diol **129** (20 mg, 46  $\mu$ mol) wird in Dichlormethan (4 mL) gelöst. Bei Raumtemperatur werden nacheinander 2,2-Dimethoxypropan und Pyridinium-*p*-toluensulfonat (18 mg, 70  $\mu$ mol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (4 mL) wird die Reaktion beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert (3 x 10 mL). Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird chromatographisch aufgereinigt (Petrolether/Ethylacetat, 10:1) und es wird das Acetonid **130** (18 mg, 38  $\mu$ mol, 83%) als farbloses Öl erhalten.

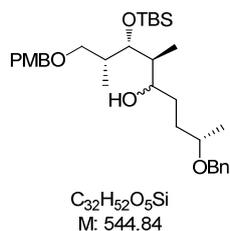
$$[\alpha]_{589}^{20} = +1.2 \quad (c = 0.5, CHCl_3).$$

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.35-7.30 (m, 5H), 7.22 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 6.86 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 4.57 (dd,  $J$  = 11.8 Hz,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 4.47-4.38 (m, 3H), 3.85 (dd,  $J$  = 6.8 Hz,  $J$  = 2.7 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.63-3.55 (m, 2H), 3.39-3.28 (m, 2H), 2.17 (s, 6H), 1.93-1.85 (m, 1H), 1.72-1.55 (m, 5H), 1.21 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 3H), 1.06 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 0.98 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H) ppm.

$^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 159.3, 138.6, 129.3, 128.5, 128.5, 127.9, 127.7, 113.9, 101.7, 76.4, 75.0, 74.2, 73.7, 73.0, 70.6, 55.4, 39.8, 36.6, 33.3, 25.0, 23.9, 19.4, 14.0, 11.7 ppm.

**HRMS:** +ESI berechnet für  $C_{29}H_{43}O_5$  [ $M+H$ ] $^+$  431.2797, gefunden 431.2802.

## Alkohol 137

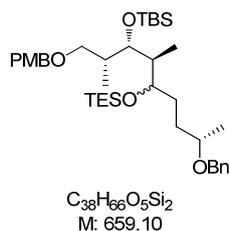


Eine Lösung aus Keton **132** (210 mg, 0.39 mmol) in Tetrahydrofuran (40 mL) wird bei 0 °C zu einer Suspension aus Natriumborhydrid (293 mg, 7.7 mmol) in Tetrahydrofuran (20 mL) getropft. Es wird Methanol hinzugegeben (1 mL) und eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Es wird erneut Natriumborhydrid (150 mg) und Methanol (5 mL) hinzugegeben und auf Raumtemperatur erwärmt, dabei wird Gasentwicklung beobachtet. Nach 30 Minuten wird die Reaktion durch vorsichtige Zugabe von Wasser beendet und es wird Dichlormethan hinzugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (2 x 100 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck entfernt. Es wird Alkohol **137** (quantitativ) als gelbes Öl erhalten.

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.35-7.22 (m, 7H), 6.89-6.84 (m, 2H), 4.60-4.54 (m, 1H), 4.49-4.39 (m, 3H), 3.80 (2s, 3H), 3.68-3.59 (m, 1H), 3.58-3.50 (m, 1H), 3.47-3.27 (m, 1H), 3.26-3.19 (m, 1H), 2.09-1.97 (m, 1H), 1.88-1.83 (m, 1H), 1.77-1.66 (m, 2H), 1.66-1.42 (m, 4H), 1.23-1.17 (m, 3H), 1.00-0.83 (m, 15H), 0.11-0.01 (m, 6H) ppm.

$^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 159.3, 139.0, 129.4, 129.2, 128.5, 127.8, 127.6, 113.9, 75.8, 74.9, 73.5, 72.8, 70.4, 55.4, 43.3, 41.5, 38.0, 33.4, 31.4, 29.8, 26.3, 19.6, 12.7, 9.3, -3.6, -3.9 ppm.

HRMS: +ESI berechnet für  $C_{32}H_{53}O_5Si$   $[M+H]^+$  545.3662, gefunden 545.3660.

**TBS-Ether 143**

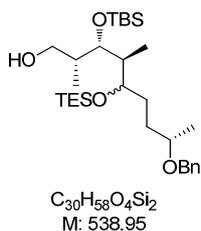
Alkohol **137** (75 mg, 0.14 mmol) wird in Dichlormethan (3 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zu der Lösung werden bei 0 °C nacheinander Triethylamin (38  $\mu$ L, 0.28 mmol) und Triethylsilyltrifluormethansulfonat (36  $\mu$ L, 0.16 mmol) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wird mit der Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5 mL) beendet und mit Dichlormethan versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird chromatographisch aufgereinigt (Petrolether/Ethylacetat, 10:1) und es wird Ether **143** (quantitativ) als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $C_6D_6$ ):  $\delta$  = 7.36-7.33 (m, 2H), 7.30-7.24 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 2H), 7.13-7.07 (m, 1H), 6.86-6.79 (m, 2H), 4.50-4.43 (m, 1H), 4.43-4.27 (m, 3H), 4.09-3.97 (m, 1H), 3.89-3.80 (m, 1H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.45-3.34 (m, 1H), 3.31 (2s, 3H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.14-2.00 (m, 1H), 1.97-1.86 (m, 1H), 1.81-1.54 (m, 4H), 1.18-1.13 (m, 3H), 1.08-1.00 (m, 15H), 0.74-0.65 (m, 6H), 0.63-0.53 (m, 9H), 0.23-0.13 (m, 6H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $C_6D_6$ ):  $\delta$  = 159.7, 139.9, 129.6, 129.4, 128.5, 127.7, 127.5, 114.1, 75.1, 73.9, 73.5, 73.0, 70.4, 54.8, 43.1, 40.8, 38.1, 32.8, 31.5, 30.2, 26.6, 19.8, 11.2, 7.4, 6.9, 5.9, -3.0, -3.6 ppm.

**HRMS:** +ESI berechnet für  $C_{38}H_{66}O_5NaSi_2$  [ $M+Na$ ] $^+$  681.4347, gefunden 681.4371.

## Alkohol 138

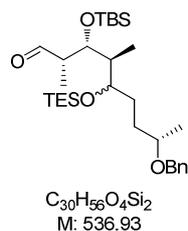


Ether **137** (92 mg, 0.14 mmol) wird in Dichlormethan (2 mL) gelöst und die Lösung wird auf 0 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur wird pH7-Pufferlösung (0.2 mL) hinzugegeben und zwei Stunden gerührt. Durch Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5 mL) und Dichlormethan wird die Reaktion beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird chromatographisch aufgereinigt (Petrolether/Ethylacetat, 10:1) und es wird der Alkohol **138** (55 mg, 0.10 mmol, 73%) als farbloses Öl erhalten.

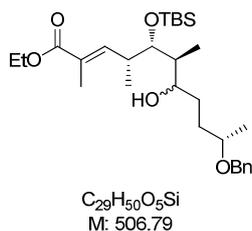
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $C_6D_6$ ):  $\delta = 7.39-7.32$  (m, 2H),  $7.27-7.19$  (m, 2H),  $7.13-7.08$  (m, 1H),  $4.47$  (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H),  $4.28$  (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H),  $4.02-3.93$  (m, 1H),  $3.85-3.75$  (m, 1H),  $3.56-3.45$  (m, 1H),  $3.42-3.21$  (m, 2H),  $2.06-1.83$  (m, 2H),  $1.83-1.76$  (m, 1H),  $1.76-1.60$  (m, 2H),  $1.60-1.47$  (m, 1H),  $1.30$  (bs, 1H),  $1.18-1.00$  (m, 24H),  $0.95-0.88$  (3H),  $0.74-0.64$  (m, 6H),  $0.20-0.14$  (m, 6H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $C_6D_6$ ):  $\delta = 139.8, 128.5, 127.6, 127.5, 75.1, 74.1, 73.3, 70.5, 65.7, 42.4, 40.4, 33.5, 32.7, 31.2, 26.5, 19.9, 18.8, 11.8, 11.4, 7.4, 5.9, -3.2, -3.6$  ppm.

**HRMS:** +ESI berechnet für  $C_{30}H_{58}O_4NaSi_2$  [ $M+Na$ ] $^+$  561.3771, gefunden 561.3768.

**Aldehyd 139**

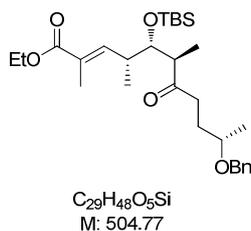
Alkohol **138** (40 mg, 74  $\mu$ mol) wird in Dichlormethan (5 mL) gelöst. Bei Raumtemperatur werden festes Natriumhydrogencarbonat (12 mg, 0.15 mmol) und DESS-MARTIN Reagenz (63 mg, 0.15 mmol) zugegeben. Die Suspension wird zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10 mL) und Dichlormethan versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck entfernt. Der Aldehyd **139** wird als gelbes Öl direkt im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt.

Alkohol **141**

Aldehyd **139** wird in Dichlormethan (2 mL) gelöst und es wird bei Raumtemperatur Ylid **106** (54 mg, 0.15 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend wird das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in Dichlormethan (1.5 mL) aufgenommen und bei 0 °C mit Pyridin (1 mL) versetzt. Anschließend wird Fluorwasserstoff in Pyridin (~70% Fluorwasserstoff, ~30% Pyridin, 1.5 mL) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde gerührt und vorsichtig mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert (3 x 10 mL). Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird chromatographisch aufgereinigt (Petrolether/Ethylacetat, 10:1) und es wird der Alkohol **141** (14 mg, 28  $\mu$ mol, 37% über drei Stufen) als farbloses Öl erhalten.

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $C_6D_6$ ):  $\delta$  = 7.35-7.29 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 2H), 7.13-7.07 (m, 1H), 7.03-6.89 (m, 1H), 4.42 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H), 4.30-4.20 (m, 1H), 4.09-4.00 (m, 2H), 3.74-3.56 (m, 1H), 3.56-3.42 (m, 1H), 3.40-3.28 (m, 1H), 2.93-2.72 (m, 1H), 2.01-1.91 (m, 3H), 1.70-1.56 (m, 3H), 1.52-1.42 (m, 2H), 1.30 (bs, 1H), 1.08-0.97 (m, 18H), 0.89-0.80 (m, 3H), 0.19-0.05 (m, 6H) ppm.

**HRMS:** +ESI berechnet für  $C_{29}H_{50}O_5NaSi$  [ $M+Na$ ] $^+$  529.3259, gefunden 529.3260.

**Ester 142**

Alkohol **141** (14 mg, 28  $\mu$ mol) wird in Dichlormethan (2 mL) gelöst, mit DESS-MARTIN Reagenz **151** (23 mg, 55  $\mu$ mol) versetzt und vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5 mL) und Dichlormethan versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird chromatographisch aufgereinigt (Petrolether/Ethylacetat, 10:1) und es wird der Ester **142** (10 mg, 20  $\mu$ mol, 71%) als farbloses Öl erhalten.

$$[\alpha]_{589}^{20} = + 17.6 (c = 0.9, CHCl_3).$$

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.36-7.29 (m, 5H), 6.60 (d,  $J$  = 10.6 Hz, 1H), 4.56 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H), 4.40 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H), 4.24-4.11 (m, 2H), 3.96-3.90 (m, 1H), 3.61-3.48 (m, 1H), 2.78-2.68 (m, 1H), 2.67-2.46 (m, 3H), 1.88-1.78 (m, 5H), 1.28 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 1.20 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 3H), 1.07 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 0.99 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.11- - 0.03 (m, 6H) ppm.

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 213.0, 168.3, 144.9, 139.0, 128.5, 127.8, 127.8, 127.6, 75.8, 74.0, 70.4, 60.7, 51.0, 38.1, 33.6, 33.1, 30.3, 26.3, 19.7, 18.6, 15.2, 14.4, 12.6, -3.6, -4.1 ppm.

**HRMS**: +ESI berechnet für  $C_{29}H_{48}O_5NaSi$   $[M+Na]^+$  527.3169, gefunden 527.3170.

## 10. Literaturverzeichnis

- <sup>1</sup> E. Mutschler, Arzneimittelwirkungen – Lehrbuch der Pharmakologie/Toxikologie, 8. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 2001, S. 1005.
- <sup>2</sup> A. Fleming, *Brit. J. Exptl. Pathol.* **1929**, *10*, 226.
- <sup>3</sup> E. Mutschler, Arzneimittelwirkungen – Lehrbuch der Pharmakologie/Toxikologie, 8. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 2001, S. 786-787.
- <sup>4</sup> E. Mutschler, Arzneimittelwirkungen – Lehrbuch der Pharmakologie/Toxikologie, 8. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 2001, S. 255.
- <sup>5</sup> S. C. Wenzel, R. Müller, *Mol. BioSyst.* **2009**, *5*, 567.
- <sup>6</sup> K. Gerth, S. Pradella, O. Perlova, S. Beyer, R. Müller, *J. Biotechnol.* **2003**, *106*, 233.
- <sup>7</sup> W. Dawid, *Microbiol. Rev.* **2000**, *24*, 403.
- <sup>8</sup> W. Dawid, *Z. Allg. Mikrobiol.* **1979**, *19*, 705.
- <sup>9</sup> C. Kegler, K. Gerth, R. Müller, *J. Biotechnol.* **2006**, *121*, 201.
- <sup>10</sup> M. Dworkin, *Microbiol Rev.* **1996**, *60*, 70.
- <sup>11</sup> Fotos: Universität des Saarlandes, Institut für pharmazeutische Biotechnologie
- <sup>12</sup> H. Reichenbach, *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2001**, *27*, 149.
- <sup>13</sup> K. Gerth, N. Bedorf, G. Höfle, H. Irschnik, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 560.
- <sup>14</sup> H. Reichenbach, G. Höfle, *Drugs R&D* **2008**, *9*, 1.
- <sup>15</sup> S. C. Wenzel, R. Müller, *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* **2009**, *12*, 220.
- <sup>16</sup> S. C. Wenzel, R. Müller, *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 1211.
- <sup>17</sup> K. J. Weissmann, R. Müller, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 2121.
- <sup>18</sup> F. Sasse, H. Steinmetz, T. Schupp, F. Petersen, K. Memmert, H. Hofmann, C. Heusser, V. Brinkmann, P. von Matt, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 543.
- <sup>19</sup> H. Irschnik, K. Gerth, T. Kemmer, H. Steinmetz, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 6.
- <sup>20</sup> D. Schummer, E. Forche, V. Wray, T. Domke, H. Reichenbach, G. Höfle, *Liebigs Ann.* **1996**, 971.
- <sup>21</sup> B. Kunze, R. Jansen, L. Pridzun, E. Jurkiewicz, G. Hunsmann, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 1752.
- <sup>22</sup> P. Ferrari, K. Vékey, M. Galimberti, G. G. Gallo, E. Selva, L. F. Zerilli, *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 150.
- <sup>23</sup> L. Vollbrecht, H. Steinmetz, G. Höfle, L. Oberer, G. Rihs, G. Bovermann, P. von Matt, *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 715.
- <sup>24</sup> S. V. Ley, A. Priour, C. Heusser, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 711.

- <sup>25</sup> S. V. Ley, A. Priour, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3995.
- <sup>26</sup> G. Lajoie, F. Lépine, L. Maziak, B. Belleau, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3815.
- <sup>27</sup> E. Aguilar, A. I. Meyer, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2473.
- <sup>28</sup> B. Meseguer, D. Alonso-Diaz, N. Griebenow, T. Herget, H. Waldmann, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 3943.
- <sup>29</sup> Dissertation Berlin D. Heyken 2005 Charakterisierung der proteasomalen Genregulation unter Biogeneseaspekten.
- <sup>30</sup> P.-M. Kloetzel, *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2, **2001**, 179.
- <sup>31</sup> S. Gillessen, M. Groettrup, T. Cerny, *Onkologie* **2002**, 25, 534.
- <sup>32</sup> J. Adams, *Cancer Cell* **2003**, 5, 417.
- <sup>33</sup> P. M. Voorhees, R. Z. Orłowski, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2006**, 46, 189.
- <sup>34</sup> I. Nicleleit, S. Zender, F. Sasse, R. Geffers, G. Brandes, I. Sörensen, H. Steinmetz, S. Kubicka, T. Carlomagno, D. Menche, I. Gütgemann, J. Buer, A. Gossler, M. P. Manns, M. Kalesse, R. Frank, N. P. Malek, *Cancer Cell* **2008**, 14, 23.
- <sup>35</sup> V. R. Pattabiraman, J. L. Stymiest, D. J. Derksen, N. I. Martin, J. C. Vederas, *Org. Lett.* **2007**, 9, 699.
- <sup>36</sup> Zur Verfügung gestellt von Ulrike Eggert und Lena Selig aus dem Arbeitskreis Kalesse.
- <sup>37</sup> Das Thiazol-Fragment **39** wurde von Leila Bülow und Ulrike Eggert, das Tryptophan-Fragment **18** wurde teilweise von Ulrike Eggert und Tobias Brodmann und die Dehydroalanin-Fragmente **19** und **40** wurden von Andreas Rentsch aus dem Arbeitskreis Kalesse zur Verfügung gestellt.
- <sup>38</sup> Zur Verfügung gestellt von Andreas Rentsch aus dem Arbeitskreis Kalesse.
- <sup>39</sup> M. Bienert, B. Mehlis, M. Kühler, J. Bergmann, H. Niedrich, *Journal f. prakt. Chemie* **1978**, 320, 261-269.
- <sup>40</sup> B. Blödorn: Fluorophore für Anwendungen im High Troughput Screening, *Diss.* **2003**, Düsseldorf.
- <sup>41</sup> B. N. G. Giepmans, S. R. Adams, M. H. Ellisman, R. Y. Tsien, *Science* **2006**, 312, 217.
- <sup>42</sup> J.-S. Lee *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 4733-4737.
- <sup>43</sup> H. Tokuhisa, J. Lui, K. Omori, M. Kanosato, K. Hiratani, L. A. Baker, *Langmuir* **2009**, 25, 1633.
- <sup>44</sup> S. Voss, A. Skerra, *Protein* **1997**, 25, 377.
- <sup>45</sup> Zur Verfügung gestellt von Andreas Rentsch aus dem Arbeitskreis Kalesse.

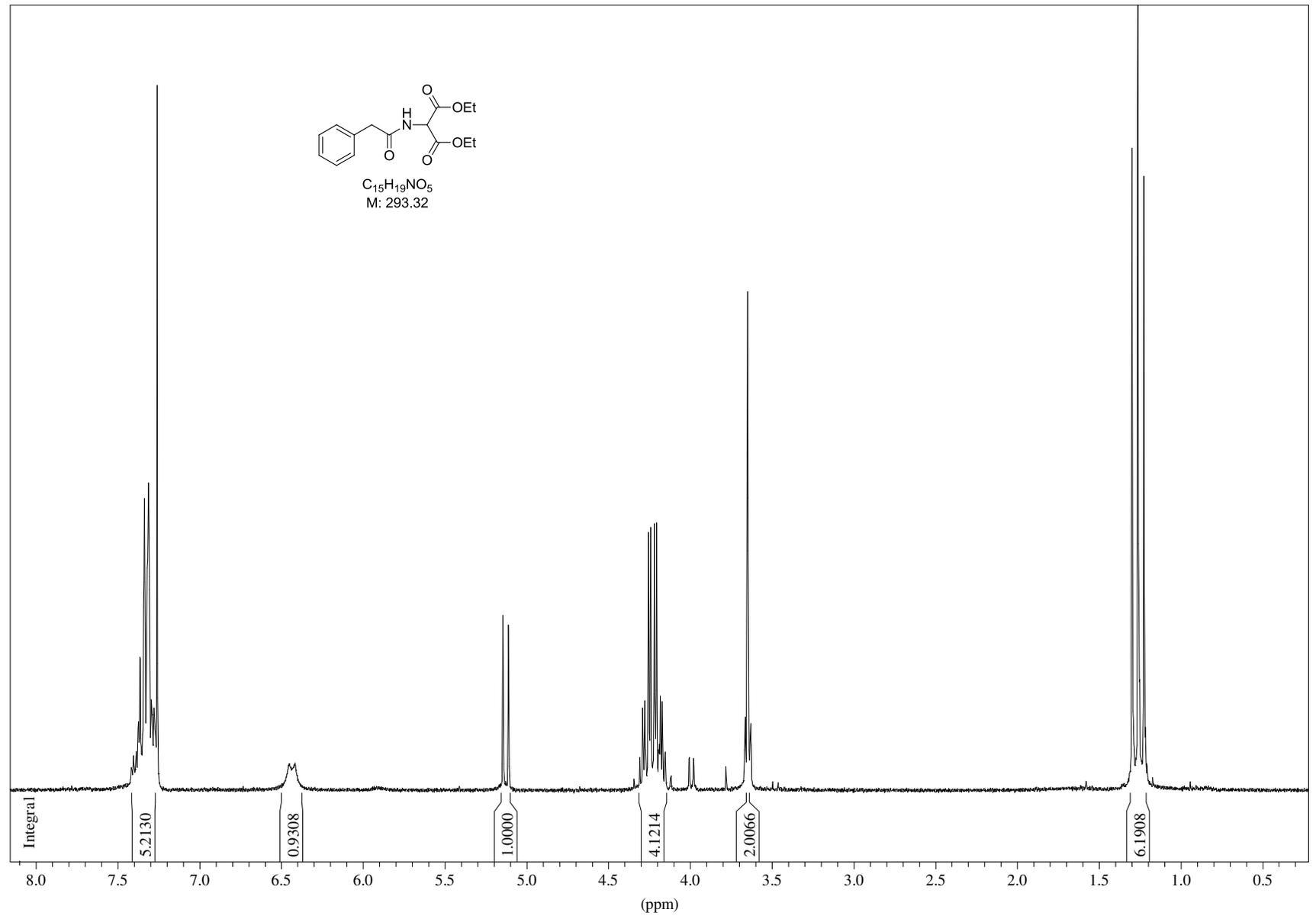
- <sup>46</sup> J. Müller: Ueber den feinern Bau und die Formen der krankhaften Geschwülste, **1838**, Berlin.
- <sup>47</sup> R. Virchow, Cellularpathologie **1858**, Berlin.
- <sup>48</sup> E. Mutschler, Arzneimittelwirkungen – Lehrbuch der Pharmakologie/Toxikologie, 8. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 2001, S. 873.
- <sup>49</sup> T. Mossman, *J. Immunol. Meth.* **1983**, *65*, 55.
- <sup>50</sup> Ergebnisse von I. Nickleit von der Arbeitsgruppe MALEK an der MHH zur Verfügung gestellt.
- <sup>51</sup> L. Bülow, I. Nickleit, A.-K. Girbig, T. Brodmann, A. Rentsch, U. Eggert, F. Sasse, H. Steinmetz, R. Frank, T. Carlomagno, N. P. Malek, M. Kalesse, *Chem. Med. Chem* **2010**, *5*, 832.
- <sup>52</sup> E. Mutschler, Arzneimittelwirkungen kompakt - Basiswissen Pharmakologie/Toxikologie, 1. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 2005, S. 364.
- <sup>53</sup> E. Mutschler, Arzneimittelwirkungen kompakt - Basiswissen Pharmakologie/Toxikologie, 1. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 2005, S. 372-374.
- <sup>54</sup> A. Schatz, E. Bugie, S. Waksman, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **1944**, *55*, 66.
- <sup>55</sup> W. McDermott, *J. Infect. Dis.* **1969**, *119*, 678.
- <sup>56</sup> A. Vermes, H.-J. Guchelaara, J. Dankert, *J. Antimicrobial Chemotherapy* **2000**, *46*, 171.
- <sup>57</sup> E. Mutschler, Arzneimittelwirkungen kompakt - Basiswissen Pharmakologie/Toxikologie, 1. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 2005, S. 374-375.
- <sup>58</sup> P. Sensi, A. M. Greco, R. Ballotta, *Antibiotics Ann.* **1960**, 262.
- <sup>59</sup> a) P. Sensi, *Res. Prog. Org. Biol. Med. Chem. I* **1964**, 338; b) W. Oppolzer, V. Prelog, P. Sensi, *Experientia* **1964**, *20*, 336; c) N. Maggi, C. Pasqualucci, R. Ballotta, P. Sensi, *Chemotherapy (Basel) II* **1966**, 285; d) A. Sippel, G. Hartmann, *Biochim. Biophys. Acta* **1968**, *157*, 218.
- <sup>60</sup> P. Sensi, *Rev. Infect. Dis.* **1983**, *5*, 402.
- <sup>61</sup> Schutzrecht DE3521459-A1 (1986-12-18). Biotechnolog. Forschung GmbH. Pr.: DE 19853521459 19850614.
- <sup>62</sup> W. Kohl, B. Witte, B. Kunze, V. Wray, D. Schomburg, H. Reichenbach, G. Höfle, *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 2088.
- <sup>63</sup> J. S. Davies, Chemistry and Biochemistry of Amino Acids, Peptides and Proteins (Edit. B. Weinstein), Bd. 4, S. 1, Dekker, New York **1977**.
- <sup>64</sup> W. Kohl, H. Irschnik, H. Reichenbach, G. Höfle, *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 1088.

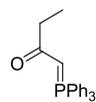
- <sup>65</sup> W. Trowitzsch, K. Gerth, V. Wray, G. Höfle, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 1174.
- <sup>66</sup> E. Saxon, J. Armstrong, C. Bertozzi, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2141.
- <sup>67</sup> J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 1989.
- <sup>68</sup> S. Holmquist, E. Roskamp, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5297.
- <sup>69</sup> S. Simsek, M. Horzella, M. Kalesse, *Org. Lett.* **2007**, 9, 5637.
- <sup>70</sup> T. Mukaiyama, K. Narasaka, K. Banno, *Chem. Lett.* **1973**, 2, 1011.
- <sup>71</sup> a) G. Wittig, U. Schollkopf, *Chem. Ber.* **1954**, 97, 1318; b) G. Wittig, W. Haag, *Chem. Ber.* **1955**, 88, 1654.
- <sup>72</sup> a) K. Omura, A. K. Sharma, D. Swern, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 957; b) S. L. Huang, K. Omura, D. Swern, *Synthesis* **1978**, 297.
- <sup>73</sup> a) L. I. Zakharkin, I. M. Khorlina, *Tetrahedron Lett.* **1962**, 3, 619; b) L. I. Zakharkin, L. P. Sorokina, *J. Gen. Chem. USSR* 37 **1967**, 525.
- <sup>74</sup> a) G. Pattenden *J. Chem. Soc.* **1970**, 1404-1409; b) K. Fujiwara, H. Takahashi, M. Ohta, *Bull. Chem. Soc. Japan* **1962**, 35, 2042.
- <sup>75</sup> E. Ruijter, H. Schüttingkemper, L. A. Wessjohann, *J. Org. Chem.* **2005**, 7, 2820.
- <sup>76</sup> R. Adams, V. Voorhees, R.L. Shriner, *Org. Synthesis* **1941**, 1, 463.
- <sup>77</sup> D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4155.
- <sup>78</sup> A. Gosh, J. Li *Org. Lett.* **2009**, 11, 4164.
- <sup>79</sup> D. A. Evans, M. J. Dart, J. L. Duffy, M. G. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4322.
- <sup>80</sup> M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **1984**, 96, 542.
- <sup>81</sup> M. T. Reetz, K. Kessler, A. Jung, *Tetrahedron* **1984**, 40, 4327.
- <sup>82</sup> H. Zimmermann, M. D. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 1920.
- <sup>83</sup> R. Mahrwald, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1095.
- <sup>84</sup> J. K. Whitesell, B. Hildebrandt, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 4975.
- <sup>85</sup> a) J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 512. b) G. R. Sullivan, J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 2143.
- <sup>86</sup> S. Simsek, M. Horzella, M. Kalesse, *Org. Lett.* **2007**, 9, 5637.
- <sup>87</sup> a) D. A. Evans, K. T. Chapman, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3560; b) D. A. Evans, J. A. Gauchet-Prumet, E. M. Carreira, A. B. Charette, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 741; c) I. Paterson, R. D. Tillyer, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4233.
- <sup>88</sup> D. A. Evans, K. T. Chapman, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3560.
- <sup>89</sup> S. Rychnovsky, N. Rogers, T. Richardson, *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 9.

- <sup>90</sup> M. Kuromo, M. Isobe, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9609.
- <sup>91</sup> K. Horita, T. Yoshioka, T. Tamaka, Y. Oikawa, O. Yonemitsu, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3021.
- <sup>92</sup> Dissertation, N. Diaz Gomez **2009**, Hannover.
- <sup>93</sup> S. V. Ley, M. N. Tackett, M. L. Maddess, J. C. Anderson, P. E. Brennan, M. W. Cappi, J. P. Heer, C. Helgen, M. Kori, C. Kouklovsky, S. P. Marsden, J. Norman, D. P. Osborn, M. Á. Palomero, J. B. J. Pavey, C. Pinel, L. A. Robinson, J. Schnaubelt, J. S. Scott, C. D. Spilling, H. Watanabe, K. E. Wesson, M. C. Willis, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2874.
- <sup>94</sup> D. C. Beshore, A. B. Smith III, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13778.
- <sup>95</sup> M. Isaka, A. Yangchum, S. Intamas, K. Kocharin, E.B. Gareth Jones, P. Kongsaree, S. Prabpai, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4396.
- <sup>96</sup> M. D. Helm, M. Da Silva, D. Sucunza, T. J. K. Findley, D. J. Procter, *Angew. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9315.
- <sup>97</sup> A. A. Poloukhine, N. E. Mbua, M. A. Wolfert, G.-J. Boons, V. V. Popik, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15769.
- <sup>98</sup> T. K. Jones, R. A. Reamer, R. Desmond, S. G. Mills, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2998.
- <sup>99</sup> B. Simmons, A. M. Walji, D. W. C. MacMillan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4349.
- <sup>100</sup> H.-J. Bestmann, H. Hartung, *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 1198.
- <sup>101</sup> D. A. Evans, M. DiMare, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2476.
- <sup>102</sup> a) M. Christmann, M. Kalesse, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1269; b) J. Hassfeld, M. Christmann, M. Kalesse, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3561; c) J. Hassfeld, M. Kalesse, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5093; d) J. Hassfeld, M. Kalesse, *Synlett* **2002**, *12*, 2007.
- <sup>103</sup> S. S. Harried, G. Yang, M. A. Strawn, D. C. Myles, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6098.
- <sup>104</sup> M. Pena-Lopez, M. Montserrat Martinez, L. A. Sarandeses, J. Perez Sestelo, *Org. Lett.* **2010**, *12*,
- <sup>105</sup> a) O. David, W. J. N. Meester, H. Bieräugel, H. E. Schoemaker, H. Hiemstra, J. H. van Maarseveen, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4509; b) B. L. Nilsson, L. L. Kiessling, R. T. Raines, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1939; c) B. L. Nilsson, L. L. Kiessling, R. T. Raines, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 9; d) M. B. Soellner, B. L. Nilsson, R. T. Raines, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4993-4996; e) M. Köhn, R. Breinbauer, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3168.

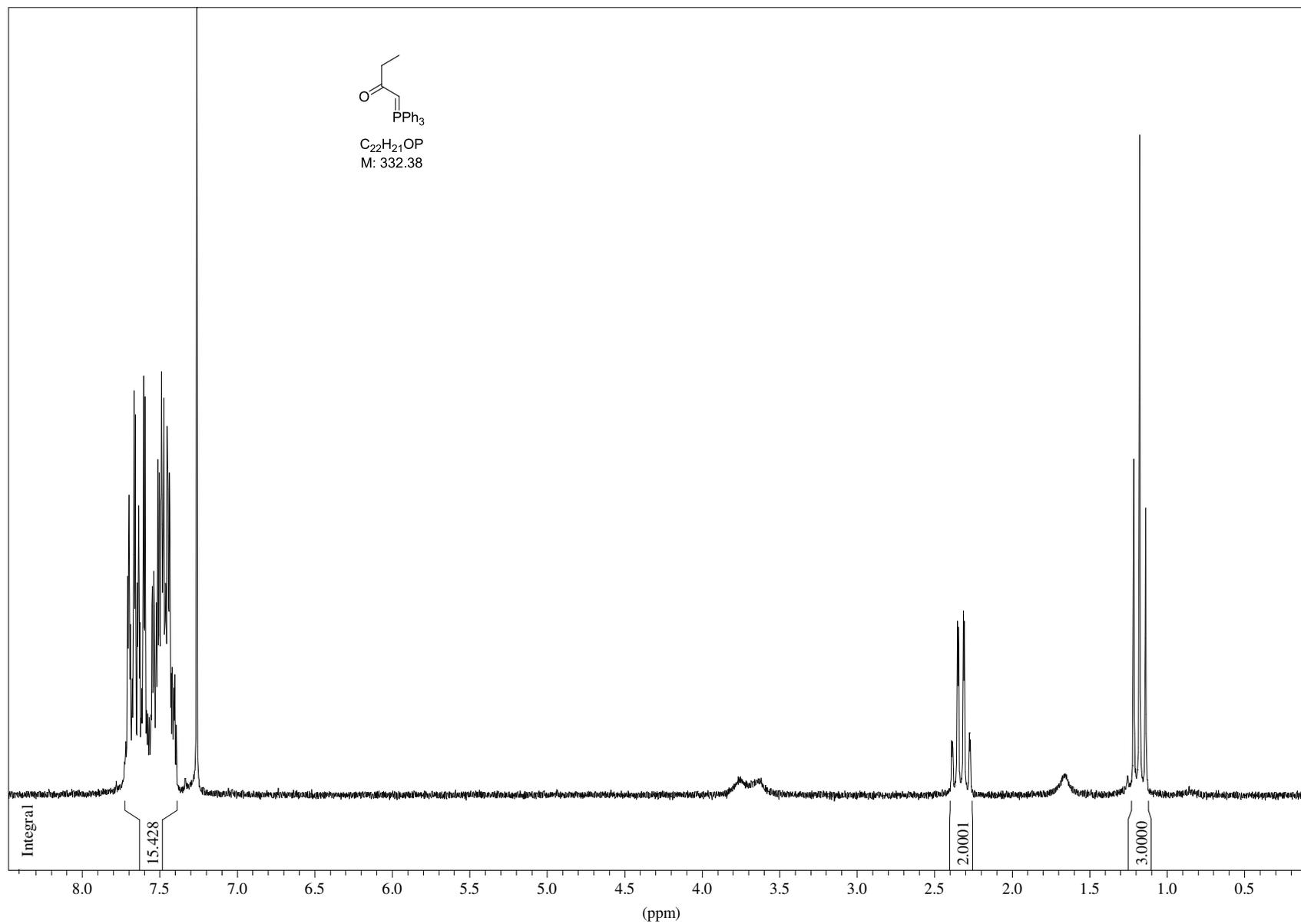


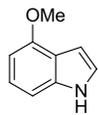
# 11. Spektrenanhang



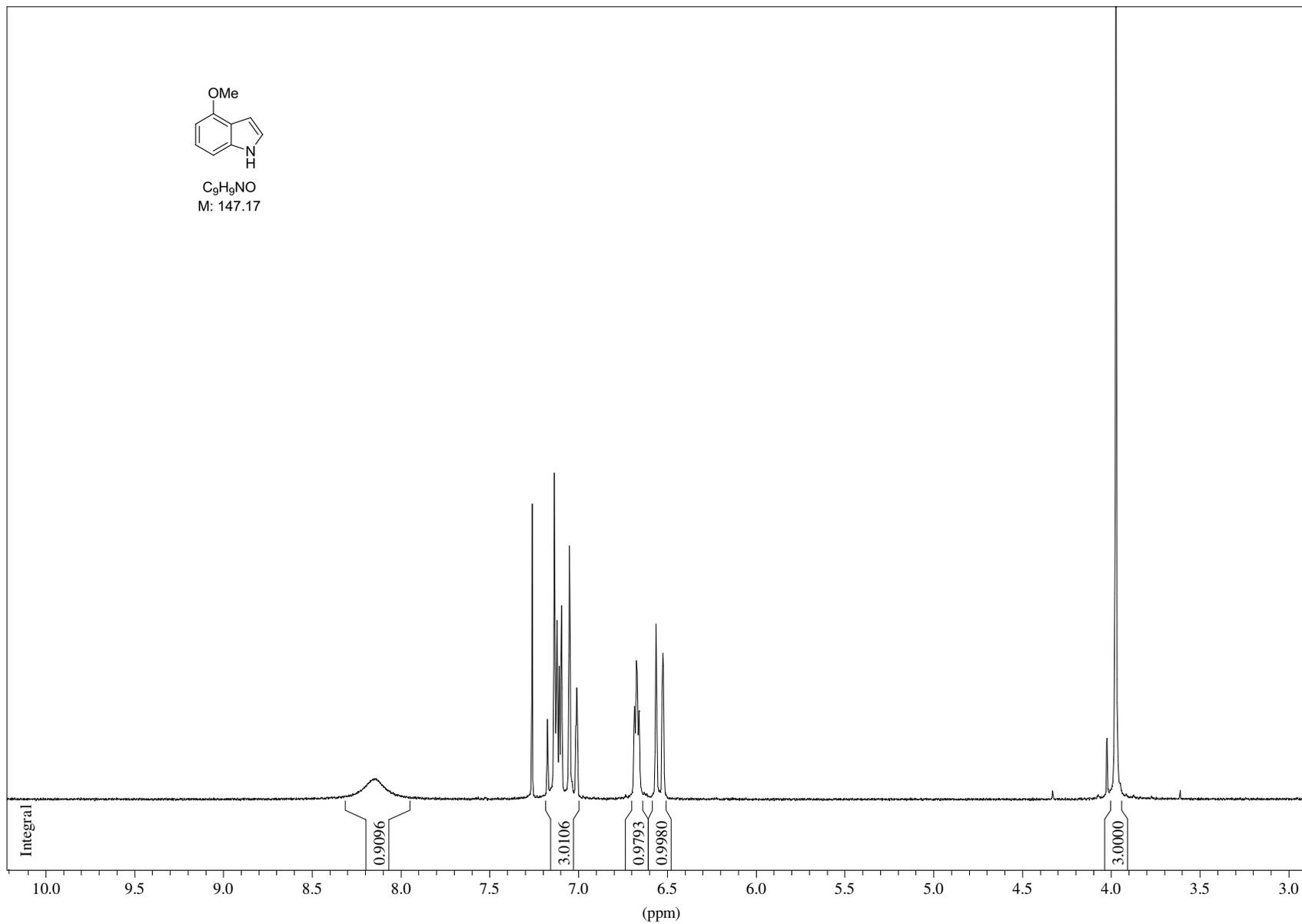


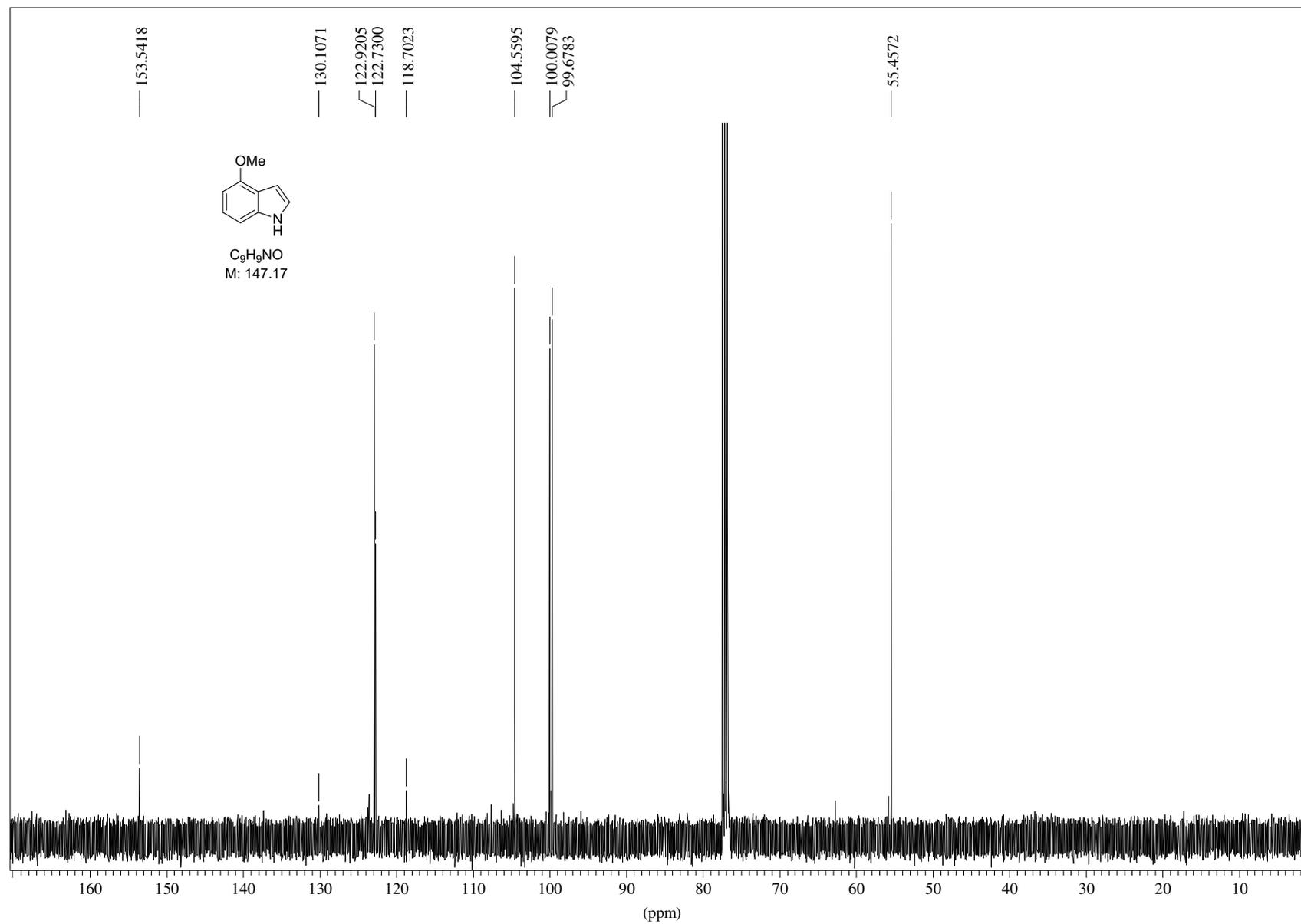
C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>OP  
M: 332.38

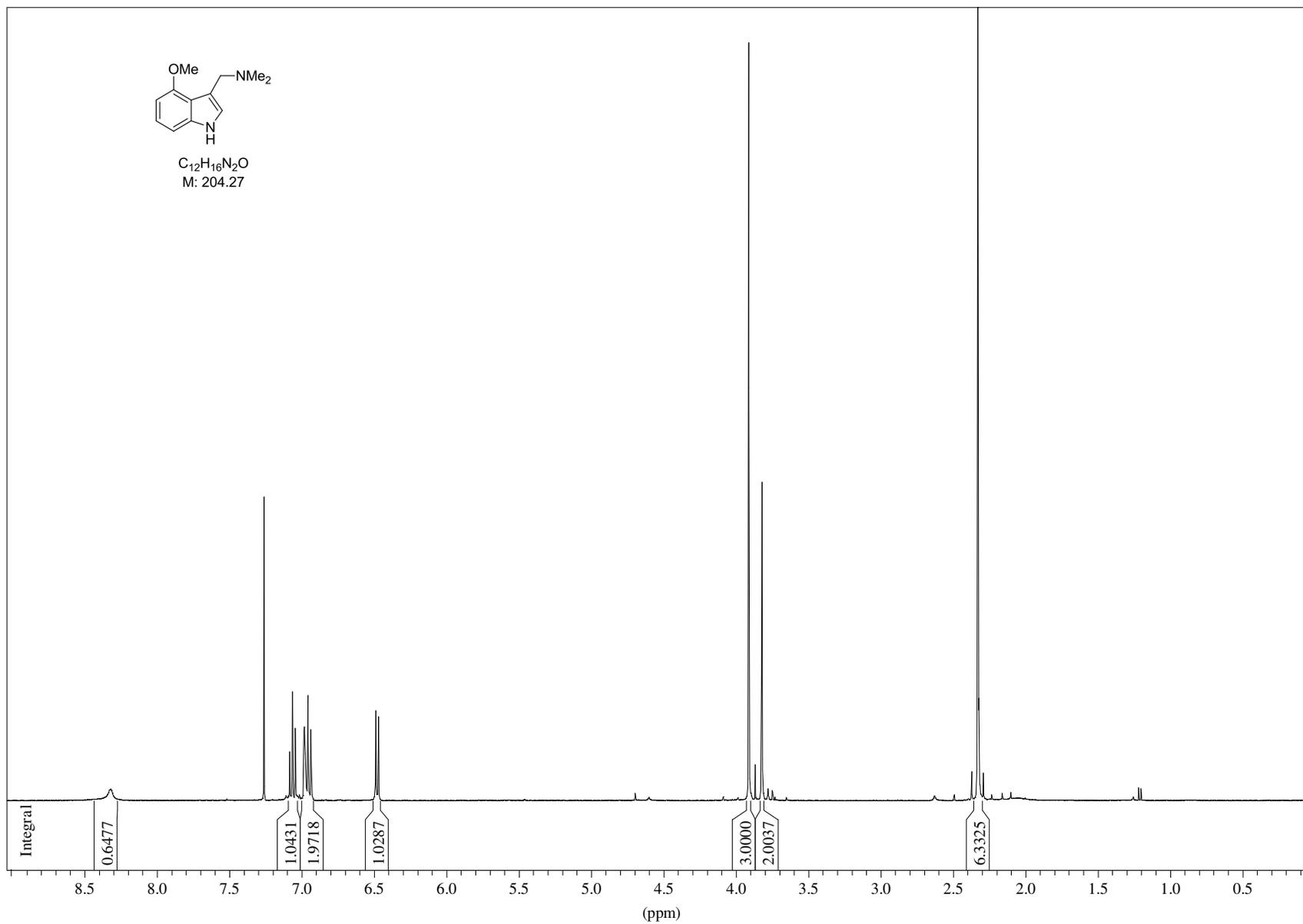


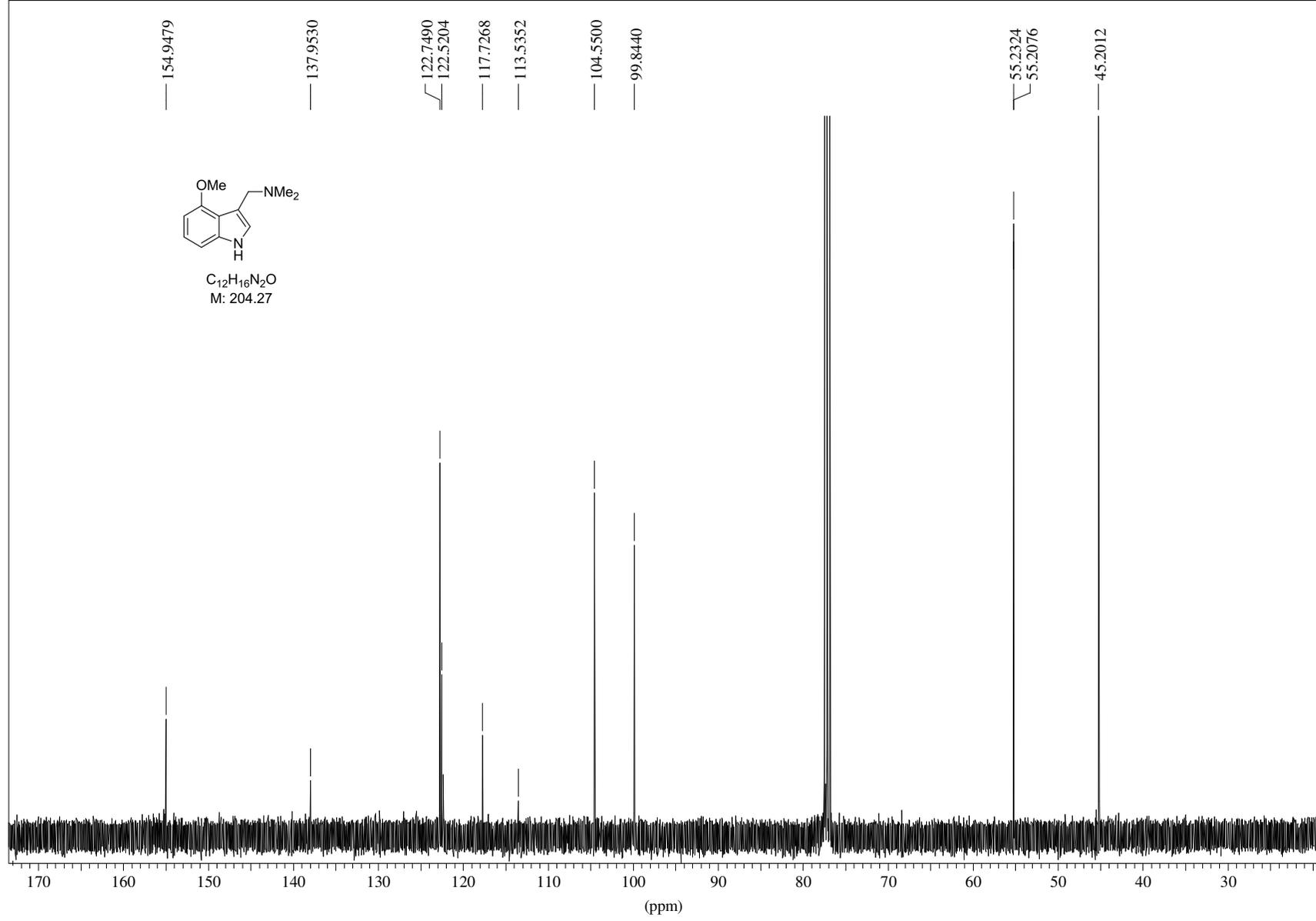


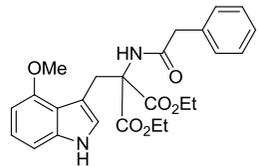
C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>NO  
M: 147.17



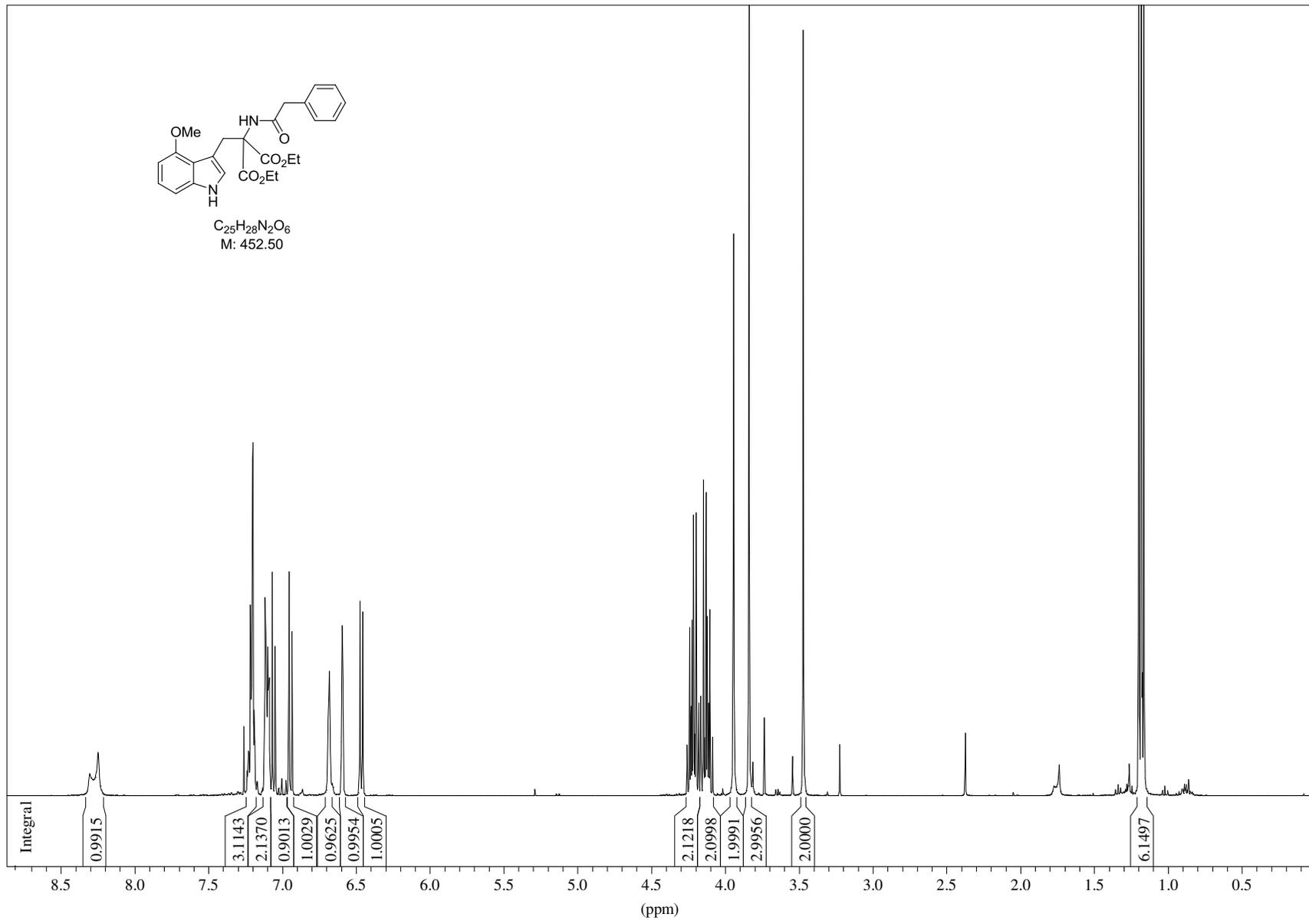


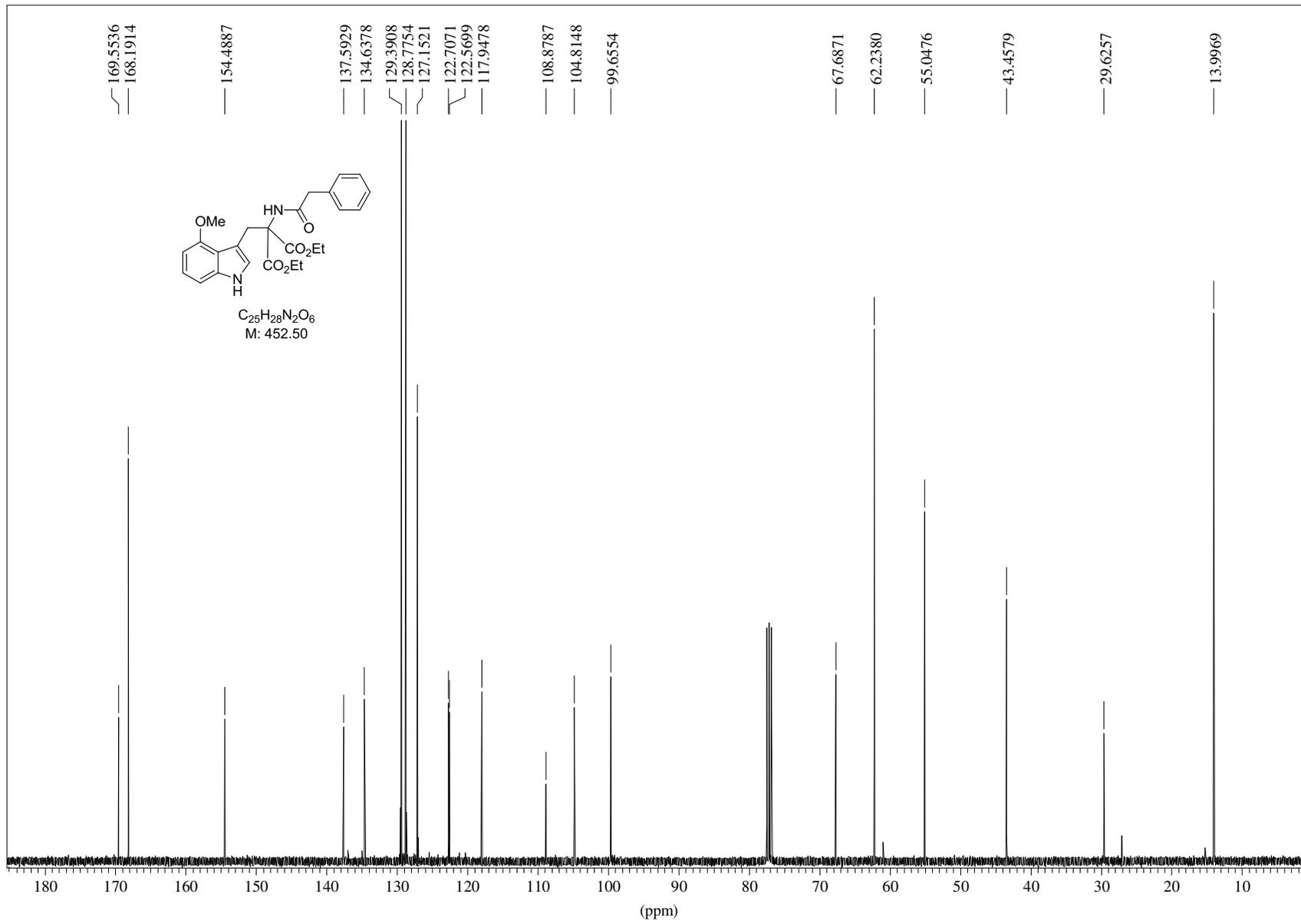


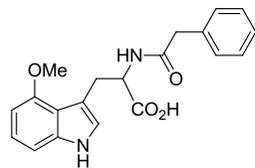




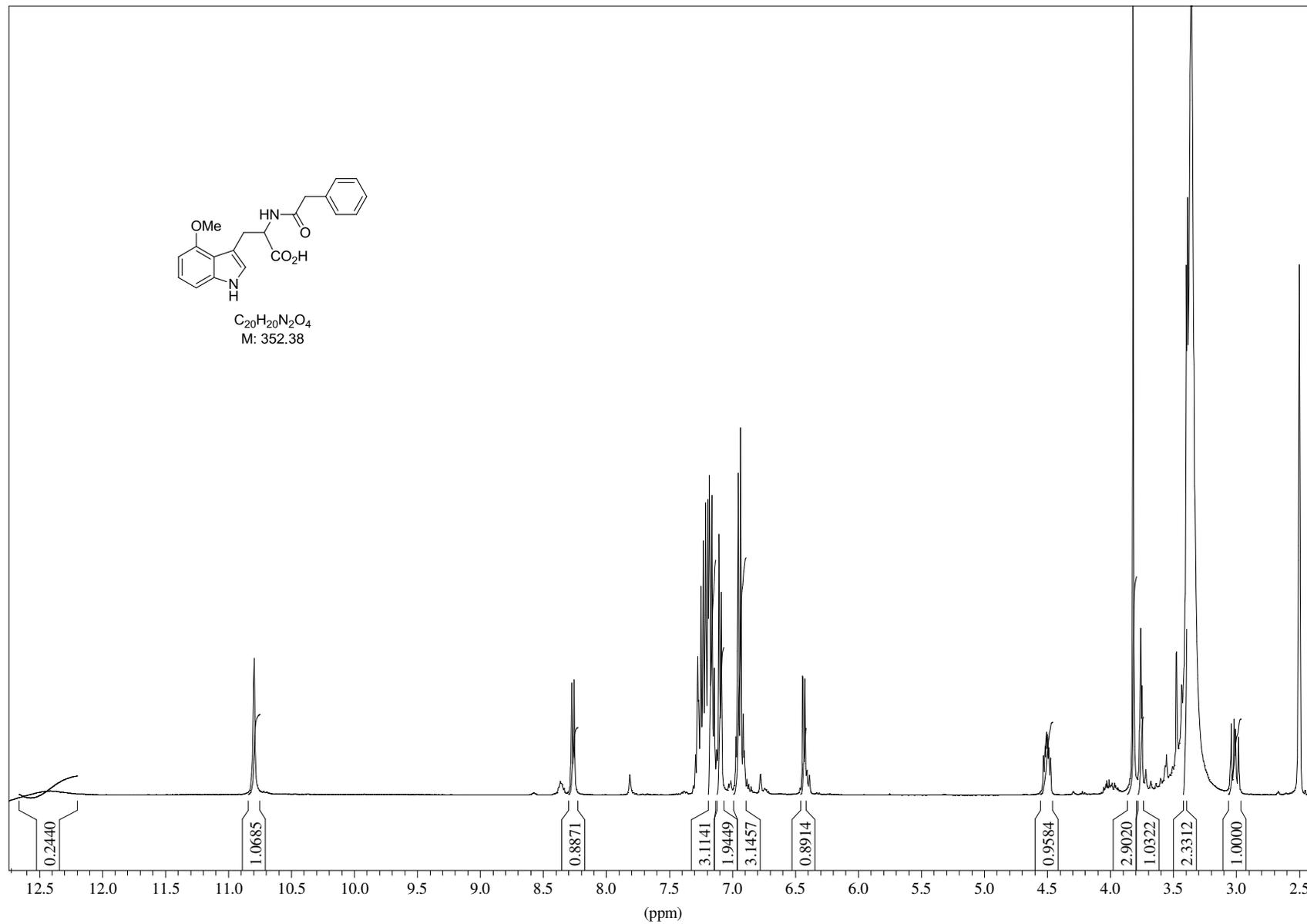
C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>  
M: 452.50

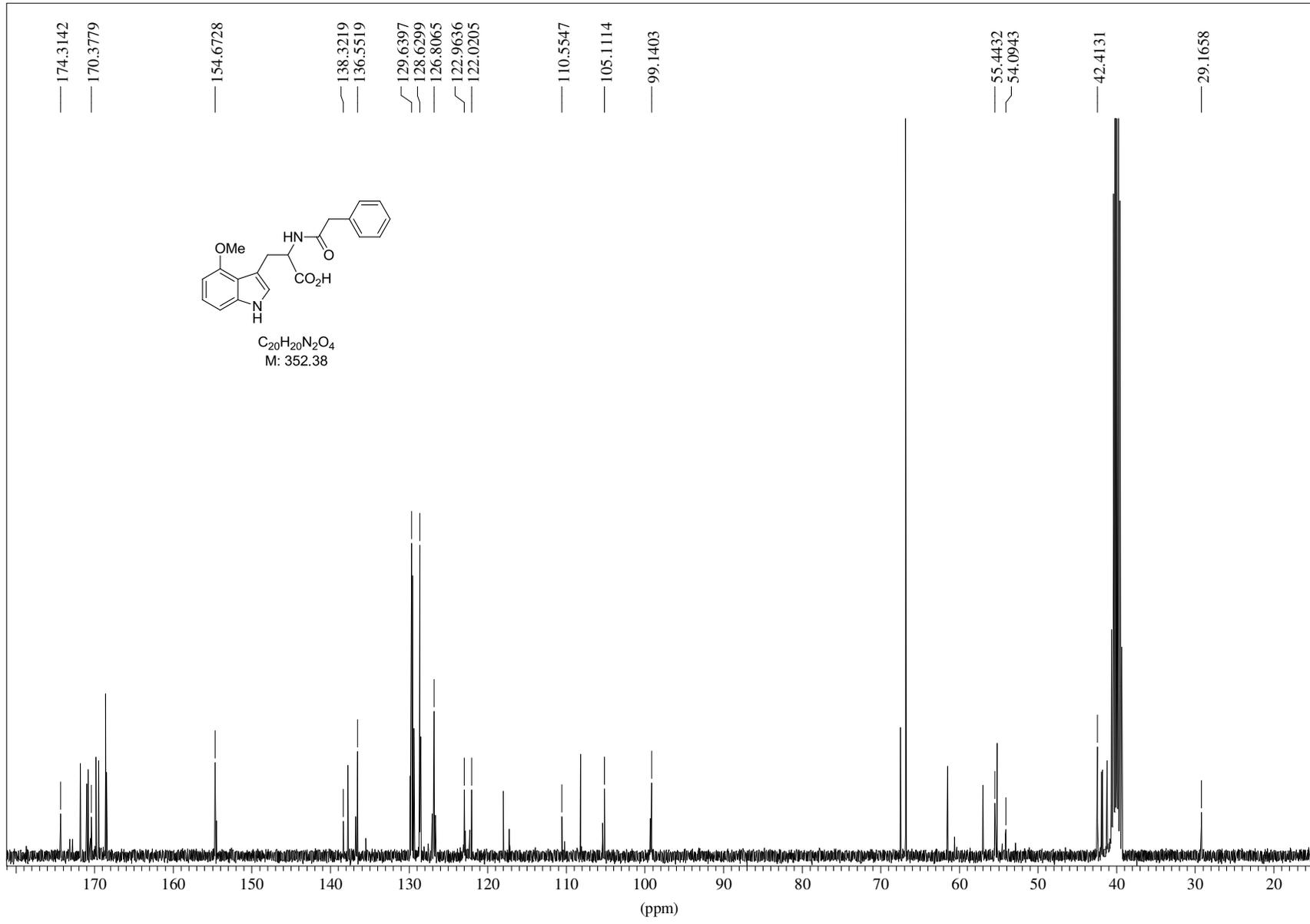


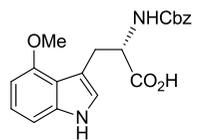




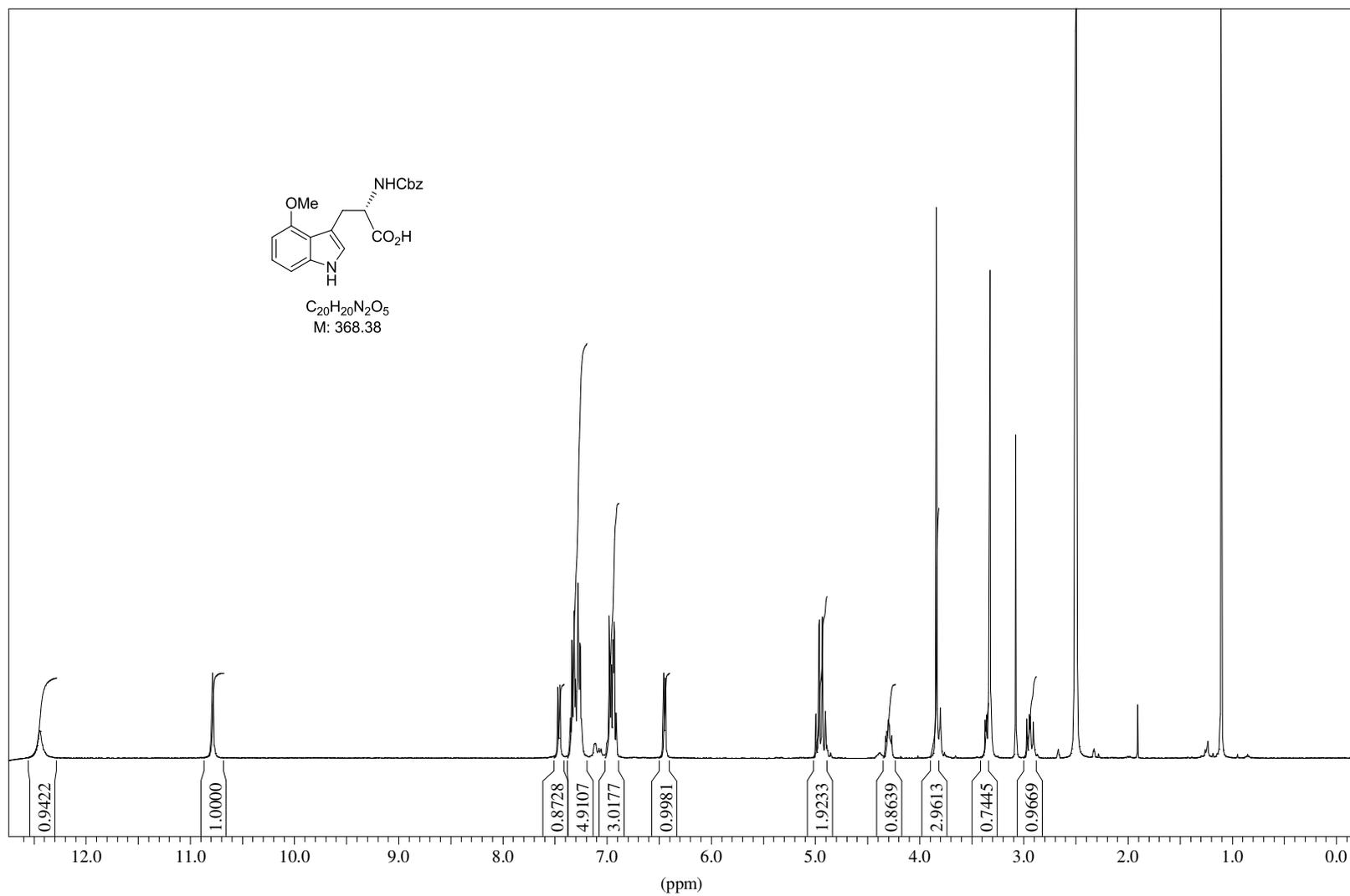
$C_{20}H_{20}N_2O_4$   
M: 352.38

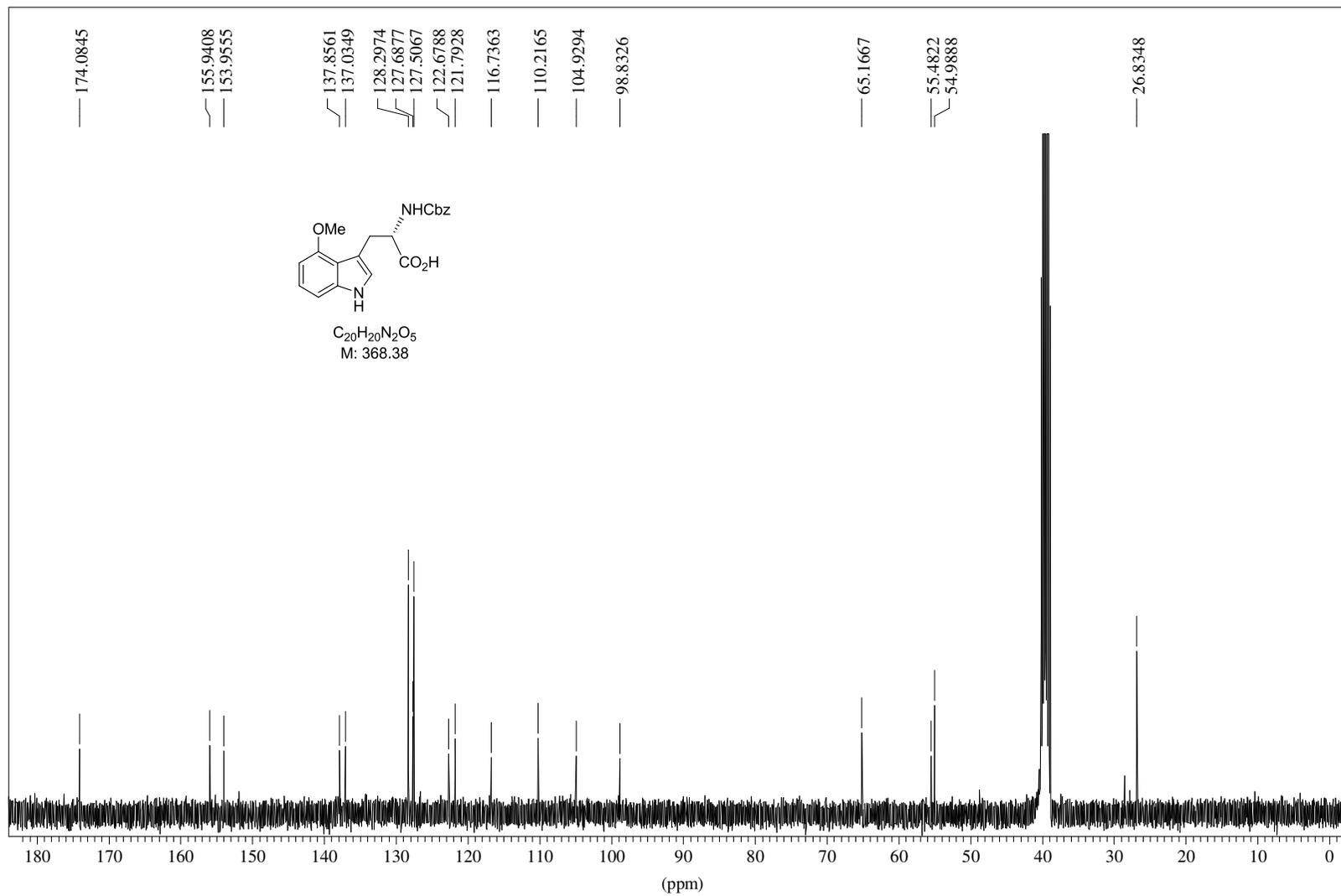


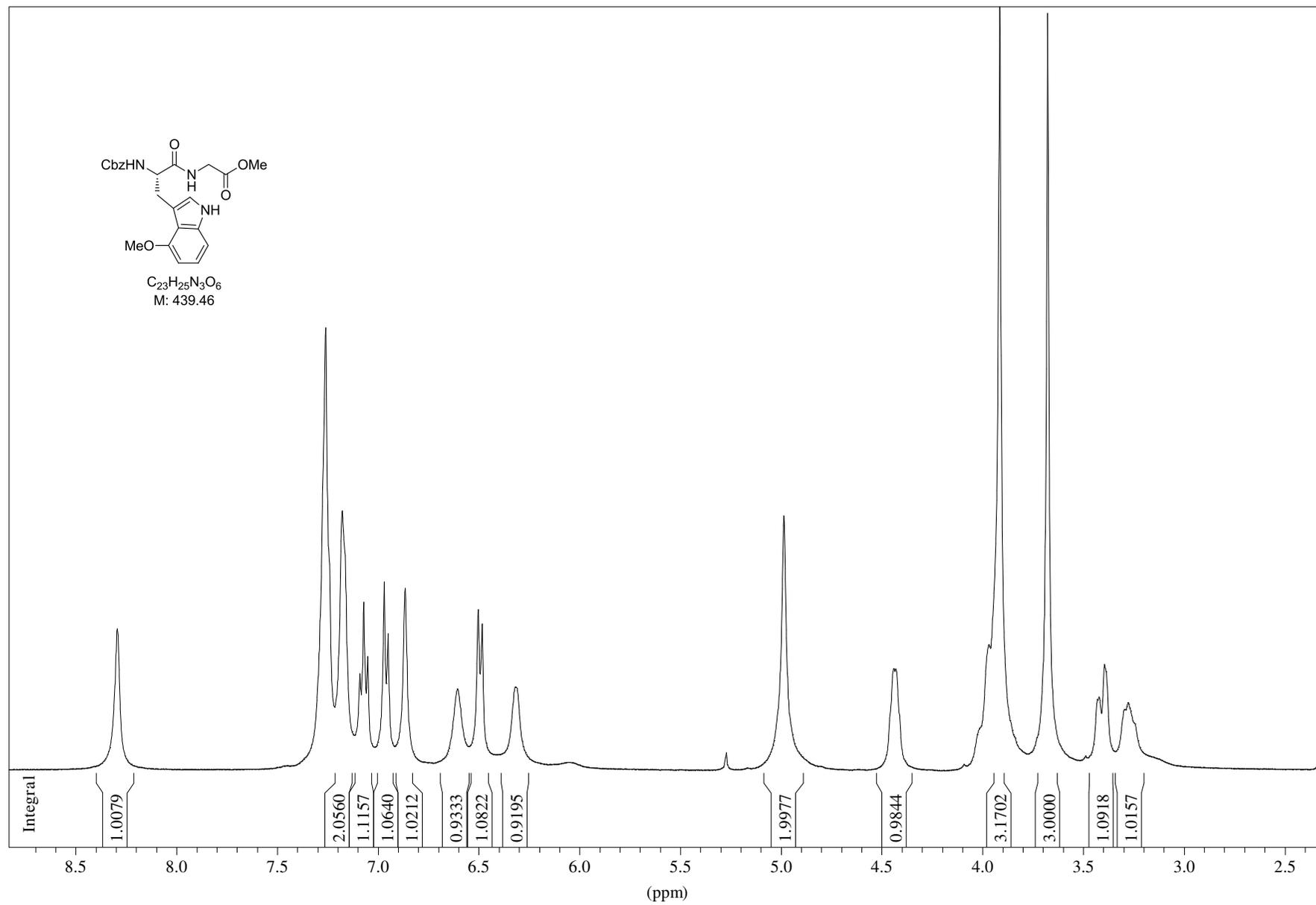


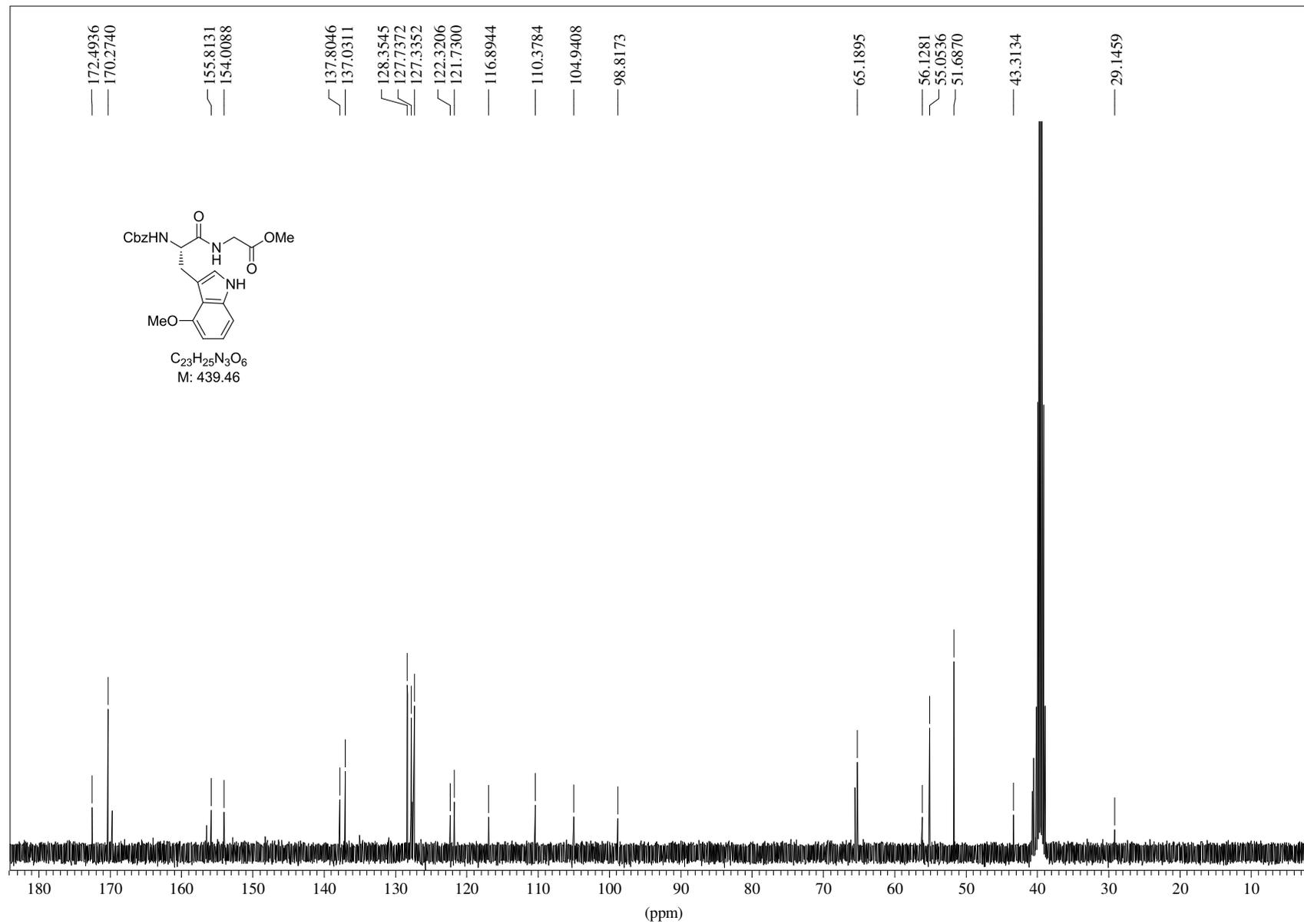


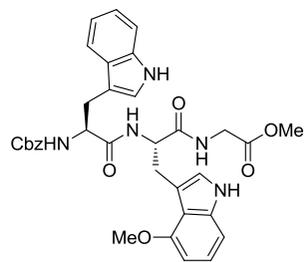
C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>  
M: 368.38



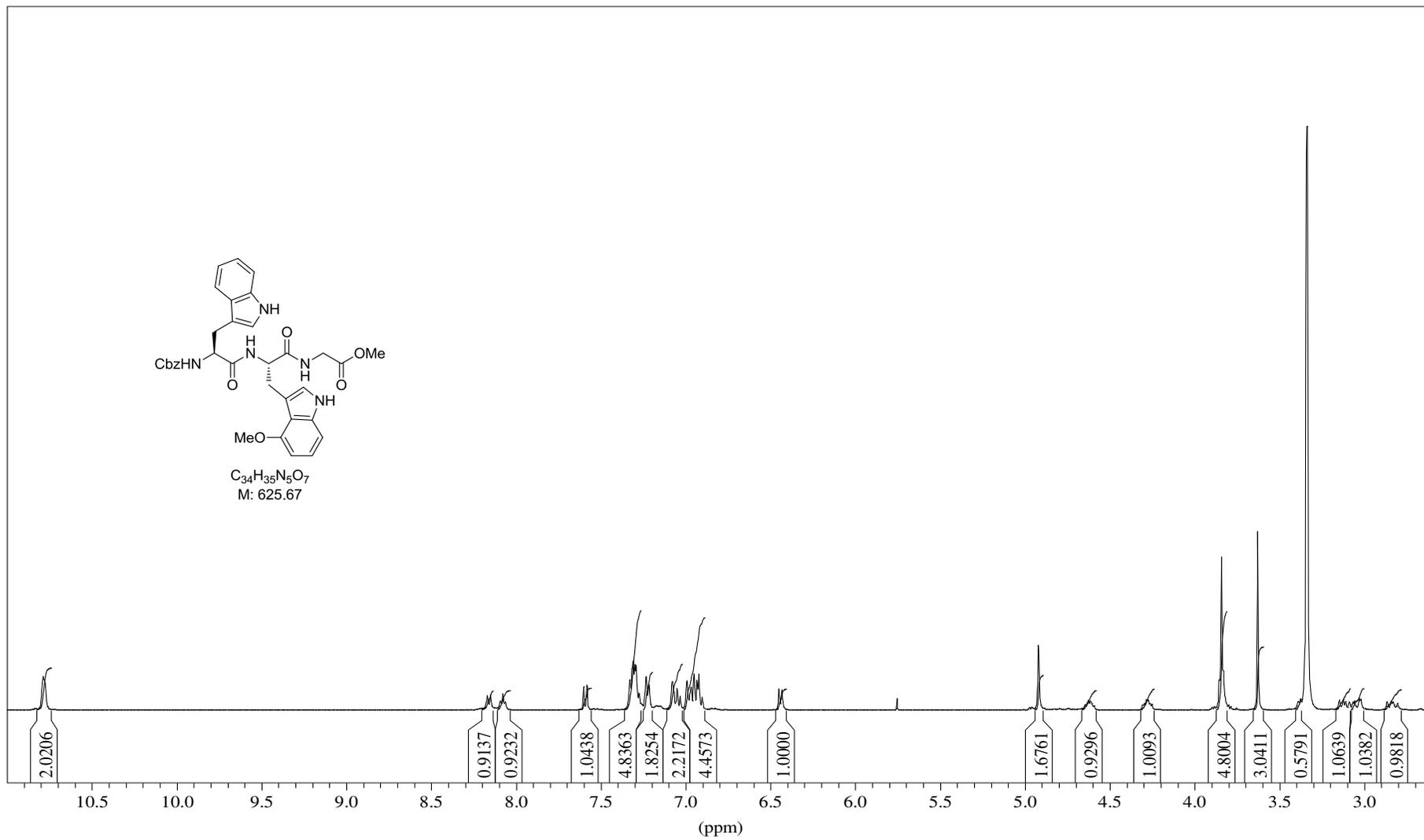


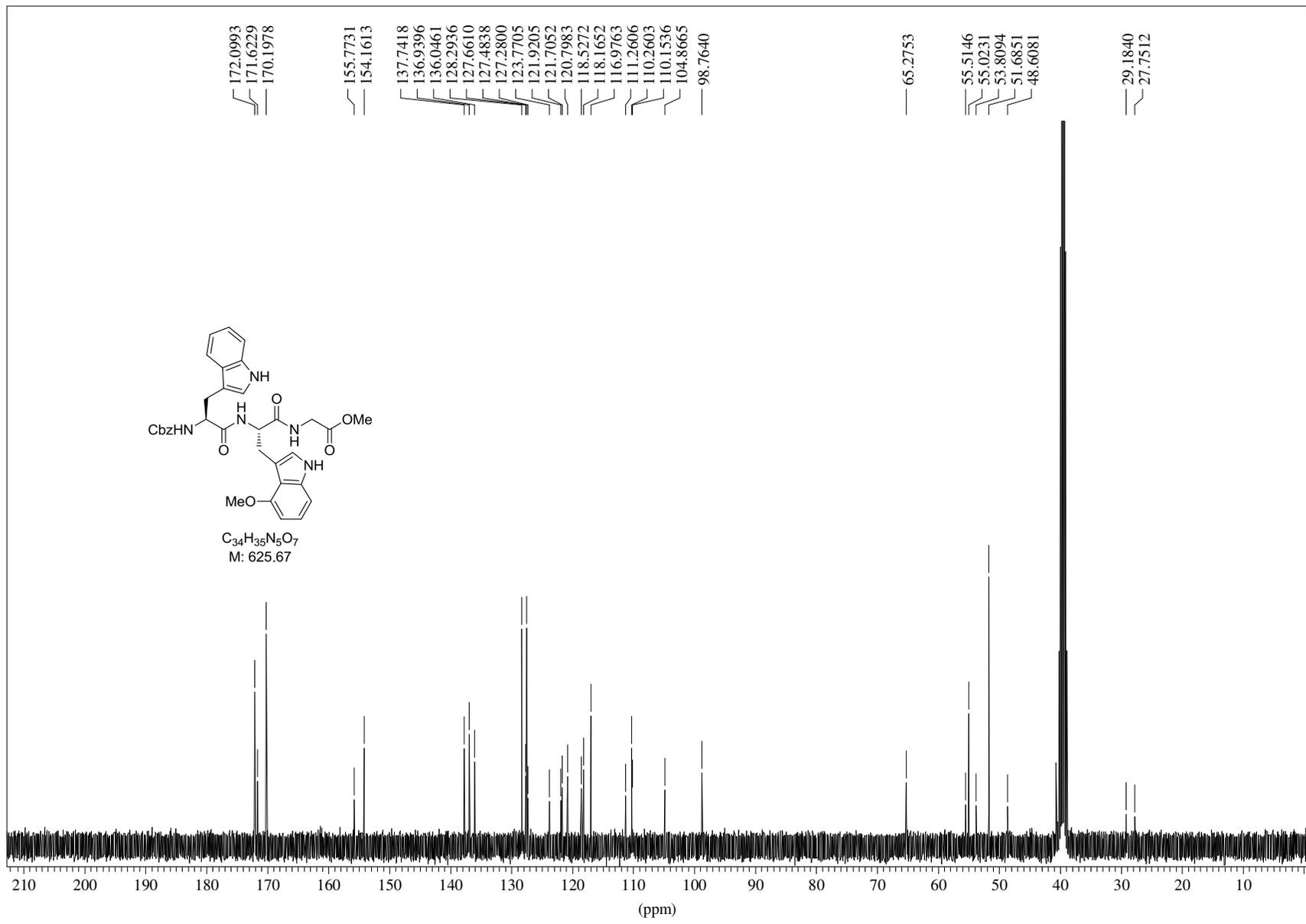


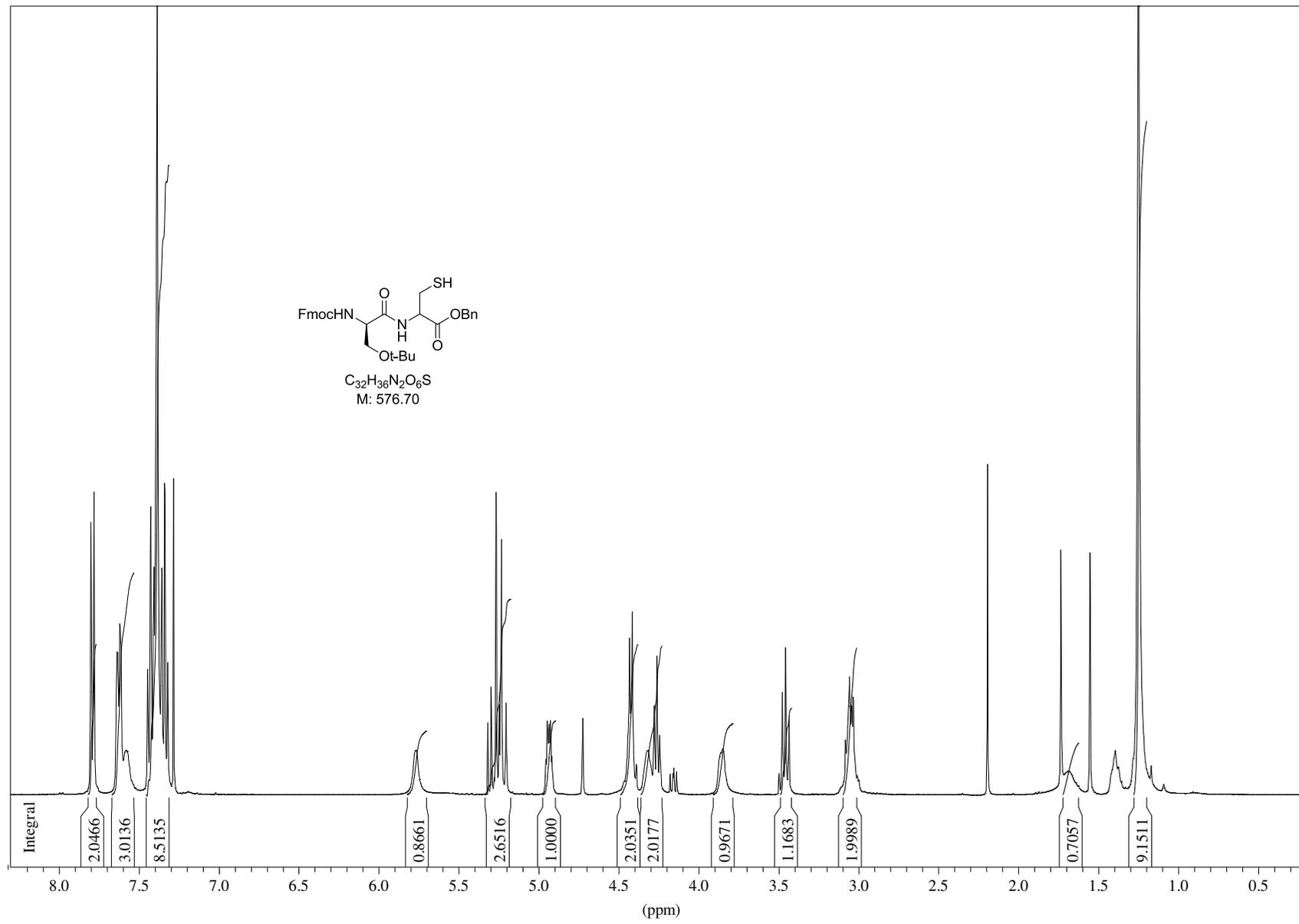
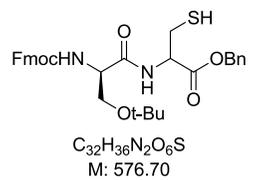


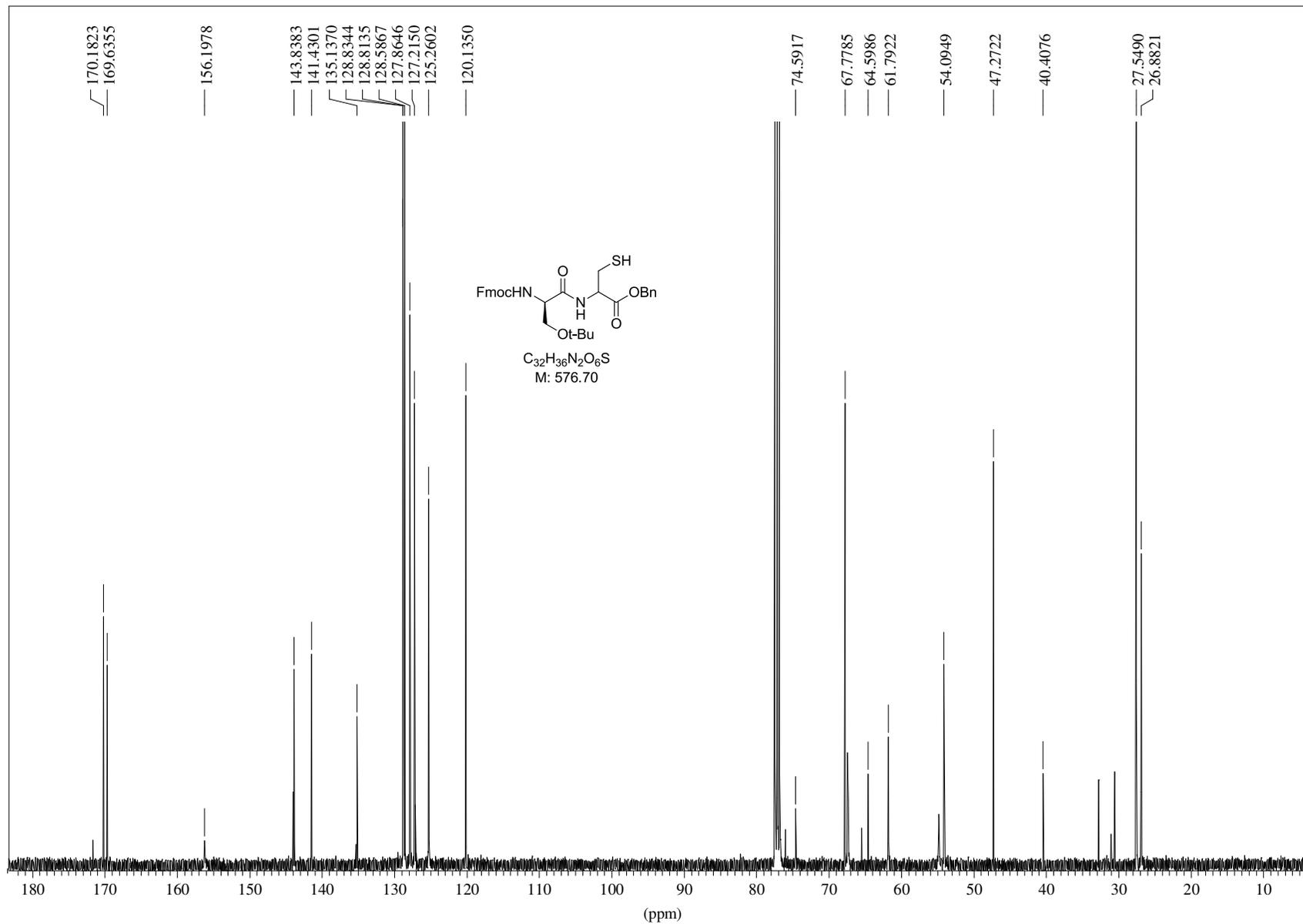


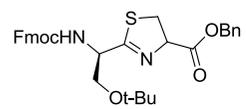
$C_{34}H_{35}N_5O_7$   
M: 625.67



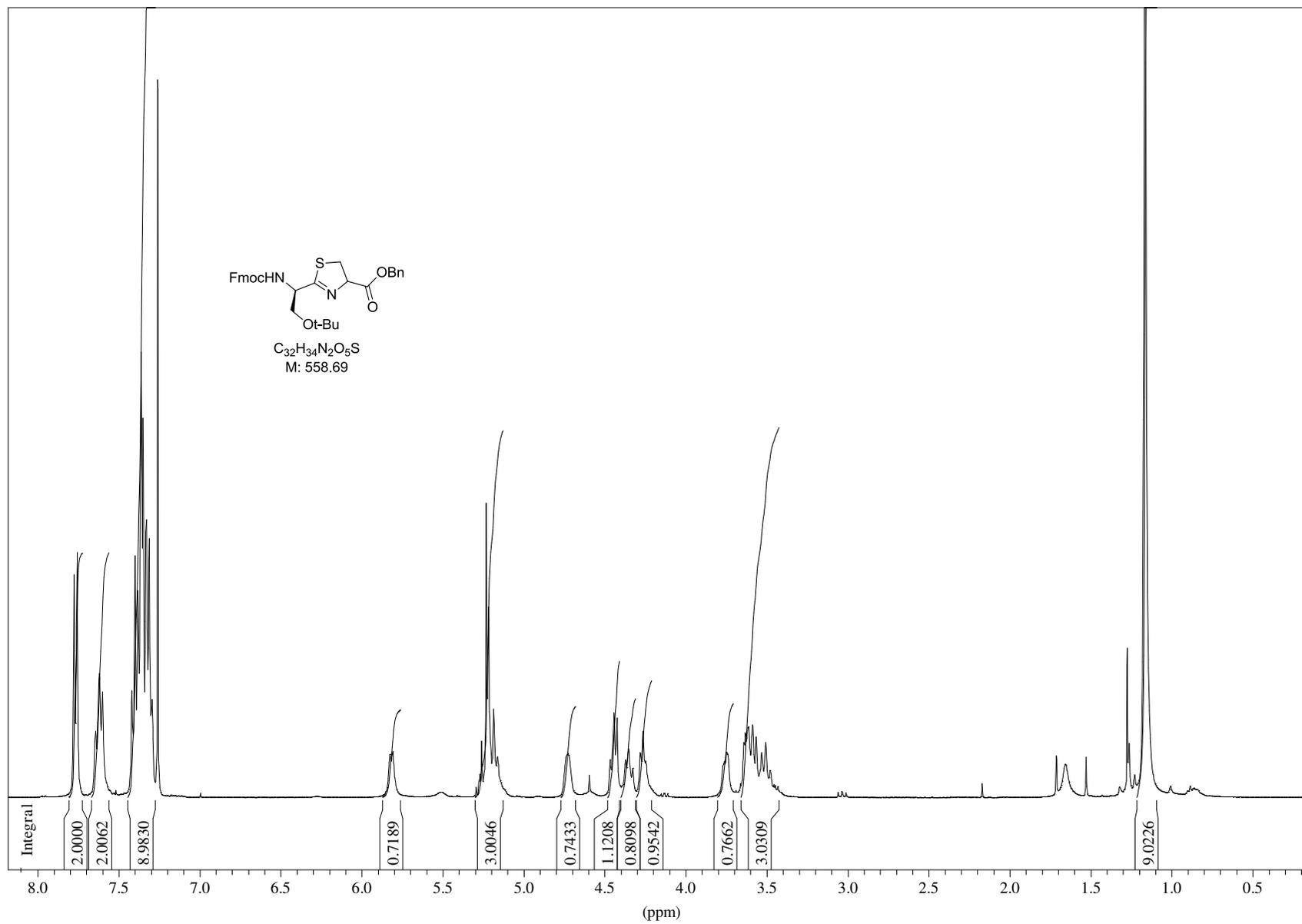


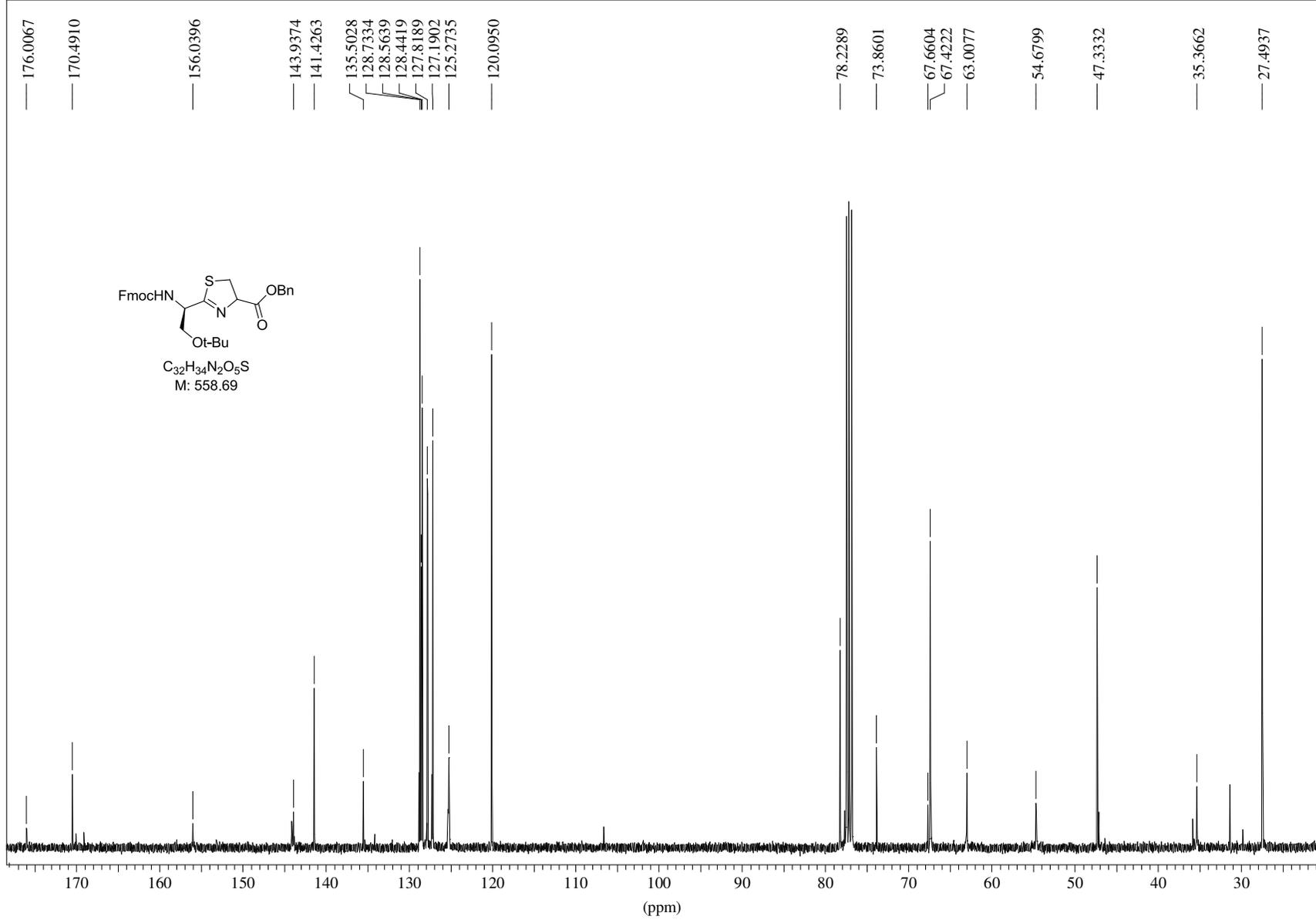


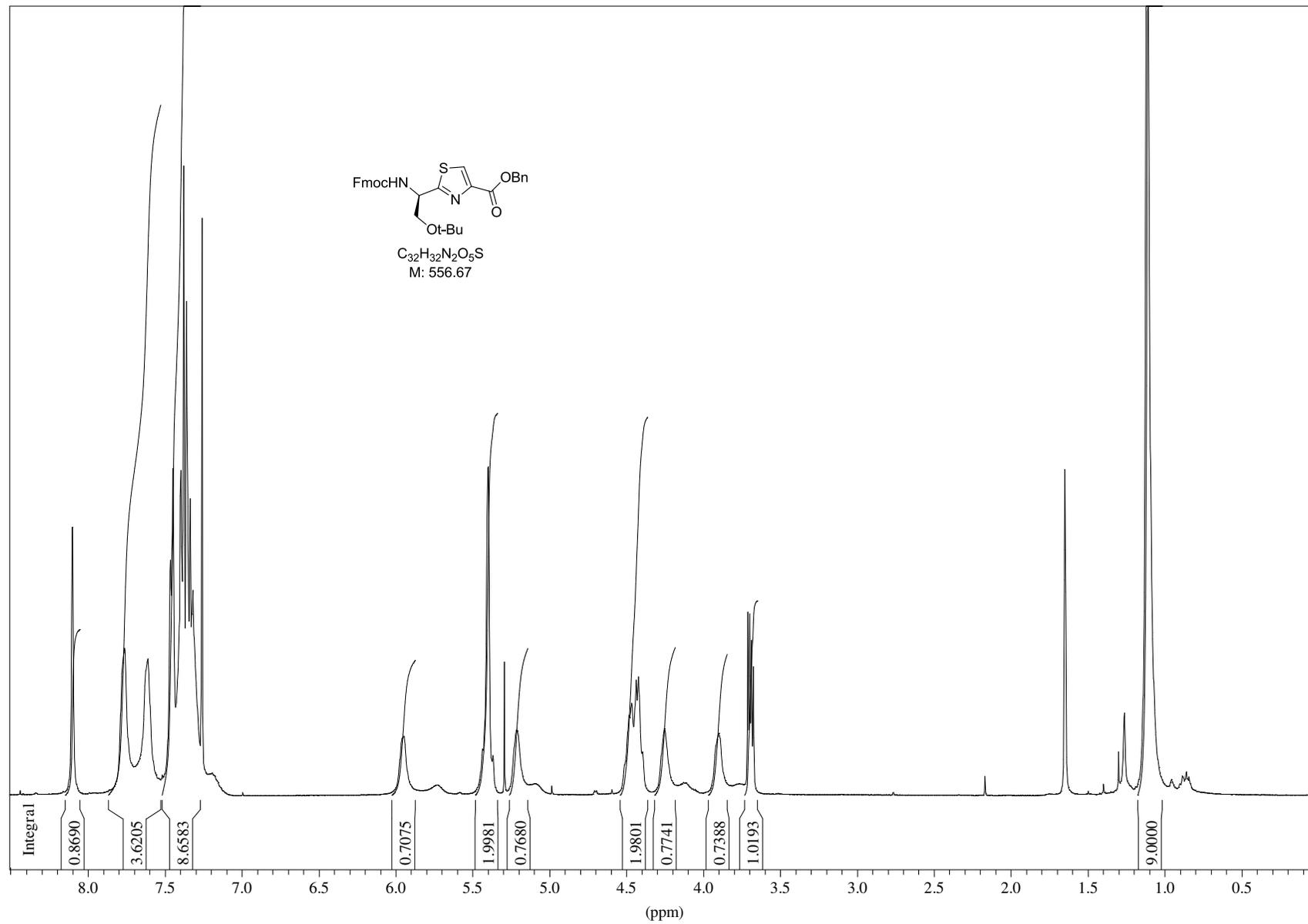
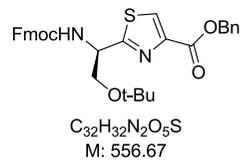


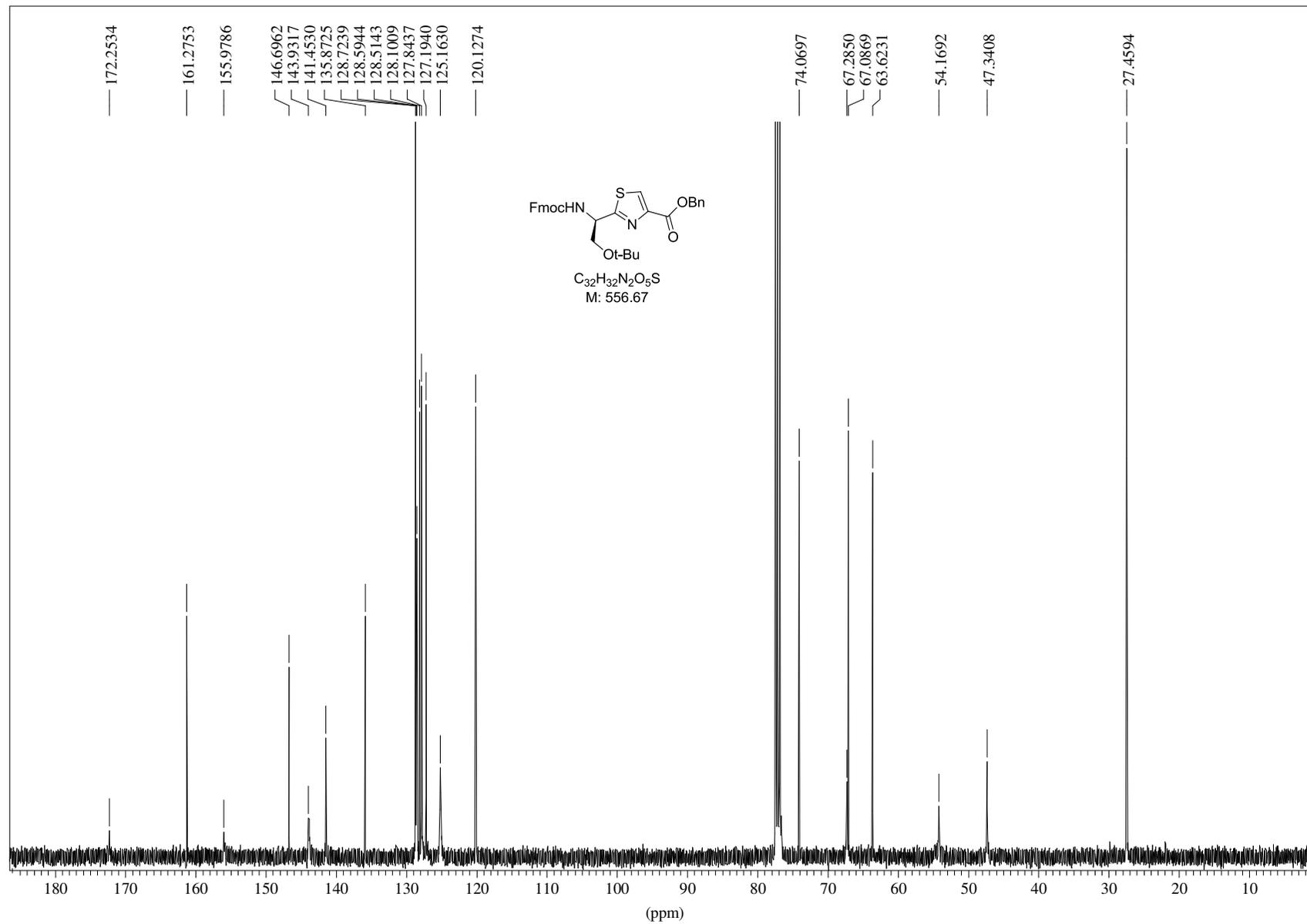


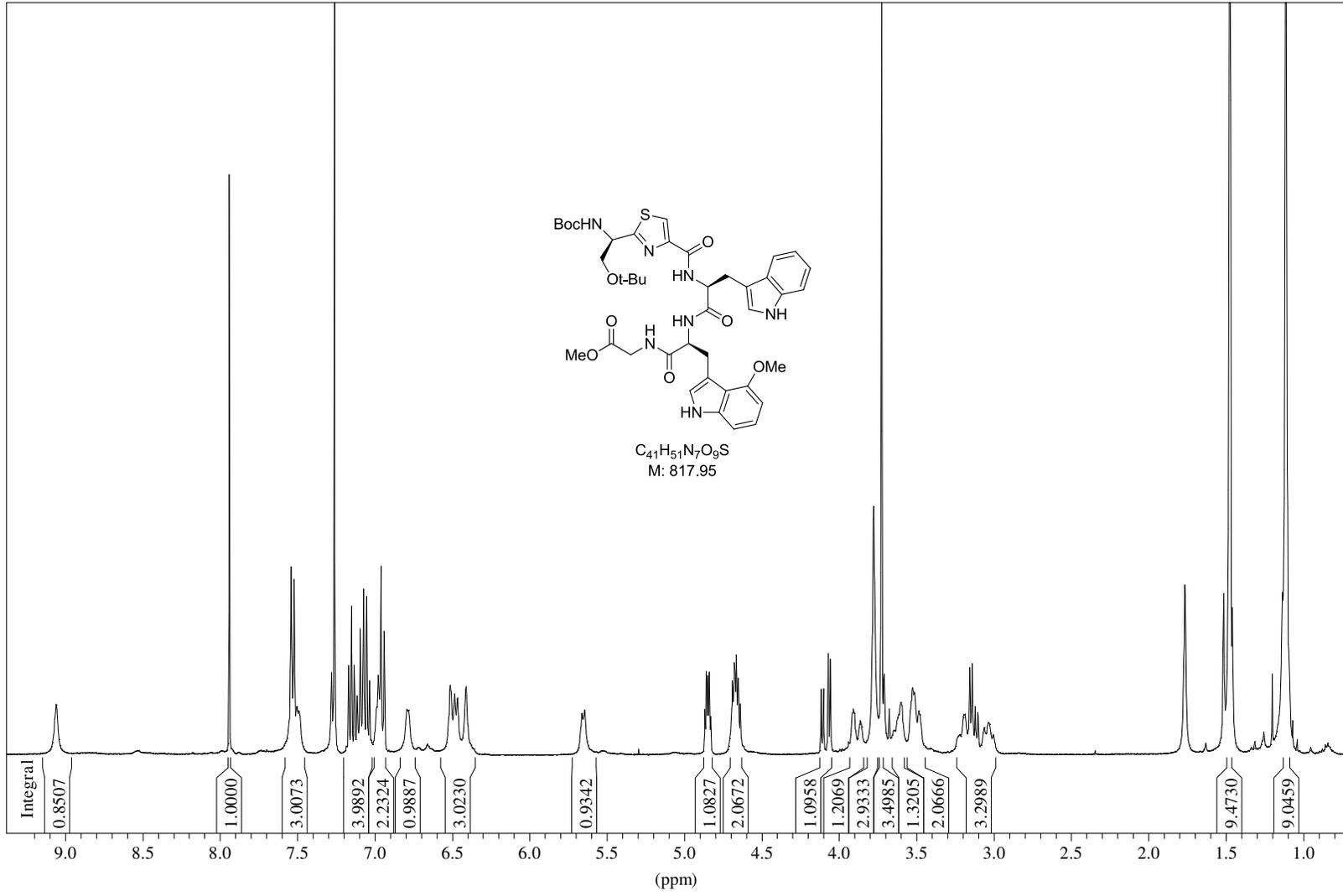
C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S  
M: 558.69

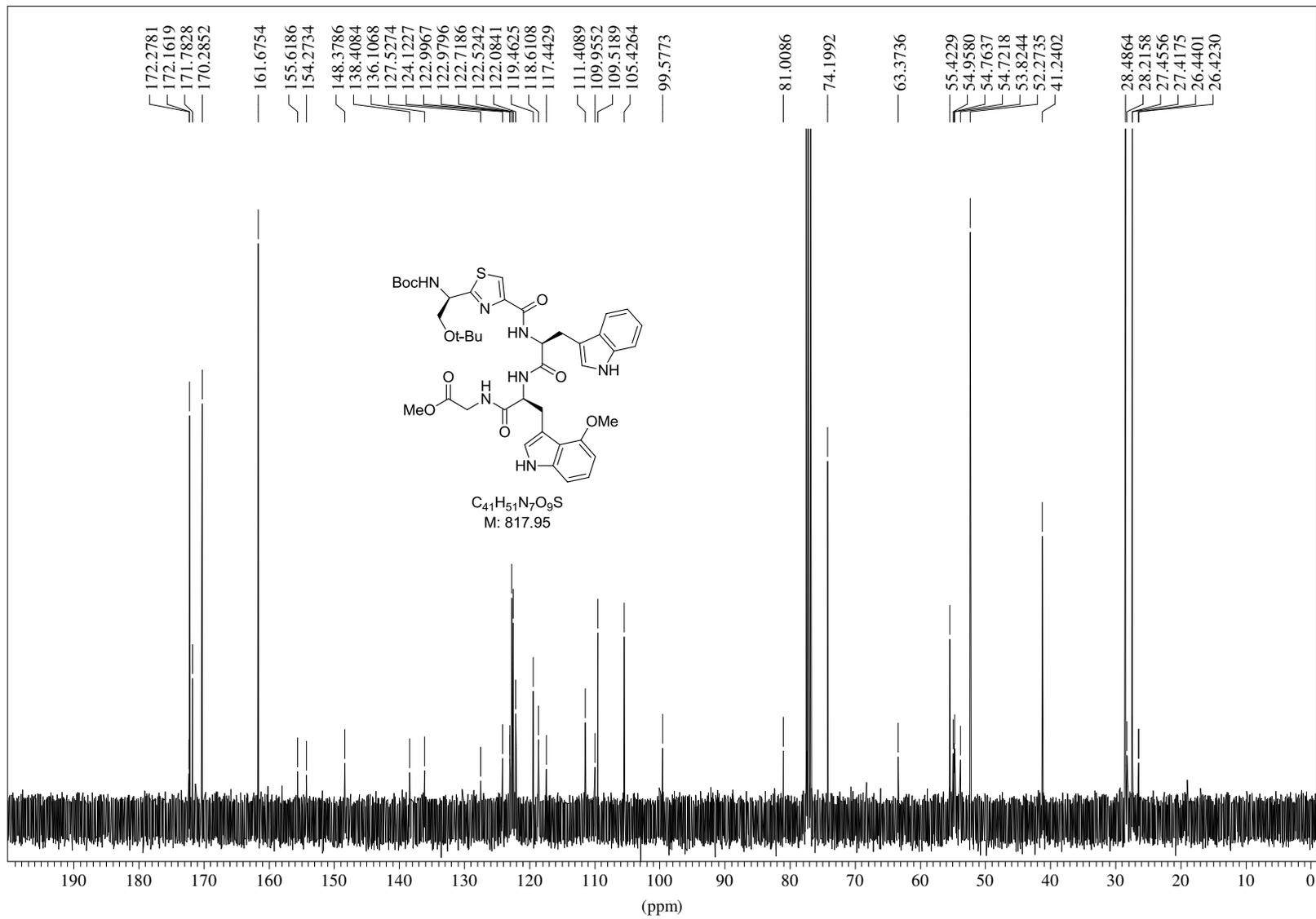


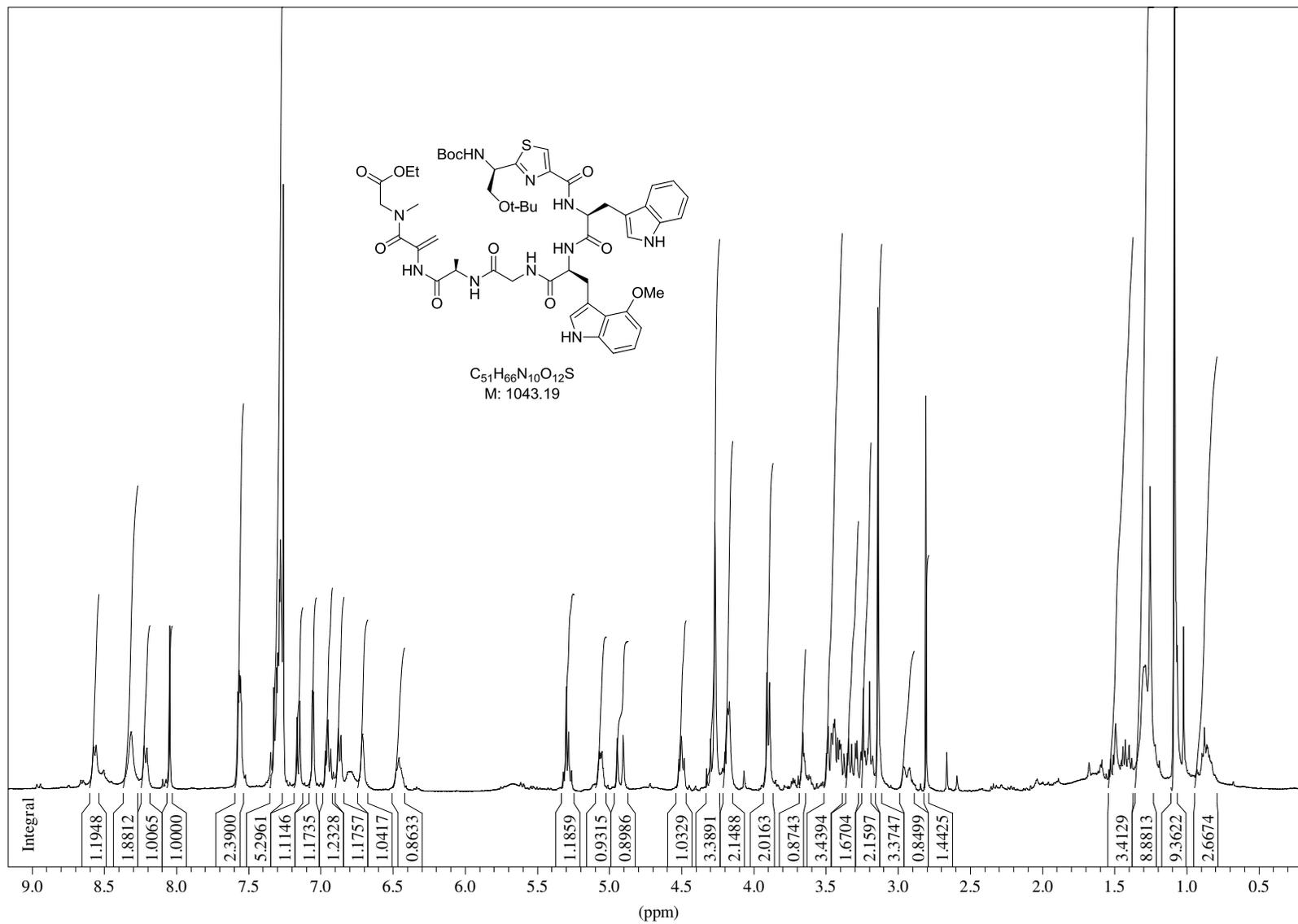


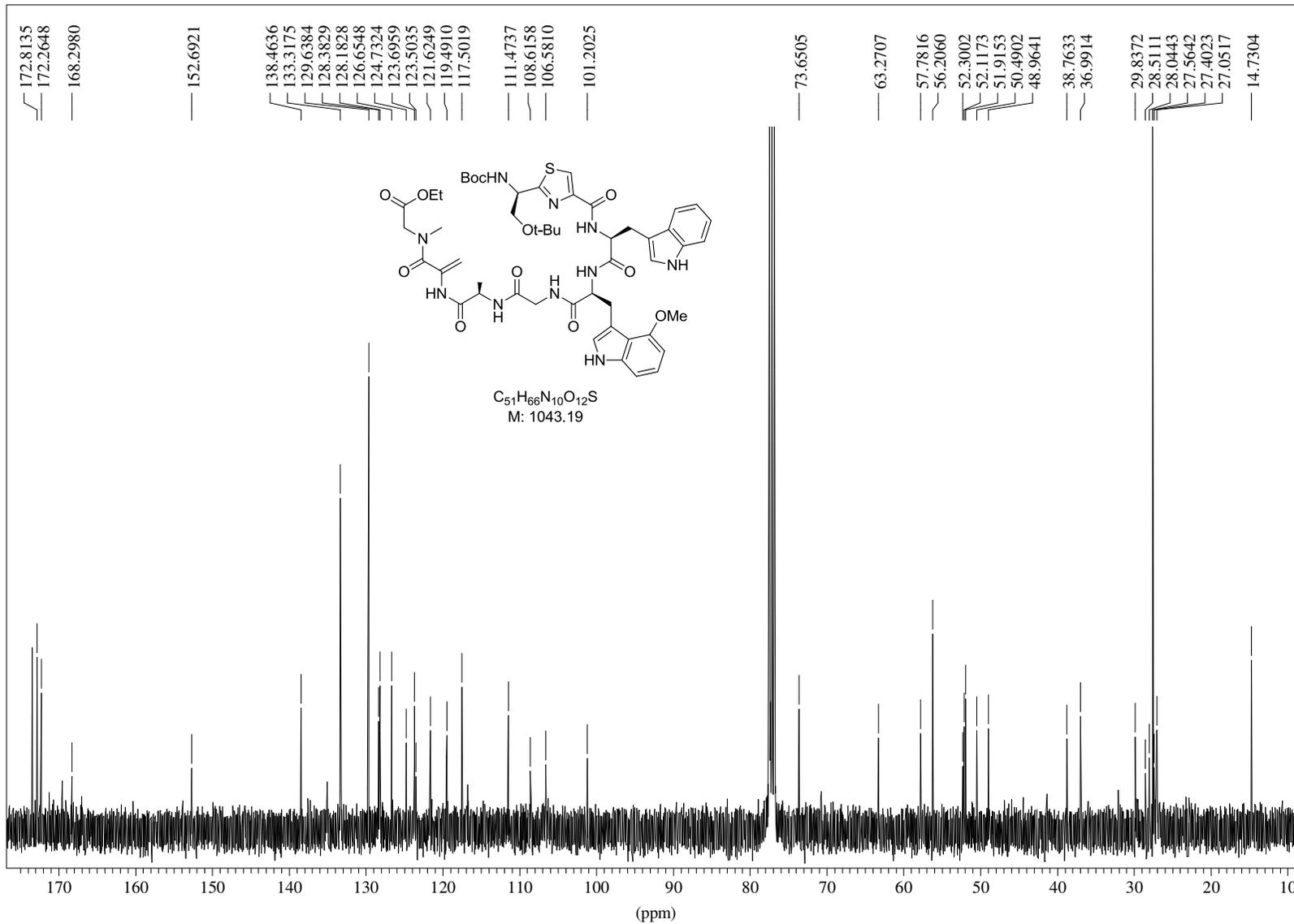


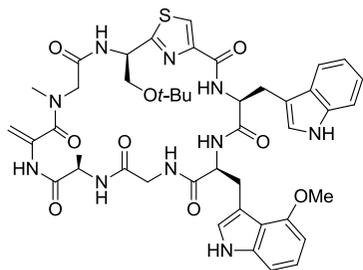




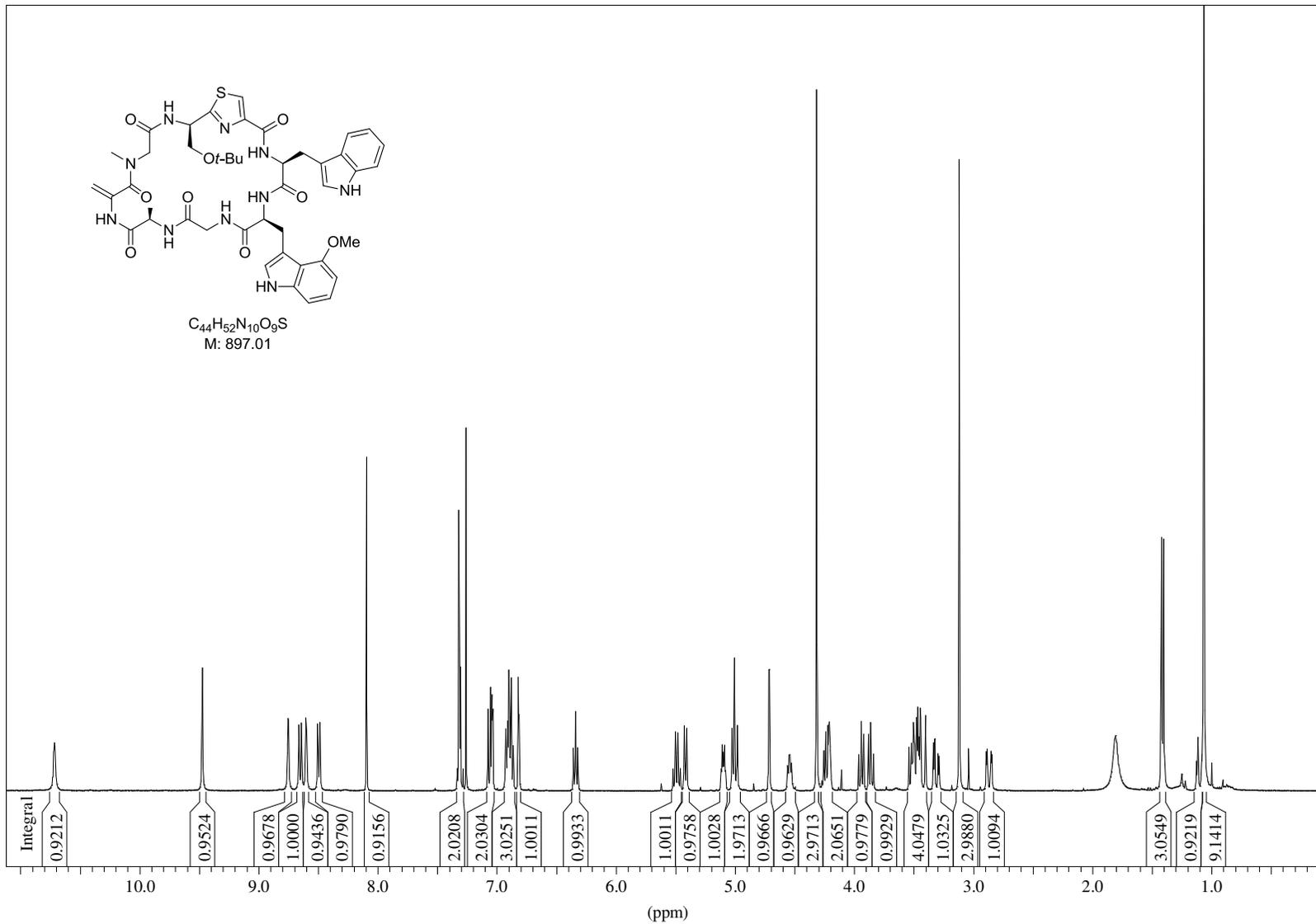


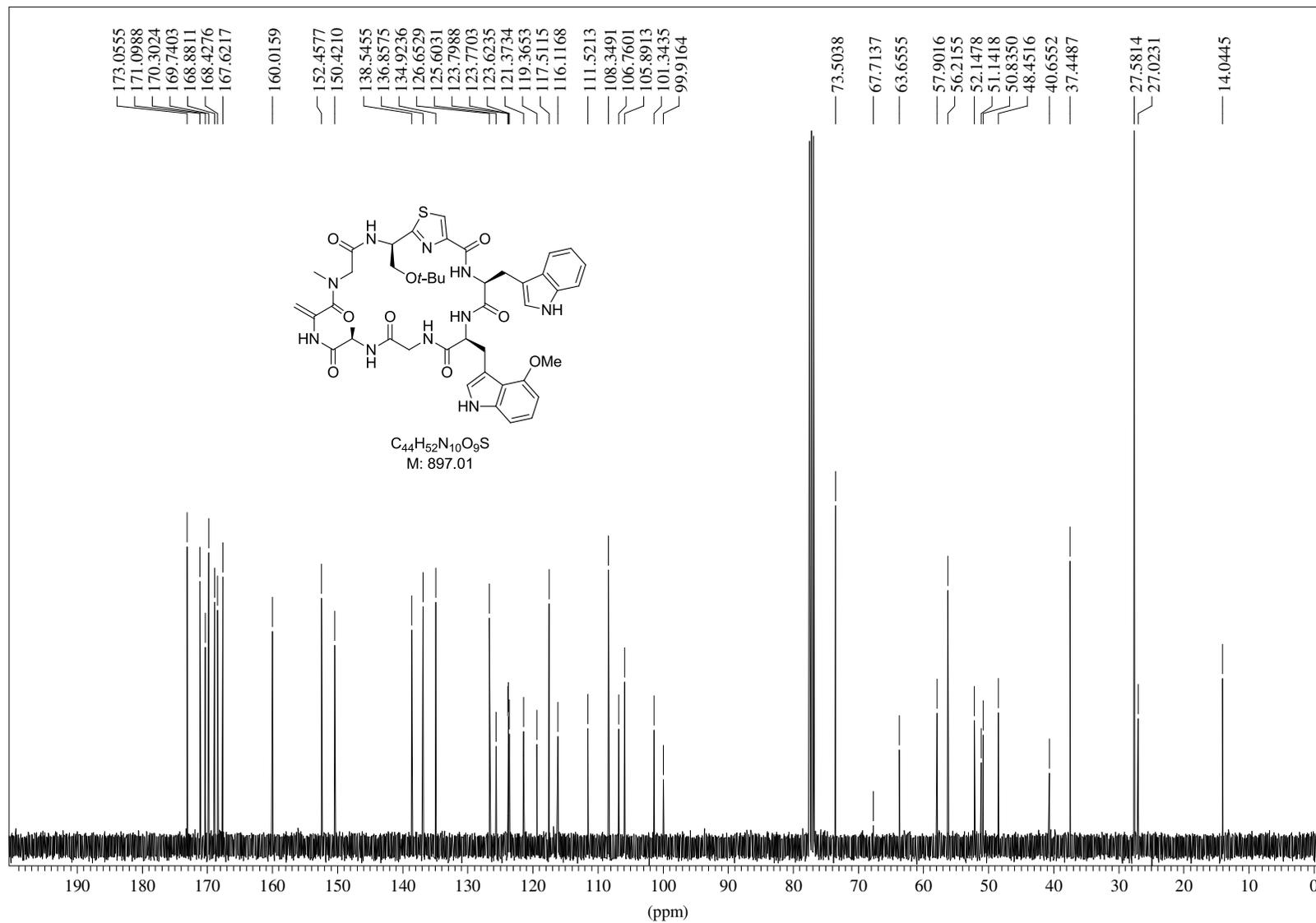


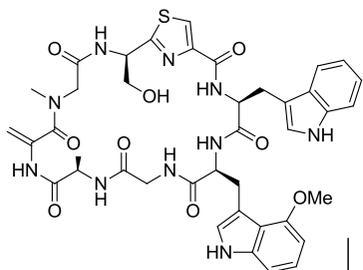




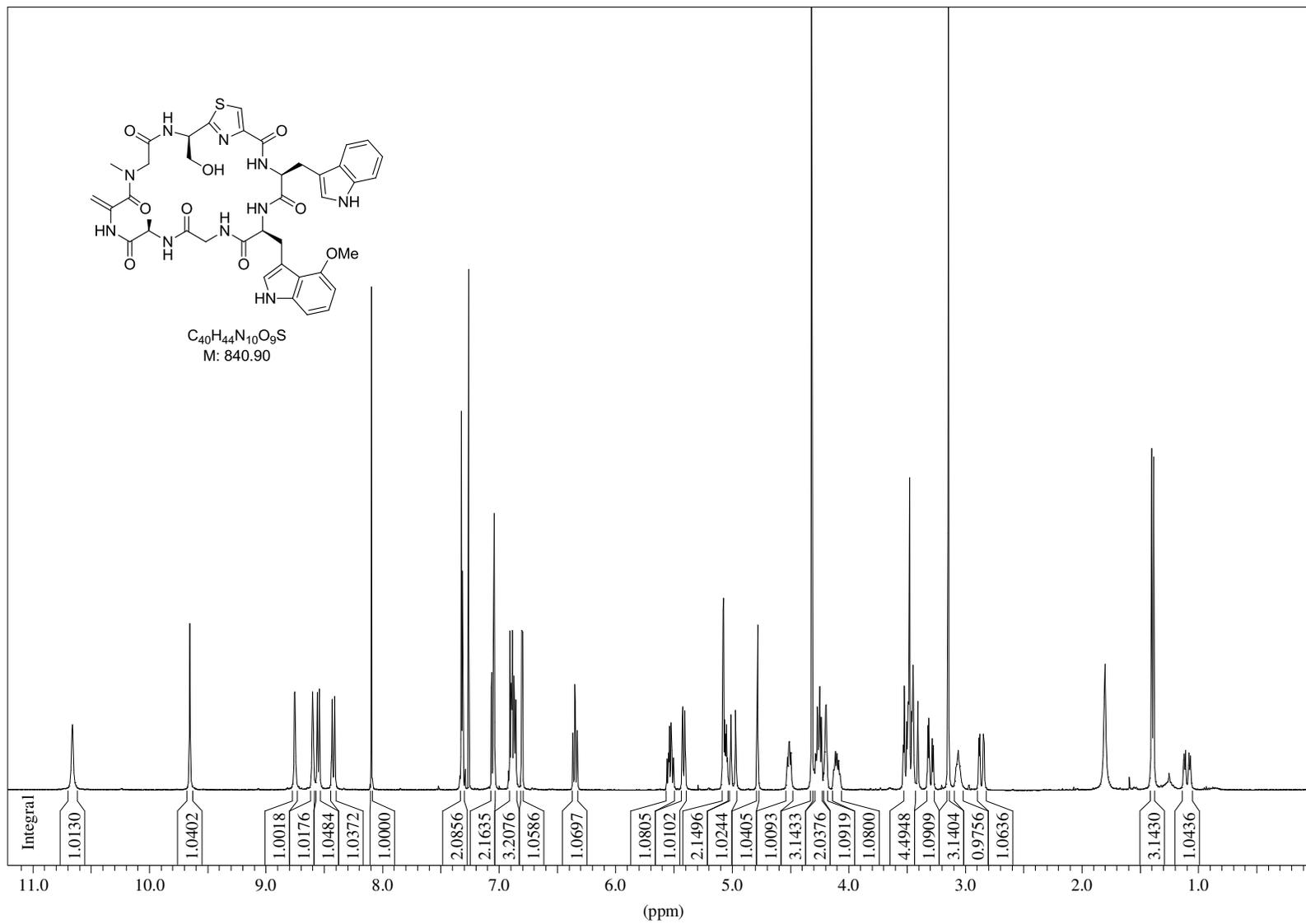
$C_{44}H_{52}N_{10}O_9S$   
M: 897.01

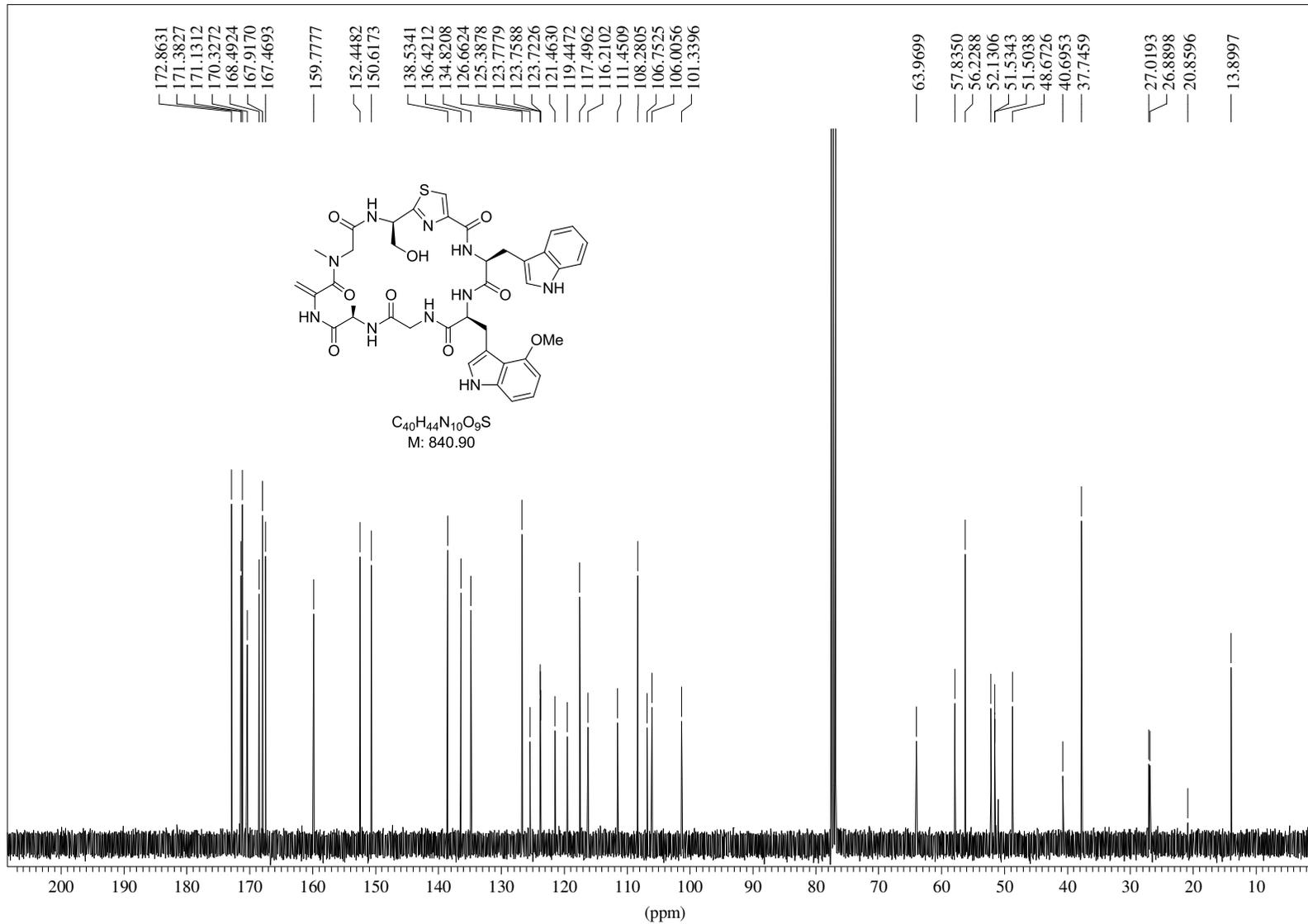


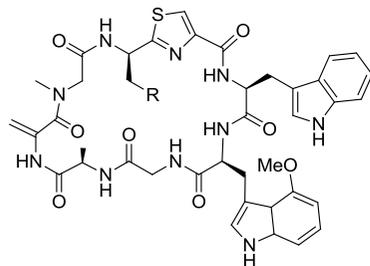




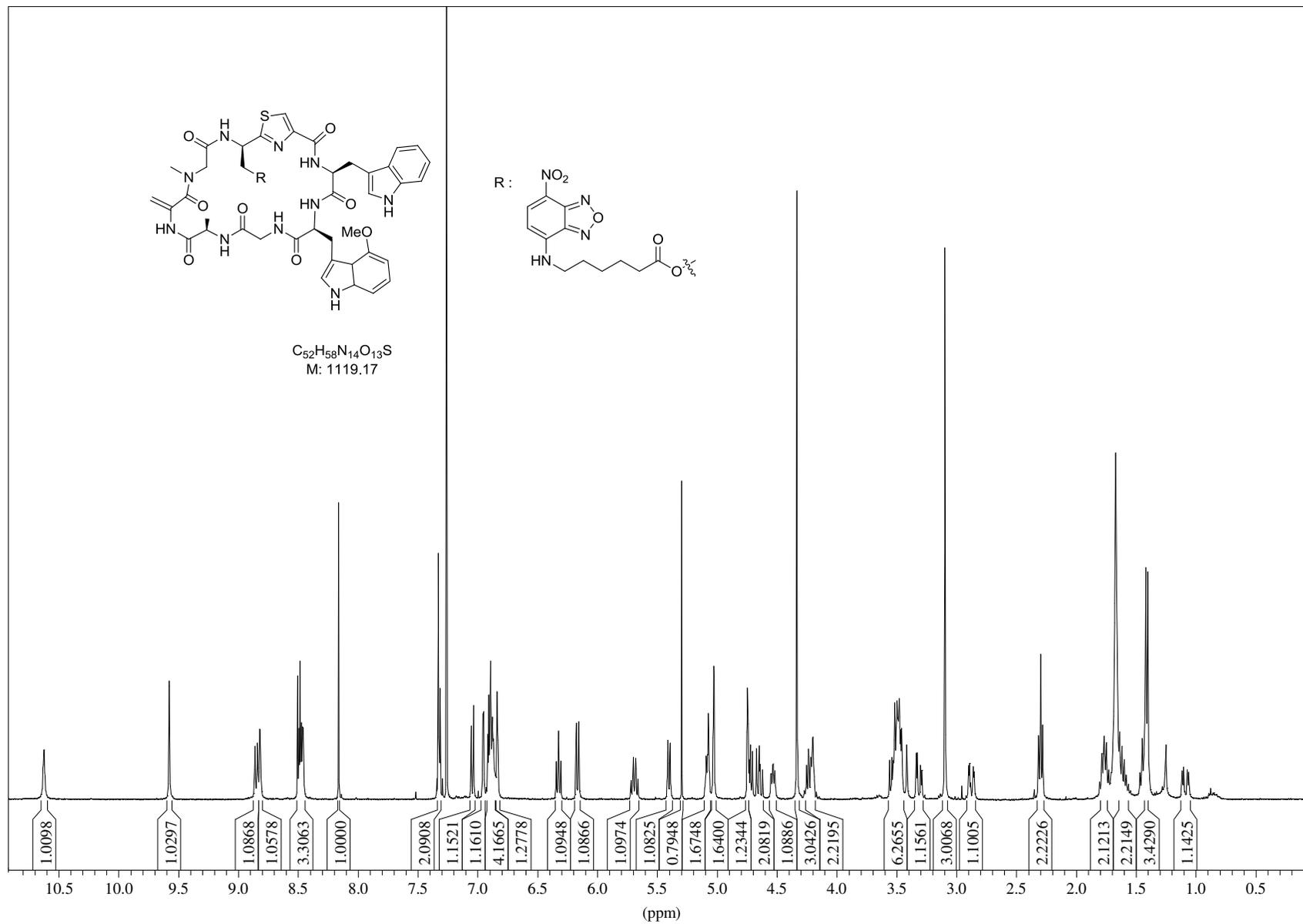
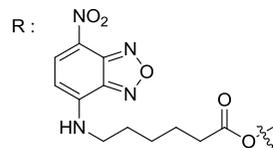
C<sub>40</sub>H<sub>44</sub>N<sub>10</sub>O<sub>9</sub>S  
M: 840.90

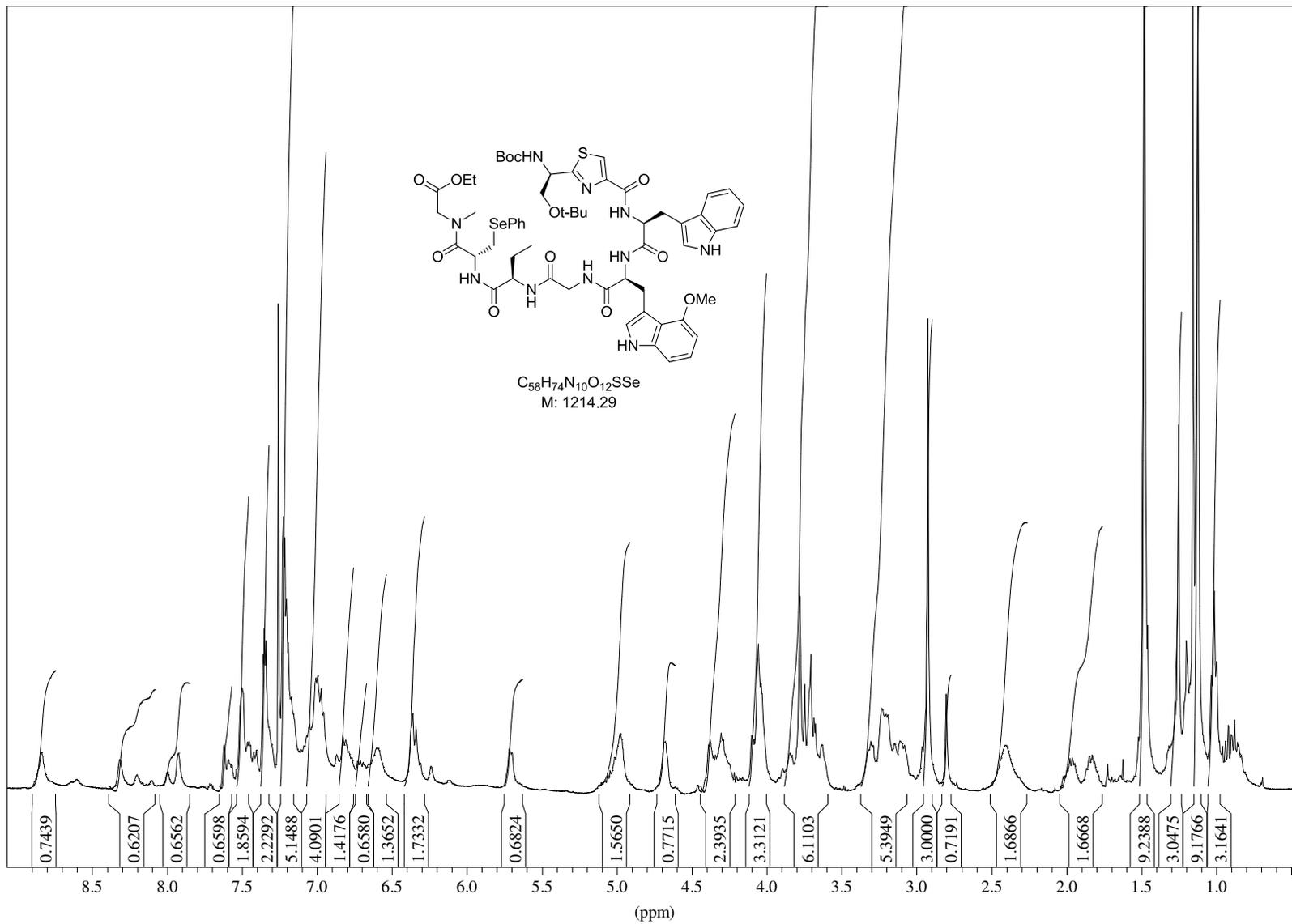


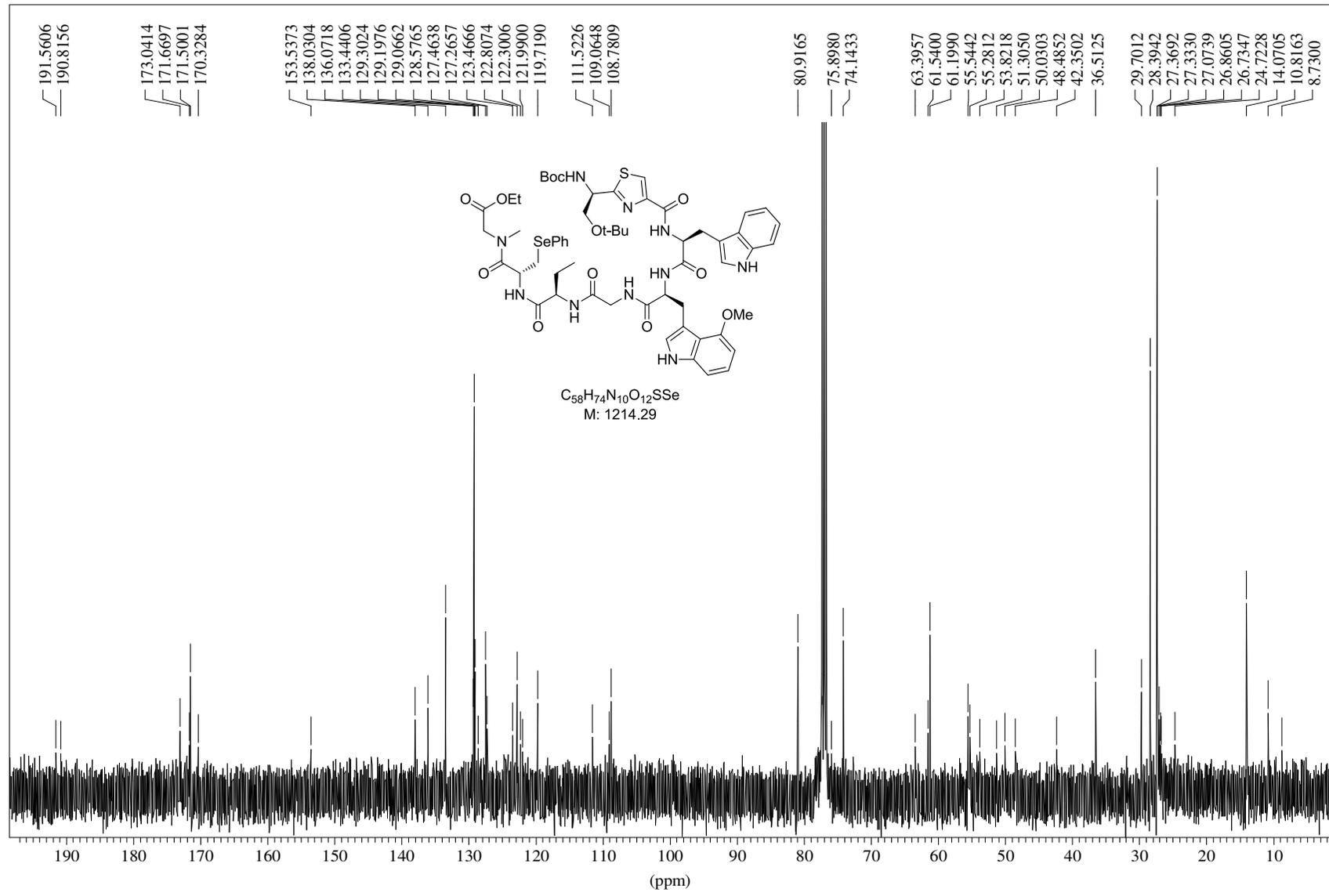


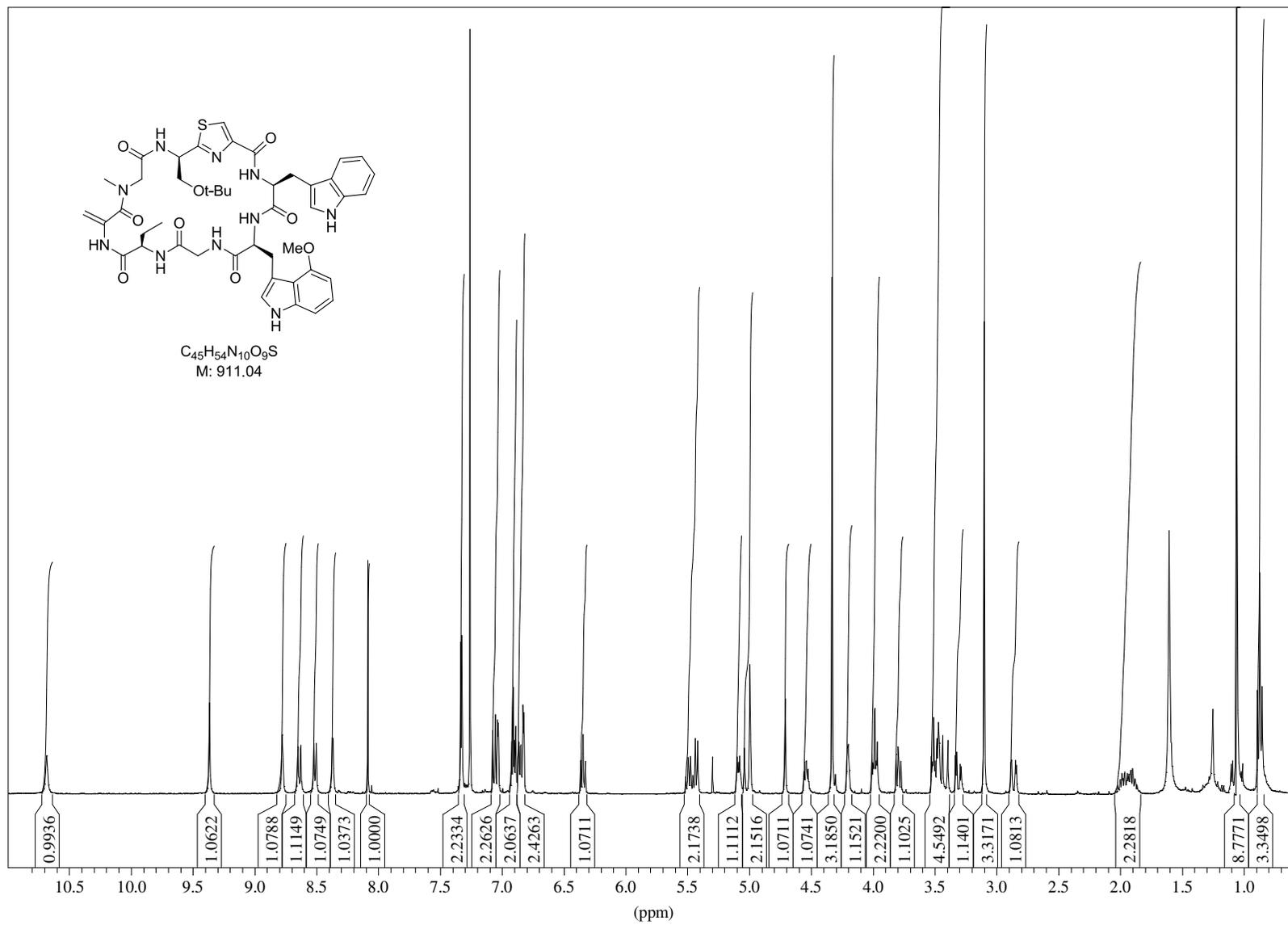


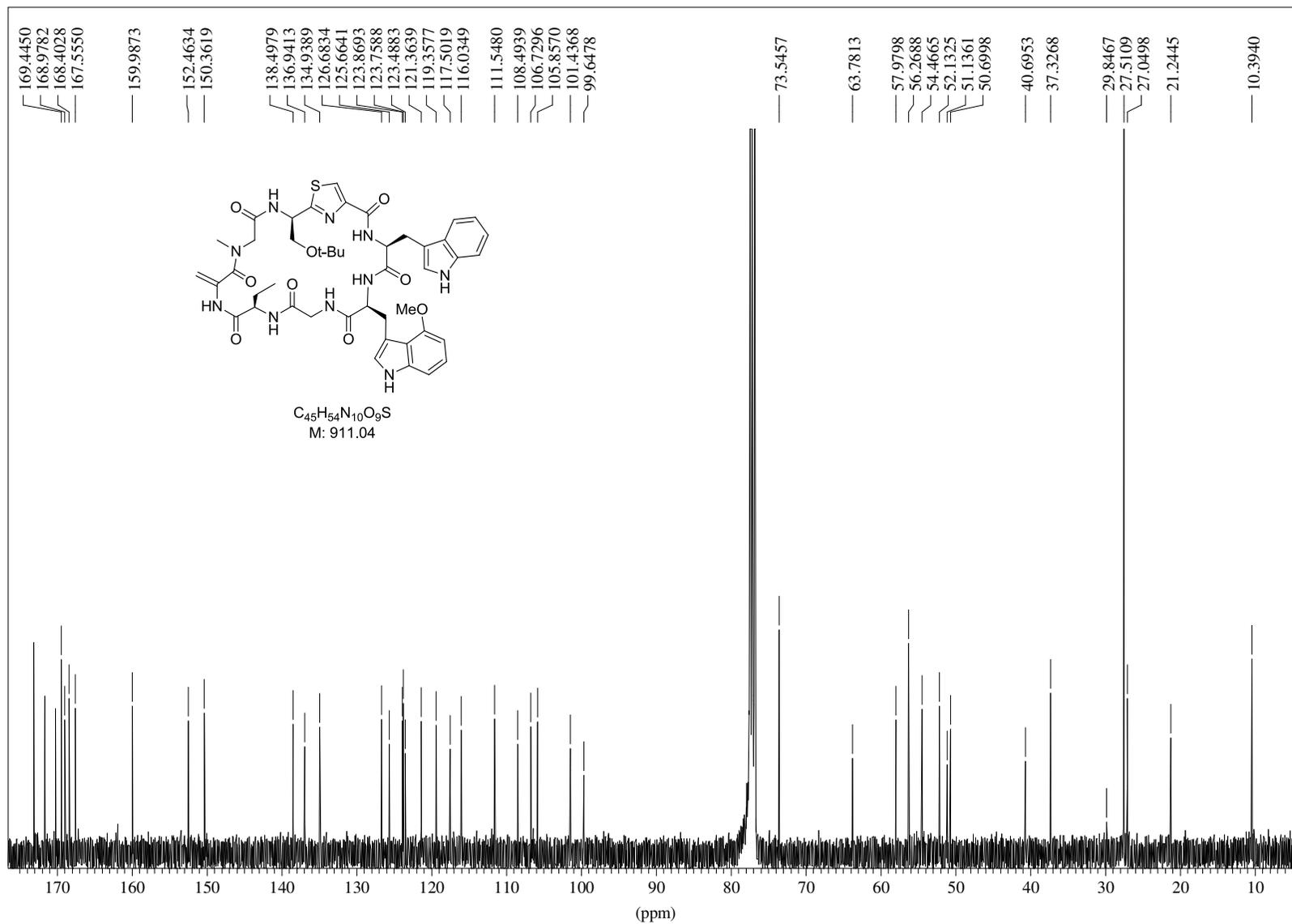
$C_{52}H_{58}N_{14}O_{13}S$   
M: 1119.17

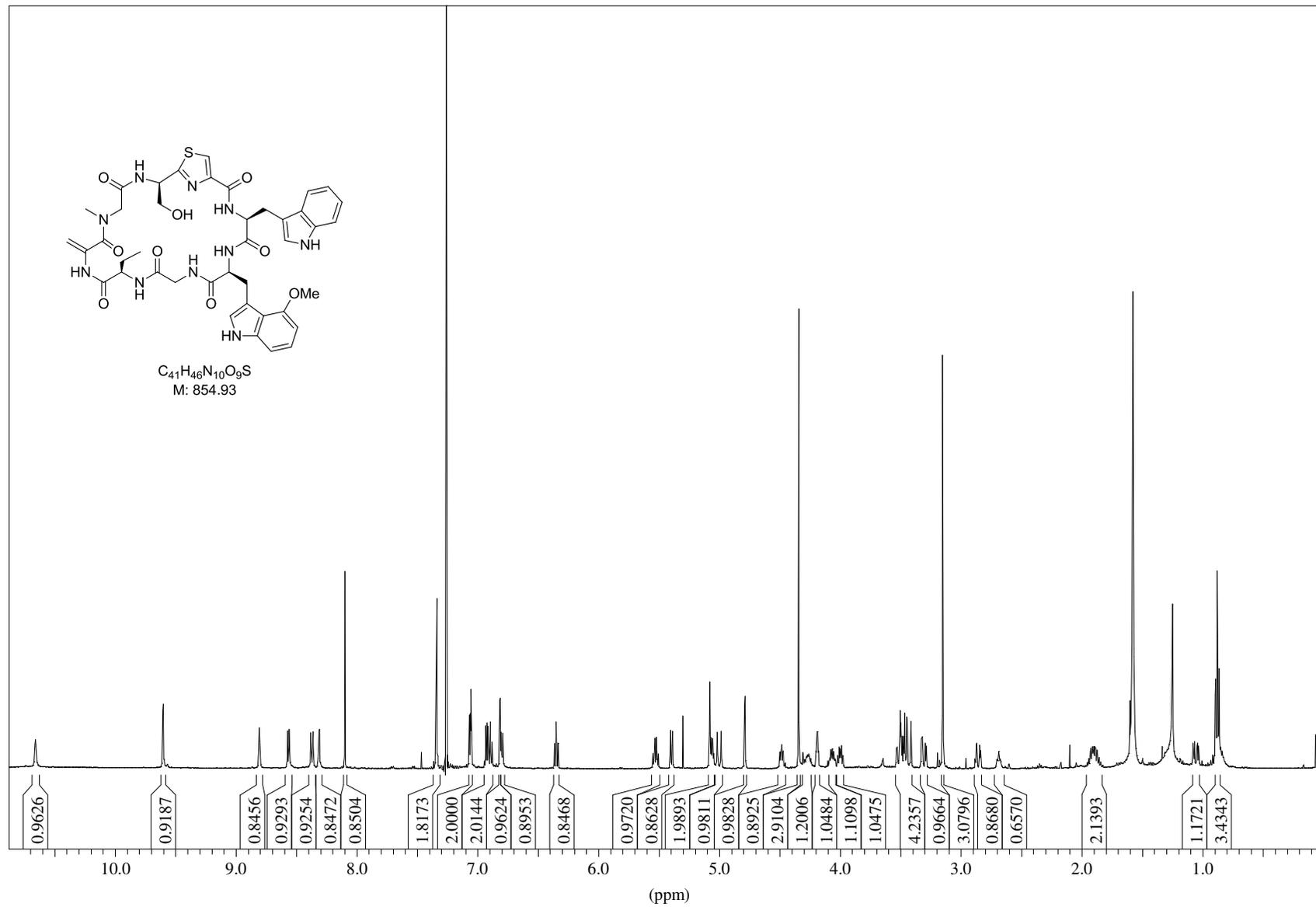


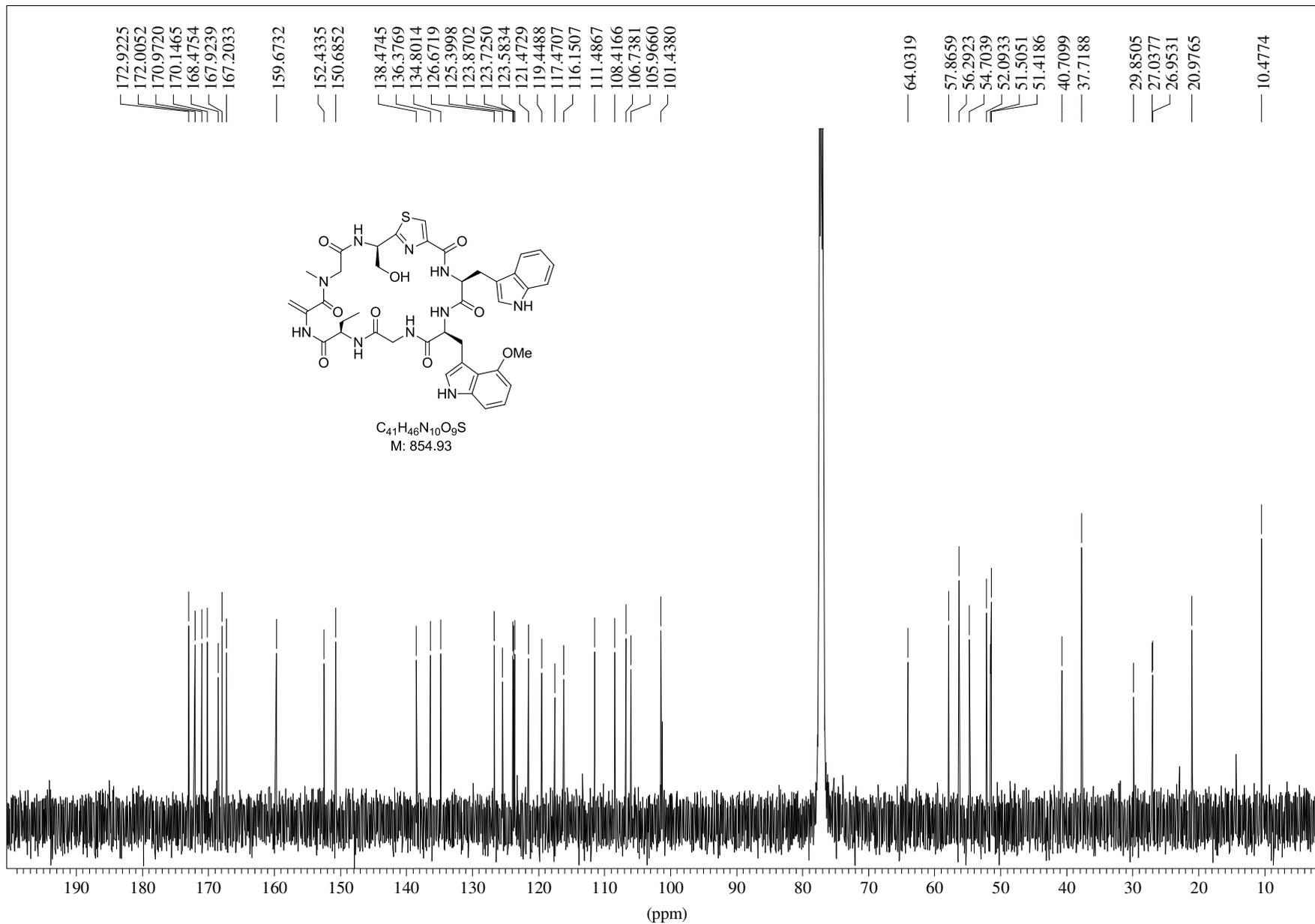


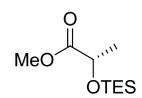




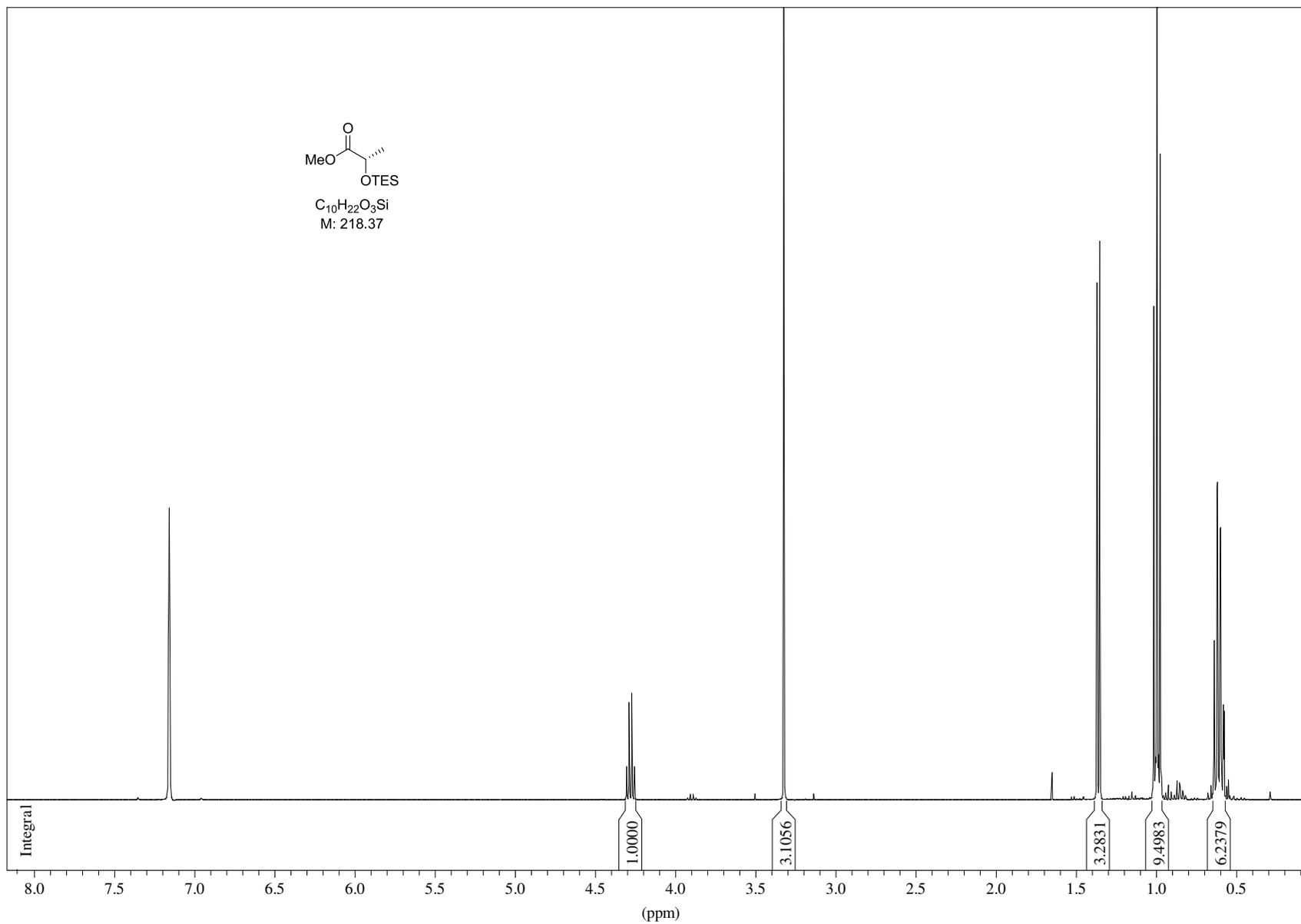


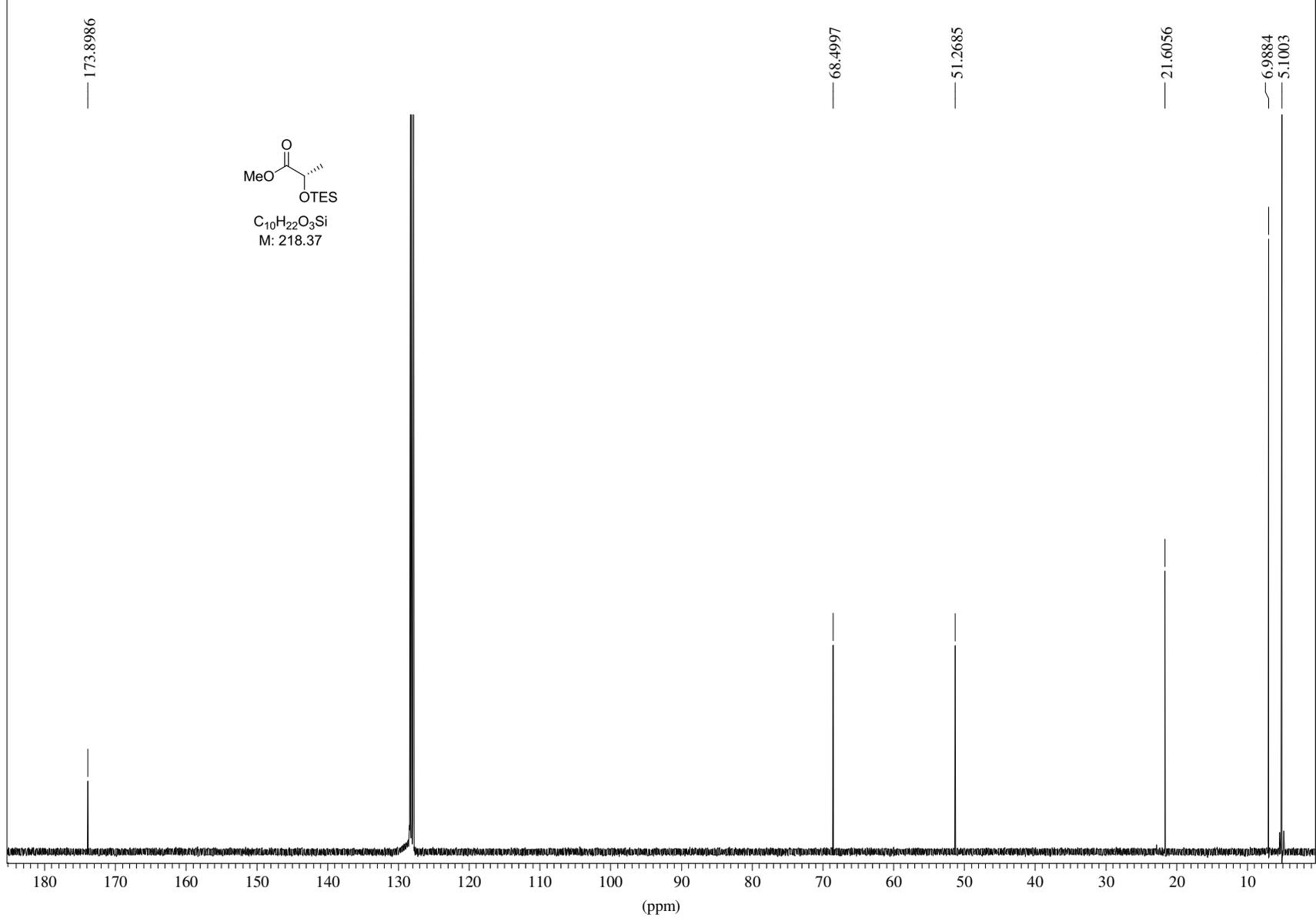


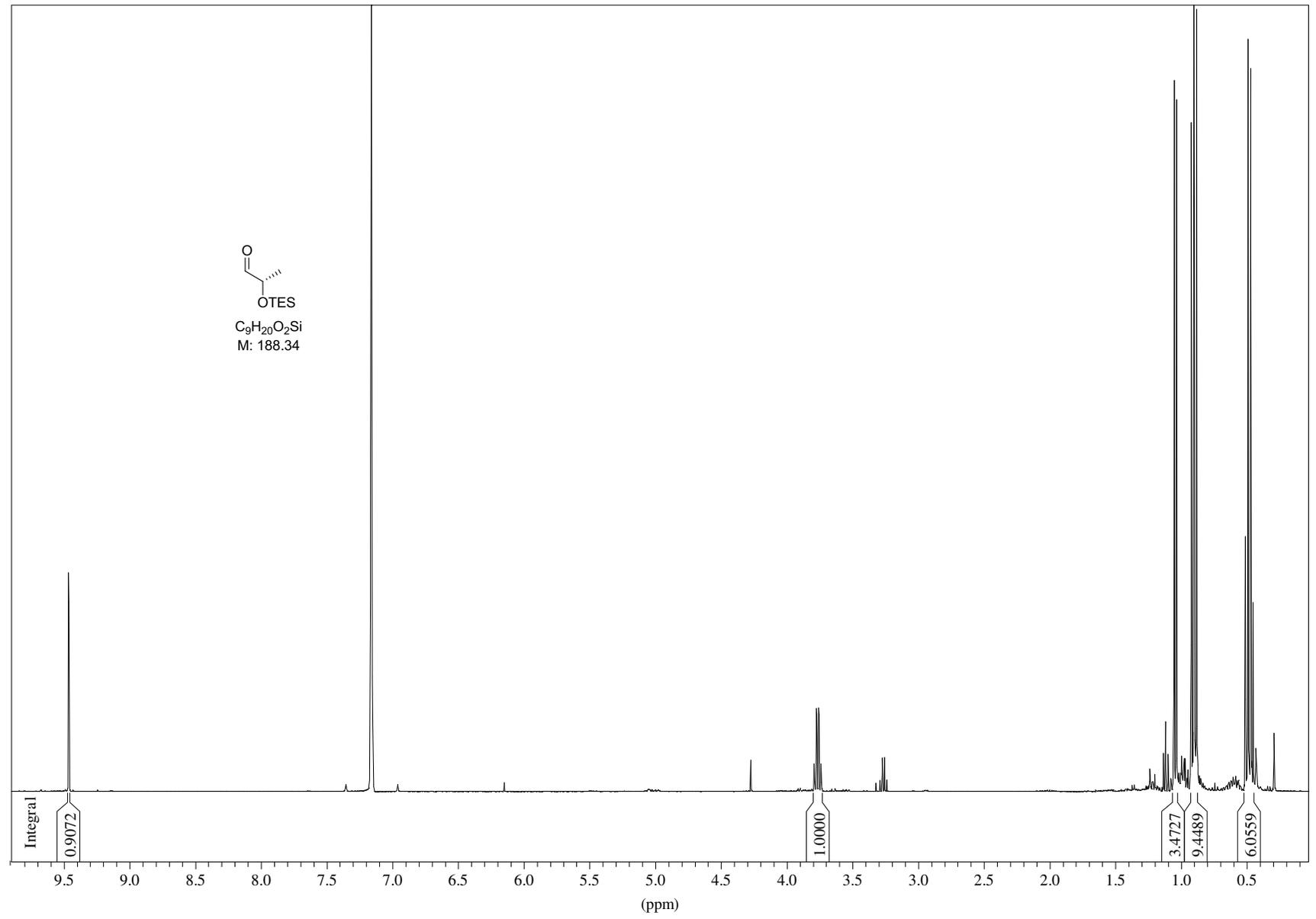
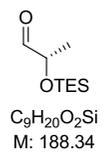


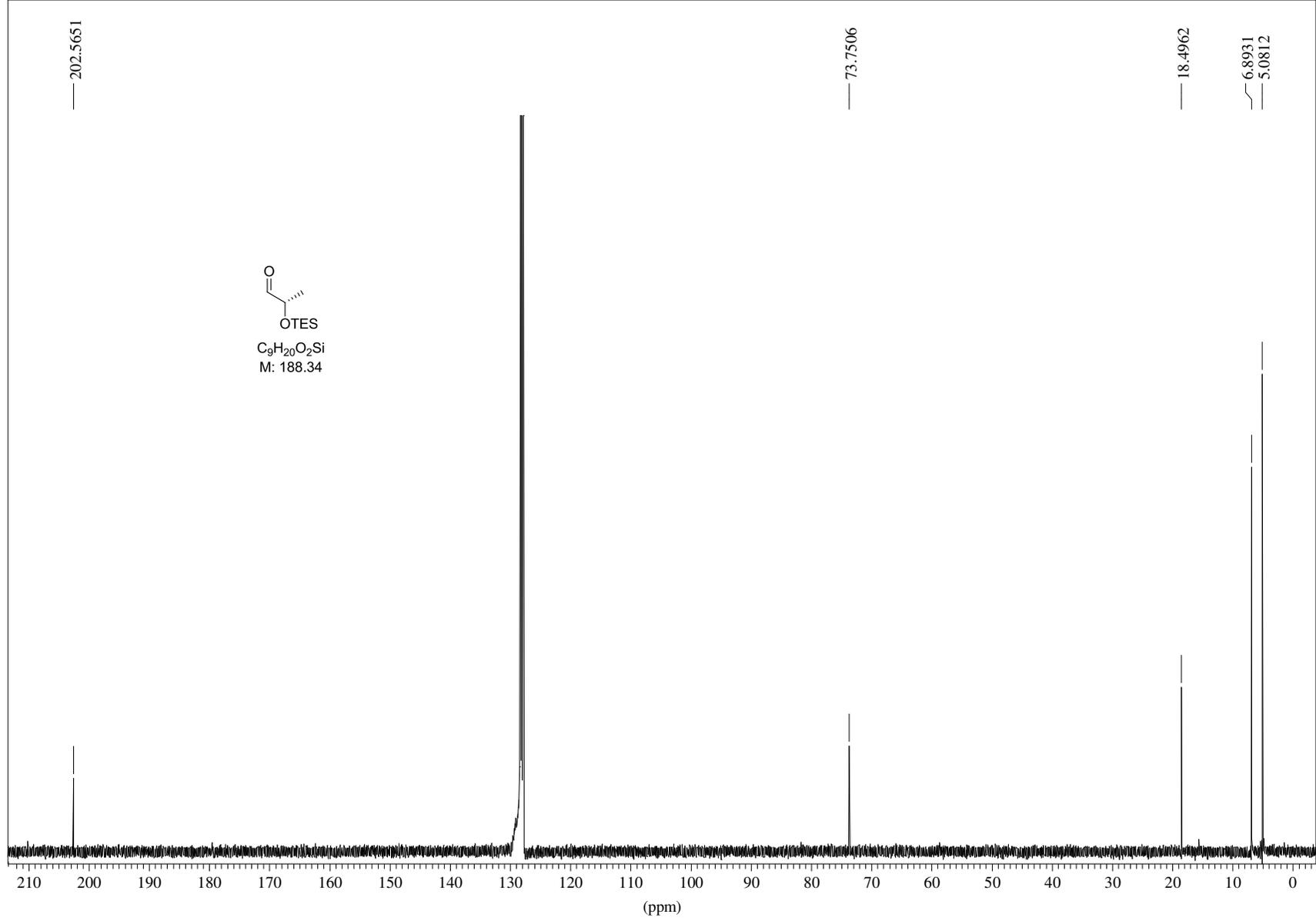


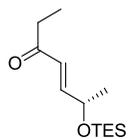
C<sub>10</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>Si  
M: 218.37



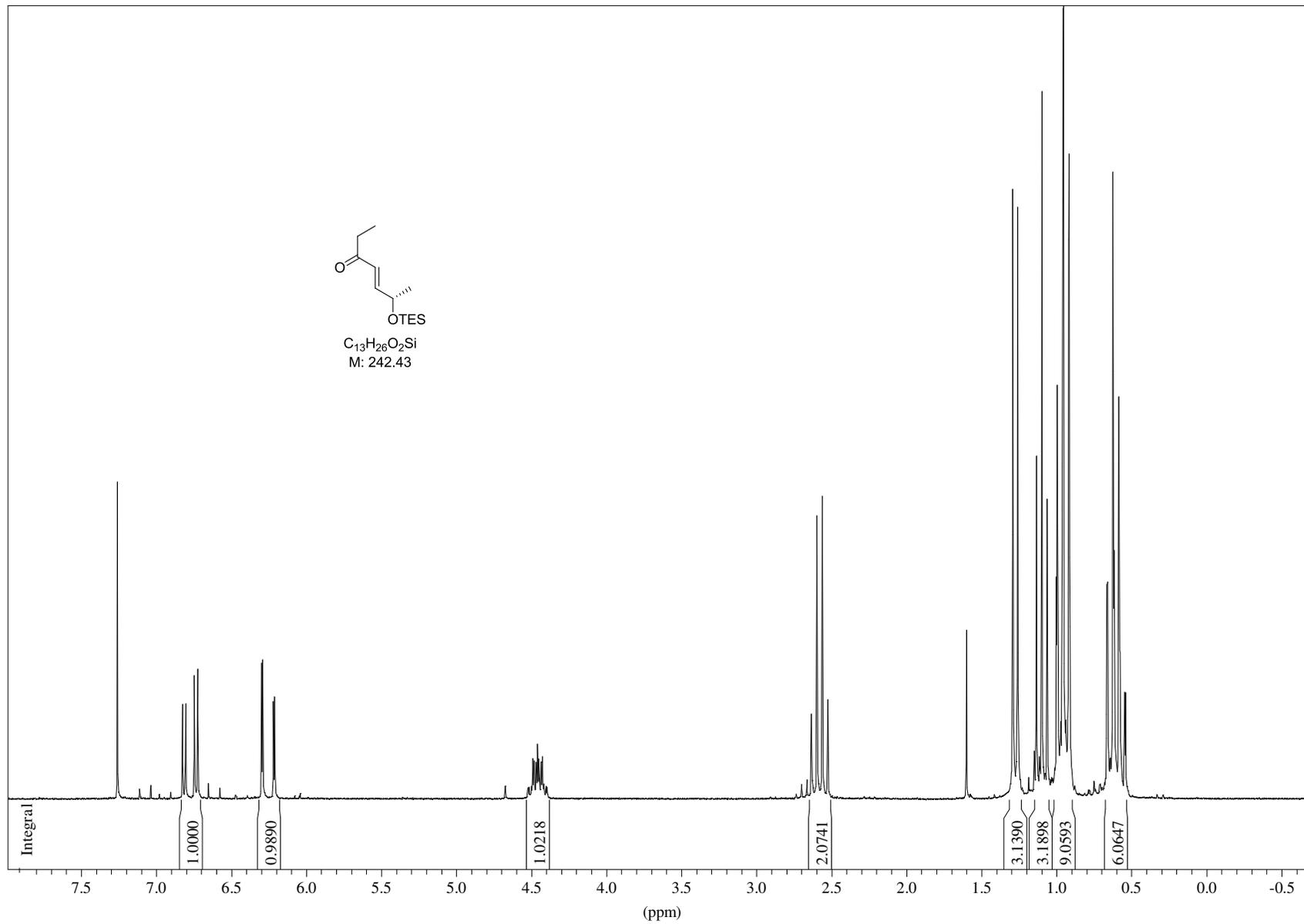


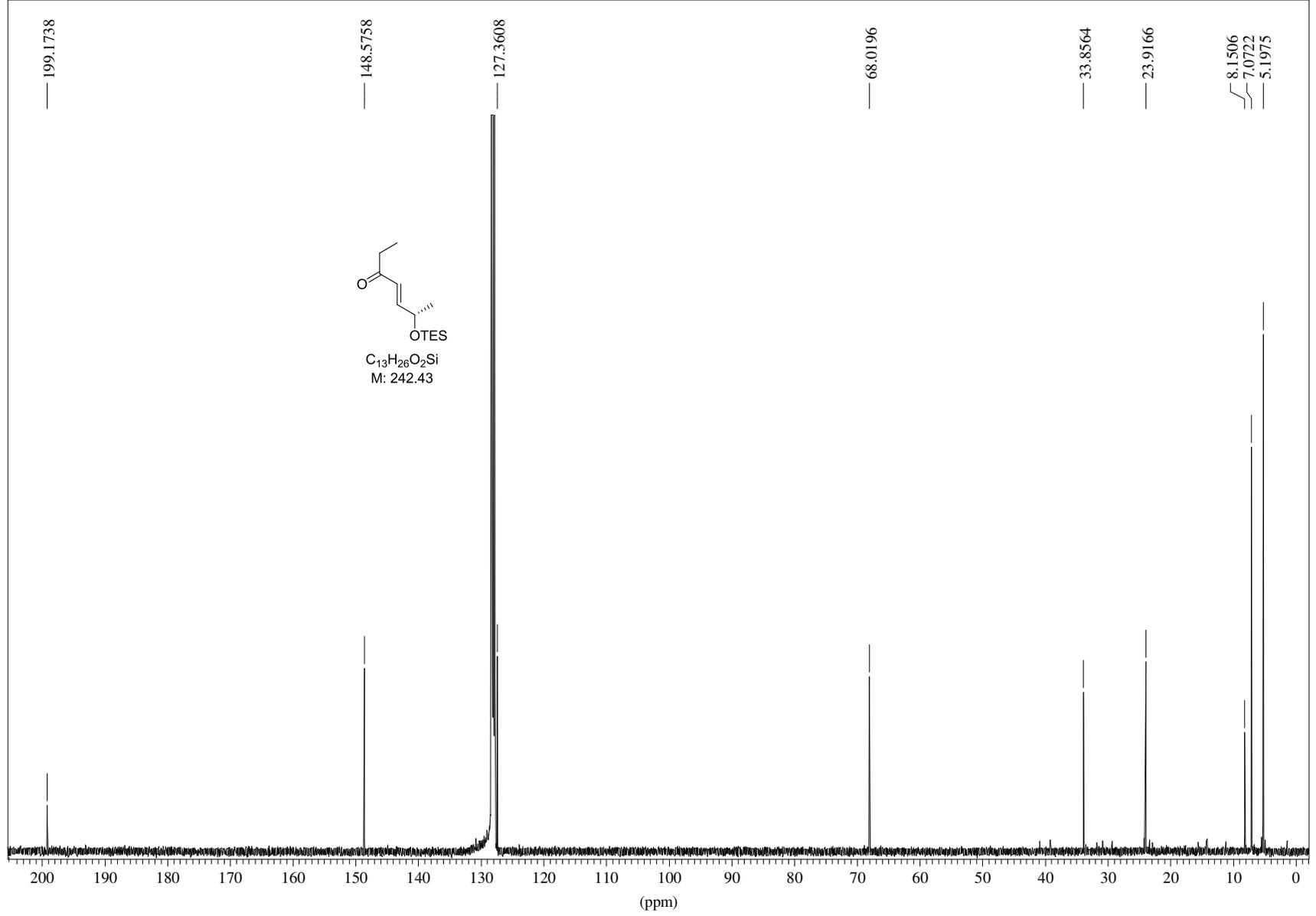


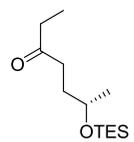




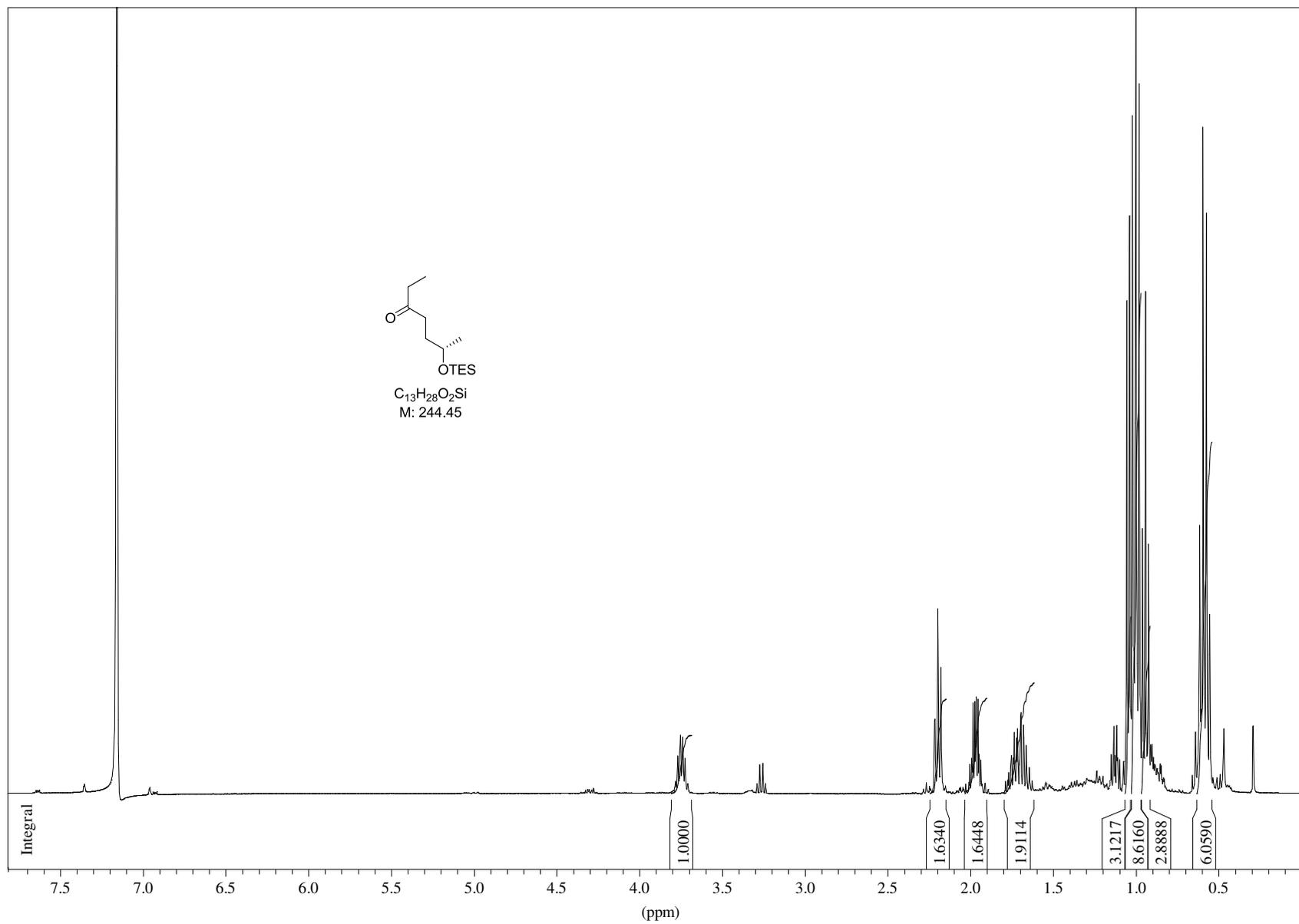
C<sub>13</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>Si  
M: 242.43

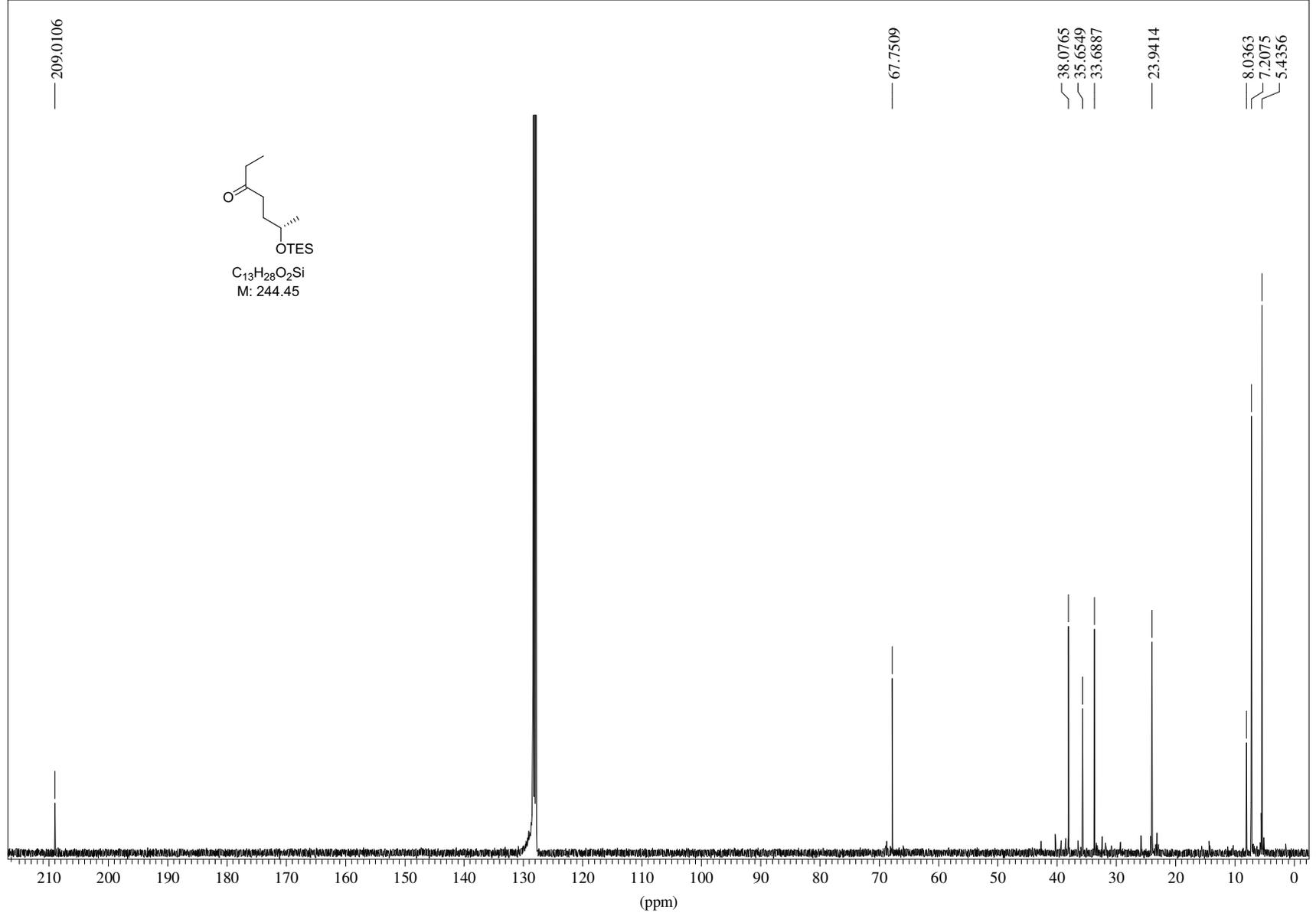


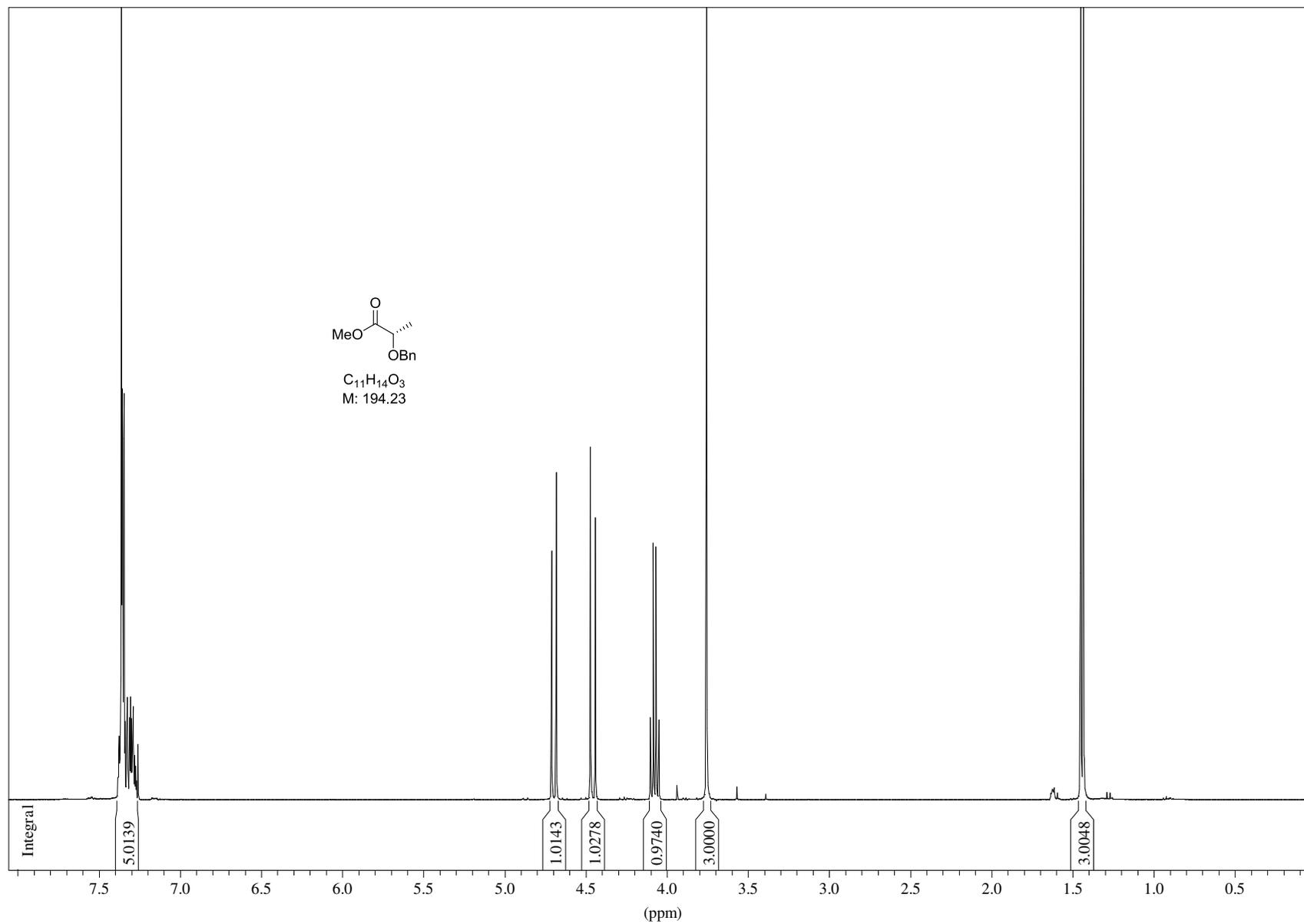
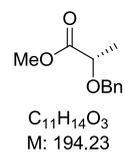


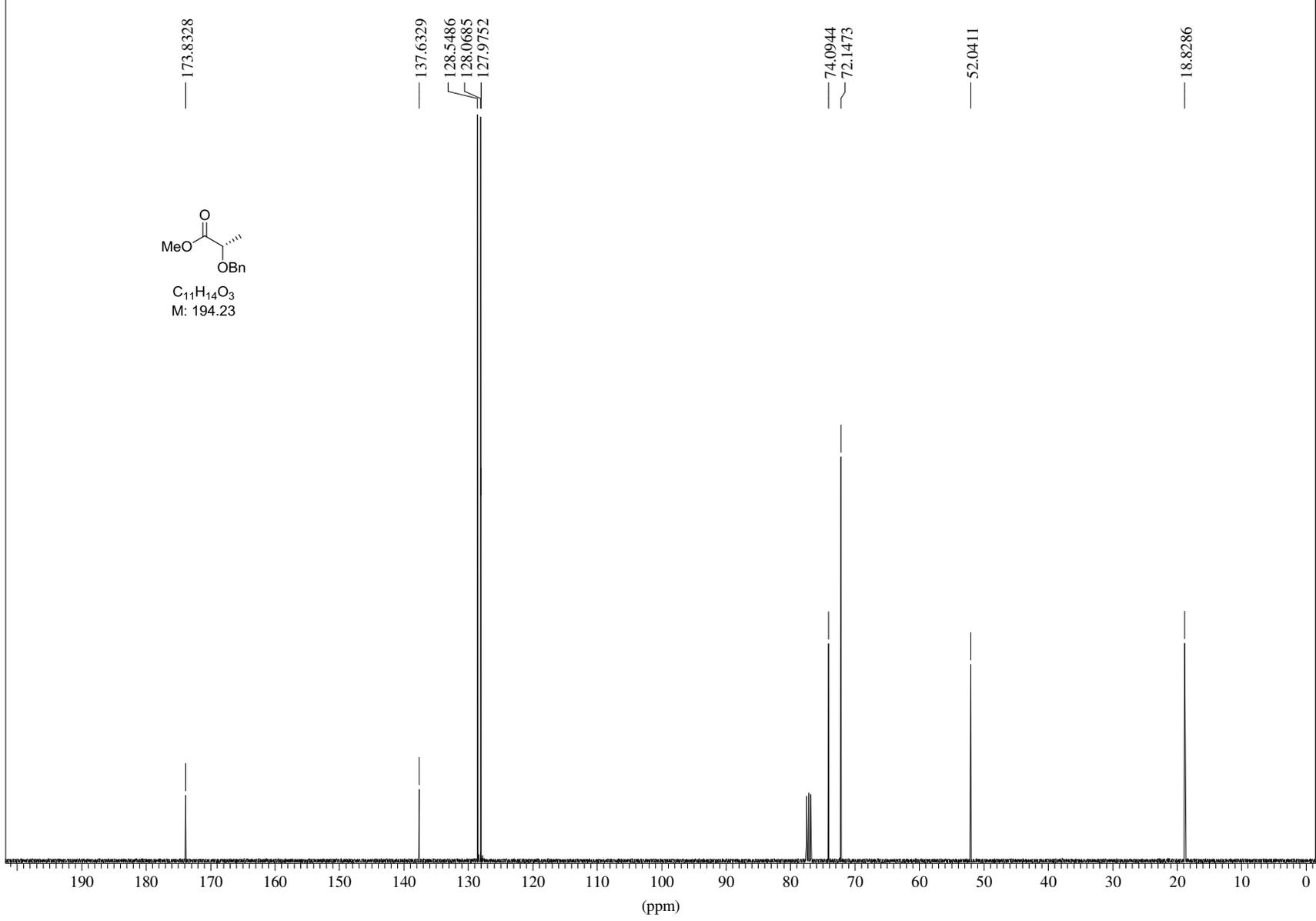


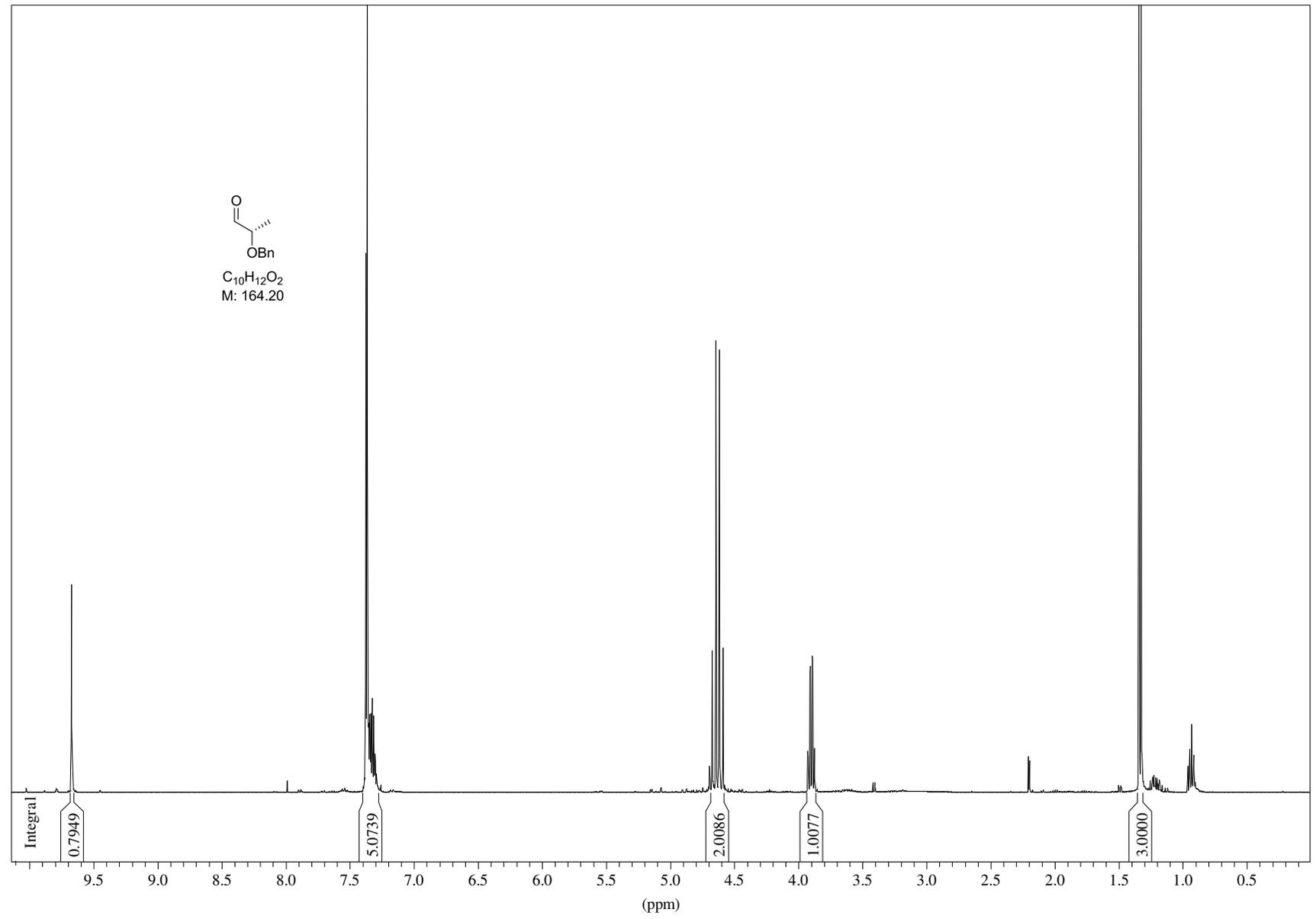
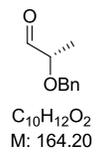
C<sub>13</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>Si  
M: 244.45

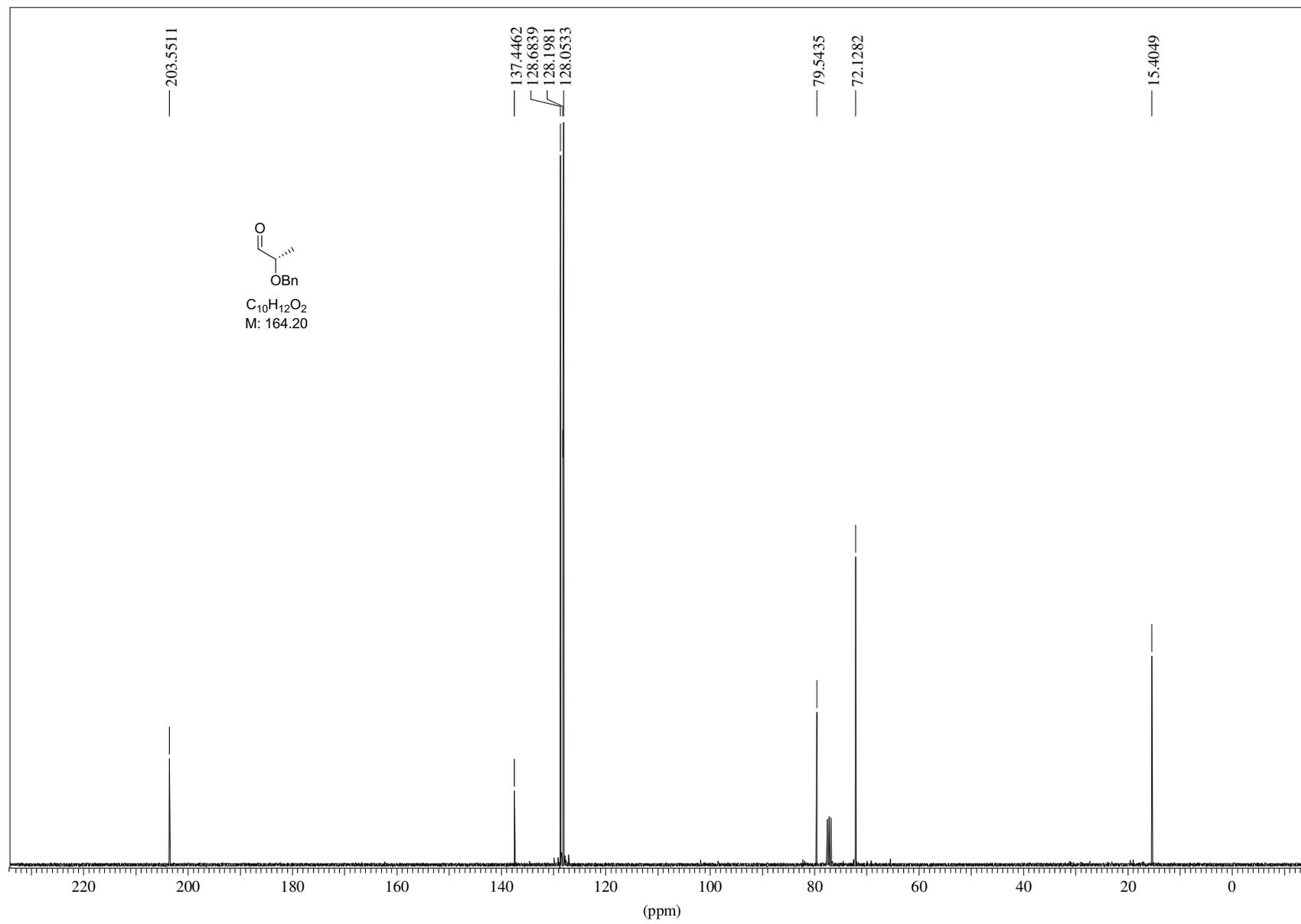


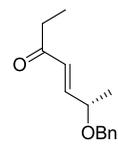




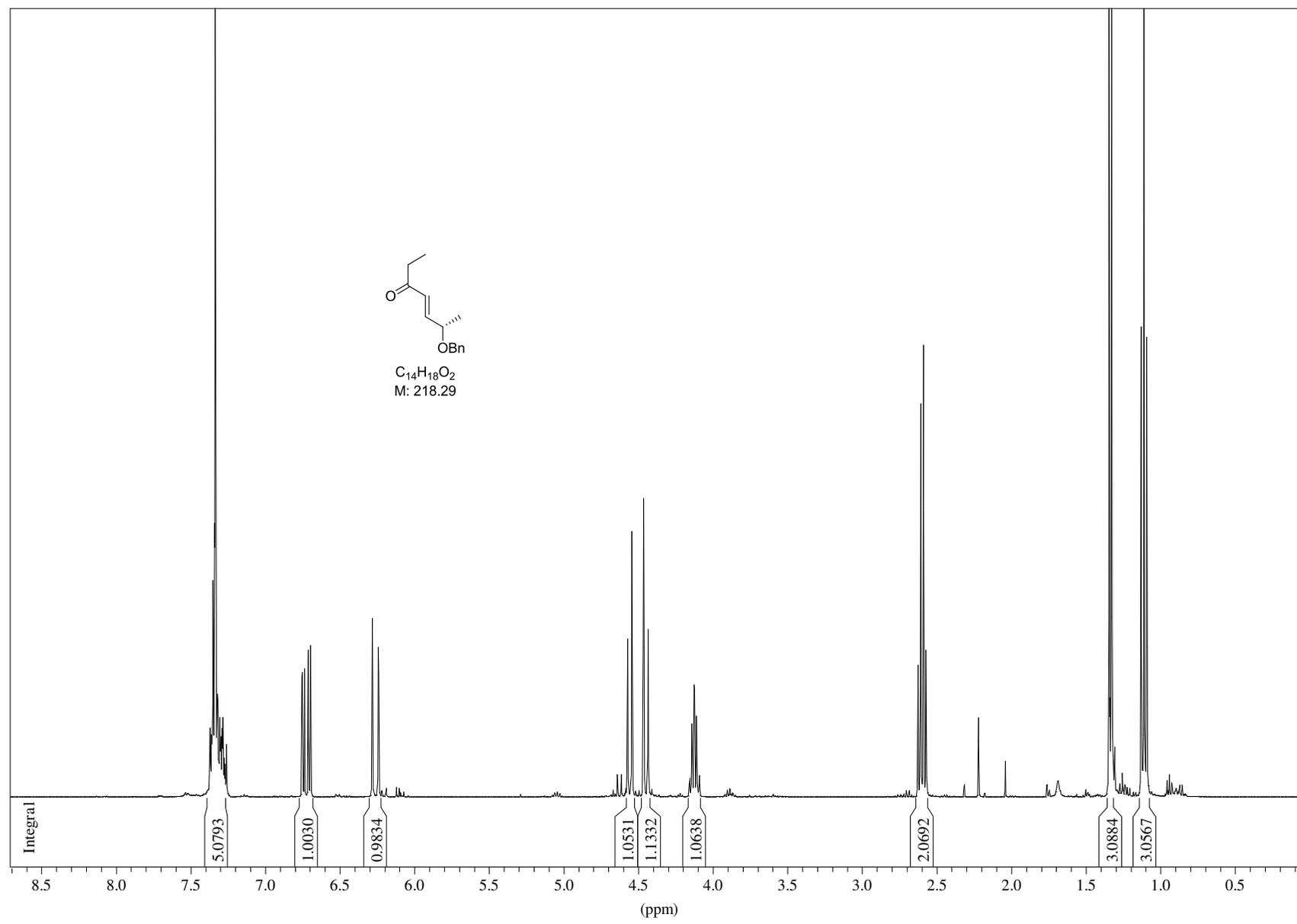


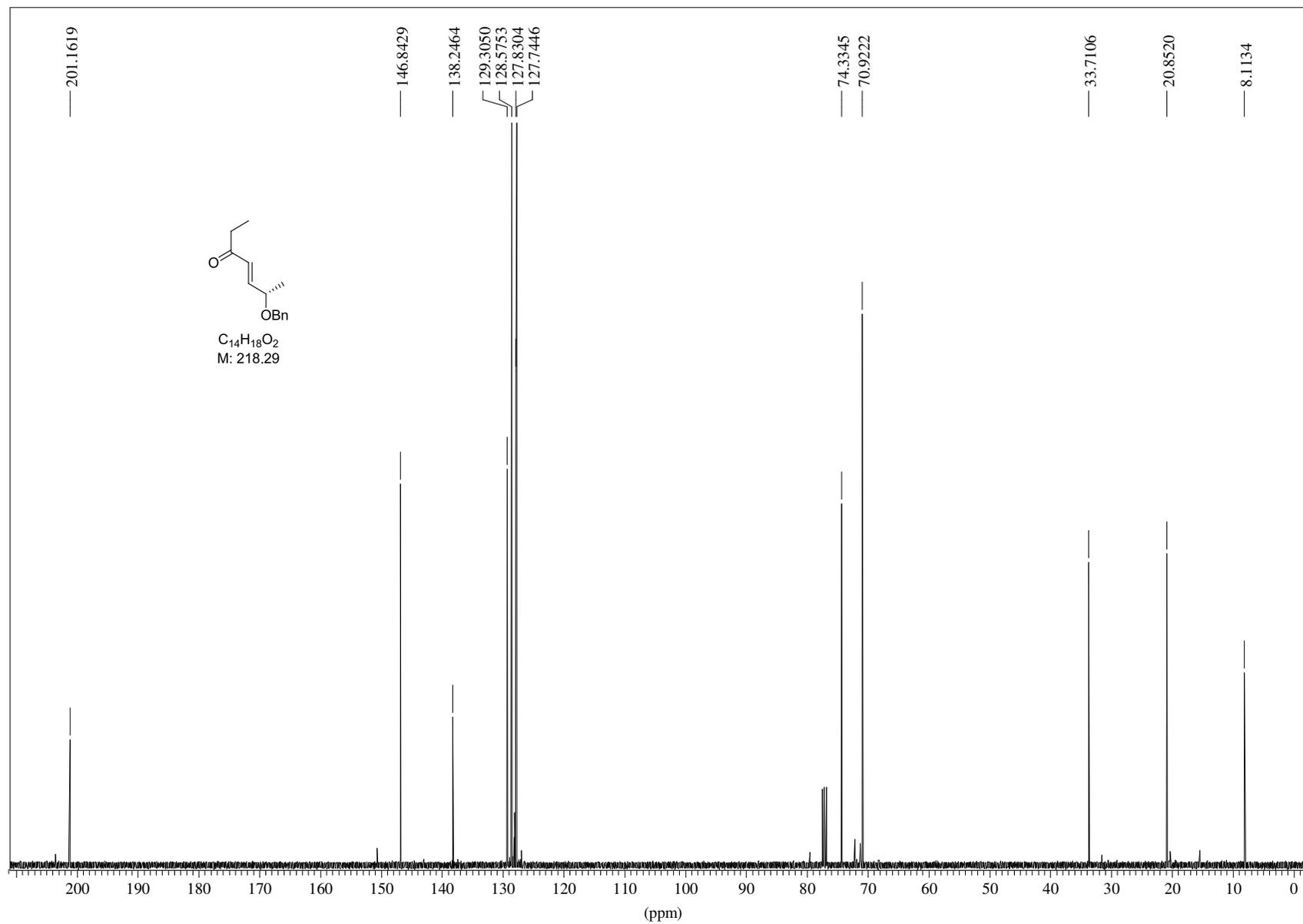


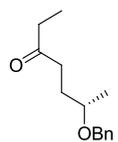




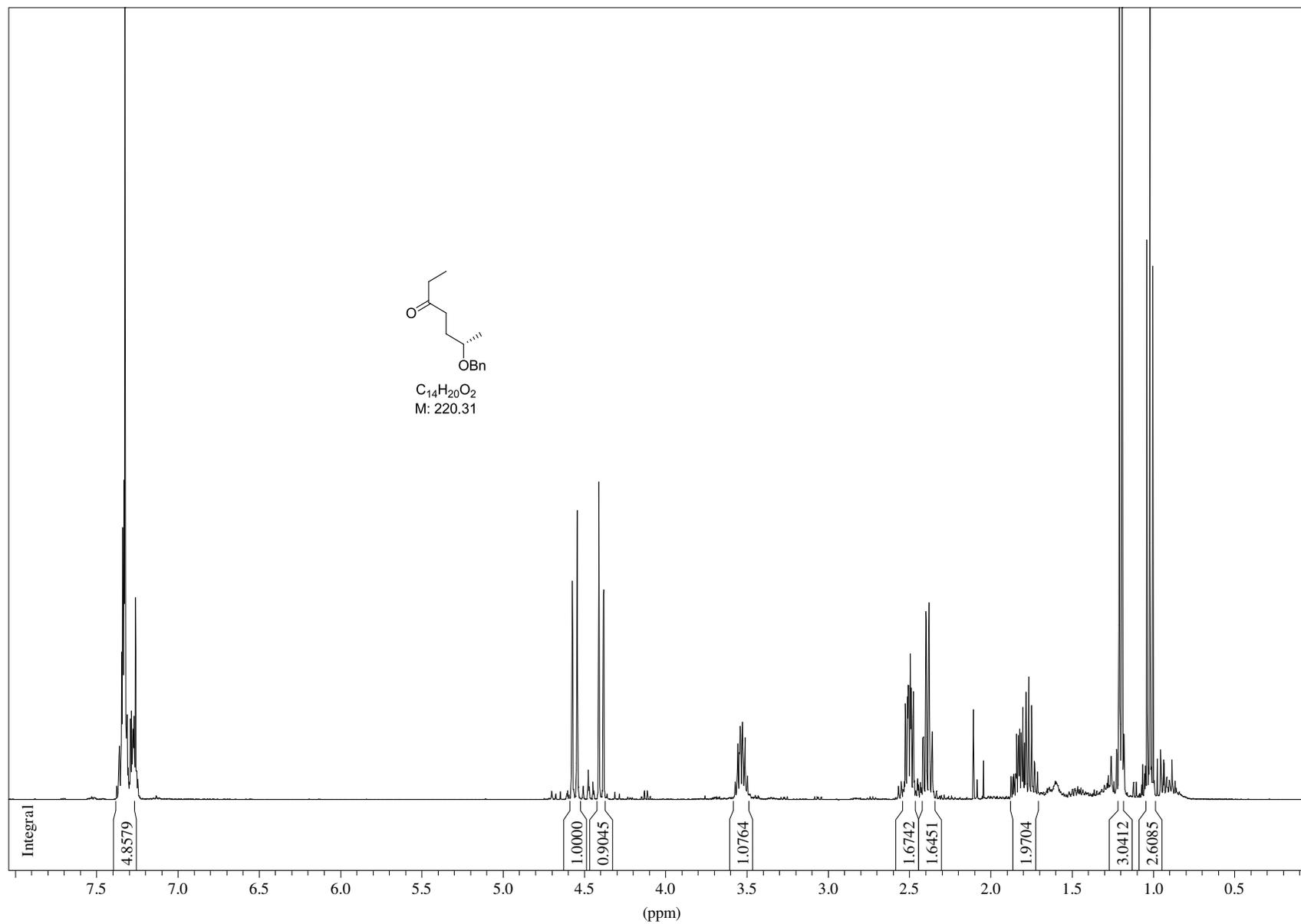
C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>  
M: 218.29

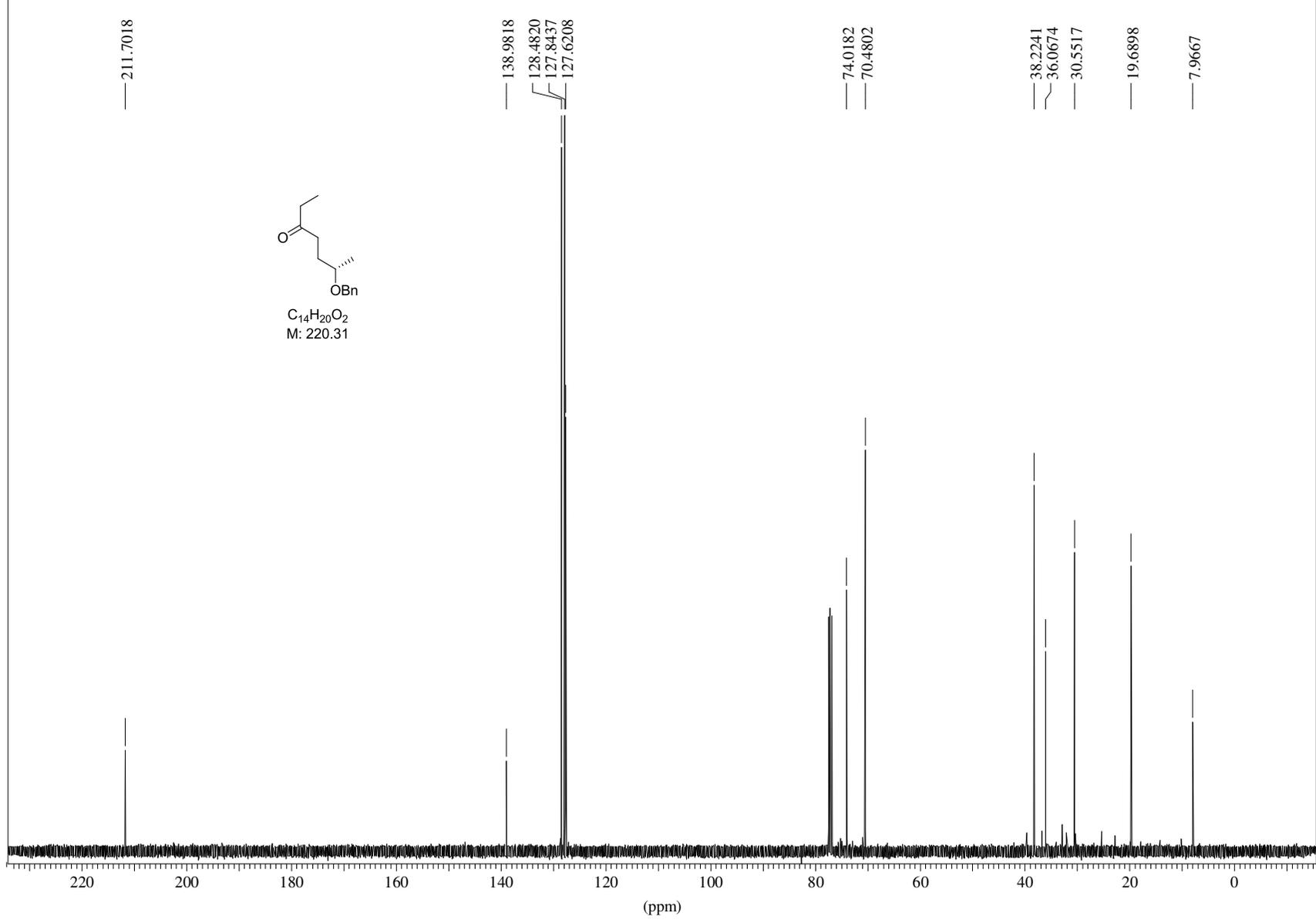


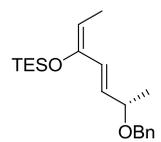




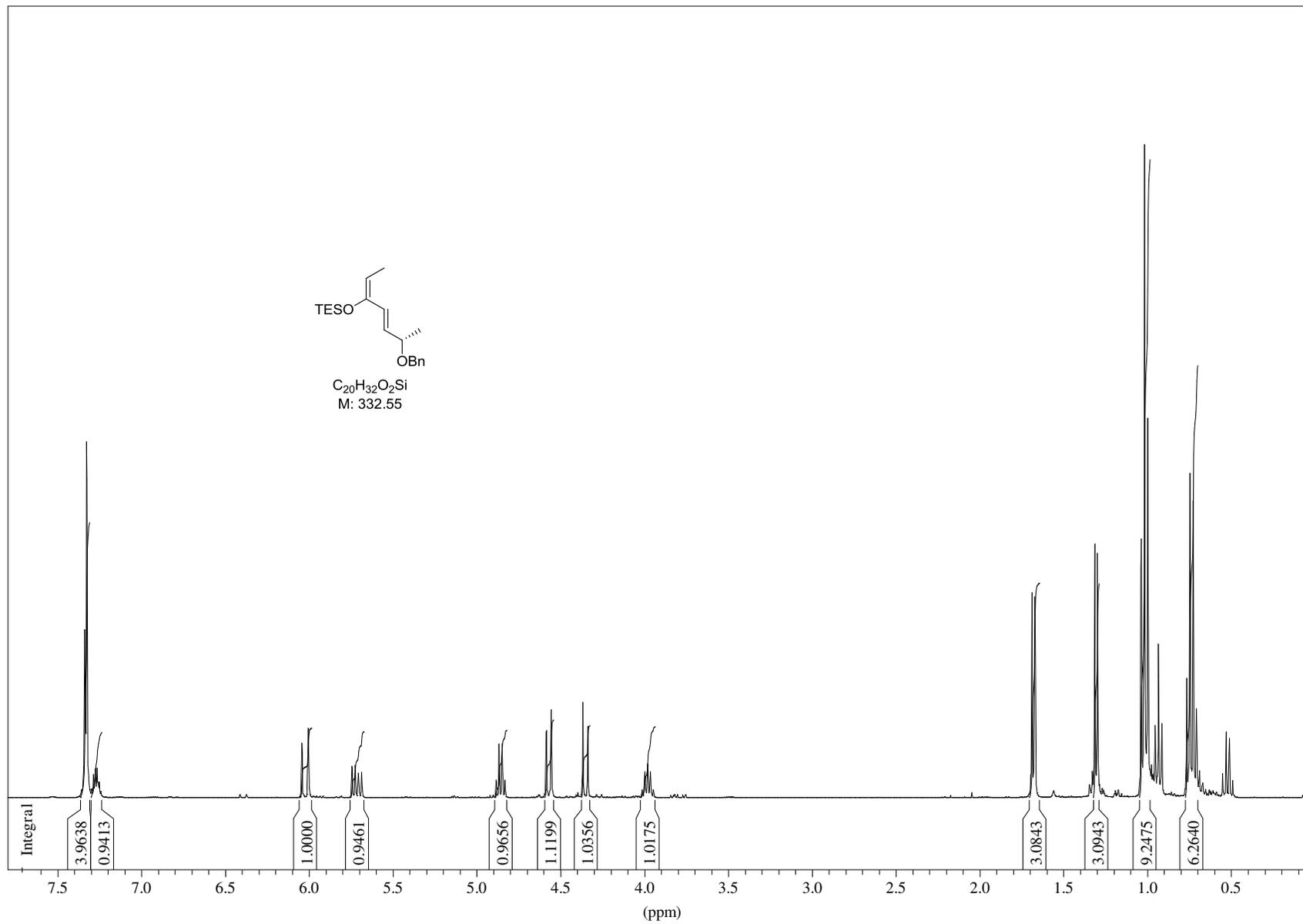
C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>  
M: 220.31

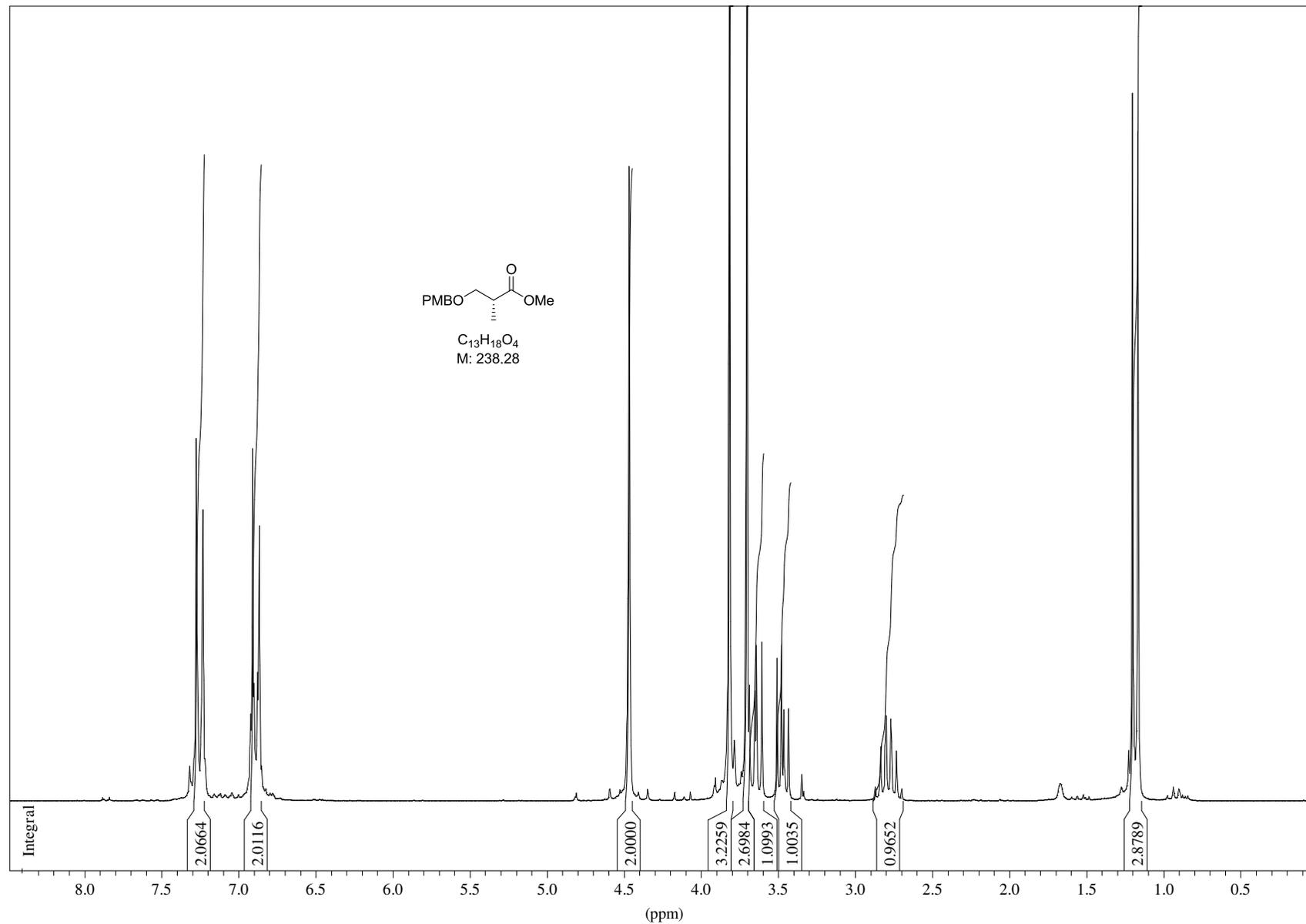


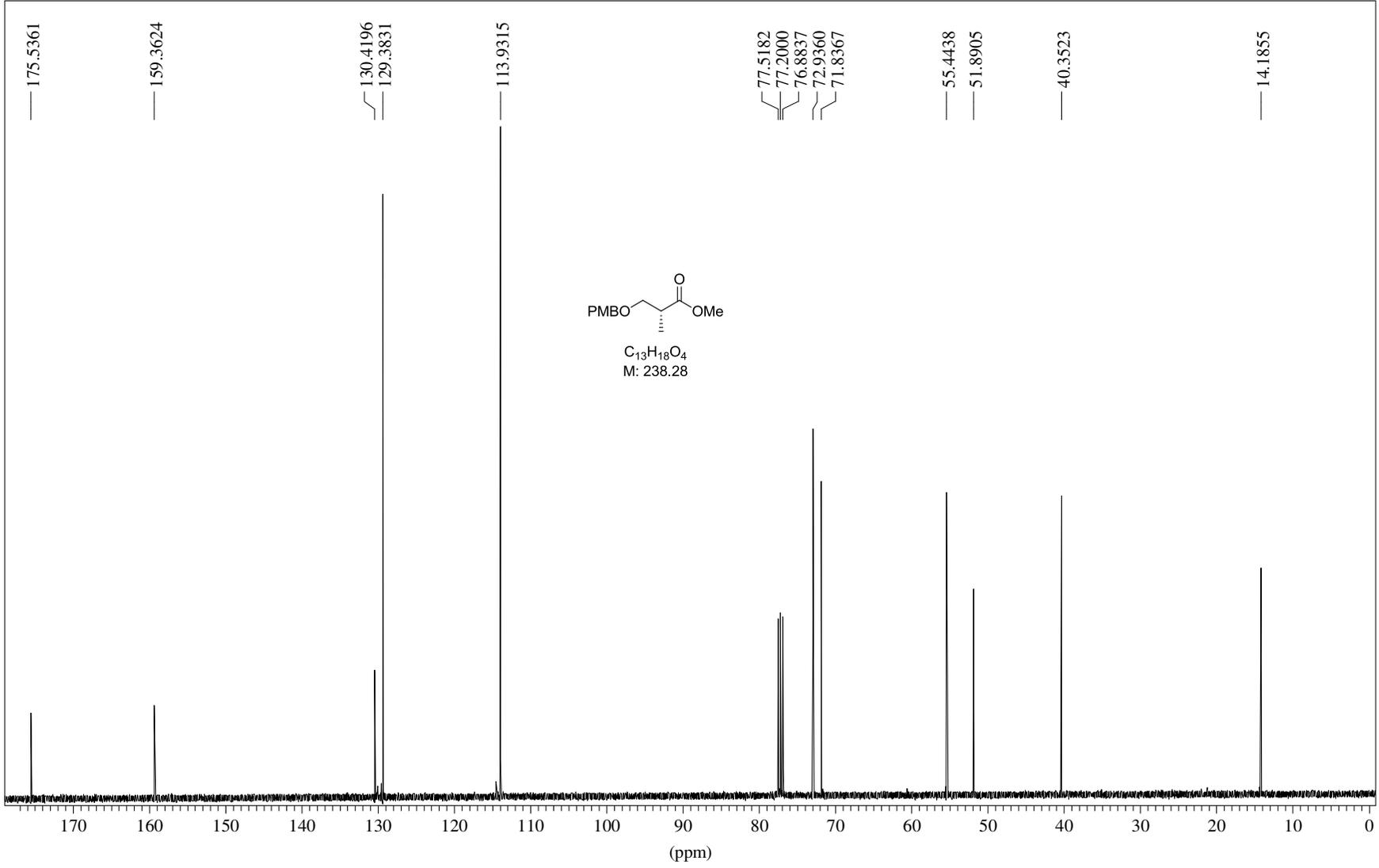


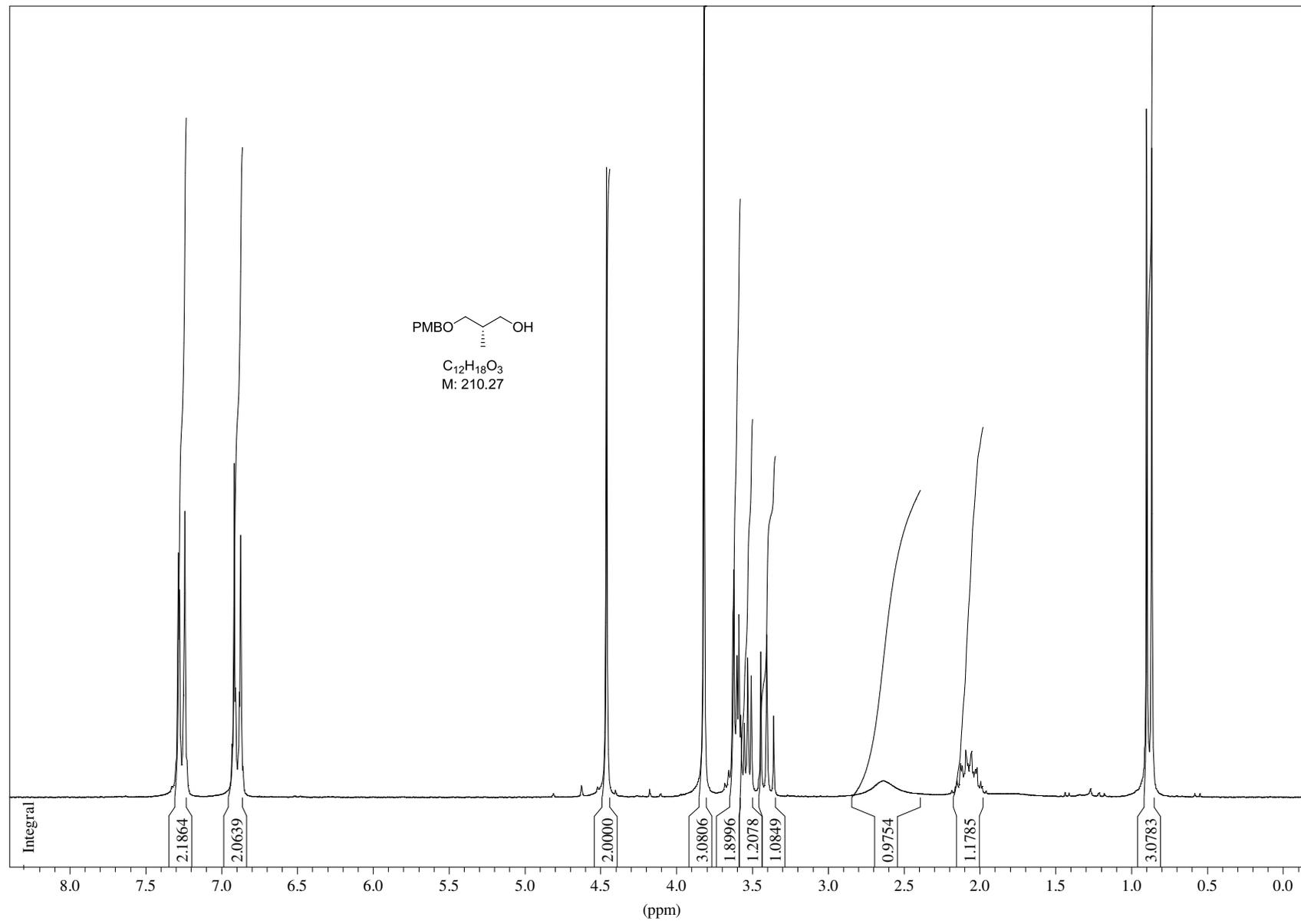


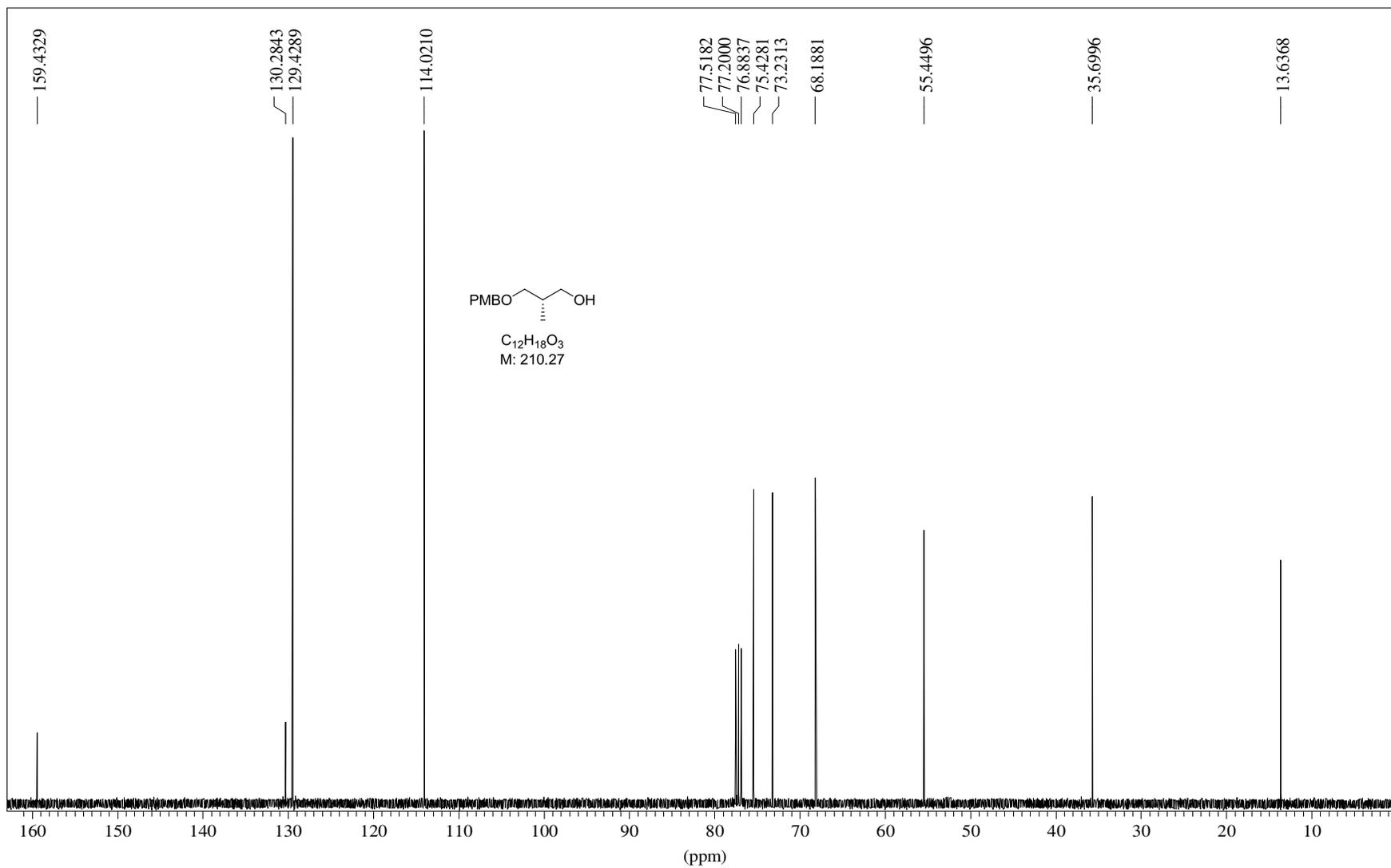
$C_{20}H_{32}O_2Si$   
 M: 332.55

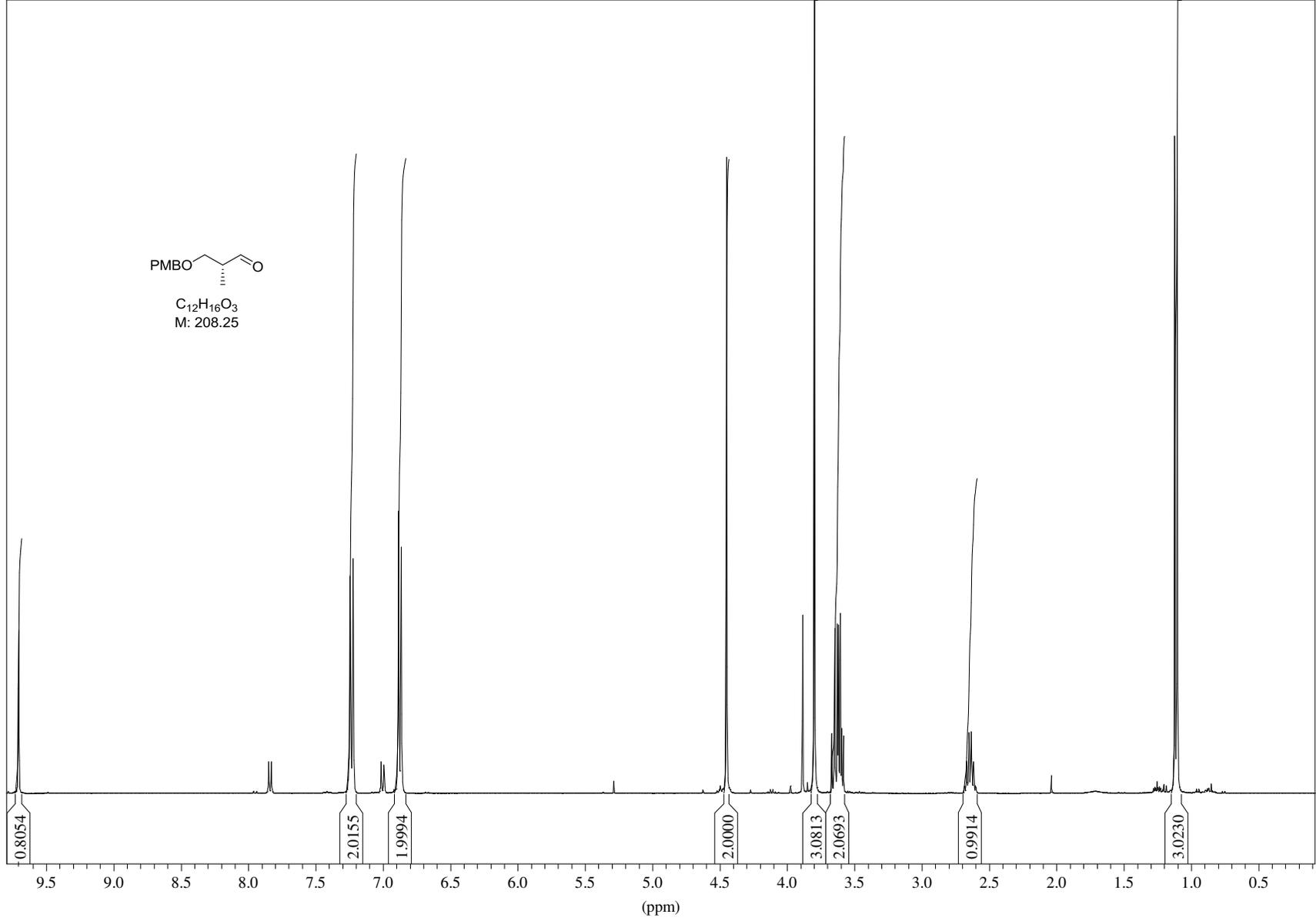


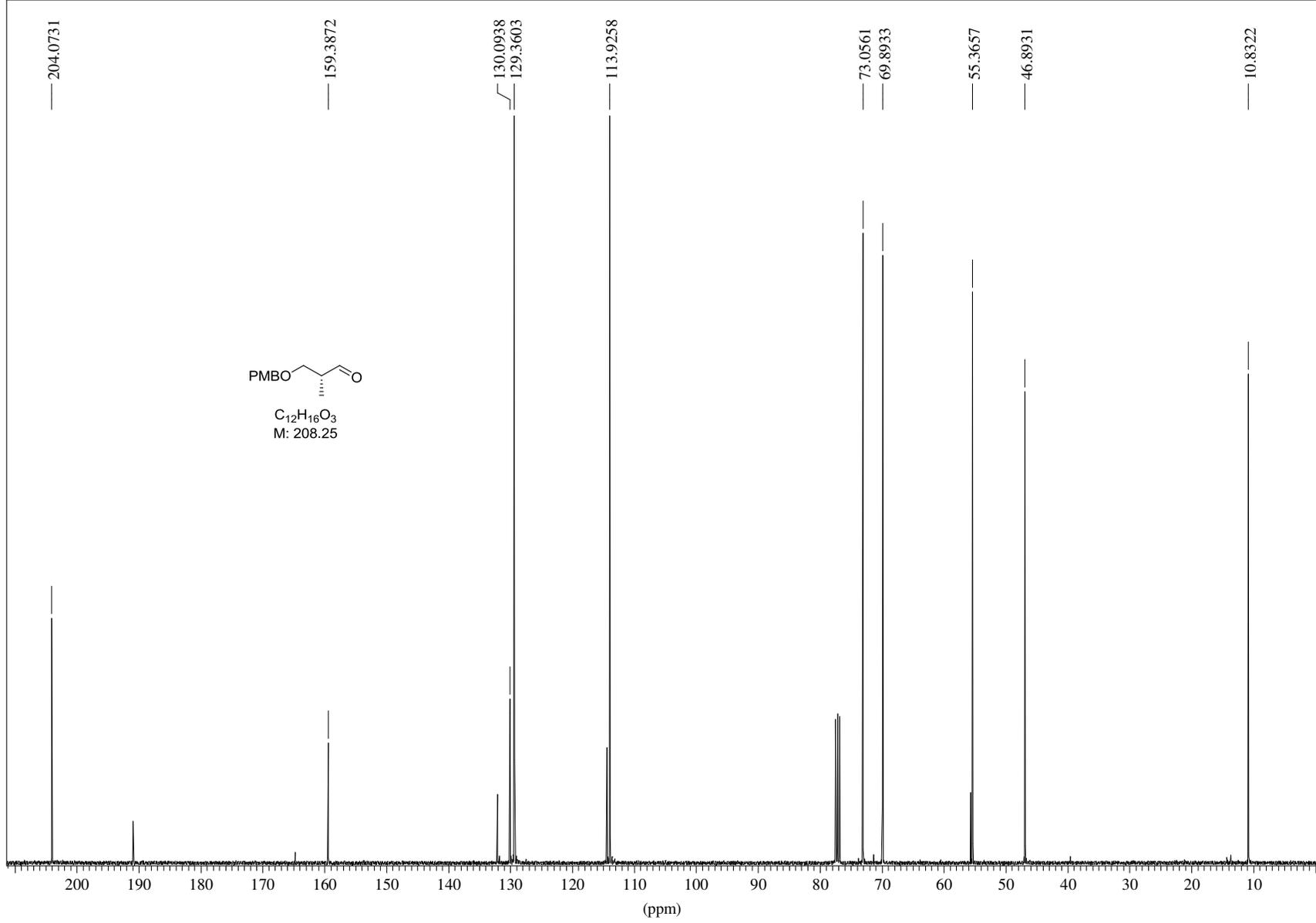


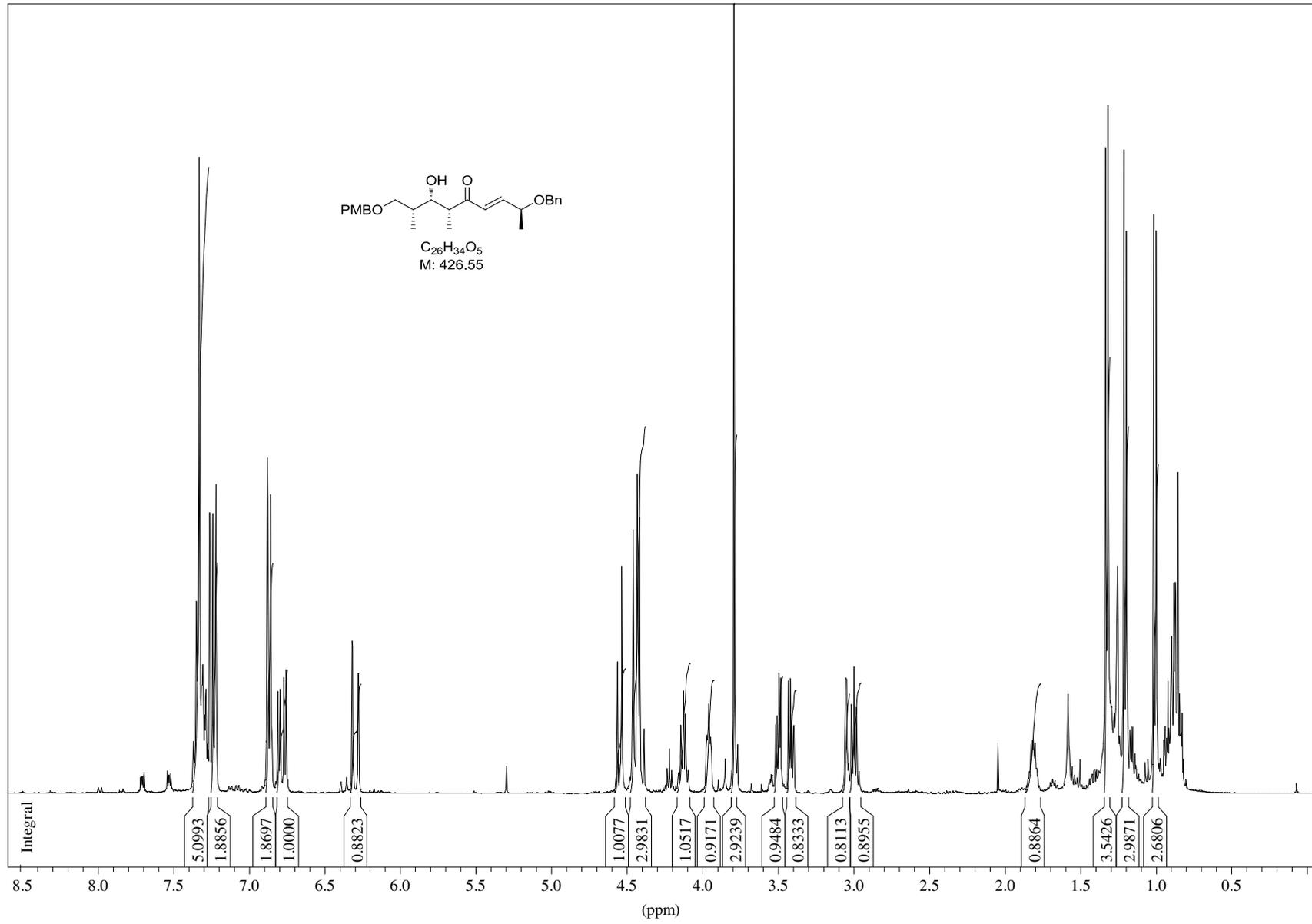
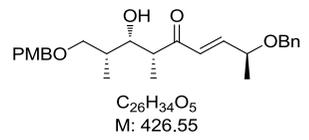


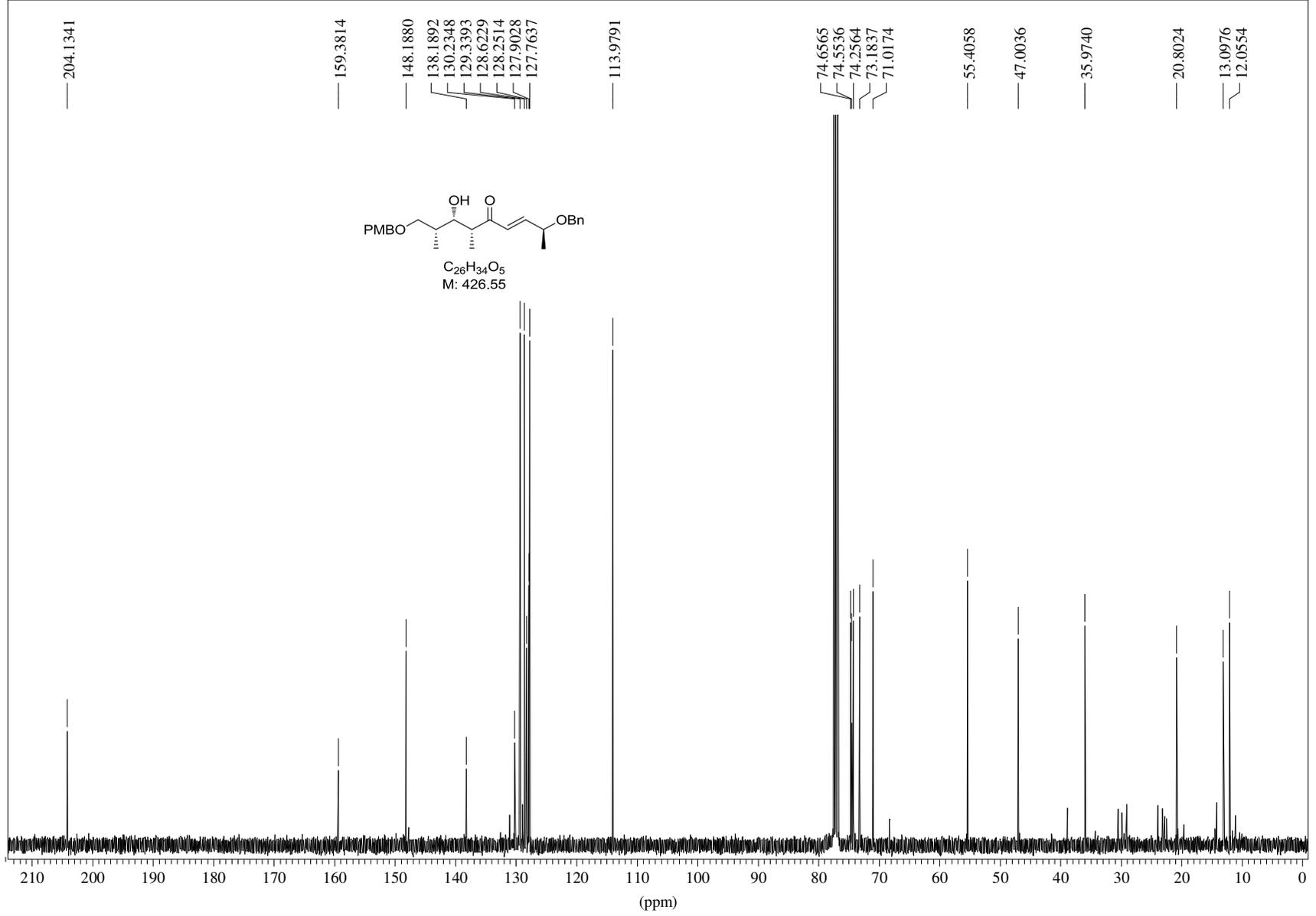


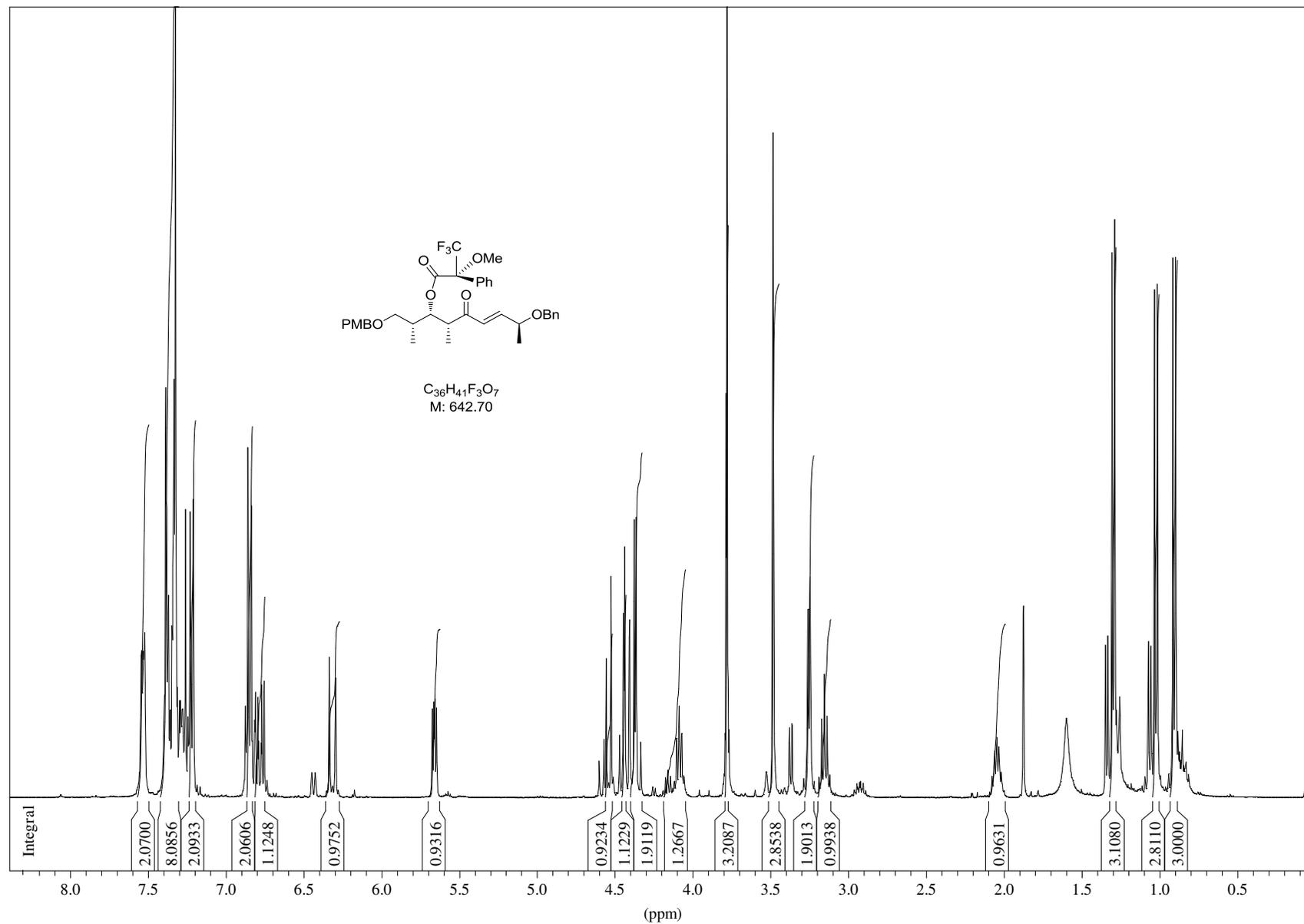


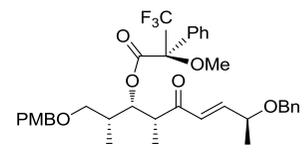




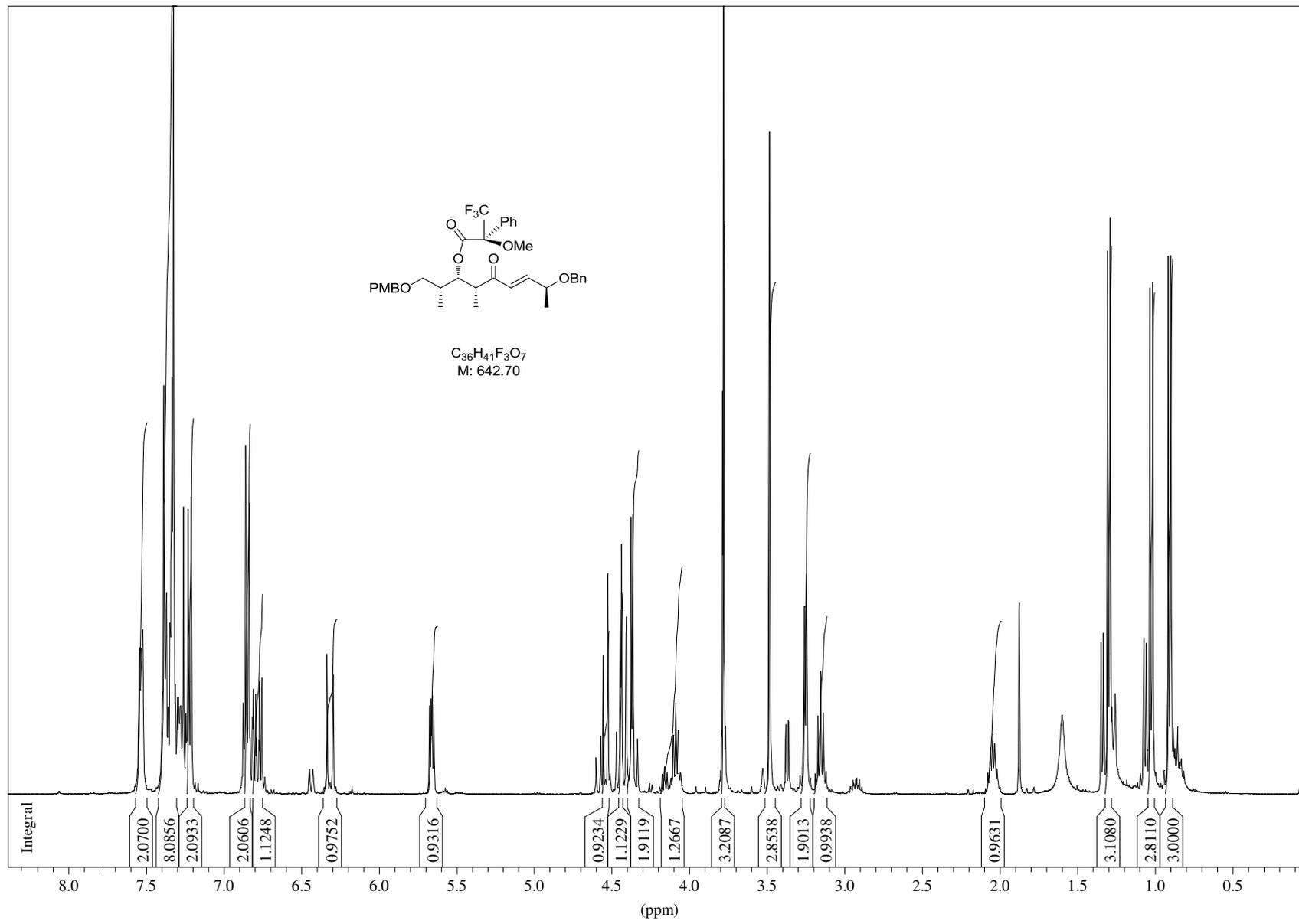


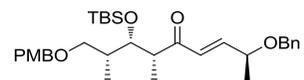




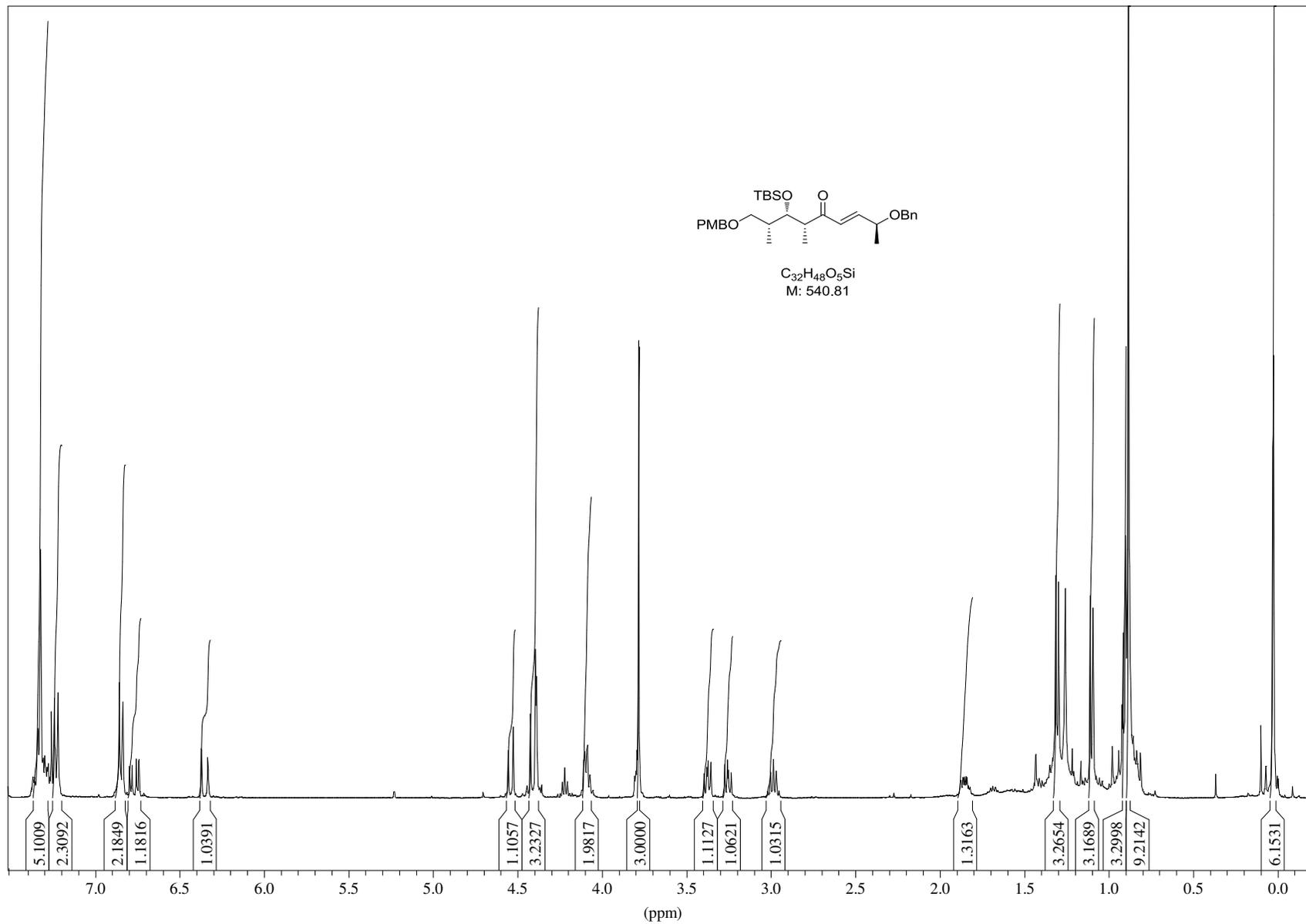


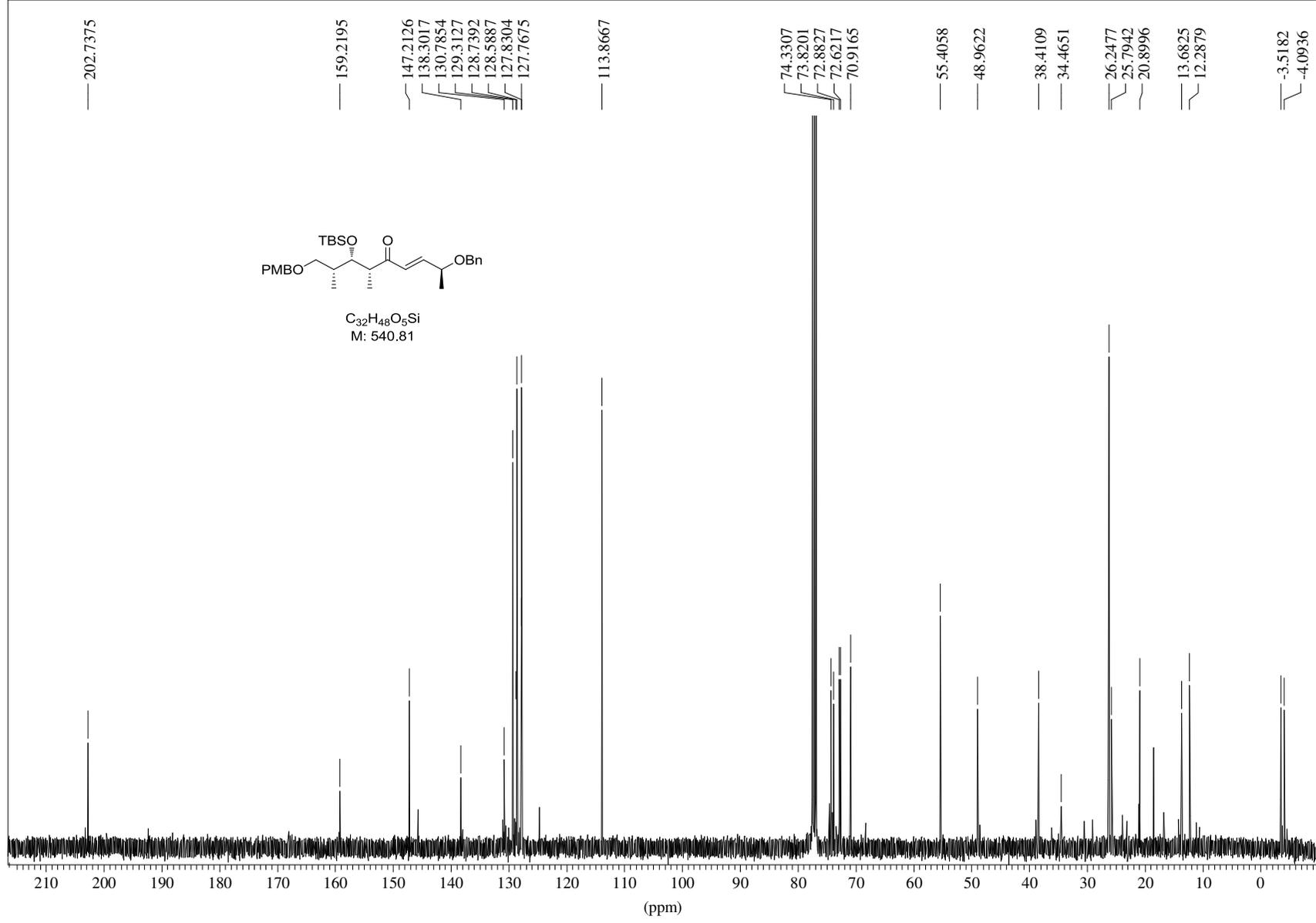
C<sub>36</sub>H<sub>41</sub>F<sub>3</sub>O<sub>7</sub>  
M: 642.70

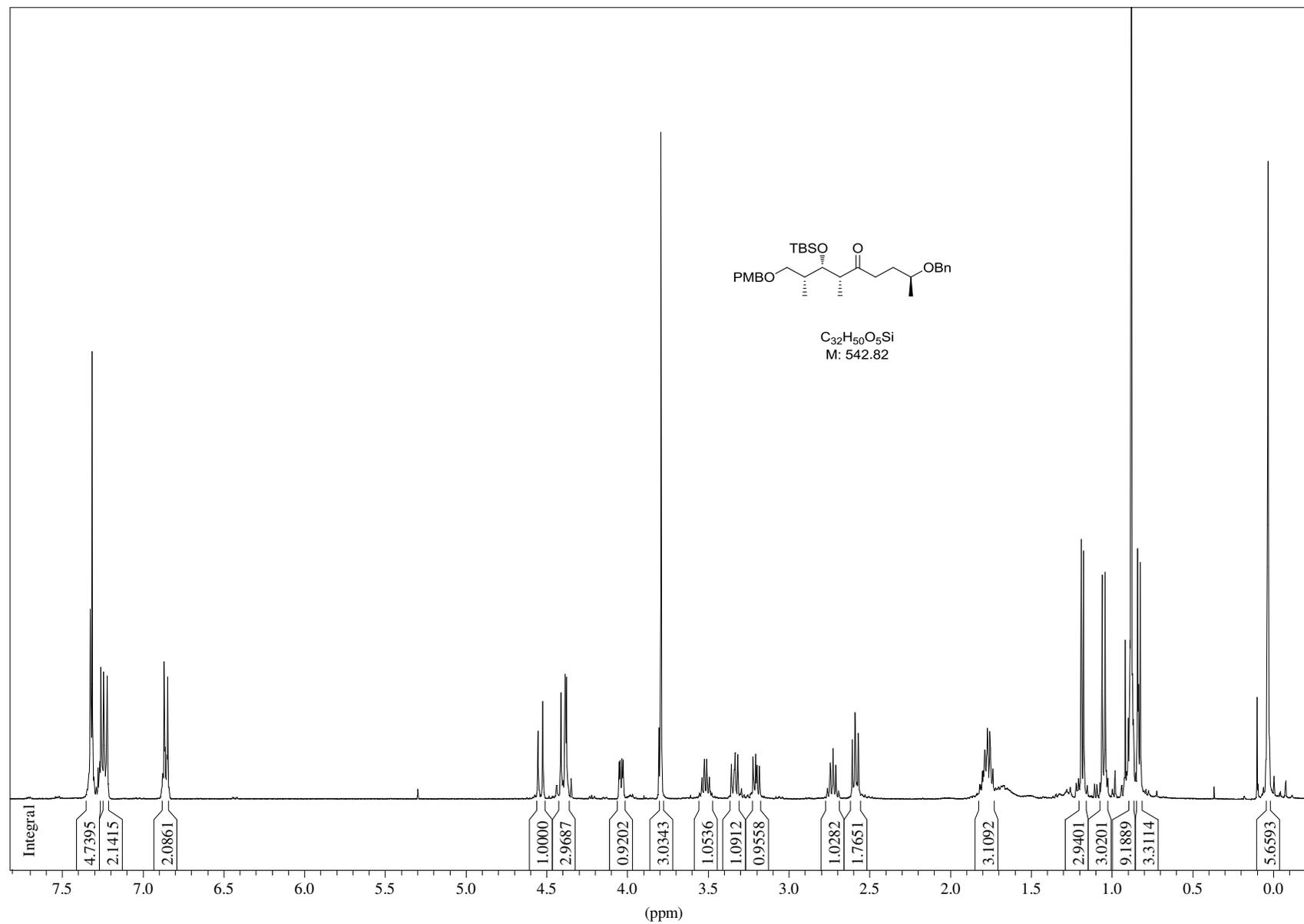


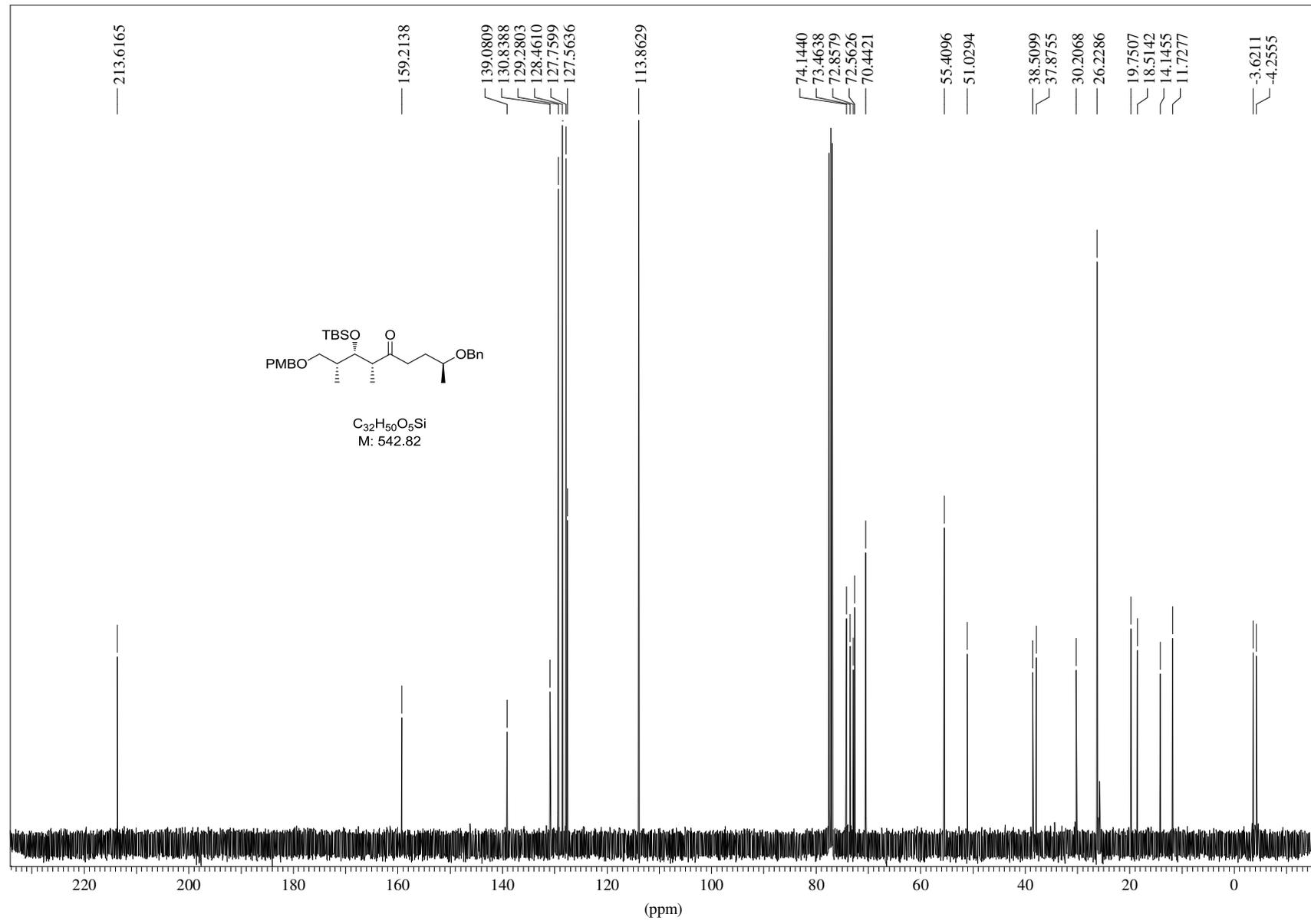


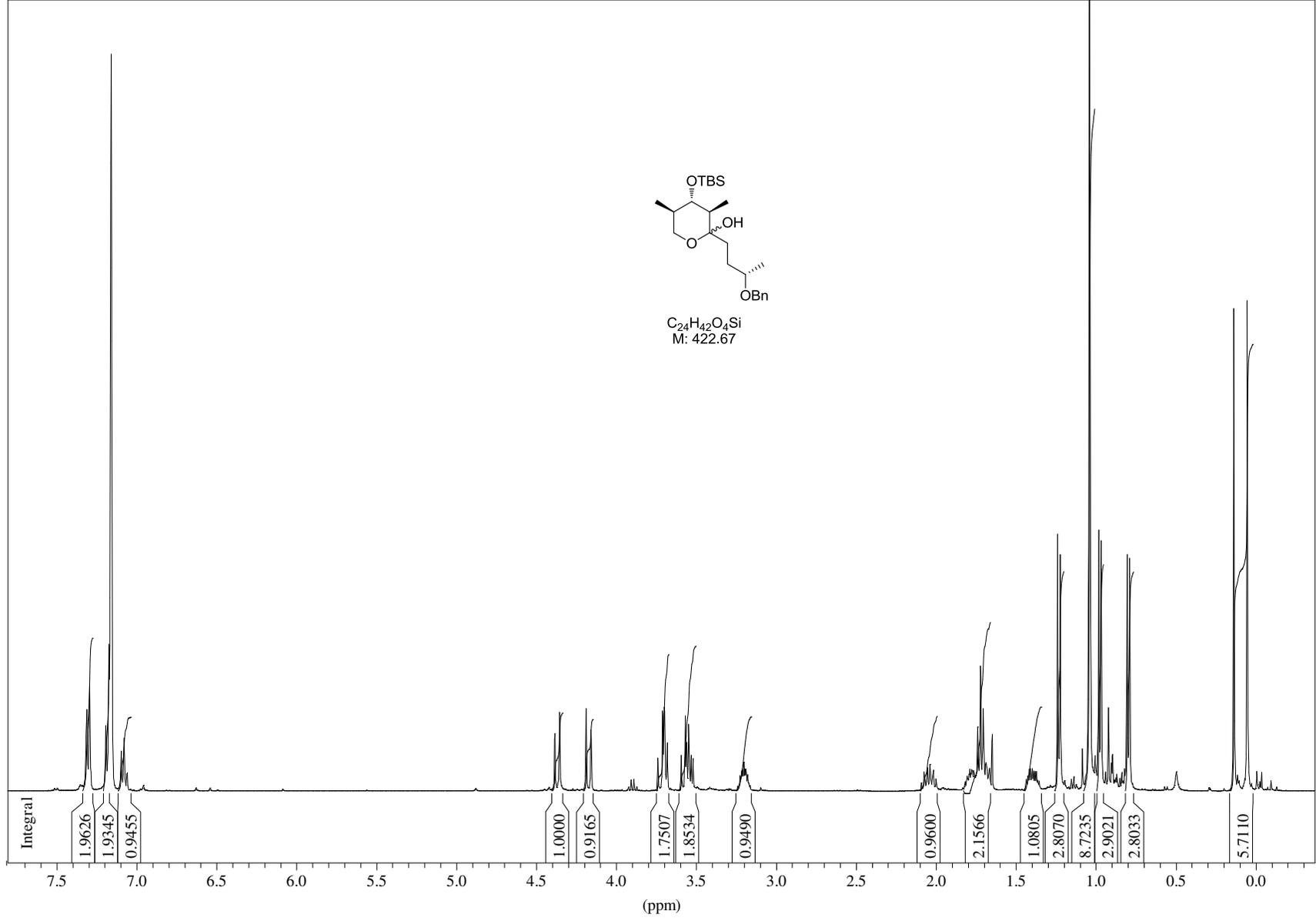
C<sub>32</sub>H<sub>48</sub>O<sub>5</sub>Si  
M: 540.81

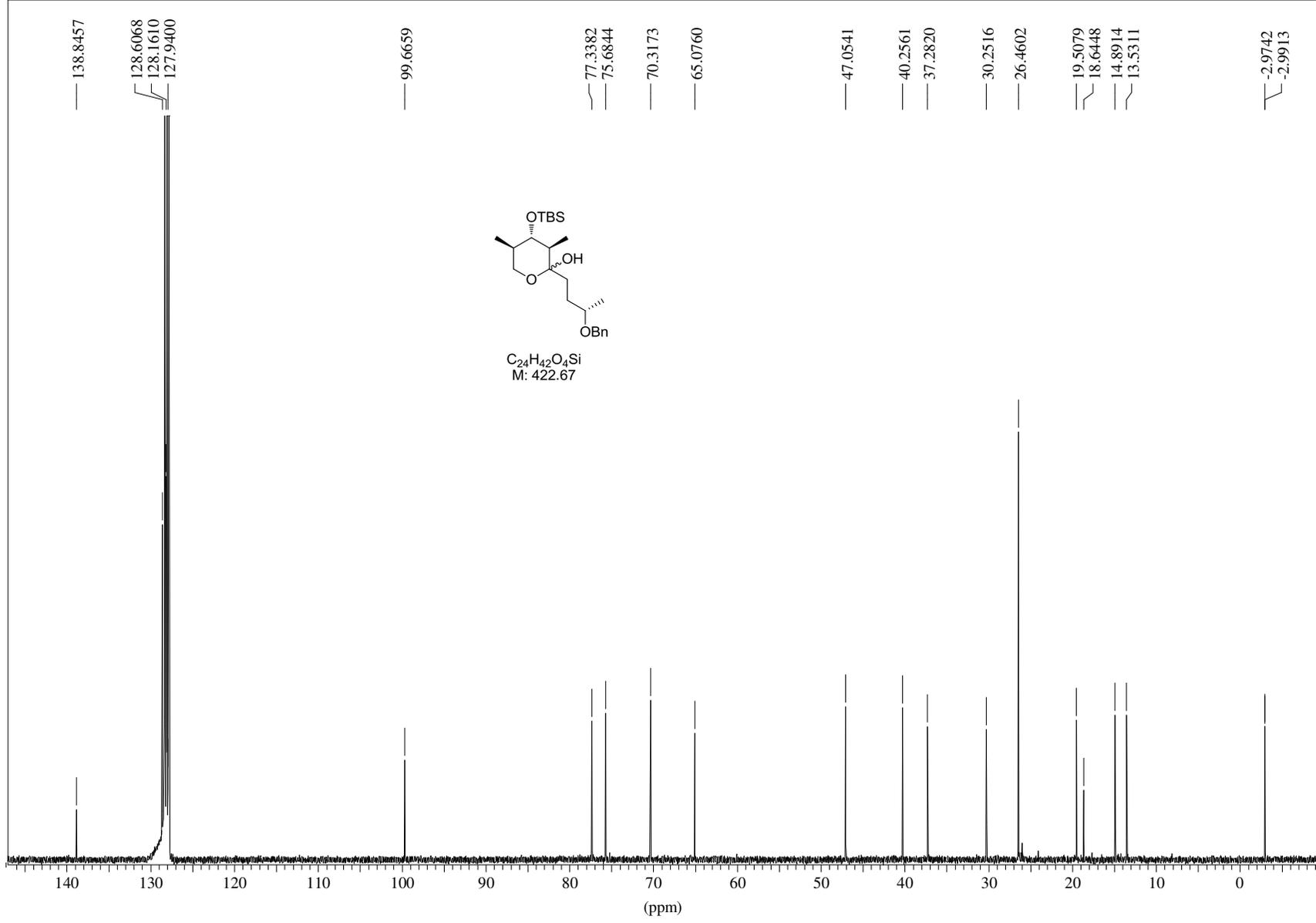


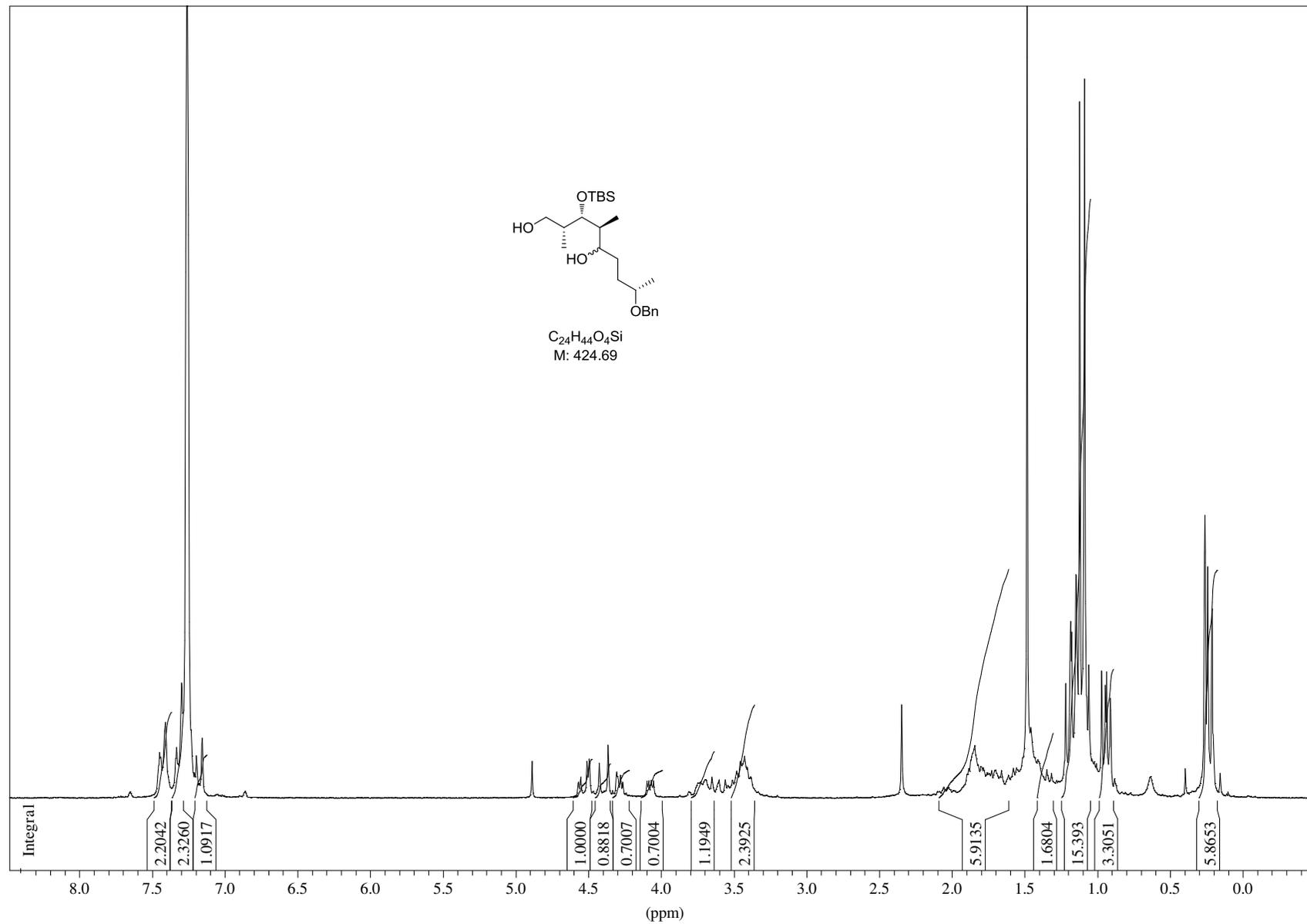


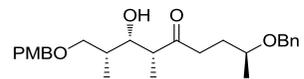




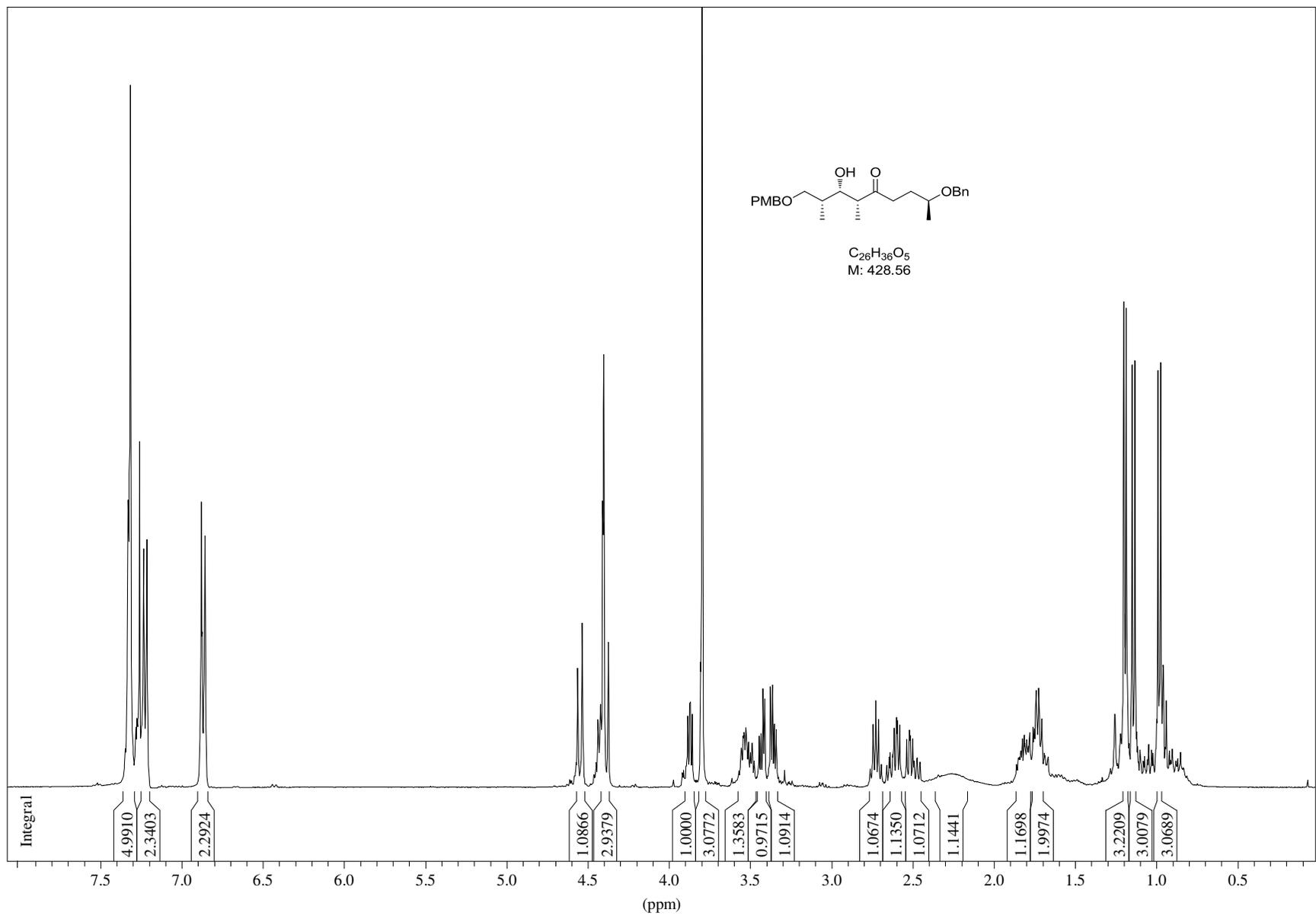


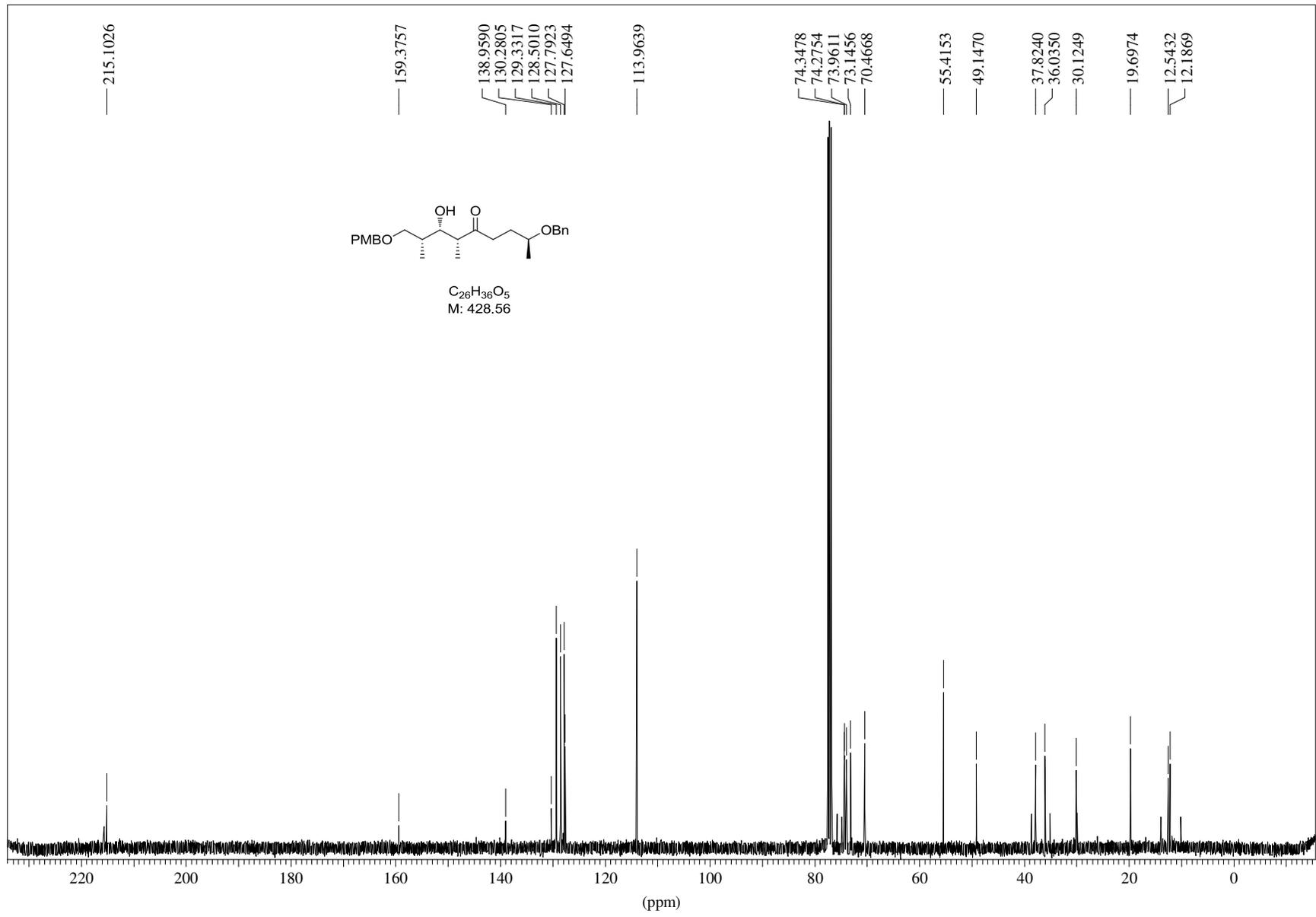


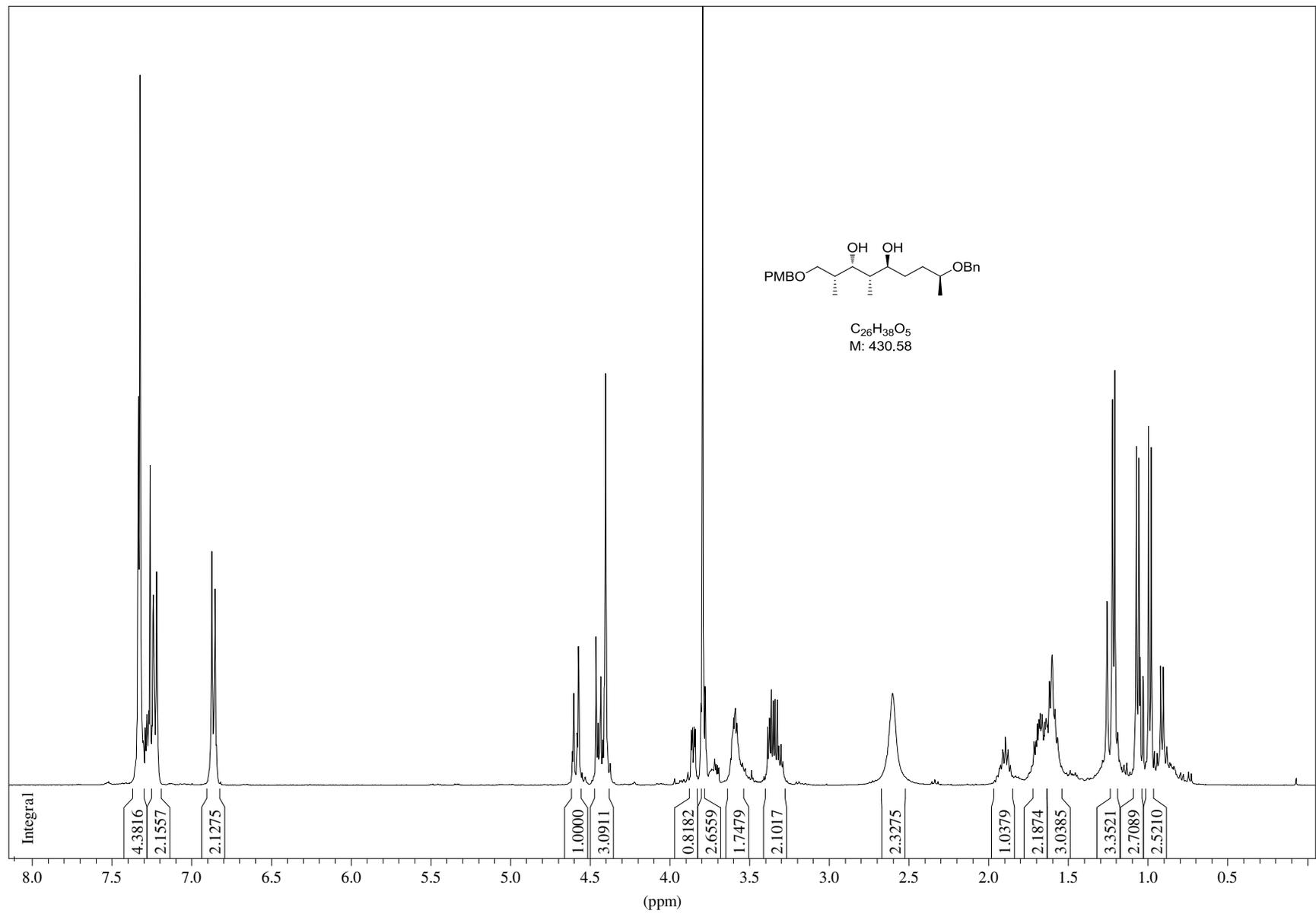


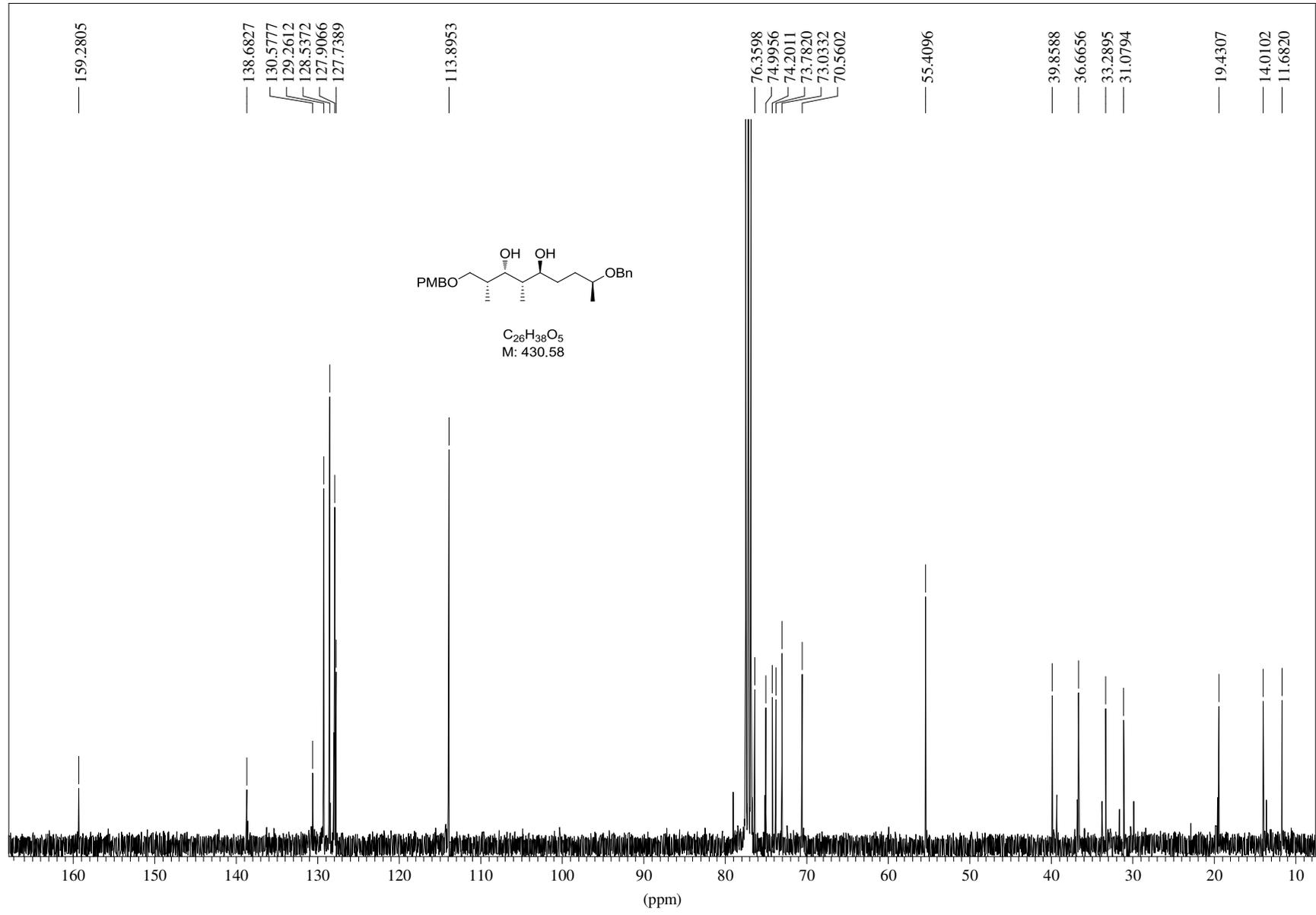


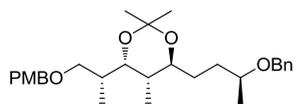
C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub>  
M: 428.56



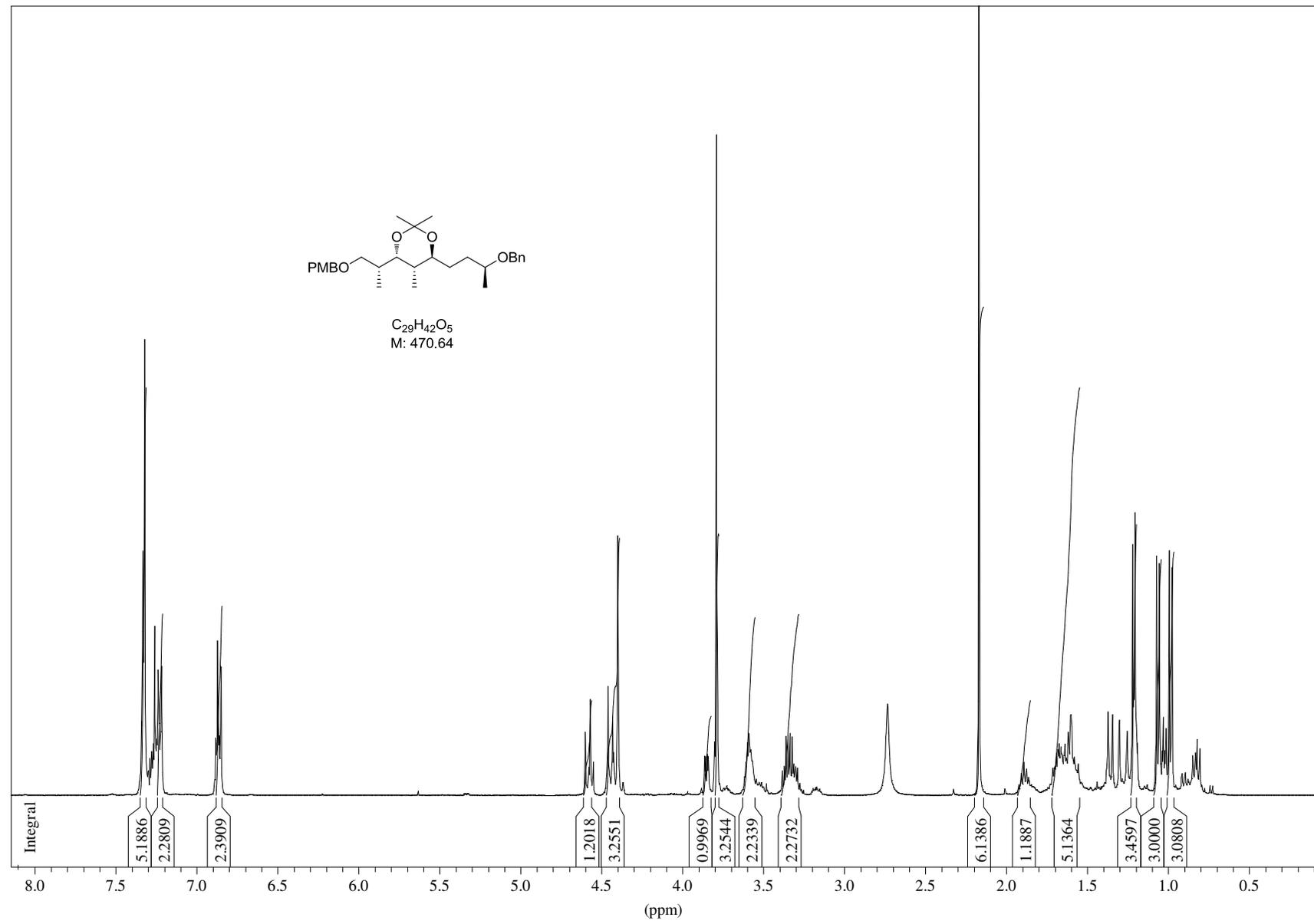


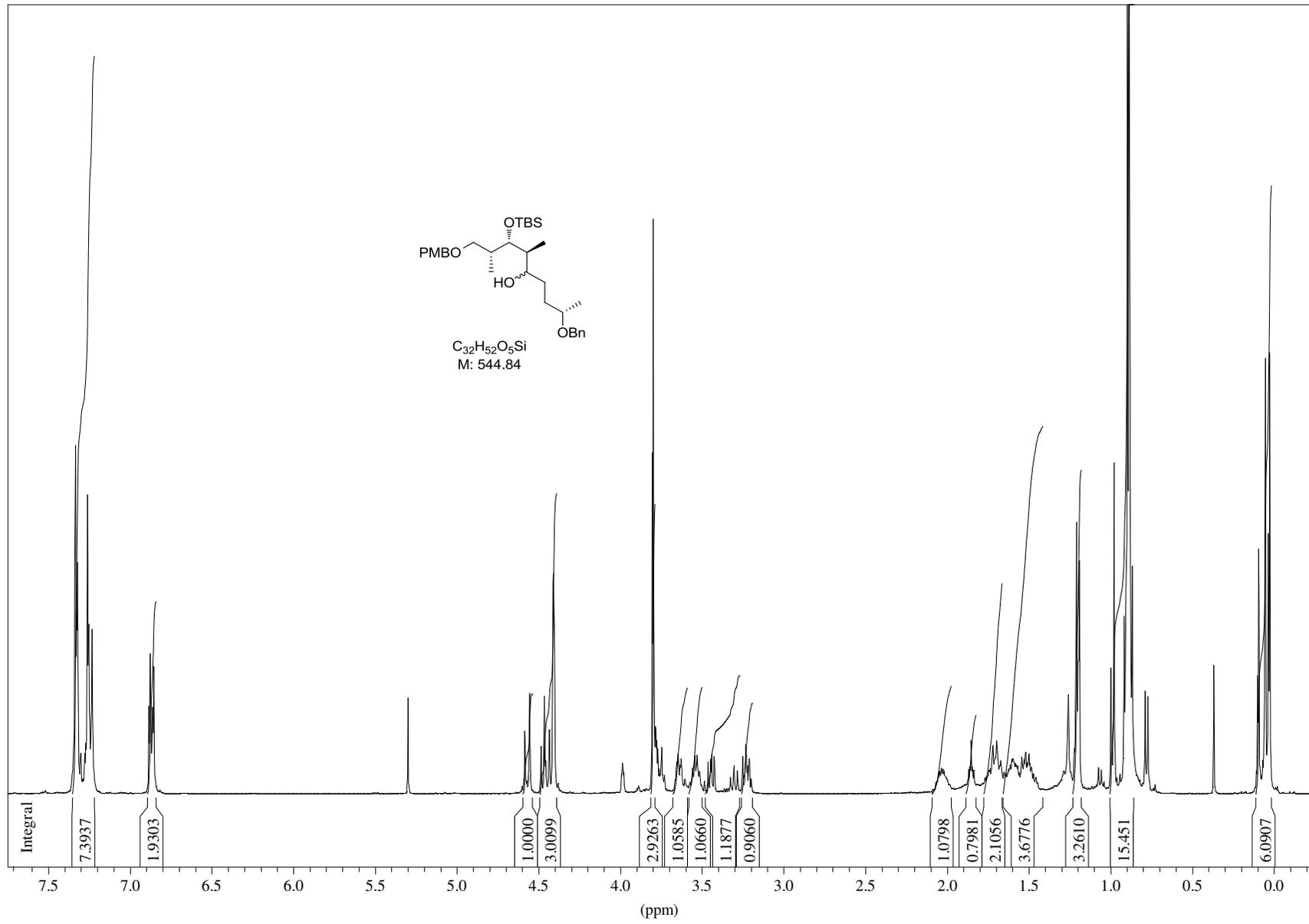


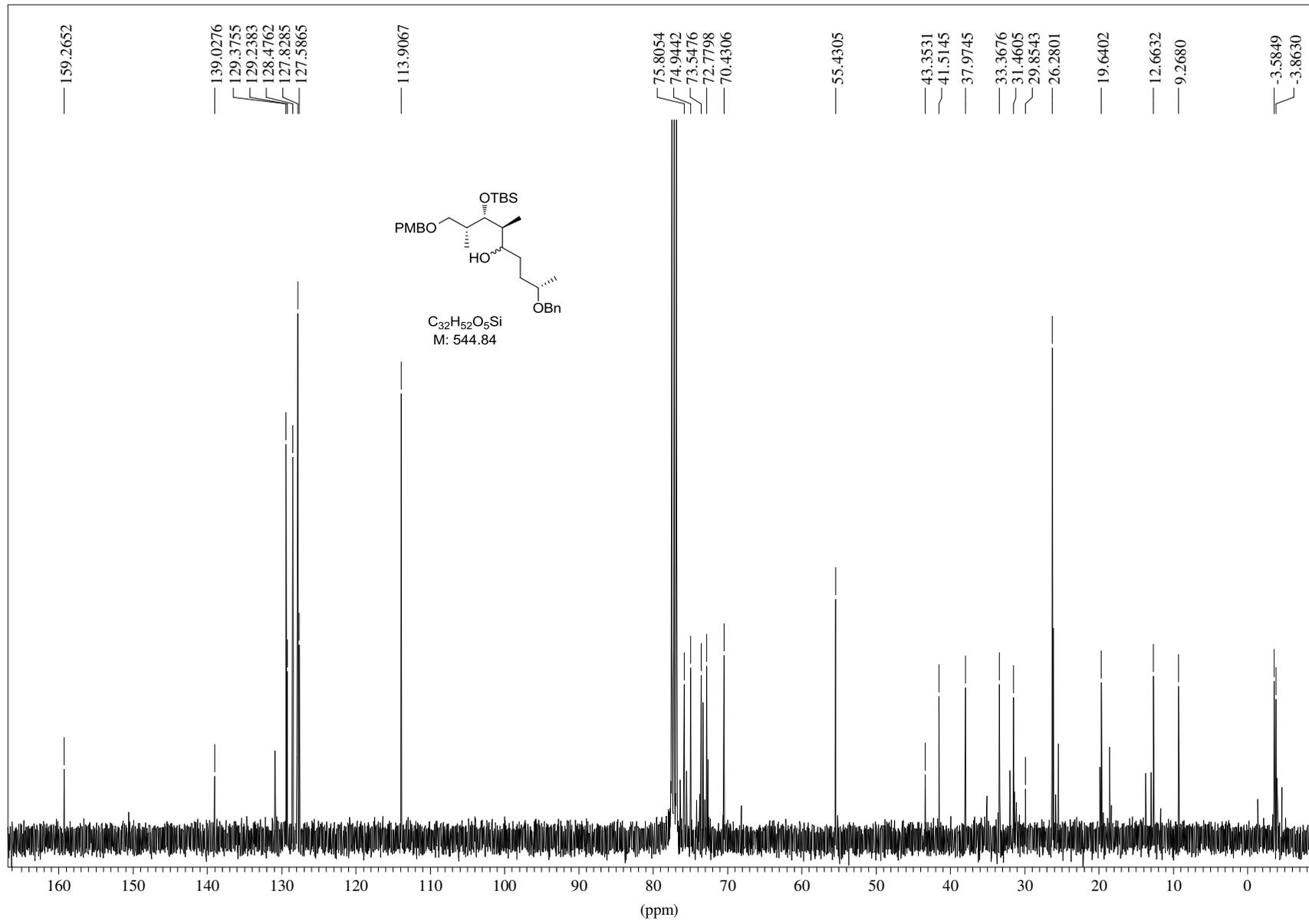


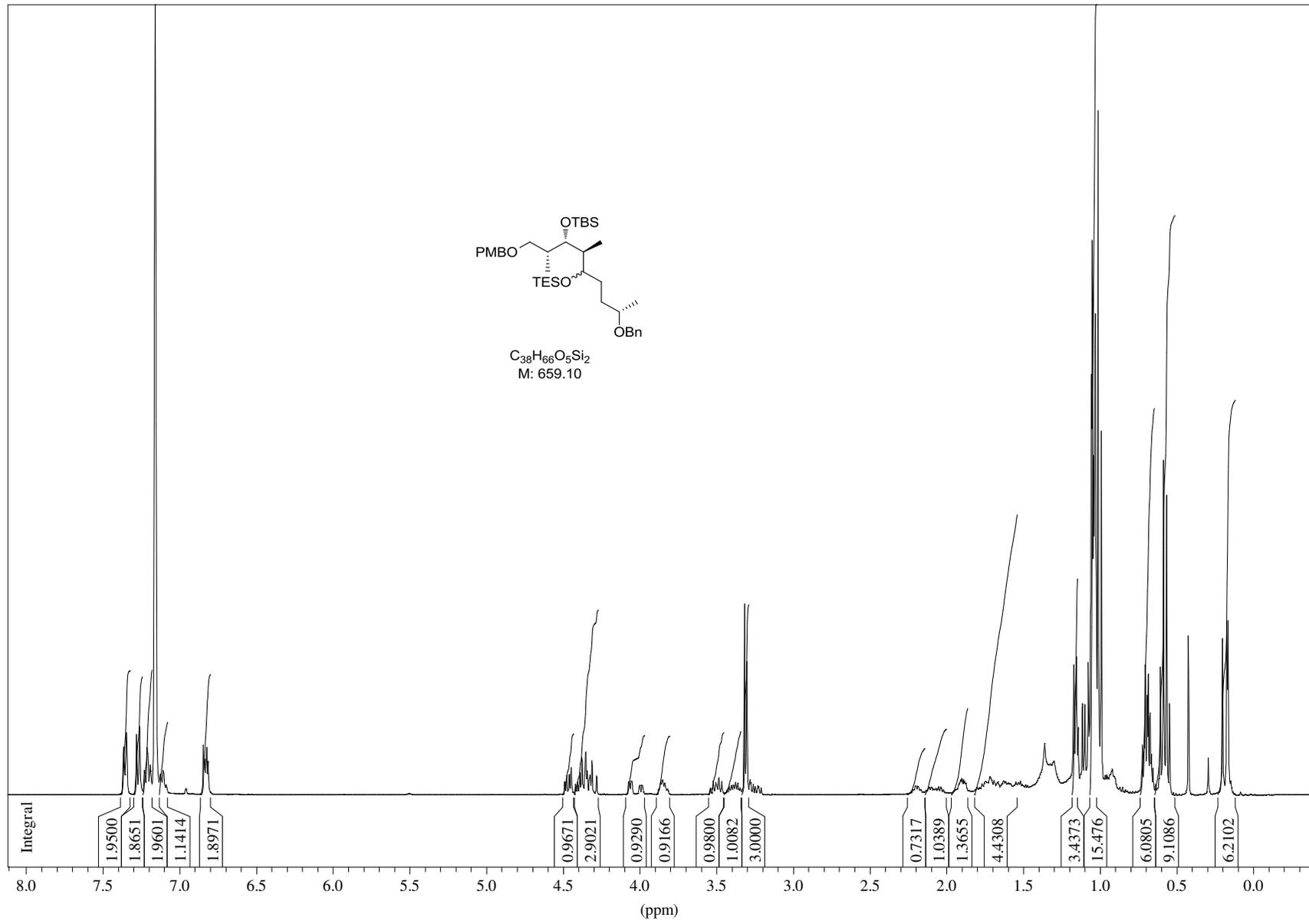
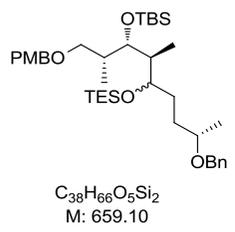


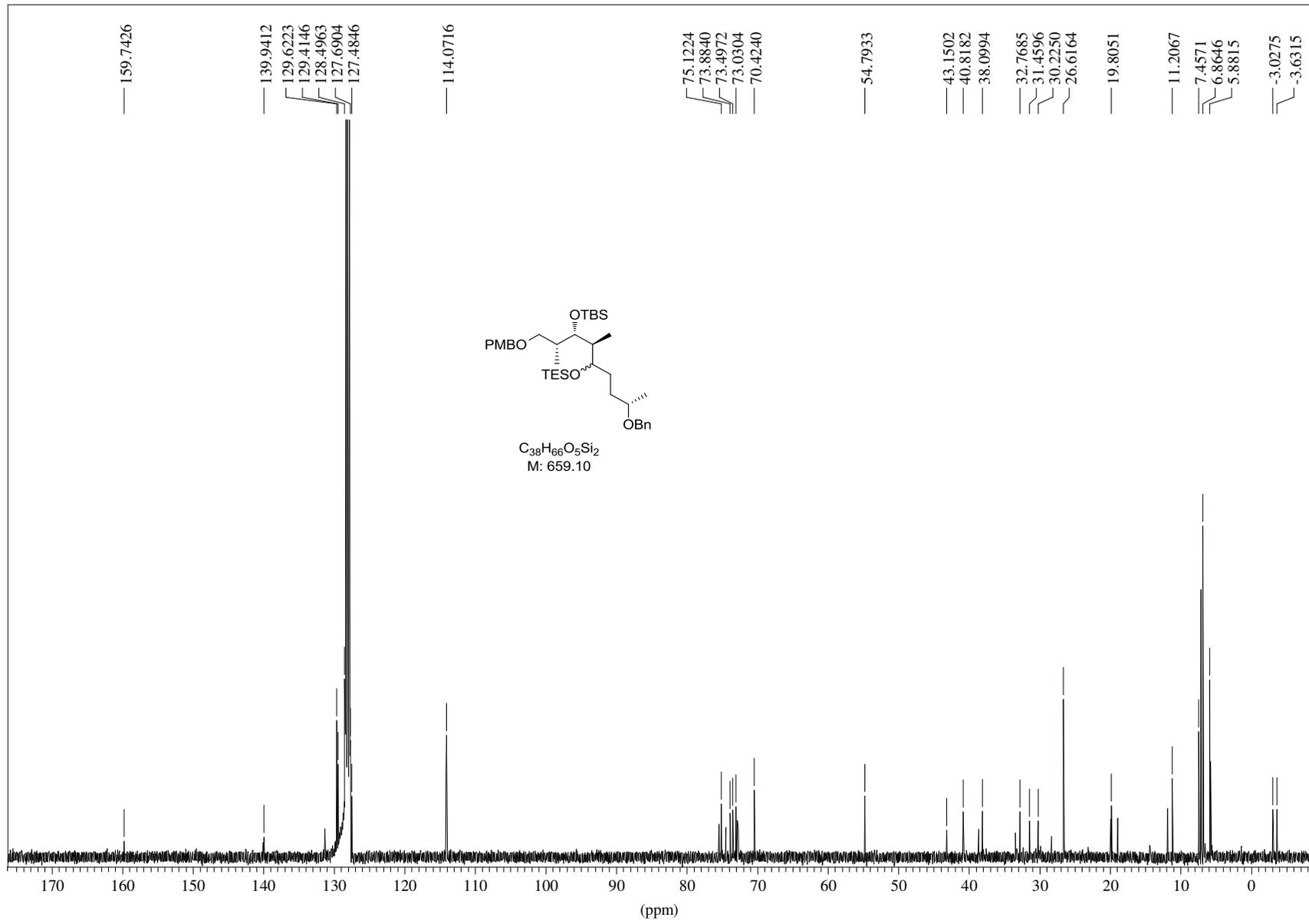
C<sub>29</sub>H<sub>42</sub>O<sub>5</sub>  
M: 470.64

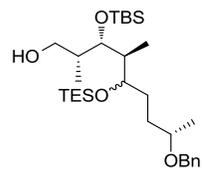




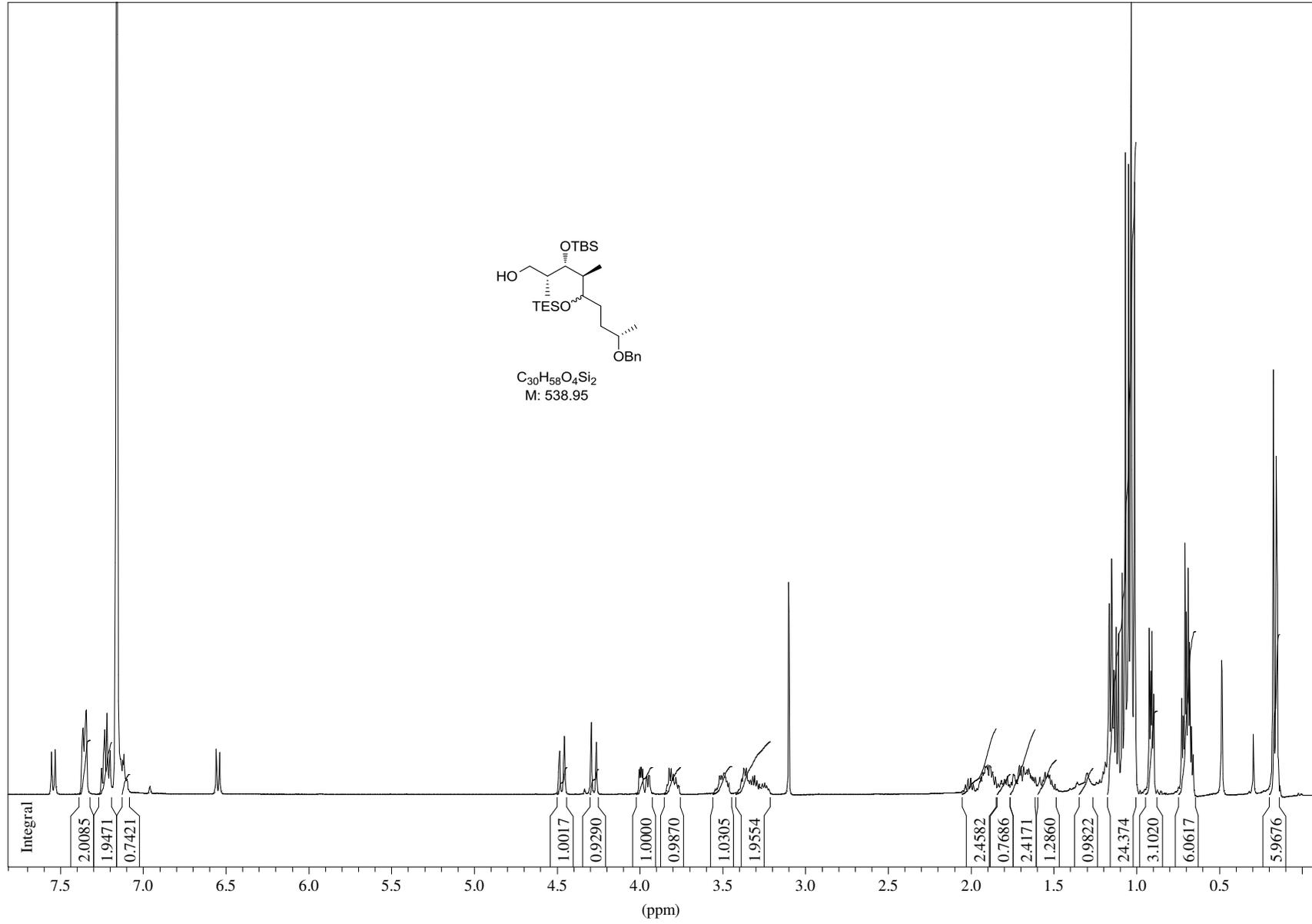


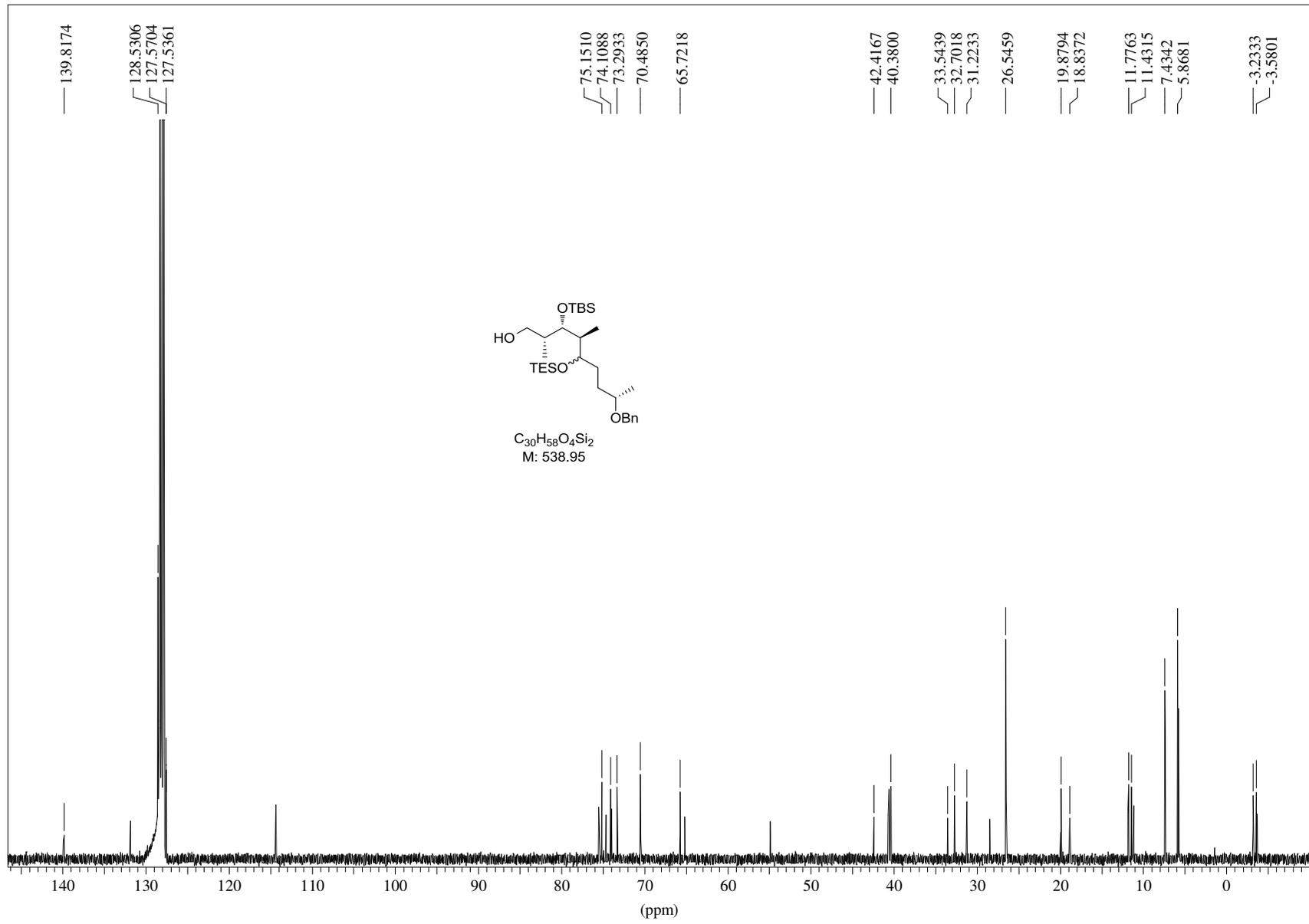


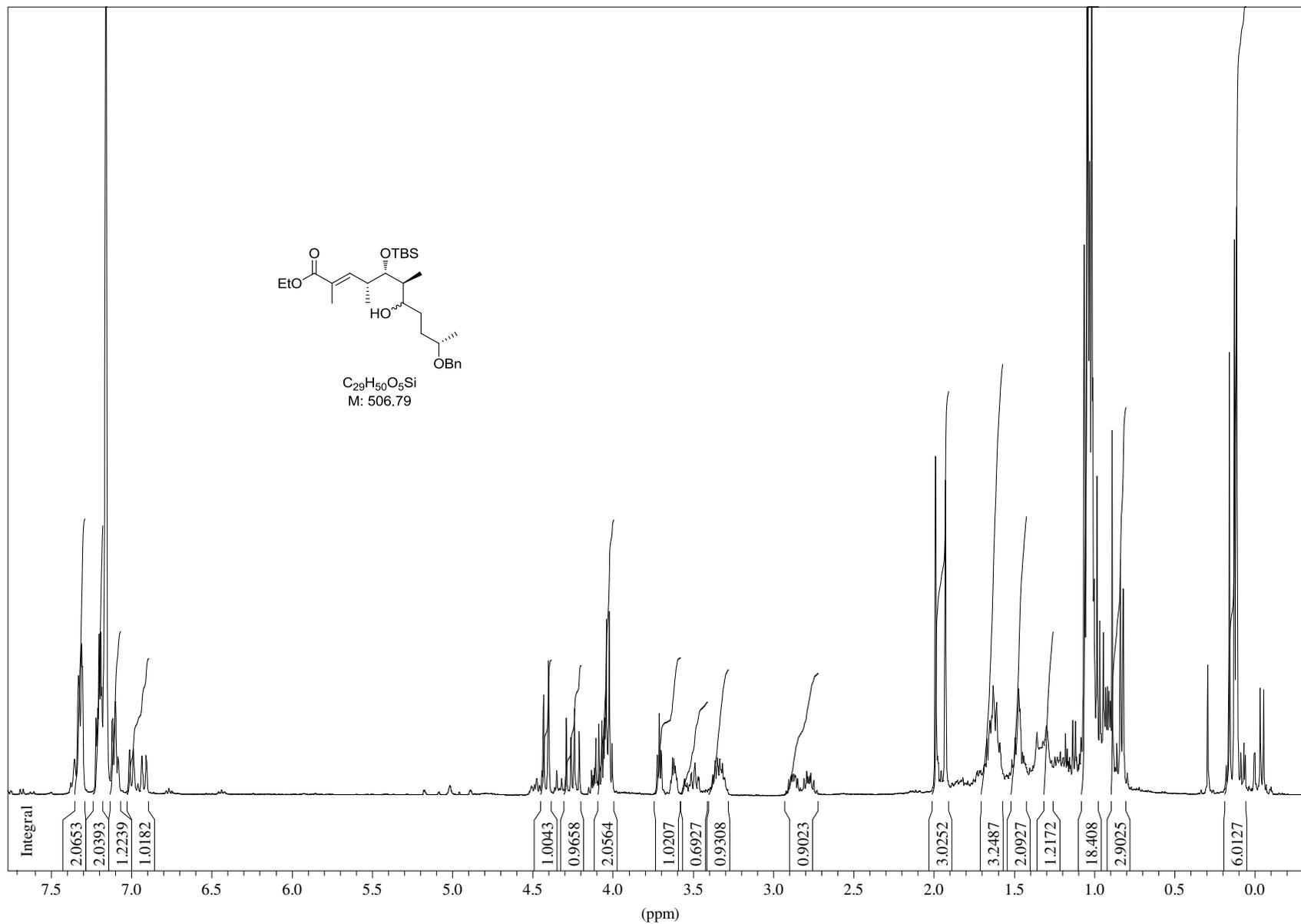
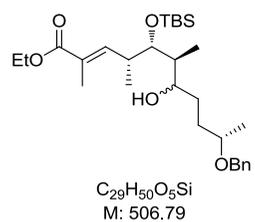


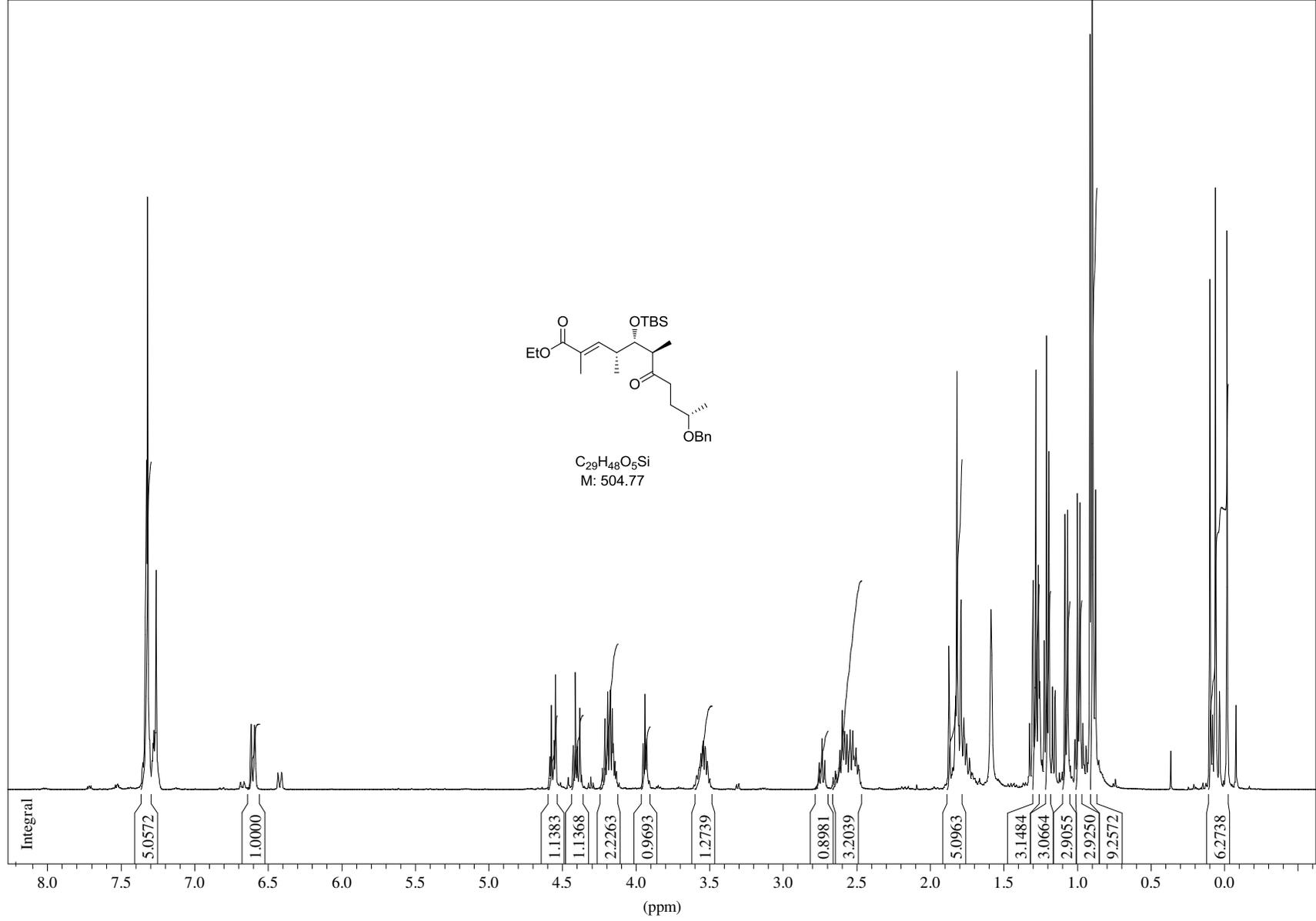


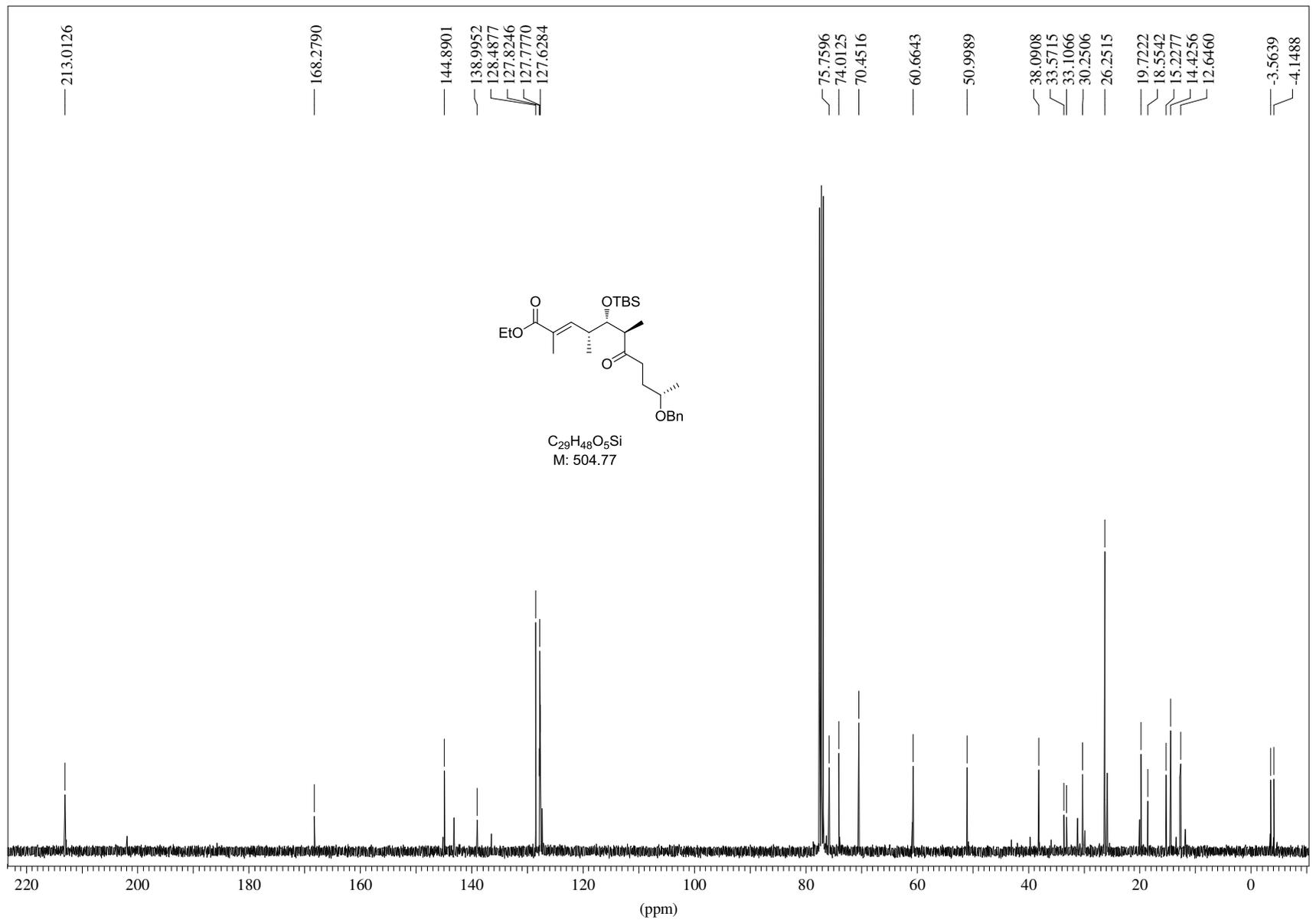
C<sub>30</sub>H<sub>58</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>2</sub>  
M: 538.95











## LEBENS LAUF

<b>Name</b>	Anna-Katharina Girbig
<b>E-mail</b>	Anna_Girbig@web.de
<b>Geburtsdatum/ort</b>	10. Januar 1983 in Radebeul
<b>Nationalität</b>	Deutsch
<b>Sprachen</b>	Deutsch (Muttersprache) Englisch (fließend) (Französisch, Russisch – Schulkenntnisse)
<b>Ausbildung</b>	
<b>März 2007 – heute</b>	Dissertation an der Leibniz Universität Hannover unter der Anleitung von Professor Dr. M. Kalesse Thema: <i>”Totalsynthese der Argyrine F und G und Synthese des C19-C28 Fragments von Angiolam A”</i>
<b>Juni 2006 – März 2007</b>	Praktikum bei F. Hoffmann-La Roche in Basel Abteilung Lead Generation
<b>März 2006 – Juni 2006</b>	Diplomarbeit bei F. Hoffman-La Roche in Basel unter der Anleitung von Prof. Dr. U. Bartz und Dr. C. Lerner Thema: <i>”Synthese und in-vitro Bewertung von neuartigen nicht-steroidalen Steroidhormonrezeptor-Modulatoren”</i>
<b>Okt. 2004 – März 2005</b>	Praxissemester bei LTS-Lohmann-Therapie-Systeme in Andernach Abteilung Qualitätskontrolle
<b>Okt. 2002 – Juni 2006</b>	Chemiestudium an der Fachhochschule Bonn-Rhein-Sieg
<b>Juli 2001</b>	Abitur, Gymnasium Dresden-Plauen
<b>Sept. 1989 – Juli 2001</b>	Schul Ausbildung

## Publikationsliste

### A) Veröffentlichungen in referierten Zeitschriften

- *"Synthesis and Biological Characterization of Argyrin F"*, Leila Bülow, Irina Nickeleit, Anna-K. Girbig, Tobias Brodmann, Andreas Rentsch, Ulrike Eggert, Florenz Sasse, Heinrich Steinmetz, Ronald Frank, Teresa Carlomagno, Nisar P. Malek, Markus Kalesse, Chem. Med. Chem. **2010**, 5, 832 – 836.

### B) Posterbeiträge

- Argyrin A and F - Potent antitumor drug candidates (Total Synthesis and structure-activity relationship), AIO Symposium "Academic Drug Development in Oncology - Translating Basic Science Research into Innovative Treatments", Berlin, 18.11.2009.

### C) Patente

- PTC/EP2009/004526, 2010006682, 21.01.2010, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung GmbH, Medizinische Hochschule Hannover, Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover, Markus Kalesse, Nisar Malek, Ronald Frank, Tobias Brodmann, Leila Bülow, Andreas Rentsch, Anna-Katharina Girbig, Ulrike Eggert, Pr. 08011346.7 23.06.2008 EP. *"Method for producing intermediates for the production of novel macrocycles that are inhibitors of the proteasomic degradation of p27, such as argyrin and derivatives thereof, and uses of said macrocycles"*