

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN  
DEPARTMENT CHEMIE  
LEHRSTUHL FÜR ORGANISCHE CHEMIE I

# Totalsynthese von Vioprolid D

Hanusch Aaron Grab

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Chemie der Technischen Universität zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Naturwissenschaften genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Michael Groll

Prüfer der Dissertation: 1. Prof. Dr. Thorsten Bach

2. apl. Prof. Dr. Wolfgang Eisenreich

Die Dissertation wurde am 12.03.2020 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Chemie am 13.04.2020 angenommen.



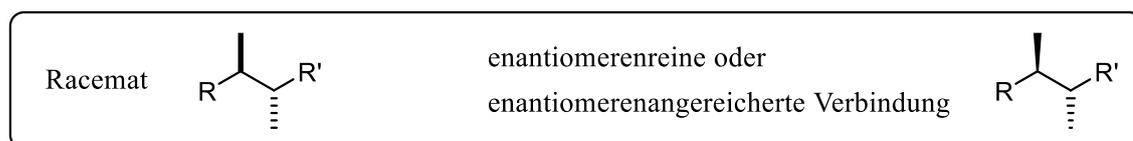
Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von November 2016 bis März 2020 unter der Leitung von Prof. Dr. Thorsten Bach am Lehrstuhl für Organische Chemie I der Technischen Universität München angefertigt

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

F. Yan, D. Auerbach, Y. Chai, L. Keller, Q. Tu, S. Hüttel, A. Glemser, H. A. Grab, T. Bach, Y. Zhang, R. Müller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 8754-8759; *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 8890-8895.

H. A. Grab, V. C. Kirsch, S. A. Sieber, T. Bach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, DOI: 10.1002/anie.202002328.

In dieser Arbeit wird von der Konvention Gebrauch gemacht, die Relativkonfiguration von Racematen durch gerade Balken (fett oder gestrichelt), die Absolut- und Relativkonfiguration enantiomerenreiner oder enantiomerenangereicherter Verbindungen in Keilform (fett oder gestrichelt) darzustellen.



Die Konfiguration nach der *Fischer*-Konvention (D/L) wird nur für D-Aminosäuren, nicht-kanonische Aminosäuren und Glycerinsäure-Derivate angegeben.



## **Abstract**

The vioprolides represent a family of depsipeptide natural products with antifungal activity and potent cytotoxicity towards cancer cell lines. In the present work, the first total synthesis of vioprolide D is reported. Both macrolactonization and macrolactamization have been tested for their suitability to close the 28-membered macrocycle, with the latter successfully leading to the synthesis of a cyclic vioprolide D precursor. After ring closure of the thiazoline in the Northern hemisphere of the molecule, the key transformation, namely the isomerization of the dehydrobutyryne moiety, was accomplished *via* a two-step sequence of iodination and hydro-de-iodination. The total synthesis of vioprolide D involved 16 steps with an overall yield of 2.0% starting from known (2*S*)-3-benzyloxy-2-hydroxypropanoate. Besides, studies towards the total synthesis of the other vioprolides have been conducted. More specifically, the unusual (2*S*,4*R*)-methylazetidine carboxylic acid has been synthesized in analogy to a literature-known procedure, as well as a Southern fragment suitable for the total synthesis of vioprolides A and B.



## **Kurzzusammenfassung**

Die Vioprolide stellen eine Familie von Depsipeptid-Naturstoffen mit antimykotischer Aktivität und ausgeprägter Cytotoxizität gegenüber Krebs-Zelllinien dar. In der vorliegenden Arbeit wird über die erste Totalsynthese von Vioprolid D berichtet. Sowohl Makrolactonisierung als auch Makrolactamisierung wurden bezüglich ihrer Eignung, den 28-gliedrigen Makrocyclus zu schließen, getestet, wobei letztere erfolgreich zur Synthese eines cyclischen Vioprolid-D-Vorläufers führte. Nach dem Ringschluss des Thiazolins im nördlichen Teil des Moleküls wurde die Schlüsselreaktion, die Isomerisierung des Dehydrobutyrins, über eine zweistufige Sequenz aus Iodierung und Hydrodeiodierung umgesetzt. Die Totalsynthese von Vioprolid D beinhaltet 16 Stufen bei einer Gesamtausbeute von 2.0% ausgehend von (2*S*)-3-Benzoyloxy-2-hydroxypropansäure. Darüber hinaus wurden Studien zur Totalsynthese der anderen Vioprolide durchgeführt. Im Einzelnen wurden die ungewöhnliche (2*S*,4*R*)-Methylazetidincarbonsäure in Analogie zu einer Literatur-bekanntem Vorschrift sowie das südliche Fragment, welches sich für die Totalsynthese der Vioprolide A und C eignet, synthetisiert.



<b>I</b>	<b>Theorieteil.....</b>	<b>1</b>
1	Peptide als Therapeutika.....	3
2	Vioprolide: Strukturaufklärung, Biosynthese und biologische Aktivität .....	6
3	Synthetische Literaturpräzedenz.....	11
3.1	Bisherige Studien zu den Vioproliden.....	11
3.2	Relevante Synthesemethoden .....	19
4	Motivation und Zielsetzung.....	25
5	Makrolactonisierung: [4+2+3]-Synthesestrategie .....	26
5.1	Vorversuche über Kupfer-Katalyse und <i>Staudinger</i> -Ligation.....	26
5.2	Retrosynthese.....	30
5.3	Synthese des südlichen Fragments <b>69</b> .....	32
5.4	Synthese des östlichen Fragments <b>63</b> .....	34
5.5	Synthese von SNAC-Sonden.....	36
5.6	Synthese des nördlichen Fragments <b>64</b> .....	41
6	Makrolactonisierung: [3+3+3]-Synthesestrategie .....	45
6.1	Retrosynthese.....	45
6.2	Synthese des nördlichen Fragments <b>Z-96</b> .....	46
6.3	Fragmentkupplung und Studien zur Makrolactonisierung .....	48
7	Makrolactamisierung: [4+3+2]-Synthesestrategie.....	57
7.1	Retrosynthese.....	57
7.2	Synthese der Fragmente <b>Z-120</b> und <b>121</b> .....	58
7.3	Fragmentkupplung, Makrolactamisierung und Funktionalisierung.....	61
8	Studien zu den Vioproliden A-C .....	80
8.1	Synthese von L-Maz.....	80
8.2	Synthese von L-Maz-Derivaten.....	87
8.3	Synthese von Deuterium-markiertem L-Prolin .....	92
8.4	Studien zum nördlichen Fragment der Vioprolide A und C.....	94

8.5	Synthese des südlichen Fragments <b>187</b> der Vioprolide A und B .....	96
8.6	Studien zur Synthese des linearen Vorläufers von Vioprolid B .....	97
9	Zusammenfassung und Ausblick .....	99
<b>II Experimentalteil .....</b>		<b>105</b>
1	Allgemeines, Material und Methoden .....	107
1.1	Allgemeines .....	107
1.2	Lösungsmittel und Reagenzien .....	108
1.3	Methodik .....	109
2	Synthese von geschützten Aminosäuren .....	113
2.1	Diverse geschützte Aminosäuren .....	113
2.2	L-Maz .....	125
2.3	Maz-Derivate .....	145
2.4	Prolin- <i>d</i> <sub>2</sub> .....	165
3	Vioprolid D – Makrolactonisierungsstrategien .....	176
3.1	Südliche Fragmente .....	176
3.2	Nördliche Fragmente .....	191
3.3	Östliches Fragment .....	212
3.4	Kombination der Fragmente .....	223
4	Vioprolid D – Makrolactamisierungsstrategie .....	244
4.1	Südliches Fragment .....	244
4.2	Nördliches Fragment .....	258
4.3	Kombination der Fragmente und Funktionalisierung .....	263
5	Sonstiges .....	280
5.1	SNAC-Sonden .....	280
5.2	Substrate zur Kupfer-Katalyse .....	292
5.3	Spurlose Staudinger-Ligation .....	297
5.4	Studien zu den Vioproliden A-C .....	305

<b>III Anhang.....</b>	<b>317</b>
1 Literatur .....	319
2 Abkürzungen.....	332
3 Danksagung .....	339



---

# **I Theorieteil**

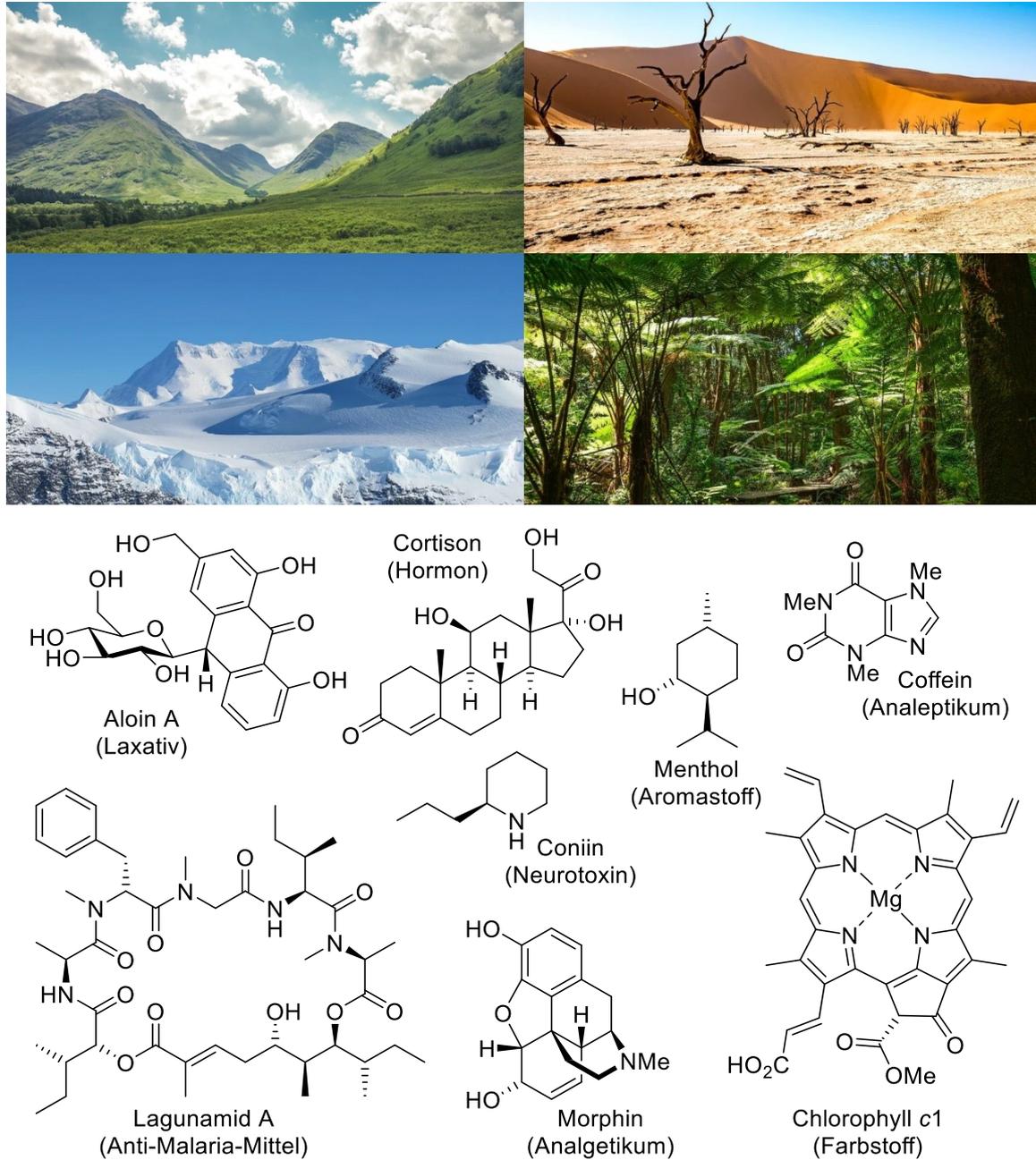


# 1 Peptide als Therapeutika

Die Vielfalt der Natur, welche sich in einer unvorstellbaren Anzahl verschiedener Arten äußert und durch evolutionäre Anpassung an unterschiedliche Ökotope hervorgebracht wurde, spiegelt sich auch auf molekularer Ebene wider (Abbildung 1). Dabei teilen sich die Stoffwechselprodukte auf in die strukturell eher simplen Primärmetabolite, welche nahezu allen Arten gemein sind, und die weitaus komplexeren Sekundärmetabolite. Diese werden meist von wenigen Arten oder gar einer einzelnen Spezies zu einem hoch spezifischen Zweck produziert, sind aber generell für Wachstum und Überleben nicht essentiell.<sup>[1]</sup> Die Natur hat eine enorme Anzahl verschiedener Sekundärmetabolite durch evolutionäre Selektion hervorgebracht, von denen bisher mutmaßlich erst ein Bruchteil erforscht ist. Die Menschheit hat frühzeitig das Potential dieser Naturstoffe etwa als Pigment oder Arznei genutzt, wenn auch zu Beginn ohne ein Verständnis der molekularen Wirkungsweise.<sup>[2]</sup> Auch heutzutage spielen Naturstoffe in der modernen Medizin eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung neuartiger Medikamente: Etwa die Hälfte der zwischen 1981 und 2014 zugelassenen Medikamente stehen in direktem Zusammenhang mit Naturstoffen (Abbildung 2).<sup>[3]</sup> Dabei muss der Effekt, auf deren Basis sich ein Naturstoff als Medikament eignet, nicht kongruent sein mit dem Nutzen für den natürlichen Produzenten. Veranschaulicht wird dies am Beispiel der Cardenolide, welche von Seidenpflanzen zur Verteidigung etwa gegen Insektenlarven produziert werden und als Medikament zur Behandlung von Herzkrankheiten zugelassen sind.<sup>[4]</sup>

In der Naturstoffchemie im Speziellen, aber auch generell in der Entwicklung von Therapeutika spielt die chemische Synthese eine entscheidende Rolle.<sup>[5]</sup> Da erscheint es paradox, dass trotz der etablierten Synthesemethoden<sup>[6]</sup> bis 2018 nur 60 peptidische Medikamente zugelassen wurden – Peptide demnach eine untergeordnete Rolle als Therapeutika spielen.<sup>[7]</sup> Die Gründe dafür liegen in ihren physikalisch-chemischen und pharmakologischen Eigenschaften:<sup>[8]</sup> Meist weisen Peptide eine zu geringe Halbwertszeit im Blutplasma auf und neigen zur Aggregation. Darüber hinaus sind sie oft weder ausreichend Zellmembran-permeabel noch oral verfügbar, da sie im Gastrointestinaltrakt verdaut werden.<sup>[9]</sup> Der modulare Aufbau der Peptide ermöglicht jedoch strukturelle Diversifikation bei vergleichsweise geringem Aufwand. Deshalb kann eine Verlängerung der Plasma-Halbwertszeit und eine Verhinderung der Aggregation durch chemisches Design, Derivatisierung und Substitution von ausgewählten Aminosäuren erreicht werden.<sup>[9]</sup> Die

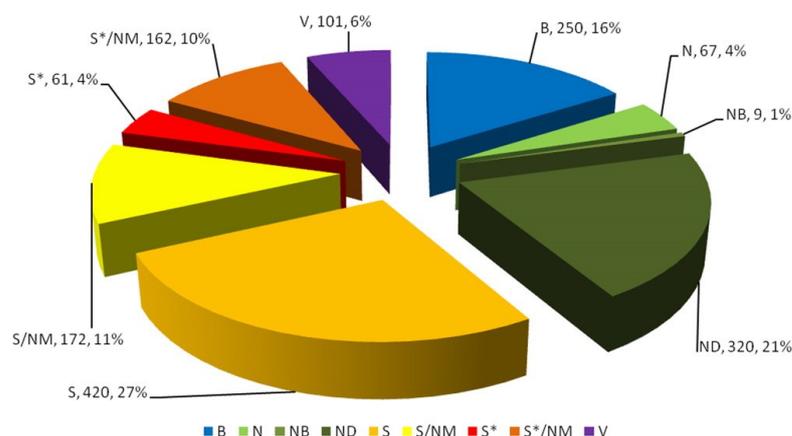
Mechanismen der Zellpermeabilität sind inzwischen intensiv erforscht worden, sodass auch intrazelluläre biologische Ziele rational entworfenen Peptiden zugänglich sind.<sup>[10]</sup>



**Abbildung 1.** Exemplarische Auswahl diametral unterschiedlicher Ökotope (oben) sowie diverser Naturstoffe mit Angabe der biologischen Wirkung oder Nutzung (unten).

Die orale Verfügbarkeit stellt zwar keine obligatorische Eigenschaft eines Therapeutikums dar, sodass ausgewählte peptidische Medikamente wie Insulin trotz der Unannehmlichkeiten einer subkutanen Injektion breit angewandt werden.<sup>[7-8]</sup> Dennoch ist die orale

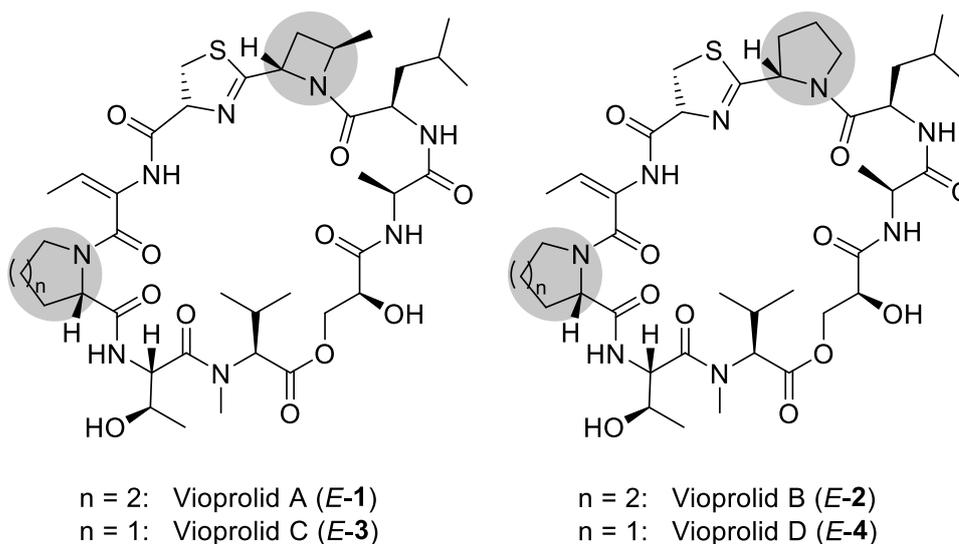
Verfügbarkeit von Medikamenten ein wichtiges Kriterium für die Akzeptanz beim Patienten. Daher wird auch die Formulierung peptidischer Therapeutika fortlaufend erforscht und verbessert, etwa durch Inkorporation in Mizellen oder Polymernanopartikel.<sup>[11]</sup> Peptide sind in der Lage mit einer Vielzahl biologischer Ziele zu interagieren. Darunter sind einige, die durch herkömmliche Wirkstoffe nicht adressiert werden können.<sup>[10]</sup> Peptide verfügen also über ein kaum ausgeschöpftes, therapeutisches Potential und stehen trotz der immanenten Probleme wieder mehr im Fokus der Forschung.<sup>[9]</sup>



**Abbildung 2.** Zugelassene Medikamente zwischen 1981 und 2014 (Gesamtzahl: 1562); B = biologisches Makromolekül; N = unveränderter Naturstoff; NB = botanisches Medikament; ND = Naturstoff-Derivat; S = Synthetisches Medikament; S\* = Synthetisches Medikament mit Naturstoff-Pharmakophor; V = Impfstoff; /NM = Nachahmung eines Naturstoffs; Copyright © 2016 The American Chemical Society and American Society of Pharmacognosy (<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jnatprod.5b01055>); zur Nutzung ACS kontaktieren.<sup>[3]</sup>

## 2 Vioprolide: Strukturaufklärung, Biosynthese und biologische Aktivität

Myxobakterien sind eine ergiebige Quelle von Naturstoffen mit vielfältigen biologischen Wirkungsweisen.<sup>[12]</sup> Etwa die Hälfte ihrer sekundären Metabolite weist antimykotische Aktivität auf.<sup>[13]</sup> Daher wurde nach Kultivierung des Myxobakteriums *Cystobacter violaceus* (Stamm Cb vi35) das Methanoleluat des verwendeten Adsorberharzes auf Aktivität gegenüber dem Eipilz *Pythium debaryanum* getestet, wobei eine antiproliferative Wirkung festgestellt wurde. Anstatt einer einzigen aktiven Verbindung, wurden im Methanoleluat jedoch vier verwandte Verbindungen nachgewiesen: Die Vioprolide A-D (E-1 bis E-4, Abbildung 3).<sup>[14]</sup>



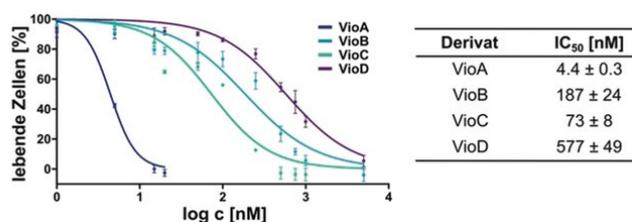
**Abbildung 3.** Strukturen der myxobakteriellen Metabolite Vioprolid A-D.

Durch NMR-Spektroskopie und Massenspektrometrie wurde die peptidische Grundstruktur der Vioprolide aufgeklärt sowie die Sequenz der Aminosäuren aufgelöst. Ungeöhnlicherweise sitzt Glycerinsäure (Gls) am N-Terminus der Vioprolide. Darauf folgen Alanin (Ala), Leucin (Leu), Prolin (Pro) bzw. Methylazetidincarbonsäure (Maz), Cystein (Cys), Dehydrobutyrin<sup>[15]</sup> (Dhb), Prolin bzw. Pipecolinsäure (Pip), Threonin (Thr) und N-Methyl-Valin (Val). Cys und die benachbarte Peptidbindung liegen dehydratisiert als Thiazolin vor. Maz stellt ein Homolog zu Pro dar und wurde erstmals in den Vioproliden nachgewiesen.<sup>[14b]</sup>

Die Bestimmung der Konfiguration der Vioprolide gelang durch deren saure Hydrolyse und eine Analyse der Bausteine mittels chiraler Gaschromatographie (GC). Dabei erwies sich Leucin als die einzige D-konfigurierte Aminosäure. Erstaunlicherweise wurde die L-Konfiguration von Maz durch Übereinstimmung mit synthetisierten Vergleichsproben nachgewiesen, ohne dass Maz jemals zuvor enantiomerenrein synthetisiert oder die Synthese von *Schummer et al.* beschrieben worden wäre. Die Konfiguration von Pro und Maz im nördlichen Teil der Vioprolide wurde auch durch den Einbau von Deuterium bei der Hydrolyse mit DCI/D<sub>2</sub>O bestätigt. Die Doppelbindungskonfiguration des Dehydrobutyrins konnte durch Detektion eines NOE-Kontakts zwischen NH und dem Wasserstoffatom in  $\beta$ -Position festgelegt werden.<sup>[14b]</sup> In der Literatur wurde darüber hinaus auch der Vergleich chemischer Verschiebungen zur Bestimmung der Konfiguration von Dhb herangezogen;<sup>[16]</sup> ein Trend ist allerdings nur im Fall der Dhb-Ester, nicht im Fall der Dhb-Amide festzustellen.<sup>[17]</sup>

Die Konfiguration des Dehydrobutyrins innerhalb eines Naturstoffs ist oftmals entscheidend für dessen biologische Aktivität<sup>[18]</sup> – auch wenn dies nicht ausnahmslos gilt.<sup>[19]</sup> Das Spektrum der antimykotischen Aktivität der Vioprolide wurde zwar qualitativ verglichen, jedoch nicht quantifiziert.<sup>[14a]</sup> Vioprolid D (*E-4*) stellte dabei das Vioprolid mit der stärksten antimykotischen Wirkung dar. Ursprünglich wurde den Vioproliden darüber hinaus Cytotoxizität (LD<sub>50</sub>: 2-200 ng·mL<sup>-1</sup>) gegenüber Mäusefibroblasten (Linie L 929) und gegenüber *Artemia salina* (LD<sub>50</sub>: 2-20  $\mu$ g·mL<sup>-1</sup> für Vioprolide A-C) nachgewiesen. In diesen Fällen wiesen die Vioprolide A-C deutlich höhere Aktivitäten als Vioprolid D auf.<sup>[14]</sup> Des Weiteren wurde den Vioproliden eine immunmodulatorische Wirkung durch Wechselwirkung mit Typ-1-Interferonen nachgewiesen.<sup>[20]</sup> Die unterschiedlichen Wirkungsweisen der Vioprolide deuten auf eine Interaktion mit mehreren biologischen Zielen hin.

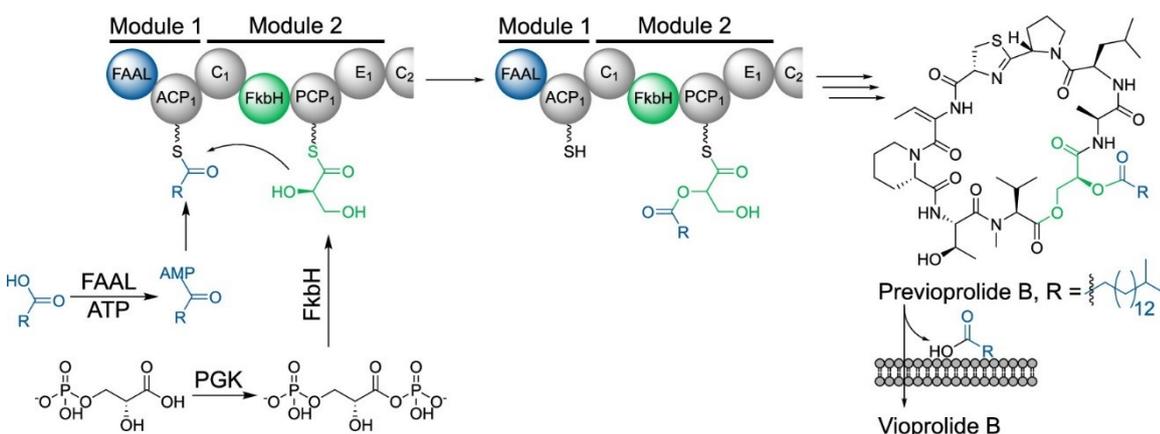
Die Cytotoxizität gegenüber Mäusefibroblasten ließ auf eine analoge Wirkung auf Krebszelllinien schließen, weshalb in den Gruppen um *Vollmar* und *Sieber* zunächst die Aktivitäten der Vioprolide A-D gegenüber der akuten lymphoblastischen Leukämie-Zelllinie (ALL-Zelllinie) Jurkat überprüft wurden.<sup>[21]</sup> Den Vioproliden wurden dabei IC<sub>50</sub>-Werte (inhibitorische Konzentrationen) im nanomolaren Bereich nachgewiesen, wobei sich abermals deutliche Unterschiede zwischen den Vioproliden auftraten (Abbildung 4).



**Abbildung 4.** Dosis-Reaktionskurven und IC<sub>50</sub>-Werte von Jurkat Zellen durch Behandlung mit den Vioproliden A-D; © 2020 liegt bei den Autoren. Veröffentlicht von Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.<sup>[21]</sup>

Vioprolid A (*E-1*) zeichnete sich dabei durch eine besonders starke antiproliferative Wirkung aus, weshalb die Untersuchungen zur Cytotoxizität ausschließlich an diesem Vioprolid durchgeführt wurden.<sup>[21]</sup> Vioprolid A (*E-1*) wies darüber hinaus einstellige IC<sub>50</sub>-Werte im nanomolaren Bereich gegenüber einer Reihe weiterer Krebszelllinien auf. Durch Analyse mit thermischem Protein-Profiling wurde das nukleoläre Protein 14 (NOP14), welches eine entscheidende Rolle bei der Ribosom-Biogenese spielt, als biologisches Ziel von Vioprolid A (*E-1*) ermittelt. Interessanterweise zeigten xenotransplantierte ALL-Zellen eine erhöhte Apoptose-Rate innerhalb von 24 Stunden nach Behandlung mit Vioprolid A (*E-1*), während periphere mononukleäre Blutzellen gesunder Patienten keine Sensitivität gegenüber Vioprolid A (*E-1*) aufwiesen.<sup>[21]</sup>

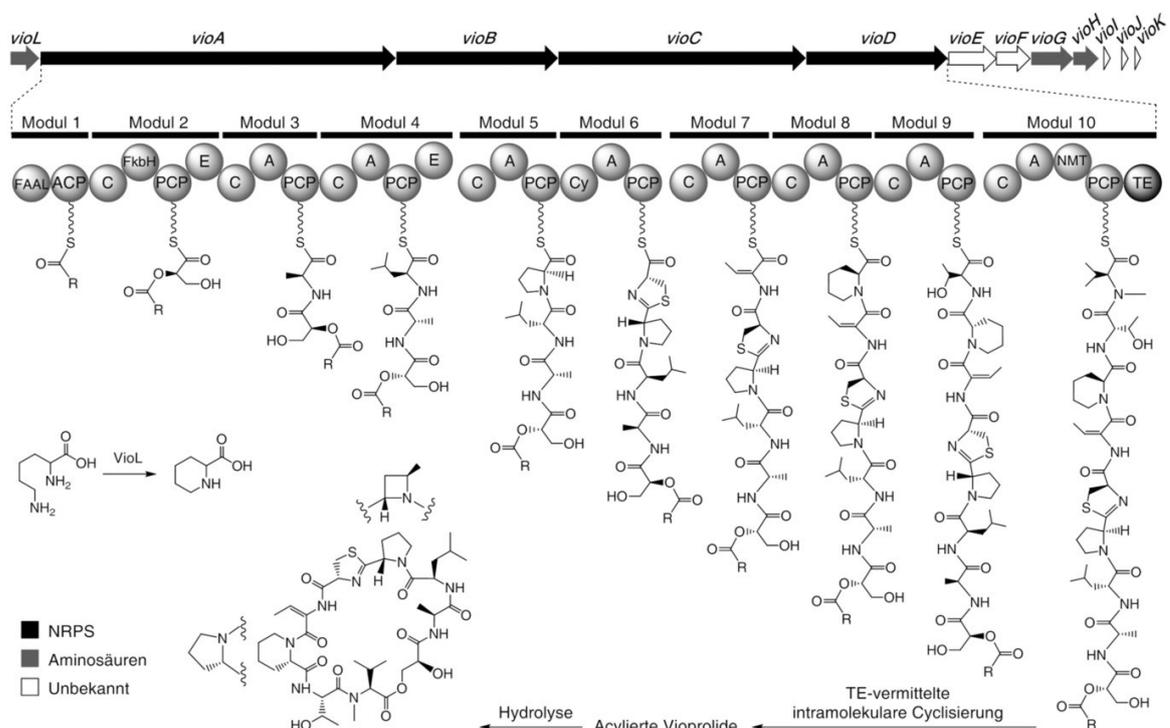
Im Gegensatz zur biologischen Wirkung findet die Biosynthese völlig unabhängig vom Ribosom statt (Schema 1 und 2).<sup>[22]</sup>



**Schema 1.** Beginn der Biosynthese der Vioprolide durch Aufbau der acylierten Glycerinsäure in den Modulen 1 und 2 am Beispiel von Vioprolid B (*E-2*); ACP = Acyl-Carrier-Protein-Domäne; ATP = Adenosin-triphosphat; C = Kondensationsdomäne; E = Epimerase; FAAL = Fettsäure-AMP-Ligase; FkbH = FkbH-artiges Protein; PCP = Peptidyl-Carrier-Protein; PGK = Phosphoglyceratkinase; berechtigter Nachdruck, © (2018) American Chemical Society.<sup>[23]</sup>

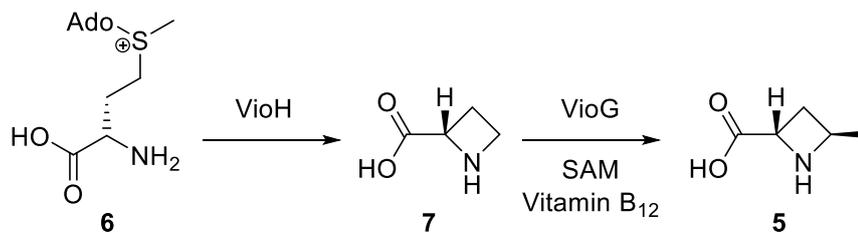
Stattdessen werden die Vioprolide durch insgesamt zehn NRPS-Module (nicht-ribosomale Peptidsynthetase) biosynthetisiert. Im Modul 1 beginnt die Biosynthese der Vioprolide mit der Aktivierung einer Fettsäure durch FAAL (Fettsäure-AMP-Ligase) unter Verwendung von ATP (Adenosintriphosphat, Schema 1).<sup>[23]</sup> Obwohl der Einbau verschiedener Fettsäuren nachgewiesen wurde, scheint bevorzugt die *iso*-C17:0-Fettsäure aktiviert zu werden.<sup>[22]</sup> Durch das FkbH-artige Protein (FkbH) wird wiederum D-1,3-Bisphosphoglycerat unter Dephosphorylierung auf das PCP (Peptidyl-Carrier-Protein) des Moduls 2 übertragen. Der Transfer der Fettsäure auf die Hydroxygruppe in  $\alpha$ -Position der Glycerinsäure wird anschließend durch die C<sub>1</sub>-Domäne katalysiert (Schema 1). Eine Epimerase (E) invertiert daraufhin das Stereozentrum der Glycerinsäure.<sup>[23]</sup>

Die Module 3-10 stellen Standard-NRPS-Module dar und führen zum sukzessiven Aufbau eines linearen Vioprolid-Vorläufers (Schema 2). Im finalen Schritt der Biosynthese findet die Cyclisierung des Vorläufers unterstützt durch eine Thioesterase (TE) statt, wobei ein acyliertes Vioprolid gebildet wird. Erst nach Entfernung der Fettsäure durch Hydrolyse wird das entsprechende Vioprolid freigesetzt, wobei der Grund dieser temporären Acylierung bisher nicht aufgeklärt wurde (siehe Kapitel 5.5).



**Schema 2.** Biosynthese der Vioprolide am Beispiel von Vioprolid B (*E*-2); A = Adenylierungsdomäne; AMP = Adenosinmonophosphat; Cy = Cyclisierungsdomäne; NMT = *N*-Methyltransferase; TE = Thioesterase; © 2018 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.<sup>[22]</sup>

Maz (**5**) wird biosynthetisch aus SAM (*S*-Adenosylmethionin, **6**) generiert (Schema 3). Zunächst findet eine Cyclisierung von SAM zur Azetidincarbonsäure (Aze, **7**) statt. Anschließend wird die 4-Position von Aze über einen Radikalmechanismus selektiv methyliert. Die Methylierung wird in kooperativer Weise durch die Enzyme VioH und VioG katalysiert, bevor Maz in die Vioprolide eingebaut wird.<sup>[22,24]</sup>

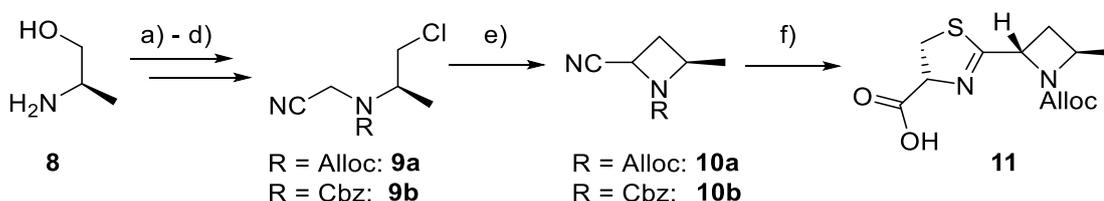


**Schema 3.** Biosynthese von Maz (**5**) katalysiert durch die Enzyme VioH und VioG; Ado = Adenosyl; SAM = *S*-Adenosylmethionin.<sup>[22,24]</sup>

## 3 Synthetische Literaturpräzedenz

### 3.1 Bisherige Studien zu den Vioproliden

Die erste synthetische Studie zu den Vioproliden wurde durch *Chopin et al.* erst 15 Jahre nach der Erwähnung dieser Naturstofffamilie veröffentlicht.<sup>[25]</sup> In dieser Studie wurde der Aufbau von Maz (**5**), welche für die Totalsynthese von Vioprolid A und C benötigt wird, über eine C-C-Bindungsknüpfung mittels nucleophiler Substitution untersucht (Schema 4).



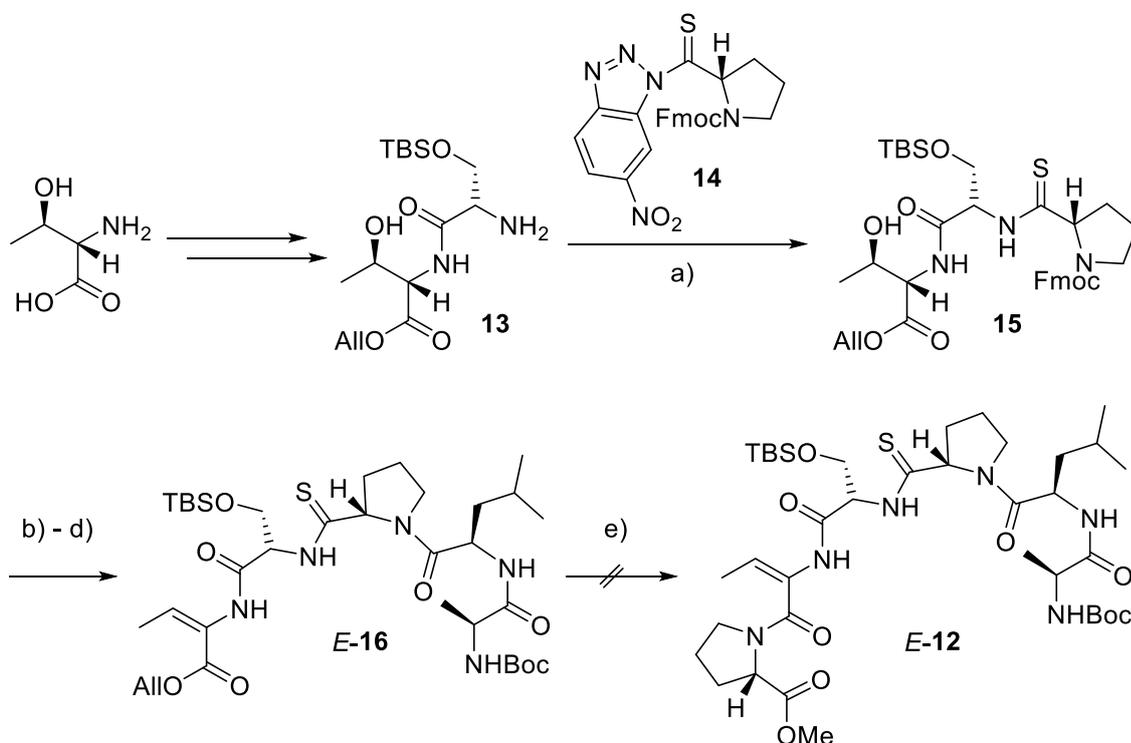
**Schema 4.** Synthese des L-Thz-L-Maz-Dipeptids **11** durch *Chopin et al.*; a) AllocCl, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (THF/H<sub>2</sub>O), bzw. CbzCl, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (THF/H<sub>2</sub>O); b) (CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>, *p*-TsOH (PhMe); c) TMSCN, BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), -78 °C; d) PPh<sub>3</sub>, CCl<sub>4</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), **9a**: 37% über 4 Stufen, **9b**: 70% über 4 Stufen; e) LiHMDS (THF), -78 °C, **10a**: 45%, d.r. = 90/10, **10b**: 60%, d.r. = 90/10; f) Cys (MeOH/pH-7-Puffer), 70 °C, quant.; Alloc = Allyloxycarbonyl; Cbz = Benzyloxycarbonyl; HMDS = Hexamethyldisilazid; quant. = quantitativ; THF = Tetrahydrofuran; TMS = Trimethylsilyl; Ts = Tosyl.<sup>[25]</sup>

Der selektive Aufbau des Stereozentrums in  $\gamma$ -Position wurde durch Einsatz von (*R*)-Alaninol (**8**) umgangen, welches nach Schützung des Amins über die entsprechenden Oxazolidine in Cyanomethyl-substituierte Amine überführt wurde. Nach *Appel*-Reaktion<sup>[26]</sup> wurden die Chloride **9a** und **9b** erhalten. Die Chloride wurden nach Deprotonierung mit LiHMDS (Lithium-Hexamethyldisilazid) in einer 4-*exo*-tet-Cyclisierung zu den Cyanoazetidinen **10a** und **10b** (jeweils d.r. = 90/10) umgesetzt. Das Alloc-geschützte Azetidin **10a** wurde außerdem mit Cys zum Dipeptid **11** kondensiert.<sup>[25]</sup>

*Chopin et al.* zeigten hier beispielhaft, dass der Aufbau des Thiazolinrings in den Vioproliden durch die Kondensation von Nitrilen und 1,2-Aminothiolen unter pH-neutralen Bedingungen erfolgen kann. Allerdings hing der synthetische Nutzen dieser Arbeit davon ab, ob das Dipeptid **11** ohne Verlust der stereochemischen Integrität in einer Totalsynthese eingebaut werden kann. Dies wurde durch die Autoren nicht weiterverfolgt.<sup>[25]</sup>

Weitergehende Untersuchungen zur Totalsynthese von Vioprolid D (*E-4*) wurden durch die Gruppe um *Thomas* in den Jahren 2013 und 2018 veröffentlicht, wobei die Totalsynthese nicht abgeschlossen werden konnte.<sup>[27]</sup> Die wichtigsten Experimente und deren Bedeutung für eine erfolgreiche Totalsynthese der Vioprolide werden nachfolgend zusammengefasst. Ein Großteil der Ergebnisse wurde erst in einer späten Phase dieser Arbeit veröffentlicht und stand deshalb nicht von Beginn an zur Verfügung.

Ein zentrales Problem jeder Totalsynthese der Vioprolide soll am Versuch der Gruppe um *Thomas*, das Hexapeptid *E-12* herzustellen, erläutert werden (Schema 5).

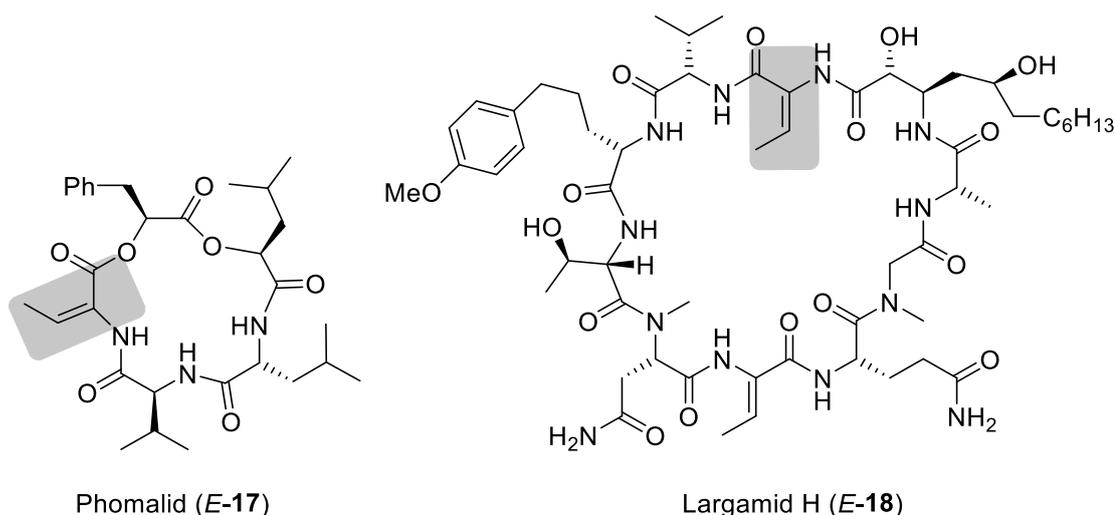


**Schema 5.** Synthese des Pentapeptids *E-16* und fehlgeschlagene Kupplung zum Hexapeptid *E-12*; a) **14** (THF), 0 °C, 98%; b) Piperidin (THF), 95%; c) *N*-Boc-Ala-D-Leu, HATU, HOBt (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 68%; d) EDC, CuCl<sub>2</sub> (PhMe), 80 °C, 53%, d.r. = 80/20; e) nicht spezifiziert; All = Allyl; Boc = *tert*-Butyloxycarbonyl; EDC = 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid; Fmoc = Fluorenylmethoxycarbonyl; HATU = *O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluroniumhexafluorosphat; HOBt = Hydroxybenzotriazol; TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.<sup>[27b]</sup>

Ausgehend von Thr wurde das N-terminal ungeschützte Dipeptid **13** hergestellt, welches nach einer Methode von *Rapoport* mit dem Benzotriazol **14** zum Tripeptid **15** gekuppelt wurde (Schema 5).<sup>[28]</sup> Das erhaltene Thioamid mit benachbartem Serin (Ser) könnte durch

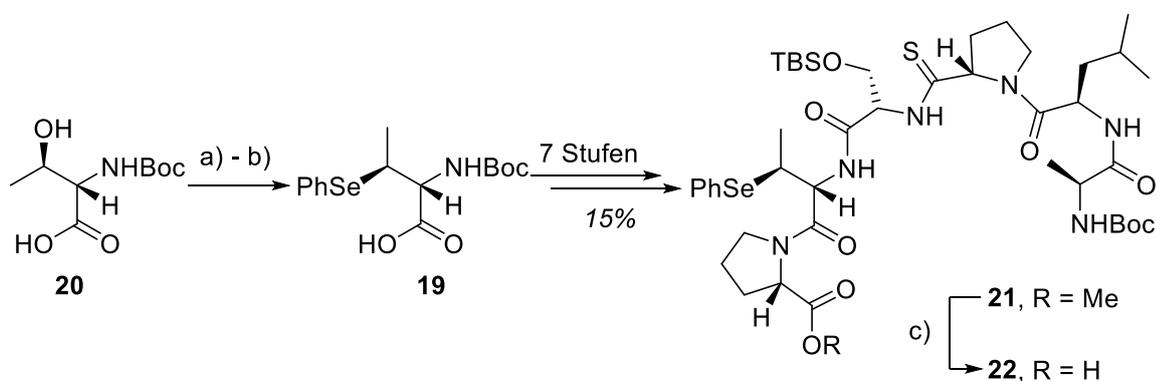
Dehydratisierung zum Beispiel mit dem *Burgess*-Reagenz<sup>[29]</sup> oder Diethylaminschwefeltrifluorid (DAST)<sup>[30]</sup> in das entsprechende Thiazolin überführt werden.<sup>[31]</sup> Nach N-terminaler Fmoc-Entschützung und Fragmentkupplung wurde ein Pentapeptid synthetisiert, dessen C-terminales Threonin mit EDC [1-Ethyl-3-(3-dimethylamino-propyl)carbodiimid] und CuCl<sub>2</sub> in ein (*E*)-Dhb (Pentapeptid *E-16*) überführt wurde. Diese Methode zum stereoselektiven Aufbau von (*E*)-Dhb durch *syn*-Eliminierung von Threoninderivaten wurde durch die Gruppe um *Sai* entwickelt.<sup>[32]</sup> Nach anschließender Spaltung des Allylesters im Pentapeptid *E-16* unter Pd-Katalyse konnte allerdings beim Versuch der Kupplung des Pentapeptids mit einem geschützten Prolinderivat das gewünschte Hexapeptid *E-12* nicht nachgewiesen werden. Die Bildung der (*E*)-Dhb-Pro-Peptidbindung ist also nicht unter Standard-Peptidkuppelungsbedingungen möglich und stellt eine synthetisch schwer lösbare Aufgabe dar.

Diese Problematik sollte umgangen werden, indem das (*E*)-Dhb durch Selenoxid-Eliminierung<sup>[33]</sup> spät in der Totalsynthese eingeführt wird. Präzedenz für den Erfolg dieser Strategie war durch zwei der drei bekannten Totalsynthesen von (*E*)-Dhb-beihaltenden Naturstoffen gegeben: Phomalid (*E-17*) durch *Ward et al.*, welches einen (*E*)-Dhb-Ester enthält, und Largamid H (*E-18*) durch *Liang et al.*, welches ein (*E*)-Dhb-Amid beinhaltet. (Abbildung 5).<sup>[18a,34]</sup> Des Weiteren gelang bereits die Synthese von (*E*)-Dhb mit C-terminal benachbartem Pro in einem linearen Oligopeptid durch Selenoxid-Eliminierung.<sup>[35]</sup>



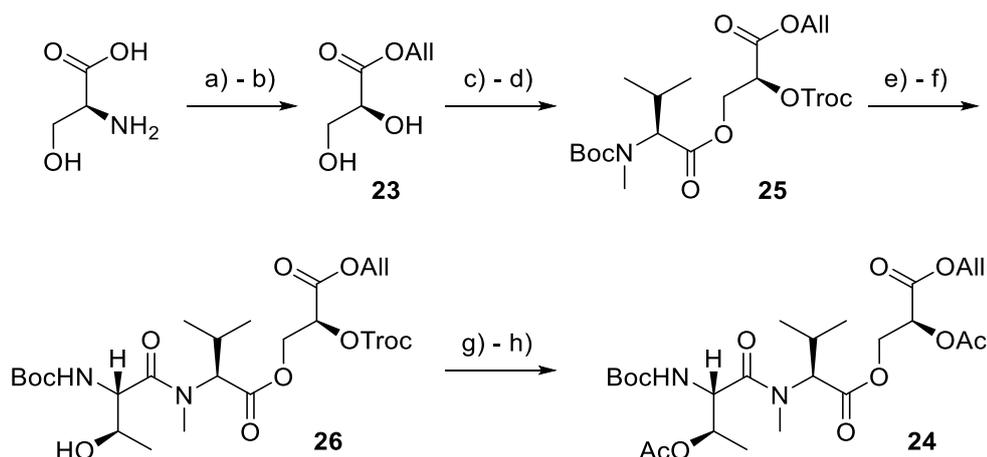
**Abbildung 5.** Strukturen der Naturstoffe Phomalid (*E-17*) und Largamid H (*E-18*) mit gekennzeichnetem, durch Selenoxid-Eliminierung synthetisiertem (*E*)-Dhb (grau).<sup>[18a,34]</sup>

Der für diese Strategie zentrale Baustein **19** wurde ausgehend von Boc-Thr (**20**) hergestellt (Schema 6). Dazu wurde nach Aktivierung der Carbonsäure das Threoninderivat **20** zunächst zu einem  $\beta$ -Lacton geschlossen, welches mit Phenylselenid anschließend zum Eliminierungsvorläufer **19** geöffnet wurde. Dieser würde nach Selenoxid-Eliminierung das entsprechende (*Z*)-Dhb liefern und sollte als Testsubstrat für alle darauffolgenden Reaktionen dienen. Konsekutive Peptidkupplungsreaktionen und die Verwendung des Benzotriazols **14** führten in Analogie zur Synthese des Pentapeptids *E*-**16** zum Hexapeptid **21**, welches durch Verseifung zur Carbonsäure **22** einer Aktivierung zugänglich gemacht wurde.<sup>[27b]</sup>



**Schema 6.** Synthese des Eliminierungsvorläufers **19** und Einbau in das nördliche Fragment **22**; a) PyBOP, NEt<sub>3</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 74%; b) PhSeH (DMF), 80 °C; c) LiOH (tBuOH/THF), keine Ausbeute spezifiziert; DMF = *N,N*-Dimethylformamid; PyBOP = Benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinphosphoniumhexafluorophosphat.<sup>[27b]</sup>

Ausgehend von Ser wurde daraufhin das Glycerinsäurederivat **23** hergestellt, welches den C-terminalen Ausgangspunkt der Synthese des südlichen Fragments **24** bildet (Schema 7). Die *Steglich*-Veresterung<sup>[36]</sup> zum Dipeptolid **25** gelang aufgrund mangelnder Selektivität nur in moderater Ausbeute. Die  $\alpha$ -Position der Glycerinsäure wurde erst anschließend Troc-geschützt (Trichlorethoxycarbonyl). Nach N-terminaler Entschützung und Kupplung mit dem Threoninderivat **20** wurde das Tripeptolid **26** erhalten. Da sich die Troc-Schutzgruppe als problematisch erwies, wurde ein Wechsel auf Acetyl vollzogen, wodurch die Synthese des südlichen Fragments **24** abgeschlossen wurde.<sup>[27b]</sup>

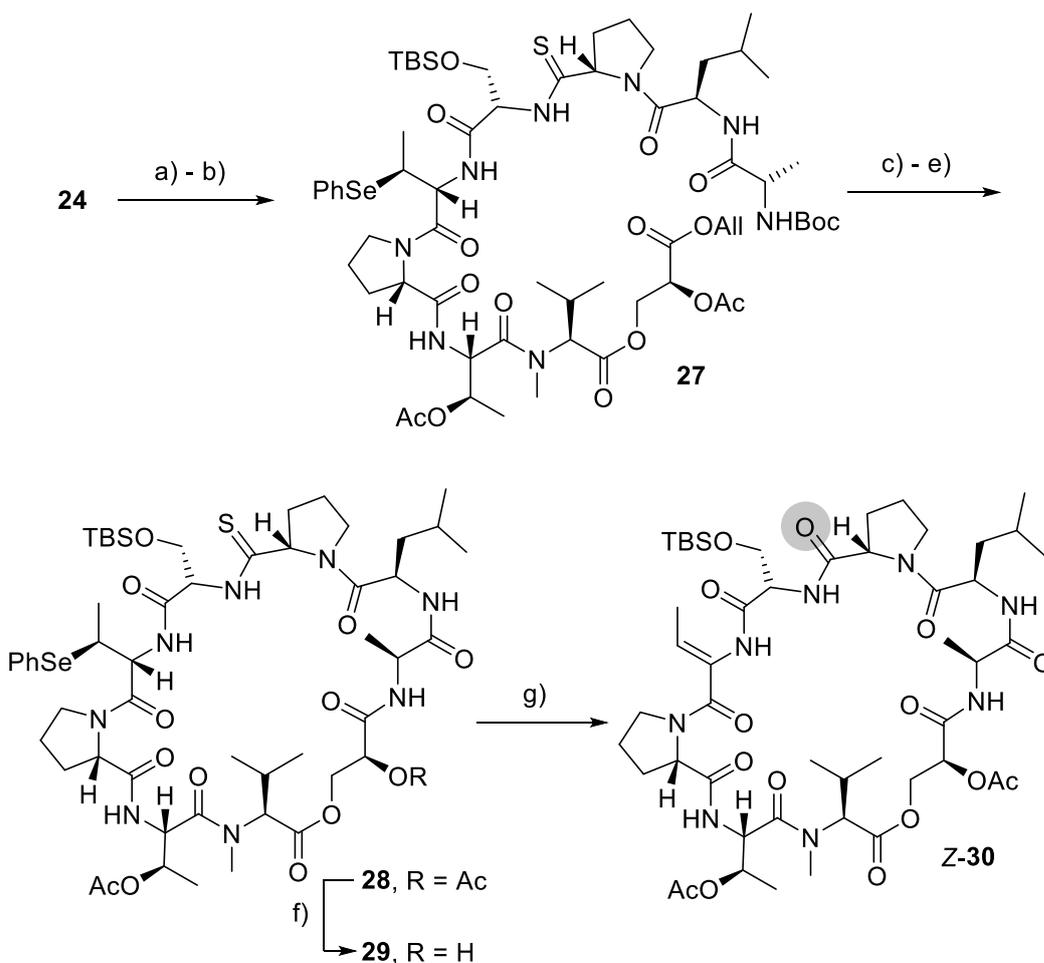


**Schema 7.** Synthese des südlichen Fragments **24**; a)  $\text{NaNO}_2$ , ( $\text{HCl}_{\text{aq}}$ ),  $0\text{ }^\circ\text{C}$ ; b)  $\text{AlOH}$ ,  $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  ( $\text{CHCl}_3$ ), 71% über 2 Stufen; c)  $N\text{-Boc-(}N\text{-Me)Val}$ , DCC, DMAP, ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 62%; d) TrocCl, DMAP, Pyridin ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 97%; e) TFA ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 90%; f) **20**, HATU, NMM ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ ), 85%; g) Aktiviertes Zn, AcOH ( $\text{Et}_2\text{O}$ ), 96%; h)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , DMAP, Pyridin ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 85%; DCC = Dicyclohexylcarbodiimid; DMAP = 4-(Dimethylamino)-pyridin; NMM =  $N$ -Methylmorpholin; TFA = Trifluoressigsäure; Troc = Trichlorethoxy-carbonyl.<sup>[27b]</sup>

Das südliche Fragment **24** wurde nach N-terminaler Entschützung unter Verwendung von *iso*-Butylchlorformiat (IBCF) mit dem nördlichen Fragment **22** zum linearen Vorläufer **27** gekuppelt (Schema 8). Die Position zwischen Ala und Gls erwies sich als vielversprechend, denn der Makrocyclus **28** konnte durch Makrolactamisierung geschlossen werden. Eine inverse Verknüpfung der Fragmente, also zunächst zwischen Ala und Gls, dann zwischen Pro und Thr, gelang nicht.<sup>[27b]</sup>

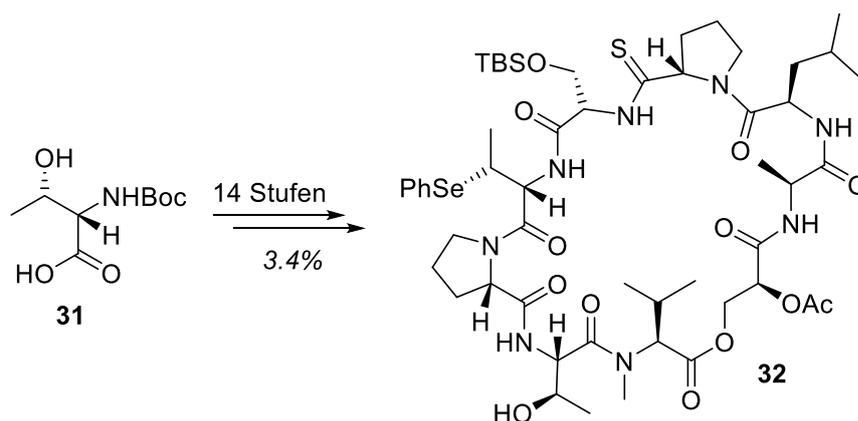
Ausgehend vom Makrocyclus **28** wurden sowohl die Entschützung der beiden sekundären Hydroxygruppen, als auch die zentrale Selenoxid-Eliminierung getestet (Schema 8). Die Entschützung der beiden Hydroxygruppen stellt eine synthetische Herausforderung dar, denn die Gls-Val-Esterbindung durfte dabei nicht gespalten werden. Die Wahl fiel auf Trimethylzinnhydroxid,<sup>[37]</sup> das allerdings nur das mono-entschützte Depsipeptid **29** in moderater Ausbeute lieferte.<sup>[27b]</sup>

Die durch Anwendung von *tert*-Butylhydroperoxid initiierte Selenoxid-Eliminierung führte zwar zum (*Z*)-konfigurierten Dhb-Peptid **Z-30**, allerdings auch zur oxidativen Entfernung des Schwefelatoms des Thioamids (Schema 8, grau markiert).<sup>[27b]</sup>



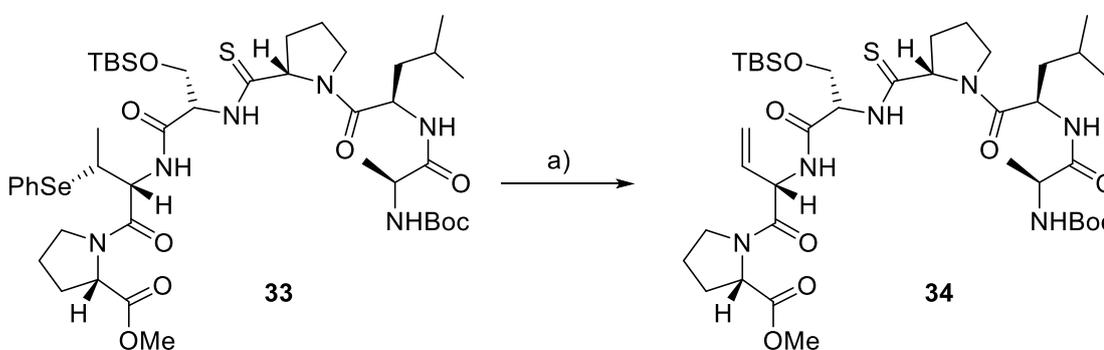
**Schema 8.** Makrolactamisierung zum Depsipeptid **28** und dessen partielle Entschützung zu Alkohol **29** sowie destruktive Eliminierung zu **Z-30**; a) HCl (Dioxan); b) **22**, IBCF, NMM (THF), 84% über 2 Stufen; c) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, PhSiH<sub>3</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); d) TFA (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); e) PyBOP, NMM (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 50% über 3 Stufen; f) Me<sub>3</sub>SnOH (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 70 °C, 40%; g) <sup>t</sup>BuOOH (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Decan), 32%; IBCF = *iso*-Butylchlorformiat.<sup>[27b]</sup>

Die Selenoxid-Eliminierung des nördlichen Fragments **21** gelang jedoch ohne Verlust des Schwefels, sodass an dieser Strategie festgehalten wurde.<sup>[27b]</sup> Ausgehend von *allo*-Thr (**31**) als Vorläufer von (*E*)-Dhb wurde schließlich der Makrocyclus **32** analog zum Makrocyclus **28** synthetisiert (Schema 9). Um der Entschützung des Acetats im südlichen Teil des Moleküls zu entgehen, verblieb das südliche Thr dabei ungeschützt. Die Fragmentkupplung sowie die Makrolactamisierung konnten im Vergleich zur Synthese des Makrocyclus **28** nur in geringerer Ausbeute realisiert werden, was vermutlich mit eben jener ungeschützten Hydroxygruppe zusammenhängt.<sup>[27b]</sup>



**Scheme 9.** Synthese des makrocyclischen Vorläufers **32** der Selenoxid-Eliminierung zum (*E*)-Dhb.<sup>[27b]</sup>

Die Selenoxid-Eliminierung des Makrocyclus **32** wurde nicht untersucht, sondern stellvertretend das Hexapeptid **33** als Testsubstrat verwendet (Schema 10). Überraschenderweise wurde anstatt des entsprechenden (*E*)-Dehydrobutyrins das Vinylglycin **34** in moderater Ausbeute isoliert. Obwohl bekannt ist, dass Vinylglycin Ausgangsmaterial von Dehydrobutyrin sein kann,<sup>[38]</sup> markierte dieses Experiment das Ende der synthetischen Studien der Gruppe um *Thomas*.<sup>[27b]</sup>

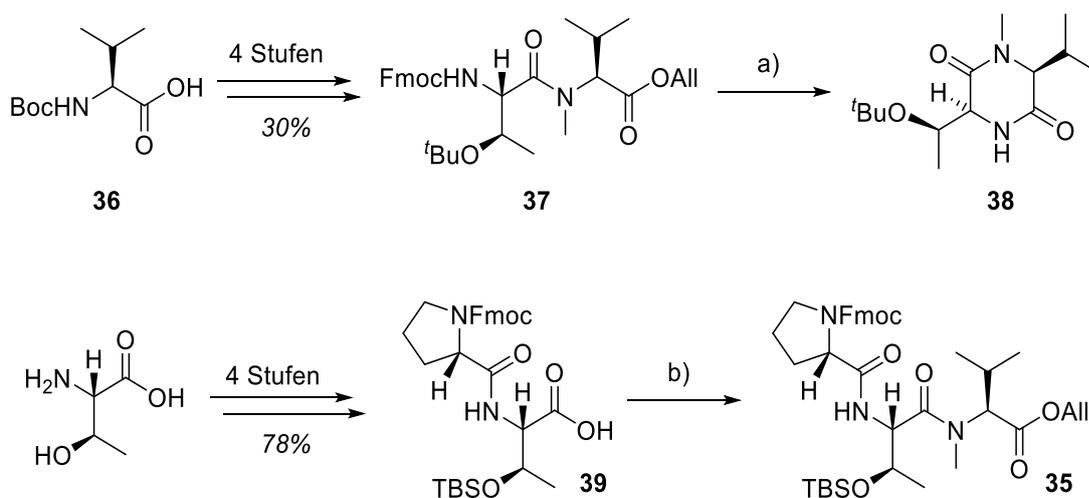


**Scheme 10.** Selenoxid-Eliminierung des Testsubstrats **33**; a) *t*-BuOOH (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Decan), 39%.<sup>[27b]</sup>

Warum gelang die Selenoxid-Eliminierung zu einem (*E*)-Dhb-Pro-Peptid in der Literatur,<sup>[35]</sup> sowie zum (*Z*)-Dhb-Makrocyclus **Z-30**, die gewünschte Eliminierung des (*E*)-Dhb-Vorläufers **33** hingegen nicht? *Thomas* führt dies darauf zurück, dass das Pro in Vioprolid D sterisch gehinderter als in der vielversprechenden Literaturpräzedenz sei („providing more steric hindrance“). Dieses Pro verhindere dadurch die passende Konformation von  $\alpha$ -Wasserstoffatom, Dhb-Carbonylgruppe und Selen-Substituent, aus der heraus die Selenoxid-Eliminierung stattfinden kann.<sup>[27b]</sup>

Einige der zentralen Problemstellungen einer Totalsynthese der Vioprolide können aus den Arbeiten von *Thomas* abgeleitet werden. Neben der korrekten Wahl der Makrocyclisierungsposition und einer adäquaten Schutzgruppenstrategie, welche kompatibel mit dem Thiazolin ist, sticht jedoch als essentielles, ungelöstes Problem die Einführung von (*E*)-Dhb hervor.

Neben den bisher beschriebenen Arbeiten wurden auch vorläufige Studien zur Synthese der Vioprolide in unserem Arbeitskreis durchgeführt (Schema 11).<sup>[39]</sup>



**Schema 11.** Synthese des südlichen Fragments **35** der Vioprolide C und D; a) HNEt<sub>2</sub> (MeCN), 0 °C, 54%; b) (*N*-Me)Val-*O*-All·TFA, HATU, DIPEA (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 21%; DIPEA = *N,N*-Di-*iso*-Propylethylamin.<sup>[39]</sup>

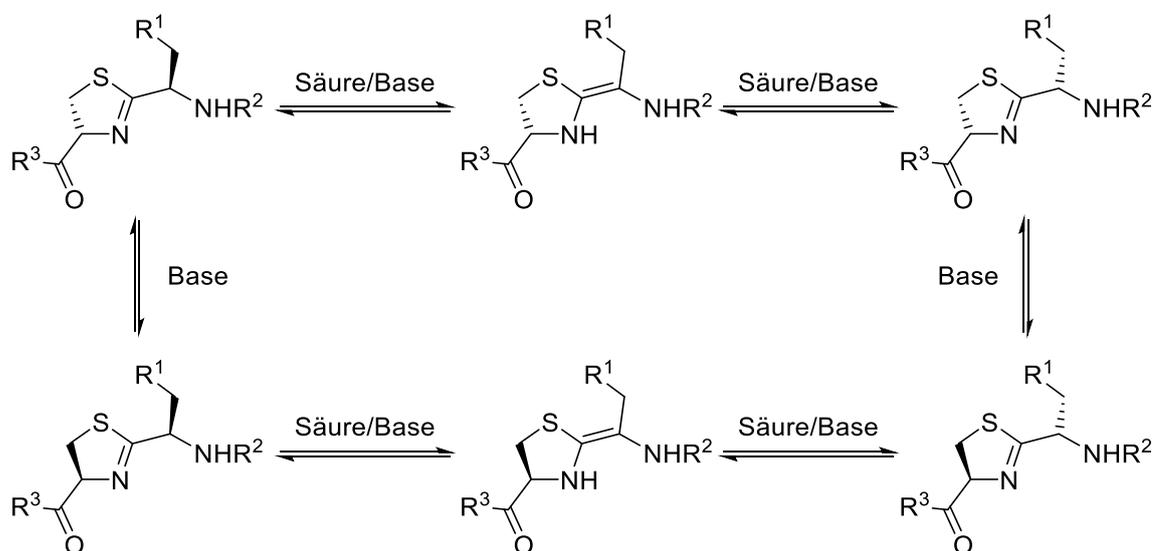
In diesen Studien wurde die Synthese des geschützten Fragments **35** zur Totalsynthese der Vioprolide C und D erarbeitet. Zunächst wurde ausgehend von Boc-Val (**36**) das Dipeptid **37** hergestellt. Als Schlüsselproblem stellte sich dann der Aufbau der Thr-Pro-Peptidbindung heraus, da das Dipeptid **37** nach N-terminaler Entschützung zur Bildung des Diketopiperazins **38** neigte (siehe Kapitel 5.3).<sup>[27c,40]</sup> Diese Problematik konnte zwar durch die Synthese des südlichen Fragments **35** über das Dipeptid **39** vermieden werden; die Ausbeute dieses Schlüsselschritts blieb jedoch deutlich hinter den Erwartungen zurück, welche durch die große Anzahl nachfolgender Transformationen an diese synthetisch relativ frühe Reaktion gestellt wurden.

### 3.2 Relevante Synthesemethoden

Welche Lösungen für die in Kapitel 3.1 erwähnten synthetischen Herausforderungen sind in der Literatur beschrieben? Dieser Abschnitt adressiert diese Fragestellung mit Ausnahme der Position der Makrocyclisierung, da sich dieser Problematik in der vorliegenden Arbeit experimentell angenähert wurde. Als weitere kritische Aspekte verbleiben die Einführung des (*E*)-konfigurierten Dehydrobutyrins sowie des Thiazolins – eng verknüpft mit einer geeigneten Schutzgruppenstrategie.

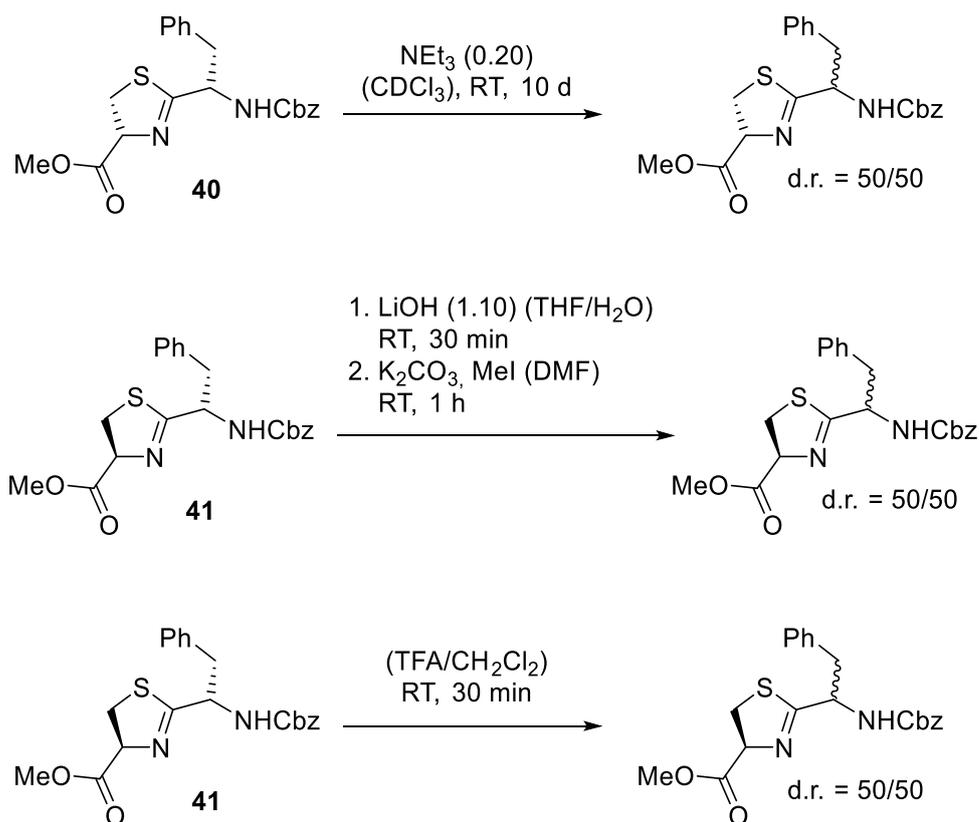
Thiazoline sind – abhängig von der näheren chemischen Umgebung – labil gegenüber einer Vielzahl von Bedingungen. Zunächst einmal sind sie leicht oxidierbar und können, etwa durch Einsatz von Braunstein, in die entsprechenden Thiazole überführt werden.<sup>[41]</sup>

Vor allem aber sind Thiazoline empfindlich gegenüber Säuren und Basen.<sup>[29a,42]</sup> Betroffen ist hier meist das exocyclische Stereozentrum, welches durch Imin-Enamin-Tautomerie seine definierte Stereoinformation verlieren kann (Schema 12). Allerdings neigt ebenso das endocyclische Stereozentrum basenkatalysiert zur Epimerisierung, wenn auch weniger stark ausgeprägt. Der Imin-Enamin-Mechanismus kann sogar zur Eliminierung der exocyclischen Seitenkette führen.<sup>[43]</sup>



**Schema 12.** Exo- und endocyclische Epimerisierung von Thiazolin-Dipeptiden katalysiert durch Basen und Säuren.<sup>[42b]</sup>

Beispielhaft sind die Zeiten der Epimerisierung der Thiazolin-Dipeptide **40** und **41** in Schema 13 gezeigt.<sup>[29a]</sup> Bei Raumtemperatur führten substöchiometrische Mengen an Triethylamin durch Epimerisierung des exocyclischen Stereozentrums zu einem 50/50-Diastereomergemisch. Höhere Temperaturen oder protische Lösungsmittel verkürzten diese Halbwertszeit stark. Die Anwendung von LiOH resultierte neben der Verseifung des Methylesters auch in der Bildung eines 50/50-Diastereomergemischs nach nur 30 Minuten, wie durch anschließende Methylierung des Carboxylats festgestellt wurde. Des Weiteren zeigte das Dipeptid **41** eine Halbwertszeit der Epimerisierung von 30 Minuten bei Zugabe von TFA. Die Anwendungen von Aminen, Hydroxiden und TFA sind Grundlage absoluter Standard-Transformationen an Peptiden und nach der Einführung eines Thiazolins nur noch eingeschränkt möglich.<sup>[29a]</sup> Dies gilt selbstredend nicht für weniger problematische substituierte Thiazoline, etwa ohne den exocyclischen Carbonylsubstituenten.<sup>[44]</sup>

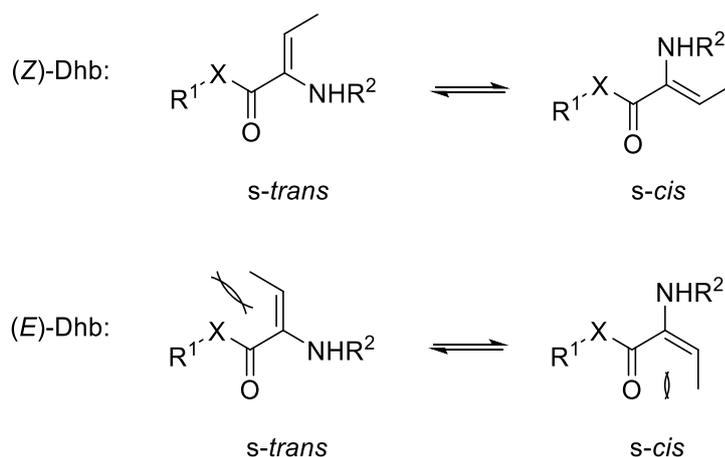


**Schema 13.** Halbwertszeiten der Epimerisierung der Thiazolin-Dipeptide **40** und **41** ausgelöst durch  $\text{NEt}_3$ , LiOH oder TFA.<sup>[29a]</sup>

Aufgrund dieser Labilität werden Thiazoline meist sehr spät in der Totalsynthese eines Naturstoffs eingeführt.<sup>[42b,45]</sup> Neben der Dehydratisierung eines Serin-Thioamids (siehe Kapitel 3.1) können Thiazoline auch über die Thiolyse eines Oxazolins,<sup>[42b,46]</sup> also ausgehend von einem Serin-Amid, sowie über eine Vielzahl weiterer Kondensationsreaktionen synthetisiert werden.<sup>[31]</sup> Im Fall der Dehydratisierung eines Serin-Thioamids ist die Wahl des Dehydratisierungsreagenzes entscheidend für den Erhalt der Stereoinformation, wobei sich das *Burgess*-Reagenz als besonders mild erwiesen hat.<sup>[29a]</sup>

Bezüglich potentieller Schutzgruppen, deren Abspaltungsbedingungen ein labiles Thiazolin toleriert, ergeben sich einige Einschränkungen, auch wenn die konfigurative Stabilität eines Thiazolins stark von dessen Substituenten abhängt. N-terminal bieten sich die Alloc-<sup>[45c,45g]</sup> sowie die Teoc-Schutzgruppe (Trimethylsilylethoxycarbonyl)<sup>[47]</sup> an. Milde Entschützungen von Carbonsäuren sind vor allem über TMSE-Ester (Trimethylsilylethoxy),<sup>[47]</sup> Allylester-<sup>[48]</sup> oder Methylester speziell in Kombination mit Trimethylzinnhydroxid<sup>[37]</sup> möglich. Sekundäre Hydroxygruppen, welche TBS- und TES-geschützt (Triethylsilyl) vorlagen, konnte *Nicolaou* in seiner bahnbrechenden Synthese von Thiostrepton durch HF·Pyridin (*Olah*-Reagenz)<sup>[49]</sup> wieder freisetzen.<sup>[45d,45e]</sup>

Thiostrepton enthält neben einem Thiazolin auch ein (*Z*)-konfiguriertes Dhb, welches in der Totalsynthese durch *Nicolaou et al.* in recht ungewöhnlicher Manier ebenfalls unter Einfluss von *Olah*-Reagenz eliminiert wurde.<sup>[45d]</sup> Generell gilt, dass mehr Naturstoffe Dhb in der thermodynamisch stabileren (*Z*)-Konfiguration als in der (*E*)-Konfiguration enthalten.<sup>[50]</sup> Für Roquefortin C, welches ein (*E*)-Dehydrohistidin enthält, wurde der energetische Unterschied der Doppelbindungsisomere zum Beispiel durch Verwendung der *Hartree-Fock*-Methode auf 15-17 kJ·mol<sup>-1</sup> geschätzt.<sup>[51]</sup> Die höhere Stabilität von (*Z*)-Dhb resultiert aus der kleineren 1,3-Allylspannung<sup>[52]</sup> im Vergleich zu ihren (*E*)-konfigurierten Isomeren (Schema 14). Da für die Konjugation von C=C-Doppelbindung und Carbonylgruppe deren koplanare Anordnung Voraussetzung ist, zeigt die Methylgruppe im Fall der (*E*)-Dehydrobutyrine entweder in Richtung des Carbonylsubstituenten XR<sup>1</sup> (*s-trans*) oder in Richtung des Carbonylsauerstoffatoms (*s-cis*). Für das (*E*)-Dhb bewirkt der Wechsel von der *s-trans*- in die *s-cis*-Konformation demnach eine Verringerung der sterischen Abstoßung. Es ist vorstellbar, dass das Rotationsgleichgewicht zwischen *s-cis*- und *s-trans*-Konformation in cyclischen Peptiden eingeschränkt ist, sodass die Anzahl der Rotationsfreiheitsgrade reduziert wird. Augenscheinlich hängt das Ausmaß der 1,3-Allylspannung auch von der Größe des Substituenten X ab und nimmt daher in der Reihenfolge X = NR<sup>3</sup> > NH > O deutlich ab.



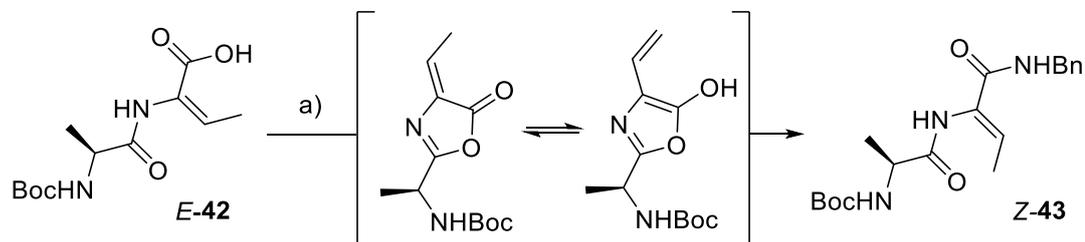
**Schema 14.** Konformationen der (*E*)- und (*Z*)-konfigurierten Dehydrobutyrin mit eingezeichneter 1,3-Allylspannung [19].

Deshalb sind auch deutlich mehr Methoden zur Synthese von (*Z*)-Dhb als zur Herstellung seines Doppelbindungsisomers bekannt. Besonders einfach ist (*Z*)-Dhb durch *anti*-Eliminierung ausgehend von Threonin zugänglich, zum Beispiel durch Einsatz von TsCl/Pyridin,<sup>[53]</sup> PPh<sub>3</sub>/DEAD (Diethylazodicarboxylat),<sup>[54]</sup> Disuccinimidylcarbonat,<sup>[55]</sup> MsCl/NEt<sub>3</sub> (Ms = Mesityl),<sup>[56]</sup> DAST/Pyridin,<sup>[30]</sup> (EtO)<sub>2</sub>POCl/NaH<sup>[57]</sup>, *Martin*-Sulfuran,<sup>[58]</sup> EDC/CuCl,<sup>[59]</sup> SOCl<sub>2</sub>/DBU (1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en)<sup>[60]</sup> oder Pentafluorpyridin/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.<sup>[61]</sup> Das letzte Beispiel zeigt auch, dass die Anwendung von Bedingungen, die ausgehend von *allo*-Threonin durch *anti*-Eliminierung (*E*)-Dhb liefern sollten, ausschließlich zum (*Z*)-Dhb führen können.<sup>[61]</sup> Auch die *Horner-Wadsworth-Emmons*-Reaktion kann zum diastereoselektiven Aufbau von (*Z*)-Dhb genutzt werden.<sup>[62]</sup>

Im Gegensatz dazu sind nur wenige Synthesemethoden zum Aufbau des gespannten (*E*)-Dhb bekannt, wobei die meisten davon die weniger gehinderten (*E*)-Dhb-Ester (Schema 14: X = O, R<sup>1</sup> = Alkyl) behandeln.<sup>[30,32,53,60,63]</sup> Die Möglichkeiten zur Synthese von (*E*)-Dhb, welches C-terminal mindestens eine Aminosäure trägt, beschränken sich auf die im Fall der Vioprolide nicht anwendbare Selenoxid-Eliminierung (*vide supra*)<sup>[34-35]</sup> und eine spurlose *Staudinger*-Ligation.<sup>[19a,64]</sup>

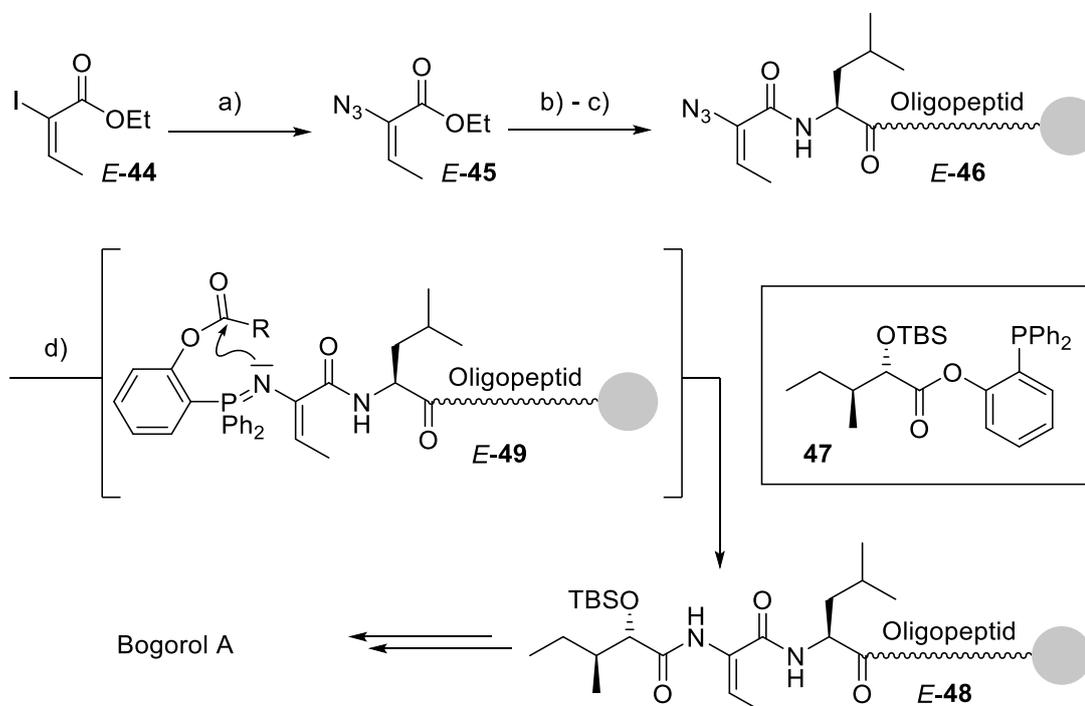
Letztere wurde von der Gruppe um *Inoue* entwickelt, um diese Lücke im synthetischen Repertoire zu schließen, und in der Festphasensynthese des linearen Peptids Bogorol A angewandt.<sup>[19a]</sup> Den Bedarf an einer neuartigen Methode erkannten die Autoren zunächst beim Versuch, das Dipeptid *E*-42 an eine weitere Aminosäure zu koppeln (Schema 15). Das Dipeptid *E*-42 war aufgrund des kleinen Substituenten am Carbonyl (analog zu oben:

X = O) durch *syn*-Eliminierung einfach zugänglich, isomerisierte aber nach Aktivierung über die Bildung des entsprechenden Oxazols zum Dipeptid **Z-43**.<sup>[19a]</sup>



**Schema 15.** Isomerisierung nach Aktivierung des Dipeptids **E-42**; a)  $\text{BnNH}_2$ , PyBOP, DIPEA (DMF), 86%.<sup>[19a]</sup>

Stattdessen gelang es der Gruppe um *Inoue*, ausgehend vom Vinyljodid **E-44** das Azid **E-45** herzustellen, welches aufgrund des kleinen Azid-Substituenten vermutlich sterisch wenig überfrachtet ist und ohne Isomerisierung an die Festphasen-gebundene Oligopeptidkette zum Azid **E-46** gekuppelt werden konnte (Schema 16).<sup>[19a]</sup>



**Schema 16.** Schlüsselschritt in der Totalsynthese von **Bogorol A**; a)  $\text{NaN}_3$ , CuI, DMEDA, Natriumascorbat ( $\text{DMSO}/\text{H}_2\text{O}$ ), 59%; b) LiOH ( $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ ), 85%; c)  $\text{H}_2\text{N}$ -Leu-Oligopeptid-Festphase, PyBOP, DIPEA (DMF); d) **47**, ( $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ ); Gesamtausbeute: 31%; DMEDA = *N,N*'-Dimethylethylendiamin.<sup>[19a]</sup>

Das N-terminale Vinylazid *E*-**46** konnte anschließend durch spurlose *Staudinger*-Ligation mit dem Phenolester **47** zum Bogorol-A-Vorläufer *E*-**48** kondensiert werden (Schema 16).<sup>[19a]</sup> Dieser kreative Ansatz überwindet somit die Problematik, dass die den Dehydrobutyrinen zugrundeliegenden Enamine kaum in Peptidkupplungsreaktionen eingesetzt werden können,<sup>[65]</sup> durch eine kinetisch kontrollierte Bildung der N-terminalen Peptidbindung über das intermediäre Phosphinimin *E*-**49**. *Inoue* und seine Mitarbeiter profitierten davon, dass der (*E*)-Dhb-Vorläufer *E*-**45** sehr spät in der Synthese eines linearen Peptids eingesetzt werden konnte.

Zusammengefasst stellen die Vioprolide eine ungelöste synthetische Herausforderung dar. Sowohl Thiazolin, als auch (*E*)-Dhb stellen aufgrund ihrer Labilität besondere Anforderungen an die Totalsynthese. Für die Synthese von (*E*)-Dhb-Peptiden ist nur eine potentielle Synthesemethode *via* spurloser *Staudinger*-Ligation bekannt.

## 4 Motivation und Zielsetzung

Obwohl zum Zeitpunkt der Isolation der Vioprolide bereits die antimykotische Wirkung und Cytotoxizität gegen Säugetierzellen beschrieben wurden,<sup>[14]</sup> waren zu Beginn dieser Arbeit keine weiterführenden Informationen zur biologischen Aktivität verfügbar. Grund hierfür war vermutlich der ungenügende Zugang zu den Vioproliden über deren Ursprungsproduzenten. Inzwischen konnte die heterologe Expression der Vioprolide etabliert<sup>[22]</sup> und dadurch ein biologisches Ziel von Vioprolid A ermittelt werden.<sup>[21]</sup> Vioprolid A stellte sich als vielversprechende Leitstruktur zur Entwicklung von Anti-Tumor-Wirkstoffen heraus, da es in einen neuartigen zellulären Prozess eingreift und kaum mit Blutzellen gesunder Patienten interagiert.<sup>[21]</sup> Ist der Zugang zu den Vioproliden jedoch auf die heterologe Expression beschränkt, ist in der Folge auch die Anzahl zugänglicher Methoden zur Erforschung der Vioprolide limitiert, da für viele dieser Verfahren chemisch stabile Modifikationen der Vioproliden Voraussetzung sind. So scheiterte etwa die Suche nach biologischen Zielen von Vioprolid A mittels *affinity-based protein profiling*,<sup>[66]</sup> weil die durch Acylierung der Hydroxygruppen hergestellte Vioprolid-A-Sonde im Zellysat hydrolysiert wurde.<sup>[21]</sup> Ziel dieser Arbeit war es folglich, einen totalsynthetischen Zugang zu den Vioproliden zu finden, um weiterführende Studien zu dieser hoch aktiven Naturstofffamilie zu ermöglichen. Darüber hinaus würde erst die Totalsynthese umfangreiche Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (*structure activity relationships* = SAR) auf Basis der Vioprolide als pharmakologische Leitstruktur ermöglichen, um auf diese Weise die essentiellen strukturellen Bestandteile der Vioprolide zu identifizieren.<sup>[67]</sup>

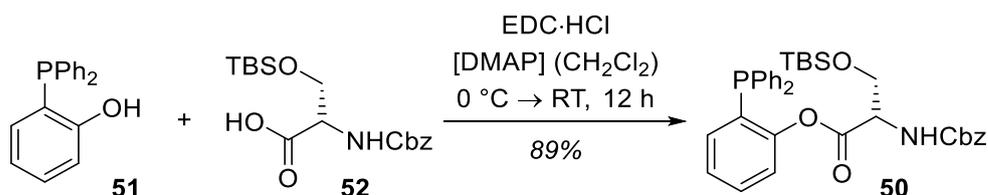
Zunächst einmal sollte eine Totalsynthese zu Vioprolid D (*E-4*) entwickelt werden, da dieses Vioprolid die am günstigsten zugänglichen Aminosäuren (Pro *versus* Pip/Maz) enthält. Analog sollte dann eine Totalsynthese der Vioprolide A-C (*E-1* - *E-3*) möglich sein. Für die Synthese der Vioprolide A und C galt es außerdem, eine Syntheseroute zu Maz zu entwickeln, welche ausreichende Mengen dieser außergewöhnlichen Aminosäure bereitzustellen vermag. Des Weiteren sollten die Studien zur Biosynthese sowie zur biologischen Aktivität der Gruppen um *A. M. Vollmar*, *S. A. Sieber* und *R. Müller* durch synthetische Schlüsselverbindungen unterstützt werden.

## 5 Makrolactonisierung: [4+2+3]-Synthesestrategie

### 5.1 Vorversuche über Kupfer-Katalyse und *Staudinger*-Ligation

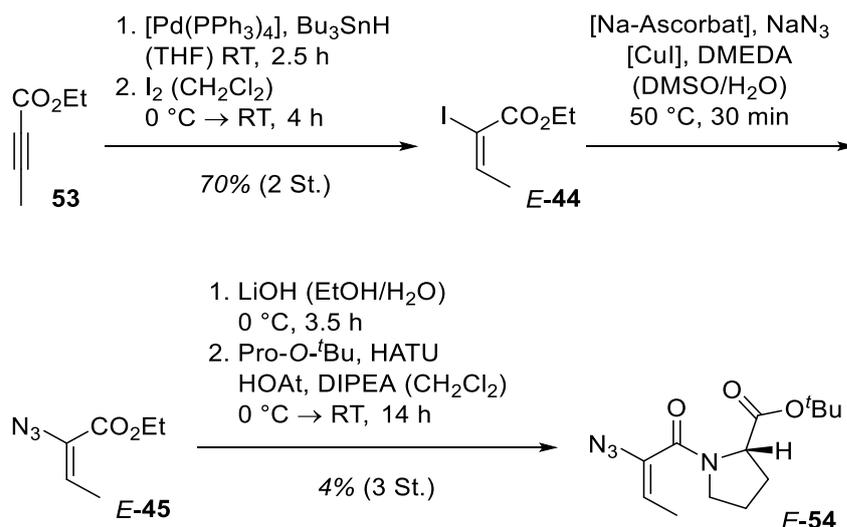
Wie im Kapitel 3.2 beschrieben hatten *Inoue* und Mitarbeiter eine Möglichkeit zum Aufbau von (*E*)-Dhb über eine *Staudinger*-Ligation entwickelt,<sup>[19a]</sup> deren Anwendung auf die Totalsynthese von Vioprolid D (*E*-4) untersucht werden sollte.

Die Bildung des dafür benötigten Esters **50** aus dem Phosphan **51** und dem Serin-Derivat **52** unter *Steglich*-Bedingungen gelang ohne Schwierigkeiten (Schema 17). Die Ausbeute bezieht sich hier auf das Phosphan **51**, da im umgekehrten Fall das überschüssige Phosphan **51** nicht vom Produkt **50** abgetrennt werden konnte.



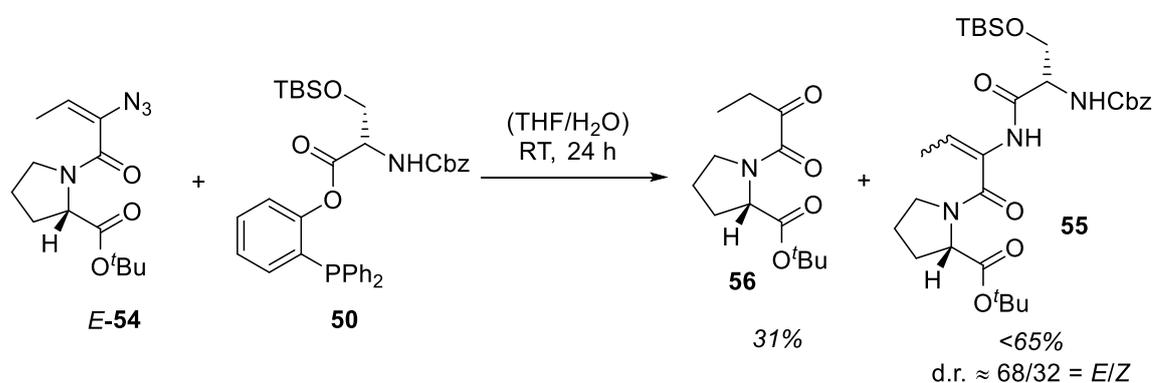
**Schema 17.** *Steglich*-Veresterung des Serin-Derivats **52**; RT = Raumtemperatur.

Die Synthese des Literatur-bekanntem Azids *E*-**45**<sup>[19a]</sup> gestaltete sich schwieriger (Schema 18). Zunächst wurde Tetrolsäureethylester (**53**) unter Pd-Katalyse hydrostannyliert und das gebildete Vinylstannan mit Iod zum Vinyljodid *E*-**44** umgesetzt. Hierbei entstand auch das Regioisomer des Vinyljodids *E*-**44** (siehe Experimentaltteil), welches durch Säulenchromatographie abgetrennt werden konnte. Die Cu(I)-katalysierte Substitution des Iods durch ein Azid konnte im Vergleich zur Literatur nur in geringerer Ausbeute realisiert werden. Da außerdem einige Nebenprodukte nicht vom gewünschten Vinylazid *E*-**45** abgetrennt werden konnten, wurde das Gemisch unter Anwendung von Lithiumhydroxid verseift und direkt einer Peptidkupplung unterzogen. Das Azid-Dipeptid *E*-**54** konnte an dieser Stelle rein isoliert werden, wenn auch in sehr kleiner Ausbeute. Die Konfiguration der Doppelbindung wurde durch NOE-Kontakte bestätigt (siehe Experimentaltteil).



**Schema 18.** Synthese des Substrats *E-54* der *Staudinger*-Ligation; HOAt = 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol.

Ungeachtet dessen waren ausreichende Mengen des Substrats *E-54* vorhanden, um die *Staudinger*-Ligation mit dem Phosphan **50** zu untersuchen (Schema 19).



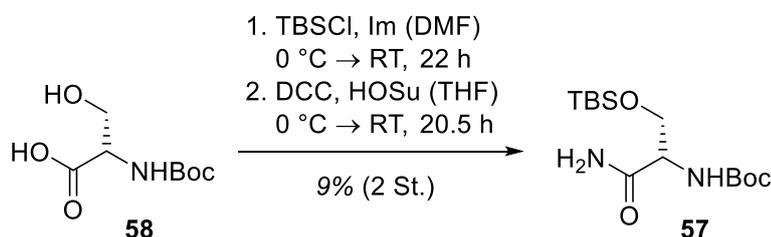
**Schema 19.** *Staudinger*-Ligation zum Tripeptid **55** unter Bildung von Diastereomeren.

Unter den etablierten Bedingungen<sup>[19a]</sup> konnte eine Mischung zweier Tripeptide isoliert werden, welche als *E-55* und *Z-55* (d.r.  $\approx 68/32$ ) identifiziert wurden. Darüber hinaus wurde das  $\alpha$ -Ketoamid **56** in 31% Ausbeute erhalten. Der größere sterische Anspruch von Prolin im Vergleich zu Leucin im Fall von Bogorol A<sup>[19a]</sup> scheint für eine langsamere Bildung der C-N-Bindung ausgehend vom intermediären Phosphinimin (siehe Kapitel 3.2) verantwortlich zu sein. Dadurch wird das Phosphinimin teilweise vor der C-N-Bindungs-bildung zum  $\alpha$ -Ketoamid **56** hydrolysiert. Da Verbindungen mit (*E*)-Dhb-Pro-Peptidbindung nicht *per se* labil sind und die Bedingungen sehr mild sowie pH-neutral sind, kann

die Bildung des Diastereomers **Z-55** vermutlich einer Isomerisierung vor Aufbau der C-N-Bindung zugeschrieben werden.

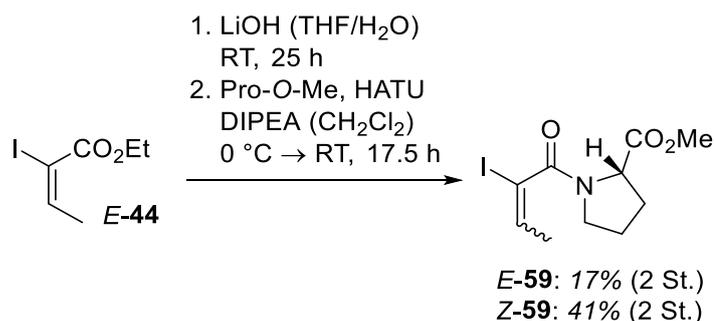
Die *Staudinger*-Ligation ist also grundsätzlich nur begrenzt geeignet zum Aufbau des vergleichsweise sterisch anspruchsvollen (*E*)-Dhb mit benachbartem Prolin. Des Weiteren konnte *Inoue* die Methode sehr spät in seiner Synthese des linearen Peptolids Bogorol A anwenden;<sup>[19a]</sup> im Fall der cyclischen Vioprolide müsste sich das (*E*)-Dhb nach der Einführung als stabil während einer Vielzahl weiterer Reaktionen erweisen – mit ungewissem Ausgang.

Eine weitere Option zur C-N-Bindungsbildung ist durch die Cu(I)-katalysierte Kupplung von Vinyliodiden und terminalen Amiden gegeben, welche bereits breite Anwendung in der Synthese peptidischer Naturstoffe gefunden hat.<sup>[63d]</sup> Dafür wurde zunächst das benötigte terminale Amid **57** ausgehend von Boc-Ser (**58**) nach einer Literaturvorschrift hergestellt (Schema 20).<sup>[68]</sup> Die Boc-Schutzgruppe wurde gewählt, da sie sich durch Verwendung von TFA und Wasser ohne Isomerisierung von (*E*)-Dhb entfernen lässt.<sup>[19a]</sup>



**Schema 20.** Synthese des terminalen Amids **57**; HOSu = *N*-Hydroxysuccinimid; Im = Imidazol.

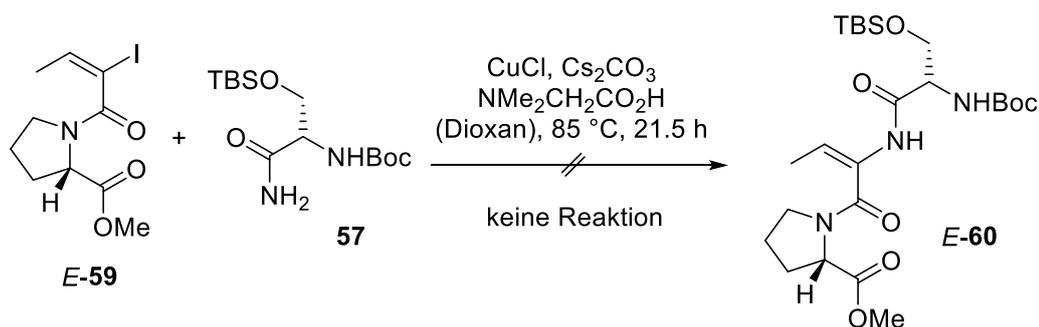
Da eine C-terminale Peptidkupplung von (*E*)-Dhb nach der C-N-Bindungsbildung nicht ohne Isomerisierung möglich ist (siehe Kapitel 3.2), musste das Modellsubstrat bereits eine intakte Peptidbindung zu einem Pro-Derivat vorweisen. Die Entscheidung fiel auf das Vinyliodid-Dipeptid **E-59**, für dessen Synthese auf das Vinyliodid **E-44** zurückgegriffen werden konnte (Schema 21).



**Schema 21.** Synthese des Modell-Substrats *E-59*.

Das Vinyljodid *E-44* konnte nach Verseifung<sup>[19a]</sup> unter Verwendung von HATU<sup>[69]</sup> zum Modellsubstrat *E-59* gekuppelt werden (Schema 21). Dabei entstand allerdings hauptsächlich das Diastereomer *Z-59*. Ähnliche Reaktionen derartiger 2-Iodcrotonsäureester sind in der Literatur nicht beschrieben. Da das Rohprodukt der Verseifung nicht untersucht wurde, kann nicht spezifiziert werden, ob die Isomerisierung bereits durch Deprotonierung während der Verseifung oder durch einen *Michael*-Additions-Eliminierungs-Mechanismus des freien Prolin-Derivats während der Peptidkupplung verursacht wurde. Die beiden Diastereomere konnten jedoch durch Säulenchromatographie getrennt werden.

Da beide benötigten Bausteine (**57** und *E-59*) nun vorlagen, wurde deren Cu-katalysierte Kupplung nach *Ma* untersucht.<sup>[70]</sup> Hierbei zeigte sich, dass unter diesen Bedingungen keine Bildung des Tripeptids *E-60* beobachtet werden konnte (Schema 22).



**Schema 22.** Fehlgeschlagene Synthese des Tripeptids *E-60* unter Bedingungen nach *Ma*.<sup>[70]</sup>

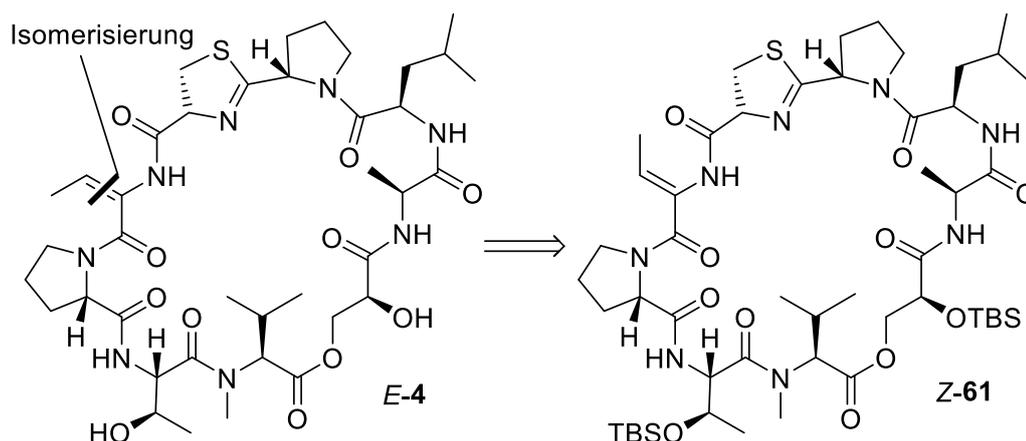
Wurde die Temperatur auf 110 °C (Rückfluss) erhöht und unter ansonsten identischen Bedingungen für 22.5 Stunden gerührt, konnte im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Rohprodukts

die Bildung einer neuen Spezies beobachtet werden, welche sich als Produkt einer Hydrodeiodierung herausstellte. Diese Hypothese wurde durch MS-Daten unterstützt. Zumindest die oxidative Addition des Cu-Katalysators in die C-I-Bindung fand also bei erhöhter Temperatur statt. Vermutlich war entweder die Koordination des Amids **57** oder die anschließende reduktive Eliminierung kinetisch zu stark gehemmt für eine Bildung des Tripeptids **E-60**. Nach diesen Modellreaktionen wurde die Cu-katalysierte Kupplung eines Vinylodids mit einem Amid aufgrund der geringen Reaktivität trotz harscher Bedingungen (Temperatur, Base) nicht weiterverfolgt.

## 5.2 Retrosynthese

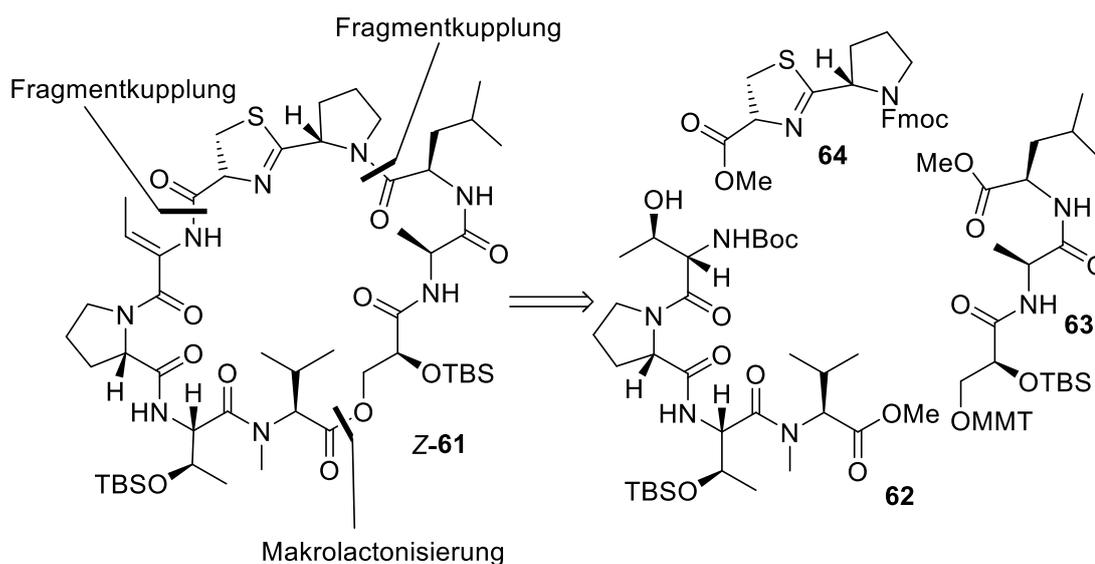
Alle gängigen Methoden zum selektiven Aufbau von (*E*)-Dhb mit C-terminaler Peptidbindung waren nicht für eine Totalsynthese der Vioprolide geeignet, sodass eine Alternative entwickelt werden musste. Grundsätzlich schien eine späte Einführung von (*E*)-Dhb vorteilhaft zu sein. Da sich der Aufbau der benachbarten N- und C-terminalen Peptidbindungen von (*E*)-Dhb als schwierig erwiesen hatte, sollte stattdessen das einfach zugängliche und thermodynamisch stabilere (*Z*)-Dhb als Vorläufer von (*E*)-Dhb genutzt werden. Voraussetzung hierfür wäre eine endergone Isomerisierung in der finalen Phase der Totalsynthese (Schema 23). Eine derartige Transformation ist vor allem durch Photoanregung möglich:<sup>[71]</sup> Hierbei ist eine selektive Anregung des in diesem Fall stabileren (*Z*)-Isomers entscheidend. Die Ursache einer selektiven Anregung kann zum Beispiel die 1,3-Allylspannung sein.<sup>[72]</sup> Im Fall von (*E*)-Dhb könnte sie eine geringfügig reduzierte Koplanarität des Chromophors, genauer der C=C-Doppelbindung und des Carbonyls hervorrufen. Die dadurch bedingte Verringerung der Konjugation kann zu einem kleineren Extinktionskoeffizienten sowie einer hypsochromen Verschiebung führen und somit eine bevorzugte Anregung des (*Z*)-Isomers ermöglichen. Das angeregte (*Z*)-Isomer kann sowohl zurück zum (*Z*)-, als auch zum (*E*)-Isomer relaxieren, wobei im photostationären Zustand das (*E*)-Isomer angereichert wird.<sup>[71]</sup>

Die Schützung beider sekundärer Hydroxygruppen als TBS-Ether (**Z-61**) würde die gleichzeitige Entfernung der Schutzgruppen unter Bedingungen ermöglichen, welche das Thiazolin tolerieren sollte.<sup>[45d,45e]</sup>



**Schema 23.** Isomerisierung des Dehydrobutyrins in Vioprolid D (*E-4*) als geplanter Schlüsselschritt.

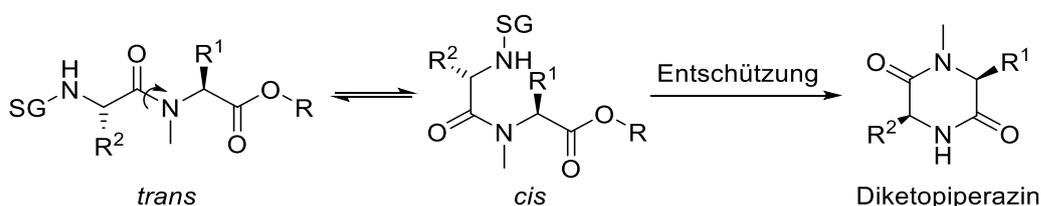
Das cyclische Depsipeptid **Z-61** sollte biomimetisch<sup>[22]</sup> durch Makrolactonisierung geschlossen werden (Schema 24). Während sich die Bildung der Esterbindung durch Aktivierung von Valin als schwierig erweisen könnte, existiert Präzedenz zur Makrolactonisierung an Valin über *Mitsunobu*-Bedingungen.<sup>[73]</sup> Zwei Fragmentkupplungen sollten eine konvergente Synthese des linearen Vorläufers der Makrolactonisierung aus dem südlichen Fragment **62**, dem östlichen Fragment **63** und dem nördlichen Fragment **64** erlauben. In einem ersten Ansatz sollte dabei keine Rücksicht auf die Empfindlichkeit des Thiazolins genommen werden und dieses früh in Form des Dipeptids **64** in die Totalsynthese von Vioprolid D (*E-4*) eingebracht werden.



**Schema 24.** Makrolactonisierung und zwei Fragmentkupplungen zum konvergenten Aufbau des Peptidgerüsts über eine [4+2+3]-Strategie; MMT = 4-Methoxytriphenylmethyl.

### 5.3 Synthese des südlichen Fragments 69

Wie in Kapitel 3.2 beschrieben, ergaben bisherige Studien<sup>[39]</sup> Schwierigkeiten beim Aufbau des südlichen Teils der Vioprolide. Grund hierfür ist die *N*-Methylgruppe des Valins, da diese zu einem Gleichgewicht zwischen *cis*- und *trans*-Konformation der unmittelbar benachbarten, eigentlich rotationsgehinderten Peptidbindung führt (Schema 25).<sup>[74]</sup> Dies resultiert in einer räumlichen Nähe zwischen N- und C-Terminus, welche die Bildung eines Diketopiperazins begünstigt.<sup>[40a]</sup> Dieses Phänomen gilt im gleichen Maß für Prolin.<sup>[40b]</sup>

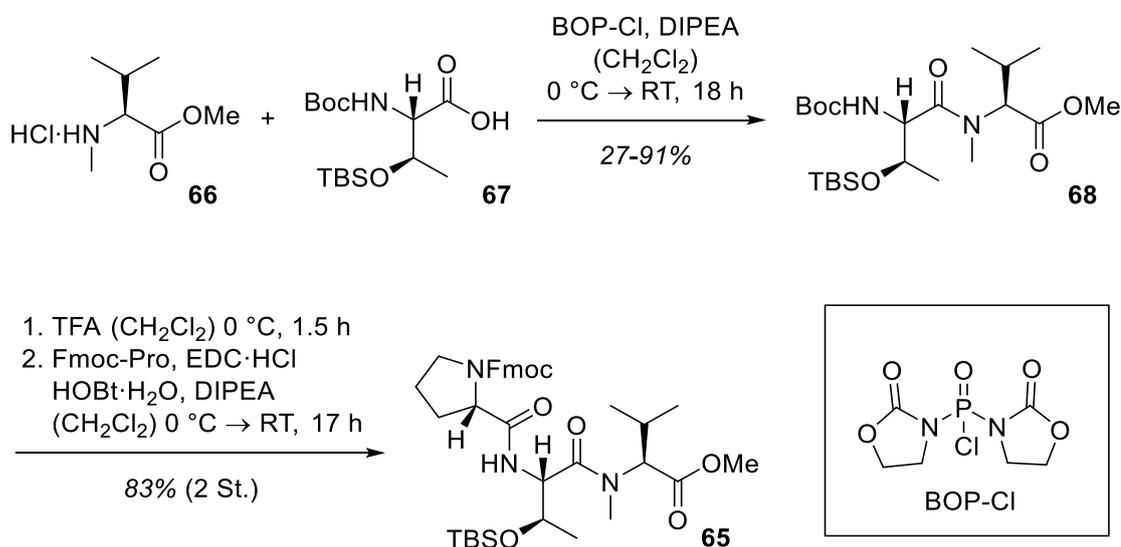


**Schema 25.** Gleichgewicht zwischen *cis*- und *trans*-Peptidbindung sowie resultierende Diketopiperazinbildung; SG = Schutzgruppe.

Das beschriebene Gleichgewicht zwischen *cis*- und *trans*-Konformation hat neben der Bildung der Diketopiperazine auch zur Folge, dass alle Peptide auf Basis von Prolin oder *N*-methylierten Aminosäuren in Lösung in zwei interkonvertierenden Isomeren vorliegen – sogenannten Rotameren. Dies resultiert in zwei beobachtbaren Spezies in den NMR-Spektren pro rotierender Peptidbindung oder in einer starken Verbreiterung der Signale.

Unsere neue Strategie zur Synthese des südlichen Tripeptids **65** begann mit der Peptidkupplung des Valin-Derivats **66**<sup>[39,75]</sup> mit dem Threonin-Derivat **67**<sup>[76]</sup> zum Dipeptid **68** (Schema 26). Standard-Reagenzien auf Basis von HOBt bieten sich für diese Transformation nicht an,<sup>[77]</sup> da *N*-methylierte Aminosäuren deutlich schlechtere Nucleophile als ihre unsubstituierten Pendanten darstellen.<sup>[78]</sup> Stattdessen konnte die Reaktion bei Anwendung von BOP-Cl [Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinchlorid] erfolgreich umgesetzt werden. BOP-Cl stellt ein speziell für *N*-methylierte Aminosäuren optimiertes Kupplungsreagenz dar, welches nach Bildung des gemischten Anhydrids über die Carbonylgruppe des Carbamats als intermediäre Base fungiert und so die Reaktion beschleunigt.<sup>[79]</sup> Jedoch konnte die Ausbeute der Bildung des Dipeptids **68** in Abhängigkeit von der Qualität des Reagenzes<sup>[80]</sup> nicht zuverlässig reproduziert werden: Das Dipeptid **68** wurde teilweise in

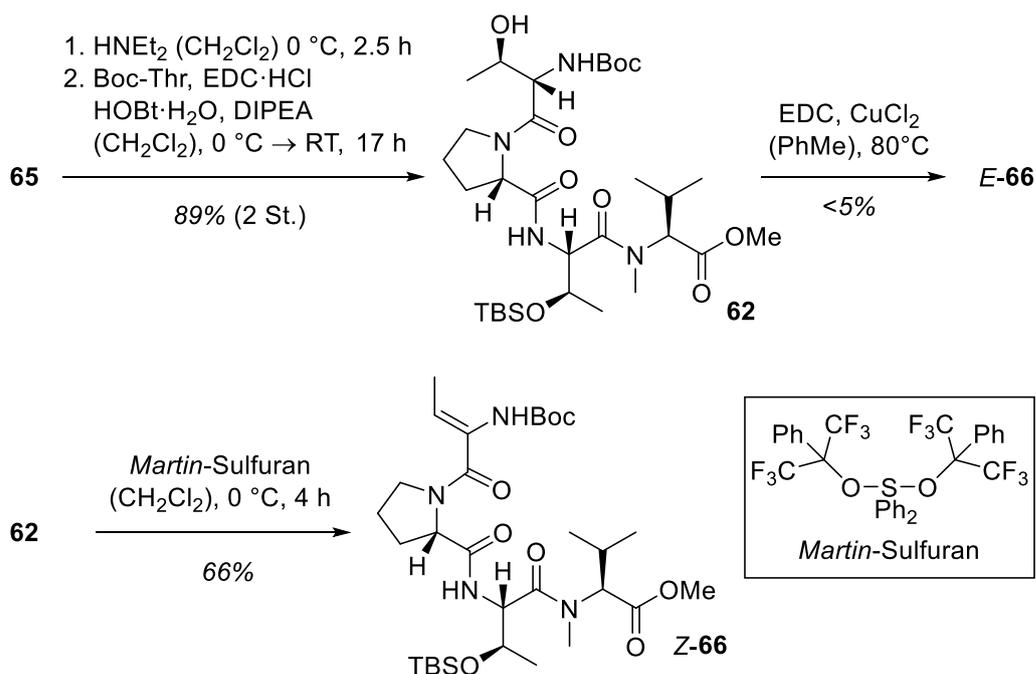
deutlich geringerer Ausbeute (27%) und verunreinigt mit Spuren eines zweiten Diastereomers isoliert. Dies ist typisch für die recht langsame und damit racemisierungsanfällige Kupplung *N*-methylierter Aminosäuren.<sup>[78]</sup>



**Schema 26.** Synthese des Tripeptids **65**; BOP-Cl = Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinichlorid.

Um die Diketopiperazinbildung zu umgehen, setzte *Wenger* in seiner Totalsynthese des poly-*N*-methylierten Cyclosporins *tert*-Butylester ein.<sup>[81]</sup> Da die Bedingungen zur Entschützung eines *tert*-Butylesters vermutlich zu harsch für das Thiazolin sind, wurde C-terminal ein Methylester<sup>[37]</sup> verwendet, und eine alternative Strategie musste angewandt werden. Als effektiv erwies sich das nach Boc-Entschützung erhaltene Ammoniumsalz in Lösung langsam zum voraktivierten Prolin-Derivat zu tropfen (Schema 26). Diese Strategie wurde bisher nur vereinzelt und in modifizierter Form in der Literatur angewandt<sup>[82]</sup> und basiert auf der Eigenschaft Prolins, am wenigsten unter den chiralen kanonischen Aminosäuren zur Racemisierung zu tendieren.<sup>[78]</sup>

Die Synthese des südlichen Fragments **62** wurde durch Entschützung des Tripeptids **65** unter Einsatz von Diethylamin, gefolgt von einer Peptidkupplung unter Standard-Bedingungen, abgeschlossen (Schema 27).

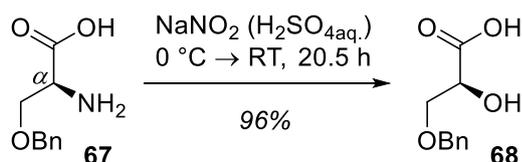


**Schema 27.** Synthese des südlichen Fragments **62** und Studien zu dessen Dehydratisierung.

Das Tetrapeptid **62** wurde anschließend zu Studien zur Dehydratisierung herangezogen (Schema 27). Während sich die Bildung des (*Z*)-Isomers *Z*-**66** durch Einsatz von *Martin-Sulfuran*<sup>[58a]</sup> als problemlos herausstellte, konnte die *syn*-selektive Eliminierung mit EDC und CuCl<sub>2</sub><sup>[32]</sup> aufgrund des C-terminal an das Threonin gebundenen Prolins nicht realisiert werden. Dieses Experiment steht in einer Reihe mit Ergebnissen von *Inoue*<sup>[19a]</sup> und *Thomas*.<sup>[27b]</sup>

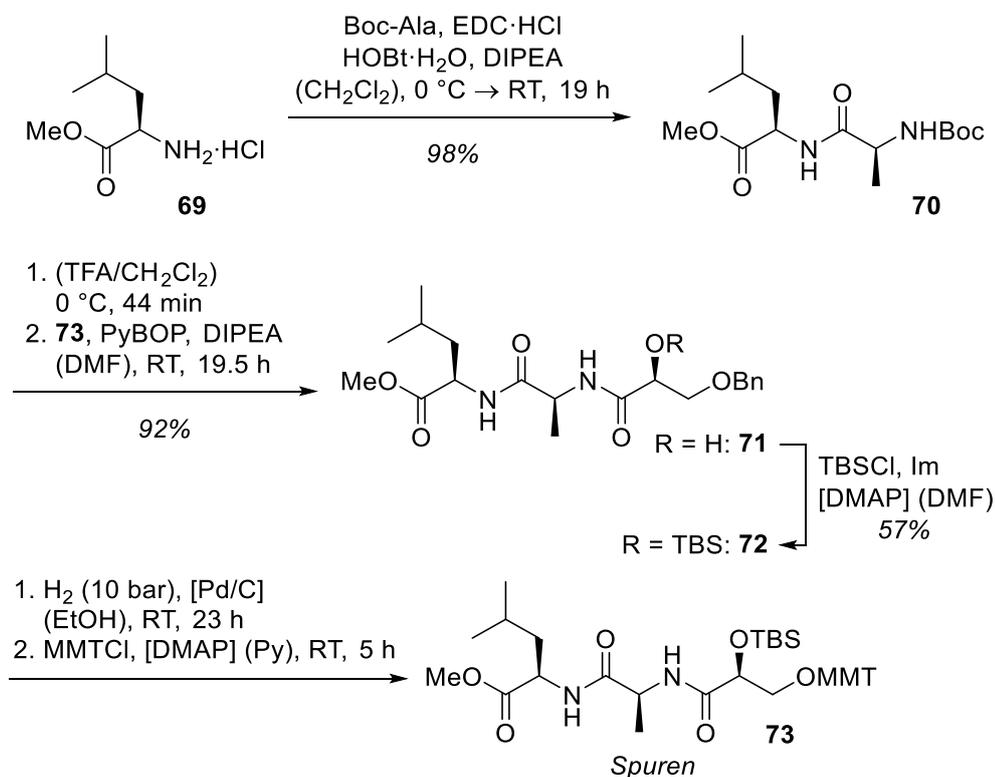
## 5.4 Synthese des östlichen Fragments **63**

Das außergewöhnlichste Element des östlichen Fragments **63** stellt die Glycerinsäure dar, deren Synthese ausgehend von benzyliertem Serin (**67**) nach intensiver Optimierung der in der Literatur<sup>[83]</sup> beschriebenen Vorschrift mit nahezu quantitativer Ausbeute verwirklicht wurde (Schema 28). Die Reaktion verläuft über eine Diazotierung des freienamins unter Bildung eines Diazoniumions. Dieses wird intramolekular durch die Carbonsäure substituiert. Durch Spaltung des gespannten Lactons in  $\alpha$ -Position entsteht nach doppelter Inversion der Alkohol **68** insgesamt unter Retention der Konfiguration.<sup>[84]</sup>



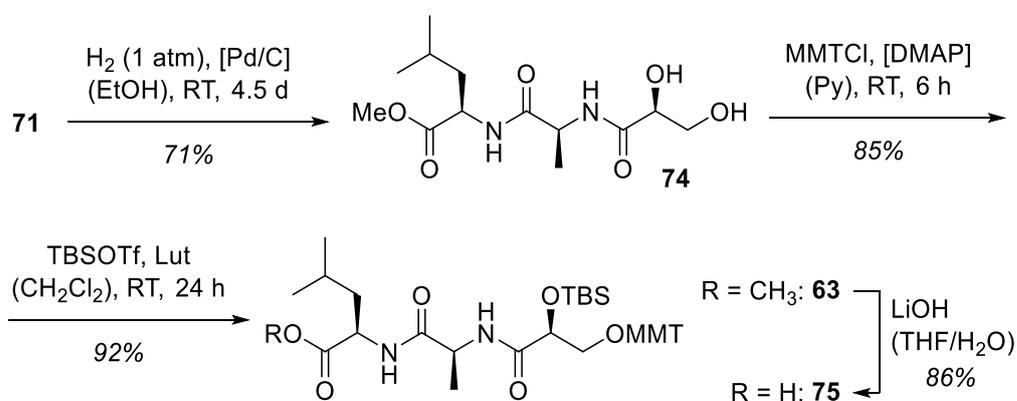
**Schema 28.** Synthese des Glycerinsäure-Derivats **68**.

Ausgehend von D-Leucinmethylester-Hydrochlorid (**69**)<sup>[85]</sup> wurde das Dipeptid **70** unter Standard-Bedingungen hergestellt (Schema 29). Dieses Dipeptid wurde ohne vorherige Schützung der sekundären Hydroxygruppe<sup>[86]</sup> nach N-terminaler Entschützung unter sauren Bedingungen direkt mit dem Glycerinsäure-Derivat **68** zum Tripeptolid **71** gekuppelt. Das Tripeptolid **71** konnte unter Verwendung von TBSCl zwar in den TBS-Ether **72** überführt werden; aufgrund der scheinbar hohen sterischen Hinderung der sekundären Hydroxygruppe geschah das allerdings beeinträchtigt durch langsamen Umsatz. Dennoch wurde die Benzylschutzgruppe durch Hydrogenolyse bei erhöhtem Wasserstoffdruck entfernt. Die nun freie Hydroxygruppe konnte unter milden Bedingungen allerdings nicht in das geschützte Tripeptolid **73** überführt werden, weshalb eine leicht veränderte Synthesestrategie entwickelt wurde (Schema 30).



**Schema 29.** Fehlgeschlagene Synthese des Tripeptolids **73**; Py = Pyridin.

Zunächst wurde das Diol **74** ebenfalls durch Hydrogenolyse aus dem Tripeptolid **71** freigesetzt (Schema 30). Aufgrund des geringen sterischen Anspruchs des Alkohols **71** im Vergleich zum Silylether **72** wurde dies bei Atmosphärendruck realisiert – wenn auch über einen langen Zeitraum von 4.5 Tagen. Daraufhin wurde das Diol **74** zunächst selektiv an der primären Hydroxygruppe mit einer MMT-Schutzgruppe, dann an der sekundären Hydroxygruppe mit einer TBS-Schutzgruppe versehen. Trotz der großen sterischen Hinderung wurde die TBS-Gruppe durch Verwendung des entsprechenden Triflats effektiv in das Molekül eingebaut. Die Verseifung zur Carbonsäure **75** machte das östliche Fragment **63** einer Peptidkupplung zugänglich und schloss die Synthese ab.

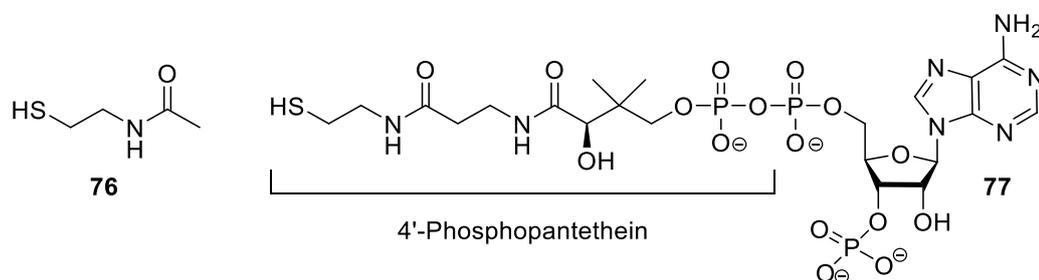


Schema 30. Synthese des östlichen Fragments **63**; Lut = 2,6-Lutidin.

## 5.5 Synthese von SNAC-Sonden

Neben den nicht-ribosomalen Peptiden werden auch Polyketide und Fettsäuren biosynthetisch über Thioester hergestellt. Das große Interesse an der Erforschung und Modifizierung dieser Biosynthesewege hat sogenannte SNAC-Verbindungen (*N*-Acetylcysteamin-Verbindungen) hervorgebracht (Abbildung 6).<sup>[87]</sup> SNAC (**76**) stellt eine verkürzte, Zellmembran-permeable Version von Coenzym A (**77**) dar und ist in der Lage dieses *in vivo* beziehungsweise *in vitro* zu ersetzen. Im Fall der nicht-ribosomalen Peptide ersetzt SNAC (**76**) das PCP, welches eigentlich das Substrat mittels eines Serin-gebundenen 4'-Phosphopantetheins (Abbildung 6) über eine Thioesterbindung trägt. Gelingt es darüber hinaus die Gene zur Expression des extern eingeführten Moleküls auszuschalten, kann der Biosyntheseweg ausschließlich über die verfütterte SNAC-Sonde

erfolgen. Dies eröffnet die Möglichkeit gezielt modifizierte Naturstoffe im Sinne einer Semi-Synthese herzustellen, sofern das Zielenzym die SNAC-Sonde annimmt.<sup>[87]</sup>



**Abbildung 6.** Strukturen von SNAC (76) und Coenzym A (77):

Die Biosynthese der Vioprolide beginnt mit der ungewöhnlichen *O*-Acylierung der Hydroxygruppe in  $\alpha$ -Position der Glycerinsäure mit einer Fettsäure (siehe Kapitel 2).<sup>[22-23]</sup> Doch warum wird diese Fettsäure überhaupt eingebaut? Eine Funktion der *O*-Acyli-Vioprolide als *prodrug*, also als inaktive Form des Naturstoffs, welche erst durch Metabolisierung in ihre aktive Form überführt wird, konnte ausgeschlossen werden. Stattdessen werden zwei weitere Optionen diskutiert: Entweder erleichtert die Verknüpfung mit einer Fettsäure lediglich die Sekretion der Vioprolide, die vermutlich erst im periplasmatischen Raum freigesetzt werden; oder aber die Natur verwendet die *O*-Acylierung als temporäre Schutzgruppe, welche die Selektivität der Enzym-katalysierten Makrolactonisierung erhöht.<sup>[23]</sup>

Um die zweite Hypothese zu überprüfen und Experimente zur Selektivität der biosynthetischen Makrocyclisierung durchzuführen, sind SNAC-Sonden bestens geeignet, da über deren Verfütterung eine unsubstituierte Glycerinsäure in den Makrocyclisierungsvorläufer eingebaut werden könnte. Daher galt es, die SNAC-Tripeptolide **78** und **79** zu synthetisieren und mit deren Hilfe den Einfluss der *O*-Acyldgruppe auf die Makrolactonisierung festzustellen (Abbildung 7). Des Weiteren wäre über den erfolgreichen Einbau der SNAC-Sonden ein semi-synthetischer Zugang zu Vioprolid-Analoga gefunden.

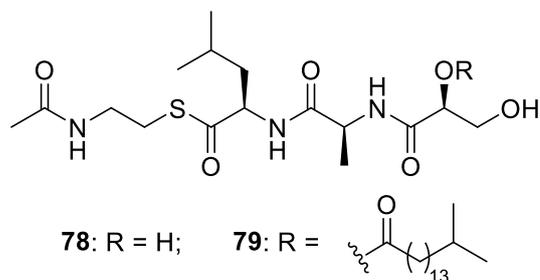
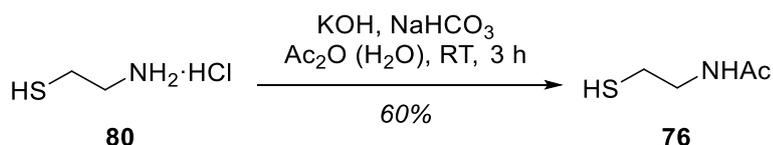


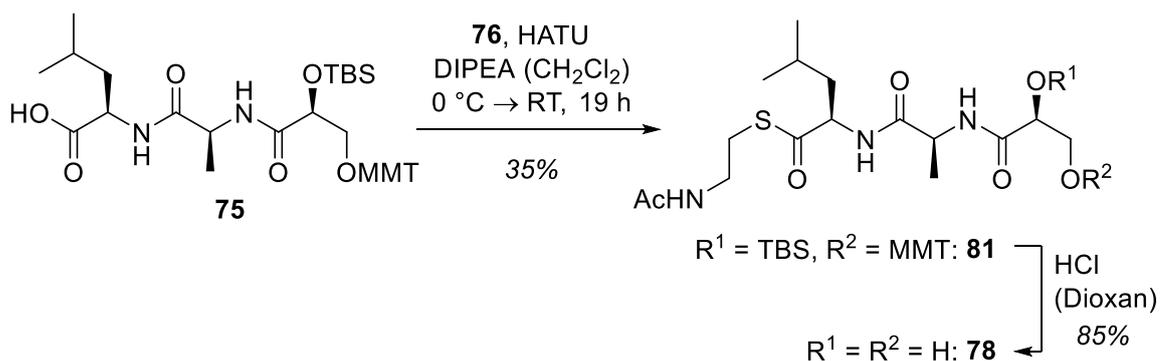
Abbildung 7. SNAC-Sonden **78** und **79**.

Zunächst einmal wurde SNAC (**76**) ausgehend von Cysteamin Hydrochlorid (**80**) durch *N*-Acylierung unter *Schotten-Baumann*-Bedingungen<sup>[88]</sup> hergestellt (Schema 31).<sup>[89]</sup> Auch wenn die Ausbeute nur moderat ist, muss hervorgehoben werden, dass hier – anders als bei alternativen Synthesevorschriften<sup>[90]</sup> – kein *S*-acetyliertes, schwer abtrennbares Nebenprodukt entstand.



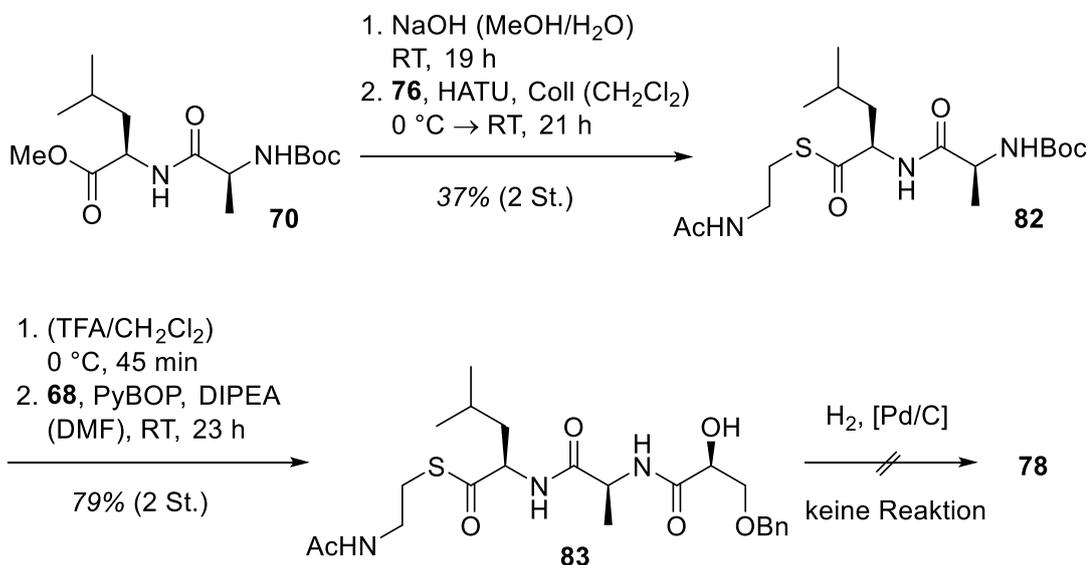
Schema 31. Synthese von SNAC (**76**).<sup>[89]</sup>

Der SNAC-Sonden-Vorläufer **81** konnte unter direktem Einsatz des östlichen Tripeptolids **75** synthetisiert werden, indem dieses mit SNAC (**76**) in allerdings geringer Ausbeute gekuppelt wurde (Schema 32). Eine Entfernung der MMT-Schutzgruppe mit TFA gelang in nur 26% Ausbeute und eine anschließende TBS-Entschützung führte bei Anwendung von HF·Pyridin oder TBAF (Tetrabutylammoniumfluorid) zur Zersetzung des Edukts. Folglich wurden beide Schutzgruppen in einem Schritt durch HCl in Dioxan entfernt. Die SNAC-Sonde **78** wird aktuell in der Gruppe um *R. Müller* auf ihren biosynthetischen Einbau in die Vioprolide überprüft.



Schema 32. Synthese der SNAC-Sonde **78**.

Eine Verseifung des MMT-geschützten Fragments **74** (siehe Kapitel 5.4) war nur in sehr kleiner Ausbeute möglich. Folglich sollte die acylierte Sonde **79** ausgehend vom Dipeptid **70** synthetisiert werden. Nach Verseifung wurde dieses Dipeptid mit SNAC (**76**) zum Thioester **82** gekuppelt (Schema 33). Nach erfolgreicher N-terminaler Entschützung unter sauren Bedingungen wurde das Glycerinsäure-Derivat **68** addiert und so das Tripeptolid **83** erhalten. Eine Entschützung des Benzylethers würde einen weiteren Zugang zur freien SNAC-Sonde **78** schaffen, konnte aber nicht realisiert werden.

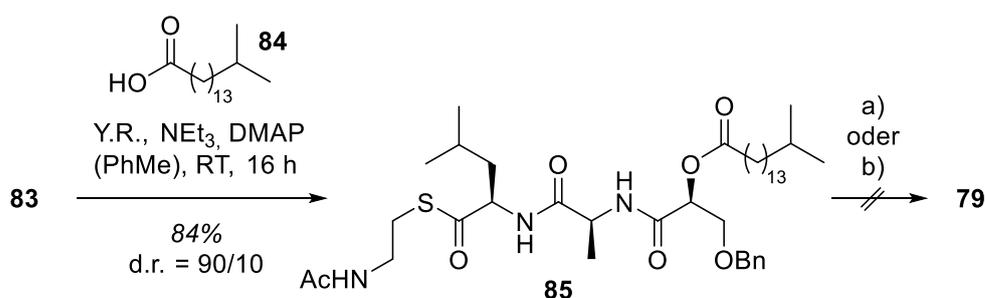


Schema 33. Synthese des Vorläufers **83** und fehlgeschlagene Freisetzung der SNAC-Sonde **78**.

Stattdessen wurde die sterisch anspruchsvolle Hydroxygruppe des Tripeptolids **83** mit der *Iso*-C<sub>17</sub>-Fettsäure (**84**, Synthese siehe Experimententeil)<sup>[91]</sup> unter *Yamaguchi*-

Bedingungen<sup>[92]</sup> verestert, wobei das Tripeptolid **85** und ein zweites Diastereomer gebildet wurden (Schema 34). Das zweite Diastereomer könnte bei unvollständiger Bildung des gemischten Anhydrids durch Acylierung der Hydroxygruppe mit dem *Yamaguchi*-Reagenz und anschließende Substitution durch die Carbonsäure der *Iso*-C<sub>17</sub>-Fettsäure entstanden sein. Eine Optimierung könnte hier dementsprechend durch Verlängerung der Aktivierungszeit der Carbonsäure möglich sein.

Auch das acylierte Tripeptolid **85** konnte allerdings unter hydrogenolytischen Bedingungen nicht umgesetzt werden. Die Verwendung von BCl<sub>3</sub> führte zwar zu einer Abspaltung der Benzylgruppe, aber auch zur Bildung weiterer Isomere, wobei nicht aufgeklärt werden konnte, ob eines der Isomere die SNAC-Sonde **79** in der korrekten Konfiguration darstellt.

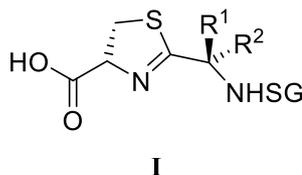


**Schema 34.** Acylierung zum Vorläufer **85** und fehlgeschlagene Entschützung; a) H<sub>2</sub> (10 bar), [Pd/C] (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) oder H<sub>2</sub> (1 atm), [Pd(OH)<sub>2</sub>] (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); b) BCl<sub>3</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), -78 °C; Y.R. = *Yamaguchi*-Reagenz.

Wahrscheinlich wurde die Hydrogenolyse durch das Schwefelatom des Thioesters inhibiert.<sup>[93]</sup> Dieses Problem könnte durch Verwendung von reinem Palladium (Palladiumschwarz) gelöst werden.<sup>[45g]</sup> Andernfalls könnte der Dipeptid-Thioester **82** mit einem Glc-Derivat gekuppelt werden, welches an der primären-Hydroxygruppe eine kleine, sauer abspaltbare Schutzgruppe, wie zum Beispiel TES, trägt. Die beiden Varianten zur Synthese der SNAC-Sonde **79** konnten im Verlauf dieser Arbeit jedoch nicht mehr getestet werden.

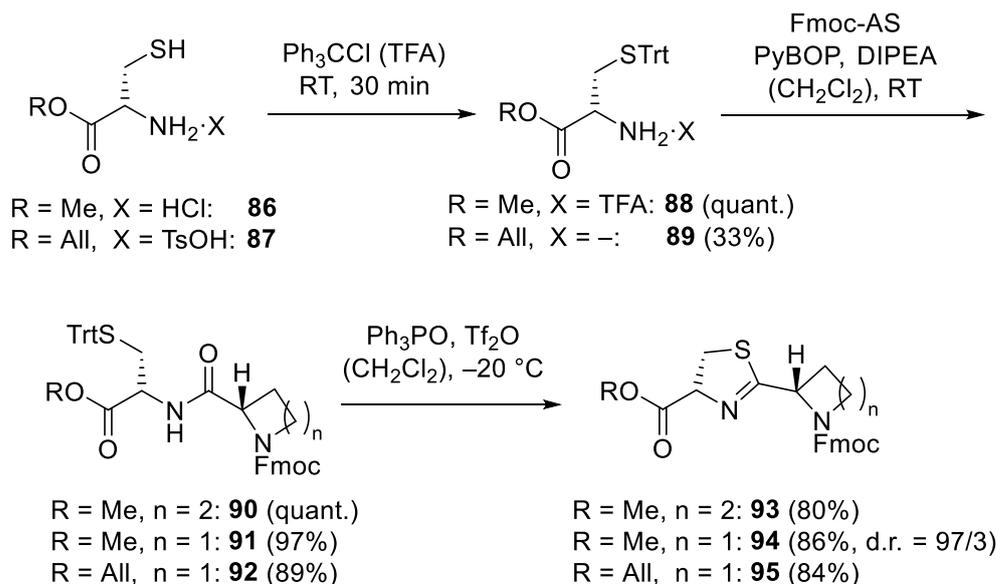
## 5.6 Synthese des nördlichen Fragments 64

Wie im Kapitel 3 beschrieben, zeichnen sich Thiazoline durch eine deutliche Labilität gegenüber einer Vielzahl von Bedingungen aus. Jedoch gilt dies nicht uneingeschränkt, denn Thiazolin-Dipeptide der allgemeinen Formel **I** wurden in ausgewählten Total-synthesen bereits sehr früh eingebaut (Abbildung 8).<sup>[45g,94]</sup>



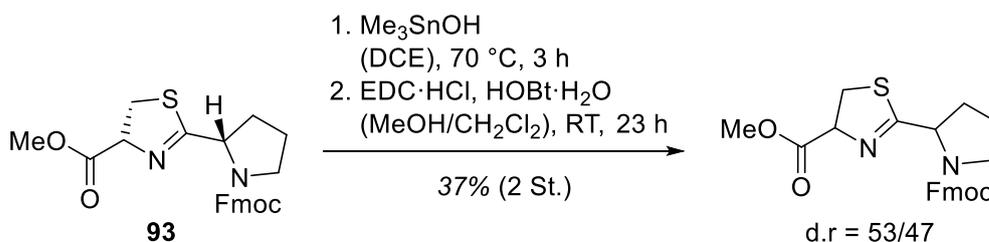
**Abbildung 8.** Allgemeine Struktur eines C-terminal aktivierbaren Thiazolin-Dipeptids (**I**).

Vor allem die konfigurative Stabilität scheint also wesentlich von der chemischen Umgebung des Thiazolins abzuhängen. Da systematische Studien zu dieser Thematik nicht existieren, sollte die Stabilität des Thiazolins in Vioprolid D (*E*-**4**) empirisch abgeschätzt werden. Dazu wurden ausgehend von den Cys-Derivaten **86** und **87** nach Trityl-Schützung (Trt-Schützung) zu den geschützten Aminosäuren **88** und **89** die Dipeptide mit benachbartem Pro (**90**) und Azetidin (Aze, **91** und **92**) durch Anwendung von PyBOP<sup>[95]</sup> hergestellt (Schema 35). Aze sollte als kommerziell erhältliches Surrogat für Maz dienen und eine Untersuchung des Einflusses der Ringgröße auf die Stabilität des benachbarten Thiazolins ermöglichen. Eine biomimetische Dehydratisierung mit einer Kombination von Trifluormethansulfonsäureanhydrid und Triphenylphosphanoxid<sup>[96]</sup> resultierte in der nahezu epimerisierungsfreien Bildung der Thiazolin-Dipeptide **93**, **94** und **95**.



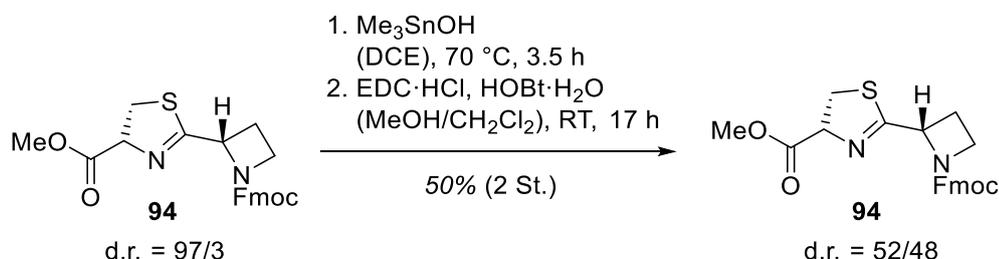
**Schema 35.** Synthese der Thiazolin-Dipeptide **93**, **94** und **95**; AS = Aminosäure; Trt = Trityl.

Zunächst wurde der Dipeptid-Methylester **93** unter milden Bedingungen C-terminal entschützt (Schema 36). Da Carbonsäuren oft stark verbreiterte Signale im NMR-Spektrum aufweisen, wurde die intermediäre Carbonsäure unter modifizierten *Steglich*-Bedingungen mit EDC und HOBt wieder in den Methylester **93** überführt. Eine analoge Transformation müsste das Dipeptid **93** auch bei Kupplung mit dem südlichen Fragment **69** tolerieren, um in die Totalsynthese von Vioprolid D (*E-4*) eingebracht werden zu können. Hierbei wurde das Produkt in einem Diastereomerenverhältnis von 53/47 isoliert. Für die Rückbildung des Methylesters wurde zwar keine Base eingesetzt; dennoch kann nicht mit Sicherheit bestimmt werden, ob die Epimerisierung während der Aktivierung der Carbonsäure durch Deprotonierung an der endocyclischen Position oder durch Imin-Enamin-Tautomerie an der exocyclischen Position stattfand.



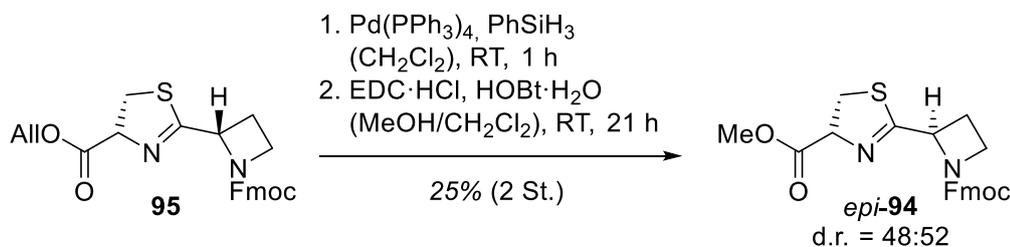
**Schema 36.** Esterspaltung des Dipeptids **93** und *Steglich*-artige Veresterung; DCE = Dichlorethan.

Bei Verwendung des Azetidin-Dipeptids **94** wies das Produkt nach derselben Reaktionssequenz ein nahezu identisches Diastereomerenverhältnis von 52/48 auf (Schema 37). Interessanterweise stellte sich das Nebendiastereomer nach der Sequenz im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum als identisch mit dem Nebendiastereomer des Edukts **94** heraus. Da zum Ringschluss des Thiazolins die Amid-Bindung durch das eingesetzte Elektrophil aktiviert wurde, erscheint vor allem eine Epimerisierung an der exocyclischen Position plausibel. Im Zusammenhang mit der Entschützungs-Schützungssequenz (Schema 36 und 37) stellt die Beobachtung ein starkes Indiz für eine Diastereomerenbildung durch Imin-Enamin-Tautomerie in exocyclischer Position, also am Stereozentrum des Prolins beziehungsweise Azetidins dar. Damit wäre die Labilität des Thiazolins gänzlich unabhängig von der Größe des angrenzenden Heterocyclus.



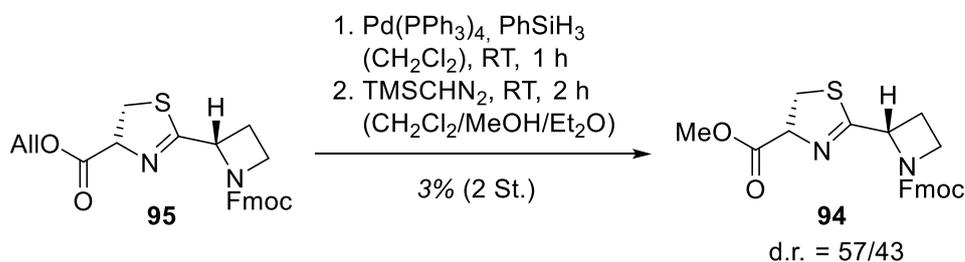
**Schema 37.** Esterspaltung des Dipeptids **94** und *Steglich*-artige Veresterung.

Zur Überprüfung dieser Hypothese wurde der Allylester **95** unter den ebenfalls sehr milden Bedingungen einer Pd-Katalyse entschützt und analog zu den bisherigen Experimenten mit EDC und HOBT in den Methyl ester überführt (Schema 38). Hierbei konnte kein Einfluss der Entschützungsbedingungen auf das Diastereomerenverhältnis festgestellt werden.



**Schema 38.** Pd-katalysierte Esterspaltung des Dipeptids **95** und *Steglich*-artige Veresterung.

Um eine Epimerisierung in der endocyclischen Position nach Aktivierung mit EDC auszuschließen, wurde in einem letzten Experiment der Allylester wieder Pd-katalysiert entschützt und der Methylester ohne Aktivierung der intermediären Carbonsäure durch nucleophile Substitution mit TMS-Diazomethan gebildet (Schema 39). Auch hier wurde der Methylester als Diastereomergemisch isoliert, allerdings in geringfügig anderem Verhältnis (d.r. = 57/43) und in sehr kleiner Ausbeute (3% ü. 2 St.). Das Hauptdiastereomer entsprach hier dem Thiazolin-Dipeptid **94**; eventuell wird das Imin-Enamin-Tautomerie-Gleichgewicht also unter den Aktivierungsbedingungen mit EDC und HOBT leicht verschoben.



**Schema 39.** Pd-katalysierte Esterspaltung des Dipeptids **95** und Alkylierung mit TMS-Diazomethan.

Da keinerlei Unterschied bezüglich der Diastereomerenbildung in Abhängigkeit von den gewählten Entschützungs- (**94 versus 95**) und Veresterungsbedingungen (Schema 38 *versus* 39) festgestellt werden konnte, scheint ein anderer Faktor für die Epimerisierung verantwortlich zu sein. Vermutlich ist also die Carbonsäure selbst – unabhängig von der Art ihrer Freisetzung – durch intramolekulare Protonenkatalyse die Ursache dieses Verlusts der Stereoinformation.<sup>[27a]</sup> Dies zeigt eine intrinsisch besonders ausgeprägte Labilität der Prolin- und Azetidin-substituierten Thiazolin-Dipeptide auf, da anderweitig substituierte Thiazolin-Dipeptide ohne signifikante Epimerisierung mit Trimethylzinnhydroxid entschützt und nach Aktivierung gekuppelt werden konnten.<sup>[45g]</sup> Insofern konnte als Schlussfolgerung dieser Experimente nicht nur die Verwendung eines Thiazolin-Dipeptids im Speziellen ausgeschlossen werden; generell schien die Freisetzung des Thiazolins erst in der finalen Phase der Totalsynthese der Vioprolide empfehlenswert.

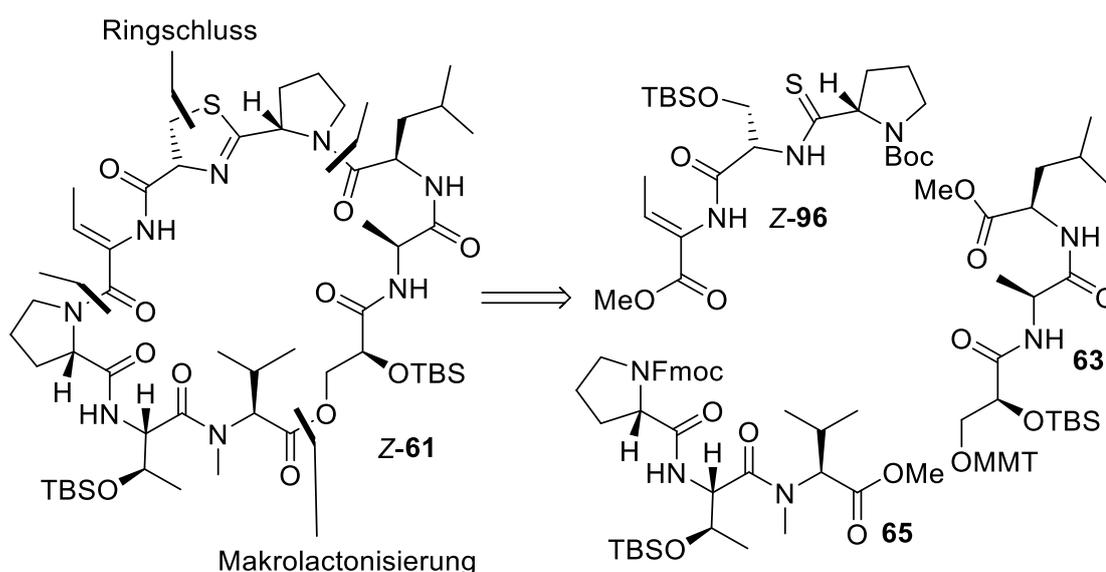
## 6 Makrolactonisierung: [3+3+3]-Synthesestrategie

### 6.1 Retrosynthese

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse zur Stabilität des Thiazolins wurde eine leicht modifizierte Synthesestrategie erarbeitet (Schema 40). Weiterhin sollte in einem finalen Schlüsselschritt (*E*)-Dhb durch Isomerisierung aus dem cyclischen Depsipeptid **Z-61** generiert werden. Aufgrund seiner Labilität sollte das Thiazolin jedoch ebenfalls erst in der finalen Phase der Totalsynthese ausgehend von einem Thioamid als Vorläufer freigesetzt werden.

Zur Erhöhung der Konvergenz sollte das cyclische Depsipeptid **Z-61** nun aus drei annähernd gleich großen Fragmenten zusammengesetzt werden. Hierbei konnte auf die bereits synthetisierten Fragmente **63** und **65** zurückgegriffen werden. Lediglich für das nördliche Fragment **Z-96** musste hierfür eine Synthese entwickelt werden. Eine Fragmentkupplung zwischen (*Z*)-Dhb und Pro bietet den erheblichen Vorteil, dass das nördliche Fragment **Z-96** ohne Rücksicht auf ein C-terminales Stereozentrum aktiviert werden kann.

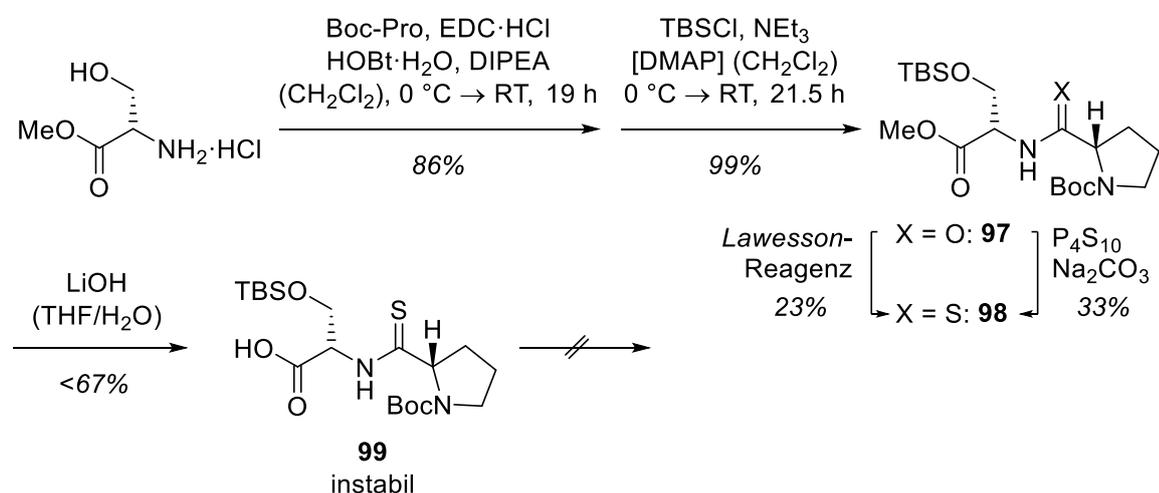
Nach Einführung des Thioamids sollten nur noch sauer abspaltbare Schutzgruppen verwendet werden, da Thioamide teilweise zu Komplikationen bei der Fmoc-Abspaltung führen.<sup>[97]</sup>



**Schema 40.** Retrosynthese über eine [3+3+3]-Strategie.

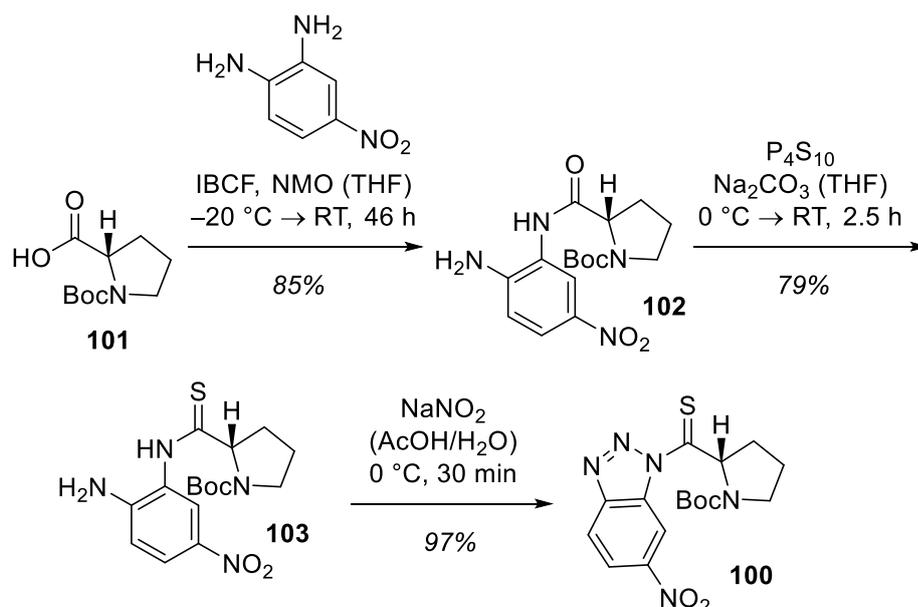
## 6.2 Synthese des nördlichen Fragments Z-96

In einem ersten Ansatz sollte das Schwefelatom über Thionierung in das nördliche Fragment Z-96 integriert werden. Dazu wurde das Literatur-bekannte Dipeptid **97**<sup>[98]</sup> hergestellt (Schema 41); die gute Ausbeute der Thionierung mit dem *Lawesson*-Reagenz zum Thiopeptid **98** konnte aber nicht reproduziert werden.<sup>[98]</sup> Eine Substitution des *Lawesson*-Reagenzes mit P<sub>4</sub>S<sub>10</sub> führte nur zu einer geringfügigen Verbesserung. Da das durch Verseifung einer Peptidkupplung zugängliche Dipeptid **99** sowohl als Reinstoff, als auch in Lösung instabil war und demnach nicht mit einem Threonin-Derivat gekuppelt werden konnte, wurde dieser Ansatz wieder verworfen.



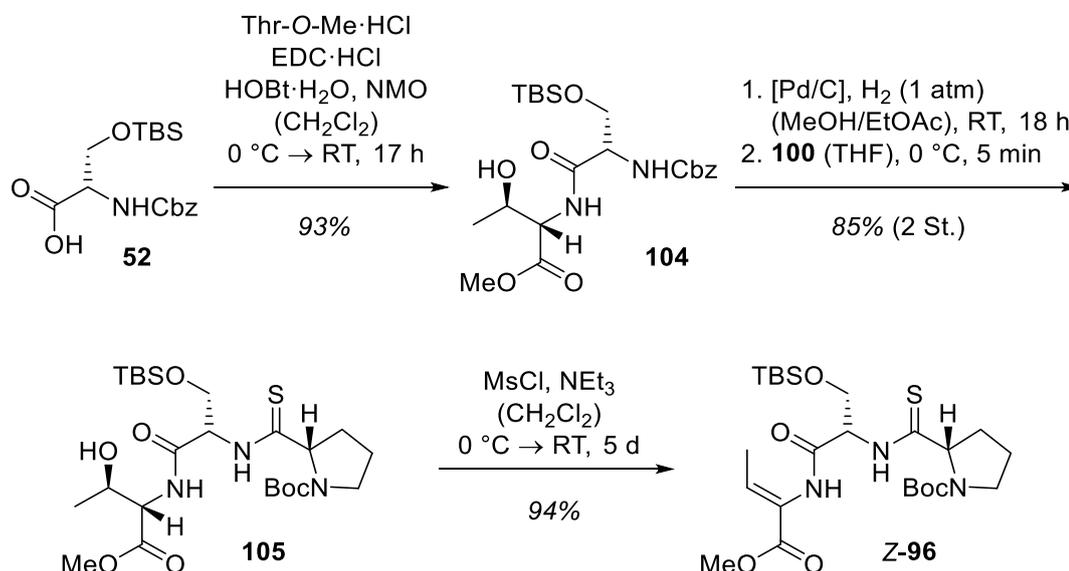
**Schema 41.** Einführung des Schwefelatoms über Thionierung des Dipeptids **97**.<sup>[98]</sup>

Stattdessen sollte das Schwefelatom nun durch Thioacylierung unter Verwendung des Literatur-bekannten Benzotriazols **100** in das nördliche Fragment Z-96 eingebaut werden. Hierzu wurde ausgehend von Boc-Pro (**101**) das Anilid **102** hergestellt, welches nach Thionierung mit voraktiviertem P<sub>4</sub>S<sub>10</sub> zum Thioanilid **103** umgesetzt wurde (Schema 42). Durch Einsatz von Natriumnitrit wurde das Thioanilid in ein Diazoniumion überführt, welches zum Benzotriazol **100** cyclisiert.<sup>[28,45a]</sup>



**Schema 42.** Amidkupplung, Thionierung und Diazotierung zum Benzotriazol **100**.

Die Synthese des nördlichen Fragments **Z-96** begann mit der Peptidkupplung des Serin-Derivats **52** zum Dipeptid **104** (Schema 43).<sup>[99]</sup>



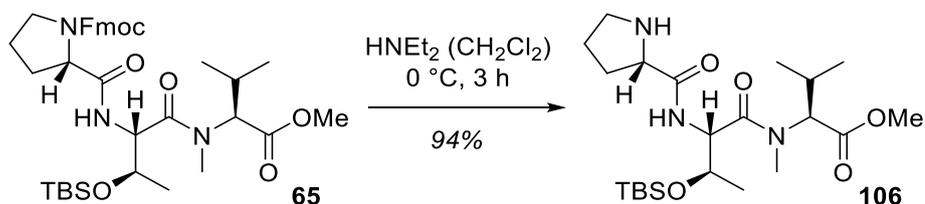
**Schema 43.** Synthese des nördlichen Fragments **Z-96** über Thioacylierung und Dehydratisierung.

Die N-terminale Cbz-Schutzgruppe ermöglicht eine besonders praktikable Sequenz zum Tripeptid **105**, da nach Freisetzung des N-Terminus durch Hydrogenolyse die Aufarbeitung lediglich in einer Filtration des Katalysators besteht. Nach destillativer Entfernung des

Lösungsmittels konnte das Rohprodukt daraufhin direkt in der Thioacylierung mit dem Benzotriazol **100** eingesetzt werden (Schema 43). Die Dehydratisierung zum (*Z*)-Dhb-Peptid **Z-96** gelang durch kostengünstigen Einsatz von MsCl und NEt<sub>3</sub>.<sup>[56]</sup> Auf die Isolierung des intermediären Mesylats konnte durch eine recht lange Reaktionszeit verzichtet werden.

### 6.3 Fragmentkupplung und Studien zur Makrolactonisierung

Zur konvergenten [3+3+3]-Strategie wurde zunächst das südliche Fragment **65** unter basischen Bedingungen entschützt und so das Amin **106** generiert (Schema 44).

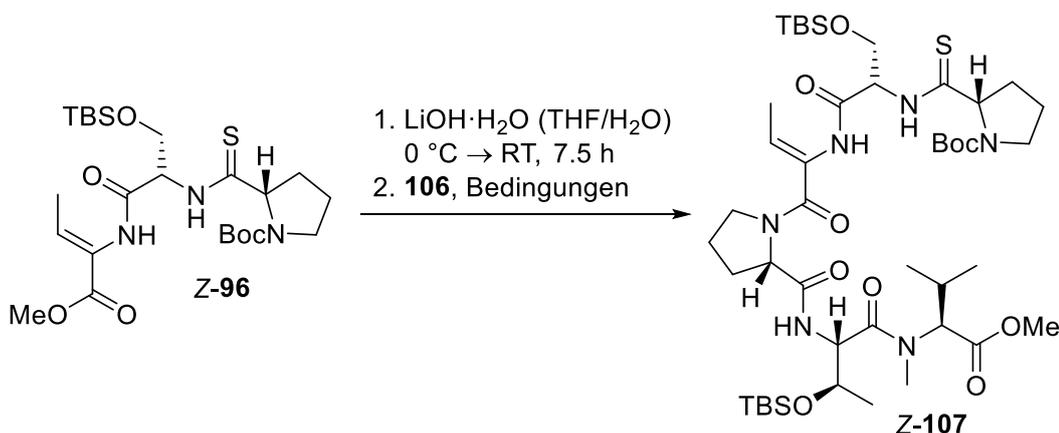


**Schema 44.** N-terminale Fmoc-Entschützung des Tripeptids **65**.

Auch wenn in der Fragmentkupplung des nördlichen Fragments **Z-96** mit dem südlichen Amin **106** keine Komplikation durch Verlust eines Stereozentrum zu erwarten war, stellte diese Transformation aufgrund der geringen Reaktivität der konjugierten Carbonsäure dennoch eine Herausforderung dar. Aus diesem Grund wurden eine Reihe von Aktivierungsreagenzien nach Verseifung des nördlichen Fragments **Z-96** getestet (Tabelle 1). Unter Standard-Bedingungen mit EDC·HCl und HOBT·H<sub>2</sub>O wurde das westliche Fragment **Z-107** zwar isoliert, aber nur in einer geringen Ausbeute von 19% über zwei Stufen (Eintrag 1). Wurde das Kombinationsreagenz PyBOP eingesetzt, stieg die Ausbeute geringfügig (Eintrag 2). Ein Wechsel auf HOAt erhöhte die Reaktivität des intermediären Aktivesters und führte somit zu einer Verbesserung der Ausbeute (Eintrag 3). Der Einsatz von Di-*iso*-propylcarbodiimid (DIC), für das eine hohe Reaktivität in der Kupplung von (*Z*)-Dhb nachgewiesen wurde,<sup>[100]</sup> führte zu keiner signifikanten Verbesserung (Eintrag 4). Ohne Zusatz von HOAt sank die Ausbeute um 17% (Eintrag 5). Eventuell führt demnach eine zu starke Aktivierung der Carbonsäure zum Beispiel durch DIC ohne Additiv zu Nebenreaktionen. Dieser Argumentation folgend stieg die Ausbeute auf 58% durch die

besonders effektive Ausbildung des HOAt-Aktivesters mit HATU und zugesetztem HOAt (Eintrag 6). In einer synthetisch relevanten Ansatzgröße (>200 mg) wurde das westliche Fragment **Z-107** in 50% Ausbeute über zwei Stufen isoliert (Eintrag 7).

**Tabelle 1.** Kupplung des nördlichen Fragments **Z-96** mit dem südlichen Amin **106**.

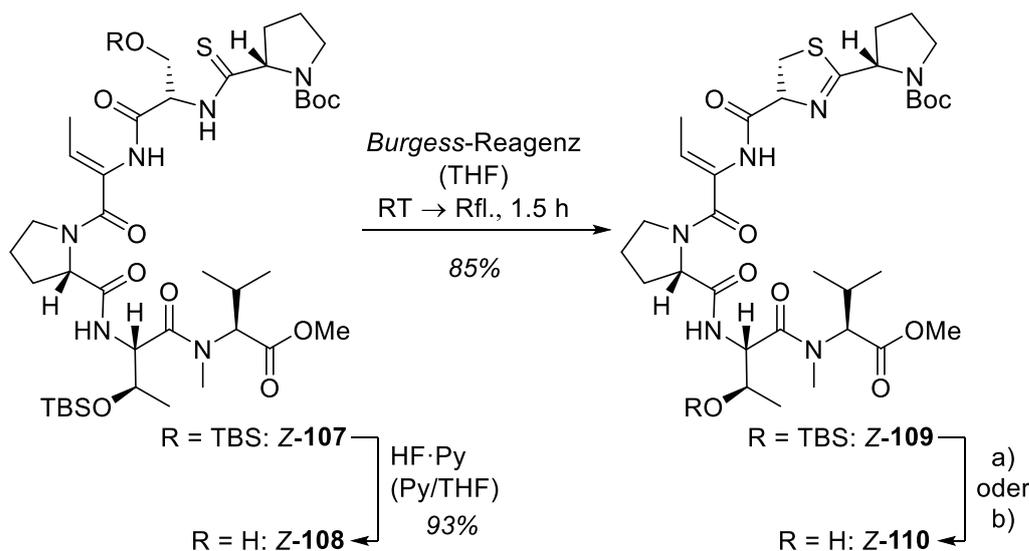


#	Bedingungen	Y [%] <sup>a</sup>
1	EDC·HCl, HOBT·H <sub>2</sub> O, DIPEA (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ), 14 h <sup>b</sup>	19
2	PyBOP, DIPEA (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ), 14 h	28
3	EDC·HCl, HOAt, DIPEA (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ), 17 h <sup>c</sup>	39
4	DIC, HOAt, DIPEA (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ), 14 h	36
5	DIC, DIPEA (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ), 14 h	29
6	HATU, HOAt, DIPEA (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ), 14 h	58
7	HATU, HOAt, DIPEA (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ), 14 h <sup>d</sup>	50

Generell: Ansatzgröße ca. 20 mg bzw. ca. 40 μmol, 1.00 Äq. **106**, 1.20 Äq. des Kupplungsreagenzes, 1.20 Äq. des Additivs, 2.00 Äq. DIPEA, Zugabe bei 0 °C, dann langsames Erwärmen auf RT; <sup>a</sup>Ausbeute über zwei Stufen; <sup>b</sup>2.20 Äq. EDC·HCl, 3.00 Äq. DIPEA; <sup>c</sup>2.20 Äq. DIPEA; <sup>d</sup>Ansatzgröße: >200 mg; Y = Ausbeute; DIC = Di-*iso*-propylcarbodiimid;

Mit der abgeschlossenen Synthese des westlichen Fragments **Z-107** eröffnete sich die Möglichkeit, die finale Phase der Totalsynthese an diesem Substrat zu simulieren. Die selektive Entschützung des primären TBS-Ethers zum Hexapeptid **Z-108** stellte sich dabei als problemlos heraus (Schema 45). Die Bildung des Thiazolins mittels *Burgess*-Reagenz konnte ohne detektierbare Epimerisierung realisiert werden. Die Anwendung von

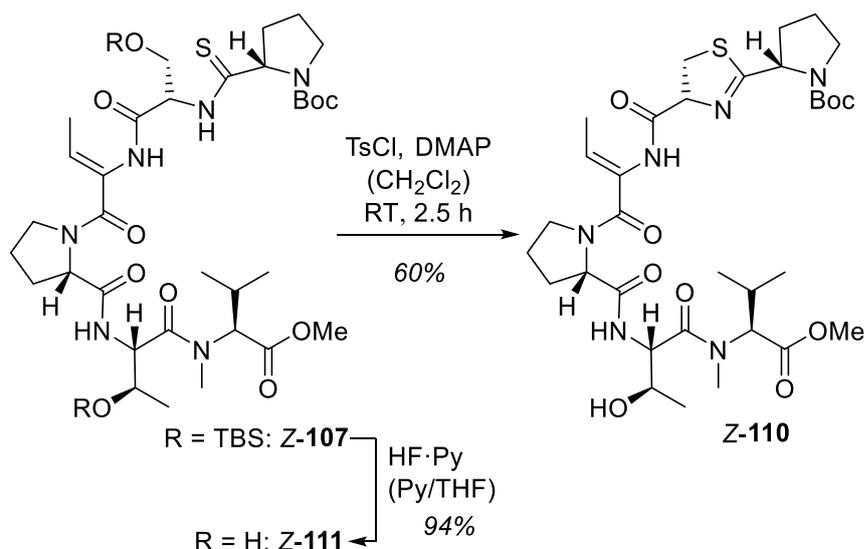
HF·Pyridin führte durch Entschützung des sekundären TBS-Ethers zum Hexapeptid **Z-110**, jedoch unter erheblicher Bildung eines zweiten Diastereomers (d.r. = 50/50). Damit stellte sich das Thiazolin in den Vioproliden als deutlich empfindlicher als zum Beispiel in Thiostrepton heraus.<sup>[45d,45e]</sup> Gepuffertes TBAF<sup>[101]</sup> erwies sich als zu mild für die angestrebte Entschützung.



**Schema 45.** Synthese des Thiazolin-Hexapeptids **Z-110** als Diastereomengemisch; a) TBAF (THF/pH-7-Puffer), kein Umsatz; b) HF·Py (Py/THF), RT, 7 h, 49%, d.r. = 50/50; Rfl. = Rückfluss.

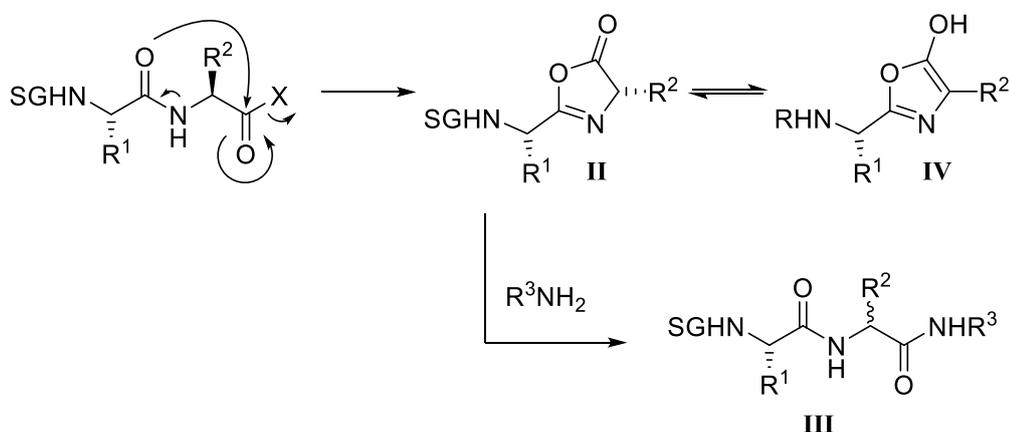
Doch ist zur Bildung des Thiazolins eine Schützung der sekundären Hydroxygruppe überhaupt nötig oder ist die selektive Aktivierung des Serins genauso durchführbar? Eine Literaturrecherche ergab zwei Fälle, in denen ein Serin in Anwesenheit eines Threonins selektiv zum Thiazolin dehydratisiert wurde. Im Fall des Grassypeptolids A gelang die selektive Aktivierung an einem Modellsubstrat durch Anwendung des *Burgess*-Reagenzes. Diese Strategie versagte aber in der Spätphase der Totalsynthese, weshalb doch wieder auf eine Troc-Schutzgruppe zurückgegriffen werden musste.<sup>[45h]</sup> Darüber hinaus erwies sich in der Synthese eines Cyclosporin-Analogons eine Kombination von TsCl und DMAP im großen Überschuss als ausgesprochen selektiv.<sup>[102]</sup>

Um eine solche Strategie auf die Synthese des Modellpeptids **Z-110** zu übertragen, wurden zunächst beide TBS-Gruppen in einem Schritt entfernt (**Z-111**, Schema 46). Tatsächlich konnte anschließend durch Verwendung von TsCl und DMAP eine selektive Bildung des Thiazolins erreicht und das Modellpeptid **Z-110** isoliert werden.



**Schema 46.** Synthese des Modellpeptids **Z-110**.

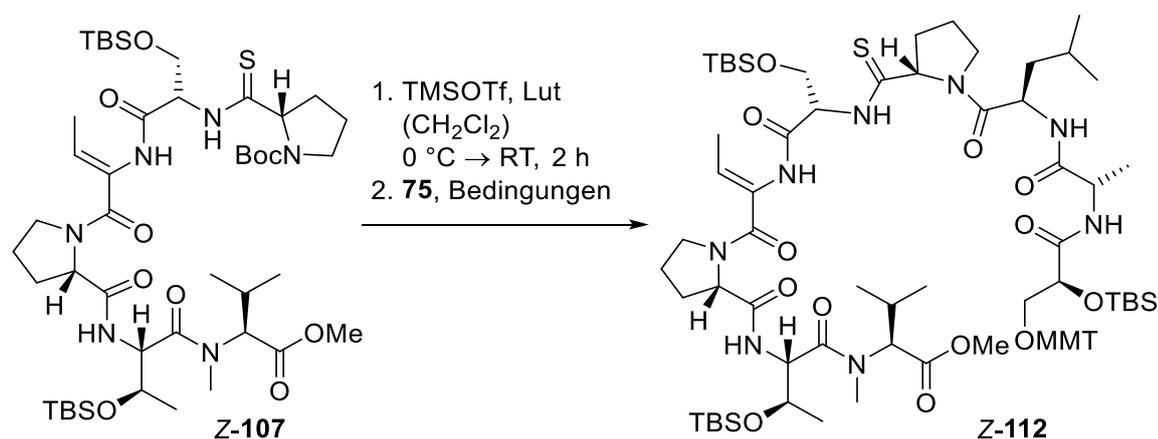
Die Kupplung der Fragmente **Z-107** und **75** zum linearen Vioprolid-D-Vorläufer **Z-112** ist wegen des C-terminalen Stereozentrums deutlich komplexer als die Fragmentkupplung zum westlichen Fragment **Z-107**. Der Grund hierfür liegt in der niedrigen Reaktionsgeschwindigkeit von Fragmentkupplungen. Dies ist gleichbedeutend mit einer recht langen Lebensdauer der aktivierten Carbonsäure, welche damit durch die benachbarte Peptidbindung intramolekular angegriffen werden kann (Schema 47). Das hierbei entstehende Oxazolone **II** kann zwar immer noch durch das Amin zum gewünschten Produkt **III** geöffnet werden; es kann davor allerdings auch zur aromatischen Spezies **IV** tautomerisieren, wobei gleichzeitig die Stereoinformation verloren geht. Diese Problematik besteht im gleichen Maß bei den ebenfalls recht langsamen Makrolactamierungen.<sup>[78]</sup>



**Schema 47.** Oxazolonebildung, die häufigste Nebenreaktion in einer Fragmentkupplung.

Zunächst wurde die Boc-Schutzgruppe unter Bedingungen entfernt, welche kompatibel mit TBS-Gruppen sind (Tabelle 2).<sup>[103]</sup> Studien von *Carpino* zeigten, dass der Einsatz von 2,4,6-Collidin (Coll) besonders effektiv die Epimerisierung in der Fragmentkupplung verhindert.<sup>[104]</sup> Deshalb wurde ausschließlich diese Base in der Fragmentkupplung zum linearen Vorläufer **Z-112** eingesetzt. Wurden zur Fragmentkupplung EDC und HOBT eingesetzt, konnte der lineare Vorläufer zwar in guter Ausbeute über zwei Stufen isoliert werden (Eintrag 1); dieses Ergebnis konnte allerdings nicht zuverlässig reproduziert werden. Reproduzierbar gute Ausbeuten lieferte hingegen die Anwendung von HOAt-basierten Reagenzkombinationen (Einträge 2 und 3), wobei mit HATU ein geringfügig besseres Ergebnis erzielt wurde.

**Tabelle 2.** Kupplung des westlichen Fragments **Z-107** mit der östlichen Carbonsäure **75**.



#	Bedingungen (Äq.)	Y [%]
1	EDC·HCl (1.50), HOBT·H <sub>2</sub> O (1.50), Coll (1.50) (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ), 14 h <sup>a</sup>	60
2	EDC·HCl (1.10), HOAt (1.10), Coll (1.10) (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ), 15 h <sup>b</sup>	54
3	HATU (1.10), Coll (1.00) (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ), 14 h <sup>b</sup>	55 <sup>c</sup>

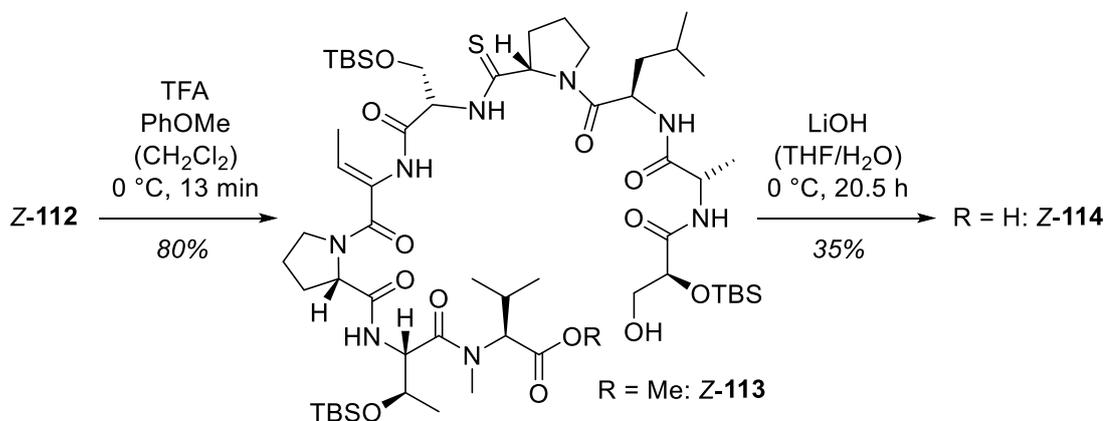
Generell: Ansatzgröße: 10-27 mg bzw. 12-28 µmol, Zugabe bei 0 °C, dann langsames Erwärmen auf RT;

<sup>a</sup>1.50 Äq. **75**; <sup>b</sup>1.05 Äq. **75**; <sup>c</sup>Ansatzgröße: >400 mg; 54%; Coll = 2,4,6-Collidin; östl. = östliches.

Um den linearen Vorläufer **Z-112** einer Makrolactonisierung zugänglich zu machen, mussten zunächst die C- und die N-terminale Schutzgruppe entfernt werden (Schema 48). Die MMT-Entschützung gelang in einem ersten Versuch durch Ameisensäure in Diethylether in 56% Ausbeute zum Alkohol **Z-113**. Ein Wechsel auf TFA und Anisol in

Dichlormethan<sup>[105]</sup> erhöhte die Ausbeute marginal auf 58%. Bei dieser Entschützung wurde beobachtet, dass der Alkohol Z-113 nach wässriger Aufarbeitung einen deutlich niedrigeren  $R_f$ -Wert in der Dünnschichtchromatographie (DC) aufwies. Dies könnte hypothetisch durch eine Komplexierung von Wasser durch das Peptid Z-113 hervorgerufen worden sein. Deshalb wurde die Reaktionslösung direkt auf eine Chromatographiesäule geladen und die Ausbeute so auf 80% gesteigert.

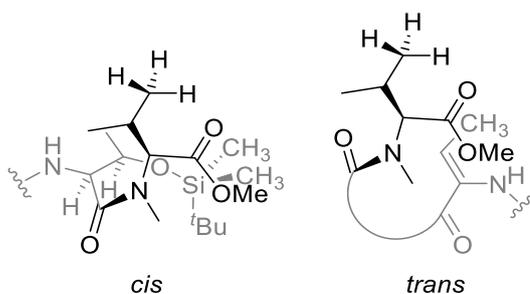
Die Verseifung zum Makrolactonisierungsvorläufer Z-114 erwies sich als äußerst problematisch (Schema 48). Lithium-, Natrium- und Kaliumhydroxid in einem Gemisch aus THF und Wasser resultierten bei Raumtemperatur in einer nahezu instantanen Entschützung mehrerer TBS-Gruppen. Die Freisetzung zusätzlicher Hydroxygruppen musste allerdings unbedingt vermieden werden, um eine selektive Makrolactonisierung zu garantieren. Bariumhydroxid in Methanol, Lithiumhydroxid-Lösung in Methanol oder das extra für Polypeptidesterverseifungen entwickelte Tetrabutylammoniumhydroxid<sup>[106]</sup> führten zur Zersetzung des Edukts. Bei Anwendung von TMSOK,  $\text{Bu}_2\text{SnO}$  oder Trimethylzinnhydroxid konnte nur eine sehr langsame oder keine Umsetzung des Methylesters Z-113 beobachtet werden. Die Spaltung des Esters über eine nucleophile Substitution mit Lithiumiodid in Essigsäureethylester<sup>[107]</sup> ergab die gewünschte Carbonsäure in nur 23% Ausbeute. Das beste Resultat wurde schließlich durch Einsatz von Lithiumhydroxid in THF und Wasser bei 0 °C erreicht (35% Ausbeute). Jedoch war die Reaktion bei dieser Temperatur recht langsam und weiterhin beeinträchtigt durch gleichzeitige TBS-Entschützung.



**Schema 48.** Synthese des Makrolactonisierungsvorläufers Z-114.

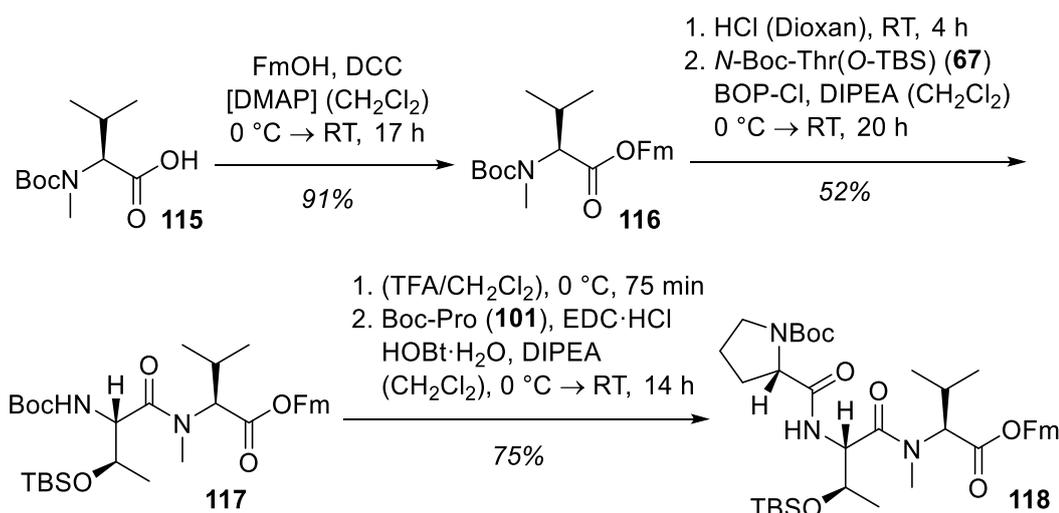
In der Synthese des östlichen Fragments **63** zeigte sich, dass die hier besonders schutzbedürftige Hydroxygruppe in  $\alpha$ -Position der Glycerinsäure durch einen Substituenten stark abgeschirmt werden kann. Vor diesem Hintergrund wurde auch getestet, ob eine inverse Reihenfolge bei der Entschützungssequenz einen Vorteil erbringt. Die Verseifung des vollständig geschützten linearen Vioprolid-Vorläufers **Z-112** konnte durch Verwendung von Lithiumhydroxid jedoch nur in 23% Ausbeute vollzogen werden.

Vermutlich ist der Grund der sehr langsamen Esterspaltung des Peptolids **Z-113** die Abschirmung des C-terminalen Carbonylkohlenstoffatoms. Wie in Abbildung 9 gezeigt, ist unabhängig von der Anordnung der Thr-(*N*-Me)Val-Peptidbindung der Halbraum unter dem Methylester vollständig abgeschirmt. Ein nucleophiler Angriff über die verbliebene obere Seite ist zwar durchführbar, aber durch den *Iso*-propylsubstituenten stark gehindert.



**Abbildung 9.** Ausschnitt aus der Struktur des Methylesters **Z-113**; Konformation bei *cis*- (links) und *trans*-Anordnung (rechts) der Thr-(*N*-Me)Val-Peptidbindung nach Vorhersage durch Chem3D (Version 19.0, MM2 energy minimization) der Fa. *PerkinElmer*.

Da auch die Esterspaltung mittels nucleophiler Substitution, die über einen Angriff des Iodids am Methylsubstituenten und nicht am Carbonylkohlenstoffatom funktioniert, keine Verbesserung brachte, wurde die Einführung eines C-terminalen Fluorenylmethylesters (Fm-Ester) erwogen. Dieser wird durch  $E_{1cb}$ -Eliminierung weit entfernt vom gehinderten Carbonylkohlenstoffatom gespalten und stellt somit eine attraktive Alternative zur Schützung als Methylester dar.<sup>[108]</sup> Hierzu wurde ausgehend vom Valin-Derivat **115** zunächst der Fm-Ester **116** durch *Steglich*-Veresterung hergestellt (Schema 49).<sup>[109]</sup> Dieser wurde nach N-terminaler Entschützung in das Dipeptid **117** überführt, welches über das entsprechende Ammoniumsalz erfolgreich zum Tripeptid **118** umgesetzt wurde.

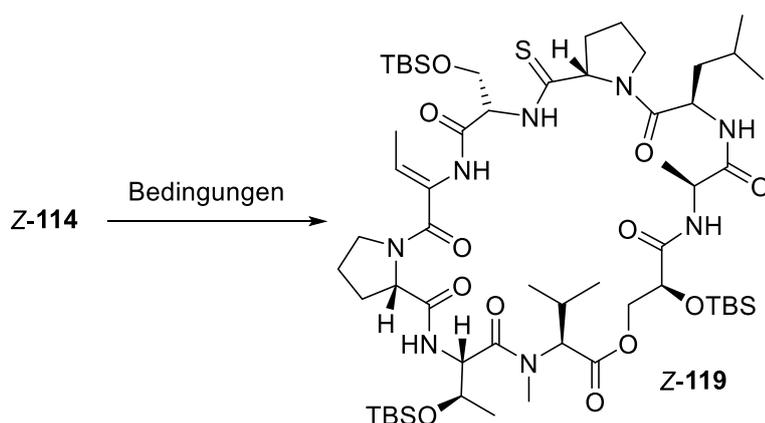


**Schema 49.** Synthese des Fm-geschützten Tripeptids **118**; Fm = Fluorenylmethyl.

Vorversuche zeigten zwar, dass eine erfolgreiche Abspaltung des Fm-Esters möglich ist (siehe Experimentalteil), aber der Aufbau eines linearen, Fm-geschützten Makrolactonisierungsvorläufers wurde nicht realisiert, da die Versuche den Makrocyclus über eine Lactonisierung zu schließen nicht vielversprechend verliefen (Tabelle 3). Zunächst einmal wurde aufgrund naher Literaturpräzedenz<sup>[73a]</sup> der Ringschluss unter *Mitsunobu*-Bedingungen in der *Steglich*-Variante<sup>[110]</sup> getestet. Bei Einsatz eines moderaten Überschusses von DIAD (Di-*iso*-propylazodicarboxylat) wurde keine Reaktion beobachtet (Eintrag 1), ein großer Überschuss an DIAD führte zu Umsatz, jedoch nicht zum Makrocyclus **Z-119** (Eintrag 2). Eine Substitution von Triphenylphosphan durch Tributylphosphan führte wiederum zu keiner Verbesserung (Eintrag 3). Obwohl die *Shiina*-Makrolactonisierung<sup>[111]</sup> bereits erfolgreich in der Totalsynthese von Depsipeptiden<sup>[112]</sup> eingesetzt wurde, versagte sie in diesem Fall (Eintrag 4). Eine für die Makrolactonisierung von Depsipeptiden entwickelte Variante der *Shiina*-Bedingungen mit zugesetztem Dy(OTf)<sub>3</sub><sup>[113]</sup> verursachte zwar vollständigen Umsatz; der Makrocyclus **Z-119** wurde aber nur in Spuren isoliert (Eintrag 5). Eine Makrolactonisierung nach *Boden* und *Keck*<sup>[114]</sup> führte zu einem komplexen Gemisch verschiedener Verbindungen (Eintrag 6). *Yamaguchi*-Bedingungen in der *Yonemitsu*-Modifikation<sup>[115]</sup> erschienen zunächst vielversprechend (Eintrag 7). Allerdings konnten im besten Fall nur etwa 27% einer Fraktion isoliert werden, welche laut Massenspektrum (MS) aus dem Makrocyclus **Z-119** bestehen könnte. Jedoch war die verfügbare Menge nicht ausreichend für eine NMR-Charakterisierung und dieses Ergebnis erwies sich als nicht reproduzierbar.

Die mangelnde Reaktivität des Makrolactonisierungsvorläufers **Z-114** sowie die geringe Selektivität der Bildung des Makrocyclus **Z-119** in den Fällen beobachteter Umsetzung des Vorläufers gehen analog zur problematischen Verseifung des Methylesters vermutlich auf die sterische Abschirmung der C-terminalen Carbonsäure zurück (vgl. Abbildung 9). Darüber hinaus wurde teilweise die Abspaltung weiterer TBS-Gruppen während der Makrolactonisierungsversuche durch MS-Kontrolle nachgewiesen. Da sowohl die finale Freisetzung der Carbonsäure, als auch deren Umsetzung nicht in synthetisch relevanter Ausbeute realisiert werden konnten, wurde dieser Ansatz zur Makrocyclisierung verworfen. Stattdessen sollte der Ringschluss über eine Makrolactamisierung erfolgen, welche bereits im Fall einiger ebenso schwierig cyclisierbarer Depsipeptide zum Erfolg führte.<sup>[115-116]</sup>

**Tabelle 3.** Makrolactonisierungsversuche des linearen Voläufers **Z-114**.



#	Bedingungen (Äq.)	MS <sup>a</sup>	Y [%]
1	DIAD (5.00), PPh <sub>3</sub> (25.0) (THF), 0 °C, 2 h <sup>b</sup>	–	– <sup>c</sup>
2	DIAD (15.0), PPh <sub>3</sub> (25.0) (THF), 0 °C, 19 h <sup>b</sup>	×	– <sup>d</sup>
3	DIAD (15.0), PBu <sub>3</sub> (25.0) (THF), 0 °C, 17 h <sup>b</sup>	✓	– <sup>e</sup>
4	MNBA (1.60), DMAP (2.50) (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ), RT, 19 h <sup>b</sup>	✓	– <sup>e</sup>
5	MNBA (3.00), Dy(OTf) <sub>3</sub> (0.30), DMAP (6.00), DIPEA (3.00) (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ), Rfl., 30 min <sup>b</sup>	✓	– <sup>d</sup>
6	DCC (2.00), DMAP (3.00), DMAP·HCl (2.00) (CHCl <sub>3</sub> ), Rfl., 19 h <sup>b</sup>	✓	– <sup>d</sup>
7	Y.R. (1.50), NEt <sub>3</sub> (1.50), DMAP (4.00), RT, 2.5 h <sup>b</sup>	✓	≤27%

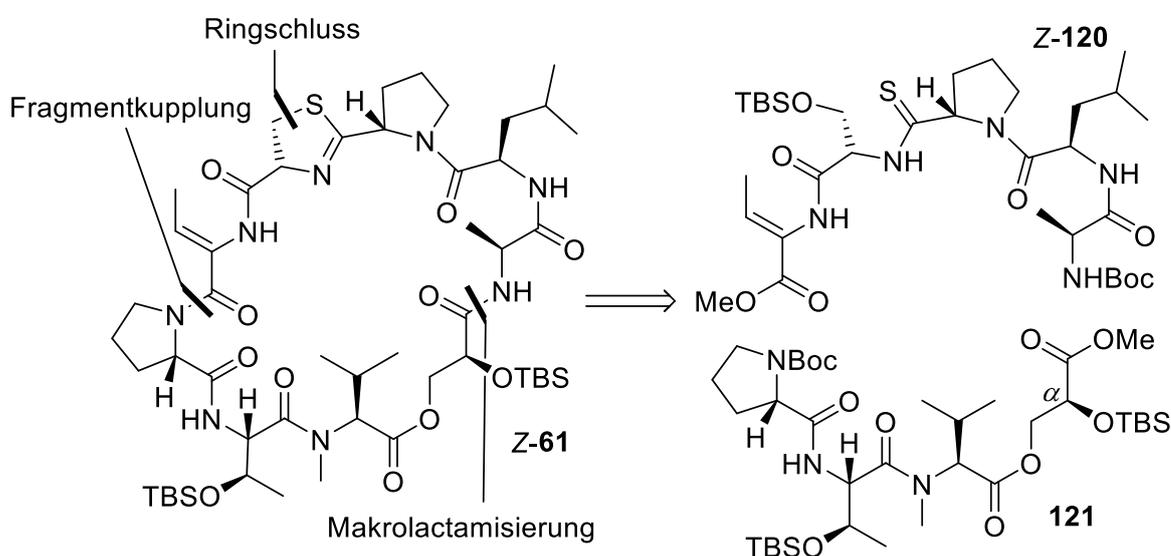
<sup>a</sup>Detektion der Produkt-Masse durch MS; <sup>b</sup>langsame Zugabe des Edukts zu den Reagenzien; <sup>c</sup>kein Umsatz;

<sup>d</sup>kein Makrolacton **Z-119** isoliert; <sup>e</sup>geringer Umsatz; DIAD = Di-*iso*-propylazodicarboxylat; MNBA = 2-Nitro-6-methylbenzoesäureanhydrid; MS = Massenspektrum.

## 7 Makrolactamisierung: [4+3+2]-Synthesestrategie

### 7.1 Retrosynthese

Unabhängig von der Makrocyclisierungsmethode sollte (*E*)-Dhb in Vioprolid D (*E*-4) weiterhin durch Isomerisierung aus dem (*Z*)-Isomer **Z-61** gewonnen werden (Schema 50). Darüber hinaus blieb die Strategie zur Bildung des Thiazolins über ein entsprechendes Thioamid von den nachfolgenden Überlegungen unberührt.



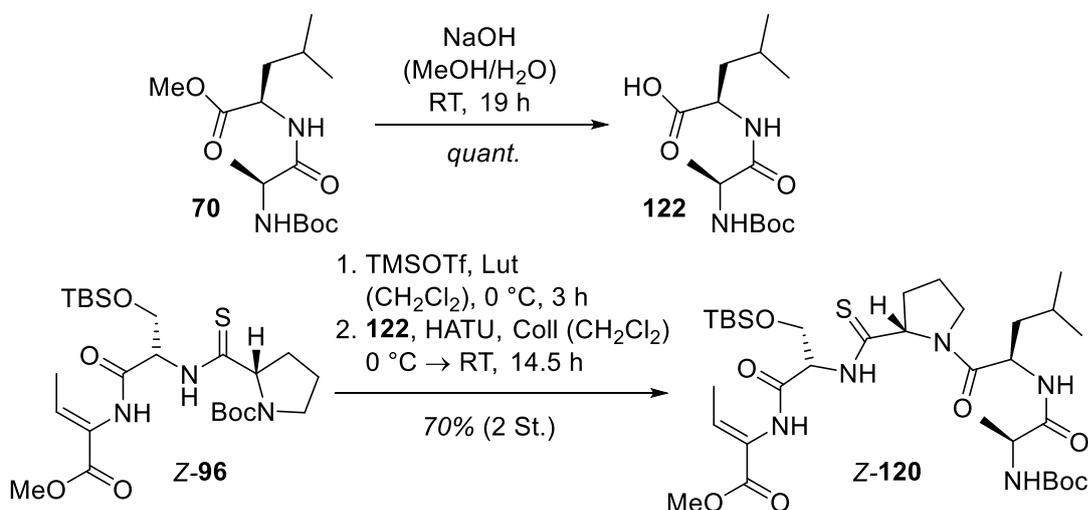
**Schema 50.** Retrosynthese *via* Makrolactamisierung zum nördlichen Fragment **Z-120** und zum südlichen Fragment **121**.

Trotz der scheinbar vielen Möglichkeiten zum Ringschluss über eine Makrolactamisierung kommt nur eine kleine Anzahl von retrosynthetischen Schnitten bei genauer Betrachtung in Frage. Zum einen neigt – wie in Kapitel 5.3 besprochen – jede Aminosäure, die in C→N-Richtung auf ein tertiäres Amid folgt, zur Diketopiperazinbildung.<sup>[40]</sup> Deshalb kann die Ausbildung des Makrocyclus über die Ala-D-Leu-, die Ser-Thr- oder die Pro-Thr-Peptidbindung ausgeschlossen werden. Methylierte Aminosäuren eignen sich ebenso wenig zur Makrocyclisierung wie die Ausbildung eines Thioamids, weshalb die Thr-(*N*-Me)Val- und die ThioPro-Ser-Bindung ebenso wegfallen. Um zwischen den drei verbliebenen Peptidbindungen zu wählen, wurden folgende Aspekte berücksichtigt: Das Nucleophil sollte möglichst ein primäres Amin mit geringem sterischem Anspruch in seiner unmittelbaren

Umgebung sein. Ebenso sollte die Carbonsäure sterisch nicht anspruchsvoll, darüber hinaus aber vor allem nicht epimerisierungsgefährdet sein.<sup>[117]</sup> Diesen Überlegungen folgend wurden die retrosynthetischen Schnitte zwischen (Z)-Dhb und Pro sowie zwischen Glu und Ala gesetzt. Da die Fragmentkupplung während der [3+3+3]-Makrolactonisierungsstrategie zum Aufbau des westlichen Fragments Z-107 eine gewisse Reaktionsfähigkeit des Dehydrobutyrins aufgezeigt hatte, sollte diese Peptidbindung nicht zur Makrolactamisierung, sondern zur Verknüpfung des nördlichen Fragments Z-120 mit dem südlichen Fragment 121 genutzt werden (Schema 50). Die Makrolactamisierung unter Aktivierung der C-terminalen Glycerinsäure bietet zwei inhärente Vorteile: Erstens ist durch das Sauerstoffatom in  $\alpha$ -Position ein reaktives Carbonsäurederivat nach Aktivierung zu erwarten, welches zweitens nicht über den typischen Oxazolone-Mechanismus (siehe Kapitel 6.3) epimerisieren kann, da in N-terminaler Richtung kein Amid vorliegt. Darüber hinaus bietet diese Zerlegung den Vorteil, dass auf einige der Fragmente der Makrolactonisierungsstrategie zurückgegriffen werden konnte. Eine ähnliche Wahl wurde parallel auch durch Thomas getroffen.<sup>[27b]</sup>

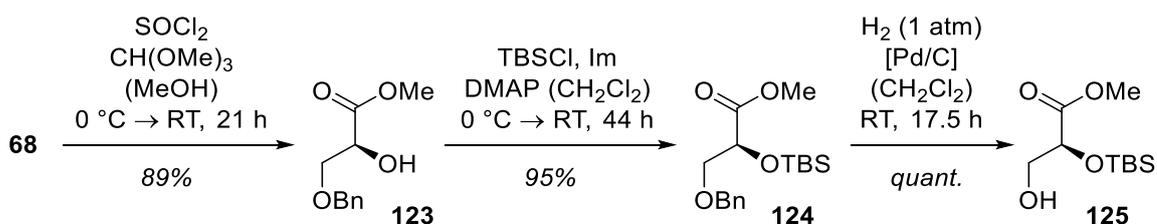
## 7.2 Synthese der Fragmente Z-120 und 121

Besonders das nördliche Fragment Z-120 konnte schnell aus dem bereits zugänglichen Tripeptid Z-96 generiert werden. Dafür wurde zunächst das Dipeptid 70 nach einer stark modifizierten Literaturvorschrift<sup>[118]</sup> verseift und die resultierende Carbonsäure 122 unter milden Bedingungen mit dem N-terminal entschützten Tripeptid Z-96 gekuppelt (Schema 51).



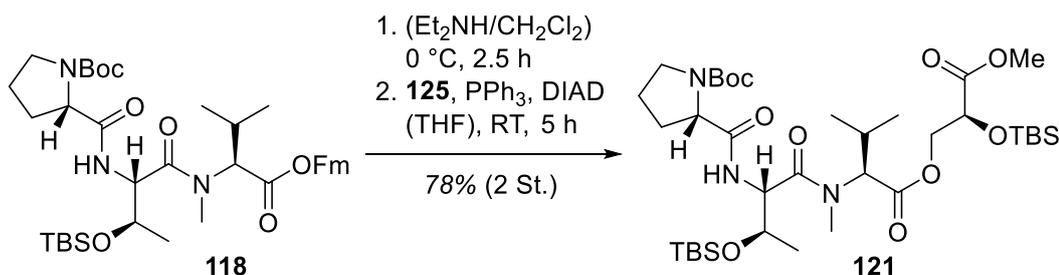
**Schema 51.** Synthese des nördlichen Fragments Z-120.

Die Synthese des südlichen Fragments **121** begann zunächst mit der Veresterung der Benzyl-geschützten Glycerinsäure **68** nach einer leicht modifizierten Literaturvorschrift<sup>[84]</sup> zum Alkohol **123** (Schema 52). Dieser wurde mit einer TBS-Gruppe versehen (**124**) und die Benzylgruppe entfernt (**125**). Die Hydrogenolyse wurde zunächst in Ethanol und mit einer kleinen Katalysatorbeladung durchgeführt, wobei die TBS-Gruppe teilweise auf die primäre Hydroxygruppe wanderte (siehe Experimentalteil). Darüber hinaus erwies sich dieses Nebenprodukt als ausgesprochen flüchtig. Zur Erleichterung der destillativen Aufreinigung wurde deshalb Dichlormethan verwendet, welches außerdem die Silylwanderung weniger begünstigt als das protische Ethanol. Durch eine höhere Katalysatorbeladung wurde außerdem die Reaktionszeit verkürzt, sodass die Benzyl-Entschützung letztlich in quantitativer Ausbeute gelang.



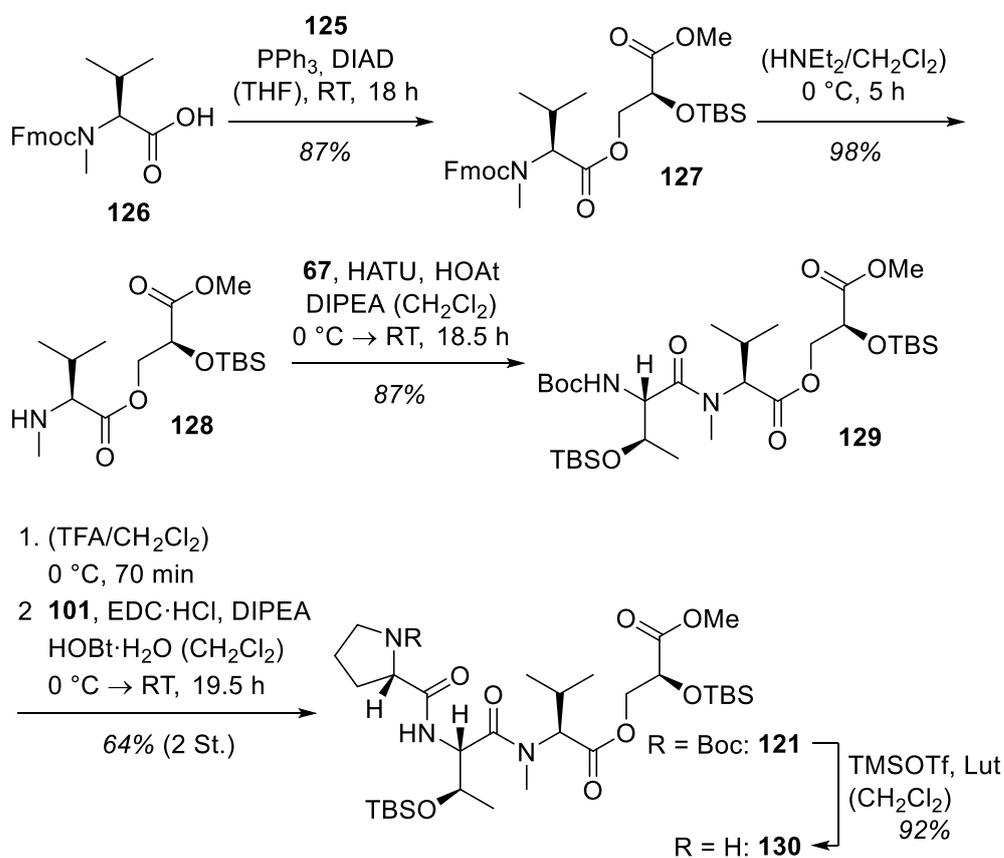
**Schema 52.** Synthese des geschützten Gls-Derivats **125**.

Einen schnellen Zugang zum südlichen Fragment **121** erlaubte der Einsatz des Fm-Esters **118**. Dieser wurde unter basischen Bedingungen C-terminal entschützt und in einer *Mitsunobu*-Reaktion ohne Aktivierung der chiralen Carbonsäure zum Tetrapeptolid **121** umgesetzt (Schema 53). Eine Silylwanderung, wie sie unter *Mitsunobu*-Bedingungen in der Literatur bereits beschrieben wurde,<sup>[119]</sup> wurde hier nicht beobachtet.



**Schema 53.** Synthese des Tetrapeptolids **121**.

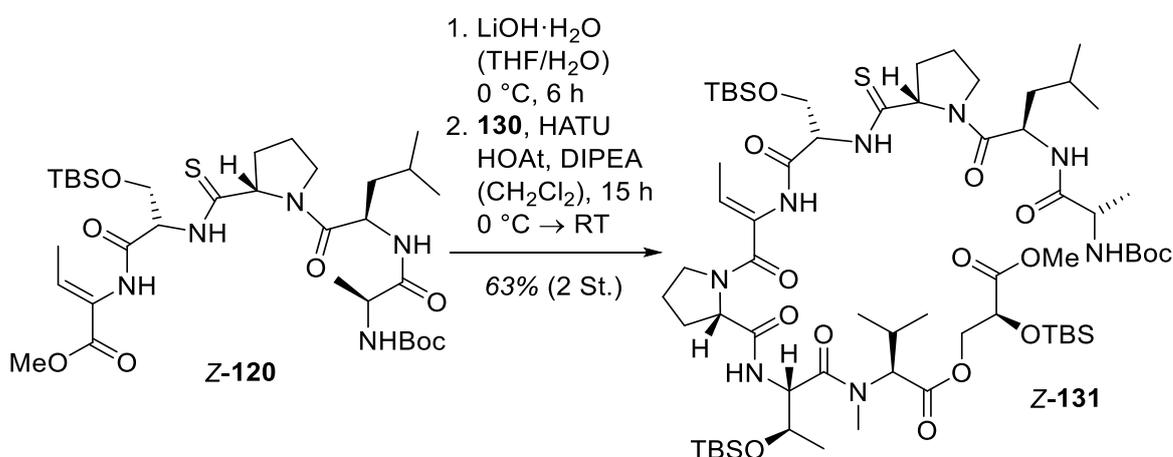
Die Verwendung des relativ teuren Fm-Esters ist jedoch nicht zwingend nötig, sodass ein weiterer synthetischer Zugang zum südlichen Fragment **121** entwickelt wurde (Schema 54). Ausgangspunkt stellte Fmoc-geschütztes, methyliertes Valin **126** dar, da das Fmoc-geschützte Derivat ohne Einsatz der stark gesundheitsgefährdenden und oft flüchtigen Alkylierungsmittel methyliert werden kann.<sup>[120]</sup> Zur Mitsunobu-Veresterung mit dem Alkohol **125** mussten im Vergleich zur Reaktion zum Tetrapeptolid **121** deutlich weniger Äquivalente der Reagenzien eingesetzt werden, da ansonsten die Fmoc-Gruppe im Dipeptolid **127** partiell entfernt wurde. Da mit BOP-Cl in den bisherigen Verknüpfungen zwischen (*N*-Me)Val und Thr kaum reproduzierbare Ergebnisse hervorgebracht worden waren, wurde das N-terminal entschützte Dipeptid **128** mit HATU unter Zusatz von HOAt gekuppelt. Die Ausbeute der Kupplung zum Tripeptolid **129** wurde zwar zuverlässig reproduziert; eventuell abhängig von der Zugabegeschwindigkeit der Reagenzien wurden in manchen Fällen jedoch Spuren eines zweiten Diastereomers detektiert. Dies sollte sich durch Reduzierung der zugesetzten Basenmenge oder durch Einsatz von 2,4,6-Collidin statt DIPEA verhindern lassen. Die Peptidkupplung zum südlichen Fragment **121** und die N-terminale Entschützung zum Amin **130** verliefen ohne Komplikationen.



Schema 54. Alternative Synthese des südlichen Fragments **121**.

### 7.3 Fragmentkupplung, Makrolactamisierung und Funktionalisierung

Basierend auf der Fragmentkupplung zum westlichen Fragment **Z-107** (siehe Kapitel 6.3) konnten die optimierten Bedingungen analog auf die Synthese des linearen Vorläufers **Z-131** übertragen werden (Schema 55). In einem einzigen Reaktionsansatz wurden so über 13 g des linearen Peptids **Z-131** hergestellt.



**Schema 55.** Fragmentkupplung zum linearen Vioprolid-D-Vorläufer **Z-131**.

#### Makrocyclisierung

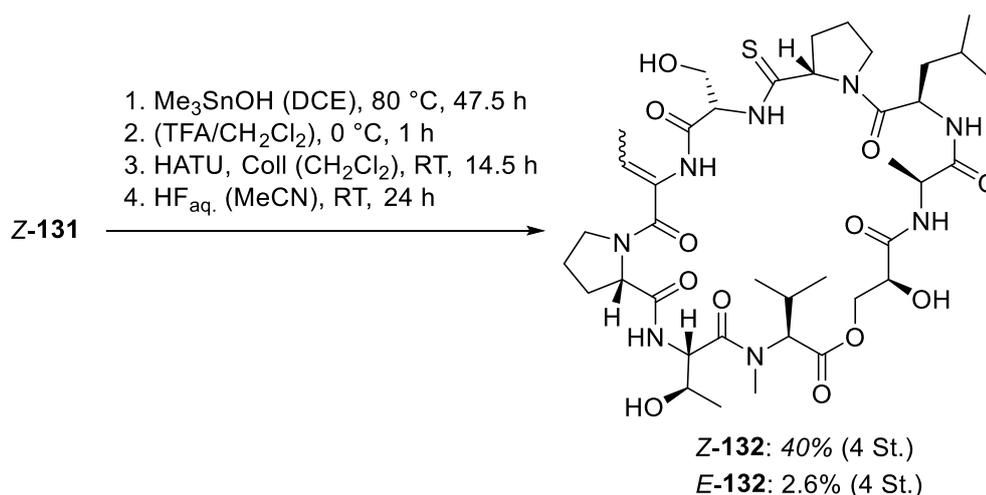
Vor der Cyclisierung des Vorläufers **Z-131** mussten die C- und N-terminalen Schutzgruppen entfernt werden. Die selektive Spaltung des Methylesters in Gegenwart der (*N*-Me)Val-Gls-Esterbindung stellte hierbei durchaus eine Herausforderung dar (Schema 56). Bei Anwendung von Lithiumhydroxid-Lösung in THF oder Methanol wurde das gewünschte Produkt nur in geringer Ausbeute erhalten, begleitet von TBS-Entschützung und Spaltung der (*N*-Me)Val-Gls-Esterbindung. Kaum Umsatz konnte bei der Anwendung von Lithiumhydroxidlösung in einem THF-*tert*-Butanol-Gemisch, Lithiumiodid in Essigsäureethylester oder Pyridin und Kaliumcarbonat-Lösung in THF beobachtet werden. Im Fall der Valinmethylesterspaltung des Makrolactonisierungsvorläufers **Z-113** konnte kein Umsatz mit Trimethylzinnhydroxid festgestellt werden; deshalb wurde antizipiert, dass die Val-Gls-Bindung aufgrund der sterischen Abschirmung nicht durch Me<sub>3</sub>SnOH gespalten werden kann. In der Tat konnte nach einer relativ langen Reaktions-

zeit von fast zwei Tagen die selektive Reaktion zum gewünschten Produkt durch Massenspektrometrie nachgewiesen werden. Bei der Abtrennung des toxischen Zinnreagenzes über eine saure Aufarbeitung sowie Säulenchromatographie wurde allerdings nahezu quantitativ eine TBS-Gruppe abgespalten.

Der Einsatz von TFA in Dichlormethan führte zwar zur beabsichtigten Abspaltung der N-terminalen Boc-Schutzgruppe, jedoch auch zu einem drastischen Verlust weiterer TBS-Gruppen: Etwa 60% des Materials enthielt nur noch eine, etwa 35% keine TBS-Gruppe mehr, sofern die unkalibrierten Integrale der UV-Signale der LC-MS-Läufe ins Verhältnis gesetzt wurden (Schema 56).

Anschließend wurde das Gemisch unter starker Verdünnung mit HATU und Coll versetzt (Schema 56). Eine Analyse des Produktgemisches über NMR-Spektroskopie erwies sich aufgrund der Komplexität des Gemischs als nicht praktikabel, weshalb alle TBS-Gruppen entfernt werden sollten. *Olah*-Reagenz ergab eine unvollständige Entschützung, wohingegen durch Einsatz von wässriger Fluorwasserstofflösung in Acetonitril eine globale Entschützung erreicht wurde. So wurde die Komplexität des Produktgemisches reduziert, sodass die Bildung von drei Diastereomeren nachgewiesen wurde: Das Makrolactam **Z-132** wurde in 52% Ausbeute über vier Stufen und einem Diastereomerenverhältnis von 88/6/6 isoliert.

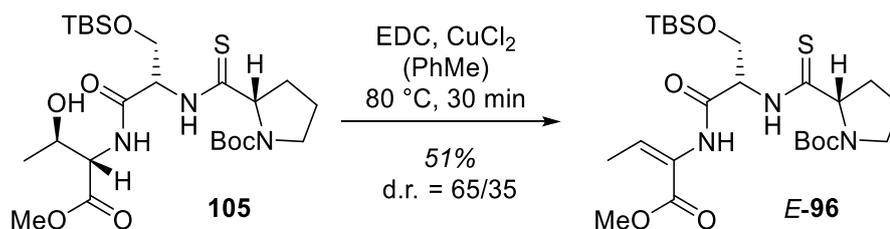
Das Ausmaß der Bildung eines der beiden Nebendiastereomere wurde durch die Wahl der Base (DIPEA *versus* Coll) während der Makrolactamisierung beeinflusst. Dies ist ein starkes Indiz dafür, dass das Diastereomer durch Epimerisierung der aktivierten Glycerinsäure während der Makrolactamisierung entsteht. Die Struktur des zweiten Nebendiastereomers blieb für einige Zeit unklar; es erwies sich nach Isolation von ausreichend Material aber als das (*E*)-Isomer **E-132**. Der Nachweis wurde durch Detektion eines NOE-Kontakts zwischen NH- und  $\beta$ -Wasserstoffatom des Dehydrobutyrins erbracht. Glücklicherweise war eine Trennung über semi-präparative HPLC möglich, sodass das isomerenreine Produkt **Z-132** in 40% Ausbeute (>900 mg in einem Ansatz) und das mit dem D-Glc-Diastereomer verunreinigte cyclische Depsipeptid **E-132** in 2.6% Ausbeute über vier Stufen erhalten wurden (Schema 56).



**Schema 56.** Vierstufige Sequenz zu den cyclischen Depsipeptiden *E*-132 und *Z*-132.

Doch in welcher der vier Stufen fand die ungewöhnliche, endergone Isomerisierung zu *E*-132 statt? Unter der Annahme, dass mildere Bedingungen eine verminderte und harschere Bedingungen eine vermehrte Bildung des Nebenprodukts *E*-132 hervorrufen, wurden folgende Experimente durchgeführt: Mit Essigsäure gepuffertes TBAF statt Fluorwasserstoffsäure (milder), weniger Collidin (2.50 Äq.) und zugesetztes HOAt (2.50 Äq.) in der Makrolactamisierung (milder) sowie eine auf zwei Stunden verlängerte Reaktion mit TFA (harscher). Bei jeweils ansonsten identischer Reaktionsfolge führten diese Variationen zu keinem signifikanten Unterschied bezüglich der Isomerisierung zum Nebenprodukt *E*-132. Interessanterweise wurde im Fall der milderen Makrolactamisierung das *D*-Gls-Diastereomer deutlich weniger gebildet. Wurde jedoch das mittels Lithiumhydroxidlösung verseifte Produkt (*vide supra*) den nachfolgenden drei Stufen unterzogen, wurde das (*E*)-Isomer *E*-132 überhaupt nicht gebildet. Dies lässt auf eine Isomerisierung während der Esterspaltung mit Trimethylzinnhydroxid schließen.

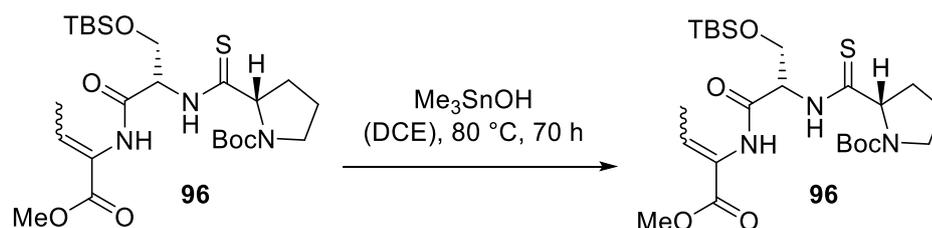
Zur Bestätigung dieser Hypothese wurde das Testsubstrat *E*-96 durch *syn*-Eliminierung<sup>[32]</sup> hergestellt, wobei die (*E*)-Selektivität der Reaktion stark von der Konzentration des gelösten Kupfer(II)chlorids abhing (Schema 57). Die gebildeten Diastereomere konnten durch Säulenchromatographie voneinander getrennt werden.



**Schema 57.** Synthese des Modellsstrats *E-96*.

Um festzustellen, ob eine (*E*)/(*Z*)-Isomerisierung unter den Bedingungen der Methyl-esterspaltung auftritt, wurden die Doppelbindungsisomere *Z-96* (d.r.  $\geq 99/1$ ) und *E-96* (d.r.  $\geq 97/3$ ) in getrennten Experimenten den gleichen Bedingungen ausgesetzt (Tabelle 4). Die Reaktionen erwiesen sich als langsam und wenig selektiv, sodass ein Rückschluss auf die konfigurative Stabilität nur über das reisolierte Edukt gezogen wurde. Dies bildet auch eher die Gegebenheiten im obigen Experiment (Schema 56) ab. Tatsächlich konnte im Fall des thermodynamisch weniger stabilen (*E*)-Isomers *E-96* eine beträchtliche Tendenz zur Bildung des (*Z*)-Isomers *Z-96* festgestellt werden. Sofern das stabilere (*Z*)-Isomer *Z-96* eingesetzt wurde, konnte auch eine endergone Isomerisierung zum (*E*)-Isomers *E-96* in Spuren nachgewiesen werden.

Diese Ergebnisse zeigen, dass sich unter den gewählten Bedingungen mutmaßlich ein Gleichgewicht mit starker Bevorzugung des stabileren (*Z*)-Isomers *Z-96* einstellen kann. Eine späte Einführung von (*E*)-Dhb ist demnach unbedingt erforderlich, da der Verlust der Doppelbindungskonfiguration auch unter vermeintlich milden<sup>[37]</sup> Reaktionsbedingungen droht. Doch wie findet die Isomerisierung statt? Der Mechanismus der Esterspaltung wird gemeinhin als nucleophile Substitution unter Abspaltung von Methanol angenommen.<sup>[121]</sup> Dieser Argumentation folgend könnte Trimethylzinnhydroxid Dhb im Sinne eine *Michael*-Addition angreifen. Die gebildete Spezies ist nun aufgrund des Verlusts der Doppelbindung frei drehbar, sodass durch eine Drehung um  $180^\circ$  bei anschließender Eliminierung des Zinnreagenzes insgesamt eine Isomerisierung der C=C-Doppelbindung durchgeführt wird. Eine zusätzliche Aktivierung von Dhb durch das Zinnreagenz als *Lewis* Säure kann hierbei nicht ausgeschlossen werden.<sup>[122]</sup>

**Tabelle 4.** Experiment zur konfigurativen Stabilität der Dhb-Tripeptide *Z*-96 und *E*-96.

#	d.r. (Edukt)	Y (reisol. Ed.)	d.r. (reisol. Ed.)
1	( <i>E</i> )/( <i>Z</i> ) $\geq$ 97/3	57%	( <i>E</i> )/( <i>Z</i> ) = 43/57
2	( <i>E</i> )/( <i>Z</i> ) $\geq$ 1/99	43%	( <i>E</i> )/( <i>Z</i> ) = 3/97

Ed. = Edukt; reisol. = reisoliert.

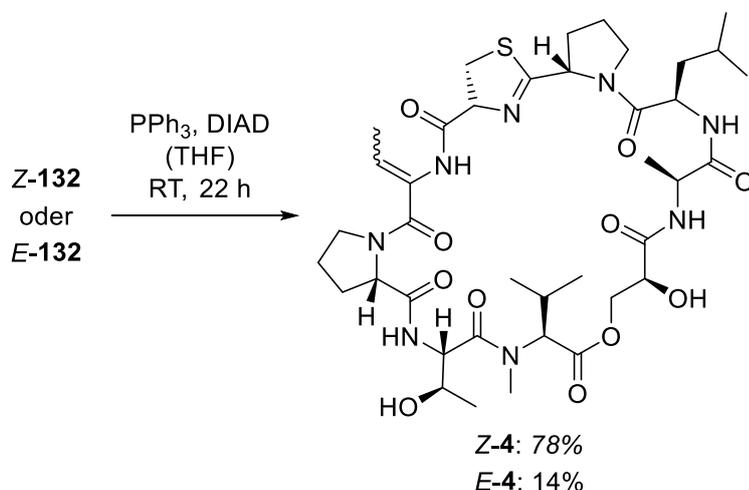
Wie könnte die Vierstufensequenz weiter verbessert werden? Eine Verkürzung der Reaktionszeit der Esterspaltung bei vermutlich gleichbleibender Positionsselektivität ließe sich eventuell durch Verwendung des weniger toxischen Bis(tributylzinn)oxids<sup>[123]</sup> oder von Trimethylzinnhydroxid<sup>[124]</sup> jeweils unter Mikrowellenbestrahlung herbeiführen. Unterschiedliche Zinnreagenzien könnten außerdem einen geringeren Grad an Isomerisierung von Dhb hervorrufen.

Die Bildung des *D*-Gls-Diastereomers konnte durch Einsatz von zusätzlichem HOAt und weniger Base bereits verbessert werden (*vide supra*). Hierbei sank jedoch auch die Ausbeute (25% über vier Stufen). Dies könnte an einer langsameren Reaktion beim tieferen pH-Wert liegen, sodass eine Verlängerung der Reaktionszeit eventuell zu einer Verbesserung führen könnte. Eine Reaktionszeit von mehreren Tagen ist recht üblich für Makrolactamisierungen.<sup>[27b]</sup> Darüber hinaus sollte unbedingt der Einsatz von HAPyU [*O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1:3,3bis(tetramethylen)uroniumhexafluorphosphat] erwogen werden, da dieses Reagenz in schwierigen Peptidkupplungen deutlich weniger Racemisierung hervorruft als das ohnehin effektive HATU.<sup>[104,125]</sup>

### Ringschluss zum Thiazolin

Die Entfernung aller Schutzgruppen am Ende der Vierstufensequenz war nicht nur eine Folge der partiellen TBS-Entschützung, sondern aufgrund der Vorversuche zur Thiazolin-

stabilität (siehe Kapitel 6.3) ohnehin vorgesehen. Wurde wie im Fall des Modellhexapeptids **Z-111** eine Kombination von TsCl und DMAP zur selektiven Aktivierung der primären Hydroxygruppe im cyclischen Depsipeptid **Z-132** verwendet, konnte neben der Bildung des Thiazolins allerdings auch eine zusätzliche Tosylierung durch NMR-Spektroskopie und Massenspektrometrie nachgewiesen werden (analog zu Schema 58). In der Literatur ist in anderem Zusammenhang die sehr selektive Aktivierung von primären Hydroxygruppen durch ADDP [1,1'-(Azodicarbonyl)dipiperidin] und PBu<sub>3</sub> bekannt.<sup>[126]</sup> Diese Reagenzkombination aktivierte zwar hoch selektiv Ser gegenüber Thr; es konnte aber lediglich ein unzureichender Umsatz des Triols **Z-132** beobachtet werden. Die Anwendung der Standard-*Mitsunobu*-Bedingungen (DIAD und PPh<sub>3</sub>) erwies sich als ideal, sodass das Thiazolin-Peptid **Z-4** in guter Ausbeute isoliert wurde. Die teilweise ausgeprägte Epimerisierung beim Ringschluss durch die *Mitsunobu*-Reaktion wurde nicht beobachtet.<sup>[29a]</sup> Interessanterweise war die Reaktion sehr selektiv, solange noch geringe Mengen des Edukts (ca. 5%) vorhanden waren. Wurde sie jedoch bis zum vollständigen Umsatz fortgeführt, sank die Ausbeute drastisch durch Folgereaktionen. Ob diese die bekannten Bildungen von Aziridinen oder Oxazolinen darstellen, konnte nicht nachgewiesen werden.<sup>[127]</sup> Die Reaktion erforderte vollkommen trockenes THF (<30 ppm Wasser) und eine Optimierung der eingesetzten Reagenzäquivalente. Nur in kleinen Ansätzen (<100 mg) war eine Aufreinigung über semi-präparative HPLC nötig. Im besten Fall konnten etwa 930 mg des Thiazolins **Z-4** in einem einzigen Ansatz synthetisiert werden. Ein Ringschluss des Triols **E-132** gelang analog, sodass Vioprolid D (**E-4**) in kleinen Mengen isoliert werden konnte (Schema 58).

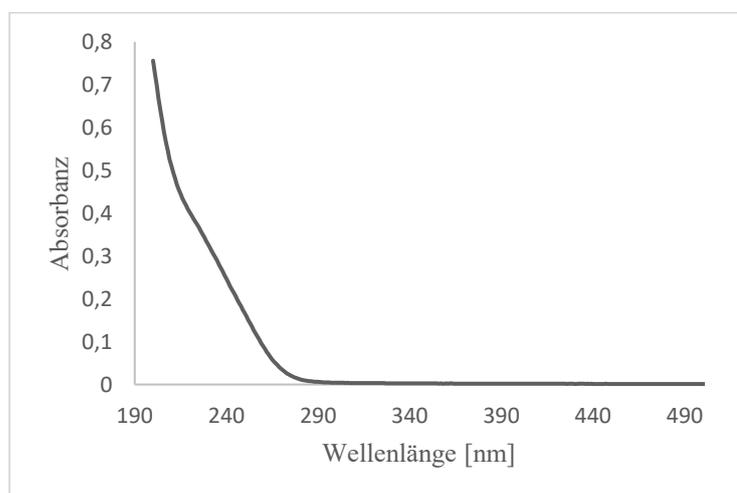


**Schema 58.** Thiazolin-Ringschluss zu Vioprolid D (**E-4**) und (**Z**)-Vioprolid D (**Z-4**).

Allerdings stellte sich die Reaktion des Triols *E*-**132** als weniger selektiv heraus, sodass die Ausbeute deutlich niedriger ausfiel. Eventuell ist also (*E*)-Dhb nicht vollkommen kompatibel mit den *Mitsunobu*-Bedingungen. Auch in diesem Fall erfolgte die Aufreinigung durch semi-präparative HPLC, wobei das D-Gls-Diastereomer und dessen Folgeprodukte abgetrennt wurden.

### Überlegungen zur (*E*)/(*Z*)-Isomerisierung

Die etablierte Thiazolinsynthese erlaubte es nun den Fokus auf den Schlüsselschritt der Totalsynthese zu setzen. Ein aufgenommenes UV/VIS-Spektrum von (*Z*)-Vioprolid D (*Z*-**4**) zeigte jedoch, dass die erhoffte stärkere Absorbanz im Vergleich zur Absorbanz von Vioprolid D (*E*-**4**) nicht vorlag (Abbildung 10).<sup>[14b]</sup> Da außerdem im Fall von Dehydrophenylalanin, also eines vergrößerten Chromophors mit vermutlich ausgeprägterer 1,3-Allylspannung (siehe Kapitel 5.2), nur unzureichende Ergebnisse<sup>[128]</sup> erzielt worden waren und die dazu verwendete kurzweilige Bestrahlung mit dem Thiazolinring inkompatibel sein dürfte, wurde die Idee einer Photoisomerisierung verworfen.

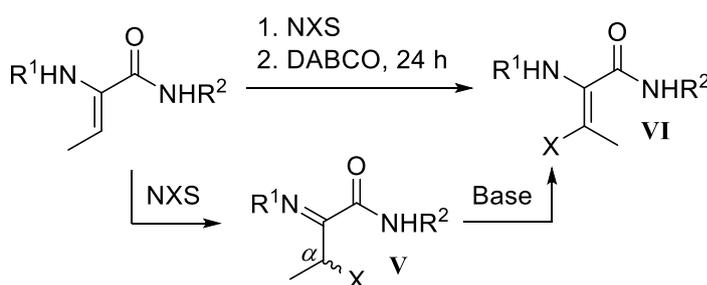


**Abbildung 10.** UV/VIS-Spektrum von (*Z*)-Vioprolid D (*Z*-**4**);  $c = 2.5 \text{ mM}$  in MeOH.

Bisherige Isomerisierungsversuche von Dehydrobutyrinen beschränkten sich in der Literatur im Wesentlichen auf die Einführung eines Selensubstituenten<sup>[18a,33]</sup> und dessen Eliminierung nach Oxidation; wie *Thomas* aber ausführlich zeigte, ist diese Strategie nicht auf die Vioprolide anwendbar (siehe Kapitel 3.1). Darüber hinaus führten Isomeri-

sierungen, welche über einen Additions-Eliminierungsmechanismus eines Radikals verlaufen, hauptsächlich zum stabileren (*Z*)-Isomer, wie am Beispiel der klassischen Iodisomerisierung gezeigt wurde.<sup>[129]</sup>

Tendenziell fällt Dhb also ohne kinetische Kontrolle stets in die thermodynamische Senke seines (*Z*)-Isomers. Aber wie verhält sich die Situation, wenn ein zweiter Substituent addiert wird? Dies ist recht einfach möglich, da Dhb sowohl als Elektrophil im Sinne einer *Michael*-Addition, als auch als Nucleophil im Sinne eines stabilen Enamins fungieren kann. Besonders interessant schien die Einführung eines Halogens, denn dieses kann anschließend auf vielfältige Weise wieder entfernt werden.<sup>[130]</sup> Tatsächlich sind die Bromierung und Iodierung von einfachen Dehydrobutyrin-Derivaten ausgiebig untersucht worden.<sup>[62,131]</sup> Durch Anwendung einer Halogen<sup>+</sup>-Spezies (meist Br<sub>2</sub>, NBS = *N*-Bromsuccinimid oder NIS = *N*-Iodsuccinimid) wird dabei zunächst ein  $\alpha$ -Haloimin (**V**, Schema 59) gebildet, welches im zweiten Schritt durch Zugabe einer Base zum halogenierten Dhb tautomerisiert.<sup>[62,131c,131j]</sup> Besonders interessant ist, dass das Diastereomerenverhältnis des  $\alpha$ -Haloamins **V** nicht unbedingt dem vom halogenierten Dhb **VI** entspricht. Besonders durch Verwendung von DABCO {1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan} ist eine nahezu vollständige Isomerisierung zum (*Z*)-Isomer **VI** möglich,<sup>[62]</sup> allerdings in Abhängigkeit vom Substituenten am Stickstoffatom von Dhb.<sup>[131m]</sup> Die Entfernung des Halogens gelang bereits elektrochemisch für simple Dhb-Ester, jedoch unter partiellem Verlust der Doppelbindungskonfiguration.<sup>[131h]</sup>



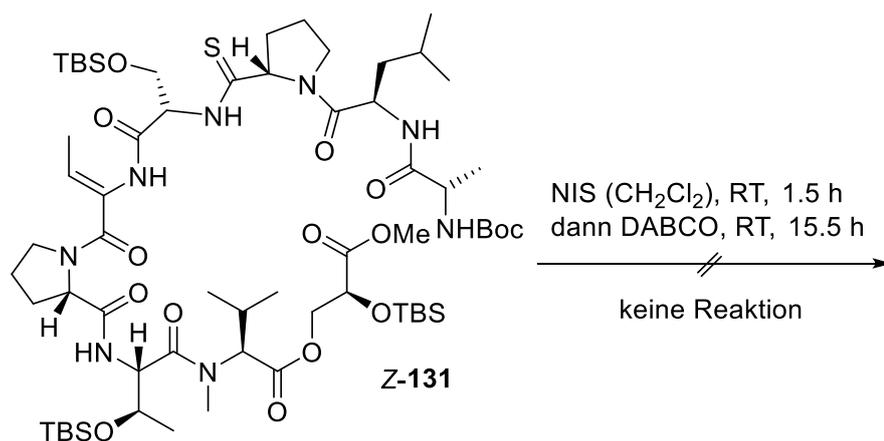
**Schema 59.** Einführung eines Halogenatoms (X) in ein (*Z*)-Dehydrobutyrin.

Da die benötigte *cis*-Konfiguration bezüglich Stickstoff- und Halogensubstituenten das thermodynamisch stabilere Diastereomer<sup>[62]</sup> darstellt, sind halogenierte Dehydrobutyrine attraktive Intermediaten einer Isomerisierungssequenz. Doch einige Fragestellungen verblieben: Ist die Einführung eines Halogens bei einem benachbarten, C-terminalen Prolin

überhaupt möglich? Bisher stellten die komplexesten Substrate der Halogenierungsreaktion Dehydroaminosäure-Dipeptide dar, wobei C-terminal nur sekundäre Amide vorlagen.<sup>[131a,131f,131h]</sup> Ist die Einführung über Halogen<sup>+</sup>-Reagenzien kompatibel mit den schwefelhaltigen Vioprolid-Vorläufern oder wird die Reaktion dadurch inhibiert? Und darüber hinaus: Bei erfolgreicher Einführung eines Halogenatoms und erfolgreicher Isomerisierung zum (*Z*)-Isomer **VI**, kann das Halogen unter Retention der Konfiguration wieder entfernt werden? Zumindest die letzte Fragestellung kann durch die bekannte Literatur teilweise beantwortet werden: Zwei Fälle von Pd-katalysierten *Suzuki*-Kreuzkupplungen von halogenierten Dhb-Derivaten unter Retention der Konfiguration sind bekannt.<sup>[131d,131i]</sup> Zusätzlich verblieb die Frage, ob die konformationelle Änderung, die im Fall eines makrocyclischen Substrats vermutlich mit der Tautomerisierung von **V** zu **VI** einhergeht, kinetisch zu gehindert ist. Sofern sich die Halogenierung eines geeigneten Vioprolid-Vorläufers als durchführbar erweist, müsste das halogenierte, cyclische Depsipeptid eigentlich eine Konformation einnehmen, welche in Bezug auf Dhb eine *trans*-Konfiguration von Methylgruppe und Stickstoffatom bereits im halogenierten Dhb **VI** toleriert. Das heißt, bei hinreichend milden Bedingungen sollte die kinetisch kontrollierte Dehalogenierung ohne weitreichende Konformationsänderungen möglich sein.

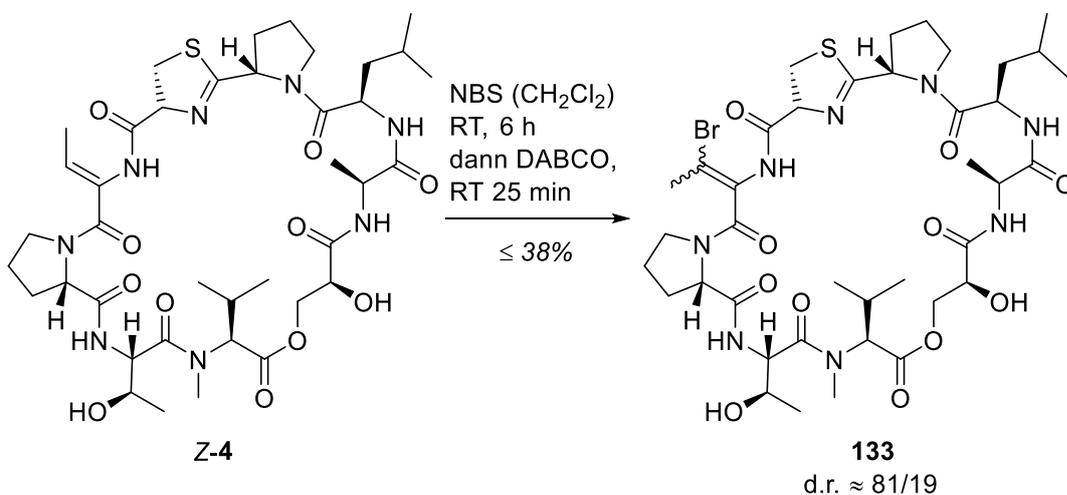
#### (E)/(Z)-Isomerisierung

Zunächst sollte die Kompatibilität der Halogenierung mit schwefelhaltigen funktionellen Gruppen am Thioamid-Peptid **Z-131** und am Thiazolin-Peptid **Z-4** getestet werden. Besonders im Fall des Thioamids **Z-131** musste eine Dethionierung befürchtet werden, da deren Aktivierung mit elektrophilen Halogenquellen eine gängige Methode zur Hydratisierung mit <sup>18</sup>O-markiertem Wasser darstellt.<sup>[132]</sup> Hierbei konnte jedoch überhaupt kein Umsatz des linearen Peptids **Z-131** festgestellt werden (Schema 60).



**Schema 60.** Fehlgeschlagene Iodierung des Nonapeptolids **Z-131**.

Die Halogenierung des Thiazolins **Z-4** wurde sowohl mit NBS, als auch mit NIS untersucht, wobei nachfolgend zunächst die Bromierung besprochen wird (Schema 61). Diese verlief erfreulicherweise bis zum vollständigen Umsatz mutmaßlich unter selektiver Bildung der Vinylbromide **133**. Die Produkte waren instabil auf Kieselgel, sodass eine chromatographische Trennung nicht möglich war. Dementsprechend war eine Analyse des Produktgemischs aufgrund des Vorliegens von Diastereomeren und Rotameren nur schwer möglich. Ein Verschwinden des charakteristischen Dubletts der Dhb-Methylgruppe war hingegen festzustellen, sodass die Bildung eines Vinylbromids nahelag. Durch LC-MS konnte die korrekte Molekülmasse bestätigt und das Diastereomerenverhältnis auf etwa 81/19 geschätzt werden, wobei die Diastereomere nicht zweifelsfrei einer Konfiguration zugeordnet werden konnten.

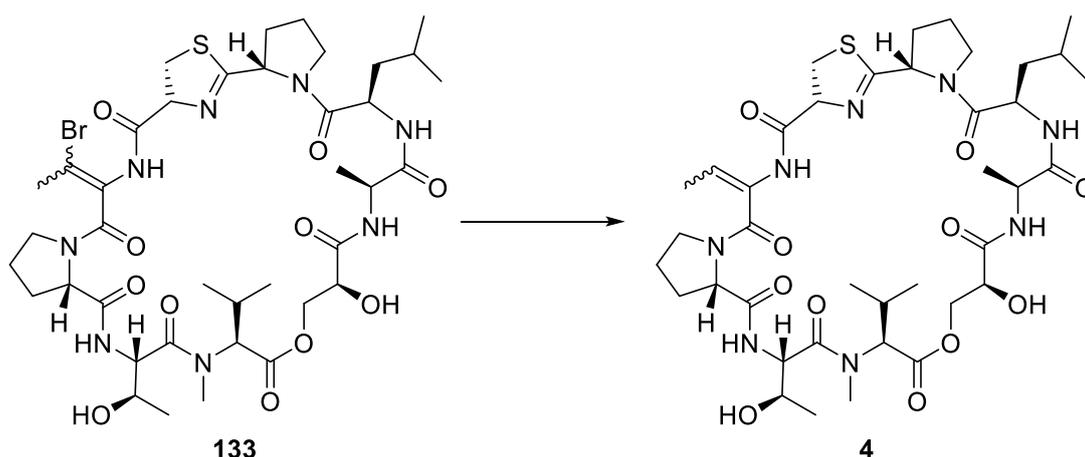


**Schema 61.** Bromierung von (*Z*)-Vioprolid (**Z-4**); d.r. wurde durch LC-MS abgeschätzt.

Die Hydrodebromierung erwies sich indessen als schwieriger zu realisieren (Tabelle 5). Die Entfernung des Bromids unter Pd-Katalyse mit Triethylsilan als Hydridquelle führte zwar zum Umsatz des Vinylbromids, jedoch nicht zur Bildung des gewünschten Produkts **4** (Eintrag 1). Eine radikalische Defunktionalisierung stellte sich als ungeeignet heraus (Eintrag 2). Bei der Anwendung typischer Bedingungen zur Defunktionalisierung von Vinylbromiden über homogene Katalyse konnte nur das Edukt reisoliert werden (Eintrag 3). Ein Lithium-Halogen-Austausch ergab nur geringen Umsatz trotz Überschuss an eingesetztem *tert*-Butyllithium (Eintrag 4).

Insgesamt schien das Vinylbromid **133** zu unreaktiv zu sein, sodass eine Hydrodebromierung aller Voraussicht nach harsche Bedingungen erfordern würde. Daher wurden Untersuchungen zu den reaktiveren Vinyljodiden angestellt.

**Tabelle 5.** Experimente zur Hydrodebromierung.



#	Bedingungen	Resultat
1	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , LiCl, Et <sub>3</sub> SiH (DMF), 40 °C, 1 h	Kein <b>4</b>
2	DBPO, Bu <sub>3</sub> SnH (PhMe), 85 °C, 4.5 h	Keine Rkt.
3	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , HCO <sub>2</sub> H, NBu <sub>3</sub> (DMF), 80 °C, 16.5 h	Keine Rkt.
4	<sup>t</sup> BuLi (3.00) (THF/ <i>n</i> -Pentan), -78 °C, 1 h, dann AcOH, RT	27% Umsatz

DPBO = Dibenzoylperoxid; Rkt. = Reaktion; keine Produktbildung

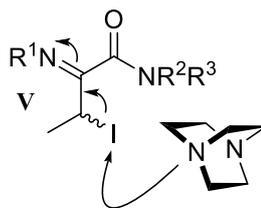
In der Tabelle 6 sind die wichtigsten Ergebnisse zur Iodierung von (*Z*)-Vioprolid D (*Z*-**4**) zusammengefasst. Anders als im Fall der Bromierung wurde das Edukt nur partiell

umgesetzt<sup>[133]</sup> (Eintrag 1); das Vinyliodid **134** war allerdings ebenso instabil auf Kieselgel wie das Vinylbromid **133**. Darüber hinaus konnte die Bildung eines Nebenprodukts durch Oxidation nach Iodierung mittels LC-MS in allen nachfolgenden Fällen nachgewiesen werden. Da dieses im Chromatogramm stets unter einem der Vinyliodid-Diastereomere lag, konnte das Diastereomerenverhältnis nicht spezifiziert werden.

Als das Gemisch aus Edukt und Produkten nach Zugabe von DABCO über Nacht gerührt wurde, um die selektive Bildung des (*Z*)-Vinyliodids *Z*-**134** durch Isomerisierung hervorzurufen (*vide supra*), wurde die Epimerisierung zumindest des Edukts, wahrscheinlich aber auch des Produkts durch Dünnschichtchromatographie und NMR-Spektroskopie nachgewiesen (Eintrag 1). Eine Verringerung der Kontaktzeit mit DABCO konnte dies verhindern (Eintrag 2). Die Zugabe von mehr NIS verbesserte zwar den Umsatz (Eintrag 3); eine längere Reaktionszeit (Eintrag 4) oder eine weitere Erhöhung der NIS-Menge (Eintrag 5) verschlechterten ihn aber wieder. Eine Substitution von Dichlormethan mit THF, DCE, Chloroform oder Acetonitril führte genauso wenig zu einer grundsätzlichen Verbesserung wie die Verwendung von ICl statt NIS (nicht in Tabelle 6). Eine sachte Erhöhung der Temperatur brachte keine Änderung (Eintrag 6), eine Reaktion am Rückfluss hingegen schon (Eintrag 7). Jedoch konnte auch in diesem Fall kein vollständiger Umsatz erreicht werden, und die Bildung des iodierten, oxidierten Nebenprodukts fand deutlicher statt.

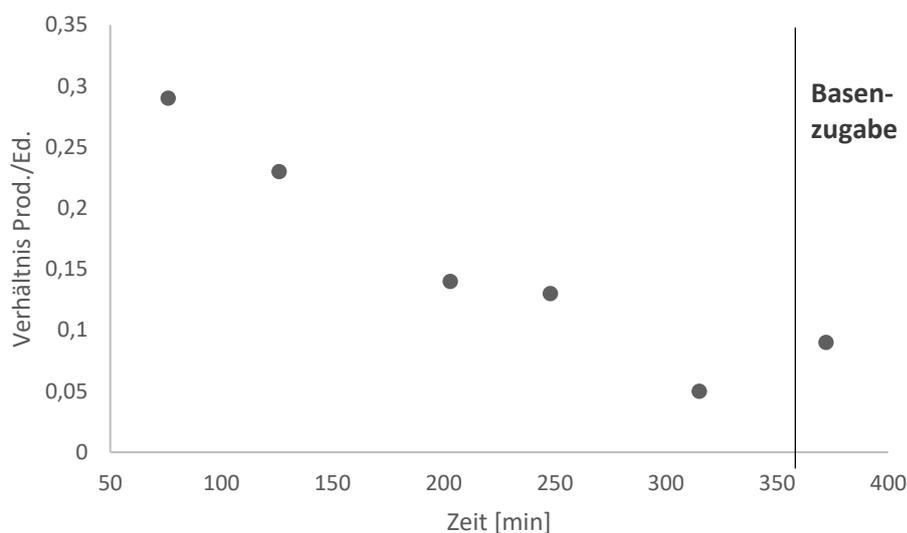
Generell war in der Optimierung der Iodierung kein linearer Trend erkennbar. Ferner konnten die Ergebnisse nicht reproduziert werden. Daraufhin wurde der Einfluss externer Faktoren auf den Umsatz überprüft. Es konnte aber keine Abhängigkeit von der im Lösungsmittel enthaltenen Wasser- oder Sauerstoffmenge (mit oder ohne *freeze-pump-thaw*), der Form der Zugabe der Base (als Feststoff oder Lösung; portionsweise oder in einer Portion) festgestellt werden.

Um den unvollständigen Umsatz zu erklären, wurde folgende Theorie aufgestellt: Da DABCO nicht nur eine Base, sondern auch ein Nucleophil darstellt, kann ein Angriff am Iodatomb des  $\alpha$ -Iodimins **V** zur Rückbildung des Edukts führen (Schema 62). Dies könnte in Abhängigkeit von der Korngröße des meist als Feststoff zugegebenen DABCOs außerdem die mangelnde Reproduzierbarkeit erklären.



**Schema 62.** Hypothetische Rückbildung des Edukts durch nucleophilen Angriff von DABCO an Spezies V.

Um diese Hypothese zu überprüfen wurden drei Experimente angesetzt: In einem wurde das Verhältnis der unkalibrierten UV-Signale vom Edukt und den Produkten kontinuierlich durch LC-MS überprüft (Abbildung 11). Zwei weitere identische Iodierungsansätze liefen parallel und wurden nach sechs Stunden Reaktionszeit einmal mit DABCO und einmal mit der nicht nucleophilen Base  $\text{NEt}_3$  für je 25 Minuten versetzt.



**Abbildung 11.** Gezeigt ist das Verhältnis der unkalibrierten Integrale der UV-Signale der LC-MS-Läufe, wobei Prod. als ein Gemisch beider iodierter Diastereomere **134** sowie des iodierten, oxidierten Nebenprodukts zu verstehen ist; Bedingungen: Z-4, NIS (1.30) ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), RT, 6 h; dann DABCO (1.50); Ed. = Edukt; Prod. = Produkte.

Das Verhältnis nach 76 min betrug zwar bereits 0.29, sank dann überraschenderweise im Verlauf beinahe linear auf 0.05 nach 5 h 15 min ab. Es scheint sich also entweder das Edukt Z-4 in einer Gleichgewichtsreaktion wieder gebildet zu haben, oder die Produkte hatten sich zu einer unbekanntem Spezies zersetzt. Nach Zugabe von DABCO nach 6 h stieg das Verhältnis wieder von 0.05 auf 0.09 (Abbildung 11, 12 min nach Zugabe von DABCO). In

den parallel laufenden Experimenten wurden im Rohprodukt, welches je nach 25 Minuten Behandlung mit Base erhalten wurde, dann Prod./Ed.-Verhältnisse von 0.16 (DABCO) und 0.06 ( $\text{NEt}_3$ , Tabelle 6, Eintrag 8) erhalten. Das heißt im Fall von  $\text{NEt}_3$  entspricht das Rohproduktverhältnis etwa dem Verhältnis nach 5 h 15 min; nur das vorab gebildete  $\alpha$ -Iodimin tautomerisierte zum Produkt. In den DABCO-Experimenten stieg jedoch das Verhältnis nach Zugabe wieder merklich an. Das Gegenteil der obigen Hypothese scheint der Fall, denn DABCO begünstigt die Bildung des Vinyljodids **134**.

Unter dieser Voraussetzung wurde DABCO bereits von Beginn an hinzugegeben und somit nahezu vollständiger Umsatz erreicht (Tabelle 6, Eintrag 9). Um die Bildung des Oxidationsnebenprodukts, welche erst nach der Iodierung stattfand, zu minimieren, wurden die Bedingungen anschließend noch leicht angepasst (Eintrag 10).

Wie ist der Effekt von DABCO auf die Iodierung von (*Z*)-Vioprolid D (*Z*-**4**) zu erklären? Eine Möglichkeit besteht in der Aktivierung von NIS durch Bildung eines Komplexes mit DABCO (**135**, Abbildung 12). Ein solcher ist in der Literatur beschrieben.<sup>[134]</sup> Die Aktivierung von NIS mit *Lewis*-Basen wurde zum Beispiel in enantioselektiven Iodcyclisierungen verwendet.<sup>[135]</sup> Eine zweite Möglichkeit besteht darin, dass die Reaktion doch durch die Anwesenheit des Thiazolins inhibiert wird. In diesem Fall wäre nicht unbedingt die Aktivierung von NIS, sondern lediglich die Auflösung der Komplexierung durch das Schwefelatom erforderlich für die Bildung des Produkts **134**.

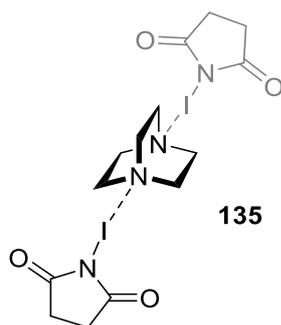
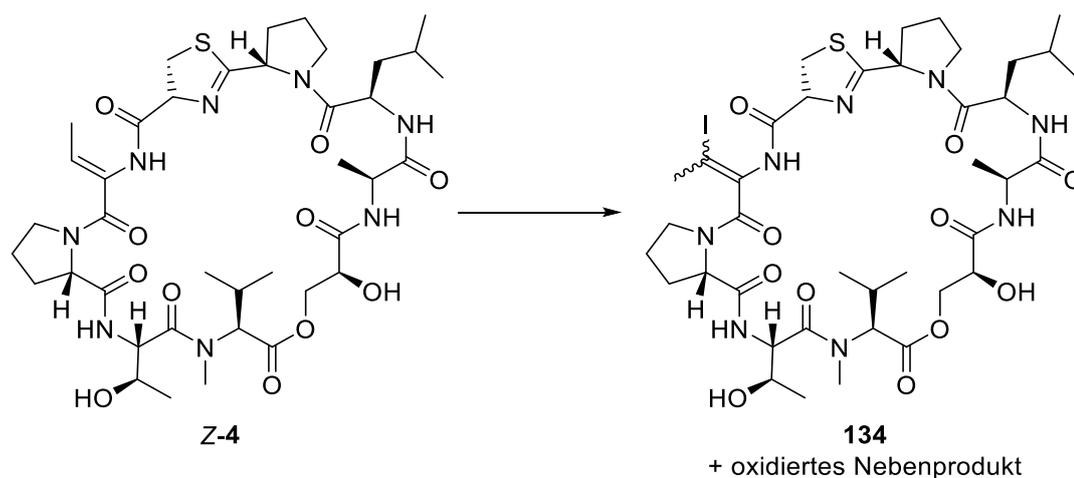


Abbildung 12. Komplex zwischen NIS und DABCO (**135**).

Leider konnte keine Isomerisierung des Gemischs der Vinyljodide *E*-**134** und *Z*-**134** mit Triphenylphosphan in DMF erreicht werden, sodass fortan nur Gemische in der Hydrodeiodierung eingesetzt wurden.

Tabelle 6. Optimierung der Iodierung.



#	Bedingungen	Ed./Prod. <sup>a</sup>
1	NIS <sup>b</sup> (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ), RT, 5 h; dann DABCO <sup>c</sup> , RT, 22 h	68/32 <sup>h</sup>
2	NIS <sup>b</sup> (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ), RT, 6 h; dann DABCO <sup>c</sup> , RT, 33 min	51/49
3	NIS <sup>d</sup> (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ), RT, 6 h; dann DABCO <sup>c</sup> , RT, 25 min	37/63
4	NIS <sup>d</sup> (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ), RT, 18 h; dann DABCO <sup>c</sup> , RT, 25 min	68/32
5	NIS <sup>e</sup> (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ), RT, 6 h; dann DABCO <sup>c</sup> , RT, 25 min	66/34
6	NIS <sup>d</sup> (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ), 34 °C, 6 h; dann DABCO <sup>c</sup> , RT, 25 min	63/37
7	NIS <sup>d</sup> (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ), 40 °C, 6 h; dann DABCO <sup>c</sup> , RT, 25 min	18/82
8	NIS <sup>d</sup> , NEt <sub>3</sub> <sup>c</sup> (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ), RT, 6 h	94/6
9	NIS <sup>d</sup> , DABCO <sup>c</sup> (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ), RT, 6 h	2/98
10	NIS <sup>f</sup> , DABCO <sup>g</sup> (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ), RT, 5 h	2/98

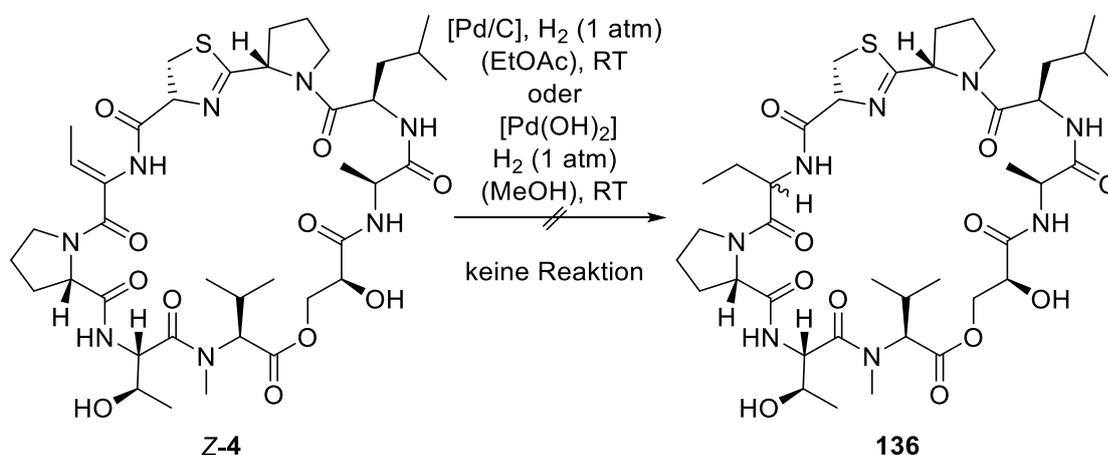
<sup>a</sup>Verhältnis der Integrale der UV-Signale der LC-MS-Läufe, wobei Prod. als ein Gemisch beider iodierter Diastereomere sowie des iodierten, oxidierten Nebenprodukts zu verstehen ist; <sup>b</sup>1.00 Äq.; <sup>c</sup>1.50 Äq.; <sup>d</sup>1.30 Äq.; <sup>e</sup>1.70 Äq.; <sup>f</sup>0.95 Äq.; <sup>g</sup>1.10 Äq.; <sup>h</sup>Epimerisierung des Edukts sowie eventuell des Produkts beobachtet; Ed. = Edukt; Prod. = Produkte.

Für die Überprüfung der Hydrodeiodierung in kleinen Maßstäben erwies sich eine Probe von Vioprolid D (<0.1 mg, *E-4*), welche aus dem natürlichen Produzenten isoliert wurde,<sup>[22]</sup> als unschätzbar wertvoll, da dadurch eine Analyse mittels HPLC von Beginn der Untersuchungen an möglich war. Im Fall dieser Reaktion versagten aufgrund der Größe

und Komplexität der Moleküle Dünnschichtchromatographie und NMR-Spektroskopie nämlich weitestgehend bei der Reaktionskontrolle.

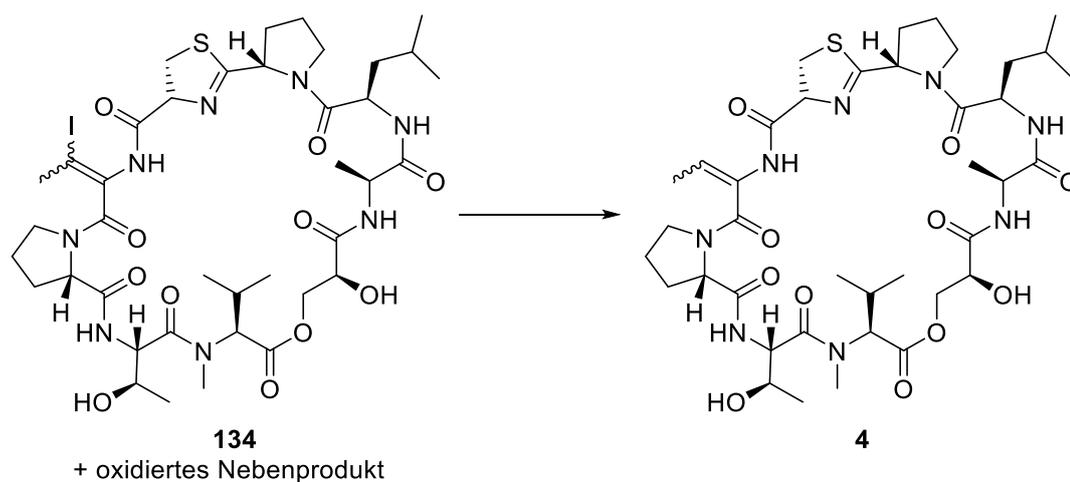
Zunächst einmal wurde die Defunktionalisierung unter homogener Pd-Katalyse untersucht (Tabelle 7). In Kombination mit Triethylsilan konnte eine selektive Produktbildung allerdings nur bei Einsatz einer sehr alten Charge des Katalysators beobachtet werden (Eintrag 1). Wurde neuer Katalysator eingesetzt, erwies sich das Produktgemisch als ausgesprochen komplex (Eintrag 2). Ameisensäure eignete sich nicht als Hydridquelle (Einträge 3 und 4). Die reduktive *Stille*-Kreuzkupplung erforderte höhere Temperaturen und ergab dann keine selektive Bildung des Produkts **4** (Eintrag 5).

Ein parallel durchgeführtes Experiment rief ein Umdenken hervor: Der Versuch, Dihydrovioprolid D (**136**) aus (*Z*)-Vioprolid (*Z*-**4**) durch Hydrierung der Doppelbindung herzustellen, scheiterte aufgrund der geringen Reaktivität der C=C-Doppelbindung (Schema 63). Aufgrund der beschriebenen Reaktionsträgheit könnte eine Hydrodeiodierung demnach unter heterogener Katalyse mit Wasserstoff durchführbar sein. Da (*E*)-Dhb reaktiver als sein (*Z*)-Diastereomer ist, könnte Dihydrovioprolid D (**136**) dennoch zugänglich sein.<sup>[131]</sup>



**Schema 63.** Fehlgeschlagene Synthese von Dihydrovioprolid D (**136**).

Tabelle 7. Optimierung der Hydrodeiodierung.



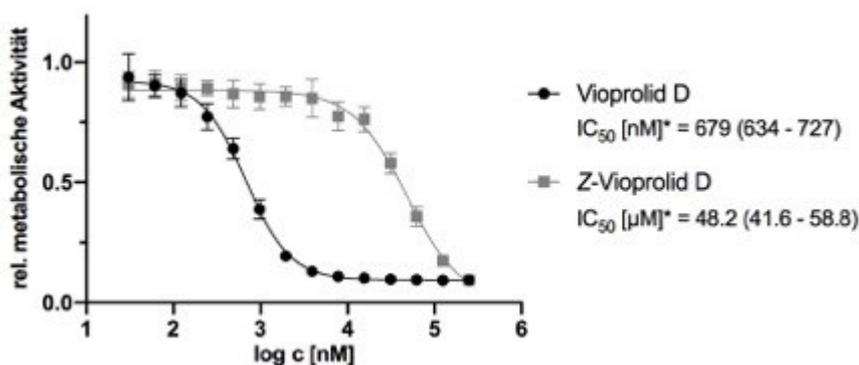
#	Bedingungen	Resultat <sup>a</sup>
1	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> <sup>b</sup> , LiCl, Et <sub>3</sub> SiH (DMF), 40 °C, 1 h	Produktbildung
2	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> <sup>c</sup> , LiCl, Et <sub>3</sub> SiH (DMF), 40 °C, 1 h	Produktbildung, komplexes Gemisch
3	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , HCO <sub>2</sub> H, NEt <sub>3</sub> (DMF), 60 °C, 5 h	Spuren an Produkt
4	Pd(OAc) <sub>2</sub> , PPh <sub>3</sub> , HCO <sub>2</sub> H, NEt <sub>3</sub> (DMF), 60 °C, 3.5 h	Komplexes Gemisch
5	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , Bu <sub>3</sub> SnH (PhMe), RT → 40 °C, 23 h	RT: Kein Umsatz 40 °C: Komplexes Gemisch
6	[Pd/C], H <sub>2</sub> (1 atm), [Quinolin], NaOAc (MeOH), RT, 17 h	Kaum Umsatz
7	[Pd/C], H <sub>2</sub> (1 atm) (MeOH), RT, 17 h	Langsamer Umsatz, Produktbildung
8	[Pd/C], H <sub>2</sub> (1 atm), NEt <sub>3</sub> (MeOH), RT, 18 h	21% <i>Z</i> - <b>4</b> , 23% <i>E</i> - <b>4</b> <sup>d</sup>
9	[Pd/C], H <sub>2</sub> (1 atm), NEt <sub>3</sub> (MeOH), RT, 3 h	24% <i>Z</i> - <b>4</b> , 25% <i>E</i> - <b>4</b> <sup>d</sup>

<sup>a</sup>Umsatz des Edukts **134** über LC-MS detektiert; Produktbildung über LC-MS und HPLC verfolgt; <sup>b</sup>alter Katalysator; <sup>c</sup>neuer Katalysator; <sup>d</sup>Ausbeute über zwei Stufen.

Die dafür üblichen<sup>[136]</sup> Bedingungen mit einem vergifteten Pd-Katalysator ergaben zwar kaum Umsatz (Tabelle 7, Eintrag 6); unvergifteter Pd-Katalysator war hingegen zur langsamen Produktbildung in der Lage (Eintrag 7). Als besonders effektiv erwies sich der

Zusatz von Triethylamin zur Reaktion.<sup>[137]</sup> Dadurch konnte eine saubere Bildung von (*Z*)-Vioprolid D (*Z*-4) sowie von Vioprolid D (*E*-4) erreicht werden (Eintrag 8). Wichtig war hier eine Vorsättigung des Palladiumkatalysators mit Wasserstoff, da andernfalls die Bildung eines weiteren, formalen Oxidationsprodukts detektiert werden konnte. Das könnte durch oxidative Addition von Palladium in die C-I-Bindung, Koordination der benachbarten Peptidbindung und reduktive Eliminierung zum Oxazol entstanden sein. Wichtig war außerdem die vollständige Abtrennung von DABCO nach der Iodierung durch wässrige Aufarbeitung, da andernfalls Nebenreaktionen beobachtet werden konnten. Die Reaktionszeit konnte durch Abtrennung aller anorganischen Salze der vorherigen Reaktion durch Filtration über Kieselgel auf einen Bruchteil reduziert werden (Eintrag 9). Im geringen Maß konnte auch die Überreduktion, vermutlich zum Dihydrovioprolid D (**136**), nachgewiesen werden. Eine Trennung von (*Z*)-Vioprolid D (*Z*-4) und Vioprolid D (*E*-4) war durch semi-präparative HPLC durchführbar. Die Ausbeute der Reaktion nach der Trennung der Diastereomere betrug 49% über zwei Stufen bei einem Diastereomerenverhältnis von 51/49. Die Totalsynthese von Vioprolid D (*E*-4) wurde somit erfolgreich abgeschlossen.

Der Einfluss der Doppelbindungsconfiguration wurde in Kooperation mit der Gruppe um *Sieber* in einem MTT-Test [3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid] untersucht (Abbildung 13).<sup>[138]</sup>



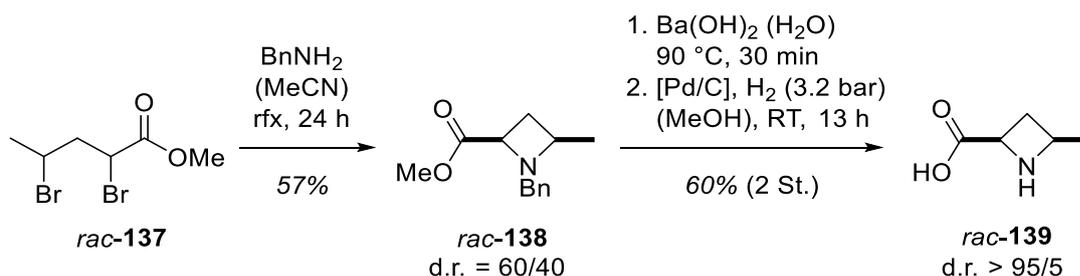
**Abbildung 13.** Dosis-Reaktionskurven und  $IC_{50}$ -Werte von Jurkat Zellen durch Behandlung mit Vioprolid D (*E*-4) und (*Z*)-Vioprolid D (*Z*-4) ermittelt durch MTT-Test nach 72 Stunden Inkubationszeit; MTT = 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid; rel. = relative; © 2020 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.<sup>[138]</sup>

Der  $IC_{50}$  von Vioprolid D (*E*-4) lag dabei im dreistelligen, nanomolaren Bereich (679 nm), wohingegen (*Z*)-Vioprolid D (*Z*-4) einen  $IC_{50}$  im mikromolaren Bereich (48.2  $\mu$ M) aufwies. Die synthetisch schwierig einführbare (*E*)-Konfiguration des Dehydrobutyrins ist somit entscheidend für die biologische Aktivität vermutlich aller Vioprolide. Dadurch kann eine *in vitro* Isomerisierung ausgeschlossen werden.<sup>[138]</sup>

## 8 Studien zu den Vioproliden A-C

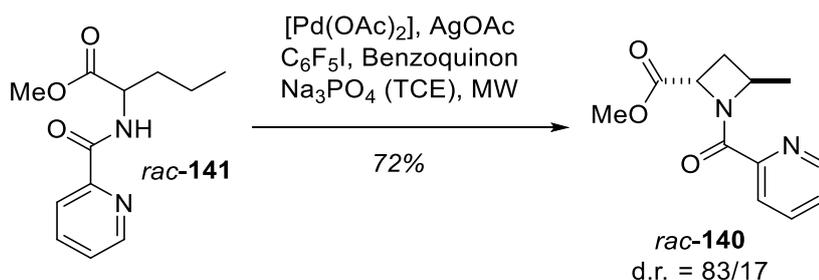
### 8.1 Synthese von L-Maz

Während die unsubstituierte L-Aze Aminosäure (7) bereits 1955 als Bestandteil von Pflanzen beschrieben wurde,<sup>[139]</sup> wurde deren Methyl-substituiertes Analogon L-Maz (5) als Metabolit erst im Zuge der Entdeckung der Vioprolide 40 Jahre später entdeckt.<sup>[14]</sup> Über den ersten synthetischen Zugang zu einer Methylazetidincarbonsäure wurde 1980 berichtet (Schema 64).<sup>[140]</sup> Dabei wurde durch Umsetzung des Dibromids *rac*-137 mit Benzylamin das geschützte Azetidin *rac*-138 als Diastereomergemisch synthetisiert. Dieses wurde mit Bariumhydroxid verseift, wobei eine Epimerisierung zugunsten des *cis*-Diastereomers (d.r. = 90/10) stattfand. Nach der Hydrogenolyse zur racemischen *allo*-Methylazetidincarbonsäure (*rac*-139) konnte das *trans*-Diastereomer nicht mehr nachgewiesen werden.



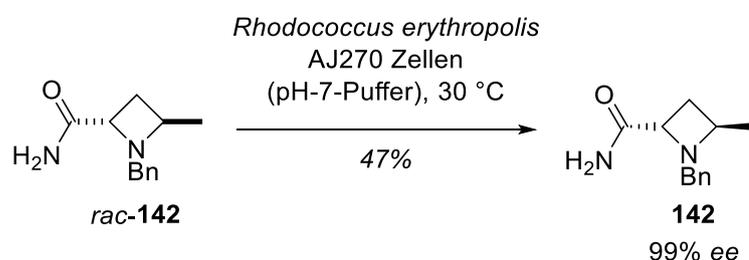
Schema 64. Synthese des Azetidins *rac*-139.<sup>[140]</sup>

Eine interessante Methode zum Aufbau des Azetidins *rac*-140 über eine C-H-Aktivierung der unnatürlichen Aminosäure *rac*-141 wurde von Zhao *et al.* beschrieben (Schema 65).<sup>[141]</sup>



Schema 65. Pd-katalysierte C-H-Aktivierung zum Azetidin *rac*-140; MW = Mikrowelle; TCE = Tetrachlorethan.<sup>[141]</sup>

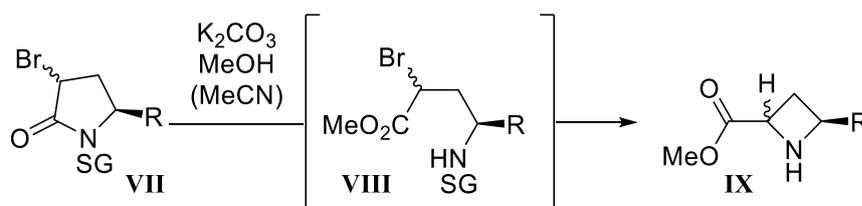
Eine der wenigen Synthesen eines enantiomerenreinen Maz-Derivats wurde durch *Wang* und Mitarbeiter entwickelt (Schema 66).<sup>[142]</sup> Hierbei werden ganze Zellen eines Bakterienstamms zur kinetischen Racematspaltung des Amids *rac*-**142** über eine Hydrolyse genutzt.



**Schema 66.** Kinetische Racematspaltung des Amids *rac*-**142** durch Biotransformation.<sup>[142]</sup>

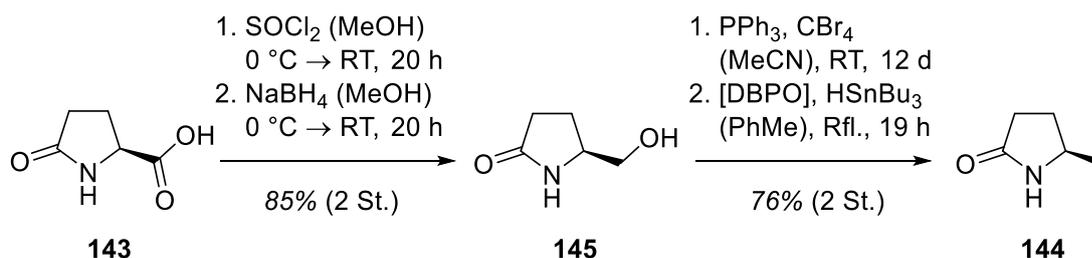
Darüber hinaus wurden die spektroskopischen Eigenschaften der Azetidine untersucht,<sup>[143]</sup> sowie einige synthetische Studien zu meist racemischen Azetidinen<sup>[144]</sup> und zu deren Reaktivität<sup>[145]</sup> beschrieben.

Die in dieser Arbeit entwickelte Synthese von L-Maz (**5**) basiert auf einer Methode, die von *Pale* und *Blanc* etabliert und zur Synthese einer Vielzahl von Azetidin-Derivaten genutzt wurde.<sup>[133]</sup> Ausgehend von Pyrrolidonen wird dabei nach Schützung des Stickstoffatoms und Bromierung das eigentliche Substrat **VII** mit Methanol und einer Base versetzt (Schema 67). Dabei kommt es zur Methanolyse des Amids, sodass das Intermediat **VIII** in einer 4-*exo*-tet-Cyclisierung zum Azetidin **IX** reagiert. Interessanterweise musste das Bromid **VII** nicht diastereomerenrein eingesetzt werden, da unter den Bedingungen vor der Ringöffnung ein Gleichgewicht zwischen *cis*- und *trans*-Bromid vorlag. Neben Methanol konnte die Sequenz auch durch eine Reihe anderer Alkohole und Aniline initiiert werden.<sup>[133]</sup>



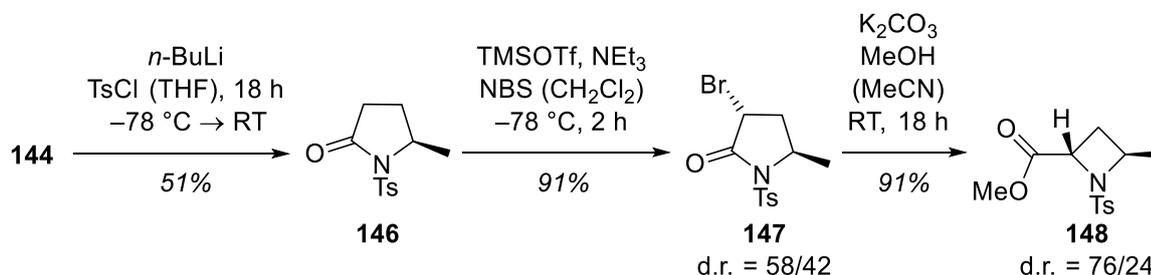
**Schema 67.** Ringkontraktion nach *Pale* und *Blanc* zur Bildung von Azetidinen.<sup>[133]</sup>

Ausgehend von L-Pyroglutaminsäure (**143**) wurde das für die Synthese von Maz (**5**) benötigte Pyrrolidon **144** nach Literatur-bekannten Methoden hergestellt. Durch Methylierung,<sup>[146]</sup> Reduktion,<sup>[147]</sup> Bromierung<sup>[147]</sup> und radikalische Defunktionalisierung<sup>[147]</sup> über den Alkohol **145** gelang die Synthese in 65% Ausbeute über vier Stufen (Schema 68). Die Ausbeute der Bromierung sank allerdings drastisch bei Durchführung in großen Maßstäben.



Schema 68. Synthese des Pyrrolidons **144**.

Analog zur Sequenz nach *Blanc* und *Pale* wurde das Pyrrolidon **144** anschließend mit einer Ts-Schutzgruppe versehen (**146**, Schema 69). Über den entsprechenden TMS-Enol-ether wurde selektiv mono-bromiert und das bromierte Pyrrolidon **147** bei erwartbar geringer Diastereoselektivität erhalten. Die Ringkontraktion zum Azetidin **148** wurde ohne Schwierigkeiten realisiert, wobei das Diastereomerenverhältnis nicht dem des Bromids entsprach. Die Diastereomere des Azetidins **148** waren säulenchromatographisch nicht trennbar.



Schema 69. Synthese des Ts-geschützten Azetidins **148**.

Die Diastereomere des Bromids **147** erwiesen sich als chromatographisch trennbar, sodass drei Fraktionen mit unterschiedlicher Zusammensetzung in der Ringkontraktion eingesetzt

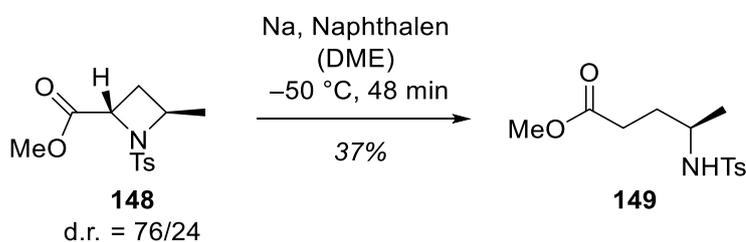
werden konnten (Tabelle 8). Die Ergebnisse bestätigen klar die Hypothese von *Pale* und *Blanc*, denn völlig unabhängig vom Diastereomerenverhältnis des Ausgangsmaterials wurde das Azetidin **148** in einem Diastereomerenverhältnis von etwa 75/25 erhalten.

**Tabelle 8.** Einfluss des Diastereomerenverhältnisses des Bromids **147** auf die Bildung des Azetidins **148**.

#	d.r. ( <b>147</b> ) [ <i>trans/cis</i> ]	d.r. ( <b>148</b> ) [ <i>trans/cis</i> ]	d.r. ( <b>147</b> ) <sup>a</sup> [ <i>trans/cis</i> ]
1	31/69	76/24	44/56
2	59/41	79/21	60/40
3	95/5	72/28	65/35

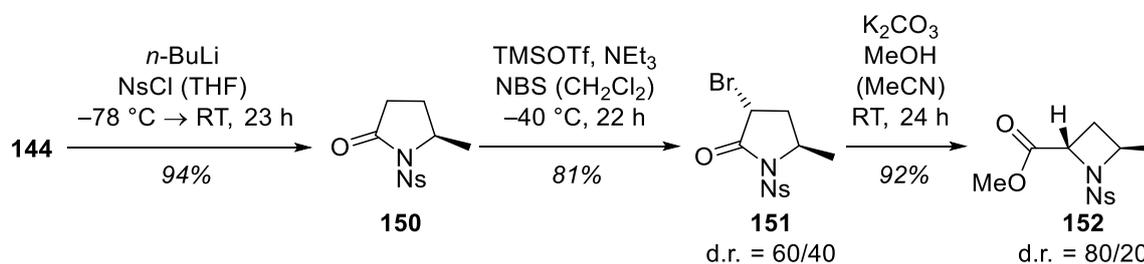
<sup>a</sup>reisoliertes Edukt, da unvollständiger Umsatz.

Problematisch gestaltete sich die Entschützung des Azetidins **148**. Da die Abspaltung der Ts-Gruppe recht harsche Bedingungen erfordert, sollte sie bereits an dieser Stelle durchgeführt werden. Bei Einsatz von *Raney*-Nickel und Wasserstoff in Ethanol konnte jedoch überhaupt kein Umsatz beobachtet werden. Neben der Entschützung mit Wasserstoff gibt es noch die Möglichkeit der Ein-Elektronen-Reduktion. Doch trotz recht naher Literaturpräzedenz<sup>[148]</sup> wurde durch Verwendung von Natriumnaphthalid nicht das ungeschützte Azetidin, sondern die durch reduktive Öffnung gebildete  $\gamma$ -Aminosäure **149** isoliert (Schema 70). Auffällig war die unvollständige Massenbilanz: Das Edukt wurde vollständig umgesetzt und kein weiteres Nebenprodukt isoliert.



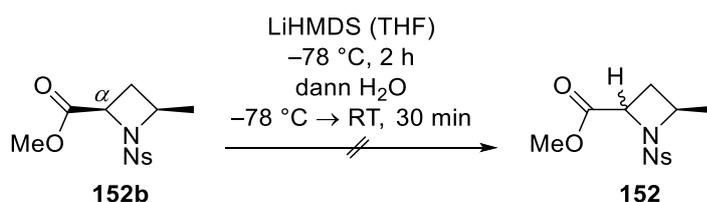
**Schema 70.** Fehlgeschlagene Ts-Entschützung des Azetidins **148**; DME = Dimethoxyethan.

Vor diesem Hintergrund sollte stattdessen die leicht durch Umsetzung mit Thiolen entfernbare *para*-Nitrophenylsulfonyl-Schutzgruppe (Ns) verwendet werden. Die Synthese des Ns-Pyrrolidons **150** gelang analog zur Tosylierung (Schema 71). Die Bromierung zum Pyrrolidon **151** erforderte aufgrund des starken Elektronenzugs der Ns-Schutzgruppe höhere Temperaturen und eine längere Reaktionszeit, da andernfalls kein Umsatz beobachtet wurde. Die Ringkontraktion ergab das Ns-geschützte Azetidin **152** als Diastereomerenmischung. Die Diastereomere des Azetidins **152** konnten säulenchromatographisch getrennt werden. Das *trans*-Diastereomer **152a** wies eine Enantiomerenreinheit von 94% *ee* auf.



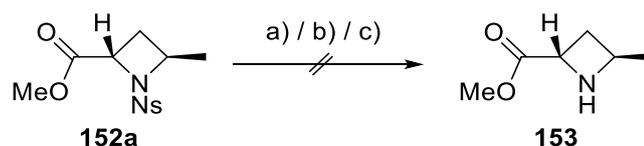
**Schema 71.** Synthese des Ns-geschützten Azetidins **152**; Ns = *para*-Nitrophenylsulfonyl.

Die Trennung der Diastereomere war zwar möglich, ist aber nicht effizient, da dadurch ein wesentlicher Teil des Produkts nach immerhin sieben Synthesestufen verloren geht. Sinnvoller wäre es die Acidität des Wasserstoffatoms in  $\alpha$ -Position zu nutzen und somit das Diastereomerenmischung selektiv in das *trans*-Produkt **152a** zu überführen. Ein erster Versuch wurde gestützt durch nahe Literaturpräzedenz,<sup>[149]</sup> die gewählten Bedingungen führten aber zur Zersetzung des Edukts (Schema 72). Eventuell ließe sich alternativ durch Einstellung eines thermodynamischen Gleichgewichts das vermutlich stabilere *trans*-Produkt **152a** anreichern.



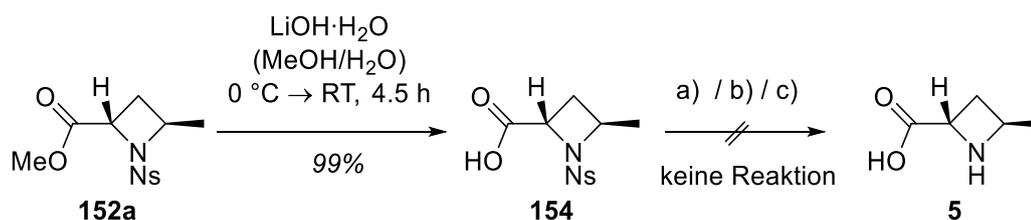
**Schema 72.** Fehlgeschlagene Epimerisierung in  $\alpha$ -Position.

Beim Versuch die Ns-Schutzgruppe zu entfernen, wurde trotz vollständigen Umsatzes das Amin **153** nicht isoliert (Schema 73). Aufgrund des Ergebnisses der Ts-Entschützung (*vide supra*) erschien es wahrscheinlich, dass das Amin **153** flüchtig ist; diese Vermutung wird außerdem gestützt durch die Flüchtigkeit des unsubstituierten Azetidincarbonsäuremethylesters.<sup>[150]</sup> Zusätzlich neigen cyclische Ns-geschützte Amine zur kompetitiven NO<sub>2</sub>-Substitution;<sup>[151]</sup> das dadurch entstandene Nebenprodukt wäre hier durch wässrige Extraktion entfernt worden.



**Schema 73.** Fehlgeschlagene Ns-Entschützung des Azetidins **152a**; a) Mercaptoessigsäure, DBU (MeCN), RT, 2 h; b) Mercaptoessigsäure, NaOMe (MeCN/MeOH), RT, 15 min; c) Mercaptoessigsäure, LiOH·H<sub>2</sub>O (DMF), RT, 2 h; DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en.

Stattdessen wurde versucht die Ns-Gruppe erst nach der Verseifung zur Carbonsäure **154** zu entfernen (Schema 74). Allerdings fiel entweder die Carbonsäure **154** als Kaliumsalz aus der Reaktionslösung aus (Fall a), oder es wurde kein Umsatz beobachtet (Fall b und c). Wahrscheinlich wird der nucleophile Angriff des Thiols am aromatischen Kohlenstoffatom durch die abstoßende *Coulomb*-Interaktion mit der deprotonierten Carbonsäure verhindert.



**Schema 74.** Fehlgeschlagene Ns-Entschützung der Azetidincarbonsäure **154**; a) PhSH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (MeCN), RT; b) PhSH, NEt<sub>3</sub> (MeCN), RT → 60 °C, 6 d; c) PhSH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (MeCN/H<sub>2</sub>O), RT → 60 °C, 9 d.

Um das Problem der Flüchtigkeit zu lösen, sollte das Azetidin **152a** nach Ns-Entschützung<sup>[152]</sup> zunächst in das entsprechende Hydrochlorid und dann in das Boc-geschützte Azetidin **155** überführt werden (Tabelle 9). *Schotten-Baumann*-Bedingungen erwiesen sich allerdings als genauso ungeeignet wie die Schützung des Hydrochlorids mit Boc<sub>2</sub>O und

Triethylamin (Einträge 1 und 2). Die *in situ* Boc-Schützung<sup>[153]</sup> ergab schließlich das Azetidin **155** in 50% Ausbeute (Eintrag 3). Da die Flüchtigkeit hier keine erhebliche Rolle mehr spielen sollte, ist die niedrige Ausbeute wahrscheinlich auf die konkurrierende NO<sub>2</sub>-Substitution zurückzuführen. Diese könnte durch Verwendung von *ortho*-Nitrophenylsulfonyl als Schutzgruppe vollständig unterbunden werden.<sup>[151]</sup>

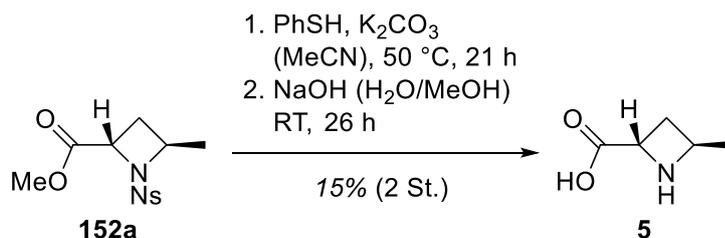
**Tabelle 9.** Versuche zur Variation der Schutzgruppe am Azetidin **152a**.



#	Bedingungen I	Bedingungen II	Resultat
1	PhSH, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (MeCN), RT, 2 d	NaHCO <sub>3</sub> , Boc <sub>2</sub> O (MeOH/H <sub>2</sub> O), RT, 24 h	≤35% <sup>a</sup>
2	PhSH, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (MeCN), 50 °C, 19.5 h	NEt <sub>3</sub> , Boc <sub>2</sub> O (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ), RT, 17 h	≤26%
3	PhSH, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (MeCN), 50 °C, 21.5 h, dann Boc <sub>2</sub> O, RT, 30 min		50%

<sup>a</sup>Nicht reproduzierbar.

Darüber hinaus sollte das Azetidin **152a** auch vollständig entschützt werden, um den Einbau von L-Maz (**5**) in die Vioprolide zu überprüfen.<sup>[22]</sup> Zwar konnte die komplette Entschützung durchgeführt werden (Schema 75); aufgrund der Flüchtigkeit des intermediären Amins und der schwierigen Aufreinigung des sehr polaren Produkts **5** allerdings in nur 15% Ausbeute über zwei Stufen.

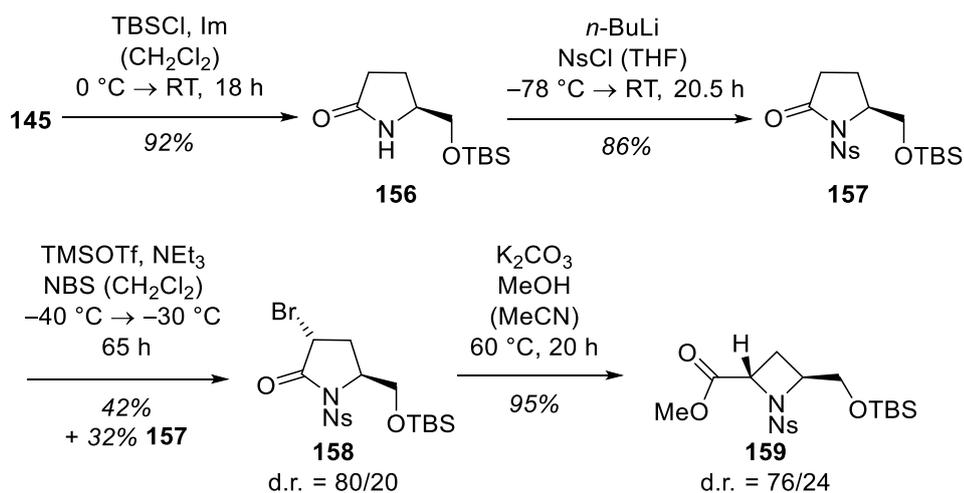


**Schema 75.** Erste Synthese der unsubstituierten L-Methylazetidincarbonsäure (**5**)

## 8.2 Synthese von L-Maz-Derivaten

Zwei Experimente zur Biosynthese der Vioprolide sind im Zusammenhang mit einer Semi-Synthese von Vioprolid-Analoga von entscheidender Bedeutung: Zum einen gelang es, das unsubstituierte Analogon Aze bei Ausschaltung der verantwortlichen Gene *vioG* oder *vioH* in die Biosynthese einzubauen, ohne dass Aze vor oder nach dem Einbau in die Depsipeptide methyliert wurde. Zum anderen wurde bei ausgeschalteten Genen *vioE-K* durch Verfütterung der synthetisierten L-Maz (**5**) die Produktion der Vioprolide A und C aufrechterhalten.<sup>[22]</sup> Interessant wäre es somit herauszufinden, welche weiteren Maz-Derivate der biologische Produzent akzeptiert und in entsprechende Vioprolid-Analoga einbaut.

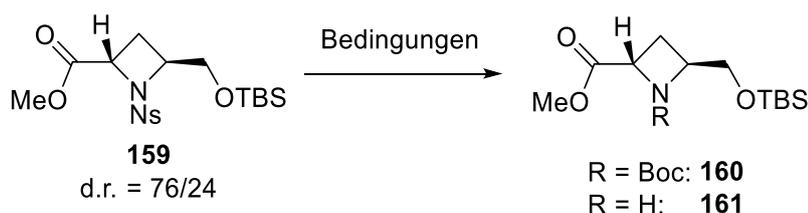
Als Ausgangspunkt der Synthese von Maz-Derivaten sollte Pyroglutaminol (**145**) dienen, welches nach Schützung<sup>[39,154]</sup> zum TBS-Ether **156** mit einer Ns-Gruppe versehen wurde (**157**, Schema 76). Die Bromierung verlief im Vergleich zum Methyl-substituierten Pyrrolidon **150** deutlich langsamer; eine Erhöhung der Temperatur auf  $-30\text{ °C}$  sowie eine längere Reaktionszeit führten zur Bildung des Bromids **158** in 62% Ausbeute basierend auf reisolierendem Edukt. Die Ringkontraktion zum Azetidin **159** musste bei  $60\text{ °C}$  durchgeführt werden, da ansonsten ein Gemisch aus Edukt, Zwischen- und Endprodukt isoliert wurde. Die Trennung der Diastereomere war an dieser Stelle durch Säulenchromatographie nicht möglich.



Schema 76. Synthese des Azetidins **159**.

Der Wechsel von der Ns- zur Boc-Schutzgruppe konnte nur in unzufriedenstellender Ausbeute vollzogen werden (**160**, Tabelle 10, Eintrag 1). Eine Entschützung mit geruchslosem Dodecylthiol führte nicht zur Umsetzung des Edukts **159** (Eintrag 2). Bei Anwendung von Bedingungen, welche für die Ns-Entschützung cyclischer Amine optimiert wurde,<sup>[155]</sup> konnte das Produkt **161** nicht isoliert werden.

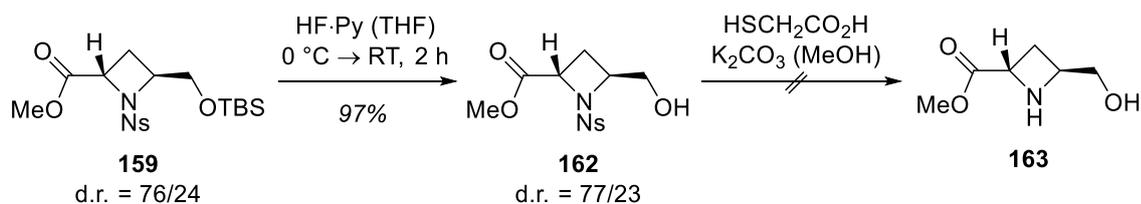
**Tabelle 10.** Ns-Entschützung des Azetidins **159**.



#	Bedingungen	R	Resultat
1	PhSH, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (MeCN), 50 °C, 21 h; dann Boc <sub>2</sub> O, RT, 30 min	Boc	<20%
2	H <sub>3</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> SH, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (MeCN), 50 °C, 5 d	H	– <sup>a</sup>
3	Mercaptoessigsäure, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (MeOH), 0 °C → RT, 18 h	H	– <sup>b</sup>

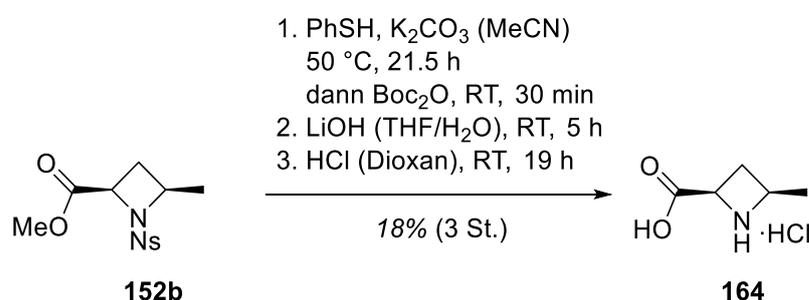
<sup>a</sup>Kein Umsatz; <sup>b</sup>keine Produktbildung.

Daher wurde vor der Ns-Entschützung die TBS-Gruppe entfernt (Schema 77). Die Freisetzung des Amins **163** gelang ausgehend vom Alkohol **162** zwar weiterhin nicht; dafür konnten die beiden Diastereomere **162a** und **162b** durch semi-präparative HPLC getrennt werden.



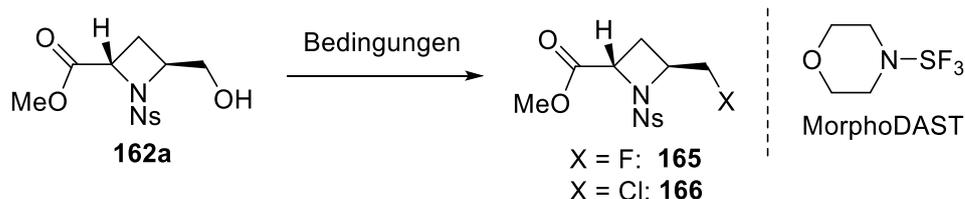
**Schema 77.** Entschützung des Azetidins **159**.

Vor diesem Hintergrund wurde stattdessen die Hydroxygruppe des Azetidins **162a** zuerst zur Funktionalisierung genutzt und anschließend wurden die Derivate einzeln N-terminal entschützt. Da sich im Fall von Maz (**5**) eine Sequenz aus Ns-Entschützung und Verseifung als schwierig aufzureinigen erwies (siehe Kapitel 8.1), sollte der Umweg über das Boc-geschützte Derivat gegangen werden. Diese Entschütungssequenz wurde erfolgreich auf das *D-allo*-Maz-Derivat **152b** übertragen (Schema 78). Da die Boc-geschützten Intermediate oft etwas flüchtig sind, konnten sie nicht rein isoliert werden. Die Aufreinigung erfolgte daher erst nach der Verseifung.



**Schema 78.** Synthese des Azetidincarbonsäure-Hydrochlorids **164**.

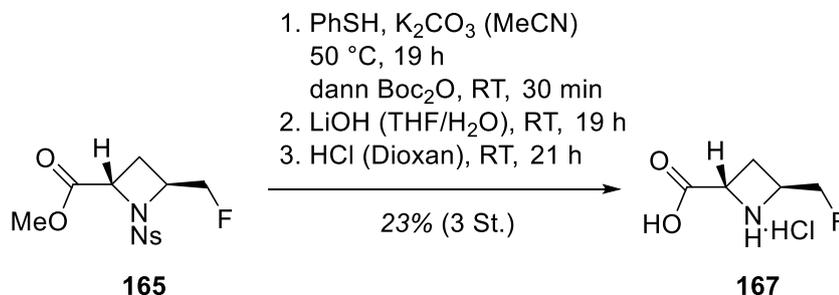
Die erste beabsichtigte Funktionalisierung stellte die Synthese des Fluorids **165** dar. Das Fluoratom wurde zunächst unter Verwendung von MorphoDAST (Morpholinschwefeltrifluorid)<sup>[156]</sup> eingebaut (Tabelle 11, Eintrag 1). Die Reaktion stellte sich jedoch als recht langsam heraus. Bei Zugabe von zusätzlichem MorphoDAST wurde überraschenderweise ein Nebenprodukt gebildet, welches sich als das Chlorid **166** erwies. Als Chlorid-Quelle kommt dabei nur Dichlormethan oder dessen Abbauprodukt HCl in Frage.<sup>[157]</sup> Bei Einsatz von Nonafluorbutansulfonylfluorid (NfF) wurde selektiv das Fluorid **165** generiert (Eintrag 2).

**Tabelle 11.** Synthese des fluorierten Azetidins **165**.

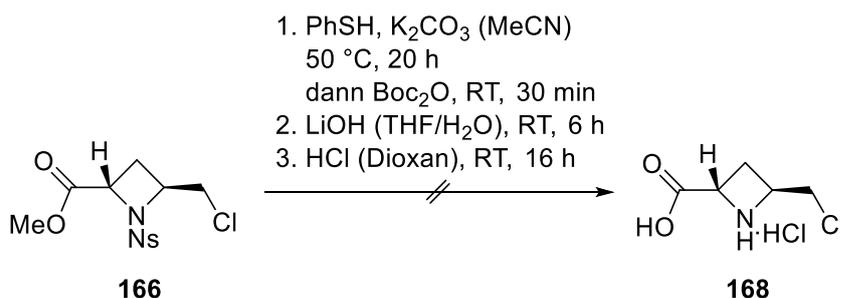
#	Bedingungen	Resultat
1	MorphoDAST (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ), -78 °C → RT, 21.5 h dann MorphoDAST, 0 °C → RT, 22 h	<b>165</b> (33%) <b>166</b> (25%)
2	NfF, NEt <sub>3</sub> , NEt <sub>3</sub> ·3HF (THF), 60 °C, 19.5 h	<b>165</b> (94%)

MorphoDAST = Morpholinschwefeltrifluorid; NfF = Nonafluorbutansulfonylfluorid.

Die Entschützungssequenz wurde analog zu *D-allo*-Maz auf das fluorierte Azetidin **165** angewandt, wobei das ungeschützte Fluor-Derivat **167** in 23% Ausbeute über drei Stufen isoliert wurde (Schema 79).

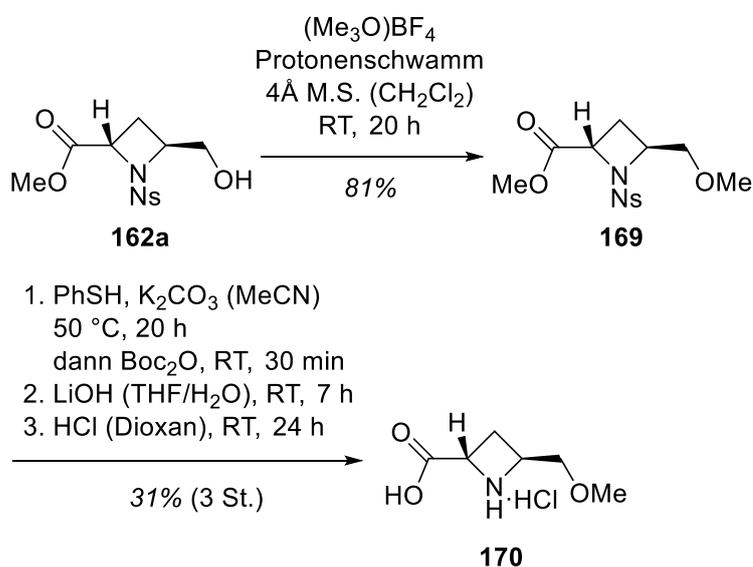
**Schema 79.** Synthese des ungeschützten fluorierten Azetidin-Hydrochlorids **167**.

Das chlorierte Azetidin **166** hingegen konnte nicht analog entschützt werden (Schema 80). LC-MS-Daten legten nahe, dass während des ersten Schritts eine partielle Substitution des Chlorids durch Thiophenol erfolgte. In den beiden nachfolgenden Stufen konnte das ungeschützte Chlor-Derivat **168** nicht aus der komplexen Mischung isoliert werden.



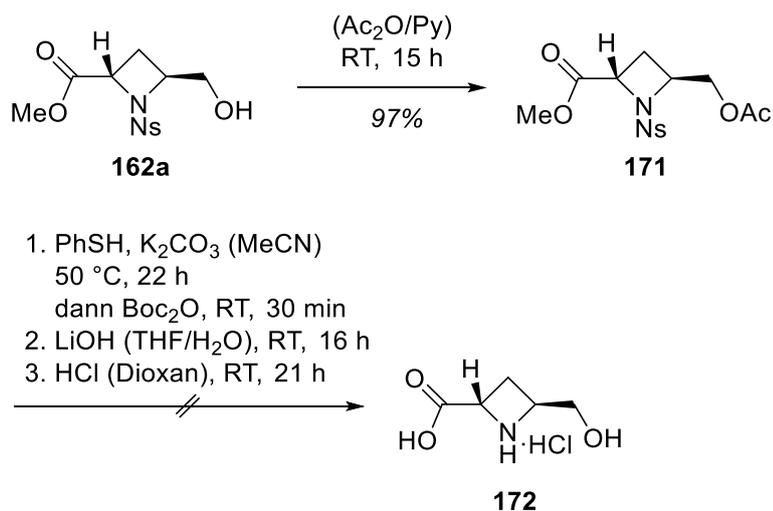
**Schema 80.** Fehlgeschlagene Synthese des ungeschützten chlorierten Azetidin-Hydrochlorids **168**.

Daraufhin sollte der Alkohol **162a** alkyliert werden. Das letztendliche Ziel war der Einbau einer Propargylgruppe, um das Alkin für biologische Studien nutzen zu können. Versuche der *Williamson*-Ethersynthese<sup>[158]</sup> mit NaH und Methyljodid oder Propargylbromid gelangen allerdings nicht. Stattdessen wurde der Methylether **169** durch Einsatz des entsprechenden *Meerwein*-Salzes<sup>[159]</sup> hergestellt (Schema 81). Die vollständige Entschützung ergab das Methoxy-Azetidin-Hydrochlorid **170**.



**Schema 81.** Synthese des Methoxy-substituierten Azetidins **169** sowie dessen Entschützung; M.S. = Molekularsieb; Protonenschwamm = 1,8-Bis(dimethylamin)naphthalen.

Nach der Synthese des Acetoxy-substituierten Derivats **171** gelang die Isolierung des Hydroxy-substituierten Azetidin-Hydrochlorids **172** nicht, da die Ns-Entschützung kaum zur Bildung des gewünschten Produkts führte (Schema 82).



**Schema 82.** Synthese des Acetoxy-substituierten Azetidins **171** und dessen fehlgeschlagene Entschützung.

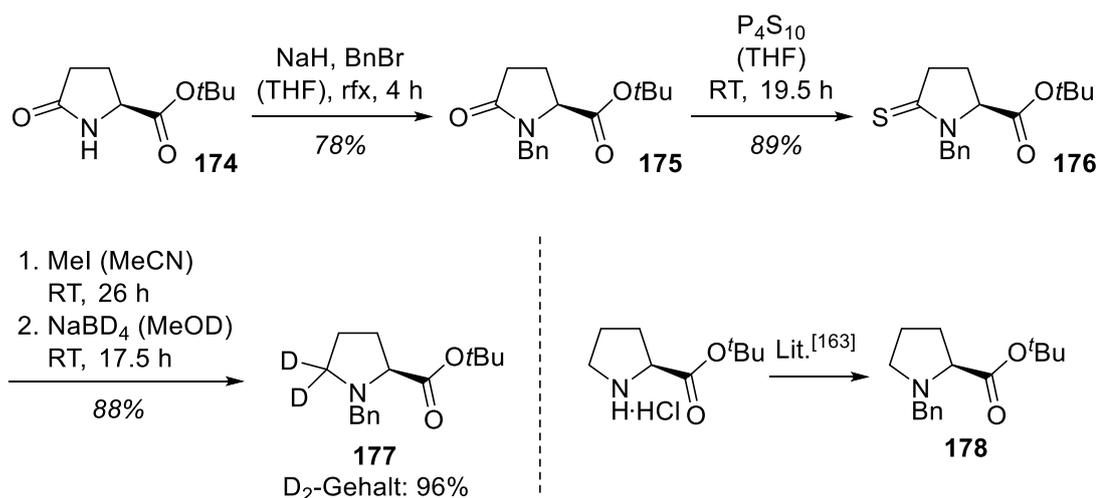
Der biochemische Einbau der Maz-Derivate **164**, **167** und **170** in Vioprolid-Analoga konnte bereits durch MS nachgewiesen werden. Im Fall von *D-allo*-Maz-Hydrochlorid (**164**) und dem Methoxy-Derivat **170** konnte die Isolierung der entsprechenden Vioprolid-Analoga jedoch nicht im präparativen Maßstab bewerkstelligt werden. Der Einbau des fluorierten Derivats **167** wird in laufenden Studien untersucht.<sup>[160]</sup>

### 8.3 Synthese von Deuterium-markiertem L-Prolin

Zu Beginn dieses Projekts deuteten einige Indizien daraufhin, dass der metabolische Ursprung von Maz (**5**) Pro darstellt.<sup>[160]</sup> Aus diesem Grund sollte Deuterium-markiertes Pro (**173**) hergestellt werden, um die Herkunft des Kohlenstoffatoms der Methylgruppe von Maz (**5**) zu untersuchen. Einige Vorarbeiten dazu wurden bereits in unserem Arbeitskreis durchgeführt; die Synthesesequenz scheiterte aber in ihrer Spätphase und wurde nicht weiterverfolgt.<sup>[39]</sup>

Stattdessen sollte das benötigte Pro-Derivat analog zur Synthese eines Prolins, welches in der 5-Position Deuterium- und  $^{13}\text{C}$ -markiert ist, hergestellt werden.<sup>[161]</sup> Dazu wurde der kommerziell erhältliche L-Pyroglutaminsäure-*tert*-butylester (**174**) zunächst benzyliert (Schema 83).<sup>[162]</sup> Das Pyrrolidon **175** wurde daraufhin thioniert,<sup>[162]</sup> das dabei erhaltene Thiolactam **176** mit Methyljodid aktiviert und durch Einsatz von Natriumbordeuterid reduziert.<sup>[161]</sup> Durch Verwendung von MeOD als Lösungsmittel konnte der Deuteriumgehalt

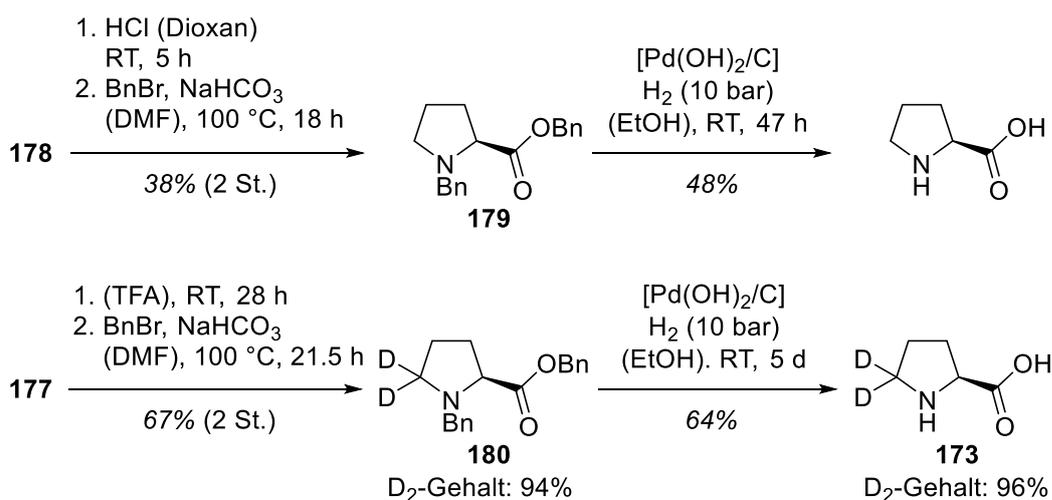
des Pyrrolidins **177** im Vergleich zur Literatur erhöht werden.<sup>[161]</sup> Darüber hinaus wurde die Aufarbeitung intensiv optimiert, da bei Säure-Base-Aufarbeitung durch den Drehwert ein partieller Verlust der Stereoinformation indiziert war. Zur Modellierung der nachfolgenden Entschützungssequenz wurde das Prolin-Derivat **178** nach einer Literaturvorschrift hergestellt.<sup>[163]</sup>



**Schema 83.** Synthese des deuterierten, geschützten Prolin-Derivats **177**; Lit. = Literaturvorschrift.

In der Literatursynthese des ebenfalls <sup>13</sup>C-markierten Prolins wurde anschließend durch Verwendung von TFA der *tert*-Butylester gespalten und danach TFA durch Lyophilisation aus Wasser entfernt.<sup>[161]</sup> Diese Aufreinigung konnte nicht reproduziert werden. Da allerdings die freie Aminosäure und nicht deren Trifluoracetat benötigt wurde, wurde eine andere Synthesestrategie verfolgt (Schema 84). Zunächst wurde das geschützte Prolin **178** durch Zugabe von Säure entschützt und durch Benzylierung in den Benzylester **179** überführt. Die Entfernung beider Benzylgruppen in einem Schritt führte zur Bildung von Pro. Die Ausbeute der Benzylierung war mit 38% recht niedrig, da erst spät erkannt wurde, dass das Produkt flüchtig ist. Der spezifische Drehwert des erhaltenen Prolins stimmte mit Literaturwerten überein.<sup>[164]</sup> Im Fall des deuterierten, geschützten Prolins **177** konnte der Benzylester **180** nahezu analog synthetisiert werden (Schema 84). Allerdings wies dieser einen deutlich niedrigeren, spezifischen Drehwert als der Benzylester **179** auf, obwohl die spezifischen Drehwerte sich trotz Einbau von Deuterium nicht grundsätzlich ändern.<sup>[161]</sup> Da jedoch die Hydrogenolyse des dibenzylierten, deuterierten Prolins (**180**) eine deutlich

längere Reaktionszeit und mehr Katalysator benötigte, waren wahrscheinlich Verunreinigungen sowohl für den niedrigeren spezifischen Drehwert, als auch für das Reaktionsverhalten verantwortlich. Das Deuterium-markierte Prolin (**173**) wies auch einen niedrigeren spezifischen Drehwert als das synthetisierte Pro auf. Wird der spezifische Drehwert zur oft fehlerbehafteten Ermittlung<sup>[165]</sup> des Enantiomerenüberschusses herangezogen, betrug dieser 74% *ee*.



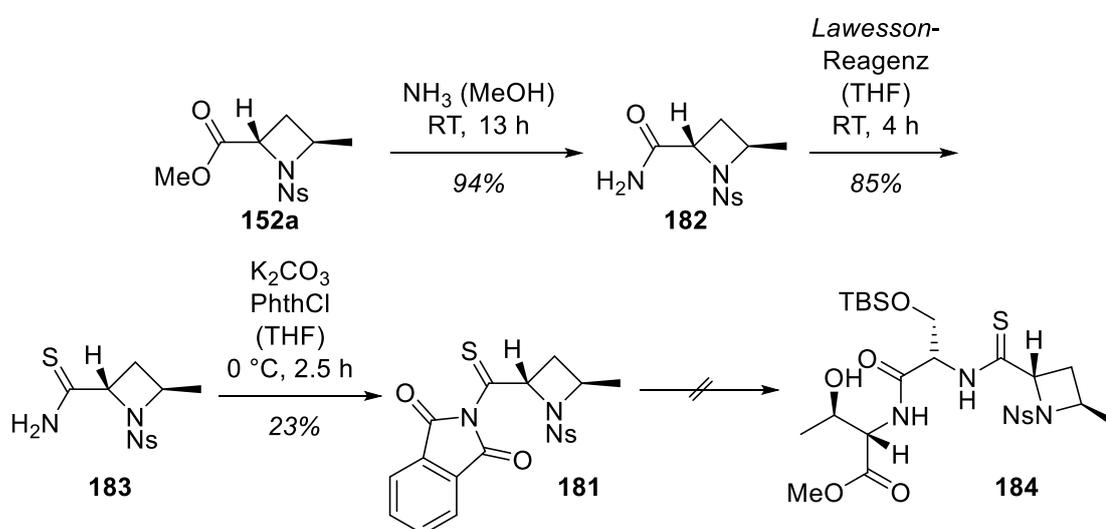
**Schema 84.** Modellierung der finalen Sequenz und deren Umsetzung zur Synthese des Isotopen-markierten Prolins **173**.

Da Methionin als metabolische Quelle von Maz (**5**) entdeckt worden war,<sup>[22]</sup> wurde das Deuterium-markierte Prolin (**173**) nicht in biologischen Studien eingesetzt.

## 8.4 Studien zum nördlichen Fragment der Vioprolide A und C

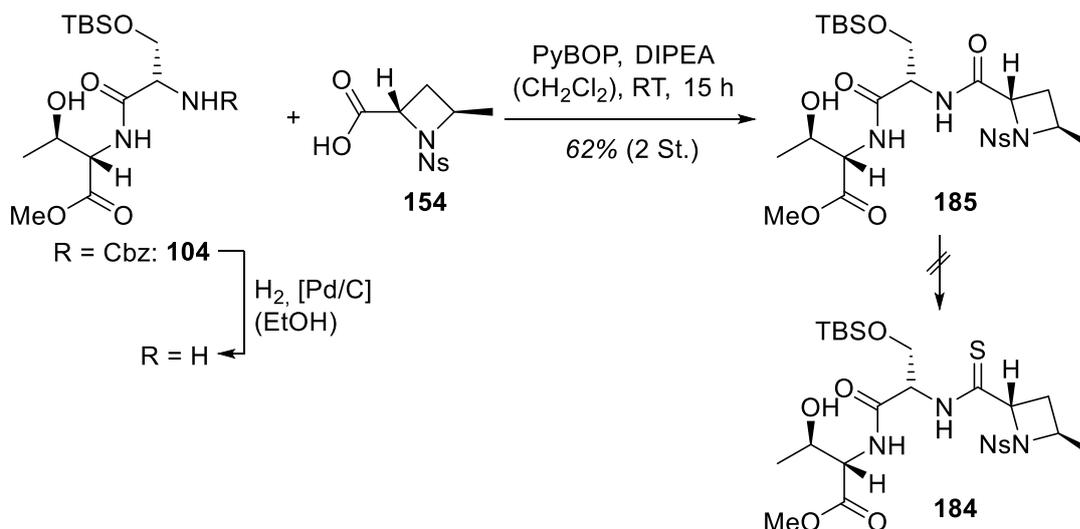
Durch die zusätzliche Synthese von Maz (**5**) in einer geschützten Form wird die längste lineare Sequenz der Totalsynthesen der Vioprolide A und C im Vergleich zu Vioprolid D wesentlich länger. Eine Verringerung der Anzahl von Stufen würde durch Verwendung eines Phthalimid-basierten Thioacylierungsmittels<sup>[166]</sup> erreicht werden, da keine Verseifung des Methylesters nötig ist. Der Versuch der Synthese eines Phthalimid-basierten Maz-Thioacylierungsmittels ist nachfolgend beschrieben.

Begonnen wurde die Synthese des Thioacylierungsmittels **181** mit der direkten Bildung des terminalen Amids **182** aus dem Methylester **152a** (Schema 85). Das Amid wurde durch Verwendung von *Lawesson*-Reagenz in das Thioamid **183** überführt. Das Thioacylierungsmittel **181** wurde bei Umsetzung mit Phthaloyldichlorid in nur 23% Ausbeute isoliert. Das Produkt schien nicht stabil auf Kieselgel zu sein; eine Aufreinigung durch Umkristallisation gelang jedoch nicht. Eine Optimierung der Aufreinigung wurde nicht durchgeführt, da die Reaktion des Thioacylierungsmittels **181** mit dem N-terminal entschützten Dipeptid **104** nicht zur Bildung des nördlichen Fragments **184** führte.



**Schema 85.** Synthese des Thioacylierungsmittels **181** und dessen fehlgeschlagener Einsatz in der Bildung des nördlichen Fragments **184**.

Alternativ würde die längste lineare Sequenz der Totalsynthesen der Vioprolide A und C durch Einführung des Schwefelatoms über direkte Thionierung signifikant verkürzt werden (Schema 86). Das dafür nötige Tripeptid **185** wurde aus dem Dipeptid **104** nach Hydrogenolyse durch Peptidkupplung hergestellt. Bei Einsatz von *Lawesson*-Reagenz in THF bei Raumtemperatur wurde jedoch kein Produkt **184** gebildet und 74% des Edukts **185** reisoliert. *Lawesson*-Reagenz in Toluol am Rückfluss führte zur Zersetzung des Tripeptids **185**.

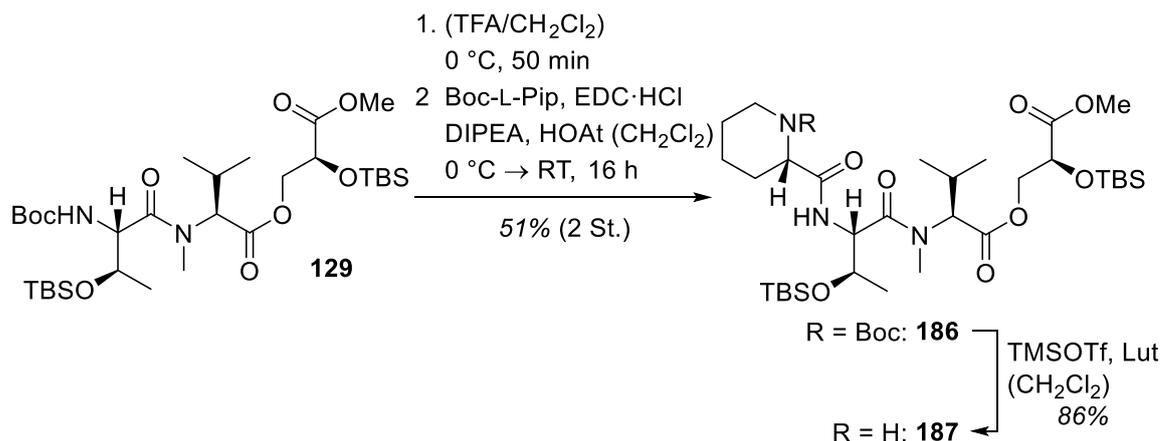


**Schema 86.** Synthese des Tripeptids **185** und fehlgeschlagene Thionierung zum Thioamid **184**.

Das Schwefelatom muss also auch im Fall der Vioprolide A und C durch Verwendung eines Benzotriazols<sup>[28]</sup> oder durch Thionierung eines Oxazolins erreicht werden.<sup>[46b]</sup>

## 8.5 Synthese des südlichen Fragments **187** der Vioprolide A und B

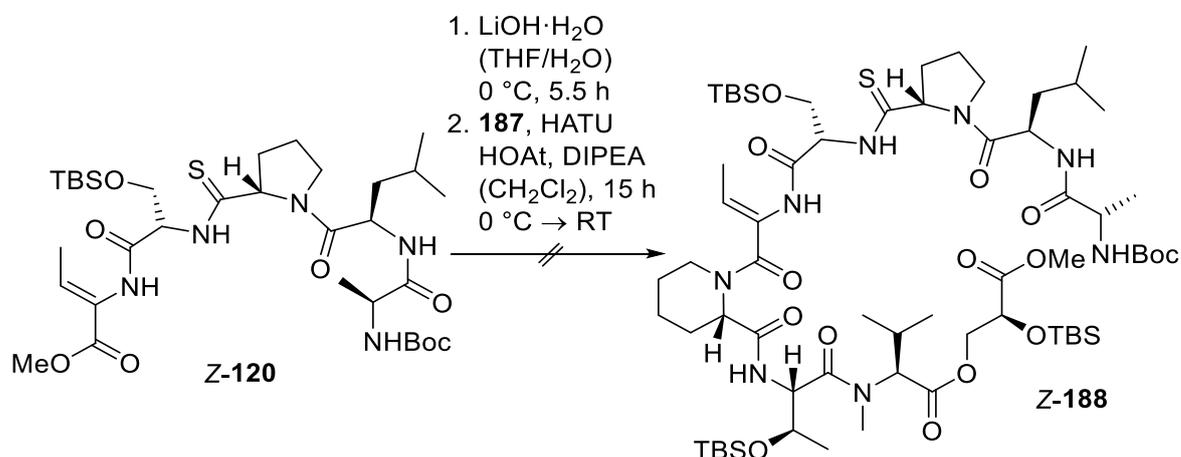
Der modulare Ansatz der Totalsynthese von Vioprolid D (*E-4*) erlaubt einen schnellen Zugang zu dem südlichen Fragment **186**, welches für die Totalsynthese der Vioprolide A und B benötigt wird (Schema 87). Anders als im Fall der Peptidkupplung mit Boc-Pro (**101**) musste bei Einführung der Pipecolinsäure HOAt verwendet werden, da HOBt zur Bildung eines Diastereomers führte. Das eingesetzte Tripeptolid **129** wies Spuren eines zweiten Diastereomers auf (d.r.  $\approx 94/6$ ), welche auch im Tetrapeptolid **186** enthalten waren (siehe Experimentalteil). Nach der Entfernung der Boc-Schutzgruppe wurde das südliche Fragment **187** nahezu diastereomerenrein isoliert (d.r.  $\geq 95/5$ ).



**Schema 87.** Synthese des südlichen Fragments **187** von Vioprolid A und B.

## 8.6 Studien zur Synthese des linearen Vorläufers von Vioprolid B

In Analogie zur Synthese des linearen Vioprolid-D-Vorläufers **Z-131** sollte der lineare Vorläufer **Z-188** von Vioprolid B hergestellt werden. Unter identischen Bedingungen wurde jedoch das Nonapeptolid **Z-188** reproduzierbar nicht isoliert (Schema 88).

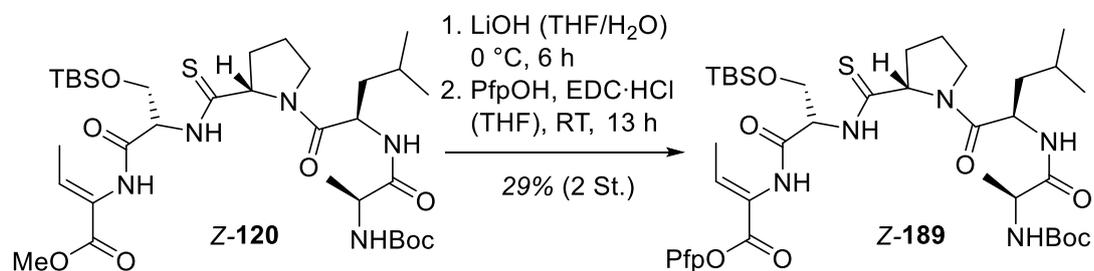


**Schema 88.** Fehlgeschlagene Synthese des linearen Vorläufers **Z-188** von Vioprolid B (*E-2*).

Die geringere Reaktivität des südlichen Fragments **187** könnte durch eine sterische Hinderung durch den vermutlich in äquatorialer Position vorliegenden Acyl-Substituenten verursacht werden. Dieser Argumentation folgend wäre eine Fragmentkupplung bei er-

höher Temperatur vorteilhaft, da dadurch eine Invertierung der Sesselkonformation hervorgerufen werden könnte. Erhöhte Temperaturen müssen bei Standard-Peptidkupplungsbedingungen allerdings vermieden werden, da diese zu Nebenreaktionen führen. Besonders der Einsatz von Base bei hohen Temperaturen ist zu vermeiden.

Pentafluorphenolester (Pfp) können bei erhöhter Temperatur ohne zugesetzte Base direkt mit Aminen gekuppelt werden. Sie werden häufig in Makrolactamierungen eingesetzt<sup>[78]</sup> und sind somit gut zur Fragmentkupplung geeignet. In einem ersten Versuch den Pfp-Ester **Z-189** herzustellen wurde das Produkt in 29% Ausbeute über zwei Stufen synthetisiert (Schema 89).

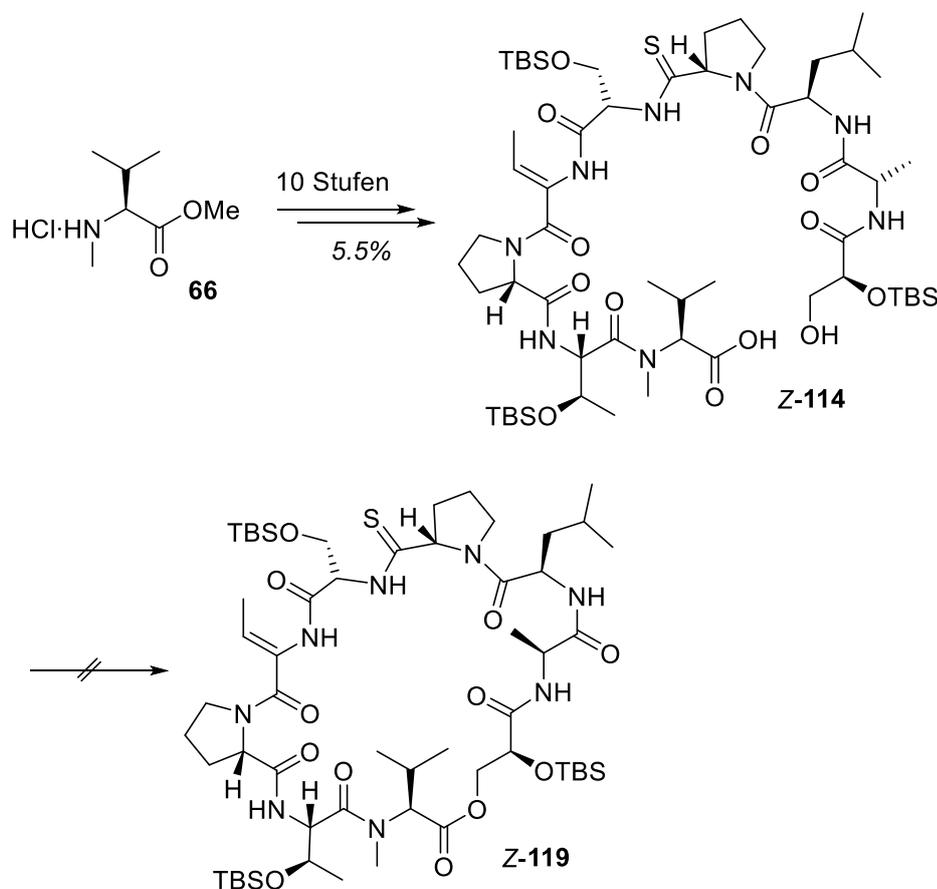


**Schema 89.** Synthese des Pentafluorphenolesters **Z-189**.

Eine Verwendung des Pfp-Esters **Z-189** in einer Kupplung mit dem südlichen Fragment **187** konnte im Verlauf dieser Arbeit nicht mehr realisiert werden. Allerdings ist die Kupplung eines Dhb-Pfp-Esters mit einem sekundären Amin bereits durchgeführt worden.<sup>[167]</sup> Diese Literaturpräzedenz lässt eine Anwendung der etablierten Pfp-Kupplung auf die Synthese der linearen Vorläufer der Vioprolide A und B vielversprechend erscheinen.

## 9 Zusammenfassung und Ausblick

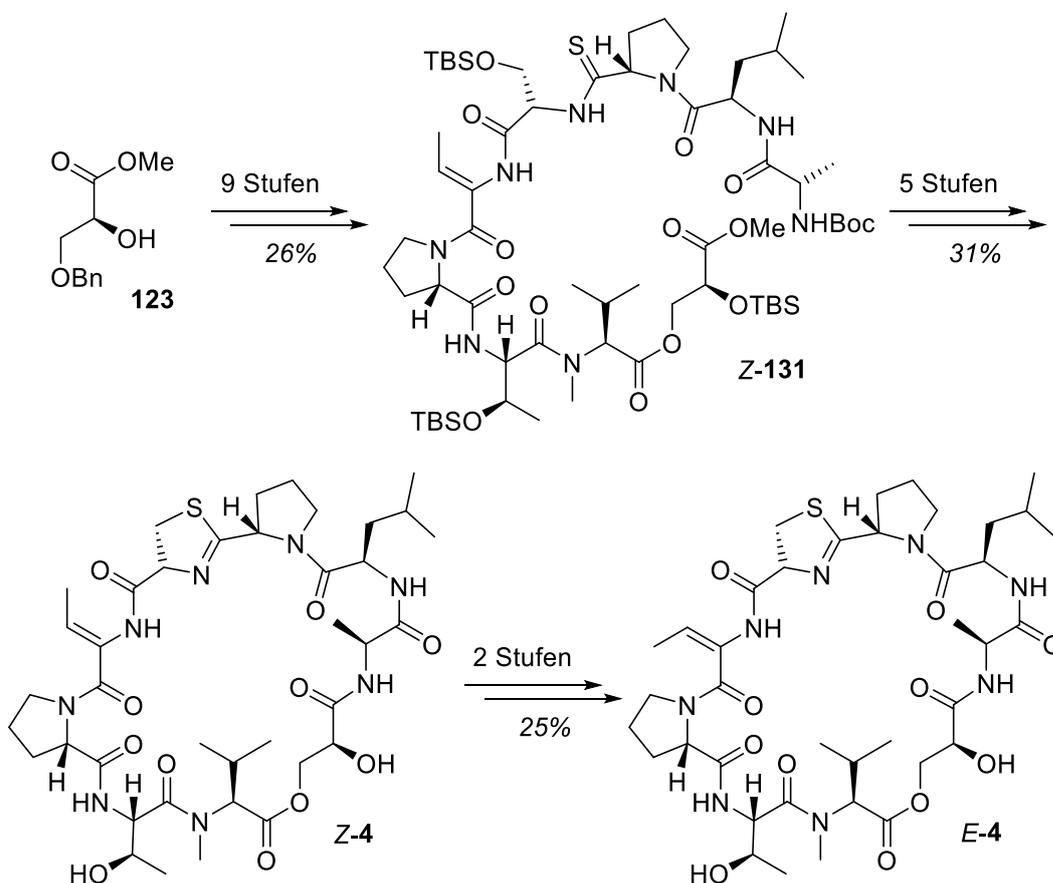
In dieser Arbeit wurde die Totalsynthese von Vioprolid D untersucht (*E-4*). Dabei wurde zunächst die  $\omega$ -Hydroxycarbonsäure **Z-114** ausgehend vom Valin-Derivat **66** in zehn Stufen synthetisiert und deren Cyclisierung durch Makrolactonisierung untersucht (Schema 90). Diese biomimetische<sup>[22]</sup> Synthesestrategie konnte vermutlich aufgrund der geringen Reaktivität der aktivierten Carbonsäure nicht realisiert werden.



**Schema 90.** Synthese des linearen Vioprolid-Vorläufers **Z-114** und fehlgeschlagene Makrolactonisierung zum cyclischen Depsipeptid **Z-119**.

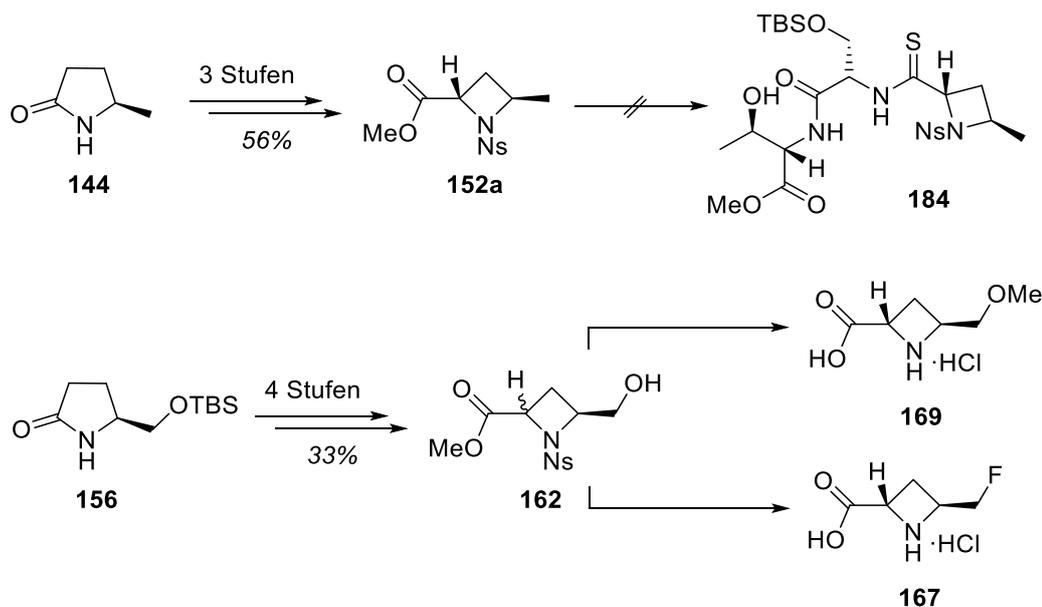
Stattdessen wurde die Cyclisierung durch Makrolactamisierung zwischen Alanin und Glycerinsäure erfolgreich durchgeführt (Schema 91). Der Schlüsselschritt der Synthese, die Isomerisierung des Dehydrobutyrins, wurde durch eine Sequenz aus Iodierung und Hydrodeiodierung des Dehydrobutyrins erreicht. Die konvergente Totalsynthese von Vioprolid D (*E-4*) umfasst ausgehend vom Gls-Derivat **123** 16 Syntheseschritte in einer

Gesamtausbeute von 2.0% (längste lineare Sequenz). Dies stellt nicht nur die erste Totalsynthese eines Vioprolids dar, sondern auch die erste Totalsynthese eines Naturstoffs mit dem herausfordernden (*E*)-Dhb-Pro-Strukturausschnitt.<sup>[138]</sup>



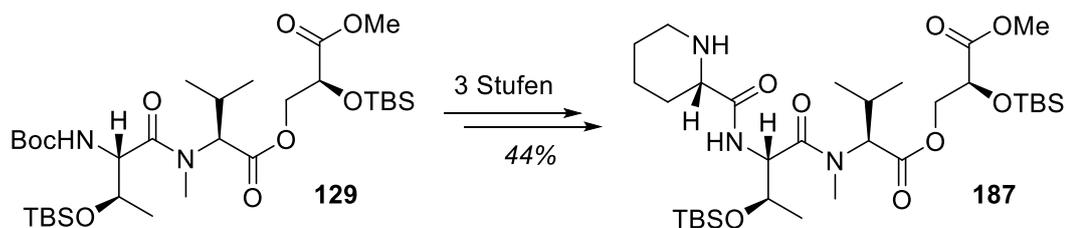
**Schema 91.** Totalsynthese von Vioprolid D (*E*-4).

Darüber hinaus wurden Vorarbeiten zu den Totalsynthesen der anderen Vioprolide durchgeführt. Ausgehend vom Pyrrolidon **144** wurde die geschützte Aminosäure **152a** hergestellt (Schema 92). Eine Einführung dieser Aminosäure in einer verkürzten Synthese des nördlichen Fragments **184** konnte jedoch nicht realisiert werden. Die Entschützung des Maz-Derivats **152a** wurde umfangreich untersucht und eine Möglichkeit zur Denosylierung gefunden. Das Hydroxy-Azetidin **162** wurde als Ausgangspunkt einer Synthese von Maz-Derivaten (**167** und **169**) genutzt.



**Schema 92.** Synthese des Maz-Derivats **152a**; Synthese von Maz-Derivaten ausgehend vom Azetidin **162**.

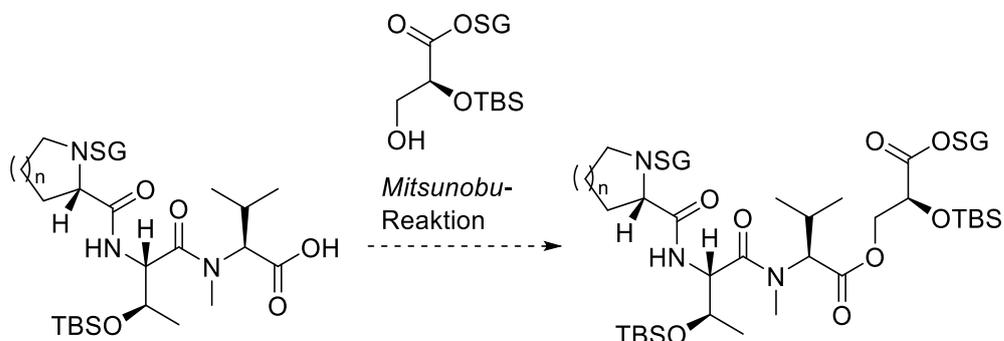
Der modulare Ansatz der Totalsynthese von Vioprolid D (*E-4*) ermöglichte auch einen schnellen synthetischen Zugang zum südlichen Fragment **187** der Vioprolide A und B (Schema 93). Drei der vier Fragmente, welche zur Synthese der Vioprolide benötigt werden, wurden im Verlauf dieser Arbeit synthetisiert und somit auch der Grundstein zur Totalsynthese der Vioprolide A-C gelegt.



**Schema 93.** Synthese des südlichen Fragments **187** der Vioprolide A und B.

Zur Entwicklung von biologischen Sonden zur Untersuchung der biologischen Aktivität der Vioprolide könnte sich die Methylesterspaltung mit Trimethylzinnhydroxid als nicht ideal herausstellen. Neben der Toxizität des verwendeten Zinn-Reagenzes könnten sich auch die harschen Bedingungen der Entschützung (DCE, Rückfluss, 48 Stunden) als Nachteil erweisen. Eine Alternative dazu bietet der in Schema 94 gezeigte Ansatz. Dieser erlaubt die späte Einführung eines labileren Esters analog zur Synthese des Fragments **121**

über den Fm-Ester **118**. Nach nur zwei nachfolgenden Synthesestufen (N-terminale Entschützung und Fragmentkupplung) könnte so ein labilerer Ester unter milden Bedingungen abgespalten werden.

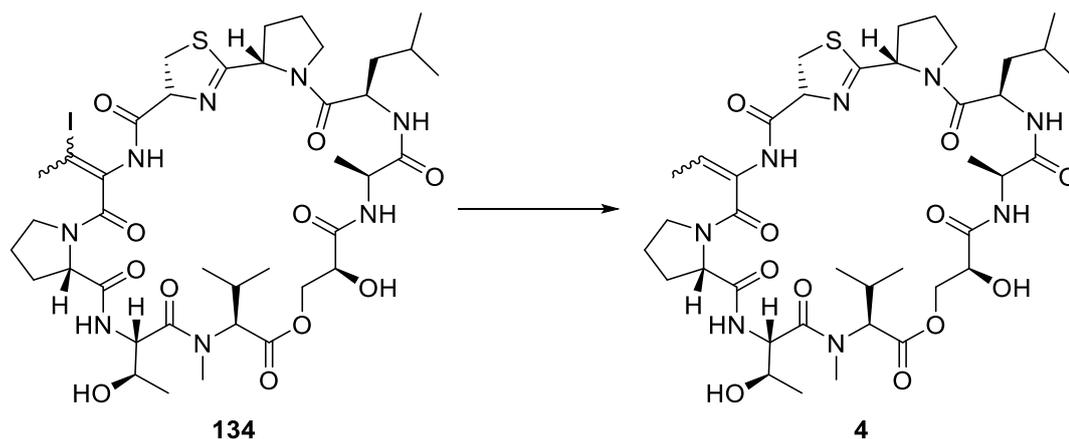


**Schema 94.** Konvergenter Ansatz zur Synthese südlicher Fragmente; SG = Schutzgruppe.

Ein großes Optimierungspotential bietet der Schlüsselschritt der Totalsynthese von Vioprolid D (*E*-4): Die Isomerisierung des Dehydrobutyrins (Schema 95). Die Isomerisierung des iodierten Zwischenprodukts **134** durch DABCO oder PPh<sub>3</sub> gelang im Rahmen dieser Arbeit zwar nicht. Bei einer erfolgreichen Isomerisierung zum mutmaßlich stabileren Zwischenprodukt *Z*-**134** könnte sich die Ausbeute des Schlüsselschritts aber nahezu verdoppeln. Diese Isomerisierung könnte auf verschiedenen Wegen erreicht werden, zum Beispiel durch Bestrahlung des Gemischs der Vinyljodide mit Licht. Ansonsten könnten andere Phosphane, tiefere Temperaturen<sup>[131c,131m]</sup> oder gepuffertes DABCO<sup>[131e]</sup> zielführend sein.

Eine zusätzliche Verringerung der Ausbeute kam durch Überoxidation während der Iodierung und Überreduktion während der Hydrodeiodierung zustande. Die Überoxidation könnte eventuell durch Verwendung eines anderen Aktivierungsreagenzes<sup>[135]</sup> verhindert werden. Die weniger ausschlaggebende Überreduktion könnte vermutlich durch sanfte Vergiftung des Pd-Katalysators inhibiert werden, wie Ergebnisse dieser Arbeit nahelegen.

Angesichts der kleinen Anzahl verfügbarer Synthesemethoden zum Aufbau von (*E*)-Dhb wären systematische Studien zur Anwendbarkeit der in dieser Arbeit erarbeiteten Isomerisierungssequenz wünschenswert. Diese könnten an einfachen Di- und Tripeptiden durchgeführt werden. Das böte darüber hinaus den Vorteil, dass die Optimierung der oben genannten Aspekte nicht in einer fortgeschrittenen Phase der Totalsynthesen der übrigen Vioprolide stattfinden müsste.



**Schema 95.** Schlüsselschritt der Totalsynthese von Vioprolid D (*E*-4).

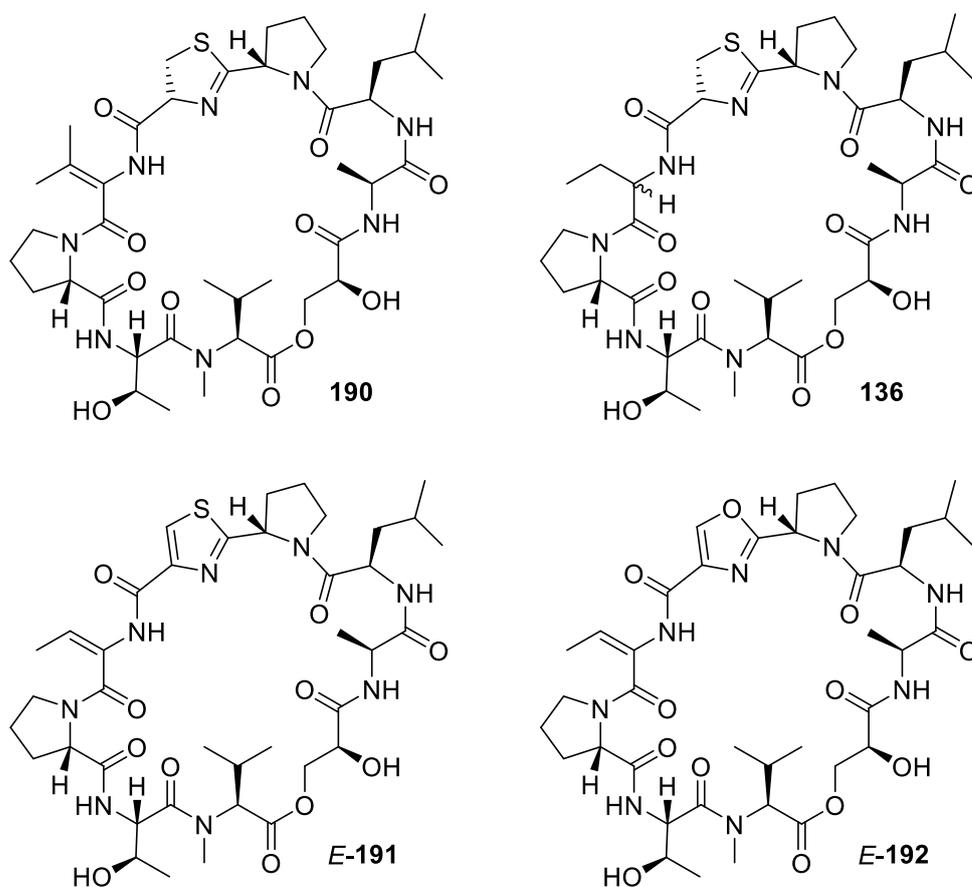
Von besonderem Interesse wäre auch die Einführung eines Fluorids statt eines Iodids wegen der oft positiven pharmakologischen Effekte einer Fluorierung.<sup>[168]</sup> Die strukturelle Ähnlichkeit von SelectFluor und dem DABCO/NIS-Komplex **135** lässt die Fluorierung von Dhb realisierbar erscheinen. Im Fall eines Nachweises der biologischen Aktivität des fluorierten Analogons könnte die Fluorierung wegen der Stabilität der C-F-Bindung auch früher in der Synthese durchgeführt werden. Auf diese Weise würde auch die Hydrodehalogenierung redundant werden, welche inkompatibel mit eingeführten Alkinen ist, die für biologische Studien oft benötigt werden.

SAR-Studien sind jedoch auch mit dem Iodid **134** oder Bromid **133** möglich. Interessant wäre zum Beispiel die Nutzung des Iodids **134** als Ausgangspunkt der Synthese weiterer Analoga, etwa durch Umsetzung mit Cupraten. Dadurch könnten andere Dehydroaminosäuren wie Dehydrovalin (**190**, Abbildung 14) eingebaut werden und Rückschlüsse auf die Wirkungsweise der Vioprolide gezogen werden. Hierbei wäre auch die Synthese von Dihydrovioprolid D (**136**) wünschenswert, welche durch Anwendung drastischerer Reduktionsbedingungen möglich sein sollte.<sup>[45g]</sup>

Die Nutzung der Vioprolide als Leitstruktur ist nur möglich, wenn die essentiellen strukturellen Bestandteile identifiziert werden. In diesem Zusammenhang wäre ausgehend vom Thioamid *Z*-**132** die Synthese der Thiazol- (*E*-**191**), Oxazolin- und Oxazol-Analoga (*E*-**192**) von Vioprolid D (*E*-**4**) von Bedeutung (Abbildung 14). Ein Vergleich ihrer IC<sub>50</sub>-Werte mit dem von Vioprolid D (*E*-**4**) würde Licht auf die Bedeutung des Schwefelatoms im nördlichen Teil der Vioprolide werfen. Sofern sich die Relevanz des Thiazolins als gering erweisen sollte, könnten die synthetisch wesentlich leichter zugänglichen sowie

robusteren Analoga **Z-191** und **Z-192** zur weiteren Erforschung der biologischen Wirkungsweise genutzt werden.

Die Totalsynthese der Vioprolide erlaubt außerdem die zukünftige Entwicklung von Sonden zum *affinity-based protein profiling* und deren Nutzung zur Untersuchung des biologischen Wirkmechanismus der Vioprolide.<sup>[66]</sup> Zusammengefasst kann die Totalsynthese von Vioprolid D (**E-4**) die Basis für eine tiefgreifende Erforschung dieser faszinierenden Naturstofffamilie darstellen.



**Abbildung 14.** Vorschläge für Vioprolid-D-Analoga für SAR-Studien.

---

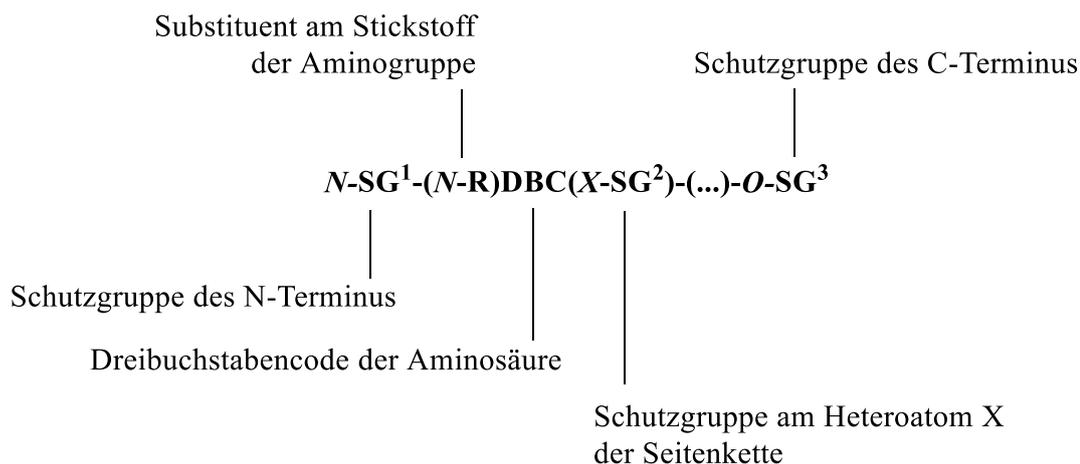
## **II Experimentaleil**



# 1 Allgemeines, Material und Methoden

## 1.1 Allgemeines

Die Bezeichnung von geschützten Aminosäuren und Peptiden folgt dem in Abbildung 15 dargestellten Muster. Bei nicht vorhandenen Substituenten oder Schutzgruppen entfällt der entsprechende Teil des Nomenklaturschemas. Im Fall der Glycerinsäurederivate werden anstelle des Amins die Hydroxygruppe in der  $\beta$ -Position als N-Terminus und die Hydroxygruppe in  $\alpha$ -Position als Seitenkettenfunktionalität definiert. Die Konfiguration nach der *Fischer*-Konvention wird gemäß der IUPAC-Empfehlung<sup>[169]</sup> nur für D-Aminosäuren, nichtkanonische Aminosäuren und Glycerinsäure-Derivate angegeben. Nicht Aminosäure-basierte Verbindungen werden möglichst nach IUPAC-Nomenklatur benannt.



**Abbildung 15.** Nomenklatur von geschützten Aminosäuren und Peptiden.<sup>[39]</sup>

## 1.2 Lösungsmittel und Reagenzien

Die nachfolgenden Lösungsmittel wurden für den Einsatz in feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen von einer Trocknungsanlage der Fa. *M. Braun GmbH*, Modell MB-SPS-800, bezogen:

Dichlormethan: *Merck Emsure*, p.a., 99.8%, <0.03% H<sub>2</sub>O, Säule 2×MB-KOL-A;

Diethylether: *Merck Emsure*, p.a., 99.7%, <0.03% H<sub>2</sub>O, Säule 1×MB-KOL-A,  
1×MB-KOL-M Typ 2;

Tetrahydrofuran: *Merck Emsure*, p.a., 99.8%, <0.03% H<sub>2</sub>O, Säule 2×MB-KOL-M Typ 2.

Des Weiteren wurden die nachfolgenden Lösungsmittel direkt in feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen eingesetzt:

Acetonitril: *Acros Organics*, 99.9%, über Molsieb, extra trocken, <0.005% Wasser;

Chloroform: *Acros Organics*, 99.9%, extra trocken;

Dichloroethan: *Acros Organics*, 99.8%, extra trocken;

Dimethylformamid: *Acros Organics*, 99.8%, über Molsieb, extra trocken, <0.005% Wasser;

Dimethylsulfoxid: *Acros Organics*, >99.7%, extra trocken, <0.005% Wasser;

Ethanol: *Acros Organics*, 99.5%, extra trocken, absolut;

Methanol: *Acros Organics*, 99.8%, über Molsieb, extra trocken, <0.005% Wasser;

Pyridin: *Acros Organics*, 99.5%, über Molsieb, extra trocken;

Toluol: *Acros Organics*, 99.8%, extra trocken, über Molsieb, <0.005% Wasser.

Lösungsmittel, die Einsatz in feuchtigkeitsunempfindlichen Reaktionen, Extraktionen und dünnschicht- oder säulenchromatographischen Trennungen fanden, wurden nach einmaliger Destillation verwendet. Kommerziell erhältliche Reagenzien wurden – sofern nicht anders angegeben – ohne zusätzliche Aufreinigung eingesetzt. Bei Salzlösungen handelt es sich – sofern nicht anders angegeben – um gesättigte, wässrige Lösungen. Prozentangaben verstehen sich als Gewichtsprozent. Der pH-7-Puffer ist wie folgt zusammengesetzt: 2.7 g KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 5.4 g Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O und 500 mL Wasser.

### 1.3 Methodik

Alle empfindlichen Reaktionen wurden in Normschliffglasapparaturen durchgeführt, welche vorab mit einem Heißluftföhn auf  $>600\text{ °C}$  am Feinvakuum erhitzt und anschließend mit Argon befüllt wurden. Prozentangaben von Lösungen beziehen sich auf Gewichtsprozent. Im Fall von Laufmitteln zur Chromatographie ist das Verhältnis der Volumina angegeben. Ausnahmen bestehen nur bei wässrigen Ammoniak- oder TFA-Zusätzen, bei denen sich die Prozentangaben auf das Gesamtvolumen aller anderen Eluentenbestandteile beziehen. Ausbeuten werden stets auf die limitierende Komponente bezogen und sind – falls nötig – um den im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sichtbaren Restgehalt an Lösungsmittel korrigiert. Heizbäder wurden mit Paraffinöl befüllt und deren Temperatur mittels Kontaktthermometer eingestellt. Zur Kühlung wurden entweder der Cryostat EK90 der Fa. *HAAKE* oder folgende Kältebäder in Dewar-Gefäßen verwendet: Wasser/Eis ( $0\text{ °C}$ ), und Aceton/Trockeneis ( $-78\text{ °C}$ ). Die Temperatur der Kältebäder wurde mittels Tieftemperaturthermometer kontrolliert.

#### Chromatographie

Zur säulenchromatographischen Reinigung wurden Glassäulen der Durchmesser ( $\emptyset$ ) 1-9 cm eingesetzt. Hierfür wurde Kieselgel 60 (Korngröße: 40-63  $\mu\text{m}$ , Porengröße: 60  $\text{Å}$ ) der Fa. *Merck* als stationäre Phase verwendet. Die Höhe (h) des gepackten Kieselgels ist angegeben. Die Angabe der Elutionsmittel findet sich in der jeweiligen Arbeitsvorschrift, wobei meist ein Gradient unpolar zu polar angewandt wurde.

Zur Dünnschichtchromatographie wurden mit Kieselgel 60 F<sub>254</sub> beschichtete Glasplatten der Fa. *Merck* verwendet. Die Detektion erfolgte durch Analyse unter UV-Licht ( $\lambda = 254\text{ nm}$ ), durch Kaliumpermanganat-Färbereagenz (3.0 g  $\text{KMnO}_4$ , 20 g  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 250 mg NaOH, 300 mL Wasser) oder Ninhydrin-Färbereagenz (300 mg Ninhydrin, 3.0 mL AcOH, 100 mL *n*-Butanol), wobei das Chromatogramm mit einem Heißluftföhn entwickelt wurde.

Automatisierte Flash-Chromatographie wurde an einem Flash-Master II der Fa. *Biotage* unter Verwendung von Telos Kartuschen (Füllhöhe: 7.5 cm  $\times$  2.2 cm) durchgeführt.

Die semi-präparative HPLC-Trennung geschah unter Nutzung einer *Thermo Fisher* Ultimate 3000 Anlage mit einem MWD 3000-RS Detektor. Die verwendeten Bedingungen sind den Einträgen zur jeweiligen Verbindung zu entnehmen. Es ist zu beachten, dass die

Injektionskonzentration einen sehr großen Einfluss auf die Retentionszeiten hat, das heißt mit steigender Konzentration sinkt die Retentionszeit. Proben wurden stets als Lösung in Isopropanol injiziert.

### LC-MS

Zur Analyse mittels LC-MS (ESI und APCI) diente eine Anlage der Fa. *Thermo Fisher Scientific*, wobei folgende Komponenten verwendet wurden: System Ultimate3000, Pumpe LPG-3400SD, Autosampler WPS-3000SL, Säulentermostat TCC-3000SD sowie Detektor DAD-3000 und MSQ Plus. Es wurde stets bei einer Säulentemperatur von 20 °C gearbeitet. Zur Steuerung und Auswertung wurde die Software Chromeleon 6.8 verwendet.

### HPLC

Zur Analyse mittels HPLC an der Umkehrphase wurde ein Ultimate3000 System der Fa. *Thermo Fisher* mit DAD-3000 Detektor verwendet. Die verwendeten Bedingungen sind den Einträgen zur jeweiligen Verbindung zu entnehmen.

### NMR-Spektroskopie

<sup>1</sup>H-NMR-Spektren wurden an AVHD-300 (300.13 MHz), AVHD-400 (400.13 MHz), AVHD-500 (500.13 MHz) und AV-500cr (500.36 MHz) Geräten, <sup>13</sup>C-Spektren an AVHD-300 (75.48 MHz), AVHD-400 (100.62 MHz) und AV-500cr (125.83 MHz) Geräten der Fa. *Bruker* gemessen. Als Lösungsmittel wurden deuteriertes Chloroform, MeOH, D<sub>2</sub>O, DMSO oder Benzol (alle Fa. *Deutero*) verwendet. Dieses dienten außerdem als interner Standard zur Referenzierung der Spektren.<sup>[170]</sup> Es werden folgende Abkürzungen verwendet: br. – breit, s – Singulett, d – Dublett, t – Triplett, q – Quartett, quint – Quintett, sext – Sextett, sept – Septett, m – Multiplett. Multiplizitäten, welche durch zufällig identische Kopplungskonstanten zustande kommen, werden als *virt.* (virtuell) gekennzeichnet. Die Zahl der am Kohlenstoffatom gebundenen Protonen wurde durch DEPT Experimente bestimmt und ist als s (Singulett, C), d (Dublett, CH), t (Triplett, CH<sub>2</sub>) und q (Quartett, CH<sub>3</sub>) angegeben. Die Auswertung erfolgte mit MestReNova 8.1 der Fa. *Mestrelab Research*. Chemische Verschiebungen ( $\delta$ ) werden als *parts per million* [ppm] und Kopplungskonstanten (*J*) in Hertz (Hz) wiedergegeben. Die Anzahl der <sup>1</sup>H-Atome wurde durch Integration bestimmt. Die Konnektivität wurde durch <sup>1</sup>H/<sup>1</sup>H-COSY-,

$^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -HMBC- und  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -HSQC-Spektren, die Existenz von Rotameren durch  $^1\text{H}/^1\text{H}$ -NOESY-Spektren ermittelt. Unterscheidbare Signale equilibrierender Rotamere werden gekennzeichnet (R1, R2, ...) und das Verhältnis der Rotamere jeweils angegeben. Überlagern sich die Signale der Rotamere, entfällt die Kennzeichnung.

### Drehwert

Drehwerte wurde entweder an einem 241 MC Polarimeter der Fa. *Perkin Elmer* bei 589.6 nm ( $d = 1$  dm) oder an einem ADP440+ Polarimeter der Fa. *Bellingham+Stanley* bei 589 nm ( $d = 0.05$  dm) jeweils bei Raumtemperatur gemessen. Die Konzentration  $c$  ist definitionsgemäß in g/100 mL angegeben.

Der spezifische Drehwinkel  $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}}$  berechnet sich aus dem Drehwert  $\alpha$  [ $^{\circ}$ ], der Massenkonzentration  $\beta$  [ $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ ] und der durchstrahlten Breite  $d$  [dm] gemäß der nachfolgend gezeigten Formel.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = \frac{\alpha \cdot 1000}{\beta \cdot d}$$

### FT-IR-Spektroskopie

IR-Spektren wurden an einem *Perkin Elmer* 1600 (ATR) aufgenommen. Banden wurden von  $650\text{ cm}^{-1}$  bis  $4000\text{ cm}^{-1}$  gemessen und werden gerundet als reziproke Wellenlänge [ $\text{cm}^{-1}$ ] angegeben. Die Intensität und Form der Banden wird durch w (schwach), m (mittel), s (stark), vs (sehr stark) und br (breit) abgekürzt.

### Massenspektrometrie

Massenspektren (MS) und hochaufgelöste Massen (HRMS) wurden mittels Elektrospray-Ionisation (ESI) an einem LTQ Orbitrap XL-Gerät der Fa. *Thermo Scientific* aufgenommen.

### Elementaranalyse

Die Elementaranalysen wurden an einem *Varian* AA280FS Atomabsorptionsspektrometer mit einem vario EL Elementaranalysator durchgeführt.

### **UV/VIS-Spektroskopie**

UV/VIS-Spektren wurden an einem *Perkin Elmer* Lambda 35 UV/VIS-Spektrometer unter Verwendung von *Hellma* Präzisionsküvetten aus Quarz-Suprasil mit einem Strahlengang von 1 mm gemessen.

### **Reaktionen unter Wasserstoffatmosphäre bei Normaldruck**

Die Argonatmosphäre wurde stets gegen eine Wasserstoffatmosphäre ausgetauscht, indem der Kolben unter starkem Rühren unter Vakuum gesetzt wurde (bis zur Blasenbildung des Lösungsmittels) und mit Hilfe eines mit Wasserstoff gefüllten Ballons wieder befüllt wird (3 ×). Die Reaktionssuspension wurde verbunden mit dem Wasserstoffballon für die jeweils angegebene Zeit gerührt.

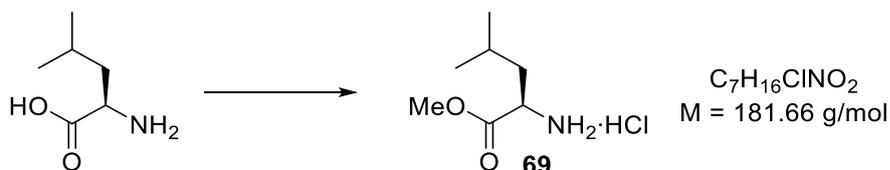
### **Sonstiges**

pH-Werte wurden mittels Universal-Indikatorpapier der Fa. *Merck* bestimmt. Schmelzpunkte wurden an einer Apparatur nach *Kofler* (Fa. *Reichert* Thermopan) und an einem Melting Point M-565 der Fa. *Büchi* gemessen. Reinstwasser wurde von einem *Merck* Millipore Direct-Q 3UV System mit einem C18-Polisher LC-MS Filter erhalten.

## 2 Synthese von geschützten Aminosäuren

### 2.1 Diverse geschützte Aminosäuren

#### D-Leu-O-Me Hydrochlorid (**69**)



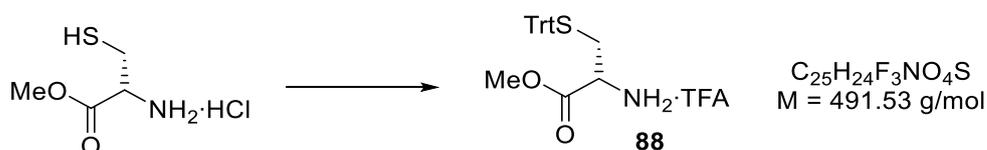
Nach einer Literaturvorschrift<sup>[85]</sup> wird Thionylchlorid (13.1 mL, 21.4 g, 180 mmol, 1.50 Äq.) bei 0 °C zu D-Leucin (15.7 g, 120 mmol, 1.00 Äq) in trockenem MeOH (140 mL) getropft. Das Gemisch wird im Eisbad über 17.5 Stunden auf Raumtemperatur aufgewärmt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt (Vorsicht: Säure!), wobei der Ester **69** (21.8 g, 120 mmol, quant.) als farbloser Feststoff erhalten wird.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 298 K):  $\delta$  [ppm] = 4.04 (dd,  $^3J = 7.6, 6.3$  Hz, 1H, CHNH<sub>2</sub>), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.85 – 1.63 [m, 3H, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.01 (d,  $^3J = 6.0$  Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>), 0.99 (d, 3H,  $^3J = 5.9$  Hz, CHCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 300 K):  $\delta$  [ppm] = 171.4 (s, CO), 53.6 (d, CHNH<sub>2</sub>), 52.5 (q, OCH<sub>3</sub>), 40.7 (t, CH<sub>2</sub>), 25.6 [d, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 22.5 (q, CHCH<sub>3</sub>), 22.3 (q, CHCH<sub>3</sub>).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[85]</sup>

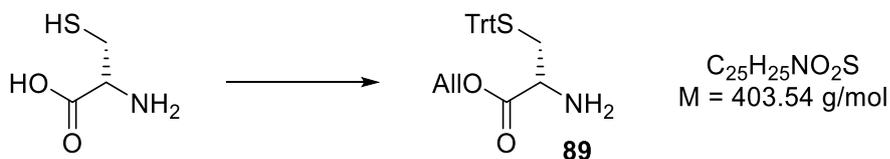
**Cys(S-Trt)-O-Me Trifluoracetat (**88**)**



Nach einer Literatur-bekanntem Vorschrift<sup>[171]</sup> wird eine gelbe Suspension aus Cys-O-Me Hydrochlorid (213 mg, 1.24 mmol, 1.00 Äq.) und Tritylchlorid (346 mg, 1.24 mmol, 1.00 Äq.) in TFA (2.55 mL) für 40 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die nun braune Lösung wird am Rotationsverdampfer von freier TFA befreit (Vorsicht: Säure!) und restliche TFA durch Azeotropdestillation ( $CH_2Cl_2$ ,  $5 \times 6 \text{ mL}$ ) entfernt. Die Lösung des Rückstands in  $CH_2Cl_2$  (30 mL) wird mit Wasser ( $2 \times 10 \text{ mL}$ ) gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt, wodurch das geschützte Cystein-Derivat **88** (610 mg, 1.24 mmol, quant.) als gelbes Öl erhalten wird.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ , 298 K):  $\delta$  [ppm] = 7.47 – 7.40 (m, 6H,  $C^{ar}H$ ), 7.33 – 7.19 (m, 9H,  $C^{ar}H$ ), 3.65 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3.22 (s, 2H,  $NH_2$ ), 3.17 (dd,  $^3J = 7.8, 4.8 \text{ Hz}$ , 1H, CH), 2.65 (dd,  $^2J = 12.8 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 4.8 \text{ Hz}$ , 1H,  $CHH$ ), 2.56 (dd,  $^3J = 12.8 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 7.8 \text{ Hz}$ , 1H,  $CHH$ ).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[171]</sup>

**Cys(S-Trt)-O-Allyl (89)**Azeotropveresterung:<sup>[172]</sup>

Frisches Cystein (268 mg, 2.21 mmol, 1.00 Äq.), *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O (505 mg, 2.65 mmol, 1.20 Äq.), Allylalkohol (1.51 mL, 1.29 g, 22.1 mmol, 10.0 Äq.) und PhMe (15 mL) werden für 22 Stunden am Wasserabscheider unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel der farblosen Suspension am Rotationsverdampfer entfernt und der rohe Allylester in der nachfolgenden Reaktion ohne weitere Aufreinigung eingesetzt.

Trityl-Schützung:

Nach einer modifizierten Literaturvorschrift<sup>[171]</sup> werden der rohe Allylester und Tritylchlorid (616 mg, 2.65 mmol, 1.00 Äq.) in TFA (4.6 mL) für 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die nun braune Lösung wird am Rotationsverdampfer von freier TFA befreit (Vorsicht: Säure!). Die Lösung des Rückstands in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) wird mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (2 × 50 mL) gewaschen, wobei die vereinigten Waschlösungen mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) gegenextrahiert werden. Die vereinigten organisch Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt, wobei ein gelbes Harz verbleibt, welches durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Ø = 3 cm, h = 25 cm, Cyclohexan/EtOAc = 3/1 → 5/2) aufgereinigt wird. Dadurch wird das geschützte Cystein **89** (296 mg, 734 µmol, 33% ü. 2 St.) als gelbes Öl erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.08$  (*n*-Pentan/EtOAc = 3/1) [UV, KMnO<sub>4</sub>, Ninhydrin: gelb].

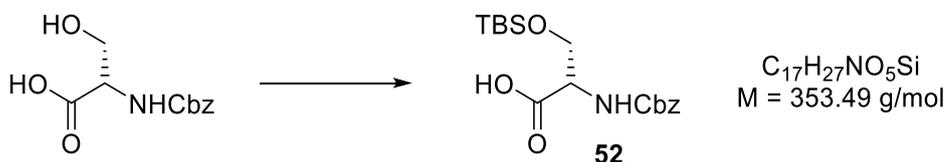
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):  $\delta$  [ppm] = 7.48 – 7.42 (m, 6H, C<sup>ar</sup>H), 7.34 – 7.19 (m, 9H, C<sup>ar</sup>H), 5.88 (ddt, <sup>3</sup>*J* = 17.2, 10.4, 5.7 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>CH), 5.32 – 5.21 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 4.57 (dt, <sup>3</sup>*J* = 5.7 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.4 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.24 (dd, <sup>3</sup>*J* = 7.8, 4.8 Hz,

$^1\text{H}$ , Cys CH), 2.60 (dd,  $^2J = 12.4$  Hz,  $^3J = 4.8$  Hz, 1H, Cys CHH), 2.51 (dd,  $^2J = 12.4$  Hz,  $^3J = 7.8$  Hz, 1H, Cys CHH).

$^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):  $\delta$  [ppm] = 173.6 (s, CO), 144.7 (s,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{CS}$ ), 131.9 (d,  $\text{OCH}_2\text{CH}$ ), 129.7 (d,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$ ), 128.1 (d,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$ ), 126.9 (d,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$ ), 118.6 (t,  $\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$ ), 67.0 (s,  $\text{CPh}_3$ ), 65.8 (t,  $\text{OCH}_2$ ), 54.0 (d, Cys CH), 37.1 (t, Cys  $\text{CH}_2$ ).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[173]</sup>

### *N*-Cbz-Ser(*O*-TBS) (**52**)



#### Silyl-Schützung:<sup>[99]</sup>

*N*-Cbz-Ser (25.2 g, 104 mmol, 1.00 Äq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (500 mL) wird bei 0 °C zunächst mit Imidazol (15.4 g, 226 mmol, 2.15 Äq.), dann mit TBSCl (34.0 g, 226 mmol, 2.15 Äq.) versetzt und das resultierende Gemisch unter Rühren über 20 Stunden auf Raumtemperatur aufgewärmt. Nachdem die Reaktion durch Zugabe von Wasser (250 mL) abgebrochen worden ist, werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wird mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (220 mL) extrahiert. Das Lösungsmittel der vereinigten organischen Phasen wird am Rotationsverdampfer entfernt, wodurch der rohe Silylester erhalten wird, welcher ohne weitere Aufreinigung in der nachfolgenden Reaktion eingesetzt wird.

#### Verseifung des Silylesters:<sup>[99]</sup>

Der rohe Silylester wird in THF (500 mL) aufgenommen und eine Lösung von  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (33.6 g, 243 mmol, 2.32 Äq.) in Wasser (339 mL) zugegeben. Das Gemisch wird für zwei Stunden gerührt, bevor das THF am Rotationsverdampfer entfernt wird. Die wässrige Phase wird mit 10%iger Zitronensäurelösung auf pH = 3 angesäuert, wobei sich eine organische Phase bildet, welche abgetrennt wird. Die wässrige Phase wird außerdem mit

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 300 mL) extrahiert. Das Lösungsmittel der vereinigten drei organischen Phasen wird am Rotationsverdampfer entfernt, und der Rückstand aus *n*-Heptan bei –20 °C kristallisiert. Der erhaltene Feststoff wird durch Filtration isoliert und mit kaltem *n*-Hexan gewaschen und getrocknet. Die Kristallisationslauge wird konzentriert und nochmals durch Zugabe von *n*-Heptan eine Kristallisation erreicht. Der erhaltene Feststoff wird analog zur ersten Kristallisation aufgereinigt. Durch Kombination der Kristallisationsfraktionen wird der Silylether **52** (30.4 g, 86.0 mmol, 83%) als farbloser, kristalliner Feststoff erhalten.

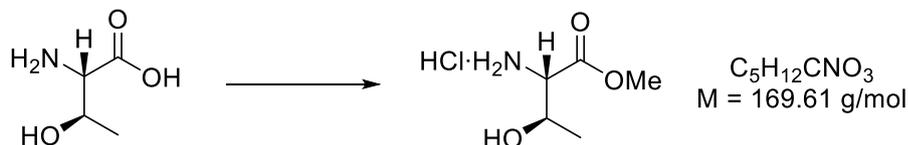
DC:  $R_f = 0.50$  (EtOAc/AcOH = 100/1) [UV, KMnO<sub>4</sub>].

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):  $\delta$  [ppm] = 7.43 – 7.30 (m, 5H, C<sup>ar</sup>H), 5.58 (d, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 1H, NH), 5.15 (d, <sup>2</sup>J = 12.2 Hz, 1H, C<sup>ar</sup>CHH), 5.13 (d, <sup>2</sup>J = 12.2 Hz, 1H, C<sup>ar</sup>CHH), 4.45 (*virt.* dt, <sup>3</sup>J = 7.7 Hz, <sup>3</sup>J ≈ <sup>3</sup>J = 3.2 Hz, 1H, Ser CH), 4.14 (dd, <sup>2</sup>J = 10.1 Hz, <sup>3</sup>J = 3.0 Hz, 1H, Ser CHH), 3.84 (dd, <sup>2</sup>J = 10.1 Hz, <sup>3</sup>J = 4.2 Hz, 1H, Ser CHH), 0.87 [s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 0.05 (s, 6H, SiCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  [ppm] = 174.5 (s, Ser CO), 156.2 (s, NHCO<sub>2</sub>), 136.3 (s, C<sup>ar</sup>), 128.7 (d, C<sup>ar</sup>H), 128.4 (d, C<sup>ar</sup>H), 128.3 (d, C<sup>ar</sup>H), 67.4 (t, (d, C<sup>ar</sup>CH<sub>2</sub>), 63.4 (t, Ser CH<sub>2</sub>), 55.6 (d, Ser CH), 25.9 [q, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 18.3 [s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], –5.4 (q, SiCH<sub>3</sub>), –5.5 (q, SiCH<sub>3</sub>).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[99]</sup>

### Thr-*O*-Me Hydrochlorid



Nach einer modifizierten Literaturvorschrift<sup>[174]</sup> wird SOCl<sub>2</sub> (7.44 mL, 12.2 g, 102 mmol, 1.00 Äq.) bei 0 °C zu Thr (12.2 g, 102 mmol, 1.00 Äq.) in MeOH (102 mL) getropft. Nachdem auf Raumtemperatur aufgewärmt worden ist, wird die nun klare Lösung unter Rückfluss für eine Stunde erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das

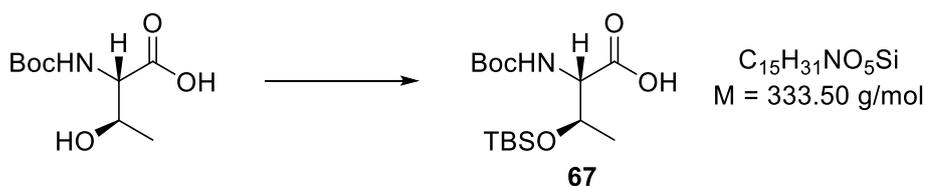
Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt (Vorsicht: Säure!). Der Rückstand wird in MeOH (102 mL) aufgenommen, auf 0 °C gekühlt und nochmal mit SOCl<sub>2</sub> (7.44 mL, 12.2 g, 102 mmol, 1.00 Äq.) tropfenweise versetzt. Nachdem auf Raumtemperatur aufgewärmt wurde, wird die klare Lösung unter Rückfluss für eine Stunde erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt (Vorsicht: Säure!) und der Rückstand für 17 Stunden am Feinvakuum getrocknet, wobei Threoninmethylester-Hydrochlorid (17.3 g, 102 mmol, quant.) als farbloser Feststoff erhalten wird.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 300 K): δ [ppm] = 4.28 (qd, <sup>3</sup>J = 6.5, 4.1 Hz, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 3.93 (d, <sup>3</sup>J = 4.1 Hz, 1H, CHNH<sub>3</sub>Cl), 3.85 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.33 (d, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 300 K): δ [ppm] = 169.6 (s, CO), 66.3 (d, CHCH<sub>3</sub>), 59.8 (d, CHNH<sub>3</sub>Cl), 53.7 (q, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 20.5 (q, CHCH<sub>3</sub>).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[174]</sup>

### N-Boc-Thr(O-TBS) (67)



### Silylschätzung:

Nach einer modifizierten Literaturvorschrift<sup>[175]</sup> wird Boc-Thr (25.4 g, 116 mmol, 1.00 Äq.) in DMF (200 mL) bei 0 °C nacheinander mit Imidazol (23.7 g, 348 mmol, 3.00 Äq.) und TBSCl (52.5 g, 348 mmol, 3.00 Äq.) versetzt. Die Lösung wird unter Rühren über 18 Stunden auf Raumtemperatur aufgewärmt und durch Zugabe von Eiswasser (600 mL) abgebrochen. Die wässrige Phase wird mit Et<sub>2</sub>O (5 × 70 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Nach

Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt durch Azeotropdestillation (PhMe, 500 mL) von Resten an DMF befreit und ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

Verseifung des Silylesters:

Das Rohprodukt wird in THF (200 mL) bei 0 °C mit 0.5 M KOH-Lösung (232 mL, 116 mmol, 1.00 Äq.) versetzt. Nachdem für vier Stunden bei 0 °C gerührt wurde, wird Wasser (300 mL) zugegeben und mit Et<sub>2</sub>O (100 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wird mit 10%iger Zitronensäurelösung auf pH = 3 angesäuert und mit EtOAc (3 × 300 mL) extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert, bevor das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt wird. Dabei wird der Silylether **67** (37.3 g, 112 mmol, 96%) als farbloser Feststoff erhalten.

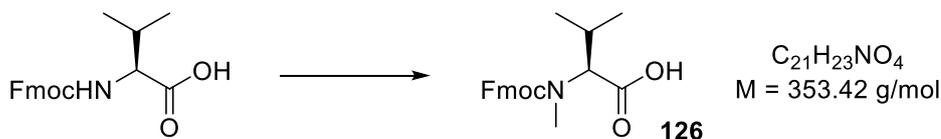
**DC:**  $R_f = 0.64$  (EtOAc) [KMnO<sub>4</sub>].

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  [ppm] = 5.25 (d,  $^3J = 7.1$  Hz, 1H, NH), 4.47 – 4.36 (m, 1H, CHOTBS), 4.26 (d,  $^3J = 7.1$  Hz, 1H, CHNH), 1.46 [s, 9H, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.20 (d,  $^3J = 6.3$  Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>), 0.88 [s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 0.10 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0.09 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  [ppm] = 174.6 (s, CO<sub>2</sub>H), 156.1 (s, NHCO<sub>2</sub>), 80.3 [s, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 68.7 (d, CHOTBS), 59.0 (d, CHNH), 28.5 [q, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 25.8 [q, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 19.8 (q, CHCH<sub>3</sub>), 18.0 [s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], -4.4 (q, SiCH<sub>3</sub>), -5.0 (q, SiCH<sub>3</sub>).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[76]</sup>

***N*-Fmoc-(*N*-Me)Val (**126**)**



Oxazolidinonbildung:

Nach einer modifizierten Literaturvorschrift<sup>[120]</sup> wird eine Mischung von Fmoc-Val (34.5 g, 101 mmol, 1.00 Äq.), *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O (2.11 g, 11.1 mmol, 0.11 Äq.) und Paraformaldehyd (20.3 g, 677 mmol, 6.67 Äq.) in Toluol (800 mL) für eine Stunde am Wasserabscheider zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die organische Phase mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (2 × 200 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das rohe Oxazolidinon erhalten, welches ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt wird.

Reduktive Spaltung:

Das Oxazolidinon wird in CHCl<sub>3</sub> (500 mL) gelöst und nacheinander mit TFA (200 mL, 296 g, 2.60 mol, 26.0 Äq.) und Et<sub>3</sub>SiH (48.3 mL, 35.2 g, 303 mmol, 3.00 Äq.) versetzt. Die Lösung wird für acht Tage gerührt und anschließend durch Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer beendet (Vorsicht: Säure!). Rückstände der Reaktanden werden durch Azeotropdestillation mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 150 mL) entfernt. Nach Trocknung des Rückstand im Feinvakuum wird *N*-Fmoc-(*N*-Me)Val (**126**, 35.7 g, 101 mmol, quant.) als farbloser, schwerlöslicher Feststoff erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.38$  (*n*-Pentan/EtOAc = 15/1) [UV, KMnO<sub>4</sub>].

**Rotamerenverhältnis:** R1/R2 ≈ 69/31.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K): δ [ppm] = 7.77 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.5 Hz, 2H, C<sup>ar</sup>H), 7.64 – 7.56 (m, 2H, C<sup>ar</sup>H), 7.43 – 7.36 (m, 2H, C<sup>ar</sup>H), 7.32 (*virt. t.*, <sup>3</sup>*J* ≈ <sup>3</sup>*J* = 7.3 Hz, 2H, C<sup>ar</sup>H), 4.59 – 4.42 (m, 2H, C<sup>ar</sup>CHCH<sub>2</sub>), 4.27 (t, <sup>3</sup>*J* = 6.5 Hz, 3H, C<sup>ar</sup>CH), 4.20 (d, <sup>3</sup>*J* = 10.6 Hz, 1H, NMeCH R1), 4.11 (d, <sup>3</sup>*J* = 10.5 Hz, 1H, NMeCH R2), 2.90 (s, 3H, NCH<sub>3</sub> R1), 2.89 (s,

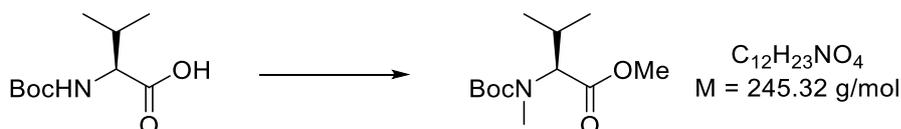
120

3H, NCH<sub>3</sub> R2), 2.35 – 2.23 [m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1], 2.12 – 2.03 [m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2], 1.04 (d, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub> R1), 0.97 – 0.93 (m, 3H, CHCH<sub>3</sub> R2), 0.90 (d, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub> R1), 0.76 (d, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub> R2).

<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ [ppm] = 174.2 (s, CO<sub>2</sub>H R2), 173.5 (s, CO<sub>2</sub>H R1), 157.7 (s, NCO<sub>2</sub> R1), 156.3 (s, NCO<sub>2</sub> R2), 143.9 (s, C<sup>ar</sup>), 143.8 (s, C<sup>ar</sup>), 141.5 (s, C<sup>ar</sup>), 127.9 (d, C<sup>ar</sup>H R1), 127.8 (d, C<sup>ar</sup>H R2), 127.3 (d, C<sup>ar</sup>H), 125.1 (d, C<sup>ar</sup>H), 120.2 (d, C<sup>ar</sup>H R1), 120.1 (d, C<sup>ar</sup>H R2), 68.1 (t, C<sup>ar</sup>CHCH<sub>2</sub> R1), 67.8 (t, C<sup>ar</sup>CHCH<sub>2</sub> R2), 66.4 (d, NMeCH R1), 64.0 (d, NMeCH R2), 47.4 (d, C<sup>ar</sup>CH), 32.5 (q, NCH<sub>3</sub> R1), 30.5 (q, NCH<sub>3</sub> R2), 27.5 [d, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 19.8 (q, CHCH<sub>3</sub>), 19.2 (q, CHCH<sub>3</sub> R1), 19.0 (q, CHCH<sub>3</sub> R2).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[120]</sup>

### *N*-Boc-(*N*-Me)Val-*O*-Me



Nach einer modifizierten Literaturvorschrift<sup>[39,75]</sup> wird eine Lösung von Boc-Val (3.90 g, 18.0 mmol, 1.00 Äq.) in DMF (40 mL) nacheinander mit Ag<sub>2</sub>O (12.5 g, 53.9 mmol, 3.00 Äq.) und MeI (6.72 mL, 15.3 g, 108 mmol, 6.00 Äq.) versetzt. Die resultierende Suspension wird für 20 Stunden bei 45 °C unter Rühren erhitzt, über Celite filtriert und der Filterkuchen mit MeCN (3 × 30 mL) gewaschen. Zum Filtrat wird EtOH (10 mL) und Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O (40.2 g, 162 mmol, 9.00 Äq.) in Wasser (65 mL) gegeben und das Gemisch für 21 Stunden bei 50 °C gerührt. Nach Filtration über Celite und Waschen des Filterkuchens mit MeCN (3 × 30 mL) wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Zum Rückstand wird Wasser (300 mL) gegeben und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (10 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung (250 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Ø = 5 cm, h = 11 cm, *n*-Pentan/EtOAc = 30/1 → 15/1) aufgereinigt, wobei *N*-Boc-(*N*-Me)Val-*O*-Me (3.37 g, 13.7 mmol, 76%) als gelbliche Flüssigkeit erhalten wird.

**DC:**  $R_f = 0.25$  (*n*-Pentan/EtOAc = 9/1) [KMnO<sub>4</sub>].

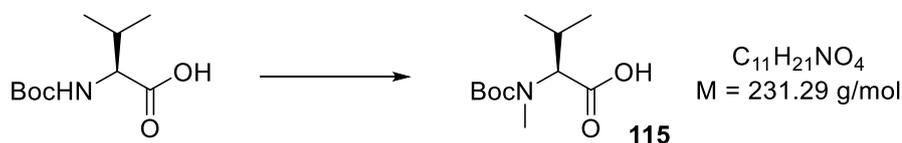
**Rotamerenverhältnis:** R1/R2  $\approx$  54/46.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):  $\delta$  [ppm] = 4.46 (d,  $^3J = 10.6$  Hz, 1H, NMeCH R1), 4.09 (d,  $^3J = 10.4$  Hz, 1H, NMeCH R2), 3.70 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.84 (s, 3H, NCH<sub>3</sub> R2), 2.81 (s, 3H, NCH<sub>3</sub> R1), 2.25 – 2.10 [m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.46 [s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 0.96 (d,  $^3J = 6.6$  Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>), 0.89 (d,  $^3J = 6.1$  Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  [ppm] = 172.3 (s, CO<sub>2</sub>Me R1), 171.8 (s, CO<sub>2</sub>Me R2), 156.4 (s, NCO<sub>2</sub> R1), 155.8 (s, NCO<sub>2</sub> R2), 80.4 [s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2], 80.2 [s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1], 65.1 (d, NMeCH R2), 63.1 (d, NMeCH R1), 51.8 (q, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 30.8 (q, NCH<sub>3</sub> R2), 30.4 (q, NCH<sub>3</sub> R1), 28.5 [q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> ], 28.0 [d, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> R2], 27.8 [d, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> R1], 20.2 (q, CHCH<sub>3</sub> R2), 19.8 (q, CHCH<sub>3</sub> R1), 19.2 (q, CHCH<sub>3</sub> R2), 18.9 (q, CHCH<sub>3</sub> R1).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[75]</sup>

### ***N*-Boc-(*N*-Me)Val (115)**



Nach einer modifizierten Literaturvorschrift<sup>[39,176]</sup> wird Boc-Val (3.98 g, 18.3 mmol, 1.00 Äq.) in THF (80 mL) mit MeI (11.4 mL, 26.0 g, 183 mmol, 10.0 Äq.) versetzt und auf 0 °C gekühlt. NaH (60% in Mineralöl, 7.32 g, 183 mmol, 10.0 Äq.) wird vorsichtig portionsweise zugegeben und das Gemisch anschließend unter Rühren über 17 Stunden auf Raumtemperatur aufgetaut. Wasser (80 mL) wird vorsichtig zur grauen Suspension gegeben und diese anschließend mit Et<sub>2</sub>O (3 × 100 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wird mit 10%iger Zitronensäurelösung auf pH = 3-4 eingestellt und mit EtOAc (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Nachdem das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt worden ist, wird das Valin-Derivat **115** (3.52 g, 15.2 mmol, 83%) als gelbes Öl erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.57$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{AcOH} = 9/1/1\%$ ) [ $\text{KMnO}_4$ ].

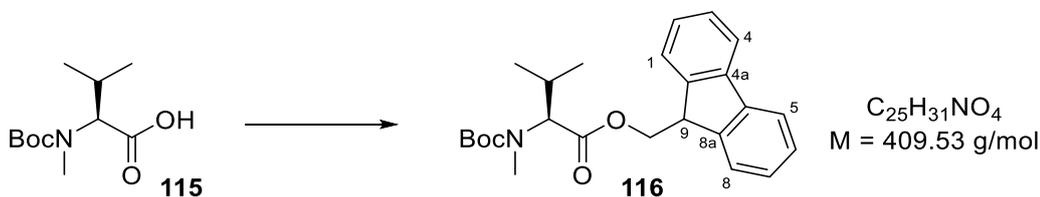
**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  [ppm] = 4.09 (d,  $^3J = 10.3$  Hz, 1H,  $\text{NMeCH}$ ), 2.87 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.40 – 2.14 [m, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 1.47 [s, 9H,  $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ], 1.03 (d,  $^3J = 6.6$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.92 (d,  $^3J = 6.7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  [ppm] = 176.4 (s,  $\text{CO}_2\text{H R2}$ ), 174.9 (s,  $\text{CO}_2\text{H R1}$ ), 157.3 (s,  $\text{NCO}_2$  R1), 155.8 (s,  $\text{NCO}_2$  R2), 81.3 [s,  $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$  R1], 80.8 [s,  $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$  R2], 66.6 (d,  $\text{NMeCH R1}$ ), 65.2 (d,  $\text{NMeCH R2}$ ), 33.3 (q,  $\text{NCH}_3$  R1), 31.2 (q,  $\text{NCH}_3$  R2), 28.5 [q,  $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ], 27.9 [d,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  R2], 27.6 [d,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  R1], 20.3 (q,  $\text{CH}_3$  R2), 19.9 (q,  $\text{CH}_3$  R1), 19.2 (q,  $\text{CH}_3$  R2), 19.2 (q,  $\text{CH}_3$  R1).

Die Zuordnung zu den Rotameren ist austauschbar.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[176]</sup>

### ***N*-Boc-(*N*-Me)Val-*O*-Fm (116)**



In Analogie zu einer Literaturvorschrift<sup>[109]</sup> wird eine Lösung des Valin-Derivats **115** (3.61 g, 15.6 mmol, 1.00 Äq.) sowie von FmOH (3.22 g, 16.4 mmol, 1.05 Äq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7.8 mL) bei  $-30$  °C mit einer Lösung von DCC (3.73 g, 18.1 mmol, 1.16 Äq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7.8 mL) tropfenweise versetzt. Anschließend wird eine Lösung von DMAP (191 mg, 1.56 mmol, 0.10 Äq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.1 mL) zugegeben. Die gelbe Suspension wird unter Rühren über 21 Stunden auf Raumtemperatur aufgetaut, bevor sie über Celite filtriert und der Filterkuchen mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (120 mL) gewaschen wird. Das Filtrat wird mit 10%iger Zitronensäure-Lösung,  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und Wasser gewaschen (je 50 mL), über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel,  $\varnothing = 9$  cm,  $h = 16$  cm, DL

aus  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , *n*-Pentan/EtOAc = 20/1  $\rightarrow$  9/1) aufgereinigt, wobei der Ester **116** (5.65 g, 13.8 mmol, 88%) als farbloses Harz erhalten wird.

**DC:**  $R_f = 0.15$  (*n*-Pentan /Et<sub>2</sub>O = 9/1) [UV, KMnO<sub>4</sub>].

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3067 (w, C<sup>sp2</sup>-H), 2966 (m, C<sup>sp3</sup>-H), 2932 (w, C<sup>sp3</sup>-H), 1738 (s, C=O), 1693 (vs, C=O), 1450 (s), 1367 (s), 1200 (s), 1143 (vs), 1010 (s), 802 (s), 758 (s), 740 (vs).

**Rotamerenverhältnis:** R1/R2  $\approx$  53/47.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):  $\delta$  [ppm] = 7.76 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, 2H, C<sup>4</sup>H, C<sup>5</sup>H), 7.62 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.6 Hz, 1H, C<sup>1/8</sup>H), 7.59 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.7 Hz, 1H, C<sup>1/8</sup>H), 7.40 (*virt.* t, <sup>3</sup>*J*  $\approx$  <sup>3</sup>*J* = 7.5 Hz, 2H, C<sup>3</sup>H, C<sup>6</sup>H), 7.35 – 7.28 (m, 2H, C<sup>2</sup>H, C<sup>7</sup>H), 4.61 (d, <sup>3</sup>*J* = 10.6 Hz, 1H, NMeCH R1), 4.50 – 4.41 (m, 2H, C<sup>9</sup>HCHH, C<sup>9</sup>HCHH R2), 4.38 (dd, <sup>2</sup>*J* = 10.8 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.9 Hz, 1H, C<sup>9</sup>HCHH R1), 4.25 – 4.17 (m, 2H, NMeCH R2, C<sup>9</sup>H), 2.76 (s, 3H, NCH<sub>3</sub> R2), 2.74 (s, 3H, NCH<sub>3</sub> R1), 2.15 [*virt.* dsept, <sup>3</sup>*J* = 10.8 Hz, <sup>3</sup>*J*  $\approx$  <sup>3</sup>*J* = 6.7 Hz, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.50 [s, 9H, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1], 1.46 [s, 9H, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2], 0.97 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.5 Hz, 3H, Val CH<sub>3</sub> R1), 0.93 – 0.86 (m, 6H, Val CH<sub>3</sub> R2, Val CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):  $\delta$  [ppm] = 171.5 (s, Val CO R1), 171.0 (s, Val CO R2), 156.3 (s, NCO<sub>2</sub> R1), 155.6 (s, NCO<sub>2</sub> R2), 143.9 (s, C<sup>8a</sup> R2, C<sup>9a</sup> R2), 143.7 (s, C<sup>8a</sup> R1, C<sup>9a</sup> R1), 141.5 (s, C<sup>4a/4b</sup> R2), 141.4 (s, C<sup>4a/4b</sup> R1, C<sup>4a/4b</sup>), 128.0 (d, C<sup>3/6</sup>H), 127.9 (d, C<sup>3/6</sup>H), 127.9 (d, C<sup>3/6</sup>H), 127.3 (d, C<sup>2/7</sup>H R2), 127.3 (d, C<sup>2/7</sup>H R1, C<sup>2/7</sup>H), 125.3 (d, C<sup>1/8</sup>H R1), 125.3 (d, C<sup>1/8</sup>H R1), 125.1 (d, C<sup>1/8</sup>H R2), 125.0 (d, C<sup>1/8</sup>H R2), 120.2 (d, C<sup>4/5</sup>H), 120.1 (d, C<sup>4/5</sup>H), 120.1 (d, C<sup>4/5</sup>H), 80.4 [s, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2], 80.2 [s, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1], 66.7 (t, C<sup>9</sup>HCH<sub>2</sub> R1), 66.5 (t, C<sup>9</sup>HCH<sub>2</sub> R2), 65.1 (d, NMeCH R2), 63.3 (d, NMeCH R1), 46.9 (d, C<sup>9</sup>H R2), 46.9 (d, C<sup>9</sup>H R1), 30.4 (q, NCH<sub>3</sub>), 28.5 [q, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 27.7 [d, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> R2], 27.6 [d, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> R1], 20.1 (q, CH<sub>3</sub> R2), 19.9 (q, CH<sub>3</sub> R1), 19.0 (q, CH<sub>3</sub> R2), 18.8 (q, CH<sub>3</sub> R1).

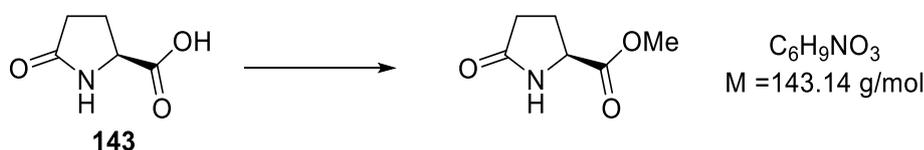
**MS** (ESI): *m/z* (%) = 448 (3) [M+K]<sup>+</sup>, 432 (49) [M+Na]<sup>+</sup>, 410 (44) [M+H]<sup>+</sup>, 310 (100) [M-C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>, 354 (46) [M-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>+H]<sup>+</sup>, 179 (57) [C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>]<sup>+</sup>.

**HR-MS:** (ESI): berechnet: [C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup>: 410.2326; gefunden: 410.2324.

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_D^{25} = -54.0$  (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>).

## 2.2 L-Maz

### L-Pyroglutaminsäuremethylester



Nach einer modifizierten Literaturvorschrift<sup>[146]</sup> wird zu L-Pyroglutaminsäure (**143**, 115 g, 891 mmol, 1.00 Äq.) in MeOH (450 mL) bei 0 °C Thionylchlorid (6.47 mL, 10.6 g, 89.1 mmol, 0.10 Äq.) getropft. Die Suspension wird unter Rühren über 20 Stunden auf Raumtemperatur aufgewärmt, bevor solange festes NaHCO<sub>3</sub> zugegeben wird, bis keine Gasentwicklung mehr beobachtet wird. Die Suspension wird über Celite filtriert und der Filterkuchen mit heißem MeOH (3 × 80 mL) gewaschen. Das Lösungsmittel des Filtrats wird am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird durch eine kurze Säulenchromatographie (Kieselgel, Ø = 7 cm, h = 21 cm, DL aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, *n*-Pentan/EtOAc = 1/1) aufgereinigt, wobei L-Pyroglutaminsäuremethylester (113 g, 789 mmol, 89%) als gelblicher Feststoff erhalten wird.

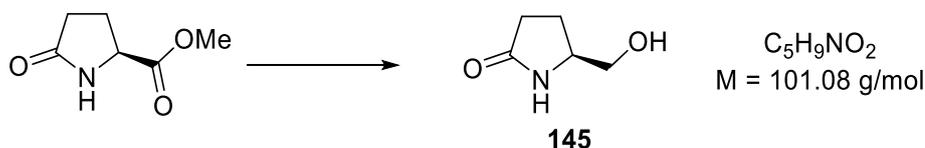
**DC:**  $R_f = 0.43$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 9/1) [KMnO<sub>4</sub>].

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):  $\delta$  [ppm] = 7.04 (s, 1H, NH), 4.23 (dd, <sup>3</sup> $J = 8.7$ , 5.0 Hz, 1H, CH), 3.73 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.48 – 2.25 (m, 3H, COCHHCH<sub>2</sub>), 2.22 – 2.14 (m, 1H, COCHH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  [ppm] = 178.3 (s, NHCO), 172.7 (s, CO<sub>2</sub>Me), 55.5 (d, CH), 52.5 (q, CH<sub>3</sub>), 29.3 (t, CHCH<sub>2</sub>), 24.8 (t, COCH<sub>2</sub>).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[146]</sup>

**L-Pyroglutaminol (145)**



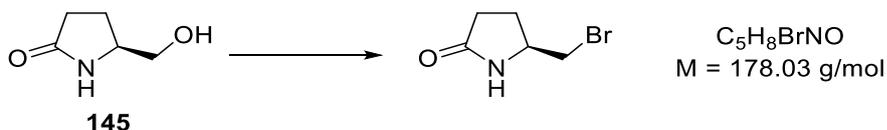
Nach einer Literatur-bekanntem Vorschrift<sup>[39,177]</sup> wird eine Lösung von L-Pyroglutaminsäuremethylester (24.2 g, 169 mmol, 1.00 Äq.) in MeOH (147 mL) bei 0 °C portionsweise mit NaBH<sub>4</sub> (15.4 g, 406 mmol, 2.40 Äq.) versetzt. Das Gemisch wird unter Rühren über 20 Stunden auf Raumtemperatur aufgewärmt, bevor durch Zugabe von Eisessig (ca. 5 mL) die Reaktion beendet wird. Das Reaktionsgemisch wird am Rotationsverdampfer so eingeeengt, dass eine gießfähige, aber dickflüssige Suspension verbleibt, welche mit Hilfe von CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> auf eine gepackte Säule geladen wird, wobei nach Säulenchromatographie (Kieselgel, Ø = 7 cm, h = 13 cm, MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 0/1 → 9/1) der Alkohol **145** (18.6 g, 161 mmol, 95%) als farbloser, kristalliner Feststoff erhalten wird.

**DC:**  $R_f = 0.27$  (EtOAc/MeOH = 4/1) [KMnO<sub>4</sub>].

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  [ppm] = 7.02 (s, 1H, NH), 3.85 – 3.78 (m, 1H, NCH), 3.69 (dd, <sup>2</sup> $J = 11.3$  Hz, <sup>3</sup> $J = 3.2$  Hz, 1H, OCHH), 3.47 (dd, <sup>2</sup> $J = 11.3$  Hz, <sup>3</sup> $J = 7.2$  Hz, 1H, OCHH), 2.42 – 2.30 (m, 2H, COCH<sub>2</sub>), 2.22 – 2.13 (m, 1H, COCH<sub>2</sub>CHH), 1.85 – 1.74 (m, 1H, COCH<sub>2</sub>CHH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  [ppm] = 179.3 (s, CO), 66.1 (t, OCH<sub>2</sub>), 56.4 (d, CHNH), 30.3 (t, COCH<sub>2</sub>), 22.8 (t, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[147]</sup>

**(S)-5-(Brommethyl)pyrrolidin-2-on**

Nach einer modifizierten Literaturvorschrift<sup>[39,147]</sup> wird eine Lösung aus  $CBr_4$  (3.98 g, 12.0 mmol, 1.05 Äq.) in MeCN (10.5 mL) über zehn Minuten bei 0 °C zu einer Lösung aus dem Alkohol **145** (1.66 g, 11.4 mmol, 1.00 Äq.) und  $PPh_3$  (3.14 g, 12.0 mmol, 1.05 Äq.) in MeCN (22 mL) getropft. Die resultierende Reaktionslösung wird für zwölf Tage bei Raumtemperatur gerührt, bevor eine Mischung aus *n*-Pentan und Wasser (1/1, 80 mL) zugegeben wird. Die dadurch erhaltene Suspension wird filtriert und die Phasen des Filtrats getrennt. Die wässrige Phase wird mit  $CH_2Cl_2$  (6 × 70 mL) extrahiert. Die vereinigten  $CH_2Cl_2$ -Extrakte werden über  $Na_2SO_4$  getrocknet und filtriert, bevor das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt wird. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Ø = 7 cm, h = 22 cm,  $CH_2Cl_2$ /Aceton = 20/1 → 1/1) aufgereinigt, wodurch (S)-5-(Brommethyl)pyrrolidin-2-on (1.61 g, 9.03 mmol, 79%) als gelbes Öl erhalten wird, welches in der Kälte gelblich kristallisiert.

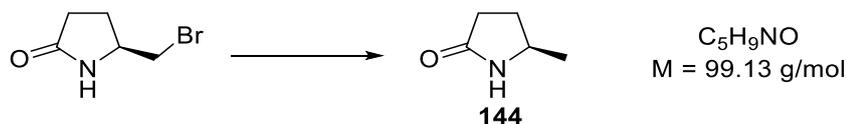
**DC:**  $R_f = 0.38$  ( $CH_2Cl_2/MeOH = 20/1$ ) [ $KMnO_4$ ].

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  [ppm] = 6.58 (s, 1H, NH), 4.03 – 3.89 (m, 1H, CH), 3.42 (dd,  $^2J = 10.3 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 5.0 \text{ Hz}$ , 1H,  $CHHBr$ ), 3.35 (dd,  $^2J = 10.3 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 7.0 \text{ Hz}$ , 1H,  $CHHBr$ ), 2.50 – 2.29 (m, 3H,  $COCH_2CHH$ ), 1.94 – 1.82 (m, 1H,  $COCH_2CHH$ ).

**$^{13}C$ -NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  [ppm] = 177.9 (s, CO), 55.2 (d, CH), 36.8 (t,  $CH_2Br$ ), 30.1 (t,  $COCH_2$ ), 25.9 (t,  $COCH_2CH_2$ ).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[147]</sup>

**(S)-5-Methylpyrrolidin-2-on (144)**



Nach einer modifizierten Literaturvorschrift<sup>[147]</sup> wird ein Gemisch aus (*S*)-5-(Bromomethyl)pyrrolidin-2-on (9.55 g, 53.6 mmol, 1.00 Äq.), HSnBu<sub>3</sub> (17.3 mL, 18.7 g, 64.4 mmol, 1.20 Äq.) und DBPO (259 mg, 1.07 mmol, 0.02 Äq.) in PhMe (95 mL) für 19 Stunden am Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die gelbliche Lösung durch ein Gemisch aus Kieselgel und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 Gew.-% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)<sup>[178]</sup> filtriert, wobei der Filterkuchen mit einem Gemisch aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und MeOH (20/1, 300 mL) gewaschen wird. Das Lösungsmittel des Filtrats wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Ø = 8 cm, h = 26 cm, MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 0/1 → 1/30) aufgereinigt. Das dabei erhaltene Produkt enthält noch geringe Mengen an Tributylzinnverbindungen, weshalb es durch Kugelrohrdestillation aufgereinigt wird, wobei das Pyrrolidin **144** (5.11 g, 51.5 mmol, 96%) als farblose Flüssigkeit erhalten wird.

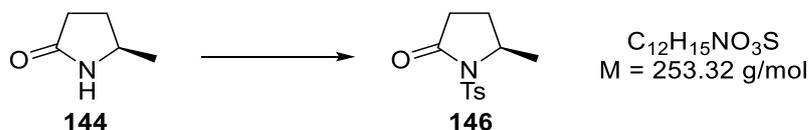
**DC:**  $R_f = 0.13$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 20/1) [KMnO<sub>4</sub>].

**Sdp.:** 100 °C bei  $3.1 \cdot 10^{-1}$  mbar.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):  $\delta$  [ppm] = 6.47 (s, 1H, NH), 3.79 (*virt.* sext,  $^3J \approx ^3J = 6.5$  Hz, 1H, CH), 2.42 – 2.24 (m, 3H, COCH<sub>2</sub>CHH), 1.72 – 1.63 (m, 1H, COCH<sub>2</sub>CHH), 1.24 (d,  $^3J = 6.3$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  [ppm] = 178.5 (s, CO), 50.2 (d, CH), 30.7 (t, COCH<sub>2</sub>), 29.3 (t, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 22.3 (q, CH<sub>3</sub>).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[147]</sup>

**(R)-5-Methyl-1-tosylpyrrolidin-2-on (146)**

Nach einer modifizierten Literaturvorschrift<sup>[133]</sup> wird eine Lösung des Lactams **144** (49.0 mg, 494  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) in THF (0.50 mL) über 15 Minuten zu einer Lösung von *n*-Butyllithium (2.17 M in *n*-Hexan, 239  $\mu\text{L}$ , 519  $\mu\text{mol}$ , 1.05 Äq.) in THF (1.0 mL) bei  $-78^\circ\text{C}$  getropft und die resultierende Lösung für 45 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Nachdem eine Lösung von TsCl (104 mg, 543  $\mu\text{mol}$ , 1.10 Äq) in THF (0.50 mL) zugetropft worden ist, wird die Reaktionsmischung für 30 Minuten bei  $-78^\circ\text{C}$  gerührt, bevor sie über 17.5 Stunden unter Rühren auf Raumtemperatur aufgewärmt wird. Nachdem die Reaktion durch Zugabe von  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (5 mL) abgebrochen worden ist, wird das Gemisch mit EtOAc (2 mL) verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc ( $3 \times 5 \text{ mL}$ ) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und filtriert. Nachdem das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt worden ist, wird der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel,  $\varnothing = 2 \text{ cm}$ ,  $h = 8 \text{ cm}$ , *n*-Pentan/EtOAc = 4/1  $\rightarrow$  2/1) aufgereinigt, wobei das geschützte Lactam **146** (67.7 mg, 267  $\mu\text{mol}$ , 54%) als farbloser, kristalliner Feststoff erhalten wird.

**DC:**  $R_f = 0.19$  (*n*-Pentan/EtOAc = 7/3) [UV,  $\text{KMnO}_4$ ].

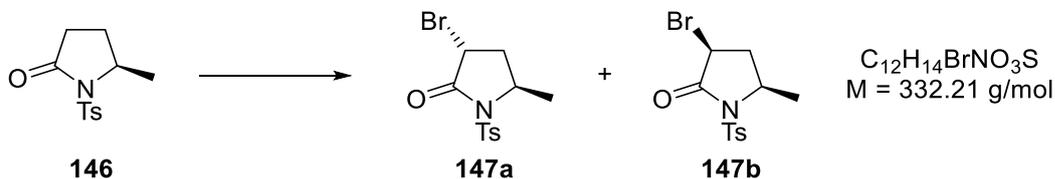
**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):  $\delta$  [ppm] = 7.94 (d,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$ ), 7.32 (d,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$ ), 4.52 (dq,  $^3J = 8.3, 6.4, 2.0 \text{ Hz}$ , 1H, CH), 2.55 (ddd,  $^2J = 16.9 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 10.6, 8.9 \text{ Hz}$ , 1H, COCHH), 2.43 (s, 3H,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{CH}_3$ ), 2.40 – 2.20 (m, 2H, COCHHCHH), 1.72 (*virt.* ddt,  $^2J = 12.7 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 9.4 \text{ Hz}$ ,  $^3J \approx ^3J = 2.0 \text{ Hz}$ , 1H, COCH<sub>2</sub>CHH), 1.46 (d,  $^3J = 6.4 \text{ Hz}$ , 3H, CHCH<sub>3</sub>).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  [ppm] = 173.4 (s, CO), 145.1 (s,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{CH}_3$ ), 136.3 (s,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{S}$ ), 129.6 (d,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$ ), 128.5 (d,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$ ), 56.5 (d, CH), 30.7 (t, COCH<sub>2</sub>), 26.8 (t, NCHCH<sub>2</sub>), 21.8 (q,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{CH}_3$ )\*, 21.6 (q, CHCH<sub>3</sub>)\*.

\* Zuordnung austauschbar.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[179]</sup>

**(3*R*,5*R*)-3-Brom-5-methyl-1-tosylpyrrolidin-2-on (147a) und (3*S*,5*R*)-3-Brom-5-methyl-1-tosylpyrrolidin-2-on (147b)**



Bromierung:

Nach einer modifizierten Literaturvorschrift<sup>[133]</sup> wird  $\text{NEt}_3$  (444  $\mu\text{L}$ , 324 mg, 3.20 mmol, 4.00 Äq.) tropfenweise zu einer Lösung des geschützten Lactams **146** (203 mg, 801  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.4 mL) getropft. Die Lösung wird auf  $-20^\circ\text{C}$  gekühlt und TMSOTf (174  $\mu\text{L}$ , 214 mg, 962  $\mu\text{mol}$ , 1.20 Äq.) tropfenweise zugegeben. Nachdem die Lösung 15 Minuten bei dieser Temperatur gerührt worden ist, wird sie für 80 Minuten bei  $0^\circ\text{C}$  gerührt. Die Reaktionslösung wird auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlt und NBS (213 mg, 1.20 mmol, 1.50 Äq.) in einer Portion zugegeben. Die Reaktionsmischung wird für zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt, bevor die Reaktion durch Zugabe von  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (8 mL) beendet wird. Es wird auf Raumtemperatur aufgewärmt und bei dieser Temperatur für weitere 15 Minuten gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 8 \text{ mL}$ ) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (8 mL) und  $\text{NaCl}$ -Lösung (5 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und filtriert. Nachdem das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt worden ist, wird der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel,  $\varnothing = 2 \text{ cm}$ ,  $h = 17 \text{ cm}$ ,  $n$ -Pentan/ $\text{EtOAc} = 6/1 \rightarrow 5/1$ ) aufgereinigt, wodurch ein Gemisch der diastereomeren Bromide **147a** und **147b** (242 mg, 728  $\mu\text{mol}$ , 91%, d.r. = 58/42 = *trans/cis*) als farbloses Öl erhalten wird, welches in der Kälte kristallisiert.

Trennung der Diastereomere:

Eine weitestgehend reine Isolation des Hauptdiastereomers **147a** ist durch Säulenchromatographie möglich: Eine Mischung der Diastereomere **147a** und **147b** (45.0 mg, 135  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel,  $\varnothing = 1 \text{ cm}$ ,  $h = 17 \text{ cm}$ , DL,  $n$ -Pentan/ $\text{Et}_2\text{O}/\text{PhMe} = 50/20/1$ ) aufgereinigt, wobei das Diastereomer **147a** (13.8 mg,

41.5  $\mu\text{mol}$ , 31%, d.r. = 95/5) als gelbes Öl sowie eine Mischung der beiden Diastereomere (25.1 mg, 75.6  $\mu\text{mol}$ , 56%, d.r. = 46/54) erhalten wird.

**(3R,5R)-3-Brom-5-methyl-1-tosylpyrrolidin-2-on (147a)**

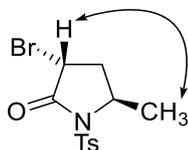
**DC:**  $R_f = 0.40$  (*n*-Pentan/EtOAc = 3/1) [UV, KMnO<sub>4</sub>].

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2956 (w, C<sup>sp3</sup>-H), 2925 (w, C<sup>sp3</sup>-H), 2854 (w, C<sup>sp3</sup>-H), 1740 (s, C=O), 1358 (s), 1168 (vs), 1120 (m), 1089 (m), 674 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):  $\delta$  [ppm] = 7.93 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H, C<sup>ar</sup>H), 7.33 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H, C<sup>ar</sup>H), 4.51 – 4.45 (m, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 4.43 (dd,  $^3J = 7.2, 6.9$  Hz, 1H, CHBr), 2.51 (*virt. dt*,  $^2J = 13.9$  Hz,  $^3J \approx ^3J = 6.9$  Hz, 1H, CHH), 2.44 (s, 3H, C<sup>ar</sup>CH<sub>3</sub>), 2.29 (ddd,  $^2J = 13.9$  Hz,  $^3J = 7.2, 4.8$  Hz, 1H, CHH), 1.55 (d,  $^3J = 6.3$  Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  [ppm] = 168.9 (s, CO), 145.6 (s, C<sup>ar</sup>CH<sub>3</sub>), 134.9 (s, C<sup>ar</sup>S), 129.7 (d, C<sup>ar</sup>H), 128.7 (d, C<sup>ar</sup>H), 55.2 (d, CHCH<sub>3</sub>), 42.0 (d, CHBr), 38.6 (t, CH<sub>2</sub>), 21.9 (q, C<sup>ar</sup>CH<sub>3</sub>), 21.6 (q, CHCH<sub>3</sub>).

**Aussagekräftiger NOE-Kontakt:**



**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 615 (54), 613 (58), 397 (42) [ $\text{M}^{(81}\text{Br})+\text{MeCN}+\text{Na}]^+$ , 395 (40) [ $\text{M}^{(79}\text{Br})+\text{MeCN}+\text{Na}]^+$ , 356 (100) [ $\text{M}^{(81}\text{Br})+\text{Na}]^+$ , 354 (95) [ $\text{M}^{(79}\text{Br})+\text{Na}]^+$ , 351 (56) [ $\text{M}^{(81}\text{Br})+\text{NH}_4]^+$ , 349 (56) [ $\text{M}^{(79}\text{Br})+\text{NH}_4]^+$ , 334 (54) [ $\text{M}^{(81}\text{Br})+\text{H}]^+$ , 332 (53) [ $\text{M}^{(79}\text{Br})+\text{H}]^+$ .

**HR-MS** (ESI): berechnet: [ $\text{C}_{12}\text{H}_{14}^{79}\text{BrNO}_3\text{S}+\text{H}]^+$ : 331.9951; gefunden: 331.9946;

berechnet: [ $\text{C}_{12}\text{H}_{14}^{81}\text{BrNO}_3\text{S}+\text{H}]^+$ : 333.9930; gefunden: 333.9926.

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_D^{25} = -90.0$  ( $c = 1.00$ , CHCl<sub>3</sub>).

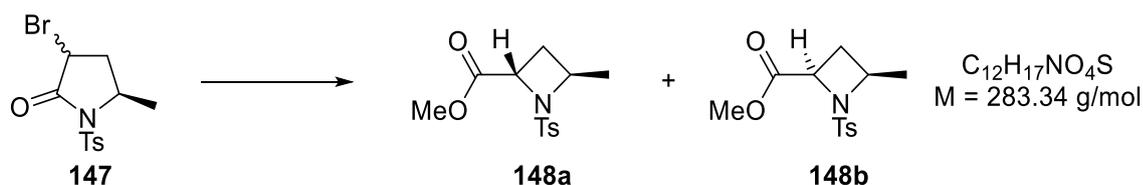
**(3S,5R)-3-Brom-5-methyl-1-tosylpyrrolidin-2-on (147b)**

**DC:** 0.34 (*n*-Pentan/EtOAc = 3/1) [UV, KMnO<sub>4</sub>].

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K): δ [ppm] = 7.95 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, C<sup>ar</sup>H), 7.34 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, C<sup>ar</sup>H), 4.60 (dq, <sup>3</sup>*J* = 8.7, 6.5, 2.3 Hz, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 4.34 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.3, 2.8 Hz, 1H, CHBr), 2.92 (*virt. dt.*, <sup>2</sup>*J* = 14.9 Hz, <sup>3</sup>*J* ≈ <sup>3</sup>*J* = 8.3 Hz, 1H, CHH), 2.44 (s, 3H, C<sup>ar</sup>CH<sub>3</sub>), 2.13 (*virt. dt.*, <sup>2</sup>*J* = 14.9 Hz, <sup>3</sup>*J* ≈ <sup>3</sup>*J* = 2.5 Hz, 1H, CHH), 1.69 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.5 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ [ppm] = 169.2 (s, CO), 145.6 (s, C<sup>ar</sup>CH<sub>3</sub>), 135.2 (s, C<sup>ar</sup>S), 129.8 (d, C<sup>ar</sup>H), 128.6 (d, C<sup>ar</sup>H), 55.7 (d, CHCH<sub>3</sub>), 40.5 (d, CHBr), 36.7 (t, CH<sub>2</sub>), 21.9 (q, C<sup>ar</sup>CH<sub>3</sub>), 21.7 (q, CHCH<sub>3</sub>).

**(2*S*,4*R*)-4-Methyl-1-tosylazetidin-2-carbonsäuremethylester (N-Ts-L-Maz-O-Me) (148a) und (2*R*,4*R*)-4-Methyl-1-tosylazetidin-2-carbonsäuremethylester (148b)**



Nach einer modifizierten Literaturvorschrift<sup>[133]</sup> wird eine Mischung der diastereomeren Bromide **147a** und **147b** (138 mg, 415 μmol, 1.00 Äq., d.r. = 58/42) in MeCN (1.87 mL) gelöst und mit MeOH (236 μL, 186 mg, 5.81 mmol, 14.0 Äq.) und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (86.0 mg, 623 μmol, 1.50 Äq.) versetzt. Nachdem die Suspension für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt worden ist, wird diese über Kieselgel filtriert, wobei der Filterkuchen mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL) nachgewaschen wird. Das Lösungsmittel des Filtrats wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Ø = 1 cm, h = 7 cm, *n*-Pentan/EtOAc = 3/1) aufgereinigt. Hierbei wird eine Mischung der Azetidine **148a** und **148b** (107 mg, 376 μmol, 91%, d.r. = 76/24 = *trans/cis*) als farbloses Öl erhalten, welche chromatographisch nicht getrennt werden konnten.

**DC:** *R*<sub>f</sub> = 0.43 (*n*-Pentan/EtOAc = 7/3) [UV, KMnO<sub>4</sub>].

**MS** (ESI): *m/z* (%) = 306 (100) [M+Na]<sup>+</sup>, 284 (98) [M+H]<sup>+</sup>.

**HR-MS** (ESI): berechnet:  $[\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}+\text{H}]^+$ : 284.0951; gefunden: 284.0947.

**(2*S*,4*R*)-4-Methyl-1-tosylazetidin-2-carbonsäuremethylester (N-Ts-L-Maz-O-Me) (148a)**

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):  $\delta$  [ppm] = 7.72 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$ ), 7.29 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$ ), 4.67 (dd,  $^3J = 9.1$ , 4.9 Hz, 1H, COCH), 4.60 (*virt.* quint,  $^3J = 8.0$  Hz,  $^3J \approx ^3J = 6.2$  Hz, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 3.65 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 2.42 (s, 3H,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{CH}_3$ ), 2.38 (ddd,  $^2J = 11.0$  Hz,  $^3J = 8.0$ , 4.9 Hz, 1H, CHH), 2.08 (ddd,  $^2J = 11.0$  Hz,  $^3J = 9.1$ , 6.0 Hz, 1H, CHH), 1.45 (d,  $^3J = 6.3$  Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>).

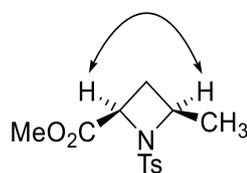
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):  $\delta$  [ppm] = 171.1 (s, CO), 143.5 (s,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{CH}_3$ ), 137.5 (s,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{S}$ ), 129.5 (d,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$ ), 127.5 (d,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$ ), 60.6 (d, CHCH<sub>3</sub>), 60.4 (d, COCH), 52.4 (q,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 28.5 (t, CH<sub>2</sub>), 21.6 (q, CH<sub>3</sub>), 21.4 (q, CH<sub>3</sub>).

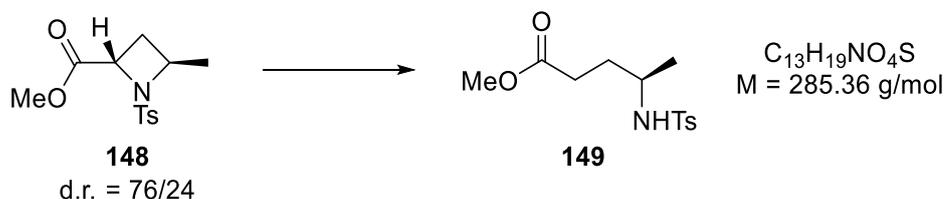
**(2*R*,4*R*)-4-Methyl-1-tosylazetidin-2-carbonsäuremethylester (148b)**

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):  $\delta$  [ppm] = 7.77 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$ ), 7.34 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$ ), 4.39 (dd,  $^3J = 9.0$ , 8.0 Hz, 1H, COCH), 4.13 (*virt.* tq,  $^3J \approx ^3J = 7.9$  Hz,  $^3J = 6.2$  Hz, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 3.69 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 2.44 (s, 3H,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{CH}_3$ ), 2.43 – 2.40 (m, 1H, CHH), 1.96 (*virt.* dt,  $^2J = 11.0$  Hz,  $^3J \approx ^3J = 7.9$  Hz, 1H, CHH), 1.38 (d,  $^3J = 6.2$  Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):  $\delta$  [ppm] = 170.5 (s, CO), 144.2 (s,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{CH}_3$ ), 134.0 (s,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{S}$ ), 129.7 (d,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$ ), 128.3 (d,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$ ), 57.6 (d, COCH), 57.2 (d, CHCH<sub>3</sub>), 52.4 (q,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 27.9 (t, CH<sub>2</sub>), 22.2 (q, CHCH<sub>3</sub>), 21.7 (q,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{CH}_3$ ).

**Aussagekräftiger NOE-Kontakt:**



**(R)-4-[(4-Methylphenyl)sulfonamid]pentansäuremethylester (149)**


Natrium (24.8 mg, 1.08 mmol, 6.00 Äq.) und Naphthalin (138 mg, 1.08 mmol, 6.00 Äq.) werden bei 0°C mit DME (2.7 mL) versetzt und für eine Stunde bei dieser Temperatur sowie für 1.5 Stunden bei Raumtemperatur mit einem Glasrührfisch gerührt, wobei ein dunkelgrünes Öl entsteht, welches anschließend auf -50 °C abgekühlt wird. Eine Lösung des Azetidins **148** (50.9 mg, 180 µmol, 1.00 Äq., d.r. = 76/24) in DME (0.9 mL) wird sehr langsam zugetropft und das Gemisch anschließend 48 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Zu der nun gelben Lösung wird bei -50 °C NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (30 mL) gegeben und das Gemisch aufgetaut. Nachdem mit EtOAc (3 × 25 mL) extrahiert worden ist, werden die vereinigten organischen Phasen mit NaCl-Lösung (15 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Ø = 1 cm, h = 1.6 cm, *n*-Pentan/EtOAc = 7/3 → CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 9/1) aufgereinigt, wobei die  $\gamma$ -Aminosäure **149** (18.8 mg, 65.9 µmol, 37%) als farbloses Harz erhalten wird.

**DC:**  $R_f = 0.34$  (*n*-Pentan/EtOAc = 7/3) [UV, KMnO<sub>4</sub>].

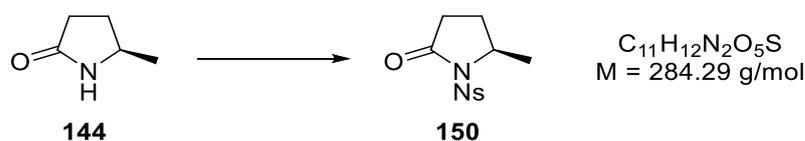
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3278 (m, N-H), 2960 (m, C<sup>sp3</sup>-H), 2930 (m, C<sup>sp3</sup>-H), 1730 (s, C=O), 1434 (m), 1327 (s), 1159 (vs), 1091 (vs), 815 (s), 666 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):  $\delta$  [ppm] = 7.74 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H, C<sup>ar</sup>H), 7.29 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H, C<sup>ar</sup>H), 4.65 (d,  $^3J = 8.6$  Hz, 1H, NH), 3.64 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.35 (*virt. tqd*,  $^3J \approx ^3J = 8.6$  Hz,  $^3J = 6.6$ , 4.6 Hz, 1H, CH), 2.42 (s, 3H, C<sup>ar</sup>CH<sub>3</sub>), 2.32 (t,  $^3J = 7.2$  Hz, 2H, COCH<sub>2</sub>), 1.78 – 1.69 (m, 1H, CHCHH), 1.69 – 1.60 (m, 1H, CHCHH), 1.00 (d,  $^3J = 6.6$  Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  [ppm] = 174.0 (s, CO), 143.4 (s,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{CH}_3$ ), 138.2 (s,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{S}$ ), 129.8 (d,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$ ), 127.1 (d,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$ ), 51.8 (q,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 49.8 (d, CH), 32.2 (t,  $\text{CHCH}_2$ ), 30.3 (t,  $\text{COCH}_2$ ), 22.0 (q,  $\text{CHCH}_3$ ), 21.6 (q,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{CH}_3$ ).

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_D^{25} = +22.0$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**(R)-5-Methyl-1-nosylpyrrolidin-2-on (150)**



Nach einer modifizierten Literaturvorschrift<sup>[22,133]</sup> wird eine Lösung des Lactams **144** (1.00 g, 10.1 mmol, 1.00 Äq.) in THF (9.5 mL) über 15 Minuten zu einer Lösung von *n*-Butyllithium (2.5 M in *n*-Hexan, 4.44 mL, 11.1 mmol, 1.10 Äq.) in THF (22.8 mL) bei  $-78^\circ\text{C}$  getropft und die resultierende Lösung 45 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Nachdem über 15 Minuten eine Lösung von NsCl (2.46 g, 11.1 mmol, 1.10 Äq.) in THF (7.6 mL) zugetropft worden ist, wird die Reaktionsmischung über 23 Stunden unter Rühren auf Raumtemperatur aufgewärmt, bevor die Reaktion durch Zugabe von  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (100 mL) abgebrochen wird. Es wird Wasser zugegeben, bis sich der Niederschlag vollständig auflöst. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc ( $3 \times 100 \text{ mL}$ ) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und filtriert. Nachdem das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt worden ist, wird der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel,  $\varnothing = 7.5 \text{ cm}$ ,  $h = 13 \text{ cm}$ , DL aus  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , *n*-Pentan/EtOAc = 2/1  $\rightarrow$  0/1) aufgereinigt, wobei das geschützte Lactam **150** (2.70 g, 9.49 mmol, 94%) als gelblicher Feststoff erhalten wird.

**DC:**  $R_f = 0.48$  (*n*-Pentan/EtOAc = 1/1) [UV,  $\text{KMnO}_4$ ].

**Smp.:**  $190^\circ\text{C}$ .

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):  $\delta$  [ppm] = 8.40 – 8.36 (m, 2H, C<sup>ar</sup>H), 8.29 – 8.25 (m, 2H, C<sup>ar</sup>H), 4.57 (dq, <sup>3</sup>J = 8.3 Hz, <sup>3</sup>J = 6.4 Hz, <sup>3</sup>J = 2.0 Hz, 1H, CH), 2.65 – 2.54 (m, 1H, COCHH), 2.45 – 2.25 (m, 2H, CHCHH, COCHH), 1.81 – 1.74 (m, 1H, CHCHH), 1.49 (d, <sup>3</sup>J = 6.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  [ppm] = 173.5 (s, CO), 150.9 (s, C<sup>ar</sup>), 144.5 (s, C<sup>ar</sup>), 130.0 (d, C<sup>ar</sup>H), 124.3 (d, C<sup>ar</sup>H), 56.9 (d, CH), 30.5 (t, COCH<sub>2</sub>), 26.8 (t, CHCH<sub>2</sub>), 21.7 (q, CH<sub>3</sub>).

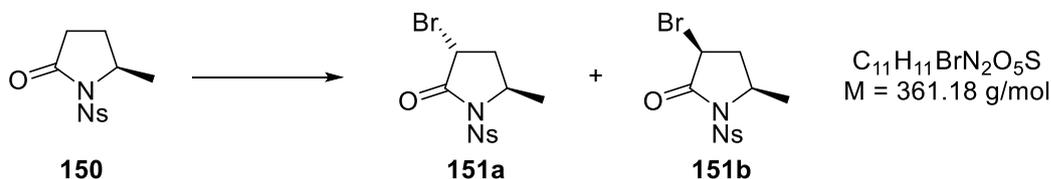
**MS** (APCI, 350 °C, 25 V):  $m/z$  (%) = 284 (100) [M]<sup>-</sup>.

**Elementaranalyse** (%): berechnet für C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S: C 46.47 H 4.25 N 9.85 S 11.28;

gefunden: C 46.49 H 4.24 N 9.77 S 10.95.

**Spezifischer Drehwinkel**:  $[\alpha]_D^{25} = -60.0$  (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>).

**(3*R*,5*R*)-3-Brom-5-methyl-1-nosylpyrrolidin-2-on (151a) und (3*S*,5*R*)-3-Brom-5-methyl-1-nosylpyrrolidin-2-on (151b)**



Nach einer modifizierten Literaturvorschrift<sup>[22,133]</sup> wird NEt<sub>3</sub> (5.00 mL, 3.63 g, 35.9 mmol, 4.00 Äq.) tropfenweise zu einer Lösung des geschützten Lactams **150** (2.55 g, 8.97 mmol, 1.00 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (36 mL) getropft. Die Lösung wird auf –20 °C gekühlt und TMSOTf (1.95 mL, 2.39 g, 10.8 mmol, 1.20 Äq.) tropfenweise zugegeben. Nachdem die Lösung 18 Minuten bei dieser Temperatur gerührt worden ist, wird sie für 45 Minuten bei 0 °C gerührt. Die Reaktionslösung wird auf –40 °C gekühlt und NBS (2.39 g, 13.5 mmol, 1.50 Äq.) in einer Portion zugegeben. Die Reaktionsmischung wird für 22 Stunden bei dieser Temperatur gerührt, bevor die Reaktion durch Zugabe von NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (100 mL) beendet wird. Es wird auf Raumtemperatur aufgewärmt und bei dieser Temperatur weitere 15 Minuten gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

(2 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (100 mL) und NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Nachdem das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt worden ist, wird der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Ø = 7.5 cm, h = 18 cm, *n*-Pentan/EtOAc = 6/1 → 3/1) aufgereinigt, wodurch ein Gemisch der diastereomeren Bromide **151a** und **151b** (2.64 g, 7.26 mmol, 81%, d.r. = 60/40 = *trans/cis*) als leicht gelblicher Feststoff erhalten wird.

**DC:**  $R_f = 0.73$  (*n*-Pentan/EtOAc = 1/1) [UV, KMnO<sub>4</sub>].

**MS** (APCI, 350 °C, 25 V):  $m/z$  (%) = 396 (100) [M(<sup>81</sup>Br)+MeOH]<sup>-</sup>, 394 (91) [M(<sup>79</sup>Br)+MeOH]<sup>-</sup>.

**Elementaranalyse** (%): berechnet für C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S: C 36.38 H 3.05 N 7.71 S 8.83;

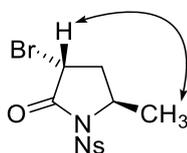
gefunden: C 36.93 H 3.12 N 7.65 S 8.57.

**(3*R*,5*R*)-3-Brom-5-methyl-1-nosylpyrrolidin-2-on (151a)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K): δ [ppm] = 8.41 – 8.37 (m, 2H, C<sup>ar</sup>H), 8.28 – 8.24 (m, 2H, C<sup>ar</sup>H), 4.52 (*virt.* sext, <sup>3</sup>*J* ≈ <sup>3</sup>*J* = 6.2 Hz, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 4.43 (dd, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, <sup>3</sup>*J* = 5.8 Hz, 1H, CHBr), 2.56 (ddd, <sup>2</sup>*J* = 14.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Hz, <sup>3</sup>*J* = 5.8 Hz, 1H, CHH), 2.33 (ddd, <sup>2</sup>*J* = 14.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, <sup>3</sup>*J* = 5.4 Hz, 1H, CHH), 1.61 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ [ppm] = 160.2 (s, CO), 151.1 (s, C<sup>ar</sup>), 142.9 (s, C<sup>ar</sup>), 130.1 (d, C<sup>ar</sup>H), 124.3 (d, C<sup>ar</sup>H), 55.7 (d, CHCH<sub>3</sub>), 41.4 (d, CHBr), 38.6 (t, CH<sub>2</sub>), 21.7 (q, CH<sub>3</sub>).

**Aussagekräftiger NOE-Kontakt:**



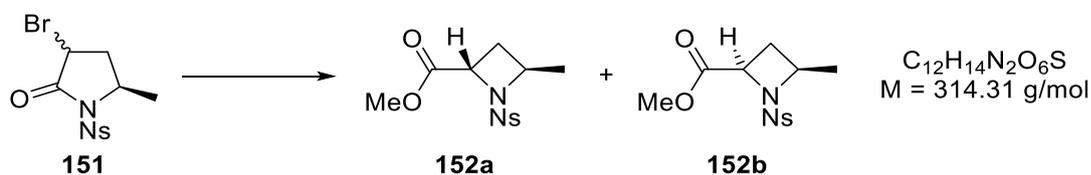
**(3*S*,5*R*)-3-Brom-5-methyl-1-nosylpyrrolidin-2-on (151b)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K): δ [ppm] = 8.42 – 8.39 (m, 2H, C<sup>ar</sup>H), 8.31 – 8.28 (m, 2H, C<sup>ar</sup>H), 4.66 (dq, <sup>3</sup>*J* = 8.7 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 2.2 Hz, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 4.39 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.3 Hz, <sup>3</sup>*J* = 2.6 Hz, 1H, CHBr), 2.98 (*virt.* dt, <sup>2</sup>*J* = 15.0 Hz, <sup>3</sup>*J* ≈ <sup>3</sup>*J* = 8.3 Hz, 1H,

*CHH*), 2.19 (*virt. dt.*,  $^2J = 15.0$  Hz,  $^3J \approx ^3J = 2.6$  Hz, 1H, *CHH*), 1.72 (d,  $^3J = 6.5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  [ppm] = 169.5 (s, CO), 151.1 (s,  $\text{C}^{\text{ar}}$ ), 143.6 (s,  $\text{C}^{\text{ar}}$ ), 130.1 (d,  $\text{C}^{\text{arH}}$ ), 124.4 (d,  $\text{C}^{\text{arH}}$ ), 56.0 (d,  $\text{CHCH}_3$ ), 39.8 (d,  $\text{CHBr}$ ), 36.7 (t,  $\text{CH}_2$ ), 21.6 (q,  $\text{CH}_3$ ).

**(2*S*,4*R*)-4-Methyl-1-nosylazetidin-2-carbonsäuremethylester (*N*-Ns-*L*-Maz-*O*-Me) (152a) und (2*R*,4*R*)-4-Methyl-1-nosylazetidin-2-carbonsäuremethylester (152b)**



Nach einer modifizierten Literaturvorschrift<sup>[22,133]</sup> wird eine Mischung der diastereomeren Bromide **151a** und **151b** (2.55 g, 7.02 mmol, 1.00 Äq., d.r. = 60/40) in MeCN (32 mL) gelöst und mit MeOH (4.36 mL, 3.44 g, 107 mmol, 15.3 Äq.) und  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.59 g, 11.5 mmol, 1.64 Äq.) versetzt. Nachdem die Suspension für 24 Stunden gerührt worden ist, wird diese filtriert. Das Lösungsmittel des Filtrats wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel,  $\varnothing = 7.5$  cm,  $h = 18$  cm, *n*-Pentan/EtOAc = 5/1  $\rightarrow$  2/1) aufgereinigt. Hierbei wird das geschützte Azetidin **152a** (1.63 g, 5.19 mmol, 74%) als leicht gelblicher Feststoff neben dem diastereomeren, geschützten Azetidin **152b** (408 mg, 1.30 mmol, 18%), welches ebenfalls als farbloser Feststoff isoliert wird, erhalten.

**(2*S*,4*R*)-4-Methyl-1-nosylazetidin-2-carbonsäuremethylester (*N*-Ns-*L*-Maz-*O*-Me) (152a)**

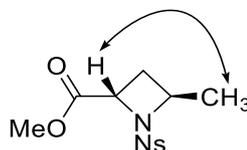
**DC:**  $R_f = 0.27$  (*n*-Pentan/EtOAc = 2/1) [UV,  $\text{KMnO}_4$ ].

**Smp.:** 68 °C.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3107 (w, C<sup>sp2</sup>-H), 2963 (w, C<sup>sp3</sup>-H), 1742 (m, C=O), 1528 (s, N=O), 1348 (s), 1156 (s), 1090 (s), 738 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):  $\delta$  [ppm] = 8.37 – 8.33 (m, 2H, C<sup>ar</sup>H) 8.04 – 8.00 (m, 2H, C<sup>ar</sup>H) 4.79 (dd, <sup>3</sup>J = 9.3 Hz, <sup>3</sup>J = 4.9 Hz, 1H, COCH), 4.63 (*virt.* quint, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, <sup>3</sup>J  $\approx$  <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 3.68 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) 2.39 (ddd, <sup>2</sup>J = 11.2 Hz, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, <sup>3</sup>J = 4.9 Hz, 1 H, CHH), 2.18 (ddd, <sup>2</sup>J = 11.2 Hz, <sup>3</sup>J = 9.3 Hz, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz, 1 H, CHH), 1.53 (d, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 3 H, CHCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  [ppm] = 171.0 (s, CO<sub>2</sub>), 150.1 (s, C<sup>ar</sup>), 146.4 (s, C<sup>ar</sup>), 128.6 (d, C<sup>ar</sup>H), 124.1 (d, C<sup>ar</sup>H), 61.3 (d, CHCH<sub>3</sub>), 60.9 (d, COCH), 52.6 (q, OCH<sub>3</sub>), 28.8 (t, CH<sub>2</sub>), 21.8 (q, CH<sub>3</sub>).

**Aussagekräftiger NOE-Kontakt:**



**MS** (APCI, 350 °C, 25 V):  $m/z$  (%) = 314 (100) [M]<sup>-</sup>.

**Elementaranalyse** (%): berechnet für C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S: C 45.86 H 4.49 N 8.91 S 10.20;

gefunden: C 45.92 H 4.55 N 8.82 S 9.96.

**Chirale HPLC**:  $t_R$ (E1) = 22.9 min,  $t_R$ (E2) = 34.1 min (*Daicel* Chiralcel, AD-H, 250×4.6 mm, 1 mL·min<sup>-1</sup>, 20 °C, UV-Detektion, *n*-Heptan/<sup>i</sup>PrOH = 90/10).

**Spezifischer Drehwinkel**:  $[\alpha]_D^{25} = -97.9$  (c = 0.98, CHCl<sub>3</sub>) [94% *ee*].

**(2R,4R)-4-Methyl-1-nosylazetididin-2-carbonsäuremethylester (152b)**

**DC**:  $R_f = 0.35$  (*n*-Pentan/EtOAc = 2/1) [UV, KMnO<sub>4</sub>].

**Smp.**: 120 °C.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3109 (w, C<sup>sp2</sup>-H), 2959 (w, C<sup>sp3</sup>-H), 2928 (w, C<sup>sp3</sup>-H), 1737 (m, C=O), 1529 (s, N=O), 1349 (s), 1160 (s), 1092 (s), 739 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):  $\delta$  [ppm] = 8.40 – 8.36 (m, 2H, C<sup>ar</sup>H), 8.15 – 8.12 (m, 2H, C<sup>ar</sup>H), 4.68 (dd, <sup>3</sup>J = 9.4 Hz, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 1H, COCH), 3.69 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.44 (*virt.* tq, <sup>3</sup>J  $\approx$  <sup>3</sup>J = 7.8 Hz, <sup>3</sup>J = 6.2 Hz, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 2.59 (ddd, <sup>2</sup>J = 11.1 Hz, <sup>3</sup>J = 9.4 Hz, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, 1 H, CHH), 2.01 (*virt.* dt, <sup>2</sup>J = 11.1 Hz, <sup>3</sup>J  $\approx$  <sup>3</sup>J = 7.8 Hz, 1 H, CHH), 1.37 (d, <sup>3</sup>J = 6.2 Hz, 3 H, CHCH<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  [ppm] = 170.5 (s,  $\text{CO}_2$ ), 150.4 (s,  $\text{C}^{\text{ar}}$ ), 145.2 (s,  $\text{C}^{\text{ar}}$ ), 129.2 (d,  $\text{C}^{\text{arH}}$ ), 124.2 (d,  $\text{C}^{\text{arH}}$ ), 57.8 (d,  $\text{CHCH}_3$ )\*, 57.7 (d,  $\text{COCH}$ )\*, 52.6 (q,  $\text{OCH}_3$ ), 27.8 (t,  $\text{CH}_2$ ), 22.2 (q,  $\text{CHCH}_3$ ).

\* Zuordnung austauschbar.

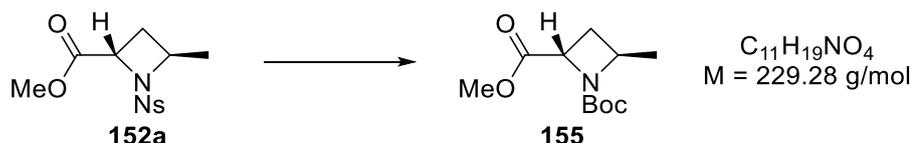
**MS** (APCI, 350 °C, 25 V):  $m/z$  (%) = 314 (100)  $[\text{M}]^-$ .

**Elementaranalyse** (%): berechnet für  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ : C 45.86 H 4.49 N 8.91 S 10.20;

gefunden: C 46.47 H 4.67 N 8.67 S 9.58.

**Spezifischer Drehwinkel**:  $[\alpha]_D^{25} = +62.0$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

### ***N*-Boc-L-Maz-O-Me (155)**



#### Über das Hydrochlorid:

Das Azetidin **152a** (103 mg, 327  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) wird in MeCN (3.3 mL) zunächst mit PhSH (50.0  $\mu\text{L}$ , 54.0 mg, 490  $\mu\text{mol}$ , 1.50 Äq.), dann mit  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (136 mg, 981  $\mu\text{mol}$ , 3.00 Äq.) versetzt. Die farblose Suspension wird für 19.5 Stunden bei 50 °C gerührt. Nach Zugabe von Wasser (10 mL) und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) werden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit festem NaCl gesättigt und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) sowie  $\text{Et}_2\text{O}$  (5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 M Salzsäure (10 mL) extrahiert und die erhaltene saure wässrige Phase wird mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 10 \text{ mL}$ ) gewaschen. Die wässrige Phase wird zunächst am Rotationsverdampfer und danach durch Azeotropdestillation (PhMe, 10 mL) getrocknet. Das auf diese Art erhaltene rohe Hydrochlorid (ca. 49 mg) wird nacheinander bei Raumtemperatur mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.7 mL),  $\text{Boc}_2\text{O}$  (65.8  $\mu\text{L}$ , 67.1 mg, 308  $\mu\text{mol}$ , 0.94 Äq.) sowie  $\text{NEt}_3$  (123  $\mu\text{L}$ , 88.9 mg, 879  $\mu\text{mol}$ , 2.69 Äq.) versetzt und das Gemisch für 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von EtOAc (10 mL) wird mit 1 M Salzsäure,  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und NaCl-Lösung

(je 10 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt (150 mbar, Druckluft) und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Ø = 1 cm, h = 11 cm, *n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 5/1) aufgereinigt, wobei das Boc-geschützte, etwas flüchtige Azetidin **155** (19.4 mg, 84.7 µmol, 26% ü. 2 St.) als farbloses Öl erhalten wird, welches geringe Mengen einer aromatischen Verunreinigung enthält.

*In situ* Umsetzung:

Das Azetidin **152a** (155 mg, 493 µmol, 1.00 Äq.) wird in MeCN (4.9 mL) zunächst mit PhSH (75.4 µL, 81.5 mg, 740 µmol, 1.50 Äq.), dann mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (204 mg, 1.48 mmol, 3.00 Äq.) versetzt. Die farblose Suspension wird für 21.5 Stunden bei 50 °C im geschlossenen Gefäß gerührt. Die Heizquelle wird entfernt und Boc<sub>2</sub>O (316 µL, 323 mg, 1.48 mmol, 3.00 Äq.) in einer Portion schnell zugegeben. Die Suspension wird 30 Minuten unter Abkühlen auf Raumtemperatur gerührt, bevor Wasser (75 mL) zugegeben wird. Es wird mit Et<sub>2</sub>O (5 × 6 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 M Salzsäure (10 mL) und NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt (800 mbar, Druckluft) und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Ø = 2 cm, h = 7 cm, *n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 5/1 → 1/1) aufgereinigt, wobei das Boc-geschützte, etwas flüchtige Azetidin **155** (59.8 mg, 247 µmol, 50%) als farbloses Öl erhalten wird.

**DC:**  $R_f = 0.44$  (*n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 1/1) [KMnO<sub>4</sub>, Ninhydrin: violett].

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2975 (w, C<sup>sp3</sup>-H), 2931 (w, C<sup>sp3</sup>-H), 1749 (s, C=O), 1705 (vs, C=O), 1366 (vs), 1177 (s), 1145 (vs).

**Rotamerenverhältnis:** R1/R2 ≈ 54/46.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):  $\delta$  [ppm] = 4.56 – 4.47 (m, 2H, COCH, CHCH<sub>3</sub> R1), 4.47 – 4.38 (m, 1H, CHCH<sub>3</sub> R2), 3.76 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.22 (ddd, <sup>2</sup>*J* = 12.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 8.0, 4.3 Hz, 1H, CHH), 2.10 – 2.02 (m, 1H, CHH), 1.45 [s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2], 1.42 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.6 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub> R1), 1.39 [s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1], 1.36 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.1 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub> R2).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  [ppm] = 172.5 (s, CO<sub>2</sub>Me), 154.3 (s, NCO<sub>2</sub>), 80.0 [s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 59.0 (d, COCH R1), 57.5 (COCH R2)\*, 57.3 (d, CHCH<sub>3</sub> R1)\*, 56.7 (d,

CHCH<sub>3</sub> R2), 52.3 (q, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> R1)<sup>+</sup>, 52.1 (q, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> R2)<sup>+</sup>, 28.7 (t, CH<sub>2</sub>), 28.5 [s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1]<sup>■</sup>, 28.5 [s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2]<sup>■</sup>, 21.5 (q, CHCH<sub>3</sub>).

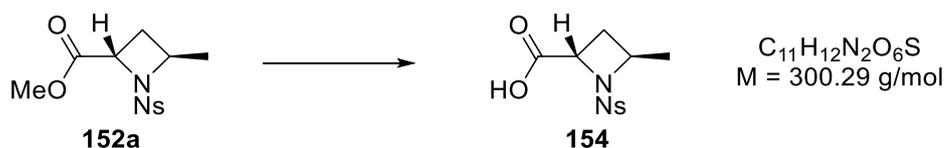
\*/+/<sup>■</sup> Zuordnung austauschbar.

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 252 (20) [M+Na]<sup>+</sup>, 240 (100), 130 (21) [M-C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>, 128 (24) [M-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>.

**HR-MS** (ESI): berechnet: [C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>+Na]<sup>+</sup>: 252.1206; gefunden: 252.1205.

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_D^{25} = -126.0$  (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>).

### N-Ns-L-Maz (154)



Der Ester **152a** (201 mg, 639  $\mu$ mol, 1.00  $\ddot{A}$ q.) wird bei 0 °C in MeOH (3.2 mL) vorgelegt und 1 M LiOH·H<sub>2</sub>O-Lösung (1.28 mL, 1.28 mmol, 2.00  $\ddot{A}$ q.) zugetropft. Die farblose Suspension wird unter Rühren über 4.5 Stunden auf Raumtemperatur aufgetaut. Die nun farblose Lösung wird mit 1 M Salzsäure auf pH = 1 eingestellt und mit EtOAc (4  $\times$  20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird die Carbonsäure **154** (191 mg, 635  $\mu$ mol, 99%) als farbloses Harz erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.61$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/AcOH = 9/1/1%) [UV, KMnO<sub>4</sub>].

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3600 (br, O-H), 3108 (m, C<sup>sp2</sup>-H), 2974 (m, C<sup>sp3</sup>-H), 1724 (s, C=O), 1530 (vs), 1351 (vs), 1159 (vs), 856 (m), 740 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):  $\delta$  [ppm] = 8.37 – 8.33 (m, 2H, C<sup>ar</sup>H), 8.04 – 8.01 (m, 2H, C<sup>ar</sup>H), 4.77 (dd, <sup>3</sup>J = 9.3, 4.7 Hz, 1H, COCH), 4.65 (*virt.* dq, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, <sup>3</sup>J  $\approx$  <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 2.43 (ddd, <sup>2</sup>J = 11.2 Hz, <sup>3</sup>J = 8.1, 4.7 Hz, 1H, CHH), 2.24 (ddd, <sup>2</sup>J = 11.2 Hz, <sup>3</sup>J = 9.3, 6.2 Hz, 1H, CHH), 1.51 (d, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

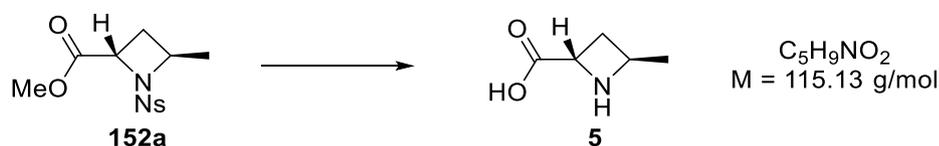
$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  [ppm] = 175.6 (s, CO), 150.2 (s,  $\text{C}^{\text{ar}}$ ), 146.2 (s,  $\text{C}^{\text{ar}}$ ), 128.6 (d,  $\text{C}^{\text{arH}}$ ), 124.3 (d,  $\text{C}^{\text{arH}}$ ), 61.5 (d,  $\text{CHCH}_3$ ), 60.6 (d, COCH), 28.8 (t,  $\text{CH}_2$ ), 21.8 (q,  $\text{CH}_3$ ).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 899 (17)  $[\text{3M-H}]^-$ , 599 (92)  $[\text{2M-H}]^-$ , 299 (100)  $[\text{M-H}]^-$ .

**HR-MS** (ESI): berechnet:  $[\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_6\text{S-H}]^-$ : 299.0342; gefunden: 299.0342.

**Spezifischer Drehwinkel**:  $[\alpha]_D^{25} = -106$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

### (2*S*,4*R*)-4-Methylazetidin-2-carbonsäure (L-Maz) (**5**)



Zu einer Lösung des geschützten Azetidins **152a** (112 mg, 357  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) in MeCN (3.6 mL) wird nacheinander Thiophenol (54.6  $\mu\text{L}$ , 59.0 mg, 536  $\mu\text{mol}$ , 1.50 Äq.) und  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (148 mg, 1.07 mmol, 3.00 Äq.) bei Raumtemperatur zugegeben. Die Suspension wird bei 50 °C für 21 Stunden gerührt, bevor sie über Celite filtriert und der Filterkuchen mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) gewaschen wird. Nachdem 1 M Salzsäure (15 mL) hinzugegeben worden ist, wird die wässrige Phase abgetrennt und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 10 \text{ mL}$ ) gewaschen. Nach Vereinigung der organischen Waschlösungen wird mit 1 M Salzsäure (5 mL) gegenextrahiert worden sind, werden die vereinigten wässrigen Phasen in einem Kolben mit Hilfe von 1 M Natronlauge auf pH = 12 eingestellt. Nach Zugabe von MeOH (1 mL) wird die resultierende Lösung bei Raumtemperatur für 26 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $2 \times 20 \text{ mL}$ ) gewaschen und durch Zugabe von 1 M Salzsäure auf pH = 7 eingestellt. Nachdem das Wasser am Rotationsverdampfer entfernt worden ist, wird EtOH (45 mL) zugegeben und die Suspension für eine Stunde bei 40 °C gerührt. Die Suspension wird über Sand filtriert und mit EtOH (20 mL) nachgewaschen, bevor das Filtrat auf ein Volumen von ca. 12 mL am Rotationsverdampfer eingeeengt wird. Nachdem durch einen 0.45  $\mu\text{m}$  Spritzenfilter (*Sartorius*) filtriert worden ist, wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der resultierende Feststoff wird in MeOH (2 mL) gelöst. Nach Zugabe von  $\text{Et}_2\text{O}$  (7 mL) fällt ein anorganischer Niederschlag aus,

welcher durch Zentrifugieren (4500 rpm, 4 min) und Dekantieren entfernt wird. Dieser Fällungsprozess wird neunmal wiederholt, wobei das Lösungsmittel nach jedem Cyclus am Rotationsverdampfer entfernt wird. Der verbleibende Feststoff wird in ultrareinem Wasser (2 mL) gelöst und durch mehrfache Festphasenextraktion ( $4 \times \text{C18ec}$ , jeweils mit 10 mL Reinstwasser nachgewaschen, Einengung nach jedem Cyclus) aufgereinigt. Das Wasser wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mit EtOH ( $3 \times 1 \text{ mL}$ ) gewaschen. Das Lösungsmittel der vereinigten Waschlösungen wird am Rotationsverdampfer entfernt und der verbleibende Feststoff mit Et<sub>2</sub>O ( $3 \times 1 \text{ mL}$ ), *n*-Pentan ( $3 \times 1 \text{ mL}$ ), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( $2 \times 1 \text{ mL}$ ), MeCN (1 mL), PhMe (1 mL) und EtOAc (1 mL) gewaschen. Nachdem der Rückstand in EtOH (8 mL) gelöst worden ist, wird er wiederum durch einen 0.45 µm Spritzenfilter (*Sartorius*) filtriert. Das Lösungsmittel des Filtrats wird am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in Reinstwasser gelöst und durch automatische Flashchromatographie an C18ec-Material und Elution mit Wasser aufgereinigt. Der resultierende Feststoff wird in möglichst wenig EtOH gelöst und durch Zugabe von EtOAc gefällt ( $2 \times$ ), wodurch nach Trocknung am Feinvakuum L-Maz (6.1 mg, 53.0 µmol, 15% ü. 2 St.) als beiger Feststoff erhalten wird.

**DC:**  $R_f = 0.15$  (MeOH) [KMnO<sub>4</sub>, Ninhydrin: violett].

**Smp.:** 85 °C.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3398 (br, N-H), 2965 (m, C<sup>sp3</sup>-H), 1623 (s, C=O), 1417 (s), 1313 (m).

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, D<sub>2</sub>O, 298 K):  $\delta$  [ppm] = 4.55 (ddd, <sup>3</sup>*J* = 10.3 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.6 Hz, <sup>3</sup>*J* = 1.0 Hz, 1H, COCH), 4.43 (*virt. sext.*, <sup>3</sup>*J*  $\approx$  <sup>3</sup>*J* = 6.8 Hz, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 2.58 (ddd, <sup>2</sup>*J* = 12.1 Hz, <sup>3</sup>*J* = 8.7 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.6 Hz, 1H, CHH), 2.52 (ddd, <sup>2</sup>*J* = 12.1 Hz, <sup>3</sup>*J* = 10.3 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Hz, 1H, CHH), 1.52 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, D<sub>2</sub>O, 300 K):  $\delta$  [ppm] = 176.1 (s, CO<sub>2</sub>), 56.1 (d, COCH), 55.2 (d, CHCH<sub>3</sub>), 31.3 (t, CH<sub>2</sub>), 19.8 (q, CH<sub>3</sub>).

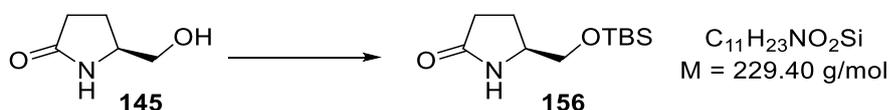
**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 157 (73) [M+MeCN+H]<sup>+</sup>, 116 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**HR-MS** (ESI): berechnet: [C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>: 116.0706; gefunden: 116.0706.

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_D^{25} = -54.0$  (*c* = 1.00, MeOH).

## 2.3 Maz-Derivate

### (*S*)-5-{{(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy}methyl}pyrrolidin-2-on (**156**)



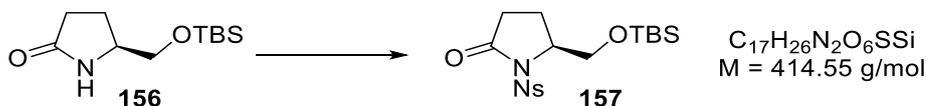
Nach einer Literaturvorschrift<sup>[39,154]</sup> werden zu einer Lösung des Alkohols **145** (13.6 g, 118 mmol, 1.00 Äq.) in  $CH_2Cl_2$  (60 mL) bei 0 °C nacheinander TBSCl (21.2 g, 141 mmol, 1.19 Äq.) und Imidazol (13.1 g, 192 mmol, 1.63 Äq.) gegeben. Die Reaktionsmischung wird unter Rühren über 18 Stunden auf Raumtemperatur aufgewärmt. Nach Zugabe von  $CH_2Cl_2$  (300 mL) wird Wasser (100 mL) zugegeben und die Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen (3 × 200 mL), über  $Na_2SO_4$  getrocknet und filtriert. Nachdem das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt worden ist, wird der Silylether **156** (25.2 g, 108 mmol, 92%) als gelbes Öl erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.72$  (EtOAc/MeOH = 9/1) [ $KMnO_4$ ].

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ , 298 K):  $\delta$  [ppm] = 5.90 (s, 1H, NH), 3.76 (dddd,  $^3J = 9.4, 7.8, 5.6, 4.0$  Hz, 1H, NCH), 3.63 (dd,  $^2J = 10.1$  Hz,  $^3J = 4.0$  Hz, 1H, OCHH), 3.44 (dd,  $^2J = 10.1$  Hz,  $^3J = 7.8$  Hz, 1H, OCHH), 2.32 – 2.38 (m, 2H,  $COCH_2$ ), 2.22 – 2.14 (m, 1H, CHCHH), 1.74 (dddd,  $^2J = 13.0$  Hz,  $^3J = 9.4, 7.5, 5.4$  Hz, 1H, CHCHH), 0.88 [s, 9H,  $SiC(CH_3)_3$ ], 0.06 (s, 6H,  $SiCH_3$ ).

**$^{13}C$ -NMR** (101 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  [ppm] = 178.1 (s, CO), 67.6 (t,  $OCH_2$ ), 56.0 (d, NCH), 30.0 (t,  $COCH_2$ ), 26.0 [q,  $SiC(CH_3)_3$ ], 22.9 (t,  $COCH_2CH_2$ ), 18.4 [s,  $SiC(CH_3)_3$ ], –5.3 [q,  $SiCH_3$ ], –5.3 [q,  $SiCH_3$ ].

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[154]</sup>

**(S)-5-{{(tert-Butyldimethylsilyl)oxy}methyl}-1-nosylpyrrolidin-2-on (157)**

Nach einer modifizierten Literaturvorschrift<sup>[133]</sup> wird eine Lösung des Lactams **156** (4.35 g, 18.9 mmol, 1.00 Äq.) in THF (18 mL) bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  über 15 Minuten zu einer Lösung von *n*-Butyllithium (2.5 M in *n*-Hexan, 8.32 mL, 20.8 mmol, 1.10 Äq.) in THF (47 mL) getropft und die resultierende Lösung für 45 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Nachdem über 15 Minuten eine Lösung von NsCl (4.61 g, 20.8 mmol, 1.10 Äq.) in THF (14 mL) zugegeben worden ist, wird die Reaktionsmischung über 20.5 Stunden unter Rühren auf Raumtemperatur aufgewärmt, bevor die Reaktion durch Zugabe von NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (100 mL) abgebrochen wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 × 80 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung (80 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Nachdem das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt worden ist, wird der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Ø = 7 cm, h = 26 cm, *n*-Pentan/EtOAc = 6/1 → 2/1) aufgereinigt, wobei das geschützte Lactam **158** (6.71 g, 16.2 mmol, 86%) als gelblicher Feststoff erhalten wird.

**DC:**  $R_f = 0.43$  (*n*-Pentan/EtOAc = 3/1) [UV, KMnO<sub>4</sub>].

**Smp.:** 144 °C.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3113 (w, C<sup>sp2</sup>-H), 2956 (m, C<sup>sp3</sup>-H), 2929 (m, C<sup>sp3</sup>-H), 2857 (m, C<sup>sp3</sup>-H), 1749 (vs, C=O), 1529 (vs, N=O), 1369 (s, N=O), 1160 (s), 1121 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):  $\delta$  [ppm] = 8.38 – 8.33 (m, 2H, C<sup>ar</sup>H), 8.31 – 8.26 (m, 2H, C<sup>ar</sup>H), 4.52 – 4.46 (m, 1H, CH), 4.06 (dd, <sup>2</sup>J = 10.9 Hz, <sup>3</sup>J = 3.2 Hz, 1H, CHHOTBS), 3.74 (dd, <sup>2</sup>J = 10.9 Hz, <sup>3</sup>J = 2.0 Hz, 1H, CHHOTBS), 2.75 – 2.64 (m, 1H, COCHH), 2.40 – 2.20 (m, 2H, COCHHCHH), 2.09 – 2.01 (m, 1H, COCH<sub>2</sub>CHH), 0.79 [s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 0.05 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), -0.01 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  [ppm] = 174.5 (s, CO), 150.9 (s, C<sup>ar</sup>), 144.5 (s, C<sup>ar</sup>), 129.9 (d, C<sup>ar</sup>H), 124.2 (d, C<sup>ar</sup>H), 65.3 (t, CH<sub>2</sub>OTBS), 61.2 (d, CH), 31.7 (t, COCH<sub>2</sub>),

25.8 [q, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 23.0 (t, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 18.2 [s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], -5.5 (q, SiCH<sub>3</sub>), -5.5 (q, SiCH<sub>3</sub>).

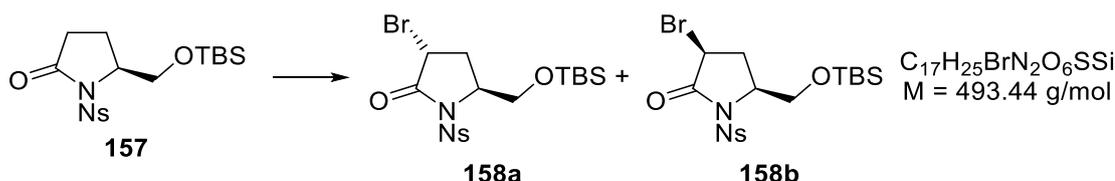
MS (APCI, 350 °C, 25 V):  $m/z$  (%) = 414 (100) [M]<sup>-</sup>.

Elementaranalyse (%): berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>SSi: C 49.26 H 6.32 N 6.76 S 7.73;

gefunden: C 49.38 H 6.50 N 6.70 S 7.37.

Spezifischer Drehwinkel:  $[\alpha]_D^{25} = -64.0$  (c = 0.50, CHCl<sub>3</sub>).

**(3*R*,5*S*)-3-Brom-5-{{{*tert*-butyldimethylsilyl}oxy}methyl}-1-nosylpyrrolidin-2-on (158a) und (3*S*,5*S*)-3-Brom-5-{{{*tert*-butyldimethylsilyl}oxy}methyl}-1-nosylpyrrolidin-2-on (158b)**



Nach einer modifizierten Literaturvorschrift<sup>[133]</sup> wird NEt<sub>3</sub> (8.98 mL, 6.52 g, 64.4 mmol, 4.00 Äq.) tropfenweise zu einer Lösung des geschützten Lactams **157** (6.68 g, 16.1 mmol, 1.00 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (65 mL) getropft. Die Lösung wird auf -20 °C gekühlt und TMSOTf (3.49 mL, 4.29 g, 19.3 mmol, 1.20 Äq.) tropfenweise zugegeben. Nachdem die Lösung für 15 Minuten bei dieser Temperatur gerührt worden ist, wird sie für 45 Minuten bei 0 °C gerührt. Die Reaktionslösung wird auf -40 °C gekühlt und NBS (4.31 g, 24.2 mmol, 1.50 Äq.) in einer Portion zugegeben. Die Reaktionsmischung wird für 48 Stunden bei dieser Temperatur sowie für 16.5 Stunden bei -30 °C gerührt, bevor die Reaktion durch Zugabe von NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (50 mL) abgebrochen wird. Es wird auf Raumtemperatur aufgewärmt und bei dieser Temperatur für weitere 15 Minuten gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (3 × 50 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Nachdem das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt worden ist, wird der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Ø = 7 cm, h = 26 cm, DL

aus  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $n$ -Pentan/EtOAc = 12/1  $\rightarrow$  5/1) aufgereinigt, wodurch ein Gemisch der diastereomeren Bromide **158a** und **158b** (3.30 g, 6.69 mmol, 42%, d.r. = 80/20 = *trans/cis*) als farbloses Harz sowie das Edukt **157** (2.11 g, 5.08 mmol, 32%) erhalten werden.

**DC:**  $R_f = 0.54$  ( $n$ -Pentan/EtOAc = 3/1) [UV,  $\text{KMnO}_4$ ].

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3109 (w,  $\text{C}^{\text{sp}^2}\text{-H}$ ), 2955 (m,  $\text{C}^{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 2930 (m,  $\text{C}^{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 2858 (m,  $\text{C}^{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 1748 (s,  $\text{C=O}$ ), 1534 (vs,  $\text{N=O}$ ), 1350 (s,  $\text{N=O}$ ), 1175 (vs), 1116 (s), 855 (s), 839 (s), 742 (s).

**MS** (APCI, 350 °C, 25 V):  $m/z$  (%) = 526 (100) [ $\text{M}^{(81}\text{Br})+\text{MeOH}$ ] $^-$ , 524 (100) [ $\text{M}^{(79}\text{Br})+\text{MeOH}$ ] $^-$ , 493 (100) [ $\text{M}^{(81}\text{Br})$ ] $^-$ , 491 (100) [ $\text{M}^{(79}\text{Br})$ ] $^-$ .

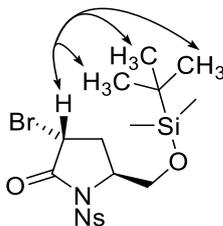
**Elementaranalyse** (%): berechnet für  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{BrN}_2\text{O}_6\text{SSi}$ : C 41.38 H 5.11 N 5.68 S 6.50;  
 gefunden: C 41.48 H 5.12 N 5.68 S 6.46.

**(3R,5S)-3-Brom-5-[[*tert*-butyldimethylsilyl]oxy]methyl}-1-nosylpyrrolidin-2-on (**158a**)**

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):  $\delta$  [ppm] = 8.41 – 8.35 (m, 2H,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$ ), 8.32 – 8.27 (m, 2H,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$ ), 4.70 (*virt.t.*,  $^3J \approx ^3J = 8.8$  Hz, 1H,  $\text{CHBr}$ ), 4.53 – 4.45 (m, 1H,  $\text{NCH}$ ), 4.15 (dd,  $^2J = 11.1$  Hz,  $^3J = 2.5$  Hz, 1H,  $\text{CHHOTBS}$ ), 3.74 (dd,  $^2J = 11.1$  Hz,  $^3J = 1.6$  Hz, 1H,  $\text{CHHOTBS}$ ), 2.71 (ddd,  $^2J = 13.6$  Hz,  $^3J = 8.5$ , 1.9 Hz, 1H,  $\text{CHBrCHH}$ ), 2.57 (*virt. dt.*,  $^2J = 13.6$  Hz,  $^3J \approx ^3J = 8.9$  Hz, 1H,  $\text{CHBrCHH}$ ), 0.80 [s, 9H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ], 0.06 (s, 3H,  $\text{SiCH}_3$ ), 0.01 (s, 3H,  $\text{SiCH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  [ppm] = 169.8 (s, CO), 151.1 (s,  $\text{C}^{\text{ar}}$ ), 143.4 (s,  $\text{C}^{\text{ar}}$ ), 130.2 (d,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$ ), 124.3 (d,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$ ), 64.9 (t,  $\text{CH}_2\text{OTBS}$ ), 60.2 (d,  $\text{NCH}$ ), 41.6 (d,  $\text{CHBr}$ ), 35.5 (t,  $\text{CHBrCH}_2$ ), 25.8 [q,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ], 18.2 [s,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ], -5.5 (q,  $\text{SiCH}_3$ ), -5.5 (q,  $\text{SiCH}_3$ ).

**Aussagekräftiger NOE-Kontakt:**



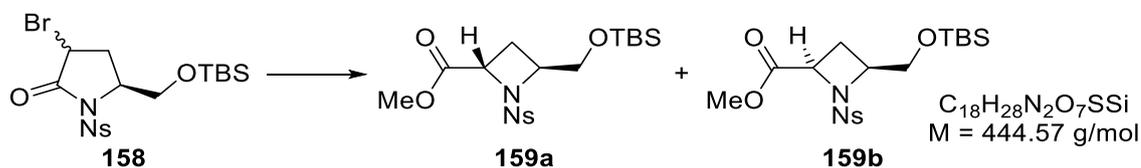
**(3*S*,5*S*)-3-Brom-5-[[*tert*-butyldimethylsilyloxy]methyl]-1-nosylpyrrolidin-2-on (158b)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K): δ [ppm] = 4.40 (dd, <sup>3</sup>*J* = 9.1, 3.7 Hz, 1H, CHBr), 4.10 (dd, <sup>2</sup>*J* = 10.1 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.3 Hz, 1H, CHHOTBS), 4.00 (dd, <sup>2</sup>*J* = 10.1 Hz, <sup>3</sup>*J* = 3.7 Hz, 1H, CHHOTBS), 2.81 (*virt. dt.*, <sup>2</sup>*J* = 15.0 Hz, <sup>3</sup>*J* ≈ <sup>3</sup>*J* = 8.8 Hz, 1H, CHBrCHH), 0.88 [s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 0.10 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0.09 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ [ppm] = 170.0 (s, CO), 143.5 (s, C<sup>ar</sup>), 130.1 (d, C<sup>ar</sup>H), 124.4 (d, C<sup>ar</sup>H), 63.0 (t, CH<sub>2</sub>OTBS), 60.1 (d, NCH), 39.3 (d, CHBr), 31.2 (t, CHBrCH<sub>2</sub>), 26.0 [q, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 18.4 [s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], -5.2 (q, SiCH<sub>3</sub>), -5.2 (q, SiCH<sub>3</sub>).

Der Datensatz führt nur die sichtbaren Signale auf. Die fehlenden Signale werden durch die des Hauptdiastereomers verdeckt.

**(2*S*,4*S*)-4-[[*tert*-Butyldimethylsilyloxy]methyl]-1-nosylazetidin-2-carbonsäuremethylester (159a) und (2*R*,4*S*)-4-[[*tert*-Butyldimethylsilyloxy]methyl]-1-nosylazetidin-2-carbonsäuremethylester (159b)**



Nach einer modifizierten Literaturvorschrift<sup>[133]</sup> wird eine Mischung der diastereomeren Bromide **158a** und **158b** (3.02 g, 6.12 mmol, 1.00 Äq., d.r. = 80/20) in MeCN (28 mL) gelöst und mit MeOH (2.48 mL, 1.96 g, 61.2 mmol, 10.0 Äq.) und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.54 g, 18.4 mmol, 3.00 Äq.) versetzt. Nachdem die Suspension für 20 Stunden bei 60 °C gerührt worden ist, wird diese filtriert und der Filtrerrückstand mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) nachgewaschen. Das Lösungsmittel des Filtrats wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Ø = 4 cm, h = 18 cm, *n*-Pentan/EtOAc = 4/1) aufgereinigt. Hierbei wird ein Gemisch der diastereomeren Azetidine **159a** und **159b** (2.59 g, 5.83 mmol, 95%, d.r. = 76/24 = *trans/cis*) als gelbes Öl erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.36$  (*n*-Pentan/EtOAc = 4/1) [UV, KMnO<sub>4</sub>].

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3107 (w, C<sup>sp2</sup>-H), 2954 (m, C<sup>sp3</sup>-H), 2931 (m, C<sup>sp3</sup>-H), 2857 (m, C<sup>sp3</sup>-H), 1748 (s, C=O), 1531 (vs, N=O), 1350 (s, N=O), 1160 (vs), 1095 (s), 855 (s), 838 (s), 740 (s).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 467 (30) [M+Na]<sup>+</sup>, 462 (54) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 454 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

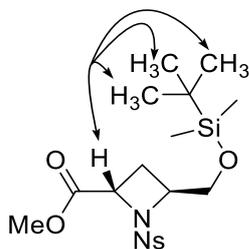
**HR-MS** (ESI): berechnet: [C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>SSi + H]<sup>+</sup>: 445.1459; gefunden: 445.1458.

**(2*S*,4*S*)-4-{{(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy}methyl}-1-nosylazetidin-2-carbonsäuremethyl-ester (159a)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):  $\delta$  [ppm] = 8.36 – 8.30 (m, 2H, C<sup>ar</sup>H), 8.07 – 8.02 (m, 2H, C<sup>ar</sup>H), 4.83 (dd, <sup>3</sup>*J* = 9.2, 5.8 Hz, 1H, COCH), 4.55 – 4.45 (m, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 4.15 (dd, <sup>2</sup>*J* = 11.4 Hz, <sup>3</sup>*J* = 3.4 Hz, 1H, CHHOTBS), 3.70 (dd, <sup>2</sup>*J* = 11.4 Hz, <sup>3</sup>*J* = 2.5 Hz, 1H, CHHOTBS), 3.67 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.58 – 2.48 (m, 1H, NCHCHH), 2.30 (ddd, <sup>2</sup>*J* = 10.9 Hz, <sup>3</sup>*J* = 8.4, 5.8 Hz, 1H, NCHCHH), 0.90 [s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 0.09 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0.08 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  [ppm] = 171.0 (s, CO), 150.0 (s, C<sup>ar</sup>), 147.1 (s, C<sup>ar</sup>), 128.5 (d, C<sup>ar</sup>H), 124.0 (d, C<sup>ar</sup>H), 65.8 (d, CHCH<sub>2</sub>OTBS), 63.2 (t, CH<sub>2</sub>OTBS), 61.6 (d, COCH), 52.5 (q, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 26.0 [q, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 23.4 (t, NCHCH<sub>2</sub>), 18.4 [s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], -5.3 (q, SiCH<sub>3</sub>), -5.4 (q, SiCH<sub>3</sub>).

**Aussagekräftiger NOE-Kontakt:**



**(2*R*,4*S*)-4-{{(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy}methyl}-1-nosylazetidin-2-carbonsäuremethyl-ester (159b)**

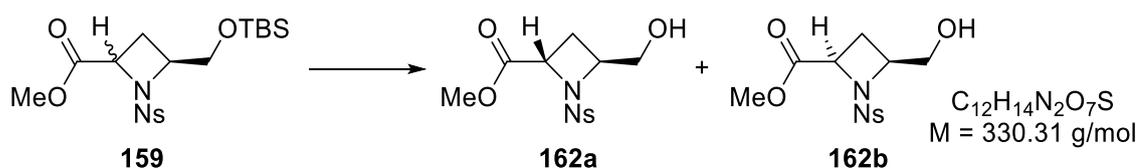
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):  $\delta$  [ppm] = 8.20 – 8.16 (m, 2H, C<sup>ar</sup>H), 4.78 (dd, <sup>3</sup>*J* = 9.9, 7.5 Hz, 1H, COCH), 3.73 (dd, <sup>2</sup>*J* = 11.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 3.8 Hz, 1H, CHHOTBS), 3.64 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.61 (dd, <sup>2</sup>*J* = 11.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 3.6 Hz, 1H, CHHOTBS), 2.39 (*virt.* dt,

$^2J = 11.2$  Hz,  $^3J \approx ^3J = 7.3$  Hz, 1H, NCHCHH), 0.84 [s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 0.00 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), -0.02 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  [ppm] = 170.4 (s, CO), 150.2 (s, C<sup>ar</sup>), 145.9 (s, C<sup>ar</sup>), 129.1 (d, C<sup>ar</sup>H), 63.8 (t, CH<sub>2</sub>OTBS), 61.8 (d, CHCH<sub>3</sub>), 57.8 (d, COCH), 52.4 (q, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 25.8 [q, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 21.6 (t, NCHCH<sub>2</sub>), 18.3 [s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], -5.4 (q, SiCH<sub>3</sub>).

Der Datensatz führt nur die sichtbaren Signale auf. Die fehlenden Signale werden durch die des Hauptdiastereomers verdeckt.

**(2*S*,4*S*)-4-Hydroxymethyl-1-nosylazetidin-2-carbonsäuremethylester (162a) und (2*R*,4*S*)-4-Hydroxymethyl-1-nosylazetidin-2-carbonsäuremethylester (162b)**



Zu einer Lösung der Azetidine **159a** und **159b** (11.2 g, 25.2 mmol, 1.00 Äq., d.r. = 76/24 = *trans/cis*) in THF (250 mL) wird HF·Pyridin (70% HF, 34.5 mL) getropft. Nachdem das Gemisch für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt worden ist, wird es auf NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (500 mL) gegossen. Es wird solange festes NaHCO<sub>3</sub> unter Rühren zugegeben, bis keine Gasentwicklung mehr beobachtet wird. Die wässrige Phase wird anschließend mit EtOAc (4 × 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaHCO<sub>3</sub>- (200 mL), 10%iger Zitronensäure- (100 mL) und NaCl-Lösung (200 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der Rückstand durch Azeotropdestillation (PhMe, 3 × 100 mL) von restlichem Pyridin befreit, wobei ein Gemisch der diastereomeren Alkohole **162a** und **162b** (8.22 g, 24.9 mmol, 99%, d.r. = 77/23 = *trans/cis*) als gelbes Harz erhalten wird.

Die beiden Diastereomere können durch semi-präparative HPLC (Daicel OD, 20 × 250 mm, *i*PrOH/*n*-Heptan = 30/70, RT, 15 mL·min<sup>-1</sup>, 215 nm,  $t_R$  (**162a**) = 19.0 min,  $t_R$  (**162b**) = 21.5 min, Injektionskonzentration: 100 mg·mL<sup>-1</sup>) getrennt werden. Hierbei wird das Azetidin **162b** als farbloser Feststoff und das Azetidin **162a** als gelbes Öl isoliert.

**(2*S*,4*S*)-4-Hydroxymethyl-1-nosylazetidin-2-carbonsäuremethylester (162a)**

**DC:**  $R_f = 0.62$  (EtOAc) [UV, KMnO<sub>4</sub>].

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3538 (br, O–H), 3108 (w, C<sup>sp2</sup>–H), 2957 (w, C<sup>sp3</sup>–H), 2928 (w, C<sup>sp3</sup>–H), 1742 (s, C=O), 1529 (vs, N=O), 1349 (vs, N=O), 1155 (vs), 1090 (m), 856 (m), 740 (vs), 687 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):  $\delta$  [ppm] = 8.37 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, C<sup>ar</sup>H), 8.10 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H, C<sup>ar</sup>H), 4.93 (dd,  $^3J = 9.6, 5.4$  Hz, 1H, COCH), 4.45 (dddd,  $^3J = 8.5, 6.1, 4.6, 2.3$  Hz, 1H, CHCH<sub>2</sub>OH), 4.05 (d,  $^2J = 12.7$  Hz, 1H, CHHOH), 3.76 (td,  $^2J \approx ^3J = 13.0$  Hz,  $^3J = 4.5$  Hz, 1H, CHHOH), 3.68 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.83 (*virt. t.*,  $^3J \approx ^3J = 6.0$  Hz, 1H, OH), 2.56 (ddd,  $^2J = 11.3$  Hz,  $^3J = 9.6, 6.1$  Hz, 1H, NCHCHH), 2.27 (ddd,  $^2J = 11.3$  Hz,  $^3J = 8.5, 5.4$  Hz, 1H, NCHCHH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):  $\delta$  [ppm] = 170.8 (s, CO), 150.3 (s, C<sup>ar</sup>), 145.4 (s, C<sup>ar</sup>), 128.9 (d, C<sup>ar</sup>H), 124.2 (d, C<sup>ar</sup>H), 66.3 (d, CHCH<sub>2</sub>OH), 63.8 (t, CH<sub>2</sub>OH), 61.2 (d, COCH), 52.7 (q, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 23.1 (t, NCHCH<sub>2</sub>).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 348 (24) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 331 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**HR-MS** (ESI): berechnet: [C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S+H]<sup>+</sup>: 331.0595; gefunden: 331.0596.

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_D^{25} = -76.0$  (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>).

**(2*R*,4*S*)-4-Hydroxymethyl-1-nosylazetidin-2-carbonsäuremethylester (162b)**

**DC:**  $R_f = 0.62$  (EtOAc) [UV, KMnO<sub>4</sub>].

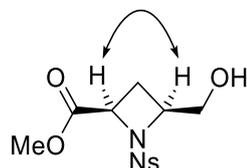
**Smp.:** 110 °C.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3534 (br, O–H), 3108 (w, C<sup>sp2</sup>–H), 2958 (w, C<sup>sp3</sup>–H), 1747 (s, C=O), 1532 (vs, N=O), 1353 (vs, N=O), 1164 (vs), 1093 (m).

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):  $\delta$  [ppm] = 8.43 – 8.39 (m, 2H, C<sup>ar</sup>H), 8.15 – 8.10 (m, 2H, C<sup>ar</sup>H), 4.62 (dd,  $^3J = 9.6, 7.3$  Hz, 1H, COCH), 4.42 (dddd,  $^3J = 9.3, 7.0, 4.3, 2.5$  Hz, 1H, CHCH<sub>2</sub>OH), 3.81 – 3.75 (m, 1H, CHHOH), 3.74 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.63 (ddd,  $^2J = 12.5$  Hz,  $^3J = 8.0, 4.3$  Hz, 1H, CHHOH), 2.49 (*virt. dt.*,  $^2J = 11.4$  Hz,  $^3J \approx ^3J = 9.5$  Hz, 1H, NCHCHH), 2.35 (*virt. dt.*,  $^2J = 11.4$  Hz,  $^3J \approx ^3J = 7.2$  Hz, 1H, NCHCHH), 2.27 (dd,  $^3J = 8.2, 4.7$  Hz, 1H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  [ppm] = 170.3 (s, CO), 150.7 (s,  $\text{C}^{\text{ar}}$ ), 143.7 (s,  $\text{C}^{\text{ar}}$ ), 129.3 (d,  $\text{C}^{\text{arH}}$ ), 124.5 (d,  $\text{C}^{\text{arH}}$ ), 64.0 (t,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 62.9 (d,  $\text{CHCH}_2\text{OH}$ ), 58.0 (d, COCH), 52.9 (q,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 21.6 (t,  $\text{NCHCH}_2$ ).

**Aussagekräftiger NOE-Kontakt:**

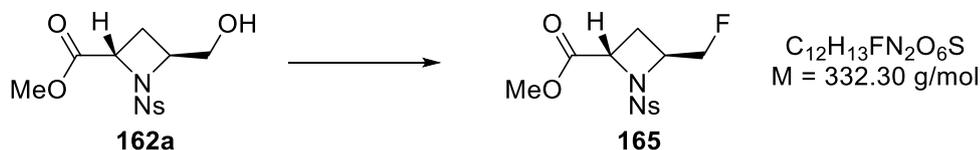


**MS** (APCI, 350 °C, 25 V):  $m/z$  (%) = 330 (100)  $[\text{M}]^-$ .

**HR-MS** (ESI): berechnet:  $[\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_7\text{S} + \text{H}]^+$ : 331.0595; gefunden: 331.0596.

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_D^{25} = +52.0$  ( $c = 0.50$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

#### (2S,4S)-4-Fluormethyl-1-nosylazetidin-2-carbonsäuremethylester (**165**)



Eine Lösung des Alkohols **162a** (734 mg, 2.22 mmol, 1.00 Äq.) in THF (20 mL) wird bei Raumtemperatur sukzessiv mit  $\text{NEt}_3$  (3.69 mL, 2.70 g, 26.6 mmol, 12.0 Äq.),  $\text{NfF}$  (1.60 mL, 2.69 g, 8.89 mmol, 4.00 Äq.) und  $\text{NEt}_3 \cdot 3\text{HF}$  (1.45 mL, 1.43 g, 8.89 mmol, 4.00 Äq.) versetzt. Das Gemisch wird für 19.5 Stunden bei 60 °C gerührt. Die tief rotbraune Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und auf  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung (200 mL) gegossen und die wässrige Phase mit EtOAc ( $4 \times 50$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit  $\text{NaCl}$ -Lösung (50 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel,  $\varnothing = 3$  cm,  $h = 26$  cm,  $n$ -Pentan/EtOAc = 3/1  $\rightarrow$  1/1) aufgereinigt, wobei das Fluorid **165** (691 mg, 2.08 mmol, 94%) als leicht bräunlicher Feststoff erhalten wird.

**DC:**  $R_f = 0.51$  (*n*-Pentan/EtOAc = 1/1) [UV, KMnO<sub>4</sub>].

**Smp.:** 67 °C.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3108 (w, C<sup>sp2</sup>-H), 2960 (w, C<sup>sp3</sup>-H), 2926 (w, C<sup>sp3</sup>-H), 1743 (s, C=O), 1529 (vs, N=O), 1349 (vs, N=O), 1156 (vs), 1090 (s), 1011 (s), 856 (s), 739 (vs), 686 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):  $\delta$  [ppm] = 8.39 – 8.32 (m, 2H, C<sup>ar</sup>H), 8.08 – 8.01 (m, 2H, C<sup>ar</sup>H), 4.87 (ddd, <sup>2</sup>J<sub>HF</sub> = 47.9 Hz, <sup>2</sup>J = 10.9 Hz, <sup>3</sup>J = 2.5 Hz, 1H, CHHF), 4.76 (dd, <sup>3</sup>J = 9.2, 5.2 Hz, 1H, COCH)\*, 4.71 (*virt.* dddt, <sup>3</sup>J<sub>HF</sub> = 27.6 Hz, <sup>3</sup>J = 8.6, 5.8 Hz, <sup>3</sup>J ≈ <sup>3</sup>J = 2.6 Hz, 1H, CHCH<sub>2</sub>F)\*, 4.47 (ddd, <sup>2</sup>J<sub>HF</sub> = 46.1 Hz, <sup>2</sup>J = 10.9 Hz, <sup>3</sup>J = 2.7 Hz, 1H, CHHF), 3.75 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) 2.59 (ddd, <sup>2</sup>J = 11.3 Hz, <sup>3</sup>J = 9.2, 5.8 Hz, 1H, NCHCHH), 2.39 (ddd, <sup>2</sup>J = 11.3 Hz, <sup>3</sup>J = 8.6, 5.2 Hz, 1H, NCHCHH).

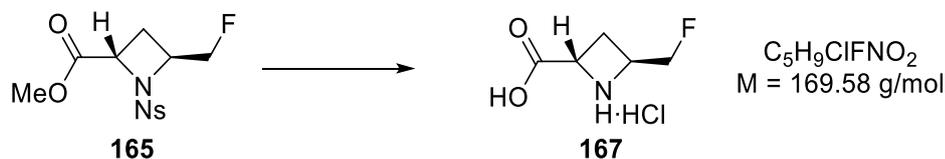
\* Signale überlagern sich.

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):  $\delta$  [ppm] = 170.7 (s, CO), 150.2 (s, C<sup>ar</sup>), 146.0 (s, C<sup>ar</sup>), 128.7 (d, C<sup>ar</sup>H), 124.2 (d, C<sup>ar</sup>H), 82.1 (dt, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 174.7 Hz, CH<sub>2</sub>F), 63.4 (dd, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 20.1 Hz, CHCH<sub>2</sub>F), 61.3 (d, COCH), 52.8 (q, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 22.6 (dt, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 5.9 Hz, COCHCH<sub>2</sub>).

**MS** (APCI, 350 °C, 25 V):  $m/z$  (%) = 332 (100) [M]<sup>-</sup>.

**HR-MS** (ESI): berechnet: [C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S+H]<sup>+</sup>: 333.0551; gefunden: 333.0548.

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_D^{29} = -110$  (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>).

**(2*S*,4*R*)-4-Fluormethylazetidin-2-carbonsäure-Hydrochlorid (167)**Denosylierung:

Das Nosyl-geschützte Azetidin **165** (691 mg, 2.08 mmol, 1.00 Äq.) wird in MeCN (20.8 mL) mit PhSH (318 µL, 344 mg, 3.12 mmol, 1.50 Äq.) sowie K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (862 mg, 6.24 mmol, 3.00 Äq.) versetzt. Die Suspension wird bei 50 °C im geschlossenen Gefäß für 19 Stunden gerührt, bevor die Heizquelle entfernt und Boc<sub>2</sub>O (1.34 mL, 1.36 g, 6.24 mmol, 3.00 Äq.) hinzugegeben wird. Die Suspension wird für 30 Minuten gerührt, bevor Wasser (10 mL) und NaCl-Lösung (100 mL) hinzugefügt werden und mit Et<sub>2</sub>O (3 × 15 mL) extrahiert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung (30 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Der Großteil des Lösungsmittels wird am Rotationsverdampfer (630 mbar) und Reste des Lösungsmittels werden mit Hilfe von Druckluft entfernt. Die verbliebene gelbe Flüssigkeit wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Ø = 5 cm, h = 28 cm, Et<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 0/100 → 10/90) aufgereinigt, wobei ein farbloses Öl (184 mg) isoliert wird.

**DC:**  $R_f = 0.24$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O = 20/1) [Ninhydrin: violett].

Verseifung:

Das farblose Öl (184 mg ≤ 747 µmol) wird in THF (20.8 mL) gelöst und nacheinander mit Wasser (5.2 mL) und LiOH·H<sub>2</sub>O (218 mg, 6.24 mmol, 3.00 Äq.) versetzt. Nachdem für 19 Stunden bei Raumtemperatur gerührt worden ist, wird NaCl-Lösung (20 mL) hinzugegeben. Es wird mit Et<sub>2</sub>O (25 mL) gewaschen und die etherische Phase mit Wasser (6 mL) gegenextrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit 10%iger Zitronensäurelösung auf pH = 3 eingestellt, mit festem NaCl gesättigt und mit EtOAc (4 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten EtOAc-Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert, wobei der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Ø = 2 cm, h =

15 cm, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/AcOH = 100/1/0.1 → 9/1/0.1) aufgereinigt. Der Rückstand wird erneut mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Ø = 1 cm, h = 12 cm, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/AcOH = 50/1/0.1) aufgereinigt. und das Zwischenprodukt (ca. 135 mg) als farbloser, kristalliner Feststoff isoliert wird.

**DC:**  $R_f = 0.44$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/AcOH = 9/1/0.1) [Ninhydrin: violett].

#### Boc-Entschützung:

Das Zwischenprodukt (ca. 135 mg) wird mit HCl (4 M in Dioxan, 4.15 mL) versetzt und das Gemisch für 21 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt (Vorsicht: Säure!), der Rückstand in der minimalen Menge trockenem EtOH, welche zur Auflösung des Feststoffs ausreicht, gelöst und durch Zugabe von trockenem Et<sub>2</sub>O (ca. 5 mL) gefällt. Der ausgefallene Feststoff wird durch Zentrifugieren (16000 rpm, 6 min) sowie Dekantieren isoliert und mit MeOH überführt. Nach Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Hydrochlorid **167** (82.7 mg, 487 µmol, 23% ü. 3 St.) als gelblicher Feststoff erhalten.

**Smp.:** 134 °C.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3384$  (br, X-H), 2872 (s, C<sup>sp3</sup>-H), 2618 (m, C<sup>sp3</sup>-H), 2442 (m, C<sup>sp3</sup>-H), 1731 (vs, C=O), 1625 (s), 1569 (s), 1410 (s), 1247 (vs), 1102 (s), 965 (vs).

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, D<sub>2</sub>O, 298 K):  $\delta$  [ppm] = 4.94 – 4.67 (m, 4H, COCH, CHCH<sub>2</sub>F), 2.91 (dddd, <sup>2</sup>J = 12.8 Hz, <sup>3</sup>J = 10.6, 2.2 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HF</sub> = 6.9 Hz, 1H, COCHCHH), 2.81 – 2.71 (m, 1H, COCHCHH).

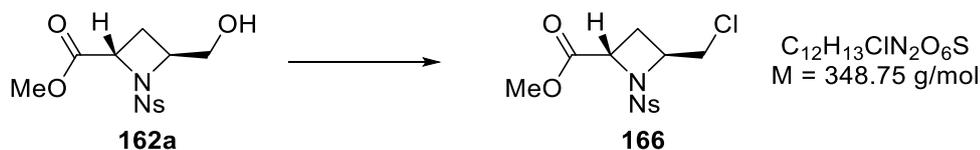
**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 300 K):  $\delta$  [ppm] = 170.7 (s, CO), 82.3 (dt, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 171.1 Hz, CH<sub>2</sub>F), 58.7 (dd, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 18.9 Hz, CHCH<sub>2</sub>F), 56.5 (d, COCH), 25.2 (dt, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 7.0 Hz, COCHCH<sub>2</sub>).

**<sup>19</sup>F-NMR** (471 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  [ppm] = -144.2 (br. s).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 175 (100) [M+MeCN-Cl<sup>-</sup>]<sup>+</sup>, 134 (100) [M-Cl<sup>-</sup>]<sup>+</sup>.

**HR-MS** (ESI): berechnet: [C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>FNO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 134.0612; gefunden: 134.0611.

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_D^{25} = -60.0$  (c = 1.00, H<sub>2</sub>O).

**(2*S*,4*S*)-4-Chlormethyl-1-nosylazetidin-2-carbonsäuremethylester (166)**

Der Alkohol **162a** (101 mg, 306  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) wird in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) bei  $-78^\circ\text{C}$  mit Morpho-DAST (74.6  $\mu\text{L}$ , 107 mg, 612  $\mu\text{mol}$ , 2.00 Äq.) versetzt. Das Gemisch wird unter Rühren über 21.5 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt, bevor es wieder auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt und noch einmal mit Morpho-DAST (37.3  $\mu\text{L}$ , 53.6 mg, 306  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) versetzt wird. Das Gemisch wird unter Rühren über 22 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (30 mL) wird zugegeben und die Phasen getrennt. Nachdem die wässrige Phase mit EtOAc ( $3 \times 10 \text{ mL}$ ) extrahiert worden ist, werden die vereinigten organischen Phasen mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel,  $\varnothing = 1 \text{ cm}$ ,  $h = 5 \text{ cm}$ ,  $n\text{-Hexan/EtOAc} = 3/1 \rightarrow 2/1$ ) aufgereinigt, wobei das Fluorid **165** (33.6 mg, 101  $\mu\text{mol}$ , 33%) sowie das Chlorid **166** (26.4 mg, 75.7  $\mu\text{mol}$ , 25%) als gelbliches Harz isoliert werden.

**DC:**  $R_f = 0.64$  ( $n\text{-Pentan/EtOAc} = 1/1$ ) [UV,  $\text{KMnO}_4$ ].

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 3107$  (w,  $\text{C}^{\text{sp}2}\text{-H}$ ), 2960 (m,  $\text{C}^{\text{sp}3}\text{-H}$ ), 2926 (m,  $\text{C}^{\text{sp}3}\text{-H}$ ), 1743 (s,  $\text{C=O}$ ), 1529 (s,  $\text{N=O}$ ), 1349 (vs,  $\text{N=O}$ ), 1157 (vs), 1089 (s), 1013 (s), 856 (s), 739 (vs), 686 (s).

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):  $\delta$  [ppm] = 8.35 (d,  $J = 8.9 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$ ), 8.03 (d,  $J = 8.9 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$ ), 4.79 (dd,  $^3J = 9.1, 5.2 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{COCH}$ )\*, 4.81 – 4.74 (m, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{Cl}$ )\*, 3.93 (dd,  $^2J = 12.0 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 5.9 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{CHHCl}$ ), 3.84 (dd,  $^2J = 12.0 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 3.1 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{CHHCl}$ ), 3.71 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 2.56 (ddd,  $^2J = 11.6 \text{ Hz}$ , 9.1, 5.6 Hz, 1H,  $\text{COCHCHH}$ ), 2.40 (ddd,  $^2J = 11.6 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 8.2, 5.2 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{COCHCHH}$ ).

\* Signale überlagern sich.

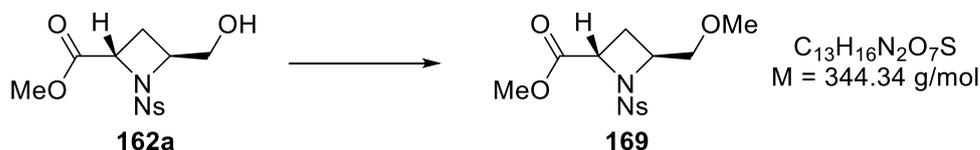
$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):  $\delta$  [ppm] = 170.6 (s, CO), 150.2 (s,  $\text{C}^{\text{ar}}$ ), 146.0 (s,  $\text{C}^{\text{ar}}$ ), 128.6 (d,  $\text{C}^{\text{arH}}$ ), 124.2 (d,  $\text{C}^{\text{arH}}$ ), 63.5 (d,  $\text{CHCH}_2\text{Cl}$ ), 61.2 (d, COCH), 52.8 (q,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 45.9 (t,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 24.8 (t, COCH $\text{CH}_2$ ).

**MS** (APCI, 350 °C, 25 V):  $m/z$  (%) = 348 (100)  $[\text{M}]^-$ .

**HR-MS** (ESI): berechnet:  $[\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{S}+\text{H}]^+$ : 349.0256; gefunden: 349.0256.

**Spezifischer Drehwinkel**:  $[\alpha]_D^{29} = -146$  ( $c = 1.02$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**(2*S*,4*S*)-4-(Methoxy)methyl-1-nosylazetidin-2-carbonsäuremethylester (169)**



Zu einer Mischung von frisch aktiviertem, gepulvertem Molsieb (4 Å, 171 mg), 1,8-Bis(dimethylamin)naphthalen (519 mg, 2.42 mmol, 10.0 Äq.) und  $\text{Me}_3\text{O}\cdot\text{BF}_4$  (149 mg, 1.21 mmol, 5.00 Äq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4.2 mL) wird der Alkohol **162a** (80.0 mg, 242  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL) getropft. Die orange Suspension wird unter Lichtausschluss für 21 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von EtOAc (5 mL) wird über Celite filtriert, wobei der Filterkuchen mit EtOAc (25 mL) nachgewaschen wird. Die gelbe organische Phase wird mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (15 mL) gewaschen, wobei die wässrige Phase mit EtOAc (10 mL) gegenextrahiert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit 1 M Salzsäure,  $\text{NaHCO}_3$ - sowie  $\text{NaCl}$ -Lösung (je 15 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel,  $\text{Ø} = 1 \text{ cm}$ ,  $h = 5 \text{ cm}$ ,  $n\text{-Pentan}/\text{EtOAc} = 2/1 \rightarrow 1/1$ ) aufgereinigt, wodurch der Methylether **169** (67.5 mg, 196  $\mu\text{mol}$ , 81%) als gelbliches Öl erhalten wird.

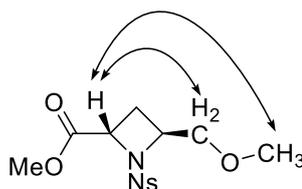
**DC**:  $R_f = 0.48$  ( $n\text{-Pentan}/\text{EtOAc} = 1/1$ ) [UV,  $\text{KMnO}_4$ ].

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3107 (w,  $\text{C}^{\text{sp}2}\text{-H}$ ), 2955 (w,  $\text{C}^{\text{sp}3}\text{-H}$ ), 2930 (w,  $\text{C}^{\text{sp}3}\text{-H}$ ), 1745 (s,  $\text{C}=\text{O}$ ), 1529 (s,  $\text{N}=\text{O}$ ), 1349 (vs,  $\text{N}=\text{O}$ ), 1157 (vs), 1091 (s), 856 (s), 740 (s), 687 (m).

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):  $\delta$  [ppm] = 8.36 – 8.33 (m, 2H,  $\text{C}^{\text{arH}}$ ), 8.07 – 8.03 (m, 2H,  $\text{C}^{\text{arH}}$ ), 4.78 (dd,  $^3J = 9.2, 5.4$  Hz, 1H, COCH), 4.60 (*virt.* ddt,  $^3J = 8.7, 5.8$  Hz,  $^3J \approx ^3J = 3.4$  Hz, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{OMe}$ ), 3.76 (dd,  $^2J = 10.8$  Hz,  $^3J = 3.4$  Hz, 1H,  $\text{CHHOMe}$ ), 3.73 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.49 (dd,  $^2J = 10.8$  Hz,  $^3J = 3.4$  Hz, 1H,  $\text{CHHOMe}$ ), 3.29 (s, 3H,  $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 2.51 (ddd,  $^2J = 11.1$  Hz,  $^3J = 9.2, 5.8$  Hz, 1H, COCHCHH), 2.30 (ddd,  $^2J = 11.0$  Hz,  $^3J = 8.7, 5.4$  Hz, 1H, COCHCHH).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  [ppm] = 171.1 (s, CO), 150.0 (s,  $\text{C}^{\text{ar}}$ ), 146.6 (s,  $\text{C}^{\text{ar}}$ ), 128.7 (d,  $\text{C}^{\text{arH}}$ ), 124.0 (d,  $\text{C}^{\text{arH}}$ ), 72.4 (t,  $\text{CH}_2\text{OMe}$ ), 63.8 (d,  $\text{CHCH}_2\text{OMe}$ ), 61.5 (d, COCH), 59.1 (q,  $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 52.7 (q,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 23.5 (t, COCHCH $_2$ ).

**Aussagekräftige NOE-Kontakte:**

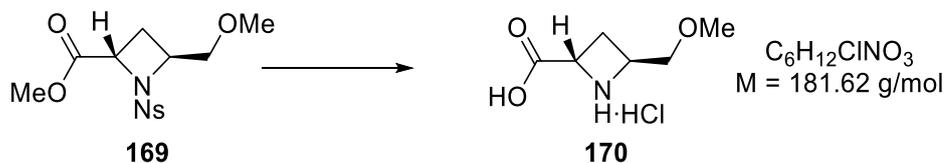


**MS** (APCI, 350 °C, 25 V):  $m/z$  (%) = 344 (100)  $[\text{M}]^-$ .

**HR-MS** (ESI): berechnet:  $[\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}+\text{H}]^+$ : 345.0751; gefunden: 345.0751.

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_D^{25} = -80.0$  ( $c = 0.50$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**(2*S*,4*R*)-4-(Methoxymethyl)azetidin-2-carbonsäure Hydrochlorid (170)**



Denosylierung:

Das Nosyl-geschützte Azetidin **169** (66.2 mg, 192  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) wird in MeCN (1.9 mL) mit PhSH (29.3  $\mu\text{L}$ , 31.7 mg, 288  $\mu\text{mol}$ , 1.50 Äq.) sowie  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (79.7 mg, 577  $\mu\text{mol}$ , 3.00 Äq.) versetzt. Die Suspension wird bei 50 °C im geschlossenen Gefäß für 20 Stunden gerührt, bevor die Heizquelle entfernt und  $\text{Boc}_2\text{O}$  (123  $\mu\text{L}$ , 125 mg, 577  $\mu\text{mol}$ , 3.00 Äq.) hinzugegeben wird. Die Suspension wird 30 Minuten gerührt, bevor Wasser (10 mL) sowie NaCl-Lösung (20 mL) hinzugefügt werden und mit  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 20 \text{ mL}$ ) extrahiert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung (25 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und filtriert. Der Großteil des Lösungsmittels wird am Rotationsverdampfer (675 mbar) und Reste des Lösungsmittels werden mit Hilfe von Druckluft entfernt. Die verbliebene gelbe Flüssigkeit wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel,  $\varnothing = 1 \text{ cm}$ ,  $h = 4 \text{ cm}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1/20 \rightarrow 1/10$ ) aufgereinigt, wobei ein farbloses Öl (22 mg) isoliert wird.

**DC:**  $R_f = 0.16$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O} = 9/1$ ) [Ninhydrin: rot-braun].

Verseifung:

Das farblose Öl (22 mg  $\leq$  86  $\mu\text{mol}$ ) wird in THF (0.86 mL) gelöst und nacheinander mit Wasser (0.22 mL) und  $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (9.0 mg, 215  $\mu\text{mol}$ , 3.00 Äq.) versetzt. Nachdem für sieben Stunden gerührt worden ist, werden Wasser (10 mL) und NaCl-Lösung (5 mL) hinzugegeben. Es wird mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (258 mL) gewaschen und die etherische Phase mit Wasser (5 mL) gegenextrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit 10%iger Zitronensäurelösung auf  $\text{pH} = 4$  eingestellt, und mit  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 10 \text{ mL}$ ) extrahiert. Die vereinigten  $\text{EtOAc}$ -Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und filtriert, wobei der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel,  $\varnothing = 1 \text{ cm}$ ,  $h = 10 \text{ cm}$ ,

$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{AcOH} = 40/1/0.1\% \rightarrow 10/1/0.1\%$ ) aufgereinigt und das Zwischenprodukt (18 mg) als farbloses Harz isoliert wird.

**DC:**  $R_f = 0.51$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{AcOH} = 9/1/0.1$ ) [Ninhydrin: rot-braun].

#### Boc-Entschützung:

Das Zwischenprodukt (18 mg) wird mit HCl (4 M in Dioxan, 0.25 mL) versetzt und das Gemisch für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt (Vorsicht: Säure!), der Rückstand in der minimalen Menge trockenem EtOH, welche zur Auflösung des Feststoffs ausreicht, gelöst und durch Zugabe von trockenem Et<sub>2</sub>O (ca. 1 mL) gefällt. Der ausgefallene Feststoff wird durch Zentrifugieren (8000 rpm, 4 min) sowie Dekantieren isoliert und mit Wasser überführt. Nach Lyophilisation wird das Hydrochlorid **170** (10.8 mg, 59.5  $\mu\text{mol}$ , 31% ü. 3 St.) als nahezu farbloses Harz erhalten.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3396$  (br, X-H), 2932 (s, C<sup>sp3</sup>-H), 2891 (s, C<sup>sp3</sup>-H), 2617 (m, C<sup>sp3</sup>-H), 2515 (m, C<sup>sp3</sup>-H), 1736 (vs, C=O), 1630 (m), 1567 (m), 1454 (m), 1408 (m), 1249 (s), 1209 (s), 1107 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 298 K):  $\delta$  [ppm] = 4.80 – 4.64 (m, 1H, COCH), 4.33 (br. s, 1H, CHCH<sub>2</sub>OMe), 3.58 – 3.49 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OMe), 3.31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.67 – 2.56 (m, 1H, COCHCHH), 2.56 – 2.45 (m, 1H, COCHCHH).

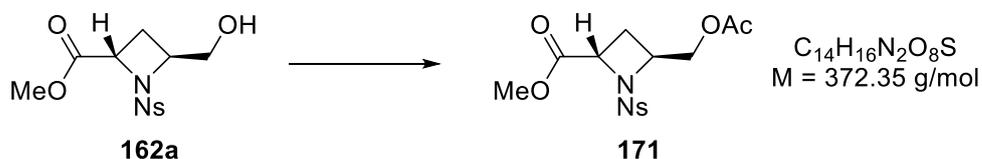
**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 300 K):  $\delta$  [ppm] = 171.1 (s, CO), 71.3 (t, CH<sub>2</sub>OMe), 59.5 (q, CH<sub>3</sub>), 58.7 (d, CHCH<sub>2</sub>OMe), 56.5 (d, COCH), 26.0 (t, COCHCH<sub>2</sub>).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 146 (100) [M-Cl]<sup>+</sup>.

**HR-MS** (ESI): berechnet: [C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>: 146.0812; gefunden: 146.0813.

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_D^{25} = -49.5$  (c = 1.05, MeOH).

**(2*S*,4*S*)-4-(Acetoxy)methyl-1-nosylazetidin-2-carbonsäuremethylester (171)**



Ein Gemisch aus dem Alkohol **162a** (124 mg, 375  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.), Pyridin (2.34 mL) und  $\text{Ac}_2\text{O}$  (2.34 mL) wird für 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. EtOAc (30 mL) wird zugegeben und die organische Phase mit  $\text{CuSO}_4$ -Lösung ( $2 \times 25 \text{ mL}$ ), sowie  $\text{NaCl}$ -Lösung ( $2 \times 20 \text{ mL}$ ) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Azeotropdestillation (PhMe, 30 mL) von restlichem Pyridin entfernt. Durch Säulenchromatographie (Kieselgel,  $\varnothing = 2 \text{ cm}$ ,  $h = 10 \text{ cm}$ ,  $n$ -Pentan/EtOAc = 1/1) wird das Acetat **171** (132 mg, 364  $\mu\text{mol}$ , 97%) als gelbes Öl erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.42$  ( $n$ -Pentan/EtOAc = 1/1) [UV,  $\text{KMnO}_4$ ].

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 3108$  (w,  $\text{C}^{\text{sp}2}\text{-H}$ ), 2958 (w,  $\text{C}^{\text{sp}3}\text{-H}$ ), 293270 (w,  $\text{C}^{\text{sp}3}\text{-H}$ ), 1739 (vs,  $\text{C=O}$ ), 1529 (vs,  $\text{N=O}$ ), 1349 (vs,  $\text{N=O}$ ), 1238 (s), 1157 (vs), 1090 (s), 856 (s), 739 (vs), 687 (s).

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  [ppm] = 8.40 – 8.30 (m, 2H,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$ ), 8.10 – 7.99 (m, 2H,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$ ), 4.81 (dd,  $^3J = 8.9, 5.4 \text{ Hz}$ , 1H, COCH), 4.69 (*virt.* ddt,  $^3J = 8.4, 5.9 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 3.8 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{CHCH}_2\text{OAc}$ ), 4.49 (dd,  $^2J = 12.4 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 3.9 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{CHHOAc}$ ), 4.25 (dd,  $^2J = 12.4 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 3.6 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{CHHOAc}$ ), 3.71 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 2.46 (ddd,  $^2J = 11.2 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 8.9, 5.9 \text{ Hz}$ , 1H, COCHCHH), 2.37 (ddd,  $^2J = 11.2 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 8.4, 5.4 \text{ Hz}$ , 1H, COCHCHH), 2.06 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ).

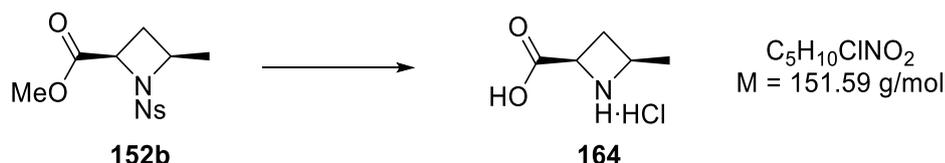
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  [ppm] = 170.7 (s, CO), 170.4 (s, CO), 150.2 (s,  $\text{C}^{\text{ar}}$ ), 146.1 (s,  $\text{C}^{\text{ar}}$ ), 128.7 (d,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$ ), 124.2 (d,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$ ), 64.3 (t,  $\text{CH}_2\text{OAc}$ ), 62.3 (d,  $\text{CHCH}_2\text{OAc}$ ), 61.5 (d, COCH), 52.8 (q,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 23.9 (t, COCHCH<sub>2</sub>), 20.8 (q,  $\text{COCH}_3$ ).

**MS** (APCI, 350 °C, 25 V):  $m/z$  (%) = 372 (100) [ $\text{M}$ ]<sup>-</sup>.

**HR-MS** (ESI): berechnet:  $[\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}+\text{H}]^+$ : 373.0700; gefunden: 373.0702.

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_D^{25} = -89.6$  ( $c = 0.96$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**(2*R*,4*R*)-4-Methylazetidin-2-carbonsäure Hydrochlorid (164)**



Denosylierung:

Das Nosyl-geschützte Azetidin **152b** (216 mg, 686  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) wird in MeCN (6.9 mL) mit PhSH (105  $\mu\text{L}$ , 113 mg, 1.03 mmol, 1.50 Äq.) sowie  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (284 mg, 2.06 mmol, 3.00 Äq.) versetzt. Die Suspension wird bei 50 °C im geschlossenen Gefäß für 21.5 Stunden gerührt, bevor die Heizquelle entfernt und  $\text{Boc}_2\text{O}$  (441  $\mu\text{L}$ , 450 mg, 2.06 mmol, 3.00 Äq.) hinzugegeben wird. Die Suspension wird 30 Minuten gerührt, bevor Wasser (40 mL) beigelegt und mit  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $6 \times 10 \text{ mL}$ ) extrahiert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung (15 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und filtriert. Der Großteil des Lösungsmittels wird am Rotationsverdampfer (750 mbar) und Reste des Lösungsmittels mit Hilfe von Druckluft entfernt. Die verbliebene gelbe Flüssigkeit wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel,  $\text{Ø} = 3 \text{ cm}$ ,  $h = 25 \text{ cm}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 0/100 \rightarrow 10/90$ ) aufgereinigt, wobei ein gelbes Öl (61 mg) isoliert wird.

**DC:**  $R_f = 0.08$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) [Ninhydrin: violett].

Verseifung:

Das gelbe Öl (61 mg  $\leq 266 \mu\text{mol}$ ) wird in THF (2.67 mL) gelöst und nacheinander mit Wasser (0.67 mL) und  $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (27.9 mg, 665  $\mu\text{mol}$ , 2.50 Äq.) versetzt. Nachdem für fünf Stunden bei Raumtemperatur gerührt worden ist, werden Wasser (30 mL) und NaCl-Lösung (5 mL) hinzugegeben. Es wird mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (8 mL) gewaschen und die etherische Phase mit Wasser (8 mL) gegenextrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit

10%iger Zitronensäurelösung auf pH = 4 eingestellt und mit EtOAc ( $3 \times 15$  mL) extrahiert. Die vereinigten EtOAc-Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und filtriert, wobei der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel,  $\varnothing = 1$  cm,  $h = 5$  cm,  $n$ Pentan/Aceton/AcOH = 8/2/1%) aufgereinigt und das Zwischenprodukt (45 mg) isoliert wird.

**DC:**  $R_f = 0.22$  ( $n$ -Pentan/Aceton/AcOH = 8/2/1%) [Ninhydrin: violett].

### Boc-Entschützung:

Das Zwischenprodukt (45 mg) wird mit HCl (4 M in Dioxan, 0.53 mL) versetzt und das Gemisch für 19 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt (Vorsicht: Säure!), der Rückstand in der minimalen Menge trockenem EtOH, welche zur Auflösung des Feststoffs ausreicht, gelöst und durch Zugabe von trockenem  $\text{Et}_2\text{O}$  (ca. 5 mL) gefällt. Der ausgefallene Feststoff wird durch Zentrifugieren (6000 rpm, 5 min) sowie Dekantieren isoliert und mit MeOH überführt. Nach Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Hydrochlorid **164** (19.0 mg, 125  $\mu\text{mol}$ , 18% ü. 3 St.) als leicht gelbliches Harz erhalten.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3381$  (br, X-H), 2922 (s,  $\text{C}^{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 2613 (m,  $\text{C}^{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 2529 (m,  $\text{C}^{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 1735 (vs, C=O), 1627 (m), 1572 (m), 1257 (vs), 1210 (vs), 1134 (m), 1071 (m), 985 (m), 667 (s).

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 298 K):  $\delta$  [ppm] = 5.05 – 4.87 (m, 1H, COCH), 4.62 – 4.50 (m, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 2.96 (*virt. q*,  $^2J \approx ^3J = 9.5$  Hz, 1H, CHH), 2.35 (*virt. dt*,  $^3J = 12.3$  Hz,  $^2J \approx ^3J = 8.5$  Hz, 1H, CHH), 1.53 (d,  $^3J = 6.6$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 K):  $\delta$  [ppm] = 171.0 (s, CO), 55.7 (d, COCH), 55.0 (d, CHCH<sub>3</sub>), 31.8 (t, CH<sub>2</sub>), 19.8 (q, CH<sub>3</sub>).

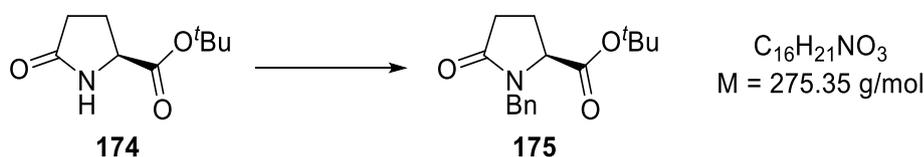
**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 157 (89)  $[\text{M}-\text{Cl}^- + \text{MeCN}]^+$ , 152 (19)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 116 (100)  $[\text{M}-\text{Cl}^-]^+$ .

**HR-MS** (ESI): berechnet:  $[\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NO}_2]^+$ : 116.0706; gefunden: 116.0706.

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_D^{25} = +46.0$  ( $c = 1.00$ , MeOH).

## 2.4 Prolin- $d_2$

### (*S*)-1-Benzyl-5-oxopyrrolidin-2-carbonsäure-*tert*-butylester (**175**)



Nach einer Literaturvorschrift<sup>[180]</sup> wird eine Lösung von L-Pyroglutaminsäure-*tert*-butylester (**174**, 2.06 g, 11.1 mmol, 1.00 Äq.) in THF (28 mL) bei 0 °C portionsweise mit NaH (60 Gew.-% in Mineralöl, 445 mg, 11.1 mmol, 1.00 Äq.) versetzt. Nach Zugabe von BnBr (1.98 mL, 2.85 g, 16.7 mmol, 1.50 Äq.) wird die farblose Suspension für vier Stunden unter Rühren am Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird Wasser (80 mL) zugegeben und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 × 80 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Ø = 7 cm, h = 15 cm, *n*-Pentan/EtOAc = 6/1 → 0/1) aufgereinigt, wobei das Pyrrolidon **175** (2.37 g, 8.62 mmol, 78%) als gelbliches Öl erhalten wird, welches nach einiger Zeit gelblich kristallisiert.

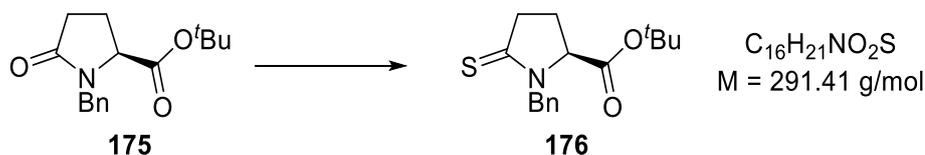
**DC:**  $R_f = 0.21$  (*n*-Pentan/EtOAc = 3/1) [UV, KMnO<sub>4</sub>].

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  [ppm] = 7.27 – 7.19 (m, 3H, C<sup>ar</sup>H), 7.17 – 7.13 (m, 2H, C<sup>ar</sup>H), 4.99 (d, <sup>2</sup> $J = 14.8$  Hz, 1H, C<sup>ar</sup>CHH), 3.89 (d, <sup>2</sup> $J = 14.8$  Hz, 1H, C<sup>ar</sup>CHH), 3.77 (dd, <sup>3</sup> $J = 9.2$ , 3.4 Hz, 1H, CH), 2.53 – 2.43 (m, 1H, COCHH), 2.33 (ddd, <sup>2</sup> $J = 16.9$  Hz, <sup>3</sup> $J = 9.7$ , 3.9 Hz, 1H, COCHH), 2.14 (*virt.* dq, <sup>2</sup> $J = 13.2$  Hz, <sup>3</sup> $J \approx$  <sup>3</sup> $J = 9.2$  Hz, 1H, CHCHH), 1.96 (*virt.* ddt, <sup>2</sup> $J = 13.2$  Hz, <sup>3</sup> $J = 9.7$  Hz, <sup>3</sup> $J \approx$  <sup>3</sup> $J = 3.4$  Hz, 1H, CHCHH), 1.37 [s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>].

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  [ppm] = 175.3 (s, NCO), 171.0 (s, CO<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu), 136.1 (s, C<sup>ar</sup>CH<sub>2</sub>), 128.9 (d, C<sup>ar</sup>H), 128.7 (d, C<sup>ar</sup>H), 127.9 (d, C<sup>ar</sup>H), 82.3 [s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 59.7 (d, CH), 45.7 (t, C<sup>ar</sup>CH<sub>2</sub>), 29.8 (t, COCH<sub>2</sub>), 28.1 [q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 23.0 (t, CHCH<sub>2</sub>).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[162]</sup>

**(S)-1-Benzyl-5-thiopyrrolidin-2-carbonsäure-*tert*-butylester (176)**



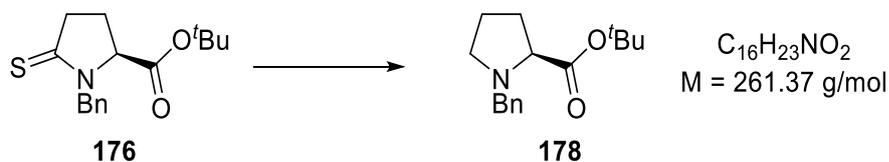
Nach einer modifizierten Literaturvorschrift<sup>[162]</sup> wird eine Suspension aus dem Pyrrolidon **175** (2.37 g, 8.61 mmol, 1.00 Äq.), P<sub>4</sub>S<sub>10</sub> (1.09 g, 2.45 mmol, 0.28 Äq.) und THF (80 mL) für 19.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend filtriert. Der Filtrückstand wird mit Et<sub>2</sub>O (50 mL) gewaschen, das vereinigte Filtrat mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (200 mL) versetzt und das Gemisch für eine Stunde gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et<sub>2</sub>O (3 × 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung (300 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Ø = 7 cm, h = 14 cm, *n*-Pentan/EtOAc = 10/1 → 5/1) aufgereinigt. Hierbei wird das Thiolactam **176** (2.24 g, 7.67 mmol, 89%) als farbloses Öl erhalten, welches nach einiger Zeit farblos kristallisiert.

**DC:**  $R_f = 0.56$  (*n*-Pentan/EtOAc = 6/1) [UV, KMnO<sub>4</sub>].

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):  $\delta$  [ppm] = 7.38 – 7.26 (m, 5H, C<sup>ar</sup>H), 5.81 (d, <sup>2</sup> $J = 14.6$  Hz, 1H, C<sup>ar</sup>CHH), 4.27 (d, <sup>2</sup> $J = 14.6$  Hz, 1H, C<sup>ar</sup>CHH), 4.14 (dd, <sup>3</sup> $J = 9.3, 3.3$  Hz, 1H, CH), 3.23 – 3.01 (m, 2H, CSCH<sub>2</sub>), 2.31 – 2.16 (m, 1H, CHCHH), 2.15 – 2.03 (m, 1H, CHCHH), 1.44 [s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>].

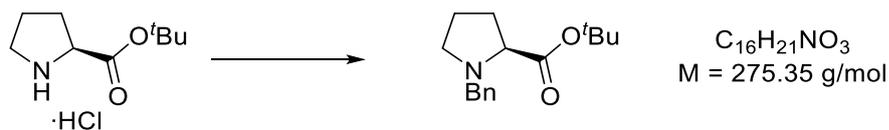
**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  [ppm] = 203.8 (s, CS), 169.3 (s, CO), 134.9 (s, C<sup>ar</sup>CH<sub>2</sub>), 129.0 (d, C<sup>ar</sup>H), 128.9 (d, C<sup>ar</sup>H), 128.3 (d, C<sup>ar</sup>H), 83.1 [s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 66.5 (d, CH), 50.6 (t, C<sup>ar</sup>CH<sub>2</sub>), 43.7 (t, CSCH<sub>2</sub>), 28.1 [q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 25.0 (t, CHCH<sub>2</sub>).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[162]</sup>

***N*-Bn-Pro-*O*'Bu (178)**

Nach einer modifizierten Literaturvorschrift<sup>[161]</sup> wird eine Lösung des Thiolactams **176** (58.5 mg, 201  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) in MeCN (0.50 mL) mit MeI (50.1  $\mu\text{L}$ , 114 mg, 804  $\mu\text{mol}$ , 4.00 Äq.) versetzt und für 24 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel der nun gelben Lösung wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand eine Stunde am Feinvakuum getrocknet. Das so aktivierte Thiolactam wird in MeOH (0.65 mL) gelöst und sofort mit  $\text{NaBH}_4$  (38.0 mg, 1.01 mmol, 5.00 Äq.) versetzt, wobei unmittelbar nach Zugabe eine enorme Gasentwicklung zu beobachten ist. Die Suspension wird für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor pH=7-Pufferlösung (8 mL), K-Na-Tartratlösung (5 mL) und  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 mL) zugegeben werden. Die trübe Emulsion wird für zwei Stunden intensiv gerührt, wobei sie aufklart. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $2 \times 10 \text{ mL}$ ) extrahiert. Nachdem die organischen Phasen vereinigt worden sind, wird mit NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel,  $\varnothing = 1 \text{ cm}$ ,  $h = 21 \text{ cm}$ ,  $n\text{-Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 15/1 \rightarrow 4/1$ ) aufgereinigt, wobei das Prolinderivat **178** (50.9 mg, 1.95 mmol, 97%) als farblose Flüssigkeit erhalten wird.

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_D^{25} = -60.0$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).



Nach einer Literaturvorschrift<sup>[163]</sup> wird ein Gemisch aus Pro-*O*'Bu Hydrochlorid (981 mg, 4.72 mmol, 1.00 Äq.),  $\text{NaHCO}_3$  (1.57 g, 18.9 mmol, 4.00 Äq.),  $\text{BnCl}$  (587  $\mu\text{L}$ , 646 mg,

5.10 mmol, 1.08 Äq.) und MeCN (24 mL) für 17 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Ø = 5.5 cm, h = 8 cm, *n*-Pentan/EtOAc = 10/1 → 7/1) aufgereinigt, wobei das Prolin-Derivat **178** (957 mg, 3.66 mmol, 78%) als gelbliches Öl erhalten wird.

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_D^{25} = -62.8$  ( $c = 0.70$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

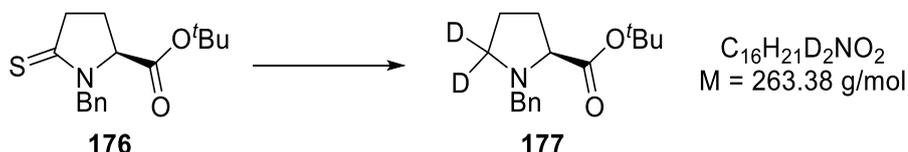
**DC:**  $R_f = 0.32$  (*n*-Pentan/EtOAc = 9/1) [UV,  $\text{KMnO}_4$ ].

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):  $\delta$  [ppm] = 7.37 – 7.33 (m, 2H,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$ ), 7.32 – 7.28 (m, 2H,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$ ), 7.26 – 7.22 (m, 1H,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$ ), 3.99 (d,  $^2J = 12.8$  Hz, 1H,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{CHH}$ ), 3.51 (d,  $^2J = 12.8$  Hz, 1H,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{CHH}$ ), 3.15 (dd,  $^3J = 8.8$ , 6.1 Hz, 1H, CH), 2.99 (*virt.* td,  $^2J \approx ^3J = 8.5$  Hz,  $^3J = 3.2$  Hz, 1H,  $\text{NCHHCH}_2$ ), 2.37 (*virt.* q,  $^2J \approx ^3J = 8.2$  Hz, 1H,  $\text{CHHCH}_2$ ), 2.13 – 2.04 (m, 1H,  $\text{CHCHH}$ ), 1.98 – 1.81 (m, 2H,  $\text{CHCHHCHH}$ ), 1.79 – 1.70 (m, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{CHH}$ ), 1.46 [s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ].

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  [ppm] = 173.4 (s, CO), 139.0 (s,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{CH}_2$ ), 129.2 (d,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$ ), 128.3 (d,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$ ), 127.0 (d,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$ ), 80.6 [s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 65.9 (d, CH), 58.5 (t,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{CH}_2$ ), 53.1 (t,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 29.3 (t,  $\text{CHCH}_2$ ), 28.2 [q,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 23.0 (t,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[163]</sup>

### *N*-Bn-Pro(- $d_2$ )-*O*-<sup>t</sup>Bu (**177**)



Nach einer modifizierten Literaturvorschrift<sup>[161]</sup> wird eine Lösung des Thiolactams **176** (1.20 g, 4.12 mmol, 1.00 Äq.) in MeCN (10.3 mL) mit MeI (1.03 mL, 2.34 g, 16.5 mmol, 4.00 Äq.) versetzt und für 26 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel der nun gelben Lösung wird am Feinvakuum über eine externe Kühlfalle entfernt und der Rückstand eine Stunde

am Feinvakuum getrocknet, sodass ein gelber Schaum verbleibt. Das so aktivierte Thiolactam wird bei 0 °C in MeOD (13.3 mL) gelöst und sofort portionsweise mit NaBD<sub>4</sub> (90% Reinheit, 958 mg, 20.6 mmol, 5.00 Äq.) versetzt, wobei unmittelbar nach Zugabe eine enorme Gasentwicklung zu beobachten ist. Die Suspension wird für 17.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor pH=7-Pufferlösung (20 mL), K-Na-Tartratlösung (10 mL) und Et<sub>2</sub>O (10 mL) zugegeben werden. Die trübe Emulsion wird für zwei Stunden intensiv gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (2 × 25 mL) extrahiert. Nachdem die organischen Phasen vereinigt worden sind, wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Ø = 4 cm, h = 18 cm, *n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 15/1 → 8/1) aufgereinigt, wobei das deuterierte Prolinderivat **177** (953 mg, 3.62 mmol, 88%, D<sub>2</sub>-Gehalt 96%) als farblose Flüssigkeit erhalten wird.

**DC:**  $R_f = 0.19$  (*n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O/NH<sub>3</sub>aq. = 10/1/0.1) [UV, KMnO<sub>4</sub>].

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2977 (m, C<sup>sp3</sup>-H), 2188 (w, C<sup>sp3</sup>-D), 2068 (w, C<sup>sp3</sup>-D), 1740 (s, C=O), 1367 (s), 1148 (vs), 699 (m).

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):  $\delta$  [ppm] = 7.36 – 7.33 (m, 2H, C<sup>ar</sup>H), 7.32 – 7.28 (m, 2H, C<sup>ar</sup>H), 7.25 – 7.21 (m, 1H, C<sup>ar</sup>H), 3.99 (d, <sup>2</sup>*J* = 12.9 Hz, 1H, C<sup>ar</sup>CHH), 3.51 (d, <sup>2</sup>*J* = 12.9 Hz, 1H, C<sup>ar</sup>CHH), 3.15 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.8, 6.2 Hz, 1H, CH), 2.13 – 2.04 (m, 1H, CHCHH), 1.97 – 1.89 (m, 1H, CHCHH), 1.89 – 1.81 (m, 1H, CD<sub>2</sub>CHH), 1.78 – 1.70 (m, 1H, CD<sub>2</sub>CHH), 1.46 [s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>].

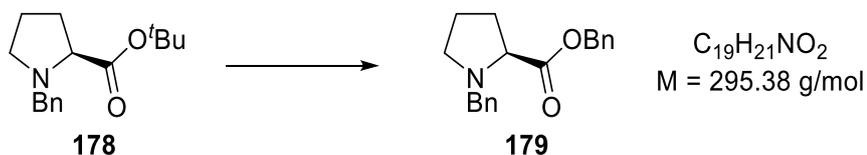
**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  [ppm] = 173.5 (s, CO), 139.1 (s, C<sup>ar</sup>CH<sub>2</sub>), 129.2 (d, C<sup>ar</sup>H), 128.3 (d, C<sup>ar</sup>H), 127.0 (d, C<sup>ar</sup>H), 80.6 [s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 66.0 (d, CH), 58.5 (t, C<sup>ar</sup>CH<sub>2</sub>), 52.4 (quint, CD<sub>2</sub>), 29.3 (t, CHCH<sub>2</sub>), 28.3 [q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 22.8 (t, CD<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 264 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**HR-MS** (ESI): berechnet: [C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>D<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>: 264.1927; gefunden: 264.1927.

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_D^{25} = -61.0$  (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>).

***N*-Bn-Pro-O-Bn (179)**



Esterspaltung:

Der Ester **178** (44.8 mg, 171  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) wird mit HCl (4 M in Dioxan, 1.50 mL) versetzt und die entstehende Lösung für fünf Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer bei Raumtemperatur entfernt (Vorsicht: Säure!) und der Rückstand für eine Stunde am Feinvakuum getrocknet.

Benzylierung:

Zu einer Lösung des Rückstands in DMF (1 mL) wird  $\text{NaHCO}_3$  (71.9 mg, 599  $\mu\text{mol}$ , 3.50 Äq.) und BnBr (20.3  $\mu\text{L}$ , 29.2 mg, 171  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) gegeben. Das Gemisch wird für 18 Stunden bei 100 °C gerührt, bevor nach Abkühlen auf Raumtemperatur  $\text{Et}_2\text{O}$  (16 mL) zugegeben und die organische Phase anschließend mit Wasser ( $3 \times 10 \text{ mL}$ ) gewaschen wird. Die vereinigten wässrigen Waschlösungen werden mit  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $2 \times 10 \text{ mL}$ ) gegenextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit etwas NaCl-Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel,  $\varnothing = 1 \text{ cm}$ ,  $h = 4 \text{ cm}$ ,  $n\text{-Pentan}/\text{EtOAc} = 15/1 \rightarrow 10/1$ ) aufgereinigt, wobei das Prolin-Derivat **179** (19.4 mg, 65.7  $\mu\text{mol}$ , 38%) als farbloses Öl erhalten wird.

**DC:**  $R_f = 0.18$  ( $n\text{-Pentan}/\text{EtOAc} = 9/1$ ) [UV,  $\text{KMnO}_4$ ].

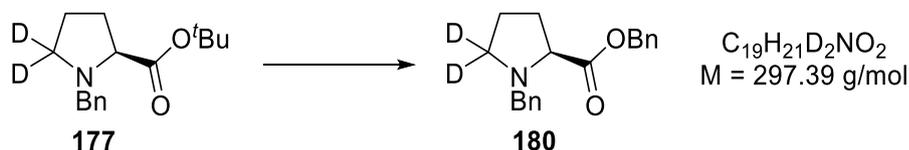
**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):  $\delta$  [ppm] = 7.39 – 7.21 (m, 10H,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$ ), 5.14 (d,  $^2J = 12.3 \text{ Hz}$ , 1H, OCHH), 5.09 (d,  $^2J = 12.3 \text{ Hz}$ , 1H, OCHH), 3.93 (d,  $^2J = 12.8 \text{ Hz}$ , 1H, NCHHC<sup>ar</sup>), 3.56 (d,  $^2J = 12.8 \text{ Hz}$ , 1H, NCHHC<sup>ar</sup>), 3.32 (dd,  $^3J = 8.9, 6.1 \text{ Hz}$ , 1H, CH), 3.04 (ddd,  $^2J = 7.9 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 8.8, 3.1 \text{ Hz}$ , 1H, NCHHCH<sub>2</sub>), 2.41 (*virt.* q,  $^2J \approx ^3J = 8.3 \text{ Hz}$ , 1H, NCHHCH<sub>2</sub>), 2.19 – 2.08 (m, 1H, NCHCHH), 2.03 – 1.86 (m, 2H, NCHCHHCHH), 1.85 – 1.73 (m, 1H, NCHCHHCHH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  [ppm] = 174.1 (s, CO), 138.6 (s,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{CH}_2\text{N}$ ), 136.2 (s  $\text{C}^{\text{ar}}\text{CH}_2\text{O}$ ), 129.3 (d,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$ ), 128.7 (d,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$ ), 128.4 (d,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$ ), 128.3 (d,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$ ), 128.3 (d,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$ ), 127.2 (d,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$ ), 66.4 (t,  $\text{OCH}_2$ ), 65.3 (d, CH), 58.7 (t,  $\text{NCH}_2\text{C}^{\text{ar}}$ ), 53.3 (t,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 29.5 (t,  $\text{NCHCH}_2$ ), 23.2 (t,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ).

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_D^{25} = -56.0$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[181]</sup>

### *N*-Bn-Pro(- $d_2$ )-*O*-Bn (**180**)



#### Esterspaltung:

Der Ester **177** (51.8 mg, 221  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.,  $\text{D}_2$ -Gehalt 94%) wird mit TFA (1.70 mL) bei 0 °C versetzt und die entstehende Lösung für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. TFA (1.70 mL) wird erneut zugegeben und die Lösung für weitere vier Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt (Vorsicht: Säure!) und der Rückstand eine Stunde am Feinvakuum getrocknet. Der Rückstand wird in Wasser (5 mL) gelöst und mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (5 mL) gewaschen. Die etherische Phase wird mit Wasser ( $3 \times 2 \text{ mL}$ ) gegenextrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen werden lyophilisiert.

#### Benzylierung:

Zu einer Lösung des Lyophilisats in DMF (1 mL) wird  $\text{NaHCO}_3$  (92.9 mg, 774  $\mu\text{mol}$ , 3.50 Äq.) und BnBr (26.2  $\mu\text{L}$ , 37.8 mg, 221  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) gegeben. Das Gemisch wird für 21.5 Stunden bei 100 °C gerührt, bevor nach Abkühlen auf Raumtemperatur  $\text{Et}_2\text{O}$  (25 mL) zugegeben und die organische Phase anschließend mit Wasser ( $3 \times 20 \text{ mL}$ ) gewaschen wird. Die vereinigten wässrigen Waschlösungen werden mit  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $2 \times 10 \text{ mL}$ ) gegenextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit  $\text{NaCl}$ -Lösung (15 mL)

gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Ø = 1 cm, h = 4 cm, *n*-Pentan/EtOAc = 12/1 → 8/1) aufgereinigt, wobei das Prolin-Derivat **180** (44.1 mg, 148 µmol, 67%, D<sub>2</sub>-Gehalt 94%) als gelbe Flüssigkeit erhalten wird.

**DC:**  $R_f = 0.22$  (*n*-Pentan/EtOAc = 9/1) [UV, KMnO<sub>4</sub>].

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3031 (w, C<sup>sp2</sup>-H), 2955 (w, C<sup>sp3</sup>-H), 2196 (w, C<sup>sp3</sup>-D), 2062 (w, C<sup>sp3</sup>-D), 1729 (s, C=O), 1454 (m), 1165 (s), 1140 (s), 747 (s), 697 (vs).

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K): 7.39 – 7.21 (m, 10H, C<sup>ar</sup>H), 5.14 (d, <sup>2</sup>*J* = 12.3 Hz, 1H, OCHH), 5.09 (d, <sup>2</sup>*J* = 12.3 Hz, 1H, OCHH), 3.92 (d, <sup>2</sup>*J* = 12.8 Hz, 1H, NCHH), 3.56 (d, <sup>2</sup>*J* = 12.8 Hz, 1H, NCHH), 3.32 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.9, 6.2 Hz, 1H, CH), 2.18 – 2.04 (m, 1H, NCHCHH), 2.02 – 1.94 (m, 1H, NCHCHH), 1.92 – 1.85 (m, 1H, NCD<sub>2</sub>CHH), 1.81 – 1.72 (m, 1H, NCD<sub>2</sub>CHH).

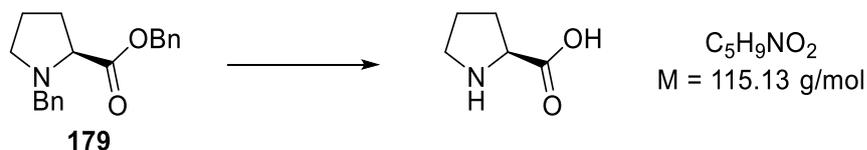
**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  [ppm] = 174.1 (s, CO), 138.7 (s, C<sup>ar</sup>CH<sub>2</sub>N), 136.2 (s, C<sup>ar</sup>CH<sub>2</sub>O), 129.3 (d, C<sup>ar</sup>H), 128.7 (d, C<sup>ar</sup>H), 128.4 (d, C<sup>ar</sup>H), 128.3 (d, C<sup>ar</sup>H), 128.3 (d, C<sup>ar</sup>H), 127.2 (d, C<sup>ar</sup>H), 66.4 (t, OCH<sub>2</sub>), 65.3 (t, NCH<sub>2</sub>), 58.6 (d, CH), 52.6 (quint, CD<sub>2</sub>)\*, 29.5 (t, NCHCH<sub>2</sub>), 23.0 (t, NCD<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

\* Signal wurde über das HMBC-Spektrum detektiert.

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 298 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**HR-MS** (ESI): berechnet: [C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>D<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>: 298.1771; gefunden: 298.1770.

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_D^{25} = -50.0$  (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>).

**Prolin**

Zu einer Lösung des geschützten Prolin-Derivats **179** (103 mg, 349  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) in EtOH (10 mL) wird Pd(OH)<sub>2</sub>/C (10-15 Gew.-% Pd, 15.5 mg) gegeben. Die Atmosphäre wird gegen eine Wasserstoffatmosphäre ausgetauscht, indem der Autoklav unter starkem Rühren mit Wasserstoff gefüllt (10 bar) und wieder entleert wird (3  $\times$ ). Die Suspension wird unter Wasserstoffatmosphäre (10 bar) für 47 Stunden gerührt. Argon wird unter starkem Rühren für fünf Minuten durch die Reaktionssuspension geleitet. Der Katalysator wird durch Filtration über Celite entfernt, wobei der Filterkuchen mit EtOH (80 mL) nachgewaschen wird. Durch Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird ein beiger Feststoff erhalten, welcher mit heißem Et<sub>2</sub>O (5 mL) sowie heißem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2  $\times$  5 mL) gewaschen wird. Der Rückstand wird mit MeOH (3 mL) versetzt und das Produkt durch Et<sub>2</sub>O (10 mL) gefällt. Das Lösungsmittel wird mit Spritze und Kanüle vorsichtig entfernt und der Rückstand am Feinvakuum getrocknet, wobei Pro (19.4 mg, 169  $\mu$ mol, 48%) als farbloses Pulver erhalten wird.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O, 298 K):  $\delta$  [ppm] = 4.12 (dd, <sup>3</sup>J = 8.6, 6.4 Hz, 1H, CH), 3.42 (dt, <sup>2</sup>J = 11.6 Hz, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 1H, NCHH), 3.33 (dt, <sup>2</sup>J = 11.6 Hz, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 1H, NCHH), 2.39 – 2.30 (m, 1H, NCHCHH), 2.11 – 1.94 (m, 3H, NCHCHHCH<sub>2</sub>).

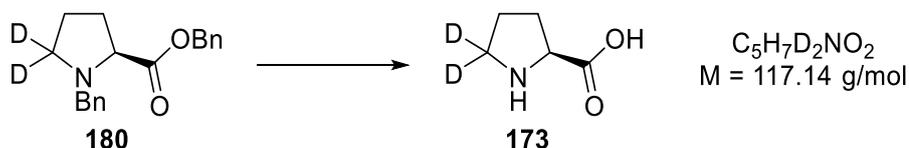
<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, D<sub>2</sub>O, 300 K):  $\delta$  [ppm] = 175.2 (s, CO), 61.8 (d, CH), 46.6 (t, NCH<sub>2</sub>), 29.5 (t, NCHCH<sub>2</sub>), 24.3 (t, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).<sup>1</sup>

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_D^{25} = -82.0$  (c = 1.00, H<sub>2</sub>O).<sup>2</sup>

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[164]</sup>

<sup>1</sup> Methanol wurde als Standard zugegeben.

<sup>2</sup> Ausgehend von der N-Benzylierung von Pro-O'-Bu-HCl.

**Prolin-*d*<sub>2</sub> (173)**


Zu einer Lösung des geschützten Prolin-Derivats **180** {333 mg, 1.12 mmol, 1.00 Äq.,  $[\alpha]_D^{25} = -44.0$  ( $c = 1.00$ , EtOH), D<sub>2</sub>-Gehalt 96%} in EtOH (10 mL) wird Pd(OH)<sub>2</sub>/C (10-15 Gew.-% Pd, 50.0 mg) gegeben. Die Atmosphäre wird gegen eine Wasserstoffatmosphäre ausgetauscht, indem der Autoklav unter starkem Rühren mit Wasserstoff gefüllt (10 bar) und wieder entleert wird (3 ×). Die Suspension wird unter Wasserstoffatmosphäre (10 bar) für zwei Tage gerührt. Argon wird unter starkem Rühren fünf Minuten durch die Reaktionssuspension geleitet. Pd(OH)<sub>2</sub>/C (10-15 Gew.-% Pd, 100 mg) wird aufgrund des geringen Umsatzes erneut zugegeben. Die Atmosphäre wird analog zu oben gegen eine Wasserstoffatmosphäre (10 bar) ausgetauscht und die Suspension für weitere drei Tage gerührt. Der Katalysator wird durch Filtration über Celite entfernt, wobei der Filterkuchen mit EtOH (80 mL) nachgewaschen wird. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer auf ca. 20 mL eingengt und die Lösung durch einen 0.45 μm Spritzenfilter (*Sartorius*) filtriert. Durch Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird ein gelber Feststoff erhalten, welcher mit heißem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 5 mL) gewaschen wird. Der dadurch erhaltene farblose Feststoff wird in möglichst wenig MeOH gelöst und das Produkt durch Et<sub>2</sub>O (15 mL) gefällt. Das Lösungsmittel wird mit Spritze und Kanüle vorsichtig entfernt, der Rückstand mit Et<sub>2</sub>O (1 mL) gewaschen und am Feinvakuum getrocknet. Das Fällungsprozedere wird ein weiteres Mal wiederholt. Durch Kombination der beiden Fraktionen wird Pro-*d*<sub>2</sub> (**173**, 83.5 mg, 713 μmol, 64%, D<sub>2</sub>-Gehalt 96%) als farbloses Pulver erhalten.

**Smp.:** 215 °C (Zersetzung).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3046 (m, O–H), 2982 (m, C<sup>sp3</sup>–H), 2376 (br, C<sup>sp3</sup>–D), 1611 (s, C=O), 1551 (s), 1449 (s), 1371 (vs), 1291 (s), 820 (s), 638 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, D<sub>2</sub>O, 298 K):  $\delta$  [ppm] = 4.13 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.6, 6.4 Hz, 1H, CH), 2.35 (ddt, <sup>2</sup>*J* = 12.7 Hz, <sup>3</sup>*J* = 8.6, 6.9 Hz, 1H, NCHCHH), 2.07 (ddt, <sup>2</sup>*J* = 12.7 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.7, 6.4 Hz, 1H, NCHCHH), 2.03 – 1.95 (m, 2H, NCD<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, D<sub>2</sub>O, 300 K):  $\delta$  [ppm] = 175.3 (s, CO), 61.9 (d, CH), 46.2 (quint, CD<sub>2</sub>), 29.6 (t, NCHCH<sub>2</sub>), 24.2 (t, CD<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).<sup>3</sup>

**MS** (ESI): *m/z* (%) = 159 (74) [M+MeCN+H]<sup>+</sup>, 118 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**HR-MS** (ESI): berechnet: [C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>D<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>: 118.0832; gefunden: 118.0832.

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_D^{25} = -62.0$  (c = 1.00, H<sub>2</sub>O).

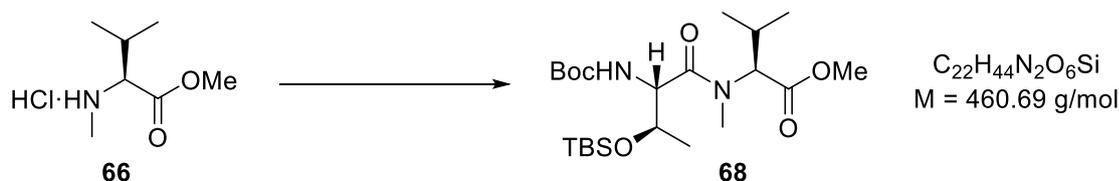
---

<sup>3</sup> Methanol wurde als Standard zugegeben.

## 3 Vioprolid D – Makrolactonisierungsstrategien

### 3.1 Südliche Fragmente

#### *N*-Boc-Thr(*O*-TBS)-(*N*-Me)Val-*O*-Me (**68**)



#### Peptidkupplung:

Ein Lösung von (*N*-Me)Val-*O*-Me Hydrochlorid (**66**, 249 mg, 1.37 mmol, 1.00 Äq.)<sup>[39,75]</sup> und Boc-Thr(*O*-TBS) (753 mg, 2.26 mmol, 1.65 Äq.) in  $CH_2Cl_2$  (5.7 mL) wird bei 0 °C tropfenweise mit DIPEA (787  $\mu$ L, 584 mg, 4.52 mmol, 4.00 Äq.) sowie portionsweise mit BOP-Cl (575 mg, 2.26 mmol, 1.65 Äq.) versetzt und das Gemisch unter Rühren über 17.5 Stunden auf Raumtemperatur aufgewärmt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Eiswasser (12 mL) beendet und anschließend wird mit EtOAc (3  $\times$  20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit 10%iger Zitronensäure,  $NaHCO_3$ -Lösung und NaCl-Lösung (je 10 mL) gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das verbliebene gelbe Öl durch Säulenchromatographie (Kieselgel,  $\varnothing = 3 \text{ cm}$ ,  $h = 22 \text{ cm}$ , *n*-Pentan/EtOAc = 15/1  $\rightarrow$  9/1) aufgereinigt. Hierdurch wird das Dipeptid **68** (571 mg, 1.24 mmol, 91%) als leicht gelbliches Öl erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.16$  (*n*-Pentan/EtOAc = 9/1) [ $KMnO_4$ ].

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} [cm^{-1}] = 3434$  (w, N-H), 3329 (w, N-H), 2963 (s,  $C^{sp^3}$ -H), 2931 (s,  $C^{sp^3}$ -H), 2858 (m,  $C^{sp^3}$ -H), 1743 (vs, C=O), 1713 (vs, C=O), 1641 (vs, C=O), 1473 (s), 1366 (s), 1251 (s), 1174 (vs), 1019 (s), 835 (s), 778 (s).

**Rotamerenverhältnis:**  $R1/R2 \approx 92/8$ .

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):  $\delta$  [ppm] = 5.28 (d,  $^3J=9.2$  Hz, 1H, Thr NH R1), 5.16 (d,  $^3J=9.8$  Hz, 1H, Thr NH R2), 4.94 (d,  $^3J=10.6$  Hz, 1H, Val NMeCH R1), 4.61 (dd,  $^3J=9.8, 5.3$  Hz, 1H, Thr CHNH R2), 4.56 (dd,  $^3J=9.2, 4.7$  Hz, 1H, Thr CHNH R1), 4.29 (d,  $^3J=10.3$  Hz, 1H, Val NMeCH R2), 4.09 – 4.05 (m, 1H, Thr CHCH<sub>3</sub> R2), 4.02 (*virt.* quint,  $^3J \approx ^3J=5.8$  Hz, 1H, Thr CHCH<sub>3</sub> R1), 3.70 (s, 3H, Val CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> R2), 3.68 (s, 3H, Val CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> R1), 3.10 (s, 3H, Val NCH<sub>3</sub> R1), 2.86 (s, 3H, Val NCH<sub>3</sub> R2), 2.36 – 2.28 [m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> R2], 2.26 – 2.18 [m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> R1], 1.45 [s, 9H, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2], 1.42 [s, 9H, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1], 1.16 (d,  $^3J=6.2$  Hz, 3H, Thr CH<sub>3</sub> R1), 1.15 (d,  $^3J=6.4$  Hz, 3H, Thr CH<sub>3</sub> R2), 1.03 (d,  $^3J=6.5$  Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub> R2), 0.99 (d,  $^3J=6.5$  Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub> R1), 0.97 (d,  $^3J=7.0$  Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub> R2), 0.87 [s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 0.84 (d,  $^3J=6.7$  Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub> R1), 0.04 (s, 6H, SiCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  [ppm] = 172.0 (s, Thr CO)\*, 171.5 (s, Val CO)\*, 155.9 (s, NHCO<sub>2</sub>), 79.7 [s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 69.5 (d, Thr CHOTBS), 61.6 (d, Val NMeCH), 56.1 (d, Thr CHNH), 51.8 (q, Val CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 31.7 (q, Val NCH<sub>3</sub>), 28.5 [q, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 27.4 [d, Val CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 25.9 [q, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 20.5 (q, Thr CH<sub>3</sub>), 19.8 (q, Val CH<sub>3</sub>), 18.8 (q, Val CH<sub>3</sub>), 18.1 [s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], -4.5 (q, SiCH<sub>3</sub>), -4.8 (q, SiCH<sub>3</sub>).

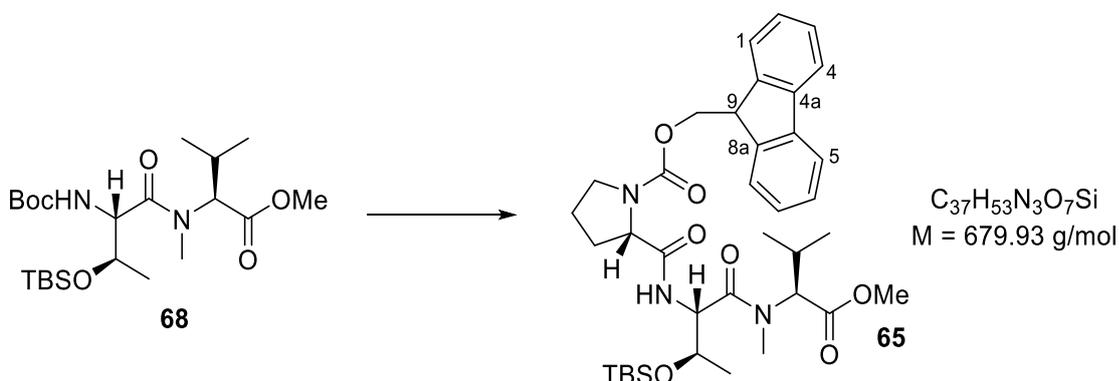
\* Zuordnung austauschbar.

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 499 (14) [M+K]<sup>+</sup>, 483 (26) [M+Na]<sup>+</sup>, 461 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 405 (16) [M-C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>+H]<sup>+</sup>, 361 (16) [M-C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>.

**HR-MS** (ESI): berechnet: [C<sub>22</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Si+H]<sup>+</sup>: 461.3041; gefunden: 461.3041.

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_D^{25} = -54.0$  (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>).

***N*-Fmoc-Pro-Thr(*O*-TBS)-(*N*-Me)Val-*O*-Me (65)**



Boc-Entschützung:

Zu einer Lösung des Dipeptids **68** (1.99 g, 4.32 mmol, 1.00 Äq.) in  $CH_2Cl_2$  (5.5 mL) wird bei 0 °C TFA (5.5 mL) getropft. Die braune Lösung wird bei dieser Temperatur für 1.5 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel der nun gelben Reaktionslösung wird bei Raumtemperatur am Rotationsverdampfer entfernt (Vorsicht: Säure!) und der Rückstand zehn Minuten am Feinvakuum getrocknet. Das intermediäre Trifluoracetat wird als gelbes Öl erhalten und ohne weitere Aufreinigung in der nachfolgenden Reaktion eingesetzt.

Peptidkupplung:

Fmoc-Pro (2.91 g, 8.64 mmol, 2.00 Äq.) und HOBt·H<sub>2</sub>O (1.32 g, 8.64 mmol, 2.00 Äq.) werden bei 0 °C in  $CH_2Cl_2$  (40 mL) vorgelegt und EDC·HCl (3.31 g, 17.3 mmol, 4.00 Äq.) zugegeben. Nachdem die Mischung für zehn Minuten gerührt worden ist, wird DIPEA (2.26 mL, 1.68 g, 13.0 mmol, 3.00 Äq.) zugetropft. Das Trifluoracetat wird in  $CH_2Cl_2$  (20 mL) gelöst und über zwei Stunden mittels einer Spritzenpumpe kontinuierlich zu der Lösung des aktivierten Prolin-Derivats getropft. Nachdem das Gemisch nach der Zugabe unter Aufwärmen auf Raumtemperatur für 15 Stunden gerührt worden ist, wird die Reaktion durch Zugabe von Wasser (40 mL) abgebrochen. Die organische Phase wird mit  $CH_2Cl_2$  (40 mL) verdünnt, von der wässrigen getrennt, mit 10%iger Zitronensäure-, NaHCO<sub>3</sub>- sowie NaCl-Lösung (je 50 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer verbleibt ein farbloser Schaum, welcher durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Ø = 7 cm, h = 25 cm,

*n*-Pentan/EtOAc = 2/1) aufgereinigt wird. Dabei wird das Tripeptid **65** (2.45 g, 3.60 mmol, 83% ü. 2 St.) als fester, farbloser Schaum erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.10$  (*n*-Pentan/EtOAc = 2/1) [UV, KMnO<sub>4</sub>].

**Smp.:** 54 °C.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3426 (w, N–H), 3331 (w, N–H), 2955 (m, C<sup>sp3</sup>–H), 2929 (m, C<sup>sp3</sup>–H), 2856 (m, C<sup>sp3</sup>–H), 1740 (s, C=O), 1709 (vs, C=O), 1655 (vs, C=O), 1451 (s), 1411 (vs), 1354 (s), 1251 (s), 1201 (s), 1118 (s), 1089 (s), 837 (s), 759 (s), 741 (s).

**Rotamerenverhältnis:** R1/R2/R3/R4 ≈ 54/41/4/1.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  [ppm] = 7.79 – 7.71 (m, 2H, C<sup>4</sup>H, C<sup>5</sup>H), 7.65 – 7.54 (m, 2H, C<sup>1</sup>H, C<sup>8</sup>H), 7.43 – 7.35 (m, 2H, C<sup>3</sup>H, C<sup>6</sup>H), 7.34 – 7.27 (m, 2H, C<sup>2</sup>H, C<sup>7</sup>H), 7.07 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.3 Hz, 1H, Thr NH R1), 6.97 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.2 Hz, 1H, Thr NH R2), 4.92 (d, <sup>3</sup>*J* = 10.6 Hz, 1H, Val NMeCH R1), 4.87 – 4.80 (m, 2H, Val NMeCH R2, Thr CHNH), 4.51 – 4.34 (m, 3H, Pro CH, C<sup>9</sup>HCH<sub>2</sub> R1, C<sup>9</sup>HCHH R2), 4.29 – 4.08 (m, 3H, CHH R2, C<sup>9</sup>H, Thr CHCH<sub>3</sub>), 3.67 (s, 3H, Val CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> R1), 3.64 (s, 3H, Val CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> R2)\*, 3.65 – 3.45 (m, 2H, Pro NCH<sub>2</sub>)\*, 3.08 (s, 3H, Val NCH<sub>3</sub> R1), 3.04 (s, 3H, Val NCH<sub>3</sub> R2), 2.89 (s, 3H, Val NCH<sub>3</sub> R3), 2.81 (s, 3H, Val NCH<sub>3</sub> R4), 2.35 – 2.14 [m, 4H, Val CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> R1, Pro NCHCH<sub>2</sub> R2, Pro NCHCHH R1], 2.11 – 1.90 [m, 4H, Val CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> R2, Pro NCHCHH R1, Pro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>], 1.17 – 1.12 (m, 3H, Thr CH<sub>3</sub>), 1.00 – 0.94 (m, 3H, Val CH<sub>3</sub> R1), 0.86 [s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 0.83 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.7 Hz, 3H, Val CH<sub>3</sub> R1), 0.80 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Hz, 3H, Val CH<sub>3</sub> R2), 0.49 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.9 Hz, 3H, Val CH<sub>3</sub> R2), 0.02 (s, 6H, SiCH<sub>3</sub>).

\* Signale überlagern sich.

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  [ppm] = 172.3 (s, Pro CO R2), 171.9 (s, Pro CO R1), 171.6 (s, Val CO), 170.7 (s, Thr CO R1), 170.4 (s, Thr CO R2), 155.7 (s, NCO<sub>2</sub> R1), 155.1 (s, NCO<sub>2</sub> R2), 144.8 (s, C<sup>8a/9a</sup> R2), 144.3 (s, C<sup>8a/9a</sup> R1), 144.0 (s, C<sup>8a/9a</sup> R1), 143.7 (s, C<sup>8a/9a</sup> R2), 141.4 (s, C<sup>4a</sup>, C<sup>4b</sup>), 141.2 (s, C<sup>4a/4b</sup> R2), 127.8 (d, C<sup>3</sup>H, C<sup>6</sup>H), 127.7 (d, C<sup>3/6</sup>H R2), 127.2 (d, C<sup>2</sup>H, C<sup>7</sup>H), 125.6 (d, C<sup>1/8</sup>H R2), 125.4 (d, C<sup>1/8</sup>H R1)\*, 125.4 (d, C<sup>1/8</sup>H R1), 125.3 (d, C<sup>1/8</sup>H R2)\*, 120.1 (d, C<sup>4</sup>H R1, C<sup>5</sup>H R1), 112.0 (d, C<sup>4</sup>H R2, C<sup>5</sup>H R2), 68.8 (d, Thr CHCH<sub>3</sub> R1), 68.7 (d, Thr CHCH<sub>3</sub> R2), 68.2 (t, C<sup>9</sup>HCH<sub>2</sub> R2), 67.8 (t, C<sup>9</sup>HCH<sub>2</sub> R1), 61.7 (d, Val NMeCH R1), 61.5 (d, Val NMeCH R2), 61.2 (d, Pro CH R2), 60.9 (d, Pro CH R1), 54.8 (d, Thr CHNH R1), 54.5 (d, Thr CHNH R2), 51.8 (q, Val CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 47.6 (C<sup>9</sup>H/Pro NCH<sub>2</sub>), 47.3 (C<sup>9</sup>H/Pro NCH<sub>2</sub>), 47.2 (C<sup>9</sup>H/Pro NCH<sub>2</sub>), 31.7 (t, Pro NCHCH<sub>2</sub> R2), 31.6 (q,

Val NCH<sub>3</sub> R1), 31.4 (q, Val NCH<sub>3</sub> R2), 29.5 (t, Pro NCHCH<sub>2</sub> R1), 27.4 [d, Val CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 25.9 [q, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 24.7 (t, Pro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> R1), 23.7 (t, Pro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> R2), 21.2 (q, Thr CH<sub>3</sub> R2), 20.8 (q, Thr CH<sub>3</sub> R1), 19.8 (q, Val CH<sub>3</sub> R1), 19.5 (q, Val CH<sub>3</sub> R2), 18.9 (q, Val CH<sub>3</sub> R1), 18.6 (q, Val CH<sub>3</sub> R2), 18.0 [s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], -4.6 (q, SiCH<sub>3</sub> R1), -5.0 (q, SiCH<sub>3</sub> R2), -5.1 (q, SiCH<sub>3</sub> R2).

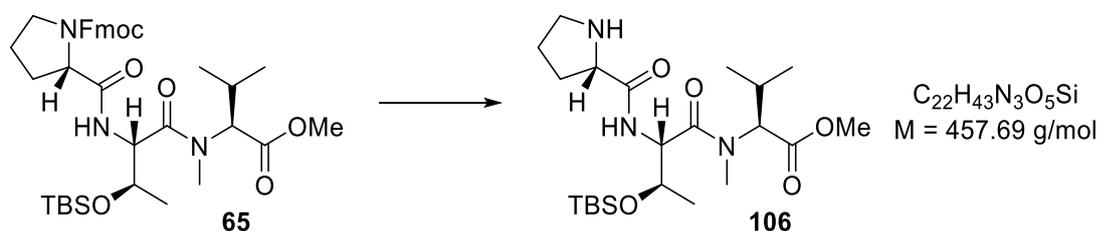
\* Zuordnung austauschbar.

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 718 (21) [M+K]<sup>+</sup>, 702 (10) [M+Na]<sup>+</sup>, 680 (36) [M+H]<sup>+</sup>, 470 (18) [M-C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>+Na]<sup>+</sup>, 458 (100) [M-C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>.

**HR-MS** (ESI): berechnet: [C<sub>37</sub>H<sub>53</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>Si+H]<sup>+</sup>: 680.3726; gefunden: 680.3728.

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_D^{25} = -56.0$  (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>).

#### Pro-Thr(*O*-TBS)-(N-Me)Val-*O*-Me (**106**)



Zu einer Lösung des Tripeptids **65** (1.05 g, 1.54 mmol, 1.00 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7.3 mL) wird bei 0 °C Et<sub>2</sub>NH (7.3 mL) getropft und die resultierende Lösung für drei Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Die leicht gelbliche Lösung wird mit EtOAc (20 mL) verdünnt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Ø = 3 cm, h = 30 cm, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 100/1 → 9/1) aufgereinigt, wobei das freie Amin **106** (664 mg, 1.45 mmol, 94%) als gelbliches Öl erhalten wird.

**DC:**  $R_f = 0.38$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 9/1) [KMnO<sub>4</sub>].

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3339 (m, N–H), 2957 (s,  $\text{C}^{\text{sp}^3}$ –H), 2931 (s,  $\text{C}^{\text{sp}^3}$ –H), 2858 (m,  $\text{C}^{\text{sp}^3}$ –H), 1741 (s, C=O), 1654 (vs, C=O), 1504 (s), 1252 (s), 1095 (s), 838 (s), 778 (s).

**Rotamerenverhältnis:** R1/R2 = 92/8.

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):  $\delta$  [ppm] = 8.30 (d,  $^3J = 7.9$  Hz, 1H, Thr NH R2), 8.27 (d,  $^3J = 8.1$  Hz, 1H, Thr NH R1), 4.95 (d,  $^3J = 10.6$  Hz, 1H, Val NMeCH R1), 4.90 – 4.85 (m, 1H, Thr CHNH R2), 4.72 (dd,  $^3J = 8.1$ , 4.1 Hz, 1H, Thr CHNH R1), 4.19 (qd,  $^3J = 6.2$ , 2.8 Hz, 1H, CHCH<sub>3</sub> R2), 4.15 (d,  $^3J = 10.6$  Hz, 1H, NMeCHR2), 4.10 (qd,  $^3J = 6.2$ , 4.1 Hz, 1H, Thr CHCH<sub>3</sub> R1), 3.73 (dd,  $^3J = 9.3$ , 5.2 Hz, 1H, Pro CH R1), 3.69 (s, 3H, Val CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> R2), 3.67 (s, 3H, Val CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> R2), 3.11 (s, 3H, Val NCH<sub>3</sub> R1), 3.00 (dt,  $^2J = 10.1$  Hz,  $^3J = 6.8$  Hz, 1H, NCHH), 2.94 (dt,  $^2J = 10.1$  Hz,  $^3J = 6.2$  Hz, 1H, NCHH), 2.87 (s, 3H, Val NCH<sub>3</sub> R2), 2.35 – 2.27 [m, 1H, Val CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> R2], 2.25 – 2.07 [m, 1H, Val CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> R1, Pro NCHCHH], 1.95 – 1.85 (m, 1H, Pro NCHCHH), 1.78 – 1.65 (m, 2H, Pro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.14 (d,  $^3J = 6.2$  Hz, 3H, Thr CH<sub>3</sub> R1), 1.12 (d,  $^3J = 6.2$  Hz, 3H, Thr CH<sub>3</sub> R2), 1.00 (d,  $^3J = 6.5$  Hz, Val CH<sub>3</sub> R2), 0.97 (d,  $^3J = 6.5$  Hz, 3H, Val CH<sub>3</sub> R1), 0.87 [s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.03 – 0.98 (m, 1H, Val CH<sub>3</sub> R2), 0.83 (d,  $^3J = 6.7$  Hz, 3H, Val CH<sub>3</sub> R1), 0.04 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0.03 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>).

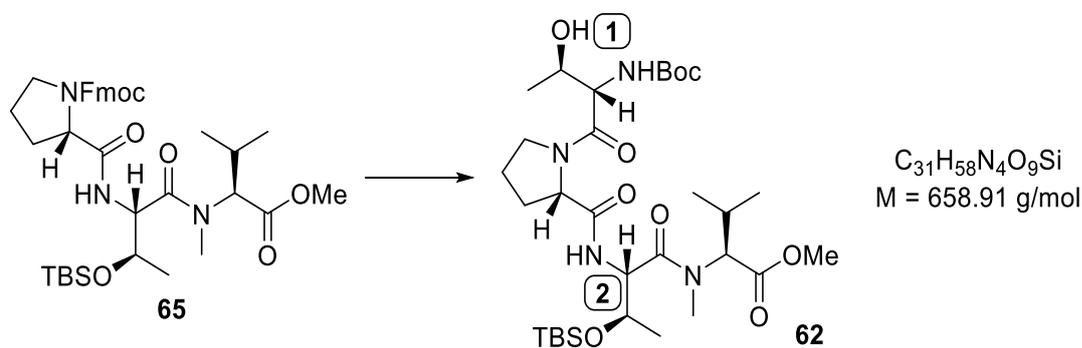
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  [ppm] = 175.4 (s, Pro CO), 171.7 (s, Val CO), 171.3 (s, Thr CO), 69.3 (d, Thr CHCH<sub>3</sub> R2), 68.9 (d, Thr CHCH<sub>3</sub> R1), 65.0 (d, Val NMeCH R2), 61.5 (d, Val NMeCH R1), 60.7 (d, Pro CH R2), 60.6 (d, Pro CH R1), 54.6 (d, Thr CHNH R1), 54.2 (d, Thr CHNH R2), 52.3 (q, Val CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> R2), 51.8 (q, Val CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> R1), 47.4 (t, Pro NCH<sub>2</sub>), 31.6 (q, Val NCH<sub>3</sub> R1), 31.1 (t, Pro NCHCH<sub>2</sub>), 29.2 (q, Val NCH<sub>3</sub> R2), 28.0 [d, Val CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> R2], 27.4 [d, Val CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> R1], 26.3 (t, Pro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 25.8 [q, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 20.9 (q, Thr CH<sub>3</sub>), 19.8 (q, Val CH<sub>3</sub>), 18.9 (q, Val CH<sub>3</sub>), 18.0 [s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], –4.4 (q, SiCH<sub>3</sub>), –5.1 (q, SiCH<sub>3</sub>).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 458 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 313 (17)  $[\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}]^+$ , 285 (23)  $[\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}]^+$ .

**HR-MS** (ESI): berechnet:  $[\text{C}_{22}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_5\text{Si}+\text{H}]^+$ : 458.3044; gefunden: 458.3045.

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_D^{25} = -50.0$  (c = 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ).

***N*-Boc-Thr-Pro-Thr(*O*-TBS)-(*N*-Me)Val-*O*-Me (62)**



Fmoc-Entschützung:

Zu einer Lösung des Tripeptids **65** (294 mg, 432  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) wird bei 0 °C  $\text{Et}_2\text{NH}$  (2 mL) getropft und die resultierende Lösung für drei Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Die leicht gelbliche Lösung wird mit EtOAc (10 mL) verdünnt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das freie Amin **106** wird ohne weitere Aufreinigung in der nachfolgenden Reaktion eingesetzt.

Peptidkupplung

Zu einer Lösung des freien Amins **106** und Boc-Thr (104 mg, 476  $\mu\text{mol}$ , 1.10 Äq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (22 mL) wird bei 0 °C nacheinander HOBt· $\text{H}_2\text{O}$  (165 mg, 1.08 mmol, 2.50 Äq.), EDC·HCl (124 mg, 648  $\mu\text{mol}$ , 1.50 Äq.) portionsweise sowie DIPEA (226  $\mu\text{L}$ , 168 mg, 1.30 mmol, 3.00 q.) tropfenweise gegeben. Die Reaktionsmischung wird unter Rühren über 20 Stunden auf Raumtemperatur aufgewärmt, bevor sie mit EtOAc (100 mL) verdünnt wird. Die Lösung wird sukzessiv mit 10%iger Zitronensäure- (50 mL),  $\text{NaHCO}_3$ - (50 mL) sowie NaCl-Lösung (25 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das verbliebene gelbe Öl durch Säulenchromatographie (Kieselgel,  $\varnothing = 3 \text{ cm}$ ,  $h = 11 \text{ cm}$ ,  $n\text{-Pentan/EtOAc} = 1/1 \rightarrow 0/1$ ) aufgereinigt. Dadurch wird das Tetrapeptid **62** (253 mg, 384  $\mu\text{mol}$ , 89% ü. 2 St.) als gelbliches Öl erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.36$  (EtOAc) [ $\text{KMnO}_4$ , Ninhydrin: gelb].

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3430 (w, O–H), 3328 (w, N–H), 2959 (m,  $\text{C}^{\text{sp}^3}$ –H), 2931 (m,  $\text{C}^{\text{sp}^3}$ –H), 2858 (m,  $\text{C}^{\text{sp}^3}$ –H), 1742 (m, C=O), 1713 (m, C=O), 1642 (vs, C=O), 1503 (m), 1436 (m), 1168 (m), 837 (m).

**Rotamerenverhältnis:** R1/R2 = 92/8.

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):  $\delta$  [ppm] = 6.93 (d,  $^3J = 8.5$  Hz, 1H, Thr-2 NH R1), 6.90 (d,  $^3J = 9.2$  Hz, 1H, Thr-2 NH R2), 5.48 (d,  $^3J = 9.3$  Hz, 1H, Thr-1 NH R2), 5.44 (d,  $^3J = 9.3$  Hz, 1H, Thr-1 NH R1), 5.04 (dd,  $^3J = 9.2$ , 1.7 Hz, 1H, Thr-2 CHNH R2), 4.87 (dd,  $^3J = 8.5$ , 2.5 Hz, 1H, Thr-2 CHNH R1)\*, 4.85 (d,  $^3J = 10.7$  Hz, 1H, Val NMeCH R1)\*, 4.56 (dd,  $^3J = 8.2$ , 3.8 Hz, 1H, Pro CH), 4.52 (dd,  $^3J = 9.3$ , 2.4 Hz, 1H, Thr-1 CHNH R1), 4.47 (d,  $^3J = 9.3$  Hz, 1H, Thr-1 CHNH R2), 4.23 – 4.16 (m, 1H, Thr-1 CHCH<sub>3</sub>), 4.16 – 4.11 (m, 1H, Thr-1 OH), 4.05 (qd,  $^3J = 6.3$ , 2.5 Hz, 1H, , Thr-2 CHCH<sub>3</sub>), 3.99 (d,  $^3J = 10.6$  Hz, 1H, Val NMeCH R2), 3.85 – 3.77 (m, 1H, Pro NCHH), 3.72 (s, 3H, Val CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> R2)\*, 3.77 – 3.67 (m, 1H, Pro NCHH)\*, 3.65 (s, 3H, Val CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> R1), 3.07 (s, 3H, Val NCH<sub>3</sub> R1), 2.86 (s, 3H, Val NCH<sub>3</sub> R2), 2.35 – 2.26 [m, 1H, Val NCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> R2], 2.21 – 2.06 [m, 3H, Val NCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> R1, Pro NCHCH<sub>2</sub>], 2.05 – 1.95 (m, 2H, Pro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.41 [s, 9H, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.21 (d,  $^3J = 6.4$  Hz, 3H, Thr-1 CH<sub>3</sub>), 1.15 (d,  $^3J = 6.4$  Hz, 1H, Thr-2 CHCH<sub>3</sub> R1), 1.13 (d,  $^3J = 6.3$  Hz, 3H, Thr-2 CHCH<sub>3</sub> R1), 0.99 (d,  $^3J = 6.5$  Hz, 3H, Val CH<sub>3</sub> R2), 0.96 (d,  $^3J = 6.5$  Hz, 3H, Val CH<sub>3</sub> R1), 0.86 [s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2], 0.85 [s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1], 0.80 (d,  $^3J = 6.7$  Hz, 3H, Val CH<sub>3</sub>), 0.01 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), –0.01 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>).

\*/\* Signale überlagern sich.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  [ppm] = 171.5 (s, Val CO R1)\*, 171.4 (s, Thr-2 CO R2), 171.3 (s, Pro CO)\*, 170.9 (s, Thr-2 CO R1)\*, 170.8 (s, Thr-1 CO)\*, 170.2 (s, Val CO R2), 156.0 (s, NHCO<sub>2</sub>), 79.8 [s, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 70.0 (d, Thr-2 CHCH<sub>3</sub> R2), 69.0 (d, Thr-2 CHCH<sub>3</sub> R1), 67.8 (d, Thr-1 CHCH<sub>3</sub> R1), 67.6 (d, Thr-1 CHCH<sub>3</sub> R2), 65.2 (d, Val NMeCH R2), 61.9 (d, Val NMeCH R1), 60.8 (d, Pro NCH R2), 60.6 (d, Pro NCH R1), 56.1 (d, Thr-1 CHNH R2), 55.7 (d, Thr-1 CHNH R1), 54.4 (d, Thr-2 CHNH R2), 54.3 (d, Thr-2 CHNH R1), 52.5 (q, Val CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> R2), 51.8 (q, Val CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> R1), 47.7 (t, Pro NCH<sub>2</sub> R1), 47.6 (t, Pro NCH<sub>2</sub> R2), 31.8 (q, Val NCH<sub>3</sub> R1), 29.4 (t, Pro NCHCH<sub>2</sub> R1), 29.1 (t, Pro NCHCH<sub>2</sub> R2), 28.4 [q, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 27.8 [d, Val CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> R2], 27.5 [d, Val CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> R1], 25.8 [q, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 24.9 (t, Pro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> R2), 24.9 (t, Pro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> R1), 21.4 (q, Thr-2 CH<sub>3</sub> R2), 20.9 (q, Thr-2 CH<sub>3</sub> R1), 19.7 (q, Val CH<sub>3</sub>), 19.4 (q, Val CH<sub>3</sub> R2), 19.0 (q, Val CH<sub>3</sub> R1), 18.8 (q, Thr-1 CH<sub>3</sub>), 18.0 [s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], –4.3 (q, SiCH<sub>3</sub> R2), –4.6 (q, SiCH<sub>3</sub> R1), –4.7 (q, SiCH<sub>3</sub> R2), –5.0 (q, SiCH<sub>3</sub> R1).

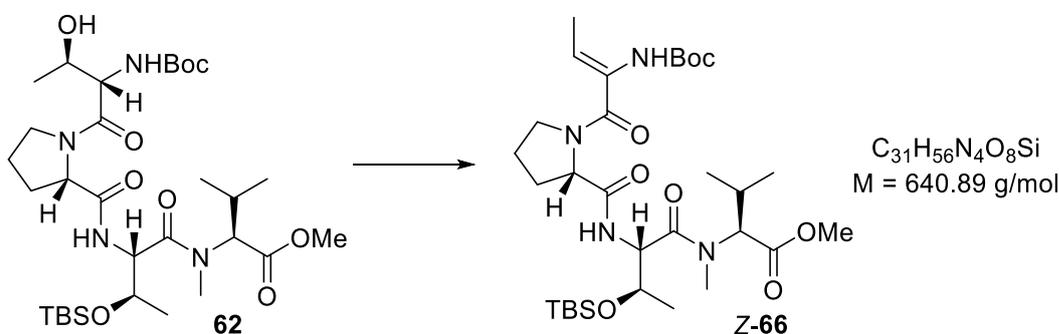
\*/\* Zuordnung austauschbar.

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 697 (12)  $[M+K]^+$ , 681 (100)  $[M+Na]^+$ , 659 (47)  $[M+H]^+$ .

**HR-MS** (ESI): berechnet:  $[C_{31}H_{58}N_4O_9Si+H]^+$ : 659.4046; gefunden: 659.4045.

**Spezifischer Drehwinkel**:  $[\alpha]_D^{25} = -56.0$  ( $c = 1.00$ ,  $CHCl_3$ ).

***N*-Boc-(*Z*)-Dhb-Pro-Thr(*O*-TBS)-(N-Me)Val-*O*-Me (**Z-66**)**



Zu einer Lösung von *Martin*-Sulfuran<sup>[58]</sup> (154 mg, 230  $\mu\text{mol}$ , 2.00 Äq.) in  $CH_2Cl_2$  (0.3 mL) wird bei 0 °C das Tetrapeptid **62** (75.7 mg, 115  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) in  $CH_2Cl_2$  (1 mL) getropft. Die gelbe Lösung wird für vier Stunden bei dieser Temperatur gerührt, bevor  $NaHCO_3$ -Lösung (12 mL) zugegeben und mit  $CH_2Cl_2$  (10 mL) verdünnt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit  $CH_2Cl_2$  ( $2 \times 15 \text{ mL}$ ) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $Na_2SO_4$  getrocknet und filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel,  $\varnothing = 2 \text{ cm}$ ,  $h = 12 \text{ cm}$ ,  $n$ -Pentan/EtOAc = 1/1  $\rightarrow$  1/2) aufgereinigt, wobei das Tetrapeptid **Z-66** (48.5 mg, 75.7  $\mu\text{mol}$ , 66%) als farbloses Harz erhalten wird.

**DC**:  $R_f = 0.42$  (EtOAc) [UV,  $KMnO_4$ , Ninhydrin: gelb].

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ] = 3420 (w, N-H), 3285 (w, N-H), 2960 (m,  $C^{sp^3}$ -H), 2931 (m,  $C^{sp^3}$ -H), 2858 (m,  $C^{sp^3}$ -H), 1741 (s, C=O), 1710 (s, C=O), 1640 (vs, C=O), 1367 (s), 1251 (vs), 1163 (vs), 1095 (s), 836 (s), 778 (s), 752 (vs).

**Rotamerenverhältnis:** R1/R2  $\approx$  91/9.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 328 K):<sup>4</sup>  $\delta$  [ppm] = 6.97 (d,  $^3J = 8.3$  Hz, 1H, Thr NH), 6.06 (s, 1H, Dhb NH), 5.63 (q,  $^3J = 6.9$  Hz, 1H, Dhb CH), 4.92 (d,  $^3J = 10.4$  Hz, 1H, Val NMeCH), 4.81 (d,  $^3J = 7.5$  Hz, 1H, Thr CHNH), 4.59 (t,  $^3J = 6.1$  Hz, 1H, Pro CH), 4.17 – 4.07 (m, 1H, Thr CHCH<sub>3</sub>), 3.80 – 3.70 (m, 1H, Pro NCHH), 3.65 (s, 3H, Val CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.58 – 3.50 (m, 1H, Pro NCHH), 3.07 (s, 3H, Val NCH<sub>3</sub> R1), 2.88 (s, 3H, Val NCH<sub>3</sub> R2), 2.25 – 2.07 [m, 3H, Val CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Pro NCHCH<sub>2</sub>], 2.03 – 1.76 (m, 2H, Pro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.65 (d,  $^3J = 6.9$  Hz, 3H, Dhb CH<sub>3</sub>), 1.43 [s, 9H, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.16 (d,  $^3J = 6.0$  Hz, 3H, Thr CH<sub>3</sub>), 0.97 (d,  $^3J = 6.5$  Hz, 3H, Val CH<sub>3</sub>), 0.86 [s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 0.83 (d,  $^3J = 6.8$  Hz, 3H, Val CH<sub>3</sub>), 0.03 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0.02 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 328 K):  $\delta$  [ppm] = 172.0 (s, CO), 171.5 (s, CO), 170.8 (s, CO), 168.0 (s, CO), 153.0 (s, NHCO<sub>2</sub>), 131.2 (s, Dhb CCH), 120.0 (d, Dhb CH), 80.7 [s, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 69.0 (d, Thr CHCH<sub>3</sub>), 62.0 (d, Val NMeCH), 54.8 (d, Thr CHNH), 51.6 (q, Val CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 31.7 (q, Val NCH<sub>3</sub>), 28.4 [q, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 27.6 [d, Val CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 25.9 [q, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 20.9 (q, Thr CH<sub>3</sub>), 19.8 (q, Val CH<sub>3</sub>), 19.0 (q, Val CH<sub>3</sub>), 18.1 [s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 12.4 (q, Dhb CH<sub>3</sub>), -4.6 (q, SiCH<sub>3</sub>), -4.8 (q, SiCH<sub>3</sub>).

Die aliphatischen  $^{13}\text{C}$ -Signale des Prolins konnten bei 328 K aufgrund starker Verbreiterung nicht detektiert werden.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):<sup>5</sup>  $\delta$  [ppm] = 63.8 (d, Pro CH R2), 60.3 (d, Pro CH R1), 49.9 (t, Pro NCH<sub>2</sub> R1), 47.1 (t, Pro NCH<sub>2</sub> R2), 31.6 (t, Pro NCHCH<sub>2</sub> R2), 29.1 (t, Pro NCHCH<sub>2</sub> R1), 23.4 (t, Pro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> R1), 22.8 (t, Pro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> R2).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 663 (13)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 641 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 541 (10)  $[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2+\text{H}]^+$ .

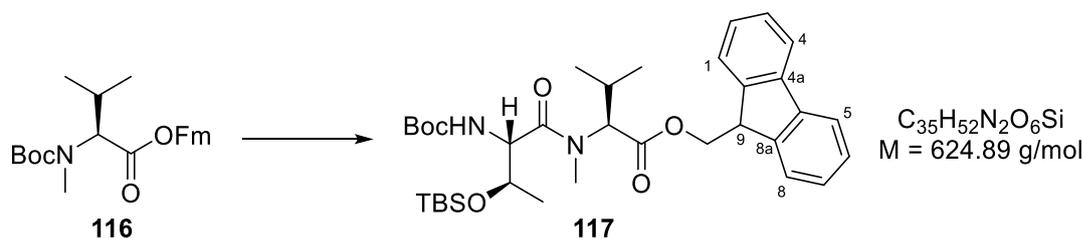
**HR-MS** (ESI): berechnet:  $[\text{C}_{31}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{O}_8\text{Si}+\text{H}]^+$ : 641.3940; gefunden: 641.3941.

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_D^{25} = -56.0$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

<sup>4</sup> Das Tetrapeptid Z-66 ist begrenzt stabil in  $\text{CDCl}_3$ .

<sup>5</sup> Dies stellt eine Auswahl der Signale bei Raumtemperatur dar, welche bei erhöhter Temperatur nicht detektiert werden konnten.

***N*-Boc-Thr(*O*-TBS)-(*N*-Me)Val-*O*-Fm (**117**)**



Boc-Entschützung:

Das Valin-Derivat **116** (5.72 g, 14.0 mmol, 1.00 Äq.) wird mit HCl (4 M in Dioxan, 30 mL) versetzt und das Gemisch anschließend für fünf Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt (Vorsicht: Säure!), das verbliebene rohe Hydrochlorid 15 Minuten am Feinvakuum getrocknet und ohne weitere Aufreinigung in der nachfolgenden Reaktion eingesetzt.

Peptidkupplung:

Eine Lösung des rohen Hydrochlorids sowie des Threonin-Derivats **67** (6.54 g, 19.6 mmol, 1.40 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (49 mL) wird bei 0 °C zunächst mit DIPEA (8.24 mL, 6.11 g, 47.3 mmol, 3.38 Äq.) tropfenweise, dann mit BOP-Cl (4.99 g, 19.6 mmol, 1.40 Äq.) portionsweise versetzt. Das Gemisch wird unter Rühren über 16.5 Stunden auf Raumtemperatur aufgewärmt, bevor Eiswasser (50 mL) zugegeben wird. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase mit EtOAc (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaHCO<sub>3</sub>-, 10%iger Zitronensäure- und NaCl-Lösung (je 50 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Durch Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird ein gelbes Öl erhalten, welches mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Ø = 7 cm, h = 21 cm, DL aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, *n*-Pentan/EtOAc = 9/1) aufgereinigt wird. Hierdurch wird das Dipeptid **117** (4.58 g, 7.32 mmol, 52% ü. 2 St.) als farbloses Harz erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.36$  (*n*-Pentan/EtOAc = 5/1) [UV, KMnO<sub>4</sub>].

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3435 (w, N–H), 3325 (w, N–H), 2963 (m,  $\text{C}^{\text{sp}^3}$ –H), 2931 (m,  $\text{C}^{\text{sp}^3}$ –H), 2857 (m,  $\text{C}^{\text{sp}^3}$ –H), 1738 (s, C=O), 1712 (s, C=O), 1642 (s, C=O), 1256 (s), 1173 (vs), 1135 (s), 1019 (s), 834 (s), 741 (vs).

**Rotamerenverhältnis:** R1/R2 = 92/8.

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):  $\delta$  [ppm] = 7.75 (d,  $^3J = 7.5$  Hz, 2H,  $\text{C}^4\text{H}$ ,  $\text{C}^5\text{H}$ ), 7.62 (d,  $^3J = 7.5$  Hz, 1H,  $\text{C}^{1/8}\text{H}$  R1), 7.57 (d,  $^3J = 7.5$  Hz, 1H,  $\text{C}^{1/8}\text{H}$  R1), 7.56 – 7.53 (m, 1H,  $\text{C}^{1/8}\text{H}$  R2), 7.50 (d,  $^3J = 7.5$  Hz, 1H,  $\text{C}^{1/8}\text{H}$  R2), 7.40 (*virt. t.*,  $^3J \approx ^3J = 7.5$  Hz, 1H,  $\text{C}^{3/6}\text{H}$ ), 7.40 (*virt. t.*,  $^3J \approx ^3J = 7.5$  Hz, 1H,  $\text{C}^{3/6}\text{H}$ ), 7.33 (*virt. t.*,  $^3J \approx ^3J = 6.7$  Hz, 1H,  $\text{C}^{2/7}\text{H}$ ), 7.30 (*virt. t.*,  $^3J \approx ^3J = 6.9$  Hz, 1H,  $\text{C}^{2/7}\text{H}$ ), 5.25 (d,  $^3J = 9.1$  Hz, 1H, Thr NH R1), 5.08 (d,  $^3J = 9.4$  Hz, 1H, Thr NH R2), 4.99 (d,  $^3J = 10.4$  Hz, 1H, Val NMeCH R1), 4.64 – 4.55 (m, 2H, Thr CHNH R2,  $\text{C}^9\text{HCHH}$  R2), 4.54 – 4.48 (m, 2H, Thr CHNH R1,  $\text{C}^9\text{HCHH}$  R1), 4.44 (dd,  $^2J = 10.9$  Hz,  $^3J = 6.7$  Hz, 1H,  $\text{C}^9\text{HCHH}$ ), 4.41 – 4.36 (m, 1H,  $\text{C}^9\text{HCHH}$  R2), 4.30 – 4.25 (m, 2H, Val NMeCH R2,  $\text{C}^9\text{H}$  R2), 4.18 (*virt. t.*,  $^3J \approx ^3J = 6.5$  Hz, 1H,  $\text{C}^9\text{H}$  R1), 4.08 – 4.02 (m, 1H, Thr CHCH<sub>3</sub> R2), 3.97 (*virt. quint.*,  $^3J \approx ^3J = 6.1$  Hz, 1H, Thr CHCH<sub>3</sub> R1), 2.97 (s, 3H, Val NCH<sub>3</sub> R1), 2.60 (s, 3H, Val NCH<sub>3</sub> R2), 2.23 – 2.17 [m, 1H, Val CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> R2], 2.16 – 2.04 [m, 1H, Val CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> R1], 1.41 [s, 9H, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1], 1.34 [s, 9H, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2], 1.14 (d,  $^3J = 6.4$  Hz, 3H, Thr CH<sub>3</sub> R2), 1.10 (d,  $^3J = 6.2$  Hz, 3H, Thr CH<sub>3</sub> R1), 0.96 (d,  $^3J = 6.3$  Hz, 3H, Val CH<sub>3</sub> R2), 0.91 (d,  $^3J = 6.6$  Hz, 3, Val CH<sub>3</sub>), 0.89 [s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2], 0.85 [s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1], 0.81 (d,  $^3J = 6.7$  Hz, 3H, Val CH<sub>3</sub> R1), 0.07 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub> R2), 0.06 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub> R2), 0.02 (s, 6H, SiCH<sub>3</sub> R1).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  [ppm] = 172.1 (s, Thr CO R1), 171.8 (s, Thr CO R2), 171.0 (s, Val CO R1), 170.0 (s, Val CO R2), 155.9 (s, NHCO<sub>2</sub> R1), 155.4 (s, NHCO<sub>2</sub> R2), 143.9 (s,  $\text{C}^{8a/9a}$  R2), 143.7 (s,  $\text{C}^{8a/9a}$ )\*, 143.5 (s,  $\text{C}^{8a/9a}$  R1)\*, 141.6 (s,  $\text{C}^{4a/4b}$  R2), 141.5 (s,  $\text{C}^{4a/4b}$ )<sup>x</sup>, 141.4 (s,  $\text{C}^{4a/4b}$  R1)<sup>x</sup>, 128.0 (d,  $\text{C}^{3/6}\text{H}$  R1), 127.9 (d,  $\text{C}^{3/6}\text{H}$  R2), 127.8 (d,  $\text{C}^{3/6}\text{H}$  R2), 127.3 (d,  $\text{C}^{3/6}\text{H}$  R1), 125.2 (d,  $\text{C}^{1/8}\text{H}$ )<sup>■</sup>, 125.1 (d,  $\text{C}^{1/8}\text{H}$  R1)<sup>■</sup>, 125.0 (d,  $\text{C}^{1/8}\text{H}$  R2), 120.2 (d,  $\text{C}^{4/5}\text{H}$  R2), 120.2 (d,  $\text{C}^{4/5}\text{H}$  R2), 120.1 (d,  $\text{C}^{4/5}\text{H}$  R1), 120.1 (d,  $\text{C}^{4/5}\text{H}$  R1), 79.7 [s, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1], 79.6 [s, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2], 69.8 (d, Thr CHCH<sub>3</sub> R2), 69.3 (d, Thr CHCH<sub>3</sub> R1), 66.8 (t,  $\text{C}^9\text{HCH}_2$  R2), 66.5 (t,  $\text{C}^9\text{HCH}_2$  R1), 65.2 (d, Val NMeCH R2), 61.7 (d, Val NMeCH R1), 56.4 (d, Thr CHNH R2), 56.1 (d, Thr CHNH R1), 46.9 (d,  $\text{C}^9\text{H}$  R1), 46.8 (d,  $\text{C}^9\text{H}$  R2), 31.7 (q, Val NCH<sub>3</sub> R1), 29.1 (q, Val NCH<sub>3</sub> R2), 28.4 [q, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 27.8 [d, Val CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> R2], 27.7 [d, Val CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> R1], 26.0 [q, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2], 25.9 [q, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1], 21.4 (q, Thr CH<sub>3</sub> R2), 20.6 (q, Thr CH<sub>3</sub> R2), 19.9 (q, Val CH<sub>3</sub> R2), 19.7 (q, Val CH<sub>3</sub> R1), 19.4 (q,

## Experimentalteil

Val CH<sub>3</sub> R2), 18.8 (q, Val CH<sub>3</sub> R1), 18.2 [s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2], 18.1 [s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1], -4.5 (q, SiCH<sub>3</sub>), -4.7 (q, SiCH<sub>3</sub>).

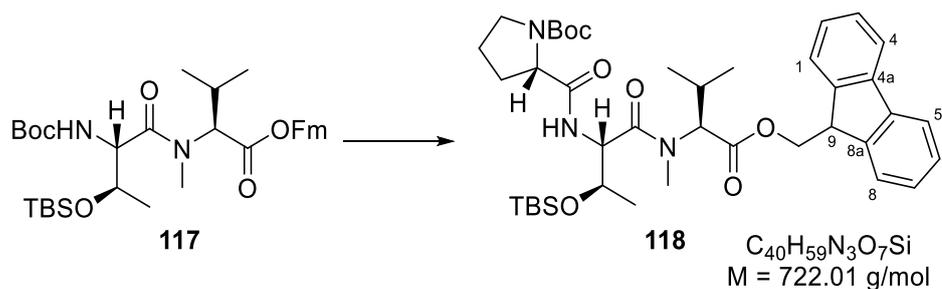
\*/\* Zuordnung austauschbar.

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 670 (3) [M+EtNH<sub>3</sub><sup>[182]</sup>]<sup>+</sup>, 647 (4) [M+Na]<sup>+</sup>, 625 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 570 (4) [M-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>+H]<sup>+</sup>, 525 (7) [M-C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>.

HR-MS (ESI): berechnet: [C<sub>35</sub>H<sub>52</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Si+H]<sup>+</sup>: 625.3667; gefunden: 625.3667.

Spezifischer Drehwinkel:  $[\alpha]_D^{25} = -42.0$  (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>).

### N-Boc-Pro-Thr(O-TBS)-(N-Me)Val-O-Fm (118)



#### Boc-Entschützung:

Das Dipeptid **117** (4.56 g, 7.30 mmol, 1.00 Äq.) wird gelöst in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 mL) bei 0 °C mit TFA (89 mL) versetzt und das Gemisch anschließend für eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Nach Zugabe von CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt (Vorsicht: Säure!), das verbliebene rohe Trifluoracetat 15 Minuten am Feinvakuum getrocknet und ohne weitere Aufreinigung in der nachfolgenden Reaktion eingesetzt.

#### Peptidkupplung:

Boc-Pro (**101**, 2.76 g, 12.8 mmol, 1.76 Äq.) sowie HOBt·H<sub>2</sub>O (1.68 g, 12.8 mmol, 1.76 Äq.) werden bei 0 °C in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (45 mL) vorgelegt und EDC·HCl (4.98 g, 26.0 mmol, 2.67 Äq.) wird zugegeben. Nachdem die Mischung für zehn Minuten gerührt worden ist,

wird DIPEA (3.40 mL, 2.52 g, 19.5 mmol, 2.67 Äq.) zugetropft. Das Trifluoracetat wird in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (45 mL) gelöst und über eine Stunde mittels einer Spritzenpumpe kontinuierlich zu der Lösung des aktivierten Prolin-Derivats getropft. Nachdem das Gemisch nach der Zugabe unter Aufwärmen auf Raumtemperatur für 17.5 Stunden gerührt worden ist, wird das Reaktionsgemisch mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) verdünnt, mit 10%iger Zitronensäure (80 mL), NaHCO<sub>3</sub>- (80 mL) sowie NaCl-Lösung (60 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Ø = 7 cm, h = 26 cm, *n*-Hexan/EtOAc = 3/1 → 1/1) aufgereinigt. Die Reinheit der Produkt-enthaltenden Fraktion wird durch erneute Säulenchromatographie (Kieselgel, Ø = 7 cm, h = 23 cm, *n*-Hexan/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Aceton = 7/2.5/0.5) verbessert, sodass das Tripeptid **118** (4.29 g, 5.94 mmol, 81% ü. 2 St.) als farbloser, glasartiger Feststoff isoliert wird.

**DC:**  $R_f = 0.25$  (Cyclohexan/EtOAc = 2/1) [UV, KMnO<sub>4</sub>, Ninhydrin: orange].

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2959 (m, C<sup>sp3</sup>-H), 2930 (m, C<sup>sp3</sup>-H), 2884 (m, C<sup>sp3</sup>-H), 2858 (m, C<sup>sp3</sup>-H), 1738 (s, C=O), 1700 (s, C=O), 1650 (s, C=O), 1383 (s), 1163 (s), 1122 (s), 1088 (s), 836 (s), 756 (vs), 741 (vs).

**Rotamerenverhältnis:** R1/R2 = 95/5.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  [ppm] = 7.75 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.6 Hz, 2H, C<sup>4</sup>H, C<sup>5</sup>H), 7.61 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.5 Hz, 1H, C<sup>1/8</sup>H), 7.56 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.5 Hz, 1H, C<sup>1/8</sup>H), 7.39 (*virt. t.*, <sup>3</sup>*J* ≈ <sup>3</sup>*J* = 7.5 Hz, 1H, C<sup>3/6</sup>H), 7.39 (*virt. t.*, <sup>3</sup>*J* ≈ <sup>3</sup>*J* = 7.5 Hz, 1H, C<sup>3/6</sup>H), 7.31 (*virt. t.*, <sup>3</sup>*J* ≈ <sup>3</sup>*J* = 7.5 Hz, 1H, C<sup>2/7</sup>H), 7.30 (*t.*, <sup>3</sup>*J* ≈ <sup>3</sup>*J* = 7.3 Hz, 1H, C<sup>2/7</sup>H), 7.19 (d, <sup>3</sup>*J* = 4.1 Hz, 1H, Thr NH R2), 6.85 (d, <sup>3</sup>*J* = 5.8 Hz, 1H, Thr NH R1), 5.06 – 4.90 (m, 1H, Val NMeCH), 4.78 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.2, 3.2 Hz, 1H, Thr CHNH), 4.49 (dd, <sup>2</sup>*J* = 10.8 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.2 Hz, 1H, C<sup>9</sup>HCHH)\*, 4.53 – 4.38 (m, 1H, C<sup>9</sup>HCHH)\*, 4.35 – 4.14 (m, 1H, Pro CH)<sup>+</sup>, 4.17 (*virt. t.*, <sup>3</sup>*J* = 6.4 Hz, 1H, C<sup>9</sup>H)<sup>+</sup>, 4.14 – 3.94 (m, 1H, Thr CHCH<sub>3</sub>), 3.54 – 3.27 (m, 2H, Pro NCH<sub>2</sub>), 2.95 (s, 3H, Val NCH<sub>3</sub> R1), 2.82 (s, 3H, Val NCH<sub>3</sub> R2), 2.24 – 1.74 [m, 5H, Val CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Pro NCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>], 1.43 [s, 9H, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.12 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.2 Hz, 3H, Thr CH<sub>3</sub> R2), 1.09 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.3 Hz, 3H, Thr CH<sub>3</sub> R1), 0.88 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.5 Hz, 3H, Val CH<sub>3</sub>), 0.84 [s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 0.78 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.7 Hz, 3H, Val CH<sub>3</sub>), 0.01 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), -0.02 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>).

\*/+ Signale überlagern sich.

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  [ppm] = 172.7 (s, Pro CO R1), 172.2 (s, Pro CO R2), 170.9 (s, Val CO), 170.6 (s, Thr CO R2), 170.5 (s, Thr CO R1), 155.3 (s, NCO<sub>2</sub> R2), 154.6 (s, NCO<sub>2</sub> R1), 143.7 (s, C<sup>8a/9a</sup>), 143.5 (s, C<sup>8a/9a</sup>), 141.5 (s, C<sup>4a/4b</sup>), 141.4 (s, C<sup>4a/4b</sup>), 127.9 (d, C<sup>3</sup>H, C<sup>6</sup>H), 127.3 (d, C<sup>2/7</sup>H), 127.3 (d, C<sup>2/7</sup>H), 125.2 (d, C<sup>1/8</sup>H), 124.9 (d, C<sup>1/8</sup>H), 120.1 (d, C<sup>4/5</sup>H), 120.1 (d, C<sup>4/5</sup>H), 80.5 [s, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1], 80.2 [s, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2], 68.9 (d, Thr CHCH<sub>3</sub> R1), 68.8 (d, Thr CHCH<sub>3</sub> R2), 66.4 (t, C<sup>9</sup>HCH<sub>2</sub>), 62.0 (d, Val NMeCH R2), 61.6 (d, Val NMeCH R1), 61.2 (d, Pro CH R1), 60.4 (d, Pro CH R2), 54.5 (d, Thr CHNH R2), 54.4 (d, Thr CHNH R1), 47.2 (t, Pro NCH<sub>2</sub> R2), 47.0 (t, Pro NCH<sub>2</sub> R1), 46.9 (d, C<sup>9</sup>H), 31.6 (q, Val NCH<sub>3</sub> R1)\*, 31.6 (t, Pro NCHCH<sub>2</sub> R1)\*, 31.4 (t, Pro NCHCH<sub>2</sub> R2), 29.1 (q, Val NCH<sub>3</sub> R2), 28.4 [q, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 27.6 [d, Val CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> R1], 27.5 [d, Val CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> R2], 25.9 [q, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 24.6 (t, Pro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> R2), 23.7 (t, Pro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> R1), 21.0 (q, Thr CH<sub>3</sub> R1), 20.6 (q, Thr CH<sub>3</sub> R2), 19.7 (q, Val CH<sub>3</sub>), 19.1 (q, Val CH<sub>3</sub>), 18.0 [s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], -4.6 (q, SiCH<sub>3</sub>), -4.9 (q, SiCH<sub>3</sub>).

\* Zuordnung austauschbar.

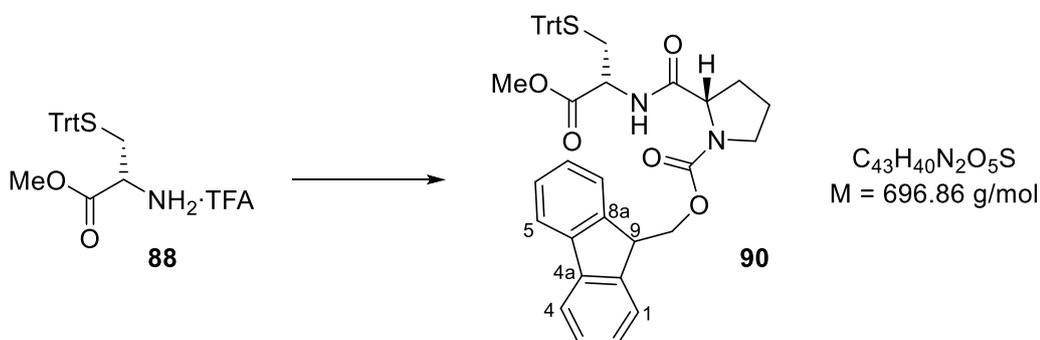
**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 767 (5) [M+EtNH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 760 (1) [M+K]<sup>+</sup>, 744 (17) [M+Na]<sup>+</sup>, 739 (11) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 722 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**HR-MS** (ESI): berechnet: [C<sub>40</sub>H<sub>59</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>Si+H]<sup>+</sup>: 722.4195; gefunden: 722.4192.

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_D^{25} = -52.0$  (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>).

### 3.2 Nördliche Fragmente

#### *N*-Fmoc-Pro-Cys(*S*-Trt)-*O*-Me (**90**)



Eine Lösung vom Cystein-Derivat **88** (201 mg, 409  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) und Fmoc-Pro (166 mg, 491  $\mu\text{mol}$ , 1.20 Äq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.37 mL) wird nacheinander mit PyBOP (256 mg, 491  $\mu\text{mol}$ , 1.20 Äq.) in einer Portion sowie DIPEA (214  $\mu\text{L}$ , 160 mg, 1.23 mmol, 3.00 Äq.) tropfenweise versetzt. Die gelbe Lösung wird für 1.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor diese mit EtOAc (50 mL) verdünnt und mit 5%iger  $\text{KHSO}_4$ - (10 mL),  $\text{NaHCO}_3$ - (10 mL) sowie NaCl-Lösung (5 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und filtriert wird. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel,  $\varnothing = 3.5 \text{ cm}$ ,  $h = 10 \text{ cm}$ , *n*-Pentan/EtOAc = 3/1  $\rightarrow$  3/2) aufgereinigt, wodurch das Dipeptid **90** (364 mg, 491  $\mu\text{mol}$ , quant.) als farbloser, fester Schaum erhalten wird.

**DC:**  $R_f = 0.39$  (*n*-Pentan/EtOAc = 1/1) [UV,  $\text{KMnO}_4$ ].

**Smp.:** 129 °C.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3403 (w, N–H), 3313 (w, N–H), 3060 (w,  $\text{C}^{\text{sp}2}$ –H), 2953 (w,  $\text{C}^{\text{sp}3}$ –H), 2929 (w,  $\text{C}^{\text{sp}3}$ –H), 1746 (m, C=O), 1685 (s, C=O), 1445 (m), 1420 (m), 1353 (m), 848 (m), 742 (vs), 701 (s).

**Rotamerenverhältnis:** R1/R2  $\approx$  72/28.

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):  $\delta$  [ppm] = 7.81 – 7.70 (m, 2H,  $\text{C}^{\text{arH}}$ ), 7.61 – 7.46 (m, 2H,  $\text{C}^{\text{arH}}$ ), 7.43 – 7.14 (m, 20H,  $\text{C}^{\text{arH}}$ , Cys NH R1), 6.55 (s, 1H, Cys NH R2), 4.45 (*virt.* q,  $^3J \approx ^3J = 6.3 \text{ Hz}$ , 1H, Cys CH), 4.42 – 4.17 (m, 4H, Pro CH,  $\text{C}^9\text{HCH}_2$ ), 3.80 – 3.41 (m,

<sup>1</sup>H, Pro NCH<sub>2</sub>, Cys CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.66 (dd, <sup>2</sup>J = 12.2 Hz, <sup>3</sup>J = 4.7 Hz, 1H, Cys CHH), 2.59 – 2.50 (m, 1H, Cys CHH), 2.38 – 2.11 (m, 3H, Pro NCHCH<sub>2</sub> R2, Pro NCHCHH R1), 2.05 – 1.89 (m, 3H, Pro NCHCHH R1, Pro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

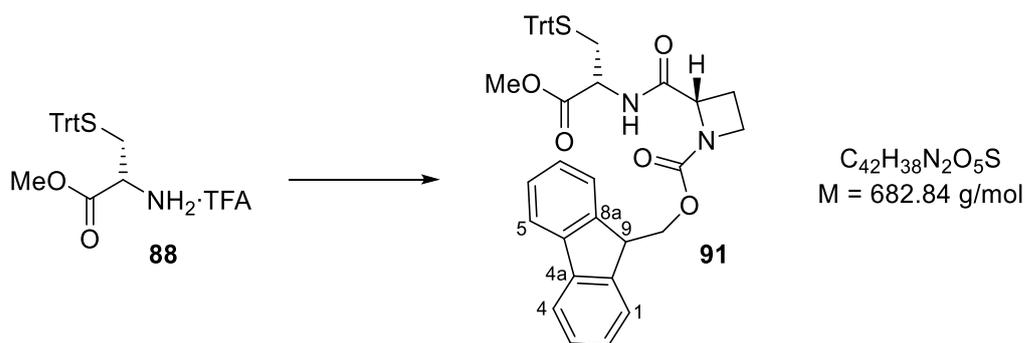
<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ [ppm] = 172.2 (s, Pro CO R2), 171.7 (s, Pro CO R1), 170.8 (s, Cys CO R1), 170.4 (s, Cys CO R2), 156.3 (s, NCO<sub>2</sub>), 144.4 (s, C<sup>ar</sup>), 143.8 (s, C<sup>ar</sup>), 141.4 (s, C<sup>ar</sup>), 129.5 (d, C<sup>ar</sup>H), 128.1 (d, C<sup>ar</sup>H), 127.8 (d, C<sup>ar</sup>H), 127.2 (d, C<sup>ar</sup>H), 127.0 (d, C<sup>ar</sup>H), 125.3 (d, C<sup>ar</sup>H), 125.2 (d, C<sup>ar</sup>H), 120.1 (d, C<sup>ar</sup>H), 68.1 (t, C<sup>9</sup>HCH<sub>2</sub> R2), 68.0 (t, C<sup>9</sup>HCH<sub>2</sub> R1), 66.7 (s, SCPh<sub>3</sub>), 61.0 (d, Pro CH R2), 60.5 (d, Pro CH R1), 52.8 (q, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 51.6 (d, Cys CH R1), 51.2 (d, Cys CH R2), 47.8 (t, Pro NCH<sub>2</sub> R2), 47.3 (d, C<sup>9</sup>H), 47.2 (t, Pro NCH<sub>2</sub> R1), 33.8 (t, Cys CH<sub>2</sub>), 31.5 (t, Pro CHCH<sub>2</sub> R2), 28.5 (t, Pro CHCH<sub>2</sub> R1), 24.7 (t, Pro CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> R1), 23.7 (t, Pro CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> R2).

MS (ESI): *m/z* (%) = 735 (20) [M+K]<sup>+</sup>, 719 (100) [M+Na]<sup>+</sup>, 714 (20) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 487 (32) [M-C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>+Na]<sup>+</sup>, 475 (10) [M-C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>, 243 (80) [Ph<sub>3</sub>C]<sup>+</sup>.

HR-MS (ESI): berechnet: [C<sub>43</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S+Na]<sup>+</sup>: 719.2550; gefunden: 719.2550.

Spezifischer Drehwinkel: [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -22.8 (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>).

### N-Fmoc-L-Aze-Cys(S-Trt)-O-Me (91)



Eine Lösung von dem Cystein-Derivat **88** (362 mg, 736 μmol, 1.00 Äq.) und Fmoc-L-Aze (250 mg, 773 μmol, 1.05 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.3 mL) wird nacheinander mit PyBOP (402 mg, 773 μmol, 1.05 Äq.) in einer Portion sowie DIPEA (385 μL, 285 mg, 2.21 mmol, 3.00 Äq.) tropfenweise versetzt. Die gelbliche Lösung wird für 1.5 Stunden bei Raumtemperatur

gerührt, bevor diese mit EtOAc (40 mL) verdünnt und mit 5%iger KHSO<sub>4</sub>- (15 mL), NaHCO<sub>3</sub>- (15 mL) sowie NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert wird. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Ø = 3 cm, h = 22 cm, *n*-Pentan/EtOAc = 4/1 → 1/1) aufgereinigt, wodurch das Dipeptid **91** (488 mg, 715 µmol, 97%) als farbloser Feststoff erhalten wird.

**DC:**  $R_f = 0.25$  (*n*-Pentan/EtOAc = 1/1) [UV, KMnO<sub>4</sub>].

**Smp.:** 85 °C.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3395 (w, N–H), 3304 (w, N–H), 3060 (w, C<sup>sp2</sup>–H), 3019 (w, C<sup>sp2</sup>–H), 2954 (w, C<sup>sp3</sup>–H), 1746 (m, C=O), 1690 (s, C=O), 1445 (m), 1415 (m), 1347 (m), 1139 (m), 741 (vs), 701 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):  $\delta$  [ppm] = 7.76 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.5 Hz, 2H, C<sup>4</sup>H, C<sup>5</sup>H), 7.52 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.5 Hz, 2H, C<sup>1</sup>H, C<sup>8</sup>H), 7.42 – 7.33 (m, 8H, C<sup>3</sup>H, C<sup>6</sup>H, C<sup>ar</sup>H), 7.31 – 7.14 (m, 11H, C<sup>2</sup>H, C<sup>7</sup>H, C<sup>ar</sup>H), 4.72 (*virt. t.*, <sup>3</sup>*J* ≈ <sup>3</sup>*J* = 7.7 Hz, 1H, Aze CH), 4.53 (*virt. q.*, <sup>3</sup>*J* ≈ <sup>3</sup>*J* = 6.3 Hz, 1H, Cys CH), 4.43 – 4.30 (m, 2H, C<sup>9</sup>HCH<sub>2</sub>), 4.21 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.2 Hz, 1H, C<sup>9</sup>H), 4.08 – 3.95 (m, 2H, Aze NCH<sub>2</sub>), 3.63 (s, 3H, Cys CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.66 (dd, <sup>2</sup>*J* = 12.3 Hz, <sup>3</sup>*J* = 4.9 Hz, 1H, Cys CHH), 2.60 (dd, <sup>2</sup>*J* = 12.3 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.3 Hz, 1H, Cys CHH), 2.51 (br. s, 2H, Aze NCHCH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 300 K):  $\delta$  [ppm] = 173.4 (s, Aze CO), 171.8 (s, Cys CO), 158.0 (s, NCO<sub>2</sub>), 145.7 (s, C<sup>8a</sup>, C<sup>9a</sup>), 142.6 (s, C<sup>4a</sup>, C<sup>4b</sup>), 130.6 (d, C<sup>ar</sup>H), 128.9 (d, C<sup>ar</sup>H), 128.9 (d, C<sup>3</sup>H, C<sup>6</sup>H), 128.2 (s, C<sup>ar</sup>CS)\*, 128.2 (d, C<sup>2</sup>H, C<sup>7</sup>H)\*, 127.9 (d, C<sup>ar</sup>H), 126.3 (d, C<sup>1</sup>H, C<sup>8</sup>H), 120.9 (d, C<sup>4</sup>H, C<sup>5</sup>H), 68.9 (t, C<sup>9</sup>HCH<sub>2</sub>), 68.1 (s, SCPh<sub>3</sub>), 63.4 (d, Aze CH), 53.3 (d, Cys CH), 53.0 (q, Cys CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 48.4 (t, Aze NCH<sub>2</sub>)<sup>†</sup>, 48.2 (d, C<sup>9</sup>H), 34.3 (t, Cys CH<sub>2</sub>), 22.0 (t, Aze NCHCH<sub>2</sub>).

\* Zuordnung austauschbar.

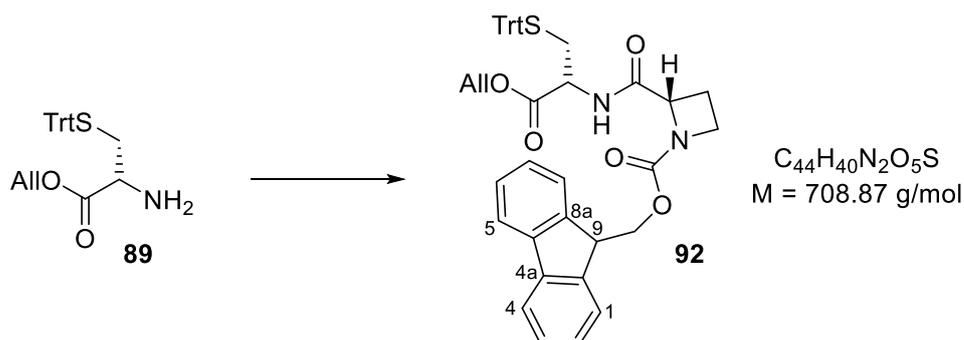
<sup>†</sup> Signal liegt unter dem Restprotonensignal des Lösungsmittels und wurde mittels HSQC-Spektrum bestimmt.

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 721 (19) [M+K]<sup>+</sup>, 705 (68) [M+Na]<sup>+</sup>, 700 (40) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 243 (100) [Ph<sub>3</sub>C]<sup>+</sup>.

**HR-MS** (ESI): berechnet: [C<sub>42</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S+Na]<sup>+</sup>: 705.2394; gefunden: 705.2393.

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_D^{25} = -52.0$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

***N*-Fmoc-L-Aze-Cys(*S*-Trt)-*O*-All (**92**)**



Eine Lösung von dem Cystein-Derivat **89** (267 mg, 662  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) und Fmoc-L-Aze (230 mg, 700  $\mu\text{mol}$ , 1.06 Äq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.8 mL) wird nacheinander mit PyBOP (364 mg, 700  $\mu\text{mol}$ , 1.06 Äq.) in einer Portion sowie DIPEA (346  $\mu\text{L}$ , 257 mg, 2.00 mmol, 3.00 Äq.) tropfenweise versetzt. Die Lösung wird für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor diese mit EtOAc (50 mL) verdünnt und mit 5%iger  $\text{KHSO}_4$ - (15 mL),  $\text{NaHCO}_3$ - (15 mL) sowie NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und filtriert wird. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel,  $\varnothing = 3 \text{ cm}$ ,  $h = 19 \text{ cm}$ , Cyclohexan/EtOAc = 5/2  $\rightarrow$  2/1) aufgereinigt, wodurch das Dipeptid **92** (417 mg, 588  $\mu\text{mol}$ , 89%) als farbloser Feststoff erhalten wird.

**DC:**  $R_f = 0.37$  (*n*-Pentan/EtOAc = 1/1) [UV,  $\text{KMnO}_4$ ].

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3395 (w, N–H), 3299 (w, N–H), 3061 (w,  $\text{C}^{\text{sp}^2}\text{–H}$ ), 3018 (w,  $\text{C}^{\text{sp}^2}\text{–H}$ ), 2962 (w,  $\text{C}^{\text{sp}^3}\text{–H}$ ), 1742 (m, C=O), 1686 (m, C=O), 1446 (m), 1414 (m), 1345 (m), 1137 (m), 739 (vs), 699 (s).

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):  $\delta$  [ppm] = 7.76 (d,  $^3J = 7.6 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{C}^4\text{H}$ ,  $\text{C}^5\text{H}$ ), 7.52 (d,  $^3J = 7.5 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{C}^1\text{H}$ ,  $\text{C}^8\text{H}$ ), 7.41 – 7.34 (m, 8H,  $\text{C}^3\text{H}$ ,  $\text{C}^6\text{H}$ ,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$ ), 7.30 – 7.14 (m, 11H,  $\text{C}^2\text{H}$ ,  $\text{C}^7\text{H}$ ,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$ ), 5.91 – 5.74 (m, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$ ), 5.24 (d,  $^3J = 17.1 \text{ Hz}$ , 1H,

OCH<sub>2</sub>CHCH<sup>cis</sup>H), 5.19 (d, <sup>3</sup>J = 10.5 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>CHCH<sup>trans</sup>H), 4.72 (t, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz, 1H, Aze CH), 4.61 – 4.48 (m, 3H, Cys CH, OCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 4.47 – 4.30 (m, 2H, C<sup>9</sup>HCH<sub>2</sub>), 4.21 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 1H, C<sup>9</sup>H), 4.08 – 3.94 (m, 2H, Aze NCH<sub>2</sub>), 2.64 (d, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, 2H, Cys CH<sub>2</sub>), 2.57 – 2.45 (m, 2H, Aze CHCH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ [ppm] = 170.9 (s, Aze CO), 169.7 (s, Cys CO), 157.7 (s, NCO<sub>2</sub>), 144.4 (s, C<sup>8a</sup>, C<sup>9a</sup>)\*, 143.8 (s, C<sup>ar</sup>CS)\*, 141.4 (s, C<sup>4a</sup>, C<sup>4b</sup>), 131.5 (d, OCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 129.6 (d, C<sup>ar</sup>H), 128.1 (d, C<sup>ar</sup>H), 127.9 (d, C<sup>3</sup>H, C<sup>6</sup>H), 127.2 (d, C<sup>2</sup>H, C<sup>7</sup>H), 126.9 (d, C<sup>ar</sup>H), 125.3 (d, C<sup>1</sup>, C<sup>8</sup>H), 120.1 (d, C<sup>4</sup>H, C<sup>5</sup>H), 118.8 (t, OCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 68.0 (t, C<sup>9</sup>HCH<sub>2</sub>), 66.8 (s, SPh<sub>3</sub>), 66.3 (t, OCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 62.3 (d, Aze CH), 51.4 (d, Cys CH), 47.6 (t, Aze NCH<sub>2</sub>), 47.1 (d, C<sup>9</sup>H), 34.1 (t, Cys CH<sub>2</sub>), 20.0 (t, Aze NCHCH<sub>2</sub>)<sup>♦</sup>.

\* Zuordnung austauschbar.

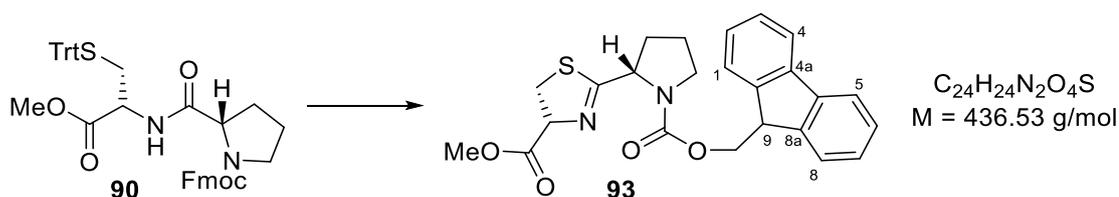
♦ Signal wurde aufgrund seiner Breite dem HMBC-Spektrum entnommen.

MS (ESI): *m/z* (%) = 731 (50) [M+Na]<sup>+</sup>, 726 (24) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 243 (100) [Ph<sub>3</sub>C]<sup>+</sup>.

HR-MS (ESI): berechnet: [C<sub>45</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S+Na]<sup>+</sup>: 731.2550; gefunden: 731.2541.

Spezifischer Drehwinkel: [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -38.0 (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>).

### N-Fmoc-Pro-L-Thz-O-Me (93)



Nach einer Literaturvorschrift<sup>[96]</sup> wird Ph<sub>3</sub>PO (294 mg, 1.06 mmol, 3.00 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.5 mL) bei 0 °C vorgelegt und mit Tf<sub>2</sub>O (1 M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 528 μL, 528 μmol, 1.50 Äq.) tropfenweise versetzt. Nachdem das Gemisch für zehn Minuten bei dieser Temperatur gerührt worden ist, wird es auf -20 °C gekühlt und eine Lösung des Dipeptids **90** (246 mg, 352 μmol, 1.00 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) über zehn Minuten zugetropft. Die gelbe Suspension wird für 2.5 Stunden bei dieser Temperatur gerührt, bevor NaHCO<sub>3</sub>-Lösung

(40 mL) zugegeben und auf Raumtemperatur aufgewärmt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 30$  mL) extrahiert. Nachdem die vereinigten organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und filtriert worden sind, wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel,  $\text{Ø} = 3$  cm,  $h = 20$  cm,  $n$ -Pentan/EtOAc = 2/1  $\rightarrow$  1/1) aufgereinigt, wobei das Thiazolin **93** (124 mg, 283  $\mu\text{mol}$ , 80%) als farbloses Öl erhalten wird.

**DC:**  $R_f = 0.15$  ( $n$ -Pentan/EtOAc = 1/1) [UV,  $\text{KMnO}_4$ ].

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2952 (w,  $\text{C}^{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 1742 (m, C=O), 1704 (vs, C=O), 1450 (m), 1412 (s), 1198 (m), 1114 (m), 759 (m), 741 (m).

**Rotamerenverhältnis:** R1/R2  $\approx$  55/45.

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):  $\delta$  [ppm] = 7.78 – 7.73 (m, 2H,  $\text{C}^4\text{H}$ ,  $\text{C}^5\text{H}$ ), 7.66 – 7.55 (m, 2H,  $\text{C}^1\text{H}$ ,  $\text{C}^8\text{H}$ ), 7.42 – 7.36 (m, 2H,  $\text{C}^3\text{H}$ ,  $\text{C}^6\text{H}$ ), 7.34 – 7.27 (m, 2H,  $\text{C}^2\text{H}$ ,  $\text{C}^7\text{H}$ ), 5.14 (*virt. t.*,  $^3J \approx ^3J = 9.6$  Hz, 1H, Thz CH R2), 5.10 (*virt. t.*,  $^3J \approx ^3J = 9.1$  Hz, 1H, Thz CH R1), 4.85 (dd,  $^3J = 8.2$ , 3.0 Hz, 1H, Pro CH), 4.60 – 4.54 (m, 1H,  $\text{C}^9\text{HCHH}$  R1), 4.50 (dd,  $^2J = 10.3$  Hz,  $^3J = 6.6$  Hz, 1H,  $\text{C}^9\text{HCHH}$  R2), 4.36 – 4.31 (m, 1H,  $\text{C}^9\text{HCHH}$  R2), 4.28 (*virt. t.*,  $^3J \approx ^3J = 7.1$  Hz, 1H,  $\text{C}^9\text{H}$  R2), 4.20 – 4.15 (m, 2H,  $\text{C}^9\text{HCHH}$  R1), 3.80 (s, 3H, Thz  $\text{CO}_2\text{CH}_3$  R2), 3.60 (s, 3H, Thz  $\text{CO}_2\text{CH}_3$  R1)\*, 3.67 – 3.46 (m, 4H, Thz  $\text{CH}_2$ , Pro  $\text{NCH}_2$ )\*, 2.36 – 1.89 (m, 4H, Pro  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ).

\* Signale überlagern sich.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  [ppm] = 178.9 (s, NCS R1), 178.0 (s, NCS R2), 171.3 (s, Thz CO R2), 171.0 (s, Thz CO R1), 155.1 (s,  $\text{NCO}_2$  R2), 154.9 (s,  $\text{NCO}_2$  R1), 144.6 (s,  $\text{C}^{8\text{a}/9\text{a}}$  R1), 144.3 (s,  $\text{C}^{8\text{a}/9\text{a}}$  R2), 143.9 (s,  $\text{C}^{8\text{a}/9\text{a}}$  R2), 143.7 (s,  $\text{C}^{8\text{a}/9\text{a}}$  R1), 141.4 (s,  $\text{C}^{4\text{a}/4\text{b}}$  R2), 141.4 (s,  $\text{C}^{4\text{a}}$  R1,  $\text{C}^{4\text{b}}$  R1), 141.3 (s,  $\text{C}^{4\text{a}/4\text{b}}$  R2), 127.8 (d,  $\text{C}^3\text{H}$  R1,  $\text{C}^6\text{H}$  R1), 127.8 (d,  $\text{C}^{3/6}\text{H}$  R2), 127.7 (d,  $\text{C}^{3/6}\text{H}$  R2), 127.2 (d,  $\text{C}^{2/7}\text{H}$ ), 127.1 (d,  $\text{C}^{2/7}\text{H}$ ), 125.5 (d,  $\text{C}^{1/8}\text{H}$  R1), 125.3 (d,  $\text{C}^{1/8}\text{H}$  R2), 125.2 (d,  $\text{C}^{1/8}\text{H}$  R2), 125.1 (d,  $\text{C}^{1/8}\text{H}$  R1), 120.1 (d,  $\text{C}^{4/5}\text{H}$ ), 120.0 (d,  $\text{C}^{4/5}\text{H}$ ), 120.0 (d,  $\text{C}^{4/5}\text{H}$ ), 78.7 (d, Thz CH R1), 78.6 (d, Thz CH R2), 67.9 (t,  $\text{C}^9\text{HCH}_2$  R1), 67.6 (t,  $\text{C}^9\text{HCH}_2$  R1), 59.8 (d, Pro CH R2), 59.5 (d, Pro CH R1), 52.9 (q, Thz  $\text{CO}_2\text{CH}_3$  R2), 52.7 (q, Thz  $\text{CO}_2\text{CH}_3$  R1), 47.4 (d,  $\text{C}^9\text{H}$  R1)\*, 47.3 (d,  $\text{C}^9\text{H}$  R2)\*, 47.3 (d, Pro  $\text{CH}_2$  R1), 46.9 (d, Pro  $\text{CH}_2$  R2), 35.2 (t, Thz  $\text{CH}_2$  R2), 34.8 (t, Thz  $\text{CH}_2$  R1), 33.2 (t, Pro  $\text{NCHCH}_2$  R1), 31.9 (t, Pro  $\text{NCHCH}_2$  R2), 24.4 (t,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$  R2), 23.6 (t,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$  R1).

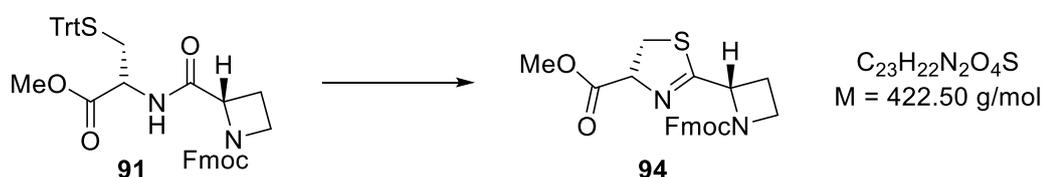
\* Zuordnung austauschbar.

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 475 (4)  $[M+K]^+$ , 459 (3)  $[M+Na]^+$ , 437 (100)  $[M+H]^+$ .

**HR-MS** (ESI): berechnet:  $[C_{24}H_{24}N_2O_4S+H]^+$ : 437.1530; gefunden: 437.1530.

**Spezifischer Drehwinkel**:  $[\alpha]_D^{25} = -28.0$  ( $c = 1.00$ ,  $CHCl_3$ ).

### *N*-Fmoc-L-Aze-L-Thz-*O*-Me (**94**)



Nach einer Literaturvorschrift<sup>[96]</sup> wird  $Ph_3PO$  (578 mg, 2.08 mmol, 3.00 Äq.) in  $CH_2Cl_2$  (6 mL) bei 0 °C vorgelegt und mit  $Tf_2O$  (1 M in  $CH_2Cl_2$ , 1.04 mL, 1.04 mmol, 1.50 Äq.) tropfenweise versetzt. Nachdem das Gemisch für zehn Minuten bei dieser Temperatur gerührt worden ist, wird es auf -20 °C gekühlt und eine Lösung des Dipeptids **91** (473 mg, 693  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) in  $CH_2Cl_2$  (7 mL) über zehn Minuten zugetropft. Die gelbe Lösung wird für 2.5 Stunden bei dieser Temperatur gerührt, bevor  $NaHCO_3$ -Lösung (40 mL) zugegeben und auf Raumtemperatur aufgewärmt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit  $CH_2Cl_2$  (3  $\times$  50 mL) extrahiert. Nachdem die vereinigten organischen Phasen über  $Na_2SO_4$  getrocknet und filtriert worden sind, wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel,  $\varnothing = 3$  cm,  $h = 30$  cm,  $CH_2Cl_2/Aceton = 20/1 \rightarrow 10/1$ ) aufgereinigt, wobei das Thiazolin **94** (251 mg, 593  $\mu$ mol, 86%, d.r. = 97/3) als farbloses Öl erhalten wird.

**DC**:  $R_f = 0.39$  ( $CH_2Cl_2/Aceton = 10/1$ ) [UV,  $KMnO_4$ ].

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ] = 2954 (w,  $C^{sp^3}-H$ ), 1741 (m,  $C=O$ ), 1709 (vs,  $C=O$ ), 1451 (m), 1406 (s), 1339 (s), 1198 (m), 1129 (s), 757 (vs), 740 (vs).

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):  $\delta$  [ppm] = 7.75 (d,  $^3J = 7.5$  Hz, 2H, C<sup>4</sup>H, C<sup>5</sup>H), 7.62 – 7.56 (m, 2H, C<sup>1</sup>H, C<sup>8</sup>H), 7.39 (*virt. t.*,  $^3J \approx ^3J = 7.5$  Hz, 2H, C<sup>3</sup>H, C<sup>6</sup>H), 7.32 – 7.28 (m, 2H, C<sup>2</sup>H, C<sup>7</sup>H), 5.20 – 5.12 (m, 2H, Aze CH, Thz CH), 4.53 – 4.18 (m, 2H, C<sup>9</sup>HCH<sub>2</sub>), 4.21 (t,  $^3J = 6.3$  Hz, 1H, C<sup>9</sup>H), 4.10 – 3.99 (m, 2H, Aze NCH<sub>2</sub>), 3.74 (s, 3H, Thz CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.63 (dd,  $^2J = 11.4$  Hz,  $^3J = 9.4$  Hz, 1H, Thz CHH), 3.55 (dd,  $^2J = 11.4$  Hz,  $^3J = 9.8$  Hz, 1H, Thz CHH), 2.63 (dtd,  $^2J = 11.7$  Hz,  $^3J = 9.0, 6.1$  Hz, 1H, Aze NCHCHH), 2.44 – 2.34 (m, 1H, Aze NCHCHH).

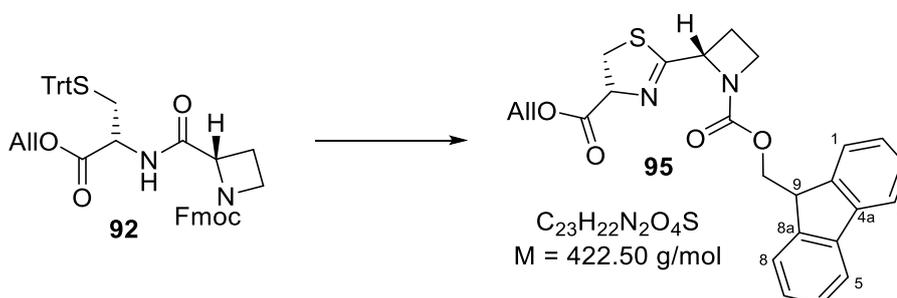
**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  [ppm] = 177.0 (s, NCS), 171.0 (s, Thz CO), 156.7 (s, NCO<sub>2</sub>), 144.0 (s, C<sup>8a/9a</sup>), 143.8 (s, C<sup>8a/9a</sup>), 141.4 (s, C<sup>4a/4b</sup>), 141.4 (s, C<sup>4a/4b</sup>), 127.8 (d, C<sup>3/6</sup>H), 127.8 (d, C<sup>3/6</sup>H), 127.2 (d, C<sup>2/7</sup>H), 127.1 (d, C<sup>2/7</sup>H), 125.4 (d, C<sup>1/8</sup>H), 125.3 (d, C<sup>1/8</sup>H), 120.1 (d, C<sup>4/5</sup>H), 120.0 (d, C<sup>4/5</sup>H), 78.7 (d, Thz CH), 67.6 (t, C<sup>9</sup>HCH<sub>2</sub>), 62.0 (d, Aze CH), 52.9 (q, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 47.6 (t, Aze NCH<sub>2</sub>), 47.2 (d, C<sup>9</sup>H), 34.6 (t, Thz CH<sub>2</sub>), 22.7 (t, Aze NCHCH<sub>2</sub>).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 461 (4) [M+K]<sup>+</sup>, 445 (5) [M+Na]<sup>+</sup>, 423 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**HR-MS** (ESI): berechnet: [C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S+H]<sup>+</sup>: 423.1373; gefunden: 423.1374.

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_D^{25} = -50.0$  (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>).

### *N*-Fmoc-L-Aze-L-Thz-*O*-All (95)



Nach einer Literaturvorschrift<sup>[96]</sup> wird Ph<sub>3</sub>PO (240 mg, 1.70 mmol, 3.00 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) bei 0 °C vorgelegt und mit Tf<sub>2</sub>O (1 M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 851  $\mu$ L, 851  $\mu$ mol, 1.50 Äq.) tropfenweise versetzt. Nachdem die farblose Suspension für 15 Minuten bei dieser Temperatur gerührt worden ist, wird sie auf –20 °C gekühlt und eine Lösung des Dipeptids

**92** (402 mg, 567  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 mL) über zehn Minuten zugetropft. Die gelbe Suspension wird für zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt, bevor  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (25 mL) zugegeben und auf Raumtemperatur aufgewärmt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 25$  mL) extrahiert. Nachdem die vereinigten organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und filtriert worden sind, wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel,  $\varnothing = 3$  cm,  $h = 25$  cm,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Aceton} = 50/1 \rightarrow 10/1$ ) aufgereinigt, wobei das Thiazolin **95** (214 mg, 477  $\mu\text{mol}$ , 84%) als farbloses Öl erhalten wird.

**DC:**  $R_f = 0.25$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Aceton} = 20/1$ ) [UV,  $\text{KMnO}_4$ ].

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2963 (w,  $\text{C}^{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 1740 (m,  $\text{C}=\text{O}$ ), 1709 (vs,  $\text{C}=\text{O}$ ), 1451 (m), 1406 (s), 1339 (s), 1181 (s), 1129 (s), 756 (vs), 740 (vs).

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):  $\delta$  [ppm] = 7.75 (d,  $^3J = 7.5$  Hz, 2H,  $\text{C}^4\text{H}$ ,  $\text{C}^5\text{H}$ ), 7.62 – 7.55 (m, 2H,  $\text{C}^1\text{H}$ ,  $\text{C}^8\text{H}$ ), 7.39 (*virt. t.*,  $^3J \approx ^3J = 7.5$  Hz, 2H,  $\text{C}^3\text{H}$ ,  $\text{C}^6\text{H}$ ), 7.33 – 7.28 (m, 2H,  $\text{C}^2\text{H}$ ,  $\text{C}^7\text{H}$ ), 5.95 – 5.83 (m, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$ ), 5.29 (d,  $^3J = 16.5$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CHCH}^{\text{cis}}\text{H}^{\text{trans}}$ ), 5.20 (d,  $^3J = 10.3$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CHCH}^{\text{cis}}\text{H}^{\text{trans}}$ ), 5.19 – 5.12 (m, 2H, Aze CH, Thr CH), 4.72 – 4.57 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$ ), 4.51 – 4.23 (m, 2H,  $\text{C}^9\text{HCH}_2$ ), 4.21 (t,  $^3J = 6.6$  Hz, 1H,  $\text{C}^9\text{H}$ ), 4.09 – 4.00 (m, 2H, Aze  $\text{CH}_2$ ), 3.63 (dd,  $^2J = 11.3$  Hz,  $^3J = 9.3$  Hz, 1H, Thz CHH), 3.55 (dd,  $^2J = 11.3$  Hz,  $^3J = 9.8$  Hz, 1H, Thz CHH), 2.63 (dtd,  $^2J = 11.7$  Hz,  $^3J = 9.0$ , 6.0 Hz, 1H, Aze NCHCHH), 2.45 – 2.35 (m, 1H, Aze NCHCHH).

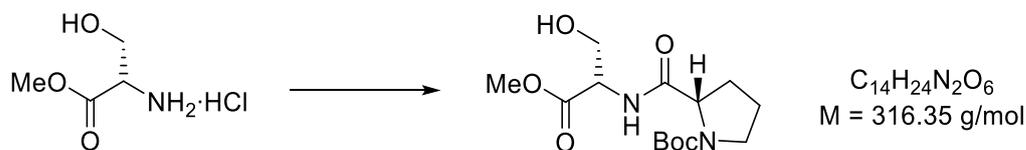
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  [ppm] = 177.0 (s, NCS), 170.2 (s, Thz CO), 156.7 (s,  $\text{NCO}_2$ ), 144.1 (s,  $\text{C}^{8\text{a}/9\text{a}}$ ), 143.8 (s,  $\text{C}^{8\text{a}/9\text{a}}$ ), 141.4 (s,  $\text{C}^{4\text{a}/4\text{b}}$ ), 141.4 (s,  $\text{C}^{4\text{a}/4\text{b}}$ ), 131.6 (d,  $\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$ ), 127.8 (d,  $\text{C}^{3/6}\text{H}$ ), 127.8 (d,  $\text{C}^{3/6}\text{H}$ ), 127.2 (d,  $\text{C}^{2/7}\text{H}$ ), 127.2 (d,  $\text{C}^{2/7}\text{H}$ ), 125.4 (d,  $\text{C}^{1/8}\text{H}$ ), 125.3 (d,  $\text{C}^{1/8}\text{H}$ ), 120.1 (d,  $\text{C}^{4/5}\text{H}$ ), 120.0 (d,  $\text{C}^{4/5}\text{H}$ ), 119.2 (t,  $\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$ ), 78.7 (d, Thz CH), 67.6 (t,  $\text{C}^9\text{HCH}_2$ ), 66.5 (t,  $\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$ ), 62.0 (d, Aze CH), 47.5 (t, Aze NCH $_2$ ), 47.2 (d,  $\text{C}^9\text{H}$ ), 34.7 (t, Thz  $\text{CH}_2$ ), 22.7 (t, Aze NCH $\text{CH}_2$ ).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 471 (12)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 449 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**HR-MS** (ESI): berechnet:  $[\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}+\text{H}]^+$ : 449.1530; gefunden: 449.1527.

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_D^{25} = -48.0$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

***N*-Boc-Pro-Ser-*O*-Me**



Nach einer modifizierten Literaturvorschrift<sup>[98]</sup> werden Boc-Pro (**101**, 354 mg, 1.64 mmol, 1.00 Äq.) und Ser-*O*-Me Hydrochlorid (256 mg, 1.64 mmol, 1.00 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (11 mL) bei 0 °C vorgelegt und nacheinander mit HOBT·H<sub>2</sub>O (377 mg, 2.46 mmol, 1.50 Äq.), EDC·HCl (472 mg, 2.46 mmol, 1.50 Äq.) in zwei Portionen sowie DIPEA (857 µL, 636 mg, 4.92 mmol, 3.00 Äq.) tropfenweise versetzt. Nachdem das Gemisch für eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt worden ist, wird es für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die farblose Lösung wird mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) verdünnt und sukzessiv mit 10%iger Zitronensäure- (10 mL) und NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (10 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Durch Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird ein farbloses Öl erhalten, welches durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Ø = 3 cm, h = 15 cm, *n*-Pentan/EtOAc = 1/2 → 0/1 → EtOAc/MeOH = 10/1) aufgereinigt wird. Dabei wird *N*-Boc-Pro-Ser-*O*-Me (446 mg, 1.41 mmol, 86%) als farbloses Öl erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.08$  (*n*-Pentan/EtOAc = 1/2) [KMnO<sub>4</sub>].

**Rotamerenverhältnis:** R1/R2 ≈ 70/30.

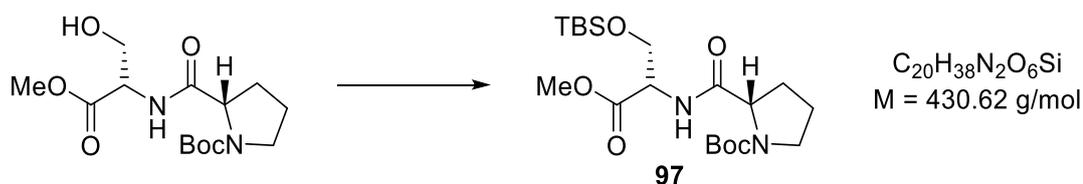
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K): δ [ppm] = 7.07 (s, 1H, SerNH R1), 6.93 (s, 1H, SerNH R2), 4.70 – 4.54 (m, 1H, Ser CH), 4.22 – 4.17 (m, 1H, Pro CH), 4.06 – 3.81 (m, 2H, Ser CH<sub>2</sub>), 3.78 (s, 3H, Ser CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.56 – 3.33 (m, 2H, Pro NCH<sub>2</sub>), 2.25 – 1.77 (m, 4H, Pro NCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.44 [s, 9H, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>].

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ [ppm] = 172.7 (s, Ser CO)\*, 170.9 (s, Pro CO)\*, 155.5 (s, NCO<sub>2</sub>), 80.8 [s, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 62.6 (t, Ser CH<sub>2</sub>), 60.6 (d, Pro CH), 55.4 (d, Ser CH), 52.8 (q, Ser CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 47.4 (t, Pro NCH<sub>2</sub>), 31.0 (Pro NCHCH<sub>2</sub> R2), 29.2 (t, Pro NCHCH<sub>2</sub> R1), 28.5 [q, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 24.8 (t, Pro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

\* Zuordnung austauschbar.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[98]</sup>

### *N*-Boc-Pro-Ser(*O*-TBS)-*O*-Me (**97**)



Nach einer modifizierten Literaturvorschrift<sup>[98]</sup> werden *N*-Boc-Pro-Ser-*O*-Me (435 mg, 1.38 mmol, 1.00 Äq.) und TBSCl (238 mg, 1.58 mmol, 1.15 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.6 mL) bei 0 °C vorgelegt und nacheinander mit DMAP (16.9 mg, 138 µmol, 0.10 Äq.) sowie NEt<sub>3</sub> (230 µL, 168 mg, 1.66 mmol, 1.20 Äq.) tropfenweise versetzt. Die farblose Lösung wird unter Rühren für 21.5 Stunden auf Raumtemperatur aufgewärmt, bevor die nun farblose Suspension mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) verdünnt wird. Es wird nacheinander mit NaHCO<sub>3</sub>- (10 mL), NH<sub>4</sub>Cl- (10 mL) sowie NaCl-Lösung (5 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Ø = 3 cm, h = 17 cm, *n*-Pentan/EtOAc = 3/1 → 1/1) aufgereinigt. Dabei wird das geschützte Dipeptid **97** (588 mg, 1.36 mmol, 99%) als farbloses Harz erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.17$  (*n*-Pentan/EtOAc = 3/1) [KMnO<sub>4</sub>].

**Rotamerenverhältnis:** R1/R2 ≈ 59/41.

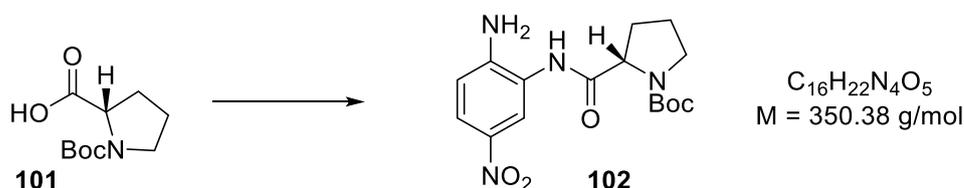
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K): δ [ppm] = 7.30 (s, 1H, Ser NH R2), 6.82 (s, 1H, Ser NH R1), 4.64 (s, 1H, Ser CH), 4.40 – 4.20 (m, 1H, Pro CH), 4.04 (d, <sup>2</sup>J = 8.9 Hz, 1H, Ser CHH), 3.79 (d, <sup>2</sup>J = 8.8 Hz, 1H, Ser CHH), 3.73 (s, 3H, Ser CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.55 – 3.26 (m, 2H, Pro NCH<sub>2</sub>), 2.38 – 1.79 (m, 4H, Pro NCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.47 [s, 9H, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 0.85 [s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 0.01 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0.01 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ [ppm] = 172.6 (s, Pro CO R1), 172.2 (s, Pro CO R2), 170.8 (s, Ser CO R2), 170.5 (s, Ser CO R1), 155.5 (s, NCO<sub>2</sub> R2), 154.7 (s, NCO<sub>2</sub> R1),

80.8 [s, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1], 80.4 [s, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2], 63.8 (t, Ser CH<sub>2</sub>R1), 63.6 (t, Ser CH<sub>2</sub> R2), 61.3 (d, Pro CH R1), 60.3 (d, Pro CH R2), 54.6 (d, Ser CH R2), 54.2 (d, Ser CH R1), 52.5 (q, Ser CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 47.2 (t, Pro NCH<sub>2</sub> R2), 47.1 (t, Pro NCH<sub>2</sub> R1), 31.2 (t, Pro NCHCH<sub>2</sub> R1), 29.0 (t, Pro NCHCH<sub>2</sub> R2), 28.4 [q, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 25.8 [q, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 24.6 (t, Pro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> R2), 23.8 (t, Pro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> R1), 18.3 [s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], -5.5 (q, SiCH<sub>3</sub>), -5.6 (q, SiCH<sub>3</sub>).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[98]</sup>

**(S)-2-[(2-Amino-5-nitrophenyl)carbamoyl]pyrrolidine-1-carbonsäure-*tert*-butylester (102)**



Nach einer Literaturvorschrift<sup>[45a]</sup> wird zu einer Lösung von Boc-Pro (**101**, 1.18 g, 5.48 mmol, 1.00 Äq.) in THF (59 mL) bei -20 °C NMM (1.21 mL, 1.11 g, 11.0 mmol, 2.00 Äq.) über fünf Minuten zugetropft. Nachdem die Lösung für fünf Minuten gerührt wurde, wird IBCF (716 µL, 748 mg, 5.48 mmol, 1.00 Äq.) über zehn Minuten zugetropft. Die Lösung wird zehn Minuten gerührt und anschließend 4-Nitro-1,2-Diaminobenzol (839 mg, 5.48 mmol, 1.00 Äq.) portionsweise über fünf Minuten zugegeben. Die rötliche, trübe Lösung wird zwei Stunden bei -20 °C gerührt, bevor sie unter Rühren über 44 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt wird. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in EtOAc (100 mL) aufgenommen und filtriert. Das Filtrat wird mit 10%iger Zitronensäurelösung (3 × 35 mL) gewaschen, wobei die gesammelten sauren Waschlösungen mit EtOAc (2 × 20 mL) gegenextrahiert werden. Die neu vereinigten organischen Phasen werden mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (3 × 35 mL) gewaschen, wobei die gesammelten basischen Waschlösungen mit EtOAc (2 × 20 mL) gegenextrahiert werden. Die neu vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung (2 × 35 mL) gewaschen, wobei die gesammelten neutralen Waschlösungen mit EtOAc (20 mL) gegenextrahiert werden. Die neu vereinigten organischen Phasen werden über

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Nachdem das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt wurde, wird der Rückstand aus einem Gemisch von Cyclohexan und EtOAc umkristallisiert. Die durch Filtration gewonnenen Kristalle werden mit wenig *n*-Pentan gewaschen und am Feinvakuum getrocknet. Die Mutterlauge wird mit den *n*-Pentan-Waschlösungen vereinigt und deren Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der erhaltene Rückstand wird analog zur ersten Fraktion umkristallisiert. Durch Kombination der Kristallisationsfraktionen wird das Anilid **102** (1.64 g, 4.67 mmol, 85%) als gelber Feststoff erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.51$  (EtOAc) [UV, KMnO<sub>4</sub>].

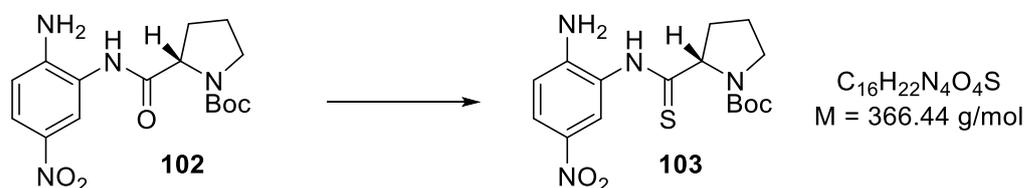
**Rotamerenverhältnis:** R1/R2  $\approx$  50/50.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 298 K):  $\delta$  [ppm] = 9.47 (s, 1H, NHCO), 9.38 (s, 1H, NHCO), 8.33 (d, <sup>4</sup>*J* = 2.7 Hz, 1H, C<sup>ar</sup>H), 8.07 (d, <sup>4</sup>*J* = 2.7 Hz, 1H, C<sup>ar</sup>H), 7.88 (dd, <sup>3</sup>*J* = 9.1 Hz, <sup>4</sup>*J* = 2.7 Hz, 1H, C<sup>ar</sup>H), 7.85 (dd, <sup>3</sup>*J* = 9.0 Hz, <sup>4</sup>*J* = 2.7 Hz, 1H, C<sup>ar</sup>H), 6.79 (d, <sup>3</sup>*J* = 9.1 Hz, 1H, C<sup>ar</sup>H), 6.75 (d, <sup>3</sup>*J* = 9.0 Hz, 1H, C<sup>ar</sup>H), 6.46 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.37 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.27 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.4, 4.5 Hz, 1H, Pro CH), 4.23 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.4, 4.2 Hz, 1H, Pro CH), 3.47 – 3.40 (m, 2H, Pro NCH<sub>2</sub>), 3.38 – 3.32 (m, 2H, Pro NCH<sub>2</sub>), 2.29 – 2.13 (m, 2H, Pro 2 × NCHCHH), 2.02 – 1.75 (m, 6H, 2 × Pro NCHCHHCH<sub>2</sub>), 1.41 [s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.34 [s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>].

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K):  $\delta$  [ppm] = 172.2 (s, NHCO), 171.7 (s, NHCO), 154.1 (s, NCO<sub>2</sub>), 153.2 (s, NCO<sub>2</sub>), 150.2 (s, C<sup>ar</sup>), 148.4 (s, C<sup>ar</sup>), 135.7 (s, C<sup>ar</sup>), 135.3 (s, C<sup>ar</sup>), 123.6 (d, C<sup>ar</sup>H), 122.6 (d, C<sup>ar</sup>H), 122.6 (d, C<sup>ar</sup>H), 121.5 (s, C<sup>ar</sup>), 121.1 (s, C<sup>ar</sup>), 120.8 (d, C<sup>ar</sup>H), 113.9 (d, C<sup>ar</sup>H), 113.4 (d, C<sup>ar</sup>H), 79.1 [s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 78.7 [s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 60.1 (d, Pro CH), 60.0 (d, Pro CH), 46.8 (t, NCH<sub>2</sub>), 46.6 (t, NCH<sub>2</sub>), 31.1 (t, Pro NCHCH<sub>2</sub>), 29.9 (t, Pro NCHCH<sub>2</sub>), 28.2 [q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 28.0 [q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 24.2 (t, Pro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 23.4 (t, Pro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[45a]</sup>

**(S)-2-[(2-Amino-5-nitrophenyl)carbamothioyl]pyrrolidine-1-carbonsäure-*tert*-butylester (103)**



Nach einer Literaturvorschrift<sup>[45a]</sup> wird  $P_4S_{10}$  (19.2 g, 43.1 mmol, 0.50 Äq.) in THF (860 mL) durch Zugabe von  $Na_2CO_3$  (4.57 g, 43.1 mmol, 0.50 Äq.) über eine Stunde voraktiviert, bevor das Gemisch auf 0 °C gekühlt und das Anilid **102** (30.2 g, 86.2 mmol, 1.00 Äq.) zugegeben wird. Die Lösung wird für 30 Minuten bei 0 °C und für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt worden ist, wird der Rückstand in EtOAc (900 mL) aufgenommen und mit 5%iger  $NaHCO_3$ -Lösung ( $4 \times 250 \text{ mL}$ ) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit EtOAc ( $3 \times 250 \text{ mL}$ ) gegenextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit  $NaCl$ -Lösung ( $2 \times 250 \text{ mL}$ ) gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und filtriert. Nachdem das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt worden ist, wird der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel,  $\varnothing = 9 \text{ cm}$ ,  $h = 24 \text{ cm}$ ,  $n$ -Pentan/EtOAc = 3/1)<sup>6</sup> aufgereinigt, wobei das Thioanilid **103** (25.0 g, 68.2 mmol, 79%) als gelber Feststoff erhalten wird.

**DC:**  $R_f = 0.71$  (EtOAc) [UV,  $KMnO_4$ ].

**Rotamerenverhältnis:** R1/R2  $\approx 67/33$ .

**$^1H$ -NMR** (500 MHz,  $DMSO-d_6$ , 298 K):  $\delta$  [ppm] = 11.20 (s, 1H, CSNH R1), 11.07 (s, 1H, CSNH, R2), 8.02 (d,  $^4J = 2.7 \text{ Hz}$ , 1H,  $C^{ar}H$  R2), 7.97 (dd,  $^3J = 9.1 \text{ Hz}$ ,  $^4J = 2.7 \text{ Hz}$ , 1H,  $C^{ar}H$ ), 7.83 (d,  $^4J = 2.6 \text{ Hz}$ , 1H,  $C^{ar}H$  R1), 6.85 (d,  $^3J = 9.0 \text{ Hz}$ , 1H,  $C^{ar}H$  R2), 6.77 (d,  $^3J = 9.1 \text{ Hz}$ , 1H,  $C^{ar}H$  R1), 6.47 (s, 2H,  $C^{ar}NH_2$  R1), 6.20 (s, 2H,  $C^{ar}NH_2$  R2), 4.71 (dd,  $^3J = 8.7$ , 4.3 Hz, 1H, Pro CH R2), 4.66 (dd,  $^3J = 8.3$ , 4.9 Hz, 1H, Pro CH R1), 3.54 (dt,  $^2J = 10.5 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 6.6 \text{ Hz}$ , 1H, Pro NCHH), 3.45 – 3.38 (m, 1H, Pro NCHH), 2.41 – 2.26

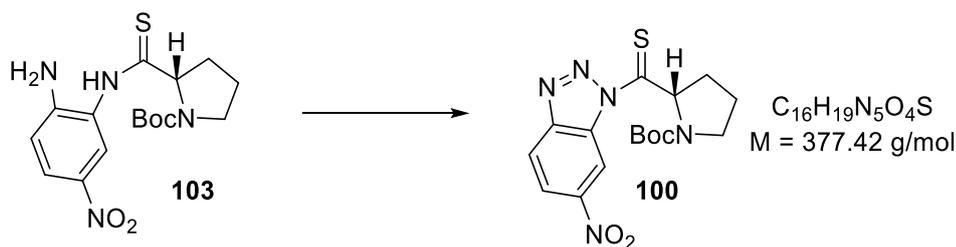
<sup>6</sup> Säulenchromatographie kann visuell durch die starke gelbe Farbe des Produkts verfolgt werden.

(m, 1H, Pro NCHCHH), 2.15 – 1.96 (m, 2H, Pro NCHCHHCHH), 1.90 – 1.75 (m, 1H, Pro NCH<sub>2</sub>CHH), 1.42 [s, 9H, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1], 1.39 [s, 9H, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2].

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K): δ [ppm] = 207.7 (s, CS R2), 207.1 (s, CS R1), 154.3 (s, NCO<sub>2</sub> R1), 153.2 (s, NCO<sub>2</sub> R2), 150.9 (s, C<sup>ar</sup> R1), 150.2 (s, C<sup>ar</sup> R2), 135.6 (s, C<sup>ar</sup> R2), 135.2 (s, C<sup>ar</sup> R1), 125.1 (d, C<sup>ar</sup>H R1), 124.9 (d, C<sup>ar</sup>H R1), 124.6 (d, C<sup>ar</sup>H R2), 124.6 (d, C<sup>ar</sup>H R2), 122.6 (s, C<sup>ar</sup> R2), 122.4 (s, C<sup>ar</sup> R1), 114.4 (d, C<sup>ar</sup>H R2), 113.6 (d, C<sup>ar</sup>H R1), 79.4 [s, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1], 79.0 [s, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2], 67.4 (d, Pro CH R2), 67.1 (d, Pro CH R1), 47.3 (t, Pro NCH<sub>2</sub> R1), 47.1 (t, Pro NCH<sub>2</sub> R2), 33.8 (t, Pro NCHCH<sub>2</sub> R2), 32.6 (t, Pro NCHCH<sub>2</sub> R1), 28.2 [q, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 24.0 (t, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> R1), 23.1 (t, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> R2).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[45a]</sup>

### 1-(Boc-thionoprolinyl)-6-nitrobenzotriazol (100)



Nach einer modifizierten Literaturvorschrift<sup>[28,45a]</sup> wird das Thioanilid **103** (25.0 g, 68.2 mmol, 1.00 Äq.) in AcOH (500 mL, verdünnt mit 5 Vol.% H<sub>2</sub>O) gelöst und bei 0 °C portionsweise mit NaNO<sub>2</sub> (7.06 g, 102 mmol, 1.50 eq.) versetzt. Nachdem für 30 Minuten gerührt worden ist, wird Eiswasser (1.3 L) hinzugegeben und die resultierende Suspension filtriert. Der Filtrerrückstand wird mit Eiswasser gewaschen (200 mL) und in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (400 mL) gelöst. Die Lösung wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird über Nacht am Feinvakuum getrocknet, sodass das Benzotriazol **100** (24.9 g, 66.0 mmol, 97%) als oranger Feststoff erhalten wird.

**DC:**  $R_f = 0.47$  (*n*-Pentan/EtOAc = 3/1) [UV, KMnO<sub>4</sub>, Ninhydrin: orange].

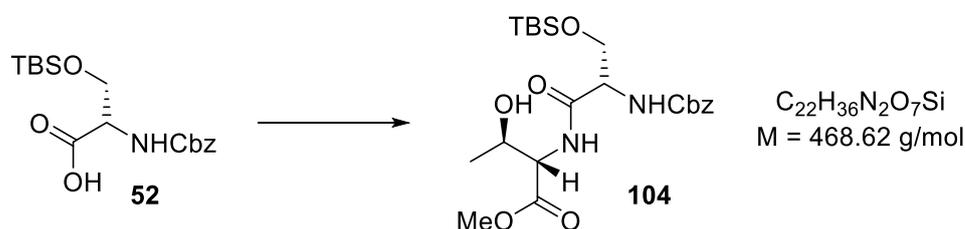
**Rotamerenverhältnis:** R1/R2 = 56/44.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):  $\delta$  [ppm] = 9.69 (d, <sup>4</sup>*J* = 1.8 Hz, 1H, C<sup>ar</sup>H R2), 9.65 (d, <sup>4</sup>*J* = 1.9 Hz, 1H, C<sup>ar</sup>H R1), 8.43 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.9 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.8 Hz, 1H, C<sup>ar</sup>H R2), 8.39 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.9 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.9 Hz, 1H, C<sup>ar</sup>H R1), 8.31 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.9 Hz, 1H, C<sup>ar</sup>H R2), 8.26 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.9 Hz, 1H, C<sup>ar</sup>H R1), 6.20 (dd, <sup>3</sup>*J* = 9.0, 3.3 Hz, 1H, NCH R2), 6.16 (dd, <sup>3</sup>*J* = 9.1, 3.0 Hz, 1H, NCH R1), 3.74 – 3.56 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.66 – 2.56 (m, 1H, NCHCHH), 2.14 – 1.93 (m, 3H, NCHCHH, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.44 [s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1], 1.20 [s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2].

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  [ppm] = 209.7 (s, CS R2), 208.1 (s, CS R1), 154.2 (s, NCO<sub>2</sub> R1), 153.3 (s, NCO<sub>2</sub> R2), 149.7 (s, C<sup>ar</sup>N R2), 149.5 (s, C<sup>ar</sup>N R1), 148.9 (s, C<sup>ar</sup>N R2), 148.8 (s, C<sup>ar</sup>N R1), 132.2 (s, C<sup>ar</sup>N R1), 131.9 (s, C<sup>ar</sup>N R2), 122.2 (d, C<sup>ar</sup>H R2), 122.0 (d, C<sup>ar</sup>H R1), 121.6 (d, C<sup>ar</sup>H R2), 121.3 (d, C<sup>ar</sup>H R1), 113.0 (d, C<sup>ar</sup>H R1), 112.8 (d, C<sup>ar</sup>H R2), 80.3 [s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1], 80.2 [s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2], 67.9 (d, NCH R1), 67.7 (d, NCH R2), 47.3 (t, NCH<sub>2</sub> R1), 47.0 (t, NCH<sub>2</sub> R2), 34.6 (t, NCHCH<sub>2</sub> R2), 33.6 (t, NCHCH<sub>2</sub> R1), 28.5 [q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1], 28.3 [q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2], 23.9 (t, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> R1), 23.2 (t, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> R2).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[45a]</sup>

### *N*-Cbz-Ser(*O*-TBS)-Thr-*O*-Me (104)



Nach einer modifizierten Literaturvorschrift<sup>[99]</sup> wird zu einer Mischung des sehr harzigen Threoninmethylester-Hydrochlorids (17.3 g, 102 mmol, 1.10 Äq.) und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 mL) bei 0 °C NMM (8.00 mL, 7.36 g, 72.8 mmol, 0.78 Äq.) getropft, sodass das Gemisch nach einiger Zeit eine homogene Lösung ergibt. In einem zweiten Kolben wird zu einer

Suspension aus dem Serin-Derivat **52** (32.8 g, 92.7 mmol, 1.00 Äq.) und HOBT·H<sub>2</sub>O (25.1 g, 185 mmol, 2.00 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (600 mL) bei 0 °C NMM (22.6 mL, 20.8 g, 206 mmol, 2.22 Äq.) getropft. Zu dieser Suspension wird bei derselben Temperatur EDC·HCl (19.6 g, 102 mmol, 1.10 Äq.) portionsweise gegeben. Schließlich wird die Lösung bestehend aus dem Threoninmethylester-Hydrochlorid und NMM in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bei 0 °C über eine Kanüle langsam in den anderen Kolben transferiert. Nachdem unter Erwärmen auf Raumtemperatur für insgesamt 17 Stunden gerührt worden ist, wird die Reaktion durch Zugabe von Wasser (400 mL) abgebrochen. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird nacheinander mit 10%iger Zitronensäurelösung (3 × 300 mL) sowie NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (300 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Ø = 9 cm, h = 23 cm, *n*-Pentan/EtOAc = 2/1 → 0/1) aufgereinigt, wobei das Dipeptid **104** (40.6 g, 86.6 mmol, 93%) als farbloser Feststoff erhalten wird.

**DC:**  $R_f = 0.39$  (*n*-Pentan/EtOAc = 1/1) [UV, KMnO<sub>4</sub>].

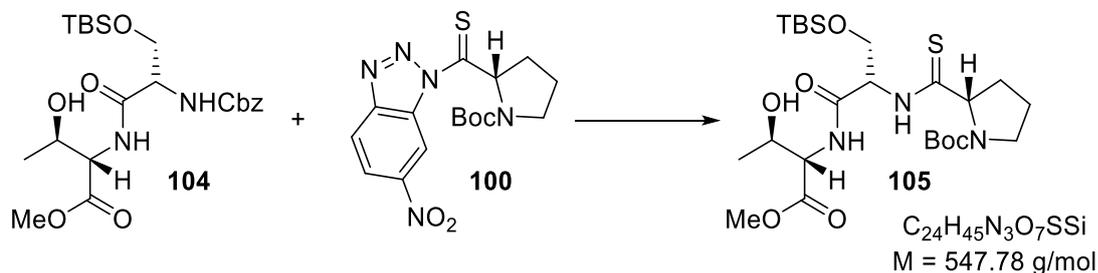
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):  $\delta$  [ppm] = 7.39 – 7.28 (m, 6H, C<sup>ar</sup>H, Thr NH), 5.68 (d, <sup>3</sup> $J = 7.0$  Hz, 1H, Ser NH), 5.13 (s, 2H, C<sup>ar</sup>CH<sub>2</sub>), 4.59 (dd, <sup>3</sup> $J = 8.8$ , 2.6 Hz, 1H, Thr CHNH), 4.37 – 4.24 (m, 2H, Ser CH, Thr CHCH<sub>3</sub>), 4.08 (dd, <sup>2</sup> $J = 9.6$  Hz, <sup>3</sup> $J = 3.7$  Hz, 1H, Ser CHH), 3.75 (s, 3H, Thr CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.71 (dd, <sup>2</sup> $J = 9.6$  Hz, <sup>3</sup> $J = 7.1$  Hz, 1H, Ser CHH), 2.14 (d, <sup>3</sup> $J = 3.8$  Hz, 1H, Thr OH), 1.19 (d, <sup>3</sup> $J = 6.4$  Hz, 3H, Thr CHCH<sub>3</sub>), 0.89 [s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 0.09 (s, 6H, SiCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  [ppm] = 171.1 (s, Ser CO)\*, 171.0 (s, Thr CO)\*, 156.3 (s, NHCO<sub>2</sub>), 136.3 (s, C<sup>ar</sup>), 128.7 (d, C<sup>ar</sup>H), 128.4 (d, C<sup>ar</sup>H), 128.3 (d, C<sup>ar</sup>H), 68.1 (d, Thr CHCH<sub>3</sub>), 67.3 (t, C<sup>ar</sup>CH<sub>2</sub>), 63.3 (t, Ser CH<sub>2</sub>), 57.5 (d, Thr CHNH), 56.1 (d, Ser CH), 52.7 (q, Thr CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 26.0 [q, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 20.0 (q, Thr CH<sub>3</sub>), 18.4 [s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], –5.4 (q, SiCH<sub>3</sub>), –5.4 (q, SiCH<sub>3</sub>).

\* Zuordnung austauschbar.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[99]</sup>

***N*-Boc-ThioPro-Ser(*O*-TBS)-Thr-*O*-Me (**105**)**



Entschützung:

Zu einer Lösung des Dipeptids **104** (610 mg, 1.30 mmol, 1.00 Äq.) in einer Mischung von MeOH und EtOAc (1/1, 26 mL) wird unter Argon Pd/C (10 Gew.-% Pd, 61.0 mg) gegeben. Die Argonatmosphäre wird nach der allgemeinen Vorschrift gegen eine Wasserstoffatmosphäre ausgetauscht und die Suspension für 18 Stunden gerührt. Der Ballon wird entfernt und Argon unter starkem Rühren fünf Minuten durch die Reaktionssuspension geleitet. Der Katalysator wird durch Filtration über Celite entfernt, wobei der Filterkuchen mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) nachgewaschen wird. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das rohe, entschützte Dipeptid in der nachfolgenden Reaktion ohne weitere Aufreinigung umgesetzt.

Thioacylierung:

Nach einer modifizierten Literaturvorschrift<sup>[28]</sup> wird zu einer Lösung des rohen, freien Amins in THF (14 mL) bei 0 °C eine Lösung des Benzotriazols **100** (491 mg, 1.30 mmol, 1.00 Äq.) in THF (7.0 mL) über sieben Minuten getropft. Nachdem für fünf Minuten bei dieser Temperatur gerührt worden ist, wird das Lösungsmittel bei Raumtemperatur am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in Et<sub>2</sub>O (100 mL) gelöst und mit 10%iger Zitronensäurelösung (50 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wird mit Et<sub>2</sub>O (20 mL) gegenextrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (2 × 50 mL) gewaschen. Die vereinigten, basischen Waschlösungen werden mit Et<sub>2</sub>O (20 mL) gegenextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie

(Kieselgel,  $\varnothing = 3$  cm,  $h = 20$  cm,  $n$ -Pentan/EtOAc = 3/1  $\rightarrow$  1/1) aufgereinigt, wobei das Tripeptid **105** (608 mg, 1.11 mmol, 85% ü. 2 St.) als gelber Feststoff erhalten wird.

**DC:**  $R_f = 0.46$  ( $n$ -Pentan/EtOAc = 1/1) [UV,  $\text{KMnO}_4$ ].

**Smp.:** 49 °C.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3447 (m, O–H), 3330 (m, N–H), 2954 (m,  $\text{C}^{\text{sp}^3}$ –H), 2930 (m,  $\text{C}^{\text{sp}^3}$ –H), 2885 (m,  $\text{C}^{\text{sp}^3}$ –H), 2858 (m,  $\text{C}^{\text{sp}^3}$ –H), 1746 (m, C=O), 1676 (vs, C=O), 1518 (s), 1389 (vs), 1369 (vs), 1257 (s), 1163 (vs), 1104 (vs), 838 (vs), 780 (s).

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 328 K):  $\delta$  [ppm] = 8.61 (d,  $^3J = 7.6$  Hz, 1H, NHCS), 7.13 (d,  $^3J = 8.9$  Hz, 1H, NHCO), 5.11 (br. s, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{OTBS}$ ), 4.75 (dd,  $^3J = 9.1$ , 4.1 Hz, 1H, CSCH), 4.54 (dd,  $^3J = 8.9$ , 3.0 Hz, 1H,  $\text{CHCHOH}$ ), 4.36 (d,  $^2J = 9.6$  Hz, 1H,  $\text{CHHOTBS}$ ), 4.33 – 4.23 (m, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 3.74 (dd,  $^2J = 9.6$  Hz,  $^3J = 5.7$  Hz, 1H,  $\text{CHHOTBS}$ )\*, 3.73 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ )\*, 3.57 – 3.44 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 2.39 (dtd,  $^2J = 13.0$  Hz,  $^3J = 9.1$ , 6.9 Hz, 1H,  $\text{CSCHCHH}$ ), 2.31–2.20 (m, 1H,  $\text{CSCHCHH}$ ), 1.91 – 1.76 (m, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.43 [s, 9H,  $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ], 1.17 (d,  $^3J = 6.4$  Hz, 3H,  $\text{CHCH}_3$ ), 0.90 [s, 9H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ], 0.10 (s, 3H,  $\text{SiCH}_3$ ), 0.10 (s, 3H,  $\text{SiCH}_3$ ).

\* Signale überlagern sich.

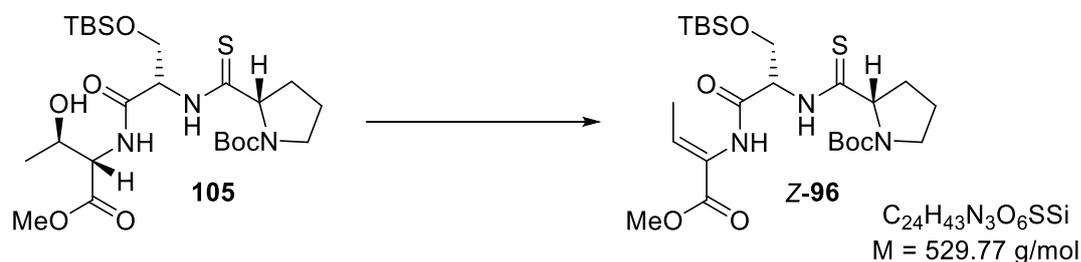
**$^{13}\text{C}$ -NMR** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 328 K):  $\delta$  [ppm] = 204.3 (s, CS), 170.7 (s,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 169.3 (s, NHCO), 155.7 (s,  $\text{NCO}_2$ ), 81.5 [s,  $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ], 69.4 (d, CSCH), 68.3 (d,  $\text{CHOH}$ ), 61.9 (t,  $\text{CH}_2\text{OTBS}$ ), 59.1 (d,  $\text{CHCH}_2\text{OTBS}$ ), 58.3 (d,  $\text{CHCHOH}$ ), 52.4 (q,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 48.3 (t,  $\text{NCH}_2$ ), 34.1 (t,  $\text{CSCHCH}_2$ ), 28.6 [q,  $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ], 26.0 [q,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ], 24.1 (t,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 20.3 (q,  $\text{CHCH}_3$ ), 18.4 [s,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ], –5.2 (q,  $\text{SiCH}_3$ ), –5.49 (q,  $\text{SiCH}_3$ ).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 593 (39)  $[\text{M}+\text{EtNH}_3]^+$ , 570 (4)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 565 (4)  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ , 548 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**HR-MS** (ESI): berechnet:  $[\text{C}_{24}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_7\text{SSi}+\text{H}]^+$ : 548.2820; gefunden: 548.2817.

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_D^{25} = -122.0$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

***N*-Boc-ThioPro-Ser(*O*-TBS)-(*Z*)-Dhb-*O*-Me (**Z-96**)**



Nach der tropfenweisen Zugabe von MsCl (5.06 mL, 7.49 g, 65.4 mmol, 1.54 Äq.) zu einer Lösung des Tripeptids **105** (23.3 g, 42.5 mmol, 1.00 Äq.) in  $CH_2Cl_2$  (440 mL) bei 0 °C wird die resultierende Lösung für zehn Minuten bei dieser Temperatur gerührt.  $NEt_3$  (18.2 mL, 13.2 g, 130 mmol, 3.07 Äq.) wird tropfenweise hinzugegeben und die Lösung unter Rühren über fünf Tage auf Raumtemperatur erwärmt. Wasser (500 mL) und  $CH_2Cl_2$  (700 mL) werden zugegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird mit 1 M Salzsäure (400 mL) und  $NaHCO_3$ -Lösung (400 mL) gewaschen, bevor sie über  $Na_2SO_4$  getrocknet und filtriert wird. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt, wodurch das Tripeptid **Z-96** (21.2 g, 40.1 mmol, 94%) als gelber, kristalliner Feststoff erhalten wird.

**DC:**  $R_f = 0.72$  (*n*-Pentan/EtOAc = 1/1) [UV,  $KMnO_4$ , Ninhydrin: orange].

**Smp.:** 104 °C.

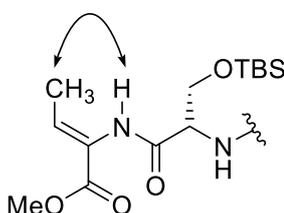
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ] = 3345 (m, N–H), 2953 (m,  $C^{sp^3}$ –H), 2930 (m,  $C^{sp^3}$ –H), 2884 (m,  $C^{sp^3}$ –H), 2858 (m,  $C^{sp^3}$ –H), 1675 (vs, C=O), 1516 (s), 1368 (vs), 1256 (vs), 1096 (vs), 835 (vs), 779 (vs), 754 (vs).

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ , 328 K):  $\delta$  [ppm] = 8.59 (d,  $^3J = 6.9$  Hz, 1H, Ser NH), 7.90 (s, 1H, Dhb NH), 6.80 (q,  $^3J = 7.2$  Hz, 1H, Dhb CH), 5.15 (br s, 1H, Ser CH), 4.77 (dd,  $^3J = 8.6$ , 4.6 Hz, 1H, ThioPro CH), 4.39 (dd,  $^2J = 9.8$  Hz,  $^3J = 2.7$  Hz, 1H, Ser CHH), 3.78 (dd,  $^2J = 9.8$  Hz,  $^3J = 5.5$  Hz, 1H, Ser CHH), 3.72 (s, 3H,  $CO_2CH_3$ ), 3.60 – 3.45 (m, 2H, ThioPro  $NCH_2$ ), 2.44 (*virt.* dtd,  $^2J = 12.9$  Hz,  $^3J \approx ^3J = 8.7$  Hz,  $^3J = 6.9$  Hz, 1H, ThioPro  $NCHCHH$ ), 2.17 (*virt.* ddt,  $^2J = 12.9$  Hz,  $^3J = 6.6$  Hz,  $^3J \approx ^3J = 5.1$  Hz, 1H, ThioPro

NCHCHH), 1.94 – 1.81 (m, 2H, ThioPro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.76 (d, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 3H, Dhb CH<sub>3</sub>), 1.42 [s, 9H, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 0.93 [s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 0.13 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0.13 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ [ppm] = 204.2 (s, CS), 167.4 (s, Ser CO), 164.7 (s, Dhb CO), 156.0 (s, NCO<sub>2</sub>), 135.6 (d, Dhb CH), 126.8 (s, Dhb CCH), 81.6 [s, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 69.6 (d, ThioPro CH), 62.3 (t, Ser CH<sub>2</sub>), 58.9 (d, Ser CH), 52.2 (q, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 48.1 (t, ThioPro NCH<sub>2</sub>), 33.6 (t, ThioPro NCHCH<sub>2</sub>), 28.3 [q, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 26.0 [q, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 24.6 (t, ThioPro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 18.3 [s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 14.2 (q, Dhb CH<sub>3</sub>), -5.2 (q, SiCH<sub>3</sub>), -5.6 (q, SiCH<sub>3</sub>).

**Aussagekräftiger NOE-Kontakt:**



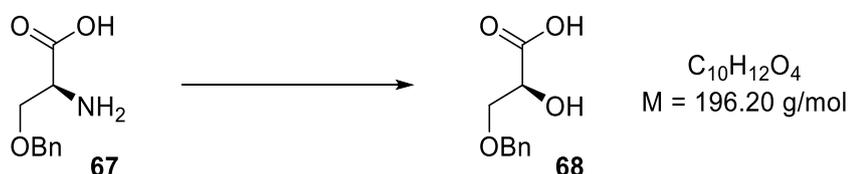
**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 552 (75) [M+Na]<sup>+</sup>, 547 (11) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 530 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 430 (60) [M-C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>.

**HR-MS** (ESI): berechnet: [C<sub>24</sub>H<sub>43</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>SSi+H]<sup>+</sup>: 530.2715; gefunden: 530.2717.

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_D^{25} = -90.2$  (c = 0.98, CHCl<sub>3</sub>).

### 3.3 Östliches Fragment

#### (S)-3-(Benzyloxy)-2-hydroxypropansäure (68)



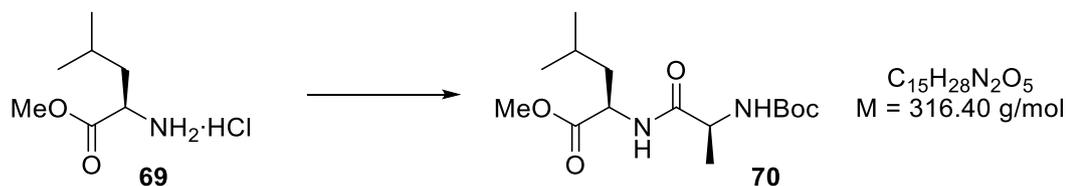
Nach einer modifizierten Literaturvorschrift<sup>[83]</sup> wird L-Ser(O-Bn) (10.3 g, 52.8 mmol, 1.00 Äq.) in 1 M Schwefelsäure (123 mL) bei 0 °C tropfenweise über 140 Minuten mit 0.5 M wässriger NaNO<sub>2</sub>-Lösung (300 mmol, 5.68 Äq.) versetzt. Nachdem unter Rühren über 20.5 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt worden ist, wird durch Zugabe von 1 M Natronlauge auf pH = 6-7 eingestellt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (4 × 300 mL) gewaschen und danach mit Hilfe von 2 M Schwefelsäure auf pH = 2 eingestellt. Es wird mit EtOAc (4 × 300 mL) extrahiert, wobei die organischen Phasen vereinigt und mit NaCl-Lösung (300 mL) gewaschen werden. Nach Trocknung über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Filtration wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Dadurch wird das Glycerinsäurederivat **68** (9.94 g, 50.7 mmol, 96%) als gelbes Öl erhalten, welches bei der Lagerung kristallisiert.

**DC:**  $R_f = 0.09$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 9/1) [KMnO<sub>4</sub>].

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):  $\delta$  [ppm] = 7.40 – 7.28 (m, 5H, C<sup>ar</sup>H), 4.62 (d, <sup>2</sup>J = 12.1 Hz, 1H, C<sup>ar</sup>CHH), 4.59 (d, <sup>2</sup>J = 12.1 Hz, 1H, C<sup>ar</sup>CHH), 4.38 (*virt. t.*, <sup>3</sup>J ≈ <sup>3</sup>J = 4.1 Hz, 1H, CHOH), 3.83 (dd, <sup>2</sup>J = 9.9 Hz, <sup>3</sup>J = 4.3 Hz, 1H, CHCHH), 3.79 (dd, <sup>2</sup>J = 9.9 Hz, <sup>3</sup>J = 3.9 Hz, 1H, CHCHH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  [ppm] = 176.1 (s, CO<sub>2</sub>H), 137.2 (s, C<sup>ar</sup>CH<sub>2</sub>), 128.7 (d, C<sup>ar</sup>H), 128.2 (d, C<sup>ar</sup>H), 128.0 (d, C<sup>ar</sup>H), 73.9 (t, C<sup>ar</sup>CH<sub>2</sub>), 70.8 (t, CHCH<sub>2</sub>), 70.3 (d, CHOH).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[83]</sup>

**N-Boc-Ala-D-Leu-O-Me (70)**

Zu einer Suspension aus dem Hydrochlorid **69** (21.8 g, 120 mmol, 1.00 Äq.), Boc-Ala (25.0 g, 132 mmol, 1.10 Äq.), HOBt·H<sub>2</sub>O (22.1 g, 144 mmol, 1.20 Äq.) und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (750 mL) wird bei 0 °C DIPEA (43.9 mL, 32.6 g, 252 mmol, 2.10 Äq.) zugetropft. Nach portionsweiser Zugabe von EDC·HCl (52.9 g, 276 mmol, 2.30 Äq.), wird die orange Lösung unter Rühren über 19 Stunden auf Raumtemperatur aufgewärmt. Nach Zugabe von Wasser (300 mL) werden die Phasen getrennt. Die organische Phase wird mit 1 M Salzsäure (250 mL), NaHCO<sub>3</sub>- (250 mL) sowie NaCl-Lösung (200 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Nachdem das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt worden ist, wird das verbliebene gelbe Öl durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Ø = 9 cm, h = 25 cm, *n*-Pentan/EtOAc = 3/2 → 1/1) aufgereinigt, wobei das Dipeptid **70** (37.1 g, 117 mmol, 98%) als farbloser Feststoff isoliert wird.

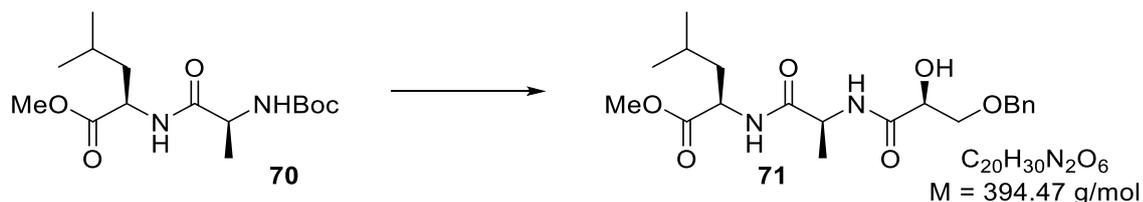
**DC:**  $R_f = 0.46$  (*n*-Pentan/EtOAc = 1/1) [KMnO<sub>4</sub>, Ninhydrin: braun].

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):  $\delta$  [ppm] = 6.55 (s, 1H, Leu NH), 4.93 (s, 1H, Ala NH), 4.60 (*virt.* td,  $^3J \approx ^3J = 8.7 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 4.3 \text{ Hz}$ , 1H, Leu CHNH), 4.19 (br. s, 1H, Ala CH), 3.72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.70 – 1.61 [m, 2H, CHHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.59 – 1.52 (m, 1H, CHH), 1.45 [s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.36 (d,  $^3J = 7.1 \text{ Hz}$ , 3H, Ala CH<sub>3</sub>), 0.94 (d,  $^3J = 3.8 \text{ Hz}$ , 3H, Leu CH<sub>3</sub>), 0.93 (d,  $^3J = 4.0 \text{ Hz}$ , 3H, Leu CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  [ppm] = 173.4 (s, Leu CO), 172.5 (s, Ala CO), 155.7 (s, NHCO<sub>2</sub>), 80.4 [s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 52.4 (q, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 50.7 (d, Leu CHNH), 50.2 (d, Ala CH), 41.6 (t, CH<sub>2</sub>), 28.4 [q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 24.9 [d, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 23.0 (q, Leu CH<sub>3</sub>), 22.0 (q, Leu CH<sub>3</sub>), 18.2 (q, Ala CH<sub>3</sub>).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[183]</sup>

***O*-Bn-L-Gls-Ala-D-Leu-*O*-Me (71)**



Boc-Entschützung:

Das Dipeptid **70** (2.00 g, 6.32 mmol, 1.00 Äq.) wird in  $CH_2Cl_2$  (32 mL) bei 0 °C mit TFA (32 mL) versetzt. Die Lösung wird 44 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt (Vorsicht: Säure!) und der Rückstand zehn Minuten am Feinvakuum getrocknet.

Amidkupplung:

Das entschützte Dipeptid wird in DMF (32 mL) gelöst und nacheinander mit dem Glycerinsäure-Derivat **68** (1.25 g, 6.38 mmol, 1.01 Äq.), PyBOP (3.32 g, 6.38 mmol, 1.01 Äq.) portionsweise und DIPEA (4.29 mL, 3.19 g, 24.6 mmol, 3.90 Äq.) tropfenweise versetzt. Die gelbe Lösung wird für 19.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor die Reaktion durch Zugabe von Wasser (150 mL) abgebrochen wird. Nachdem mit EtOAc (10 × 50 mL) extrahiert wurde, werden die vereinigten organischen Phasen mit NaCl-Lösung (75 mL) gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und Reste an DMF durch Azeotropdestillation (PhMe, 5 × 50 mL) entfernt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Ø = 7 cm, h = 16 cm, *n*-Pentan/EtOAc = 2/1 → 0/1), wobei das Tripeptolid **71** (2.30 g, 5.82 mmol, 92%) als gelbes Harz erhalten wird.

**DC:**  $R_f = 0.35$  (EtOAc) [UV,  $KMnO_4$ ].

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ] = 3400 (m, N-H), 3316 (br, O-H), 2960 (m,  $C^{sp^3}$ -H), 2930 (m,  $C^{sp^3}$ -H), 2870 (m,  $C^{sp^3}$ -H), 1740 (s, C=O), 1650 (vs, C=O), 1530 (s), 840 (vs).

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K): δ [ppm] = 7.44 (d, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 1H, NH), 7.35 – 7.22 (m, 5H, C<sup>ar</sup>H), 7.02 (d, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 1H, NH), 4.57 – 4.48 (m, 4H, Ala CH, Leu CHNH, C<sup>ar</sup>CH<sub>2</sub>), 4.24 (*virt.* q, <sup>3</sup>J ≈ <sup>3</sup>J = 4.9 Hz, 1H, Glc CH), 4.04 (d, <sup>3</sup>J = 3.8 Hz, 1H, Glc OH), 3.70 (d, <sup>3</sup>J = 5.2 Hz, 2H, Glc CH<sub>2</sub>), 3.65 (s, 3H, Leu CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.69 – 1.46 [m, 3H, Leu CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.35 (d, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 3H, Ala CH<sub>3</sub>), 0.91 (d, <sup>3</sup>J = 6.2 Hz, 3H, Leu CH<sub>3</sub>), 0.89 (d, <sup>3</sup>J = 6.1 Hz, 3H, Leu CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ [ppm] = 173.9 (s, CO), 172.5 (s, CO), 172.5 (s, CO), 137.5 (s, C<sup>ar</sup>), 128.6 (d, C<sup>ar</sup>H), 128.0 (d, C<sup>ar</sup>H), 127.9 (d, C<sup>ar</sup>H), 73.6 (t, C<sup>ar</sup>CH<sub>2</sub>), 71.4 (t, Glc CH<sub>2</sub>), 70.9 (d, Glc CH), 52.5 (q, Leu CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 50.9 (d, Leu CHNH)\*, 48.8 (d, Ala CH)\*, 40.8 (t, Leu CH<sub>2</sub>), 25.0 [d, Leu CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 22.9 (q, Leu CH<sub>3</sub>), 21.7 (q, Leu CH<sub>3</sub>), 18.1 (q, Ala CH<sub>3</sub>).

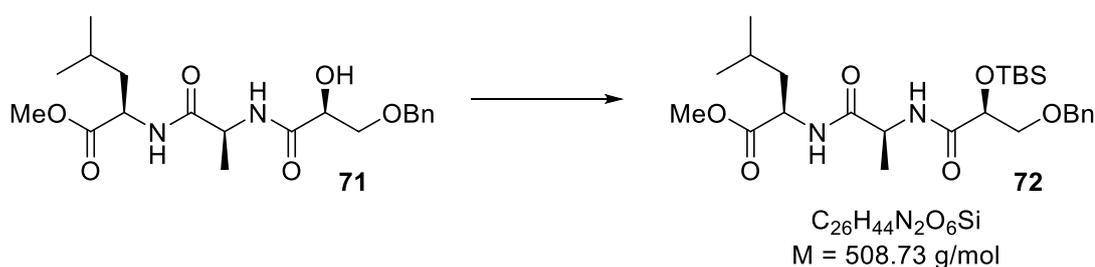
\* Zuordnung austauschbar.

**MS** (ESI): *m/z* (%) = 417 (40) [M+Na]<sup>+</sup>, 395 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**HR-MS** (ESI): berechnet: [C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>+H]<sup>+</sup>: 395.2177; gefunden: 395.2168.

**Spezifischer Drehwinkel**: [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -40.0 (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>).

#### ***O*-Bn-*L*-Glc(*O*-TBS)-*Ala*-*D*-Leu-*O*-Me (72)**



Zu einer Lösung des Tripeptids **71** (69.8 mg, 177 μmol, 1.00 Äq.) in DMF (0.44 mL) werden bei 0 °C nacheinander Imidazol (36.1 mg, 531 μmol, 3.00 Äq.), DMAP (2.2 mg 17.7 μmol, 0.10 Äq.) sowie TBSCl (53.4 mg, 354 μmol, 2.00 Äq.) gegeben. Die Reaktionslösung wurde bei Raumtemperatur für 39.5 Stunden gerührt. Die Reaktionslösung wird mit EtOAc (40 mL) verdünnt und mit Wasser (3 × 25 mL) und

NaCl-Lösung (2 × 25 mL) gewaschen. Die wässrigen Phasen werden vereinigt und mit EtOAc extrahiert (3 × 10 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das verbliebene farblose Öl mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Ø = 1 cm, h = 15 cm, *n*-Pentan/EtOAc = 3/1) aufgereinigt, wobei das geschützte Tripeptids **72** (51.8 mg, 100 µmol, 57%) als farbloses Öl erhalten wird.

**DC:**  $R_f = 0.15$  (*n*-Pentan /EtOAc = 3/1) [UV, KMnO<sub>4</sub>].

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3401 (w, N–H), 3289 (w, N–H), 2956 (m, C<sup>sp3</sup>–H), 2930 (m, C<sup>sp3</sup>–H), 2858 (m, C<sup>sp3</sup>–H), 1746 (m, C=O), 1653 (vs, C=O), 1518 (s), 1253 (s), 1143 (s), 1109 (s), 833 (vs), 781 (vs), 696 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):  $\delta$  [ppm] = 7.37 – 7.22 (m, 6H, C<sup>ar</sup>H, Ala NH), 6.74 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.3 Hz, 1H, Leu CHNH), 4.61 – 4.48 (m, 4H, Ala CH, Leu CHNH, C<sup>ar</sup>CH<sub>2</sub>), 4.34 (dd, <sup>3</sup>*J* = 5.6, 2.7 Hz, 1H, Glc CH), 3.73 (dd, <sup>2</sup>*J* = 10.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 2.7 Hz, 1H, Glc CHH), 3.69 (s, 3H, Leu CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.67 (dd, <sup>2</sup>*J* = 10.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 5.6 Hz, 1H, Glc CHH), 1.69 – 1.50 [m, 3H, Leu CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.37 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Hz, 3H, Ala CH<sub>3</sub>), 1.00 – 0.89 (m, 6H, Leu CH<sub>3</sub>)\*, 0.93 [s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]\*, 0.11 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0.11 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>).

\* Signale überlagern sich.

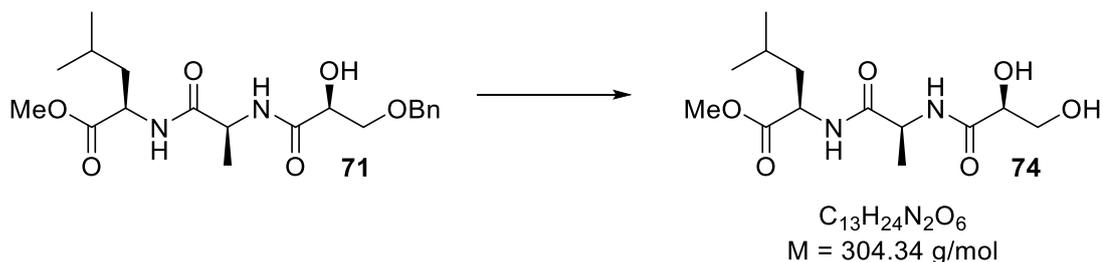
**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  [ppm] = 173.2 (s, Leu CO), 171.9 (s, Ala CO)\*, 171.7 (s, Glc CO)\*, 138.2 (s, C<sup>ar</sup>CH<sub>2</sub>), 128.4 (d, C<sup>ar</sup>H), 127.7 (d, C<sup>ar</sup>H), 127.6 (d, C<sup>ar</sup>H), 74.0 (d, Glc CH), 73.6 (t, C<sup>ar</sup>CH<sub>2</sub>), 73.0 (t, Glc CH<sub>2</sub>), 52.3 (q, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 50.9 (d, Leu CHNH), 48.6 (d, Ala CH), 41.4 (t, Leu CH<sub>2</sub>), 25.9 [q, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 25.0 [d, Leu CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 22.9 (q, Leu CH<sub>3</sub>), 22.0 (q, Leu CH<sub>3</sub>), 18.3 (q, Ala CH<sub>3</sub>)\*, 18.2 [s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]\*, -4.6 (q, SiCH<sub>3</sub>), -5.2 (q, SiCH<sub>3</sub>).

\*/\* Zuordnung austauschbar.

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 531 (8) [M+Na]<sup>+</sup>, 509 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**HR-MS** (ESI): berechnet: [C<sub>26</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Si+H]<sup>+</sup>: 509.3041; gefunden: 509.3028.

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_D^{25} = -44.0$  (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>).

**L-Gls-Ala-D-Leu-O-Me (74)**

Eine Lösung des Tripeptolids **71** (156 mg, 396  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) in EtOH (4 mL) wird unter Argon mit Pd/C (10 Gew.-% Pd, 16.0 mg) versetzt. Die Argonatmosphäre wird nach der allgemeinen Vorschrift gegen eine Wasserstoffatmosphäre ausgetauscht und die Suspension für 4.5 Tage gerührt. Der Ballon wird entfernt und Argon unter starkem Rühren fünf Minuten durch die Reaktionssuspension geleitet. Der Katalysator wird durch Filtration über Celite entfernt, wobei der Filterkuchen mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) nachgewaschen wird. Durch Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird ein farbloses Öl erhalten, welches durch Säulenchromatographie (Kieselgel,  $\varnothing = 2 \text{ cm}$ ,  $h = 9 \text{ cm}$ , MeOH/EtOAc = 0/1  $\rightarrow$  9/1) aufgereinigt wird. Dadurch wird das Diol **74** (85.5 mg, 281  $\mu\text{mol}$ , 71%) als farbloses Harz erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.42$  (EtOAc/MeOH = 9/1) [ $\text{KMnO}_4$ ].

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3299 (m, O–H), 2958 (m,  $\text{C}^{\text{sp}^3}\text{–H}$ ), 2873 (m,  $\text{C}^{\text{sp}^3}\text{–H}$ ), 1740 (m, C=O), 1646 (vs, C=O), 1529 (s), 1440 (m), 1209 (m), 1160 (m), 1112 (m), 1064 (m).

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):  $\delta$  [ppm] = 7.65 (d,  $^3J = 7.9 \text{ Hz}$ , 1H, Ala NH), 7.39 (d,  $^3J = 8.2 \text{ Hz}$ , 1H, Leu NH), 4.85 (d,  $^3J = 5.5 \text{ Hz}$ , 1H, Gls CHO), 4.62 – 4.48 (m, 2H, Ala CH, Leu CHNH), 4.19 (*virt. q*,  $^3J \approx ^3J = 4.7 \text{ Hz}$ , 1H, Gls CH), 4.07 (br. s, 1H, Gls  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.78 (br. s, 2H, Gls  $\text{CH}_2$ ), 3.69 (s, 3H, Leu  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 1.69 – 1.50 [m, 3H, Leu  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 1.37 (d,  $^3J = 7.0 \text{ Hz}$ , 3H, Ala  $\text{CH}_3$ ), 0.91 (d,  $^3J = 6.4 \text{ Hz}$ , 3H, Leu  $\text{CH}_3$ ), 0.89 (d,  $^3J = 6.3 \text{ Hz}$ , 3H, Leu  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  [ppm] = 174.0 (s, Leu CO), 173.0 (s, Gls CO), 172.8 (s, Ala CO), 72.6 (d, Gls CH), 64.4 (t, Gls  $\text{CH}_2$ ), 52.6 (q, Leu  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 51.0 (d, Leu

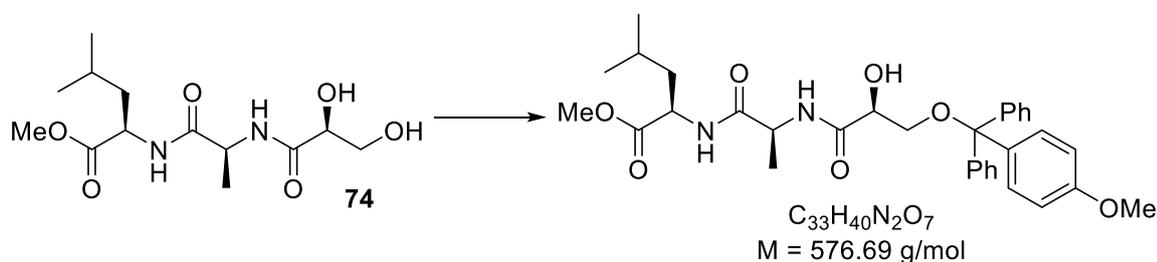
CHNH), 48.6 (d, Ala CH), 41.0 (t, Leu CH<sub>2</sub>), 25.0 [d, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 22.9 (q, Leu CH<sub>3</sub>), 21.8 (q, Leu CH<sub>3</sub>), 18.3 (q, Ala CH<sub>3</sub>).

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 327 (8) [M+Na]<sup>+</sup>, 305 (80) [M+H]<sup>+</sup>.

HR-MS (ESI): berechnet: [C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>+H]<sup>+</sup>: 305.1707; gefunden: 305.1707.

Spezifischer Drehwinkel:  $[\alpha]_D^{25} = -53.3$  (c = 0.98, CHCl<sub>3</sub>).

### *O*-MMT-L-Gls-Ala-D-Leu-*O*-Me



Zu einer Lösung von MMTC1 (314 mg, 1.02 mmol, 1.10 Äq.) in Pyridin (1 mL) wird zunächst eine Lösung des Tripeptolids **74** (281 mg, 923  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) in Pyridin (2.3 mL), dann DMAP (5.6 mg, 46.2  $\mu$ mol, 0.05 Äq.) gegeben. Die gelbe Lösung wird für sechs Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe von CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) wird die organische Phase mit 10%iger Zitronensäure- (4  $\times$  40 mL), NaHCO<sub>3</sub>- (2  $\times$  20 mL) sowie NaCl-Lösung (40 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Durch Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird ein gelbes Öl erhalten, welches durch Säulenchromatographie (Kieselgel,  $\varnothing = 3$  cm, h = 19 cm, *n*-Pentan/EtOAc = 1/2) aufgereinigt wird. Hierdurch wird *O*-MMT-L-Gls-Ala-D-Leu-*O*-Me (454 mg, 787  $\mu$ mol, 85%) als farbloser, fester Schaum erhalten.

DC:  $R_f = 0.40$  (*n*-Pentan/EtOAc = 1/2) [UV, KMnO<sub>4</sub>].

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3291 (br, O-H), 2957 (m, C<sup>sp3</sup>-H), 1739 (m), 1647 (s, C=O), 1511 (s), 1250 (s), 1032 (s), 750 (vs), 703 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):<sup>7</sup> δ [ppm] = 7.42 – 7.39 (m, 4H, C<sup>ar</sup>H), 7.34 (d, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, 1H, Ala NH), 7.32 – 7.27 (m, 6H, C<sup>ar</sup>H), 7.25 – 7.20 (m, 2H, C<sup>ar</sup>H), 6.86 – 6.82 (m, 2H, C<sup>ar</sup>H), 6.62 (d, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz, 1H, Leu NH), 4.61 – 4.52 (m, 2H, Ala CH, Leu CHNH), 4.19 (*virt. q.*, <sup>3</sup>J ≈ <sup>3</sup>J = 4.9 Hz, 1H, Glc CH), 3.79 (s, 3H, C<sup>ar</sup>OCH<sub>3</sub>), 3.68 (s, 3H, Leu CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.56 (dd, <sup>2</sup>J = 9.6 Hz, <sup>3</sup>J = 5.3 Hz, 1H, Glc CHH), 3.39 (dd, <sup>2</sup>J = 9.6 Hz, <sup>3</sup>J = 4.7 Hz, 1H, Glc CHH), 3.09 (d, <sup>3</sup>J = 4.8 Hz, 1H, Glc OH), 1.68 – 1.59 [m, 2H, CHHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.57 – 1.48 (m, 1H, CHH), 1.42 (d, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 3H, Ala CH<sub>3</sub>), 0.93 (d, <sup>3</sup>J = 3.9 Hz, 3H, Leu CH<sub>3</sub>), 0.92 (d, <sup>3</sup>J = 4.0 Hz, 3H, Leu CH<sub>3</sub>).

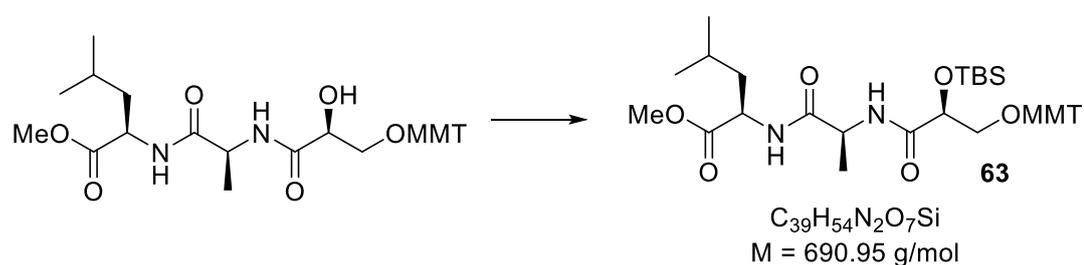
**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ [ppm] = 173.3 (s, Leu CO), 172.3 (s, Glc CO), 171.7 (s, Ala CO), 158.9 (s, C<sup>ar</sup>), 144.1 (s, C<sup>ar</sup>), 143.9 (s, C<sup>ar</sup>), 135.0 (s, C<sup>ar</sup>), 130.4 (d, C<sup>ar</sup>H), 128.3 (d, C<sup>ar</sup>H), 128.1 (d, C<sup>ar</sup>H), 127.3 (d, C<sup>ar</sup>H), 127.3 (d, C<sup>ar</sup>H), 113.4 (d, C<sup>ar</sup>H), 87.1 (s, CH<sub>2</sub>OC), 71.2 (d, Glc CH), 64.7 (t, Glc CH<sub>2</sub>), 55.4 (q, C<sup>ar</sup>OCH<sub>3</sub>), 52.5 (q, Leu CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 50.9 (d, Leu CHNH), 48.5 (d, Ala CH), 41.5 (t, Leu CH<sub>2</sub>), 25.0 [d, Leu CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 23.0 (q, Leu CH<sub>3</sub>), 21.9 (q, Leu CH<sub>3</sub>), 17.7 (q, Ala CH<sub>3</sub>).

**MS** (ESI): *m/z* (%) = 599 (35) [M+Na]<sup>+</sup>, 273 (100) [Ph<sub>2</sub>C(PMP)]<sup>+</sup>.

**HR-MS** (ESI): berechnet: [C<sub>33</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>+Na]<sup>+</sup>: 599.2728; gefunden: 599.2719.

**Spezifischer Drehwinkel:** [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -38.4 (c = 0.89, CHCl<sub>3</sub>).

### ***O*-MMT-L-Glc(*O*-TBS)-Ala-D-Leu-*O*-Me (63)**



Zu einer Lösung von *O*-MMT-L-Glc-Ala-D-Leu-*O*-Me (450 mg, 780 μmol, 1.00 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12.5 mL) werden bei 0 °C zunächst 2,6-Lutidin (453 μL, 418 mg, 3.91 mmol, 5.00 Äq.), dann TBSOTf (448 μL, 515 mg, 1.95 mmol, 2.50 Äq.) getropft. Die gelbe

<sup>7</sup> *O*-MMT-L-Glc-Ala-D-Leu-*O*-Me ist begrenzt stabil in CDCl<sub>3</sub>.

Lösung wird für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (50 mL) zugegeben wird. Nach der Phasentrennung wird die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert, bevor das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt wird. Das dadurch erhaltene gelbe Öl wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Ø = 3 cm, h = 26 cm, *n*-Pentan/EtOAc = 7/1 → 2/1) aufgereinigt, wobei das geschützte Tripeptolid **63** (49 mg, 720 µmol, 92%) als farbloses Öl erhalten wird.

**DC:**  $R_f = 0.32$  (*n*-Pentan/EtOAc = 4/1) [UV, KMnO<sub>4</sub>].

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3404 (w, N–H), 3290 (w, N–H), 2955 (m, C<sup>sp3</sup>–H), 2931 (m, C<sup>sp3</sup>–H), 2859 (w, C<sup>sp3</sup>–H), 1746 (m, C=O), 1654 (vs, C=O), 1512 (vs), 1252 (vs), 1036 (m), 831 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):<sup>8</sup>  $\delta$  [ppm] = 7.50 – 7.45 (m, 4H, C<sup>ar</sup>H), 7.37 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.4 Hz, 1H, Ala NH), 7.36 – 7.28 (m, 6H, C<sup>ar</sup>H), 7.26 – 7.21 (m, 2H, C<sup>ar</sup>H), 6.87 – 6.79 (m, 3H, C<sup>ar</sup>H, Leu NH), 4.68 – 4.59 (m, 2H, Leu CHNH, Ala CH), 4.31 (dd, <sup>3</sup>*J* = 3.5, 2.5 Hz, 1H, Glc CH), 3.82 (s, 3H, C<sup>ar</sup>OCH<sub>3</sub>), 3.73 (s, 3H, Leu CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.43 (dd, <sup>2</sup>*J* = 9.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 3.8 Hz, 1H, Glc CHH), 3.31 (dd, <sup>2</sup>*J* = 9.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 2.5 Hz, 1H, Glc CHH), 1.72 – 1.62 [m, 2H, Leu CHHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.60 – 1.52 (m, 1H, Leu CHH), 1.48 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Hz, 3H, Ala CH<sub>3</sub>), 0.98 [s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 0.95 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.2 Hz, 3H, Leu CH<sub>3</sub>), 0.94 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.6 Hz, 3H, Leu CH<sub>3</sub>), 0.11 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0.07 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  [ppm] = 173.1 (s, Leu CO), 172.1 (s, Glc CO), 171.7 (s, Ala CO), 158.7 (s, C<sup>ar</sup>), 144.5 (s, C<sup>ar</sup>), 144.3 (s, C<sup>ar</sup>), 135.5 (s, C<sup>ar</sup>), 130.5 (d, C<sup>ar</sup>H), 128.6 (d, C<sup>ar</sup>H), 128.6 (d, C<sup>ar</sup>H), 127.8 (d, C<sup>ar</sup>H), 127.8 (d, C<sup>ar</sup>H), 127.0 (d, C<sup>ar</sup>H), 127.0 (d, C<sup>ar</sup>H), 113.2 (d, C<sup>ar</sup>H), 86.1 (s, Ph<sub>2</sub>CPMP), 73.8 (d, Glc CH), 66.1 (t, Glc CH<sub>2</sub>), 55.3 (q, C<sup>ar</sup>OCH<sub>3</sub>), 52.3 (q, Leu CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 50.9 (d, Leu CHNH), 48.6 (d, Ala CH), 41.5 (t, Leu CH<sub>2</sub>), 25.9 [q, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 25.0 [d, Leu CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 22.9 (q, Leu CH<sub>3</sub>), 22.0 (q, Leu CH<sub>3</sub>), 18.2 [s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 14.3 (q, Ala CH<sub>3</sub>), –4.7 (q, SiCH<sub>3</sub>), –5.2 (q, SiCH<sub>3</sub>).

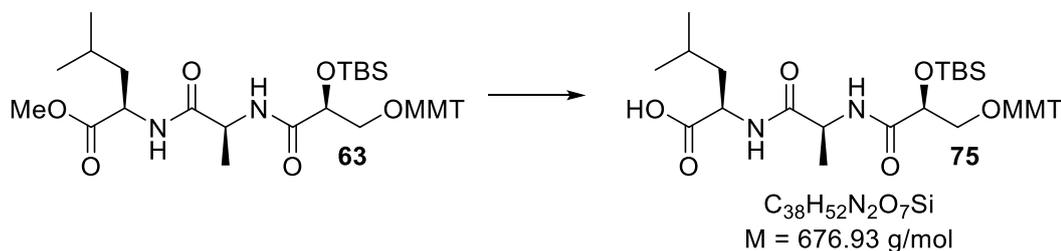
**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 713 (33) [M+Na]<sup>+</sup>, 273 (100) [Ph<sub>2</sub>CPMP]<sup>+</sup>.

**HR-MS** (ESI): berechnet: [M+Na]<sup>+</sup>: 713.3592; gefunden: 713.3584.

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_D^{25} = -43.4$  (c = 0.97, CHCl<sub>3</sub>).

---

<sup>8</sup> Das Tripeptolid **63** ist begrenzt stabil in CDCl<sub>3</sub>.

***O*-MMT-L-Gls(*O*-TBS)-Ala-D-Leu (75)**

Eine Lösung des Tripeptolids **63** (1.06 g, 1.54 mmol, 1.00 Äq.) in THF (15 mL) wird bei 0 °C mit 1 M LiOH·H<sub>2</sub>O-Lösung (3.84 mL, 3.84 mmol, 2.50 Äq.) versetzt. Nachdem das Gemisch für eine Stunde bei 0 °C gerührt worden ist, wird es für 1.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Wasser (35 mL) wird zugegeben und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (15 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wird mit 10%iger Zitronensäurelösung auf pH = 5-6 eingestellt und mit festem NaCl gesättigt, bevor sie mit EtOAc (4 × 25 mL) extrahiert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung (30 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Durch Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird die Carbonsäure **75** (899 mg, 1.33 mmol, 86%) als farbloser, fester Schaum erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.23$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 9/1) [UV, KMnO<sub>4</sub>].

**Smp.:** 92 °C.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3418 (w, O–H), 3320 (w, N–H), 2956 (s, C<sup>sp3</sup>–H), 2931 (s, C<sup>sp3</sup>–H), 1653 (vs, C=O), 1511 (vs), 1448 (m), 1252 (vs), 1035 (s), 830 (vs), 754 (vs).

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):<sup>9</sup>  $\delta$  [ppm] = 7.45 – 7.39 (m, 5H, C<sup>ar</sup>H, Ala NH), 7.31 – 7.24 (m, 6H, C<sup>ar</sup>H), 7.22 – 7.18 (m, 2H, C<sup>ar</sup>H), 6.97 (d, <sup>3</sup> $J$  = 7.7 Hz, 1H, Leu NH), 6.83 – 6.79 (m, 2H, C<sup>ar</sup>H), 4.77 (*virt.* quint, <sup>3</sup> $J$   $\approx$  <sup>3</sup> $J$  = 7.0 Hz, 1H, Ala CH), 4.57 (*virt.* td, <sup>3</sup> $J$   $\approx$  <sup>3</sup> $J$  = 8.0, 5.5 Hz, 1H, Leu CHNH), 4.22 (dd, <sup>3</sup> $J$  = 3.6, 2.5 Hz, 1H, Gls CH), 3.78 (s, 3H, C<sup>ar</sup>OCH<sub>3</sub>), 3.37 (dd, <sup>2</sup> $J$  = 9.5 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 3.6 Hz, 1H, Gls CHH), 3.27 (dd, <sup>2</sup> $J$  = 9.5 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 2.5 Hz, 1H, Gls CHH), 1.76 – 1.65 [m, 2H, Leu CHHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.64 – 1.55 (m, 1H, Leu CHH), 1.43 (d, <sup>3</sup> $J$  = 7.0 Hz, 3H, Ala CH<sub>3</sub>), 0.95 (d, <sup>3</sup> $J$  = 3.7 Hz, 3H, Leu CH<sub>3</sub>), 0.94

<sup>9</sup> Das Tripeptolid **75** ist begrenzt stabil in CDCl<sub>3</sub>.

(d,  $^3J = 3.6$  Hz, 3H, Leu CH<sub>3</sub>), 0.93 [s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 0.05 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0.01 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  [ppm] = 174.7 (s, CO), 172.6 (s, CO), 172.0 (s, CO), 158.7 (s, C<sup>ar</sup>), 144.4 (s, C<sup>ar</sup>), 144.3 (s, C<sup>ar</sup>), 135.5 (s, C<sup>ar</sup>), 130.6 (d, C<sup>ar</sup>H), 128.6 (d, C<sup>ar</sup>H), 128.6 (d, C<sup>ar</sup>H), 127.9 (d, C<sup>ar</sup>H), 127.0 (d, C<sup>ar</sup>H), 113.2 (d, C<sup>ar</sup>H), 86.2 (s, Ph<sub>2</sub>CPMP), 73.8 (d, Gls CH), 66.1 (t, Gls CH<sub>2</sub>), 55.4 (q, C<sup>ar</sup>OCH<sub>3</sub>), 51.0 (d, Leu CHNH), 48.5 (d, Ala CH), 41.4 (t, Leu CH<sub>2</sub>), 25.9 [q, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 25.0 [d, Leu CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 22.9 (q, Leu CH<sub>3</sub>), 22.3 (q, Leu CH<sub>3</sub>), 18.5 (q, Ala CH<sub>3</sub>), 18.2 [s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], -4.7 (q, SiCH<sub>3</sub>), -5.2 (q, SiCH<sub>3</sub>).

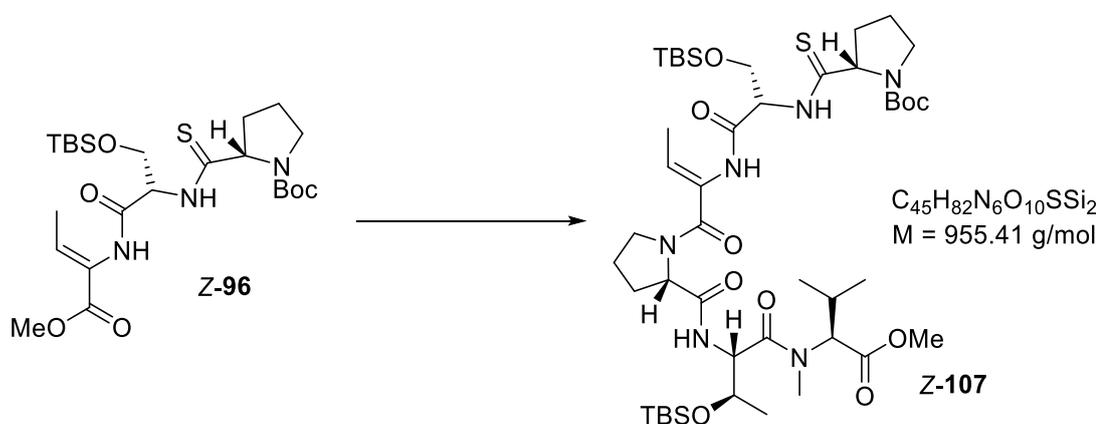
**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 789 (12) [M+TFA-H]<sup>-</sup>, 711 (14) [M+Cl]<sup>-</sup>, 675 (100) [M-H]<sup>-</sup>.

**HR-MS** (ESI): berechnet: [C<sub>38</sub>H<sub>52</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>Si-H]<sup>-</sup>: 675.3471; gefunden: 675.3465.

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_D^{25} = -30.0$  (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>).

### 3.4 Kombination der Fragmente

#### *N*-Boc-ThioPro-Ser(*O*-TBS)-(*Z*)-Dhb-Pro-Thr(*O*-TBS)-(N-Me)Val-*O*-Me (**Z-107**)



#### Verseifung:

Das Tripeptid **Z-96** (245 mg, 462  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) wird in THF (4.60 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt, bevor 1 M LiOH·H<sub>2</sub>O-Lösung (1.16 mL, 1.16 mmol, 2.50 Äq.) zugegeben wird. Die gelbe Emulsion wird für eine Stunde bei 0 °C und für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Wasser (10 mL) wird zugegeben und das Gemisch mit Et<sub>2</sub>O (10 mL) gewaschen. Die organische Waschlösung wird mit Wasser (5 mL) gegenextrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit Hilfe von 10%iger Zitronensäurelösung auf pH = 4 eingestellt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (4 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Durch Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird die Carbonsäure (242 mg) als gelblicher Feststoff erhalten und ohne weitere Aufreinigung in der nachfolgenden Reaktion eingesetzt.

#### Peptidkupplung:

Zu der rohen Carbonsäure wird das Amin **106** (211 mg, 554  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.), HOAt (75.5 mg, 554  $\mu\text{mol}$ , 1.20 Äq.) und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.6 mL) gegeben und das Gemisch auf 0 °C gekühlt. Zunächst wird HATU (211 mg, 554  $\mu\text{mol}$ , 1.20 Äq.) portionsweise, dann DIPEA (148  $\mu\text{L}$ , 110 mg, 852  $\mu\text{mol}$ , 2.00 Äq.) tropfenweise zugegeben. Die gelbe Suspension wird unter Rühren über 14 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Das Reaktionsgemisch

wird mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) verdünnt und mit Wasser (30 mL) versetzt. Nach Phasentrennung wird die organische Phase mit 10%iger Zitronensäure-, NaHCO<sub>3</sub>- und NaCl-Lösung (je 25 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Durch Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird ein gelber Schaum erhalten, welcher mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Ø = 3 cm, h = 15 cm, Et<sub>2</sub>O) aufgereinigt wird. Dabei wird das Hexapeptid **Z-107** (222 mg, 232 µmol, 50% ü. 2 St.) als gelbliches Harz erhalten, welches etwas Tetramethylharnstoff enthält. Wird das Produkt ohne Harnstoff-Verunreinigung isoliert, liegt es als farbloser Feststoff vor.

**DC:**  $R_f = 0.14$  (*n*-Pentan/EtOAc = 1/1) [UV, KMnO<sub>4</sub>].

**Smp.:** 100 °C.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3261 (br, N–H), 2956 (m, C<sup>sp3</sup>–H), 2930 (m, C<sup>sp3</sup>–H), 2884 (w, C<sup>sp3</sup>–H), 2858 (w, C<sup>sp3</sup>–H), 1743 (m, C=O), 1633 (s, C=O), 1512 (m), 1390 (m), 1093 (s), 835 (s), 751 (vs).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 328 K):  $\delta$  [ppm] = 8.62 (s, 1H, Ser NH), 8.15 (s, 1H, Dhb NH), 7.05 (s, 1H, Thr NH), 5.63 (q, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Hz, 1H, Dhb CH), 5.11 (br. s, 1H, Ser CH), 4.93 (d, <sup>3</sup>*J* = 10.4 Hz, 1H, Val NMeCH), 4.83 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.3, 3.1 Hz, 1H, Thr CHNH), 4.77 – 4.59 (m, 2H, ThioPro CH, Pro CH), 4.29 (dd, <sup>2</sup>*J* = 9.8 Hz, <sup>3</sup>*J* = 3.9 Hz, 1H, Ser CHH), 4.18 – 4.10 (m, 1H, Thr CHCH<sub>3</sub>), 3.78 (dd, <sup>2</sup>*J* = 9.8 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.5 Hz, 1H, Ser CHH), 3.71 (s, 1H, NCHH), 3.66 (s, 3H, Val CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.58 – 3.42 (m, 3H, NCH<sub>2</sub>, NCHH), 3.09 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.46 – 2.33 (m, 1H, NCHCHH), 2.25 – 2.09 [m, 4H, Val CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NCHCHH, NCHCH<sub>2</sub>], 1.96 – 1.81 (m, 4H, 2 × NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.66 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Hz, 3H, Dhb CH<sub>3</sub>), 1.44 – 1.39 [s, 9H, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.17 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.2 Hz, 3H, Thr CH<sub>3</sub>), 0.98 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.5 Hz, 3H, Val CH<sub>3</sub>), 0.91 [s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 0.87 [s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 0.83 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.7 Hz, 3H, Val CH<sub>3</sub>), 0.12 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0.11 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0.04 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0.03 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 328 K):  $\delta$  [ppm] = 205.2 (s, ThioPro CS), 172.4 (s, CO), 171.5 (s, CO), 170.8 (s, CO), 167.4 (s, CO), 155.5 (s, NCO<sub>2</sub>), 130.9 (s, Dhb CCH), 120.3 (d, Dhb CH), 81.2 [s, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 69.3 (m, ThioPro CH/Pro CH), 68.9 (d, Thr CHCH<sub>3</sub>), 61.9 (m, Ser CH<sub>2</sub>, Val NMeCH), 58.9 (d, Ser CH), 54.8 (d, Thr CHNH), 51.6 (q, Val CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 47.9 (t, ThioPro NCH<sub>2</sub>/Pro NCH<sub>2</sub>), 34.0 (t, ThioPro NCHCH<sub>2</sub>/Pro NCHCH<sub>2</sub>), 31.6 (q, Val NCH<sub>3</sub>), 28.5 [q, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 27.5 (d, Thr CHCH<sub>3</sub>), 26.0 [q, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 25.9

[q, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 24.1 (t, Pro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>/ThioPro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 20.9 (q, Thr CH<sub>3</sub>), 19.7 (q, Val CH<sub>3</sub>), 18.9 (q, Val CH<sub>3</sub>), 18.3 [s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 18.0 [s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 12.5 (q, Dhb CH<sub>3</sub>), -4.6 (q, SiCH<sub>3</sub>), -4.8 (q, SiCH<sub>3</sub>), -5.2 (q, SiCH<sub>3</sub>), -5.5 (q, SiCH<sub>3</sub>).

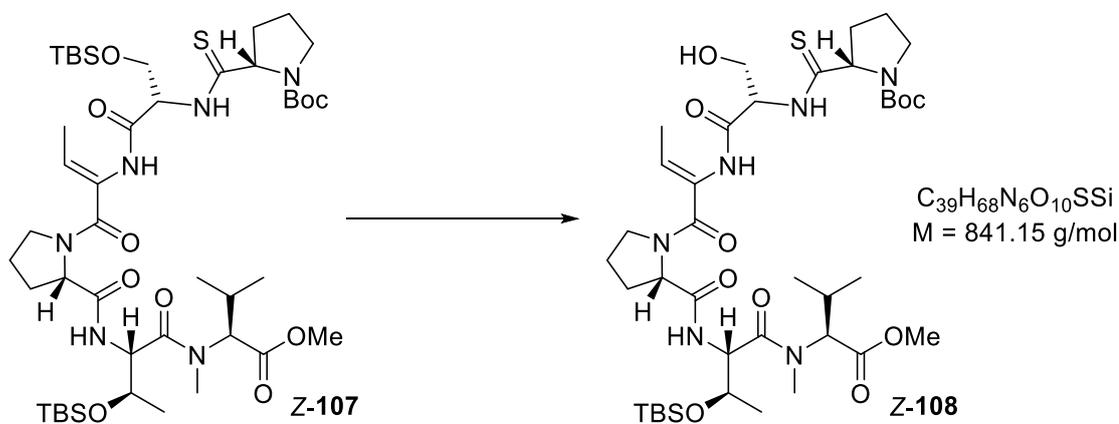
Die Erhöhung der Temperatur führt neben einer Verringerung der Komplexität durch Rotamere auch dazu, dass die <sup>13</sup>C-Signale eines der beiden Proline – vermutlich des westlichen – wohl aufgrund starker Verbreiterung nicht detektiert werden konnten.

**MS** (ESI): *m/z* (%) = 978 (20) [M+Na]<sup>+</sup>, 973 (30) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 956 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 497 (19) [M+Ca]<sup>2+</sup>, 489 (6) [M+Mg]<sup>2+</sup>.

**HR-MS** (ESI): berechnet: [C<sub>45</sub>H<sub>82</sub>N<sub>6</sub>O<sub>10</sub>SSi<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>: 955.5424; gefunden: 955.5406.

**Spezifischer Drehwinkel**: [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -122 (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>).

#### *N*-Boc-ThioPro-Ser-(*Z*)-Dhb-Pro-Thr(*O*-TBS)-(N-Me)Val-*O*-Me (**Z-108**)



Das Hexapeptid **Z-107** (70.9 mg, 74.2 μmol, 1.00 Äq.) wird in THF (2.1 mL) bei 0 °C zunächst mit Pyridin (0.41 mL), dann tropfenweise mit HF·Pyridin (70% HF, 0.10 mL) versetzt. Die Lösung wird für eine Stunde bei dieser Temperatur und für 1.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor sie auf NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (30 mL) gegossen wird. Die wässrige Phase wird mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 × 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit CuSO<sub>4</sub>-Lösung (2 × 10 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Durch Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird ein farbloses Öl erhalten, welches mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Ø = 1 cm, h = 4 cm,

*n*-Pentan/EtOAc = 1/2 → 0/1 → EtOAc/MeOH = 100/1) aufgereinigt wird. Das entschützte Hexapeptid **Z-108** (57.9 mg, 68.8 μmol, 93%) wird als farbloser, glasiger Feststoff erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.12$  (EtOAc) [UV, KMnO<sub>4</sub>, Ninhydrin: braun].

**Smp.:** 100 °C.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3418 (br, O–H), 3319 (br, N–H), 2958 (m, C<sup>sp3</sup>–H), 2931 (m, C<sup>sp3</sup>–H), 2883 (w, C<sup>sp3</sup>–H), 2858 (w, C<sup>sp3</sup>–H), 1741 (m, C=O), 1665 (vs, C=O), 1637 (vs, C=O), 1520 (s), 1392 (s), 1159 (s), 837 (s), 753 (vs).

**Rotamerenverhältnis:** R1/R2/R3/R4 ≈ 67/29/3/1.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):  $\delta$  [ppm] = 8.83 (s, 1H, Dhb NH), 8.77 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.8 Hz, 1H, Ser NH R1), 8.75 – 8.71 (m, 1H, Ser NH R3), 8.49 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.6 Hz, 1H, Ser NH R2), 7.83 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.6 Hz, 1H, Thr NH R1), 6.90 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.0 Hz, 1H, Thr NH R2), 5.75 (q, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Hz, 3H, Dhb CH R2), 5.71 (s, 1H, OH), 5.30 (q, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Hz, 1H, Dhb CH R1), 5.12 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, 1H, Ser CH R3), 5.07 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.4 Hz, 1H, Ser CH R1), 4.95 (d, <sup>3</sup>*J* = 10.6 Hz, 1H, Val NMeCH R2), 4.92 – 4.87 (m, 1H, Pro CH R2), 4.80 (d, <sup>3</sup>*J* = 10.3 Hz, 1H, Val NMeCH R1), 4.80 – 4.71 (m, 2H, ThioPro CH, Thr CHNH), 4.67 (d, <sup>3</sup>*J* = 4.8 Hz, 1H, Ser CH R2), 4.53 (d, <sup>2</sup>*J* = 11.9 Hz, 1H, Ser CHH R1), 4.44 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.4 Hz, 1H, Pro CH R1), 4.28 (*virt.* quint, <sup>3</sup>*J* ≈ <sup>3</sup>*J* = 6.9 Hz, 1H, Thr CHCH<sub>3</sub> R1), 4.20 (d, <sup>2</sup>*J* = 12.0 Hz, 1H, Ser CHH R2), 4.12 – 4.07 (m, 1H, Thr CHCH<sub>3</sub> R2), 3.84 (*virt.* t, <sup>2</sup>*J* ≈ <sup>3</sup>*J* = 8.4 Hz, 1H, Pro NCHH R1), 3.81 – 3.74 (m, 1H, Pro NCHH R2), 3.74 – 3.68 (m, 1H, Ser CHH R2), 3.66 (s, 3H, Val CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> R2), 3.65 (s, 3H, Val CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> R1), 3.64 – 3.49 (m, 4H, Pro NCHH R1, ThioPro NCH<sub>2</sub>, Ser CHH R1), 3.39 (*virt.* t, <sup>2</sup>*J* ≈ <sup>3</sup>*J* = 10.3 Hz, 1H, Pro NCHH R2), 3.22 (s, 3H, Val NCH<sub>3</sub> R1), 3.08 (s, 3H, Val NCH<sub>3</sub> R2), 2.89 (s, 3H, Val NCH<sub>3</sub> R4), 2.79 (s, 3H, Val NCH<sub>3</sub> R3), 2.59 – 2.44 (m, 1H, ThioPro NCHCHH), 2.30 – 2.04 [m, 4H, ThioPro NCHCHH, Pro NCHCH<sub>2</sub>, Val CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2.01 – 1.81 (m, 4H, Pro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, ThioPro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.77 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Hz, 3H, Dhb CH<sub>3</sub> R1), 1.68 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Hz, 3H, Dhb CH<sub>3</sub> R2), 1.41 [s, 9H, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.18 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.2 Hz, 3H, Thr CH<sub>3</sub> R2), 1.15 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.1 Hz, 3H, Thr CH<sub>3</sub> R1), 0.96 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.5 Hz, 3H, Val CH<sub>3</sub>), 0.88 [s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R3], 0.85 [s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1], 0.84 [s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2], 0.83 – 0.80 (m, 3H, Val CH<sub>3</sub>), 0.08 (s, 6H, SiCH<sub>3</sub> R1), 0.01 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub> R2), –0.02 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub> R2).

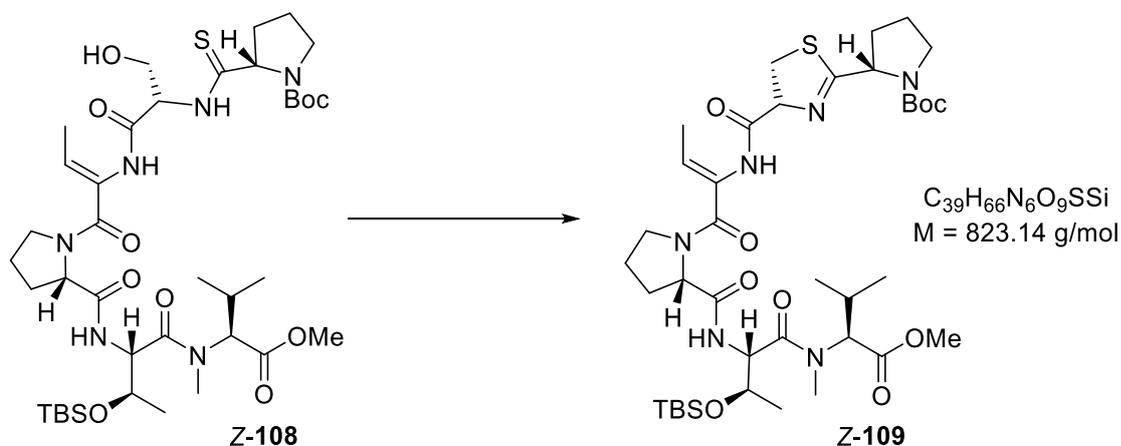
<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ [ppm] = 204.2 (s, ThioPro CS), 172.7 (s, Pro CO R2), 172.6 (s, Pro CO R1), 172.0 (s, Thr CO R1), 171.5 (s, Val CO R2), 171.3 (s, Val CO R1), 170.7 (s, Dhb CO R2)\*, 170.6 (s, Thr CO R2)\*, 170.1 (s, Ser CO R2), 168.1 (s, Ser CO R1), 166.2 (s, Dhb CO R1), 156.1 (s, NCO<sub>2</sub> R2), 156.1 (s, NCO<sub>2</sub> R1), 131.4 (s, Dhb CCH R2), 130.5 (s, Dhb CCH R1), 122.5 (d, Dhb CH R2), 118.2 (d, Dhb CH R1), 82.1 [s, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 69.7 (d, ThioPro CH R1), 69.5 (d, ThioPro CH R2), 69.0 (d, Thr CHCH<sub>3</sub> R1), 68.2 (d, Thr CHCH<sub>3</sub> R2), 65.0 (d, Pro CH R2), 63.2 (t, Ser CH<sub>2</sub> R2), 61.8 (d, Val NMeCH R1), 61.6 (d, Val NMeCH R2), 60.9 (t, Ser CH<sub>2</sub> R1), 60.8 (m, Ser CH R2, Pro CH R1), 60.2 (d, Ser CH R1), 56.5 (d, Thr CHNH R1), 54.7 (d, Thr CHNH R2), 51.8 (q, Val CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> R1), 51.8 (q, Val CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> R2), 49.9 (t, Pro NCH<sub>2</sub> R1), 48.1 (t, ThioPro NCH<sub>2</sub> R2), 48.0 (t, ThioPro NCH<sub>2</sub> R1), 46.7 (t, Pro NCH<sub>2</sub> R2), 33.6 (t, ThioPro NCHCH<sub>2</sub> R1), 33.6 (t, ThioPro NCHCH<sub>2</sub> R2), 32.3 (q, Val NCH<sub>3</sub> R1), 31.3 (m, Val NCH<sub>3</sub> R2, Pro NCHCH<sub>2</sub>R2), 30.4 (t, Pro NCHCH<sub>2</sub> R1), 29.8 (q, Val NCH<sub>3</sub> R3), 28.4 [q, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 27.5 [d, Val CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> R2], 27.4 [d, Val CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> R1], 26.0 [q, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1], 25.8 [q, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2], 24.5 (t, ThioPro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 24.2 (t, Pro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> R1), 22.8 (t, Pro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> R2), 21.7 (q, Thr CH<sub>3</sub> R2), 20.6 (q, Thr CH<sub>3</sub> R1), 20.0 (q, Val CH<sub>3</sub> R1), 19.6 (q, Val CH<sub>3</sub> R2), 18.9 (q, Val CH<sub>3</sub> R2), 18.7 (q, Val CH<sub>3</sub> R1), 18.0 [SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1], 18.0 [SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2], 12.8 (q, Dhb CH<sub>3</sub> R2), 12.1 (q, Dhb CH<sub>3</sub> R1), -4.4 (q, SiCH<sub>3</sub> R1), -4.6 (q, SiCH<sub>3</sub> R2), -5.2 (q, SiCH<sub>3</sub> R2).

\* Zuordnung austauschbar.

**MS** (ESI): *m/z* (%) = 863 (13) [M+Na]<sup>+</sup>, 858 (15) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 841 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**HR-MS** (ESI): berechnet: [C<sub>39</sub>H<sub>68</sub>N<sub>6</sub>O<sub>10</sub>SSi+Na]<sup>+</sup>: 863.4379; gefunden: 863.4370.

**Spezifischer Drehwinkel:** [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -232 (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>).

***N*-Boc-Pro-Thz-(*Z*)-Dhb-Pro-Thr(*O*-TBS)-(N-Me)Val-*O*-Me (**Z-109**)**


Zu einer Lösung des *Burgess*-Reagenz<sup>[29a]</sup> (8.3 mg, 35.0  $\mu\text{mol}$ , 1.20 Äq.) in THF (0.05 mL) wird eine Lösung des Hexapeptids **Z-108** (24.5 mg, 29.1  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) in THF (0.20 mL) getropft. Die farblose Lösung wird für 22 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, wobei sie eintrübt. Die trübe Mischung wird in der Folge für 72 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Hierbei entwickelt sich das Gemisch zu einer gelben Suspension, deren Lösungsmittel nach Abkühlen auf Raumtemperatur am Rotationsverdampfer entfernt wird. Der dadurch erhaltene gelbe Feststoff wird mittels Säulenchromatographie aufgereinigt, wobei das Thiazolins **Z-109** (20.3 mg, 24.7  $\mu\text{mol}$ , 85%) als gelbes Harz isoliert wird.

**DC:**  $R_f = 0.45$  (EtOAc/MeOH = 9/1) [UV,  $\text{KMnO}_4$ , Ninhydrin: orange].

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3420 (w, N–H), 3302 (w, N–H), 2959 (m,  $\text{C}^{\text{sp}^3}\text{–H}$ ), 2930 (m,  $\text{C}^{\text{sp}^3}\text{–H}$ ), 2882 (m,  $\text{C}^{\text{sp}^3}\text{–H}$ ), 2857 (m,  $\text{C}^{\text{sp}^3}\text{–H}$ ), 1740 (m, C=O), 1649 (vs, C=O), 1491 (m), 1391 (vs), 1163 (s), 1093 (vs), 1017 (s), 837 (s), 807 (s), 778 (s), 753 (vs).

**Rotamerenverhältnis:** R1/R2 = 90/10.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 328 K):  $\delta$  [ppm] = 8.27 (s, 1H, Dhb NH), 7.09 (s, 1H, Thr NH), 5.74 – 5.60 (m, 1H, Dhb CH), 5.08 (s, 1H, Ser CH), 4.93 (d,  $^3J = 10.3 \text{ Hz}$ , 1H, Val CH), 4.83 (d,  $^3J = 6.6 \text{ Hz}$ , 1H, Thr CHNH), 4.78 – 4.55 (m, 2H, Pro CH, ThioPro CH), 4.21 – 4.09 (m, 1H, Thr CHCH<sub>3</sub>), 3.86 – 3.40 (m, 6H, Ser CH<sub>2</sub>, Pro NCH<sub>2</sub>, ThioPro NCH<sub>2</sub>)<sup>\*</sup>, 3.67 (s, 3H, Val CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sup>\*</sup>, 3.09 (s, 3H, Val NCH<sub>3</sub> R1), 2.88 (s, 3H, Val NCH<sub>3</sub> R2), 2.32 – 1.83 [m, 9H, Pro NCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, ThioPro NCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, Val CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.69 (br. s, 3H,

Dhb CH<sub>3</sub>), 1.44 [s, 9H, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2], 1.43 [s, 9H, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1], 1.17 (d, <sup>3</sup>J = 6.2 Hz, 3H, Thr CH<sub>3</sub>), 0.98 (d, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, 3H, Val CH<sub>3</sub>), 0.87 [s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 0.84 (d, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 3H, Val CH<sub>3</sub>), 0.07 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub> R2), 0.05 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0.04 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub> R1).

\* Signale überlagern sich.

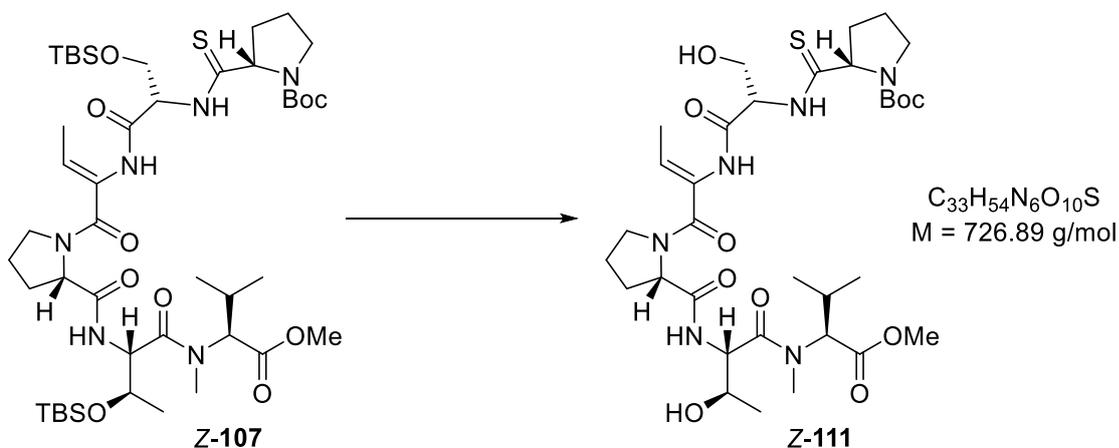
<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 328 K): δ [ppm] = 180.8 (s, NCS), 172.1 (s, CO), 171.6 (s, Val CO), 170.8 (s, Thr CO), 169.5 (s, CO), 167.6 (s, CO), 154.3 (s, NCO<sub>2</sub>), 130.9 (s, Dhb CCH), 119.9 (d, Dhb CH), 80.4 [s, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 79.0 (d, Thz CH), 69.0 (d, Thr CHCH<sub>3</sub>), 61.9 (d, Val NMeCH), 59.7 (m, Pro CH, ThioPro CH), 54.9 (d, Thr CHNH), 51.6 (q, Val CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 47.0 (m, Pro NCH<sub>2</sub>, ThioPro NCH<sub>2</sub>), 35.3 (t, Thz CH<sub>2</sub>), 32.6 (t, NCHCH<sub>2</sub>), 31.7 (q, Val NCH<sub>3</sub>), 29.8 (t, NCHCH<sub>2</sub>), 28.6 [q, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 27.6 [d, Val CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 26.0 [q, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 24.3 (m, 2 × NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 21.0 (q, Thr CH<sub>3</sub>), 19.8 (q, Val CH<sub>3</sub>), 19.0 (q, Val CH<sub>3</sub>), 18.1 [s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 12.4 (q, Dhb CH<sub>3</sub> R2), 12.3 (q, Dhb CH<sub>3</sub> R1), -4.5 (q, SiCH<sub>3</sub>), -4.8 (q, SiCH<sub>3</sub>).

MS (ESI): *m/z* (%) = 845 (4) [M+Na]<sup>+</sup>, 823 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 723 (3) [M-C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>.

HR-MS (ESI): berechnet: [C<sub>39</sub>H<sub>66</sub>N<sub>6</sub>O<sub>9</sub>SSi+H]<sup>+</sup>: 823.4454; gefunden: 823.4450.

Spezifischer Drehwinkel: [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -40.0 (c = 0.50, CHCl<sub>3</sub>).

***N*-Boc-ThioPro-Ser-(*Z*)-Dhb-Pro-Thr-(*N*-Me)Val-*O*-Me (*Z*-111)**



Das Hexapeptid **Z-107** (60.5 mg, 63.3  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) wird in THF (0.87 mL) zunächst mit Pyridin (0.35 mL), dann mit HF-Pyridin (70% HF, 87  $\mu\text{L}$ ) versetzt. Die Reaktionslösung wird für 21.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor sie auf  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (25 mL) gegossen wird. Die wässrige Phase wird mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4  $\times$  15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit  $\text{CuSO}_4$ -Lösung (2  $\times$  15 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel,  $\varnothing = 1 \text{ cm}$ ,  $h = 4 \text{ cm}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 20/1$ ) aufgereinigt. Nach Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel,  $\varnothing = 1 \text{ cm}$ ,  $h = 4 \text{ cm}$ ,  $\text{EtOAc}/\text{MeOH} = 50/1 \rightarrow 10/1$ ) aufgereinigt. Hierbei wird das Diol **Z-111** (43.4 mg, 59.7  $\mu\text{mol}$ , 94%) als farbloser Feststoff erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.06$  (EtOAc) [UV,  $\text{KMnO}_4$ ].

**Smp.:** 104  $^\circ\text{C}$ .

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 3292$  (br, O-H), 2973 (m,  $\text{C}^{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 2931 (m,  $\text{C}^{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 2879 (m,  $\text{C}^{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 1741 (m, C=O), 1668 (vs, C=O), 1634 (vs, C=O), 1522 (s), 1395 (s), 1160 (s), 753 (s).

**Rotamerenverhältnis:** R1/R2 = 90/10.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ [ppm] = 9.28 (s, 1H, Dhb NH R1), 9.08 (s, 1H, Dhb NH R2), 8.73 (d, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, 1H, Ser NH R1), 8.68 (d, <sup>3</sup>J = 8.9 Hz, 1H, Ser NH R2), 7.88 (d, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, 1H, Thr NH R2), 7.78 (d, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, 1H, Thr NH R1), 6.16 (br. s, 1H, OH), 5.48 (q, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 1H, Dhb CH), 5.03 – 4.93 (m, 2H, Ser CH, Thr CHNH R2), 4.88 (d, <sup>3</sup>J = 10.5 Hz, 1H, Val NMeCH R1), 4.79 (*virt. t.*, <sup>3</sup>J ≈ <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 1H, ThioPro CH), 4.62 (s, 1H, OH), 4.57 (d, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz, 1H, Pro CH), 4.52 (*virt. t.*, <sup>3</sup>J ≈ <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, 1H, Thr CHNH R1), 4.35 (d, <sup>2</sup>J = 12.4 Hz, 1H, Ser CHH), 4.19 – 4.05 (m, 2H, Thr CHCH<sub>3</sub>, Val NMeCH R2), 3.86 (*virt. t.*, <sup>2</sup>J ≈ <sup>3</sup>J = 9.5 Hz, 1H, Pro NCHH), 3.69 (s, 3H, Val CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> R2), 3.68 (s, 3H, Val CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> R1), 3.66 – 3.49 (m, 4H, Ser CHH, Pro NCHH, ThioPro NCH<sub>2</sub>), 3.15 (s, 3H, Val NCH<sub>3</sub> R1), 2.87 (s, 3H, Val NCH<sub>3</sub> R2), 2.56 – 2.46 (m, 2H, ThioPro NCHCHH, Pro NCHCHH R2), 2.46 – 2.37 (m, 1H, Pro NCHCHH R1), 2.35 – 2.24 [m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> R2], 2.23 – 2.13 [m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> R1], 2.12 – 2.04 (m, 1H, ThioPro NCHCHH), 2.00 (dd, <sup>2</sup>J = 14.6 Hz, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 1H, Pro NCHCHH), 1.96 – 1.84 (m, 4H, ThioPro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, Pro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.80 (d, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 3H, Dhb CH<sub>3</sub>), 1.42 [s, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.20 (d, <sup>3</sup>J = 6.1 Hz, 3H, Thr CH<sub>3</sub>), 1.00 (d, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, 3H, Val CH<sub>3</sub> R2), 0.96 (d, <sup>3</sup>J = 6.4 Hz, 3H, Val CH<sub>3</sub> R1), 0.85 (d, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 3H, Val CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ [ppm] = 203.6 (s, ThioPro CS), 172.1 (s, Thr CO R1), 171.9 (s, Thr CO R2), 171.3 (s, Val CO R1)\*, 171.3 (s, Pro CO R1)\*, 171.0 (s, Pro CO R2), 170.4 (s, Val CO R2), 169.9 (s, Ser CO R1), 169.5 (s, Ser CO R2), 166.8 (s, Dhb CO R1), 166.7 (s, Dhb CO R2), 156.2 (s, NCO<sub>2</sub>), 130.0 (s, Dhb CCH R2), 129.6 (s, Dhb CCH R1), 120.7 (d, Dhb CH R1), 120.3 (d, Dhb CH R2), 82.3 [OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1], 82.2 [OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2], 69.7 (d, ThioPro CH), 67.9 (d, Thr CHCH<sub>3</sub> R2), 66.5 (d, Thr CHCH<sub>3</sub> R1), 65.1 (d, Val NMeCH R2), 61.8 (d, Val NMeCH R1), 60.9 (d, Pro CH R2), 60.8 (d, Pro CH R1), 60.3 (t, Ser CH<sub>2</sub>), 60.2 (d, Ser CH R2), 60.1 (d, Ser CH R1), 56.9 (d, Thr CHNH R1), 54.6 (d, Thr CHNH R2), 51.9 (q, Val CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 49.9 (t, Pro NCH<sub>2</sub> R1), 49.6 (t, Pro NCH<sub>2</sub> R2), 48.0 (t, ThioPro NCH<sub>2</sub>), 33.5 (t, ThioPro NCHCH<sub>2</sub>), 31.7 (q, Val NCH<sub>3</sub> R1), 29.9 (t, Pro NCHCH<sub>2</sub> R1), 29.8 (t, Pro NCHCH<sub>2</sub> R2), 29.2 (q, Val NCH<sub>3</sub> R2), 28.4 [q, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2], 28.3 [q, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1], 27.9 [d, Val CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> R2], 27.3 [d, Val CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> R1], 24.5 (t, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 24.1 (t, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> R2), 23.9 (t, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> R1), 20.2 (q, Thr CH<sub>3</sub> R2), 19.9 (q, Val CH<sub>3</sub> R1), 19.8 (q, Val CH<sub>3</sub> R2), 19.3 (q, Thr CH<sub>3</sub> R1), 19.1 (q, Val CH<sub>3</sub> R2), 18.8 (q, Val CH<sub>3</sub> R1), 12. (q, Dhb CH<sub>3</sub>).

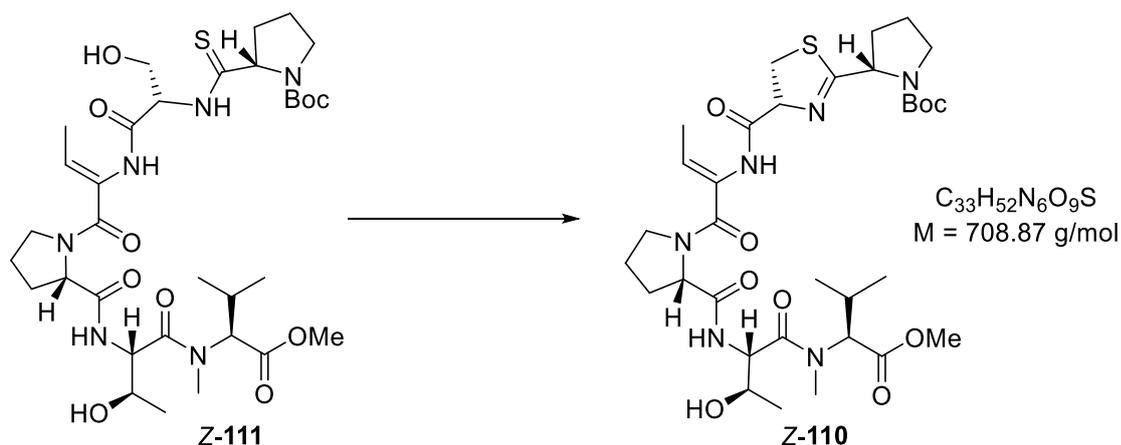
\* Zuordnung austauschbar.

**MS** (ESI): *m/z* (%) = 749 (8) [M+Na]<sup>+</sup>, 744 (6) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 727 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 671 (9) [M-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>+H]<sup>+</sup>, 627 (9) [M-C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>.

**HR-MS** (ESI): berechnet:  $[C_{33}H_{54}N_6O_{10}S+H]^+$ : 727.3695; gefunden: 727.3692.

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_D^{25} = -356$  ( $c = 0.50$ ,  $CHCl_3$ ).

***N*-Boc-Pro-Thz-(*Z*)-Dhb-Pro-Thr-(*N*-Me)Val-*O*-Me (**Z-110**)**



Zu einer Lösung des Diols **Z-111** (42.3 mg, 58.2  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) in  $CH_2Cl_2$  (5.8 mL) wird je portionsweise DMAP (71.1 mg, 582  $\mu$ mol, 10.0 Äq.) und dann TsCl (55.5 mg, 291  $\mu$ mol, 5.00 Äq.) gegeben. Die Lösung wird für 2.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor sie mit EtOAc (20 mL) verdünnt und mit Wasser (15 mL) gewaschen wird. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel,  $\varnothing = 1$  cm,  $h = 17$  cm,  $CH_2Cl_2/MeOH = 50/1 \rightarrow 10/1$ ) aufgereinigt, wobei das Thiazolin **Z-110** (24.6 mg, 34.7  $\mu$ mol, 60%) als farbloser Feststoff erhalten wird.

**DC:**  $R_f = 0.24$  (EtOAc/MeOH = 9/1) [UV,  $KMnO_4$ , Ninhydrin: rotbraun].

**Smp.:** 86 °C.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3301 (br, N–H), 2964 (m,  $\text{C}^{\text{sp}^3}$ –H), 2927 (m,  $\text{C}^{\text{sp}^3}$ –H), 1740 (m, C=O), 1673 (vs, C=O), 1635 (vs, C=O), 1490 (m), 1392 (vs), 1367 (m), 1260 (m), 1166 (m), 1018 (m), 800 (m).

**Rotamerenverhältnis:** R1/R2/R3/R4  $\approx$  62/32/10/5.

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ , 300 K):<sup>10</sup>  $\delta$  [ppm] = 8.74 (s, 1H, Dhb NH R3), 8.71 (s, 1H, Dhb NH R1), 8.48 – 8.35 (m, 2H, Dhb NH R2, Dhb NH R4, Thr NH R3), 8.31 (d,  $^3J = 8.8$  Hz, 1H, Thr NH R1), 8.26 – 8.16 (m, 1H, Thr NH R2, Thr NH R4), 5.46 – 5.36 (m, 1H, Dhb CH R1), 5.35 – 5.26 (m, 1H, Dhb CH R2), 5.19 (d,  $^3J = 10.2$  Hz, 1H, Val NMeCH R2), 5.13 (d,  $^3J = 10.5$  Hz, 1H, Val NMeCH R1), 5.24 – 4.84 (m, 2H, Thr CHNH, Thz CH), 4.84 – 4.77 (m, 1H, Pro CH R1), 4.73 (*virt. t.*,  $^3J \approx ^3J = 6.5$  Hz, 1H, ThioPro CH R1), 4.71 – 4.65 (m, 1H, Val NMeCH R3), 4.54 – 4.40 (m, 2H, ThioPro CH R2, Thr CHCH<sub>3</sub> R3), 4.40 – 4.28 (m, 2H, Thr CHCH<sub>3</sub> R1, Thr CHCH<sub>3</sub> R2), 3.88 – 3.80 (m, 1H, Thz CHH R1), 3.80 – 3.74 (m, 1H, Thz CHH R3), 3.62 (s, 3H, Val CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> R3), 3.61 – 3.54 (m, 1H, Thz CHH R2), 3.53 – 3.39 (m, 2H, ThioPro NCHH R2, Pro NCHH R1), 3.38 – 3.22 (m, 4H, ThioPro NCHH R2, Pro NCH<sub>2</sub> R2, Thz CHH R3)\*, 3.27 (s, 3H, Val CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> R1)\*, 3.26 (s, 3H, Val CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> R2)\*, 3.24 (s, 3H, Val NCH<sub>3</sub> R4)\*, 3.22 – 3.07 (m, 4H, ThioPro NCHH R1, Pro NCHH R1, Thz CHH R1, Thz CHH R2), 3.12 (s, 3H, Val NCH<sub>3</sub> R1), 3.10 (s, 3H, Val NCH<sub>3</sub> R2), 3.07 – 2.98 (m, 1H, ThioPro NCHH R1), 2.85 (s, 3H, Val NCH<sub>3</sub> R3), 2.50 – 2.03 [m, 5H, Val CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Pro NCHCH<sub>2</sub>, Pro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> R2], 1.67 (d,  $^3J = 6.7$  Hz, 3H, Dhb CH<sub>3</sub> R1), 1.74 – 1.51 (m, 1H, Pro NCH<sub>2</sub>CHH R1, ThioPro NCHCH<sub>2</sub>, ThioPro NCH<sub>2</sub>CHH R1), 1.48 [s, 9H, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2], 1.45 [s, 9H, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R3], 1.41 [s, 9H, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1], 1.50 – 1.25 (m, 9H, Pro NCH<sub>2</sub>CHH R1, Thr CH<sub>3</sub>, Dhb CH<sub>3</sub> R2, ThioPro NCH<sub>2</sub>CHH R2, ThioPro NCH<sub>2</sub>CHH R1), 1.24 – 1.12 (m, 4H, ThioPro NCH<sub>2</sub>CHH R2, Val CH<sub>3</sub> R4), 1.04 – 0.89 (m, 9H, Val CH<sub>3</sub>, Val CH<sub>3</sub> R1, Val CH<sub>3</sub> R2), 0.77 – 0.71 (m, 3H, Val CH<sub>3</sub> R3).

\* Signale überlagern sich.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (126 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ , 300 K):  $\delta$  [ppm] = 180.6 (s, NCS R1), 179.4 (s, NCS R2), 172.9 (s, Thr CO R2), 172.8 (s, Thr CO R1), 171.8 (s, Pro CO), 171.4 (s, Val CO R1), 171.4 (s, Val CO R2), 170.4 (s, Ser CO R1), 169.5 (s, Ser CO R2), 166.2 (s, Dhb CO), 154.6 (s, NCO<sub>2</sub> R1), 153.8 (s, NCO<sub>2</sub> R2), 131.8 (s, Dhb CCH R1), 131.5 (s, Dhb CCH R2), 119.4 (d, Dhb CH R1), 117.8 (d, Dhb CH R2), 80.1 [s, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1], 80.0 [s, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>

<sup>10</sup> Das Hexapeptid Z-110 ist nur begrenzt stabil in  $\text{CDCl}_3$ .

R3], 79.7 [s, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2], 79.4 (t, Thz CH R2), 79.0 (t, Thz CH R3), 78.9 (t, Thz CH R1), 68.4 (d, Thr CHCH<sub>3</sub> R4), 68.3 (d, Thr CHCH<sub>3</sub> R2), 68.3 (d, Thr CHCH<sub>3</sub> R1), 68.1 (d, Thr CHCH<sub>3</sub> R3), 64.7 (d, Val NMeCH R3), 62.3 (d, Val NMeCH R1), 62.0 (d, Val NMeCH R2), 61.1 (d, Pro CH R1), 61.0 (d, Pro CH R2), 59.9 (d, ThioPro CH R1), 59.6 (d, ThioPro CH R2), 54.6 (d, Thr CHNH), 52.1 (q, Val CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> R3), 51.3 (q, Val CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> R1+R2), 49.5 (t, Pro NCH<sub>2</sub> R2), 49.2 (t, Pro NCH<sub>2</sub> R1), 46.9 (t, ThioPro NCH<sub>2</sub> R1), 46.9 (t, ThioPro NCH<sub>2</sub> R2), 36.1 (t, Thz CH<sub>2</sub> R4), 35.8 (t, Thz CH<sub>2</sub> R1+2), 34.4 (t, Thz CH<sub>2</sub> R3), 32.4 (t, ThioPro NCHCH<sub>2</sub> R2), 31.8 (q, Val NCH<sub>3</sub> R1), 31.7 (q, Val NCH<sub>3</sub> R4), 31.6 (q, Val NCH<sub>3</sub> R2), 31.0 (t, ThioPro NCHCH<sub>2</sub> R1), 29.7 (t, Pro NCHCH<sub>2</sub>), 29.5 (q, Val NCH<sub>3</sub> R3), 28.7 [q, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R3], 28.6 [q, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2], 28.5 [q, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1], 28.3 [d, Val CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> R2], 27.9 [d, Val CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> R1], 25.1 (t, Pro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> R2), 25.0 (t, Pro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> R1), 24.6 (t, ThioPro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> R1), 23.6 (t, ThioPro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> R2), 20.2 (q, Val CH<sub>3</sub> R1), 20.1 (q, Val CH<sub>3</sub> R2), 19.8 (q, Val CH<sub>3</sub> R3), 19.7 (q, Val CH<sub>3</sub> R4), 19.5 (q, Thr R1)\*, 19.3 (q, Val CH<sub>3</sub> R1)\*, 19.2 (q, Val CH<sub>3</sub> R2), 18.9 (q, Val CH<sub>3</sub> R3), 12.0 (q, Dhb CH<sub>3</sub> R1), 11.5 (q, Dhb CH<sub>3</sub> R2).

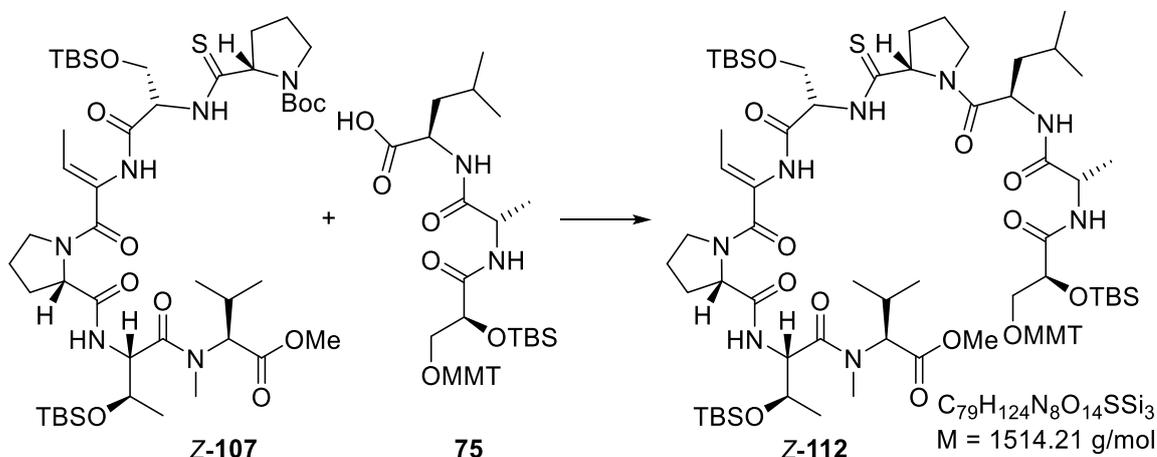
\* Zuordnung austauschbar.

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 731 (5) [M+Na]<sup>+</sup>, 709 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 653 (4) [M-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>+H]<sup>+</sup>, 609 (11) [M-C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>.

**HR-MS** (ESI): berechnet: [C<sub>33</sub>H<sub>52</sub>N<sub>6</sub>O<sub>9</sub>S+H]<sup>+</sup>: 709.3589; gefunden: 709.3586.

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_D^{25} = -74.8$  (c = 0.29, CHCl<sub>3</sub>).

***O*-MMT-*L*-Gls(*O*-TBS)-*Ala*-*D*-Leu-*ThioPro*-Ser(*O*-TBS)-(*Z*)-*Dhb*-*Pro*-Thr(*O*-TBS)-  
(*N*-Me)Val-*O*-Me (*Z*-112)**



Boc-Entschützung:

Eine Lösung des Hexapeptids **Z-107** (417 mg, 436  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4.4 mL) wird bei 0 °C jeweils tropfenweise mit 2,6-Lutidin (405  $\mu\text{L}$ , 374 mg, 3.49 mmol, 8.00 Äq.), danach mit TBSOTf (473  $\mu\text{L}$ , 581 mg, 2.62 mmol, 6.00 Äq.) versetzt. Die Lösung wird für 1.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (40 mL) zugegeben wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2  $\times$  40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit  $\text{NaHCO}_3$ - (30 mL) sowie  $\text{NaCl}$ -Lösung (20 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel,  $\varnothing = 3 \text{ cm}$ ,  $h = 13 \text{ cm}$ , Cyclohexan/EtOAc = 1/2  $\rightarrow$  0/1) aufgereinigt, wobei das freie Amin (317 mg, 370  $\mu\text{mol}$ ) als farbloser Feststoff erhalten wird.

**DC:**  $R_f = 0.15$  (EtOAc) [UV,  $\text{KMnO}_4$ , Ninhydrin: violett].

Fragmentkupplung:

Zur Lösung des entschützten Amins (317 mg, 370  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) und der Carbonsäure **75** (263 mg, 389  $\mu\text{mol}$ , 1.05 Äq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7.4 mL) wird bei 0 °C HATU (155 mg, 407  $\mu\text{mol}$ , 1.10 Äq.) portionsweise sowie 2,4,6-Collidin (49.1  $\mu\text{L}$ , 44.8 mg, 370  $\mu\text{mol}$ ,

1.00 Äq.) tropfenweise gegeben. Nachdem das Gemisch unter Rühren über 20 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt worden ist, wird EtOAc (50 mL) hinzugegeben und die organische Phase nacheinander mit 10%iger Zitronensäure- und NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (je 20 mL) gewaschen. Anschließend wird diese über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Ø = 3 cm, h = 17 cm, *n*-Pentan/EtOAc = 2/1 → 1/2) aufgereinigt. Dadurch wird das Nonapeptolid **Z-112** (357 mg, 236 µmol, 54% ü. 2 St.) als farbloser Feststoff erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.58$  (*n*-Pentan/EtOAc = 1/2) [UV, KMnO<sub>4</sub>].

**Smp.:** 98 °C.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3288 (m, N–H), 2956 (m, C<sup>sp3</sup>–H), 2930 (m, C<sup>sp3</sup>–H), 2858 (m, C<sup>sp3</sup>–H), 1742 (m, C=O), 1648 (s, C=O), 1511 (s), 1252 (s), 1099 (s), 835 (s), 750 (vs).

**Rotamerenverhältnis:** R1/R2/R3/R4 ≈ 69/29/1/1.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 300 K):<sup>11</sup>  $\delta$  [ppm] = 9.16 – 9.07 (m, 2H, Ser NH R1, Ala NH R1), 8.94 – 8.86 (m, 1H, Ser NH R2), 8.72 (d, <sup>4</sup>*J* = 9.6 Hz, 1H, Dhb NH R1), 8.64 – 8.56 (m, 1H, Ala NH R2, Dhb NH R2), 8.45 – 8.34 (m, 1H, Leu NH R1), 8.22 – 8.14 (m, 1H, Leu NH R2), 8.12 – 8.06 (m, 1H, Thr NH R1), 7.72 – 7.62 (m, 4H, C<sup>ar</sup>H), 7.54 – 7.47 (m, 2H, C<sup>ar</sup>H), 7.25 – 7.17 (m, 4H, C<sup>ar</sup>H), 7.09 – 7.02 (m, 2H, C<sup>ar</sup>H), 6.95 – 6.88 (m, 1H, Thr NH R2), 6.84 – 6.73 (m, 2H, C<sup>ar</sup>H), 6.11 – 5.99 (m, 1H, Ser CH R2), 5.95 – 5.80 (m, 2H, Ser CH R1, Dhb CH R2), 5.21 – 5.13 (m, 1H, Pro CH R2), 5.14 – 5.04 (m, 3H, Dhb CH R1, Val NMeCH, ThioPro CH), 5.03 – 4.92 (m, 2H, Ala CH R2, Thr CHNH R1), 4.90 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.7 Hz, 1H, Thr CHNH R1), 4.87 – 4.80 (m, 2H, Ser CH<sub>2</sub> R1), 4.69 – 4.55 (m, 3H, Pro CH R1, Ala CH R1, Thr CHCH<sub>3</sub> R1), 4.56 – 4.47 (m, 2H, Leu CHNH R2, Ser CHH R2), 4.47 – 4.39 (m, 1H, Glc CH R2), 4.39 – 4.28 (m, 2H, Glc CH R1, Ser CHH R2), 4.23 (br. s, 1H, Leu CHNH R1), 4.00 (q, <sup>3</sup>*J* = 5.5 Hz, 1H, CHCH<sub>3</sub> R2), 3.87 – 3.77 (m, 2H, Pro NCHH, ThioPro NCHH R2), 3.76 – 3.55 (m, 3H, ThioPro NCHH R1, Glc CH<sub>2</sub>), 3.51 – 3.43 (m, 1H, Pro NCHH R2), 3.35 (s, 3H, C<sup>ar</sup>OCH<sub>3</sub> R2), 3.33 (s, 3H, Val CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> R1), 3.30 (s, 3H, C<sup>ar</sup>OCH<sub>3</sub> R1), 3.30 (s, 3H, Val CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> R2), 3.11 (s, 3H, Val CH<sub>3</sub> R1)\*, 3.18 – 3.04 (s, 1H, ThioPro NCHH)\*, 3.00 (*virt.* q, <sup>3</sup>*J* ≈ <sup>3</sup>*J* = 10.0 Hz, 1H, Pro NCHH R1), 2.82 (s, 3H, Val NCH<sub>3</sub> R3), 2.79 (s, 3H, Val NCH<sub>3</sub> R4), 2.74 (s, 3H, Val NCH<sub>3</sub> R2), 2.32 – 2.25

---

<sup>11</sup> Das Nonapeptolid **Z-112** ist begrenzt stabil in CDCl<sub>3</sub>.

(m, 1H, Pro NCHCHH R1), 2.24 – 2.08 [m, 4H, Pro NCHCH<sub>2</sub> R2, ThioPro NCHCHH, ThioPro NCHCHH R2, Val CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> R1], 2.09 – 1.90 [m, 3H, Pro NCH<sub>2</sub>CHH, ThioPro NCHCHH R1, Val CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> R2], 1.90 – 1.83 (m, 3H, Dhb CH<sub>3</sub> R2), 1.81 – 1.69 (m, 6H, Dhb CH<sub>3</sub> R1, Pro NCH<sub>2</sub>CHH R2, Pro NCHCHH R1, ThioPro NCH<sub>2</sub>CHH), 1.69 – 1.45 [m, 7H, Pro NCH<sub>2</sub>CHH R2, Leu CHHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Leu CHH R2, Ala CH<sub>3</sub>], 1.44 – 1.36 (m, 3H, Pro NCH<sub>2</sub>CHH R1, ThioPro NCH<sub>2</sub>CHH R2, Leu CHH R1), 1.36 – 1.23 (m, 4H, ThioPro NCH<sub>2</sub>CHH R1, Thr CH<sub>3</sub> R1), 1.10 (d, <sup>3</sup>J = 5.9 Hz, 3H, Thr CH<sub>3</sub> R2), 1.08 – 0.90 [m, 33H, 3 × SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 2 × Val CH<sub>3</sub> R1], 0.85 – 0.80 (m, 9H, Val CH<sub>3</sub> R2, 2 × Leu CH<sub>3</sub> R2), 0.79 – 0.73 (m, 6H, 2 × Leu CH<sub>3</sub> R1), 0.72 – 0.67 (m, 3H, Val CH<sub>3</sub> R2), 0.29 (s, SiCH<sub>3</sub>), 0.27 (s, SiCH<sub>3</sub>), 0.26 (s, SiCH<sub>3</sub>), 0.24 (s, SiCH<sub>3</sub>), 0.23 (s, SiCH<sub>3</sub>), 0.22 (s, SiCH<sub>3</sub>), 0.17 (s, SiCH<sub>3</sub>), 0.16 (s, SiCH<sub>3</sub>), 0.13 (s, SiCH<sub>3</sub>), 0.12 (s, SiCH<sub>3</sub>), 0.09 (s, SiCH<sub>3</sub>), 0.07 (s, SiCH<sub>3</sub>), 0.06 (s, SiCH<sub>3</sub>), 0.05 (s, SiCH<sub>3</sub>), 0.03 (s, SiCH<sub>3</sub>), -0.02 (s, SiCH<sub>3</sub>).

\* Signale überlagern sich.

<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 300 K): δ [ppm] = 204.6 (s, CS R2), 204.2 (s, CS R1), 174.6 (s, Ala CO R1), 174.3 (s, Ala CO R2), 173.3 (s, Leu CO R1), 172.6 (s, Leu CO R2), 172.4 (s, Pro CO R2)\*, 172.4 (s, Glc CO R2)\*, 172.3 (s, Glc CO R1), 171.7 (s, Val CO R1/Thr CO R1/Pro CO R1)■, 171.5 (s, Val CO R1/Thr CO R1/Pro CO R1)■, 171.4 (s, Val CO R2), 170.8 (s, Thr CO R2), 170.0 (s, Dhb CO R2), 168.5 (s, Ser CO R1), 167.5 (s, Ser CO R2), 167.4 (s, Dhb CO R1), 159.1 (s, C<sup>ar</sup>), 145.5 (s, C<sup>ar</sup> R2), 145.3 (s, C<sup>ar</sup> R1), 145.1 (s, C<sup>ar</sup> R2), 136.2 (s, C<sup>ar</sup> R1), 136.0 (s, C<sup>ar</sup> R2), 131.6 (s, Dhb CCH R2), 131.0 (d, C<sup>ar</sup>H), 130.7 (s, Dhb CCH R1), 129.3 (d, C<sup>ar</sup>H R1), 129.2 (d, C<sup>ar</sup>H R1), 129.1 (d, C<sup>ar</sup>H R2), 129.0 (d, C<sup>ar</sup>H R2), 128.4 (d, C<sup>ar</sup>H), 127.1 (d, C<sup>ar</sup>H R1), 127.1 (d, C<sup>ar</sup>H R2), 121.0 (d, Dhb CH R2), 119.0 (d, Dhb CH R1), 113.7 (d, C<sup>ar</sup>H R2), 113.5 (d, C<sup>ar</sup>H R1), 87.0 (s, Ph<sub>2</sub>CPMP R1), 86.7 (s, Ph<sub>2</sub>CPMP R2), 74.3 (d, Glc CH R2), 73.6 (d, Glc CH R1), 70.2 (d, ThioPro CH), 69.6 (d, Thr CHCH<sub>3</sub> R1), 69.0 (d, Thr CHCH<sub>3</sub> R2), 66.5 (t, Glc CH<sub>2</sub> R2), 66.1 (t, Glc CH<sub>2</sub> R1), 64.8 (d, Pro CH R2), 63.0 (t, Ser CH<sub>2</sub> R1), 62.4 (d, Ser CH R1), 62.2 (t, Ser CH<sub>2</sub> R2), 61.6 (d, Val NMeCH R2), 61.4 (d, Pro CH R1)×, 61.2 (d, Val NMeCH R1)×, 60.9 (d, Ser CH R2), 56.9 (d, Thr CHNH R1), 54.8 (q, C<sup>ar</sup>OCH<sub>3</sub> R2), 54.8 (q, C<sup>ar</sup>OCH<sub>3</sub> R1), 54.7 (d, Thr CHNH R2), 51.2 (q, Val CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> R2), 51.1 (q, Val CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> R1), 50.8 (d, Leu CHNH R1), 50.1 (d, Leu CHNH R2), 49.8 (t, Pro NCH<sub>2</sub> R1), 48.9 (d, Ala CH R2), 48.6 (d, Ala CH R1), 48.3 (t, ThioPro NCH<sub>2</sub>), 46.8 (t, Pro NCH<sub>2</sub> R2), 40.5 (t, Leu CH<sub>2</sub> R2), 40.1 (t, Leu CH<sub>2</sub> R1), 33.2 (t, ThioPro NCHCH<sub>2</sub> R1), 32.8 (t, ThioPro NCHCH<sub>2</sub> R2), 31.3 (q, Val NCH<sub>3</sub> R1), 31.2 (t, Pro NCHCH<sub>2</sub> R2), 31.0 (q, Val NCH<sub>3</sub> R2), 30.6 (t, Pro NCHCH<sub>2</sub> R1), 27.7 [d, Val CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> R2], 27.3 [d, Val CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> R1], 26.3 [q, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 26.3 [q, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>],

26.2 [q, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 26.1 [q, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 26.1 [q, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 25.0 [d, Leu CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> R1], 25.0 [d, Leu CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> R2], 24.5 (t, ThioPro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> R2), 24.3 (t, ThioPro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> R1), 24.1 (t, Pro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> R1), 23.5 (q, Leu CH<sub>3</sub> R1), 23.3 (q, Leu CH<sub>3</sub> R2), 23.0 (t, Pro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> R2), 22.5 (q, Leu CH<sub>3</sub> R2), 22.1 (q, Leu CH<sub>3</sub> R1), 21.4 (q, Thr CH<sub>3</sub> R2), 21.0 (q, Thr CH<sub>3</sub> R2), 20.4 (q, Val CH<sub>3</sub> R1), 19.6 (q, Val CH<sub>3</sub> R2), 19.1 (q, Val CH<sub>3</sub> R1), 18.9 (q, Val CH<sub>3</sub> R2), 18.7 [SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2], 18.6 [SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1], 18.5 [SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1], 18.4 [SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2], 18.3 [SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1], 18.2 [SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2], 17.0 (q, Ala CH<sub>3</sub> R2), 15.9 (q, Ala CH<sub>3</sub> R1), 12.6 (q, Dhb CH<sub>3</sub> R2), 12.3 (q, Dhb CH<sub>3</sub> R1), -4.0 (q, SiCH<sub>3</sub> R1), -4.3 (q, SiCH<sub>3</sub> R1), -4.3 (q, SiCH<sub>3</sub> R1), -4.5 (q, SiCH<sub>3</sub> R2), -4.7 (q, SiCH<sub>3</sub> R2), -4.8 (q, SiCH<sub>3</sub> R2), -4.9 (q, SiCH<sub>3</sub> R1), -4.9 (q, SiCH<sub>3</sub> R2), -5.0 (q, SiCH<sub>3</sub> R1), -5.0 (q, SiCH<sub>3</sub> R1), -5.1 (q, SiCH<sub>3</sub> R2), -5.2 (q, SiCH<sub>3</sub> R2).

\*/\* Zuordnung austauschbar.

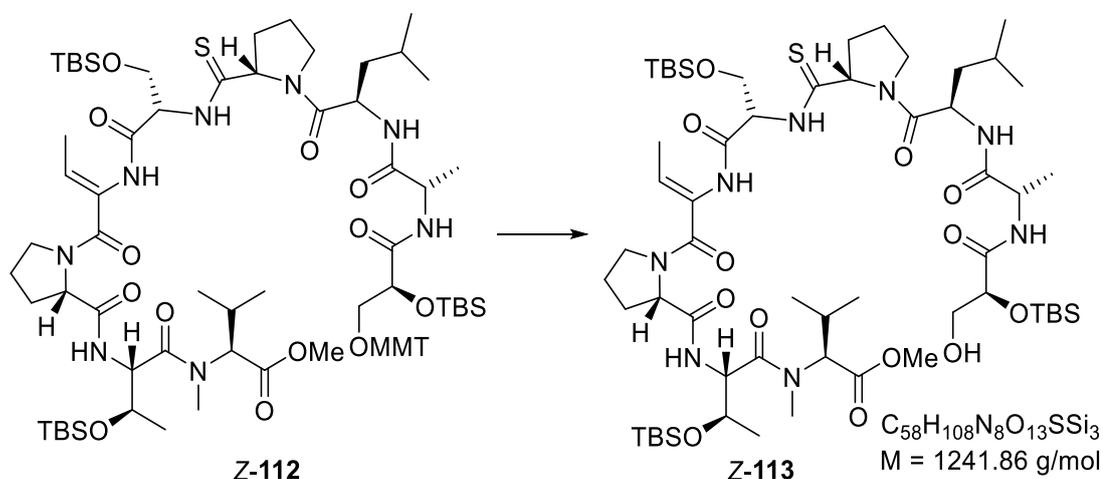
▪ Eine exaktere Zuordnung war nicht möglich.

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 1536 (25) [M+Na]<sup>+</sup>, 1531 (18) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 1514 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 1242 (66) [M-MMT+2H]<sup>+</sup>, 273 (59) [Ph<sub>2</sub>CPMP]<sup>+</sup>.

**HR-MS** (ESI): berechnet: [M+H]<sup>+</sup>: 1513.8339; gefunden: 1513.8347.

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_D^{25} = -128$  (c = 0.50, CHCl<sub>3</sub>).

**L-Gls(*O*-TBS)-Ala-D-Leu-ThioPro-Ser(*O*-TBS)-(Z)-Dhb-Pro-Thr(*O*-TBS)-(N-Me)Val-*O*-Me (Z-113)**



Das geschützte Nonapeptolid Z-112 (357 mg, 236  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) wird in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (35 mL) bei 0 °C zunächst mit PhOMe (3.5 mL), dann mit TFA (0.35 mL) tropfenweise versetzt. Die orange Lösung wird für 13 Minuten bei dieser Temperatur gerührt, bevor sie direkt auf eine gepackte Chromatographiesäule (Kieselgel,  $\varnothing = 2 \text{ cm}$ ,  $h = 23 \text{ cm}$ ,  $n\text{-Pentan}/\text{Et}_2\text{O}/\text{NH}_{3\text{aq.}} = 1/2/1\% \rightarrow \text{EtOAc}/\text{NH}_{3\text{aq.}} = 100/1$ ) geladen und aufgereinigt wird. Hierbei wird der Alkohol Z-113 (236 mg, 190  $\mu\text{mol}$ , 80%) als farbloser Feststoff erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.21$  ( $\text{Et}_2\text{O}$ ) [UV,  $\text{KMnO}_4$ ].

**Smp.:** 86 °C.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3281 (br, O–H), 2956 (m,  $\text{C}^{\text{sp}^3}\text{–H}$ ), 2928 (m,  $\text{C}^{\text{sp}^3}\text{–H}$ ), 2884 (m,  $\text{C}^{\text{sp}^3}\text{–H}$ ), 2857 (m,  $\text{C}^{\text{sp}^3}\text{–H}$ ), 1742 (w, C=O), 1655 (vs, C=O), 1528 (m), 1444 (m), 1257 (m), 1105 (m), 838 (s), 779 (m).

**Rotamerenverhältnis:** R1/R2/R3/R4  $\approx 57/37/4/2$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):<sup>12</sup>  $\delta$  [ppm] = 8.98 (d,  $^3J = 7.1 \text{ Hz}$ , 1H, Ala NH R2), 8.86 (d,  $^3J = 7.1 \text{ Hz}$ , 1H, Ala NH R1), 8.82 (d,  $^3J = 7.5 \text{ Hz}$ , 1H, Ser NH R2), 8.77 (d,  $^3J = 7.8 \text{ Hz}$ , 1H, Ser NH R1), 8.21 (s, 1H, Dhb NH R2), 8.06 (s, 1H, Dhb NH R1), 7.83 –

<sup>12</sup> Das Nonapeptolid Z-113 ist begrenzt stabil in  $\text{CDCl}_3$ .

7.78 (m, 2H, Thr NH R2, Leu NH R1), 7.70 (d,  $^3J = 4.5$  Hz, 1H, Leu NH R2), 6.79 (d,  $^3J = 8.4$  Hz, 1H, Thr NH R1), 5.46 (q,  $^3J = 7.0$  Hz, 1H, Dhb CH R1), 5.39 (q,  $^3J = 7.0$  Hz, 1H, Dhb CH R2), 5.32 (ddd,  $^3J = 10.5, 7.8, 4.3$  Hz, 1H, Ser CH R1), 5.19 (ddd,  $^3J = 11.3, 7.5, 4.4$  Hz, 1H, Ser CH R2), 5.06 (d,  $^3J = 8.3$  Hz, 1H, Thr CHNH R3), 5.01 – 4.96 (m, 1H, ThioPro CH), 4.94 (d,  $^3J = 10.7$  Hz, 1H, Val NMeCH R1), 4.86 (d,  $^3J = 10.9$  Hz, 1H, Val NMeCH R2), 4.83 (*virt. t.*,  $^3J \approx ^3J = 8.9$  Hz, ThioPro CH R1)\*, 4.81 (d,  $^3J = 8.5$  Hz, Thr CHNH R1)\*, 4.68 (*virt. t.*,  $^3J \approx ^3J = 8.0$  Hz, 1H, Thr CHNH R2), 4.60 – 4.45 (m, 2H, Ala CH, Ser CHH R2), 4.43 – 4.38 (m, 2H, Ser CHH R2, Pro CH R2), 4.37 – 4.25 (m, 3H, Ser CHH R1, Leu CHNH, Thr CHOTBS R2), 4.21 (dd,  $^2J = 10.5$  Hz,  $^3J = 4.3$  Hz, 1H, Ser CHH R1), 4.12 – 4.00 (m, 3H, ThioPro NCHH, Glc CH R1, Thr CHOTBS R1), 3.91 (*virt. t.*,  $^3J \approx ^3J = 5.9$  Hz, 1H, Glc CH R2), 3.89 – 3.84 (m, 1H, Pro NCHH R2), 3.81 – 3.73 (m, 1H, Pro NCHH R1), 3.73 – 3.61 (m, 3H, Glc CHH R1, Glc CH<sub>2</sub> R3)\*, 3.65 (s, 3H, Val OCH<sub>3</sub> R1)\*, 3.62 (s, 3H, Val OCH<sub>3</sub> R2), 3.61 – 3.49 (m, 5H, Pro NCHH R2, ThioPro NCHH, Glc CHH R1, Glc CH<sub>2</sub> R2), 3.43 – 3.38 (m, 1H, Pro NCHH R1), 3.15 (s, 3H, Val NCH<sub>3</sub> R2), 3.07 (s, 3H, Val NCH<sub>3</sub> R1), 2.86 (s, 3H, Val NCH<sub>3</sub> R3), 2.70 (s, 3H, Val NCH<sub>3</sub> R4), 2.44 – 2.33 (m, 1H, ThioPro NCHCHH), 2.33 – 2.23 (m, 2H, ThioPro NCHCHH, Pro NCHCHH R2), 2.24 – 2.07 [m, 3H, Pro NCHCH<sub>2</sub> R1, Val CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2.06 – 1.91 (m, 6H, Pro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> R1, Pro NCH<sub>2</sub>CHH R2, Pro NCHCHH R2, ThioPro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.91 – 1.83 (m, 1H, Pro NCH<sub>2</sub>CHH R2), 1.78 (d,  $^3J = 7.0$  Hz, 3H, Dhb CH<sub>3</sub> R2), 1.71 – 1.63 [m, 1H, Leu CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.62 (d,  $^3J = 7.0$  Hz, 3H, Dhb CH<sub>3</sub> R1), 1.59 – 1.38 (m, 2H, Leu CH<sub>2</sub>), 1.32 (d,  $^3J = 7.1$  Hz, 3H, Ala CH<sub>3</sub> R2), 1.25 (d,  $^3J = 7.1$  Hz, 3H, Ala CH<sub>3</sub> R1), 1.15 (d,  $^3J = 6.2$  Hz, 3H, Thr CH<sub>3</sub> R1), 1.11 (d,  $^3J = 6.2$  Hz, 3H, Thr CH<sub>3</sub> R2), 0.97 – 0.92 (m, 6H, Leu CH<sub>3</sub>, Val CH<sub>3</sub>), 0.92 – 0.88 [m, 12H, Leu CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1], 0.86 [s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2], 0.85 [s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2], 0.85 [s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1], 0.84 [s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 0.79 (d,  $^3J = 6.7$  Hz, 3H, Val CH<sub>3</sub> R1), 0.76 (d,  $^3J = 6.8$  Hz, 3H, Val CH<sub>3</sub> R2), 0.11 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0.09 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0.09 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0.07 (s, 1H, SiCH<sub>3</sub>), 0.06 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0.05 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0.02 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0.01 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0.00 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), -0.03 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>).

\*/\* Signale überlagern sich.

<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  [ppm] = 204.1 (s, CS R1), 203.9 (s, CS R2), 203.5 (s, CS R3), 174.6 (s, CO), 174.3 (s, CO), 174.3 (s, CO), 174.2 (s, CO), 173.9 (s, CO), 173.5 (s, CO), 173.4 (s, CO), 173.2 (s, CO), 173.0 (s, CO), 172.4 (s, CO), 172.3 (s, CO), 172.0 (s, CO), 171.9 (s, CO), 171.5 (s, CO), 171.2 (s, CO), 170.9 (s, CO), 170.7 (s, CO), 170.3 (s, CO), 169.8 (s, CO), 169.8 (s, CO), 167.3 (s, CO), 167.3 (s, CO), 167.1 (s, CO), 167.0

(s, CO), 130.3 (s, Glc CCH R3), 130.2 (s, Glc CCH R1), 129.7 (s, Glc CCH R2), 121.3 (d, Glc CH R1), 120.3 (d, Glc CH R2), 119.7 (d, Glc CH R3), 73.7 (d, Glc CH R1), 73.2 (d, Glc CH R2), 71.7 (d, Glc CH R3), 69.4 (d, ThioPro CH R2), 69.3 (d, ThioPro CH R1), 69.3 (d, ThioPro CH R3), 68.9 (d, Thr CHOTBS R2), 68.7 (d, Thr CHOTBS R1), 68.3 (d, Thr CHOTBS R3), 65.6 (t, Glc CH<sub>2</sub> R3), 65.2 (t, Glc CH<sub>2</sub> R1), 64.9 (t, Glc CH<sub>2</sub> R2), 64.6 (d, Pro CH R3), 64.5 (d, Pro CH R1), 62.4 (d, Ser CH R2)\*, 62.2 (t, Ser CH<sub>2</sub> R2)\*, 62.0 (Ser CH/CH<sub>2</sub> R3), 61.8 (d, Ser CH R1), 61.6 (t, Ser CH<sub>2</sub> R1), 61.5 (d, Val NHCH R1), 60.9 (d, Pro CH R2), 60.6 (d, Val NHCH R2), 56.3 (d, Thr CHNH R2), 54.5 (d, Thr CHNH R1), 54.0 (d, Thr CHNH R3), 51.9 (q, Val OCH<sub>3</sub> R3), 51.8 (q, Val OCH<sub>3</sub> R1), 51.5 (q, Val OCH<sub>3</sub> R2), 51.1 (d, Leu CHNH R2), 50.7 (d, Leu CHNH R1), 49.8 (t, Pro NCH<sub>2</sub> R2), 48.3 (t, ThioPro NCH<sub>2</sub> R2), 48.2 (t, ThioPro NCH<sub>2</sub> R1), 47.7 (d, Ala CH R3), 47.6 (d, Ala CH R1), 47.4 (d, Ala CH R2), 46.8 (t, Pro NCH<sub>2</sub> R3), 46.5 (t, Pro NCH<sub>2</sub> R1), 39.6 (t, Leu CH<sub>2</sub> R2), 39.4 (t, Leu CH<sub>2</sub> R1), 39.1 (t, Leu CH<sub>2</sub> R3), 33.2 (t, ThioPro NCHCH<sub>2</sub> R2), 33.2 (t, ThioPro NCHCH<sub>2</sub> R1), 33.1 (t, ThioPro NCHCH<sub>2</sub> R3), 31.4 (Pro NCHCH<sub>2</sub> R1+3/Val NCH<sub>3</sub>R1+2), 31.3 (Pro NCHCH<sub>2</sub> R1+3/Val NCH<sub>3</sub>R1+2), 31.2 (Pro NCHCH<sub>2</sub> R1+3/Val NCH<sub>3</sub>R1+2), 31.1 (Pro NCHCH<sub>2</sub> R1+3/Val NCH<sub>3</sub>R1+2), 30.4 (t, Pro NCHCH<sub>2</sub> R4), 30.3 (t, Pro NCHCH<sub>2</sub> R2), 27.6 [d, Val CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> R3], 27.4 [d, Val CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> R1], 26.9 [d, Val CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> R2], 26.0 [q, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 26.0 [q, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 25.9 [q, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 25.9 [q, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 25.8 [q, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 25.8 [q, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 25.7 [q, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 24.9 [d, Leu CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> R2], 24.9 [d, Leu CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> R1], 24.1 (t, ThioPro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> R1), 24.0 (t, ThioPro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> R2), 23.9 (t, ThioPro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> R3), 23.5 (q, Leu CH<sub>3</sub> R3), 23.5 (q, Leu CH<sub>3</sub> R2), 23.4 (q, Leu CH<sub>3</sub> R1), 22.8 (t, Pro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>R3), 22.8 (t, Pro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>R2), 22.7 (t, Pro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>R1), 22.0 (q, Leu CH<sub>3</sub> R1), 21.9 (q, Leu CH<sub>3</sub> R2), 21.8 (q, Leu CH<sub>3</sub> R3), 21.8 (q, Leu CH<sub>3</sub> R4), 21.4 (q, Thr CH<sub>3</sub> R1), 20.6 (q, Thr CH<sub>3</sub> R2), 20.0 (q, Val CH<sub>3</sub> R2), 19.6 (q, Val CH<sub>3</sub> R1), 19.5 (q, Val CH<sub>3</sub> R3), 19.0 (q, Val CH<sub>3</sub> R3), 18.8 (q, Val CH<sub>3</sub> R1), 18.5 (q, Val CH<sub>3</sub> R2), 18.4 [s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 18.4 [s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 18.3 [s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 18.3 [s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 18.3 [s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 18.1 [s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 18.0 [s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 18.0 [s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 17.9 [s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 14.6 (q, Ala CH<sub>3</sub> R1), 14.5 (q, Ala CH<sub>3</sub> R2), 13.9 (q, Ala CH<sub>3</sub> R3), 12.4 (q, Dhb CH<sub>3</sub> R1), 12.3 (q, Dhb CH<sub>3</sub> R2), 12.3 (q, Dhb CH<sub>3</sub> R3), -3.5 (q, SiCH<sub>3</sub>), -4.3 (q, SiCH<sub>3</sub>), -4.6 (q, SiCH<sub>3</sub>), -4.7 (q, SiCH<sub>3</sub>), -4.7 (q, SiCH<sub>3</sub>), -4.8 (q, SiCH<sub>3</sub>), -4.9 (q, SiCH<sub>3</sub>), -5.1 (q, SiCH<sub>3</sub>), -5.2 (q, SiCH<sub>3</sub>), -5.2 (q, SiCH<sub>3</sub>), -5.3 (q, SiCH<sub>3</sub>), -5.5 (q, SiCH<sub>3</sub>).

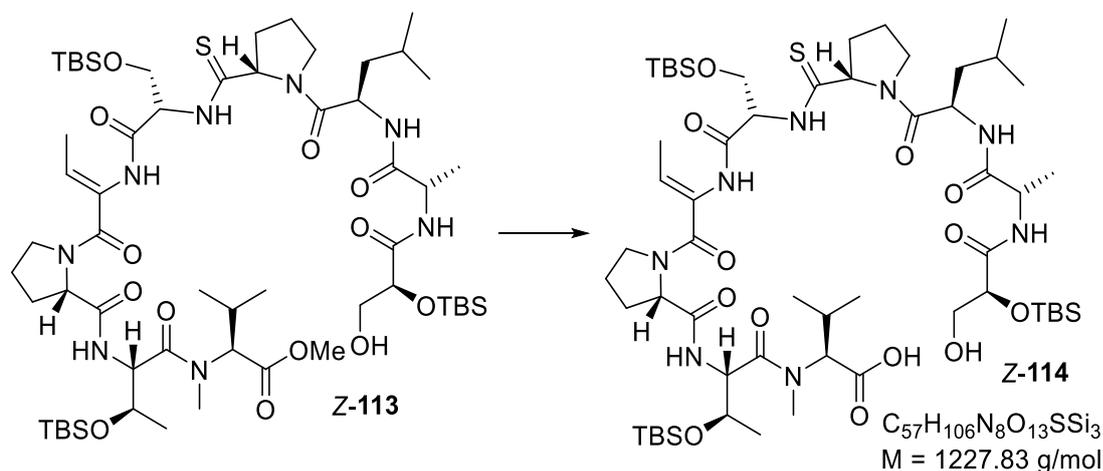
\* Zuordnung austauschbar.

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 1387 (17)  $[M+EtNH_3]^+$ , 1380 (4)  $[M+K]^+$ , 1264 (33)  $[M+Na]^+$ , 1259 (12)  $[M+NH_4]^+$ , 1242 (100)  $[M+H]^+$ , 855 (13)  $[C_{40}H_{74}N_6O_8SSi_2+H]^+$ , 387 (12)  $[C_{18}H_{35}N_2O_5Si]^+$ .

**HR-MS (ESI):** berechnet:  $[C_{58}H_{108}N_8O_{13}SSi_3+H]^+$ : 1241.7138; gefunden: 1241.7130.

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_D^{25} = -236$  ( $c = 0.50$ ,  $CHCl_3$ ).

**L-Gls(*O*-TBS)-Ala-D-Leu-ThioPro-Ser(*O*-TBS)-(Z)-Dhb-Pro-Thr(*O*-TBS)-  
(*N*-Me)Val (Z-114)**



Das Nonapeptolid Z-113 (22.2 mg, 17.9  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) wird in THF (0.48 mL) und Wasser (0.24 mL) bei 0 °C mit LiOH·H<sub>2</sub>O (3.8 mg, 89.4  $\mu$ mol, 5.00 Äq.) versetzt. Das gelbe Reaktionsgemisch wird für 20.5 Stunden bei dieser Temperatur gerührt, bevor Wasser (10 mL) hinzugegeben wird. Die wässrige Phase wird durch Zugabe von 10%iger Zitronensäurelösung auf pH = 3 eingestellt und mit EtOAc (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung (5 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Ø = 1 cm, h = 12 cm, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 1/0 → 5/1) aufgereinigt. Hierbei wird ein farbloser Feststoff (7.6 mg ≤ 35%) erhalten, dessen Eignung als Makrolactonisierungsvorläufer unter den jeweiligen Bedingungen getestet wurde

**DC:**  $R_f = 0.45$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 9/1$ ) [ $\text{KMnO}_4$ , UV].

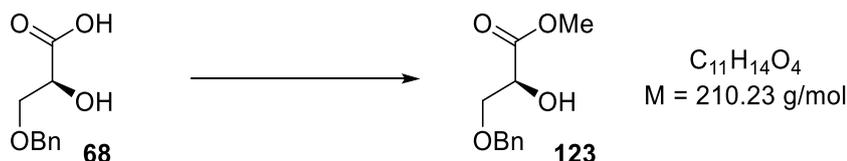
**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 1226 (100) [ $\text{M-H}^-$ ].

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 1250 (100) [ $\text{M+Na}^+$ ].

## 4 Vioprolid D – Makrolactamisierungsstrategie

### 4.1 Südliches Fragment

#### (S)-3-(Benzyloxy)-2-hydroxypropansäuremethylester (**123**)



Nach einer modifizierten Literaturvorschrift<sup>[84]</sup> wird Methanol (2.46 mL) bei 0 °C mit SOCl<sub>2</sub> (35.7 µL, 58.4 mg, 491 µmol, 0.20 Äq.) versetzt. Die Carbonsäure **68** (482 mg, 2.46 mmol, 1.00 Äq.) wird bei derselben Temperatur hinzugegeben und die resultierende Lösung wird für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. CH(OMe)<sub>3</sub> (538 µL, 522 mg, 4.92 mmol, 2.00 Äq.) wird zugetropft und die resultierende Lösung wird für 21 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt (Vorsicht: Säure!) und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Ø = 2 cm, h = 23 cm, *n*-Pentan/EtOAc = 3/1 → 2/1) aufgereinigt, wobei der Ester **123** (458 mg, 2.18 mmol, 89%) als farblose Flüssigkeit erhalten wird.

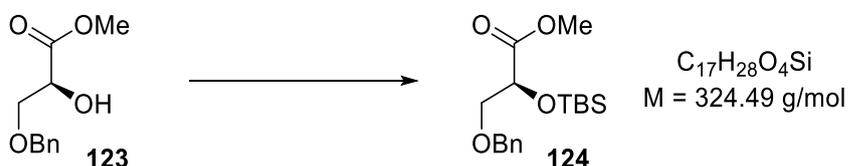
**DC:** *R*<sub>f</sub> = 0.28 (*n*-Pentan/EtOAc = 2/1) [KMnO<sub>4</sub>, UV].

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ [ppm] = 7.39 – 7.23 (m, 5H, C<sup>ar</sup>H), 4.61 (d, <sup>2</sup>*J* = 12.2 Hz, 1H, C<sup>ar</sup>CHH), 4.54 (d, <sup>2</sup>*J* = 12.2 Hz, 1H, C<sup>ar</sup>CHH), 4.33 (dt, <sup>3</sup>*J* = 6.8, 3.5 Hz, 1H, CHOH), 3.79 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.75 (d, <sup>3</sup>*J* = 3.5 Hz, 2H, CHCH<sub>2</sub>), 3.13 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.8 Hz, 1H, OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ [ppm] = 173.2 (s, CO<sub>2</sub>Me), 137.8 (s, C<sup>ar</sup>CH<sub>2</sub>), 128.5 (d, C<sup>ar</sup>H), 127.9 (d, C<sup>ar</sup>H), 127.8 (d, C<sup>ar</sup>H), 73.6 (t, C<sup>ar</sup>CH<sub>2</sub>), 71.4 (t, CHCH<sub>2</sub>), 71.0 (d, CHOH), 52.7 (q, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[184]</sup>

**(S)-3-(Benzyloxy)-2-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]propansäuremethylester  
[O-Bn-L-Gls(O-TBS)-O-Me] (**124**)**



Zu einer Lösung des Alkohols **123** (11.6 g, 55.3 mmol, 1.00 Äq.) in  $CH_2Cl_2$  (400 mL) werden nacheinander DMAP (1.36 g, 11.1 mmol, 0.20 Äq.) und Imidazol (4.18 g, 61.4 mmol, 1.11 Äq.) bei 0 °C gegeben. Die Lösung wird für 15 Minuten bei dieser Temperatur gerührt, bevor TBSCl (9.25 g, 61.4 mmol, 1.11 Äq.) hinzugefügt wird. Die resultierende Lösung wird bei Raumtemperatur für 44 Stunden gerührt. Nach Zugabe von Wasser (200 mL) werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 × 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung (200 mL) gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und filtriert. Nachdem das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt worden ist, wird der Rückstand *via* Säulenchromatographie (Kieselgel, Ø = 9 cm, h = 9 cm, *n*-Pentan/EtOAc = 10/1) aufgereinigt. Dadurch wird das Glycerinsäurederivat **124** (17.1 g, 52.8 mmol, 95%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.43$  (*n*-Pentan/EtOAc = 8/1) [ $KMnO_4$ , UV].

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ] = 2953 (m,  $C^{sp^3}-H$ ), 2930 (m,  $C^{sp^3}-H$ ), 2857 (m,  $C^{sp^3}-H$ ), 1759 (s, C=O), 1252 (s), 1147 (s), 1115 (s), 833 (vs), 779 (vs).

**$^1H$ -NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ , 298 K):  $\delta$  [ppm] = 7.36 – 7.27 (m, 5H,  $C^{ar}H$ ), 4.60 (d,  $^2J = 12.3$  Hz, 1H,  $C^{ar}CHH$ ), 4.57 (d,  $^2J = 12.3$  Hz, 1H,  $C^{ar}CHH$ ), 4.41 (dd,  $^3J = 5.8$ , 4.2 Hz, 1H,  $CHOTBS$ ), 3.74 (s, 3H,  $CO_2CH_3$ ), 3.72 (dd,  $^2J = 10.1$  Hz,  $^3J = 4.2$  Hz, 1H,  $CHCHH$ ), 3.67 (dd,  $^2J = 10.1$  Hz,  $^3J = 5.8$  Hz, 1H,  $CHCHH$ ), 0.91 [s, 9H,  $SiC(CH_3)_3$ ], 0.11 (s, 3H,  $SiCH_3$ ), 0.08 (s, 3H,  $SiCH_3$ ).

**$^{13}C$ -NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  [ppm] = 172.3 (s,  $CO_2Me$ ), 138.2 (s,  $C^{ar}CH_2$ ), 128.5 (d,  $C^{ar}H$ ), 127.8 (d,  $C^{ar}H$ ), 127.7 (d,  $C^{ar}H$ ), 73.6 (t,  $C^{ar}CH_2$ ), 72.7 (d,  $CHOTBS$ )\*, 72.6 (t,

CHCH<sub>2</sub>)\*, 52.1 (q, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 25.9 [q, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 18.5 [s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], -4.9 (q, SiCH<sub>3</sub>), -5.0 (q, SiCH<sub>3</sub>).

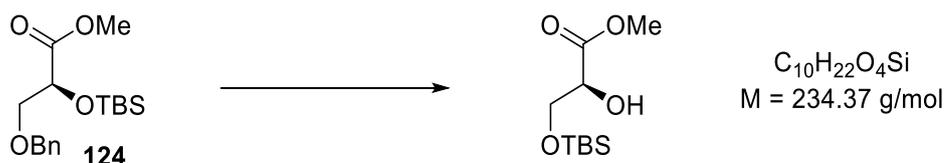
\*Zuordnung austauschbar.

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 384 (14) [M+K]<sup>+</sup>, 347 (82) [M+Na]<sup>+</sup>, 342 (100) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 325 (64) [M+H]<sup>+</sup>.

HR-MS (ESI): berechnet: [C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>Si+H]<sup>+</sup>: 325.1830; gefunden: 325.1831.

Spezifischer Drehwinkel:  $[\alpha]_D^{25} = -18.0$  (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>).

**(S)-3-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-2-hydroxypropansäuremethylester**  
**[O-TBS-L-Gls-O-Me]**



Eine Lösung des Benzylethers **124** (662 mg, 2.04 mmol, 1.00 Äq.) in EtOH (20 mL) wird unter Argon mit Pd/C (10 Gew.-% Pd, 62.0 mg) versetzt. Die Argonatmosphäre wird nach der allgemeinen Vorschrift gegen eine Wasserstoffatmosphäre ausgetauscht und die Suspension für 3.5 Tage gerührt. Der Ballon wird entfernt und Argon unter starkem Rühren fünf Minuten durch die Reaktionssuspension geleitet. Der Katalysator wird durch Filtration über Celite entfernt, wobei der Filterkuchen mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) nachgewaschen wird. Durch Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird ein farbloses Öl erhalten, welches durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Ø = 3 cm, h = 19 cm, *n*-Pentan/EtOAc = 8/1) aufgereinigt wird. Dadurch wird *O*-TBS-*L*-Gls-*O*-Me (268 mg, 1.14 mmol, 56%) als farblose, flüchtige Flüssigkeit erhalten.

DC:  $R_f = 0.20$  (*n*-Pentan/EtOAc = 8/1) [KMnO<sub>4</sub>].

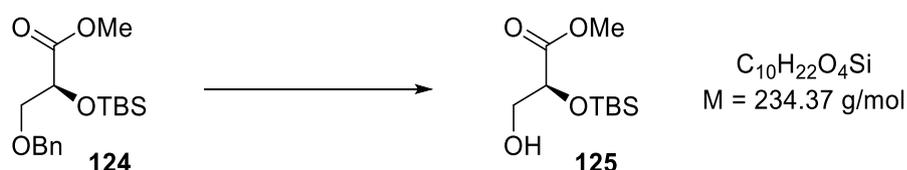
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K): δ [ppm] = 4.22 (*virt. dt*, <sup>3</sup>*J* = 8.1 Hz, <sup>3</sup>*J* ≈ <sup>3</sup>*J* = 3.0 Hz, 1H, CHOH), 3.92 (dd, <sup>2</sup>*J* = 10.3 Hz, <sup>3</sup>*J* = 3.1 Hz, 1H, CHH), 3.85 (dd, <sup>2</sup>*J* = 10.3 Hz, 246

$^3J=3.1$  Hz, 1H, CHH), 3.78 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.02 (d,  $^3J=8.1$  Hz, 1H, OH), 0.87 [s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 0.05 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0.04 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  [ppm] = 173.3 (s, CO<sub>2</sub>Me), 72.1 (d, CHOTBS), 65.2 (t, CHCH<sub>2</sub>), 52.5 (q, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 25.9 [q, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 18.4 [s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], -5.3 (q, SiCH<sub>3</sub>), -5.4 (q, SiCH<sub>3</sub>).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[185]</sup>

**(S)-2-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-3-hydroxypropansäuremethylester  
[L-Gls(*O*-TBS)-*O*-Me] (**125**)**



Ein Kolben wird mit Verbindung **124** (24.5 g, 75.5 mmol, 1.00 Äq.), Pd/C (10 Gew.-% Pd, 3.88 g) und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (600 mL) unter Argon beladen. Die Argonatmosphäre wird nach der allgemeinen Vorschrift gegen eine Wasserstoffatmosphäre ausgetauscht und die Suspension für 17.5 Stunden gerührt. Der Ballon wird entfernt und Argon unter starkem Rühren fünf Minuten durch die Reaktionssuspension geleitet. Der Katalysator wird durch Filtration über Celite entfernt, wobei der Filterkuchen mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> nachgewaschen wird. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt (bis 500 mbar) und das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Ø = 7 cm, h = 26 cm, *n*-Pentan → Et<sub>2</sub>O) aufgereinigt. Der Großteil des Lösungsmittels wird am Rotationsverdampfer entfernt (bis 600 mbar), wohingegen das restliche Lösungsmittel mittels Druckluft entfernt wird. Dadurch wird der Alkohol **125** (17.7 g, 75.5 mmol, *quant.*) als leicht gelbliches Öl erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.14$  (*n*-Pentan/EtOAc = 8/1) [KMnO<sub>4</sub>].

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3504 (br, OH), 2955 (s,  $\text{C}^{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 2931 (s,  $\text{C}^{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 2859 (s,  $\text{C}^{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 1756 (s,  $\text{C=O}$ ), 1259 (s), 1142 (vs), 838 (vs), 781 (s).

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):  $\delta$  [ppm] = 4.31 (*virt. t*,  $^3J \approx ^3J = 4.6$  Hz, 1H, CHOTBS), 3.84 – 3.75 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.75 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 2.16 (dd,  $^3J = 7.5, 6.1$  Hz, 1H, OH), 0.92 [s, 9H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ], 0.14 (s, 3H,  $\text{SiCH}_3$ ), 0.09 (s, 3H,  $\text{SiCH}_3$ ).

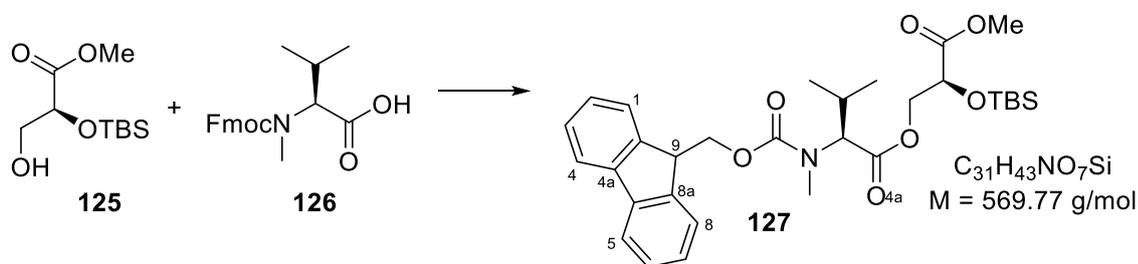
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  [ppm] = 172.4 (s,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 72.9 (d, CHOTBS), 65.2 (t,  $\text{CHCH}_2$ ), 52.3 (q,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 25.8 [q,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ], 18.5 [s,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ], -4.8 (q,  $\text{SiCH}_3$ ), -5.3 (q,  $\text{SiCH}_3$ ).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 257 (100)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 252 (18)  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ , 235 (75)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**HR-MS** (ESI): berechnet:  $[\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{Si}+\text{H}]^+$ : 235.1360; gefunden: 235.1361.

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_D^{25} = -36.0$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

#### ***N*-Fmoc-(*N*-Me)Val-L-Gls(*O*-TBS)-*O*-Me (**127**)**



Zu einer Lösung des Alkohols **125** (17.7 g, 75.5 mmol, 1.00 Äq.) in THF (380 mL) wird nacheinander *N*-Fmoc-(*N*-Me)Val<sup>[5]</sup> (**126**, 29.4 g, 83.1 mmol, 1.10 Äq.),  $\text{PPh}_3$  (19.8 g, 75.5 mmol, 1.00 Äq) und DIAD (15.7 mL, 16.0 g, 79.3 mmol, 1.05 Äq.) gegeben. Nachdem die Lösung für 18 Stunden gerührt worden ist, wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel,  $\varnothing = 7$  cm,  $h = 26$  cm, *n*-Pentan/EtOAc = 8/1  $\rightarrow$  4/1) aufgereinigt, wobei das Dipeptolid **127** (37.5 g, 65.8 mmol, 87%) als gelbes Öl erhalten wird.

**DC:**  $R_f = 0.29$  (*n*-Pentan/EtOAc = 8/1) [ $\text{KMnO}_4$ , UV].

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2957 (s,  $\text{C}^{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 2930 (s,  $\text{C}^{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 2858 (m,  $\text{C}^{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 1744 (vs,  $\text{C}=\text{O}$ ), 1705 (vs,  $\text{C}=\text{O}$ ), 1451 (s), 1258 (s), 1151 (vs), 839 (s), 740 (s).

**Rotamerenverhältnis:** R1/R2  $\approx$  57/43.

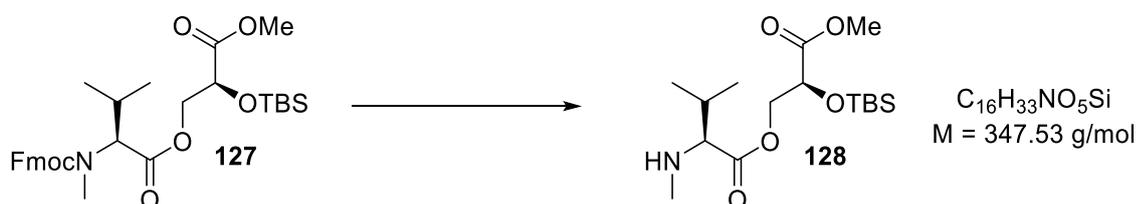
**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):  $\delta$  [ppm] = 7.76 (d,  $^3J = 7.4$  Hz, 2H,  $\text{C}^4\text{H}$ ,  $\text{C}^5\text{H}$ ), 7.64 – 7.57 (m, 2H,  $\text{C}^1\text{H}$ ,  $\text{C}^8\text{H}$ ), 7.39 (*virt. t.*,  $^3J \approx ^3J = 7.4$  Hz, 2H,  $\text{C}^3\text{H}$ ,  $\text{C}^6\text{H}$ ), 7.35 – 7.29 (m, 2H,  $\text{C}^2\text{H}$ ,  $\text{C}^7\text{H}$ ), 4.58 – 4.34 (m, 5H, Glc  $\text{CHH}$ ,  $\text{C}^9\text{HCH}_2$ , Glc  $\text{CHOTBS}$ ,  $\text{NMeCH}$  R1), 4.30 – 4.23 (m, 2H, Glc  $\text{CHH}$ ,  $\text{C}^9\text{H}$ ), 4.20 (d,  $^3J = 10.7$  Hz, 1H,  $\text{NMeCH}$  R2), 3.72 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$  R1), 3.70 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$  R2), 2.91 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$  R1), 2.89 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$  R2), 2.24 – 2.15 [m, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  R1], 2.14 – 2.06 [m, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  R2], 1.01 (d,  $^3J = 6.6$  Hz, 3H,  $\text{CHCH}_3\text{CH}_3$  R1), 0.93 (d,  $^3J = 6.7$  Hz, 3H,  $\text{CHCH}_3\text{CH}_3$  R2), 0.91 – 0.82 [m, 12H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ,  $\text{CHCH}_3\text{CH}_3$  R1], 0.77 (d,  $^3J = 6.8$  Hz, 3H,  $\text{CHCH}_3\text{CH}_3$  R2), 0.11 (s, 3H,  $\text{SiCH}_3$  R1), 0.10 (s, 3H,  $\text{SiCH}_3$  R2), 0.08 (s, 3H,  $\text{SiCH}_3$  R1), 0.06 (s, 3H,  $\text{SiCH}_3$  R2).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  [ppm] = 171.2 (s,  $\text{CO}_2\text{Me}$  R1), 171.1 (s,  $\text{CO}_2\text{Me}$  R2), 170.8 (s,  $\text{CO}_2\text{CH}_2$  R1), 170.3 (s,  $\text{CO}_2\text{CH}_2$  R2), 156.8 (s,  $\text{NCO}_2$  R1), 156.1 (s,  $\text{NCO}_2$  R2), 144.2 (s,  $\text{C}^{8\text{a}/9\text{a}}$  R2), 144.1 (s,  $\text{C}^{8\text{a}/9\text{a}}$  R1), 144.0 (s,  $\text{C}^{8\text{a}/9\text{a}}$  R1), 143.9 (s,  $\text{C}^{8\text{a}/9\text{a}}$  R2), 141.4 (s,  $\text{C}^{4\text{a}/4\text{b}}$ ), 141.4 (s,  $\text{C}^{4\text{a}/4\text{b}}$ ), 127.7 (d,  $\text{C}^{3/6}\text{H}$ ), 127.7 (d,  $\text{C}^{3/6}\text{H}$ ), 127.1 (d,  $\text{C}^{2/7}\text{H}$ ), 127.1 (d,  $\text{C}^{2/7}\text{H}$ ), 125.1 (d,  $\text{C}^{1/8}\text{H}$ ), 125.0 (d,  $\text{C}^{1/8}\text{H}$ ), 125.1 (d,  $\text{C}^{1/8}\text{H}$ ), 120.0 (d,  $\text{C}^4\text{H}$ ,  $\text{C}^5\text{H}$ ), 70.6 (d,  $\text{CHOTBS}$ ), 67.7 (t,  $\text{C}^9\text{HCH}_2$ ), 66.4 (t, Glc  $\text{CH}_2$  R2), 66.3 (t, Glc  $\text{CH}_2$  R1), 64.3 (d,  $\text{NMeCH}$  R2), 63.9 (d,  $\text{NMeCH}$  R1), 52.2 (q,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$  R2), 52.2 (q,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$  R1), 47.4 (d,  $\text{C}^9\text{H}$  R1), 47.3 (d,  $\text{C}^9\text{H}$  R2), 30.3 (q,  $\text{NCH}_3$  R1), 30.3 (q,  $\text{NCH}_3$  R2), 27.9 [d,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  R1], 27.6 [d,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  R2], 25.6 [q,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ], 19.7 (q,  $\text{CHCH}_3\text{CH}_3$  R2), 19.7 (q,  $\text{CHCH}_3\text{CH}_3$  R1), 19.0 (q,  $\text{CHCH}_3\text{CH}_3$  R1), 18.8 (q,  $\text{CHCH}_3\text{CH}_3$  R2), 18.2 [s,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ], -5.0 (q,  $\text{SiCH}_3$ ), -5.3 (q,  $\text{SiCH}_3$ ).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 608 (5)  $[\text{M}+\text{K}]^+$ , 592 (35)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 587 (20)  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ , 570 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**HR-MS** (ESI): berechnet:  $[\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{NO}_7\text{Si}+\text{H}]^+$ : 570.2882; gefunden: 570.2883.

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_D^{25} = -44.0$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**(*N*-Me)Val-L-Gls(*O*-TBS)-*O*-Me (128)**


Zu einer Lösung des Dipeptolids **127** (37.5 g, 65.8 mmol, 1.00 Äq.) in  $CH_2Cl_2$  (315 mL) wird bei  $0^\circ C$   $HNEt_2$  (315 mL) gegeben und die resultierende Lösung wird bei dieser Temperatur für fünf Stunden gerührt. Nach Zugabe von EtOAc (350 mL) werden alle flüchtigen Komponenten am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel,  $\varnothing = 7 \text{ cm}$ ,  $h = 26 \text{ cm}$ ,  $n\text{-Pentan}/Et_2O/NH_{3aq.} = 2/1/1\% \rightarrow 0/1/1\%$ ) aufgereinigt, wobei das Dipeptolid **128** (22.3 g, 64.2 mmol, 98%) als gelbliches Öl erhalten wird.

**DC:**  $R_f = 0.18$  ( $n\text{-Pentan}/Et_2O/NH_{3aq.} = 8/1/1\%$ ) [ $KMnO_4$ ].

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} [cm^{-1}] = 2957$  (m,  $C^{sp^3}\text{-H}$ ), 2932 (m,  $C^{sp^3}\text{-H}$ ), 2858 (m,  $C^{sp^3}\text{-H}$ ), 1761 (m,  $C=O$ ), 1737 (vs,  $C=O$ ), 1464 (m), 1252 (s), 1153 (vs), 1005 (s), 835 (vs), 779 (vs).

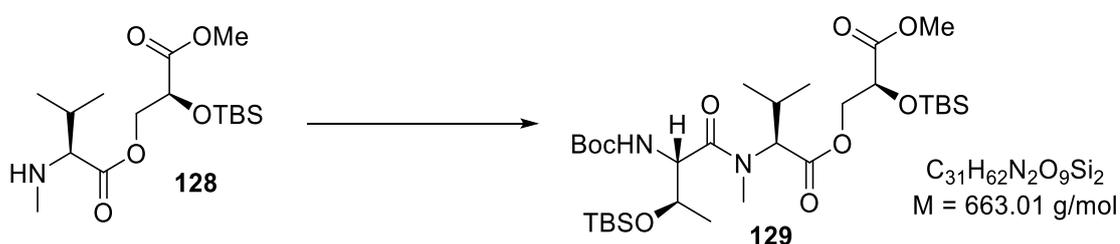
**$^1H\text{-NMR}$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ , 298 K):  $\delta$  [ppm] = 4.47 – 4.40 (m, 2H,  $CHOTBS$ ,  $CHH$ ), 4.31 – 4.24 (m, 1H,  $CHH$ ), 3.75 (s, 3H,  $CO_2CH_3$ ), 2.90 (d,  $^3J = 5.9 \text{ Hz}$ , 1H,  $NMeCH$ ), 2.34 (s, 3H,  $NCH_3$ ), 1.89 [*virt. oct.*,  $^3J \approx ^3J = 6.7 \text{ Hz}$ , 1H,  $CH(CH_3)_2$ ], 0.94 (d,  $^3J = 6.8 \text{ Hz}$ , 3H,  $CHCH_3$ ), 0.93 (d,  $^3J = 6.9 \text{ Hz}$ , 3H,  $CHCH_3$ ), 0.90 [s, 9H,  $SiC(CH_3)_3$ ], 0.11 (s, 3H,  $SiCH_3$ ), 0.08 (s, 3H,  $SiCH_3$ ).

**$^{13}C\text{-NMR}$**  (101 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  [ppm] = 174.8 (s,  $CO_2CH_2$ ), 171.4 (s,  $CO_2Me$ ), 70.9 (d,  $CHOTBS$ ), 69.5 (d,  $NMeCH$ ), 66.1 (t,  $CH_2$ ), 52.3 (q,  $CO_2CH_3$ ), 35.5 (q,  $NCH_3$ ), 31.7 [d,  $CH(CH_3)_2$ ], 25.7 [q,  $SiC(CH_3)_3$ ], 19.4 (q,  $CHCH_3$ ), 18.8 (q,  $CHCH_3$ ), 18.4 [s,  $SiC(CH_3)_3$ ], -4.8 (q,  $SiCH_3$ ), -5.2 (q,  $SiCH_3$ ).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 348 (100) [ $M+H$ ] $^+$ .

**HR-MS** (ESI): berechnet: [ $C_{16}H_{33}NO_5Si + H$ ] $^+$ : 348.2201; gefunden: 348.2200.

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_D^{25} = -20.0$  ( $c = 1.00$ ,  $CHCl_3$ ).

***N*-Boc-Thr(*O*-TBS)-(*N*-Me)Val-L-Gls(*O*-TBS)-*O*-Me (129)**

Zu einer Lösung des Dipeptolids **128** (12.0 g, 34.5 mmol, 1.00 Äq.), von *N*-Boc-Thr(*O*-TBS) (**67**, 16.1 g, 48.3 mmol, 1.40 Äq.) und HOAt (2.35 g, 17.3 mmol, 0.50 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (345 mL) werden bei 0 °C DIPEA (12.0 mL, 8.92 g, 69.0 mmol, 2.00 Äq.) und HATU (18.4 g, 48.3 mmol, 1.40 Äq.) gegeben. Die resultierende Suspension wird unter Rühren über 18 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Zugabe von Wasser (300 mL) werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wird mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 10%iger Zitronensäure- (100 mL), NaHCO<sub>3</sub>- (100 mL) und NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Ø = 7 cm, h = 26 cm, *n*-Pentan/EtOAc = 10/1 → 6/1) aufgereinigt. Hierbei wird das Tripeptolid **129** (17.5 g, 30.1 mmol, 87%) als farbloses Öl erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.38$  (*n*-Pentan/EtOAc = 8/1) [KMnO<sub>4</sub>].

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3440 (w, N-H), 3333 (w, N-H), 2958 (s, C<sup>sp3</sup>-H), 2931 (w, C<sup>sp3</sup>-H), 2858 (m, C<sup>sp3</sup>-H), 1744 (vs, C=O), 1716 (s, C=O), 1646 (s, C=O), 1473 (m), 1254 (s), 1161 (vs), 1019 (m), 837 (vs), 780 (s).

**Rotamerenverhältnis:** R1/R2 ≈ 91/9.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  [ppm] = 5.26 (d, <sup>3</sup>*J* = 9.2 Hz, 1H, NH R1), 5.18 (d, <sup>3</sup>*J* = 9.3 Hz, 1H, NH R2), 4.95 (d, <sup>3</sup>*J* = 10.1 Hz, 1H, NMeCH R1), 4.57 – 4.52 (m, 1H, CHCHOTBS)\*, 4.52 (dd, <sup>2</sup>*J* = 11.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 4.5 Hz, 1H, CHHCHOTBS R1)\*, 4.42 – 4.40 (m, 1H, CHHCHOTBS R2), 4.39 (*virt. t.*, <sup>3</sup>*J* ≈ <sup>3</sup>*J* = 4.7 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CHOTBS), 4.32 – 4.23 (m, 2H, NMeCH R2, CHHCHOTBS R2), 4.12 (dd, <sup>2</sup>*J* = 11.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 4.9 Hz, 1H, CHHCHOTBS R1), 4.04 – 3.98 (m, 1H, CHCHOTBS), 3.74 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.13 (s, 3H,

NCH<sub>3</sub> R1), 2.90 (s, 3H, NCH<sub>3</sub> R2), 2.36 – 2.25 [m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> R2], 2.19 [*virt.* dsept, <sup>3</sup>J = 10.1 Hz, <sup>3</sup>J ≈ <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> R1], 1.42 [s, 9H, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.16 (d, <sup>3</sup>J = 6.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CHOTBS), 1.04 (d, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub> R2), 1.00 (d, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub> R1), 0.97 (d, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub> R2), 0.89 [s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 0.87 [s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]<sup>♦</sup>, 0.85 (d, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub> R1)<sup>♦</sup>, 0.10 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0.08 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0.04 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0.03 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>).

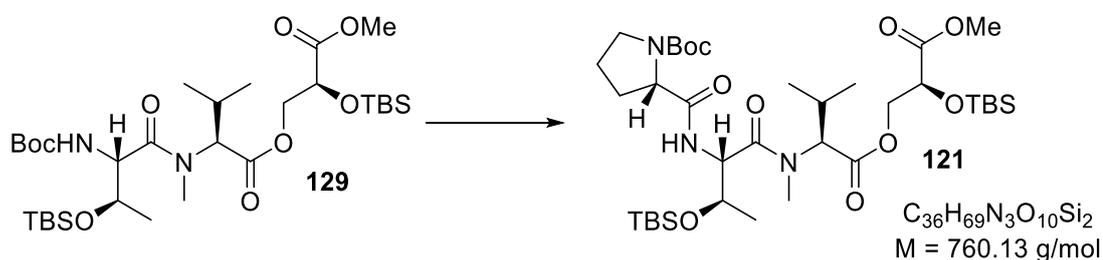
\*/<sup>♦</sup> Signale überlagern sich.

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ [ppm] = 172.1 (s, NCH<sub>3</sub>CO), 171.3 (s, CO<sub>2</sub>Me), 170.8 (s, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 156.0 (s, NCO<sub>2</sub>), 79.6 [s, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 70.7 (d, CH<sub>2</sub>CHOTBS), 69.3 (d, CHCHOTBS), 66.3 (t, CH<sub>2</sub>CHOTBS), 61.7 (d, NMeCH), 56.2 (d, CHCHOTBS), 52.3 (q, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 32.0 (q, NCH<sub>3</sub>), 28.5 [q, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 27.9 [d, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 25.9 [q, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 25.7 [q, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 20.7 (q, CH<sub>3</sub>CHOTBS), 19.8 (q, CHCH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>), 19.1 (q, CHCH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>), 18.4 [s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 18.1 [s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], -4.5 (q, SiCH<sub>3</sub>), -4.8 (q, SiCH<sub>3</sub>), -4.9 (q, SiCH<sub>3</sub>), -5.2 (q, SiCH<sub>3</sub>).

MS (ESI): *m/z* (%) = 685 (15) [M+Na]<sup>+</sup>, 680 (3) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 663 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 563 (13) [M-C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>.

HR-MS (ESI): berechnet: [C<sub>31</sub>H<sub>62</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>Si<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>: 663.4067; gefunden: 663.4067.

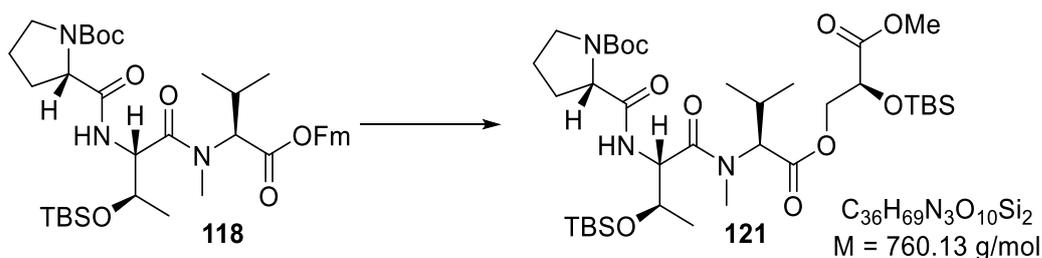
Spezifischer Drehwinkel: [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -36.0 (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>).

***N*-Boc-Pro-Thr(*O*-TBS)-(*N*-Me)Val-L-Gls(*O*-TBS)-*O*-Me (121)**Boc-Entschützung:

Zu einer Lösung des Tripeptolids **129** (394 mg, 594  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.67 mL) wird TFA (0.67 mL) bei 0 °C getropft. Die resultierende Lösung wird bei dieser Temperatur für 70 Minuten gerührt, bevor  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) hinzugegeben wird. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt (Vorsicht: Säure!) und das Trifluoracetat-Salz des Amins in der nachfolgenden Reaktion ohne weitere Aufreinigung eingesetzt.

Peptidkupplung:

Zu einer Suspension von Boc-Pro (**101**, 226 mg, 1.05 mmol, 1.76 Äq.) und HOBt· $\text{H}_2\text{O}$  (138 mg, 1.05 mmol, 1.76 Äq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.6 mL) werden EDC·HCl (404 mg, 2.11 mmol, 3.56 Äq.) portionsweise und DIPEA (276  $\mu\text{L}$ , 205 mg, 1.59 mmol, 2.67 Äq.) tropfenweise bei 0 °C gegeben. Eine Lösung des entschützten Tripeptolids in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.6 mL) wird über 60 Minuten bei 0 °C zugetropft, bevor das Reaktionsgemisch unter Rühren über 20 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt wird. Die nun gelbliche Lösung wird mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) verdünnt, nacheinander mit 10%iger Zitronensäure- (15 mL) und  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (15 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel,  $\varnothing = 2 \text{ cm}$ ,  $h = 19 \text{ cm}$ ,  $n\text{-Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 2/3$ ) aufgereinigt, wobei das Tetrapeptolid **121** (288 mg, 379  $\mu\text{mol}$ , 64%) als farbloses Öl erhalten wird.



#### Fm-Entschützung:

Zu einer Lösung des Tripeptolids **118** (1.49 g, 2.06 mmol, 1.00 Äq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (9.7 mL) wird  $\text{Et}_2\text{NH}$  (9.7 mL) bei  $0^\circ\text{C}$  getropft. Die resultierende Lösung wird bei dieser Temperatur für 2.5 Stunden gerührt, bevor  $\text{EtOAc}$  (20 mL) hinzugegeben wird. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel,  $\text{Ø} = 3 \text{ cm}$ ,  $h = 25 \text{ cm}$ ,  $n\text{-Hexan/EtOAc/AcOH} = 2/1/0.1 \rightarrow 100/1/0$ ), wobei ein farbloser Feststoff isoliert wird (1.10 g).

#### Mitsunobu-Reaktion:

Zu einer Lösung der Carbonsäure (455 mg, 837  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) und des Alkohols **125** (196 mg, 837  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) in THF (8.4 mL) werden bei  $0^\circ\text{C}$   $\text{PPh}_3$  (439 mg, 1.67 mmol, 2.00 Äq.) portionsweise und DIAD (328  $\mu\text{L}$ , 338 mg, 1.67 mmol, 2.00 Äq.) tropfenweise gegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur für fünf Stunden gerührt. Das Lösungsmittel der gelben Lösung wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel,  $\text{Ø} = 2 \text{ cm}$ ,  $h = 25 \text{ cm}$ ,  $n\text{-Pentan/Et}_2\text{O} = 1/1 \rightarrow \text{EtOAc}$ ) aufgereinigt, wobei das Tetrapeptolid **121** (506 mg, 666  $\mu\text{mol}$ , 78% ü. 2 St.) als farbloses Öl erhalten wird.

**DC:**  $R_f = 0.19$  ( $n\text{-Pentan/Aceton} = 4/1$ ) [ $\text{KMnO}_4$ , Ninhydrin: gelb].

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 3425$  (w, N–H), 3332 (w, N–H), 2958 (s,  $\text{C}^{\text{sp}^3}\text{–H}$ ), 2931 (s,  $\text{C}^{\text{sp}^3}\text{–H}$ ), 2886 (m,  $\text{C}^{\text{sp}^3}\text{–H}$ ), 2858 (m,  $\text{C}^{\text{sp}^3}\text{–H}$ ), 1744 (vs, C=O), 1704 (vs, C=O), 1659 (vs, C=O), 1473 (m), 1389 (vs), 1255 (vs), 1159 (vs), 1019 (m), 837 (vs), 779 (vs).

**Rotamerenverhältnis:**  $R_1/R_2 \approx 95/5$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):  $\delta$  [ppm] = 7.17 (s, 1H, Thr NH R2), 6.86 (s, 1H, Thr NH R1), 5.03 – 4.88 (m, 1H, Val NMeCH), 4.84 – 4.79 (m, 1H, Thr CHNH), 4.54 (dd,

$^2J = 11.1$  Hz,  $^3J = 4.5$  Hz, 1H, Glc CHH), 4.39 (*virt. t.*,  $^3J \approx ^3J = 4.7$  Hz, 1H, Glc CH), 4.35 – 4.17 (m, 1H, Pro CH), 4.16 – 4.05 (m, 1H, Thr CHOTBS)\*, 4.09 (dd,  $^2J = 11.1$  Hz,  $^3J = 4.8$  Hz, 1H, Glc CHH)\*, 3.74 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.48 (br. s, 2H, Pro NCH<sub>2</sub> R1), 3.35 (br. s, 2H, Pro NCH<sub>2</sub> R2), 3.13 (s, 3H, Val NCH<sub>3</sub> R1), 2.94 (s, 3H, Val NCH<sub>3</sub> R2), 2.32 – 1.96 [m, 3H, Pro NCHCH<sub>2</sub>, Val CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.93 – 1.84 (m, 2H, Pro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.44 [s, 9H, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.13 (d,  $^3J = 6.1$  Hz, 3H, Thr CH<sub>3</sub>), 0.99 (d,  $^3J = 6.5$  Hz, 3H, Val CH<sub>3</sub>), 0.90 [s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 0.86 [s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 0.84 (d,  $^3J = 6.7$  Hz, 3H, Val CH<sub>3</sub>), 0.10 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0.08 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0.03 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0.01 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>).

\* Signale überlagern sich.

<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  [ppm] = 172.8 (s, CO), 172.2 (s, CO), 171.3 (s, Glc CO), 170.9 (s, Val CO), 170.7 (s, CO), 170.5 (s, CO), 155.2 (s, NCO<sub>2</sub> R2), 154.6 (s, NCO<sub>2</sub> R1), 80.6 [s, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1], 80.2 [s, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2], 70.6 (d, Glc CH), 68.9 (d, Thr CHOTBS), 66.2 (t, Glc CH<sub>2</sub>), 61.8 (d, Val NMeCH R2), 61.5 (d, Val NMeCH R1)\*, 61.2 (d, Pro CH)\*, 54.6 (d, Thr CHNH R2), 54.4 (d, Thr CHNH R1), 52.4 (q, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 47.3 (t, Pro NCH<sub>2</sub> R2), 47.0 (t, Pro NCH<sub>2</sub> R1), 31.8 (q, Val NCH<sub>3</sub> R1), 31.5 (t, Pro NCHCH<sub>2</sub> R1), 29.4 (m, Val NCH<sub>3</sub> R2, Pro NCHCH<sub>2</sub> R2), 28.5 [q, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2], 28.4 [q, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1], 27.8 [d, Val CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 25.9 [q, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 25.7 [q, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 24.6 (t, Pro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> R2), 23.7 (t, Pro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> R1), 20.8 (q, Thr CH<sub>3</sub>), 19.7 (q, Val CH<sub>3</sub>), 19.3 (q, Val CH<sub>3</sub>), 18.4 [s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 18.0 [s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], -4.6 (q, SiCH<sub>3</sub>), -4.9 (q, SiCH<sub>3</sub>), -5.3 (q, SiCH<sub>3</sub>).

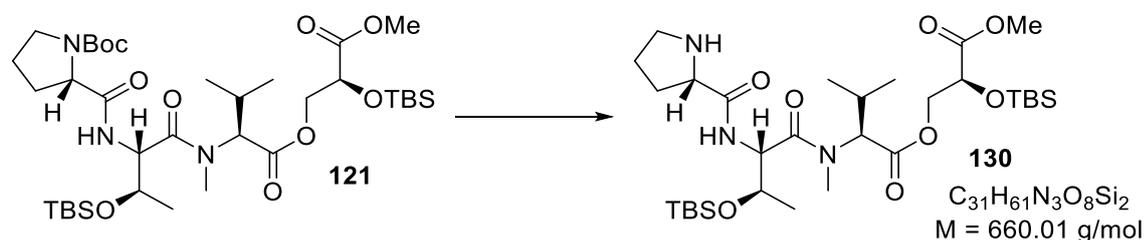
\* Zuordnung austauschbar.

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 806 (18) [M+EtNH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 782 (67) [M+Na]<sup>+</sup>, 777 (41) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 760 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 660 (6) [M-C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>.

**HR-MS** (ESI): berechnet: [C<sub>36</sub>H<sub>69</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub>Si<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>: 760.4594; gefunden: 760.4588.

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_D^{25} = -48.0$  (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>).

**Pro-Thr(*O*-TBS)-(N-Me)Val-L-Gls(*O*-TBS)-*O*-Me (**130**)**



Zu einer Lösung des Tetrapeptolids **121** (496 mg, 652  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6.5 mL) wurden nacheinander 2,6-Lutidin (606  $\mu\text{L}$ , 559 mg, 5.22 mmol, 8.00 Äq.) und TMSOTf (708  $\mu\text{L}$ , 869 mg, 3.91 mmol, 6.00 Äq.) bei 0 °C getropft. Die resultierende Lösung wird für 3.5 Stunden bei 0 °C gerührt, bevor  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (75 mL) hinzugegeben wird. Nachdem die Phasen getrennt worden sind, wird die wässrige Phase mit EtOAc (3  $\times$  30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel,  $\varnothing = 3 \text{ cm}$ ,  $h = 14 \text{ cm}$ ,  $\text{Et}_2\text{O} \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 30/1 \rightarrow 9/1$ ) aufgereinigt, wodurch das Tetrapeptolid **130** (398 mg, 602  $\mu\text{mol}$ , 92%) als gelbliches Öl erhalten wird.

**DC:**  $R_f = 0.56$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 9/1$ ) [ $\text{KMnO}_4$ ].

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3347 (w, N-H), 2957 (s,  $\text{C}^{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 2931 (s,  $\text{C}^{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 2885 (m,  $\text{C}^{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 2858 (m,  $\text{C}^{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 1743 (vs, C=O), 1656 (vs, C=O), 1503 (m), 1473 (m), 1253 (s), 1154 (s), 838 (vs), 779 (vs).

**Rotamerenverhältnis:**  $R1/R2 \approx 91/9$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):  $\delta$  [ppm] = 8.28 (d,  $^3J = 8.2 \text{ Hz}$ , 1H, Thr NH), 4.96 (d,  $^3J = 10.2 \text{ Hz}$ , 1H, Val NMeCH R1), 4.71 (dd,  $^3J = 8.2, 4.2 \text{ Hz}$ , 1H, Thr CHNH), 4.52 (dd,  $^2J = 11.1 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 4.4 \text{ Hz}$ , 1H, Gls CHH R1), 4.39 (*virt. t.*,  $^3J \approx ^3J = 4.7 \text{ Hz}$ , 1H, Gls CH), 4.33 – 4.29 (m, 3H, Gls  $\text{CH}_2$  R2, Val NMeCH R2), 4.27 – 4.22 (m, 1H, Thr CHOTBS R2), 4.15 – 4.05 (m, 2H, Thr CHOTBS R1, Gls CHH R1), 3.74 (s, 3H, Gls  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.74 – 3.71 (m, 1H, Pro NCH), 3.14 (s, 3H, Val  $\text{NCH}_3$  R1), 3.00 (dt,  $^2J = 10.0 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 6.5 \text{ Hz}$ , 1H, Pro NCHH), 2.94 (dt,  $^2J = 10.0 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 6.1 \text{ Hz}$ , 1H, Pro NCHH), 2.84 (s, 3H, Val  $\text{NCH}_3$  R2), 2.30 – 2.23 [m, 1H, Val  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  R2], 2.22 – 2.08 [m, 2H, Pro NCHCHH,

Val  $CH(CH_3)_2$  R1], 1.95 – 1.79 (m, 1H, Pro NCHCHH), 1.78 – 1.64 (m, 2H, Pro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.14 (d,  $^3J = 6.2$  Hz, Thr CH<sub>3</sub> R1), 1.10 (d,  $^3J = 6.1$  Hz, Thr CH<sub>3</sub>), 1.02 (d,  $^3J = 6.9$  Hz, 3H, Val CH<sub>3</sub> R2), 0.99 (d,  $^3J = 6.6$  Hz, 3H, Val CH<sub>3</sub> R1), 0.95 (d,  $^3J = 6.8$  Hz, 3H, Val CH<sub>3</sub> R2), 0.89 [s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 0.87 [s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 0.85 (d,  $^3J = 6.7$  Hz, 3H, Val CH<sub>3</sub> R1), 0.10 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0.07 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0.04 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0.02 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  [ppm] = 175.5 (s, Pro CO), 171.4 (s, Thr CO), 171.3 (s, Glc CO), 170.9 (s, Val CO), 70.7 (d, Glc CH), 68.9 (d, Thr CHOTBS), 66.3 (t, Glc CH<sub>2</sub>), 61.7 (d, Val NMeCH), 60.6 (d, Pro NCHCH<sub>2</sub>), 54.7 (d, Thr CHNH), 52.3 (q, Glc CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 47.4 (t, Pro NCH<sub>2</sub>), 32.0 (q, Val NCH<sub>3</sub>), 31.1 (t, Pro NCHCH<sub>2</sub>), 27.9 [d, Val CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 26.3 (t, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 25.9 [q, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 25.7 [q, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 21.1 (q, CH<sub>3</sub>CHOTBS), 19.9 (q, Val CH<sub>3</sub>), 19.3 (q, Val CH<sub>3</sub>), 18.4 [s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 18.0 [s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], -4.4 (q, SiCH<sub>3</sub>), -4.9 (q, SiCH<sub>3</sub>), -5.0 (q, SiCH<sub>3</sub>), -5.2 (q, SiCH<sub>3</sub>).

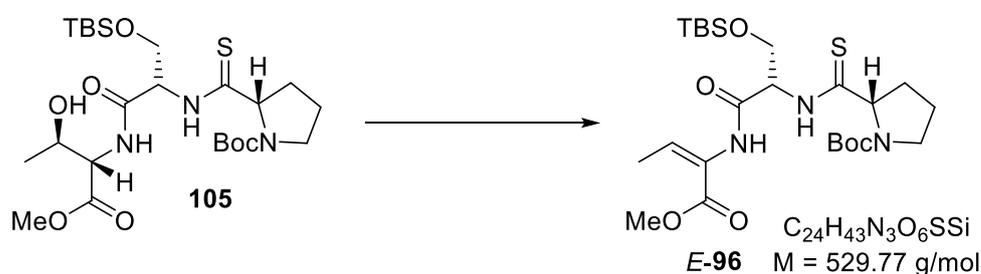
MS (ESI):  $m/z$  (%) = 660 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

HR-MS (ESI): berechnet: [C<sub>31</sub>H<sub>62</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>Si<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>: 660.4070; gefunden: 660.4075.

Spezifischer Drehwinkel:  $[\alpha]_D^{25} = -50.0$  (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>).

## 4.2 Nördliches Fragment

### *N*-Boc-ThioPro-Ser(*O*-TBS)-(*E*)-Dhb-*O*-Me (*E*-96)



Eine Suspension von  $\text{CuCl}_2$  (4.4 mg, 32.7  $\mu\text{mol}$ , 0.20 Äq.) in PhMe (1 mL) wird bei 80 °C für 30 Minuten gerührt, sodass ein Großteil des Kupfer(II)chlorids in Lösung geht. Das Gemisch wird auf Raumtemperatur abgekühlt und eine Lösung der Verbindung **105** (91.4 mg, 167  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) in PhMe (3.5 mL) sowie EDC (58.9  $\mu\text{L}$ , 51.8 mg, 334  $\mu\text{mol}$ , 2.00 Äq.) zugetropft. Das braune Reaktionsgemisch wird für 30 Minuten in einem vorgeheizten Ölbad (80 °C) gerührt. Nachdem die Reaktion durch Zugabe von Wasser (5 mL) abgebrochen worden ist, wird die organische Phase mit EtOAc (40 mL) verdünnt und nacheinander mit 10%iger Zitronensäure-,  $\text{NaHCO}_3$ - und  $\text{NaCl}$ -Lösung (je 10 mL) gewaschen. Nach Trocknung über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Filtration wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel,  $\varnothing = 1 \text{ cm}$ ,  $h = 15 \text{ cm}$ ,  $n$ -Pentan/EtOAc = 4/1  $\rightarrow$  1/1) aufgereinigt, wobei das Tripeptid ***E*-96** (30.3 mg, 57.2  $\mu\text{mol}$ , 34%, d.r.  $\geq 97/3$ ) neben reisoliertem Edukt **105** (24.2 mg, 44.2  $\mu\text{mol}$ , 26%) und dem (*Z*)-Isomer des Produkts ***Z*-96** (14.9 mg, 28.1  $\mu\text{mol}$ , 17%) erhalten wird.

**DC:**  $R_f = 0.58$  ( $n$ -Pentan/EtOAc = 2/1) [UV,  $\text{KMnO}_4$ ].

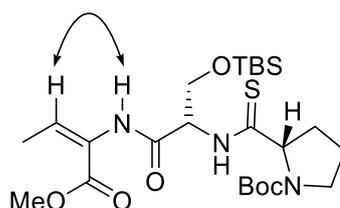
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 3317$  (w, N-H), 2954 (m,  $\text{C}^{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 2930 (m,  $\text{C}^{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 2857 (w,  $\text{C}^{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 1677 (vs, C=O), 1515 (s), 1366 (vs), 1258 (vs), 1160 (vs), 1092 (vs), 837 (vs), 780 (vs), 754 (s).

**Rotamerenverhältnis:**  $R_1/R_2 \approx 65/35$ .

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ [ppm] = 8.62 (s, 1H, Ser NH), 8.23 (s, 1H, Dhb NH), 7.08 (br. s, 1H, Dhb CH R2), 6.53 (br. s, 1H, Dhb CH R1), 5.13 – 4.91 (m, 1H, Ser CH), 4.74 (br. s, 1H, ThioPro CH), 4.38 – 4.24 (m, 1H, Ser CHH), 3.76 (s, 3H, Dhb CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.73 – 3.63 (m, 1H, Ser CHH), 3.61 – 3.42 (m, 2H, ThioPro NCH<sub>2</sub>), 2.39 (dtd, <sup>2</sup>J = 13.0 Hz, <sup>3</sup>J = 8.9, 6.9 Hz, 1H, ThioPro NCHCHH), 2.17 (br. s, 1H, ThioPro NCHCHH), 2.04 (br. s, 3H, Dhb CH<sub>3</sub>), 1.87 (br. s, 2H, ThioPro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.41 [s, 9H, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 0.89 [s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 0.09 (s, 6H, SiCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ [ppm] = 204.4 (s, ThioPro CS), 167.6 (s, Ser CO), 164.3 (s, Dhb CO), 156.0 (s, NCO<sub>2</sub>), 130.4 (d, Dhb CH), 126.3 (s, CCH), 81.4 [s, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 69.1 (d, ThioPro CH), 62.1 (t, Ser CH<sub>2</sub>), 59.2 (d, Ser CH), 52.0 (q, Dhb CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 48.0 (t, ThioPro NCH<sub>2</sub>), 33.4 (t, ThioPro NCHCH<sub>2</sub>), 28.4 [q, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 25.9 [q, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 24.5 (t, ThioPro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 18.3 [s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 14.1 (q, Dhb CH<sub>3</sub>), -5.3 (q, SiCH<sub>3</sub>), -5.5 (q, SiCH<sub>3</sub>).

**Aussagekräftiger NOE-Kontakt:**

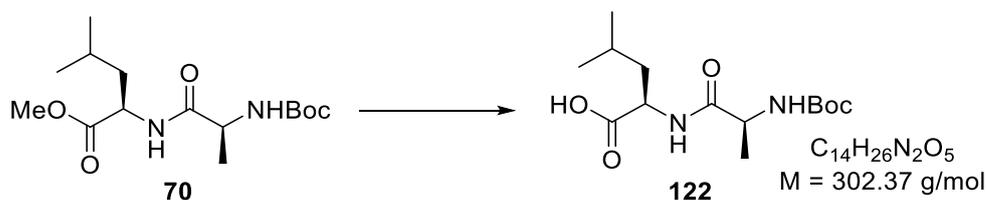


**MS** (ESI): *m/z* (%) = 575 (5) [M+EtNH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 552 (20) [M+Na]<sup>+</sup>, 547 (8) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 530 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 415 (31) [M-C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>.

**HR-MS** (ESI): berechnet: [C<sub>24</sub>H<sub>43</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>SSi+H]<sup>+</sup>: 530.2715; gefunden: 530.2711.

**Spezifischer Drehwinkel:** [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -61.5 (c = 0.52, CHCl<sub>3</sub>).

**N-Boc-Ala-D-Leu (122)**



Das Dipeptid **70** (37.1 g, 117 mmol, 1.00 Äq.) wird in MeOH (1.17 L) mit 1 M Natronlauge (234 mL, 234 mmol, 2.00 Äq.) tropfenweise versetzt und das Gemisch für 19 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Mit Hilfe von 1 M Salzsäure wird pH = 7 eingestellt und das Methanol am Rotationsverdampfer entfernt. Anschließend wird mit Hilfe von konzentrierter Salzsäure die wässrige Phase auf pH = 3 eingestellt und diese dann mit EtOAc (4 × 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung (200 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Durch Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und Trocknung am Feinvakuum wird die Carbonsäure **122** (35.5 g, 117 mmol, quant.) als farbloser kristalliner Feststoff isoliert.

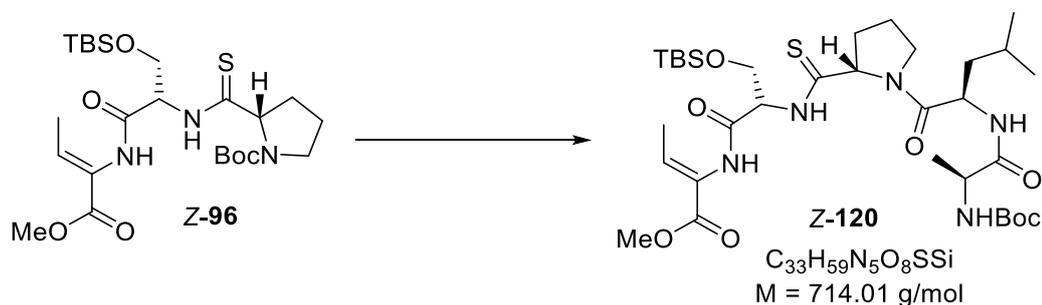
**DC:**  $R_f = 0.21$  (*n*-Pentan/EtOAc = 1/1) [KMnO<sub>4</sub>].

**Smp.:** 114 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 333 K):  $\delta$  [ppm] = 12.30 (s, 1H, CO<sub>2</sub>H), 7.71 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.2 Hz, 1H, Leu NH), 6.59 (s, 1H, Ala NH), 4.25 (*virt.* q, <sup>3</sup>*J* ≈ <sup>3</sup>*J* = 7.5 Hz, 1H, Leu CHNH), 4.00 (*virt.* quint, <sup>3</sup>*J* ≈ <sup>3</sup>*J* = 7.3 Hz, 1H, Ala CH), 1.70 – 1.57 [m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.54 (*virt.* t, <sup>3</sup>*J* ≈ <sup>3</sup>*J* = 7.2 Hz, 2H, Leu CH<sub>2</sub>), 1.38 [s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.19 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, 3H, Ala CH<sub>3</sub>), 0.89 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.4 Hz, 3H, Leu CH<sub>3</sub>), 0.85 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.5 Hz, 3H, Leu CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 333 K):  $\delta$  [ppm] = 173.5 (s, Leu CO), 172.3 (s, Ala CO), 154.6 (s, NHCO<sub>2</sub>), 77.9 [s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 50.0 (d, Leu CHNH), 49.8 (d, Ala CH), 40.3 (t, Leu CH<sub>2</sub>), 27.9 [q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 24.1 [d, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 22.5 (q, Leu CH<sub>3</sub>), 21.2 (q, Leu CH<sub>3</sub>), 18.1 (q, Ala CH<sub>3</sub>).

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_D^{25} = -18.1$  (c = 0.96, CHCl<sub>3</sub>).

***N*-Boc-Ala-D-Leu-ThioPro-Ser(*O*-TBS)-(*Z*)-Dhb-*O*-Me (**Z-120**)****Boc-Entschützung:**<sup>[103]</sup>

Zu einer Lösung des Tripeptids **Z-96** (1.76 g, 3.32 mmol, 1.00 Äq.) in  $CH_2Cl_2$  (33 mL) wird bei 0 °C nacheinander tropfenweise 2,6-Lutidin (3.08 mL, 2.85 g, 26.6 mmol, 8.00 Äq.) und TMSOTf (3.61 mL, 4.43 g, 19.9 mmol, 6.00 Äq.) gegeben. Nachdem für drei Stunden bei 0 °C gerührt worden ist, wird  $NaHCO_3$ -Lösung (40 mL) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $Na_2SO_4$  getrocknet und filtriert. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels Azeotropdestillation (PhMe, 3 × 20 mL) getrocknet. Das entschützte Tripeptid wird in der nachfolgenden Reaktion ohne weitere Aufreinigung eingesetzt.

**Peptidkupplung:**

Zu einer Lösung des Rohprodukts und des Dipeptids **122** (1.05 g, 3.49 mmol, 1.05 Äq.) in  $CH_2Cl_2$  (66 mL) wird bei 0 °C HATU (1.39 g, 3.65 mmol, 1.10 Äq.) portionsweise und 2,4,6-Collidin (440  $\mu$ L, 402 mg, 3.32 mmol, 1.00 Äq.) tropfenweise gegeben. Die resultierende Lösung wird unter Rühren über 14.5 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt, bevor das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer weitestgehend entfernt wird.  $Et_2O$  (40 mL) wird hinzugegeben, wodurch ein Niederschlag ausfällt, welcher durch Filtration entfernt wird. Der Filterkuchen wird mit  $Et_2O$  (40 mL) gewaschen und die vereinigten Ether-Filtrate werden nacheinander mit 10%iger Zitronensäure- (40 mL) sowie  $NaHCO_3$ -Lösung (40 mL) gewaschen. Nach Trocknung der organischen Phase über  $Na_2SO_4$  und Filtration wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel,  $\varnothing = 7 \text{ cm}$ ,  $h = 12 \text{ cm}$ ,  $CH_2Cl_2/MeOH = 100/1 \rightarrow$

90/1) aufgereinigt. Dabei wird das Pentapeptid **Z-120** (1.67 g, 2.34 mmol, 70% üb. 2 St.) als gelblicher Feststoff erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.21$  (*n*-Pentan/EtOAc = 2/1) [UV, KMnO<sub>4</sub>].

**Smp.:** 68 °C.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3288 (m, N-H), 2956 (m, C<sup>sp3</sup>-H), 2931 (m, C<sup>sp3</sup>-H), 2885 (m, C<sup>sp3</sup>-H), 2858 (m, C<sup>sp3</sup>-H), 1719 (s, C=O), 1684 (vs, C=O), 1646 (vs, C=O), 1525 (s), 1259 (vs), 1166 (s), 1106 (s), 839 (s), 780 (m).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):  $\delta$  [ppm] = 8.71 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.5 Hz, 1H, NHCS), 8.01 (s, 1H, Dhb NH), 7.49 (d, <sup>3</sup>*J* = 4.5 Hz, 1H, Leu NH), 6.71 (q, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, 1H, Dhb CH), 6.22 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.3 Hz, 1H, Ala NHCO<sub>2</sub>), 5.23 (ddd, <sup>3</sup>*J* = 10.1, 7.5, 4.4 Hz, 1H, Ser CH), 4.96 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.7, 3.8 Hz, 1H, ThioProCH), 4.42 – 4.29 (m, 2H, Leu CHNH, Ser CHH), 4.22 (*virt.* quint., <sup>3</sup>*J* ≈ <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, 1H, Ala CH), 4.16 (dd, <sup>2</sup>*J* = 10.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 4.4 Hz, 1H, Ser CHH), 4.13 – 4.06 (m, 1H, ThioPro NCHH), 3.77 (s, 3H, Dhb CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.62 (*virt.* q, <sup>3</sup>*J* ≈ <sup>3</sup>*J* = 7.9 Hz, 1H, ThioPro NCHH), 2.43 (*virt.* dq, <sup>2</sup>*J* = 13.2 Hz, <sup>3</sup>*J* ≈ <sup>3</sup>*J* = 8.5 Hz, 1H, ThioPro CHCHH), 2.37 – 2.26 (m, 1H, ThioPro CHCHH), 2.08 – 1.96 (m, 2H, ThioPro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.83 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, 3H, Dhb CH<sub>3</sub>), 1.75 – 1.65 [m, 1H, Leu CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.63 – 1.43 (m, 2H, Leu CH<sub>2</sub>), 1.40 [s, 9H, Ala OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.28 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Hz, 3H, Ala CH<sub>3</sub>), 0.98 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.5 Hz, 3H, Leu CH<sub>3</sub>), 0.95 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.5 Hz, 3H, Leu CH<sub>3</sub>), 0.88 [s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 0.09 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0.08 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  [ppm] = 203.6 (s, CS), 174.5 (s, Ala CO), 172.9 (s, Leu CO), 167.1 (s, Ser CO), 165.7 (s, Dhb CO), 157.2 (s, NCO<sub>2</sub>) 135.7 (d, Dhb CH), 127.0 (s, Dhb CCH), 80.1 [s, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 69.5 (d, CSCH), 62.4 (d, Ser CH), 61.9 (t, Ser CH<sub>2</sub>), 52.5 (q, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 50.7 (d, Leu CH), 48.9 (d, Ala CH), 48.5 (t, ThioPro NCH<sub>2</sub>), 40.1 (t, Leu CH<sub>2</sub>), 33.2 (t, Pro CSCHCH<sub>2</sub>), 28.4 [q, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 25.9 [q, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 25.0 [d, Leu CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 24.2 (t, ThioPro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 23.5 (q, Leu CH<sub>3</sub>), 22.1 (q, Leu CH<sub>3</sub>), 18.3 [s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 15.7 (q, Ala CH<sub>3</sub>), 14.0 (q, Dhb CH<sub>3</sub>), -5.2 (q, SiCH<sub>3</sub>), -5.2 (q, SiCH<sub>3</sub>).

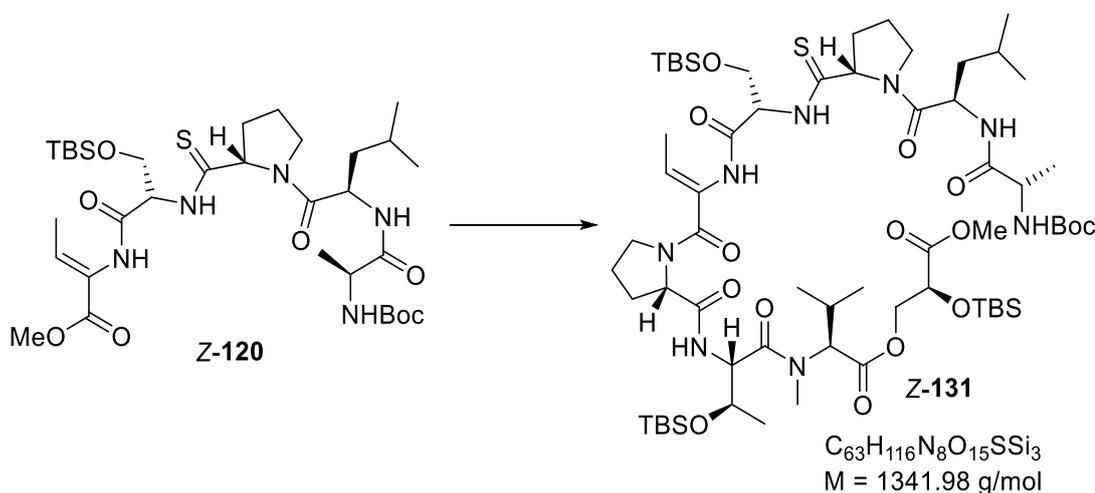
**MS** (ESI): *m/z* (%) = 736 (9) [M+Na]<sup>+</sup>, 731 (19) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 714 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 614 (3) [M-C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>, 599 (7) [M-C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>.

**HR-MS** (ESI): berechnet: [C<sub>33</sub>H<sub>59</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub>SSi+H]<sup>+</sup>: 714.3927; gefunden: 714.3924.

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_D^{25} = -178.0$  (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>).

### 4.3 Kombination der Fragmente und Funktionalisierung

*N*-Boc-Ala-D-Leu-ThioPro-Ser(*O*-TBS)-(Z)-Dhb-Pro-Thr(*O*-TBS)-(N-Me)Val-L-Gls(*O*-TBS)-*O*-Me (Z-131)



#### Veseifung:

Zu einer Lösung des Pentapeptids Z-120 (410 mg, 574  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) in THF (5.75 mL) und Wasser (1.44 mL) wird bei 0 °C LiOH·H<sub>2</sub>O (60.2 mg, 1.44 mmol, 2.50 Äq.) gegeben. Nachdem für sechs Stunden bei dieser Temperatur gerührt worden ist, werden Wasser (15 mL) und Et<sub>2</sub>O (10 mL) hinzugegeben. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit Wasser (10 mL) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen werden durch Zugabe von 10%iger Zitronensäurelösung auf pH = 4 eingestellt und mit EtOAc (4 × 15 mL) extrahiert. Die vereinigten EtOAc-Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird durch Azeotropdestillation (PhMe, 20 mL) getrocknet und ohne weitere Aufreinigung in der nachfolgenden Reaktion eingesetzt.

#### Peptidkupplung:

Zu einer Lösung des Rohprodukts sowie des Amins **130** (379 mg, 574  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) und von HOAt (93.8 mg, 689  $\mu\text{mol}$ , 1.20 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.75 mL) wird bei 0 °C HATU (262 mg, 689  $\mu\text{mol}$ , 1.20 Äq.) portionsweise und DIPEA (200  $\mu\text{L}$ , 148 mg, 1.15 mmol,

2.00 Äq.) tropfenweise gegeben. Das Reaktionsgemisch wird unter Rühren über 15 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt, bevor Et<sub>2</sub>O (45 mL) hinzugegeben wird. Der ausgefallene Feststoff wird durch Filtration abgetrennt und der Filterkuchen mit Et<sub>2</sub>O (50 mL) gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden mit EtOAc (100 mL) verdünnt und nacheinander mit 10%iger Zitronensäure- (50 mL) sowie NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (50 mL) gewaschen. Nach Trocknung über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Filtration wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, sodass der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Ø = 3 cm, h = 22 cm, *n*-Pentan/EtOAc = 4/1 → 1/1) aufgereinigt werden kann. In der Konsequenz wird das Nonapeptolid **Z-131** (483 mg, 360 µmol, 63% ü. 2 St.) als farbloser Feststoff isoliert.

**DC:**  $R_f = 0.52$  (*n*-Pentan/EtOAc = 1/1) [UV, KMnO<sub>4</sub>].

**Smp.:** 91 °C.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3284 (m, N–H), 2957 (m, C<sup>sp3</sup>–H), 2931 (m, C<sup>sp3</sup>–H), 2886 (m, C<sup>sp3</sup>–H), 2858 (m, C<sup>sp3</sup>–H), 1744 (m, C=O), 1649 (vs, C=O), 1530 (m), 1257 (m), 1161 (m), 1103 (m), 838 (s), 780 (m).

**Rotamerenverhältnis:** R1/R2/R3 ≈ 75/22/3.

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):  $\delta$  [ppm] = 8.85 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.7 Hz, 1H, Ser NH), 8.22 – 8.17 (m, 2H, Dhb NH R2, Leu NH R1), 8.10 (s, 1H, Dhb NH R1), 8.06 (d, <sup>3</sup>*J* = 4.1 Hz, 1H, Leu NH R2), 7.85 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.3 Hz, 1H, Thr NH R2), 7.75 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.2 Hz, 1H, Ala NH R1), 7.58 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Hz, 1H, Ala NH R2), 6.80 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.6 Hz, 1H, Thr NH R1), 5.47 (q, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Hz, 1H, Dhb CH R1), 5.30 – 5.21 (m, 2H, Dhb CH R2, Ser CH R1), 5.17 (*virt.* q, <sup>3</sup>*J* ≈ <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, 1H, Ser CH R2), 5.00 – 4.93 (m, 2H, ThioPro CH, Val NMeCH R1), 4.90 (d, <sup>3</sup>*J* = 10.0 Hz, 1H, Val NMeCH R2), 4.84 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.6, 1.1 Hz, 1H, Thr CHNH R1), 4.81 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.4 Hz, 1H, Pro CH R1), 4.71 (*virt.* t, <sup>3</sup>*J* ≈ <sup>3</sup>*J* = 7.9 Hz, 1H, Thr CHNH R2), 4.54 (dd, <sup>2</sup>*J* = 11.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 4.4 Hz, 1H, Glc CHH R1), 4.48 – 4.38 (m, 5H, Glc CHH R2, Pro CH R2, Ser CH<sub>2</sub> R2, SerCHH R1, Glc CH R2), 4.38 (*virt.* t, <sup>3</sup>*J* ≈ <sup>3</sup>*J* = 4.2 Hz, 1H, Glc CH R1), 4.31 – 4.22 (m, 2H, Leu CHNH, Thr CHOTBS R2), 4.22 – 4.11 (m, 3H, Ala CH, Ser CHH R1, Glc CHH R2), 4.11 – 4.02 (m, 3H, ThioPro NCHH, Glc CHH R1, Thr CHOTBS R1), 3.88 – 3.76 (m, 1H, Pro NCHH), 3.73 (s, 3H, Glc CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> R1), 3.71 (s, 3H, Glc CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> R2), 3.61 (*virt.* q, <sup>3</sup>*J* ≈ <sup>3</sup>*J* = 7.8 Hz, 1H, ThioPro NCHH), 3.54 – 3.47 (m, 1H, Pro NCHH R2), 3.47 – 3.40 (m, 1H, Pro NCHH R1), 3.18 (s, 3H, Val NCH<sub>3</sub> R2), 3.10

(s, 3H, Val NCH<sub>3</sub> R1), 2.91 (s, 3H, Val NCH<sub>3</sub> R3), 2.47 – 2.38 (m, 1H, ThioPro NCHCHH), 2.34 – 1.87 [m, 8H, Pro NCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, ThioPro NCHCH<sub>2</sub>CHH, Val CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.81 (d, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 3H, Dhb CH<sub>3</sub> R2), 1.79 – 1.71 [m, 1H, Leu CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.66 (d, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 3H, Dhb CH<sub>3</sub> R1), 1.58 (ddd, <sup>2</sup>J = 14.5 Hz, <sup>3</sup>J = 9.6, 5.3 Hz, 1H, Leu CHH), 1.46 – 1.39 (m, 1H, Leu CHH)\*, 1.42 [s, 9H, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1]\*, 1.38 [s, 9H, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2], 1.23 (d, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 3H, Ala CH<sub>3</sub>), 1.14 (d, <sup>3</sup>J = 6.2 Hz, 3H, Thr CH<sub>3</sub> R1), 1.11 (d, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, 3H, Thr CH<sub>3</sub> R2), 0.99 (d, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 3H, Leu CH<sub>3</sub>), 0.97 (d, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, 3H, Val CH<sub>3</sub>), 0.95 (d, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, 3H, Leu CH<sub>3</sub>), 0.89 [s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 0.88 [s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2], 0.86 [s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 0.84 [s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 0.80 (d, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 3H, Val CH<sub>3</sub>), 0.09 (s, SiCH<sub>3</sub>), 0.06 (s, SiCH<sub>3</sub>), 0.06 (s, SiCH<sub>3</sub>), 0.05 (s, SiCH<sub>3</sub>), -0.01 (s, SiCH<sub>3</sub>), -0.05 (s, SiCH<sub>3</sub>).

\* Signale überlagern sich.

<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ [ppm] = 203.7 (s, ThioPro CS R2), 203.7 (s, ThioPro CS R1), 175.4 (s, Ala CO R1), 175.3 (s, Ala CO R2), 173.3 (s, Leu CO R2), 173.1 (s, Leu CO R1), 172.4 (s, Pro CO R1), 172.0 (s, Pro CO R2), 171.4 (s, Glc CO R2), 171.2 (s, Glc CO R1), 171.1 (s, Val CO R2)\*, 171.0 (s, Thr CO R2)\*, 170.8 (s, Val CO R1), 170.4 (s, Dhb CO, Thr CO R1), 167.1 (s, Ser CO R2), 167.0 (s, Ser CO R1), 158.5 (s, NHCO<sub>2</sub> R1), 158.2 (s, NHCO<sub>2</sub> R2), 130.2 (s, Dhb CCH R1), 130.1 (s, Dhb CCH R2), 119.6 (s, Dhb CH R1), 118.2 (s, Dhb CH R2), 79.8 [s, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1], 79.4 [s, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2], 70.6 (d, Glc CH), 69.6 (d, ThioPro CH R2), 69.5 (d, ThioPro CH R1), 69.0 (d, Thr CHOTBS R2), 68.6 (d, Thr CHOTBS R1), 66.3 (t, Glc CH<sub>2</sub> R1), 66.1 (t, Glc CH<sub>2</sub> R2), 64.8 (d, Pro CH R1), 62.3 (d, Ser CH R2), 62.2 (t, Ser CH<sub>2</sub> R2), 62.2 (d, Ser CH R1), 61.8 (t, Ser CH<sub>2</sub> R1), 61.5 (d, Val NMeCH R1), 61.1 (d, Val NMeCH R2), 60.7 (d, Pro CH R2), 56.2 (d, Thr CHNH R2), 54.3 (d, Thr CHNH R1), 52.3 (q, Glc CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> R1), 52.3 (q, Glc CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> R2), 50.7 (d, Leu CHNH R1), 50.6 (d, Leu CHNH R2), 49.7 (t, Pro NCH<sub>2</sub> R2), 48.7 (d, Ala CH R2), 48.4 (d, Ala CH R1), 48.3 (t, ThioPro NCH<sub>2</sub>), 46.4 (t, Pro NCH<sub>2</sub> R1), 40.0 (t, Leu CH<sub>2</sub> R2), 39.7 (t, Leu CH<sub>2</sub> R1), 33.1 (t, ThioPro NCHCH<sub>2</sub>), 31.9 (q, Val NCH<sub>3</sub> R2), 31.6 (q, Val NCH<sub>3</sub> R1), 31.1 (t, Pro NCHCH<sub>2</sub> R1), 30.2 (t, Pro NCHCH<sub>2</sub> R2), 28.6 [q, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1], 28.5 [q, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2], 27.9 [d, Val CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> R1], 27.7 [d, Val CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> R2], 26.1 [q, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2], 26.0 [q, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2], 25.9 [q, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1], 25.9 [q, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2], 25.9 [q, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1], 25.7 [q, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1], 24.9 [d, Leu CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> R1], 24.9 [d, Leu CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> R2], 24.3 (t, ThioPro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> R1), 24.1 (t, ThioPro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> R2), 23.6 (q, Leu CH<sub>3</sub>), 22.9 (t, Pro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 21.9 (q, Leu CH<sub>3</sub>), 21.4 (q, Thr CH<sub>3</sub> R1), 20.8 (q, Thr CH<sub>3</sub> R2), 20.1 (q, Val CH<sub>3</sub> R2), 19.7 (q, Val CH<sub>3</sub> R1), 19.3 (q, Val CH<sub>3</sub> R1), 19.1 (q,

Val CH<sub>3</sub> R2) 18.4 [s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 18.2 [s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 18.1 [s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2], 18.0 [s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 14.6 (q, Ala CH<sub>3</sub> R2), 14.5 (q, Ala CH<sub>3</sub> R1), 12.1 (q, Dhb CH<sub>3</sub> R1), 12.0 (q, Dhb CH<sub>3</sub> R2), -4.2 (q, SiCH<sub>3</sub> R2), -4.4 (q, SiCH<sub>3</sub> R2), -4.7 (q, SiCH<sub>3</sub>), -4.9 (q, SiCH<sub>3</sub>), -5.1 (q, SiCH<sub>3</sub>), -5.2 (q, SiCH<sub>3</sub>), -5.2 (q, SiCH<sub>3</sub>), -5.3 (q, SiCH<sub>3</sub>), -5.3 (q, SiCH<sub>3</sub> R2), -5.4 (q, SiCH<sub>3</sub> R2).

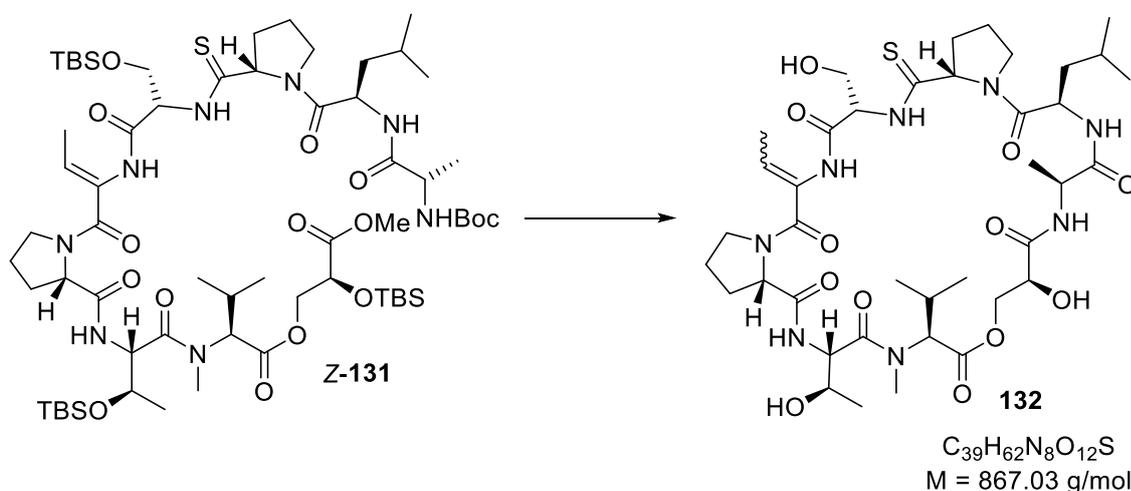
\* Zuordnung austauschbar.

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 1387 (17) [M+EtNH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 1380 (4) [M+K]<sup>+</sup>, 1364 (38) [M+Na]<sup>+</sup>, 1359 (25) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 1342 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

HR-MS (ESI): berechnet: [C<sub>63</sub>H<sub>116</sub>N<sub>8</sub>O<sub>15</sub>SSi<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>: 1341.7662; gefunden: 1341.7654.

Spezifischer Drehwinkel:  $[\alpha]_D^{25} = -182.0$  (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>).

### (Z)-Makrocyclus (Z-132) und (E)-Makrocyclus (E-132)



#### Esterspaltung:

Zu einer Lösung des linearen Peptids Z-131 (3.56 g, 2.65 mmol, 1.00 Äq.) in DCE (295 mL) wird vorsichtig Me<sub>3</sub>SnOH (3.84 mmol, 21.2 mmol, 8.00 Äq.) gegeben und das Gemisch für 47.5 Stunden bei 80 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 5%iger Zitronensäure-Lösung (60 mL) versetzt und die resultierende Emulsion für fünf Minuten intensiv gerührt. Die Phasen werden getrennt und

die wässrige Phase wird mit EtOAc (600 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 5%iger Zitronensäure-Lösung ( $3 \times 150$  mL) und NaCl-Lösung (150 mL) gewaschen, um einen Großteil des Zinnreagenzes abzutrennen. Nach Trocknung über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Filtration wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Restliches  $\text{Me}_3\text{SnOH}$  wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel,  $\text{Ø} = 7$  cm,  $h = 32$  cm,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{AcOH} = 20/1/0.01\% \rightarrow 8/2/0.01\%$ )<sup>13</sup> abgetrennt, wobei ein farbloser Feststoff isoliert wird (2.87 g).

#### Boc-Entschützung:

Zu einer Lösung dieses Feststoffs in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (130 mL) wird bei  $0^\circ\text{C}$  TFA (32 mL) gegeben und die Lösung bei dieser Temperatur für 60 Minuten gerührt. Nach Zugabe von Wasser (100 mL) wird die wässrige Phase auf  $\text{pH} = 7-8$  eingestellt, wobei zunächst 1 M Natronlauge, dann  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung verwendet wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit festem NaCl gesättigt. Anschließend wird diese mit EtOAc ( $2 \times 400$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung (150 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Azeotropdestillation (PhMe, 100 mL) getrocknet, wobei ein gelblicher Feststoff (2.50 g) erhalten wird. Dieser wird in der nachfolgenden Reaktion ohne weitere Aufreinigung eingesetzt.

#### Makrolactamisierung:

Dieser gelbliche Feststoff wird gelöst in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) über vier Stunden kontinuierlich zu einer Lösung von HATU (2.13 g, 5.61 mmol, 2.12 Äq.) and 2,4,6-Collidin (1.19 mL, 1.09 g, 8.98 mmol, 3.39 Äq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (980 mL) getropft. Nachdem für 14.5 Stunden gerührt worden ist, wird Wasser (100 mL) hinzugegeben und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit festem NaCl gesättigt und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 100$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 10%iger Zitronensäure- (100 mL),  $\text{NaHCO}_3$ - (100 mL) und NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, wobei jede Waschlösung mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (je 50 mL) gegenextrahiert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden über

<sup>13</sup> Es werden mehrere Isomere mit etwa  $R_f = 0.66$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{AcOH} = 9/1/0.1$ ) [UV,  $\text{KMnO}_4$ ] in einer Fraktion gemeinsam isoliert.

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt, wobei ein gelbliches Harz verbleibt.

### TBS-Entschützung:

Das gelbliche Harz wird in trockenem MeCN (20 mL) gelöst und über Celite filtriert, um anorganische Salze zu entfernen. Der Filterkuchen wird mehrmals mit trockenem MeCN gewaschen (gesamt: 36 mL). Zu den vereinigten Filtraten wird MeCN (320 mL) und HF (48% in Wasser, 18.7 mL) bei Raumtemperatur gegeben. Das Gemisch wird für 24 Stunden gerührt, bevor es in gesättigte Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung (250 mL) gegossen wird. Nach Extraktion der wässrigen Phase mit EtOAc (3 × 250 mL) werden die vereinigten organischen Phasen mit NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Der Großteil des Lösungsmittels wird am Rotationsverdampfer entfernt.<sup>14</sup> Celite wird hinzugegeben, bevor das Lösungsmittel gänzlich entfernt wird. Das mit dem Rohprodukt beladene Celite wird über Säulenchromatographie (Kieselgel, Ø = 7 cm, h = 13 cm, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 50/1 → 10/1) aufgereinigt, wobei eine Fraktion bestehend aus dem Makrocyclus **Z-132** (1.12 g, 1.29 mmol, 49% üb. 4 St., d.r. = 93/7) sowie aus **E-132** (74.0 mg, 85.4 µmol, 3% üb. 4 St.) erhalten wird.

### Semi-präparative HPLC:

Das Isomerengemisch (81.9 mg, 94.5 µmol) wird durch semi-präparative HPLC (*Phenomenex* Luna 5u Silica, 20 × 250 mm, *i*PrOH/*n*-Heptan = 20/80, RT, 15 mL·min<sup>-1</sup>, 215 nm, *t*<sub>R</sub> (**E-132**) = 21.7 min, *t*<sub>R</sub> (**Z-132**) = 27.7 min, Injektionskonzentration: 100 mg·mL<sup>-1</sup>) aufgereinigt. Dadurch wird der Makrocyclus **Z-132** (62.1 mg, 71.6 µmol, 76%) isoliert. In einer zweiten Fraktion wird der Makrocyclus **E-132** (4.1 mg, 4.75 µmol, 5%) verunreinigt mit dem zweiten Diastereomer von **Z-132** erhalten.

---

<sup>14</sup> Wird zuviel Lösungsmittel entfernt, fällt ein Feststoff aus, welcher sich nicht mehr ohne weiteres in organischen Lösungsmitteln löst. Dies geht mit herben Ausbeuteverlusten einher, weshalb das Celite immer frühzeitig hinzugegeben werden muss. Dieses Verhalten wurde ähnlich im Fall der Makrolactonisierungsrohprodukte beobachtet.

**(Z)-Makrocyclus (Z-132)**

**DC:**  $R_f = 0.41$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 9/1$ ) [UV,  $\text{KMnO}_4$ ].

**Smp.:** 168-171 °C.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3395 (m), 3292 (m, N–H), 2960 (m,  $\text{C}^{\text{sp}^3}$ –H), 2928 (m,  $\text{C}^{\text{sp}^3}$ –H), 2874 (w,  $\text{C}^{\text{sp}^3}$ –H), 1747 (w, C=O), 1688 (vs, C=O), 1525 (m), 1438 (m).

**Rotamerenverhältnis:** R1/R2/R3  $\approx$  76/20/4.

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):<sup>15</sup>  $\delta$  [ppm] = 8.66 (d,  $^3J = 6.4$  Hz, 1H, Ser NH R2), 8.64 – 8.59 (m, 1H, Dhb NH R2), 8.54 (s, 1H, Ser NH R1), 8.42 – 8.29 (m, 1H, Dhb NH R1), 8.26 – 8.14 (m, 1H, Thr NH R1), 7.82 – 7.71 (m, 1H, Ala NH R1), 7.71 – 7.64 (m, 1H, Thr NH R2), 7.60 – 7.29 (m, 2H, Leu NH, Ala NH R2), 5.60 (q,  $^3J = 7.0$  Hz, 1H, Dhb CH R1), 5.48 – 5.40 (m, 1H, Dhb CH R2), 5.32 – 5.25 (m, 1H, Ser CH R2), 5.24 – 5.16 (m, 1H, Ser CH R1), 5.03 – 4.90 (m, 2H, ThioPro CH, Thr CHNH R2), 4.84 – 4.71 (m, 2H, Thr CHNH R1, Ala CH R1), 4.71 – 4.58 (m, 4H, Pro CH R1, Leu CH R1, Glc CHH R1, Ala CH R2), 4.58 – 4.50 (m, 1H, Pro CH R2), 4.50 – 4.44 (m, 2H, Leu CHNH R2, Val NMeCH R2), 4.41 (dd,  $^3J = 5.1, 2.3$  Hz, 1H, Glc CH R1), 4.39 – 4.37 (m, 1H, Glc CH R2), 4.37 – 4.30 (m, 2H, Glc  $\text{CH}_2$  R2), 4.30 – 4.22 (m, 1H, Ser CHH R1), 4.22 – 4.13 (m, 2H, Ser CHH R2, Glc CHH R1), 4.12 – 3.98 (m, 3H, ThioPro NCHH, Ser CHH R2, Thr CHOH), 3.85 – 3.78 (m, 1H, Pro NCHH R2), 3.74 (d,  $^2J = 12.1$  Hz, 1H, Ser CHH R1), 3.72 – 3.48 (m, 4H, ThioPro NCHH, Pro NCHH R1, Pro NCHH, Val NMeCH R1), 3.33 (s, 3H, Val  $\text{NCH}_3$  R3), 3.16 (s, 3H, Val  $\text{NCH}_3$  R1), 2.72 (s, 3H, Val  $\text{NCH}_3$  R2), 2.52 – 2.35 [m, 4H, Pro NCHCHH R1, ThioPro NCHCHH, ThioPro NCHCHH R2, Val  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  R1], 2.33 – 2.18 [m, 4H, Pro NCHCH<sub>2</sub> R2, ThioPro NCHCHH R1, Val  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  R2], 2.07 – 1.82 (m, 5H, ThioPro  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ , Pro  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ , Pro NCHCHH R1), 1.75 – 1.68 (m, 3H, Dhb  $\text{CH}_3$ ), 1.66 – 1.47 [m, 3H, Leu  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ , Leu  $\text{CH}_2$ ], 1.45 – 1.37 (m, 3H, Ala  $\text{CH}_3$  R1), 1.35 – 1.30 (m, 3H, Ala  $\text{CH}_3$  R2), 1.21 – 1.15 (m, 3H, Thr  $\text{CH}_3$  R1), 1.10 – 1.04 (m, 6H, Thr  $\text{CH}_3$  R2, Val  $\text{CH}_3$  R2), 1.00 (d,  $^3J = 5.6$  Hz, 3H, Val  $\text{CH}_3$  R1), 0.97 – 0.83 [m, 9H, Val  $\text{CH}_3$ , Leu  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ].

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  [ppm] = 204.0 (s, NCS R2), 203.6 (s, NCS R1), 174.0 (s, Ala CO R1), 173.3 (s, Ala CO R2), 173.0 (s, Thr CO R2), 172.9 (s, Leu CO R2),

<sup>15</sup> In diesem Fall und bei allen weiteren cyclischen Nonapeptoliden waren reproduzierbare chemische Verschiebungen nur zu erreichen, wenn nahezu keine Lösungsmittelreste vorhanden waren. Vor allem Reste an Dichlormethan führten zu erheblichen Abweichungen.

172.4 (s, Leu CO R1), 172.0 (s, Glc CO R2), 171.8 (s, Pro CO R2), 171.5 (s, Pro CO R1), 171.3 (s, Thr CO R1), 171.2 (s, Glc CO R1), 170.2 (s, Val CO R1), 169.8 (s, Val CO R2), 168.4 (s, Ser CO R1), 168.1 (s, Ser CO R2), 167.7 (s, Dhb CO R2), 167.2 (s, Dhb CO R1), 129.9 (s, Dhb CCH R1), 129.5 (s, Dhb CCH R2), 122.6 (d, Dhb CH R1), 120.6 (d, Dhb CH R2), 70.4 (d, Glc CH R1), 70.0 (d, Glc CH R2), 69.3 (d, ThioPro CH R1), 69.2 (d, ThioPro CH R2), 68.4 (d, Thr CHOH R2), 67.7 (d, Val NMeCH R1), 67.0 (d, Thr CHOH R1), 65.9 (t, Glc CH<sub>2</sub> R2), 65.7 (t, Glc CH<sub>2</sub> R1), 65.1 (d, Val NMeCH R2), 61.3 (d, Pro CH R2), 61.0 (d, Pro CH R1), 60.9 (t, Ser CH<sub>2</sub> R2), 60.7 (t, Ser CH<sub>2</sub> R1), 60.5 (d, Ser CH R2), 60.3 (d, Ser CH R1), 54.5 (d, Thr CHNH R1), 52.1 (d, Thr CHNH R2), 50.9 (d, Leu CHNH R2), 50.2 (d, Leu CHNH R1), 49.9 (t, Pro NCH<sub>2</sub> R2), 49.6 (t, Pro NCH<sub>2</sub> R1), 48.5 (t, ThioPro NCH<sub>2</sub>), 48.2 (d, Ala CH R2), 48.0 (d, Ala CH R1), 40.0 (t, Leu CH<sub>2</sub> R1), 39.8 (t, Leu CH<sub>2</sub> R2), 36.7 (q, Val NCH<sub>3</sub> R1), 33.3 (t, ThioPro NCHCH<sub>2</sub> R2), 32.8 (t, ThioPro NCHCH<sub>2</sub> R1), 30.7 (t, Pro NCHCH<sub>2</sub> R2), 30.2 (q, Val NCH<sub>3</sub> R2), 28.6 (t, Pro NCHCH<sub>2</sub> R1), 27.6 [d, Val CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> R2], 26.8 [d, Val CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> R1], 24.8 [d, Leu CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> R2], 24.8 [d, Leu CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> R1], 24.6 (t, ThioPro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> R1)\*, 24.6 (t, Pro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> R1)\*, 24.4 (t, ThioPro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> R2)†, 24.3 (t, Pro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> R2)†, 23.3 (q, Leu CH<sub>3</sub> R2), 23.1 (q, Leu CH<sub>3</sub> R1), 22.3 (q, Leu CH<sub>3</sub> R1), 22.1 (q, Leu CH<sub>3</sub> R2), 21.0 (q, Val CH<sub>3</sub> R1), 19.9 (q, Thr CH<sub>3</sub> R1), 19.8 (q, Val CH<sub>3</sub> R2), 19.6 (q, Ala CH<sub>3</sub> R1), 19.0 (2 × q, Val CH<sub>3</sub> R1, Thr CH<sub>3</sub> R2), 18.9 (q, Val CH<sub>3</sub> R2), 18. (q, Ala CH<sub>3</sub> R2), 12.2 (q, Dhb CH<sub>3</sub> R1), 12.2 (q, Dhb CH<sub>3</sub> R2).

\*/† Zuordnung austauschbar.

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 905 (6) [M+K]<sup>+</sup>, 889 (100) [M+Na]<sup>+</sup>, 884 (25) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 867 (69) [M+H]<sup>+</sup>.

**HR-MS** (ESI): berechnet: [C<sub>39</sub>H<sub>62</sub>N<sub>8</sub>O<sub>12</sub>S +H]<sup>+</sup>: 867.4281; gefunden: 867.4275.

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_D^{25} = -196.0$  (c = 0.50, CHCl<sub>3</sub>).

### **(E)-Makrocyclus (E-132)**

**DC:**  $R_f = 0.49$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 9/1) [UV, KMnO<sub>4</sub>].

**Smp.:** 168-171 °C.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3399 (w), 3284 (m, N-H), 2962 (m, C<sup>sp3</sup>-H), 2931 (m, C<sup>sp3</sup>-H), 2875 (w, C<sup>sp3</sup>-H), 1747 (m, C=O), 1629 (s, C=O), 1518 (m), 1440 (m), 748 (vs).

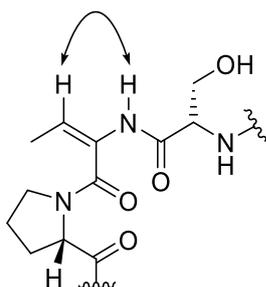
**Rotamerenverhältnis:** R1/R2  $\approx$  93/7.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):  $\delta$  [ppm] = 8.67 (d,  $^3J = 7.6$  Hz, 1H, Ser NH R1), 8.60 – 8.57 (m, 1H, Ser NH R2), 8.55 (s, 1H, Dhb NH), 8.31 (d,  $^3J = 9.8$  Hz, 1H, Thr NH R1), 8.01 (d,  $^3J = 9.4$  Hz, 1H, Thr NH R2), 7.63 (d,  $^3J = 8.4$  Hz, 1H, Ala NH), 7.39 – 7.28 (m, 1H, Leu NH), 5.69 (q,  $^3J = 7.2$  Hz, 1H, Dhb CH R1), 5.58 – 5.53 (m, 1H, Dhb CH R2), 5.47 – 5.38 (m, 1H, Ser CH R1), 5.30 – 5.25 (m, 1H, Ser CH R2), 4.97 (dd,  $^3J = 8.8, 4.6$  Hz, 1H, ThioPro CH), 4.89 (dd,  $^3J = 9.8, 2.5$  Hz, 1H, Thr CHNH), 4.80 (dd,  $^2J = 10.8$  Hz,  $^3J = 9.3$  Hz, 1H, Glc CHH), 4.75 – 4.63 (m, 2H, Ala CH, Glc CH), 4.60 (*virt. t*,  $^3J \approx ^3J = 7.0$  Hz, 1H, Pro CH), 4.54 – 4.39 (m, 2H, Leu CHNH, Val NMeCH R2), 4.28 (dd,  $^2J = 11.6$  Hz,  $^3J = 3.4$  Hz, 1H, Ser CHH), 4.21 – 4.08 (m, 3H, ThioPro NCHH, Thr CHOH, Glc CHH), 3.85 (d,  $^2J = 11.6$  Hz, 1H, Ser CHH), 3.66 (dt,  $^2J = 10.1$  Hz,  $^3J = 7.5$  Hz, 1H, ThioPro NCHH), 3.53 (*virt. dt*,  $^2J = 10.0$  Hz,  $^3J \approx ^3J = 7.1$  Hz, 1H, Pro NCHH), 3.37 – 3.25 (m, 2H, Pro NCHH, Val NMeCH R1), 3.32 (s, 3H, Val NCH<sub>3</sub> R1), 2.73 (s, 3H, Val NCH<sub>3</sub> R2), 2.67 – 2.54 [m, 1H, Val CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2.49 (*virt. dq*,  $^2J = 13.4$  Hz,  $^3J \approx ^3J = 8.1$  Hz, 1H, ThioPro NCHCHH), 2.37 – 2.20 [m, 3H, Val CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Pro NCHCHH, ThioPro NCHCHH], 2.20 – 2.11 (m, 1H, Pro NCHCHH), 2.04 (*virt. quint*,  $^3J \approx ^3J = 6.8$  Hz, 2H, ThioPro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.94 (*virt. tt*,  $^2J \approx ^3J = 12.8$  Hz,  $^3J \approx ^3J = 6.5$  Hz, 1H, Pro NCH<sub>2</sub>CHH), 1.83 (*virt. tt*,  $^2J \approx ^3J = 14.5$  Hz,  $^3J \approx ^3J = 7.3$  Hz, 1H, Pro NCH<sub>2</sub>CHH), 1.67 (d,  $^3J = 7.3$  Hz, 3H, Dhb CH<sub>3</sub>), 1.72 – 1.56 [m, 3H, Leu CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.34 (d,  $^3J = 6.8$  Hz, 3H, Ala CH<sub>3</sub>), 1.14 (d,  $^3J = 6.3$  Hz, 3H, Val CH<sub>3</sub>), 1.08 (d,  $^3J = 6.5$  Hz, 3H, Thr CH<sub>3</sub>), 1.01 (d,  $^3J = 6.3$  Hz, 3H, Leu CH<sub>3</sub>), 0.95 (d,  $^3J = 6.3$  Hz, 3H, Leu CH<sub>3</sub>), 0.90 (d,  $^3J = 6.9$  Hz, 3H, Val CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  [ppm] = 204.1 (s, ThioPro CS), 174.1 (s, Ala CO), 173.3 (s, Leu CO), 172.2 (s, Thr CO), 171.7 (s, Pro CO), 170.6 (s, Glc CO), 169.6 (s, Val CO), 166.8 (s, Ser CO), 164.6 (s, Dhb CO), 130.1 (s, Dhb CCH), 120.1 (d, Dhb CH), 70.7 (d, Glc CH), 69.7 (d, Val NMeCH)\*, 69.6 (d, ThioPro CH)\*, 67.9 (d, Thr CHOH), 65.4 (t, Glc CH<sub>2</sub>), 61.7 (t, Ser CH<sub>2</sub>), 61.1 (d, Pro CH), 60.6 (d, Ser CH), 52.7 (d, Thr CHNH), 51.1 (d, Leu CHNH), 48.7 (t, Pro NCH<sub>2</sub>)<sup>♦</sup>, 48.6 (t, ThioPro NCH<sub>2</sub>)<sup>♦</sup>, 47.6 (d, Ala CH), 39.9 (q, Val NCH<sub>3</sub>)<sup>□</sup>, 39.7 (t, Leu CH<sub>2</sub>)<sup>□</sup>, 33.1 (t, ThioPro NCHCH<sub>2</sub>), 30.1 (t, Pro NCHCH<sub>2</sub>), 27.8 [d, Val CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 25.0 (t, Pro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) 24.9 [d, Leu CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 24.6 (t, ThioPro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 23.3 (q, Leu CH<sub>3</sub>), 22.2 (q, Leu CH<sub>3</sub>), 21.6 (q, Val CH<sub>3</sub>), 19.7 (q, Ala CH<sub>3</sub>), 19.5 (q, Thr CH<sub>3</sub>), 19.4 (q, Val CH<sub>3</sub>), 13.4 (q, Dhb CH<sub>3</sub>).

\*/<sup>♦</sup>/<sup>□</sup> Zuordnung austauschbar.

**Aussagekräftiger NOE-Kontakt:**

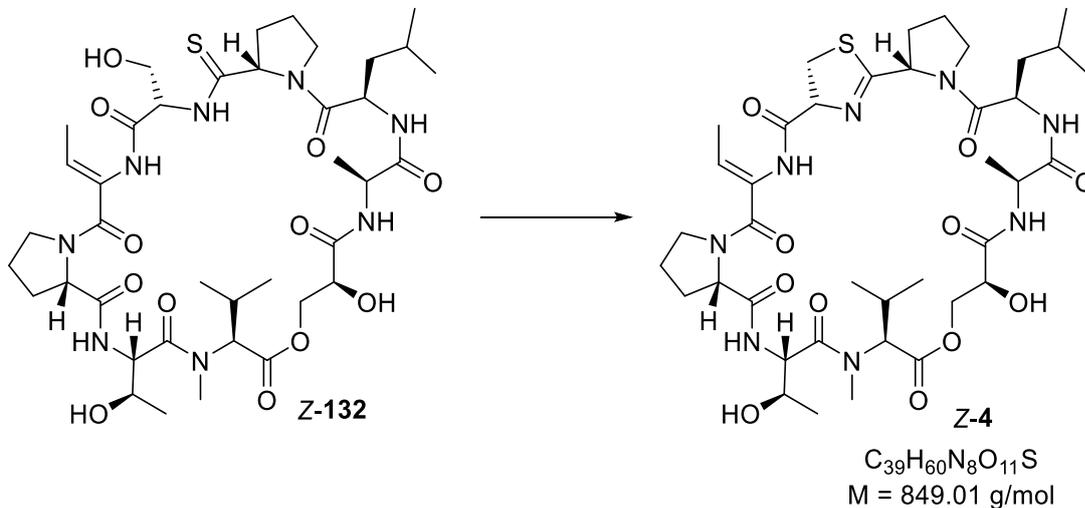


**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 905 (3)  $[M+K]^+$ , 889 (100)  $[M+Na]^+$ , 884 (35)  $[M+NH_4]^+$ , 873 (4)  $[M+Li]^+$ , 867 (93)  $[M+H]^+$ .

**HR-MS (ESI):** berechnet:  $[C_{39}H_{62}N_8O_{12}S+H]^+$ : 867.4281; gefunden: 867.4272.

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_D^{25} = -145.7$  ( $c = 0.74$ ,  $CHCl_3$ ).

**(Z)-Vioprolide D (Z-4)**



Der Makrocyclus **Z-132** (73.1 mg, 84.3  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) wird durch Azeotropdestillation (PhMe, 5 mL) getrocknet. Der Rückstand wird in THF (7.6 mL) gelöst in einen *Schlenk*-Kolben, welcher bereits  $PPh_3$  (33.2 mg, 126  $\mu$ mol, 1.50 Äq.) enthält, gegeben. Eine Lösung von DIAD (24.8  $\mu$ L, 25.6 mg, 126  $\mu$ mol, 1.50 Äq.) in THF (0.83 mL) wird langsam zuge tropft und die resultierende gelbe Lösung bei Raumtemperatur für 22 Stunden

gerührt. Ein wenig Kieselgel wird beigemischt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das an das Kieselgel adsorbierte Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel,  $\varnothing = 1$  cm,  $h = 23$  cm,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 30/1 \rightarrow 10/1$ ) aufgereinigt, wobei etwa 70 mg eines farblosen Feststoffs erhalten werden, welcher noch durch Reste an Edukt und Reagenzien verunreinigt ist. Dieser wird durch semi-präparative HPLC (*Phenomenex Luna 5u Silica*,  $20 \times 250$  mm,  $i\text{PrOH}/n\text{-Heptan} = 50/50$ , RT,  $15 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ , 215 nm,  $t_R$  (Z-4) = 16.1 min, Injektionskonzentration:  $76 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) aufgereinigt. Nach Lyophilisation (Reinstwasser) wird (Z)-Vioprolid D Z-4 (56.0 mg, 65.9  $\mu\text{mol}$ , 78%) als amorpher, farbloser Feststoff erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.55$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 9/1$ ) [UV,  $\text{KMnO}_4$ ].

**Smp.:** 155-160 °C.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3290 (m, N-H), 2961 (m,  $\text{C}^{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 2933 (m,  $\text{C}^{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 2875 (w,  $\text{C}^{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 1742 (m, C=O), 1641 (vs, C=O), 1517 (m), 1444 (m), 753 (m).

**Rotamerenverhältnis:** R1/R2  $\approx$  69/31.

**$^1\text{H NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):<sup>16</sup>  $\delta$  [ppm] = 8.95 (s, 1H, Dhb NH R2), 8.80 (s, 1H, Dhb NH R1), 8.05 (d,  $^3J = 8.3$  Hz, 1H, Thr NH R2), 7.93 (d,  $^3J = 10.0$  Hz, 1H, Thr NH R1), 7.32 – 7.27 (m, 1H, Ala NH), 6.95 – 6.87 (m, 1H, Leu NH R2), 6.45 – 6.36 (m, 1H, Leu NH R1), 5.56 – 5.51 (m, 1H, Glc OH R1), 5.50 – 5.40 (m, 1H, Dhb CH), 5.16 (t,  $^3J = 6.9$  Hz, 1H, Thz CH R1), 5.10 (dd,  $^3J = 9.7$ , 2.6 Hz, 1H, Thz CH R2), 5.01 (dd,  $^3J = 7.1$ , 4.6 Hz, 1H, ThioPro CH R2), 4.95 (dd,  $^3J = 7.4$ , 5.3 Hz, 1H, ThioPro CH R1), 4.93 – 4.83 (m, 2H, Thr CHNH R1, Leu CHNH), 4.83 – 4.79 (m, 1H, Glc OH R2), 4.72 (s, 1H, Thr OH R1), 4.70 – 4.62 (m, 5H, Thr CHNH R2, Val NMeCH R1, Glc CHH R2, Ala CH, Pro CH R2), 4.59 (d,  $^3J = 8.4$  Hz, 1H, Pro CH R1), 4.54 (ddd,  $^3J = 9.2$ , 6.0, 3.1 Hz, 1H, Glc CH R1), 4.44 (d,  $^3J = 7.8$  Hz, 1H, Glc CH R2), 4.38 (dd,  $^2J = 11.2$  Hz,  $^3J = 3.1$  Hz, 1H, Glc CHH R1)\*, 4.37 – 4.34 (m, 1H Thr OH R2)\*, 4.18 – 4.04 (m, 2H, Glc CHH, Thr CHOH), 3.96 – 3.86 (m, 2H, ThioPro NCHH R1, Pro NCHH R1), 3.86 – 3.78 (m, 2H, ThioPro NCHH R2, Thz CHH R2), 3.70 – 3.59 (m, 5H, ThioPro NCHH, Pro NCHH, Pro NCHH R2, Thz CH<sub>2</sub> R1), 3.54 – 3.45 (m, 2H, Thz CHH R2, Val CHNH R2), 3.30 (s, 3H, Val NCH<sub>3</sub> R2), 2.69 (s, 3H, Val NCH<sub>3</sub> R1), 2.57 – 2.51 (m, 1H, Pro NCHCHH R2), 2.51

<sup>16</sup> (Z)-Vioprolid D ist in  $\text{CDCl}_3$  nur stabil, wenn das deuterierte Lösungsmittel frisch über basisches Aluminiumoxid filtriert wurde.

– 2.42 [m, 1H, Val  $CH(CH_3)_2$  R2], 2.41 – 2.12 [m, 5H, Val  $CH(CH_3)_2$  R1, ThioPro NCHCHH, ThioPro  $NCH_2CHH$ , Pro  $NCHCH_2$  R1], 2.13 – 1.86 (m, 5H, ThioPro  $NCH_2CHH$ , ThioPro NCHCHH, Pro  $NCH_2CH_2$ , Pro NCHCHH R2), 1.83 (d,  $^3J = 7.1$  Hz, 3H, Dhb  $CH_3$  R2), 1.79 (d,  $^3J = 7.0$  Hz, 3H, Dhb  $CH_3$  R1), 1.58 – 1.47 [m, 2H, Leu  $CHHCH(CH_3)_2$ ], 1.43 – 1.34 (m, 4H, Ala  $CH_3$  R2, Leu CHH), 1.32 (d,  $^3J = 6.8$  Hz, 3H, Ala  $CH_3$  R1), 1.20 (d,  $^3J = 6.3$  Hz, 3H, Thr  $CH_3$  R2), 1.12 – 1.04 (m, 6H, Thr  $CH_3$  R1, Val  $CH_3$ ), 0.94 – 0.84 [m, 9H, Val  $CH_3$ , Leu  $CH(CH_3)_2$ ].

\* Signale überlagern sich.

$^{13}C$  NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ , 301 K):  $\delta$  [ppm] = 180.6 (s, NCS R2), 180.4 (s, NCS R1), 173.2 (s, Thr CO R1), 171.9 (s, Ala CO R2), 171.5 (s, Ala CO R1/Gls CO/Thr CO R2)\*, 171.5 (s, Ala CO R1/Gls CO/Thr CO R2)\*, 171.4 (s, Thz CO R2), 171.1 (s, Leu CO/Pro CO)\*, 171.1 (s, Leu CO/Pro CO)\*, 171.0 (s, Leu CO R2/Pro CO R2)\*, 170.2 (s, Thz CO R1), 169.9 (s, Val CO R1), 169.9 (s, Val CO R2), 167.3 (s, Dhb CO R1), 167.2 (s, Dhb CO R2), 130.0 (s, Dhb CCH R2), 129.6 (s, Dhb CCH R1), 120.0 (s, Dhb CH R2), 119.2 (s, Dhb CH R1), 78.4 (d, Thz CH R1), 77.7 (d, Thz CH R2), 71.1 (d, Gls CH R2), 69.4 (d, Gls CH R1), 68.6 (d, Val NMeCH R2), 67.9 (d, Thr CHO R1), 66.8 (d, Thr CHO R2), 66.3 (t, Gls  $CH_2$  R2), 66.0 (t, Gls  $CH_2$  R1), 65.1 (d, Val NMeCH R1), 61.3 (d, Pro CH R1), 60.5 (d, Pro CH R2), 60.4 (d, ThioPro CH R1), 60.2 (d, ThioPro CH R2), 55.6 (d, Thr CHNH R2), 51.2 (d, Thr CHNH R1), 49.9 (t, Pro  $NCH_2$  R1), 49.6 (t, Pro  $NCH_2$  R2), 48.9 (d, Leu CHNH), 48.1 (d, Ala CH R2), 47.9 (t, ThioPro  $NCH_2$  R1), 47.6 (d, Ala CH R1), 47.5 (t, ThioPro  $NCH_2$  R2), 40.2 (t, Leu  $CH_2$ ), 38.5 (q, Val  $NCH_3$  R2), 36.7 (t, Thz  $CH_2$ ), 30.7 (t, Pro  $NCHCH_2$  R1), 30.4 (t, ThioPro  $NCHCH_2$  R1), 29.9 (t, ThioPro  $NCHCH_2$  R2), 29.8 (q, Val  $NCH_3$  R1), 28.6 (t, Pro  $NCHCH_2$  R2), 28.2 [d, Val  $CH(CH_3)_2$  R2], 27.4 [d, Val  $CH(CH_3)_2$  R1], 25.2 (t, ThioPro  $NCH_2CH_2$ ), 24.8 [d, Leu  $CH(CH_3)_2$  R1], 24.7 [d, Leu  $CH(CH_3)_2$  R2], 24.2 (t, Pro  $NCH_2CH_2$ ), 22.9 (q, Leu  $CH_3$  R1), 22.8 (q, Leu  $CH_3$  R2), 22.7 (q, Leu  $CH_3$  R2), 22.6 (q, Leu  $CH_3$  R1), 21.3 (q, Val  $CH_3$  R2), 20.1 (q, Thr  $CH_3$  R2), 19.7 (q, Val  $CH_3$  R1), 19.4 (q, Thr  $CH_3$  R1), 19.4 (q, Val  $CH_3$  R2), 18.9 (q, Val  $CH_3$  R1), 18.7 (q, Ala  $CH_3$  R2), 18.1 (q, Ala  $CH_3$  R1), 12.2 (q, Dhb  $CH_3$  R2), 12.1 (q, Dhb  $CH_3$  R1).

\* Eine genauere Zuordnung war nicht möglich.

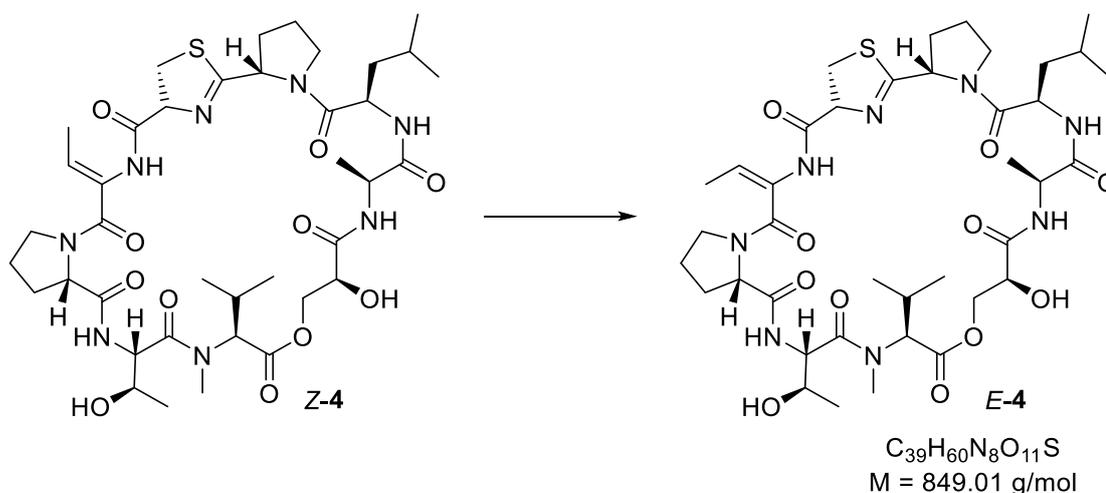
**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 871 (22)  $[M+Na]^+$ , 866 (10)  $[M+NH_4]^+$ , 849 (100)  $[M+H]^+$ , 425 (37)  $[M+2H]^{2+}$ .

**HR-MS** (ESI): berechnet:  $[C_{39}H_{60}N_8O_{11}S+Na]^+$ : 871.3994; gefunden: 871.3987.

**HPLC:**  $t_R = 19.75$  min, (YMC, ODS-A, 250×4.6 mm, 1 mL·min<sup>-1</sup>, 20 °C, UV-Detektion, H<sub>2</sub>O/MeCN = 90/10→30/70).

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_D^{25} = -44.0$  ( $c = 0.50$ , CHCl<sub>3</sub>).

### Vioprolid D (*E*-4)



### Iodierung:

Das Depsipeptid Z-4 (102 mg, 120 μmol, 1.00 Äq.), NIS (25.7 mg, 114 μmol, 0.95 Äq.) und DABCO (14.8 mg, 132 μmol, 1.10 Äq.) werden in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.8 mL) gelöst und für fünf Stunden unter Lichtausschluss gerührt. Die gelbe Lösung wird mit EtOAc (75 mL) verdünnt und nacheinander mit 10%iger Zitronensäurelösung (20 mL), NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (20 mL), 1 M Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung (20 mL) und NaCl-Lösung gewaschen (20 mL). Jede einzelne Waschlösung wurde vor der Verwendung mit festem NaCl gesättigt und nach der Verwendung mit EtOAc (je 15 mL) gegenextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Nachdem das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt worden ist, wird der Rückstand mittels einer schnellen<sup>17</sup> Säulenchromatographie (Kieselgel, Ø = 1 cm, h = 15 cm, EtOAc → CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 20/1

<sup>17</sup> Die gebildeten Vinyliodide sind nur begrenzt stabil auf Kieselgel. Mit EtOAc werden die Reagenzien sofort eluiert und das Gemisch der Produkte mit dem polareren Laufmittel vom Kieselgel verdrängt.

→ 10/1) aufgereinigt, wobei ein farbloser Feststoff (107 mg) erhalten wird, welcher in der nachfolgenden Reaktion ohne weitere Aufreinigung eingesetzt wird.

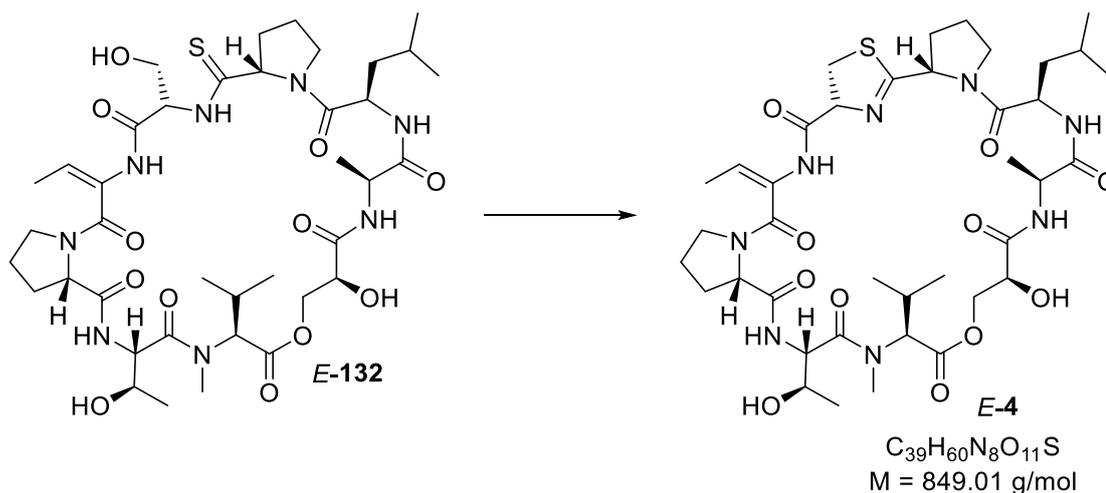
**DC:**  $R_f = 0.54$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 9/1$ ) [UV,  $\text{KMnO}_4$ ].

### Hydrodeiodierung:

Palladium auf Aktivkohle (5 Gew.-% Pd, 132 mg) wird in MeOH (10 mL) suspendiert und mit  $\text{NEt}_3$  (20.0  $\mu\text{L}$ , 14.6 mg, 144  $\mu\text{mol}$ , 1.20 Äq.) versetzt. Die Argonatmosphäre wird nach der allgemeinen Vorschrift gegen eine Wasserstoffatmosphäre ausgetauscht und die Suspension für 47 Minuten gerührt worden ist, wird eine Lösung des iodierten Rohprodukts (107 mg) in MeOH (10 mL) zu der Palladium-haltigen Suspension gegeben, nachdem diese Lösung nach der allgemeinen Vorschrift unter Wasserstoff gesetzt worden ist. Die resultierende Suspension wird für drei Stunden unter Lichtausschluss gerührt, bevor der  $\text{H}_2$ -Ballon entfernt und Argon für fünf Minuten durch die Suspension geleitet wird. Es wird über Celite filtriert und der Filterkuchen mit EtOAc (100 mL) gewaschen. Das vereinigte Filtrat wird mit 1 M  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (30 mL) gewaschen, wobei die Waschlösung vor Verwendung mit festem NaCl gesättigt und nach Verwendung mit EtOAc ( $3 \times 30$  mL) gegenextrahiert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung (25 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel,  $\text{Ø} = 1$  cm,  $h = 15$  cm,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 50/1 \rightarrow 10/1$ ) aufgereinigt, wobei eine Mischung von (*E*)- und (*Z*)-Isomeren erhalten wird, welche mit oxidiertem Nebenprodukt kontaminiert ist. Diese werden durch semi-preparative HPLC (*Phenomenex* Luna 5u Silica,  $20 \times 250$  mm,  $i\text{PrOH}/n\text{-Heptan} = 50/50$ , RT,  $15 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ , 215 nm,  $t_R$  (Nebenprodukt) = 15.74 min,  $t_R$  (*Z*-4) = 20.6 min,  $t_R$  (*E*-4) = 27.6 min)<sup>18</sup> aufgetrennt und jeweils lyophilisiert (Reinstwasser), wobei das (*Z*)-Vioprolid *Z*-4 (24.4 mg, 28.7  $\mu\text{mol}$ , 24%) als farbloser, amorpher Feststoff neben Vioprolid D (*E*-4, 25.4 mg, 29.9  $\mu\text{mol}$ , 25%) isoliert wird, welches ebenfalls ein farbloser, amorpher Feststoff ist.

---

<sup>18</sup> Das Gewicht des Rohprodukts wurde nicht bestimmt, weshalb keine Einspritzkonzentration angegeben werden kann. Das gesamte Rohprodukt wurde in 1 mL Isopropanol gelöst und injiziert.



Das Depsipeptid *E-132* (31.2 mg, 36.0  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) wird durch Azeotropdestillation (PhMe, 5 mL) getrocknet und in THF (3.2 mL) gelöst. Diese Lösung wird zu  $\text{PPh}_3$  (17.9 mg, 68.4  $\mu\text{mol}$ , 1.90 Äq.) in einen *Schlenk*-Kolben gegeben. Eine Lösung von DIAD (13.4  $\mu\text{L}$ , 13.8 mg, 68.4  $\mu\text{mol}$ , 1.90 Äq.) in THF (0.40 mL) wird langsam zugetropft und die resultierende gelbe Lösung wird bei Raumtemperatur für 22 Stunden gerührt. Eine kleine Menge Kieselgel wird hinzugegeben und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das an das Kieselgel adsorbierte Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel,  $\varnothing = 1 \text{ cm}$ ,  $h = 5 \text{ cm}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 30/1 \rightarrow 10/1$ ) aufgereinigt, wobei ein farbloser Feststoff (ca. 22 mg) erhalten wird. Dieser wird durch semi-preparative HPLC (*Phenomenex* Luna 5u Silica,  $20 \times 250 \text{ mm}$ ,  $i\text{PrOH}/n\text{-Heptan} = 50/50$ , RT,  $15 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ , 215 nm,  $t_R$  (*E-4*) = 27.6 min, Injektionskonzentration:  $20 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) aufgereinigt und die erhaltenen Produkte werden lyophilisiert (Reinstwasser). Hierdurch wird das Edukt *E-132* (9.1 mg, 10.6  $\mu\text{mol}$ , 29%) als farbloser, amorpher Feststoff erhalten sowie rohes Vioprolid D (*E-4*, ca. 6 mg), welches *via* Säulenchromatographie (Kieselgel,  $\varnothing = 1 \text{ cm}$ ,  $h = 3 \text{ cm}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 20/1 \rightarrow 10/1$ ) erneut aufgereinigt wird. Dadurch wird Vioprolid D (*E-4*, 4.2 mg, 4.94  $\mu\text{mol}$ , 14%) als farbloser, amorpher Feststoff erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.36$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 9/1$ ) [UV,  $\text{KMnO}_4$ ].

**Smp.:** 123-126 °C.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3396 (br), 3288 (m, N-H), 2960 (m,  $\text{C}^{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 2928 (m,  $\text{C}^{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 2875 (w,  $\text{C}^{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 1741 (m, C=O), 1635 (vs, C=O), 1524 (m), 1444 (m), 1379 (w), 1369

(w), 1347 (w), 1309 (w), 1261 (w), 1245 (w), 1152 (w), 1123 (w), 1092 (w), 1012 (w), 884 (w), 804 (w), 751 (s).

**Rotamerenverhältnis:** R1/R2  $\approx$  56/44.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 285 K):<sup>19</sup>  $\delta$  [ppm] = 8.95 (s, 1H, Dhb NH R2), 8.81 (s, 1H, Dhb NH R1), 8.35 (d, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, 1H, Thr NH R2), 8.24 (s, 1H, Thr NH R1), 7.29 – 7.23 (m, 1H, Ala NH R1)\*, 7.14 (d, <sup>3</sup>J = 8.9 Hz, 1H, Ala NH R2), 6.83 (d, <sup>3</sup>J = 9.3 Hz, 1H, Leu NH R2), 6.29 (d, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, 1H, Leu NH R1), 5.88 (q, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 1H, Dhb CH R2), 5.66 – 5.53 (m, 1H, Dhb CH R1), 5.11 (d, <sup>3</sup>J = 8.9 Hz, 1H, Thz CH R2), 5.09 (d, <sup>3</sup>J = 8.9 Hz, 1H, Thz CH R1), 5.00 – 4.91 (m, 1H, ThioPro NCH), 4.91 – 4.84 (m, 2H, Thr CHNH R1, Leu CHNH R1), 4.81 (d, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, 1H, Leu CHNH R2), 4.77 (dd, <sup>3</sup>J = 9.0, 3.4 Hz, 1H, Thr CHNH R2), 4.70 (dd, <sup>3</sup>J = 8.0, 3.8 Hz, 1H, Pro NCH R1), 4.69 – 4.61 (m, 3H, Pro NCH R2, Ala CH R1, Glc CHH R2), 4.61 – 4.46 (m, 4H, Glc CHH R1, Glc CH, Ala CH R2, Val NMeCH R1), 4.18 – 4.06 (m, 2H, Glc CHH, Thr CHCH<sub>3</sub>), 4.02 (*virt. dt*, <sup>2</sup>J = 10.3 Hz, <sup>3</sup>J  $\approx$  <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 1H, ThioPro NCHH R2), 3.91 (*virt. dt*, <sup>2</sup>J = 10.4 Hz, <sup>3</sup>J  $\approx$  <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 1H, ThioPro NCHH R1), 3.87 – 3.80 (m, 1H, Pro NCHH R1), 3.76 (d, <sup>2</sup>J = 11.7 Hz, 1H, Thz NCHH R2), 3.70 – 3.56 (m, 3H, Thz CH<sub>2</sub> R1, ThioPro NCHH), 3.58 – 3.51 (m, 1H, Pro NCHH R2), 3.51 – 3.37 (m, 3H, Thz CHH R2, NCHH, Val NMeCH R2), 3.30 (s, 3H, Val NCH<sub>3</sub> R2), 2.70 (s, 3H, Val NCH<sub>3</sub> R1), 2.60 – 2.45 [m, 1H, Val CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2.40 – 2.29 (m, 2H, Pro NCHCHH, ThioPro NCHCHH), 2.29 – 2.15 [m, 3H, ThioPro NCHCHH R2, ThioPro NCH<sub>2</sub>CHH, Val CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> R1], 2.15 – 1.96 (m, 5H, ThioPro NCHCHH R1, ThioPro NCH<sub>2</sub>CHH, Pro NCHCHH, Pro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> R1), 1.96 – 1.88 (m, 2H, Pro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> R2), 1.74 (d, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 3H, Dhb CH<sub>3</sub> R2), 1.69 (d, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 3H, Dhb CH<sub>3</sub> R1), 1.61 – 1.38 [m, 3H, Leu CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.35 (d, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 3H, Ala CH<sub>3</sub> R2), 1.31 (d, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 3H, Ala CH<sub>3</sub> R1), 1.16 (d, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 3H, Thr CH<sub>3</sub> R2), 1.08 (d, <sup>3</sup>J = 5.8 Hz, 3H, Thr CH<sub>3</sub> R1), 1.07 (d, <sup>3</sup>J = 6.2 Hz, 3H, Val CH<sub>3</sub>), 0.95 – 0.85 [m, 9H, Val CH<sub>3</sub>, Leu CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>].

\* Signal und Lösungsmittelrestprotonensignal überlagern sich.

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  [ppm] = 181.2 (s, NCS R1), 180.5 (s, NCS R2), 173.2 (s, Thr CO R1), 171.7 (s, Thr CO R2), 171.6 (s, Glc CO R1)\*, 171.6 (s, Ala CO)\*, 171.5 (s, Glc CO R2), 171.4 (s, Leu CO), 171.3 (s, Pro CO R2), 171.1 (s, Pro CO R1), 169.9 (s, Thz CO R2), 169.8 (s, Val CO R2), 169.7 (s, Val CO R1), 169.3 (s, Thz CO R1),

---

<sup>19</sup> Vioprolid D ist in CDCl<sub>3</sub> nur stabil, wenn das deuterierte Lösungsmittel frisch über basisches Aluminiumoxid filtriert wurde.

166.3 (s, Dhb CO R1), 165.2 (s, Dhb CO R2), 130.2 (s, Dhb CCH R2), 129.9 (s, Dhb CCH R1), 118.4 (d, Dhb CH R2), 115.7 (d, Dhb CH R1), 78.3 (d, Thz CH R1), 77.3 (d, Thz CH R2)<sup>#</sup>, 70.7 (d, Glc CH R1), 69.3 (d, Glc CH R2), 69.0 (d, Val NMeCH R2), 68.1 (d, Thr CHMe R1), 67.3 (d, Thr CHMe R2), 66.1 (t, Glc CH<sub>2</sub> R2), 66.0 (t, Glc CH<sub>2</sub> R1), 65.2 (d, Val NMeCH R1), 61.0 (d, Pro CH R2), 60.6 (d, Pro CH R1), 60.3 (d, ThioPro CH), 53.9 (d, Thr CHNH R2), 51.2 (d, Thr CHNH R1), 49.0 (d, Leu CHNH R1), 48.9 (d, Leu CHNH R2), 48.0 (t, Pro NCH<sub>2</sub> R2), 47.9 (m, Pro NCH<sub>2</sub> R1, Ala CH R2), 47.8 (t, ThioPro NCH<sub>2</sub> R1), 47.7 (m, Ala CH R1, ThioPro NCH<sub>2</sub> R2), 40.4 (t, Leu CH<sub>2</sub>), 39.2 (q, Val NCH<sub>3</sub> R2), 37.0 (t, Thz CH<sub>2</sub> R2), 36.8 (t, Thz CH<sub>2</sub> R1), 30.8 (t, ThioPro NCHCH<sub>2</sub> R2), 30.4 (t, ThioPro NCHCH<sub>2</sub> R1), 30.1 (q, Val NCH<sub>3</sub> R1), 30.0 (t, Pro NCHCH<sub>2</sub> R1), 29.4 (t, Pro NCHCH<sub>2</sub> R2), 27.9 [d, Val CH(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2], 27.7 [d, Val CH(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1], 25.3 (t, ThioPro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 24.8 [d, Leu CH(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2], 24.7 [d, Leu CH(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1], 24.4 (t, Pro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> R2), 24.1 (t, Pro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> R1), 23.1 (q, Leu CH<sub>3</sub> R1), 23.0 (q, Leu CH<sub>3</sub> R2), 22.7 (q, Leu CH<sub>3</sub> R2), 22.5 (q, Leu CH<sub>3</sub> R1), 21.5 (q, Val CH<sub>3</sub> R2)<sup>\*</sup>, 19.8 (q, Thr CH<sub>3</sub> R2)<sup>□</sup>, 19.7 (q, Val CH<sub>3</sub> R1)<sup>□</sup>, 19.4 (q, Thr CH<sub>3</sub> R1)<sup>■</sup>, 19.3 (q, Val CH<sub>3</sub> R1)<sup>■</sup>, 19.1 (q, Val CH<sub>3</sub> R2), 18.0 (q, Ala CH<sub>3</sub> R1), 17.7 (q, Ala CH<sub>3</sub> R2), 13.2 (q, Dhb CH<sub>3</sub> R2), 13.1 (q, Dhb CH<sub>3</sub> R1).

<sup>\*</sup>/<sup>♦</sup>/<sup>□</sup>/<sup>■</sup> Zuordnung austauschbar.

<sup>#</sup> Signal und Lösungsmittelrestprotonensignal überlagern sich. Die chemische Verschiebung stammt aus dem HMBC-Spektrum. Die Zuordnung zu den Rotameren ist für beide Proline sowohl im <sup>1</sup>H-, als auch im <sup>13</sup>C-Spektrum austauschbar.

**MS** (ESI): *m/z* (%) = 887 (2) [M+K]<sup>+</sup>, 871 (14) [M+Na]<sup>+</sup>, 866 (6) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 849 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 425 (17) [M+2H]<sup>2+</sup>.

**HR-MS** (ESI): berechnet: [C<sub>39</sub>H<sub>60</sub>N<sub>8</sub>O<sub>11</sub>S+Na]<sup>+</sup>: 871.3994; gefunden: 871.3988.

**HPLC**: *t<sub>R</sub>* = 19.31 min, (YMC, ODS-A, 250×4.6 mm, 1 mL·min<sup>-1</sup>, 20 °C, UV-Detektion, H<sub>2</sub>O/MeCN = 90/10→30/70).

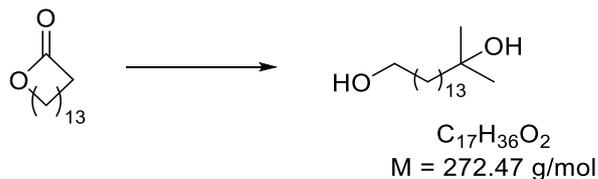
**Spezifischer Drehwinkel**: [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -36.0 (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[14b]</sup> Allerdings werden in der Originalliteratur die chemischen Verschiebungen des Kohlenstoffatoms der Methylgruppe des Alanins bei 18.6 und 17.9 ppm tabelliert. Dies stimmt nicht mit den hier erhaltenen Ergebnissen (18.0 und 17.7 ppm) überein. Ein Vergleich mit einem <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von Vioprolid D, welches aus dem natürlichen Produzenten stammt (18.0 and 17.8 ppm),<sup>[22]</sup> bestätigt die von uns gemessenen Werte.

## 5 Sonstiges

### 5.1 SNAC-Sonden

#### 15-Methylhexadecan-1,15-diol



Nach einer modifizierten Literatur-bekanntem Vorschrift<sup>[91]</sup> wird zu einer Lösung aus Pentadecanolid (3.27 mL, 3.00 g, 12.5 mmol, 1.00 Äq.) in THF (25 mL) Methylmagnesiumbromid (3 M in Et<sub>2</sub>O, 12.5 mL, 37.5 mmol, 3.00 Äq.) bei  $-78 \text{ }^\circ\text{C}$  getropft und unter Rühren über 21.5 Stunden auf Raumtemperatur aufgewärmt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Wasser (75 mL) beendet, mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (75 mL) verdünnt und mit Eisessig angesäuert, bis sich der Niederschlag auflöst. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert (2 × 15 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung (25 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand aus einem Gemisch von Cyclohexan und Essigsäureethylester (9/1) umkristallisiert, wobei 15-Methylhexadecan-1,15-diol (2.67 g, 9.79 mmol, 78%) als farbloser Feststoff erhalten wird.

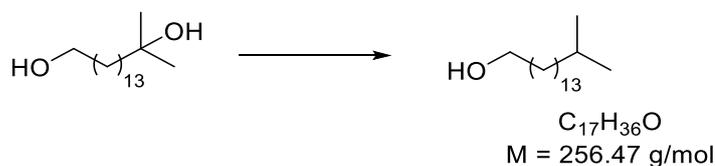
**DC:**  $R_f = 0.26$  (*n*-Pentan/EtOAc = 2/1) [KMnO<sub>4</sub>].

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  [ppm] = 3.64 (t, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 1.62 – 1.41 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.38 – 1.23 (m, 22H, CH<sub>2</sub>), 1.21 (s, 6H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  [ppm] = 71.1 [s, COH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 63.1 (t, CH<sub>2</sub>OH), 44.0 (t, CH<sub>2</sub>), 32.8 (t, CH<sub>2</sub>), 30.2 (t, CH<sub>2</sub>), 29.6 (t, CH<sub>2</sub>), 29.6 (t, CH<sub>2</sub>), 29.6 (t, CH<sub>2</sub>), 29.4 (t, CH<sub>2</sub>), 29.2 (q, CH<sub>3</sub>), 25.7 (t, CH<sub>2</sub>), 24.4 (t, CH<sub>2</sub>).

Die spektroskopischen Daten weisen hohe Ähnlichkeit zu den Referenzspektren in DMSO-*d*<sub>6</sub> auf.<sup>[91]</sup>

## 15-Methylhexadecan-1-ol



Nach einer Literatur-bekanntens Vorschrift<sup>[91]</sup> wird zu einer Lösung von 15-Methylhexadecan-1,15-diol (2.67 g, 9.78 mmol, 1.00 Äq.) sowie von Et<sub>3</sub>SiH (3.13 mL, 2.28 g, 19.6 mmol, 2.00 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) bei 0 °C Bortrifluorid-Etherat (12.3 mL, 13.9 g, 97.8 mmol, 10.0 Äq.) gegeben. Die Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und für eine Stunde gerührt. Nachdem Wasser (40 mL) hinzugegeben worden ist, werden die Phasen getrennt und die organische Phase wird mit EtOAc (3 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (2 × 30 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Umkristallisation (Hexan/EtOAc = 9/1) aufgereinigt, wobei 15-Methylhexadecan-1-ol (2.10 g, 8.15 mmol, 83%) als farbloser Feststoff erhalten wird.

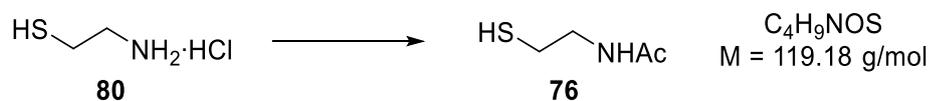
**DC:**  $R_f = 0.59$  (*n*-Pentan/EtOAc = 2/1) [KMnO<sub>4</sub>].

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):  $\delta$  [ppm] = 3.64 (t, <sup>3</sup>*J* = 6.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 1.60 – 1.47 (m, 3H, CH<sub>2</sub>, CH), 1.38 – 1.19 (m, 22H, CH<sub>2</sub>), 1.15 (*virt.* q, <sup>3</sup>*J* ≈ <sup>3</sup>*J* = 6.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.86 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.6 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  [ppm] = 63.3 (t, CH<sub>2</sub>OH), 39.2 (t, CH<sub>2</sub>), 33.0 (t, CH<sub>2</sub>), 30.1 (t, CH<sub>2</sub>), 29.9 (t, CH<sub>2</sub>), 29.9 (t, CH<sub>2</sub>), 29.8 (t, CH<sub>2</sub>), 29.6 (t, CH<sub>2</sub>), 28.1 (d, CH), 27.6 (t, CH<sub>2</sub>), 25.9 (t, CH<sub>2</sub>), 22.8 (q, CH<sub>3</sub>).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[91]</sup>



**N-(2-Mercaptoethyl)acetamid (76)**

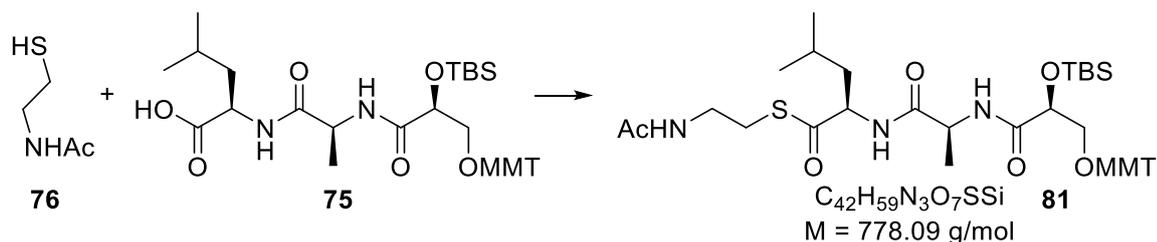
Nach einer Literaturvorschrift<sup>[89]</sup> wird zu einer Lösung von Cysteamin Hydrochlorid (**80**, 3.41 g, 30.0 mmol, 1.00 Äq.), KOH (1.68 g, 30.0 mmol, 1.00 Äq.) und NaHCO<sub>3</sub> (7.57 g, 90.0 mmol, 3.00 Äq.) in Wasser (150 mL) Ac<sub>2</sub>O (2.84 mL, 3.06 g, 30.0 mmol, 1.00 Äq.) getropft. Nachdem für drei Stunden gerührt worden ist, wird mit Hilfe von konz. Salzsäure auf pH = 4-5 eingestellt und mit EtOAc (3 × 150 mL) extrahiert. Durch Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Cysteamin-Derivat **76** (2.16 g, 18.1 mmol, 60%) als farblose Flüssigkeit isoliert.

**DC:**  $R_f = 0.29$  (*n*-Pentan/EtOAc = 1/10) [KMnO<sub>4</sub>].

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):  $\delta$  [ppm] = 6.11 (s, 1H, NH), 3.41 (*virt.* q,  $^3J \approx ^3J = 6.2$  Hz, 2H, NHCH<sub>2</sub>), 2.66 (dt,  $^3J = 8.4, 6.4$  Hz, 2H, HSCH<sub>2</sub>), 2.00 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.35 (t,  $^3J = 8.4$  Hz, 1H, SH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  [ppm] = 170.4 (s, CO), 42.6 (t, NHCH<sub>2</sub>), 24.7 (t, HSCH<sub>2</sub>), 23.4 (q, CH<sub>3</sub>).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[89]</sup>

**O-MMT-L-Gls(O-TBS)-Ala-D-Leu-SNAC-Ester (81)**


Zu einer Lösung der Carbonsäure **75** (639 mg, 944  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) sowie des Thiols **76** (135 mg, 1.13 mmol, 1.20 Äq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (9.4 mL) werden bei 0 °C HATU (538 mg, 1.42 mmol, 1.50 Äq.) portionsweise und DIPEA (329  $\mu\text{L}$ , 244 mg, 1.89 mmol, 2.00 Äq.) tropfenweise gegeben. Nachdem für 18 Stunden unter Rühren auf Raumtemperatur aufgewärmt worden ist, wird  $\text{Et}_2\text{O}$  (40 mL) hinzugefügt und über Celite filtriert, wobei der Filterkuchen mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (50 mL) nachgewaschen wird. Das Filtrat wird mit  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (50 mL) gewaschen, wonach die Waschlösung mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (50 mL) gegenextrahiert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden mit  $\text{NaCl}$ -Lösung (50 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und filtriert. Nachdem das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt worden ist, verbleibt ein gelber Schaum, welcher mittels Säulenchromatographie (Kieselgel,  $\varnothing = 3 \text{ cm}$ ,  $h = 24 \text{ cm}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 50/1 \rightarrow 30/1$ ) aufgereinigt wird. Dadurch wird der Thioester **81** (257 mg, 330  $\mu\text{mol}$ , 35%) als farbloser Feststoff erhalten, welcher mit Tetramethylharnstoff (ca. 21 mg) verunreinigt ist.

**DC:**  $R_f = 0.30$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 20/1$ ) [UV,  $\text{KMnO}_4$ ].

**Smp.:** 67 °C.

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):  $\delta$  [ppm] = 7.42 (*virt. t.*,  $^3J \approx ^3J = 6.7 \text{ Hz}$ , 4H,  $\text{C}^{\text{arH}}$ ), 7.31 – 7.26 (m, 6H,  $\text{C}^{\text{arH}}$ ), 7.24 – 7.19 (m, 3H,  $\text{C}^{\text{arH}}$ , Ala NH), 7.04 – 6.94 (m, 1H, Leu NH), 6.81 (d,  $^3J = 8.9 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{C}^{\text{arH}}$ ), 6.02 (s, 1H,  $\text{NHCH}_2$ ), 4.61 (ddd,  $^3J = 9.8, 7.9, 4.2 \text{ Hz}$ , 1H, Leu  $\text{CHNH}$ ), 4.55 (*virt. quint.*,  $^3J \approx ^3J = 6.9 \text{ Hz}$ , 1H, Ala CH), 4.28 (*virt. t.*,  $^3J \approx ^3J = 2.7 \text{ Hz}$ , 1H, Gls CH), 3.79 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.45 – 3.35 (m, 3H,  $\text{NHCH}_2$ , Gls  $\text{CHH}$ ), 3.29 (dd,  $^2J = 9.5 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 2.5 \text{ Hz}$ , 1H, Gls  $\text{CHH}$ ), 2.98 (t,  $^3J = 6.3 \text{ Hz}$ , 3H,  $\text{SCH}_2$ ), 1.92 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 1.70 – 1.61 [m, 2H, Leu  $\text{CHHCH}(\text{CH}_3)_2$ ], 1.56 – 1.49 (m, 1H, Leu  $\text{CHH}$ ),

1.47 (d,  $^3J = 7.0$  Hz, 3H, Ala CH<sub>3</sub>), 0.94 [s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]<sup>\*</sup>, 0.94 – 0.93 (m, 3H, Leu CH<sub>3</sub>)<sup>\*</sup>, 0.92 (d,  $^3J = 6.0$  Hz, 3H, Leu CH<sub>3</sub>), 0.07 (s, SiCH<sub>3</sub>), 0.03 (s, SiCH<sub>3</sub>).

<sup>\*</sup> Signale überlagern sich.

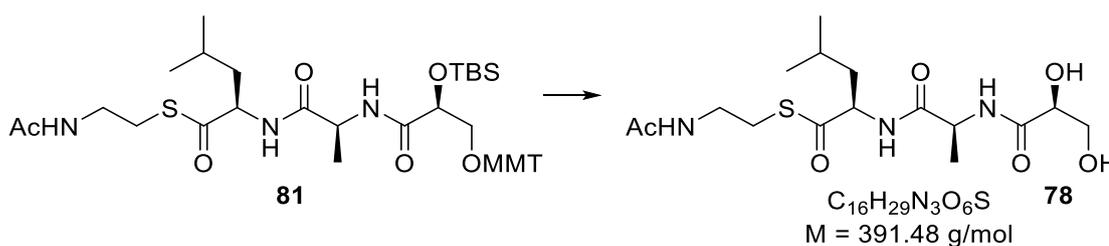
<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  [ppm] = 201.2 (s, CS), 172.8 (s, Gls CO), 171.9 (s, Ala CO), 170.5 (s, CH<sub>3</sub>CO), 158.7 (s, C<sup>ar</sup>OMe), 144.4 (s, C<sup>ar</sup>), 144.2 (s, C<sup>ar</sup>), 135.4 (s, C<sup>ar</sup>), 130.5 (d, C<sup>ar</sup>H), 128.6 (d, C<sup>ar</sup>H), 128.5 (d, C<sup>ar</sup>H), 127.9 (d, C<sup>ar</sup>H), 127.9 (d, C<sup>ar</sup>H), 127.1 (d, C<sup>ar</sup>H), 127.1 (d, C<sup>ar</sup>H), 113.2 (d, C<sup>ar</sup>H), 86.2 (s, Ph<sub>2</sub>CPMP), 73.7 (d, Gls CH), 66.0 (t, Gls CH<sub>2</sub>), 58.3 (d, Leu CHNH), 55.4 (q, OCH<sub>3</sub>), 48.7 (d, Ala CH), 41.3 (t, Leu CH<sub>2</sub>), 39.5 (t, NHCH<sub>2</sub>), 28.5 (t, SCH<sub>2</sub>), 25.9 [q, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 25.0 [d, Leu CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 23.3 (q, CH<sub>3</sub>CO)<sup>\*</sup>, 23.1 (q, Leu CH<sub>3</sub>)<sup>\*</sup>, 21.7 (q, Leu CH<sub>3</sub>), 18.2 [s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 17.3 (q, Ala CH<sub>3</sub>), -4.6 (q, SiCH<sub>3</sub>), -5.1 (q, SiCH<sub>3</sub>).

<sup>\*</sup> Zuordnung austauschbar.

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 800 (14) [M+Na]<sup>+</sup>, 795 (5) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 506 (6) [M-C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>O+2H]<sup>+</sup>, 273 (100) [C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>O]<sup>+</sup>.

HR-MS (ESI): berechnet: [C<sub>42</sub>H<sub>59</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>SSi+Na]<sup>+</sup>: 800.3735; gefunden: 800.3733.

### L-Gls-Ala-D-Leu-SNAC-Ester (**78**)



Das Tripeptolid **81** (128 mg, 165  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) wird mit HCl (4 M in Dioxan, 1.47 mL) versetzt und das Gemisch für 20 Stunden gerührt, bevor es direkt auf eine Chromatographiesäule (Kieselgel,  $\varnothing = 1$  cm, h = 20 cm, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 20/1  $\rightarrow$  4/1) geladen und aufgereinigt wird. Das Lösungsmittel der Produktfraktionen wird entfernt und der Rückstand aus Reinstwasser lyophilisiert, wobei das wasserlösliche Tripeptolid **78** (54.9 mg, 140  $\mu$ mol, 85%) als farbloser Feststoff erhalten wird.

**DC:**  $R_f = 0.12$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 9/1$ ) [UV,  $\text{KMnO}_4$ ].

**Smp.:** 122 °C.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3267 (br, O–H), 2964 (m,  $\text{C}^{\text{sp}^3}\text{–H}$ ), 2870 (w,  $\text{C}^{\text{sp}^3}\text{–H}$ ), 1648 (w, C=O), 1537 (w), 1395 (w), 1261 (vs), 1089 (vs), 1019 (vs), 799 (vs).

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 298 K):  $\delta$  [ppm] = 4.55 – 4.46 (m, 2H, Ala CH, Leu CHNH), 4.11 (t,  $^3J = 4.6$  Hz, 1H, Gls CH), 3.74 (d,  $^3J = 4.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.35 – 3.25 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 2.98 (t,  $^3J = 6.7$  Hz, 2H,  $\text{SCH}_2$ ), 1.91 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 1.72 – 1.59 [m, 3H, Leu  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 1.41 (d,  $^3J = 7.1$  Hz, 3H, Ala  $\text{CH}_3$ ), 0.96 (d,  $^3J = 6.1$  Hz, 3H, Leu  $\text{CH}_3$ ), 0.90 (d,  $^3J = 6.0$  Hz, 3H, Leu  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 K):  $\delta$  [ppm] = 202.2 (s, Ala COS), 175.1 (s, Ala CO)\*, 174.6 (s, Gls CO)\*, 173.5 (s,  $\text{COCH}_3$ ), 73.9 (d, Gls CH), 65.3 (t, Gls  $\text{CH}_2$ ), 59.4 (d, Leu CHNH), 50.0 (d, Ala CH), 41.5 (t, Leu  $\text{CH}_2$ ), 39.9 (t,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 29.0 (t,  $\text{SCH}_2$ ), 26.0 [d, Leu  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 23.4 (q, Leu  $\text{CH}_3$ ), 22.5 (q,  $\text{COCH}_3$ ), 21.5 (q, Leu  $\text{CH}_3$ ), 18.6 (q, Ala  $\text{CH}_3$ ).

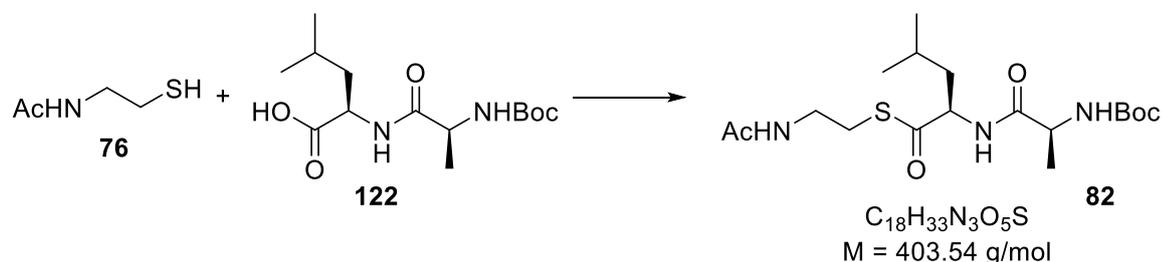
\* Zuordnung austauschbar.

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 414 (85)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 392 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**HR-MS** (ESI): berechnet:  $[\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}+\text{Na}]^+$ : 414.1670; gefunden: 414.1668.

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_D^{25} = -20.0$  ( $c = 0.50$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ).

### N-Boc-Ala-D-Leu-SNAC-Ester (82)



Das Thiol **76** (591 mg, 4.96 mmol, 1.00 Äq.) sowie das Dipeptid **122** (1.50 g, 4.96 mmol, 1.00 Äq.) werden in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) bei 0 °C vorgelegt, bevor HATU (2.07 g, 5.46 mmol, 1.10 Äq.) portionsweise und 2,4,6-Collidin (658  $\mu\text{L}$ , 601 mg, 4.96 mmol, 1.00 Äq.)

tropfenweise zugegeben wird. Nachdem das Gemisch über 21 Stunden unter Rühren auf Raumtemperatur aufgewärmt worden ist, wird Et<sub>2</sub>O (50 mL) hinzugegeben und die resultierende Suspension über Celite filtriert, wobei der Filterkuchen mit Et<sub>2</sub>O (50 mL) gewaschen wird. Das Filtrat wird mit etwas EtOAc verdünnt und nacheinander mit 10%iger Zitronensäure-, NaHCO<sub>3</sub>- sowie NaCl-Lösung (je 50 mL) gewaschen. Nach Trocknung über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Filtration wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Ø = 5 cm, h = 20 cm, *n*-Pentan/EtOAc = 2/1 → 0/1 → EtOAc/MeOH = 20/1 → CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 20/1) aufgereinigt. Hierbei wird der Thioester **82** (748 mg, 1.85 mmol, 37%) verunreinigt mit Tetramethylharnstoff (ca. 100 mg) als farbloses Harz erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.30$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 20/1) [UV, KMnO<sub>4</sub>].

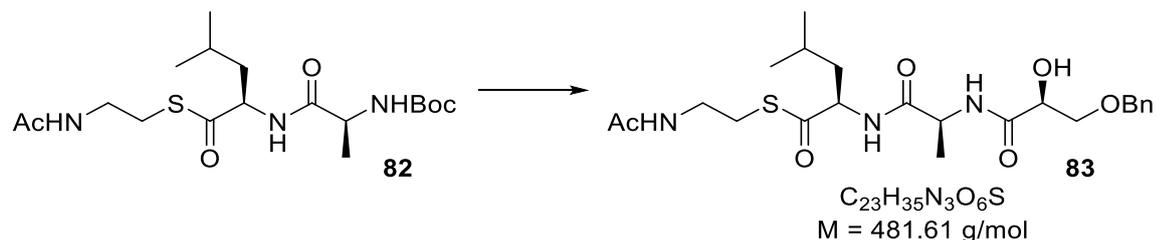
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):  $\delta$  [ppm] = 6.78 (s, 1H, Leu NH), 5.90 (s, 1H, CH<sub>2</sub>NH), 4.95 (s, 1H, Ala NH), 4.65 – 4.58 (m, 1H, Leu CHNH), 4.25 – 4.15 (m, 1H, Ala CH), 3.47 – 3.36 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NH), 3.01 (t, <sup>3</sup>*J* = 6.3 Hz, 2H, SCH<sub>2</sub>), 1.96 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 1.73 – 1.61 [m, 2H, Leu CHHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.59 – 1.49 (m, 1H, Leu CHH), 1.46 [s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.39 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, 3H, Ala CH<sub>3</sub>), 0.95 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.1 Hz, 3H, Leu CH<sub>3</sub>), 0.92 (d, <sup>3</sup>*J* = 5.8 Hz, 3H, Leu CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  [ppm] = 201.4 (s, COS), 172.7 (s, Ala CO), 170.4 (s, CH<sub>3</sub>CO), 155.8 (s, NCO<sub>2</sub>), 80.6 [s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 58.1 (d, Leu CHNH), 50.1 (d, Ala CH), 41.2 (t, Leu CH<sub>2</sub>), 39.3 (t, CH<sub>2</sub>NH), 28.4 (t, SCH<sub>2</sub>), 28.3 [q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 24.8 [d, Leu CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 23.2 (q, CH<sub>3</sub>CO)\*, 23.1 (q, Leu CH<sub>3</sub>)\*, 21.5 (q, Leu CH<sub>3</sub>), 17.3 (q, Ala CH<sub>3</sub>).

\* Zuordnung austauschbar.

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 426 (12) [M+Na]<sup>+</sup>, 421 (4) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 404 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 304 (8) [M-C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>.

**HR-MS** (ESI): berechnet: [C<sub>18</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S+H]<sup>+</sup>: 404.2214; gefunden: 404.2216.

***O*-Bn-L-Gls-Ala-D-Leu-SNAC-Ester (83)**Boc-Entschützung:

Eine Lösung des Peptids **82** (748 mg, 1.85 mmol, 1.00 Äq.) in  $CH_2Cl_2$  (9.3 mL) wird bei 0 °C mit TFA (9.3 mL) versetzt und 45 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt (Vorsicht: Säure!) und der Rückstand zehn Minuten im Feinvakuum getrocknet.

Amidkupplung:

Das entschützte Peptid wird in DMF (9.3 mL) gelöst und nacheinander *O*-Bn-Gls (**68**, 367 mg, 1.87 mmol, 1.01 Äq.), PyBOP (974 mg, 1.87 mmol, 1.01 Äq.) portionsweise und DIPEA (1.26 mL, 934 mg, 7.23 mmol, 3.90 Äq.) tropfenweise hinzugegeben. Das Gemisch wird für 23 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor die Reaktion durch Zugabe von Wasser (50 mL) beendet wird. Nach Extraktion mit EtOAc (11 × 30 mL) werden die vereinigten organischen Phasen mit NaCl-Lösung (75 mL) gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Azeotropdestillation (PhMe, 3 × 100 mL) von restlichem DMF befreit. Das resultierende orange Öl wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Ø = 5 cm, h = 25 cm,  $CH_2Cl_2/MeOH = 80/1 \rightarrow 3/1$ , dann Kieselgel, Ø = 3 cm, h = 20 cm,  $CH_2Cl_2/Aceton = 90/1 \rightarrow 7/3 \rightarrow CH_2Cl_2/MeOH = 40/1 \rightarrow 10/1$ ) aufgereinigt, wodurch das Tripeptolid **83** (703 mg, 1.47 mmol, 79%) verunreinigt mit Tri(pyrrolidin-1-yl)phosphin-oxid (ca. 460 mg) erhalten wird.

**DC:**  $R_f = 0.48$  ( $CH_2Cl_2/MeOH = 9/1$ ) [UV,  $KMnO_4$ ].

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ [ppm] = 7.40 – 7.27 (m, 6H, C<sup>ar</sup>H, Ala NH), 7.19 (d, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz, 1H, Leu NH), 6.09 (t, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>NH), 4.80 (d, <sup>3</sup>J = 4.4 Hz, 1H, Glc OH), 4.65 – 4.50 (m, 4H, C<sup>ar</sup>CH<sub>2</sub>, Leu CHNH, Ala CH), 4.35 (*virt. q*, <sup>3</sup>J ≈ <sup>3</sup>J = 4.7 Hz, 1H, Glc CH), 3.81 (dd, <sup>2</sup>J = 9.1 Hz, <sup>3</sup>J = 3.3 Hz, 1H, Glc CHH), 3.76 (dd, <sup>2</sup>J = 9.1 Hz, <sup>3</sup>J = 4.6 Hz, 1H, Glc CHH), 3.59 – 3.49 (m, 1H, CHHNH), 3.44 – 3.25 (m, 1H, CHHNH), 3.06 – 2.87 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>), 1.95 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 1.72 – 1.46 [m, 3H, Leu CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.40 (d, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 3H, Ala CH<sub>3</sub>), 0.94 (d, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 3H, Leu CH<sub>3</sub>), 0.91 (d, <sup>3</sup>J = 6.1 Hz, 3H, Leu CH<sub>3</sub>).

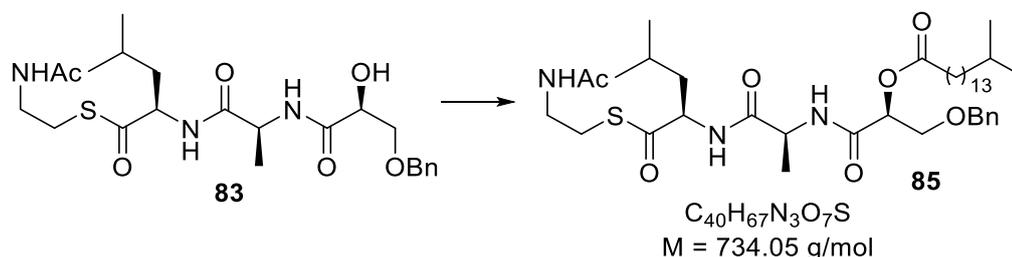
**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ [ppm] = 201.9 (s, Leu COS), 173.3 (s, Glc CO), 171.9 (s, Ala CO), 171.2 (s, CH<sub>3</sub>CO), 137.8 (s, C<sup>ar</sup>CH<sub>2</sub>), 128.6 (d, C<sup>ar</sup>H), 128.0 (d, C<sup>ar</sup>H), 127.9 (d, C<sup>ar</sup>H), 73.8 (t, C<sup>ar</sup>CH<sub>2</sub>), 71.5 (s, Glc CH)\*, 71.4 (t, Glc CH<sub>2</sub>)\*, 58.4 (d, Leu CHNH), 48.3 (d, Ala CH), 41.2 (t, Leu CH<sub>2</sub>), 38.6 (t, CH<sub>2</sub>NH), 29.3 (t, SCH<sub>2</sub>), 25.0 [d, Leu CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 23.3 (q, CH<sub>3</sub>CO)†, 23.1 (q, Leu CH<sub>3</sub>)†, 21.7 (q, Leu CH<sub>3</sub>), 16.5 (q, Ala CH<sub>3</sub>).

\*/† Zuordnung austauschbar.

**MS** (ESI): *m/z* (%) = 504 (11) [M+Na]<sup>+</sup>, 482 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**HR-MS** (ESI): berechnet: [C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S+H]<sup>+</sup>: 482.2320; gefunden: 482.2322.

### ***O*-Bn-L-Glc[*O*-(15-Methylhexadecanoat)]-Ala-D-Leu-SNAC-Ester (**85**)**



Die Fettsäure **84** (150 mg, 555 μmol, 1.20 Äq.) wird in PhMe (4.6 mL) zunächst mit NEt<sub>3</sub> (128 μL, 93.7 mg, 926 μmol, 2.00 Äq.), dann mit 2,4,6-Trichlorobenzoylchlorid (109 μL, 169 mg, 694 μmol, 1.50 Äq.) versetzt und das Gemisch für 10 Minuten gerührt. Das Tripeptolid **83** (223 mg, 463 μmol, 1.00 Äq.) wird in PhMe (4.7 mL) zugegeben und DMAP (56.5 mg, 463 μmol, 1.00 Äq.) portionsweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch

wird für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (20 mL) zugegeben und mit EtOAc (3 × 20 mL) extrahiert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 10%iger Zitronensäurelösung sowie NaCl-Lösung (je 20 ml) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Durch Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird ein gelbes Öl erhalten, welches mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Ø = 2 cm, h = 30 cm, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 50/1 → 20/1) aufgereinigt wird. Hierbei wird der Ester **85** (286 mg, 390 µmol, 84%, d.r. = 90/10) als farbloser, kristalliner Feststoff erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.58$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 9/1) [UV, KMnO<sub>4</sub>].

**Smp.:** 79 °C.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3289 (br, N–H), 2924 (s, C<sup>sp3</sup>–H), 2854 (m, C<sup>sp3</sup>–H), 1745 (m, C=O), 1655 (vs, C=O), 1527 (s), 1454 (m), 1367 (m), 1167 (m), 1092 (m), 735 (m), 698 (m).

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):  $\delta$  [ppm] = 7.37 – 7.27 (m, 5H, C<sup>ar</sup>H), 6.91 (d, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 1H, Leu NH), 6.73 (d, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, 1H, Ala NH), 6.07 (*virt. t.*, <sup>3</sup>J ≈ <sup>3</sup>J = 5.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>NH), 5.35 (*virt. t.*, <sup>3</sup>J ≈ <sup>3</sup>J = 3.9 Hz, 1H, Glc CH), 4.64 – 4.51 (m, 4H, Leu CHNH, Ala CH, C<sup>ar</sup>CH<sub>2</sub>), 3.89 (dd, <sup>2</sup>J = 10.7 Hz, <sup>3</sup>J = 4.7 Hz, 1H, Glc CHH), 3.81 (dd, <sup>2</sup>J = 10.7 Hz, <sup>3</sup>J = 3.4 Hz, 1H, Glc CHH), 3.42 (*virt. dq.*, <sup>2</sup>J = 13.7 Hz, <sup>3</sup>J ≈ <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 1H, CHHNH), 3.34 (*virt. dq.*, <sup>2</sup>J = 13.7 Hz, <sup>3</sup>J ≈ <sup>3</sup>J = 5.8 Hz, 1H, CHHNH), 2.98 (*virt. t.*, <sup>3</sup>J ≈ <sup>3</sup>J = 6.2 Hz, 2H, SCH<sub>2</sub>), 2.48 – 2.43 (m, 2H, COCH<sub>2</sub>), 1.94 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 1.76 – 1.59 [m, 4H, Leu CHHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>], 1.57 – 1.46 [m, 2H, Leu CHH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.41 (d, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 3H, Ala CH<sub>3</sub>), 1.25 (s, 20H, CH<sub>2</sub>), 1.14 [*virt. q.*, <sup>3</sup>J ≈ <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 0.94 (d, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz, 3H, Leu CH<sub>3</sub>), 0.91 (d, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz, 3H, Leu CH<sub>3</sub>), 0.86 [d, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, 6H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>].

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  [ppm] = 201.2 (s, Leu COS), 173.1 (s, CO<sub>2</sub>), 171.7 (s, Ala CO), 170.6 (s, COCH<sub>3</sub>), 168.6 (s, Glc CO), 137.5 (s, C<sup>ar</sup>), 128.6 (d, C<sup>ar</sup>H), 128.1 (d, C<sup>ar</sup>H), 127.7 (d, C<sup>ar</sup>H), 73.7 (t, C<sup>ar</sup>CH<sub>2</sub>), 73.1 (d, Glc CH), 69.3 (t, Glc CH<sub>2</sub>), 58.3 (d, Leu CHNH), 48.7 (d, Ala CH), 41.2 (t, Leu CH<sub>2</sub>), 39.3 (t, CH<sub>2</sub>NH)\*, 39.2 [t, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]\*, 34.4 (t, COCH<sub>2</sub>), 30.1 (t, CH<sub>2</sub>), 29.9 (t, CH<sub>2</sub>), 29.8 (t, CH<sub>2</sub>), 29.8 (t, CH<sub>2</sub>), 29.8 (t, CH<sub>2</sub>), 29.6 (t, CH<sub>2</sub>), 29.4 (t, CH<sub>2</sub>), 29.2 (t, CH<sub>2</sub>), 28.7 (t, SCH<sub>2</sub>), 28.1 [d, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 27.6 (t, CH<sub>2</sub>), 25.0 (t, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sup>+</sup>, 25.0 [d, Leu CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 23.3

---

(q, COCH<sub>3</sub>)<sup>■</sup>, 23.1 (q, Leu CH<sub>3</sub>)<sup>■</sup>, 22.8 (q, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 21.6 (q, Leu CH<sub>3</sub>), 17.3 (q, Ala CH<sub>3</sub>).

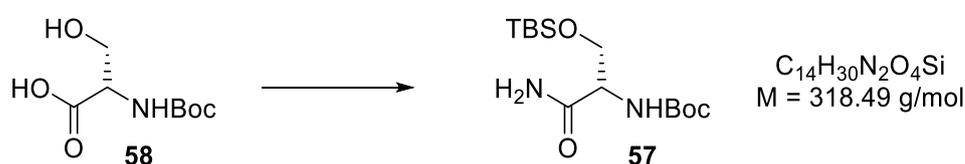
\*/+/<sup>■</sup> Zuordnung austauschbar.

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 756 (70) [M+Na]<sup>+</sup>, 751 (30) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 734 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**HR-MS** (ESI): berechnet: [C<sub>40</sub>H<sub>67</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S+Na]<sup>+</sup>: 756.4592; gefunden: 756.4584.

## 5.2 Substrate zur Kupfer-Katalyse

### *N*-Boc-Ser(*O*-TBS)-NH<sub>2</sub> (**57**)



#### TBS-Schützung:

Nach einer Literaturvorschrift<sup>[68a]</sup> wird Boc-Ser (**58**, 3.20 g, 15.6 mmol, 1.00 Äq.) in DMF (31 mL) bei 0 °C zunächst mit TBSCl (3.06 g, 20.3 mmol, 1.30 Äq.), dann mit Imidazol (3.19 g, 46.8 mmol, 3.00 Äq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird für 22 Stunden unter Erwärmen auf Raumtemperatur gerührt, bevor Et<sub>2</sub>O (50 mL) hinzugegeben wird. Es wird mit 1 M Salzsäure (200 mL) gewaschen und die saure Waschlösung mit Et<sub>2</sub>O (50 mL) gegenextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung (30 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Durch Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird ein farbloses Öl erhalten, welches mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Ø = 7 cm, h = 14 cm, *n*-Pentan/EtOAc = 3/1) aufgereinigt wird. Dadurch wird ein gelbes Öl erhalten, welches aus einfach und zweifach silyliertem Edukt besteht und in der folgenden Reaktion ohne weitere Aufreinigung eingesetzt wird.

#### Amid-Kupplung:

In Analogie zu einer Literaturvorschrift<sup>[68b]</sup> wird zu einer Mischung des gelben Öls, von HOSu (1.23 g, 10.7 mmol) und THF (9.6 mL) bei 0 °C DCC (2.21 g, 10.7 g) portionsweise gegeben. Es wird unter Rühren über 20.5 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Die farblose Suspension wird über Celite filtriert und der Filterkuchen mit Et<sub>2</sub>O (50 mL) nachgewaschen. Das Lösungsmittel des Filtrats wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in EtOAc (36 mL) gelöst, bevor Ammoniak (25% in Wasser, 0.89 mL) bei 0 °C zugetropft wird. Nachdem für 77 Minuten gerührt worden ist, wird über Celite filtriert und der Filterkuchen mit Et<sub>2</sub>O (5 mL) nachgewaschen. Das Filtrat wird mit NaHCO<sub>3</sub>- (2 × 50 mL) sowie NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird ein gelbes Öl erhalten,

welches mittels Säulenchromatographie (Kieselgel,  $\varnothing = 7$  cm,  $h = 16$  cm,  $n$ -Pentan/EtOAc = 1/1) aufgereinigt wird. Hierbei wird das Amid **57** (1.12 g, 3.52 mmol, 9% ü. 2 St.) als farbloser kristalliner Feststoff erhalten.

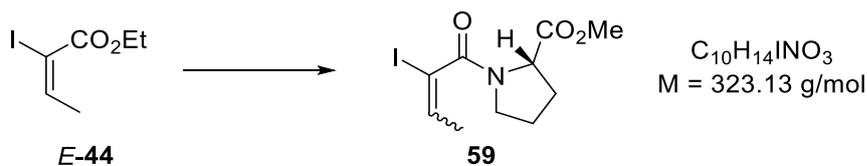
**DC:**  $R_f = 0.65$  (EtOAc) [ $\text{KMnO}_4$ , Ninhydrin: orange].

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  [ppm] = 6.44 (s, 1H, NH), 5.37 (s, 2H, NH), 4.21 – 4.10 (m, 1H, Ser CH), 4.03 (dd,  $^2J = 9.8$  Hz,  $^3J = 3.9$  Hz, 1H, Ser  $\text{CHH}$ ), 3.64 (dd,  $^2J = 9.8$  Hz,  $^3J = 7.1$  Hz, 1H, Ser  $\text{CHH}$ ), 1.46 [s, 9H,  $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ], 0.90 [s, 9H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ], 0.10 (s, 3H,  $\text{SiCH}_3$ ), 0.09 (s, 3H,  $\text{SiCH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  [ppm] = 173.0 (s, Ser CO), 155.6 (s,  $\text{NHCO}_2$ ), 80.3 [s,  $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ], 63.3 (t, Ser  $\text{CH}_2$ ), 55.3 (d, Ser CH), 28.5 [q,  $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ], 26.0 [q,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ], 18.3 [s,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ], -5.3 (q,  $\text{SiCH}_3$ ), -5.4 (q,  $\text{SiCH}_3$ ).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[186]</sup>

**(*Z*)-(2-Iodbut-2-enoyl)-L-prolinethylester (**Z-59**) und (*E*)-(2-Iodbut-2-enoyl)-L-prolinmethylester (**E-59**)**



Verseifung:

Zu einer Lösung des Vinyliodids **E-44** (1.54 g, 6.40 mmol, 1.00 Äq.) in THF (64 mL) wird 1 M  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ -Lösung (16 mL, 2.50 Äq.) getropft und das Gemisch für 25 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Wasser (50 mL) und  $\text{E}_2\text{O}$  (50 mL) werden hinzugefügt und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird nochmals mit Wasser (20 mL) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit 10%iger Zitronensäurelösung auf  $\text{pH} = 3$  eingestellt, mit festem  $\text{NaCl}$  gesättigt und mit EtOAc ( $3 \times 40$  mL) extrahiert. Die ver-

einigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand durch Azeotropdestillation (PhMe, 40 mL) getrocknet und unmittelbar in der nachfolgenden Reaktion eingesetzt.

Amidkupplung:

Die rohe Carbonsäure wird in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (64 mL) mit Pro-*O*-Me·HCl (1.06 g, 6.40 mmol, 1.00 Äq.) versetzt und auf 0 °C gekühlt, bevor HATU (2.92 g, 7.68 mmol, 1.20 Äq.) portionsweise und DIPEA (2.79 mL, 2.07 g, 16.0 mmol, 2.50 Äq.) tropfenweise zugegeben wird. Das Gemisch wird über 17.5 Stunden unter Rühren auf Raumtemperatur aufgetaut. Nachdem Et<sub>2</sub>O (200 mL) hinzugegeben worden ist, wird die flüssige Phase anschließend dekantiert und mit 10%iger Zitronensäure-, NaHCO<sub>3</sub>- sowie NaCl-Lösung (je 80 mL) gewaschen. Nach Trocknung über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Filtration wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das verbliebene braune Öl durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Ø = 5 cm, h = 28 cm, *n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 3/2 → 0/1) aufgereinigt. Dadurch wird das Vinyliodid *E*-**59** (347 mg, 1.08 mmol, 17%) als gelbes Öl neben dem Vinyliodid *Z*-**59** (838 mg, 2.60 mmol, 41%) in Form eines leicht gelben, kristallinen Feststoffs isoliert.

***(Z)*-(2-Iodbut-2-enoyl)-L-prolinethylester (*Z*-59)**

**DC:** *R*<sub>f</sub> = 0.34 (Et<sub>2</sub>O) [UV, KMnO<sub>4</sub>].

**Smp.:** 39 °C.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2953 (m, C<sup>sp3</sup>-H), 2880 (w, C<sup>sp3</sup>-H), 1741 (vs, C=O), 1625 (vs, C=O), 1403 (vs), 1195 (vs), 1173 (vs).

**Rotamerenverhältnis:** R1/R2 ≈ 77/23.

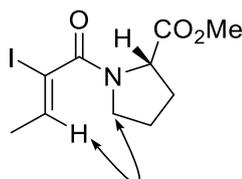
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  [ppm] = 6.18 (q, <sup>3</sup>*J* = 6.5 Hz, 1H, CHCH<sub>3</sub> R1), 5.95 (q, <sup>3</sup>*J* = 7.2 Hz, 1H, CHCH<sub>3</sub> R2), 4.55 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.2, 4.2 Hz, 1H, Pro CH), 4.47 – 4.41 (m, 1H, ProCH), 3.74 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> R1), 3.72 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> R2), 3.69 – 3.46 (m, 2H, Pro NCH<sub>2</sub> R2), 2.35 – 2.18 (m, 1H, Pro NCHCHH), 2.15 – 1.90 (m, 3H, Pro NCHCHHCH<sub>2</sub>), 1.86 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.5 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub> R1), 1.82 – 1.75 (m, 3H, CHCH<sub>3</sub> R2).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  [ppm] = 172.5 (s, Pro CO R2), 172.4 (s, Pro CO R1), 166.7 (s, NCO R2), 166.4 (s, NCO R1), 137.1 (d, CHCH<sub>3</sub> R1), 137.0 (d, CHCH<sub>3</sub> R1),

96.2 (s, CI), 61.0 (d, Pro CH R2), 59.1 (d, Pro CH R1), 53.6 (q, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> R2), 52.5 (q, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> R1), 49.5 (t, Pro NCH<sub>2</sub> R1), 46.8 (t, Pro NCH<sub>2</sub> R2), 31.3 (t, Pro NCHCH<sub>2</sub> R2), 29.5 (t, Pro NCHCH<sub>2</sub> R1), 25.1 (t, Pro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> R1), 22.8 (t, Pro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> R2), 21.7 (q, CHCH<sub>3</sub>).

**Aussagekräftiger NOE-Kontakt:**

Großes Rotamer:



**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 387 (5) [M+MeCN+H]<sup>+</sup>, 369 (10) [M+EtNH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 346 (43) [M+Na]<sup>+</sup>, 341 (7) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 324 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**HR-MS** (ESI): berechnet: [C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>INO<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>: 324.0091; gefunden: 324.0091.

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_D^{25} = -54.3$  (c = 0.70, CHCl<sub>3</sub>).

**(E)-(2-Iodbut-2-enoyl)-L-prolinethylester (E-59)**

**DC:**  $R_f = 0.43$  (Et<sub>2</sub>O) [UV, KMnO<sub>4</sub>].

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2952 (m, C<sup>sp3</sup>-H), 2879 (w, C<sup>sp3</sup>-H), 1744 (vs, C=O), 1639 (vs, C=O), 1415 (vs), 1197 (s), 1175 (s).

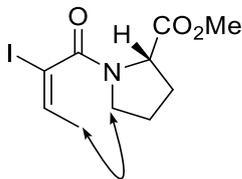
**Rotamerenverhältnis:** R1/R2 = 84/16.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  [ppm] = 6.35 (q, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 1H, CHCH<sub>3</sub> R1), 6.29 (q, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 1H, CHCH<sub>3</sub> R2), 4.54 – 4.46 (m, 1H, Pro CH), 3.74 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> R1), 3.72 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> R2), 3.68 – 3.57 (m, 2H, Pro NCH<sub>2</sub> R2), 3.49 (t, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, 2H, Pro NCH<sub>2</sub> R1), 2.34 – 2.18 (m, 1H, Pro NCHCHH), 2.18 – 1.90 (m, 3H, Pro NCHCHHCH<sub>2</sub>), 1.80 (d, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub> R1), 1.67 (d, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub> R2).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  [ppm] = 172.3 (s, Pro CO R1), 172.0 (s, Pro CO R2), 165.5 (s, NCO R1), 165.4 (s, NCO R2), 140.6 (d, CHCH<sub>3</sub> R2), 139.5 (d, CHCH<sub>3</sub> R1), 85.2 (s, CI), 60.3 (d, Pro CH R2), 58.6 (d, Pro CH R1), 52.6 (q, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> R2), 52.4 (q, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> R1), 48.0 (t, Pro NCH<sub>2</sub> R1), 46.5 (t, Pro NCH<sub>2</sub> R2), 31.3 (t, Pro NCHCH<sub>2</sub> R2), 29.6 (t, Pro NCHCH<sub>2</sub> R1), 24.8 (t, Pro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> R1), 22.6 (t, Pro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> R2), 18.5 (q, CHCH<sub>3</sub> R2), 18.1 (q, CHCH<sub>3</sub> R2).

**Aussagekräftiger NOE-Kontakt:**

Großes Rotamer:



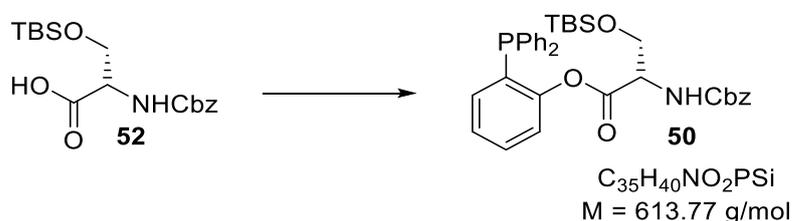
**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 387 (4) [M+MeCN+H]<sup>+</sup>, 369 (9) [M+EtNH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 346 (34) [M+Na]<sup>+</sup>, 341 (10) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 324 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**HR-MS** (ESI): berechnet: [C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>INO<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>: 324.0091; gefunden: 324.0090.

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_D^{25} = -43.7$  (c = 0.50, CHCl<sub>3</sub>).

### 5.3 Spurlose Staudinger-Ligation

#### *N*-Cbz-Ser(*O*-TBS)-[(2-diphenylphosphin)-phenol] (**50**)



2-(Diphenylphosphan)phenol (**51**, 83.8 mg, 301  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) und *N*-Cbz-Ser(*O*-TBS) (**52**, 128 mg, 361  $\mu\text{mol}$ , 1.20 Äq.) werden in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.5 mL) bei 0 °C mit EDC·HCl (6.6 mg, 452  $\mu\text{mol}$ , 1.50 Äq.) und DMAP (3.7 mg, 30.1  $\mu\text{mol}$ , 0.10 Äq.) versetzt. Die farblose Suspension wird unter Rühren über zwölf Stunden auf Raumtemperatur erwärmt, bevor das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt wird. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel,  $\varnothing = 2 \text{ cm}$ ,  $h = 12 \text{ cm}$ , DL aus  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , *n*-Pentan/EtOAc = 30/1  $\rightarrow$  6/1) aufgereinigt, wobei der Ester **50** (164 mg, 268  $\mu\text{mol}$ , 89%) als farbloses Harz erhalten wird.

**DC:**  $R_f = 0.30$  (*n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 3/1) [UV,  $\text{KMnO}_4$ ].

**Rotamerenverhältnis:** R1/R2  $\approx$  87/13.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):  $\delta$  [ppm] = 7.41 – 7.23 (m, 16H,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$ ), 7.18 (dd,  $^3J = 8.1, 3.9 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$ ), 7.14 (t,  $^3J = 7.7 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$ ), 6.83 (ddd,  $^3J = 7.8, 4.3 \text{ Hz}$ ,  $^4J = 1.6 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$ ), 5.46 (d,  $^3J = 8.1 \text{ Hz}$ , 1H, Ser NH R1), 5.22 (s, 1H, Ser NH R2), 5.13 (d,  $^2J = 12.2 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{CHH}$ ), 5.10 (d,  $^2J = 12.2 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{CHH}$ ), 4.36 (*virt.* dt,  $^3J = 8.4 \text{ Hz}$ ,  $^3J \approx ^3J = 3.3 \text{ Hz}$ , 1H, Ser CH R1), 4.24 (s, 1H, Ser CH R2), 3.91 (dd,  $^2J = 10.3 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 3.4 \text{ Hz}$ , 1H, Ser *CHH* R1), 3.86 (s, 1H, Ser *CHH* R1), 3.81 (dd,  $^2J = 10.3 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 3.2 \text{ Hz}$ , 1H, Ser *CHH* R1), 3.77 (s, 1H, Ser *CHH* R2), 0.86 [s, 9H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ], 0.01 (s, 3H,  $\text{SiCH}_3$ ), 0.01 (s, 3H,  $\text{SiCH}_3$ ).

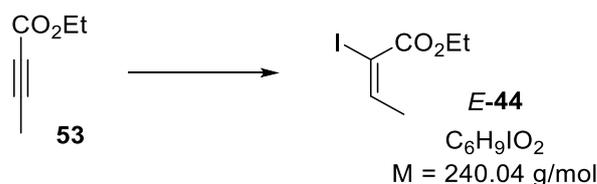
**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  [ppm] = 168.3 (s, Ser CO), 155.7 (s,  $\text{NHCO}_2$ ), 152.6 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 17.4 \text{ Hz}$ ,  $\text{C}^{\text{ar}}$ ), 136.4 (s,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{CH}_2$ ), 135.5 (d,  $^1J_{\text{CP}} = 10.6 \text{ Hz}$ ,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{P}$ ), 135.4 (d,  $^1J_{\text{CP}} = 10.3 \text{ Hz}$ ,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{P}$ ), 134.1 (dd,  $^3J_{\text{CP}} = 2.5 \text{ Hz}$ ,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$ ), 133.9 (dd,  $^3J_{\text{CP}} = 2.6 \text{ Hz}$ ,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$ ),

133.8 (d, C<sup>ar</sup>H), 133.7 (d, C<sup>ar</sup>H), 133.5 (d, C<sup>ar</sup>H), 130.3 (dd, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 16.0 Hz, C<sup>ar</sup>H), 130.0 (d, C<sup>ar</sup>H), 129.2 (d, C<sup>ar</sup>H), 129.1 (d, C<sup>ar</sup>H), 128.7 (dd, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 2.6 Hz, C<sup>ar</sup>H), 128.7 (dd, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 2.5 Hz, C<sup>ar</sup>H), 128.6 (d, C<sup>ar</sup>H), 128.2 (d, C<sup>ar</sup>H), 128.2 (d, C<sup>ar</sup>H), 126.4 (d, C<sup>ar</sup>H), 122.1 (d, C<sup>ar</sup>H), 67.0 (t, C<sup>ar</sup>CH<sub>2</sub>), 63.4 (t, Ser CH<sub>2</sub>), 56.2 (d, Ser CH), 25.9 [q, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 18.3 [s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], -5.3 (q, SiCH<sub>3</sub>), -5.4 (q, SiCH<sub>3</sub>).

MS (ESI): *m/z* (%) = 614 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

HR-MS (ESI): berechnet: [C<sub>35</sub>H<sub>40</sub>NO<sub>2</sub>PSi+H]<sup>+</sup>: 614.2486; gefunden: 614.2490.

**(E)-2-Iodbut-2-encarbonsäureethylester (E-44)**



Hydrostannylierung:<sup>[19a]</sup>

Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (300 mg, 260 μmol, 0.03 Äq.) wird zu einer Lösung von Tetrolsäureethylester (1.00 mL, 962 mg, 8.57 mmol, 1.00 Äq.) in THF (29 mL) gegeben und die Lösung für 15 Minuten gerührt. Bu<sub>3</sub>SnH (2.56 mL, 2.82 g, 9.52 mmol, 1.11 Äq.) wird über 60 Minuten zugegeben und das Gemisch für 2.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Ø = 3 cm, h = 28 cm, *n*-Pentan/EtOAc = 10/1) aufgereinigt, wobei ein Gemisch regioisomerer Vinylstannane erhalten wird (3.53 g, 8.75 mmol).

Ioddestannylierung:<sup>[19a]</sup>

Zu einer Lösung des Gemischs der Vinylstannane (3.53 g) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (28.4 mL) wird bei 0 °C Iod (2.59 g, 10.2 mmol, 1.19 Äq.) gegeben und die resultierende Lösung für zwei Stunden bei dieser Temperatur und für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung (10 mL) und KF-Lösung (5 mL) beendet und über Celite filtriert. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, *n*-Pentan/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 5/1 → 1/1) aufgereinigt, wobei neben dem gewünschten Vinyljodid *E*-44 (1.45 g, 6.01 mmol, 70% ü. 2 St.) auch das regioisomere Produkt (*E*)-3-Iodbut-2-encarbonsäureethylester (390 mg, 1.62 mmol, 19% ü. 2 St.) isoliert wird.

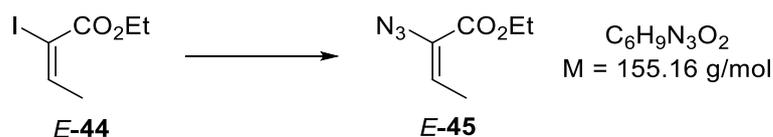
**DC:**  $R_f = 0.38$  (*n*-Pentan/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 2/1) [UV, KMnO<sub>4</sub>].

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):  $\delta$  [ppm] = 6.99 (q, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, 1H, CH), 4.25 (q, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.02 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>), 1.33 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  [ppm] = 164.0 (s, CO), 151.1 (d, CH), 85.7 (s, CI), 62.3 (t, CH<sub>2</sub>), 19.5 (q, CHCH<sub>3</sub>), 14.3 (q, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[19a]</sup>

### (*E*)-2-Azidobut-2-ensäurethylester (*E*-45)

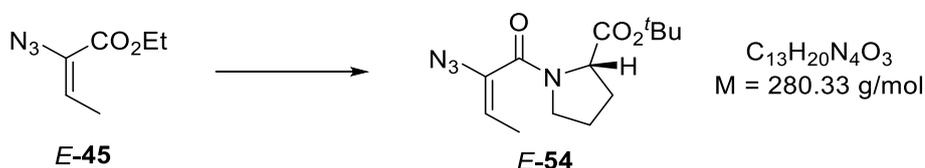


Nach einer modifizierten, Literatur-bekanntem Vorschrift<sup>[19a]</sup> wird das Vinyljodid *E*-44 (1.12 g, 4.65 mmol, 1.00 Äq.) sowie Natrium-Ascorbat (188 mg, 947  $\mu$ mol, 0.21 Äq.) in DMSO (10.5 mL) und Wasser (2.1 mL) vorgelegt, bevor NaN<sub>3</sub> (820 mg, 12.6 mmol, 2.71 Äq.), CuI (360 mg, 1.89 mmol, 0.41 Äq.) sowie *N,N'*-Dimethylethylendiamin (219  $\mu$ L, 179 mg, 2.03 mmol, 0.44 Äq.) zugegeben werden. Das tiefblaue Reaktionsgemisch wird für 30 Minuten bei 50 °C gerührt, bevor es auf 0 °C abgekühlt und mit NaCl-Lösung (80 mL) versetzt wird. Es wird mit Et<sub>2</sub>O (2 × 50 mL) extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen mit NaCl-Lösung (80 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird bei Raumtemperatur am Rotationsverdampfer entfernt,

wobei etwa 640 mg Rohprodukt erhalten werden. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel,  $\varnothing = 3$  cm,  $h = 18$  cm,  $n$ -Pentan/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 5/1$ ) aufgereinigt, wobei 94.5 mg einer gelblichen Flüssigkeit erhalten werden, welche das gewünschte Produkt **E-45** sowie unbekannte Verunreinigungen enthält und deshalb direkt in der nächsten Reaktion eingesetzt wird.

DC:  $R_f = 0.16$  ( $n$ -Pentan/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 3/1$ ) [UV,  $\text{KMnO}_4$ ].

**(E)-2-Azidobut-2-ensäure-Pro-O'-tBu (E-54)**



Verseifung:

Nach einer modifizierten, Literatur-bekanntem Vorschrift<sup>[19a]</sup> wird das verunreinigte Vinylazid **E-45** (94.5 mg) in EtOH (0.30 mL) bei 0 °C vorgelegt und eine Lösung aus  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (102 mg, 2.43 mmol) in Wasser (0.92 mL) zugegeben. Nachdem für 3.5 Stunden gerührt worden ist, wird mit etwas Wasser verdünnt und die wässrige Phase mit 1 M Salzsäure auf  $\text{pH} = 1$  eingestellt, bevor diese mit EtOAc ( $4 \times 25$  mL) extrahiert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt, sodass 76.9 mg der rohen Carbonsäure erhalten werden.

Amidkupplung:

Die rohe Carbonsäure (20.0 mg), Pro-O'-tBu (26.9  $\mu\text{L}$ , 26.9 mg, 157  $\mu\text{mol}$ ) und HOAt (25.7 mg, 189  $\mu\text{mol}$ ) werden in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.6 mL) bei 0 °C vorgelegt, bevor HATU (71.9 mg, 189  $\mu\text{mol}$ ) portionsweise und DIPEA (54.9  $\mu\text{L}$ , 40.7 mg, 315  $\mu\text{mol}$ ) tropfenweise zugegeben werden. Das Gemisch wird über 14 Stunden unter Rühren auf Raumtemperatur aufgewärmt, mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (8 mL) versetzt und über Celite filtriert, wobei der

Filterkuchen mit Et<sub>2</sub>O (30 mL) nachgewaschen wird. Das Filtrat wird mit NaHCO<sub>3</sub>- (50 mL) sowie 10%iger Zitronensäurelösung gewaschen, wobei die Waschlösungen jeweils gegenextrahiert werden (Et<sub>2</sub>O, 25 mL). Nachdem die vereinigten Etherphasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert werden, wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Ø = 1 cm, h = 5 cm, DL aus Et<sub>2</sub>O/EtOAc, *n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 3/1), aufgereinigt, wobei das Amid *E*-54 (13.6 mg, 48.5 µmol, 4% ü. 3 St.) als farbloses Öl erhalten wird.

**DC:**  $R_f = 0.33$  (*n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 1/1) [UV, KMnO<sub>4</sub>].

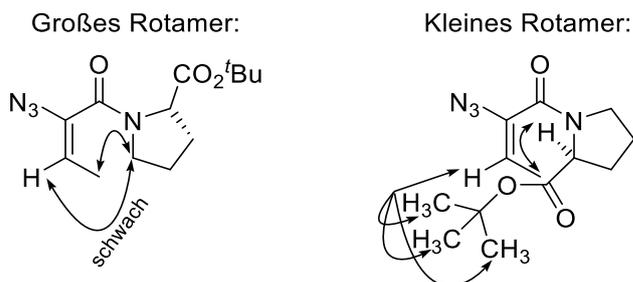
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2979 (w, C<sup>sp3</sup>-H), 2932 (w, C<sup>sp3</sup>-H), 2884 (w, C<sup>sp3</sup>-H), 2111 (vs, C=C), 1738 (s, C=O), 1637 (s, C=O), 1436 (m), 1368 (m), 1264 (m), 1223 (m), 1154 (vs).

**Rotamerenverhältnis:** R1/R2 ≈ 69/31.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):  $\delta$  [ppm] = 5.36 (q, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, 1H, CHCH<sub>3</sub> R1), 5.30 (q, <sup>3</sup>*J* = 7.3 Hz, 1H, CHCH<sub>3</sub> R2), 4.36 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.5, 4.7 Hz, 1H, Pro CH R1), 4.26 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.4, 3.2 Hz, 1H, Pro CH R2), 3.66 (ddd, <sup>2</sup>*J* = 12.6 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.9, 5.1 Hz, 1H, Pro NCHH R2), 3.59 – 3.47 (m, 3H, Pro NCHH R2, Pro NCH<sub>2</sub> R1), 2.25 – 2.13 (m, 1H, Pro NCHCHH), 2.04 – 1.81 (m, 3H, Pro NCHCHHCH<sub>2</sub>), 1.76 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub> R1), 1.68 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.3 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub> R2), 1.40 [s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1], 1.39 [s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2].

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  [ppm] =  $\delta$  171.2 (s, Pro CO R2), 170.9 (s, Pro CO R1), 162.9 (s, NCO R2), 162.7 (s, NCO R1), 133.5 (s, CN<sub>3</sub> R2), 133.0 (s, CN<sub>3</sub> R1), 114.7 (d, CHCH<sub>3</sub> R2), 114.6 (d, CHCH<sub>3</sub> R1), 82.3 [s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2], 81.8 [s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1], 60.7 (s, Pro CH R2), 59.4 (s, Pro CH R1), 48.0 (t, Pro NCH<sub>2</sub> R1), 46.3 (t, Pro NCH<sub>2</sub> R2), 31.5 (t, Pro NCHCH<sub>2</sub> R2), 29.6 (t, Pro NCHCH<sub>2</sub> R1), 28.1 [q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1], 28.0 [q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2], 24.9 (t, Pro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> R1), 22.7 (t, Pro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> R2), 13.5 (q, Dhb CH<sub>3</sub> R2), 13.3 (q, Dhb CH<sub>3</sub> R1).

**Aussagekräftige NOE-Kontakte:**

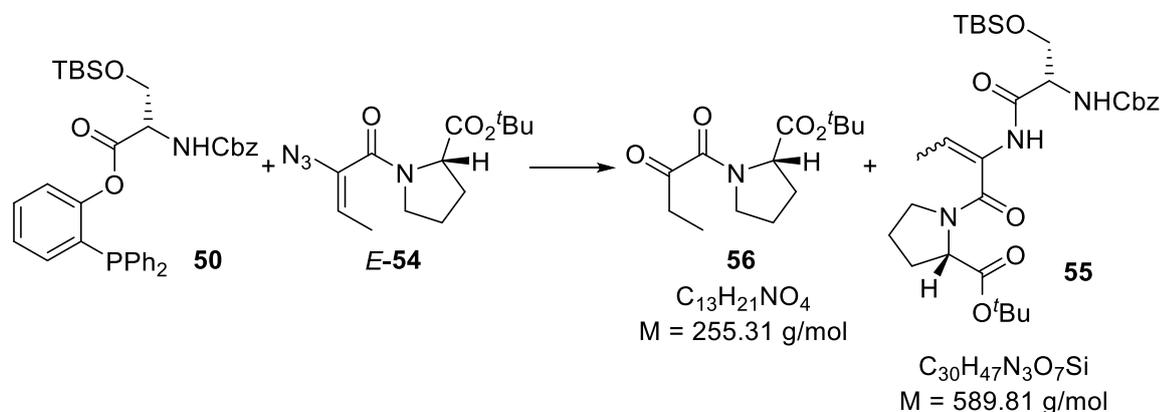


**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 533 (10)  $[(M-N_2)+M+H]^+$ , 303 (10)  $[M+Na]^+$ , 281 (66)  $[M+H]^+$ , 225 (34)  $[M-C_4H_8+H]^+$ , 197 (8)  $[M-N_2-C_4H_8+H]^+$ .

**HR-MS** (ESI): berechnet:  $[C_{13}H_{20}N_4O_3+H]^+$ : 281.1608; gefunden: 281.1608.

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_D^{25} = -100.0$  ( $c = 1.00$ ,  $CHCl_3$ ).

**2-Oxobutansäure-Pro-O<sup>t</sup>Bu (56) und N-Cbz-Ser(O-TBS)-Dhb-Pro-O<sup>t</sup>Bu (55)**



In Analogie zu einer Literaturvorschrift<sup>[19a]</sup> wird zum Vinylazid *E*-**54** (37.5 mg, 134  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) in Wasser (3.4 mL) eine Lösung des Esters **50** (164 mg, 268  $\mu\text{mol}$ , 2.00 Äq.) in THF (9.9 mL) getropft und das Gemisch für 24 Stunden unter Lichtausschluss intensiv gerührt. Nach Zugabe von NaCl-Lösung (25 mL) wird mit EtOAc ( $4 \times 15 \text{ mL}$ ) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel,  $\varnothing = 2.5 \text{ cm}$ ,  $h = 12 \text{ cm}$ , DL

aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, *n*-Pentan/EtOAc = 10/1 → 0/1) aufgereinigt, wobei das Keton **56** (10.5 mg, 41.2 μmol, 31%) neben dem 2-Hydroxyphenyldiphenylphosphanoxid (26.6 mg, 90.3 μmol, 67%) sowie einem verunreinigten Gemisch der Tripeptide *Z*-**55** und *E*-**55** (<51.2 mg, <86.8 μmol, <65%, (*Z*)/(*E*) ≈ 32/68) erhalten wird.

### 2-Oxobutansäure-Pro-*O*-<sup>*t*</sup>Bu (**56**)

**DC:**  $R_f = 0.44$  (*n*-Pentan/EtOAc = 2/1) [UV, KMnO<sub>4</sub>].

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2977 (w, C<sup>sp3</sup>-H), 2929 (w, C<sup>sp3</sup>-H), 2882 (w, C<sup>sp3</sup>-H), 2856 (w, C<sup>sp3</sup>-H), 1735 (s, C=O), 1634 (vs, C=O), 1438 (m), 1369 (m), 1229 (m), 1154 (vs).

**Rotamerenverhältnis:** R1/R2 ≈ 70/30.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):  $\delta$  [ppm] = 4.74 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.6, 4.7 Hz, 1H, Pro CH R1), 4.40 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.6, 3.7 Hz, 1H, Pro CH R2), 3.80 – 3.64 (m, 3H, Pro NCH<sub>2</sub> R2, Pro NCHH R1), 3.58 (dt, <sup>2</sup>*J* = 12.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.3 Hz, 1H, Pro NCHH R1), 3.02 (dq, <sup>2</sup>*J* = 19.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.2 Hz, 1H, COCHH R1), 2.88 (q, <sup>3</sup>*J* = 7.3 Hz, 2H, COCH<sub>2</sub> R2), 2.81 (dq, <sup>2</sup>*J* = 19.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.2 Hz, 1H, COCHH R1), 2.30 (*virt.* dtd, <sup>2</sup>*J* = 12.8 Hz, <sup>3</sup>*J* ≈ <sup>3</sup>*J* = 8.6 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.9 Hz, 1H, Pro NCHCHH R1), 2.22 – 2.14 (m, 1H, Pro NCHCHH R2), 2.14 – 2.05 (m, 1H, Pro NCHCHH R1), 2.05 – 1.78 (m, 3H, Pro NCHCHH R2, Pro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.46 [s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2], 1.43 [s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1], 1.10 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.3 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> R2), 1.04 (*virt.* t, <sup>3</sup>*J* ≈ <sup>3</sup>*J* = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> R1).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  [ppm] = 201.2 (s, COCH<sub>2</sub> R1), 200.9 (s, COCH<sub>2</sub> R2), 171.5 (s, Pro CO R1), 170.5 (s, Pro CO R2), 163.4 (s, NCO R1), 162.7 (s, NCO R2), 82.1 [s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1], 81.7 [s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2], 60.3 (d, Pro CH R2), 60.2 (d, Pro CH R1), 47.9 (t, Pro CH<sub>2</sub> R2), 47.4 (t, Pro CH<sub>2</sub> R1), 32.6 (t, COCH<sub>2</sub> R2), 32.0 (t, COCH<sub>2</sub> R1), 31.7 (t, Pro NCHCH<sub>2</sub> R1), 28.7 (t, Pro NCHCH<sub>2</sub> R2), 28.0 [q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2], 27.9 [q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1], 25.1 (t, Pro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> R2), 22.2 (t, Pro NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> R1), 7.0 (q, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> R2), 6.9 (q, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> R1).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 278 (20) [M+Na]<sup>+</sup>, 256 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 200 (96) [M-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>+H]<sup>+</sup>.

**HR-MS** (ESI): berechnet: [C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup>: 256.1544; gefunden: 256.1544.

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_D^{25} = -34.0$  (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>).

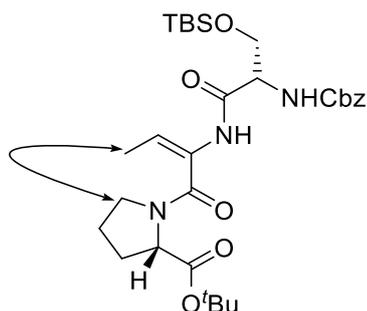
***N*-Cbz-Ser(*O*-TBS)-(*E*)-Dhb-Pro-*O*-*t*Bu (*E*-55) und *N*-Cbz-Ser(*O*-TBS)-(*Z*)-Dhb-Pro-*O*-*t*Bu (*Z*-55)**

**Rotamerenverhältnis [(*Z*)-55]: R1/R2  $\approx$  75/25.**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):  $\delta$  [ppm] = 7.37 – 7.28 (m, 5H, C<sup>ar</sup>H *Z+E*), 5.75 (q, <sup>3</sup>*J* = 7.7 Hz, 1H, Dhb CH *Z*-R1), 5.72 – 5.51 (m, 1H, Dhb CH *E*, Ser NH *Z+E*), 5.39 (q, <sup>3</sup>*J* = 6.4 Hz, 1H, Dhb CH *Z*-R2), 5.18 – 5.03 (m, 2H, C<sup>ar</sup>CH<sub>2</sub> *Z+E*), 4.64 – 4.58 (m, 1H, Pro CH R2), 4.45 – 4.36 (m, 1H, Pro CH *Z+E*), 4.33 – 4.24 (m, 1H, Ser CH *Z*), 4.24 – 4.15 (m, 1H, Ser CH *E*), 4.08 – 3.98 (m, 1H, Ser CHH *Z+E*), 3.76 – 3.16 (m, 3H, Ser CHH *Z+E*, NCH<sub>2</sub> *Z+E*), 2.31 – 1.86 (m, 4H, Pro CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> *Z+E*), 1.85 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.3 Hz, 3H, Dhb CH<sub>3</sub> *E*-R1), 1.71 – 1.65 (m, 6H, Dhb CH<sub>3</sub> *E*-R2, Dhb CH<sub>3</sub> *Z*-R1), 1.61 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.4 Hz, 3H, Dhb *Z*-R2), 1.47 – 1.43 [s, 9H, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> *Z+E*], 0.88 [s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> *Z+E*], 0.09 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub> *Z+E*), 0.07 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub> *Z+E*).

**Aussagekräftiger NOE-Kontakt:**

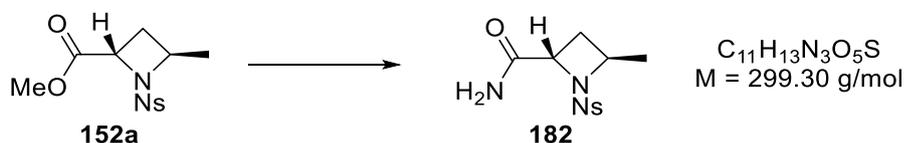
Haupt-Diastereomer, großes Rotamer:



**MS (ESI): *m/z* (%) = 612 (100) [M+Na]<sup>+</sup>, 590 (35) [M+H]<sup>+</sup>.**

## 5.4 Studien zu den Vioproliden A-C

### *N*-Ns-L-Maz-NH<sub>2</sub> (**182**)



Der Ester **152a** (27.4 mg, 87.2  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) wird in MeOH (0.35 mL) mit Ammoniak (7 M in MeOH, 0.17 mL) versetzt. Die farblose Lösung wird für 13 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. MeOH (5 mL) wird zugegeben und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel,  $\varnothing = 1 \text{ cm}$ ,  $h = 3 \text{ cm}$ , EtOAc) aufgereinigt, wobei das Amid **182** (24.5 mg, 81.8  $\mu\text{mol}$ , 94%) als farbloses Pulver isoliert wird.

**DC:**  $R_f = 0.29$  (EtOAc) [UV,  $\text{KMnO}_4$ ].

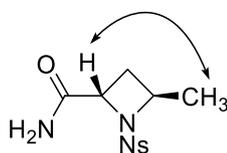
**Smp.:** 158 °C.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3316 (br, N–H), 3110 (w,  $\text{C}^{\text{sp}2}$ –H), 2975 (m,  $\text{C}^{\text{sp}3}$ –H), 2871 (m,  $\text{C}^{\text{sp}3}$ –H), 1685 (s, C=O), 1530 (vs, N=O), 1351 (vs, N=O), 1160 (vs), 857 (m), 739 (s), 688 (m).

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 298 K):  $\delta$  [ppm] = 8.43 – 8.38 (m, 2H,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$ ), 8.07 – 8.03 (m, 2H,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$ ), 4.70 (dd,  $^3J = 9.1, 5.1 \text{ Hz}$ , 1H, COCH), 4.57 (*virt.* quint,  $^3J = 8.3 \text{ Hz}$ ,  $^3J \approx ^3J = 6.0 \text{ Hz}$ , 1H, CHCH<sub>3</sub>), 2.34 (ddd,  $^2J = 11.1 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 8.3, 5.1 \text{ Hz}$ , 1H, CHH), 2.12 (ddd,  $^2J = 11.1 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 9.1, 6.0 \text{ Hz}$ , 1H, CHH), 1.43 (d,  $^3J = 6.3 \text{ Hz}$ , 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 K):  $\delta$  [ppm] = 174.3 (s, CO), 151.6 (s,  $\text{C}^{\text{ar}}$ ), 146.7 (s,  $\text{C}^{\text{ar}}$ ), 129.9 (d,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$ ), 125.2 (d,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$ ), 63.1 (d, COCH), 62.6 (d, CHCH<sub>3</sub>), 29.9 (t, CH<sub>2</sub>), 21.5 (q, CH<sub>3</sub>).

**Aussagekräftiger NOE-Kontakt:**

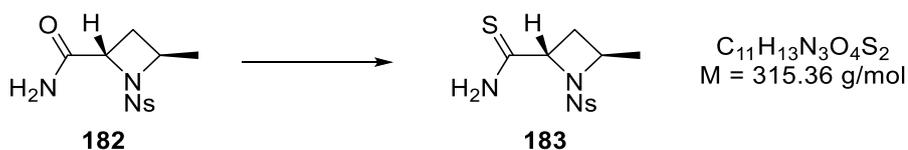


**MS** (APCI, 350 °C, 25 V):  $m/z$  (%) = 341 (5)  $[M+MeCN]^-$ , 299 (100)  $[M]^-$ .

**HR-MS** (ESI): berechnet:  $[C_{11}H_{13}N_3O_5S+H]^+$ : 300.0649; gefunden: 300.0648.

**Spezifischer Drehwinkel**:  $[\alpha]_D^{25} = -121$  ( $c = 0.50$ , MeOH).

***N*-Ns-L-ThioMaz-NH<sub>2</sub> (183)**



*Lawesson*-Reagenz (15.7 mg, 38.8  $\mu\text{mol}$ , 0.50  $\text{\AA}$ q.) wird portionsweise zu einer Lösung des Amids **182** (23.2 mg, 77.5  $\mu\text{mol}$ , 1.00  $\text{\AA}$ q.) in THF (0.30 mL) gegeben. Das Gemisch wird für vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt wird. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel,  $\varnothing = 1 \text{ cm}$ ,  $h = 3 \text{ cm}$ , *n*-Pentan/EtOAc = 1/1) aufgereinigt, wobei das Thioamid **183** (20.8 mg, 65.9  $\mu\text{mol}$ , 85%) als farbloses Pulver erhalten wird.

**DC**:  $R_f = 0.79$  (EtOAc) [UV,  $\text{KMnO}_4$ ].

**Smp.**: 150 °C.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3374 (m, N–H), 3267 (w, N–H), 3161 (m), 2976 (w,  $\text{C}^{\text{sp}^3}\text{–H}$ ), 2871 (w,  $\text{C}^{\text{sp}^3}\text{–H}$ ), 1615 (s, C=O), 1529 (vs, N=O), 1350 (vs, N=O), 1156 (vs).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 K):  $\delta$  [ppm] = 8.46 – 8.38 (m, 2H,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$ ), 8.11 – 8.03 (m, 2H,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$ ), 5.00 (*virt. t.*,  ${}^3J \approx {}^3J = 7.7 \text{ Hz}$ , 1H, COCH), 4.54 (*virt. sext.*,  ${}^3J \approx {}^3J = 7.1 \text{ Hz}$ , 1H, CHCH<sub>3</sub>), 2.54 – 2.40 (m, 1H, CHH), 2.29 – 2.18 (m, 1H, CHH), 1.42 (d,  ${}^3J = 6.1 \text{ Hz}$ , 3H, CH<sub>3</sub>).

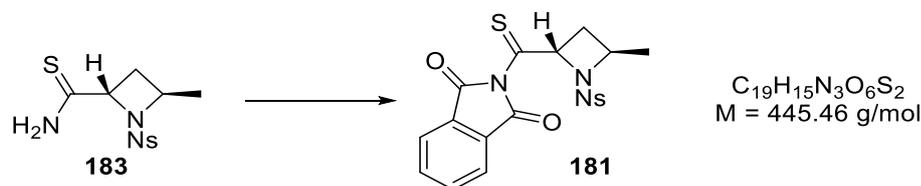
**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 K):  $\delta$  [ppm] = 204.9 (s, CS), 151.8 (s,  $\text{C}^{\text{ar}}$ ), 146.4 (s,  $\text{C}^{\text{ar}}$ ), 130.3 (d,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$ ), 125.4 (d,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$ ), 69.2 (d, COCH), 61.6 (d, CHCH<sub>3</sub>), 33.8 (t, CH<sub>2</sub>), 20.4 (q, CH<sub>3</sub>).

**MS** (APCI, 350 °C, 25 V):  $m/z$  (%) = 341 (95)  $[M]^-$ , 314 (100)  $[M-H]^-$ .

**HR-MS** (ESI): berechnet:  $[C_{11}H_{13}N_3O_4S_2+H]^+$ : 316.0420; gefunden: 316.0419.

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_D^{25} = -180$  ( $c = 0.51$ , MeOH).

### ***N*-Ns-L-ThioMaz-*N*-Phth (**181**)**



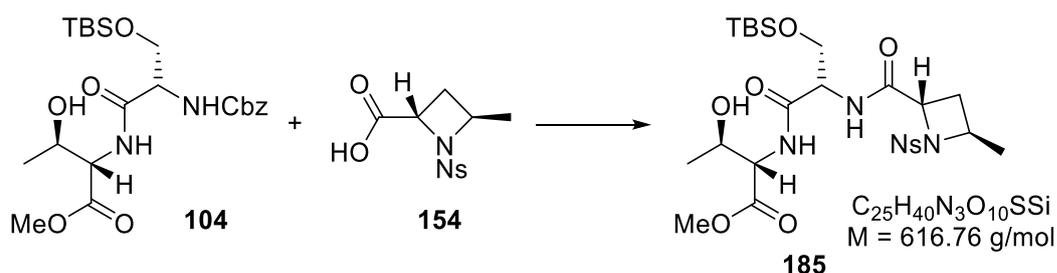
Zu einer Lösung des Thioamids **183** (19.9 mg, 63.1  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) in THF (0.15 mL) wird nach einer modifizierten Literaturvorschrift<sup>[166]</sup> bei 0 °C  $K_2CO_3$  (20.9 mg, 151  $\mu$ mol, 2.40 Äq.) und Phthaloyldichlorid (10.9  $\mu$ L, 15.4 mg, 75.2  $\mu$ mol, 1.20 Äq.) gegeben. Das Gemisch wird für 2.5 Stunden bei 0 °C gerührt, bevor Wasser (10 mL) hinzugegeben wird. Nach Zugabe von EtOAc (8 mL) werden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird daraufhin mit EtOAc ( $2 \times 8$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit  $NaHCO_3$ - (8 mL) sowie NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel,  $\varnothing = 1$  cm,  $h = 3$  cm,  $n$ -Pentan/EtOAc = 3/1  $\rightarrow$  2/1) aufgereinigt, wobei das Phthalimid **181** (6.5 mg, 14.6  $\mu$ mol, 23%) als pinkes Harz erhalten wird.

**DC:**  $R_f = 0.47$  ( $n$ -Pentan/EtOAc = 2/1) [UV,  $KMnO_4$ ].

**$^1H$ -NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ , 299 K):  $\delta$  [ppm] = 8.31 (d,  $^3J = 8.7$  Hz, 2H,  $C^{ar}H$ ), 8.00 – 7.94 (m, 4H,  $C^{ar}H$ ), 7.91 – 7.84 (m, 2H,  $C^{ar}H$ ), 5.91 (dd,  $^3J = 9.3$ , 5.4 Hz, 1H, CSCH), 4.67 – 4.57 (m, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 2.70 (ddd,  $^2J = 11.3$ ,  $^3J = 8.1$ , 5.4 Hz, 1H, CHH), 2.38 (ddd,  $^2J = 11.3$  Hz,  $^3J = 9.3$ , 5.7 Hz, 1H, CHH), 1.60 (d,  $^3J = 6.4$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  [ppm] = 205.8 (s, CS), 164.6 (s, CO), 150.0 (s,  $\text{C}^{\text{ar}}$ ), 146.6 (s,  $\text{C}^{\text{ar}}$ ), 135.8 (d,  $\text{C}^{\text{arH}}$ ), 130.9 (s,  $\text{C}^{\text{ar}}$ ), 128.6 (d,  $\text{C}^{\text{arH}}$ ), 124.9 (d,  $\text{C}^{\text{arH}}$ ), 124.3 (d,  $\text{C}^{\text{arH}}$ ), 70.0 (d, CSCH), 60.8 (d, CHCH<sub>3</sub>), 33.4 (t, CH<sub>2</sub>), 21.6 (q, CH<sub>3</sub>).

***N*-Ns-*L*-Maz-Ser(*O*-TBS)-Thr-*O*-Me (**185**)**



Cbz-Entschützung:

Zu einer Lösung von *N*-Cbz-Ser(*O*-TBS)-Thr-*O*-Me (**104**, 230 mg, 491  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) in einer Mischung von MeOH und EtOAc (1/1, 9.8 mL) wird Pd/C (10 Gew.-% Pd, 23.0 mg) gegeben. Die Argonatmosphäre wird nach der allgemeinen Vorschrift gegen Wasserstoff ausgetauscht und die Suspension für 15.5 Stunden gerührt. Der Wasserstoff-Ballon wird entfernt und Argon für fünf Minuten durch die Suspension geleitet. Es wird über Celite filtriert und der Filterkuchen mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 mL) gewaschen. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel,  $\varnothing = 1 \text{ cm}$ ,  $h = 17 \text{ cm}$ , *n*-Pentan/EtOAc = 1/1  $\rightarrow$   $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 9/1$ ) aufgereinigt, wobei das freie Amin (150 mg) leicht verunreinigt (ca. 10%) erhalten wird.

Kupplung:

Zu einer Lösung des freien Amins (79.5 mg) sowie von der Carbonsäure **154** (78.4 mg, 261  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.5 mL) wird zunächst PyBOP (143 mg, 274  $\mu\text{mol}$ , 1.05 Äq.), dann DIPEA (136  $\mu\text{L}$ , 101 mg, 783  $\mu\text{mol}$ , 3.00 Äq.) gegeben. Die gelbe Lösung wird für 16 Stunden gerührt, bevor sie mit EtOAc (25 mL) verdünnt wird. Die organische Phase wird sukzessive mit 10%iger Zitronensäure-,  $\text{NaHCO}_3$ - und NaCl-Lösung (je 10 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und filtriert. Nachdem das Lösungsmittel am

Rotationsverdampfer entfernt worden ist, wird der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel,  $\varnothing = 2$  cm,  $h = 15$  cm,  $n$ -Pentan/EtOAc = 1/1  $\rightarrow$  0/1) aufgereinigt, wobei das Tripeptid **185** (99.7 mg, 162  $\mu$ mol, 62%) als farbloser Feststoff erhalten wird.

**DC:**  $R_f = 0.07$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Aceton} = 9/1$ ) [UV,  $\text{KMnO}_4$ ].

**Smp.:** 53 °C.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3399 (br, O–H), 2955 (m,  $\text{C}^{\text{sp}^3}\text{–H}$ ), 2931 (m,  $\text{C}^{\text{sp}^3}\text{–H}$ ), 2858 (w,  $\text{C}^{\text{sp}^3}\text{–H}$ ), 1745 (m, C=O), 1664 (s, C=O), 1531 (vs), 1350 (vs), 1160 (vs), 1096 (s), 833 (s), 739 (s).

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):  $\delta$  [ppm] = 8.41 (d,  $^3J = 8.9$  Hz, 2H,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$ ), 8.16 (d,  $^3J = 8.9$  Hz, 2H,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$ ), 7.85 (d,  $^3J = 8.7$  Hz, 1H, Ser NH), 7.31 (d,  $^3J = 9.3$  Hz, 1H, Thr NH), 4.68 (dd,  $^3J = 9.3$ , 2.6 Hz, 1H, Thr CHNH), 4.65 – 4.52 (m, 3H, Maz COCH, Maz CHCH<sub>3</sub>, Ser CH), 4.30 (dd,  $^2J = 9.8$  Hz,  $^3J = 1.6$  Hz, 1H, Ser CHH), 4.27 – 4.20 (m, 1H, Thr CHCH<sub>3</sub>), 3.84 – 3.77 (m, 1H, Ser CHH), 3.78 (s, 3H, Thr CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.54 (ddd,  $^2J = 11.7$  Hz,  $^3J = 8.3$ , 6.8 Hz, 1H, Maz CHH), 2.13 (ddd,  $^2J = 11.7$  Hz,  $^3J = 9.8$ , 4.7 Hz, 1H, Maz CHH), 1.36 (d,  $^3J = 6.5$  Hz, 3H, Maz CH<sub>3</sub>), 1.20 (d,  $^3J = 6.4$  Hz, 3H, Thr CH<sub>3</sub>), 0.95 [s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 0.15 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0.11 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>).

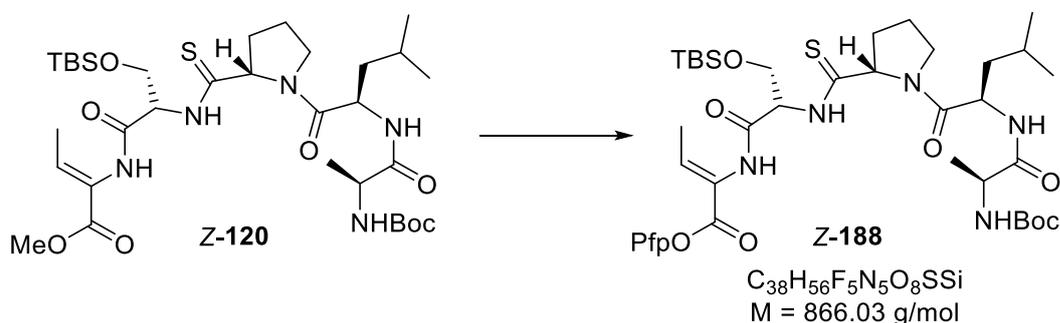
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  [ppm] = 171.2 (s, Thr CO), 170.0 (s, Ser CO), 169.1 (s, Maz CO), 150.7 (s,  $\text{C}^{\text{ar}}$ ), 143.8 (s,  $\text{C}^{\text{ar}}$ ), 129.6 (d,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$ ), 124.8 (d,  $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$ ), 68.8 (d, CHCH<sub>3</sub>), 63.0 (t, Ser CH<sub>2</sub>), 61.9 (d, Maz COCH), 61.5 (d, Maz CHCH<sub>3</sub>), 57.8 (d, Thr CHN), 54.8 (d, Ser CH), 52.7 (q, Thr CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 29.7 (t, Maz CH<sub>2</sub>), 26.0 [q, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 20.1 (q, Thr CH<sub>3</sub>), 19.6 (q, Maz CH<sub>3</sub>), 18.4 [s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], –5.3 (q, SiCH<sub>3</sub>), –5.5 (q, SiCH<sub>3</sub>).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 639 (8)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 634 (7)  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ , 617 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**HR-MS** (ESI): berechnet:  $[\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{SSi}+\text{H}]^+$ : 617.2307; gefunden: 617.2299.

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_D^{25} = -112$  ( $c = 0.48$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

***N*-Boc-Ala-D-Leu-ThioPro-Ser(*O*-TBS)-(Z)-Dhb-*O*-Pfp (Z-188)**



Verseifung:

Das Pentapeptid **Z-120** (324 mg, 454  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) wird in THF (4.5 mL) bei 0 °C zunächst mit Wasser (1.1 mL), dann mit LiOH·H<sub>2</sub>O (47.6 mg, 1.13 mmol, 2.50 Äq.) versetzt. Nachdem für sechs Stunden bei dieser Temperatur gerührt worden ist, wird Wasser (15 mL) hinzugegeben und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (10 mL) gewaschen. Die etherische Phase wird mit Wasser (5 mL) gegenextrahiert. Anschließend werden die vereinigten wässrigen Phasen mittels 10%iger Zitronensäurelösung auf pH = 4 eingestellt und mit EtOAc (4 × 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Nachdem das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt worden ist, wird der Rückstand durch Azeotropdestillation (PhMe, 8 mL) getrocknet. Das Rohprodukt (281 mg) wird als leicht gelblicher Feststoff erhalten und ohne weitere Aufreinigung in der nachfolgenden Reaktion eingesetzt.

Veresterung:

Zu einer Lösung der rohen Carbonsäure (252 mg) in THF (3.6 mL) werden C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>OH (72.9 mg, 396  $\mu\text{mol}$ , 1.10 Äq.) und EDC·HCl (75.9 mg, 396  $\mu\text{mol}$ , 1.10 Äq.) gegeben. Die gelbliche Suspension wird für 13 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt wird. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Ø = 2 cm, h = 18 cm, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 100/1) aufgereinigt. Der Pentafluorphenylester **Z-188** (104 mg, 120  $\mu\text{mol}$ , 29% ü. 2 St.) wird verunreinigt mit Pentafluorphenol (ca. 27 mg) als gelber, glas-artiger Feststoff erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.18$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 70/1$ ) [UV,  $\text{KMnO}_4$ ].

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  [ppm] = 8.73 (d,  $^3J = 7.4$  Hz, 1H, Ser NH), 8.27 (s, 1H, Dhb NH), 7.35 (s, 1H, Leu NH), 7.01 (q,  $^3J = 7.1$  Hz, 1H, Dhb CH), 5.38 – 5.20 (m, 2H, Ser CH, Ala NH), 4.98 (dd,  $^3J = 8.7$ , 4.0 Hz, 1H, ThioPro CH), 4.41 – 4.34 (m, 2H, Leu CHNH, Ser CHH), 4.19 (*virt.* quint,  $^3J \approx ^3J = 7.2$  Hz, 1H, Ala CH), 4.12 (dd,  $^2J = 10.2$  Hz,  $^3J = 4.9$  Hz, 1H, Ser CHH), 4.05 (ddd,  $^2J = 9.9$  Hz,  $^3J = 6.9$ , 5.2 Hz, 1H, ThioPro NCHH), 3.62 (*virt.* dt,  $^2J = 9.9$  Hz,  $^3J \approx ^3J = 7.7$  Hz, 1H, ThioPro NCHH), 2.44 (dtd,  $^2J = 13.1$  Hz,  $^3J = 8.9$ , 7.6 Hz, 1H, ThioPro NCHCHH), 2.36 – 2.26 (m, 1H, ThioPro NCHCHH), 2.05 – 1.99 (m, 2H, ThioPro  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.95 (d,  $^3J = 7.1$  Hz, 3H, Dhb  $\text{CH}_3$ ), 1.73 – 1.64 [m, 1H, Leu  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 1.58 (ddd,  $^2J = 14.2$  Hz,  $^3J = 9.3$ , 5.3 Hz, 1H, Leu CHH), 1.50 (ddd,  $^2J = 14.2$  Hz,  $^3J = 8.6$ , 5.1 Hz, 1H, Leu CHH), 1.40 [s, 9H,  $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ], 1.21 (d,  $^3J = 7.1$  Hz, 3H, Ala  $\text{CH}_3$ ), 0.98 (d,  $^3J = 6.5$  Hz, 3H, Leu  $\text{CH}_3$ ), 0.95 (d,  $^3J = 6.5$  Hz, 3H, Leu  $\text{CH}_3$ ), 0.87 [s, 9H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ], 0.08 (s, 3H,  $\text{SiCH}_3$ ), 0.07 (s, 3H,  $\text{SiCH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  [ppm] = 203.6 (s, CS), 174.4 (s, Ala CO), 172.9 (s, Leu CO), 167.7 (s, Ser CO), 160.9 (s, Dhb CO), 156.8 (s,  $\text{NHCO}_2$ ), 139.3 (d, Dhb CH), 125.1 (s, Dhb CCH), 80.5 [s,  $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ], 69.4 (d, ThioPro CH), 61.8 (d, Ser CH)\*, 61.6 (t, Ser  $\text{CH}_2$ )\*, 50.7 (d, Leu CHNH), 49.2 (d, Ala CH), 48.4 (t, ThioPro  $\text{NCH}_2$ ), 40.0 (t, Leu  $\text{CH}_2$ ) 33.2 (t, ThioPro  $\text{NCHCH}_2$ ), 28.3 [q,  $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ], 25.9 [q,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ], 24.9 [d, Leu  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 24.3 (t, ThioPro  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 23.5 (q, Leu  $\text{CH}_3$ ), 22.0 (q, Leu  $\text{CH}_3$ ), 18.3 [s,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ], 15.8 (q, Ala  $\text{CH}_3$ ), 14.5 (q, Dhb  $\text{CH}_3$ ), -5.2 (q,  $\text{SiCH}_3$ ), -5.3 (q,  $\text{SiCH}_3$ ).

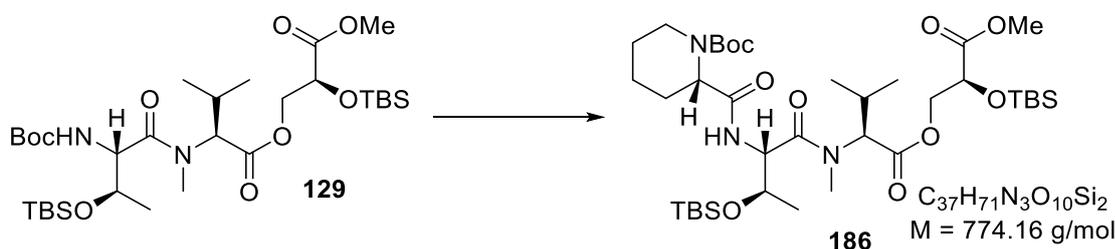
\* Zuordnung austauschbar.

Aufgrund der starken Verunreinigung mit Pentafluorphenol<sup>20</sup> konnten die  $^{13}\text{C-NMR}$ -Signale des fluorierten Benzolrings nicht zweifelsfrei ermittelt werden und wurden nicht aufgelistet.

**$^{19}\text{F-NMR}$**  (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K)  $\delta$  [ppm] = -155.2 (d,  $^3J_{\text{FF}} = 18.7$  Hz), -161.5 (t,  $^3J_{\text{FF}} = 21.8$  Hz), -165.9 (t,  $^3J_{\text{FF}} = 20.1$  Hz).

**HR-MS** (ESI): berechnet:  $[\text{C}_{38}\text{H}_{56}\text{F}_5\text{N}_5\text{O}_8\text{SSi}+\text{H}]^+$ : 866.3612; gefunden: 866.3624.

<sup>20</sup> Pentafluorphenol wurde durch das  $^{19}\text{F-NMR}$ -Spektrum nachgewiesen.

***N*-Boc-L-Pip-Thr(*O*-TBS)-(N-Me)Val-L-Gls(*O*-TBS)-*O*-Me (186)**Boc-Entschützung:

Zu einer Lösung des Tripeptolids **129** (22.6 mg, 34.1  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq., d.r.  $\approx$  94/6) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.12 mL) wird bei 0 °C TFA (0.03 mL) getropft und die resultierende Lösung für 50 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Nach Zugabe von  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 mL) wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bei Raumtemperatur entfernt (Vorsicht: Säure!). Der Rückstand wird durch Azeotropdestillation (PhMe, 8 mL) getrocknet und ohne weitere Aufreinigung in der nachfolgenden Reaktion eingesetzt.

Peptidkupplung:

Zu einer Lösung von Boc-L-Pip (13.7 mg, 59.7  $\mu\text{mol}$ , 1.75 Äq.) sowie von HOAt (8.4 mg, 61.4  $\mu\text{mol}$ , 1.80 Äq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.11 mL) wird bei 0 °C zunächst EDC·HCl (11.8 mg, 61.4  $\mu\text{mol}$ , 1.80 Äq.), dann DIPEA (5.9  $\mu\text{L}$ , 4.4 mg, 34.1  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) gegeben. Anschließend wird der Rückstand des entschützten Tripeptolids in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.30 mL) zugetropft ( $0.05 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ) und das resultierende Reaktionsgemisch wird unter Rühren über 16 Stunden auf Raumtemperatur aufgewärmt. Nach Zugabe von Wasser (2 mL) und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) werden die Phasen getrennt. Die organische Phase wird mit 10%iger Zitronensäure- (8 mL),  $\text{NaHCO}_3$ - (8 mL) und NaCl-Lösung (5 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und filtriert. Nachdem das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt worden ist, wird das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Kieselgel,  $\varnothing = 1 \text{ cm}$ ,  $h = 5 \text{ cm}$ , DL aus  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , *n*-Pentan/EtOAc = 4/1) aufgereinigt. Dabei wird das Tetrapeptolid **186** (13.4 mg, 17.4  $\mu\text{mol}$ , 51% ü. 2 St., d.r.  $\approx$  96/4) in Form eines leicht gelben Öls erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.36$  (*n*-Pentan/EtOAc = 3/1) [KMnO<sub>4</sub>, Ninhydrin: violett].

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2954 (m, C<sup>sp3</sup>-H), 2931 (m, C<sup>sp3</sup>-H), 2858 (m, C<sup>sp3</sup>-H), 1743 (s, C=O), 1697 (s, C=O), 1660 (s, C=O), 1405 (s), 1252 (s), 1159 (vs), 835 (vs), 778 (vs).

**Rotamerenverhältnis:** R1/R2  $\approx$  93/7.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  [ppm] = 6.87 (s, 1H, Thr NH), 4.99 – 4.91 (m, 1H, Val NMeCH), 4.84 (dd, <sup>3</sup>J = 8.3, 1.2 Hz, 1H, Thr CHNH)<sup>\*</sup>, 4.90 – 4.61 (m, 1H, Pip CH)<sup>\*</sup>, 4.52 (dd, <sup>2</sup>J = 11.1 Hz, <sup>3</sup>J = 4.3 Hz, 1H, Glc CHH), 4.44 (*virt.* t, <sup>3</sup>J  $\approx$  <sup>3</sup>J = 4.4 Hz, 1H, Glc CH R2), 4.38 (*virt.* t, <sup>3</sup>J  $\approx$  <sup>3</sup>J = 4.6 Hz, 1H, Glc CH R1), 4.09 (dd, <sup>2</sup>J = 11.1 Hz, <sup>3</sup>J = 4.7 Hz, 1H, Glc CHH)<sup>♦</sup>, 4.20 – 3.95 (m, 2H, Pip NCHH, Thr CHOTBS)<sup>♦</sup>, 3.73 (s, 3H, Glc CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.10 (s, 3H, Val NCH<sub>3</sub> R1), 2.92 (s, 3H, Val NCH<sub>3</sub> R2)<sup>♠</sup>, 3.01 – 2.74 (m, 1H, Pip NCHH)<sup>♠</sup>, 2.28 (d, <sup>2</sup>J = 13.2 Hz, 1H, Pip NCHCHH), 2.23 – 2.08 [m, 1H, Val CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.71 – 1.38 (m, 5H, Pip NCHCHHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sup>Δ</sup>, 1.46 [s, 9H, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]<sup>Δ</sup>, 1.16 (d, <sup>3</sup>J = 6.2 Hz, 3H, Thr CH<sub>3</sub>), 0.98 (d, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, 3H, Val CHCH<sub>3</sub>), 0.89 [s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 0.86 [s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 0.83 (d, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 3H, Val CHCH<sub>3</sub>), 0.09 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0.07 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0.02 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0.00 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>).

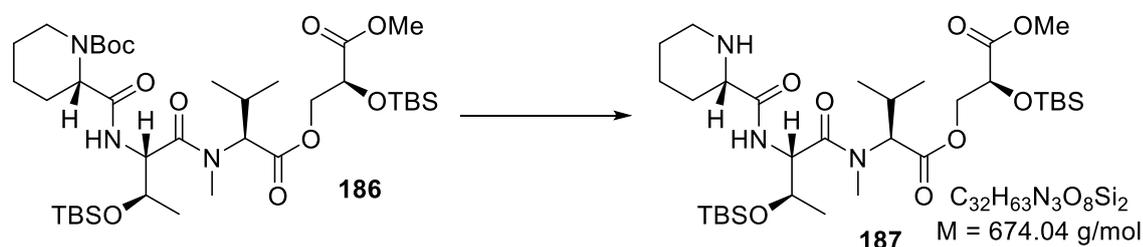
<sup>\*</sup>/<sup>♦</sup>/<sup>♠</sup>/<sup>Δ</sup> Signale überlagern sich.

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  [ppm] = 171.1 (s, CO), 170.9 (s, CO), 170.8 (s, CO), 170.5 (s, CO), 155.4 (s, NCO<sub>2</sub> R1), 154.7 (s, NCO<sub>2</sub> R2), 80.8 [s, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2], 80.3 [s, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1], 70.5 (d, Glc CH), 68.5 (d, Thr CHOTBS), 66.1 (t, Glc CH<sub>2</sub>), 61.5 (d, Val NMeCH), 55.7 (d, Pip CH), 54.5 (d, Thr CHNH), 52.2 (q, Glc CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 42.7 (t, Pip NCH<sub>2</sub> R1), 41.2 (t, Pip NCH<sub>2</sub> R2), 31.6 (q, Val NCH<sub>3</sub> R1), 29.3 (q, Val NCH<sub>3</sub> R2), 28.3 [q, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 27.8 [d, Val CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 26.1 (t, Pip NCHCH<sub>2</sub> R1), 25.8 [q, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 25.7 (t, NCHCH<sub>2</sub> R2), 25.6 [q, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 25.2 (t, Pip CH<sub>2</sub> R1), 24.8 (t, Pip CH<sub>2</sub> R2), 21.4 (q, Thr CH<sub>3</sub>), 20.9 (t, Pip CH<sub>2</sub> R1), 20.7 (t, Pip CH<sub>2</sub> R2), 19.6 (q, Val CHCH<sub>3</sub>), 19.2 (q, Val CHCH<sub>3</sub>), 18.2 [s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 17.9 [s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], -4.7 (q, SiCH<sub>3</sub>), -5.0 (q, SiCH<sub>3</sub>), -5.1 (q, SiCH<sub>3</sub>), -5.4 (q, SiCH<sub>3</sub>).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 819 (7) [M+EtNH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 796 (100) [M+Na]<sup>+</sup>, 792 (53) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 774 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**HR-MS** (ESI): berechnet: [C<sub>37</sub>H<sub>71</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub>Si<sub>2</sub>+Na]<sup>+</sup>: 796.4570; gefunden: 796.4562.

**L-Pip-Thr(*O*-TBS)-(N-Me)Val-L-Gls(*O*-TBS)-*O*-Me (187)**



Zu einer Lösung des Tetrapeptolids **186** (14.2 mg, 18.3  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq., d.r.  $\approx$  96/4) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.34 mL) wurden nacheinander 2,6-Lutidin (31.7  $\mu\text{L}$ , 29.2 mg, 273  $\mu\text{mol}$ , 14.9 Äq.) und TMSOTf (37.0  $\mu\text{L}$ , 45.5 mg, 205  $\mu\text{mol}$ , 11.2 Äq.) bei 0 °C getropft. Die resultierende Lösung wird für 3.25 Stunden bei 0 °C gerührt, bevor  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (8 mL) hinzugegeben wird. Nachdem die Phasen getrennt worden sind, wird die wässrige Phase mit EtOAc ( $3 \times 5 \text{ mL}$ ) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel,  $\varnothing = 1 \text{ cm}$ ,  $h = 4 \text{ cm}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 50/1 \rightarrow 30/1$ ) aufgereinigt, wodurch das Tetrapeptolid **187** (10.7 mg, 15.8  $\mu\text{mol}$ , 86%, d.r.  $\geq$  95/5) als farbloses Öl erhalten wird.

**DC:**  $R_f = 0.17$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 20/1$ ) [ $\text{KMnO}_4$ , Ninhydrin: violett].

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 3386$  (w, N–H), 2953 (m,  $\text{C}^{\text{sp}^3}\text{–H}$ ), 2931 (m,  $\text{C}^{\text{sp}^3}\text{–H}$ ), 2857 (m,  $\text{C}^{\text{sp}^3}\text{–H}$ ), 1743 (s, C=O), 1654 (s, C=O), 1252 (s), 1151 (s), 833 (vs), 778 (vs).

**Rotamerenverhältnis:** R1/R2 = 92/8.

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  [ppm] = 7.52 (d,  $^3J = 7.8 \text{ Hz}$ , 1H, Thr NH), 4.93 (d,  $^3J = 10.2 \text{ Hz}$ , 1H, Val NMeCH R1), 4.78 (dd,  $^3J = 9.2, 3.2 \text{ Hz}$ , 1H, Thr CHNH R2), 4.73 (dd,  $^3J = 7.9, 4.2 \text{ Hz}$ , 1H, Thr CHNH R1), 4.53 (dd,  $^2J = 11.1 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 4.5 \text{ Hz}$ , 1H, Gls CHH R1), 4.44 (dd,  $^2J = 10.7 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 5.0 \text{ Hz}$ , 1H, Gls CHH R2), 4.39 (*virt. t.*,  $^3J \approx ^3J = 4.7 \text{ Hz}$ , 1H, Gls CH), 4.31 – 4.18 (m, 3H, Thr CHCH<sub>3</sub> R2, Gls CHH R2, Val NMeCH R2), 4.14 – 4.05 (m, 2H, Gls CHH R1, Thr CHCH<sub>3</sub> R1), 3.73 (s, 3H, Gls CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.20 (dd,  $^3J = 9.8, 3.2 \text{ Hz}$ , 1H, Pip CH), 3.14 (s, 3H, Val NCH<sub>3</sub> R1), 3.03 (*virt. dt.*,  $^2J = 12.2 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 3.4 \text{ Hz}$ , 1H, Pip NCHH), 2.87 (s, 3H, Val NCH<sub>3</sub> R2), 2.65 (*virt. td.*,  $^2J \approx ^3J = 11.2 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 3.1 \text{ Hz}$ , 1H, Pip NCHH), 2.37 – 2.24 [m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> R2], 2.17

[*virt.* dsept,  $^3J = 9.9$  Hz,  $^3J \approx ^3J = 6.6$  Hz, 1H, Val  $CH(CH_3)_2$  R1], 1.97 – 1.90 (m, 1H, Pip NCHCHH), 1.79 – 1.74 (m, 1H, Pip NCHCH<sub>2</sub>CHH), 1.60 – 1.52 (m, 1H, Pip NCH<sub>2</sub>CHH), 1.49 – 1.36 (m, 3H, Pip CHHCH<sub>2</sub>NCHCHHCHH), 1.16 (d,  $^3J = 6.2$  Hz, 3H, Thr CH<sub>3</sub> R1), 1.13 (d,  $^3J = 6.3$  Hz, 3H, Thr CH<sub>3</sub> R2), 1.02 (d,  $^3J = 6.3$  Hz, 3H, Val CH<sub>3</sub> R2), 0.99 (d,  $^3J = 6.5$  Hz, 3H, Val CH<sub>3</sub> R1), 0.96 (d,  $^3J = 6.7$  Hz, 3H, Val CH<sub>3</sub> R2), 0.89 [s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 0.89 [s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 0.85 (d,  $^3J = 6.7$  Hz, 3H, Val CH<sub>3</sub> R1), 0.10 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0.07 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0.05 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0.04 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 696 (2) [M+Na]<sup>+</sup>, 674 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**HR-MS** (ESI): berechnet: [C<sub>32</sub>H<sub>63</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>Si<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>: 674.4227; gefunden: 674.4225.

---

---

## **III Anhang**



# 1 Literatur

- [1] L. C. Vining, *Annu. Rev. Microbiol.* **1990**, *44*, 395-427.
- [2] a) P. Rhodes, D. J. Guthrie, R. G. Richardson, E. A. Underwood, W. A. R. Thomson, „History of medicine“, <https://www.britannica.com/science/history-of-medicine> (aufgerufen am 02.03.2020); b) J. R. Barnett, S. Miller, E. Pearce, *Opt. Laser Technol.* **2006**, *38*, 445-453.
- [3] D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 629-661.
- [4] a) D. E. Dussourd, A. M. Hoyle, *Chemoecology* **2000**, *10*, 11-16; b) J. Gershenzon, N. Dudareva, *Nat. Chem. Biol.* **2007**, *3*, 408-414.
- [5] a) K. R. Campos, P. J. Coleman, J. C. Alvarez, S. D. Dreher, R. M. Garbaccio, N. K. Terrett, R. D. Tillyer, M. D. Truppo, E. R. Parmee, *Science* **2019**, *363*, eaat0805; b) M. S. Butler, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 2141-2153.
- [6] a) J. M. Palomo, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 32658-32672; b) A. El-Faham, F. Albericio, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6557-6602; c) E. Valeur, M. Bradley, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 606-631.
- [7] J. L. Lau, M. K. Dunn, *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, *26*, 2700-2707.
- [8] A. Henninot, J. C. Collins, J. M. Nuss, *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 1382-1414.
- [9] K. Fosgerau, T. Hoffmann, *Drug Discov. Today* **2015**, *20*, 122-128.
- [10] P. G. Dougherty, A. Sahni, D. Pei, *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 10241-10287.
- [11] a) D. J. Drucker, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2019**, <https://doi.org/10.1038/s41573-019-0053-0>; b) T. Uhlig, T. Kyprianou, F. G. Martinelli, C. A. Oppici, D. Heiligers, D. Hills, X. R. Calvo, P. Verhaert, *EuPA Open Proteomics* **2014**, *4*, 58-69.
- [12] K. J. Weissman, R. Müller, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 2121-2136.
- [13] K. J. Weissman, R. Müller, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1276.
- [14] a) H. Reichenbach, G. Höfle, E. Forche, D. Schummer (Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH), DE 44 08 116 A1, **1995**; b) D. Schummer, E. Forche, V. Wray, T. Domke, H. Reichenbach, G. Höfle, *Liebigs Ann.* **1996**, 971-978.

- [15] In der Literatur werden neben Dehydrobutyrin (Dhb) weitere Namen und Abkürzungen verwendet:  $\alpha$ -aminocrotonic acid (Aca)<sup>[16a]</sup>, 2,3-dehydro-2-aminobutanoic acid (Dab)<sup>[15a]</sup>, dehydrohomoalanine (DHHA)<sup>[15b]</sup>,  $\Delta$ But<sup>[15c]</sup>, 2-amino-2-butenic acid (dAbu)<sup>[15d]</sup>; a) J. B. MacMillan, M. A. Ernst-Russell, J. S. de Ropp, T. F. Molinski, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 8210-8215; b) M. Hashimoto, T. Murakami, K. Funahashi, T. Tokunaga, K. Nihei, T. Okuno, T. Kimura, H. Naokic, H. Himeno, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 8259-8270; c) Y. Yonezawa, C.-g. Shin, Y. Ono, J. Yoshimura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 2905-2909; d) C. A. Bewley, H. He, D. H. Williams, D. J. Faulkner, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4314-4321.
- [16] a) A. Afonso, F. Hon, R. A. Y. Brambilla, M. S. Puar, *J. Antibiot.* **1999**, *52*, 398-406; b) A. Afonso, F. Hon, R. Brambilla, *J. Antibiot.* **1999**, *52*, 383-397; c) T. Sano, K. A. Beattie, G. A. Codd, K. Kaya, *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 851-853; d) V. Sepe, R. D'Orsi, N. Borbone, M. Valeria D'Auria, G. Bifulco, M. C. Monti, A. Catania, A. Zampella, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 833-840.
- [17] A. Vázquez, Dissertation, University of Saskatchewan (CAN), **1999**.
- [18] a) D. E. Ward, A. Vázquez, M. S. C. Pedras, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1657-1666; b) W. H. Gerwick, Z. D. Jiang, S. K. Agarwal, B. T. Farmer, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2313-2324; c) W. P. Frankmolle, L. K. Larsen, F. R. Caplan, G. M. Patterson, G. Knubel, I. A. Levine, R. E. Moore, *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 1451-1457.
- [19] a) T. Yamashita, T. Kuranaga, M. Inoue, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2170-2173; b) C. C. Lin, W. Tantisantisom, S. R. McAlpine, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3574-3577; c) J. Zheng, H. Zhu, K. Hong, Y. Wang, P. Liu, X. Wang, X. Peng, W. Zhu, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5262-5265.
- [20] a) D. Chauhan, *et al.*, *Cell Rep.* **2018**, *25*, 2354-2368; b) M. Bollati-Fogolin, W. Müller (Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung), WO 2008/043570 A1, **2008**; c) M. Köster, J. Pulverer, F. Sasse, H. Hauser (Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung GmbH), EP 2 138 185 A1, **2009**.
- [21] V. C. Kirsch, C. Orgler, S. Braig, I. Jeremias, D. Auerbach, R. Müller, A. M. Vollmar, S. A. Sieber, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *59*, 1595-1600; *Angew. Chem.* **2020**, *132*, 1611-1617.
- [22] F. Yan, *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 8754-8759; *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 8890-8895.

- [23] D. Auerbach, F. Yan, Y. Zhang, R. Müller, *ACS Chem. Biol.* **2018**, *13*, 3123-3130.
- [24] F. Yan, R. Müller, *ACS Chem. Biol.* **2018**, *14*, 99-105.
- [25] N. Chopin, F. Couty, G. Evano, *Lett. Org. Chem.* **2010**, *7*, 353-359.
- [26] R. Appel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 801-811, *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 863-874.
- [27] a) H. Liu, E. J. Thomas, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3150-3153; b) E. Butler, L. Florentino, D. Cornut, G. Gomez-Campillos, H. Liu, A. C. Regan, E. J. Thomas, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 6935-6960; c) L. H. Liu, Dissertation, University of Manchester (UK), **2013**.
- [28] M. A. Shalaby, C. W. Grote, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9045-9048.
- [29] a) P. Wipf, P. C. Fritch, *Tetrahedron Lett* **1994**, *35*, 5397-5400; b) G. M. Atkins, E. M. Burgess, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4744-4745.
- [30] L. Somekh, A. Shanzer, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 907-908.
- [31] A.-C. Gaumont, M. Gulea, J. Levillain, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1371-1401.
- [32] H. Sai, T. Ogiku, H. Ohmizu, *Synthesis* **2003**, 201-204.
- [33] R. H. Mazur, D. R. Pilipauskas in *Peptides Synthesis – Structure – Function: Proceedings of the Seventh American Peptide Symposium*, (Ed.: D. H. Rich, E. Gross), Pierce Chemical Company, Rockford, **1981**, 81-84.
- [34] S. Liang, Z. Xu, T. Ye, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 153-155.
- [35] Y. Zhu, M. D. Gieselman, H. Zhou, O. Averin, W. A. van der Donk, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3304.
- [36] B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*, 522-524; *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 556-557.
- [37] K. C. Nicolaou, A. A. Estrada, M. Zak, S. H. Lee, B. S. Safina, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1378-1382; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1402-1406.
- [38] Y. Goto, K. Iwasaki, K. Torikai, H. Murakami, H. Suga, *Chem. Commun.* **2009**, 3419-3421.
- [39] H. A. Grab, Master's Thesis, Technische Universität München (DE), **2016**.

- [40] a) B. F. Gisin, R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 3102-3106; b) M. C. Khosla, R. R. Smeby, F. M. Bumpus, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4721-4724.
- [41] Y. B. Yu, H. L. Chen, L. Y. Wang, X. Z. Chen, B. Fu, *Molecules* **2009**, *14*, 4858-4865.
- [42] a) C. D. J. Boden, G. Pattenden, T. Ye, *Synlett* **1995**, *1995*, 417-419; b) P. Wipf, P. C. Fritch, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12358-12367.
- [43] J. A. Sowinski, P. L. Toogood, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7671-7676.
- [44] D. Ma, B. Zou, G. Cai, X. Hu, J. O. Liu, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7615-7626.
- [45] a) B. McKeever, G. Pattenden, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2701-2712; b) K. Akaji, Y. Kiso, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 10685-10694; c) B. McKeever, G. Pattenden, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2713-2727; d) K. C. Nicolaou, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11159-11175; e) K. C. Nicolaou, M. Zak, B. S. Safina, A. A. Estrada, S. H. Lee, M. Nevalainen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11176-11183; f) T. Mori, *et al.*, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 1013-1025; g) X. Just-Baringo, P. Bruno, L. K. Ottesen, L. M. Cañedo, F. Albericio, M. Álvarez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7818-7821; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 7972-7975; h) H. Liu, Y. Liu, Z. Wang, X. Xing, A. R. Maguire, H. Luesch, H. Zhang, Z. Xu, T. Ye, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 6774-6784.
- [46] a) H. Zhang, B. Cheng, Z. Lu, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4028-4031; b) P. Wipf, C. P. Miller, S. Venkatraman, P. C. Fritch, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6395-6398.
- [47] T. Mori, *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1331-1335.
- [48] P. Garcia-Reynaga, M. S. Vannieuwenhze, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4989-4993.
- [49] G. A. Olah, M. Nojima, I. Kerekes, *Synthesis* **1973**, 779-780.
- [50] D. Siodlak, *Amino Acids* **2015**, *47*, 1-17.
- [51] N. Shangguan, W. J. Hehre, W. S. Ohlinger, M. P. Beavers, M. M. Joullie, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6281-6287.
- [52] R. W. Hoffmann, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841-1860.
- [53] A. Srinivasan, R. W. Stephenson, R. K. Olsen, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2256-2260.
- [54] H. Wojciechowska, R. Pawłowicz, R. Andruszkiewicz, J. Grzybowska, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *42*, 4063-4064.

- [55] H. Ogura, O. Sato, K. Takeda, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *42*, 4817-4818.
- [56] C.-g. Shin, Y. Yonezawa, M. Takahashi, J. Yoshimura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 1132-1136.
- [57] R. Rertia, C. Rbertb, L. Cardoa, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 8145-8148.
- [58] a) F. Yokokawa, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8679-8682; b) J. C. Martin, R. J. Arhart, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2341-2342.
- [59] a) M. J. Miller, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3131-3132; b) N. Báyo, J. C. Jiménez, L. Rivas, E. Nicolás, F. Albericio, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1096-1103.
- [60] M. M. Stohlmeyer, H. Tanaka, T. J. Wandless, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6100-6101.
- [61] A. M. Webster, C. R. Coxon, A. M. Kenwright, G. Sandford, S. L. Cobb, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 4661-4667.
- [62] R. S. Coleman, A. J. Carpenter, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4452-4461.
- [63] a) C.-g. Shin, Y. Yonezawa, T. Yamada, J. Yoshimura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 2147-2152; b) C. Balsamini, E. Duranti, L. Mariani, A. Salvatori, G. Spadoni, *Synthesis* **1990**, 779-781; c) C. Cativiela, M. D. Diaz de Villegas, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 497-506; d) T. Kuranaga, Y. Sesoko, M. Inoue, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 514-532.
- [64] E. Saxon, J. I. Armstrong, C. R. Bertozzi, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2141-2143.
- [65] C. Shin, Y. Yonezawa, T. Yamada, *Chem. Pharm. Bull* **1984**, *32*, 3934-3944.
- [66] M. H. Wright, S. A. Sieber, *Nat. Prod. Rep.* **2016**, *33*, 681-708.
- [67] a) H. Itoh, M. Inoue, *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 10002-10031; b) G. M. Cragg, D. J. Newman, *Biochim. Biophys. Acta* **2013**, *1830*, 3670-3695.
- [68] a) D. Yoo, J. S. Oh, D. W. Lee, Y. G. Kim, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2979-2982; b) H.-D. Arndt, J.-Y. Lu, M. Riedrich, K. Wojtas, *Synthesis* **2013**, *45*, 1300-1311.
- [69] L. A. Carpino, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4397-4398.
- [70] X. Pan, Q. Cai, D. Ma, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1809-1812.
- [71] J. J. Molloy, T. Morack, R. Gilmour, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 13654-13664; *Angew. Chem.* **2019**, *131*, 13789-13800.

- [72] J. B. Metternich, D. G. Artiukhin, M. C. Holland, M. von Bremen-Kuhne, J. Neugebauer, R. Gilmour, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 9955-9977.
- [73] a) K. W. Li, J. Wu, W. Xing, J. A. Simon, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7237-7238; b) O. Mitsunobu, M. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2380-2382.
- [74] C. Dugave, L. Demange, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2475-2532.
- [75] H.-Q. Lan, J.-L. Ye, A.-E. Wang, Y.-P. Ruan, P.-Q. Huang, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 958-968.
- [76] J. C. Muir, G. Pattenden, R. M. Thomas, *Synthesis* **1998**, 613-618.
- [77] J. Coste, E. Frerot, P. Jouin, B. Castro, *Tetrahedron Lett* **1991**, *32*, 1967-1970.
- [78] J. M. Humphrey, A. R. Chamberlin, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2243-2266.
- [79] a) J. Diago-Meseguer, A. L. Palomo-Coll, J. R. Fernández-Lizarbe, A. Zugaza-Bilbao, *Synthesis* **1980**, 547-551; b) R. D. Tung, D. H. Rich, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4342-4343.
- [80] C. Auwera, M. J. O. Anteunis, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1986**, *95*, 203-205.
- [81] R. M. Wenger, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 2672-2702.
- [82] a) Y. Chen, M. Bilban, C. A. Foster, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5431-5440; b) J. Yao, H. Liu, T. Zhou, H. Chen, Z. Miao, G. Dong, S. Wang, C. Sheng, W. Zhang, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 3074-3085; c) P. Barbie, U. Kazmaier, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 204-207.
- [83] C. E. Martin, F. Broecker, S. Eller, M. A. Oberli, C. Anish, C. L. Pereira, P. H. Seeberger, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7159-7161.
- [84] C. L. Lencina, A. Dassonville-Klimpt, P. Sonnet, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1689-1697.
- [85] H. Steinmetz, *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 10113-10117; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 10267-10271.
- [86] C. Lamberth, H. J. Kempf, M. Kriz, *Pest Manag. Sci.* **2007**, *63*, 57-62.
- [87] J. Franke, C. Hertweck, *Cell Chem. Biol.* **2016**, *23*, 1179-1192.
- [88] a) C. Schotten, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 2544-2547; b) E. Baumann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1886**, *19*, 3218-3222.

- [89] K. I. Galkin, E. A. Krivodaeva, L. V. Romashov, S. S. Zalesskiy, V. V. Kachala, J. V. Burykina, V. P. Ananikov, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 8338-8342; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 8478-8482.
- [90] Amanda J. Hughes, A. Keatinge-Clay, *Chem. Biol.* **2011**, *18*, 165-176.
- [91] M. B. Richardson, S. J. Williams, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1807-1812.
- [92] J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989-1993.
- [93] S. Chamberland, S. Gruschow, D. H. Sherman, R. M. Williams, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 791-794.
- [94] J. Lee, J. H. Griffin, T. I. Nicas, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3983-3986.
- [95] J. Coste, D. Le-Nguyen, B. Castro, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 205-208.
- [96] S. L. You, H. Razavi, J. W. Kelly, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 83-85; *Angew. Chem.* **2013**, *115*, 87-89.
- [97] L. A. Camacho, B. J. Lampkin, B. VanVeller, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7015-7018.
- [98] Z. Chen, T. Ye, *New J. Chem.* **2006**, *30*, 518-520.
- [99] J. Deeley, A. Bertram, G. Pattenden, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1994-2010.
- [100] V. R. Pattabiraman, J. L. Stymiest, D. J. Derksen, N. I. Martin, J. C. Vederas, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 699-702.
- [101] A. M. DiLauro, W. Seo, S. T. Phillips, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7352-7358.
- [102] M. K. Eberle, F. Nuninger, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 673-677.
- [103] M. Sakaitani, Y. Ohfune, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 870-876.
- [104] a) L. A. Carpino, A. El-Faham, F. Albericio, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3561-3564;  
b) L. A. Carpino, D. Ionescu, A. El-Faham, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2460-2465; c)  
L. A. Carpino, A. El-Faham, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 695-698.
- [105] T. M. Bertolini, J. Giorgione, D. F. Harvey, A. C. Newton, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5028-5036.
- [106] A. F. Abdel-Magid, J. H. Cohen, C. A. Maryanoff, R. D. Shah, F. J. Villani, F. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3391-3394.

- [107] a) J. E. M. Murry, G. B. Wong, *Synth. Commun.* **1972**, *2*, 389-394; b) J. W. Fisher, K. L. Trinkle, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2505-2508.
- [108] a) M. A. Bednarek, M. Bodanszky, *Int. J. Peptide Protein Res.* **1983**, *21*, 196-201; b) H. Kessler, R. Siegmeier, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 281-282.
- [109] F. Cavelier, S. Gomez, R. Jacquier, M. Llinares, J.-L. Mercadier, C. Petrus, J. Verducci, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 2495-2500.
- [110] K. Justus, W. Steglich, *Tetrahedron Lett* **1991**, *32*, 5781-5784.
- [111] a) I. Shiina, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1994**, *23*, 677-680; b) I. Shiina, M. Kubota, R. Ibuka, *Tetrahedron Lett* **2002**, *43*, 7535-7539; c) I. Shiina, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1587-1599; d) I. Shiina, M. Kubota, H. Oshiumi, M. Hashizume, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1822-1830.
- [112] a) I. Shiina, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2014**, *87*, 196-233; b) J. R. Cochrane, D. H. Yoon, C. S. P. McErlean, K. A. Jolliffe, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1344-1351; c) S. Das, R. K. Goswami, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 9778-9791.
- [113] J. D. Goodreid, E. d. S. dos Santos, R. A. Batey, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2182-2185.
- [114] E. P. Boden, G. E. Keck, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2394-2395.
- [115] A. Parenty, X. Moreau, J. M. Campagne, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 911-939.
- [116] a) J. S. Davies, *J. Pept. Sci.* **2003**, *9*, 471-501; b) S. Wen, G. Packham, A. Ganesan, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9353-9361.
- [117] C. J. White, A. K. Yudin, *Nature Chem.* **2011**, *3*, 509-524.
- [118] L. Ding, S. Ma, H. Lou, L. Sun, M. Ji, *Molecules* **2015**, *20*, 21501-21514.
- [119] R. S. Perali, S. Mandava, V. R. Chunduri, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3045-3047.
- [120] R. M. Freidinger, J. S. Hinkle, D. S. Perlow, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 77-81.
- [121] a) R. L. E. Furlán, E. G. Mata, O. A. Mascaretti, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 355-358; b) R. L. E. Furlán, E. G. Mata, O. A. Mascaretti, C. Peña, M. P. Coba, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13023-13034.
- [122] J. Otera, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1449-1470.
- [123] R. L. E. Furlán, E. G. Mata, O. A. Mascaretti, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5229-5232.

- [124] A. J. McCarroll, T. D. Bradshaw, A. D. Westwell, C. S. Matthews, M. F. Stevens, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 1707-1710.
- [125] S. Chen, J. Xu, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 647-650.
- [126] a) C. A. Olsen, M. R. Jørgensen, M. Witt, I. R. Mellor, P. N. R. Usherwood, J. W. Jaroszewski, H. Franzyk, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3288-3299; b) J.-Y. Lai, J. Yu, B. Mekonnen, J. R. Falck, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7167-7170.
- [127] P. Wipf, M. C. P., *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6267-6270.
- [128] a) B. Liebermann, R. Ellinger, E. Pinet, *Phytochemistry* **1996**, *42*, 1537-1540; b) Z. Kubica, T. Kozlecki, B. Rzeszotarska, *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 296-297.
- [129] Y. Shiraishi, H. Yamauchi, T. Takamura, H. Kinoshita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, *77*, 2219-2229.
- [130] F. Alonso, I. P. Beletskaya, M. Yus, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 4009-4092.
- [131] a) R. W. Armstrong, E. J. Moran, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 371-372; b) R. S. Coleman, A. J. Carpenter, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5813-5815; c) A. P. Combs, R. W. Armstrong, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6419-6422; d) R. S. Hoerrner, D. Askin, R. P. Volante, P. J. Reider, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3455-3458; e) G. J. Roff, R. C. Lloyd, N. J. Turner, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4098-4099; f) P. M. T. Ferreira, L. S. Monteiro, G. Pereira, L. Ribeiro, J. Sacramento, L. Silva, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5934-5949; g) P. M. T. Ferreira, L. S. Monteiro, G. Pereira, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4676-4683; h) P. M. T. Ferreira, L. S. Monteiro, G. Pereira, *Amino Acids* **2010**, *39*, 499-513; i) G. Pereira, H. Vilaca, P. M. Ferreira, *Amino Acids* **2013**, *44*, 335-344; j) Y. Yasuno, A. Nishimura, Y. Yasukawa, Y. Karita, Y. Ohfuné, T. Shinada, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 1478-1481; k) E. J. Moran, J. E. Tellew, Z. Zhao, R. W. Armstrong, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7848-7859; l) J. Zhang, C. Xiong, W. Wang, J. Ying, V. J. Hruby, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4029-4032; m) M. Yamada, K. Nakao, T. Fukui, K.-i. Nunami, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5751-5764.
- [132] L. Hui, X. Pengju, Z. Hebin, G. Junjie, M. Shanru, A. Guanghui (North China University of Water Conservancy and Electric Power), CN108383747, **2018**.
- [133] N. Kern, A.-S. Felten, J.-M. Weibel, P. Pale, A. I. Blanc, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6104-6107.

- [134] a) T. Apih, A. Gregorovič, V. Žagar, J. Seliger, *Chem. Phys.* **2019**, *523*, 12-17; b) K. Raatikainen, K. Rissanen, *CrystEngComm* **2011**, *13*, 6972.
- [135] A. Sakakura, A. Ukai, K. Ishihara, *Nature* **2007**, *445*, 900-903.
- [136] T. Kobayashi, Y. Tanaka, T. Ohtani, H. Kinoshita, K. Inomata, H. Kotake, *Chem. Lett.* **1987**, *16*, 1209-1212.
- [137] a) A. P. Kozikowski, K. Sugiyama, *Tetrahedron Lett* **1980**, *21*, 4597-4600; b) S. Hanessian, G. Huang, C. Chenel, R. Machaalani, O. Loiseleur, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6721-6734; c) D. R. Boyd, N. D. Sharma, J. F. Malone, C. C. R. Allen, *Chem. Commun.* **2009**, 3633-3635.
- [138] H. A. Grab, V. C. Kirsch, S. A. Sieber, T. Bach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, DOI: 10.1002/anie.202002328.
- [139] L. Fowden, *Nature* **1955**, *176*, 347-348.
- [140] D. S. Soriano, K. F. Podraza, N. H. Cromwell, *J. Heterocyclic Chem.* **1980**, *17*, 623-624.
- [141] J. Zhao, X. J. Zhao, P. Cao, J. K. Liu, B. Wu, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4880-4883.
- [142] D. H. Leng, D. X. Wang, J. Pan, Z. T. Huang, M. X. Wang, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6077-6082.
- [143] a) C. A. Kingsbury, D. S. Soriano, K. F. Podraza, N. H. Cromwell, *J. Heterocyclic Chem.* **1982**, *19*, 89-95; b) R. M. Rodebaugh, N. H. Cromwell, *J. Heterocycl. Chem.* **1971**, *8*, 421-430.
- [144] a) U. K. Nadir, A. Arora, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**; b) T. Shono, Y. Matsumura, S. Katoh, J. Ohshita, *Chem. Lett.* **1988**, *17*, 1065-1068; c) G. Guanti, R. Riva, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 605-618.
- [145] a) K. Fugami, Y. Morizawa, K. Ishima, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 857-860; b) K. Fugami, K. Miura, Y. Morizawa, K. Oshima, K. Utimoto, H. Nozaki, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3089-3098; c) H. H. Wasserman, W. T. Han, J. M. Schaus, J. W. Faller, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3111-3114; d) J.-O. Baeg, C. Bensimon, H. Alper, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 253-256.
- [146] J. R. Lennox, S. C. Turner, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7078-7083.

- [147] M. Otsuka, T. Masuda, A. Haupt, M. Ohno, T. Shiraki, Y. Sugiura, K. Maeda, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 838-845.
- [148] H. Takikawa, T. Maeda, K. Mori, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7689-7692.
- [149] S. Hanessian, N. Bernstein, R.-Y. Yang, R. Maguire, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1437-1442.
- [150] J. A. Vanecko, F. G. West, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2949-2952.
- [151] P. G. M. Wuts, J. M. Northuis, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3889-3890.
- [152] C. Chi-Li, C. Roger, D. Yonghong, P. Louis, S. Cuixang, X. Xiao-Yi (Tetraphase Pharmaceuticals Inc.), WO2012021712, **2012**.
- [153] T. Nomura, S. Yokoshima, T. Fukuyama, *Org. Lett.* **2017**, *20*, 119-121.
- [154] D. W. Konas, J. K. Coward, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8831-8842.
- [155] S. P. Miller, Y.-L. Zhong, Z. Liu, M. Simeone, N. Yasuda, J. Limanto, Z. Chen, J. Lynch, V. Capodanno, *Org. Lett.* **2013**, *16*, 174-177.
- [156] K. S. MacMillan, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1428-1437.
- [157] P. Alonso, P. Pardo, R. Fontaneda, F. J. Fananas, F. Rodriguez, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 13158-13163.
- [158] A. Williamson, *Philos. Mag.* **1850**, *37*, 350-356.
- [159] H. Meerwein, G. Hinz, P. Hofmann, E. Kroning, E. Pfeil, *J. Prakt. Chem.* **1937**, *147*, 257-285.
- [160] F. Yan, Y. Gao, R. Müller, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [161] A. Stapon, R. Li, C. A. Townsend, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8486-8493.
- [162] J. S. Petersen, G. Fels, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4539-4547.
- [163] E. Tayama, K. Watanabe, Y. Matano, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 3631-3641.
- [164] A. Fadel, N. Lahrache, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1780-1784.
- [165] S. L. Rössler, B. S. Schreib, M. Ginterseder, J. Y. Hamilton, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2017**.
- [166] C. T. Brain, A. Hallett, S. Y. Ko, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3808-3809.
- [167] Q.-Q. Huang, L.-H. Chen, F.-J. Nan, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5141-5143.

- [168] Y. Zhou, J. Wang, Z. Gu, S. Wang, W. Zhu, J. L. Acena, V. A. Soloshonok, K. Izawa, H. Liu, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 422-518.
- [169] IUPAC-IUB Joint Commission on Biochemical Nomenclature (JCBN), *Eur. J. Biochem.* **1984**, *138*, 9-37.
- [170] G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg, *Organometallics* **2010**, *29*, 2176-2179.
- [171] P. Pengo, G. D. Pantos, S. Otto, J. K. Sanders, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7063-7066.
- [172] M. Dymicky, E. F. Mellon, J. Naghski, *Anal. Biochem.* **1971**, *41*, 487-491.
- [173] A. Miyazaki, M. Asanuma, K. Dodo, H. Egami, M. Sodeoka, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 8116-8128.
- [174] M. S. Lall, Y. K. Ramtohul, M. N. James, J. C. Vederas, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1536-1547.
- [175] Herstellung analog zu *N*-Cbz-Thr(*O*-TBS): N. Kurokawa, Y. Ohfuné, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6195-6222.
- [176] A. V. Malkov, K. Vranková, M. Černý, P. Kočovský, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8425-8427.
- [177] S. D. Barrett *et al.*, (Cayman Chemical Co. Inc.; Myometrics LLC), WO2014/15246, **2014**.
- [178] D. C. Harrowven, D. P. Curran, S. L. Kostiuik, I. L. Wallis-Guy, S. Whiting, K. J. Stenning, B. Tang, E. Packard, L. Nanson, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6335-6337.
- [179] Glynn D. Williams, C. E. Wade, G. J. Clarksonc, M. Wills, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 664-670.
- [180] T. Itoh, M. Miyazaki, S. Ikeda, K. Nagata, M. Yokoya, Y. Matsuya, Y. Enomoto, A. Ohsawa, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3527-3536.
- [181] S. W. Goldstein, L. E. Overman, M. H. Rabinowitz, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1179-1190.
- [182] Z. M. Gu, J. Ma, X. G. Zhao, J. Wu, D. Zhang, *Rapid Commun. Mass Sp.* **2006**, *20*, 2969-2972.
- [183] Die spektroskopischen Daten stimmen mit dem entsprechenden Enantiomer überein: S. M. Mali, S. V. Jadhav, H. N. Gopi, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7085-7087.

- 
- [184] J. Arukwe, T. Stefansson, H. Snorrason, W. Chen, Á. G. Kristjánsdóttir, O. Matsson, K. V. Mikkelsen, A. Senning, *Acta Chem. Scand.* **1998**, *52*, 819-823.
- [185] T. Mukaiyama, *et al.*, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 121-161.
- [186] M. McLaughlin, R. M. Mohareb, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 50-54.

## 2 Abkürzungen

Ø	Durchmesser
A	Adenylierungsdomäne
Ac	Acetyl
ACP	Acyl-Carrier-Protein-Domäne
ADDP	1,1'-(Azodicarbonyl)dipiperidin
Ado	Adenosyl
<i>al.</i>	Andere, lateinisch: <i>alii</i>
Ala	Alanin
All	Allyl
ALL	akute lymphoblastische Leukämie
Alloc	Allyloxycarbonyl
AMP	Adenosinmonophosphat
APCI	englisch: <i>atmospheric pressure chemical ionisation</i>
aq.	in wässriger Lösung, lateinisch: <i>aqua</i>
Äq.	Äquivalent(e)
ar	Aryl
AS	Aminosäure
ATP	Adenosintriphosphat
ATR	englisch: <i>attenuated total reflection</i>
Aze	Azetidincarbonsäure
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
BOP-Cl	Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinchlorid

---

Bu	Butyl
C	Kondensationsdomäne
ca.	<i>circa</i>
Cbz	Benzyloxycarbonyl
Coll	2,4,6-Collidin
Cy	Cyclisierungsdomäne
Cys	Cystein
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
DAST	Diethylaminschwefeltrifluorid
DBPO	Dibenzoylperoxid
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCE	Dichlorethan
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DIAD	Di- <i>iso</i> -propylazodicarboxylat
DIC	Di- <i>iso</i> -propylcarbodiimid
DIPEA	<i>N,N</i> -Di- <i>iso</i> -Propylethylamin
DL	Trockenbeladung, englisch: <i>dry-load</i>
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DME	Dimethoxyethan
DMEDA	<i>N,N'</i> -Dimethylethylendiamin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
E	Epimerase

---

EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
ec	englisch: <i>endcapped</i>
ee	Enantiomerenüberschuss, englisch: <i>enantiomeric excess</i>
ESI	Elektronensprayionisation
Et	Ethyl
etc.	<i>et cetera</i>
Fa.	Firma
FAAL	Fettsäure-AMP-Ligase
FkbH	FkbH-artiges Protein
Fm	Fluorenylmethyl
Fmoc	Fluorenylmethoxycarbonyl
GC	Gaschromatographie
Gew.	Gewicht(s)
Gls	Glycerinsäure
h	Höhe
HAPyU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1:3,3bis(tetramethylen)uronium- Hexafluorphosphat
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium- hexafluorphosphat
HMBC	englisch: <i>heteronuclear multiple-bond correlation</i>
HMDS	Hexamethyldisilazid
HOAt	1-Hydroxy-7-azabenzotriazol
HOBt	Hydroxybenzotriazol
HOSu	<i>N</i> -Hydroxysuccinimid
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie, englisch: <i>high</i>

---

	<i>performance liquid chromatography</i>
HR	hochaufgelöst, englisch: <i>high resolution</i>
HSQC	englisch: <i>heteronuclear single-quantum correlation</i>
IBCF	<i>iso</i> -Butylchlorformiat
IC	inhibitorische Konzentration, englisch: <i>inhibitory concentration</i>
IR	Infrarot
Im	Imidazol
<i>J</i>	Kopplungskonstante
LD	Letale Dosis
Leu	Leucin
Lut	2,6-Lutidin
M	molare Masse
Maz	4-Methylazetidincarbonsäure
Me	Methyl
MMT	4-Methoxytriphenylmethyl
MNBA	2-Nitro-6-methylbenzoesäureanhydrid
MorphoDAST	Morpholinschwefeltrifluorid
Ms	Mesyl
MS	Massenspektrum/Massenspektrometrie
M.S.	Molekularsieb
MTT	3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid
MW	Mikrowelle
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NfF	Nonafluorbutansulfonylfluorid

NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
NMM	<i>N</i> -Methylmorpholin
NMR	Kernspinresonanz, englisch: <i>nuclear magnetic resonance</i>
NMT	<i>N</i> -Methyltransferase
NOE	englisch: <i>nuclear Overhauser effect</i>
NOP14	nukleoläres Protein 14
NRPS	nicht-ribosomale Peptidsynthetase
Ns	<i>para</i> -Nitrophenylsulfonyl
<i>p</i>	<i>para</i>
PCP	Peptidyl-Carrier-Protein
PGK	Phosphoglyceratkinase
Ph	Phenyl
Phth	Phthaloyl
Pip	Pipecolinsäure
Pfp	Pentafluorphenyl
PMP	<i>para</i> -Methoxyphenyl
ppm	Millionstel, englisch: <i>parts per million</i>
Pro	Prolin
Py	Pyridin
PyBOP	Benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinphosphoniumhexafluorphosphat
Lut	2,6-Lutidin
quant.	quantitativ
R	Rest
<i>rac</i>	racemisch
$R_f$	Retentionsfaktor

---

rpm	Umdrehungen pro Minute, englisch: <i>rounds per minute</i>
Rfl.	Rückfluss
RT	Raumtemperatur
SAM	<i>S</i> -Adenosylmethionin
SAR	Struktur-Aktivitäts-Beziehungen, englisch: <i>structure activity relationships</i>
Sdp.	Siedepunkt
Ser	Serin
SG	Schutzgruppe(n)
Smp.	Schmelzpunkt
SNAC	<i>N</i> -Acetylcysteaminthioester
St.	Stufe(n)
<i>t</i>	<i>tert</i>
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TCE	Tetrachlorethan
Teoc	Trimethylsilylethoxycarbonyl
TES	Triethylsilyl
THF	Tetrahydrofuran
TE	Thioesterase
Tf	Triflyl
TFA	Trifluoressigsäure
Thr	Threonin
Thz	Thiazolin
TMS	Trimethylsilyl

TMSE	Trimethylsilylethoxy
Troc	Trichlorethoxycarbonyl
Trt	Trityl
Ts	Tosyl
ü.	über
UV	ultraviolett [Licht]
Val	Valin
virt.	<i>virtuell</i>
VIS	sichtbar [Licht], englisch: <i>visible</i>
Y	Ausbeute, englisch: <i>yield</i>
Y.R.	<i>Yamaguchi</i> -Reagenz

### 3 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Thorsten Bach dafür, dass ich in den vier Jahren stets umfangreiche Unterstützung bei Problemen erhalten habe und die Freiheit genoss, im Rahmen meines Projekts uneingeschränkt und unvoreingenommen forschen zu dürfen. Danke für die wissenschaftliche Weiterbildung und die engagierte Betreuung, von beidem habe ich sehr profitiert.

Bei Prof. Michael Groll und Prof. Wolfgang Eisenreich bedanke ich mich herzlichst für die Übernahme des Prüfungsvorsitzes und des Koreferats.

Für die reibungslose Zusammenarbeit und spannende Kooperation bedanke ich mich bei Prof. Rolf Müller, Prof. Stephan A. Sieber, Prof. Angelika M. Vollmar, Dr. Gerd Gemmecker, Prof. Iris Antes, Dr. David Auerbach, Dr. Fu Yan, Yunsheng Gao und Dr. Volker Kirsch.

Dr. Stefan Breitenlechner und Dr. Andreas Bauer bin ich sehr dankbar dafür, dass sie die komplette Zeit über immer verständnisvolle Ansprechpartner waren. Kerstin Voigt bin sehr dankbar für die fürsorgliche Unterstützung bei so vielen bürokratischen Problemen. Olaf Ackermann danke ich für die Hilfestellung bei analytischen Fragen und die intensive Zusammenarbeit im HPLC-Team. Prof. Wolfgang Eisenreich danke ich für die große Freiheit, die ich an den NMR-Geräten genoss. Christine Schwarz gilt mein Dank für die unzähligen Hoch- und Tieftemperaturexperimente. Ines Hübner war stets meine Ansprechpartnerin bei Fragen zur hochaufgelösten ESI-MS – vielen Dank dafür. Bruno Dominelli danke ich für die kollegiale Bereitstellung der Zentrifuge.

Simon Schmidt, Maximilian Hohmann, Manuel Valentin, Andreas Saurwein, Benedict Horn, Noé Osorio Reineke, Patrick Mollik und Christoph Buchelt, ohne Eure Hilfe und die Unmengen von Material, die ihr synthetisiert habt, wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Danke für Eure Unterstützung und Motivation.

Fabian Hörmann (sauba Schmoggi!), Daniel Schwinger, Thilo Kratz, Christian Schiwiek, Franz(i) Pecho, Johannes Großkopf, Lukas Fritz, Noah Jeremias, Michael Henkel, Johanna Pröbldorf, Martin Morgenstern, Sim(e)one Stegbauer, Lilla Koser, Finn Burg, Nadina Truchan und Raphaela Graßl muss ich ausdrücklich dafür danken, dass sie die größten Schnitzer aus meiner Arbeit entfernt haben.

Es ist erstaunlich, wie viele außergewöhnliche Menschen über die Jahre meinen Weg am AK Bach gekreuzt haben. Ich möchte mich bei Euch allen von Herzen für die fantastische Zeit bedanken.

Für die besondere Atmosphäre in Box 4015 und im Ausweichlabor möchte ich mich bei Marcus Wegmann, Mylène Roudier, Vivien Lechner, Sebastian Wienhold, Sabrina Hackl, Christian Schiwiek (Session mit Z!), Johanna Prößdorf, Nadina Truchan, Raja Sekarreddy Annapureddy und John Jolliffe bedanken. Danke für großartige Stimmung, chemische Diskussionen und die Nachsicht bei diversen musikalischen Ausrutschern.

Mein Dank gilt auch den Mitgliedern meines Subgroup-Meetings: Sebastian Wienhold, Lukas Fritz und Noé Osorio Reineke. Es hat mir großen Spaß bereitet, mit Euch an den Totalsynthesen zu arbeiten. Hervorheben muss ich hier Sebastian Wienhold, für den das Subgroup-Meeting wegen seines Laborplatzes neben mir nie vorbei war – danke für die anregenden Gespräche.

Ohne die Unterstützung meiner Familie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Ich danke Euch allen dafür, dass ihr meine lange Zeit an der Universität mitgetragen habt, und bin glücklich Teil dieser Familie zu sein.

Daniel, Felix, Thomas, Matthias, Carlos, Tobias, Lukas und Paul, bei Euch bedanke ich mich für die unvergessliche gemeinsame Zeit in München (die Crew!). Ohne Euch wäre die Studienzeit deutlich langsamer vorbeigezogen. Euer Einfluss auf mein ganzes Studium kann nicht überschätzt werden. Bruhm war hier.

Mein ganz besonderer Dank gilt Dir, Sophie, für die grenzenlose Unterstützung und das tiefe Verständnis, das Du mir in all den Jahren auch in schwierigen Zeiten immer entgegengebracht hast.