



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

TUM SCHOOL OF NATURAL SCIENCES

Totalsynthese von Vioprolid B

Noé Gabriel Osorio Reineke

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Natural Sciences der Technischen Universität München zur Erlangung eines Doktors der Naturwissenschaften genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Priv.-Doz. Dr. Alexander Pöthig

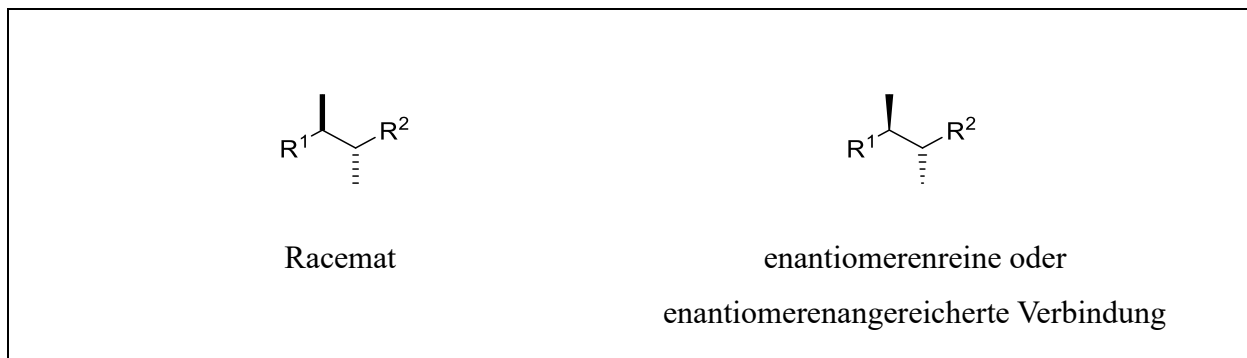
Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Thorsten Bach
2. apl. Prof. Dr. Wolfgang Eisenreich

Die Dissertation wurde am 19.02.2024 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die TUM School of Natural Sciences am 07.03.2024 angenommen.

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Mai 2020 bis Januar 2024 unter der Leitung von Prof. Dr. Thorsten Bach am Lehrstuhl für Organische Chemie I der Technischen Universität München angefertigt.

In dieser Arbeit wird von der Konvention Gebrauch gemacht, die Relativkonfiguration von Racematen durch gerade Balken (fett oder gestrichelt), sowie 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.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Thorsten Bach für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis und die Unterstützung, die ich in den vier Jahren erhalten habe. Die nahezu unbegrenzten Freiheiten, im Rahmen meines Projektes neue Ideen auszuprobieren, habe ich sehr genossen.

Prof. Wolfgang Eisenreich und Dr. Alexander Pöthig danke ich für die Übernahme des Prüfungsvorsitzes und des Koreferats.

Außerdem möchte ich mich bei Prof. Stephan Sieber, Dietrich Mostert und Franziska Elsen für die reibungslose Zusammenarbeit und die interessanten Gespräche im Rahmen unserer Kooperation bedanken.

In den vergangenen Jahren durfte ich viele außergewöhnliche Menschen und bemerkenswerte Persönlichkeiten am AK Bach kennenlernen. Vielen Dank euch allen für die tolle Zeit im Labor. Besonders hervorzuheben sind dabei Lukas Fritz, Noah Jeremias und Johannes Großkopf, die eine großartige Atmosphäre in Box 3 geschaffen haben und stets für jeden Spaß zu haben waren. Auch die immer wiederkehrende Diskussion mit Maximilian Iglhaut, wer denn nun Meister in der NBA wird, werde ich vermissen.

Andreas Rehpenn, Tim Langschwager, Johanna Löhr, Niklas Rauscher, Maximilian Iglhaut, Max Stierle, Christoph Buchelt, Hussayn Ahmed, Kristof Hintzer und Niklas Pflaum danke ich für das genaue Lesen meiner Arbeit und dem Entfernen der größten Fehler.

Vielen Dank auch an meine Praktikanten Kathrin, Katharina, Alisa, Dennis, Marc, Wanek, Tim und Julius für ihre Unterstützung und Motivation im Labor.

Frau Kerstin Voigt bin ich sehr dankbar für die netten Gespräche außerhalb des Labors und die freundliche Hilfe bei so vielen bürokratischen Hürden. Danke auch an Dr. Simone Stegbauer und Dr. Stefan Breitenlechner für ihre Hilfe bei allen Angelegenheiten, für die sich sonst niemand verantwortlich fühlt.

Ein sportlicher Dank geht an alle Jungs und Mädels von AS Bach, CRC United und Lazio Chrom, die den Tag des Fussballturniers der Fakultät jedes Jahr aufs Neue zu einem besonderen gemacht haben. Die Jungs von Lazio haben mich seit Beginn des Studiums begleitet und auch heute genieße ich noch die gemeinsamen Schafkopfabende. Lucas, Hussayn, Andi, Sebi, Moe, Thorben, Simon und Simon, vielen Dank für die unvergessliche Zeit!

Besonderer Dank gilt außerdem meiner Freundin Johanna, die mich immer unterstützt und auch an den schwierigen Tagen, die ein Totalsyntheseprojekt mit sich trägt, wieder aufgebaut hat.

Am Ende gilt der größte Dank natürlich meiner Familie, die zu jeder Zeit meines Studiums hinter mir gestanden hat und immer für mich da war, auch wenn oft eine große Entfernung zwischen uns lag.

Kurzzusammenfassung

Die Familie der Vioprolide besteht aus vier cyclischen Depsipeptid-Naturstoffen mit beeindruckender Cytotoxizität gegenüber Zellen der akuten lymphoblastischen Leukämie. In der vorliegenden Arbeit wurde die Totalsynthese von Vioprolid B erfolgreich durchgeführt, wobei die Fragmentkupplung über einen Aktivester und der Ringschluss mittels Makrolactamisierung als Schlüsselschritte dienten. Darüber hinaus wurden Studien zur Totalsynthese von Vioprolid A mit der (2*S*,4*R*)-Methylazetidincarbonsäure als besonderem Strukturelement durchgeführt. Dabei wurde zwar das nördliche Fragment synthetisiert, die Fragmentkupplung und die Makrolactamisierung scheiterten allerdings.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde versucht, das Dehydrobutyrin (Dhb)-Fragment durch ein Glycin (Gly) oder ein Dehydroalanin (Dha) zu ersetzen. Um den Einfluss des *Michael*-Systems am Vioprolid B genauer zu untersuchen, wurde Gly-Vioprolid B ohne das Dehydrobutyrin erfolgreich synthetisiert. In biologischen Studien zeigte dieses Derivat keine Aktivität, wodurch die Vermutung, dass der *Michael*-Akzeptor als Angriffsziel fungiert, gestützt wird. Die Synthese von Dha-Vioprolid B, das möglicherweise eine verbesserte biologische Aktivität aufweisen könnte, scheiterte aufgrund seiner hohen Reaktivität.

Abstract

The Vioprolide family consists of four cyclic depsipeptide natural products with impressive cytotoxicity against acute lymphoblastic leukemia cells. In the present work, the total synthesis of Vioprolide B was successfully accomplished, with fragment coupling via an active ester and ring closure by macrolactamization serving as key steps. In addition, studies on the total synthesis of vioprolide A were carried out with (2*S*,4*R*)-methylazetidinecarboxylic acid as a special structural element. Although the northern fragment was synthesized, fragment coupling and macrolactamization failed.

In the second part of the work, attempts were made to replace the dehydrobutyrine (Dhb) fragment with a glycine (Gly) or a dehydroalanine (Dha) fragment. To further understand the influence of the *Michael* system within Vioprolide B, Gly-Vioprolide B without the dehydrobutyrin was synthesized successfully. In biological studies this derivative showed no activity, which supports the hypothesis that the *Michael* acceptor serves as the target structure for the cytotoxicity activity. The synthesis of Dha-Vioprolide B, which could possibly show improved biological activity, failed due to its high reactivity.

Inhaltsverzeichnis

I.	Theoretischer Teil.....	1
1.	Kleine Moleküle mit großem Einfluss	3
2.	Entdeckung und biologische Aktivität der Vioprolide	6
3.	Bisherige Studien zur Synthese der Vioprolide.....	11
4.	Strategie und Zielsetzung	20
5.	Ergebnisse und Diskussion.....	23
5.1	Studien zur Totalsynthese von Vioprolid A	23
5.1.1	Synthese des südlichen Fragments	23
5.1.2	Synthese der Methylazetidincarbonsäure	26
5.1.3	Synthese des nördlichen Fragments	32
5.1.4	Studien zur Fragmentkupplung	36
5.2	Totalsynthese von Vioprolid B.....	38
5.2.1	Hintergrund.....	38
5.2.2	Fragmentkupplung.....	38
5.3	Studien zu Derivaten von Vioprolid B.....	44
5.3.1	Hintergrund.....	44
5.3.2	Dehydroalanin-Vioprolid B	45
5.3.3	Glycin-Vioprolid B	56
6.	Zusammenfassung	64
II.	Experimenteller Teil	69
1.	Allgemeine Methoden und Material	70
2.	Synthesvorschriften	76
2.1	Studien zur Totalsynthese von Vioprolid A	76
2.1.1	Synthese des südlichen Fragments	76
2.1.2	Synthese der Methylazetidincarbonsäure	91
2.1.3	Synthese des nördlichen Fragments	101

2.1.4	Fragmentkupplung.....	122
2.2	Totalsynthese von Vioprolid B.....	124
2.3	Studien zu Derivaten von Vioprolid B.....	144
2.3.1	Dehydroalanin-Vioprolid B	144
2.3.2	Glycin-Vioprolid B	177
III.	Anhang	194
1.	Abkürzungsverzeichnis	194
2.	Literaturverzeichnis.....	198

I. Theoretischer Teil



1. Kleine Moleküle mit großem Einfluss

Mit Red Bull in die Weltspitze? Coup für deutsches Radteam

- Die Zeit, Januar 2024^[1]

Zu Beginn des neuen Jahres 2024 zieht die Übernahme des deutschen Radsportteams *Bora-Hansgrohe* nicht nur die Aufmerksamkeit der internationalen Radgemeinschaft auf sich.^[1] Nach erfolgreichen Engagements in anderen Sportarten wie der Formel 1, dem Fußball oder auch dem Eishockey hat die *Red Bull GmbH* ein weiteres sportliches Großereignis fest im Blick, die Tour de France.^[2] Neben dem enorm ansteigenden finanziellen Aspekt bringt das Unternehmen ein hohes Maß an Expertise und Marketingstrategien in das Team ein, um deren Leistungsfähigkeit und Bekanntheit auf ein neues Niveau zu heben. Aus werbetechnischer Sicht ist die Verknüpfung der Marke mit dem Sport, das sogenannte *Branded Entertainment*, eine interessante Facette dieser Partnerschaft.^[3] Dabei wird laut Gründer *D. Mateschitz* „nicht das Produkt zu den Leuten gebracht, sondern die Leute zum Produkt“ – und zwar durch intensive Erlebnisse, die eine tiefe Bindung zum Team und damit auch zur Marke aufbauen.^[4] Auf beeindruckende Weise hat sich das Unternehmen durch professionelles Marketing ein globales Imperium aufgebaut, obwohl das einzige Verkaufsprodukt ein simpler Energydrink ist. Dieser besteht hauptsächlich aus Wasser, Koffein und Zucker und im Jahr 2023 wurden weltweit über 12 Milliarden Dosen des Getränks verkauft.^[5] Der wichtigste Inhaltsstoff des Energydrinks ist jedoch die Aminosulfonsäure Taurin (**1**), die sowohl in Pflanzen als auch in einer Vielzahl von Säugetieren natürlich vorkommt und eine bedeutende Rolle für Gesundheit und Wohlbefinden in verschiedenen Organismen spielt (Abbildung 1).^[6]

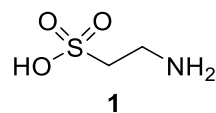


Abbildung 1: Struktur von Taurin (**1**).

Die Anwendungsmöglichkeiten und Auswirkungen des Naturstoffs sind ebenso vielfältig wie sein Vorkommen, und sie erstrecken sich sowohl auf den Menschen als auch auf andere Lebewesen. Nach dem Konsum des Energydrinks steigert sich nicht nur die körperliche Ausdauer, sondern es treten auch signifikante Verbesserungen in der geistigen

Leistungsfähigkeit auf, darunter eine gesteigerte Reaktionszeit sowie eine verbesserte Konzentration und Gedächtnisleistung.^[7] Darüber hinaus entfaltet Taurin (**1**) bei Entzündungen, die mit oxidativem Stress verbunden sind, eine entzündungshemmende Wirkung und besitzt generell antimikrobielle Eigenschaften.^[8] Durch die Derivatisierung zu Taurolidin (**2**) wird es erfolgreich in der Tumorthherapie angewendet (Abbildung 2).^[9]

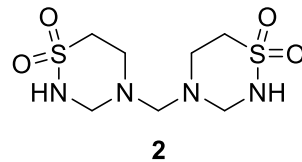


Abbildung 2: Struktur von Taurolidin (**2**).^[9]

Durch die hohe Nachfrage nach Taurin (**1**) wurde der Produktionsprozess mehrfach optimiert, sodass heute nur wenige automatisierte Schritte zur Synthese aus Ethylenoxid und Ammoniumhydrogensulfit erforderlich sind.^[10] Diese Fortschritte ermöglichen eine jährliche Produktion von mehreren Kilotonnen des kristallinen Naturstoffs. Die vielfältigen Eigenschaften von Taurin (**1**) verdeutlichen eindrucksvoll, welchen bedeutenden Einfluss ein derart kleines Molekül auf die Gesellschaft ausüben kann.

Neben solch simplen Naturstoffen existieren zahllose Sekundärmetaboliten, die in der Regel von einer einzelnen Spezies produziert werden.^[11] Im Gegensatz zu Taurin (**1**) erfüllen sie einen einzelnen charakteristischen Zweck, häufig den Schutz vor Feinden, und weisen deshalb oft äußerst komplexe Strukturen auf (Abbildung 3).^[12]

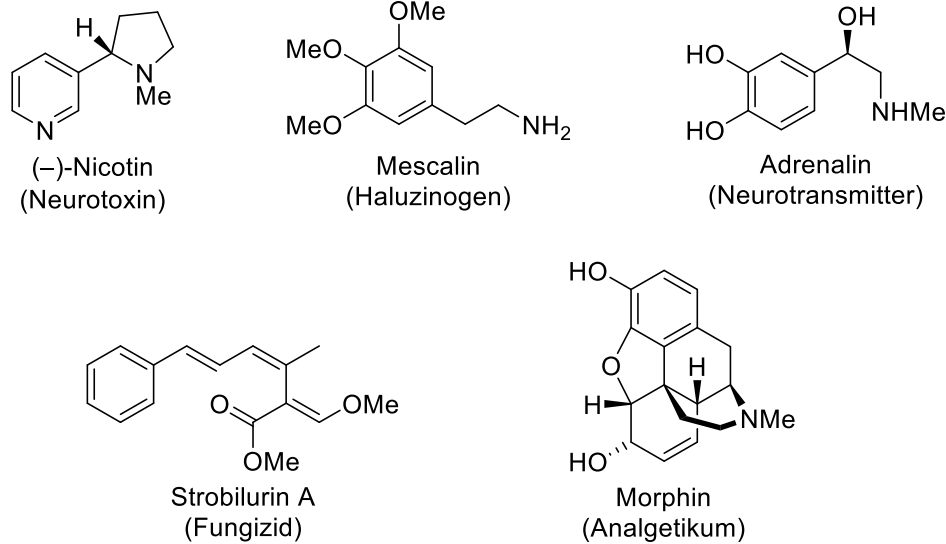


Abbildung 3: Auswahl bekannter Naturstoffe.

Bis heute bleiben Naturstoffe eine bedeutende Quelle für die Entwicklung neuartiger Medikamente, wobei jeder dritte zugelassene Wirkstoff auf einem Naturstoff basiert.^[13] Ihre bemerkenswerte Selektivität birgt dabei ein enormes Potenzial, um spezifische Zielstrukturen gezielt anzusteuern. Technische Hindernisse beim *Screening*, der Isolierung, der Charakterisierung und der Optimierung führten dazu, dass die pharmazeutische Industrie seit den 1990er Jahren weniger Interesse an ihnen hatte. In jüngster Zeit haben jedoch technologische Fortschritte wie verbesserte Analyseinstrumente, *Genome mining* und *Engineering*-Strategien dazu beigetragen, diese Hindernisse zu überwinden und neue Möglichkeiten zu eröffnen. Infolgedessen wird das Interesse an Naturstoffen als Leitstrukturen für Arzneimittel neu belebt, insbesondere zur Bekämpfung der antimikrobiellen Resistenz.^[14]

2. Entdeckung und biologische Aktivität der Vioprolide

Auf der Suche nach neuen Naturstoffen mit interessanten biologischen Eigenschaften werden häufig Myxobakterien im Rahmen eines Screenings untersucht, um neue sekundäre Metabolite mit antimykotischer Aktivität zu entdecken.^[15] Bei etwa jedem zweiten Sekundärmetabolit wird eine Aktivität nachgewiesen, so auch im Jahr 1995 nach Kultivierung des Myxobakteriums *Cystobacter violaceus* (Stamm Cb vi 35).^[16,17] Dabei wurde das über Fermentation in Gegenwart eines Adsorberharzes gewonnene Methanoleluat erfolgreich gegenüber dem Eipilz *Pythium debaryanum*, einer Art von Wasserschimmel, getestet.^[18] Überraschenderweise konnten nach chromatographischer Aufreinigung nicht nur eine, sondern gleich vier verwandte Verbindungen des Metaboliten mit der entdeckten antiproliferativen Aktivität isoliert werden: Die Vioprolide A bis D (3 bis 6, Abbildung 4).

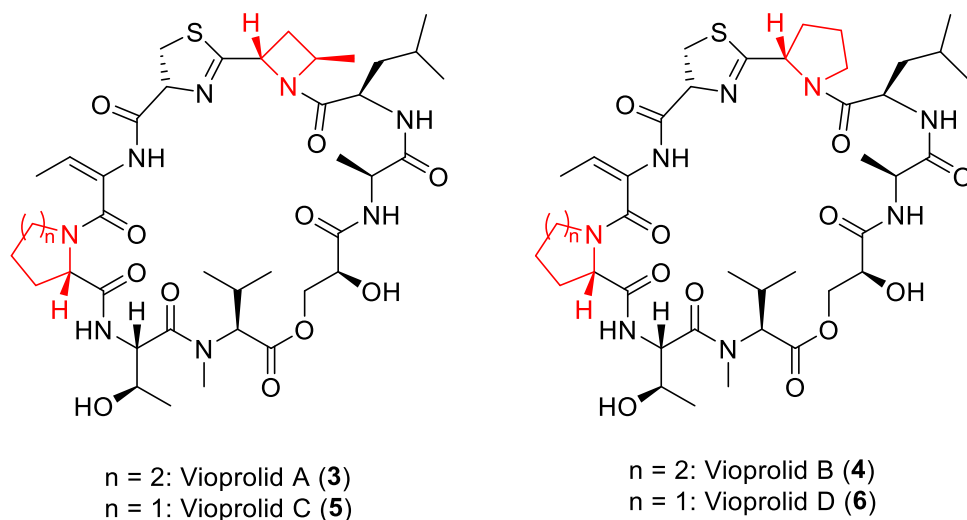


Abbildung 4: Chemische Strukturen der Metabolite Vioprolid A-D (3-6).

Als sekundäre Metabolite sind die Vioprolide für den entsprechenden Organismus nicht essenziell für den Lebenserhalt. Nach der Trennung der Vioprolide mittels präparativer Dünnschichtchromatographie erfolgte eine eingehende Analyse mittels NMR-Spektroskopie und Massenspektroskopie, wobei auch die Aminosäuresequenz aufgeklärt wurde. Die Ergebnisse offenbarten, dass es sich bei den neuartigen Naturstoffen um cyclische Depsipeptide handelt, also um Peptide, die neben den üblichen Peptidbindungen auch Esterbindungen aufweisen. Eine Besonderheit stellt die L-Glycerinsäure am N-Terminus der

Aminosäuresequenz dar, die folgende Sequenz besitzt: L-Alanin (Ala), D-Leucin (Leu), L-Prolin (Pro) bzw. L-Methylazetidincarbonensäure (Mac), L-Cystein (Cys), L-Threonin (Thr), L-Prolin bzw. L-Pipecolinsäure (Pip), L-Threonin und *N*-Methyl-L-Valin (Val). Sowohl ein Thr als auch ein Cys, cyclisiert mit der benachbarten Peptidbindung, liegen dehydratisiert als Dehydrobutyrin (Dhb) und Thiazolin (Thz) vor. Zur Bestimmung der Konfigurationen wurde das Depsipeptid durch saure Hydrolyse in seine Bausteine zerlegt und mittels chiraler Gaschromatographie (GC) analysiert. Die (*E*)-Konfiguration des Dehydrobutyrins wurde anhand eines NOE-Kontakts zwischen NH und dem Wasserstoffatom in β -Position bestimmt und durch Vergleiche der Verschiebungen im NMR-Spektrum bestätigt (Abbildung 5)^[19,20,21]. In der Literatur sind sowohl Beispiele verzeichnet, bei denen die Olefinkonfiguration für die biologische Aktivität ausschlaggebend ist, als auch solche, in denen die Konfiguration keine wesentliche Rolle spielt.^[22,23,24,25] Erstmals wurde in den Vioproliden A und C ein weiteres außergewöhnliches Strukturelement entdeckt, die nicht-kanonische Aminosäure Methylazetidincarbonensäure.^[18]

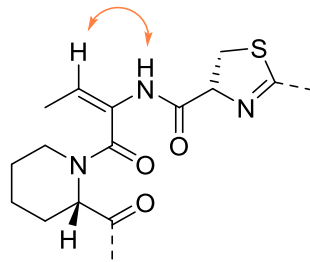


Abbildung 5: NOE-Kontakt zur Bestimmung der Konfiguration.^[18]

Insbesondere die cyclischen Depsipeptide, zu denen auch die Vioprolide gehören, zeigen oft vielfältige biologische Aktivitäten. Ihre antimikrobiellen, antiviralen und antitumoralen Eigenschaften haben verstärkt das Interesse der Wirkstoffforschung auf sich gezogen. Depsipeptide wecken besonders im Bereich der Antikrebsforschung vielversprechende Hoffnungen, da ihre spezifische Depsipeptid-Bindung es selbst komplexen Molekülen ermöglicht, mit Zellmembranen zu interagieren.^[26] Ein charakteristisches Merkmal der Vioprolide liegt in ihrer immunmodulatorischen Wirkung, welche die Produktion von Interferon Typ II fördert.^[27,28] Dieses Interferon ist für seine antiviralen und antitumoralen Eigenschaften bekannt. Weitere Tests zeigten, dass Vioprolid D (**6**) die stärkste antimykotische Wirkung der Vioprolide besitzt und cytotoxisch gegenüber Mäusefibroblasten (Linie L 929,

LD₅₀: 200 ng·mL⁻¹) und gegenüber dem Salinenkrebs *Artemia salina* (LD₅₀: >20 µg·mL⁻¹) wirkt.^[17] Im Gegensatz dazu zeigten die Vioprolide A-C (**3-5**) eine signifikant höhere Cytotoxizität gegenüber Mäusefibroblasten (Linie L 929, LD₅₀: 2-30 ng·mL⁻¹) und gegenüber dem Salinenkrebs *Artemia salina* (LD₅₀: 2-20 µg·mL⁻¹). Vioprolid D (**6**) offenbarte eine Kombination aus antifungalen und interferonhemmenden Eigenschaften, was auf mehrere unabhängige Angriffspunkte des Wirkstoffs hinwies.^[27]

Inspiziert von den früheren Erkenntnissen zur potenten cytotoxischen Aktivität gegenüber Mäusefibroblasten untersuchten die Gruppen um *Vollmar* und *Sieber* die Aktivität der Vioprolide gegenüber Jurkat-Zellen, die eine immortalisierte T-Lymphozyten-Zelllinie der akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) darstellen.^[29] Zwar wurde für alle Vioprolide ein IC₅₀-Wert (mittlere inhibitorische Konzentration) im nanomolaren Bereich ermittelt, in dessen Größenordnung sich bis heute viele Krebstherapeutika befinden, allerdings zeigten sich erneut große Unterschiede zwischen den Vioproliden (Tabelle 1).^[30]

Tabelle 1: IC₅₀-Werte der mit Vioproliden versetzten Jurkat-Zellen, ermittelt mittels CellTiter-Blue Test nach 72 h.^[29]

Vioprolid	IC ₅₀ [nM]
A	4.4 ± 0.3
B	187 ± 24
C	73 ± 8
D	577 ± 49

Aufgrund seiner hohen antiproliferativen Wirkung wurde die Cytotoxizität von Vioprolid A (**3**) auch gegenüber anderen Zelllinien, beispielsweise gegen Zellen der akuten myeloischen Leukämie (AML), getestet (Tabelle 2). Die einstelligen IC₅₀-Werte im nanomolaren Bereich deuteten auf ein breites Spektrum an möglichen Indikationen hin.^[29]

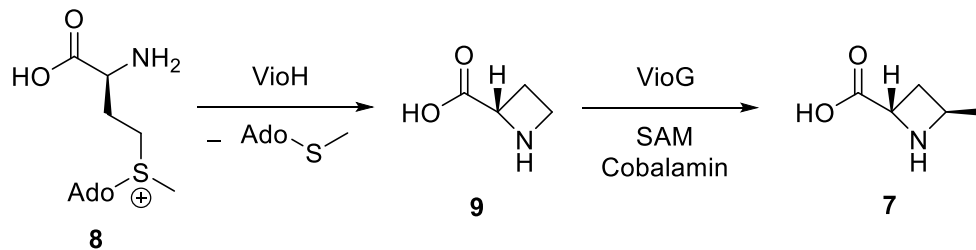
Tabelle 2: Inhibition der Proliferation und entsprechende IC₅₀-Werte, ermittelt mittels CellTiter-Blue Test nach 72 h.^[29]

Zelllinie	Zelltyp	IC50 [nM]
CEM	ALL	2.5 ± 0.1
Jurkat	ALL	4.4 ± 0.3
HL-60	AML	6.0 ± 0.3
T24	Blasenkarzinom	7.8 ± 0.4
HeLa	Gebärmutterhalskarzinom	3.3 ± 0.3

Darüber hinaus wurde mittels Apoptose-Test nachgewiesen, dass Vioprolid A (**3**) den intrinsischen programmierten Zelltod, auch bekannt als Apoptose, auslöst, dem sich Tumorzellen grundsätzlich entziehen können. Des Weiteren wurde die Wirkung von Vioprolid A (**3**) auf xenotransplantierte ALL-Patientenzellen (PDX) mit der Wirkung auf periphere mononukleare Blutzellen (PBMC) gesunder Spender verglichen. Erstere wiesen eine deutlich erhöhte Apoptoserate auf, während letztere kaum beeinflusst wurden. Dies führt zu der äußerst interessanten Erkenntnis, dass Vioprolid A (**3**) selektiv antitumoral wirkt und somit ein hohes Potenzial für die Entwicklung als Krebstherapeutikum aufweist.^[29] Daher ist es von entscheidender Bedeutung, den spezifischen Wirkmechanismus von Vioprolid A (**3**) innerhalb der Zelle zu ergründen. Um die entsprechenden Angriffsziele zu identifizieren, erwies sich das thermische Protein-Profilierung (TPP) in Jurkat-Zellen als geeignete, markierungsfreie Strategie. Im Rahmen weiterführender proteomischer Experimente wurde das nukleoläre Protein 14 (NOP14), das eine bedeutende Funktion in der Ribosomenbiogenese innehat, als Ziel von Vioprolid bestimmt.^[29] Es wurde festgestellt, dass Vioprolid A (**3**) die Interaktion von NOP14 mit NEP1 hemmt, einer ribosomalen RNA-Methyltransferase, was letztendlich zur Apoptose führt.

Die Biosynthese der Vioprolide erfolgt über insgesamt zehn NRPS-Module (nicht-ribosomale Peptidsynthetasen), wobei das letzte Modul die intramolekulare Cyclisierung unter Beteiligung einer Thioesterase durchführt.^[31,32] Dabei wird zunächst ein acyliertes Vioprolid gebildet, das durch Hydrolyse in das entsprechende Vioprolid umgesetzt wird. Es ist anzumerken, dass die Biosynthese im Gegensatz zu ihrer biologischen Aktivität keine Verbindung zu den Ribosomen hat.

Genauer betrachtet wurde außerdem die Biosynthese des vermutlich interessantesten Bausteins der Vioprolide, der Mac (**7**, Schema 1). SAM (*S*-Adenosylmethionin, **8**) wird durch die katalytische Methyltransferase VioH zur Azetidincarbonsäure (**9**) cyclisiert. Im Anschluss kommt es in einem Cobalamin-vermittelten, radikalischen Mechanismus unter Verwendung des SAM-Enzyms VioG zur Methylierung.

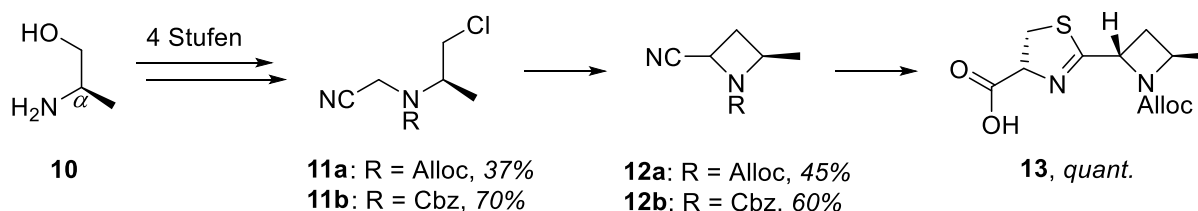


Schema 1: Enzymatische Biosynthese von Mac (**7**); Ado: Adenosyl; SAM: *S*-Adenosylmethionin.^[31]

3. Bisherige Studien zur Synthese der Vioprolide

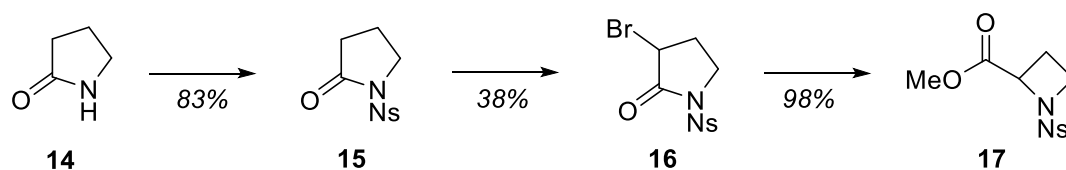
Bis heute haben sich verschiedene Forschungsgruppen der Herausforderung gestellt, die Vioprolide über den synthetischen Weg zu gewinnen, um einen einfacheren Zugang zu ermöglichen und ihre Verfügbarkeit entsprechend zu verbessern.

Während die Natur die nicht-kanonische Aminosäure Mac (**7**) in lediglich zwei einfachen Schritten produziert, erwies sich ihre synthetische Herstellung als bedeutend anspruchsvoller. Erste Studien gehen auf die Gruppe um *Evano* zurück, die den Aufbau der herausfordernden Mac (**7**) und des Thiazolins untersuchten.^[33] Als Ausgangsverbindung erwies sich (*R*)-Alaninol (**10**) aufgrund der vorhandenen Stereoinformation in α -Position als nützlich. Nach der jeweiligen Schützung des freien Amins und der Bildung der 1,3-Oxazolidine mit Formaldehyd wurden unter Verwendung einer *Lewis*-Säure die Cyanomethyl-substituierten Amine erhalten, die unter *Appel*-Bedingungen in die entsprechenden Chloride **11a** und **11b** überführt wurden (Schema 2). Als Schlüsselschritt verwendete die Gruppe eine 4-*exo*-tet-Cyclisierung, die durch Deprotonierung mit LiHMDS (Lithium-Hexamethyldisilazid) in α -Position initiiert wurde. Bei den Synthesen der Azetidine **12a** und **12b** (jeweils *trans/cis* = 9/1) wurde eine bessere Ausbeute für die Verwendung der Cbz-Gruppe (Benzyloxycarbonyl) anstatt der Alloc-Gruppe (Allyloxycarbonyl) beobachtet. Anhand des Alloc-geschützten *trans*-Azetidin zeigten die Autoren abschließend, dass eine Kondensation des Nitrils mit 1,2-Aminothiolen, in diesem Fall L-Cys, unter pH-neutralen Bedingungen zur Bildung des Azetidin-Thiazolin-Dipeptids **13** führt. Die Arbeit wurde an dieser Stelle nicht fortgeführt, und im Hinblick auf den Erhalt der Stereoinformation erscheint eine Verwendung des Bausteins **13** in einer Totalsynthese als fragwürdig.



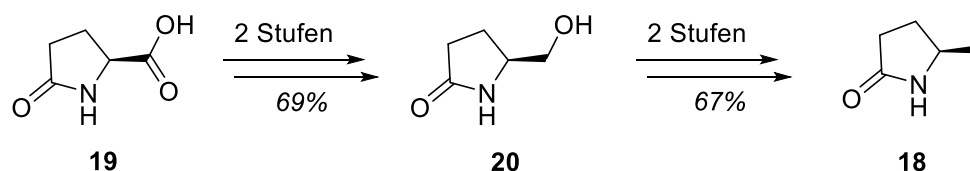
Schema 2: Synthese des Azetidin-Thiazolin-Dipeptids **13** durch die Gruppe um *Evano*.^[33]

Die Gruppe um *Blanc* führte erstmals umfangreiche Studien zur Synthese der Azetidincarbonsäure durch, da dieses Strukturmotiv zu dieser Zeit bereits in verschiedenen Naturstoffen mit variierenden Substituenten gefunden wurde.^[34] Ausgehend vom Pyrrolidinon **14** wurde das freie Amin zunächst mit der stark elektronenziehenden *para*-Nitrophenylsulfonyl-Schutzgruppe (Ns) versehen. Anschließend wurde das geschützte Pyrrolidinon **15** unter Verwendung von *N*-Bromsuccinimid (NBS) in α -Position zur Carbonylgruppe bromiert, um das Pyrrolidinon **16** als Vorläufer einer Umlagerung zu erhalten (Schema 3). Der Schlüsselschritt der Synthesesequenz beinhaltet die Ringöffnung des Fünfrings durch eine nukleophile Addition des verwendeten Alkohols und einer 4-*exo-tet* Cyclisierung des entstandenen Intermediats, wodurch der Azetidinring gebildet wird. Die Azetidinbildung nach dieser Methode bietet den Vorteil, dass die entstehende Azetidincarbonsäure **17** direkt die gewünschte Carbonsäurefunktionalisierung aufweist. Weder die Konfiguration noch eine mögliche Verwendung von weiteren Substituenten wurde weiter untersucht.



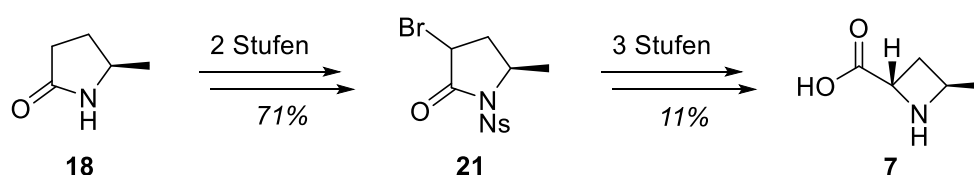
Schema 3: Synthese des Azetidincarbonsäureesters **17** durch die Gruppe um *Blanc*.^[34]

Im Gegensatz zur Biosynthese von Mac (**7**) sollte die Methylgruppe nicht nach der Cyclisierung eingeführt werden. Stattdessen erschien der Einsatz eines Pyrrolidinons mit bereits richtig konfigurierter Methylgruppe als erfolgsversprechend.^[31] Die Synthese des benötigten Pyrrolidinons **18** beschrieb die Gruppe um *Maeda* bereits viele Jahre zuvor.^[35] Hierbei wird L-Pyroglutaminsäure (**19**) verestert und mit Natriumborhydrid zum Alkohol **20** reduziert (Schema 4). Dieser wurde unter den *Appel*-Bedingungen zum Bromid umgesetzt, das in der abschließenden Radikalreaktion eine einfachere Defunktionalisierung ermöglicht. Es bestand insbesondere aufgrund der gesundheitsschädlichen Einstufung Bedarf an Optimierung der eingesetzten Reagenzien.



Schema 4: Synthese des Pyrrolidinons **18** durch die Gruppe von *Maeda*.^[35]

Basierend auf der Methode von der Gruppe um *Blanc* verwendeten *Yan et al.* das literaturbekannte Pyrrolidinon **18** zur Herstellung von Mac (**7**). Besonders interessant war hier der Einfluss des neu eingeführten stereogenen Zentrums auf den Umlagerungsschritt. Über das bromierte Pyrrolidinon **21** ergab sich das Umlagerungsprodukt in einem Diastereomerenverhältnis von 80/20 (*trans/cis*), wobei das *trans*-Produkt für die Vioprolidsynthese relevant ist (Schema 5). Erstmals wurden auch die Ns-Entschützung und die alkalische Hydrolyse des Esters untersucht, wobei Mac (**7**) in einer geringen Ausbeute erhalten wurde.



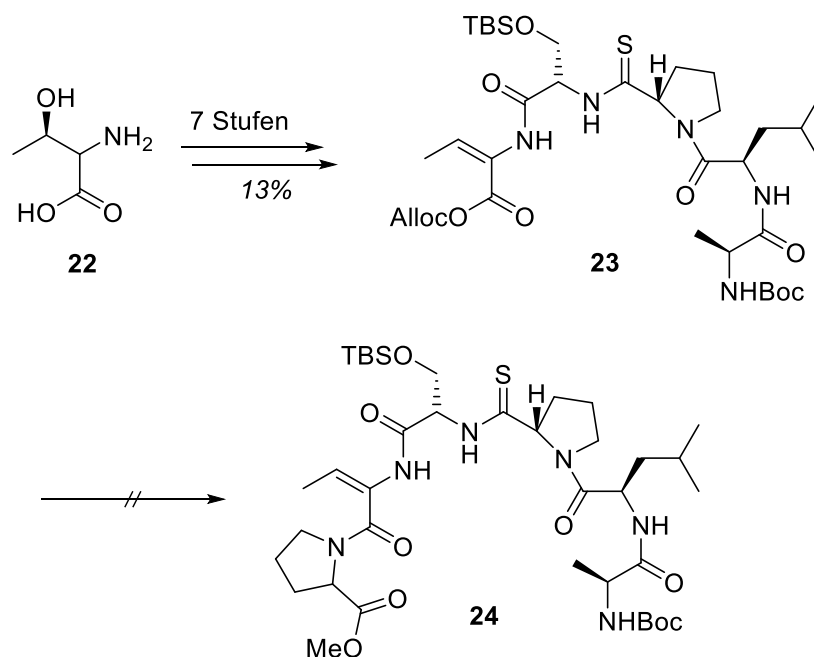
Schema 5: Synthese von Mac (**7**) durch *Yan et al.*^[31]

Ausführliche Untersuchungen zur kompletten Totalsynthese eines Vioprolids wurden erstmals von der Gruppe um *Thomas* am Vioprolid D (**6**) durchgeführt.^[36,37,38] Jedoch scheiterte das Projekt aufgrund verschiedener, damals unlösbarer Herausforderungen, die im Folgenden zusammengefasst werden. Da zum Zeitpunkt der Arbeit die Unterschiede in der biologischen Aktivität noch nicht genauer untersucht waren, wurde das Vioprolid D (**6**) mit seinen ausschließlich natürlichen Aminosäuren als vermeintlich leichtestes Ziel gewählt.

Ausgehend von Thr (**22**) stellte die Gruppe das Pentapeptid **23** über sieben Stufen her (Schema 6). Hierbei wurde eine Methode von *Shalaby et al.* angewendet, um das thionierte Prolin mittels eines Benzotriazols einzuführen und zu aktivieren.^[39]

Der Aufbau der (*E*)-Dhb-Einheit stellt in jeder Totalsynthese der Vioprolide eine große Herausforderung dar. In dieser Arbeit sollte das Problem mithilfe einer Methode von *Sai* gelöst

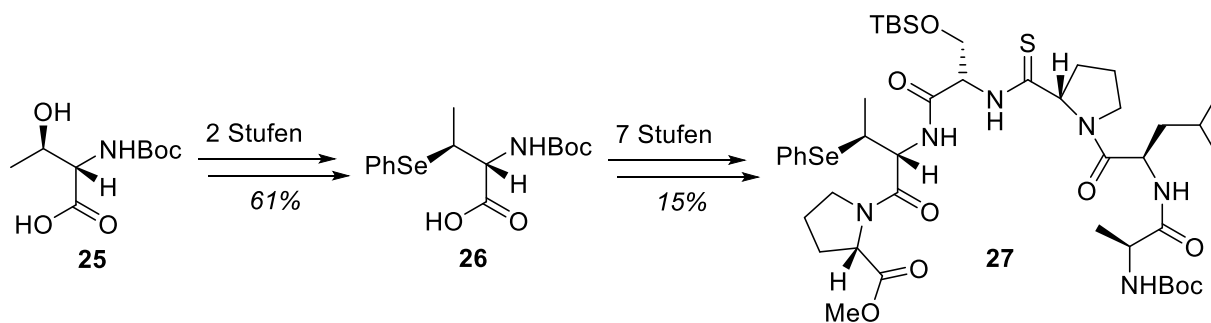
werden, wobei die Thr-Einheit stereoselektiv mit EDC [1-Ethyl-3-(3-dimethylamino-propyl)carbodiimid] und CuCl_2 zum (*E*)-Dhb umgesetzt wurde.^[40] Unter Standard-Kupplungsbedingungen konnte die (*E*)-Dhb-Pro-Peptidbindung, und dadurch auch das Hexapeptid **24**, nie ausgebildet werden. Diese Problematik wird im weiteren Verlauf dieser Arbeit näher betrachtet.



Schema 6: Synthese des Pentapeptids **23** und fehlgeschlagene Kupplung zum Hexapeptid **24** durch die Gruppe von *Thomas*; Boc: *tert*-Butylcarbonyl, TBS: *tert*-Butyldimethylsilyl.^[38]

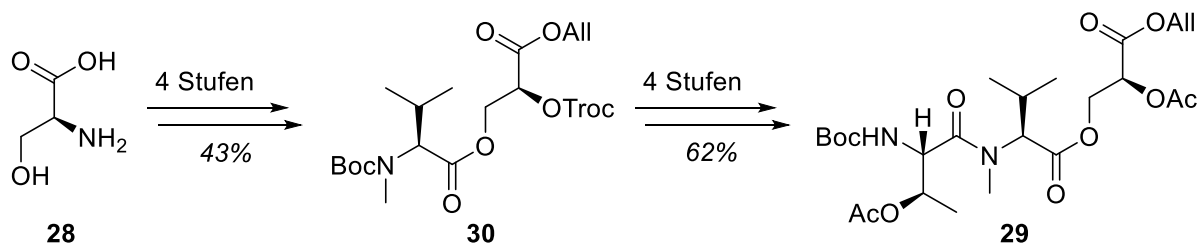
Auf der Suche nach einem Lösungsansatz für diese Problematik orientierte sich die Gruppe von *Thomas* an der Totalsynthese von Largamid H durch *Liang et al.*, die ein (*E*)-Dhb-Amid durch eine Selenoxid-Eliminierung erst spät in deren Totalsynthese eingeführt haben.^[41]

Zur Einführung des Selens wurde ausgehend von Boc-Thr (**25**) durch Aktivierung der Carbonsäure das β -Lacton gebildet, welches im Anschluss mit Phenylselenid zur selenylierten Aminosäure **26** geöffnet wurde (Schema 7). Analog zur vorhergehenden Synthese wurde anschließend das nördliche Fragment **27** synthetisiert.^[38]



Schema 7: Synthese des nördlichen Fragments **27** durch die Gruppe von Thomas.^[38]

Die fehlenden Aminosäuren und die Glycerinsäure wurden ausgehend von Ser (**28**) erfolgreich in das südliche Fragment **29** eingebaut (Schema 8). Hohe Ausbeuteverluste sind aufgrund der geringen Selektivität auf die *Steglich*-Veresterung zum Peptolid **30** zurückzuführen, da die Hydroxygruppe in α -Position der Glycerinsäure erst anschließend mit der Troc-Gruppe (Trichlorethoxycarbonyl) geschützt wurde.^[42] Im weiteren Verlauf der Arbeit erwies sich die Troc-Gruppe als wenig kompatibel, weshalb frühzeitig eine Umschätzung zur Acetyl-Gruppe durchgeführt wurde.^[38]

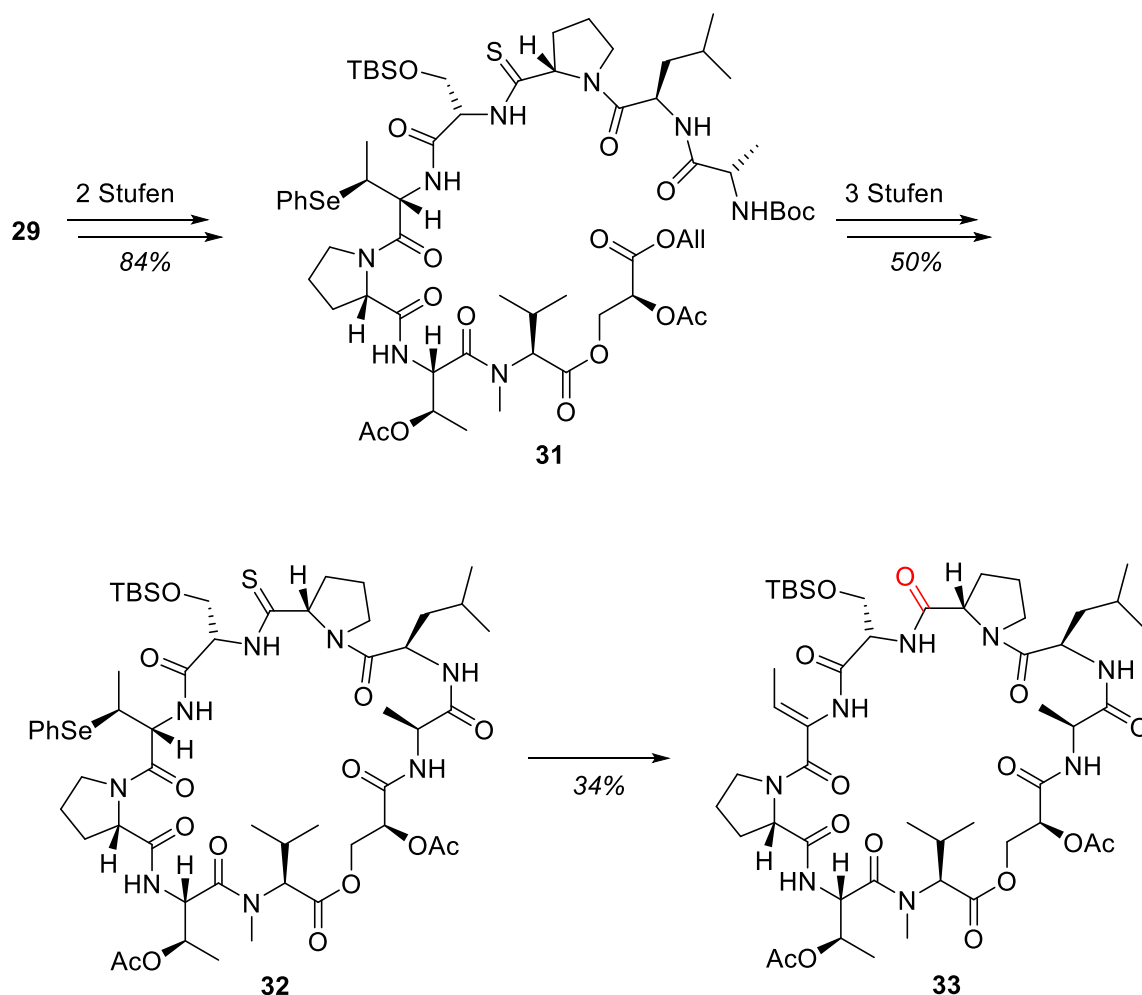


Schema 8: Synthese des südlichen Fragments **29** durch die Gruppe von Thomas; Ac: Acetyl.^[38]

Nachdem das Amin am *N*-Terminus des südlichen Fragments **29** entschützt und der Ester am *C*-Terminus des nördlichen Fragments **27** verseift worden waren, erfolgte die Fragmentkupplung unter Verwendung von IBCF (*iso*-Butylchlorformiat) zum Nonapeptid **31** (Schema 9). Auch die folgende Makrolactamisierung zwischen Ala und Gls zum Makrocyclus **32** wurde erfolgreich durchgeführt. Parallel dazu wurde die Synthesesequenz auch in inverser Reihenfolge untersucht, jedoch ohne Erfolg.^[38]

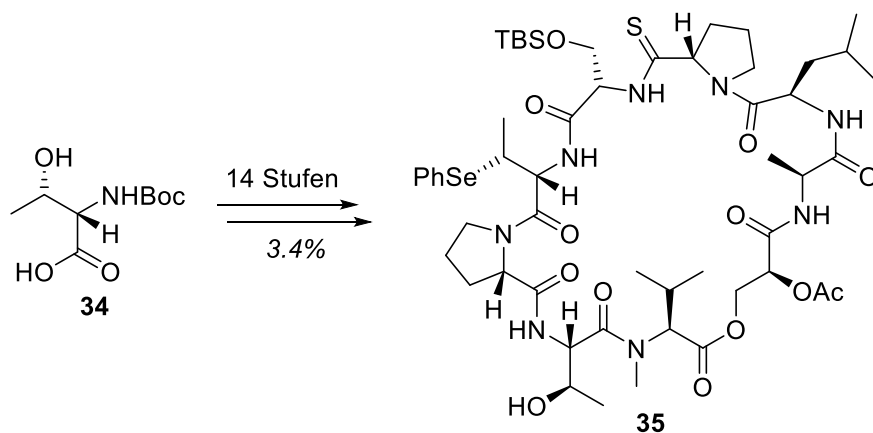
Aufgrund der Gls-Val-Esterbindung gestaltete sich die Entschätzung der Hydroxygruppen als schwieriger als zuvor angenommen. Die besten Ergebnisse lieferte eine milde Entschätzung mit

Trimethylzinnhydroxid, bei der allerdings nur eine Hydroxygruppe freigesetzt wurde.^[43] Während der Selenoxid-Eliminierung mittels *tert*-Butylhydroperoxid erfolgte zwar die Eliminierung, jedoch wurde das Depsipeptid **33** in seiner (*Z*)-Konfiguration isoliert. Zusätzlich wurde die Thioamidbindung oxidativ in eine Amidbindung überführt (rot gekennzeichnet).^[38]



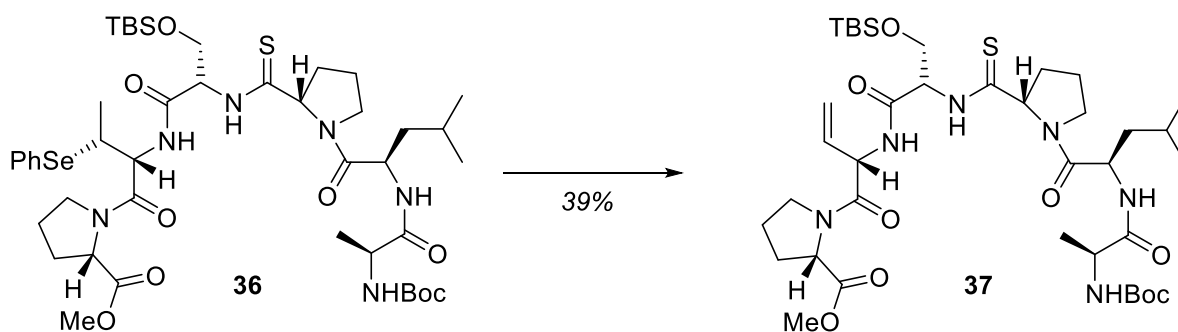
Schema 9: Synthese des Makrocyclus **32** und erstmalige Selenoxid-Eliminierung durch die Gruppe von *Thomas*.^[38]

Da die Selenoxid-Eliminierung generell möglich schien, wurde die Synthesestrategie beibehalten und nur das Ausgangsmaterial auf *allo*-Thr (**34**) umgestellt. Analog zur beschriebenen Syntheseroute wurde der Makrocyclus **35** synthetisiert, wobei der sekundäre Alkohol im südlichen Fragment ungeschützt blieb (Schema 10). Die wesentlich geringere Ausbeute war auf die Fragmentkupplung und die Makrolactamisierung zurückzuführen, da es möglicherweise aufgrund der freien Hydroxygruppe zu Nebenreaktionen kam.^[38]



Schema 10: Synthese des Makrocyclus **35** durch die Gruppe von *Thomas*.^[38]

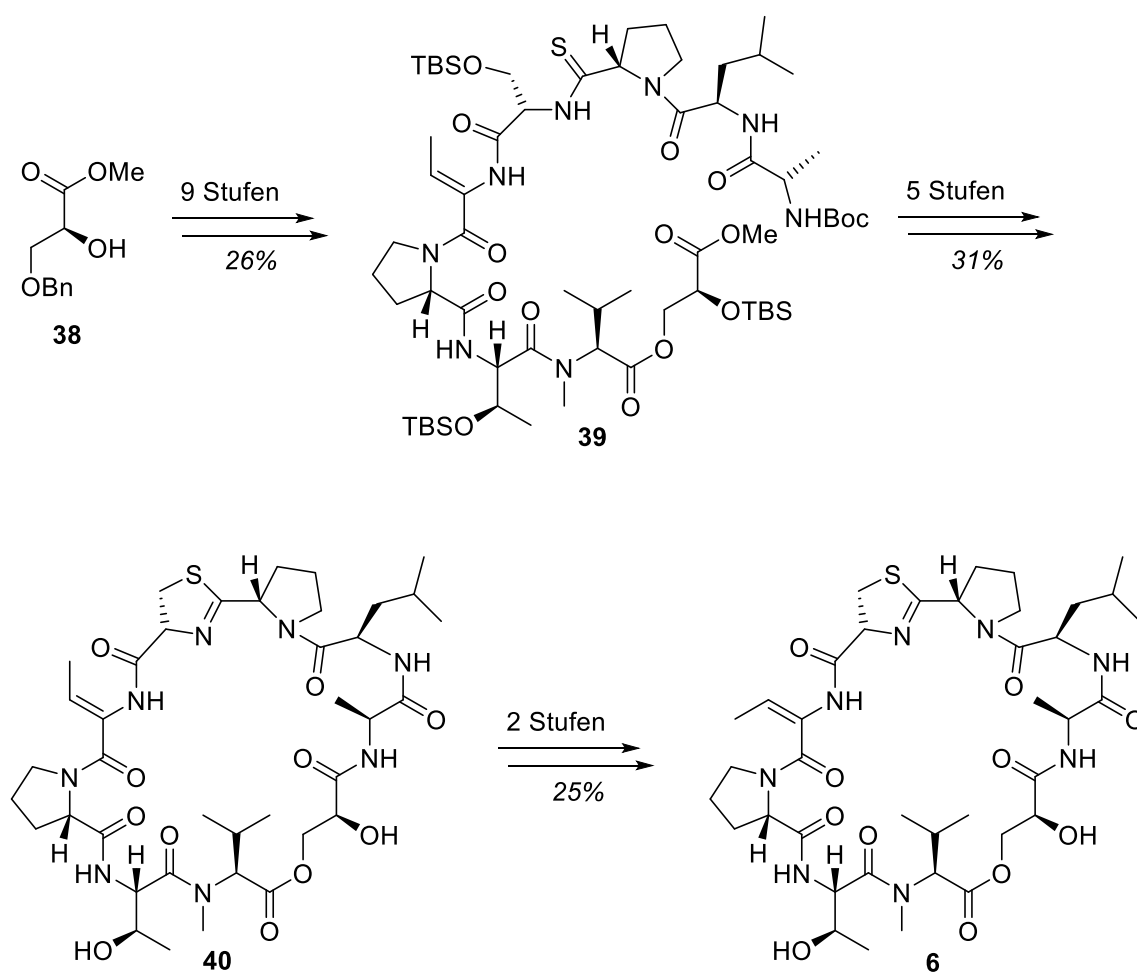
Am Makrocyclus **35** führte die Gruppe um *Thomas* keine weiteren Untersuchungen durch, stattdessen wurde das Hexapeptid **36** als Testsystem verwendet. Entgegen den Erwartungen entstand bei der Selenoxid-Eliminierung das Vinylglycin **37**, was zur Beendigung der synthetischen Studien durch die Gruppe um *Thomas* führte (Schema 11). Die Bildung von Vinylglycin **37** wurde damit begründet, dass die sterische Hinderung des Prolins die passende Konformation von α -Wasserstoffatom, Carbonylgruppe und Selen-Substituent für die Selenoxid-Eliminierung blockierte. In dieser Arbeit wurden keine synthetischen Untersuchungen zum Thiazolin durchgeführt, jedoch könnte die Dehydratisierung des Thioamids mit dem benachbarten Serins mittels des *Burgess*-Reagenz oder DAST (Diethylamin-schwefeltrifluorid) erfolgen.^[38,44]



Schema 11: Selenoxid-Eliminierung zum Vinylglycin **37** durch die Gruppe von *Thomas*.^[38]

Einen bedeutenden Meilenstein erreichte unsere Arbeitsgruppe mit der ersten erfolgreichen Totalsynthese von Vioprolid D (**6**).^[45] Ähnlich zu den Arbeiten von *Thomas* umfasste die Synthesestrategie zwei Fragmente, die durch eine Kupplung zwischen Dhb und Pro sowie durch eine Makrolactamisierung zwischen Gls und Ala verbunden wurden.^[38] Da die Syntheserouten der Fragmente denen von *Thomas* sehr ähnlich sind, wird darauf nicht weiter eingegangen. Stattdessen werden im Folgenden die Unterschiede erläutert.

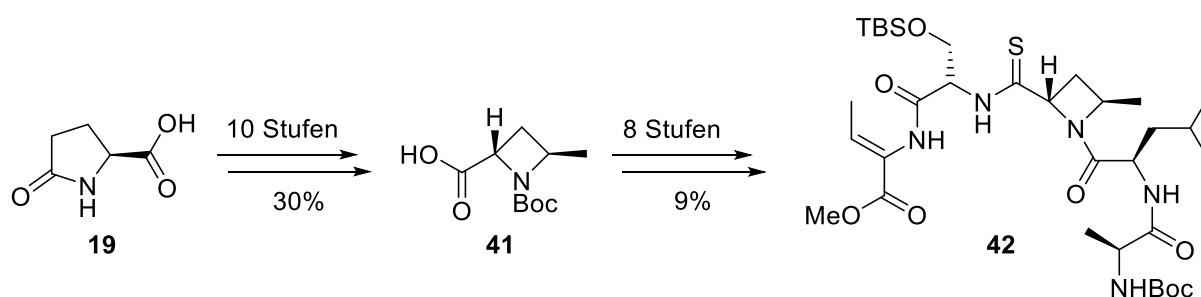
Eine bemerkenswerte Entscheidung bestand darin, das Dhb in seiner thermodynamisch bevorzugten (*Z*)-Konfiguration zu belassen und erst im finalen Schritt zu isomerisieren. Dadurch wurde die Carbonsäure des nördlichen Fragments zugänglich gemacht, was wiederum eine Fragmentkupplung unter Verwendung von HOAt (1-Hydroxy-7-azabenzotriazol) und HATU [*O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-hexafluorphosphat] ermöglichte. Ausgehend vom Gls-Derivat **38** wurde über neun Stufen das Nonapeptid **39** synthetisiert und anschließend der Makrocyclus durch eine Makrolactamisierung gebildet (Schema 12).



Schema 12: Totalsynthese von Vioprolid D (**6**) durch die Gruppe von *Bach*.^[45,46]

Für die milde Verseifung des Esters kam Trimethylzinnhydroxid zum Einsatz, während die Entschützung aller Alkohole durch die Verwendung von HF_{aq} erreicht wurde. Bei der Bildung des Thiazolins zu (*Z*)-Vioprolid D (**40**) erwiesen sich die *Mitsunobu*-Bedingungen als ideal, da die in anderen Fällen vorkommende Epimerisierung beim Ringschluss nicht beobachtet wurde.^[44,47] In der finalen Sequenz wurde als Schlüsselschritt die Isomerisierung zum (*E*)-Dhb über eine Iodierung mit NIS (*N*-Iodsuccinimid) und eine folgende milde Hydrodeiodierung erreicht. Das als Zwischenprodukt entstandene iodierte Dhb bevorzugt die benötigte *cis*-Konfiguration zwischen Iod- und Stickstoffsubstitution und öffnete damit die Möglichkeit zur Isomerisierung. Die moderate Ausbeute an Vioprolid D (**6**) lies Raum für weitere Optimierungen.

Um die Synthese der Mac (**7**) zu optimieren und deren Integration in die Totalsynthese der Vioprolide voranzutreiben, wurden auch in unserem Arbeitskreis bereits Studien durchgeführt, die auf den beschriebenen Arbeiten basieren.^[48] Dabei wurde das Azetidin **41** unter Verwendung von weniger gesundheitsschädlichen Bedingungen im Vergleich zur Gruppe von *Maeda* synthetisiert (Schema 13).^[35] Die Schützung des freien Amins mit der Boc-Gruppe erwies sich als notwendig, da das freie Amin aufgrund seiner hohen Flüchtigkeit zu hohen Ausbeuteverlusten führte. Die nicht-kanonische Aminosäure wurde in die von unserer Arbeitsgruppe beschriebene Syntheseroute eingesetzt, wobei das nördliche Fragment **42** isoliert wurde. Einzelne Ergebnisse der Synthesesequenz konnten nicht verlässlich reproduziert werden und auch die Diastereomerentrennung bei der Ringkontraktion blieb weiterhin äußerst anspruchsvoll.



Schema 13: Synthese des nördlichen Fragments **42** der Vioprolide A und C.^[48]

4. Strategie und Zielsetzung

Die vielfältigen biologischen Aktivitäten der Vioprolide stärkten das Interesse, einen synthetischen Zugang zu den Naturstoffen zu etablieren. Trotz der erfolgreichen Totalsynthese von Vioprolid D (**6**) stellte Vioprolid A (**3**) aufgrund seiner deutlich höheren Aktivität gegen ALL-Zellen weiterhin ein äußerst attraktives Synthesziel dar.^[29,45] Die herausragende Eigenschaft, selektiv Krebszellen zu bekämpfen, bei minimalen Wechselwirkungen mit Blutzellen gesunder Patienten, positionierte den Naturstoff als vielversprechende Quelle für die Entwicklung zukunftsweisender Krebstherapien. Durch die heterologe Expression ist nur eine sehr limitierte Menge des Naturstoffs verfügbar, die nicht ausreicht, um umfassende biologische Studien durchzuführen. Ziel der Arbeit war es also, auf der Basis der Totalsynthese von Vioprolid D (**6**) auch das aktivere Vioprolid A (**3**) über einen synthetischen Weg herzustellen und damit tiefergehende Untersuchungen zu ermöglichen.

Vioprolid A (**3**) besteht größtenteils aus Aminosäuren, weshalb der Aufbau des cyclischen Gerüsts insbesondere durch Peptidkupplungen zwischen Carbonsäuren und freien Aminen erfolgen sollte. Um die gewünschte Peptidbindung selektiv zu bilden, mussten die restlichen im Molekül vorhandenen funktionellen Gruppen durch passende Schutzgruppen vor der Reaktion geschützt werden.^[49,50] Dementsprechend wurden die Carbonsäuren in den entsprechenden Methylester umgesetzt und die freien Amine - sofern möglich - mit der Boc-Gruppe (*tert*-Butyloxycarbonyl) geschützt (Abbildung 6). Die Boc-Gruppe ist gegenüber vielen Reaktionsbedingungen inert und bringt den Vorteil mit sich, sowohl unter sauren Bedingungen als auch unter nahezu neutralen Bedingungen durch den Einsatz von 2,6-Lutidin und TMSOTf (Trimethylsilyltrifluormethansulfonat) abgespalten zu werden.^[51] Um die Reaktivität der primären und sekundären Alkohole in den Seitenketten einzuschränken, sollte die TBS-Schutzgruppe verwendet werden, welche sich durch Säuren oder Fluoridionen entfernen lässt.

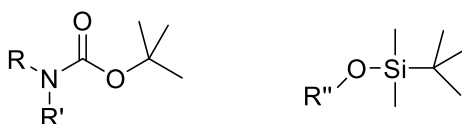
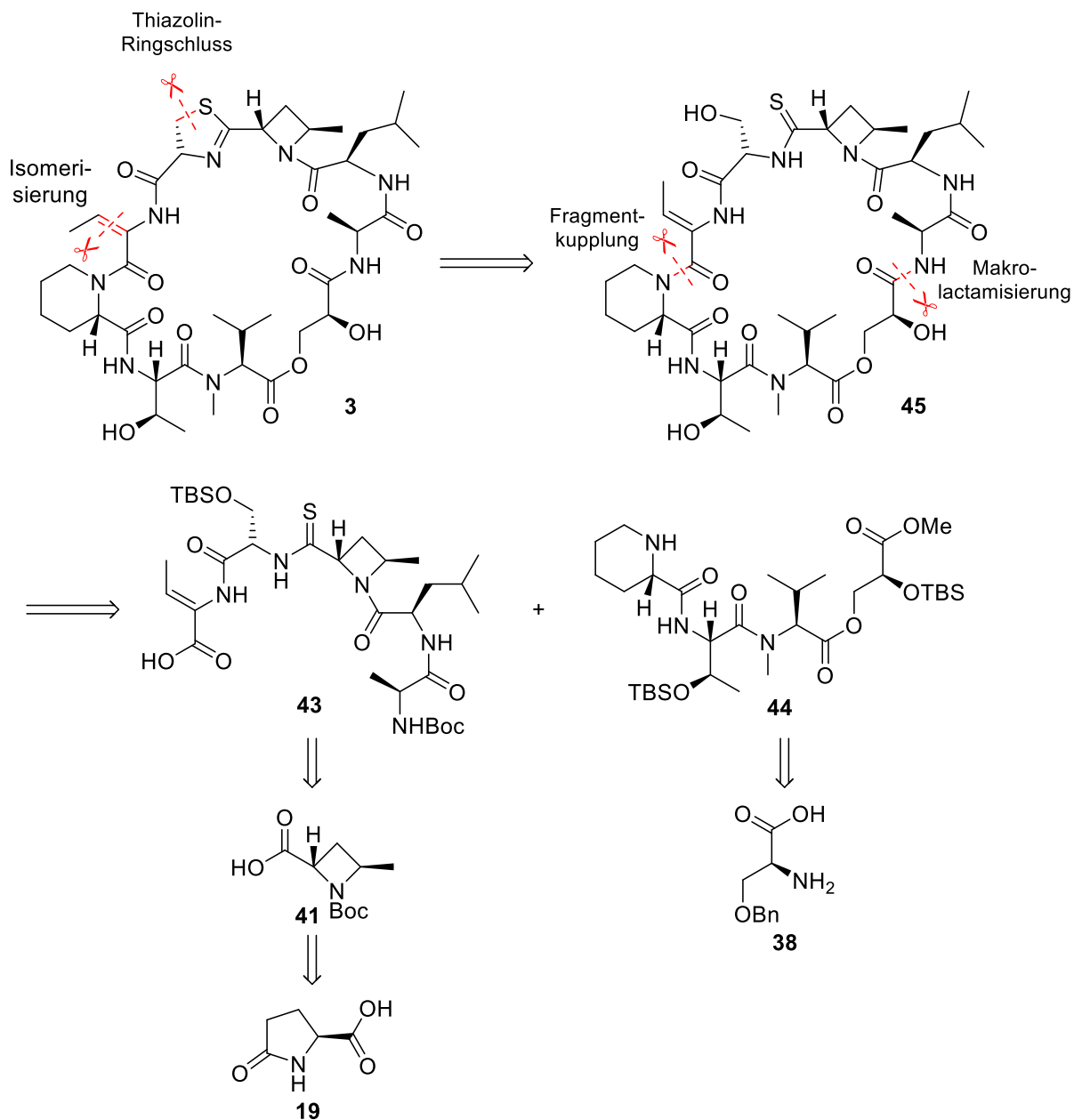


Abbildung 6: Boc-Gruppe am Amin (links) und TBS-Gruppe am Alkohol (rechts).

Die Synthesestrategie sollte analog zur Totalsynthese von Vioprolid D (**6**) auf zwei ähnlich großen Fragmenten aufbauen, dem nördlichen Fragment **43** und dem südlichen Fragment **44** (Schema 14).^[45] Im Unterschied zu den bekannten Bedingungen sollte für die Fragmentkupplung zunächst ein Aktivester am Dhb angebracht werden, da eine Peptidkupplung unter Standard-Kupplungsbedingungen aufgrund der sterischen Hinderung der Pipecolinsäure nicht möglich war.^[46] Die Makrolactamisierung zum Makrocyclus **45**, sowie der Ringschluss zum Thiazolin unter *Mitsunobu*-Bedingungen und die Isomerisierung der Dhb-Einheit sollten unter den bekannten Bedingungen erfolgen. Bei der Synthese des südlichen Fragments **44** aus dem Gls-Derivat **38** sollte lediglich die Verwendung der Pipecolinsäure statt des Prolins geändert werden. Der bedeutendste Unterschied sollte jedoch in der Synthese des nördlichen Fragments **43** liegen, da zunächst die nicht-kanonische Azetidincarbonsäure **41** über mehrere Schritte aus der Pyroglutaminsäure (**19**) hergestellt werden musste.



Schema 14: Retrosynthese von Vioprolid A (**3**).

Neben der Totalsynthese von Vioprolid A (**3**) sollten ebenfalls die Struktur-Aktivitäts-Beziehungen anhand von Derivaten untersucht werden. Durch die Identifizierung der strukturellen Bestandteile, die für die biologische Aktivität verantwortlich sind, sollte ein erheblicher Beitrag zur Aufklärung des Wirkmechanismus geleistet werden.

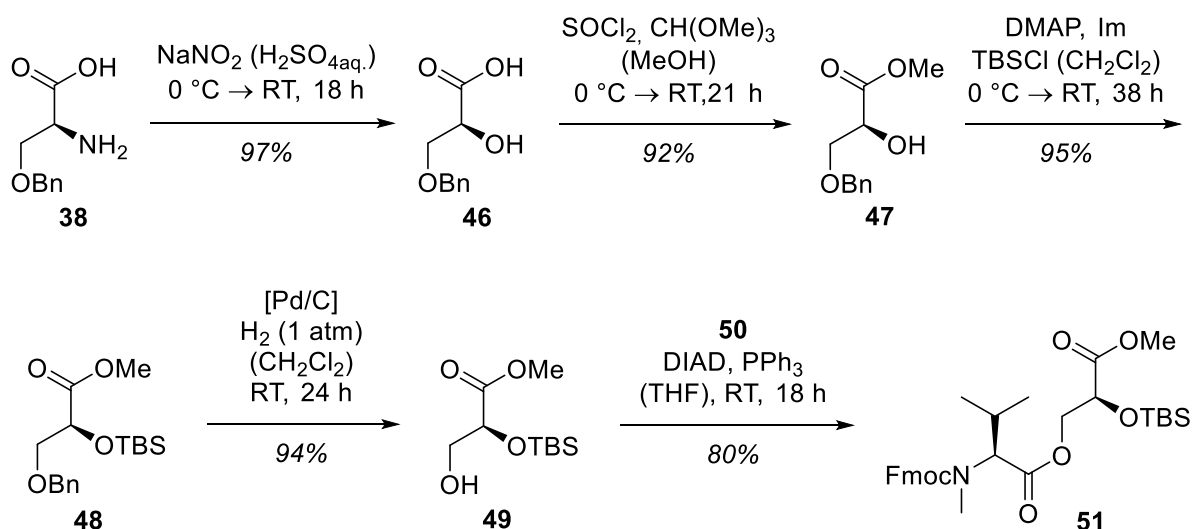
5. Ergebnisse und Diskussion

5.1 Studien zur Totalsynthese von Vioprolid A

5.1.1 Synthese des südlichen Fragments

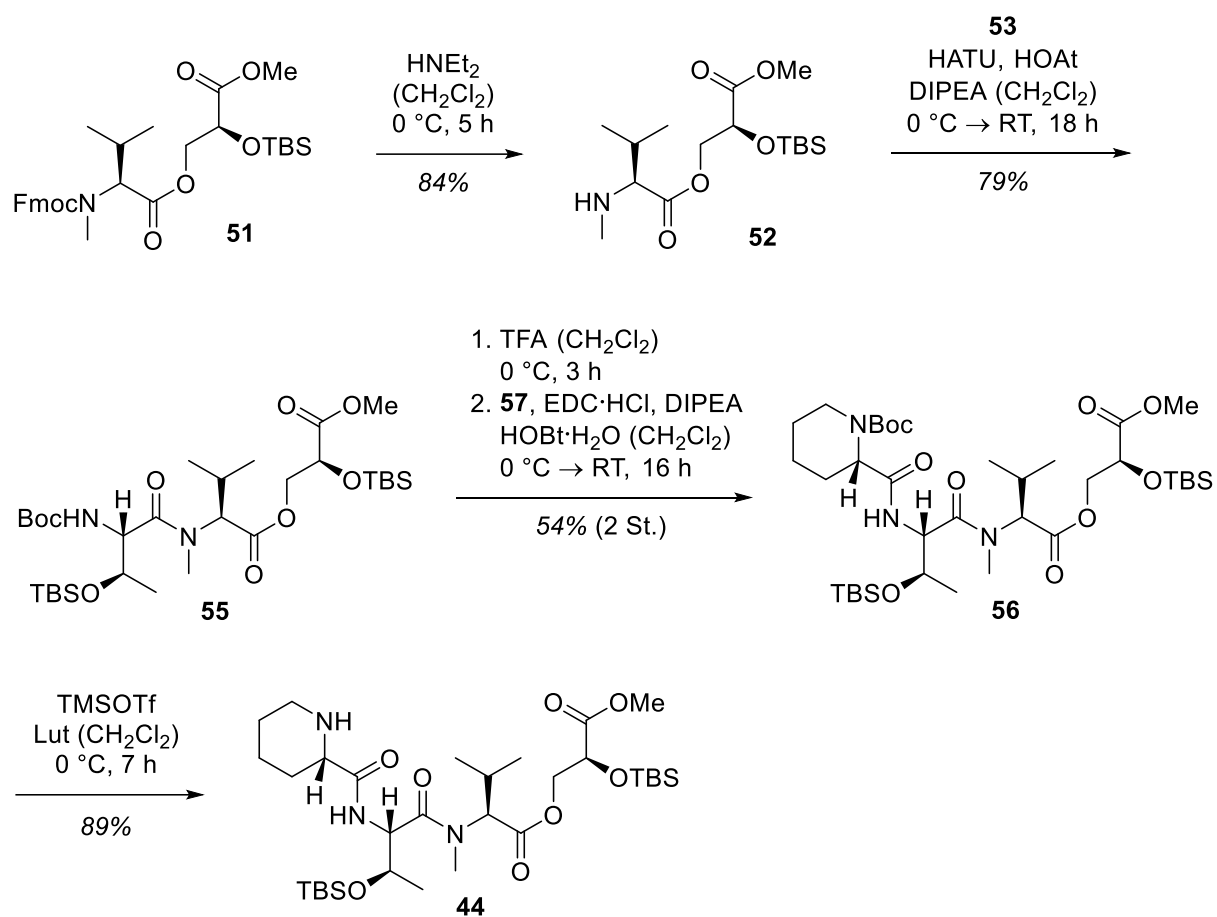
Die Syntheseroute für das südliche Fragment **44** der Vioprolide A (**3**) und B (**4**) wurde bereits von *H. A. Grab* während seiner Promotion untersucht und optimiert.^[45,46]

Zu Beginn wurde der einzige Baustein, der nicht auf einer Aminosäure basiert und charakteristisch für die gesamte Naturstofffamilie ist, die Glycerinsäure, synthetisiert und in die Syntheseroute integriert. Ausgehend vom benzylierten Serin-Derivat **38** verläuft die erste Reaktion nach einer optimierten Literaturvorschrift^[52] über die Bildung eines Diazoniumions, aus dem sich durch eine intramolekulare Substitution der Carbonsäure zunächst das gespannte Lacton unter Inversion des Stereozentrums bildet. Dieses wird durch einen nukleophilen Angriff in α -Position geöffnet, wodurch der Alkohol **46** durch Netto-Stereoretention in ausgezeichneter Ausbeute erhalten wurde (Schema 15). Die Carbonsäure wurde im nächsten Schritt leicht abweichend von der Literatur^[53] zum Methylester **47** umgesetzt, bevor der Alkohol mit einer TBS-Gruppe geschützt wurde. Unter milden Hydrogenolyse-Bedingungen (10 mol% Pd/C) wurde die Benzyl-Gruppe des Methylesters **48** entfernt. Anzumerken ist dabei, dass bei einer geringeren Katalysatorbeladung (5 mol% Pd/C) die TBS-Gruppe teilweise auf die primäre Hydroxygruppe wanderte.^[46] Der primäre Alkohol **49** wurde unter *Mitsunobu*-Bedingungen mit dem Fmoc-geschützten *N*-Methyl-Valin (**50**) verestert. Ausschlaggebend bei der Wahl des Valin-Derivats war die Herstellung, da beim Fmoc (Fluorenylmethoxycarbonyl)-geschützten Derivat keine stark gesundheitsgefährdeten, oft flüchtigen Alkylierungsmittel eingesetzt werden müssen.^[54] Über diese Schritte konnte das Peptolid **51** synthetisiert werden. Die gute Ausbeute von 64% über fünf Stufen entspricht den Ergebnissen von *H. A. Grab*.^[46]



Schema 15: Synthese des Peptolids **51**; Bn: Benzyl, DMAP: 4-(Dimethylamino)-pyridin, DIAD: Di-*iso*-propylazodicarboxylat.

Gemäß der Syntheseroute von *H. A. Grab* wurde das entschützte Peptolid **52** unter Einsatz von HATU und HOAt mit dem Threonin-Derivat **53** gekuppelt, das zuvor durch eine literaturbekannte TBS-Schätzung aus dem Boc-geschützten Threonin (**54**) erhalten wurde (Schema 16).^[55] Interessant ist bei dieser Kupplung zum Peptolid **55**, dass Standard-Reagenzien wie HOBt (Hydroxybenzotriazol) nicht ausreichen, da die Nucleophilie von Aminosäuren durch *N*-Methylierung abgesenkt wird.^[56,57] Selbst das häufig für *N*-methylierte Aminosäuren spezifisch eingesetzte Kupplungsreagenz BOP-Cl ([Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinchlorid] erzielte keine reproduzierbar guten Ausbeuten.^[58,59] Die nachfolgende Peptidkupplung unter Standardbedingungen zum Peptolid **56** und die abschließende Entschätzung zum südlichen Fragment **44** konnten entsprechend des Synthesepfades reproduziert werden. Über fünf Stufen konnte damit eine Ausbeute von 32% erzielt werden, die den Ergebnissen von *H. A. Grab* entspricht.^[46] Auffallend war in diesem Zusammenhang noch die erheblich geringere Ausbeute bei der Kupplung mit dem Pipecolinsäure-Derivat **57** im Vergleich zu dessen Prolin-Analogen. Dabei könnte die Sterik der Pipecolinsäure eine Rolle spielen, die auch im weiteren Verlauf dieser Arbeit diskutiert wird.



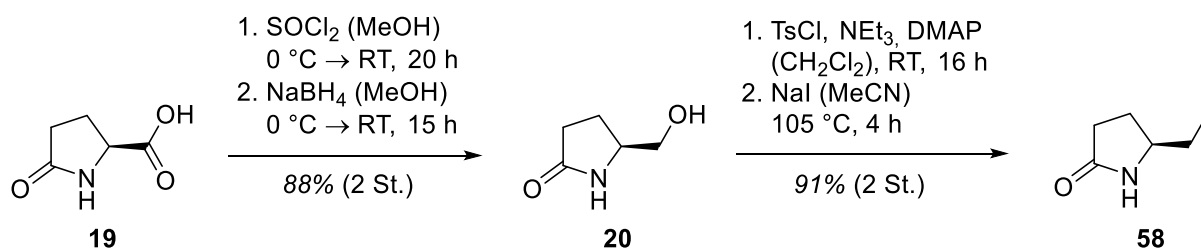
Schema 16: Synthese des südlichen Fragments **44**; DIPEA: *N,N*-Di-*iso*-Propylethylamin, TFA: Trifluoressigsäure, TMSOTf: Trimethylsilyltriflat, Lut: 2,6-Lutidin.

5.1.2 Synthese der Methylazetidincarbonsäure

Für die Synthese der nicht-kanonischen Aminosäure Mac (**7**) wurde in unserem Arbeitskreis bereits eine erfolgreiche Syntheseroute entwickelt.^[48] Diese basiert auf den in Kapitel 3 beschriebenen konsekutiven Synthesesequenzen, die von unserer Arbeitsgruppe und der Gruppe von *Maeda* untersucht wurden.^[31,35]

Unter Anwendung dieses Syntheseplans wurde auch in dieser Arbeit das Ziel verfolgt, die Mac (**7**) im Multigramm-Maßstab herzustellen. In manchen Fällen konnten die Ausbeuten durch Optimierungen in der Durchführung oder Aufarbeitung verbessert werden. Um einen umfassenden Überblick über die Syntheseroute zu geben, wird sie hier deshalb in komprimierter Form behandelt.

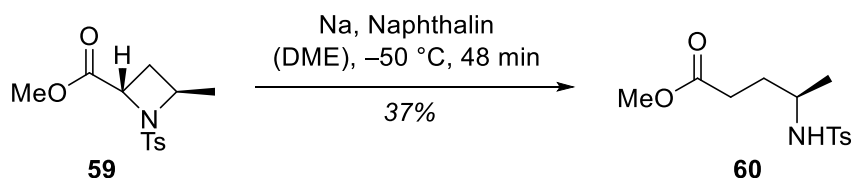
Die Synthese geht von der L-Pyroglutaminsäure (**19**) aus, die zunächst unter bekannten Bedingungen verestert und dann zum Alkohol **20** reduziert wird (Schema 17).^[35,60] Anschließend konnte der Alkohol in sehr guten Ausbeuten über das Tosylat zum Pyrrolidon **58** umgesetzt werden.^[61,62] Im Vergleich zu bekannten Arbeiten sind hier besonders die sehr milden Reaktionsbedingungen in Verbindung mit weniger gesundheitsgefährdenden Reagenzien hervorzuheben. Selbst in großen Maßstäben konnte so eine Ausbeute von 80% über vier Stufen erreicht werden.



Schema 17: Synthese des Pyrrolidons **58**, Ts: *para*-Toluolsulfonyl.

In bisherigen Studien unseres Arbeitskreises wurde analog zur in Kapitel 3 beschriebenen Sequenz nach *Blanc* und *Pale* die *p*-Toluolsulfonyl-Schutzgruppe (Ts) in der Mac-Synthese getestet.^[46] Da die Abspaltung der Ts-Gruppe recht harsche Bedingungen erfordert, gestaltete sich die Entschützung des Azetidins **59** jedoch als problematisch. Trotz Versuchen mit *Raney*-Nickel und Wasserstoff in Ethanol sowie der Verwendung von Natriumnaphthalid

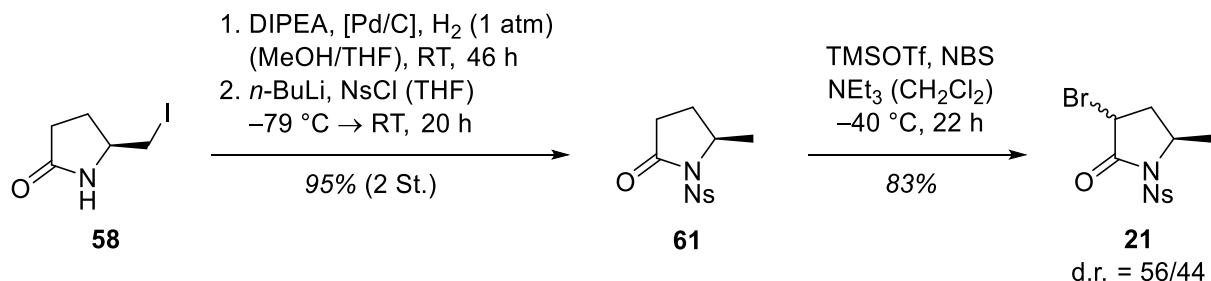
konnte das ungeschützte Azetidin nicht isoliert werden, auch wenn vergleichbare Literatur nahelegte, dass dies möglich sein sollte.^[63] Stattdessen wurde im letzten Fall durch reduktive Öffnung die γ -Aminosäure **60** mit einer unvollständigen Massenbilanz gebildet (Schema 18).



Schema 18: Ringöffnung statt Ts-Entschützung des Azetidins **59**; DME: Dimethoxyethan.^[46]

Angesichts der fehlgeschlagenen Entschützung wurde stattdessen die Ns-Schutzgruppe eingesetzt, die in Testreaktionen am selben Substrat mit Thiolen erfolgreich entfernt werden konnte.^[46]

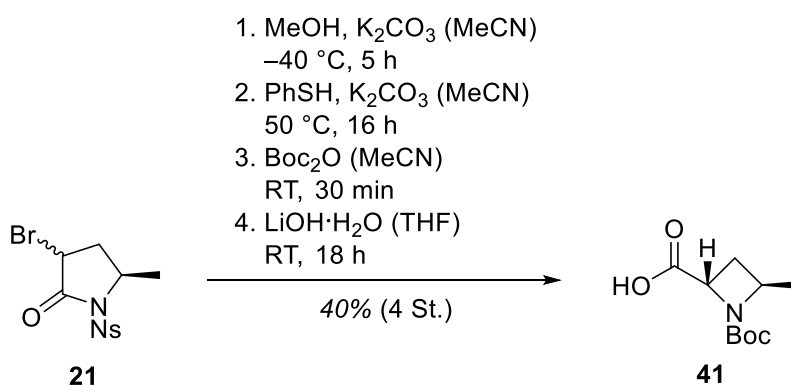
Für die Defunktionalisierung der Methylgruppe des Pyrrolidons **58** wurde mit der Hydrogenolyse eine in der Literatur sehr bewährte Methode verwendet.^[64] Anzumerken ist hierbei, dass eine nahezu quantitative Ausbeute erst durch eine lange Reaktionszeit von über 40 Stunden erreicht wurde. Nach der Schützung mit der Ns-Gruppe, wurde das Pyrrolidon **61** über den entsprechenden TMS-Enolether in α -Position zur Carbonylgruppe bromiert (Schema 19). Auch im Multigramm-Maßstab konnte für das bromierte Pyrrolidinon **21** eine gute Ausbeute von 79% über drei Stufen erzielt werden, wodurch die ersten sieben Stufen ohne große Ausbeuteverluste durchgeführt werden konnten.



Schema 19: Synthese des Ns-geschützten Pyrrolidons **21**.

Bei der Synthese des bromierten Azetidins **21** wurde stets eine geringe Diastereoselektivität erzielt, welche jedoch keinen Einfluss auf das Diastereomerenverhältnis der Produkte nach der Ringkontraktion hatte. Bei der Ringkontraktion wurde in bisherigen Studien unabhängig von der eingesetzten Zusammensetzung stets ein Diastereomerenverhältnis von etwa 70/30 erzielt, wodurch die Beobachtungen von *Blanc* und *Pale* bestätigt wurden.^[48]

Im Zuge der Ns-Entschützung mit Thiophenol zeigte das freie Amin eine hohe Flüchtigkeit, die bereits beim unsubstituierten Azetidincarbonsäuremethylester beobachtet wurde.^[65] Daher wurde eine *in situ* Boc-Schützung unter Verwendung von Boc₂O eingeführt, um das Problem der Flüchtigkeit zu lösen.^[66] Obwohl die alkalische Hydrolyse zum Azetidin **41** in einer ausgezeichneten Ausbeute durchgeführt werden konnte, wurde über vier Stufen lediglich eine Ausbeute von 40% erreicht (Schema 20).

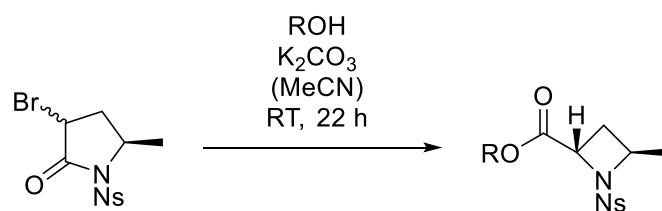


Schema 20: Synthese des Boc-geschützten Azetidins **41**.^[48]

Ein bedeutendes Hindernis in dieser Synthesesequenz stellte die ineffiziente Trennung der Diastereomere bei der Ringkontraktion dar, wodurch ein großer Teil des Produkts nach acht Synthesestufen verloren ging. Auch ein Wechsel vom Methylester zu einem Ester mit einer längeren Kohlenstoffkette konnte die säulenchromatographische Auftrennung nicht verbessern (Tabelle 3, Eintrag 1 und 2). Interessanterweise verlagerte sich bei der Verwendung eines fluorierten Alkohols das Diastereomerenverhältnis in Richtung des präferierten *trans*-Produkts, jedoch wurde gleichzeitig nur eine geringere Menge des Edukts umgesetzt (Eintrag 3). Zwar konnten auch beim Benzylester die Diastereomere nicht besser getrennt werden, allerdings ermöglichte die erheblich erhöhte UV-Detektierbarkeit den Einsatz der automatisierten Säulenchromatographie (Eintrag 4). Auf diese Weise konnten pro Lauf etwa 30% des *trans*-Azetidins (d.r. \geq 95/5) erhalten werden. Durch wiederholte Aufreinigung der

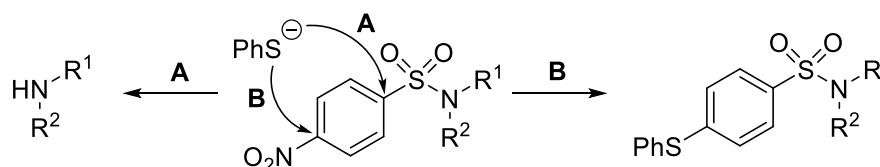
Mischfraktion konnte die Ausbeute bis auf 65% gesteigert werden, allerdings wurde jeder zusätzliche Lauf weniger rentabel. Zusätzlich konnten pro Durchgang lediglich zwei Gramm eingesetzt werden und auch Reste an Benzylalkohol wurden nie vollständig abgetrennt. Im weiteren Verlauf stellte der Alkohol kein Problem dar und wurde bei der Aufarbeitung der alkalischen Hydrolyse entfernt. Trotz des hohen Zeitaufwands wurde die Ringkontraktion zum Benzylester als effizientester Weg weiterverfolgt.

Tabelle 3: Versuche zur Ringkontraktion des Pyrrolidons **21**.



#	ROH	Umsatz zum Azetidin	Trennung (d.r.)
1	EtOH	komplexes Gemisch	nicht möglich
2	Pentan-1-ol	~75%	nicht möglich (80/20)
3	CF ₃ CH ₂ OH	~50%	nicht möglich (90/10)
4	BnOH	~95%	schlecht (70/30)

Der Wechsel der Schutzgruppe zur Boc-Gruppe bot Raum für Verbesserung, da die Ausbeute nur in wenigen Fällen reproduzierbar war und es dadurch häufig zu großen Ausbeuteverlusten kam (Tabelle 4, Eintrag 1). Infolgedessen wurde speziell die Entfernung der Ns-Gruppe mit Thiophenol genauer betrachtet. In der Literatur werden die schlechten Ausbeuten der Entschützung, die über einen *Meisenheimer*-Komplex verläuft, meist mit der konkurrierenden NO₂-Substitution begründet, zu der vor allem cyclische Amine neigen (Schema 21).^[67]

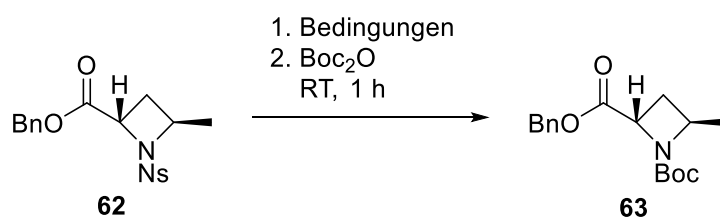


Schema 21: Entschützung der Ns-Schutzgruppe (A) und die konkurrierende NO₂-Substitution (B).

Um diese Nebenreaktion zu umgehen, wurde die *ortho*-Ns-Gruppe in der Synthesesequenz getestet, allerdings konnte auch dabei die Ausbeute nicht verbessert werden (Eintrag 2). Somit

konnte ausgeschlossen werden, dass die NO₂-Substitution als Nebenreaktion primär für die Ausbeuteverluste verantwortlich ist. Auch der Austausch der eingesetzten Base führte nicht zu einer Verbesserung der Ausbeute (Eintrag 3 und 4).^[68] Die Gruppe von *Van Nieuwenhze* berichtet über das gleiche Problem beim Wechsel zur Boc-Gruppe und macht die höheren benötigten Temperaturen beim Einsatz von Thiophenol für die Bildung von Nebenprodukten verantwortlich.^[69] Die in diesem Zusammenhang vorgeschlagene Verwendung von *p*-Methoxythiophenol und der Zusatz von DMSO (Dimethylsulfoxid) zum Lösungsmittel lieferten reproduzierbare Ergebnisse (Eintrag 5).^[70] Allerdings konnte die Ausbeute auch durch das Variieren der Parameter oder das Verwenden von *o*-Methoxythiophenol nicht verbessert werden (Eintrag 6 bis 8). Aufgrund der guten Reproduzierbarkeit wurde der Schutzgruppenwechsel nun unter Verwendung von *p*-Methoxythiophenol durchgeführt.

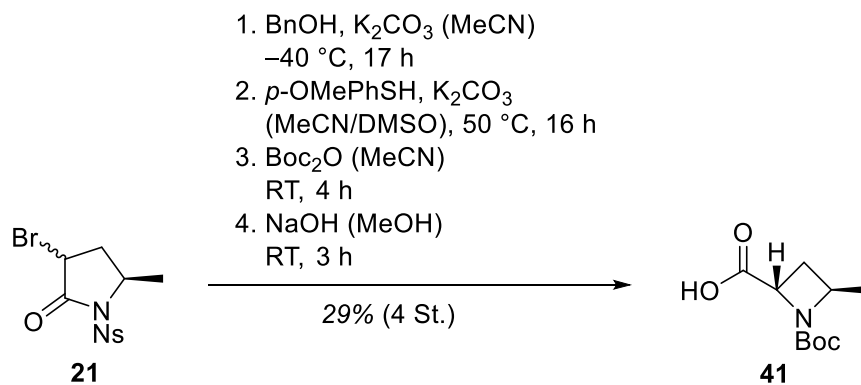
Tabelle 4: Optimierung der Ns-Entschützung am Azetidin **62**.



#	Bedingungen	Ausbeute
1	PhSH (1.50), K ₂ CO ₃ (3.00) (MeCN) 50 °C, 21 h	41%
2	PhSH (1.50), K ₂ CO ₃ (3.00) (MeCN) 50 °C, 21 h	39%
3	PhSH (2.30), CsCO ₃ (3.00) (MeCN) 50 °C, 21 h	30%
4	PhSH (2.50), KOH (2.50) (MeCN) 50 °C, 1 h	-
5	<i>p</i> OMePhSH (4.00), K ₂ CO ₃ (4.00) (MeCN/DMSO) RT, 14 h	53%
6	<i>p</i> OMePhSH (2.00), K ₂ CO ₃ (2.00) (MeCN/DMSO) RT, 14 h	31%
7	<i>p</i> OMePhSH (3.00), K ₂ CO ₃ (4.00) (MeCN/DMSO) RT, 14 h	32%
8	<i>o</i> OMePhSH (4.00), K ₂ CO ₃ (4.00) (MeCN/DMSO) RT, 14 h	39%

Ein weiterer Grund für die Verwendung des Benzylesters war die unter milden Bedingungen beschriebene Hydrogenolyse, die in der Literatur mit variablen Katalysatorbeladungen stets zu sehr guten Ergebnissen führte.^[71,72] Diese konnte jedoch nie auf die hier beschriebene Synthesesequenz übertragen werden, weshalb die Esterspaltung erneut über eine alkalische Verseifung durchgeführt wurde. Insgesamt konnte das Azetidin **41** nur in einer Ausbeute von

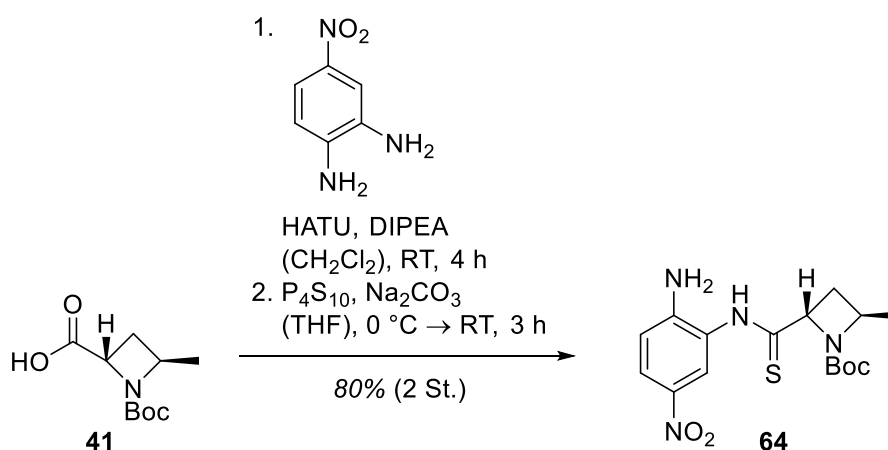
29% über vier Stufen hergestellt werden (Schema 22). Dennoch brachte die neue Synthesesequenz Vorteile in Hinsicht auf Praktikabilität und Reproduzierbarkeit mit sich.



Schema 22: Neue Synthesesequenz zum Azetidins **41**.

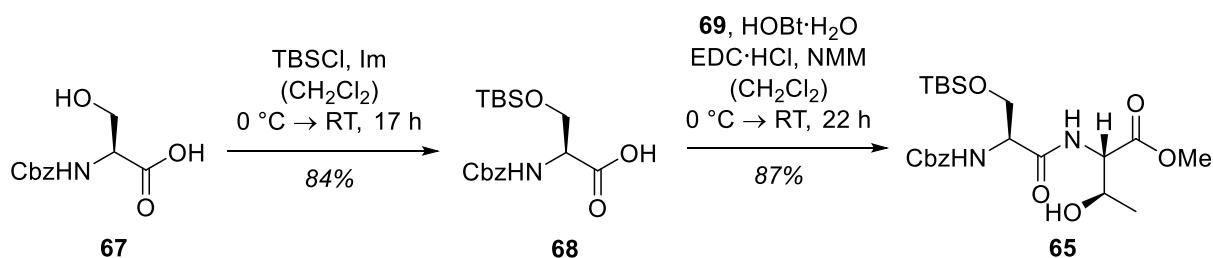
5.1.3 Synthese des nördlichen Fragments

Die Einführung des Schwefelatoms in das nördliche Fragment konnte bereits in früheren Studien auf der Basis von bekannter Literatur etabliert werden.^[48] Dabei erwies sich besonders die gleichzeitige Aktivierung der Thiocarbonylverbindung als vorteilhaft, die im weiteren Verlauf der Syntheseroute von Nutzen ist. Zunächst wurde das Anilid gebildet, welches wiederum durch Thionierung mit voraktiviertem P₄S₁₀ zum Thioanilid **64** umgesetzt wurde (Schema 23).^[73,74] Als Alternative zur Einführung des Schwefelatoms könnte die Thionierung eines Oxazolins in Betracht gezogen werden.^[75]



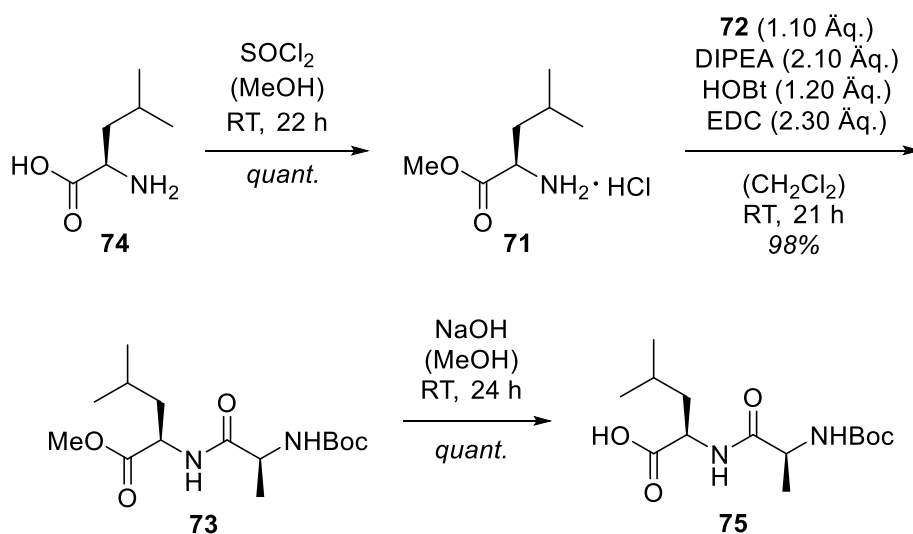
Schema 23: Synthese des Thioanilids **64**.

Als weitere Bausteine in der Synthese des nördlichen Fragments **43** wurden das Dipeptid **65** und das Dipeptid **66** entsprechend der Untersuchungen von *H. A. Grab* hergestellt.^[46] Ausgehend vom Cbz-geschützten Serin (**67**) wurde zunächst der primäre Alkohol mit einer TBS-Gruppe geschützt und das Serin-Derivat **68** wurde anschließend mit dem Threoninmethylester **69** unter Standardreaktionsbedingungen gekuppelt (Schema 24).^[76] Der Methylester **69** wurde zuvor durch Veresterung über das Säurechlorid aus L-Threonin (**70**) hergestellt.^[77]



Schema 24: Synthese des Dipeptids **65**; Im: Imidazol.

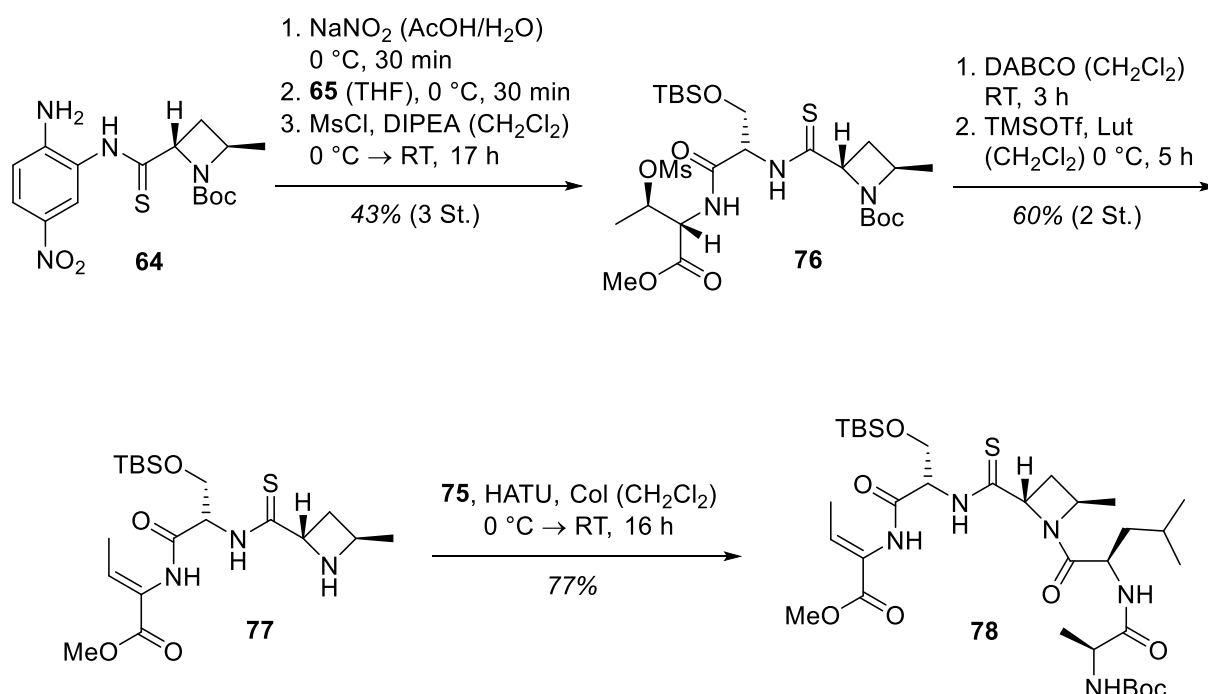
Unter den gleichen Bedingungen wurde auch das Leucin-Derivat **71** mit dem Alanin-Derivat **72** zum Dipeptid **73** gekuppelt (Schema 25). Der einzige Unterschied bestand dabei, wie in der Literatur beschrieben, in der zusätzlich eingesetzten Base DIPEA.^[78] Hergestellt wurde der Leucin-Ester **71** ausgehend von L-Leucin (**74**) über das Säurechlorid. Das entschützte Dipeptid **75** wurde in der Folge in die Syntheseroute zum nördlichen Fragment **43** eingesetzt.



Schema 25: Synthese des Dipeptids **75**.

Zur Aktivierung der Thiocarbonylverbindung wurde das Thioanilid **64** unter Verwendung von Natriumnitrit über das Diazoniumion zum Benzotriazol cyclisiert (Schema 26).^[79] Wegen der schlechten Löslichkeit des Thioanilids in Essigsäure erwies sich die Durchführung problematisch, da das Produkt nach kurzer Zeit ausfiel und ein fortlaufendes Rühren der Reaktion verhinderte. Trotz optimierter Aufreinigung konnte kein sauberes Produkt isoliert werden, wodurch die Analyse erst zu einem späteren Zeitpunkt durchgeführt werden konnte.

Das Dipeptid **65** wurde durch Hydrogenolyse am *N*-Terminus entschützt und in die Umsetzung zum Tripeptid eingesetzt. Die Einführung einer (*Z*)-Dehydrobutyrin-Einheit durch Dehydratisierung einer Threonin-Einheit wurde bereits in anderen Totalsynthesen erfolgreich untersucht.^[80] Für diese Methode wurde zunächst der sekundäre Alkohol zum Mesylat **76** umgesetzt, bevor die (*Z*)-Dehydrobutyrin-Einheit durch Eliminierung mit DABCO (1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octan) erhalten wurde.^[81] Das *N*-terminal entschützte Tripeptid **77** wurde letztlich unter milden Bedingungen mit dem Dipeptid **75** zum Methylester des nördlichen Fragments **78** gekuppelt.^[82] Die dabei erzielte Ausbeute von 16% über 8 Stufen ausgehend vom Azetidin **41** konnte die Ergebnisse aus vorausgegangenen Studien noch übertreffen.^[48]

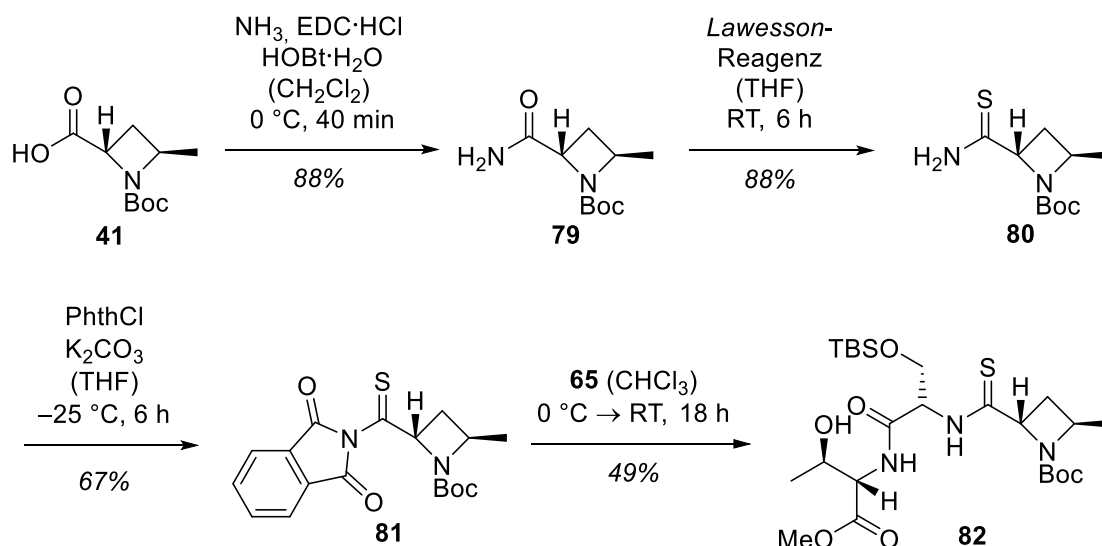


Schema 26: Synthese des Methylesters **78**; Ms: Mesyl.

Aufgrund der beschriebenen Probleme und des damit verbundenen hohen Materialverlusts bot die Thionierung und die konsekutive Aktivierung des Azetidins **41** großes Optimierungspotential. Einen alternativen Ansatz stellten die Phtalimid-basierten Thioacylierungsmittel dar, deren Verwendbarkeit getestet wurde und nachfolgend diskutiert wird.^[83]

Zunächst wurde die Boc-geschützte Mac **41** in das terminale Amid **79** umgesetzt, bevor dieses unter Verwendung von *Lawesson*-Reagenz in das Thioamid **80** umgesetzt wurde (Schema 27).

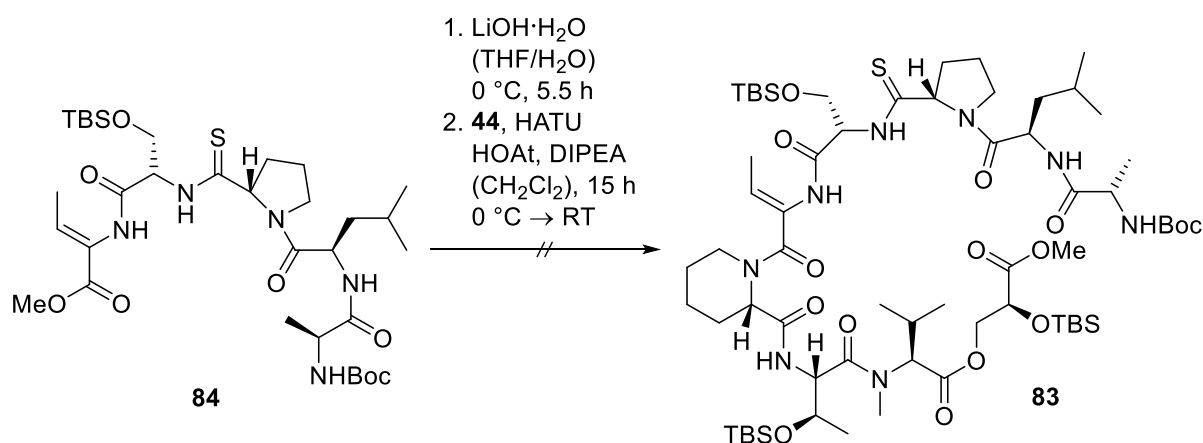
Anschließend wurde mit Phthaloyldichlorid (PhthCl) das Phthalimidimid **81** gebildet, wobei Ausbeuteverluste auf die vermutlich geringe Stabilität zurückzuführen sind. Auf Kieselgel zersetzte sich das Rohprodukt partiell und auch eine getestete Aufreinigung per Umkristallisation blieb erfolglos. Bei der Kupplung mit dem Ser-Thr-Dipeptid **65** wurde das gewünschte Tripeptid **82** zwar erhalten, jedoch lediglich in einer Ausbeute von 49%. Da keine weiteren Nebenprodukte isoliert werden konnten, ließ sich die schlechte Ausbeute nur auf die geringe Stabilität des Edukts zurückführen. Vergleicht man die die erzielte Ausbeute von 25% über vier Stufen ausgehend vom Azetidin **41** mit der ursprünglichen Methode (34% über fünf Stufen zum Mesylat **76**), konnte keine Verbesserung erreicht werden. Aus diesem Grund wurde diese Methode nicht weiterverfolgt.



Schema 27: Alternative Synthese des Tripeptids **82**.

5.1.4 Studien zur Fragmentkupplung

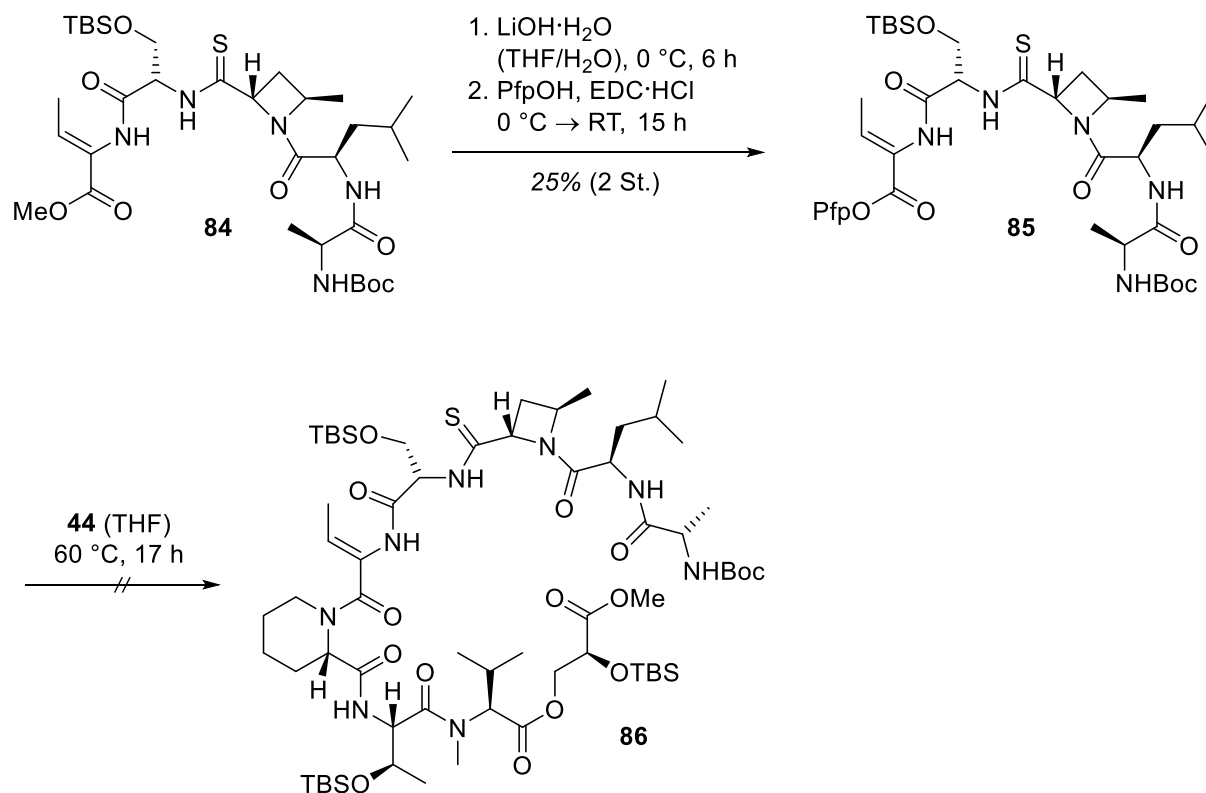
Während seiner Promotion testete *H. A. Grab* die Fragmentkupplung zum Nonapeptid **83**, bei dem es sich um einen linearen Vorläufer von Vioprolid B (**4**) handelt.^[46] Die Bedingungen wurden analog zur erfolgreichen Fragmentkupplung in der Totalsynthese von Vioprolid D (**6**) ausgewählt, jedoch konnte dabei die Zielverbindung ausgehend vom Methylester **84** nicht isoliert werden (Schema 28). Begründet wurde die geringere Reaktivität des südlichen Fragments **44** mit der sterischen Hinderung durch den vermutlich in äquatorialer Position vorliegenden Acyl-Substituenten. Höhere Temperaturen, mit dem die Sesselkonformation invertiert werden könnte, sollten allerdings in Standard-Bedingungen für Peptidkupplungen vermieden werden.



Schema 28: Erfolgreiche Synthese des Nonapeptids **83**.^[46]

Für Makrolaktamierungen von großen Fragmenten wird häufig der aktive Pentafluorphenylester (Pfp) der Carbonsäure verwendet.^[57,84] Ohne Zusatz von Basen oder weiteren Kupplungsreagenzien können so auch sekundäre Amine mit dem Aktivester umgesetzt werden.^[85] In der Syntheseroute zum Vioprolid A (**3**) wurde der Methylester des nördlichen Fragments **84** erfolgreich zum Pfp-Ester **85** umgesetzt und isoliert (Schema 29). In einem späteren Abschnitt dieser Forschungsarbeit wurde festgestellt, dass der Pfp-Ester des nördlichen Fragments auf Kieselgel im Laufe der Zeit zur Zersetzung neigt, wodurch ein Teil des Ausbeuteverlustes begründet werden kann. Bei der Fragmentkupplung mit dem südlichen

Fragment **44** konnte die Bildung des Nonapeptids **86** zwar durch LC-MS (HPLC) bestätigt werden, jedoch konnte das Produkt nie isoliert werden.



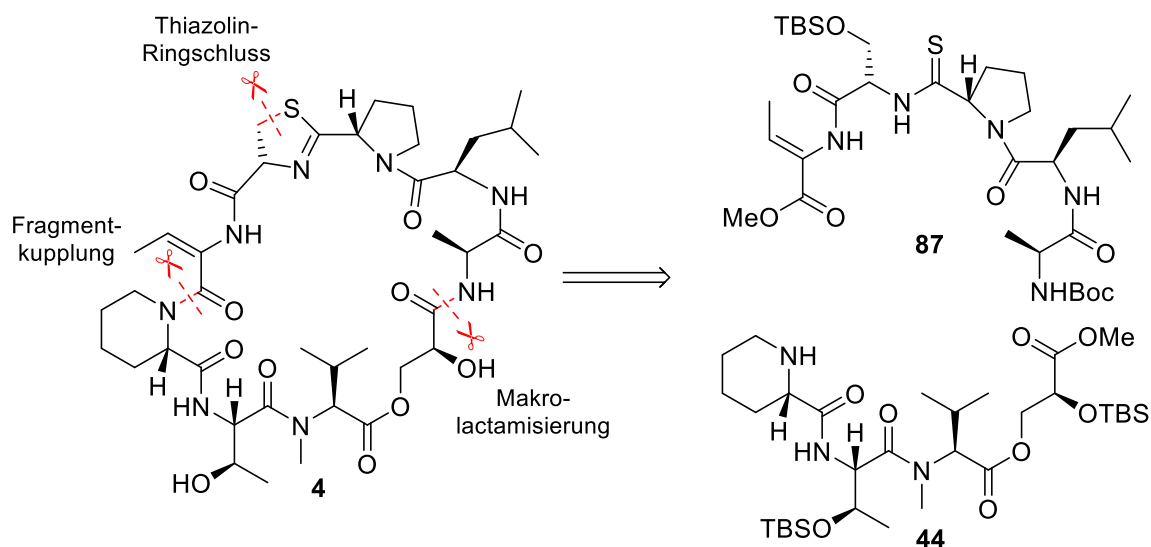
Schema 29: Synthese des Pfp-Esters **85** und fehlgeschlagene Fragmentkupplung zum Nonapeptid **86**.

Trotz der diskutierten Optimierungen konnte das nördliche Fragment **43** nicht in größerem Maßstab synthetisiert werden. Auch aufgrund der großen Ausbeuteverlusten bei der Ringkontraktion des Pyrrolidinons **21** mit einer komplizierten Diastereomerentrennung, dem Schutzgruppenwechsel von der Ns-Gruppe zur Boc-Gruppe oder der Thioacylierung zum Tripeptid **82** wurde über die 19 Synthesestufen nicht genug Material produziert, um die Fragmentkupplung genauer untersuchen zu können. Daher wurden an diesem Punkt die Arbeiten zur Totalsynthese von Vioprolid A (**3**) eingestellt.

5.2 Totalsynthese von Vioprolid B

5.2.1 Hintergrund

Nachdem die Totalsynthese von Vioprolid A (**3**) nicht vollendet werden konnte, wurde der Fokus der Arbeit auf Vioprolid B (**4**) gelegt (Schema 30). Wie in Kapitel 2 beschrieben, ist die biologische Aktivität von Vioprolid B (**4**) gegenüber ALL-Zellen zwar geringer als die biologische Aktivität von Vioprolid A (**3**), allerdings deutlich höher als die biologische Aktivität des bereits synthetisch hergestellten Vioprolids D (**6**). Mit einem IC_{50} -Wert von 187 nM liegt die Aktivität von Vioprolid B (**4**) in der gleichen Größenordnung wie aktuelle Medikamente in der Krebsbehandlung, beispielsweise *Imatinib*.^[30]



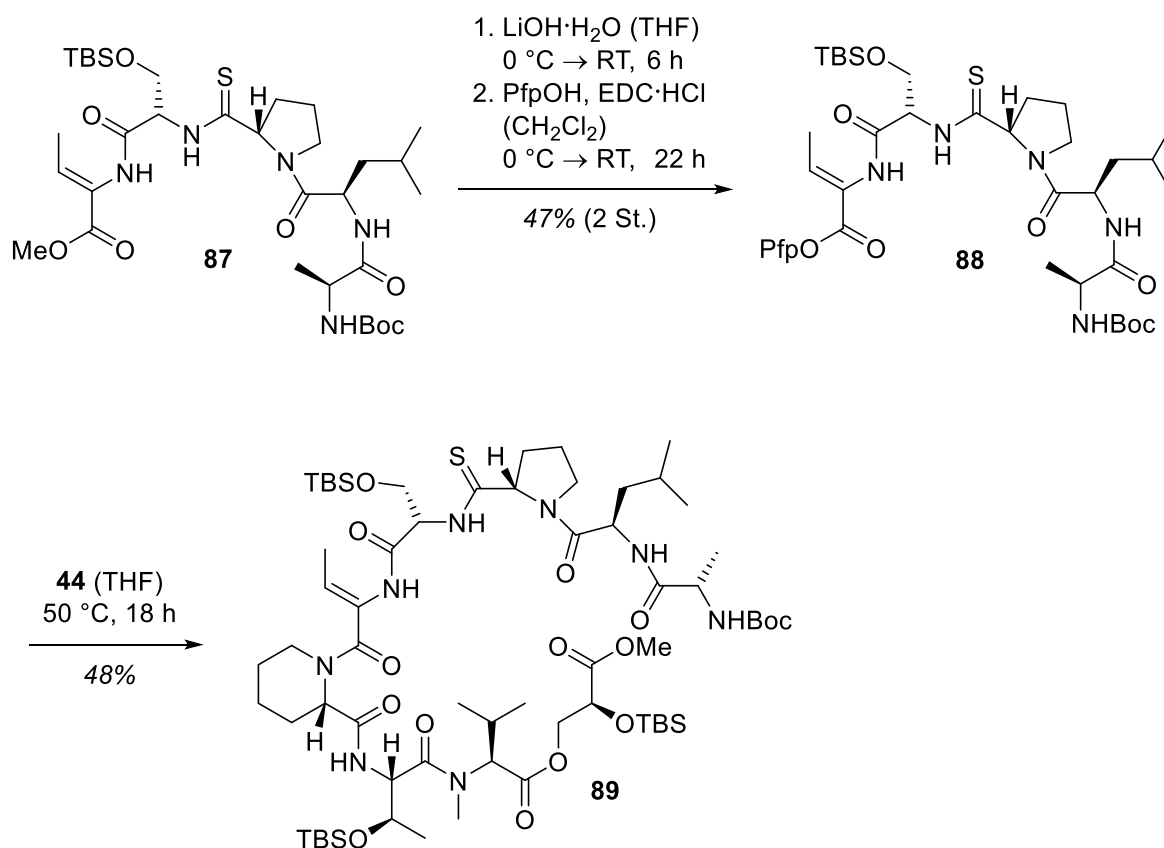
Schema 30: Retrosynthese von Vioprolid B (**4**) zum nördlichen Fragment **87** und zum südlichen Fragment **44**.

5.2.2 Fragmentkupplung

Das in der folgenden Synthese eingesetzte nördliche Fragment **87** wurde von *H. A. Grab* während seiner Promotion hergestellt und für weitere Arbeiten zur Verfügung gestellt.^[46] Da die Syntheseroute nach *H. A. Grab*, wie in Kapitel 3 beschrieben, aufgrund der sterischen

Hinderung der Pipecolinsäure nicht weiter verfolgt werden konnte, wurde auch hier die Peptidkupplung über den Pfp-Aktivester untersucht.^[57]

Aus dem Methylester des nördlichen Fragments **87** konnte durch alkalische Hydrolyse die Carbonsäure freigesetzt werden, welche erfolgreich zum Pentafluorphenolester **88** umgesetzt wurde (Schema 31). Für Fragmentkupplungen dieser Größenordnung werden in der Literatur Ausbeuten in einer außergewöhnlichen Breite angegeben, weshalb hier kein gerechtfertigter Vergleich herangezogen werden kann.^[57] Unter erhöhter Temperatur konnte der Aktivester erfolgreich in die Fragmentkupplung zum Nonapeptid **89** eingesetzt werden. Angesichts der anspruchsvollen Verknüpfung der beiden Fragmente war die Ausbeute von 48% zufriedenstellend.

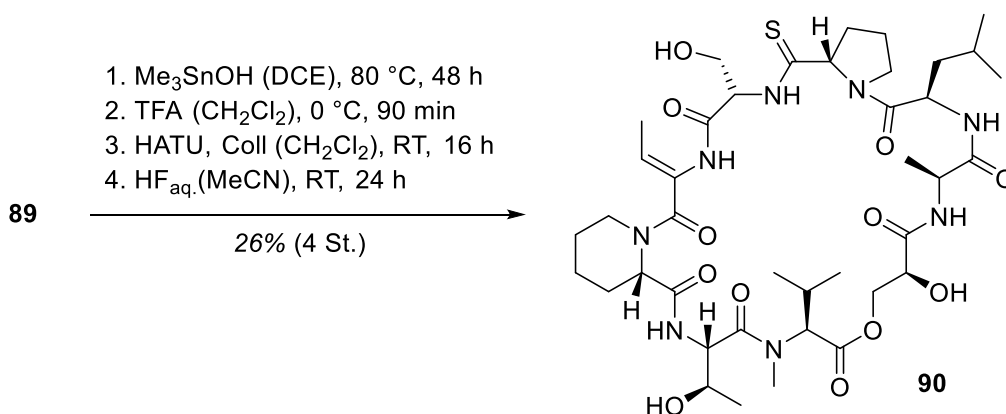


Schema 31: Synthese des Nonapeptids **89**.

Die Entfernung der N- und C-terminalen Schutzgruppen und der anschließende Ringschluss mittels einer Makrolactamisierung wurden gemäß der Synthesestrategie von *H. A. Grab* durchgeführt.^[45] Bei der selektiven Esterspaltung wurde das toxische Zinnreagenz über saure

Aufarbeitung und Säulenchromatographie abgetrennt, wobei teilweise auch eine TBS-Gruppe entfernt wurde (Schema 32). Dieselbe Beobachtung wurde auch nach der Freisetzung des Amins mittels TFA gemacht. Der Großteil des Materials enthielt nur noch eine TBS-Gruppe, und teilweise waren bereits alle TBS-Gruppen entfernt worden.

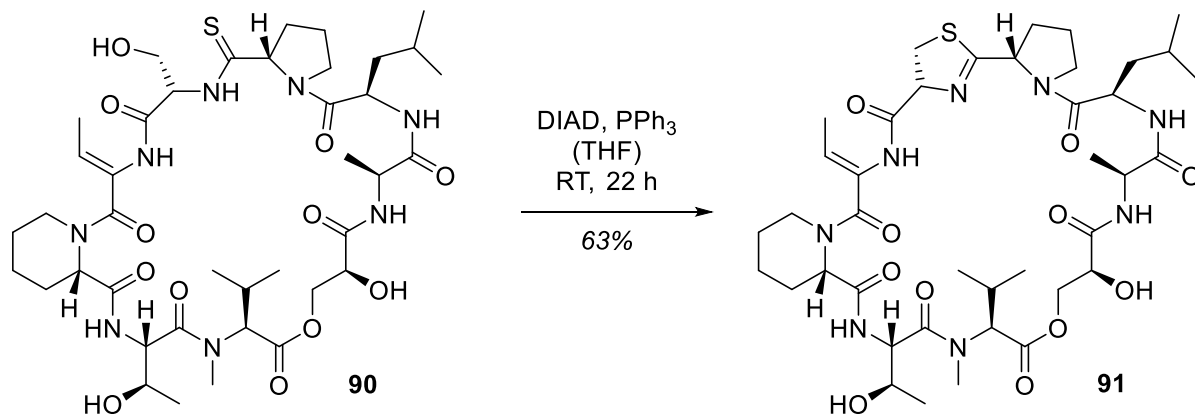
Im Anschluss wurde die Makrolactamisierung unter Verwendung von HATU und Collidin unter starker Verdünnung durchgeführt, wobei das Produktgemisch aufgrund seiner Komplexität nicht über NMR-Spektroskopie analysiert werden konnte. Nach der globalen Entschützung mithilfe einer wässrigen Fluorwasserstofflösung wurde die Komplexität des Produktgemischs reduziert. Durch Trennung mittels semi-präparative HPLC gelang es schließlich, den Makrocyclus **90** in einer Ausbeute von 26% über vier Stufen zu isolieren. Ein Austausch der wässrigen Fluorwasserstofflösung durch das weniger gefährliche *Olah*-Reagenz führte zu einer unvollständigen Entschützung. Die verglichen mit der Syntheseroute zum Vioprolid D (**6**) abweichende Ausbeute konnte auf die geringere Ansatzgröße zurückgeführt werden. Während *H. A. Grab* die Reaktion im Multigramm-Maßstab durchführte, wurde in dieser Arbeit im Milligramm-Maßstab gearbeitet.



Schema 32: Synthese des Makrocyclus **90**.

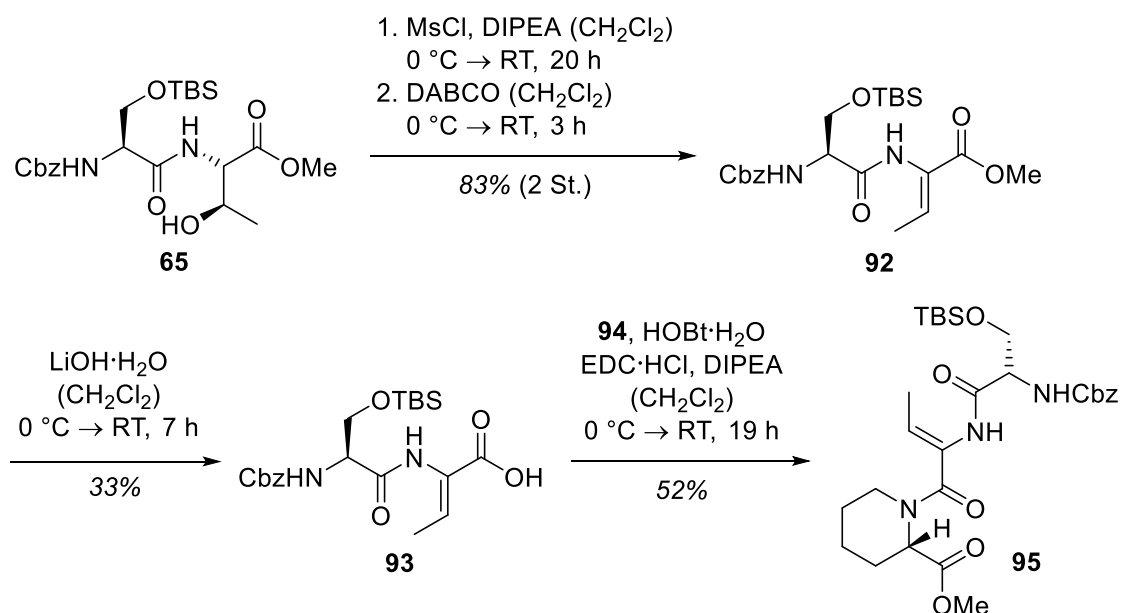
Die Methoden für die folgenden Funktionalisierungen wurden von *H. A. Grab* während seiner Promotion untersucht und etabliert.^[46] Unter *Mitsunobu*-Bedingungen konnte das (*Z*)-Vioprolid B (**91**) synthetisiert werden, wobei das ebenfalls bei der Reaktion entstandene Triphenylphosphanoxid nur durch semi-präparative HPLC abgetrennt werden konnte (Schema 33). Hervorzuheben ist bei dieser Reaktion die Notwendigkeit, vollkommen trockenes

THF zu verwenden. So konnte die hier beschriebene Ausbeute erst durch mehrmalige Trocknung (<5 ppm Wasser) erzielt werden.



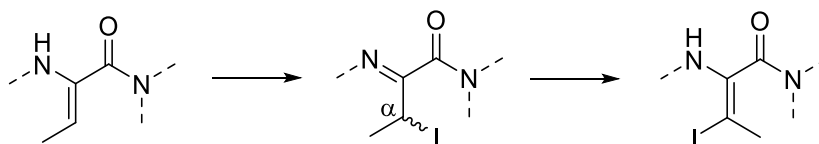
Schema 33: Synthese von (Z)-Vioprolid B (**91**).

Um die von *H. A. Grab* eingeführten Reaktionsbedingungen für die Isomerisierung der Dhb-Einheit zu optimieren, beziehungsweise um neue Methoden zu untersuchen, wurde ein Testsystem entwickelt. Dieses ahmte neben den auf später Stufe bestehenden Bindungen auch die sterische Hinderung der Pipecolinsäure in unmittelbarer Nachbarschaft nach. Ausgehend vom Dipeptid **65** wurde über bekannte Bedingungen der sekundäre Alkohol eliminiert (**92**) und die Carbonsäure freigesetzt (Schema 34).^[81] Das Dipeptid **93** zeigte selbst im sauren Milieu eine äußerst gute Löslichkeit in der wässrigen Phase, was bei der Aufarbeitung durch Extraktion zu erheblichen Materialverlusten führte. Durch Kupplung des Dipeptids **93** mit dem Methylester der Pipecolinsäure **94** wurde das Tripeptid **95** erhalten, das als Testsubstrat verwendet wurde. Zunächst sollten die von *H. A. Grab* etablierten Bedingungen reproduziert werden, jedoch wurde dabei ausschließlich das Edukt reisoliert. Entgegen der Erwartung hat die cyclische Grundstruktur und die damit verbundene starre Konformation mutmaßlich einen großen Einfluss auf die Isomerisierung, genauer gesagt die Hydrodeiodierung. Aufgrund der fehlgeschlagenen Testreaktion wurden weitere Untersuchungen am Tripeptid **95** eingestellt.



Schema 34: Synthese des Tripeptids **95** als Testsystem.

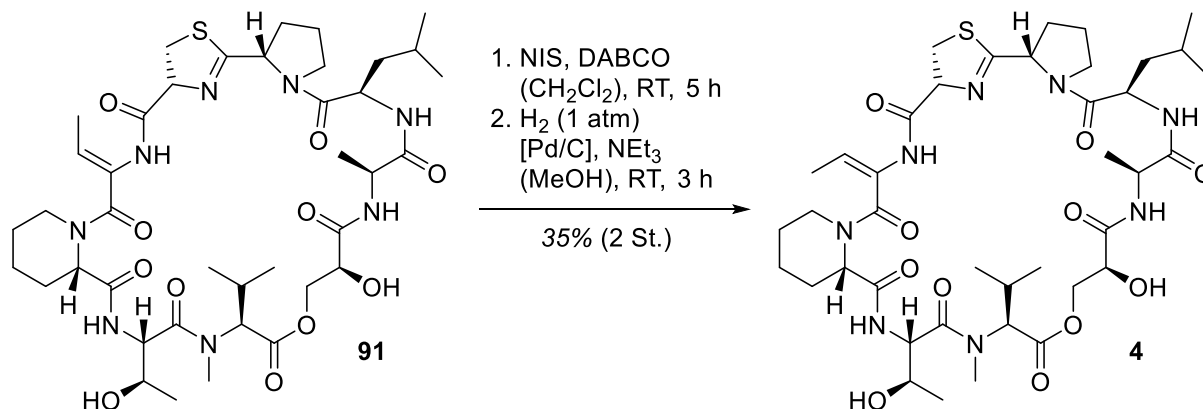
Ohne weitere Optimierungen wurden die literaturbekannten Bedingungen zur Isomerisierung der Dhb-Einheit angewandt.^[45] Bei näherer Betrachtung des außergewöhnlichen Mechanismus wird deutlich, dass durch die Anwendung von NIS zunächst das α -Iodimin gebildet wird, welches im Anschluss zur halogenierten Dhb-Einheit tautomerisiert (Schema 35).^[86,87] In der Literatur wird beschrieben, dass DABCO dabei nicht nur die Tautomerisierung, sondern auch die Aktivierung von NIS durch Bildung eines Komplexes unterstützt.^[88,89] Dieses Intermediat liefert das thermodynamisch stabilere Diastereomer, das bezüglich Stickstoff- und Iodsubstituenten in der benötigten *cis*-Konfiguration vorliegt.^[90]



Schema 35: Iodierung der Dehydrobutyryl-Einheit.

Durch die beschriebene Iodierung und die anschließende Hydrodeiodierung wurde die Totalsynthese von Vioprolid B (**4**) erfolgreich abgeschlossen (Schema 36). Ein wichtiger Faktor für den Hydrodeiodierungsschritt ist der Einsatz von Triethylamin, der sowohl die Ausbeute als

auch die Reinheit der Produkte verbessert^[91,92]. Die Ausbeute über zwei Stufen übertraf das bei der Synthese von Vioprolid D (**6**) beobachtete Ergebnis deutlich.^[45]



Schema 36: Synthese von Vioprolid B (**4**).

Um die biologische Aktivität des synthetisierten Vioprolid B (**4**) zu untersuchen, hat die Gruppe von *S. Sieber* MTT-Tests mit HeLa- und Jurkat-Zellen durchgeführt.^[93] Der IC₅₀-Wert in Jurkat-Zellen liegt im selben Größenbereich wie der IC₅₀-Wert des natürlichen Materials und wies sogar noch eine höhere Aktivität auf (Tabelle 5).

Tabelle 5: IC₅₀-Werte der mit Vioprolid B (**4**) versetzten Jurkat-Zellen, ermittelt mittels MTT-Test nach 48 h.^[93]

Vioprolid B	IC ₅₀ [nM]
synthetisiert	93.7 – 148
natürlich	163 – 211

5.3 Studien zu Derivaten von Vioprolid B

5.3.1 Hintergrund

Nach der erfolgreichen Totalsynthese von Vioprolid B (**4**) kam die Frage nach dem Wirkungsmechanismus des Naturstoffs in den Zellen auf. Besonders interessant war die Struktureinheit im Naturstoff, die für die Interaktion mit den Zellen verantwortlich ist.

Anhand der biologischen Untersuchungen zu Vioprolid D (**6**) und seinem (*Z*)-Isomer lässt sich erkennen, dass die Konfiguration der Dhb-Einheit einen erheblichen Einfluss auf die Aktivität des Naturstoffs hat (Tabelle 6).^[45] Alleine durch diese Beobachtung konnte die Hypothese abgeleitet werden, dass das Dehydrobutyrin und der darin enthaltene *Michael*-Akzeptor eine wichtige Struktureinheit für die biologische Aktivität darstellen.

Tabelle 6: IC₅₀-Werte der mit Vioprolid D (**6**) und seinem (*Z*)-Isomer versetzten Jurkat-Zellen, ermittelt mittels CellTiter-Blue Test nach 72 h.^[45]

Probe	IC ₅₀
(<i>E</i>)-Isomer	679 nM
(<i>Z</i>)-Isomer	48.2 μM

Michael-Akzeptoren finden häufig Anwendung als Inhibitoren, da sie dazu tendieren mit nukleophilen Aminosäuren wie Cysteinen selektiv kovalente Bindungen aufzubauen.^[94,95] Dadurch können Enzyme oder auch Funktionen von Proteinen kontrolliert und sogar gestoppt werden.^[96] Speziell kovalente Bindungen bringen häufig durch die Stärke ihrer Bindung im Vergleich mit nicht kovalenten Bindungen eine höhere Wirksamkeit mit sich.^[97]

Zur Überprüfung des Einflusses von Dhb sollte daher Vioprolid B (**4**) ohne den diskutierten *Michael*-Akzeptor synthetisiert und unter denselben Bedingungen getestet werden. Das neue Derivat, Gly-Vioprolid B (**96**), soll statt einer Dehydrobutyrin-Einheit ein Glycin enthalten (siehe Abbildung 7).

Eine weitere Überlegung bestand darin, den *Michael*-Akzeptor zu optimieren. Durch Entfernen der elektronenschiebenden Methylgruppe könnte die Elektrophilie des *Michael*-Akzeptors sowohl aus elektronischen als auch aus sterischen Gründen erhöht werden. Bei der Interaktion

mit den Zellen werden dadurch leichter stärkere Bindungen aufgebaut, wodurch sich gleichzeitig auch die biologische Aktivität erhöhen sollte. Entsprechende Dehydroalanin-Bausteine wurden in der Literatur bereits untersucht, und einige der Thesen konnten dadurch bestätigt werden.^[98,99] Das möglicherweise aktivere Derivat Dha-Vioprolid B (**97**) stellte ein weiteres pharmakologisch interessantes Synthesziel dar.

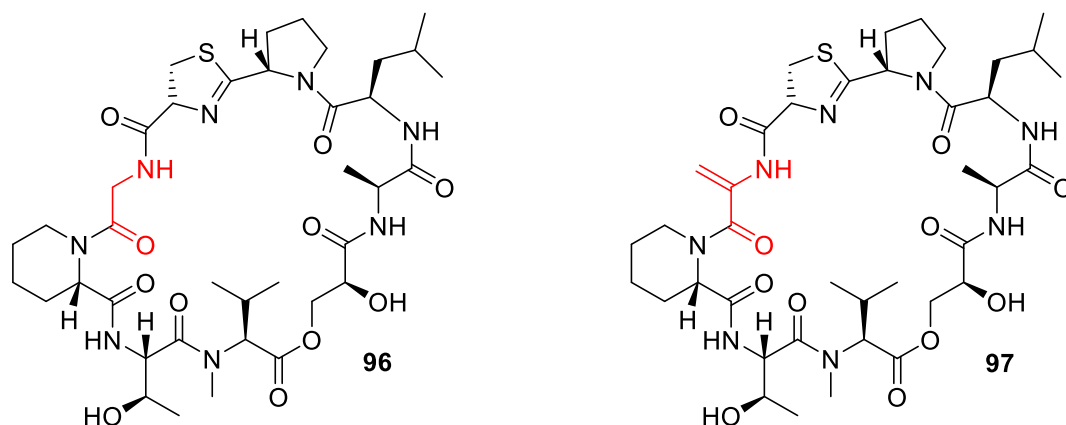
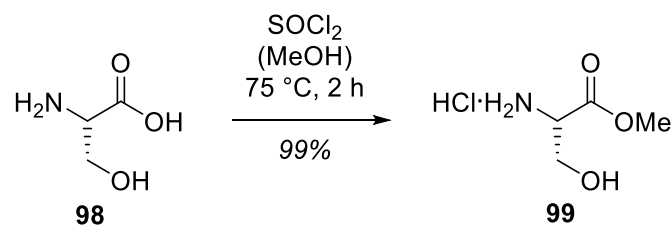


Abbildung 7: Struktur der Derivate Gly-Vioprolid B (**96**, links) und Dha-Vioprolid B (**97**, rechts).

Die Synthesestrategie für die beiden Derivate basierte auf der erfolgreichen Totalsynthese von Vioprolid B (**4**). Dabei sollten die neuen Struktureinheiten, aufgebaut aus natürlichen Aminosäuren, in das jeweilige nördliche Fragment eingesetzt werden.

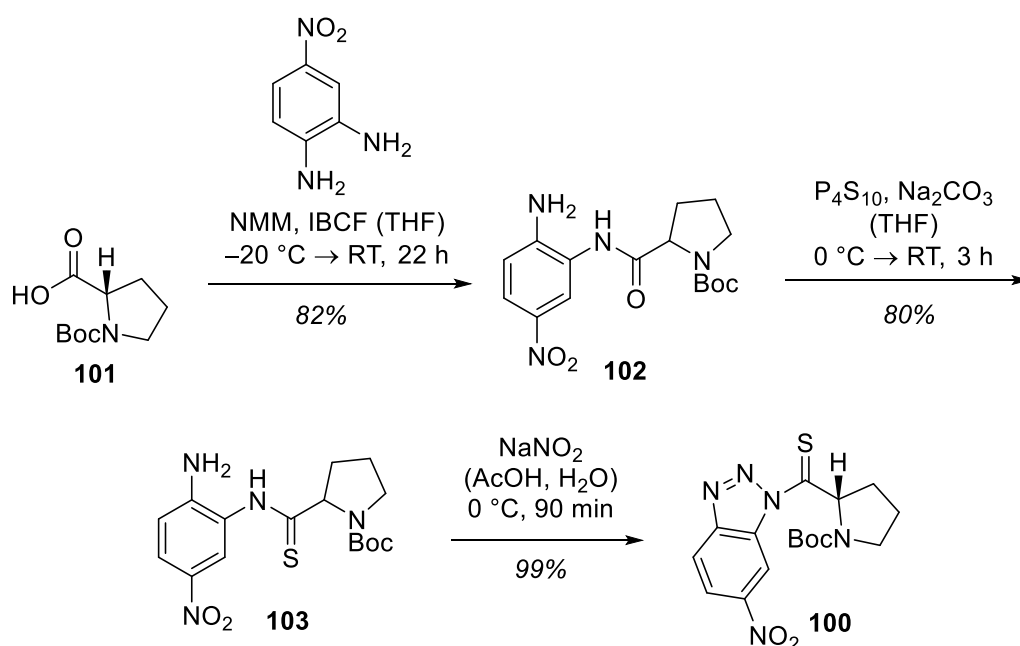
5.3.2 Dehydroalanin-Vioprolid B

Wie im Falle der Dehydrobutyrin-Einheit in der Totalsynthese von Vioprolid B (**4**) sollte auch die Dehydroalanin-Einheit durch Eliminierung der Hydroxygruppe aufgebaut werden. Durch die Reduzierung um eine Methylgruppe wurde L-Serin (**98**) als Ausgangsmaterial eingesetzt und zunächst in einer ausgezeichneten Ausbeute über das Säurechlorid zum Methylester **99** umgesetzt (Schema 37).



Schema 37: Synthese des Methylesters **99**.

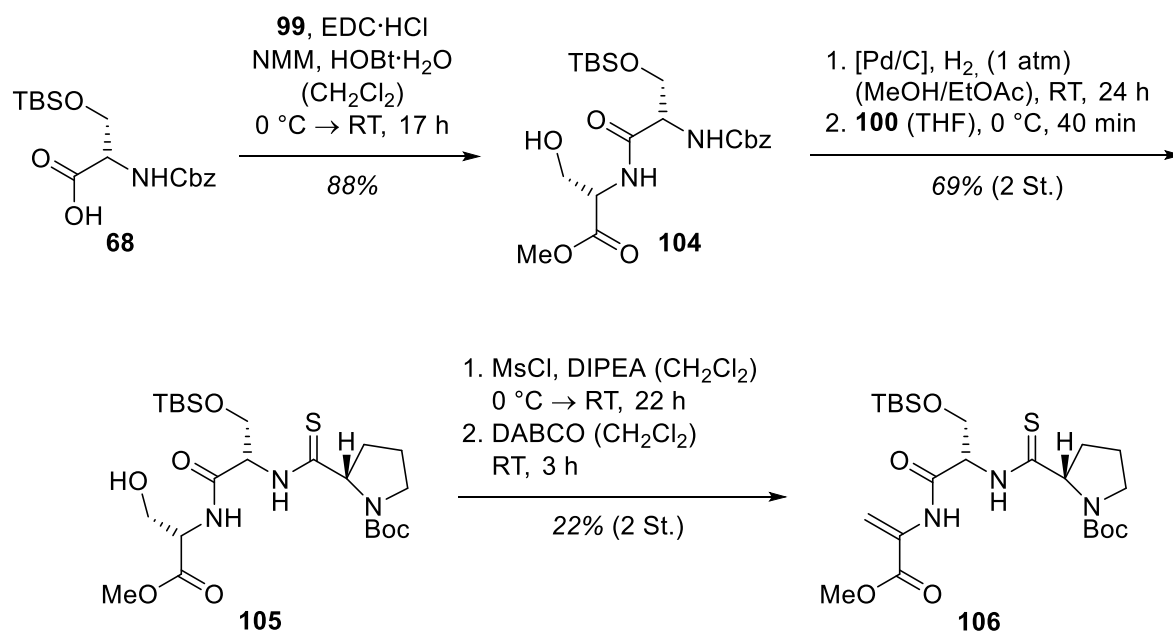
Für die Thionierung und Aktivierung der Thiocarbonylverbindung wurde das Benzotriazol **100** analog zu den Ergebnissen von *H. A. Grab* synthetisiert.^[45,46] Dabei wurde ausgehend von Boc-Prolin (**101**) das Anilid **102** hergestellt, welches im Anschluss durch Thionierung und Cyclisierung über das Thioanilin **103** in das Benzotriazol **100** überführt wurde (Schema 38).^[74] Die Ausbeuten entsprachen etwa den in der Literatur angegebenen Ergebnissen.^[46]



Schema 38: Synthese des Benzotriazols **100**.

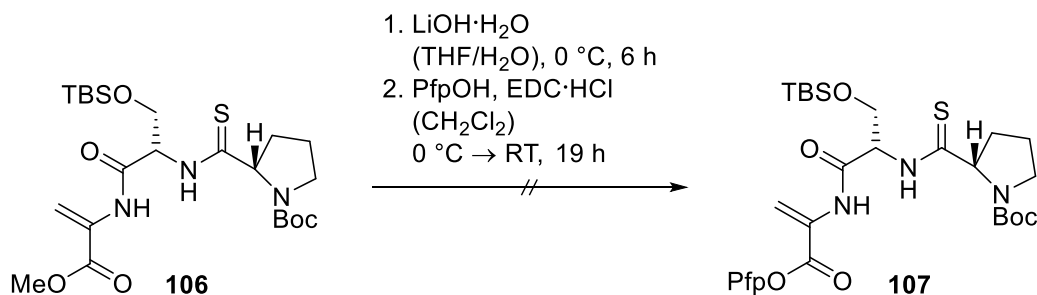
Für die Herstellung des Dipeptids **104** wurde das bereits in der Totalsynthese von Vioprolid B (**4**) verwendete Serin-Derivat **68** mit dem erstmalig eingesetzten Methylester **99** gekuppelt (Schema 39). Daraufhin wurde die Cbz-Gruppe durch Hydrogenolyse entfernt und das freie Amin durch Thioacylierung mit dem Benzotriazol **100** zum Tripeptid **105** umgesetzt. Bis zu diesem Punkt deckten sich die Ausbeute mit den Ergebnissen von *H. A. Grab*.^[46] Bei der

anschließenden Mesylierung und Eliminierung der Hydroxygruppe zum Tripeptid **106** wurde lediglich eine Ausbeute von 22% über zwei Stufen erreicht. Aufgrund seiner hohen Reaktivität neigt die Dehydroalanin-Einheit zur Bildung von Nebenprodukten.^[100] Des Weiteren erwies sich die Stabilität auf Kieselgel als begrenzt, was die Notwendigkeit einer möglichst kurzen Aufreinigungszeit mit sich brachte. Obwohl in der Literatur ein Unterschied in der Reaktivität zwischen der Dehydroalanin-Einheit und der Dehydrobutyrin-Einheit beschrieben wird, zeigte sich, dass dieser Unterschied größer ausfällt als zuvor angenommen.^[101] Angesichts der zu erwartenden erheblichen Materialverluste aufgrund von Nebenreaktionen in den nachfolgenden Reaktionsschritten wurde die Strategie angepasst. Es wurde entschieden, die Eliminierung erst am Ende der Totalsynthese durchzuführen.



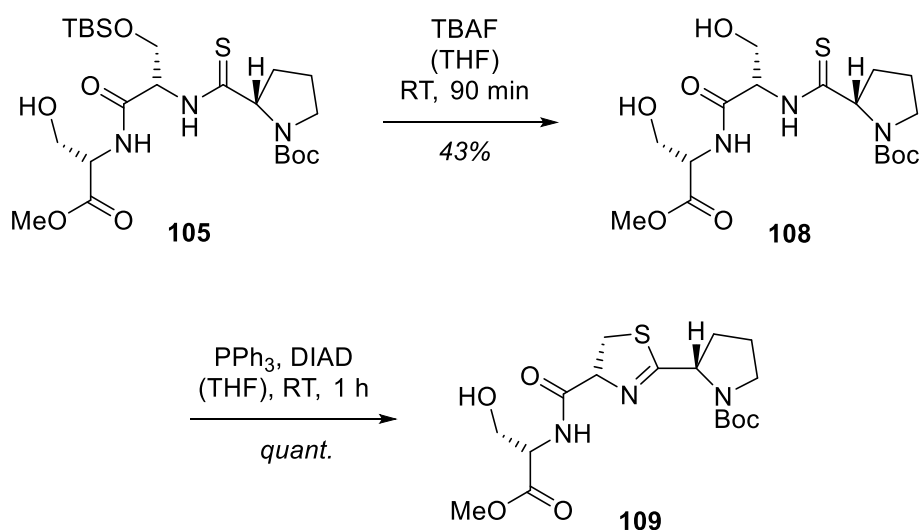
Schema 39: Synthese des eliminierten Tripeptids **105**.

Trotz des Strategiewechsels wurde getestet, ob der Pentafluorphenylester in unmittelbarer Nachbarschaft zur Dehydroalanin-Einheit gebildet werden kann. Doch bereits nach der alkalischen Hydrolyse konnten nur geringe Mengen an freier Carbonsäure mittels LC-MS (HPLC) detektiert werden (Schema 40). Die Umsetzung zum Aktivester **107** blieb erfolglos, wodurch unsere Hypothese zur Reaktivität der Dehydroalanin-Einheit bestätigt wurde.



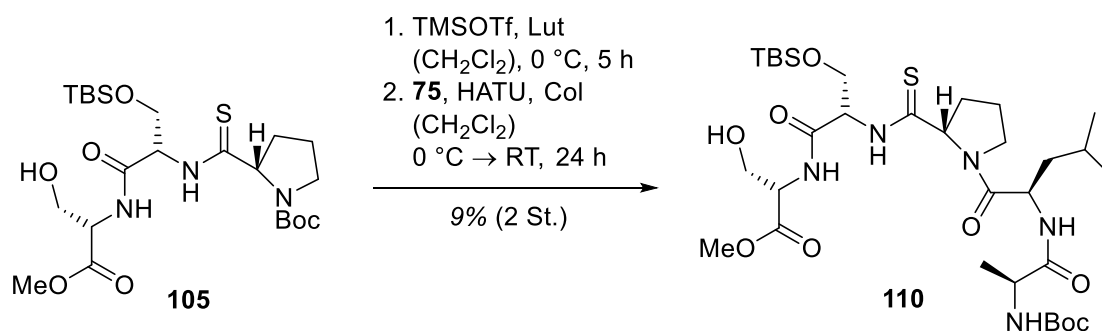
Schema 40: Erfolgreiche Synthese des Pfp-Esters **107**.

Durch die Verlagerung des Eliminierungsschrittes hinter die globale Entschützung stellte sich die Frage, ob der zusätzliche primäre Alkohol die Bildung des Thiazolins unter *Mitsunobu*-Bedingungen beeinflusst. Da eine selektive Eliminierung in Anwesenheit von zwei Serin-Einheiten nicht durchführbar ist, war es erforderlich, zunächst das Thiazolin zu bilden, bevor die Eliminierung des letzten primären Alkohols erfolgen würde. Um den Einfluss der zweiten Hydroxygruppe zu testen, wurde die TBS-Gruppe des Tripeptids **105** in einer Ausbeute von 43% entfernt (Schema 41). Eine parallel dazu getestete Entschützung mit PPTS (Pyridinium-*para*-toluolsulfonat) führte ausschließlich zur Zersetzung.^[102] Anschließend wurde das Tripeptid **108** unter *Mitsunobu*-Bedingungen in quantitativer Ausbeute zum Thiazolin **109** umgesetzt. Es ließ sich feststellen, dass die Bildung der Thiazolin-Einheit nicht durch die Anwesenheit eines zusätzlichen primären Alkohols beeinträchtigt wird und dass unter diesen Bedingungen auch keine Nebenprodukte gebildet werden.



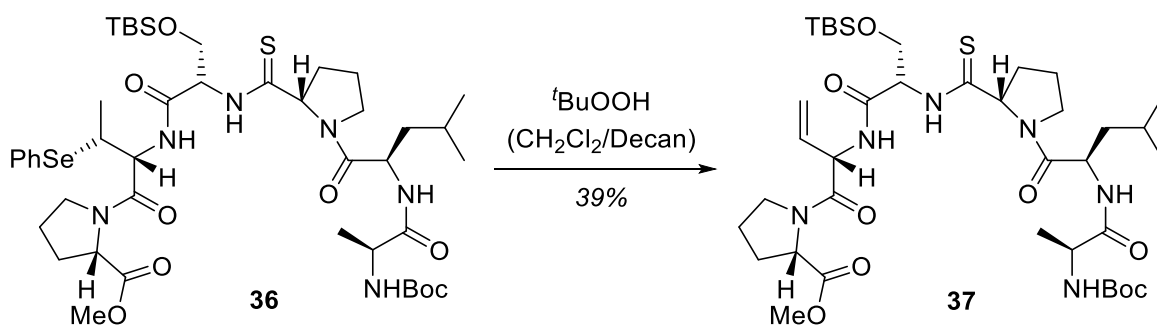
Schema 41: Synthese des Thiazolins **109**; TBAF: Tetrabutylammoniumfluorid.

Die Umsetzung des Tripeptids **105** zum nördlichen Fragment **110** wurde unter den etablierten Reaktionsbedingungen durchgeführt (Schema 42), allerdings wurde dabei lediglich eine Ausbeute von 9% über zwei Stufen erreicht. Neben der Entschützung des Amins kann das verwendete Triflat auch die Bildung einer Abgangsgruppe am ungeschützten Alkohol bewirken. Dies könnte dazu führen, dass durch Eliminierung erneut die instabile Dehydroalanin-Einheit entsteht.^[103] Auch bei der Peptidkupplung im zweiten Schritt stellte der ungeschützte Alkohol ein Problem dar, da er anstelle des Amins mit der aktivierten Carbonylverbindung reagieren kann.^[104,105] Aufgrund erheblicher Ausbeuteverluste in dieser Reaktion und der Unsicherheit, ob am Ende der Syntheseroute eine selektive Eliminierung des primären Alkohols gegenüber weiteren freien sekundären Alkoholen möglich ist, wurden die Untersuchungen zu dieser Synthesestrategie eingestellt.



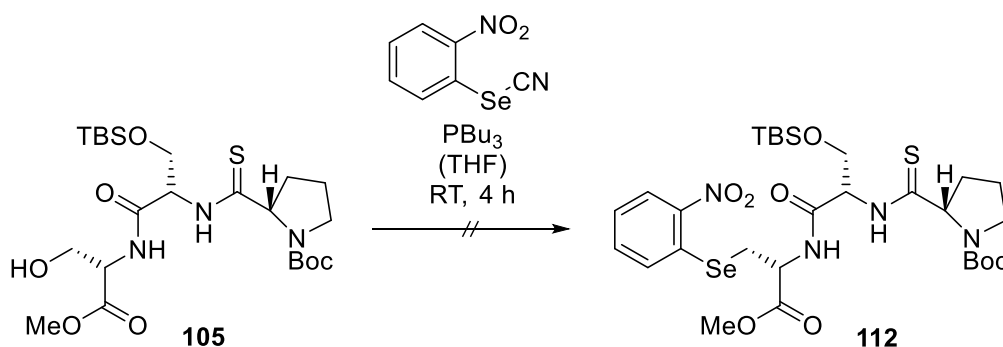
Schema 42: Synthese des nördlichen Fragments **110**.

Eine vielversprechende Synthesestrategie konnte aus den in Kapitel 3 beschriebenen Forschungsarbeiten von der Gruppe um *Thomas* abgeleitet werden.^[38] Im letzten Schritt der vorgeschlagenen Totalsynthese sollte die Dehydrobutyrin-Einheit mittels einer Selenoxid-Eliminierung aufgebaut werden. Entgegen den Erwartungen wurde stattdessen das Vinylglycin **37** isoliert (Schema 43). Trotzdem war die Stabilität der selenhaltigen Verbindungen unter unterschiedlichsten Reaktionsbedingungen damit dokumentiert. Im Fall des Dha-Vioprolid B (**97**) erwies sich das Fehlen der Methylgruppe als bedeutender Vorteil, da dadurch die Nebenreaktion zum Vinylglycin ausgeschlossen werden konnte. Basierend auf diesen Erkenntnissen wurde die Synthesestrategie, bei der die Eliminierung über das Selenid erfolgt, für die Herstellung des Dha-Vioprolid B (**97**) angewendet.



Schema 43: Synthese des Vinylglycins **37** über Selenoxid-Eliminierung.^[38]

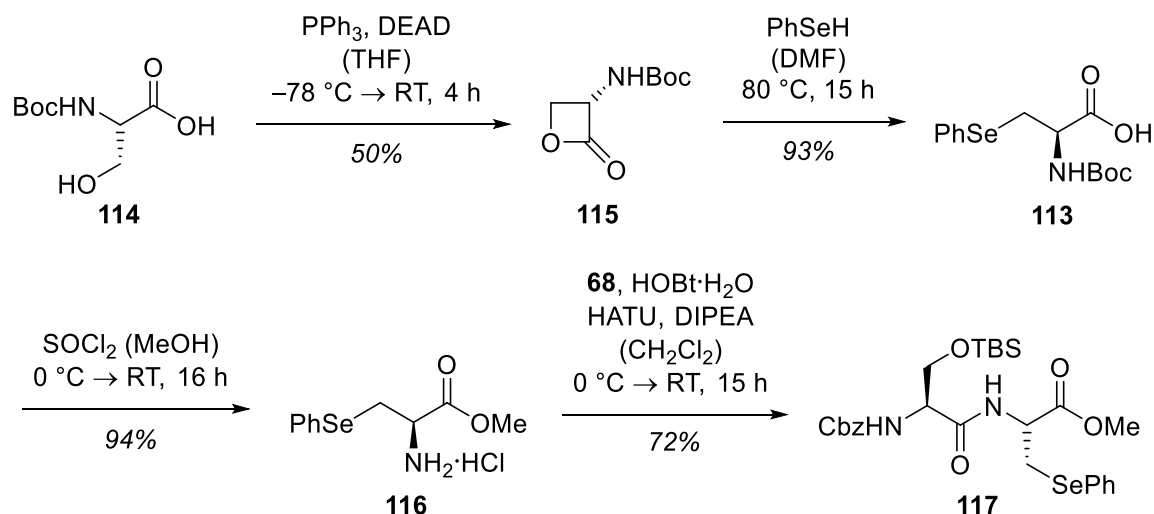
Ein schneller Zugang zum selenhaltigen nördlichen Fragment **111** sollte über das Tripeptid **112** erfolgen. Trotz literaturbekannter Bedingungen für den Umsatz von Serin-Derivaten in die entsprechenden Selenocystein-Derivate konnte das Tripeptid **112** nicht isoliert werden (Schema 44).^[106] Möglicherweise lässt sich dieses Phänomen durch den sterischen Anspruch des Tripeptids erklären, welcher eine Annäherung des ebenfalls sterisch anspruchsvollen Aromaten an den aktivierten Alkohol verhindert.



Schema 44: Erfolgreiche Synthese des selenhaltigen Tripeptids **112**.

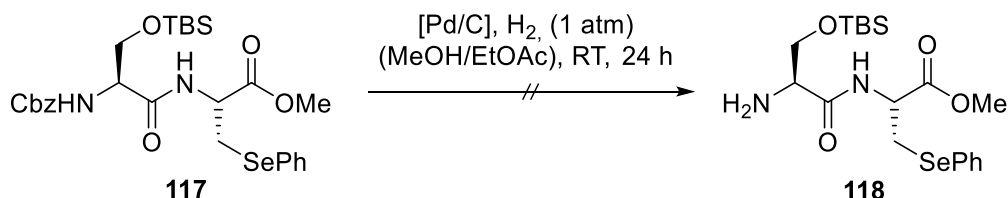
Als Alternative wurde das Selenocystein-Derivat **113** mithilfe der von der Gruppe um *Thomas* beschriebenen Syntheseroute hergestellt und in die bereits von Vioprolid B (**4**) bekannte Synthesestrategie integriert.^[38] Ausgehend von Serin-Derivat **114** wurde durch Aktivierung der Carbonsäure unter *Mitsunobu*-Bedingungen zunächst das β -Lacton **115** synthetisiert, wobei trotz optimierten Reaktionsbedingungen lediglich eine Ausbeute von 50% erreicht werden konnte (Schema 45). Da sich das Substrat nur in einer Methylgruppe vom Literaturbeispiel unterscheidet, wurde für dieses Problem keine plausible Erklärung gefunden. Es ist allerdings bekannt, dass die Reaktion im Multigramm-Maßstab zu geringeren Ausbeuten führt.^[107] Das

Ringsystem wurde mit Phenylselenol zum Selenocystein-Derivat **113** geöffnet, welches im Anschluss durch Veresterung und zeitgleiche Boc-Entschützung zum Methylester **116** umgesetzt wurde. Dieser wurde mit dem Serin-Derivat **68** unter Standardbedingungen zum Dipeptid **117** gekuppelt.



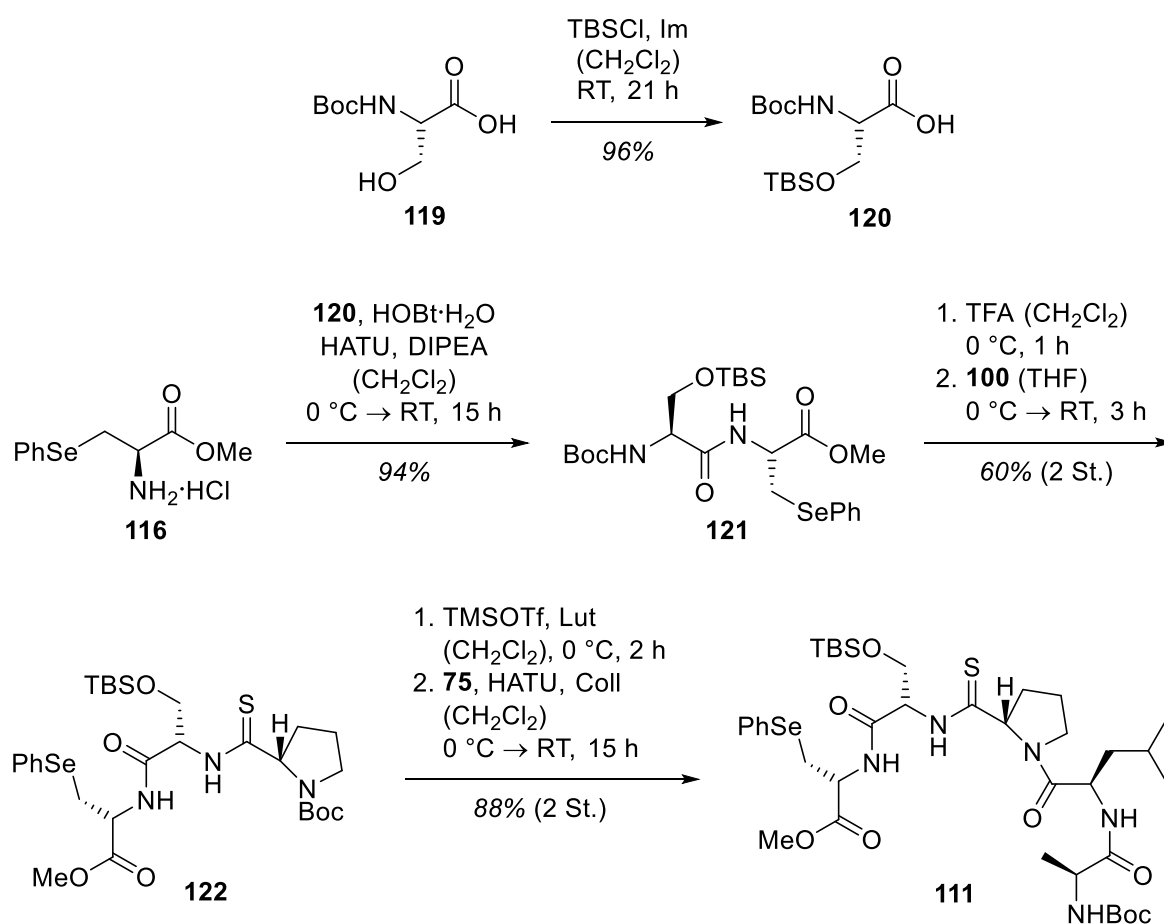
Schema 45: Synthese des Dipeptids **117**; DEAD: Diethylazodicarboxylat.

Überraschenderweise wurde bei der Entfernung der Cbz-Gruppe mittels Hydrierung statt des Dipeptids **118** lediglich das Ausgangsmaterial zurückgewonnen (Schema 46). Dies wurde auf eine Katalysatorvergiftung zurückgeführt, die häufig bei Lewis-basischen Schwefelverbindungen beobachtet wird und auch im Falle des Selenoethers für das Fehlschlagen der Reaktion verantwortlich gewesen sein könnte.^[108,109] Aus diesem Grund musste die Schutzgruppe gewechselt werden.



Schema 46: Erfolgreiche Synthese des entschützten Dipeptids **118**.

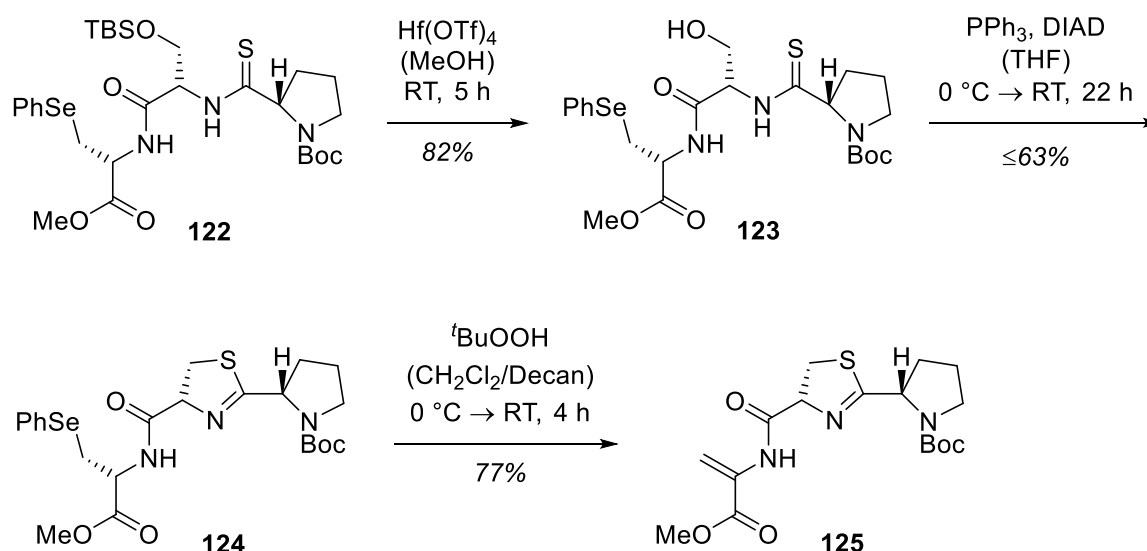
Die Verwendung der Boc-Gruppe für die Schützung des freien Amins schien leicht umsetzbar zu sein und so wurde das Serin-Derivat **119** zunächst durch Schützung der freien Hydroxygruppe in das Serin-Derivat **120** umgesetzt, bevor dieses mit dem Selenocystein-Derivat **116** in einer sehr guten Ausbeute zum Dipeptid **121** gekuppelt wurde (Schema 47). Die Entfernung der Boc-Gruppe verlief zwar nicht so mild wie die Hydrogenolyse im Falle der Cbz-Gruppe, doch trotzdem wurde das freie Amin erhalten und durch Thioacylierung mit dem Benzotriazol **100** zum Tripeptid **122** umgesetzt. Durch die Verwendung der Säure kann auch die leicht geringere Ausbeute erklärt werden. Im Gegenteil dazu konnten die Entfernung der Boc-Gruppe und die anschließende Amidkupplung am freien Amin mit dem Dipeptid **75** zum nördlichen Fragment **111** in einer sehr guten Ausbeute von 88% durchgeführt werden.



Schema 47: Synthese des nördlichen Fragments **111**.

Eine wichtige Fragestellung war allerdings noch zu lösen, nämlich inwiefern die Selenoxid-Eliminierung mit der Thiazolin-Bildung unter *Mitsunobu*-Bedingungen kompatibel war. Aufgrund von vorherigen Ergebnissen aus dieser Arbeit wurde eine möglichst späte Einführung der Dehydroalanin-Einheit aufgrund ihrer Tendenz zu Nebenreaktionen präferiert. Zwar neigen Thiazoline dazu, sich unter oxidativen Bedingungen zu Thiazolen umzusetzen,^[110,111] allerdings gab es bereits Selenoxid-Eliminierungen in erfolgreichen Thiazolin-Synthesen, bei denen die Produkte nicht oxidiert wurden.^[112] Auf dieser Grundlage sollte die Thiazolin-Bildung mit anschließender Selenoxid-Eliminierung am Tripeptid **122** getestet werden. Die Hydroxygruppe sollte unter Verwendung von TBAF in THF freigesetzt werden. Jedoch führten die Reaktionsbedingungen nicht zum gewünschten Produkt. Da bei der Analyse mittels ¹H-NMR das aromatische Signal des Phenylselenols nicht mehr detektiert wurde, könnte möglicherweise die Basizität der Fluoridionen zur Eliminierung des Phenylselenols geführt haben. Aufgrund der Untauglichkeit von TBAF, den TBS-Silylether zu spalten, wurde eine alternative Bedingung ausprobiert, die auf den Erkenntnissen von *Zheng et al.* basiert.^[113] Dabei wurden unterstöchiometrische Mengen an Hf(OTf)₄ als sanftes, selektives und Lewis-saures Entschützungsreagenz in Methanol eingesetzt. Unter diesen Bedingungen wurde das Tripeptid **123** in einer guten Ausbeute hergestellt und konnte als Testsubstrat in die folgenden Reaktionen eingesetzt werden (Schema 48). Zunächst wurde unter *Mitsunobu*-Bedingungen zum Thiazolin **124** cyclisiert, wobei trotz wiederholter säulenchromatographischer Aufreinigungen kleine Verunreinigungen an Triphenylphosphanoxid nicht entfernt werden konnten. Bei der Selenoxid-Eliminierung unter Verwendung von *tert*-Butylhydroperoxid konnte das eliminierte Tripeptid **125** ohne weitere oxidierten Nebenprodukte isoliert und von vorherigen Verunreinigungen befreit werden.

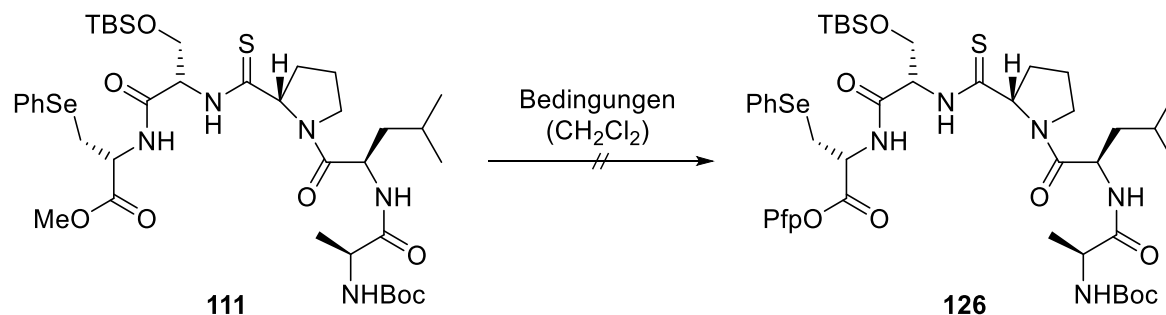
Durch diese Ergebnisse am Testsubstrat konnte die Reihenfolge der letzten Schritte im Synthesepfad geklärt und mögliche Nebenreaktionen des Thiazolins ausgeschlossen werden.



Schema 48: Synthese des Testsubstrats **125**.

Für die Fragmentkupplung mit dem südlichen Fragment **44** sollte das nördliche Fragment **111** zunächst in den Pentafluorphenylester **126** überführt werden, um die Carbonsäure zu aktivieren. Ungünstigerweise wurde bei der alkalischen Hydrolyse ein Produktgemisch erhalten. Zwar wurde der Ester vollständig zur Carbonsäure umgesetzt, allerdings lag etwa ein Drittel der Produktmenge mit der eliminierten Dha-Einheit vor. Die in der Totalsynthese von Vioprolid B (**4**) verwendeten Bedingungen führten neben einigen Nebenprodukten zu Spuren des eliminierten Aktivester (Tabelle 7, Eintrag 1). Änderungen an der Temperatur oder eine Erhöhung der Konzentration der Reagenzien konnten das Ergebnis weder verbessern noch reproduzieren (Einträge 2 bis 4). Bei der Anwendung einer literaturbekannten Methode zur Kupplung von großen Fragmenten unter Verwendung von PyBOP (Benzotriazol-1-yl-oxytrypyrrolidinphosphoniumhexafluorphosphat) und HOAt konnten mittels LC-MS (HPLC) Spuren des Zielprodukts detektiert werden (Eintrag 5).^[114] Auch in diesem Fall konnte das Ergebnis durch Veränderung der einzelnen Parameter nicht reproduziert oder verbessert werden (Einträge 6 bis 8). Da die Anwendung von PyBOP als die vielversprechendste Methode hervortrat, wurden zusätzliche Literaturbedingungen getestet, jedoch ohne Erfolg (Einträge 9 und 10).^[115,116]

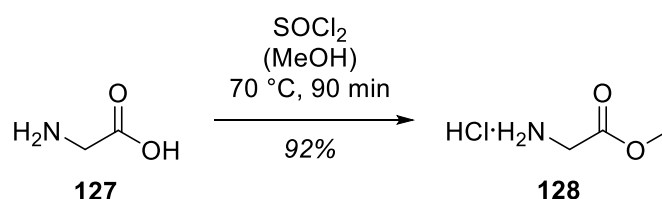
Die Phenylselenol-Einheit scheint einen enormen sterischen Anspruch mit sich zu bringen, wodurch die freie Carbonsäure neben der langen Peptidkette auch von der anderen Seite abgeschirmt wird. Aufgrund der wenig aussichtsreichen Ergebnisse wurden die Untersuchungen zur Synthese von Dha-Vioprolid B (**97**) an diesem Punkt eingestellt.

Tabelle 7: Versuche zur Synthese des Pentafluorphenolesters **126**.

#	Bedingungen	Ergebnis
1	PfpOH (1.30), EDC•HCl (1.30), 0 °C → RT, 22 h	Spuren an eliminierten Produkt
2	PfpOH (1.30), EDC•HCl (1.30), 40 °C, 24 h	Nebenprodukte
3	PfpOH (1.30), EDC•HCl (1.30), 0 °C, 16 h	Kein Umsatz
4	PfpOH (2.30), EDC•HCl (2.30), 0 °C, 16 h	Nebenprodukte
5	HOAt (3.10), PyBOP (3.00), DIPEA (9.00), RT, 18 h	Spuren an Produkt
6	HOAt (6.20), PyBOP (3.00), DIPEA (9.00), RT, 18 h	Nebenprodukte
7	HOAt (3.10), PyBOP (6.00), DIPEA (9.00), RT, 18 h	Nebenprodukte
8	HOAt (3.10), PyBOP (3.00), DIPEA (18.0), RT, 18 h	Nebenprodukte
9	PyBOP (3.00), NMM (9.00), 0 °C → RT, 17 h	Nebenprodukte
10	PyBOP (3.00), NEt ₃ (9.00), 0 °C → RT, 17 h	Nebenprodukte

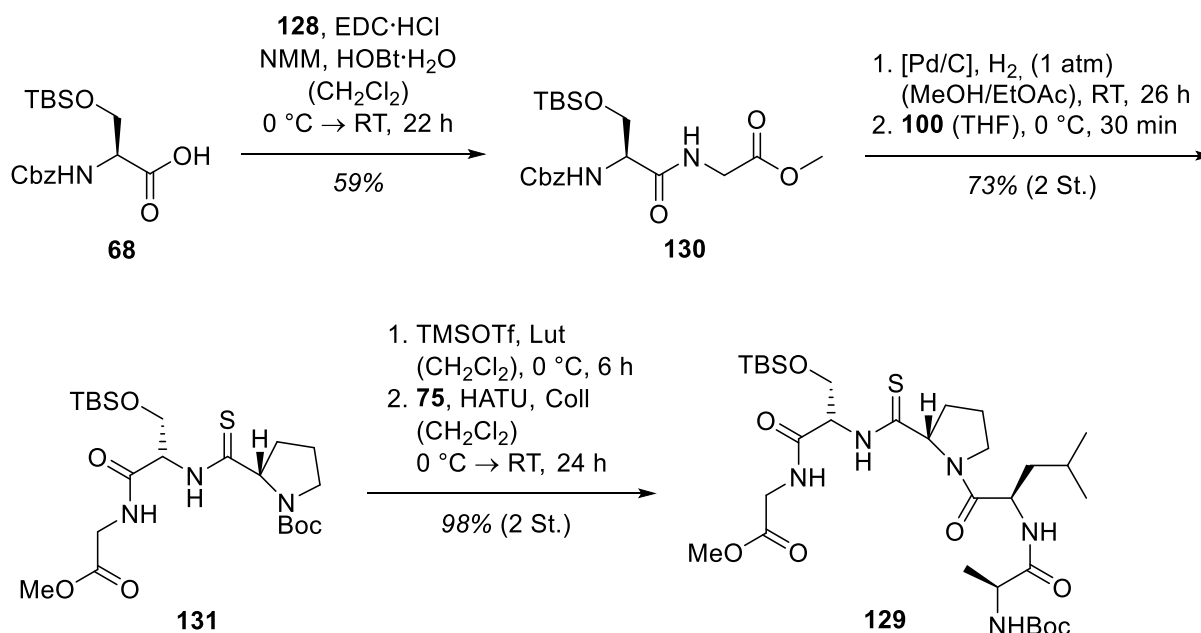
5.3.3 Glycin-Vioprolid B

Die Synthese des Gly-Vioprolid B (**96**) brachte den großen Vorteil mit sich, dass das *Michael*-System sowohl als anspruchsvoller Synthesebaustein als auch als Initiator für Nebenreaktionen ausscheidet. Als spezifischer Baustein für dieses Derivat wurde zunächst Glycin (**127**) nach einer Literaturvorschrift in einer sehr guten Ausbeute zum Methylester **128** umgesetzt (Schema 49).^[117]



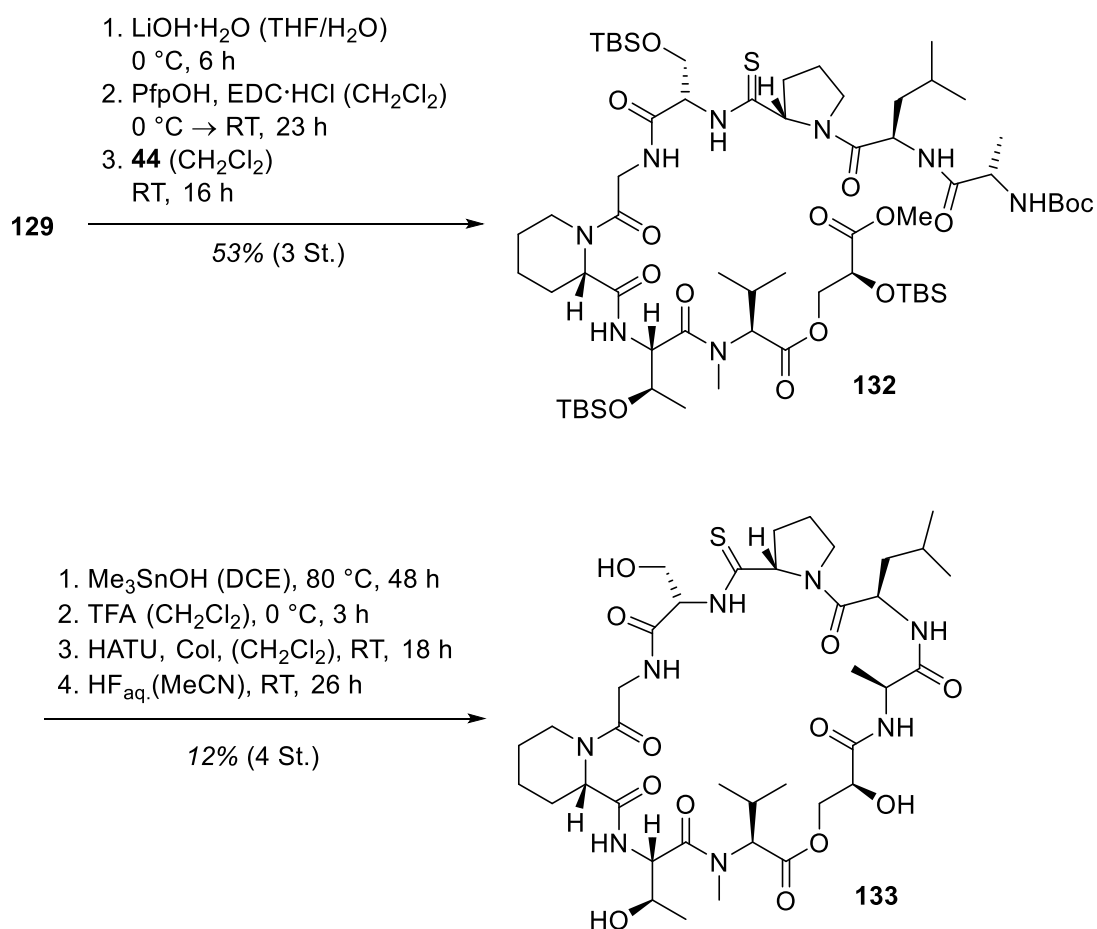
Schema 49: Synthese des Methylesters **128**.

Die Synthese des nördlichen Fragments **129** wurde analog zur Totalsynthese von Vioprolid B (**4**) durchgeführt. Ausgehend vom Serin-Derivat **68** wurde durch eine Peptidkupplung mit dem Methylester **128** das Dipeptid **130** hergestellt (Schema 50). Durch die Entfernung der Cbz-Gruppe mittels Hydrierung und anschließender Thioacylierung unter Verwendung des Benzotriazols **100** wurde das Tripeptid **131** in der erwarteten Ausbeute hergestellt. Durch das Fehlen des Eliminierungsschrittes an dieser Stelle konnte die Synthese des nördlichen Fragments **129** bereits durch die Entfernung der Boc-Gruppe und der anschließenden Peptidkupplung mit dem Dipeptid **75** erfolgreich abgeschlossen werden. Ausgehend von Glycin (**127**) wurde dabei eine Ausbeute von 42% über sechs Stufen erreicht.



Schema 50: Synthese des nördlichen Fragments **129**.

Das nördliche Fragment **129** wurde erneut über den Pentafluorphenolester mit dem südlichen Fragment **44** verknüpft (Schema 51). Dabei stellte sich heraus, dass eine *in situ* Zugabe des südlichen Fragments **44** zum Reaktionsgemisch der Aktivester-Bildung eine erhebliche Ausbeutesteigerung mit sich bringt. Der Aktivester schien während der Aufreinigung nicht gänzlich stabil zu sein, weshalb sich eine direkte Umsetzung als vorteilhaft herausstellte. Dabei konnte über drei Stufen eine Ausbeute von 53% für das Nonapeptid **132** erreicht werden und damit mehr als doppelt so viel als in der Totalsynthese von Vioprolid B (**4**). Die vierstufige Synthesesequenz zum cyclischen Depsipeptid **133**, bestehend aus Methylesterspaltung, Boc-Entschützung, Makrolactamisierung und globaler Entschützung, wurde unter den bekannten Reaktionsbedingungen durchgeführt. Vorallem bei der Makrolactamisierung kam es dabei zu Ausbeuteverlusten, wodurch über vier Stufen lediglich eine Ausbeute von 12% erreicht wurde. Ohne das *Michael*-System könnten sich möglicherweise subtile Veränderungen in der Struktur ergeben. Dies könnte dazu führen, dass die freie Carbonsäure und das freie Amin ihre räumliche Nähe verlieren, die für eine erfolgreiche Cyclisierung vonnöten ist.



Schema 51: Synthese des Makrocyclus **133**.

Abschließend wurde durch die Bildung der Thiazolin-Einheit die Synthese des Gly-Vioprolid B (**96**) erfolgreich abgeschlossen. Unter *Mitsunobu*-Bedingungen wurde zwar das Produkt erhalten, allerdings konnte selbst durch Aufreinigung mittels semi-präparativer HPLC das bei der Reaktion entstandene Triphenylphosphanoxid nicht vollständig abgetrennt werden (Tabelle 8, Eintrag 1). In der Totalsynthese von *Grassypeptolide A*, einem cyclischen Depsipeptid, wurde die Thiazolin-Einheit nach dem Ringschluss unter Verwendung des *Burgess*-Reagenz aufgebaut (Abbildung 8). Unter analogen Bedingungen wurde auch das Gly-Vioprolid B (**96**) in einer guten Ausbeute von 83% erhalten (Tabelle 8, Eintrag 2).

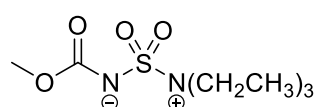
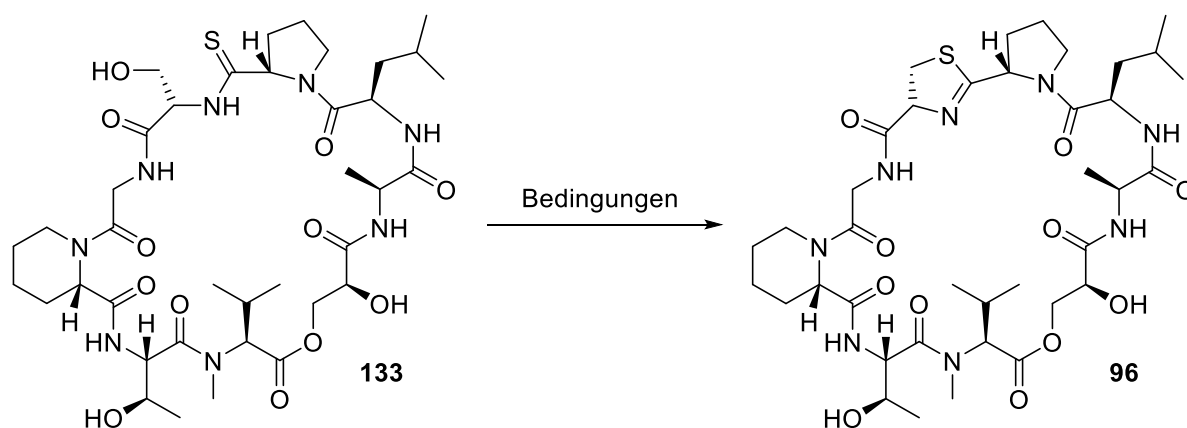


Abbildung 8: *Burgess*-Reagenz.

Tabelle 8: Synthese von Gly-Vioprolid B (**96**).

#	Bedingungen	Ausbeute
1	DIAD (1.50), PPh ₃ (1.50) (THF), RT, 23 h	≤57%
2	<i>Burgess</i> -Reagenz (6.10) (THF), 60 °C, 3 h	83%

Nach der erfolgreichen Synthese wurden die spektroskopischen Daten von Gly-Vioprolid B (**96**) und Vioprolid B (**4**) verglichen, um gegebenenfalls strukturelle Unterschiede abzuleiten. Aufgrund des fehlenden Dhb-Fragments in Gly-Vioprolid B (**96**) bestand die Möglichkeit, dass aufgrund anderer elektronischer und sterischer Faktoren eine Änderung der Konformation erfolgte. Die Signale von Atomen, die in beiden Verbindungen vorkommen, zeigten sowohl im ¹H-NMR-, also auch im ¹³C-NMR-Spektrum in den meisten Fällen nahezu identische chemische Verschiebungen (Tabellen 9 und 10). Jedoch fielen leichte Abweichungen der chemischen Verschiebungen auf, insbesondere in unmittelbarer Nachbarschaft zum Glycin, die besonders deutlich im Vergleich der ¹³C-NMR-Spektren zu erkennen waren. Im Fall des Thiazolins ergaben sich Unterschiede von bis zu 7 ppm im Vergleich zu Vioprolid B (**4**). Der größte Unterschied wurde in der Pipecolinsäure in der ε-Position gefunden, die sich im Vioprolid B (**4**) in räumlicher Nähe zum Dhb-Fragment befindet. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass sich die Konformation von Gly-Vioprolid B (**96**) von der Konformation von Vioprolid B (**4**) unterscheiden könnte. Um diese Hypothese zu bestätigen, sind jedoch weitere Strukturanalysen erforderlich.

Tabelle 9: Vergleich der ^1H -NMR-Spektren von Vioprolid B (**4**) und Gly-Vioprolid B (**96**) unter Angabe der chemischen Verschiebung (δ), der Kopplungskonstanten (J) und der Multiplizitäten (in Klammern).

(Amino-)Säure Proton	Vioprolid B (4)		Gly-Vioprolid B (96)	
	δ [ppm]	J [Hz]	δ [ppm]	J [Hz]
Ala				
NH	7.08 (d)	9.8	7.67 (s)	-
	7.28 – 7.22 (m)	-	7.25 (s)	-
α -H	4.72 – 4.67 (m)	-	4.94 (q)	7.6
	4.79 – 4.73 (m)	-	4.52 – 4.39 (m)	-
β -H ₃	1.33 (d)	7.1	1.62 (d)	6.9
	1.40 (d)	6.8	1.32 (d)	7.1
Leu				
NH	6.24 (d)	9.9	7.08 (d)	8.5
	6.68 (d)	10.0	7.16 (s)	-
α -H	4.91 – 4.85 (m)	-	4.81 – 4.61 (m)	-
	5.03 – 4.91 (m)	-	-	-
β -H _a	1.46 – 1.37 (m)	-	1.86 – 1.65 (m)	-
	1.30 – 1.19 (m)	-	-	-
β -H _b	1.57 – 1.48 (m)	-	1.60 – 1.38 (m)	-
γ -H	1.57 – 1.48 (m)	-	1.60 – 1.38 (m)	-
δ -H ₃	0.98 – 0.80 (m)	-	0.96 – 0.76 (m)	-
Pro				
α -H	4.99 (dd)	8.4, 5.0	4.52 – 4.39 (m)	-
	5.11 (dd)	8.5, 5.4	-	-
β -H _a	2.40 – 2.29 (m)	-	2.36 – 2.23 (m)	-
β -H _b	2.17 – 2.10 (m)	-	2.18 – 1.96 (m)	-
	2.09 – 1.95 (m)	-	-	-
γ -H _a	2.27 – 2.17 (m)	-	2.18 – 1.96 (m)	-
γ -H _b	2.09 – 1.95 (m)	-	2.18 – 1.96 (m)	-
δ -H _a	3.72 – 3.62 (m)	-	3.69 – 3.62 (m)	-
	-	-	3.60 – 3.46 (m)	-
δ -H _b	3.88 – 3.77 (m)	-	4.13 – 3.94 (m)	-
	3.56 – 3.53 (m)	-	-	-
Thz				
α -H	5.09 – 5.04 (m)	-	4.36 – 4.25 (m)	-
	-	-	4.52 – 4.39 (m)	-
β -H _a	3.60 – 3.56 (m)	-	4.13 – 3.94 (m)	-
	3.88 – 3.77 (m)	-	-	-
β -H _b	3.60 – 3.56 (m)	-	3.19 – 3.11 (m)	-
	3.49 – 3.46 (m)	-	-	-
Dhb/Gly				
NH	8.77 (s)	-	8.10 (s)	-
	9.32 (s)	-	7.47 (s)	-

(Amino-)Säure Proton	Vioprolid B (4)		Gly-Vioprolid B (96)	
	δ [ppm]	J [Hz]	δ [ppm]	J [Hz]
Pip				
α -H	5.24 (d)	5.2	5.21 (d)	5.5
	5.21 – 5.17 (m)	-	5.41 – 5.37 (m)	-
β -H _a	2.78 – 2.70 (m)	-	2.36 – 2.23 (m)	-
	3.18 – 3.09 (m)	-	-	-
β -H _b	1.57 – 1.48 (m)	-	2.36 – 2.23 (m)	-
γ -H _a	1.87 – 1.71 (m)	-	1.86 – 1.65 (m)	-
γ -H _b	1.57 – 1.48 (m)	-	1.60 – 1.38 (m)	-
δ -H _a	1.87 – 1.71 (m)	-	2.18 – 1.96 (m)	-
	1.72 – 1.66 (m)	-	-	-
δ -H _b	1.57 – 1.48 (m)	-	1.86 – 1.65 (m)	-
ε -H _a	4.10 – 4.01 (m)	-	4.36 – 4.25 (m)	-
	-	-	3.78 – 3.72 (m)	-
ε -H _b	3.40 – 3.32 (m)	-	3.60 – 3.46 (m)	-
	3.18 – 3.09 (m)	-	3.69 – 3.62 (m)	-
Thr				
NH	8.35 (d)	9.9	7.59 (d)	9.3
	7.78 (d)	7.8	7.92 (s)	-
α -H	4.95 (d)	10.1	4.57 (d)	8.9
	4.72 – 4.67 (m)	-	4.87 (d)	8.9
β -H	4.24 – 4.13 (m)	-	4.13 – 3.94 (m)	-
γ -H ₃	1.17 – 1.11 (m)	-	1.23 (d)	6.4
	1.30 – 1.19 (m)	-	1.17 (d)	6.4
Val				
N-CH ₃	3.52 (s)	-	3.07 (s)	-
	2.78 – 2.70 (m)	-	2.78 (s)	-
α -H	4.28 (d)	10.6	4.52 – 4.39 (m)	-
	3.29 – 3.23 (m)	-	4.25 – 4.17 (m)	-
β -H	2.60 – 2.51 (m)	-	2.36 – 2.23 (m)	-
	2.27 – 2.17 (m)	-	-	-
γ -H ₃	1.17 – 1.11 (m)	-	0.99 (d)	6.5
	1.06 (d)	6.5	1.11 – 1.05 (m)	-
γ -H ₃	0.98 – 0.80 (m)	-	0.96 – 0.76 (m)	-
Gls				
α -H	4.65 – 4.55 (m)	-	4.13 – 3.94 (m)	-
	4.41 – 4.36 (m)	-	-	-
β -H _a	4.65 – 4.55 (m)	-	4.13 – 3.94 (m)	-
	4.10 – 4.01 (m)	-	4.36 – 4.25 (m)	-
β -H _b	4.24 – 4.13 (m)	-	4.81 – 4.61 (m)	-
	4.81 (d)	10.8	4.52 – 4.39 (m)	-

Tabelle 10: Vergleich der ^{13}C -NMR-Spektren von Vioprolid B (4) und Gly-Vioprolid B (96).

(Amino-)Säure Kohlenstoffatom	Vioprolid B (4)	Gly-Vioprolid B (96)
	δ [ppm]	δ [ppm]
Ala		
CO	171.7	172.8
C- α	47.6, 47.7	49.4, 50.8
C- β	18.0, 19.1	19.8, 18.6
Leu		
CO	171.5, 171.2	171.1, 170.6
C- α	49.1, 48.9	48.4
C- β	40.0, 40.2	41.2
C- γ	24.7, 24.4	24.7
C- δ	22.9, 22.8	23.4, 23.1
C- δ'	22.6, 22.5	22.6, 22.0
Pro		
CO	180.5, 181.1	173.8, 173.2
C- α	60.2	61.9, 62.7
C- β	30.4, 29.5	29.8, 29.2
C- γ	25.3, 25.5	25.0, 25.4
C- δ	47.7, 48.0	48.1, 47.7
Thz		
CO	169.5, 171.2	171.3, 171.2
C- α	77.8, 76.8	71.0, 70.7
C- β	36.5, 37.8	44.4, 43.6
Pip		
CO	169.2, 170.2	170.8, 170.5
C- α	53.9, 53.1	52.8, 53.5
C- β	26.7, 26.1	25.5, 25.7
C- γ	21.1, 21.2	20.2, 19.7
C- δ	25.6, 25.5	24.9
C- ϵ	46.2, 46.3	61.4, 61.3
Thr		
CO	172.9, 172.4	172.8, 172.9
C- α	51.8, 56.2	55.3, 52.2
C- β	68.0, 66.8	67.8, 67.1
C- γ	19.7, 20.1	20.6, 20.2
Val		
CO	169.6, 169.3	171.0, 169.5
N-CH ₃	29.7, 40.7	29.4, 39.1
C- α	65.4, 70.1	54.8, 53.9
C- β	27.7, 29.0	26.5, 28.4
C- γ	21.7, 19.6	20.4, 21.3
C- γ'	19.7, 19.4	19.1, 19.2
Gls		
CO	171.4, 170.8	171.4, 172.0
C- α	69.5, 71.7	65.6, 65.5
C- β	65.7, 66.3	66.3, 66.9

Um die biologische Aktivität des synthetisierten Gly-Vioprolid B (**96**) mit der biologischen Aktivität von Vioprolid B (**4**) zu vergleichen, führte die Gruppe um *Sieber* auch für das Derivat MTT-Tests mit HeLa- und Jurkat-Zellen durch.^[93] Dabei stellte sich heraus, dass das Gly-Vioprolid B (**96**) in beiden Zelllinien keine biologische Aktivität besitzt. Diese Beobachtung stützte unsere Hypothese, dass der *Michael*-Akzeptor verantwortlich für die Interaktion des Naturstoffs mit den Zellen ist (Abbildung 8).

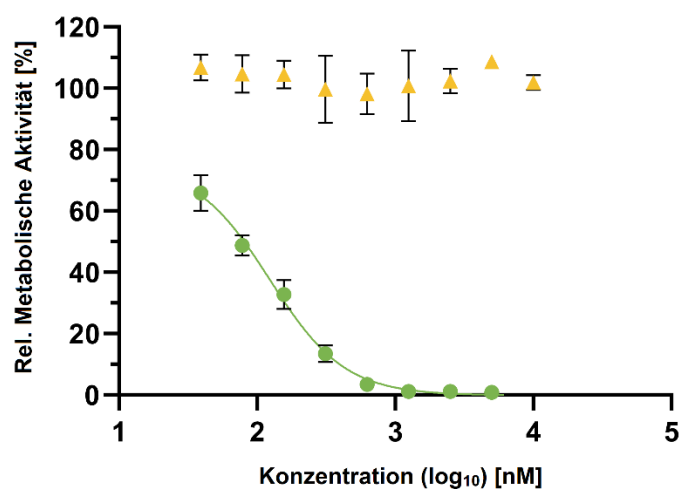
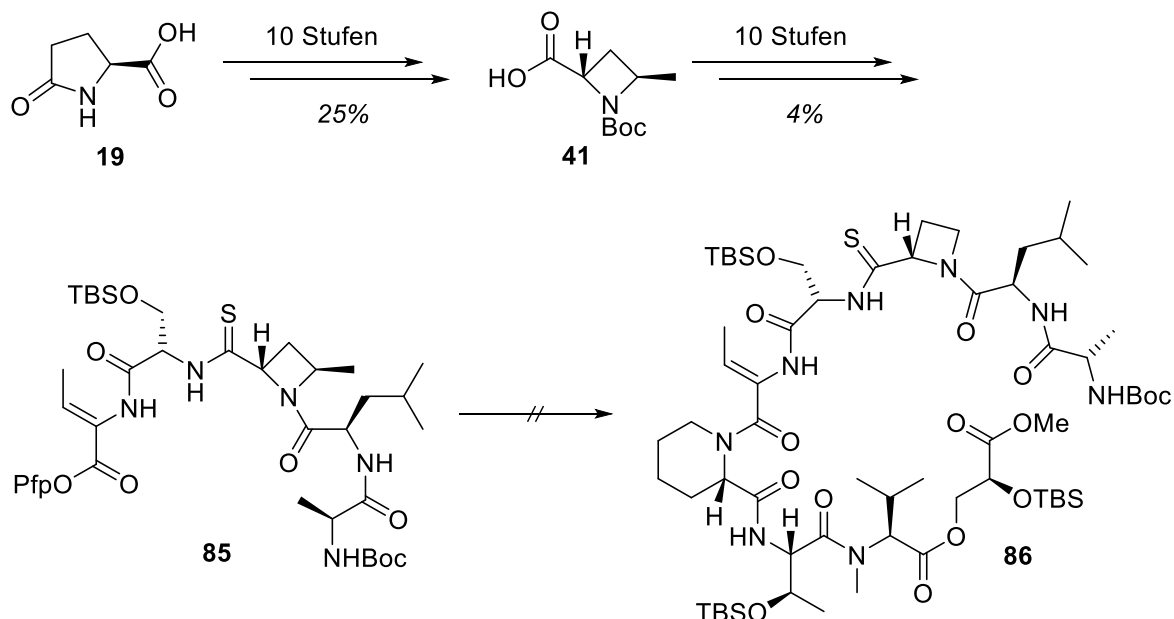


Abbildung 9: IC₅₀-Werte der mit Vioprolid B (**4**, grün) und Gly-Vioprolid B (**96**, gelb) versetzten Jurkat-Zellen, ermittelt mittels MTT-Test nach 48 h.^[93]

6. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden Vioprolid B (**4**) und Gly-Vioprolid B (**96**) erfolgreich hergestellt, sowie die Synthesen von Vioprolid A (**3**) und Dha-Vioprolid B (**97**) untersucht. Durch eine eingehende Analyse der biologischen Aktivität in Zusammenarbeit mit der Forschungsgruppe um *Sieber* wurde der *Michael*-Akzeptor als der maßgebliche Baustein für die Interaktion mit betroffenen Zellen identifiziert.

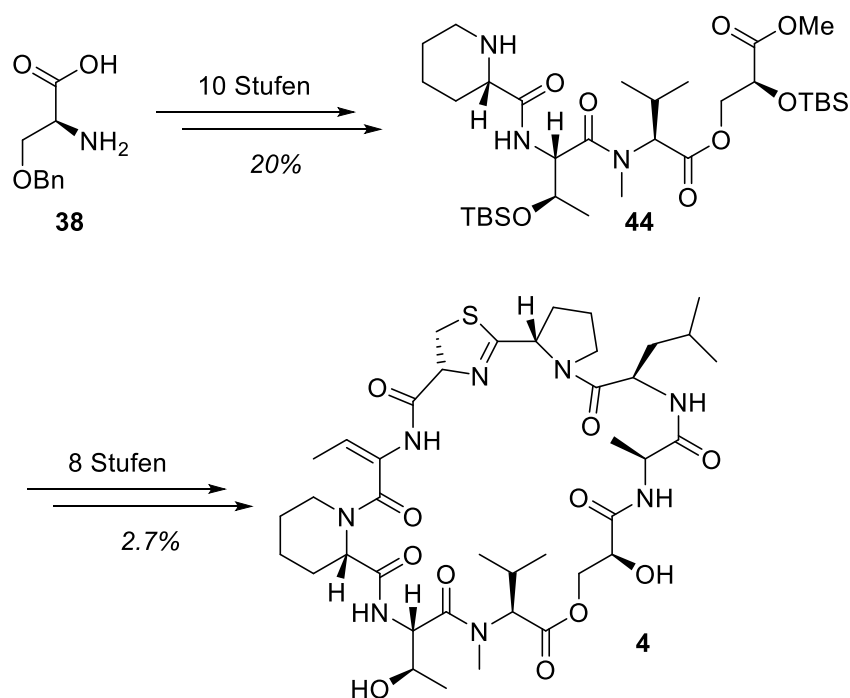
Für die Totalsynthese von Vioprolid A (**3**) wurde die Boc-geschützte unnatürliche Aminosäure Mac (**41**) ausgehend von der L-Pyroglutaminsäure (**19**) über zehn Stufen hergestellt und in die Syntheseroute zum Pentafluorphenylester des nördlichen Fragments **85** eingesetzt (Schema 52). Dieser wurde in einer Gesamtausbeute von 1% über 20 Stufen hergestellt, konnte allerdings nicht mit dem südlichen Fragment **44** zum Nonapeptid **86** umgesetzt werden. Aufgrund von schwer reproduzierbaren Vorschriften und einem Mangel an Material wurden die Untersuchungen an Vioprolid A (**3**) eingestellt.



Schema 52: Synthese des nördlichen Fragments von Vioprolid A (**3**) und erfolglose Fragmentkupplung zum Nonapeptid **86**.

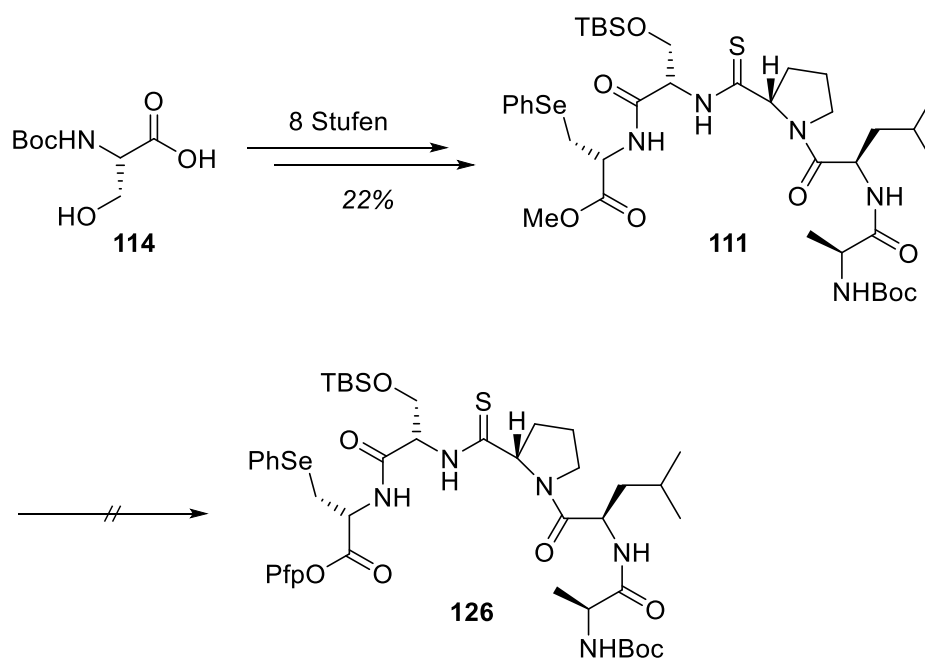
Stattdessen wurde die Totalsynthese von Vioprolid B (**4**) in Angriff genommen. Dabei stellte die Fragmentkupplung zwischen dem nördlichen Fragment **87** und dem südlichen Fragment **44**

den Schlüsselschritt der Synthese dar (Schema 53). Ausgehend von Glc-Derivat **38** konnte die Totalsynthese von Vioprolid B (**4**) in einer Gesamtausbeute von 0.5% (in dieser Arbeit längste lineare Sequenz) erfolgreich abgeschlossen werden.



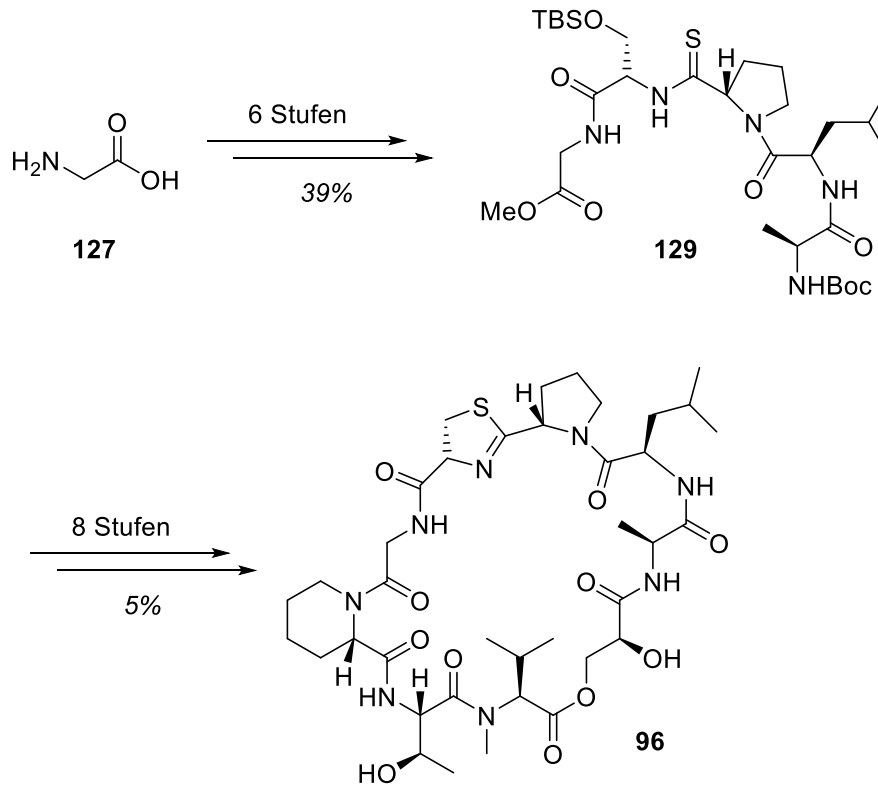
Schema 53: Totalsynthese von Vioprolid B (**4**).

Auf der Basis von vorangegangenen Studien und mit dem Ziel, den Wirkmechanismus der Naturstofffamilie in den Zellen zu entschlüsseln, wurde der weitere Fokus gezielt auf das *Michael*-System gerichtet.^[45] Mit einer erhöhten Elektrophilie am *Michael*-Akzeptor war das Dha-Vioprolid B (**97**) das nächste Syntheseziel. Ausgehend von Serin-Derivat **114** wurde das nördliche Fragment **111** in einer Ausbeute von 22% hergestellt (Schema 54). Untersuchungen an einem Testsystem ergaben, dass eine Selenoxideliminierung in Anwesenheit der Thiazolin-Einheit ohne die Bildung von Nebenprodukten möglich ist. Die Umsetzung zum Pentafluorphenolester **126** blieb erfolglos. Die sterischen Eigenschaften des aromatischen Selenols könnten möglicherweise in Verbindung mit der partiellen Eliminierung zur äußerst reaktiven Dha-Einheit eine Rolle gespielt haben.



Schema 54: Synthese des nördlichen Fragments von Dha-Vioprolid B (**111**) und erfolglose Veresterung zum Pentafluorphenolester **126**.

Um die Vermutung zu stützen, dass das *Michael*-System für die biologische Aktivität verantwortlich ist, wurde das Gly-Vioprolid B (**96**) gezielt ohne diese spezifische Struktureinheit hergestellt. Ausgehend von Glycin (**127**) wurde in vergleichsweise wenigen Stufen das nördliche Fragment **129** hergestellt, welches erfolgreich zum Gly-Vioprolid B (**96**) umgesetzt werden konnte (Schema 55). Hervorzuheben ist dabei die Bildung des Thiazolins im letzten Schritt unter Verwendung des *Burgess*-Reagenz.



Schema 55: Synthese von Gly-Vioprolid B (**96**).

Die biologische Aktivität von Gly-Vio B (**96**) wurde von der Gruppe um *Sieber* mittels MTT-Tests bestimmt und durch die Ergebnisse konnte die Vermutung bestätigt werden, dass es sich beim *Michael*-System um die für biologische Aktivität verantwortliche Struktureinheit handelt.^[93]



II. Experimenteller Teil

1. Allgemeine Methoden und Material

Nomenklatur

Die Benennung aller geschützten und ungeschützten Aminosäuren und Peptide hält sich an das in Abbildung 10 dargestellte Muster. Dabei werden die enthaltenen Aminosäuren der Verbindungen vom *N*-Terminus startend in Richtung *C*-Terminus aufgezählt. In der Syntheseroute zum südlichen Fragment werden bei allen Glycerinsäurederivaten anstelle des Amins die Hydroxygruppe in der β -Position als *N*-Terminus und die Hydroxygruppe in α -Position als Seitenkettenfunktionalität festgelegt. Bei Abwesenheit von Substituenten oder Schutzgruppen entfällt der entsprechende Abschnitt des Nomenklaturschemas. Für Glycerinsäure-Derivate, nichtkanonische Aminosäuren und D-Aminosäuren wird die Konfiguration nach der *Fischer*-Konvention gemäß der IUPAC-Empfehlung angegeben.

Die Benennung aller anderen hergestellten Verbindungen erfolgt nach IUPAC.

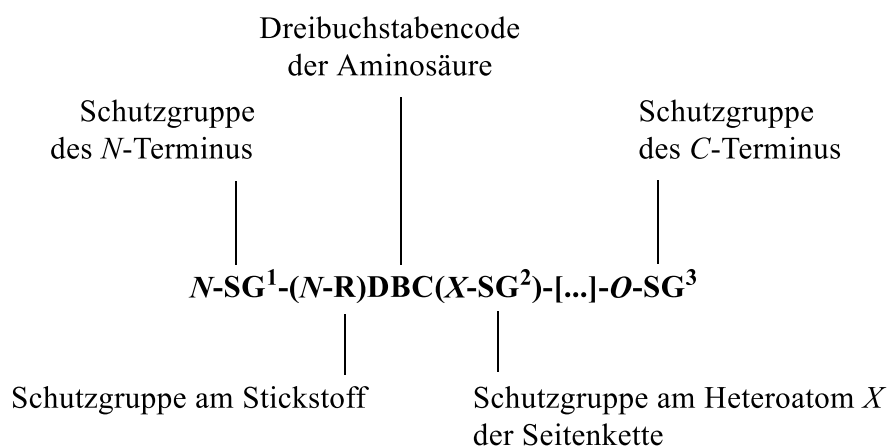


Abbildung 10: Muster zur Nomenklatur der Aminosäuren und Peptide.

Arbeitstechniken

Fast alle Reaktionen wurden in Normschliff-Glasapparaturen durchgeführt. Ausschließlich beim Arbeiten mit wässrigem HF wurden Teflonapparaturen eingesetzt. Bei Verwendung von luft- oder feuchtigkeitsempfindlichen Reagenzien wurden diese zuvor mit einem Heißluftfön bei $T > 600$ °C ausgeheizt und nach dem Abkühlen mit Argon befüllt.

Sofern nicht anders angegeben, beziehen sich die Prozentangaben von Lösungen auf Gewichtsprozent, wohingegen die Laufmittel-Mischungsverhältnisse zur Chromatographie in Volumenanteilen angegeben sind. Alle berechneten Ausbeuten beziehen sich stets auf die limitierende Komponente.

Heizbäder verschiedener Größen wurden mit Paraffinöl befüllt und die Temperatur unter Verwendung von Kontaktthermometer eingestellt und kontrolliert. Für Reaktionstemperaturen unter Raumtemperatur wurde entweder der Cryostat EK90 der Fa. HAAKE ($-78\text{ }^{\circ}\text{C} - 0\text{ }^{\circ}\text{C}$, in Isopropanol), ein Wasser/Eis- ($0\text{ }^{\circ}\text{C}$) oder ein Aceton/Trockeneis-Gemisch ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) in Dewar-Gefäßen verwendet.

Lösungsmittel und Reagenzien

Allgemein wurden, soweit nicht anders angegeben, absolute Lösungsmittel verwendet. In feuchtigkeitunempfindlichen Reaktionen, Extraktionen und Säulen- sowie Dünnschichtchromatographie (DC) wurden die technischen Lösungsmittel nach einmaliger Destillation verwendet.

Für feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen wurden die folgenden Lösungsmittel einer Trocknungsanlage der Firma *M. Braun GmbH*, Modell MB-SPS-800, entnommen.

- Dichlormethan: *Merck Emsure*[®], p.a., 99.8%, <0.03% H₂O, Säule 2×MB-KOL-A.
- Diethylether: *Merck Emsure*[®], p.a., 99.7%, <0.03% H₂O, Säule 1×MB-KOL-A, 1×MB-KOL-M Typ 2.
- Tetrahydrofuran (THF): *Merck Emsure*[®], p.a., 99.8%, <0.03% H₂O, Säule 2×MB-KOL-M Typ 2.

Außerdem wurden die nachfolgenden Lösungsmittel ohne weitere Trocknung in feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen eingesetzt.

- Acetonitril: *Acros Organics*, Extra Dry, 99.9% über Molekularsieb, <0.005% H₂O.
- Chloroform: *Acros Organics*, Extra Dry, 99.9%.
- Dichlorethan: *Acros Organics*, Extra Dry, 99.8%.
- *N,N*-Dimethylformamid (DMF): *Acros Organics*, Extra Dry, 99.8% über Molekularsieb, <0.005% H₂O.
- Dimethylsulfoxid (DMSO): *Acros Organics*, Extra Dry, >99.7%, <0.005% H₂O.

-
- Ethanol: *Acros Organics*, Extra Dry, 99.5%, absolut.
 - Methanol: *Acros Organics*, Extra Dry, 99.8% über Molekularsieb, <0.005% H₂O.
 - Pyridin: Acetonitril: *Acros Organics*, Extra Dry, 99.8% über Molekularsieb.
 - Toluol: *Acros Organics*, Extra Dry, 99.8% über Molekularsieb, <0.005% H₂O.

Bei den verwendeten Salzlösungen handelt es sich, sofern nicht anders angegeben, um gesättigte wässrige Lösungen, wobei zusätzliche Prozentangaben für Gewichtsprozent stehen. Alle kommerziell erworbenen Reagenzien wurden, sofern nicht anders angegeben, ohne weitere Aufreinigung eingesetzt.

Analytik

Chromatographie

Zur Aufreinigung durch Säulenchromatographie wurden Glassäulen mit einem Durchmesser (Ø) von 1-9 cm verwendet. In den Vorschriften ist die Höhe (↑) des Kieselgels 60 (Korngröße: 40-63 µm, Porengröße: 60 Å, Firma *Merck*) angegeben, welches als stationäre Phase dient. Auch die jeweils verwendeten Elutionsmittels und die entsprechenden Mischungsverhältnisse sind angegeben, wobei meist ein Gradient unpolar zu polar angewendet wurde.

Des Weiteren wurde für die automatisierte Flash-Chromatographie der *Büchi C-815* Flashmaster mit vorgepackten *Biotage*-Säulen (*Biotage* Sfär Silica D Duo 60 µm; Größe in jeweiliger Vorschrift) verwendet.

Bei der analytischen Dünnschichtchromatographie wurden mit Kieselgel beschichtete Glasplatten (Kieselgel 60 F₂₅₄, Firma *Merck*) als stationäre Phase und verschiedene Lösungsmittelgemische als mobile Phase eingesetzt. Zunächst wurden die DC-Platten zur Detektion unter UV-Licht ($\lambda = 254$ nm) analysiert und anschließend in ein auf Kaliumpermanganat (3.0 g KMnO₄, 20 g K₂CO₃, 0.25 g NaOH, 300 mL Wasser) oder Ninhydrin (300 mg Ninhydrin, 3.0 mL AcOH, 100 mL *n*-Butanol) basierendes Anfärbereagenz getaucht, bevor das Chromatogramm mit einem Heißluftföhn entwickelt wurde.

Für die semi-präparative HPLC-Trennung wurde eine *Thermo Fischer* Ultimate 3000 Anlage mit einem MWD 3000-RS Detektor genutzt. Die verwendeten Bedingungen sind in der jeweiligen Arbeitsvorschrift der Verbindung beschrieben. Alle Proben wurden als Lösung in

Isopropanol injiziert, wobei zu beachten ist, dass die Injektionskonzentration einen großen Einfluss auf die Retentionszeiten hat.

HPLC

Für die Analyse mittels HPLC an der Umkehrphase wurde ein Ultimate3000 System (Firma *Thermo Fischer*) mit DAD-3000 Detektor genutzt.

LC-MS

Für die Analyse mittels LC-MS (ESI und APCI) wurde eine Anlage der Firma *Thermo Fischer Scientific* mit der folgenden Ausstattung genutzt: System Ultimate3000, Autosampler WPS-3000SL, Pumpe LPG-3400SD, Säulenthermostat TCC-3000SD, Detektor DAD-3000 und MSQ Plus. Die Anlage lief bei einer Säulentemperatur von 20 °C und für die Steuerung und Auswertung wurde die Software Chromeleon 6.8 verwendet.

Drehwert

Die Bestimmung der Drehwerte erfolgte an einem ADP440+ Polarimeter der Firma *Bellingham+Stanley* bei Raumtemperatur und einer Wellenlänge von 589 nm (Na-D-Linie).

Die spezifische Rotation $[\alpha]_D^{RT}$ wurde aus dem gemessenen Drehwert α [°], der Schichtdicke der Küvette $l = 0.05$ dm und der Konzentration c [mg/mL] nach der folgenden Formel berechnet:

$$[\alpha]_D^{RT} = \frac{\alpha \cdot 1000}{c \cdot l}$$

FT-IR-Spektroskopie

Für die Aufnahme der IR-Spektren wurde ein *Perkin Elmer* 1600(ATR) genutzt, wobei die Absorption von 4000 cm^{-1} bis 650 cm^{-1} gemessen. Die detektierten Banden sind gerundet in reziproken Wellenlängen [cm^{-1}] angegeben. Charakteristische Banden wurden, sofern möglich, den entsprechenden funktionellen Gruppen zugeordnet. Dabei wurden die Intensität und Form

der Banden durch br (verbreitertes Signal), vs (sehr stark), s (stark), m (mittel) und w (schwach) abgekürzt.

NMR-Spektroskopie

Für die Aufnahme der ^1H -NMR-Spektren wurden ein *Bruker* AVHD-300 (300.13 MHz), ein *Bruker* AVHD-400 (400.13 MHz), ein *Bruker* AVHD-500 (500.13 MHz) und ein *Bruker* AV-500cr (500.36 MHz) genutzt. ^{13}C -NMR-Spektren wurden an einem *Bruker* AVHD-400 (100.62 MHz) und einem AV-500cr (125.83 MHz) gemessen. Chloroform, MeOH und DMSO wurden deuteriert von der Firma *Deutero* bezogen und als Lösungsmittel verwendet. Dabei dienten die spezifischen Restprotonensignale als interner Standard zur Kalibrierung der Spektren.

Die Auswertung wurde mit der Software MestReNova 14.2 der Firma *Mestrelab Research* durchgeführt. Dabei werden die chemischen Verschiebungen (δ) in [ppm] (parts per million), die Kopplungskonstanten (J) in [Hz], sowie die durch Integration bestimmte Anzahl der ^1H -Kerne angegeben. Für jedes ^1H -NMR-Signal ist zudem die Signalmultiplizität (Abkürzungen: br – breit, s – Singulett, d – Dublett, t – Triplett, q – Quartett, q – Quintett, sept – Septett, m – Multipllett, *virt.* – virtuelles Kopplungsmuster durch zufällig identische Kopplungskonstanten) angeführt. Durch DEPT Experimente wurde die Anzahl der direkt am Kohlenstoffatom gebundenen Protonen ermittelt und mit s (Singulett, C), d (Dublett, CH), t (Triplett, CH_2), sowie mit q (Quartett, CH_3) angegeben.

Die weiteren Atomkonnektivitäten wurden mittels $^1\text{H}/^1\text{H}$ -COSY-, $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -HSQC und $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -Spektren, sowie die Existenz und Zuordnung von Rotameren durch $^1\text{H}/^1\text{H}$ -NOESY-Spektren ermittelt. In den betroffenen Vorschriften ist das Verhältnis der Rotamere angegeben und die unterscheidbaren Signale sind gekennzeichnet (Rot1, Rot2). Sollten sich die Signale eines Rotameren-Paars überlagern, so entfällt diese Kennzeichnung.

Massenspektrometrie

Für Aufnahme von hochaufgelösten Massen (HRMS) mittels Elektronenspray-Ionisation (ESI) wurde ein LTQ Orbitrap XL-Gerät der Firma *Thermo Fischer Scientific* genutzt.

Reaktionen unter Wasserstoffatmosphäre

Um die Argonatmosphäre gegen eine Wasserstoffatmosphäre zu tauschen, wurde stets der verwendete Kolben unter Rühren unter Vakuum gesetzt (bis es zu einer Blasenbildung des Lösungsmittels kommt) und durch Verwendung eines mit Wasserstoff gefüllten Ballons (stabiles Material) wieder befüllt. Dieser Vorgang wurde stets dreimal wiederholt, bevor die Reaktionssuspension verbunden mit dem Wasserstoffballon gerührt wurde.

Sonstiges

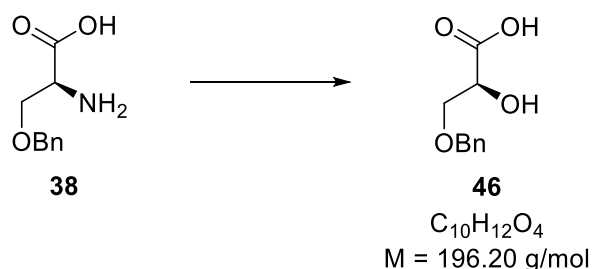
Für die Bestimmung der Schmelzpunkte wurde ein Melting Point M-565 der Firma *Büchi* genutzt. Das verwendete Reinstwasser wurde einem *Merck* Milipore Direct-Q 3UV System mit einem C18-Polisher LC-MS Filter entnommen.

2. Synthesevorschriften

2.1 Studien zur Totalsynthese von Vioprolid A

2.1.1 Synthese des südlichen Fragments

(S)-3-(Benzyloxy)-2-hydroxypropansäure (46)



Nach einer modifizierten Literaturvorschrift^[52] wird zu einer Lösung aus L-Ser(O-Bn) (**38**, 7.00 g, 35.9 mmol, 1.00 Äq.) in 1 M Schwefelsäure (84 mL) bei 0 °C über 150 Minuten eine 0.5 M wässrige NaNO₂-Lösung (400 mL, 204 mmol, 5.68 Äq.) zugetropft. Die Reaktionslösung wird unter Rühren über 17.5 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt und durch Zugabe von 1 M Natronlauge auf pH = 6-7 eingestellt. Die wässrige Phase wird zunächst mit EtOAc (3 × 200 mL) gewaschen und im Anschluss unter Verwendung von 2 M Schwefelsäure auf pH = 2 eingestellt. Erneut wird die wässrige Phase mit EtOAc (4 × 200 mL) extrahiert, und die organischen Phasen werden vereinigt. Diese werden mit einer NaCl-Lösung (200 mL) gewaschen, über NaSO₄ getrocknet und filtriert. Nachdem das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt worden ist, wird das Glycinsäurederivat **46** (6.85 g, 34.9 mmol, 97%) in Form eines gelben Öls erhalten.

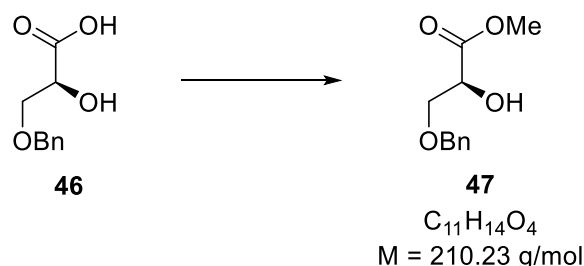
DC: $R_f = 0.09$ (CH₂Cl₂/MeOH = 9/1) [KMnO₄].

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 7.40 – 7.27 (m, 5H, C^{ar}H), 4.64 – 4.56 (m, 2H, C^{ar}CH₂), 4.38 (*virt.* t, ³J \approx ³J = 4.1 Hz, 1H, CHOH), 3.82 (dd, ²J = 10.2 Hz, ³J = 4.1 Hz, 1H, CHCHH), 3.78 (dd, ²J = 10.2 Hz, ³J = 4.1 Hz, 1H, CHCHH).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 175.7 (s, CO₂H), 137.0 (s, C^{ar}CH₂), 128.5 (d, C^{ar}H), 128.0 (d, C^{ar}H), 127.8 (d, C^{ar}H), 73.7 (t, C^{ar}CH₂), 70.7 (t, CHCH₂), 70.1 (d, CHOH).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[52]

(S)-3-(Benzyloxy)-2-hydroxypropansäuremethylester (47)



Nach einer modifizierten Literaturvorschrift^[53] wird Methanol (20 mL) auf 0 °C gekühlt und mit SOCl₂ (0.51 mL, 0.83 g, 6.98 mmol, 0.20 Äq.) versetzt. Die Carbonsäure **46** (6.83 g, 34.8 mmol, 1.00 Äq.) wird in Methanol (5 mL) gelöst und langsam zur Reaktionslösung zugegeben. Nachdem die resultierende Reaktionslösung für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt worden ist, wird CH(OMe)₃ (7.66 mL, 7.41 g, 69.8 mmol, 2.00 Äq.) zugetropft und die Reaktionslösung für weitere 21 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel: Ø 5 cm, ↑ 20 cm, *n*-Pentan/EtOAc = 3/1 → 2/1) aufgereinigt, wobei der Ester **47** (6.75 g, 32.1 mmol, 92%) in Form einer farblosen Flüssigkeit erhalten wird.

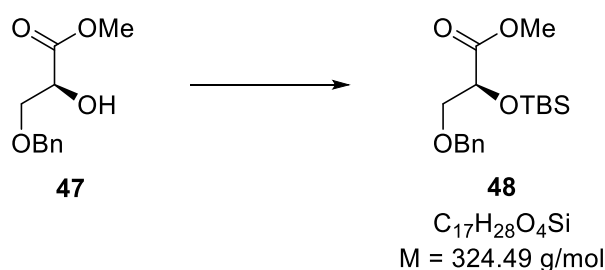
DC: $R_f = 0.33$ (*n*-Pentan/EtOAc = 2/1) [KMnO₄, UV].

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 7.39 – 7.27 (m, 5H, C^{ar}H), 4.63 (d, ²J = 12.2 Hz, 1H, C^{ar}CHH), 4.57 (d, ²J = 12.2 Hz, 1H, C^{ar}CHH), 4.33 (t, ³J = 3.5 Hz, 1H, CHOH), 3.79 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.75 (d, ³J = 3.5 Hz, 2H, CHCH₂), 3.03 (br. s, 1H, OH).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 173.7 (s, CO₂CH₃), 138.0 (s, C^{ar}CH₂), 128.4 (d, C^{ar}H), 128.0 (d, C^{ar}H), 127.9 (d, C^{ar}H), 73.4 (t, C^{ar}CH₂), 70.9 (t, CHCH₂), 70.1 (d, CHOH), 52.4 (q, CO₂CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[118]

(S)-3-(Benzyloxy)-2-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]propansäuremethylester[O-Bn-L-Gls(O-TBS)-O-Me] (48)



Nach einer Literaturvorschrift^[45] wird der Alkohol **47** (6.75 g, 32.1 mmol, 1.00 Äq.) in CH₂Cl₂ (235 mL) gelöst und bei 0 °C nacheinander mit DMAP (0.79 g, 6.50 mmol, 0.20 Äq.) und Imidazol (2.46 g, 36.1 mmol, 1.11 Äq.) versetzt und die Lösung für 15 Minuten bei derselben Temperatur gerührt. Daraufhin wird TBSCl (5.44 g, 36.1 mmol, 1.11 Äq.) zugegeben und die resultierende Lösung wird für 38 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Durch die Zugabe von Wasser (120 mL) wird die Reaktion beendet und die entstandenen Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 × 120 mL) extrahiert, wobei die organischen Phasen vereinigt und mit NaCl-Lösung (120 mL) gewaschen werden. Nach Trocknung über NaSO₄ und Filtration wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel: Ø 7 cm, ↑ 21 cm, *n*-Pentan/EtOAc = 10/1) aufgereinigt. Dadurch wird das Glycerinsäurederivat **48** (9.92 g, 30.6 mmol, 95%) in Form einer farblosen Flüssigkeit erhalten.

DC: $R_f = 0.74$ (*n*-Pentan/EtOAc = 8/1) [KMnO₄, UV].

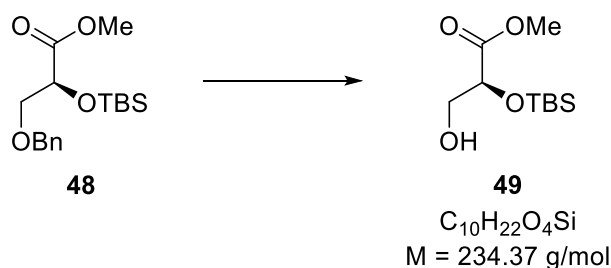
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 7.35 – 7.24 (m, 5H, C^{ar}H)*, 4.63 – 4.56 (m, 2H, C^{ar}CH₂), 4.41 (dd, ³J = 5.8 Hz, ³J = 4.2 Hz, 1H, CHOTBS), 3.74 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.68 (m, 2H, CHCH₂), 0.91 [s, 9H, SiC(CH₃)₃], 0.11 (s, 3H, SiCH₃), 0.08 (s, 3H, SiCH₃).

*Signal und Lösungsmittelrestprotonensignal überlagern sich.

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 172.4 (s, CO₂CH₃), 138.2 (s, C^{ar}CH₂), 128.5 (d, C^{ar}H), 127.8 (d, C^{ar}H), 127.7 (d, C^{ar}H), 73.6 (t, C^{ar}CH₂), 72.6 (t, CHOTBS), 72.5 (d, CHCH₂), 52.2 (q, CO₂CH₃), 25.8 [q, SiC(CH₃)₃], 18.5 [s, SiC(CH₃)₃], -4.9 (q, SiCH₃), -5.1 (q, SiCH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[45]

L-Gls(*O*-TBS)-*O*-Me (49)



Nach einer Vorschrift^[45] wird eine Lösung von Glycerinsäurederivat **48** (9.92 g, 30.6 mmol, 1.00 Äq.) in CH₂Cl₂ (250 mL) unter Argonatmosphäre mit Pd/C (10 Gew.-% Pd, 1.57 g) versetzt. Im Anschluss wird die Argonatmosphäre nach der allgemeinen Vorschrift gegen eine Wasserstoffatmosphäre ausgetauscht und die Suspension für 24 Stunden gerührt. Zum Beenden der Reaktion wird der Ballon entfernt und Argon unter starkem Rühren für fünf Minuten durch die Reaktionssuspension geleitet. Die Suspension wird über Celite filtriert und der Filterkuchen mit CH₂Cl₂ nachgewaschen, wodurch der Katalysator abgetrennt wird. Nachdem das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bei 600 mbar entfernt worden ist, wird das erhaltene Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (Kieselgel: Ø 5 cm, ↓ 20 cm,

n-Pentan/Et₂O = 1/0 → 0/1) aufgereinigt, wodurch der Alkohol **49** (6.72 g, 28.7 mmol, 94%) in Form eines farblosen Öls erhalten wird.

DC: $R_f = 0.19$ (*n*-Pentan/EtOAc = 8/1) [KMnO₄, UV].

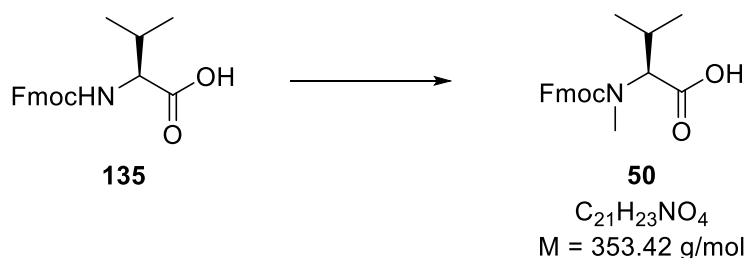
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 4.31 (*virt. t.*, $^3J \approx ^3J = 3.5$ Hz, 1H, CHOTBS), 3.84 – 3.76 (m, 2H, CH₂)[◇], 3.75 (s, 3H, CO₂CH₃)[◇], 0.92 [s, 9H, SiC(CH₃)₃], 0.14 (s, 3H, SiCH₃), 0.09 (s, 3H, SiCH₃).

[◇]Signale überlagern sich.

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 172.4 (s, CO₂CH₃), 72.9 (t, CHOTBS), 65.2 (d, CHCH₂), 52.3 (q, CO₂CH₃), 25.8 [q, SiC(CH₃)₃], 18.5 [s, SiC(CH₃)₃], -4.8 (q, SiCH₃), -5.3 (q, SiCH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[45]

N-Fmoc-(*N*-Me)L-Val (**50**)



Bildung des Oxazolidinons:

Nach einer modifizierten Literaturvorschrift^[54] wird Fmoc-Val (**135**, 10.0 g, 29.5 mmol, 1.00 Äq.) in Toluol (240 mL) gelöst und nacheinander mit *p*-TsOH·H₂O (6.16 mg, 3.24 mmol, 0.11 Äq.) und Paraformaldehyd (5.90 g, 197 mmol, 6.67 Äq.) versetzt. Nachdem das Gemisch für eine Stunde am Wasserabscheider unter Rückfluss erhitzt worden ist, wird es auf Raumtemperatur abgekühlt. Im Anschluss wird die organische Phase mit NaHCO₃-Lösung (2 × 100 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert, bevor das Lösungsmittel unter 80

vermindertem Druck entfernt wird. Dabei erhält man als Rohprodukt das Oxazolidinon in Form eines farblosen Feststoffs, welcher ohne weitere Aufreinigung in die folgende Reaktion eingesetzt wird.

Reduktive Spaltung:

Eine Lösung aus dem rohen Oxazolidinon, TFA (58.3 mL, 86.3 g, 757 mmol, 26.0 Äq.) und Et₃SiH (14.1 mL, 10.3 g, 88.3 mmol, 3.33 Äq.) in CHCl₃ (146 mL) wird für acht Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem die Reaktion durch Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck beendet worden ist, werden mögliche Rückstände der eingesetzten Reaktanden mittels Azeotropdestillation (PhMe, 3 × 50 mL), entfernt und der Rückstand im Feinvakuum getrocknet. Dabei wird *N*-Fmoc-(*N*-Me)Val (**50**, 10.4 g, 29.5 mmol, *quant.*) in Form eines farblosen Feststoffs erhalten.

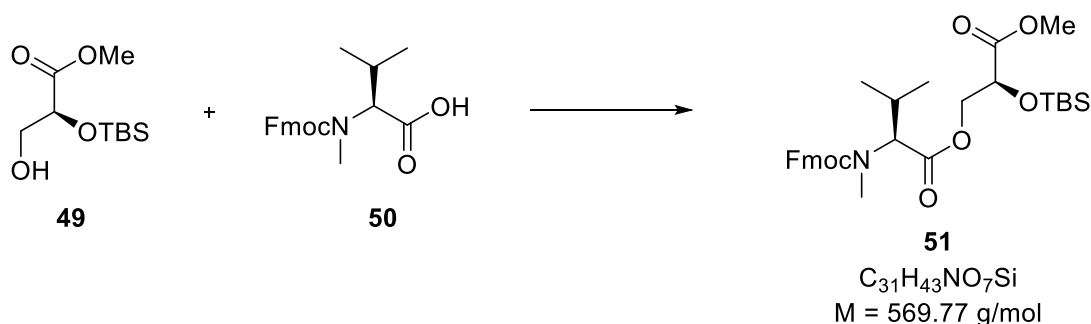
DC: $R_f = 0.32$ (*n*-Pentan/EtOAc = 15/1) [KMnO₄, UV].

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 7.77 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 2H, C^{ar}H), 7.58 (d, $^3J = 7.4$ Hz, 2H, C^{ar}H), 7.40 (*virt.* t, $^3J \approx ^3J = 7.4$ Hz, 2H, C^{ar}H), 7.31 (*virt.* t, $^3J \approx ^3J = 7.4$ Hz, 2H, C^{ar}H), 4.58 – 4.43 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 2H, C^{ar}CHCH₂), 4.26 (t, $^3J = 6.7$ Hz, 1H, C^{ar}CH), 4.17 – 4.09 (m, 1H, NMeCH), 2.90 (s, 3H, NCH₃), 2.12 – 2.04 [m, 1H, CH(CH₃)₂], 1.03 – 0.91 [m, 6H, CH(CH₃)₂].

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 172.5 (s, CO₂H), 157.6 (s, NCO₂), 143.8 (s, C^{ar}), 141.5 (s, C^{ar}), 128.0 (d, C^{ar}H), 127.3 (d, C^{ar}H), 125.0 (d, C^{ar}H), 120.2 (d, C^{ar}H), 68.2 (t, C^{ar}CHCH₂), 64.0 (d, NMeCH), 47.4 (d, C^{ar}CH), 32.1 (q, CH₃), 27.5 [d, CH(CH₃)₂], 19.8 (q, CHCH₃), 19.2 (q, CHCH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[54]

N-Fmoc-(*N*-Me)L-Val-L-Gls(*O*-TBS)-*O*-Me



Nach einer Literaturvorschrift^[45] wird eine Lösung des Alkohols **49** (5.20 g, 22.2 mmol, 1.00 Äq.) in THF (120 mL) nacheinander mit *N*-Fmoc-(*N*-Me)Val (**50**, 10.0 g, 28.4 mmol, 1.30 Äq.), PPh₃ (6.20 g, 23.6 mmol, 1.10 Äq.) und DIAD (4.87 mL, 5.02 g, 24.8 mmol, 1.11 Äq.) versetzt und für 18 Stunden gerührt. Daraufhin wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der erhaltene Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel: Ø 7 cm, ↑ 20 cm, *n*-Pentan/Et₂O = 8/1 → 4/1) aufgereinigt. Dadurch wird das Peptolid **51** (10.0 g, 17.7 mmol, 80%) in Form eines gelben Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.21$ (*n*-Pentan/EtOAc = 8/1) [KMnO₄, UV].

Rotamerenverhältnis: R1/R2 ≈ 58/42.

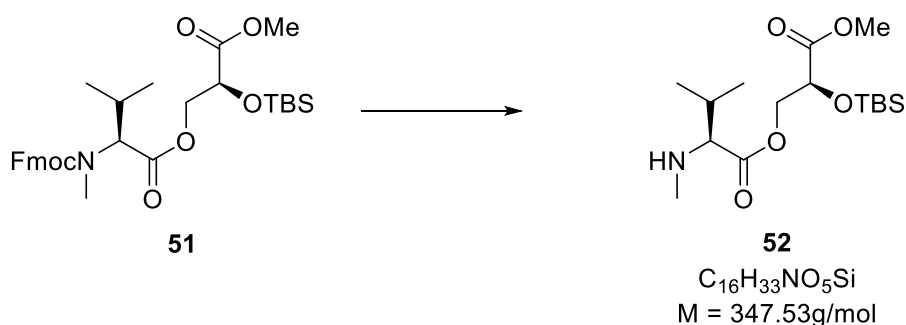
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 7.77 (d, $^3J = 7.4$ Hz, 2H, C^{ar}H), 7.60 (d, $^3J = 7.4$ Hz, 2H, C^{ar}H), 7.40 (*virt. t.*, $^3J \approx ^3J = 7.4$ Hz, 2H, C^{ar}H), 7.35 – 7.28 (m, 2H, C^{ar}H), 4.55 – 4.30 (m, 5H, NMeCH R1, Glc *CHOTBS*, Glc *CHH*, C^{ar}CHCH₂), 4.29 – 4.16 (m, 3H, Glc *CHH*, NMeCH R2, C^{ar}CH), 3.72 (s, 3H, CO₂CH₃ R1), 3.70 (s, 3H, CO₂CH₃ R2), 2.90 (s, 3H, NCH₃ R1), 2.88 (s, 3H, NCH₃ R2), 2.26 – 2.06 [m, 1H, CH(CH₃)₂ R2], 0.99 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, CHCH₃CH₃ R1), 0.95 – 0.83 [m, 15H, SiC(CH₃)₃, CHCH₃CH₃ R2, CHCH₃CH₃ R1], 0.77 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, CHCH₃CH₃ R2), 0.09 (s, 3H, SiCH₃ R1), 0.08 (s, 3H, SiCH₃ R2), 0.06 (s, 3H, SiCH₃ R1), 0.05 (s, 3H, SiCH₃ R2).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 171.4 (s, CO₂Me R1), 171.3 (s, CO₂Me R2), 171.0 (s, CO₂CH₂ R1), 170.4 (s, CO₂CH₂ R2), 156.9 (s, NCO₂ R1), 156.2 (s, NCO₂ R2), 144.2 (s, C^{ar} R2), 144.1 (s, C^{ar} R1), 144.1 (s, C^{ar} R1), 144.0 (s, C^{ar} R2), 141.5 (s, C^{ar}), 141.5 (s, C^{ar}),

128.8 (d, C^{ar}H), 128.8 (d, C^{ar}H), 127.2 (d, C^{ar}H), 127.2 (d, C^{ar}H), 125.2 (d, C^{ar}H), 125.1 (d, C^{ar}H), 125.1 (d, C^{ar}H), 120.1 (d, C^{ar}H), 70.6 (d, CHOTBS), 67.8 (d, C^{ar}CHCH₂), 66.5 (t, Glc CH₂ R2), 66.4 (t, Glc CH₂ R1), 64.4 (d, NMeCH R2), 64.0 (d, NMeCH R1), 52.4 (q, CO₂CH₃ R2), 52.3 (q, CO₂CH₃ R1), 47.4 (d, C^{ar}CH R1), 47.4 (d, C^{ar}CH R2), 30.4 (q, NCH₃ R1), 30.3 (q, NCH₃ R2), 27.9 [d, CH(CH₃)₂ R1], 27.6 [d, CH(CH₃)₂ R2], 25.8 [q, SiC(CH₃)₃ R2], 25.7 [q, SiC(CH₃)₃ R1], 19.8 (q, CHCH₃CH₃ R2), 19.7 (q, CHCH₃CH₃ R1), 19.1 (q, CHCH₃CH₃ R1), 18.9 (q, CHCH₃CH₃ R2), 18.3 [s, SiC(CH₃)₃], -4.8 (q, SiCH₃ R2), -4.9 (q, SiCH₃ R2), -5.0 (q, SiCH₃ R1), -5.3 (q, SiCH₃ R1).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[45]

(N-Me)L-Val-L-Glc(O-TBS)-O-Me (52)



Nach einer Literaturvorschrift^[45] wird eine Lösung des Peptolids **51** (6.54 g, 11.5 mmol, 1.00 Äq.) in CH₂Cl₂ (55 mL) bei 0 °C mit HNEt₂ (55 mL) versetzt und für fünf Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Nach Beenden der Reaktion durch Zugabe von EtOAc (50 mL) werden alle flüchtigen Komponenten unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel: Ø 5 cm, ↑ 16 cm, *n*-Pentan/Et₂O/NH_{3(aq.)} = 2/1/0.01 → 0/1/0.01) aufgereinigt. Dadurch wird das Peptolid **52** (3.34 g, 9.61 mmol, 84%) in Form eines gelben Öls erhalten.

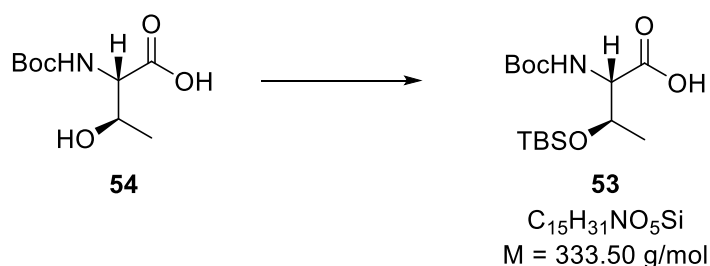
DC: $R_f = 0.12$ (*n*-Pentan/Et₂O/NH_{3(aq.)} = 3/1/0.01) [KMnO₄, UV].

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 4.47 – 4.40 (m, 2H, Glc CHOTBS, Glc CHH), 4.31 – 4.25 (m, 1H, Glc CHH), 3.75 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.91 (d, ³J = 5.9 Hz, 1H, NMeCH), 2.35 (s, 3H, NCH₃), 1.96 – 1.86 [m, 1H, CH(CH₃)₂], 0.94 (d, ³J = 6.6 Hz, 3H, CHCH₃CH₃), 0.93 (d, ³J = 6.6 Hz, 3H, CHCH₃CH₃), 0.92 – 0.87 [m, 9H, SiC(CH₃)₃], 0.11 (s, 3H, SiCH₃), 0.08 (s, 3H, SiCH₃).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 174.6 (s, Val CO), 171.4 (s, CO₂CH₃), 70.8 (d, CHOTBS), 69.4 (d, NMeCH), 66.1 (t, Glc CH₂), 52.4 (q, CO₂CH₃), 35.4 (q, NCH₃), 31.6 [d, CH(CH₃)₂], 25.7 [q, SiC(CH₃)₃], 19.3 (q, CHCH₃CH₃), 18.8 (q, CHCH₃CH₃), 18.4 [s, SiC(CH₃)₃], -4.9 (q, SiCH₃), -5.3 (q, SiCH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[45]

***N*-Boc-L-Thr(*O*-TBS) (**53**)**



Silylschützung:

Nach einer modifizierten Literaturvorschrift^[119] werden zu einer Lösung von Boc-Thr (**54**, 10.0 g, 45.6 mmol, 1.00 Äq.) in DMF (80 mL) bei 0 °C Imidazol (9.32 g, 137 mmol, 3.00 Äq.) und TBSCl (20.6 g, 137 mmol, 3.00 Äq.) zugegeben. Nachdem die Lösung über 17 Stunden unter Rühren auf Raumtemperatur aufgewärmt worden ist, wird die Reaktion durch Zugabe von Eiswasser (240 mL) beendet. Die dabei entstandenen Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et₂O (5 × 30 mL) extrahiert. Nachdem die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert worden sind, wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch Azeotropdestillation (PhMe, 200 mL) werden Reste an DMF entfernt und das Rohprodukt wird ohne weitere Aufreinigung in die folgende Reaktion eingesetzt.

Verseifung des Silylesters:

Eine Lösung des Rohprodukts in THF (80 mL) wird bei 0 °C mit 0.5 m KOH-Lösung (91.0 mL, 45.6 mmol, 1.00 Äq.) versetzt und für vier Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Daraufhin wird Wasser (120 mL) zugegeben und mit Et₂O (40 mL) gewaschen, bevor die wässrige Phase mit 10%iger Zitronensäurelösung auf pH = 3 angesäuert wird. Nachdem die wässrige Phase mit EtOAc (3 × 120 mL) extrahiert worden ist, werden die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Silylether **53** (14.9 g, 44.8 mmol, 98%) wird in Form eines farblosen Feststoffs erhalten.

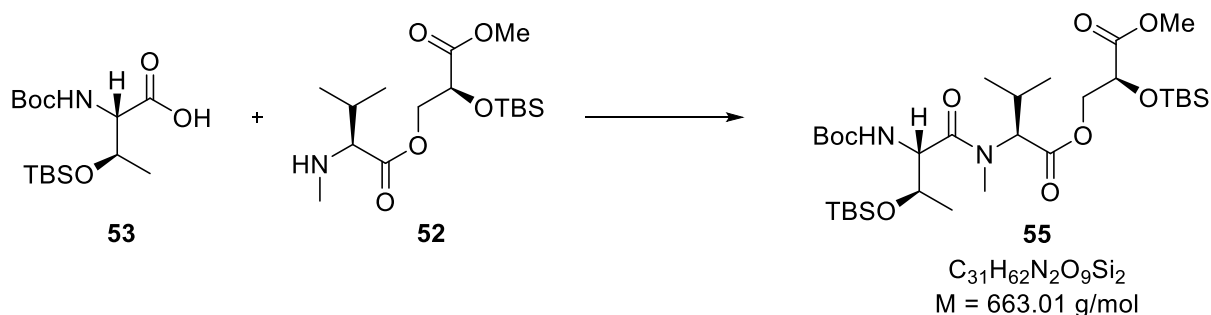
DC: $R_f = 0.27$ (EtOAc) [KMnO₄].

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 5.27 (s, 1H, NH), 4.47 – 4.36 (m, 1H, CHOTBS), 4.26 (d, ³J = 6.7 Hz, 1H, CHNH), 1.46 [s, 9H, SiC(CH₃)₃], 1.20 (d, ³J = 6.3 Hz, 3H, CHCH₃), 0.89 [s, 9H, SiC(CH₃)₃], 0.13 – 0.08 (m, 6H, SiCH₃).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 175.3 (s, CO₂H), 156.2 (s, NHCO₂), 80.3 [s, OC(CH₃)₃], 68.8 (d, CHOTBS), 59.1 (d, CHNH), 28.4 [q, OC(CH₃)₃], 25.8 [q, SiC(CH₃)₃], 20.1 (q, CHCH₃), 18.0 [s, SiC(CH₃)₃], -4.4 (q, SiCH₃), -5.1 (q, SiCH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[55]

N-Boc-*L*-Thr-(*N*-Me)*L*-Val-*L*-Gls(*O*-TBS)-*O*-Me (**55**)



Nach einer Literaturvorschrift^[45] wird eine Lösung des Peptolids **52** (3.34 g, 9.61 mmol, 1.00 Äq.) in CH_2Cl_2 (96 mL) mit HOAt (653 mg, 4.81 mmol, 0.50 Äq.) und Silylether **53** (4.49 g, 13.5 mmol, 1.40 Äq.) versetzt und auf 0 °C gekühlt. Bei derselben Temperatur werden nacheinander DIPEA (3.27 mL, 2.48 g, 19.2 mmol, 2.00 Äq.) und HATU (5.12 g, 13.5 mmol, 1.40 Äq.) zugegeben und die Suspension wird unter Rühren über 18 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Daraufhin wird Wasser (84 mL) hinzugegeben und die entstandenen Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (3×30 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit 10%iger Zitronensäure-, (30 mL), $NaHCO_3$ (30 mL), und NaCl-Lösung (30 mL) gewaschen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Filtrieren, wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel: \varnothing 7 cm, \uparrow 18 cm, *n*-Pentan/ Et_2O = 5/1 \rightarrow 3/1) aufgereinigt. Dadurch wird das Peptolid **55** (5.06 g, 7.63 mmol, 79%) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.25$ (*n*-Pentan/ $EtOAc$ = 8/1) [$KMnO_4$, UV].

Rotamerenverhältnis: R1/R2 \approx 92/8.

¹H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 298 K): δ (ppm) = 5.26 (d, $^3J = 9.2$ Hz, 1H, NH R1), 5.18 (d, $^3J = 9.2$ Hz, 1H, NH R2), 4.94 (d, $^3J = 10.2$ Hz, 1H, NMeCH R1), 4.56 – 4.51 (m, 1H, Thr CHNH)[◊], 4.52 (dd, $^2J = 11.1$ Hz, $^3J = 4.4$ Hz, 1H, Glc CHH R1)[◊], 4.41 – 4.39 (m, 1H, Glc CHH R2), 4.39 (*virt. t.*, $^3J \approx ^3J = 4.7$ Hz, 1H, Glc CH), 4.32 – 4.22 (m, 2H, NMeCH R2, Glc CHH R2), 4.11 (dd, $^2J = 11.1$ Hz, $^3J = 4.9$ Hz, 1H, Glc CHH R1), 4.03 – 3.98 (m, 1H, Thr CHCH₃), 3.73 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.12 (s, 3H, NCH₃ R1), 2.89 (s, 3H, NCH₃ R2), 2.35 – 2.24 [m, 1H, CH(CH₃)₂ R2], 2.18 [*virt. dsept.*, $^2J = 10.2$ Hz, $^3J \approx ^3J = 6.6$ Hz, 1H, CH(CH₃)₂ R1], 1.42 [s, 9H,

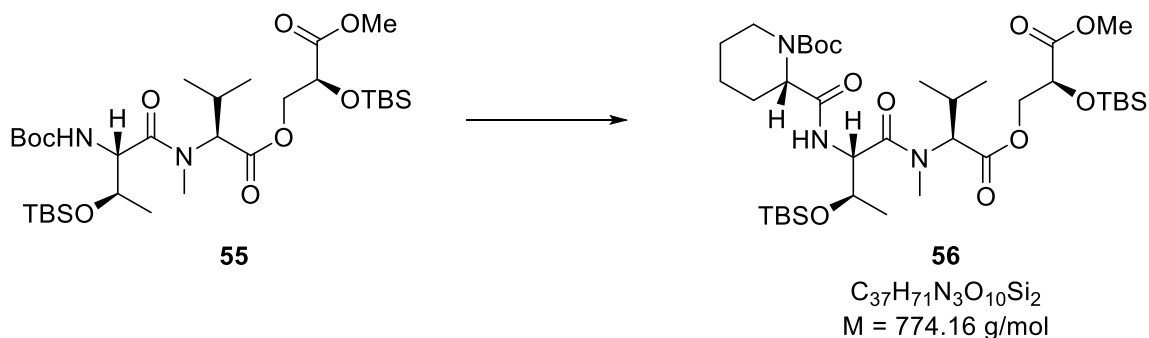
SiC(CH₃)₃], 1.15 (d, ³J = 6.2 Hz, 3H, Thr CH₃), 1.04 (d, ³J = 6.5 Hz, 3H, CHCH₃CH₃ R2), 1.00 (d, ³J = 6.6 Hz, 3H, CHCH₃CH₃ R1), 0.97 (d, ³J = 6.6 Hz, 3H, CHCH₃CH₃ R2), 0.93 – 0.89 [m, 9H, SiC(CH₃)₃], 0.87 – 0.81 [m, 9H, SiC(CH₃)₃][♦], 0.85 (d, ³J = 6.6 Hz, 3H, CHCH₃CH₃ R1)[♦], 0.10 (s, 3H, SiCH₃), 0.07 (s, 3H, SiCH₃), 0.03 (s, 3H, SiCH₃), 0.02 (s, 3H, SiCH₃).

^{♦/0}Signale überlagern sich.

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 171.9 (s, Thr CO), 171.2 (s, CO₂CH₃), 170.7 (s, Val CO), 155.8 (s, NHCO₂), 79.5 [s, OC(CH₃)₃], 70.5 (d, Glc CH), 69.1 (d, Thr CHOTBS), 66.1 (t, Glc CH₂), 61.5 (d, NMeCH), 56.0 (d, Thr CHNH), 52.2 (q, CO₂CH₃), 31.9 (q, NCH₃), 28.3 [d, OC(CH₃)₃], 27.8 [d, Val CH(CH₃)₂], 25.8 [q, SiC(CH₃)₃], 25.6 [q, SiC(CH₃)₃], 20.6 (q, Thr CH₃), 19.7 (q, CHCH₃CH₃), 18.9 (q, CHCH₃CH₃), 18.3 [s, SiC(CH₃)₃], 18.0 [s, SiC(CH₃)₃], -4.7 (q, SiCH₃), -4.9 (q, SiCH₃), -5.0 (q, SiCH₃), -5.4 (q, SiCH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[45]

N-Boc-L-Pip-L-Thr-(*N*-Me)L-Val-L-Glc(*O*-TBS)-*O*-Me (**56**)



Boc-Entschützung:

Nach einer Vorschrift^[46] wird eine auf 0 °C gekühlte Lösung des Peptolids **55** (500 mg, 754 μ mol, 1.00 Äq.) in CH₂Cl₂ (2.6 mL) tropfenweise mit TFA (0.65 mL) versetzt. Nach drei Stunden Rühren bei dieser Temperatur wird CH₂Cl₂ (15 mL) zugegeben und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck bei Raumtemperatur entfernt. Das entstandene Rohprodukt wird

mittels Azeotropdestillation (PhMe, 2×15 mL) getrocknet und ohne weitere Aufreinigung in die folgende Reaktion eingesetzt.

Peptidkupplung:

Boc-L-Pip (**57**, 303 mg, 1.32 mmol, 1.75 Äq.) und HOAt (185 mg, 1.36 mmol, 1.80 Äq.) werden in CH_2Cl_2 (2.5 mL) gelöst und bei 0°C mit EDC·HCl (260 mg, 1.36 mmol, 1.80 Äq.) und DIPEA (128 μL , 97.5 mg, 754 μmol , 1.00 Äq.) versetzt. Daraufhin wird das Rohprodukt des entschützten Peptolids in CH_2Cl_2 (6.6 mL) gelöst und langsam zur Reaktionslösung getropft. Nachdem die Reaktion unter Rühren über 16 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt worden ist, wird diese durch die Zugabe von Wasser (10 mL) und CH_2Cl_2 (30 mL) beendet. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit 10%iger Zitronensäure- (20 mL), NaHCO_3 - (20 mL) und NaCl-Lösung (15 mL) gewaschen. Im Anschluss wird die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert, bevor das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt wird. Nachdem das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (Kieselgel: \varnothing 3 cm, \uparrow 20 cm, n -Pentan/EtOAc = 6/1 \rightarrow 5/1 \rightarrow 4/1) aufgereinigt worden ist, wird das Peptolid **56** (312 mg, 404 μmol , 54% über 2 St.) in Form eines gelben Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.57$ (n -Pentan/EtOAc = 3/1) [KMnO_4 , Ninhydrin: gelb].

Rotamerenverhältnis: R1/R2 \approx 95/5.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm) = 6.87 (s, 1H, Thr NH), 5.01 – 4.90 (s, 1H, Val NMeCH), 4.89 – 4.63 (m, 2H, Thr CHNH, Pip CH), 4.53 (dd, $^2J = 11.1$ Hz, $^3J = 4.5$ Hz, 1H, Glc CHH), 4.44 (virt. t, $^3J \approx ^3J = 4.6$ Hz, 1H, Glc CH R2), 4.38 (virt. t, $^3J \approx ^3J = 4.7$ Hz, 1H, Glc CH R1), 4.21 – 3.93 (m, 3H, Pip NCHH, Thr CHCH₃, Glc CHH), 3.74 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.11 (s, 3H, NCH₃ R1), 2.92 (s, 3H, NCH₃ R2) $^\diamond$, 3.00 – 2.79 (m, 1H, Pip NCHH) $^\diamond$, 2.29 (d, $^2J = 13.3$ Hz, 1H, Pip CHCHH), 2.21 – 2.09 [m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.70 – 1.35 (m, 5H, Pip CHCHHCH₂CH₂) $^\clubsuit$, 1.46 [s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$] $^\clubsuit$, 1.17 (d, $^3J = 6.2$ Hz, 3H, Thr CH₃), 0.99 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, CHCH₃CH₃), 0.93 – 0.89 [m, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 0.87 – 0.82 [m, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$] $^\clubsuit$, 0.85 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, CHCH₃CH₃) $^\clubsuit$, 0.10 (s, 3H, SiCH₃), 0.07 (s, 3H, SiCH₃), 0.02 (s, 3H, SiCH₃), 0.00 (s, 3H, SiCH₃).

$^\clubsuit/^\diamond$ Signale überlagern sich.

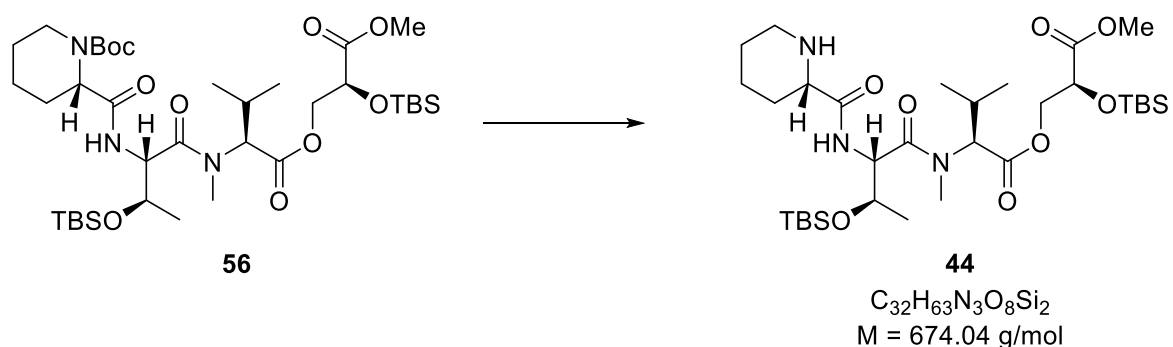
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) = 171.3 (s, Thr CO) $^\clubsuit$, 171.0 (s, CO_2CH_3) $^\clubsuit$, 170.9 (s, Pip CO) $^\clubsuit$, 170.6 (s, Val CO) $^\clubsuit$, 155.6 (s, NHCO_2 R1), 154.9 (s, NHCO_2 R2), 80.6 [s, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$

R2], 80.4 [s, OC(CH₃)₃ R1], 70.6 (d, Glc CH), 68.7 (d, Thr CHOTBS), 66.2 (t, Glc CH₂), 61.6 (d, Val NMeCH), 55.8 (d, Pip CH), 54.6 (d, Thr CHNH), 52.4 (q, CO₂CH₃), 42.9 (t, Pip NCH₂ R1), 41.4 (t, Pip NCH₂ R2), 31.8 (q, Val NCH₃ R1), 29.8 (q, Val NCH₃ R2), 28.4 [d, OC(CH₃)₃], 27.9 [d, Val CH(CH₃)₂ R1], 27.5 [d, Val CH(CH₃)₂ R2], 25.9 [q, SiC(CH₃)₃], 25.8 (t, Pip NCHCH₂), 25.7 [q, SiC(CH₃)₃], 25.3 (t, Pip CHCH₂CH₂ R1), 24.9 (t, Pip CHCH₂CH₂ R2), 21.5 (q, Thr CH₃), 21.0 (t, Pip NCH₂CH₂ R1), 20.8 (t, Pip NCH₂CH₂ R2), 19.7 (q, CHCH₃CH₃), 19.3 (q, CHCH₃CH₃), 18.4 [s, SiC(CH₃)₃], 18.0 [s, SiC(CH₃)₃], -4.6 (q, SiCH₃), -4.9 (q, SiCH₃), -5.0 (q, SiCH₃), -5.3 (q, SiCH₃).

♦/*/*Zuordnung austauschbar.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[46]

N-Boc-L-Pip-L-Thr-(*N*-Me)L-Val-L-Glc(*O*-TBS)-*O*-Me (**44**)



Nach einer Literaturvorschrift^[46] werden zu einer Lösung von Peptolid **56** (3.07 g, 3.97 mmol, 1.00 Äq.) in CH₂Cl₂ (70 mL) bei 0 °C nacheinander 2,6-Lutidin (6.91 mL, 6.37 g, 59.5 mmol, 15.0 Äq.) und TMSOTf (7.88 mL, 9.70 g, 43.6 mmol, 11.0 Äq.) zugetropft und die Reaktionslösung wird bei dieser Temperatur für sieben Stunden gerührt. Nach Ablauf der Zeit wird die Reaktion durch Zugabe von NaHCO₃-Lösung (100 mL) beendet und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 × 50 mL) extrahiert, bevor die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert werden. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel: Ø 5 cm, ↑ 20 cm, CH₂Cl₂/MeOH = 100/1 → 50/1 → 25/1)

aufgereinigt. Dabei wird das Peptolid **44** (2.38 g, 3.52 mmol, 89%) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.15$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 20/1$) [KMnO_4 , Ninhydrin: Violett].

Rotamerenverhältnis: $R1/R2 \approx 95/5$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm) = 7.48 (d, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Thr NH R1), 6.95 (d, $^3J = 7.7$ Hz, 1H, Thr NH R2), 4.92 (d, $^3J = 10.3$ Hz, 1H, Val NMeCH R1), 4.78 (dd, $^3J = 9.2$ Hz, $^3J = 3.2$ Hz, 1H, Thr CHNH R2), 4.74 (dd, $^3J = 7.9$ Hz, $^3J = 4.1$ Hz, 1H, Thr CHNH R1), 4.53 (dd, $^3J = 11.1$ Hz, $^3J = 4.5$ Hz, 1H, Glc CHH R1), 4.46 – 4.43 (m, 1H, Glc CHH R2) 4.39 (*virt. t*, $^3J \approx ^3J = 4.6$ Hz, 1H, Glc CH), 4.30 – 4.16 (m, 3H, Val NMeCH R2, Thr CHCH₃ R2, Glc CHH R2), 4.13 – 4.06 (m, 2H, Glc CHH R1, Thr CHCH₃ R1), 3.74 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.26 (dd, $^3J = 9.9$ Hz, $^3J = 3.3$ Hz, 1H, Pip CH), 3.14 (s, 3H, Val NCH₃ R1), 3.06 (*virt. dt*, $^2J = 12.1$ Hz, $^3J \approx ^3J = 4.0$ Hz, 1H, Pip NCHH), 2.88 (s, 3H, NCH₃ R2), 2.72 – 2.67 (m, 1H, Pip NCHH), 2.34 – 2.23 [m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 2.17 [*virt. dsept*, $^3J = 10.2$ Hz, $^3J \approx ^3J = 6.6$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 2.00 – 1.90 (m, 1H, Pip CHCHH), 1.82 – 1.72 (m, 1H, Pip CHCH₂CHH), 1.61 – 1.53 (m, 1H, Pip NCH₂CHH), 1.52 – 1.35 (m, 3H, Pip NCH₂CHH, Pip CHCHHCHH), 1.17 (d, $^3J = 6.2$ Hz, 3H, Thr CH₃ R1), 1.14 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 3H, Thr CH₃ R2), 1.02 (d, $^3J = 6.1$ Hz, 3H, Val CH₃ R2), 0.99 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, Val CH₃ R1), 0.96 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, Val CH₃ R2), 0.94 – 0.89 [m, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$] $^\diamond$, 0.90 – 0.88 [m, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$] $^\diamond$, 0.85 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3H, Val CH₃ R1), 0.10 (s, 3H, SiCH₃), 0.07 (s, 3H, SiCH₃), 0.05 (s, 3H, SiCH₃), 0.04 (s, 3H, SiCH₃).

$^\diamond$ Signale überlagern sich.

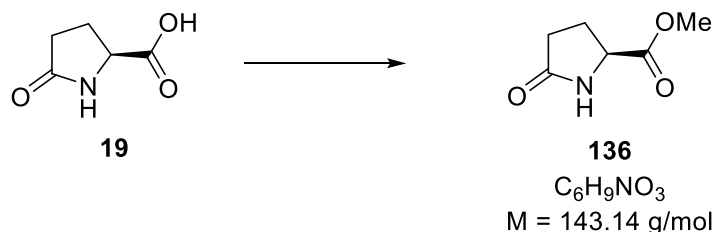
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) = 171.3 (s, Thr CO) * , 171.1 (s, CO_2CH_3) * , 171.1 (s, Pip CO) * , 170.8 (s, Val CO) * , 70.7 (d, Glc CH), 68.8 (d, Thr CHOTBS), 66.3 (t, Glc CH₂), 61.9 (d, Val NMeCH), 59.3 (d, Pip CH), 54.8 (d, Thr CHNH), 52.4 (q, CO_2CH_3), 45.1 (t, Pip NCH₂), 32.0 (q, Val NCH₃ R1), 29.4 (q, Val NCH₃ R2), 27.9 [d, Val $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ R1], 25.9 [q, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 25.9 (t, Pip NCHCH₂), 25.7 [q, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 24.9 (t, Pip CHCH₂CH₂), 23.4 (q, Thr CH₃), 21.1 (t, Pip NCH₂CH₂), 19.7 (q, CHCH₃CH₃), 19.3 (q, CHCH₃CH₃), 18.4 [s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 18.0 [s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], -4.4 (q, SiCH₃), -4.9 (q, SiCH₃), -5.0 (q, SiCH₃), -5.3 (q, SiCH₃).

* Zuordnung austauschbar.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[46]

2.1.2 Synthese der Methylazetidincarbonsäure

L-Pyroglytaminsäuremethylester (136)



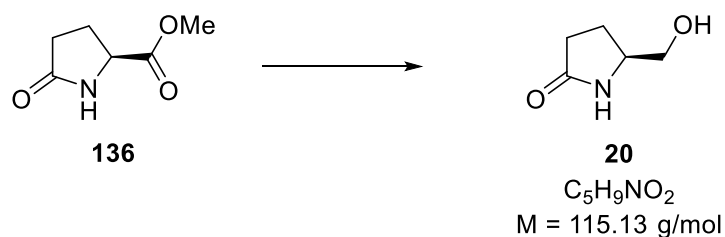
Nach einer modifizierten Literaturvorschrift^[35] wird zu einer Lösung aus L-Pyroglytaminsäure (**19**, 30.0 g, 232 mmol, 1.00 Äq.) in MeOH (120 mL) bei 0 °C langsam SOCl₂ (18.5 mL, 30.4 g, 256 mmol, 1.10 Äq.) zugetropft. Nachdem die Reaktionslösung unter Röhren über 20 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt worden ist, wird festes NaHCO₃ zugegeben, bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten ist. Die Suspension wird im Anschluss filtriert und der Filterkuchen mit MeOH (100 mL) nachgewaschen. Das Lösungsmittel des Filtrats wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel: Ø 9 cm, ↑ 7 cm, *n*-Pentan/EtOAc = 1/1 → 0/1) aufgereinigt. Dadurch wird der Methylester **136** (29.2 g, 204 mmol, 88%) in Form eines farblosen Gels erhalten.

DC: $R_f = 0.63$ (CH₂Cl₂/MeOH = 9/1) [KMnO₄].

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 6.80 (s, 1H, NH), 4.25 (dd, ³ $J = 8.7$ Hz, ³ $J = 5.0$ Hz, 1H, CH), 3.75 (s, 3H, CH₃), 2.50 – 2.27 (m, 3H, COCH₂, CHCHH), 2.25 – 2.16 (m, 1H, CHCHH).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 178.8 (s, CONH), 172.5 (s, CO₂CH₃), 55.7 (d, CH), 52.8 (q, CH₃), 29.4 (t, COCH₂), 24.8 (t, CHCH₂).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[35]

(S)-5-(Hydroxymethyl)pyrrolidin-2-on (20)

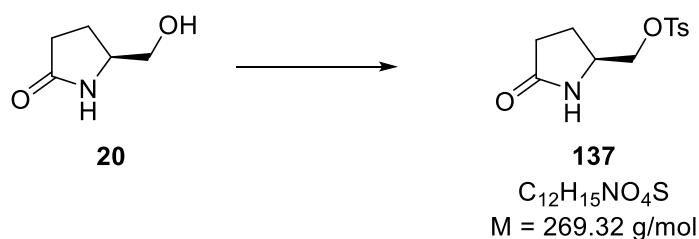
Nach einer modifizierten Literaturvorschrift^[35] wird eine Lösung von Methylester **136** (29.2 g, 204 mmol, 1.00 Äq.) in MeOH (190 mL) auf 0 °C gekühlt und portionsweise mit NaBH₄ (18.5 g, 489 mmol, 2.40 Äq.) versetzt. Nachdem das Reaktionsgemisch für 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt worden ist, wird die Reaktion durch Zugabe von konzentrierter Essigsäure (8 mL) beendet. Die Suspension wird für eine weitere Stunde gerührt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel: Ø 9 cm, ↑ 15 cm, CH₂Cl₂/MeOH = 9/1) aufgereinigt, wodurch der Alkohol **20** (23.5 g, 204 mmol, *quant.*) in Form eines farblosen Feststoffs erhalten wird.

DC: $R_f = 0.30$ (CH₂Cl₂/MeOH = 9/1) [KMnO₄].

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 7.37 (s, 1H, NH), 3.95 – 3.78 (m, 1H, CH), 3.69 (dd, ²J = 11.5 Hz, ³J = 3.2 Hz, 1H, CHHOH), 3.47 (dd, ²J = 11.5 Hz, ³J = 6.8 Hz, 1H, OCHH), 2.56 – 2.29 (m, 2H, COCH₂), 2.22 – 2.11 (dddd, ²J = 12.9 Hz, ³J = 9.6 Hz, ³J = 8.1 Hz, ³J = 6.4 Hz, 1H, CHCHHCH₂), 1.85 – 1.75 (dddd, ²J = 12.9 Hz, ³J = 9.6 Hz, ³J = 7.1 Hz, ³J = 5.4 Hz, 1H, CHCHHCH₂).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 179.8 (s, CO), 65.7 (t, OCH₂), 57.0 (d, CH), 30.5 (t, COCH₂), 22.7 (t, CHCH₂CH₂).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[35]

(S)-5-(Hydroxymethyl)pyrrolidin-2-on(O-Ts) (137)

Nach einer modifizierten Literaturvorschrift^[62] wird der Alkohol **20** (1.00 g, 8.69 mmol, 1.00 Äq.) in CH_2Cl_2 (33 mL) gelöst und nacheinander mit TsCl (2.00 g, 10.5 mmol, 1.21 Äq.), NEt_3 (2.41 mL, 1.76 g, 17.4 mmol, 2.00 Äq.) und DMAP (110 mg, 870 μ mol, 0.10 Äq.) versetzt und das Reaktionsgemisch für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden CH_2Cl_2 (20 mL), Wasser (50 mL) und konzentrierte Salzsäure (0.6 mL) zugegeben und die Emulsion wird für weitere 15 Minuten gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (2×20 mL) extrahiert. Nachdem die vereinigten organischen Phasen mit NaCl-Lösung (40 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert worden sind, wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel: \varnothing 5 cm, \updownarrow 15 cm, EtOAc / MeOH = 20/1) aufgereinigt und das Tosylat **137** (2.19 g, 8.14 mmol, 94%) in Form eines farblosen Feststoffs erhalten.

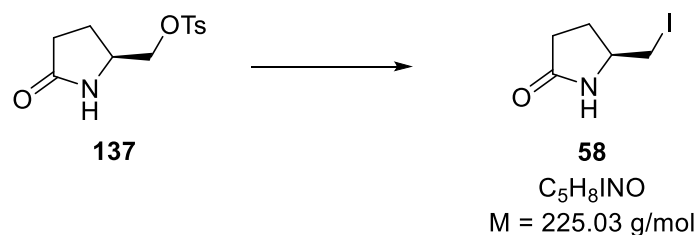
DC: $R_f = 0.42$ (EtOAc/MeOH = 20/1) [UV, $KMnO_4$].

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 298 K): δ (ppm) = 7.79 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 2H, $C^{ar}H$), 7.38 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 2H, $C^{ar}H$), 5.81 (s, 1H, NH), 4.07 (dd, $^3J = 9.8$ Hz, $^3J = 3.5$ Hz, 1H, OCHH), 3.98 – 3.91 (m, 1H, CH), 3.86 (dd, $^3J = 9.8$ Hz, $^3J = 7.6$ Hz, 1H, OCHH), 2.47 (s, 3H, CH_3), 2.38 – 2.29 (m, 2H, $COCH_2$), 2.29 – 2.20 (m, 1H, CHCHHCH₂), 1.83 – 1.71 (m, 1H, CHCHHCH₂).

^{13}C -NMR (126 MHz, $CDCl_3$, 300 K): δ (ppm) = 178.2 (s, CO), 145.5 (s, $C^{ar}CH_3$), 132.4 (s, $C^{ar}SO_2$), 130.2 (d, $C^{ar}H$), 128.1 (d, $C^{ar}H$), 72.0 (t, OCH_2), 53.0 (d, CH), 29.4 (t, $COCH_2$), 22.8 (t, $CHCH_2CH_2$), 21.8 (q, CH_3).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[62]

(S)-5-(Iodomethyl)pyrrolidin-2-on (**58**)



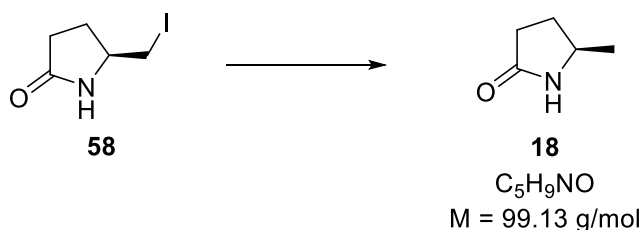
Nach einer modifizierten Literaturvorschrift^[61] wird NaI (1.67 g, 11.1 mmol, 3.00 Äq.) portionsweise zu einer Lösung des Tosylat **137** (1.00 g, 3.71 g, 1.00 Äq.) in MeCN (13 mL) zugegeben und das Reaktionsgemisch für vier Stunden unter Rückfluss auf 105 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Suspension filtriert und der Filterkuchen mit MeCN (20 mL) nachgewaschen. Das Lösungsmittel des Filtrats wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit CH₂Cl₂ (15 mL) und 1 M Salzsäure (20 mL) versetzt. Im Anschluss werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (3 × 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert, bevor das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt wird. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel: Ø 3 cm, ↓ 19 cm, CH₂Cl₂/MeOH = 30/1 → 20/1) aufgereinigt, wobei das Iodid **58** (810 mg, 3.60 mmol, 97%) in Form eines farblosen Feststoffs erhalten wird.

DC: $R_f = 0.38$ (CH₂Cl₂/MeOH = 20/1) [UV, KMnO₄].

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 7.12 (s, 1H, NH), 3.97 – 3.75 (m, 1H, CH), 3.33 – 3.14 (m, 2H, ICH₂), 2.55 – 2.42 (m, 1H, COCHH), 2.41 – 2.27 (m, 2H, COCHH, CHCHHCH₂), 1.89 – 1.77 (m, 1H, CHCHHCH₂).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 178.4 (s, CO), 55.4 (d, CH), 30.4 (t, COCH₂), 27.5 (t, CHCH₂CH₂), 11.5 (t, ICH₂).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[61]

(R)-5-Methylpyrrolidin-2-on (18)

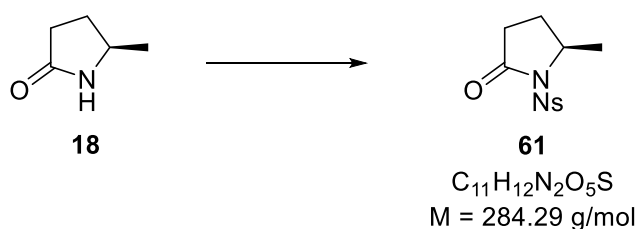
Nach einer modifizierten Vorschrift^[64] wird eine Lösung von Iodid **58** (20.9 g, 92.7 mmol, 1.00 Äq.) in MeOH (480 mL) und THF (240 mL) mit DIPEA (23.6 mL, 18.0 g, 139 mmol, 1.50 Äq.) und Palladium auf Aktivkohle (10 Gew.-% Pd, 3.06 g) versetzt und die Argonatmosphäre nach der allgemeinen Vorschrift gegen eine Wasserstoffatmosphäre ausgetauscht. Die Suspension wird für 46 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor der Wasserstoff-Ballon entfernt und die Reaktionslösung mit Argon für fünf Minuten durchspült wird. Daraufhin wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in EtOAc (250 mL) aufgenommen. Im Anschluss wird die Suspension über Celite filtriert und der Filterkuchen mit EtOAc (50 mL) nachgewaschen. Das Lösungsmittel wird erneut unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel: Ø 9 cm, ↑ 19 cm, CH₂Cl₂/MeOH = 100/1 → 50/1 → 40/1 → 30/1) aufgereinigt. Dabei wird das Pyrrolidinon **18** (9.08 g, 91.6 mmol, 99%) in Form eines farblosen Feststoffs erhalten.

DC: $R_f = 0.57$ (CH₂Cl₂/MeOH = 9/1) [KMnO₄, Nin: Violett].

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 6.69 (br. s, 1H, NH), 3.84 – 3.75 (m, 1H, CH), 2.49 – 2.21 (m, 3H, COCH₂, CHCHH), 1.72 – 1.60 (m, 1H, CHCHH), 1.23 (d, ³J = 6.3 Hz, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 178.7 (s, CO), 50.9 (d, CH), 30.7 (t, COCH₂), 29.1 (t, CHCH₂), 22.2 (q, CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[120]

(R)-5-Methylpyrrolidin-2-on(N-Ns) (61)

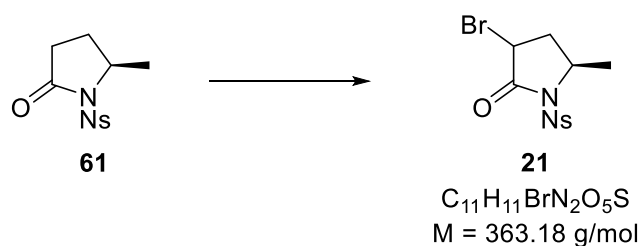
Nach einer modifizierten Literaturvorschrift^[31] wird eine Lösung von *n*-BuLi (2.5 M in THF, 35.0 mL, 87.5 mmol, 1.05 Äq.) in THF (230 mL) auf -78°C abgekühlt und langsam mit einer Lösung von Pyrrolidinon **18** (8.27 g, 83.4 mmol, 1.00 Äq.) in THF (100 mL) versetzt. Nachdem die Reaktionslösung für 45 Minuten bei dieser Temperatur gerührt worden ist, wird langsam eine Lösung von NsCl (20.3 g, 91.7 mmol, 1.10 Äq.) in THF (50 mL) zugegeben und das Reaktionsgemisch unter Rühren über 20 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung (250 mL) beendet und der ausgefallene Rückstand durch Zugabe von Wasser (2 L) gelöst. Daraufhin werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc ($2 \times 1 \text{ L}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl -Lösung (500 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert, bevor das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt wird. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel: $\varnothing 8 \text{ cm}$, $\uparrow 21 \text{ cm}$, *n*-Pentan/EtOAc = 3/1 \rightarrow 2/1 \rightarrow 1/1 \rightarrow 0/1) aufgereinigt, wobei das Pyrrolidinon **61** (22.9 g, 80.4 mmol, 96%) in Form eines gelblichen Feststoffs erhalten wird.

DC: $R_f = 0.51$ (*n*-Pentan/EtOAc = 1/1) [UV, KMnO_4].

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm) = 8.41 – 8.35 (m, 2H, $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 8.31 – 8.24 (m, 2H, $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 4.65 – 4.52 (m, 1H, CH), 2.68 – 2.52 (m, 1H, COCHH), 2.48 – 2.25 (m, 2H, COCHH, CHCHH), 1.84 – 1.73 (m, 1H, CHCHH), 1.49 (d, $^3J = 6.4 \text{ Hz}$, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) = 173.5 (s, CO), 150.9 (s, $\text{C}^{\text{ar}}\text{NO}_2$), 144.4 (s, $\text{C}^{\text{ar}}\text{SO}_2$), 130.0 (d, $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 124.3 (d, $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 56.9 (d, CH), 30.5 (t, COCH_2), 26.8 (t, CHCH_2), 21.7 (q, CH_3).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[31]

(R)-3-Bromo-5-methylpyrrolidin-2-on(N-Ns) (21)

Nach einer modifizierten Literaturvorschrift^[34] wird zu einer Lösung des Pyrrolidinons **61** (22.9 g, 80.4 mmol, 1.00 Äq.) in CH_2Cl_2 (320 mL) NEt_3 (44.8 mL, 32.6 g, 322 mmol, 4.00 Äq.) zugegeben und die Reaktionslösung auf $-20\text{ }^\circ C$ gekühlt. Daraufhin wird TMSOTf (17.4 mL, 21.5 g, 96.5 mmol, 1.20 Äq.) zugetropft und die Lösung für zwei Stunden bei dieser Temperatur, sowie 45 Minuten bei $0\text{ }^\circ C$ gerührt. Die Reaktionslösung wird auf $-40\text{ }^\circ C$ gekühlt, bevor NBS (21.5 g, 120 mmol, 1.50 Äq.) portionsweise zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 22 Stunden bei dieser Temperatur gerührt wird. Durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung (500 mL) wird die Reaktion beendet und die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 ($6 \times 150 \text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $NaCl$ -Lösung (600 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel: $\varnothing 9 \text{ cm}$, $\uparrow 23 \text{ cm}$, n -Pentan/EtOAc = 5/1 \rightarrow 3/1 \rightarrow 2/1 \rightarrow 1/1 \rightarrow 0/1) aufgereinigt. Dabei wird das Pyrrolidinon **21** (24.2 g, 66.7 mmol, 83%) als Diastereomerenmischung in Form eines gelblichen Feststoffs erhalten.

Diastereomerenverhältnis: d.r. [*trans*-**21**(A)/*cis*-**21**(B)] = 56/44.

DC: $R_f = 0.70$ (n -Pentan/EtOAc = 1/1) [UV, $KMnO_4$, Nin: Violett].

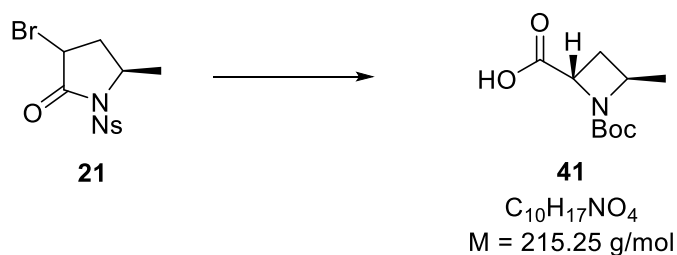
1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 298 K): δ (ppm) = 8.40 – 8.33 (m, 4H, $C^{ar}H$, A, B), 8.29 – 8.20 (m, 4H, $C^{ar}H$, A, B), 4.64 (dq, $^3J = 8.3 \text{ Hz}$, $^3J = 6.6 \text{ Hz}$, $^3J = 2.6 \text{ Hz}$, 1H, $CHCH_3$, B), 4.55 – 4.47 (m, 1H, $CHCH_3$, A), 4.45 (dd, $^3J = 7.2 \text{ Hz}$, $^3J = 5.9 \text{ Hz}$, 1H, $CHBr$, A), 4.39 (dd, $^3J = 8.3 \text{ Hz}$, $^3J = 2.6 \text{ Hz}$, 1H, $CHBr$, B), 2.99 (*virt. dt*, $^2J = 15.0 \text{ Hz}$, $^3J \approx ^3J = 8.3 \text{ Hz}$, 1H, CHH , B), 2.54 (ddd, $^2J = 14.2 \text{ Hz}$, $^3J = 7.1 \text{ Hz}$, $^3J = 5.9 \text{ Hz}$, 1H, CHH , A), 2.33 (ddd, $^2J = 14.2 \text{ Hz}$,

$^3J = 7.2$ Hz, $^3J = 5.3$ Hz, 1H, CHH, A), 2.17 (*virt. dt*, $^2J = 15.0$ Hz, $^3J \approx ^3J = 2.6$ Hz, 1H, CHH, B), 1.70 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, CH₃, B), 1.58 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 3H, CH₃, A).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 169.6 (s, CO, B), 169.2 (s, CO, A), 151.0 (s, C^{ar}NO₂), 143.4 (s, C^{ar}SO₂, B), 142.8 (s, C^{ar}SO₂, A), 130.0 (d, C^{ar}H, A), 129.9 (d, C^{ar}H, B), 124.4 (d, C^{ar}H, B), 124.3 (d, C^{ar}H, A), 56.0 (d, CHCH₃, B), 55.7 (d, CHCH₃, A) 41.5 (d, CHBr, A), 39.9 (d, CHBr, B), 38.4 (t, CH₂, A), 36.6 (t, CH₂, B), 21.6 (q, CH₃, B), 21.5 (q, CH₃, A).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[34]

***N*-Boc-L-Mac (41)**



Ringkontraktion:

Eine Lösung von Pyrrolidinon **21** (2.00 g, 5.51 mmol, 1.00 Äq.) in MeCN (25 mL) wird auf -40 °C gekühlt und nacheinander mit K₂CO₃ (1.14 g, 8.26 mmol, 1.50 Äq.) und tropfenweise mit BnOH (8.02 mL, 8.34 g, 77.1 mmol, 14.0 Äq.) versetzt. Nachdem die Suspension für 17 Stunden bei dieser Temperatur gerührt worden ist, wird über Celite filtriert und der Filterkuchen mit MeCN (15 mL) nachgewaschen. Das Lösungsmittel des Filtrats wird unter vermindertem Druck entfernt und das zurückgebliebene Diastereomergemisch wird mittels automatischer Säulenchromatographie (200 g Säule Flashmaster, Hexan/EtOAc = 9/1) aufgetrennt und aufgereinigt. Dabei wird das *trans*-Azetidin (1.27 g) verunreinigt mit BnOH (123 mg) in Form eines gelblichen Öls erhalten, welches ohne weitere Aufreinigung in die folgende Reaktion eingesetzt wird.

DC: $R_f = 0.63$ (*n*-Pentan/EtOAc = 1/1) [UV, KMnO₄, Nin: Violett].

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 8.02 – 7.98 (m, 1H, C^{ar}H), 7.69 – 7.65 (m, 1H, C^{ar}H), 7.64 – 7.55 (m, 2H, C^{ar}H), 7.42 – 7.27 (m, 5H, C^{ar}H), 5.13 – 5.05 (m, 2H, CH₂C^{ar}), 4.98 (dd, ³*J* = 9.5 Hz, ³*J* = 5.1 Hz, 1H, CHCO), 4.92 (m, 1H, CHCH₃), 2.37 (ddd, ²*J* = 11.0 Hz, ³*J* = 8.0 Hz, ³*J* = 5.1 Hz, 1H CHH), 2.20 (ddd, ²*J* = 11.0 Hz, ³*J* = 9.5 Hz, ³*J* = 6.0 Hz, 1H CHH), 1.51 (d, ³*J* = 6.3 Hz, 3H, CH₃).

Boc-Entschützung und Ns-Schützung:

Das gelbliche Öl wird in MeCN (13 mL) und DMSO (260 μ L) gelöst und bei 0 °C mit K₂CO₃ (1.35 g, 9.76 mmol, 1.77 Äq.) und tropfenweise mit 4-Methoxythiophenol (800 μ L, 912 mg, 6.51 mmol, 1.18 Äq.) versetzt. Nachdem die Reaktionslösung für 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt worden ist, wird Boc₂O (3.48 mL, 3.55 g, 16.3 mmol, 2.99 Äq.) zutropft und für weitere vier Stunden gerührt. Daraufhin wird die Reaktion durch Zugabe von Wasser (40 mL) beendet und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 \times 30 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel: \varnothing 4 cm, \uparrow 18 cm, *n*-Pentan/Et₂O = 10/1 \rightarrow 9/1 \rightarrow 8/1 \rightarrow 7/1) aufgereinigt. Dabei erhält man das Boc-geschützte Azetidin (507 mg) in Form eines gelblichen Feststoffs, welcher ohne weitere Aufreinigung in die folgende Reaktion eingesetzt wird.

Verseifung:

Zu einer Lösung des gelblichen Feststoffs in MeOH (16 mL) wird 3 M Natronlauge (1.67 mL) zugegeben. Nachdem die Reaktionslösung für drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt worden ist, wird die Reaktion durch Zugabe von Wasser (40 mL) beendet. Daraufhin wird mit Et₂O (30 mL) extrahiert, wobei die etherische Phase mit Wasser (20 mL) gegenextrahiert wird. Die vereinigten wässrigen Phasen werden unter Verwendung von 10%iger Zitronensäure-Lösung auf pH = 3 eingestellt und mit EtOAc (3 \times 50 mL) extrahiert. Im Anschluss werden die vereinigten organischen Phasen mit NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel: \varnothing 3 cm, \uparrow 16 cm,

n-Pentan/Aceton/AcOH = 4/1/0.01 → 3/1/0.01 → 2/1/0.01) aufgereinigt, wobei das Azetidin **41** (349 mg, 1.62 mmol, 29% über 4 St.) in Form eines farblosen Feststoffs erhalten wird.

DC: $R_f = 0.17$ (*n*-Pentan/Aceton /AcOH = 7/3/0.01) [KMnO₄, Nin: Violett].

Smp.: 134 °C.

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{RT} = -162.0$ ($c = 10.0$, CHCl₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2976 (m, -(CH₂)-H), 2933 [w, -(CH₂)-H], 1707 (m, C=O), 1395 [m, -(CH)-H], 1150 [s, -(CH₂)-H].

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 4.82 (dd, ³*J* = 9.4 Hz, ³*J* = 6.2 Hz, 1H, COCH), 4.33 – 4.23 (m, 1H, CHCH₃), 2.74 (ddd, ²*J* = 11.7 Hz, ³*J* = 8.0 Hz, ³*J* = 6.2 Hz, 1H, CHH), 2.03 (ddd, ²*J* = 11.7 Hz, ³*J* = 9.4 Hz, ³*J* = 4.5 Hz, 1H, CHH), 1.49 [s, 9 H, OC(CH₃)₃], 1.44 (d, ³*J* = 6.2 Hz, 3H, CH₃).

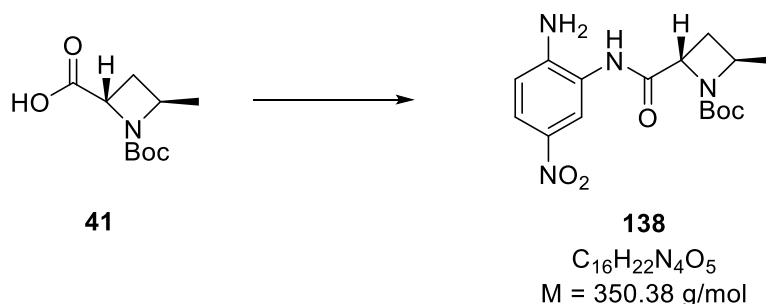
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 172.5 (s, CO), 158.1 (s, NCO), 82.8 [s, C(CH₃)₃], 58.6 (d, COCH), 56.8 (d, CHCH₃), 28.5 [q, OC(CH₃)₃], 27.9 (t, CH₂), 20.4 (q, CH₃).

HR-MS (ESI): [C₁₀H₁₇NO₄+H]⁺ berechnet: 216.1230; gefunden: 216.1231.

[C₁₀H₁₇NO₄+Na]⁺ berechnet: 238.1050; gefunden: 238.1050.

2.1.3 Synthese des nördlichen Fragments

N-Boc-L-Mac-2-amino-5-nitroanilid (**138**)



Eine Lösung des Azetidins **41** (1.28 g, 5.58 mmol, 1.00 Äq.) in CH_2Cl_2 (11 mL) wird mit HATU (2.12 g, 5.58 mmol, 1.00 Äq.) und 4-Nitro-1,2-diaminobenzol (6.14 mmol, 1.10 Äq.) versetzt, bevor langsam DIPEA (1.42 mL, 1.08 g, 8.37 mmol, 1.50 Äq.) zugetropft wird. Nachdem das Reaktionsgemisch für vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt worden ist, wird die Reaktion durch Zugabe von 1 M Salzsäure beendet, und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (6 × 40 mL) extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Daraufhin wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der erhaltene Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel: Ø 7 cm, ↑ 19 cm, *n*-Pentan/Aceton = 7/1 → 6/1 → 2/1) aufgereinigt. Dadurch wird das Anilid **138** (1.83 g, 5.22 mmol, 93%) in Form eines gelben Feststoffs erhalten.

DC: $R_f = 0.51$ (*n*-Pentan/Aceton = 7/3) [$KMnO_4$, Nin: Violett].

Smp.: 79 °C.

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{RT} = -164.0$ ($c = 10.0$, $CHCl_3$).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3355 [m, -(NH)-H], 3248 (w, C^{ar} -H), 2976 (w, -(CH₂)-H), 1672 (m, C=O), 1520 (w, N-H), 1320 [s, -(CH₂)-H], 1151 (m, C=O), 750 (w, C^{ar} -H).

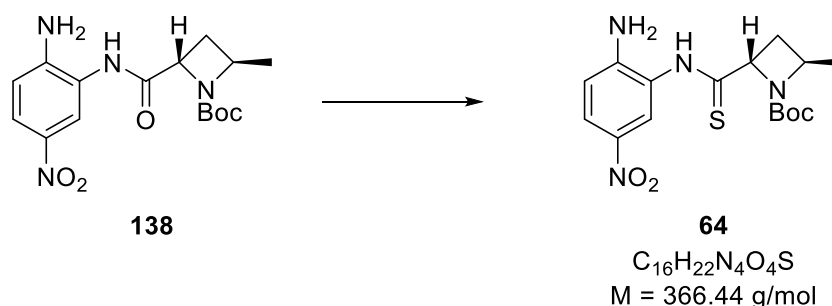
¹H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 298 K): δ (ppm) = 9.12 (s, 1H, NH), 8.44 – 8.36 (m, 1H, C^{ar} H), 7.86 (dd, $^3J = 8.9$ Hz, $^4J = 2.6$ Hz, 1H, C^{ar} H), 6.65 (d, $^3J = 8.9$ Hz, 1H, C^{ar} H), 4.85 (dd,

$^3J = 9.2$ Hz, $^3J = 5.9$ Hz, 1H, COCH), 4.37 – 4.28 (m, 1H, CH₃CH), 2.74 (ddd, $^2J = 11.5$ Hz, $^3J = 8.4$ Hz, $^3J = 5.9$ Hz, 1H, CHH), 2.01 (ddd, $^2J = 11.5$ Hz, $^3J = 9.2$ Hz, $^3J = 4.8$ Hz, 1H, CHH), 1.46 [s, 9H, OC(CH₃)₃], 1.44 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 169.9 (s, CO), 157.4 (s, NCO), 146.0 (s, C^{ar}NH₂), 139.0 (s, C^{ar}NO₂), 123.1 (d, C^{ar}H), 122.2 (d, C^{ar}H), 121.2 (d, C^{ar}H), 114.7 (s, C^{ar}NH), 81.8 [s, OC(CH₃)₃], 60.0 (d, COCH), 57.1 (d, CH₃CH), 28.6 [q, OC(CH₃)₃], 27.0 (t, CH₂), 20.7 (q, CH₃).

HR-MS (ESI): [C₁₆H₂₂N₄O₅+H]⁺ berechnet: 351.1663; gefunden: 351.1666.

N-Boc-L-Mac-2-amino-5-nitrothioanilid (64)



Nach einer modifizierten Literaturvorschrift^[74] werden Natriumcarbonat (207 mg, 1.96 mmol, 0.50 Äq.) und P₄S₁₀ (869 mg, 1.96 mmol, 0.50 Äq.) in THF (40 mL) vorgelegt und für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wird daraufhin auf 0 °C abgekühlt und eine Lösung des Anilids **138** (1.37 g, 3.91 mmol, 1.00 Äq.) in THF (29 mL) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird zunächst für 30 Minuten bei 0 °C gerührt, bevor für weitere drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt wird. Im Anschluss wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in EtOAc (100 mL) gelöst. Diese Lösung wird mit 5%iger NaHCO₃-Lösung (3 × 40 mL) extrahiert, wobei die vereinigten basischen Waschlösungen mit EtOAc (2 × 60 mL) gegenextrahiert werden. Die vereinigten Phasen werden mit NaCl-Lösung (2 × 80 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und fitriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel: Ø 4 cm, ↑ 20 cm, *n*-Pentan/EtOAc = 4/1 → 3/1 → 2/1 →

1/1) অর্গেরিফট, ওদুরচ দাস থিওঅনিলিড **64** (1.23 g, 3.35 mmol, 86%) ইন ফর্ম এেস গেলবন ফেসটস্টফস্ অর্গেরন ওর্লড.

DC: $R_f = 0.53$ (*n*-Pentan/Aceton = 7/3) [KMnO₄, Nin: Violett].

Smp.: 194 °C.

স্পেসিফিসে রোটেশন: $[\alpha]_D^{RT} = -162.0$ ($c = 10.0$, CHCl₃).

রোটামেরনবেরহাল্টনিস: R1/R2 \approx 68/32.

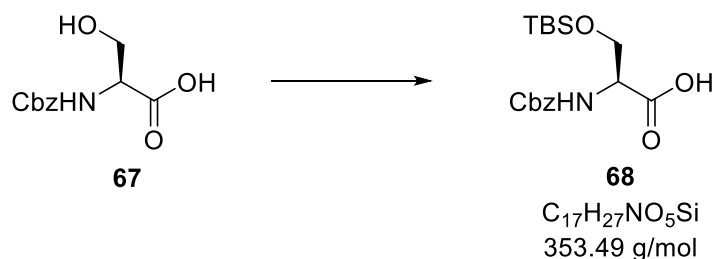
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3346 [m, -(NH)-H], 3232 (w, C^{ar}-H), 2979 (w, -(CH₂)-H), 1677 (m, C=O), 1518 (w, N-H), 1393 [m, -(CH)-H], 1318 [s, -(CH₂)-H], 1149 (m, C=O), 750 (w, C^{ar}-H).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 300 K): δ (ppm) = 11.40 (br. s, 1H, NH R1), 11.20 (br. s, 1H, NH R2), 8.06 (d, ⁴*J* = 2.7 Hz, 1H, C^{ar}H R2), 7.97 (dd, ³*J* = 9.1 Hz, ⁴*J* = 2.7 Hz, 1H, C^{ar}H), 7.89 (d, ⁴*J* = 2.7 Hz, 1H, C^{ar}H R1), 6.83 (d, ³*J* = 9.1 Hz, 1H, C^{ar}H R2), 6.79 (d, ³*J* = 9.1 Hz, 1H, C^{ar}H R1), 6.52 (s, 2H, NH₂ R1), 6.38 (s, 2H, NH₂ R2), 5.03 (dd, ³*J* = 8.5 Hz, ³*J* = 4.7 Hz, 1H, CSCH), 4.47 – 4.38 (m, 1H, CH₃CH), 2.56 – 2.49 (m, 1H, CHH), 2.10 (ddd, ²*J* = 10.8 Hz, ³*J* = 8.4 Hz, ³*J* = 5.6 Hz, 1H, CHH), 1.39 [s, 9H, OC(CH₃)₃], 1.37 (d, ³*J* = 6.1 Hz, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆, 300 K): δ (ppm) = 204.6 (s, CS R1), 203.9 (s, CS, R2), 155.2 (s, NCO R1), 153.8 (s, NCO R2), 150.8 (s, C^{ar}NO₂ R1), 150.5 (s, C^{ar}NO₂ R2), 135.3 (s, C^{ar}NH₂ R2), 135.2 (s, C^{ar}NH₂ R1), 125.2 (d, C^{ar}H), 124.9 (d, C^{ar}H R2), 124.8 (d, C^{ar}H R1), 122.3 (s, C^{ar}NH R2), 122.1 (s, C^{ar}NH R1), 114.4 (d, C^{ar}H R2), 113.9 (d, C^{ar}H R1), 79.5 [s, OC(CH₃)₃ R1], 78.9 [s, OC(CH₃)₃ R2], 66.6 (d, COCH R2), 65.0 (d, COCH R1), 56.9 (d, CH₃CH R1), 55.2 (d, CH₃CH R2), 31.6 (t, CH₂ R2), 30.3 (t, CH₂ R1), 28.2 [q, OC(CH₃)₃ R1], 27.7 [q, OC(CH₃)₃ R2], 20.8 (q, CH₃ R1), 20.2 (q, CH₃ R2).

HR-MS (ESI): [C₁₆H₂₂N₄O₄S+H]⁺ berechnet: 367.1435; gefunden: 367.1437.

N-Cbz-L-Ser(*O*-TBS) (**68**)



Silyl-Schützung:

Nach einer modifizierten Literaturvorschrift^[76] wird eine Lösung von *N*-Cbz-Ser (**67**, 100 mg, 2.09 mmol, 1.00 Äq.) in CH_2Cl_2 (11 mL) bei 0 °C mit Imidazol (332 mg, 4.88 mmol, 2.15 Äq.) und TBSCl (736 mg, 4.88 mmol, 2.15 Äq.) versetzt und über 17 Stunden unter Rühren auf Raumtemperatur erwärmt. Im Anschluss wird die Reaktion durch die Zugabe von Wasser (15 mL) beendet und die entstandenen Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (2×10 mL) extrahiert und das Lösungsmittel der vereinigten organischen Phasen wird unter vermindertem Druck entfernt. Der entstandene Silylester wird ohne weitere Aufreinigung in die folgende Reaktion eingesetzt.

Verseifung des Silylesters:

Eine Lösung von K_2CO_3 (0.67 g, 4.85 mmol, 2.32 Äq.) in Wasser (6.7 mL) wird zu einem Gemisch von Silylester in THF (11 mL) gegeben. Nachdem das Gemisch für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt worden ist, wird das organische Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die zurückgebliebene wässrige Phase wird unter Verwendung von 10%iger Zitronensäurelösung auf pH = 3 angesäuert und mit EtOAc (3×15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand aus *n*-Hexan umkristallisiert, wobei der Silylether **68** (624 mg, 1.77 mmol, 84%) in Form eines farblosen Feststoffs erhalten wird.

DC: $R_f = 0.45$ (EtOAc/AcOH = 100/1) [UV, $KMnO_4$].

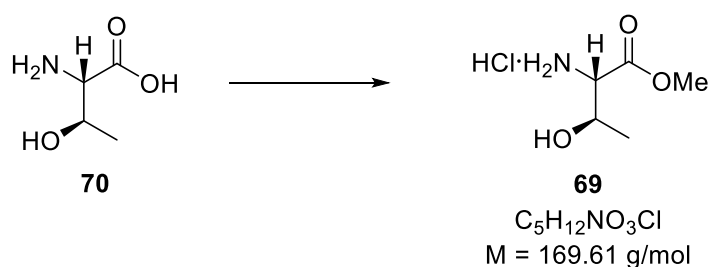
Rotamerenverhältnis: R1/R2 \approx 88/12.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm) = 7.40 – 7.30 (m, 5H, $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 5.70 (br. s, 1H, NH, R2), 5.58 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 1H, NH, R1), 5.21 – 5.08 (m, 2H, $\text{C}^{\text{ar}}\text{CH}_2$), 4.51 – 4.42 (m, 1H, CH, R1), 4.33 (s, 1H CH, R2), 4.18 – 4.09 (m, 1H, Ser CHH, R1), 4.08 (s, 1H, Ser CHH R2), 3.84 (dd, $^2J = 10.2$ Hz, $^3J = 3.9$ Hz, 1H, Ser CHH), 0.86 [s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 0.04 [s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$].

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) = 175.5 (s, COOH), 156.2 (s, NHCO), 136.2 (s, C^{ar}), 128.7 (d, $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 128.4 (d, $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 128.3 (d, $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 67.3 (t, $\text{C}^{\text{ar}}\text{CH}_2$), 63.5 (t, Ser CH_2), 55.7 (d, CH), 25.9 [q, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 18.3 [s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], -5.4 (q, SiCH_3CH_3), -5.5 (q, SiCH_3CH_3).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[76]

L-Thr-*O*-Me Hydrochlorid (**69**)



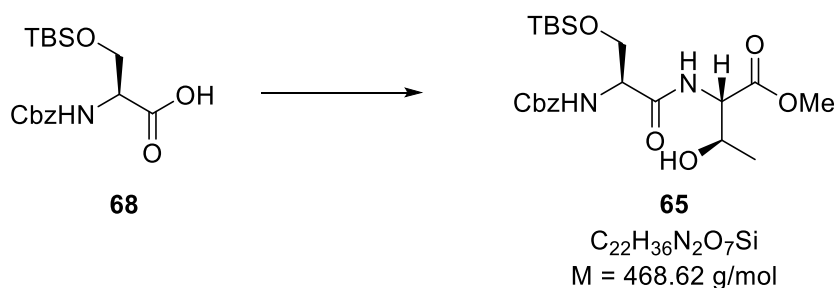
Nach einer modifizierten Literaturvorschrift^[77] wird zu einer Lösung von L-Threonin (**70**, 1.00 g, 8.39 mmol, 1.00 Äq.) in MeOH (80 mL) langsam SOCl_2 (1.22 mL, 2.00 g, 16.8 mmol, 2.00 Äq.) zugetropft, bevor das Gemisch für 90 Minuten bei 75 °C unter Rückfluss erhitzt wird. Nachdem die klare Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt worden ist, wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Dabei wird das Threonin-Derivat **69** (1.40 g, 8.28 mmol, 99%) in Form eines farblosen Feststoffs erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD , 298 K): δ (ppm) = 8.47 (br. s, 1H, OH) 4.32 (qd, $^3J = 6.7$ Hz, $^3J = 4.1$ Hz, 1H, CHOH), 4.03 (d, $^3J = 4.1$ Hz, 1H, CHNH), 3.88 (s, 3H, CO_2CH_3), 1.38 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, Thr CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CD_3OD , 300 K): δ (ppm) = 169.5 (s, CO), 66.3 (d, CHOH), 59.7 (d, CHNH), 53.9 (q, CO_2CH_3), 20.5 (q, Thr CH_3).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[77]

N-Cbz-L-Ser(*O*-TBS)-L-Thr-*O*-Me (**65**)



Nach einer modifizierten Literaturvorschrift^[76] wird eine Suspension von Serin-Derivat **68** (2.01 g, 5.69 mmol, 1.00 Äq.) und HOBt·H₂O (1.84 g, 12.0 mmol, 2.11 Äq.) in CH_2Cl_2 (35 mL) bei 0 °C nacheinander langsam mit NMM (2.00 mL, 1.82 g, 18.0 mmol, 3.16 Äq.) und portionsweise mit EDC·HCl (1.27 g, 80.2 mmol, 1.10 Äq.) versetzt und für 15 Minuten gerührt. Das Gemisch wird daraufhin zu Threonin-Derivat **69** (1.12 g, 6.60 mmol, 1.16 Äq.) gegeben und unter Rühren über 22 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Nachdem die Reaktion durch Zugabe von Wasser (30 mL) beendet worden ist, werden die Phasen getrennt und die organische Phase wird nacheinander mit 10%iger Zitronensäurelösung (3 × 25 mL) und NaHCO_3 -Lösung (25 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel: Ø 5 cm, ↑ 20 cm, *n*-Pentan/EtOAc = 2/1 → 1/1 → 1/2) aufgereinigt. Dadurch wird das Dipeptid **65** (2.33 g, 4.97 mmol, 87%) in Form eines farblosen Feststoffs erhalten.

DC: $R_f = 0.58$ (*n*-Pentan/EtOAc = 1/1) [KMnO_4 , Nin: Violett].

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm) = 7.57 – 7.26 (m, 6H, $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$, Thr NH), 5.67 (d, $^3J = 7.34$ Hz, 1H, Ser NH), 5.18 – 5.10 (m, 2H, $\text{C}^{\text{ar}}\text{CH}_2$), 4.59 (dd, $^3J = 8.9$ Hz, $^3J = 2.6$ Hz, 1H, Thr CHNH), 4.34 (qd, $^3J = 6.4$ Hz, $^3J = 2.6$ Hz, 1H, Thr CHOH) 4.31 – 4.25 (m, 1H, Ser CH), 4.08 (dd, $^2J = 9.8$ Hz, $^3J = 3.3$ Hz, 1H, Ser CHH), 3.75 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.71 (dd, $^2J = 9.8$ Hz,

$^3J = 7.1$ Hz, 1H, Ser CHH), 1.19 (d, $^3J = 6.4$ Hz, 3H, Thr CH₃), 0.89 [s, 9H, SiC(CH₃)₃], 0.09 [s, 6H, Si(CH₃)₂].

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 171.2 (s, Thr CO), 171.0 (s, Ser CO), 156.3 (s, NCO₂) 136.2 (s, C^{ar}CH₂), 128.7 (d, C^{ar}H), 128.4 (d, C^{ar}H), 128.3 (d, C^{ar}H), 68.0 (d, CHOH), 67.3 (t, C^{ar}CH₂), 63.3 (t, Ser CH₂), 57.5 (d, Thr CHNH), 56.0 (d, Ser CH), 52.7 (q, CO₂CH₃), 25.9 [q, SiC(CH₃)₃], 20.0 (q, Thr CH₃), 18.4 [s, SiC(CH₃)₃], -5.3 (q, SiCH₃CH₃), -5.4 (q, SiCH₃CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[76]

D-Leu-O-Me Hydrochlorid (71)



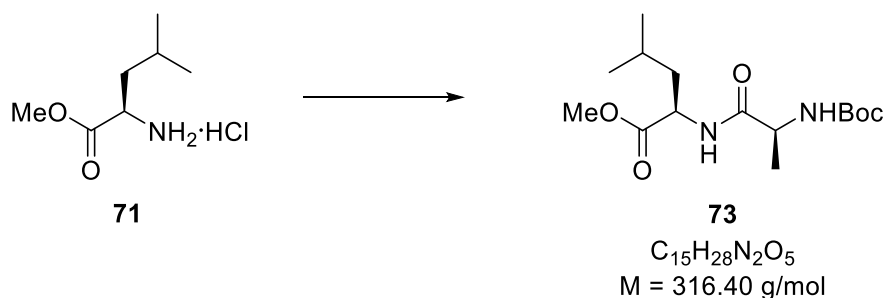
Nach einer Literaturvorschrift^[78] wird eine Lösung von D-Leucin (**74**, 1.00 g, 7.62 mmol, 1.00 Äq.) in MeOH (10 mL) bei 0 °C tropfenweise mit SOCl₂ (830 μL , 1.36 g, 11.4 mmol, 1.50 Äq.) versetzt und unter Rühren über 22 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt, wodurch der Methyl ester **71** (1.38 g, 7.62 mmol, *quant.*) in Form eines farblosen Feststoffs erhalten wird.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD₃OD, 298 K): δ (ppm) = 4.00 (t, $^3J = 6.9$ Hz, 1H, CHNH₂), 3.80 (s, 3H, CO₂CH₃), 1.85 – 1.71 (m, 2H, CH₂), 1.70 – 1.60 [m, 1H, CH(CH₃)₂], 0.96 (*virt. t*, $^3J \approx ^3J = 5.9$ Hz, 6H, Leu CH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CD₃OD, 300 K): δ (ppm) = 171.4 (s, CO), 53.6 (q, CO₂CH₃), 52.5 (d, CHNH₂), 40.7 (t, CH₂), 25.6 [d, CH(CH₃)₂], 22.6 (q, CH₃), 22.3 (q, CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[78]

N-Boc-L-Ala-D-Leu-O-Me (**73**)



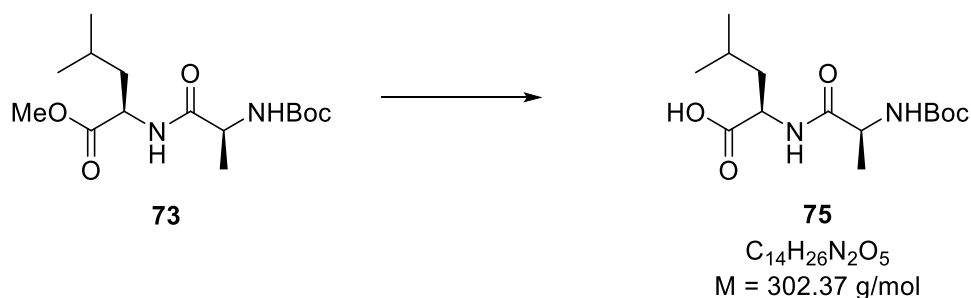
Nach einer Literaturvorschrift^[121] werden bei 0 °C DIPEA (2.72 mL, 2.07 g, 16.0 mmol, 2.10 Äq.) tropfenweise und EDC·HCl (3.36 g, 17.5 mmol, 2.30 Äq.) portionsweise zu einer Lösung von Methylester **71** (1.38 g, 7.62 mmol, 1.00 Äq.), HOBt·H₂O (1.40 g, 9.14 mmol, 1.20 Äq.) und *N*-Boc-Ala (1.59 g, 8.38 mmol, 1.10 Äq.) in CH₂Cl₂ (47 mL) zugegeben. Danach wird das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur für 21 Stunden gerührt, bevor die Reaktion durch Zugabe von Wasser (40 mL) beendet wird. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase mit 1 M HCl- (15 mL), NaHCO₃- (15 mL) und NaCl-Lösung (15 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel: Ø 5 cm, ↑ 18 cm, *n*-Pentan/EtOAc = 3/2 → 1/1) aufgereinigt. Dadurch wird das Dipeptid **73** (2.35 g, 7.43 mmol, 98%) in Form eines farblosen Feststoffs erhalten.

DC: $R_f = 0.58$ (*n*-Pentan/EtOAc = 1/1) [KMnO₄, Nin: Lila].

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 6.55 (br. s, 1H, Leu NH), 4.92 (br. s, 1H, Ala NH), 4.60 (td, $^3J = 8.8$ Hz, $^3J = 4.4$ Hz, 1H, Leu CH), 4.27 – 4.13 (m, 1H, Ala CH), 3.72 (s, 3H, CO₂CH₃), 1.73 – 1.59 [m, 2H, Leu CHH, CH(CH₃)₂], 1.59 – 1.50 (m, 1H, Leu CHH), 1.45 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.36 (d, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, Ala CH₃), 0.93 (d, $^3J = 5.8$ Hz, 3H, Leu CH₃), 0.92 (d, $^3J = 6.2$ Hz, 3H, Leu CH₃).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 173.4 (s, Leu CO), 172.5 (s, Ala CO), 155.7 (s, NHCO₂), 80.4 [s, C(CH₃)₃], 52.5 (q, CO₂CH₃), 50.7 (d, Leu CH), 50.2 (d, Ala CH), 41.6 (t, Leu CH₂), 28.4 [q, C(CH₃)₃], 24.9 [d, CH(CH₃)₂], 23.0 (q, Leu CH₃), 22.0 (q, Leu CH₃), 18.1 (q, Ala CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[121]

N-Boc-L-Ala-D-Leu (75)

Nach einer modifizierten Vorschrift^[121] wird eine Lösung von Dipeptid **73** (960 mg, 3.03 mmol, 1.00 Äq.) in MeOH (30 mL) tropfenweise mit 1 m Natronlauge (6.07 mL, 6.07 mmol, 2.00 Äq.) versetzt und für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Lösung wird unter Verwendung von 1 M Salzsäurelösung auf pH = 7 eingestellt und das Methanol unter vermindertem Druck entfernt. Die verbliebene wässrige Phase wird im Anschluss unter Verwendung von konzentrierter Salzsäure auf pH = 3 eingestellt, bevor diese mit EtOAc (4 × 15 mL) extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert wird. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt, wodurch das Dipeptid **75** (917 mg, 3.03 mmol, *quant.*) in Form eines farblosen Feststoffs erhalten wird.

DC: $R_f = 0.26$ (*n*-Pentan/EtOAc = 1/1) [KMnO₄].

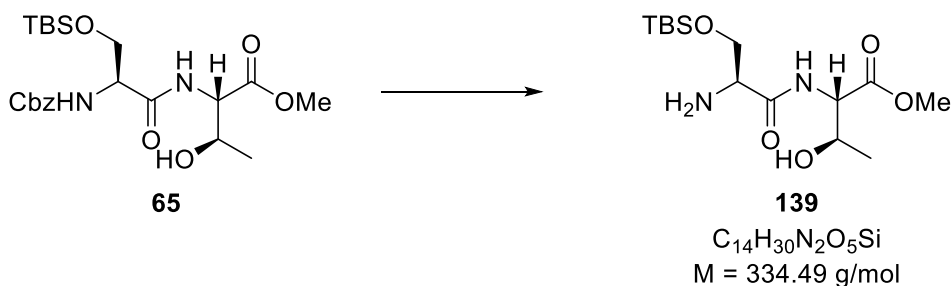
Rotamerenverhältnis: R1/R2 ≈ 77/23.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 7.12 (br. s, 1H, Leu NH R2), 6.84 (br. s, 1H, Leu NH R1), 5.61 (br. s, 1H, Ala NH R2), 5.22 (br. s, 1H, Ala NH R1), 4.70 (bs, 1H, Leu CH R2), 4.60 (bs, 1H, Leu CH R1), 4.37 (bs, 1H, Ala CH R1), 4.17 (bs, 1H, Ala CH R2), 1.77 – 1.65 [m, 2H, Leu CHH, Leu CH(CH₃)₂], 1.64 – 1.55 (m, 1H, Leu CHH), 1.44 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.36 (d, ³J = 7.0 Hz, 3H, Ala CH₃), 0.95 (d, ³J = 5.8 Hz, 3H, Leu CH₃), 0.92 (d, ³J = 6.2 Hz, 3H, Leu CH₃).

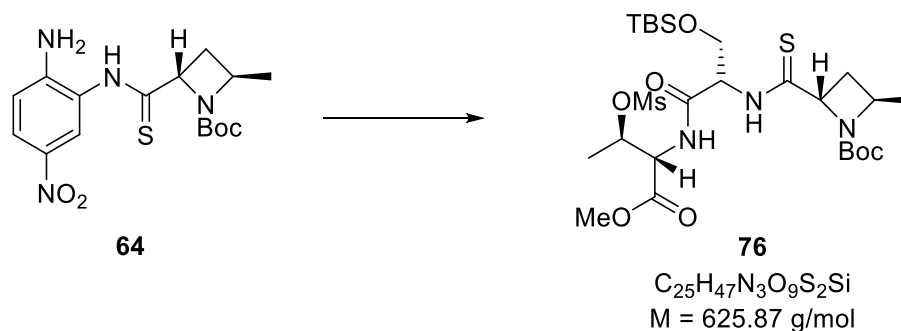
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 175.7 (s, Leu CO), 173.3 (s, Ala CO), 156.1 (s, NCO₂), 80.9 [s, C(CH₃)₃], 50.8 (d, Leu CH), 49.9 (d, Ala CH), 41.4 (t, Leu CH₂), 28.4 [q, C(CH₃)₃], 24.9 [d, CH(CH₃)₂], 23.0 (q, Leu CH₃), 22.0 (q, Leu CH₃), 18.6 (q, Ala CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[121]

***N*-Cbz-L-Ser(*O*-TBS)-L-Thr-*O*-Me (**139**)**



Zu einer Lösung von Dipeptid **65** (125 mg, 267 μ mol, 1.00 Äq.) in MeOH (4 mL) und EtOAc (4 mL) wird Palladium auf Aktivkohle (10 Gew.-% Pd, 27 mg) zugegeben und die Argonatmosphäre nach der allgemeinen Vorschrift gegen eine Wasserstoffatmosphäre ausgetauscht. Die Suspension wird für 19 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor der Wasserstoff-Ballon entfernt und die Reaktionslösung mit Argon für fünf Minuten durchspült wird. Im Anschluss wird die Suspension über Celite filtriert und der Filterkuchen mit EtOAc (20 mL) nachgewaschen. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt, wobei das entschützte Dipeptid **139** in Form eines farblosen Feststoffs (89 mg) erhalten wird, welcher ohne weitere Aufreinigung in die folgende Reaktionssequenz eingesetzt wird.

***N*-Boc-L-Mac^S-L-Ser(*O*-TBS)-L-Thr(*O*-Ms)-*O*-Me (76)**Diazotierung:

Nach einer modifizierten Literaturvorschrift^[74] wird eine Lösung des Thioanilids **64** (88.8 mg, 242 μ mol, 1.00 Äq.) in AcOH (2 mL, 95% in Wasser) auf 0 °C gekühlt und portionsweise mit NaNO₂ (25.1 mg, 364 μ mol, 1.50 Äq.) versetzt. Nachdem das Reaktionsgemisch für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt worden ist, wird Eiswasser (10 mL) zugegeben, wobei eine Suspension entsteht. Im Anschluss wird filtriert und der Filterkuchen wird zunächst mit Eiswasser (10 mL) gewaschen, bevor er in CH₂Cl₂ (20 mL) gelöst wird. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wird am Feinvakuum getrocknet. Dabei wird das Benzotriazol (91 mg) in Form eines orangenen Feststoffs erhalten, welcher ohne weitere Aufreinigung in die folgende Reaktion eingesetzt wird.

Thioacylierung:

Das entschützte Dipeptid **139** (89.2 mg, 267 μ mol, 1.10 Äq.) wird in THF (2.7 mL) gelöst und bei 0 °C langsam mit einer Lösung von Benzotriazol (91.5 mg, 242 μ mol, 1.00 Äq.) in THF (1.4 mL) versetzt. Nachdem die Reaktionslösung für 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt worden ist, wird das Lösungsmittel bei Raumtemperatur unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in EtOAc (50 mL) gelöst. Die organische Lösung wird mit NaHCO₃-Lösung (2 × 30 mL) gewaschen, wobei die beiden basischen Waschlösungen vereint und mit EtOAc (20 mL) gegenextrahiert werden. Daraufhin werden die vereinigten organischen Phasen mit NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wird mittels

Säulenchromatographie (Kieselgel: Ø 2 cm, ↑ 16 cm, *n*-Pentan/EtOAc = 4/1 → 3/1 → 2/1 → 1/1) aufgereinigt. Dabei wird das Mac-Ser-Thr-Tripeptid (97 mg) in Form eines gelben Feststoffs erhalten, welches in die folgende Reaktion eingesetzt wird.

Mesylierung:

Eine Lösung des Tripeptids (96.8 mg, 177 µmol, 1.00 Äq.) in CH₂Cl₂ (3 mL) wird mit DIPEA (60.1 µL, 45.7 mg, 2.00 Äq.) versetzt und auf 0 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur wird MsCl (20.5 µL, 30.4 mg, 1.50 Äq.) zugetropft und das Reaktionsgemisch über 17 Stunden unter Rühren auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Wasser (15 mL) und CH₂Cl₂ (15 mL) beendet und die Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird mit 1 M Salzsäure (10 mL), und NaHCO₃-Lösung (10 mL) gewaschen, wobei die Waschlösungen mit CH₂Cl₂ (je 10 mL) gegenextrahiert werden. Danach werden die vereinigten organischen Phasen mit NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der erhaltene Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel: Ø 1 cm, ↑ 22 cm, *n*-Pentan/EtOAc = 6/1 → 5/1 → 4/1 → 3/1 → 2/1) aufgereinigt. Dadurch wird das Tripeptid **76** (65.1 mg, 104 µmol, 43% über 3 St.) in Form eines gelblichen Feststoffs erhalten.

DC: $R_f = 0.67$ (*n*-Pentan/EtOAc = 1/1) [UV, KMnO₄, Nin: Violett].

Smp.: 48 °C.

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{RT} = -78.0$ ($c = 10.0$, CHCl₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2957 (m, -(CH₂)-H), 2931 (m, -(CH₂)-H), 1686 (m, C=O), 1517 (w, N-H), 1367 [s, -(CH)-H], 1256 [w, -(CH₂)-H], 1148 (s, C=O).

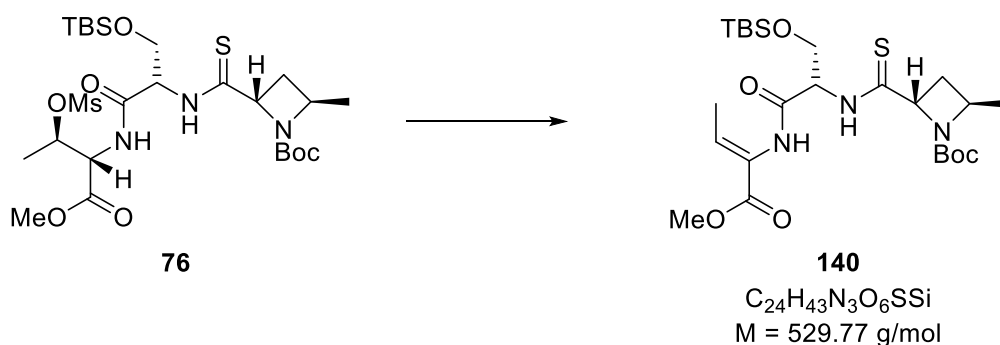
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 9.47 (s, 1H, Ser NH), 7.21 (s, 1H, Thr NH), 5.31 (qd, ³*J* = 6.4 Hz, ³*J* = 2.4 Hz, 1H, Thr OCH), 5.19 – 4.97 (m, 2H, Ser CH, Mac CSCH), 4.88 (dd, ³*J* = 9.1 Hz, ³*J* = 2.4 Hz, 1H, Dhb CH), 4.30 (dd, ²*J* = 9.8 Hz, ³*J* = 3.6 Hz, 1H, Ser CHH), 4.21 – 4.13 (m, 1H, Mac CH₃CH), 3.89 – 3.71 (m, 4H, OCH₃, Ser CHH), 2.98 (s, 3H, SO₂CH₃), 2.69 – 2.43 (m, 1H, Mac CHH), 2.35 – 2.17 (ddd, ²*J* = 12.2 Hz, ³*J* = 9.4 Hz, ³*J* = 4.2 Hz, 1H, Mac CHH), 1.62 – 1.34 [m, 15 H, OC(CH₃)₃, Mac CH₃, Thr CH₃], 0.92 [s, 9 H, SiC(CH₃)₃], 0.11 (s, 6 H, Si(CH₃)₂).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) = 203.4 (s, CS), 169.9 (s, Ser CO), 168.9 (s, Dhb CO), 156.9 (s, NCO), 81.2 [s, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 77.7 (d, Thr OCH), 66.0 (d, COCH), 61.9 (t, Ser CH_2), 59.3 (d, Ser CH), 56.1 (d, Dhb CH), 55.2 (d, CH_3CH), 53.0 (q, OCH_3), 38.7 (q, SO_2CH_3), 32.5 (t, Mac CH_2), 28.4 [q, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 25.9 [q, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 20.2 (q, Thr CH_3), 18.4 [s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 18.3 (q, Mac CH_3), -5.3 (q, SiCH_3), -5.5 (q, SiCH_3).

HR-MS (ESI): $[\text{C}_{25}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_9\text{S}_2\text{Si}+\text{H}]^+$ berechnet: 626.2596; gefunden: 626.2598.

$[\text{C}_{25}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_9\text{S}_2\text{Si}+\text{Na}]^+$ berechnet: 648.2415; gefunden: 648.2422.

N-Boc-L-Mac^S-L-Ser(*O*-TBS)-(Z)-Dhb-*O*-Me (**140**)



Eine Lösung des Tripeptids **76** (298 mg, 476 μmol , 1.00 Äq.) in CH_2Cl_2 (2.4 mL) wird bei 0 °C mit DABCO (214 mg, 1.91 mmol, 4.00 Äq.) versetzt und das Reaktionsgemisch für drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Daraufhin wird mit CH_2Cl_2 (25 mL) verdünnt und mit NH_4Cl -Lösung (2×15 mL) gewaschen, wobei die Waschlösungen vereint und mit CH_2Cl_2 (15 mL) gegenextrahiert werden. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl -Lösung (20 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der erhaltene Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel: \varnothing 1 cm, \uparrow 22 cm, *n*-Pentan/EtOAc = 8/1 \rightarrow 6/1 \rightarrow 5/1 \rightarrow 4/1 \rightarrow 3/1) aufgereinigt. Dadurch wird das Tripeptid **140** (198 mg, 373 μmol , 78%) in Form eines gelblichen Feststoffs erhalten.

DC: $R_f = 0.84$ (*n*-Pentan/EtOAc = 1/1) [UV, KMnO₄, Nin: Violett].

Smp.: 56 °C.

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{RT} = -162.0$ ($c = 10.0$, CHCl₃).

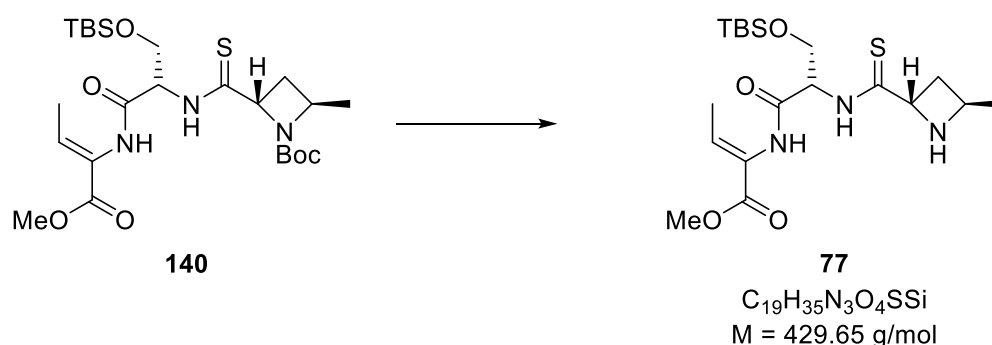
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2953 (m, -(CH₂)-H), 2929 (m, -(CH₂)-H), 1678 (s, C=O), 1514 (m, N-H), 1368 [m, -(CH)-H], 1260 [m, -(CH₂)-H], 1149 (s, C=O), 836 [m, -(C=C)-H].

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 9.19 (br. s, 1H, Ser NH), 7.88 (br. s, 1H, Dhb NH), 6.83 (q, ³*J* = 7.2 Hz, 1H, Dhb CH), 5.28 – 5.16 (m, 1H, Ser CH), 5.15 – 4.98 (m, 1H, Mac CSCH), 4.36 (dd, ²*J* = 9.9 Hz, ³*J* = 3.0 Hz, 1H, Ser CHH), 4.22 – 4.12 (m, 1H, Mac CH₃CH), 3.84 (dd, ³*J* = 9.9 Hz, ³*J* = 5.2 Hz, 1H, Ser CHH), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 2.57 – 2.43 (m, 1H, Mac CHH), 2.31 – 2.22 (m, 1H, Mac CHH), 1.75 (d, ³*J* = 7.2 Hz, 3H, Dhb CH₃), 1.51 – 1.39 [m, 12H, OC(CH₃)₃, Mac CH₃], 0.92 [s, 9H, SiC(CH₃)₃], 0.12 [s, 6H, Si(CH₃)₂].

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 202.4 (s, CS), 167.4 (s, Ser CO), 164.6 (s, Dhb CO), 135.5 (d, Dhb CCH), 126.4 (s, Dhb CCH), 81.6 [s, OC(CH₃)₃], 66.6 (d, CSCH), 62.3 (t, Ser CH₂), 59.2 (d, Ser CH), 55.4 (d, CH₃CH), 52.3 (q, OCH₃), 32.3 (t, Mac CH₂), 28.4 [q, OC(CH₃)₃], 25.9 [q, SiC(CH₃)₃], 20.0 (q, Mac CH₃), 18.4 [s, SiC(CH₃)₃], 14.5 (q, Dhb CH₃), -5.2 (q, SiCH₃), -5.5 (q, SiCH₃).

HR-MS (ESI): [C₂₅H₄₇N₃O₉S₂Si+H]⁺ berechnet: 530.2715; gefunden: 530.2720.

[C₂₅H₄₇N₃O₉S₂Si+Na]⁺ berechnet: 552.2534; gefunden: 552.2527.

L-Mac^S-L-Ser(O-TBS)-(Z)-Dhb-O-Me (77)

Eine Lösung von Tripeptid **140** (22.7 mg, 42.9 μmol , 1.00 Äq.) in CH_2Cl_2 (0.5 mL) wird bei 0 °C mit 2,6-Lutidin (39.8 μL , 36.7 mg, 343 μmol , 8.00 Äq.) versetzt, bevor TMSOTf (46.5 μL , 57.1 mg, 257 μmol , 6.00 Äq.) zugetropft und das Reaktionsgemisch für fünf Stunden bei dieser Temperatur gerührt wird. Nachdem auf Raumtemperatur erwärmt worden ist, wird NaHCO_3 -Lösung (15 mL) und CH_2Cl_2 (15 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc ($3 \times 10 \text{ mL}$) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und Rückstände des 2,6-Lutidins werden durch Azeotropdestillation (PhMe, $2 \times 15 \text{ mL}$) entfernt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel: $\varnothing 1 \text{ cm}$, $\uparrow 7 \text{ cm}$, $n\text{-Pentan/EtOAc} = 6/1 \rightarrow 5/1 \rightarrow 4/1 \rightarrow 3/1 \rightarrow 2/1$) aufgereinigt, wodurch das entschützte Tripeptid **77** (14.7 mg, 34.2 μmol , 80%) in Form eines gelblichen Feststoffs erhalten wird.

DC: $R_f = 0.39$ ($n\text{-Pentan/EtOAc} = 1/1$) [UV, KMnO_4 , Nin: Violett].

Smp.: 43 °C.

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{RT} = -68.0$ ($c = 10.0$, CHCl_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2955 (m, $-(\text{CH}_2)\text{-H}$), 2928 (m, $-(\text{CH}_2)\text{-H}$), 1725 (m, C=O), 1514 (m, N-H), 1381 [w, $-(\text{CH})\text{-H}$], 1261 [s, $-(\text{CH}_2)\text{-H}$], 1108 (m, C=O), 837 [s, $-(\text{C}=\text{C})\text{-H}$].

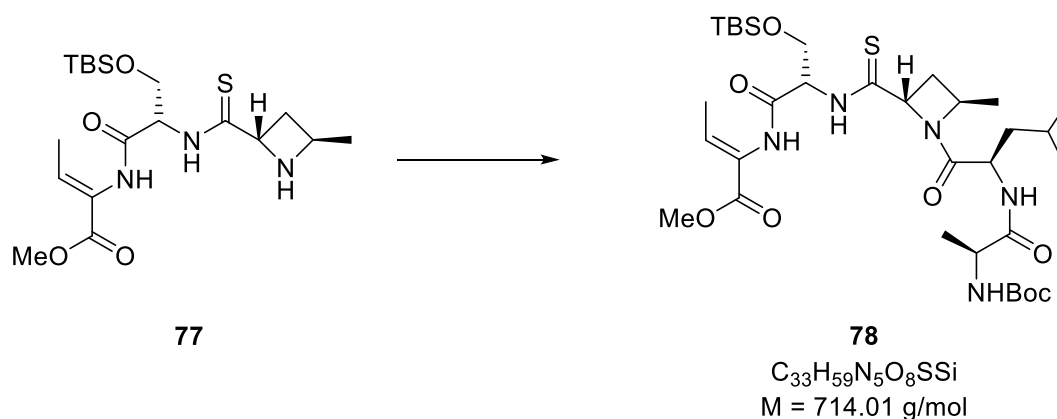
¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm) = 10.3 (br. s, 1H, Ser NH), 7.91 (s, 1H, Dhb NH), 6.84 (q, $^3J = 7.3 \text{ Hz}$, 1H, Dhb CH), 5.11 (dd, $^3J = 7.1 \text{ Hz}$, $^3J = 4.2 \text{ Hz}$, 1H, Ser CH), 4.80 (dd,

$^3J = 9.7$ Hz, $^3J = 7.2$ Hz, 1H, COCH), 4.34 (dd, $^2J = 9.9$ Hz, $^3J = 4.2$ Hz, 1H, Ser CHH), 3.91 (dd, $^2J = 9.9$ Hz, $^3J = 7.1$ Hz, 1H, Ser CHH), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.77 – 3.68 (m, 1H, Mac CH₃CH), 2.52 (ddd, $^2J = 11.7$ Hz, $^3J = 9.7$ Hz, $^3J = 4.4$ Hz, 1H, Mac CHH), 2.29 (*virt. dt*, $^3J \approx ^2J = 11.7$ Hz, $^3J = 7.2$ Hz, 1H, Mac CHH), 1.80 (d, $^3J = 7.3$ Hz, 3H, Dhb CH₃), 1.48 (d, $^3J = 6.4$ Hz, 3H, Mac CH₃), 0.94 [s, 9H, SiC(CH₃)₃], 0.18 (s, 3H, SiCH₃), 0.17 (s, 3H, SiCH₃).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 204.8 (s, CS), 167.6 (s, Ser CO), 164.6 (s, Dhb CO), 134.6 (d, Dhb CCH), 125.8 (s, Dhb CCH), 63.1 (d, Mac COCH), 61.7 (t, Ser CH₂), 58.7 (d, Ser CH), 52.5 (q, OCH₃), 50.9 (d, Mac CH₃CH), 36.2 (t, Mac CH₂), 25.9 [q, SiC(CH₃)₃], 23.5 (q, Mac CH₃), 18.3 [s, SiC(CH₃)₃], 14.9 (q, Dhb CH₃), -5.2 (q, SiCH₃), -5.4 (q, SiCH₃).

HR-MS (ESI): [C₁₉H₃₅N₃O₄SSi+H]⁺ berechnet: 430.2190; gefunden: 430.2187.

N-Boc-L-Ala-D-Leu-L-Mac^S-L-Ser(*O*-TBS)-(Z)-Dhb-*O*-Me (78)



Das Tripeptid **77** (79.8 mg, 186 μ mol, 1.00 Äq.) und das Dipeptid **75** (61.8 mg, 204 μ mol, 1.10 Äq.) werden in CH₂Cl₂ (3.8 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zur Lösung wird anschließend portionsweise HATU (77.7 mg, 204 μ mol, 1.10 Äq.) zugegeben und 2,4,6-Collidin (24.6 μ L, 22.5 mg, 186 μ mol, 1.00 Äq.) zugetropft. Nachdem die Suspension unter Rühren über 16 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt worden ist, wird Et₂O (15 mL) zugegeben und filtriert. Der Rückstand wird mit Et₂O (20 mL) nachgewaschen und das Filtrat wird mit 10%iger Zitronensäure- (30 mL), NaHCO₃- (30 mL) und NaCl-Lösung (30 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem

Druck entfernt und der erhaltene Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel: Ø 2 cm, ↑ 17 cm, CH₂Cl₂/MeOH = 200/1 → 100/1 → 75/1 → 50/1) aufgereinigt. Dadurch wird das Pentapeptid **78** (102 mg, 142 µmol, 77%) in Form eines gelblichen Feststoffs erhalten.

DC: $R_f = 0.48$ (CH₂Cl₂/MeOH = 20/1) [UV, KMnO₄, Nin: Orange].

Smp.: 59 °C.

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{RT} = -52.0$ ($c = 10.0$, CHCl₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2962 (m, -(CH₂)-H), 1660 (w, C=O), 1513 (w, N-H), 1261 [s, -(CH₂)-H], 1093 (m, C=O), 798 [s, -(C=C)-H].

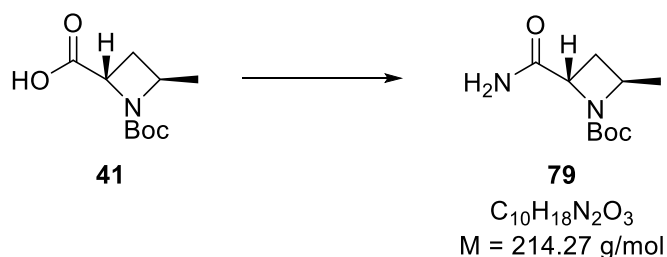
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 9.10 (d, ³ $J = 7.8$ Hz, 1H, Ser NH), 8.14 (br. s, 1H, Dhb NH), 7.56 (d, ³ $J = 3.9$ Hz, 1H, Leu NH), 6.71 (q, ³ $J = 7.1$ Hz, 1H, Dhb CH), 6.29 (d, ³ $J = 8.3$ Hz, 1H, Ala NH), 5.39 (ddd, ³ $J = 10.2$ Hz, ³ $J = 7.8$ Hz, ³ $J = 4.4$ Hz, 1H, Ser CH), 5.24 (dd, ³ $J = 8.9$ Hz, ³ $J = 6.4$ Hz, 1H, COCH), 4.86 – 4.78 (m, 1H, CH₃CH), 4.41 (*virt. t*, ³ $J \approx ^2J = 10.2$ Hz, 1H, Ser CHH), 4.27 – 4.17 (m, 2H, Ala CH, Ser CHH), 3.99 (dt, ³ $J = 11.7$ Hz, ³ $J = 3.9$ Hz, 1H, Leu NHCH), 3.77 (s, OCH₃), 2.49 – 2.37 (m, 2H, Mac CH₂), 1.81 (d, ³ $J = 7.1$ Hz, 3H, Dhb CH₃), 1.77 – 1.71 [m, 1H, Leu CH(CH₃)₂], 1.68 – 1.63 (m, 1H, Leu CHH), 1.56 (d, ³ $J = 6.3$ Hz, 3H, Mac CH₃), 1.40 [s, 9H, OC(CH₃)₃], 1.38 – 1.33 (m, 1H, Leu CHH), 1.30 (d, ³ $J = 7.1$ Hz, 3H, Ala CH₃), 1.00 – 0.94 (m, 6H, Leu CH₃, Leu CH₃), 0.89 [s, 9H, SiC(CH₃)₃], 0.12 (s, 3H, SiCH₃), 0.10 (s, 3H, SiCH₃).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 201.6 (s, CS), 174.8 (s, Leu CO), 172.9 (s, Ala CO), 167.4 (s, Ser CO), 165.6 (s, Dhb CO), 157.4 (s, NCO), 135.9 (d, Dhb CCH), 127.2 (s, Dhb CCH), 80.2 [s, OC(CH₃)₃], 66.5 (d, Mac CSCH), 62.2 (d, Ser CH), 62.1 (d, CH₂), 57.0 (d, Mac CH₃CH), 52.6 (q, OCH₃), 48.8 (d, Ala CH), 48.7 (d, NHCH), 39.5 (t, Leu CH₂), 32.5 (t, Mac CH₂), 28.4 [q, OC(CH₃)₃], 25.9 [q, SiC(CH₃)₃], 24.9 [d, CH(CH₃)₂], 23.8 (q, Leu CH₃), 22.9 (q, Mac CH₃), 21.3 (q, LeuCH₃), 18.2 [s, SiC(CH₃)₃], 15.3 (q, C²⁶H₃), 13.9 (q, Dhb CH₃), -5.2 [q, Si(CH₃)₂].

HR-MS (ESI): [C₃₃H₅₉N₅O₈SSi+H]⁺ berechnet: 714.3926; gefunden: 714.3931.

[C₃₃H₅₉N₅O₈SSi+Na]⁺ berechnet: 736.3746; gefunden: 736.3756.

N-Boc-L-Mac-NH₂ (**79**)

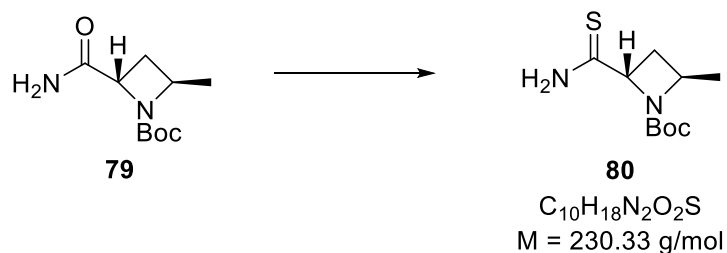


Eine Lösung von Azetidin **41** (50.0 mg, 232 μmol , 1.00 Äq.) in CH_2Cl_2 (1.23 mL) wird bei 0 °C mit EDC·HCl (35.5 mg, 185 μmol , 0.80 Äq.) und HOBt·H₂O (28.3 mg, 185 μmol , 0.80 Äq.) versetzt und die Reaktionslösung wird bei Raumtemperatur für 40 Minuten gerührt. Anschließend wird die Lösung erneut auf 0 °C abgekühlt, bevor Ammoniak (25% in Wasser, 61.1 μL) zugetropft wird. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch für 30 Minuten gerührt. Die entstandene Suspension wird über Celite filtriert, der Filterkuchen mit CH_2Cl_2 (15 mL) nachgewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel: Ø 1 cm, ↑ 13 cm, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 30/1 \rightarrow 20/1 \rightarrow 9/1$) aufgereinigt. Dabei wird das Azetidin **79** (34.7 mg, 162 μmol , 88%) in Form eines gelblichen Feststoffs erhalten.

DC: $R_f = 0.54$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 9/1$) [KMnO_4 , Nin: Violett].

¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm) = 7.47 (s, 1H, NHH), 5.38 (s, 1H, NHH), 4.74 – 4.67 (m, 1H, COCH), 4.28 – 4.21 (m, 1H, CHCH₃), 2.69 – 2.62 (m, 1H, CHH), 2.01 – 1.94 (m, 1H, CHH), 1.47 [s, 9H, OC(CH₃)₃], 1.42 (d, ³ $J = 5.8$ Hz, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) = 174.4 (s, CONH₂), 156.6 (s, NHCO₂), 80.9 [s, OC(CH₃)₃], 59.0 (d, COCH), 56.5 (d, CHCH₃), 28.6 [q, OC(CH₃)₃], 27.6 (t, CH₂), 20.8 (q, CHCH₃).

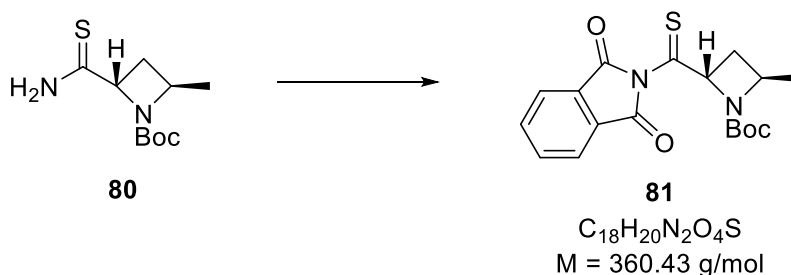
***N*-Boc-L-Mac^S-NH₂ (**80**)**

Zu einer Lösung von Azetidin **79** (21.6 mg, 58.8 μ mol, 1.00 Äq.) in THF (120 μ L) wird *Lawessons* Reagenz (13.1 mg, 29.4 μ mol, 0.55 Äq.) zugegeben und die Reaktionslösung wird bei Raumtemperatur für sechs Stunden gerührt. Daraufhin wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel: \varnothing 1 cm, \uparrow 6 cm, CH₂Cl₂/MeOH = 50/1 \rightarrow 30/1 \rightarrow 15/1) aufgereinigt. Dabei wird das Azetidin **80** (11.4 mg, 49.4 μ mol, 84%) in Form eines gelblichen Feststoffs erhalten.

DC: R_f = 0.68 (CH₂Cl₂/MeOH = 9/1) [Nin: rot].

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 9.26 (s, 1H, NHH), 7.62 (s, 1H, NHH), 4.94 (dd, ³ J = 9.5 Hz, ³ J = 6.6 Hz, 1H, CSCH), 4.17 – 4.10 (m, 1H, CHCH₃), 2.88 – 2.83 (m, 1H, CHH), 2.21 – 2.15 (m, 1H, CHH), 1.46 [s, 9H, OC(CH₃)₃], 1.43 (d, ³ J = 6.6 Hz, 3H, CH₃).

N-Boc-L-Mac^S-*N*-phthalimid (**81**)

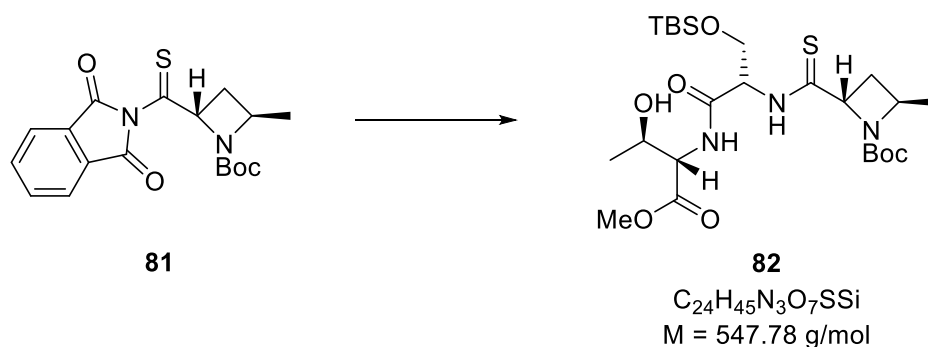


Eine Lösung von Azetidin **80** (27.0 mg, 117 μmol , 1.00 Äq.) in THF (216 μL) wird bei $-25\text{ }^\circ\text{C}$ mit K_2CO_3 (38.9 mg, 281 μmol , 2.40 Äq.) und Phthalsäuredichlorid (20.3 μL , 28.6 mg, 141 μmol , 1.20 Äq.) versetzt. Nachdem die Reaktionslösung für sechs Stunden bei dieser Temperatur gerührt worden ist, wird auf Raumtemperatur erwärmt und Wasser und EtOAc (je 10 mL) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc ($2 \times 10 \text{ mL}$) extrahiert. Anschließend werden die vereinigten organischen Phasen mit NaCl-Lösung ($2 \times 15 \text{ mL}$) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel: $\varnothing 1 \text{ cm}$, $\uparrow 16 \text{ cm}$, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 100/1 \rightarrow 75/1 \rightarrow 50/1$) aufgereinigt, wobei das Phthalimid **81** (28.2 mg, 78.2 μmol , 67%) in Form eines roten Feststoffs erhalten wird.

DC: $R_f = 0.87$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 9/1$) [UV, Nin: rot].

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm) = 7.92 – 7.79 (m, 4H, $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 4.57 – 4.36 (m, 1H, CSCH), 4.30 – 4.15 (m, 1H, CHCH_3), 2.43 – 2.36 (m, 1H, CHH), 2.36 – 2.29 (m, 1H, CHH), 1.46 [s, 9H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 1.42 (d, $^3J = 6.6 \text{ Hz}$, 3H, CH_3).

N-Boc-L-Mac^S-L-Ser(*O*-TBS)-L-Thr-*O*-Me (**82**)



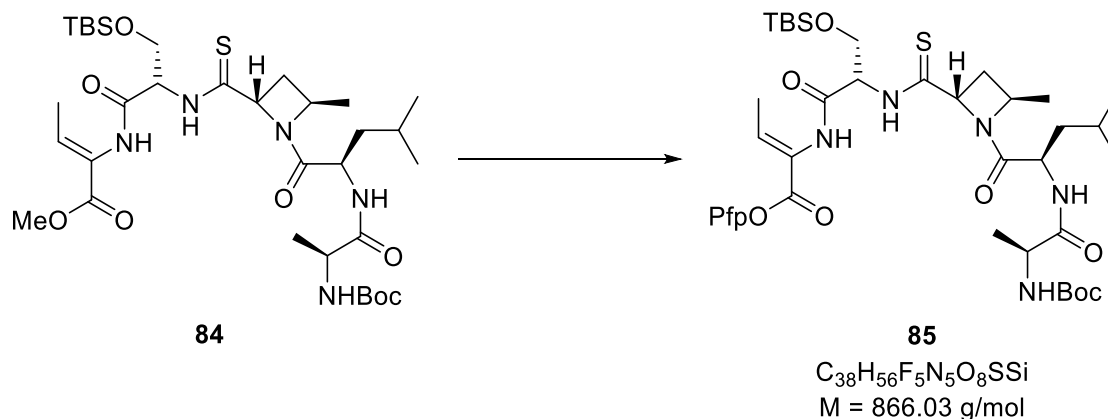
Das Phthalimid **81** (12.5 mg, 34.7 μmol , 1.00 Äq.) wird in CHCl_3 (0.25 mL) gelöst und tropfenweise zu einer Lösung von Dipeptid **65** (12.8 mg, 38.2 μmol , 1.10 Äq.) in CHCl_3 (0.5 mL) zugegeben. Die Lösung wird für zwei Stunden bei 0 °C und anschließend für weitere 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor die Reaktion durch Zugabe von NaHCO_3 -Lösung (15 mL) und CHCl_3 (15 mL) beendet wird. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit NaHCO_3 -Lösung ($2 \times 15 \text{ mL}$) gewaschen, wobei jede Waschlösung mit CHCl_3 (je 10 mL) gegenextrahiert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl -Lösung (20 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel: $\varnothing 1 \text{ cm}$, $\uparrow 9 \text{ cm}$, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 100/1 \rightarrow 50/1 \rightarrow 25/1$) aufgereinigt. Dabei wird das Tripeptid **82** (9.30 mg, 17.0 μmol , 49%) in Form eines gelblichen Feststoffs erhalten.

DC: $R_f = 0.77$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 9/1$) [KMnO_4 , Nin: Violett].

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm) = 8.92 (s, 1H, Ser NH), 6.97 (s, 1H, Thr NH), 4.67 – 4.57 (m, 1H, Thr CHOH), 4.32 (m, 2H, Thr NHCH , Ser CH), 4.14 (m, 1H, ThioPro CH), 3.84 – 3.66 (m, 6H, CO_2CH_3 , Ser CH_2 , Thr CH), 2.49 – 2.42 (m, 1H, Mac CHH), 2.34 – 2.28 (m, 1H, Mac CHH), 1.45 [s, 9H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 1.30 – 1.13 (m, 6H, Thr CH_3 , Mac CH_3), 0.90 [s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 0.09 (s, 6H, SiCH_3).

2.1.4 Fragmentkupplung

N-Boc-L-Ala-D-Leu-L-Mac^S-L-Ser(*O*-TBS)-(Z)-Dhb-*O*-Pfp (**85**)



Verseifung:

Nach einer modifizierten Vorschrift wird eine Lösung des Pentapeptids **84** (30.0 mg, 42.0 μ mol, 1.00 Äq.) in THF (0.5 mL) bei 0 °C mit Wasser (0.1 mL) und LiOH·H₂O (4.41 mg, 105 μ mol, 2.50 Äq.) versetzt und für sechs Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Zum Verdünnen der Reaktion wird Wasser (20 mL) hinzugegeben, bevor das Gemisch mit Et₂O (15 mL) gewaschen wird. Die abgetrennte etherische Phase wird mit NaCl-Lösung (10 mL) gegenextrahiert und die vereinigten wässrigen Phasen werden unter Verwendung von 10%iger Zitronensäurelösung auf pH = 4 eingestellt. Daraufhin wird mit EtOAc (4 × 20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Azeotropdestillation (PhMe, 2 × 15 mL) getrocknet, wobei das Rohprodukt in Form eines gelblichen Feststoffs erhalten wird. Dieser wird ohne weitere Aufreinigung in die folgende Reaktion eingesetzt.

Veresterung:

Das Rohprodukt wird in CH₂Cl₂ (0.4 mL) gelöst und zunächst mit C₆F₅OH (8.51 mg, 46.2 μ mol, 1.10 Äq.) versetzt, bevor bei 0 °C EDC·HCl (8.86 mg, 46.2 μ mol, 1.10 Äq.)

portionsweise zugegeben wird. Nachdem die Suspension unter Röhren über 15 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt worden ist, wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel: Ø 1 cm, ↑ 10 cm, CH₂Cl₂/MeOH = 150/1 → 100/1 → 75/1) aufgereinigt. Dadurch wird der Pentafluorphenolester **85** (9.18 mg, 10.6 μmol, 25% über 2 St.) verunreinigt mit Pentafluorphenol (ca. 1 mg) in Form eines farblosen Feststoffs erhalten.

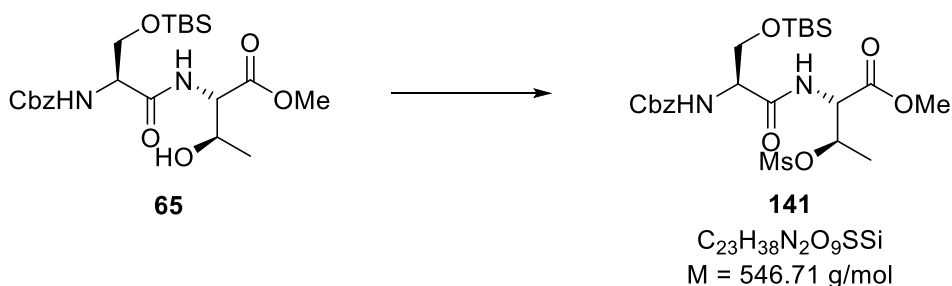
DC: $R_f = 0.22$ (CH₂Cl₂/MeOH = 70/1) [UV, KMnO₄].

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 9.19 (d, ³J = 7.8 Hz, 1H, Ser NH), 8.40 (s, 1H, Dhb NH), 7.43 (s, 1H, Leu NH), 7.01 (q, ³J = 7.3 Hz, 1H, Dhb CH), 5.46 – 5.31 (m, 2H, Ala NH, Ser CH), 5.27 (dd, ³J = 9.0 Hz, ³J = 6.3 Hz, 1H, Mac CHCS), 4.86 – 4.76 (m, 1H, Mac CHCH₃), 4.41 (*virt. t.*, ³J ≈ ²J = 10.0 Hz, 1H, Ser CHH), 4.25 – 4.14 (m, 2H, Ala CH, Ser CHH), 4.08 – 3.97 (m, 1H, Leu CHNH), 2.54 – 2.38 (m, 2H, Mac CH₂), 1.95 (d, ³J = 7.2 Hz, 3H, Dhb CH₃), 1.81 – 1.70 [m, 1H, Leu CH₂CH(CH₃)₂], 1.69 – 1.62 [m, 1H, Leu CHHCH(CH₃)₂], 1.59 (d, ³J = 6.3 Hz, 3H, Mac CH₃), 1.43 [s, 9H, OC(CH₃)₃], 1.38 – 1.32 [m, 1H, Leu CHHCH(CH₃)₂], 1.25 (d, ³J = 7.1 Hz, 3H, Ala CH₃), 1.00 – 0.94 [m, 6H, Leu CH₂CH(CH₃)₂], 0.91 [s, 9H, SiC(CH₃)₃], 0.13 (s, 3H, SiCH₃), 0.11 (s, 3H, SiCH₃).

¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃, 298 K): -151.3 (d, ³J_{FF} = 18.3 Hz), -157.8 (*virt. t.*, ³J ≈ ³J_{FF} = 21.5 Hz), -162.1 (dd, ³J_{FF} = 21.5 Hz, ³J_{FF} = 18.3 Hz).

2.2 Totalsynthese von Vioprolid B

N-Cbz-L-Ser(*O*-TBS)-L-Thr(*O*-Ms)-*O*-Me (141)



Nach einer modifizierten Vorschrift wird eine Lösung des Alkohols **65** (6.00 g, 12.8 mmol, 1.00 Äq.) in CH_2Cl_2 (218 mL) bei 0 °C langsam mit DIPEA (4.35 mL, 3.31 g, 25.6 mmol, 2.00 Äq.) und MsCl (1.49 mL, 2.20 g, 19.2 mmol, 1.50 Äq.) versetzt und unter Rühren über 20 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Durch die Zugabe von EtOAc (100 mL) und 1 M Salzsäure (100 mL) wird die Reaktion beendet und die entstandenen Phasen werden getrennt. Anschließend wird die organische Phase mit $NaHCO_3$ - (100 mL) und NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, bevor sie über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert wird. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (Kieselgel: Ø 7 cm, ↓ 16 cm, *n*-Pentan/EtOAc = 3/1 → 2/1 → 1/1) aufgereinigt. Dabei wird das Dipeptid **141** (5.80 g, 10.6 mmol, 83%) in Form eines farblosen Feststoffs erhalten.

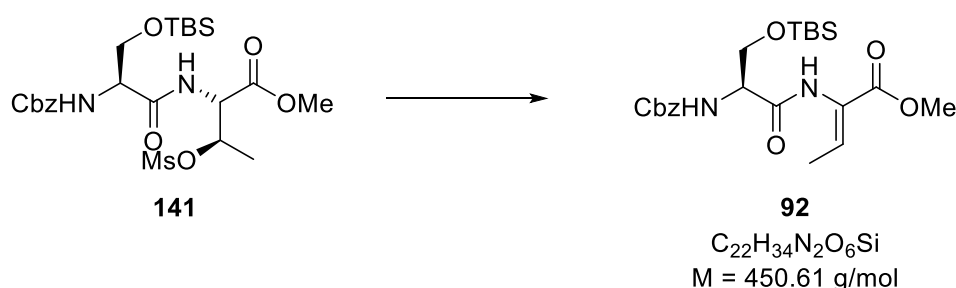
DC: $R_f = 0.40$ (*n*-Pentan/EtOAc = 1/1) [UV, $KMnO_4$].

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 298 K): δ (ppm) = 7.42 – 7.28 (m, 6H, $C^{ar}H$, Ser NH), 5.64 (s, 1H, Thr NH), 5.31 (dq, $^3J = 6.4$ Hz, $^3J = 2.4$ Hz, 1H, Thr $CHCH_3$), 5.20 – 5.10 (m, 2H, $C^{ar}CH_2$), 4.87 (dd, $^3J = 9.1$ Hz, $^3J = 2.4$ Hz, 1H, Thr $CHNH$), 4.31 (s, 1H, Ser CH), 4.17 – 4.03 (m, 1H, Ser CHH), 3.78 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.72 (dd, $^2J = 9.8$ Hz, $^3J = 7.2$ Hz, 1H, Ser CHH), 2.96 (s, 3H, SO_2CH_3), 1.43 (d, $^3J = 6.4$ Hz, 3H, Thr CH_3), 0.91 [s, 9H, $SiC(CH_3)_3$], 0.11 (s, 6H, $SiCH_3$).

^{13}C -NMR (126 MHz, $CDCl_3$, 300 K): δ (ppm) = 171.2 (s, Thr CO), 169.1 (s, Ser CO), 156.2 (s, NCO_2), 136.1 (s, C^{ar}), 128.7 (d, $C^{ar}H$), 128.5 (d, $C^{ar}H$), 128.4 (d, $C^{ar}H$), 78.1 (d, Thr $CHCH_3$), 67.5 (t, $C^{ar}CH_2$), 63.2 (t, Ser CH_2), 56.1 (d, Ser CH), 53.4 (d, Thr $CHNH$), 53.2 (q, OCH_3), 38.7

(q, SO₂CH₃), 25.9 [q, C(CH₃)₃], 18.5 [s, C(CH₃)₃], 18.3 (q, Thr CH₃), -5.4 (q, SiCH₃), -5.5 (q, SiCH₃).

***N*-Cbz-L-Ser(*O*-TBS)-(*Z*)-Dhb-*O*-Me (**92**)**

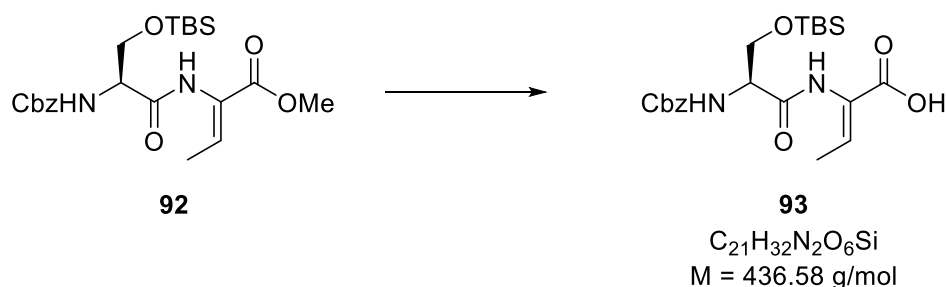


Zu einer Lösung von Dipeptid **141** (5.80 g, 10.6 mmol, 1.00 Äq.) in CH₂Cl₂ (53 mL) wird bei 0 °C DABCO (4.76 g, 42.4 mmol, 4.00 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch wird über drei Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Nachdem die Reaktion durch Zugabe von NH₄Cl-Lösung (50 mL) beendet worden ist, werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (3 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel: Ø 7 cm, ↓ 12 cm, *n*-Pentan/EtOAc = 4/1 → 3/1 → 2/1) aufgereinigt. Dabei wird das Dipeptid **92** (6.33 g, 10.6 mmol, *quant.*) in Form eines farblosen Feststoffs erhalten.

DC: $R_f = 0.83$ (*n*-Pentan/EtOAc = 1/1) [UV, KMnO₄].

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 7.89 (s, 1H, Ser NH), 7.39 – 7.29 (m, 5H, C^{ar}H), 6.82 (q, ³*J* = 7.2 Hz, 1H, Dhb CH), 5.70 (s, 1H, Dhb NH), 5.22 – 5.09 (m, 2H, C^{ar}CH₂), 4.33 (s, 1H, Ser CH), 4.15 – 4.02 (m, 1H, Ser CHH), 3.82 – 3.67 (m, 4H, CO₂CH₃, Ser CHH), 1.75 (d, ³*J* = 7.2 Hz, 3H, Dhb CH₃), 0.89 [s, 9H, SiC(CH₃)₃], 0.10 (s, 6H, SiCH₃).

N-Cbz-*L*-Ser(*O*-TBS)-(*Z*)-Dhb (**93**)



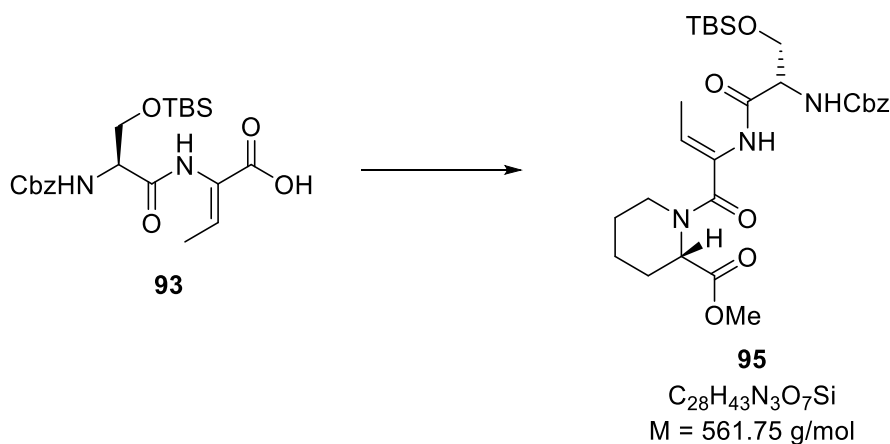
Eine Lösung von Dipeptid **92** (5.20 g, 11.5 mmol, 1.00 Äq.) in THF (115 mL) und Wasser (29 mL) wird bei 0 °C portionsweise mit LiOH·H₂O (1.21 g, 28.9 mmol, 2.50 Äq.) versetzt, bevor die Reaktionslösung über sieben Stunden auf Raumtemperatur erwärmt wird. Daraufhin wird Wasser (130 mL) zugegeben, die Lösung unter Verwendung von 1 M Natronlauge auf pH = 10 eingestellt und mit Et₂O (100 mL) extrahiert. Die etherische Phase wird mit Wasser (80 mL) gegenextrahiert und die vereinigten wässrigen Phasen werden mit 1 M Salzsäure auf pH = 3 angesäuert. Im Anschluss wird mit EtOAc (3 × 60 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel: Ø 7 cm, ↓ 17 cm, *n*-Pentan/Aceton/AcOH = 9/1/0.01 → 8/2/0.01 → 7/3/0.01) aufgereinigt, wobei das Dipeptid **93** (2.12 g, 4.30 mmol, 33%) in Form eines farblosen Feststoffs erhalten wird.

DC: $R_f = 0.17$ (*n*-Pentan/Aceton/AcOH = 7/3/0.01) [UV, KMnO₄].

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 7.96 (s, 1H, Ser NH), 7.41 – 7.28 (m, 5H, C^{ar}H), 6.94 (q, ³J = 7.1 Hz, 1H, Dhb CH), 5.77 (s, 1H, Dhb NH), 5.21 – 5.07 (m, 2H, C^{ar}CH₂), 4.36 (s, 1H, Ser CH), 4.15 – 4.02 (m, 1H, Ser CHH), 3.75 (dd, ²J = 9.9 Hz, ³J = 6.9 Hz, 1H, Ser CHH), 1.83 – 1.71 (m, 3H, Dhb CH₃), 0.88 [s, 9H, SiC(CH₃)₃], 0.09 (s, 6H, SiCH₃).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 175.6 (s, Ser CO), 168.8 (s, Dhb CO), 156.3 (s, NCO₂), 137.0 (s, Dhb CCH), 129.2 (s, C^{ar})*, 128.7 (d, C^{ar}H)*, 128.5 (d, C^{ar}H), 128.4 (d, C^{ar}H), 125.3 (d, Dhb CCH), 67.4 (t, C^{ar}CH₂), 63.2 (t, Ser CH₂), 56.2 (d, Ser CH), 25.9 [q, C(CH₃)₃], 18.3 [s, C(CH₃)₃], 15.1 (q, Dhb CH₃), -5.4 (q, SiCH₃), -5.5 (q, SiCH₃).

*Zuordnung austauschbar.

***N*-Cbz-L-Ser(*O*-TBS)-(*Z*)-Dhb-L-Pip (**95**)**

Eine Lösung von Dipeptid **93** (682 mg, 3.78 mmol, 1.00 Äq.), Methylester **94** (1.50 g, 3.44 mmol, 1.10 Äq.) und HOBt·H₂O (631 mg, 4.12 mmol, 1.20 Äq.) in CH₂Cl₂ (22 mL) wird bei 0 °C nacheinander tropfenweise mit DIPEA (1.23 mL, 932 mg, 7.22 mmol, 2.10 Äq.) und portionsweise mit EDC·HCl (902 mg, 7.90 mmol, 2.30 Äq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird unter Rühren über 19 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Zum Beenden der Reaktion werden Wasser (30 mL) und CH₂Cl₂ (20 mL) zugegeben und die Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird mit 1 M Salzsäure (20 mL) und NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel: Ø 3 cm, ↑ 17 cm, *n*-Pentan/EtOAc = 5/1/ → 3/1 → 2/1 → 1/1) aufgereinigt. Dabei wird das Dipeptid **95** (1.08 g, 1.79 mmol, 52%) in Form eines farblosen Feststoffs erhalten.

DC: $R_f = 0.43$ (*n*-Pentan/EtOAc = 1/1) [UV, KMnO₄].

Rotamerenverhältnis: R1/R2 ≈ 77/23.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 8.15 (s, 1H, Ser NH), 7.39 – 7.28 (m, 5H, C^{ar}H), 5.70 (s, 1H, Dhb NH), 5.50 (s, 1H, Dhb CH), 5.35 (s, 1H, Pip CH R1), 5.17 – 5.06 (m, 2H, C^{ar}CH₂)[◇], 5.05 (s, 1H, Pip CH R2)[◇], 4.51 (s, 1H, Ser CHH R2), 4.28 (s, 1H, Ser CH), 4.19 – 4.03 (m, 2H, Ser CHH R1, Pip NCHH), 3.81 – 3.63 (m, 4H, Ser CHH, CO₂CH₃), 3.31 – 3.18 (m, 1H, Pip NCHH R1), 2.84 – 2.79 (m, 1H, Pip NCHH R2), 2.31 – 2.11 (s, 1H Pip

CHCHH), 1.79 – 1.45 (m, 7H, Pip CHCHHCH₂, Dhb CH₃, Pip NCH₂CHH), 1.39 – 1.31 (m, 1H, Pip NCH₂CHH), 0.90 [s, 9H, SiC(CH₃)₃], 0.11 (s, 6H, SiCH₃).

◊Signale überlagern sich

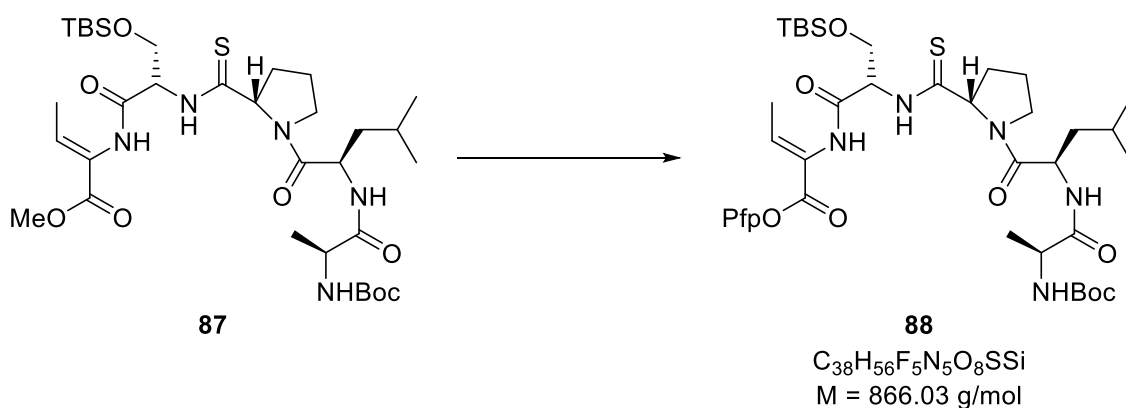
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 174.8 (s, Ser CO), 170.8 (s, Pip CO)♦, 169.2 (s, Ser CO)♦, 155.9 (s, NCO₂), 136.7 (s, Dhb CCH), 129.5 (s, C^{ar})♦, 128.8 (d, C^{ar}H)♦, 128.7 (d, C^{ar}H), 128.5 (d, C^{ar}H), 119.6 (d, Dhb CCH), 67.1 (t, C^{ar}CH₂), 63.1 (t, Ser CH₂), 55.7 (d, Ser CH), 52.6 (q, CO₂CH₃)♦, 52.1 (d, Pip CH)♦, 45.7 (t, Pip NCH₂), 26.6 (t, Pip CHCH₂), 25.0 [q, C(CH₃)₃], 24.9 (t, Pip CHCH₂CH₂), 21.2 (t, Pip NCH₂CH₂), 18.7 [s, C(CH₃)₃], 12.5 (q, Dhb CH₃), -5.3 (q, SiCH₃), -5.4 (q, SiCH₃).

♦Zuordnung austauschbar.

HR-MS (ESI): [C₂₈H₄₃N₃O₇Si+H]⁺ berechnet: 562.2943; gefunden: 562.2941.

[C₂₈H₄₃N₃O₇Si+Na]⁺ berechnet: 584.2762; gefunden: 584.2758.

N-Boc-L-Ala-D-Leu-L-ThioPro-L-Ser(*O*-TBS)-(Z)-Dhb-*O*-Pfp (**88**)



Verseifung:

Nach einer modifizierten Vorschrift^[46] wird eine Lösung von Pentapeptid **87** (728 mg, 1.02 mmol, 1.00 Äq.) in THF (12 mL) bei 0 °C mit LiOH·H₂O (107 mg, 2.55 mmol, 2.50 Äq.) versetzt und unter Rühren über sechs Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Zum Beenden der

Reaktion wird Wasser (20 mL) hinzugegeben, bevor die Phasen getrennt werden und die wässrige Phase mit Et₂O (20 mL) gewaschen wird. Die abgetrennte etherische Phase wird mit Wasser (10 mL) gegenextrahiert und die vereinigten wässrigen Phasen werden unter Verwendung von 10%iger Zitronensäurelösung auf pH = 4 eingestellt. Daraufhin wird mit EtOAc (3 × 25 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit NaCl-Lösung (25 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Azeotropdestillation (PhMe, 2 × 10 mL) getrocknet, wobei das Rohprodukt (713 mg) in Form eines gelblichen Feststoffs erhalten wird. Dieser wird ohne weitere Aufreinigung in die folgende Reaktion eingesetzt.

Veresterung:

Das Rohprodukt wird in CH₂Cl₂ (8 mL) gelöst und zunächst mit C₆F₅OH (244 mg, 1.32 mmol, 1.30 Äq.) versetzt, bevor bei 0 °C EDC·HCl (254 mg, 1.32 mmol, 1.30 Äq.) portionsweise zugegeben wird. Nachdem die Suspension über 22 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt worden ist, wird Wasser (8 mL) zugegeben und die Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird mit NaCl-Lösung (8 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel: Ø 3 cm, ↑ 17 cm, CH₂Cl₂/MeOH = 150/1 → 100/1) aufgereinigt. Dadurch wird der Pentafluorphenolester **88** (412 mg, 0.47 mmol, 47% über 2 St.) verunreinigt mit Pentafluorphenol (ca. 22 mg) in Form eines farblosen Feststoffs erhalten.

DC: $R_f = 0.44$ (CH₂Cl₂/MeOH = 40/1) [UV, KMnO₄].

Smp.: 71 °C.

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{RT} = -96.0$ ($c = 10.0$, CHCl₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3282 (m, OH), 2959 (m, -(CH₂)-H), 1763 (s, C=O), 1644 (s, C=O), 1520 (s), 1472 (m), 1391 (s, -(CH)-H), 1368 (m), 1250 (m), 1167 (m, C=O), 1108 (m), 1009 (m), 840 (m), 781 (m).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 8.77 (d, ³J = 7.5 Hz, 1H, Ser NH), 8.29 (s, 1H, Dhb NH), 7.41 (s, 1H, Leu NH), 7.00 (q, ³J = 7.2 Hz, 1H, Dhb CH), 5.39 – 5.23 (m, 2H, Ala NH, Ser CH), 5.00 (dd, ³J = 8.7 Hz, ³J = 3.9 Hz, 1H, ThioPro CH), 4.44 – 4.33 (m, 2H, Ser CHH, Leu CHNH), 4.20 (virt. quint, ³J ≈ ³J = 7.3 Hz, 1H, Ala CH), 4.15 (dd, ²J = 10.3 Hz,

$^3J = 4.8$ Hz, 1H, Ser CHH), 4.08 (*virt. dt*, $^2J = 9.8$ Hz, $^3J \approx ^3J = 6.1$ Hz, 1H, ThioPro NCHH), 3.64 (*virt. dt*, $^2J = 9.8$ Hz, $^3J \approx ^3J = 7.6$ Hz, 1H, ThioPro NCHH), 2.51 – 2.37 (m, 1H, ThioPro NCHCHH), 2.33 – 2.27 (m, 1H, ThioPro NCHCHH), 2.09 – 1.99 (m, 2H, ThioPro NCH₂CH₂), 1.98 (d, $^3J = 7.2$ Hz, 3H, Dhb CH₃), 1.78 – 1.66 [m, 1H, Leu CH(CH₃)₂], 1.60 (ddd, $^2J = 14.2$ Hz, $^3J = 9.4$ Hz, $^3J = 5.2$ Hz, 1H, Leu CHH), 1.51 (ddd, 1H, $^2J = 14.2$ Hz, $^3J = 8.6$ Hz, $^3J = 5.1$ Hz, Leu CHH), 1.43 [s, 9H, OC(CH₃)₃], 1.23 (d, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, Ala CH₃), 1.00 (d, $^3J = 6.5$ Hz, 3H, Leu CH₃), 0.97 (d, $^3J = 6.5$ Hz, 3H, Leu CH₃), 0.89 [s, 9H, SiC(CH₃)₃], 0.10 (s, 3H, SiCH₃), 0.09 (s, 3H, SiCH₃).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 203.7 (s, CS), 174.4 (s, Ala CO), 172.9 (s, Leu CO), 167.6 (s, Ser CO), 161.0 (s, Dhb CO), 156.8 (s, NHCO₂), 142.3 (s, C^{ar})[♦], 140.2 (d, C^{ar}F)[♦], 139.0 (d, Dhb CH), 137.0 (d, C^{ar}F), 136.8 (d, C^{ar}F), 125.2 (s, Dhb CCH), 80.5 [s, OC(CH₃)₃], 69.4 (d, ThioPro CH), 61.9 (d, Ser CH), 61.6 (t, Ser CH₂), 50.6 (d, Leu CHNH), 49.1 (d, Ala CH), 48.4 (t, ThioPro NCH₂), 40.0 (t, Leu CH₂), 33.1 (t, ThioPro CH₂), 28.3 [q, OC(CH₃)₃], 25.9 [q, SiC(CH₃)₃], 24.9 [d, Leu CH(CH₃)₂], 24.3 (t, ThioPro NCH₂CH₂), 23.5 (q, Leu CH₃), 22.0 (q, Leu CH₃), 21.3 (q, C²⁵H₃), 18.2 [s, SiC(CH₃)₃], 15.8 (q, Ala CH₃), 14.5 (q, Dhb CH₃), -5.2 [q, Si(CH₃)₂], -5.3 [q, Si(CH₃)₂].

[♦]Zuordnung austauschbar.

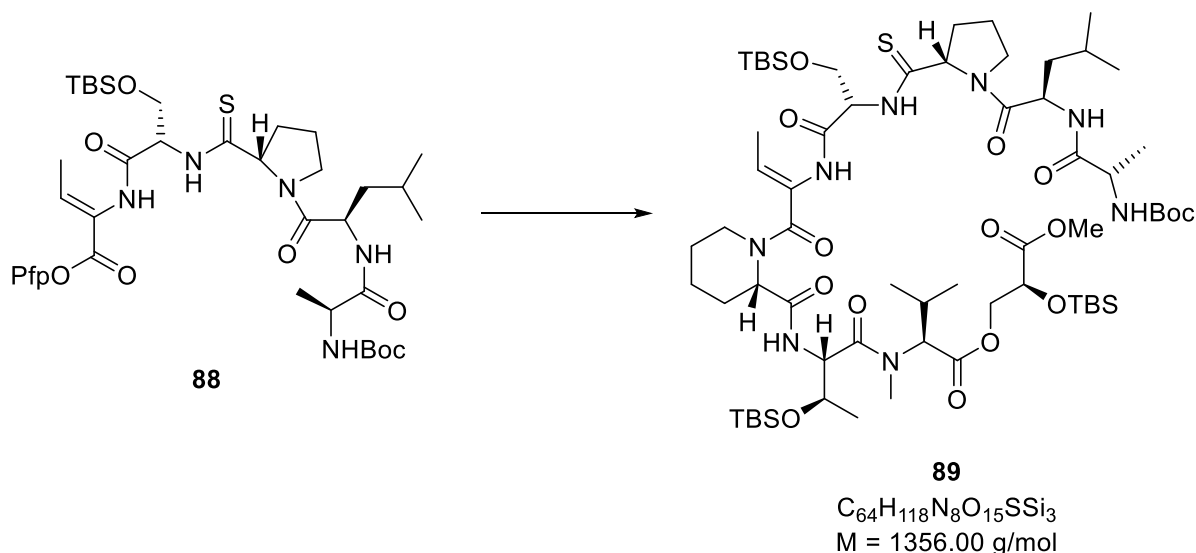
¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃, 298 K): -151.4 (d, $^3J_{\text{FF}} = 18.6$ Hz), -157.8 (t, $^3J_{\text{FF}} = 21.8$ Hz), -162.1 (t, $^3J_{\text{FF}} = 20.1$ Hz).

HR-MS (ESI): [C₃₈H₅₆F₅N₅O₈SSi+H]⁺ berechnet: 866.3612; gefunden: 866.3600.

[C₃₈H₅₆F₅N₅O₈SSi+Na]⁺ berechnet: 888.3431; gefunden: 888.3417.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[46]

***N*-Boc-L-Ala-D-Leu-L-ThioPro-L-Ser(*O*-TBS)-(Z)-Dhb-Pro-L-Thr(*O*-TBS)-(N-Me)L-Val-L-Gls(*O*-TBS)-*O*-Me (**89**)**



Zu einer Lösung von Pentafluorphenolester **88** (412 mg, 469 μmol , 1.00 Äq.) in THF (3 mL) wird eine Lösung von Peptolid **44** (347 mg, 515 μmol , 1.10 Äq.) in THF (3 mL) zugegeben und die Reaktionslösung für 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird diese auf 50 °C erwärmt und für 18 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Nachdem die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt worden ist, wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel: Ø 3 cm, \uparrow 20 cm, *n*-Pentan/EtOAc = 5/1 \rightarrow 4/1 \rightarrow 3/1 \rightarrow 2/1) aufgereinigt. Dadurch wird das Nonapeptolid **89** (302 mg, 222 μmol , 48%) in Form eines farblosen Feststoffs erhalten.

DC: $R_f = 0.62$ (*n*-Pentan/EtOAc = 2/1) [UV, KMnO_4].

Smp.: 86 °C.

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{RT} = -170.0$ ($c = 10.0$, CHCl_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3283 (m, OH), 2957 (m, $-(\text{CH}_2)-\text{H}$), 2931 (m, $-(\text{CH}_2)-\text{H}$), 1744 (s, C=O), 1651 (s, C=O), 1530 (s), 1442 (m), 1389 (s, $-(\text{CH})-\text{H}$), 1365 (m), 1254 (m), 1160 (m, C=O), 1104 (m), 1006 (m), 838 (m), 779 (m).

Rotamerenverhältnis: R1/R2 \approx 71/29.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 8.85 (d, ³J = 7.6 Hz, 1H, Ser NH), 8.26 (s, 1H, Dhb NH R1), 8.13 – 8.01 (m, 2H, Leu NH R2 Dhb NH R2, Thr NH R2), 7.84 (d, ³J = 7.2 Hz, 1H, Thr NH R1), 7.70 (d, ³J = 8.5 Hz, 1H, Leu NH R1), 7.53 (d, ³J = 8.4 Hz, 1H, Ala NH R1), 6.98 (d, ³J = 8.4 Hz, 1H, Ala NH R2), 5.54 (q, ³J = 6.9 Hz, 1H, Dhb CH R2), 5.32 – 5.12 (m, 3H, Dhb CH R1, Ser CH, Pip CH R2), 5.07 – 4.85 (m, 4H, Val CH R1, ThioPro CH, Pip CH R1, Thr CHNH R2), 4.71 – 3.87 (m, 11H, Thr CHNH R1, Leu CH, Ala CH, Pip NCHH, ThioPro NCHH, Ser CHH, Glc CH, Glc CH₂, Thr CHOH, Val CH R2), 3.77 – 3.66 (m, 4H, CO₂CH₃, Ser CHH R1), 3.65 – 3.51 (m, 2H, ThioPro NCHH, Ser CHH R2), 3.19 – 3.06 (m, 4H, Val CH₃ R1, Pip NCHH), 2.89 (s, 3H, Val CH₃ R2), 2.55 – 2.36 (m, 3H, ThioPro CHCHH, Pip CHCHH), 2.32 – 1.94 [m, ThioPro CHCHH, Pip CHCHH, ThioPro NCH₂CH₂, Val CH(CH₃)₂], 1.83 (d, ³J = 6.9 Hz, 3H, Dhb CH₃ R1), 1.78 – 1.65 [m, 5H, Dhb CH₃ R2, Pip NCH₂CHH, Leu CH(CH₃)₂R2], 1.65 – 1.51 [m, 3H, Leu CH(CH₃)₂, Pip NCH₂CHH, Pip CHCH₂CHH], 1.49 – 1.32 [m, 12H, OC(CH₃)₃, Leu CH₂, Pip CHCH₂CHH], 1.31 – 1.11 (m, H, Ala CH₃, Thr CH₃, Val CH₃), 1.04 – 0.73 [m, 36H, Val CH₃, SiC(CH₃)₃, Leu (CH₃)₂], 0.12 – 0.03 (m, 18H, SiCH₃).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 204.0 (s, CS R2), 203.9 (s, CS R1), 174.8 (s, Ala CO R2), 174.6 (s, Ala CO R1), 173.4 (s, Leu CO R2), 173.3 (s, Leu CO R1), 172.5 (s, Val CO R1), 172.2 (s, Val CO R2), 171.8 (s, Glc CO R2), 171.3 (s, Glc CO R1), 170.7 (s, Thr CO R2)*, 170.5 (s, Thr CO R1)*, 170.1 (s, Pip CO R2)*, 169.9 (s, Pip CO R1)*, 169.8 (s, Ser CO R2)*, 169.7 (s, Ser CO R1)*, 169.5 (s, Dhb CO R1)*, 169.4 (s, Dhb CO R2)*, 157.3 (s, NHCO₂ R2), 157.2 (s, NHCO₂ R1), 129.6 (s, Dhb CCH R2), 128.3 (s, Dhb CCH R1), 119.6 (d, Dhb CH R1), 117.0 (d, Dhb CH R2), 79.4 [s, OC(CH₃)₃ R1], 79.2 [s, OC(CH₃)₃ R2], 70.6 (d, Glc CH R1), 70.0 (d, ThioPro CH R1), 69.6 (d, Glc CH R2), 69.3 (d, ThioPro CH), 67.5 (d, Thr CHOH), 67.0 (d, Thr CHOH), 66.3 (t, Glc CH₂ R1), 65.3 (t, Glc CH₂ R2), 62.1 (d, Val NMeCH R1), 61.9 (d, Val NMeCH R2), 61.4 (t, Ser CH₂ R2), 61.2 (d, Ser CH₂ R1), 61.1 (t, Ser CH R1), 60.7 (d, Ser CH R2), 56.3 (d, Thr CHNH R1), 55.5 (d, Thr CHNH R2), 53.6 (d, Pip CH R2), 53.5 (d, Pip CH R1), 52.7 (q, CO₂CH₃ R2), 52.4 (q, CO₂CH₃ R1), 50.1 (d, Leu CHNH R2), 49.8 (d, Leu CHNH R1), 49.5 (d, Ala CH R1), 49.3 (d, Ala CH R2), 48.5 (t, ThioPro NCH₂ R1), 47.9 (t, ThioPro NCH₂ R2), 47.5 (t, Pip NCH₂ R1), 47.1 (t, Pip NCH₂ R2), 40.6 (t, Leu CH₂ R1), 40.4 (t, Leu CH₂ R2), 33.2 (t, ThioPro CHCH₂ R2), 33.1 (t, ThioPro CHCH₂ R1), 32.1 (q, Val NCH₃ R1), 29.8 (q, Val NCH₃ R2), 28.4 [q, OC(CH₃)₃], 27.7 [d, Val CH(CH₃)₂ R1], 26.1 [d, Val CH(CH₃)₂ R2], 25.9 (t, Pip CHCH₂CH₂ R2), 25.8 [q, SiC(CH₃)₃], 25.7 (t, Pip CHCH₂CH₂ R1),

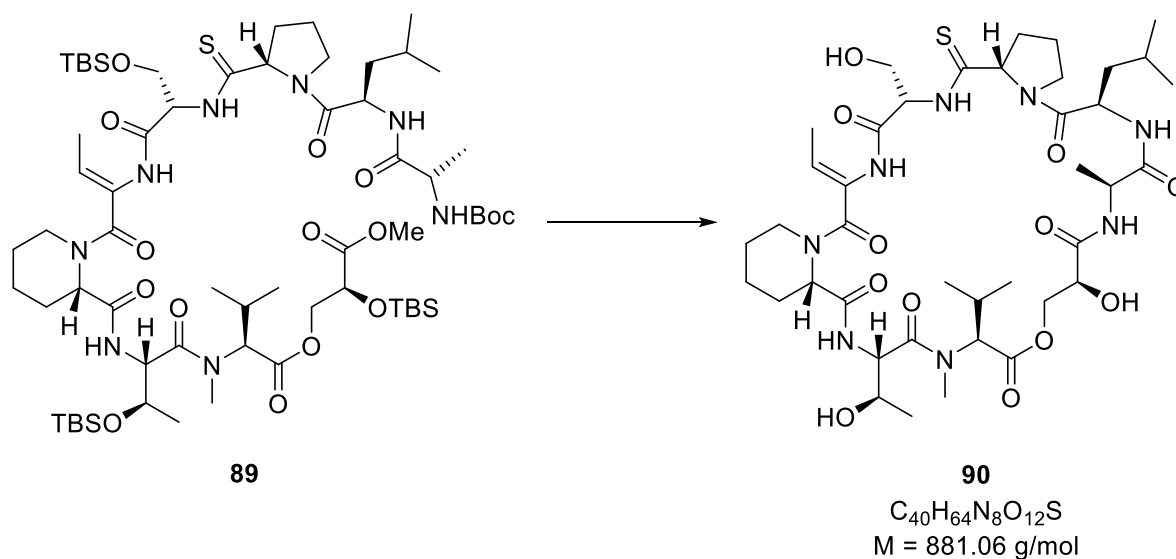
25.3 (t, Pip CHCH₂), 25.0 [d, Leu CH(CH₃)₂ R2], 24.8 [d, Leu CH(CH₃)₂ R1]*, 24.7 (t, ThioPro NCH₂CH₂)*, 23.5 (q, Leu CH₃), 22.0 (q, Leu CH₃), 21.3 (t, Pip NCH₂CH₂), 20.1 (q, Thr CH₃ R2), 19.9 (q, Thr CH₃ R1), 19.6 (q, Val CH₃ R2), 19.1 [s, SiC(CH₃)₃], 18.5 (q, Val CH₃ R2), 18.3 (q, Val CH₃ R1), 18.1 [s, SiC(CH₃)₃], 15.7 (q, Ala CH₃ R1), 15.4 (q, Ala CH₃ R2), 12.2 (q, Dhb CH₃ R1), 12.0 (q, Dhb CH₃ R2), -3.5 [q, Si(CH₃)₂], -5.0 [q, Si(CH₃)₂], -5.3 [q, Si(CH₃)₂].

♦/*/*Zuordnung austauschbar.

HR-MS (ESI): [C₆₄H₁₁₈N₈O₁₅SSi₃+H]⁺ berechnet: 1355.7818; gefunden: 1355.7795.

[C₆₄H₁₁₈N₈O₁₅SSi₃+Na]⁺ berechnet: 1377.7637; gefunden: 1377.7615.

(Z)-Makrocyclus (90)



Esterspaltung:

Eine Lösung von Nonapeptolid **89** (335 mg, 247 μ mol, 1.00 Äq.) in DCE (28 mL) wird mit Me₃SnOH (357 mg, 1.98 mmol, 8.00 Äq.) versetzt und das Reaktionsgemisch bei 80 °C für 48 Stunden gerührt. Im Anschluss wird das Gemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 5%iger Zitronensäure-Lösung versetzt (15 mL). Die Emulsion wird für 10 Minuten gerührt, die entstandenen Phasen getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (2 × 25 mL) extrahiert. Die

vereinigten organischen Phasen werden mit 5%iger Zitronensäure-Lösung (2×20 mL) sowie mit NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel: \varnothing 2 cm, \uparrow 18 cm, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{AcOH} = 100/1/0.01 \rightarrow 20/1/0.01$) von restlichem Zinnreagenz befreit. Dabei wird ein farbloser Feststoff (190 mg) isoliert.

Boc-Entschützung:

Der erhaltene Feststoff wird in CH_2Cl_2 (9 mL) gelöst und bei 0°C mit TFA (2.4 mL) versetzt, bevor die Lösung bei dieser Temperatur für 90 Minuten gerührt wird. Nach Zugabe von Wasser (10 mL) wird die wässrige Phase unter Verwendung von 1 M Natronlauge und NaHCO_3 -Lösung auf $\text{pH} = 7$ eingestellt und mit EtOAc (2×40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung (30 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert, bevor das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt wird. Danach wird der Rückstand mittels Azeotropdestillation (PhMe, 2×15 mL) getrocknet. Der erhaltene gelbliche Feststoff wird ohne weitere Aufreinigung in die folgende Reaktion eingesetzt.

Makrolactamisierung:

Eine Lösung des gelblichen Feststoffs in CH_2Cl_2 (5 mL) wird über vier Stunden langsam zu einer Lösung von HATU (127 mg, $387\ \mu\text{mol}$, 1.57 Äq.) und 2,4,6-Collidin (82.1 μL , 75.1 mg, $620\ \mu\text{mol}$, 2.51 Äq.) in CH_2Cl_2 (55 mL) zugetropft. Die Reaktionslösung wird für 16 Stunden gerührt, bevor Wasser (25 mL) hinzugegeben wird. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit festem NaCl gesättigt und mit CH_2Cl_2 (2×25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 10%iger Zitronensäure- (25 mL), NaHCO_3 - (25 mL) und NaCl-Lösung gewaschen und die Waschlösungen werden mit CH_2Cl_2 (je 10 mL) gegenextrahiert. Daraufhin werden die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird in trockenem MeCN (10 mL) gelöst und über Celite filtriert, um anorganische Salze zu entfernen. Nachdem der Filterkuchen mehrmals mit MeCN nachgewaschen worden ist, wird das Lösungsmittel der vereinigten Filtrate unter vermindertem Druck entfernt. Das dabei erhaltene gelbliche Harz (172 mg) wird ohne weitere Aufreinigung in die folgende Reaktion eingesetzt.

TBS-Entschützung:

Eine Lösung des gelblichen Harzes in trockenem MeCN (21 mL) wird vorsichtig mit HF (48% in Wasser, 1.09 mL) versetzt und die Reaktionslösung wird für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Na₂CO₃-Lösung (20 mL) beendet und die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 × 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert, bevor ein Großteil des Lösungsmittels unter vermindertem Druck entfernt wird. Bevor das Lösungsmittel komplett entfernt wird, wird Celite hinzugegeben. Das mit Rohprodukt beladene Celite wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel: Ø 2 cm, ↑ 17 cm, CH₂Cl₂/MeOH = 75/1 → 50/1 → 40/1 → 30/1 → 20/1 → 10/1) aufgereinigt, wobei etwa 94 mg eines farblosen Feststoffs erhalten werden, welcher noch verunreinigt ist. Dieser wird durch semi-präparative HPLC (*Phenomenex* Luna 5u Silica, 20 × 250 mm, ⁱPrOH/*n*-Heptan = 20/80, RT, 15 mL·min⁻¹, 215 nm, *t_R* (**90**) = 12.5 min, Injektionskonzentration: 94 mg·mL⁻¹) aufgereinigt. Nach Lyophilisation (Reinstwasser) wird der Makrocyclus **90** (55.5 mg, 63.0 μmol, 26% über 4 St.) in Form eines amorphen, farblosen Feststoffs erhalten.

DC: *R_f* = 0.48 (CH₂Cl₂/MeOH = 9/1) [UV, KMnO₄].

Smp.: 176 °C.

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{RT} = -182.0$ (*c* = 10.0, CHCl₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3292 (m, OH), 2961 (m, -(CH₂)-H), 1747 (s, C=O), 1639 (s, C=O), 1524 (s), 1441 (m), 1261 (m), 1192 (m), 1158 (m, C=O), 1065 (m), 753 (m), 665 (m).

Rotamerenverhältnis: R1/R2 ≈ 90/10.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 8.64 (s, 2H, Dhb NH R1, Ser NH R2), 8.58 (s, 1H, Dhb NH R2), 8.46 (d, ³*J* = 8.4 Hz, 1H, Ser NH R1), 7.77 (d, ³*J* = 10.0 Hz, 1H, Thr NH R2), 7.64 (d, ³*J* = 9.3 Hz, 1H, Ala NH R2), 7.57 (d, ³*J* = 8.9 Hz, 2H, Ala NH R1, Leu NH R1), 7.48 (d, ³*J* = 8.5 Hz, 1H, Thr CHNH R1), 6.85 (s, 1H, Leu NH R2), 5.54 (q, ³*J* = 7.0 Hz, 1H, Dhb CH R1), 5.40 – 5.35 (m, 1H, Ser CH R2), 5.27 (q, ³*J* = 7.0 Hz, 1H, Dhb CH R2), 5.23 – 5.19 (m, 1H, Pip CH R2), 5.18 – 5.12 (m, 1H, Ser CH R1), 5.04 – 5.00 (m, 1H, Pip CH R1), 4.99 – 4.94 (m, 2H, ThioPro CH, Thr CH R2), 4.90 – 4.81 (m, 3H, Leu CH, Glc CHH R2, Glc CHH R2), 4.75 – 4.59 (m, 3H, Thr CHNH R1, Ala CH, Glc CHH R1), 4.53 – 4.46 (m, 1H, Glc CH R2), 4.43 – 4.35 (m, 2H, Ser CHH, Glc CH R1), 4.33 – 4.25 (m, 2H, Pip NCHH, Glc CHH

R1), 4.20 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 1H, Val NMeCH R2), 4.13 – 4.02 (m, 2H, Val NMeCH R1, ThioPro NCHH R1), 4.02 – 3.92 (m, 2H, ThioPro NCHH R2, Thr CHOH), 3.71 (dt, $^2J = 10.4$ Hz, $^3J = 7.2$ Hz, 1H, ThioPro NCHH), 3.62 – 3.55 (m, 1H, Ser CHH), 3.17 (s, 3H, Val CH₃ R1), 3.08 – 2.99 (m, 1H, Pip NCHH), 2.78 (s, 3H, Val CH₃ R2), 2.51 – 2.33 [m, 3H, ThioPro CHCHH, Val CH(CH₃)₂ R1, Pip CHCHH], 2.29 – 2.19 [m, 2H, ThioPro NCHCHH, Val CH(CH₃)₂ R2], 2.08 – 1.98 (m, 1H, Pip CHCHH), 1.82 (d, $^3J = 7.0$ Hz, 3H, Dhb CH₃), 1.79 – 1.66 (m, 4H, Pip NCH₂CH₂, ThioPro NCH₂CH₂), 1.65 – 1.55 [m, 2H, Leu CHH, Leu CH(CH₃)₂], 1.53 (d, $^3J = 7.0$ Hz, 3H, Ala CH₃), 1.51 – 1.41 (m, 3H, Leu CHH, Pip CHCH₂CH₂), 1.37 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 3H, Ala CH₃ R2), 1.31 (d, $^3J = 6.4$ Hz, 3H, Thr CH₃ R1), 1.15 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 3H, Thr CH₃ R2), 1.08 – 1.04 (m, 3H, Val CH₃ R2), 1.01 (d, $^3J = 6.5$ Hz, 3H, Val CH₃ R1), 0.92 [m, 9H, Val CH₃, Leu CH(CH₃)₂].

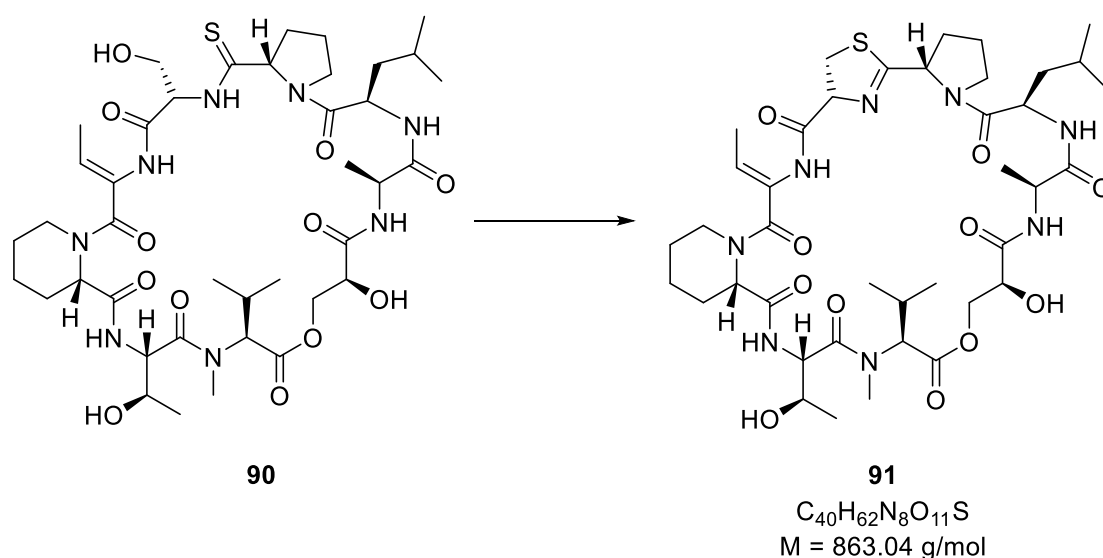
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 204.1 (s, CS R2), 203.4 (s, CS R1), 173.8 (s, Ala CO R1), 173.3 (s, Ala CO R2), 173.0 (s, Thr CO R2), 172.9 (s, Leu CO R2), 172.6 (s, Leu CO R1), 171.4 (s, Glc CO R2), 171.2 (s, Thr CO R1) \spadesuit , 171.1 (s, Val CO R1) \spadesuit , 171.1 (s, Pip CO) \spadesuit , 170.8 (s, Glc CO R1), 170.6 (s, Ser CO R1), 169.6 (s, Ser CO R2), 169.4 (s, Val CO R2), 169.1 (s, Dhb CO R2), 168.4 (s, Dhb CO R1), 129.1 (s, Dhb CCH R1), 128.4 (s, Dhb CCH R2), 121.6 (d, Dhb CH R1), 117.4 (d, Dhb CH R2), 70.9 (d, Glc CH R1), 70.2 (d, Glc CH R2), 69.6 (d, ThioPro CH), 68.2 (d, Val NMeCH R2), 66.2 (d, Thr CHOH), 66.2 (d, Val NMeCH R1), 65.9 (t, Glc CH₂ R1), 65.7 (t, Glc CH₂ R2), 61.0 (t, Ser CH₂ R2), 60.1 (d, Ser CH R2), 60.0 (t, Ser CH₂ R1), 59.8 (d, Ser CH R1), 55.6 (d, Thr CHNH R1), 53.9 (d, Pip CH R1), 53.8 (d, Pip CH R2), 52.1 (d, Thr CHNH R2), 50.3 (d, Leu CHNH R2), 49.5 (d, Leu CHNH R1), 48.6 (t, ThioPro NCH₂), 48.4 (d, Ala CH R1), 48.0 (d, Ala CH R2), 47.3 (t, Pip NCH₂ R1), 46.7 (t, Pip NCH₂ R2), 40.6 (t, Leu CH₂ R1), 40.2 (t, Leu CH₂ R2), 34.4 (q, Val NCH₃ R1), 33.0 (t, ThioPro CHCH₂ R2), 32.4 (t, ThioPro CHCH₂ R1), 29.6 (q, Val NCH₃ R2), 27.0 [d, Val CH(CH₃)₂ R2], 26.7 [d, Val CH(CH₃)₂ R1], 25.4 (t, ThioPro NCH₂CH₂ R2), 25.3 (t, ThioPro NCH₂CH₂ R1) \spadesuit , 25.1 (t, Pip CHCH₂CH₂) \spadesuit , 24.8 [d, Leu CH(CH₃)₂] \spadesuit , 24.7 (t, Pip CHCH₂ R1) \spadesuit , 24.5 (t, Pip CHCH₂ R2), 23.2 (q, Leu CH₃ R2), 22.9 (q, Leu CH₃ R1), 22.6 (q, Leu CH₃ R1), 22.1 (q, Leu CH₃ R2), 21.4 (t, Pip NCH₂CH₂ R2), 21.2 (t, Pip NCH₂CH₂ R1), 20.5 (q, Val CH₃ R1), 20.5 (q, Thr CH₃ R1), 19.8 (q, Thr CH₃ R2), 19.7 (q, Val CH₃ R2), 19.5 (q, Ala CH₃), 19.0 (q, Val CH₃), 18.8 (q, Ala CH₃ R2), 18.3 (q, Val CH₃ R2), 12.4 (q, Dhb CH₃ R1), 12.0 (q, Dhb CH₃ R2).

\spadesuit / \clubsuit / \heartsuit Zuordnung austauschbar.

HR-MS (ESI): $[\text{C}_{40}\text{H}_{64}\text{N}_8\text{O}_{12}\text{S}+\text{H}]^+$ berechnet: 881.4437; gefunden: 881.4420.

$[\text{C}_{40}\text{H}_{64}\text{N}_8\text{O}_{12}\text{S}+\text{Na}]^+$ berechnet: 903.4256; gefunden: 903.4237.

(Z)-Vioprolid B (91)



Eine Lösung von Makrocyclus **90** (25 mg, 28.4 μmol , 1.00 Äq.) in THF (2.2 mL) wird in einen *Schlenk*-Kolben gegeben, welcher bereits PPh_3 (11.2 mg, 42.6 μmol , 1.50 Äq.) enthält. Zu dieser Lösung wird eine Lösung von DIAD (8.36 μL , 8.61 mg, 42.6 μmol , 1.50 Äq.) in THF (0.6 mL) langsam zugetropft, bevor die erhaltene gelbe Lösung für 22 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wird. Daraufhin wird zur Reaktionslösung ein wenig Kieselgel gegeben und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das mit Rohprodukt beladene Kieselgel wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel: Ø 1 cm, \updownarrow 14 cm, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 30/1 \rightarrow 20/1 \rightarrow 10/1$) aufgereinigt, wobei etwa 28 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, 20×250 mm, $i\text{PrOH}/n\text{-Heptan} = 50/50$, RT, $15 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, 215 nm, t_{R} (**91**) = 10.1 min, Injektionskonzentration: $28 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$) aufgereinigt. Nach Lyophilisation (Reinstwasser) wird

(*Z*)-Vioprolid B **91** (15.5 mg, 18.0 μ mol, 63%) in Form eines amorphen, farblosen Feststoffs erhalten.

DC: $R_f = 0.42$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 9/1$) [UV, KMnO_4].

Rotamerenverhältnis: R1/R2 \approx 59/41.

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{RT} = -38.0$ ($c = 10.0$, CHCl_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3295 (m, OH), 2928 (m, $-(\text{CH}_2)-\text{H}$), 2871 (m, $-(\text{CH}_2)-\text{H}$), 1740 (s, C=O), 1643 (s, C=O), 1514 (s), 1442 (m), 1369 (m), 1281 (m), 1196 (m), 1160 (m, C=O), 1017 (m), 758 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm) = 9.17 (s, 1H, Dhb NH R2), 8.74 (s, 1H, Dhb NH R1), 8.03 (d, $^3J = 9.9$ Hz, 1H, Thr NH R1), 7.46 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 1H, Thr NH R2), 7.29 – 7.23 (m, 1H, Ala NH R1)*, 7.17 (d, $^3J = 9.7$ Hz, 1H, Ala NH R2), 7.06 (d, $^3J = 9.5$ Hz, 1H, Leu NH R2), 6.81 (d, $^3J = 9.7$ Hz, 1H, Leu NH R1), 5.39 (q, $^3J = 7.1$ Hz, 1H, Dhb CH R2), 5.31 (d, $^3J = 7.0$ Hz, 1H, Dhb CH R1), 5.19 – 5.05 (m, 3H, Thz CH, Pip CH, ThioPro CH R2), 5.00 (dd, $^3J = 8.4$ Hz, $^3J = 5.2$ Hz, 1H, ThioPro CH R1), 4.97 – 4.87 (m, 2H, Leu CH, Thr CHNH R1), 4.80 – 4.61 (m, 4H, Thr CHNH R2, Glc CH R1, Ala CH, Glc CHH R2), 4.49 (dd, $^2J = 11.4$ Hz, $^3J = 3.4$ Hz, 1H, Glc CHH R1), 4.40 (d, $^3J = 9.1$ Hz, 1H, Glc CH R2), 4.36 – 4.25 (m, 2H, Val NMeCH R1, Pip NCHH R2), 4.23 – 4.13 (m, 2H, Pip NCHH R1, Thr CHOH), 4.13 – 4.04 (m, 2H, Glc CHH R2, Glc CHH R1), 4.00 – 3.91 (m, 2H, ThioPro NCH₂ R2), 3.81 (d, $^2J = 11.4$ Hz, 1H, Thz CHH R2), 3.77 – 3.48 (m, 4H, Thz CHH R1, Thz CHH, ThioPro NCH₂ R1), 3.43 (s, 3H, Val NCH₃ R2), 3.38 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 1H, NMeCH R2), 3.34 – 3.24 (m, 1H, Pip NCHH R2), 3.08 – 2.96 (m, 1H, Pip NCHH R1), 2.73 (s, 3H, Val NCH₃ R1), 2.70 – 2.64 (m, 1H, Pip NCHCHH R1), 2.56 – 2.43 (m, 2H, Pip NCHCHH R2, Val CH(CH₃)₂ R2), 2.41 – 2.34 (m, 1H, ThioPro NCHCHH), 2.29 – 2.17 (m, 2H, Val CH(CH₃)₂ R1, Pip NCHCHH R1), 2.15 – 1.98 (m, 2H, Pip NCHCHH R2, ThioPro NCHCHH), 1.85 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, Dhb CH₃ R2), 1.80 (d, $^3J = 7.0$ Hz, 5H, Dhb CH₃ R1, Pip NCH₂CH₂ R1) \diamond , 1.77 – 1.70 (m, 4H, Pip NCH₂CH₂ R2, ThioPro NCH₂CH₂ R1) \diamond , 1.69 – 1.60 (m, 2H, ThioPro NCH₂CH₂ R2), 1.59 – 1.43 [m, 5H, Leu CH₂CH(CH₃)₂, Pip NCHCH₂CH₂], 1.40 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3H, Ala CH₃ R2), 1.33 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 3H, Ala CH₃ R1), 1.26 (d, $^3J = 6.5$ Hz, 3H, Thr CH₃ R2), 1.15 – 1.08 (m, 6H, Thr CH₃ R1, Val CHCH₃CH₃ R2), 1.07 – 1.03 (d, $^3J = 6.5$ Hz, 3H, Val CHCH₃CH₃ R1), 0.98 – 0.92 (m, 6H, Val CHCH₃CH₃ R1, Val CHCH₃CH₃ R2), 0.92 – 0.84 [m, 6H, Leu CH(CH₃)₂].

*Signal und Lösungsmittelrestprotonensignal überlagern sich.

◊Signale überlagern sich.

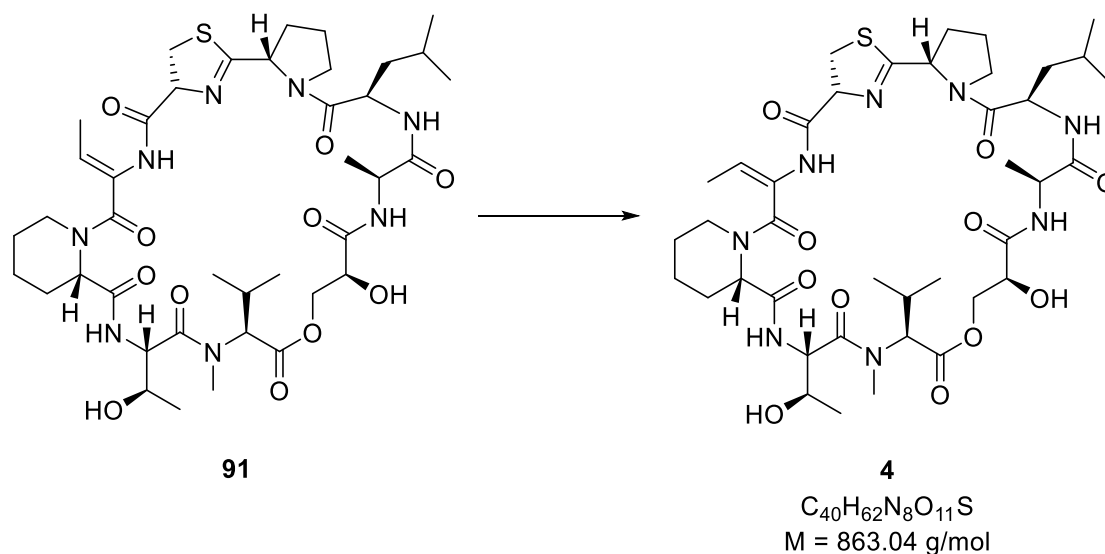
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 181.4 (s, NCS R2), 180.8 (s, NCS R1), 172.9 (s, Thr CO R1), 172.3 (s, Thr CO R2), 172.2 (s, Glc CO R2), 171.6 (s, Ala CO R2), 171.5 (s, Ala CO R1), 171.4 (s, Glc CO R1), 171.2 (s, Thz CO R1), 171.0 (s, Thz CO R2), 170.8 (s, Leu CO R2), 170.5 (s, Dhb CO R2), 170.4 (s, Leu CO R1), 169.7 (s, Val CO R1), 169.5 (s, Dhb CO R1), 169.4 (s, Val CO R2), 169.2 (s, Pip CO R1), 168.7 (s, Pip CO R2), 129.0 (s, Dhb CCH R2), 128.4 (s, Dhb CCH R1), 119.5 (d, Dhb CH R2), 117.0 (d, Dhb CH R1), 77.7 (d, Thz CH R1), 77.2 (d, Thz CH R2), 71.8 (d, Glc CH R2), 69.8 (d, Val NMeCH R2), 69.4 (d, Glc CH R1), 68.0 (d, Thr CHOH R1), 66.7 (d, Thr CHOH R2), 66.3 (t, Glc CH₂ R2), 66.0 (t, Glc CH₂ R1), 65.2 (d, Val NMeCH R1), 60.3 (d, ThioPro CH R1), 60.2 (d, ThioPro CH R2), 55.9 (d, Thr CHNH R2), 54.0 (d, Pip CH R1), 53.3 (d, Pip CH R2), 51.7 (d, Thr CHNH R1), 48.9 (d, Leu CH), 48.0 (t, ThioPro NCH₂ R2), 47.9 (t, ThioPro NCH₂ R1), 47.7 (d, Ala CH R2), 47.6 (d, Ala CH R1), 46.8 (t, Pip NCH₂ R2), 46.7 (t, Pip NCH₂ R1), 40.2 (t, Leu CH₂ R2), 39.9 (q, Val CH₃ R2), 39.9 (t, Leu CH₂ R1), 37.5 (t, Thz CH₂ R2), 36.6 (t, Thz CH₂ R1), 30.4 (t, ThioPro NCHCH₂ R1), 29.8 (t, ThioPro NCHCH₂ R2), 29.6 (q, Val CH₃ R1), 28.9 [d, Val CH(CH₃)₂ R2], 27.5 [d, Val CH(CH₃)₂ R1], 26.2 (t, Pip NCHCH₂ R1), 25.6 (t, Pip NCHCH₂ R2) ◊, 25.4 (t, Pip CHCH₂CH₂ R2) ◊, 25.3 (t, Pip CHCH₂CH₂ R1) ◊, 25.3 (t, ThioPro NCH₂CH₂ R2) ◊, 25.2 (t, ThioPro NCH₂CH₂ R1) ◊, 24.8 [d, Leu CH(CH₃)₂ R1], 24.6 [d, Leu CH(CH₃)₂ R2], 22.9 (q, Leu CH₃ R1), 22.8 (q, Leu CH₃ R2), 22.7 (q, Leu CH₃ R2), 22.6 (q, Leu CH₃ R1), 21.6 (q, Val CH₃ R1), 21.5 (t, Pip NCH₂CH₂ R1), 21.3 (t, Pip NCH₂CH₂ R2), 20.2 (q, Thr CH₃ R2), 19.7 (q, Thr CH₃ R1), 19.7 (q, Val CH₃ R1), 19.3 (q, Val CH₃ R2), 18.8 (q, Val CH₃ R2), 18.8 (q, Ala CH₃ R2), 18.2 (q, Ala CH₃ R1), 12.3 (q, Dhb CH₃ R2), 11.8 (q, Dhb CH₃ R1).

◊Zuordnung austauschbar.

HR-MS (ESI): [C₄₀H₆₂N₈O₁₁S+H]⁺ berechnet: 863.4332; gefunden: 863.4323.

[C₄₀H₆₂N₈O₁₁S+Na]⁺ berechnet: 885.4151; gefunden: 885.4139.

Vioprolid B (4)



Iodierung:

Eine Lösung von (Z)-Vioprolid B (**91**, 9.00 mg, 10.4 μ mol, 1.00 Äq.) in CH_2Cl_2 (0.3 mL) wird mit NIS (2.23 mg, 9.91 μ mol, 0.95 Äq.) und DABCO (1.29 mg, 11.5 μ mol, 1.10 Äq.) versetzt und die gelbe Reaktionslösung für fünf Stunden unter Lichtausschluss gerührt, bevor diese mit EtOAc (30 mL) verdünnt wird. Es wird nacheinander mit 10%iger Zitronensäure- (15 mL), $NaHCO_3$ - (15 mL), 1 m $Na_2S_2O_3$ - (15 mL) und NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, wobei jede Waschlösung vor der Verwendung mit festem NaCl gesättigt und nach der Verwendung mit EtOAc (je 10 mL) gegenextrahiert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mittels einer zügigen Säulenchromatographie (Kieselgel: \varnothing 1 cm, \updownarrow 8 cm, EtOAc \rightarrow $CH_2Cl_2/MeOH = 20/1 \rightarrow 10/1$) aufgereinigt. Dadurch wird ein farbloser Feststoff (14 mg) erhalten, welcher ohne weitere Aufreinigung in die folgende Reaktion eingesetzt wird.

DC: $R_f = 0.51$ ($CH_2Cl_2/MeOH = 9/1$) [UV, $KMnO_4$].

Hydrodeiodierung:

Zu einer Suspension aus Palladium auf Aktivkohle (5 Gew.-% Pd, 11.5 mg) in MeOH (0.9 mL) wird NEt_3 (1.73 μL , 1.27 mg, 12.5 μmol , 1.20 Äq.) zugegeben. Nachdem die Argonatmosphäre nach der allgemeinen Vorschrift gegen eine Wasserstoffatmosphäre ausgetauscht worden ist, wird die Suspension für 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das iodierte Rohprodukt wird in MeOH (0.9 mL) gelöst und ebenfalls nach der allgemeinen Vorschrift unter eine Wasserstoffatmosphäre gesetzt. Diese Lösung wird zur Suspension gegeben und für drei Stunden unter Lichtausschluss gerührt. Die Reaktion wird beendet, indem der Wasserstoff-Ballon entfernt und die Reaktionslösung mit Argon für fünf Minuten durchspült wird. Nachdem die Suspension über Celite filtriert und der Filterkuchen mit EtOAc (20 mL) gewaschen worden ist, wird das vereinigte Filtrat mit 1 m $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (15 mL) gewaschen. Die Waschlösung wird vor der Verwendung mit festem NaCl gesättigt und nach der Verwendung mit EtOAc (3×15 mL) gegenextrahiert. Im Anschluss werden die vereinigten organischen Phasen mit NaCl-Lösung (25 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel: \varnothing 1 cm, \uparrow 9 cm, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 50/1 \rightarrow 25/1 \rightarrow 10/1$) aufgereinigt, wobei etwa 8 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, 20×250 mm, $i\text{PrOH}/n\text{-Heptan} = 20/80$, RT, $15 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, 215 nm, t_R (4) = 12.5 min, Injektionskonzentration: $8 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$) aufgereinigt. Nach Lyophilisation (Reinstwasser) wird Vioprolid B (4, 3.15 mg, 3.65 μmol , 35%) in Form eines amorphen, farblosen Feststoffs erhalten.

DC: $R_f = 0.45$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 9/1$) [UV, KMnO_4].

Smp.: 126 °C.

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{RT} = -42.0$ ($c = 10.0$, CHCl_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3292 (m, OH), 2992 (m, $-(\text{CH}_2)\text{-H}$), 2928 (m, $-(\text{CH}_2)\text{-H}$), 1742 (s, C=O), 1643 (s, C=O), 1517 (s), 1445 (m), 1376 (s, $-(\text{CH})\text{-H}$), 1261 (m), 1196 (m), 1164 (m, C=O), 1021 (m), 797 (m).

Rotamerenverhältnis: R1/R2 \approx 57/43.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 292 K): δ (ppm) = 9.32 (s, 1H, Dhb NH R2), 8.77 (s, 1H, Dhb NH R1), 8.35 (d, ³J = 9.9 Hz, 1H, Thr NH R1), 7.78 (d, ³J = 7.8 Hz, 1H, Thr NH R2), 7.28 – 7.22 (m, 1H, Ala NH R2)*, 7.08 (d, ³J = 9.8 Hz, Ala NH R1), 6.68 (d, ³J = 10.0 Hz, Leu NH R2), 6.24 (d, ³J = 9.9 Hz, Leu NH R1), 5.69 (q, ³J = 7.2 Hz, 1H, Dhb CH R2), 5.57 (d, ³J = 7.2 Hz, 1H, Dhb CH R1), 5.24 (d, ³J = 5.2 Hz, 1H, Pip CH R1), 5.21 – 5.17 (m, 1H, Pip CH R2), 5.11 (dd, ³J = 8.5 Hz, ³J = 5.4 Hz, 1H, ThioPro CH R2), 5.09 – 5.04 (m, 1H, Thz CH), 4.99 (dd, ³J = 8.4 Hz, ³J = 5.0 Hz, 1H, ThioPro CH R1), 4.95 (d, ³J = 10.1 Hz, 1H, Thr CHNH R1)[◇], 5.03 – 4.91 (m, 1H, Leu CH R2)[◇], 4.91 – 4.85 (m, 1H, Leu CH R1), 4.81 (d, ³J = 10.8 Hz, 1H, Glc CHH R2), 4.79 – 4.73 (m, 1H, Ala CH R2), 4.72 – 4.67 (m, 2H, Ala CH R1, Thr CHNH R2), 4.65 – 4.55 (m, 2H, Glc CH R1, Glc CHH R1), 4.41 – 4.36 (m, 1H, Glc CH R2), 4.28 (d, ³J = 10.6 Hz, 1H, Val NMeCH R1), 4.24 – 4.13 (m, 2H, Thr CHOH, Glc CHH R1), 4.10 – 4.01 (m, 2H, Glc CHH R2, Pip NCHH), 3.88 – 3.77 (m, 2H, ThioPro NCHH R1, Thz CHH R2), 3.72 – 3.62 (m, 1H, ThioPro NCHH), 3.60 – 3.56 (m, 2H, Thz CHH R1, Thz CHH R1), 3.56 – 3.53 (m, 1H, ThioPro NCHH R2), 3.52 (s, 3H, Val NCH₃ R1), 3.49 – 3.46 (m, 1H, Thz CHH R2), 3.40 – 3.32 (m, 1H, Pip NCHH R1), 3.29 – 3.23 (m, 1H, Val NMeCH R2), 3.18 – 3.09 (m, 1H, Pip NCHH R2), 2.78 – 2.70 (m, 4H, Val NCH₃ R2, Pip CHCHH R1), 2.60 – 2.51 [m, 2H, Pip CHCHH R2, Val CH(CH₃)₂ R1], 2.40 – 2.29 (m, 1H, ThioPro CHCHH), 2.27 – 2.17 [m, 2H, Val CH(CH₃)₂ R2, ThioPro CHCH₂CHH], 2.17 – 2.10 (m, 1H, ThioPro CHCHH R1), 2.09 – 1.95 (m, 2H, ThioPro CHCHH R2, ThioPro CHCH₂CHH), 1.87 – 1.71 (m, 5H, Dhb CH₃, Pip CHCH₂CHH, Pip NCH₂CHH R1)[♦], 1.72 – 1.66 (m, 1H, Pip NCH₂CHH R2)[♦], 1.57 – 1.48 [m, 5H, Pip CHCH₂CHH, Pip NCH₂CHH, Pip CHCHH, Leu CHH, Leu CH(CH₃)₂], 1.46 – 1.37 (m, 1H, Leu CHH R1)[◇], 1.40 (d, ³J = 6.8 Hz, 3H, Ala CH₃ R2)[◇], 1.33 (d, ³J = 7.1 Hz, 3H, Ala CH₃ R1), 1.30 – 1.19 (m, 4H, Thr CH₃ R2, Leu CHH R2), 1.17 – 1.11 (m, 6H, Val CHCH₃CH₃ R1, Thr CH₃ R1), 1.06 (d, ³J = 6.5 Hz, 3H, Val CHCH₃CH₃ R2), 0.98 – 0.80 [m, 9H, Val CHCH₃CH₃, Leu CH(CH₃)₂].

*Signal und Lösungsmittelrestprotonensignal überlagern sich.

[◇]Signale überlagern sich.

[♦]Zuordnung austauschbar

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 181.1 (s, NCS R2), 180.5 (s, NCS R1), 172.9 (s, Thr CO R1), 172.4 (s, Thr CO R2), 171.7 (s, Ala CO), 171.5 (s, Leu CO R1), 171.4 (s, Glc CO R1), 171.2 (s, Thz CO R2, Leu CO R2), 170.8 (s, Glc CO R2), 170.2 (s, Pip CO R2), 169.6 (s, Val CO R1), 169.5 (s, Thz CO R1), 169.3 (s, Val CO R2), 169.2 (s, Pip CO R1), 167.4 (s,

Dhb CO R1), 166.1 (s, Dhb CO R2), 128.8 (s, Dhb CCH R2), 128.7 (s, Dhb CCH R1), 118.6 (d, Dhb CH R2), 115.7 (d, Dhb CH R1), 77.8 (d, Thz CH R1), 76.8 (d, Thz CH R2)[#], 71.7 (d, GlS CH R2), 70.1 (d, Val NMeCH R2), 69.5 (d, GlS CH R1), 68.0 (d, Thr CHO H R1), 66.8 (d, Thr CHO H R2), 66.3 (t, GlS CH₂ R2), 65.7 (t, GlS CH₂ R1), 65.4 (d, Val NMeCH R1), 60.2 (d, ThioPro CH R2), 60.2 (d, ThioPro CH R1), 56.2 (d, Thr CHNH R2), 53.9 (d, Pip CH R1), 53.1 (d, Pip CH R2), 51.8 (d, Thr CHNH R1), 49.1 (d, Leu CH R1), 48.9 (d, Leu CH R2), 48.0 (t, ThioPro NCH₂ R2), 47.7 (t, ThioPro NCH₂ R1)[◇], 47.7 (d, Ala CH R2)[◇], 47.6 (d, Ala CH R1)[◇], 46.3 (t, Pip NCH₂ R2), 46.2 (t, Pip NCH₂ R1), 40.7 (q, Val CH₃ R2), 40.2 (t, Leu CH₂ R2), 40.0 (t, Leu CH₂ R1), 37.8 (t, Thz CH₂ R2), 36.5 (t, Thz CH₂ R1), 30.4 (t, ThioPro CHCH₂ R1), 29.7 (q, Val CH₃ R1), 29.5 (t, ThioPro CHCH₂ R2), 29.0 [d, Val CH(CH₃)₂ R2], 27.7 [d, Val CH(CH₃)₂ R1], 26.7 (t, Pip NCHCH₂ R1), 26.1 (t, Pip NCHCH₂ R2), 25.7 (t, Pip NCH₂CH₂ R2), 25.6 (t, Pip NCH₂CH₂ R1), 25.5 (t, ThioPro NCH₂CH₂ R2), 25.3 (t, ThioPro NCH₂CH₂ R1), 24.7 [d, Leu CH(CH₃)₂ R1], 24.4 [d, Leu CH(CH₃)₂ R2], 22.9 (q, Leu CH₃ R1), 22.8 (q, Leu CH₃ R2), 22.6 (q, Leu CH₃ R2), 22.5 (q, Leu CH₃ R1), 21.7 (q, Val CH₃ R1), 21.2 (t, Pip CHCH₂CH₂ R1), 21.1 (t, Pip CHCH₂CH₂ R2), 20.1 (q, Thr CH₃ R2), 19.7 (q, Thr CH₃ R1), 19.7 (q, Val CH₃ R1), 19.6 (q, Val CH₃ R2), 19.4 (q, Val CH₃ R2), 19.1 (q, Ala CH₃ R2), 18.0 (q, Ala CH₃ R1), 13.7 (q, Dhb CH₃ R2), 13.1 (q, Dhb CH₃ R1).

[#]Signal und Lösungsmittelrestprotonensignal überlagern sich. Die chemische Verschiebung stammt aus dem HMBC-Spektrum. Die Zuordnung zu den Rotameren ist austauschbar.

[◇]Zuordnung austauschbar

HR-MS (ESI): [C₄₀H₆₂N₈O₁₁S+H]⁺ berechnet: 863.4332; gefunden: 863.4325.

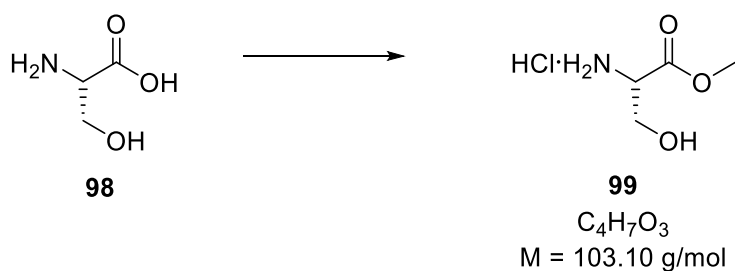
[C₄₀H₆₂N₈O₁₁S+Na]⁺ berechnet: 885.4151; gefunden: 885.4132.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[18]

2.3 Studien zu Derivaten von Vioprolid B

2.3.1 Dehydroalanin-Vioprolid B

L-Ser -O-Me Hydrochlorid (**99**)



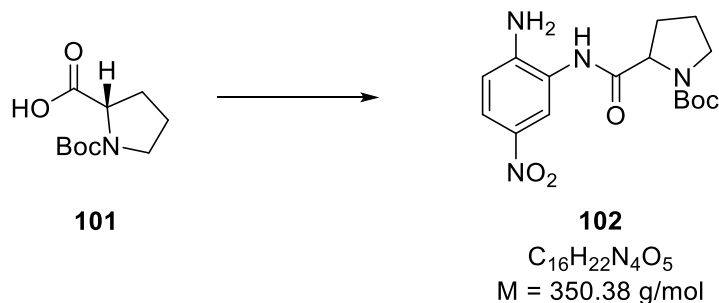
Nach einer modifizierten Literaturvorschrift^[122] wird $SOCl_2$ (13.5 mL, 22.1 g, 186 mmol, 2.00 Äq.) bei 0 °C in Methanol (650 mL) getropft, bevor die Lösung mit L-Serin (**98**, 9.75 g, 92.8 mmol, 1.00 Äq.) versetzt wird. Nachdem die Reaktionslösung für zwei Stunden unter Rückfluss auf 75 °C erhitzt worden ist, wird die Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Dabei wird der Methylester **99** (14.2 g, 91.6 mmol, 99%) in Form eines farblosen Feststoffs erhalten.

1H -NMR (500 MHz, CD_3OD , 300 K): δ (ppm) = 8.53 (br. s, 1H, OH), 4.09 (t, $^3J = 4.0$ Hz, 1H, CH), 4.01 (dd, $^2J = 11.8$ Hz, $^3J = 4.0$ Hz, 1H, CHH), 3.92 (dd, $^2J = 11.8$ Hz, $^3J = 4.0$ Hz, 1H, CHH), 3.85 (s, 3H, CH_3).

^{13}C -NMR (126 MHz, CD_3OD , 300 K): δ (ppm) = 170.6 (s, CO_2CH_3), 63.2 (t, CH_2), 55.4 (d, CH), 52.4 (q, CH_3).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[122]

**(S)-2-[(2-Amino-5-nitrophenyl)carbonyl]pyrrolidine-1-carbonsäure-*tert*-butylester
(102)**



Nach einer Literaturvorschrift^[74] wird NMM (15.5 mL, 14.1 g, 139 mmol, 2.00 Äq.) bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ langsam zu einer Lösung von Boc-Pro (**101**, 15.0 g, 69.7 mmol, 1.00 Äq.) in THF (760 mL) zugetropft und die Lösung für fünf Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Daraufhin wird IBCF (9.04 mL, 9.52 g, 69.7 mmol, 1.00 Äq.) über einen Zeitraum von zehn Minuten zugetropft und die Lösung für weitere zehn Minuten gerührt. Anschließend wird 4-Nitro-1,2-Diaminobenzol (10.7 g, 69.7 mmol, 1.00 Äq.) portionsweise zugegeben und die resultierende rötliche Lösung zunächst für zwei Stunden bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, bevor sie über 20 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt wird. Das Lösungsmittel wird daraufhin unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in EtOAc (500 mL) aufgenommen und filtriert. Der Filterkuchen wird mit EtOAc (40 mL) nachgewaschen und das Filtrat wird mit 10%iger Zitronensäure-Lösung ($3 \times 200\text{ mL}$) gewaschen, wobei die vereinten sauren Waschlösungen mit EtOAc ($2 \times 150\text{ mL}$) gegenextrahiert werden. Im Anschluss werden die vereinigten organischen Phasen mit NaHCO_3 - ($3 \times 200\text{ mL}$) und NaCl -Lösung ($2 \times 200\text{ mL}$) gewaschen, wobei auch hier die verschiedenen Waschlösungen mit EtOAc (je $2 \times 150\text{ mL}$) nachgewaschen werden. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert, bevor das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt wird. Der Rückstand wird aus einem Gemisch von EtOAc und Cyclohexan umkristallisiert und die gebildeten Kristalle werden filtriert und mit *n*-Pentan gewaschen. Im Anschluss wird die Mutterlauge einrotiert und die Umkristallisation erneut durchgeführt. Die kombinierten Kristalle werden am Feinvakuum getrocknet und das Anilid **102** (19.9 g, 56.9 mmol, 82%) wird in Form eines gelben Feststoffs erhalten.

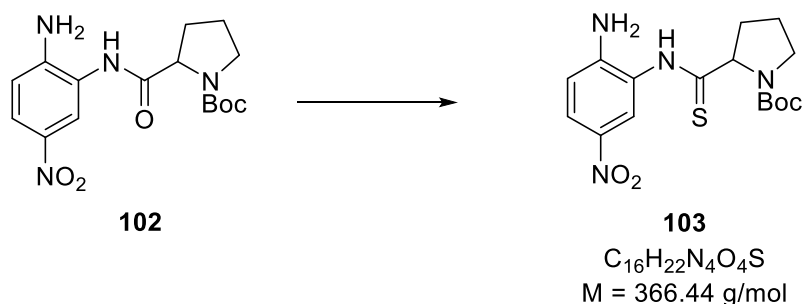
DC: $R_f = 0.54$ (EtOAc) [UV, KMnO_4].

Rotamerenverhältnis: $R1/R2 \approx 50/50$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 298 K): δ (ppm) = 9.48 (s, 1H, NHCO), 9.38 (s, 1H, NHCO), 8.33 (d, $^4J = 2.6$ Hz, 1H, C^{arH}), 8.07 (d, $^4J = 2.6$ Hz, 1H, C^{arH}), 7.88 (dd, $^3J = 9.1$ Hz, $^4J = 2.6$ Hz, 1H, C^{arH}), 7.85 (dd, $^3J = 9.1$ Hz, $^4J = 2.6$ Hz, 1H, C^{arH}), 6.79 (d, $^3J = 9.1$ Hz, 1H, C^{arH}), 6.75 (d, $^3J = 9.1$ Hz, 1H, C^{arH}), 6.46 (s, 2H, NH_2), 6.37 (s, 2H, NH_2), 4.27 (dd, $^3J = 8.2$ Hz, $^3J = 4.4$ Hz, 1H, Pro CH), 4.23 (dd, $^3J = 8.2$ Hz, $^3J = 4.4$ Hz, 1H, Pro CH), 3.47 – 3.40 (m, 2H, Pro NCH_2), 3.39 – 3.32 (m, 2H, Pro NCH_2), 2.34 – 2.08 (m, 2H, Pro NCHCHH , R1 & R2), 2.08 – 1.72 (m, 6H, Pro NCHCHHCH_2 , R1 & R2), 1.42 [s, 9H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 1.33 [s, 9H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$].

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[74]

(S)-2-[(2-Amino-5-nitrophenyl)carbamothioyl]pyrrolidine-1-carbonsäure-*tert*-butylester (103)



Nach einer Literaturvorschrift^[74] wird eine Suspension von Na_2CO_3 (1.39 g, 13.1 mmol, 0.50 Äq.) und P_4S_{10} (5.84 g, 13.1 mmol, 0.50 Äq.) in THF (300 mL) für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, bevor auf 0 °C abgekühlt wird. Daraufhin wird eine Lösung des Anilid **102** (9.20 g, 26.3 mmol, 1.00 Äq.) in THF (100 mL) zugegeben und das Reaktionsgemisch zunächst für 30 Minuten bei 0 °C und im Anschluss für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in EtOAc (300 mL) gelöst. Die Lösung wird mit 5%iger NaHCO_3 -Lösung

(4 × 100 mL) gewaschen, wobei die vereinigten basischen Waschlösungen mit EtOAc (3 × 100 mL) gegenextrahiert werden. Im Anschluss werden die vereinigten organischen Phasen mit NaCl-Lösung (150 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel: Ø 9 cm, ↑ 20 cm, *n*-Pentan/EtOAc = 3/1 → 2/1 → 1/1) aufgereinigt. Dadurch wird das Thioanilid **103** (7.73 g, 21.1 mmol, 80%) in Form eines gelben Feststoffs erhalten.

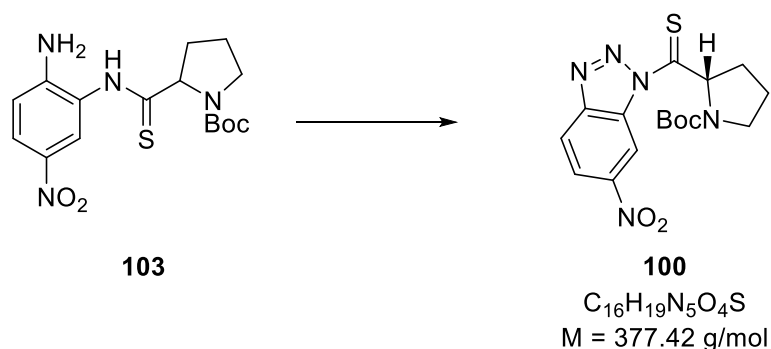
DC: $R_f = 0.85$ (EtOAc) [UV, KMnO₄].

Rotamerenverhältnis: R1/R2 ≈ 68/32.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 298 K): δ (ppm) = 11.19 (s, 1H, NHCS, R1), 11.07 (s, 1H, NHCS R2), 8.01 (d, ⁴*J* = 2.6 Hz, 1H, C^{ar}H R2), 7.97 (dd, ³*J* = 9.1 Hz, ⁴*J* = 2.6 Hz, 1H, C^{ar}H), 7.83 (d, ⁴*J* = 2.6 Hz, 1H, C^{ar}H R1), 6.85 (d, ³*J* = 9.1 Hz, 1H, C^{ar}H R2), 6.77 (d, ³*J* = 9.1 Hz, 1H, C^{ar}H R1), 6.47 (s, 2H, NH₂ R1), 6.20 (s, 2H, NH₂ R2), 4.70 (dd, ³*J* = 8.3 Hz, ³*J* = 4.1 Hz, 1H, Pro CH R2), 4.66 (dd, ³*J* = 8.3 Hz, ³*J* = 4.9 Hz, 1H, Pro CH R1), 3.53 (dt, ²*J* = 10.1 Hz, ³*J* = 6.7 Hz, 1H, Pro NCHH), 3.47 – 3.37 (m, 1H, Pro NCHH), 2.42 – 2.23 (m, 1H, Pro NCHCHH), 2.16 – 1.95 (m, 2H, Pro NCHCHHCHH), 1.89 – 1.69 (m, 1H, NCH₂CHH), 1.41 [s, 9H, OC(CH₃)₃ R1], 1.39 [s, 9H, OC(CH₃)₃ R2].

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[74]

1-(Boc-thionoprolinyl)-6-nitrobenzotriazol (100)



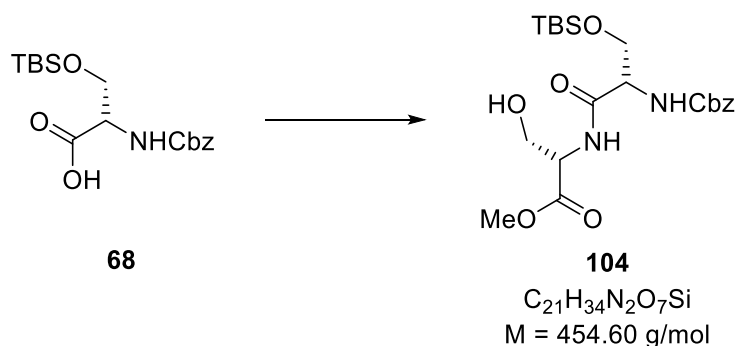
Nach einer modifizierten Literaturvorschrift^[74] wird eine Lösung von Thioanilid **103** (7.73 g, 21.1 mmol, 1.00 Äq.) in AcOH (158 mL, 95 Vol.% in H₂O) bei 0 °C portionsweise mit NaNO₂ (2.18 g, 31.6 mmol, 1.50 Äq.) versetzt und für 90 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von Eiswasser (200 mL) und CH₂Cl₂ (200 mL) und die Phasen werden getrennt. Daraufhin wird die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (2 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird am Feinvakuum getrocknet, wobei das Benzotriazol **100** (7.72 g, 20.5 mmol, 99%) in Form eines organogenen Feststoffs erhalten wird.

DC: $R_f = 0.52$ (*n*-Pentan/EtOAc = 3/1) [UV, KMnO₄].

Rotamerenverhältnis: R1/R2 ≈ 55/45.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 9.73 (d, $^4J = 2.0$ Hz, 1H, C^{ar}H R2), 9.70 (d, $^4J = 2.0$ Hz, 1H, C^{ar}H R1), 8.46 (dd, $^3J = 8.9$ Hz, $^4J = 2.0$ Hz, 1H, C^{ar}H R1), 8.42 (dd, $^3J = 8.9$ Hz, $^4J = 2.0$ Hz, 1H, C^{ar}H R2), 8.33 (d, $^3J = 8.9$ Hz, 1H, C^{ar}H R1), 8.28 (d, $^3J = 8.9$ Hz, 1H, C^{ar}H R2), 6.22 (dd, $^3J = 9.2$ Hz, $^3J = 3.3$ Hz, 1H, Pro NH R2), 6.19 (dd, $^3J = 9.2$ Hz, $^3J = 3.3$ Hz, 1H, Pro NH R1), 3.78 – 3.57 (m, 2H, Pro NCH₂), 2.73 – 2.53 (m, 1H, Pro NCHCHH), 2.21 – 1.90 (m, 3H, Pro NCHCHHCH₂), 1.47 [s, 9H, OC(CH₃)₃ R1], 1.23 [s, 9H, OC(CH₃)₃ R2].

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[74]

***N*-Cbz-L-Ser(*O*-TBS)-L-Ser-*O*-Me (**104**)**

Zu einer Suspension von Serin-Derivat **68** (4.00 g, 11.3 mmol, 1.00 Äq.) in CH_2Cl_2 (70 mL) werden bei 0 °C nacheinander $HOBt \cdot H_2O$ (4.38 g, 28.6 mmol, 2.53 Äq.), NMM (3.97 mL, 3.62 g, 35.8 mmol, 3.16 Äq.) und portionsweise $EDC \cdot HCl$ (2.39 g, 12.5 mmol, 1.10 Äq.) zugegeben. Nachdem die Suspension mit Methyl ester **99** (2.04 g, 13.1 mmol, 1.16 Äq.) versetzt worden ist, wird die Reaktion unter Rühren über 17 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von Wasser (70 mL) beendet und die Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird mit 10%iger Zitronensäure- (3×40 mL) sowie mit $NaHCO_3$ -Lösung (40 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel: \varnothing 7 cm, \uparrow 20 cm, *n*-Pentan/EtOAc = 2/1 \rightarrow 1/1 \rightarrow 1/2) aufgereinigt. Dadurch wird das Dipeptid **104** (4.54 g, 10.0 mmol, 88%) in Form eines farblosen Feststoffs erhalten.

DC: $R_f = 0.22$ (*n*-Pentan/EtOAc = 1/1) [$KMnO_4$].

Smp.: 98 °C.

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{RT} = 22.0$ ($c = 10.0$, $CHCl_3$).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3324 (m, OH), 2954 (m, $-(CH_2)-H$), 2857 (m, $-(CH_2)-H$), 1665 (s, C=O), 1530 (s, C=O), 1465 (w), 1255 (s), 1120 (w, $-(CH_2)-H$), 839 (s), 779 (m), 698 (w)

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 300 K): δ (ppm) = 7.47 – 7.28 [m, 6H, $C^{ar}H$, Ser(*O*-TBS) NH], 5.73 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 1H, Ser NH), 5.16 – 5.04 (m, 2H, $C^{ar}CH_2$), 4.64 (dd, $^3J = 6.8$ Hz, $^3J = 3.8$ Hz, 1H, Ser CH), 4.33 – 4.26 [m, 1H, Ser(*OTBS*) CH], 4.02 (dd,

$^2J = 9.8$ Hz, $^3J = 3.8$ Hz, 1H, Ser CHH), 3.94 [dd, $^2J = 9.7$ Hz, $^3J = 4.1$ Hz, 1H, Ser(*O*-TBS) CHH], 3.94 – 3.86 [m, 1H, Ser(*O*-TBS) CHH], 3.75 (s, 3H, OCH₃), 3.73 (dd, $^2J = 9.8$, $^3J = 6.8$ Hz, 1H, Ser CHH), 2.96 (br. s, 1H, OH), 0.87 [s, 9H, C(CH₃)₃], 0.07 [s, 6H, Si(CH₃)₂].

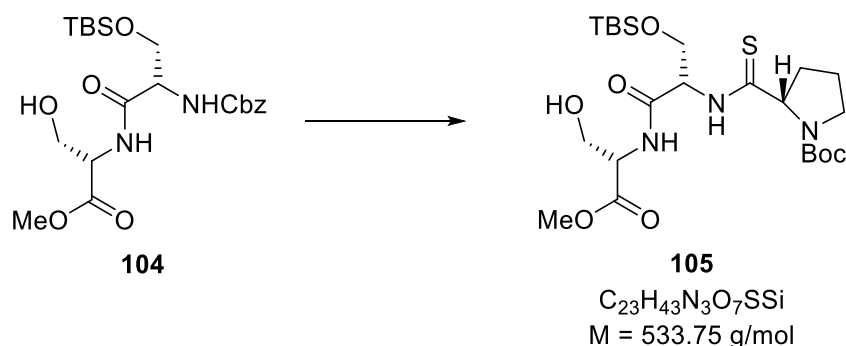
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 170.7 [s, Ser(*O*-TBS) CO] ♦, 170.6 (s, Ser CO) ♦, 156.3 (s, NHCO₂), 136.0 (s, C^{ar}), 128.6 (d, C^{ar}), 128.3 (d, C^{ar}), 128.2 (d, C^{ar}), 67.3 (t, C^{ar}CH₂), 63.4 (t, Ser CH₂), 63.0 [t, Ser(*O*-TBS) CH₂], 56.1 [d, Ser(*O*-TBS) CH], 55.0 (d, Ser CH), 52.8 (q, OCH₃), 25.8 [q, C(CH₃)₃], 18.3 [s, C(CH₃)₃], -5.5 (q, SiCH₃), -5.5 (q, SiCH₃).

♦Zuordnung austauschbar

HR-MS (ESI): [C₂₁H₃₄N₂O₇Si+H]⁺ berechnet: 455.2208; gefunden: 455.2202.

[C₂₁H₃₄N₂O₇Si+Na]⁺ berechnet: 477.2027; gefunden: 477.2022.

N-Boc-L-ThioPro-L-Ser(*O*-TBS)-L-Ser-*O*-Me (105)



Cbz-Entschützung:

Zu einer Lösung von Dipeptid **104** (7.00 g, 15.4 mmol, 1.00 Äq.) in MeOH (150 mL) und EtOAc (150 mL) wird Palladium auf Aktivkohle (10 Gew.-% Pd, 1.50 g) zugegeben und die Argonatmosphäre nach der allgemeinen Vorschrift gegen eine Wasserstoffatmosphäre ausgetauscht. Die Suspension wird für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor der Wasserstoff-Ballon entfernt und die Reaktionslösung mit Argon für fünf Minuten durchspült wird. Im Anschluss wird die Suspension über Celite filtriert und der Filterkuchen mit EtOAc (50 mL) nachgewaschen. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt, wobei

150

ein farbloser Feststoff (4.81 g) erhalten wird, welcher ohne weitere Aufreinigung in die folgende Reaktion eingesetzt wird.

Thioacylierung:

Der farblose Feststoff wird in THF (70 mL) gelöst und bei 0 °C langsam mit einer Lösung von Benzotriazol **100** (4.50 g, 14.0 mmol, 0.91 Äq.) in THF (150 mL) versetzt. Nachdem die Reaktionslösung für 40 Minuten bei dieser Temperatur gerührt worden ist, wird das Lösungsmittel bei Raumtemperatur unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in Et₂O (300 mL) gelöst. Die etherische Lösung wird mit 10%iger Zitronensäure-Lösung (150 mL) gewaschen, wobei die Waschlösung mit Et₂O (100 mL) gegenextrahiert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Et₂O (2 × 150 mL) gewaschen, wobei auch hier die beiden basischen Waschlösungen vereint und mit Et₂O (100 mL) gegenextrahiert werden. Daraufhin werden die vereinigten organischen Phasen mit NaCl-Lösung (150 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel: Ø 8 cm, ↑ 20 cm, *n*-Pentan/EtOAc = 4/1 → 3/1 → 2/1 → 1/1) aufgereinigt. Dabei wird das Tripeptid **105** (5.65 g, 10.6 mmol, 69% über 2 St.) in Form eines gelben Feststoffs erhalten.

DC: $R_f = 0.57$ (*n*-Pentan/EtOAc = 1/1) [UV, KMnO₄].

Smp.: 132 °C.

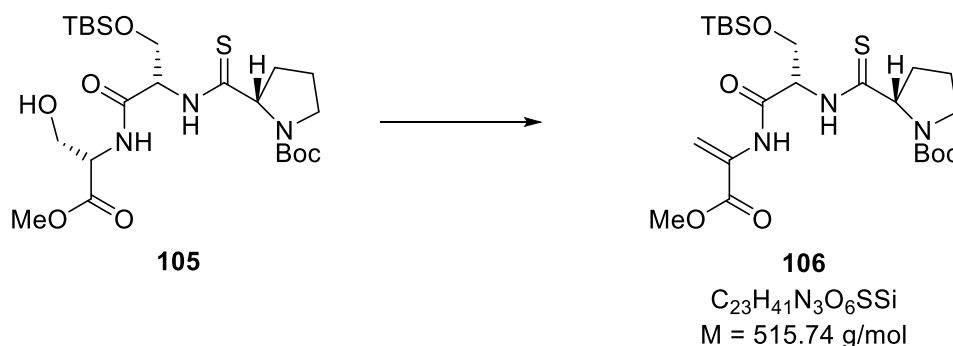
Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{RT} = -16.4$ ($c = 10.0$, CHCl₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3294 (m, OH), 3184 (m, NH), 2974 (m, -(CH₂)-H), 2929 (m, -(CH₂)-H), 1679 (s, C=O), 1621 (m, C=O), 1477 (w), 1394 (s), 1367 (s, -(CH)-H), 1245 (m), 1148 (w, -(CH₂)-H), 1045 (w), 982 (w), 865 (w), 779 (w)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 8.54 (d, ³*J* = 8.0 Hz, 1H, NHCS), 7.31 (s, 1H, NHCO), 5.20 (br. s, 1H, CHCH₂OTBS), 4.81 (m, 1H, CSCH), 4.58 (m, 1H, CHCH₂OH), 4.41 (dd, ²*J* = 8.4 Hz, ³*J* = 0.9 Hz, 1H, CHHOTBS), 4.00 (d, ²*J* = 10.1 Hz, CHHOH) 3.90 – 3.62 (m, 5H, CO₂CH₃, CHHOTBS, CHHOH), 3.61 – 3.38 (m, 2H, NCH₂), 2.51 – 2.44 (m, 1H, CSCHCHH), 2.33 – 2.12 (m, 1H, CSCHCHH), 1.96 – 1.75 (m, 2H, NCH₂CH₂), 1.67 (br. s, 1H, OH), 1.45 [s, 9H, OC(CH₃)₃], 0.90 [s, 9H, SiC(CH₃)₃], 0.09 (s, 3H, SiCH₃), 0.08 (s, 3H, SiCH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) = 203.5 (s, CS), 170.3 (s, CO_2CH_3), 168.6 (s, NHCO), 156.2 (s, NCO_2), 82.1 [s, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 69.5 (d, CSCH), 63.0 (t, CH_2OH), 61.7 (t, CH_2OTBS), 58.6 (d, CHCH_2OTBS), 55.4 (d, CHCH_2OH), 52.6 (q, CO_2CH_3), 48.5 (t, NCH_2), 33.7 (t, CSCH CH_2), 28.4 [q, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 25.9 [q, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 24.3 (t, NCH_2CH_2), 18.3 [s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], -5.3 (q, SiCH_3), -5.5 (q, SiCH_3).

***N*-Boc-L-ThioPro-L-Ser(*O*-TBS)-Dha-*O*-Me (106)**



Eine Lösung von Tripeptid **105** (300 mg, 562 μmol , 1.00 Äq.) und PPh_3 (162 mg, 618 μmol , 1.10 Äq.) in CH_2Cl_2 (5 mL) wird bei 0 °C portionsweise mit NBS (162 mg, 618 μmol , 1.10 Äq.) versetzt und das Gemisch wird für sieben Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt worden ist, wird der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel: Ø 3 cm, \uparrow 18 cm, *n*-Pentan/EtOAc = 9/1 \rightarrow 7/1 \rightarrow 5/1) aufgereinigt. Dabei wird das eliminierte Tripeptid **106** (30.2 mg, 50.6 μmol , 9%) in Form eines gelblichen Feststoffs erhalten.

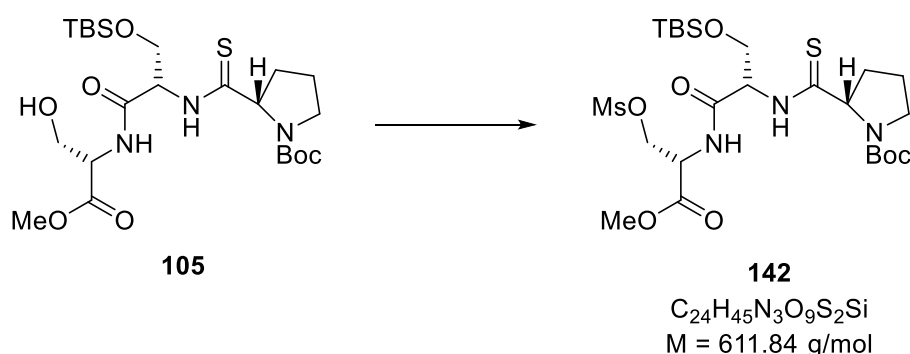
DC: $R_f = 0.86$ (*n*-Pentan/EtOAc = 1/1) [UV, KMnO_4].

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) = 9.05 – 8.40 (m, 2H, Dhb NH, Ser NH), 6.54 (s, 1H, Dha CHH), 5.92 (s, 1H, Dha CHH), 5.06 – 4.87 (m, 1H, Ser CH), 4.70 (s, 1H, ThioPro CH), 4.25 (dd, $^3J = 9.8$ Hz, $^3J = 3.7$ Hz, 1H, Ser CHH), 3.82 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.68 (dd, $^3J = 9.8$ Hz, $^3J = 7.3$ Hz, 1H, Ser CHH), 3.58 – 3.40 (m, 2H, ThioPro NCH_2), 2.42 – 2.10 (m, 2H,

ThioPro CHCH₂), 1.91 – 1.76 (m, 2H, NCH₂CH₂), 1.45 [s, 9H, OC(CH₃)₃], 0.89 [s, 9H, SiC(CH₃)₃], 0.14 – 0.09 (m, 6H, SiCH₃).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 205.5 (s, ThioPro CS), 168.5 (s, Ser CO), 163.9 (s, CO₂CH₃), 132.3 (s, NCO₂), 128.7 (s, Dha CCH₂), 110.4 (t, Dha CCH₂), 81.0 [s, OC(CH₃)₃], 69.0 (d, ThioPro CH), 61.4 (t, Ser CH₂), 59.5 (d, Ser CH), 53.2 (q, CO₂CH₃), 47.7 (t, ThioPro NCH₂), 34.5 (t, ThioPro CHCH₂), 28.4 [q, OC(CH₃)₃], 26.0 [q, SiC(CH₃)₃], 24.6 (t, ThioPro NCH₂CH₂), 18.4 [q, SiC(CH₃)₃], -5.2 (q, SiCH₃), -5.4 (q, SiCH₃).

N-Boc-L-ThioPro-L-Ser(*O*-TBS)-L-Ser(*O*-Ms)-*O*-Me (**142**)



Eine Lösung von Tripeptid **105** (265 mg, 496 μmol, 1.00 Äq.) und DIPEA (169 μL, 128 mg, 2.00 Äq.) in CH₂Cl₂ (8 mL) wird bei 0 °C mit MsCl (57.6 μL, 85.3 mg, 1.50 Äq.) versetzt und im Anschluss unter Röhren über 22 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Es werden CH₂Cl₂ (20 mL) und Wasser (15 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird mit 1 M Salzsäure (15 mL), NaHCO₃- (15 mL) sowie mit NaCl-Lösung (15 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel: Ø 2 cm, ↑ 18 cm, *n*-Pentan/EtOAc = 6/1 → 4/1 → 3/1 → 2/1 → 1/1) aufgereinigt, wobei das Tripeptid **142** (89.1 mg, 146 μmol, 29%) in Form eines gelblichen Feststoffs erhalten wird. Außerdem wird das eliminierte Tripeptid **106** (29.3 mg) verunreinigt als Nebenprodukt erhalten.

DC: $R_f = 0.48$ (*n*-Pentan/EtOAc = 1/1) [UV, KMnO₄].

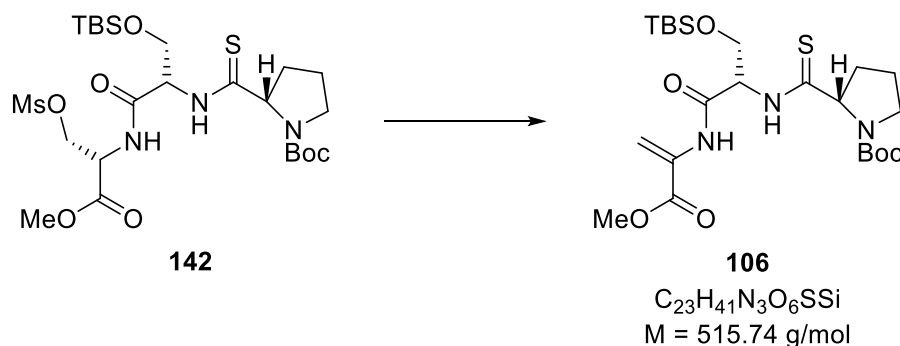
Smp.: 63 °C.

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{RT} = -20.0$ ($c = 10.0$, CHCl₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2931 (m, -(CH₂)-H), 1757 (s, C=O), 1702 (m, C=O), 1521 (w, N-H), 1393 (m), 1367 (s, -(CH)-H), 1163 (w, -(CH₂)-H).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 8.64 – 8.25 [m, 2H, Ser(*O*-TBS) NH, Ser(*O*-Ms) NH], 5.38 – 5.03 [m, 1H, Ser(*O*-TBS) CH], 4.73 (dd, ³ $J = 7.2$ Hz, ³ $J = 2.6$ Hz, 1H, ThioPro CH), 4.58 – 4.49 [m, 1H, Ser(*O*-Ms) CH], 4.17 [dd, ² $J = 10.5$, ³ $J = 2.7$ Hz, 1H, Ser(*O*-Ms) CHH], 3.98 [dd, ² $J = 10.5$, ³ $J = 3.3$ Hz, 1H, Ser(*O*-Ms) CHH], 3.93 – 3.87 [m, 1H, Ser(*O*-TBS) CHH], 3.85 – 3.68 [m, 4H, Ser(*O*-Ms) CO₂CH₃, Ser(*O*-TBS) CHH], 2.75 (s, 3H, SO₃CH₃), 2.40 – 2.23 (m, 2H, ThioPro NCH₂), 2.23 – 2.08 (m, 1H, ThioPro CHCHH), 2.03 – 1.73 (m, 3H, ThioPro NCH₂CH₂, ThioPro CHCHH), 1.46 [s, 9H, OC(CH₃)₃], 0.98 – 0.75 [m, 9H, SiC(CH₃)₃], 0.12 – 0.04 [m, 6H, SiCH₃].

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 203.9 (s, CS) 168.3 [s, Ser(*O*-TBS) CO], 167.4 [s, Ser(*O*-Ms) CO], 128.2 (s, NCO₂), 81.3 [s, OC(CH₃)₃], 68.0 (d, ThioPro CH), 66.3 [t, Ser(*O*-TBS) CH₂], 62.3 [t, Ser(*O*-Ms) CH₂], 59.7 [d, Ser(*O*-TBS) CH], 53.8 (q, CO₂CH₃), 52.6 [d, Ser(*O*-Ms) CH], 48.1 (t, ThioPro NCH₂), 39.4 (q, CH₃SO₃), 28.4 [q, OC(CH₃)₃], 25.9 [q, SiC(CH₃)₃], 25.8 (t, ThioPro NCH₂CH₂), 21.3 (t, ThioPro CHCH₂), 18.3 [s, SiC(CH₃)₃], -5.4 (q, SiCH₃), -5.5 (q, SiCH₃).

***N*-Boc-L-ThioPro-L-Ser(*O*-TBS)-Dha-*O*-Me (106)**

Zu einer Lösung von Tripeptid **142** (78.0 mg, 127 μ mol, 1.00 Äq.) in CH_2Cl_2 (1 mL) wird bei 0 °C langsam DABCO (57.2 mg, 510 μ mol, 4.00 Äq.) zugetropft. Das resultierende Reaktionsgemisch wird anschließend für drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor CH_2Cl_2 (20 mL) zugegeben wird. Es wird mit NH_4Cl - (2×40 mL) sowie mit NaCl-Lösung (45 mL) gewaschen, wobei jede Waschlösung mit CH_2Cl_2 (je 20 mL) gegenextrahiert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel: \varnothing 2 cm, \uparrow 14 cm, *n*-Pentan/EtOAc = 8/1) aufgereinigt. Dabei wird das eliminierte Tripeptid **106** (50.7 mg, 98.3 μ mol, 77%) in Form eines farblosen Feststoffs erhalten.

DC: $R_f = 0.83$ (*n*-Pentan/EtOAc = 1/1) [UV, $KMnO_4$].

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{RT} = -46.0$ ($c = 10.0$, $CHCl_3$).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3321 (br. w, NH), 2954 (m, $-(CH_2)-H$), 2929 (m, $-(CH_2)-H$), 2857 (m, $-(CH)-H$), 1698 (s, C=O), 1367 (s, $-(CH)-H$), 1257 (m, $-(CH_2)-H$), 1165 (m, C=O), 838 (m, $-(C=C)-H$).

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 300 K): δ (ppm) = 9.01 – 8.35 (m, 2H, Ser NH, Dha NH), 6.55 (s, 1H, Dha *CHH*), 5.93 (s, 1H, Dha *CHH*), 5.06 – 4.98 (m, 1H, Ser CH), 4.71 (s, 1H, ThioPro CH), 4.26 (dd, $^2J = 9.6$ Hz, $^3J = 2.7$ Hz, 1H, Ser *CHH*), 3.83 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.68 (dd, $^2J = 9.6$ Hz, $^3J = 7.4$ Hz, 1H, Ser *CHH*), 3.61 – 3.33 (m, 2H, ThioPro NCH_2), 2.41 – 2.24 (m,

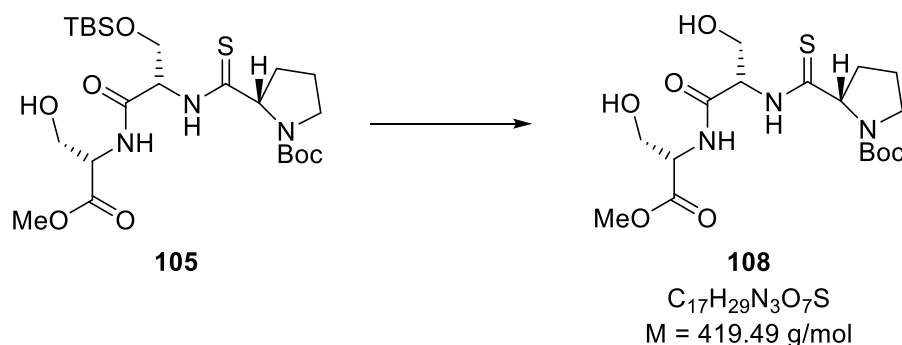
2H, ThioPro CHCH₂), 1.93 – 1.82 (m, 2H, NCH₂CH₂), 1.41 [s, 9H, OC(CH₃)₃], 0.90 [s, 9H, SiC(CH₃)₃], 0.10 (s, 3H, SiCH₃), 0.09 (s, 3H, SiCH₃).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 204.8 (s, ThioPro CS), 168.0 (s, Ser CO), 163.9 (s, CO₂CH₃), 131.1 (s, NCO₂), 128.7 (s, Dha CCH₂), 110.4 (t, Dha CCH₂), 81.0 [s, OC(CH₃)₃], 69.5 (d, ThioPro CH), 62.3 (t, Ser CH₂), 59.5 (d, Ser CH), 53.1 (q, CO₂CH₃), 47.7 (t, ThioPro NCH₂), 34.9 (t, ThioPro CHCH₂), 28.4 [q, OC(CH₃)₃], 26.0 [q, SiC(CH₃)₃], 24.6 (t, ThioPro NCH₂CH₂), 18.4 [q, SiC(CH₃)₃], -5.2 (q, SiCH₃), -5.4 (q, SiCH₃).

HR-MS (ESI): [C₂₃H₄₁N₃O₆SSi+H]⁺ berechnet: 516.2558; gefunden: 516.2555.

[C₂₃H₄₁N₃O₆SSi+Na]⁺ berechnet: 538.2377; gefunden: 538.2373.

N-Boc-L-ThioPro-L-Ser-L-Ser-O-Me (108)



Nachdem eine Lösung von Tripeptid **105** (100 mg, 187 μmol, 1.00 Äq.) in THF (2 mL) mit TBAF (1 M in THF, 562 μL, 147 mg, 562 μmol, 3.00 Äq.) versetzt worden ist, wird diese für 90 Minuten gerührt. Durch Zugabe von NaHCO₃-Lösung (15 mL) und EtOAc (15 mL) wird die Reaktion beendet und die Phasen werden getrennt. Die organische Phase mit NaHCO₃-Lösung (2 × 20 mL) gewaschen, wobei die vereinigten basischen Waschlösungen mit EtOAc (20 mL) gegenextrahiert werden. Anschließend werden die vereinigten organischen Phasen mit 10%iger Zitronensäure-Lösung (40 mL) gewaschen, wobei auch hier die saure Waschlösung mit EtOAc (20 mL) gegenextrahiert wird. Daraufhin werden die vereinigten organischen Phasen mit NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und

filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel: Ø 1.5 cm, ↑ 14 cm, CH₂Cl₂/MeOH = 50/1 → 40/1 → 30/1 → 10/1) aufgereinigt. Dabei wird das Tripeptid **108** (33.4 mg, 797 µmol, 43%) in Form eines farblosen Feststoffs erhalten.

DC: $R_f = 0.41$ (CH₂Cl₂/MeOH = 9/1) [KMnO₄].

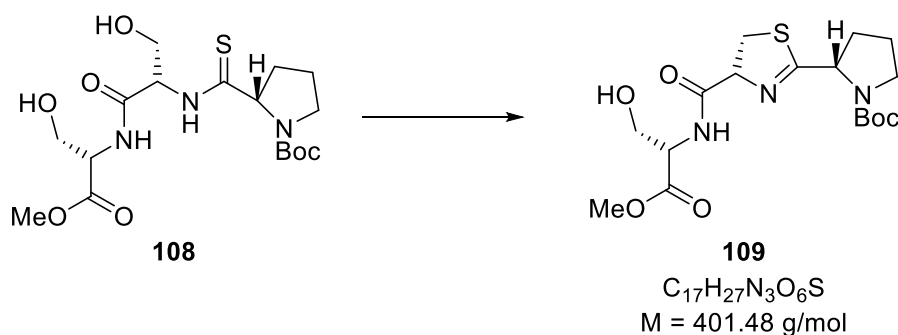
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 8.67 (d, ³*J* = 7.8 Hz, 1H, NHCS), 7.82 (br. s, 1H, NHCO), 5.14 (br. s, 1H, NHCOCH), 4.77 – 4.69 (m, 1H, CSCH), 4.56 [br. s, 1H, Ser(OMe) CH], 4.27 (d, ³*J* = 8.2 Hz, 1H, NHCOCHCH), 4.16 – 4.08 (m, 1H, NHCOCHCH), 4.04 – 3.86 [m, 2H, Ser(OMe) CH₂], 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.65 – 3.32 (m, 2H, NCH₂), 2.52 – 2.30 (m, 1H, CSCHCH), 2.30 – 2.08 (m, 1H, CSCHCH), 1.95 – 1.72 (m, 2H, NCH₂CH₂), 1.41 [s, 9H, OC(CH₃)₃].

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 204.1 (s, CS), 170.9 (s, CO₂CH₃), 169.4 (s, NHCO), 155.3 (s, NCO₂), 81.9 [s, OC(CH₃)₃], 68.9 (d, CSCH), 62.8 (t, Ser(OMe) CH₂), 61.6 (t, NHCOCHCH₂), 58.9 (d, NHCOCH), 55.7 (d, Ser(OMe) CH), 52.9 (q, CO₂CH₃), 48.0 (t, NCH₂), 33.4 (t, CSCHCH₂), 28.2 [q, OC(CH₃)₃], 25.7 [q, SiC(CH₃)₃], 24.2 (t, NCH₂CH₂), 18.1 [s, SiC(CH₃)₃], -5.2 (q, SiCH₃), -5.5 (q, SiCH₃).

HR-MS (ESI): [C₁₇H₂₉N₃O₇S+H]⁺ berechnet: 420.1799; gefunden: 420.1795.

[C₁₇H₂₉N₃O₇S+Na]⁺ berechnet: 442.1618; gefunden: 442.1615.

N-Boc-L-ThioPro-L-Thz- L-Ser-O-Me (**109**)



Eine Lösung von Tripeptid **108** (30.1 mg, 71.8 μ mol, 1.00 \AA q.) in THF (6 mL) wird in einen *Schlenk*-Kolben gegeben, welcher bereits PPh_3 (28.2 mg, 108 μ mol, 1.50 \AA q.) enthält. Zu diesem Gemisch wird eine Lösung von DIAD (21.1 μ L, 21.8 mg, 108 μ mol, 1.50 \AA q.) in THF (1.8 mL) zugetropft. Das resultierende Reaktionsgemisch wird für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, bevor das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt wird. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel: \AA 1 cm, \updownarrow 20 cm, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 150/1 \rightarrow 100/1 \rightarrow 60/1 \rightarrow 50/1$) aufgereinigt, wobei das Thiazolin **109** (29.0 mg, 71.8 μ mol, *quant.*) in Form eines gelben Harzes erhalten wird.

DC: $R_f = 0.11$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 40/1$) [KMnO_4].

Smp.: 52 $^\circ\text{C}$.

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{RT} = -72.0$ ($c = 10.0$, CHCl_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3396,36 (m, OH), 2975 (m, $-(\text{CH}_2)-\text{H}$), 1749 (s, C=O), 1676 (s, C=O), 1518 (m), 1393 (s, $-(\text{CH})-\text{H}$), 1165 (m, C=O).

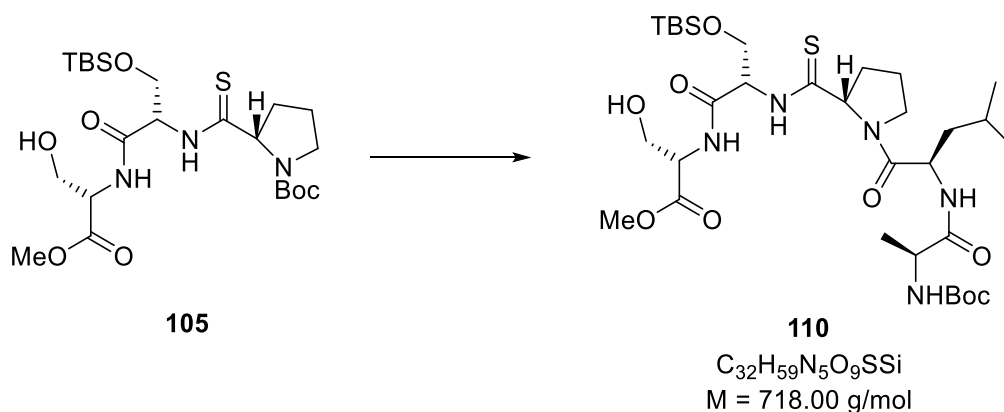
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) = 7.32 (d, $^3J = 9.1$ Hz, 1H, NH), 5.18 (d, $^3J = 9.7$ Hz, 1H, Thz CH), 4.84 – 4.68 (m, 2H, Ser CHH, ThioPro CH), 4.62 (dd, $^2J = 9.0$ Hz, $^3J = 6.0$ Hz, 1H, Ser CHH), 4.07 – 3.96 (m, 1H, Ser CH), 3.85 (d, $^2J = 11.3$ Hz, 1H, Thz CHH), 3.78 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.53 – 3.41 (m, 3H, Thz CHH, NCH_2), 2.33 (dq, $^2J = 14.5$ Hz, $^3J = 7.3$ Hz, 1H, ThioPro CHCHH), 2.15 – 2.07 (m, 1H, NCH_2CHH), 2.05 – 1.97 (m, 1H, Pro CHCHH), 1.95 – 1.88 (m, 1H, NH_2CHH), 1.42 [s, 9H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$].

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) = 181.7 (s, SCN), 170.9 (s, CO_2CH_3), 170.6 (s, NHCO), 154.7 (s, NCO_2), 81.0 (d, Thz CH), 80.9 [s, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 59.7 (d, ThioPro CH), 54.5 (t, Ser CH_2), 53.6 (d, Ser CH), 52.6 (q, CO_2CH_3), 47.4 (t, ThioPro NCH_2), 35.7 (t, Thz CH_2), 31.5 (t, ThioPro CHCH_2), 28.4 [q, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 24.7 (t, ThioPro NCH_2CH_2).

HR-MS (ESI): $[\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}+\text{H}]^+$ berechnet: 402.1694; gefunden: 402.1689.

$[\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}+\text{Na}]^+$ berechnet: 424.1513; gefunden: 424.1506.

N-Boc-L-Ala-D-Leu -L-ThioPro-L-Ser(*O*-TBS)-L-Ser-*O*-Me (110)



Boc-Entschützung:

Eine Lösung von Tripeptid **105** (120 mg, 225 μmol , 1.00 Äq.) in CH_2Cl_2 (2.6 mL) wird bei 0 °C nacheinander tropfenweise mit 2,6-Lutidin (209 μL , 193 mg, 1.80 mmol, 8.00 Äq.) und TMSOTf (244 μL , 300 mg, 1.35 mmol, 6.00 Äq.) versetzt. Nachdem für fünf Stunden bei 0 °C gerührt worden ist, wird die Reaktion auf Raumtemperatur erwärmt und durch Zugabe von NaHCO_3 -Lösung (60 mL) und CH_2Cl_2 (20 mL) beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 \times 20) extrahiert, bevor die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert werden. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel: \varnothing 2 cm, \updownarrow 16 cm, *n*-Pentan/EtOAc = 6/1 \rightarrow 4/1 \rightarrow 3/1 \rightarrow 2/1 \rightarrow 1/1) aufgereinigt. Dabei erhält man als

Rohprodukt das entschützte Tripeptid (25.3 mg) in Form eines farblosen Feststoffs, welcher ohne weitere Analyse in die folgende Reaktion eingesetzt wird.

DC: $R_f = 0.11$ (*n*-Pentan/EtOAc = 1/1) [UV, KMnO₄].

HR-MS (ESI): [C₁₈H₃₅N₃O₅SSi+H]⁺ berechnet: 434.2140; gefunden: 434.2139.

Peptidkupplung:

Das Rohprodukt und das Dipeptid **75** (74.8 mg, 247 μmol, 1.10 Äq.) werden in CH₂Cl₂ (5 mL) gelöst und bei 0 °C portionsweise mit HATU (94.0 mg, 247 μmol, 1.10 Äq.) und tropfenweise mit 2,4,6-Collidin (29.8 μL, 27.2 mg, 225 μmol, 1.00 Äq.) versetzt. Nachdem die Reaktionslösung unter Rühren über 24 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt worden ist, wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit Et₂O (20 mL) versetzt. Der dabei ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert und der Filterkuchen mit Et₂O (15 mL) nachgewaschen. Anschließend werden die vereinigten Filtrate mit NaHCO₃- (20 mL) und NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel: Ø 1 cm, ↑ 15 cm, CH₂Cl₂/MeOH = 99/1) aufgereinigt, wobei das Pentapeptid **110** (14.3 mg, 19.9 μmol, 9% über 2 St.) in Form eines gelblichen Feststoffs erhalten wird.

DC: $R_f = 0.45$ (CH₂Cl₂/MeOH = 20/1) [UV, KMnO₄].

Smp.: 76 °C.

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{RT} = -80.0$ ($c = 10.0$, CHCl₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3296 (m, OH), 2956 (m, -(CH₂)-H), 2931 (m, -(CH₂)-H), 1745 (s, C=O), 1650 (s, C=O), 1513 (s), 1451 (m), 1390 (s, -(CH)-H), 1366 (m), 1251 (m), 1165 (m, C=O), 1105 (m), 1068 (m), 839 (m), 779 (m).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 8.74 – 8.52 (m, 1H, NHCS), 7.40 – 7.28 (m, 1H, Leu NH), 6.96 – 6.74 (m, 1H, Ser NH), 5.80 (d, ³J = 8.5 Hz, 1H, Ala NHCO₂), 5.52 – 5.33 [m, 1H, Ser(*O*-TBS) CH], 5.00 (dd, ³J = 8.7 Hz, ³J = 3.6 Hz, 1H, ThioPro CH), 4.59 – 4.52 (m, 1H, Leu CH), 4.44 (dd, ³J = 11.9 Hz, ³J = 6.7 Hz, 1H, Ser CH), 4.32 – 4.15 [m, 4H, Ser(*O*-

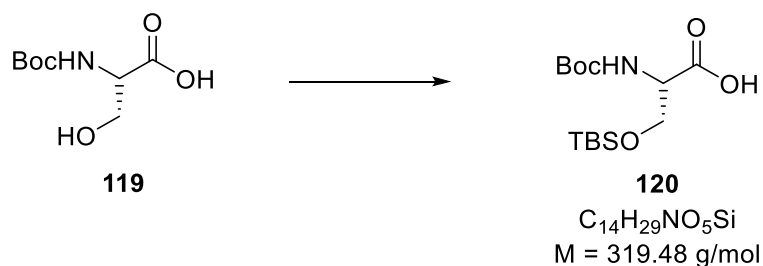
TBS) CH₂, Ala CH, Ser CHH], 3.91 – 3.80 (m, 2H, Ser CHH, ThioPro NCHH), 3.73 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.60 (dd, ²J = 16.9 Hz, ³J = 8.1 Hz, 1H, ThioPro NCHH), 2.49 – 2.37 (m, 1H, ThioPro CHCHH), 2.37 – 2.25 (m, 1H, ThioPro CHCHH), 2.04 – 1.95 (m, 2H, ThioPro NCH₂CH₂), 1.83 – 1.71 [m, 1H, Leu CH(CH₃)₂], 1.67 – 1.54 (m, 2H, Leu CH₂), 1.46 [s, 9H, OC(CH₃)₃], 1.25 (d, ³J = 7.1 Hz, 3H, Ala CH₃), 0.98 (d, ³J = 6.4 Hz, 3H, Leu CH₃), 0.94 (d, ³J = 6.4 Hz, 3H, Leu CH₃), 0.87 [s, 9H, SiC(CH₃)₃], 0.07 (s, 6H, SiCH₃).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 203.0 (s, CS), 174.7 (s, Ala CO), 173.1 (s, Leu CO), 170.1 [s, Ser(*O*-TBS) CO], 168.4 (s, Ser CO), 156.4 (s, NCO₂), 80.6 [s, OC(CH₃)₃], 69.5 (d, ThioPro CH), 62.1 (t, Ser CH₂), 61.2 [t, Ser(*O*-TBS) CH₂], 60.4 [d, Ser(*O*-TBS) CH], 55.7 (d, Ser CH), 52.7 (q, CO₂CH₃), 50.9 (d, Leu CH), 49.3 (d, Ala CH), 48.6 (s, ThioPro NHCH₂), 39.6 (t, Leu CH₂), 33.0 (t, ThioPro CHCH₂), 28.4 [q, OC(CH₃)₃], 25.9 [q, SiC(CH₃)₃], 24.9 [d, Leu CH(CH₃)₂], 24.1 (t, ThioPro NCH₂CH₂), 23.3 (q, Leu CH₃), 22.1 (q, Leu CH₃), 18.3 [s, SiC(CH₃)₃], 16.9 (q, Ala CH₃), -5.1 (q, SiCH₃), -5.2 (q, SiCH₃).

HR-MS (ESI): [C₃₂H₅₉N₅O₉SSi+H]⁺ berechnet: 718.3876; gefunden: 718.3863.

[C₃₂H₅₉N₅O₉SSi+Na]⁺ berechnet: 740.3695; gefunden: 740.3682.

N-Boc-L-Ser(*O*-TBS) (**120**)

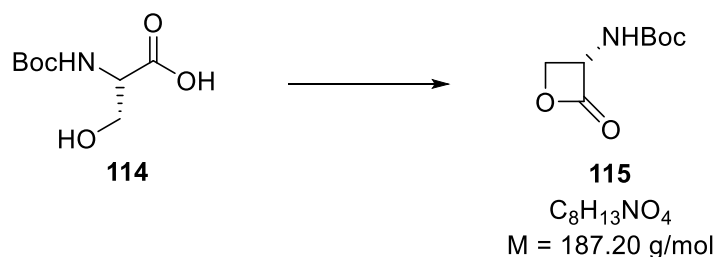


Nach einer modifizierten Literaturvorschrift^[123] wird eine Lösung von *N*-Boc-Ser (**119**, 500 mg, 2.44 mmol, 1.00 Äq.) in CH_2Cl_2 (7.5 mL) bei 0 °C mit Imidazol (498 mg, 7.31 mmol, 3.00 Äq.) und TBSCl (771 mg, 5.12 mmol, 2.10 Äq.) versetzt und über 22 Stunden unter Rühren auf Raumtemperatur erwärmt. Im Anschluss wird die Reaktion durch die Zugabe von 1 M Salzsäure (20 mL) und Et_2O (10 mL) beendet und die entstandenen Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Et_2O (2×10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen. Daraufhin wird 1 M Natronlauge (20 mL) zugegeben und das resultierende Gemisch für eine Stunde gerührt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird unter Verwendung von 1 M Salzsäure auf pH = 3 angesäuert und mit Et_2O (3×20 mL) extrahiert. Anschließend werden die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Dabei wird das geschützte Serin-Derivat **120** (707 mg, 2.21 mmol, 91%) verunreinigt mit TBS-Rückständen (ca. 65 mg) in Form eines farblosen Gels erhalten.

DC: $R_f = 0.42$ ($CH_2Cl_2 = 9/1$) [UV, $KMnO_4$].

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 298 K): δ (ppm) = 5.33 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 1H, NH), 4.28 (dt, $^3J = 8.4$ Hz, $^3J = 2.6$ Hz, 1H, CH), 4.06 (dd, $^2J = 10.0$ Hz, $^3J = 2.6$ Hz, 1H, Ser CHH), 3.86 (dd, $^2J = 10.0$ Hz, $^3J = 2.6$ Hz, 1H, Ser CHH), 1.45 [s, 9H, $OC(CH_3)_3$], 0.87 [s, 9H, $SiC(CH_3)_3$], 0.04 (s, 3H, $SiCH_3$), 0.02 (s, 3H, $SiCH_3$).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[123]

***N*-Boc-(*S*)-3-Aminooxetan-2-on (115)**

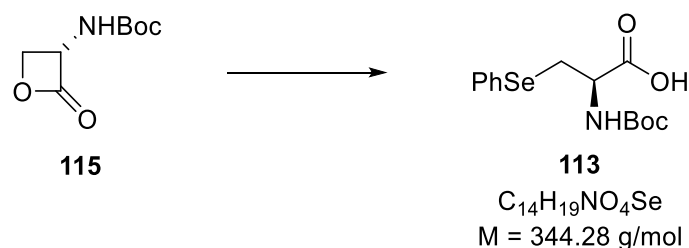
Eine Lösung von PPh_3 (703 mg, 2.68 mmol, 1.10 Äq.) in THF (16 mL) wird auf $-78^\circ C$ gekühlt, bevor DEAD (421 μL , 467 mg, 2.68 mmol, 1.10 Äq.) über einen Zeitraum von zehn Minuten zugetropft wird. Nachdem die Reaktionslösung für fünf Minuten gerührt worden ist, wird das Serin-Derivat **114** (500 mg, 2.44 mmol, 1.00 Äq.) portionsweise zugegeben. Die Reaktionslösung wird zunächst für 40 Minuten bei $-78^\circ C$ gerührt und im Anschluss für weitere vier Stunden auf Raumtemperatur erwärmt, wobei die Lösung ihre gelbe Farbe verliert. Das entstandene Ph_3PO wird abfiltriert und der Filterkuchen mit EtOAc (20 mL) nachgewaschen. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel: \varnothing 3 cm, \uparrow 18 cm, Hexan/EtOAc = 5/1 \rightarrow 4/1 \rightarrow 3/1 \rightarrow 2/1 \rightarrow 1/1) aufgereinigt. Dabei wird das Lacton **115** (227 mg, 1.21 mmol, 50%) in Form eines farblosen Feststoffs erhalten.

DC: $R_f = 0.67$ ($CH_2Cl_2/MeOH = 9/1$) [$KMnO_4$, Nin: Violett].

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 300 K): δ (ppm) = 5.31 (s, 1H, NH), 5.17 – 5.08 (m, 1H, CH), 4.49 – 4.42 (m, 2H, CH_2), 1.48 [s, 9H, $OC(CH_3)_3$].

^{13}C -NMR (126 MHz, $CDCl_3$, 300 K): δ (ppm) = 172.5 (s, COO), 155.4 (s, NCO_2), 78.3 [s, $OC(CH_3)_3$], 61.5 (d, CH_2), 56.3 (d, CH), 28.3 [q, $OC(CH_3)_3$].

N-Boc-L-Sec(*Se*-Ph) (**113**)



Zu einer Lösung von Lacton **115** (4.16 g, 22.2 mmol, 1.00 Äq.) in DMF (30 mL) wird PhSeH (3.53 mL, 5.23 g, 33.3 mmol, 1.50 Äq.) zugetropft und das Reaktionsgemisch wird über 15 Stunden bei 80 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird mit 1 M Natronlauge (20 mL) gewaschen, wobei die basische Waschlösung mit Et₂O (2 × 15 mL) gegenextrahiert wird, um Reste von PhSeH abzutrennen. Die wässrige Phase wird unter Verwendung von 10%iger Zitronensäure-Lösung auf pH = 3 eingestellt und mit EtOAc (3 × 25 mL) extrahiert. Daraufhin werden die vereinigten organischen Phasen mit LiCl-Lösung (40 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert, um Rückstände an DMF abzutrennen. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel: Ø 8 cm, ↑ 18 cm, CH₂Cl₂/MeOH = 9/1) aufgereinigt. Dabei wird das Selenocystein-Derivat **113** (7.14 g, 20.6 mmol, 93%) in Form eines grünlichen Feststoffs erhalten.

DC: $R_f = 0.23$ (CH₂Cl₂/MeOH = 9/1) [UV, Nin: Violett].

Smp.: 83 °C.

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{RT} = -10.0$ ($c = 10.0$, CHCl₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2979 (m, -(CH₂)-H), 1711 (s, C=O), 1501 (w, N-H), 1394 (m), 1368 (s, -(CH)-H), 1164 (w, -(CH₂)-H), 1023 (m), 737 (m).

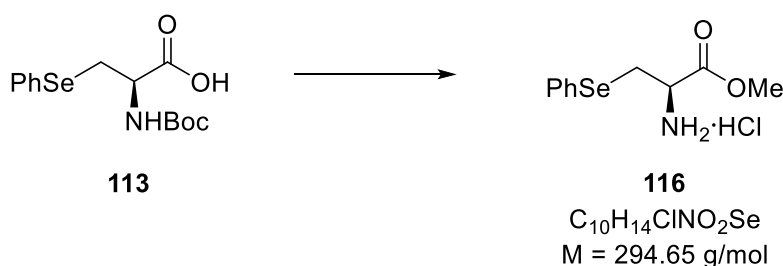
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 7.63 – 7.49 (m, 2H, C^{ar}H), 7.35 – 7.21 (m, 3H, C^{ar}H), 5.33 (s, 1H, NH), 4.64 – 4.56 (m, 1H, CH), 3.40 – 3.26 (m, 2H, CH₂), 1.42 [s, 9H, OC(CH₃)₃].

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) = 175.4 (s, COOH), 155.4 (s, NCO_2), 133.5 (d, C^{arH}), 129.2 (s, C^{ar}) $^\diamond$, 129.2 (d, C^{arH}) $^\diamond$, 127.5 (d, C^{arH}), 80.4 [s, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 53.8 (d, CH), 30.2 (t, CH_2), 28.3 [q, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$].

$^\diamond$ Signale überlagern sich.

HR-MS (ESI): $[\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{Se}+2\text{Na-H}]^+$ berechnet: 390.0191; gefunden: 390.0185.

L-Sec(*Se-Ph*)-*O*-Me Hydrochlorid (**116**)



Das Selenocystein-Derivat **113** (4.10 g, 11.9 mmol, 1.00 Äq.) wird in MeOH (24 mL) gelöst und bei 0 °C tropfenweise mit SOCl_2 (1.30 mL, 2.13 g, 17.9 mmol, 1.50 Äq.) versetzt. Nachdem das Reaktionsgemisch unter Rühren über 16 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt worden ist, wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Dabei wird das entschützte Selenocystein-Derivat **116** (3.30 g, 11.2 mmol, 94%) in Form eines farblosen Feststoffs erhalten.

DC: $R_f = 0.14$ (*n*-Pentan/EtOAc = 1/1) [UV, Nin: Violett].

Smp.: 126 °C.

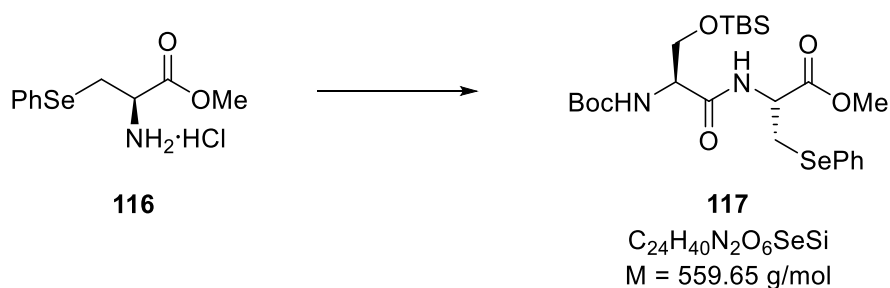
Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{RT} = 86.0$ ($c = 10.0$, CHCl_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2889 (m, $-(\text{CH}_2)\text{-H}$), 1754 (s, C=O), 1586 (w, N-H), 1524 (m), 1325 (s, $-(\text{CH})\text{-H}$), 1186 (w, $-(\text{CH}_2)\text{-H}$), 1060 (m), 763 (m), 752 (m).

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD, 300 K): δ (ppm) = 7.61 – 7.47 (m, 2H, C^{ar}H), 7.39 – 7.23 (m, 3H, C^{ar}H), 4.29 (t, ³J = 5.5 Hz, 1H, CH), 3.50 (s, 3H, CH₃), 3.44 (dd, ³J = 5.5 Hz, ²J = 1.6 Hz, 2H, CH₂).

¹³C-NMR (126 MHz, CD₃OD, 300 K): δ (ppm) = 169.3 (s, CO), 135.3 (d, C^{ar}H), 130.6 (s, C^{ar}), 129.4 (d, C^{ar}H), 128.7 (d, C^{ar}H), 53.5 (q, CH₃), 53.4 (d, CH), 27.8 (t, CH₂).

N-Boc-*L*-Ser(*O*-TBS)-*L*-Sec(*Se*-Ph)-*O*-Me (**117**)



Eine Suspension von Selenocystein-Derivat **116** (8.38 g, 28.5 mmol, 1.00 Äq.), HOBt·H₂O (4.42 g, 32.7 mmol, 1.15 Äq.), HATU (15.2 g, 39.8 mmol, 1.40 Äq.) und Serin-Derivat **68** (12.5 g, 39.0 mmol, 1.37 Äq.) in CH₂Cl₂ (285 mL) wird auf 0 °C gekühlt und langsam über einen Zeitraum von zehn Minuten mit DIPEA (16.4 mL, 12.2 g, 94.2 mmol, 3.30 Äq.) versetzt. Nachdem das Reaktionsgemisch unter Rühren über 15 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt worden ist, wird die Reaktion durch Zugabe von 10%iger Zitronensäure-Lösung (150 mL) beendet. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird erneut mit 10%iger Zitronensäure- (150 mL) sowie mit NaHCO₃- (150 mL) und NaCl-Lösung (150 mL) gewaschen. Im Anschluss wird die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel: Ø 10 cm, ↓ 16 cm, *n*-Pentan/EtOAc = 8/1 → 6/1 → 4/1 → 3/1) aufgereinigt, wobei das Dipeptid **117** (15.0 g, 26.8 mmol, 94%) in Form eines farblosen Öls erhalten wird, welches nach wenigen Tagen kristallisiert.

DC: $R_f = 0.82$ (*n*-Pentan/EtOAc = 1/1) [UV, KMnO₄].

Smp.: 76 °C.

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{RT} = 46.0$ ($c = 10.0$, CHCl_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2930 (m, $-(\text{CH}_2)-\text{H}$), 1717 (s, $\text{C}=\text{O}$), 1480 (w, $\text{N}-\text{H}$), 1676 (s, $\text{C}=\text{O}$), 1366 (s, $-(\text{CH})-\text{H}$), 1169 (w, $-(\text{CH}_2)-\text{H}$), 1111 (m), 838 (m), 780 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) = 7.69 – 7.52 (m, 2H, C^{arH}), 7.32 (s, 1H, Ser NH), 7.30 – 7.21 (m, 3H, C^{arH})*, 5.26 (s, 1H, Sec NH), 4.93 (dt, $^3J = 7.4$ Hz, $^3J = 4.9$ Hz, 1H, Sec CH), 4.01 (br. s, 1H, Ser CH), 3.95 (dd, $^2J = 9.8$ Hz, $^3J = 4.1$ Hz, 1H, Ser CHH), 3.64 (dd, $^2J = 9.8$ Hz, $^3J = 4.1$ Hz, 1H, Ser CHH), 3.50 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.39 (dd, $^2J = 13.1$ Hz, $^3J = 5.0$ Hz, 1H, Sec CHH), 3.31 (dd, $^2J = 13.1$ Hz, $^3J = 4.9$ Hz, 1H, Sec CHH), 1.48 [s, 9H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 0.91 [s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 0.10 (s, 6H, SiCH_3).

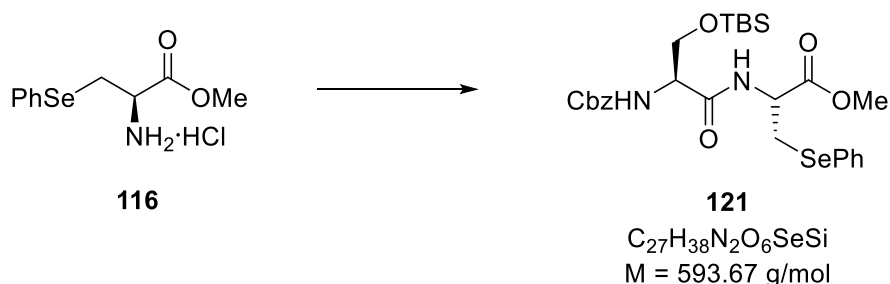
*Signal und Lösungsmittelrestprotonensignal überlagern sich.

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) = 170.4 (s, Sec CO), 170.3 (s, Ser CO), 155.5 (s, NCO_2), 133.8 (d, C^{arH}), 129.3 (s, C^{ar}), 128.9 (d, C^{arH}), 127.8 (d, C^{arH}), 80.2 [s, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 63.2 (t, Ser CH_2), 55.5 (d, Ser CH), 52.5 (q, CO_2CH_3) $^\diamond$, 52.5 (d, Sec CH) $^\diamond$, 29.9 (t, Sec CH_2), 28.4 [q, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 26.0 [q, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 18.4 [s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], -5.3 (q, SiCH_3), -5.4 (q, SiCH_3).

$^\diamond$ Signale überlagern sich.

HR-MS (ESI): berechnet $[\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_6\text{SeSi}+\text{H}]^+$: 561.1894; gefunden: 561.1889.

N-Cbz-*L*-Ser(*O*-TBS)-*L*-Sec(*Se*-Ph)-*O*-Me (**121**)

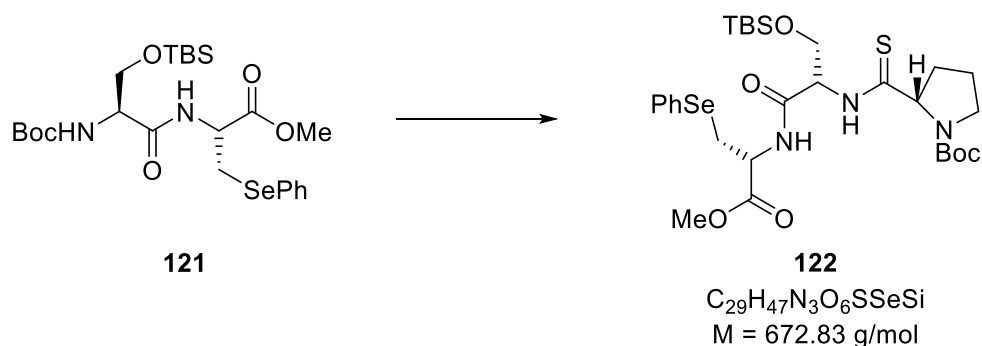


Eine Suspension von Selenocystein-Derivat **116** (300 mg, 1.02 mmol, 1.00 Äq.), HOBt·H₂O (181 mg, 1.34 mmol, 1.31 Äq.), HATU (619 mg, 1.63 mmol, 1.60 Äq.) und Serin-Derivat **120** (472 mg, 1.34 mmol, 1.31 Äq.) in CH₂Cl₂ (8 mL) wird auf 0 °C gekühlt und langsam über einen Zeitraum von zehn Minuten mit DIPEA (0.67 mL, 0.50 g, 3.83 mmol, 3.75 Äq.) versetzt. Nachdem das Reaktionsgemisch unter Rühren über 15 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt worden ist, wird die Reaktion durch Zugabe von 10%iger Zitronensäure-Lösung (15 mL) und CH₂Cl₂ (20 mL) beendet. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird erneut mit 10%iger Zitronensäure- (2 × 15 mL) sowie mit NaHCO₃- (2 × 15 mL) und NaCl-Lösung (2 × 15 mL) gewaschen. Im Anschluss wird die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel: Ø 2 cm, ↑ 18 cm, *n*-Pentan/EtOAc = 8/1 → 6/1 → 4/1 → 3/1) aufgereinigt, wobei das Dipeptid **121** (436 mg, 721 μmol, 72%) in Form eines farblosen Öls erhalten wird, welches nach wenigen Tagen kristallisiert.

DC: $R_f = 0.79$ (*n*-Pentan/EtOAc = 1/1) [UV, KMnO₄].

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 7.58 – 7.45 (m, 2H, C^{ar}H), 7.40 – 7.30 (s, 6H, Ser NH, C^{ar}H), 7.28 – 7.18 (m, 3H, C^{ar}H)*, 5.60 – 5.52 (m, 1H, Sec NH), 5.17 (d, ²*J* = 12.2 Hz, C^{ar}CHH), 5.12 (d, ²*J* = 12.2 Hz, C^{ar}CHH), 4.93 (dt, ³*J* = 7.4 Hz, ³*J* = 4.9 Hz, 1H, Sec CH), 4.03 (br. s, 1H, Ser CH), 4.03 – 3.95 (m, 1H, Ser CHH), 3.63 (dd, ²*J* = 9.6 Hz, ³*J* = 7.4 Hz, 1H, Ser CHH), 3.50 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.39 (dd, ²*J* = 13.1 Hz, ³*J* = 5.0 Hz, 1H, Sec CHH), 3.30 (dd, ²*J* = 13.1 Hz, ³*J* = 4.9 Hz, 1H, Sec CHH), 0.91 [s, 9H, SiC(CH₃)₃], 0.10 (s, 6H, SiCH₃).

*Signal und Lösungsmittelrestprotonensignal überlagern sich.

***N*-Boc-*L*-ThioPro-*L*-Ser(*O*-TBS)-*L*-Sec(*Se*-Ph)-*O*-Me (122)****Boc-Entschützung:**

Zu einer Lösung von Dipeptid **121** (100 mg, 179 μ mol, 1.00 Äq.) in CH_2Cl_2 (0.7 mL) wird bei 0 °C tropfenweise TFA (0.18 mL, 2.32 mmol, 13.0 Äq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wird unter Rühren für 70 Minuten bei dieser Temperatur gerührt, bevor die Reaktion durch Zugabe von CH_2Cl_2 (10 mL) und $NaHCO_3$ -Lösung (10 mL) beendet wird. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Dabei erhält man als Rohprodukt das entschützte Dipeptid (75.9 mg) in Form eines gelblichen Öls, welches ohne weitere Aufreinigung in die folgende Reaktion eingesetzt wird.

DC: $R_f = 0.10$ (*n*-Pentan/EtOAc = 1/1) [UV, Nin: Violett].

Thioacylierung:

Das gelbliche Öl wird in THF (1.4 mL) gelöst und bei 0 °C langsam mit einer Lösung von Benzotriazol **100** (68.6 mg, 182 μ mol, 1.11 Äq.) in THF (0.7 mL) versetzt. Die Reaktionslösung wird zunächst für 60 Minuten bei dieser Temperatur gerührt, bevor das Eisbad entfernt und die Reaktionslösung für weitere zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt wird. Nachdem Et_2O (15 mL) zugegeben worden ist, wird die etherische Lösung mit 10%iger Zitronensäure-Lösung (10 mL) gewaschen, wobei die Waschlösung mit Et_2O (10 mL) gegenextrahiert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $NaHCO_3$ -Lösung (2×10 mL) gewaschen, wobei auch hier die beiden basischen Waschlösungen vereint und mit Et_2O (10 mL) gegenextrahiert werden. Daraufhin werden die vereinigten organischen Phasen mit $NaCl$ -Lösung (15 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel

wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel: Ø 1 cm, ↑ 17 cm, *n*-Pentan/EtOAc = 4/1 → 3/1 → 2/1) aufgereinigt. Dabei wird das Tripeptid **122** (72.3 mg, 107 µmol, 60% über 2 St.) in Form eines gelblichen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.62$ (*n*-Pentan/EtOAc = 2/1) [UV, Nin: Violett].

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{RT} = -22.0$ ($c = 10.0$, CHCl₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3400 – 3350 (w, NH), 2930 (m, -(CH₂)–H), 1749 (s, C=O), 1678 (s, C=O), 1506 (w, N–H), 1367 (s, -(CH)–H), 1258 (m), 1162 (w, -(CH₂)–H), 1107 (m), 838 (m), 780 (m).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 8.63 (s, 1H, Ser NH), 7.58 – 7.47 (m, 2H, C^{ar}H), 7.33 (s, 1H, Sec NH), 7.29 – 7.19 (m, 3H, C^{ar}H)*, 4.98 – 4.56 (m, 3H, Sec CH, Ser CH, Ser CHH), 4.29 – 4.21 (m, 1H, Ser CHH), 3.64 (s, 1H, ThioPro CH), 3.55 (s, 3H, CO₂CH₃)[◇], 3.53 – 4.45 (m, 2H, ThioPro NCH₂)[◇], 3.36 (dd, ²*J* = 13.0 Hz, ³*J* = 5.5 Hz, 1H, Sec CHH), 3.27 – 3.18 (m, 1H, Sec CHH), 2.37 (dtd, ²*J* = 13.0 Hz, ³*J* = 9.1 Hz, ³*J* = 6.9 Hz, 1H, ThioPro CHCHH), 2.21 – 2.13 (m, 1H, ThioPro CHCHH), 1.91 – 1.81 (m, 2H, ThioPro CHCH₂CH₂), 1.45 [s, 9H, OC(CH₃)₃], 0.92 [s, 9H, SiC(CH₃)₃], 0.12 (s, 6H, SiCH₃).

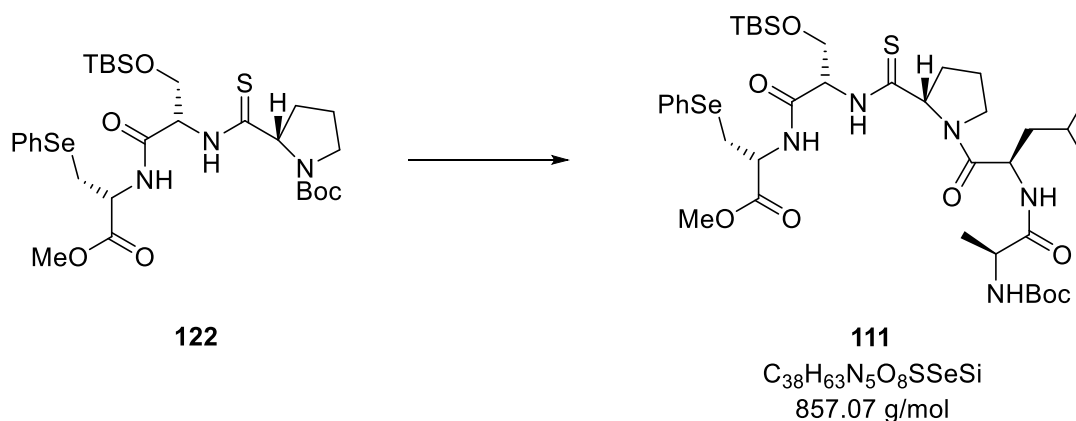
*Signal und Lösungsmittelrestprotonensignal überlagern sich.

[◇]Signale überlagern sich.

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 204.0 (s, NCS), 170.3 (s, Sec CO), 168.9 (s, Ser CO), 155.7 (s, NCO₂), 133.8 (d, C^{ar}H) [♦], 133.5 (s, C^{ar}) [♦], 129.4 (d, C^{ar}H), 127.8 (d, C^{ar}H), 81.0 [s, OC(CH₃)₃], 69.0 (d, ThioPro CH), 61.8 (t, Ser CH₂), 58.8 (d, Ser CH), 53.1 (d, Sec CH), 52.5 (q, CO₂CH₃), 48.1 (t, ThioPro NCH₂), 33.6 (t, ThioPro CHCH₂), 29.9 (t, Sec CH₂), 28.5 [q, OC(CH₃)₃], 26.0 [q, SiC(CH₃)₃], 24.4 (t, NCH₂CH₂), 18.4 [s, SiC(CH₃)₃], –5.1 (q, SiCH₃), –5.4 (q, SiCH₃).

[♦]Zuordnung austauschbar.

HR-MS (ESI): berechnet [C₂₉H₄₇N₃O₆SSeSi+H]⁺: 674.2192; gefunden: 674.2187.

***N*-Boc-L-Ala-D-Leu-L-ThioPro-L-Ser(*O*-TBS)-L-Sec(Se-Ph)-*O*-Me (111)**Boc-Entschützung:

Eine Lösung von Tripeptid **122** (74.9 mg, 111 μ mol, 1.00 Äq.) in CH_2Cl_2 (1.2 mL) wird bei 0 °C nacheinander tropfenweise mit 2,6-Lutidin (103 μ L, 95.4 mg, 891 μ mol, 8.00 Äq.) und TMSOTf (121 μ L, 148 mg, 668 μ mol, 6.00 Äq.) versetzt. Nachdem für zwei Stunden bei 0 °C gerührt worden ist, wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, bevor der Rückstand mittels Azeotropdestillation (PhMe, 3 \times 5 mL) getrocknet wird. Dabei erhält man als Rohprodukt das entschützte Tripeptid in Form eines farblosen Feststoffs, welcher ohne weitere Aufreinigung in die folgende Reaktion eingesetzt wird.

Peptidkupplung:

Das Rohprodukt und das Dipeptid **75** (37.8 mg, 125 μ mol, 1.12 Äq.) werden in CH_2Cl_2 (2.2 mL) gelöst und bei 0 °C portionsweise mit HATU (48.2 mg, 127 μ mol, 1.14 Äq.) und tropfenweise mit 2,4,6-Collidin (19.8 μ L, 18.2 mg, 150 μ mol, 1.35 Äq.) versetzt. Nachdem die Reaktionslösung unter Rühren über 15 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt worden ist, wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit Et_2O (10 mL) versetzt. Anschließend wird die etherische Phase mit 10%iger Zitronensäure- (10 mL) und $NaHCO_3$ -Lösung (10 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel: \varnothing 1 cm, \uparrow 13 cm, $CH_2Cl_2/MeOH = 100/1$) aufgereinigt, wobei das Pentapeptid **111** (84.7 mg, 98.8 μ mol, 88% über 2 St.) in Form eines gelblichen Feststoffs erhalten.

DC: $R_f = 0.76$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 9/1$) [UV, KMnO_4 , Nin: Violett].

Smp.: 54 °C.

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{RT} = -6.0$ ($c = 10.0$, CHCl_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3316 (w, NH), 2956 (m, $-(\text{CH}_2)-\text{H}$), 1655 (s, C=O), 1515 (w, N-H), 1168 (w, $-(\text{CH}_2)-\text{H}$), 1103 (m), 839 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) = 8.43 (d, $^3J = 7.1$ Hz, 1H, Ser NH), 7.68 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 1H, Sec NH), 7.56 – 7.47 (m, 2H, C^{arH}), 7.29 – 7.20 (m, 3H, C^{arH})*, 7.18 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 1H, Leu NH), 5.78 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 1H, Ala NH), 4.96 (dd, $^3J = 8.7$ Hz, $^3J = 3.7$ Hz, 1H, ThioPro CH), 4.93 – 4.87 (m, 1H, Ser CH), 4.71 – 4.63 (m, 2H, Leu CH, Sec CH), 4.22 – 4.11 (m, 2H, Ala CH, Ser CHH), 3.92 – 3.85 (m, 1H, ThioPro NCHH), 3.83 – 3.76 (m, 1H, Ser CHH), 3.59 (dt, 1H, $^3J = 9.2$ Hz, $^3J = 7.2$ Hz, ThioPro NCHH), 3.51 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.42 – 3.34 (m, 1H, Sec CHH), 3.30 (dd, $^2J = 13.2$ Hz, $^3J = 5.6$ Hz, Sec CHH), 2.39 – 2.21 (m, 2H, ThioPro CHCH_2), 1.98 – 1.83 (m, 2H, ThioPro CHCH_2CH_2), 1.68 – 1.61 [m, 1H, Leu $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.59 – 1.53 (m, 2H, Leu CH_2), 1.38 [s, 9H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_2$], 1.26 (d, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, Ala CH_3), 1.01 – 0.93 (m, 6H, Leu CH_3), 0.89 [s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 0.11 (s, 6H, SiCH_3).

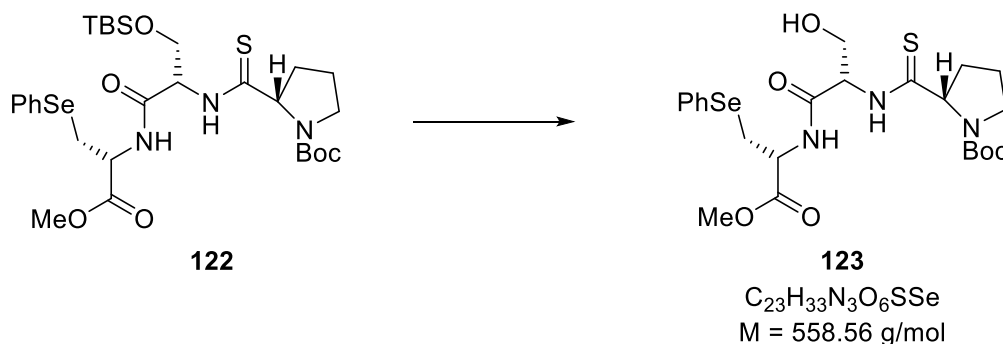
*Signal und Lösungsmittelrestprotonensignal überlagern sich.

◊Signale überlagern sich.

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) = 202.9 (s, NCS), 173.5 (s, Ala CO), 171.8 (s, Leu CO), 170.3 (s, Sec CO), 169.6 (s, Ser CO), 156.2 (s, NCO_2), 133.4 (d, C^{arH}), 129.3 (s, C^{ar} ♦), 129.1 (d, C^{arH} ♦), 127.7 (d, C^{arH}), 80.1 [s, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 68.6 (d, ThioPro CH), 61.2 (t, Ser CH_2), 59.3 (d, Ser CH), 53.2 (d, Sec CH), 52.5 (q, CO_2CH_3), 49.6 (d, Ala CH), 49.5 (d, Leu CH), 48.0 (t, ThioPro NCH_2), 40.4 (t, Leu CH_2), 33.1 (t, ThioPro CHCH_2), 28.9 (t, Sec CH_2), 28.4 [q, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 26.0 [q, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 24.7 [d, Leu $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 24.3 (t, NCH_2CH_2), 23.3 (q, Leu CH_3), 22.3 (q, Leu CH_3), 18.3 [s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 17.2 (q, Ala CH_3), -5.1 (q, SiCH_3), -5.3 (q, SiCH_3).

♦Zuordnung austauschbar.

HR-MS (ESI): berechnet $[\text{C}_{38}\text{H}_{63}\text{N}_5\text{O}_8\text{SSeSi}+\text{H}]^+$: 858.3404; gefunden: 858.3394.

N-Boc-L-ThioPro-L-Ser-L-Sec(Se-Ph)-O-Me (123)

Eine Lösung von Tripeptid **122** (491 mg, 730 μmol , 1.00 Äq.) in MeOH (5 mL) wird mit $\text{Hf}(\text{OTf})_4$ (56.5 mg, 73.0 μmol , 0.10 Äq.) versetzt und das Gemisch für fünf Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel: \varnothing 2 cm, \updownarrow 20 cm, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 50/1 \rightarrow 30/1$) aufgereinigt. Dabei wird das entschützte Tripeptid **123** (333 mg, 595 μmol , 82%) in Form eines farblosen Feststoffs erhalten.

DC: $R_f = 0.52$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 9/1$) [UV, Nin: Violett].

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{RT} = -54.0$ ($c = 10.0$, CHCl_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3417 (w, N–H), 1672 (s, C=O), 1516 (w, N–H), 1394 (s, -(CH)–H), 1163 (w, -(CH₂)–H).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) = 8.78 (s, 1H, Ser NH), 7.59 – 7.48 (m, 2H, C^{ar}H), 7.48 (s, 1H, Sec NH), 7.32 – 7.23 (m, 3H, C^{ar}H)*, 4.97 – 4.88 (m, 1H, Sec CH), 4.77 (s, 1H, Ser CH), 4.71 – 4.64 (m, 1H, Ser CHH), 4.19 (d, $^2J = 11.6$ Hz, Ser CHH), 3.75 (s, 1H, ThioPro CH), 3.61 – 3.48 (m, 5H, CO_2CH_3 , ThioPro NCH_2), 3.41 – 3.24 (m, 2H, Sec CH_2), 3.06 – 2.97 (m, 1H, Ser OH), 2.41 – 2.18 (m, 2H, ThioPro CHCH_2), 1.91 – 1.82 (m, 2H, ThioPro CHCH_2CH_2), 1.43 [s, 9H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_2$].

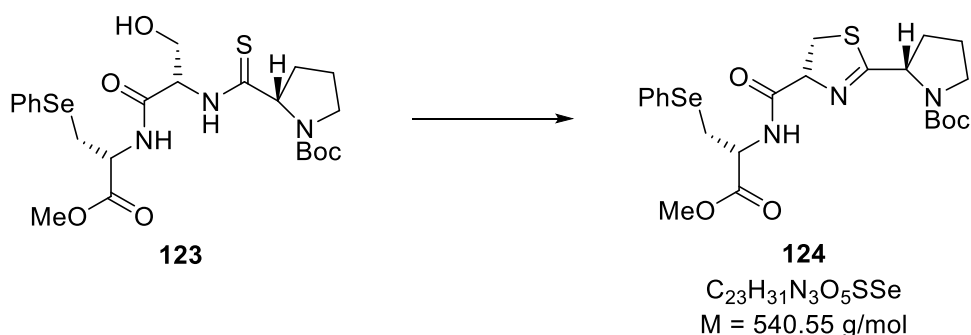
*Signal und Lösungsmittelrestprotonensignal überlagern sich.

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) = 204.3 (s, NCS), 170.8 (s, Sec CO), 169.4 (s, Ser CO), 155.9 (s, NCO_2), 134.2 (d, C^{ar}H), 129.4 (s, C^{ar}), 128.3 (d, C^{ar}H), 128.1 (d, C^{ar}H), 81.2

[s, OC(CH₃)₃], 68.3 (d, ThioPro CH), 62.1 (t, Ser CH₂), 59.6 (d, Ser CH), 52.8 (d, Sec CH), 52.6 (q, CO₂CH₃), 48.0 (t, ThioPro NCH₂), 33.1 (t, ThioPro CHCH₂), 29.5 (t, Sec CH₂), 28.5 [q, OC(CH₃)₃], 24.3 (t, NCH₂CH₂).

HR-MS (ESI): berechnet [C₂₃H₃₃N₃O₆SSe+H]⁺: 560.1328; gefunden: 560.1329.

***N*-Boc-*L*-ThioPro-*Thz*-*L*-Sec(*Se*-Ph)-*O*-Me (**124**)**



Zu einer Lösung von Tripeptid **123** (70.8 mg, 127 μmol, 1.00 Äq.) in THF (13 mL) wird PPh₃ (50.8 mg, 183 mmol, 1.53 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch wird auf 0 °C abgekühlt. Nachdem DIAD (50.0 μL, 274 μmol, 2.17 Äq.) langsam zugetropft worden ist, wird die Lösung unter Rühren über 22 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel: Ø 1 cm, ↓ 16 cm, CH₂Cl₂/EtOAc = 9/1 → 5/1 → 2/1) aufgereinigt. Dabei wird das Thiazolin **124** (43.2 mg, 79.9 μmol, ≤63%) leicht verunreinigt in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: *R*_f = 0.53 (CH₂Cl₂/EtOAc = 1/1) [UV, KMnO₄].

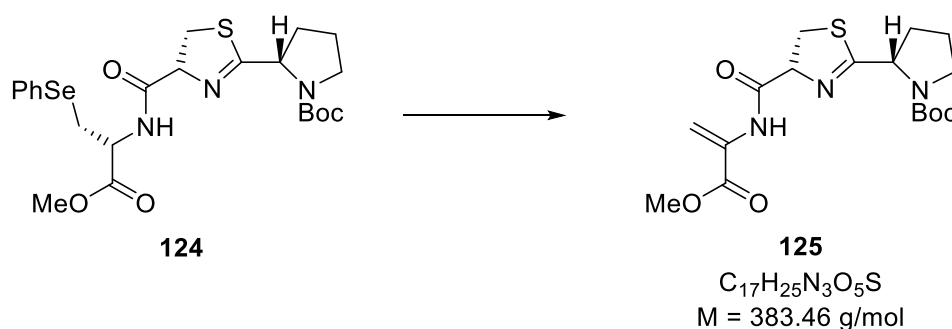
Rotamerenverhältnis: R1/R2 ≈ 51/49.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 7.60 – 7.50 (m, 3H, NH, C^{ar}H), 7.33 – 7.22 (m, 3H, C^{ar}H)*, 5.05 (dd, ³*J* = 9.9 Hz, ³*J* = 7.3 Hz, 1H, Thz CH R1), 5.00 – 4.94 (m, 1H, Thz R2), 4.91 – 4.85 (m, 1H, Sec R2), 4.83 – 4.77 (m, 1H, Sec R1), 4.76 (dd, ³*J* = 8.5 Hz, ³*J* = 3.3 Hz,

1H, ThioPro CH), 4.63 (dd, $^3J = 8.5$ Hz, $^3J = 3.3$ Hz, 1H, ThioPro CH), 3.63 – 3.46 (m, 7H, CO₂CH₃, ThioPro NCHH, ThioPro NCHH R1, Thz CHH R1, Thz CHH R2), 3.46 – 3.40 (m, 2H, ThioPro NCHH R2, Thz CHH R2), 3.38 – 3.28 (m, 3H, Sec CH₂, Thz CHH R1), 2.28 – 2.15 (m, 1H, ThioPro CHCHH), 2.13 – 1.97 (m, 2H, ThioPro CHCHH, ThioPro CHCH₂CHH), 1.96 – 1.86 (m, ThioPro CHCH₂CHH), 1.46 [s, 9H, OC(CH₃)₂ R1], 1.43 [s, 9H, OC(CH₃)₂ R2].

*Signal und Lösungsmittelrestprotonensignal überlagern sich.

N-Boc-L-ThioPro -Thz-Dha-O-Me (125)



Das Thiazolin **124** (43.2 mg, 79.9 μ mol, 1.00 Äq.) wird in CH₂Cl₂ (1 mL) gelöst und bei 0 °C tropfenweise mit ^tBuOOH (5.5 M in Decan, 182 μ L, 1.00 mmol, 12.5 Äq.) versetzt. Nachdem das Reaktionsgemisch unter Rühren über 3.5 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt worden ist, wird die Reaktion durch Zugabe von Na₂S₂O₃-Lösung (8 mL) beendet und das Gemisch für weitere zehn Minuten gerührt. Im Anschluss wird mit EtOAc (3 × 5 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel: Ø 1 cm, ↑ 10 cm, CH₂Cl₂/EtOAc = 6/1) aufgereinigt. Dabei wird das eliminierte Tripeptid **125** (23.7 mg, 61.9 μ mol, 77%) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.71$ (CH₂Cl₂/EtOAc = 1/1) [KMnO₄].

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{RT} = -22.0$ ($c = 10.0$, CHCl_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3400 (w, N-H), 2979 (m, $-(\text{CH}_2)\text{-H}$), 1697 (s, C=O), 1516 (w, N-H), 1360 (s, $-(\text{CH})\text{-H}$), 1169 (w, $-(\text{CH}_2)\text{-H}$).

Rotamerenverhältnis: R1/R2 \approx 60/40.

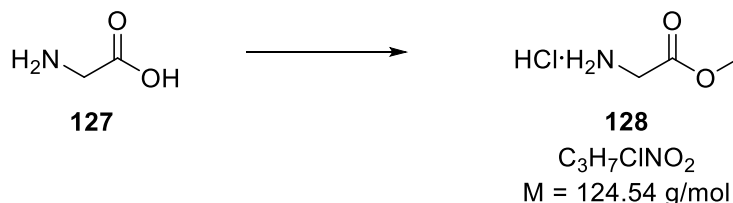
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) = 9.03 (d, $^3J = 7.4$ Hz, 1H, NH), 6.61 (s, 1H, Dha CHH R1), 6.57 (s, 1H, Dha CHH R2), 5.90 (s, 1H, Dha CHH), 5.14 – 5.05 (m, 1H, Thz CH), 4.79 – 4.70 (m, 1H, ThioPro CH R2), 4.64 (dd, $^3J = 8.5$ Hz, $^3J = 3.5$ Hz, 1H, ThioPro CH R1), 3.83 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.63 – 3.55 (m, 2H, Thz CH_2), 3.54 – 3.47 (m, 2H, ThioPro NCHH, ThioPro NCHH R2), 3.42 – 3.35 (m, 1H, ThioPro NCHH R1), 2.31 – 2.19 (m, 1H, ThioPro CHCHH R1), 2.19 – 2.10 (m, 1H, ThioPro CHCHH R2), 2.11 – 1.94 (m, 2H, ThioPro CHCHH, ThioPro CHCH $_2$ CHH), 1.94 – 1.80 (m, 1H, ThioPro CHCH $_2$ CHH), 1.44 [s, 9H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_2$ R2], 1.35 [s, 9H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_2$ R1].

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) = 180.2 (s, NCS R1), 179.6 (s, NCS R2), 170.6 (s, Thz CO R2), 170.3 (s, Thz CO R1), 164.2 (s, Dha CO R2), 164.1 (s, Dha CO R1), 154.6 (s, NCO_2 R2), 154.1 (s, NCO_2 R1), 131.1 (s, CCH_2 R2), 130.8 (s, CCH_2 R1), 109.7 (t, CCH_2 R2), 109.5 (t, CCH_2 R1), 80.3 [s, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ R1], 80.1 [s, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ R1], 79.7 (d, Thz CH), 59.5 (d, ThioPro CH R1), 59.2 (d, ThioPro CH R2), 53.1 (q, CO_2CH_3 R1), 53.0 (q, CO_2CH_3 R2), 46.9 (t, ThioPro NCH $_2$ R2), 46.7 (t, ThioPro NCH $_2$ R1), 35.3 (t, Thz CH_2 R2), 34.7 (t, Thz CH_2 R1), 32.6 (t, ThioPro CHCH $_2$ R1), 31.6 (t, ThioPro CHCH $_2$ R2), 28.5 [q, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ R2], 28.4 [q, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ R1], 24.4 (t, NCH $_2$ CH $_2$ R2), 23.8 (t, NCH $_2$ CH $_2$ R1).

HR-MS (ESI): berechnet $[\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}+\text{H}]^+$: 384.1588; gefunden: 384.1585.

2.3.2 Glycin-Vioproliđ B

Gly-*O*-Me Hydrochloriđ (128)

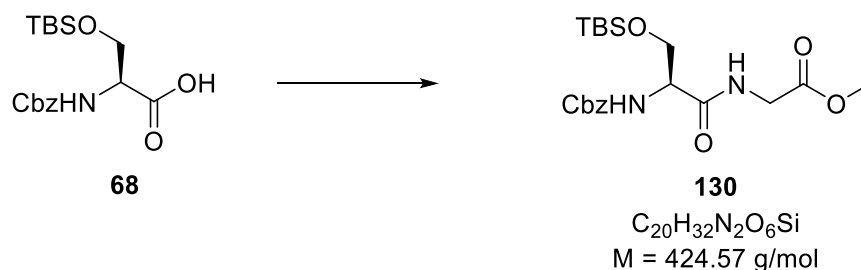


Nach einer Literaturvorschrift^[117] wird bei 0 °C $SOCl_2$ (9.66 mL, 15.9 g, 133 mmol, 2.00 Äq.) in MeOH (67 mL) getropft, bevor portionsweise Glycin (**127**, 5.00 g, 66.6 mmol, 1.00 Äq.) zugegeben wird. Daraufhin wird die Suspension auf 70 °C unter Rückfluss erhitzt und für 90 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Die entstandene Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt, bevor das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt wird. Dabei wird der Methylester **128** (7.63 g, 61.3 mmol, 92%) in Form eines farblosen Feststoffs erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, CD_3OD , 300 K): δ (ppm) = 3.85 (s, 2H, CH_2), 3.84 (s, 3H, CH_3).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[117]

N-Cbz-L-Ser(*O*-TBS)-Gly-*O*-Me (**130**)



Zu einer Lösung von Serin-Derivat **68** (12.0 g, 34.0 mmol, 1.00 Äq.) in CH_2Cl_2 (210 mL) wird HOBT·H₂O (10.4 g, 67.9 mmol, 2.00 Äq.) zugegeben, bevor die Lösung auf 0 °C abgekühlt und mit NMM (11.3 mL, 10.3 g, 102 mmol, 3.00 Äq.) und EDC·HCl (7.16 g, 37.3 mmol, 1.10 Äq.) versetzt wird. Das Reaktionsgemisch wird zunächst für 15 Minuten bei dieser Temperatur gerührt, mit Methylester **128** (4.65 g, 37.3 mmol, 1.10 Äq.) versetzt und im Anschluss unter Rühren über 22 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von Wasser (150 mL) beendet und die Phasen werden getrennt. Daraufhin wird die organische Phase mit 10%iger Zitronensäure- (100 mL), NaHCO₃- (100 mL) und NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nachdem das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (Kieselgel: Ø 9 cm, ↑ 18 cm, *n*-Pentan/EtOAc = 2/1 → 1/1 → 1/2) aufgereinigt worden ist, wird das Dipeptid **130** (8.48 g, 20.0 mmol, 59%) in Form eines farblosen Feststoffs erhalten.

DC: $R_f = 0.22$ (*n*-Pentan/EtOAc = 1/1) [UV, KMnO₄].

Smp.: 61 °C.

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{RT} = 18.0$ ($c = 10.0$, CHCl₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3282 (m, OH), 2959 (m, -(CH₂)-H), 1763 (s, C=O), 1645 (s, C=O), 1521 (s), 1472 (m), 1391 (m), 1368 (s, -(CH)-H), 1250 (m), 1167 (m, C=O), 1108 (m), 1009 (m), 997 (m), 840 (m), 780 (m).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 7.39 – 7.29 (m, 5H, C^{ar}H), 7.03 (s, 1H, Gly NH), 5.66 (s, 1H, Ser NH), 5.13 (s, 2H, CH₂C^{ar}), 4.25 (s, 1H, Ser CH), 4.10 – 4.00 (m, 3H, Gly

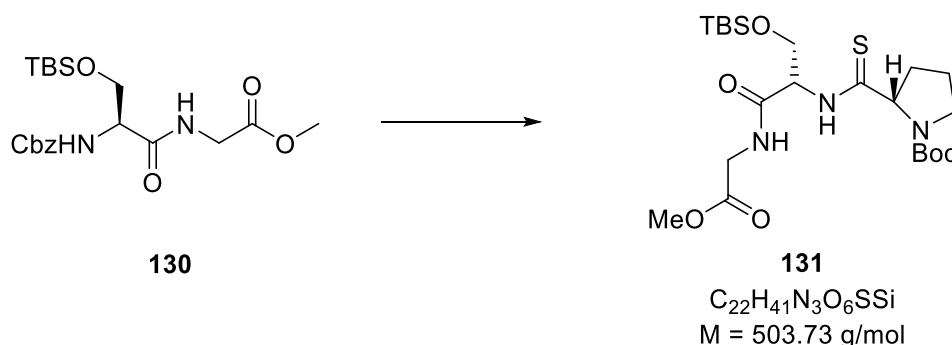
CH₂, Ser CHH), 3.76 (s, 3H, CH₃), 3.67 (dd, ²J = 9.8 Hz, ³J = 7.1 Hz, 1H, Ser CHH), 0.88 [s, 9H, SiC(CH₃)₃], 0.14 – 0.07 (m, 6H, SiCH₃).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 170.4 (s, Ser CO), 169.8 (s, Gly CO), 156.1 (s, NCO₂), 136.0 (s, C^{ar}), 128.6 (d, C^{ar}H), 128.3 (d, C^{ar}H), 128.2 (d, C^{ar}H), 67.2 (t, CH₂C^{ar}), 63.1 (t, Ser CH₂), 55.8 (d, Ser CH), 52.5 (q, CO₂CH₃), 41.4 (t, Gly CH₂), 25.8 [q, SiC(CH₃)₃], 18.2 [s, SiC(CH₃)₃], 17.2 (q, Ala CH₃), -5.5 (q, SiCH₃), -5.6 (q, SiCH₃).

HR-MS (ESI): [C₂₀H₃₂N₂O₆Si+H]⁺ berechnet: 425.2103; gefunden: 425.2097.

[C₂₀H₃₂N₂O₆Si+Na]⁺ berechnet: 447.1922; gefunden: 447.1917.

N-Boc-L-ThioPro-L-Ser(O-TBS)-Gly-O-Me (131)



Cbz-Entschützung:

Zu einer Lösung von Dipeptid **130** (2.00 g, 4.71 mmol, 1.00 Äq.) in MeOH (47 mL) und EtOAc (47 mL) wird Palladium auf Aktivkohle (10 Gew.-% Pd, 200 mg) zugegeben und die Argonatmosphäre nach der allgemeinen Vorschrift gegen eine Wasserstoffatmosphäre ausgetauscht. Die Suspension wird für 26 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor der Wasserstoff-Ballon entfernt und die Reaktionslösung mit Argon für fünf Minuten durchspült wird. Im Anschluss wird die Suspension über Celite filtriert und der Filterkuchen mit EtOAc (40 mL) nachgewaschen. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt, wobei ein farbloser Feststoff (1.39 g) erhalten wird, welcher ohne weitere Aufreinigung in die folgende Reaktion eingesetzt wird.

Thioacylierung:

Der farblose Feststoff wird in THF (11 mL) gelöst und bei 0 °C langsam mit einer Lösung von Benzotriazol **100** (1.77 g, 4.71 mmol, 1.00 Äq.) in THF (5.5 mL) versetzt. Nachdem die Reaktionslösung für 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt worden ist, wird das Lösungsmittel bei Raumtemperatur unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in Et₂O (50 mL) gelöst. Die etherische Lösung wird mit 10%iger Zitronensäure-Lösung (30 mL) gewaschen, wobei die Waschlösung mit Et₂O (20 mL) gegenextrahiert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaHCO₃-Lösung (2 × 30 mL) gewaschen, wobei auch hier die beiden basischen Waschlösungen vereint und mit Et₂O (20 mL) gegenextrahiert werden. Daraufhin werden die vereinigten organischen Phasen mit NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel: Ø 5 cm, ↑ 20 cm, *n*-Pentan/EtOAc = 4/1 → 3/1 → 2/1 → 1/1) aufgereinigt. Dabei wird das Tripeptid **131** (1.74 g, 3.45 mmol, 73% über 2 St.) in Form eines gelben Feststoffs erhalten.

DC: $R_f = 0.78$ (*n*-Pentan/EtOAc = 1/1) [UV, KMnO₄].

Smp.: 72 °C.

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{RT} = -72.0$ ($c = 10.0$, CHCl₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3329 (m, OH), 2980 (m, -(CH₂)-H), 1747 (s, C=O), 1672 (s, C=O), 1517 (s), 1394 (s, -(CH)-H), 1368 (m), 1210 (m), 1162 (m, C=O), 1129 (m), 840 (m), 778 (m).

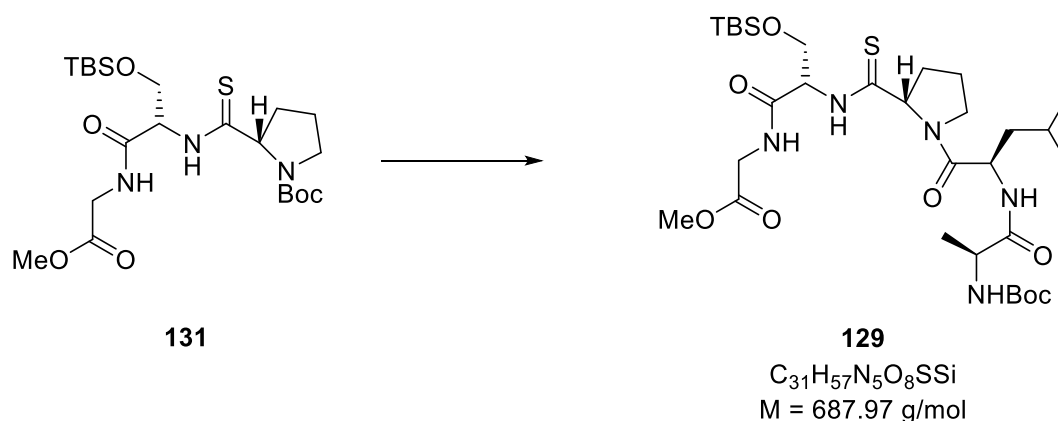
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 8.54 (s, 1H, Ser NH), 7.34 (s, 1H, Gly NH), 5.16 (s, 1H, Ser CH), 4.76 (s, 1H, ThioPro CH), 4.36 (s, 1H, Ser CHH), 4.05 – 3.87 (m, 2H, Gly CH₂), 3.78 – 3.61 (m, 4H, CO₂CH₃, Ser CHH), 3.54 – 3.46 (m, 2H, ThioPro NCH₂), 2.41 – 2.33 (m, 1H, ThioPro CHCHH), 2.14 (ddt, ²*J* = 12.6 Hz, ³*J* = 6.7 Hz, ³*J* = 5.2 Hz, 1H, ThioPro CHCHH), 1.93 – 1.76 (m, 2H, ThioPro CHCH₂CH₂), 1.43 [s, 9H, OC(CH₃)₂], 0.90 [s, 9H, SiC(CH₃)₃], 0.08 (s, 6H, SiCH₃).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 204.1 (s, NCS), 169.5 (s, Ser CO), 169.2 (s, Gly CO), 156.2 (s, NCO₂), 81.6 [s, OC(CH₃)₃], 69.5 (d, ThioPro CH), 62.2 (t, Ser CH₂), 58.8 (d, Ser CH), 52.2 (q, CO₂CH₃), 48.2 (t, ThioPro NCH₂), 41.6 (t, Gly CH₂), 33.6 (t, ThioPro CHCH₂), 28.4 [q, OC(CH₃)₃], 25.9 [q, SiC(CH₃)₃], 24.5 (t, NCH₂CH₂), 18.3 [s, SiC(CH₃)₃], -5.3 (q, SiCH₃), -5.6 (q, SiCH₃).

HR-MS (ESI): $[\text{C}_{22}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_6\text{SSi}+\text{H}]^+$ berechnet: 504.2558; gefunden: 504.2554.

$[\text{C}_{22}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_6\text{SSi}+\text{Na}]^+$ berechnet: 526.2377; gefunden: 526.2374.

***N*-Boc-L-Ala-D-Leu-L-ThioPro-L-Ser(*O*-TBS)-L-Sec(*Se*-Ph)-*O*-Me (**129**)**



Boc-Entschützung:

Eine Lösung von Tripeptid **131** (1.81 g, 3.59 mmol, 1.00 Äq.) in CH_2Cl_2 (40 mL) wird bei 0 °C nacheinander tropfenweise mit 2,6-Lutidin (3.34 mL, 3.08 g, 28.8 mmol, 8.00 Äq.) und TMSOTf (3.10 mL, 3.81 g, 17.2 mmol, 4.77 Äq.) versetzt. Nachdem für sechs Stunden bei 0 °C gerührt worden ist, wird die Reaktion durch Zugabe von NaHCO_3 -Lösung (40 mL) beendet und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc extrahiert (3 × 40) und die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt, bevor der Rückstand mittels Azeotropdestillation (PhMe, 3 × 25 mL) getrocknet wird. Dabei erhält man als Rohprodukt das entschützte Tripeptid (1.45 g) in Form eines farblosen Feststoffs, welches ohne weitere Aufreinigung in die folgende Reaktion eingesetzt wird.

Peptidkupplung:

Das Rohprodukt und das Dipeptid **75** (1.19 g, 3.95 mmol, 1.10 Äq.) werden in CH₂Cl₂ (72 mL) gelöst und bei 0 °C portionsweise mit HATU (1.50 g, 3.95 mmol, 1.10 Äq.) und tropfenweise mit 2,4,6-Collidin (479 µL, 0.43 g, 3.59 mmol, 1.00 Äq.) versetzt. Nachdem die Reaktionslösung unter Rühren über 24 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt worden ist, wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit Et₂O (50 mL) versetzt. Der dabei ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert und der Filterkuchen mit Et₂O (30 mL) nachgewaschen. Anschließend werden die vereinigten Filtrate mit NaHCO₃- (40 mL) und NaCl-Lösung (40 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel: Ø 7 cm, ↑ 20 cm, CH₂Cl₂/MeOH = 99/1) aufgereinigt, wobei das Pentapeptid **129** (1.47 g, 3.87 mmol, 98% über 2 St.) in Form eines gelblichen Feststoffs erhalten.

DC: $R_f = 0.30$ (*n*-Pentan/EtOAc = 1/1) [KMnO₄].

Smp.: 76 °C.

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{RT} = -20.0$ ($c = 10.0$, CHCl₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3316 (m, OH), 2959 (m, -(CH₂)-H), 2931 (m, -(CH₂)-H), 1745 (s, C=O), 1652 (s, C=O), 1520 (s), 1451 (m), 1368 (m), 1247 (m), 1168 (m, C=O), 1065 (m), 859 (m), 759 (m).

Rotamerenverhältnis: R1/R2 ≈ 88/12.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 8.57 (d, ³*J* = 7.4 Hz, 1H, Ser NH), 7.31 (s, 1H, Leu NH), 7.28 – 7.22 (m, 1H, Gly NH)*, 6.15 (d, ³*J* = 8.3 Hz, 1H, Ala NH), 5.19 – 5.13 (m, 1H, Ser CH), 4.93 (dd, ³*J* = 8.7 Hz, ³*J* = 3.7 Hz, 1H, ThioPro CH), 4.60 – 4.54 (m, 1H, Leu CH R2), 4.47 – 4.37 (m, 1H, Leu CH R1), 4.33 – 4.21 (m, 2H, Ala CH, Ser CHH), 4.19 (d, ²*J* = 17.7 Hz, 1H, Gly CHH R2)[◇], 4.16 (d, ²*J* = 17.7 Hz, 1H, Gly CHH R1)[◇], 4.10 – 4.02 (m, 2H, Ser CHH, ThioPro NCHH), 3.75 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.71 (d, ²*J* = 17.7 Hz, 1H, Gly CHH R2)[◇], 3.67 (d, ²*J* = 17.7 Hz, 1H, Gly CHH R1)[◇], 3.65 – 3.55 (m, 1H, ThioPro NCHH), 2.45 – 2.35 (m, 1H, ThioPro CHCHH), 2.35 – 2.27 (m, 1H, ThioPro CHCHH), 2.04 – 1.91 (m, 2H, ThioPro CHCH₂CH₂), 1.73 – 1.63 [m, 1H, Leu CH(CH₃)₂], 1.62 – 1.47 (m, 2H, Leu CH₂), 1.44 [s, 9H, OC(CH₃)₂ R2][◇], 1.43 [s, 9H, OC(CH₃)₂ R1][◇], 1.30 (d, ³*J* = 7.1 Hz, 3H, Ala CH₃),

1.00 – 0.93 (m, 6H, Leu CH₃), 0.88 [s, 9H, SiC(CH₃)₃ R1], 0.87 [s, 9H, SiC(CH₃)₃ R2], 0.11 (s, 6H, SiCH₃).

*Signal und Lösungsmittelrestprotonensignal überlagern sich.

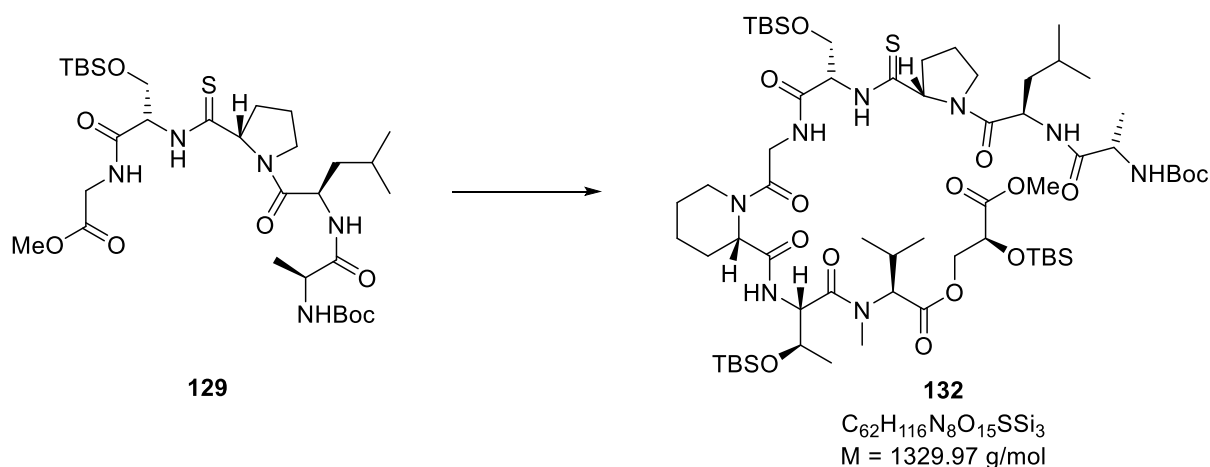
◊Signale überlagern sich.

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 203.5 (s, NCS R1), 203.1 (s, NCS R2), 174.6 (s, Ala CO R2), 174.3 (s, Ala CO R1), 172.9 (s, Leu CO R2), 172.8 (s, Leu CO R1), 171.4 (s, Gly CO R2), 171.3 (s, Gly CO R1), 169.4 (s, Ser CO R1), 169.1 (s, Ser CO R2), 158.1 (s, NCO₂ R2) 156.9 (s, NCO₂ R1), 80.7 [s, OC(CH₃)₃ R2], 80.4 [s, OC(CH₃)₃ R1], 69.3 (d, ThioPro CH R1), 69.2 (d, ThioPro CH R2), 62.5 (t, Ser CH₂ R2), 61.8 (t, Ser CH₂ R1), 61.6 (d, Ser CH R2), 60.4 (d, Ser CH R1), 52.5 (q, CO₂CH₃), 50.5 (d, Ala CH R1), 49.8 (d, Ala CH R2), 49.1 (d, Leu CH R1), 48.9 (d, Leu CH R2), 48.5 (t, ThioPro NCH₂ R2), 48.5 (t, ThioPro NCH₂ R1), 41.6 (t, Gly CH₂ R2), 41.2 (t, Gly CH₂ R1), 40.2 (t, Leu CH₂), 33.2 (t, ThioPro CHCH₂ R1), 32.9 (t, ThioPro CHCH₂ R2), 28.4 [q, OC(CH₃)₃ R1], 28.4 [q, OC(CH₃)₃ R2], 25.9 [q, SiC(CH₃)₃ R2], 25.8 [q, SiC(CH₃)₃ R1], 24.9 [d, Leu CH(CH₃)₂ R1], 24.8 [d, Leu CH(CH₃)₂ R2], 24.5 (t, ThioPro NCH₂CH₂ R1), 24.2 (t, ThioPro NCH₂CH₂ R2), 23.5 (q, Leu CH₃ R1), 23.4 (q, Leu CH₃ R2), 22.2 (q, Leu CH₃ R1), 22.1 (q, Leu CH₃ R2), 18.3 [s, SiC(CH₃)₃ R1], 18.1 [s, SiC(CH₃)₃ R2], 17.1 (q, Ala CH₃ R2), 16.1 (q, Ala CH₃ R1), -3.5 (q, SiCH₃ R1), -3.5 (q, SiCH₃ R2), -5.2 (q, SiCH₃ R1), -5.3 (q, SiCH₃ R2).

HR-MS (ESI): [C₃₁H₅₇N₅O₈SSi+H]⁺ berechnet: 688.3770; gefunden: 688.3760.

[C₃₁H₅₇N₅O₈SSi+Na]⁺ berechnet: 710.3589; gefunden: 710.3576.

***N*-Boc-L-Ala-D-Leu-L-ThioPro-L-Ser(*O*-TBS)-Gly-L-Pip-L-Thr(*O*-TBS)-(N-Me)L-Val-L-Gls(*O*-TBS)-*O*-Me (132)**



Verseifung:

Zu einer Lösung von Pentapeptid **129** (102 mg, 148 μ mol, 1.00 Äq.) in THF (2 mL) und Wasser (0.4 mL) wird bei 0 °C LiOH·H₂O (15.5 mg, 370 μ mol, 2.50 Äq.) gegeben. Die Reaktionslösung wird für sechs Stunden bei dieser Temperatur gerührt, bevor die Reaktion durch Zugabe von Wasser (15 mL) und Et₂O (10 mL) beendet wird. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit Wasser (10 mL) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen werden unter Verwendung von 10%iger Zitronensäure-Lösung auf pH = 3 eingestellt und mit EtOAc (3 × 20 mL) extrahiert. Anschließend werden die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wird mittels Azeotropdestillation (PhMe, 15 mL) getrocknet. Dabei erhält man als Rohprodukt die freie Carbonsäure in Form eines farblosen Feststoffs, welcher ohne weitere Aufreinigung in die folgende Reaktion eingesetzt wird.

Veresterung und Fragmentkupplung:

Das Rohprodukt wird in CH₂Cl₂ (1.2 mL) gelöst und zunächst mit C₆F₅OH (35.5 mg, 193 μ mol, 1.30 Äq.) versetzt, bevor bei 0 °C EDC·HCl (37.0 mg, 193 μ mol, 1.30 Äq.) portionsweise zugegeben wird. Nachdem die Suspension für 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt worden ist, wird unter Rühren über 23 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt.

Anschließend wird eine Lösung von Peptolid **44** (110 mg, 163 μmol , 1.10 Äq.) in CH_2Cl_2 (1.8 mL) langsam zur Reaktionslösung zugegeben, bevor erneut für 16 Stunden gerührt wird. Die Reaktion wird beendet, indem das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt wird. Im Anschluss wird der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel: \varnothing 2 cm, \uparrow 16 cm, *n*-Pentan/EtOAc = 5/1 \rightarrow 4/1 \rightarrow 3/1 \rightarrow 2/1 \rightarrow 1/1) aufgereinigt, wobei das Nonapeptid **132** (105 mg, 78.9 μmol , 53% über 3 St.) in Form eines farblosen Feststoffs erhalten wird.

DC: $R_f = 0.41$ (*n*-Pentan/EtOAc = 2/1) [KMnO_4].

Smp.: 92 °C.

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{RT} = -76.0$ ($c = 10.0$, CHCl_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3311 (m, OH), 2955 (m, $-(\text{CH}_2)-\text{H}$), 2931 (m, $-(\text{CH}_2)-\text{H}$), 1744 (s, C=O), 1649 (s, C=O), 1513 (s), 1463 (m), 1364 (s, $-(\text{CH})-\text{H}$), 1254 (m), 1163 (m, C=O), 1020 (m), 838 (m), 780 (m).

Rotamerenverhältnis: R1/R2 \approx 84/16.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) = 8.56 (d, $^3J = 7.1$ Hz, 1H, Ser NH), 7.32 – 7.26 (m, 1H, Leu NH)*, 7.22 – 7.14 (m, 1H, Gly NH), 6.74 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 1H, Thr NH), 6.59 (d, $^3J = 8.9$ Hz, 1H, Ala NH), 5.23 (s, 1H, Pip CH R1), 5.20 – 5.14 (m, 1H, Ser CH R2), 5.13 – 5.07 (m, 1H, Ser CH R1), 5.00 – 4.91 (m, 2H, ThioPro CH, Thr CHOH), 4.82 – 4.73 (m, 1H, Thr CHNH R1), 4.76 – 4.71 (m, 1H Thr CHNH R2), 4.58 – 4.48 (m, 5H, Pip CH R2, Leu CH R1, Glc CHH, Glc CH R2, Gly CHH R2), 4.44 – 4.40 (m, 1H, Leu CH R2), 4.39 – 4.35 (m, 1H, Glc CH R1), 4.31 – 4.15 (m, 3H, Gly CHH R1, Ser CHH, Ala CH), 4.13 – 4.08 (m, 2H, Val CH, Glc CHH), 4.05 – 3.95 (m, 2H, ThioPro NCHH, Ser CHH), 3.94 – 3.86 (m, 1H, Gly CHH), 3.72 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.67 – 3.52 (m, 2H, ThioPro NCHH, Pip NCHH), 3.33 – 3.26 (m, 1H, Pip NCHH), 3.10 (s, 3H, Val NCH_3), 2.43 – 2.22 (m, 3H, ThioPro CHCH_2 , Pip CHCHH R2), 2.21 – 2.09 [m, 2H, Pip CHCHH R1 , Val $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 2.02 – 1.91 (m, 2H, ThioPro NCH_2CH_2), 1.75 – 1.48 (m, 7H, Leu CH_2 , Pip CHCHHCH_2 , Pip NCH_2CH_2), 1.42 [s, 10H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 1.33 – 1.27 (m, 3H, Ala CH_3), 1.20 – 1.14 (m, 3H, Thr CH_3), 1.01 – 0.91 (m, 9H, Val CH_3 , 2 x Leu CH_3), 0.91 – 0.78 [m, 30H, 3 x $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$, Val CH_3], 0.10 – 0.06 (m, 12H, 4 x SiCH_3), 0.04 – 0.01 (m, 6H, 2 x SiCH_3).

*Signal und Lösungsmittelrestprotonensignal überlagern sich.

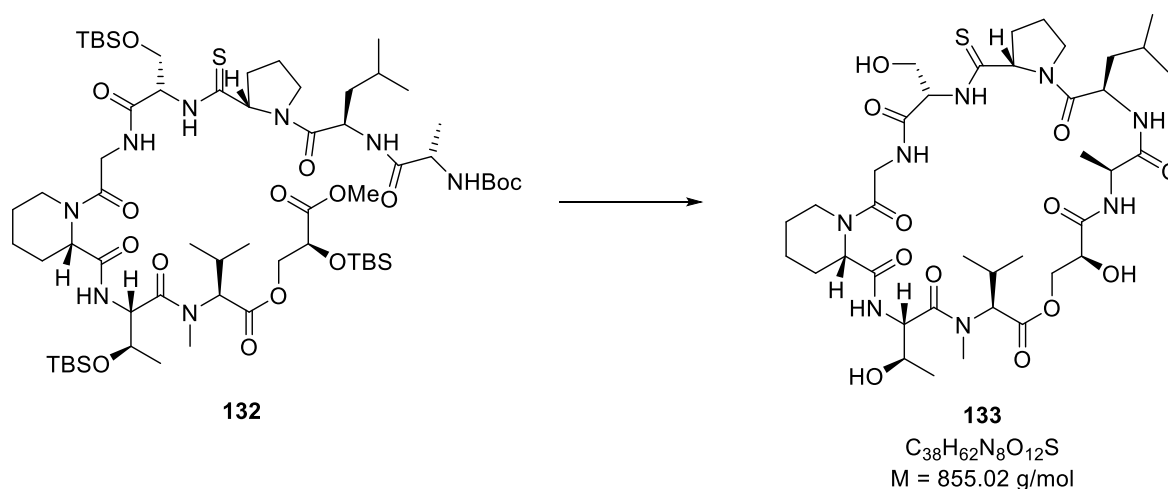
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 203.3 (s, NCS R1), 203.2 (s, NCS R2), 174.3 (s, Ala CO R1), 174.1 (s, Ala CO R2), 172.8 (s, Thr CO R2), 172.7 (s, Thr CO R1), 172.3 (s, Pip CO R2), 172.2 (s, Pip CO R1), 171.2 (s, Leu CO R1)*, 171.1 (s, Leu CO R2)*, 170.8 (s, Glc CO R1)*, 170.7 (s, Glc CO R2)*, 170.2 (s, Ser CO R1)*, 170.1 (s, Ser CO R2)*, 169.2 (s, Gly CO R2)*, 168.6 (s, Gly CO R1)*, 168.5 (s, Val CO R2)*, 168.2 (s, Val CO R1)*, 156.5 (s, NCO₂ R1), 156.4 (s, NCO₂ R2), 80.2 [s, OC(CH₃)₃ R2], 79.9 [s, OC(CH₃)₃ R1], 70.6 (d, Glc CH R1), 69.7 (d, Glc CH R2), 69.1 (d, Thr CHOH R2), 68.9 (d, Thr CHOH R1), 68.7 (d, Val NMeCH R2), 68.5 (d, Val NMeCH R1), 66.2 (t, Glc CH₂ R2), 66.1 (t, Glc CH₂ R1), 61.9 (t, Ser CH₂ R1), 61.8 (t, Ser CH₂ R2), 61.6 (d, ThioPro CH R1), 61.5 (d, Ser CH R1), 61.3 (d, ThioPro CH R2), 60.7 (d, Ser CH R2), 55.3 (d, Thr CHNH R2), 54.9 (d, Thr CHNH R1), 53.1 (d, Pip CH R2), 52.8 (d, Pip CH R1), 52.3 (q, CO₂CH₃), 50.0 (s, Leu CH R1), 49.9 (s, Leu CH R2), 49.5 (d, Ala CH R1), 49.4 (d, Ala CH R2), 48.3 (t, ThioPro NCH₂ R2), 48.1 (t, ThioPro NCH₂ R1), 43.6 (t, Pip NCH₂ R2), 43.3 (t, Pip NCH₂ R1), 41.6 (t, Gly CH₂ R1), 41.1 (t, Gly CH₂ R2), 40.4 (t, Leu CH₂ R2), 40.3 (t, Leu CH₂ R1), 33.2 (t, ThioPro CHCH₂ R1), 32.9 (t, ThioPro CHCH₂ R2), 31.9 (q, Val NCH₃ R2), 31.7 (q, Val NCH₃ R1), 28.5 [q, OC(CH₃)₃ R1], 28.4 [q, OC(CH₃)₃ R2], 27.9 [d, Val CH(CH₃)₂ R2], 27.8 [d, Val CH(CH₃)₂ R1], 25.9 [q, SiC(CH₃)₃ R1], 25.9 [q, SiC(CH₃)₃ R2], 25.9 [q, SiC(CH₃)₃ R1]*, 25.8 [q, SiC(CH₃)₃ R2], 25.8 (t, Pip CHCH₂CH₂ R1)*, 25.7 [q, SiC(CH₃)₃], 25.4 (t, Pip CHCH₂CH₂ R1), 25.3 (t, Pip CHCH₂ R2), 24.8 (Pip CHCH₂ R1), 24.6 [d, Leu CH(CH₃)₂ R2], 24.4 (t, ThioPro NCH₂CH₂ R2), 24.3 [d, Leu CH(CH₃)₂ R1], 24.2 (t, ThioPro NCH₂CH₂ R1), 23.4 (q, Leu CH₃ R1), 23.3 (q, Leu CH₃ R2), 22.2 (q, Leu CH₃ R2), 22.1 (q, Leu CH₃ R1), 21.3 (q, Thr CH₃ R1), 21.2 (q, Thr CH₃ R2), 20.5 (Pip NCH₂CH₂ R2), 20.4 (Pip NCH₂CH₂ R1), 19.7 (q, Val CH₃ R1), 19.7 (q, Val CH₃ R2), 19.2 (q, Val CH₃ R1), 19.1 (q, Val CH₃ R2), 18.3 [s, SiC(CH₃)₃ R1], 18.3 [s, SiC(CH₃)₃ R1], 18.2 [s, SiC(CH₃)₃ R2], 18.1 [s, SiC(CH₃)₃ R2], 18.0 [s, SiC(CH₃)₃ R1], 18.0 [s, SiC(CH₃)₃ R2], 17.2 (q, Ala CH₃ R2), 16.7 (q, Ala CH₃ R1), -3.5 (q, SiCH₃ R1), -4.6 (q, SiCH₃ R2), -5.0 (q, SiCH₃ R1), -5.2 (q, SiCH₃ R2), -5.3 (q, SiCH₃ R2), -5.3 (q, SiCH₃ R1).

♦/*Zuordnung austauschbar.

HR-MS (ESI): [C₆₂H₁₁₆N₈O₁₅SSi₃+H]⁺ berechnet: 1329.7662; gefunden: 1329.7636.

[C₆₂H₁₁₆N₈O₁₅SSi₃+Na]⁺ berechnet: 1351.7481; gefunden: 1351.7448.

Makrocyclus 133

Esterspaltung:

Eine Lösung von Nonapeptolid **132** (409 mg, 308 μ mol, 1.00 Äq.) in DCE (34 mL) wird mit Me₃SnOH (357 mg, 1.98 mmol, 8.00 Äq.) versetzt und das Reaktionsgemisch bei 80 °C für 48 Stunden gerührt. Im Anschluss wird das Gemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 5%iger Zitronensäure-Lösung versetzt (20 mL). Die Emulsion wird für 15 Minuten gerührt, die entstandenen Phasen getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (2 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 5%iger Zitronensäure-Lösung (2 × 20 mL) gewaschen, wobei die vereinigten Waschlösungen mit EtOAc (20 mL) gegenextrahiert werden. Daraufhin werden die vereinigten organischen Phasen mit NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel: Ø 2 cm, ↓ 16 cm, CH₂Cl₂/MeOH/AcOH = 100/1/0.01 → 75/1/0.01 → 50/1/0.01 → 25/1/0.01) von restlichem Zinnreagenz befreit. Dabei wird ein farbloser Feststoff (414 mg) isoliert.

Boc-Entschützung:

Der erhaltene Feststoff wird in CH₂Cl₂ (20 mL) gelöst und bei 0 °C mit TFA (5 mL) versetzt, bevor die Lösung bei dieser Temperatur für drei Stunden gerührt wird. Nach Zugabe von Wasser (20 mL) wird die wässrige Phase unter Verwendung von 1 M Natronlauge und NaHCO₃-Lösung auf pH = 7 eingestellt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase

wird mit festem NaCl gesättigt und mit EtOAc (2×60 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert, bevor das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt wird. Danach wird der Rückstand mittels Azeotropdestillation (PhMe, 2×20 mL) getrocknet. Der erhaltene gelbliche Feststoff (207 mg) wird ohne weitere Aufreinigung in die folgende Reaktion eingesetzt.

Makrolactamisierung:

Eine Lösung des gelblichen Feststoffs in CH_2Cl_2 (15 mL) wird über vier Stunden langsam zu einer Lösung von HATU (320 mg, 843 μmol , 2.74 Äq.) und 2,4,6-Collidin (179 μL , 163 mg, 1.35 mmol, 4.38 Äq.) in CH_2Cl_2 (120 mL) zugetropft. Die Reaktionslösung wird für 18 Stunden gerührt, bevor Wasser (70 mL) hinzugegeben wird. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit festem NaCl gesättigt und mit CH_2Cl_2 (2×50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 10%iger Zitronensäure- (70 mL), NaHCO_3 - (70 mL) und NaCl-Lösung (70 mL) gewaschen und die Waschlösungen werden mit CH_2Cl_2 (je 10 mL) gegenextrahiert. Daraufhin werden die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in trockenem MeCN (20 mL) gelöst und über Celite filtriert, um anorganische Salze zu entfernen. Nachdem der Filterkuchen mehrmals mit MeCN nachgewaschen worden ist, wird das Lösungsmittel der vereinigten Filtrate unter vermindertem Druck entfernt. Das dabei erhaltene gelbliche Harz (216 mg) wird ohne weitere Aufreinigung in die folgende Reaktion eingesetzt.

TBS-Entschützung:

Eine Lösung des gelblichen Harzes in trockenem MeCN (45 mL) wird vorsichtig mit HF (48% in Wasser, 2.45 mL) versetzt und die Reaktionslösung wird für 26 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Na_2CO_3 -Lösung (50 mL) beendet und die wässrige Phase wird mit EtOAc (3×50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert, bevor ein Großteil des Lösungsmittels unter vermindertem Druck entfernt wird. Bevor das Lösungsmittel komplett entfernt wird, wird Celite hinzugegeben. Das mit Rohprodukt beladene Celite wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel: \varnothing 2 cm, \uparrow 22 cm, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 50/1 \rightarrow 40/1 \rightarrow 30/1 \rightarrow 20/1 \rightarrow 10/1$) aufgereinigt, wobei etwa 93 mg eines farblosen Feststoffs erhalten

werden, welcher noch verunreinigt ist. Dieser wird durch semi-präparative HPLC (*Phenomenex* Luna 5u Silica, 20×250 mm, i PrOH/*n*-Heptan = 20/80, RT, $15 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, 215 nm, t_R (**133**) = 30.3 min, Injektionskonzentration: $93 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$) aufgereinigt. Nach Lyophilisation (Reinstwasser) wird der Makrocyclus **133** (30.9 mg, $36.1 \mu\text{mol}$, 12% über 4 St.) in Form eines amorphen, farblosen Feststoffs erhalten.

DC: $R_f = 0.41$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 9/1$) [UV, KMnO_4].

Smp.: $171 \text{ }^\circ\text{C}$.

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{RT} = -76.0$ ($c = 10.0$, CHCl_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3325 (m, OH), 2959 (m, $-(\text{CH}_2)-\text{H}$), 1742 (s, C=O), 1637 (s, C=O), 1515 (s), 1446 (m), 1262 (m), 1193 (m), 1149 (m, C=O), 1123 (m), 1063 (m), 1018 (m), 753 (m), 666 (m).

Rotamerenverhältnis: R1/R2 $\approx 59/41$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm) = 8.49 (d, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Ser NH R2), 8.26 (s, 1H, Ser NH R1), 7.89 (t, $^3J = 5.9$ Hz, 1H, Gly NH R1), 7.74 (d, $^3J = 8.7$ Hz, Leu NH R1), 7.66 (s, 1H, Ala NH R2), 7.52 (d, $^3J = 9.2$ Hz, 1H, Ala NH R1), 7.35 (s, 1H, Gly NH R2), 7.17 – 7.11 (m, 1H, Thr NH R2), 7.06 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 1H, Thr NH R1) $^\diamond$, 7.09 – 7.02 (m, 1H, Leu NH R2) $^\diamond$, 5.38 (s, 1H, Pip CH R2), 5.20 (d, $^3J = 5.5$ Hz, 1H, Pip CH R1), 5.17 – 5.11 (m, 1H, Ser CH R2), 5.08 – 5.03 (m, 1H, Ser CH R1), 5.03 – 5.00 (m, 1H, Ala CH R1), 4.97 (d, $^3J = 8.8$ Hz, $^3J = 4.9$ Hz, 1H, ThioPro CH R1), 4.87 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 1H, Thr CHNH R2), 4.80 (dd, $^3J = 11.6$ Hz, $^3J = 3.8$ Hz, 1H, Glc CHH R1), 4.79 (dd, $^2J = 15.9$ Hz, $^3J = 5.9$ Hz, Gly CHH R1), 4.68 – 4.62 (m, 1H, Ala CH R1), 4.61 – 4.57 (m, 1H, Gly CHH R2), 4.55 (dd, $^3J = 8.4$ Hz, $^3J = 1.9$ Hz, 1H, Thr CHNH R1), 4.50 (s, 1H, Glc CH R2), 4.46 – 4.39 (m, 1H, Val CH R2), 4.36 (dd, $^3J = 11.5$ Hz, $^3J = 5.7$ Hz, 1H, Ser CHH), 4.34 – 4.29 (m, 1H, Glc CH R1), 4.28 – 4.21 (m, 1H, Val CH R1), 4.13 – 3.99 (m, 4H, ThioPro NCHH, Pip NCHH, Glc CHH, Thr CHOH), 3.91 – 3.84 (m, 1H, Ser CHH R2), 3.79 – 3.70 (m, 1H, ThioPro NCHH), 3.61 – 3.54 (m, 1H, Ser CHH R1), 3.50 (dd, $^2J = 15.9$ Hz, $^3J = 5.0$ Hz, Gly CHH), 3.29 – 3.21 (m, 1H, Pip NCHH R2), 3.15 (td, $^2J = 13.4$ Hz, $^3J = 2.6$ Hz, Pip NCHH R1), 3.07 (s, 3H, CO_2CH_3 R1), 2.77 (s, 3H, CO_2CH_3 R2), 2.52 – 2.37 (m, 1H, ThioPro CHCHH), 2.36 – 2.25 [m, 3H, Val $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, Pip CHCH_2], 2.25 – 2.16 (m, 1H, ThioPro CHCHH), 2.06 – 1.98 (m, 2H, ThioPro NCH_2CH_2), 1.85 – 1.66 (m, 4H, Leu CHH, Pip NCH_2CH_2 , Pip CHCH_2CHH), 1.64 (d, $^3J = 7.0$ Hz, 3H, Ala

CH₃ R1), 1.59 – 1.40 (m, 3H, Leu CHHCH(CH₃)₂, Pip CHCH₂CHH), 1.35 – 1.29 (m, 3H, Ala CH₃ R2), 1.28 – 1.22 (m, 3H, Thr CH₃ R1), 1.17 (d, ³J = 6.3 Hz, 3H, Thr CH₃ R2), 1.08 (d, ³J = 6.6 Hz, 3H, Val CHCH₃CH₃ R2), 0.99 (d, ³J = 6.5 Hz, 3H, Val CHCH₃CH₃ R1), 0.95 – 0.81 [m, 9H, Val CHCH₃CH₃, Leu CH(CH₃)₂].

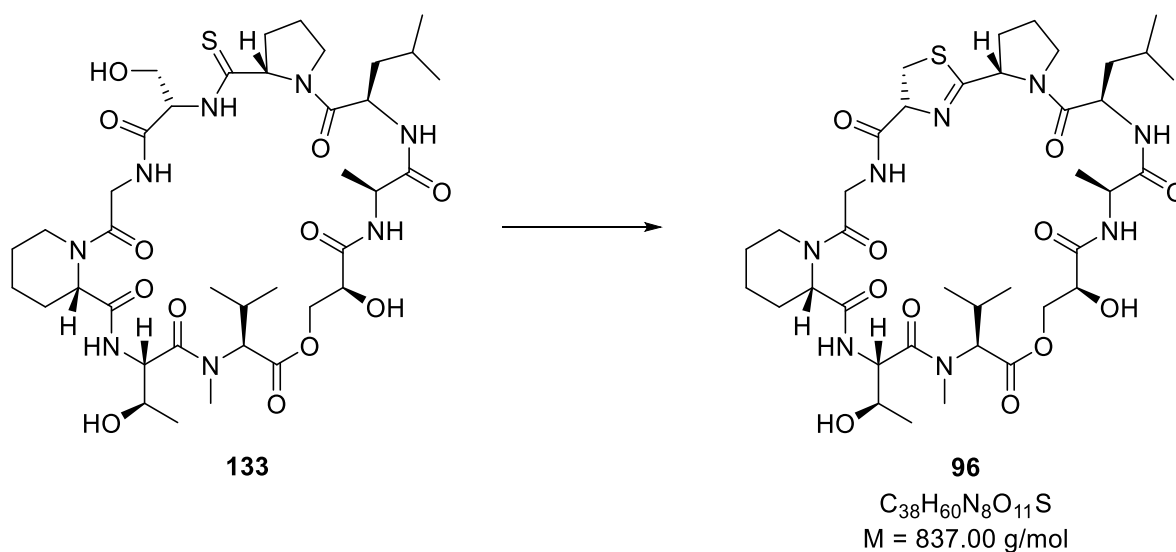
◊Signale überlagern sich.

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 204.1 (s, CS R2), 203.4 (s, CS R1), 173.8 (s, Ala CO R1), 173.3 (s, Ala CO R2), 173.1 (s, Leu CO R2), 172.9 (s, Leu CO R1), 171.7 (s, Pip CO R2)[♦], 171.5 (s, Pip CO R1)[♦], 171.4 (s, Thr CO)[♦], 171.0 (s, Glc CO)[♦], 170.9 (s, Val CO)[♦], 170.8 (s, Gly CO R1)[♦], 170.4 (s, Gly CO R2)[♦], 169.3 (s, Ser CO), 71.0 (d, Glc CH R1), 70.6 (d, Glc CH R2), 69.6 (d, ThioPro CH R1), 68.9 (d, ThioPro CH R2), 67.8 (d, Thr CHOH R2), 67.0 (t, Glc CH₂ R2), 66.3 (t, Glc CH₂ R1), 65.6 (d, Thr CHOH R1), 65.6 (d, Val NMeCH R2), 64.5 (d, Val NMeCH R1), 62.3 (t, Ser CH₂ R2), 60.9 (d, Ser CH₂ R1), 59.9 (t, Ser CH), 55.5 (d, Thr CHNH R1), 53.5 (d, Pip CH R2), 53.0 (d, Pip CH R1), 52.0 (d, Thr CHNH R2), 50.4 (d, Leu CHNH R2), 49.2 (d, Leu CHNH R1), 48.8 (t, ThioPro NCH₂), 48.6 (d, Ala CH), 48.4 (d, ThioPro NCH₂ R2), 44.5 (t, Pip NCH₂ R1), 43.6 (t, Pip NCH₂ R2), 41.7 (t, Leu CH₂ R2), 41.4 (t, Leu CH₂ R1), 40.3 (t, Gly CH₂ R1), 39.6 (t, Gly CH₂ R2), 32.7 (q, Val NCH₃ R1), 32.7 (t, ThioPro CHCH₂ R1), 32.1 (t, ThioPro CHCH₂ R2), 29.9 (q, Val NCH₃ R2), 26.5 [d, Val CH(CH₃)₂ R1], 26.1 [d, Val CH(CH₃)₂ R2], 25.5 (t, Pip CHCH₂CH₂ R1), 25.4 (t, Pip CHCH₂CH₂ R2), 24.9 [d, Leu CH(CH₃)₂][♦], 24.8 (t, Pip CHCH₂)[♦], 24.6 (t, ThioPro CH₂CH₂ R1)[♦], 24.4 (t, ThioPro CH₂CH₂ R2)[♦], 23.4 (q, Leu CH₃ R2), 23.0 (q, Leu CH₃ R1), 22.8 (q, Leu CH₃ R2), 22.7 (q, Leu CH₃ R1), 20.7 (q, Thr CH₃ R1), 20.4 (t, Pip NCH₂CH₂), 20.1 (q, Val CH₃ R1), 20.0 (q, Val CH₃ R2), 19.9 (q, Ala CH₃ R1), 19.8 (q, Thr CH₃ R2), 19.1 (q, Val CH₃), 16.8 (q, Ala CH₃ R2).

♦/♣/♠Zuordnung austauschbar.

HR-MS (ESI): [C₃₈H₆₂N₈O₁₂S+H]⁺ berechnet: 855.4281; gefunden: 855.4262.

[C₃₈H₆₂N₈O₁₂S+Na]⁺ berechnet: 877.4100; gefunden: 877.4081.

Gly-Vioprolid B (**96**)

Eine Lösung von Makrocyclus **133** (5.00 mg, 5.85 μmol , 1.00 Äq.) in THF (1mL) wird mit *Burgess*-Reagenz (8.51 mg, 35.7 μmol , 6.11 Äq.) versetzt, bevor die Suspension für zwei Stunden bei 60 °C gerührt wird. Im Anschluss wird NaCl-Lösung (20 mL) zugegeben, um die Reaktion zu beenden. Es wird mit EtOAc (3 \times 15 mL) extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt, wobei etwa 9 mg eines farblosen Feststoffs erhalten werden, welcher noch durch Edukt und Reagenzien verunreinigt ist. Dieser wird durch semi-präparative HPLC (*Phenomenex* Luna 5u Silica, 20 \times 250 mm, *i*PrOH/*n*-Heptan = 30/70, RT, 15 mL \cdot min $^{-1}$, 215 nm, t_R (**96**) = 14.9 min, Injektionskonzentration: 9 mg \cdot mL $^{-1}$) aufgereinigt. Nach Lyophilisation (Reinstwasser) wird das Gly-Vioprolid B (**96**, 4.06 mg, 4.85 μmol , 83%) in Form eines amorphen, farblosen Feststoffs erhalten.

DC: $R_f = 0.38$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 9/1$) [UV, KMnO_4].

Smp.: 159 °C.

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{RT} = -126.0$ ($c = 10.0$, CHCl_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3326 (m, OH), 2960 (m, $-(\text{CH}_2)-\text{H}$), 1742 (s, C=O), 1639 (s, C=O), 1520 (s), 1447 (m), 1262 (m), 1124 (m, C=O), 1017 (m), 753 (m).

Rotamerenverhältnis: R1/R2 \approx 59/41.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 8.10 (s, 1H, Gly NH R1), 7.92 (s, 1H, Thr NH R2), 7.67 (s, 1H, Ala NH R1), 7.59 (d, ³J = 9.3 Hz, 1H, Thr NH R1), 7.47 (s, 1H, Gly NH R2), 7.25 (s, 1H, Ala NH R2)*, 7.16 (s, 1H, Leu NH R2), 7.08 (d, ³J = 8.5 Hz, 1H, Leu NH R1), 5.41 – 5.37 (m, 1H, Pip CH R2), 5.21 (d, ³J = 5.5 Hz, 1H, Pip CH R1), 4.94 (q, ³J = 7.6 Hz, 1H, Ala CH R1), 4.87 (d, ³J = 8.9 Hz, 1H, Thr CHNH R2), 4.81 – 4.61 (m, 3H, Glc CHH R1, Gly CHH, Leu CH), 4.57 (d, ³J = 8.9 Hz, 1H, Thr CHNH R1), 4.52 – 4.39 (m, 5H, Glc CHH R2, Ala CH R2, ThioPro CH, Val CH R1, Thz CH R2), 4.36 – 4.25 (m, 3H, Thz CH R1, Pip NCHH R1, Glc CHH R2), 4.25 – 4.17 (m, 1H, Val CH R2), 4.13 – 3.94 (m, 5H, Glc CHH R1, Glc CH, Thr CHOH, Thz CHH, ThioPro NCHH), 3.78 – 3.72 (m, 1H, Pip NCHH R2), 3.69 – 3.62 (m, 2H, ThioPro NCHH R1, Pip NCHH R2), 3.60 – 3.46 (m, 3H, Gly CHH, ThioPro NCHH R2, Pip NCHH R1), 3.19 – 3.11 (m, 1H, Thz CHH), 3.07 (s, 3H, Val NCH₃ R1), 2.78 (s, 3H, Val NCH₃ R2), 2.36 – 2.23 [m, 5H, Val CH(CH₃)₂, ThioPro CHCH₂ R2, Pip NCHCH₂], 2.18 – 1.96 (m, 5H, ThioPro CHCH₂ R1, Pip NCH₂CHH, ThioPro CHCH₂CH₂), 1.86 – 1.65 (m, 3H, Pip NCH₂CHH, Leu CHHCH(CH₃)₂, Pip CHCH₂CHH), 1.62 (d, ³J = 6.9 Hz, 3H, Ala CH₃ R1), 1.60 – 1.38 (m, 3H, Leu CHHCH(CH₃)₂, Pip CHCH₂CHH), 1.32 (d, ³J = 7.1 Hz, 3H, Ala CH₃ R2), 1.23 (d, 3H, ³J = 6.4 Hz, 3H, Thr CH₃ R1), 1.17 (d, ³J = 6.4 Hz, 3H, Thr CH₃ R2), 1.11 – 1.05 (m, 3H, Val CHCH₃CH₃ R2), 0.99 (d, ³J = 6.5 Hz, 3H, Val CHCH₃CH₃ R1), 0.96 – 0.76 [m, 9H, Val CHCH₃CH₃, Leu CH(CH₃)₂].

*Signal und Lösungsmittelrestprotonensignal überlagern sich.

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 173.8 (s, NCS R1), 173.2 (s, NCS R2), 172.9 (s, Thr CO R2), 172.8 (s, Ala CO R2), 172.8 (s, Thr CO R1), 172.8 (s, Ala CO R1), 172.0 (s, Glc CO R2), 171.4 (s, Glc CO R1), 171.3 (s, Thz CO R1), 171.2 (s, Thz CO R2), 171.1 (s, Leu CO R1)*, 171.0 (s, Val CO R1)*, 170.8 (s, Pip CO R1), 170.8 (s, Gly CO R1), 170.6 (s, Leu CO R2)*, 170.5 (s, Pip CO R2)*, 170.4 (s, Gly CO R2)*, 169.5 (s, Val CO R2), 71.0 (d, Thz CH R1), 70.7 (d, Thz CH R2), 67.8 (d, Thr CHOH R1), 67.1 (d, Thr CHOH R2), 66.9 (t, Glc CH₂ R2), 66.3 (t, Glc CH₂ R1), 65.6 (d, Glc CH R1), 65.5 (d, Glc CH R2), 62.7 (d, ThioPro CH R2), 61.9 (d, ThioPro CH R1), 61.4 (t, Pip NCH₂ R1), 61.3 (t, Pip NCH₂ R2), 55.3 (d, Thr CHNH R1), 54.8 (d, Val NMeCH R1), 53.9 (d, Val NMeCH R2), 53.5 (d, Pip CH R2), 52.8 (d, Pip CH R1), 52.2 (d, Thr CHNH R2), 50.8 (d, Ala CH R2), 49.4 (d, Ala CH R1), 48.4 (Leu CH), 48.1 (t, ThioPro NCH₂ R1), 47.7 (t, ThioPro NCH₂ R2), 44.4 (t, Thz CH₂ R1), 43.6 (t, Thz CH₂ R2), 41.2 (t, Leu CH₂), 40.3 (t, Gly CH₂ R1), 39.5 (t, Gly CH₂ R2), 39.1 (q, Val NCH₃ R2), 29.8 (t, ThioPro NCHCH₂ R1), 29.4 (q, Val NCH₃ R1), 29.2 (t, ThioPro NCHCH₂ R2), 28.4 [d, Val

CH(CH₃)₂ R2], 26.5 [d, Val CH(CH₃)₂ R1], 25.7 (t, Pip NCHCH₂ R2), 25.5 (t, Pip NCHCH₂ R1), 25.4 (t, ThioPro NCH₂CH₂ R2), 25.0 (ThioPro NCH₂CH₂ R1), 24.9 (t, Pip NCH₂CH₂), 24.7 [d, Leu CH(CH₃)₂], 23.4 (q, Leu CH₃ R2), 23.1 (q, Leu CH₃ R1), 22.6 (q, Leu CH₃ R1), 22.0 (q, Leu CH₃ R2), 21.3 (q, Val CH₃ R2), 20.6 (q, Thr CH₃ R1), 20.4 (q, Val CH₃ R1), 20.2 (t, Pip CHCH₂CH₂ R1), 20.2 (q, Thr CH₃ R2), 19.8 (q, Ala CH₃ R1), 19.7 (q, Pip CHCH₂CH₂ R2), 19.2 (q, Val CH₃ R2), 19.1 (q, Val CH₃ R1), 18.6 (q, Ala CH₃ R2).

♦/*Zuordnung austauschbar.

HR-MS (ESI): [C₃₈H₆₀N₈O₁₁S+H]⁺ berechnet: 837.4175; gefunden: 837.4160.

III. Anhang

1. Abkürzungsverzeichnis

Ø	Durchmesser
↑	Höhe
Ac	Acetyl
Ado	Adenosyl
ALL	Akute lymphoblastische Leukämie
Alloc	Allyloxycarbonyl
AML	Akute myeloische Leukämie
aq.	In wässriger Lösung
Äq.	Äquivalente
ar	Aryl
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
BOP-Cl	Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinchlorid
Bu	Butyl
Cbz	Benzyloxycarbonyl
Coll	2,4,6-Collidin
DAST	Diethylaminschwefeltrifluorid
DC	Dünnschichtchromatographie
DCE	Dichlorethan
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DIAD	Di- <i>iso</i> -propylazodicarboxylat

DIPEA	<i>N,N</i> -Di- <i>iso</i> -propylethylamin
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DME	Dimethoxyethan
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylamino-propyl)carbodiimid
ESI	Elektronensprayionisation
Et	Ethyl
<i>et al.</i>	<i>et alii</i> (lat.: und andere)
GC	Gaschromatographie
Gls	Glycerinsäure
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluroniumhexafluorphosphat
HMDS	Hexamethyldisilazid
HOAt	1-Hydroxy-7-azabenzotriazol
HOBt	Hydroxybenzotriazol
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HR	Hochauflösung
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i>
IBCF	<i>iso</i> -Butylchlorformiat
IC	Inhibitorische Konzentration
Im	Imidazol
LD	Letale Dosis

Lut	2,6-Lutidin
M	Molare Masse
Mac	4-Methylazetidincarbonsäure
Me	Methyl
Ms	Mesyl
MS	Massenspektrometrie
MTT	3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
NMM	<i>N</i> -Methylmorpholin
NMR	Kernmagnetische Resonanz
NOE	<i>Nuclear Overhauser Effect</i>
NOP14	Nukleoläres Protein 14
NRPS	Nicht-ribosomale Peptidsynthetase
Ns	<i>para</i> -Nitrophenylsulfonyl
<i>p</i>	<i>para</i>
PBMC	Periphere mononukleare Blutzellen
Pfp	Pentafluorphenol
Ph	Phenyl
PhthCl	Phthaloyldichlorid
PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -toluolsulfonat
Py	Pyridin
PyBOP	Benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinphosphoniumhexafluorphosphat
quant.	quantitativ

R	Rest
R_f	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
RNA	Ribonukleinsäure
SAM	<i>S</i> -Adenosylmethionin
Sdp.	Siedepunkt
Smp.	Schmelzpunkt
t	tertiär
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
Tf	Trifluormethylsulfonyl
TFA	Trifluoressigsäure
Thz	Thiazolin
TMS	Trimethylsilyl
TPP	Thermisches Protein-Profilng
Troc	Trichlorethoxycarbonyl
Ts	<i>para</i> -Toluolsulfonyl
UV	Ultraviolett [Licht]
virt.	<i>virtuell</i>

2. Literaturverzeichnis

- [1] Die Zeit, *Mit Red Bull in die Weltspitze? Coup für deutsches Rad-Team*, <https://www.zeit.de/news/2024-01/03/mit-red-bull-in-die-weltspitze-coup-fuer-deutsches-rad-team>, **2024**, abgerufen am 30.01.2024.
- [2] S. Gorse, S. Chadwick, N. Burton, *Sport, Business and Management: An International Journal* **2010**, 3, 348-357.
- [3] R. Kunz, F. Elsässer, J. Santomier, C. Stavros, H. Dolles, *Sport, Business and Management: An International Journal* **2016**, 6, 520-541.
- [4] *The Economist* **2002**, 363, 62.
- [5] Red Bull, *Unternehmensdaten*, <https://www.redbull.com/ch-de/energydrink/red-bull-unternehmen>, **2024**, abgerufen am 30.01.2024.
- [6] H. Kataoka, N. Ohnishi, *Agric. Biol. Chem.* **1986**, 50, 1887-1888.
- [7] C. Alford, H. Cox, R. Wescott, *Amino Acids* **2001**, 21, 139-150.
- [8] T. C. Birdsall, *Altern. Med. Rev.* **1998**, 3, 128-136.
- [9] G. B. Schuller-Levis, E. Park, *FEMS Microbiol. Lett.* **2003**, 226, 195-202.
- [10] H. Songzhou, Vitaworks IP, EP 3 296 290, **2018**.
- [11] L. C. Vining, *Annu. Rev Microbiol.* **1990**, 44, 395-427.
- [12] R. N. Bennett, R. M. Wallsgrave, *New Phytol* **1994**, 127, 617-633.
- [13] D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2020**, 83, 770-803.
- [14] A. G. Atanasov, S. B. Zotchev, V. M. Dirsch, C. T. Supuran, *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2021**, 20, 200-216.
- [15] K. J. Weissman, R. Muller, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 2121-2136.
- [16] K. J. Weissman, R. Muller, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, 27, 1276-1295.
- [17] H. Reichenbach, G. Höfle, E. Forche, D. Schummer, DE 44 08 116 A1, **1995**.
- [18] D. Schummer, E. Forche, V. Wray, T. Dimke, H. Reichenbach, G. Höfle, *Liebigs Ann.* **1996**, 971-978.
- [19] A. Afonso, F. Hon, R. Brambilla, M. S. Puar, *J. Antibiot. (Tokyo)* **1999**, 52, 398-406.
- [20] T. Sano, K. A. Beattie, G. A. Codd, K. Kaya, *J. Nat. Prod.* **1998**, 61, 851-853.
- [21] 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.
- [22] D. E. Ward, A. Vazquez, M. S. Pedras, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1657-1666.

- [23] W. H. Gerwick, Z. D. Jiang, S. K. Agarwal, B. T. Farmer, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2313-2324.
- [24] T. Yamashita, T. Kuranaga, M. Inoue, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2170-2173.
- [25] C. C. Lin, W. Tantisantisom, S. R. McAlpine, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3574-3577.
- [26] T. J. Franklin, G. A. Snow, *Biochemie antimikrobieller Wirkstoffe*, (Hrsg.: W. Goebel), Springer Berlin, **1973**, S. 63-66.
- [27] M. Bollati-Fogolin, W. Müller, WO 2008/043570 A1, **2008**.
- [28] M. Köster, J. Pulverer, F. Sasse, H. Hauser, EP 2 138 185 A1, **2009**.
- [29] 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.
- [30] P. W. Manley, S. W. Cowan-Jacob, E. Buchdunger, D. Fabbro, G. Fendrich, P. Furet, T. Meyer, J. Zimmermann, *Eur. J. Cancer* **2002**, *38*, 19-27.
- [31] F. Yan, D. Auerbach, Y. Chai, L. Keller, Q. Tu, S. Huttel, A. Glemser, H. A. Grab, T. Bach, Y. Zhang, R. Müller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 8754-8759.
- [32] D. Auerbach, F. Yan, Y. Zhang, R. Müller, *ACS Chem. Biol.* **2018**, *13*, 3123-3130.
- [33] N. Chopin, F. Couty, G. Evano, *Lett. Org. Chem.* **2010**, *7*, 353-359.
- [34] N. Kern, A.-S. Felten, J.-M. Weibel, P. Pale, A. I. Blanc, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6104-6107.
- [35] M. Otsuka, T. Masuda, A. Haupt, M. Ohno, T. Shiraki, Y. Sugiura, K. Maeda, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 838-845.
- [36] L. H. Liu, Doktorarbeit, University of Manchester **2013**.
- [37] H. Liu, E. J. Thomas, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3150-3153.
- [38] E. Butler, L. Florentino, D. Cornut, G. Gomez-Campillos, H. Liu, A. C. Regan, E. J. Thomas, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 6935-6960.
- [39] M. A. Shalaby, C. W. Grote, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9045-9048.
- [40] H. Sai, T. Ogiku, H. Ohmizu, *Synthesis* **2003**, 201-204.
- [41] S. Liang, Z. Xu, T. Ye, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 153-155.
- [42] B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *17*, 522-524.
- [43] K. C. Nicolaou, A. A. Estrada, M. Zak, S. H. Lee, B. S. Safina, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1378-1382.
- [44] P. Wipf, P. C. Fritch, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5397-5400.
- [45] H. A. Grab, V. C. Kirsch, S. A. Sieber, T. Bach, *Angew. Chem.* **2020**, *132*, 12456-12460.
- [46] H. A. Grab, Doktorarbeit, Technische Universität München **2020**.
- [47] G. M. Atkins, E. M. Burgess, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *90*, 4744-4745.
- [48] N. Osorio, Masterarbeit, Technische Universität München **2020**.

-
- [49] A. Isidro-Llobet, M. Álvarez, F. Albericio, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2455–2504.
- [50] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 5. Auflage, Wiley, New York, **2014**.
- [51] A. J. Zhang, D. H. Russell, J. zhu, K. Burgess, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7439-7442.
- [52] C. E. Martin, F. Broecker, S. Eller, M. A. Oberli, C. Anish, C. L. Pereira, P. H. Seeberger, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7159-7161.
- [53] C. L. Lencina, A. Dassonville-Klimpt, P. Sonnet, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1689-1697.
- [54] R. M. Freidinger, J. S. Hinkle, D. S. Perlow, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 77-81.
- [55] J. C. Muir, G. Pattenden, R. M. Thomas, *Synthesis* **1998**, 613-618.
- [56] J. Coste, E. Frérot, P. Jouin, B. Castro, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1967-1970.
- [57] J. M. Humphrey, A. R. Chamberlin, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2243-2266.
- [58] J. Diago-Meseguer, A. L. Palomo-Coll, J. R. Fernández-Lizarbe, A. Zugaza-Bilbao, *Synthesis* **1980**, 547-551.
- [59] R. D. Tung, D. H. Rich, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *107*, 4342-4343.
- [60] J. R. Lennox, S. C. Turner, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7078-7083.
- [61] O. Provot, J. P. Celerier, H. Petit, G. Lhommet, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2163-2166.
- [62] T. Hjelmgaard, I. Sotofte, D. Tanner, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5688-5697.
- [63] H. Takikawa, T. Maeda, K. Mori, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7689-7692.
- [64] P. K. Mandal, J. S. Birtwistle, J. S. McMurray, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8422-8427.
- [65] J. A. Vanecko, F. G. West, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2949-2952.
- [66] T. Nomura, S. Yokoshima, T. Fukuyama, *Org. Lett.* **2017**, *20*, 119-121.
- [67] P. G. M. Wuts, J. M. Northuis, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3889-3890.
- [68] W. Kurosawa, T. Kan, T. Fukuyama, *Org. Synth.* **2002**, *79*, 186.
- [69] R. S. Narayan, M. S. Vannieuwenhze, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2655-2658.
- [70] B. N. Laforteza, K. S. Chan, J. Q. Yu, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 11143-11146.
- [71] Y. Nagao, T. Kumagai, Y. Nagase, S. Tamai, Y. Inoue, M. Shiro, *J. Org. Chem.* **2002**, *57*, 4232-4237.
- [72] J. D. Eckelbarger, J. T. Wilmot, D. Y. Gin, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10370-10371.
- [73] X. Bi, J. Yin, C. Rao, S. Balamkundu, B. Banerjee, D. Zhang, D. Zhang, P. C. Dedon, C. F. Liu, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7790-7793.
- [74] B. McKeever, G. Pattenden, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2701-2712.
- [75] P. Garcia-Reynaga, M. S. Vannieuwenhze, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4989-4993.
- [76] J. Deeley, A. Bertram, G. Pattenden, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1994-2010.

- [77] D. Vo, W. C. Matowe, M. Ramesh, N. Iqbal, M. W. Wolowyk, S. E. Howlett, E. E. Knaus, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2851-2859.
- [78] H. Steinmetz, J. Li, C. Fu, N. Zaburannyi, B. Kunze, K. Harmrolfs, V. Schmitt, J. Herrmann, H. Reichenbach, G. Höfle, M. Kalesse, R. Müller, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 10113-10117.
- [79] M. A. Shalaby, C. W. Grote, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9045-9048.
- [80] S. Wen, G. Packham, A. Ganesan, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9353-9361.
- [81] A. Crescenza, M. Botta, F. Corelli, A. Santini, A. Tafi, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3019-3025.
- [82] D. Luo, Q.-Y. Chen, H. Luesch, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 532-544.
- [83] C. T. Brain, A. Hallett, S. Y. Ko, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3808-3809.
- [84] J. Czescik, S. Zamolo, T. Darbre, F. Mancin, P. Scrimin, *Molecules* **2019**, *24*, 2814-2825.
- [85] Q.-Q. Huang, L.-H. Chen, F.-J. Nan, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5141-5143.
- [86] Y. Yasuno, A. Nishimura, Y. Yasukawa, Y. Karita, Y. Ohfuné, T. Shinada, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 1478-1481.
- [87] A. P. Combs, R. W. Armstrong, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6419-6422.
- [88] K. Raatikainen, K. Rissanen, *CrystEngComm* **2011**, *13*, 6972.
- [89] T. Apih, A. Gregorovič, V. Žagar, J. Seliger, *J. Chem. Phys.* **2019**, *523*, 12-17.
- [90] R. S. Coleman, A. J. Carpenter, *J. Org. Chem.* **2002**, *58*, 4452-4461.
- [91] A. P. Kozikowski, K. Sugiyama, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4597-4600.
- [92] S. Hanessian, G. Huang, C. Chenel, R. Machaalani, O. Loiseleur, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6721-6734.
- [93] N. Osorio Reineke, D. Mostert, F. Elsen, S. A. Sieber, T. Bach, **2024**, unveröffentlichte Ergebnisse..
- [94] S. Liu, R. P. Hanzlik, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1067-1075.
- [95] M. M. Santos, R. Moreira, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2007**, *7*, 1040-1050.
- [96] M. H. Johansson, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2012**, *12*, 1330-1344.
- [97] A. J. Smith, X. Zhang, A. G. Leach, K. N. Houk, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 225-233.
- [98] J. M. Chalker, S. B. Gunnoo, O. Boutureira, S. C. Gerstberger, M. Fernández-González, G. J. L. Bernardes, L. Griffin, H. Hailu, C. J. Schofield, B. G. Davis, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1666.
- [99] M. I. Gutierrez-Jimenez, C. Aydillo, C. D. Navo, A. Avenoza, F. Corzana, G. Jimenez-Oses, M. M. Zurbano, J. H. Busto, J. M. Peregrina, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2796-2799.

-
- [100] J. Dadova, S. R. Galan, B. G. Davis, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2018**, *46*, 71-81.
- [101] B. Yang, N. Wang, P. D. Schnier, F. Zheng, H. Zhu, N. F. Polizzi, A. Ittuveetil, V. Saikam, W. F. DeGrado, Q. Wang, P. G. Wang, L. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 7698-7703.
- [102] L. Wang, X. Lei, Q. Wang, Y. Li, *Tetrahedron* **2021**, *83*, 131953.
- [103] A. El Nemr, T. Tsuchiya, Y. Kobayashi, *Carbohydr. Res.* **1996**, *293*, 31-59.
- [104] C. A. G. N. Montalbetti, V. Falque, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10827-10852.
- [105] F. Albeiiicio, R. Chinchilla, D. J. Dodsworth, C. Nájera, *Org. Prep. Proced. Int.* **2001**, *33*, 203-303.
- [106] E. Horikawa, M. Kodaka, Y. Nakahara, H. Okuno, K. Nakamura, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8337-8339.
- [107] S. V. Pansare, J. C. Vederas, *Org. Synth.* **1992**, *70*, 10.
- [108] N. V. Orlov, *ChemistryOpen* **2015**, *4*, 682-697.
- [109] P. G. M. Wuts, T. W. Greene, *Green's Protective Groups in Organic Synthesis*, fünfte Auflage, Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, **2014**.
- [110] R. A. Aitken, D. P. Armstrong, R. H. B. Galt, S. T. E. Mesher, *J. Chem. Soc., Perkin Transactions I* **1997**, 935-944.
- [111] A. I. Meyers, F. X. Tavares, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8207-8215.
- [112] L. Engman, *J. Org. Chem.* **2002**, *56*, 3425-3430.
- [113] Q. Sun, S.-S. Gong, X.-A. Zheng, R. Kong, H.-S. Huang, J.-Y. Wei, J.-Z. Chen, *Synthesis* **2018**, *51*, 944-952.
- [114] H. Seo, D. Lim, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 906-909.
- [115] T. Wang, Y.-F. Kong, Y. Xu, J. Fan, H.-J. Xu, D. Bierer, J. Wang, J. Shi, Y.-M. Li, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 3970-3973.
- [116] A. Herner, J. Marjanovic, T. M. Lewandowski, V. Marin, M. Patterson, L. Miesbauer, D. Ready, J. Williams, A. Vasudevan, Q. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 14609-14615.
- [117] A. K. Croft, M. K. Foley, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1594-1600.
- [118] 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.
- [119] J. Arukwe, T. Stefansson, H. Snorrason, W. Chen, Á. G. Kristjánssdóttir, O. Matsson, K. V. Mikkelsen, A. Senning, *Acta Chem. Scand.* **1998**, *52*, 819-823.
- [120] N. Kurokawa, Y. Ohfuné, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6195-6222.
- [121] L. Ding, S. Ma, H. Lou, L. Sun, M. Ji, *Molecules* **2015**, *20*, 21501-21514.

- [122] R. G. Vaswani, A. R. Chamberlin, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1661-1681.
[123] P. Saha, N. Madhavan, *Org. Lett.* **2020**, 22, 5104-5108.