

**Die C–H-Aktivierung als Werkzeug in der
Totalsynthese von HDAC-Inhibitoren
und
Totalsynthese von Myxoprincomid**

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

**von
Michael Kohr**

Saarbrücken

2022

Tag des Kolloquiums: 29.07.2022

Dekan: Prof. Dr. Jörn Erik Walter

Berichterstatter: Prof. Dr. Uli Kazmaier
Prof. Dr. Johann Jauch

Vorsitz: Prof. Dr. Gregor Jung

Akad. Mitarbeiter: Dr. Josef Zapp

*„Zwei Dinge sind zu unserer Arbeit nötig: Unermüdliche Ausdauer
und die Bereitschaft, etwas, in das man viel Zeit und Arbeit gesteckt
hat, wieder wegzuwerfen.“*

Albert Einstein

Kurzfassung

Diese Doktorarbeit beschäftigt sich mit dem Aufbau cyclotetrapeptidischer HDAC-Inhibitoren unter Verwendung moderner Synthesemethoden, wie der C–H-Aktivierung und der Matteson-Homologisierung. Macrocyclische HDAC-Inhibitoren (HDACi) zeichnen sich durch hohe Antitumoraktivitäten aus und sind somit interessant für die pharmazeutische Wirkstoffforschung. Charakteristisch ist vor allem deren Zinkbindungsmotiv, das häufig aus einer 2-Amino-9,10-epoxy-8-oxodecansäure (Aeo) besteht. Eine neuartige Synthese einer Aeo-Vorstufe wird in dieser Arbeit beschrieben und anhand der Totalsynthesen der beiden HDAC-Inhibitoren WF-3161 und HC-Toxin auf Anwendbarkeit in der HDACi-Synthese geprüft. In diesem Zusammenhang wird außerdem eine neue Methode zur Amino-C–H-Aktivierung beschrieben, die es auf indirektem Wege ermöglicht Peptide mit acidem Amidproton umzusetzen.

Der myxobakterielle Naturstoff Myxoprincomid wurde 2012 von Müller *et al.* aus *Myxococcus xanthus* isoliert. Da Myxoprincomid nur in äußerst geringen Mengen vom Myxobakterium produziert wird, wurde eine Totalsynthese entwickelt, die die Synthese einer größeren Menge des Naturstoffs ermöglichte. Mit dem synthetisierten Naturstoff wurden weitere biologische Tests durchgeführt, mit denen eine biologische Aktivität gefunden werden sollte.

Abstract

This PhD-Work deals with the application of C–H activation and Matteson homologation reactions in the total synthesis of cyclotetrapeptide HDAC-inhibitors (HDACi). Macrocyclic HDAC-inhibitors show a high activity against tumor cells and are therefore interesting for the field of pharmaceutical drug development. Many HDAC-inhibitors contain a 2-amino-9,10-epoxy-8-oxodecanoic acid (Aeo) moiety which is responsible for their zinc-binding properties. This work describes the development of a new synthetic route towards an Aeo-precursor and its application in the total syntheses of the HDACi WF-3161 and HC-toxin. In this context, the development of C–H activations with amins as key intermediates is described. This new method allows the conversion of peptides containing acidic amide protons, which could not be used in C–H activation reactions so far.

The myxobacterial natural product Myxoprincomide was isolated by Müller *et al.* in 2012. It is produced in tiny amounts by *Myxococcus xanthus* making it difficult to carry out broad biological testings. The herein described total synthesis of myxoprincomide allows the synthesis of a significant amount of this natural product in order to expand the biological activity data.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	1
2.	Kenntnisstand.....	4
2.1	HDAC-Inhibitoren	4
2.1.1	Zellteilung und Histon-DNA-Interaktion.....	4
2.1.2	Histon-Deacetylasen (HDAC).....	5
2.1.3	HDAC-Inhibitoren (HDACi).....	6
2.1.4	Nichtribosomale Peptidsynthese	11
2.1.5	HC-Toxin	14
2.1.6	WF-3161	24
2.2	C–H-Aktivierung	26
2.2.1	Reaktionsmechanismus.....	28
2.2.2	C–H-Aktivierung mit Pd(II) oder Pd(IV)	29
2.2.3	Modifizierung von Aminosäuren und Peptiden <i>via</i> C–H-Aktivierung	31
2.3	Matteson-Homologisierung	39
2.3.1	Reaktionsmechanismus.....	40
2.3.2	Anwendung in der Naturstoffsynthese	41
2.4	Myxoprincomid	48
2.4.1	Myxobakterien	48
2.4.2	Myxoprincomid	49
2.5	α -Ketoamide.....	53
2.5.1	Reaktivität und Stabilität von α -Ketoamiden.....	53
2.5.2	Methoden zum Aufbau von α -Ketoamiden	54
3.	Ergebnisse und Diskussion	60
3.1	Problemstellung	60
3.2	Synthese von HDAC-Inhibitoren.....	61
3.2.1	Synthese eines Aeo-Precursors <i>via</i> C–H-Aktivierung und Matteson-Homologisierung	61
3.2.2	Synthese von WF-3161.....	80
3.2.3	Untersuchungen zur Synthese von HC-Toxin.....	88
3.3	C–H-Aktivierung von cyclischen Aminen.....	94
3.4	Totalsynthese von Myxoprincomid.....	103
3.4.1	Synthesen der unnatürlichen Aminosäuren.....	103

3.4.2	Synthese des Peptidrückgrats	107
3.4.3	Biologische Evaluation von Myxoprincomid.....	111
4.	Experimenteller Teil.....	112
4.1	Allgemeine Angaben.....	112
4.2	Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV).....	113
4.3	Synthese der Verbindungen	114
4.3.1	Synthese des Aeo-Precursors	114
4.3.2	Synthese von WF-3161	152
4.3.3	Untersuchungen zur Synthese von HC-Toxin	165
4.3.4	C–H-Aktivierung von Aminen.....	175
4.3.5	Totalsynthese von Myxoprincomid	204
5.	Zusammenfassung.....	232
6.	Literaturverzeichnis	236
7.	Anhang.....	245
7.1	NMR-Spektren der Naturstoffe	245
7.1.1	NMR-Spektren von WF-3161.....	245
7.1.2	NMR-Spektren von Myxoprincomid und Datenvergleich	248
7.1.3	MS/MS-Vergleich und UPLC-Messung von Myxoprincomid	254

Abkürzungsverzeichnis

(DHQD) ₂ Phal	Hydrochinidin-1,4-phthalazindiöldiether	Cy	Cyclohexyl
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan	Cy-Domäne	Heterocyclisierungsdomäne
AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift	Cyl	<i>Cylindrocladium scoparium</i>
Abo	2-Amino-8-benzyloxyoctansäure	Cys (C)	Cystein
abs.	absolut	d. Th.	der Theorie
Ac	Acetyl	DAIB	Diacetoxyiodbenzol
ACL	Acyl-CoA-Ligase	DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
ACP	Acyl-Carrier-Protein	DCC	<i>N,N</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
Ad	Adamantyl	DCE	1,2-Dichlorethan
A-Domäne	Adenylierungsdomäne	DCM	Dichlormethan
Aeo	2-Amino-9,10-epoxy-8-oxodecansäure	DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
AG	Abgangsgruppe	DG	dirigierende Gruppe
Ala (A)	Alanin	DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
Alk	Alkyl	DICHED	1,2-Dicyclohexyl-1,2-ethandiol
AMP	Adenosinmonophosphat	DIPA	Diisopropylamin
Aoda	2-Amino-8-oxodecansäure	dipamp	1,2-Ethandiylbis[<i>o</i> -methoxyphenyl]phenylphosphin]
APCI	Chemische Ionisation bei Atmosphärendruck	DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
APS	Apicidin-Synthetase	DIPT	Diisopropyltartrat
AQ bzw. 8-AQ	8-Aminochinolin	DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
Äq.	Äquivalente	DMBA	1,3-Dimethylbarbitursäure
Ar	Aryl	DME	1,2-Dimethoxyethan
Asp (D)	Asparaginsäure	DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
AT	Acyltransferase	DMP	Dess-Martin-Periodinan
ATP	Adenosintriphosphat	DMSO	Dimethylsulfoxid
Bn bzw. Bzl	Benzyl	DMTMM	(4-(4,6-Dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholiniumchlorid
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl	DNA	Desoxyribonukleinsäure
BOP-Cl	Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphinsäurechlorid	DPPA	Diphenylphosphorylazid
Bu	Butyl	<i>dr</i>	Diastereomerenverhältnis
Bz	Benzoyl	ECF	Chlorameisensäureethylester
bzw.	beziehungsweise	ED ₅₀	mittlere effektive Dosis
ca.	circa	EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylamino-propyl)carbodiimid
Cbz	Benzyloxycarbonyl	E-Domäne	Epimerisierungsdomäne
CDC	Dehydrierende Kreuzkupplung	<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss
C-Domäne	Kondensationsdomäne	EE	Essigsäureethylester
CHO	Chinese hamster ovary	EI	Elektronenstoß-Ionisation
Cl	Chemische Ionisation	epi	Epimer
cod	1,5-Cyclooctadien	<i>er</i>	Enantiomerenverhältnis
Cp	Cyclopentadienyl	ESI	Elektrospray-Ionisation
CSA	Camphersulfonsäure	Et	Ethyl

<i>et al.</i>	<i>et alii</i>	<i>m</i>	<i>meta</i>
FDLA	Fluor-2,4-dinitrophenyl-5-L/D-leucinamid	mCPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Fmoc	Fluorenylmethoxycarbonyl	Me	Methyl
GCMS	Gaschromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung	MS	Massenspektrometrie
Gly (G)	Glycin	Ms	Mesyl
HAT	Histon-Acetyltransferase	MS ²	Tandem-Massenspektrometrie
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluroniumhexafluorophosphat	MTA	Methylthioanilin
HC	<i>Helminthosporium carbonum</i>	n. b.	nicht bestimmt
HCT	human colon carcinoma	NAD	Nicotinamidadenindinukleotid
HDAC	Histon-Deacetylase	NADPH	Nicotinamidadenindinukleotid-phosphat
HDACi	Histon-Deacetylase-Inhibitor	NaHMDS	Natriumhexamethyldisilazid
HDLP	Histon-Deacetylase-Like Protein	NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
Het	Heterocyclus	NHC	<i>N</i> -heterocyclisches Carben
HFIP	Hexafluorisopropanol	NMM	<i>N</i> -Methylmorpholin
His (H)	Histidin	NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
HOAt	1-Hydroxy-7-azabenzotriazol	NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol	NMR	Kernmagnetresonanz
HP	Hauptprodukt	<i>N</i> -Mt-Domäne	<i>N</i> -Methylierungsdomäne
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie	NP	Nebenprodukt
HRMS	Hochaufgelöste Massenspektrometrie	NRPS	nichtribosomale Peptidsynthetase
HST	Host-specific toxin	Nu	Nucleophil
HTS	HC-Toxin-Synthetase	<i>o</i>	<i>ortho</i>
IBCF	Chlorameisensäureisobutylester	O-Domäne	Oxidationsdomäne
IC ₅₀	mittlere inhibitorische Konzentration	<i>p</i>	<i>para</i>
Ile	Isoleucin	P-3CR	Passerini-Dreikomponentenreaktion
Im-H	Imidazol	P5C	1-Pyrrolin-5-carbonsäure
<i>i</i> Pr	Isopropyl	P6C	2,3,4,5-Tetrahydropyridin-2-carbonsäure
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid	PA	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
K _i	Inhibitorkonstante	PBS	Phosphatgepufferte Salzlösung
KS	Ketosynthase	PCC	Pyridiniumchlorochromat
LCMS	Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung	PCP	peptidyl carrier protein
LD ₅₀	mittlere letale Dosis	PDC	Pyridiniumdichromat
LDA	Lithiumdiisopropylamid	PE	Petrolether
Leu	Leucin	PET	Polyethylenterephthalat
LHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid	Pfp	Pentafluorphenyl
Lit.	Literatur	Ph	Phenyl
LM	Lösungsmittel	Phe (F)	Phenylalanin
		Phth	Phthaloyl
		Pip	Pipicolinsäure
		PIP	2-(Pyridin-2-yl)isopropyl
		PKS	Polyketidsynthase
		PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
		ppan	Phosphopantetheinyl
		PP _i	Pyrophosphat

Pr	Propyl	TSA	Trichostatin A
Pro	Prolin	Tyr (Y)	Tyrosin
Py	Pyridin	ü.	über
PyAOP	(7-Azabenzotriazol-1-yloxy)tri- pyrrolidinophosphoniumhexa- fluorophosphat	u. a.	unter anderem
PyBOP	Benzotriazol-1-yl-oxytripyrroli- dinophosphoniumhexafluoro- phosphat	ü. N.	über Nacht
rac	racemisch	UL	Umlagerung
R-Domäne	Reduktionsdomäne	UPLC	Ultrahochleistungsflüssigkeits- chromatographie
R _f	Retentionsfaktor	UV	Ultraviolett
RNA	Ribonukleinsäure	v. Chr.	vor Christus
RT	Raumtemperatur	Val	Valin
SAHA	Suberoylanilid-Hydroxamsäure	vgl.	vergleiche
SAM	S-Adenosylmethionin	z. B.	Zum Beispiel
SCLB	Southern Corn Leaf Blight		
Ser	Serin		
SG	Schutzgruppe		
S _N	Nucleophile Substitution		
Su	Succinyl		
T	Temperatur		
t	Zeit		
TBAB	Tetrabutylammoniumbromid		
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid		
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl		
TBHP	<i>tert</i> -Butylhydroperoxid		
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl		
TBTU	<i>O</i> -(Benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> - tetramethyluronium- tetrafluoroborat		
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -Butyl		
T-Domäne	Thiolierungsdomäne		
TE-Domäne	Thioesterasedomäne		
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidi- nyloxyl		
Tf	Triflyl		
TFA	Trifluoressigsäure		
THF	Tetrahydrofuran		
TIPS	Triisopropylsilyl		
TMP	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin		
TMS	Trimethylsilyl		
TON	Turn over number		
t _R	Retentionszeit		
Tren	Tris(2-aminoethyl)amin		
Trp	Tryptophan		
Trt	Trityl		
Ts	Tosyl		

1. Einleitung

Die Geschichte der Pharmazie ist fast so alt wie die Menschheit selbst. Bereits im antiken Ägypten wurden zahlreiche Krankheiten nicht nur mit spirituellen Methoden, sondern darüber hinaus mit Kräutern behandelt, deren Wirkungen durch empirische Untersuchungen erkannt wurden.^[1] Bekanntheit erlangte in diesem Zusammenhang vor allem das Ebers-Papyrus, welches im antiken Ägypten im Jahre 1536 v. Chr. verfasst wurde und 877 medizinische Rezepte enthält (Abbildung 1.1). Erwähnt wird dabei unter anderem Weide und Myrte zur Bekämpfung von Fieber und Schmerzen.^[2] Heutzutage ist bekannt, dass bestimmte Inhaltsstoffe der eingesetzten Zutaten zur Linderung der Symptome führen. Weidenbäume, beispielsweise, enthalten Salicylsäure, deren Abkömmling, die Acetylsalicylsäure, ein sogar noch heute weit verbreitetes Schmerzmittel ist.

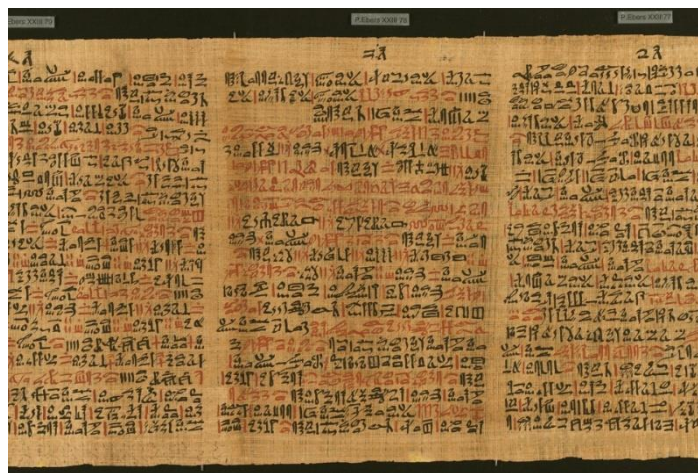


Abbildung 1.1: Ausschnitt aus dem Ebers-Papyrus.^[3]

Unzählige weitere dieser Inhaltsstoffe, auch Naturstoffe genannt, werden heutzutage als Arzneimittel eingesetzt. Abbildung 1.2 zeigt neben der Salicylsäure drei weitere Beispiele für bekannte Naturstoffe, die auch heute noch als Wirkstoffe zum Einsatz kommen. Das Alkaloid Morphin^[4] ist der Hauptbestandteil des Opiums und zählt aufgrund seines hohen Suchtpotenzials zu den Rauschmitteln. Anwendung findet es hauptsächlich als Mittel gegen starke Schmerzen, wenn z. B. nicht-opioide Analgetika nicht mehr die gewünschte Wirkung erbringen. Das Tropan-Alkaloid Atropin^[5] kann aus der Tollkirsche gewonnen werden und ist verantwortlich für deren Toxizität. Daneben findet der Naturstoff in niedriger Dosierung aber auch Verwendung in der Behandlung von Bradykardien (langsamer Herzschlag). Ein weiteres Beispiel ist das Benzodiazepin Diazepam^[6], welches über Jahrzehnte zur Behandlung von Angstzuständen und Epilepsie eingesetzt wurde. Es ist in sehr geringer Menge auch im Kartoffelkraut zu finden^[7], wird allerdings hauptsächlich auf synthetischem Wege gewonnen.

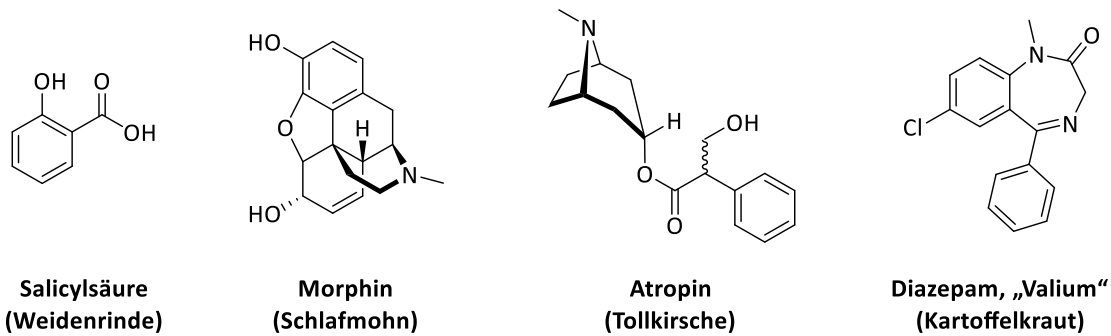


Abbildung 1.2: Therapeutisch eingesetzte pflanzliche Inhaltsstoffe.

Die Vielfalt der Naturstoffe beschränkt sich allerdings nicht nur auf pflanzliche Inhaltsstoffe. Prinzipiell wird jegliche Substanz, die von einem Organismus produziert wird als Naturstoff bezeichnet. Hervorzuheben sind hier auch Pilze und Bakterien, die eine ausgesprochen hohe Variationsbreite in der Biosynthese von Naturstoffen besitzen. Das in Abbildung 1.3 gezeigte Chlamydocin stammt beispielsweise aus dem Schlauchpilz *Diheterospora chlamydosporia*^[8], wohingegen Nordysidenin vom Cyanobakterium *Lyngbya majuscula* produziert wird.^[9]

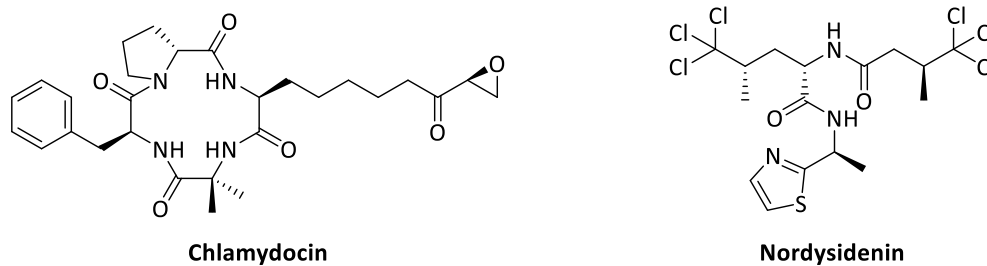


Abbildung 1.3: Beispiele für fungale bzw. bakterielle Naturstoffe.

Wie am Beispiel des Diazepams zu sehen, ist die Isolierung von Naturstoffen aus den natürlichen Rohstoffen nicht immer in ausreichender Menge möglich. Abhilfe schafft hier die Methode der Naturstoffsynthese, die es ermöglicht auf natürlichem Wege produzierte Substanzen synthetisch nachzubauen. Darüber hinaus gibt es außerdem noch einige weitere Vorzüge der Naturstoffsynthese. Während mittlerweile viele etablierte Naturstoffe auf halbsynthetischem Weg aus ausreichend vorhandenen Vorstufen hergestellt werden^[10], müssen neu entdeckte Naturstoffe zunächst identifiziert werden. Dies gestaltet sich nicht selten als schwierige Aufgabe, bei der es immer wieder zu Fehlinterpretationen kommt. Falsch aufgeklärte Stereozentren können häufig nur über den totalsynthetischen Nachbau des Naturstoffs richtig gestellt werden. Darüber hinaus enthalten moderne Medikamente in vielen Fällen nicht den Naturstoff als Wirkstoff, sondern ein Derivat desselbigen. Die Totalsynthese des Naturstoffs ist dabei meist der erste Schritt zum Naturstoffderivat. Ausgehend vom natürlichen Substrat als Leitstruktur können einzelne Gruppen modifiziert werden, um letztlich einen optimierten Wirkstoff zu generieren, der die gewünschte Wirkung am Mensch erzielt.

Die Totalsynthese eines Naturstoffs ist eine abwechslungsreiche Aufgabe und setzt die Anwendung verschiedenster Methoden zum Aufbau komplexer Strukturen voraus. Eine Methode, die sich in der jüngeren Vergangenheit stark etabliert hat, ist die C–H-Aktivierung. Die in Abbildung 1.4 dargestellten Naturstoffe Dragmacidin D^[11], *cis*-Triketrin A^[12] und Hibispeptin A^[13] wurden mit

dieser Methode totalsynthetisch aufgebaut und zeigen, dass die C–H-Aktivierung zur Synthese verschiedenster Naturstoffklassen verwendet werden kann.

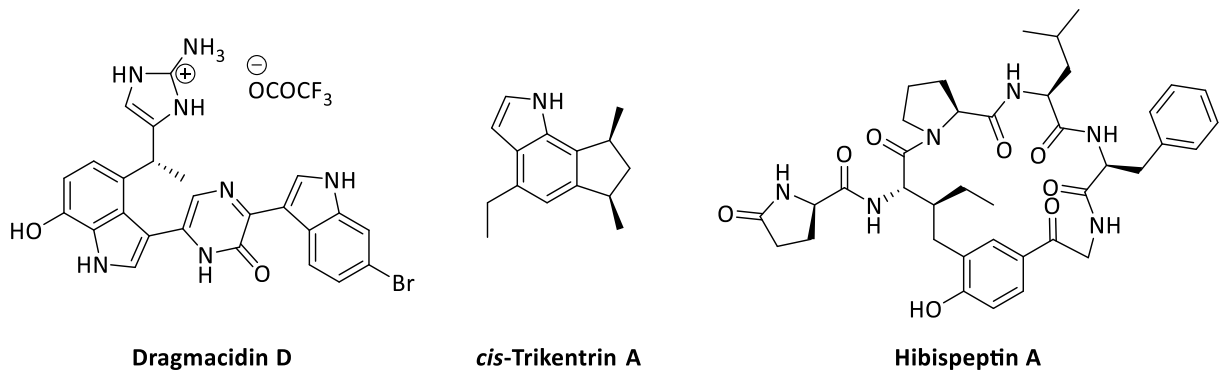


Abbildung 1.4: Über C–H-Aktivierung synthetisierte Naturstoffe.

Die Arbeitsgruppe Kazmaier beschäftigt sich seit geraumer Zeit mit der Synthese von peptidischen Naturstoffen. Seit einigen Jahren liegt der Schwerpunkt dabei auch auf der C–H-Aktivierung und der Matteson-Homologisierung als Methoden zum Aufbau unnatürlicher Aminosäuren und schwer zugänglicher Stereozentren.^[14,15] HDAC-Inhibitoren konnten in der Gruppe bereits mithilfe von Esterenolaten *via* Claisen-Umlagerung^[16] bzw. allylischer Alkylierung^[17] synthetisiert werden. Der Aufbau von HDAC-Inhibitoren über die C–H-Aktivierung ist hingegen noch nicht bekannt und soll daher mit dieser Methode weiter untersucht werden. Darüber hinaus steht die Arbeitsgruppe Kazmaier in enger Zusammenarbeit mit dem Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung. Die Totalsynthese von myxobakteriellen Naturstoffen ist dabei eine zentrale Aufgabe bei der Suche nach neuen Leitstrukturen für die pharmazeutische Entwicklung, der Aufklärung von Biosynthesewegen und der Entdeckung biologischer Aktivitäten.

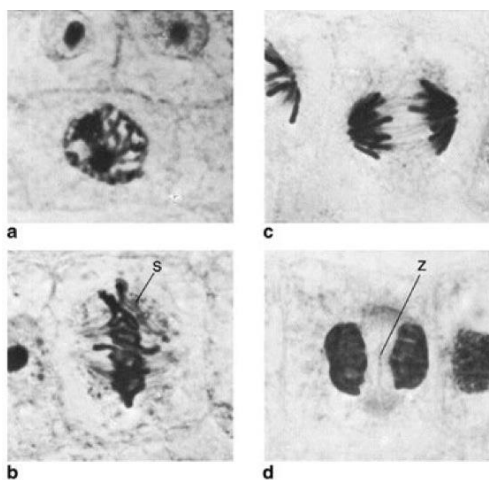
2. Kenntnisstand

2.1 HDAC-Inhibitoren

2.1.1 Zellteilung und Histon-DNA-Interaktion

Die Grundlage jeder Art von biologischer Reproduktion ist das Genom, die Gesamtheit des genetischen Materials eines Individuums, das in Form von Chromosomen unter dem Mikroskop für das menschliche Auge sichtbar gemacht werden kann. Die Chromosomen bestehen aus Chromatin, einem dicht gepackten Komplex aus DNA, RNA und Histonproteinen. Die DNA selbst trägt in ihrer Basenpaar-Abfolge das Erbgut, während die Histonproteine strukturelle Funktionen besitzen. Insbesondere bei der Zellteilung zeigen die Histone ihre fundamentale Funktion.^[18]

Die Zellteilung ist weithin auch als Mitose bekannt. Dabei handelt es sich um einen komplizierten Mechanismus zur Verdopplung der Chromosomen und letztlich auch der gesamten Zelle. Die Mitose ist unterteilt in mehrere Stadien (Abbildung 2.1), beginnend mit der **Interphase**. Diese Phase beschreibt den Zeitraum zwischen zwei zeitlich aufeinander folgenden Zellteilungszyklen. In diesem Stadium ist das Chromatin sehr fein verteilt (Euchromatin) und nicht als dicht gepacktes Chromosom zu erkennen. Der Prozess der Zellteilung beginnt mit der **Prophase**. Hier kondensiert das Chromatin allmählich zu dichteren Strukturen (Heterochromatin), sodass die beiden Chromatiden des Chromosoms sichtbar werden. Nachdem sich die Kernmembran in der **Prometaphase** vollständig aufgelöst hat, erreichen die Chromosomen in der **Metaphase** ihren maximalen Kondensationsgrad. Zu diesem Zeitpunkt sind die beiden Chromatiden noch durch das Centromer fest miteinander verbunden, während sich außerhalb des Zellkerns der sogenannte Spindelapparat bildet. In der darauffolgenden **Anaphase** lösen sich die beiden Schwesterchromatiden voneinander und wandern in entgegengesetzte Richtungen zu den Spindelpolen. Sobald die Chromatiden die Spindelpole erreicht haben, beginnt die **Telophase**, in der es zur Neubildung der Kernmembran und damit der Ausbildung der beiden neuen Zellkerne kommt. Zudem beginnt die Dekondensation des Chromatins bis eine neue Interphase erreicht ist, in der wieder feinverteiltes Euchromatin vorliegt.^[18]



- a) Prophase
- b) Metaphase
Spindelfasern (S) greifen an den Chromosomen an
- c) Anaphase
- d) Telophase
Rekonstitution der Kerne und Bildung der neuen Zellmembran (Z)

Abbildung 2.1: Lichtmikroskopische Aufnahmen von den Phasen der Zellteilung.^[19]

Der Kern einer humanen Zelle enthält mit einem Durchmesser von ca. 5 μm alle 46 Chromosomen, welche die gesamte menschliche, fast zwei Meter lange, DNA umfassen. Ein einzelnes Chromatid

enthält dabei immer genau ein DNA-Molekül, dessen Struktur eine entscheidende Rolle für den Mechanismus der Zellteilung spielt. Die Verpackung der DNA bzw. des Chromatins erfolgt im Verlauf der Zellteilung in mehreren Schritten, die jeweils aufeinander aufbauen. Die kleinste Einheit des Chromatins ist das Nucleosomenfilament, ein 10 nm dicker Faden, der aus mehreren aufeinanderfolgenden Nucleosomen besteht. Als Nucleosom bezeichnet man einen Komplex aus einem DNA-Stück, das an ein Histonoktamer (bestehend aus jeweils zwei Einheiten der Histone H2A, H2B, H3 und H4) gebunden ist. Mithilfe des Histons H1 wird das Nucleosomenfilament zu der sogenannten 30 nm-Fibrille weiter verdichtet. Es folgen noch weitere Packungsstufen bis letztlich eine Verdichtung der DNA um den Faktor 250 erreicht wird.^[18]

Die entscheidende Bindungskraft, die zur DNA-Verdichtung führt, ist die elektrostatische Anziehung zwischen den Histonen und der DNA. Diese Bindungskraft wird vor allem durch epigenetische Modifikationen des Erbguts beeinflusst, die keine Änderung der Basenabfolge verursachen, sondern reversible Modifikationen einzelner Histonaminosäuren, die in der Folge zur Veränderung der Chromatinstruktur führen. Neben der DNA-Methylierung spielen einige weitere Histonmodifikationen eine wichtige Rolle in der Epigenetik. Während die Phosphate der DNA negativ geladen sind, besitzen Histone eine ausgesprochen basische Aminosäureregion, die vor allem Lysine enthält. Durch die unter physiologischen Bedingungen positiv geladenen Lysinreste kommt es zur elektrostatischen Anziehung zwischen den Phosphatresten der DNA auf der einen Seite und der Lysinreste der Histone auf der anderen Seite.^[20,21] Da die DNA in kondensierter Form nicht zugänglich ist für beispielsweise DNA-Polymerasen, Helicasen, Topoisomerasen und andere Enzyme, die sowohl für die Replikation als auch für die Transkription benötigt werden, muss das Heterochromatin zuerst ins Euchromatin umgewandelt werden. Histone können dabei durch post-translationale Modifikationen strukturell so verändert werden, dass ein erheblicher Einfluss auf die Packungsdichte entsteht. Um das zu erreichen, werden die Histonaminosäuren auf mehrere Arten verändert, wie beispielsweise durch Methylierungen, Acetylierungen, Ubiquitinierungen oder auch Phosphorylierungen.^[22,23] Die Veränderung ist dabei stets reversibel und wird durch die Aktivität von „Writern“ und „Erasern“ reguliert. Während Writer die Aminosäuren verändern, entfernen Eraser zu gegebener Zeit die vorgenommene Modifizierung.^[24] Die bereits erwähnten Lysinreste werden vor allem durch Histon-Acetyltransferasen (HAT, Writer) acetyliert, sodass die Histone ihre positiven Ladungen verlieren. In der Folge kommt es zum Abbruch der elektrostatischen Anziehung und damit zur Entfaltung der DNA, die nun abgelesen und repliziert oder transkribiert werden kann.^[21] Nach erfolgter Replikation bzw. nach der Interphase werden die Acetylgruppen durch die Histon-Deacetylasen (HDAC, Eraser) wieder entfernt, sodass die zurückgewonnenen elektrostatischen Anziehungskräfte wieder zur Ausbildung des Heterochromatins führen.^[25]

2.1.2 Histon-Deacetylasen (HDAC)

1996 konnte erstmals eine HDAC von Schreiber *et al.*^[26] via Affinitätschromatographie mit einem Trapoxin-Analogen isoliert werden. Seitdem wurden 17 weitere HDAC-Enzyme entdeckt, die wiederum in vier Klassen unterteilt werden, abhängig von ihrer strukturellen Ähnlichkeit zu Hefe-Deacetylasen.^[27] Die Histon-Deacetylase-Enzyme der Klassen I (HDACs 1, 2, 3 und 8), IIa (HDACs 4, 5, 7 und 9), IIb (HDACs 6 und 10) und IV (HDAC 11) sind Zn^{2+} -abhängig, während die Klasse III Enzyme (SirT 1-7, Sirtuine) im Gegensatz dazu NAD^+ -abhängig und in der Regel resistent gegenüber

Inhibitoren der anderen Klassen sind. Die Klassen I und II unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Größe und der katalytischen Domänen sowie ihrer Lokalisation in der Zelle. Klasse I Enzyme sind in der Regel deutlich kleiner als Klasse II Enzyme^[28] und haben ihr aktives Zentrum in der Nähe des N-Terminus, während das aktive Zentrum bei Klasse II Enzymen eher im Bereich des C-Terminus liegt. Außerdem besitzen die Klasse II Isoformen eine N-terminale Adapterdomäne.^[29] Aufgrund dieser Unterschiede sind Klasse I Enzyme ausschließlich auf den Zellkern begrenzt, während Klasse II Enzyme zwischen Zellkern und Cytoplasma pendeln können.^[30]

Histone sind nicht die einzigen Substrate dieser Enzyme; daneben sind auch Interaktionen mit Hormonrezeptoren, Chaperonproteinen, Transkriptionsfaktoren und Proteinen des Cytoskeletts bekannt.^[31,32] Darüber hinaus werden von der Norm abweichende HDAC-Aktivitäten häufig mit der Bildung und Vermehrung von Krebszellen in Verbindung gebracht. HDAC1 beispielsweise ist häufig bei Prostata- und Magenkrebspatienten überreguliert, während HDAC3 bei Lungenkrebspatienten überexprimiert wird.^[33] In ihrer Gesamtheit haben die Klasse I Enzyme einen größeren Einfluss auf das Überleben und die Wucherung von Krebszellen als Klasse II Enzyme,^[34] sodass der Fokus in der HDAC-Inhibitorentwicklung vor allem auf solchen Verbindungen liegt, welche die Klasse I Enzyme hemmen.

2.1.3 HDAC-Inhibitoren (HDACi)

Verbindungen, die in der Lage sind HDACs zu hemmen, werden als HDAC-Inhibitoren (HDACi) bezeichnet. Aufgrund des Zusammenhangs von HDAC-Aktivität und Tumorprogression weisen solche Inhibitoren einen antiproliferativen Effekt auf und können die Tumorerneuerung unterdrücken.^[35] HDACi können den Tod der Krebszelle über zahlreiche Mechanismen provozieren, u. a. *via* extrinsischem oder intrinsischem Weg, mitotischer Katastrophe, autophagischem Zelltod, Seneszenz oder durch oxidativen Stress. Gesunde Zellen hingegen sind gegenüber HDAC-Inhibitoren weitestgehend immun,^[36] was diese Wirkstoffklasse zu attraktiven Zielverbindungen in der pharmakologischen Forschung macht.

Die Aufklärung des Wirkmechanismus der Histon-Deacetylasen ist essenziell für eine zielgerichtete Entwicklung von neuen HDAC-Inhibitoren, weshalb in der Vergangenheit bereits viele Studien hierzu durchgeführt wurden. 1999 konnte der Bindungsmodus des HDAC-Homologs HDLP mit den beiden acyclischen HDACi, (*R*)-Trichostatin A und SAHA (Abbildung 2.2), *via* Röntgenstrukturanalyse aufgeklärt werden.^[37]

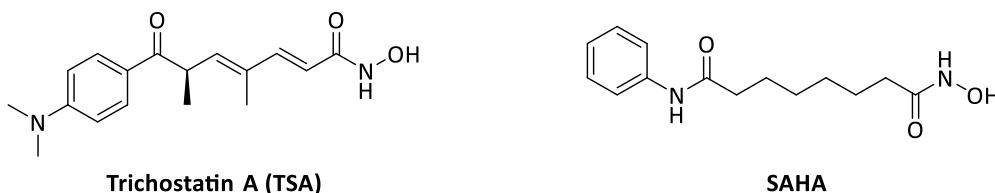


Abbildung 2.2: Chemische Struktur der beiden HDACi Trichostatin A und SAHA.^[25]

Die Homologie von HDLP zur humanen HDAC1 beträgt etwa 35%, wobei die Gemeinsamkeiten vor allem im aktiven Zentrum aufzufinden sind. Es wurde darüber hinaus festgestellt, dass im aktiven Zentrum ein ca. 11 Å tiefer Kanal zu finden ist, der hauptsächlich aus hydrophoben und aromatischen

Aminosäuren aufgebaut ist. Die engste Stelle des Kanals wird durch zwei gegenüberliegende Phenylalanine definiert, die den Durchmesser auf etwa 7.5 Å reduzieren. Am Ende des Kanals befindet sich zudem ein Zn²⁺-Kation, welches von zwei Asparaginsäureresten, einem Histidinrest und einem Wassermolekül koordiniert wird.^[37] Die Struktur des HDLP-TSA-Komplexes ist in Abbildung 2.3 dargestellt.

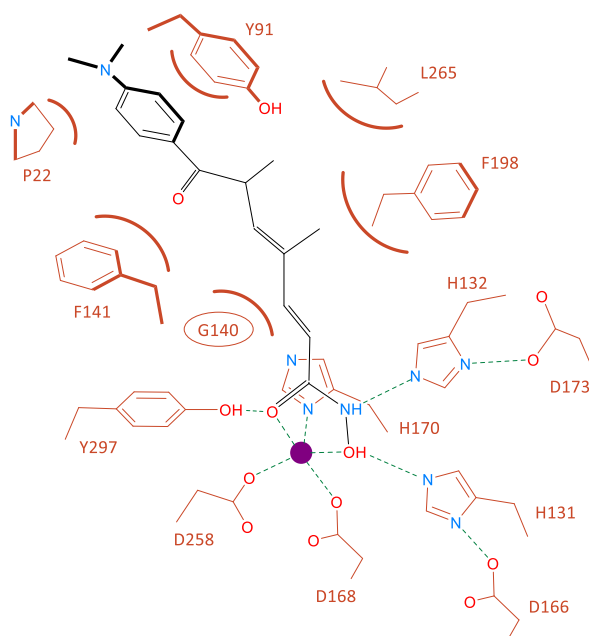


Abbildung 2.3: Chemische Struktur des HDLP-TSA-Komplexes.^[37]

Auf Basis der gewonnenen Erkenntnisse wurde ein Modell entwickelt, wie ein Lysinrest der Histone von den HDACs deacetyliert werden könnte. Ein acetyliertes Lysin koordiniert demnach an das Zinkkation im aktiven Zentrum und wird anschließend von einem Wassermolekül nucleophil angegriffen. Die resultierende tetraedrische Zwischenstufe spaltet danach unter Protonenkatalyse der benachbarten Tyrosin- und Histidinreste Essigsäure ab, sodass ein deacetyliertes Lysin erhalten wird (Abbildung 2.4).^[38]

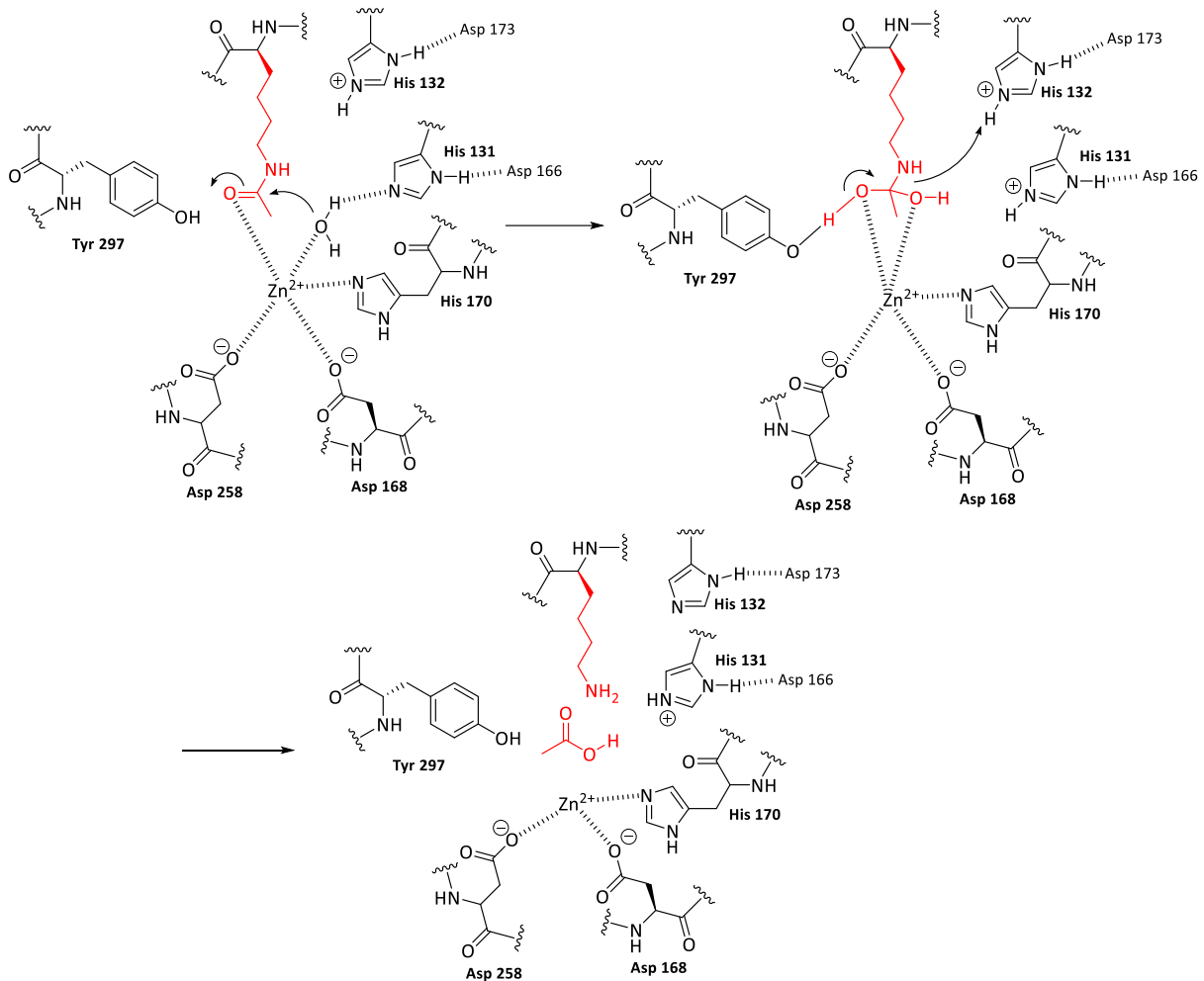


Abbildung 2.4: Mutmaßlicher Bindungsmodus einer HDAC.^[25]

HDAC-Inhibitoren blockieren, wie am Beispiel des Trichostatin A zu sehen, das aktive Zentrum der Histon-Deacetylase und verhindern so eine Interaktion des Histons mit dem Enzym. Die starke Wechselwirkung kann mit dem chemischen Aufbau der HDACi erklärt werden. Diese können strukturell in drei Teile zerlegt werden, die jeweils verschiedene Aufgaben für eine erfolgreiche Bindung ans Substrat übernehmen: Cap-Region, Linker und Zinkbindungsmotiv (Abbildung 2.5).^[25,37]

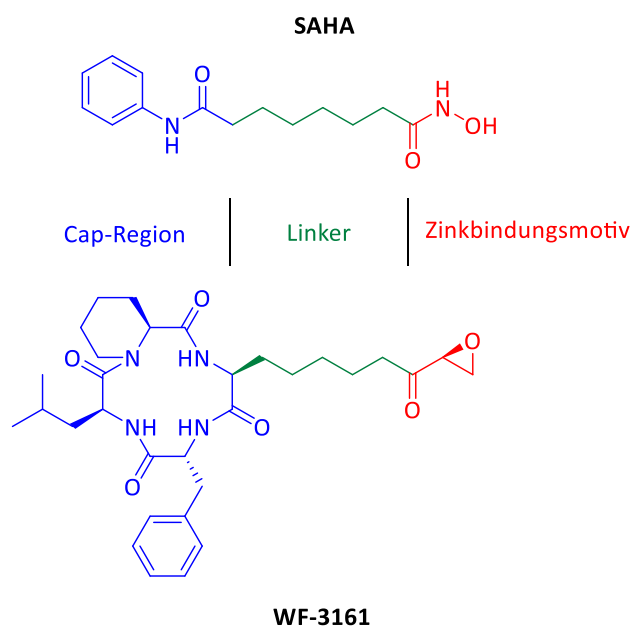


Abbildung 2.5: Funktionale Zerlegung von HDAC-Inhibitoren.^[25]

Die Cap-Region interagiert mit den Aminosäuren des Histons am Eingang des Kanals zum aktiven Zentrum. Je größer die Cap-Region desto stärker und spezifischer ist dabei auch die Bindung im Eingangsbereich. Macrocyclische HDACi enthalten meist mindestens eine D-Aminosäure und eine cyclische Aminosäure, was offenbar die Cyclisierung zum 12-Ring erleichtert. Mit Ausnahme des HC-Toxins besitzen alle tetrapeptidischen HDACi zudem eine aromatische Aminosäure.^[39] Im Gegensatz dazu ist die Cap-Region bei acyclischen HDACi nur sehr schwach ausgeprägt und weist eine sehr geringe Komplexität auf. Obwohl sich acyclische HDACi als äußerst potent erwiesen haben und mit der Markteinführung von SAHA unter dem Namen Zolinza bereits einen in der Praxis anwendbaren Vertreter in ihren Reihen haben, zeigen sie im Vergleich mit cyclischen HDACi eine deutlich schwächere Spezifität, die wohl auf die weniger ausgeprägte Cap-Region zurückzuführen ist. So inhibieren acyclische HDACi häufig alle isoformen HDAC der Klasse I oder sogar Klasse I und Klasse II Enzyme.^[35] In Tabelle 2.1 sind einige Beispiele hierzu gezeigt. Während Trichostatin A als acyclischer Inhibitor kaum zwischen HDAC1 und HDAC6 unterscheidet, zeigen die vier macrocyclischen HDACi eine um ein Vielfaches höhere Selektivität.

Tabelle 2.1: Selektivitätsvergleich zwischen cyclischen und acyclischen HDACi.^[25]

HDAC-Inhibitor	IC ₅₀ [nM] HDAC1	IC ₅₀ [nM] HDAC6	IC ₅₀ HDAC6 / IC ₅₀ HDAC1
Trichostatin A	6.0	8.6	1.4
Trapoxin A	0.82	524	640
Trapoxin B	0.11	360	3 300
Chlamydocin	0.15	1 100	7 300
Cyl-2	0.70	40 000	57 000

Der Linker hat die Aufgabe das Zinkbindungsmotiv durch den engen, hydrophoben Kanal zum Zinkkation zu befördern. Daher besteht dieser in der Regel aus fünf bis sechs Methyleneinheiten und weist ansonsten keine Funktionalitäten auf. Eine Bioisosterie zu Lysin ist dabei klar erkennbar. Die zentrale Bindung ans Histon wird vom Zinkbindungsmotiv ausgeübt, welches an der Zielstelle das Wassermolekül verdrängt und eine Bindung ans Zinkkation ausbildet. Die genaue Art der

Wechselwirkung hängt dabei von der Art des Zinkbindungsmotivs ab. Hier lassen sich eine ganze Reihe verschiedener Motive finden. Häufig zu sehen, wie beispielsweise bei Trichostatin A oder auch SAHA, ist die Hydroxamsäureeinheit, die das Zinkkation hervorragend komplexieren kann. Daneben existieren aber auch Epoxyketone, Ethylketone oder auch schwefelhaltige Bindungsmotive, wie beim Largazol, die teilweise als Prodrug agieren und erst nach der Metabolisierung hochaktiv werden (Abbildung 2.6).

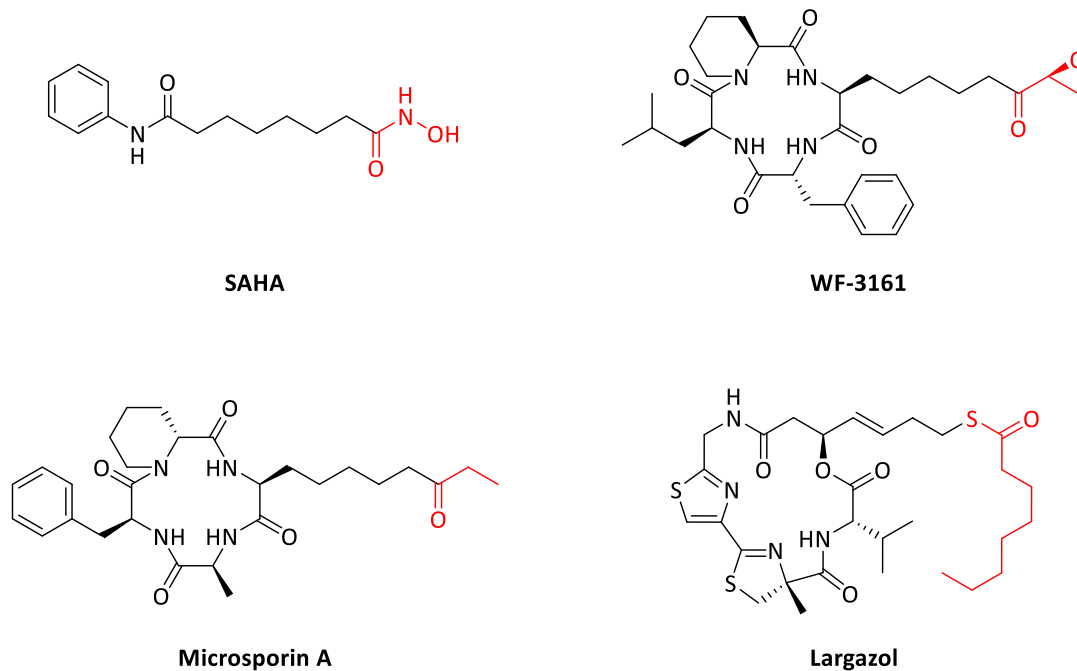


Abbildung 2.6: Beispiele für unterschiedliche Zinkbindungsmotive (rot).^[25]

Während die meisten Zinkbindungsmotive reversible Bindungen mit der HDAC eingehen, bilden Epoxyketone eine irreversible Bindung aus. Obwohl es naheliegend erscheint, dass im aktiven Zentrum eine kovalente Bindung unter Ringöffnung des Epoxids ausgebildet würde, wurde 2017 von Christianson *et al.*^[40] beobachtet, dass sich die Bindungsbildung stark vom ursprünglichen Modell unterscheidet (Abbildung 2.7). Am Beispiel der Inhibierung von HDAC8 mit Trapoxin A konnte gezeigt werden, dass das Wassermolekül im aktiven Zentrum nucleophil am Keton angreift und so ein geminales Diol ausbildet, welches für die Bindung ans Zinkkation verantwortlich ist. Das Epoxid wiederum bleibt intakt und bildet keine kovalente Bindung aus. Stattdessen führt die günstige Geometrie des Epoxids zu einer hohen Passgenauigkeit, sodass eine äußerst starke und somit irreversible Bindung erfolgt.^[40]

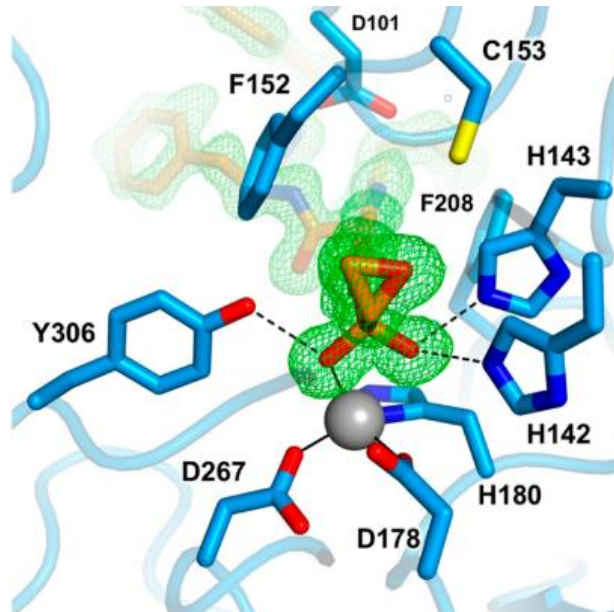


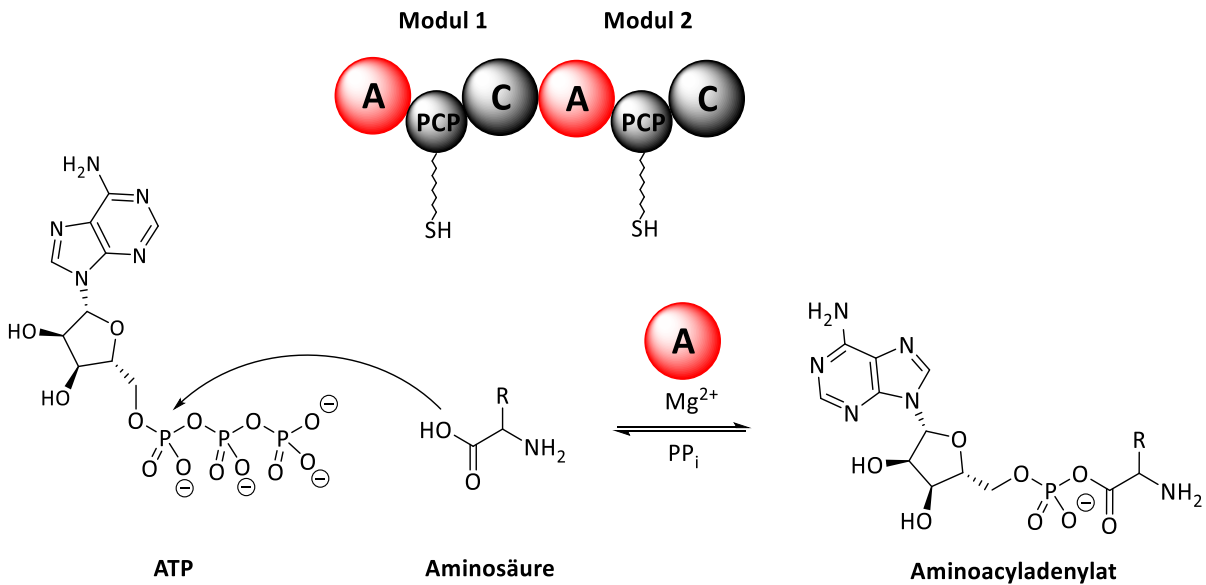
Abbildung 2.7: Interaktion des Epoxyketons im aktiven Zentrum von HDAC8.^[40]

2.1.4 Nichtribosomale Peptidsynthese

Die ribosomale Peptidsynthese ist ein grundlegender Prozess zur Synthese von Peptiden und Proteinen unter Verwendung der 20 proteinogenen Aminosäuren. Zahlreiche Bakterien und Pilze sind jedoch auch in der Lage unnatürliche Aminosäuren in Peptide einzubauen, indem sie sich eines anderen Syntheseprozesses bedienen, der außerhalb der Ribosomen stattfindet. Möglich gemacht wird das durch die nichtribosomalen Peptidsynthetasen (NRPS).^[41,42] Die meisten Peptide, die unnatürliche Aminosäuren enthalten, teilen sich einen gemeinsamen Biosynthesemodus, den Multienzymthiotemplatmechanismus.^[43] Die Bildung der Peptidbindung findet dabei auf Multienzymkomplexen, den NRPS, statt, wo die einzelnen Bestandteile des Syntheseapparats modular organisiert sind.^[44] Ein Modul umfasst einen bestimmten Abschnitt des Multienzyms, der für den Einbau einer spezifischen Aminosäure ins Peptid verantwortlich ist. Die Module können jeweils wieder in katalytisch unabhängige Domänen unterteilt werden, die vielfältige Aufgaben zur Peptidsynthese übernehmen.^[42] Die wichtigsten Domänen werden im Folgenden näher erläutert.

➤ Adenylierungsdomäne

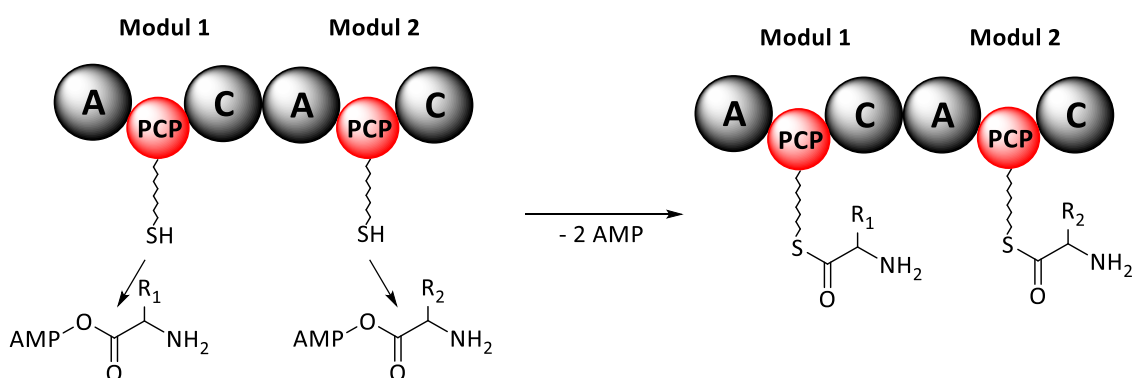
Die Peptidsynthese beginnt stets mit der Aktivierung einer Aminosäure. Diese Aufgabe übernimmt die ca. 550 Aminosäuren lange Adenylierungsdomäne (A-Domäne). Die Substrataktivierung erfolgt dabei über einen zweistufigen Prozess, beginnend mit der Bindung der Aminosäure an die Domäne. Dort kommt es erst zur Aminoacyladenylatbildung mithilfe von Mg^{2+} -ATP und zur Freisetzung von Pyrophosphat (Schema 2.1). Der zweite Schritt der Aktivierung findet im Zusammenspiel mit der PCP-Domäne statt.^[45]



Schema 2.1: Adenylierung der Aminosäure.^[42]

➤ *PCP (peptidyl carrier protein)-Domäne*

Die PCP-Domäne umfasst etwa 100 Aminosäuren und liegt direkt „stromabwärts“ der A-Domäne. Die erste Aufgabe der PCP-Domäne ist die Thiolierung des adenylierten Substrats der A-Domäne, weshalb sie häufig auch als Thiolierungsdomäne (T-Domäne) bezeichnet wird. Der zweite Schritt der Substrataktivierung ist der nucleophile Angriff der freien Thiolgruppe eines enzymgebundenen 4'-Phosphopantetheinyl-Cofaktors (ppan) der PCP-Domäne am adenylierten Intermediat unter Bildung eines Thioesters (Schema 2.2). Aufgrund des Zusammenspiels der beiden Domänen werden A-Domäne und PCP-Domäne zusammen auch als Initiationsmodul bezeichnet. Darüber hinaus hat die PCP-Domäne die Aufgabe des Substrattransports zum katalytischen Zentrum, wo im nächsten Schritt die Peptidverlängerung stattfinden kann. Die PCP-Domäne ist die einzige NRPS-Domäne ohne autonome katalytische Aktivität.^[46]

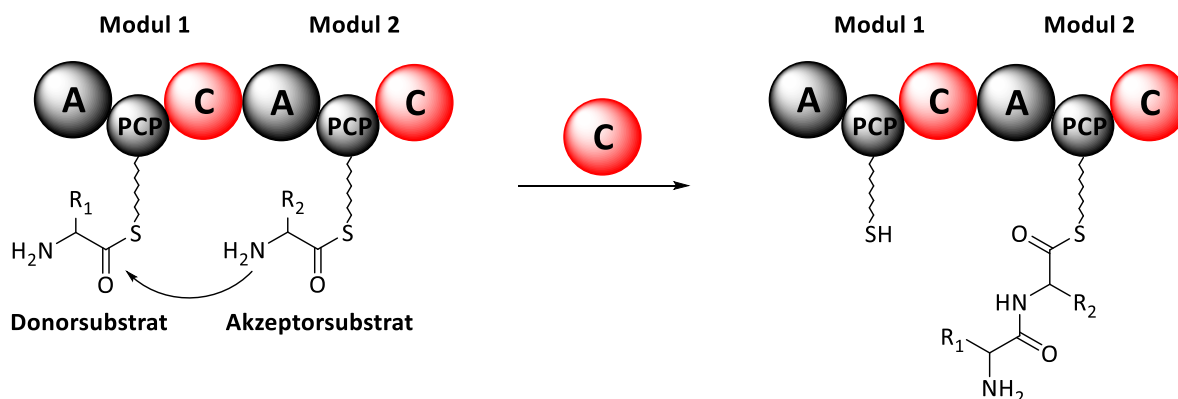


Schema 2.2: Thiolierung des Aminoacyladenylats.^[42]

➤ *Kondensationsdomäne*

Nach Aktivierung und Bindung der ersten Aminosäure durch das A-PCP-Initiationsmodul beginnt die Arbeit der Kondensationsdomäne (C-Domäne). Sie ist verantwortlich für die Verlängerung des Peptids durch die Einführung der an die PCP-Domäne gebundenen Aminosäureinheit. Die C-Domäne umfasst ca. 450 Aminosäuren und katalysiert den nucleophilen Angriff der stromabwärts

sitzenden, PCP-gebundenen Akzeptoraminosäure mit ihrer freien Aminofunktion am aktivierten Thioester der stromaufwärts liegenden PCP-gebundenen Aminosäure bzw. dem entsprechenden Peptid (Schema 2.3).^[47] In einigen Fällen kann eine Heterocyclisierungsdomäne (Cy-Domäne) die Kondensationsdomäne ersetzen und ebenso Peptidverlängerungen und Heterocyclisierungen katalysieren.^[48]



Schema 2.3: Enzymatische Peptidverlängerung.^[42]

➤ Editing-Domänen

Neben den drei Hauptdomänen existieren auch „Editing“-Domänen, welche die Aminosäure weiter modifizieren während diese an die PCP-Domäne gebunden ist, um so eine höhere Diversität zu generieren. Die verschiedenen Arten des Editings erhöhen häufig die Stabilität des Peptids gegenüber Proteolyse und werden im Folgenden etwas näher erläutert.^[42]

a) Epimerisierung

Zur Synthese von D-Aminosäuren *via* NRPS existieren zwei Strategien. Die am meisten verbreitete Variante ist die Epimerisierung von L-Aminosäuren mithilfe einer ca. 450 Aminosäuren langen Epimerisierungsdomäne (E-Domäne).^[49] Diese verursacht eine Epimerisierung sobald die L-Aminosäure an der PCP-Domäne sitzt, sodass ein Gleichgewicht zwischen D- und L-Form entsteht.^[50] Die stromabwärts sitzende Kondensationsdomäne baut anschließend enantioselektiv nur die D-Aminosäure ein.^[47] Im Gegensatz dazu wird vor allem in Pilzen häufig eine andere Strategie angewandt. Statt einer Epimerisierung der Aminosäure bzw. des Peptids an der PCP-Domäne wird bereits eine D-Aminosäure an die A-Domäne gebunden. Die D-Aminosäure wird dabei schon vorher von einer externen Racemase aus der entsprechenden L-Aminosäure generiert, welche danach enantioselektiv an die A-Domäne gebunden wird.^[51]

b) N-Methylierung

N-Methylierte Aminosäuren werden in der Regel über eine ca. 420 Aminosäuren lange N-Methylierungsdomäne (N-Mt-Domäne) hergestellt, die an die A-Domäne angehängt ist. Sie katalysiert den Transfer der S-Methylgruppe von SAM (S-Adenosylmethionin) auf die Aminogruppe der Thioesteraminosäure, wobei S-Adosylhomocystein als Nebenprodukt frei wird.^[42]

c) weitere Modifikationen

Neben den beiden häufigsten Editing-Domänen existieren auch noch einige weitere wie beispielsweise Oxidationsdomänen (O-Domänen) oder auch NADPH-abhängige Reduktionsdomänen

(R-Domänen). Sie sind u. a. dazu in der Lage die Oxidationsstufen von Oxazolinen oder Thiazolinen nachträglich zu verändern.^[42]

➤ *Thioesterasedomäne*

Nachdem das Peptid aufgebaut wurde, muss es schließlich wieder vom NRPS-Fließband abgespalten werden. Hierfür existiert eine ca. 280 Aminosäuren lange Thioesterase-Domäne (TE-Domäne), die häufig auch als Terminationsmodul bezeichnet wird. Ein Serin aus dem aktiven Zentrum der TE-Domäne greift nucleophil am PCP-Peptidylthioester an, um ein Acylenzymintermediat zu bilden, welches entweder per Hydrolyse zur Carbonsäure umgesetzt oder intramolekular cyclisiert wird. TE-Domänen, die zur Ausbildung eines Cyclus führen, nennt man auch Peptidcyclasen. Die Abspaltung kann alternativ auch von C-Domänen in Form einer Cyclisierung erfolgen^[42] oder mit NADPH-abhängigen Reduktionsdomänen über Reduktionsabspaltungen zur Bildung von Aldehyden oder Alkoholen führen.^[52]

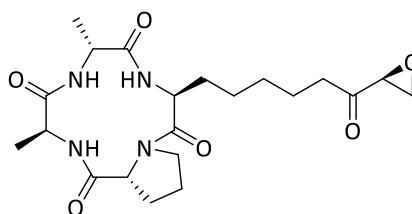
2.1.5 HC-Toxin

Einer der ersten isolierten macrocyclischen HDAC-Inhibitoren ist HC-Toxin. Erste Hinweise auf den Naturstoff wurden bereits 1941 von A. J. Ullstrup^[53] entdeckt. Bei seinen Untersuchungen fiel auf, dass *Cochliobolus Carbonum*, ein Pilz aus der Familie der *Pleosporaceae*, die Northern Corn Leaf Spot Krankheit auslöst. Diese Krankheit ist der Southern Corn Leaf Blight (SCLB), die 1970 etwa 15 % der jährlichen Maisernte der USA vollständig zerstörte, sehr ähnlich.^[54] Jedoch wurde erst in den 60er Jahren von Ullstrup und Scheffer^[55] erkannt, dass das Kulturfiltrat von Rasse 1 *Cochliobolus Carbonum* hochvirulent gegenüber Zahnmais mit homozygot rezessiven Genen HM1 und HM2 ist. Bei den betroffenen Pflanzen kam es in der Folge zu einer starken Inhibierung des Wurzelwachstums.^[56] Das HM-Gen von resistentem Mais ist hingegen in der Lage eine Carbonylreduktase zu kodieren, die den Inhibitor biologisch inaktiviert.^[57] Zu diesem Zeitpunkt waren nur wenige Verbindungen mit ähnlicher Spezifität bekannt, sodass ab den 60er Jahren ein stärkerer Fokus auf die Erforschung dieser sogenannten wirtsspezifischen Toxine (Host-specific toxins, HST) gelegt wurde.

2.1.5.1 Isolierung und Strukturaufklärung

Die Isolierung und Kristallisierung des für die Maiskrankheit verantwortlichen HST, das in Anspielung auf die Anamorphe *Helminthosporium carbonum* als HC-Toxin bezeichnet wird, gelang erstmals 1967 Pringle und Scheffer^[58]. Dabei wurde festgestellt, dass die Verbindung peptidische Eigenschaften aufwies und sie sich leicht hydrolysieren ließ. Die Verbindung musste zudem kühl gelagert werden, da sie sich bei Raumtemperatur und vor allem in Anwesenheit von Wasser innerhalb weniger Tage zersetzte. Außerdem wurde erstmals eine vorläufige Summenformel *via* CHN-Analyse bestimmt: C₃₂H₅₀N₆O₁₀. Zu diesem Zeitpunkt konnte bereits gesagt werden, dass der Naturstoff sowohl Alanin als auch Prolin enthält; zu den weiteren Bausteinen des Naturstoffs konnten jedoch noch keine Angaben gemacht werden. 1971 publizierte Pringle^[59] dann die These, dass HC-Toxin die α,β -ungesättigte Aminosäure Dehydroisoleucin enthalte und das Verhältnis von Alanin zu Prolin 2:1 beträgt. Die fünfte Aminosäure von HC-Toxin wäre laut Pringle eine Hydroxyaminosäure. Elf Jahre später konnten schließlich Liesch *et al.*^[60] mithilfe von NMR-Untersuchungen und der bereits erfolgten Strukturaufklärungen der HDACi Tentoxin, Cyl-2 und Chlamydocin die Thesen von Pringle

weitestgehend widerlegen. HC-Toxin enthält demnach nur vier Aminosäuren, wobei neben zwei Alaninen und einem Prolin kein Dehydroisoleucin enthalten ist, sondern eine 2-Amino-9,10-epoxy-8-oxodecansäure (Aeo). Die Summenformel wurde außerdem auf $C_{21}H_{32}N_4O_6$ korrigiert; der signifikante Unterschied zur von Pringle publizierten Summenformel war lediglich das Resultat eines Multiplikationsfehlers um den Faktor 1.5. Über hochaufgelöste Massenspektrometrie konnte außerdem die Sequenz der Aminosäuren bestimmt werden, die sich jedoch im Nachhinein als falsch herausstellte. Im gleichen Jahr konnten Gross *et al.*^[61] und Walton *et al.*^[62] unabhängig voneinander die korrekte Sequenz der Aminosäuren bestimmen. Walton *et al.* postulierten außerdem, dass die langkettige Aminosäure und beide Alanine L-Konfiguration haben, während Prolin die D-Konfiguration aufweist. Kawai und Rich bestätigten 1983^[63] dann die von Walton und Gross publizierte Aminosäuresequenz, korrigierten jedoch die Konfiguration des zur Aeo-Gruppe benachbarten Alanins auf eine D-Konfiguration. Dies konnte im gleichen Jahr durch die Totalsynthese von Kawai und Rich bestätigt werden^[64], sodass letztendlich die Struktur von HC-Toxin zweifelsfrei aufgeklärt wurde (Abbildung 2.8).



HC-Toxin

Abbildung 2.8: Chemische Struktur von HC-Toxin.^[25]

1987 wurden noch weitere Strukturuntersuchungen zur Konformation des HC-Toxins unternommen. Dabei stellte sich heraus, dass HC-Toxin in Chloroform in der T_4 -Konformation (all *trans*) Konformation vorliegt. In DMSO hingegen kann neben der T_4 -Konformation auch die CT_3 -Konformation beobachtet werden, bei der zwischen Aeo und Prolin eine *cis*-Amidbindung vorliegt.^[65]

2.1.5.2 HDAC-Inhibitorische Aktivität

Nachdem Anfang der 90er Jahre eine inhibitorische Aktivität der dem HC-Toxin ähnlichen Verbindungen Trapoxin A^[66] und Trichostatin A^[67] gegenüber HDACs aus Säugetierzellen nachgewiesen werden konnte, wurden erste Mutmaßungen über die mögliche inhibitorische Aktivität von HC-Toxin angestellt. Tatsächlich konnten Walton *et al.*^[57] 1995 eine inhibitorische Aktivität von HC-Toxin gegenüber HDACs aus Mais nachweisen. Dabei wurde auch verdeutlicht, dass eine Reduktion des Ketons der Seitenkette zum Alkohol eine dramatische Auswirkung auf die biologische Aktivität des cyclischen Tetrapeptids hat (Tabelle 2.2). Interessant ist jedoch, dass anders als bei Trapoxin A eine reversible Bindung zum HDAC vorliegt. Das Ausmaß der Reversibilität hängt dabei vom eingesetzten HDAC ab.

Tabelle 2.2: Biologische Aktivität von HC-Toxin und des entsprechenden reduzierten Analogons.^[57]

Verbindung	Konzentration [µg/mL]	Enzymaktivität [%]		
		HDAC1-A	HDAC1-B	HDAC2
Kontrolle	0	100	100	100
HC-Toxin	5	8	5	6
HC-Toxin (reduziert)	5	-	-	70

Einige Jahre später wurden auch Tests an humanen HDACs und Krebszellen durchgeführt. 2010 untersuchten Bradner *et al.*^[68] zahlreiche HDAC-Inhibitoren hinsichtlich ihrer Aktivität gegenüber humanen HDACs. HC-Toxin wies dabei im Vergleich mit SAHA eher niedrige K_i -Werte auf (Tabelle 2.3). Die biologischen Aktivitäten gegenüber T47D Brustkrebszellen waren hingegen deutlich vielversprechender und ergaben einen IC_{50} von 37 nM, während mit SAHA lediglich ein IC_{50} von 330 nM erreicht wurde.^[69]

Tabelle 2.3: Biologische Aktivität von HC-Toxin und SAHA gegenüber humanen HDACs.^[68]

Verbindung	K_i (HDAC1) [µM]	K_i (HDAC2) [µM]	K_i (HDAC3) [µM]	K_i (HDAC8) [µM]
HC-Toxin	0.19	0.47	1.35	10.5
SAHA	0.0013	0.0016	0.005	0.48

2.1.5.3 Biosynthese

Die Biosynthesen von tetrapeptidischen HDACi werden stets mithilfe von NRPS durchgeführt und ähneln sich mechanistisch sehr stark. Daher soll die 2010 weitestgehend aufgeklärte Biosynthese von Apicidin^[70] hier als Modellbeispiel dienen, das im Anschluss mit einigen Schritten der HC-Toxin-Biosynthese verglichen wird. Die Strukturen der beiden Naturstoffe sind in Abbildung 2.9 gezeigt.

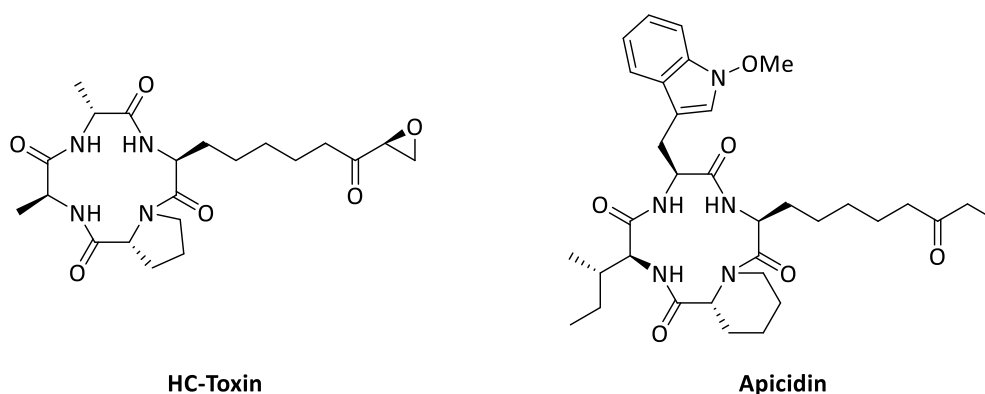
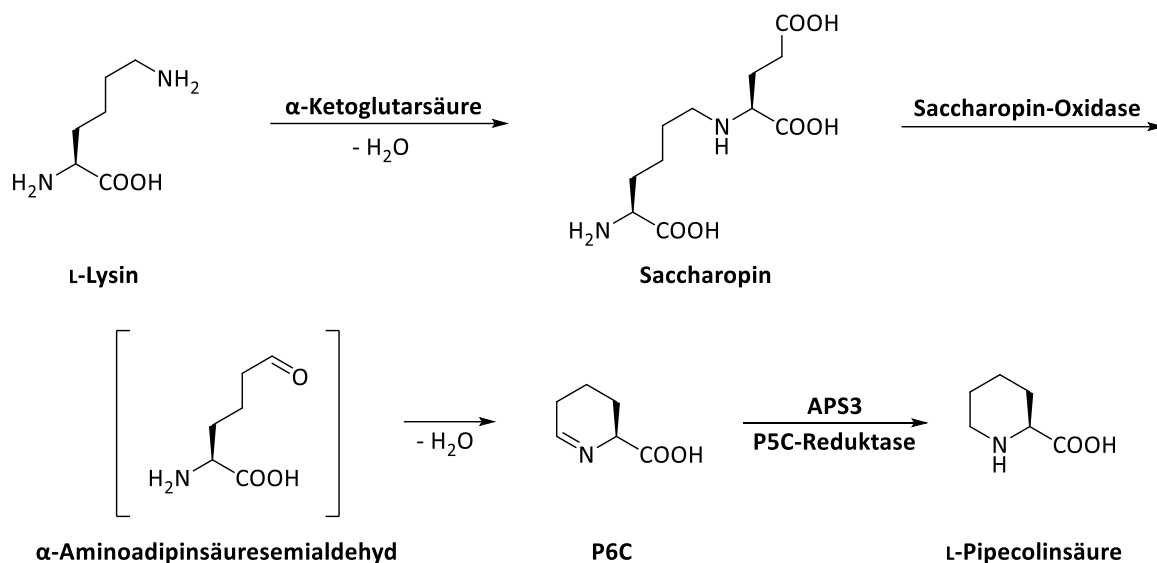


Abbildung 2.9: Chemische Struktur der HDAC-Inhibitoren HC-Toxin und Apicidin.

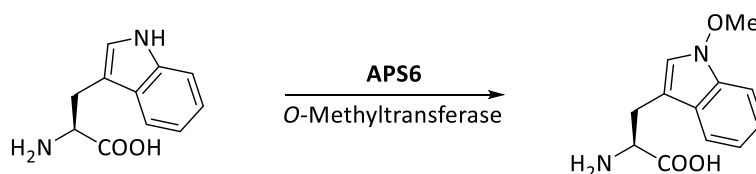
Allgemein lässt sich sagen, dass in Pilzen das komplette Peptidrückgrat eines Proteins häufig von nur einem NRPS-Gen aufgebaut wird, wie z. B. beim HC-Toxin, während Bakterien meistens mehrere NRPS-Gene nutzen. Die NRPS der Apicidin-Synthese wird vom APS1-Gen codiert und beginnt mit dem Pipecolinsäuremodul. Die hierfür benötigte L-Pipecolinsäure wird biosynthetisch ausgehend von L-Lysin hergestellt (Schema 2.4). Im ersten Schritt bildet sich mit α -Ketoglutarinsäure Saccharopin^[71], welches wiederum von der Saccharopin-Oxidase zum α -Aminoadipinsäuresemialdehyd oxidiert wird. Das gebildete Intermediat cyclisiert unter Wasserabspaltung zur 2,3,4,5-Tetrahydropyridin-2-carbon-

säure (P6C), welche vermutlich gesteuert durch das APS3-Gen mit einer P5C-Reduktase zur L-Pipecolinsäure reagiert.^[70,72]



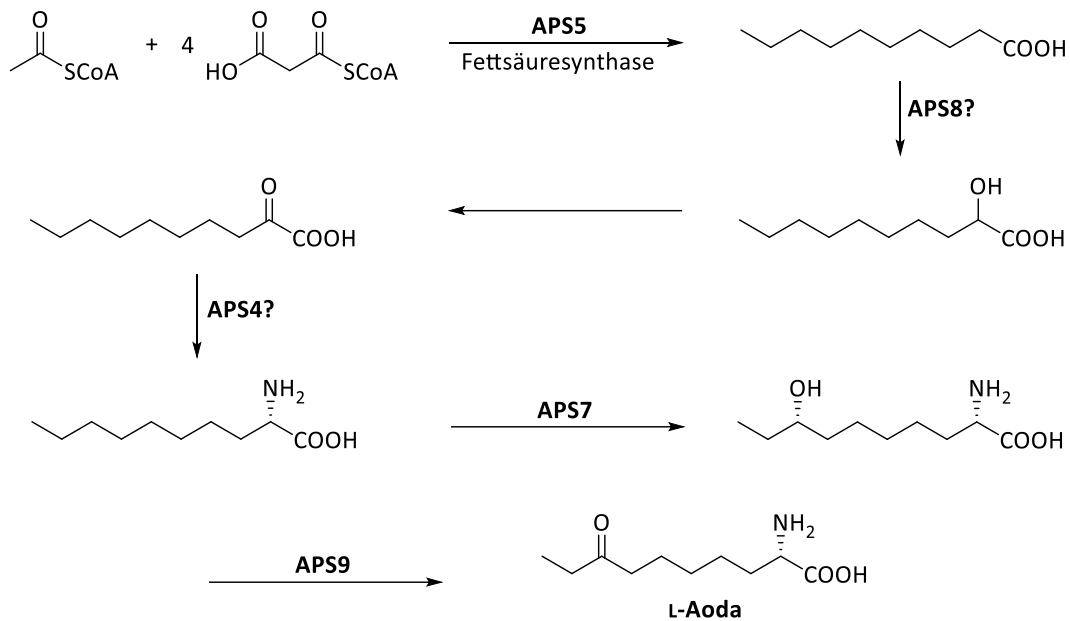
Schema 2.4: Biosynthese von L-Pipecolinsäure.^[70–72]

Während L-Isoleucin als natürliche L-Aminosäure leicht zugänglich ist, muss *N*-Methoxytryptophan wie bereits L-Pipecolinsäure aufwendig aus dem entsprechenden natürlichen Analogon gewonnen werden. So wird mithilfe einer weiteren NRPS aus L-Tryptophan in einem Schritt *N*-Methoxytryptophan hergestellt (Schema 2.5). Das APS6-Gen codiert hier eine *O*-Methyltransferase, welche die Bildung der benötigten Aminosäure katalysiert.^[70]



Schema 2.5: Biosynthese von *N*-Methoxytryptophan.

Die Biosynthese der unnatürlichen (*S*)-2-Amino-8-oxodecansäure (Aoda) wurde bisher nicht vollständig aufgeklärt. Gesichert ist die Funktion von APS5, welches die Fettsäuresynthase codiert, die für die Synthese von 1-Decansäure aus Acetyl-Coenzym A und Malonyl-Coenzym A zuständig ist. Die Schritte zur α -Aminodecansäure sind noch unklar. Mutmaßlich spielen die beiden Gene APS4 (Aminotransferase) und APS8 (Monoxygenase) hier eine wichtige Rolle. Das APS7-Gen sorgt durch Codierung einer Cytochrom P450 Monoxygenase für eine stereoselektive Hydroxylierung an C-8, worauf eine durch APS9 (Oxidase) ausgelöste Oxidation zu Aoda folgt.^[70] Der mechanistische Ablauf ist in Schema 2.6 dargestellt.



Schema 2.6: Mutmaßliche Biosynthese von L-Aoda.

L-Pipecolinsäure wird, wie in Kapitel 2.1.4 beschrieben, durch die NRPS mithilfe der ersten Adenylierungsdomäne und einer anschließenden PCP-Domäne aktiviert. Eine Besonderheit ist an dieser Stelle die Epimerisierungsdomäne, welche die L-Pipecolinsäure in ein D/L-Gemisch umwandelt. Die Kondensationsdomäne sorgt anschließend für den stereoselektiven Einbau von D-Pipecolinsäure. So werden nacheinander noch die Aminosäuren L-Isoleucin, L-Methoxytryptophan und (S)-Aoda eingeführt bevor der Cyclus geschlossen wird. Während bei den meisten NRPS-Synthesen eine Thioesterase-Domäne das Peptid abspaltet, sorgt in diesem Fall eine Kondensationsdomäne für die Bildung des Macrocyclus. Abbildung 2.10 zeigt eine Übersicht der APS1-Maschinerie. Neben den bereits erwähnten Genen, die für die Synthesen der Aminosäuren zuständig sind, existieren auch noch weitere unverzichtbare Gene. Bei APS2 beispielweise handelt es sich um einen Transkriptionsfaktor, der die anderen APS-Gene für die Apicidinsynthese reguliert. Eine weitere wichtige Rolle spielt APS11, welches die Funktion eines Membrantransporters übernimmt, der für die Apicidin-Synthese von entscheidender Bedeutung ist.^[70]

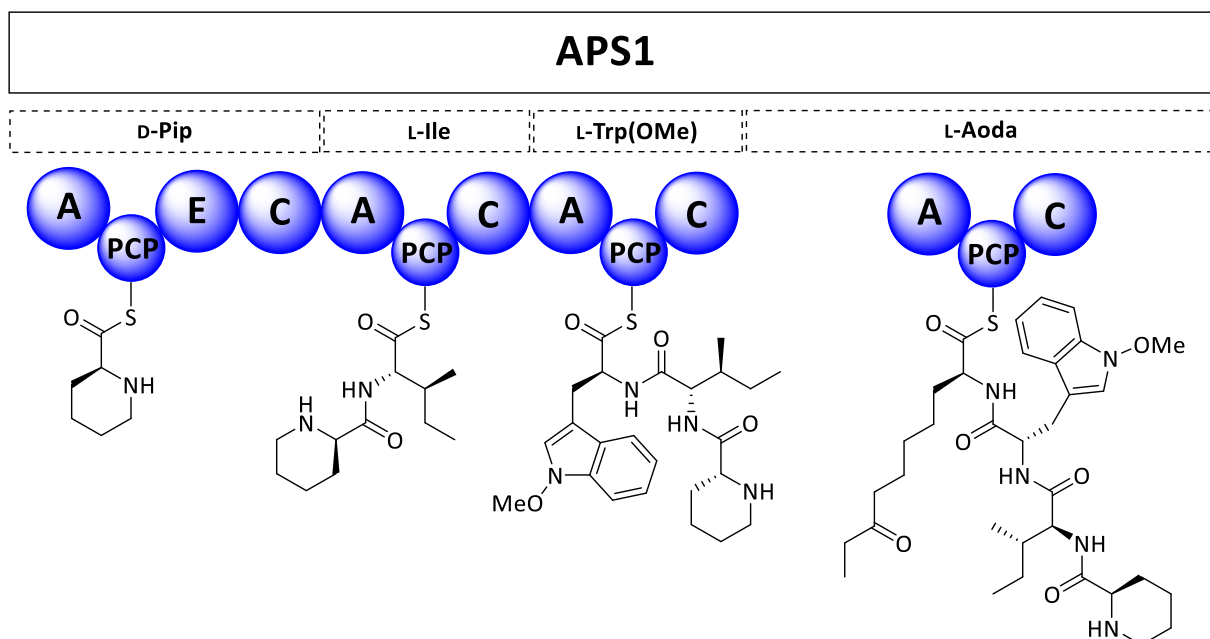


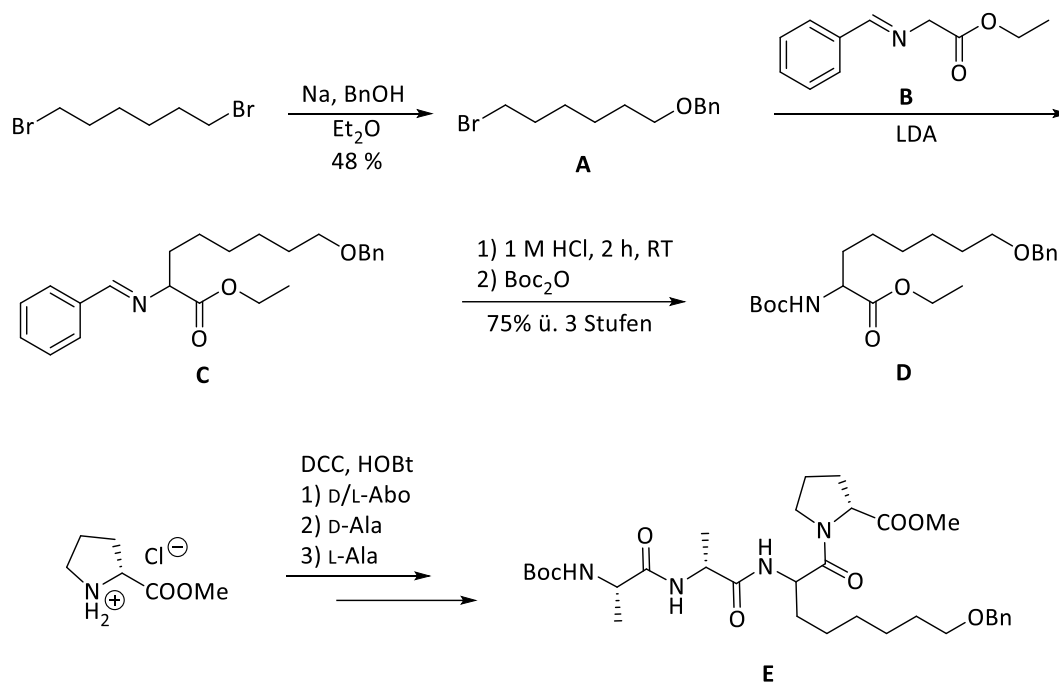
Abbildung 2.10: Schematische Anordnung der Synthesemodule von APS1.^[70]

Die Biosynthese von HC-Toxin verläuft im Großteil analog zur Apicidin-Biosynthese.^[73] Das zentrale Enzym in der HC-Toxin-Biosynthese ist eine vom HTS1-Gen (vgl. APS1) codierte nichtribosomale Peptidsynthetase mit ebenfalls vier Modulen, darunter auch eine Epimerase, welche die Racemisierung von Prolin durchführt. Die Gesamtheit der in der HC-Toxin-Biosynthese involvierten Gene befindet sich im Genlocus TOX2, wobei einige Gene existieren, die auch in ähnlicher Form in der Apicidinsynthese eine wichtige Rolle spielen. Die Funktion des Membrantransporters übernimmt hier das Gen TOXA (vgl. APS11). Auch die Biosynthese der Aeo-Gruppe verwendet ähnliche Gene wie bei der Aoda-Synthese. TOXC codiert die β -Untereinheit einer Fettsäuresynthase (vgl. APS5), während TOXF (vgl. APS4) eine mutmaßlich verzweigte Aminosäure-Aminotransferase codiert. Ein weiteres Gen, das sich mit der Apicidin-Biosynthese vergleichen lässt, ist TOXE, ein Weg-spezifischer Transkriptionsfaktor, der wie APS2 regulatorische Aufgaben übernimmt und vor allem für die Steuerung von TOXA, TOXC und TOXD verantwortlich ist. Daneben wurden jedoch auch Gene gefunden, die keinerlei Ähnlichkeit zum Apicidin aufweisen. TOXD codiert vermutlich eine kurzkettenige Alkoholdehydrogenase, die jedoch nicht zwingend für die HC-Toxin-Synthese notwendig ist. Außerdem wurde im TOX2-Locus das Gen TOXG identifiziert, welches eine externe Alanin-Racemase codiert. Dies stellt eine Besonderheit der HC-Toxin-Biosynthese dar, da D-Aminosäuren in der Regel durch Epimerasedomänen der NRPS synthetisiert werden, was hier jedoch nur bei Prolin der Fall ist.^[74] Insgesamt ist vor allem die Biosynthese des Epoxyketons noch weitestgehend unbekannt, weshalb weitere Untersuchungen zur Aufklärung des Mechanismus vonnöten sind.

2.1.5.4 Totalsynthesen von HC-Toxin

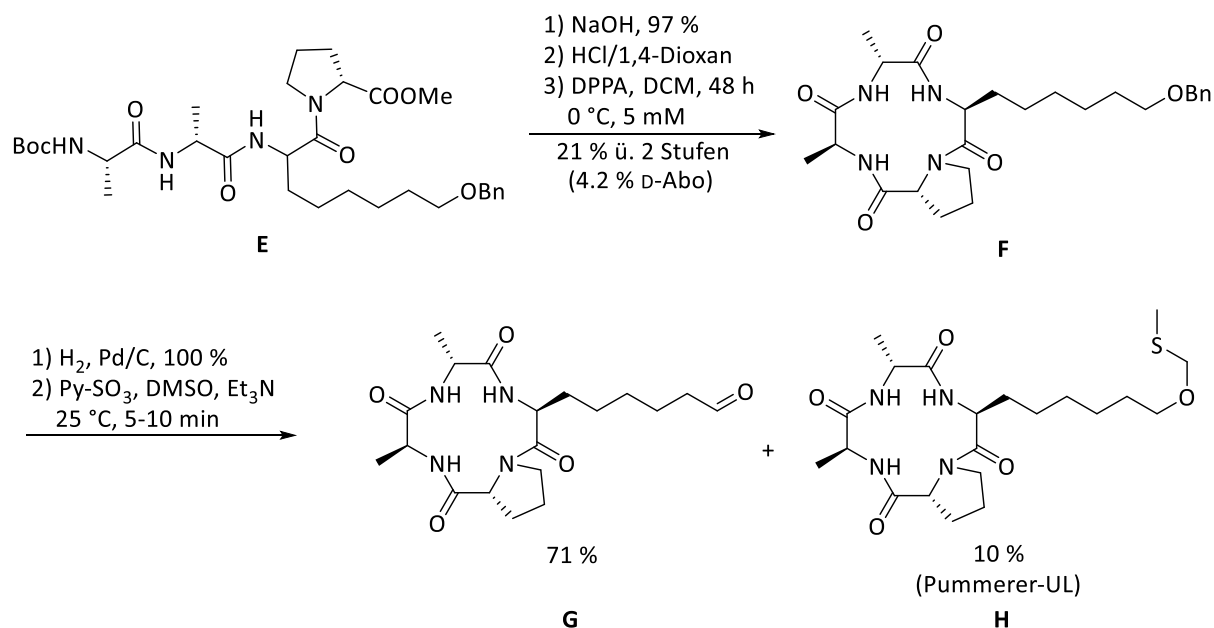
Megumi Kawai und Daniel H. Rich^[64] gelang 1983 erstmals die Totalsynthese des HDAC-Inhibitors HC-Toxin. Zur Einführung der Seitenkette in die Aminosäure entwickelten sie einen Ansatz *via* nucleophiler Esterenolat-Substitution (Schema 2.7). Begonnen wurde die Synthese mit 1,6-Dibromhexan, welches mit NaOBn in moderater Ausbeute ins Monosubstitutionsprodukt **A** überführt wurde.^[75] Als Nucleophil für die Esterenolat-Substitution verwendeten sie Benzyliden-geschützten Glycineylester **B**^[76] und setzten ihn unter dem Einfluss von Base mit dem Bromid um, sodass das

Racemat des Aeo-Precursors **C** erhalten wurde. Nach Umschützung zu Boc-Carbamat **D** konnte auf diese Weise ein 2-Amino-8-benzyloxyoctansäureester (Abo) in hoher Ausbeute hergestellt werden. Das Tetrapeptid **E** wurde schließlich durch sukzessive Verlängerung mithilfe von DCC/HOBt-Knüpfern erhalten. Zur Ausbeute der Peptidknüpfungen wurden in der Literatur keine Angaben gemacht.

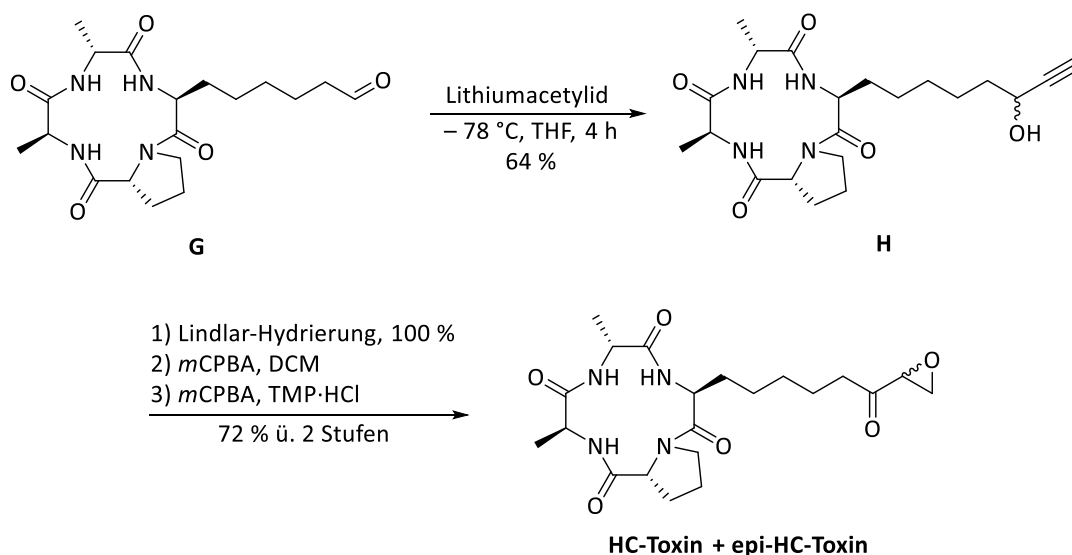


Schema 2.7: Aufbau der Abo-Gruppe und Knüpfungen zum Tetrapeptid.^[64,75,76]

Tetrapeptid **E** wurde als nächstes verseift und nach Abspaltung der Boc-Gruppe mithilfe von Diphenylphosphorylazid zu Verbindung **F** cyclisiert. Die Ausbeute der Cyclisierung war sehr gering, was allerdings auch mit der Tatsache zusammenhing, dass ein Diastereomerenmisch eingesetzt wurde und die Diastereomere auf dieser Stufe getrennt werden konnten. Zur Modifizierung der Seitenkette wurde dann die Benzylgruppe hydrogenolytisch gespalten und der entstandene Alkohol *via* Parikh-Doering-Oxidation in den entsprechenden Aldehyd **G** überführt. Dabei entstanden durch Pummerer-Umlagerung auch geringe Mengen des Nebenprodukts **H** (Schema 2.8).^[64]

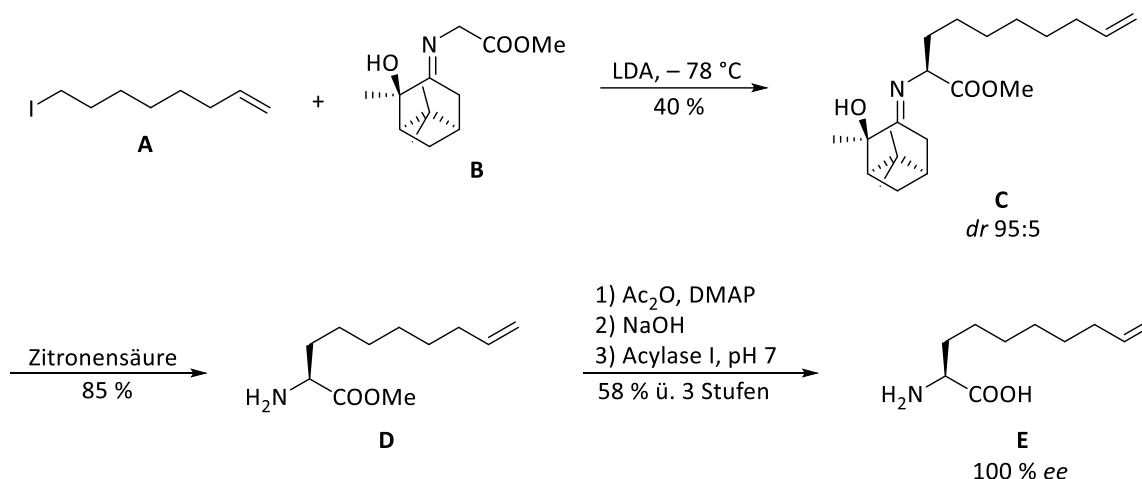

 Schema 2.8: Macrocyclisierung und erste Modifizierungsschritte zur Aeo-Gruppe.^[64]

Während das Pummerer-Produkt nicht weiterverwendet werden konnte, wurde der Aldehyd **G** mit Lithiumacetylid in den Propargylalkohol **H** überführt, welcher anschließend kontrolliert unter Lindlar-Bedingungen quantitativ zum Allylalkohol reagierte. Im letzten Schritt wurde mit *m*CPBA die Doppelbindung epoxidiert und die Alkoholfunktion *in situ* ins Keton umgewandelt. Auf diesem Wege war es zwar erstmals möglich HC-Toxin totalsynthetisch aufzubauen, jedoch wurde dabei ebenfalls das Diastereomer erhalten, das sich im Stereozentrum des Epoxids vom Naturstoff unterscheidet. Die beiden Diastereomere konnten nicht voneinander getrennt werden, sodass eine Isolierung des reinen Naturstoffs zu diesem Zeitpunkt noch nicht gelang (Schema 2.9).


 Schema 2.9: Finale Schritte zum Diastereomergemisch von HC-Toxin.^[64]

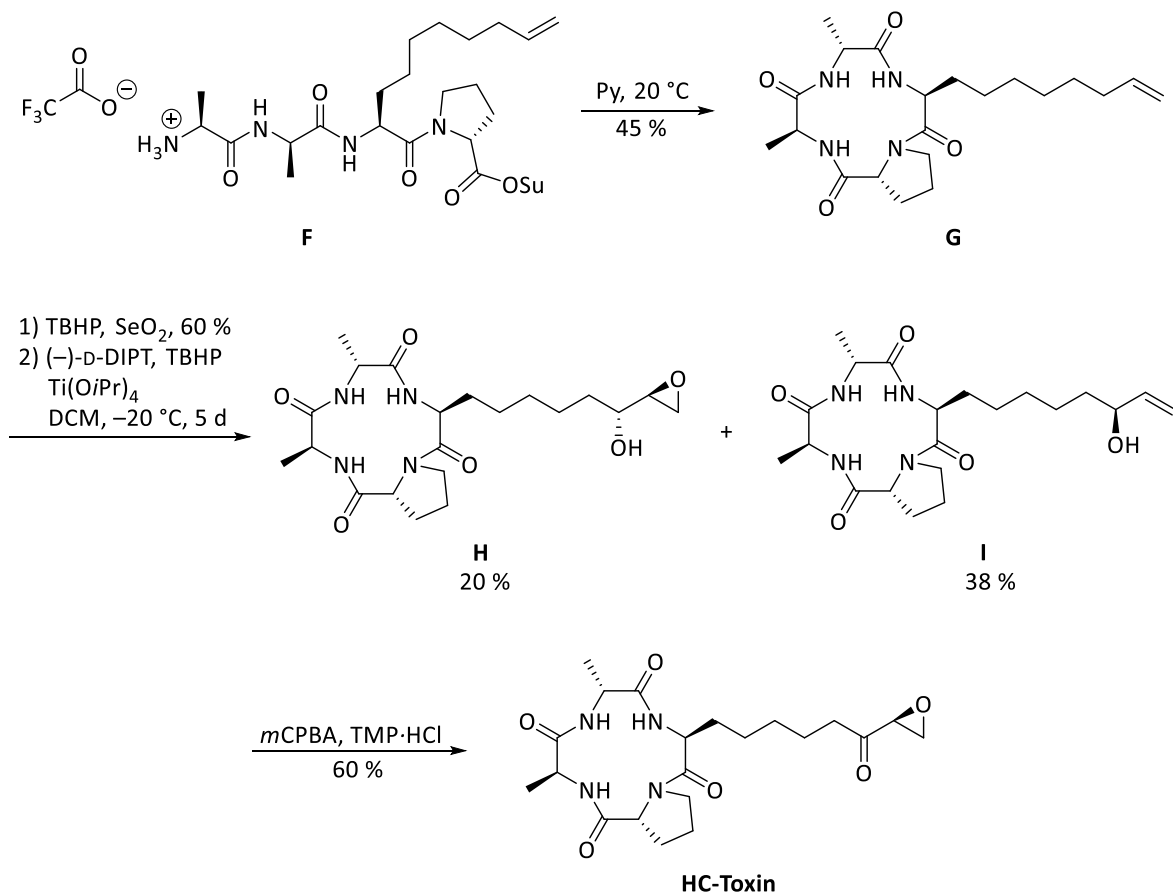
Drei Jahre später gelang der Gruppe um Lazaro *et al.*^[77] erstmals die stereoselektive Synthese von reinem HC-Toxin. Der Ansatz zum Aufbau der unnatürlichen Aminosäure war ähnlich zur Synthese von Kawai und Rich. Der Hauptunterschied bestand zunächst in der Stereoselektivität der Esterenolat-Substitution, die durch ein chirales Auxiliar gewährleistet wurde.

Ausgehend von 1,7-Octadien wurde in moderater Ausbeute durch eine Hydroborierung mit anschließendem Bor-Iod-Austausch das Elektrophil **A** für die Esterenolat-Substitution erhalten. Das Nucleophil **B** hingegen wurde aus Glycin und (1*S*,2*S*,5*S*)-(-)-2-Hydroxy-3-pinanon unter dem Einfluss der Lewisäure BF_3 synthetisiert. Mit dem so eingeführten Auxiliar konnte das neue Stereozentrum über eine stereoselektive Esterenolat-Substitution in einem Diastereomerenverhältnis von 95:5 aufgebaut werden. Um das Verhältnis noch weiter zu erhöhen, wurde Verbindung **C** umgeschützt und mit Acylase I deacetyliert, sodass schließlich das reine Enantiomer **E** erhalten wurde (Schema 2.10).^[78,79]



Schema 2.10: Stereoselektiver Aufbau des Aeo-Precursors **E**.^[78]

Der Aeo-Precursor wurde dann schrittweise ins Tetrapeptid überführt und mit *N*-Hydroxysuccinimid in den entsprechenden Aktivester **F** umgewandelt. Mit dieser Cyclisierungsmethode konnte die Ausbeute im Vergleich zur Totalsynthese nach Kawai und Rich deutlich verbessert werden. Während die ersten Schritte der Lazaro-Totalsynthese der Erstsynthese stark ähneln, wurde die Modifikation der Seitenkette etwas verändert. Über eine Riley-Oxidation wurde die allylische C–H-Bindung zum Allylalkohol oxidiert und danach *via* Sharpless-Epoxidierung mit kinetischer Racematspaltung stereoselektiv epoxidiert. Mit dieser Methode konnte zwar selektiv die *S*-Konfiguration im Epoxid **H** aufgebaut werden, allerdings wurden lediglich 20% Ausbeute erhalten. Zudem wurden keine Angaben zum Diastereomerenverhältnis gemacht. Die finale Oxidation wurde schließlich wieder analog zur Erstsynthese mit *m*CPBA und TMP-Hydrochlorid durchgeführt und der zurückisolierte Allylalkohol **I** ins epi-HC-Toxin überführt (Schema 2.11).^[79]

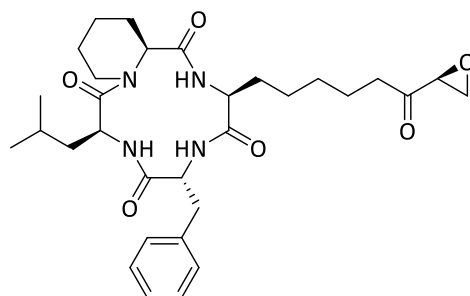


Schema 2.11: Macrocyclisierung und finale Schritte zum HC-Toxin.^[77]

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass durch die Lazaro-Synthese erstmals eine Möglichkeit geschaffen wurde HC-Toxin in reiner Form zu isolieren. Die Ausbeute der Cyclisierung konnte dabei zwar in eine akzeptable Größenordnung gehoben werden, die Synthese des Elektrophils für die Esterenolat-Substitution verbesserte sich jedoch nicht. Auch die notwendige, nachträgliche Anreicherung des α -Stereozentrum zeigt, dass die stereoselektive Synthesemethode noch erheblich optimiert werden kann. Der Aufbau des Epoxyketons könnte darüber hinaus auch noch verbessert werden, da durch die Racematspaltung eine große Substanzmenge verloren ging.

2.1.6 WF-3161

Ein in der Literatur etwas seltener erwähnter HDACi ist das 1983 erstmals von Umehara *et al.*^[80] isolierte WF-3161. Es wurde aus dem Kulturfiltrat Nr. 3161 von *Petriella guttulata*, einem Pilz aus der Familie der *Microascaceae*, gewonnen und von Umehara hinsichtlich Struktur, biologischer Aktivität und chemischer Eigenschaften untersucht. Abbildung 2.11 zeigt die Strukturformel des Naturstoffs.



WF-3161

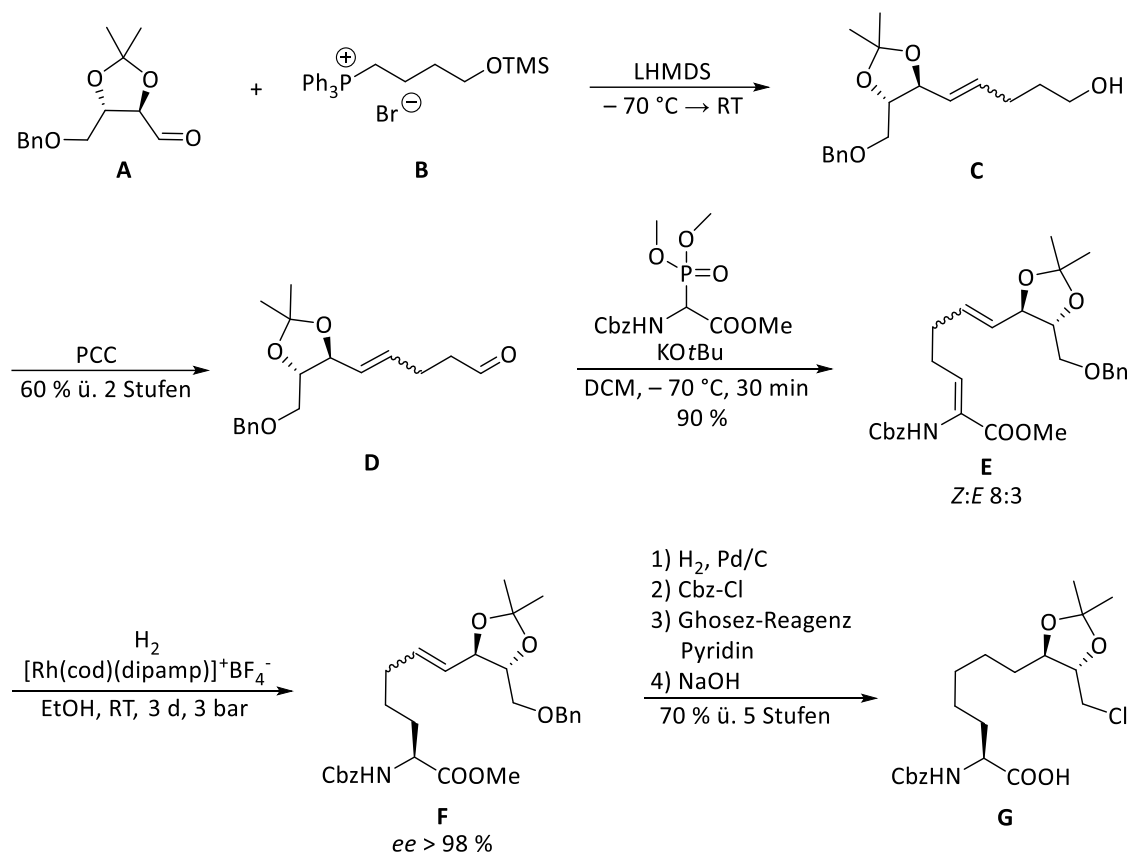
Abbildung 2.11: Strukturformel des Naturstoffs WF-3161.^[25]

Die chemische Struktur einschließlich der Aminosäure-Sequenz wurde korrekt *via* NMR, saurer Hydrolyse, CHN-Analyse und MS-Fragmentierung bestimmt. Es handelt sich dabei um einen typischen tetrapeptidischen Macrocyclus mit den vier Aminosäuren L-Aeo, L-Pipecolinsäure, L-Leucin und D-Phenylalanin. In biologischen Tests zeigte WF-3161 eine signifikante Antitumor-Aktivität bei lymphozytischen P388 Leukämiezellen von Mäusen ($ED_{50} < 0.1 \mu\text{g/mL}$). Der LD_{50} betrug bei Mäusen 200 mg/kg (intraperitoneal).^[80,81] In einem Antimitogenese-Essay zeigte sich sogar ein IC_{50} von 1 – 2 ng/mL.^[65] Darüber hinaus konnte in antimikrobiellen Tests eine spezifische Aktivität gegen den Schlauchpilz *Trichophyton asteroides* nachgewiesen werden, während andere Organismen unversehrt blieben.^[80] 1986 konnten Kawai und Rich die genaue Konfiguration des Naturstoffs bestimmen.^[82] Nach NMR-Vorversuchen und Umsetzungen mit Aminosäureoxidasen konnten die D-Konfiguration des Phenylalanins und die L-Konfiguration des Leucins aufgedeckt werden. Die L-Konfigurationen der beiden verbliebenen Aminosäuren wurden dann über NMR-Experimente bestimmt. Über Circular dichroismus-Messungen konnte des Weiteren die S-Konfiguration des Epoxids ermittelt werden. Bei Konformationsuntersuchungen erwies sich WF-3161 als äußerst ungewöhnlich im Vergleich mit anderen HDACi. Das Ringsystem von WF-3161 weist in Lösung eine deutlich geringere Flexibilität auf als HC-Toxin oder Chlamydocin. Während andere HDACi abhängig vom Lösungsmittel mindestens zwei Konformationen einnehmen können, liegt beim WF-3161 stets die CT_3 -Konformation vor, mit der *cis*-Amidbindung zwischen Leucin und Pipecolinsäure. Da die CT_3 -Konformation ebenfalls bei allen anderen tetrapeptidischen HDACi nachgewiesen wurde, liegt auch der Schluss nahe, dass diese Konformation generell die Vorzugskonformation im aktiven Zentrum der Histondeacetylase ist.^[65]

2.1.6.1 Totalsynthese von WF-3161

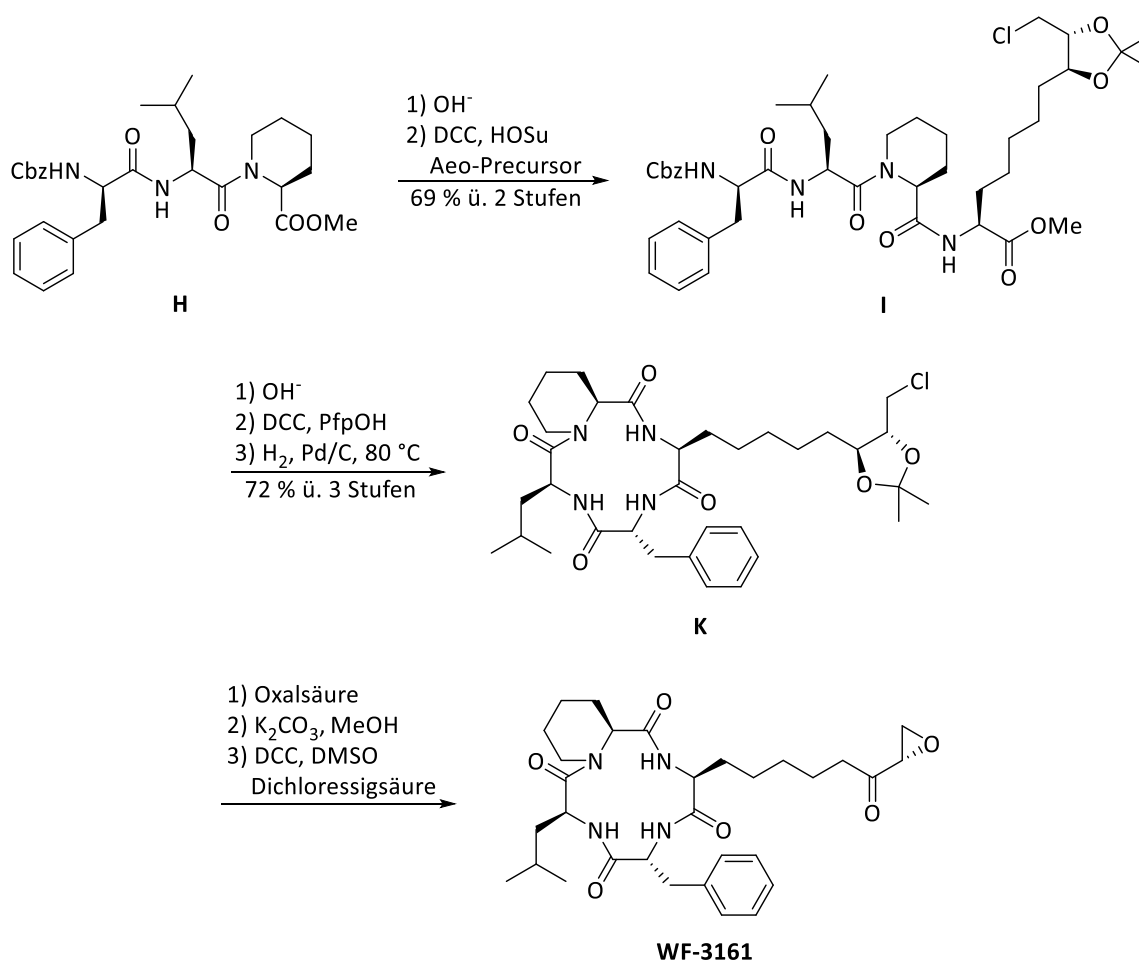
WF-3161 konnte 1989 erstmals von Schmidt *et al.*^[83] totalsynthetisch aufgebaut werden. Die Synthesestrategie unterschied sich dabei stark von den HC-Toxin-Synthesen und orientierte sich eher an der Totalsynthese von Chlamydocin^[84] aus dem Jahre 1984. Das Stereozentrum des Epoxids wurde daher nicht über eine stereoselektive Epoxidierung generiert, sondern mit einer Verbindung des Chiral-Pools eingeführt. Aus L-Weinsäure konnte in wenigen Stufen der Aldehyd **A** synthetisiert

werden,^[85,86] der zur Kettenverlängerung mit dem Wittig-Salz **B** umgesetzt wurde. Die so erhaltene Verbindung **C** wurde dann nach erfolgter Oxidation in einer Horner-Reaktion in den Aminosäure-Precursor **E** überführt. Das zweite Stereozentrum wurde über eine Rhodium-katalysierte stereoselektive homogene Hydrierung dargestellt. Nach Schützungs- und Entschützungs-schritten konnte der Alkohol der Seitenkette mit dem Ghosez-Reagenz ins entsprechende Chlorid überführt werden. Nach Verseifung wurde schließlich Carbonsäure **G** erhalten (Schema 2.12).^[84]



Schema 2.12: Aufbau eines Aeo-Precursors ausgehend von L-Weinsäure.^[83,84]

Der Aufbau des Tetrapeptids erfolgte nicht schrittweise vom C- zum N-Terminus; stattdessen wurde zunächst das Tripeptid **H** synthetisiert, bevor der Aeo-Precursor eingeführt wurde. Auf diese Weise konnte Tetrapeptid **I** epimerisierungsfrei und in insgesamt hohen Ausbeuten aufgebaut werden (Schema 2.13). Tetrapeptid **I** wurde als nächstes in den Pentafluorphenylester überführt, mit dem anschließend die Macrocyclisierung zum Cyclopeptid **K** durchgeführt werden konnte. Hierbei wurden beachtliche 74 % Ausbeute erhalten, was bei Tetrapeptidcyclisierungen nur äußerst selten erreicht wird. Danach wurde die Seitenkette in wenigen Stufen ins WF-3161 überführt, wobei keine Angaben zur Ausbeute gemacht wurden. Zunächst wurde das Acetonid unter Säureeinfluss gespalten und das Epoxid durch intramolekularen nucleophilen Angriff mit Kaliumcarbonat in Methanol gebildet. Die finale Oxidation wurde dann *via* Pfitzner-Moffatt-Oxidation mit DCC und DMSO durchgeführt (Schema 2.13).^[83]

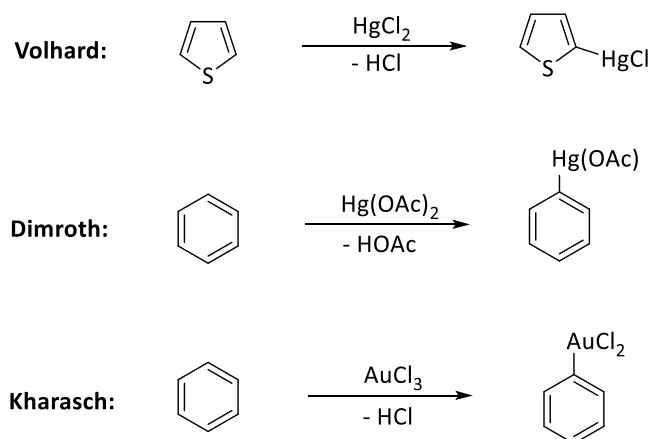
Schema 2.13: Finale Schritte zum WF-3161.^[83]

Die Totalsynthese nach Schmidt ist eine insgesamt attraktive Synthese zum Aufbau von HDAC-Inhibitoren. Die Probleme der HC-Toxin-Synthese umgeht sie durch optimierte Cyclisierungsbedingungen und den Aufbau des α -Stereozen-trums über eine enantio-selektive Hydrierung mit Rhodium. Am schwierigsten gestaltete sich in den HC-Toxin-Synthesen der Aufbau des Epoxid-Stereozen-trums. In der Schmidt-Synthese kann dieses Problem durch den Einsatz von L-Weinsäure als Ausgangsmaterial umgangen werden. Die finalen Stufen der Synthese können kaum hinsichtlich ihrer Effizienz bewertet werden, da keine Angaben zu den Ausbeuten gemacht wurden. Es ist somit nicht bekannt, ob weitere Probleme auftraten, die nicht näher erläutert wurden.

2.2 C–H-Aktivierung

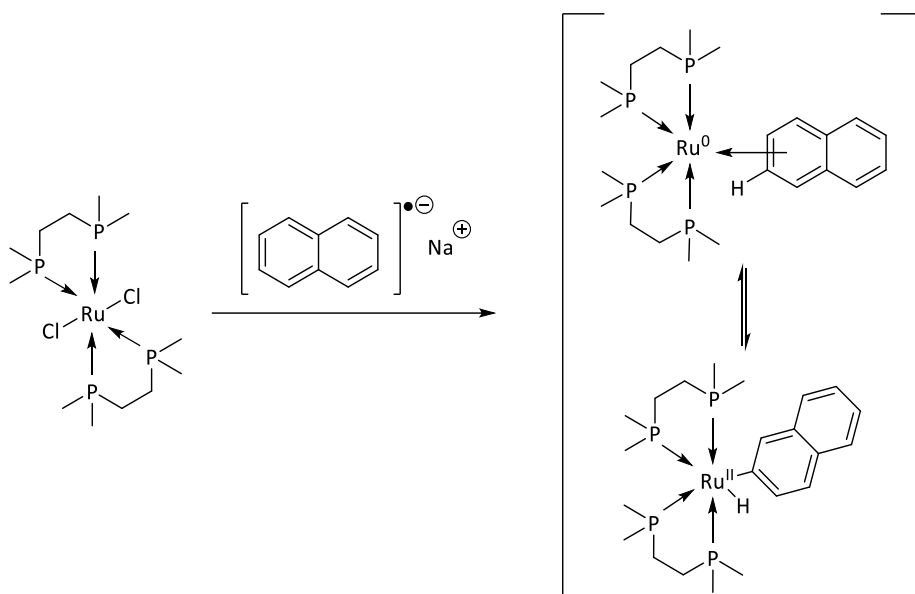
Die Übergangsmetall-katalysierte C–H-Aktivierung ist aus der modernen Synthesechemie kaum noch wegzudenken. Zahlreiche Arbeitsgruppen aus unterschiedlichsten Bereichen der organischen Synthesechemie beschäftigten sich in der jüngeren Vergangenheit intensiv mit der Entwicklung neuer Synthesemethoden, die auf das Prinzip der C–H-Aktivierung zurückzuführen sind.^[87,88] Doch obwohl die C–H-Aktivierung ein recht modernes Themengebiet der organischen Chemie darstellt, gehen deren Ursprünge weit zurück in die Vergangenheit. Bereits im 19. Jahrhundert gab es erste Beispiele, die der C–H-Aktivierung zugeordnet werden können und einen Grundstein für aktuelle Forschungen gelegt haben.^[87] Ein prominentes Beispiel ist an dieser Stelle die Fenton-Reaktion, die 1894 von

Henry John Horstman Fenton entdeckt wurde.^[89] Es handelt sich dabei um die Oxidation organischer Verbindungen mit Wasserstoffperoxid und Eisen(II)-Salzen. 1892 gelang Volhard^[90] die Umsetzung von Thiophen mit Quecksilberchlorid unter Bildung des entsprechenden Quecksilberorganyls. Wenige Jahre später konnte dann Dimroth einige Beispiele zur Bildung arylischer Quecksilberorganyle aus Verbindungen wie Phenol oder Toluol veröffentlichen.^[91] In den 1930er Jahren beschäftigte sich Kharasch^[92] mit dem Einfluss von Goldchlorid auf aromatische Verbindungen und stellte in diesem Zusammenhang aus Benzol und AuCl_3 Chlorbenzol her. Bei frühzeitiger Zugabe von Ether war es jedoch möglich, das intermediär entstehende Goldorganyl zu isolieren. Darüber hinaus konnte ein katalytischer Effekt des AuCl_3 nachgewiesen werden (Schema 2.14).



Schema 2.14: Erste Veröffentlichungen zur C–H-Aktivierung.^[90–92]

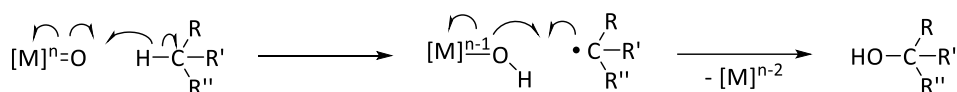
Ein wichtiger Meilenstein in der Geschichte der modernen C–H-Aktivierung war die 1965 von Chatt und Davidson^[93] publizierte Insertion eines Ru^0 -Komplexes in die C–H-Bindung von Naphthalin (Schema 2.15). Der so erhaltene isolierbare Rutheniumkomplex konnte dabei als Hydridtransfer-Reagenz und Reduktionsmittel eingesetzt werden. Interessant war vor allem das Vorliegen eines Gleichgewichts zwischen den beiden Oxidationsstufen des Rutheniums, was zu diesem Zeitpunkt in ähnlicher Form nicht bekannt war. Auf Basis dieser Veröffentlichung konnten einige wichtige Informationen zum mechanistischen Ablauf einer C–H-Aktivierung gewonnen werden.



Schema 2.15: Bildung eines Rutheniumkomplexes nach Chatt und Davidson.^[93]

2.2.1 Reaktionsmechanismus

Grundsätzlich können C–H-Funktionalisierungen über zwei grundlegend voneinander abweichende Mechanismen ablaufen. Der Außensphärenmechanismus beschreibt die Insertion einer C–H-Bindung in den Liganden des Übergangsmetallkomplexes, was zum Beispiel bei der Alkanoxidation der Fall ist. Dabei kommen Metall-Oxo-Spezies zur Anwendung, bei denen die C–H-Aktivierung über einen radikalischen Mechanismus abläuft. Der Sauerstoff abstrahiert dabei ein Wasserstoffradikal des Alkans unter Bildung eines Alkylradikals, welches dann wiederum die entstandene Hydroxygruppe abstrahiert (Schema 2.16). Auf diese Weise wird dann der Alkohol generiert und das Metall reduziert. C–H-Aktivierungen an Metallcarbenen oder Metallnitrenen laufen ebenfalls über einen Außensphärenmechanismus ab.^[87]



Schema 2.16: Beispiel für einen Außensphärenmechanismus.^[87]

Beim Innensphärenmechanismus hingegen erfolgt eine Insertion des Übergangsmetalls in die C–H-Bindung. Abhängig von den elektronischen Verhältnissen kann der Innensphärenmechanismus wieder in drei Klassen unterteilt werden, wobei die Übergänge zwischen den Varianten fließend verlaufen:

- Oxidative Addition für niedervalente elektronenreiche Übergangsmetallkomplexe
- σ -Bindungsmetathese für elektrophile frühe Übergangsmetallkomplexe
- Elektrophile Aktivierung für späte Übergangsmetallkomplexe mit elektronenziehenden Liganden

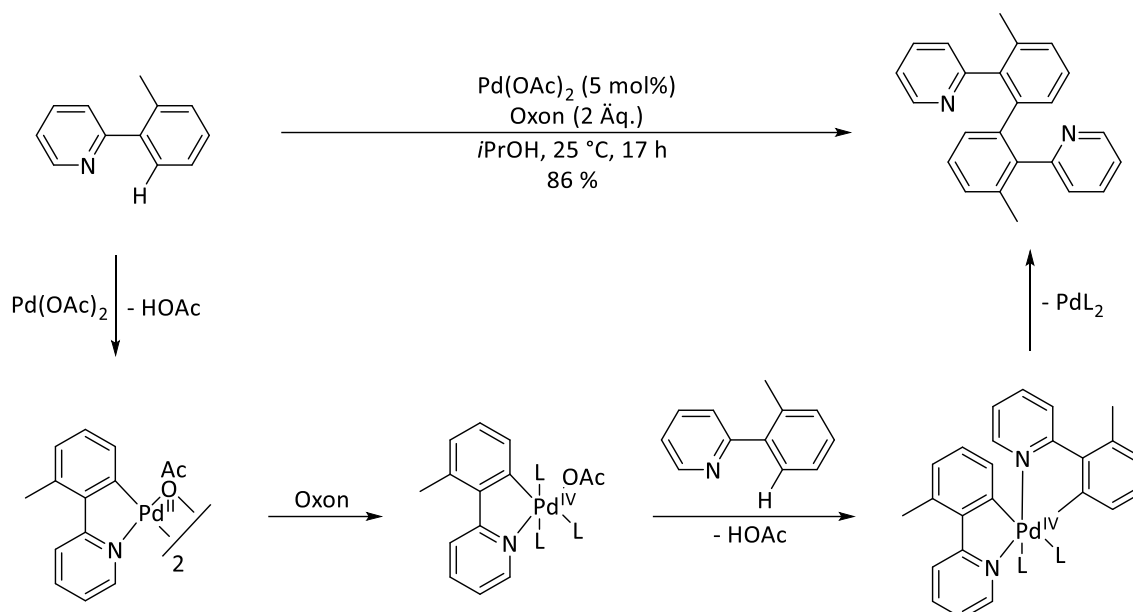
Die drei Varianten unterscheiden sich in der Hauptrichtung des Ladungstransfers beim C–H-Aktivierungsschritt. Die Interaktion einer C–H-Bindung mit einem Übergangsmetall findet über einen Zwei-Wege-Ladungstransfer statt. Zum einen erfolgt ein Transfer ausgehend vom $d\pi$ -Orbital des

Metalls zum σ^* -Orbital der C–H-Bindung und zum anderen vom gefüllten σ -Orbital der Bindung zu einem leeren $d\sigma$ -Orbital des Metalls.^[94] Beide Arten des Ladungstransfers tragen letztlich zu einem Brechen der C–H-Bindung und der Insertion des Übergangsmetalls bei. Abhängig vom elektronischen Charakter des Übergangszustandes handelt es sich um einen nucleophilen oder elektrophilen Prozess. Elektronenarme späte Übergangsmetalle besitzen meist niederenergetische $d\pi$ - und $d\sigma$ -Elektronen, weshalb bei C–H-Aktivierungen der Ladungstransfer von der C–H-Bindung zum Metall überwiegt und diese Metallkomplexe als elektrophil bezeichnet werden. Im Gegensatz dazu besitzen elektronenreiche Übergangsmetallkomplexe hochenergetische $d\pi$ - und $d\sigma$ -Orbitale. Dementsprechend überwiegt in diesem Fall die Bindung ausgehend vom Metall zur C–H-Bindung hin. Beispiele für elektronenarme Metalle wären Pd^{II} , Pt^{II} , Rh^{III} , Ir^{III} und Ru^{II} , welche folglich eher über eine elektrophile Aktivierung reagieren. Darauf folgt häufig eine Deprotonierung durch ein externes Anion oder in manchen Fällen eine oxidative Addition.^[87]

Niedervalente späte Übergangsmetalle können auf vielfältige Art und Weise in einer C–H-Aktivierung reagieren. Die Möglichkeiten reichen hier von einer oxidativen Addition bis zur σ -Bindungsmetathese, wobei dazwischen noch einige Unterklassen möglich sind. Die genaue Natur des Mechanismus hängt dabei u. a. vom Metallzentrum, den sterischen und elektronischen Eigenschaften und dem eingesetzten Substrat ab. Auch Donorliganden wie Phosphine, NHCs oder auch zweizählige Stickstoffliganden können einen solchen nucleophilen Mechanismus begünstigen. Die oxidative Addition ist vor allem repräsentativ für nucleophile, elektronenreiche d^8 -Übergangsmetalle der zweiten und dritten Reihe, für welche die π -Rückbindung deutlich stärker ist als die σ -Donorbindung. Frühe d^0 -Übergangsmetalle einer hohen Oxidationsstufe können hingegen keine oxidative Addition eingehen und reagieren daher eher über eine σ -Bindungsmetathese. Es handelt sich dabei um einen konzertierten Vier-Zentren-Mechanismus, der ohne eine Änderung der Oxidationsstufe des Metalls vonstattengeht. Zusammenfassend kann also gesagt werden, dass abhängig vom Metall und dem Liganden, die C–H-Aktivierung entweder über einen zweistufigen Prozess (Oxidative Addition/Reduktive Eliminierung) mit einer entsprechenden Zwischenstufe oder eine einstufige σ -Bindungsmetathese mit einem Übergangszustand ablaufen kann.^[87]

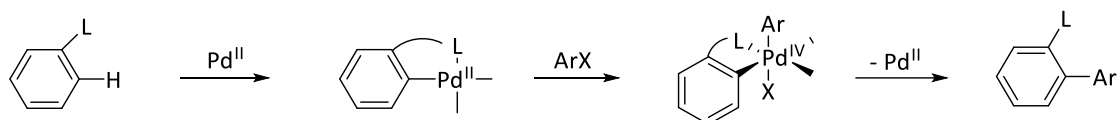
2.2.2 C–H-Aktivierung mit Pd(II) oder Pd(IV)

Das Übergangsmetall Palladium spielt bereits seit Jahrzehnten eine essenzielle Rolle in der Übergangsmetall-katalysierten organischen Synthesechemie. Neben den populären Kreuzkupplungsreaktionen gelingen mittlerweile auch eine ganze Reihe weiterer Reaktionen mithilfe eines Palladiumkatalysators, darunter nicht zuletzt die C–H-Aktivierung.^[95] Meistens basiert die Popularität des Palladiums auf einem effizienten Pd(0)/Pd(II)-Katalysezyklus, der mit hohen „Turnover numbers“ (TON) punkten kann.^[96] Daneben gibt es aber gerade in der C–H-Aktivierung auch die Möglichkeit einer Pd(II)/Pd(IV)-Katalyse.^[97] Die intermediär dabei entstehende Pd(IV)-Spezies ist ebenfalls in der Lage über C–H-Insertionen, reduktive Eliminierungen oder $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktionen C–C-Knüpfungsreaktionen einzugehen.^[87] Als anschauliches Beispiel sei hier die 2006 von Sanford *et al.*^[98] publizierte Dimerisierung von 2-Arylpyridinen erwähnt (Schema 2.17). Hierbei findet zunächst eine C–H-Insertion mit Pd(II) statt, gefolgt von einer Oxidation mit Oxon zu Pd(IV). Anschließend kommt es zu einer zweiten C–H-Insertion mit Pd(IV) woraufhin das finale Produkt nach einer reduktiven Eliminierung erhalten wird.


 Schema 2.17: Dimerisierung von 2-Arylpyridinen nach Sanford *et al.*^[98]

Prinzipiell bringen Pd(IV)-Spezies eine Reihe an Vorteilen gegenüber den entsprechenden Pd(II)-Intermediaten mit sich. Die β -Hydrideliminierung ist in der Pd(II)-Katalyse ein limitierender Faktor, da diese meist mit einer hohen Reaktionsgeschwindigkeit abläuft. Pd(IV)-Spezies hingegen weisen nur eine geringe Tendenz zur β -Hydrideliminierung auf, da keine freien Koordinationsstellen am Palladium mehr verfügbar sind. Durch diesen klaren Vorteil ist eine Vergrößerung des einsetzbaren Substratspektrums möglich. Darüber hinaus ist die reduktive Eliminierung bei Pd(IV)-Spezies um ein Vielfaches schneller als bei den Pd(II)-Komplexen, sodass hier häufig milde Reaktionsbedingungen ausreichen. Des Weiteren sind Reaktionen mit einem Pd(II)/Pd(IV)-System deutlich einfacher durchzuführen, da die beteiligten Intermediate weder luft- noch feuchtigkeitsempfindlich sind. Dennoch sind nackte Pd(IV)-Komplexe sehr labil, was häufig den Einsatz von stabilisierenden Liganden voraussetzt.^[95]

Trotz der steigenden Popularität der Pd(IV)-Katalyse gibt es noch immer einige Unklarheiten im mechanistischen Aspekt. Ein Beispiel hierfür ist die C–H-Aktivierung unter Einsatz von Arylhalogeniden. Es gibt Hinweise auf eine oxidative Addition des Arylhalogenids an das Pd^{II}-Intermediat unter Bildung einer Pd(IV)-Spezies, wie in Schema 2.18 gezeigt. Das Auftreten von Pd(IV) konnte in diesem Fall aber nicht zweifelsfrei bewiesen werden, sodass immer noch keine Einigkeit zu diesem Thema erreicht werden konnte.^[99]


 Schema 2.18: Mechanistischer Vorschlag zur C–H-Aktivierung mit Arylhalogeniden.^[95]

2.2.3 Modifizierung von Aminosäuren und Peptiden *via* C–H-Aktivierung

Ein Themenbereich, der in der jüngeren Vergangenheit große Fortschritte auf dem Gebiet der C–H-Aktivierung machen konnte, ist die Aminosäure- und Peptidsynthese. Die Modifizierung *via* C–H-Aktivierung kann dabei grob in die beiden Bereiche Rückgrat-Modifizierung und Seitenketten-Modifizierung unterteilt werden. In der Peptidseitenkette kann wiederum zwischen sp^2 - und sp^3 -hybridisierten C–H-Bindungen unterschieden werden (Abbildung 2.12).

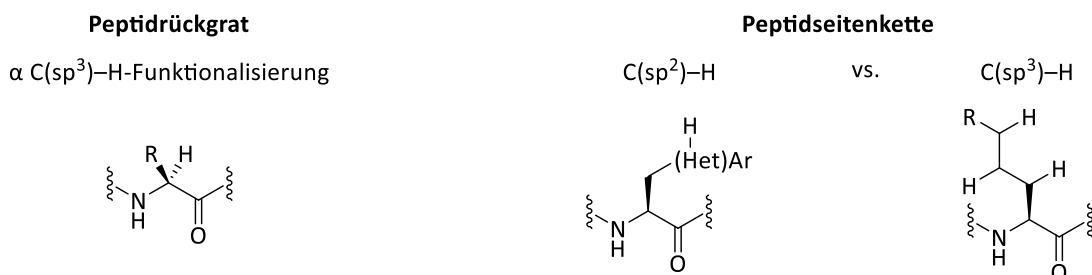


Abbildung 2.12: Einteilung der C–H-Aktivierungen am Peptid.^[88]

Mit der C–H-Aktivierung gehen in aller Regel zwei Hauptprobleme einher, die zunächst umgangen werden müssen, um eine erfolgreiche Reaktionsführung zu gewährleisten:^[88]

- Die Schwierigkeit eine inerte C–H-Bindung trotz ihrer hohen Bindungsdissoziationsenergie zu aktivieren
- Die selektive Funktionalisierung von lediglich einer C–H-Bindung in Anwesenheit zahlreicher weiterer C–H-Bindungen im gleichen Molekül, die häufig ähnliche Eigenschaften aufweisen

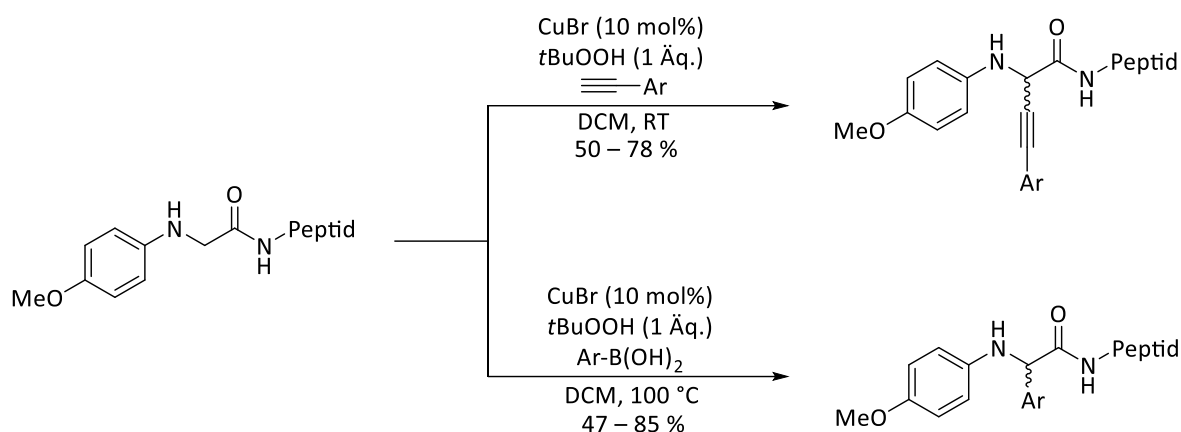
Die Lösung dieser Probleme setzt eine Vielzahl unterschiedlicher Strategien voraus, die in Abhängigkeit der funktionalisierten Position und der eingeführten Gruppen angepasst werden können. Im Folgenden sollen einige Strategien zur Funktionalisierung unterschiedlicher Positionen beschrieben werden.

2.2.3.1 C–H-Funktionalisierung am Peptidrückgrat

Die C–H-Funktionalisierungen an der α -Position verlaufen meist über einen Außensphärenmechanismus oder alternative Mechanismen ab und werden entweder zur Einführung von Seitenketten in Glycinderivaten oder zur Synthese von quartären Aminosäuren eingesetzt. An dieser Stelle werden einige Beispiele für Rückgratfunktionalisierungen näher erläutert.^[88]

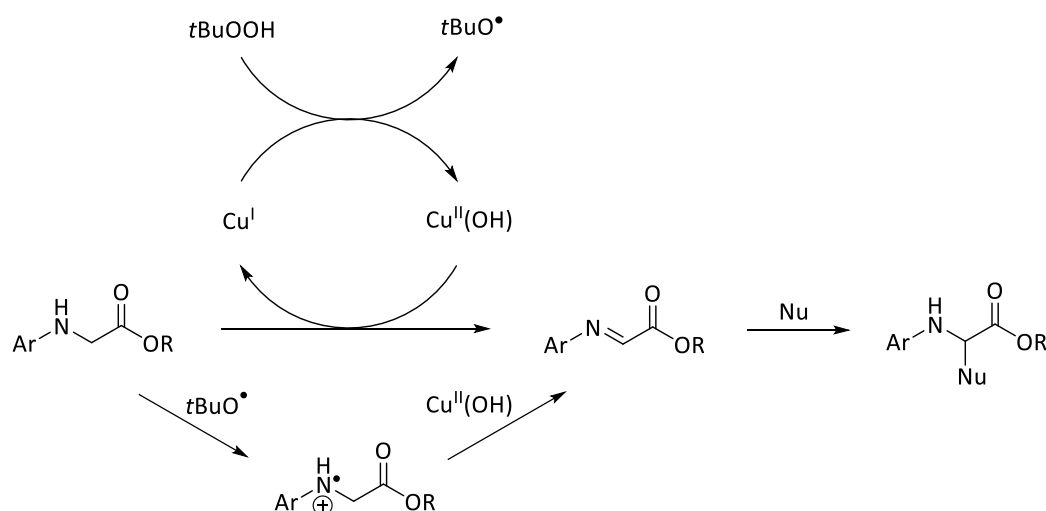
➤ Dehydrierende Kreuzkupplungen (CDC)

Wenn eine C–C-Bindung aus einer Kupplung zweier C–H-Bindungen resultiert, bezeichnet man dies als dehydrierende Kreuzkupplung (CDC). Li *et al.*^[100,101] konnten 2008 erstmals eine CDC-Reaktion mit *N*-Arylpeptiden entwickeln. Unter dem Einsatz von Kupferbromid und TBHP konnte zunächst die α -Position oxidiert werden. Das dabei gebildete Imin wurde anschließend unter Lewis-Säure-Katalyse mit einer Vielzahl an Nucleophilen umgesetzt. Insbesondere terminale Alkine und Arylboronsäuren stellten sich als gut geeignet heraus und konnten in hohen Ausbeuten ins entsprechende Produkt überführt werden (Schema 2.19).



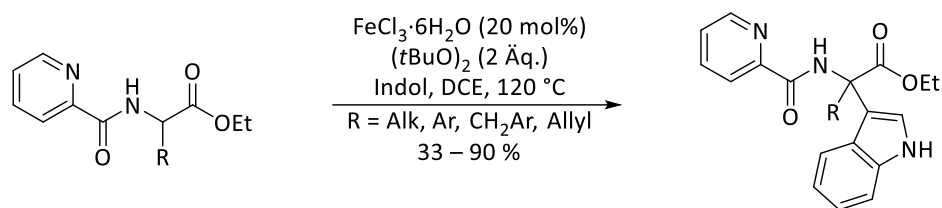
Schema 2.19: CDC-Reaktion nach Li *et al.*^[100,101]

Mechanistisch gesehen kommt es zunächst zur Oxidation von Cu(I) zu Cu(II) unter Bildung von *tert*-Butoxy-Radikalen, welche anschließend ein freies Elektron des Startmaterials abstrahieren. Dabei entsteht ein Radikalkation und *tert*-Butanol. Das Radikalkation reduziert Cu(II) wieder zu Cu(I), wobei sich ein Iminintermediat bildet. Das Imin reagiert schließlich mit einem Nucleophil zum gewünschten Produkt (Schema 2.20).



Schema 2.20: Vorgeschlagener Mechanismus der CDC-Kupplung.^[88]

You *et al.*^[102] konnten die Modifizierungen der α-Position auf bereits substituierte Derivate ausweiten, sodass quartäre Aminosäuren zugänglich wurden. Dabei konnte beispielsweise Indol, aber auch viele weitere aromatische Systeme eingeführt werden. Bei der Umsetzung wird zuerst das Fe(III)-Ion vom Pyridinamid chelatisiert, bevor Di-*tert*-Butylperoxid das α-Proton abstrahiert. Das benachbarte Eisenkation überträgt anschließend ein Elektron auf die α-Position, sodass intermediär ein Imin gebildet wird, welches vom eingesetzten aromatischen System in einem Friedel-Crafts-artigen Mechanismus angegriffen werden kann (Schema 2.21).

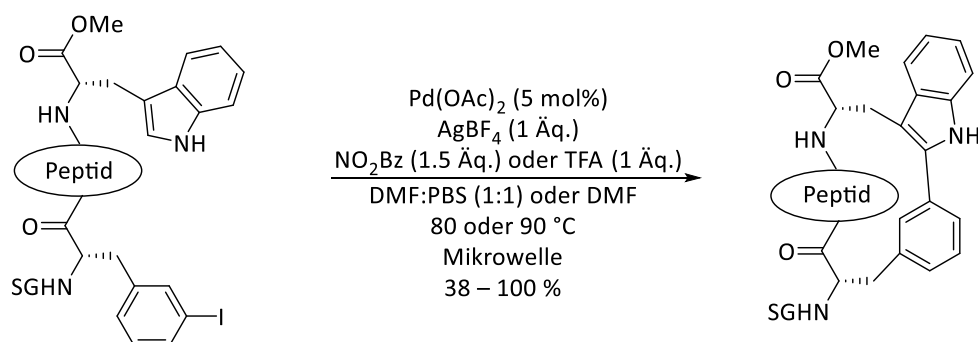

 Schema 2.21: Erweiterte CDC-Reaktion nach You *et al.*^[102]

Die gezeigten CDC-Reaktionen bieten zwar eine Möglichkeit zur effizienten Einführung zahlreicher Funktionalitäten, jedoch findet keine Stereodifferenzierung statt. Mittlerweile existieren auch vergleichbare Methoden, bei denen beispielsweise C–H-Oxidationen mit Kreuzkupplungsbedingungen und dem Einsatz chiraler Liganden kombiniert werden, um gezielt Stereozentren aufzubauen.^[103] Ähnliche Ergebnisse konnten außerdem *via* Photoredoxkatalyse erreicht werden.^[104]

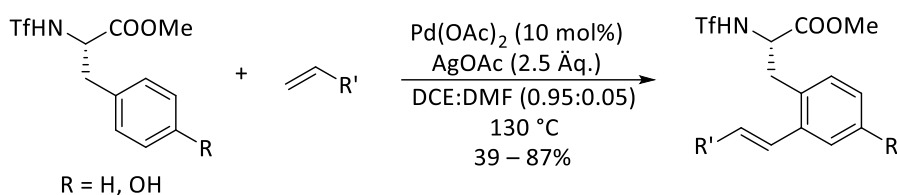
2.2.3.2 C–H-Funktionalisierungen in der Peptidseitenkette

➤ C(sp²)-H Funktionalisierung von Aminosäuren und Peptiden

Eine Möglichkeit die Seitenkette von Aminosäuren oder Peptiden zu modifizieren liegt in der Funktionalisierung von sp²-hybridisierten C–H-Bindungen, die vor allem in aromatischen Aminosäuren zu finden sind. Hierzu existieren eine ganze Reihe von Beispielen über Acetoxylierungen, Arylierungen, Alkenylierungen, Alkinylierungen, Halogenierungen und Borylierungen. Beispielhaft sei an dieser Stelle eine Makrocyclisierung von Lavilla *et al.*^[105] gezeigt (Schema 2.22). Das hier dargestellte Cyclopeptid wurde hauptsächlich bei *para*- und *meta*-substituierten Iodiden und langen Peptidlinkern erhalten, während kürzere Peptide eher die Bildung des Cyclodimers bevorzugten. Die intramolekulare Umsetzung von Tryptophan mit einem iodierten Phenylalanin ermöglichte auf diese Weise den Aufbau einer Vielzahl an verbrückten Peptiden mit einer teils hohen biologischen Aktivität.


 Schema 2.22: Synthese von verbrückten Peptiden *via* C–H-Aktivierung nach Lavilla *et al.*^[105]

Im vorangegangenen Beispiel war die Regioselektivität der C–H-Aktivierung aufgrund der hohen Reaktivität der Indol-C2-Position kein Hindernis. Yu *et al.*^[106] konnten allerdings 2008 über C–H-Aktivierung diverse Phenylalaninderivate regioselektiv an der *ortho*-Position alkenylieren (Schema 2.23). Ähnlich einer Heck-Reaktion wurden die Alkene unter Palladium-Katalyse mit den Aminosäurederivaten umgesetzt. Statt eines iodierten Aromaten konnten jedoch direkt die nicht halogenierten Derivate eingesetzt werden. Durch die Koordination des Palladiums ans Triflylamid kommt es bei der Insertion in die C–H-Bindung zur Ausbildung eines 6-Ring-Intermediats, woraus die Regioselektivität in *ortho*-Position resultiert.

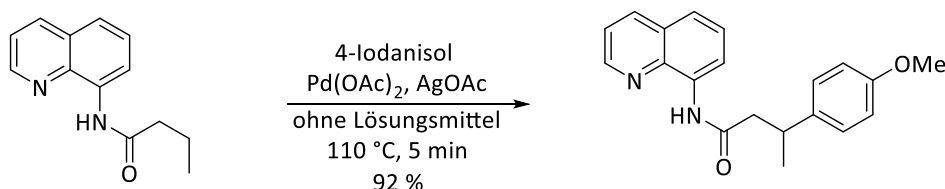

 Schema 2.23: Regioselektive C–H-Aktivierung an Phenylalaninderivaten nach Yu *et al.*^[106]

➤ C(sp³)-H Funktionalisierung von Aminosäuren und Peptiden

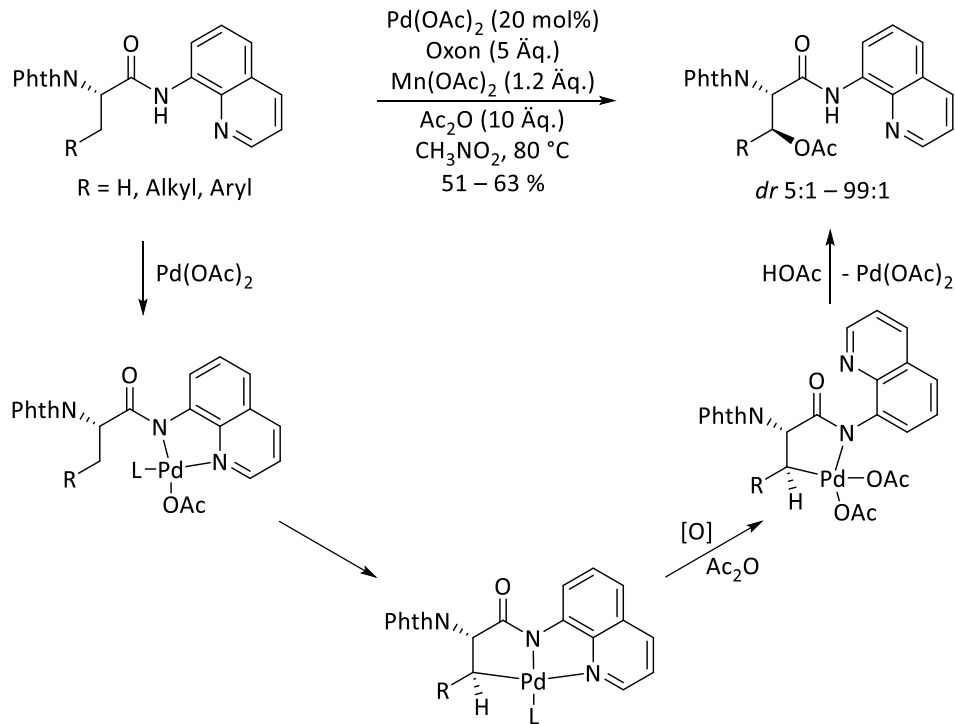
In den letzten 20 Jahren konnten einige Methoden zur C–H-Aktivierung von alkyliischen C–H-Bindungen entwickelt werden. Generell sind dabei größere Schwierigkeiten zu erwarten als bei den arylischen und alkenylischen Substraten, da sp³-hybridisierte C–H-Bindungen, die in organischen Verbindungen in hoher Zahl vorkommen, meist unreaktiv und schwer voneinander zu differenzieren sind. Daher mussten besondere Strategien entwickelt werden, um diese Probleme zu umgehen.

Funktionalisierung an der β -Position

Eine der am weitesten verbreiteten Methoden zur regioselektiven C–H-Aktivierung ist der Einsatz dirigierender Gruppen, die an den Metallkatalysator koordinieren und so eine nahegelegene C–H-Bindung leichter angreifbar machen. 2005 wurden von Daugulis *et al.*^[107] erste Versuche zu dirigierenden Gruppen in der C–H-Aktivierung durchgeführt (Schema 2.24). Nachdem mit Pyridin als dirigierende Gruppe neben den gewünschten C–H-Aktivierungsprodukten auch eine große Menge an Nebenprodukten erhalten wurden, stellte sich stattdessen das 8-Aminochinolinamid als beste Alternative heraus. So konnte regioselektiv das β -arylierte Produkt in exzellenter Ausbeute synthetisiert werden.

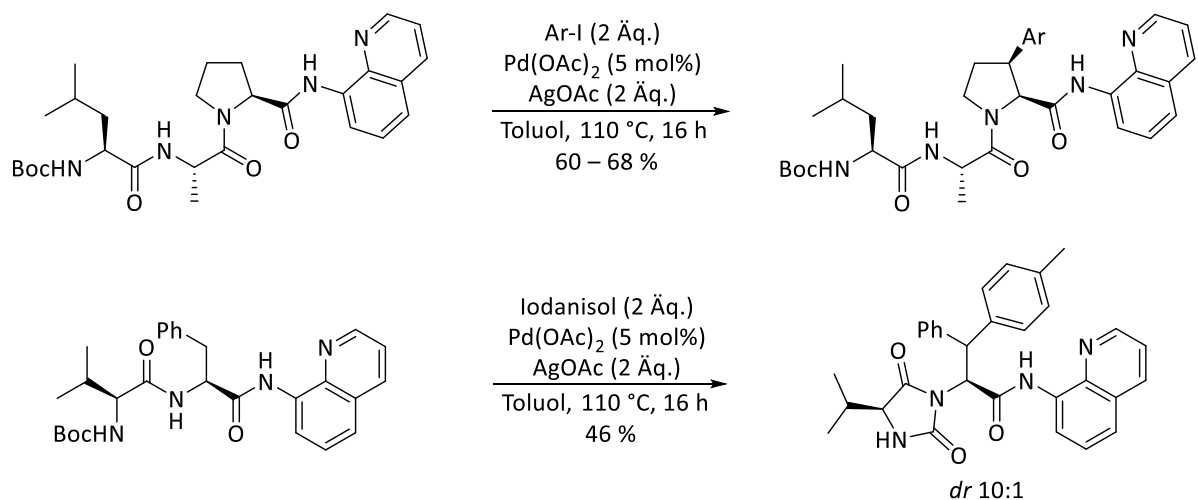

 Schema 2.24: Regioselektive C–H-Aktivierung mit dirigierender Gruppe.^[107]

Die erste Anwendung in der Aminosäuresynthese erfolgte 2006 durch Corey *et al.*^[108] (Schema 2.25). Phthaloyl-geschützte Aminosäuren konnten unter Palladiumkatalyse mithilfe der Aminochinolin-Gruppe in C–H-Aktivierungen (Acetoxylierung und Arylierung) erfolgreich umgesetzt werden. Das bereits vorhandene Stereozentrum ermöglichte hier sogar eine diastereoselektive Einführung der neuen Funktionalität. Im Rahmen dieser Arbeit konnte er zudem Theorien zu einem Pd(IV)-Intermediat weiter stützen. Zunächst wird Pd(II) von der dirigierenden Gruppe chelatisiert, was eine regioselektive Umsetzung der β -C–H-Bindung ermöglicht. Darauf folgt die Insertion des Palladiums in die C–H-Bindung, was durch Mn(OAc)₂ als Lewis-Säure beschleunigt wird. Der gebildete Palladacyclus wird als nächstes von Oxon zu Pd(IV) oxidiert und von Acetanhydrid weiter acetoxyliert. Der Pd(IV)-Komplex zerfällt schließlich in einer reduktiven Eliminierung wieder zu Pd(II) und dem gewünschten Produkt.



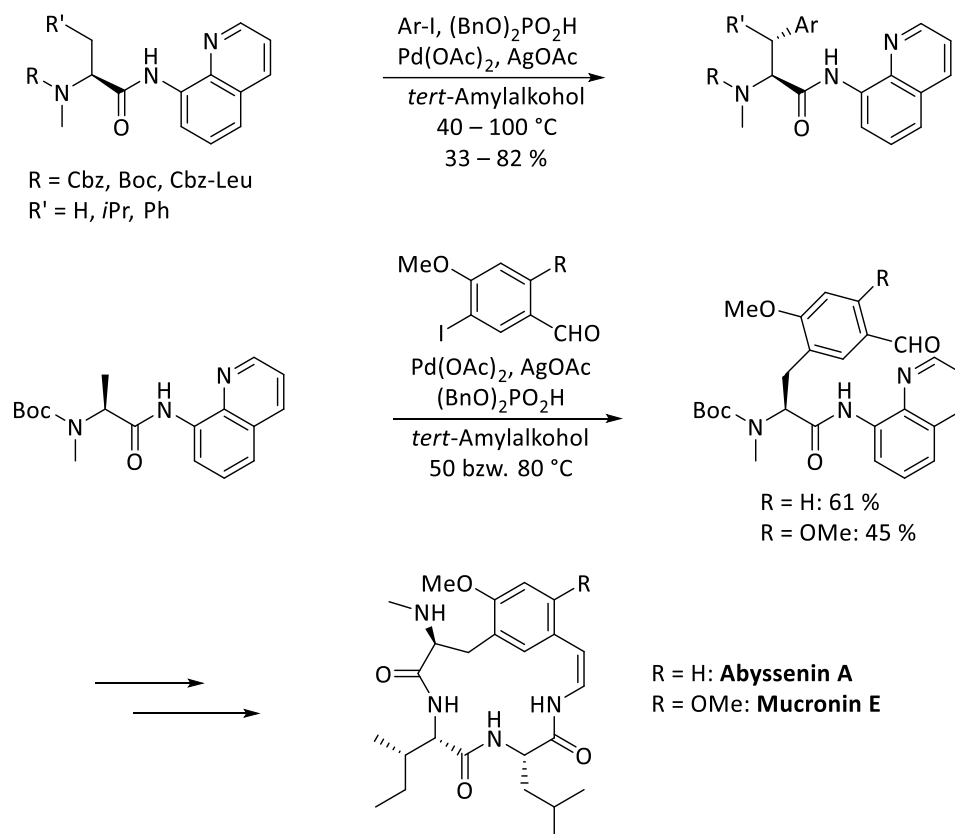
Schema 2.25: Mechanistische Einblicke in die Auxiliar-gesteuerte C–H-Aktivierung.^[108]

In den folgenden Jahren wurde die Methode stetig erweitert, sodass u. a. auch Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl und Arylgruppen eingeführt werden konnten. Hierbei wurden meist Phthaloyl-geschützte Aminosäuren eingesetzt.^[109] In den wenigen Beispielen mit anderen Schutzgruppen konnten jedoch keine Aminosäuren mit N–H-Funktionalität eingesetzt werden, da vermutlich das Amid selbst als dirigierende Gruppe fungieren kann.^[110] Eine Methode zur Maskierung des Amidprotons der C-terminalen Aminosäure ist neben der Einführung der Phthaloylschutzgruppe die direkte C–H-Aktivierung von Prolin-haltigen Peptiden. Eine solche Methode konnte 2016 von Kazmaier *et al.*^[14] am Tripeptid entwickelt werden, wobei ausschließlich das *cis*-Isomer erhalten wurde (Schema 2.26). An Peptiden ohne Amid-Maskierung konnte zwar ebenfalls eine C–H-Aktivierung beobachtet werden, jedoch wurde dabei stets das Ringschlussprodukt isoliert.



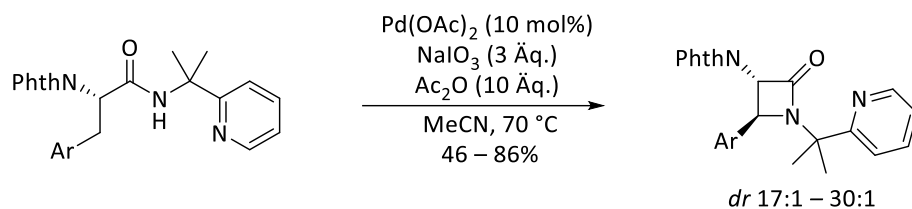
Schema 2.26: C–H-Aktivierung an Prolin-haltigen Peptiden nach Kazmaier *et al.*^[14]

Nachdem Qin *et al.*^[111] C–H-Aktivierungen mit *N*-benzylierten Aminosäuren durchführte, konnte die Methode 2018 von Kazmaier *et al.*^[110] auf *N*-methylierte Aminosäuren und Peptide ausgeweitet werden. Unter den Standardbedingungen (Toluol, 110 °C) kam es insbesondere mit den Alaninderivaten zur Doppelsubstitution, was jedoch bei niedrigerer Temperatur und durch den Einsatz von *tert*-Amylalkohol und Dibenzylphosphat unterdrückt werden konnte. Bei Leucin- und Phenylalaninderivaten trat hingegen keine Doppelsubstitution auf und es wurden durchweg gute Diastereomerenverhältnisse erhalten ($dr \geq 95:5$). Auf Basis dieser Ergebnisse wurde die neu entwickelte Methode auch in der Naturstoffsynthese getestet, sodass schließlich die beiden Naturstoffe Abyssenin A und Mucronin E synthetisiert werden konnten (Schema 2.27).



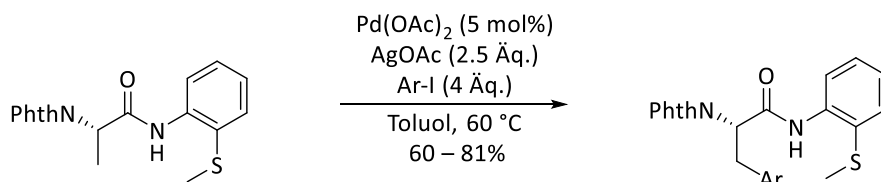
Schema 2.27: C–H-Aktivierung an *N*-methylierten Aminosäuren und deren Anwendung in der Naturstoffsynthese.^[110]

Neben dem 8-Aminochinolinamid wurden in der jüngeren Vergangenheit auch weitere dirigierende Gruppen entwickelt. Mit der 2-(Pyridin-2-yl)isopropyl-Gruppe (PIP) konnten neben Umsetzungen mit Iodarylen und Iodheteroarylen auch Fluorierungen^[112] in der β -Position durchgeführt werden. Außergewöhnlich war aber vor allem die Synthese von β -Lactamen, die von Shi *et al.*^[113] durch intramolekulare C–H-Aktivierungen mit NaIO_3 und Acetanhydrid ermöglicht wurde (Schema 2.28). Neben den hohen Ausbeuten wurden durch sterische Abstoßungen der eingeführten Gruppe und der Phthaloylschutzgruppe auch sehr gute Diastereoselektivitäten erreicht.



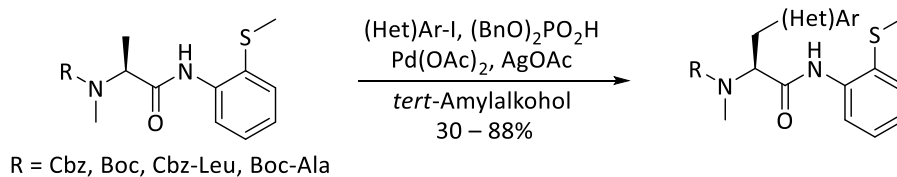
Schema 2.28: Synthese von β -Lactamen *via* C–H-Aktivierung.^[113]

Da bei Alaninderivaten aufgrund der geringen sterischen Hinderung häufig eine Doppelfunktionalisierung auftritt, entwickelte Daugulis^[114] eine dirigierende Gruppe, die dazu in der Lage ist, dieses Problem zu umgehen (Schema 2.29). Die Methylthioanilingruppe (MTA) konnte selektiv die Synthese des monoarylierten Produktes ermöglichen, während durch einfachen Austausch der dirigierenden Gruppe zum 8-Aminochinolin ausschließlich das Doppelfunktionalisierungsprodukt erhalten wurde. Von Chen *et al.*^[115] wurde eine alternative monoselektive Methode entwickelt. Der Einsatz von TFA bzw. AgTFA ermöglichte eine Reaktionsführung bei Raumtemperatur, sodass unter kinetischer Kontrolle die Doppelfunktionalisierung unterdrückt werden konnte.



Schema 2.29: C–H-Aktivierung mit der 2-Methylthioanilin-Gruppe nach Daugulis *et al.*^[114]

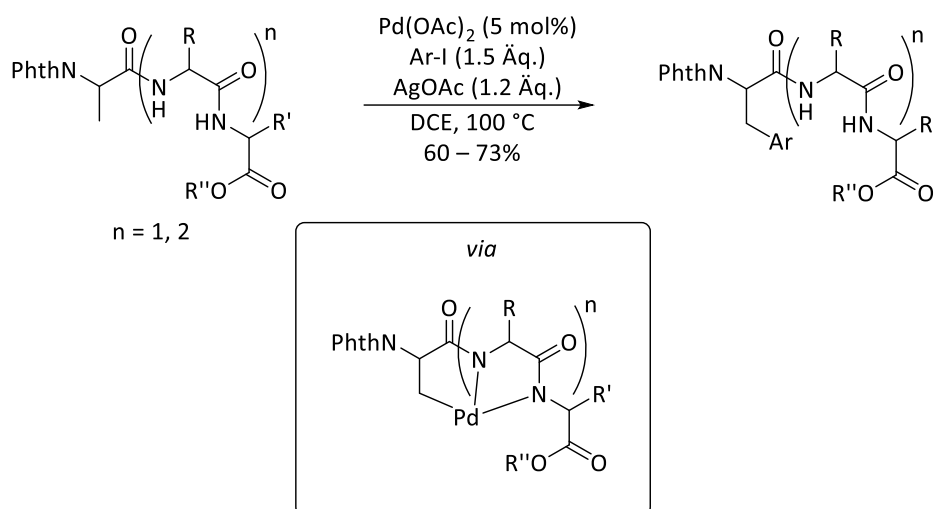
Kazmaier *et al.*^[116] konnten das Anwendungsspektrum von Methylthioanilin (MTA) als dirigierende Gruppe noch erweitern. Neben *N*-methylierten Aminosäuren konnten auch Dipeptide erfolgreich eingesetzt werden, sodass auch in diesen Fällen eine Doppelsubstitution weitestgehend unterdrückt werden konnte. Die geringe Reaktivität der MTA-Gruppe führte zwar zu längeren Reaktionszeiten und höheren Temperaturen, jedoch konnte eine höhere Ausbeute im Vergleich zum 8-Aminochinolinamid erreicht werden (Schema 2.30).



Schema 2.30: Erweiterung der MTA-Methode nach Kazmaier *et al.*^[116]

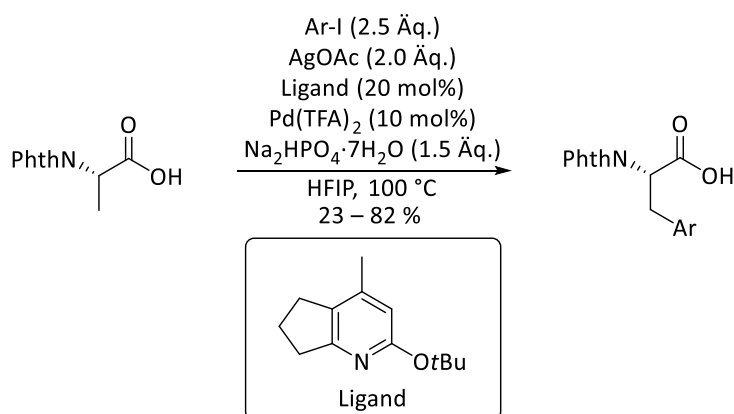
Ein Nachteil der C–H-Aktivierung mithilfe von dirigierenden Gruppen ist deren zusätzlich notwendige Einführung bzw. Abspaltung. Vor allem letztere erfordert häufig harsche Methoden, die nicht von allen funktionellen Gruppen toleriert werden. Yu *et al.*^[117] entwickelten eine Methode, die ohne eine externe dirigierende Gruppe auskommt und stattdessen intrinsische Elektronendonoren ausnutzt. Durch Koordination der Amid-Stickstoffe ans Palladium konnten Dipeptide, Tripeptide und sogar Tetrapeptide ohne dirigierende Gruppe C–H-funktionalisiert werden (Schema 2.31). Während bei Dipeptiden das teure Lösungsmittel Hexafluorisopropanol benötigt wurde, konnte bei höheren Peptiden das deutlich preiswertere 1,2-Dichlorethan verwendet werden. Die gleiche Arbeitsgruppe

konnte die Methode inzwischen auch auf Alkinylierungen erweitern, indem Tetrabutylammoniumacetat als Additiv zugesetzt wurde.^[118]



Schema 2.31: C–H-Aktivierung am Peptid ohne dirigierende Gruppe nach Yu *et al.*^[117]

Neben der β -Funktionalisierung mithilfe dirigierender Gruppen existieren auch Ligand-basierte Varianten. Während höhere Peptide von Yu *et al.* ohne dirigierende Gruppe funktionalisiert werden konnten, war dies bei einfachen Aminosäuren wegen der fehlenden Koordinationsmöglichkeiten nicht möglich. Stattdessen konnten Yu *et al.* ein Pyridinderivat als geeigneten Liganden für eine Auxiliar-freie C–H-Aktivierung entwickeln (Schema 2.32). Die Methode konnte im Grammaßstab in hoher Ausbeute ohne Racemisierung durchgeführt werden.^[119] Darüber hinaus konnten mittlerweile auch enantioselektive Methoden mit chiralen Liganden^[120] oder auch lichtinduzierte C–H-Aktivierungen^[121] zur β -Funktionalisierung entwickelt werden.

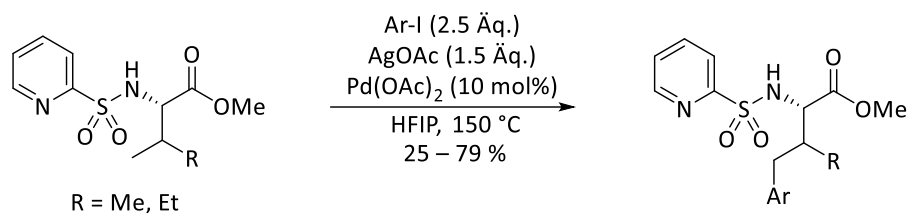


Schema 2.32: Ligand-gesteuerte C–H-Aktivierung von Aminosäuren.

Funktionalisierung an γ - und δ -Position

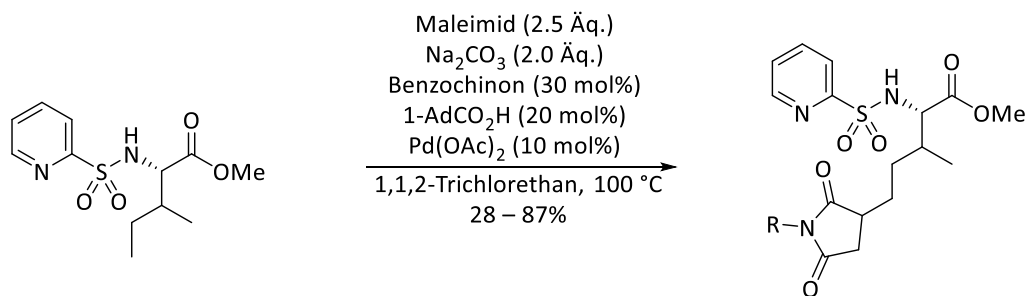
Dirigierende Gruppen am C-Terminus führen in der Regel zur Funktionalisierung der β -Position. Der dabei intermediär entstehende Metalla-Fünfring ist deutlich stabiler als ein entsprechender Sechsring, welcher die Funktionalisierung der γ -Position begünstigen würde. Um eine gezielte γ -Funktionalisierung durchführen zu können, wird stattdessen eine N-terminale dirigierende Gruppe eingeführt, sodass erneut ein stabiles Fünfringintermediat entsteht. Carretero *et al.*^[122] beispiels-

weise konnten mit einem *N*-(2-Pyridyl)sulfonyl-Auxiliar am *N*-Terminus γ -C–H-Arylierungen von Valin- und Isoleucinderivaten erfolgreich durchführen (Schema 2.33).



Schema 2.33: γ -Funktionalisierung mithilfe einer *N*-terminalen dirigierenden Gruppe.^[122]

C–H-Aktivierungen an der δ -Position sind deutlich schwieriger durchzuführen, da keine Möglichkeit zur Ausbildung eines Metalla-Fünfrings existiert. Shi *et al.*^[123] konnten jedoch beim Einsatz von Maleimiden erfolgreich δ -Funktionalisierungen realisieren. Es wird vermutet, dass in diesem speziellen Fall die Insertion des Maleimids im Fall des Fünfrings eine sehr hohe Energiebarriere überwinden müsste, weshalb der Sechsring vorgezogen wird (Schema 2.34).

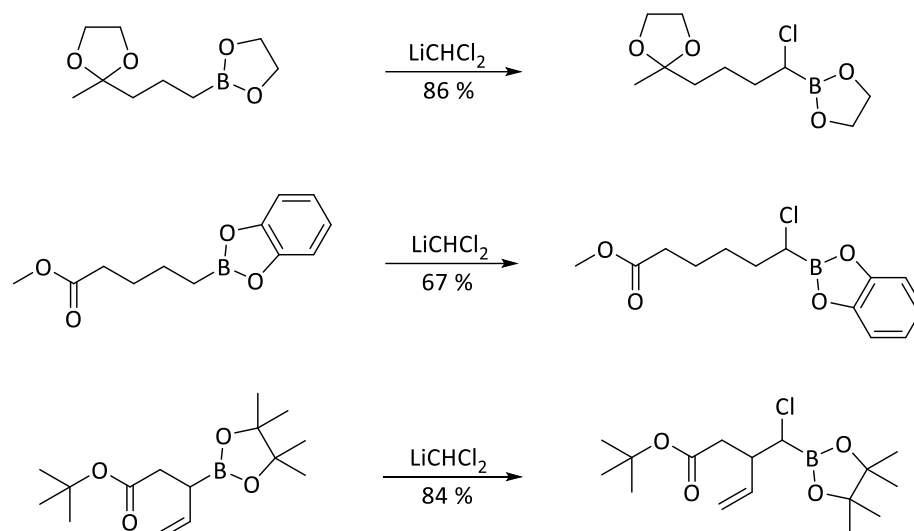


Schema 2.34: δ -Funktionalisierung nach Shi *et al.*^[123]

All diese Methoden haben gemeinsam, dass sie auf substituierte Aminosäuren oder Peptide limitiert sind. Sobald ein freies Amidproton an der kritischen Position (Aminofunktion der modifizierten Aminosäure) vorhanden ist, bricht die Ausbeute sehr stark ein. Die Phthaloyl-Schutzgruppe bietet hierfür eine Lösung, insofern sich die modifizierte Aminosäure am *N*-Terminus befindet. Für Peptide, bei denen dies nicht der Fall ist, konnte bisher keine Möglichkeit gefunden werden, dies zu umgehen. Eine neue Methode, die das fehlende Substratspektrum erschließen könnte, wäre demnach von großem Nutzen.

2.3 Matteson-Homologisierung

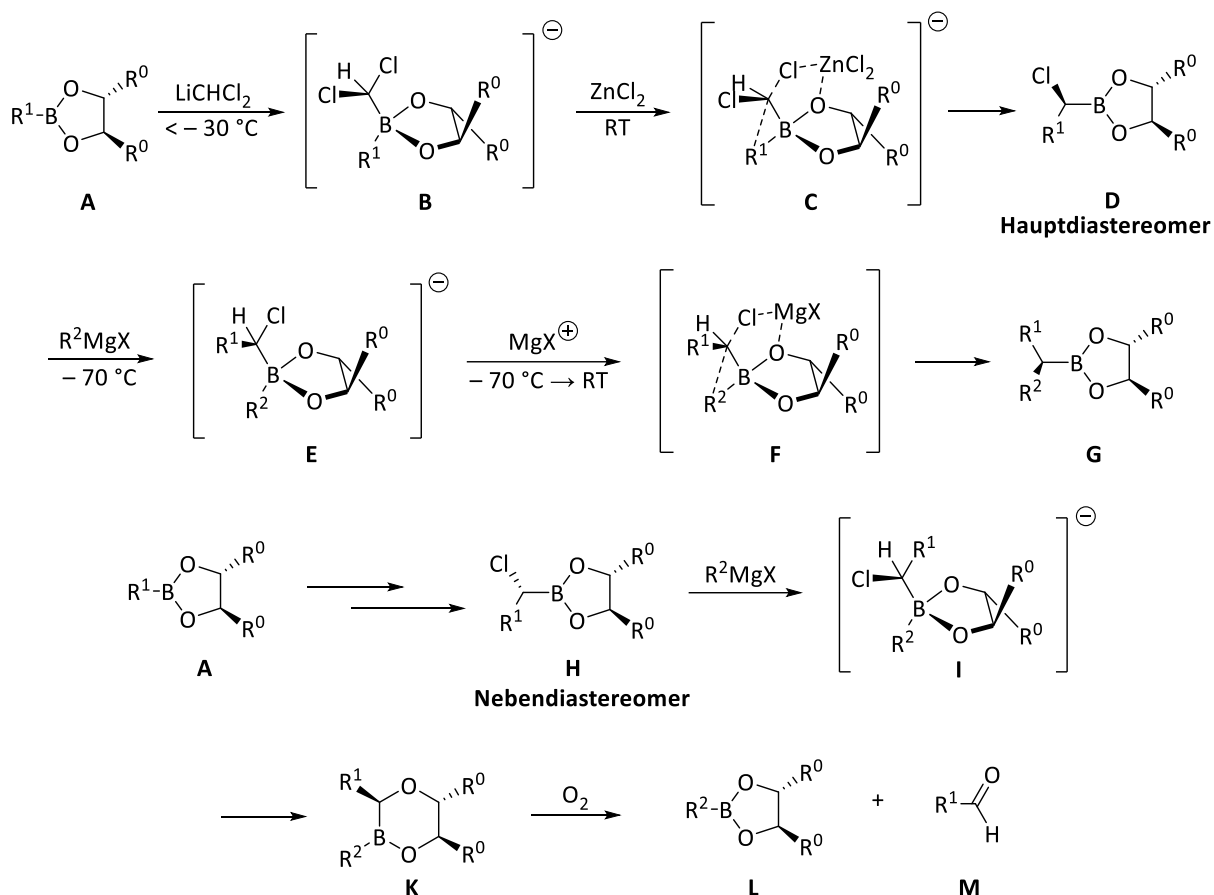
1983 konnte Donald Matteson erste Erkenntnisse zur Entwicklung einer hoch stereoselektiven Methode zur Homologisierung von chiralen Boronsäureestern gewinnen.^[124] Die bereits 20 Jahre zuvor von Matteson entdeckte nucleophile Substitution von α -Halogenboronsäureestern^[125] fand bis dato aufgrund der schwierigen Eduktsynthese keine nennenswerte Anwendung. Matteson fand jedoch heraus, dass Boronsäureester mit Dichlormethylithium in hoher Ausbeute α -Chlorboronsäureester bilden. Ketale, Ester und Alkene beispielsweise wurden unter den Reaktionsbedingungen toleriert (Schema 2.35). Über die Jahrzehnte konnte die Matteson-Homologisierung auf eine Vielzahl von Nucleophilen angewendet und zudem mit chiralen Diol-Auxiliaren eingesetzt werden, was sie zu einem vielseitigen Werkzeug der organischen Synthesechemie machte.^[126]



Schema 2.35: Synthese von α -Chlorboronsäureestern nach Matteson.^[124]

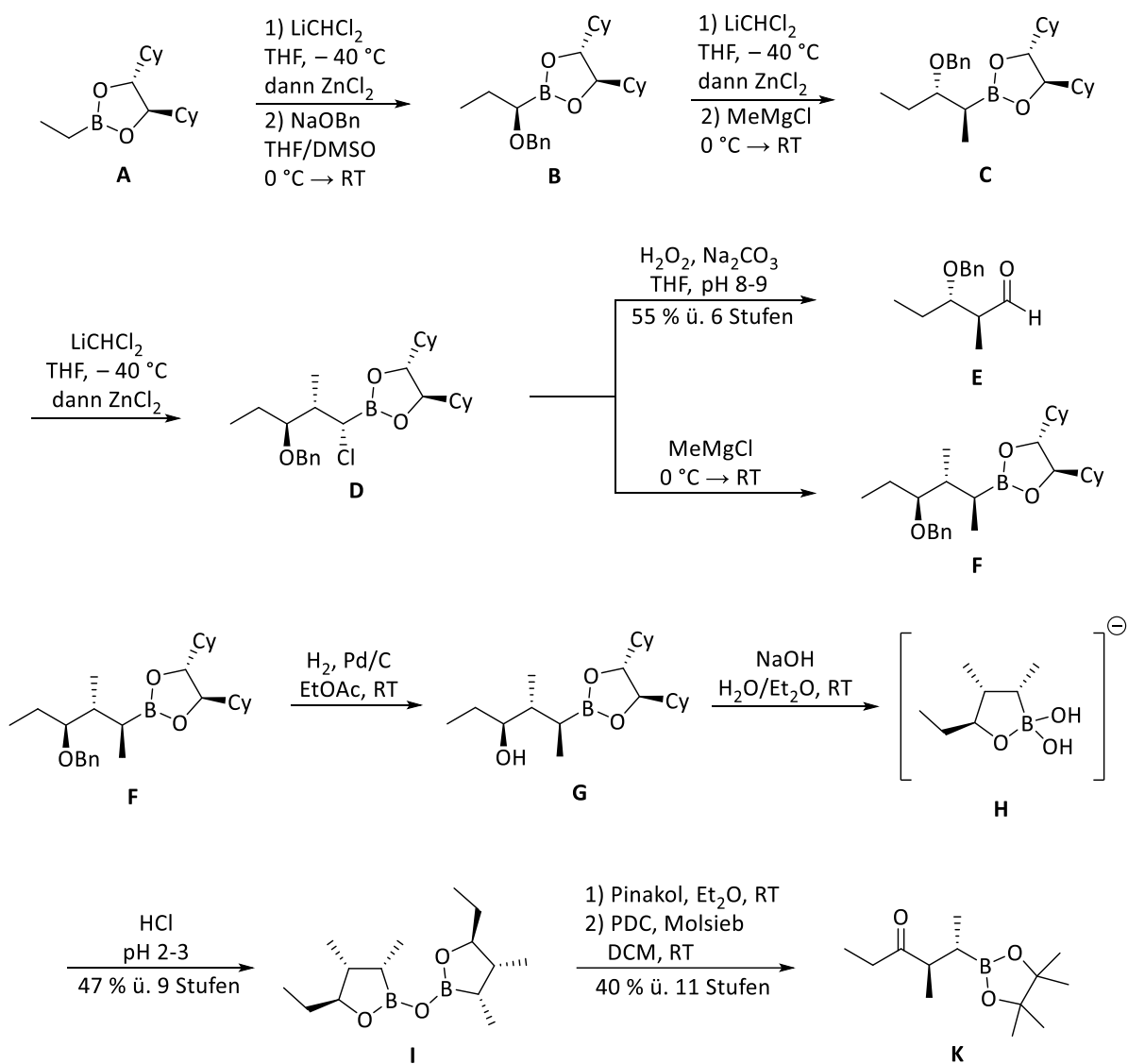
2.3.1 Reaktionsmechanismus

In Schema 2.36 ist beispielhaft der Mechanismus der Matteson-Homologisierung gezeigt. Der mit einem C_2 -symmetrischen chiralen Diol veresterte Boronsäureester **A** bildet unter $-30\text{ }^\circ\text{C}$ mit Dichlormethylithium das entsprechende Borat-Intermediat **B**. Nach Zugabe von Zinkchlorid entsteht beim Erwärmen auf Raumtemperatur der Übergangszustand **C**, der in perfekter Ausrichtung zur gewünschten Substitution zum Hauptprodukt steht. Das Chloratom, das vom Zink koordiniert wird, wird ähnlich einem S_N2 -Mechanismus vom neuen Rest R^1 ersetzt. Der erhaltene α -Chlorboronsäureester **D** kann dann beispielsweise mit einem Grignard-Reagenz umgesetzt werden, wobei sich beim Aufwärmen auf Raumtemperatur wieder ein Borat-Komplex (**E/F**) bildet, welcher nach Koordination ans Magnesium durch erneute intramolekulare Substitution zum gewünschten Produkt **G** reagiert. Die hohe Diastereoselektivität der Reaktion beruht nicht nur in der hohen Selektivität des ersten Schrittes. Das gebildete Nebendiastereomer **H** kann in der darauffolgenden Grignard-Reaktion nicht in gleicher Weise reagieren, da der Übergangszustand eine Migration des Alkoxyrestes begünstigt und somit zu einer Ringerweiterung führt. Der so erhaltene 6-Ring **K** wird an Luftsauerstoff schnell zu den beiden Abbauprodukten **L** und **M** umgesetzt, sodass insgesamt eine exzellente Diastereomerenreinheit von über 99.9 % resultiert.^[127]

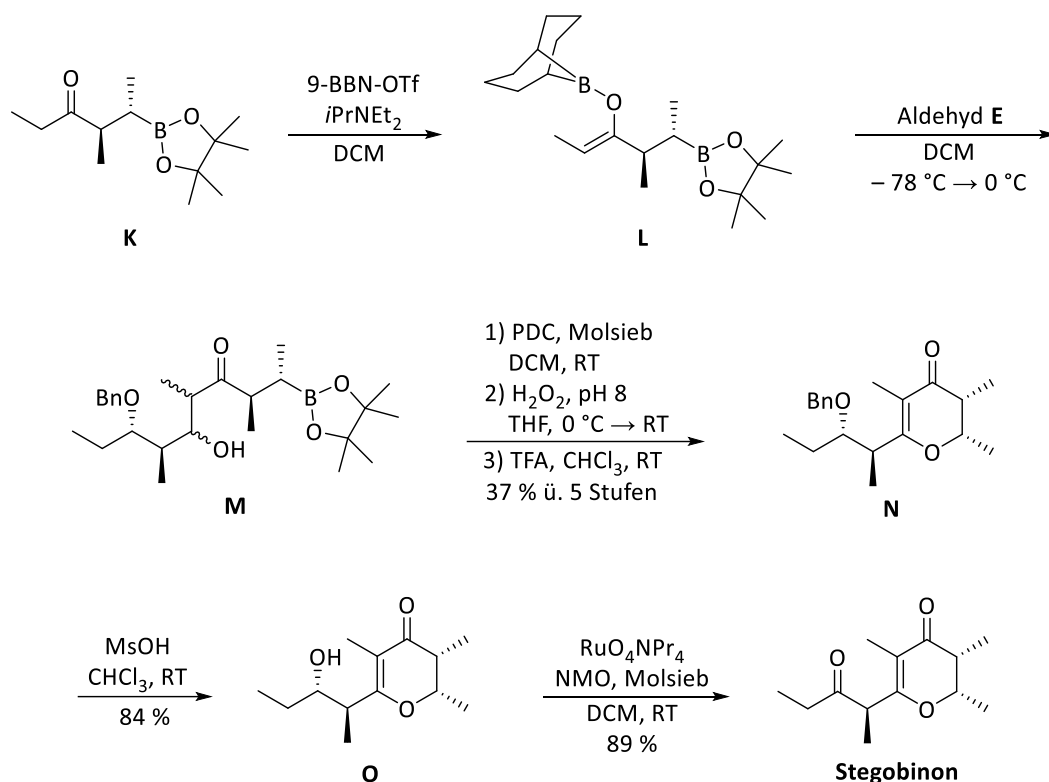

 Schema 2.36: Allgemeiner Mechanismus der Matteson-Homologisierung.^[127]

2.3.2 Anwendung in der Naturstoffsynthese

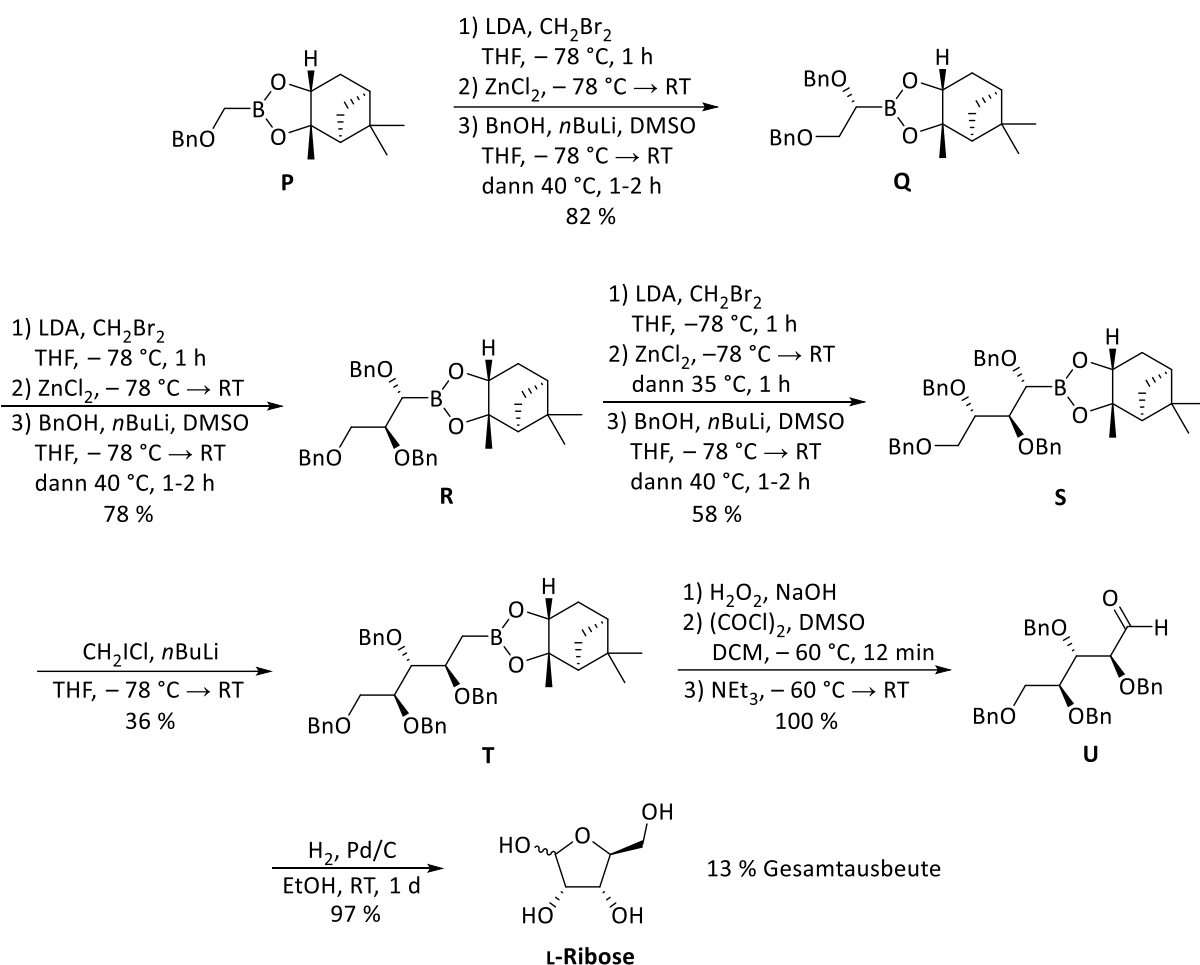
Durch ihre hohe Diastereoselektivität qualifiziert sich die Matteson-Homologisierung für die Anwendung in der Naturstoffsynthese, wo der Aufbau mehrerer Alkyl-substituierter Stereozentren auf engstem Raum ein häufig anzutreffendes Problem darstellt. Matteson selbst konnte seine Homologisierung an einigen interessanten Anwendungsbeispielen demonstrieren. 1996 gelang ihm die Totalsynthese des Pheromons Stegobinin (Schema 2.37 und 2.38).^[128] Mithilfe seiner Methode konnte er mit geringem Aufwand drei Stereozentren selektiv aufzubauen. Obwohl eines der drei Stereozentren im Verlauf der Totalsynthese nicht benötigt wurde, zeigt es dennoch das enorme Potential der Homologisierung. Begonnen wurde die Synthese mit drei Matteson-Homologisierungen zum α -Chlorboronsäureester **D**, welcher anschließend entweder zum Aldehyd **E** oxidiert wurde oder nach weiterer Umsetzung mit Methylmagnesiumchlorid zum verlängerten Boronsäureester **F** reagierte. Erstaunlich ist hierbei die Tatsache, dass eine Reinigung erst nach erfolgter Oxidation durchgeführt werden musste und vorher alle Zwischenprodukte roh weiter umgesetzt werden konnten, was eine hohe Menge an Aufwand und Zeit sparte. Nach katalytischer Hydrierung und anschließender Verseifung des Boronsäureesters **G** wurde das Oxaborolan-Salz **H** erhalten, welches nach Ansäuerung mit Salzsäure in die dimere, anhydridische Form des Oxaborolans (**I**) überführt wurde. Nach Zugabe von Pinakol wurde ein Gleichgewicht aus Oxaborolan **I** und dem entsprechenden Ringöffnungsprodukt erhalten, das bei Zusatz von PDC sauber zum Keton **K** weiter reagierte (Schema 2.37).


 Schema 2.37: Synthese des Intermediats **K**.^[128]

Das erhaltene Keton **K** wurde im nächsten Schritt ins Borenat **L** überführt, welches anschließend in einer Aldolreaktion mit dem zuvor synthetisierten Aldehyd **E** umgesetzt wurde. Die Diastereoselektivität der Reaktion war hierbei irrelevant, da die stereogenen Zentren in den nächsten Schritten wieder entfernt wurden. Zunächst wurde der Alkohol **M** oxidiert und danach der Cyclus *via* oxidative Deborierung zum Benzyl-geschützten Stegobiol **N** geschlossen. Nach Benzyl-Entschützung im sauren Milieu wurde Stegobiol **O** über eine Ruthenium-katalysierte Oxidation ins Stegobinon überführt (Schema 2.38).

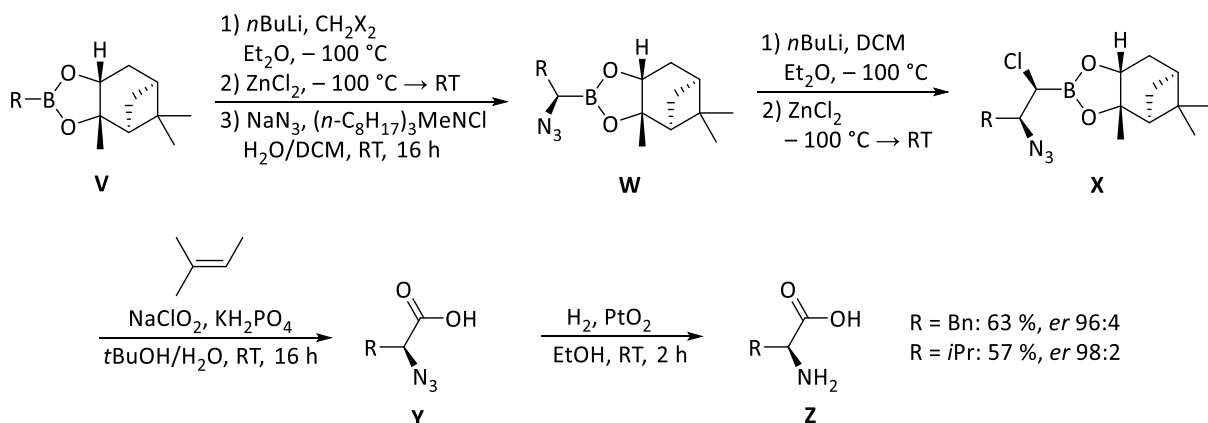

 Schema 2.38: Finale Schritte der Totalsynthese von Stegobinin nach Matteson.^[128]

Die Grenzen der Matteson-Homologisierung konnten gut an Mattesons Totalsynthese von L-Ribose gezeigt werden (Schema 2.39).^[129] Unter gewissen Umständen kann es zu Schwierigkeiten bei der Umlagerung des Boratkomplexes kommen, was insbesondere bei der Einführung von Alkoxiden auftritt. Wenn zwischen Alkoxygruppe und Boratom eine Kette mit vier Kohlenstoffatomen liegt, kommt es zu erheblichen Schwierigkeiten bei der Homologisierung. Möglicherweise bildet sich ein Sechsring mit Sauerstoff-Bor-Koordination, welcher weitere Reaktionen inhibiert.^[127] Generell lässt sich sagen, dass der Einsatz eines weiteren Äquivalents Zinkchlorid pro zusätzlicher Benzyloxygruppe meist zu höheren Umsätzen und besseren Diastereoselektivitäten führt. Beim Umsatz zum zweifach benzylierten Substrat **Q** konnten in der Ribose-Synthese jedoch auch damit keine akzeptablen Ausbeuten erhalten werden. Statt eines α -Chlorboronsäureesters wurde dann allerdings ein α -Bromboronsäureester hergestellt, mit dem bessere Umsätze und Diastereomerenverhältnisse erreicht wurden. Diese Strategie wurde bis zur vierfach benzylierten Verbindung **S** weitergeführt, wobei die Ausbeute aber mit jedem Schritt weiter einbrach. Bei der vierten Homologisierung konnte unter analogen Bedingungen letztlich kein Produkt mehr isoliert werden. Der Einsatz von Chlormethylithium ohne Zusatz von Zinkchlorid stellte sich hier als geeigneter heraus, sodass das Produkt **T** in immerhin 36 % Ausbeute erhalten wurde. Verbindung **T** wurde schließlich mit Wasserstoffperoxid zum Alkohol und unter Swern-Bedingungen in den Aldehyd **U** überführt. Nach finaler Entschützung der Benzylether wurde L-Ribose in einer Gesamtausbeute von 13 % erhalten. Obwohl mithilfe der Matteson-Homologisierung ein Kohlenhydrat synthetisiert werden konnte, wurde dennoch deutlich, dass die Reaktion bei der Einführung vieler Alkoxide an ihre Grenzen stößt.



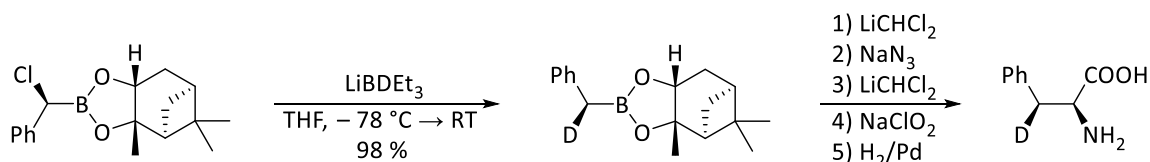
Schema 2.39: Totalsynthese von L-Ribose *via* Matteson-Homologisierung.^[129]

Während die Anwendung in der Zuckerchemie mit großen Problemen behaftet ist, konnte die Matteson-Homologisierung weitaus gewinnbringender in der Aminosäuresynthese eingesetzt werden. Mithilfe des chiralen Pinandiols **V** konnten einige Aminosäuren, beispielsweise Phenylalanin und Valin, in hoher Gesamtausbeute und gutem Enantiomerenverhältnis hergestellt werden (Schema 2.40).^[130] Die Aminofunktion wurde dabei mit Natriumazid als Nucleophil in der Matteson-Homologisierung unter Phasentransferbedingungen aufgebaut. Der α -Chlorboronsäureester **X** wurde danach direkt zur Azidocarbonsäure **Y** oxidiert und das Azid im Anschluss hydrogenolytisch zum Amin **Z** reduziert.



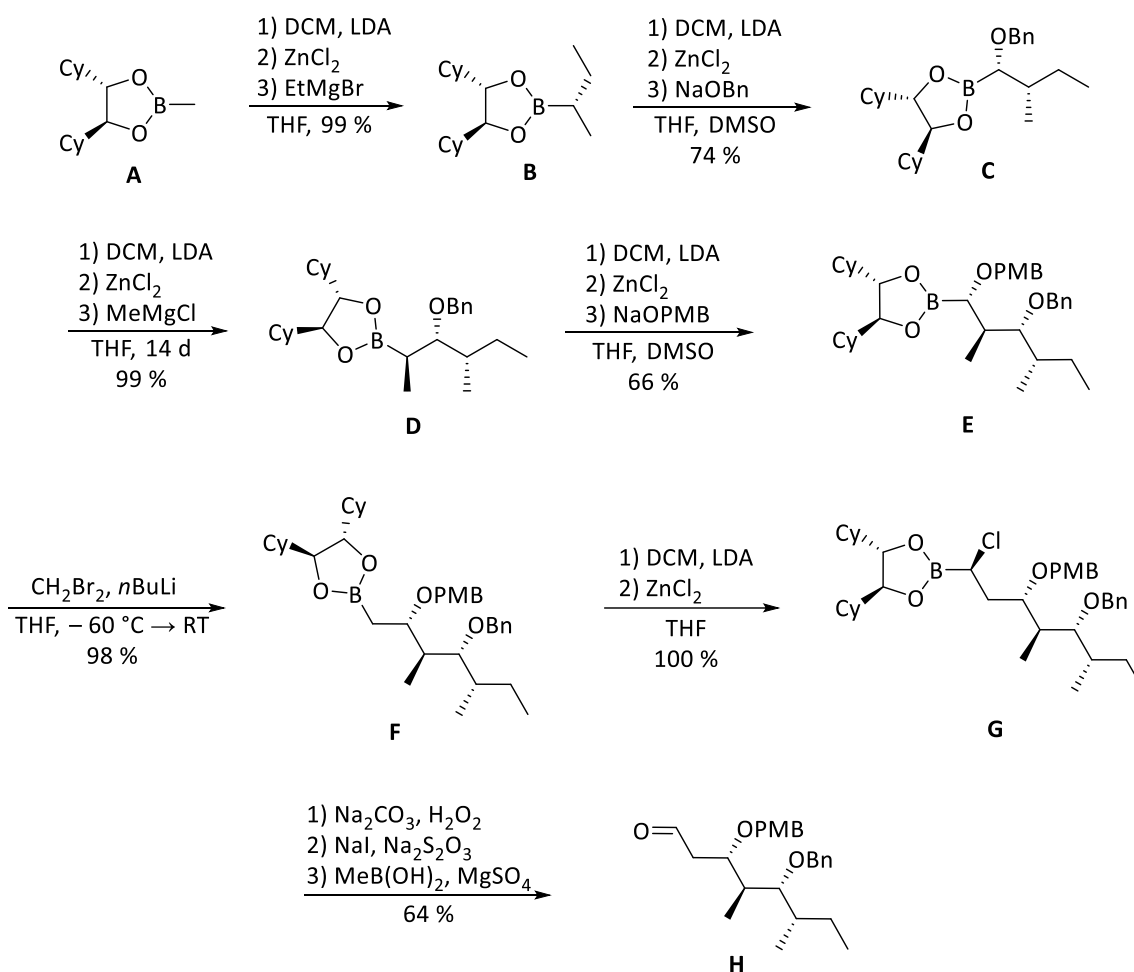
Schema 2.40: Anwendung der Matteson-Homologisierung in der Aminosäuresynthese.^[130]

Die ersten Tests führten zunächst nur zu simplen natürlichen Aminosäuren. Darüber hinaus konnte mittlerweile gezeigt werden, dass schwerer zugängliche Aminosäuren ebenso aufgebaut werden können. Ein Beispiel hierfür ist die asymmetrische Synthese von β -deutiertem Phenylalanin (Schema 2.41).^[131] Der Einbau des Deuteriums verlief in exzellenter Ausbeute und ermöglichte so die stereoselektive Einführung von Deuterium in hoher Reinheit (99 % Deuteriumeinbau).

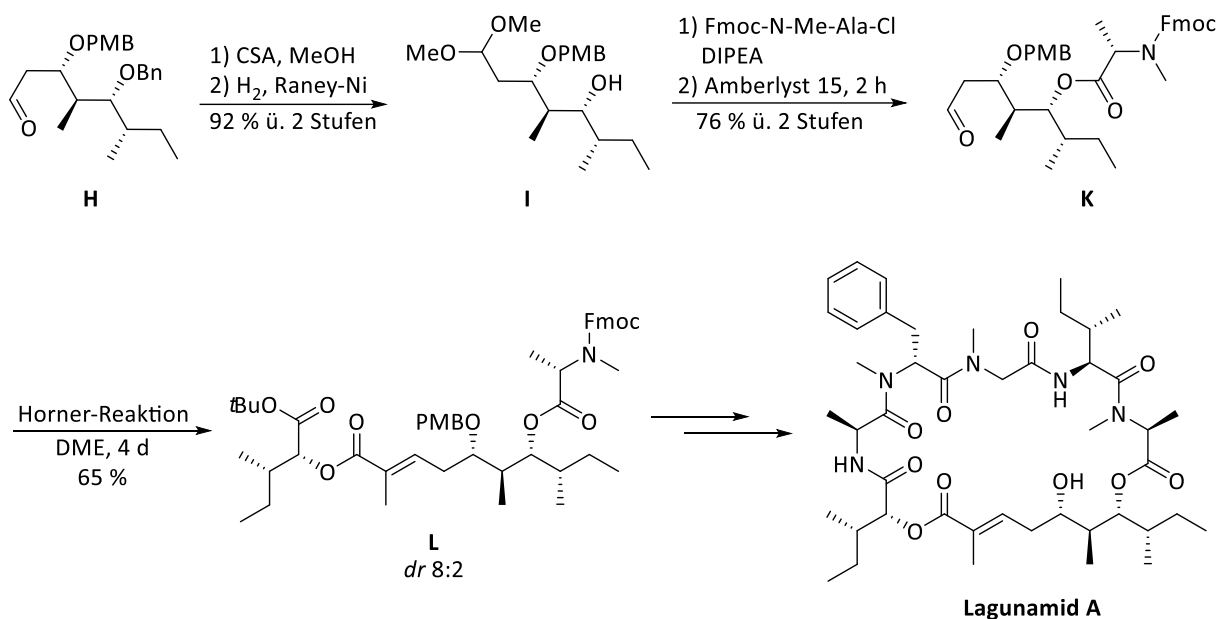


Schema 2.41: Synthese von deutiertem Phenylalanin *via* Matteson-Homologisierung.^[131]

Die Arbeitsgruppe Kazmaier beschäftigt sich seit langer Zeit mit der Synthese von peptidischen Naturstoffen mit unnatürlichen Aminosäuren. Der Einsatz der Matteson-Homologisierung bietet sich an dieser Stelle an, um das Spektrum auf Naturstoffe auszuweiten, die neben Aminosäuren auch einen polyketidischen Anteil besitzen. Jan Gorges konnte in diesem Zusammenhang 2018 erstmals die Matteson-Homologisierung zur Totalsynthese von Lagunamid A anwenden.^[15] Ausgehend von dem chiralen Methylboronsäureester **A** wurden über mehrere aufeinanderfolgende Matteson-Homologisierungen vier Stereozentren in exzellenter Stereoselektivität und hoher Ausbeute aufgebaut. Die Einführung der CH_2 -Einheit stellte sich als besonders herausfordernd dar, konnte mit Brommethylithium aber letztlich ebenfalls erfolgreich realisiert werden. Die Oxidation zum gewünschten Aldehyd **H** wurde ausgehend vom α -Chlorboronsäureester **G** durchgeführt, wobei eine Zurückgewinnung des chiralen Diols möglich war (Schema 2.42).

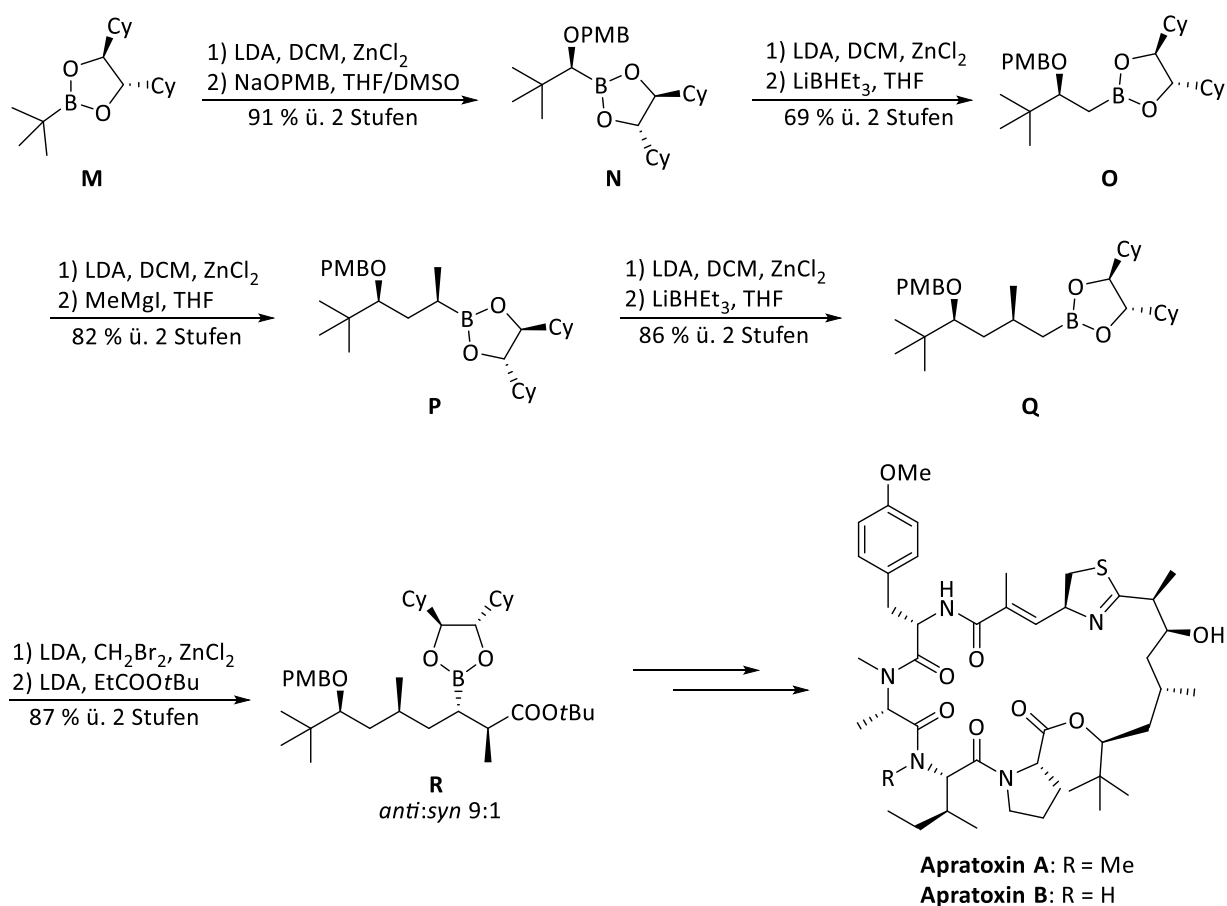

 Schema 2.42: Synthese des Matteson-Bausteins der Lagunamid A-Synthese.^[15]

Die nächsten Stufen brachten zunächst einige Probleme mit sich, da unter sauren Bedingungen eine Eliminierung des PMB-Ethers beobachtet wurde. Die einzige erfolgreiche Herangehensweise setzte die Umsetzung ins Dimethylacetal voraus. Der Benzylether konnte dann selektiv mit Raney-Nickel hydrogenolytisch gespalten werden, während beim Einsatz von Palladium auf Kohle stets der PMB-Ether mit abgespalten wurde. Der freie Alkohol I wurde danach an ein Alaninderivat geknüpft, bevor der polyketidische Teile weiter funktionalisiert wurde. Das Acetal konnte selektiv mit Amberlyst abgespalten werden, ohne dass es zur Eliminierung des PMB-Ethers kam; essenziell war hierbei vor allem eine kurze Reaktionszeit. Der so erhaltene Aldehyd K konnte dann in einer Horner-Reaktion weiter umgesetzt werden. Die besten Ergebnisse wurden zwar mit Lithiumhexafluoropropanolat als Base erhalten, jedoch kam es zur partiellen Epimerisierung des *N*-Methylalanins. Die Doppelbindung wurde hingegen selektiv in der *E*-Geometrie erhalten. Nach weiteren Peptidknüpfungsreaktionen konnte Lagunamid A erhalten werden, wobei eine Abtrennung des Nebendiastereomers auf der letzten Stufe möglich war (Schema 2.43).



Schema 2.43: Umsetzung des Matteson-Bausteins **H** zum Lagunamid **A**.^[15]

Nach der erfolgreichen Totalsynthese von Lagunamid **A** konnten noch weitere peptidische Naturstoffe mithilfe der Matteson-Homologisierung aufgebaut werden. Die Synthese des polyketidischen Teils der Naturstoffe Apratoxin **A** und **B** brachte für einen Aufbau *via* Matteson-Homologisierung einige neue Herausforderungen mit sich.^[132] Die Einführung von Methyleneinheiten stellte sich in der Lagunamid-Synthese als sehr anspruchsvoll heraus und führte für eine Reihe weiterer Substrate zu schlechten Umsätzen sowie zur Bildung von Nebenprodukten. Der Einsatz von Borhydriden wie beispielsweise Lithiumtriethylborhydrid hingegen eignete sich besser als Standardprozedur und führte in der Apratoxin-Synthese auch zu ausgezeichneten Ergebnissen. Des Weiteren konnte erstmals ein Enolat als Nucleophil in der Matteson-Homologisierung in der Naturstoffsynthese angewendet werden. Die Reaktion des α -Bromboronsäureesters mit Propionsäure-*tert*-butylester und LDA führte in hoher Ausbeute und einem *anti:syn*-Verhältnis von 9:1 zum entsprechenden Produkt **R**. Die ersten Schritte der Synthese sind in Schema 2.44 gezeigt.


 Schema 2.44: Totalsynthesen von Apratoxin A und B.^[132]

Ähnliche Herausforderungen konnten auch in der Dolicolid-Synthese^[133] gemeistert werden, sodass sich die Synthese von Peptid-Polyketid-Konjugaten *via* Matteson-Homologisierung mittlerweile als effiziente Methode etabliert hat. Der Einsatz der Matteson-Homologisierung in rein peptidischen Naturstoffen bekam bisher wenig Aufmerksamkeit. Interessant wäre vor allem der Einsatz der Methode beim Aufbau von stereogenen Zentren in der Seitenkette von Aminosäuren. Wie bereits erwähnt führte der Aufbau des Epoxid-Stereozentrums des HC-Toxins zu großen Problemen in der Totalsynthese von Lazaro. Die Matteson-Homologisierung wäre hier eine vielversprechende Alternative zum Aufbau des Stereozentrums der Aeo-Gruppe, ohne dass auf eine Chiral-Pool-Verbindung zurückgegriffen werden müsste.

2.4 Myxoprincomid

2.4.1 Myxobakterien

Myxobakterien, eine Ordnung der δ -Proteobakterien, sind gramnegative Bakterien, die an den vielfältigsten Orten der Natur zu treffen sind. So konnten sie bereits in der Erde, in Baumrinden oder auch im Meer identifiziert werden.^[134] Interessant sind sie vor allem wegen ihren besonderen Eigenschaften, die sie von anderen Bakterien abheben. Ihre spezielle Art der Fortbewegung, das Gleiten über feste Oberflächen, ist ansonsten hauptsächlich von Amöben bekannt.^[135] Eine weitere Besonderheit ist die Absonderung von Exoenzymen, die es dem Organismus ermöglicht Makro-

moleküle wie Cellulose als Nahrungsquelle zu nutzen oder auch ganze Mikroorganismen wie Pilze oder Bakterien zu jagen.^[136] In Zeiten der Nahrungsknappheit können Myxobakterien ganze Aggregate aus ca. 100 000 Zellen bilden und so Fruchtkörper aufbauen, die durch die interzelluläre Kooperation deutlich widerstandsfähiger sind.^[137] Aus pharmakologischer Sicht spielt jedoch mehr als alles andere der vielfältige Sekundärmetabolismus, der Myxobakterien neben Actinomyceten, Bazillen, Pseudomonaden und Pilzen zu einem der größten Naturstoffproduzenten macht, eine große Rolle.^[134] Bisher haben die ca. 7 500 identifizierten myxobakteriellen Stämme mindestens 100 unterschiedliche Kernstrukturen und etwa 500 Derivate hervorgebracht.^[138] Die Mehrheit der Verbindungen sind dabei Polyketide und nichtribosomale Polypeptide, einen etwas kleineren Stellenwert haben außerdem Terpene, Phenylpropanoide und Alkaloide. Viele myxobakterielle Stämme produzieren darüber hinaus auch Metaboliten, die zu verschiedenen Strukturklassen zählen. Die Sekundärmetaboliten verfügen nicht selten über ungewöhnliche Wirkmechanismen, die sie für die Suche nach neuen Leitstrukturen interessant machen.^[136] In Abbildung 2.13 sind einige Beispiele für myxobakterielle Naturstoffe gezeigt.

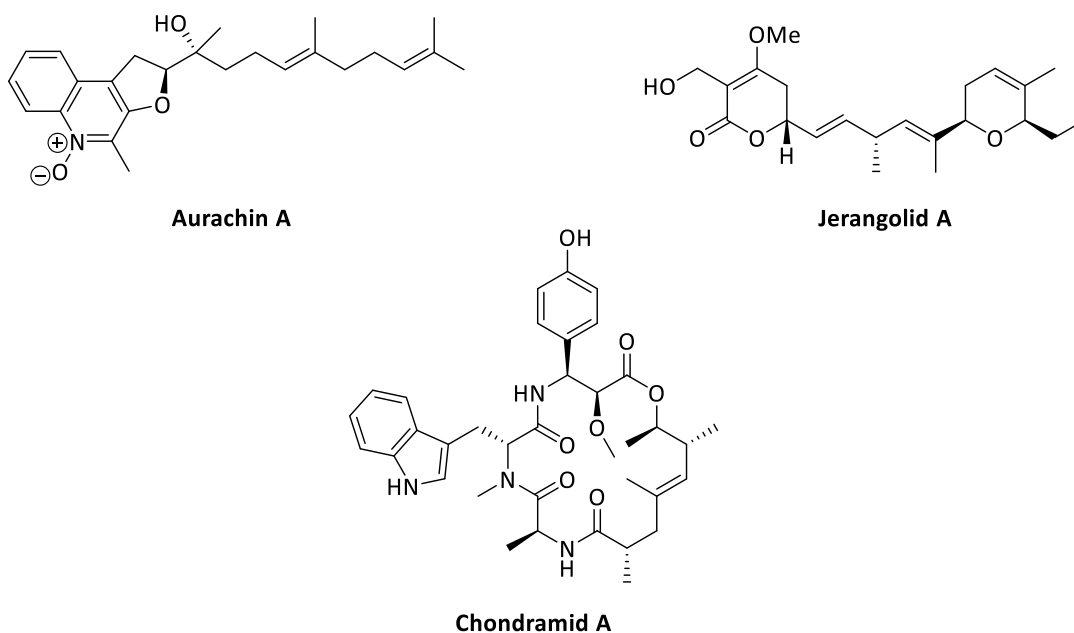


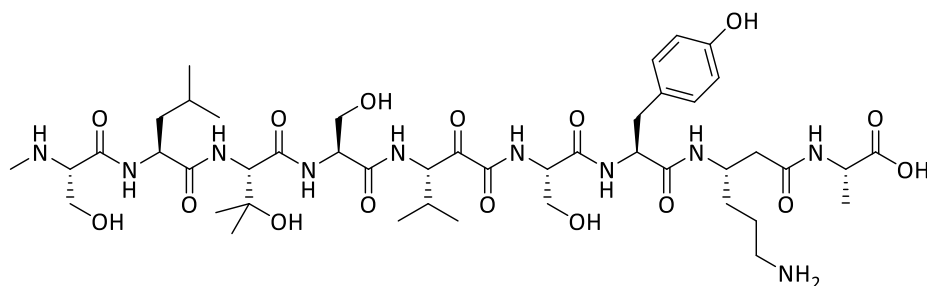
Abbildung 2.13: Myxobakterielle Naturstoffe.^[136]

2.4.2 Myxoprincomid

2.4.2.1 Isolierung, Strukturaufklärung und biologische Aktivität

Der Naturstoff Myxoprincomid ist ein 2012 von Müller *et al.*^[139] neu entdecktes Oligopeptid aus dem Myxobakterium *Myxococcus xanthus* DK1622, welches einige strukturelle Besonderheiten besitzt (Abbildung 2.14). Neben einer Reihe natürlicher Aminosäuren findet sich im Nonapeptid ein β -Lysin, ein β -Hydroxyvalin, ein *N*-Methylserin und die α -Keto- β -aminosäure 3-Amino-4-methyl-2-oxopentansäure. *Myxococcus xanthus*, ein Modellorganismus zur Aufklärung von Fragen bezüglich Motilität und multizellulärer Differenzierung bei Prokaryoten, war bisher nicht bekannt dafür, einen ausgeprägten Sekundärmetabolismus zu besitzen. Allerdings stellte sich heraus, dass 18 NRPS-, PKS- oder hybride NRPS/PKS-Biosynthesewege im Genom kodiert sind.^[135] Die Sekundärmetaboliten des Organismus werden jedoch nur in äußerst geringen Mengen produziert und wurden deshalb in früheren Untersuchungen nicht entdeckt. Über statistische Verfahren zur Erhöhung des Analysensignals

konnten schließlich neue Sekundärmetaboliten den entdeckten Biosynthese-Genclustern zugeordnet werden, darunter auch Myxoprincomid.^[139] Erste Hinweise auf dessen Struktur wurden durch DNA-Sequenzanalysen erhalten, wonach Myxoprincomid über einen hybriden NRPS/PKS-Biosyntheseweg hergestellt wird. Dieser baut sich aus elf NRPS- und zwei PKS-Modulen auf, gefolgt von einer terminalen Thioesterase-Domäne, welche die Abspaltung des Naturstoffs vom letzten Modul katalysiert. Für weitere Untersuchungen war es jedoch nötig mit einem genetisch modifizierten A2-Stamm weiterzuarbeiten, da dieser in der Lage war eine deutlich höhere Menge des Naturstoffs zu produzieren.^[139]



Myxoprincomid

Abbildung 2.14: Chemische Struktur von Myxoprincomid.^[139]

Die Strukturaufklärung erfolgte hauptsächlich über HRMS- und NMR-Messungen, sodass die neun Aminosäuren zweifelsfrei bestimmt werden konnten. Die Sequenz lautet beginnend vom *N*-Terminus wie folgt: *N*-Methyl-L-Serin, L-Leucin, β -Hydroxy-L-Valin, L-Serin, (*S*)-3-Amino-4-methyl-2-oxopentansäure, L-Serin, L-Tyrosin, β -L-Lysin und L-Alanin. Die absolute Konfiguration der einzelnen Aminosäurebausteine wurde durch chromatographischen Vergleich der L- und D-FDLA-Derivate (1-Fluor-2,4-dinitrophenyl-5-L/D-leucinamid) des Säurehydrolysats mit den entsprechenden Aminosäurestandards bestimmt (erweiterte Marfey-Methode).^[140]

Zur Bestimmung der biologischen Aktivität wurde Myxoprincomid in einem breiten Screening hinsichtlich Cytotoxizität, antibakterieller oder antifungaler Aktivität untersucht. Jedoch konnte in keinem der angewandten Assays eine Aktivität gefunden werden.^[140] Weitere Untersuchungen des Naturstoffs bezüglich antiviraler Eigenschaften wurden bisher noch nicht durchgeführt und könnten möglicherweise noch unentdeckte biologische Aktivitäten aufdecken.

2.4.2.2 Biosynthese

Für die Biosynthese von Myxoprincomid ist das NRPS-PKS-Multidomänenenzym Mxp verantwortlich, welches sich aus elf NRPS-Modulen und zwei PKS-Modulen zusammensetzt (Abbildung 2.15)^[139]. Die Biosynthese beginnt mit dem Einbau und der unmittelbaren *N*-Methylierung von L-Serin. Die Mxp-Module 2 – 5 bauen danach sukzessive die Aminosäuren L-Leucin, β -Hydroxy-L-valin, L-Serin und L-Valin ein. Der Mechanismus zum Aufbau der Ketoaminosäure wurde noch nicht vollständig aufgeklärt; es gibt allerdings erste Theorien zum biosynthetischen Ablauf. Das PKS-Modul 6 katalysiert vermutlich die Verlängerung des Valins mit Malonyl-Coenzym A zu einem β -Ketoester. Im darauffolgenden Modul 7 könnte eine Oxidationsdomäne die α -Position oxidieren. Durch Tautomerisierung wäre dann die Bildung einer Ketofunktion möglich, die wiederum nucleophil vom, durch Modul 8 eingeführten, L-Serin angegriffen werden könnte. Die verbleibende Hydroxygruppe könnte dann entweder erneut von der Oxidationsdomäne aus Modul 7 oder durch ein eigenständiges

Oxidationsenzym zur Ketogruppe oxidiert werden. Dies sind allerdings nur erste Vermutungen von Cortina *et al.*^[140], die bisher nicht nachgewiesen werden konnten. Die Module 9 und 10 bauen anschließend die beiden Aminosäuren L-Tyrosin und β -L-Lysin ein. Die Aufgaben der letzten beiden NRPS-Module wurden noch nicht mit absoluter Sicherheit zugeordnet. Möglicherweise ist das NRPS-Modul 11 inaktiv und wird übersprungen. Das fehlende L-Alanin könnte dann durch Modul 12 eingebaut werden^[140], sodass Myxoprincomid nach Abspaltung durch die TE-Domäne fertiggestellt wird. Die Synthesen der beiden weiteren unnatürlichen Aminosäuren β -Lysin und β -Hydroxyvalin werden mithilfe von eigenständigen Enzymen katalysiert.^[140] β -Lysin wird biosynthetisch mithilfe einer 2,3-Lysinaminomutase aus der natürlichen Aminosäure Lysin hergestellt. Die Biosynthese von β -Hydroxyvalin hingegen ist bisher nicht aufgeklärt. Es gibt Hinweise darauf, dass eine Oxidation des inkorporierten Valins erst nachträglich im Peptid durch ein eigenständiges Enzym stattfindet. Diese Annahmen sind jedoch eher spekulativ, da zurzeit kein Enzym bekannt ist, das dazu in der Lage ist Valin in der β -Position zu oxidieren.^[140] Die 2017 weitgehend aufgeklärte Biosynthese von Corramycin^[141], einem peptidischen Naturstoff, der sogar zwei hydroxylierte Valingruppen enthält, ließ den Schluss auf ein generelles Vorkommen der hydroxylierten Aminosäure in myxobakteriellen Zellen zu. Die Biosynthese des Valinderivats wurde dabei allerdings nicht aufgedeckt.

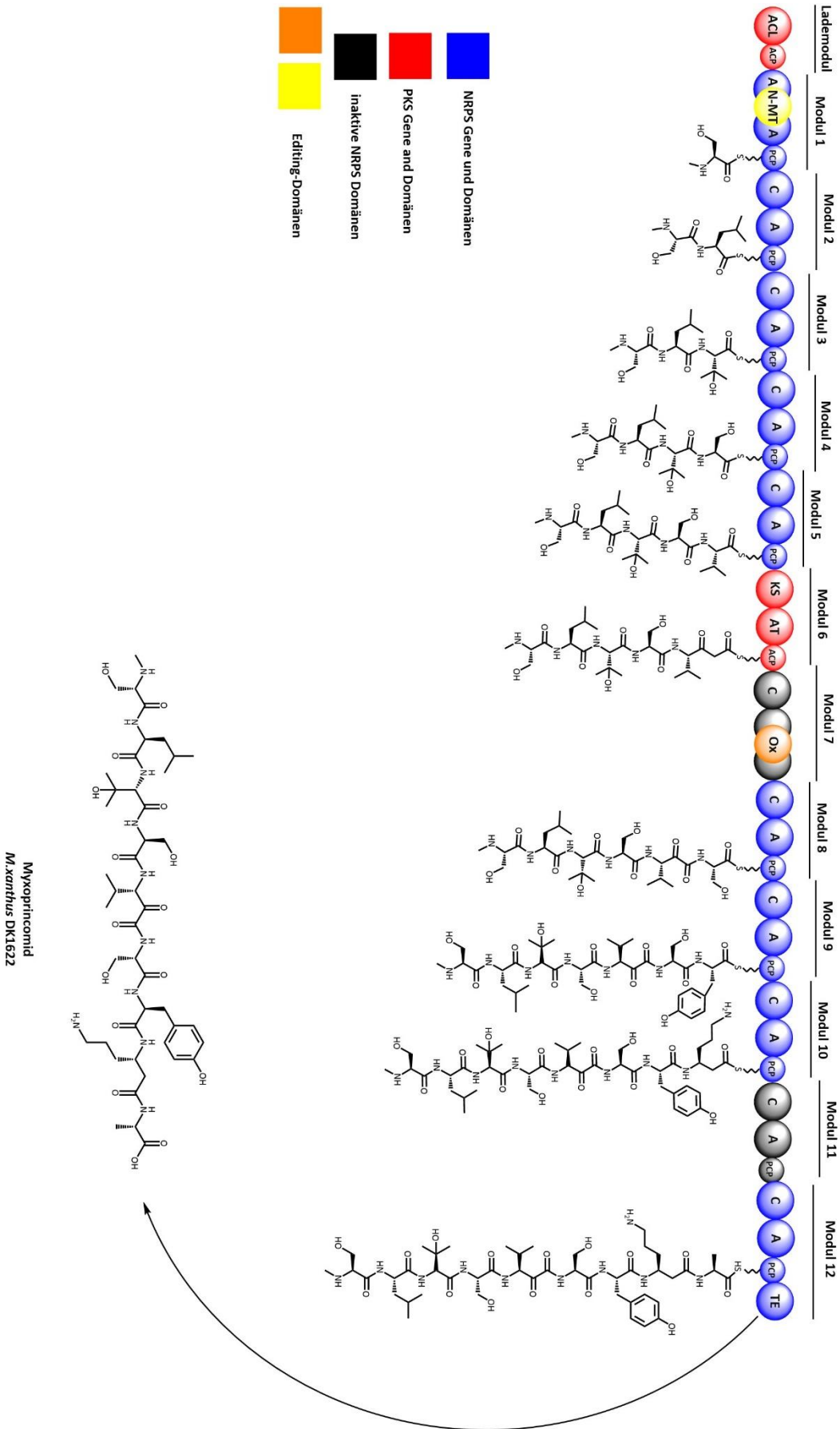


Abbildung 2.15: Mögliche Biosynthese von Myxoprincomid. [139,140]

2.5 α -Ketoamide

Eine häufig in Naturstoffen anzutreffende Funktionalität ist das α -Ketoamid, welches nicht selten für die hohen biologischen Aktivitäten dieser Verbindungen verantwortlich ist^[142] und darüber hinaus ein breites Spektrum an unterschiedlichen Wirkungen abdeckt. So weist z. B. FK-506 eine vielversprechende immunsuppressive Wirkung auf^[143], während Rapamycin zusätzlich antiproliferativ wirkt.^[144] Daneben existieren auch Naturstoffe wie Mycoplanecin^[145], die eine antibiotische Wirkung zeigen. In Abbildung 2.16 ist die chemische Struktur der drei Naturstoffe dargestellt.

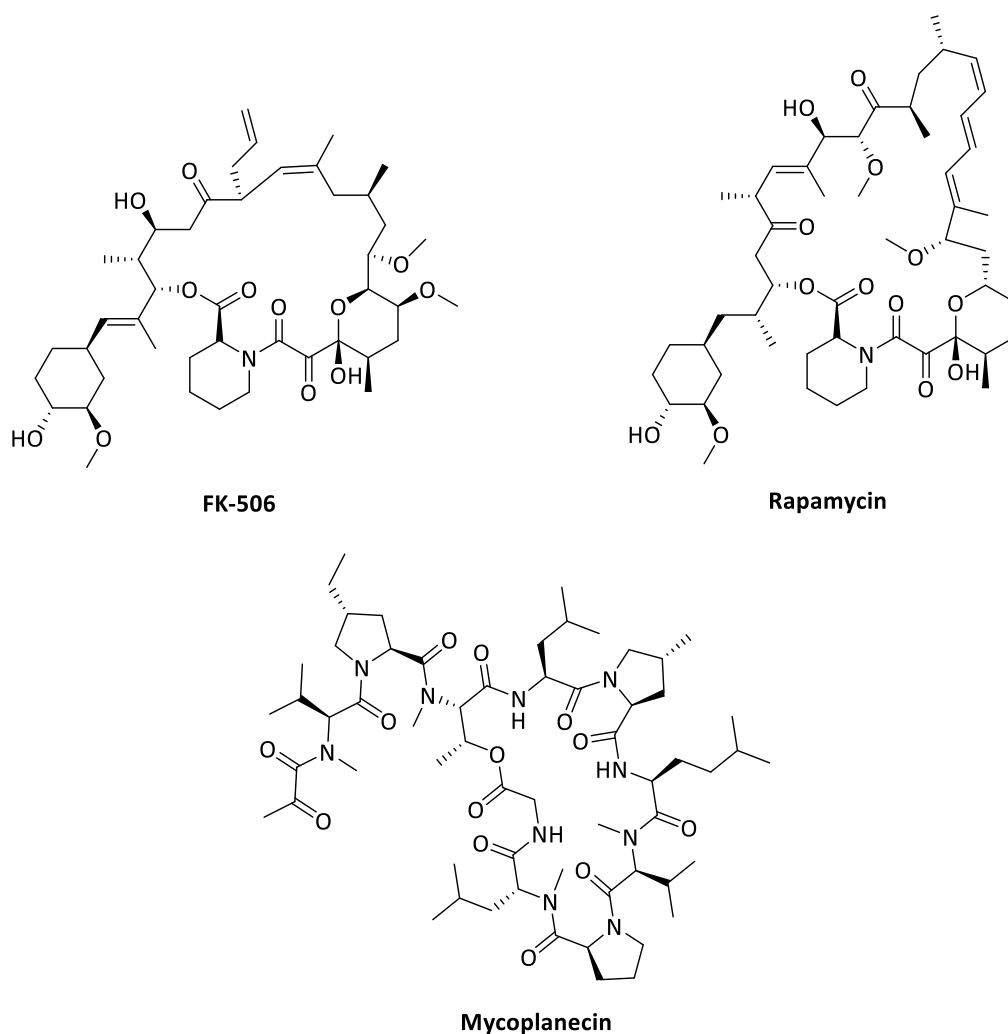


Abbildung 2.16: Chemische Struktur von FK-506^[143], Rapamycin^[144] und Mycoplanecin^[145].

2.5.1 Reaktivität und Stabilität von α -Ketoamiden

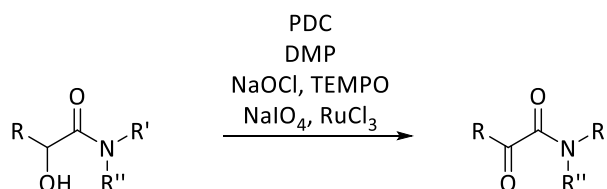
Im Vergleich mit anderen Dicarbonylverbindungen wie α -Ketosäuren oder α -Ketoestern weisen α -Ketoamide bessere pharmakokinetische Eigenschaften auf, insbesondere hinsichtlich Membrangängigkeit und Stabilität gegenüber Plasmaesterasen.^[146] Des Weiteren sind sie widerstandsfähiger gegen proteolytische Spaltung^[147] und weniger giftig als die entsprechenden Aldehydderivate.^[148] Ein fundamentaler Aspekt in der α -Ketoamidchemie ist die gegenüber Epimerisierung bzw. Racemisierung empfindliche Position in Nachbarschaft zur Ketogruppe. Häufig kommt es bei Anwesenheit von pH-Puffern und bei der Synthese bzw. Aufreinigung der Ketoamidderivate zur Racemisierung des stereogenen Zentrums. Eine weitere Nebenreaktion ist außerdem die mögliche Bildung von Hydraten

oder Halbacetalen in Anwesenheit von Alkoholen oder Wasser.^[142,149,150] Diese durchaus kritischen Eigenschaften der α -Ketoamide führen zur Notwendigkeit maßgeschneiderter Synthesemethoden, die unter milden Bedingungen und zu einem späten Schritt der Syntheseroute eingesetzt werden können.

2.5.2 Methoden zum Aufbau von α -Ketoamiden

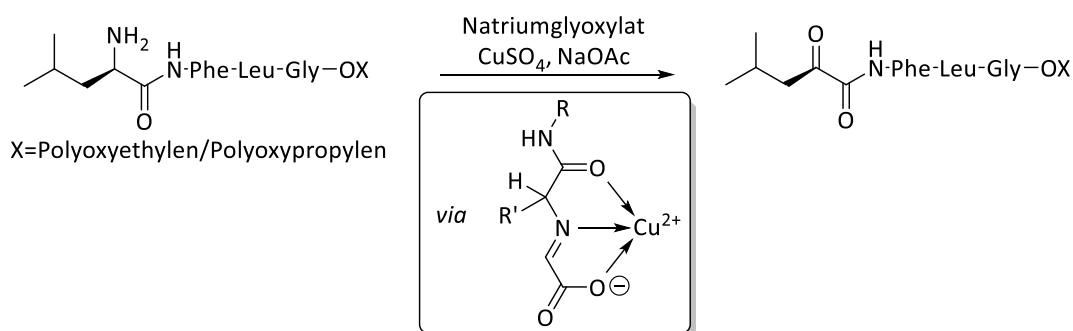
2.5.2.1 Oxidationen in α -Position

Eine weit verbreitete Methode zum Aufbau von α -Ketoamiden ist die Oxidation am α -Kohlenstoff eines Carbonsäureamids. Hierzu existieren einige Methoden, die von unterschiedlichen Vorstufen ausgehen. Die einfachste Variante ist wohl die Oxidation eines α -Hydroxyamids durch ein geeignetes Oxidationsmittel.^[151] Für diese Methode existiert eine Vielzahl an einsetzbaren Reagenzien, sodass auch sehr milde Reaktionsbedingungen angewendet werden können, mit denen in vielen Fällen komplexe Verbindungen in hohen Ausbeuten zugänglich sind (Schema 2.45).



Schema 2.45: Methoden zur Synthese von α -Ketoamiden *via* Alkoholoxidation.^[151]

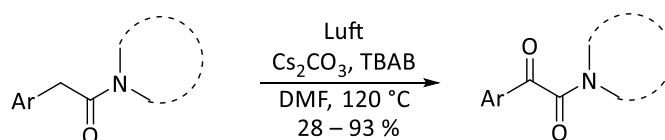
Die Oxidation zum α -Ketoamid kann darüber hinaus auch ausgehend von anderen Startmaterialien durchgeführt werden. α -Aminoamide sind hier beispielsweise eine Alternative zu den α -Hydroxyamiden. Meldal *et al.*^[152] konnten an der Festphase die *N*-terminale Aminogruppe von Peptiden mithilfe von Natriumglyoxylat und Kupfer(II)-salzen als Stabilisator des Intermediats über eine Transaminierungsreaktion direkt zum α -Ketoamid gelangen (Schema 2.46).



Schema 2.46: Oxidation eines α -Aminoamids.^[152]

Direkte Oxidationen von Methylengruppen zu Ketogruppen sind in der α -Ketoamidsynthese noch nicht sehr weit verbreitet. Dennoch existieren hierzu einige Ergebnisse von Xu *et al.*^[153], die zeigen, dass Amide mit Luftsauerstoff als Oxidationsmittel unter Zuhilfenahme von Caesiumcarbonat und TBAB in der α -Position oxidiert werden können (Schema 2.47). Ein radikalischer Mechanismus der Oxidation wäre hier aufgrund der benzylicchen Position naheliegend. Da jedoch eine Testreaktion unter Zusatz von Hydrochinon als Radikalfänger ebenfalls zum gewünschten Produkt führte, ist ein ionischer Mechanismus wahrscheinlicher. Während zu Beginn für die Oxidation noch der Einsatz tertiärer, cyclischer Amide notwendig war, konnte die Methode einige Jahre später auch auf

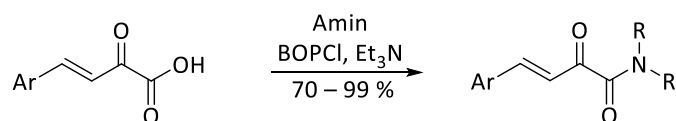
sekundäre Amide ausgeweitet werden.^[154] Neben den bereits erwähnten Substraten können außerdem Chloramide, Acryloylamide oder auch Acetoacetamide eingesetzt werden, worauf an dieser Stelle jedoch nicht weiter eingegangen wird.^[151]



Schema 2.47: Methylenoxidation zum α -Ketoamid.^[153]

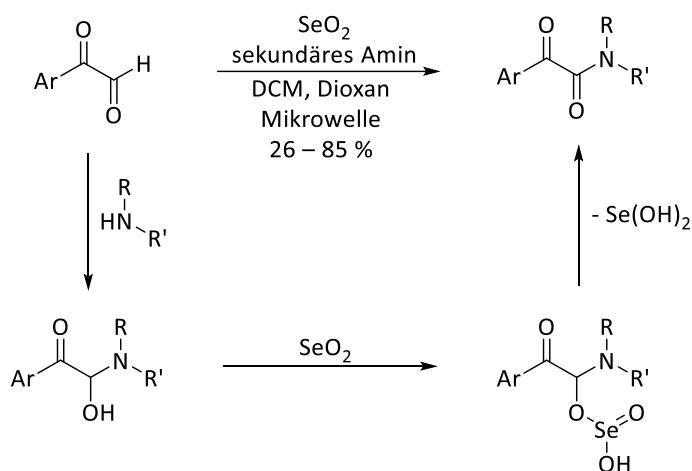
2.5.2.2 Amidierungen

Nach der α -Oxidation stellt die Amidierung die häufigste Methode zur Synthese von α -Ketoamiden dar. Auch hier gibt es zahlreiche Varianten, die sich jeweils vor allem im Startmaterial unterscheiden. Die bekannteste Methode ist die simple Amidknüpfung aus den beiden Komponenten α -Ketocarbonsäure und Amin unter Verwendung eines Knüpfungsreagenzes. Rodriguez *et al.*^[155] setzten u. a. die weit verbreiteten Carbodiimide als Knüpfungsreagenzien ein, wobei jedoch lediglich eine Zersetzung des Startmaterials beobachtet wurde. Stattdessen konnten mit BOP-Cl oder PyBOP durchweg hohe Ausbeuten erreicht werden (Schema 2.48). Die geringe Variabilität bei der Auswahl der Reagenzien zeigte dennoch, dass die eingesetzten Ketocarbonsäuren deutlich empfindlicher sind als ihre entsprechenden Analoga ohne Ketogruppe.



Schema 2.48: Synthese von α -Ketoamiden *via* Amidknüpfung.^[155]

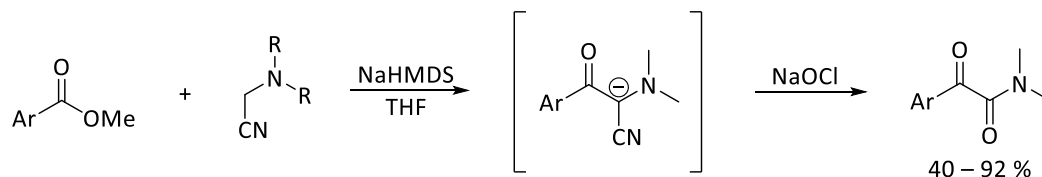
Der limitierende Faktor dieser Methode ist häufig die mitunter schlechte Verfügbarkeit der Ketocarbonsäuren. Häufig sind deren Synthesen mit niedrigen Ausbeuten verbunden oder die Ketosäure verfügt über eine geringe Lagerstabilität, weshalb weitere Amidierungsmethoden entwickelt wurden, die teilweise von stabileren Edukten ausgehen. Eine Alternativmethode sind beispielsweise oxidative Amidierungen. Hulme *et al.*^[156] konnten eine Synthesemethode ausgehend von aromatischen Glyoxalverbindungen entwickeln, die mit sekundären Aminen und Selendioxid ins α -Ketoamid überführt werden konnten (Schema 2.49). Vor allem cyclische Amine wie Piperidin führten hier zu den besten Ausbeuten. Im ersten Schritt greift das sekundäre Amin die Aldehydgruppe nucleophil unter Bildung eines Halbaminals an. Die freie Hydroxygruppe greift dann wiederum am Selendioxid an, woraufhin das gebildete Intermediat schließlich unter Abspaltung von $\text{Se}(\text{OH})_2$ zum Ketoamid reagiert. Ähnliche Umsetzungen existieren auch mit anderen Oxidationsmitteln wie DMSO^[157] oder Luftsauerstoff^[158].



Schema 2.49: Oxidative Amidierung mit Selendioxid nach Hulme *et al.*^[156]

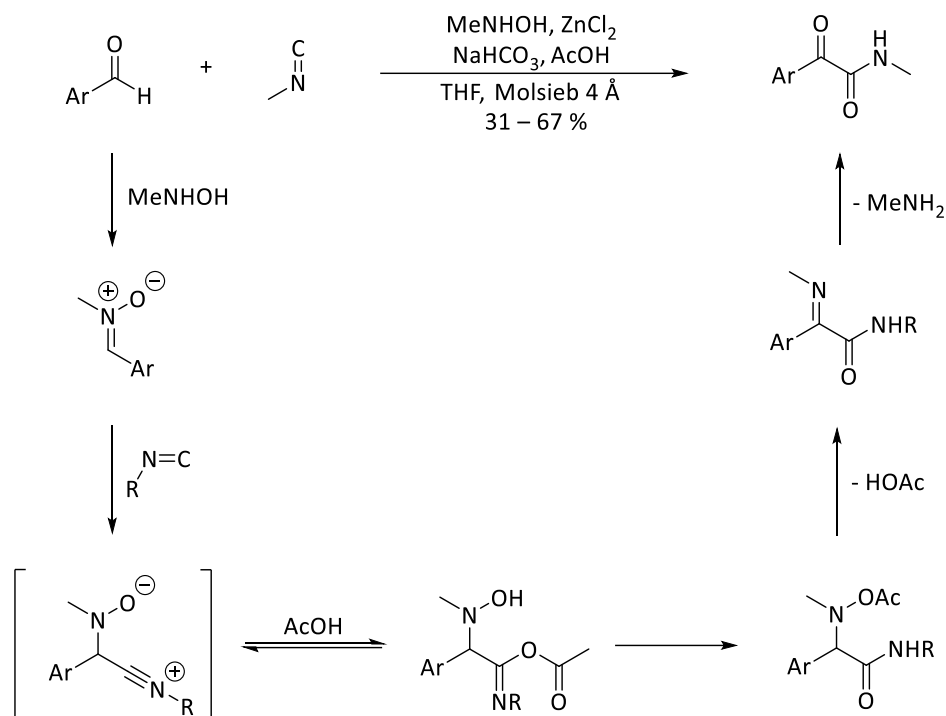
2.5.2.3 C–C-Kupplungsprozesse

Eine weitere Herangehensweise zur Synthese von α -Ketoamiden ist eine C–C-Bindungsbildung zwischen den beiden Carbonylgruppen. Dies kann beispielsweise durch Angriff eines Carbanions an einem Carbonsäurederivat realisiert werden. Die eingesetzten Carbanionen werden dabei auch häufig als Umpolungsreagenzien bezeichnet.^[151] Wang *et al.*^[159] konnten mit Cyanomethylaminen als Nucleophil ausgezeichnete Ergebnisse erhalten. Die dabei intermediär entstehenden 1,3-Dicarbonylverbindungen werden in einer Eintopfreaktion direkt mit NaOCl unter Freisetzung von Blausäure zum α -Ketoamid oxidiert (Schema 2.50).



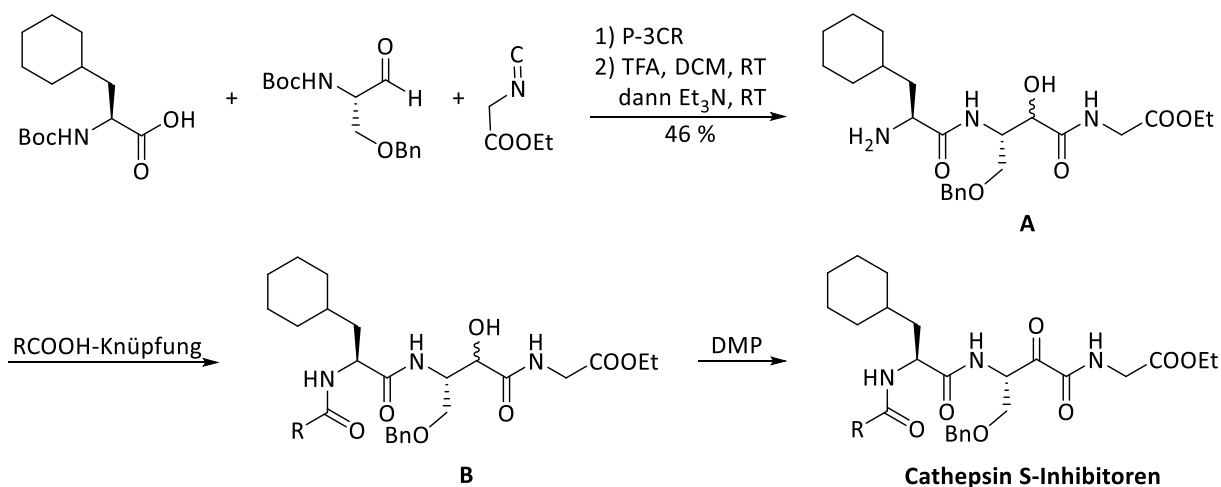
Schema 2.50: α -Ketoamid-Synthese nach Wang *et al.*^[159]

Die Ugi-Reaktion ist eine äußerst vielfältige Reaktion, die den Aufbau unzähliger komplexer Verbindungen in einem einzelnen Schritt ermöglicht. Obwohl α -Ketoamide in der Regel nicht die zu erwartenden Hauptprodukte der Ugi-Reaktion sind, konnte dennoch in Abhängigkeit der Reaktionsparameter eine gezielte Ketoamid-Synthese entwickelt werden. Zhu *et al.*^[160] konnten unter Einsatz von Molsieb und eines Überschusses an Essigsäure selektiv α -Ketoamide herstellen. Der Zusatz einer Lewis-Säure erhöhte vor allem bei aromatischen Aldehyden den Umsatz enorm. Der Mechanismus der Reaktion ist in Schema 2.51 dargestellt^[161].

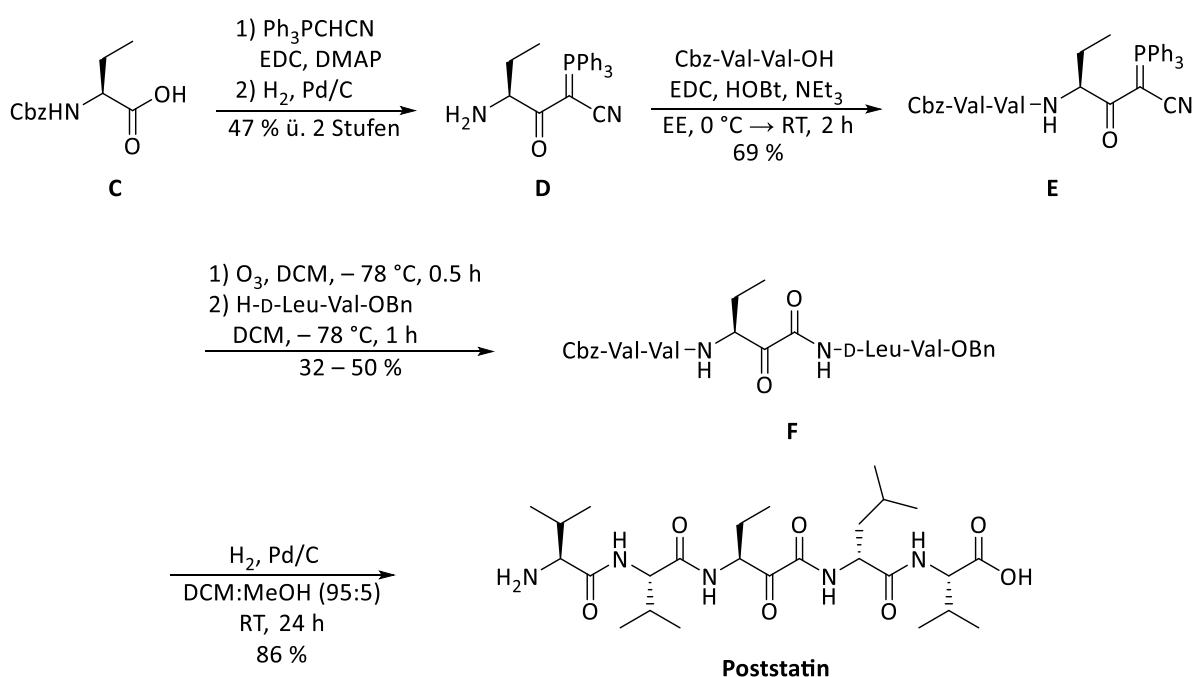

 Schema 2.51: Ugi-artige Reaktion zum α -Ketoamid nach Zhu *et al.*^[160]

2.5.2.4 Sonstige Methoden

Neben den drei Hauptwegen zum Aufbau von α -Ketoamiden sollen auch noch ein paar weitere Varianten gezeigt werden, die in der Peptidsynthese Anwendung gefunden haben, sich aber nicht eindeutig in die vorherigen Kategorien einordnen lassen bzw. eine Kombination mehrerer Kategorien beschreiben. Das erste Beispiel zeigt eine Passerini-Reaktion mit anschließender baseninduzierter Acylmigration zum Aufbau des α -Hydroxyamids **A** gefolgt von einer α -Oxidation zum Ketoamid. Nach dieser Methode wurden von Lin *et al.*^[162] Inhibitoren der mit Tumorwachstum in Zusammenhang gebrachten Protease Cathepsin S hergestellt (Schema 2.52). Die Ausbeute der Passerini-Reaktion war dabei zwar eher moderat, jedoch konnte dadurch die Syntheseroute sehr kurz gehalten werden, was die Attraktivität der Methode wiederum steigerte.

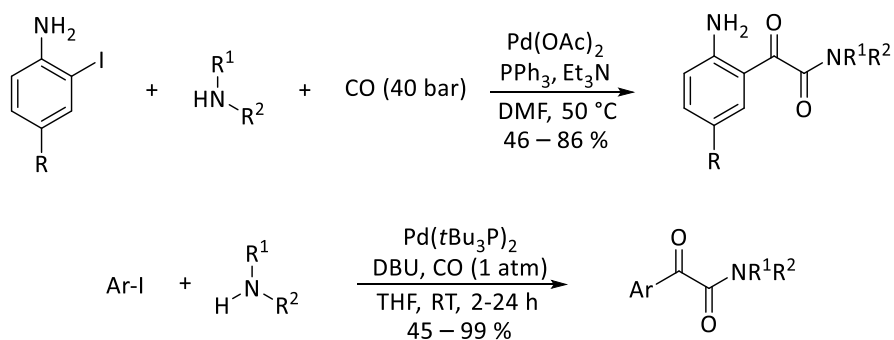

 Schema 2.52: Passerini-Oxidations-Kombination zur Synthese von Cathepsin S-Inhibitoren.^[162]

Wasserman *et al.*^[163] entwickelten eine Methode zum Aufbau von α -Ketoamiden, die auch in der Totalsynthese des Naturstoffs Poststatin, einem Prolylendopeptidase-Inhibitor, angewandt werden konnte (Schema 2.53). Das Schlüsselintermediat ist in diesem Fall ein Acylcyanophosphoran, welches zum Ketoamid umgesetzt werden kann. In der Synthese von Poststatin wurde das erwähnte Acylcyanophosphoran **D** zunächst aus der Carbonsäure **C** und Cyanomethyltriphenylphosphoran mit EDC und DMAP gebildet. Das Acylcyanophosphoran verfügte über eine ausgesprochen hohe Stabilität, sodass weitere Peptidknüpfungen zum Tripeptid **E** durchgeführt werden konnten. Die Umwandlung ins α -Ketoamid **F** wurde mit einer Ozonolyse eingeleitet, welche intermediär zum Cyanoketon führte. Das Cyanoketon konnte dann mit einem entschützten Dipeptid in eine Vorstufe des Poststatins überführt werden, welches letztlich nach globaler Entschützung erhalten wurde. Auf diese Weise konnte die empfindliche α -Ketoamidfunktion in einem späten Schritt eingeführt werden und so potentielle Nebenreaktionen umgangen werden.



Schema 2.53: Totalsynthese von Poststatin nach Wasserman *et al.*^[163]

In der Übergangsmetall-katalysierten Chemie spielen CO-Insertionen eine tragende Rolle. So führt beispielsweise die Umsetzung von Arylhalogeniden mit einem Nucleophil in Anwesenheit eines Palladiumkatalysators unter CO-Atmosphäre neben der Kreuzkupplung auch noch zum Einbau einer Carbonylgruppe. Unter sehr hohen CO-Drücken konnten Kollár *et al.*^[164] sogar sogenannte Doppelcarbonylative Aminierungen durchführen, sodass mit dieser Methode α -Ketoamide zugänglich wurden. Die benötigten CO-Drücke sind jedoch in Anbetracht der Toxizität des Kohlenstoffmonoxids aus sicherheitstechnischen Gründen problematisch. Iizuka und Kondo^[165] konnten jedoch durch Wahl der geeigneten Bedingungen, in diesem Fall $\text{Pd}(\text{tBu}_3\text{P})_2$ als Ligand und DBU als Base, selbst bei Normaldruck das Reaktionsgleichgewicht auf die Seite des α -Ketoamids verschieben (Schema 2.54).



Schema 2.54: Doppelcarbonylative Kreuzkupplungen zur Synthese von α -Ketoamiden.^[164,165]

Die schier endlosen Möglichkeiten zum Aufbau von α -Ketoamiden vereinfachen die Synthese von Ketoamid-Naturstoffen erheblich. In Abhängigkeit der chemischen Anforderungen kann die am besten geeignete Methode ausgewählt werden, um zum Ziel zu gelangen. Die Synthese der α -Ketoamidfunktion des Myxoprincomids sollte demnach mit einer der gezeigten Methoden möglich sein.

3. Ergebnisse und Diskussion

3.1 Problemstellung

Die bereits bekannten Totalsynthesen des HDAC-Inhibitors HC-Toxin (Abbildung 3.1) weisen einige Nachteile auf, die die Attraktivität der Synthese schmälern. Insbesondere der stereoselektive Aufbau des Epoxyketons kann noch deutlich verbessert werden. Die Totalsynthese von WF-3161 (Abbildung 3.1) bietet hier zwar eine mögliche Alternative, jedoch sind die finalen Schritte der Synthese unzureichend dokumentiert, sodass die Route schwer zu reproduzieren ist. Ziel dieser Arbeit ist daher zunächst die Entwicklung einer Syntheseroute zum Aufbau der (*S*)-2-Amino-9,10-epoxy-8-oxodekansäure (Aeo), welche in der WF-3161-Synthese von Schmidt *et al.* aus Weinsäure aufgebaut wurde. In dieser Arbeit sollte im Gegensatz dazu unter Zuhilfenahme der Matteson-Homologisierung und der C–H-Aktivierung eine neuartige Methode zur Herstellung von Aeo oder eines entsprechenden Precursors entwickelt werden. Mit dem Aeo-Precursor sollen anschließend die beiden genannten HDAC-Inhibitoren, die durch ihre Unterschiede in der Aminosäuresequenz auch individuelle Herausforderungen mit sich bringen, aufgebaut werden. Ein Nachteil der C–H-Aktivierung in der Peptidsynthese ist ihre eingeschränkte Anwendbarkeit bei nicht-methylierten bzw. acyclischen Aminosäuren und Peptiden. Dies führt in der Regel zu einer sehr kleinen Auswahl an Schutzgruppen, was auch in der HDACi-Synthese zu Problemen führen könnte. Daher sollte zudem eine Methode entwickelt werden, die es ermöglicht eben solche Peptide in C–H-Aktivierungen umzusetzen, die mit den bisher veröffentlichten Methoden noch ausgeschlossen wurden.

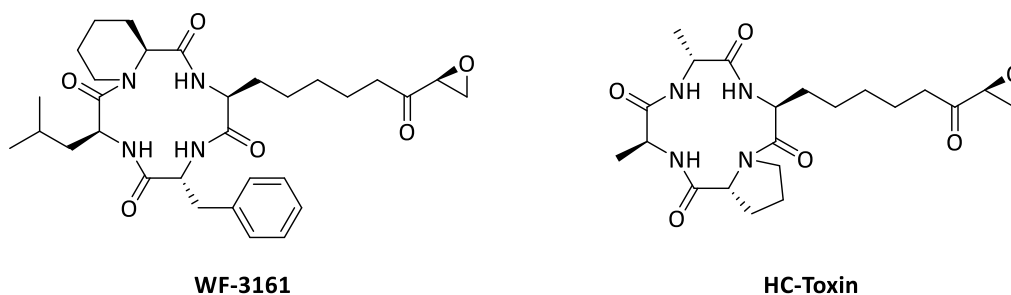


Abbildung 3.1: Chemische Struktur der HDAC-Inhibitoren WF-3161 und HC-Toxin.

Der Naturstoff Myxoprincomid (Abbildung 3.2) sollte totalsynthetisch aufgebaut werden, um genauere Informationen zur biologischen Aktivität zu erhalten. Bisher konnte noch keine biologische Aktivität des Naturstoffs festgestellt werden. Da bei der Naturstoffisolierung nur ca. 1 mg gewonnen werden konnte^[139], wurden bisher einige Aktivitätsstudien, z. B. antivirale Assays, noch nicht durchgeführt. Auf totalsynthetischem Wege sollten daher größere Mengen der Substanz hergestellt werden, um die fehlenden Untersuchungen durchführen zu können.

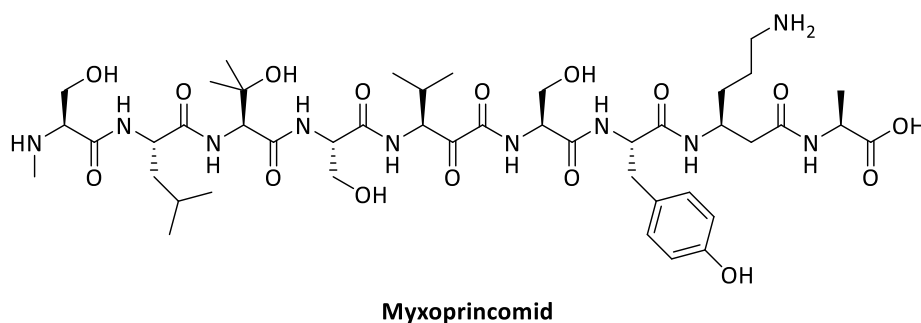


Abbildung 3.2: Strukturformel von Myxoprincomid.

3.2 Synthese von HDAC-Inhibitoren

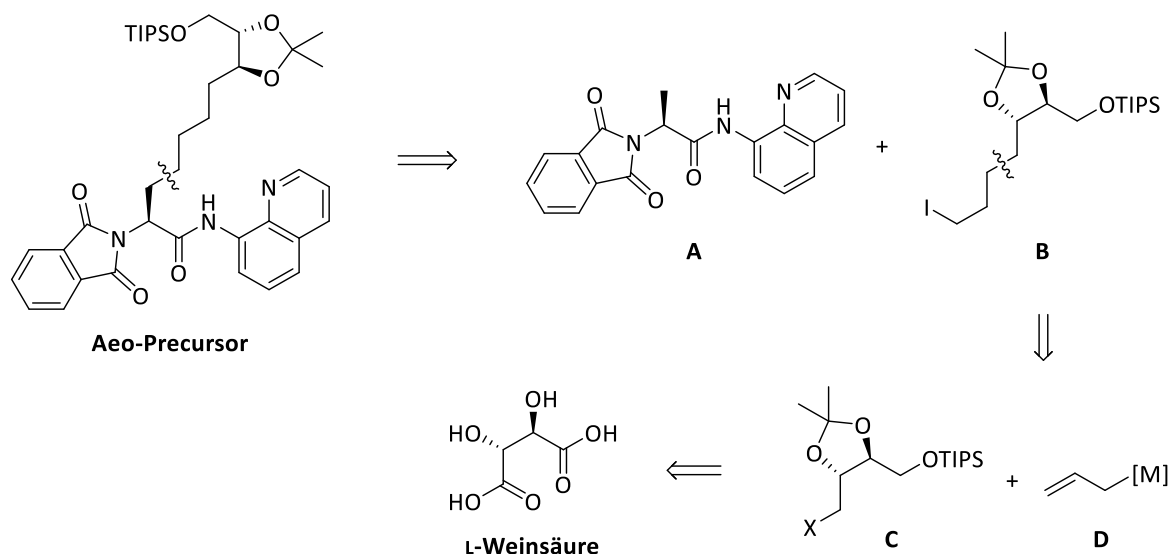
3.2.1 Synthese eines Aeo-Precursors *via* C–H-Aktivierung und Matteson-Homologisierung

Es sollte eine neue Methode zur Totalsynthese von HDAC-Inhibitoren basierend auf der C–H-Aktivierung entwickelt werden, sodass Aeo mit geringem Aufwand direkt aus geschütztem Alanin aufgebaut werden kann. Nach erfolgter Optimierung sollten dann zwei bereits bekannte HDAC-Inhibitoren mit dieser Methode synthetisiert werden. Zur Synthese der Aeo-Gruppe wurden zunächst zwei unterschiedliche Herangehensweisen miteinander verglichen: Ein konservativer Ansatz ausgehend von Weinsäure, der in ähnlicher Weise bereits aus zahlreichen HDACi-Totalsynthesen bekannt ist^[83,84] und ein neuer Ansatz unter Zuhilfenahme der Matteson-Homologisierung, welche potenziell mehr Raum für die Synthese von Naturstoffderivaten schaffen könnte. Beispielhaft sei an dieser Stelle die große Bandbreite an Nucleophilen, die in der Matteson-Homologisierung eingesetzt werden können erwähnt. Neben Sauerstoffnucleophilen könnten daher auch weitere Heteroatome eingeführt werden, sodass neue Zinkbindungsmotive erhalten werden. Auch eingeführte Acetylide ermöglichen eine Reihe an Folgereaktionen zur Modifikation des Zinkbindungsmotivs. Weinsäure als Ausgangsmaterial zeigt in dieser Hinsicht keine vergleichbare Variabilität. Der Aufbau von Derivaten wäre vor allem interessant für zukünftige Arbeiten auf dem Thema der HDAC-Inhibitoren.

3.2.1.1 Syntheseroute ausgehend von Weinsäure

Die erste Methode ist ein konservativer Ansatz, der die Stereoinformation der Seitenkette aus dem Chiral-Pool entnimmt. Als Ausgangsmaterial diente hierbei L-Weinsäure. Retrosynthetisch gesehen bietet sich eine Zerlegung der unnatürlichen Aminosäure in die Bestandteile Alanin und die entsprechende Aeo-Seitenkette in Form eines Iodids an, welches in einer C–H-Aktivierung eingesetzt werden könnte (Schema 3.1). Vorteil dieser Herangehensweise ist die Übernahme des α -Stereo-zentrums aus natürlichem Alanin. In früheren HDAC-Inhibitorsynthesen war es stets eine große Herausforderung Aeo stereoselektiv aufzubauen, während in diesem Fall diese Schwierigkeit vollständig wegfällt. Nachteil der C–H-Aktivierung ist hingegen die geringe Schutzgruppentoleranz an der N-terminalen Position; da acide Amidprotonen an besagter Stelle die C–H-Aktivierung stören, muss bei nicht-methylierten bzw. nicht-cyclischen Aminosäuren die Phthaloylschutzgruppe eingesetzt werden. Während Baustein **A** in wenigen Schritten aus käuflich erwerblichem L-Alanin hergestellt werden kann, muss Baustein **B** weiter zerlegt werden. Denkbar wäre hier eine nucleophile Substitution mit dem Metallorganyl **D** an den Baustein **C**. Solche nucleophile Substitutionen werden

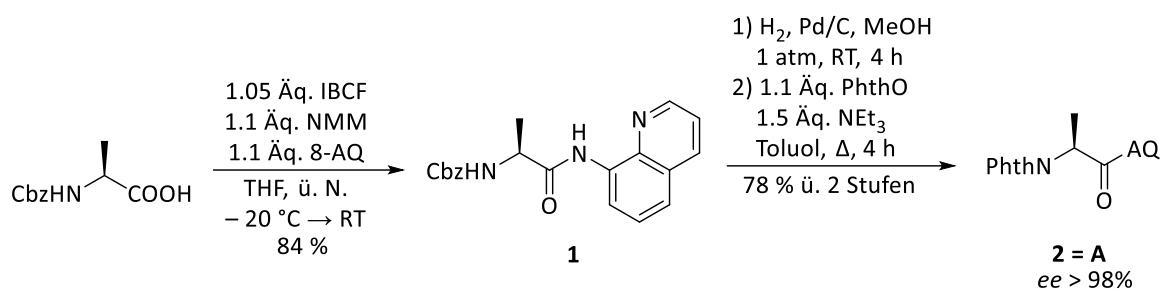
in der Regel durch die Anwesenheit von Kupfer katalysiert. Baustein **C** wiederum kann in vier Schritten aus L-Weinsäure hergestellt werden.



Schema 3.1: Retrosynthetische Betrachtung des Aeo-Precursors ausgehend von Weinsäure.

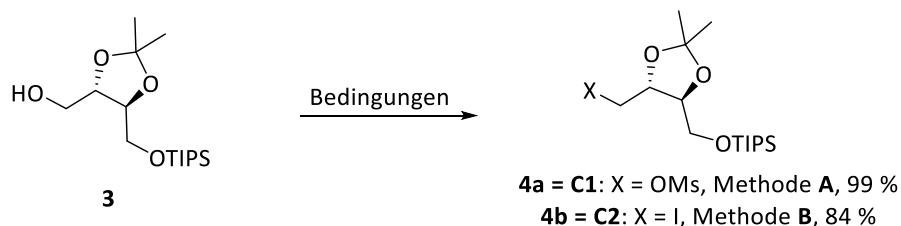
Ausgehend von Alanin wurde zunächst das für die C–H-Aktivierung benötigte Alaninderivat hergestellt. Die Verwendung der Phthaloylschutzgruppe bot sich hier aus bereits genannten Gründen an. Als dirigierende Gruppe wurde die Aminochinolingruppe eingesetzt, die in der Literatur das wohl am weitesten verbreitete Auxiliar für C–H-Aktivierungen an Aminosäuren und Peptiden darstellt.^[88] Die Phthaloylgruppe wurde ausgehend von L-Alanin mittels Phthalsäureanhydrid unter kontinuierlicher Azeotropdestillation mit Hilfe einer Dean-Stark-Apparatur eingeführt, während das Aminochinolinamid durch Aktivierung der Carbonsäure als Säurechlorid und anschließende nucleophile Substitution synthetisiert werden konnte. Problematisch war jedoch die hierbei auftretende vollständige Racemisierung des stereogenen Zentrums. Dies war insofern überraschend, als die gezeigte Route zum geschützten Alanin bereits ohne einen entsprechenden Kommentar zur Racemisierung beschrieben wurde.^[166] Vermutlich ist die Racemisierung auf das intermediär entstehende Carbonsäurechlorid zurückzuführen, das unter den Reaktionsbedingungen offenbar nicht konfigurationsstabil ist.

Um eine Racemisierung vollständig auszuschließen, wurde zum einen eine andere Knüpfungsmethode angewandt und zum anderen die Cbz-Schutzgruppe eingesetzt, die erst nachträglich durch die Phthaloylgruppe ersetzt werden sollte (Schema 3.2). Mit der Methode des gemischten Anhydrids konnte so ein sehr gutes Ergebnis erzielt werden. Der Einsatz von Carbodiimiden zeigte sich bereits in früheren Arbeiten^[167] als ungeeignet für die Einführung der Aminochinolingruppe. Die Umschützung wurde standardmäßig mit Wasserstoff und Palladium auf Aktivkohle durchgeführt. Interessanterweise führte das Rühren der Reaktionslösung über Nacht zur partiellen Hydrierung des Aminochinolins, was jedoch durch Verkürzung der Reaktionszeit auf vier Stunden vollständig unterbunden werden konnte. Nach Einführung der Phthaloylgruppe wurde Verbindung **2** schließlich in hoher Enantiomerenreinheit erhalten.



Schema 3.2: Racemisierungsfreie Synthese des Bausteins **A**.

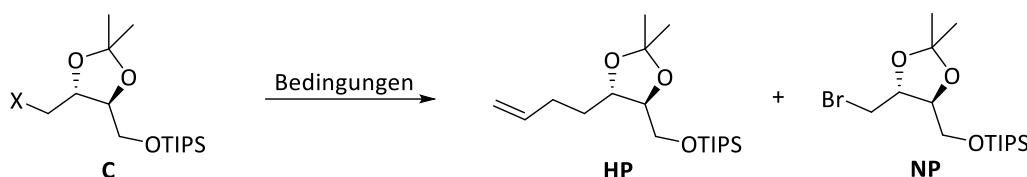
Als zweiter Baustein für die C–H-Aktivierung sollte außerdem das Alkylhalogenid **B** synthetisiert werden. Für den Schlüsselschritt wurde zunächst eine C–C-Kupplung *via* Kupfer-vermittelter S_N-Reaktion gewählt; auf diesem Wege könnte die Hälfte des Bausteins aus käuflich erwerbbarer Allylgrignard-Reagenz aufgebaut werden und somit der Aufwand geringgehalten werden. Begonnen wurde die Synthese mit dem TIPS-geschützten Alkohol **3**, welcher in drei Stufen ausgehend von L-Weinsäure hergestellt werden kann.^[168,169] Ausgehend von Verbindung **3** sollten zwei alternative Elektrophile für die C–C-Knüpfung hergestellt werden. Sowohl die Überführung ins Mesylat **4a** als auch die Mukaiyama-Redoxkondensation zum Iodid **4b** konnten in exzellenten Ausbeuten realisiert werden (Schema 3.3).



Schema 3.3: *Reaktionsbedingungen*: Methode **A**: MsCl, NEt₃, DCM, RT, 90 min; Methode **B**: PPh₃, I₂, Im-H, DCM, 0 °C, 1 h.

Mit den synthetisierten Elektrophilen wurden anschließend Cu(I)-katalysierte Substitutionsreaktionen durchgeführt (Tabelle 3.1). Zunächst wurde Mesylat **4a** mit Allylmagnesiumbromid umgesetzt; hierbei wurde keine Produktbildung beobachtet, stattdessen jedoch das entsprechende Substitutionsprodukt (**NP**) durch den Angriff von Bromid. Auch beim Einsatz von Diethylether als Lösungsmittel oder bei Verzicht auf Kupfer(I)-iodid zeigte sich kein merklicher Unterschied. Um die Reaktivität zu erhöhen, wurde das deutlich reaktivere Allylmagnesiumchlorid^[170] eingesetzt. Darüber hinaus sollte freiwerdendes Chlorid auch weniger nucleophil sein als Bromid. Hierbei konnte in der Tat stets Umsatz zum allylierten Produkt (**HP**) beobachtet werden (Einträge 4 bis 6). Problematisch war allerdings bei Mesylat **4a** die zusätzliche Bildung von nicht identifizierbaren Zersetzungsprodukten, die nicht abgetrennt werden konnten. Bei Verwendung des Iodids **4b** musste die Temperatur erhöht werden, um einen akzeptablen Umsatz zu generieren. Jedoch kam es dabei immer zur Spaltung des Acetonids.

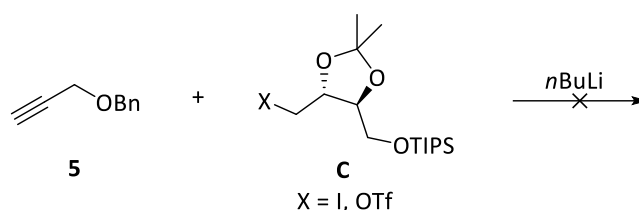
Tabelle 3.1: Versuche zur Kupfer-vermittelten C–C-Knüpfung.



Eintrag	X	Metallorganyl	Additiv	LM	T/t	Ausbeute
1	Ms	AllylMgBr	CuI	THF	– 20 °C 1.5 h → RT ü. N.	0 % ¹
2	Ms	AllylMgBr	-	THF	– 20 °C 1.5 h → RT ü. N.	0 % ¹
3	Ms	AllylMgBr	CuI	Et ₂ O	– 20 °C 1.5 h → RT ü. N.	0 % ¹
4	Ms	AllylMgCl	CuI	THF	– 20 °C 1.5 h	62 % ²
5	I	AllylMgCl	CuI	THF	– 15 °C → RT 80 min	0 % ³
6	I	AllylMgCl	CuI	THF	– 15 °C ü. N.	0 % ³

¹Bildung des Bromids, ²verunreinigt, ³Acetonid-Spaltung

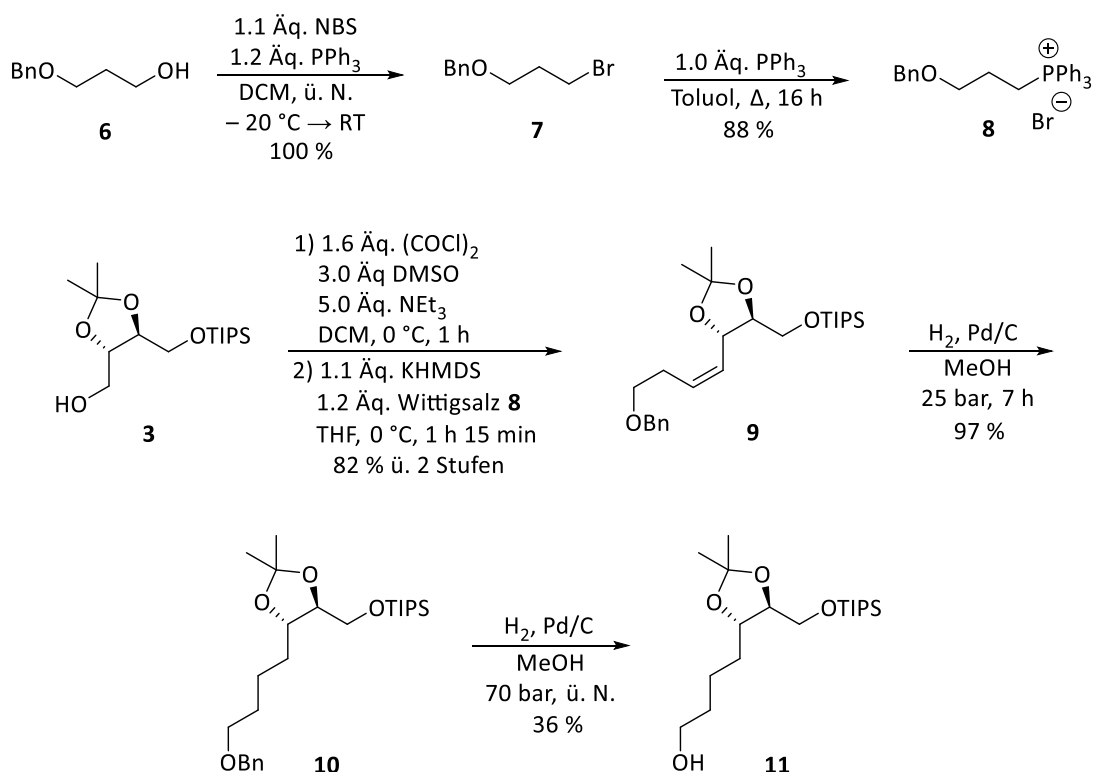
Eine leichte Abänderung der Synthesestrategie könnte ebenfalls zum Baustein **B** führen. So könnte das bereits synthetisierte Intermediat **C** mit dem Lithiumacetylid des Benzyl-geschützten Propargylalkohols umgesetzt werden. Dreifachbindung und Benzylether könnten anschließend simultan hydriert werden, bevor schließlich über eine weitere Mukaiyama-Redoxkondensation das entsprechende Iodid synthetisiert würde. Der geschützte Propargylalkohol **5** wurde daher mit mehreren Elektrophilen umgesetzt; jedoch wurde zu keinem Zeitpunkt ein Umsatz des Startmaterials beobachtet (Schema 3.4). Der Zusatz beschleunigender Lösungsmittel, wie DMSO, führte in ähnlichen Reaktionen zu höheren Umsätzen^[171], erwies sich in diesem Fall jedoch als nutzlos. Auch mit ähnlichen Lösungsmitteln, wie DMF oder NMP konnte kein Umsatz beobachtet werden. Selbst die Verwendung eines frisch hergestellten Triflatintermediats (Tf₂O, Pyridin) führte nicht zur Produktbildung.



Schema 3.4: Gescheiterte Umsetzung des Lithiumacetylids.

In Anbetracht der unbefriedigenden Ergebnisse wurde ein neuer Ansatz für die C–C-Knüpfung gewählt. Ausgehend von Alkohol **3** könnte über eine Swern-Wittig-Abfolge ein Benzylether eingeführt werden, der simultan mit der Doppelbindung hydrogenolytisch gespalten werden könnte. Über Mukaiyama-Redoxkondensation könnte dieser wiederum in den Baustein **B** überführt werden. Dazu musste das entsprechende Wittigsalz **8** ausgehend von 1,3-Propandiol in drei Stufen synthetisiert werden. Nach Monobenzilylierung wurde eine Bromierung *via* Mukaiyama-Redoxkondensation durchgeführt. Das so gewonnene Bromid **7** konnte dann mit Triphenylphosphin in hoher Ausbeute zum Wittigsalz **8** umgesetzt werden (Schema 3.5). Verbindung **3** wurde als nächstes *via* Swern-Oxidation in den entsprechenden Aldehyd überführt. Eine Aufarbeitung der Reaktion war im Anschluss notwendig, da ansonsten die Ausbeute stark einbrach. Zur Deprotonierung des Wittigsalzes musste aufgrund der geringen Acidität KHMDS als starke Base

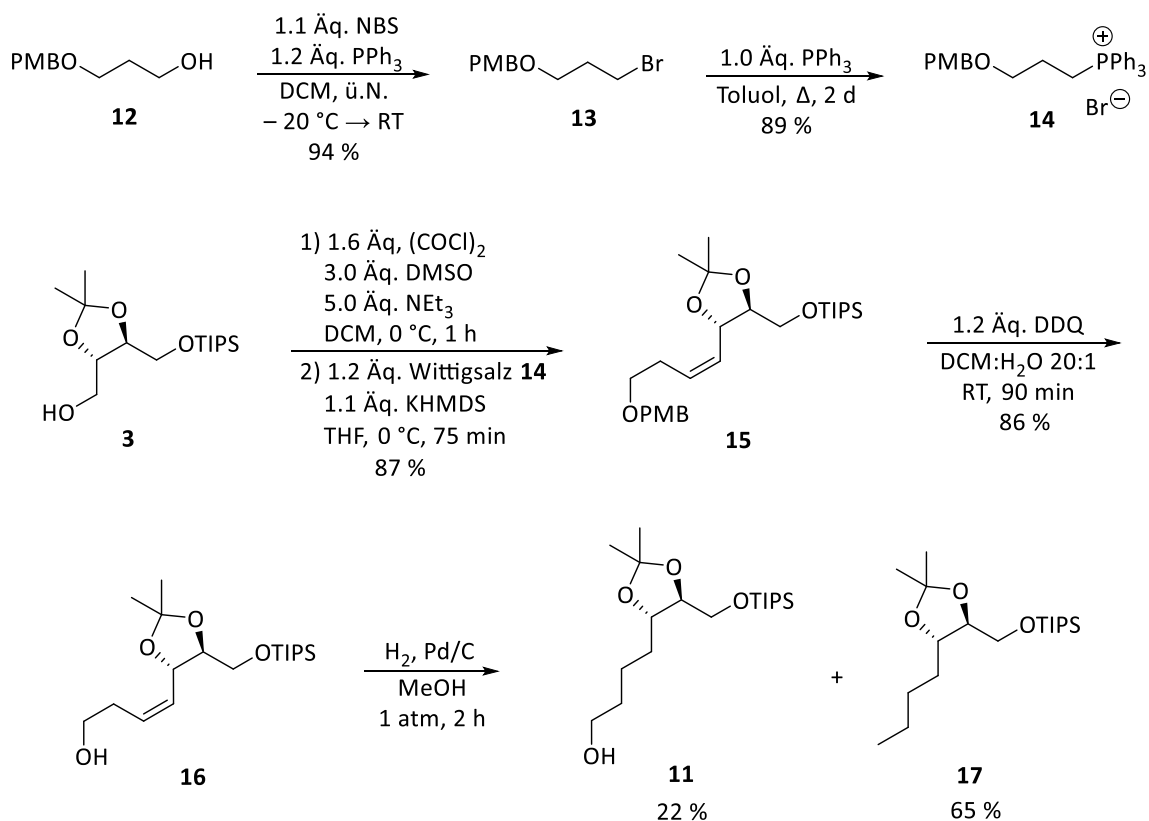
eingesetzt werden. Die Wittig-Reaktion selbst führte ausschließlich zur Bildung des Z-Isomers, was für die Syntheseroute jedoch nicht von Belang war. Als nächstes sollten Doppelbindung und Benzylether simultan hydriert werden, was sich jedoch als problematischer als zunächst vermutet herausstellte (Schema 3.5). Bei 1 atm Wasserstoffatmosphäre mit Palladium auf Aktivkohle wurde kein Umsatz beobachtet, obwohl Doppelbindungen unter diesen Bedingungen in der Regel reagieren. Bei einem Druck von 25 bar konnte zumindest die Doppelbindung hydriert werden. Allerdings konnte selbst bei Erhöhung des Drucks auf 70 bar nur eine geringe Menge der Benzylgruppe abgespalten werden, wohingegen außerdem Zersetzungsprodukte unbekannter Art gebildet wurden. Auch ein Wechsel des Katalysators auf Raney-Nickel führte zu keiner Verbesserung. Daraus lässt sich schließen, dass der Katalysator durch Spuren von schwefelhaltigen Verunreinigungen vergiftet wurde, die nach der Swern-Oxidation nicht vollständig abgetrennt werden konnten.



Schema 3.5: Gescheiterte Syntheseroute mit Benzylether.

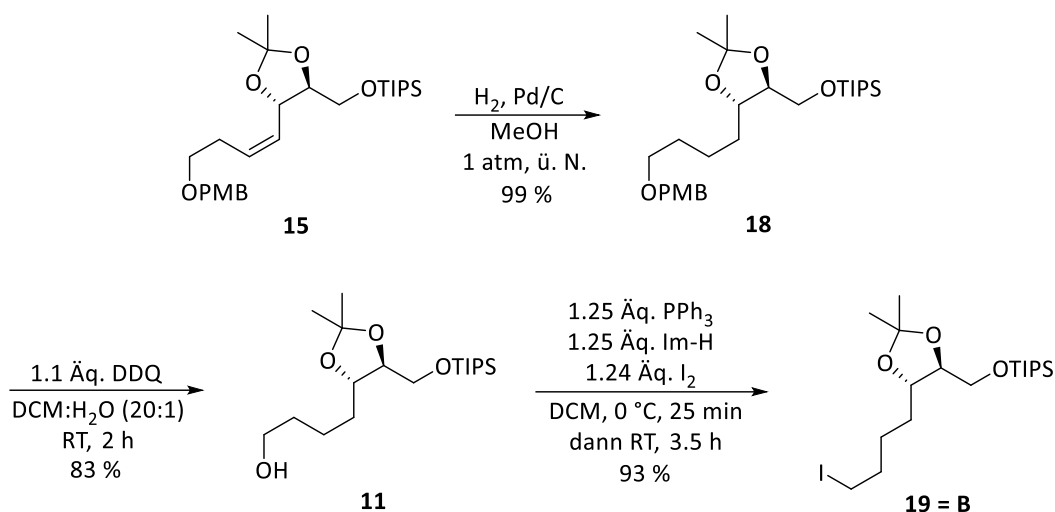
Da die Swern-Wittig-Sequenz in hohen Ausbeuten die C–C-Knüpfung ermöglicht hat, wäre es am einfachsten, die Benzylgruppe durch eine alternative Schutzgruppe, die weder sauer noch per Hydrierung abgespalten wird, zu ersetzen. Die Wahl fiel hierbei auf die PMB-Gruppe, die in aller Regel oxidativ gespalten wird. Zur Einführung der neuen Schutzgruppe wurde eine literaturbekannte Synthese mit Kaliumhydroxid in DMSO genutzt.^[172] Sowohl die anschließende Bromierung als auch die darauffolgende Synthese des Wittigsalzes verliefen analog zur vorherigen Route. Erwähnenswert ist hierbei die Tatsache, dass Wittigsalz **14** anders als Wittigsalz **8** nach erfolgter Reaktion nicht einfach abfiltriert werden konnte. Die Anwesenheit der Methoxygruppe führte dazu, dass lediglich ein Harz gewonnen wurde, welches dann per Säulenchromatographie gereinigt werden musste. Die Swern-Wittig-Abfolge konnte ebenfalls analog durchgeführt werden, sodass Verbindung **15** in insgesamt vergleichbaren Ausbeuten zugänglich gemacht werden konnte (Schema 3.6). Auch hier wurde ausschließlich das Z-Isomer erhalten. Ausgehend von **15** sollte zunächst der PMB-Ether

gespalten werden, sodass die Verunreinigung aus der Swern-Oxidation vor der Hydrierung aufgrund der erhöhten Polarität von Verbindung **16** im Vergleich zum Startmaterial besser abgetrennt werden kann. Die Oxidation mit DDQ verlief wie erhofft problemlos, jedoch kam es bei der anschließenden Hydrierung der Doppelbindung größtenteils zur Desoxygenierung des Alkohols.



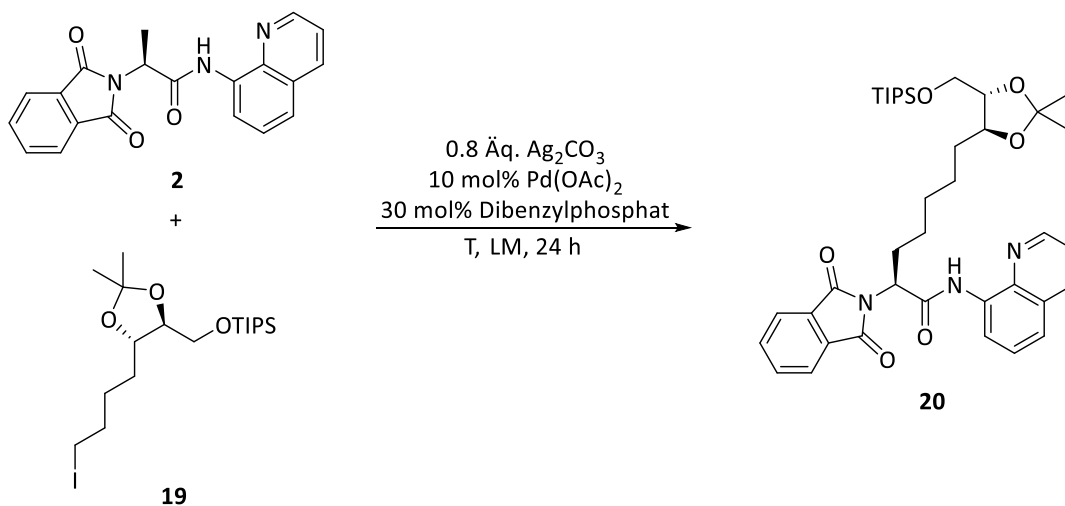
Schema 3.6: Syntheseversuche mit unerwünschter Desoxygenierung.

Der Einsatz von Raney-Nickel konnte zwar die Ausbeute der Hydrierung auf 40 % erhöhen, eine entscheidende Verbesserung wurde allerdings erst bei der Vertauschung der beiden Schritte erzielt (Schema 3.7). Die Hydrierung der Doppelbindung dauerte zwar verhältnismäßig lange, lief allerdings im Gegensatz zur Benzyl-Route schon bei Atmosphärendruck vollständig ab. Die beiden anschließenden Schritte verliefen ebenfalls in hoher Ausbeute, sodass Baustein **B** schließlich in insgesamt exzellenten Ausbeuten erhalten wurde und in der C–H-Aktivierung eingesetzt werden konnte.


 Schema 3.7: Synthese des Bausteins **B**.

Als nächstes wurden mit den beiden hergestellten Komponenten erste Versuche zur C–H-Aktivierung durchgeführt (Tabelle 3.2). Mit dem Lösungsmittel *tert*-Butanol wurden auf Anhieb 44 % des gewünschten Produkts erhalten. Neben nicht umgesetztem Startmaterial wurde vor allem ein Nebenprodukt beobachtet, dessen Bildung auf eine nucleophile Substitutionsreaktion des Iodids mit *tert*-Butanol zurückzuführen sein könnte. Daher wurde *tert*-Butanol durch *tert*-Amylalkohol ersetzt, was letztlich auch zu einer drastischen Erhöhung der Ausbeute führte. Die Menge an Iodid **19** konnte ohne größere Einbußen auf 1.3 Äquivalente abgesenkt werden; bei Verwendung von 1.1 Äquivalenten Iodid **19** brach die Ausbeute jedoch deutlich ein.

Tabelle 3.2: Optimierung der C–H-Aktivierung.

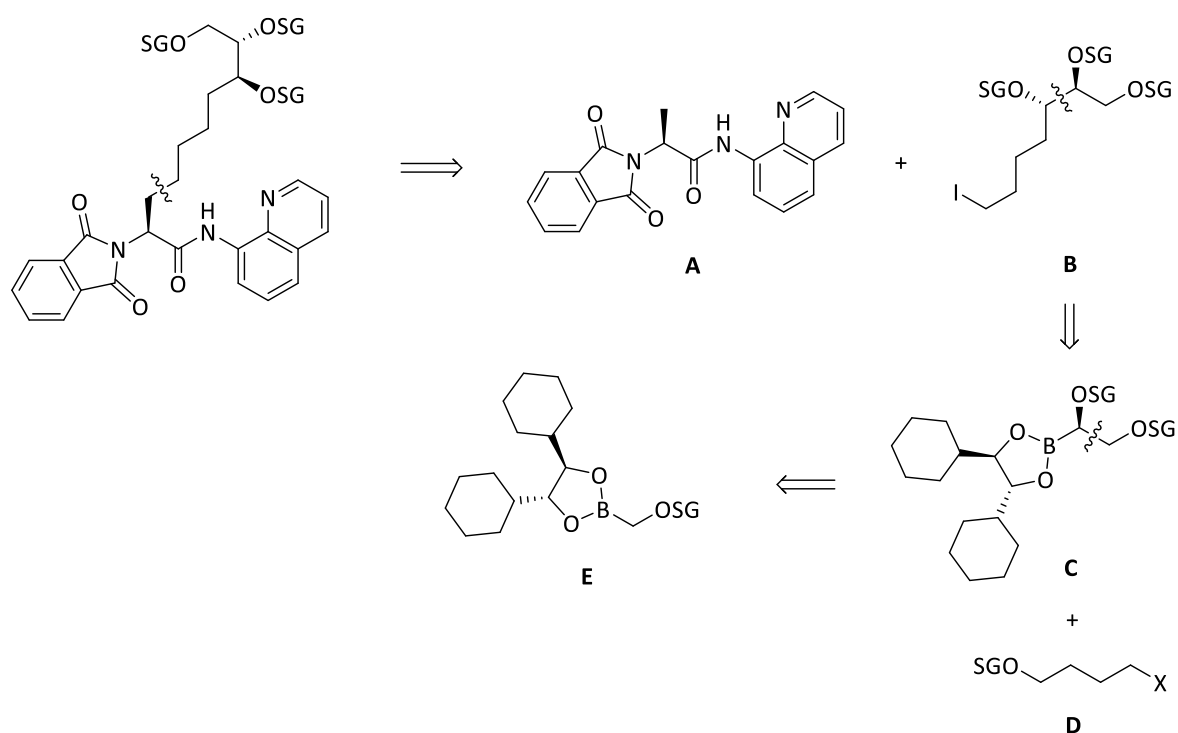


Eintrag	Temperatur	Lösungsmittel	Äq. Iodid	Ausbeute
1	50 °C	<i>t</i> BuOH:DCE (1:1)	1.5	44 %
2	80 °C	<i>t</i> BuOH:DCE (1:1)	1.5	44 %
3	60 °C	<i>tert</i> -Amylalkohol:DCE (1:1)	1.5	88 %
4	60 °C	1,4-Dioxan	1.5	80 %
5	60 °C	<i>tert</i>-Amylalkohol:DCE (1:1)	1.3	81 %
6	60 °C	<i>tert</i> -Amylalkohol:DCE (1:1)	1.1	62 %

Abschließend lässt sich sagen, dass eine Syntheseroute ausgehend von Weinsäure entwickelt werden konnte, die in durchweg hohen Ausbeuten zur gewünschten Aeo-Gruppe führt. Es wurde eine Gesamtausbeute von 27 % ausgehend von 1,3-Propandiol nach insgesamt zwölf Stufen erreicht. Hierbei konnte bereits die C–H-Aktivierung als Schlüsselschritt in die Synthese mit eingebaut werden.

3.2.1.2 Syntheseroute *via* Matteson-Homologisierung

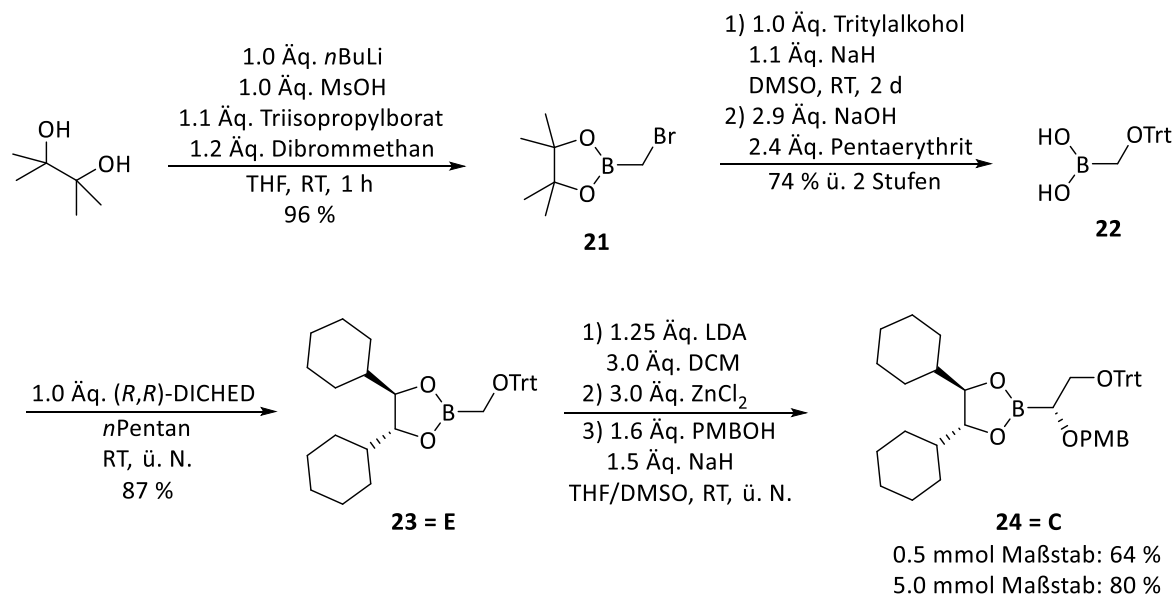
Neben dem konservativen Ansatz wurde ein Alternativweg entwickelt, bei dem die Stereoinformation über eine Matteson-Homologisierung mit chiralem Diol-Auxiliar eingeführt wurde. Während ein Chiral-Pool-Ansatz an die Struktur des natürlichen Ausgangsstoffes gebunden ist, ermöglicht die Matteson-Homologisierung prinzipiell eine höhere Flexibilität, insbesondere im Hinblick auf eine Variation des Zinkbindungsmotivs. Der retrosynthetische Gedankengang ist in Schema 3.8 dargestellt. Der Aeo-Precursor könnte zunächst, wie in der Chiral-Pool-Route, über eine C–H-Aktivierung der beiden Bausteine **A** und **B** zugänglich werden. Baustein **B** hingegen könnte aus **C** über eine Mukaiyama-Redoxkondensation und eine Matteson-Homologisierung mit nucleophiler Substitution eines Grignard-Reagenzes hergestellt werden. Baustein **C** könnte über eine weitere Matteson-Homologisierung aus **E** zugänglich gemacht werden, welcher wiederum aus käuflichen Chemikalien aufgebaut werden kann.^[173]



Schema 3.8: Retrosynthetische Überlegungen zur Matteson-Route.

Zur Synthese von **E** musste zunächst das benötigte Diol-Auxiliar (*R,R*)-DICHED über die bereits 1996 von Matteson *et al.*^[174] publizierte Methode ausgehend von *trans*-Stilben synthetisiert werden. Das darüber hinaus benötigte Bromid **21** konnte direkt aus Pinakol, Dibrommethan und Triisopropylborat hergestellt werden und wurde daraufhin mit Tritylalkohol umgesetzt. Zur Vereinfachung der Isolierung wurde das Substitutionsprodukt direkt mit Natronlauge zur Boronsäure **22** umgesetzt. Diese ließ sich durch simple Filtration isolieren und konnte dann mit (*R,R*)-DICHED in den chiralen Boronsäureester **23** überführt werden (Schema 3.9). Mit dem Trityl-geschützten Boronsäureester **23**

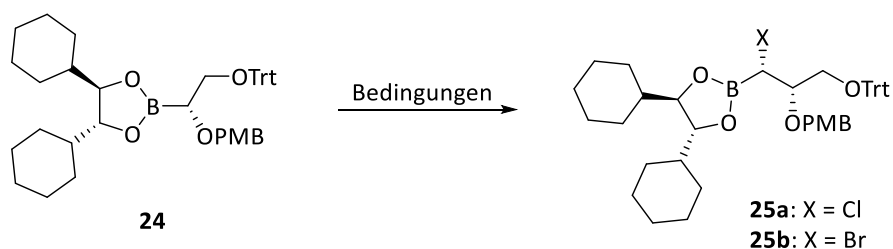
sollten nun Matteson-Homologisierungen durchgeführt werden. Die Umsetzung mit Dichlormethyl-lithium und anschließender nucleophiler Substitution mit *p*-Methoxybenzylalkoholat verlief in hoher Ausbeute. Der intermediär entstehende α -Chlorboronsäureester wurde hierbei nicht isoliert, sondern in der Reaktionslösung direkt mit dem Alkoholat weiter umgesetzt. Beachtlich ist hierbei die deutlich erhöhte Ausbeute im größeren Maßstab; insbesondere die Umsetzung zum α -Chlorboronsäureester verlief vollständiger. Während im 0.5 mmol Maßstab in der Regel bis zu 15 % Edukt nicht umgesetzt wurden, konnten im großen Maßstab quantitative Umsätze erreicht werden.



Schema 3.9: Synthese des Intermediats **C**.

Die zweite Matteson-Homologisierung brachte wesentlich größere Probleme mit sich. Zunächst wurde der Einbau des Dihalomethylolithiums optimiert (Tabelle 3.3). Weder die Erhöhung der LDA-Menge und der Äquivalente Zinkchlorid noch die Erhöhung der Konzentration hatten einen merklichen Einfluss auf den Umsatz. Während bei der Deprotonierungsmethode mit LDA Dichlormethylolithium *in situ* in Anwesenheit des Boronsäureesters generiert wird, gilt dies nicht für die ebenfalls eingesetzte direkte Deprotonierung mit *n*BuLi. Hier wird stattdessen zuerst bei tiefer Temperatur Dichlormethylolithium gebildet bevor der Boronsäureester zugegeben wird. Bei dieser Methode werden in der Regel geringere Basenmengen benötigt^[175], was in diesem Fall jedoch zu einem erheblichen Umsatzeinbruch führte. Der mit Abstand höchste Umsatz wurde beim Einsatz von Dibrommethan, also bei der Reaktion zum α -Bromboronsäureester, erzielt.

Tabelle 3.3: Optimierung der Synthese des α -Haloboronsäureesters.

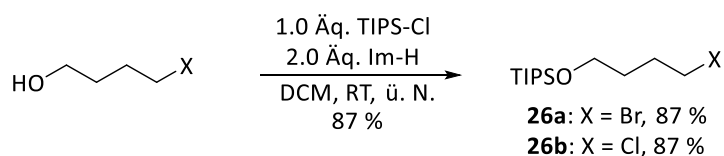


Eintrag	Methode	Äq. ZnCl ₂	Äq. Base	Konzentration	Umsatz
1	A	4	1.25	0.25 M	70 %
2	A	4	1.25	0.625 M	68 %
3	A	4	1.75	0.25 M	71 %
4	A	5	1.25	0.25 M	69 %
5	B	4	1.05	0.25 M	24 %
6	A	5	2	0.25 M	65 %
7	C	5	1.25	0.25 M	83 %

Methode A: 1) DCM, LDA, – 40 °C 2) ZnCl₂, **Methode B:** 1) DCM, *n*BuLi, – 100 °C 2) ZnCl₂

Methode C: 1) CH₂Br₂, LDA, – 78 °C 2) ZnCl₂

Da α -Bromboronsäureester in der Regel nicht sehr lagerstabil sind,^[176] bot sich eine *in situ* Umsetzung zum α -Alkylboronsäureester an. Hierfür mussten zunächst noch die entsprechenden Halogenide für die Grignard-Reaktion hergestellt werden. Ausgehend von 4-Brombutanol bzw. 4-Chlorbutanol wurden daher jeweils die Silyl-geschützten Derivate synthetisiert. Die Synthese des Bromids **26a** erfolgte nach einer Methode von Bittmann et al.^[177]; Chlorid **26b** wurde dementsprechend analog hergestellt (Schema 3.10).

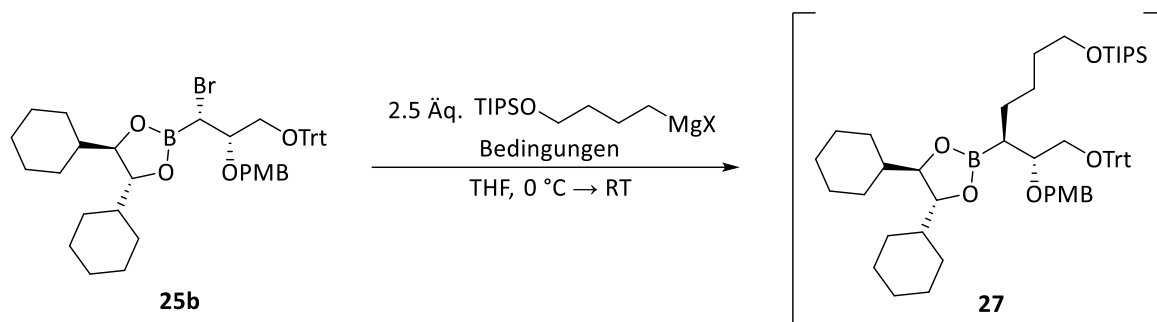


Schema 3.10: Silyl-Schätzung der Halogenide für die Grignard-Reaktion.

Als nächstes wurde die nucleophile Substitution optimiert (Tabelle 3.4). Hierbei wurde anfangs das Alkylmagnesiumbromid aus Verbindung **26a** gebildet und ohne vorherige Aufarbeitung des α -Bromboronsäureesters zugegeben. Dabei wurde kein Umsatz des α -Bromboronsäureesters **25b** beobachtet, weshalb im Folgenden das Chlorid **26b** eingesetzt wurde. Alkylmagnesiumchloride zeichnen sich generell durch eine stark erhöhte Reaktivität aus und führen daher bei Matteson-Homologisierungen häufig zu besseren Ausbeuten.^[170,178] In diesem Fall wurde jedoch selbst beim Einsatz des Alkylmagnesiumchlorids kein Umsatz beobachtet. Es kam lediglich zur allmählichen Zersetzung des α -Bromboronsäureesters **25b** zu nicht identifizierten Nebenprodukten. Durch eine Isolierung des α -Bromboronsäureesters **25b** und anschließende Umsetzung mit dem Nucleophil ohne Zinkchlorid konnte indessen ein vollständiger Umsatz erreicht werden. Vermutlich kommt es bei Anwesenheit von ZnCl₂ zur Transmetallierung des Grignard-Reagenzes zum Zinkorganyl, welches dann für die nucleophile Substitution zu unreaktiv ist. Nichtsdestotrotz wurde die Bildung eines Nebenprodukts beobachtet, welches erst auf der nächsten Stufe identifiziert werden konnte. Die

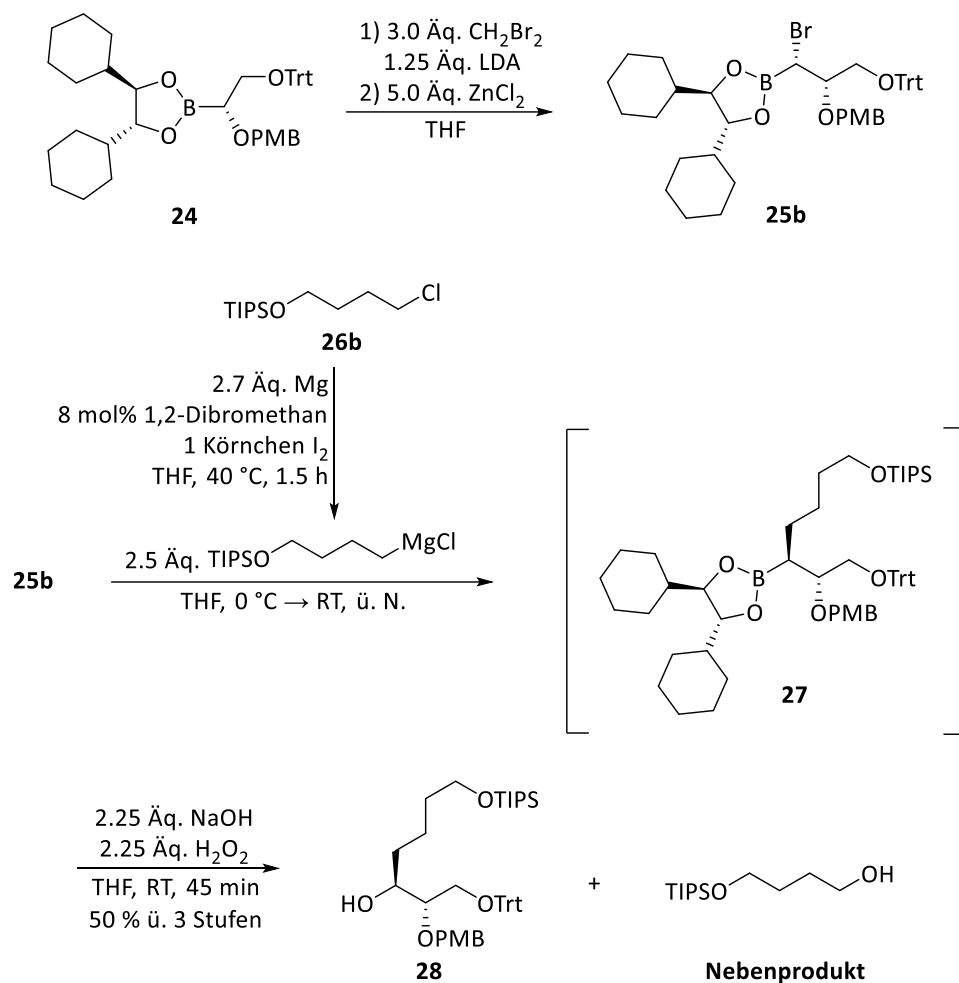
Zugabe von genau einem Äquivalent Zinkchlorid hat bei ähnlichen Problemen in unveröffentlichten Arbeiten von Thorsten Kinsinger teilweise zur Unterdrückung der Nebenproduktbildung geführt. In diesem Fall bildete sich jedoch auch bei Anwesenheit von lediglich einem Äquivalent Zinkchlorid kein Produkt, sodass vollständig auf Zinkchlorid verzichtet werden musste.

Tabelle 3.4: Optimierung der Grignard-Reaktion.



Eintrag	X	Äq. ZnCl ₂	Zeit	Kommentar
1	Br	5.0	24 h	kein Umsatz
2	Cl	5.0	3 d	kein Umsatz, allmähliche Zersetzung
3	Cl	0	18 h	vollständiger Umsatz + Nebenproduktbildung
4	Cl	1.0	18 h	kein Umsatz

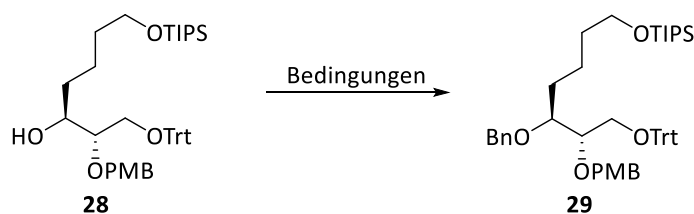
Da nach säulenchromatographischer Reinigung des Boronsäureesters schlechte Ausbeuten erhalten wurden, wurde das erhaltene Rohgemisch direkt mit Natronlauge und Wasserstoffperoxid zum entsprechenden Alkohol umgesetzt und danach erst gereinigt. So konnten letztendlich immerhin akzeptable 50 % Ausbeute über drei Stufen erhalten werden. Nach erfolgter Oxidation konnte zudem das bereits erwähnte Nebenprodukt identifiziert werden, dessen Entstehung zum jetzigen Zeitpunkt jedoch nicht mit Sicherheit erklärt werden kann. Denkbar wäre prinzipiell eine Racemisierung des α -Bromboronsäureesters, woraus die Wanderung des falschen Restes resultieren würde. Das dabei entstehende Intermediat müsste bei der Aufarbeitung zu einem Aldehyd reagieren, der im Roh-NMR des Intermediats **27** allerdings nicht nachgewiesen werden konnte. Wahrscheinlicher ist eher ein erneuter Angriff überschüssigen Grignard-Reagenzes am bereits umgelagerten Produkt unter Ausbildung eines α -Komplexes. Bei der Aufarbeitung könnte es dann zur Protonierung des falschen Restes und der Ausbildung eines Boronsäureesters kommen, der nach Oxidation das beobachtete Nebenprodukt bilden würde. Dennoch handelt es sich hierbei lediglich um erste Vermutungen, die im Rahmen der Arbeit nicht weiter untersucht wurden. Die Gesamtübersicht ist in Schema 3.11 gezeigt.



Schema 3.11: Gesamtübersicht der Matteson-Homologisierung zu Verbindung **28**.

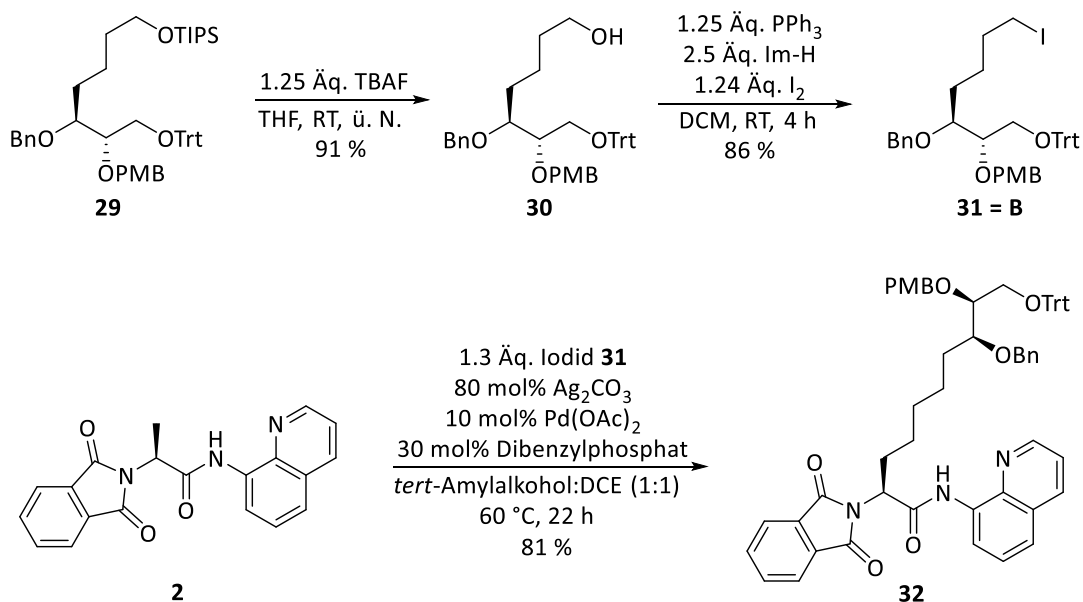
Bevor der Silylether gespalten werden konnte, musste zunächst der noch freie Alkohol geschützt werden. Standardmäßig werden Benzylether in der Regel mit Natriumhydrid und Benzylbromid eingeführt. Unter diesen Bedingungen wurde jedoch eine Zersetzung des Startmaterials beobachtet. Während Kaliumcarbonat als Base in diesem Fall zu schwach war, führte die Reaktion mit KOtBu schließlich in exzellenter Ausbeute zum gewünschten Produkt **29** (Tabelle 3.5).

Tabelle 3.5: Optimierung der Benzylschätzung.



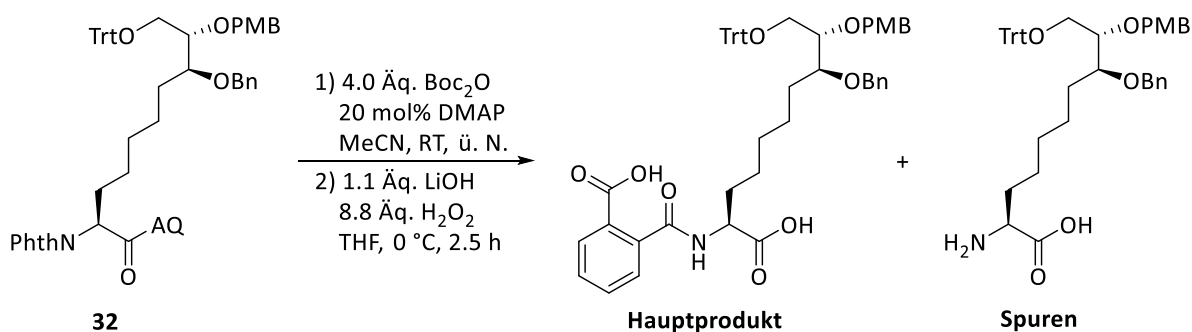
Eintrag	Bedingungen	Äq. BnBr	Äq. Base	Ausbeute
1	NaH, BnBr, DMF	1.1	1.25	Zersetzung
2	K ₂ CO ₃ , BnBr, DMF	3.0	2.0	kein Umsatz
3	KOtBu, BnBr, THF	1.5	1.2	64 %
4	KOtBu, BnBr, THF	3.0	2.0	94 %

Sowohl die Silyl-Abspaltung mit TBAF als auch die Mukaiyama-Redoxkondensation zum Iodid **31** konnten in sehr guten Ausbeuten durchgeführt werden. Das so erhaltene Iodid **31** wurde dann analog zur bereits optimierten C–H-Aktivierung mit Alaninderivat **2** umgesetzt. Dabei wurde direkt ein sehr gutes Resultat erzielt, was darauf schließen lässt, dass ein sehr breites Spektrum an Schutzgruppen in der C–H-Aktivierung toleriert wird (Schema 3.12).



Schema 3.12: Synthese des Bausteins **B** und C–H-Aktivierung zum Aeo-Precursor **32**.

Während die C–H-Aktivierung ohne größere Probleme durchgeführt werden konnte, erwies sich die Abspaltung der dirigierenden Gruppe als äußerst herausfordernd. Die AQ-Abspaltungen unter Standardbedingungen (4.0 Äq. LiOH) verliefen vollständig, jedoch zusätzlich unter Ringöffnung bzw. partieller Phthaloyl-Abspaltung. Dies konnte auch bei Verwendung von 1.1 Äquivalenten LiOH nicht verhindert werden (Schema 3.13).

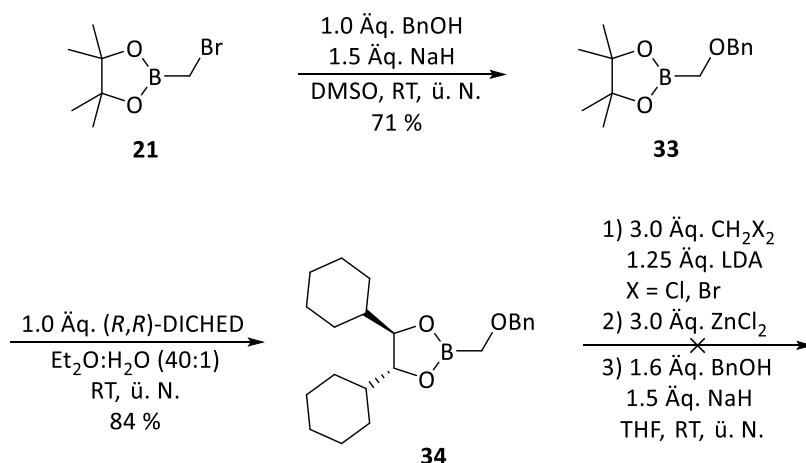


Schema 3.13: Versuch zur Abspaltung der dirigierenden Gruppe.

Da die vollständig entschützte Aminosäure immerhin in Spuren per LCMS detektiert werden konnte, wurden mehrere Versuche unternommen die Phthaloylgruppe trotz vorhergehender Ringöffnung abzuspalten. Hierzu wurde das *o*-Carboxybenzoylamid u. a. mit Hydrazin umgesetzt. Selbst beim Erwärmen auf 80 °C konnte jedoch keine weitere Produktbildung beobachtet werden. Stattdessen wurden Nebenreaktionen wie beispielsweise eine Decarboxylierung beobachtet. Auch Abspaltungsversuche mit NOBF₄ führten lediglich zur Bildung von Zersetzungsprodukten. Es konnte letztlich kein Weg gefunden werden, die Phthaloylgruppe vollständig abzuspalten.

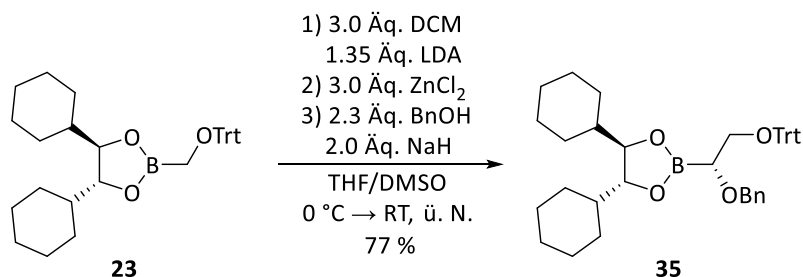
Als nächstes sollte die Phthaloylgruppe durch eine Boc-Gruppe ersetzt werden, um die Stabilität der Schutzgruppe unter den notwendigen Bedingungen zu erhöhen. Da die Boc-Gruppe jedoch nicht orthogonal zu den eingesetzten Gruppen in der Seitenkette abgespalten werden kann, wurde versucht eine Umschüttung der PMB- bzw. Tritylether auf Benzylether durchzuführen. Allerdings führten Versuche hierzu nicht zum gewünschten Produkt, sondern unter den eingesetzten Bedingungen (KOtBu/Benzylbromid) ebenfalls zur Benzylisierung der Amide. Aus diesem Grund wurde die perbenzylierte Seitenkette neu aufgebaut.

Zunächst wurde der bereits hergestellte α -Bromboronsäureester **21** mit Benzylalkohol umgesetzt. Während hier noch akzeptable Ausbeuten erhalten wurden und auch die Umesterung mit (*R,R*)-DICHD keine Probleme verursachte, konnte eine weitere Matteson-Homologisierung nicht realisiert werden. Bereits beim Einbau der Halomethyleinheit zeigten sich erhebliche Probleme. Der Umsatz konnte weder mit Dichlormethan noch mit Dibrommethan auf über 75 % erhöht werden. Bei der anschließenden nucleophilen Substitution mit Benzylalkohol wurde darüber hinaus eine nicht identifizierbare Mischung erhalten (Schema 3.14).



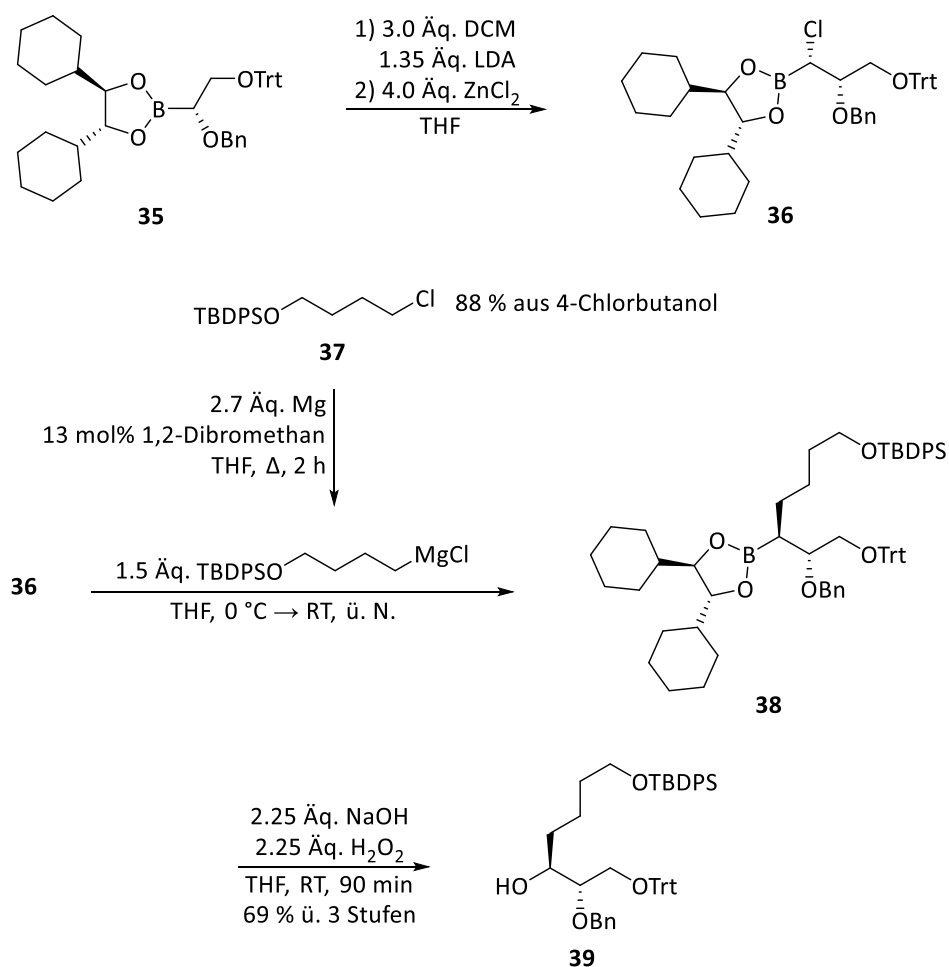
Schema 3.14: Fehlgeschlagene Einführung der Benzylgruppe.

Da die Matteson-Homologisierung mit Tritylschutzgruppe deutlich sauberer und vollständiger verlief, ist anzunehmen, dass die Benzylgruppe durch die geringe sterische Abschirmung eine höhere Donorfähigkeit hat und somit eine resultierende Koordination ans Zinkchlorid die gewünschte Reaktion vermutlich behindert. Daher wurde geplant zunächst die Matteson-Homologisierungen mit Tritylschutzgruppe durchzuführen und diese anschließend selektiv durch einen Benzylether zu ersetzen. Die Matteson-Homologisierung mit Tritylschutzgruppe lieferte erwartungsgemäß mit Benzylalkohol ähnliche Ergebnisse wie mit *p*-Methoxybenzylalkohol (Schema 3.15).



Schema 3.15: Matteson-Homologisierung mit Benzylalkohol.

Die folgende Matteson-Homologisierung war wie bereits mit Verbindung **24** etwas schwieriger. Hierbei war zum einen der unvollständige Umsatz zum α -Haloboronsäureester und zum anderen die Bildung eines Nebenproduktes im anschließenden Grignard-Schritt ausschlaggebend für die geringe Ausbeute. In der neuen Route wurde zunächst der α -Chlorboronsäureester **36** synthetisiert, wobei auch in diesem Fall der Umsatz mit ca. 80 % im gleichen Bereich wie zuvor mit dem α -Bromboronsäureester **25b** lag. Die anschließende nucleophile Substitution wurde nicht wie unter Standardbedingungen üblich (2.5 Äq. Grignard-Reagenz), sondern lediglich mit 1.5 Äquivalenten Grignard-Reagenz durchgeführt, was dazu führte, dass sich deutlich weniger Nebenprodukt bildete und nach der oxidativen Spaltung des Boronsäureesters **38** eine deutlich höhere Ausbeute resultierte (Schema 3.16). Dieser Sachverhalt würde die zuvor angesprochene Theorie des nucleophilen Angriffs des überschüssigen Grignard-Reagenzes am Boronsäureester-Intermediat unterstützen.

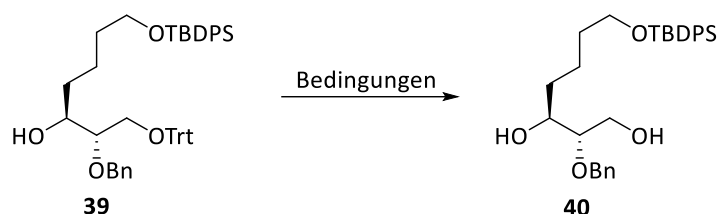


Schema 3.16: Matteson-Homologisierung und oxidative Spaltung zu Verbindung **39**.

Als nächstes sollte die Tritylschutzgruppe selektiv abgespalten werden, um anschließend die beiden freien Alkohole simultan in die entsprechenden Benzylether überführen zu können. Die in der vorherigen Route eingesetzte TIPS-Gruppe wurde durch TBDPS ersetzt, da diese Schutzgruppe in der Regel eine höhere Stabilität gegenüber Säuren aufweist.^[179] Dennoch musste in diesem Fall auf milde Methoden zurückgegriffen werden. Mit Amberlyst 15 oder HCl/1,4-Dioxan kam es entweder vollständig oder in sehr großen Mengen zur Spaltung der Silylschutzgruppe. Stattdessen konnten in diesem Fall mit Zinkbromid bessere Ergebnisse erzielt werden. Wichtig war hierbei die Anwesenheit einer geringen Menge Wasser. Während nicht ausgeheiztes Zinkbromid bereits nach kurzer Zeit zu

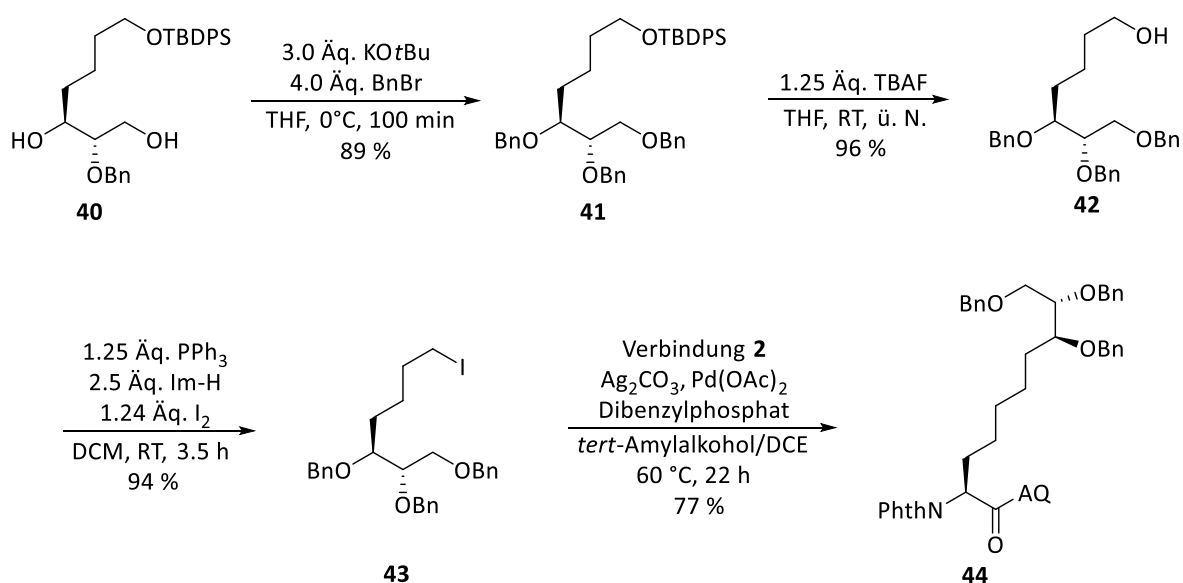
hohen Mengen Silylspaltung führte, riefen vollständig wasserfreie Bedingungen einen lediglich geringen Umsatz hervor. Die Zugabe von einem Äquivalent Wasser pro Äquivalent ausgeheiztem Zinkbromid erwies sich hier als optimal (Tabelle 3.5). Mit Essigsäure konnte die Tritylschutzgruppe ebenfalls selektiv abgespalten werden, die Ausbeute reichte jedoch nicht an die Methode mit Zinkbromid heran.

Tabelle 3.5: Optimierung der Tritylabspaltung.



Eintrag	Bedingungen	Reaktionszeit	Ausbeute	Bemerkung
1	Amberlyst 15	ü. N.	29 %	außerdem TBDPS-Spaltung
2	HCl/1,4-Dioxan	30 min	n. b.	teilweise TBDPS-Spaltung
3	4 Äq. ZnBr ₂ , DCM:MeOH (1:5)	ü. N.	n. b.	ZnBr ₂ nicht ausgeheizt, beide Schutzgruppen abgespalten
4	4 Äq. ZnBr ₂ , DCM	6 h	67 %	nach 5 h Zugabe von 4 Äq. H ₂ O
5	HOAc:H ₂ O (8:2)	ü. N.	64 %	Zugabe weniger Tropfen DCM (Löslichkeit)
6	4 Äq. ZnBr₂, DCM, 4 Äq. H₂O	110 min	77 %	Geringe Mengen TBDPS-Abspaltung, 7 % Edukt reisoliert

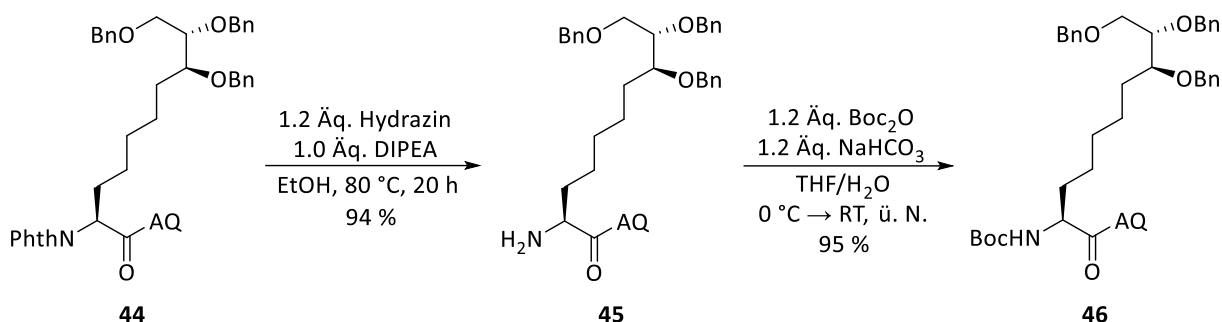
Die anschließenden Stufen bis zur C–H-Aktivierung verliefen allesamt ohne größere Hürden (Schema 3.17). Die zweifache Benzylisierung des Diols führte innerhalb kurzer Zeit sauber zum gewünschten Produkt. Nach Entfernung der TBDPS-Gruppe wurde die unnatürliche Aminosäure **44** schließlich über eine C–H-Aktivierung unter den optimierten Bedingungen in erneut hoher Ausbeute hergestellt.



Schema 3.17: Synthese des Aeo-Precursors **44**.

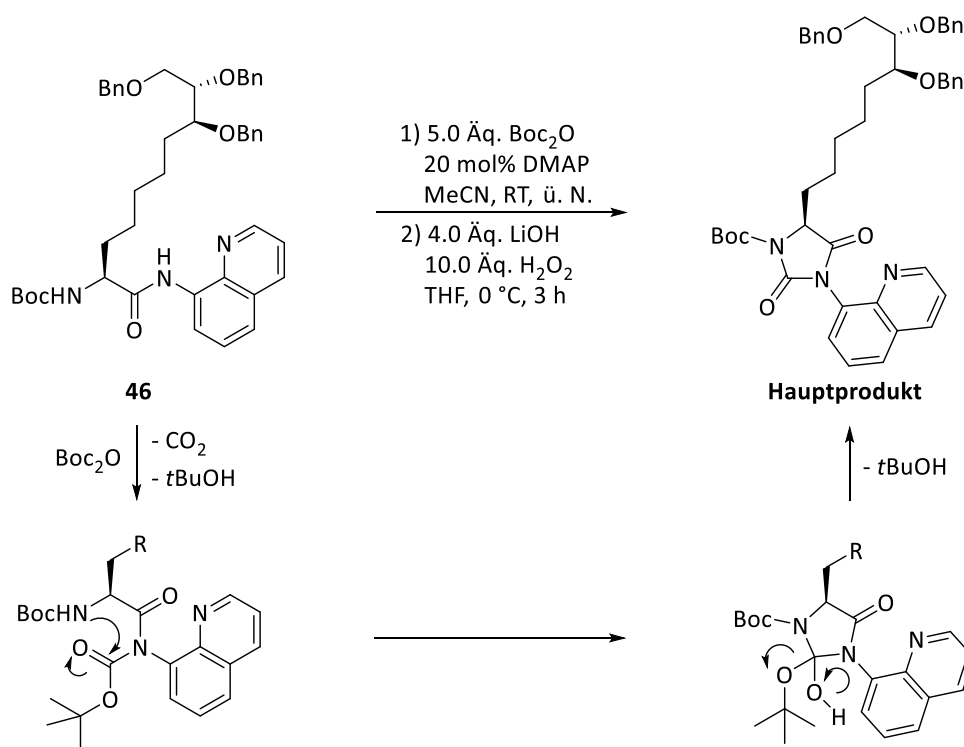
Die Aminosäure **44** konnte über die Matteson-Route in 16 % Gesamtausbeute nach insgesamt elf Stufen ausgehend von Pinakol hergestellt werden. Dabei wurden durchgehend hohe Ausbeuten und ausschließlich ein Diastereomer erhalten. Obwohl die Gesamtausbeute etwas niedriger als beim Chiral-Pool-Ansatz ist, ist es dennoch gelungen eine Alternativroute zu entwickeln, mit der auch ein Aufbau von Naturstoffderivaten mit neuen Zinkbindungsmotiven denkbar ist.

Zur Abspaltung der dirigierenden Gruppe wurde zunächst die *N*-terminale Schutzgruppe entfernt. Hierzu wurde Verbindung **44** mit Hydrazin in Ethanol erhitzt, sodass unter Bildung von Phthalhydrazid das entsprechende Amin **45** isoliert werden konnte. Nach der anschließenden Boc-Schützung wurde letztendlich das Aminosäurederivat **46** erhalten, welches unter den für die Aminochinolin-Abspaltung benötigten basischen Bedingungen stabil sein sollte (Schema 3.18).



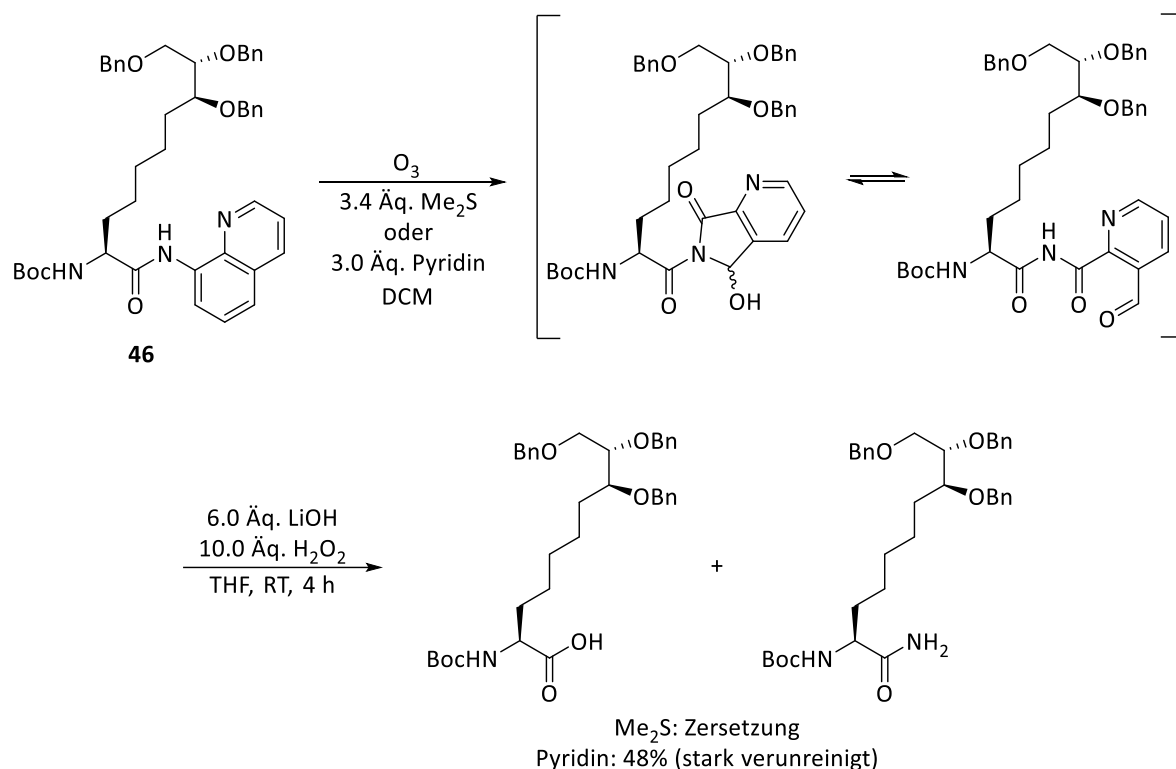
Schema 3.18: Austausch der *N*-terminalen Schutzgruppe.

Bei Anwendung der Standardbedingungen ist bei Boc-geschützten Peptiden in der Regel auch eine vorübergehende Doppelboc-Schützung zu erwarten, die nach erfolgter Aminochinolin-Abspaltung jedoch unter sehr milden Bedingungen wieder entfernt werden kann.^[116] Die Abspaltung der dirigierenden Gruppe erwies sich hier jedoch trotz der basenstabilen Boc-Schutzgruppe weiterhin als schwierig (Schema 3.19). Es wurde lediglich eine komplexe Mischung erhalten; das Hauptprodukt war dabei das gezeigte Imidazolidindion. Vermutlich wurde zunächst unter DMAP-Katalyse eine Boc-Gruppe auf das Molekül übertragen, woraufhin direkt der Ringschluss erfolgte. Unter den basischen Bedingungen des zweiten Schrittes kam es dann nicht zur Abspaltung des Aminochinolins sondern zur partiellen Zersetzung des Imidazolidindions. Während dieses Problem bei *N*-methylierten Peptiden nicht auftreten kann, führte es bei der Aminosäure **46** zu einer weiteren notwendigen Änderung der Strategie.

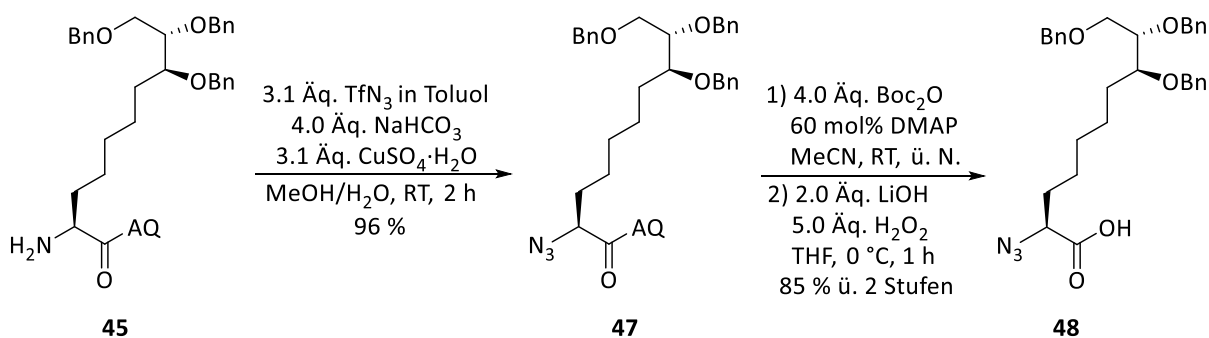


Schema 3.19: Mutmaßlicher vereinfachter Mechanismus der Imidazolidindionbildung.

Alternativ existieren auch weitere Methoden zur Abspaltung von Aminochinolinamiden, wie beispielsweise die Ozonolyse. Nachteil dieser Methode gegenüber den Standardbedingungen ist jedoch, dass das gebildete Intermediat vom Hydroxid prinzipiell an zwei Positionen angegriffen werden kann, was in vielen Fällen neben der Carbonsäurebildung auch zur Amidbildung führt.^[180] Unter Standardbedingungen (Boc_2O , DMAP) wird hingegen die zweite Angriffsposition von der Boc-Gruppe abgeschirmt, sodass fast ausschließlich das gewünschte Produkt erhalten wird. Der ausschlaggebende Faktor ist bei der Ozonolyse vor allem die Sterik der eingesetzten Verbindung.^[180] In diesem Fall stellte sich die Ozonolyse als ungeeignet heraus. Unter Ozonolysebedingungen mit Dimethylsulfid kam es zur vollständigen Zersetzung des Substrats. Für sterisch anspruchsvollere Verbindungen stellte sich in einigen Fällen der Zusatz von Pyridin bei der Ozonolyse als hilfreich heraus.^[181] Auch in diesem Fall wurde dadurch ein besseres Ergebnis erzielt, das aber neben einer verunreinigten Produktfraktion ebenfalls das Amid hervorbrachte (Schema 3.20).


 Schema 3.20: Ozonolyse von Verbindung **46**.

Da auch andere Methoden zur Abspaltung der dirigierenden Gruppe nicht erfolgreich waren, wurde der *N*-Terminus so modifiziert, dass die Bildung eines cyclischen Nebenproduktes unterbunden wurde. Anstelle eines Carbamats oder Phthalimids sollte ein Azid als Schutzgruppe fungieren, das anschließend unter milden Bedingungen wieder ins Amin überführt werden könnte. Hierbei konnte ausgehend von Amin **45** über einen Diazotransfer mit Triflylazid (aus NaN_3 und Tf_2O) das entsprechende Azid in exzellenter Ausbeute hergestellt werden (Schema 3.21). Eingesetzt wurde nicht wie üblich Triflylazid in DCM, da dieses zur spontanen Detonation neigt. Stattdessen wurde eine 2006 von Alexander Titz^[182] entwickelte Methode zur Synthese von Triflylazid in Toluol angewandt. Während in Dichlormethan in Anwesenheit von Natriumazid u. a. explosives Azidochlormethan gebildet wird, geschieht dies in Toluol nicht. Das erhaltene Azid **47** konnte schließlich in ausgezeichneter Ausbeute in die freie Carbonsäure **48** überführt werden. Wichtig war hierbei die Verwendung von lediglich 2.0 Äquivalenten LiOH statt wie sonst üblich 4.0 Äquivalenten LiOH, da ansonsten eine nucleophile Substitution des Azids durch Hydroxid erfolgte. Die dabei intermediär entstehende α -Hydroxycarbonsäure wurde unter den oxidativen Bedingungen zur α -Ketocarbonsäure oxidiert, welche im Anschluss unter Decarboxylierung die entsprechende verkürzte Carbonsäure hervorbrachte. Bei Halbierung der LiOH-Menge wurde dieses Phänomen nicht mehr beobachtet.

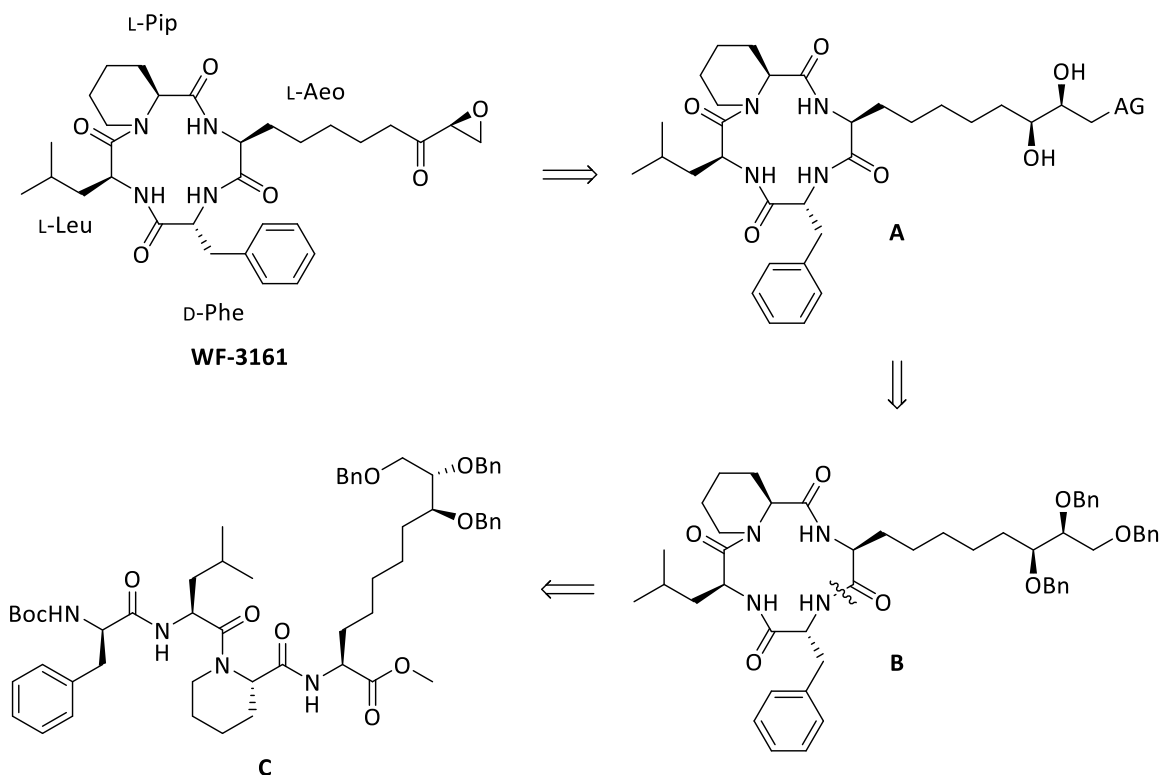


Schema 3.21: Diazotransfer und AQ-Abspaltung.

So konnte schlie\u00dflich eine neue Syntheseroute f\u00fcr einen Aeo-Precursor entwickelt werden. Die neue Route f\u00fchrt in durchweg guten bis exzellenten Ausbeuten zu einer Pseudoaminos\u00e4ure, die f\u00fcr jegliche tetrapeptidische HDAC-Inhibitoren weiter verwendet werden kann. W\u00e4hrend ausgehend von Weins\u00e4ure in der Regel ein Acetonid als Schutzgruppe eingesetzt werden muss, k\u00f6nnen bei der neuen Route eine Vielzahl an orthogonalen Etherschutzgruppen oder auch drei gleiche Etherschutzgruppen eingesetzt werden. Des Weiteren bietet die Matteson-Homologisierung viele M\u00f6glichkeiten zur Derivatisierung im Zinkbindungsmotiv durch lediglich leichte Ver\u00e4nderungen der eingesetzten Reaktionspartner.

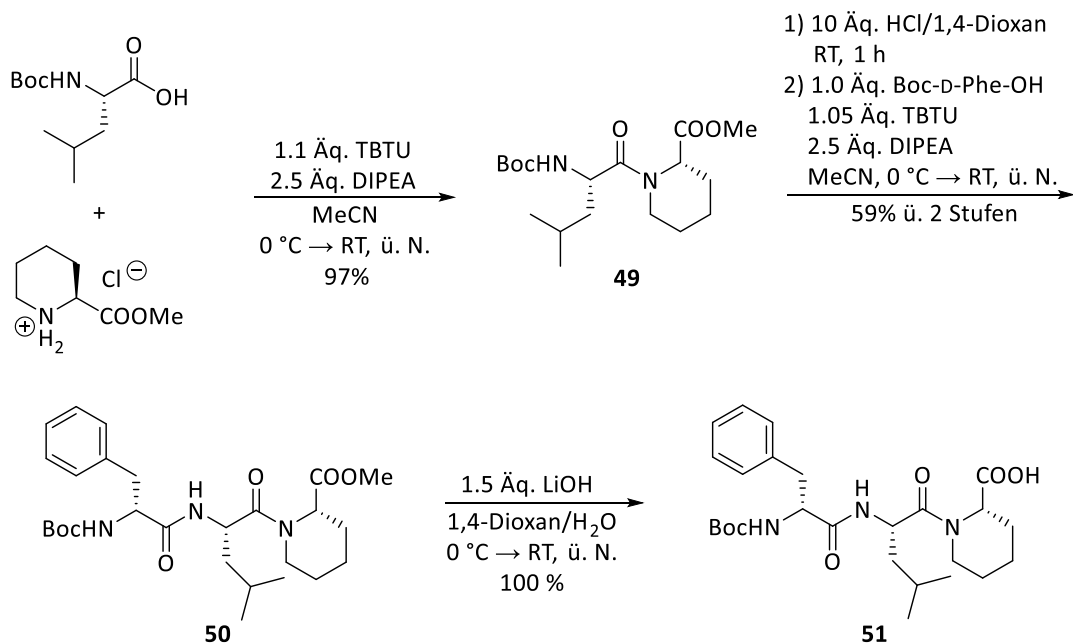
3.2.2 Synthese von WF-3161

Die neu synthetisierte Pseudoaminos\u00e4ure sollte beispielhaft in der Totalsynthese von HDAC-Inhibitoren eingesetzt werden. Das Cyclopeptid WF-3161, neben der (*S*)-2-Amino-9,10-epoxy-8-oxodecans\u00e4ure (Aeo) bestehend aus L-Pipecolins\u00e4ure, L-Leucin und D-Phenylalanin, sollte hierbei als Beispiel f\u00fcr den Fall, dass direkt C-terminal neben der Aeo-Gruppe cyclisiert wird, dienen. Die Retrosynthese ist in Schema 3.22 gezeigt. Der Naturstoff sollte wie in der Schmidt-Synthese^[83] ausgehend von **A** \u00fcber eine Epoxidbildung mit anschließender Oxidation des sekund\u00e4ren Alkohols zug\u00e4nglich sein. Die Abgangsgruppe k\u00f6nnte wie beispielsweise in der Kohlenhydratchemie \u00fcblich^[183] selektiv am prim\u00e4ren Alkohol eingef\u00fchrt werden, w\u00e4hrend die sekund\u00e4ren Alkohole deutlich langsamer reagieren sollten. Das Triol selbst k\u00f6nnte nach einer globalen Entsch\u00fctzung *via* Hydrogenolyse der Benzylether generiert werden. Cyclopeptid **B** wiederum m\u00fcsste \u00fcber eine Macrocyklisierung von Tetrapeptid **C** zug\u00e4nglich sein. Die Position der Cyclisierung stellte sich bereits in der Totalsynthese nach Schmidt *et al.*^[83] als g\u00fcnstig heraus.



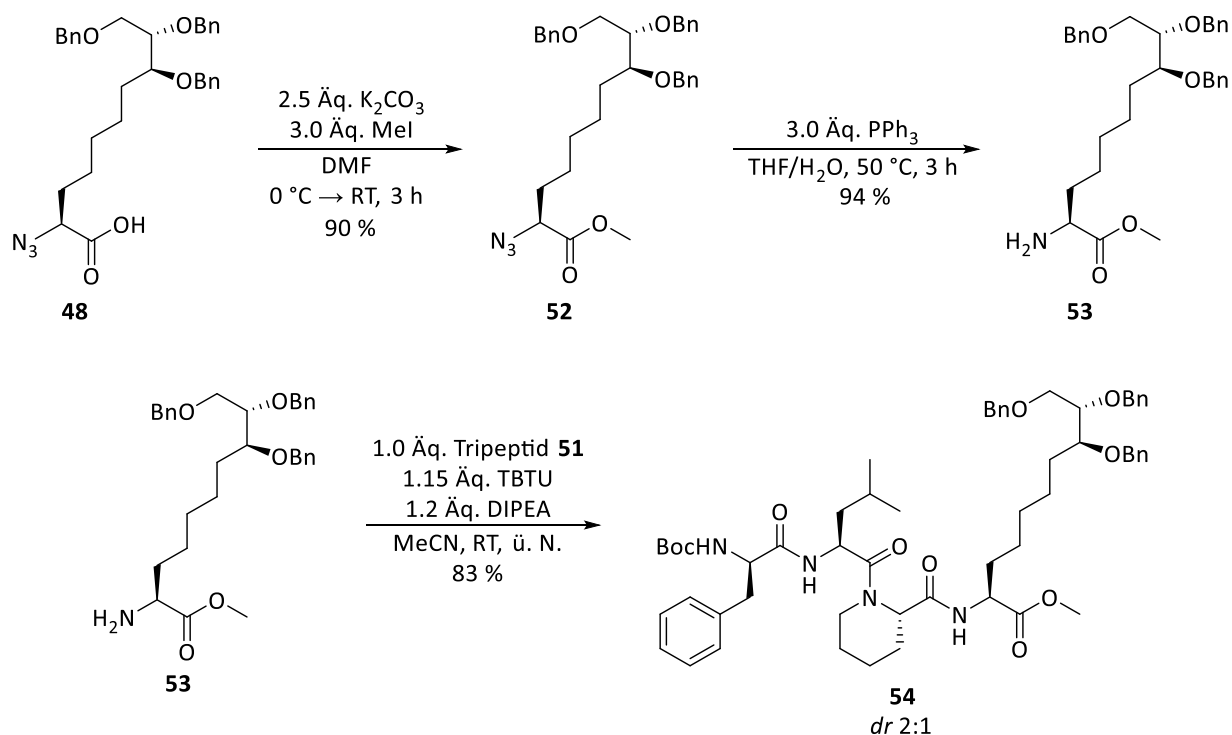
Schema 3.22: Retrosynthese von WF-3161.

Der Aufbau des Tripeptids **51** ist in Schema 3.23 dargestellt. Während Dipeptid **49** in fast quantitativer Ausbeute hergestellt wurde, konnte die Knüpfung zum Tripeptid **50** hier lediglich mit 59 % durchgeführt werden. Die Bildung eines Diketopiperazins war in diesem Fall der Grund für den Einbruch der Ausbeute.


 Schema 3.23: Synthese des Tripeptids **51**.

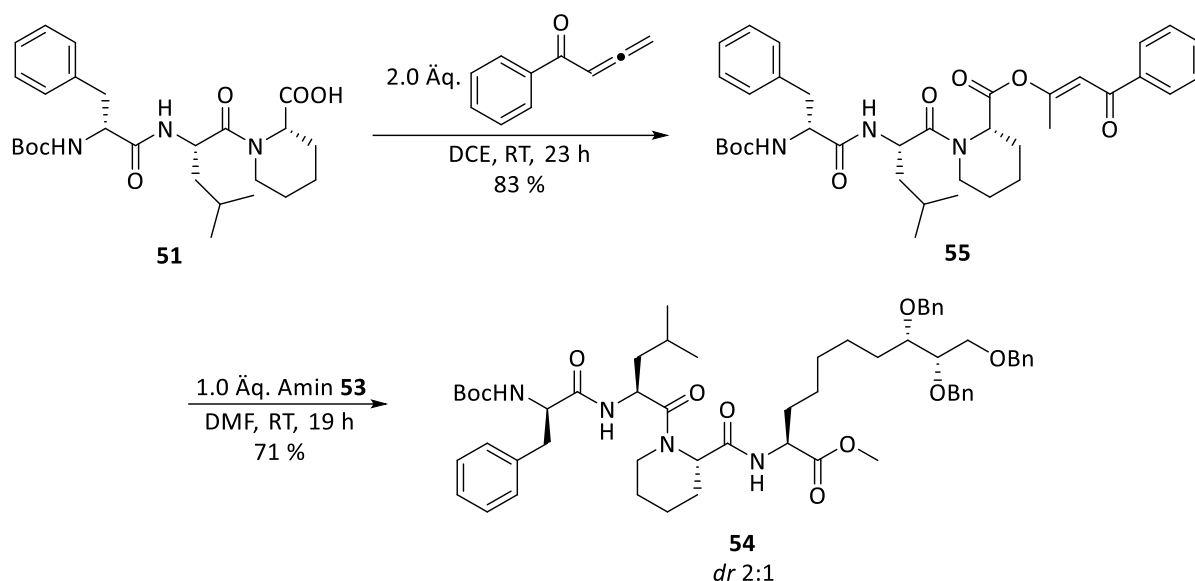
Der Aeo-Precursor **48** musste zunächst über zwei Stufen zum Amin umgesetzt werden. Sowohl die Überführung in den Methylester mit Kaliumcarbonat und Methyljodid als auch die Staudinger-

Reduktion mit Triphenylphosphin führten auf Anheb in exzellenten Ausbeuten zu den entsprechenden Produkten. Bei hydrogenolytischer Reduktion des Azids mit Pd/C wurde innerhalb kurzer Zeit eine vollständige Entschützung der drei Benzylether beobachtet, sodass die Reduktion mit Triphenylphosphin hier die deutlich bessere Alternative ist. Das freie Amin **53** wurde als nächstes an das zuvor synthetisierte Tripeptid **51** geknüpft, wobei jedoch kein zufriedenstellendes Diastereomerenverhältnis erhalten werden konnte. Die beiden Diastereomere wurden stets im Verhältnis von ca. 2:1 erhalten (Schema 3.24).



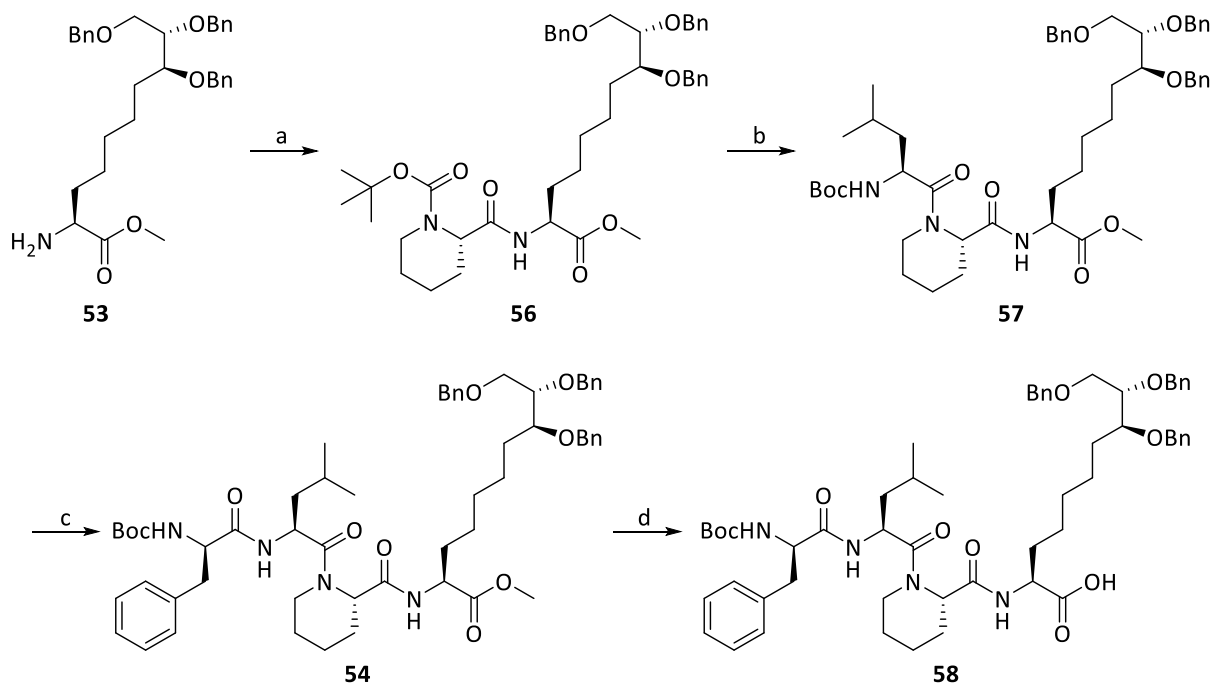
Schema 3.24: Synthese des Aminosäureesters **53** und epimerisierungsanfällige Peptidknüpfung zu **54**.

Das große Ausmaß an Epimerisierung ließ den Schluss zu, dass möglicherweise eine basenfreie Peptidknüpfungsmethode zu besseren Ergebnissen führen könnte. Zhao *et al.*^[184] haben 2021 eine Methode veröffentlicht, bei der Vinylester mit Aminen zu Peptiden aller Art umgesetzt wurden. Die Methode erreichte fast ausschließlich exzellente Ausbeuten ohne jegliche Epimerisierung. Als Reagenz diente ein Allenon, das ausgehend von Propargylbromid synthetisiert werden kann.^[184,185] So konnte nun Tripeptid **51** zum Aktivester **55** umgesetzt werden. Bei dem Aktivester handelt es sich um einen Vinylester, der in der Peptidknüpfung formal einen Vinylalkohol abspaltet. Der Vinylalkohol tautomerisiert dann zum Keton und verschiebt so das Gleichgewicht auf die Produktseite. Auf diese Art und Weise wurde Vinylester **55** mit Amin **53** zum Tetrapeptid umgesetzt (Schema 3.25). Während die Ausbeute immer noch im akzeptablen Bereich lag, konnten allerdings keine Verbesserungen des Diastereomerenverhältnisses erreicht werden.



Schema 3.25: Basenfreie Peptidknüpfung zum Tetrapeptid **54**.

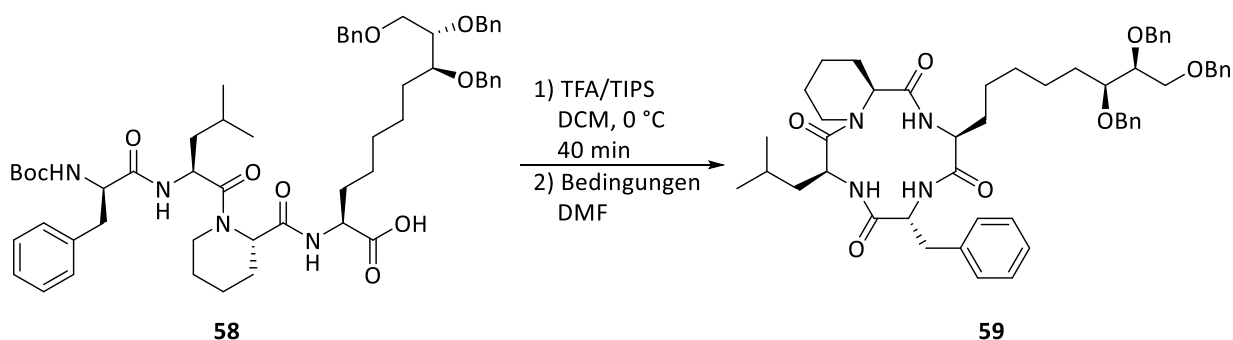
Aufgrund des hohen Ausmaßes an Epimerisierung wurden keine weiteren Optimierungsversuche unternommen. Stattdessen wurde Tetrapeptid **59** schrittweise aus den einzelnen Aminosäurebausteinen aufgebaut. Während Dipeptid **56** erfolgreich mit TBTU synthetisiert werden konnte, wurde Tripeptid **57** mit der gleichen Methode zunächst nur in moderater Ausbeute erhalten. Beim Einsatz von PyAOP wurde jedoch auch hier eine exzellente Ausbeute erzielt. Nennenswert war außerdem die Tatsache, dass bei der Boc-Abspaltung des Tripeptids mit HCl in 1,4-Dioxan geringe Mengen Zersetzung beobachtet wurden, was jedoch bei Verwendung von TFA/TIPS unterdrückt werden konnte (Schema 3.26).



Schema 3.26: *Reaktionsbedingungen:* (a) Boc-L-Pip-OH, TBTU, DIPEA, MeCN, 0 °C → RT, ü. N., 92 %; (b) i) HCl/1,4-Dioxan, RT, 1 h ii) Boc-L-Leu-OH, PyAOP, DIPEA, DMF, 93 %; (c) i) TFA/TIPS, DCM, 0 °C, 1 h, ii) Boc-D-Phe-OH, PyAOP, DIPEA, DMF, 86 %; (d) LiOH, 1,4-Dioxan/H₂O, 0 °C → RT, ü. N., 97 %.

Mit dem Tetrapeptid **58** in Händen konnten nun erste Versuche zur Cyclisierung durchgeführt werden. In der von Schmidt *et al.* publizierten Synthese^[83] wurde die Cyclisierung über den Pentafluorphenyl-Ester-Ansatz durchgeführt. Dabei wurde die *N*-terminale Cbz-Gruppe bei 80 °C hydriert und das Peptid *in situ* cyclisiert, wobei beachtliche 74 % Ausbeute erhalten wurden. Da in der hier gezeigten Synthese eine *N*-terminale Boc-Gruppe vorhanden war, musste diese zunächst abgespalten werden, bevor cyclisiert werden konnte. Mit HCl in 1,4-Dioxan kam es teilweise zur Abspaltung der *C*-terminalen Aminosäure, was jedoch mit TFA und Triisopropylsilan in Dichlormethan unterdrückt werden konnte. Für die Cyclisierung wurde zunächst ebenfalls die Pfp-Ester-Methode getestet. Hierbei entstanden jedoch vergleichsweise hohe Mengen an Dimer, während mit PyAOP und HOAt vielversprechendere Ergebnisse erreicht werden konnten. Insbesondere unter Pseudohochverdünnungsbedingungen (Spritzenpumpe) wurde eine ausgezeichnete Ausbeute erhalten (Tabelle 3.6).

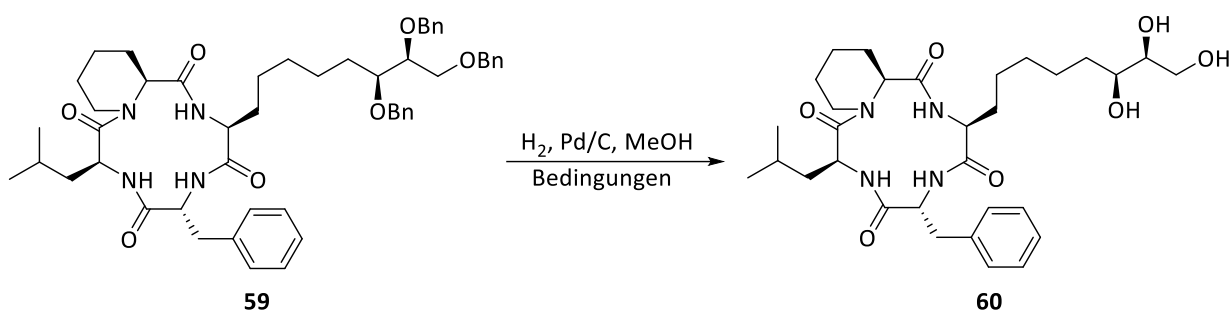
Tabelle 3.6: Optimierung der Cyclisierung zu Cyclopeptid **59**.



Eintrag	Knüpfungsreagenz	Temperatur	Molarität	Ausbeute	Kommentar
1	DMTMM, DIPEA	RT	5 mM	0 %	Zersetzung
2	PyAOP, HOAt, DIPEA	0 °C → RT	1 mM	37 %	außerdem Dimerbildung
3	Pfp-Ester, DIPEA	RT	1 mM	n. b.	hohes Maß an Dimerbildung
4	Pfp-Ester, DIPEA	80 °C	1 mM	n. b.	hohes Maß an Dimerbildung
5	PyAOP, HOAt, DIPEA	0 °C → RT	1 mM (Spritzenpumpe)	59 %	wenig Dimerbildung
6	PyAOP, HOAt, DIPEA	0 °C → RT	1 mM (Spritzenpumpe)	63 %	großer Maßstab (270 µmol)

Im nächsten Schritt sollte die simultane Hydrogenolyse der drei Benzylgruppen in der Seitenkette erfolgen. Bei einem Wasserstoffdruck von 1 atm wurde zunächst kaum Umsatz beobachtet. Der Zusatz von Säure wirkte sich allerdings positiv auf den Umsatz aus; bereits nach 2 h und 20 min war die Reaktion beendet. Problematisch war hierbei jedoch die unter sauren Bedingungen begünstigte Öffnung des tetrapeptidischen Cyclus. Der Verzicht auf Säure und eine Erhöhung des Drucks auf 20 bar sorgten hierbei für optimale Reaktionsbedingungen (Tabelle 3.7).

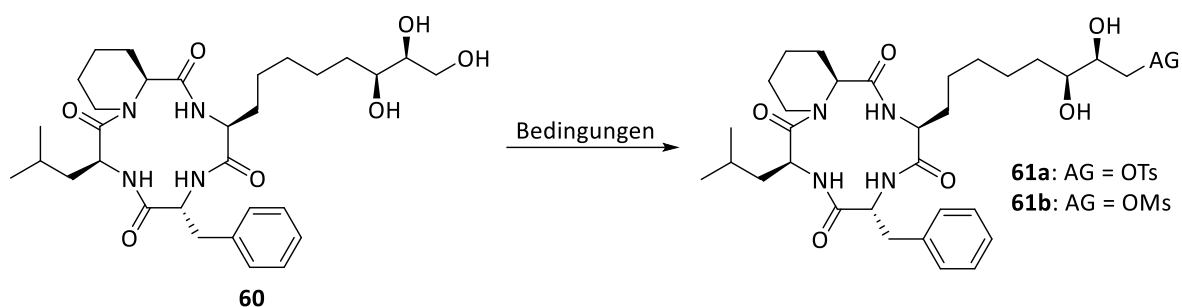
Tabelle 3.7: Simultane Hydrogenolyse der drei Benzylether.



Eintrag	Druck	Zeit	Additiv	Ausbeute	Kommentar
1	1 atm	1.5 h	-	n.b.	kaum Umsatz
2	1 atm	2 h 20 min	6 M HCl (10 Äq.)	n.b.	vollständiger Umsatz, teilweise Ringöffnung zum Methylester
3	20 bar	ü. N.	-	89 %	

Als nächstes sollte das terminale Epoxid hergestellt werden. Hierbei wurde zunächst ein Mitsunobu-Ansatz getestet, da das Epoxid so in einem Schritt gebildet werden könnte. Dabei wurde jedoch unabhängig von der Temperatur nahezu kein Umsatz beobachtet. Stattdessen wurde versucht den primären Alkohol in eine gute Abgangsgruppe zu überführen. In der Kohlenhydratchemie werden häufig selektive Tosylierungen an der primären Hydroxygruppe in hohen Ausbeuten durchgeführt.^[183] In diesem Fall führte eine Tosylierung allerdings nur zu schlechten Umsätzen. Selbst der Zusatz von Dibutylzinnoxid^[186,187] führte hier nicht zur Verbesserung. Eine deutliche Erhöhung des Umsatzes konnte stattdessen durch den Einsatz von Mesylchlorid erreicht werden. Bereits bei niedrigen Temperaturen wurden hier vielversprechende Ergebnisse und hohe Regioselektivitäten erzielt. Die optimalen Bedingungen wurden im 2 mg Maßstab mit einem Überschuss Mesylchlorid bei konstant tiefer Temperatur erreicht. Dennoch musste die Reaktion vor Erreichen des vollständigen Umsatzes abgebrochen werden, da auch signifikante Mengen des mehrfach mesylierten Substrates erhalten wurden. Eine Reisolierung des nicht umgesetzten Startmaterials ist in diesem Fall deutlich attraktiver. Bei einem Umsatz von ca. 60 %, der Möglichkeit Edukt zu reisolieren und lediglich geringer Nebenproduktbildung konnten so schließlich gute Ergebnisse erzielt werden. (Tabelle 3.8).

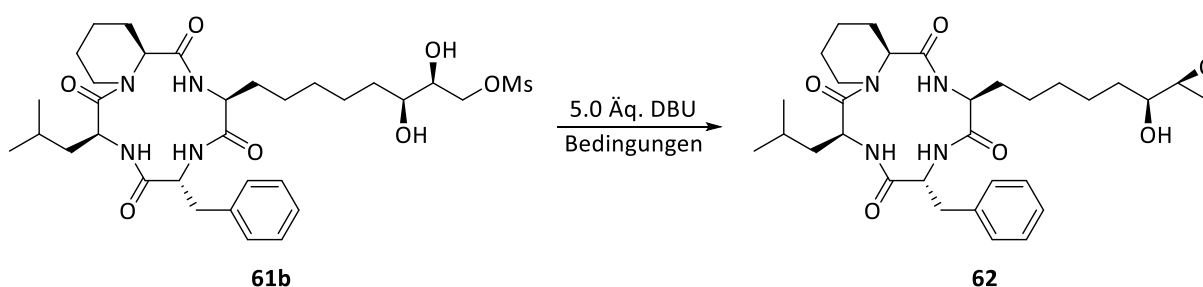
Tabelle 3.8: Selektive Überführung in eine Abgangsgruppe.



Eintrag	Reagenz	T	Zeit	LM	Base	Elektrophil	Kommentar
1	TsCl	RT	4 h	Pyridin	LM	1.2 Äq.	kaum Umsatz, zweifach tosyliert
2	MsCl	0 °C	4 h	DCM	2,4,6-Collidin (10 Äq.)	1.15 Äq.	45 % Umsatz
3	MsCl	0 °C	5 h	DCM	2,4,6-Collidin (10 Äq.)	2.3 Äq.	55 % Umsatz, geringer Anteil zweifach mesyliert
4	MsCl	0 °C	22 h	DCM	2,4,6-Collidin (10 Äq.)	2.3 Äq.	60 % Umsatz, geringer Anteil zweifach mesyliert

Die Epoxidbildung sollte über einen baseninduzierten intramolekularen Ringschluss erfolgen. Als Base wurde analog zur bereits veröffentlichten Totalsynthese des Cyl-1 von Phil Servatius^[16] DBU gewählt (Tabelle 3.9). In Methanol kam es bei längerer Reaktionszeit zur Ringöffnung des Macrocyclus. Dies konnte durch eine kürzere Reaktionszeit oder durch die Verwendung von DMF als Lösungsmittel verhindert werden. Mit DMF kam es dagegen zur Bildung eines unbekanntes Nebenprodukts. Bei Verkürzung der Reaktionszeit hingegen wurden auch in diesem Teilschritt im 2 mg Maßstab gute Ergebnisse erreicht.

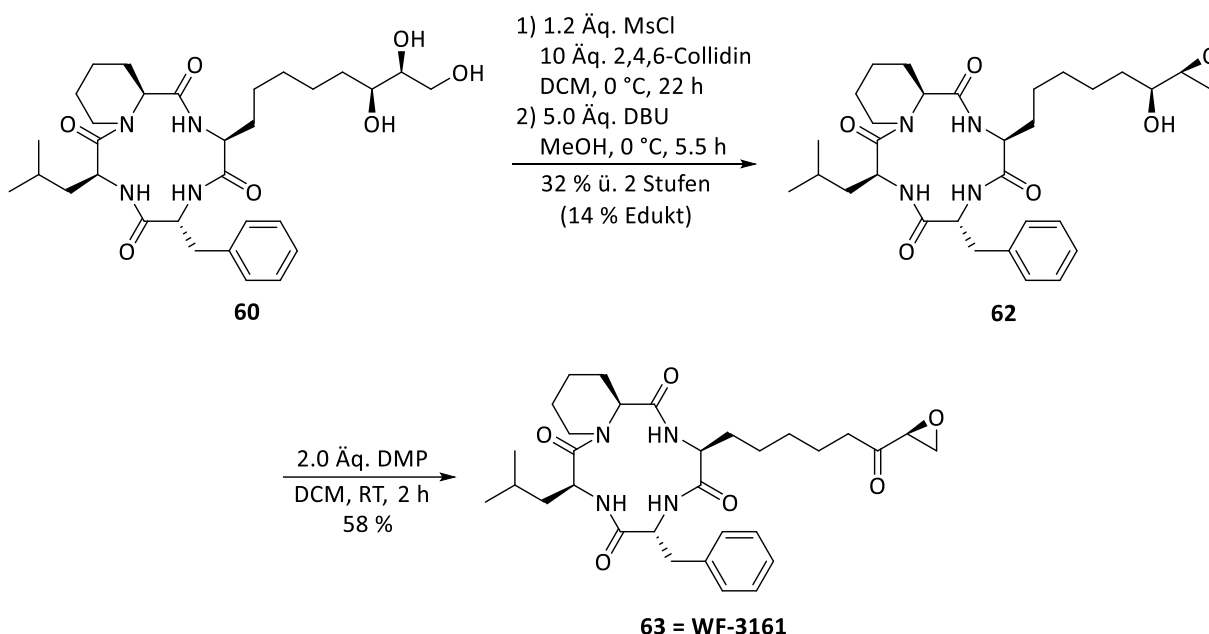
Tabelle 3.9: Optimierung der Epoxidbildung.



Eintrag	Zeit	Lösungsmittel	Umsatz	Kommentar
1	ü. N.	MeOH	100 %	Ringöffnung
2	ü. N.	DMF	100 %	Nebenprodukt
3	3 h	MeOH	100 %	-

Während im 2 mg Maßstab gute Ergebnisse erzielt werden konnten, traten im 40 mg Maßstab größere Probleme auf. Bei Verwendung von 2.3 Äquivalenten Mesylchlorid kam es zu hohen Mengen mehrfach-mesylierter Verbindung, sodass letztendlich eine sehr geringe Ausbeute resultierte. Beim Einsatz von 1.2 Äquivalenten Mesylchlorid wurden hingegen nur geringe Mengen mehrfach

mesylierten Produkts erhalten. Stattdessen wurden neben dem gewünschten Produkt vergleichsweise hohe Mengen des nicht umgesetzten Startmaterials erhalten, was aber aufgrund der Möglichkeit zur Reisolierung kein Problem war. Bei der anschließenden Epoxidbildung wurde nach 3 h kein vollständiger Umsatz erreicht, sodass die Reaktion erst nach 5.5 h abgebrochen werden konnte. Unter diesen Bedingungen wurden wiederum signifikante Mengen des Ringöffnungsproduktes erhalten, woraus die vergleichsweise geringe Ausbeute resultierte (Schema 3.27). Der so erhaltene Epoxyalkohol **62** wurde im finalen Schritt mit DMP zum WF-3161 umgesetzt. Die vergleichsweise geringe Ausbeute ist vermutlich auf den kleinen Maßstab der Reaktion zurückzuführen. Nach Umkehrphasenchromatographie und präparativer HPLC wurden so 3.9 mg des Naturstoffs erhalten.

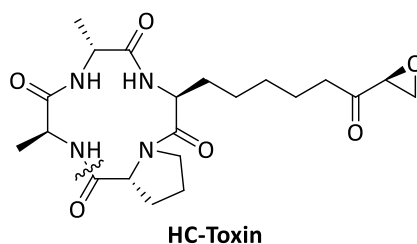


Schema 3.27: Finale Schritte zum WF-3161.

Der Naturstoff WF-3161 konnte erfolgreich über eine neue Syntheseroute hergestellt werden. Ein Vergleich mit der Schmidt-Synthese ist aufgrund der unvollständigen Literaturangaben jedoch zumindest für die finalen Schritte schwierig. Da in mehreren Schritten der Synthese sowohl unter basischen als auch sauren Bedingungen die Ringöffnung als Nebenreaktion beobachtet wurde, ist anzunehmen, dass dies ebenfalls in der Schmidt-Synthese beobachtet wurde. Insbesondere bei der Epoxidbildung mit Kaliumcarbonat in Methanol ist davon auszugehen, dass Schmidt *et al.* ebenfalls erhebliche Mengen des Ringöffnungsproduktes beobachtet haben. Die Anfälligkeit des Naturstoffs ist wie in Kapitel 2.1.6 beschrieben auf die hohe Ringspannung zurückzuführen. Während andere HDAC-Inhibitoren mehrere Konformationen eingehen können, wurde beim WF-3161 nur die CT₃-Konformation beobachtet, was im Endeffekt auch eine höhere Tendenz zur Ringöffnung zur Folge hat. Trotz der Schwierigkeiten in den finalen Schritten konnte gezeigt werden, dass der Aeo-Precursor für die Synthese von HDAC-Inhibitoren gut geeignet ist.

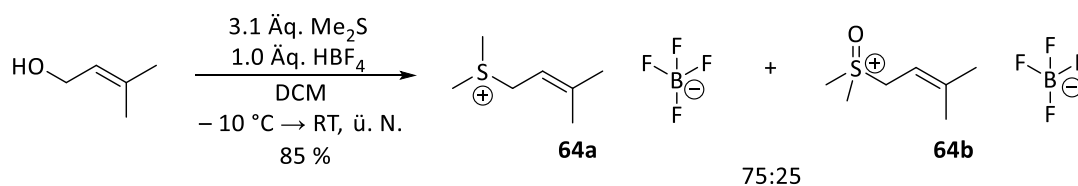
3.2.3 Untersuchungen zur Synthese von HC-Toxin

Der HDAC-Inhibitor HC-Toxin unterscheidet sich von WF-3161 in der Struktur der natürlichen drei Aminosäuren. Durch die veränderte Aminosäuresequenz hat HC-Toxin eine deutlich höhere Polarität und damit auch eine höhere Wasserlöslichkeit. HC-Toxin sollte prinzipiell analog zum WF-3161 zugänglich sein. Ein großer Unterschied ist allerdings die bevorzugte Cyclisierungsposition, die nicht direkt C-terminal der Aeo-Gruppe liegt, sondern in diesem Fall zwischen D-Prolin und L-Alanin (Schema 3.28).



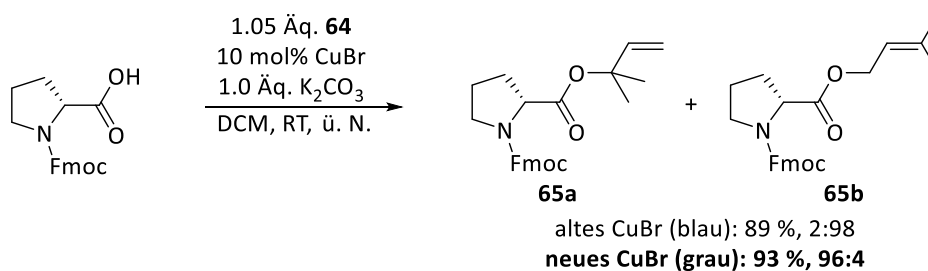
Schema 3.28: Cyclisierungsposition von HC-Toxin.

Neben der bereits hergestellten Azidosäure **48** musste zunächst ein geschütztes D-Prolin synthetisiert werden. Die Auswahl einer Schutzgruppe stellte sich in diesem Fall als Herausforderung dar, da die Staudinger-Reduktion des Azids auf der Stufe des Dipeptids erfolgen musste. Mit einem Methylester würde dann unweigerlich eine Cyclisierung zum Diketopiperazin erfolgen. Stattdessen könnte eine Kombination aus Fmoc- und Boc-Schutzgruppen für die N-Termini und eine Dimethylallylgruppe für den C-Terminus zu einem größtenteils unproblematischen Peptidaufbau führen. Julia *et al.*^[188] publizierten 1983 eine Methode zum Aufbau von Dimethylallylestern. Hierfür setzten sie allylische Sulfonyltrimethylammoniumtetrafluorborate ein, die unter Zusatz von Kupfer(I)-bromid mit Carboxylaten unter vollständiger Allylinversion reagierten. Dementsprechend sollte auch hier besagtes Sulfonylreagenz **64** hergestellt werden (Schema 3.29). Dies konnte in hoher Ausbeute durchgeführt werden, wobei ein Gemisch aus oxidiertem und nicht-oxidiertem Spezies erhalten wurde. Dies war für die anschließende Veresterung allerdings nicht von Belang, da beide Verbindungen vergleichbare Reaktivitäten gegenüber Nucleophilen aufweisen.



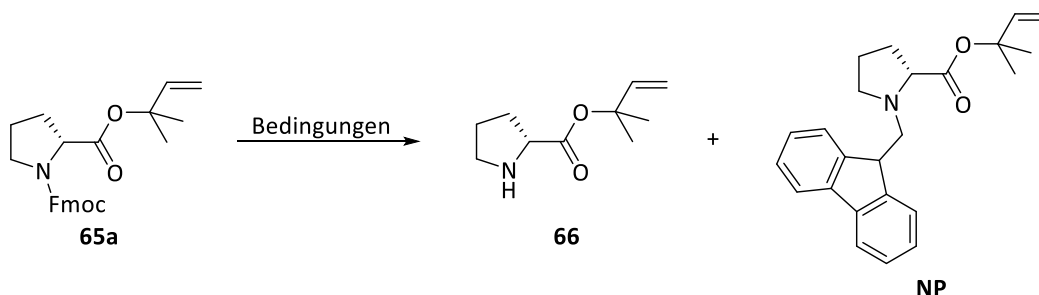
Schema 3.29: Synthese des Sulfonyl-/Sulfoxoniumsalzes **64**.

Das Dimethylallylreagenz **64** wurde als nächstes mit Fmoc-D-Prolin umgesetzt. Fmoc wurde hierbei ausgewählt, da Boc nicht in Anwesenheit von Dimethylallylestern selektiv abgespalten werden kann. Interessanterweise verlief die Reaktion mit altem Cu(I), welches sich bereits blau gefärbt hatte und somit einen hohen Cu(II)-Anteil besaß, selektiv ohne Allylinversion während in Anwesenheit von frischem, grauem Cu(I) eine fast vollständige Umkehrung der Regioselektivität erfolgte (Schema 3.30).

Schema 3.30: Regioselektive Veresterung zum Dimethylallylester **65**.

Während Fmoc-Entschützungen von acyclischen Aminosäuren in der Regel sehr sauber und innerhalb kurzer Zeit ablaufen, geht Fmoc-geschütztes Prolin in erheblichem Ausmaß eine Nebenreaktion ein. Unter Standardbedingungen mit 30 Äquivalenten Diethylamin bildete sich stets in signifikanten Mengen das hier abgebildete Nebenprodukt (Tabelle 3.10). Cyclische Aminosäuren wie Prolin zeichnen sich durch eine höhere Nucleophilie aus, sodass die Nucleophilie von Diethylamin nicht mehr ausreicht, um eine selektive Reaktionsführung zu erreichen. Die Variation des Lösungsmittels führte hierbei nicht zum Erfolg; die Verwendung von Pyrrolidin als Base hingegen ermöglichte deutlich bessere Ergebnisse. Pyrrolidin ist dem Prolin strukturell sehr ähnlich und sollte demnach auch eine ähnliche Nucleophilie besitzen. Durch den hohen Überschuss (30 Äq. Pyrrolidin) konnte die Abspaltung der Schutzgruppe letztendlich in hoher Ausbeute durchgeführt werden.

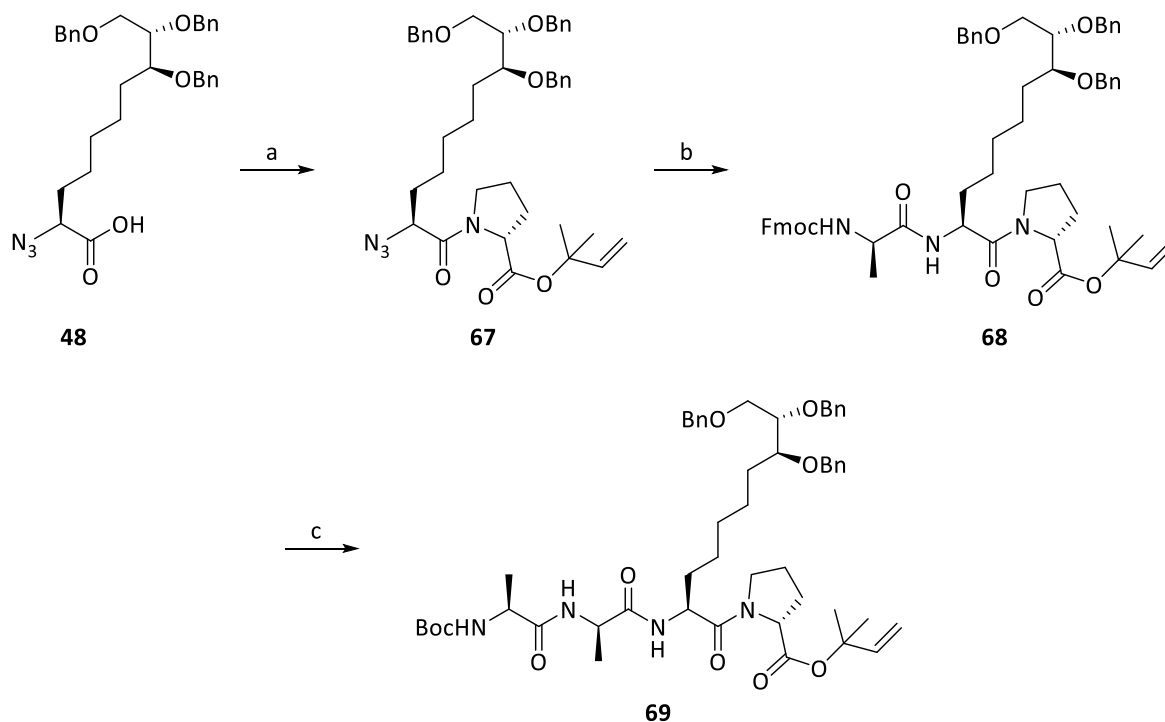
Tabelle 3.10: Optimierung der Fmoc-Abspaltung.



Eintrag	Nucleophil	Lösungsmittel	Ausbeute	Kommentar
1	Diethylamin	MeOH	49 %	Bildung des Nebenprodukts (NP)
2	Diethylamin	DMF	n. b.	weniger NP, Probleme bei der Isolierung
3	-	Diethylamin	n. b.	Bildung des Nebenprodukts
4	Pyrrolidin	MeCN	89 %	

Als nächstes wurden die optimalen Bedingungen für die Knüpfungen zum Tetrapeptid ermittelt (Schema 3.31). Bei der Knüpfung zum Dipeptid **67** führten sowohl die Verwendung von TBTU in Acetonitril als auch EDC/HOBt in Dichlormethan stets zu signifikanten Mengen des Epimerisierungsproduktes. In DMF hingegen konnte dies fast vollständig unterdrückt werden. Im nächsten Schritt wurde das Azid *via* Staudinger-Reduktion ins Amin überführt. Trotz des sterisch anspruchsvollen Dimethylallylesters wurden geringe Mengen Diketopiperazin erhalten. Die besten Ergebnisse wurden bei leicht erhöhter Temperatur und lediglich 90 min Reaktionszeit erhalten. Das gebildete Amin wurde anschließend unmittelbar zum Tripeptid **68** weiter umgesetzt, um die Diketopiperazinbildung weitestgehend zu unterdrücken. Bei der Peptidknüpfung führte die Verwendung von PyAOP zu etwas besseren Ergebnissen als EDC/HOBt. Bei der Fmoc-Abspaltung trat unter den Standardbedingungen mit Diethylamin in DMF teilweise Epimerisierung auf, sodass hier stattdessen Tris(2-aminoethyl)amin

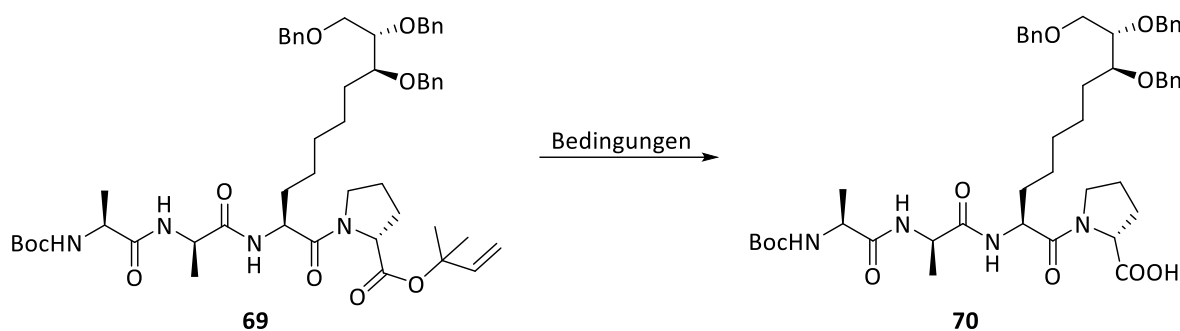
in Dichlormethan eingesetzt wurde. Die Knüpfung zum Tetrapeptid konnte dann entweder mit TBTU oder PyAOP in DMF durchgeführt werden; die Ausbeuten unterschieden sich hierbei nur marginal.



Schema 3.31: *Reaktionsbedingungen*: (a) **66**, EDC, HOBT, DMF, 99 %; (b) i) PPh₃, THF/H₂O, 50 °C, 90 min ii) Fmoc-D-Ala-OH, PyAOP, DIPEA, DMF, 82 % ü. 2 Stufen; (c) i) Tren, DCM, RT, 50 min ii) Boc-L-Ala-OH, PyAOP, DIPEA, DMF, 88 % ü. 2 Stufen.

Dimethylallyl-Spaltungen erfolgen in der Regel mithilfe eines Pd-Katalysators und einem geeigneten Nucleophil. In den Standardbedingungen laut Literatur^[189] wurde NMM als Nucleophil eingesetzt, was in diesem Fall jedoch nicht zu vollständigem Umsatz führte. Auch andere Nucleophile, wie Dimethylbarbitursäure oder Pyrrolidin brachten lediglich geringe Ausbeuten. Ein generelles Problem bestand außerdem in der Epimerisierungsanfälligkeit des Allylpalladiumaddukts. Das Mittel der Wahl war letztlich eine reduktive Variante unter Verwendung von Phenylsilan. So konnte eine exzellente Ausbeute unter vollständigem Konfigurationserhalt erreicht werden (Tabelle 3.11).

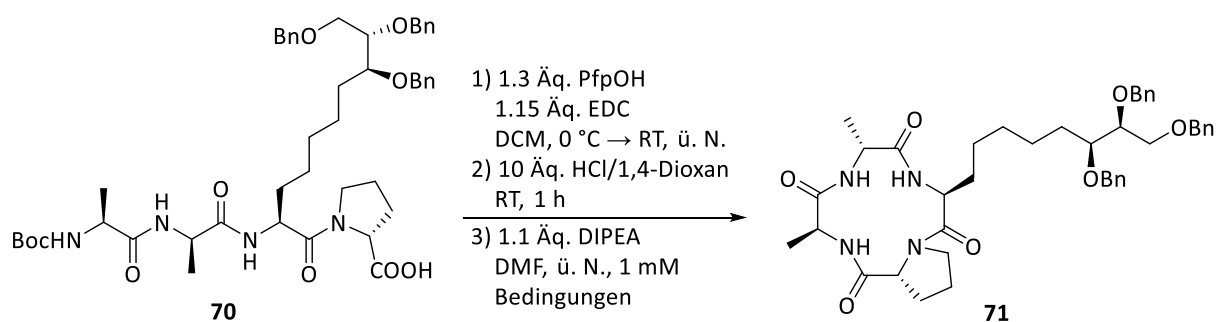
Tabelle 3.11: Optimierung der Dimethylallylabspaltung.



Eintrag	Reagenzien	Lösungsmittel	Ausbeute	Kommentar
1	Pd(PPh ₃) ₄ , Pyrrolidin	DMF	28 %	starke Epimerisierung, Bildung eines nicht identifizierten Nebenprodukts
2	Pd(PPh ₃) ₄ , NMM	THF	n. b.	geringer Umsatz, Epimerisierung
3	Pd(PPh ₃) ₄ , DMBA	THF	n. b.	geringer Umsatz
4	Pd(PPh₃)₄, Phenylsilan	THF	98 %	-

Bei der bereits veröffentlichten Totalsynthese von Kawai und Rich war die Cyclisierung ein kritischer Schritt, bei dem mit Diphenylphosphorylazid lediglich 21 % Ausbeute erreicht werden konnten. Anstelle der DPPA-Methode wurde hier zunächst ein Pentafluorphenylester synthetisiert, der nach Boc-Abspaltung baseninduziert cyclisiert wurde. Insbesondere unter Pseudohochverdünnung wurden exzellente Ausbeuten erhalten, die den bisher publizierten Cyclisierungen zum HC-Toxin weit überlegen sind (Tabelle 3.12).

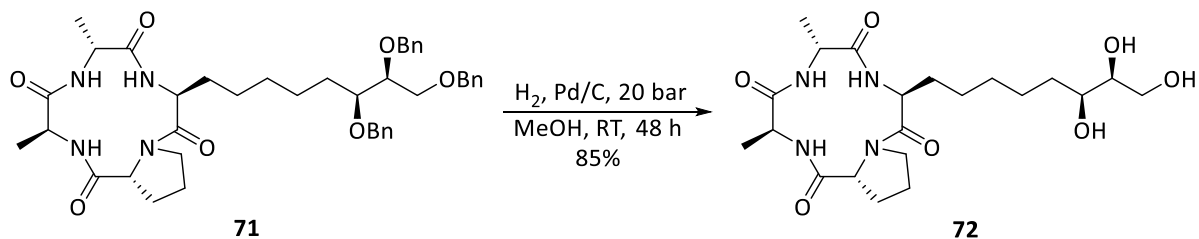
Tabelle 3.12: Optimierung der Cyclisierung zu Cyclopeptid **71**.



Eintrag	Zeit	Ausbeute	Kommentar
1	RT	53 %	-
2	80 °C	57 %	-
3	RT	58 %	Spritzenpumpe
4	RT	73 %	Spritzenpumpe, großer Maßstab

Die darauffolgende Hydrierung der Benzylgruppen wurde analog zur WF-3161-Synthese durchgeführt. Interessanterweise dauerte die Hydrierung hier deutlich länger; erst nach 48 h wurde

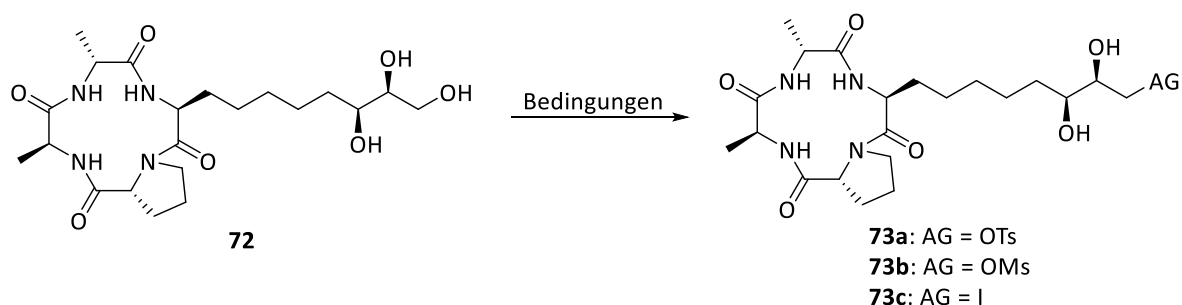
vollständiger Umsatz beobachtet. Insbesondere die letzte Benzylgruppe reagierte unter den Reaktionsbedingungen nur langsam (Schema 3.32).



Schema 3.32: Globale Entschützung von **71** via Hydrogenolyse.

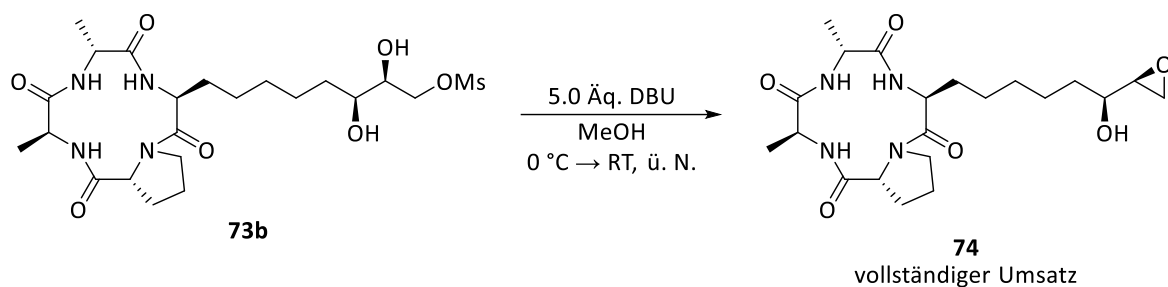
Triol **72** wurde als nächstes mit Elektrophilen umgesetzt, um selektiv den primären Alkohol in eine Abgangsgruppe zu überführen (Tabelle 3.13). Generell zeigten sich hier deutlich höhere Umsätze im Vergleich zur WF-3161-Synthese; die Trends blieben jedoch gleich. Während Tosylchlorid kaum Reaktivität gegenüber dem Triol zeigte, konnten mit Mesylchlorid hohe Umsätze generiert werden. Mit 2.3 Äquivalenten Mesylchlorid waren hier bereits im 2 mg Maßstab hohe Mengen an Doppelmesylierung zu sehen, während dies beim WF-3161 erst im größeren Maßstab der Fall war. Iodierungen via Mukaiyama-Redoxkondensation führten lediglich zur Zersetzung des Startmaterials.

Tabelle 3.13: Selektive Überführung in eine Abgangsgruppe.

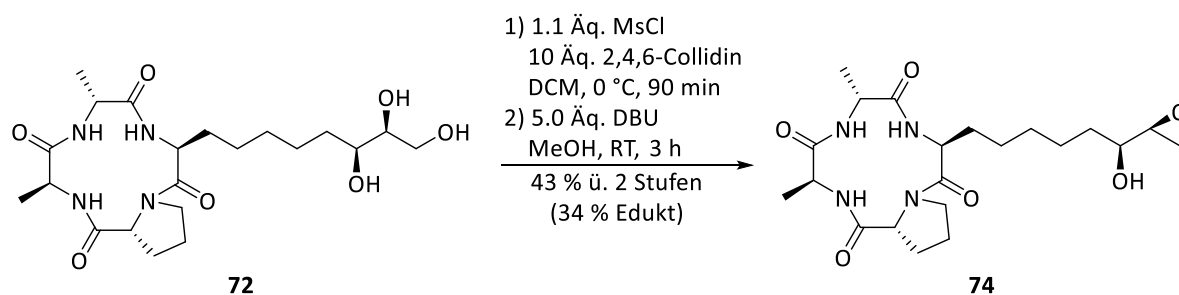


Eintrag	AG	T	Zeit	LM	Reagenzien	Äq. Elektrophil	Kommentar
1	OTs	RT	ü. N.	DCM	Ts-Cl, NEt ₃	1.1 Äq.	50 % Umsatz
2	OTs	RT	ü. N.	Pyridin	Ts-Cl	1.1 Äq.	50 % Umsatz
3	I	RT	2.5 h	DCM	I ₂ , Im-H, PPh ₃	1.2 Äq.	Zersetzung
4	OMs	0 °C	24 h	DCM	Ms-Cl, 2,4,6-Collidin	2.3 Äq.	vollständiger Umsatz, ca. 40 % zweifach mesyliert

Mesylat **73b** konnte anschließend erfolgreich mit DBU in Methanol ins Epoxid **74** überführt werden. Interessanterweise trat hier, im Gegensatz zur WF-3161-Synthese, keine Ringöffnung des Macrocyclus auf, sodass hier die Reaktionszeit keinen großen Einfluss auf die Ausbeute hatte (Schema 3.33).

Schema 3.33: Ringschluss zum Epoxid **74**.

Nach erfolgter Optimierung wurden Mesylierung und Ringschluss im 20 mg Maßstab getestet. Im ersten Schritt wurden dabei lediglich 1.1 Äquivalente Mesylchlorid eingesetzt, was letztlich auch zu besseren Ergebnissen führte. Über beide Stufen konnten so immerhin 43 % des gewünschten Produkts erhalten und zudem 34 % des Startmaterials zurückgewonnen werden (Schema 3.34).

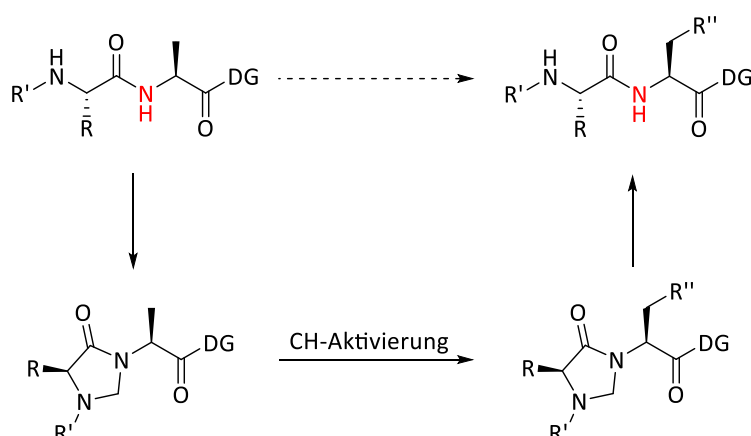
Schema 3.34: Zweistufige Synthese des Epoxyalkohols **74**.

An dieser Stelle zeigte sich eine Besonderheit des HC-Toxins gegenüber anderen HDAC-Inhibitoren. Bei der Aufreinigung von Verbindung **74** mittels Umkehrphasenchromatographie kam es in signifikanter Menge zur Zersetzung. Bei der finalen Oxidation mit DMP verstärkte sich dieses Problem noch weiter, sodass HC-Toxin letztlich nicht isoliert werden konnte. Über Normalphasenchromatographie war eine Entfernung des überschüssigen DMP nicht möglich. Pringle und Scheffer^[58] hatten bereits erwähnt, dass HC-Toxin nicht lange im wässrigen Milieu gelagert werden kann. Eine dermaßen starke Empfindlichkeit gegenüber Wasser wurde jedoch nicht erwartet.

Abschließend lässt sich sagen, dass eine effiziente Route zur Synthese eines Aeo-Precursors entwickelt wurde. Der Precursor eignet sich hervorragend zum Aufbau von HDAC-Inhibitoren und kann unabhängig von der optimalen Cyclisierungsposition des jeweiligen Inhibitors eingesetzt werden. Gerade im Vergleich mit den HC-Toxin-Synthesen gibt es aber insgesamt deutliche Verbesserungen hinsichtlich der Ausbeute. Die Cyclisierung konnte im Vergleich zur Lazaro-Synthese von 45 % auf 73 % erhöht werden. Der Aufbau des Epoxyketons verlief hingegen nicht wie erhofft, wobei trotz allem die Ausbeute von 20 % bei der Lazaro-Synthese auf immerhin 43 % verbessert werden konnte. Darüber hinaus wurden zusätzlich 34 % des Startmaterials isoliert, das erneut eingesetzt werden kann. Die finale Oxidation konnte zwar nicht wie bei WF-3161 mit DMP durchgeführt werden, jedoch wurde die Reaktion in den beiden HC-Toxin-Synthesen von Kawai und Rich^[64] bzw. von Lazaro^[77] erfolgreich mit *m*CPBA ausgehend von Verbindung **74** durchgeführt. Es kann also angenommen werden, dass die Oxidation mit Persäure auch in der neuen Syntheseroute erfolgreich einsetzbar ist.

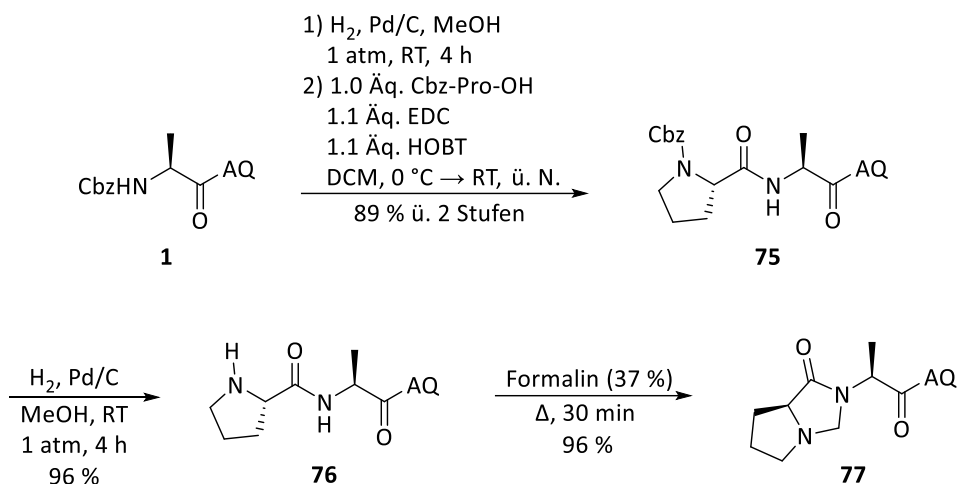
3.3 C–H-Aktivierung von cyclischen Aminen

In den HDAC-Inhibitorsynthesen konnte die C–H-Aktivierung als Schlüsselschritt etabliert werden. Dabei wurden hohe Ausbeuten bei einer vielseitigen Schutzgruppentoleranz in der Seitenkette erzielt. Ein Nachteil der Methode war dagegen der notwendige Einsatz der Phthaloylschutzgruppe am *N*-Terminus. Da die dirigierende Gruppe nicht in Anwesenheit der Imidschutzgruppe abgespalten werden konnte, resultierten zusätzliche Umschüttungsschritte, sodass die Synthesesequenz verlängert werden musste. Die C–H-Aktivierung von Aminosäuren und Peptiden hat sich in der jüngeren Vergangenheit vor allem bei *N*-methylierten und cyclischen Aminosäuren bewährt. Dennoch enthalten die meisten Naturstoffe vor allem nicht-methylierte, acyclische Aminosäuren, die mit den bisher bekannten Methoden aufgrund des freien Amidprotons nur eingeschränkt oder überhaupt nicht in C–H-Aktivierungen eingesetzt werden können. Aufgrund dessen sollte eine Methode entwickelt werden, mit der auch Peptide mit acidem Amidproton an der kritischen Position (rot, Schema 3.35) modifiziert werden können. Die neue Strategie bestand in einer vorübergehenden Umwandlung eines Dipeptids in ein cyclisches Aminoimidintermediat, welches das Amidproton während der C–H-Aktivierung maskiert. Das Intermediat sollte dann nach der C–H-Aktivierung wieder geöffnet werden, um das modifizierte Peptid zu erhalten (Schema 3.35).



Schema 3.35: Strategie der neuen C–H-Aktivierungsmethode.

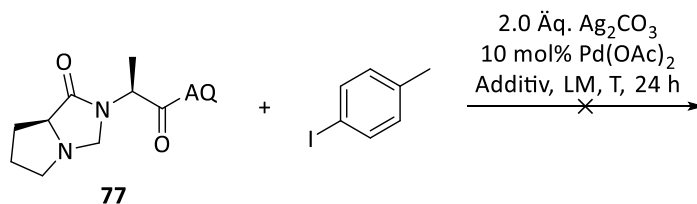
Zunächst musste ein Testsubstrat für die C–H-Aktivierungen synthetisiert werden (Schema 3.36). Ausgewählt wurde dafür ein Prolinderivat, das mit Formaldehyd zum Aminoimid cyclisiert werden könnte. Ausgehend von Verbindung **1** konnte nach Hydrierung der Cbz-Gruppe und Peptidknüpfung mit Cbz-Prolin das Dipeptid **75** erhalten werden. Nach erneuter Hydrogenolyse wurde das freie Dipeptid **76** in Formalin refluxiert, sodass nach kurzer Reaktionszeit bereits das entsprechende Aminoimid **77** in exzellenter Ausbeute erhalten wurde.



Schema 3.36: Synthese des Dipeptidbausteins **77**.

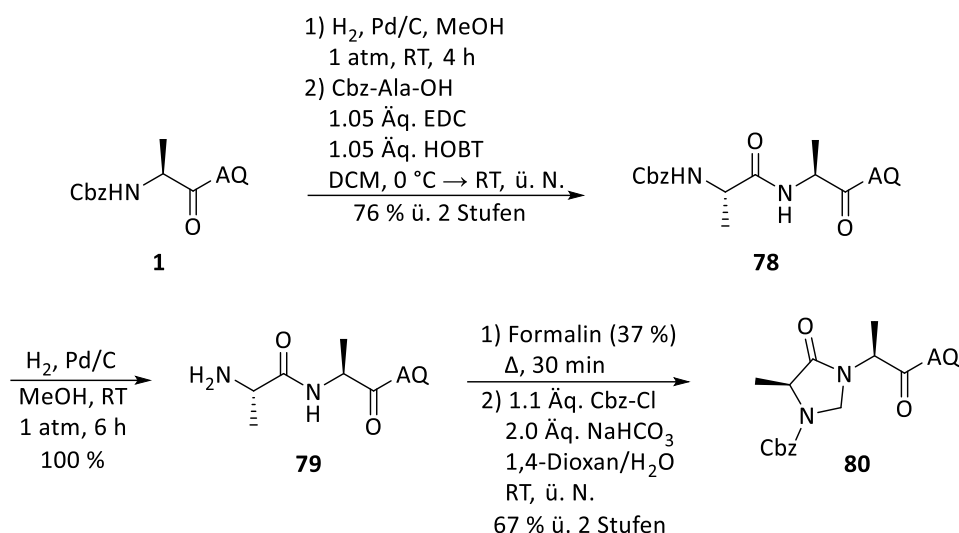
Mit Aminoal **77** wurden mehrere Bedingungen für die C–H-Aktivierung getestet. Als Elektrophil wurde 4-Iodtoluol eingesetzt, da diese Verbindung in literaturbekannten Methoden oft hohe Ausbeuten ermöglichte.^[110,116] Da jedoch unabhängig von Temperatur, Lösungsmittel und Additiv keine Reaktion zu beobachten war (Tabelle 3.14), wurde geschlossen, dass die Anwesenheit des tertiären Amins wahrscheinlich die C–H-Aktivierung inhibiert.

Tabelle 3.14: Versuche zur C–H-Aktivierung mit Aminoal **77**.



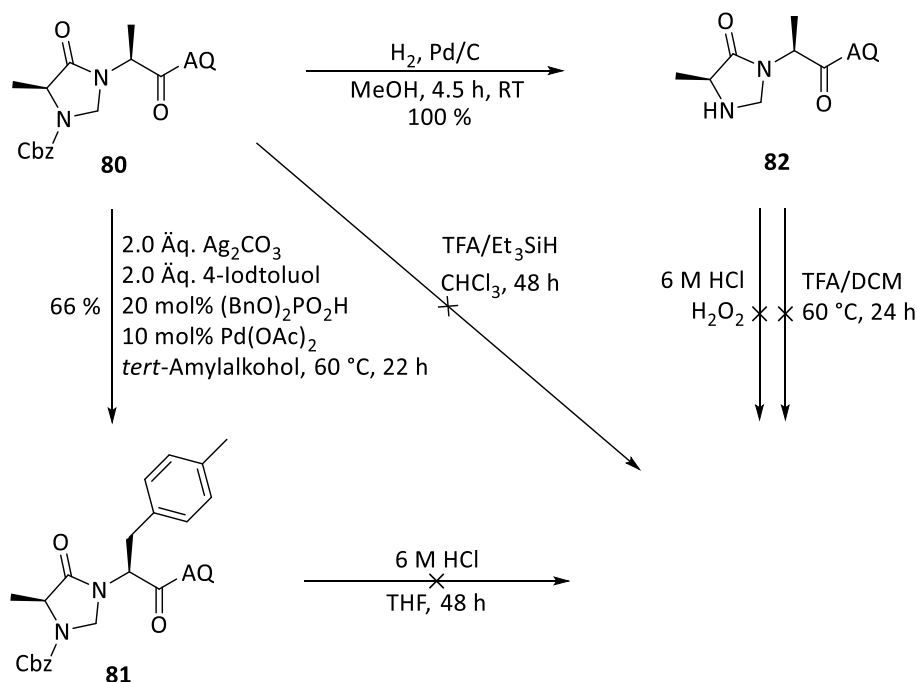
Eintrag	LM	Additiv	Temperatur	Umsatz
1	<i>tert</i> -Amylalkohol	Dibenzylphosphat	60 °C	0 %
2	1,4-Dioxan	TFA	RT	0 %
3	Toluol	–	105 °C	0 %

Alternativ wurde statt Prolin Cbz-Alanin eingeführt, welches durch die zusätzliche N–H-Funktion mit einer Carbamatschutzgruppe versehen werden konnte. Auf diesem Weg sollte die Anwesenheit einer Aminofunktion unterbunden werden. Beim Aufbau des Testsubstrats wurde erneut die gleiche Synthesestrategie gewählt. Eine direkte Überführung von Dipeptid **78** ins Aminoal **80** war in diesem Schritt nicht möglich, da für die Cyclisierung ein freies Amin benötigt wurde. Hierzu wurde die Cbz-Gruppe hydrogenolytisch entfernt und das erhaltene Amin **79** mit Formalin ins Aminoal überführt. Nach anschließender Cbz-Schützung konnte das alternative Testsubstrat **80** in hoher Ausbeute und binnen weniger Stufen erhalten werden (Schema 3.37).



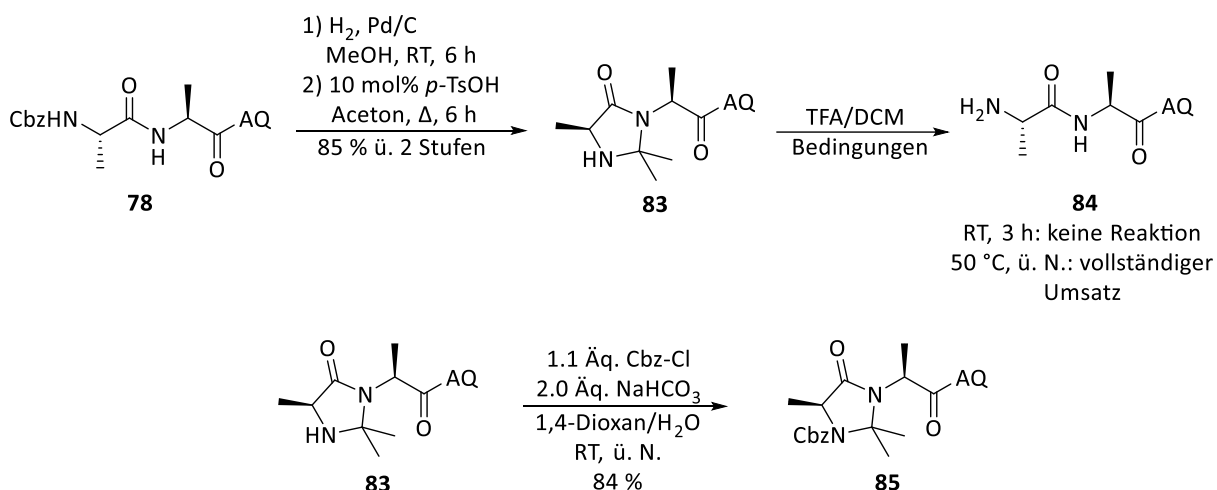
Schema 3.37: Synthese zum alternativen Testsubstrat **80**.

Aminal **80** konnte auf Anhieb erfolgreich *via* C–H-Aktivierung ins gewünschte Produkt **81** überführt werden. Im Vergleich mit bereits publizierten C–H-Aktivierungen^[110] konnte die Reaktionszeit dabei relativ gering gehalten werden (Schema 3.38). Die drastische Erhöhung des Umsatzes nach Austausch des tertiären Amins durch ein Carbamat unterstützt die Theorie, dass Amine die C–H-Aktivierung inhibieren. Bevor weitere Optimierungsversuche begonnen wurden, sollte noch überprüft werden, unter welchen Bedingungen das cyclische Aminal geöffnet werden könnte. Eine Reversibilität der Aminalbildung war hier von fundamentaler Bedeutung, da nur so eine Anwendbarkeit in der Peptidchemie gewährleistet wäre. Schema 3.38 zeigt die entsprechenden Versuche. Selbst unter harschen Bedingungen konnte das Aminal weder ausgehend vom Carbamat **80** noch direkt vom freien Amin **82** gespalten werden.



Schema 3.38: Erste Aminal-C–H-Aktivierung und Aminal-Spaltungsversuche.

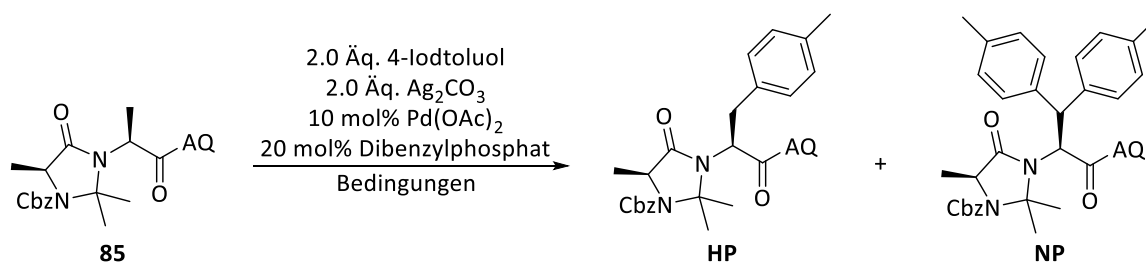
Um die hohe Stabilität des Amins zu erniedrigen, sollte als nächstes ein Isopropylidenaminal aufgebaut werden. Durch die zusätzlichen +I-Effekte der Methylgruppen sollte so das unter dem Einfluss von Säure entstehende Carbeniumion besser stabilisiert sein, sodass die Ringöffnung stärker begünstigt wäre. Sowohl die Aminbildung als auch die Spaltung verliefen in der Folge erfolgreich. Insbesondere bei leicht erhöhter Temperatur konnte das Aminoal vollständig ins Amin überführt werden. Das Testsubstrat **85** konnte schließlich über eine Cbz-Schätzung in hoher Ausbeute erhalten werden (Schema 3.39).



Schema 3.39: Erfolgreiche Aminsplattung und Synthese des neuen Testsubstrats **85**.

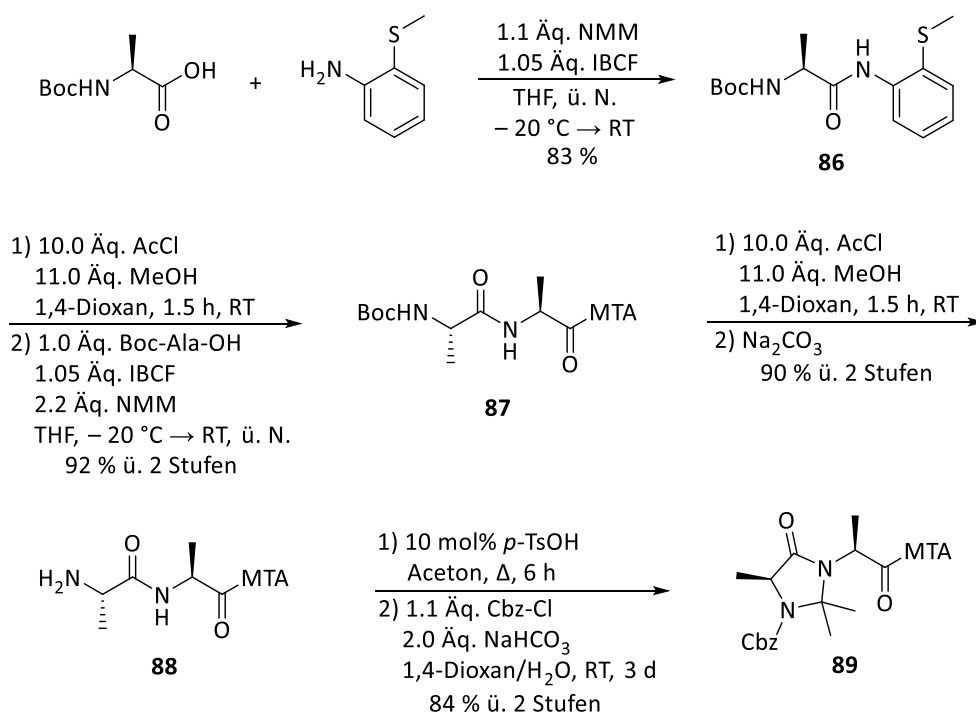
Als nächstes wurde der Einfluss der Isopropylideneinheit auf die C–H-Aktivierung überprüft. Unerwarteterweise konnten lediglich geringe Umsätze beobachtet werden. Während mit dem Methylenaminal eine C–H-Aktivierung in passabler Ausbeute durchgeführt werden konnte, wurden hier lediglich kleinstmengen des Produktes erhalten, die in der Regel mit doppelt substituiertem Produkt verunreinigt waren (Tabelle 3.15). Unter Standardbedingungen (Toluol, kein Additiv) wurde sogar ausschließlich das doppelt substituierte Produkt erhalten.

Tabelle 3.15: C–H-Aktivierung mit Isopropylideneinheit.



Eintrag	Lösungsmittel	T	t	Ausbeute	Bemerkung
1	<i>tert</i> -Amylalkohol	60 °C	22 h	0 %	kein Umsatz
2	<i>tert</i> -Amylalkohol	80 °C	3 d	13 %	Gemisch aus HP und NP
3	<i>tert</i> -Amylalkohol:DCE (1:1)	80 °C	3 d	11 %	Gemisch aus HP und NP
4	1,4-Dioxan	80 °C	3 d	0 %	kein Umsatz
5	Toluol	105 °C	22 h	15 %	ohne Dibenzylphosphat, nur NP

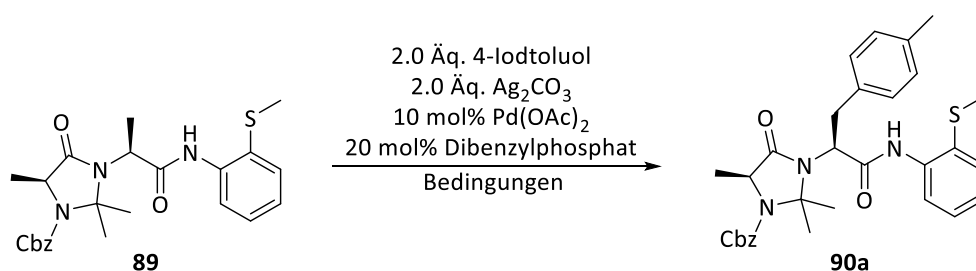
Da auf diese Art und Weise keine zufriedenstellenden Ergebnisse erzielt werden konnten, wurde das Aminochinolinamid durch eine Methylthioanilingruppe ersetzt. Letztere zeichnet sich vor allem durch die Unterdrückung der Doppelsubstitution aus und führte so bereits bei *N*-methylierten Aminosäuren und Peptiden zu vielversprechenden Resultaten.^[116] Die Einführung der dirigierenden Gruppe erfolgte erneut über das gemischte Anhydrid und erbrachte Aminosäureamid **86** in hoher Ausbeute. An dieser Stelle wurde bewusst eine Boc-geschützte Aminosäure eingesetzt, da schwefelhaltige Verbindungen bereits bei der Synthese der Aeo-Gruppe (vgl. Kapitel 3.2.1.1) den Hydrierkatalysator vergiftet hatten, der für eine Cbz-Abspaltung benötigt würde. Ähnliches wäre demnach auch für die Thioethergruppe des Methylthioanilins zu erwarten. Nach saurer Abspaltung der Boc-Gruppe wurde anschließend das Dipeptid **87** *via* Peptidknüpfung mit IBCF erhalten. Nach erneuter Boc-Abspaltung musste das erhaltene Hydrochlorid-Salz erst mit Natriumcarbonat deprotoniert werden, bevor die Amination erfolgen konnte. Eine *in situ* Deprotonierung führte hingegen zu schlechten Ausbeuten. Nach abschließender Cbz-Schätzung wurde das neue Testsubstrat **89** in durchweg hohen Ausbeuten erhalten (Schema 3.40).



Schema 3.40: Synthese des Testsubstrats mit MTA-Gruppe.

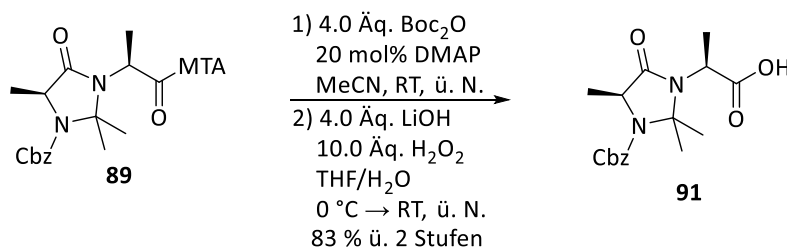
Mit dem veränderten Testsubstrat **89** konnten nun erfolgreich C–H-Aktivierungen durchgeführt werden. Während bei 80 °C erneut die Doppelsubstitution zu beobachten war, konnte bei 60 °C selektiv Verbindung **90a** in hoher Ausbeute hergestellt werden. Die Durchführung in reinem *tert*-Amylalkohol erbrachte dabei die besten Ergebnisse (Tabelle 3.16).

Tabelle 3.16: Optimierung der C–H-Aktivierung mit MTA-Gruppe.



Eintrag	Zeit	Lösungsmittel	Temperatur	Ausbeute	Bemerkung
1	46 h	<i>tert</i> -Amylalkohol	60 °C → 80 °C	74 %	teilweise doppelt substituiert
2	3 d	<i>tert</i>-Amylalkohol	60 °C	68 %	
3	48 h	<i>tert</i> -Amylalkohol:Toluol (8:2)	60 °C	63 %	

Während die Spaltung des Amins bereits an Substrat **83** gezeigt wurde, sollte als nächstes testweise die dirigierende Gruppe von Verbindung **89** abgespalten werden. Die MTA-Gruppe wird standardmäßig, nach vorheriger Aktivierung des Substrats mit Boc₂O, im basischen Milieu mit Lithiumhydroxid und Wasserstoffperoxid gespalten. Auf diese Weise konnte Carbonsäure **91** in hoher Ausbeute erhalten werden (Schema 3.41).

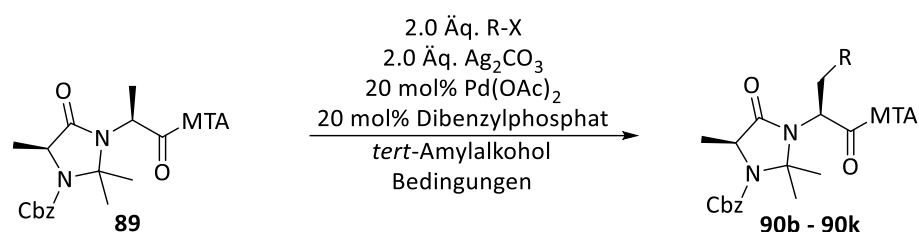


Schema 3.41: MTA-Abspaltung unter Standardbedingungen.

Nachdem sichergestellt wurde, dass sowohl die dirigierende Gruppe als auch das Isopropyliden-aminol abgespalten werden können, sollte das Substratspektrum erweitert werden. Zu Beginn wurden arylische Elektrophile getestet, da diese in der Regel vielseitiger in C–H-Aktivierungen eingesetzt werden können (Tabelle 3.17).^[110] Bei Iodbenzol und 4-Iodanisol (Einträge 1 und 2) konnten bereits nach zwei Tagen sehr hohe Umsätze beobachtet und passable Ausbeuten erzielt werden. Elektronenarme Aryliodide wie die Chloride und Bromide **90d-90f** (Einträge 3-5) setzten sich bei 60 °C hingegen etwas langsamer und weniger vollständig um. Glücklicherweise tendierten sie aber selbst bei höherer Temperatur nicht zur Doppelsubstitution, sodass die Temperatur problemlos auf 80 °C erhöht werden konnte. So wurden schließlich sogar etwas höhere Ausbeuten erzielt als bei den elektronenreicheren Aromaten. Während *ortho*-substituierte Elektrophile in der Regel aus sterischen Gründen keine guten Resultate in der C–H-Aktivierung bringen^[190], konnte 1-Fluor-2-iodbenzol (Eintrag 6) dennoch erfolgreich eingesetzt werden. Die Größe des Fluors liegt hierbei offenbar noch in einem akzeptablen Bereich. 1,4-Diiodbenzol (Eintrag 7) konnte ebenfalls in der C–H-Aktivierung eingesetzt werden. Durch den weniger stark ausgeprägten –I-Effekt im Vergleich zu anderen Halogenen war die Doppelsubstitution jedoch wieder ein Thema, sodass die Temperatur nicht auf über 60 °C erhöht werden konnte. Die Ausbeute fiel dementsprechend auch etwas geringer aus. Weitere elektronenarme Aryliodide wie 4-Iodbenzaldehyd oder 1-Iod-4-nitrobenzol (Einträge 8

und 9) erbrachten ebenfalls etwas niedrigere Ausbeuten aufgrund der geringeren Reaktivität oder erhöhter Zersetzungsanfälligkeit. Beim Versuch ungeschützte Iodphenole umzusetzen, wurden deutlich schlechtere Ergebnisse erhalten. Die freie Phenolfunktion beeinflusste die C–H-Aktivierung entscheidend, sodass lediglich eine sehr geringe Ausbeute des zudem stark verunreinigten Produktes erhalten wurde (Eintrag 10). Neben Aryliodiden wurde testweise auch Brombenzol (Eintrag 11) in der C–H-Aktivierung eingesetzt. Allerdings konnte selbst bei 100 °C keine Produktbildung beobachtet werden. Das gleiche galt außerdem für die Umsetzung von 4-Iodtoluol ohne einen Palladiumkatalysator (Eintrag 12), sodass dessen Notwendigkeit zweifelsfrei belegt werden konnte.

Tabelle 3.17: C–H-Aktivierung mit Aryliodiden.



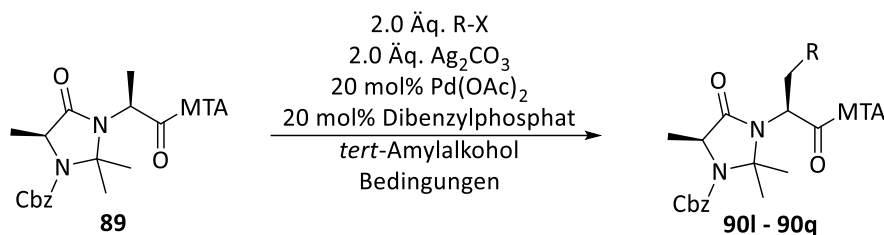
Eintrag	R-X	Produkt	t	T	Ausbeute
1	Iodbenzol	90b	2 d	60 °C	67 %
2	4-Iodanisol	90c	2 d	60 °C	66 %
3	1-Chlor-4-iodbenzol	90d	3 d	2 d 60 °C 1 d 80 °C	71 %
4	1-Brom-4-iodbenzol	90e	4 d	2 d 60 °C 2 d 80 °C	75 %
5	1-Brom-3-iodbenzol	90f	4 d	2 d 60 °C 2 d 80 °C	70 %
6	1-Fluor-2-iodbenzol	90g	3 d	1 d 60 °C 2 d 80 °C	63 %
7	1,4-Diiodbenzol	90h	2 d	60 °C	52 %
8	4-Iodbenzaldehyd	90i	2 d	60 °C	55 %
9	1-Iod-4-nitrobenzol	90k	3 d	2 d 60 °C 1 d 80 °C	56 %
10	4-Iodphenol	90l	4 d	2 d 60 °C 2 d 80 °C 1 d 60 °C	25 % ¹
11	Brombenzol	90b	4 d	2 d 80 °C 1 d 100 °C	0 %
12	4-Iodtoluol	90a	3 d	80 °C	0 % ²

¹stark verunreinigt, ²ohne Pd-Katalysator

Neben der Umsetzung von substituierten Benzolderivaten wurde auch die Eignung von Heteroaromaten in der Aminal-C–H-Aktivierung überprüft (Tabelle 3.18). Boc-geschütztes 5-Iodindol (Eintrag 1) ermöglichte hier hohe Ausbeuten. Interessanterweise wirkte sich die Entfernung der Boc-Schutzgruppe nur marginal auf die Ausbeute aus (Eintrag 2); somit sind auch ungeschützte Indolderivate prinzipiell für die C–H-Aktivierung geeignet. Iodpyridine (Einträge 3 und 4) hingegen setzten sich bei 60 °C kaum zum Produkt um. Selbst bei einer Erhöhung der Temperatur erreichte der Umsatz nur moderate Mengen, wobei 2-Iodpyridin eine etwas höhere Reaktivität zeigte als 3-Iod-

pyridin. Beim Versuch Iodisatin (Eintrag 5) in der C–H-Aktivierung einzusetzen, zeigte sich selbst bei hoher Temperatur kein Umsatz.

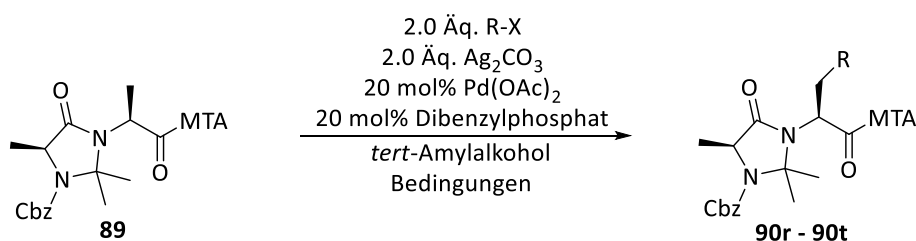
Tabelle 3.18: Aminal-C–H-Aktivierung mit Heteroaryliodiden.



Eintrag	R-X	Produkt	t	T	Ausbeute
1	5-Iodindol	90m	2 d	60 °C	57 %
2	<i>N</i> -Boc-5-iodindol	90n	2 d	60 °C	62 %
3	2-Iodpyridin	90o	3 d	2 d 60 °C 1 d 80 °C	44 %
4	3-Iodpyridin	90p	4 d	2 d 60 °C 2 d 80 °C	20 %
5	5-Iodisatin	90q	4 d	2 d 60 °C 2 d 80 °C	0 %

Während Aryliodide insgesamt erfolgreich in der optimierten C–H-Aktivierung eingesetzt werden konnten, galt dies jedoch nicht für Alkenyl-, Alkyl- und Alkinyliodide (Tabelle 3.19). Neben dem käuflich erwerbbaeren 1-Iodbutan wurden zwei weitere Iodverbindungen eingesetzt, die zuvor nach Literaturvorschriften hergestellt wurden.^[191,192] Beim Einsatz des Acrylsäureesters wurden immerhin noch Spuren des Produktes detektiert; die Umsetzungen von sp³- und sp-hybridisierten Iodiden schlugen hingegen gänzlich fehl.

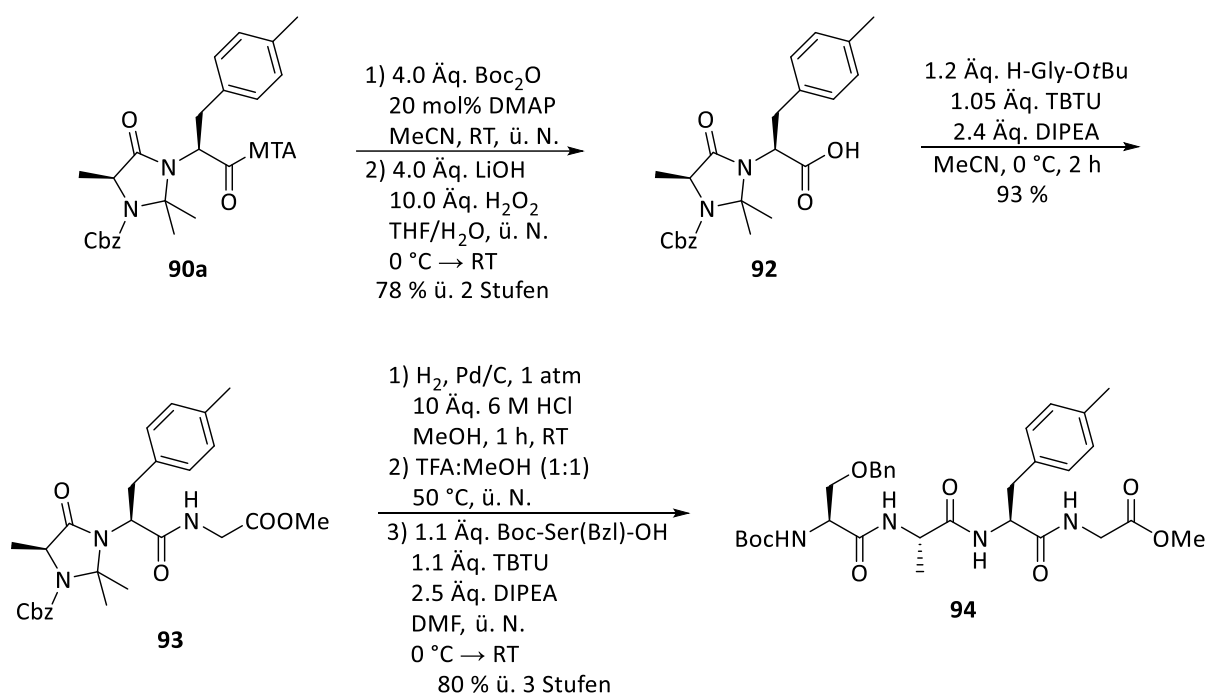
Tabelle 3.19: Aminal-C–H-Aktivierung mit weiteren Substraten.



Eintrag	R-X	Produkt	t	T	Kommentar
1	(<i>Z</i>)-3-Iodacrylsäuremethylester	90r	2 d	60 °C	Spuren
2	1-Iodbutan	90s	2 d	60 °C	kein Umsatz
3	TBDPSO	90t	2 d	60 °C	kein Umsatz

Nachdem ein breites Substratspektrum getestet wurde, sollte das Aminal noch in ein Tetrapeptid eingebaut werden, um die Anwendbarkeit in der Praxis zu gewährleisten. Da die Methylthioanilingruppe eine Hydrogenolyse des Cbz-Carbamats erschwert, sollte erst die dirigierende Gruppe

abgespalten werden und die so erhaltene Verbindung in ein Tripeptid überführt werden (Schema 3.42). Die Abspaltung der dirigierenden Gruppe konnte in hoher Ausbeute unter Standardbedingungen durchgeführt werden. Hierbei ist jedoch erwähnenswert, dass die Umsetzung zu Verbindung **91** bereits bei 0 °C vonstattenging (vgl. Schema 3.41), während mit dem hier gezeigten Substrat **90a** eine 6-stündige Reaktionszeit bei Raumtemperatur nötig war um vollständigen Umsatz zu generieren. Mit Tripeptid **93** in Händen sollte schließlich noch Tetrapeptid **94** synthetisiert werden. Die Hydrierung der Cbz-Gruppe führte unter Standardhydrierungsbedingungen in signifikanten Mengen zur Überreduktion des Aminals zum Isopropylamid, was jedoch durch den Zusatz von Säure und Abbruch der Reaktion nach 60 min unterdrückt werden konnte. Die sauren Hydrierungsbedingungen reichten jedoch nicht aus, um das Aminoal zu spalten, sodass das Intermediat zusätzlich über Nacht in einem TFA:MeOH-Gemisch (1:1) erhitzt werden musste. Mit dem so erhaltenen Ringöffnungsprodukt konnte die finale Peptidknüpfung problemlos durchgeführt werden, sodass schließlich Tetrapeptid **94** in insgesamt beachtlicher Ausbeute erhalten wurde.



Schema 3.42: MTA-Abspaltung und anschließende Schritte zum Tetrapeptid **94**.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Entwicklung einer neuen C–H-Aktivierungsmethode erfolgreich verlaufen ist. Das cyclische Aminoalintermediat lässt sich vielseitig in C–H-Aktivierungen einsetzen und umgeht die Probleme, die bei Funktionalisierungen unsubstituierter Aminosäuren und Peptide auftreten. Durch die Reversibilität der Aminoalbildung können so erstmals nicht methylierte Peptide ohne acyclische Aminosäuren *via* C–H-Aktivierung in hohen Ausbeuten umgesetzt werden. Dabei kann ein breites Substratspektrum an Aryliodiden eingesetzt werden, darunter auch elektronenreiche, elektronenarme oder heterocyclische Verbindungen. Die Anwendbarkeit der Methode in der Praxis konnte durch den Einbau in ein Tetrapeptid zweifelsfrei bewiesen werden. An ihre Grenzen stößt die Methode jedoch beim Einsatz nicht-arylischer Elektrophile. Alkenyl-, Alkyl- und Alkylidide führten bisher nicht zu positiven Ergebnissen, sodass der Einsatz der Methode zum Aufbau der Aeo-Gruppe zurzeit noch nicht möglich ist. Dennoch ist die neu entwickelte Methode eine Basis für tiefere Untersuchungen zur Erweiterung des Substratspektrums.

3.4 Totalsynthese von Myxoprincomid

Der von Müller *et al.*^[139] isolierte Naturstoff Myxoprincomid sollte totalsynthetisch aufgebaut werden, um eine ausreichende Menge für weitere antibakterielle und antivirale Testungen zu generieren, da bis dato keine biologische Aktivität gefunden werden konnte. In Abbildung 3.3 ist die Struktur der Verbindung gezeigt. Es handelt sich dabei um ein Nonapeptid mit vier, hier in rot dargestellten, unnatürlichen Aminosäuren. Vor allem das α -Ketoamid ist ein besonderes Merkmal der Verbindung, da deren Biosynthese bisher nicht aufgeklärt werden konnte. Darüber hinaus ist die α -Ketoamidstruktur aufgrund ihrer besonderen Reaktivität auch aus synthetischer Sicht interessant.

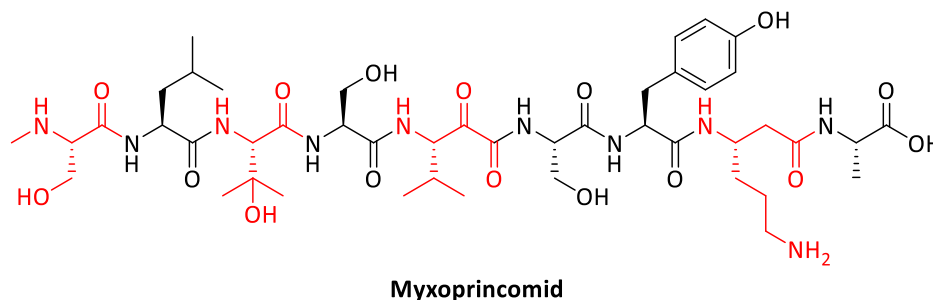
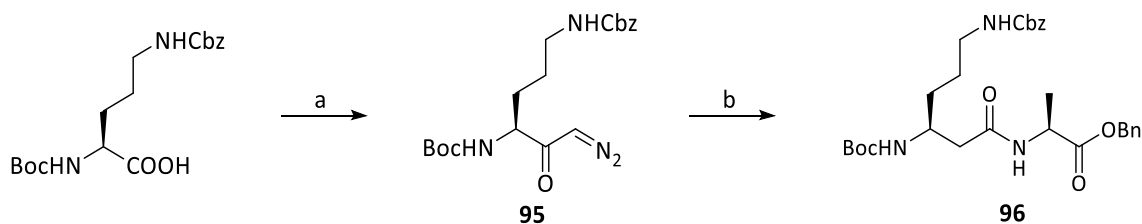


Abbildung 3.3: Chemische Struktur von Myxoprincomid.

3.4.1 Synthesen der unnatürlichen Aminosäuren

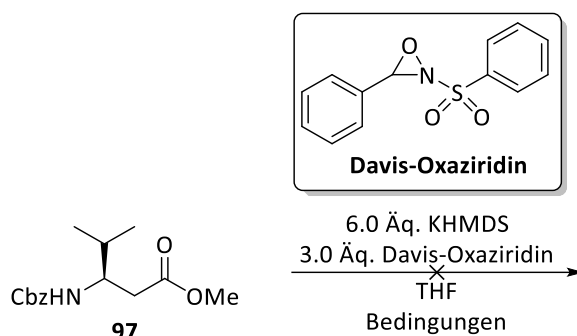
Bevor das Peptid aufgebaut werden konnte, mussten zunächst die vier unnatürlichen Aminosäuren hergestellt werden. Dabei handelte es sich um β -Lysin, (*S*)-3-Amino-4-methyl-2-oxopentansäure, β -Hydroxyvalin und *N*-Methylserin. Als Schlüsselschritt in der Synthese des β -Lysins sollte die Arndt-Eistert-Homologisierung fungieren. Auf diesem Weg könnte mit geringem Aufwand käuflich erwerbbares L-Ornithin um eine CH_2 -Einheit verlängert werden, um letztlich zu β -Lysin zu gelangen. Hierzu wurde α -Boc- δ -Cbz-geschütztes L-Ornithin in einer Arndt-Eistert-Reaktion zum Diazoketon umgesetzt (Schema 3.43). Die Reaktion verlief insgesamt sehr sauber; es entstanden lediglich Spuren des Methylesters als Nebenprodukt, die leicht abgetrennt werden konnten. Das Diazoketon wies dabei eine hohe Stabilität auf und konnte wie erwartet problemlos säulenchromatographisch gereinigt werden. In einer Wolff-Umlagerung können Diazoketone prinzipiell mit diversen Nucleophilen in die entsprechenden Carbonsäurederivate überführt werden.^[193,194] In diesem Fall bot sich die direkte Umsetzung mit Alaninbenzylester an, um so ohne Umwege zum Dipeptid **96** zu gelangen. Die Wolff-Umlagerung wurde hier mit Silberbenzoat initiiert; prinzipiell existieren aber auch Licht- oder thermisch induzierte Varianten der Wolff-Umlagerung, bei denen auf die Anwesenheit von Silbersalzen verzichtet werden kann.^[195]



Schema 3.43: *Reaktionsbedingungen*: (a) i) ECF, NEt_3 , $-20\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min ii) CH_2N_2 , THF/ Et_2O , $-78\text{ }^\circ\text{C}$ \rightarrow RT, $\ddot{\text{u. N.}}$, 97 % $\ddot{\text{u.}}$ 2 Stufen; (b) H-Ala-OBzl, AgOBz, NEt_3 , THF, $\ddot{\text{u. N.}}$, $-25\text{ }^\circ\text{C}$ \rightarrow RT, 84 %.

Die zweite unnatürliche Aminosäure enthält eine α -Ketocarboxylfunktion, die über eine ausgeprägte chemische Reaktivität verfügt. Daher sollte zunächst die entsprechende α -Hydroxysäure hergestellt und die Oxidation zu einem späten Schritt der Totalsynthese verschoben werden. Die Methode von Wasserman *et al.* (vgl. Kapitel 2.5.2.4) wäre ebenfalls eine attraktive Methode zum Aufbau des Naturstoffs. In Vorversuchen stellte sich die Herangehensweise für diesen speziellen Fall allerdings als ungeeignet heraus. Stattdessen wurde erneut ein Arndt-Eistert-Ansatz gewählt, über den ein verlängertes Valin synthetisiert werden sollte, welches anschließend über Enolatoxidation ins Hydroxyderivat überführt werden könnte. Sowohl Arndt-Eistert-Reaktion als auch Wolff-Umlagerung wurden dabei nach einer Vorschrift von Wipf *et al.* synthetisiert.^[196] Mit Verbindung **97** wurde dann eine Enolat-Oxidation durchgeführt; hierfür wird häufig das sogenannte Davis-Oxaziridin eingesetzt, das in zwei Stufen aus Benzaldehyd generiert werden kann.^[197] Solche Enolatoxidationen konnten bereits erfolgreich an anderen Aminosäuren durchgeführt werden und galten daher auch in diesem Fall als vielversprechend.^[198] Unter den gezeigten Bedingungen (Tabelle 3.20) konnten jedoch nicht die erhofften Ergebnisse erreicht werden. Da bei Verwendung eines hohen Überschusses an KHMDS eine vollständige Deprotonierung der α -Position wahrscheinlich ist, wurde vermutlich eher die Sterik der sperrigen Isopropylgruppe in Kombination mit dem sterisch anspruchsvollen Davis-Oxaziridin zum Hauptproblem.

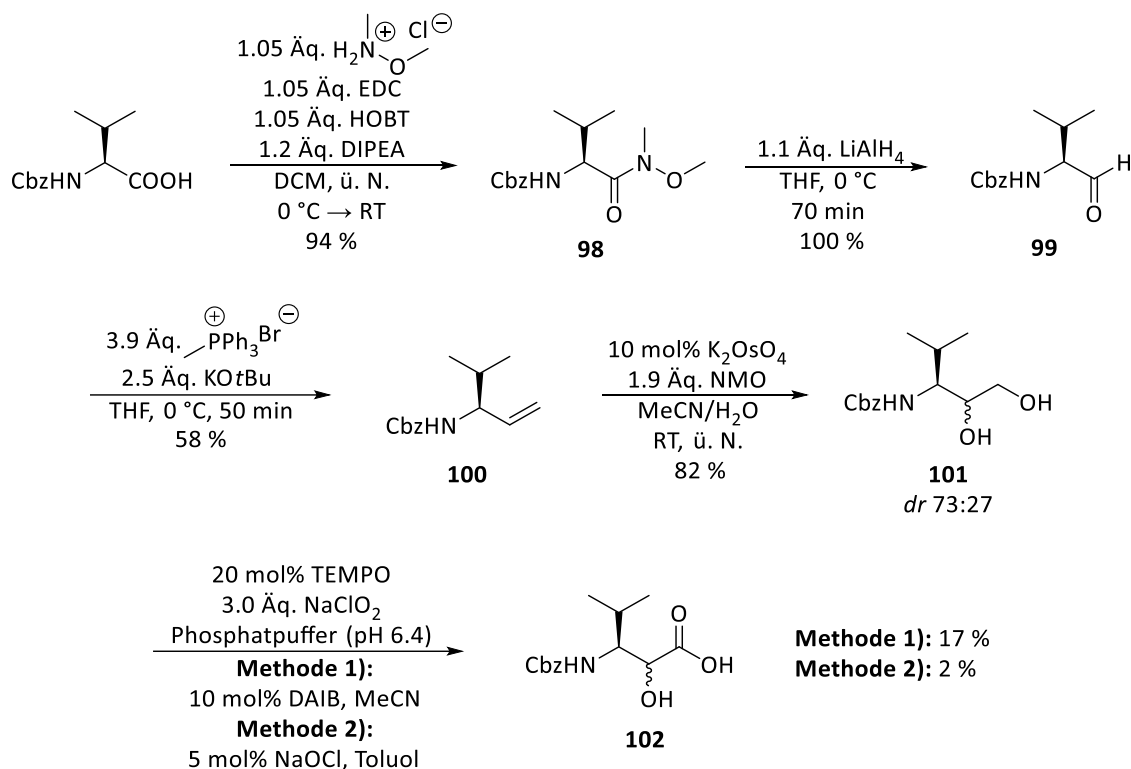
Tabelle 3.20: Versuche zur Enolatoxidation.



Eintrag	Temperatur	Zeit	Ausbeute
1	- 78°C → RT	16 h	Zersetzung
2	- 60°C	3 h	Spuren
3	- 60°C	16 h	Zersetzung

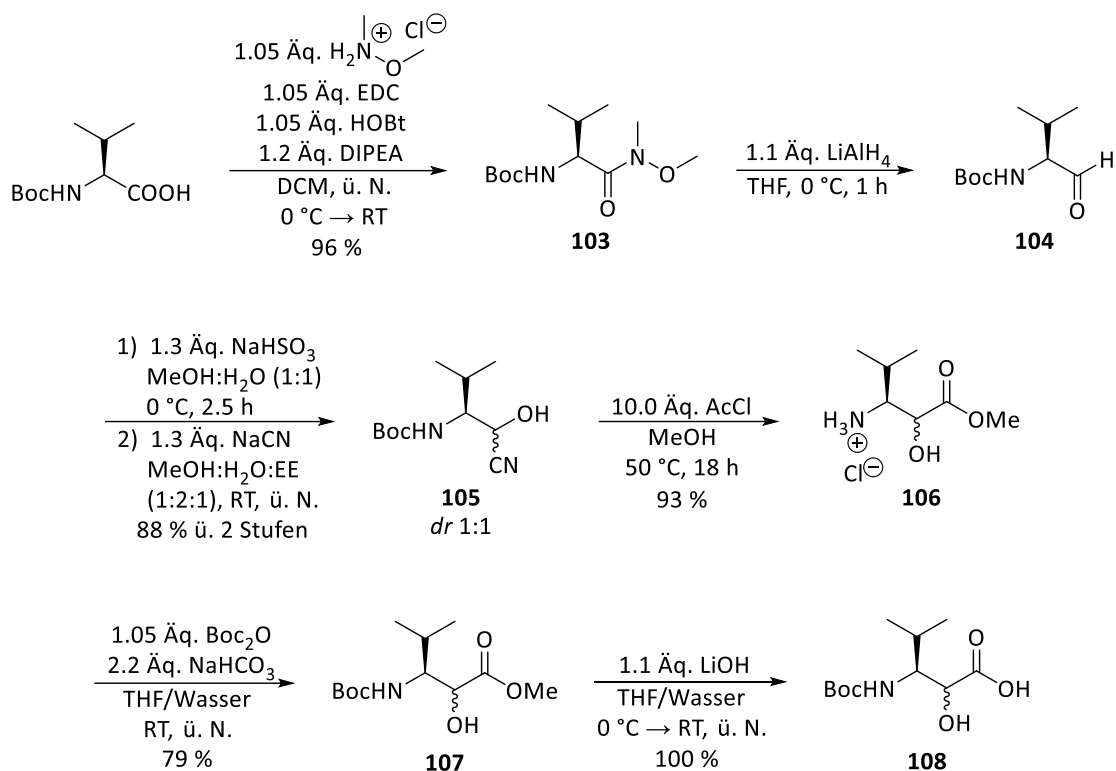
Alternativ wurde eine bereits bekannte Synthese^[199,200] mit selektiver Oxidation eines primären Alkohols getestet (Schema 3.44). Hierzu wurde zunächst das Weinrebamid **98** ausgehend von Cbz-Valin in hoher Ausbeute hergestellt. Mit Weinrebamid **98** konnte dann problemlos eine kontrollierte Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid quantitativ zum Aldehyd **99** durchgeführt werden. Die anschließende Methylene-Wittig-Reaktion erbrachte lediglich moderate Ausbeuten des Alkens **100**, das dann wiederum in hoher Ausbeute zum Diol **101** dihydroxyliert werden konnte. Statt der Standardvariante mit Osmiumtetroxid wurde das leichter handhabbare Kaliumosmat/NMO-Redoxsystem eingesetzt. Hierbei zeigte sich eine leichte Präferenz eines Diastereomers, was für die weitere Synthese jedoch aufgrund der Oxidation zum Ketoamid nicht von Belang war. Die literaturbekannte selektive Oxidation des primären Alkohols konnte nicht reproduziert werden. Es kam hierbei stets zur Oxidation beider Alkohole und damit intermediär zur Bildung einer Ketosäure. Diese reagierte unmittelbar in einer Decarboxylierungsreaktion, sodass hauptsächlich die Bildung von

Cbz-Valin beobachtet wurde. Laut Literatur sollte die Verwendung des Lösungsmittels Toluol die Decarboxylierung im Gegensatz zu Acetonitril unterdrücken, jedoch brach die Ausbeute sogar noch deutlicher ein.

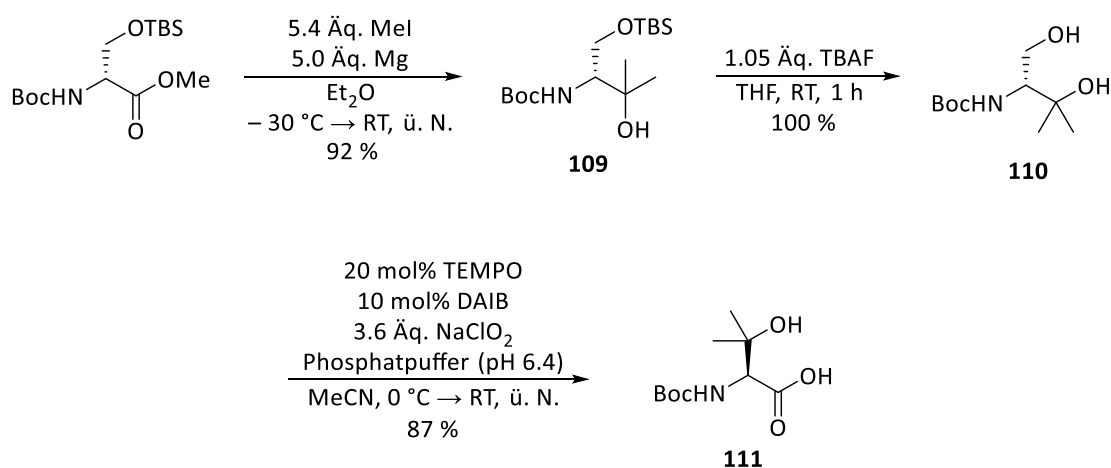


Schema 3.44: Syntheseroute zur α -Hydroxysäure **102**.

Da die Ausbeuten bei der selektiven Oxidation äußerst gering waren, wurden keine weiteren Optimierungsversuche unternommen und stattdessen eine Cyanierungsmethode angewandt, um die fehlende Kohlenstoffeinheit einzubauen (Schema 3.45).^[201] Die beiden Schritte zu Aldehyd **104** ausgehend von Boc-Valin verliefen hierbei analog und in vergleichbaren Ausbeuten. Allerdings folgte anschließend keine Wittig-Reaktion, sondern eine Cyanierung mit NaCN zum Cyanhydrin **105** (*dr* 1:1), welches anschließend mit Acetylchlorid in Methanol zum α -Hydroxymethylester **106** hydrolysiert wurde. Natriumbisulfit wird bei Cyanierungen zugesetzt, um durch die Bildung eines Hydroxysulfonats das Gleichgewicht auf die Produktseite zu verschieben. Darüber hinaus kann durch die Bisulfit-Methode auf den Einsatz von hochgiftiger Blausäure verzichtet werden, und die Löslichkeit des Substrats im wässrigen Medium erhöht werden.^[202,203] Die Synthese verlief durchweg in ausgezeichneten Ausbeuten, sodass auf diese Art und Weise eine konstruktive Möglichkeit gefunden werden konnte, um die gewünschte α -Hydroxyaminosäure zu generieren. Die α -Hydroxycarbonylverbindung **106** wurde anschließend noch umgeschützt, sodass die Boc-geschützte α -Hydroxysäure **108** nun für weitere Peptidknüpfungen eingesetzt werden konnte. Die Umsetzung zum Methylester stellte zwar einen kleinen Umweg dar, jedoch konnte die entsprechende freie Carbonsäure nicht in akzeptablen Ausbeuten am *N*-Terminus geschützt werden, sodass auf die hier dargestellte Weise das beste Ergebnis erzielt wurde.

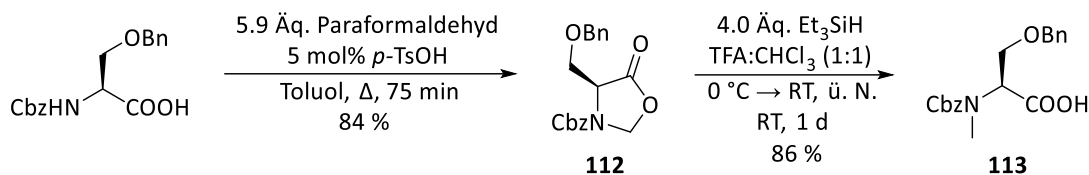

 Schema 3.45: Syntheseroute zur α -Hydroxyaminosäure **108** via Cyanierung.

Die dritte unnatürliche Aminosäure ist ein β -Hydroxyvalin, das in drei Stufen ausgehend von geschütztem D-Serin hergestellt werden konnte (Schema 3.46). Hierzu wurde geschütztes D-Serin zunächst in einer Grignard-Reaktion zum Dimethylvalinol **109** umgesetzt, bevor die TBS-Gruppe mit TBAF abgespalten wurde. Schließlich wurde der primäre Alkohol in einer TEMPO-Oxidation nach Kawagishi *et al.*^[204] zur gewünschten unnatürlichen Aminosäure **111** umgesetzt. Dabei konnten durchweg sehr hohe Ausbeuten erzielt werden.


 Schema 3.46: Syntheseroute zum β -Hydroxyvalin **111**.

Abschließend wurde noch das fehlende N-Methylserin hergestellt (Schema 3.47). Hierbei galt zu beachten, dass N-geschütztes Serin nicht direkt über eine N-Methylierung hergestellt werden kann.^[205] Stattdessen musste hier zuerst ein Ringschluss mit Paraformaldehyd zum Oxazolidinon **112** erfolgen. Die Schützung der Hydroxygruppe war dabei vonnöten, weil ansonsten auch der Alkohol nucleophil den Ring schließen kann.^[205] Anschließend konnte der Ring über ionische Hydrierung mit

TFA und Triethylsilan zur *N*-methylierten Aminosäure **113** geöffnet werden. Das Produkt konnte so über zwei Stufen in hoher Ausbeute erhalten werden.

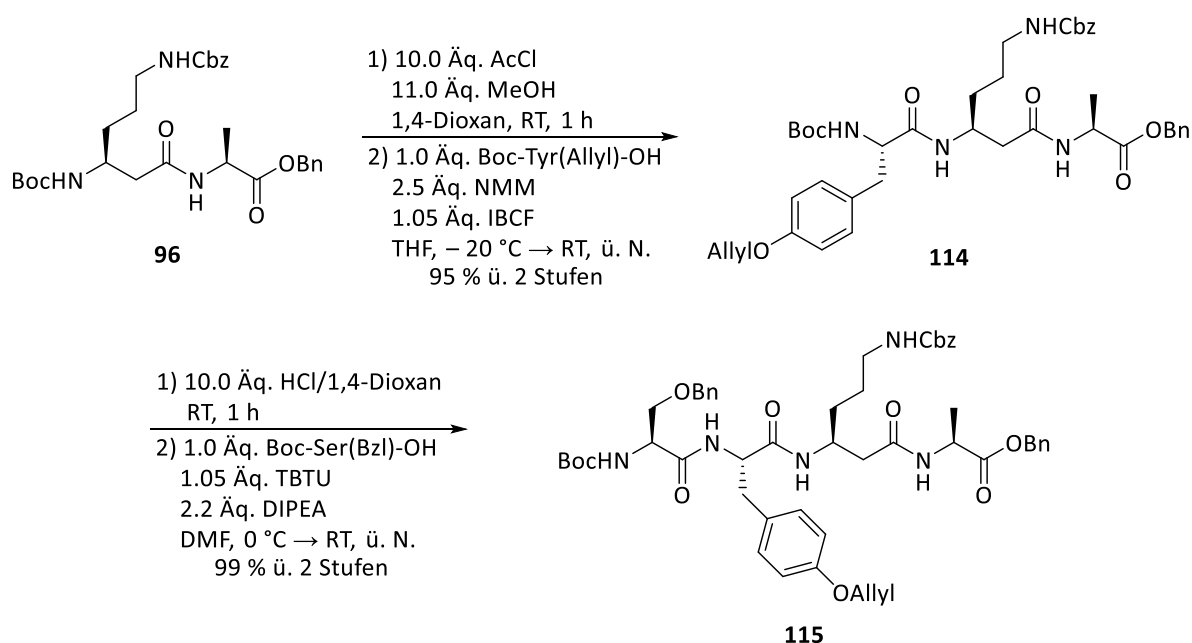


Schema 3.47: Synthese der *N*-methylierten Aminosäure **113**.

Die unnatürlichen Aminosäuren konnten letztlich in durchweg guten bis sehr guten Ausbeuten synthetisiert werden. Als nächstes sollte schrittweise das Peptidrückgrat des Nonapeptids aufgebaut werden.

3.4.2 Synthese des Peptidrückgrats

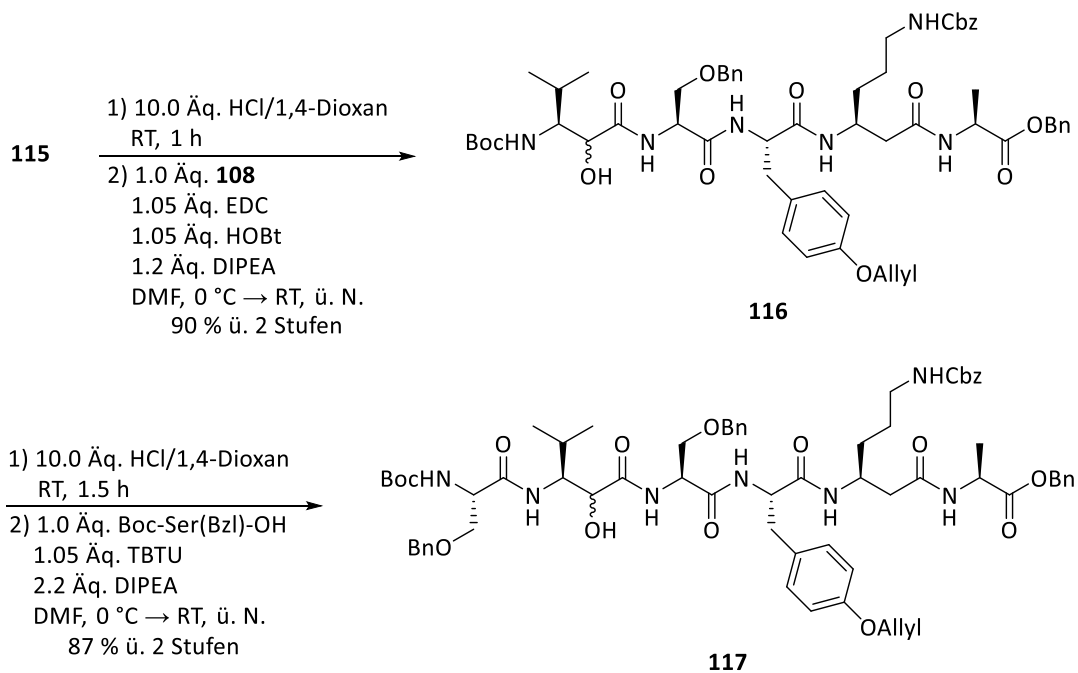
Für die Synthese des Peptidrückgrats musste zunächst noch Tyrosin geschützt werden,^[206] da Testreaktionen darauf schließen ließen, dass die freie Phenolgruppe bei der Oxidation zum α -Ketoamid Nebenreaktionen eingehen würde. Die Allylschutzgruppe sollte hierbei eine gute Wahl sein, da sie relativ stabil gegenüber Peptidknüpfungsbedingungen ist, jedoch simpel mit einem Übergangsmetallkatalysator abgespalten werden kann.^[179] Im weiteren Verlauf sollten nacheinander die einzelnen Peptidknüpfungen durchgeführt werden. Für die Knüpfung zum Tripeptid konnte die Methode des gemischten Anhydrids in THF eine exzellente Ausbeute ermöglichen. Da sich jedoch mit zunehmender Größe des Peptids die Löslichkeit in THF stark reduzierte, wurde in der Folge DMF als Lösungsmittel bevorzugt. TBTU in DMF stellte sich hierbei als geeignetes Knüpfungsreagenz zum Tetrapeptid heraus, sodass Verbindung **115** in fast quantitativer Ausbeute erhalten wurde (Schema 3.48).



Schema 3.48: Peptidknüpfungen zum Tetrapeptid **115**.

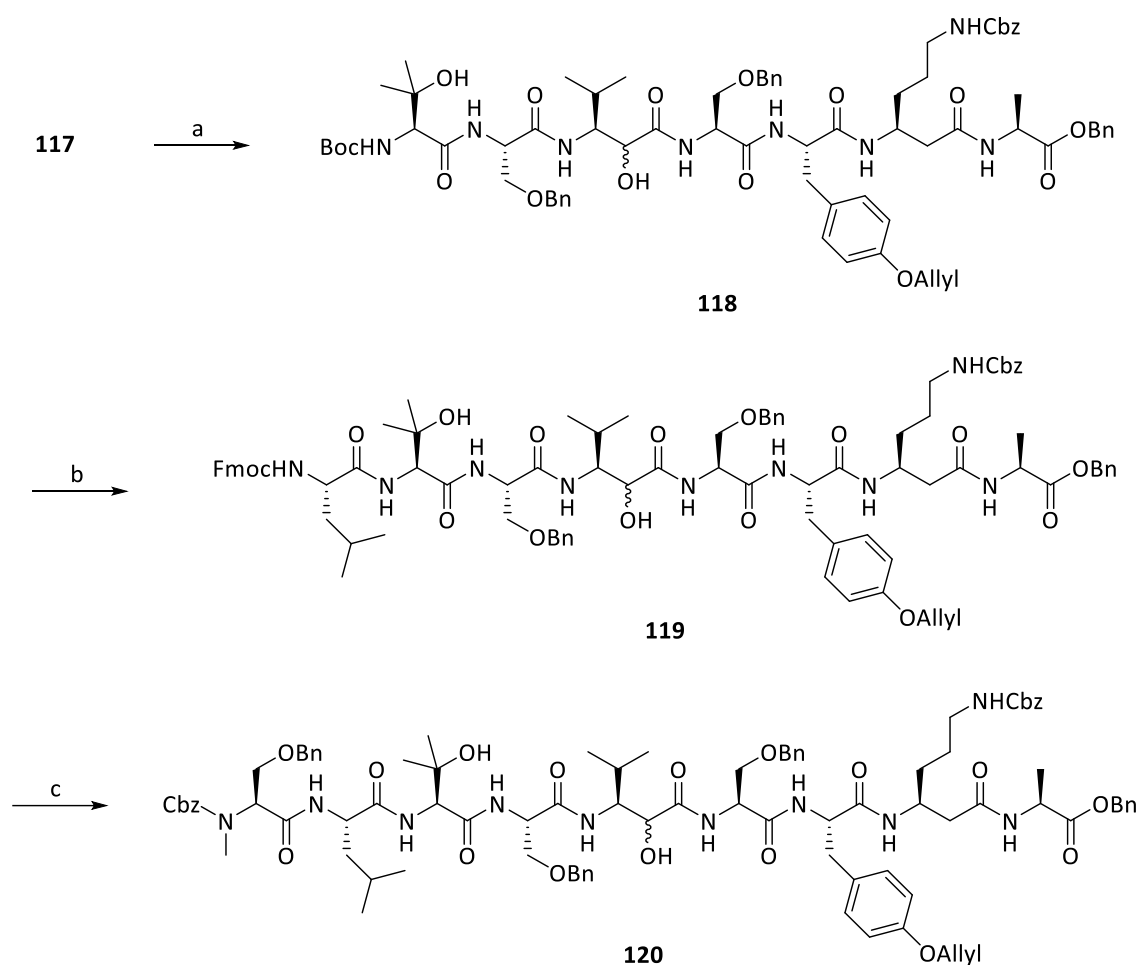
Für die Knüpfung zum Pentapeptid **116** konnte durch das Vorrühren des Hydrochloridsalzes mit Base^[207] die Ausbeute um 15 % im Vergleich zur standardmäßigen Zugabe aller Reagenzien erreicht

werden (Schema 3.49). Die Anwesenheit der Alkoholfunktion bei der Peptidknüpfung stellte sich als unproblematisch heraus, sodass hier Schützungs- bzw. Entschützungs-schritte eingespart werden konnten. Für die Knüpfung zum Hexapeptid wurden mehrere Knüpfungsmethoden miteinander verglichen. Während EDC/HOBt oder HATU eher moderate Ergebnisse erzielten, konnte mit IBCF/NMM eine deutlich höhere Ausbeute erreicht werden. Allerdings entstanden bei der Reaktion nicht identifizierte Nebenprodukte, die nicht vom Produkt abgetrennt werden konnten. Mit TBTU/DIPEA wurde auch hier das beste Ergebnis erhalten.



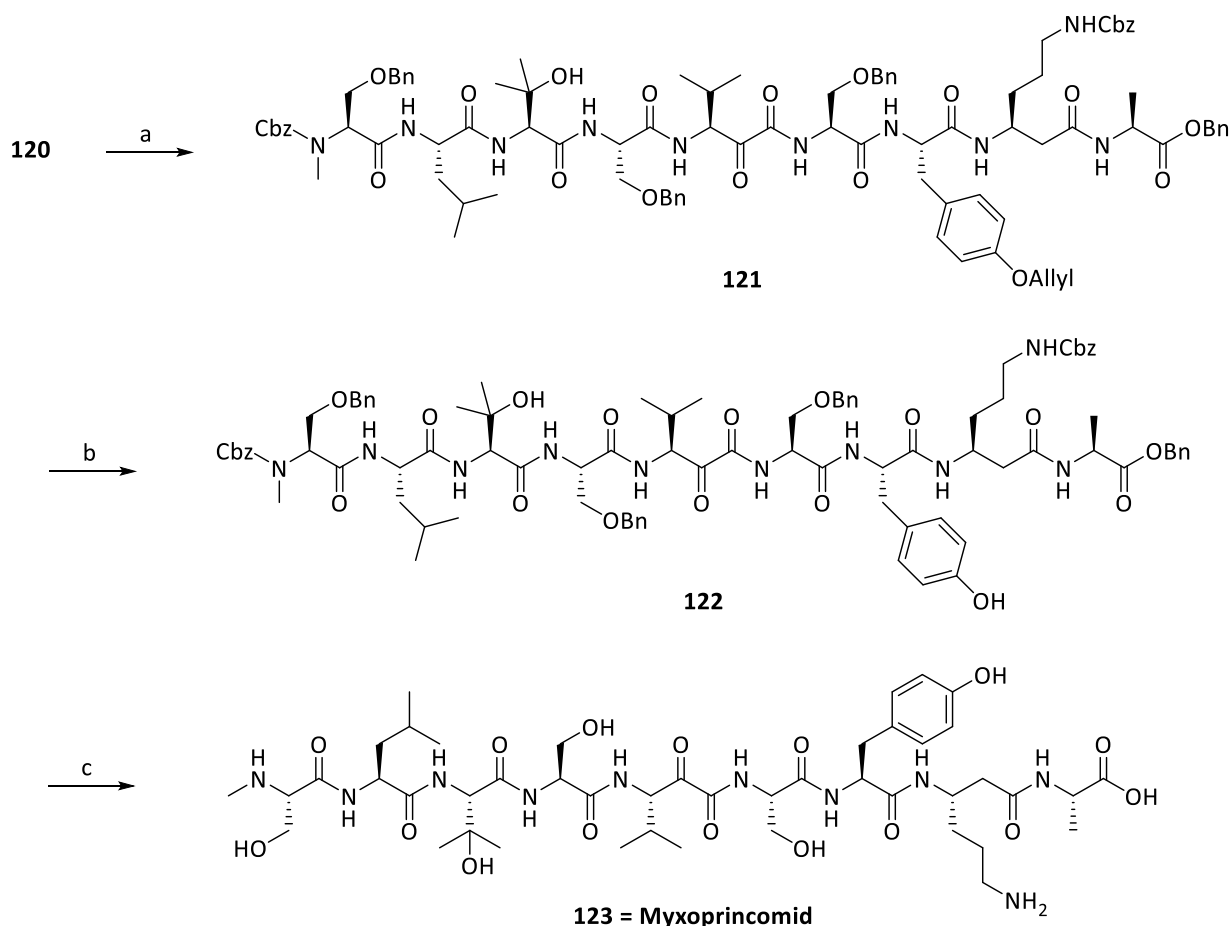
Schema 3.49: Knüpfungen zum Hexapeptid **117**.

Da sich bei der Knüpfung zum Hexapeptid TBTU als am besten geeignet erwies, wurden die ausstehenden Peptidknüpfungen zum Hepta- und Octapeptid analog durchgeführt (Schema 3.50). Bei der Einführung von Leucin wurde auf eine Boc-Schutzgruppe verzichtet, da sich das β -Hydroxyvalin in Vorversuchen im sauren Milieu als eliminierungsanfällig herausgestellt hatte. Interessanterweise galt dies jedoch erst, sobald die Aminosäure sich nicht mehr in *N*-terminaler Position befand. Als Alternative bot sich die Fmoc-Schutzgruppe an, da diese im basischen Milieu gespalten werden kann. Die Fmoc-Abspaltung mit Diethylamin verlief innerhalb kürzester Zeit vollständig und erbrachte das Produkt in ausreichender Reinheit für die Peptidknüpfung. Das bei der Fmoc-Abspaltung entstandene Dibenzofulven konnte nach der Knüpfung problemlos abgetrennt werden.



Schema 3.50: *Reaktionsbedingungen*: (a) i) HCl/1,4-Dioxan, RT, 1 h ii) **111**, TBTU, DIPEA, DMF, ü. N., 0 °C → RT, 72 % ü. 2 Stufen; (b) i) HCl/1,4-Dioxan, RT, 1 h ii) Fmoc-Leu-OH, TBTU, DIPEA, DMF, ü. N., 0 °C → RT, 79 % ü. 2 Stufen; (c) i) Diethylamin, DMF, RT, ü. N. ii) **113**, TBTU, DIPEA, DMF, ü. N., 0 °C → RT, 87 % ü. 2 Stufen.

Die Oxidation zum α -Ketoamid gelang mit dem Dess-Martin-Periodinan in sehr hoher Ausbeute (Schema 3.51). Aus Löslichkeitsgründen konnte allerdings nicht wie sonst üblich Dichlormethan als Lösungsmittel eingesetzt werden; stattdessen wurde DMSO verwendet, was die Reaktion nicht negativ beeinflusste. Bereits nach kurzer Zeit konnte vollständiger Umsatz beobachtet werden; beide Diastereomere ließen sich problemlos ins α -Ketoamid überführen. Nach erfolgter Oxidation waren alle benötigten Funktionalitäten aufgebaut, sodass das Nonapeptid lediglich noch entschützt werden musste (Schema 3.51). Hierzu wurde zunächst die Allylschutzgruppe vom Tyrosin mit der von Kitamura *et al.*^[208] entwickelten Methode mit Chinolincarbonsäure und einem Rutheniumkatalysator abgespalten. Für die finale katalytische Hydrierung zeigte sich, dass nur unter Zusatz von Chloroform ein vollständiger Umsatz erreicht werden konnte. Beim Ersatz von Chloroform durch Dichlormethan hingegen wurde stets nicht umgesetztes Startmaterial und dazu eine Reduktion der Ketogruppe beobachtet. Vermutlich sind bei Verwendung von Chloroform geringe Mengen HCl in der Lösung, welche die Hydrierung katalysieren. Dies würde auch die Bildung des Methylesters als Nebenprodukt erklären. Der Methylester lies sich problemlos per Säulenchromatographie vom Produkt trennen. Im 30 mg Maßstab konnten beachtliche 81 % Ausbeute des Naturstoffs Myxoprincomid erhalten werden. Auf diese Weise wurden 13.6 mg synthetisiert, die in biologischen Tests weiter untersucht werden konnten.



Schema 3.51: *Reaktionsbedingungen*: (a) DMP, DMSO, RT, 2 h, 91 %; (b) Chinaldinsäure, CpRu[II](MeCN)₃PF₆, MeOH, Mikrowelle 150 W, 50 °C, 1 h, 72 %; (c) H₂, Pd/C, 1 atm, CHCl₃:EE:MeOH (1:3:6), 3 h, 81 %.

Die aufgenommenen NMR-Spektren des synthetisierten Myxoprincomids enthielten mehrere Signalsätze, die zum Teil auf das Vorhandensein von Rotameren zurückzuführen sind. Dies konnte durch eine Hochtemperaturmessung bestätigt werden. Trotz allem waren weitere wenig intensive Signalsätze erkennbar, die selbst bei hoher Temperatur zu sehen waren. In UPLC-Messungen wurden neben dem Hauptpeak zwei weitere Signale beobachtet (siehe Anhang). Bei erneuter Analyse nach erfolgter präparativer Trennung zeigte sich, dass sich die Verbindungen der drei Peaks wohl ineinander umwandeln können. Möglicherweise handelt es sich hierbei um ein Epimer und eine vergleichsweise stabile Nebenkonformation des Naturstoffs; eine Identifizierung war aufgrund der geringen Substanzmenge jedoch nicht möglich. Das Vorhandensein mehrerer Signalsätze wurde auch beim isolierten Naturstoff beobachtet. Ein Vergleich mit dem NMR-Spektrum des isolierten Myxoprincomids zeigte zwar, dass die chemischen Verschiebungen im Großen und Ganzen übereinstimmen, es wurden aber teilweise Abweichungen von bis zu 0.12 ppm im ¹H-NMR bzw. 0.7 ppm im ¹³C-NMR beobachtet (siehe Anhang). Die höchste Abweichung im ¹H-Spektrum wurde bei einem Proton des β-Lysins beobachtet, welches sehr nahe an einer protonierbaren Aminogruppe liegt. Im ¹³C-Spektrum hingegen konnte eher eine generelle Verschiebung der Signale zu höheren chemischen Verschiebungen beobachtet werden. Diese Effekte könnten durch Unterschiede im pH-Wert der isolierten und synthetisierten Naturstoffe verursacht worden sein. Der Zusatz von Wasser oder die Variation der Konzentration führte nicht zur Angleichung der chemischen

Verschiebungen. Da der Vergleich der NMR-Spektren keine zweifelsfreie Identifizierung der synthetisierten Verbindung erlaubte, wurden außerdem MS²-Messungen durchgeführt (siehe Anhang). Die Ergebnisse zeigen das gleiche Fragmentierungsmuster und lassen somit den Schluss zu, dass es sich bei der synthetisierten Verbindung um den Naturstoff Myxoprincomid handelt.

3.4.3 Biologische Evaluation von Myxoprincomid

Mit dem synthetisierten Naturstoff wurden zahlreiche Bioaktivitäts-Assays durchgeführt (Tabelle 3.21) und dessen Aktivität gegenüber Bakterien, Pilzen und Zelllinien untersucht. Dabei zeigte sich kein Hinweis auf eine biologische Aktivität gegenüber den eingesetzten Organismen. Des Weiteren wurde ein antiviraler Assay mit dem humanen Coronavirus 229E (HCoV-229E) durchgeführt, der keine Hinweise auf eine antivirale Aktivität zeigte.

Tabelle 3.21: Ergebnisse der Bioaktivitäts-Assays.

	E. coli WT	B. subtilis	E. coli acrB	PA14	A. baumannii
Bakterium	≥ 64	≥ 64	≥ 64	≥ 64	≥ 64
IC₅₀ [µg/mL]	M. smegmatis	S. aureus Newman			
	≥ 64	≥ 64			
Pilz	C. albicans	C. neoformans	P. anomala	M. hiemalis	C. freundii
IC₅₀ [µg/mL]	≥ 64	≥ 64	≥ 64	≥ 64	≥ 64
Zelllinie	HCT-116	CHO-K1			
IC₅₀ [µg/mL]	> 37	> 37			

Die Totalsynthese des Myxoprincomids konnte erfolgreich fertiggestellt werden. Die zentrale α -Ketoamid-Funktion wurde über eine DMP-Oxidation eingeführt; die Ausbeuten waren dabei durchweg hoch und ermöglichten die Synthese einer beträchtlichen Menge Myxoprincomid. Der Vergleich mit dem isolierten Naturstoff über die NMR- und MS/MS-Spektren bestätigte die Identität der synthetisierten Verbindung. Die biologischen Assays zeigten hingegen keine neuen Aktivitäten von Myxoprincomid. Keiner der überprüften Bakterien, Pilze, Zelllinien oder Viren wurde durch den Naturstoff angegriffen. Somit bleibt die Frage nach der Funktion des Sekundärmetaboliten weiter offen.

4. Experimenteller Teil

4.1 Allgemeine Angaben

Die verwendeten Lösungsmittel und Chemikalien wurden entweder vom Zentralen Chemikalienlager der Universität des Saarlandes oder aus internen Beständen bezogen. THF, Et₂O und DIPA wurden über Na/Benzophenon bzw. CaH₂ absolutiert.

¹H-NMR-, ¹³C-NMR- und zweidimensionale Spektren wurden entweder mit einem Kernresonanzspektrometer *AVII 400*, *AV 500* oder *Ascend 500* von der Firma *Bruker* gemessen. Die ¹³C-NMR-Spektren wurden C–H-breitbandentkoppelt aufgenommen. Die Auswertung der Spektren wurde mit der Software *ACD/NMR Processor Academic Edition 12.01* durchgeführt. Die chemische Verschiebung wurde dabei mit δ abgekürzt und in der Einheit ppm angegeben. Für die C–H-Kopplungen der ¹³C-NMR-Spektren wurden die theoretischen Kopplungen angegeben. Zur Referenzierung wurden entweder die Signale der NMR-Lösungsmittel oder manuell zugesetztes Tetramethylsilan verwendet.

Bedeutung der Abkürzungen für Multiplizitäten:

s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, sept = Septett, m = Multiplett, sh = Signalhaufen, bs = breites Signal.

Zur **Dünnschichtchromatographie** wurden Kieselgel-PET-Fertigfolien der Firma *Macherey-Nagel* verwendet. Die Detektion erfolgte mittels einer 254 nm UV-Lampe oder Kaliumpermanganat-, Ninhydrin- sowie Cermolybdat-Tauchbädern.

Säulenchromatographische Reinigungen wurden entweder manuell mit nassgepacktem Kieselgel (60 Å, 40–63 μ m oder 63–200 μ m, technisch) der Firma *Macherey-Nagel* oder mit einem Flash-Chromatographie-System der Firma *Grace (Reveleris)* durchgeführt. Umkehrphasenchromatographie wurde mit einem Gerät der Firma *Büchi (Reveleris)* durchgeführt. Ausgewählte Verbindungen wurden außerdem mittels präparativer HPLC mit dem *Büchi (Reveleris)*-System über eine Phenomenex Luna (C18, 5 μ m, 21.2 x 250 mm) gereinigt.

Die **optischen Drehwerte** wurden mit einem Polarimeter der Firma *PerkinElmer (Model 341/ Model 241)* oder *Jasco (P-2000)* gemessen. Als Strahlungsquelle wurde eine Natriumdampflampe mit einer Wellenlänge von $\lambda = 589$ nm verwendet. Die Konzentrationen sind in g/100 mL angegeben.

Hochaufgelöste Massenspektrometrie (HRMS) wurde von Rudi Thomes am Institut für Organische Chemie der Universität des Saarlandes an einem Gerät *MAT 95Q* der Firma *Finnigan* durchgeführt. Hierbei wurden die Substanzen chemisch ionisiert (CI). Bei Verbindungen mit einer Molmasse über 800 g/mol wurden die Messungen von Christine Walt am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung an einem *maXis 4G UHR-TOF*-Gerät der Firma *Bruker* durchgeführt. Die Ionisation erfolgte dabei mittels Elektrospray (ESI).

Zur **Hochleistungsflüssigkeitschromatographie mit Massenspektrometrie (HPLC-MS)** wurde ein Gerät der Firma *Shimadzu* (Systemcontroller *SCL-10A*, Flüssigchromatograph *LC-10At*, Autoinjektor *SCL-6B*, Massenspektrometer *LCMS-2020*) verwendet. Alternativ wurde ein *Shimadzu Prominence-i LC-2030* verwendet. Als Trennsäule wurde eine *Phenomenex Luna C18*-Säule (50 x 4.6 mm, Korngröße 3 μ m) und eine *Phenomenex Onyx C18*-Säule (50 x 4.6 mm) verwendet. Die Detektion erfolgte mittels eines Diodenarraydetektors (190–300 nm) sowie des oben genannten Massen-

spektrometers. Als Ionisierungsmethoden wurden Elektrospray-Ionisierung (ESI) sowie Chemische Ionisation bei Atmosphärendruck (APCI) verwendet.

Schmelzbereiche wurden unkorrigiert in halbseitig offenen Glaskapillaren mittels einer *MEL TEMP II*-Schmelzpunktbestimmungsapparatur der Firma *Laboratory Devices* gemessen.

Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) wurde an einem Gerät der Firma *Merck Hitachi* (*Interface D-7000, Diode Array Detector L-7455, Autosampler L 7200, Pump L-7100*) durchgeführt. Als chirale Trennphase zur Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses wurde eine *Reprosil Chiral-NR*-Fertigsäule (250 x 4.6 mm, Korngröße 8 µm) der Firma *Dr. Maisch GmbH* sowie eine *Chiralcel-OD-H*-Fertigsäule (250 x 4.6 mm, Korngröße 5 µm) der Firma *Daicel Chemical Industries* verwendet.

Zur **Gefrierdrying** wurde ein Lyophilisator *Alpha* der Firma *Christ* verwendet.

4.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)

AAV 1: Peptid-/Amidknüpfung mit IBCF/NMM

Zu einer Lösung von 1.0 Äq. Carbonsäure in THF (8.5 mL/mmol) wurden bei –20 °C 1.1 Äq. *N*-Methylmorpholin und 1.05 Äq. Chlorameisensäureisobutylester zugetropft und die erhaltene Suspension 20 min gerührt. Anschließend wurden 1.0 Äq. der Aminkomponente in THF (1.5 mL/mmol) bei –20 °C zugetropft und die Reaktionslösung über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt.

AAV 2: Cbz-Entschützung *via* katalytische Hydrierung

Zu einer Lösung des Benzylcarbamats in Methanol (5.0 mL/mmol) wurde Palladium auf Aktivkohle (10 Gew.-% Pd, 100 mg/g Benzylcarbammat) zugegeben und die Suspension bei Raumtemperatur unter Wasserstoffatmosphäre (1 atm) gerührt. Der Katalysator wurde anschließend über Celite abfiltriert und die Rohproduktlösung eingeeengt.

AAV 3: Mukaiyama Redoxkondensation mit PPh₃ und Iod

Zu einer Lösung von 1.25 Äq. Triphenylphosphin und 2.5 Äq. Imidazol in DCM (4.5 mL/mmol) wurden unter Stickstoffatmosphäre bei 0 °C langsam 1.24 Äq. Iod zugegeben und die erhaltene orangefarbene Suspension 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 1.0 Äq. des Alkohols in DCM (2.25 mL/mmol) zur Suspension getropft und das erhaltene Reaktionsgemisch zunächst bei 0 °C und danach bei Raumtemperatur gerührt.

AAV 4: Peptidknüpfung mit TBTU/DIPEA

Zu einer Lösung von 1.0 Äq. der Aminkomponente und 1.0 Äq. Carbonsäure in Acetonitril oder DMF (10 mL/mmol) wurden 1.1 Äq. TBTU und 1.2 Äq. (2.5 Äq. bei Hydrochloriden) DIPEA bei 0 °C zugegeben. Die Reaktionslösung wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und danach wässrig aufgearbeitet.

AAV 5: Boc-Abspaltung mit HCl/1,4-Dioxan

1.0 Äq. des Boc-Carbamats wurden in 10.0 Äq. HCl/1,4-Dioxan (4 M) gelöst und 60 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das erhaltene Hydrochlorid ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt eingesetzt.

AAV 6: Peptidknüpfung mit PyAOP/DIPEA

Zu einer Lösung von 1.0 Äq. Aminkomponente und 1.2 Äq. Carbonsäure in DMF (10 mL/mmol) wurden 1.2 Äq. PyAOP und 1.2 Äq. (2.5 Äq. bei Hydrochloriden/TFA-Salzen) DIPEA bei 0 °C zugegeben. Die Reaktionslösung wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und wässrig aufgearbeitet.

AAV 7: Peptidknüpfung mit EDC/HOBt

Zu einer Lösung von 1.1 Äq. Aminkomponente und 1.0 Äq. der Carbonsäure in DCM oder DMF (10 mL/mmol) wurden 1.2 Äq. HOBt und 1.2 Äq. EDC·HCl bei 0 °C zugegeben. Bei Hydrochloriden wurden außerdem 1.2 Äq. DIPEA zugegeben. Die Reaktionslösung wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und wässrig aufgearbeitet.

AAV 8: C–H-Aktivierung von Aminalen

Ein 10 mL Crimp-Vial wurde mit 1.0 Äq. der Peptidkomponente, 2.0 Äq. Ag₂CO₃, 20 mol% Dibenzylphosphat, 10 mol% Pd(OAc)₂ und 2.0 Äq. Elektrophil befüllt. Die Ausgangsstoffe wurden dann in *tert*-Amylalkohol (7.7 mL/mmol) suspendiert und das Vial anschließend unter Argonatmosphäre verschlossen. Das Reaktionsgemisch wurde bei gegebener Temperatur für 2 – 4 d gerührt und danach auf Raumtemperatur abgekühlt. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

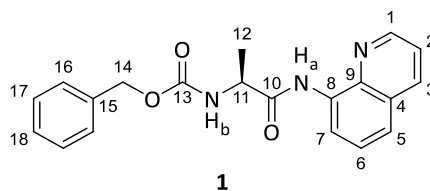
4.3 Synthese der Verbindungen

4.3.1 Synthese des Aeo-Precursors

N-Benzyloxycarbonyl-L-alanin-8-chinolinamid (**1**)

Gemäß **AAV 1** wurden 3.00 g (13.4 mmol, 1.0 Äq.) Cbz-L-Alanin, 1.6 mL (1.50 g, 14.8 mmol, 1.1 Äq.) *N*-Methylmorpholin, 1.85 mL (1.93 g, 14.1 mmol, 1.05 Äq.) Chlorameisensäureisobutylester und 2.13 g (14.8 mmol, 1.1 Äq.) 8-Aminochinolin in insgesamt 134 mL THF (abs.) miteinander umgesetzt. Die Reaktionslösung wurde eingeeengt und mit Ethylacetat verdünnt. Die organische Phase wurde dreimal mit einer KHSO₄-Lösung (1 M), einmal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Anschließend wurde die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Umkristallisation aus DCM/EE gereinigt. Es wurden 3.94 g (11.3 mmol, 84 % d. Th.) des Produktes **1** als weißer Feststoff erhalten.

R_f (**1**) = 0.66 (Kieselgel, DCM:MeOH 95:5)



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.40 (d, ³J_{12,11} = 7.2 Hz, 3 H, 12-H), 4.36 (dq, ³J_{11,12} = ³J_{11,NHb} = 7.2 Hz, 1 H, 11-H), 5.07 (d, ²J_{14a,14b} = 12.6 Hz, 1 H, 14-H_a), 5.15 (d, ²J_{14b,14a} = 12.6 Hz, 1 H, 14-H_b), 6.90 – 7.45 (sh, 5 H, 16-H, 17-H, 18-H), 7.59 (dd, ³J_{6,5} = 8.2 Hz, ³J_{6,7} = 7.6 Hz, 1 H, 6-H), 7.65 (dd, ³J_{2,3} = 8.3 Hz, ³J_{2,1} = 4.2 Hz, 1 H, 2-H), 7.68 (dd, ³J_{5,6} = 8.2 Hz, ⁴J_{5,7} = 0.9 Hz, 1 H, 5-H), 8.15 (d, ³J_{NHb,11} = 7.2 Hz, 1 H, N-H_b), 8.42 (dd, ³J_{3,2} = 8.3 Hz, ⁴J_{3,1} = 1.6 Hz, 1 H, 3-H), 8.65 (dd, ³J_{7,6} = 7.6 Hz, ⁴J_{7,5} = 0.9 Hz, 1 H, 7-H), 8.86 (dd, ³J_{1,2} = 4.2 Hz, ⁴J_{1,3} = 1.6 Hz, 1 H, 1-H), 10.48 (s, 1 H, N-H_a).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 17.4 (q, C-12), 51.8 (d, C-11), 65.6 (t, C-14), 115.9 (d, C-7), 122.0 (d, C-5), 122.2 (d, C-2), 127.0 (d, C-6), 127.6 (d, C-16), 127.8 (d, C-17), 127.8 (s, C-4), 128.3 (d, C-18), 133.9 (s, C-8), 136.7 (d, C-3), 136.9 (s, C-15), 137.9 (s, C-9), 148.9 (d, C-1), 156.1 (s, C-13), 171.6 (s, C-10).

Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -11.2$ (c = 1.0, CHCl₃)

Schmelzbereich: 118 °C – 120 °C

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₀ H ₂₀ N ₃ O ₃ [M+H ⁺]	350.1499	350.1502

N-Phthaloyl-L-alanin-8-chinolinamid (2)

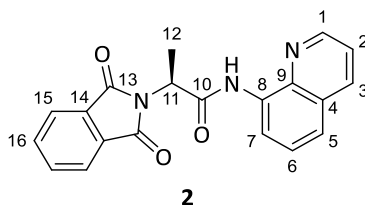
Hydrierung:

Gemäß **AAV 2** wurden 2.00 g (5.72 mmol, 1.0 Äq.) **1** und 200 mg Palladium auf Aktivkohle (10 Gew-% Pd) in 29 mL Methanol für 4 h miteinander umgesetzt. Das erhaltene 2-Amino-N-(chinolin-8-yl)propanamid wurde im nächsten Schritt weiter umgesetzt.

Phthaloyl-Schützung:

Zu einer Lösung des Rohamins und 1.2 mL (866 mg, 8.55 mmol, 1.5 Äq.) Triethylamin in 70 mL Toluol wurden 929 mg (6.27 mmol, 1.1 Äq.) Phthalsäureanhydrid zugegeben und die erhaltene Suspension für 4 h am Wasserabscheider refluxiert. Die Reaktionslösung wurde eingengt und säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, DCM:EE 95:5). Es wurden 1.53 g (4.43 mmol, 78 % d. Th. über 2 Stufen) des Produktes **2** als weißer Feststoff erhalten.

R_f (2) = 0.29 (Kieselgel, DCM:EE 95:5)



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.83 (d, ³J_{12,11} = 7.2 Hz, 3 H, 12-H), 5.33 (q, ³J_{11,12} = 7.2 Hz, 1 H, 11-H), 7.58 (dd, ³J_{6,5} = 8.2 Hz, ³J_{6,7} = 7.7 Hz, 1 H, 6-H), 7.61 (dd, ³J_{2,3} = 8.3 Hz, ³J_{2,1} = 4.3 Hz, 1 H, 2-H), 7.69 (dd, ³J_{5,6} = 8.2 Hz, ⁴J_{5,7} = 1.0 Hz, 1 H, 5-H), 7.89 (m, 2 H, 16-H), 7.92 (m, 2 H, 15-H), 8.41 (dd, ³J_{3,2} = 8.3 Hz, ⁴J_{3,1} = 1.6 Hz, 1 H, 3-H), 8.51 (dd, ³J_{7,6} = 7.7 Hz, ⁴J_{7,5} = 1.0 Hz, 1 H, 7-H), 8.84 (dd, ³J_{1,2} = 4.3 Hz, ⁴J_{1,3} = 1.6 Hz, 1 H, 1-H), 10.37 (s, 1 H, N-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6): δ = 15.2 (q, C-12), 49.5 (d, C-11), 116.8 (d, C-7), 122.2 (d, C-2), 122.4 (d, C-5), 123.3 (d, C-15), 126.9 (d, C-6), 127.8 (s, C-4), 131.4 (s, C-14), 133.8 (s, C-8), 134.7 (d, C-16), 136.6 (d, C-3), 138.2 (s, C-9), 149.1 (d, C-1), 167.6 (s, C-13), 167.8 (s, C-10).

HPLC: Chiralcel-OD-H, Hexan:*i*PrOH, 70:30, 1 mL/min, 20 °C
(*S*)-**2**: t_{R} = 23.64 min

Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1.4$ ($c = 1.0$, CHCl_3)
Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +1.05$ ($c = 1.7$, CHCl_3)^[108]

Schmelzbereich: 190 – 191 °C
Lit.: 190 – 193 °C^[108]

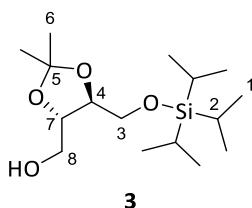
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}^+]$	346.1184	346.1185

{(4*S*,5*S*)-2,2-Dimethyl-5-[(triisopropylsilyloxy)methyl]-1,3-dioxolan-4-yl}methanol (3**)**

Verbindung **3** wurde nach einer modifizierten Vorschrift von A. Horn^[169] hergestellt.

Zu einer Suspension von 1.76 g (44.0 mmol, 1.37 Äq.) Natriumhydrid (60 Gew.-% in Mineralöl) in 230 mL THF (abs.) wurden 6.51 g (40.1 mmol, 1.25 Äq.) ((4*S*,5*S*)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4,5-diyl)dimethanol in 23 mL THF (abs.) bei 0 °C zugetropft und die erhaltene Reaktionslösung 10 min bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde das Eisbad entfernt und weitere 10 min gerührt. Als nächstes wurde die Lösung erneut auf 0 °C gekühlt und 6.8 mL (6.19 g, 32.1 mmol, 1.0 Äq.) TIPS-Cl in 23 mL THF (abs.) zugetropft. Die Reaktionslösung wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und danach eingeeengt. Dann wurde Wasser zugegeben und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE:EE 85:15) wurden 9.56 g (30.0 mmol, 93 % d. Th.) des Alkohols **3** als farbloses Öl erhalten.

R_{f} (**3**) = 0.24 (Kieselgel, PE:EE 80:20)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.04 – 1.17 (sh, 21 H, 1-H, 2-H), 1.40 (s, 3 H, 6-H), 1.42 (s, 3 H, 6'-H), 3.72 – 3.76 (sh, 2 H, 8-H_a, 3-H_a), 3.80 (dd, $^2J_{8b,8a} = 11.5$ Hz, $^3J_{8b,7} = 4.6$ Hz, 1 H, 8-H_b), 3.90 (ddd, $^3J_{4,7} = ^3J_{4,3a} = 7.7$ Hz, $^3J_{4,3b} = 3.8$ Hz, 1 H, 4-H), 3.98 (dd, $^2J_{3b,3a} = 9.8$ Hz, $^3J_{3b,4} = 3.8$ Hz, 1 H, 3-H_b), 4.03 (ddd, $^3J_{7,4} = 7.7$ Hz, $^3J_{7,8a} = ^3J_{7,8b} = 4.6$ Hz, 1 H, 7-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 11.8 (d, C-2), 17.9 (q, C-1), 26.9 (q, C-6), 27.0 (q, C-6'), 62.8 (t, C-8), 64.2 (t, C-3), 78.2 (d, C-4), 80.5 (d, C-7), 109.1 (s, C-5).

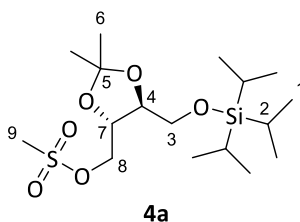
Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +14.5$ ($c = 1.0$, CHCl_3)
Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +15.6$ ($c = 1.0$, CHCl_3)^[169]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{16}\text{H}_{35}\text{O}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$	319.2299	319.2304

((4*S*,5*S*)-2,2-Dimethyl-5-[[triisopropylsilyloxy]methyl]-1,3-dioxolan-4-yl)methylmethansulfonat (4a)

Zu einer Lösung von 154 mg (483 μmol , 1.0 Äq.) Alkohol **3** in 1.6 mL DCM (abs.) wurden unter Stickstoffatmosphäre bei 0 °C nacheinander 94.0 μL (68.5 mg, 677 μmol , 1.4 Äq.) Triethylamin und 41.4 μL (60.9 mg, 532 μmol , 1.1 Äq.) Methansulfonsäurechlorid zugetropft. Die Reaktionslösung wurde für 90 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et₂O) wurden 189 mg (477 μmol , 99 % d. Th.) des Sulfonats **4a** als farbloses Öl erhalten.

R_f (4a) = 0.31 (Kieselgel, PE:EE 80:20)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.04 – 1.16 (sh, 21 H, 1-H, 2-H), 1.41 (s, 3 H, 6-H), 1.43 (s, 3 H, 6'-H), 3.07 (s, 3 H, 9-H), 3.77 (dd, ²J_{3a,3b} = 9.7 Hz, ³J_{3a,4} = 6.7 Hz, 1 H, 3-H_a), 3.91 (ddd, ³J_{4,7} = 7.7 Hz, ³J_{4,3a} = 6.7 Hz, ³J_{4,3b} = 3.9 Hz, 1 H, 4-H), 3.97 (dd, ²J_{3b,3a} = 9.7 Hz, ³J_{3b,4} = 3.9 Hz, 1 H, 3-H_b), 4.23 (ddd, ³J_{7,4} = 7.7 Hz, ³J_{7,8a} = 6.0 Hz, ³J_{7,8b} = 2.5 Hz, 1 H, 7-H), 4.30 (dd, ²J_{8a,8b} = 10.9 Hz, ³J_{8a,7} = 6.0 Hz, 1 H, 8-H_a), 4.49 (dd, ²J_{8b,8a} = 10.9 Hz, ³J_{8b,7} = 2.5 Hz, 1 H, 8-H_b).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 11.8 (d, C-2), 17.9 (q, C-1), 26.9 (q, C-6), 27.0 (q, C-6'), 37.7 (q, C-9), 63.9 (t, C-3), 69.6 (t, C-8), 76.8 (d, C-4), 77.5 (d, C-7), 110.1 (s, C-5).

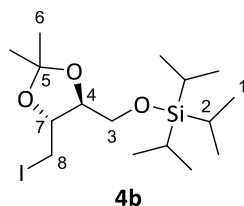
Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -3.3$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₇ H ₃₇ O ₆ SSi [M+H ⁺]	397.2075	397.2092

[[((4*S*,5*R*)-5-(Iodmethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methoxy}triisopropylsilan (4b)

Gemäß **AAV 3** wurden 315 mg (1.20 mmol, 1.2 Äq.) Triphenylphosphin, 82.0 mg (1.20 mmol, 1.2 Äq.) Imidazol, 305 mg (1.20 mmol, 1.2 Äq.) Iod und 319 mg (1.00 mmol, 1.0 Äq.) Alkohol **3** in insgesamt 6.7 mL DCM (abs.) für 60 min bei 0 °C miteinander umgesetzt. Danach wurde die Rohlösung mit Diethylether verdünnt und über Celite filtriert. Das Filtrat wurde mit einer Natriumsulfit-Lösung (1 M) gewaschen und die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE:EE 90:10). Es wurden 359 mg (838 μmol , 84 % d. Th.) des Iodids **4b** als farbloses Öl erhalten.

R_f (4b) = 0.60 (Kieselgel, PE:EE 80:20)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.04 – 1.16 (sh, 21 H, 1-H, 2-H), 1.40 (s, 3 H, 6-H), 1.47 (s, 3 H, 6'-H), 3.30 (dd, ²J_{8a,8b} = 10.5 Hz, ³J_{8a,7} = 5.4 Hz, 1 H, 8-H_a), 3.45 (dd, ²J_{8b,8a} = 10.5 Hz, ³J_{8b,7} = 4.4 Hz, 1 H, 8-H_b), 3.79 (dd, ²J_{3a,3b} = 9.4 Hz, ³J_{3a,4} = 6.4 Hz, 1 H, 3-H_a), 3.84 (ddd, ³J_{4,7} = 6.6 Hz, ³J_{4,3a} = 6.6 Hz, ³J_{4,3b} = 3.4 Hz, 1 H, 4-H), 3.93 (m, 1 H, 7-H), 3.96 (dd, ²J_{3b,3a} = 9.4 Hz, ³J_{3b,4} = 3.4 Hz, 1 H, 3-H_b).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 7.10 (t, C-8), 11.9 (d, C-2), 18.0 (q, C-1), 27.3 (q, C-6), 27.4 (q, C-6'), 64.2 (t, C-3), 78.3 (d, C-7), 81.0 (d, C-4), 109.5 (s, C-5).

Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -2.4$ (c = 1.0, CHCl₃)

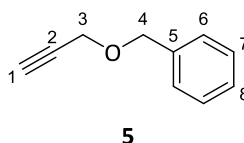
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₆ H ₃₄ IO ₃ Si [M+H ⁺]	429.1317	429.1327

[(Prop-2-in-1-yloxy)methyl]benzol (5)

Verbindung **5** wurde nach einer modifizierten Vorschrift von O'Hagan *et al.*^[209] hergestellt.

Zu einer Lösung von 1.2 mL (1.12 g, 20.0 mmol, 1.0 Äq.) Propargylalkohol in 20 mL DMF (abs.) wurden unter Stickstoffatmosphäre 880 mg (22.0 mmol, 1.1 Äq.) Natriumhydrid (60 Gew.-% in Mineralöl) bei 0 °C zugegeben und 30 min gerührt. Anschließend wurden 2.6 mL (3.76 g, 22.0 mmol, 1.1 Äq.) Benzylbromid zugetropft und die Reaktionslösung 2 h und 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde die Rohlösung mit Diethylether verdünnt und mit verdünnter Salzsäure (1 M) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, *n*Pentan:Et₂O 100:0 → 50:50) wurden 2.82 g (19.3 mmol, 97 % d. Th.) des Alkins **5** als farblose Flüssigkeit erhalten.

R_f (5) = 0.43 (Kieselgel, PE:EE 80:20)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.47 (t, ⁴J_{1,3} = 2.3 Hz, 1 H, 1-H), 4.18 (d, ⁴J_{3,1} = 2.3 Hz, 2 H, 3-H), 4.62 (s, 2 H, 4-H), 7.28 – 7.39 (sh, 5 H, 6-H, 7-H, 8-H).

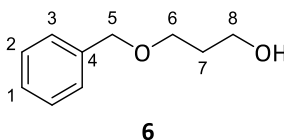
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 57.1 (t, C-3), 71.5 (t, C-4), 74.6 (d, C-1), 79.6 (s, C-2), 127.9 (d, C-8), 128.1 (d, C-6), 128.4 (d, C-7), 137.2 (s, C-5).

3-(Benzyloxy)propan-1-ol (6)

Verbindung **6** wurde nach einer modifizierten Vorschrift von Yamashita *et al.*^[210] hergestellt.

Zu einer Suspension von 2.20 g (55.0 mmol, 1.1 Äq.) Natriumhydrid (60 Gew.-% in Mineralöl) in 80 mL THF (abs.) wurden unter Stickstoffatmosphäre 13.0 mL (13.7 g, 180 mmol, 3.6 Äq.) 1,3-Propandiol bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugetropft und das Reaktionsgemisch 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 5.95 mL (8.55 g, 50.0 mmol, 1.0 Äq.) Benzylbromid zugetropft und die Reaktionslösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Rohlösung wurde mit 50 mL Wasser hydrolysiert und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organische Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, *n*Pentan:Et₂O 70:30) wurden 6.84 g (41.2 mmol, 82 % d. Th.) des Alkohols **6** als farblose Flüssigkeit erhalten.

R_f (**6**) = 0.36 (Kieselgel, Et₂O)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.87 (tt, ³J_{7,6} = ³J_{7,8} = 5.8 Hz, 2 H, 7-H), 2.07 (bs, 1 H, O-H), 3.67 (t, ³J_{6,7} = 5.8 Hz, 2 H, 6-H), 3.79 (t, ³J_{8,7} = 5.8 Hz, 2 H, 8-H), 4.53 (s, 2 H, 5-H), 7.27 – 7.37 (sh, 5 H, 1-H, 2-H, 3-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 32.1 (t, C-7), 61.9 (t, C-8), 69.4 (t, C-6), 73.3 (t, C-5), 127.6 (d, C-3), 127.7 (d, C-1), 128.4 (d, C-2), 138.0 (s, C-4).

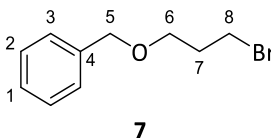
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₀ H ₁₅ O ₂ [M+H ⁺]	167.1067	167.1066

[(3-Bromopropoxy)methyl]benzol (7)

Verbindung **7** wurde nach einer modifizierten Vorschrift von Bao *et al.*^[211] hergestellt.

Zu einer Lösung von 1.34 g (8.04 mmol, 1.0 Äq.) Alkohol **6** in 16 mL DCM (abs.) wurden unter Stickstoffatmosphäre 2.53 g (9.65 mmol, 1.2 Äq.) Triphenylphosphin bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugegeben. Nach vollständigem Auflösen des Feststoffs wurden langsam 1.57 g (8.84 mmol, 1.1 Äq.) NBS zugegeben und die Reaktionslösung über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Die Rohlösung wurde mit gesättigter NaHCO₃-Lösung hydrolysiert und zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, *n*Pentan: Et₂O 90:10) wurden 1.83 g (8.00 mmol, 100 % d. Th.) des Bromids **7** als farblose Flüssigkeit erhalten.

R_f (**7**) = 0.47 (Kieselgel, PE:EE 80:20)

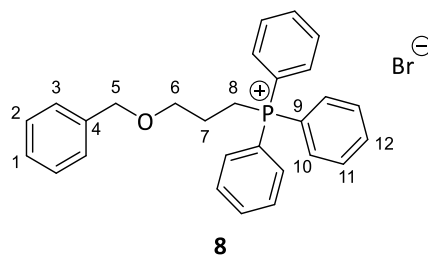


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.14 (tt, ³J_{7,8} = 6.5 Hz, ³J_{7,6} = 5.9 Hz, 2 H, 7-H), 3.54 (t, ³J_{8,7} = 6.5 Hz, 2 H, 8-H), 3.79 (t, ³J_{6,7} = 5.9 Hz, 2 H, 6-H), 4.53 (s, 2 H, 5-H), 7.27 – 7.38 (sh, 5 H, 1-H, 2-H, 3-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 30.6 (t, C-7), 32.9 (t, C-8), 67.7 (t, C-6), 73.1 (t, C-5), 127.6 (d, C-3), 127.7 (d, C-1), 128.4 (d, C-2), 138.2 (s, C-4).

[3-(Benzyloxy)propyl]triphenylphosphoniumbromid (**8**)

Eine Lösung von 8.17 g (35.6 mmol, 1.0 Äq.) Bromid **7** und 9.35 g (35.6 mmol, 1.0 Äq.) Triphenylphosphin in 41 mL Toluol wurde über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit Ether gewaschen und getrocknet. Es wurden 15.5 g (31.5 mmol, 88 % d. Th.) des Wittigsalzes **8** als weißer Feststoff erhalten.



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.81 (m, 2 H, 7-H), 3.55 (t, ³J_{6,7} = 6.5 Hz, 2 H, 6-H), 3.62 (m, 2 H, 8-H), 4.45 (s, 2 H, 5-H), 7.27 – 7.40 (sh, 5 H, 1-H, 2-H, 3-H), 7.73 – 7.84 (sh, 12 H, 10-H, 11-H), 7.90 (m, 3 H, 12-H).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 17.7 (dt, ¹J_{8,P} = 52.1 Hz, C-8), 22.5 (dt, ²J_{7,P} = 4.4 Hz, C-7), 68.8 (dt, ³J_{6,P} = 17.6 Hz, C-6), 72.0 (t, C-5), 118.4 (d, ¹J_{9,P} = 85.8 Hz, C-9), 127.5 (d, C-1), 127.5 (d, C-3), 128.3 (d, C-1), 130.2 (dd, ²J_{10,P} = 12.5 Hz, C-10), 133.6 (dd, ³J_{11,P} = 10.3 Hz, C-11), 134.9 (dd, ⁴J_{12,P} = 2.9 Hz, C-12), 138.2 (s, C-4).

Schmelzbereich: 148 – 149 °C

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₈ H ₂₈ OP [M ⁺]	411.1872	411.1883

{{(4*S*,5*S*)-5-[(*Z*)-4-(Benzyloxy)but-1-en-1-yl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl}methoxy}triisopropylsilan (**9**)

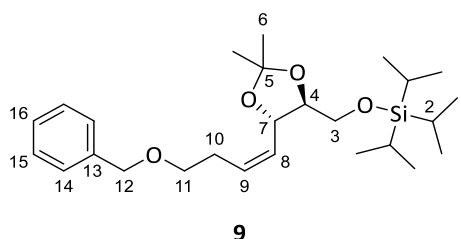
Swern-Oxidation:

Zu einer Lösung von 700 μ L (1.02 g, 8.00 mmol, 1.6 Äq.) Oxalylchlorid in 20 mL DCM (abs.) wurden unter Stickstoffatmosphäre 1.05 mL (1.17 g, 15.0 mmol, 3.0 Äq.) DMSO (abs.) so zugetropft, dass die Temperatur zwischen – 71 °C und – 66 °C gehalten wurde. Nachdem die Lösung 5 min nachgerührt wurde, wurden 1.59 g (5.00 mmol, 1.0 Äq.) **3** in 10 mL DCM (abs.) so zugetropft, dass – 65 °C nicht überschritten wurden. Danach wurde die Lösung weitere 30 min nachgerührt, bevor 3.5 mL (2.53 g, 25.0 mmol, 5.0 Äq.) Triethylamin so zugetropft wurden, dass – 60 °C nicht überschritten wurden. Nach beendeter Zugabe wurde das Kältebad durch ein Eisbad ausgetauscht und die Reaktionslösung 60 min bei 0 °C gerührt. Die Rohlösung wurde mit Wasser hydrolysiert und die beiden Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Wittig-Reaktion:

Zu einer Suspension von 2.95 g (6.00 mmol, 1.2 Äq.) Wittigsalz **8** in 60 mL THF (abs.) wurden unter Stickstoffatmosphäre 11.0 mL (5.50 mmol, 1.1 Äq.) KHMDS-Lösung (0.5 M in Toluol) bei 0 °C zugetropft, wobei sich das Reaktionsgemisch orange färbte. Das Gemisch wurde 30 min nachgerührt, bevor anschließend der Rohaldehyd in wenig THF (abs.) zugetropft wurde. Die Reaktionslösung wurde 75 min bei 0 °C gerührt und dann mit Wasser hydrolysiert. Nachdem die Phasen getrennt wurden, wurde die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (C18, H₂O:MeCN 50:50 → 0:100). Es wurden 1.85 g (4.12 mmol, 82 % d. Th. über 2 Stufen) des Alkens **9** als gelbes Öl erhalten.

R_f (**9**) = 0.54 (Kieselgel, PE:EE 80:20)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.03 – 1.15 (sh, 21 H, 1-H, 2-H), 1.41 (s, 3 H, 6-H), 1.43 (s, 3 H, 6-H'), 2.43 (ddtd, ²J_{10a,10b} = 14.0 Hz, ³J_{10a,9} = 7.8 Hz, ³J_{10a,11} = 6.9 Hz, ⁴J_{10a,8} = 1.5 Hz, 1 H, 10-H_a), 2.56 (ddtd, ²J_{10b,10a} = 14.0 Hz, ³J_{10b,9} = 7.2 Hz, ³J_{10b,11} = 6.9 Hz, ⁴J_{10b,8} = 1.6 Hz, 1 H, 10-H_b), 3.51 (t, ³J_{11,10} = 6.9 Hz, 2 H, 11-H), 3.72 (ddd, ³J_{4,7} = 8.1 Hz, ³J_{4,3a} = ³J_{4,3b} = 3.6 Hz, 1 H, 4-H), 3.76 (dd, ²J_{3a,3b} = 11.0 Hz, ³J_{3a,4} = 3.6 Hz, 1 H, 3-H_a), 3.88 (dd, ²J_{3b,3a} = 11.0 Hz, ³J_{3b,4} = 3.6 Hz, 1 H, 3-H_b), 4.50 (s, 2 H, 12-H), 4.81 (ddd, ³J_{7,8} = 9.1 Hz, ³J_{7,4} = 8.1 Hz, ⁴J_{7,9} = 0.6 Hz, 1 H, 7-H), 5.51 (ddt, ³J_{8,9} = 10.9 Hz, ³J_{8,7} = 9.1 Hz, ⁴J_{8,10} = 1.2 Hz, 1 H, 8-H), 5.74 (dddd, ³J_{9,8} = 10.9 Hz, ³J_{9,10a} = 7.8 Hz, ³J_{9,10b} = 7.2 Hz, ⁴J_{9,7} = 0.6 Hz, 1 H, 9-H), 7.26 – 7.36 (sh, 5 H, 14-H, 15-H, 16-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 11.9 (d, C-2), 17.9 (q, C-1), 26.9 (q, C-6), 27.3 (q, C-6'), 28.4 (t, C-10), 62.1 (t, C-3), 69.7 (t, C-11), 72.9 (t, C-12), 73.1 (d, C-7), 81.8 (d, C-4), 108.8 (s, C-5), 127.5 (d, C-16), 127.6 (d, C-14), 128.3 (d, C-15), 128.4 (d, C-8), 131.8 (d, C-9), 128.4 (s, C-13).

Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +0.4$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₆ H ₄₄ O ₄ Si [M ⁺]	448.3003	448.3003

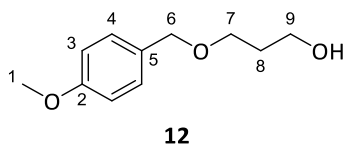
3-[(4-Methoxybenzyl)oxy]propan-1-ol (12**)**

Verbindung **12** wurde nach einer modifizierten Vorschrift von Menche *et al.*^[172] hergestellt.

Zu einer Lösung von 4.65 mL (4.86 g, 63.9 mmol, 2.0 Äq.) 1,3-Propandiol in 21 mL DMSO (abs.) wurden bei 0 °C unter Stickstoffatmosphäre 4.21 g (63.9 mmol, 2.0 Äq.) gemörsertes KOH zugegeben und 15 min gerührt. Anschließend wurden 4.35 mL (5.00 g, 31.9 mmol, 1.0 Äq.) *p*-Methoxybenzylchlorid zugetropft und die Reaktionslösung für 3 d bei Raumtemperatur gerührt. Die Rohlösung wurde mit Diethylether verdünnt und mit verdünnter Salzsäure (1 M) gewaschen. Die wässrige Phase wurde dann dreimal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel,

*n*Pentan:Et₂O 10:90 → 0:100). Es wurden 4.90 g (25.0 mmol, 78 % d. Th.) des Alkohols **12** als gelbliches Öl erhalten.

R_f (**12**) = 0.30 (Kieselgel, Et₂O)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.85 (tt, ³J_{8,7} = 5.8 Hz, ³J_{8,9} = 5.6 Hz, 2 H, 8-H), 2.06 (bs, 1 H, O-H), 3.64 (t, ³J_{7,8} = 5.8 Hz, 2 H, 7-H), 3.77 (t, ³J_{9,8} = 5.6 Hz, 2 H, 9-H), 3.80 (s, 3 H, 1-H), 4.45 (s, 2 H, 6-H), 6.88 (m, 2 H, 3-H), 7.25 (m, 2 H, 4-H).

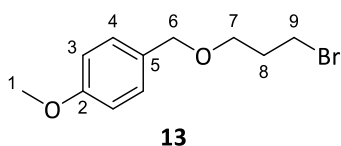
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 32.1 (t, C-8), 55.3 (q, C-1), 62.0 (t, C-9), 69.2 (t, C-7), 72.9 (t, C-6), 113.8 (d, C-3), 129.3 (d, C-4), 130.2 (s, C-5), 159.2 (s, C-2).

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₁ H ₁₆ O ₃ [M ⁺]	196.1094	196.1100

1-[(3-Bromopropyl)methyl]-4-methoxybenzol (**13**)

Zu einer Lösung von 4.70 g (24.0 mmol, 1.0 Äq.) Alkohol **12** in 48 mL DCM wurden bei –20 °C unter Stickstoffatmosphäre 7.54 g (28.7 mmol, 1.2 Äq.) Triphenylphosphin zugegeben. Nach vollständigem Auflösen des Feststoffs wurden langsam 4.69 g (26.3 mmol, 1.1 Äq.) NBS gegeben und die Reaktionslösung über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Die Rohlösung wurde mit gesättigter NaHCO₃-Lösung hydrolysiert und mit Diethylether extrahiert. Danach wurde die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, *n*Pentan:Et₂O 95:5 → 80:20) wurden 5.83 g (22.5 mmol, 94 % d. Th.) des Bromids **13** als farblose Flüssigkeit erhalten.

R_f (**13**) = 0.62 (Kieselgel, Et₂O)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.12 (tt, ³J_{8,9} = 6.5 Hz, ³J_{8,7} = 5.9 Hz, 2 H, 8-H), 3.52 (t, ³J_{9,8} = 6.5 Hz, 2 H, 9-H), 3.58 (t, ³J_{7,8} = 5.9 Hz, 2 H, 7-H), 3.81 (s, 3 H, 1-H), 4.45 (s, 2 H, 6-H), 6.89 (m, 2 H, 3-H), 7.26 (m, 2 H, 4-H).

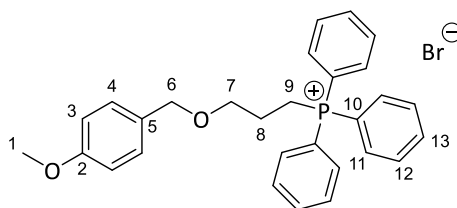
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 30.7 (t, C-9), 32.9 (t, C-8), 55.3 (q, C-1), 67.4 (t, C-7), 72.8 (t, C-6), 113.8 (d, C-3), 129.3 (d, C-4), 130.3 (s, C-5), 159.2 (s, C-2).

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₁ H ₁₅ BrO ₂ [M ⁺]	258.0250	258.0246

{3-[(4-Methoxybenzyl)oxy]propyl}triphenylphosphoniumbromid (14)

Eine Lösung von 5.82 g (22.5 mmol, 1.0 Äq.) Bromid **13** und 5.89 g (22.5 mmol, 1.0 Äq.) Triphenylphosphin in 26 mL Toluol wurde für 2 d unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch eingeengt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, DCM:MeOH 100:0 → 85:15). Es wurden 10.4 g (19.9 mmol, 89 % d. Th.) des Wittigsalzes **14** als farbloses Harz erhalten.

R_f (**14**) = 0.45 (Kieselgel, DCM:MeOH 90:10)

**14**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.92 (m, 2 H, 8-H), 3.73 – 3.76 (sh, 5 H, 1-H, 7-H), 3.83 (m, 2 H, 9-H), 4.37 (s, 2 H, 6-H), 6.80 (m, 2 H, 3-H), 7.17 (m, 2 H, 4-H), 7.63 (m, 6 H, 11-H), 7.71 – 7.79 (sh, 9 H, 12-H, 13-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 19.6 (dt, ¹J_{9,P} = 52.8 Hz, C-9), 23.3 (dt, ²J_{8,P} = 3.7 Hz, C-8), 55.2 (q, C-1), 68.6 (dt, ³J_{7,P} = 16.1 Hz, C-7), 72.7 (t, C-6), 113.6 (d, C-3), 118.1 (d, ¹J_{10,P} = 86.6 Hz, C-10), 129.4 (d, C-4), 130.1 (s, C-5), 130.3 (dd, ²J_{11,P} = 12.5 Hz, C-11), 133.5 (dd, ³J_{12,P} = 9.5 Hz, C-12), 134.9 (dd, ⁴J_{13,P} = 2.9 Hz, C-13), 159.1 (s, C-2).

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₉ H ₃₀ O ₂ P [M ⁺]	441.1978	441.1979

[[[(4S,5S)-5-[(Z)-4-[(4-Methoxybenzyl)oxy]but-1-en-1-yl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methoxy]triisopropylsilan (15)Swern-Oxidation:

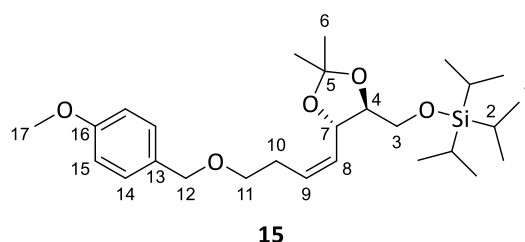
Zu einer Lösung von 1.6 mL (2.31 g, 18.2 mmol, 1.6 Äq.) Oxalylchlorid in 46 mL DCM (abs.) wurden unter Stickstoffatmosphäre 2.4 mL (2.67 g, 34.1 mmol, 3.0 Äq.) DMSO (abs.) so zugetropft, dass die Temperatur zwischen – 71 °C und – 66 °C gehalten wurde. Nachdem die Lösung anschließend 5 min nachgerührt wurde, wurden 3.63 g (11.4 mmol, 1.0 Äq.) Alkohol **3** in 23 mL DCM (abs.) so zugetropft, dass – 65 °C nicht überschritten wurden. Danach wurde die Lösung weitere 30 min nachgerührt, bevor 7.95 mL (5.76 g, 56.9 mmol, 5.0 Äq.) Triethylamin so zugetropft wurden, dass – 60 °C nicht überschritten wurden. Nach beendeter Zugabe wurde das Kältebad durch ein Eisbad ausgetauscht und die Reaktionslösung 60 min bei 0 °C gerührt. Die Rohlösung wurde mit Wasser hydrolysiert und die beiden Phasen getrennt. Die organische Phase wurde zweimal mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Wittig-Reaktion:

Zu einer Emulsion von 7.12 g (13.7 mmol, 1.2 Äq.) Wittigsalz **14** in 137 mL THF (abs.) wurden unter Stickstoffatmosphäre 25.0 mL (12.5 mmol, 1.1 Äq.) KHMDS-Lösung (0.5 M in Toluol) bei 0 °C zugetropft, wobei sich das Reaktionsgemisch rötlich färbte. Das Gemisch wurde 30 min nachgerührt,

bevor anschließend der Rohaldehyd in wenig THF (abs.) zugetropft wurde. Die Reaktionslösung wurde 75 min bei 0 °C gerührt und dann mit Wasser hydrolysiert. Nachdem die Phasen getrennt wurden, wurde die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE:EE 100:0 → 80:20). Es wurden 4.72 g (9.86 mmol, 87 % d. Th. über 2 Stufen) des Alkens **15** als gelbliches Öl erhalten.

R_f (15) = 0.47 (Kieselgel, PE:EE 80:20)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.03 – 1.13 (sh, 21 H, 1-H, 2-H), 1.41 (s, 3 H, 6-H), 1.43 (s, 3 H, 6-H'), 2.41 (ddtd, ²J_{10a,10b} = 14.5 Hz, ³J_{10a,9} = 7.1 Hz ³J_{10a,11} = 6.9 Hz, ⁴J_{10a,8} = 1.5 Hz, 1 H, 10-H_a), 2.53 (ddtd, ³J_{10b,10a} = 14.5 Hz, ³J_{10b,9} = 7.6 Hz ³J_{10b,11} = 6.9 Hz, ⁴J_{10b,8} = 1.4 Hz, 1 H, 10-H_b), 3.47 (t, ³J_{11,10} = 6.9 Hz, 2 H, 11-H), 3.71 (dd, ²J_{3a,3b} = 11.1 Hz, ³J_{3a,4} = 3.6 Hz, 1 H, 3-H_a), 3.76 (ddd, ³J_{4,7} = 8.2 Hz, ³J_{4,3a} = 3.6 Hz, ³J_{4,3b} = 3.4 Hz, 1 H, 4-H), 3.80 (s, 3 H, 17-H), 3.88 (dd, ²J_{3b,3a} = 11.1 Hz, ³J_{3b,4} = 3.4 Hz, 1 H, 3-H_b), 4.43 (s, 2 H, 12-H), 4.80 (ddd, ³J_{7,8} = 8.9 Hz, ³J_{7,4} = 8.2 Hz, ⁴J_{7,9} = 0.5 Hz, 1 H, 7-H), 5.50 (dddd, ³J_{8,9} = 10.9 Hz, ³J_{8,7} = 8.9 Hz, ⁴J_{8,10a} = 1.5 Hz, ⁴J_{8,10b} = 1.4 Hz, 1 H, 8-H), 5.72 (dddd, ³J_{9,8} = 10.9 Hz, ³J_{9,10b} = 7.6 Hz, ³J_{9,10a} = 7.1 Hz, ⁴J_{9,7} = 0.5 Hz, 1 H, 9-H), 6.87 (m, 2 H, 15-H), 7.25 (m, 2 H, 14-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 11.9 (d, C-2), 17.9 (q, C-1), 18.0 (q, C-1'), 26.9 (q, C-6), 27.3 (q, C-6'), 28.4 (t, C-10), 55.3 (q, C-17), 62.1 (t, C-3), 69.4 (t, C-11), 72.5 (t, C-12), 73.1 (d, C-7), 81.8 (d, C-4), 108.8 (s, C-5), 113.7 (d, C-15), 128.3 (d, C-8), 129.2 (d, C-14), 130.5 (s, C-13), 131.8 (d, C-9), 159.1 (s, C-16).

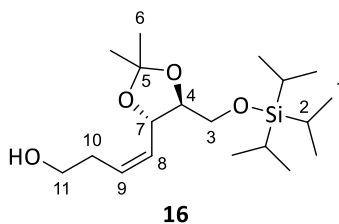
Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -0.6$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₇ H ₄₆ O ₅ Si [M ⁺]	478.3109	478.3125

(Z)-4-((4S,5S)-2,2-Dimethyl-5-[[triisopropylsilyl]oxy]methyl)-1,3-dioxolan-4-yl)but-3-en-1-ol (16)

Zu einer Lösung von 4.51 g (9.42 mmol, 1.0 Äq.) Verbindung **15** in 95 mL DCM:H₂O (20:1) wurden 2.60 g (11.5 mmol, 1.2 Äq.) DDQ zugegeben und die erhaltene Reaktionslösung 90 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Rohlösung mit gesättigter NaHCO₃-Lösung versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE:EE 100:0 → 80:20). Es wurden 2.89 g (8.06 mmol, 86 % d. Th.) des Alkohols **16** als gelbliches Öl erhalten.

R_f (16) = 0.15 (Kieselgel, PE:EE 80:20)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.03 – 1.14 (sh, 21 H, 1-H, 2-H), 1.41 (s, 3 H, 6-H), 1.43 (s, 3 H, 6-H'), 1.80 (bs, 1 H, O-H), 2.44 (m, 2 H, 10-H), 3.66 (t, ³J_{11,10} = 6.2 Hz, 2 H, 11-H), 3.75 (ddd, ³J_{4,7} = 8.4 Hz, ³J_{4,3b} = 4.5 Hz, ³J_{4,3a} = 3.4 Hz, 1 H, 4-H), 3.82 (dd, ²J_{3a,3b} = 11.0 Hz, ³J_{3a,4} = 3.4 Hz, 1 H, 3-H_a), 3.88 (dd, ²J_{3b,3a} = 11.0 Hz, ³J_{3b,4} = 4.5 Hz, 1 H, 3-H_b), 4.80 (dd, ³J_{7,8} = 8.8 Hz, ³J_{7,4} = 8.4 Hz, 1 H, 7-H), 5.61 (ddt, ³J_{8,9} = 10.8 Hz, ³J_{8,7} = 8.8 Hz, ⁴J_{8,10} = 1.1 Hz, 1 H, 8-H), 5.73 (dt, ³J_{9,8} = 10.8 Hz, ³J_{9,10} = 7.7 Hz, 1 H, 9-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 11.9 (d, C-2), 17.9 (q, C-1), 17.9 (q, C-1'), 26.9 (q, C-6), 27.2 (q, C-6'), 31.3 (t, C-10), 61.7 (t, C-11), 62.4 (t, C-3), 73.4 (d, C-7), 81.6 (d, C-4), 108.9 (s, C-5), 129.5 (d, C-8), 131.9 (d, C-9).

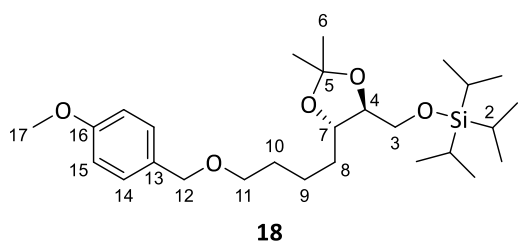
Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +4.4$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₉ H ₃₉ O ₄ Si [M+H ⁺]	359.2612	359.2609

[[[(4S,5S)-5-{4-[(4-Methoxybenzyl)oxy]butyl}-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methoxy]trisisopropylsilan (18)

Zu einer Lösung von 4.17 g (8.71 mmol, 1.0 Äq.) Verbindung **15** in 44 mL Methanol wurden 417 mg Palladium auf Aktivkohle (10 Gew.-% Pd) zugegeben und die erhaltene Suspension über Nacht bei Raumtemperatur unter Wasserstoffatmosphäre (1 atm) gerührt. Anschließend wurde die Rohlösung über Celite filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es wurden 4.13 g (8.59 mmol, 99 % d. Th.) des gesättigten Produkts **18** als gelbliches Öl erhalten.

R_f (18) = 0.45 (Kieselgel, PE:EE 80:20)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.03 – 1.16 (sh, 21 H, 1-H, 2-H), 1.37 (s, 3 H, 6-H), 1.40 (s, 3 H, 6-H'), 1.45 – 1.74 (sh, 6 H, 8-H, 9-H, 10-H), 3.45 (t, ³J_{11,10} = 6.5 Hz, 2 H, 11-H), 3.69 (ddd, ³J_{4,7} = 7.6 Hz, ³J_{4,3a} = 5.9 Hz, ³J_{4,3b} = 4.0 Hz, 1 H, 4-H), 3.75 (dd, ²J_{3a,3b} = 10.2 Hz, ³J_{3a,4} = 5.9 Hz, 1 H, 3-H_a), 3.80 (s, 3 H, 17-H), 3.87 (dd, ²J_{3b,3a} = 10.2 Hz, ³J_{3b,4} = 4.0 Hz, 1 H, 3-H_b), 3.94 (ddd, ³J_{7,4} = ³J_{7,8a} = 7.6 Hz, ³J_{7,8b} = 3.7 Hz, 1 H, 7-H), 4.42 (s, 2 H, 12-H), 6.87 (m, 2 H, 15-H), 7.25 (m, 2 H, 14-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 11.9 (d, C-2), 18.0 (q, C-1), 22.8 (t, C-9), 27.0 (q, C-6), 27.4 (q, C-6'), 29.8 (t, C-8), 33.4 (t, C-10), 55.3 (q, C-17), 64.2 (t, C-3), 70.0 (t, C-11), 72.6 (t, C-12), 79.1 (d, C-7), 81.0 (d, C-4), 108.3 (s, C-5), 113.7 (d, C-15), 129.2 (d, C-14), 130.7 (s, C-13), 159.1 (s, C-16).

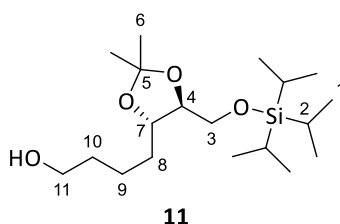
Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -3.8$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₇ H ₄₇ O ₅ Si [M-H ⁺]	479.3187	479.3199

4-((4S,5S)-2,2-Dimethyl-5-(((triisopropylsilyloxy)methyl)-1,3-dioxolan-4-yl)butan-1-ol (11)

Zu einer Lösung von 746 mg (1.55 mmol, 1.0 Äq.) Verbindung **18** in 15.5 mL DCM:H₂O (20:1) wurden 387 mg (1.71 mmol, 1.1 Äq.) DDQ zugegeben und die erhaltene Reaktionslösung 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Rohlösung mit gesättigter NaHCO₃-Lösung versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE:EE 100:0 → 50:50). Es wurden 462 mg (1.28 mmol, 83 % d. Th.) des Alkohols **11** als farbloses Harz erhalten.

R_f (**11**) = 0.19 (Kieselgel, PE:EE 80:20)


11

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.04 – 1.14 (sh, 21 H, 1-H, 2-H), 1.37 (s, 3 H, 6-H), 1.40 (s, 3 H, 6-H'), 1.43 – 1.77 (sh, 7 H, 8-H, 9-H, 10-H, O-H), 3.66 (t, ³J_{11,10} = 6.3 Hz, 2 H, 11-H), 3.70 (ddd, ³J_{4,7} = 7.7 Hz, ³J_{4,3a} = 6.0 Hz, ³J_{4,3b} = 3.8 Hz, 1 H, 4-H), 3.75 (dd, ²J_{3a,3b} = 10.2 Hz, ³J_{3a,4} = 6.0 Hz, 1 H, 3-H_a), 3.88 (dd, ²J_{3b,3a} = 10.2 Hz, ³J_{3b,4} = 3.8 Hz, 1 H, 3-H_b), 3.95 (ddd, ³J_{7,8b} = ³J_{7,4} = 7.7 Hz, ³J_{7,8a} = 3.6 Hz, 1 H, 7-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 11.9 (d, C-2), 17.9 (q, C-1), 22.4 (t, C-9), 26.9 (q, C-6), 27.4 (q, C-6'), 32.7 (t, C-10), 33.1 (t, C-8), 62.8 (t, C-11), 64.2 (t, C-3), 79.2 (d, C-7), 80.9 (d, C-4), 108.4 (s, C-5).

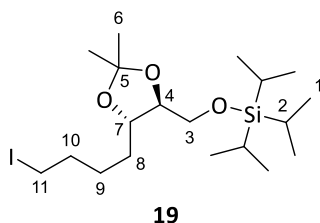
Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -3.6$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₉ H ₄₁ O ₄ Si [M+H ⁺]	361.2769	361.2774

{{(4S,5S)-5-(4-Iodbutyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl}methoxy}triisopropylsilan (19)

Gemäß AAV **3** wurden 1.90 g (7.24 mmol, 1.25 Äq.) Triphenylphosphin, 493 mg (7.24 mmol, 1.25 Äq.) Imidazol, 1.83 g (7.21 mmol, 1.24 Äq.) Iod und 2.10 g (5.82 mmol, 1.0 Äq.) Alkohol **11** in insgesamt 39 mL DCM (abs.) für 25 min bei 0 °C und 3.5 h bei Raumtemperatur miteinander umgesetzt. Danach wurde die Rohlösung mit PE:Et₂O (1:1) verdünnt und über Celite filtriert. Das Filtrat wurde eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE:EE 100:0 → 90:10). Es wurden 2.55 g (5.42 mmol, 93 % d. Th.) des Iodids **19** als farbloses Öl erhalten.

R_f (**19**) = 0.63 (Kieselgel, PE:EE 80:20)


19

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.04 – 1.15 (sh, 21 H, 1-H, 2-H), 1.37 (s, 3 H, 6-H), 1.40 (s, 3 H, 6-H'), 1.48 – 1.75 (sh, 4 H, 8-H, 9-H), 1.87 (tt, ³J_{10,9} = ³J_{10,11} = 7.1 Hz, 2 H, 10-H), 3.19 (t, ³J_{11,10} = 7.1 Hz, 2 H,

11-H), 3.69 (ddd, $^3J_{4,7} = 7.5$ Hz, $^3J_{4,3a} = 6.1$ Hz, $^3J_{4,3b} = 3.9$ Hz, 1 H, 4-H), 3.75 (dd, $^2J_{3a,3b} = 10.0$ Hz, $^3J_{3a,4} = 6.1$ Hz, 1 H, 3-H_a), 3.88 (dd, $^2J_{3b,3a} = 10.0$ Hz, $^3J_{3b,4} = 3.9$ Hz, 1 H, 3-H_b), 3.94 (ddd, $^3J_{7,4} = ^3J_{7,8a} = 7.5$ Hz, $^3J_{7,8b} = 3.4$ Hz, 1 H, 7-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.5$ (t, C-11), 11.9 (d, C-2), 18.0 (q, C-1), 27.0 (q, C-6), 27.2 (t, C-9), 27.4 (q, C-6'), 32.4 (t, C-8), 33.6 (t, C-10), 64.2 (t, C-3), 79.1 (d, C-7), 80.9 (d, C-4), 108.4 (s, C-5).

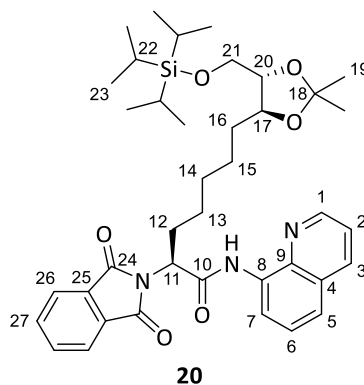
Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -3.8$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₉ H ₄₀ O ₃ Si [M+H ⁺]	471.1786	471.1774

(2S)-7-(2,2-Dimethyl-5-[[triiisopropylsilyl]oxy]methyl)-1,3-dioxolan-4-yl)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-N-(chinolin-8-yl)heptanamid (20)

Eine Suspension von 24.5 mg (71.0 μ mol, 1.0 Äq.) Verbindung **2**, 43.3 mg (92.0 μ mol, 1.3 Äq.) Iodid **19**, 15.6 mg (56.8 μ mol, 80 mol%) Silbercarbonat, 5.9 mg (21.3 μ mol, 30 mol%) Dibenzylphosphat und 1.6 mg (7.10 μ mol, 10 mol%) Palladiumacetat in 532 μ L 1,2-Dichlorethan:*tert*-Amylalkohol (1:1) wurde für 25 h bei 60 °C gerührt und anschließend eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE:EE 100:0 \rightarrow 70:30) wurden 39.6 mg (57.6 μ mol, 81 % d. Th.) des Produktes **20** als farbloses Harz erhalten.

R_f (20) = 0.43 (Kieselgel, PE:EE 60:40)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.01 - 1.10$ (sh, 21 H, 22-H, 23-H), 1.35 (s, 3 H, 19-H), 1.38 (s, 3 H, 19-H'), 1.40 - 1.69 (sh, 8 H, 13-H, 14-H, 15-H, 16-H), 2.40 (m, 1 H, 12-H_a), 2.59 (m, 1 H, 12-H_b), 3.66 (ddd, $^3J_{20,17} = 7.7$ Hz, $^3J_{20,21a} = 6.0$ Hz, $^3J_{20,21b} = 4.0$ Hz, 1 H, 20-H), 3.73 (dd, $^2J_{21a,21b} = 10.2$ Hz, $^3J_{21a,20} = 6.0$ Hz, 1 H, 21-H_a), 3.85 (dd, $^2J_{21b,21a} = 10.2$ Hz, $^3J_{21b,20} = 4.0$ Hz, 1 H, 21-H_b), 3.91 (ddd, $^3J_{17,16b} = ^3J_{17,20} = 7.7$ Hz, $^3J_{17,16a} = 3.7$ Hz, 1 H, 17-H), 5.12 (dd, $^3J_{11,12a/b} = 10.9$ Hz, $^3J_{11,12a/b} = 5.3$ Hz, 1 H, 11-H), 7.42 (dd, $^3J_{2,3} = 8.2$ Hz, $^3J_{2,1} = 4.2$ Hz, 1 H, 2-H), 7.49 - 7.53 (sh, 2 H, 5-H, 6-H), 7.76 (m, 2 H, 27-H), 7.90 (m, 2 H, 26-H), 8.14 (dd, $^3J_{3,2} = 8.2$ Hz, $^4J_{3,1} = 1.5$ Hz, 1 H, 3-H), 8.70 (dd, $^3J_{1,2} = 4.2$ Hz, $^4J_{1,3} = 1.5$ Hz, 1 H, 1-H), 8.72 (dd, $^3J_{7,6} = 5.3$ Hz, $^4J_{7,5} = 3.8$ Hz, 1 H, 7-H), 10.33 (s, 1 H, N-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 11.8$ (d, C-22), 17.9 (q, C-23), 26.0 (t, C-15), 26.7 (t, C-13), 27.0 (q, C-19), 27.4 (q, C-19'), 28.7 (t, C-12), 29.2 (t, C-14), 33.4 (t, C-16), 55.3 (d, C-11), 64.2 (t, C-21), 79.1 (d, C-17), 81.0 (d, C-20), 108.3 (s, C-18), 116.8 (d, C-7), 121.6 (d, C-2), 121.9 (d, C-5), 123.6 (d, C-26), 127.3 (d, C-6), 127.9 (s, C-4), 131.8 (s, C-25), 133.9 (s, C-8), 134.2 (d, C-27), 136.4 (d, C-3), 138.4 (s, C-9), 148.2 (d, C-1), 167.0 (s, C-10), 168.1 (s, C-24).

Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -3.4$ (c = 1.0, CHCl₃)

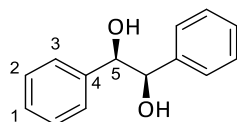
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₉ H ₅₃ N ₃ O ₆ Si [M ⁺]	687.3698	687.3711

(R,R)-Hydrobenzoin

(R,R)-Hydrobenzoin wurde nach einer modifizierten Vorschrift von Sharpless *et al.*^[212] hergestellt.

Zu einer Suspension von 25.0 g (139 mmol, 1.0 Äq.) *trans*-Stilben in 140 mL *tert*-Butanol wurden nacheinander 44 mL (208 mmol, 1.5 Äq.) NMO-Lösung (50 Gew.-% in Wasser), 270 mg (347 µmol, 0.25 mol%) (DHQD)₂Phal und 102 mg (277 µmol, 0.2 mol%) Kaliumosmat-Dihydrat zugegeben und das Gemisch 21 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 300 mg (903 µmol, 0.65 mol%) 4,5-Dihydroxy-1,3-benzoldisulfonsäure-Monohydrat-Dinatriumsalz zugegeben und das Gemisch 3 h bei Raumtemperatur nachgerührt. Nach Zugabe von 150 mL Wasser wurde das Gemisch erneut 90 min gerührt. Der Feststoff wurde danach abgesaugt und mit 3 L Wasser nachgewaschen. Nach Trocknung des Feststoffes im Vakuum wurden 24.1 g (112 mmol, 81 % d. Th.) (R,R)-Hydrobenzoin als weißer Feststoff erhalten.

R_f ((R,R)-Hydrobenzoin) = 0.12 (SiO₂, PE:EE 80:20)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.93 (bs, 2 H, O-H), 4.70 (s, 2 H, 5-H), 7.12 (m, 4 H, 3-H), 7.21 – 7.26 (sh, 6 H, 1-H, 2-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 79.1 (d, C-5), 126.9 (d, C-3), 127.9 (d, C-1), 128.1 (d, C-2), 139.8 (s, C-4).

Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +107.2$ [c = 1.0, CHCl₃]

Schmelzbereich: 148 – 150 °C

Lit.: 148 – 150 °C^[212]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₄ H ₁₃ O [M+H-H ₂ O] ⁺	197.0961	197.0960

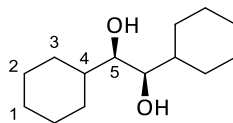
(1R,2R)-1,2-Dicyclohexylethan-1,2-diol

(R,R)-DICHED wurde nach einer modifizierten Vorschrift von Matteson *et al.*^[174] hergestellt.

55.2 g (258 mmol, 1.0 Äq.) (R,R)-Hydrobenzoin wurden in 54 mL (50.4 g, 485 mmol, 1.9 Äq.) Trimethylborat gelöst und durch eine kurze Kieselgelsäule filtriert. Es wurde mit 86 mL Methanol nachgespült und zur erhaltenen methanolischen Lösung 270 mg (1.29 mmol, 0.5 mol%) Rhodium(III)-chlorid sowie 999 mg (9.80 mmol, 3.8 mol%) Aluminiumoxid zugegeben. Die Reaktionslösung wurde über Nacht unter Wasserstoffatmosphäre (100 bar) gerührt und anschließend über Celite filtriert. Zum Filtrat wurden 157 mL (307 mmol, 1.2 Äq.) Natronlauge (1 M) und 63.2 g (464 mmol, 1.8 Äq.) Pentaerythritol zugegeben und mit Wasser auf ein Volumen von 3 L aufgefüllt. Die Mischung wurde 18 h bei Raumtemperatur gerührt, filtriert und der Filterkuchen mit Wasser nachgewaschen. Der Rückstand wurde aus PE:EE (60:40) umkristallisiert, heiß filtriert und getrocknet, sodass 42.0 g

(186 mmol, 72 % d. Th.) (*R,R*)-DICHD als weißer Feststoff, der eine Ähnlichkeit zu Wolle besitzt, erhalten wurden.

R_f ((*R,R*)-DICHD) = 0.50 (SiO₂, PE:EE 70:30)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.99 – 1.10 (sh, 4 H, 3-H_{ax}, 3-H_{ax}'), 1.11 – 1.30 (sh, 6 H, 1-H_{eq}, 2-H_{eq}, 2-H_{eq}'), 1.47 (m, 2 H, 4-H), 1.62 – 1.68 (sh, 4 H, 2-H_{ax}', 3-H_{eq}'), 1.70 – 1.78 (sh, 4 H, 1-H_{ax}, 2-H_{ax}), 1.83 (m, 2 H, 3-H_{eq}), 2.11 (d, ³J_{OH,5} = 5.7 Hz, 2 H, O-H), 3.32 (m, 2 H, 5-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 26.0 (t, C-2), 26.2 (t, C-1), 26.4 (t, C-2'), 28.2 (t, C-3), 29.6 (t, C-3'), 40.3 (d, C-4), 75.1 (d, C-5).

Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -1.4$ [c = 1.0, CHCl₃]

Schmelzbereich: 140 – 141 °C

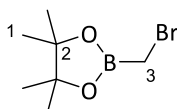
Lit.: 137 – 138 °C^[213]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₄ H ₂₅ O [M+H-H ₂ O] ⁺	209.1900	209.1909

2-(Bromomethyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan (**21**)^[214]

Verbindung **21** wurde nach einer modifizierten Vorschrift von Aggarwal *et al.*^[215] hergestellt.

In einem ausgeheizten Schlenkcolben wurden zu einer Lösung von 21.0 mL (17.0 g, 90.0 mmol, 1.1 Äq.) Triisopropylborat und 6.9 mL (17.0 g, 98.0 mmol, 1.2 Äq.) Dibrommethan in 128 mL THF (abs.) bei –78 °C (Kühlung mit flüssigem Stickstoff/Aceton) unter Stickstoffatmosphäre innerhalb von 100 min 51 mL (82.0 mmol, 1.0 Äq.) *n*BuLi-Lösung (1.6 M in Hexan) so zugetropft, dass die Temperatur nicht über –75 °C anstieg. Die Reaktionsmischung wurde 30 min bei dieser Temperatur und anschließend 60 min bei Raumtemperatur nachgerührt. Danach wurden 5.3 mL (7.88 g, 82.0 mmol, 1.0 Äq.) Methansulfonsäure bei 0 °C zugetropft und 60 min bei Raumtemperatur nachgerührt. Dann wurden 10.0 g (85.0 mmol, 1.03 Äq.) Pinakol zugegeben und die Reaktionsmischung 60 min bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der erhaltene weiße Rückstand 5 min in DCM gerührt. Die Suspension wurde danach über Celite filtriert und mit 200 mL DCM nachgespült. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und im Vakuum destilliert (8.0 mbar, 69 °C). Es wurden 17.4 g (79.0 mmol, 96 % d. Th.) des Bromids **21** als farblose Flüssigkeit erhalten.



21

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.29 (s, 12 H, 1-H), 2.59 (s, 2 H, 3-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 24.6 (q, C-1), 84.5 (s, C-2).

Das Signal von C-3 liegt im Grundrauschen.

(4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-[(trityloxy)methyl]-1,3,2-dioxaborolan (23)

Verbindung **23** wurde nach einer modifizierten Vorschrift von Matteson *et al.*^[173] hergestellt.

Substitution:

Zu einer Lösung von 9.25 g (35.5 mmol, 1.0 Äq.) Triphenylmethanol in 71 mL DMSO (abs.) wurden 1.56 g (39.1 mmol, 1.1 Äq.) Natriumhydrid (60 Gew.-% in Mineralöl) zugegeben und die erhaltene Lösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 7.85 g (35.5 mmol, 1.0 Äq.) Bromboronsäureester **21** bei 0 °C zugetropft und die Mischung 2 d bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit gesättigter NH₄Cl-Lösung hydrolysiert, das erhaltene Gemisch dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde etwas *n*Pentan zugegeben, um das Substitutionsprodukt auszukristallisieren.

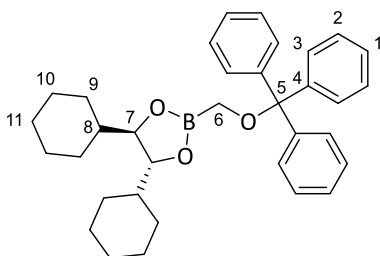
Verseifung:

Das zuvor hergestellte Substitutionsprodukt wurde in 85 mL Diethylether gelöst und mit 102 mL (102 mmol, 2.9 Äq.) Natronlauge (1 M) sowie 11.6 g (85.2 mmol, 2.4 Äq.) Pentaerythritol versetzt. Die erhaltene Emulsion wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend so lange mit Diethylether und Wasser versetzt, bis der gebildete Niederschlag wieder in Lösung ging. Danach wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit verdünnter Salzsäure (1 M) auf pH 6 angesäuert. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und getrocknet, sodass 8.33 g (26.2 mmol, 74 % d. Th. über 2 Stufen) der freien Boronsäure **22** als weißer Feststoff erhalten wurden.

Veresterung:

Zu einer Lösung von 4.25 g (13.4 mmol, 1.0 Äq.) Boronsäure **22** in 67 mL *n*Pentan wurden 3.02 g (13.4 mmol, 1.0 Äq.) (*R,R*)-DICHD zugegeben und die Suspension über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Suspension wurde über Celite filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Das Produkt kristallisierte über Nacht im Kühlschrank aus, wurde abgesaugt und mit wenig *n*Pentan gewaschen. Das Filtrat wurde erneut eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, *n*Pentan:Et₂O 90:10), sodass insgesamt 5.88 g (11.6 mmol, 87 % d. Th.) der Verbindung **23** als weiße Kristalle erhalten wurden.

R_f (23) = 0.59 (SiO₂, PE:EE 70:30)

**23**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.00 (m, 2 H, 9-H_{ax}), 1.10 (m, 2 H, 9-H_{ax}'), 1.14 – 1.31 (sh, 6 H, 11-H_{eq}, 10-H_{eq}, 10-H_{eq}'), 1.39 (m, 2 H, 8-H), 1.64 (m, 2 H, 9-H_{eq}'), 1.70 (m, 2 H, 10-H_{ax}'), 1.75 – 1.86 (sh, 6 H, 9-H_{eq}, 10-H_{ax}, 11-H_{ax}), 2.87 (d, ²J_{6a,6b} = 15.8 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.96 (d, ²J_{6b,6a} = 15.8 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.95 (m, 2 H, 7-H), 7.22 (m, 3 H, 1-H), 7.29 (m, 6 H, 3-H), 7.49 (m, 6 H, 2-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 25.9 (t, C-10), 26.0 (t, C-11), 26.5 (t, C-10'), 27.4 (t, C-9), 28.4 (t, C-9'), 42.9 (d, C-8), 50.4 (bs, C-6), 83.8 (d, C-7), 87.7 (s, C-5), 126.7 (d, C-1), 127.7 (d, C-3), 128.9 (d, C-2), 144.2 (s, C-4).

Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +46.9$ [c = 1.0, CHCl₃]

Schmelzbereich: 109 – 111 °C

Lit.: 95 – 98 °C^[173]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₄ H ₄₁ BO ₃ [M] ⁺	508.3143	508.3151

(4*R*,5*R*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((*R*)-1-[(4-methoxybenzyl)oxy]-2-(trityloxy)ethyl)-1,3,2-dioxaborolan (24)

Herstellung der LDA-Lösung:

In einem ausgeheizten Schlenkkolben wurden unter Stickstoffatmosphäre 1.25 mL (873 mg, 8.63 mmol, 1.35 Äq.) frisch destilliertes Diisopropylamin in 1.3 mL THF (abs.) vorgelegt und auf –40 °C gekühlt. Anschließend wurden 5.0 mL (7.99 mmol, 1.25 Äq.) *n*BuLi-Lösung (1.6 M in Hexan) zugetropft und die erhaltene Lösung 10 min bei –40 °C und danach 20 min bei Raumtemperatur gerührt.

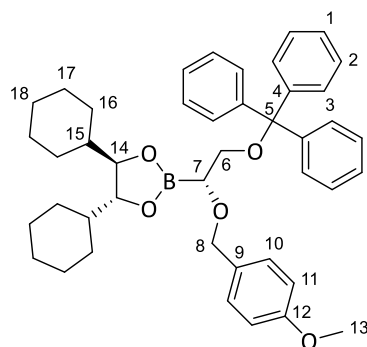
Herstellung der Alkoholat-Lösung:

In einem ausgeheizten Schlenkkolben wurden unter Stickstoffatmosphäre 383 mg (9.59 mmol, 1.5 Äq.) Natriumhydrid (60 Gew.-% in Mineralöl) in 4.1 mL THF (abs.) und 12.4 mL DMSO (abs.) vorgelegt. Danach wurden 1.25 mL (1.41 g, 10.2 mmol, 1.6 Äq.) *p*-Methoxybenzylalkohol zugetropft und die erhaltene Lösung 3 h bei Raumtemperatur gerührt.

Matteson-Homologisierung:

In einem ausgeheizten Schlenkkolben wurden 3.25 g (6.39 mmol, 1.0 Äq.) Boronsäureester **23** und 1.2 mL (1.63 g, 19.2 mmol, 3.0 Äq.) DCM (abs.) in 8.9 mL THF (abs.) gelöst und auf –40 °C gekühlt. Anschließend wurde die frisch hergestellte LDA-Lösung langsam zugetropft und die erhaltene Lösung 10 min bei –40 °C gerührt. Hierzu wurden dann 2.61 g (19.2 mmol, 3.0 Äq.) ausgeheiztes Zinkchlorid in 11.5 mL THF (abs.) langsam zugegeben und die Reaktionslösung 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die so erhaltene Chlorboronsäureester-Lösung wurde danach auf 0 °C gekühlt und die frisch hergestellte Alkoholat-Lösung langsam zugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, mit gesättigter NH₄Cl-Lösung hydrolysiert und zweimal mit PE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, PE:EE 95:5 → 90:10) und es wurden 3.41 g (5.17 mmol, 81 % d. Th.) Boronsäureester **24** als farbloses Harz erhalten.

R_f (24) = 0.20 (SiO₂, PE:EE 90:10)



24

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.85 – 1.26 (sh, 10 H, 16- H_{ax} , 16- H_{ax}' , 17- H_{eq} , 17- H_{eq}' , 18- H_{eq}), 1.34 (m, 2 H, 15-H), 1.50 – 1.81 (sh, 10 H, 16- H_{eq} , 16- H_{eq}' , 17- H_{ax} , 17- H_{ax}' , 18- H_{ax}), 3.32 (dd, $^2J_{6a,6b}$ = 10.1 Hz, $^3J_{6a,7}$ = 5.3 Hz, 1 H, 6- H_a), 3.36 (dd, $^2J_{6b,6a}$ = 10.1 Hz, $^3J_{6b,7}$ = 4.3 Hz, 1 H, 6- H_b), 3.52 (dd, $^3J_{7,6a}$ = 5.3 Hz, $^3J_{7,6b}$ = 4.3 Hz, 1 H, 7-H), 3.78 (s, 3 H, 13-H), 3.90 (m, 2 H, 14-H), 4.48 (d, $^2J_{8a,8b}$ = 11.9 Hz, 1 H, 8- H_a), 4.58 (d, $^2J_{8b,8a}$ = 11.9 Hz, 1 H, 8- H_b), 6.83 (m, 2 H, 11-H), 7.18 – 7.34 (sh, 11 H, 1-H, 3-H, 10-H), 7.49 (m, 6 H, 2-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 25.9 (t, C-17), 26.0 (t, C-18), 26.4 (t, C-17'), 27.4 (t, C-16), 28.2 (t, C-16'), 42.8 (d, C-15), 55.2 (q, C-13), 64.5 (t, C-6), 67.1 (bs, C-7), 71.9 (t, C-8), 83.8 (d, C-14), 86.4 (s, C-5), 113.6 (d, C-11), 126.7 (d, C-1), 127.6 (d, C-3), 128.8 (d, C-2), 129.3 (d, C-10), 131.1 (s, C-9), 144.2 (s, C-4), 158.9 (s, C-12).

Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20}$ = + 25.0 [c = 1.0, CHCl_3]

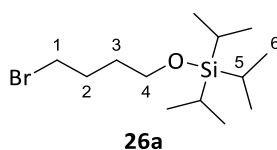
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{43}\text{H}_{50}\text{BO}_5$ [M-H] ⁺	657.3746	657.3718

(4-Brombutoxy)triisopropylsilan (26a)

Verbindung **26a** wurde nach einer modifizierten Vorschrift von Bittman *et al.*^[177] hergestellt.

Zu einer Lösung von 1.48 g (9.67 mmol, 1.0 Äq.) 4-Brom-1-butanol in 74 mL DCM wurden unter Stickstoffatmosphäre 1.32 g (19.3 mmol, 2.0 Äq.) Imidazol und 2.05 mL (1.87 g, 9.67 mmol, 1.0 Äq.) Triisopropylsilylchlorid bei 0 °C zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde anschließend mit Wasser verdünnt, die Phasen getrennt, die wässrige Phase zweimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , n Pentan:Et₂O 100:0 → 90:10) und es wurden 2.59 g (8.37 mmol, 87 % d. Th.) Verbindung **26a** als farblose Flüssigkeit erhalten.

R_f (**26a**) = 0.67 (SiO_2 , PE:EE 90:10)



26a

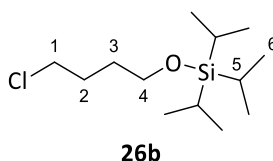
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.02 – 1.14 (sh, 21 H, 5-H, 6-H), 1.68 (tt, $^3J_{3,2}$ = 7.4 Hz, $^3J_{3,4}$ = 6.1 Hz, 2 H, 3-H), 1.98 (tt, $^3J_{2,3}$ = 7.4 Hz, $^3J_{2,1}$ = 6.9 Hz, 2-H, 2-H), 3.46 (t, $^3J_{1,2}$ = 6.9 Hz, 2 H, 1-H), 3.72 (t, $^3J_{4,3}$ = 6.1 Hz, 2 H, 4-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 12.0 (d, C-5), 18.0 (q, C-6), 29.5 (t, C-2), 31.4 (t, C-3), 34.0 (t, C-1), 62.4 (t, C-4).

(4-Chlorbutoxy)triisopropylsilan (26b)

Zu einer Lösung von 4.6 mL (5.00 g, 46.1 mmol, 1.1 Äq.) 4-Chlor-1-butanol in 320 mL DCM wurden unter Stickstoffatmosphäre 5.70 g (84.0 mmol, 2.0 Äq.) Imidazol und 8.9 mL (8.07 g, 41.9 mmol, 1.0 Äq.) Triisopropylsilylchlorid bei 0 °C zugegeben. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und danach mit Wasser verdünnt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, *n*Pentan:Et₂O 99:1) und es wurden 9.60 g (36.3 mmol, 87 % d. Th.) des Produktes **26b** als farblose Flüssigkeit erhalten.

R_f (26b) = 0.59 (SiO₂, PE:Et₂O 90:10)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.02 – 1.13 (sh, 21 H, 5-H, 6-H), 1.68 (tt, ³J_{3,2} = 7.4 Hz, ³J_{3,4} = 6.3 Hz, 2 H, 3-H), 1.88 (tt, ³J_{2,3} = 7.4 Hz, ³J_{2,1} = 6.6 Hz, 2-H, 2-H), 3.59 (t, ³J_{1,2} = 6.6 Hz, 2 H, 1-H), 3.73 (t, ³J_{4,3} = 6.3 Hz, 2 H, 4-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 11.9 (d, C-5), 18.0 (q, C-6), 29.3 (t, C-2), 30.2 (t, C-3), 45.2 (t, C-1), 62.5 (t, C-4).

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₃ H ₃₀ ClOSi [M+H] ⁺	265.1749	265.1750

(2S,3S)-2-[(4-Methoxybenzyl)oxy]-7-[(triisopropylsilyl)oxy]-1-(trityloxy)heptan-3-ol (28)Herstellung der LDA-Lösung:

In einem ausgeheizten Schlenkkolben wurden unter Stickstoffatmosphäre 220 µL (156 mg, 1.54 mmol, 1.35 Äq.) frisch destilliertes Diisopropylamin in 230 µL THF (abs.) vorgelegt und auf –40 °C gekühlt. Anschließend wurden 893 µL (1.43 mmol, 1.25 Äq.) *n*BuLi-Lösung (1.6 M in Hexan) zugetropft und die erhaltene Lösung zuerst 10 min bei –40 °C und dann 20 min bei Raumtemperatur gerührt.

Herstellung der Grignard-Lösung:

In einem ausgeheizten Schlenkkolben wurden unter Stickstoffatmosphäre 189 mg (7.77 mmol, 6.8 Äq.) Magnesium und ein Körnchen Iod in 460 µL THF (abs.) suspendiert und mit 20.0 µL (43.6 mg, 232 µmol, 20 mol%) 1,2-Dibromethan versetzt. Als nächstes wurden 757 mg (2.86 mmol, 2.5 Äq.) Chlorid **26b** in 2.1 mL THF (abs.) bei 35 °C zugetropft und die erhaltene Grignard-Lösung 90 min bei 40 °C nachgerührt.

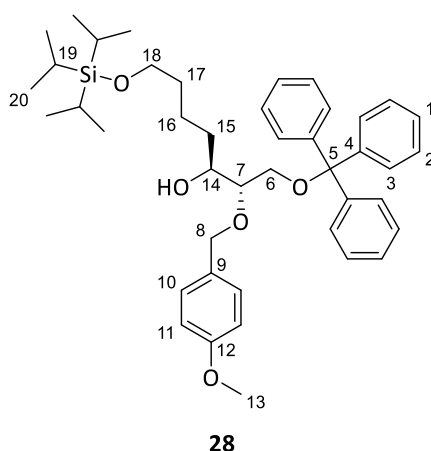
Matteson-Homologisierung:

In einem ausgeheizten Schlenkcolben wurden 753 mg (1.14 mmol, 1.0 Äq.) Boronsäureester **24** und 239 μL (596 mg, 3.43 mmol, 3.0 Äq.) Dibrommethan in 1.6 mL THF (abs.) gelöst und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Anschließend wurde die frisch hergestellte LDA-Lösung langsam zugetropft und die erhaltene Lösung 60 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Hierzu wurden dann 779 mg (5.71 mmol, 5.0 Äq.) ausgeheiztes Zinkchlorid in 3.4 mL THF (abs.) langsam zugegeben und die Reaktionslösung über 5.5 h auf $-10\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt. Anschließend wurde das Kältebad entfernt und die Lösung 30 min nachgerührt. Die so erhaltene Bromboronsäureester-Lösung wurde danach mit *n*Pentan verdünnt und mit gesättigter NH_4Cl -Lösung hydrolysiert. Nach erfolgter Phasentrennung wurde die wässrige Phase dreimal mit PE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Dann wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der erhaltene Rückstand unter Stickstoffatmosphäre in 4.5 mL THF (abs.) gelöst. Die erhaltene Lösung wurde als nächstes auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und tropfenweise mit der zuvor hergestellten Grignard-Lösung versetzt. Das Gemisch wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt, mit gesättigter NH_4Cl -Lösung hydrolysiert und dreimal mit PE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt **27** wurde ohne weitere Aufreinigung im nächsten Schritt umgesetzt.

Oxidation:

Zu einer Lösung des zuvor hergestellten Boronsäureesters in 5.7 mL THF wurden bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ nacheinander 262 μL (2.57 mmol, 2.25 Äq.) Wasserstoffperoxid-Lösung (30 Gew.-% in Wasser) und 2.55 mL (2.55 mmol, 2.25 Äq.) Natronlauge (1 M) zugegeben und die erhaltene Reaktionslösung 45 min bei Raumtemperatur gerührt. Überschüssiges Peroxid wurde mit einer Natriumsulfit-Lösung (5 Gew.-%) reduziert und die wässrige Phase im Anschluss dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , PE:EE 100:0 \rightarrow 96:4, dann C18, $\text{H}_2\text{O}:\text{MeCN}$ 50:50 \rightarrow 0:100) und es wurden 391 mg (572 μmol , 50 % d. Th. über 3 Stufen) des Produktes **28** als farbloses Harz erhalten.

R_f (**28**) = 0.33 (SiO_2 , PE:EE 80:20)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.99 – 1.11 (sh, 21 H, 19-H, 20-H), 1.25 – 1.39 (sh, 3 H, 15-H, 16-H_a), 1.41 – 1.55 (sh, 3 H, 17-H, 16-H_b), 2.41 (d, $^3J_{\text{OH},14}$ = 5.0 Hz, 1 H, O-H), 3.23 (dd, $^2J_{6a,6b}$ = 11.4 Hz, $^3J_{6a,7}$ = 6.3 Hz, 1 H, 6-H_a), 3.34 – 3.39 (sh, 2 H, 6-H_b, 7-H), 3.63 (t, $^3J_{18,17}$ = 6.5 Hz, 2 H, 18-H), 3.68 (m, 1 H,

14-H), 3.80 (s, 3 H, 13-H), 4.40 (d, $^2J_{8a,8b} = 11.0$ Hz, 1 H, 8-H_a), 4.70 (d, $^2J_{8b,8a} = 11.0$ Hz, 1 H, 8-H_b), 6.87 (m, 2 H, 11-H), 7.21 – 7.26 (sh, 5 H, 1-H, 10-H), 7.29 (m, 6 H, 3-H), 7.46 (m, 6 H, 2-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 12.0$ (d, C-19), 18.0 (q, C-20), 22.0 (t, C-16), 33.0 (t, C-15), 33.0 (t, C-17), 55.2 (q, C-13), 63.4 (t, C-18), 63.4 (t, C-6), 71.6 (d, C-14), 72.5 (t, C-8), 80.6 (d, C-7), 86.9 (s, C-5), 113.8 (d, C-11), 127.0 (d, C-1), 127.8 (d, C-3), 128.7 (d, C-2), 129.6 (d, C-10), 130.3 (s, C-9), 143.9 (s, C-4), 159.3 (s, C-12).

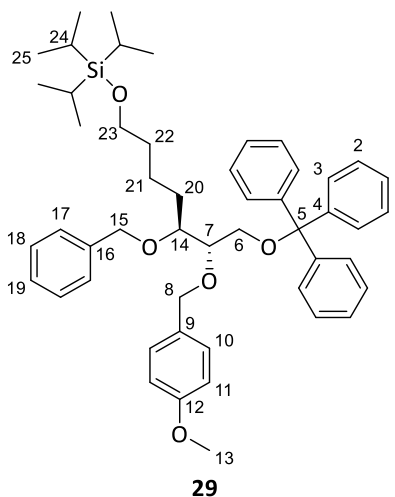
Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +12.1$ [c = 1.0, CHCl₃]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₄ H ₄₃ O ₅ Si [M-Triptyl] ⁺	439.2874	439.2890

(({(5S,6S)-5-(Benzyloxy)-6-[(4-methoxybenzyl)oxy]-7-(trityloxy)heptyl)oxy}triisopropylsilan (29)

Zu einer Lösung von 189 mg (277 μ mol, 1.0 Äq.) Alkohol **28** in 2.8 mL THF (abs.) wurden unter Stickstoffatmosphäre bei 0 °C nacheinander 62.2 mg (554 μ mol, 2.0 Äq.) KOtBu und 99.0 μ L (142 mg, 831 μ mol, 3.0 Äq.) Benzylbromid zugegeben. Das erhaltene Gemisch wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und mit gesättigter NH₄Cl-Lösung hydrolysiert. Die Lösung wurde dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (C18, H₂O:MeCN 50:50 \rightarrow 0:100) und es wurden 201 mg (260 μ mol, 94 % d. Th.) des Benzylethers **29** als farbloses Öl erhalten.

R_f (29) = 0.50 (SiO₂, PE:EE 80:20)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.98 - 1.10$ (sh, 21 H, 24-H, 25-H), 1.19 (m, 1 H, 21-H_a), 1.30 – 1.50 (sh, 5 H, 20-H, 21-H_b, 22-H), 3.25 (dd, $^2J_{6a,6b} = 10.0$ Hz, $^3J_{6a,7} = 6.1$ Hz, 1 H, 6-H_a), 3.35 (dd, $^2J_{6b,6a} = 10.0$ Hz, $^3J_{6b,7} = 3.8$ Hz, 1 H, 6-H_b), 3.54 (m, 1 H, 14-H), 3.58 (t, $^3J_{23,22} = 6.1$ Hz, 2 H, 23-H), 3.63 (m, 1 H, 7-H), 3.80 (s, 3 H, 13-H), 4.46 (d, $^2J_{15a,15b} = 11.4$ Hz, 1 H, 15-H_a), 4.52 (sh, 2 H, 8-H_a, 15-H_b), 4.68 (d, $^2J_{8b,8a} = 11.4$ Hz, 1 H, 8-H_b), 6.85 (m, 2 H, 11-H), 7.17 – 7.30 (sh, 16 H, 1-H, 3-H, 10-H, 17-H, 18-H, 19-H), 7.45 (m, 6 H, 2-H).

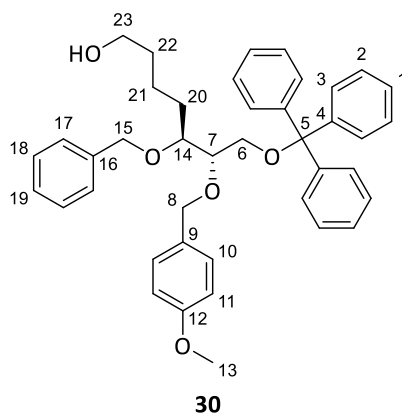
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 12.0$ (d, C-24), 18.0 (q, C-25), 22.2 (t, C-21), 30.1 (t, C-20), 33.1 (t, C-22), 55.2 (q, C-13), 63.3 (t, C-23), 63.7 (t, C-6), 72.6 (t, C-8), 72.8 (t, C-15), 79.3 (d, C-7), 79.3 (d, C-14), 86.7 (s, C-5), 113.6 (d, C-11), 126.9 (d, C-1), 127.4 (d, C-19), 127.7 (d, C-3), 128.0 (d, C-17), 128.2 (d, C-18), 128.7 (d, C-2), 129.6 (d, C-10), 130.9 (s, C-9), 138.8 (s, C-16), 144.1 (s, C-4), 159.1 (s, C-12).

Spezifische optische Rotation:	$[\alpha]_D^{20} = + 2.6$ [c = 1.0, CHCl ₃]	
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₅₀ H ₆₄ O ₅ Si [M] ⁺	772.4518	772.4530

(5S,6S)-5-(Benzyloxy)-6-[(4-methoxybenzyl)oxy]-7-(trityloxy)heptan-1-ol (30)

Zu einer Lösung von 1.52 g (1.97 mmol, 1.0 Äq.) Benzylether **29** in 13 mL THF wurden 2.45 mL (2.45 mmol, 1.25 Äq.) TBAF-Lösung (1 M in THF) bei 0 °C zugetropft und die erhaltene Reaktionslösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Gemisch mit gesättigter NH₄Cl-Lösung hydrolysiert und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Danach wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, PE:EE 100:0 → 50:50) und es wurden 1.07 g (1.74 mmol, 88 % d. Th.) des Alkohols **30** als farbloses Harz erhalten.

R_f (30) = 0.30 (SiO₂, PE:EE 60:40)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.10 – 1.20 (sh, 2 H, 21-H_a, O-H), 1.24 – 1.50 (sh, 5 H, 20-H, 21-H_b, 22-H), 3.25 (dd, ²J_{6a,6b} = 10.0 Hz, ³J_{6a,7} = 5.9 Hz, 1 H, 6-H_a), 3.37 (dd, ²J_{6b,6a} = 10.0 Hz, ³J_{6b,7} = 3.8 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.49 (t, ³J_{23,22} = 6.5 Hz, 2 H, 23-H), 3.55 (m, 1 H, 14-H), 3.63 (m, 1 H, 7-H), 3.80 (s, 3 H, 13-H), 4.45 (d, ²J_{15a,15b} = 11.5 Hz, 1 H, 15-H_a), 4.53 (d, ²J_{8a,8b} = 11.5 Hz, 1 H, 8-H_a), 4.54 (d, ²J_{15b,15a} = 11.5 Hz, 1 H, 15-H_b), 4.69 (d, ²J_{8b,8a} = 11.5 Hz, 1 H, 8-H_b), 6.86 (m, 2 H, 11-H), 7.18 – 7.30 (sh, 16 H, 1-H, 3-H, 10-H, 17-H, 18-H, 19-H), 7.45 (m, 6 H, 2-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 21.9 (t, C-21), 29.8 (t, C-20), 32.6 (t, C-22), 55.3 (q, C-13), 62.7 (t, C-23), 63.5 (t, C-6), 72.5 (t, C-8), 72.8 (t, C-15), 79.1 (d, C-14), 79.1 (d, C-7), 86.7 (s, C-5), 113.7 (d, C-11), 126.9 (d, C-1), 127.4 (d, C-19), 127.8 (d, C-3), 128.0 (d, C-17), 128.2 (d, C-18), 128.7 (d, C-2), 129.7 (d, C-10), 130.9 (s, C-9), 138.7 (s, C-16), 144.1 (s, C-4), 159.1 (s, C-12).

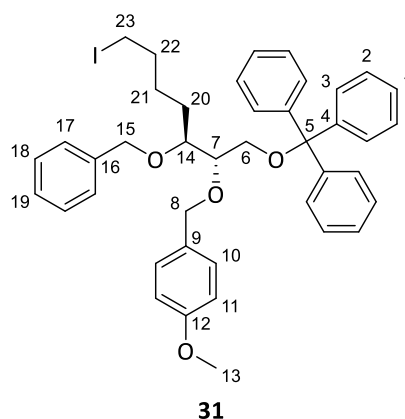
Spezifische optische Rotation:	$[\alpha]_D^{20} = + 3.8$ [c = 1.0, CHCl ₃]	
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₄₁ H ₄₄ O ₅ Na [M+Na] ⁺	639.3081	639.3068

[{[(2S,3S)-3-(Benzyloxy)-7-iod-2-[(4-methoxybenzyl)oxy]heptyl]oxy]methantriy]tribenzol (31)

Gemäß **AAV 3** wurden 566 mg (2.16 mmol, 1.25 Äq.) Triphenylphosphin, 147 mg (2.16 mmol, 2.5 Äq.) Imidazol, 546 mg (2.15 mmol, 1.24 Äq.) Iod und 1.07 g (1.74 mmol, 1.0 Äq.) des Alkohols **30** in insgesamt 11.6 mL DCM (abs.) für 25 min bei 0 °C und 4 h bei Raumtemperatur miteinander

umgesetzt. Als nächstes wurde ein Diethylether/*n*Pentan-Gemisch (1:1) zugegeben und das ausgefallene Phosphinoxid über Celite abfiltriert. Das erhaltene Filtrat wurde mit gesättigter Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen und die wässrige Phase zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, PE:EE 100:0 → 80:20) wurden 1.09 g (1.50 mmol, 86 % d. Th.) des Iodids **31** als farbloses Harz erhalten.

R_f (31) = 0.39 (SiO₂, PE:EE 80:20)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.16 (m, 1 H, 21-H_a), 1.24 – 1.36 (sh, 2 H, 20-H_a, 21-H_b), 1.43 (m, 1 H, 20-H_b), 1.64 (m, 2 H, 22-H), 3.02 (t, ³J_{23,22} = 7.1 Hz, 2 H, 23-H), 3.25 (dd, ²J_{6a,6b} = 10.1 Hz, ³J_{6a,7} = 6.0 Hz, 1 H, 6-H_a), 3.37 (dd, ²J_{6b,6a} = 10.1 Hz, ³J_{6b,7} = 3.8 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.53 (m, 1 H, 14-H), 3.60 (m, 1 H, 7-H), 3.81 (s, 3 H, 13-H), 4.45 (d, ²J_{15a,15b} = 11.4 Hz, 1 H, 15-H_a), 4.52 (d, ²J_{8a,8b} = 11.4 Hz, 1 H, 8-H_a), 4.54 (d, ²J_{15b,15a} = 11.4 Hz, 1 H, 15-H_b), 4.69 (d, ²J_{8b,8a} = 11.4 Hz, 1 H, 8-H_b), 6.87 (m, 2 H, 11-H), 7.19 – 7.31 (sh, 16 H, 1-H, 3-H, 10-H, 17-H, 18-H, 19-H), 7.45 (m, 6 H, 2-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 6.8 (t, C-23), 26.7 (t, C-21), 29.0 (t, C-20), 33.4 (t, C-22), 55.3 (q, C-13), 63.4 (t, C-6), 72.5 (t, C-8), 72.8 (t, C-15), 78.7 (d, C-14), 79.1 (d, C-7), 86.7 (s, C-5), 113.6 (d, C-11), 127.0 (d, C-1), 127.5 (d, C-19), 127.8 (d, C-3), 128.1 (d, C-17), 128.2 (d, C-18), 128.7 (d, C-2), 129.7 (d, C-10), 130.8 (s, C-9), 138.6 (s, C-16), 144.0 (s, C-4), 159.1 (s, C-12).

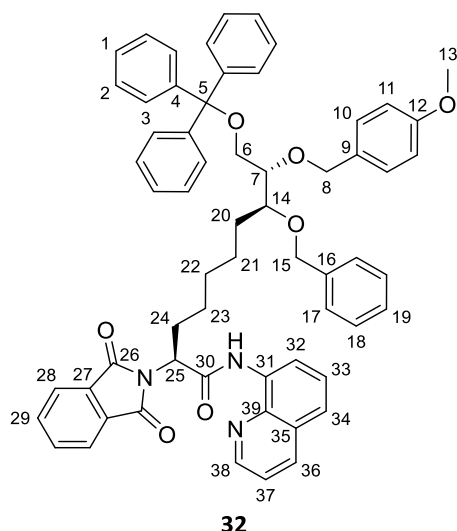
Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +2.0$ [c = 1.0, CHCl₃]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₄₁ H ₄₄ IO ₄ [M+H] ⁺	727.2279	727.2249

(2S,8S,9S)-8-(Benzyloxy)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-9-[(4-methoxybenzyl)oxy]-N-(chinolin-8-yl)-10-(trityloxy)decanamid (32)

Zu einer Lösung von 135 mg (186 μmol, 1.3 Äq.) des Iodids **31** und 49.5 mg (143 μmol, 1.0 Äq.) Verbindung **2** in 1.08 mL *tert*-Amylalkohol/1,2-Dichlorethan (1:1) wurden nacheinander 31.6 mg (115 μmol, 80 mol%) Silbercarbonat, 3.2 mg (14.0 μmol, 10 mol%) Palladiumacetat und 12.0 mg (43.0 μmol, 30 mol%) Dibenzylphosphat zugegeben. Die erhaltene hellgrüne Suspension wurde 22 h in einem verschlossenen Crimp-Vial unter Argonatmosphäre bei 60 °C gerührt. Danach wurde die braune Suspension eingengt und säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, PE:EE 100:0 → 70:30, dann C18, H₂O:MeCN 100:0 → 0:100). Es wurden 110 mg (116 μmol, 81 % d. Th.) des Produktes **32** als farbloses Harz erhalten.

R_f (32) = 0.37 (SiO₂, PE:EE 60:40)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.11 (m, 1 H, 21-H_a), 1.20 – 1.37 (sh, 6 H, 20-H_a, 21-H_b, 22-H, 23-H), 1.41 (m, 1 H, 20-H_b), 2.30 (m, 1 H, 24-H_a), 2.52 (m, 1 H, 24-H_b), 3.23 (dd, ²J_{6a,6b} = 10.1 Hz, ³J_{6a,7} = 6.0 Hz, 1 H, 6-H_a), 3.34 (dd, ²J_{6b,6a} = 10.1 Hz, ³J_{6b,7} = 3.8 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.52 (dt, ³J_{14,7} = 7.9 Hz, ³J_{14,20} = 4.7 Hz, 1 H, 14-H), 3.60 (m, 1 H, 7-H), 3.79 (s, 3 H, 13-H), 4.44 (d, ²J_{15a,15b} = 11.4 Hz, 1 H, 15-H_a), 4.51 (d, ²J_{15b,15a} = 11.4 Hz, 1 H, 15-H_b), 4.52 (d, ²J_{8a,8b} = 11.4 Hz, 1 H, 8-H_a), 4.68 (d, ²J_{8b,8a} = 11.4 Hz, 1 H, 8-H_b), 5.06 (dd, ³J_{25,24b} = 10.7 Hz, ³J_{25,24a} = 5.0 Hz, 1 H, 25-H), 6.85 (m, 2 H, 11-H), 7.16 – 7.30 (sh, 16 H, 1-H, 3-H, 10-H, 17-H, 18-H, 19-H), 7.39 (dd, ³J_{37,36} = 8.2 Hz, ³J_{37,38} = 4.1 Hz, 1 H, 37-H), 7.45 (m, 6 H, 2-H), 7.49 – 7.53 (sh, 2 H, 33-H, 34-H), 7.74 (m, 2 H, 29-H), 7.89 (m, 2 H, 28-H), 8.13 (dd, ³J_{36,37} = 8.2 Hz, ⁴J_{36,38} = 1.6 Hz, 1 H, 36-H), 8.67 (dd, ³J_{38,37} = 4.1 Hz, ⁴J_{38,36} = 1.6 Hz, 1 H, 38-H), 8.73 (m, 1 H, 32-H), 10.32 (s, 1 H, N-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 25.6 (t, C-21), 26.6 (t, C-23), 28.7 (t, C-24), 29.0 (t, C-22), 30.0 (t, C-20), 55.2 (d, C-25), 55.2 (q, C-13), 63.6 (t, C-6), 72.5 (t, C-8), 72.7 (t, C-15), 78.9 (d, C-14), 79.2 (d, C-7), 86.7 (s, C-5), 113.6 (d, C-11), 116.6 (d, C-32), 121.6 (d, C-37), 121.9 (d, C-34), 123.6 (d, C-28), 126.9 (d, C-1), 127.3 (d, C-33), 127.4 (d, C-19), 127.7 (d, C-3), 127.8 (s, C-35), 128.0 (d, C-17), 128.1 (d, C-18), 128.7 (d, C-2), 129.7 (d, C-10), 130.8 (s, C-9), 131.8 (s, C-27), 133.9 (s, C-31), 134.2 (d, C-29), 136.2 (d, C-36), 138.5 (s, C-39), 138.7 (s, C-16), 144.1 (s, C-4), 148.3 (d, C-38), 159.1 (s, C-12), 167.0 (s, C-30), 168.0 (s, C-26).

Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +1.6$ [c = 1.0, CHCl₃]

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₆₇ H ₅₈ N ₃ O ₇ [M+H] ⁺	944.4269	944.4243

(4*R*,5*R*)-2-[(Benzyloxy)methyl]-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan (33)

Nucleophile Substitution:

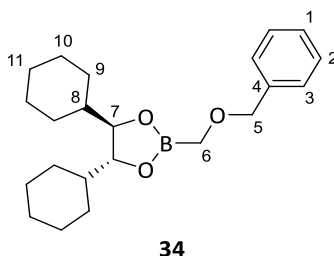
In einem ausgeheizten Schlenkcolben wurden unter Stickstoffatmosphäre 5.05 mL (5.25 g, 48.6 mmol, 1.0 Äq.) Benzylalkohol in 194 mL DMSO (abs.) gelöst und bei 0 °C mit 2.92 g (72.9 mmol, 1.5 Äq.) Natriumhydrid (60 Gew.-% in Mineralöl) versetzt. Das Gemisch wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf 0 °C gekühlt. Dann wurden 16.1 g (72.9 mmol, 1.5 Äq.) Bromid **21** zugegeben und die Reaktionslösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser hydrolysiert, dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknung über Na₂SO₄ wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt

säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, *n*Pentan:Et₂O 30:70 → 20:80). Es wurden 8.59 g (34.6 mmol, 71 % d. Th.) des Benzylethers **33** erhalten.

Umesterung:

Zu einer Lösung von 7.01 g (28.3 mmol, 1.0 Äq.) des Benzylethers **33** in 38 mL Diethylether und 944 µL Wasser wurden 6.40 g (28.3 mmol, 1.0 Äq.) (*R,R*)-DICHED zugegeben und das erhaltene Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde anschließend mit Diethylether verdünnt und dreimal mit Wasser gewaschen. Nach Trocknung über Na₂SO₄ wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, *n*Pentan:Et₂O 95:5 → 80:20 → 70:30). Es wurden 8.21 g (23.0 mmol, 82 % d. Th. über 2 Stufen) des Produktes **34** als farbloser Sirup, der bei Lagerung unter Kühlung zu einem weißen Feststoff kristallisierte, erhalten.

R_f (34) = 0.42 (SiO₂, PE:Et₂O 80:20)



34

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.90 – 1.27 (sh, 10 H, 9-H_{ax}, 9-H_{ax'}, 10-H_{eq}, 10-H_{eq'}, 11-H_{eq}), 1.37 (m, 2 H, 8-H), 1.55 – 1.83 (sh, 10 H, 9-H_{eq}, 9-H_{eq'}, 10-H_{ax}, 10-H_{ax'}, 11-H_{ax}), 3.33 (d, ²J_{6a,6b} = 16.1 Hz, 1 H, 6-H_a), 3.37 (d, ²J_{6b,6a} = 16.1 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.92 (m, 2 H, 7-H), 4.51 (d, ²J_{5a,5b} = 12.1 Hz, 1 H, 5-H_a), 4.54 (d, ²J_{5b,5a} = 12.1 Hz, 1 H, 5-H_b), 7.25 – 7.37 (sh, 5 H, 1-H, 2-H, 3-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 25.8 (t, C-10), 26.0 (t, C-11), 26.4 (t, C-10'), 27.4 (t, C-9), 28.3 (t, C-9'), 42.8 (d, C-8), 56.6 (t, C-6), 75.7 (t, C-5), 83.8 (d, C-7), 127.5 (d, C-1), 128.1 (d, C-3), 128.2 (d, C-2), 138.3 (s, C-4).

Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +31.5$ [c = 1.0, CHCl₃]

Schmelzbereich: 50 – 52 °C

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₂ H ₃₃ BO ₃ [M] ⁺	356.2517	356.2516

(4*R*,5*R*)-2-[(*R*)-1-(Benzyloxy)-2-(trityloxy)ethyl]-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan (39**)**

Herstellung der LDA-Lösung:

In einem ausgeheizten Schlenkcolben wurden unter Stickstoffatmosphäre 1.65 mL (1.15 g, 11.4 mmol, 1.45 Äq.) frisch destilliertes Diisopropylamin in 1.6 mL THF (abs.) vorgelegt und auf –40 °C gekühlt. Anschließend wurden 6.65 mL (10.6 mmol, 1.35 Äq.) *n*BuLi-Lösung (1.6 M in Hexan) zugegeben und die erhaltene Lösung 10 min bei –40 °C und danach 20 min bei Raumtemperatur gerührt.

Herstellung der Alkoholat-Lösung 1:

In einem ausgeheizten Schlenkkolben wurden unter Stickstoffatmosphäre 409 mg (10.2 mmol, 1.3 Äq.) Natriumhydrid (60 Gew.-% in Mineralöl) in 5.0 mL THF (abs.) und 15.3 mL DMSO (abs.) vorgelegt. Danach wurden 1.15 mL (1.19 g, 11.0 mmol, 1.4 Äq.) Benzylalkohol zugetropft und die erhaltene Lösung 3 h bei Raumtemperatur gerührt.

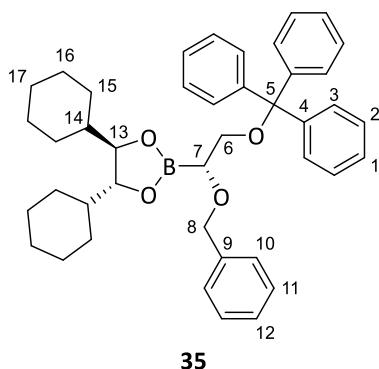
Herstellung der Alkoholat-Lösung 2:

In einem ausgeheizten Schlenkkolben wurden unter Stickstoffatmosphäre 236 mg (5.90 mmol, 0.75 Äq.) Natriumhydrid (60 Gew.-% in Mineralöl) in 2.9 mL THF (abs.) und 8.8 mL DMSO (abs.) vorgelegt. Danach wurden 716 µL (745 mg, 6.89 mmol, 0.88 Äq.) Benzylalkohol zugetropft und die erhaltene Lösung 2 h bei Raumtemperatur gerührt.

Matteson-Homologisierung:

In einem ausgeheizten Schlenkkolben wurden 4.00 g (7.87 mmol, 1.0 Äq.) Boronsäureester **23** und 1.65 mL (2.17 g, 25.6 mmol, 3.25 Äq.) DCM (abs.) in 12.0 mL THF (abs.) gelöst und auf – 40 °C gekühlt. Anschließend wurde die frisch hergestellte LDA-Lösung langsam zugetropft und die erhaltene Lösung 10 min bei – 40 °C gerührt. Hierzu wurden 3.22 g (23.6 mmol, 3.0 Äq.) ausgeheiztes Zinkchlorid in 14.2 mL THF (abs.) langsam zugegeben und die Reaktionslösung 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die so erhaltene Chlorboronsäureester-Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und die frisch hergestellte Alkoholat-Lösung 1 langsam zugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und erneut auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde die frisch hergestellte Alkoholat-Lösung 2 langsam zugegeben und das Gemisch erneut über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit gesättigter NH₄Cl-Lösung hydrolysiert und zweimal mit PE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, PE → PE:EE 98:2 → 95:5) und es wurden 3.80 g (6.04 mmol, 77 % d. Th.) des Boronsäureesters **35** als farbloses Harz erhalten.

R_f (35) = 0.39 (SiO₂, PE:EE 80:20)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.90 – 1.25 (sh, 10 H, 15-H_{ax}, 15-H_{ax'}, 16-H_{eq}, 16-H_{eq'}, 17-H_{eq}), 1.34 (m, 2 H, 14-H), 1.53 – 1.80 (sh, 10 H, 15-H_{eq}, 15-H_{eq'}, 16-H_{ax}, 16-H_{ax'}, 17-H_{ax}), 3.33 (dd, ²J_{6a,6b} = 9.9 Hz, ³J_{6a,7} = 5.5 Hz, 1 H, 6-H_a), 3.39 (d, ²J_{6b,6a} = 9.9 Hz, ³J_{6b,7} = 3.8 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.54 (dd, ³J_{6a,7} = 5.5 Hz, ³J_{6b,7} = 3.8 Hz, 1 H, 7-H), 3.91 (m, 2 H, 13-H), 4.56 (d, ²J_{8a,8b} = 12.2 Hz, 1 H, 8-H_a), 4.66 (d, ²J_{8b,8a} = 12.2 Hz, 1 H, 8-H_b), 7.18 – 7.35 (sh, 14 H, 1-H, 3-H, 10-H, 11-H, 12-H), 7.49 (m, 6 H, 2-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 25.9 (t, C-16), 26.0 (t, C-17), 26.4 (t, C-16'), 27.4 (t, C-15), 28.2 (t, C-15'), 42.8 (d, C-14), 64.5 (t, C-6), 67.5 (d, C-7), 72.3 (t, C-8), 83.8 (d, C-13), 86.4 (s, C-5), 126.7 (d,

C-1), 127.2 (d, C-12), 127.6 (d, C-3), 127.7 (d, C-10), 128.1 (d, C-11), 128.8 (d, C-2), 139.1 (s, C-9), 144.2 (s, C-4).

Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +23.9$ [c = 1.0, CHCl₃]

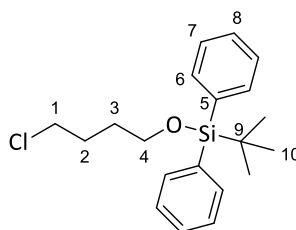
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₃ H ₃₄ BO ₄ [M-Trityl] ⁺	385.2545	385.2560

tert-Butyl(4-chlorbutoxy)diphenylsilan (37)

Verbindung **37** wurde nach einer modifizierten Vorschrift von Gais *et al.*^[216] hergestellt.

Zu einer Lösung von 2.75 mL (3.00 g, 27.6 mmol, 1.1 Äq.) 4-Chlor-1-butanol in 60 mL DMF (abs.) wurden unter Stickstoffatmosphäre 4.28 g (62.8 mmol, 2.5 Äq.) Imidazol und 6.45 mL (6.90 g, 25.1 mmol, 1.0 Äq.) *tert*-Butylchloridiphenylsilan bei 0 °C zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 5 min bei 0 °C sowie über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und danach mit Eiswasser verdünnt. Nach Zugabe von verdünnter Salzsäure (1 M) wurde das Gemisch dreimal mit PE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, *n*Pentan:Et₂O 99:1) und es wurden 7.64 g (22.0 mmol, 88 % d. Th.) des Chlorids **37** als farbloses Öl erhalten.

R_f (37) = 0.58 (SiO₂, PE:EE 90:10)



37

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.05 (s, 9 H, 10-H), 1.69 (m, 2 H, 3-H), 1.89 (m, 2-H, 2-H), 3.54 (t, ³J_{1,2} = 6.7 Hz, 2 H, 1-H), 3.69 (t, ³J_{4,3} = 6.2 Hz, 2 H, 4-H), 7.35 – 7.45 (sh, 6 H, 7-H, 8-H), 7.66 (m, 4 H, 6-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 19.2 (s, C-9), 26.8 (q, C-10), 29.3 (t, C-2), 29.8 (t, C-3), 45.0 (t, C-1), 63.0 (t, C-4), 127.6 (d, C-7), 129.6 (d, C-8), 133.8 (s, C-5), 135.5 (d, C-6).

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₀ H ₂₆ ClOSi [M-H] ⁺	345.1436	345.1449

(2S,3S)-2-(Benzyloxy)-7-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]-1-(trityloxy)heptan-3-ol (39)

Herstellung der LDA-Lösung:

In einem ausgeheizten Schlenkcolben wurden unter Stickstoffatmosphäre 3.10 mL (2.19 g, 21.7 mmol, 1.45 Äq.) frisch destilliertes Diisopropylamin in 3.0 mL THF (abs.) vorgelegt und auf –40 °C gekühlt. Anschließend wurden 12.6 mL (20.2 mmol, 1.35 Äq.) *n*BuLi-Lösung (1.6 M in Hexan) zugetropft und die erhaltene Lösung zuerst 10 min bei –40 °C und dann 20 min bei Raumtemperatur gerührt.

Herstellung der Grignard-Lösung:

In einem ausgeheizten Schlenkkolben wurden unter Stickstoffatmosphäre 1.49 g (61.3 mmol, 4.1 Äq.) Magnesium in 5.9 mL THF (abs.) suspendiert und mit 258 µL (561 mg, 2.99 mmol, 20 mol%) 1,2-Dibromethan versetzt. Das Gemisch wurde anschließend mehrmals mit dem Heißluftfön zum leichten Sieden erhitzt. Als nächstes wurden 7.78 g (22.4 mmol, 1.5 Äq.) Chlorid **37** in 16.2 mL THF (abs.) bei 35 °C zugetropft und die erhaltene Grignard-Lösung 2 h refluxiert.

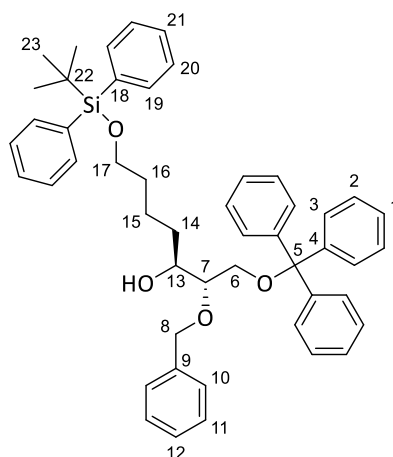
Matteson-Homologisierung:

In einem ausgeheizten Schlenkkolben wurden 9.39 g (14.9 mmol, 1.0 Äq.) Boronsäureester **35** und 2.90 mL (3.81 g, 44.8 mmol, 3.0 Äq.) DCM (abs.) in 21 mL THF (abs.) gelöst und auf – 40 °C gekühlt. Anschließend wurde die frisch hergestellte LDA-Lösung langsam zugetropft und die erhaltene Lösung 10 min bei – 40 °C gerührt. Hierzu wurden dann 8.14 g (59.8 mmol, 4.0 Äq.) ausgeheiztes Zinkchlorid in 36 mL THF (abs.) langsam zugegeben und die Reaktionslösung 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die so erhaltene Chlorboronsäureester-Lösung wurde danach mit *n*Pentan verdünnt und mit gesättigter NH₄Cl-Lösung hydrolysiert. Nach erfolgter Phasentrennung wurde die wässrige Phase dreimal mit PE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Dann wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der erhaltene Rückstand **36** unter Stickstoffatmosphäre in 60 mL THF (abs.) gelöst. Die erhaltene Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und tropfenweise mit der zuvor hergestellten Grignard-Lösung versetzt. Das Gemisch wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt, mit gesättigter NH₄Cl-Lösung hydrolysiert und dreimal mit PE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt **38** wurde ohne weitere Aufreinigung im nächsten Schritt umgesetzt.

Oxidation:

Zu einer Lösung des zuvor hergestellten Boronsäureesters **38** in 75 mL THF wurden bei 0 °C nacheinander 34 mL (34.0 mmol, 2.25 Äq.) Natronlauge (1 M) und 3.4 mL (33.6 mmol, 2.25 Äq.) Wasserstoffperoxid-Lösung (30 Gew.-% in Wasser) zugegeben und die erhaltene Reaktionslösung 90 min bei Raumtemperatur gerührt. Überschüssiges Peroxid wurde mit einer Natriumsulfit-Lösung (1 M) reduziert und die wässrige Phase im Anschluss dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, PE:EE 90:10 → 85:15) und es wurden 7.53 g (10.2 mmol, 69 % d. Th. über 3 Stufen) des Alkohols **39** als farbloses Harz erhalten.

R_f (39) = 0.35 (SiO₂, PE:EE 80:20)


39

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.03 (s, 9 H, 23-H), 1.24 – 1.37 (sh, 3 H, 14-H, 15-H_a), 1.41 – 1.55 (sh, 3 H, 15-H_b, 16-H), 2.39 (d, ³J_{O_H,13} = 5.4 Hz, 1 H, O-H), 3.24 (dd, ²J_{6a,6b} = 9.8 Hz, ³J_{6a,7} = 4.7 Hz, 1 H, 6-H_a), 3.35 (ddd, ³J_{7,6a} = 4.7 Hz, ³J_{7,13} = 4.4 Hz, ³J_{7,6b} = 4.1 Hz, 1 H, 7-H), 3.38 (dd, ²J_{6b,6a} = 9.8 Hz, ³J_{6b,7} = 4.1 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.61 (t, ³J_{17,16} = 6.5 Hz, 2 H, 17-H), 3.67 (m, 1 H, 13-H), 4.46 (d, ²J_{8a,8b} = 11.4 Hz, 1 H, 8-H_a), 4.76 (d, ²J_{8b,8a} = 11.4 Hz, 1 H, 8-H_b), 7.20 – 7.42 (sh, 20 H, 1-H, 3-H, 10-H, 11-H, 12-H, 20-H, 21-H), 7.46 (m, 6 H, 2-H), 7.65 (m, 4 H, 19-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 19.2 (s, C-22), 21.9 (t, C-15), 26.9 (q, C-23), 32.6 (t, C-14), 32.9 (t, C-16), 63.4 (t, C-6), 63.9 (t, C-17), 71.6 (d, C-13), 72.9 (t, C-8), 80.9 (d, C-7), 86.9 (s, C-5), 127.1 (d, C-1), 127.6 (d, C-20), 127.8 (d, C-12), 127.9 (d, C-3), 128.0 (d, C-10), 128.4 (d, C-11), 128.6 (d, C-2), 129.5 (d, C-21), 134.1 (s, C-18), 135.5 (d, C-19), 138.2 (s, C-9), 143.8 (s, C-4).

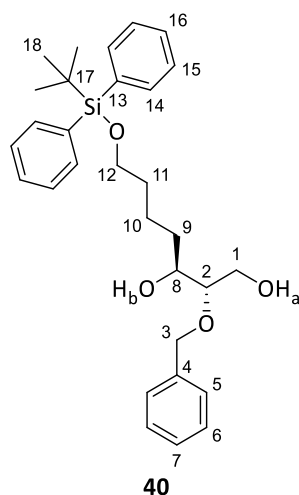
Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +7.1$ [c = 0.5, CHCl₃]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₀ H ₃₇ O ₄ Si [M-Trityl-2H] ⁺	489.2456	489.2466

(2*S*,3*S*)-2-(Benzyloxy)-7-[(*tert*-butyldiphenylsilyloxy]heptan-1,3-diol (**40**)

7.53 g (10.2 mmol, 1.0 Äq.) des Alkohols **39** in 28.5 mL DCM (abs.) wurden unter Stickstoffatmosphäre zu 9.22 g (41.0 mmol, 4.0 Äq.) ausgeheiztem Zinkbromid bei 0 °C zugegeben. Die Suspension wurde 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 738 μ L Wasser versetzt. Die erhaltene Lösung wurde 50 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit gesättigter NaHCO₃-Lösung hydrolysiert. Das Gemisch wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, PE:EE 80:20 → 60:40) und es wurden 4.03 g (8.18 mmol, 80 % d. Th.) des Diols **40** als farbloses Harz erhalten.

R_f (40) = 0.19 (SiO₂, PE:EE 60:40)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.04 (s, 9 H, 18-H), 1.37 (m, 1 H, 10- H_a), 1.46 – 1.62 (sh, 5 H, 9-H, 10- H_b , 11-H), 2.21 (bs, 1 H, O- H_a), 2.33 (bs, 1 H, O- H_b), 3.34 (ddd, $^3J_{2,1a} = ^3J_{2,8} = 4.4$ Hz, $^3J_{2,1b} = 4.1$ Hz, 1 H, 2-H), 3.65 (t, $^3J_{17,16} = 6.3$ Hz, 2 H, 12-H), 3.66 – 3.72 (sh, 2 H, 1- H_a , 8-H), 3.86 (dd, $^2J_{1b,1a} = 11.7$ Hz, $^3J_{1b,2} = 2.8$ Hz, 1- H_b), 4.59 (d, $^2J_{3a,3b} = 11.4$ Hz, 1 H, 3- H_a), 4.71 (d, $^2J_{3b,3a} = 11.4$ Hz, 1 H, 3- H_b), 7.27 – 7.43 (sh, 11 H, 5-H, 6-H, 7-H, 15-H, 16-H), 7.66 (m, 4 H, 14-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 19.2 (s, C-17), 21.9 (t, C-10), 26.8 (q, C-18), 32.4 (t, C-9), 33.2 (t, C-11), 61.9 (t, C-1), 63.8 (t, C-12), 72.1 (d, C-8), 72.7 (t, C-3), 81.1 (d, C-2), 127.6 (d, C-15), 127.9 (d, C-5), 128.0 (d, C-7), 128.5 (d, C-6), 129.5 (d, C-16), 134.0 (s, C-13), 135.5 (d, C-14), 137.9 (s, C-4).

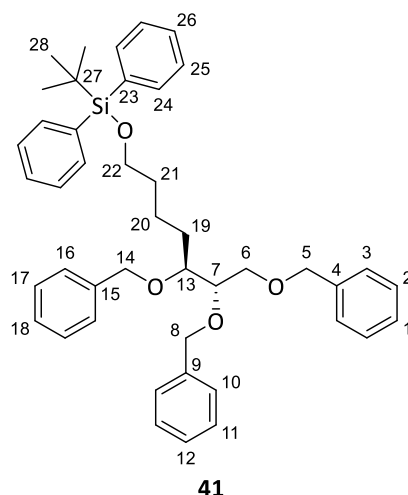
Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = + 3.2$ [$c = 1.0$, CHCl_3]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{O}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	493.2769	493.2769

***tert*-Butyldiphenyl{[(5*S*,6*S*)-5,6,7-tris(benzyloxy)heptyl]oxy}silan (**41**)**

Zu einer Lösung von 1.11 g (2.25 mmol, 1.0 Äq.) Diol **40** in 22.5 mL THF (abs.) wurden unter Stickstoffatmosphäre bei 0 °C nacheinander 758 mg (6.76 mmol, 3.0 Äq.) $\text{KO}t\text{Bu}$ und 1.05 mL (1.54 g, 9.01 mmol, 4.0 Äq.) Benzylbromid zugegeben. Das erhaltene Gemisch wurde 100 min bei 0 °C gerührt und mit gesättigter NH_4Cl -Lösung hydrolysiert. Die Lösung wurde dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Cyclohexan:EE 100:0 \rightarrow 90:10) und es wurden 1.35 g (2.00 mmol, 89 % d. Th.) des Tribenzylethers **41** als farbloses Öl erhalten.

R_f (41**)** = 0.26 (SiO_2 , PE:EE 90:10)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.04 (s, 9 H, 28-H), 1.24 (m, 1 H, 20-H_a), 1.37 – 1.65 (sh, 5 H, 19-H, 20-H_b, 21-H), 3.50 (dt, ³J_{13,7} = 8.2 Hz, ³J_{13,19} = 4.3 Hz, 1 H, 13-H), 3.57 – 3.63 (sh, 3 H, 6-H_a, 22-H), 3.68 – 3.73 (sh, 2 H, 6-H_b, 7-H), 4.49 (d, ²J_{14a,14b} = 11.5 Hz, 1 H, 14-H_a), 4.50 (s, 2 H, 5-H), 4.56 (d, ²J_{14b,14a} = 11.5 Hz, 1 H, 14-H_b), 4.61 (d, ²J_{8a,8b} = 11.9 Hz, 1 H, 8-H_a), 4.75 (d, ²J_{8b,8a} = 11.9 Hz, 1 H, 8-H_b), 7.21 – 7.43 (sh, 21 H, 1-H, 2-H, 3-H, 10-H, 11-H, 12-H, 16-H, 17-H, 18-H, 25-H, 26-H), 7.66 (m, 4 H, 24-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 19.2 (s, C-27), 22.3 (t, C-20), 26.9 (q, C-28), 29.9 (t, C-19), 32.6 (t, C-21), 63.8 (t, C-22), 70.5 (t, C-6), 72.8 (t, C-14), 72.9 (t, C-8), 73.4 (t, C-5), 79.1 (d, C-13), 79.2 (d, C-7), 127.5, 127.5, 127.5 (3d, C-1, C-12, C-18), 127.6 (d, C-25), 127.6, 128.0, 128.0 (3d, C-3, C-10, C-16), 128.2, 128.3, 128.3 (3d, C-2, C-11, C-17), 129.5 (d, C-26), 134.1 (s, C-23), 135.5 (d, C-24), 138.3 (s, C-4), 138.6 (s, C-15), 138.8 (s, C-9).

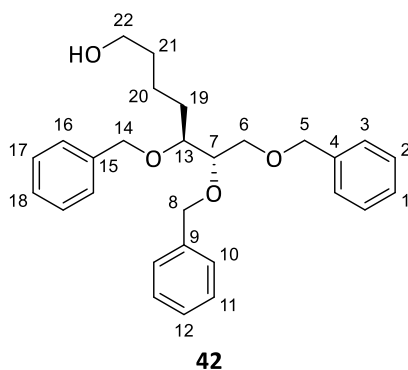
Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +0.7$ [c = 1.0, CHCl₃]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₄₄ H ₅₃ O ₄ Si [M+H] ⁺	673.3708	673.3731

(5S,6S)-5,6,7-Tris(benzyloxy)heptan-1-ol (**42**)

Zu einer Lösung von 1.34 g (1.99 mmol, 1.0 Äq.) des Tribenzylothers **41** in 13.3 mL THF wurden 2.50 mL (2.50 mmol, 1.25 Äq.) TBAF-Lösung (1 M in THF) langsam bei 0 °C zugegeben. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und mit gesättigter NH₄Cl-Lösung hydrolysiert. Das Gemisch wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Cyclohexan:EE 100:0 → 60:40) und es wurden 827 mg (1.90 mmol, 96 % d. Th.) des Alkohols **42** als farbloses Öl erhalten.

R_f (42) = 0.22 (SiO₂, PE:EE 60:40)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.22 (m, 1 H, 20-H_a), 1.34 – 1.50 (sh, 5 H, 19-H_a, 20-H_b, 21-H, O-H), 1.60 (m, 1 H, 19-H_b), 3.49 – 3.56 (sh, 3 H, 13-H, 22-H), 3.62 (dd, ²J_{6a,6b} = 11.0 Hz, ³J_{6a,7} = 7.2 Hz, 1 H, 6-H_a), 3.69 – 3.74 (sh, 2 H, 6-H_b, 7-H), 4.50 (d, ²J_{14a,14b} = 11.8 Hz, 1 H, 14-H_a), 4.51 (s, 2 H, 5-H), 4.58 (d, ²J_{14b,14a} = 11.8 Hz, 1 H, 14-H_b), 4.61 (d, ²J_{8a,8b} = 11.9 Hz, 1 H, 8-H_a), 4.76 (d, ²J_{8b,8a} = 11.9 Hz, 1 H, 8-H_b), 7.23 – 7.36 (sh, 15 H, 1-H, 2-H, 3-H, 10-H, 11-H, 12-H, 16-H, 17-H, 18-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 22.0 (t, C-20), 29.8 (t, C-19), 32.6 (t, C-21), 62.7 (t, C-22), 70.4 (t, C-6), 72.7 (t, C-14), 72.9 (t, C-8), 73.4 (t, C-5), 79.0 (d, C-13), 79.0 (d, C-7), 127.5, 127.5, 127.6 (3d, C-1, C-12, C-18), 127.6, 128.0, 128.0 (3d, C-3, C-10, C-16), 128.2, 128.3, 128.3 (3d, C-2, C-11, C-17), 138.3 (s, C-4), 138.6 (s, C-15), 138.7 (s, C-9).

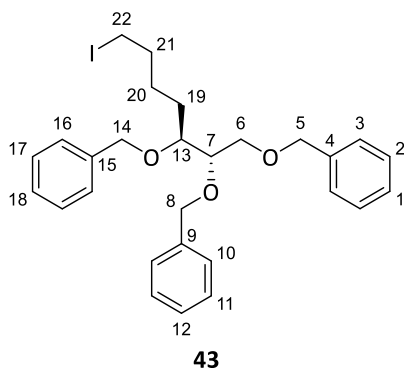
Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -3.9$ [c = 1.0, CHCl₃]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₈ H ₃₅ O ₄ [M+H] ⁺	435.2530	435.2531

{[(2S,3S)-7-Iodheptan-1,2,3-triyl]tris(oxy)}tris(methylen)tribenzol (**43**)

Gemäß **AAV 3** wurden 2.33 g (8.88 mmol, 1.25 Äq.) Triphenylphosphin, 604 mg (8.88 mmol, 2.5 Äq.) Imidazol, 2.24 g (8.84 mmol, 1.24 Äq.) Iod und 3.10 g (7.13 mmol, 1.0 Äq.) des Alkohols **42** in insgesamt 48 mL DCM (abs.) für 25 min bei 0 °C und 3 h bei Raumtemperatur miteinander umgesetzt. Als nächstes wurde die Reaktionslösung mit einer Natriumsulfit-Lösung (1 M) gewaschen und die wässrige Phase zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan:EE 100:0 → 80:20) wurden 3.64 g (6.69 mmol, 94 % d. Th.) des Iodids **43** als farbloses Öl erhalten.

R_f (43) = 0.30 (SiO₂, PE:EE 90:10)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.24 (m, 1 H, 20-H_a), 1.37 – 1.50 (sh, 2 H, 19-H_a, 20-H_b), 1.57 (m, 1 H, 19-H_b), 1.71 (m, 2 H, 21-H), 3.08 (t, ³J_{22,21} = 7.1 Hz, 2 H, 22-H), 3.50 (dt, ³J_{13,7} = 8.1 Hz, ³J_{13,19} = 4.4 Hz,

1 H, 13-H), 3.61 (dd, $^2J_{6a,6b} = 10.9$ Hz, $^3J_{6a,7} = 7.1$ Hz, 1 H, 6-H_a), 3.68 – 3.73 (sh, 2 H, 6-H_b, 7-H), 4.49 (d, $^2J_{14a,14b} = 11.6$ Hz, 1 H, 14-H_a), 4.51 (s, 2 H, 5-H), 4.59 (d, $^2J_{14b,14a} = 11.6$ Hz, 1 H, 14-H_b), 4.62 (d, $^2J_{8a,8b} = 12.0$ Hz, 1 H, 8-H_a), 4.77 (d, $^2J_{8b,8a} = 12.0$ Hz, 1 H, 8-H_b), 7.24 – 7.39 (sh, 15 H, 1-H, 2-H, 3-H, 10-H, 11-H, 12-H, 16-H, 17-H, 18-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.9$ (t, C-22), 26.9 (t, C-20), 29.0 (t, C-19), 34.4 (t, C-21), 70.3 (t, C-6), 72.8 (t, C-14), 72.9 (t, C-8), 73.4 (t, C-5), 78.7 (d, C-13), 78.9 (d, C-7), 127.6, 127.6, 127.6 (3d, C-1, C-12, C-18), 127.7, 128.0, 128.1 (3d, C-3, C-10, C-16), 128.3, 128.3, 128.4 (3d, C-2, C-11, C-17), 138.2 (s, C-4), 138.5 (s, C-15), 138.7 (s, C-9).

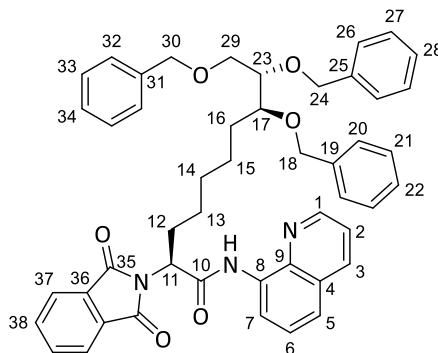
Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -1.3$ [$c = 1.0$, CHCl_3]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{IO}_3$ [M+H] ⁺	435.2530	435.2531

(2S,8S,9S)-8,9,10-Tris(benzyloxy)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-N-(chinolin-8-yl)decanamid (44)

Zu einer Lösung von 100 mg (184 μmol , 1.3 Äq.) des Iodids **43** und 48.8 mg (141 μmol , 1.0 Äq.) Verbindung **2** in 1.06 mL *tert*-Amylalkohol/1,2-Dichlorethan (1:1) wurden nacheinander 31.2 mg (113 μmol , 80 mol%) Silbercarbonat, 3.2 mg (14.0 μmol , 10 mol%) Palladiumacetat und 11.8 mg (42.0 μmol , 30 mol%) Dibenzylphosphat zugegeben. Die erhaltene hellgrüne Suspension wurde 22 h in einem verschlossenen Crimp-Vial unter Argonatmosphäre bei 60 °C gerührt. Danach wurde die braune Suspension eingengt und säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Cyclohexan:EE 100:0 → 70:30). Es wurden 83.1 mg (109 μmol , 77 % d. Th.) des Produktes **44** als farbloses Harz erhalten.

R_f (**44**) = 0.34 (SiO_2 , PE:EE 60:40)



44

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.15$ (m, 1 H, 15-H_a), 1.25 – 1.46 (sh, 6 H, 13-H, 14-H, 15-H_b, 16-H_a), 1.55 (m, 1 H, 16-H_b), 2.33 (m, 1 H, 12-H_a), 2.55 (m, 1 H, 12-H_b), 3.48 (dt, $^3J_{17,23} = 8.0$ Hz, $^3J_{17,16} = 4.4$ Hz, 1 H, 17-H), 3.60 (dd, $^2J_{29a,29b} = 11.0$ Hz, $^3J_{29a,23} = 7.3$ Hz, 1 H, 29-H_a), 3.66 – 3.72 (sh, 2 H, 23-H, 29-H_b), 4.48 (d, $^2J_{18a,18b} = 11.6$ Hz, 1 H, 18-H_a), 4.49 (s, 2 H, 30-H), 4.55 (d, $^2J_{18b,18a} = 11.6$ Hz, 1 H, 18-H_b), 4.60 (d, $^2J_{24a,24b} = 12.0$ Hz, 1 H, 24-H_a), 4.74 (d, $^2J_{24b,24a} = 12.0$ Hz, 1 H, 24-H_b), 5.10 (dd, $^3J_{11,12b} = 11.0$ Hz, $^3J_{11,12a} = 5.3$ Hz, 1 H, 11-H), 7.20 – 7.35 (sh, 15 H, 20-H, 21-H, 22-H, 26-H, 27-H, 28-H, 32-H, 33-H, 34-H), 7.40 (dd, $^3J_{2,3} = 8.3$ Hz, $^3J_{2,1} = 4.3$ Hz, 1 H, 2-H), 7.48 – 7.54 (sh, 2 H, 5-H, 6-H), 7.75 (m, 2 H, 38-H), 7.90 (m, 2 H, 37-H), 8.13 (dd, $^3J_{3,2} = 8.3$ Hz, $^4J_{3,1} = 1.6$ Hz, 1 H, 3-H), 8.69 (dd, $^3J_{1,2} = 4.3$ Hz, $^4J_{1,3} = 1.6$ Hz, 1 H, 1-H), 8.72 (m, 1 H, 7-H), 10.33 (s, 1 H, N-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 25.7$ (t, C-15), 26.6 (t, C-13), 28.7 (t, C-12), 29.1 (t, C-14), 29.9 (t, C-16), 55.2 (d, C-11), 70.4 (t, C-29), 72.7 (t, C-18), 72.9 (t, C-24), 73.3 (t, C-30), 78.9 (d, C-17), 78.9 (d, C-23), 116.7 (d, C-7), 121.6 (d, C-2), 121.9 (d, C-5), 123.6 (d, C-37), 127.3 (d, C-6), 127.5, 127.6, 128.0, 128.0, 128.2, 128.3 (9d, C-20, C-21, C-22, C-26, C-27, C-28, C-32, C-33, C-34), 127.8 (s, C-4), 131.8 (s,

C-36), 133.9 (s, C-8), 134.2 (d, C-38), 136.2 (d, C-3), 138.3 (s, C-31), 138.5 (s, C-9), 138.6 (s, C-19), 138.7 (s, C-25), 148.3 (d, C-1), 167.0 (s, C-10), 168.1 (s, C-35).

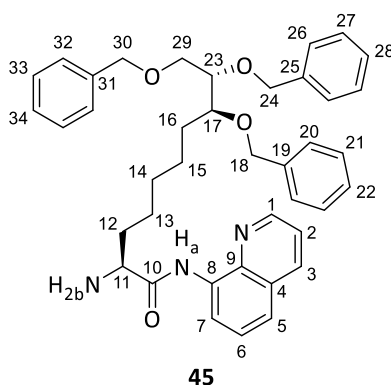
Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -2.9$ [$c = 0.5$, CHCl_3]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{48}\text{H}_{48}\text{N}_3\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	762.3538	762.3579

(2S,8S,9S)-2-Amino-8,9,10-tris(benzyloxy)-N-(chinolin-8-yl)decanamid (45)

Zu einer Lösung von 1.36 g (1.79 mmol, 1.0 Äq.) Verbindung **44** in 12.3 mL Ethanol wurden nacheinander 312 μL (231 mg, 1.79 mmol, 1.0 Äq.) DIPEA und 105 μL (107 mg, 2.15 mmol, 1.2 Äq.) Hydrazinhydrat zugegeben und die Reaktionslösung 20 h bei 80 °C gerührt. Im Laufe der Reaktion bildete sich ein weißer Niederschlag (Phthalhydrazid). Die Reaktionslösung wurde anschließend eingengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Cyclohexan:EE 100:0 \rightarrow 50:50). Es wurden 1.06 g (1.68 mmol, 94 % d. Th.) des freien Amins **45** als farbloses Harz erhalten.

R_f (**45**) = 0.15 (SiO_2 , PE:EE 50:50)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.19$ (m, 1 H, 15- H_a), 1.27 (m, 2 H, 14-H), 1.32 – 1.46 (sh, 4 H, 13-H, 15- H_b , 16- H_a), 1.56 (m, 1 H, 16- H_b), 1.66 (m, 1 H, 12- H_a), 1.69 (bs, 2 H, N- H_b), 1.95 (m, 1 H, 12- H_b), 3.49 (dt, $^3J_{17,23} = 8.1$ Hz, $^3J_{17,16} = 4.3$ Hz, 1 H, 17-H), 3.57 – 3.64 (sh, 2 H, 11-H, 29- H_a), 3.67 – 3.73 (sh, 2 H, 23-H, 29- H_b), 4.48 (d, $^2J_{18a,18b} = 11.6$ Hz, 1 H, 18- H_a), 4.50 (s, 2 H, 30-H), 4.56 (d, $^2J_{18b,18a} = 11.6$ Hz, 1 H, 18- H_b), 4.61 (d, $^2J_{24a,24b} = 11.9$ Hz, 1 H, 24- H_a), 4.75 (d, $^2J_{24b,24a} = 11.9$ Hz, 1 H, 24- H_b), 7.21 – 7.36 (sh, 15 H, 20-H, 21-H, 22-H, 26-H, 27-H, 28-H, 32-H, 33-H, 34-H), 7.44 (dd, $^3J_{2,3} = 8.2$ Hz, $^3J_{2,1} = 4.2$ Hz, 1 H, 2-H), 7.49 – 7.57 (sh, 2 H, 5-H, 6-H), 8.15 (dd, $^3J_{3,2} = 8.3$ Hz, $^4J_{3,1} = 1.7$ Hz, 1 H, 3-H), 8.85 (dd, $^3J_{7,6} = 7.3$ Hz, $^3J_{7,5} = 1.7$ Hz, 1 H, 7-H), 8.87 (dd, $^3J_{1,2} = 4.2$ Hz, $^4J_{1,3} = 1.7$ Hz, 1 H, 1-H), 11.38 (s, 1 H, N- H_a).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 25.8$ (t, C-15), 25.8 (t, C-13), 29.4 (t, C-14), 30.0 (t, C-16), 35.2 (t, C-12), 56.5 (d, C-11), 70.4 (t, C-29), 72.7 (t, C-18), 72.9 (t, C-24), 73.3 (t, C-30), 79.0 (d, C-17), 79.0 (d, C-23), 116.4 (d, C-7), 121.5 (d, C-2), 121.6 (d, C-5), 127.3 (d, C-6), 127.5, 127.5, 127.6, 128.0, 128.0, 128.2, 128.3 (9d, C-20, C-21, C-22, C-26, C-27, C-28, C-32, C-33, C-34), 128.1 (s, C-4), 134.4 (s, C-8), 136.2 (d, C-3), 138.3 (s, C-31), 138.6 (s, C-19), 138.7 (s, C-25), 139.0 (s, C-9), 148.5 (d, C-1), 174.1 (s, C-10).

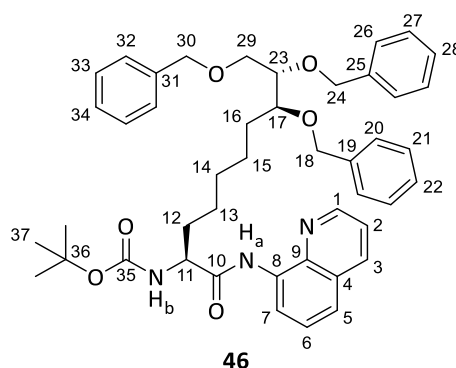
Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +3.6$ [$c = 1.0$, CHCl_3]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{40}\text{H}_{46}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	632.3483	632.3502

[(2S,8S,9S)-8,9,10-Tris(benzyloxy)-1-oxo-1-(chinolin-8-ylamino)decan-2-yl]-tert-butylcarbammat (46)

Zu einer Lösung von 631 mg (999 μmol , 1.0 Äq.) Amin **45** und 101 mg (1.20 mmol, 1.2 Äq.) NaHCO_3 in 10 mL $\text{THF:H}_2\text{O}$ (1:1) wurden 262 mg (1.20 mmol, 1.2 Äq.) Boc_2O bei 0 °C zugegeben und das erhaltene Reaktionsgemisch über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Zugabe von Wasser wurde das Gemisch dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Cyclohexan:EE 100:0 \rightarrow 80:20) und es wurden 694 mg (948 μmol , 95 % d. Th.) des Carbamats **46** als farbloses Harz erhalten.

R_f (46) = 0.25 (SiO_2 , PE:EE 70:30)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.14 (m, 1 H, 15- H_a), 1.20 – 1.60 (sh, 6 H, 13-H, 14-H, 15- H_b , 16- H_a), 1.48 (s, 9 H, 37-H), 1.64 (m, 1 H, 16- H_b), 1.71 (m, 1 H, 12- H_a), 1.94 (m, 1 H, 12- H_b), 3.47 (dt, $^3J_{17,23}$ = 8.0 Hz, $^3J_{17,16}$ = 4.4 Hz, 1 H, 17-H), 3.59 (dd, $^2J_{29a,29b}$ = 11.0 Hz, $^3J_{29a,23}$ = 7.2 Hz, 1 H, 29- H_a), 3.65 – 3.72 (sh, 2 H, 23-H, 29- H_b), 4.41 (m, 1 H, 11-H), 4.48 (d, $^2J_{18a,18b}$ = 11.6 Hz, 1 H, 18- H_a), 4.49 (s, 2 H, 30-H), 4.55 (d, $^2J_{18b,18a}$ = 11.6 Hz, 1 H, 18- H_b), 4.60 (d, $^2J_{24a,24b}$ = 12.0 Hz, 1 H, 24- H_a), 4.74 (d, $^2J_{24b,24a}$ = 12.0 Hz, 1 H, 24- H_b), 5.20 (d, $^3J_{\text{NHb},11}$ = 6.7 Hz, 1 H, N- H_b), 7.20 – 7.36 (sh, 15 H, 20-H, 21-H, 22-H, 26-H, 27-H, 28-H, 32-H, 33-H, 34-H), 7.43 (dd, $^3J_{2,3}$ = 8.3 Hz, $^3J_{2,1}$ = 4.3 Hz, 1 H, 2-H), 7.50 – 7.56 (sh, 2 H, 5-H, 6-H), 8.15 (dd, $^3J_{3,2}$ = 8.3 Hz, $^4J_{3,1}$ = 1.5 Hz, 1 H, 3-H), 8.77 (dd, $^3J_{7,6}$ = 6.6 Hz, $^4J_{7,5}$ = 2.3 Hz, 1 H, 7-H), 8.80 (dd, $^3J_{1,2}$ = 4.3 Hz, $^4J_{1,3}$ = 1.5 Hz, 1 H, 1-H), 10.29 (s, 1 H, N- H_a).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 25.5 (t, C-15), 25.7 (t, C-13), 28.4 (q, C-37), 29.4 (t, C-14), 30.0 (t, C-16), 32.9 (t, C-12), 55.7 (d, C-11), 70.4 (t, C-29), 72.7 (t, C-18), 72.9 (t, C-24), 73.3 (t, C-30), 78.9 (d, C-17), 79.0 (d, C-23), 80.0 (s, C-36), 116.5 (d, C-7), 121.6 (d, C-2), 121.8 (d, C-5), 127.3 (d, C-6), 127.5, 127.6, 128.0, 128.1, 128.2, 128.3 (9d, C-20, C-21, C-22, C-26, C-27, C-28, C-32, C-33, C-34), 127.9 (s, C-4), 134.1 (s, C-8), 136.2 (d, C-3), 138.3 (s, C-31), 138.6 (s, C-9), 138.6 (s, C-19), 138.7 (s, C-25), 148.3 (d, C-1), 155.5 (s, C-35), 170.8 (s, C-10).

Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -12.4$ [$c = 0.5$, CHCl_3]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{45}\text{H}_{53}\text{N}_3\text{O}_6$ [M] ⁺	731.3929	731.3908

(2S,8S,9S)-2-Azido-8,9,10-tris(benzyloxy)-N-(chinolin-8-yl)decanamid (47)
Herstellung von Triflylazid:

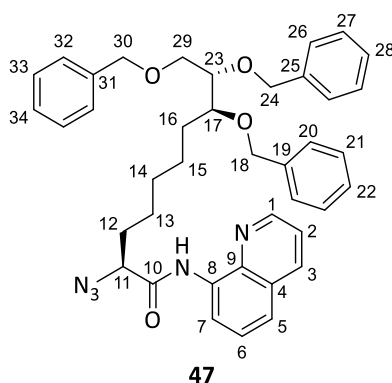
Zu einer Lösung von 404 mg (6.21 mmol, 1.6 Äq.) Natriumazid in 1.0 mL Wasser wurden zunächst 1.0 mL Toluol zugegeben. Nachdem das Zweiphasengemisch auf 0 °C gekühlt wurde, wurden 660 μL (1.10 g, 3.91 mmol, 1.0 Äq.) Tf_2O langsam zugetropft und das Gemisch zuerst 30 min bei 0 °C und

danach 2 h bei 10 °C gerührt. Anschließend wurde so lange gesättigte NaHCO₃-Lösung zugegeben bis keine Gasentwicklung mehr erfolgte, woraufhin die Phasen getrennt wurden. Die wässrige Phase wurde zweimal mit je 1.0 mL Toluol extrahiert. Nach Vereinigung der organischen Phasen wurde eine ca. 1.3 M Triflylazid-Lösung erhalten.

Diazotransfer:

Zu einer Mischung von 339 mg (537 μmol, 1.0 Äq.) des Amins **45** in 637 μL Wasser wurden nacheinander 182 mg (2.17 mmol, 4.0 Äq.) NaHCO₃, 5.8 mg (23.0 μmol, 4.3 mol%) Kupfersulfat-Pentahydrat, 1.30 mL (ca. 1.66 mmol, 3.1 Äq.) der Triflylazid-Lösung und 4.7 mL Methanol zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel anschließend bei Raumtemperatur unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan:EE 100:0 → 70:30, dann C18, H₂O:MeCN 100:0 → 0:100) wurden 338 mg (513 μmol, 96 % d. Th.) des Azids **47** als farbloses Harz erhalten.

R_f (47) = 0.20 (SiO₂, PE:EE 80:20)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.16 (m, 1 H, 15-H_a), 1.27 (m, 2 H, 14-H), 1.33 – 1.51 (sh, 4 H, 13-H, 15-H_b, 16-H_a), 1.56 (m, 1 H, 16-H_b), 1.99 (m, 2 H, 12-H), 3.48 (dt, ³J_{17,23} = 8.1 Hz, ³J_{17,16} = 4.4 Hz, 1 H, 17-H), 3.60 (dd, ²J_{29a,29b} = 10.9 Hz, ³J_{29a,23} = 7.1 Hz, 1 H, 29-H_a), 3.67 – 3.72 (sh, 2 H, 23-H, 29-H_b), 4.19 (dd, ³J_{11,12a} = 7.2 Hz, ³J_{11,12b} = 4.9 Hz, 1 H, 11-H), 4.48 (d, ²J_{18a,18b} = 11.5 Hz, 1 H, 18-H_a), 4.50 (s, 2 H, 30-H), 4.56 (d, ²J_{18b,18a} = 11.5 Hz, 1 H, 18-H_b), 4.60 (d, ²J_{24a,24b} = 11.9 Hz, 1 H, 24-H_a), 4.75 (d, ²J_{24b,24a} = 11.9 Hz, 1 H, 24-H_b), 7.21 – 7.36 (sh, 15 H, 20-H, 21-H, 22-H, 26-H, 27-H, 28-H, 32-H, 33-H, 34-H), 7.47 (dd, ³J_{2,3} = 8.2 Hz, ³J_{2,1} = 4.2 Hz, 1 H, 2-H), 7.52 – 7.57 (sh, 2 H, 5-H, 6-H), 8.17 (dd, ³J_{3,2} = 8.2 Hz, ⁴J_{3,1} = 1.6 Hz, 1 H, 3-H), 8.78 (m, 1 H, 7-H), 8.87 (dd, ³J_{1,2} = 4.2 Hz, ⁴J_{1,3} = 1.6 Hz, 1 H, 1-H), 10.61 (s, 1 H, N-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 25.4 (t, C-13), 25.7 (t, C-15), 29.3 (t, C-14), 29.9 (t, C-16), 32.4 (t, C-12), 65.1 (d, C-11), 70.4 (t, C-29), 72.7 (t, C-18), 72.9 (t, C-24), 73.3 (t, C-30), 78.9 (d, C-17), 78.9 (d, C-23), 116.7 (d, C-7), 121.7 (d, C-2), 122.3 (d, C-5), 127.2 (d, C-6), 127.5, 127.6, 128.0, 128.0, 128.2, 128.3 (9d, C-20, C-21, C-22, C-26, C-27, C-28, C-32, C-33, C-34), 128.0 (s, C-4), 133.7 (s, C-8), 136.3 (d, C-3), 138.3 (s, C-31), 138.6 (s, C-19), 138.7 (s, C-9), 138.7 (s, C-25), 148.6 (d, C-1), 168.0 (s, C-10).

Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -20.3$ [c = 1.0, CHCl₃]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₄₀ H ₄₃ N ₅ O ₄ [M] ⁺	657.3310	657.3314

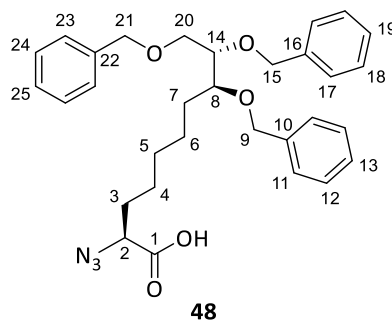
(2S,8S,9S)-2-Azido-8,9,10-tris(benzyloxy)decansäure (48)Boc-Schützung:

Zu einer Lösung von 889 mg (1.35 mmol, 1.0 Äq.) Azid **47** in 13.5 mL Acetonitril wurden nacheinander 105 mg (859 μ mol, 64 mol%) 4-Dimethylaminopyridin und 1.18 g (5.41 mmol, 4.0 Äq.) Boc₂O zugegeben, woraufhin sich die Lösung rot färbte. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel anschließend unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan:EE 100:0 → 70:30) wurde das Boc-geschützte Derivat als farbloses Harz erhalten.

Aminochinolin-Abspaltung:

Zu einer Lösung des Boc-geschützten Derivats in 13.5 mL THF wurden bei 0 °C nacheinander 114 mg (2.70 mmol, 2.0 Äq.) Lithiumhydroxid-Monohydrat in 6.8 mL Wasser und 678 μ L (6.76 mmol, 5.0 Äq.) Wasserstoffperoxid-Lösung (30 Gew.-% in Wasser) zugetropft. Die Reaktionslösung wurde 60 min bei 0 °C gerührt und überschüssiges Peroxid mit einer Natriumsulfit-Lösung (1 M) reduziert. Danach wurde das Gemisch mit verdünnter Salzsäure (1 M) angesäuert und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan:EE + 1 % HOAc 100:0 → 0:100) wurden 678 mg (1.28 mmol, 94 % d. Th. über 2 Stufen) der Carbonsäure **48** als gelbes Harz erhalten.

R_f (48) = 0.27 (SiO₂, PE:EE:HOAc 70:30:1)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.08 – 1.25 (sh, 3 H, 5-H, 6-H_a), 1.28 – 1.46 (sh, 4 H, 4-H, 6-H_b, 7-H_a), 1.56 (m, 1 H, 7-H_b), 1.74 (m, 2 H, 3-H), 3.50 (dt, ³J_{8,14} = 8.1 Hz, ³J_{8,7} = 4.3 Hz, 1 H, 8-H), 3.62 (dd, ²J_{20a,20b} = 10.8 Hz, ³J_{20a,14} = 7.1 Hz, 1 H, 20-H_a), 3.68 – 3.74 (sh, 2 H, 14-H, 20-H_b), 3.80 (dd, ³J_{2,3a} = 8.3 Hz, ³J_{2,3b} = 5.0 Hz, 1 H, 2-H), 4.49 (d, ²J_{9a,9b} = 11.8 Hz, 1 H, 9-H_a), 4.51 (s, 2 H, 21-H), 4.58 (d, ²J_{9b,9a} = 11.8 Hz, 1 H, 9-H_b), 4.61 (d, ²J_{15a,15b} = 12.0 Hz, 1 H, 15-H_a), 4.76 (d, ²J_{15b,15a} = 12.0 Hz, 1 H, 15-H_b), 7.23 – 7.35 (sh, 15 H, 11-H, 12-H, 13-H, 17-H, 18-H, 19-H, 23-H, 24-H, 25-H), 9.02 (bs, 1 H, COO-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 25.5 (t, C-6), 25.6 (t, C-4), 28.9 (t, C-5), 29.8 (t, C-7), 31.1 (t, C-3), 61.7 (d, C-2), 70.2 (t, C-20), 72.7 (t, C-9), 72.8 (t, C-15), 73.3 (t, C-21), 78.8 (d, C-8), 78.9 (d, C-14), 127.6, 127.6, 127.6, 127.7, 128.0, 128.1, 128.3, 128.3 (9d, C-11, C-12, C-13, C-17, C-18, C-19, C-23, C-24, C-25), 138.1 (s, C-22), 138.4 (s, C-10), 138.5 (s, C-16), 175.6 (s, C-1).

Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -5.6$ [c = 1.0, CHCl₃]

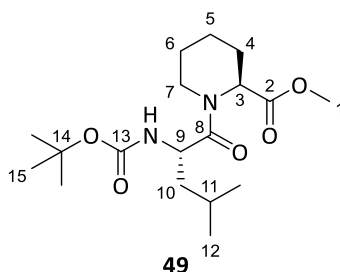
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₁ H ₃₈ N ₃ O ₅ [M+H] ⁺	532.2806	532.2818

4.3.2 Synthese von WF-3161

[(*tert*-Butoxycarbonyl)-L-leucyl]-L-pipecolinsäuremethylester (**49**)

Gemäß **AAV 4** wurden 500 mg (2.77 mmol, 1.0 Äq.) L-Pipecolinsäuremethylester-Hydrochlorid, 690 mg (2.77 mmol, 1.0 Äq.) Boc-L-Leucin-Hydrat, 978 mg (3.05 mmol, 1.1 Äq.) TBTU und 1.2 mL (895 mg, 6.92 mmol, 2.5 Äq.) DIPEA in 28 mL Acetonitril miteinander umgesetzt und die Reaktionslösung danach mit Ethylacetat verdünnt. Das Gemisch wurde dann mit verdünnter Salzsäure (1 M) gewaschen und die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden danach mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan:EE 100:0 → 70:30) wurden 959 mg (2.69 mmol, 97 % d. Th.) des Dipeptids **49** als farbloses Harz erhalten.

R_f (**49**) = 0.28 (SiO₂, PE:EE 70:30), 0.46 (SiO₂, PE:EE 60:40)



Hauptrotamer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.94 (d, ³J_{12,11} = 6.7 Hz, 3 H, 12-H), 1.01 (d, ³J_{12',11} = 6.5 Hz, 3 H, 12-H'), 1.25 – 1.55 (sh, 4 H, 5-H_a, 6-H_a, 10-H), 1.44 (s, 9 H, 15-H), 1.62 – 1.81 (sh, 4 H, 4-H_a, 5-H_b, 6-H_b, 11-H), 2.28 (m, 1 H, 4-H_b), 3.22 (ddd, ²J_{7a,7b} = ³J_{7a,6b} = 13.1 Hz, ³J_{7a,6a} = 2.9 Hz, 1 H, 7-H_a), 3.73 (s, 3 H, 1-H), 3.86 (m, 1 H, 7-H_b), 4.75 (ddd, ³J_{9,10a} = 9.5 Hz, ³J_{9,NH} = 8.9 Hz, ³J_{9,10b} = 3.4 Hz, 1 H, 9-H), 5.31 (d, ³J_{NH,9} = 8.9 Hz, 1 H, N-H), 5.39 (m, 1 H, 3-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 21.0 (t, C-5), 21.7 (q, C-12'), 23.4 (q, C-12), 24.5 (d, C-11), 25.2 (t, C-6), 26.4 (t, C-4), 28.3 (q, C-15), 42.0 (t, C-10), 43.3 (t, C-7), 48.6 (d, C-9), 52.1 (d, C-3), 52.2 (q, C-1), 79.4 (s, C-14), 155.6 (s, C-13), 171.5 (s, C-2), 172.8 (s, C-8).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.92 (d, ³J_{12,11} = 6.9 Hz, 3 H, 12-H), 0.97 (d, ³J_{12',11} = 6.6 Hz, 3 H, 12-H'), 1.41 (s, 9 H, 15-H), 2.36 (m, 1 H, 4-H_b), 2.72 (dt, ²J_{7a,7b} = 13.2 Hz, ³J_{7a,6} = 3.2 Hz, 1 H, 7-H_a), 3.75 (s, 3 H, 1-H), 4.48 (m, 1 H, 7-H_b), 4.58 (ddd, ³J_{9,10a} = ³J_{9,NH} = 8.9 Hz, ³J_{9,10b} = 4.9 Hz, 1 H, 9-H), 4.68 (m, 1 H, 3-H), 5.27 (d, ³J_{NH,9} = 8.9 Hz, 1 H, N-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 20.8 (t, C-5), 22.2 (q, C-12'), 23.2 (q, C-12), 27.2 (t, C-4), 28.3 (q, C-15), 39.9 (t, C-7), 43.5 (t, C-10), 48.3 (d, C-9), 52.6 (q, C-1), 55.9 (d, C-3).

Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -34.0$ [c = 1.0, CHCl₃]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₈ H ₃₃ N ₂ O ₅ [M+H] ⁺	357.2384	357.2374

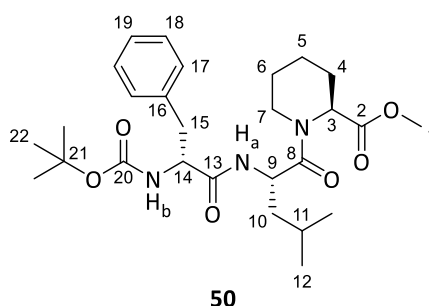
[[*tert*-Butoxycarbonyl]-D-phenylalanyl-L-leucyl]-L-pipecolinsäuremethylester (50)Boc-Abspaltung:

Gemäß **AAV 5** wurden 754 mg (2.12 mmol, 1.0 Äq.) Dipeptid **49** in 5.3 mL (21.2 mmol, 10.0 Äq.) HCl/1,4-Dioxan (4 M) umgesetzt. Das Rohprodukt wurde im nächsten Schritt weiter umgesetzt.

Peptidknüpfung:

Gemäß **AAV 4** wurde das zuvor synthetisierte Hydrochlorid, 561 mg (2.12 mmol, 1.0 Äq.) Boc-D-Phenylalanin, 713 mg (2.22 mmol, 1.05 Äq.) TBTU und 924 μ L (683 mg, 5.29 mmol, 2.5 Äq.) DIPEA in 10.6 mL Acetonitril miteinander umgesetzt und die Reaktionslösung mit Ethylacetat verdünnt. Das Gemisch wurde mit verdünnter Salzsäure (1 M) gewaschen und die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden danach mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan:EE 100:0 → 70:30) wurden 625 mg (1.24 mmol, 59 % d. Th. über 2 Stufen) des Tripeptids **50** als farbloses Harz erhalten.

R_f (50) = 0.27 (SiO₂, PE:EE 60:40)

Hauptrotamer:

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.80 – 0.90 (sh, 6 H, 12-H, 12-H'), 1.23 (m, 1 H, 5-H_a), 1.29 (s, 9 H, 22-H), 1.34 – 1.49 (sh, 4 H, 6-H_a, 10-H, 11-H), 1.50 – 1.70 (sh, 3 H, 4-H_a, 5-H_b, 6-H_b), 2.12 (m, 1 H, 4-H_b), 2.72 (dd, ²J_{15a,15b} = 13.5 Hz, ³J_{15a,14} = 10.3 Hz, 1 H, 15-H_a), 2.90 (dd, ²J_{15b,15a} = 13.5 Hz, ³J_{15b,14} = 4.9 Hz, 1 H, 15-H_b), 3.08 (m, 1 H, 7-H_a), 3.66 (s, 3 H, 1-H), 3.93 (m, 1 H, 7-H_b), 4.22 (m, 1 H, 14-H), 4.84 (m, 1 H, 9-H), 5.19 (m, 1 H, 3-H), 6.93 (d, ³J_{NHb,14} = 8.8 Hz, 1 H, N-H_b), 7.18 (m, 1 H, 19-H), 7.22 – 7.34 (sh, 4 H, 17-H, 18-H), 8.24 (d, ³J_{NHa,9} = 8.6 Hz, 1 H, N-H_a).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 20.5 (t, C-5), 21.6 (q, C-12'), 23.1 (q, C-12), 23.9 (d, C-11), 24.7 (t, C-6), 26.1 (t, C-4), 28.1 (q, C-22), 37.8 (t, C-15), 40.4 (t, C-10), 42.7 (t, C-7), 46.2 (d, C-9), 51.6 (d, C-3), 52.1 (q, C-1), 55.7 (d, C-14), 77.9 (s, C-21), 126.2 (d, C-19), 127.9 (d, C-18), 129.2 (d, C-17), 138.0 (s, C-16), 155.1 (s, C-20), 171.1 (s, C-13), 171.2 (s, C-2), 171.4 (s, C-8).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.28 (s, 9 H, 22-H), 2.18 (m, 1 H, 4-H_b), 2.58 (m, 1 H, 7-H_a), 3.64 (s, 3 H, 1-H), 4.32 (m, 1 H, 7-H_b), 4.72 (m, 1 H, 9-H), 4.83 (m, 1 H, 14-H), 6.81 (d, ³J_{NHb,14} = 8.9 Hz, 1 H, N-H_b), 8.14 (d, ³J_{NHa,9} = 8.8 Hz, 1 H, N-H_a).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 27.8 (q, C-22), 52.3 (q, C-1), 55.4 (d, C-14).

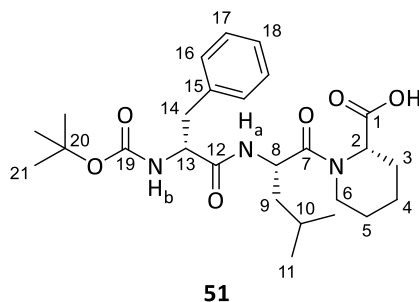
Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -29.0$ [c = 0.5, CHCl₃]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₇ H ₄₂ N ₃ O ₆ [M+H] ⁺	504.3068	504.3075

(S)-1-[(*tert*-Butoxycarbonyl)-D-phenylalanyl-L-leucyl]pipecolinsäure (51)

Zu einer Lösung von 581 mg (1.15 mmol, 1.0 Äq.) Tripeptid **50** in 9.6 mL 1,4-Dioxan wurden 1.75 mL (1.75 mmol, 1.5 Äq.) einer wässrigen LiOH-Lösung (1 M) bei 0 °C zugetropft und die Reaktionslösung über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Das Gemisch wurde im Anschluss mit Salzsäure (1 M) angesäuert und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es wurden 554 mg (1.13 mmol, 98 % d. Th.) der freien Carbonsäure **51** als weißes Lyophilisat erhalten.

R_f (51) = 0.18 (SiO₂, PE:EE 50:50)


Hauptrotamer:

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.80 – 0.87 (sh, 6 H, 11-H, 11-H'), 1.16 – 1.45 (sh, 5 H, 5-H_a, 4-H_a, 9-H, 10-H), 1.29 (s, 9 H, 21-H), 1.52 (m, 1 H, 3-H_a), 1.57 – 1.70 (sh, 2 H, 4-H_b, 5-H_b), 2.13 (m, 1 H, 3-H_b), 2.71 (dd, ²J_{14a,14b} = 13.4 Hz, ³J_{14a,13} = 10.4 Hz, 1 H, 14-H_a), 2.90 (dd, ²J_{14b,14a} = 13.4 Hz, ³J_{14b,13} = 4.8 Hz, 1 H, 14-H_b), 3.12 (m, 1 H, 6-H_a), 3.88 (m, 1 H, 6-H_b), 4.23 (m, 1 H, 13-H), 4.83 (m, 1 H, 8-H), 5.10 (m, 1 H, 2-H), 6.93 (d, ³J_{NHb,13} = 8.8 Hz, 1 H, N-H_b), 7.18 (m, 1 H, 18-H), 7.22 – 7.34 (sh, 4 H, 16-H, 17-H), 8.20 (d, ³J_{NHa,8} = 8.7 Hz, 1 H, N-H_a), 12.82 (bs, 1 H, COO-H).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 20.7 (t, C-4), 21.6 (q, C-11'), 23.2 (q, C-11), 23.9 (d, C-10), 24.8 (t, C-5), 26.2 (t, C-3), 28.1 (q, C-21), 37.8 (t, C-14), 40.4 (t, C-9), 42.7 (t, C-6), 46.2 (d, C-8), 51.5 (d, C-2), 55.7 (d, C-13), 77.9 (s, C-20), 126.2 (d, C-18), 128.0 (d, C-17), 129.2 (d, C-16), 138.0 (s, C-15), 155.1 (s, C-19), 171.1 (s, C-12), 171.2 (s, C-7), 172.3 (s, C-1).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.21 (s, 9 H, 21-H), 2.19 (m, 1 H, 3-H_b), 2.65 (m, 1 H, 6-H_a), 4.31 (m, 1 H, 6-H_b), 4.62 (m, 1 H, 2-H), 4.70 (m, 1 H, 8-H), 6.90 (d, ³J_{NHb,13} = 9.3 Hz, 1 H, N-H_b), 7.92 (d, ³J_{NHa,8} = 8.2 Hz, 1 H, N-H_a).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 27.8 (q, C-21).

Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -29.6$ [c = 0.5, CHCl₃]

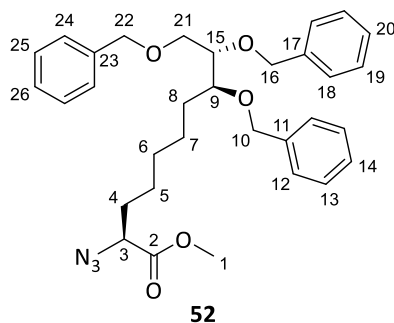
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₆ H ₄₀ N ₃ O ₆ [M+H] ⁺	490.2912	490.2934

(2S,8S,9S)-2-Azido-8,9,10-tris(benzyloxy)decansäuremethylester (52)

Zu einer Lösung von 393 mg (739 μmol, 1.0 Äq.) Carbonsäure **48** in 7.4 mL DMF (abs.) wurden bei 0 °C nacheinander 255 mg (1.85 mmol, 2.5 Äq.) Kaliumcarbonat und 139 μL (315 mg, 2.22 mmol, 3.0 Äq.) Methyljodid zugegeben und die Reaktionslösung über 3 h auf Raumtemperatur erwärmt. Die Mischung wurde mit Wasser hydrolysiert und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem

Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan:EE 100:0 → 80:20) wurden 364 mg (667 μmol, 90 % d. Th.) des Methylesters **52** als farbloses Öl erhalten.

R_f (**52**) = 0.39 (SiO₂, PE:EE 80:20)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.10 – 1.27 (sh, 3 H, 6-H, 7-H_a), 1.28 – 1.46 (sh, 4 H, 5-H, 7-H_b, 8-H_a), 1.56 (m, 1 H, 8-H_b), 1.73 (m, 2 H, 4-H), 3.50 (dt, ³J_{9,15} = 8.2 Hz, ³J_{9,8} = 4.3 Hz, 1 H, 9-H), 3.62 (dd, ²J_{21a,21b} = 10.9 Hz, ³J_{21a,15} = 7.2 Hz, 1 H, 21-H_a), 3.68 – 3.74 (sh, 2 H, 15-H, 21-H_b), 3.75 – 3.80 (sh, 4 H, 1-H, 3-H), 4.49 (d, ²J_{10a,10b} = 11.6 Hz, 1 H, 10-H_a), 4.51 (s, 2 H, 22-H), 4.58 (d, ²J_{10b,10a} = 11.6 Hz, 1 H, 10-H_b), 4.62 (d, ²J_{16a,16b} = 12.0 Hz, 1 H, 16-H_a), 4.76 (d, ²J_{16b,16a} = 12.0 Hz, 1 H, 16-H_b), 7.24 – 7.37 (sh, 15 H, 12-H, 13-H, 14-H, 18-H, 19-H, 20-H, 24-H, 25-H, 26-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 25.6 (t, C-7), 25.6 (t, C-5), 29.0 (t, C-6), 29.9 (t, C-8), 31.2 (t, C-4), 52.5 (q, C-1), 61.9 (d, C-3), 70.4 (t, C-21), 72.7 (t, C-10), 72.9 (t, C-16), 73.4 (t, C-22), 78.9 (d, C-9), 78.9 (d, C-15), 127.5, 127.5, 127.6, 127.6, 128.0, 128.0, 128.2, 128.3, 128.3 (9d, C-12, C-13, C-14, C-18, C-19, C-20, C-24, C-25, C-26), 138.3 (s, C-23), 138.6 (s, C-11), 138.7 (s, C-17), 171.1 (s, C-2).

Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -8.0$ [c = 0.5, CHCl₃]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₂ H ₄₀ NO ₅ [M-N ₂ +H] ⁺	518.2901	518.2910

1-Phenylbut-3-in-1-ol^[217]

Herstellung von Isopropylmagnesiumbromid:

In einem ausgeheizten Schlenk Kolben wurden unter Stickstoffatmosphäre 990 mg (40.7 mmol, 1.5 Äq.) Magnesium in 3.5 mL Diethylether (abs.) suspendiert und mit 100 μL (218 mg, 1.16 mmol, 4 mol%) 1,2-Dibromethan versetzt. Das Gemisch wurde kurz mit dem Heißluftfön erhitzt und 5 min rühren gelassen. Anschließend wurden über 30 min 2.55 mL (3.34 g, 27.2 mmol, 1.0 Äq.) 2-Brompropan in 13 mL Diethylether (abs.) so zugetropft, dass das Gemisch gelinde siedete. Anschließend wurde das Gemisch noch 20 min refluxiert.

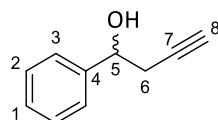
Nucleophile Addition:

1-Phenylbut-3-in-1-ol wurde nach einer modifizierten Vorschrift von Sato *et al.*^[185] hergestellt.

In einem ausgeheizten Schlenk Kolben wurden unter Stickstoffatmosphäre 796 μL (7.15 mmol, 1.43 Äq.) Propargylbromid (80 Gew.-% in Toluol) und 2.1 mL (2.03 g, 7.15 mmol, 1.43 Äq.) Titan(IV)-isopropoxid in 50 mL Diethylether (abs.) gelöst und die erhaltene Lösung auf –50 °C gekühlt. Hierzu wurden 9.5 mL (13.6 mmol, 2.7 Äq.) der Isopropylmagnesiumbromid-Lösung (ca. 1.43 M) bei –50 °C zugetropft, woraufhin sich die Lösung gelb färbte. Die Lösung wurde 60 min zwischen –40 °C und –50 °C gerührt (Schwarzfärbung) und im Anschluss bei –40 °C langsam mit 505 μL (531 mg,

5.00 mmol, 1.0 Äq.) frisch destilliertem Benzaldehyd versetzt. Die Reaktionslösung wurde über 30 min auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und mit verdünnter Salzsäure (1 M) hydrolysiert. Nach erfolgter Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , $n\text{Pentan:Et}_2\text{O}$ 95:5 \rightarrow 80:20) wurden 532 mg (3.64 mmol, 73 % d. Th.) 1-Phenylbut-3-in-1-ol als gelbes Öl erhalten.

R_f (1-Phenylbut-3-in-1-ol) = 0.15 (SiO_2 , PE:Et₂O 80:20)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.08 (t, $^4J_{8,6}$ = 2.6 Hz, 1 H, 8-H), 2.38 (d, $^3J_{\text{OH},5}$ = 3.6 Hz, 1 H, O-H), 2.65 (dd, $^3J_{6,5}$ = 6.3 Hz, $^4J_{6,8}$ = 2.6 Hz, 2 H, 6-H), 4.88 (td, $^3J_{5,6}$ = 6.3 Hz, $^3J_{5,\text{OH}}$ = 3.6 Hz, 1 H, 5-H), 7.28 – 7.41 (sh, 5 H, 1-H, 2-H, 3-H).

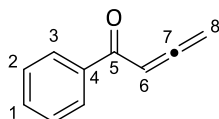
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 29.4 (t, C-6), 71.0 (d, C-8), 72.3 (d, C-5), 80.6 (s, C-7), 125.7 (d, C-3), 128.0 (d, C-1), 128.5 (d, C-2), 142.4 (s, C-4).

1-Phenylbuta-2,3-dien-1-on^[218]

1-Phenylbuta-2,3-dien-1-on wurde nach einer modifizierten Vorschrift von Zhao *et al.*^[184] hergestellt.

Zu einer Lösung von 100 mg (684 μmol , 1.0 Äq.) 1-Phenylbut-3-in-1-ol in 6.8 mL DCM (abs.) wurden bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ nacheinander 575 mg (6.84 mmol, 10.0 Äq.) NaHCO_3 und 435 mg (1.03 mmol, 1.5 Äq.) DMP zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 90 min bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und überschüssiges DMP anschließend mit gesättigter Natriumthiosulfat-Lösung reduziert. Nach erfolgter Phasentrennung wurde die wässrige Phase dreimal mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen nacheinander mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , $n\text{Pentan:Et}_2\text{O}$ 95:5 \rightarrow 90:10). Es wurden 83.9 mg (582 μmol , 85 % d. Th.) 1-Phenylbuta-2,3-dien-1-on als bräunliches Öl erhalten.

R_f (1-Phenylbuta-2,3-dien-1-on) = 0.44 (SiO_2 , PE:EE 80:20)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.26 (d, $^4J_{8,6}$ = 6.6 Hz, 2 H, 8-H), 6.45 (t, $^4J_{6,8}$ = 6.6 Hz, 1 H, 6-H), 7.45 (m, 2 H, 2-H), 7.56 (m, 1 H, 1-H), 7.90 (m, 2 H, 3-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 79.3 (t, C-8), 93.3 (d, C-6), 128.4 (d, C-2), 128.7 (d, C-3), 132.8 (d, C-1), 137.4 (s, C-4), 191.1 (s, C-5), 217.1 (s, C-7).

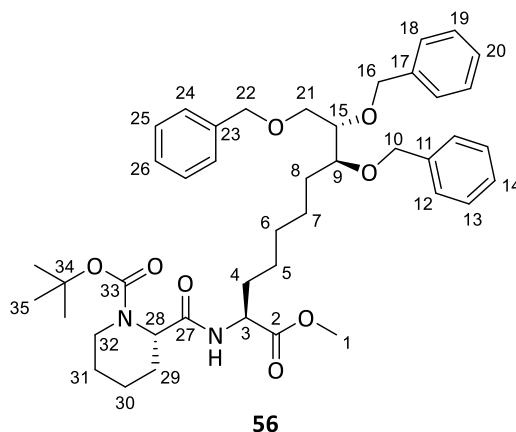
(S)-2-[[[(2S,8S,9S)-8,9,10-Tris(benzyloxy)-1-methoxy-1-oxodecan-2-yl]carbamoyl]piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester (56)Staudinger-Reduktion:

Zu einer Lösung von 235 mg (430 μmol , 1.0 Äq.) des Azids **52** in 4.1 mL THF wurden nacheinander 166 μL Wasser und 338 mg (1.29 mmol, 3.0 Äq.) Triphenylphosphin zugegeben und die erhaltene Lösung 3 h bei 50 °C gerührt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Cyclohexan:EE 100:0 \rightarrow 0:100, dann C18, H_2O :MeCN 100:0 \rightarrow 0:100). Es wurden 210 mg (404 μmol , 94 % d. Th.) des Amins **53** als farbloses Harz erhalten.

Peptidknüpfung:

Gemäß **AAV 4** wurden 210 mg (404 μmol , 1.0 Äq.) des Amins **53**, 102 mg (444 μmol , 1.1 Äq.) Boc-L-Pipecolinsäure, 143 mg (444 μmol , 1.1 Äq.) TBTU und 85.0 μL (62.6 mg, 484 μmol , 1.2 Äq.) DIPEA in 4.0 mL Acetonitril miteinander umgesetzt und die Reaktionslösung im Anschluss mit Ethylacetat verdünnt. Das Gemisch wurde dann mit verdünnter Salzsäure (1 M) gewaschen und die wässrige Phase zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden danach mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Cyclohexan:EE 100:0 \rightarrow 75:25) wurden 271 mg (371 μmol , 92 % d. Th. über 2 Stufen) des Dipeptids **56** als farbloses Harz erhalten.

R_f (**56**) = 0.28 (SiO_2 , PE:EE 70:30)

Hauptrotamer:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.10 – 1.30 (sh, 5 H, 5- H_a , 6-H, 7-H), 1.30 – 1.45 (sh, 3 H, 5- H_b , 8- H_a , 31- H_a), 1.48 (s, 9 H, 35-H), 1.50 – 1.66 (sh, 6 H, 4- H_a , 8- H_b , 29- H_a , 30-H, 31- H_b), 1.78 (m, 1 H, 4- H_b), 2.27 (m, 1 H, 29- H_b), 2.75 (m, 1 H, 32- H_a), 3.49 (dt, $^3J_{9,15}$ = 8.2 Hz, $^3J_{9,8}$ = 4.4 Hz, 1 H, 9-H), 3.61 (dd, $^2J_{21a,21b}$ = 10.8 Hz, $^3J_{21a,15}$ = 7.2 Hz, 1 H, 21- H_a), 3.68 – 3.72 (sh, 2 H, 15-H, 21- H_b), 3.72 (s, 3 H, 1-H), 3.99 (m, 1 H, 32- H_b), 4.49 (d, $^2J_{10a,10b}$ = 11.6 Hz, 1 H, 10- H_a), 4.51 (s, 2 H, 22-H), 4.56 (m, 1 H, 3-H), 4.57 (d, $^2J_{10b,10a}$ = 11.6 Hz, 1 H, 10- H_b), 4.61 (d, $^2J_{16a,16b}$ = 12.0 Hz, 1 H, 16- H_a), 4.74 (m, 1 H, 28-H), 4.75 (d, $^2J_{16b,16a}$ = 12.0 Hz, 1 H, 16- H_b), 6.62 (m, 1 H, N-H), 7.24 – 7.36 (sh, 15 H, 12-H, 13-H, 14-H, 18-H, 19-H, 20-H, 24-H, 25-H, 26-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 20.5 (t, C-30), 24.8 (t, C-31), 25.3 (t, C-7), 25.4 (t, C-29), 25.7 (t, C-5), 28.3 (q, C-35), 29.2 (t, C-6), 30.0 (t, C-8), 32.5 (t, C-4), 42.2 (t, C-32), 52.0 (d, C-3), 52.2 (q, C-1), 53.7 (d, C-28), 70.4 (t, C-21), 72.7 (t, C-10), 72.9 (t, C-16), 73.3 (t, C-22), 79.0 (d, C-9), 79.0 (d, C-15), 80.6 (s,

C-34), 127.5, 127.5, 127.6, 127.9, 128.0, 128.2, 128.3 (9d, C-12, C-13, C-14, C-18, C-19, C-20, C-24, C-25, C-26), 138.3 (s, C-23), 138.6 (s, C-11), 138.7 (s, C-17), 170.9 (s, C-27), 172.6 (s, C-2).

Das Signal von C-33 liegt im Grundrauschen.

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.15 (m, 1 H, 32-H_b), 6.43 (m, 1 H, N-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 41.3 (t, C-32), 55.4 (d, C-28).

Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -31.3$ [c = 0.5, CHCl₃]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₈ H ₅₁ N ₂ O ₆ [M-tBuOCO+2H] ⁺	631.3742	631.3755

(2S,8S,9S)-8,9,10-Tris(benzyloxy)-2-((S)-1-[(tert-butoxycarbonyl)-L-leucyl]piperidin-2-carboxamido)decansäuremethylester (63)

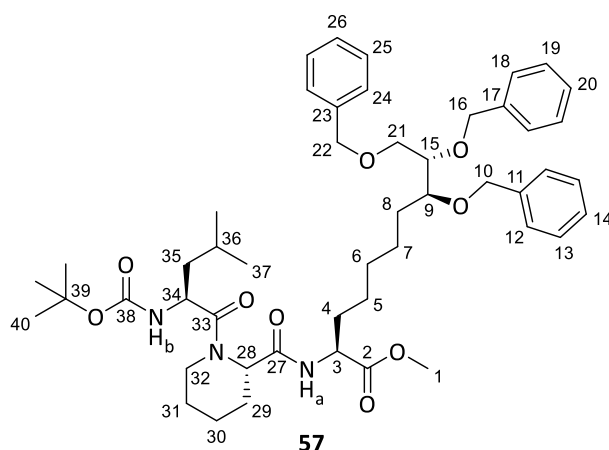
Boc-Abspaltung:

Gemäß **AAV 5** wurden 265 mg (363 μmol, 1.0 Äq.) Dipeptid **56** in 908 μL (3.63 mmol, 10.0 Äq.) HCl/1,4-Dioxan (4 M) umgesetzt. Das Rohprodukt wurde im nächsten Schritt weiter umgesetzt.

Peptidknüpfung:

Gemäß **AAV 6** wurde das zuvor synthetisierte Hydrochlorid, 101 mg (435 μmol, 1.2 Äq.) Boc-L-Leucin, 227 mg (435 μmol, 1.2 Äq.) PyAOP und 158 μL (117 mg, 907 μmol, 2.5 Äq.) DIPEA in 3.65 mL DMF (abs.) miteinander umgesetzt und die Reaktionslösung danach mit Ethylacetat verdünnt. Das Gemisch wurde mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (C18, H₂O:MeCN 100:0 → 0:100) wurden 286 mg (339 μmol, 93 % d. Th. über 2 Stufen) des Tripeptids **57** als farbloses Harz erhalten.

R_f (**57**) = 0.34 (SiO₂, PE:EE 60:40)



Hauptrotamer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.91 (d, ³J_{37,36} = 6.6 Hz, 3 H, 37-H), 0.99 (d, ³J_{37',36} = 6.5 Hz, 3 H, 37'-H'), 1.10 – 1.28 (sh, 5 H, 5-H_a, 6-H, 7-H), 1.28 – 1.45 (sh, 5 H, 5-H_b, 8-H_a, 31-H_a, 35-H), 1.44 (s, 9 H, 40-H), 1.50 – 1.65 (sh, 3 H, 4-H_a, 8-H_b, 31-H_b), 1.65 – 1.80 (sh, 5 H, 4-H_b, 29-H_a, 30-H, 36-H), 2.21 (m, 1 H, 29-H_b), 3.14 (ddd, ²J_{32a,32b} = ³J_{32a,31b} = 12.4 Hz, ³J_{32a,31a} = 1.6 Hz, 1 H, 32-H_a), 3.49 (dt, ³J_{9,15} = 8.2 Hz,

$^3J_{9,8} = 4.2$ Hz, 1 H, 9-H), 3.61 (dd, $^2J_{21a,21b} = 10.9$ Hz, $^3J_{21a,15} = 7.2$ Hz, 1 H, 21-H_a), 3.67 – 3.72 (sh, 2 H, 15-H, 21-H_b), 3.72 (s, 3 H, 1-H), 3.82 (m, 1 H, 32-H_b), 4.48 (m, 1 H, 3-H), 4.48 (d, $^2J_{10a,10b} = 11.6$ Hz, 1 H, 10-H_a), 4.51 (s, 2 H, 22-H), 4.57 (d, $^2J_{10b,10a} = 11.6$ Hz, 1 H, 10-H_b), 4.61 (d, $^2J_{16a,16b} = 12.0$ Hz, 1 H, 16-H_a), 4.73 (m, 1 H, 34-H), 4.75 (d, $^2J_{16b,16a} = 12.0$ Hz, 1 H, 16-H_b), 5.21 (m, 1 H, 28-H), 5.29 (d, $^3J_{NHb,34} = 9.1$ Hz, 1 H, N-H_b), 6.34 (d, $^3J_{NHa,3} = 7.7$ Hz, 1 H, N-H_a), 7.24 – 7.36 (sh, 15 H, 12-H, 13-H, 14-H, 18-H, 19-H, 20-H, 24-H, 25-H, 26-H).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 20.2$ (t, C-30), 21.6 (q, C-37'), 23.4 (q, C-37), 24.6 (d, C-36), 25.3 (t, C-31), 25.3 (t, C-7), 25.5 (t, C-29), 25.7 (t, C-5), 28.3 (q, C-40), 29.3 (t, C-6), 30.0 (t, C-8), 32.3 (t, C-4), 42.4 (t, C-35), 43.6 (t, C-32), 48.7 (d, C-34), 52.0 (d, C-28), 52.1 (d, C-3), 52.3 (q, C-1), 70.4 (t, C-21), 72.7 (d, C-10), 72.9 (t, C-16), 73.4 (t, C-22), 79.0 (d, C-9), 79.0 (d, C-15), 79.6 (s, C-39), 127.5, 127.6, 127.6, 127.9, 128.0, 128.2, 128.3, 128.3 (9d, C-12, C-13, C-14, C-18, C-19, C-20, C-24, C-25, C-26), 138.3 (s, C-23), 138.6 (s, C-11), 138.7 (s, C-17), 155.5 (s, C-38), 170.4 (s, C-27), 171.9 (s, C-33), 172.6 (s, C-2).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.96$ (d, $^3J_{37,36} = 6.6$ Hz, 3 H, 37-H), 0.96 (d, $^3J_{37,36} = 6.5$ Hz, 3 H, 37-H'), 1.38 (s, 9 H, 40-H), 1.85 (m, 1 H, 4-H_b), 2.46 (ddd, $^2J_{32a,32b} = ^3J_{32a,31b} = 13.0$ Hz, $^3J_{32a,31a} = 1.8$ Hz, 1 H, 32-H_a), 2.55 (m, 1 H, 29-H_b), 3.69 (s, 3 H, 1-H), 4.38 – 4.45 (sh, 2 H, 3-H, 34-H), 4.51 (m, 1 H, 28-H), 4.62 (m, 1 H, 32-H_b), 4.98 (d, $^3J_{NHb,34} = 7.3$ Hz, 1 H, N-H_b), 7.97 (d, $^3J_{NHa,3} = 7.6$ Hz, 1 H, N-H_a).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 20.7$ (t, C-30), 23.4 (q, C-37), 24.7 (d, C-36), 25.8 (t, C-5), 26.1 (t, C-29), 26.1 (t, C-7), 28.2 (q, C-40), 29.2 (t, C-6), 30.1 (t, C-8), 30.7 (t, C-4), 40.0 (t, C-32), 40.8 (t, C-35), 49.2 (d, C-34), 53.2 (d, C-3), 56.2 (d, C-28), 70.5 (t, C-21), 79.0 (d, C-9), 79.1 (d, C-15), 80.3 (s, C-39), 138.3 (s, C-23), 138.6 (s, C-11), 155.6 (s, C-38), 169.8 (s, C-27), 172.7 (s, C-2), 173.2 (s, C-33).

Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -43.8$ [$c = 0.5$, $CHCl_3$]

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
$C_{49}H_{70}N_3O_9$ [M+H] ⁺	844.5107	844.5119

(2S,8S,9S)-8,9,10-Tris(benzyloxy)-2-[(S)-1-[(tert-butoxycarbonyl)-D-phenylalanyl-L-leucyl]piperidin-2-carboxamido]decansäuremethylester (54)

Boc-Abspaltung:

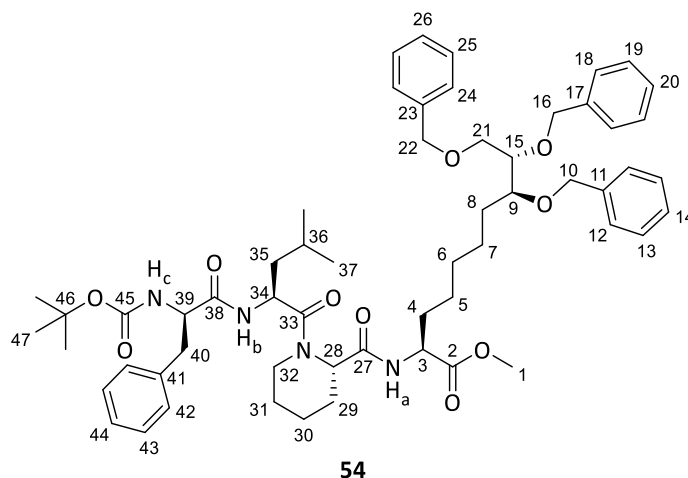
274 mg (324 μ mol, 1.0 Äq.) Tripeptid **57** wurden in 1.4 mL DCM gelöst und bei 0 °C mit 1.4 mL TFA:Triisopropylsilan:Wasser (92.5:5:2.5) versetzt. Die erhaltene Lösung wurde 60 min bei 0 °C gerührt und das Lösungsmittel bei niedriger Temperatur unter vermindertem Druck entfernt. TFA wurde weitgehend mit Cyclohexan codestilliert und das erhaltene TFA-Salz ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt eingesetzt.

Peptidknüpfung:

Gemäß **AAV 6** wurde das zuvor synthetisierte TFA-Salz, 101 mg (356 μ mol, 1.1 Äq.) Boc-D-Phenylalanin, 186 mg (356 μ mol, 1.1 Äq.) PyAOP und 141 μ L (105 mg, 810 μ mol, 2.5 Äq.) DIPEA in 3.24 mL DMF (abs.) miteinander umgesetzt und die Reaktionslösung danach mit Ethylacetat verdünnt. Das Gemisch wurde mit verdünnter Salzsäure (1 M) gewaschen und die wässrige Phase zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden danach mit gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Cyclohexan:EE

100:0 → 60:40) wurden 276 mg (278 μmol, 86 % d. Th. über 2 Stufen) des Tetrapeptids **54** als farbloses Harz erhalten.

R_f (**54**) = 0.39 (SiO₂, PE:EE 50:50)



Hauptrotamer:

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 373 K): δ = 0.85 (d, ³J_{37,36} = 6.4 Hz, 3 H, 37-H), 0.86 (d, ³J_{37',36} = 6.3 Hz, 3 H, 37'-H), 1.20 – 1.67 (sh, 17 H, 4-H, 5-H, 6-H, 7-H, 8-H, 29-H_a, 30-H, 31-H, 35-H), 1.32 (s, 9 H, 47-H), 1.71 (m, 1 H, 36-H), 2.16 (m, 1 H, 29-H_b), 2.80 (dd, ²J_{40a,40b} = 13.9 Hz, ³J_{40a,39} = 9.2 Hz, 1 H, 40-H_a), 2.99 (m, 1 H, 40-H_b), 3.33 (m, 1 H, 32-H_a), 3.55 (dt, ³J_{9,15} = 7.8 Hz, ³J_{9,8} = 4.4 Hz, 1 H, 9-H), 3.62 (dd, ²J_{21a,21b} = 10.2 Hz, ³J_{21a,15} = 6.0 Hz, 1 H, 21-H_a), 3.63 (s, 3 H, 1-H), 3.68 – 3.75 (sh, 2 H, 15-H, 21-H_b), 3.88 (m, 1 H, 32-H_b), 4.23 – 4.29 (sh, 2 H, 34-H, 39-H), 4.50 (d, ²J_{10a,10b} = 11.8 Hz, 1 H, 10-H_a), 4.51 (s, 2 H, 22-H), 4.55 (d, ²J_{10b,10a} = 11.8 Hz, 1 H, 10-H_b), 4.59 (d, ²J_{16a,16b} = 11.9 Hz, 1 H, 16-H_a), 4.69 (d, ²J_{16b,16a} = 11.9 Hz, 1 H, 16-H_b), 4.81 (m, 1 H, 3-H), 5.04 (m, 1 H, 28-H), 6.35 (m, 1 H, N-H_c), 7.15 – 7.65 (sh, 20 H, 12-H, 13-H, 14-H, 18-H, 19-H, 20-H, 24-H, 25-H, 26-H, 42-H, 43-H, 44-H), 7.56 (m, 1 H, N-H_b), 7.75 (d, ³J_{NH_a,3} = 7.9 Hz, 1 H, N-H_a).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 20.1 (t, C-30), 21.7 (q, C-37'), 23.3 (q, C-37), 24.3 (d, C-36), 25.4 (t, C-31), 25.7 (t, C-7), 26.3 (t, C-5), 28.2 (q, C-47), 29.2 (t, C-29), 29.3 (t, C-4), 30.0 (t, C-6), 32.1 (t, C-8), 39.2 (t, C-40), 42.0 (t, C-35), 43.7 (t, C-32), 48.2 (d, C-34), 52.0 (d, C-39), 52.2 (d, C-3), 52.2 (q, C-1), 56.5 (d, C-28), 70.4 (t, C-21), 72.7 (t, C-10), 72.9 (t, C-16), 73.4 (t, C-22), 79.0 (d, C-15), 79.0 (d, C-9), 80.0 (s, C-46), 126.8, 127.5, 127.6, 127.6, 127.9, 127.9, 127.8, 128.2, 128.3, 128.6, 128.7, 129.2 (12d, C-12, C-13, C-14, C-18, C-19, C-20, C-24, C-25, C-26, C-42, C-43, C-44), 136.5 (s, C-41), 138.3 (s, C-23), 138.6 (s, C-11), 138.7 (s, C-17), 155.1 (s, C-45), 169.6 (s, C-38), 170.7 (s, C-27), 172.3 (s, C-33), 172.8 (s, C-2).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 20.6 (t, C-30), 21.7 (q, C-37'), 23.2 (q, C-37), 24.6 (d, C-36), 24.8 (t, C-31), 25.8 (t, C-7), 26.1 (t, C-5), 30.9 (t, C-8), 40.1 (t, C-35), 40.7 (t, C-40), 46.8 (d, C-34), 53.2 (d, C-3), 55.7 (d, C-28), 70.5 (t, C-21), 79.0 (d, C-15), 79.1 (d, C-9), 136.7 (s, C-41), 138.3 (s, C-23), 138.6 (s, C-11), 138.8 (s, C-17), 170.9 (s, C-33), 172.8 (s, C-2).

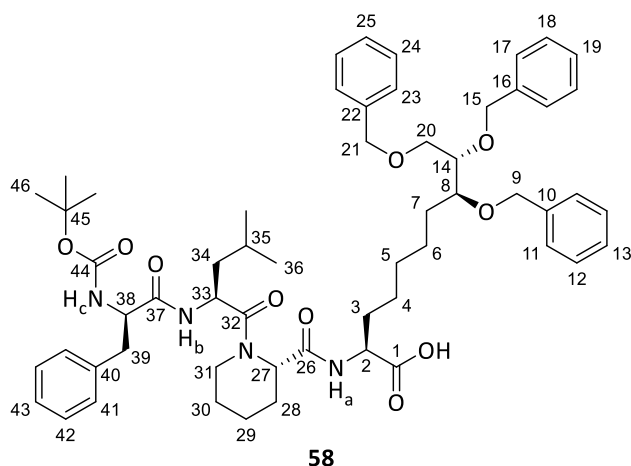
Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -37.9$ [c = 1.0, CHCl₃]

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₅₈ H ₇₉ N ₄ O ₁₀ [M+H] ⁺	991.5791	991.5743

(2S,8S,9S)-8,9,10-Tris(benzyloxy)-2-[(S)-1-[(tert-butoxycarbonyl)-D-phenylalanyl-L-leucyl]piperidin-2-carboxamido]decansäure (58)

Zu einer Lösung von 276 mg (278 μmol , 1.0 Äq.) Tetrapeptid **54** in 2.3 mL 1,4-Dioxan wurden 334 μL (334 μmol , 1.2 Äq.) einer wässrigen LiOH-Lösung (1 M) bei 0 °C zugetropft und die Reaktionslösung über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Das Gemisch wurde als nächstes mit verdünnter Salzsäure (1 M) angesäuert, dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurden 263 mg (269 μmol , 97 % d. Th.) der Tetrapeptidsäure **58** als weißes Lyophilisat erhalten.

R_f (**58**) = 0.28 (SiO_2 , PE:EE 50:50)

**Hauptrotamer:**

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6 , 373 K): δ = 0.85 (d, $^3J_{36,35}$ = 6.3 Hz, 3 H, 36-H), 0.86 (d, $^3J_{36',35}$ = 6.3 Hz, 3 H, 36-H'), 1.20 – 1.66 (sh, 17 H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H, 7-H, 28-H_a, 29-H, 30-H, 34-H), 1.32 (s, 9 H, 46-H), 1.73 (m, 1 H, 35-H), 2.18 (m, 1 H, 28-H_b), 2.80 (dd, $^2J_{39a,39b}$ = 13.8 Hz, $^3J_{39a,38}$ = 9.2 Hz, 1 H, 39-H_a), 2.99 (m, $^2J_{39b,39a}$ = 13.8 Hz, $^3J_{39b,38}$ = 5.3 Hz, 1 H, 39-H_b), 3.27 (m, 1 H, 31-H_a), 3.55 (dt, $^3J_{8,14}$ = 7.6 Hz, $^3J_{8,7}$ = 4.6 Hz, 1 H, 8-H), 3.62 (dd, $^2J_{20a,20b}$ = 10.1 Hz, $^3J_{20a,14}$ = 5.8 Hz, 1 H, 20-H_a), 3.68 – 3.75 (sh, 2 H, 14-H, 20-H_b), 3.89 (m, 1 H, 31-H_b), 4.19 – 4.29 (sh, 2 H, 33-H, 38-H), 4.50 (d, $^2J_{9a,9b}$ = 11.8 Hz, 1 H, 9-H_a), 4.50 (s, 2 H, 21-H), 4.55 (d, $^2J_{9b,9a}$ = 11.8 Hz, 1 H, 9-H_b), 4.59 (d, $^2J_{15a,15b}$ = 12.1 Hz, 1 H, 15-H_a), 4.68 (d, $^2J_{15b,15a}$ = 12.1 Hz, 1 H, 15-H_b), 4.81 (m, 1 H, 2-H), 5.05 (m, 1 H, 27-H), 6.36 (m, 1 H, N-H_c), 7.15 – 7.36 (sh, 21 H, 11-H, 12-H, 13-H, 17-H, 18-H, 19-H, 23-H, 24-H, 25-H, 41-H, 42-H, 43-H, N-H_b), 7.75 (d, $^3J_{\text{NH}_a,3}$ = 8.2 Hz, 1 H, N-H_a).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 20.0 (t, C-29), 21.6 (q, C-36'), 23.3 (q, C-36), 24.6 (d, C-35), 25.4 (t, C-30), 25.7 (t, C-6), 26.3 (t, C-4), 28.2 (q, C-46), 28.2 (t, C-28), 29.3 (t, C-3), 30.0 (t, C-5), 32.0 (t, C-7), 39.1 (t, C-39), 41.5 (t, C-34), 43.8 (t, C-31), 47.1 (d, C-33), 52.2 (d, C-38), 52.2 (d, C-2), 56.8 (d, C-27), 70.4 (t, C-20), 72.7 (t, C-9), 72.9 (t, C-15), 73.3 (t, C-21), 79.0 (d, C-14), 79.0 (d, C-8), 126.8, 127.5, 127.6, 127.6, 127.6, 127.9, 128.0, 128.2, 128.3, 128.5, 128.6, 129.2 (12d, C-11, C-12, C-13, C-17, C-18, C-19, C-23, C-24, C-25, C-41, C-42, C-43), 138.2 (s, C-40), 138.3 (s, C-22), 138.5 (s, C-10), 138.7 (s, C-16), 155.3 (s, C-44), 170.8 (s, C-37), 172.6 (s, C-26), 174.3 (s, C-32), 174.8 (s, C-1).

Das Signal von C-45 liegt im Grundrauschen.

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 25.3 (t, C-30), 25.8 (t, C-6), 26.0 (t, C-4), 26.9 (t, C-7), 40.3 (t, C-34), 53.3 (d, C-2), 70.5 (t, C-20), 138.6 (s, C-10), 138.7 (s, C-16).

Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -32.3$ [$c = 0.5$, CHCl_3]

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₅₇ H ₇₇ N ₄ O ₁₀ [M+H] ⁺	977.5634	977.5661

(3*S*,6*R*,9*S*,15*aS*)-6-Benzyl-9-isobutyl-3-[(6*S*,7*S*)-6,7,8-tris(benzyloxy)octyl]octahydro-2*H*-pyrido[1,2-*a*][1,4,7,10]tetraazacyclododecin-1,4,7,10(3*H*,12*H*)-tetraon (59)

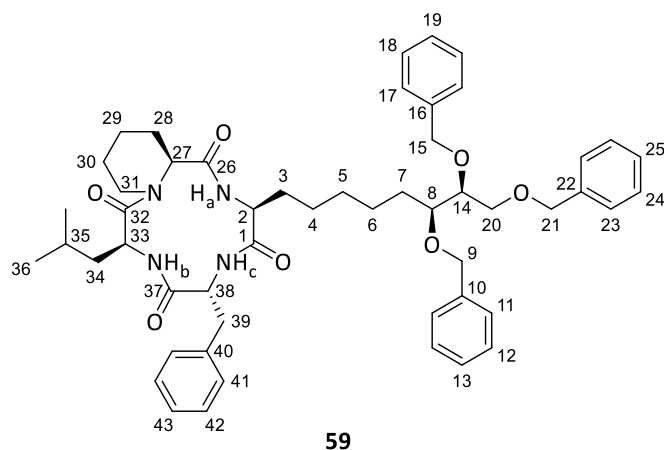
Boc-Abspaltung:

263 mg (269 μmol, 1.0 Äq.) Tetrapeptid **58** wurden in 1.1 mL DCM gelöst und bei 0 °C mit 1.1 mL TFA:Triisopropylsilan:Wasser (92.5:5:2.5) versetzt. Die erhaltene Lösung wurde 40 min bei 0 °C gerührt und das Lösungsmittel bei niedriger Temperatur unter vermindertem Druck entfernt. TFA wurde weitgehend mit Cyclohexan codestilliert und das erhaltene TFA-Salz ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt eingesetzt.

Cyclisierung:

Zu einer Lösung von 1.40 g (2.69 mmol, 10.0 Äq.) PyAOP, 366 mg (2.69 mmol, 10.0 Äq.) HOAt und 470 μL (348 mg, 2.69 mmol, 10.0 Äq.) DIPEA in 250 mL DMF (abs.) wurde bei 0 °C innerhalb von 4 h das zuvor synthetisierte TFA-Salz in 20 mL DMF (abs.) zugetropft. Nach erfolgter Zugabe wurde die Reaktionslösung über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Ethylacetat aufgenommen und mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Cyclohexan:EE 100:0 → 60:40) und es wurden 145 mg (168 μmol, 63 % d. Th. über 2 Stufen) Cyclopeptids **59** als weißes Lyophilisat erhalten.

R_f (59) = 0.43 (SiO₂, PE:EE 50:50)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.80 (d, ³J_{36,35} = 6.5 Hz, 3 H, 36-H), 0.81 (d, ³J_{36',35} = 6.4 Hz, 3 H, 36-H'), 1.06 – 1.30 (sh, 7 H, 4-H_a, 5-H, 6-H, 29-H_a, 35-H), 1.30 – 1.45 (sh, 3 H, 4-H_b, 7-H_a, 30-H_a), 1.46 – 1.62 (sh, 2 H, 3-H_a, 7-H_b), 1.62 – 1.82 (sh, 4 H, 3-H_b, 28-H_a, 29-H_b, 30-H_b), 2.48 (m, 1 H, 28-H_b), 2.66 (m, 1 H, 31-H_a), 2.87 (dd, ²J_{39a,39b} = 14.0 Hz, ³J_{39a,38} = 6.7 Hz, 1 H, 39-H_a), 3.25 (dd, ²J_{39b,39a} = 14.0 Hz, ³J_{39b,38} = 8.8 Hz, 1 H, 39-H_b), 3.49 (dt, ³J_{8,14} = 8.2 Hz, ³J_{8,7} = 4.3 Hz, 1 H, 8-H), 3.61 (dd, ²J_{20a,20b} = 10.9 Hz, ³J_{20a,14} = 7.1 Hz, 1 H, 20-H_a), 3.67 – 3.73 (sh, 2 H, 14-H, 20-H_b), 4.45 (m, 1 H, 2-H), 4.49 (d, ²J_{9b,9a} = 11.6 Hz, 1 H, 9-H_a), 4.51 (s, 2 H, 21-H), 4.57 (d, ²J_{9b,9a} = 11.6 Hz, 1 H, 9-H_b), 4.58 (m, 1 H, 31-H_b), 4.61 (d, ²J_{15a,15b} = 12.0 Hz, 1 H, 15-H_a), 4.65 (m, 1 H, 38-H), 4.75 (d, ²J_{15b,15a} = 12.0 Hz, 1 H, 15-H_b), 4.76 (m, 1 H, 27-H),

4.91 (m, 1 H, 33-H), 5.83 (sh, 2 H, N-H_a, N-H_b), 6.15 (d, ³J_{NHc,38} = 10.8 Hz, 1 H, N-H_c), 7.16 – 7.36 (sh, 20 H, 11-H, 12-H, 13-H, 17-H, 18-H, 19-H, 23-H, 24-H, 25-H, 41-H, 42-H, 43-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 20.7 (t, C-29), 22.0 (q, C-36'), 23.1 (q, C-36), 23.9 (d, C-35), 24.8 (t, C-30), 25.6 (t, C-6), 25.8 (t, C-4), 26.8 (t, C-28), 27.7 (t, C-3), 29.3 (t, C-5), 29.9 (t, C-7), 34.8 (t, C-39), 40.5 (t, C-31), 41.1 (t, C-34), 47.0 (d, C-33), 54.1 (d, C-2), 55.5 (d, C-38), 57.1 (d, C-27), 70.4 (t, C-20), 72.7 (t, C-9), 72.9 (t, C-15), 73.3 (t, C-21), 79.0 (d, C-14), 79.0 (d, C-8), 126.6, 127.5, 127.5, 127.6, 127.9, 128.0, 128.2, 128.3, 128.3, 128.4, 129.2 (12d, C-11, C-12, C-13, C-17, C-18, C-19, C-23, C-24, C-25, C-41, C-42, C-43), 136.7 (s, C-40), 138.3 (s, C-22), 138.6 (s, C-10), 138.7 (s, C-16), 169.5 (s, C-37), 171.2 (s, C-32), 174.3 (s, C-1), 174.5 (s, C-26).

Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -51.1$ [c = 0.5, CHCl₃]

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₅₂ H ₆₇ N ₄ O ₇ [M+H] ⁺	859.5004	859.5005

(3S,6R,9S,15aS)-6-Benzyl-3-[(S)-6-hydroxy-6-[(S)-oxiran-2-yl]hexyl]-9-isobutyloctahydro-2H-pyrido[1,2-a][1,4,7,10]tetraazacyclododecin-1,4,7,10(3H,12H)-tetraon (62)

Hydrierung:

Zu einer Lösung von 145 mg (168 μmol, 1.0 Äq.) Cyclopeptid **59** in 3.4 mL Methanol wurden 30.0 mg Palladium auf Aktivkohle (10 Gew.-% Pd) zugegeben und die erhaltene Suspension über Nacht bei Raumtemperatur unter Wasserstoffatmosphäre (20 bar) gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde durch einen Spritzenfilter filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (C18, H₂O:MeCN 100:0 → 0:100) wurden 87.8 mg (149 μmol, 89 % d. Th.) des Triols **60** als weißes Lyophilisat erhalten.

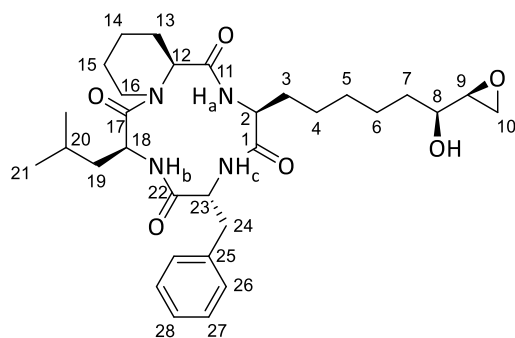
Mesylierung:

Zu einer Lösung von 43.1 mg (73.0 μmol, 1.0 Äq.) des zuvor synthetisierten Triols **60** in 732 μL DCM (abs.) wurden 97.0 μL (89.0 mg, 732 μmol, 10.0 Äq.) 2,4,6-Collidin und 6.9 μL (10.1 mg, 88.6 μmol, 1.2 Äq.) Mesylchlorid bei 0 °C zugegeben und das Reaktionsgemisch 21 h bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit Methanol versetzt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt **61b** wurde ohne Reinigung im nächsten Schritt weiter umgesetzt.

Ringschluss:

Das Rohprodukt **61b** wurde in 14.6 mL Methanol aufgenommen und bei 0 °C mit 55.0 μL (55.6 mg, 365 μmol, 5.0 Äq.) DBU versetzt. Die Reaktion wurde 5.5 h bei 0 °C gerührt und danach das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (C18, H₂O:MeCN 100:0 → 0:100) und präparativer HPLC (Phenomenex Luna, H₂O:MeCN 100:0 → 0:100) wurden 13.3 mg (23.0 μmol, 32 % d. Th.) des Epoxids **62** als weißes Lyophilisat erhalten. Des Weiteren konnten 6.2 mg (10.5 μmol, 14 % d. Th.) des Triols zurückgewonnen werden.

R_f (62) = 0.25 (SiO₂, DCM:MeOH 95:5)



62

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.80 (d, $^3J_{21,20}$ = 6.6 Hz, 3 H, 21-H), 0.81 (d, $^3J_{21',20}$ = 6.6 Hz, 3 H, 21'-H'), 1.16 (m, 1 H, 20-H), 1.20 – 1.45 (sh, 7 H, 4-H, 5-H, 6-H_a, 14-H_a, 15-H_a), 1.45 – 1.69 (sh, 7 H, 3-H_a, 6-H_b, 7-H, 13-H_a, 19-H), 1.70 – 1.79 (sh, 2 H, 14-H_b, 15-H_b), 1.83 (m, 1 H, 3-H_b), 2.12 (bs, 1 H, O-H), 2.48 (m, 1 H, 13-H_b), 2.68 (ddd, $^2J_{16a,16b}$ = $^3J_{16a,15a}$ = 13.4 Hz, $^3J_{16a,15b}$ = 2.9 Hz, 1 H, 16-H_a), 2.71 (dd, $^2J_{10a,10b}$ = 4.9 Hz, $^3J_{10a,9}$ = 2.9 Hz, 1 H, 10-H_a), 2.82 (dd, $^2J_{10b,10a}$ = 4.9 Hz, $^3J_{10b,9}$ = 4.3 Hz, 1 H, 10-H_b), 2.88 (dd, $^2J_{24a,24b}$ = 13.9 Hz, $^3J_{24a,23}$ = 6.8 Hz, 1 H, 24-H_a), 2.97 (ddd, $^3J_{9,8}$ = 5.0 Hz, $^3J_{9,10b}$ = 4.3 Hz, $^3J_{9,10a}$ = 2.9 Hz, 1 H, 9-H), 3.25 (dd, $^2J_{24b,24a}$ = 13.9 Hz, $^3J_{24b,23}$ = 8.9 Hz, 1 H, 24-H_b), 3.42 (m, 1 H, 8-H), 4.52 (ddd, $^3J_{2,3b}$ = 10.2 Hz, $^3J_{2,3a}$ = $^3J_{2,NH_a}$ = 7.7 Hz, 1 H, 2-H), 4.59 (m, 1 H, 16-H_b), 4.64 (ddd, $^3J_{23,NH_c}$ = 10.8 Hz, $^3J_{23,24b}$ = 8.9 Hz, $^3J_{23,24a}$ = 6.8 Hz, 1 H, 23-H), 4.80 (m, 1 H, 12-H), 4.91 (td, $^3J_{18,19}$ = 8.9 Hz, $^3J_{18,NH_b}$ = 6.1 Hz, 1 H, 18-H), 5.95 – 6.15 (sh, 2 H, N-H_a, N-H_b), 6.29 (d, $^3J_{NH_c,23}$ = 10.8 Hz, 1 H, N-H_c), 7.16 – 7.26 (sh, 5 H, 26-H, 27-H, 28-H).

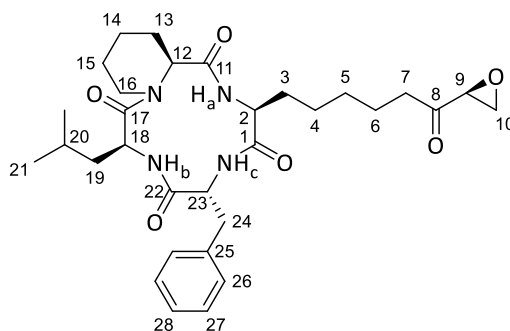
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 20.8 (t, C-14), 22.1 (q, C-21'), 23.1 (q, C-21), 24.0 (d, C-20), 24.8 (t, C-15), 25.0 (t, C-6), 25.5 (t, C-4), 26.8 (t, C-13), 27.6 (t, C-3), 29.1 (t, C-5), 34.2 (t, C-7), 34.8 (t, C-24), 40.5 (t, C-16), 41.1 (t, C-19), 45.2 (t, C-10), 47.0 (d, C-18), 54.2 (d, C-2), 55.4 (d, C-9), 55.5 (d, C-23), 57.2 (d, C-12), 71.5 (d, C-8), 126.7 (d, C-28), 128.4 (d, C-27), 129.2 (d, C-26), 136.7 (s, C-25), 169.9 (s, C-22), 171.3 (s, C-17), 174.3 (s, C-1), 174.6 (s, C-11).

Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -97.8$ [c = 1.0, CHCl₃]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₁ H ₄₇ N ₄ O ₆ [M+H] ⁺	571.3490	571.3508

WF-3161 (63)

Zu einer Lösung von 6.8 mg (11.9 μ mol, 1.0 Äq.) Verbindung **62** in 1.2 mL DCM (abs.) wurden bei Raumtemperatur 10.1 mg (23.8 μ mol, 2.0 Äq.) DMP zugegeben und die Reaktionslösung 2 h gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (C18, H₂O:MeCN 100:0 \rightarrow 0:100, dann Phenomenex Luna, H₂O:MeCN 100:0 \rightarrow 0:100). Es wurden 3.9 mg (6.86 μ mol, 58 % d. Th.) des Naturstoffs WF-3161 **63** als weißes Lyophilisat erhalten.



63

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.80 (d, ³J_{21,20} = 6.7 Hz, 3 H, 21-H), 0.81 (d, ³J_{21',20} = 6.7 Hz, 3 H, 21'-H'), 1.17 (m, 1 H, 20-H), 1.23 – 1.35 (sh, 5 H, 4-H, 5-H, 14-H_a), 1.41 (m, 1 H, 15-H_a), 1.48 – 1.69 (sh, 6 H, 3-H_a, 6-H, 13-H_a, 19-H), 1.69 – 1.79 (sh, 2 H, 14-H_b, 15-H_b), 1.82 (m, 1 H, 3-H_b), 2.27 (ddd, ²J_{7a,7b} = 17.1 Hz, ³J_{7a,6a} = 7.9 Hz, ³J_{7a,6b} = 6.7 Hz, 1 H, 7-H_a), 2.42 (ddd, ²J_{7b,7a} = 17.1 Hz, ³J_{7b,6b} = 8.1 Hz, ³J_{7b,6a} = 6.6 Hz, 1 H, 7-H_b), 2.47 (m, 1 H, 13-H_b), 2.69 (m, 1 H, 16-H_a), 2.85 (dd, ²J_{10a,10b} = 5.7 Hz, ³J_{10a,9} = 2.4 Hz, 1 H, 10-H_a), 2.88 (dd, ²J_{24a,24b} = 13.9 Hz, ³J_{24a,23} = 6.7 Hz, 1 H, 24-H_a), 2.99 (dd, ²J_{10b,10a} = 5.7 Hz, ³J_{10b,9} = 4.6 Hz, 1 H, 10-H_b), 3.25 (dd, ²J_{24b,24a} = 13.9 Hz, ³J_{24b,23} = 9.0 Hz, 1 H, 24-H_b), 3.42 (dd, ³J_{9,10a} = 4.6 Hz, ³J_{9,10a} = 2.4 Hz, 1 H, 9-H), 4.50 (m, 1 H, 2-H), 4.58 (m, 1 H, 16-H_b), 4.63 (m, 1 H, 23-H), 4.81 (m, 1 H, 12-H), 4.91 (m, 1 H, 18-H), 5.90 – 6.20 (sh, 2 H, N-H_a, N-H_b), 6.28 (d, ³J_{NHc,23} = 10.4 Hz, 1 H, N-H_c), 7.15 – 7.25 (sh, 5 H, 26-H, 27-H, 28-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 20.7 (t, C-14), 22.1 (q, C-21'), 22.7 (t, C-6), 23.1 (q, C-21), 24.0 (d, C-20), 24.8 (t, C-15), 25.4 (t, C-4), 26.8 (t, C-13), 27.5 (t, C-3), 28.6 (t, C-5), 34.8 (t, C-24), 36.3 (t, C-7), 40.5 (t, C-16), 41.1 (t, C-19), 46.1 (t, C-10), 47.0 (d, C-18), 53.4 (d, C-9), 54.1 (d, C-2), 55.6 (d, C-23), 57.1 (d, C-12), 126.7 (d, C-28), 128.4 (d, C-27), 129.2 (d, C-26), 136.7 (s, C-25), 169.9 (s, C-22), 171.2 (s, C-17), 174.2 (s, C-1), 174.6 (s, C-11), 207.5 (s, C-8).

Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -115.5$ [c = 0.5, CHCl₃]

Lit.: $[\alpha]_D^{25} = -120$ [c = 1.0, CHCl₃]^[80]

HRMS (CI):

C₃₁H₄₅N₄O₆ [M+H]⁺

Berechnet

569.3334

Gefunden

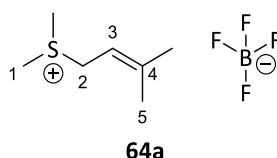
569.3325

4.3.3 Untersuchungen zur Synthese von HC-Toxin

Dimethyl(3-methylbut-2-en-1-yl)sulfoniumtetrafluoroborat (64a)^[219] und Dimethyl(3-methylbut-2-en-1-yl)sulfoxoniumtetrafluoroborat (64b)

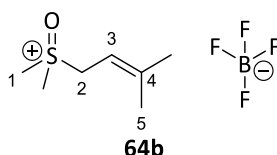
Verbindung **64** wurde nach einer modifizierten Vorschrift von Lipton *et al.*^[220] hergestellt.

In einem ausgeheizten Schlenkcolben wurden unter Stickstoffatmosphäre 2.35 mL (1.98 g, 23.0 mmol, 1.0 Äq.) Prenol in 23 mL DCM (abs.) gelöst und mit 5.25 mL (4.43 g, 71.3 mmol, 3.1 Äq.) Dimethylsulfid versetzt. Anschließend wurden 3.1 mL (3.74 g, 23.0 mmol, 1.0 Äq.) HBF₄-Diethyletherkomplex bei –10 °C langsam zugetropft und die erhaltene Reaktionslösung über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Als nächstes wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit Diethylether versetzt. Nach 20-minütiger Lagerung im Kühlschrank kristallisierte ein Feststoff, der daraufhin abgesaugt und mit Diethylether gewaschen wurde. Nach Trocknung wurden 4.26 g eines rötlichen Harzes erhalten. Es handelte sich dabei um ein Gemisch **64** von 3.19 g (14.6 mmol, 64 % d. Th.) der Verbindung **64a** und 1.06 g (4.53 mmol, 20 % d. Th.) der oxidierten Spezies **64b**.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.82 (d, ⁴J_{5,3} = 2.9 Hz, 3 H, 5-H), 1.88 (s, 3 H, 5-H'), 2.84 (s, 6 H, 1-H), 4.02 (d, ³J_{2,3} = 8.2 Hz, 2 H, 2-H), 5.25 (tq, ³J_{3,2} = 8.2 Hz, ⁴J_{3,5} = 2.9 Hz, 1 H, 3-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 18.6 (q, C-5), 23.0 (q, C-1), 26.1 (q, C-5'), 40.6 (t, C-2), 108.2 (d, C-3), 148.9 (s, C-4).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.78 (s, 3 H, 5-H), 1.85 (s, 3 H, 5-H'), 2.78 (s, 6 H, 1-H), 3.96 (d, ³J_{2,3} = 8.1 Hz, 2 H, 2-H), 5.25 (m, 1 H, 3-H).

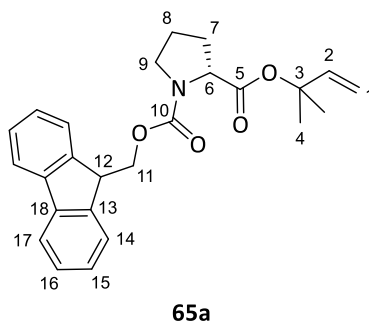
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 18.4 (q, C-5), 22.7 (q, C-1), 25.9 (q, C-5'), 40.4 (t, C-2), 108.6 (d, C-3), 148.9 (s, C-4).

{[(9H-Fluoren-9-yl)methoxy]carbonyl}-D-Prolin(2-methylbut-3-en-2-yl)ester (**65a**)

Verbindung **65a** wurde nach einer modifizierten Vorschrift von Lipton *et al.*^[219] hergestellt.

In einem ausgeheizten Schlenkcolben wurden unter Stickstoffatmosphäre 675 mg (2.00 mmol, 1.0 Äq.) Fmoc-D-Prolin, 276 mg (2.00 mmol, 1.0 Äq.) Kaliumcarbonat und 29.0 mg (200 μ mol, 10 mol%) Kupfer(I)-bromid in 20 mL DCM (abs.) gelöst bzw. suspendiert. Anschließend wurden 458 mg (2.10 mmol, 1.05 Äq.) des Gemisches **64** in 6 mL DCM (abs.) bei Raumtemperatur zugegeben und die erhaltene Reaktionslösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Als nächstes wurde das Gemisch filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedunstet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Cyclohexan:EE 100:0 \rightarrow 70:30) wurden 751 mg (1.85 mmol, 93 % d. Th.) des Dimethylallyl-esters **65a** als weißer Feststoff erhalten.

R_f (65a) = 0.35 (SiO₂, PE:EE 70:30), 0.53 (SiO₂, PE:EE 50:50)



Rotamer A:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.50 (s, 3 H, 4-H), 1.53 (s, 3 H, 4-H'), 1.85 – 2.09 (sh, 3 H, 7-H_a, 8-H), 2.27 (m, 1 H, 7-H_b), 3.54 (dt, ²J_{9a,9b} = ³J_{9a,8} = 7.5 Hz, 1 H, 9-H_a), 3.65 (m, 1 H, 9-H_b), 4.19 (dd, ³J_{12,11a} = 7.3 Hz, ³J_{12,11b} = 6.5 Hz, 1 H, 12-H), 4.31 (dd, ³J_{11a,12} = 7.3 Hz, ²J_{11a,11b} = 2.5 Hz, 1 H, 11-H_a), 4.34 (m, 1 H, 6-H), 4.41 (dd, ³J_{11b,12} = 6.5 Hz, ²J_{11b,11a} = 2.5 Hz, 1 H, 11-H_b), 5.07 (dd, ³J_{1a,2} = 10.9 Hz, ²J_{1a,1b} = 0.6 Hz, 1 H, 1-H_a), 5.19 (dd, ³J_{1b,2} = 17.5 Hz, ²J_{1b,1a} = 0.6 Hz, 1 H, 1-H_b), 6.03 (dd, ³J_{2,1b} = 17.5 Hz, ³J_{2,1a} = 10.9 Hz,

1 H, 2-H), 7.31 (m, 2 H, 15-H), 7.40 (dd, $^3J_{16,17} = 7.6$ Hz, $^3J_{16,15} = 7.3$ Hz, 2 H, 16-H), 7.58 (d, $^3J_{14,15} = 7.6$ Hz, 1 H, 14-H), 7.61 (d, $^3J_{14',15} = 7.6$ Hz, 1 H, 14-H'), 7.76 (d, $^3J_{17,16} = 7.6$ Hz, 2 H, 17-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 23.3$ (t, C-8), 26.2 (q, C-4), 26.3 (q, C-4'), 31.0 (t, C-7), 47.0 (t, C-9), 47.2 (d, C-12), 59.7 (d, C-6), 67.6 (t, C-11), 81.6 (s, C-3), 112.8 (t, C-1), 119.9 (d, C-17), 125.1 (d, C-14), 127.0 (d, C-15), 127.6 (d, C-16), 127.6 (d, C-16'), 141.2 (s, C-18), 141.3 (s, C-18'), 141.9 (d, C-2), 144.2 (s, C-13), 144.3 (s, C-13'), 154.4 (s, C-10), 171.4 (s, C-5).

Rotamer B (ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.54$ (s, 3 H, 4-H'), 2.21 (m, 1 H, 7-H_b), 3.51 (dt, $^2J_{9a,9b} = ^3J_{9a,8} = 7.0$ Hz, 1 H, 9-H_a), 4.23 – 4.29 (sh, 2 H, 11-H_a, 12-H), 4.44 (dd, $^3J_{11b,12} = 7.0$ Hz, $^2J_{11b,11a} = 3.0$ Hz, 1 H, 11-H_b), 5.05 (dd, $^3J_{1a,2} = 10.9$ Hz, $^2J_{1a,1b} = 0.5$ Hz, 1 H, 1-H_a), 5.16 (dd, $^3J_{1b,2} = 17.4$ Hz, $^2J_{1b,1a} = 0.5$ Hz, 1 H, 1-H_b), 6.07 (dd, $^3J_{2,1b} = 17.4$ Hz, $^3J_{2,1a} = 10.9$ Hz, 1 H, 2-H), 7.63 (d, $^3J_{14,15} = 7.6$ Hz, 1 H, 14-H), 7.67 (d, $^3J_{14',15} = 7.6$ Hz, 1 H, 14-H').

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 24.2$ (t, C-8), 26.3 (q, C-4), 26.4 (q, C-4'), 29.8 (t, C-7), 46.4 (t, C-9), 47.3 (d, C-12), 59.4 (d, C-6), 67.3 (t, C-11), 81.7 (s, C-3), 113.2 (t, C-1), 125.2 (d, C-14), 125.4 (d, C-14'), 126.9 (d, C-15), 127.1 (d, C-15'), 127.6 (d, C-16), 127.7 (d, C-16), 141.2 (s, C-18), 141.2 (s, C-18'), 142.1 (d, C-2), 143.6 (s, C-13), 143.9 (s, C-13'), 154.8 (s, C-10), 171.4 (s, C-5).

Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +67.4$ [$c = 1.0$, CHCl_3]

Schmelzbereich: 97 – 99 °C

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{NO}_4$ [M+H] ⁺	406.2013	406.2005

[[2*S*,8*S*,9*S*]-2-Azido-8,9,10-tris(benzyloxy)decanoyl]-D-prolin(2-methylbut-3-en-2-yl)ester (73)

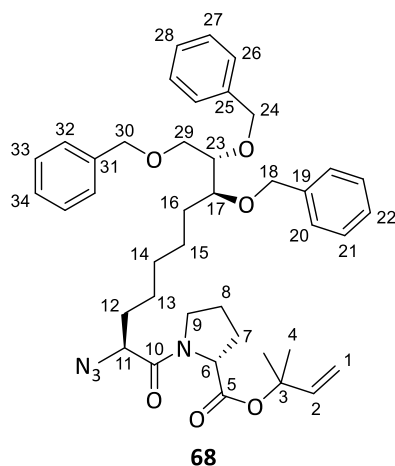
Fmoc-Abspaltung:

Zu einer Lösung von 643 mg (1.59 mmol, 1.0 Äq.) des Prolinderivats **65a** in 16 mL Acetonitril wurden 3.95 mL (3.38 g, 47.6 mmol, 30.0 Äq.) Pyrrolidin bei 0 °C zugegeben und die Reaktionslösung 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , DCM:MeOH:NEt₃ 100:0:1 → 90:10:1) und es wurden 260 mg (1.42 mmol, 89 % d. Th.) des freien Amins **66** als gelbes Öl erhalten.

Peptidknüpfung:

Gemäß **AAV 7** wurden 88.3 mg (480 µmol, 1.1 Äq.) des zuvor synthetisierten Amins **66**, 232 mg (436 µmol, 1.0 Äq.) der Carbonsäure **48**, 80.0 mg (523 µmol, 1.2 Äq.) HOBt und 100 mg (523 µmol, 1.2 Äq.) EDC-HCl in 4.4 mL DMF (abs.) miteinander umgesetzt und die Reaktionslösung anschließend mit Salzsäure (0.5 M) verdünnt. Das Gemisch wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen nacheinander mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Cyclohexan:EE 100:0 → 70:30) und es wurden 302 mg (434 µmol, 99 % d. Th.) des Pseudodipeptids **68** als farbloses Harz erhalten.

R_f (68) = 0.15 (SiO_2 , PE:EE 80:20)


Hauptrotamer:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.11 – 1.47 (sh, 7 H, 13-H, 14-H, 15-H, 16-H_a), 1.53 (s, 3 H, 4-H), 1.54 (s, 3 H, 4-H'), 1.58 (m, 1 H, 16-H_b), 1.78 (m, 2 H, 12-H), 1.86 – 2.03 (sh, 2 H, 7-H_a, 8-H_a), 2.03 – 2.20 (sh, 2 H, 7-H_b, 8-H_b), 3.44 (m, 1 H, 9-H_a), 3.50 (dt, $^3J_{17,23}$ = 8.2 Hz, $^3J_{17,16}$ = 4.0 Hz, 1 H, 17-H), 3.59 – 3.68 (sh, 2 H, 11-H, 29-H_a), 3.68 – 3.75 (sh, 3 H, 9-H_b, 23-H, 29-H_b), 4.39 (dd, $^3J_{6,7b}$ = 8.4 Hz, $^3J_{6a,7}$ = 3.8 Hz, 1 H, 6-H), 4.49 (d, $^2J_{18a,18b}$ = 11.6 Hz, 1 H, 18-H_a), 4.51 (s, 2 H, 30-H), 4.58 (d, $^2J_{18b,18a}$ = 11.6 Hz, 1 H, 18-H_b), 4.62 (d, $^2J_{24a,24b}$ = 12.0 Hz, 1 H, 24-H_a), 4.76 (d, $^2J_{24b,24a}$ = 12.0 Hz, 1 H, 24-H_b), 5.07 (dd, $^3J_{1a,2}$ = 10.9 Hz, $^2J_{1a,1b}$ = 0.7 Hz, 1 H, 1-H_a), 5.18 (dd, $^3J_{1b,2}$ = 17.5 Hz, $^2J_{1b,1a}$ = 0.7 Hz, 1 H, 1-H_b), 6.07 (dd, $^3J_{2,1b}$ = 17.6 Hz, $^3J_{2,1a}$ = 11.0 Hz, 1 H, 2-H), 7.23 – 7.36 (sh, 15 H, 20-H, 21-H, 22-H, 26-H, 27-H, 28-H, 32-H, 33-H, 34-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 24.6 (t, C-8), 25.7 (t, C-15), 25.9 (t, C-13), 26.2 (q, C-4), 26.3 (q, C-4'), 28.8 (t, C-7), 29.3 (t, C-14), 29.9 (t, C-16), 30.3 (t, C-12), 46.8 (t, C-9), 59.8 (d, C-6), 60.2 (d, C-11), 70.4 (t, C-29), 72.7 (t, C-18), 72.9 (t, C-24), 73.4 (t, C-30), 79.0 (d, C-17), 79.0 (d, C-23), 81.7 (s, C-3), 112.8 (t, C-1), 127.5, 127.5, 127.6, 128.0, 128.0, 128.0, 128.2, 128.3, 128.3 (9d, C-20, C-21, C-22, C-26, C-27, C-28, C-32, C-33, C-34), 138.3 (s, C-31), 138.6 (s, C-19), 138.7 (s, C-25), 142.1 (d, C-2), 168.2 (s, C-10), 170.5 (s, C-5).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.51 (s, 3 H, 4-H), 1.52 (s, 3 H, 4-H'), 1.89 (m, 2 H, 8-H), 2.27 (m, 2 H, 7-H), 3.38 (t, $^3J_{11,12}$ = 7.1 Hz, 1 H, 11-H), 3.62 (m, 1 H, 9-H_a), 4.42 (dd, $^3J_{6,7b}$ = 8.4 Hz, $^3J_{6,7a}$ = 2.3 Hz, 1 H, 6-H), 4.50 (d, $^2J_{18a,18b}$ = 11.5 Hz, 1 H, 18-H_a), 4.57 (d, $^2J_{18b,18a}$ = 11.5 Hz, 1 H, 18-H_b), 5.10 (d, $^3J_{1a,2}$ = 11.0 Hz, 1 H, 1-H_a), 6.03 (dd, $^3J_{2,1b}$ = 17.7 Hz, $^3J_{2,1a}$ = 10.9 Hz, 1 H, 2-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 22.2 (t, C-8), 25.8 (t, C-15), 26.1 (t, C-13), 26.1 (q, C-4), 26.2 (q, C-4'), 29.4 (t, C-14), 30.0 (t, C-16), 30.2 (t, C-12), 31.3 (t, C-7), 46.7 (t, C-9), 59.6 (d, C-6), 60.2 (d, C-11), 70.5 (t, C-29), 79.0 (d, C-17), 82.5 (s, C-3), 113.9 (t, C-1), 138.3 (s, C-19), 141.3 (d, C-2), 168.4 (s, C-10), 170.6 (s, C-5).

Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20}$ = + 61.6 [c = 0.5, CHCl_3]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{41}\text{H}_{53}\text{N}_4\text{O}_6$ [M+H] ⁺	697.3960	697.3965

{{(2S,8S,9S)-2-[(R)-2-({[(9H-Fluoren-9-yl)methoxy]carbonyl}amino)propanamido]-8,9,10-tris-(benzyloxy)decanoyl}-D-prolin(2-methylbut-3-en-2-yl)ester (68)}

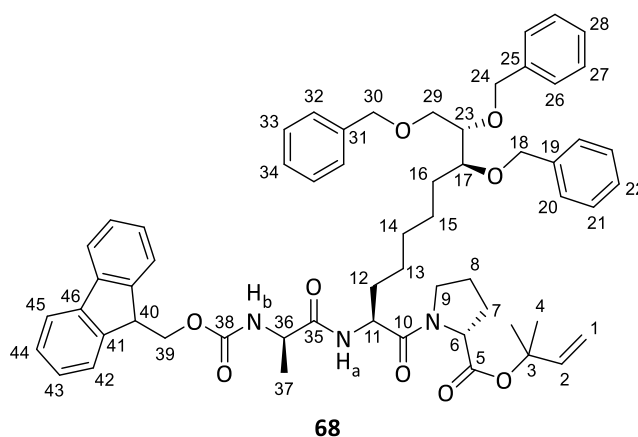
Staudinger-Reduktion:

Zu einer Lösung von 297 mg (426 μmol , 1.0 Äq.) des Azids **67** in 3.6 mL THF wurden nacheinander 710 μL Wasser und 335 mg (1.28 mmol, 3.0 Äq.) Triphenylphosphin zugegeben und die erhaltene Lösung 90 min bei 50 °C gerührt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , DCM:MeOH 100:0 \rightarrow 90:10). Das so erhaltene Amin-Intermediat wurde direkt im nächsten Schritt weiter umgesetzt.

Peptidknüpfung:

Gemäß **AAV 6** wurden das zuvor synthetisierte Amin, 159 mg (512 μmol , 1.2 Äq.) Fmoc-D-Alanin, 267 mg (512 μmol , 1.2 Äq.) PyAOP und 97.0 μL (71.6 mg, 554 μmol , 1.3 Äq.) DIPEA in 4.3 mL DMF (abs.) miteinander umgesetzt und die Reaktionslösung anschließend mit verdünnter Salzsäure (0.5 M) hydrolysiert. Das Gemisch wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen nacheinander mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (C18, H_2O :MeCN 100:0 \rightarrow 0:100), sodass 337 mg (350 μmol , 82 % d. Th. über 2 Stufen) des Tripeptids **68** als weißes Lyophilisat erhalten wurden.

R_f (**68**) = 0.23 (SiO_2 , PE:EE 50:50)



Hauptrotamer:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.05 – 1.30 (sh, 5 H, 13-H, 14-H, 15- H_a), 1.30 – 1.45 (sh, 5 H, 15- H_b , 16- H_a , 37-H), 1.47 – 1.63 (sh, 2 H, 12- H_a , 16- H_b), 1.49 (s, 3 H, 4-H), 1.50 (s, 3 H, 4- H'), 1.72 (m, 1 H, 12- H_b), 1.83 – 2.00 (sh, 2 H, 7- H_a , 8- H_a), 2.04 (m, 1 H, 8- H_b), 2.14 (m, 1 H, 7- H_b), 3.41 – 3.53 (sh, 2 H, 9- H_a , 17-H), 3.60 (dd, $^2J_{29a,29b}$ = 11.0 Hz, $^3J_{29a,23}$ = 7.1 Hz, 1 H, 29- H_a), 3.65 – 3.72 (sh, 2 H, 23-H, 29- H_b), 3.75 (m, 1 H, 9- H_b), 4.22 (m, 1 H, 40-H), 4.29 (m, 1 H, 36-H), 4.34 (dd, $^3J_{6,7b}$ = 8.6 Hz, $^3J_{6,7a}$ = 3.4 Hz, 1 H, 6-H), 4.37 (m, 2 H, 39-H), 4.48 (m, 1 H, 18- H_a), 4.50 (s, 2 H, 30-H), 4.55 (d, $^2J_{18b,18a}$ = 11.4 Hz, 1 H, 18- H_b), 4.61 (d, $^2J_{24a,24b}$ = 12.0 Hz, 1 H, 24- H_a), 4.70 – 4.77 (sh, 2 H, 11-H, 24- H_b), 5.05 (d, $^3J_{1a,2}$ = 10.9 Hz, 1 H, 1- H_a), 5.14 (d, $^3J_{1b,2}$ = 17.5 Hz, 1 H, 1- H_b), 5.53 (d, $^3J_{\text{NHb},36}$ = 6.5 Hz, 1 H, N- H_b), 6.03 (dd, $^3J_{2,1b}$ = 17.5 Hz, $^3J_{2,1a}$ = 10.9 Hz, 1 H, 2-H), 6.69 (d, $^3J_{\text{NHa},11}$ = 7.7 Hz, 1 H, N- H_a), 7.21 – 7.36 (sh, 17 H, 20-H, 21-H, 22-H, 26-H, 27-H, 28-H, 32-H, 33-H, 34-H, 43-H), 7.39 (m, 2 H, 44-H), 7.59 (m, 2 H, 42-H), 7.75 (d, $^3J_{44,43}$ = 7.5 Hz, 2 H, 45-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 19.6 (q, C-37), 24.5 (t, C-8), 24.9 (t, C-13), 25.8 (t, C-15), 26.3 (q, C-4), 29.0 (t, C-7), 29.5 (t, C-14), 30.0 (t, C-16), 32.4 (t, C-12), 47.0 (t, C-9), 47.1 (d, C-40), 50.5 (d, C-36),

50.6 (d, C-11), 59.7 (d, C-6), 67.0 (t, C-39), 70.5 (t, C-29), 72.7 (t, C-18), 72.9 (t, C-24), 73.3 (t, C-30), 79.1, 79.1 (2d, C-17, C-23), 81.7 (s, C-3), 112.8 (t, C-1), 119.9 (d, C-45), 125.1 (d, C-42), 127.0, 127.5, 127.6, 127.6, 127.9, 127.9, 128.2, 128.2, 128.3 (11d, C-20, C-21, C-22, C-26, C-27, C-28, C-32, C-33, C-34, C-43, C-44), 138.3 (s, C-31), 138.6 (s, C-19), 138.8 (s, C-25), 141.2 (s, C-46), 141.2 (s, C-46'), 142.1 (d, C-2), 143.7 (s, C-41), 143.8 (s, C-41'), 155.6 (s, C-38), 170.1 (s, C-10), 170.4 (s, C-5), 171.5 (s, C-35).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.51 (s, 3 H, 4-H), 1.53 (s, 3 H, 4-H'), 1.88 (m, 2 H, 8-H), 2.20 (m, 2 H, 7-H), 3.56 (m, 2 H, 9-H), 4.45 (m, 1 H, 11-H), 4.80 (m, 1 H, 6-H), 5.08 (d, ³J_{1a,2} = 10.8 Hz, 1 H, 1-H_a), 5.19 (d, ³J_{1b,2} = 17.4 Hz, 1 H, 1-H_b), 5.44 (d, ³J_{NHb,36} = 7.5 Hz, 1 H, N-H_b), 6.04 (dd, ³J_{2,1b} = 17.4 Hz, ³J_{2,1a} = 10.8 Hz, 1 H, 2-H), 6.75 (d, ³J_{NHa,11} = 7.8 Hz, 1 H, N-H_a), 7.74 (d, ³J_{44,43} = 7.2 Hz, 2 H, 44-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 19.4 (q, C-37), 22.2 (t, C-8), 25.6 (t, C-13), 26.0 (t, C-15), 26.1 (q, C-4), 29.6 (t, C-14), 30.1 (t, C-16), 31.2 (t, C-7), 32.3 (t, C-12), 46.5 (t, C-9), 47.1 (d, C-40), 50.9 (d, C-11), 70.5 (t, C-29), 72.7 (t, C-18), 73.3 (t, C-30), 79.0 (d, C-17), 79.2 (d, C-23), 82.3 (s, C-3), 113.7 (t, C-1), 138.3 (s, C-31), 141.4 (d, C-2), 143.9 (s, C-40), 170.8 (s, C-10), 171.0 (s, C-5), 172.1 (s, C-35).

Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +17.7$ [c = 1.0, CHCl₃]

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₅₉ H ₇₀ N ₃ O ₉ [M+H] ⁺	964.5107	964.5087

[(2S,8S,9S)-8,9,10-Tris(benzyloxy)-2-((R)-2-((S)-2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]propanamido)-propanamido)decanoyl]-D-prolin(2-methylbut-3-en-2-yl)ester (69)

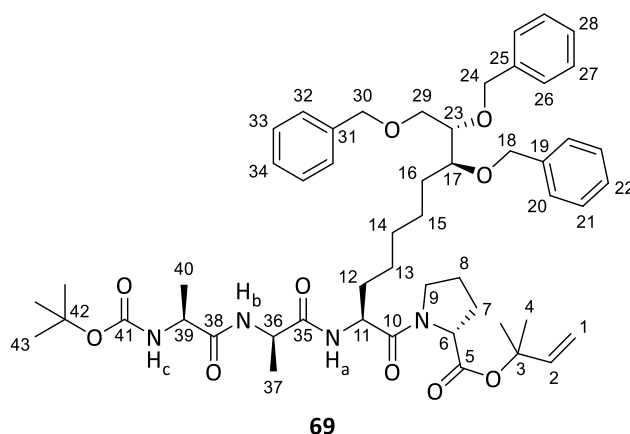
Fmoc-Abspaltung:

Zu einer Lösung von 353 mg (366 μmol, 1.0 Äq.) des Tripeptids **68** in 3.7 mL DCM (abs.) wurden 548 μL (535 mg, 3.66 mmol, 10.0 Äq.) Tris(2-aminoethyl)amin bei 0 °C zugegeben und die Reaktionslösung 50 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde als nächstes mit Ethylacetat verdünnt und nacheinander dreimal mit gesättigter NaCl-Lösung und dreimal mit einem Phosphatpuffer (pH 5.5) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden danach mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt im nächsten Schritt weiter umgesetzt.

Peptidknüpfung:

Gemäß **AAV 6** wurden das zuvor synthetisierte Amin, 83.0 mg (438 μmol, 1.2 Äq.) Boc-L-Alanin, 229 mg (438 μmol, 1.2 Äq.) PyAOP und 77.0 μL (56.6 mg, 438 μmol, 1.2 Äq.) DIPEA in 3.7 mL DMF (abs.) miteinander umgesetzt und das Lösungsmittel anschließend unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Ethylacetat aufgenommen, mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen und die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert. Anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (C18, H₂O:MeCN 100:0 → 0:100, dann SiO₂, DCM:MeOH 100:0 → 95:5) wurden 292 mg (320 μmol, 88 % d. Th. über 2 Stufen) des Tetrapeptids **69** als farbloses Harz erhalten.

R_f (69) = 0.12 (SiO₂, PE:EE 50:50)


Hauptrotamer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.10 – 1.30 (sh, 5 H, 13-H, 14-H, 15-H_a), 1.32 – 1.41 (sh, 2 H, 15-H_b, 16-H_a), 1.36 (d, ³J_{40,39} = 7.1 Hz, 3 H, 40-H), 1.36 (d, ³J_{37,36} = 7.0 Hz, 3 H, 37-H), 1.44 (s, 9 H, 43-H), 1.51 (s, 3 H, 4-H), 1.52 (s, 3 H, 4-H'), 1.52 – 1.62 (sh, 2 H, 12-H_a, 16-H_b), 1.70 (m, 1 H, 12-H_b), 1.85 – 2.07 (sh, 3 H, 7-H_a, 8-H), 2.15 (m, 1 H, 7-H_b), 3.44 – 3.52 (sh, 2 H, 9-H_a, 17-H), 3.60 (dd, ²J_{29a,29b} = 10.8 Hz, ³J_{29a,23} = 7.2 Hz, 1 H, 29-H_a), 3.67 – 3.72 (sh, 2 H, 23-H, 29-H_b), 3.74 (m, 1 H, 9-H_b), 4.18 (m, 1 H, 39-H), 4.33 (dd, ³J_{6,7b} = 8.6 Hz, ³J_{6,7a} = 3.4 Hz, 1 H, 6-H), 4.46 – 4.53 (sh, 2 H, 18-H_a, 36-H), 4.50 (s, 2 H, 30-H), 4.56 (d, ²J_{18b,18a} = 11.5 Hz, 1 H, 18-H_b), 4.61 (d, ²J_{24a,24b} = 12.0 Hz, 1 H, 24-H_a), 4.72 (m, 1 H, 11-H), 4.75 (d, ²J_{24a,24b} = 12.0 Hz, 1 H, 24-H_b), 5.07 (dd, ³J_{1a,2} = 10.9 Hz, ²J_{1a,1b} = 0.6 Hz, 1 H, 1-H_a), 5.17 (dd, ³J_{1b,2} = 17.5 Hz, ²J_{1b,1a} = 0.6 Hz, 1 H, 1-H_b), 5.19 (m, 1 H, N-H_c), 6.05 (dd, ³J_{2,1b} = 17.5 Hz, ³J_{2,1a} = 10.9 Hz, 1 H, 2-H), 6.70 (d, ³J_{NH_a,11} = 6.9 Hz, 1 H, N-H_a), 6.74 (d, ³J_{NH_b,36} = 7.7 Hz, 1 H, N-H_b), 7.23 – 7.37 (sh, 15 H, 20-H, 21-H, 22-H, 26-H, 27-H, 28-H, 32-H, 33-H, 34-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 18.3, 18.3 (2q, C-37, C-40), 24.5 (t, C-8), 25.1 (t, C-13), 25.8 (t, C-15), 26.3 (q, C-4), 26.4 (q, C-4'), 28.3 (q, C-43), 29.0 (t, C-7), 29.5 (t, C-14), 30.0 (t, C-16), 32.2 (t, C-12), 47.0 (t, C-9), 48.5 (d, C-36), 50.2 (d, C-39), 50.5 (d, C-11), 59.6 (d, C-6), 70.4 (t, C-29), 72.7 (t, C-18), 72.9 (t, C-24), 73.3 (t, C-30), 79.1, 79.1 (2d, C-17, C-23), 81.7, 81.7 (2s, C-3, C-42), 112.9 (t, C-1), 127.5, 127.5, 127.6, 127.9, 127.9, 128.0, 128.2, 128.2, 128.3 (9d, C-20, C-21, C-22, C-26, C-27, C-28, C-32, C-33, C-34), 138.3 (s, C-31), 138.6 (s, C-19), 138.7 (s, C-25), 142.1 (d, C-2), 155.5 (s, C-41), 170.2 (s, C-10), 170.5 (s, C-5), 171.5 (s, C-35), 172.4 (s, C-38).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.53 (s, 3 H, 4-H), 1.88 (m, 2 H, 8-H), 2.13 (m, 1 H, 7-H_a), 2.23 (m, 1 H, 7-H_b), 3.56 (m, 2 H, 9-H), 4.38 (m, 1 H, 11-H), 4.56 (d, ²J_{18b,18a} = 11.6 Hz, 1 H, 18-H_b), 4.79 (m, 1 H, 6-H), 5.08 (dd, ³J_{1a,2} = 10.9 Hz, ²J_{1b,1a} = 0.5 Hz, 1 H, 1-H_a), 5.19 (dd, ³J_{1b,2} = 17.5 Hz, ²J_{1b,1a} = 0.5 Hz, 1 H, 1-H_b), 6.04 (dd, ³J_{2,1b} = 17.5 Hz, ³J_{2,1a} = 10.9 Hz, 1 H, 2-H), 6.63 (d, ³J_{NH_b,36} = 7.6 Hz, 1 H, N-H_b).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 18.4 (q, C-37/C-40), 22.2 (t, C-8), 25.7 (t, C-13), 26.0 (t, C-15), 26.1 (q, C-4), 26.3 (q, C-4'), 29.6 (t, C-14), 30.1 (t, C-16), 31.2 (t, C-7), 32.0 (t, C-12), 46.5 (t, C-9), 51.1 (d, C-11), 59.9 (d, C-6), 70.5 (t, C-29), 72.7 (t, C-18), 73.3 (t, C-30), 79.0 (d, C-17), 79.2 (d, C-23), 82.2 (s, C-3), 113.7 (t, C-1), 138.3 (s, C-31), 141.4 (d, C-2), 170.9 (s, C-10), 171.2 (s, C-5), 172.1 (s, C-35), 172.5 (s, C-38).

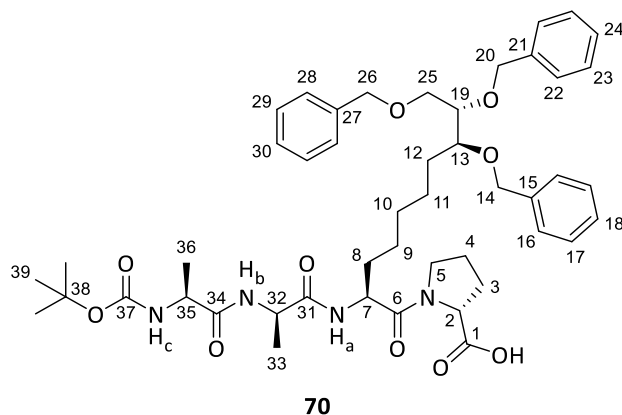
Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +20.4$ [c = 0.5, CHCl₃]

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₅₂ H ₇₃ N ₄ O ₁₀ [M+H] ⁺	913.5321	913.5326

[(2*S*,8*S*,9*S*)-8,9,10-Tris(benzyloxy)-2-((*R*)-2-((*S*)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propanamido)-propanamido)decanoyl]-D-prolin (70**)**

Zu einer Lösung von 292 mg (320 μmol , 1.0 Äq.) Tetrapeptid **69** in 4.7 mL THF (abs.) wurden unter Stickstoffatmosphäre 37.0 mg (32.0 μmol , 10 mol%) Pd(PPh₃)₄ zugegeben und die erhaltene gelbe Lösung für 2 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 47.4 μL (41.6 mg, 384 μmol , 1.2 Äq.) Phenylsilan zugegeben und das Gemisch 60 min bei Raumtemperatur gerührt. Als nächstes wurde die Reaktionslösung mit verdünnter Salzsäure (1 M) hydrolysiert und mit NaCl gesättigt. Das Gemisch wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, DCM:MeOH 100:0 → 90:10) und es wurden 265 mg (314 μmol , 98 % d. Th.) der Carbonsäure **70** als weißes Lyophilisat erhalten.

R_f (**70**) = 0.47 (SiO₂, DCM:MeOH 90:10)



Hauptrotamer:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.10 – 1.30 (sh, 5 H, 9-H, 10-H, 11-H_a), 1.30 – 1.42 (sh, 2 H, 11-H_b, 12-H_a), 1.33 (d, ³J_{36,35} = 6.7 Hz, 3 H, 36-H), 1.37 (d, ³J_{33,32} = 6.6 Hz, 3 H, 33-H), 1.44 (s, 9 H, 39-H), 1.50 – 1.75 (sh, 3 H, 8-H, 12-H_b), 1.93 (m, 1 H, 4-H_a), 2.00 – 2.20 (sh, 3 H, 3-H, 4-H_b), 3.49 (dt, ³J_{13,19} = 8.2 Hz, ³J_{13,12} = 4.3 Hz, 1 H, 13-H), 3.51 (m, 1 H, 5-H_a), 3.60 (dd, ²J_{25a,25b} = 10.8 Hz, ³J_{25a,19} = 7.2 Hz, 1 H, 25-H_a), 3.68 – 3.73 (sh, 2 H, 19-H, 25-H_b), 4.04 (m, 1 H, 5-H_b), 4.23 (m, 1 H, 35-H), 4.41 (dd, ³J_{2,3b} = 7.5 Hz, ³J_{2,3a} = 4.0 Hz, 1 H, 2-H), 4.42 (m, 1 H, 32-H), 4.48 (d, ²J_{14a,14b} = 11.6 Hz, 1 H, 14-H_a), 4.50 (s, 2 H, 26-H), 4.56 (d, ²J_{14b,14a} = 11.6 Hz, 1 H, 14-H_b), 4.61 (d, ²J_{20a,20b} = 12.0 Hz, 1 H, 20-H_a), 4.74 (d, ²J_{20b,20a} = 12.0 Hz, 1 H, 20-H_b), 4.76 (m, 1 H, 7-H), 5.43 (m, 1 H, N-H_c), 7.05 – 7.55 (sh, 16 H, 16-H, 17-H, 18-H, 22-H, 23-H, 24-H, 28-H, 29-H, 30-H, N-H_b), 7.97 (m, 1 H, N-H_a).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 18.5 (q, C-36), 19.1 (q, C-33), 24.6 (t, C-4), 25.5 (t, C-9), 25.9 (t, C-11), 28.3 (q, C-39), 28.8 (t, C-3), 29.4 (t, C-10), 30.0 (t, C-12), 32.0 (t, C-8), 47.6 (t, C-5), 49.0 (d, C-32), 50.2 (d, C-35), 50.5 (d, C-7), 59.3 (d, C-2), 70.4 (t, C-25), 72.7 (t, C-14), 72.9 (t, C-20), 73.3 (t, C-26), 79.0 (d, C-19), 79.1 (d, C-13), 80.1 (s, C-38), 127.5, 127.5, 127.6, 127.9, 128.2, 128.3, 128.3 (9d, C-16, C-17, C-18, C-22, C-23, C-24, C-28, C-29, C-30), 138.3 (s, C-27), 138.6 (s, C-15), 138.7 (s, C-21), 155.6 (s, C-37), 171.7 (s, C-6), 172.1 (s, C-31), 172.8 (s, C-34), 173.3 (s, C-1).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.83 (m, 2 H, 4-H), 2.02 (m, 1 H, 3-H_a), 2.23 (m, 1 H, 3-H_b), 3.56 (m, 2 H, 5-H), 3.66 (dd, ²J_{25a,25b} = 10.7 Hz, ³J_{25a,19} = 4.0 Hz, 1 H, 25-H_a), 3.75 (dd, ²J_{25b,25a} = 10.7 Hz, ³J_{25b,19} = 3.2 Hz, 1 H, 25-H_b), 3.81 (m, 1 H, 19-H), 4.54 (m, 1 H, 32-H), 4.68 (d, ²J_{20a,20b} = 11.8 Hz, 1 H, 20-H_a), 4.89 (dd, ³J_{2,3b} = 9.0 Hz, ³J_{2,3a} = 1.5 Hz, 1 H, 2-H), 5.56 (m, 1 H, N-H_c).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 22.3 (t, C-4), 23.9 (t, C-9), 24.4 (t, C-11), 27.5 (t, C-12), 29.6 (t, C-10), 31.2 (t, C-3), 46.8 (t, C-5), 48.8 (d, C-32), 50.6 (d, C-7), 70.0 (t, C-25), 72.7 (t, C-14), 73.1 (t, C-20), 73.5

(t, C-26), 79.3 (d, C-13), 79.5 (d, C-19), 127.7, 127.7, 127.8, 127.9, 128.1, 128.4 (9d, C-16, C-17, C-18, C-22, C-23, C-24, C-28, C-29, C-30), 137.8 (s, C-21), 137.8 (s, C-15), 138.2 (s, C-27).

Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +17.1$ [c = 0.5, CHCl₃]

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₄₇ H ₆₅ N ₄ O ₁₀ [M+H] ⁺	845.4695	845.4707

(3*S*,6*R*,9*S*,14*aR*)-3,6-Dimethyl-9-[(6*S*,7*S*)-6,7,8-tris(benzyloxy)octyl]decahydropyrrolo[1,2-*a*][1,4,7,10]tetraazacyclododecin-1,4,7,10-tetraon (71)

Pfp-Veresterung:

Zu einer Lösung von 298 mg (352 μmol, 1.0 Äq.) des Tetrapeptids **70** in 3.5 mL DCM (abs.) wurden nacheinander 83.0 mg (451 μmol, 1.3 Äq.) Pentafluorphenol und 78.0 mg (405 μmol, 1.15 Äq.) EDC·HCl bei 0 °C zugegeben und die Reaktionslösung über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Als nächstes wurde das Gemisch mit Ethylacetat verdünnt und mit verdünnter Salzsäure (1 M) gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die NaHCO₃-Phase wurde ebenfalls mit Ethylacetat extrahiert und die erneut vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Pfp-Ester erhalten, der direkt im nächsten Schritt eingesetzt wurde.

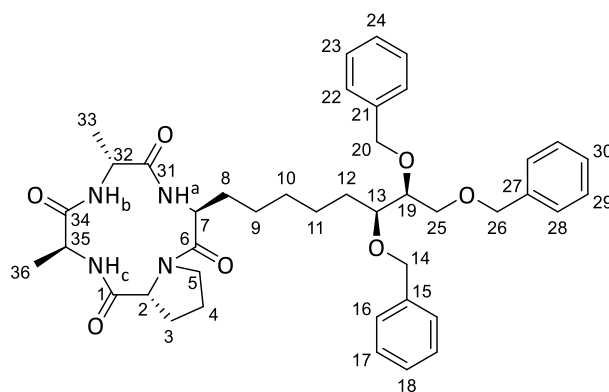
Boc-Abspaltung:

Gemäß **AAV 5** wurde der Pfp-Ester in 880 μL (3.52 mmol, 10.0 Äq.) HCl/1,4-Dioxan (4 M) umgesetzt. Das Rohprodukt wurde im nächsten Schritt weiter umgesetzt.

Cyclisierung:

Zu einer Lösung von 68.0 μL (50.0 mg, 387 μmol, 1.1 Äq.) DIPEA in 330 mL DMF (abs.) wurde bei 0 °C innerhalb von 4 h das zuvor hergestellte Hydrochlorid in 20 mL DMF (abs.) zugetropft und die Reaktionslösung über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (C18, H₂O:MeCN 100:0 → 0:100) und es wurden 186 mg (256 μmol, 73 % d. Th. über 3 Stufen) des Cyclopeptids **71** als weißes Lyophilisat erhalten.

R_f (71) = 0.15 (SiO₂, PE:EE 50:50)



71

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.12 – 1.28 (sh, 5 H, 9-H, 10-H, 11-H_a), 1.27 (d, ³J_{33,32} = 6.9 Hz, 3 H, 33-H), 1.32 (d, ³J_{36,35} = 6.9 Hz, 3 H, 36-H), 1.30 – 1.45 (sh, 2 H, 11-H_b, 12-H_a), 1.51 – 1.64 (sh, 2 H, 8-H_a, 12-H_b), 1.76 (m, 1 H, 8-H_b), 1.84 (m, 1 H, 3-H_a), 1.91 (m, 1 H, 4-H_a), 2.29 (m, 1 H, 4-H_b), 2.38 (m, 1 H, 3-H_b), 3.44 – 3.52 (sh, 2 H, 5-H_a, 13-H), 3.61 (dd, ²J_{25a,25b} = 10.8 Hz, ³J_{25a,19} = 7.2 Hz, 1 H, 25-H_a), 3.68 – 3.73 (sh, 2 H, 19-H, 25-H_b), 3.98 (ddd, ²J_{5b,5a} = 9.9 Hz, ³J_{5b,4b} = 8.5 Hz, ³J_{5b,4a} = 4.9 Hz, 1 H, 5-H_b), 4.46 (m, 1 H, 35-H), 4.49 (d, ²J_{14a,14b} = 11.2 Hz, 1 H, 14-H_a), 4.51 (s, 2 H, 26-H), 4.57 (m, 1 H, 32-H), 4.57 (d, ²J_{14b,14a} = 11.2 Hz, 1 H, 14-H_b), 4.62 (d, ²J_{20a,20b} = 11.9 Hz, 1 H, 20-H_a), 4.68 (dd, ³J_{2,3a} = 7.9 Hz, ³J_{2,3b} = 2.1 Hz, 1 H, 2-H), 4.75 (m, 1 H, 7-H), 4.75 (d, ²J_{20b,20a} = 11.9 Hz, 1 H, 20-H_b), 6.12 (d, ³J_{NHb,32} = 9.8 Hz, 1 H, N-H_b), 6.25 (d, ³J_{NHa,7} = 10.4 Hz, 1 H, N-H_a), 7.11 (d, ³J_{NHc,35} = 10.4 Hz, 1 H, N-H_c), 7.25 – 7.36 (sh, 15 H, 16-H, 17-H, 18-H, 22-H, 23-H, 24-H, 28-H, 29-H, 30-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 14.1 (q, C-33), 14.7 (q, C-36), 24.9 (t, C-3), 25.1 (t, C-4), 25.7 (t, C-9), 25.8 (t, C-11), 29.3 (t, C-10), 29.4 (t, C-8), 30.0 (t, C-12), 47.1 (t, C-5), 47.4 (d, C-32), 48.0 (d, C-35), 52.0 (d, C-7), 57.8 (d, C-2), 70.5 (t, C-25), 72.7 (t, C-14), 72.9 (t, C-20), 73.4 (t, C-26), 79.1 (d, C-13), 79.1 (d, C-19), 127.5, 127.6, 127.6, 128.0, 128.0, 128.3, 128.3, 128.3 (9d, C-16, C-17, C-18, C-22, C-23, C-24, C-28, C-29, C-30), 138.3 (s, C-27), 138.6 (s, C-15), 138.8 (s, C-21), 171.4 (s, C-1), 173.3 (s, C-6), 173.6 (s, C-31), 173.7 (s, C-34).

Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -46.8$ [c = 0.5, CHCl₃]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₄₂ H ₅₅ N ₄ O ₇ [M+H] ⁺	727.4065	727.4064

(3S,6R,9S,14aR)-9-[(S)-6-Hydroxy-6-[(S)-oxiran-2-yl]hexyl]-3,6-dimethyldecahydropyrrolo[1,2-a][1,4,7,10]tetraazacyclododecin-1,4,7,10-tetraon (74)

Hydrierung:

Zu einer Lösung von 137 mg (188 μ mol, 1.0 Äq.) Cyclopeptid **71** in 3.8 mL Methanol wurden 27.0 mg Palladium auf Aktivkohle (10 Gew.-% Pd) zugegeben und die erhaltene Suspension 25 h bei Raumtemperatur unter Wasserstoffatmosphäre (20 bar) gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde durch einen Spritzenfilter filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (C18, H₂O:MeCN 100:0 \rightarrow 0:100) wurden 73.0 mg (160 μ mol, 85 % d. Th.) des Triols **72** als weißes Lyophilisat erhalten.

Mesylierung:

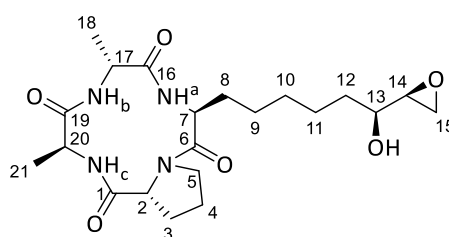
Zu einer Lösung von 20.6 mg (45.1 μ mol, 1.0 Äq.) des zuvor synthetisierten Triols **72** in 451 μ L DCM (abs.) wurden 60.1 μ L (54.7 mg, 451 μ mol, 10.0 Äq.) 2,4,6-Collidin und 3.9 μ L (5.7 mg, 50.0 μ mol, 1.1 Äq.) Mesylchlorid bei 0 °C zugegeben und das Reaktionsgemisch 90 min bei 0 °C

gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit Methanol versetzt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt **73b** wurde ohne Reinigung im nächsten Schritt weiter umgesetzt.

Ringschluss:

Das Rohprodukt **73b** wurde in 9.0 mL Methanol aufgenommen und bei 0 °C mit 33.9 μ L (34.3 mg, 225 μ mol, 5.0 Äq.) DBU versetzt. Die Reaktion wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt und danach das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (C18, H₂O:MeCN 100:0 \rightarrow 0:100) und präparativer HPLC (Phenomenex Luna, H₂O:MeCN 100:0 \rightarrow 0:100) wurden 8.4 mg (19.2 μ mol, 43 % d. Th.) des Epoxids **74** als weißes Lyophilisat erhalten. Des Weiteren konnten 6.9 mg (15.1 μ mol, 34 % d. Th.) des Triols **72** zurückgewonnen werden.

R_f (74) = 0.21 (SiO₂, DCM:MeOH 90:10)



74

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.12 – 1.44 (sh, 5 H, 9-H, 10-H, 11-H_a), 1.27 (d, ³J_{18,17} = 7.0 Hz, 3 H, 18-H), 1.31 (d, ³J_{21,20} = 6.9 Hz, 3 H, 21-H), 1.48 (m, 1 H, 11-H_b), 1.58 (m, 2 H, 12-H), 1.66 (m, 1 H, 8-H_a), 1.75 – 1.88 (sh, 2 H, 3-H_a, 8-H_b), 1.94 (m, 1 H, 4-H_a), 2.31 (m, 1 H, 4-H_b), 2.39 (m, 1 H, 3-H_b), 2.71 (dd, ²J_{15a,15b} = 4.9 Hz, ³J_{15a,14} = 2.8 Hz, 1 H, 15-H_a), 2.82 (dd, ²J_{15b,15a} = 4.9 Hz, ³J_{15b,14} = 4.2 Hz, 1 H, 15-H_b), 2.97 (ddd, ³J_{14,13} = 5.3 Hz, ³J_{14,15b} = 4.2 Hz, ³J_{14,15a} = 2.8 Hz, 1 H, 14-H), 3.43 (ddd, ³J_{13,12a} = 7.2 Hz, ³J_{13,14} = ³J_{13,12b} = 5.3 Hz, 1 H, 13-H), 3.51 (dt, ²J_{5a,5b} = 10.0 Hz, ³J_{5a,4} = 7.3 Hz, 1 H, 5-H_a), 3.98 (ddd, ²J_{5b,5a} = 10.0 Hz, ³J_{5b,4b} = 8.7 Hz, ³J_{5b,4a} = 4.9 Hz, 1 H, 5-H_b), 4.46 (dq, ³J_{20,NHc} = 10.3 Hz, ³J_{20,21} = 6.9 Hz, 1 H, 20-H), 4.56 (dq, ³J_{17,NHb} = 9.8 Hz, ³J_{17,18} = 7.0 Hz, 1 H, 17-H), 4.69 (dd, ³J_{2,3a} = 7.9 Hz, ³J_{2,3b} = 2.0 Hz, 1 H, 2-H), 4.78 (dt, ³J_{7,NHa} = 10.3 Hz, ³J_{7,8} = 7.7 Hz, 1 H, 7-H), 6.16 (d, ³J_{NHb,17} = 9.8 Hz, 1 H, N-H_b), 6.29 (d, ³J_{NHa,7} = 10.3 Hz, 1 H, N-H_a), 7.10 (d, ³J_{NHc,20} = 10.3 Hz, 1 H, N-H_c).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 14.1 (q, C-18), 14.7 (q, C-21), 24.9 (t, C-3), 25.0 (t, C-11), 25.1 (t, C-4), 25.6 (t, C-9), 29.2 (t, C-10), 29.2 (t, C-8), 34.2 (t, C-12), 45.1 (t, C-15), 47.1 (t, C-5), 47.4 (d, C-17), 48.0 (d, C-20), 52.0 (d, C-7), 55.3 (d, C-14), 57.8 (d, C-2), 71.4 (d, C-13), 171.4 (s, C-1), 173.3 (s, C-6), 173.6 (s, C-16), 173.7 (s, C-19).

Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -58.8$ [c = 0.25, CHCl₃]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₁ H ₃₅ N ₄ O ₆ [M+H] ⁺	439.2551	439.2566

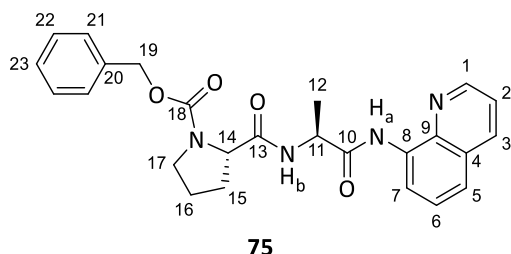
4.3.4 C–H-Aktivierung von Aminen

(S)-2-[[[(S)-1-Oxo-1-(chinolin-8-ylamino)propan-2-yl]carbamoyl]pyrrolidin-1-carbonsäurebenzylester (75)

Gemäß **AAV 7** wurden 2.35 g (9.44 mmol, 1.0 Äq.) Cbz-L-Pro-OH, 2.16 g (10.0 mmol, 1.06 Äq.) 2-Amino-N-(chinolin-8-yl)propanamid (vgl. Synthese von Verbindung **2**), 1.59 g (10.4 mmol, 1.1 Äq.) HOBt und 1.99 g (10.4 mmol, 1.1 Äq.) EDC·HCl in 94 mL DCM miteinander umgesetzt und das

Reaktionsgemisch anschließend mit verdünnter Salzsäure (1 M) hydrolysiert. Die erhaltene Mischung wurde zweimal mit DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, DCM:MeOH 98:2) und es wurden 3.75 g (8.40 mmol, 89 % d. Th.) Dipeptid **75** als weißer Feststoff erhalten.

R_f (**75**) = 0.55 (SiO₂, DCM:MeOH 95:5)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 373 K): δ = 1.39 (d, $^3J_{12,11}$ = 6.3 Hz, 3 H, 12-H), 1.87 (m, 1 H, 16-H_a), 1.95 (m, 1 H, 16-H_b), 2.24 (m, 1 H, 15-H_a), 2.31 (m, 1 H, 15-H_b), 3.49 (m, 2 H, 17-H), 4.41 (dd, $^3J_{14,15b}$ = 8.2 Hz, $^3J_{14,15a}$ = 3.8 Hz, 1 H, 14-H), 4.54 (dq, $^3J_{11,NHb}$ = 7.2 Hz, $^3J_{11,12}$ = 6.3 Hz, 1 H, 11-H), 5.04 (d, $^2J_{19a,19b}$ = 12.9 Hz, 1 H, 19-H_a), 5.09 (d, $^2J_{19b,19a}$ = 12.9 Hz, 1 H, 19-H_b), 7.27 – 7.36 (sh, 5 H, 21-H, 22-H, 23-H), 7.57 (dd, $^3J_{6,5}$ = 8.2 Hz, $^3J_{6,7}$ = 7.5 Hz, 1 H, 6-H), 7.61 (dd, $^3J_{2,3}$ = 8.2 Hz, $^3J_{2,1}$ = 4.1 Hz, 1 H, 2-H), 7.65 (dd, $^3J_{5,6}$ = 8.2 Hz, $^4J_{5,7}$ = 1.3 Hz, 1 H, 5-H), 8.37 (dd, $^3J_{3,2}$ = 8.2 Hz, $^4J_{3,1}$ = 1.6 Hz, 1 H, 3-H), 8.37 (m, 1 H, N-H_b), 8.63 (dd, $^3J_{7,6}$ = 7.5 Hz, $^4J_{7,5}$ = 1.3 Hz, 1 H, 7-H), 8.86 (dd, $^3J_{1,2}$ = 4.1 Hz, $^4J_{1,3}$ = 1.6 Hz, 1 H, 1-H), 10.24 (bs, 1 H, N-H_a).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆, 373 K): δ = 16.5 (q, C-12), 22.9 (t, C-16), 30.1 (t, C-15), 46.4 (t, C-17), 49.3 (d, C-11), 59.1 (d, C-14), 65.5 (t, C-19), 115.5 (d, C-7), 121.3 (d, C-5), 121.5 (d, C-2), 126.4 (d, C-6), 126.7 (d, C-21), 127.0 (d, C-23), 127.3 (s, C-4), 127.7 (d, C-22), 133.6 (s, C-8), 136.0 (d, C-3), 136.5 (s, C-20), 137.7 (s, C-9), 148.0 (d, C-1), 153.5 (s, C-18), 170.4 (s, C-10), 172.0 (s, C-13).

Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -89.1$ [$c = 1.0$, CHCl₃]

Schmelzbereich: 150 – 152 °C

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₅ H ₂₇ N ₄ O ₄ [M+H] ⁺	447.2027	447.2035

(S)-2-[(S)-1-Oxotetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-yl]-N-(chinolin-8-yl)propenamid (**77**)

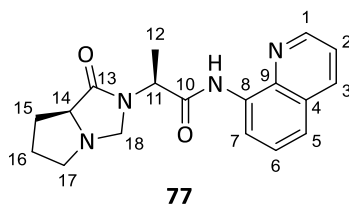
Hydrierung:

Gemäß **AAV 2** wurden 3.64 g (8.15 mmol, 1.0 Äq.) Dipeptid **75** und 360 mg Palladium auf Aktivkohle (10 Gew.-% Pd) in 41 mL Methanol für 4 h umgesetzt. Es wurden 2.45 g (7.84 mmol, 96 % d. Th.) des freienamins **76** als gelber Feststoff erhalten.

Aminal-Bildung:

350 mg (1.12 mmol, 1.0 Äq.) des zuvor synthetisierten Amins **76** wurden in 1.2 mL Formalin (37 Gew.-% in Wasser) gelöst und 30 min refluxiert. Danach wurde die Reaktionslösung dreimal mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, DCM:MeOH 96:4 → 95:5) und es wurden 349 mg (1.08 mmol, 96 % d. Th.) Imidazolidinon **77** als gelbes Harz erhalten.

R_f (77) = 0.56 (SiO₂, DCM:MeOH 90:10)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.54 (d, ³J_{12,11} = 7.2 Hz, 3 H, 12-H), 1.84 (m, 2 H, 16-H), 2.13 (m, 2 H, 15-H), 2.58 (dt, ²J_{17a,17b} = 9.1 Hz, ³J_{17a,16} = 8.1 Hz, 1 H, 17-H_a), 3.23 (dt, ²J_{17b,17a} = 9.1 Hz, ³J_{17b,16} = 5.3 Hz, 1 H, 17-H_b), 3.88 (dd, ³J_{14,15a} = 8.9 Hz, ³J_{14,15b} = 4.4 Hz, 1 H, 14-H), 4.26 (d, ²J_{18a,18b} = 8.6 Hz, 1 H, 18-H_a), 4.73 (d, ²J_{18b,18a} = 8.6 Hz, 1 H, 18-H_b), 4.97 (q, ³J_{11,12} = 7.2 Hz, 1 H, 11-H), 7.43 (dd, ³J_{2,3} = 8.3 Hz, ³J_{2,1} = 4.2 Hz, 1 H, 2-H), 7.48 – 7.53 (sh, 2 H, 5-H, 6-H), 8.13 (dd, ³J_{3,2} = 8.3 Hz, ⁴J_{3,1} = 1.6 Hz, 1 H, 3-H), 8.67 (m, 1 H, 7-H), 8.80 (dd, ³J_{1,2} = 4.2 Hz, ⁴J_{1,3} = 1.6 Hz, 1 H, 1-H), 10.19 (bs, 1 H, N-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.6 (q, C-12), 25.2 (t, C-16), 27.1 (t, C-15), 51.2 (d, C-11), 55.5 (t, C-17), 65.3 (d, C-14), 66.6 (t, C-18), 116.6 (d, C-7), 121.7 (d, C-2), 122.0 (d, C-5), 127.1 (d, C-6), 127.8 (s, C-4), 133.9 (s, C-8), 136.2 (d, C-3), 138.4 (s, C-9), 148.5 (d, C-1), 168.3 (s, C-10), 175.2 (s, C-13).

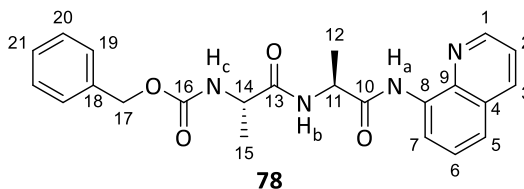
Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -52.6$ [c = 1.0, CHCl₃]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₈ H ₂₁ N ₄ O ₂ [M+H] ⁺	325.1659	325.1654

((S)-1-Oxo-1-[(S)-1-oxo-1-(chinolin-8-ylamino)propan-2-yl]amino}propan-2-yl)benzylcarbamat (78)

Gemäß **AAV 7** wurden 894 mg (4.00 mmol, 1.0 Äq.) Cbz-L-Ala-OH, 862 mg (4.00 mmol, 1.0 Äq.) 2-Amino-N-(chinolin-8-yl)propanamid (vgl. Synthese von Verbindung **2**), 644 mg (4.20 mmol, 1.05 Äq.) HOBt und 806 mg (4.20 mmol, 1.05 Äq.) EDC·HCl in 40 mL DCM miteinander umgesetzt und die Reaktionslösung anschließend mit verdünnter Salzsäure (1 M) hydrolysiert. Das erhaltene Gemisch wurde dreimal mit DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, DCM:MeOH 100:0 → 95:5) und es wurden 1.28 g (3.04 mmol, 76 % d. Th.) Dipeptid **78** als weißer Feststoff erhalten.

R_f (78) = 0.44 (SiO₂, DCM:MeOH 95:5)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.49 (d, ³J_{15,14} = 7.0 Hz, 3 H, 15-H), 1.55 (d, ³J_{12,11} = 6.7 Hz, 3 H, 12-H), 4.42 (qd, ³J_{14,15} = 7.0 Hz, ³J_{14,NHc} = 6.9 Hz, 1 H, 14-H), 4.81 (qd, ³J_{11,12} = 6.7 Hz, ³J_{11,NHb} = 5.1 Hz, 1 H, 11-H), 5.10 (d, ²J_{17a,17b} = 12.4 Hz, 1 H, 17-H_a), 5.13 (d, ²J_{17b,17a} = 12.4 Hz, 1 H, 17-H_b), 5.54 (d, ³J_{NHc,14} = 6.9 Hz, 1 H, N-H_c), 6.98 (d, ³J_{NHb,11} = 5.1 Hz, 1 H, N-H_b), 7.26 – 7.36 (sh, 5 H, 19-H, 20-H, 21-H), 7.44 (dd, ³J_{2,3} = 8.3 Hz, ³J_{2,1} = 4.2 Hz, 1 H, 2-H), 7.49 – 7.53 (sh, 2 H, 5-H, 6-H), 8.14 (dd, ³J_{3,2} = 8.3 Hz, ⁴J_{3,1} = 1.7 Hz, 1 H, 3-H), 8.70 (m, 1 H, 7-H), 8.78 (dd, ³J_{1,2} = 4.2 Hz, ⁴J_{1,3} = 1.7 Hz, 1 H, 1-H), 10.19 (bs, 1 H, N-H_a).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 18.8 (q, C-12), 18.9 (q, C-15), 50.1 (d, C-11), 50.5 (d, C-14), 67.0 (t, C-17), 116.6 (d, C-7), 121.7 (d, C-2), 122.0 (d, C-5), 127.2 (d, C-6), 127.9 (s, C-4), 128.0 (d, C-19), 128.1 (d, C-21), 128.5 (d, C-20), 133.9 (s, C-8), 136.2 (s, C-18), 136.3 (d, C-3), 138.4 (s, C-9), 148.3 (d, C-1), 155.9 (s, C-16), 170.3 (s, C-13), 172.2 (s, C-10).

Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -38.6$ [c = 1.0, CHCl₃]

Schmelzbereich: 184 – 186 °C

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₃ H ₂₅ N ₄ O ₄ [M+H] ⁺	421.1870	421.1856

(S)-5-Methyl-4-oxo-3-[(S)-1-oxo-1-(chinolin-8-ylamino)propan-2-yl]imidazolidin-1-carbonsäurebenzylester (80)

Hydrierung:

Gemäß **AAV 2** wurden 3.09 g (7.35 mmol, 1.0 Äq.) Dipeptid **78** und 309 mg Palladium auf Aktivkohle (10 Gew.-% Pd) in 74 mL Methanol für 6 h umgesetzt. Es wurden 2.10 g (7.32 mmol, 100 % d. Th.) des freien Amins **79** als gelblicher Feststoff erhalten.

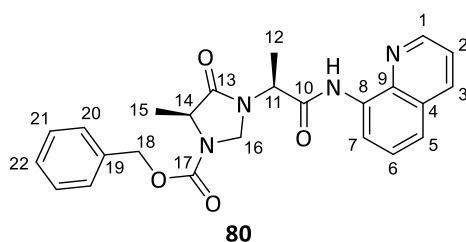
Aminal-Bildung:

1.10 g (3.84 mmol, 1.0 Äq.) des zuvor synthetisierten Amins **79** wurden in 4.1 mL Formalin (37 Gew.-% in Wasser) gelöst und 30 min refluxiert. Danach wurde die Reaktionslösung dreimal mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (C18, H₂O:MeCN 100:0 → 5:95). Das erhaltene Aminal wurde ohne weitere Aufreinigung im nächsten Schritt weiter umgesetzt.

Cbz-Schützung:

Zu einer Lösung des zuvor hergestellten Aminals in 16.7 mL 1,4-Dioxan:Wasser (2:1) wurden nacheinander 645 mg (7.68 mmol, 2.0 Äq.) NaHCO₃ und 603 µL (721 mg, 4.22 mmol, 1.1 Äq.) Chlorameisensäurebenzylester zugegeben und das erhaltene Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit verdünnter Salzsäure (1 M) hydrolysiert und die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde danach säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, PE:EE 100:0 → 50:50) und es wurden 1.12 g (2.58 mmol, 67 % d. Th. über 2 Stufen) Carbamat **80** als farbloses Harz erhalten.

R_f (**80**) = 0.20 (SiO₂, PE:EE 50:50)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 373 K): δ = 1.44 (d, $^3J_{15,14}$ = 6.6 Hz, 3 H, 15-H), 1.57 (d, $^3J_{12,11}$ = 7.2 Hz, 3 H, 12-H), 4.25 (qd, $^3J_{14,15}$ = 6.6 Hz, $^4J_{14,16a}$ = 1.9 Hz, 1 H, 14-H), 4.93 (dd, $^2J_{16a,16b}$ = 6.3 Hz, $^4J_{16a,14}$ = 1.9 Hz, 1 H, 16-H_a), 5.01 (q, $^3J_{11,12}$ = 7.2 Hz, 1 H, 11-H), 5.05 (d, $^2J_{16b,16a}$ = 6.3 Hz, 1 H, 16-H_b), 5.16 (d, $^2J_{18a,18b}$ = 12.6 Hz, 1 H, 18-H_a), 5.20 (d, $^2J_{18b,18a}$ = 12.6 Hz, 1 H, 18-H_b), 7.30 – 7.40 (sh, 5 H, 20-H, 21-H, 22-H), 7.58 (dd, $^3J_{6,5}$ = 8.5 Hz, $^3J_{6,7}$ = 7.5 Hz, 1 H, 6-H), 7.60 (dd, $^3J_{2,3}$ = 8.5 Hz, $^3J_{2,1}$ = 4.3 Hz, 1 H, 2-H), 7.68 (dd, $^3J_{5,6}$ = 8.5 Hz, $^4J_{5,7}$ = 1.3 Hz, 1 H, 5-H), 8.38 (dd, $^3J_{3,2}$ = 8.5 Hz, $^4J_{3,1}$ = 1.8 Hz, 1 H, 3-H), 8.54 (dd, $^3J_{7,11}$ = 7.5 Hz, $^4J_{7,5}$ = 1.3 Hz, 1 H, 7-H), 8.85 (dd, $^3J_{1,2}$ = 4.3 Hz, $^4J_{1,3}$ = 1.8 Hz, 1 H, 1-H), 10.22 (bs, 1 H, N-H).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆, 373 K): δ = 13.8 (q, C-12), 16.2 (q, C-15), 50.6 (d, C-11), 53.8 (d, C-14), 58.9 (t, C-16), 66.1 (t, C-18), 116.4 (d, C-7), 121.5 (d, C-2), 121.8 (d, C-5), 126.2 (d, C-6), 127.1 (d, C-20), 127.4 (d, C-22), 127.4 (s, C-4), 127.8 (d, C-21), 133.4 (s, C-8), 135.9 (d, C-3), 135.9 (s, C-19), 138.0 (s, C-9), 148.4 (d, C-1), 152.6 (s, C-17), 168.1 (s, C-13), 170.0 (s, C-10).

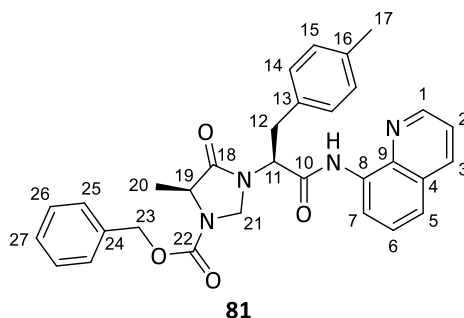
Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20}$ = + 62.6 [c = 1.0, CHCl₃]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₄ H ₂₅ N ₄ O ₄ [M+H] ⁺	433.1870	433.1869

(S)-5-Methyl-4-oxo-3-[(S)-1-oxo-1-(chinolin-8-ylamino)-3-(p-tolyl)propan-2-yl]imidazolidin-1-carbonsäurebenzylester (81)

Gemäß **AAV 8** wurden 52.2 mg (121 μ mol, 1.0 Äq.) Carbamat **80**, 52.7 mg (242 μ mol, 2.0 Äq.) 1-Iod-4-methylbenzol, 66.6 mg (242 μ mol, 2.0 Äq.) Silbercarbonat, 6.7 mg (24.2 μ mol, 20 mol%) Dibenzylphosphat und 2.7 mg (12.1 μ mol, 10 mol%) Pd(OAc)₂ für 22 h bei 60 °C miteinander umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, PE:EE 100:0 → 50:50) und es wurden 41.7 mg (79.8 μ mol, 66 % d. Th.) **81** als weißes Lyophilisat erhalten.

R_f (81) = 0.36 (SiO₂, PE:EE 70:30)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 373 K): δ = 1.15 (d, $^3J_{20,19}$ = 6.6 Hz, 3 H, 20-H), 2.26 (s, 3 H, 17-H), 3.20 (dd, $^2J_{12a,12b}$ = 14.4 Hz, $^3J_{12a,11}$ = 10.4 Hz, 1 H, 12-H_a), 3.41 (dd, $^2J_{12b,12a}$ = 14.4 Hz, $^3J_{12b,11}$ = 6.0 Hz, 1 H, 12-H_b), 4.14 (qd, $^3J_{19,20}$ = 6.6 Hz, $^4J_{19,21a}$ = 1.6 Hz, 1 H, 19-H), 4.84 (dd, $^2J_{21a,21b}$ = 6.0 Hz, $^4J_{21a,19}$ = 1.6 Hz, 1 H, 21-H_a), 4.99 (d, $^2J_{21b,21a}$ = 6.0 Hz, 1 H, 21-H_b), 5.12 (d, $^2J_{23a,23b}$ = 12.6 Hz, 1 H, 23-H_a), 5.16 (d, $^2J_{23b,23a}$ = 12.6 Hz, 1 H, 23-H_b), 5.35 (dd, $^3J_{11,12a}$ = 10.4 Hz, $^3J_{11,12b}$ = 6.0 Hz, 1 H, 11-H), 7.10 (d, $^3J_{14,15}$ = 7.9 Hz, 2 H, 14-H), 7.24 (d, $^3J_{15,14}$ = 7.9 Hz, 2 H, 15-H), 7.30 – 7.38 (sh, 5 H, 25-H, 26-H, 27-H), 7.56 – 7.61 (sh, 2 H, 2-H, 6-H), 7.69 (dd, $^3J_{5,6}$ = 8.2 Hz, $^4J_{5,7}$ = 1.0 Hz, 1 H, 5-H), 8.37 (dd, $^3J_{3,2}$ = 8.2 Hz, $^4J_{3,1}$ = 1.6 Hz, 1 H, 3-H), 8.55 (dd, $^3J_{7,6}$ = 7.6 Hz, $^4J_{7,5}$ = 1.0 Hz, 1 H, 7-H), 8.84 (dd, $^3J_{1,2}$ = 4.1 Hz, $^4J_{1,3}$ = 1.6 Hz, 1 H, 1-H), 10.26 (bs, 1 H, N-H).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆, 373 K): δ = 16.1 (q, C-20), 19.9 (q, C-17), 33.2 (t, C-12), 53.4 (d, C-19), 55.6 (d, C-11), 59.0 (t, C-21), 66.1 (t, C-23), 116.8 (d, C-7), 121.5 (d, C-2), 122.0 (d, C-5), 126.2 (d, C-6), 127.0 (d, C-25), 127.4 (d, C-27), 127.4 (s, C-4), 127.8 (d, C-26), 128.2 (d, C-15), 128.3 (d, C-14), 133.1

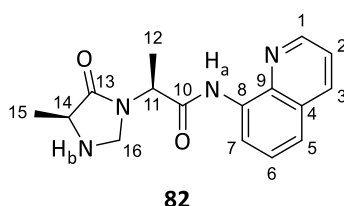
(s, C-13), 133.3 (s, C-8), 135.2 (s, C-16), 135.9 (d, C-3), 135.9 (s, C-24), 138.1 (s, C-9), 148.4 (d, C-1), 152.5 (s, C-22), 167.1 (s, C-10), 170.1 (s, C-18).

Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +48$ [c = 0.5, CHCl₃]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₁ H ₃₁ N ₄ O ₄ [M+H] ⁺	523.2340	523.2337

(S)-2-[(S)-4-Methyl-5-oxoimidazolidin-1-yl]-N-(chinolin-8-yl)propenamid (82)

Gemäß **AAV 2** wurden 97.0 mg (224 µmol, 1.0 Äq) Dipeptid **80** und 10.0 mg Palladium auf Aktivkohle (10 Gew.-% Pd) in 1.1 mL Methanol für 4.5 h umgesetzt. Es wurden 66.8 mg (224 µmol, 100 % d. Th.) Aminal **82** als farbloses Harz erhalten.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.40 (d, ³J_{15,14} = 7.0 Hz, 3 H, 15-H), 1.58 (d, ³J_{12,11} = 7.2 Hz, 3 H, 12-H), 2.17 (bs, 1 H, N-H_b), 3.65 (q, ³J_{14,15} = 7.0 Hz, 1 H, 14-H), 4.52 (d, ²J_{15,14} = 7.8 Hz, 1 H, 16-H_a), 4.58 (d, ²J_{15,14} = 7.8 Hz, 1 H, 16-H_b), 5.01 (q, ³J_{11,12} = 7.2 Hz, 1 H, 11-H), 7.44 (dd, ³J_{2,3} = 8.3 Hz, ³J_{2,1} = 4.2 Hz, 1 H, 2-H), 7.49 – 7.55 (sh, 2 H, 5-H, 6-H), 8.14 (dd, ³J_{3,2} = 8.3 Hz, ⁴J_{3,1} = 1.7 Hz, 1 H, 3-H), 8.68 (m, 1 H, 7-H), 8.81 (dd, ³J_{1,2} = 4.2 Hz, ⁴J_{1,3} = 1.6 Hz, 1 H, 1-H), 10.21 (bs, 1 H, N-H_a).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.5 (q, C-12), 16.4 (q, C-15), 51.3 (d, C-11), 55.6 (d, C-14), 60.1 (t, C-16), 116.5 (d, C-7), 121.6 (d, C-2), 122.0 (d, C-5), 127.1 (d, C-6), 127.8 (s, C-4), 133.8 (s, C-8), 136.2 (d, C-3), 138.4 (s, C-9), 148.5 (d, C-1), 168.5 (s, C-10), 176.3 (s, C-13).

Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -30$ [c = 1.0, CHCl₃]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₆ H ₁₉ N ₄ O ₂ [M+H] ⁺	299.1503	299.1493

(S)-N-(Chinolin-8-yl)-2-[(S)-2,2,4-trimethyl-5-oxoimidazolidin-1-yl]propenamid (83)

Hydrierung:

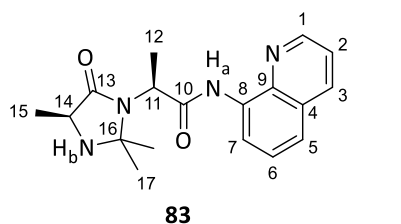
Gemäß **AAV 2** wurden 3.09 g (7.35 mmol, 1.0 Äq) Dipeptid **78** und 309 mg Palladium auf Aktivkohle (10 Gew.-% Pd) in 74 mL Methanol für 6 h umgesetzt. Es wurden 2.10 g (7.32 mmol, 100 % d. Th.) Amin als gelblicher Feststoff erhalten.

Aminal-Bildung:

Eine Lösung von 2.07 g (7.23 mmol, 1.0 Äq.) des zuvor hergestelltenamins und 13.8 mg (72.3 µmol, 10 mol%) *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat in 15 mL Aceton wurden 6 h refluxiert. Anschließend wurde die Reaktionslösung eingeengt und mit Chloroform verdünnt. Die erhaltene Lösung wurde als nächstes mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch

gereinigt (SiO₂, DCM:MeOH 100:0 → 95:5) und es wurden 2.01 g (6.16 mmol, 85 % d. Th.) Aminoal **83** als gelblicher Feststoff erhalten.

R_f (**83**) = 0.28 (SiO₂, DCM:MeOH 95:5)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.44 (s, 3 H, 17-H), 1.49 (d, ³J_{15,14} = 6.7 Hz, 3 H, 15-H), 1.63 (s, 3 H, 17-H'), 1.82 (d, ³J_{12,11} = 7.2 Hz, 3 H, 12-H), 1.94 (bs, 1 H, N-H_b), 3.64 (q, ³J_{14,15} = 6.7 Hz, 1 H, 14-H), 4.07 (q, ³J_{11,12} = 7.2 Hz, 1 H, 11-H), 7.43 (dd, ³J_{2,3} = 8.2 Hz, ³J_{2,1} = 4.2 Hz, 1 H, 2-H), 7.48 – 7.55 (sh, 2 H, 5-H, 6-H), 8.14 (dd, ³J_{3,2} = 8.2 Hz, ⁴J_{3,1} = 1.7 Hz, 1 H, 3-H), 8.74 (dd, ³J_{7,6} = 7.0 Hz, ⁴J_{7,5} = 1.7 Hz, 1 H, 7-H), 8.77 (dd, ³J_{1,2} = 4.2 Hz, ⁴J_{1,3} = 1.7 Hz, 1 H, 1-H), 10.62 (bs, 1 H, N-H_a).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.5 (q, C-12), 17.3 (q, C-15), 26.2 (q, C-17), 27.9 (q, C-17'), 53.6 (d, C-11), 53.6 (d, C-14), 76.8 (s, C-16), 116.4 (d, C-7), 121.5 (d, C-2), 121.7 (d, C-5), 127.3 (d, C-6), 127.9 (s, C-4), 134.1 (s, C-8), 136.3 (d, C-3), 138.8 (s, C-9), 148.2 (d, C-1), 168.9 (s, C-10), 175.9 (s, C-13).

Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +104.6$ [c = 1.0, CHCl₃]

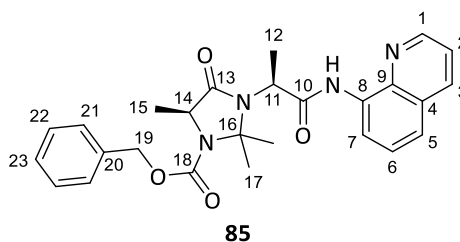
Schmelzbereich: 140 – 143 °C (Zersetzung)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₈ H ₂₃ N ₄ O ₂ [M+H] ⁺	327.1816	327.1816

(S)-2,2,5-Trimethyl-4-oxo-3-[(S)-1-oxo-1-(chinolin-8-ylamino)propan-2-yl]imidazolidin-1-carbonsäurebenzylester (**85**)

Zu einer Lösung von 2.00 g (6.13 mmol, 1.0 Äq.) Aminoal **83** in 27 mL 1,4-Dioxan:Wasser (2:1) wurden nacheinander 1.03 g (12.3 mmol, 2.0 Äq.) NaHCO₃ und 1.0 mL (1.21 g, 6.74 mmol, 1.1 Äq.) Chlorameisensäurebenzylester zugegeben und das erhaltene Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit verdünnter Salzsäure (1 M) hydrolysiert und die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde danach säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, PE:EE 100:0 → 50:50) und es wurden 2.37 g (5.15 mmol, 84 % d. Th.) Carbamat **85** als farbloses Harz erhalten.

R_f (**85**) = 0.23 (SiO₂, PE:EE 60:40)



Hauptrotamer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.64 (d, ³J_{15,14} = 6.5 Hz, 3 H, 15-H), 1.81 (s, 3 H, 17-H), 1.87 (d, ³J_{12,11} = 7.1 Hz, 3 H, 12-H), 1.96 (s, 3 H, 17-H'), 4.06 (q, ³J_{11,12} = 7.1 Hz, 1 H, 11-H), 4.27 (q, ³J_{14,15} = 6.5 Hz, 1 H, 14-H), 5.19 (d, ²J_{19a,19b} = 12.4 Hz, 1 H, 19-H_a), 5.23 (d, ²J_{19b,19a} = 12.4 Hz, 1 H, 19-H_b), 7.32 – 7.41 (sh, 5 H, 21-H, 22-H, 23-H), 7.42 (dd, ³J_{2,3} = 8.3 Hz, ³J_{2,1} = 4.3 Hz, 1 H, 2-H), 7.48 – 7.55 (sh, 2 H, 5-H, 6-H), 8.14 (dd, ³J_{3,2} = 8.3 Hz, ⁴J_{3,1} = 1.6 Hz, 1 H, 3-H), 8.73 (dd, ³J_{1,2} = 4.3 Hz, ⁴J_{1,3} = 1.6 Hz, 1 H, 1-H), 8.77 (dd, ³J_{7,6} = 6.9 Hz, ⁴J_{7,5} = 1.8 Hz, 1 H, 7-H), 10.50 (bs, 1 H, N-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 15.4 (q, C-12), 19.1 (q, C-15), 24.7 (q, C-17), 26.1 (q, C-17'), 52.8 (d, C-11), 54.5 (d, C-14), 67.0 (t, C-19), 79.3 (s, C-16), 116.5 (d, C-7), 121.6 (d, C-2), 121.8 (d, C-5), 127.3 (d, C-6), 127.9 (s, C-4), 128.0 (d, C-21), 128.2 (d, C-23), 128.6 (d, C-22), 134.1 (s, C-8), 136.0 (s, C-20), 136.3 (d, C-3), 138.6 (s, C-9), 148.1 (d, C-1), 152.5 (s, C-18), 167.9 (s, C-10), 170.1 (s, C-13).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.66 – 1.71 (sh, 6 H, 15-H, 17-H), 1.87 (m, 3 H, 17-H'), 4.00 (m, 1 H, 11-H), 4.34 (m, 1 H, 14-H), 5.29 (m, 2 H, 19-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.8 (q, C-12), 25.9 (q, C-17), 27.1 (q, C-17'), 53.1 (d, C-11), 55.0 (d, C-14), 67.7 (t, C-19).

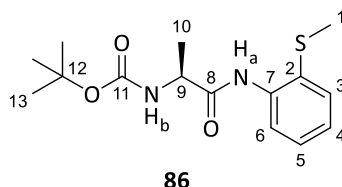
Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +78.4$ [c = 1.0, CHCl₃]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₈ H ₂₉ N ₄ O ₄ [M+H] ⁺	461.2183	461.2178

(S)-(1-([2-(Methylthio)phenyl]amino)-1-oxopropan-2-yl)-tert-butylcarbamate (86)

Gemäß **AAV 1** wurden 5.00 g (26.4 mmol, 1.0 Äq.) Boc-L-Ala-OH, 3.2 mL (2.94 g, 29.1 mmol, 1.1 Äq.) *N*-Methylmorpholin, 3.65 mL (3.79 g, 27.7 mmol, 1.05 Äq.) Chlorameisensäureisobutylester und 3.65 mL (4.05 g, 29.1 mmol, 1.1 Äq.) 2-(Methylthio)anilin in insgesamt 185 mL THF miteinander umgesetzt. Als nächstes wurde die Lösung eingeeengt und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen. Das Gemisch wurde nacheinander dreimal mit verdünnter Salzsäure (1 M), einmal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, PE:EE 100:0 → 50:50) und es wurden 7.91 g (25.5 mmol, 96 % d. Th.) **86** als weißer Feststoff erhalten.

R_f (86) = 0.46 (SiO₂, PE:EE 60:40)


86

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.46 (s, 9 H, 13-H), 1.48 (d, ³J_{10,9} = 7.3 Hz, 3 H, 10-H), 2.36 (s, 3 H, 1-H), 4.37 (m, 1 H, 9-H), 5.09 (bs, 1 H, N-H_b), 7.06 (ddd, ³J_{4,3} = 7.7 Hz, ³J_{4,5} = 7.5 Hz, ⁴J_{4,6} = 1.0 Hz, 1 H, 4-H), 7.28 (ddd, ³J_{5,6} = 8.1 Hz, ³J_{5,4} = 7.5 Hz, ⁴J_{5,3} = 1.2 Hz, 1 H, 5-H), 7.47 (dd, ³J_{3,4} = 7.7 Hz, ⁴J_{3,5} = 1.2 Hz, 1 H, 3-H), 8.30 (dd, ³J_{6,5} = 8.1 Hz, ⁴J_{6,4} = 1.0 Hz, 1 H, 6-H), 8.98 (bs, 1 H, N-H_a).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 18.3 (q, C-10), 18.9 (q, C-1), 28.3 (q, C-13), 51.2 (d, C-9), 80.3 (s, C-12), 120.5 (d, C-6), 124.5 (d, C-4), 125.7 (s, C-2), 128.8 (d, C-5), 132.9 (d, C-3), 138.0 (s, C-7), 155.4 (s, C-11), 170.9 (s, C-8).

Spezifische optische Rotation:	$[\alpha]_D^{20} = -46.6$ [$c = 1.0$, CHCl_3]	
Schmelzbereich:	106 – 107 °C	
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	311.1424	311.1416

{{(S)-1-(((S)-1-{[2-(Methylthio)phenyl]amino}-1-oxopropan-2-yl)amino]-1-oxopropan-2-yl)-tert-butylcarbammat (87)}

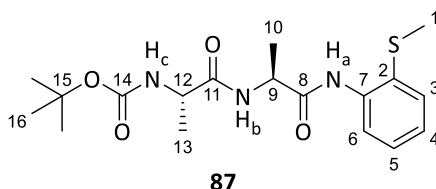
Boc-Entschützung:

Zu einer Lösung von 11.4 mL (9.00 g, 281 mmol, 11 Äq.) Methanol in 64 mL 1,4-Dioxan wurden 18.2 mL (20.1 g, 255 mmol, 10 Äq.) Acetylchlorid bei 0 °C zugetropft und die erhaltene Lösung 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Die HCl-Lösung wurde dann zu 7.93 g (25.5 mmol, 1.0 Äq.) der Verbindung **86** zugegeben und das Gemisch anschließend 90 min gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Amin-Hydrochlorid erhalten, welches ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt umgesetzt wurde.

Peptidknüpfung:

Zu einer Lösung von 4.82 g (25.5 mmol, 1.0 Äq.) Boc-L-Ala-OH in 215 mL THF wurden 3.1 mL (2.85 g, 28.2 mmol, 1.1 Äq.) *N*-Methylmorpholin bei –20 °C zugegeben. Anschließend wurden 3.5 mL (3.66 g, 26.8 mmol, 1.05 Äq.) Chlorameisensäureisobutylester zugetropft und die erhaltene Suspension 20 min bei –20 °C gerührt. Danach wurde das zuvor hergestellte Amin-Hydrochlorid in 26 mL THF und wenigen Tropfen DCM sowie 3.05 mL (2.82 g, 27.9 mmol, 1.1 Äq.) *N*-Methylmorpholin langsam zugegeben und das erhaltene Reaktionsgemisch über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Als nächstes wurde die Lösung eingeengt und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen. Das Gemisch wurde dann nacheinander dreimal mit verdünnter Salzsäure (1 M), einmal mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und einmal mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde daraufhin über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , PE:EE 100:0 → 50:50) und es wurden 9.45 g (24.8 mmol, 97 % d. Th. über 2 Stufen) **87** als weißer Feststoff erhalten.

R_f (**87**) = 0.27 (SiO_2 , PE:EE 50:50)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.39$ (d, $^3J_{13,12} = 7.1$ Hz, 3 H, 13-H), 1.43 (s, 9 H, 16-H), 1.49 (d, $^3J_{10,9} = 7.0$ Hz, 3 H, 10-H), 2.35 (s, 3 H, 1-H), 4.27 (m, 1 H, 12-H), 4.66 (dq, $^3J_{9,\text{NHb}} = 7.2$ Hz, $^3J_{9,10} = 7.0$ Hz, 1 H, 9-H), 5.13 (d, $^3J_{\text{NHc},12} = 7.5$ Hz, 1 H, N-H_c), 7.00–7.13 (sh, 2 H, 4-H, N-H_b), 7.26 (ddd, $^3J_{5,6} = 8.1$ Hz, $^3J_{5,4} = 7.7$ Hz, $^4J_{5,3} = 1.4$ Hz, 1 H, 5-H), 7.45 (dd, $^3J_{3,4} = 7.8$ Hz, $^4J_{3,5} = 1.3$ Hz, 1 H, 3-H), 8.20 (dd, $^3J_{6,5} = 8.1$ Hz, $^4J_{6,4} = 1.0$ Hz, 1 H, 6-H), 8.82 (bs, 1 H, N-H_a).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.0$ (q, C-10), 18.1 (q, C-13), 18.7 (q, C-1), 28.3 (q, C-16), 49.8 (d, C-9), 49.9 (d, C-12), 80.3 (s, C-15), 121.0 (d, C-6), 124.8 (d, C-4), 126.3 (s, C-2), 128.6 (d, C-5), 132.5 (d, C-3), 137.6 (s, C-7), 155.6 (s, C-14), 170.2 (s, C-8), 172.8 (s, C-11).

Spezifische optische Rotation:	$[\alpha]_D^{20} = -62.8$ [c = 1.0, CHCl ₃]	
Schmelzbereich:	84 – 85 °C	
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₈ H ₂₈ N ₃ O ₄ S [M+H] ⁺	382.1795	382.1788

(S)-2,2,5-Trimethyl-3-((S)-1-([2-(methylthio)phenyl]amino)-1-oxopropan-2-yl)-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäurebenzylester (89)

Boc-Entschützung:

Zu einer Lösung von 10.7 mL (8.51 g, 266 mmol, 11 Äq.) Methanol in 60 mL 1,4-Dioxan wurden 17.2 mL (19.0 g, 241 mmol, 10 Äq.) Acetylchlorid bei 0 °C zugetropft und die erhaltene Lösung 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Die HCl-Lösung wurde dann zu 9.21 g (24.1 mmol, 1.0 Äq.) der Verbindung **87** zugegeben und das Gemisch anschließend 90 min gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Amin-Hydrochlorid erhalten, welches anschließend mit einer halbgesättigten Na₂CO₃-Lösung versetzt wurde. Das Gemisch wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurden 6.13 g (21.8 mmol, 90 % d. Th.) des freien Amins **88** erhalten. Dieses wurde ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt weiter umgesetzt.

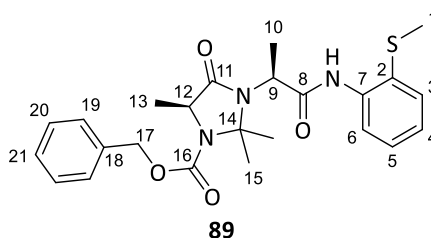
Aminal-Bildung:

Eine Lösung von 6.13 g (21.8 mmol, 1.0 Äq.) des zuvor hergestellten Amins **88** und 411 mg (2.16 mmol, 10 mol%) *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat in 43 mL Aceton wurden 6 h refluxiert. Anschließend wurde die Reaktionslösung eingeeengt und mit Chloroform verdünnt. Die erhaltene Lösung wurde als nächstes mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Aminal ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt eingesetzt.

Cbz-Schützung:

Zu einer Lösung des zuvor hergestellten Aminals in 94 mL 1,4-Dioxan:Wasser (2:1) wurden nacheinander 3.63 g (43.2 mmol, 2.0 Äq.) NaHCO₃ und 3.55 mL (4.27 g, 23.8 mmol, 1.1 Äq.) Chlorameisensäurebenzylester zugegeben und das erhaltene Gemisch wurde 3 d bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit verdünnter Salzsäure (1 M) hydrolysiert und die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde danach säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, PE:EE 100:0 → 60:40) und es wurden 8.32 g (18.3 mmol, 84 % d. Th. über 2 Stufen) Carbat **89** als farbloses Harz erhalten.

R_f (89) = 0.33 (SiO₂, PE:EE 60:40)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 373 K): δ = 1.44 (d, $^3J_{13,12}$ = 6.6 Hz, 3 H, 13-H), 1.69 (d, $^3J_{10,9}$ = 7.2 Hz, 3 H, 10-H), 1.69 (s, 3 H, 15-H), 1.77 (s, 3 H, 15-H'), 2.40 (s, 3 H, 1-H), 4.18 (q, $^3J_{12,13}$ = 6.6 Hz, 1 H, 12-H), 4.32 (q, $^3J_{9,10}$ = 7.2 Hz, 1 H, 9-H), 5.16 (d, $^2J_{17a,17b}$ = 12.2 Hz, 1 H, 17-H_a), 5.21 (d, $^2J_{17b,17a}$ = 12.2 Hz, 1 H, 17-H_b), 7.15 (ddd, $^3J_{4,3}$ = 7.9 Hz, $^3J_{4,5}$ = 7.5 Hz, $^4J_{4,6}$ = 0.9 Hz, 1 H, 4-H), 7.27 (ddd, $^3J_{5,6}$ = 7.9 Hz, $^3J_{5,4}$ = 7.5 Hz, $^4J_{5,3}$ = 1.3 Hz, 1 H, 5-H), 7.32 – 7.43 (sh, 5 H, 19-H, 20-H, 21-H), 7.48 (dd, $^3J_{3,4}$ = 7.9 Hz, $^4J_{3,5}$ = 1.3 Hz, 1 H, 3-H), 7.99 (dd, $^3J_{6,5}$ = 7.9 Hz, $^4J_{6,4}$ = 0.9 Hz, 1 H, 6-H), 8.85 (bs, 1 H, N-H).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆, 373 K): δ = 14.9 (q, C-10), 17.0 (q, C-1), 18.0 (q, C-13), 23.8 (q, C-15), 25.6 (q, C-15'), 51.4 (d, C-9), 53.5 (d, C-12), 66.0 (t, C-17), 78.4 (s, C-14), 121.4 (d, C-6), 124.5 (d, C-4), 126.9 (d, C-5), 127.3 (d, C-19), 127.5 (d, C-21), 127.7 (s, C-2), 128.0 (d, C-20), 130.4 (d, C-3), 136.0 (s, C-18), 136.7 (s, C-7), 151.8 (s, C-16), 167.9 (s, C-8), 169.1 (s, C-11).

Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20}$ = + 51.0 [c = 1.0, CHCl₃]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₄ H ₃₀ N ₃ O ₄ S [M+H] ⁺	456.1952	456.1940

(S)-2-((S)-3-((Benzyloxy)carbonyl)-2,2,4-trimethyl-5-oxoimidazolidin-1-yl)propionsäure (91)

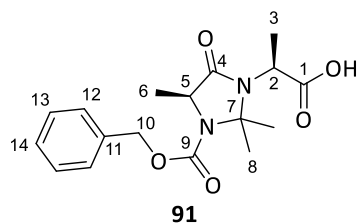
Boc-Schützung:

Zu einer Lösung von 100 mg (220 μ mol, 1.0 Äq.) Carbamat **89** in 2.75 mL MeCN wurden 192 mg (878 μ mol, 4.0 Äq.) Boc₂O und 5.4 mg (44.0 μ mol, 20 mol%) 4-Dimethylaminopyridin zugegeben und das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene dunkelrote Lösung wurde über eine kurze Kieselgelsäule filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Es wurde das entsprechende Boc-geschützte Methylthioanilin-Derivat erhalten, welches ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt eingesetzt wurde.

Verseifung:

Zu einer Lösung des Boc-geschützten Derivats in 2.8 mL THF wurden 36.9 mg (878 μ mol, 4.0 Äq.) Lithiumhydroxid-Monohydrat in 1.4 mL Wasser und 224 μ L (2.20 mmol, 10 Äq.) Wasserstoffperoxid-Lösung (30 Gew.-% in Wasser) bei 0 °C zugegeben. Das Gemisch wurde 3 h bei 0 °C gerührt, anschließend mit wässriger Natriumsulfit-Lösung (1 M) verdünnt und mit verdünnter Salzsäure (1 M) angesäuert. Als nächstes wurde das Gemisch dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Cyclohexan:EE 100:0 → 50:50) und es wurden 61.1 mg (18.3 μ mol, 83 % d. Th. über 2 Stufen) Carbonsäure **91** als weißes Lyophilisat erhalten.

R_f (91) = 0.23 (SiO₂, PE:EE 50:50)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 373 K): δ = 1.34 (d, ³J_{6,5} = 6.6 Hz, 3 H, 6-H), 1.49 (d, ³J_{3,2} = 7.2 Hz, 3 H, 3-H), 1.63 (s, 3 H, 8-H), 1.63 (s, 3 H, 8-H'), 4.08 (q, ³J_{2,3} = 7.2 Hz, 1 H, 2-H), 4.09 (q, ³J_{5,6} = 6.6 Hz, 1 H, 5-H), 5.14 (d, ²J_{10a,10b} = 12.6 Hz, 1 H, 10-H_a), 5.19 (d, ²J_{10b,10a} = 12.6 Hz, 1 H, 10-H_b), 7.33 (m, 1 H, 14-H), 7.36 – 7.41 (sh, 4 H, 12-H, 13-H), 12.15 (bs, 1 H, COO-H).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆, 373 K): δ = 15.1 (q, C-3), 17.5 (q, C-6), 24.4 (q, C-8/C-8'), 24.7 (q, C-8/C-8'), 48.4 (d, C-2), 53.2 (d, C-5), 65.8 (t, C-10), 77.9 (s, C-7), 127.1 (d, C-12), 127.4 (d, C-14), 127.9 (d, C-13), 136.0 (s, C-11), 151.6 (s, C-9), 167.7 (s, C-4), 170.6 (s, C-1).

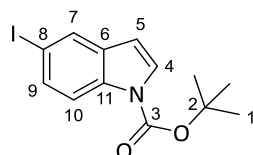
Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +14$ [c = 0.5, CHCl₃]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₇ H ₂₃ N ₂ O ₅ [M+H] ⁺	335.1601	335.1601

N-tert-Butoxy-5-iodindol

Zu einer Lösung von 200 mg (823 μ mol, 1.0 Äq.) 5-Iodindol in 6.9 mL DCM (abs.) wurden 216 mg (978 μ mol, 1.2 Äq.) Boc₂O und 20.1 mg (165 μ mol, 20 mol%) 4-Dimethylaminopyridin zugegeben und die erhaltene Reaktionslösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, PE:EE 100:0 → 80:20) und es wurden 265 mg (772 μ mol, 94 % d. Th.) *N*-Boc-5-iodindol als farbloses Öl erhalten.

R_f (*N*-Boc-5-iodindol) = 0.45 (SiO₂, PE:EE 90:10)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.66 (s, 9 H, 1-H), 6.48 (d, ³J_{5,4} = 3.7 Hz, 1 H, 5-H), 7.54 (d, ³J_{4,5} = 3.7 Hz, 1 H, 4-H), 7.57 (dd, ³J_{9,10} = 8.8 Hz, ⁴J_{9,7} = 1.7 Hz, 1 H, 9-H), 7.89 (d, ⁴J_{7,9} = 1.7 Hz, 1 H, 7-H), 7.91 (d, ³J_{10,9} = 8.8 Hz, 1 H, 10-H).

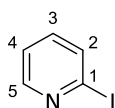
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 28.1 (q, C-1), 84.1 (s, C-2), 86.6 (s, C-8), 106.2 (d, C-5), 117.0 (d, C-10), 126.6 (d, C-4), 129.7 (d, C-7), 132.6 (d, C-9), 132.8 (s, C-6), 134.5 (s, C-11), 149.4 (s, C-3).

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₃ H ₁₅ I NO ₂ [M+H] ⁺	344.0142	344.0161

2-Iodpyridin

2-Iodpyridin wurde nach einer modifizierten Vorschrift von Lützen *et al.*^[221] hergestellt.

Zu einer Lösung von 1.00 g (6.33 mmol, 1.0 Äq.) 2-Brompyridin in 6.0 mL 1,4-Dioxan wurden unter Stickstoffatmosphäre 1.90 g (12.7 mmol, 2.0 Äq.) Natriumiodid, 68.0 µL (56.0 mg, 633 µmol, 10 mol%) *N,N'*-Dimethylethylendiamin und 60.0 mg (316 µmol, 5 mol%) Kupfer(I)-iodid zugegeben und die erhaltene Suspension 18 h bei 110 °C gerührt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde danach in Ammoniumhydroxid (35 Gew.-%) gegossen und mit Wasser verdünnt. Das Gemisch wurde dreimal mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen nacheinander mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurden 1.15 g (5.61 mmol, 89 % d. Th.) 2-Iodpyridin als gelbes Öl erhalten.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.27 (ddd, ³J_{4,3} = 7.3 Hz, ³J_{4,5} = 4.8 Hz, ⁴J_{4,2} = 1.1 Hz, 1 H, 4-H), 7.33 (ddd, ³J_{3,2} = 7.7 Hz, ³J_{3,4} = 7.3 Hz, ⁴J_{3,5} = 2.1 Hz, 1 H, 3-H), 7.73 (dd, ³J_{2,3} = 7.7 Hz, ⁴J_{2,4} = 1.1 Hz, 1 H, 2-H), 8.37 (dd, ³J_{5,4} = 4.8 Hz, ⁴J_{5,3} = 2.1 Hz, 1 H, 5-H).

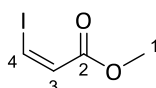
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 118.1 (s, C-1), 122.9 (d, C-4), 135.0 (d, C-2), 137.5 (d, C-3), 150.8 (d, C-5).

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₅ H ₆ INO ₂ [M+2H] ⁺	206.9539	206.9531

(Z)-3-Iodacrylsäuremethylester

(Z)-3-Iodacrylsäuremethylester wurde nach einer modifizierten Vorschrift von Anderson *et al.*^[191] hergestellt.

Zu einer Lösung von 1.00 g (11.9 mmol, 1.0 Äq.) Propiolsäuremethylester in 6.4 mL Eisessig wurden 3.57 g (23.8 mmol, 2.0 Äq.) Natriumiodid zugegeben und die erhaltene Suspension 17.5 h bei 70 °C gerührt. Die Reaktionslösung wurde anschließend mit Diethylether verdünnt und auf 0 °C gekühlt. Dann wurden 6.4 mL Natronlauge (1 M) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen nacheinander zweimal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und einmal mit Natriumsulfid-Lösung (1 M) gewaschen. Danach wurde die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es wurden 1.78 g (8.41 mmol, 71 % d. Th.) (Z)-3-Iodacrylsäuremethylester als orange-farbenes Öl erhalten.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.78 (s, 3 H, 1-H), 6.91 (d, ³J_{3,4} = 8.9 Hz, 1 H, 3-H), 7.47 (d, ³J_{4,3} = 8.9 Hz, 1 H, 4-H).

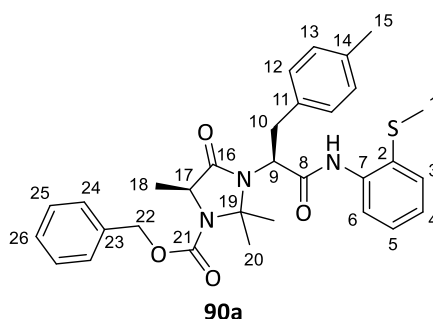
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 51.6 (q, C-1), 95.1 (d, C-4), 129.5 (d, C-3), 165.0 (s, C-2).

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₄ H ₅ IO ₂ [M] ⁺	211.9329	211.9310

(S)-2,2,5-Trimethyl-3-((S)-1-([2-(methylthio)phenyl]amino)-1-oxo-3-(p-tolyl)propan-2-yl)-4-oxo-imidazolidin-1-carbonsäurebenzylester (90a)

Gemäß **AAV 8** wurden 214 mg (470 μmol, 1.0 Äq.) Carbamat **89**, 205 mg (939 μmol, 2.0 Äq.) 4-Iodtoluol, 259 mg (939 μmol, 2.0 Äq.) Silbercarbonat, 26.1 mg (93.8 μmol, 20 mol%) Dibenzylphosphat und 10.6 mg (47.2 μmol, 10 mol%) Pd(OAc)₂ für 3 d bei 60 °C miteinander umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, PE:EE 100:0 → 80:20) und es wurden 175 mg (321 μmol, 68 % d. Th.) **90a** als weißes Lyophilisat erhalten.

R_f (90a) = 0.20 (SiO₂, PE:EE 80:20)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 373 K): δ = 1.04 (s, 3 H, 20-H), 1.45 (d, ³J_{18,17} = 6.6 Hz, 3 H, 18-H), 1.60 (s, 3 H, 20-H'), 2.28 (s, 3 H, 15-H), 2.42 (s, 3 H, 1-H), 3.49 (dd, ²J_{10a,10b} = 13.5 Hz, ³J_{10a,9} = 5.7 Hz, 1 H, 10-H_a), 3.76 (dd, ²J_{10b,10a} = 13.5 Hz, ³J_{10b,9} = 9.7 Hz, 1 H, 10-H_b), 4.12 (q, ³J_{17,18} = 6.6 Hz, 1 H, 17-H), 4.21 (dd, ³J_{9,10b} = 9.7 Hz, ³J_{9,10a} = 5.7 Hz, 1 H, 9-H), 5.10 (d, ²J_{22a,22b} = 12.6 Hz, 1 H, 22-H_a), 5.15 (d, ²J_{22b,22a} = 12.6 Hz, 1 H, 22-H_b), 7.12 (d, ³J_{12,13} = 7.9 Hz, 2 H, 12-H), 7.19 (ddd, ³J_{4,3} = 7.9 Hz, ³J_{4,5} = 7.5 Hz, ⁴J_{4,6} = 1.6 Hz, 1 H, 4-H), 7.22 (d, ³J_{13,12} = 7.9 Hz, 2 H, 13-H), 7.24 (ddd, ³J_{5,6} = 7.9 Hz, ³J_{5,4} = 7.5 Hz, ⁴J_{5,3} = 1.6 Hz, 1 H, 5-H), 7.31 – 7.40 (sh, 5 H, 24-H, 25-H, 26-H), 7.45 (dd, ³J_{3,4} = 7.9 Hz, ⁴J_{3,5} = 1.6 Hz, 1 H, 3-H), 7.75 (dd, ³J_{6,5} = 7.9 Hz, ⁴J_{6,4} = 1.6 Hz, 1 H, 6-H), 9.25 (bs, 1 H, N-H).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆, 373 K): δ = 16.2 (q, C-1), 18.0 (q, C-18), 20.0 (q, C-15), 22.9 (q, C-20), 25.5 (q, C-20'), 33.9 (t, C-10), 53.5 (d, C-17), 59.5 (d, C-9), 66.0 (t, C-22), 78.6 (s, C-19), 123.2 (d, C-6), 125.2 (d, C-4), 126.1 (d, C-5), 127.2 (d, C-24), 127.4 (d, C-26), 127.9 (d, C-25), 128.3 (d, C-13), 128.9 (d, C-12), 129.1 (d, C-3), 129.9 (s, C-2), 134.0 (s, C-14), 135.2 (s, C-11), 135.8 (s, C-23), 135.9 (s, C-7), 151.6 (s, C-21), 167.5 (s, C-8), 170.0 (s, C-16).

Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -24.2$ [c = 1.0, CHCl₃]

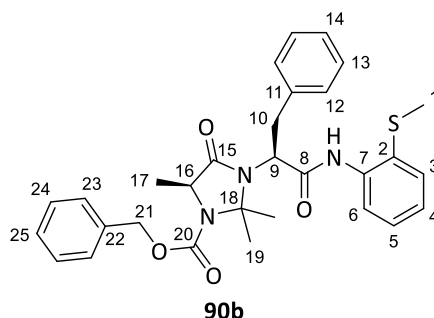
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₁ H ₃₆ N ₃ O ₄ S [M+H] ⁺	546.2421	546.2428

(S)-2,2,5-Trimethyl-3-((S)-1-([2-(methylthio)phenyl]amino)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)-4-oxo-imidazolidin-1-carbonsäurebenzylester (90b)

Gemäß **AAV 8** wurden 65.3 mg (143 μmol, 1.0 Äq.) Carbamat **89**, 32.1 μL (58.5 mg, 287 μmol, 2.0 Äq.) Iodbenzol, 79.0 mg (287 μmol, 2.0 Äq.) Silbercarbonat, 8.1 mg (29.0 μmol, 20 mol%) Dibenzylphosphat und 3.3 mg (14.5 μmol, 10 mol%) Pd(OAc)₂ für 2 d bei 60 °C miteinander umgesetzt. Das

Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, PE:EE 100:0 → 80:20) und es wurden 51.6 mg (97.1 μmol, 67 % d. Th.) **90b** als farbloses Harz erhalten.

R_f (90b) = 0.34 (SiO₂, PE:EE 70:30)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 373 K): δ = 1.01 (s, 3 H, 19-H), 1.45 (d, ³J_{17,16} = 6.6 Hz, 3 H, 17-H), 1.61 (s, 3 H, 19-H'), 2.43 (s, 3 H, 1-H), 3.53 (dd, ²J_{10a,10b} = 13.5 Hz, ³J_{10a,9} = 5.7 Hz, 1 H, 10-H_a), 3.82 (dd, ²J_{10b,10a} = 13.5 Hz, ³J_{10b,9} = 10.1 Hz, 1 H, 10-H_b), 4.12 (q, ³J_{16,17} = 6.6 Hz, 1 H, 16-H), 4.25 (dd, ³J_{9,10b} = 10.1 Hz, ³J_{9,10a} = 5.7 Hz, 1 H, 9-H), 5.10 (d, ²J_{21a,21b} = 12.6 Hz, 1 H, 21-H_a), 5.15 (d, ²J_{21b,21a} = 12.6 Hz, 1 H, 21-H_b), 7.19 (ddd, ³J_{4,3} = 7.9 Hz, ³J_{4,5} = 7.5 Hz, ⁴J_{4,6} = 1.6 Hz, 1 H, 4-H), 7.22 – 7.26 (sh, 2 H, 5-H, 14-H), 7.29 – 7.40 (sh, 9 H, 12-H, 13-H, 23-H, 24-H, 25-H), 7.45 (dd, ³J_{3,4} = 7.9 Hz, ⁴J_{3,5} = 1.6 Hz, 1 H, 3-H), 7.75 (dd, ³J_{6,5} = 7.9 Hz, ⁴J_{6,4} = 1.6 Hz, 1 H, 6-H), 9.26 (bs, 1 H, N-H).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆, 373 K): δ = 16.2 (q, C-1), 17.9 (q, C-17), 22.8 (q, C-19), 25.4 (q, C-19'), 34.3 (t, C-10), 53.5 (d, C-16), 59.3 (d, C-9), 66.0 (t, C-21), 78.5 (s, C-18), 123.3 (d, C-6), 125.2 (d, C-4), 126.1 (d, C-5), 127.2, 127.4, 127.7, 127.9 (5d, C-13, C-14, C-23, C-24, C-25), 129.0 (d, C-12), 129.1 (d, C-3), 130.0 (s, C-2), 135.8 (s, C-22), 135.9 (s, C-7), 137.2 (s, C-11), 151.6 (s, C-20), 167.5 (s, C-8), 170.0 (s, C-15).

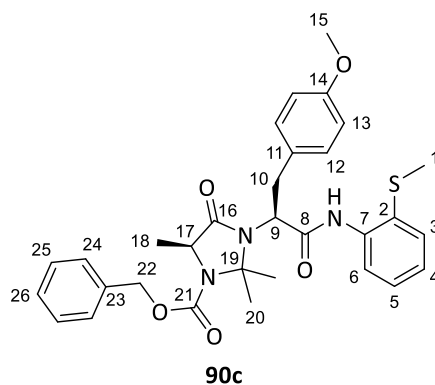
Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -19.7$ [c = 1.0, CHCl₃]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₀ H ₃₄ N ₃ O ₄ S [M+H] ⁺	532.2265	532.2256

(S)-3-((S)-3-(4-Methoxyphenyl)-1-[[2-(methylthio)phenyl]amino]-1-oxopropan-2-yl)-2,2,5-trimethyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäurebenzylester (90c)

Gemäß **AAV 8** wurden 65.6 mg (144 μmol, 1.0 Äq.) Carbamat **89**, 67.4 mg (288 μmol, 2.0 Äq.) 4-Iodanisol, 79.0 mg (288 μmol, 2.0 Äq.) Silbercarbonat, 8.0 mg (28.8 μmol, 20 mol%) Dibenzylphosphat und 3.2 mg (14.3 μmol, 10 mol%) Pd(OAc)₂ für 2 d bei 60 °C miteinander umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, PE:EE 100:0 → 80:20, dann C18, H₂O:MeCN 100:0 → 0:100) und es wurden 53.1 mg (94.5 μmol, 66 % d. Th.) **90c** als weißes Lyophilisat erhalten.

R_f (90c) = 0.24 (SiO₂, PE:EE 70:30)


Hauptrotamer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.98 (s, 3 H, 20-H), 1.56 (m, 3 H, 18-H), 1.66 (s, 3 H, 20-H'), 2.42 (s, 3 H, 1-H), 3.37 (m, 1 H, 10-H_a), 3.78 (s, 3 H, 15-H), 3.85 – 4.05 (sh, 2 H, 10-H_b, 9-H), 4.19 (m, 1 H, 17-H), 5.07 (d, ²J_{22a,22b} = 12.2 Hz, 1 H, 22-H_a), 5.16 (d, ²J_{22b,22a} = 12.2 Hz, 1 H, 22-H_b), 6.83 (d, ³J_{12,13} = 8.2 Hz, 2 H, 12-H), 7.13 (dd, ³J_{4,3} = 7.8 Hz, ³J_{4,5} = 7.5 Hz, 1 H, 4-H), 7.18 (d, ³J_{13,12} = 8.2 Hz, 2 H, 13-H), 7.26 (ddd, ³J_{5,6} = 8.1 Hz, ³J_{5,4} = 7.5 Hz, ⁴J_{5,3} = 0.9 Hz, 1 H, 5-H), 7.30 – 7.39 (sh, 5 H, 24-H, 25-H, 26-H), 7.41 (dd, ³J_{3,4} = 7.8 Hz, ⁴J_{3,5} = 0.9 Hz, 1 H, 3-H), 8.03 (d, ³J_{6,5} = 8.1 Hz, 1 H, 6-H), 9.60 (bs, 1 H, N-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.8 (q, C-1), 19.4 (q, C-18), 22.8 (q, C-20), 26.5 (q, C-20'), 33.9 (t, C-10), 54.4 (d, C-17), 55.2 (q, C-15), 63.0 (d, C-9), 67.0 (t, C-22), 80.0 (s, C-19), 114.0 (d, C-12), 122.8 (d, C-6), 125.5 (d, C-4), 127.5 (d, C-5), 128.1 (d, C-24), 128.3 (d, C-26), 128.6 (d, C-25), 128.8 (s, C-2), 128.8 (s, C-11), 130.5 (d, C-13), 130.8 (d, C-3), 135.8 (s, C-23), 136.9 (s, C-7), 152.3 (s, C-21), 158.7 (s, C-14), 169.3 (s, C-8), 171.8 (s, C-16).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.81 (s, 3 H, 20-H), 4.26 (m, 1 H, 17-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 23.9 (q, C-20), 27.4 (q, C-20'), 63.3 (d, C-9), 67.5 (t, C-22).

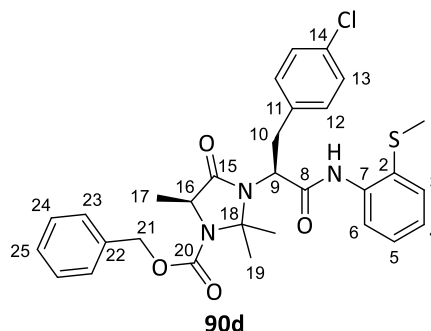
Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -30.1$ [c = 1.0, CHCl₃]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₁ H ₃₆ N ₃ O ₅ S [M+H] ⁺	562.2370	562.2372

(S)-3-((S)-3-(4-Chlorphenyl)-1-[[2-(methylthio)phenyl]amino]-1-oxopropan-2-yl)-2,2,5-trimethyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäurebenzylester (90d)

Gemäß **AAV 8** wurden 65.7 mg (144 μ mol, 1.0 Äq.) Carbamat **89**, 68.8 mg (288 μ mol, 2.0 Äq.) 1-Chlor-4-iodbenzol, 80.0 mg (288 μ mol, 2.0 Äq.) Silbercarbonat, 8.0 mg (28.8 μ mol, 20 mol%) Dibenzylphosphat und 3.2 mg (14.3 μ mol, 10 mol%) Pd(OAc)₂ für 2 d bei 60 °C und anschließend für 1 d bei 80 °C miteinander umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, PE:EE 100:0 → 80:20) und es wurden 57.7 mg (102 μ mol, 71 % d. Th.) **90d** als weißes Lyophilisat erhalten.

R_f (90d) = 0.31 (SiO₂, PE:EE 70:30)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 373 K): δ = 1.07 (s, 3 H, 19-H), 1.45 (d, $^3J_{17,16}$ = 6.6 Hz, 3 H, 17-H), 1.61 (s, 3 H, 19-H'), 2.42 (s, 3 H, 1-H), 3.53 (dd, $^2J_{10a,10b}$ = 13.5 Hz, $^3J_{10a,9}$ = 5.7 Hz, 1 H, 10-H_a), 3.81 (dd, $^2J_{10b,10a}$ = 13.5 Hz, $^3J_{10b,9}$ = 9.7 Hz, 1 H, 10-H_b), 4.14 (q, $^3J_{16,17}$ = 6.6 Hz, 1 H, 16-H), 4.28 (dd, $^3J_{9,10b}$ = 9.7 Hz, $^3J_{9,10a}$ = 5.7 Hz, 1 H, 9-H), 5.10 (d, $^2J_{21a,21b}$ = 12.6 Hz, 1 H, 21-H_a), 5.16 (d, $^2J_{21b,21a}$ = 12.6 Hz, 1 H, 21-H_b), 7.20 (ddd, $^3J_{4,3}$ = $^3J_{4,5}$ = 7.5 Hz, $^4J_{4,6}$ = 1.6 Hz, 1 H, 4-H), 7.24 (ddd, $^3J_{5,6}$ = 8.8 Hz, $^3J_{5,4}$ = 7.5 Hz, $^4J_{5,3}$ = 1.6 Hz, 1 H, 5-H), 7.31 – 7.40 (sh, 9 H, 12-H, 13-H, 23-H, 24-H, 25-H), 7.45 (dd, $^3J_{3,4}$ = 7.5 Hz, $^4J_{3,5}$ = 1.6 Hz, 1 H, 3-H), 7.72 (dd, $^3J_{6,5}$ = 8.8 Hz, $^4J_{6,4}$ = 1.6 Hz, 1 H, 6-H), 9.23 (bs, 1 H, N-H).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆, 373 K): δ = 16.1 (q, C-1), 17.9 (q, C-17), 23.1 (q, C-19), 25.3 (q, C-19'), 33.7 (t, C-10), 53.5 (d, C-16), 58.8 (d, C-9), 66.0 (t, C-21), 78.5 (s, C-18), 123.4 (d, C-6), 125.3 (d, C-4), 126.1 (d, C-5), 127.2 (d, C-23), 127.4 (d, C-25), 127.7 (d, C-13), 127.9 (d, C-24), 129.0 (d, C-3), 130.1 (s, C-2), 130.9 (d, C-12), 131.1 (s, C-14), 135.8 (s, C-7), 135.8 (s, C-22), 136.2 (s, C-11), 151.6 (s, C-20), 167.3 (s, C-8), 170.1 (s, C-15).

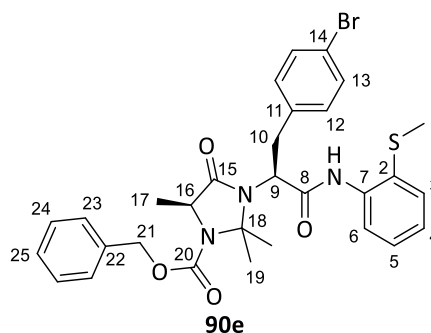
Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -24.4$ [$c = 1.0$, CHCl₃]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₀ H ₃₃ ClN ₃ O ₄ S [M+H] ⁺	566.1875	566.1859

(S)-3-((S)-3-(4-Bromphenyl)-1-[[2-(methylthio)phenyl]amino]-1-oxopropan-2-yl)-2,2,5-trimethyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäurebenzylester (90e)

Gemäß **AAV 8** wurden 70.7 mg (155 μ mol, 1.0 Äq.) Carbamat **89**, 88.0 mg (310 μ mol, 2.0 Äq.) 1-Brom-4-iodbenzol, 86.0 mg (310 μ mol, 2.0 Äq.) Silbercarbonat, 8.6 mg (31.1 μ mol, 20 mol%) Dibenzylphosphat und 3.2 mg (15.6 μ mol, 10 mol%) Pd(OAc)₂ für 2 d bei 60 °C und anschließend für 2 d bei 80 °C miteinander umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, PE:EE 100:0 \rightarrow 60:40) und es wurden 70.8 mg (116 μ mol, 75 % d. Th.) **90e** als weißes Lyophilisat erhalten.

R_f (90e) = 0.15 (SiO₂, PE:EE 80:20)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 373 K): δ = 1.08 (s, 3 H, 19-H), 1.44 (d, ³J_{17,16} = 6.6 Hz, 3 H, 17-H), 1.61 (s, 3 H, 19-H'), 2.42 (s, 3 H, 1-H), 3.52 (dd, ²J_{10a,10b} = 13.5 Hz, ³J_{10a,9} = 5.7 Hz, 1 H, 10-H_a), 3.79 (dd, ²J_{10b,10a} = 13.5 Hz, ³J_{10b,9} = 9.7 Hz, 2 H, 10-H_b), 4.14 (q, ³J_{16,17} = 6.6 Hz, 1 H, 16-H), 4.27 (dd, ³J_{9,10b} = 9.7 Hz, ³J_{9,10a} = 5.7 Hz, 1 H, 9-H), 5.10 (d, ²J_{21a,21b} = 12.6 Hz, 1 H, 21-H_a), 5.16 (d, ²J_{21b,21a} = 12.6 Hz, 1 H, 21-H_b), 7.20 (ddd, ³J_{4,3} = ³J_{4,5} = 7.5 Hz, ⁴J_{4,6} = 1.6 Hz, 1 H, 4-H), 7.24 (ddd, ³J_{5,6} = 7.9 Hz, ³J_{5,4} = 7.5 Hz, ⁴J_{5,3} = 1.6 Hz, 1 H, 5-H), 7.29–7.40 (sh, 7 H, 12-H, 23-H, 24-H, 25-H), 7.45 (dd, ³J_{3,4} = 7.5 Hz, ⁴J_{3,5} = 1.6 Hz, 1 H, 3-H), 7.49 (m, 2 H, 13-H), 7.72 (dd, ³J_{6,5} = 7.9 Hz, ⁴J_{6,4} = 1.6 Hz, 1 H, 6-H), 9.22 (bs, 1 H, N-H).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆, 373 K): δ = 16.1 (q, C-1), 17.9 (q, C-17), 23.1 (q, C-19), 25.3 (q, C-19'), 33.7 (t, C-10), 53.5 (d, C-16), 58.8 (d, C-9), 66.0 (t, C-21), 78.5 (s, C-18), 119.3 (s, C-14), 123.4 (d, C-6), 125.3 (d, C-4), 126.1 (d, C-5), 127.2 (d, C-23), 127.4 (d, C-25), 127.9 (d, C-24), 129.0 (d, C-3), 130.1 (s, C-2), 130.6 (d, C-13), 131.3 (d, C-12), 135.8 (s, C-7), 135.8 (s, C-22), 136.6 (s, C-11), 151.6 (s, C-20), 167.2 (s, C-8), 170.1 (s, C-15).

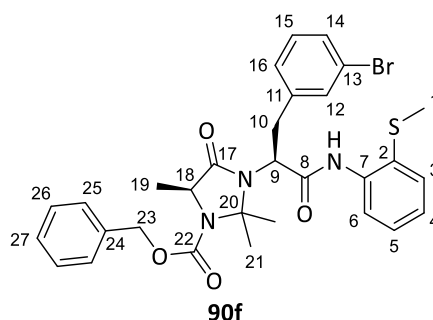
Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -25.3$ [c = 1.0, CHCl₃]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₀ H ₃₃ BrN ₃ O ₄ S [M+H] ⁺	610.1370	610.1352

(S)-3-((S)-3-(3-Bromphenyl)-1-[[2-(methylthio)phenyl]amino]-1-oxopropan-2-yl)-2,2,5-trimethyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäurebenzylester (90f)

Gemäß **AAV 8** wurden 69.0 mg (151 μmol, 1.0 Äq.) Carbamat **89**, 86.0 mg (303 μmol, 2.0 Äq.) 1-Brom-3-iodbenzol, 84.0 mg (303 μmol, 2.0 Äq.) Silbercarbonat, 8.4 mg (30.2 μmol, 20 mol%) Dibenzylphosphat und 3.4 mg (15.1 μmol, 10 mol%) Pd(OAc)₂ für 2 d bei 60 °C und anschließend für 2 d bei 80 °C miteinander umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, PE:EE 100:0 → 80:20) und es wurden 64.5 mg (106 μmol, 70 % d. Th.) **90f** als weißes Lyophilisat erhalten.

R_f (90f) = 0.28 (SiO₂, PE:EE 70:30)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 373 K): δ = 1.09 (s, 3 H, 21-H), 1.45 (d, ³J_{19,18} = 6.6 Hz, 3 H, 19-H), 1.62 (s, 3 H, 21-H'), 2.43 (s, 3 H, 1-H), 3.56 (dd, ²J_{10a,10b} = 13.5 Hz, ³J_{10a,9} = 6.0 Hz, 1 H, 10-H_a), 3.80 (dd, ²J_{10b,10a} = 13.5 Hz, ³J_{10b,9} = 9.7 Hz, 1 H, 10-H_b), 4.11 (q, ³J_{18,19} = 6.6 Hz, 1 H, 18-H), 4.33 (dd, ³J_{9,10b} = 9.7 Hz, ³J_{9,10a} = 6.0 Hz, 1 H, 9-H), 5.11 (d, ²J_{23a,23b} = 12.6 Hz, 1 H, 23-H_a), 5.16 (d, ²J_{23b,23a} = 12.6 Hz, 1 H, 23-H_b), 7.20 (ddd, ³J_{4,3} = ³J_{4,5} = 7.5 Hz, ⁴J_{4,6} = 1.6 Hz, 1 H, 4-H), 7.24 (ddd, ³J_{5,6} = 7.9 Hz, ³J_{5,4} = 7.5 Hz, ⁴J_{5,3} = 1.6 Hz, 1 H, 5-H), 7.26 (dd, ³J_{15,14} = 7.9 Hz, ³J_{15,16} = 7.5 Hz, 1 H, 15-H), 7.30–7.40 (sh, 6 H, 16-H, 25-H, 26-H, 27-H), 7.42 (m, 1 H, 14-H), 7.45 (dd, ³J_{3,4} = 7.5 Hz, ⁴J_{3,5} = 1.3 Hz, 1 H, 3-H), 7.59 (m, 1 H, 12-H), 7.71 (dd, ³J_{6,5} = 7.9 Hz, ⁴J_{6,4} = 1.6 Hz, 1 H, 6-H), 9.23 (bs, 1 H, N-H).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆, 373 K): δ = 16.1 (q, C-1), 18.0 (q, C-19), 23.1 (q, C-21), 25.3 (q, C-21'), 34.0 (t, C-10), 53.5 (d, C-18), 58.6 (d, C-9), 66.0 (t, C-23), 78.5 (s, C-20), 121.0 (s, C-13), 123.4 (d, C-6), 125.3 (d, C-4), 126.0 (d, C-5), 127.2 (d, C-25), 127.4 (d, C-27), 127.9 (d, C-26), 128.1 (d, C-16), 128.9 (d,

C-3), 129.0 (d, C-14), 129.8 (d, C-15), 130.2 (s, C-2), 131.8 (d, C-12), 135.7 (s, C-7), 135.8 (s, C-24), 140.0 (s, C-11), 151.6 (s, C-22), 167.2 (s, C-8), 170.1 (s, C-17).

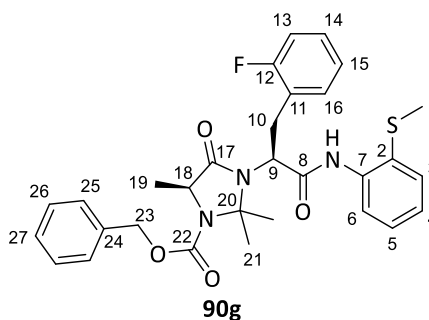
Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -24.2$ [c = 1.0, CHCl₃]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₀ H ₃₃ BrN ₃ O ₄ S [M+H] ⁺	610.1370	610.1370

(S)-3-((S)-3-(2-Fluorphenyl)-1-[[2-(methylthio)phenyl]amino]-1-oxopropan-2-yl)-2,2,5-trimethyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäurebenzylester (90g)

Gemäß **AAV 8** wurden 71.1 mg (156 μmol, 1.0 Äq.) Carbamat **89**, 36.4 μL (69.3 mg, 312 μmol, 2.0 Äq.) 1-Fluor-2-iodbenzol, 86.0 mg (312 μmol, 2.0 Äq.) Silbercarbonat, 8.7 mg (31.2 μmol, 20 mol%) Dibenzylphosphat und 3.5 mg (15.6 μmol, 10 mol%) Pd(OAc)₂ für 24 h bei 60 °C und anschließend für 2 d bei 80 °C miteinander umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Cyclohexan:EE 100:0 → 60:40) und es wurden 54.4 mg (99.0 μmol, 63 % d. Th.) **90g** als weißes Lyophilisat erhalten.

R_f (90g) = 0.38 (SiO₂, PE:EE 70:30)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 373 K): δ = 1.16 (s, 3 H, 21-H), 1.46 (d, ³J_{19,18} = 6.6 Hz, 3 H, 19-H), 1.65 (s, 3 H, 21-H'), 2.42 (s, 3 H, 1-H), 3.70 (dd, ²J_{10a,10b} = 13.8 Hz, ³J_{10a,9} = 6.9 Hz, 1 H, 10-H_a), 3.74 (dd, ²J_{10b,10a} = 13.8 Hz, ³J_{10b,9} = 8.8 Hz, 2 H, 10-H_b), 4.16 (q, ³J_{18,19} = 6.6 Hz, 1 H, 18-H), 4.24 (dd, ³J_{9,10b} = 8.8 Hz, ³J_{9,10a} = 6.9 Hz, 1 H, 9-H), 5.12 (d, ²J_{23a,23b} = 12.6 Hz, 1 H, 23-H_a), 5.17 (d, ²J_{23b,23a} = 12.6 Hz, 1 H, 23-H_b), 7.12 – 7.17 (sh, 2 H, 13-H, 15-H), 7.19 (ddd, ³J_{4,3} = 7.9 Hz, ³J_{4,5} = 7.5 Hz, ⁴J_{4,6} = 1.6 Hz, 1 H, 4-H), 7.25 (ddd, ³J_{5,6} = 8.2 Hz, ³J_{5,4} = 7.5 Hz, ⁴J_{5,3} = 1.6 Hz, 1 H, 5-H), 7.27 – 7.40 (sh, 7 H, 14-H, 16-H, 25-H, 26-H, 27-H), 7.46 (dd, ³J_{3,4} = 7.9 Hz, ⁴J_{3,5} = 1.6 Hz, 1 H, 3-H), 7.77 (dd, ³J_{6,5} = 8.2 Hz, ⁴J_{6,4} = 1.6 Hz, 1 H, 6-H), 9.23 (bs, 1 H, N-H).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆, 373 K): δ = 16.4 (q, C-1), 17.9 (q, C-19), 22.6 (q, C-21), 25.6 (q, C-21'), 28.0 (dt, ³J_{10,F} = 2.2 Hz, C-10), 53.4 (d, C-18), 57.9 (d, C-9), 66.0 (t, C-23), 78.6 (s, C-20), 114.6 (dd, ²J_{13,F} = 22.6 Hz, C-13), 122.9 (d, C-6), 123.7 (d, ²J_{11,F} = 14.6 Hz, C-11), 123.8 (dd, ⁴J_{15,F} = 3.2 Hz, C-15), 125.1 (d, C-4), 126.2 (d, C-5), 127.2 (d, C-25), 127.4 (d, C-27), 127.9 (d, C-26), 128.5 (dd, ³J_{16,F} = 7.5 Hz, C-16), 129.4 (d, C-3), 129.6 (s, C-2), 131.5 (dd, ³J_{14,F} = 4.3 Hz, C-14), 135.8 (s, C-24), 136.0 (s, C-7), 151.6 (s, C-22), 160.6 (d, ¹J_{12,F} = 243.9 Hz, C-12), 167.1 (s, C-8), 170.1 (s, C-17).

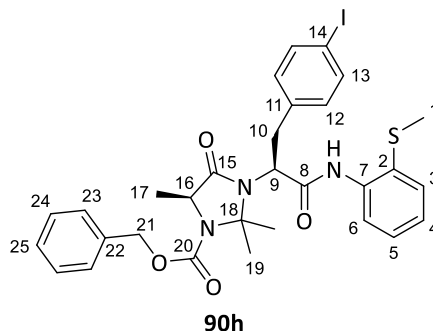
Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +1.4$ [c = 1.0, CHCl₃]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₀ H ₃₃ FN ₃ O ₄ S [M+H] ⁺	550.2170	550.2147

(S)-3-((S)-3-(4-Iodphenyl)-1-[[2-(methylthio)phenyl]amino]-1-oxopropan-2-yl)-2,2,5-trimethyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäurebenzylester (90h)

Gemäß **AAV 8** wurden 69.3 mg (152 μmol , 1.0 Äq.) Carbat **89**, 100 mg (304 μmol , 2.0 Äq.) 1,4-Diodbenzol, 84.0 mg (304 μmol , 2.0 Äq.) Silbercarbonat, 8.5 mg (30.4 μmol , 20 mol%) Dibenzylphosphat und 3.4 mg (15.2 μmol , 10 mol%) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ für 2 d bei 60 °C miteinander umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , PE:EE 100:0 \rightarrow 60:40) und es wurden 51.9 mg (78.9 μmol , 52 % d. Th.) **90h** als gelbliches Harz erhalten.

R_f (**90h**) = 0.37 (SiO_2 , PE:EE 70:30)

**Hauptrotamer:**

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0.93 (s, 3 H, 19-H), 1.39 (d, $^3J_{17,16}$ = 6.1 Hz, 3 H, 17-H), 1.53 (s, 3 H, 19-H'), 2.43 (s, 3 H, 1-H), 3.42 (dd, $^2J_{10a,10b}$ = 13.1 Hz, $^3J_{10a,9}$ = 4.9 Hz, 1 H, 10-H_a), 3.83 (dd, $^2J_{10b,10a}$ = 13.1 Hz, $^3J_{10b,9}$ = 11.0 Hz, 2 H, 10-H_b), 4.09 (q, $^3J_{16,17}$ = 6.1 Hz, 1 H, 16-H), 4.28 (m, 1 H, 9-H), 5.03 (d, $^2J_{21a,21b}$ = 12.5 Hz, 1 H, 21-H_a), 5.13 (d, $^2J_{21b,21a}$ = 12.5 Hz, 1 H, 21-H_b), 7.15 (d, $^3J_{12,13}$ = 8.0 Hz, 2 H, 12-H), 7.19 – 7.26 (sh, 2 H, 4-H, 5-H), 7.30 – 7.42 (sh, 6 H, 3-H, 23-H, 24-H, 25-H), 7.56 (m, 1 H, 6-H), 7.67 (d, $^3J_{13,12}$ = 8.0 Hz, 2 H, 13-H), 9.42 (bs, 1 H, N-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6): δ = 15.6 (q, C-1), 18.9 (q, C-17), 23.0 (q, C-19), 25.0 (q, C-19'), 34.0 (t, C-10), 53.8 (d, C-16), 58.5 (d, C-9), 66.2 (t, C-21), 78.6 (s, C-18), 92.5 (s, C-14), 125.0 (d, C-6), 125.8 (d, C-4), 126.3 (d, C-5), 127.6 (d, C-3), 127.8 (d, C-23), 128.0 (d, C-25), 128.5 (d, C-24), 132.0 (d, C-12), 132.1 (s, C-2), 135.1 (s, C-7), 136.2 (s, C-22), 137.0 (d, C-13), 137.6 (s, C-11), 151.7 (s, C-20), 167.6 (s, C-8), 170.3 (s, C-15).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0.84 (s, 3 H, 19-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6): δ = 17.5 (q, C-17).

Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -25.1$ [c = 1.0, CHCl_3]

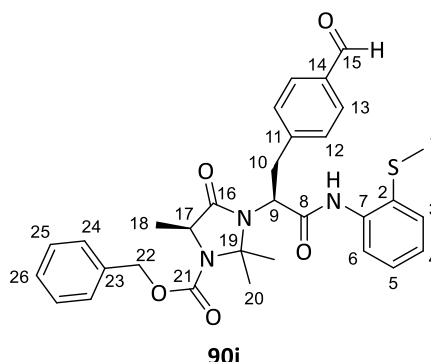
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{IN}_3\text{O}_4\text{S} [\text{M}]^+$	657.1153	657.1157

(S)-3-((S)-3-(4-Formylphenyl)-1-[[2-(methylthio)phenyl]amino]-1-oxopropan-2-yl)-2,2,5-trimethyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäurebenzylester (90i)

Gemäß **AAV 8** wurden 70.8 mg (155 μmol , 1.0 Äq.) Carbat **89**, 72.1 mg (311 μmol , 2.0 Äq.) 4-Iodbenzaldehyd, 86.0 mg (311 μmol , 2.0 Äq.) Silbercarbonat, 8.7 mg (31.1 μmol , 20 mol%) Dibenzylphosphat und 3.5 mg (15.5 μmol , 10 mol%) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ für 2 d bei 60 °C miteinander

umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Cyclohexan:EE 100:0 → 40:60) und es wurden 47.8 mg (85.4 μmol, 55 % d. Th.) **90i** als weißes Lyophilisat erhalten.

R_f (90i) = 0.15 (SiO₂, PE:EE 70:30)



Hauptrotamer:

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.90 (s, 3 H, 20-H), 1.39 (d, ³J_{18,17} = 6.2 Hz, 3 H, 18-H), 1.54 (s, 3 H, 20-H'), 2.43 (s, 3 H, 1-H), 3.57 (dd, ²J_{10a,10b} = 13.0 Hz, ³J_{10a,9} = 4.9 Hz, 1 H, 10-H_a), 3.77 (dd, ²J_{10b,10a} = 13.0 Hz, ³J_{10b,9} = 11.0 Hz, 2 H, 10-H_b), 4.10 (q, ³J_{17,18} = 6.2 Hz, 1 H, 17-H), 4.38 (m, 1 H, 9-H), 5.01 (d, ²J_{21a,21b} = 12.6 Hz, 1 H, 22-H_a), 5.12 (d, ²J_{21b,21a} = 12.6 Hz, 1 H, 22-H_b), 7.19 – 7.27 (sh, 2 H, 4-H, 5-H), 7.29 – 7.42 (sh, 6 H, 3-H, 24-H, 25-H, 26-H), 7.54 – 7.60 (sh, 3 H, 6-H, 12-H), 7.87 (d, ³J_{13,12} = 8.0 Hz, 2 H, 13-H), 9.46 (bs, 1 H, N-H), 9.98 (s, 1 H, 15-H).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 15.6 (q, C-1), 18.9 (q, C-18), 23.0 (q, C-20), 25.0 (q, C-20'), 34.6 (t, C-10), 53.8 (d, C-17), 58.2 (d, C-9), 66.2 (t, C-22), 78.6 (s, C-19), 125.0 (d, C-6), 125.8 (d, C-4), 126.3 (d, C-5), 127.6 (d, C-3), 127.8 (d, C-24), 128.0 (d, C-26), 128.5 (d, C-25), 129.6 (d, C-13), 130.4 (d, C-12), 132.2 (s, C-2), 134.8 (s, C-14), 135.1 (s, C-7), 136.2 (s, C-23), 145.1 (s, C-11), 151.7 (s, C-21), 167.5 (s, C-8), 170.4 (s, C-16), 192.8 (s, C-15).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.81 (s, 3 H, 20-H).

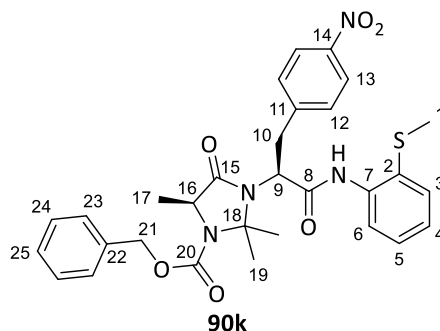
Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -35.3$ [c = 1.0, CHCl₃]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₁ H ₃₄ N ₃ O ₅ S [M+H] ⁺	560.2214	560.2223

(S)-2,2,5-Trimethyl-3-((S)-1-[[2-(methylthio)phenyl]amino]-3-(4-nitrophenyl)-1-oxopropan-2-yl]-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäurebenzylester (90k)

Gemäß **AAV 8** wurden 68.6 mg (151 μmol, 1.0 Äq.) Carbamat **89**, 75.0 mg (301 μmol, 2.0 Äq.) 1-Iod-4-nitrobenzol, 83.0 mg (301 μmol, 2.0 Äq.) Silbercarbonat, 8.4 mg (30.1 μmol, 20 mol%) Dibenzylphosphat und 3.4 mg (15.1 μmol, 10 mol%) Pd(OAc)₂ für 2 d bei 60 °C und anschließend für 24 h bei 80 °C miteinander umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, PE:EE 100:0 → 60:40, dann C18, H₂O:MeCN 100:0 → 0:100) und es wurden 48.9 mg (84.8 μmol, 56 % d. Th.) **90k** als gelbliches Lyophilisat erhalten.

R_f (90k) = 0.24 (SiO₂, PE:EE 70:30)



90k

Hauptrotamer:

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.93 (s, 3 H, 19-H), 1.38 (d, $^3J_{17,16}$ = 6.6 Hz, 3 H, 17-H), 1.53 (s, 3 H, 19-H'), 2.44 (s, 3 H, 1-H), 3.60 (dd, $^2J_{10a,10b}$ = 12.9 Hz, $^3J_{10a,9}$ = 4.7 Hz, 1 H, 10-H_a), 4.03 (dd, $^2J_{10b,10a}$ = 12.9 Hz, $^3J_{10b,9}$ = 11.0 Hz, 2 H, 10-H_b), 4.10 (q, $^3J_{16,17}$ = 6.6 Hz, 1 H, 16-H), 4.41 (m, 1 H, 9-H), 5.00 (d, $^2J_{21a,21b}$ = 12.6 Hz, 1 H, 21-H_a), 5.12 (d, $^2J_{21b,21a}$ = 12.6 Hz, 1 H, 21-H_b), 7.22 (ddd, $^3J_{4,3}$ = $^3J_{4,5}$ = 7.6 Hz, $^4J_{4,6}$ = 1.6 Hz, 1 H, 4-H), 7.25 (ddd, $^3J_{5,4}$ = 7.6 Hz, $^3J_{5,6}$ = 7.3 Hz, $^4J_{5,3}$ = 1.9 Hz, 1 H, 5-H), 7.29–7.39 (sh, 5 H, 23-H, 24-H, 25-H), 7.39 (dd, $^3J_{3,4}$ = 7.6 Hz, $^4J_{3,5}$ = 1.9 Hz, 1 H, 3-H), 7.53 (dd, $^3J_{6,5}$ = 7.3 Hz, $^4J_{6,4}$ = 1.6 Hz, 1 H, 6-H), 7.62 (d, $^3J_{12,13}$ = 8.4 Hz, 2 H, 12-H), 8.20 (d, $^3J_{13,12}$ = 8.4 Hz, 2 H, 13-H), 9.48 (bs, 1 H, N-H).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 15.5 (q, C-1), 18.9 (q, C-17), 23.2 (q, C-19), 24.9 (q, C-19'), 34.4 (t, C-10), 53.8 (s, C-16), 57.9 (s, C-9), 66.3 (t, C-21), 78.6 (s, C-18), 123.5 (d, C-13), 125.2 (d, C-6), 125.8 (d, C-4), 126.4 (d, C-5), 127.5 (d, C-3), 127.8 (d, C-23), 128.0 (d, C-25), 128.5 (d, C-24), 130.9 (d, C-12), 132.4 (s, C-2), 134.9 (s, C-7), 136.3 (s, C-22), 146.2 (s, C-11), 146.4 (s, C-14), 151.7 (s, C-20), 167.4 (s, C-8), 170.5 (s, C-15).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.83 (s, 3 H, 19-H), 1.49 (s, 3 H, 19-H').

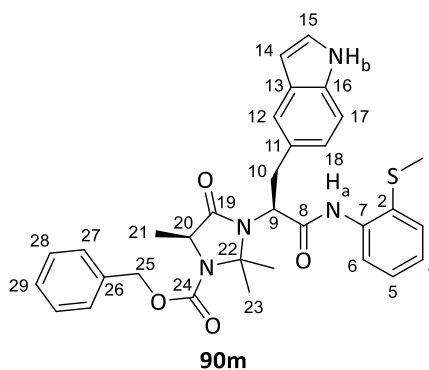
Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -30.0$ [c = 1.0, CHCl₃]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₀ H ₃₃ N ₄ O ₆ S [M+H] ⁺	577.2115	577.2122

(S)-3-((S)-3-(1H-Indol-5-yl)-1-[[2-(methylthio)phenyl]amino]-1-oxopropan-2-yl)-2,2,5-trimethyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäurebenzylester (90m)

Gemäß **AAV 8** wurden 66.3 mg (146 μ mol, 1.0 Äq.) Carbamat **89**, 70.7 mg (291 μ mol, 2.0 Äq.) 5-Iod-1H-indol, 80.0 mg (291 μ mol, 2.0 Äq.) Silbercarbonat, 8.1 mg (29.1 μ mol, 20 mol%) Dibenzylphosphat und 3.3 mg (14.6 μ mol, 10 mol%) Pd(OAc)₂ für 2 d bei 60 °C miteinander umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, PE:EE 100:0 \rightarrow 80:20, dann Phenomenex Luna 5 μ m, H₂O:MeCN 100:0 \rightarrow 0:100) und es wurden 47.7 mg (83.6 μ mol, 57 % d. Th.) **90m** als gelbliches Harz erhalten.

R_f (90m) = 0.13 (SiO₂, PE:EE 70:30)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 373 K): δ = 0.97 (s, 3 H, 23-H), 1.46 (d, ³J_{21,20} = 6.6 Hz, 3 H, 21-H), 1.60 (s, 3 H, 23-H'), 2.42 (s, 3 H, 1-H), 3.61 (dd, ²J_{10a,10b} = 13.5 Hz, ³J_{10a,9} = 6.0 Hz, 1 H, 10-H_a), 3.81 (dd, ²J_{10b,10a} = 13.5 Hz, ³J_{10b,9} = 9.4 Hz, 1 H, 10-H_b), 4.13 (q, ³J_{20,21} = 6.6 Hz, 1 H, 20-H), 4.24 (dd, ³J_{9,10b} = 9.4 Hz, ³J_{9,10a} = 6.0 Hz, 1 H, 9-H), 5.08 (d, ²J_{25a,25b} = 12.6 Hz, 1 H, 25-H_a), 5.13 (d, ²J_{25b,25a} = 12.6 Hz, 1 H, 25-H_b), 6.38 (m, 1 H, 14-H), 7.07 (dd, ³J_{18,17} = 8.5 Hz, ⁴J_{18,12} = 1.6 Hz, 1 H, 18-H), 7.18 (ddd, ³J_{4,3} = ³J_{4,5} = 7.5 Hz, ⁴J_{4,6} = 1.6 Hz, 1 H, 4-H), 7.24 (ddd, ³J_{5,6} = 7.9 Hz, ³J_{5,4} = 7.5 Hz, ⁴J_{5,3} = 1.3 Hz, 1 H, 5-H), 7.26 (m, 1 H, 15-H), 7.29 – 7.38 (sh, 6 H, 17-H, 27-H, 28-H, 29-H), 7.45 (dd, ³J_{3,4} = 7.5 Hz, ⁴J_{3,5} = 1.3 Hz, 1 H, 3-H), 7.50 (m, 1 H, 12-H), 7.78 (dd, ³J_{6,5} = 7.9 Hz, ⁴J_{6,4} = 1.6 Hz, 1 H, 6-H), 9.30 (bs, 1 H, N-H_a), 10.71 (bs, 1 H, N-H_b).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆, 373 K): δ = 16.3 (q, C-1), 18.0 (q, C-21), 22.8 (q, C-23), 25.5 (q, C-23'), 34.5 (t, C-10), 53.6 (d, C-20), 60.4 (d, C-9), 65.9 (t, C-25), 78.6 (s, C-22), 100.4 (d, C-14), 110.6 (d, C-17), 120.2 (d, C-12), 122.2 (d, C-18), 123.1 (d, C-6), 124.8 (d, C-15), 125.1 (d, C-4), 126.2 (d, C-5), 127.1 (s, C-11), 127.2 (d, C-27), 127.4 (d, C-29), 127.5 (s, C-16), 127.9 (d, C-28), 129.2 (d, C-3), 129.7 (s, C-2), 134.7 (s, C-13), 135.8 (s, C-26), 136.1 (s, C-7), 151.6 (s, C-24), 167.8 (s, C-8), 170.0 (s, C-19).

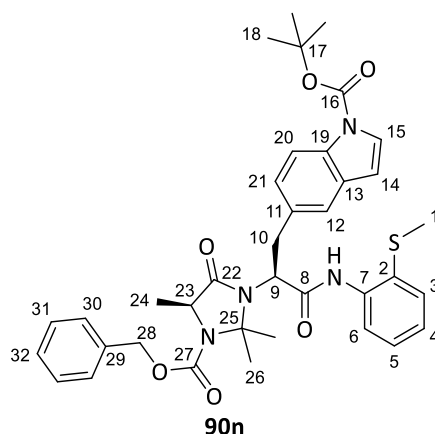
Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -43.1$ [c = 1.0, CHCl₃]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₂ H ₃₅ N ₄ O ₄ S [M+H] ⁺	571.2374	571.2366

5-((S)-2-((S)-3-[(Benzyloxy)carbonyl]-2,2,4-trimethyl-5-oxoimidazolidin-1-yl)-3-[[2-(methylthio)phenyl]amino]-3-oxopropyl)-1H-indol-1-carbonsäure-*tert*-butylester (90n)

Gemäß **AAV 8** wurden 70.8 mg (155 μ mol, 1.0 Äq.) Carbamat **89**, 107 mg (311 μ mol, 2.0 Äq.) *N*-Boc-5-Iodindol, 86.0 mg (311 μ mol, 2.0 Äq.) Silbercarbonat, 8.7 mg (31.1 μ mol, 20 mol%) Dibenzylphosphat und 3.5 mg (15.5 μ mol, 10 mol%) Pd(OAc)₂ für 2 d bei 60 °C miteinander umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Cyclohexan:EE 100:0 → 40:60) und es wurden 65.0 mg (96.9 μ mol, 62 % d. Th.) **90n** als weißes Lyophilisat erhalten.

R_f (90n) = 0.31 (SiO₂, PE:EE 70:30)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 373 K): δ = 1.01 (s, 3 H, 26-H), 1.46 (d, ³J_{24,23} = 6.6 Hz, 3 H, 24-H), 1.61 (s, 3 H, 26-H'), 1.65 (s, 9 H, 18-H), 2.42 (s, 3 H, 1-H), 3.64 (dd, ²J_{10a,10b} = 13.5 Hz, ³J_{10a,9} = 6.0 Hz, 1 H, 10-H_a), 3.87 (dd, ²J_{10b,10a} = 13.5 Hz, ³J_{10b,9} = 9.4 Hz, 2 H, 10-H_b), 4.14 (q, ³J_{23,24} = 6.6 Hz, 1 H, 23-H), 4.30 (dd, ³J_{9,10b} = 9.4 Hz, ³J_{9,10a} = 6.0 Hz, 1 H, 9-H), 5.08 (d, ²J_{28a,28b} = 12.6 Hz, 1 H, 28-H_a), 5.13 (d, ²J_{28b,28a} = 12.6 Hz, 1 H, 28-H_b), 6.65 (d, ³J_{14,15} = 3.5 Hz, 1 H, 14-H), 7.19 (ddd, ³J_{4,3} = 7.9 Hz, ³J_{4,5} = 7.5 Hz, ⁴J_{4,6} = 1.6 Hz, 1 H, 4-H), 7.24 (ddd, ³J_{5,6} = 7.9 Hz, ³J_{5,4} = 7.5 Hz, ⁴J_{5,3} = 1.3 Hz, 1 H, 5-H), 7.29–7.38 (sh, 6 H, 21-H, 30-H, 31-H, 32-H), 7.45 (dd, ³J_{3,4} = 7.9 Hz, ⁴J_{3,5} = 1.3 Hz, 1 H, 3-H), 7.57 (d, ⁴J_{12,21} = 1.1 Hz, 1 H, 12-H), 7.61 (d, ³J_{15,14} = 3.5 Hz, 1 H, 15-H), 7.75 (dd, ³J_{6,5} = 7.9 Hz, ⁴J_{6,4} = 1.6 Hz, 1 H, 6-H), 8.00 (d, ³J_{20,21} = 8.5 Hz, 1 H, 20-H), 9.27 (bs, 1 H, N-H).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 15.7 (q, C-1), 18.9 (q, C-24), 23.0 (q, C-26), 25.2 (q, C-26'), 27.6 (q, C-18), 34.3 (t, C-10), 53.8 (d, C-23), 59.4 (d, C-9), 66.2 (t, C-28), 78.7 (s, C-25), 83.7 (s, C-17), 107.4 (d, C-14), 114.3 (d, C-20), 121.9 (d, C-12), 124.8 (d, C-6), 125.9 (d, C-21), 125.9 (d, C-15), 126.1 (d, C-4), 126.2 (d, C-5), 127.7 (d, C-3), 127.8 (d, C-30), 128.0 (d, C-32), 128.4 (d, C-31), 130.3 (s, C-19), 131.8 (s, C-2), 132.1 (s, C-11), 133.5 (s, C-13), 135.3 (s, C-7), 136.2 (s, C-29), 149.0 (s, C-16), 151.7 (s, C-27), 167.9 (s, C-8), 170.3 (s, C-22).

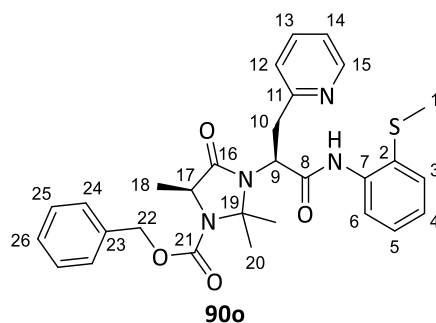
Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -43.2$ [c = 1.0, CHCl₃]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₂ H ₃₅ N ₄ O ₄ S [M+2H–Boc] ⁺	571.2374	571.2391

(S)-2,2,5-Trimethyl-3-((S)-1-[[2-(methylthio)phenyl]amino]-1-oxo-3-(pyridin-2-yl)propan-2-yl]-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäurebenzylester (90o)

Gemäß **AAV 8** wurden 68.7 mg (151 μ mol, 1.0 Äq.) Carbamat **89**, 61.8 mg (302 μ mol, 2.0 Äq.) 2-Iodpyridin, 83.0 mg (302 μ mol, 2.0 Äq.) Silbercarbonat, 8.4 mg (30.2 μ mol, 20 mol%) Dibenzylphosphat und 3.4 mg (15.1 μ mol, 10 mol%) Pd(OAc)₂ für 2 d bei 60 °C und anschließend für 24 h bei 80 °C miteinander umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Cyclohexan:EE 100:0 → 60:40) und es wurden 35.2 mg (66.1 μ mol, 44 % d. Th.) **90o** als weißes Lyophilisat erhalten.

R_f (90o) = 0.11 (SiO₂, PE:EE 50:50)


Hauptrotamer:

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.15 (s, 3 H, 20-H), 1.40 (d, ³*J*_{18,17} = 6.4 Hz, 3 H, 18-H), 1.63 (s, 3 H, 20-H'), 2.40 (s, 3 H, 1-H), 3.73 (dd, ²*J*_{10a,10b} = 14.1 Hz, ³*J*_{10a,9} = 6.7 Hz, 1 H, 10-H_a), 3.77 (dd, ²*J*_{10b,10a} = 14.1 Hz, ³*J*_{10b,9} = 7.8 Hz, 2 H, 10-H_b), 4.10 (q, ³*J*_{17,18} = 6.4 Hz, 1 H, 17-H), 4.58 (m, 1 H, 9-H), 5.06 (d, ²*J*_{22a,22b} = 12.4 Hz, 1 H, 22-H_a), 5.14 (d, ²*J*_{22b,22a} = 12.4 Hz, 1 H, 22-H_b), 7.16–7.24 (sh, 2 H, 4-H, 5-H), 7.24–7.42 (sh, 8 H, 3-H, 12-H, 14-H, 24-H, 25-H, 26-H), 7.68 (dd, ³*J*_{6,5} = 7.1 Hz, ⁴*J*_{6,4} = 1.3 Hz, 1 H, 6-H), 7.74 (ddd, ³*J*_{13,12} = ³*J*_{13,14} = 7.6 Hz, ³*J*_{13,15} = 1.7 Hz, 1 H, 13-H), 8.56 (dd, ³*J*_{15,14} = 3.6 Hz, ³*J*_{15,12} = 1.7 Hz, 1 H, 15-H), 9.57 (bs, 1 H, N-H).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 16.1 (q, C-1), 18.9 (q, C-18), 23.3 (q, C-20), 25.2 (q, C-20'), 37.6 (t, C-10), 53.7 (d, C-17), 56.5 (d, C-9), 66.2 (t, C-22), 78.8 (s, C-19), 122.0 (d, C-14), 124.0 (d, C-6), 124.2 (d, C-12), 125.8 (d, C-4), 126.2 (d, C-5), 127.7 (d, C-3), 128.0 (d, C-24), 128.5 (d, C-26), 128.5 (d, C-25), 130.8 (s, C-2), 135.8 (s, C-7), 136.3 (s, C-23), 136.8 (d, C-13), 149.0 (d, C-15), 151.8 (s, C-21), 157.6 (s, C-11), 167.7 (s, C-8), 170.0 (s, C-16).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.06 (s, 3 H, 20-H), 4.47 (m, 1 H, 9-H), 9.49 (bs, 1 H, N-H).

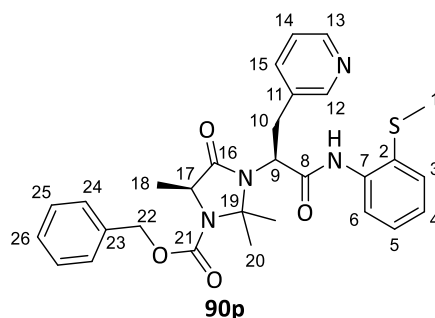
Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +1.0$ [*c* = 1.0, CHCl₃]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₉ H ₃₃ N ₄ O ₄ S [M+H] ⁺	533.2217	533.2230

(S)-2,2,5-Trimethyl-3-((S)-1-([2-(methylthio)phenyl]amino)-1-oxo-3-(pyridin-3-yl)propan-2-yl)-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäurebenzylester (90p)

Gemäß **AAV 8** wurden 70.8 mg (155 μ mol, 1.0 Äq.) Carbamat **89**, 63.7 mg (311 μ mol, 2.0 Äq.) 3-Iodpyridin, 86.0 mg (311 μ mol, 2.0 Äq.) Silbercarbonat, 8.7 mg (31.1 μ mol, 20 mol%) Dibenzylphosphat und 3.5 mg (15.5 μ mol, 10 mol%) Pd(OAc)₂ für 2 d bei 60 °C und anschließend für 2 d bei 80 °C miteinander umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, PE:EE 100:0 → 80:20, dann C18, H₂O:MeCN 100:0 → 0:100) und es wurden 16.4 mg (30.8 μ mol, 20 % d. Th.) **90p** als gelbliches Lyophilisat erhalten.

R_f (90p) = 0.15 (SiO₂, PE:EE 70:30)



Hauptrotamer:

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.93 (s, 3 H, 20-H), 1.38 (d, ³J_{18,17} = 6.4 Hz, 3 H, 18-H), 1.54 (s, 3 H, 20-H'), 2.43 (s, 3 H, 1-H), 3.52 (dd, ²J_{10a,10b} = 13.5 Hz, ³J_{10a,9} = 5.2 Hz, 1 H, 10-H_a), 3.86 (dd, ²J_{10b,10a} = 13.5 Hz, ³J_{10b,9} = 11.0 Hz, 1 H, 10-H_b), 4.10 (q, ³J_{17,18} = 6.4 Hz, 1 H, 17-H), 4.37 (dd, ³J_{9,10b} = 11.0 Hz, ³J_{9,10a} = 5.2 Hz, 1 H, 9-H), 5.02 (d, ²J_{22a,22b} = 12.6 Hz, 1 H, 22-H_a), 5.12 (d, ²J_{22b,22a} = 12.6 Hz, 1 H, 22-H_b), 7.22 (ddd, ³J_{4,5} = ³J_{4,3} = 7.3 Hz, ⁴J_{4,6} = 1.8 Hz, 1 H, 4-H), 7.24 (ddd, ³J_{5,4} = 7.3 Hz, ³J_{5,6} = 7.0 Hz, ⁴J_{5,3} = 2.1 Hz, 1 H, 5-H), 7.30 – 7.39 (sh, 6 H, 14-H, 24-H, 25-H, 26-H), 7.39 (dd, ³J_{3,4} = 7.3 Hz, ⁴J_{3,5} = 2.1 Hz, 1 H, 3-H), 7.54 (dd, ³J_{6,5} = 7.0 Hz, ⁴J_{6,4} = 1.8 Hz, 1 H, 6-H), 7.73 (d, ³J_{15,14} = 7.0 Hz, 1 H, 15-H), 8.44 (dd, ³J_{13,14} = 4.6 Hz, ⁴J_{13,15} = 1.0 Hz, 1 H, 13-H), 8.52 (s, 1 H, 12-H), 9.44 (bs, 1 H, N-H).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 15.5 (q, C-1), 18.0 (q, C-18), 23.3 (q, C-20), 25.0 (q, C-20'), 31.8 (t, C-10), 53.8 (d, C-17), 58.2 (d, C-9), 66.3 (t, C-22), 78.7 (s, C-19), 123.5 (d, C-14), 125.1 (d, C-6), 125.8 (d, C-4), 126.4 (d, C-5), 127.6 (d, C-3), 127.8 (d, C-24), 128.0 (d, C-26), 128.5 (d, C-25), 132.3 (s, C-2), 133.5 (s, C-11), 135.0 (s, C-7), 136.3 (s, C-23), 137.1 (d, C-15), 148.0 (d, C-13), 150.6 (d, C-12), 151.7 (s, C-21), 167.6 (s, C-8), 170.5 (s, C-16).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.83 (s, 3 H, 20-H), 1.50 (s, 3 H, 20-H').

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 17.5 (q, C-18), 24.5 (q, C-20), 26.0 (q, C-20'), 54.3 (d, C-17), 58.4 (d, C-9), 66.8 (t, C-10), 78.6 (s, C-19), 128.1 (d, C-25).

Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +37.6$ [c = 1.0, CHCl₃]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₉ H ₃₃ N ₄ O ₄ S [M+H] ⁺	533.2217	533.2230

(S)-2-((S)-3-[(Benzyloxy)carbonyl]-2,2,4-trimethyl-5-oxoimidazolidin-1-yl)-3-(p-tolyl)propionsäure (92)

Boc-Schützung:

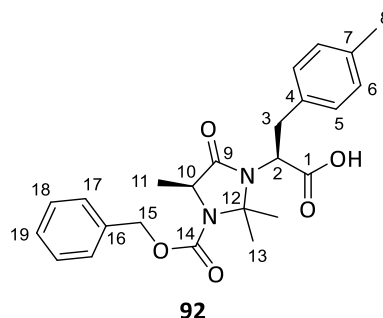
Zu einer Lösung von 148 mg (270 μmol, 1.0 Äq.) Carbamat **90a** in 3.4 mL MeCN wurden 236 mg (1.08 mmol, 4.0 Äq.) Boc₂O und 6.6 mg (54.0 μmol, 20 mol%) 4-Dimethylaminopyridin zugegeben und das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene dunkelrote Lösung wurde über eine kurze Kieselgelsäule filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Es wurde das entsprechende Boc-geschützte Methylthioanilin-Derivat erhalten, welches ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt eingesetzt wurde.

Verseifung:

Zu einer Lösung des Boc-geschützten Derivats in 3.4 mL THF wurden 45.5 mg (1.08 mmol, 4.0 Äq.) Lithiumhydroxid-Monohydrat in 1.7 mL Wasser und 276 μL (2.70 mmol, 10 Äq.) Wasserstoffperoxid-

Lösung (30 Gew.-% in Wasser) bei 0 °C zugegeben. Das Gemisch wurde 6 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit wässriger Natriumsulfit-Lösung (1 M) verdünnt und mit verdünnter Salzsäure (1 M) angesäuert. Als nächstes wurde das Gemisch dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Cyclohexan:EE + 2 % HOAc 100:0 → 50:50, dann C18, H₂O + 0.1 % HCOOH:MeCN 100:0 → 0:100) und es wurden 89.7 mg (211 µmol, 78 % d. Th. über 2 Stufen) Carbonsäure **92** als farbloses Harz erhalten.

R_f (92) = 0.31 (SiO₂, PE:EE 60:40)



Hauptrotamer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.86 (s, 3 H, 13-H), 1.46 (d, ³J_{11,10} = 6.6 Hz, 3 H, 11-H), 1.57 (s, 3 H, 13-H'), 2.30 (s, 3 H, 8-H), 3.45 (dd, ²J_{3a,3b} = 13.7 Hz, ³J_{3a,2} = 4.7 Hz, 1 H, 3-H_a), 3.69 (dd, ²J_{3b,3a} = 13.7 Hz, ³J_{3b,2} = 10.6 Hz, 1 H, 3-H_b), 3.83 (dd, ³J_{2,3b} = 10.6 Hz, ³J_{2,3a} = 4.7 Hz, 1 H, 2-H), 4.20 (q, ³J_{10,11} = 6.6 Hz, 1 H, 10-H), 5.06 (d, ²J_{15a,15b} = 12.5 Hz, 1 H, 15-H_a), 5.16 (d, ²J_{15b,15a} = 12.5 Hz, 1 H, 15-H_b), 7.05 – 7.10 (sh, 4 H, 5-H, 6-H), 7.28 – 7.40 (sh, 5 H, 17-H, 18-H, 19-H), 9.43 (bs, 1 H, COO-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 18.7 (q, C-11), 21.0 (q, C-8), 23.7 (q, C-13), 25.4 (q, C-13'), 34.3 (t, C-3), 54.4 (d, C-10), 57.8 (d, C-2), 67.0 (t, C-15), 79.5 (s, C-12), 128.0 (d, C-17), 128.2 (d, C-19), 128.6 (d, C-18), 129.3 (d, C-5), 129.5 (d, C-6), 134.1 (s, C-4), 135.9 (s, C-16), 136.7 (s, C-7), 152.2 (s, C-14), 171.6 (s, C-9), 172.9 (s, C-1).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.71 (s, 3 H, 13-H), 1.48 – 1.53 (sh, 6 H, 11-H, 13-H'), 4.28 (q, ³J_{10,11} = 6.1 Hz, 1 H, 10-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.3 (q, C-11), 24.8 (q, C-13), 26.5 (q, C-13'), 54.9 (d, C-10), 67.6 (t, C-15).

Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -94$ [c = 0.5, CHCl₃]

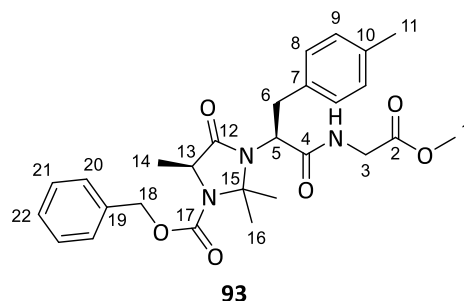
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₄ H ₂₉ N ₂ O ₅ [M+H] ⁺	425.2071	425.2047

(S)-3-((S)-1-[(2-Methoxy-2-oxoethyl)amino]-1-oxo-3-(p-tolyl)propan-2-yl)-2,2,5-trimethyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäurebenzylester (93)

Gemäß **AAV 4** wurden 60.6 mg (142 µmol, 1.0 Äq.) Carbonsäure **92**, 21.4 mg (171 µmol, 1.2 Äq.) Glycinmethylester-Hydrochlorid, 59.6 µL (44.1 mg, 341 µmol, 2.4 Äq.) DIPEA und 48.0 mg (149 µmol, 1.05 Äq.) TBTU in 1.4 mL MeCN für 2 h bei 0 °C miteinander umgesetzt und die Reaktionslösung anschließend mit verdünnter Salzsäure (1 M) hydrolysiert. Danach wurde das Gemisch dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaHCO₃-Lösung

gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (C18, H₂O:MeCN 100:0 → 0:100) und es wurden 65.9 mg (133 μmol, 93 % d. Th.) Tripeptid **93** als weißes Lyophilisat erhalten.

R_f (93) = 0.32 (SiO₂, PE:EE 50:50)



Hauptrotamer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.89 (s, 3 H, 16-H), 1.51 (d, ³J_{14,13} = 6.2 Hz, 3 H, 14-H), 1.59 (s, 3 H, 16-H'), 2.30 (s, 3 H, 11-H), 3.19 (dd, ²J_{6a,6b} = 12.7 Hz, ³J_{6a,5} = 2.9 Hz, 1 H, 6-H_a), 3.72 (s, 3 H, 1-H), 3.79 (m, 1 H, 5-H), 3.83 (dd, ²J_{3a,3b} = 18.0 Hz, ³J_{3a,NH} = 4.7 Hz, 1 H, 3-H_a), 3.90 (m, 1 H, 6-H_b), 4.18 (q, ³J_{13,14} = 6.2 Hz, 1 H, 13-H), 4.26 (dd, ²J_{3b,3a} = 18.0 Hz, ³J_{3b,NH} = 7.1 Hz, 1 H, 3-H_b), 5.05 (d, ²J_{18a,18b} = 12.4 Hz, 1 H, 18-H_a), 5.15 (d, ²J_{18b,18a} = 12.4 Hz, 1 H, 18-H_b), 7.05 – 7.12 (sh, 4 H, 8-H, 9-H), 7.26 – 7.40 (sh, 5 H, 20-H, 21-H, 22-H), 8.10 (m, 1 H, N-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 19.2 (q, C-14), 21.0 (q, C-11), 22.7 (q, C-16), 26.0 (q, C-16'), 34.4 (t, C-6), 41.0 (t, C-3), 52.2 (q, C-1), 54.6 (d, C-13), 62.3 (d, C-5), 67.0 (t, C-18), 80.3 (s, C-15), 128.1 (d, C-20), 128.3 (d, C-22), 128.6 (d, C-21), 129.2 (d, C-8), 129.3 (d, C-9), 133.6 (s, C-7), 135.9 (s, C-19), 136.7 (s, C-10), 152.1 (s, C-17), 169.8 (s, C-2), 171.9 (s, C-4), 172.5 (s, C-12).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.74 (s, 3 H, 16-H), 1.56 (m, 3 H, 14-H), 1.69 (s, 3 H, 16-H'), 4.25 (m, 1 H, 13-H), 8.15 (m, 1 H, N-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.7 (q, C-14), 23.9 (q, C-16), 27.0 (q, C-16'), 55.1 (d, C-13), 62.5 (d, C-5), 67.6 (t, C-18), 79.8 (s, C-15).

Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -8$ [c = 0.5, CHCl₃]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₁ H ₄₂ N ₄ O ₈ [M+H] ⁺	496.2442	496.2437

[(S)-2-((S)-2-((S)-3-(Benzyloxy)-2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]propanamido)propanamido)-3-(p-tolyl)propanoyl]glycinmethylester (94)

Hydrierung:

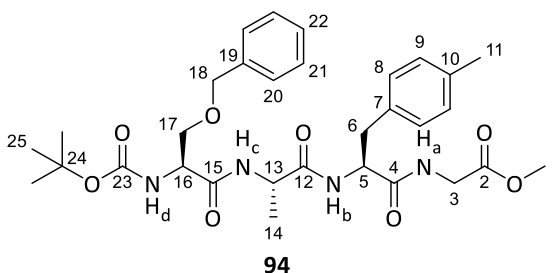
Zu einer Lösung von 74.0 mg (149 μmol, 1.0 Äq) Tripeptid **93** in 1.5 mL Methanol wurden 8.0 mg Palladium auf Aktivkohle (10 Gew.-% Pd) und 249 μL Salzsäure (6 M) zugegeben und die erhaltene Suspension 60 min unter Wasserstoffatmosphäre (1 atm) gerührt. Anschließend wurde der Katalysator über Celite abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es wurde das entsprechende Amin als gelbes Harz erhalten, welches im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung eingesetzt wurde.

Aminal-Spaltung:

Das zuvor synthetisierte Amin wurde in 1.5 mL MeOH:TFA (1:1) gelöst und über Nacht bei 50 °C in einem verschlossenen Crimp-Vial gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt; TFA wurde hierbei mit Hilfe von Chloroform als Azeotrop entfernt. Es wurde das freie Tripeptid als gelbliches Harz erhalten, welches im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung eingesetzt wurde.

Peptidknüpfung:

Gemäß **AAV 4** wurden das zuvor hergestellte freie Tripeptid, 48.4 mg (164 µmol, 1.1 Äq.) Boc-L-Ser(Bzl)-OH, 65.1 µL (48.1 mg, 373 µmol, 2.5 Äq.) DIPEA und 52.6 mg (164 µmol, 1.1 Äq.) TBTU in 1.5 mL DMF (abs.) miteinander umgesetzt und die Reaktionslösung anschließend mit gesättigter NaHCO₃-Lösung hydrolysiert. Danach wurde das Gemisch dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (C18, H₂O:MeCN 100:0 → 0:100) und es wurden 71.7 mg (120 µmol, 80 % d. Th. über 3 Stufen) Tetrapeptid **94** als gelbliches Harz erhalten.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.25 (d, ³J_{14,13} = 7.1 Hz, 3 H, 14-H), 1.44 (s, 9 H, 25-H), 2.28 (s, 3 H, 11-H), 2.93 (dd, ²J_{6a,6b} = 14.3 Hz, ³J_{6a,5} = 8.6 Hz, 1 H, 6-H_a), 3.22 (dd, ²J_{6b,6a} = 14.3 Hz, ³J_{6b,5} = 5.3 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.55 (dd, ²J_{17a,17b} = 9.5 Hz, ³J_{17a,16} = 6.5 Hz, 1 H, 17-H_a), 3.73 (s, 3 H, 1-H), 3.82 (dd, ²J_{17b,17a} = 9.5 Hz, ³J_{17b,16} = 4.4 Hz, 1 H, 17-H_b), 3.87 (dd, ²J_{3a,3b} = 18.1 Hz, ³J_{3a,NH_a} = 4.8 Hz, 1 H, 3-H_a), 4.14 (dd, ²J_{3b,3a} = 18.1 Hz, ³J_{3b,NH_a} = 6.1 Hz, 1 H, 3-H_b), 4.25 (m, 1 H, 16-H), 4.30 (qd, ³J_{13,14} = ³J_{13,NH_c} = 7.1 Hz, 1 H, 13-H), 4.52 (d, ²J_{18a,18b} = 12.2 Hz, 1 H, 18-H_a), 4.55 (d, ²J_{18b,18a} = 12.2 Hz, 1 H, 18-H_b), 4.71 (ddd, ³J_{5,6a} = ³J_{5,NH_b} = 8.6 Hz, ³J_{5,6b} = 5.3 Hz, 1 H, 5-H), 5.39 (d, ³J_{NH_d,16} = 5.0 Hz, 1 H, N-H_d), 6.76 – 6.83 (sh, 3 H, N-H_a, N-H_b, N-H_c), 7.04 – 7.06 (sh, 4 H, 8-H, 9-H), 7.26 – 7.38 (sh, 5 H, 20-H, 21-H, 22-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.4 (q, C-14), 21.0 (q, C-11), 28.3 (q, C-25), 36.8 (t, C-6), 41.1 (t, C-3), 50.0 (d, C-13), 52.2 (q, C-1), 53.9 (d, C-5), 54.3 (d, C-16), 69.4 (t, C-17), 73.6 (t, C-18), 80.7 (s, C-24), 127.8 (d, C-20), 128.1 (d, C-22), 128.6 (d, C-21), 128.9 (d, C-8), 129.2 (d, C-9), 133.7 (s, C-7), 136.3 (s, C-10), 137.1 (s, C-19), 155.8 (s, C-23), 170.0 (s, C-2), 171.0 (s, C-15), 171.1 (s, C-4), 171.8 (s, C-12).

Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -20$ [c = 0.5, CHCl₃]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₁ H ₄₂ N ₄ O ₈ [M+H] ⁺	599.3075	599.3090

4.3.5 Totalsynthese von Myxoprincomid

*N*_β-*tert*-Butoxycarbonyl-*N*_ε-benzyloxycarbonyl-L-β-lysyl-L-alaninbenzylester (**96**)

Herstellung von Diazomethan:

Bei – 10 °C wurden langsam 2.70 g (26.2 mmol, 2.0 Äq.) *N,N*-Methylnitrosoharnstoff zu einem Zweiphasengemisch von 59 mL Diethylether und 13 mL Kalilauge (40 Gew.-%) zugegeben. Nach vollständigem Auflösen des Feststoffs wurde wenig Wasser zugegeben und die Emulsion auf – 78 °C gekühlt. Anschließend wurde die Etherphase abdekantiert und mit Wasser gewaschen.

Arndt-Eistert-Reaktion:

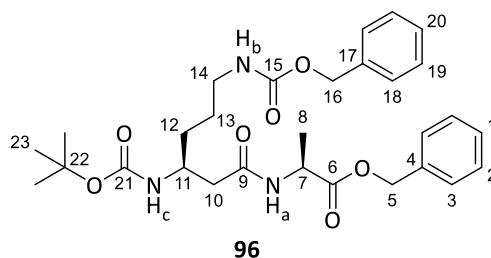
Zu einer Lösung von 5.00 g (13.1 mmol, 1.0 Äq.) α-Boc-δ-Cbz-L-Orn-OH in 72 mL THF (abs.) wurden bei – 20 °C nacheinander 2.2 mL (1.59 g, 15.7 mmol, 1.2 Äq.) Triethylamin und 1.3 mL (1.49 g, 13.8 mmol, 1.05 Äq.) Chlorameisensäureethylester zugetropft. Die Reaktionslösung wurde 30 min gerührt und danach auf – 78 °C gekühlt. Anschließend wurde die frisch hergestellte Diazomethan-Lösung zugetropft und die Reaktionslösung über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Die Rohlösung wurde mit Wasser hydrolysiert und die wässrige Phase zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE:EE 100:0 → 50:50) wurden 4.97 g (12.7 mmol, 97 % d. Th.) des Diazoketons **95** als gelbes Harz erhalten.

Wolff-Umlagerung:

2.03 g (5.68 mmol, 2.6 Äq.) H-L-Ala-OBzl·HCl wurden mit 50 mL einer halbgesättigten Na₂CO₃-Lösung versetzt und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. H-L-Ala-OBzl wurde als gelbes Öl erhalten und im Anschluss direkt weiter umgesetzt.

Zu einer Lösung von 854 mg (2.19 mmol, 1.0 Äq.) Diazoketon **95** und dem frisch hergestellten H-L-Ala-OBzl in 44 mL THF (abs.) wurden 868 µL (631 mg, 6.23 mmol, 2.9 Äq.) Triethylamin und 65.1 mg (284 µmol, 13 mol%) Silberbenzoat bei – 25 °C zugegeben und die erhaltene Suspension über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Die Rohlösung wurde eingeengt, mit Ethylacetat verdünnt und mit verdünnter Salzsäure (1 M) gewaschen. Die organische Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE:EE 70:30 → 0:100). Es wurden 995 mg (1.84 mmol, 84 % d. Th.) des Dipeptids **96** als weißer Feststoff erhalten.

R_f (96) = 0.47 (Kieselgel, EE)



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.26 – 1.39 (sh, 4 H, 12-H, 13-H), 1.27 (d, $^3J_{8,7} = 7.3$ Hz, 3 H, 8-H), 1.36 (s, 9 H, 23-H), 2.20 (dd, $^2J_{10a,10b} = 14.3$ Hz, $^3J_{10a,11} = 7.7$ Hz, 1 H, 10-H_a), 2.25 (dd, $^2J_{10b,10a} = 14.3$ Hz, $^3J_{10b,11} = 6.2$ Hz, 1 H, 10-H_b), 2.93 (m, 2 H, 14-H), 3.72 (m, 1 H, 11-H), 4.28 (qd, $^3J_{7,8} = 7.3$ Hz, $^3J_{7,NH_a} = 6.9$ Hz, 1 H, 7-H), 4.99 (s, 2 H, 16-H), 5.10 (s, 2 H, 5-H), 6.62 (d, $^3J_{NH_c,11} = 8.7$ Hz, 1 H, N-H_c), 7.19 (dd, $^3J_{NH_b,14a} = 5.4$ Hz, $^3J_{NH_b,14b} = 5.1$ Hz, 1 H, N-H_b), 7.27 – 7.39 (sh, 10 H, 1-H, 2-H, 3-H, 18-H, 19-H, 20-H), 8.30 (d, $^3J_{NH_a,7} = 6.9$ Hz, 1 H, N-H_a).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 16.8 (q, C-8), 26.2 (t, C-13), 28.2 (q, C-23), 31.4 (t, C-12), 40.3 (t, C-14), 40.9 (t, C-10), 47.5 (d, C-11), 47.6 (d, C-7), 65.1 (t, C-16), 65.8 (t, C-5), 77.4 (s, C-22), 127.7 (d, C-3/C-18), 127.7 (d, C-3/C-18), 127.7 (d, C-1/C-20), 128.0 (d, C-1/C-20), 128.3 (d, C-2/C-19), 128.4 (d, C-2/C-19), 136.0 (s, C-4), 137.3 (s, C-17), 155.0 (s, C-21), 156.0 (s, C-15), 170.2 (s, C-9), 172.5 (s, C-6).

Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -23.9$ [c = 1.0, MeOH]

Schmelzbereich: 126 – 127 °C

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₉ H ₄₀ N ₃ O ₇ [M+H] ⁺	542.2861	542.2870

(R)-3-[[[(Benzyloxy)carbonyl]amino]-4-methylpentansäuremethylester (97)

Herstellung von Diazomethan:

Bei – 10 °C wurden langsam 1.64 g (15.9 mmol, 2.0 Äq.) *N,N*-Methylnitrosoharnstoff zu einem Zweiphasengemisch von 36 mL Diethylether und 8 mL Kalilauge (40 Gew.-%) zugegeben. Nach vollständigem Auflösen des Feststoffs wurden 5 mL Wasser zugegeben und die Emulsion auf – 78 °C gekühlt. Anschließend wurde die Etherphase abdekantiert und mit Wasser gewaschen.

Arndt-Eistert-Reaktion:

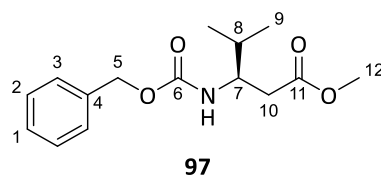
Verbindung **97** wurde nach einer modifizierten Vorschrift von Wipf *et al.*^[196] hergestellt.

Zu einer Lösung von 2.00 g (7.96 mmol, 1.0 Äq.) Cbz-L-Valin in 44 mL THF (abs.) wurden bei – 20 °C nacheinander 1.15 mL (822 mg, 8.12 mmol, 1.02 Äq.) Triethylamin und 780 μ L (881 mg, 8.12 mmol, 1.02 Äq.) Chlorameisensäureethylester zugetropft. Die Reaktionslösung wurde 30 min gerührt und danach auf – 78 °C gekühlt. Anschließend wurde die frisch hergestellte Diazomethan-Lösung zugetropft und die Reaktionslösung über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Die Rohlösung wurde mit Wasser hydrolysiert und die wässrige Phase zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, *n*Pentan:Et₂O 50:50 → 20:80) wurden 1.83 g (6.65 mmol, 84 % d. Th.) des Diazoketons als gelber Feststoff erhalten.

Wolff-Umlagerung:

Zu einer Lösung von 1.79 g (6.50 mmol, 1.0 Äq.) des zuvor hergestellten Diazoketons in 33 mL Methanol (abs.) wurden unter Stickstoffatmosphäre 2.7 mL (1.97 g, 19.5 mmol, 3.0 Äq.) Triethylamin und 164 mg (715 µmol, 11 mol%) Silberbenzoat bei –10 °C zugegeben und die Reaktionslösung über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Die Suspension wurde filtriert, mit Diethylether nachgewaschen und das Filtrat nacheinander mit gesättigter Natriumthiosulfat-Lösung, gesättigter NaHCO₃-Lösung und verdünnter Salzsäure (1 M) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es wurden 1.74 g (6.22 mmol, 96 % d. Th.) des Produktes **97** als farbloses Öl erhalten.

R_f (97) = 0.22 (Kieselgel, PE:EE 80:20)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.92 (d, ³J_{9,8} = 6.9 Hz, 3 H, 9-H), 1.84 (m, 1 H, 8-H), 2.51 (dd, ²J_{10a,10b} = 13.1 Hz, ³J_{10a,7} = 3.9 Hz, 1 H, 10-H_a), 2.55 (dd, ²J_{10b,10a} = 13.1 Hz, ³J_{10b,7} = 2.2 Hz, 1 H, 10-H_b), 3.65 (s, 3 H, 12-H), 3.83 (m, 1 H, 7-H), 5.09 (s, 2 H, 5-H), 5.14 (d, ³J_{NH,7} = 9.4 Hz, 1 H, N-H), 7.28 – 7.38 (sh, 5 H, 1-H, 2-H, 3-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 18.5 (q, C-9), 19.3 (q, C-9'), 31.7 (d, C-8), 36.9 (t, C-10), 51.7 (q, C-12), 53.6 (d, C-7), 66.6 (t, C-5), 128.0 (d, C-3), 128.5 (d, C-1), 128.5 (d, C-2), 136.6 (s, C-4), 156.0 (s, C-6), 172.2 (s, C-11).

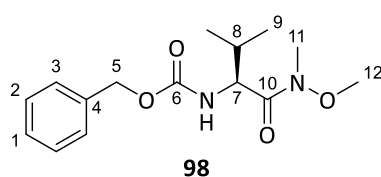
Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -23.5$ [c = 1.0, CHCl₃]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₅ H ₂₂ NO ₄ [M+H] ⁺	280.1543	280.1543

(S)-{1-[Methoxy(methyl)amino]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl}benzylcarbamate (98**)**

Gemäß **AAV 7** wurden 7.07 g (28.1 mmol, 1.0 Äq.) Cbz-L-Valin, 2.88 g (29.5 mmol, 1.05 Äq.) *N,O*-Dimethylhydroxylamin-Hydrochlorid, 5.66 g (29.5 mmol, 1.05 Äq.) EDC·HCl, 4.52 g (29.5 mmol, 1.05 Äq.) HOBt und 5.9 mL (4.36 g, 33.7 mmol, 1.2 Äq.) DIPEA in 280 mL DCM miteinander umgesetzt und die Reaktionslösung anschließend mit verdünnter Salzsäure (1 M) gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen. Anschließend wurde die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es wurden 7.80 g (26.5 mmol, 94 % d. Th.) des Weinrebamids **98** als gelbes Öl erhalten.

R_f (98) = 0.23 (Kieselgel, PE:EE 60:40)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.91 (d, ³J_{9,8} = 6.9 Hz, 3 H, 9-H), 0.97 (d, ³J_{9',8} = 6.7 Hz, 3 H, 9-H'), 2.01 (m, 1 H, 8-H), 3.21 (s, 3 H, 11-H), 3.78 (s, 3 H, 12-H), 4.64 (m, 1 H, 7-H), 5.06 (d, ²J_{5a,5b} = 12.2 Hz, 1 H, 5-H_a), 5.13 (d, ²J_{5b,5a} = 12.2 Hz, 1 H, 5-H_b), 5.40 (d, ³J_{NH,7} = 9.1 Hz, 1 H, N-H), 7.28 – 7.38 (sh, 5 H, 1-H, 2-H, 3-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.5 (q, C-9), 19.4 (q, C-9'), 31.3 (d, C-8), 31.9 (q, C-11), 55.6 (d, C-7), 61.5 (q, C-12), 66.8 (t, C-5), 128.0 (d, C-3), 128.1 (d, C-1), 128.5 (d, C-2), 136.3 (s, C-4), 156.4 (s, C-6), 156.4 (s, C-10).

Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +4.7$ [c = 1.0, CHCl₃]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₅ H ₂₃ N ₂ O ₄ [M+H] ⁺	295.1652	295.1649

(S)-(4-Methylpent-1-en-3-yl)benzylcarbamate (**100**)

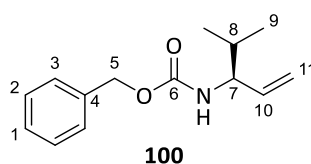
Reduktion:

Zu einer Lösung von 2.21 g (7.50 mmol, 1.0 Äq.) Weinrebamid **98** in 20 mL THF (abs.) wurden 313 mg (8.25 mmol, 1.1 Äq.) LiAlH₄ bei –35 °C zugegeben und die erhaltene Mischung 70 min bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung vorsichtig mit 23 mL wässriger KHSO₄-Lösung (1 M) hydrolysiert und mit 23 mL wässriger, gesättigter Rochelle-Salz-Lösung versetzt. Die erhaltene Suspension wurde für 30 min gerührt und danach dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dann mit gesättigter Rochelle-Salz-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es wurden 1.76 g (7.50 mmol, 100 % d. Th.) des entsprechenden Aldehyds **99** erhalten; dieser wurde ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt umgesetzt.

Wittig-Reaktion:

Zu einer Suspension von 7.21 g (64.2 mmol, 2.5 Äq.) KOtBu in 64 mL THF (abs.) wurden 35.8 g (100 mmol, 3.9 Äq.) Methyltriphenylphosphoniumbromid bei –78 °C zugegeben. Anschließend wurden weitere 24 mL THF zugegeben und die Ylen-Lösung für 30 min gerührt. Als nächstes wurden 6.04 g (25.7 mmol, 1.0 Äq.) des zuvor hergestellten Aldehyds **99** in 24 mL THF (abs.) bei 0 °C zur Ylen-Lösung zugetropft und das Reaktionsgemisch weitere 50 min gerührt. Die Rohlösung wurde anschließend mit Wasser hydrolysiert und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde dann mit Diethylether versetzt und das ausgefallene Phosphinoxid über Celite abfiltriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, PE:EE 80:20) wurden 3.47 g (14.9 mmol, 58 % d. Th.) des Alkens **100** als weißer Feststoff erhalten.

R_f (100) = 0.43 (Kieselgel, PE:EE 80:20)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.90 (d, $^3J_{9,8}$ = 7.0 Hz, 3 H, 9-H), 0.92 (d, $^3J_{9',8}$ = 6.9 Hz, 3 H, 9-H'), 1.81 (m, 1 H, 8-H), 4.07 (m, 1 H, 7-H), 4.75 (bs, 1 H, N-H), 5.11 (s, 2 H, 5-H), 5.13 (m, 1 H, 11-H_a), 5.17 (m, 1 H, 11-H_b), 5.75 (ddd, $^3J_{10,11a}$ = 17.1 Hz, $^3J_{10,11b}$ = 10.4 Hz, $^3J_{10,7}$ = 5.9 Hz, 1 H, 10-H), 7.29 – 7.37 (sh, 5 H, 1-H, 2-H, 3-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.9 (q, C-9), 18.6 (q, C-9'), 32.1 (d, C-8), 58.6 (d, C-7), 66.7 (t, C-5), 115.5 (t, C-11), 128.1 (d, C-3), 128.2 (d, C-1), 128.5 (d, C-2), 136.5 (d, C-10), 136.9 (s, C-4), 156.0 (s, C-6).

Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20}$ = + 11.4 [c = 1.0, CHCl₃]

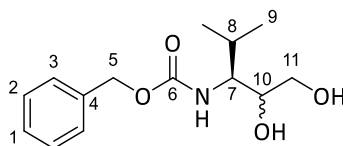
Schmelzbereich: 44 – 46 °C

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₄ H ₂₀ NO ₂ [M+H] ⁺	234.1489	234.1483

[(3S)-1,2-Dihydroxy-4-methylpentan-3-yl]benzylcarbamat (**101**)

Zu einer Lösung von 3.00 g (12.9 mmol, 1.0 Äq.) Alken **100** und 2.86 g (24.4 mmol, 1.9 Äq.) NMO in 86 mL Acetonitril wurden 47.0 mg (129 μ mol, 10 mol%) Kaliumosmat-Dihydrat in 43 mL Wasser zugegeben und die Reaktionslösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Rohlösung wurde mit gesättigter Natriumthiosulfat-Lösung versetzt und 30 min gerührt. Anschließend wurde das Gemisch dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE:EE 50:50 \rightarrow 0:100). Es wurden 2.82 g (10.5 mmol, 82 % d. Th.) des Diols **101** als gelbliches Harz erhalten (*dr* 73:27).

R_f (101) = 0.40 (Kieselgel, EE)



101

Hauptdiastereomer 101a:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.87 (d, $^3J_{9,8}$ = 6.9 Hz, 3 H, 9-H), 0.96 (d, $^3J_{9',8}$ = 6.9 Hz, 3 H, 9-H'), 2.22 (septd, $^3J_{8,9}$ = 6.9 Hz, $^3J_{8,7}$ = 4.0 Hz, 1 H, 8-H), 2.85 (bs, 2 H, O-H), 3.45 (dt, $^3J_{10,7}$ = 9.1 Hz, $^3J_{10,11}$ = 2.8 Hz, 1 H, 10-H), 3.55 (ddd, $^3J_{7,NH}$ = 9.3 Hz, $^3J_{7,10}$ = 9.1 Hz, $^3J_{7,8}$ = 4.0 Hz, 1 H, 7-H), 3.64 (d, $^3J_{11,10}$ = 2.8 Hz, 2 H, 11-H), 4.89 (d, $^3J_{NH,7}$ = 9.3 Hz, 1 H, N-H), 5.08 (d, $^2J_{5a,5b}$ = 12.1 Hz, 1 H, 5-H_a), 5.13 (d, $^2J_{5b,5a}$ = 12.1 Hz, 1 H, 5-H_b), 7.28 – 7.38 (sh, 5 H, 1-H, 2-H, 3-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 15.9 (q, C-9), 20.2 (q, C-9'), 27.0 (d, C-8), 57.0 (d, C-7), 63.2 (t, C-11), 67.3 (t, C-5), 71.6 (d, C-10), 128.1 (d, C-3), 128.3 (d, C-1), 128.6 (d, C-2), 136.0 (s, C-4), 157.9 (s, C-6).

Nebendiastereomer 101b (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.95 (d, $^3J_{9,8}$ = 6.5 Hz, 3 H, 9-H), 0.98 (d, $^3J_{9',8}$ = 6.7 Hz, 3 H, 9-H'), 1.87 (m, 1 H, 8-H), 3.38 (ddd, $^3J_{7,NH}$ = 9.8 Hz, $^3J_{7,8}$ = 9.0 Hz, $^3J_{7,10}$ = 1.9 Hz, 1 H, 7-H), 3.51 (d, $^3J_{11,10}$ = 6.5 Hz, 2 H, 11-H), 3.89 (td, $^3J_{10,11}$ = 6.5 Hz, $^3J_{10,7}$ = 1.9 Hz, 1 H, 10-H), 5.24 (d, $^3J_{NH,7}$ = 9.8 Hz, 1 H, N-H).

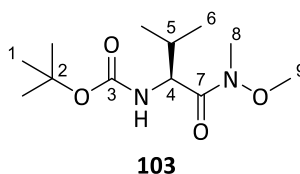
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 19.2 (q, C-9), 19.7 (q, C-9'), 29.8 (d, C-8), 57.4 (d, C-7), 64.2 (t, C-11), 66.9 (t, C-5), 70.9 (d, C-10), 127.9 (d, C-3), 128.1 (d, C-1), 128.5 (d, C-2), 136.4 (s, C-4), 157.5 (s, C-6).

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₄ H ₂₂ NO ₄ [M+H] ⁺	268.1543	268.1549

(S)-{1-[Methoxy(methyl)amino]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl}-tert-butylcarbammat (103)

Gemäß **AAV 7** wurden 5.00 g (23.0 mmol, 1.0 Äq.) Boc-L-Valin, 2.36 g (24.2 mmol, 1.05 Äq.) *N,O*-Dimethylhydroxylamin-Hydrochlorid, 4.63 g (24.2 mmol, 1.05 Äq.) EDC·HCl, 3.70 g (24.2 mmol, 1.05 Äq.) HOBt und 4.8 mL (3.57 g, 27.6 mmol, 1.2 Äq.) DIPEA in 230 mL DCM miteinander umgesetzt und die Reaktionslösung anschließend mit verdünnter Salzsäure (1 M) gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen. Anschließend wurde die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE:EE 70:30) wurden 5.75 g (22.1 mmol, 96 % d. Th.) des Weinrebamids **103** als farbloser Sirup erhalten.

R_f (103) = 0.25 (Kieselgel, PE:EE 70:30)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.90 (d, ³J_{6,5} = 6.9 Hz, 3 H, 6-H), 0.95 (d, ³J_{6',5} = 6.9 Hz, 3 H, 6-H'), 1.43 (s, 9 H, 1-H), 1.98 (septd, ³J_{5,6} = 6.9 Hz, ³J_{5,4} = 6.6 Hz, 1 H, 5-H), 3.21 (s, 3 H, 8-H), 3.77 (s, 3 H, 9-H), 4.57 (m, 1 H, 4-H), 5.14 (d, ³J_{N-H,4} = 9.5 Hz, 1 H, N-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 17.5 (q, C-6), 19.4 (q, C-6'), 28.3 (q, C-1), 31.3 (d, C-5), 31.9 (q, C-8), 54.9 (d, C-4), 61.6 (q, C-9), 79.4 (s, C-2), 155.8 (s, C-3), 173.0 (s, C-7).

Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +5.7$ [c = 1.0, CHCl₃]

Lit.: $[\alpha]_D^{20} = +5.63$ [c = 0.87, CHCl₃]^[222]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₂ H ₂₅ N ₂ O ₄ [M+H] ⁺	261.1809	261.1813

[(2S)-1-Cyano-1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl]-tert-butylcarbammat (105)Reduktion:

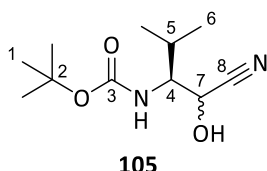
Zu einer Lösung von 1.79 g (6.89 mmol, 1.0 Äq.) Weinrebamid **103** in 19 mL THF (abs.) wurden unter Stickstoffatmosphäre bei –35 °C langsam 288 mg (7.58 mmol, 1.1 Äq.) Lithiumaluminiumhydrid zugegeben und die erhaltene Suspension 60 min bei 0 °C gerührt. Die Rohlösung wurde vorsichtig mit 15 mL KHSO₄-Lösung (1 M) hydrolysiert und mit 15 mL gesättigter Kaliumnatriumtartrat-Lösung versetzt. Das Gemisch wurde 30 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Kaliumnatriumtartrat-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rohaldehyd **104** wurde ohne weitere Reinigungsschritte weiter umgesetzt.

Cyanierung:

Zu einer Lösung des Rohaldehyds **104** in 11 mL Methanol wurden 935 mg (8.99 mmol, 1.3 Äq.) Natriumbisulfit in 11 mL Wasser bei 0 °C zugegeben und die erhaltene Lösung 2.5 h bei 0 °C gerührt. Anschließend wurden 441 mg (8.99 mmol, 1.3 Äq.) Natriumcyanid in 11 mL Wasser und 11 mL

Ethylacetat zugegeben und die Reaktionslösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Rohlösung wurde dann mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE:EE 100:0 → 50:50). Es wurden 1.39 g (6.08 mmol, 88 % d. Th. über 2 Stufen) des Cyanhydrins **105** als farbloses Harz erhalten (*dr* 53:47).

R_f (105) = 0.40 (Kieselgel, PE:EE 60:40)



Diastereomer 105a:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.99 (d, ³J_{6,5} = 6.9 Hz, 3 H, 6-H), 1.02 (d, ³J_{6',5} = 6.9 Hz, 3 H, 6-H'), 1.46 (s, 9 H, 1-H), 1.86 (dsept, ³J_{5,4} = 7.7 Hz, ³J_{5,6} = 6.9 Hz, 1 H, 5-H), 3.66 (ddd, ³J_{4,5} = ³J_{5,NH} = 7.7 Hz, ³J_{4,7} = 2.6 Hz, 1 H, 4-H), 4.63 (m, 1 H, 7-H), 4.83 (m, 1 H, N-H), 5.05 (bs, 1 H, O-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 18.8 (q, C-6), 19.6 (q, C-6'), 28.2 (q, C-1), 29.6 (d, C-5), 60.6 (d, C-4), 65.5 (d, C-7), 81.5 (s, C-2), 118.1 (s, C-8), 158.1 (s, C-3).

Diastereomer 105b:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.04 (d, ³J_{6,5} = 6.7 Hz, 3 H, 6-H), 1.02 (d, ³J_{6',5} = 6.7 Hz, 3 H, 6-H'), 1.48 (s, 9 H, 1-H), 2.29 (m, 1 H, 5-H), 3.26 (m, 1 H, 4-H), 4.63 (m, 1 H, 7-H), 5.02 – 5.09 (sh, 2 H, N-H, O-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 18.6 (q, C-6), 19.7 (q, C-6'), 27.7 (d, C-5), 28.2 (q, C-1), 60.2 (d, C-4), 63.7 (d, C-7), 81.1 (s, C-2), 118.9 (s, C-8), 157.3 (s, C-3).

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₁ H ₂₁ N ₂ O ₃ [M+H ⁺]	229.1547	229.1550

(3S)-3-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-2-hydroxy-4-methylpentansäuremethylester (107)

Boc-Entschützung und Veresterung:

Zu einer Lösung von 2.15 g (9.42 mmol, 1.0 Äq.) Cyanhydrin **105** in 22 mL Methanol wurden 6.7 mL (7.39 g, 94.0 mmol, 10.0 Äq.) Acetylchlorid bei 0 °C zugetropft. Anschließend wurde die Reaktionslösung 18 h bei 50 °C gerührt. Die Rohlösung wurde eingeengt und in Acetonitril suspendiert. Die Suspension wurde über Celite filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es wurden 1.73 g (8.75 mmol, 93 % d. Th.) des Methylesters **106** als rötliches Harz erhalten.

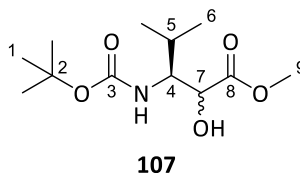
Boc-Schützung:

Zu einer Lösung von 1.69 g (8.53 mmol, 1.0 Äq.) Methylester **106** in 4.3 mL Wasser wurden 1.58 g (18.8 mmol, 2.2 Äq.) NaHCO₃ bei 0 °C zugegeben und anschließend 1.95 g (8.95 mmol, 1.05 Äq.) Boc₂O in 4.3 mL THF zugetropft. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und mit verdünnter Salzsäure (1 M) angesäuert. Das erhaltene Gemisch wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung

(Kieselgel, PE:EE 100:0 → 85:15) wurden 1.76 g (6.74 mmol, 79 % d. Th.) des Produktes **107** als weißer Feststoff erhalten.

R_f (107a) = 0.46 (Kieselgel, PE:EE 50:50)

R_f (107b) = 0.38 (Kieselgel, PE:EE 50:50)



Diastereomer 107a:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.98 (d, ³J_{6,5} = 6.7 Hz, 3 H, 6-H), 1.02 (d, ³J_{6',5} = 6.7 Hz, 3 H, 6-H'), 1.40 (s, 9 H, 1-H), 1.87 (dsept, ³J_{5,4} = 9.7 Hz, ³J_{5,6} = 6.7 Hz, 1 H, 5-H), 3.11 (d, ³J_{OH,7} = 4.7 Hz, 1 H, O-H), 3.67 (ddd, ³J_{4,5} = ³J_{4,NH} = 9.7 Hz, ³J_{4,7} = 1.2 Hz, 1 H, 4-H), 3.78 (s, 3 H, 9-H), 4.35 (dd, ³J_{7,OH} = 4.7 Hz, ³J_{7,4} = 1.2 Hz, 1 H, 7-H), 4.72 (d, ³J_{NH,4} = 9.7 Hz, 1 H, N-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 19.4 (q, C-6), 19.7 (q, C-6'), 28.2 (q, C-1), 30.2 (d, C-5), 52.7 (q, C-9), 58.5 (d, C-4), 70.4 (d, C-7), 79.3 (s, C-2), 155.5 (s, C-3), 174.8 (s, C-8).

Diastereomer 107b:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.94 (d, ³J_{6,5} = 6.7 Hz, 3 H, 6-H), 1.44 (s, 9 H, 1-H), 1.89 (m, 1 H, 5-H), 3.18 (bs, 1 H, O-H), 3.75 (m, 1 H, 4-H), 3.79 (s, 3 H, 9-H), 4.27 (d, ³J_{7,4} = 3.6 Hz, 1 H, 7-H), 4.76 (d, ³J_{NH,4} = 9.3 Hz, 1 H, N-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 18.3 (q, C-6), 20.1 (q, C-6'), 28.3 (q, C-1), 28.8 (d, C-5), 52.6 (q, C-9), 58.4 (d, C-4), 72.6 (d, C-7), 79.6 (s, C-2), 156.1 (s, C-3), 173.9 (s, C-8).

HRMS (CI):

Berechnet

Gefunden

C₁₂H₂₄NO₅ [M+H]⁺

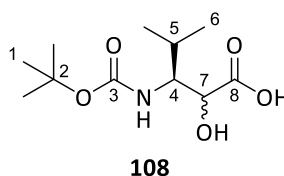
262.1649

262.1652

(3S)-3-[(tert-Butoxycarbonyl)amino]-2-hydroxy-4-methylpentansäure (108)

Zu einer Lösung von 1.59 g (6.08 mmol, 1.0 Äq.) **107** in 60 mL THF wurden 281 mg (6.69 mmol, 1.1 Äq.) Lithiumhydroxid-Monohydrat in 6 mL Wasser bei 0 °C zugetropft und die Reaktionslösung über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Die Rohlösung wurde mit verdünnter Salzsäure (1 M) angesäuert und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE:EE 100:0 → 50:50) wurden 1.51 g (6.08 mmol, 100 % d. Th.) der Carbonsäure **108** als weißer Feststoff erhalten.

R_f (108) = 0.13 (SiO₂, PE:EE 60:40)



Diastereomer 108a:

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 373 K): δ = 0.84 (d, ³J_{6,5} = 6.9 Hz, 3 H, 6-H), 0.87 (d, ³J_{6',5} = 6.9 Hz, 3 H, 6'-H), 1.39 (s, 9 H, 1-H), 1.95 (septd, ³J_{5,6} = 6.9 Hz, ³J_{5,4} = 5.7 Hz, 1 H, 5-H), 3.64 (ddd, ³J_{4,NH} = 9.7 Hz, ³J_{4,7} = 6.6 Hz, ³J_{4,5} = 5.7 Hz, 1 H, 4-H), 3.95 (d, ³J_{7,4} = 6.6 Hz, 1 H, 7-H), 5.70 – 6.00 (sh, 2 H, N-H, O-H).

Das Signal der Carbonsäure liegt im Grundrauschen.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆, 373 K): δ = 17.0 (q, C-6), 19.6 (q, C-6'), 27.7 (d, C-5), 27.8 (q, C-1), 57.1 (d, C-4), 71.4 (d, C-7), 77.3 (s, C-2), 155.0 (s, C-3), 173.7 (s, C-8).

Diastereomer 108b:

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 373 K): δ = 0.89 (d, ³J_{6,5} = 6.6 Hz, 3 H, 6-H), 0.93 (d, ³J_{6',5} = 6.9 Hz, 3 H, 6'-H), 1.38 (s, 9 H, 1-H), 1.82 (m, 1 H, 5-H), 3.56 (ddd, ³J_{4,NH} = 10.4 Hz, ³J_{4,5} = 8.5 Hz, ³J_{4,7} = 2.5 Hz, 1 H, 4-H), 4.13 (d, ³J_{7,4} = 2.5 Hz, 1 H, 7-H), 5.70 – 6.00 (sh, 2 H, N-H, O-H).

Das Signal der Carbonsäure liegt im Grundrauschen.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆, 373 K): δ = 18.6 (q, C-6), 19.2 (q, C-6'), 27.8 (q, C-1), 29.6 (d, C-5), 57.9 (d, C-4), 69.9 (d, C-7), 77.3 (s, C-2), 155.0 (s, C-3), 173.6 (s, C-8).

HRMS (CI):
Berechnet
Gefunden

 C₁₁H₂₂NO₅ [M+H]⁺

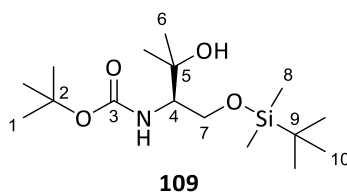
248.1492

248.1492

(R)-{1-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-3-hydroxy-3-methylbutan-2-yl}-*tert*-butylcarbammat (109)

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 2.0 mL (4.56 g, 32.1 mmol, 5.4 Äq.) Methyljodid in 30 mL Diethylether (abs.) zu 729 mg (30.0 mmol, 5.0 Äq.) Magnesium zugetropft und 15 min bei Raumtemperatur nachgerührt. Anschließend wurden 2.00 g (6.00 mmol, 1.0 Äq.) Boc-D-Ser(TBS)-OMe bei –30 °C in 10 mL Diethylether (abs.) zugetropft und die Reaktionslösung über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Die Rohlösung wurde bei 0 °C mit gesättigter NH₄Cl-Lösung hydrolysiert und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE:EE 70:30) wurden 1.83 g (5.50 mmol, 92 % d. Th.) des tertiären Alkohols **109** als farbloses Öl erhalten.

R_f (**109**) = 0.53 (Kieselgel, PE:EE 50:50)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.08 (s, 6 H, 8-H), 0.90 (s, 9 H, 10-H), 1.19 (s, 3 H, 6-H), 1.34 (s, 3 H, 6'-H), 1.45 (s, 9 H, 1-H), 3.39 (ddd, ³J_{4,NH} = 8.8 Hz, ³J_{4,7b} = 2.2 Hz, ³J_{4,7a} = 2.1 Hz, 1 H, 4-H), 3.55 (bs, 1 H, O-H), 3.85 (dd, ²J_{7a,7b} = 10.8 Hz, ³J_{7a,4} = 2.1 Hz, 1 H, 7-H_a), 4.05 (dd, ²J_{7b,7a} = 10.8 Hz, ³J_{7b,4} = 2.2 Hz, 1-H, 7-H_b), 5.35 (d, ³J_{NH,4} = 8.8 Hz, 1-H, N-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = –5.74 (q, C-8), –5.68 (q, C-8'), 18.1 (s, C-9), 25.8 (q, C-10), 26.9 (q, C-6), 27.8 (q, C-6'), 28.4 (q, C-1), 56.8 (d, C-4), 64.5 (t, C-7), 73.0 (s, C-5), 79.2 (s, C-2), 156.0 (s, C-3).

Spezifische optische Rotation:
 $[\alpha]_D^{20} = -43.9$ [c = 1.0, CHCl₃]

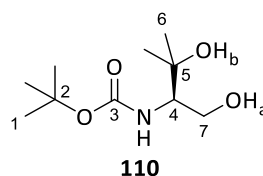
 Lit.: $[\alpha]_D^{22} = +38.4$ [c = 0.75, CHCl₃] [(S)-Derivat]^[223]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₆ H ₃₆ NO ₄ Si [M+H] ⁺	334.2408	334.2404

(R)-(1,3-Dihydroxy-3-methylbutan-2-yl)-tert-butylcarbamat (110)

Zu einer Lösung von 3.19 g (9.57 mmol, 1.0 Äq.) **109** in 64 mL THF wurden 10.1 mL (10.1 mmol, 1.05 Äq.) TBAF-Lösung (1 M in THF) zugetropft und die Reaktionslösung 60 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Rohlösung mit gesättigter NH₄Cl-Lösung hydrolysiert und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE:EE 50:50) wurden 2.10 g (9.55 mmol, 100 % d. Th.) des Diols **110** als farbloses Harz erhalten.

R_f (**110**) = 0.12 (Kieselgel, PE:EE 50:50)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.23 (s, 3 H, 6-H), 1.34 (s, 3 H, 6-H'), 1.44 (s, 9 H, 1-H), 2.95 (bs, 2 H, O-H_a, O-H_b), 3.46 (m, 1 H, 4-H), 3.79 (dd, ²J_{7a,7b} = 11.4 Hz, ³J_{7a,4} = 3.1 Hz, 1 H, 7-H_a), 4.01 (dd, ²J_{7b,7a} = 11.4 Hz, ³J_{7b,4} = 3.2 Hz, 1-H, 7-H_b), 5.42 (d, ³J_{NH,4} = 8.0 Hz, 1-H, N-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 27.4 (q, C-6), 27.5 (q, C-6'), 28.4 (q, C-1), 57.6 (d, C-4), 63.5 (t, C-7), 73.7 (s, C-5), 79.6 (s, C-2), 156.4 (s, C-3).

Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -21.9$ [c = 1.0, CHCl₃]

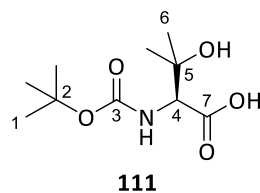
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₀ H ₂₂ NO ₄ [M+H] ⁺	220.1543	220.1551

(S)-2-[(tert-Butoxycarbonyl)amino]-3-hydroxy-3-methylbuttersäure (111)

Verbindung **111** wurde nach einer modifizierten Vorschrift von Kawagishi *et al.*^[204] hergestellt.

Zu einer Lösung von 2.03 g (9.25 mmol, 1.0 Äq.) Diol **110** in 18.5 mL Acetonitril wurden nacheinander 18.5 mL Phosphatpuffer (pH 6.4), 298 mg (925 μmol, 10 mol%) Diacetoxyiodbenzol und 289 mg (1.85 mmol, 20 mol%) TEMPO zugegeben. Anschließend wurde die erhaltene Lösung bei 0 °C mit 3.76 g (33.3 mmol, 3.6 Äq.) Natriumchlorit (80 Gew.-%) versetzt und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Als nächstes wurden zur Rohlösung 2.58 g (24.3 mmol, 2.6 Äq.) Natriumcarbonat in 93 mL Wasser gegeben und das Gemisch mit Ethylacetat gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit verdünnter Salzsäure (1 M) angesäuert und entstandenes Chlordioxid mit einer Natriumsulfit-Lösung reduziert. Danach wurde die wässrige Phase mit gesättigter NaCl-Lösung und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es wurden 1.87 g (8.02 mmol, 87 % d. Th.) der Carbonsäure **111** als gelblicher Feststoff erhalten.

R_f (**111**) = 0.23 (Kieselgel, PE:EE 50:50)


Hauptrotamer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.26 (s, 3 H, 6-H), 1.34 (s, 3 H, 6-H'), 1.43 (s, 9 H, 1-H), 4.24 (d, ³J_{4,NH} = 7.0 Hz, 1 H, 4-H), 5.62 (d, ³J_{NH,4} = 7.0 Hz, 1 H, N-H), 7.22 (sh, 2 H, O-H, COO-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 25.8 (q, C-6), 26.8 (q, C-6'), 28.2 (q, C-1), 61.2 (d, C-4), 72.5 (s, C-5), 80.6 (s, C-2), 156.2 (s, C-3), 174.2 (s, C-7).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.07 (m, 1 H, 4-H), 6.43 (m, 1 H, N-H).

Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +3.6$ [c = 1.0, CHCl₃]

Schmelzbereich: 119 – 121 °C

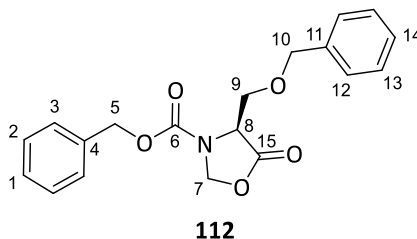
Lit.: 125 – 126 °C^[224]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₀ H ₂₀ NO ₅ [M+H] ⁺	234.1336	234.1335

(S)-4-[(Benzyloxy)methyl]-5-oxooxazolidin-3-carbonsäurebenzylester (112)

Eine Lösung von 2.10 g (6.37 mmol, 1.0 Äq.) Cbz-L-Ser(Bzl)-OH, 1.13 g (37.5 mmol, 5.9 Äq.) Paraformaldehyd und 61.0 mg (318 μmol, 5 mol%) *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat in 120 mL Toluol wurde 75 min refluxiert und anschließend nacheinander mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE 100:0 → 60:40) wurden 1.84 g (5.38 mmol, 84 % d. Th.) des Oxazolidinons **112** als weißer Feststoff erhalten.

R_f (**112**) = 0.47 (Kieselgel, PE:EE 50:50)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 373 K): δ = 3.85 (dd, ²J_{9a,9b} = 10.4 Hz, ³J_{9a,8} = 2.2 Hz, 1 H, 9-H_a), 3.94 (dd, ²J_{9b,9a} = 10.4 Hz, ³J_{9b,8} = 2.8 Hz, 1 H, 9-H_b), 4.47 (m, 1 H, 8-H), 4.50 (s, 2 H, 10-H), 5.15 (d, ²J_{5a,5b} = 12.6 Hz, 1 H, 5-H_a), 5.18 (d, ²J_{5b,5a} = 12.6 Hz, 1 H, 5-H_b), 5.23 (dd, ²J_{7a,7b} = 4.0 Hz, ⁴J_{7a,8} = 0.6 Hz, 1 H, 7-H_a), 5.49 (d, ²J_{7b,7a} = 4.0 Hz, 1 H, 7-H_b), 7.23 – 7.38 (sh, 10 H, 1-H, 2-H, 3-H, 12-H, 13-H, 14-H).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆, 373 K): δ = 55.5 (d, C-8), 66.4 (t, C-5), 67.4 (t, C-9), 72.3 (t, C-10), 77.8 (t, C-7), 126.7 (d, C-3), 127.0 (d, C-12), 127.1 (d, C-1), 127.5 (d, C-14), 127.7 (d, C-13), 127.9 (d, C-2), 135.6 (s, C-4), 137.3 (s, C-11), 151.7 (s, C-6), 170.4 (s, C-15).

Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +115.5$ [c = 1.0, CHCl₃]

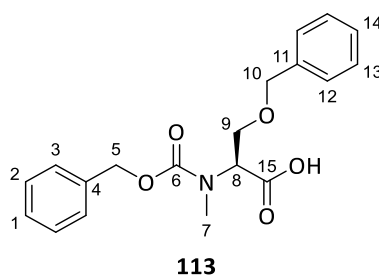
Schmelzbereich: 56 – 58 °C

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₉ H ₂₀ NO ₅ [M+H] ⁺	342.1336	342.1345

O-Benzyl-N-[(benzyloxy)carbonyl]-N-methyl-L-serin (**113**)

Zu einer Lösung von 1.78 g (5.22 mmol, 1.0 Äq.) **112** in 8.7 mL CHCl₃:TFA (1:1) wurden 3.35 mL (2.43 g, 20.9 mmol, 4.0 Äq.) Triethylsilan bei 0 °C zugetropft. Die Reaktionslösung wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Rohlösung wurde eingengt und säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE:EE 100:0 → 50:50). Es wurden 1.55 g (4.50 mmol, 86 % d. Th.) der N-methylierten Carbonsäure **113** als farbloser Sirup erhalten.

R_f (**113**) = 0.36 (Kieselgel, PE:EE 50:50)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 373 K): δ = 2.91 (s, 3 H, 7-H), 3.87 (m, 2 H, 9-H), 4.49 (d, ²J_{10a,10b} = 12.2 Hz, 1 H, 10-H_a), 4.54 (d, ²J_{10b,10a} = 12.2 Hz, 1 H, 10-H_b), 4.80 (dd, ³J_{8,9a} = 6.6 Hz, ³J_{8,9b} = 6.0 Hz, 1 H, 8-H), 5.11 (s, 2 H, 5-H), 7.26 – 7.37 (sh, 10 H, 1-H, 2-H, 3-H, 12-H, 13-H, 14-H), 12.50 (bs, 1 H, COO-H).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆, 373 K): δ = 32.3 (q, C-7), 58.5 (d, C-8), 66.0 (t, C-5), 67.0 (t, C-9), 71.8 (t, C-10), 126.8 (d, C-3), 126.9 (d, C-12), 126.9 (d, C-1), 127.2 (d, C-14), 127.7 (d, C-13), 127.8 (d, C-2), 136.5 (s, C-4), 137.7 (s, C-11), 155.5 (s, C-6), 169.9 (s, C-15).

Hauptrotamer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.01 (s, 3 H, 7-H), 3.89 (m, 2 H, 9-H), 4.54 (m, 2 H, 10-H), 5.02 (dd, ³J_{8,9a} = 7.2 Hz, ³J_{8,9b} = 4.8 Hz, 1 H, 8-H), 5.15 (m, 2 H, 5-H), 7.26 – 7.37 (sh, 10 H, 1-H, 2-H, 3-H, 12-H, 13-H, 14-H), 9.10 (bs, 1 H, COO-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 32.4 (q, C-7), 59.0 (d, C-8), 67.6 (t, C-9), 67.7 (t, C-5), 73.2 (t, C-10), 127.7 (d, C-3), 127.8 (d, C-1), 127.8 (d, C-14), 128.0 (d, C-12), 128.4 (d, C-13), 128.5 (d, C-2), 136.3 (s, C-4), 137.4 (s, C-11), 157.1 (s, C-6), 174.1 (s, C-15).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.85 (dd, ³J_{8,9a} = 7.5 Hz, ³J_{8,9b} = 4.8 Hz, 1 H, 8-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 32.6 (q, C-7), 67.5 (t, C-9), 136.2 (s, C-4), 137.3 (s, C-11), 156.1 (s, C-6), 174.2 (s, C-15).

Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -6.8$ [c = 1.0, CHCl₃]

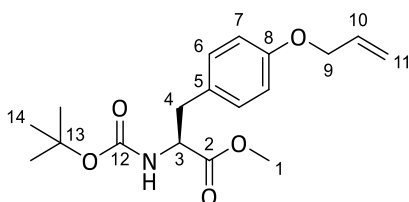
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₉ H ₂₂ NO ₅ [M+H] ⁺	344.1492	344.1486

***N*-tert-Butoxycarbonyl-*O*-allyl-L-tyrosinmethylester**

Boc-L-Tyr(Allyl)-OMe wurde nach einer modifizierten Vorschrift von Scherkenbeck *et al.*^[206] hergestellt.

Zu einer Lösung von 3.04 g (10.3 mmol, 1.0 Äq.) Boc-L-Tyr-OMe in 21 mL DMF (abs.) wurden 1.71 g (12.4 mmol, 1.2 Äq.) Kaliumcarbonat und 1.05 mL (1.49 g, 12.4 mmol, 1.2 Äq.) Allylbromid bei 0 °C zugetropft. Die Reaktionslösung wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und mit Wasser hydrolysiert. Danach wurde die Rohlösung dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE:EE 100:0 → 70:30). Es wurden 3.22 g (9.60 mmol, 93 % d. Th.) Boc-L-Tyr(Allyl)-OMe als farbloser Sirup erhalten.

R_f (Boc-L-Tyr(Allyl)-OMe) = 0.36 (Kieselgel, PE:EE 70:30)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.42 (s, 9 H, 14-H), 2.99 (dd, ²J_{4a,4b} = 13.9 Hz, ³J_{4a,3} = 6.4 Hz, 1 H, 4-H_a), 3.05 (dd, ²J_{4b,4a} = 13.9 Hz, ³J_{4b,3} = 5.9 Hz, 1 H, 4-H_b), 3.71 (s, 3 H, 1-H), 4.51 (ddd, ³J_{9,10} = 5.3 Hz, ⁴J_{9,11a} = ⁴J_{9,11b} = 1.5 Hz, 2 H, 9-H), 4.55 (m, 1 H, 3-H), 4.95 (d, ³J_{NH,3} = 7.7 Hz, 1 H, N-H), 5.28 (ddt, ³J_{11a,10} = 10.5 Hz, ²J_{11a,11b} = ⁴J_{11a,9} = 1.5 Hz, 1 H, 11-H_a), 5.40 (ddt, ³J_{11b,10} = 17.2 Hz, ²J_{11b,11a} = ⁴J_{11b,9} = 1.5 Hz, 1 H, 11-H_b), 6.05 (ddt, ³J_{10,11b} = 17.2 Hz, ³J_{10,11a} = 10.5 Hz, ³J_{10,9} = 5.3 Hz, 1 H, 10-H), 6.84 (m, 2 H, 7-H), 7.03 (m, 2 H, 6-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 28.3 (q, C-14), 37.5 (t, C-4), 52.2 (q, C-1), 54.5 (d, C-3), 68.8 (t, C-9), 79.9 (s, C-13), 114.8 (d, C-7), 117.6 (t, C-11), 128.1 (s, C-5), 130.3 (d, C-6), 133.3 (d, C-10), 155.0 (s, C-8), 157.6 (s, C-12), 172.4 (s, C-2).

Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +52.1$ [c = 1.0, CHCl₃]

Lit.: $[\alpha]_D^{25} = +48.8$ [c = 1.0, CHCl₃]^[225]

HRMS (CI):

Berechnet

Gefunden

C₁₈H₂₆NO₅ [M+H]⁺

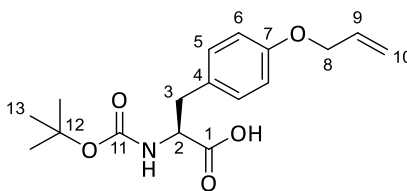
336.1805

336.1810

***N*-tert-Butoxycarbonyl-*O*-allyl-L-tyrosin**

Zu einer Lösung von 3.15 g (9.40 mmol, 1.0 Äq.) Boc-L-Tyr(Allyl)-OMe in 94 mL THF wurden 10.3 mL (10.3 mmol, 1.1 Äq.) Natronlauge (1 M) bei 0 °C zugetropft und die Reaktionslösung über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Die Rohlösung wurde mit verdünnter Salzsäure (1 M) angesäuert und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es wurden 3.02 g (9.40 mmol, 100 % d. Th.) Boc-L-Tyr(Allyl)-OH als weißer Feststoff erhalten.

R_f (Boc-L-Tyr(Allyl)-OH) = 0.19 (Kieselgel, PE:EE 70:30)


Hauptrotamer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.42 (s, 9 H, 13-H), 3.03 (dd, ²J_{3a,3b} = 13.8 Hz, ³J_{3a,2} = 5.9 Hz, 1 H, 3-H_a), 3.13 (dd, ²J_{3b,3a} = 13.8 Hz, ³J_{3b,2} = 5.0 Hz, 1 H, 3-H_b), 4.51 (m, 2 H, 8-H), 4.57 (m, 1 H, 2-H), 4.95 (d, ³J_{NH,2} = 7.7 Hz, 1 H, N-H), 5.27 (ddt, ³J_{10a,9} = 10.5 Hz, ²J_{10a,10b} = ⁴J_{10a,8} = 1.4 Hz, 1 H, 10-H_a), 5.40 (ddt, ³J_{10b,9} = 17.1 Hz, ²J_{10b,10a} = ⁴J_{10b,8} = 1.4 Hz, 1 H, 10-H_b), 6.04 (ddt, ³J_{9,10b} = 17.1 Hz, ³J_{9,10a} = 10.5 Hz, ³J_{9,8} = 5.1 Hz, 1 H, 9-H), 6.85 (m, 2 H, 6-H), 7.09 (m, 2 H, 5-H), 10.26 (bs, 1 H, COO-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 28.3 (q, C-13), 36.9 (t, C-3), 54.4 (d, C-2), 68.8 (t, C-8), 80.2 (s, C-12), 114.8 (d, C-6), 117.6 (t, C-10), 127.9 (s, C-4), 130.4 (d, C-5), 133.3 (d, C-9), 155.4 (s, C-11), 157.7 (s, C-7), 176.6 (s, C-1).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.33 (s, 9 H, 13-H), 2.88 (m, 1 H, 3-H_a), 4.35 (m, 1 H, 2-H), 6.27 (m, 1 H, N-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 28.0 (q, C-13), 38.2 (t, C-3), 56.1 (d, C-2).

Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +44.5$ [c = 1.0, CHCl₃]

Schmelzbereich: 78 – 79 °C

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₇ H ₂₄ NO ₅ [M+H] ⁺	322.1649	322.1659

((S)-3-((S)-3-[4-(Allyloxy)phenyl]-2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]propanamido)-6-[[[(benzyloxy)-carbonyl]amino]hexanoyl]-L-alaninbenzylester (114)
Boc-Entschützung:

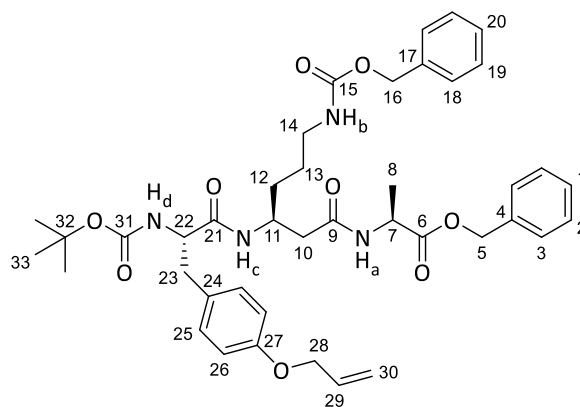
Zu einer Lösung von 3.4 mL (2.67 g, 83.0 mmol, 11.0 Äq.) Methanol in 20 mL 1,4-Dioxan wurden 5.4 mL (5.96 g, 76.0 mmol, 10.0 Äq.) Acetylchlorid bei 0 °C zugetropft. Die Lösung wurde anschließend 15 min bei Raumtemperatur gerührt und danach zu 4.11 g (7.59 mmol, 1.0 Äq.) Dipeptid **96** zugegeben. Die erhaltene Lösung wurde dann 60 min bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel im Anschluss unter vermindertem Druck entfernt. Es wurden 3.63 g (7.59 mmol, 100 %) des Hydrochlorids erhalten, welches ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt weiter umgesetzt wurde.

Peptidknüpfung:

Zu einer Lösung von 2.44 g (7.59 mmol, 1.0 Äq.) Boc-L-Tyr(Allyl)-OH in 55 mL THF wurden bei –20 °C langsam 1.05 mL (957 mg, 9.46 mmol, 1.25 Äq.) *N*-Methylmorpholin und 1.05 mL (1.09 g, 7.97 mmol, 1.05 Äq.) Chlorameisensäureisobutylester zugegeben. Die erhaltene Suspension wurde für 15 min bei –20 °C gerührt und anschließend mit einer Mischung aus 3.63 g (7.59 mmol, 1.0 Äq.) des zuvor hergestellten Hydrochlorids und 1.05 mL (957 mg, 9.46 mmol, 1.25 Äq.) *N*-Methylmorpholin in 21 mL THF versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und danach mit Chloroform verdünnt. Die erhaltene Lösung wurde mit verdünnter Salzsäure (1 M) gewaschen

und die wässrige Phase dreimal mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Solvens wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, DCM:MeOH 100:0 → 95:5) und es wurden 5.38 g (7.22 mmol, 95 % d. Th. über 2 Stufen) des Tripeptids **114** als weißer Feststoff erhalten.

R_f (**114**) = 0.33 (SiO₂, DCM:MeOH 95:5)



114

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.27 (d, ³J_{8,7} = 7.3 Hz, 3 H, 8-H), 1.29 (s, 9 H, 33-H), 1.20 – 1.45 (sh, 4 H, 12-H, 13-H), 2.21 (d, ³J_{10,11} = 6.4 Hz, 2 H, 10-H), 2.65 (dd, ²J_{23a,23b} = 13.5 Hz, ³J_{23a,22} = 9.9 Hz, 1 H, 23-H_a), 2.84 (dd, ²J_{23b,23a} = 13.5 Hz, ³J_{23,22} = 4.5 Hz, 1 H, 23-H_b), 2.95 (m, 2 H, 14-H), 3.95 – 4.10 (sh, 2 H, 11-H, 22-H), 4.28 (qd, ³J_{7,8} = 7.3 Hz, ³J_{7,NH_a} = 6.9 Hz, 1 H, 7-H), 4.50 (dt, ³J_{28,29} = 5.1 Hz, ⁴J_{28,30} = 1.5 Hz, 2 H, 28-H), 4.99 (s, 2 H, 16-H), 5.07 (d, ²J_{5a,5b} = 12.7 Hz, 1 H, 5-H_a), 5.11 (d, ²J_{5b,5a} = 12.7 Hz, 1 H, 5-H_b), 5.23 (ddt, ³J_{30a,29} = 10.5 Hz, ²J_{30a,30b} = 1.6 Hz, ⁴J_{30a,28} = 1.5 Hz, 1 H, 30-H_a), 5.37 (ddt, ³J_{30b,29} = 17.2 Hz, ²J_{30b,30a} = 1.6 Hz, ⁴J_{30b,28} = 1.5 Hz, 1 H, 30-H_b), 6.01 (ddt, ³J_{29,30b} = 17.2 Hz, ³J_{29,30a} = 10.5 Hz, ³J_{29,28} = 5.1 Hz, 1 H, 29-H), 6.80 – 6.85 (sh, 3 H, 25-H, N-H_d), 7.11 – 7.20 (sh, 3 H, 26-H, N-H_b), 7.26 – 7.38 (sh, 10 H, 1-H, 2-H, 3-H, 18-H, 19-H, 20-H), 7.73 (d, ³J_{NH_c,11} = 8.7 Hz, 1 H, N-H_c), 8.33 (d, ³J_{NH_a,7} = 6.9 Hz, 1 H, N-H_a).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 16.9 (q, C-8), 26.0 (t, C-12), 28.1 (q, C-33), 31.0 (t, C-13), 36.6 (t, C-23), 40.2 (t, C-14), 40.2 (t, C-10), 45.8 (d, C-11), 47.6 (d, C-7), 56.2 (d, C-22), 65.1 (t, C-16), 65.8 (t, C-5), 68.1 (t, C-28), 77.9 (s, C-32), 114.2 (d, C-25), 117.2 (t, C-30), 127.6 (d, C-3/C-18), 127.6 (d, C-3/C-18), 127.7 (d, C-1/C-20), 128.0 (d, C-1/C-20), 128.3 (d, C-2/C-19), 128.4 (d, C-2/C-19), 130.2 (d, C-26), 130.3 (s, C-24), 133.9 (d, C-29), 136.0 (s, C-4), 137.3 (s, C-17), 155.1 (s, C-31), 156.0 (s, C-15), 156.6 (s, C-27), 170.1 (s, C-9), 171.0 (s, C-21), 172.5 (s, C-6).

Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -14.2$ [c = 1.0, CHCl₃]

Schmelzbereich: 153 – 155 °C

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₄₁ H ₅₃ N ₄ O ₉ [M+H] ⁺	745.3807	745.3779

[(S)-3-((S)-3-[4-(Allyloxy)phenyl]-2-((S)-3-(benzyloxy)-2-((tert)-butoxycarbonyl)amino)propanamido]propanamido)-6-(((benzyloxy)carbonyl)amino)hexanoyl]-L-alaninbenzylester (115**)**

Boc-Entschützung:

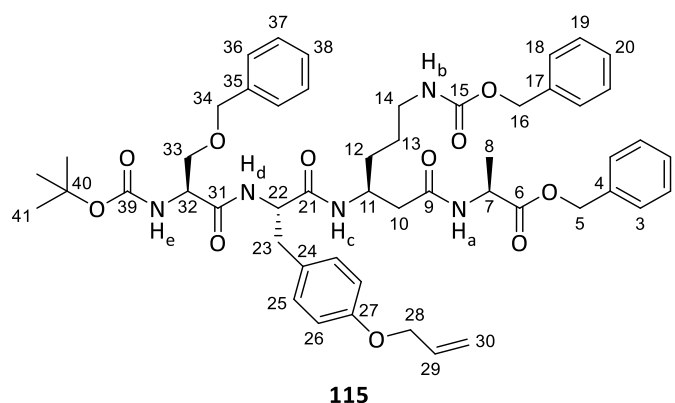
Gemäß **AAV 5** wurden 122 mg (164 μmol, 1.0 Äq.) Tripeptid **114** in 410 μL (1.64 mmol, 10.0 Äq.) HCl/1,4-Dioxan (4 M) umgesetzt. Es wurden 106 mg (164 μmol, 100 % d. Th.) des entsprechenden

Hydrochlorids als gelbliches Harz erhalten, welches ohne weitere Aufreinigung im nächsten Schritt eingesetzt wurde.

Peptidknüpfung:

Gemäß **AAV 4** wurden 38.7 mg (121 μmol , 1.05 Äq.) TBTU, 44.1 μL (32.6 mg, 252 μmol , 2.2 Äq.) DIPEA, 74.0 mg (115 μmol , 1.0 Äq.) des synthetisierten Hydrochlorids und 33.9 mg (115 μmol , 1.0 Äq.) Boc-L-Ser(Bzl)-OH miteinander umgesetzt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit Chloroform verdünnt und mit verdünnter Salzsäure (1 M) gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Chloroform extrahiert und die vereinigten organischen Phasen nacheinander mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (C18, $\text{H}_2\text{O}:\text{MeCN}$ 100:0 \rightarrow 0:100) und es wurden 105 mg (114 μmol , 99 % d. Th.) Tetrapeptid **115** als gelblicher Feststoff erhalten.

R_f (115) = 0.28 (SiO_2 , $\text{DCM}:\text{MeOH}$ 95:5)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.24 – 1.42 (sh, 4 H, 12-H, 13-H), 1.27 (d, $^3J_{8,7}$ = 7.6 Hz, 3 H, 8-H), 1.37 (s, 9 H, 41-H), 2.15 (dd, $^2J_{10a,10b}$ = 14.5 Hz, $^3J_{10a,11}$ = 6.0 Hz, 1 H, 10-H_a), 2.19 (dd, $^2J_{10b,10a}$ = 14.5 Hz, $^3J_{10b,11}$ = 7.6 Hz, 1 H, 10-H_b), 2.71 (dd, $^2J_{23a,23b}$ = 13.6 Hz, $^3J_{23a,22}$ = 8.2 Hz, 1 H, 23-H_a), 2.88 (dd, $^2J_{23b,23a}$ = 13.6 Hz, $^3J_{23b,22}$ = 5.0 Hz, 1 H, 23-H_b), 2.92 (m, 2 H, 14-H), 3.47 (dd, $^2J_{33a,33b}$ = 10.1 Hz, $^3J_{33a,32}$ = 7.6 Hz, 1 H, 33-H_a), 3.51 (dd, $^2J_{33b,33a}$ = 10.1 Hz, $^3J_{33b,32}$ = 4.4 Hz, 1 H, 33-H_b), 4.02 (m, 1 H, 11-H), 4.19 (ddd, $^3J_{32,\text{NH}_e}$ = 8.5 Hz, $^3J_{32,33a}$ = 7.6 Hz, $^3J_{32,33b}$ = 4.7 Hz, 1 H, 32-H), 4.29 (qd, $^3J_{7,8}$ = 7.6 Hz, $^3J_{7,\text{NH}_a}$ = 6.9 Hz, 1 H, 7-H), 4.40 – 4.45 (sh, 3 H, 22-H, 34-H), 4.46 (ddd, $^3J_{28,29}$ = 5.0 Hz, $^4J_{28,30b}$ = 1.9 Hz, $^4J_{28,30a}$ = 1.6 Hz, 2 H, 28-H), 4.98 (s, 2 H, 16-H), 5.07 (d, $^2J_{5a,5b}$ = 12.6 Hz, 1 H, 5-H_a), 5.10 (d, $^2J_{5b,5a}$ = 12.6 Hz, 1 H, 5-H_b), 5.22 (dtd, $^3J_{30a,29}$ = 10.7 Hz, $^4J_{30a,29}$ = $^2J_{30a,30b}$ = 1.6 Hz, 1 H, 30-H_a), 5.36 (dtd, $^3J_{30b,29}$ = 17.0 Hz, $^4J_{30b,28}$ = 1.9 Hz, $^2J_{30b,30a}$ = 1.6 Hz, 1 H, 30-H_b), 6.01 (ddt, $^3J_{29,30b}$ = 17.0 Hz, $^3J_{29,30a}$ = 10.7 Hz, $^3J_{29,28}$ = 5.0 Hz, 1 H, 29-H), 6.76 (d, $^3J_{25,26}$ = 8.5 Hz, 2 H, 25-H), 6.95 (d, $^3J_{\text{NH}_e,32}$ = 8.5 Hz, 1 H, N-H_e), 7.08 (d, $^3J_{26,25}$ = 8.5 Hz, 2 H, 26-H), 7.17 (t, $^3J_{\text{NH}_b,14}$ = 5.6 Hz, 1 H, N-H_b), 7.25 – 7.38 (sh, 15 H, 1-H, 2-H, 3-H, 18-H, 19-H, 20-H, 36-H, 37-H, 38-H), 7.84 (d, $^3J_{\text{NH}_c,11}$ = 8.5 Hz, 1 H, N-H_c), 7.87 (d, $^3J_{\text{NH}_d,22}$ = 8.2 Hz, 1 H, N-H_d), 8.35 (d, $^3J_{\text{NH}_d,22}$ = 6.9 Hz, 1 H, N-H_a).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO-d_6): δ = 16.9 (q, C-8), 26.0 (t, C-13), 28.1 (q, C-41), 31.0 (t, C-12), 37.1 (t, C-23), 45.9 (d, C-11), 47.6 (d, C-7), 54.0 (d, C-22), 54.6 (d, C-32), 65.1 (t, C-16), 65.8 (t, C-5), 68.0 (t, C-28), 70.0 (t, C-33), 71.9 (t, C-34), 78.4 (s, C-40), 114.1 (d, C-25), 117.2 (t, C-30), 127.4 (d, C-38), 127.5 (d, C-36), 127.7 (d, C-3), 127.7 (d, C-18), 127.7 (d, C-1), 128.0 (d, C-20), 128.1 (d, C-37), 128.3 (d, C-2), 128.4 (d, C-19), 129.5 (s, C-24), 130.3 (d, C-26), 133.8 (d, C-29), 136.0 (s, C-4), 137.2 (s, C-17), 138.2 (s, C-35), 155.2 (s, C-39), 156.0 (s, C-15), 156.7 (s, C-27), 169.3 (s, C-31), 169.9 (s, C-9), 169.9 (s, C-21), 172.5 (s, C-6).

Die Signale für C-10 und C-14 liegen unter dem DMSO -Signal.

Spezifische optische Rotation:	$[\alpha]_D^{20} = -19.9$ [c = 1.0, CHCl ₃]	
Schmelzbereich:	164 – 165 °C	
HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₅₁ H ₆₄ N ₅ O ₁₁ [M+H] ⁺	922.4597	922.4629

{{(3S)-3-[(2S)-3-[4-(Allyloxy)phenyl]-2-((2S)-3-(benzyloxy)-2-((3S)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-2-hydroxy-4-methylpentanamido)propanamido)propanamido]-6-[[benzyloxy]carbonyl]amino}-hexanoyl)-L-alaninbenzylester (116)}

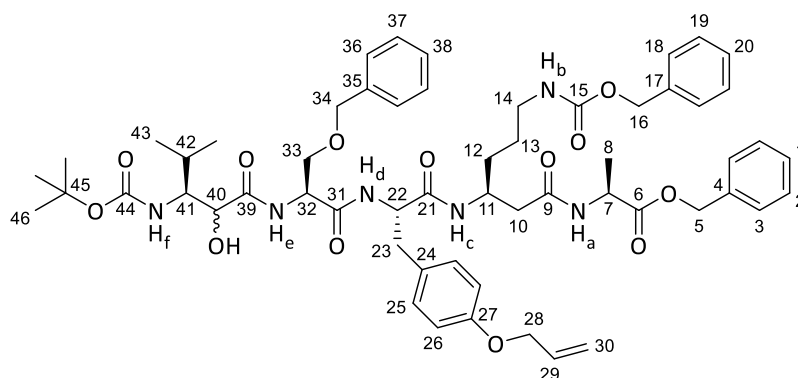
Boc-Entschützung:

Gemäß **AAV 5** wurden 100 mg (108 µmol, 1.0 Äq.) Tetrapeptid **115** in 270 µL (1.08 mmol, 10.0 Äq.) HCl/1,4-Dioxan (4 M) umgesetzt. Es wurden 89.0 mg (108 µmol, 100 % d. Th.) des entsprechenden Hydrochlorids als gelbliches Harz erhalten, welches ohne weitere Aufreinigung im nächsten Schritt eingesetzt wurde.

Peptidknüpfung:

Zu einer Lösung von 80.0 mg (97.0 µmol, 1.0 Äq.) des synthetisierten Hydrochlorids in 970 µL DMF (abs.) wurden 20.4 µL (15.1 mg, 117 µmol, 1.2 Äq.) DIPEA bei 0 °C zugegeben und die erhaltene Lösung anschließend für 5 min gerührt. Als nächstes wurden 24.1 mg (97.0 µmol, 1.0 Äq.) Carbonsäure **108**, 15.7 mg (102 µmol, 1.05 Äq.) HOBt und 19.6 mg (102 µmol, 1.05 Äq.) EDC-HCl zugegeben und die Reaktionslösung über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde nun mit Chloroform verdünnt, mit verdünnter Salzsäure (1 M) gewaschen und die wässrige Phase dreimal mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaHCO₃-Lösung waschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (C18, H₂O:MeCN 100:0 → 0:100) und es wurden 92.0 mg (88.0 µmol, 90 % d. Th.) Pentapeptid **116** als weißer Feststoff erhalten.

R_f (116) = 0.09 (SiO₂, DCM:MeOH 95:5)



116

Diastereomer 116a:

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 373 K): δ = 0.80 (d, ³J_{43,42} = 6.6 Hz, 3 H, 43-H), 0.81 (d, ³J_{43',42} = 6.6 Hz, 3 H, 43-H'), 1.25 – 1.50 (sh, 4 H, 12-H, 13-H), 1.29 (d, ³J_{8,7} = 7.2 Hz, 3 H, 8-H), 1.39 (s, 9 H, 46-H), 1.84 (m, 1 H, 42-H), 2.20 (dd, ²J_{10a,10b} = 14.4 Hz, ³J_{10a,11} = 6.6 Hz, 1 H, 10-H_a), 2.25 (dd, ²J_{10b,10a} = 14.4 Hz, ³J_{10b,11} = 5.7 Hz, 1 H, 10-H_b), 2.78 (dd, ²J_{23a,23b} = 13.8 Hz, ³J_{23a,22} = 8.2 Hz, 1 H, 23-H_a), 2.94 – 3.00 (sh, 3 H, 23-H_b, 14-H), 3.54 – 3.70 (sh, 3 H, 33-H, 41-H), 3.97 – 4.08 (sh, 2 H, 11-H, 40-H), 4.35 (qd, ³J_{7,8} = ³J_{7,NHa} = 7.2 Hz, 1 H, 7-H), 4.43 – 4.56 (sh, 6 H, 22-H, 28-H, 32-H, 34-H), 5.01 (s, 2 H, 16-H), 5.09 (d, ²J_{5a,5b} = 12.9 Hz, 1 H, 5-H_a), 5.13 (d, ²J_{5b,5a} = 12.9 Hz, 1 H, 5-H_b), 5.22 (m, 1 H, 30-H_a), 5.36 (m, 1 H, 30-H_b), 5.55 (d, ³J_{OH,40} = 4.7 Hz, 1 H, O-H), 5.81 (bs, 1 H, N-H_f), 6.01 (ddt, ³J_{29,30b} = 17.6 Hz, ³J_{29,30a} = 10.7 Hz, ³J_{29,28} = 5.3 Hz, 1 H, 29-H), 6.72 (bs, 1 H, N-H_b), 6.79 (d, ³J_{25,26} = 8.2 Hz, 2 H, 25-H), 7.10 (d, ³J_{26,25} = 8.2 Hz, 2 H, 26-H), 7.23 – 7.39 (sh, 15 H, 1-H, 2-H, 3-H, 18-H, 19-H, 20-H, 36-H, 37-H, 38-H), 7.47 (d, ³J_{NHc,11} = 8.2 Hz, 1 H, N-H_c), 7.59 (d, ³J_{NHe,32} = 7.9 Hz, 1 H, N-H_e), 7.84 (d, ³J_{NHd,22} = 7.9 Hz, 1 H, N-H_d), 7.99 (d, ³J_{NHa,7} = 7.2 Hz, 1 H, N-H_a).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆, 373 K): δ = 16.4 (q, C-8), 17.8 (q, C-43'), 19.9 (q, C-43), 25.5 (t, C-13), 27.8 (q, C-46), 27.8 (d, C-42), 30.6 (t, C-12), 36.4 (t, C-23), 45.7 (d, C-11), 47.2 (d, C-7), 51.7 (d, C-32), 54.0 (d, C-22), 57.5 (d, C-41), 64.7 (t, C-16), 65.4 (t, C-5), 68.0 (t, C-28), 69.6 (t, C-33), 71.9 (t, C-34), 73.1 (d, C-40), 77.3 (s, C-45), 114.1 (d, C-25), 116.5 (t, C-30), 126.8, 126.9, 127.0, 127.1, 127.4, 127.6, 127.6, 127.8, 127.9 (9d, C-1, C-2, C-3, C-18, C-19, C-20, C-36, C-37, C-38), 129.4 (s, C-24), 129.6 (d, C-26), 133.5 (d, C-29), 135.6 (s, C-4), 136.9 (s, C-17), 137.7 (s, C-35), 155.6 (s, C-15), 156.5 (s, C-27), 168.5 (s, C-31), 169.4 (s, C-21), 169.5 (s, C-9), 171.2 (s, C-39), 171.8 (s, C-6).

Die Signale von C-10 und C-14 liegen unter dem DMSO-Signal. Das Signal von C-44 liegt im Grundrauschen.

Diastereomer 116b (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 373 K): δ = 0.85 (d, ³J_{43,42} = 6.9 Hz, 3 H, 43-H), 0.92 (d, ³J_{43',42} = 6.6 Hz, 3 H, 43-H'), 1.33 (s, 9 H, 46-H), 5.32 (d, ³J_{OH,40} = 7.2 Hz, 1 H, O-H), 5.68 (bs, 1 H, N-H_f), 7.09 (d, ³J_{26,25} = 8.2 Hz, 1 H, 26-H), 7.45 (d, ³J_{NHc,11} = 8.5 Hz, 1 H, N-H_c), 7.70 (d, ³J_{NHe,32} = 7.5 Hz, 1 H, N-H_e), 7.80 (d, ³J_{NHd,22} = 7.5 Hz, 1 H, N-H_d), 7.97 (d, ³J_{NHa,7} = 7.2 Hz, 1 H, N-H_a).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆, 373 K): δ = 18.3 (q, C-43), 19.4 (q, C-43'), 27.7 (q, C-46), 29.2 (d, C-42), 36.5 (t, C-23), 52.0 (d, C-32), 54.0 (d, C-22), 57.7 (d, C-41), 67.9 (t, C-28), 69.5 (t, C-33), 70.7 (d, C-40), 77.2 (s, C-45), 116.5 (t, C-30), 129.3 (s, C-24), 129.6 (d, C-26), 137.8 (s, C-35), 168.5 (s, C-31), 169.3 (s, C-21), 169.5 (s, C-9), 172.0 (s, C-39).

HRMS (ESI):C₅₇H₇₅N₆O₁₃ [M+H]⁺**Berechnet**

1051.5387

Gefunden

1051.5342

((3S)-3-((2S)-3-[4-(allyloxy)phenyl]-2-[(2S)-3-(benzyloxy)-2-((3S)-3-((S)-3-(benzyloxy)-2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]propanamido)-2-hydroxy-4-methylpentanamido)propanamido]propanamido)-6-(((benzyloxy)carbonyl)amino)hexanoyl)-L-alaninbenzylester (117)

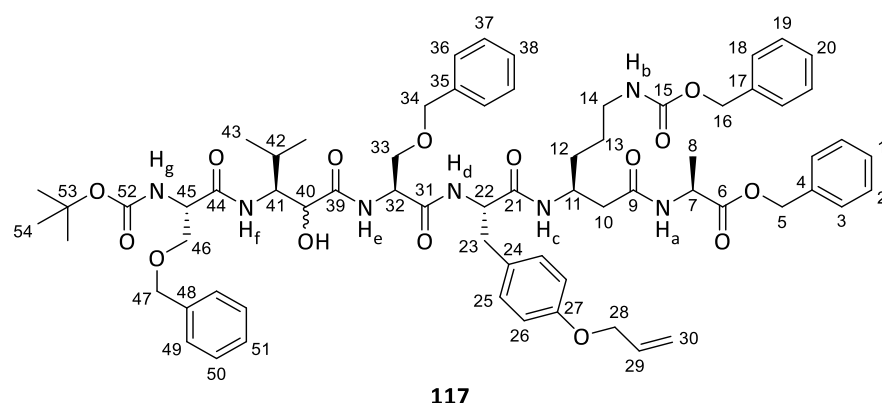
Boc-Entschützung:

Gemäß **AAV 5** wurden 1.13 g (1.08 mmol, 1.0 Äq.) Pentapeptid **116** für 90 min in 2.7 mL (10.8 mmol, 10.0 Äq.) HCl/1,4-Dioxan (4 M) umgesetzt. Es wurden 1.02 g (1.08 mmol, 100 % d. Th.) des entsprechenden Hydrochlorids als gelbliches Harz erhalten, welches ohne weitere Aufreinigung im nächsten Schritt eingesetzt wurde.

Peptidknüpfung:

Gemäß **AAV 4** wurden 16.7 mg (52.0 μ mol, 1.05 Äq.) TBTU, 19.0 μ L (14.1 mg, 109 μ mol, 2.2 Äq.) DIPEA, 47.0 mg (49.0 μ mol, 1.0 Äq.) des synthetisierten Hydrochlorids und 14.6 mg (49.0 μ mol, 1.0 Äq.) Boc-L-Ser(Bzl)-OH miteinander umgesetzt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit Chloroform verdünnt und mit verdünnter Salzsäure (1 M) gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Chloroform extrahiert und die vereinigten organischen Phasen nacheinander mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, DCM:MeOH 100:0 → 95:5) und es wurden 53.0 mg (43.0 μ mol, 87 % d. Th.) Hexapeptid **117** als weißer Feststoff erhalten.

R_f (117) = 0.18 (SiO₂, DCM:MeOH 95:5)


Diastereomer 117a:

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 373 K): δ = 0.80 (d, ³J_{43,42} = 6.6 Hz, 3 H, 43-H), 0.83 (d, ³J_{43',42} = 6.6 Hz, 3 H, 43-H'), 1.27 – 1.53 (sh, 4 H, 12-H, 13-H), 1.30 (d, ³J_{8,7} = 7.2 Hz, 3 H, 8-H), 1.41 (s, 9 H, 54-H), 1.89 (m, 1 H, 42-H), 2.21 (m, 1 H, 10-H_a), 2.26 (dd, ²J_{10b,10a} = 14.4 Hz, ³J_{10b,11} = 6.0 Hz, 1 H, 10-H_b), 2.79 (dd, ²J_{23a,23b} = 14.1 Hz, ³J_{23a,22} = 8.2 Hz, 1 H, 23-H_a), 2.95 – 3.02 (sh, 3 H, 14-H, 23-H_b), 3.50 – 3.73 (sh, 4 H, 33-H, 46-H), 4.00 – 4.06 (sh, 3 H, 11-H, 40-H, 41-H), 4.22 (m, 1 H, 45-H), 4.36 (qd, ³J_{7,8} = ³J_{7,NH_a} = 7.2 Hz, 1 H, 7-H), 4.40 – 4.56 (sh, 8 H, 22-H, 28-H, 32-H, 34-H, 47-H), 5.02 (s, 2 H, 16-H), 5.09 (d, ²J_{5a,5b} = 12.9 Hz, 1 H, 5-H_a), 5.13 (d, ²J_{5b,5a} = 12.9 Hz, 1 H, 5-H_b), 5.22 (m, 1 H, 30-H_a), 5.35 (m, 1 H, 30-H_b), 5.60 (d, ³J_{OH,41} = 4.1 Hz, 1 H, O-H), 6.01 (ddt, ³J_{29,30b} = 17.3 Hz, ³J_{29,30a} = 10.7 Hz, ³J_{29,28} = 5.3 Hz, 1 H, 29-H), 6.50 (bs, 1 H, N-H_g), 6.67 (bs, 1 H, N-H_b), 6.79 (d, ³J_{25,26} = 8.8 Hz, 2 H, 25-H), 7.10 (d, ³J_{26,25} = 8.8 Hz, 2 H, 26-H), 7.22 (m, 1 H, N-H_f), 7.24 – 7.38 (sh, 20 H, 1-H, 2-H, 3-H, 18-H, 19-H, 20-H, 36-H, 37-H, 38-H, 49-H, 50-H, 51-H), 7.44 (d, ³J_{NH_c,11} = 7.9 Hz, 1 H, N-H_c), 7.62 (d, ³J_{NH_e,32} = 8.2 Hz, 1 H, N-H_e), 7.79 (d, ³J_{NH_d,22} = 7.2 Hz, 1 H, N-H_d), 7.94 (m, 1 H, N-H_a).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆, 373 K): δ = 16.4 (q, C-8), 17.8 (q, C-43'), 19.9 (q, C-43), 25.4 (t, C-13), 27.6 (d, C-42), 27.7 (q, C-54), 30.6 (t, C-12), 36.4 (t, C-23), 45.8 (d, C-11), 47.2 (d, C-7), 51.8 (d, C-32), 54.0 (d, C-22), 54.5 (d, C-45), 55.7 (d, C-41), 64.7 (t, C-16), 65.3 (t, C-5), 68.0 (t, C-28), 69.5 (t, C-46), 69.6 (t, C-33), 71.8 (t, C-34/C-47), 71.9 (t, C-34/C-47), 72.9 (d, C-40), 78.0 (s, C-53), 114.1 (d, C-25), 116.4 (t, C-30), 126.7, 126.8, 126.8, 126.9, 127.0, 127.0, 127.3, 127.5, 127.6, 127.7, 127.8 (12d, C-1, C-2, C-3, C-18, C-19, C-20, C-36, C-37, C-38, C-49, C-50, C-51), 129.4 (s, C-24), 129.6 (d, C-26), 133.5 (d, C-29), 135.6 (s, C-4), 136.9 (s, C-17), 137.7 (s, C-35/C-48), 137.9 (s, C-35/C-48), 154.8 (s, C-52), 155.5 (s, C-15), 156.5 (s, C-27), 168.4 (s, C-31), 169.2 (s, C-44), 169.3 (s, C-21), 169.5 (s, C-9), 171.2 (s, C-39), 171.8 (s, C-6).

Die Signale für C-10 und C-14 liegen unter dem DMSO-Signal.

Diastereomer 117b (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 373 K): δ = 0.84 (d, ³J_{43,42} = 6.9 Hz, 3 H, 43-H), 0.93 (d, ³J_{43',42} = 6.6 Hz, 3 H, 43-H'), 1.30 (d, ³J_{8,7} = 7.2 Hz, 3 H, 8-H), 1.40 (s, 9 H, 54-H), 2.83 (dd, ²J_{23a,23b} = 14.1 Hz, ³J_{23a,22} = 7.9 Hz, 1 H, 23-H_a), 3.90 (ddd, ³J_{41,NHf} = 9.7 Hz, ³J_{41,42} = 7.9 Hz, ³J_{41,40} = 2.5 Hz, 1 H, 41-H), 4.09 (dd, ³J_{40,OH} = 6.0 Hz, ³J_{40,41} = 2.5 Hz, 1 H, 40-H), 4.35 (qd, ³J_{7,8} = ³J_{7,NHa} = 7.2 Hz, 1 H, 7-H), 5.50 (d, ³J_{OH,40} = 6.0 Hz, 1 H, O-H), 6.47 (bs, 1 H, N-H_g), 6.78 (d, ³J_{25,26} = 8.8 Hz, 2 H, 25-H), 7.09 (d, ³J_{26,25} = 8.8 Hz, 2 H, 26-H), 7.48 (d, ³J_{NHc,11} = 7.9 Hz, 1 H, N-H_c), 7.64 (d, ³J_{NHe,32} = 8.2 Hz, 1 H, N-H_e), 7.70 (d, ³J_{NHd,22} = 7.2 Hz, 1 H, N-H_d).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆, 373 K): δ = 18.3 (q, C-43), 19.4 (q, C-43'), 25.4 (t, C-13), 27.7 (q, C-54), 29.0 (d, C-42), 36.2 (t, C-23), 45.7 (d, C-11), 52.6 (d, C-32), 54.0 (d, C-22), 54.5 (d, C-45), 56.1 (d, C-41), 69.3 (t, C-33), 70.5 (d, C-40), 71.8 (t, C-34/C-47), 71.9 (t, C-34/C-47), 78.1 (s, C-53), 116.4 (t, C-30), 129.5 (s, C-24), 129.5 (d, C-26), 135.6 (s, C-4), 137.8 (s, C-35/C-48), 156.5 (s, C-27), 168.4 (s, C-31), 169.4 (s, C-9), 172.4 (s, C-39).

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₆₇ H ₈₆ N ₇ O ₁₅ [M+H] ⁺	1228.6176	1228.6233

[(3S)-3-((2S)-3-[4-(Allyloxy)phenyl]-2-((2S)-3-(benzyloxy)-2-[(3S)-3-((S)-3-(benzyloxy)-2-((S)-2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-hydroxy-3-methylbutanamido)propanamido)-2-hydroxy-4-methylpentanamido]propanamido)propanamido)-6-(((benzyloxy)carbonyl)amino)hexanoyl]-L-alaninbenzylester (118)

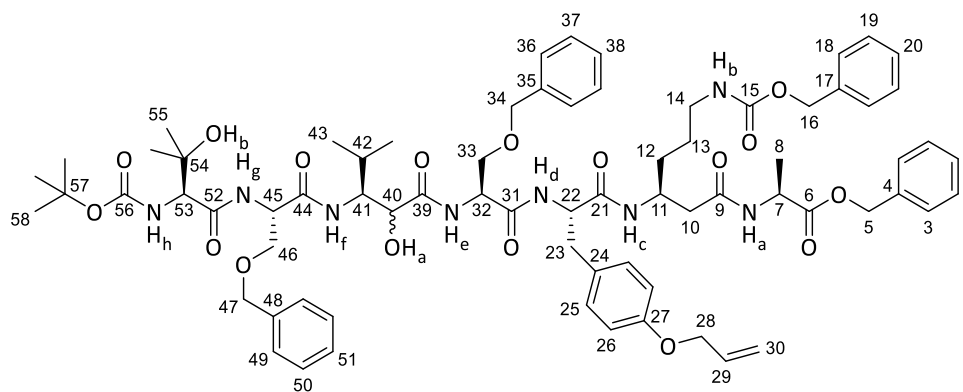
Boc-Entschützung:

Gemäß **AAV 5** wurden 42.5 mg (35.0 μmol, 1.0 Äq.) Hexapeptid **117** in 87.5 μL (350 μmol, 10.0 Äq.) HCl/1,4-Dioxan (4 M) umgesetzt. Es wurden 39.0 mg (35.0 μmol, 100 % d. Th.) des entsprechenden Hydrochlorids als gelbliches Harz erhalten, welches ohne weitere Aufreinigung im nächsten Schritt eingesetzt wurde.

Peptidknüpfung:

Gemäß **AAV 4** wurden 11.8 mg (37.0 μmol, 1.05 Äq.) TBTU, 13.5 μL (10.0 mg, 77.0 μmol, 2.2 Äq.) DIPEA, 39.5 mg (35.0 μmol, 1.0 Äq.) des synthetisierten Hydrochlorids und 8.6 mg (37.0 μmol, 1.05 Äq.) Carbonsäure **111** miteinander umgesetzt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit Chloroform verdünnt und mit verdünnter Salzsäure (1 M) gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Chloroform extrahiert und die vereinigten organischen Phasen nacheinander mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (C18, H₂O:MeCN 100:0 → 0:99) und es wurden 34.0 mg (25.0 μmol, 72 % d. Th.) Heptapeptid **118** als weißer Feststoff erhalten.

R_f (118) = 0.15 (SiO₂, DCM:MeOH 95:5)



118

Diastereomer 118a:

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 373 K): δ = 0.79 (d, $^3J_{43,42}$ = 6.9 Hz, 3 H, 43-H), 0.83 (d, $^3J_{43',42}$ = 6.9 Hz, 3 H, 43-H'), 1.13 (s, 3 H, 55-H), 1.19 (s, 3 H, 55-H'), 1.30 (d, $^3J_{8,7}$ = 7.2 Hz, 3 H, 8-H), 1.35 – 1.53 (sh, 4 H, 12-H, 13-H), 1.40 (s, 9 H, 58-H), 1.91 (m, 1 H, 42-H), 2.21 (m, 1 H, 10-H_a), 2.26 (m, 1 H, 10-H_b), 2.79 (dd, $^2J_{23a,23b}$ = 14.1 Hz, $^3J_{23a,22}$ = 8.2 Hz, 1 H, 23-H_a), 2.95 – 3.02 (sh, 3 H, 14-H, 23-H_b), 3.59 – 3.73 (sh, 4 H, 33-H, 46-H), 4.00 – 4.07 (sh, 4 H, 11-H, 40-H, 41-H, 53-H), 4.36 (qd, $^3J_{7,8}$ = $^3J_{7,NH_a}$ = 7.2 Hz, 1 H, 7-H), 4.40 – 4.61 (sh, 10 H, 22-H, 28-H, 32-H, 34-H, 45-H, 47-H, O-H_b), 5.02 (s, 2 H, 16-H), 5.09 (d, $^2J_{5a,5b}$ = 12.6 Hz, 1 H, 5-H_a), 5.13 (d, $^2J_{5b,5a}$ = 12.6 Hz, 1 H, 5-H_b), 5.22 (m, 1 H, 30-H_a), 5.35 (m, 1 H, 30-H_b), 5.55 (d, $^3J_{OH,41}$ = 5.0 Hz, 1 H, O-H_a), 6.01 (ddt, $^3J_{29,30b}$ = 17.3 Hz, $^3J_{29,30a}$ = 10.7 Hz, $^3J_{29,28}$ = 5.3 Hz, 1 H, 29-H), 6.11 (d, $^3J_{NHh,53}$ = 6.9 Hz, 1 H, N-H_h), 6.67 (bs, 1 H, N-H_b), 6.79 (d, $^3J_{25,26}$ = 8.8 Hz, 2 H, 25-H), 7.10 (d, $^3J_{26,25}$ = 8.8 Hz, 2 H, 26-H), 7.23 – 7.38 (sh, 21 H, 1-H, 2-H, 3-H, 18-H, 19-H, 20-H, 36-H, 37-H, 38-H, 49-H, 50-H, 51-H, N-H_f), 7.44 (d, $^3J_{NHc,11}$ = 8.5 Hz, 1 H, N-H_c), 7.59 (d, $^3J_{NHe,32}$ = 7.9 Hz, 1 H, N-H_e), 7.76 – 7.82 (sh, 2 H, N-H_d, N-H_g), 7.95 (d, $^3J_{NH_a,7}$ = 7.2 Hz, 1 H, N-H_a).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆, 373 K): δ = 16.4 (q, C-8), 17.9 (q, C-43'), 19.8 (q, C-43), 25.0 (q, C-55), 25.4 (t, C-13), 26.8 (q, C-55'), 27.4 (d, C-42), 27.7 (q, C-58), 30.6 (t, C-12), 36.4 (t, C-23), 45.8 (d, C-11), 47.2 (d, C-7), 51.8 (d, C-32), 52.7 (d, C-45), 54.0 (d, C-22), 55.9 (d, C-41), 61.9 (d, C-53), 64.7 (t, C-16), 65.3 (t, C-5), 68.0 (t, C-28), 69.5 (t, C-46), 69.5 (t, C-33), 70.7 (s, C-54), 71.9 (t, C-34/C-47), 71.9 (t, C-34/C-47), 73.0 (d, C-40), 78.0 (s, C-57), 114.1 (d, C-25), 116.4 (t, C-30), 126.7, 126.8, 126.8, 126.9, 126.9, 127.0, 127.3, 127.5, 127.5, 127.7, 127.8 (12d, C-1, C-2, C-3, C-18, C-19, C-20, C-36, C-37, C-38, C-49, C-50, C-51), 129.4 (s, C-24), 129.6 (d, C-26), 133.5 (d, C-29), 135.6 (s, C-4), 136.9 (s, C-17), 137.7 (s, C-35/C-48), 137.7 (s, C-35/C-48), 154.8 (s, C-56), 155.5 (s, C-15), 156.5 (s, C-27), 168.4 (s, C-31), 168.8 (s, C-44), 169.3 (s, C-21), 169.5 (s, C-9), 170.0 (s, C-52), 171.1 (s, C-39), 171.7 (s, C-6).

Die Signale für C-10 and C-14 liegen unter dem DMSO-Signal.

Diastereomer 118b (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 373 K): δ = 0.84 (d, $^3J_{43,42}$ = 6.9 Hz, 3 H, 43-H), 0.92 (d, $^3J_{43',42}$ = 6.6 Hz, 3 H, 43-H'), 1.30 (d, $^3J_{8,7}$ = 7.2 Hz, 3 H, 8-H), 1.40 (s, 9 H, 58-H), 1.86 (m, 1 H, 42-H), 2.83 (dd, $^2J_{23a,23b}$ = 14.1 Hz, $^3J_{23a,22}$ = 7.9 Hz, 1 H, 23-H_a), 3.90 (ddd, $^3J_{41,NHf}$ = 9.7 Hz, $^3J_{41,42}$ = 7.9 Hz, $^3J_{41,40}$ = 2.8 Hz, 1 H, 41-H), 4.10 (dd, $^3J_{40,OH_a}$ = 6.0 Hz, $^3J_{40,41}$ = 2.8 Hz, 1 H, 40-H), 4.35 (qd, $^3J_{7,8}$ = $^3J_{7,NH_a}$ = 7.2 Hz, 1 H, 7-H), 5.31 (d, $^3J_{OH,40}$ = 6.0 Hz, 1 H, O-H_a), 6.05 (m, 1 H, N-H_h), 6.77 (d, $^3J_{25,26}$ = 8.8 Hz, 2 H, 25-H), 7.08 (d, $^3J_{26,25}$ = 8.8 Hz, 2 H, 26-H), 7.28 (m, 1 H, N-H_f), 7.65 (d, $^3J_{NH_e,32}$ = 6.9 Hz, 1 H, N-H_e), 7.71 (d, $^3J_{NH_d,22}$ = 7.5 Hz, 1 H, N-H_d), 7.92 (d, $^3J_{NH_a,7}$ = 7.2 Hz, 1 H, N-H_a).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆, 373 K): δ = 18.4 (q, C-43), 19.3 (q, C-43'), 24.9 (q, C-55), 25.4 (t, C-13), 26.9 (q, C-55'), 28.8 (d, C-42), 36.2 (t, C-23), 45.7 (d, C-11), 52.7 (d, C-32), 52.8 (d, C-45), 54.0 (d, C-22), 56.4 (d, C-41), 69.3 (t, C-33), 69.5 (t, C-46), 70.6 (d, C-40), 71.9 (t, C-34/C-47), 116.4 (t, C-30), 129.4 (s, C-24), 129.5 (d, C-26), 137.7 (s, C-35/C-48), 156.5 (s, C-27), 169.4 (s, C-9), 170.0 (s, C-52), 172.3 (s, C-39).

HRMS (ESI):

 C₇₂H₉₄N₈O₁₇ [M+H]⁺
Berechnet

1343.6810

Gefunden

1343.6794

[[3S]-3-((2S)-2-((2S)-2-[(3S)-3-((S)-2-((S)-2-[[[(9H-fluoren-9-yl)methoxy]carbonyl]amino)-4-methylpentanamido]-3-hydroxy-3-methylbutanamido)-3-(benzyloxy)propanamido)-2-hydroxy-4-methylpentanamido]-3-(benzyloxy)propanamido)-3-[4-(allyloxy)phenyl]propanamido)-6-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]hexanoyl]-L-alaninbenzylester (119)

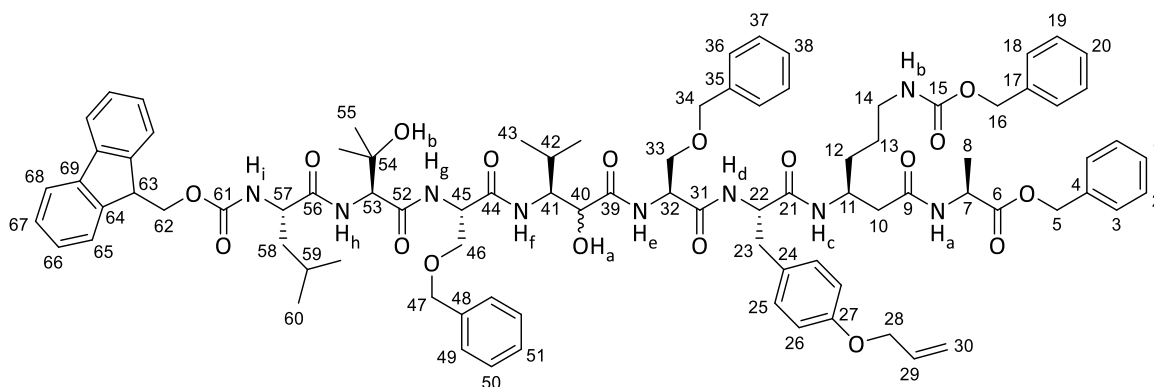
Boc-Entschützung:

Gemäß **AAV 5** wurden 136 mg (101 μ mol, 1.0 Äq.) Heptapeptid **118** in 253 μ L (1.01 mmol, 10.0 Äq.) HCl/1,4-Dioxan (4 M) umgesetzt. Es wurden 125 mg (101 μ mol, 100 % d. Th.) des entsprechenden Hydrochlorids als gelblicher Feststoff erhalten, welcher ohne weitere Aufreinigung im nächsten Schritt eingesetzt wurde.

Peptidknüpfung:

Gemäß **AAV 4** wurden 7.1 mg (22.0 μ mol, 1.05 Äq.) TBTU, 8.1 μ L (6.0 mg, 46.0 μ mol, 2.2 Äq.) DIPEA, 26.1 mg (21.0 μ mol, 1.0 Äq.) des synthetisierten Hydrochlorids und 7.8 mg (22.0 μ mol, 1.05 Äq.) Fmoc-L-Leu-OH miteinander umgesetzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (C18, H₂O:MeCN 100:0 \rightarrow 0:100) und es wurden 26.3 mg (17.0 μ mol, 79 % d. Th.) Octapeptid **119** als weißer Feststoff erhalten.

R_f (119) = 0.18 (SiO₂, DCM:MeOH 95:5)



119

Diastereomer 119a:

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 373 K): δ = 0.78 (d, ³J_{43,42} = 6.6 Hz, 3 H, 43-H), 0.82 (d, ³J_{43',42} = 6.9 Hz, 3 H, 43-H'), 0.87 (d, ³J_{60,59} = 6.6 Hz, 3 H, 60-H), 0.90 (d, ³J_{60',59} = 6.6 Hz, 3 H, 60-H'), 1.13 (s, 3 H, 55-H), 1.17 (s, 3 H, 55-H'), 1.30 (d, ³J_{8,7} = 7.2 Hz, 3 H, 8-H), 1.35 – 1.50 (sh, 4 H, 12-H, 13-H), 1.53 (m, 2 H, 58-H), 1.65 (m, 1 H, 59-H), 1.92 (m, 1 H, 42-H), 2.24 (m, 2 H, 10-H), 2.79 (dd, ²J_{23a,23b} = 14.1 Hz, ³J_{23a,22} = 8.2 Hz, 1 H, 23-H_a), 2.95 – 3.02 (sh, 3 H, 14-H, 23-H_b), 3.55 – 3.75 (sh, 4 H, 33-H, 46-H), 3.99 – 4.06 (sh, 3 H, 11-H, 40-H, 41-H), 4.12 (dt, ³J_{57,NH_i} = 7.9 Hz, ³J_{57,58} = 7.5 Hz, 1 H, 57-H), 4.22 (t, ³J_{63,62} = 7.2 Hz, 1 H, 63-H), 4.28 – 4.38 (sh, 3 H, 7-H, 62-H), 4.42 (m, 1 H, 53-H), 4.45 – 4.50 (sh, 7 H, 22-H, 28-H, 34-H, 47-H), 4.50 – 4.57 (sh, 2 H, 32-H, 45-H), 4.61 (bs, 1 H, O-H_b), 5.02 (s, 2 H, 16-H), 5.09 (d, ²J_{5a,5b} = 12.6 Hz, 1 H, 5-H_a), 5.13 (d, ²J_{5b,5a} = 12.6 Hz, 1 H, 5-H_b), 5.21 (m, 1 H, 30-H_a), 5.34 (m, 1 H, 30-H_b), 5.51 (d, ³J_{OH,41} = 5.0 Hz, 1 H, O-H_a), 6.00 (ddt, ³J_{29,30b} = 17.3 Hz, ³J_{29,30a} = 10.7 Hz, ³J_{29,28} = 5.3 Hz, 1 H, 29-H), 6.65 (bs, 1 H, N-H_b), 6.78 (m, 2 H, 25-H), 7.09 (m, 2 H, 26-H), 7.15 – 7.45 (sh, 28 H, 1-H, 2-H, 3-H, 18-H, 19-H, 20-H, 36-H, 37-H, 38-H, 49-H, 50-H, 51-H, 66-H, 67-H, N-H_c, N-H_f, N-H_h, N-H_i), 7.58 (d, ³J_{NH_e,32} = 8.2 Hz, 1 H, N-H_e), 7.66 (m, 2 H, 65-H), 7.77 (d, ³J_{NH_d,22} = 7.5 Hz, 1 H, N-H_d), 7.80 – 7.86 (sh, 3 H, 68-H, N-H_g), 7.93 (d, ³J_{NH_a,7} = 7.2 Hz, 1 H, N-H_a).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆, 373 K): δ = 16.4 (q, C-8), 17.9 (q, C-43'), 19.8 (q, C-43), 21.0 (q, C-60), 22.3 (q, C-60'), 23.8 (d, C-59), 24.8 (q, C-55), 25.4 (t, C-13), 27.0 (q, C-55'), 27.4 (d, C-42), 30.6 (t,

C-12), 36.4 (t, C-23), 45.8 (d, C-11), 46.5 (d, C-63), 47.2 (d, C-7), 51.8 (d, C-32), 52.9 (d, C-45), 53.3 (d, C-57), 54.0 (d, C-22), 55.9 (d, C-41), 59.5 (d, C-53), 64.7 (t, C-16), 65.3 (t, C-5), 65.3 (t, C-62), 67.9 (t, C-28), 69.4 (t, C-46), 69.4 (t, C-33), 71.1 (s, C-54), 71.9, 71.9 (2t, C-34, C-47), 73.1 (d, C-40), 114.1 (d, C-25), 116.4 (t, C-30), 119.4 (d, C-68), 124.5 (d, C-65), 126.4, 126.4, 126.7, 126.7, 126.8, 126.9, 126.9, 126.9, 127.0, 127.3, 127.5, 127.5, 127.7, 127.8 (14d, C-1, C-2, C-3, C-18, C-19, C-20, C-36, C-37, C-38, C-49, C-50, C-51, C-66, C-67), 129.4 (s, C-24), 129.6 (d, C-26), 133.4 (d, C-29), 135.6 (s, C-4), 136.9 (s, C-17), 137.7 (s, C-35/C-48), 137.7 (s, C-35/C-48), 140.3 (s, C-69), 143.3 (s, C-64), 155.3 (s, C-61), 155.5 (s, C-15), 156.5 (s, C-27), 168.4 (s, C-31), 168.8 (s, C-44), 169.3 (s, C-21), 169.3 (s, C-52), 169.4 (s, C-9), 171.1 (s, C-39), 171.6 (s, C-56), 171.7 (s, C-6).

Die Signale für C-10, C-14 und C-58 liegen unter dem DMSO-Signal.

Diastereomer 119b (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 373 K): δ = 0.84 (d, ³J_{43,42} = 6.9 Hz, 3 H, 43-H), 0.86 (d, ³J_{60,59} = 6.6 Hz, 3 H, 60-H), 0.89 (d, ³J_{60',59} = 6.6 Hz, 3 H, 60-H'), 0.92 (d, ³J_{43',42} = 6.6 Hz, 3 H, 43-H'), 1.29 (d, ³J_{8,7} = 7.2 Hz, 3 H, 8-H), 1.86 (m, 1 H, 42-H), 2.82 (dd, ²J_{23a,23b} = 15.4 Hz, ³J_{23a,22} = 7.9 Hz, 1 H, 23-H_a), 3.90 (ddd, ³J_{41,NHf} = 10.1 Hz, ³J_{41,42} = 7.9 Hz, ³J_{41,40} = 2.8 Hz, 1 H, 41-H), 4.09 (m, 1 H, 40-H), 4.22 (t, ³J_{63,62} = 6.6 Hz, 1 H, 63-H), 4.42 (m, 1 H, 32-H), 5.01 (s, 2 H, 16-H), 5.22 (m, 1 H, O-H_a), 7.65 (m, 1 H, N-H_e), 7.69 (m, 1 H, N-H_d), 7.90 (d, ³J_{NHa,7} = 7.2 Hz, 1 H, N-H_a).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆, 373 K): δ = 18.3 (q, C-43), 19.3 (q, C-43'), 24.7 (q, C-55), 25.4 (t, C-13), 27.1 (q, C-55'), 28.8 (d, C-42), 36.3 (t, C-23), 45.7 (d, C-11), 52.6 (d, C-32), 53.3 (d, C-57), 56.4 (d, C-41), 59.5 (d, C-53), 69.3 (t, C-33), 69.5 (t, C-46), 70.6 (d, C-40), 71.9 (t, C-34/C-47), 116.4 (t, C-30), 119.4 (d, C-68), 129.4 (s, C-24), 129.5 (d, C-26), 137.6 (s, C-35/C-48), 137.7 (s, C-35/C-48), 140.3 (s, C-69), 143.4 (s, C-64), 156.5 (s, C-27), 168.8 (s, C-44), 169.4 (s, C-9), 171.5 (s, C-56), 172.2 (s, C-39).

HRMS (ESI):

	Berechnet	Gefunden
C ₈₈ H ₁₀₇ N ₉ O ₁₈ [M+H] ⁺	1578.7807	1578.7818

[(3S)-3-((2S)-3-[4-(Allyloxy)phenyl]-2-((2S)-3-(benzyloxy)-2-[(3S)-3-((S)-3-(benzyloxy)-2-((S)-2-((S)-2-((S)-3-(benzyloxy)-2-(((benzyloxy)carbonyl)(methyl)amino)propanamido)-4-methylpentanamido]-3-hydroxy-3-methylbutanamido)propanamido)-2-hydroxy-4-methylpentanamido]propanamido)-6-(((benzyloxy)carbonyl)amino)hexanoyl]-L-alaninbenzylester (120)

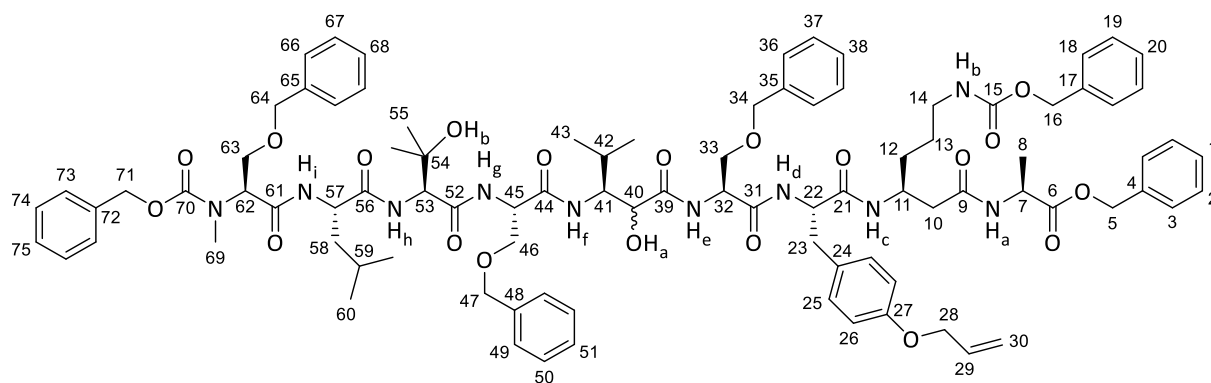
Fmoc-Entschützung:

Zu einer Lösung von 212 mg (134 μ mol, 1.0 Äq.) Octapeptid **119** in 1.35 mL DMF (abs.) wurden 420 μ L (294 mg, 4.02 mmol, 30 Äq.) Diethylamin zugegeben und die erhaltene Lösung 60 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das entschützte Octapeptid als Rohgemisch erhalten und ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt eingesetzt.

Peptidknüpfung:

Gemäß **AAV 4** wurden 47.3 mg (147 μ mol, 1.1 Äq.) TBTU, 28.1 μ L (20.8 mg, 161 μ mol, 1.2 Äq.) DIPEA, das entschützte Octapeptid und 48.3 mg (141 μ mol, 1.05 Äq.) Carbonsäure **113** miteinander umgesetzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Cyclohexan:EE 80:20, dann DCM:MeOH 100:0 \rightarrow 95:5) und es wurden 197 mg (117 μ mol, 87 % d. Th.) Nonapeptid **120** als weißer Feststoff erhalten.

R_f (120) = 0.21 (SiO₂, DCM:MeOH 96:4)



120

Diastereomer 120a:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6 , 373 K): δ = 0.79 (d, $^3J_{43,42}$ = 6.9 Hz, 3 H, 43-H), 0.80 – 0.87 (sh, 9 H, 43-H', 60-H, 60-H'), 1.12 (s, 3 H, 55-H), 1.17 (s, 3 H, 55-H'), 1.30 (d, $^3J_{8,7}$ = 7.2 Hz, 3 H, 8-H), 1.35 – 1.50 (sh, 4 H, 12-H, 13-H), 1.50 – 1.65 (sh, 3 H, 58-H, 59-H), 1.92 (m, 1 H, 42-H), 2.23 (m, 2 H, 10-H), 2.79 (dd, $^2J_{23a,23b}$ = 14.1 Hz, $^3J_{23a,22}$ = 7.9 Hz, 1 H, 23-H_a), 2.89 (s, 3 H, 69-H), 2.94 – 3.04 (sh, 3 H, 14-H, 23-H_b), 3.57 – 3.75 (sh, 4 H, 33-H, 46-H), 3.78 (m, 1 H, 63-H_a), 3.86 (m, 1 H, 63-H_b), 4.00 – 4.06 (sh, 3 H, 11-H, 40-H, 41-H), 4.31 – 4.44 (sh, 3 H, 7-H, 53-H, 57-H), 4.44 – 4.61 (sh, 12 H, 22-H, 28-H, 32-H, 34-H, 45-H, 47-H, 64-H, O-H_b), 4.85 (dd, $^3J_{62,63a}$ = 7.9 Hz, $^3J_{62,63b}$ = 5.3 Hz, 1 H, 62-H), 5.02 (s, 2 H, 16-H), 5.09 (d, $^2J_{5a,5b}$ = 12.6 Hz, 1 H, 5-H_a), 5.11 (s, 2 H, 71-H), 5.13 (d, $^2J_{5b,5a}$ = 12.6 Hz, 1 H, 5-H_b), 5.21 (m, 1 H, 30-H_a), 5.35 (m, 1 H, 30-H_b), 5.52 (d, $^3J_{\text{OHa},40}$ = 5.0 Hz, 1 H, O-H_a), 6.00 (ddt, $^3J_{29,30b}$ = 17.3 Hz, $^3J_{29,30a}$ = 10.7 Hz, $^3J_{29,28}$ = 5.0 Hz, 1 H, 29-H), 6.64 (bs, 1 H, N-H_b), 6.78 (m, 2 H, 25-H), 7.09 (m, 2 H, 26-H), 7.20 – 7.36 (sh, 31 H, 1-H, 2-H, 3-H, 18-H, 19-H, 20-H, 36-H, 37-H, 38-H, 49-H, 50-H, 51-H, 66-H, 67-H, 68-H, 73-H, 74-H, 75-H, N-H_f), 7.39 – 7.49 (sh, 2 H, N-H_h, N-H_c), 7.58 (d, $^3J_{\text{NHe},32}$ = 7.8 Hz, 1 H, N-H_e), 7.78 (d, $^3J_{\text{NHd},22}$ = 8.2 Hz, 1 H, N-H_d), 7.81 (d, $^3J_{\text{NHg},45}$ = 7.9 Hz, 1 H, N-H_g), 7.86 (d, $^3J_{\text{NHl},57}$ = 6.6 Hz, 1 H, N-H_i), 7.93 (d, $^3J_{\text{NHa},7}$ = 7.5 Hz, 1 H, N-H_a).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6 , 373 K): δ = 16.4 (q, C-8), 17.9 (q, C-43'), 19.8 (q, C-43), 21.1 (q, C-60), 22.3 (q, C-60'), 23.8 (d, C-59), 24.8 (q, C-55), 25.4 (t, C-13), 27.0 (q, C-55'), 27.4 (d, C-42), 30.4 (q, C-69), 30.6 (t, C-12), 36.4 (t, C-23), 45.8 (d, C-11), 47.2 (d, C-7), 51.2 (d, C-57), 51.8 (d, C-32), 52.9 (d, C-45), 54.0 (d, C-22), 55.9 (d, C-41), 58.1 (d, C-62), 59.6 (d, C-53), 64.7 (t, C-16), 65.3 (t, C-5), 66.0 (t, C-71), 66.9 (t, C-63), 68.0 (t, C-28), 69.4 (t, C-46), 69.4 (t, C-33), 71.0 (s, C-54), 71.8 (t, C-64), 71.9, 71.9 (2t, C-34, C-47), 73.1 (d, C-40), 114.1 (d, C-25), 116.4 (t, C-30), 126.7, 126.7, 126.7, 126.8, 126.8, 126.9, 126.9, 126.9, 127.0, 127.1, 127.3, 127.5, 127.5, 127.6, 127.7, 127.7, 127.8 (18d, C-1, C-2, C-3, C-18, C-19, C-20, C-36, C-37, C-38, C-49, C-50, C-51, C-66, C-67, C-68, C-73, C-74, C-75), 129.4 (s, C-24), 129.6 (d, C-26), 133.5 (d, C-29), 135.6 (s, C-4), 136.4 (s, C-72), 136.9 (s, C-17), 137.6 (s, C-35/C-48/C-65), 137.7 (s, C-35/C-48/C-65), 137.7 (s, C-35/C-48/C-65), 155.5 (s, C-15), 155.5 (s, C-70), 156.5 (s, C-27), 168.1 (s, C-61), 168.4 (s, C-31), 168.8 (s, C-44), 169.3 (s, C-21), 169.3 (s, C-52), 169.4 (s, C-9), 171.0 (s, C-56), 171.1 (s, C-39), 171.7 (s, C-6).

Die Signale für C-10, C-14 und C-58 liegen unter dem DMSO-Signal.

Diastereomer 120b (ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6 , 373 K): δ = 0.92 (d, $^3J_{43',42}$ = 6.9 Hz, 3 H, 43-H'), 1.30 (d, $^3J_{8,7}$ = 7.2 Hz, 3 H, 8-H), 1.87 (m, 1 H, 42-H), 2.82 (dd, $^2J_{23a,23b}$ = 15.4 Hz, $^3J_{23a,22}$ = 7.9 Hz, 1 H, 23-H_a), 2.89 (s, 3 H, 69-H), 3.91 (ddd, $^3J_{41,\text{NHf}}$ = 8.5 Hz, $^3J_{41,42}$ = 7.9 Hz, $^3J_{41,40}$ = 2.8 Hz, 1 H, 41-H), 4.10 (dd, $^3J_{40,\text{OHa}}$ = 6.0 Hz, $^3J_{40,41}$ = 2.8 Hz, 1 H, 40-H), 5.01 (s, 2 H, 16-H), 5.23 (m, 1 H, O-H_a), 7.66 (d, $^3J_{\text{NHe},32}$ = 7.2 Hz, 1 H, N-H_e), 7.70 (d, $^3J_{\text{NHd},22}$ = 8.2 Hz, 1 H, N-H_d), 7.81 (d, $^3J_{\text{NHg},45}$ = 7.5 Hz, 1 H, N-H_g), 7.84 (d, $^3J_{\text{NHl},57}$ = 7.5 Hz, 1 H, N-H_i), 7.90 (d, $^3J_{\text{NHa},7}$ = 6.3 Hz, 1 H, N-H_a).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6 , 373 K): δ = 18.3 (q, C-43), 19.3 (q, C-43'), 24.8 (q, C-55), 25.4 (t, C-13), 27.0 (q, C-55'), 28.8 (d, C-42), 36.3 (t, C-23), 45.7 (d, C-11), 51.2 (d, C-57), 52.6 (d, C-32), 56.4 (d, C-41), 59.7 (d, C-53), 67.9 (t, C-28), 69.3 (t, C-33), 69.5 (t, C-46), 70.6 (d, C-40), 71.0 (s, C-54), 71.9 (t,

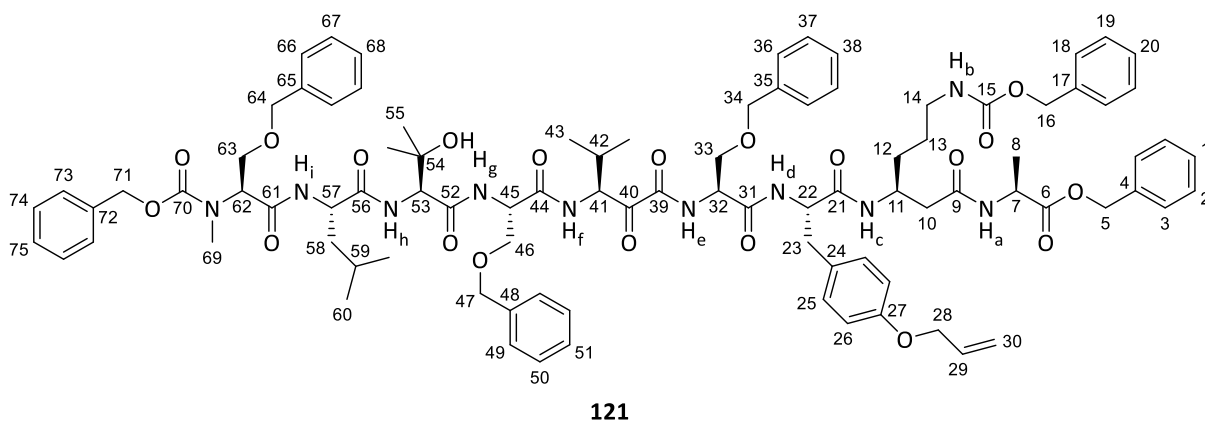
C-34/C-47), 116.4 (t, C-30), 129.4 (s, C-24), 129.5 (d, C-26), 156.5 (s, C-27), 168.8 (s, C-44), 169.4 (s, C-9), 171.1 (s, C-56), 172.2 (s, C-39).

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₉₂ H ₁₁₇ N ₁₀ O ₂₀ [M+H] ⁺	1681.8440	1681.8455

[(S)-3-((S)-3-[4-(Allyloxy)phenyl]-2-((S)-3-(benzyloxy)-2-((S)-3-((S)-3-(benzyloxy)-2-((S)-2-((S)-2-((S)-3-(benzyloxy)-2-(((benzyloxy)carbonyl)(methyl)amino)propanamido)-4-methylpentanamido]-3-hydroxy-3-methylbutanamido)propanamido)-4-methyl-2-oxopentanamido]propanamido)propanamido)-6-(((benzyloxy)carbonyl)amino)hexanoyl]-L-alaninbenzylester (121)

Zu einer Lösung von 22.2 mg (13.0 μmol, 1.0 Äq.) Nonapeptid **120** in 132 μL DMSO (abs.) wurden unter Stickstoffatmosphäre 6.7 mg (16.0 μmol, 1.2 Äq.) DMP zugegeben und die erhaltene Lösung 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Rohlösung wurde säulenchromatographisch gereinigt (C18, H₂O:MeCN 100:0 → 0:100) und es wurden 20.1 mg (12.0 μmol, 91 % d. Th.) Ketoamid **121** als weißes Lyophilisat erhalten.

R_f (**121**) = 0.26 (SiO₂, DCM:MeOH 95:5)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 373 K): δ = 0.80 (d, ³J_{43,42} = 6.9 Hz, 3 H, 43-H), 0.83 (d, ³J_{60,59} = 6.3 Hz, 3 H, 60-H), 0.86 (d, ³J_{60',59} = 6.6 Hz, 3 H, 60'-H'), 0.88 (d, ³J_{43',42} = 6.9 Hz, 3 H, 43'-H'), 1.14 (s, 3 H, 55-H), 1.18 (s, 3 H, 55'-H'), 1.30 (d, ³J_{8,7} = 7.5 Hz, 3 H, 8-H), 1.35 – 1.50 (sh, 4 H, 12-H, 13-H), 1.54 (m, 2 H, 58-H), 1.60 (m, 1 H, 59-H), 2.19 (m, 1 H, 42-H), 2.23 (dd, ²J_{10a,10b} = 14.4 Hz, ³J_{10a,11} = 6.0 Hz, 1 H, 10-H_a), 2.26 (dd, ²J_{10b,10a} = 14.4 Hz, ³J_{10b,11} = 6.0 Hz, 1 H, 10-H_b), 2.79 (dd, ²J_{23a,23b} = 14.1 Hz, ³J_{23a,22} = 8.2 Hz, 1 H, 23-H_a), 2.89 (s, 3 H, 69-H), 2.94 – 3.01 (sh, 3 H, 14-H, 23-H_b), 3.64 – 3.75 (sh, 4 H, 33-H, 46-H), 3.78 (dd, ²J_{63a,63b} = 10.7 Hz, ³J_{63a,62} = 8.8 Hz, 1 H, 63-H_a), 3.87 (dd, ²J_{63b,63a} = 10.7 Hz, ³J_{63b,62} = 5.2 Hz, 1 H, 63-H_b), 4.04 (m, 1 H, 11-H), 4.36 (qd, ³J_{7,8} = 7.5 Hz, ³J_{7,NH_a} = 6.6 Hz, 1 H, 7-H), 4.35 – 4.45 (sh, 2 H, 53-H, 57-H), 4.45 – 4.57 (sh, 10 H, 22-H, 28-H, 34-H, 47-H, 64-H, O-H), 4.60 (dt, ³J_{32,NH_e} = 7.7 Hz, ³J_{32,33} = 6.3 Hz, 1 H, 32-H), 4.65 (dt, ³J_{45,NH_g} = 8.2 Hz, ³J_{45,46} = 5.0 Hz, 1 H, 45-H), 4.85 (dd, ³J_{62,63a} = 8.8 Hz, ³J_{62,63b} = 5.2 Hz, 1 H, 62-H), 5.02 (s, 2 H, 16-H), 5.09 (d, ²J_{5a,5b} = 12.9 Hz, 1 H, 5-H_a), 5.11 (s, 2 H, 71-H), 5.13 (d, ²J_{5b,5a} = 12.9 Hz, 1 H, 5-H_b), 5.15 (dd, ³J_{41,NH_f} = 8.2 Hz, ³J_{41,42} = 5.3 Hz, 1 H, 41-H), 5.21 (m, 1 H, 30-H_a), 5.35 (m, 1 H, 30-H_b), 6.01 (ddt, ³J_{29,30b} = 17.3 Hz, ³J_{29,30a} = 10.7 Hz, ³J_{29,28} = 5.3 Hz, 1 H, 29-H), 6.66 (bs, 1 H, N-H_b), 6.79 (d, ³J_{25,26} = 8.5 Hz, 2 H, 25-H), 7.10 (d, ³J_{26,25} = 8.5 Hz, 2 H, 26-H), 7.23 – 7.37 (sh, 30 H, 1-H, 2-H, 3-H, 18-H, 19-H, 20-H, 36-H, 37-H, 38-H, 49-H, 50-H, 51-H, 66-H, 67-H, 68-H, 73-H, 74-H, 75-H), 7.43 (d, ³J_{NH_h,53} = 8.8 Hz, 1 H, N-H_h), 7.46 (d, ³J_{NH_c,11} = 7.9 Hz, 1 H, N-H_c), 7.75 (d, ³J_{NH_f,41} = 8.2 Hz, 1 H, N-H_f), 7.84 (d, ³J_{NH_g,45} = 8.2 Hz, 1 H, N-H_g), 7.86 (d, ³J_{NH_i,57} = 6.6 Hz, 1 H, N-H_i), 7.90 (d, ³J_{NH_d,22} = 7.5 Hz, 1 H, N-H_d), 7.93 (d, ³J_{NH_a,7} = 6.6 Hz, 1 H, N-H_a), 8.18 (d, ³J_{NH_e,32} = 7.7 Hz, 1 H, N-H_e).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆, 373 K): δ = 16.4 (q, C-8), 17.0 (q, C-43), 18.7 (q, C-43'), 21.1 (q, C-60), 22.3 (q, C-60'), 23.8 (d, C-59), 24.7 (q, C-55), 25.4 (t, C-13), 27.1 (q, C-55'), 28.7 (d, C-42), 30.4 (q, C-69), 30.6 (t, C-12), 36.5 (t, C-23), 45.8 (d, C-11), 47.2 (d, C-7), 51.2 (d, C-57), 52.4 (d, C-32), 52.4 (d, C-45), 54.0 (d, C-22), 57.9 (d, C-41), 58.1 (d, C-62), 59.5 (d, C-53), 64.7 (t, C-16), 65.3 (t, C-5), 66.0 (t, C-71), 66.9 (t, C-63), 68.0 (t, C-28), 69.1 (t, C-33), 69.4 (t, C-46), 71.0 (s, C-54), 71.8 (t, C-64), 71.8 (t, C-47), 71.9 (t, C-34), 114.1 (d, C-25), 116.4 (t, C-30), 126.7, 126.8, 126.8, 126.9, 126.9, 126.9, 127.0, 127.0, 127.1, 127.3, 127.5, 127.5, 127.6, 127.7, 127.7, 127.8 (18d, C-1, C-2, C-3, C-18, C-19, C-20, C-36, C-37, C-38, C-49, C-50, C-51, C-66, C-67, C-68, C-73, C-74, C-75), 129.3 (s, C-24), 129.6 (d, C-26), 133.5 (d, C-29), 135.6 (s, C-4), 136.4 (s, C-72), 136.9 (s, C-17), 137.6 (s, C-35), 137.6 (s, C-48), 137.6 (s, C-65), 155.5 (s, C-15), 155.5 (s, C-70), 156.5 (s, C-27), 160.2 (s, C-39), 167.5 (s, C-31), 168.1 (s, C-61), 169.3 (s, C-44), 169.3 (s, C-21), 169.3 (s, C-52), 169.4 (s, C-9), 171.0 (s, C-56), 171.7 (s, C-6), 195.8 (s, C-40).

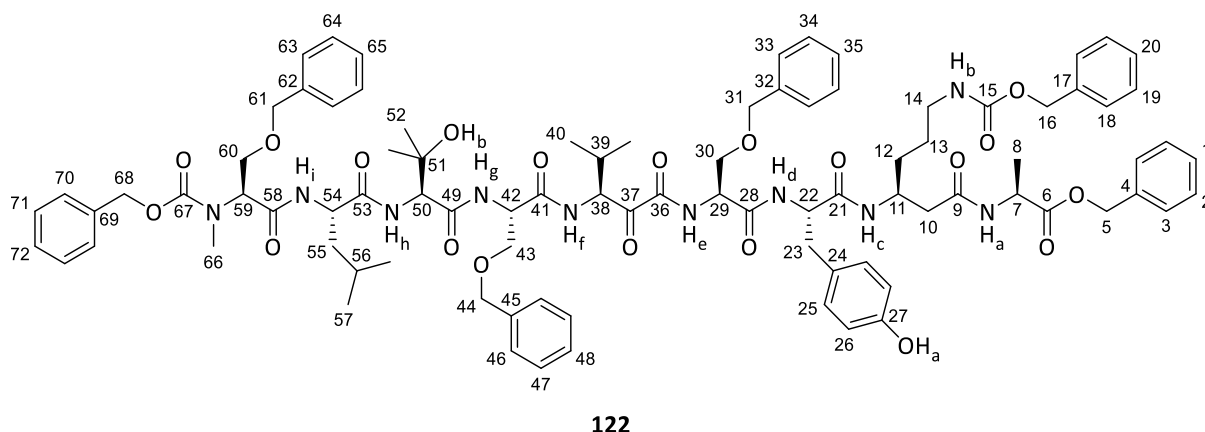
Die Signale für C-10, C-14 und C-58 liegen unter dem DMSO-Signal.

Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -24$ [c = 0.5, CHCl₃]

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₉₂ H ₁₁₅ N ₁₀ O ₂₀ [M+H] ⁺	1679.8284	1679.8260

[(S)-3-((S)-2-((S)-3-(Benzyloxy)-2-((S)-3-((S)-3-(benzyloxy)-2-((S)-2-((S)-2-((S)-3-(benzyloxy)-2-(((benzyloxy)carbonyl)(methyl)amino)propanamido)-4-methylpentanamido]-3-hydroxy-3-methylbutanamido)propanamido)-4-methyl-2-oxopentanamido)propanamido)-3-(4-hydroxyphenyl)propanamido)-6-(((benzyloxy)carbonyl)amino)hexanoyl]-L-alaninbenzylester (122)

Zu einer Suspension von 20.1 mg (12.0 μmol, 1.0 Äq.) Ketoamid **121** in 179 μL Methanol wurden unter Stickstoffatmosphäre 0.44 mg (2.51 μmol, 21 mol%) Chinolin-2-carbonsäure und 1.3 mg (2.99 μmol, 25 mol%) CpRu(MeCN)₃PF₆ zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 60 min in der Mikrowelle (150 W, 50 °C) gerührt, anschließend mit 4.25 μL DMSO versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (C18, H₂O:MeCN 100:0 → 0:100) und es wurden 14.2 mg (8.66 μmol, 72 % d. Th.) entschütztes Phenol **122** als weißes Lyophilisat erhalten.



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 373 K): δ = 0.80 (d, ³J_{40,39} = 6.9 Hz, 3 H, 40-H), 0.83 (d, ³J_{57,56} = 6.3 Hz, 3 H, 57-H), 0.86 (d, ³J_{57,56} = 6.4 Hz, 3 H, 57-H'), 0.88 (d, ³J_{40,39} = 6.7 Hz, 3 H, 40-H'), 1.13 (s, 3 H, 52-H), 1.18 (s, 3 H, 52-H'), 1.30 (d, ³J_{8,7} = 7.2 Hz, 3 H, 8-H), 1.35 – 1.50 (sh, 4 H, 12-H, 13-H), 1.54 (m, 2 H, 55-H), 1.60 (m, 1 H, 56-H), 2.19 (m, 1 H, 39-H), 2.22 (dd, ²J_{10a,10b} = 14.5 Hz, ³J_{10a,11} = 7.2 Hz, 1 H, 10-H_a), 2.27 (dd, ²J_{10b,10a} = 14.5 Hz, ³J_{10b,11} = 6.0 Hz, 1 H, 10-H_b), 2.74 (dd, ²J_{23a,23b} = 14.0 Hz, ³J_{23a,22} = 7.9 Hz, 1 H, 23-H_a), 2.89 (s, 3 H, 66-H), 2.93 (dd, ²J_{23b,23a} = 14.0 Hz, ³J_{23b,22} = 5.8 Hz, 1 H, 23-H_b), 2.98 (m, 2 H, 14-H),

3.64 – 3.75 (sh, 4 H, 30-H, 43-H), 3.78 (dd, $^2J_{60a,60b} = 10.5$ Hz, $^3J_{60a,59} = 8.9$ Hz, 1 H, 60-H_a), 3.87 (dd, $^2J_{60b,60a} = 10.7$ Hz, $^3J_{60b,59} = 5.2$ Hz, 1 H, 60-H_b), 4.04 (m, 1 H, 11-H), 4.33 – 4.40 (sh, 2 H, 7-H, 54-H), 4.40 – 4.45 (sh, 2 H, 22-H, 50-H), 4.45 – 4.57 (sh, 7 H, 31-H, 44-H, 61-H, O-H_b), 4.59 (m, 1 H, 29-H), 4.65 (m, 1 H, 42-H), 4.85 (dd, $^3J_{59,60a} = 8.9$ Hz, $^3J_{59,60b} = 5.2$ Hz, 1 H, 59-H), 5.02 (s, 2 H, 16-H), 5.07 – 5.20 (sh, 5 H, 5-H_a, 5-H_b, 38-H, 68-H), 6.62 – 6.66 (sh, 3 H, 25-H, N-H_b), 6.98 (m, 2 H, 26-H), 7.20 – 7.37 (sh, 30 H, 1-H, 2-H, 3-H, 18-H, 19-H, 20-H, 33-H, 34-H, 35-H, 46-H, 47-H, 48-H, 63-H, 64-H, 65-H, 70-H, 71-H, 72-H), 7.40 – 7.48 (sh, 2 H, N-H_c, N-H_h), 7.75 (d, $^3J_{NHf,38} = 7.8$ Hz, 1 H, N-H_f), 7.79 – 7.89 (sh, 1 H, N-H_d, N-H_g, N-H_i), 7.93 (d, $^3J_{NHa,7} = 6.9$ Hz, 1 H, N-H_a), 8.18 (d, $^3J_{NHe,29} = 8.2$ Hz, 1 H, N-H_e), 8.73 (s, 1 H, O-H_a).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆, 373 K): $\delta = 16.4$ (q, C-8), 17.0 (q, C-40), 18.7 (q, C-40'), 21.1 (q, C-57), 22.3 (q, C-57'), 23.8 (d, C-56), 24.7 (q, C-52), 25.4 (t, C-13), 27.1 (q, C-52'), 28.8 (d, C-39), 30.4 (q, C-66), 30.6 (t, C-12), 36.5 (t, C-23), 45.8 (d, C-11), 47.2 (d, C-7), 51.2 (d, C-54), 52.4 (d, C-29), 52.4 (d, C-42), 54.2 (d, C-22), 57.8 (d, C-38), 58.1 (d, C-59), 59.5 (d, C-50), 64.7 (t, C-16), 65.3 (t, C-5), 66.0 (t, C-68), 66.9 (t, C-60), 69.1 (t, C-30), 69.4 (t, C-43), 71.0 (s, C-51), 71.8 (t, C-61), 71.8 (t, C-44), 71.9 (t, C-31), 114.6 (d, C-25), 126.7, 126.7, 126.8, 126.8, 126.9, 126.9, 127.0, 127.0, 127.0, 127.0, 127.5, 127.6, 127.6, 127.7, 127.7, 127.8 (18d, C-1, C-2, C-3, C-18, C-19, C-20, C-33, C-34, C-35, C-46, C-47, C-48, C-63, C-64, C-65, C-70, C-71, C-72), 127.3 (s, C-24), 129.4 (d, C-26), 135.6 (s, C-4), 136.4 (s, C-69), 136.9 (s, C-17), 137.6 (s, C-32), 137.6 (s, C-45), 137.6 (s, C-62), 155.4 (s, C-27), 155.5 (s, C-15), 155.5 (s, C-67), 160.1 (s, C-36), 167.5 (s, C-28), 168.1 (s, C-58), 169.3 (s, C-41), 169.3 (s, C-21), 169.4 (s, C-49), 169.4 (s, C-9), 171.0 (s, C-53), 171.7 (s, C-6), 195.8 (s, C-37).

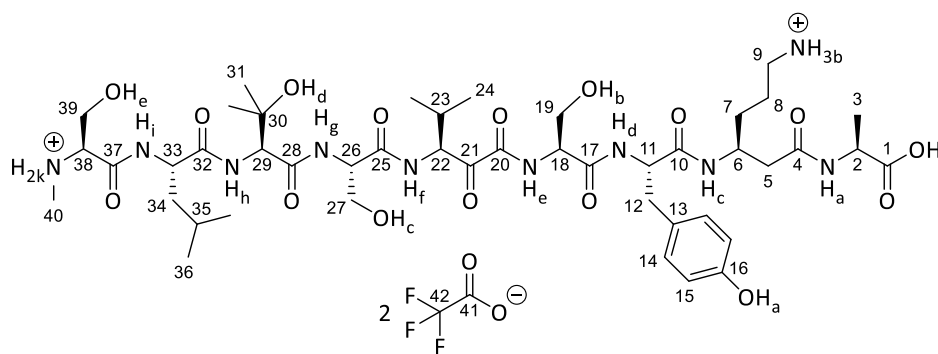
Die Signale für C-10, C-14 und C-55 liegen unter dem DMSO-Signal.

Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -12.3$ [c = 0.5, CHCl₃]

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₈₉ H ₁₁₁ N ₁₀ O ₂₀ [M+H] ⁺	1639.7971	1639.7908

Myxoprincomid (123)

Zu einer Lösung von 27.2 mg (16.6 μ mol, 1.0 Äq.) **122** in 1.36 mL Ethylacetat, 408 μ L Chloroform und 2.7 mL Methanol wurden 27.2 mg Palladium auf Aktivkohle (10 Gew.-% Pd) zugegeben und die erhaltene Suspension 3 h unter Wasserstoffatmosphäre (1 atm) gerührt. Die Rohlösung wurde durch einen Spritzenfilter filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach präparativer HPLC (Phenomenex Luna 5 μ m, H₂O + 0.05 % TFA:MeCN 100:0 \rightarrow 0:100) wurden 13.6 mg (13.5 μ mol, 81 % d. Th.) des Naturstoffs Myxoprincomid **123** als weißes hygroskopisches Lyophilisat erhalten.



123

Hauptrotamer:

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.80 (d, $^3J_{24,23}$ = 6.9 Hz, 3 H, 24-H), 0.87 (d, $^3J_{36,35}$ = 6.3 Hz, 3 H, 36-H), 0.88 (d, $^3J_{24',23}$ = 7.0 Hz, 3 H, 24-H'), 0.90 (d, $^3J_{36',35}$ = 6.7 Hz, 3 H, 36-H'), 1.12 (s, 3 H, 31-H), 1.14 (s, 3 H, 31-H'), 1.25 (d, $^3J_{3,2}$ = 7.3 Hz, 3 H, 3-H), 1.36 (m, 1 H, 7-H_a), 1.45 – 1.56 (sh, 5 H, 8-H, 7-H_b, 34-H), 1.63 (m, 1 H, 35-H), 2.17 (m, 1 H, 23-H), 2.21 (d, $^3J_{5,6}$ = 6.9 Hz, 2 H, 5-H), 2.53 (s, 3 H, 40-H), 2.68 (dd, $^2J_{12a,12b}$ = 14.2 Hz, $^3J_{12a,11}$ = 8.8 Hz, 1 H, 12-H_a), 2.75 (m, 2 H, 9-H), 2.90 (dd, $^2J_{12b,12a}$ = 14.2 Hz, $^3J_{12b,11}$ = 5.0 Hz, 1 H, 12-H_b), 3.54 – 3.64 (sh, 3 H, 19-H, 27-H_a), 3.65 – 3.76 (sh, 2 H, 27-H_b, 39-H_a), 3.82 (m, 1 H, 39-H_b), 3.87 (m, 1 H, 38-H), 4.04 (m, 1 H, 6-H), 4.19 (dq, $^3J_{2,NH_a}$ = $^3J_{2,3}$ = 7.3 Hz, 1 H, 2-H), 4.28 – 4.36 (sh, 2 H, 11-H, 18-H), 4.39 (m, 1 H, 26-H), 4.44 (d, $^3J_{29,NH_h}$ = 9.1 Hz, 1 H, 29-H), 4.49 (m, 1 H, 33-H), 4.92 (m, 1 H, O-H_c), 5.01 (s, 1 H, O-H_d), 5.06 (m, 1 H, O-H_b), 5.14 (dd, $^3J_{22,NH_f}$ = 7.9 Hz, $^3J_{22,23}$ = 5.4 Hz, 1 H, 22-H), 5.49 (m, 1 H, O-H_e), 6.63 (m, 2 H, 14-H), 6.99 (m, 2 H, 15-H), 7.65 (bs, 3 H, N-H_b), 7.82 (d, $^3J_{NH_c,6}$ = 8.5 Hz, 1 H, N-H_c), 7.92 (d, $^3J_{NH_h,29}$ = 9.1 Hz, 1 H, N-H_h), 7.97 (d, $^3J_{NH_g,26}$ = 8.2 Hz, 1 H, N-H_g), 8.02 (d, $^3J_{NH_f,22}$ = 7.9 Hz, 1 H, N-H_f), 8.13 (d, $^3J_{NH_d,11}$ = 7.9 Hz, 1 H, N-H_d), 8.17 (d, $^3J_{NH_a,2}$ = 7.3 Hz, 1 H, N-H_a), 8.30 (d, $^3J_{NH_e,18}$ = 8.2 Hz, 1 H, N-H_e), 8.71 (d, $^3J_{NH_i,33}$ = 8.2 Hz, 1 H, N-H_i), 8.81 (bs, 2 H, N-H_k), 9.14 (s, 1 H, O-H_a), 12.45 (bs, 1 H, COO-H).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 17.2 (q, C-3), 17.7 (q, C-24), 19.4 (q, C-24'), 21.3 (q, C-36), 23.2 (q, C-36'), 23.7 (t, C-8), 24.2 (d, C-35), 24.6 (q, C-31), 27.9 (q, C-31'), 29.2 (d, C-23), 30.5 (t, C-7), 31.4 (q, C-40), 36.8 (t, C-12), 38.7 (t, C-9), 40.4 (t, C-5), 40.4 (t, C-34), 45.5 (d, C-6), 47.4 (d, C-2), 51.5 (d, C-33), 54.7 (d, C-11), 54.9 (d, C-18/C-26), 55.1 (d, C-18/C-26), 57.9 (d, C-22), 59.6 (t, C-39), 59.7 (d, C-29), 61.5 (t, C-27), 61.6 (t, C-19), 62.0 (d, C-38), 71.8 (s, C-30), 114.9 (d, C-14), 127.6 (s, C-13), 130.1 (d, C-15), 155.8 (s, C-16), 158.0 (q, $^2J_{41,F}$ = 31.2 Hz, C-41), 160.2 (s, C-20), 165.9 (s, C-37), 168.6 (s, C-17), 169.5 (s, C-28), 169.6 (s, C-4), 170.3 (s, C-10), 170.5 (s, C-25), 171.4 (s, C-32), 174.2 (s, C-1), 196.6 (s, C-21).

Das Signal von C-42 liegt im Grundrauschen.

Nebenrotamer:

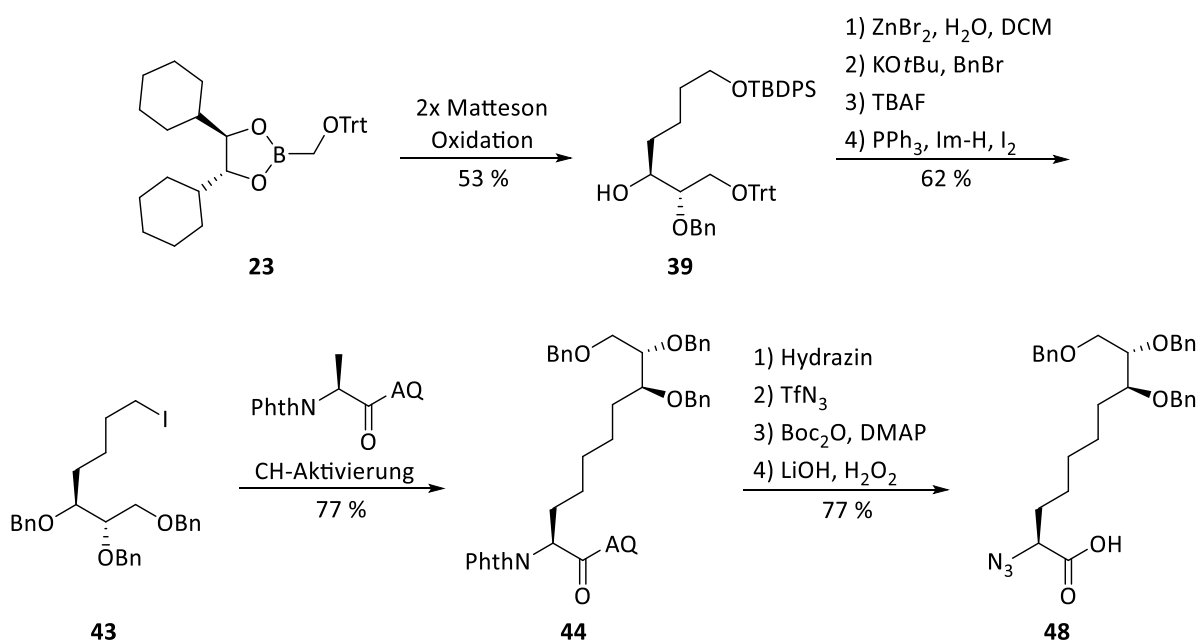
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.72 (d, $^3J_{24,23}$ = 6.9 Hz, 3 H, 24-H), 0.78 (d, $^3J_{36,35}$ = 6.9 Hz, 3 H, 36-H), 0.84 (d, $^3J_{36',35}$ = 7.6 Hz, 3 H, 36-H'), 1.08 (s, 3 H, 31-H), 5.00 (s, 1 H, O-H_d), 5.53 (m, 1 H, O-H_e), 6.65 (m, 2 H, 14-H), 7.02 (m, 2 H, 15-H), 8.68 (d, $^3J_{NH_i,33}$ = 7.3 Hz, 1 H, N-H_i), 9.18 (s, 1 H, O-H_a).

Spezifische optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -33.9$ [c = 0.2, MeOH]

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₄₅ H ₇₅ N ₁₀ O ₁₆ [M+H] ⁺	1011.5357	1011.5364

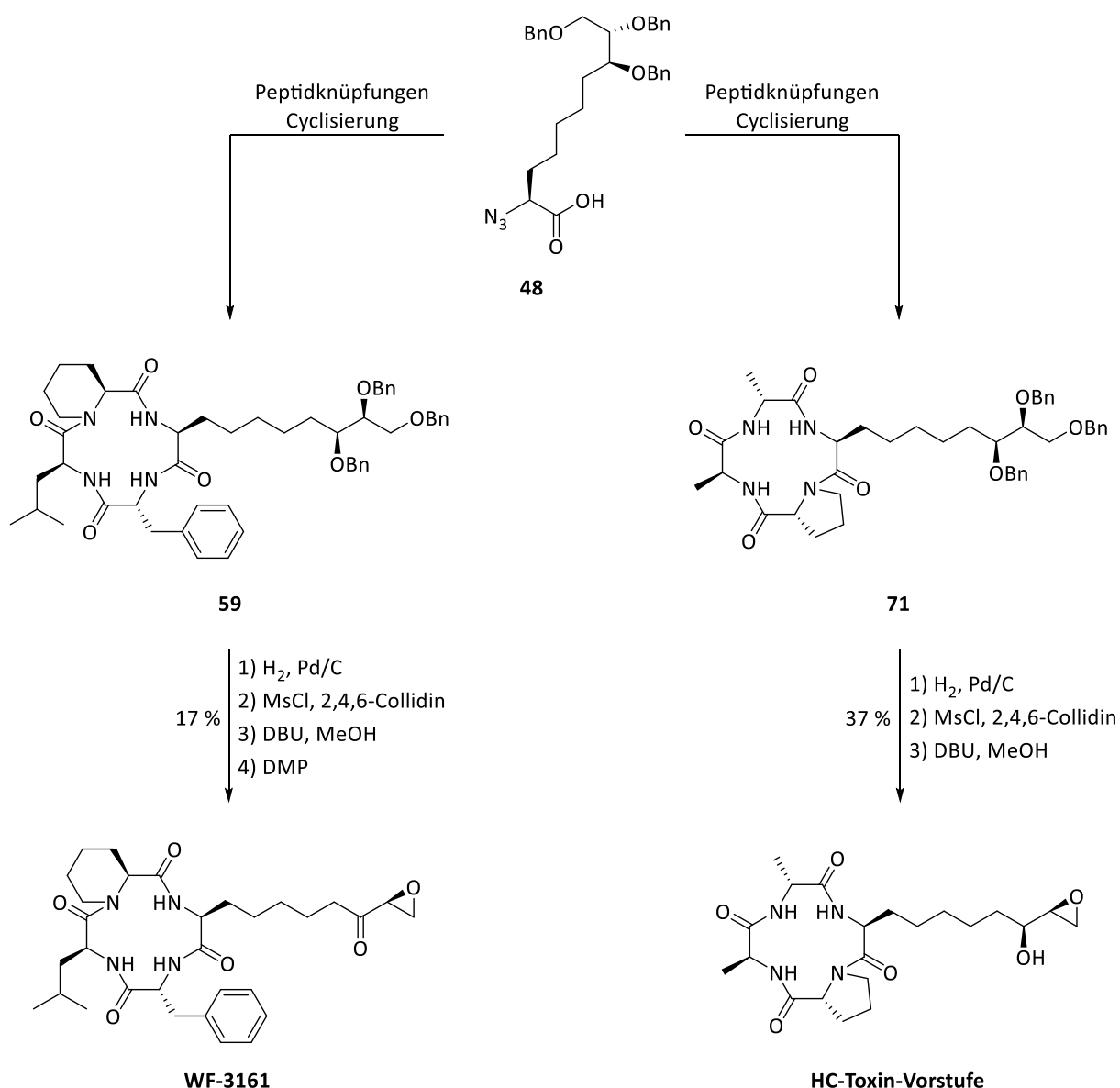
5. Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung einer neuen Synthesestrategie zum Aufbau von HDAC-Inhibitoren unter Einsatz der C–H-Aktivierung. In diesem Sinne wurde ein 2-Amino-9,10-epoxy-8-oxodecansäure-Derivat, wie in Schema 5.1 dargestellt, aufgebaut. Begonnen wurde die Synthese mit zwei aufeinander folgenden Matteson-Homologisierungen, mit denen zwei Stereozentren eingeführt werden konnten. Nach erfolgter Oxidation wurde der Alkohol **39** über fünf Stufen in 53 % Ausbeute erhalten. Daraufhin wurde Iodid **43** über mehrere Umschüttungsschritte und einer Mukaiyama-Redoxkondensation in insgesamt 62 % Ausbeute erhalten. Der Schlüsselschritt der Synthese war die C–H-Aktivierung, mit der eine Vorstufe der Aeo-Gruppe in 77 % Ausbeute hergestellt werden konnte. Nach Phthaloyl-Entschüttung, Diazotransfer und AQ-Abspaltung wurde schließlich der Aminosäurebaustein **48** gewonnen, der für zahlreiche HDAC-Inhibitor-Synthesen eingesetzt werden kann.



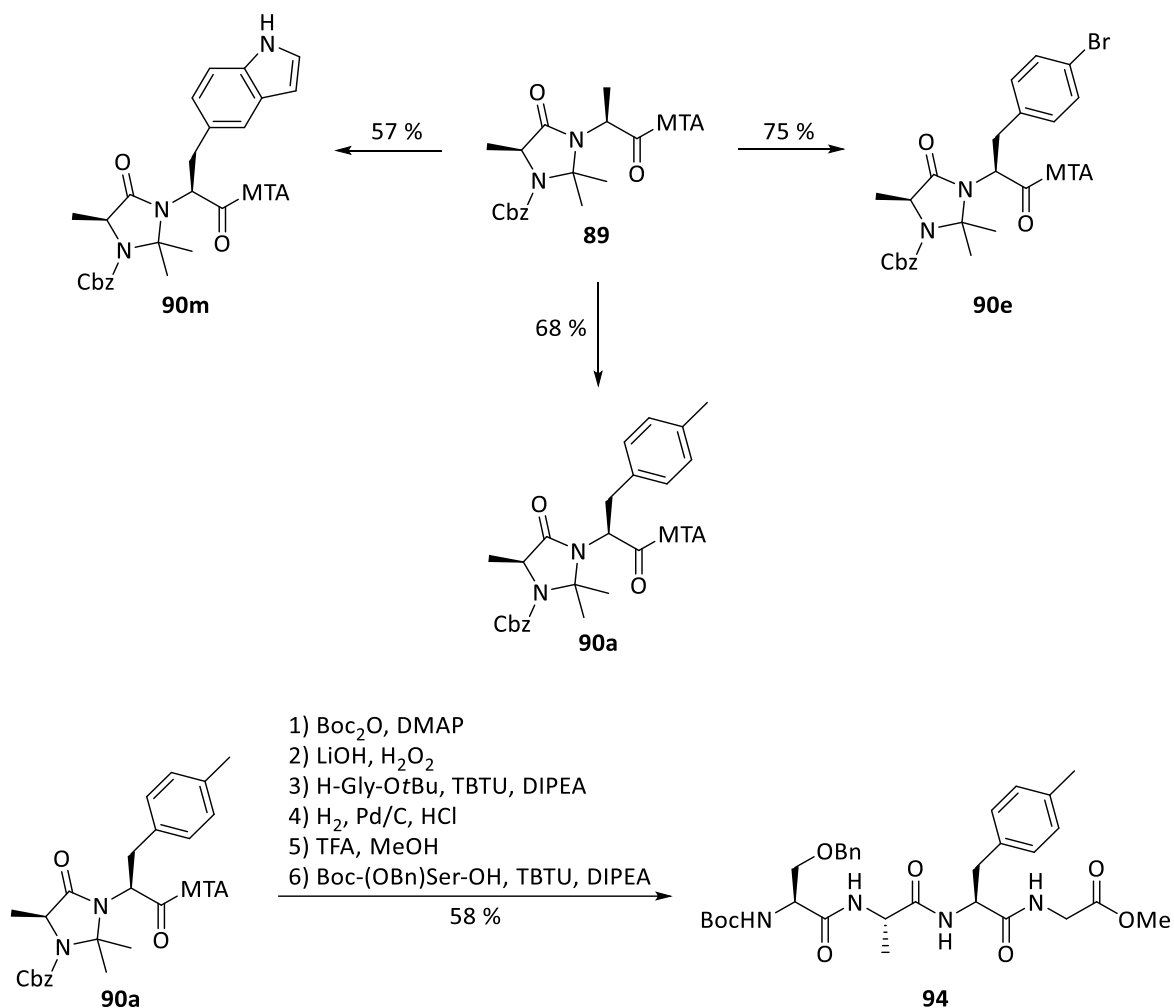
Schema 5.1: Neue Syntheseroute zur Aeo-Vorstufe **48**.

Um dies zu veranschaulichen wurden der HDAC-Inhibitor WF-3161 und eine Vorstufe von HC-Toxin mithilfe des Bausteins **48** synthetisiert (Schema 5.2). Die Synthesen verliefen größtenteils in hohen Ausbeuten und ohne größere Probleme. Als schwierig gestaltete sich in beiden Fällen jedoch die regioselektive Mesylierung des primären Alkohols. Darüber hinaus wurde bei den finalen Stufen der HC-Toxin-Synthese eine zunehmende Empfindlichkeit gegenüber Wasser festgestellt, was letztlich dazu führte, dass die Oxidation zum HC-Toxin nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte. Die Durchführung des letzten Schritte gelang jedoch bereits Lazaro *et al.*^[77], was zu dem Schluss führt, dass sich die Aeo-Vorstufe als geeignetes Mittel zum Aufbau unterschiedlicher HDAC-Inhibitoren auszeichnen kann. Sowohl WF-3161 als auch HC-Toxin lassen sich aus einem *via* C–H-Aktivierung hergestellten Substrat erfolgreich synthetisieren.



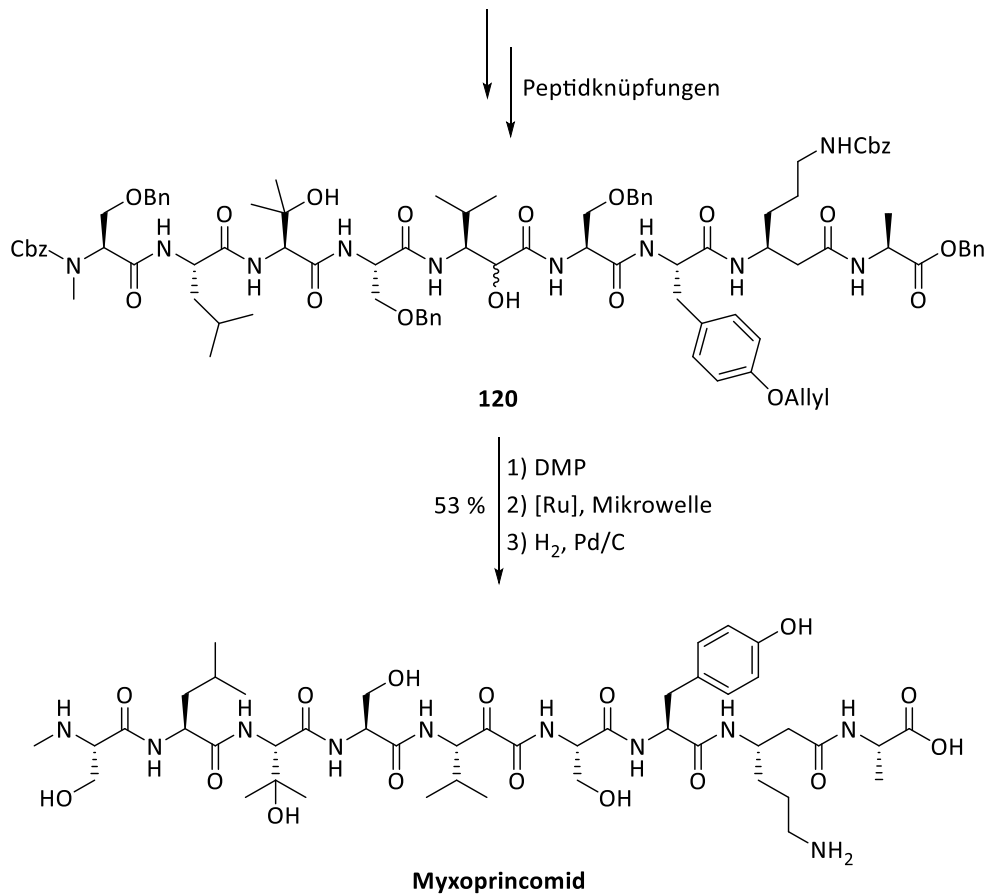
Schema 5.2: Aeo-Vorstufe **48** als Ausgangsstoff in der HDACi-Synthese.

Darüber hinaus wurde eine neue Methode zur C–H-Aktivierung von Aminen entwickelt, mit der Peptide funktionalisiert werden können, die bisher über andere Methoden aufgebaut werden mussten. Die Anwesenheit des Amid-Protons der an der C–H-Aktivierung beteiligten Aminosäure ist mit der neuen Methode kein Ausschlusskriterium mehr. Das anwendbare Substratspektrum beschränkt sich zurzeit noch auf arylische Iodide, die allerdings in hoher Variabilität eingesetzt werden können (Schema 5.3). Die Anwendbarkeit der Methode konnte durch die Überführung von Verbindung **90a** ins Tetrapeptid **94** verifiziert werden. Die Erweiterung der Methode auf alkyliche, alkenylische und alkynylische Substrate gelang bisher nicht und muss daher noch weiter optimiert werden. Eine Anwendung in der HDACi-Synthese wäre mit einer Ausweitung des Substratspektrums ebenfalls möglich.



Schema 5.3: C–H-Aktivierung von Aminosulfoxiden.

Der myxobakterielle Naturstoff Myxoprincomid sollte erstmals totalsynthetisch aufgebaut werden. Da das Bakterium *Myxococcus xanthus* den Naturstoff nur in sehr geringer Menge produziert, sollten größere Mengen hergestellt werden, um ein möglichst breites Bioaktivitäts-Screening durchführen zu können. Die vier unnatürlichen Aminosäuren von Myxoprincomid konnten ausnahmslos in hohen Ausbeuten hergestellt werden. Das Nonapeptid wurde anschließend schrittweise aus den sieben Aminosäuren und dem C-terminalen Dipeptid **96** aufgebaut, bevor die Oxidation ins α -Ketoamid durchgeführt wurde. Sowohl die Oxidation als auch die beiden Entschützungs-schritte konnten mit 53 % Gesamtausbeute durchgeführt werden, sodass der Naturstoff in durchweg hohen Ausbeuten zugänglich gemacht wurde (Schema 5.4).



Schema 5.4: Finale Schritte zum Myxoprincomid.

Es wurden schließlich 13.6 mg des Naturstoffs isoliert, die für eine Vielzahl an biologischen Tests im Hinblick auf eine antibakterielle, antifungale, antivirale oder cytotoxische Aktivität eingesetzt wurden. Die Assays konnten nach wie vor keine biologische Aktivität feststellen, sodass die Funktion des Sekundärmetaboliten vorerst unbekannt bleibt.

6. Literaturverzeichnis

- [1] N. H. Aboelsoud, *J. Med. Plants Res.* **2010**, *4*, 82–86.
- [2] S. Carpenter, M. Rigaud, M. Barile, T. J. Priest, L. Perez, J. B. Ferguson, *An Interlinear Transliteration and English Translation of Portions of The Ebers Papyrus Possibly Having to Do With Diabetes Mellitus*, **1998**.
- [3] “Ausschnitt aus dem Ebers-Papyrus,” can be found under https://www.hanfmuseum.de/wp-content/uploads/2015/07/ägypten_smst_cannabis_p_ebers_23_77-79300.jpg, **1987**.
- [4] S. Horsthemke, “Morphin,” can be found under https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Morphin_21525, **2019**.
- [5] S. Klein, “Atropin,” can be found under https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Atropin_63, **2019**.
- [6] C. Kahle, N. Alnouri, “Diazepam,” can be found under https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Diazepam_183, **2019**.
- [7] J. Wildmann, W. Vetter, U. B. Ranalder, K. Schmidt, R. Maurer, H. Möhler, *Biochem. Pharmacol.* **1988**, *37*, 3549–3559.
- [8] A. Closse, R. Huguenin, *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 533–545.
- [9] J. I. Jiménez, P. J. Scheuer, *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 200–203.
- [10] E. Baloglu, D. G. I. Kingston, *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1068–1071.
- [11] D. Mandal, A. D. Yamaguchi, J. Yamaguchi, K. Itami, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19660–19663.
- [12] R. A. Leal, C. Bischof, Y. V. Lee, S. Sawano, C. C. McAtee, L. N. Latimer, Z. N. Russ, J. E. Dueber, J. Q. Yu, R. Sarpong, *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 12003–12007; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 11824–11828.
- [13] G. He, S. Y. Zhang, W. A. Nack, R. Pearson, J. Rabb-Lynch, G. Chen, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6488–6491.
- [14] B. Mondal, B. Roy, U. Kazmaier, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 11646–11655.
- [15] J. Gorges, U. Kazmaier, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2033–2036.
- [16] P. Servatius, U. Kazmaier, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 3464–3472.
- [17] P. Servatius, U. Kazmaier, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 11341–11349.
- [18] W. Seyffert, *Lehrbuch Der Genetik*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **2003**.
- [19] “Mitose,” can be found under <https://www.spektrum.de/lexikon/biologie-kompakt/mitose/7681>, **2001**.
- [20] C. S. Hill, J. O. Thomas, *Eur. J. Biochem.* **1990**, *187*, 145–153.
- [21] P. Meinke, P. Liberator, *Curr. Med. Chem.* **2001**, *8*, 211–235.
- [22] K. L. Fessele, F. Wright, *Biol. Res. Nurs.* **2018**, *20*, 103–110.

- [23] Y. Zhang, *Genes Dev.* **2003**, *17*, 2733–2740.
- [24] T. G. Gillette, J. A. Hill, *Circ. Res.* **2015**, *116*, 1245–1253.
- [25] T. L. Newkirk, A. A. Bowers, R. M. Williams, *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 1293–1320.
- [26] J. Taunton, C. A. Hassig, S. L. Schreiber, *Science* **1996**, *272*, 408–411.
- [27] P. A. Marks, R. Breslow, *Nat. Biotechnol.* **2007**, *25*, 84–90.
- [28] C. M. Grozinger, C. A. Hassig, S. L. Schreiber, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, *96*, 4868–4873.
- [29] A. J. M. D. E. Ruijter, A. H. V. A. N. Gennip, H. N. Caron, S. Kemp, A. B. P. V. A. N. Kuilenburg, *Biochem. J.* **2003**, *370*, 737–749.
- [30] R. W. Johnstone, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2002**, *1*, 287–299.
- [31] T. A. Miller, D. J. Witter, S. Belvedere, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 5097–5116.
- [32] S. J. Crabb, M. Howell, H. Rogers, M. Ishfaq, A. Yurek-george, K. Carey, B. M. Pickering, P. East, R. Mitter, S. Maeda, P. W. M. Johnson, P. Townsend, K. Shin-ya, M. Yoshida, A. Ganesan, G. Packham, *Biochem. Pharmacol.* **2008**, *76*, 463–475.
- [33] N. Khan, M. Jeffers, S. Kumar, C. Hackett, F. Boldog, N. Khramtsov, X. Qian, E. Mills, S. C. Berghs, N. Carey, P. W. Finn, L. S. Collins, A. Tumber, J. W. Ritchie, P. B. Jensen, H. S. Lichenstein, M. Sehested, *Biochem J.* **2008**, *409*, 581–589.
- [34] K. B. Glaser, J. Li, M. J. Staver, R. Wei, D. H. Albert, S. K. Davidsen, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2003**, *310*, 529–536.
- [35] I. V Gregoretti, Y.-M. Lee, H. V Goodson, *J. Mol. Biol.* **2004**, *338*, 17–31.
- [36] W. S. Xu, R. B. Parmigiani, P. A. Marks, *Oncogene* **2007**, *26*, 5541–5552.
- [37] M. S. Finnin, J. R. Donigian, A. Cohen, V. M. Richon, R. A. Rifkind, P. A. Marks, R. Breslow, N. P. Pavletich, *Nature* **1999**, *401*, 188–193.
- [38] K. Vanommeslaeghe, F. De Proft, S. Loverix, D. Tourwé, P. Geerlings, *Bioorganic Med. Chem.* **2005**, *13*, 3987–3992.
- [39] A. R. Maolanon, H. M. E. Kristensen, L. J. Leman, M. R. Ghadiri, C. A. Olsen, *ChemBioChem* **2017**, *18*, 5–49.
- [40] N. J. Porter, D. W. Christianson, *ACS Chem. Biol.* **2017**, *12*, 2281–2286.
- [41] R. D. Süßmuth, A. Mainz, *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 3824–3878; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 3770–3821.
- [42] S. A. Sieber, M. A. Marahiel, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 715–738.
- [43] F. Lipmann, *Adv. Microb. Physiol.* **1981**, *21*, 227–266.
- [44] M. A. Marahiel, T. Stachelhaus, H. D. Mootz, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2651–2673.
- [45] L. Stryer, *Biochemistry*, Spektrum Akademischer Verlag GmbH, Heidelberg-Berlin-Oxford, **1996**.
- [46] U. Linne, M. A. Marahiel, *Methods Enzymol.* **2004**, *388*, 293–315.

- [47] P. J. Belshaw, C. T. Walsh, T. Stachelhaus, *Science* **1999**, *284*, 486–489.
- [48] R. S. Roy, A. M. Gehring, J. C. Milne, P. J. Belshaw, C. T. Walsh, *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 249–263.
- [49] E. Pfeifer, M. Pavela-Vrancic, H. von Döhren, H. Kleinkauf, *Biochemistry* **1995**, *34*, 7450–7459.
- [50] T. Stachelhaus, C. T. Walsh, *Biochemistry* **2000**, *39*, 5775–5787.
- [51] G. Weber, K. Schörgendorfer, E. Schneider-Scherzer, E. Leitner, *Curr. Genet.* **1994**, *26*, 120–125.
- [52] D. E. Ehmann, A. M. Gehring, C. T. Walsh, *Biochemistry* **1999**, *38*, 6171–6177.
- [53] A. J. Ullstrup, *J. Agric. Res.* **1941**, *63*, 331–334.
- [54] A. J. Ullstrup, *Annu. Rev. Phytopathol.* **1972**, *10*, 37–50.
- [55] R. P. Scheffer, A. J. Ullstrup, *Phytopathology* **1965**, *55*, 1037–1038.
- [56] W. D. Wight, R. Labuda, J. D. Walton, *BMC Microbiol.* **2013**, *13*, 1–11.
- [57] G. Brosch, R. Ransom, T. Lechner, J. D. Walton, P. Loidl, *Plant Cell* **1995**, *7*, 1941–1950.
- [58] R. B. Pringle, R. P. Scheffer, *Phytopathology* **1967**, *57*, 1169–1172.
- [59] R. B. Pringle, *Plant Physiol.* **1971**, *48*, 756–759.
- [60] J. M. Liesch, C. C. Sweeley, G. D. Staffeld, M. S. Anderson, D. J. Weber, R. P. Scheffer, *Tetrahedron* **1982**, *38*, 45–48.
- [61] M. L. Gross, D. McCrery, F. Crow, K. B. Tomer, M. R. Pope, L. M. Ciuffetti, H. W. Knoche, J. M. Daly, L. D. Dunkle, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5381–5384.
- [62] J. D. Walton, E. D. Earle, B. W. Gibson, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1982**, *107*, 785–794.
- [63] M. Kawai, D. H. Rich, J. D. Walton, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1983**, *111*, 398–403.
- [64] M. Kawai, D. H. Rich, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5309–5312.
- [65] R. E. Shute, M. Kawai, D. H. Rich, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 685–695.
- [66] M. Kijima, M. Yoshida, K. Sugita, S. Horinouchi, T. Beppu, *J. Biol. Chem.* **1993**, *268*, 22429–22435.
- [67] M. Yoshida, M. Kijima, M. Akita, T. Beppu, *J. Biol. Chem.* **1990**, *265*, 17174–17179.
- [68] J. E. Bradner, N. West, M. L. Grachan, E. F. Greenberg, S. J. Haggarty, T. Warnow, R. Mazitschek, *Nat. Chem. Biol.* **2010**, *6*, 238–243.
- [69] K. E. Joung, D.-K. Kim, Y. Y. Sheen, *Arch. Pharm. Res.* **2004**, *27*, 640–645.
- [70] J. M. Jin, S. Lee, J. Lee, S. R. Baek, J. C. Kim, S. H. Yun, S. Y. Park, S. Kang, Y. W. Lee, *Mol. Microbiol.* **2010**, *76*, 456–466.
- [71] G. F. Hoffmann, C.-D. Langhans, A. Schulze, *Lexikon Der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*, Springer-Verlag, Heidelberg, **2019**.
- [72] M. He, *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2006**, *33*, 401–407.

- [73] J. H. Ahn, Y. Q. Cheng, J. D. Walton, *Fungal Genet. Biol.* **2002**, *35*, 31–38.
- [74] Y.-Q. Cheng, J. D. Walton, *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 4906–4911.
- [75] N. L. Drake, H. D. Anspion, D. J. Draper, S. T. Haywood, *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 1536–1543.
- [76] G. Stork, A. Y. W. Leong, A. M. Touzin, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3491–3493.
- [77] R. Jaquier, R. Lazaro, H. Raniriseheno, P. Viallefont, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4735–4736.
- [78] R. Jaquier, R. Lazaro, H. Raniriseheno, P. Viallefont, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5525–5528.
- [79] R. Jaquier, R. Lazaro, H. Raniriseheno, P. Viallefont, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1987**, *30*, 22–32.
- [80] K. Umehara, K. Nakahara, S. Kiyoto, M. Iwami, M. Okamoto, H. Tanaka, M. Kohsaka, H. Aoki, H. Imanaka, *J. Antibiot. (Tokyo)*. **1983**, *36*, 478–483.
- [81] P. Proksch, R. Ebel, R. Edrada, F. Riebe, H. Liu, A. Diesel, M. Bayer, X. Li, W. Han Lin, V. Grebenyuk, W. E. G. Müller, S. Draeger, A. Zuccaro, B. Schulz, *Bot. Mar.* **2008**, *51*, 209–218.
- [82] M. Kawai, R. S. Pottorf, D. H. Rich, *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 2409–2411.
- [83] U. Schmidt, U. Beutler, A. Lieberknecht, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 344–346; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, *28*, 333–334.
- [84] U. Schmidt, A. Lieberknecht, H. Griesser, F. Bartkowiak, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 310–311; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, *23*, 318–320.
- [85] E. Hungerbühler, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 687–702.
- [86] W. R. Roush, R. J. Brownb, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1373–1378.
- [87] F. Roudesly, J. Oble, G. Poli, *J. Mol. Catal. A Chem.* **2017**, *426*, 275–296.
- [88] T. Brandhofer, O. García Mancheño, *European J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 6050–6067.
- [89] H. J. H. Fenton, *J. Chem. Soc. Trans.* **1894**, *65*, 899–910.
- [90] J. Volhard, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1892**, *267*, 172–185.
- [91] O. Dimroth, *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1898**, *31*, 2154–2156.
- [92] M. S. Kharasch, H. S. Isbell, *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, *53*, 3053–3059.
- [93] J. Chatt, J. M. Davidson, *J. Chem. Soc.* **1965**, *154*, 843–855.
- [94] D. H. Ess, W. A. Goddard, R. A. Periana, *Organometallics* **2010**, *29*, 6459–6472.
- [95] L. M. Xu, B. J. Li, Z. Yang, Z. J. Shi, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 712–733.
- [96] V. Farina, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1553–1582.
- [97] K. Muniz, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9576–9588; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9412–9423.
- [98] K. L. Hull, E. L. Lanni, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14047–14049.
- [99] D. Alberico, M. E. Scott, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174–238.
- [100] L. Zhao, C. J. Li, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7183–7186; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7075–7078.

- [101] L. Zhao, O. Basle, C. Li, *PNAS* **2009**, *106*, 4106–4111.
- [102] K. Li, G. Tan, J. Huang, F. Song, J. You, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 13180–13183; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12942–12945.
- [103] X. H. Wei, G. W. Wang, S. D. Yang, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 832–835.
- [104] Z. Q. Wang, M. Hu, X. C. Huang, L. B. Gong, Y. X. Xie, J. H. Li, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8705–8711.
- [105] L. Mendive-Tapia, S. Preciado, J. García, R. Ramón, N. Kielland, F. Albericio, R. Lavilla, *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 1–9.
- [106] J. J. Li, T. S. Mei, J. Q. Yu, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6552–6555; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6452–6455.
- [107] V. G. Zaitsev, D. Shabashov, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13154–13155.
- [108] B. V. S. Reddy, L. R. Reddy, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3391–3394.
- [109] G. He, B. Wang, W. A. Nack, G. Chen, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 635–645.
- [110] T. Kinsinger, U. Kazmaier, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7726–7730.
- [111] Q. Gou, G. Liu, L. Zhou, S. Chen, J. Qin, *European J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 6314–6318.
- [112] Q. Zhang, X.-S. Yin, K. Chen, S.-Q. Zhang, B.-F. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 8219–8226.
- [113] Q. Zhang, K. Chen, W. Rao, Y. Zhang, F.-J. Chen, B.-F. Shi, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 13833–13837; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 13588–13592.
- [114] L. D. Tran, O. Daugulis, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5278–5281; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5188–5191.
- [115] B. Wang, W. A. Nack, G. He, S. Y. Zhang, G. Chen, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 3952–3957.
- [116] T. Kinsinger, U. Kazmaier, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 5595–5600.
- [117] W. Gong, G. Zhang, T. Liu, R. Giri, J. Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16940–16946.
- [118] T. Liu, J. X. Qiao, M. A. Poss, J. Q. Yu, *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 11064–11067; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 10924–10927.
- [119] G. Chen, Z. Zhuang, G. C. Li, T. G. Saint-Denis, Y. Hsiao, C. L. Joe, J. Q. Yu, *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 1528–1531; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 1506–1509.
- [120] P. X. Shen, L. Hu, Q. Shao, K. Hong, J. Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 6545–6549.
- [121] Y. Wang, G. X. Li, G. Yang, G. He, G. Chen, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 2679–2683.
- [122] N. Rodríguez, J. A. Romero-Revilla, M. Á. Fernández-Ibáñez, J. C. Carretero, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 175–179.
- [123] B. B. Zhan, Y. Li, J. W. Xu, X. L. Nie, J. Fan, L. Jin, B. F. Shi, *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 5960–5964; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 5858–5862.
- [124] D. S. Matteson, D. Majumdar, *Organometallics* **1983**, *2*, 1529–1535.
- [125] D. S. Matteson, R. W. H. Mah, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2599–2603.

- [126] D. S. Matteson, B. S. L. Collins, V. K. Aggarwal, E. Ciganek, *Org. React.* **2021**, *105*, 427–860.
- [127] D. S. Matteson, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10009–10023.
- [128] D. S. Matteson, H. W. Man, O. C. Ho, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4560–4566.
- [129] D. S. Matteson, M. L. Peterson, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5116–5121.
- [130] D. S. Matteson, E. C. Beedle, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4499–4502.
- [131] D. S. Matteson, E. C. Beedle, E. Christenson, M. A. Dewey, M. L. Peterson, *J. Label. Compd. Radiopharm.* **1988**, *25*, 675–683.
- [132] O. Andler, U. Kazmaier, *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 4866–4870.
- [133] M. Tost, O. Andler, U. Kazmaier, *European J. Org. Chem.* **2021**, *2021*, 6459–6471.
- [134] H. Reichenbach, *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2001**, *27*, 149–156.
- [135] D. E. Whitworth, *Myxobacteria: Multicellularity and Differentiation*, ASM Press, Chicago, **2007**.
- [136] K. J. Weissman, R. Müller, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1276–1295.
- [137] H. B. Kaplan, *Curr. Opin. Microbiol.* **2003**, *6*, 572–577.
- [138] R. O. Garcia, D. Krug, R. Müller, *Methods Enzymol.* **2009**, *458*, 59–91.
- [139] N. S. Cortina, D. Krug, A. Plaza, O. Revermann, R. Müller, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 836–841; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *51*, 811–816.
- [140] N. S. Cortina, Pathways to Products : Exploring the Biosynthetic Depth of Myxococcus Xanthus by Comprehensive Secondary Metabolite Profiling, Universität des Saarlandes, **2013**.
- [141] A. von Tesmar, Investigation of Bacterial Secondary Metabolite Pathways, Universität des Saarlandes, **2017**.
- [142] M. Robello, E. Barresi, E. Baglini, S. Salerno, S. Taliani, F. Da Settimo, *J. Med. Chem.* **2021**, *64*, 3508–3545.
- [143] R. Venkataramanan, A. Jain, E. Cadoff, V. Warty, K. Iwasaki, T. E. Starzl, *Transplant. Proc.* **1990**, *22*, 52–56.
- [144] J. Li, S. G. Kim, J. Blenis, *Cell Metab.* **2014**, *19*, 373–379.
- [145] M. Nakajima, A. Torikata, H. Tamaoki, T. Haneishi, M. Arai, *J. Antibiot. (Tokyo)*. **1983**, *36*, 967–975.
- [146] D. Cuerrier, T. Moldoveanu, J. Inoue, P. L. Davies, R. L. Campbell, *Biochemistry* **2006**, *45*, 7446–7452.
- [147] K. Kahn, T. C. Bruice, *Bioorganic Med. Chem.* **2000**, *8*, 1881–1891.
- [148] D. Zeng, Y. Ma, R. Zhang, Q. Nie, Z. Cui, Y. Wang, L. Shang, Z. Yin, *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 1762–1766.
- [149] S. F. Brady, J. T. Sisko, K. J. Stauffer, C. D. Colton, H. Qiu, S. D. Lewis, A. S. Ng, J. A. Shafer, M. J. Bogusky, D. F. Veber, R. F. Nutt, *Bioorganic Med. Chem.* **1995**, *3*, 1063–1078.
- [150] G. G. Xu, F. A. Etzkorn, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 696–699.

- [151] C. De Risi, G. P. Pollini, V. Zanirato, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 3241–3305.
- [152] A. Papanikos, J. Rademann, M. Meldal, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2176–2181.
- [153] B. Song, S. Wang, C. Sun, H. Deng, B. Xu, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8982–8986.
- [154] J. Shao, X. Huang, S. Wang, B. Liu, B. Xu, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 573–579.
- [155] C. Allais, T. Constantieux, J. Rodriguez, *Synthesis (Stuttg.)* **2009**, *2009*, 2523–2530.
- [156] A. Y. Shaw, C. R. Denning, C. Hulme, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4151–4153.
- [157] N. Mupparapu, S. Khan, S. Battula, M. Kushwaha, A. P. Gupta, Q. N. Ahmed, R. A. Vishwakarma, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1152–1155.
- [158] C. Zhang, X. Zong, L. Zhang, N. Jiao, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3280–3283.
- [159] Z. Yang, Z. Zhang, N. A. Meanwell, J. F. Kadow, T. Wang, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1103–1105.
- [160] M. Bouma, G. Masson, J. Zhu, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2748–2751.
- [161] J. M. Grassot, G. Masson, J. Zhu, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 961–964; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 947–950.
- [162] J. C. Chen, B. J. Uang, P. C. Lyu, J. Y. Chang, K. J. Liu, C. C. Kuo, H. P. Hsieh, H. C. Wang, C. S. Cheng, Y. H. Chang, M. D. T. Chang, W. S. W. Chang, C. C. Lin, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 4545–4549.
- [163] H. H. Wasserman, A. K. Petersen, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 953–956.
- [164] P. Ács, E. Müller, G. Rangits, T. Lóránd, L. Kollár, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 12051–12056.
- [165] M. Iizuka, Y. Kondo, *Chem. Commun.* **2006**, 1739–1741.
- [166] G. Liao, X. S. Yin, K. Chen, Q. Zhang, S. Q. Zhang, B. F. Shi, *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 1–9.
- [167] T. Kinsinger, Modifizierung von Aminosäuren Und Peptiden via C-H-Funktionalisierung, Universität des Saarlandes, **2017**.
- [168] E. A. Mash, K. A. Nelson, S. Van Deusen, S. B. Hemperly, *Org. Synth.* **1990**, *68*, 92.
- [169] A. Horn, U. Kazmaier, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4595–4599.
- [170] G. S. Silverman, P. E. Rakita, *Handbook of Grignard Reagents*, Marcel Dekker Inc., New York/Basel, **1996**.
- [171] C. Herber, B. Breit, *European J. Org. Chem.* **2007**, *2007*, 3512–3519.
- [172] M. Kretschmer, M. Dieckmann, P. Li, S. Rudolph, D. Herkommer, J. Troendlin, D. Menche, *Chem. - A Eur. J.* **2013**, *19*, 15993–16018.
- [173] O. C. Ho, R. Soundararajan, J. Lu, D. S. Matteson, Z. Wang, X. Chen, M. Wei, R. D. Willett, *Organometallics* **1995**, *14*, 2855–2860.
- [174] W. C. Hiscox, D. S. Matteson, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8315–8316.
- [175] D. S. Matteson, K. M. Sadhu, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2077–2078.
- [176] D. S. Matteson, H.-W. Man, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5734–5741.

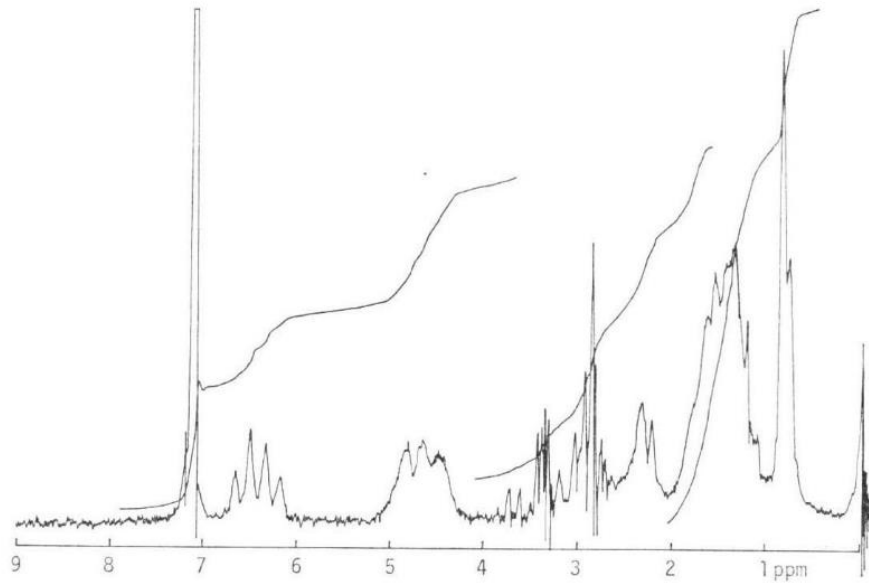
- [177] D. J. Baek, R. Bittman, *Chem. Phys. Lipids* **2013**, 175–176, 99–104.
- [178] J. N. Gorges, Totalsynthese von Lagunamid A Und Chloromyxamid A, Universität des Saarlandes, **2017**.
- [179] P. G. M. Wuts, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, **2014**.
- [180] L. S. Fitzgerald, M. L. O'Duill, *Chem. - A Eur. J.* **2021**, 27, 8411–8436.
- [181] N. A. Isley, Y. Endo, Z. C. Wu, B. C. Covington, L. B. Bushin, M. R. Seyedsayamdost, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 17361–17369.
- [182] A. Titz, Z. Radic, O. Schwardt, B. Ernst, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2383–2385.
- [183] Y. Zhu, X. Chen, *ChemBioChem* **2017**, 18, 1286–1296.
- [184] Z. Wang, X. Wang, P. Wang, J. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 10374–10381.
- [185] T. Nakagawa, A. Kasatkin, F. Sato, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3207–3210.
- [186] X.-L. Wang, Y.-Y. Yang, H.-J. Chen, Y. Wu, D.-S. Ma, *Tetrahedron* **2014**, 70, 4571–4579.
- [187] Y. Tsuda, M. Nishimura, T. Kobayashi, Y. Sato, K. Kanemitsu, *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, 39, 2883–2887.
- [188] B. Badet, M. Julia, M. Ramirez-Munoz, C. A. Sarrazin, *Tetrahedron* **1983**, 39, 3111–3125.
- [189] M. Sedighi, M. A. Lipton, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1473–1475.
- [190] D. Mu, F. Gao, G. Chen, G. He, *ACS Catal.* **2017**, 7, 1880–1885.
- [191] B. L. Elbert, D. S. W. Lim, H. G. Gudmundsson, J. A. O'Hanlon, E. A. Anderson, *Chem. - A Eur. J.* **2014**, 20, 8594–8598.
- [192] M. Kohr, Direkte Haloallylierung von Aminosäuren Und Dipeptiden Und Untersuchungen Zur Synthese von L-Lysin-D4, Universität des Saarlandes, **2017**.
- [193] J. Podlech, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 507–509; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 471–472.
- [194] D. P. Zarezin, O. I. Shmatova, V. G. Nenajdenko, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16, 5987–5998.
- [195] H. Meier, K. Zeller, *Angew. Chem.* **1975**, 87, 52–63; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, 14, 32–43.
- [196] P. Wipf, Z. Wang, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1605–1607.
- [197] L. C. Vishwakarma, O. D. Stringer, F. A. Davis, *Org. Synth.* **1988**, 66, 203.
- [198] S. Hanessian, B. Vanasse, *Can. J. Chem.* **1993**, 71, 1401–1406.
- [199] K. Furukawa, M. Shibuya, Y. Yamamoto, *Org. Lett.* **2015**, 17, 2282–2285.
- [200] K. Furukawa, H. Inada, M. Shibuya, Y. Yamamoto, *Org. Lett.* **2016**, 18, 4230–4233.
- [201] G. K. Newton, T. R. Perrior, K. Jenkins, M. R. Major, R. E. Key, M. R. Stewart, S. Firth-clark, S. M. Lloyd, J. Zhang, N. J. Francis-Newton, J. P. Richardson, J. Chen, P. Lai, D. R. Garrod, C. Robinson, *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 9447–9462.

- [202] W. Uhl, A. Kyriatsoulis, *Namen- Und Schlagwort-Reaktionen in Der Organischen Chemie*, Friedr. Vieweg & Sohn, Braunschweig, **1984**.
- [203] D. T. Mowry, *Chem. Rev.* **1948**, *42*, 189–283.
- [204] T. Wakimoto, T. Asakawa, S. Akahoshi, T. Suzuki, K. Nagai, H. Kawagishi, T. Kan, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 1200–1202; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1168–1170.
- [205] Y. Luo, G. Evindar, D. Fishlock, G. A. Lajoie, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3807–3809.
- [206] C. Tran Van, D. Nennstiel, J. Scherkenbeck, *Bioorganic Med. Chem.* **2015**, *23*, 3278–3286.
- [207] M. B. Becker, Untersuchungen Zur Oxidation Eines α -Hydroxyamids an Einem Myxoprincomid-Analogon, Universität des Saarlandes, **2020**.
- [208] S. Tanaka, H. Saburi, Y. Ishibashi, M. Kitamura, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1873–1875.
- [209] D. Farran, A. M. Z. Slawin, P. Kirsch, D. O'Hagan, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7168–7171.
- [210] S. Yamashita, D. Hayashi, A. Nakano, Y. Hayashi, M. Hirama, *J. Antibiot. (Tokyo)*. **2016**, *69*, 31–50.
- [211] B. C. Schroeder, T. Kurosawa, T. Fu, Y. C. Chiu, J. Mun, G. J. N. Wang, X. Gu, L. Shaw, J. W. E. Kneller, T. Kreouzis, M. F. Toney, Z. Bao, *Adv. Funct. Mater.* **2017**, *27*, 1–8.
- [212] Z. M. Wang, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8302–8303.
- [213] M. S. Scott, A. C. Lucas, C. A. Luckhurst, J. C. Prodger, D. J. Dixon, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1313–1327.
- [214] D. S. Matteson, R. Soundararajan, O. C. Ho, W. Gatzweiler, *Organometallics* **1996**, *15*, 152–163.
- [215] D. J. Blair, C. J. Fletcher, K. M. P. Wheelhouse, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 5658–5661; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5552–5555.
- [216] I. Erdelmeier, G. Bülow, C. W. Woo, J. Decker, G. Raabe, H. J. Gais, *Chem. - A Eur. J.* **2019**, *25*, 8371–8386.
- [217] D. Michelot, *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 1705–1711.
- [218] X. Zhang, X. Jia, L. Fang, N. Liu, J. Wang, X. Fan, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5024–5027.
- [219] M. Sedighi, S. Çalimsiz, M. A. Lipton, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9517–9518.
- [220] M. A. Hostetler, M. A. Lipton, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 7762–7770.
- [221] G. Meyer-Eppler, L. Kuchler, C. Tenten, C. Benkhäuser, S. Brück, A. Lützen, *Synth.* **2014**, *46*, 1085–1090.
- [222] C. Dai, C. R. J. Stephenson, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3453–3455.
- [223] S. P. Bew, S. D. Bull, S. G. Davies, E. D. Savory, D. J. Watkin, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9387–9401.
- [224] J. E. Dettwiler, W. D. Lubell, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 177–179.
- [225] J. Bayardon, D. Sinou, *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16*, 2965–2972.

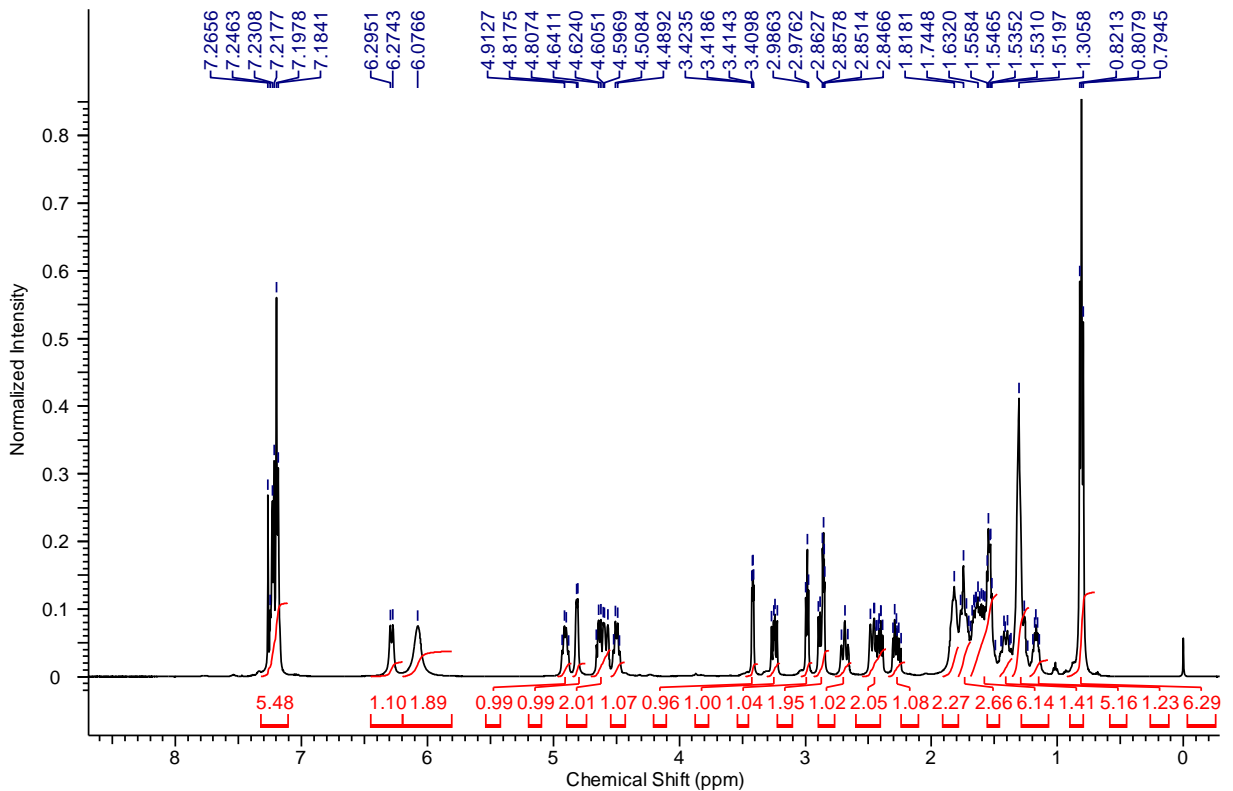
7. Anhang

7.1 NMR-Spektren der Naturstoffe

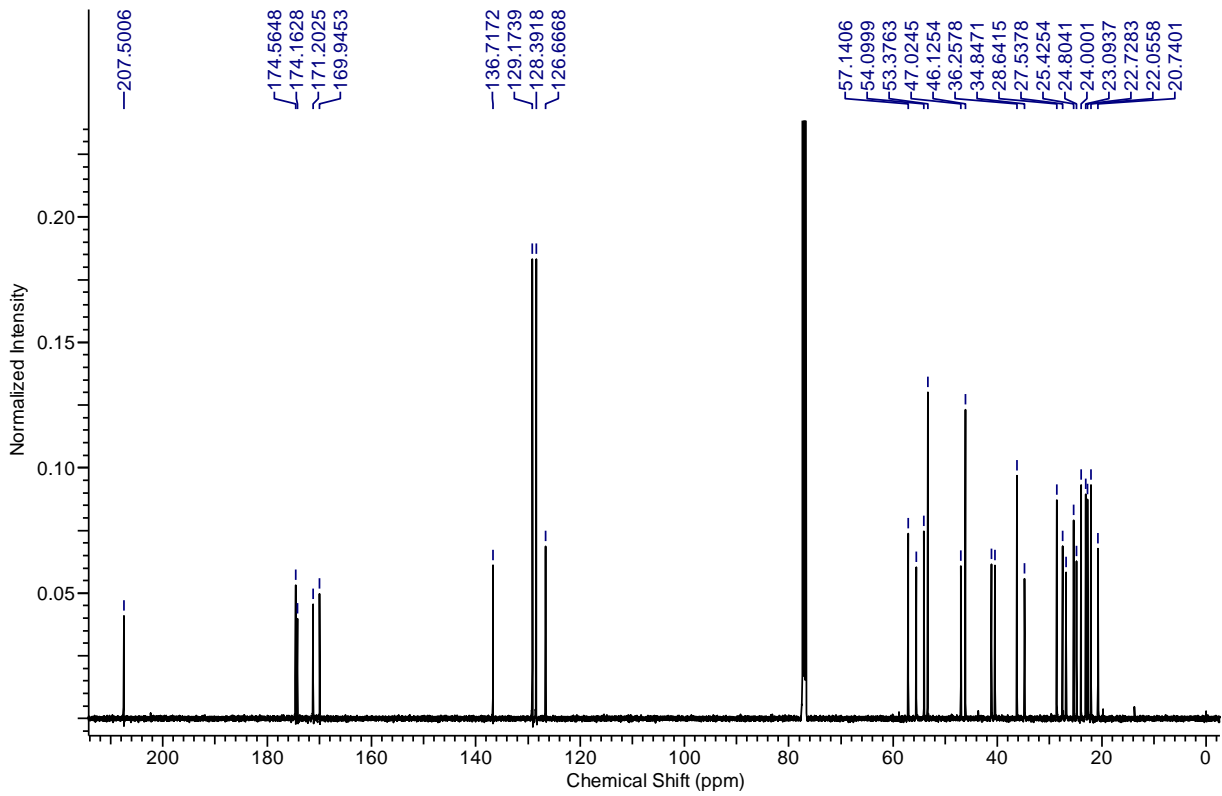
7.1.1 NMR-Spektren von WF-3161



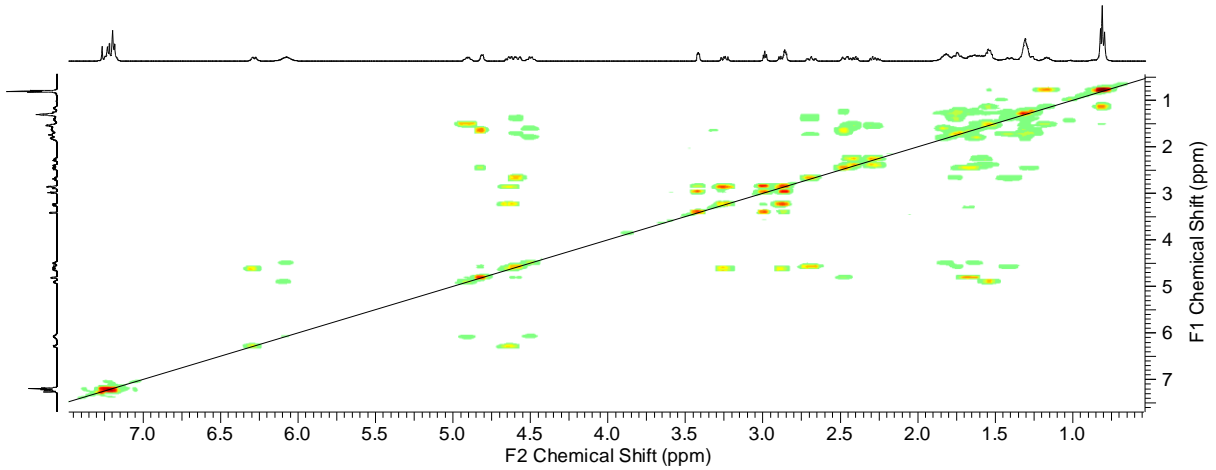
^1H -NMR Spektrum (unbekannte Feldstärke, CDCl_3) des von Umehara^[80] isolierten WF-3161.



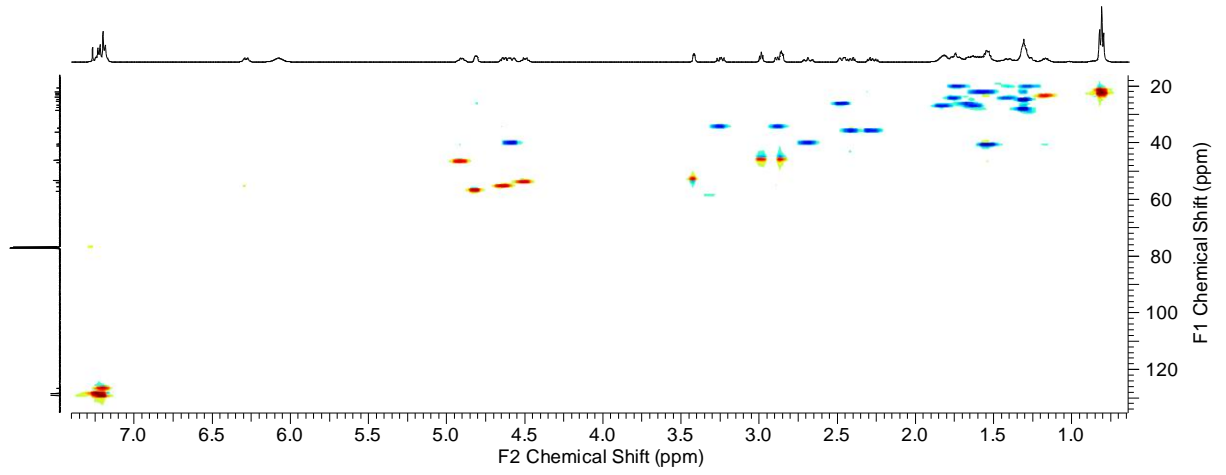
^1H -NMR Spektrum (500 MHz, CDCl_3) des synthetisierten WF-3161.



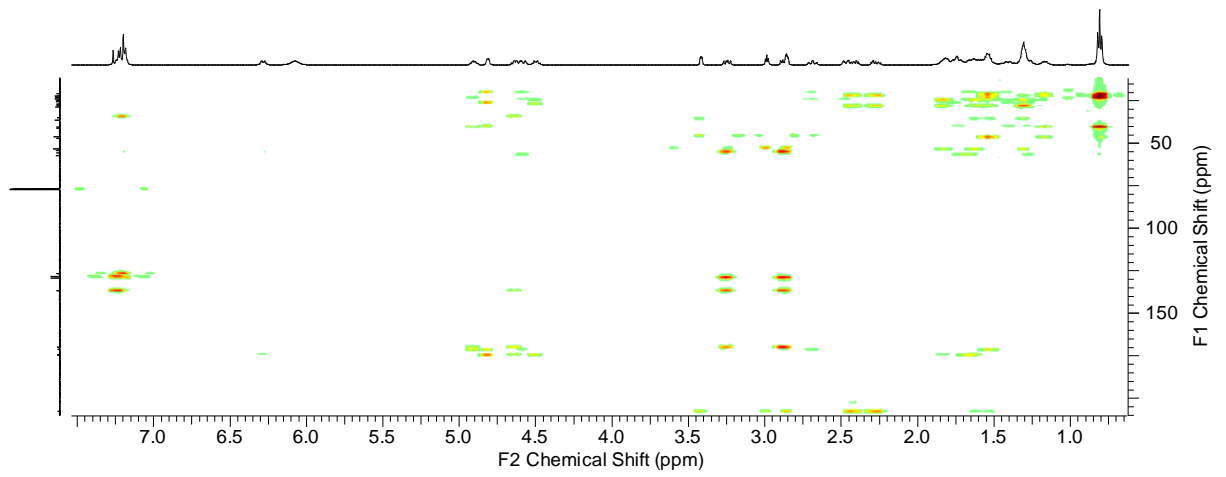
^{13}C -NMR Spektrum (125 MHz, CDCl_3) des synthetisierten WF-3161.



HH-COSY Spektrum des synthetisierten WF-3161.

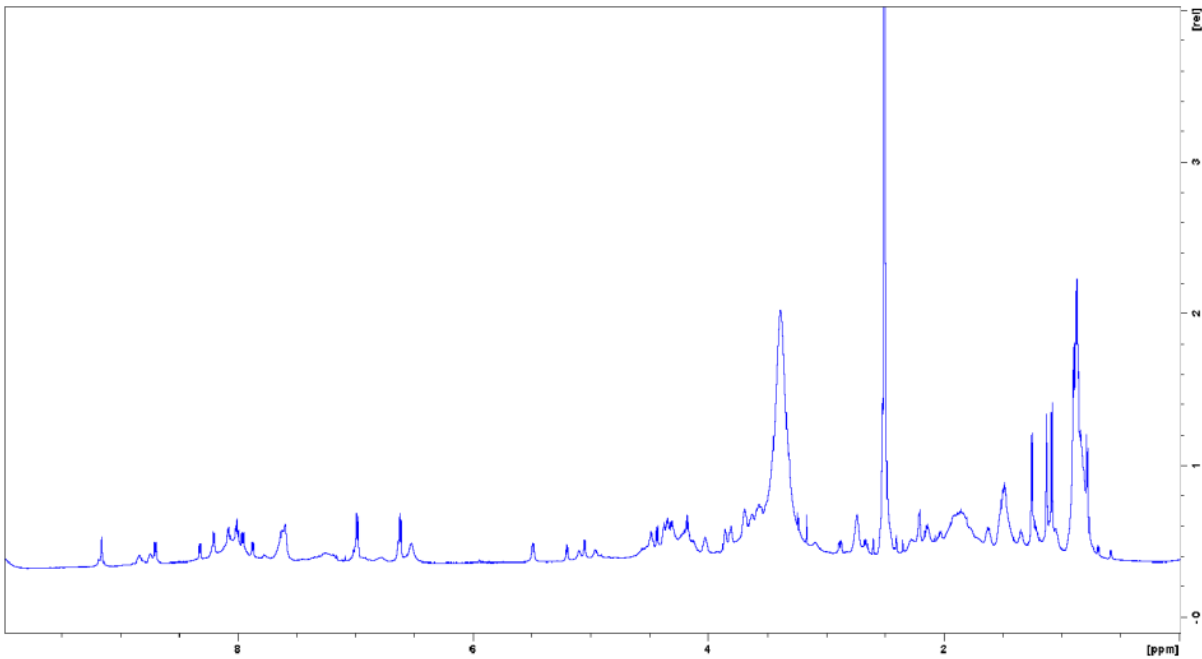


HSQCed Spektrum des synthetisierten WF-3161.

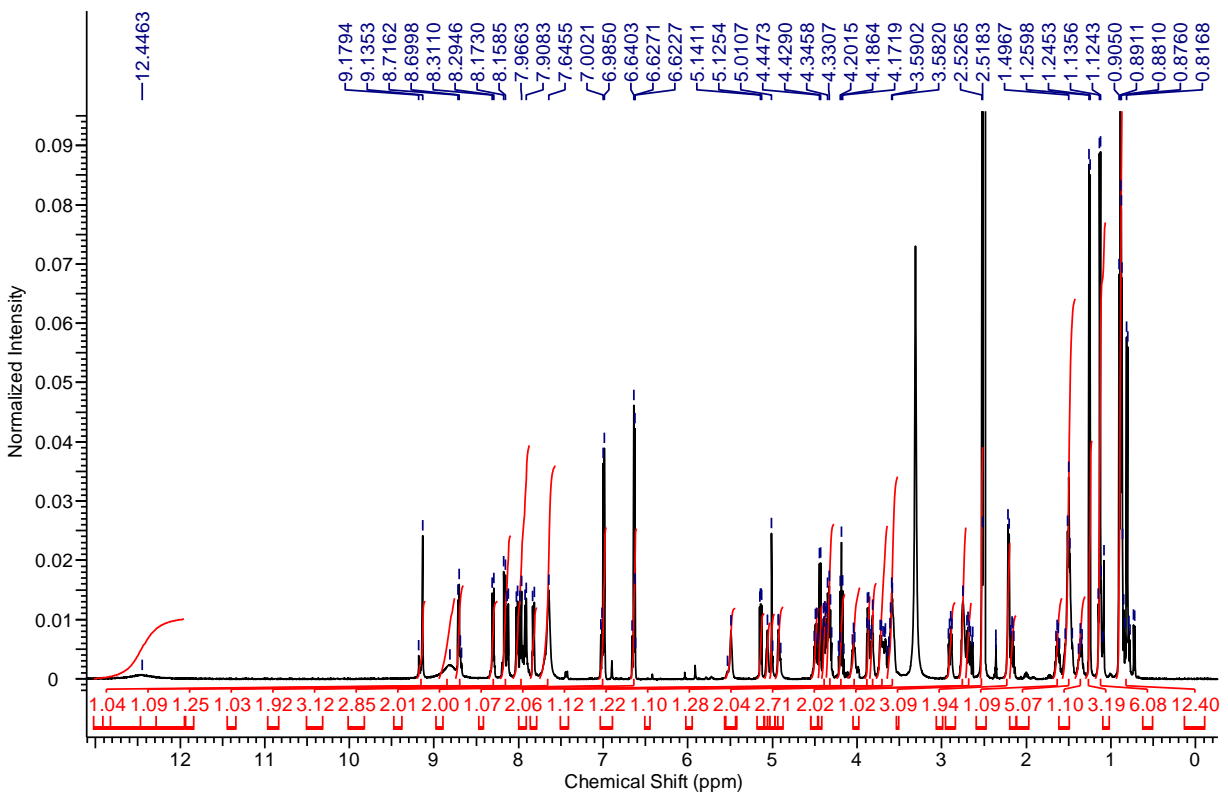


HMBC Spektrum des synthetisierten WF-3161.

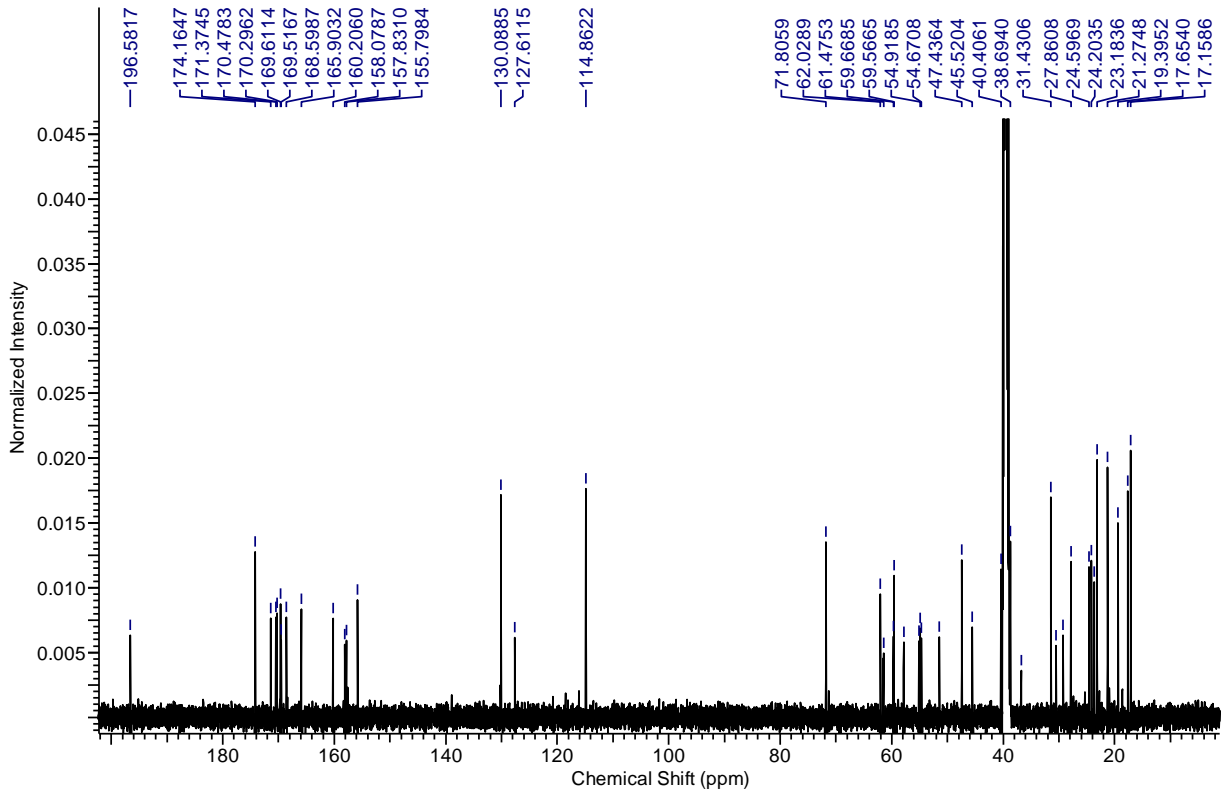
7.1.2 NMR-Spektren von Myxoprincomid und Datenvergleich



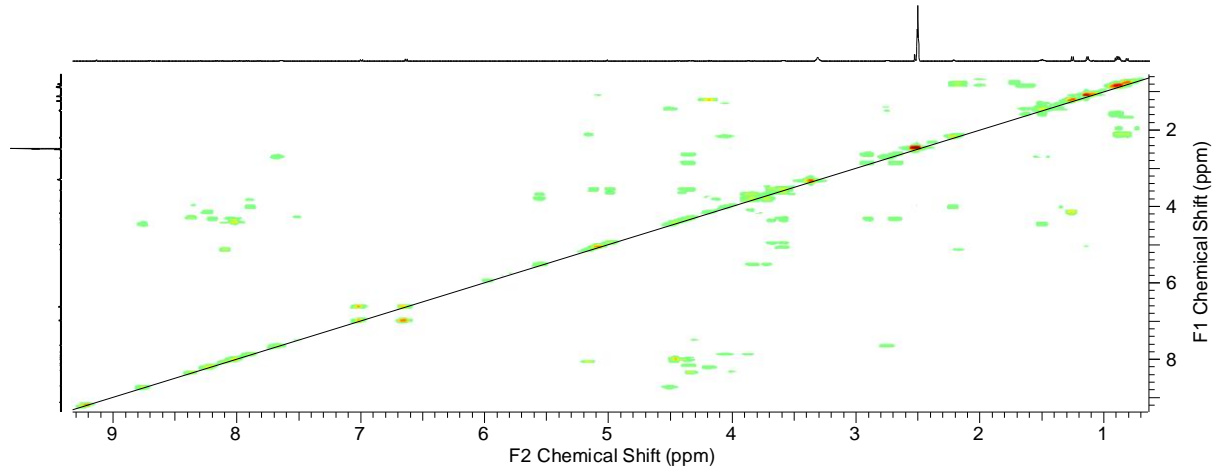
^1H -NMR Spektrum (700 MHz, DMSO-d_6) des von Müller *et al.*^[139] isolierten Myxoprincomid.



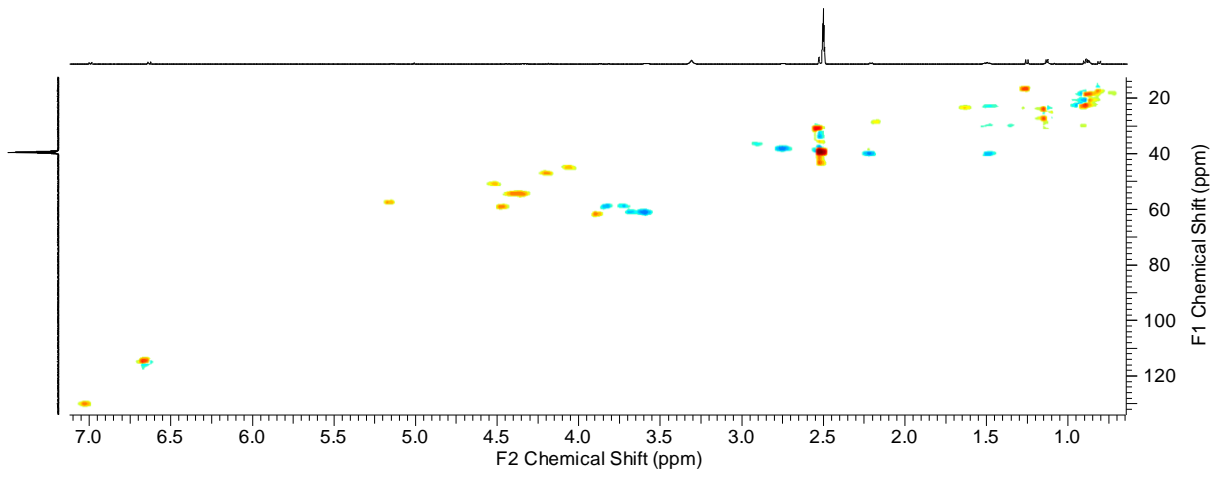
^1H -NMR Spektrum (500 MHz, DMSO-d_6) des synthetisierten Myxoprincomid.



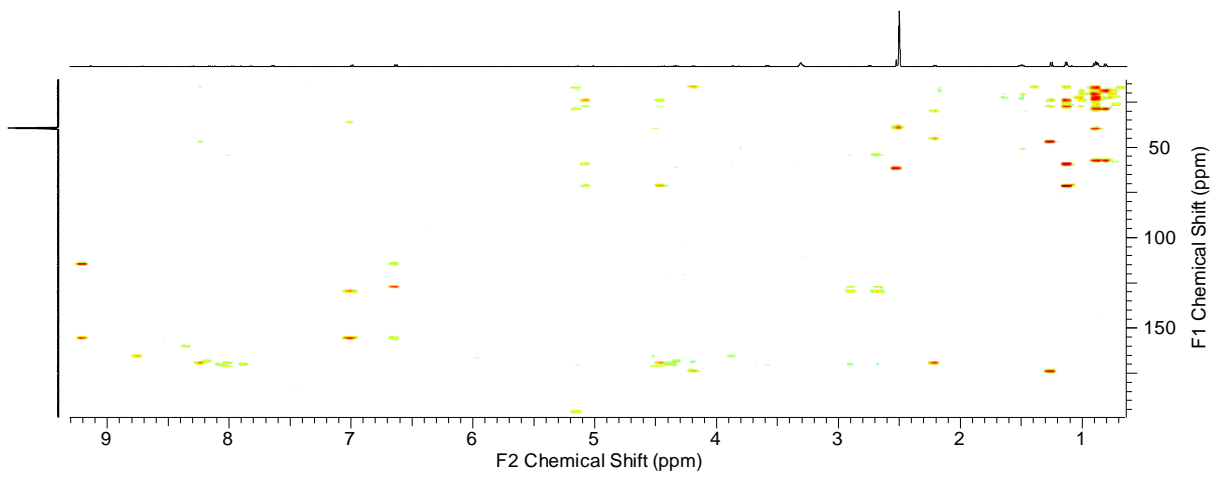
¹³C-NMR Spektrum (125 MHz, DMSO-d₆) des synthetisierten Myxoprincomid.



HH-COSY Spektrum des synthetisierten Myxoprincomid.



HSQC Spektrum des synthetisierten Myxoprincomid.



HMBC Spektrum des synthetisierten Myxoprincomid.

Datenvergleich der ^1H -Spektren von Myxoprincomid

AS	Nr.	δ (isoliert) [ppm]	δ (synthetisiert) [ppm]	$\Delta\delta$ [ppm]
NmeSer	2	3.86	3.87	0.01
	3	3.82	3.82	0.00
		3.69	3.72	0.03
	NH_2^+	8.83	8.81	-0.02
		8.74	8.81	0.07
	Nme	2.51	2.53	0.02
	OH	5.50	5.49	-0.01
Leu	2	4.48	4.49	0.01
	3	1.48	1.49	0.01
	4	1.63	1.63	0.00
	5	0.87	0.87	0.00
	6	0.89	0.90	0.01
	NH	8.70	8.71	0.01
OH-Val	2	4.43	4.44	0.01
	4	1.13	1.14	0.01
	5	1.08	1.12	0.04
	NH	7.96	7.92	-0.04
	OH	5.05	5.01	-0.04
Ser1	2	4.38	4.39	0.01
	3	3.68	3.68	0.00
		3.56	3.59	0.03
	OH	4.96	4.92	-0.04
	NH	8.00	7.97	-0.03
2-oxo-β-Leu	3	5.20	5.14	-0.06
	4	2.15	2.17	0.02
	5	0.87	0.88	0.01
	6	0.78	0.80	0.02
	NH	8.01	8.02	0.01
Ser2	2	4.31	4.34	0.03
	3	3.64	3.59	-0.05
		3.58	3.59	0.01
	OH	5.10	5.06	-0.04
	NH	8.32	8.30	-0.02
Tyr	2	4.35	4.34	-0.01
	3	2.88	2.90	0.02
		2.67	2.68	0.01
	2', 6'	6.99	6.99	0.00
	3', 5'	6.62	6.63	0.01
	OH	9.16	9.14	-0.02
	NH	8.08	8.13	0.05
β-Lys	2	2.20	2.21	0.01
	3	4.03	4.04	0.01

Anhang

	4	1.48	1.48	0.00
		1.34	1.36	0.02
	5	1.48	1.49	0.01
		1.34	1.46	0.12
	6	2.73	2.75	0.02
	NH ₃ ⁺	7.61	7.65	0.04
	NH	7.88	7.82	-0.06
Ala	2	4.18	4.19	0.01
	3	1.25	1.25	0.00
	NH	8.21	8.17	-0.04

Datenvergleich der ¹³C-Spektren von Myxoprincomid

AS	Nr.	δ (isoliert) [ppm]	δ (synthetisiert) [ppm]	Δδ [ppm]
NmeSer	1	165.4	165.9	0.5
	2	61.5	62.0	0.5
	3	59.2	59.6	0.4
	Nme	31.1	31.4	0.3
Leu	1	171.1	171.4	0.3
	2	51.1	51.5	0.4
	3	40.1	40.4	0.3
	4	23.9	24.2	0.3
	5	21.1	21.3	0.2
	6	22.8	23.2	0.4
OH-Val	1	169.4	169.5	0.1
	2	59.3	59.7	0.4
	3	71.3	71.8	0.5
	4	27.7	27.9	0.2
	5	24.5	24.6	0.1
Ser1	1	169.9	170.5	0.6
	2	54.4	54.9	0.5
	3	61.4	61.5	0.1
2-oxo-β-Leu	1	159.8	160.2	0.4
	2	196.4	196.6	0.2
	3	57.2	57.9	0.7
	4	29.0	29.2	0.2
	5	18.9	19.4	0.5
	6	17.3	17.7	0.4
Ser2	1	168.3	168.6	0.3
	2	54.8	55.1	0.3
	3	61.1	61.6	0.5
Tyr	1	170.0	170.3	0.3
	2	54.3	54.7	0.4
	3	36.6	36.8	0.2

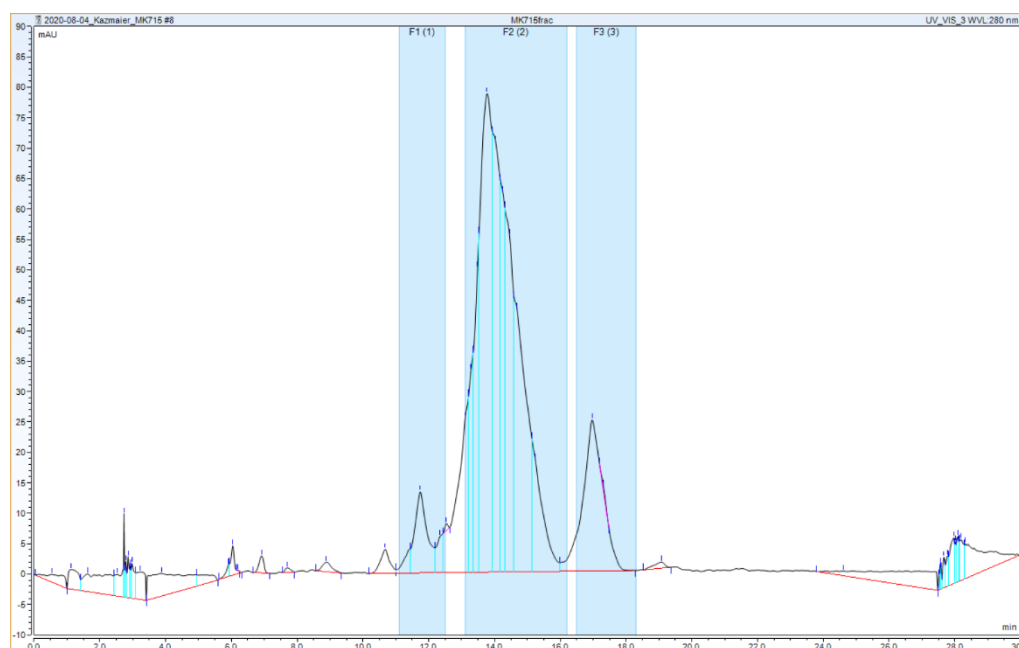
Anhang

	1'	127.2	127.6	0.4
	2', 6'	129.9	130.1	0.2
	3', 5'	114.4	114.9	0.5
	4'	155.3	155.8	0.5
β-Lys	1	169.4	169.6	0.2
	2	40.1	40.4	0.3
	3	45.1	45.5	0.4
	4	30.2	30.5	0.3
	5	23.5	23.7	0.2
	6	38.3	38.7	0.4
Ala	1	173.9	174.2	0.3
	2	47.1	47.4	0.3
	3	16.8	17.2	0.4

7.1.3 MS/MS-Vergleich und UPLC-Messung von Myxoprincomid

Vergleich der MS/MS Fragmentierungsmuster von Myxoprincomid.

Fragmentmasse (isoliertes Mxp) [Da] Kollisionsenergie = 35 eV	Fragmentmasse (synthetisiertes Mxp) [Da] Kollisionsenergie = 20.3-30.4 eV
1011.5	-
993.7	-
975.7	-
910.2	910.5
892.1	892.5
874.1	-
797.2	797.4
779.2	779.4
682.2	682.3
664.1	664.3
646.1	646.3
595.1	595.3
330.1	330.2
215.0	215.1
187.1	187.1



UV-Chromatogramm des synthetisierten Myxoprincomid.

Copyright

Abbildung M6: Reprinted with permission from Porter, N. J. & Christianson, D. W. Binding of the Microbial Cyclic Tetrapeptide Trapoxin A to the Class I Histone Deacetylase HDAC8. *ACS Chem. Biol.* **12**, 2281–2286 (2017). Copyright 2022 American Chemical Society.