

Studien zur Synthese und Modifikation von Crocapeptin A

Dissertation

zur Erlangung des Grades des
Doktors der Naturwissenschaften
der Naturwissenschaftlich-Technischen Fakultät III
Chemie, Pharmazie, Bio- und Werkstoffwissenschaften
der Universität des Saarlandes

vorgelegt von

Dipl.-Chem. Claudia Karl

Saarbrücken, August 2016

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von Oktober 2011 bis August 2016 am Lehrstuhl für Organische Chemie an der Universität des Saarlandes in der Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Dr. Uli Kazmaier.

Tag des Kolloquiums

04. November 2016

Dekan der Naturwissenschaftlich-Technischen Fakultät

Univ.-Prof. Dr. Guido Kickelbick
Universität des Saarlandes

Prüfungsausschuss

Prof. Dr. Johann Jauch (Vorsitzender des Prüfungsausschusses)
Universität des Saarlandes

Prof. Dr. Uli Kazmaier (Berichterstatter)
Universität des Saarlandes

Prof. Dr. Andreas Speicher (Berichterstatter)
Universität des Saarlandes

Dr. Silke Wenzel (Akademische Beisitzerin)
Universität des Saarlandes

Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Entwicklung einer schritteffizienten Synthese von Crocapeptin A, die für die Herstellung von Derivaten von Crocapeptinen verwendet werden kann. Darüber hinaus wurde eine Methode zur Modifikation von Di- bzw. Tripeptiden via allylischer Alkylierung entwickelt, die für eine „late-stage“ Funktionalisierung zum Erhalt von Crocapeptin-analogen Verbindungen angewendet werden kann. Die Synthesestrategie bezüglich des Depsipeptids zielte auf den Aufbau des cyclischen Kerns ab, an den anschließend die Einführung verschiedener Seitenketten möglich ist. In dieser Arbeit wurden zwei verschiedene Strategien zur Synthese des cyclischen Kerns bezüglich Ihrer Effizienz und Anwendbarkeit verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass eine lineare Synthese zum Aufbau des Hexapeptids mit anschließendem Ringschluss der konvergenten Synthese vorzuziehen ist. Dies zeigte sich insbesondere in der Epimerisierungsempfindlichkeit der einzelnen Bausteine in der konvergenten Synthese. Die Studien zur Peptidmodifizierung via allylischer Alkylierung am Di- bzw. Tripeptid zeigten deutlich, dass hydroxylierte und nicht-proteinogene Aminosäuren in den zu alkylierenden Peptiden die Reaktion limitieren. Schließlich konnte eine Methode entwickelt werden, bei der Allylglycin als Precursor für eine funktionalisierte Aminosäure diente. Dieser konnte im Anschluss der allylischen Alkylierung in das 5-Hydroxynorvalin überführt werden.

Abstract

The goal of this thesis was the development of a step efficient Synthesis of Crocapeptin A which can be used for the production of derivatives of Crocapeptins. Furthermore Di- and Tripeptides were modified via an allylic Alkylation. This method can be applied for a late-stage-functionalisation to obtain analogues of Crocapeptin. The strategy of the synthesis of the Depsipeptide primarily focuses on the construction of the cyclic core. Afterwards the introduction of different sidechains should be possible. In this thesis two different synthetic strategies for the cyclic core are compared with respect to efficiency and universal applicability. It has been shown that the linear synthesis of the Hexapeptide with a subsequent ringclosure is preferred compared to the convergent synthesis. This was indicated by epimerisation of several buildingblocks during peptidecouplings. The studies of peptidomodification towards Di- and Tripeptides via allylic alkylations clearly show that hydroxy-containing and non-proteinogenic aminoacids can limit the reaction. Finally, a method was developed, in which allylglycin is used as precursor for the functionalized sidechain. After the allylic alkylation allylglycin is transformed to the original 5-Hydroxynorvaline.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	v
1 Einleitung	1
1.1 Anwendungsgebiet Haut	2
1.2 Crocapeptine als Serinproteaseninhibitoren	4
1.3 Aufbau dieser Arbeit	5
2 Kenntnisstand	7
2.1 Grundlagen der Proteasen	7
2.1.1 Serinproteasen	7
2.1.2 Aufbau und Struktur chymotrypsinogener Proteasen	8
2.1.3 Inhibitoren von Serinproteasen	11
2.2 Cyanopeptoline	19
2.3 Crocapeptine	23
2.3.1 Biosynthese der Crocapeptine	26
2.4 Synthesen von Cyanopeptolinen	30
2.4.1 Synthese von Somamid A	32
2.4.2 Synthese von Micropeptin T20	34
2.4.3 Lineare Synthese von <i>Novartis</i>	37
2.4.4 Synthese von Lyngbyastatin 7	40
2.4.5 Zusammenfassung	43
2.5 Peptidmodifizierung	44
2.5.1 Allylische Alkylierung an Peptidbausteinen	51
3 Aufgabenstellung und Retrosynthese	55
3.1 Aufgabenstellung	55
3.2 Retrosynthese	57
4 Ergebnisse und Diskussion	61
4.1 Synthesestrategien zum Aufbau des Makrocyclus der Crocapeptine	61
4.1.1 Die konvergente Synthesestrategie	61
4.1.2 Lineare Synthese	71
4.1.3 Synthese der Seitenkette	78
4.2 Allylische Alkylierung von Peptidbausteinen	80
4.2.1 Allylische Alkylierung am Tripeptid	81
4.2.2 Allylische Alkylierung von Dipeptiden	84
5 Zusammenfassung	91

6	Ausblick	97
7	Experimenteller Teil	101
7.1	Allgemeine Angaben	101
7.2	Allgemeine Arbeitsvorschriften	104
7.3	Synthese der Verbindungen	107
A	Liste der Cyanopeptoline	205
B	Liste der Aminosäuren	219
	Abkürzungsverzeichnis	223
	Literaturverzeichnis	227

Kapitel 1

Einleitung

Die Wirkstoffe vieler Medikamente basieren auf Strukturen natürlicher Herkunft, wie z.B. Aspirin, das durch Acetylierung der aus der Weidenrinde enthaltenen Salicylsäure hergestellt wurde und als gängiges Schmerzmedikament Verwendung findet.^[1] Weiterhin werden Naturstoffe, wie Taxol, ein Paclitaxel aus der Rinde der pazifischen Eibe, sowie Digoxin, ein Steroidglycosid aus dem Fingerhut, medizinisch in der Krebstherapie^[2] und bei Herzbehandlungen angewendet.^[3] Dies zeigt, dass die strukturelle Vielfalt der Natur ein großes Potential für die Behandlung verschiedener Krankheiten liefert. In Folge dessen ist die naturstoff-basierte Forschung, insbesondere mit dem Ziel neue potente Wirkstoffe zu identifizieren, heutzutage unerlässlich.

Die chemische Synthese von Naturstoffen ist ein wichtiger Bestandteil der pharmazeutischen Forschung.^[4] Bei der Entwicklung eines potenten Wirkstoffes muss in vielen Fällen auf die Synthese der Naturstoffe, die zunächst als Leitstruktur dienen, zurückgegriffen werden. Insbesondere ist dies notwendig, wenn die Natur nicht in der Lage ist, eine ausreichende Menge der aktiven Substanz in angemessener Zeit herzustellen. Weiterhin macht sich der große wirtschaftliche Nutzen einer chemischen Herstellung gerade dann bemerkbar, wenn die Darstellung von Derivaten notwendig ist, welche nicht über die Natur zugänglich sind.

Im Bereich der Naturstoffforschung spielen vor allem Mikroorganismen eine bedeutende Rolle.^[5] Als Produzent von diversen Sekundärmetaboliten sind Bakterien eine vielversprechende Quelle für neue Wirkstoffe. Insbesondere steht die Gruppe der Myxobakterien im Fokus der Forschung des *Helmholtz Zentrums für Infektionsforschung (HZI)*. Diese Bakterien produzieren ein vielfältiges Spektrum an Sekundärmetaboliten, die oftmals antibiotische oder zytostatische Wirkungen aufweisen.^[6] Eine kleine und bisher noch nicht breit erforschte Gruppe von Sekundärmetaboliten bilden die in Abbildung 1.1

gezeigten cyclischen Depsipeptide, die von den Myxobakterien *Chondromyces Sp.* produziert werden. Die Struktur besteht grundlegend aus einem Makrocyclus, der sich aus sechs Aminosäuren sowie einer Seitenkette mit einer Aminosäure und einer ungesättigten Fettsäurekette zusammensetzt. Alle bekannten Vertreter dieser Naturstoffklasse beinhalten im Cyclus eine charakteristische 3-Amino-6-hydroxypiperidon (Ahp) Einheit.

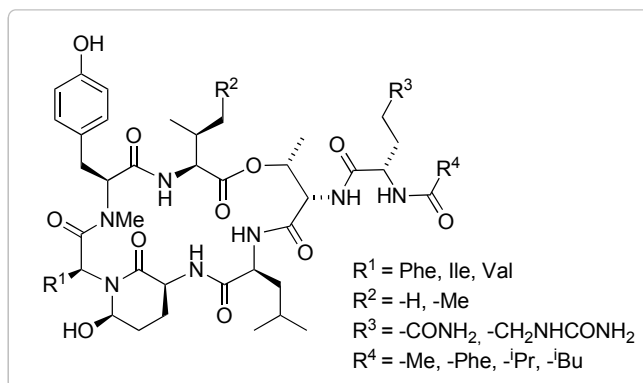
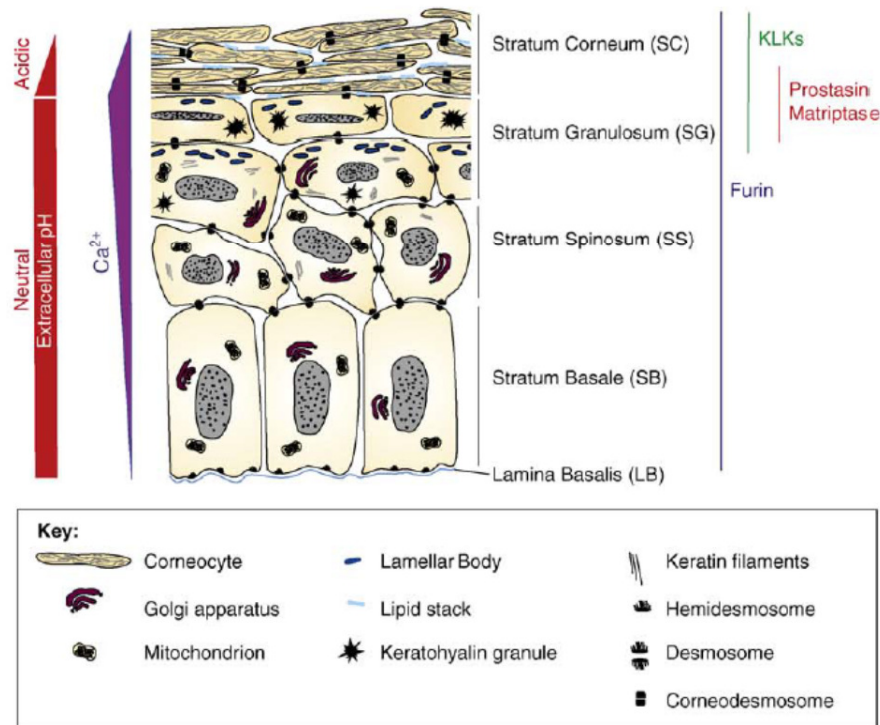


ABBILDUNG 1.1: Grundstruktur der cyclischen Depsipeptide aus *Chondromyces Sp.*

Diese Verbindungen sind aufgrund ihrer Struktur bekannt als potente Serin-Protease-Inhibitoren, die medizinische Anwendung z.B. im dermatologischen Bereich finden können. Die *Novartis AG* konnte eine spezifische Aktivität von diesen Strukturen gegen Kallikrein 7 (KLK7) nachweisen, welches mitunter ein zentraler Mitspieler bei verschiedenen dermatologischen Krankheiten ist.^[7] Für ein besseres Verständnis über den Zusammenhang von KLK7 und dessen physiologische Rolle in der Haut werden im Folgenden die Funktionsweise der Epidermis sowie die Rolle von Serinproteasen in der Haut dargelegt.

1.1 Anwendungsgebiet Haut

Die Haut ist das größte Organ des menschlichen Organismus und ist ständig der Umwelt ausgesetzt. Sie ist als Schicht zwischen dem Organismus und der Umgebung die erste schützende Barriere gegenüber äußeren Einflüssen. Als Kontaktorgan besitzt die Haut viele verschiedene Funktionen, wie z.B. das Aufbewahren und die Exkretion von Flüssigkeiten, die Kontrolle der Körpertemperatur, sowie der Schutz vor UV-Einstrahlung, chemischen Umwelteinflüssen und Bakterien.^[8] Die generelle Struktur der Haut ist in Abbildung 1.2 gezeigt. Sie besteht hauptsächlich aus Keratinocyten, die in verschiedenen Schichten, sog. Strata, angeordnet sind. Von der unteren bis zur äußeren Hautschicht beginnen die Zellen sich zu entwickeln und differenzieren sich je nach Lage in der Epidermis. Wie in Abbildung 1.2 zu sehen, liegen in den unteren Strata noch Zellen mit Zellkern vor, wobei die obere Schicht, das stratum corneum (SC), nur noch aus abgestorbenen Zellen, sogenannten Corneocyten, besteht. Diese Zellen werden von Corneodesmosomen,

ABBILDUNG 1.2: Aufbau der Epidermis^[8]

einem Peptidgeflecht inner- und außerhalb der Corneozyten, zusammengehalten. Der interzelluläre Raum der SC ist mit hydrophoben Lipiden gefüllt, die eine unterstützende Funktion der Hautbarriere gegen Wasserverlust und UV-Einstrahlung besitzen.

Die Funktionsweise der Haut ist stark reguliert. Viele Prozesse, wie z.B. die Schutzfunktion der Haut und das kontrollierte Abschuppen, werden durch verschiedene Serinproteasen gesteuert. Dabei laufen komplexe Aktivierungskaskaden ab, bei denen mehrere Enzyme involviert sind. Beim Abschuppungsprozess findet eine ausbalancierte Neuproduktion von Hornzellen statt, so dass eine konstante Dicke der Hornschicht in der Haut beibehalten wird.

Seit Ende der 1980-er Jahre ist bekannt, dass Serinproteasen eine zentrale Rolle in der Hautphysiologie spielen. In der Hornhautschicht (SC) wurden trypsinogene und chymotrypsinogene Serinproteaseaktivitäten gemessen, die der Enzymgruppe der Kallikreine (KLK) zugeordnet werden konnte.^[9] Insgesamt sind 15 Kallikreine bekannt, von denen acht in der Epidermis exprimiert werden.^[10] 2004 wurden drei Enzyme dieser Kallikrein-Gruppe identifiziert und die Funktion im SC näher erforscht.^[11,12] Zu diesen gehören KLK5, KLK7 und KLK14. Diese Proteasen liegen als Vorstufen (*p*KLK) im interzellulären Raum der SC vor, wo diese Enzyme aktiviert werden. Im aktivierten Zustand besitzen KLK5 und KLK7 die Eigenschaft peptidische Strukturen der extrazellulären Corneodesmosome zu spalten.^[11] Durch diesen Prozess wird das Abschuppen der Haut

hervorgerufen. Eine Überaktivität der Serinproteasen wird zum einen durch das leicht saure Milieu im SC und zum anderen durch natürliche Inhibitoren in der Epidermis kontrolliert.

Neben dem Abschuppungsprozess ist KLK7 auch an der Regulation der Lipidproduktion^[7] und an der Auslösung von Entzündungsprozessen beteiligt.^{[13][14]} Studien an Mäusen zeigten, dass eine Überaktivität von KLK7 zu entzündlichen Hautkrankheiten wie atopischer Dermatitis, Schuppenflechte oder dem Comèl-Netherton-Syndrom führt^{[7][14,15]} Das Comèl-Netherton-Syndrom zeichnet sich phänotypisch durch eine erhöhte Serinproteaseaktivität, einen Abfall an Corneodesmosomen und lipidproduzierenden Enzymen sowie durch eine beeinträchtigte Hautbarrierefunktion aus.

1.2 Crocapeptine als Serinproteaseninhibitoren

KLK7 ist als ein zentraler Mitspieler im proteolytischen System der Epidermis und als chymotrypsinogene Serinprotease zu einem physiologischen Target in der Behandlung der oben genannten Krankheiten geworden. Die Inaktivierung dieses Enzyms erfolgt idealerweise durch selektive Serinproteaseninhibitoren. Eine solche, effektive Klasse von Substanzen wird von Myxobakterien der *Chondromyces Sp.* produziert. Bis heute konnten bis zu 20 dieser cyclischen Depsipeptidstrukturen isoliert und identifiziert werden.^[7,16] Eine spezifische Hemmung der KLK7 durch diese Naturstoffe ist bekannt, wodurch diese Peptide eine wichtige Rolle für die Wirkstoffentwicklung spielen.^[7]

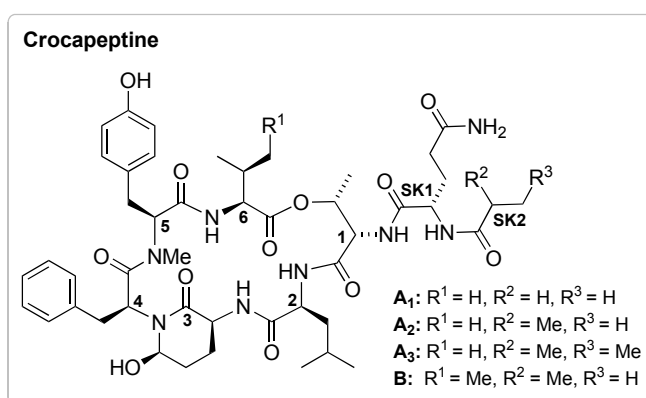


ABBILDUNG 1.3: Struktur von Crocapeptin A_{1-3} und B

Zu dieser Substanzklasse gehört ebenfalls die Gruppe der Crocapeptine, die von *Chondromyces chrocatus* produziert werden und in Abbildung 1.3 gezeigt sind. Für die Verwendung der Depsipeptide in der Forschung ist die Produktionsrate des Myxobakteriums

zu gering. Dementsprechend soll in dieser Arbeit eine effiziente Totalsynthese von Crocapeptin A erarbeitet werden, wodurch ein besserer Zugang zu derartigen Strukturen gewährleistet werden kann.

1.3 Aufbau dieser Arbeit

In dieser Arbeit liegt das Fokus auf der Synthese von Crocapeptin A und dessen Anwendung als Serinproteaseinhibitor. Für das Verständnis über den Nutzen dieser Inhibitoren werden zunächst in Kapitel 2.1 das Vorkommen sowie die Funktion von Serinproteasen und deren Inhibitoren erläutert. Vor allem wird in diesem Zusammenhang das Hauptaugenmerk auf die Gruppe der Cyanopeptoline gelegt. Diese cyclischen Depsipeptide, die von Cyanobakterien produziert werden, sind in Kapitel 2.2 näher beschrieben. Die Gruppe der Crocapeptine wird in Kapitel 2.3 eingeführt. Darüber hinaus wird die Biosynthese der Crocapeptine erläutert und damit die Besonderheit dieser Strukturen hervorgehoben. Anschließend werden die bisher bekannten Synthesen von vier verschiedenen Ahp-enthaltenden Depsipeptiden in Kapitel 2.4 vorgestellt und verglichen. Das Kapitel 3 erläutert die Aufgabenstellung und Retrosynthese. In Kapitel 4 folgt die ausführliche Diskussion der Ergebnisse dieser Arbeit bezüglich der Studien zur Synthese und Modifikation von Crocapeptin A. Die dazu entsprechenden experimentellen Daten können Kapitel 7 entnommen werden. Abschließend werden in Kapitel 5 die Ergebnisse dieser Arbeit zusammengefasst und in Kapitel 6 ein Ausblick auf weitere Themenschwerpunkte gegeben.

Kapitel 2

Kenntnisstand

2.1 Grundlagen der Proteasen

Eine Vielzahl von proteolytischen Enzymen, sogenannten Proteasen, existiert in lebenden Systemen und spielt eine wichtige Rolle beim Proteinstoffwechsel. Wenn die Funktion eines Proteins erfüllt ist und dieses nicht mehr benötigt wird, folgt der Abbau des Proteins zu den jeweiligen Aminosäuren, die im Organismus wieder erneut verwendet werden können. Der Abbau von Proteinen wird durch Proteasen katalysiert. Alleine dieser Prozess ist aus chemischer Sicht eine große Herausforderung, da eine kinetisch relativ stabile Peptidbindung gespalten werden muss. Proteasen lassen sich prinzipiell in Endo- und Exopeptidasen einteilen: Endopeptidasen hydrolysieren eine innen liegende Peptidbindung, wohingegen Exopeptidasen jeweils die äußersten Aminosäuren abspalten. Dabei zielen Aminopeptidasen auf den *N*-Terminus und Carboxypeptidasen auf den *C*-Terminus des Peptides ab. Der Angriff an die Peptidbindung findet im aktiven Zentrum der Proteasen durch nucleophile Aminosäurereste statt. Eine weitere Klassifizierung von Proteasen wird anhand der im aktiven Zentrum beteiligten Nucleophile bemessen, wobei vier verschiedene Klassen unterschieden werden. Neben den Aspartat- und Metalloproteasen kommen häufig Serin- und Cysteinproteasen vor. Bei den ersten zwei Genannten greift ein aktiviertes Wassermolekül als Nucleophil an, im Fall der letzten beiden Proteaseklassen dienen die jeweiligen Aminosäureseitenketten als Nucleophil.

2.1.1 Serinproteasen

24% aller bisher bekannten Proteasen sind Serinproteasen.^[17] Klassischerweise besitzen diese im aktiven Zentrum eine katalytische Triade aus Asparaginsäure (Asp), Histidin (His) und Serin (Ser). Diese treten bei verschiedenen Familien der Serinproteasen

in unterschiedlicher Reihenfolge auf, wonach sich vier Untergruppen einteilen lassen. Die größte Gruppe der Proteasen bilden chymotrypsinverwandte Serinproteasen, welche die katalytische Triade His-Asp-Ser besitzen (s. Kapitel 2.1.2). Diese Proteasen kommen in Pro- und Eukaryoten sowie Viren vor und regeln eine Vielzahl verschiedene physiologische Prozesse im Organismus. Zu den Chymotrypsin-analogen Serinproteasen gehören u.a. Chymotrypsin, Trypsin, Thrombin und die Elastase:

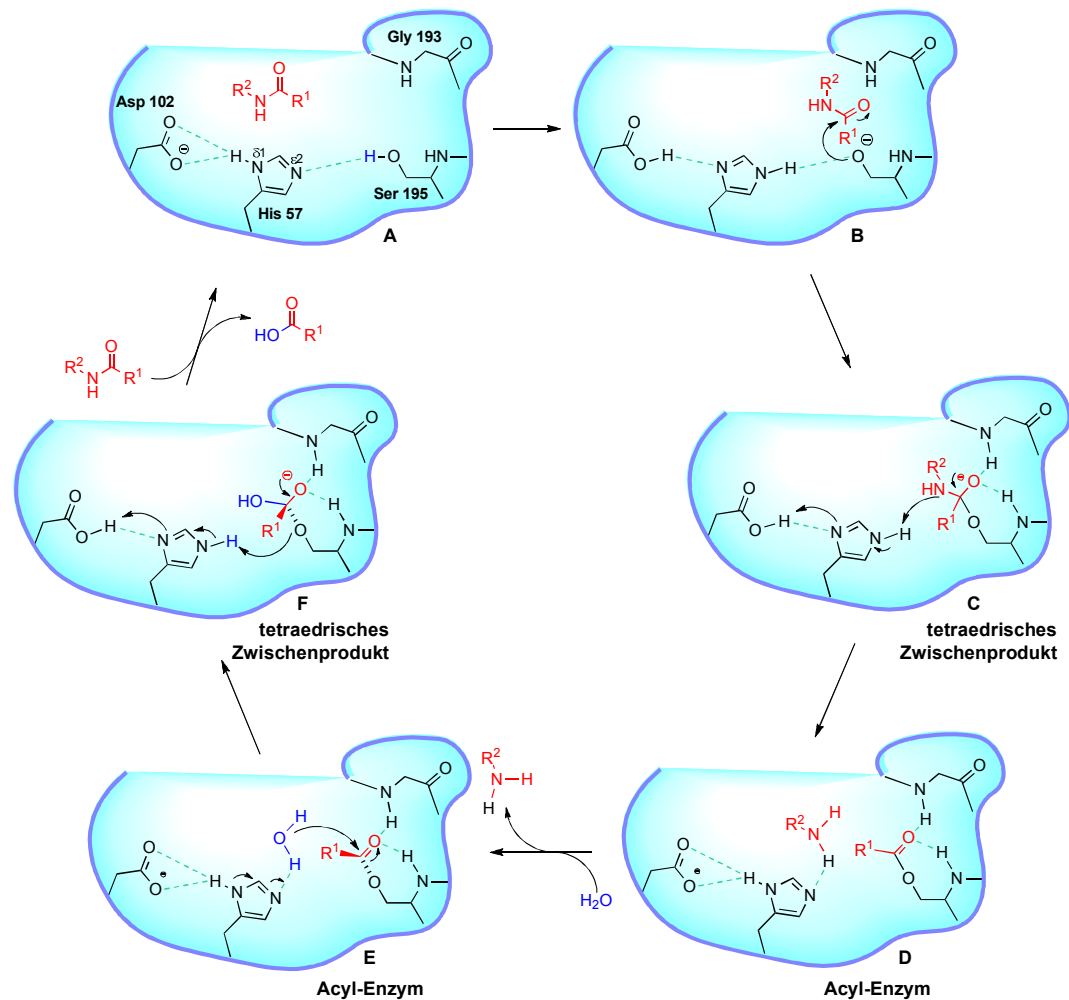
- Das *Chymotrypsin* agiert als Verdauungsenzym im Dünndarm und wird von der Bauchspeicheldrüse synthetisiert. Als Endopeptidase besitzt es die Eigenschaft Peptide bevorzugt an Carboxygruppen zu spalten, die von aromatischen Aminosäuren (Phenylalanin, Tyrosin, Tryptophan) oder Leucin abstammen.
- Beim *Trypsin* handelt es sich ebenfalls um eine Protease, welche an der Verdauung beteiligt ist. Es gehört zu den Endopeptidasen, die eine Peptidkette nach basischen Aminosäuren wie Lysin oder Arginin spaltet.
- *Thrombin* ist eines der selektivsten und multifunktionalsten Enzyme unter den Serinproteasen und gilt primär als wichtigstes Gerinnungsenzym.
- Die *Elastase* ist ein Breitbandspektrumenzym^[18] und ist am Abbau von Collagen, Elastin, Firbrinonectin sowie bei Komponenten der extrazellulären Matrix beteiligt. Weiterhin bilden Elastasen einen wichtigen Teil der Immunantwort.^[19] Als Carboxypeptidase spalten sie Peptidbindungen am C-Terminus von kleinen hydrophoben Aminosäuren, wie z.B. Glycin, Alanin oder Valin. Die Proteasewirkung der Elastase ist so unspezifisch, dass dadurch auch körpereigenes Gewebe gefährdet ist und abgebaut werden kann.

2.1.2 Aufbau und Struktur chymotrypsinogener Proteasen

Mit weitaus mehr als 250 verschiedenen Proteasen zählt Chymotrypsin zu der größten Familie innerhalb der Proteasen, die in Eukaryoten, Prokaryoten, Archaeen und Viren vorkommen. Mit einer sehr großen Spannbreite an Umsetzung sind sie an vielen physiologischen Prozessen beteiligt, wie z.B. der Verdauung (Trypsin), Hämostase (Thrombin), dem Zelltod, der Signalweiterleitung, Reproduktion sowie der Immunantwort.

Die Funktionsweise des Chymotrypsins kann anhand der Struktur, die 1967 von David Blow aufgeklärt wurde, beschrieben werden. Diese kann in drei Domänen eingeteilt werden, die miteinander verknüpft sind. Von denen sind die *katalytische Domäne* sowie die *Substraterkennungsseite* für die Funktion und Spezifität des Enzyms zuständig. Der Aufbau dieser beiden Domänen wird in diesem Kapitel eingehender erklärt.

Die *katalytische Domäne* bildet das aktive Zentrum mit Asp 102, His 57 und Ser 195, die über Wasserstoffbrückenbindungen verbunden sind und als katalytische Triade bezeichnet wird. Die Zusammenarbeit der katalytischen Triade ist in Schema 2.1 dargestellt und wird im Folgenden erläutert.



SCHEMA 2.1: Katalysemechanismus von chymotrypsinogenen Serinproteasen

In der ursprünglichen Form bildet die Hydroxygruppe des Ser 195 mit dem $N_{\epsilon 2}$ des Imidazolrings von His 57 eine Wasserstoffbrücke (A). Weiterhin besteht ebenso eine Wasserstoffbrücke zwischen dem Carboxylat des Asp 102 und dem $N_{\delta 1}$ -H des Imidazolrings, wodurch der pH-Wert des Imidazols leicht erhöht wird und folglich eine Deprotonierung des Ser 195 ablaufen kann. Das Alkoxidion dient in dieser Form als gutes Nucleophil und kann das eintretende Peptid nucleophil an der Peptidbindung angreifen (B). Das somit entstandene tetrahedrale Zwischenprodukt wird durch die sogenannte Oxyaniontasche stabilisiert (C), die aus den NH-Gruppen des Ser 195 und dem Glycin 193 (Gly) gebildet wird. Das Stickstoffatom aus dem Peptid wird durch das vom Ser 195 abstrahierte Protons protoniert und somit die Bindungsspaltung zum Acylrest und Amin vollzogen (D). Zur Wiederherstellung des Enzyms wird das Acylenzym mittels Wasser hydrolysiert

(**E**), wobei auch hier die tetraedrale Zwischenstufe über Wasserstoffbrückenbindungen in der Oxyaniontasche stabilisiert wird (**F**).

Die *Substraterkennungsseitendomäne* ist für die Substratspezifität verantwortlich. Diese Domäne wird eingeteilt in die Substrattaschen S_1 - S_n , die mit den einzelnen Substratpositionen P_1 - P_n auf der Acylseite in Wechselwirkung treten, sowie die Substrattaschen S_1' - S_n' , die mit der entsprechenden Abgangsseite des Substrates mit den Kontaktstellen P_1' - P_n' wechselwirken. Diese Nomenklatur erfolgt nach Schechter und Berger und ist in Abbildung 2.1a dargestellt.^[20]

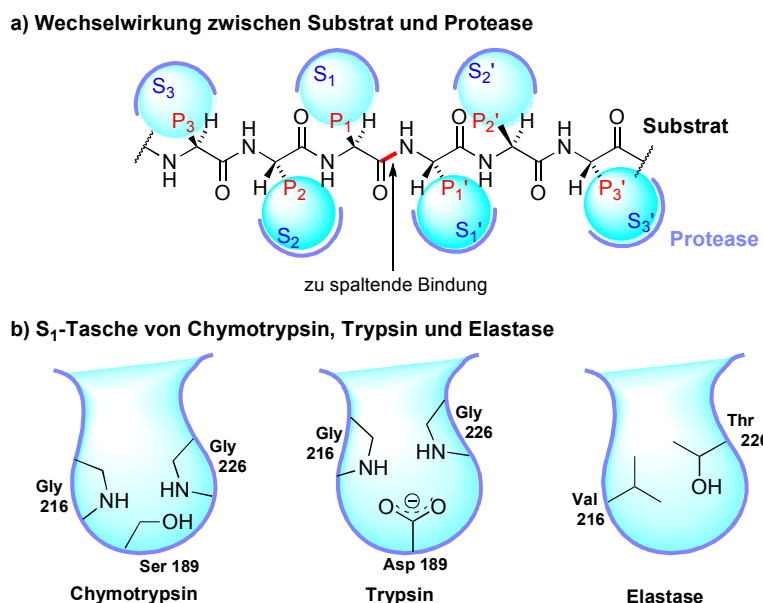


ABBILDUNG 2.1: a) Nomenklatur der Enzymsubstratwechselwirkung
b) Aufbau der S_1 -Taschen

Die Substrattasche S_1 liegt benachbart zum aktiven Zentrum und spielt bei der Bindungsspaltung eine wichtige Rolle. Die eigentliche Spezifität in dieser Tasche wird von den Positionen 189, 216 und 226 im Enzym gelenkt und ist, wie Abbildung 2.1b zeigt, je nach Enzym mit verschiedenen Aminosäuren besetzt. Diese Positionen generieren im Chymotrypsin mit Ser 189, Gly 216 und Gly 226 eine sehr hydrophobe Seitentasche, wodurch eine hydrophobe Seitenkette (Phenylalanin oder Tyrosin) für P_1 stark bevorzugt wird. Mit den Aminosäuren Asp 189, Gly 216 und Gly 226, wie es in Trypsin vorkommt, wird die Bindungsspaltung am Arginin oder Lysin vorgezogen und durch Valin 216 (Val) und Threonin 226 (Thr) in der Elastase werden kleine aliphatische Reste toleriert. Dies zeigt, dass eine kleine Variation im Enzym die Substraterkennung erheblich beeinflussen kann.

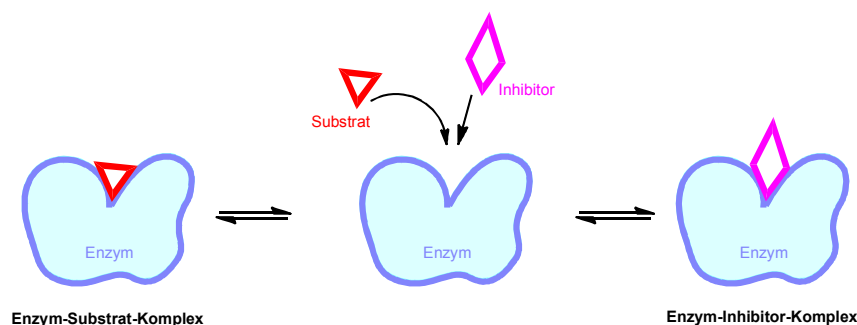
Bei der Substrathydrolyse spielt die Polypeptidbindungsseite eine wichtige Rolle. Diese wird durch die Aminosäuren 214-216 des Enzyms gebildet und liegt gegenüber der S_1 - S_n -Seite. Die S_2 - S_n -Seite spiegelt eine geringere Substratdiskriminierung wider. Dabei bildet in der S_2 -Tasche His 57, Tryptophan 215 (Trp) und Leucin 99 (Leu) eine flache hydrophobe Rille, die mit einer hydrophoben Seitenkette in P_2 korreliert. Die folgende Seitentasche S_3 ist in Chymotrypsin wenig spezifisch und akzeptiert auch *D*-Aminosäuren, wohingegen die S_3 - P_3 -Interaktion in der Elastase ausschlaggebend ist.^[21]

Die Abgangsgruppenseite S_1' - S_3' definiert keine genaue Seitenkette P_1' - P_3' . Bekannt ist eine konstant bestehende Wasserstoffbrückenbindung zwischen Phenylalanin 41 (Phe) und der NH-Bindung von P_2' . Zudem wird im Chymotrypsin aufgrund elektrostatischer Anziehung zu Asp 55 und Asp 64 Arginin oder Lysin für P_1' bevorzugt.

2.1.3 Inhibitoren von Serinproteasen

Bindet ein spezifisches Molekül an ein Enzym und besetzt oder verformt das aktive Zentrum, so bewirkt es eine Hemmung oder eine Inhibition, wodurch das Enzym inaktiv wird. Dieser Prozess dient in biologischen Systemen als Kontrollmechanismus und sorgt für die Regulation verschiedener Abläufe. Laufen unkontrollierte Prozesse ab, in dem z.B. eine Überproduktion stattfindet, so können Inhibitoren als Medikamente eingesetzt werden. Aufgrund der Vielzahl an Enzymen im menschlichen Organismus ist die Spezifität des Inhibitors unabdingbar um Nebenwirkungen zu vermeiden.

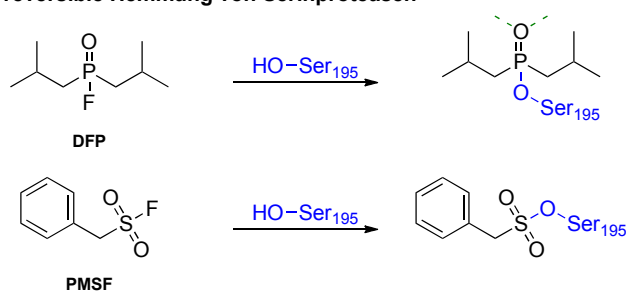
Inhibitoren lassen sich bezüglich ihres Inhibitionsmechanismus klassifizieren. Eine Klasse der Inhibitoren ist der sogenannte Übergangszustandanaloge Inhibitor, der wie das Substrat das Schlüssel-Schloss-Prinzip nutzt und in gleicher Weise einen Enzym-Inhibitor-Komplex bildet. (s. Schema 2.2) Diese Art von Inhibition ist immer eine kompetitive Inhibition, da das Substrat und der Inhibitor konkurrieren. Dies bedeutet, dass lediglich die Katalysegeschwindigkeit des eigentlichen Substrates herabgesetzt wird, da nur ein Anteil des Enzyms durch den Inhibitor besetzt ist. Wenn sich die Substratkonzentration erhöht, wird die Inhibition aufgehoben. Diese Inaktivierung kann sowohl reversibel als auch irreversibel verlaufen. Die Reversibilität einer Inhibition ist lediglich von der Dissoziationsgeschwindigkeit des Enzym-Inhibitor-Komplexes abhängig. Je langsamer dieser zerfällt, desto irreversibler ist die Hemmung.



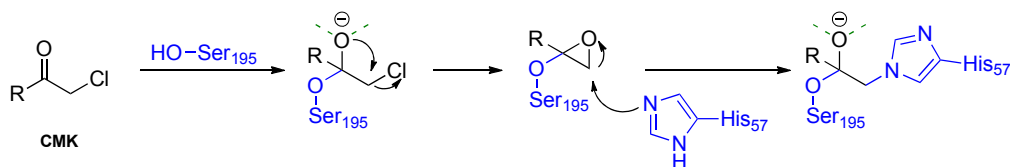
SCHEMA 2.2: Kompetitive Inhibition

Viele Serinproteaseinhibitoren nutzen das Prinzip des analogen Übergangszustandes. Dabei bilden sie ein tetraedrales Zwischenprodukt mit Ser 195 und entsprechende Nebengruppen lenken die Spezifität des Inhibitors. Verschiedene Gruppen an geeigneten Inhibitoren sind stark elektrophil und hemmen alle Serinproteasen irreversibel, wodurch sie diagnostisch anwendbar sind. Zu dieser Art gehören Fluorophosphate und Sulfonylfluoride, wie z.B. das Nervengas Diisopropylfluorophosphat (DFP) und Phenylmethansulfonylfluorid (PMSF), welche mit Ser 195 irreversibel zu Phosphor- bzw. Sulfonsäureester reagieren. Der Wirkmechanismus ist in Schema 2.3a abgebildet. Eine unspezifischere Gruppe an Inhibitoren sind Chlormethylketone (CMK), die neben den Serinproteasen auch Cysteinproteasen irreversibel hemmen können, wodurch die diagnostische Anwendbarkeit nicht mehr gegeben ist. Dennoch ist der Wirkmechanismus interessant, da nicht nur Ser 195 irreversibel gebunden wird: Wie Schema 2.3b zeigt, wird durch die Bildung eines Epoxids His 57 zum nucleophilen Angreifer und öffnet dieses. Das somit gebildete Oxyanion wird in der entsprechenden Tasche des Enzyms durch Wasserstoffbrückenbindungen stabilisiert.^[17]

a) Irreversible Hemmung von Serinproteasen



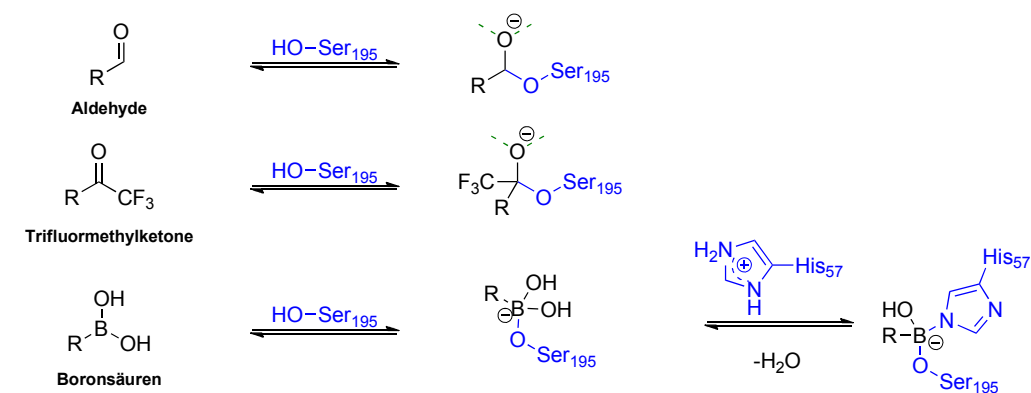
b) Irreversible Hemmung von Serin- und Cysteinproteasen



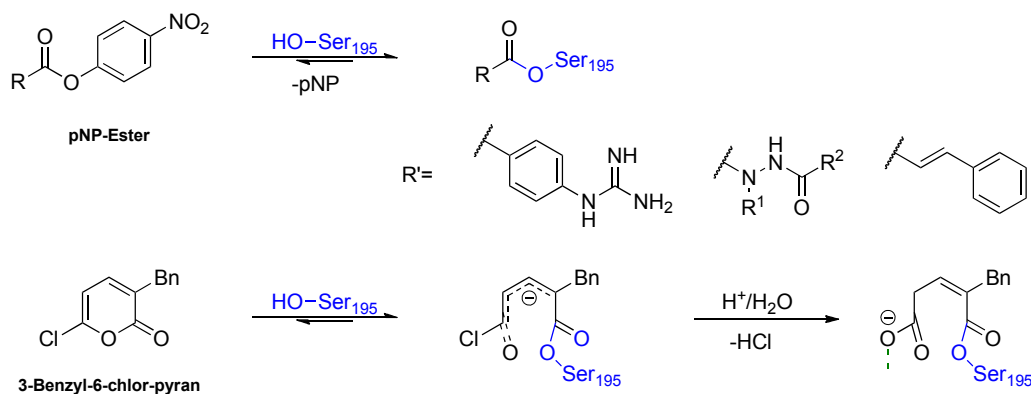
SCHEMA 2.3: Irreversible Proteaseninhibition

Weiterhin sind eine Reihe von Inhibitoren für ihre reversible Hemmung der Serinproteasen bekannt. Dazu gehören Aldehyde, Trifluormethylketone und Boronsäuren. Das aus der Hemmung von Aldehyden entstehende Hemiacetalanion kann neben der Stabilisierung der Oxyaniontasche auch mit His 57 in Wechselwirkung treten. Allerdings wird damit nicht die Stabilität des Enzyminhibitor-Komplexes erhöht. Auch die Trifluormethylketone bilden mit Ser 195 ein Halbacetal, welches durch die elektronenziehende Trifluormethylgruppe eine höhere Stabilität als gewöhnliche Halbacetale mit sich bringt. Die Boronsäuren reagieren zunächst genau wie CMK mit Ser 195, worauf eine nucleophile Substitution durch His 57 abläuft. Der mechanistische Vorgang der aufgeführten Inhibitoren ist in Schema 2.4a gezeigt.^[17,22]

a) Reversible Hemmung



b) Stabile Acylenzymkomplexe



SCHEMA 2.4: Proteaseinhibition

Eine weitere Klasse von Inhibitoren sind die sogenannten „Selbstmordinhibitoren“, die das aktive Zentrum derart modifizieren, dass das Enzym keine Katalyse mehr betreiben kann. Im Falle der Serinproteasen bilden diese Inhibitoren mit Ser 195 im aktiven Zentrum einen stabilen Acylenzymkomplex, die in Schema 2.4b gezeigt sind. Zu diesen Selbstmordinhibitoren zählen *p*-Nitrophenylguanidinbenzoate, Azapeptidester sowie Arylacrylester. Der in diesen Molekülen enthaltene Ester, oftmals *p*-Nitrophenyl, dient als gute Abgangsgruppe und durch den nucleophilen Angriff von Ser 195 bildet sich ein

stabiler Enzymester. Eine weitere Inhibition des aktiven Zentrums kann durch 3-Benzyl-6-chlor-2-pyran erfolgen. Dieses Lacton bildet ein stabiles Acylenzym mit Ser 195 und geht zudem eine Salzbindung mit His 57 ein.^[23] Die Protonierung von His 57 eliminiert die Wirkung dieser Position als Basenkatalysator, wodurch keine Aktivierung des Wassermoleküls für den nucleophilen Angriff stattfinden kann. Folglich wird die Hydrolyse des Acylenzymkomplexes unterbunden. Diese Art der Inhibition entspricht der Funktionsweise der Serpine, welche in Lebewesen vorkommende Proteine sind und als natürliche Serinproteaseinhibitoren fungieren.^[17]

TABELLE 2.1: Inhibitorwirkung verschiedener Naturstoffe im Vergleich

Naturstoff	Herkunft	IC ₅₀ Th	IC ₅₀ Tr	IC ₅₀ El	IC ₅₀ Ch
Cyclotheonamid	<i>Theonella Sp.</i>	100 nM			
Radiosumin	<i>Plectonema radiosum</i>	203 μM	323 nM		
Aeruginosin 98B	<i>Microcystis aeruginosa</i>	15 μM	0.9 μM		
Aeruginosin 298A	<i>Microcystis aeruginosa</i>	0.5 μM	1.7 μM		
Aeruginosin 102A	<i>Microcystis viridis</i>	54.6 nM			
Aeruginosin 102B	<i>Microcystis viridis</i>	136.5 nM			
A90720A	<i>Microcystis lokakensis</i>	260 nM	9.6 nM		
Symplocamid A	<i>Symploca Sp.</i>		80.2 μM		380 nM
Scyptolin A	<i>Scytonema hofmanni</i>			3.1 μM	
Micropeptin T20	<i>Microcystis aeruginosa</i>				2.5 nM
Cyanopeptolin 1020	<i>Microcystis aeruginosa</i>	3.9 nM	670 pM		
FR134043	<i>Streptomyces resistomiciticus</i>			2.8 nM ^a 35 nM ^b	
FR901277	<i>Streptomyces resistomiciticus</i>			180 nM ^b 260 nM ^c	1.2 μM
Lyngbyastatin 5	<i>Lyngbya Sp.</i>			3.2 nM	2.8 μM
Lyngbyastatin 7	<i>Lyngbya Sp.</i>			30 nM ^c 23 nM ^a	314 nM ^d

Th = Thrombin, Tr = Trypsin, El = Elastase, Ch = Chymotrypsin

^a Human Neutrophile Elastase (HNE)

^b Human Leucocyte Elastase (HLE)

^c Piggy Pancreas Elastase (PPE)

^d Bovine Pancrease Chymotrypsin (BPC)

Neben den natürlich vorkommenden Serpinen, welche die Aktivität der Serinproteasen in Lebewesen regulieren, dient zudem eine Vielzahl an Naturstoffen als Inhibitoren

von Serinproteasen.^[24] Einige Naturstoffe sind mit ihren entsprechenden Aktivitäten zu verschiedenen Serinproteasen in Tabelle 2.1 aufgeführt. Zu einem der ersten isolierten Naturstoffe als aktiver Thrombininhibitor zählt Cyclotheonamid, das 1993 aus dem marinen Schwamm *Theonella Sp.* isoliert wurde.^[25] Dieses makrocyclische Pentapeptid mit einem enthaltenen α -Ketoamid (s. Abbildung 2.2), welches mit Ser 195 in Interaktion tritt, besitzt mit einem IC_{50} -Wert von 100 nM exzellente inhibitorische Eigenschaften.^[26] Ein kleinerer Inhibitor ist das Dipeptid Radiosumin, welcher moderate Aktivitäten gegen Thrombin aufweist, dagegen aber eine gute Aktivität gegen Trypsin zeigt.^[27]

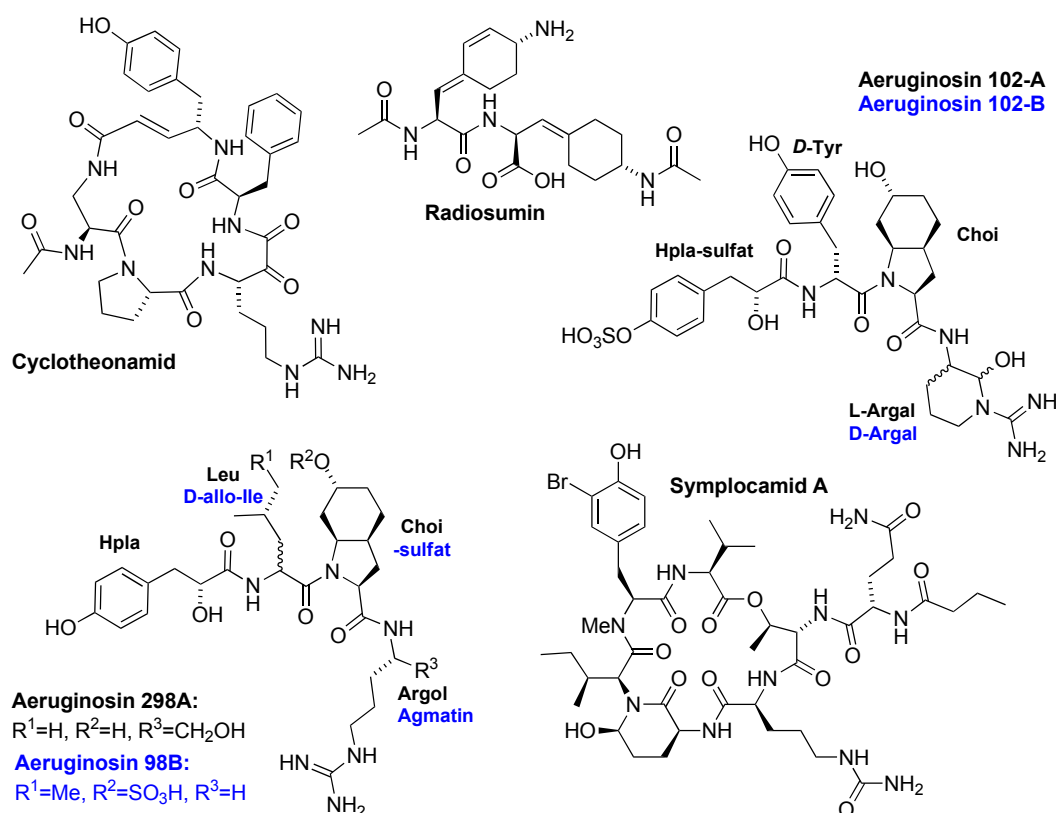


ABBILDUNG 2.2: Serinproteaseinhibierende Naturstoffe

Eine weitere Naturstoffgruppe, die Serinproteasen inhibiert, bilden die Aeruginosine. Dabei handelt es sich um lineare Pentapeptide, die aus den Cyanobakterien *Microcystis aeruginosa* und *viridis* isoliert wurden.^[28–30] Aeruginosin 298A, 98B sowie 102A/B zeigen unterschiedliche Aktivitäten zu Thrombin und Trypsin (s. Tabelle 2.1). Die Kristallstrukturen von den Enzym-Inhibitor-Komplexen geben einen interessanten Einblick in die Enzym-Inhibitor-Interaktionen. Steiner *et al.* konnte 1998 mit dem Thrombin-Hirugen-Aeruginosin 298A-Komplex die Wechselwirkungen mit der katalytischen Triade und den Seitentaschen aufklären. Dabei diente Hirugen, ein synthetisches Dodecapeptid, als ein an der äußeren fibrinogenen Erkennungsseite sitzenden Stabilisator, der eine Autolyse

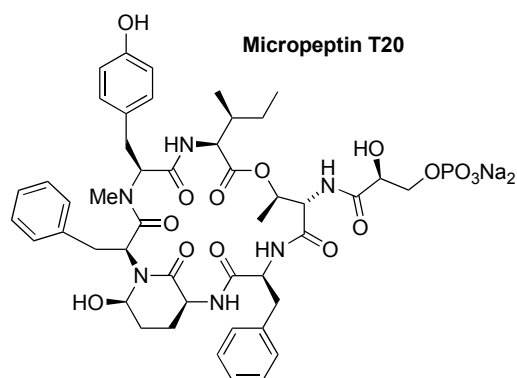
eine essentielle Wasserstoffbrücke zur Amidbindung des gegenüberliegenden Valins, wodurch die Bindungskonformation des Inhibitors stabilisiert und eine Dissoziation vermieden wird. In Kombination dieser beiden Strategien wird ein tiefes Energieminimum des Enzyminhibitor-Komplexes erreicht und eine hohe Energiebarriere für die Hydrolyse erzeugt, wodurch sich die starke Inhibitionswirkung von A90720A gegen Trypsin erklären lässt.

Die Struktur von A90720A ist ähnlich zu Aeruginopeptinen, Cyanopeptolinen, Microcystilid A und den verschiedenen Micropeptinen, die alle von Cyanobakterien der *Microcystis Sp.* produziert werden.^[34] Auch Scyptolin A aus dem Cyanobakterium *Scytonema hofmanni* reiht sich in diese Grundstruktur ein und trug zur Aufklärung über die Besetzung der Bindungstaschen bei der Inhibition von Elastase bei.^[35] Die Wechselwirkungen zwischen Elastase und Scyptolin A sind in Abbildung 2.3 wiedergegeben. Es zeigt sich, dass die wichtigsten Bindungstaschen für diese Molekülstruktur S₁-S₄ sind. Scyptolin A besetzt das aktive Zentrum der Elastase wie A90720A das des Trypsins. Dabei wird die S₁-Tasche von dem Aminosäurerest des Leucins besetzt. Betrachtet man die S₁-Tasche der beiden Enzyme (s. Abbildung 2.3) so zeigt sich hier, dass Scyptolin A mit Leucin an Position **2**, *N*-ständig zur Ahp-Einheit, keine starke Inhibitionswirkung auf Trypsin haben kann. Weiterhin besetzt Threonin an Position **1** und das Threonin aus der Seitenkette die Seitentaschen S₂ und S₃ sowie Alanin S₄. Die Ahp-Einheit besetzt das aktive Zentrum, wodurch eine Verdrängung des Wassermoleküls, welches zur Hydrolyse benötigt wird, stattfindet.^[36]

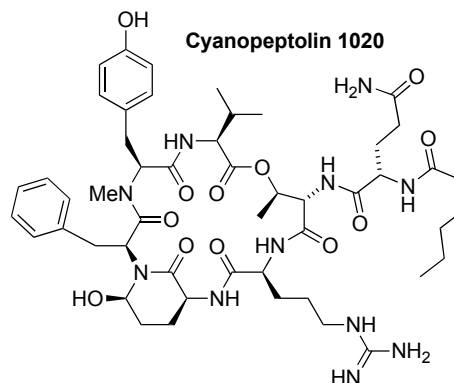
Inwiefern die Ahp-Einheit mit ihrer Wirkung sowie die *N*-Methylgruppe an Position **5** essentiell für die Inhibition sind, haben Stolze *et al.* an Scyptolin A und Symplocamid A untersucht.^[37] Dabei stellte sich heraus, dass eine fehlende *N*-Methylgruppe die Aktivität des Inhibitors herabsetzt. Allerdings bewirkt der Austausch von *N*-Methyl-Tyrosin gegen Prolin wiederum eine gute Inhibierung, woraus sich schließen lässt, dass die *cis*-Konfiguration in dieser Struktur ausschlaggebend ist. Dies erklärt das Vorkommen der *N*-Methylfunktion in jedem Naturstoff mit ähnlicher Struktur, die lediglich die Konformation des Makrocyclus kontrolliert. Der Ersatz der Ahp-Einheit gegen Serin bzw. Threonin gibt weitere Aufschlüsse bezüglich der Inhibition von Chymotrypsin: Im Symplocamid A lässt sich die Ahp-Einheit gut gegen Serin aber nicht gegen Threonin austauschen. Dagegen zeigt Scyptolin A mit Threonin an der Ahp-Position gute Aktivitäten bei Elastase und Chymotrypsin. Ein Austausch gegen Valin wird jedoch nicht toleriert, wodurch sich schließen lässt, dass eine Hydroxyfunktion in Position **3** für die Aktivität eine wichtige Rolle spielt.

Aus der bisher bekannten Menge der Strukturanaloga von A90720A zählt Micropeptin T20 mit einem IC_{50} von 2.5 nM zu den besten Chymotrypsininhibitoren. (s. Abbildung 2.4)^[38] In Bezug auf die Trypsininhibitoren gehört Cyanopeptolin 1020 mit einer Aktivität im picomolaren Bereich zu den effektivsten dieser Art. Vergleicht man die Ergebnisse der Enzyminhibition in Bezug auf die Elastase, so fällt der Fokus auf die Lyngbyastatine, welche aus Cyanobakterien der *Lyngbya Sp.* isoliert wurden.^[39] Diese Naturstoffklasse weist in Position 2 die nicht proteinogene Aminosäure 2-Amino-2-butensäure (Abu) auf, die ohne die Bildung von kovalenten Bindungen die S_1 -Tasche der Elastase besetzt und somit ein Schlüsselglied zur Elastaseinhibition darstellt. Außerdem zeigt die Kristallstruktur des Lyngbyastatin7-Elastase-Komplexes das Bestehen von starken Wasserstoffbrückenbindungen und Van-der-Waals-Kräften mit der aktiven Seite der Elastase und Wassermolekülen auf.^[18] Diese starken Interaktionen spiegeln sich in der guten Inhibition von Lyngbyastatin 5 wider.^[39]

a) Chymotrypsininhibitor



b) Trypsininhibitor



c) Elastaseinhibitoren

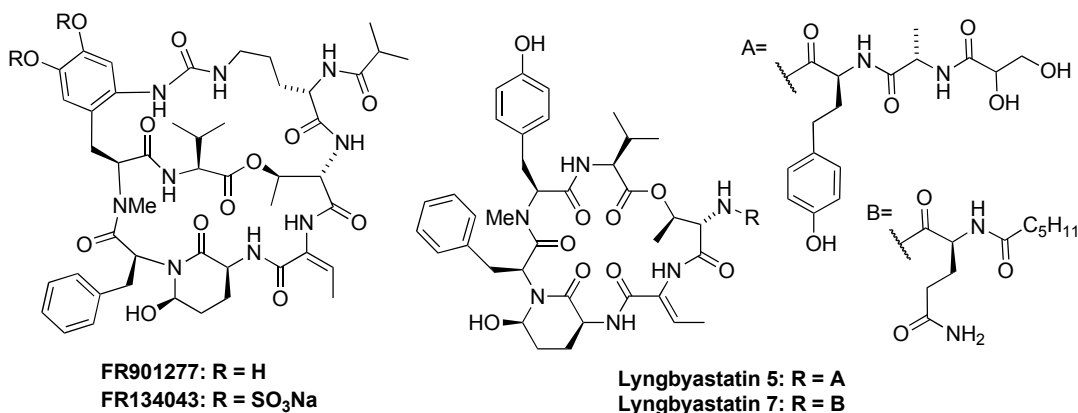


ABBILDUNG 2.4: Strukturen von Micropeptin T20, Cyanopeptolin 1020, FR901277, FR134043, Lyngbyastatin 5 und 7

Im Vergleich zu Lyngbyastatin 7 besetzt das bicyclische FR134043 auf gleiche Weise das aktive Zentrum und die Seitentaschen S₁ bis S₄. Diese Verbindung geht aus dem Naturstoff FR901277 hervor, welches aus *Streptomyces resistomiciticus* isoliert wurde. Auf Grund der geringen Wasserlöslichkeit von FR901277 wurde dieser sulfoniert, wodurch sich eine sehr gute reversibel-kompetitive Hemmung mit einem IC₅₀-Wert von 2.8 nM ergibt.^[40,41] Hier lässt sich vermuten, dass durch das arretierte bicyclische System, in dem die Seitenkette über eine Harnstoffeinheit mit dem Tyrosin verbunden ist, ein Grund für die gute Aktivität ist.

2.2 Cyanopeptoline

Cyanopeptoline gehören zu der größten Gruppe an cyclischen Peptiden, die aus Cyanobakterien isoliert und charakterisiert wurden. Insgesamt sind weit über 100 Cyanopeptoline bekannt und strukturell aufgeklärt. Die verschiedenen Gruppen der Cyanopeptoline sowie deren Herkunft sind in Tabelle 2.2 aufgeführt. 1993 isolierte Martin *et al.* erstmals einige dieser cyclischen Peptide, die Cyanopeptolin A-D benannt wurden.^[42] Anschließend folgten weitere Strukturanaloga, die von verschiedenen Cyanobakterienspezies (*Anabaena*, *Dichothrix*, *Lyngbya*, *Microcystis*, *Nostoc*, *Oscillatoria*, *Planktothrix*, *Scytonema*, *Stigonema* und *Symploca*) produziert werden, wobei aus *Microcystis* und *Planktothrix* die meisten Strukturvarianten stammen.^[43]

Diese interessante Klasse an Peptiden besitzt eine hohe strukturelle Diversität, wodurch sich eine Massenverteilung von 770 Da (Tasipeptin A^[44]) bis 1181 Da (Oscillapeptin B^[45]) ergibt. Wie in Kapitel 2.1 erläutert wurde, besitzen diese Naturstoffe aus der Gruppe der Cyanopeptoline eine potentielle inhibitorische Aktivität gegen Proteasen.

Die Namensgebung dieser Naturstoffgruppe ist an keine offizielle Nomenklatur gebunden. In vielen Fällen orientieren sich die Namen an den Cyanobakterien, aus denen sie isoliert wurden und werden mittels Buchstaben- bzw. Zahlenfolge nummeriert oder mit den jeweiligen Massen (in Dalton [Da]) eindeutig benannt.

Strukturell unterscheiden sich die Cyanopeptoline in ihren einzelnen Aminosäuren. Eine Übersicht über die Variationen der Aminosäuren in den einzelnen Positionen ist in Abbildung 2.5 dargestellt. Zudem sind die Strukturen aller bekannter Cyanopeptoline im Anhang A tabellarisch aufgeführt.

Trotz der strukturellen Vielfalt können grundlegende Eigenschaften dieser Verbindungen definiert werden. Der cyclische Kern von Cyanopeptolinen wird aus sechs Aminosäuren (**1-6**) gebildet, der mit einer Seitenkette aus bis zu drei Aminosäure- bzw. Fettsäurebausteinen (**SK1-3**) über die Position **1** ein verzweigtes Peptidlacton bildet. Dieses

TABELLE 2.2: Übersicht der bisher bekannten Cyanopeptoline und deren Herkunft

Cyanopeptoline	Herkunft	# bekannter Verbindungen
Aeruginopeptin	<i>Microcystis aeruginosa</i>	7 ^[46–48]
Anabaenopeptilid	<i>Microcystis Sp.</i>	4 ^[49,50]
Bouillomid	<i>Lyngbya bouillonii</i>	2 ^[51]
Cyanopeptolin	<i>Microcystis Sp.</i>	35 ^[34,42,52–65]
Hofmannolin	<i>Scytonema hofmanni</i>	1 ^[66]
Ichthyopeptin	<i>Microcystis ichthyoblabe</i>	2 ^[61,67]
Insulapeptolid	<i>Nostoc insulare</i>	8 ^[68]
Kempopeptin	<i>Lyngbya Sp.</i>	2 ^[69]
Lyngbyastatin	<i>Lyngbya Sp.</i>	7 ^[39,69–71]
Microcystilid	<i>Microcystis aeruginosa</i>	1 ^[64]
Micropeptin	<i>Microcystis Sp.</i>	83 ^[38,38,52,55,61,64,72–94]
Molassamid	<i>Dichothrix utahensis</i>	1 ^[95]
Nostocyclin	<i>Nostoc Sp.</i>	1 ^[96]
Nostopeptin	<i>Nostoc Sp.</i>	3 ^[97,98]
	<i>Microcystis aeruginosa</i>	
Oscillapeptilid	<i>Oscillatoria agardhi</i>	2 ^[99]
Oscillapeptin	<i>Oscillatoria agardhi</i>	8 ^[45,100,101]
Planktopeptin	<i>Planktothrix rubescens</i>	3 ^[102]
Scyptolin	<i>Scytonema hofmanni</i>	2 ^[103]
Somamid	<i>Lyngbya majuscula</i>	2 ^[104]
Stigenomapeptin	<i>Stigonema Sp.</i>	1 ^[105]
Symplocamid	<i>Symploca Sp.</i>	1 ^[106]
Symplostatin	<i>Symploca Sp.</i>	7 ^[18,107]
	<i>Lyngbya Sp.</i>	
Tasipeptin	<i>Symploca Sp.</i>	2 ^[44]

19-gliedrige Depsipeptid wird durch die Ahp-Einheit in Position **3** charakterisiert. In Einzelfällen, wie beim Oscillapeptin C^[45] und verschiedenen Micropeptinen^[55,78,79,84], kommt an dieser Stelle auch die methylierte Variante der Ahp-Gruppe, das 3-Amino-6-methoxy-2-piperidinon (Amp), vor.

Eine weitere grundlegende Eigenschaft in diesen Naturstoffen ist die Aminosäure an Position **1**, die mit ihrer β -Hydroxygruppe an der Lactonbindung beteiligt ist. Regulär wird diese Position von Threonin besetzt. In den Ausnahmefällen wie bei Nostopeptin A und B sowie Insulapeptiden A-D bildet 3-Hydroxy-4-methylprolin (Hmp) das Zwischenglied.^[68,97]

Mit einer variablen Länge von bis zu drei Gliedern ist die Seitenkette an die Aminofunktion des Threonins bzw. Hmps gebunden. Diese lässt sich strukturell in zwei Klassen einteilen. Zum einen existieren bis zu zwei Aminosäuren mit einem aliphatischen Fettsäurerest von Ameisensäure (Anabaenopeptilide)^[49,50], Essigsäure (Oscillapeptilide)^[99], Butansäure (Bouillomide)^[51], Hexan- und Oktansäure (z.B. verschiedene

Cyanopeptoline und Mikropeptide)^[61,64]. Als Acylrest existieren auch Hydroxyphenylmilchsäure (Hpla), wie z.B. in Microcystiliden^[108], oder 2-Hydroxy-3-methylvaleriansäure (Hmv) in Hofmannolin.^[66] Zum anderen enthält die Seitenkette bis zu zwei Aminosäuren und abschließend Glycerinsäure (GS), wobei die Hydroxyfunktionen sulfatiert^[78], phosphoryliert^[38] und methyliert^[18] sein können.

Die Variationen der Aminosäuren in der Seitenkette sind zahlreich. Sie reichen von neutralen bis zu sauren Aminosäuren (Glu, Asp) über hydroxy-Aminosäuren (Thr, Tyr) bis hin zu den nicht-proteinogenen Aminosäuren wie *homo*-Serin bzw. -Tyrosin (*hSer/hTyr*)^[45,96], Citrullin (Cit)^[68], *S*-Oxo-Methionin (*OMet*)^[104] oder Prolin-4-on (*OPro*)^[102]. An diesen Positionen (**SK1-SK2**) ist die Konfiguration der Aminosäuren nicht zwingend auf die natürlichen *S*-Aminosäuren beschränkt. Zudem sind auch Mikropeptide (88B-F/N/Y) bekannt, bei denen Glutaminsäure über die ϵ -Position mit Threonin verknüpft ist.^[88,89]

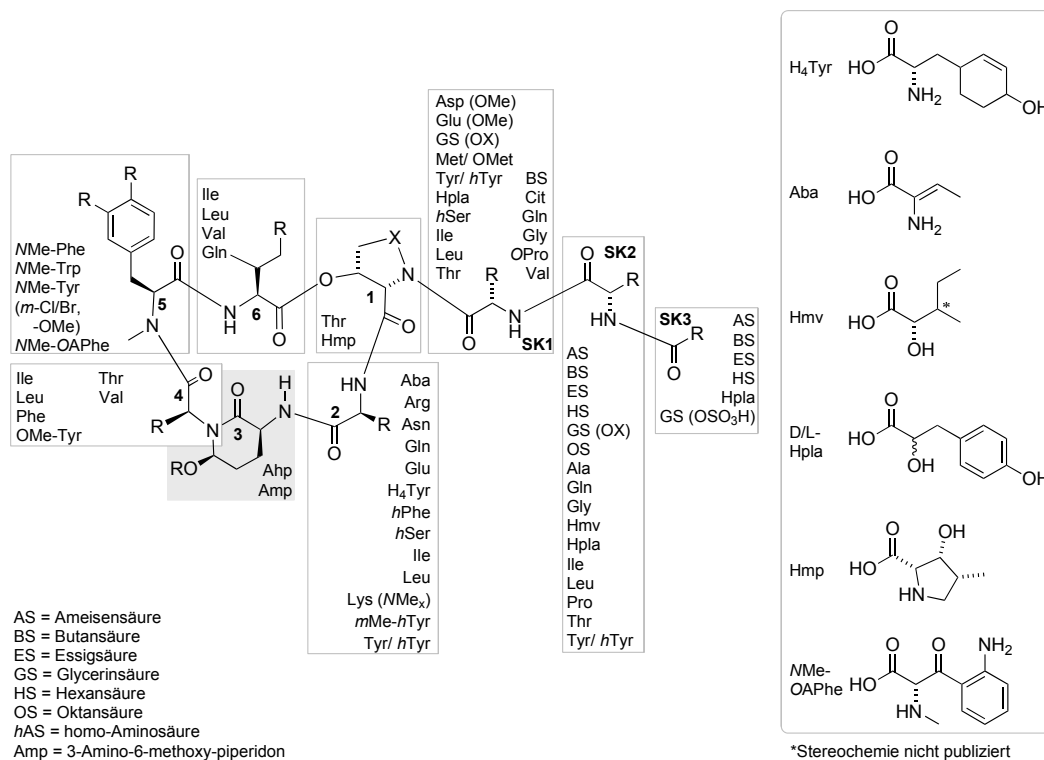


ABBILDUNG 2.5: Grundstruktur und Varianten der Cyanopeptoline

Neben der Seitenkette gehört auch Position **2** zu einem stark variablen Bereich. An dieser Stelle können alle Aminosäurefunktionalitäten auftreten. Neben aromatischen Aminosäuren von *homo*-Phenylalanin (*hPhe*)^[68] und Tyr/*hTyr*^[50,73], sind auch aliphatische (Leu, Ile)^[44,97,99,102,103], saure (Glu)^[88], basische (Lys, Arg)^[55,65,78,84] und polare Aminosäuren (Gln, Asn, *hSer*)^[82,86,96] bekannt. Dabei sind unter anderem mono- und dimethylierte Lysine^[82] sowie *meta*-Methyl-*homo*-Tyrosine^[45] gefunden worden. Wie sich

schon zuvor bei den Lyngbyastatinen^[39,70,71] gezeigt hat, ist in Position **2** bei mehreren Gruppen (z.B. Boulliomide^[51], Molassamid^[95], Somamide^[104], Stigonemapeptin^[105] und Symplostatine^[18,107]) 2-Amino-2-butensäure (Abu) bekannt. Eine weitere für diese Position spezielle und nicht proteinogene Aminosäure ist Tetrahydrotyrosin (H₄Tyr), die vereinzelt in Oscillapeptinen^[45], Micropeptinen^[80] und Aeruginopeptinen^[48] erscheint.

Position **4**, C-terminal zur Ahp-Position, variiert fast ausschließlich zwischen unpolaren Resten in den Aminosäuren (Ile, Leu, Val und Phe). Einzelne Spezies, wie Hofmannin^[66], Planktopeptin^[102] und Scyptoline^[103] weisen O-Methyltyrosin oder Threonin in dieser Position auf. An Position **5** kommt ausschließlich eine aromatische und N-methylierte Aminosäure vor. Hier variieren die drei proteinogenen aromatischen Aminosäuren Phenylalanin, Tryptophan und Tyrosin. Letztere kann verschiedene Substitutionsmuster, wie eine O-Methylierung^[102] oder *meta*-Halogenierung (Cl, Br)^[51,78,93,106], aufweisen. Doppelt halogenierte Substitutionsmuster sind bisher nicht bekannt. Eine eher ungewöhnliche Aminosäure in dieser aromatischen Position wurde in Micropeptin SD999^[64] gefunden. Dabei handelt es sich um 3-Oxo-*ortho*-amino-Phenylalanin (*N*-Me-OAPhe), welches bisher einmalig in der Gruppe der Cyanopeptoline auftritt. Die letztere Position in dieser Aufzählung ist die einzige in diesen Verbindungen, welche (mit nur einer Ausnahme: Gln in Cyanopeptolin 984^[62]) mit aliphatischen Aminosäuren besetzt ist. Hier lässt sich Valin, Leucin und Isoleucin finden, wobei letztere auch als *allo*-Isomer vorkommt.^[102] Gleiche Beobachtungen wurden bei den Oscillapeptinen A-F auch an Position **4** gemacht.^[45]

Es wird spekuliert, dass Cyanopeptoline in der Natur als Phagodeterrent dienen, d.h. als Fraß verhindernder Stoff. Als Proteaseinhibitoren (s. Kapitel 2.1.3) wirken diese Naturstoffe als Verdauungsinhibitor bei Pflanzenfressern und regulieren möglicherweise die Biosynthese von koexistierenden Sekundärmetaboliten.^[18,109] Eine weitere Hypothese ist, dass derartige Cyanopeptoline als Pflanzenschutzmittel wirken können. Es ist bekannt, dass die Inhibition von Proteasen als induzierter Wundschutz bei Agrarpflanzen dient.^[110]

Die spezifische Inhibition der S₁ Serinprotease Kallikrein durch Cyanopeptoline oder verwandter Strukturen zeigte einen Behandlungsansatz für Hautkrankheiten wie Psoriasis und atopischer Dermatitis.^[111] Neben den inhibierenden Aktivitäten von Serinproteasen ist zudem eine Cytotoxizität gegen Daphnien ausgehend von Cyanopeptolin SS (jedoch nicht von Cyanopeptolin S) sowie eine starke Inhibition von Influenza A durch Ichthyo-peptinen bekannt.^[67,112]

2.3 Crocapeptine

Neben den oben aufgezählten Cyanopeptiden existieren Strukturanaloga, die nicht von Cyanobakterien produziert werden. Dazu gehören verschiedene Crocapeptine, die aus Myxobakterien *Chondromyces crocatus* isoliert wurden und in Abbildung 2.6 abgebildet sind.

Myxobakterien sind bekannt als Multiproduzenten verschiedener Familien von Sekundärmetaboliten.^[6] Neben den Serinprotease inhibierenden Crocapeptinen A₁₋₃/B wurden aus *Chondromyces crocatus* auch Ajudazole^[113], Chondramide^[114], Crocaccine^[115], Chondrochlorene^[116] und Thuggacine^[117] isoliert, die zytotoxische, antibakterielle sowie antifungizide Eigenschaften besitzen. Die entsprechenden Verbindungen sind in Abbildung 2.6 gezeigt.

Die strukturelle Verwandtschaft der Crocapeptine mit den Cyanopeptolinen ist in Abbildung 2.6 deutlich zu erkennen. Das cyclische Hexapeptid, das den Kern bildet, beinhaltet wie die Mehrzahl der Cyanopeptoline Threonin an Position **1**, welches mit seiner Hydroxygruppe die Lactonbindung zum Valin bzw. Isoleucin (in Crocapeptin B) in Position **6** bildet. Die Ahp-Position wird auf Position **2** mit Leucin und auf der anderen Seite mit Phenylalanin flankiert. Als aromatische Aminosäure auf Position **5** kommt in den Crocapeptinen stets Tyrosin vor. Die Seitenkette besteht aus zwei Elementen und setzt sich aus Glutamin (**SK1**) und einem variablen Fettsäurerest von Propansäure (A₁), Isobutansäure (A₂) oder 2-Methylbutansäure (A₃) zusammen. In der Seitenkette von Crocapeptin A₃ ist die genaue Stereochemie in der 2-Methylbutansäure noch nicht bekannt. Bei allen vorkommenden Aminosäuren handelt es sich ausschließlich um natürliche *S*-Aminosäuren. Die Struktur von Crocapeptin A₁ ähnelt der Struktur von Nostopeptin BN920, dieses unterscheidet sich nur im Fettsäurerest und wurde 2002 aus dem Cyanobakterium *Nostoc Sp.* isoliert (s. Anhang A).^[98]

2009 wurden 15 weitere Crocapeptinanaloga aus verschiedenen *Chondromyces* Stämmen isoliert, welche in Tabelle 2.3 aufgelistet sind. Die wesentlichen Unterschiede bestehen in der Fettsäureeinheit, wie es auch in Crocapeptin A₁₋₃ beobachtet wurde. Weiterhin wurde, wie auch bei Crocapeptin B, in Position **6** Isoleucin identifiziert. Diese Aminosäure und Valin finden sich bei einigen Strukturverwandten aus *Chondromyces crocatus* auch an Position **4** anstelle von Phenylalanin wieder. Zwei weitere Strukturen konnten aus *Chondromyces apiculatus* isoliert werden. Diese enthielten in der Seitenkette ein eher seltenes Citrullin. In der Position der Ahp-Einheit konnten in vier Verbindungen ein Prolin bzw. ein Dehydro-Ahp aufgeklärt werden. Ein in diesen Substanzen außergewöhnlicher Fettsäurerest, ein Sulfoxid-Derivat, findet sich in einer Struktur aus dem Stamm *Chondromyces crocatus* wieder. Die meisten Unterschiede dieser Verbindungen

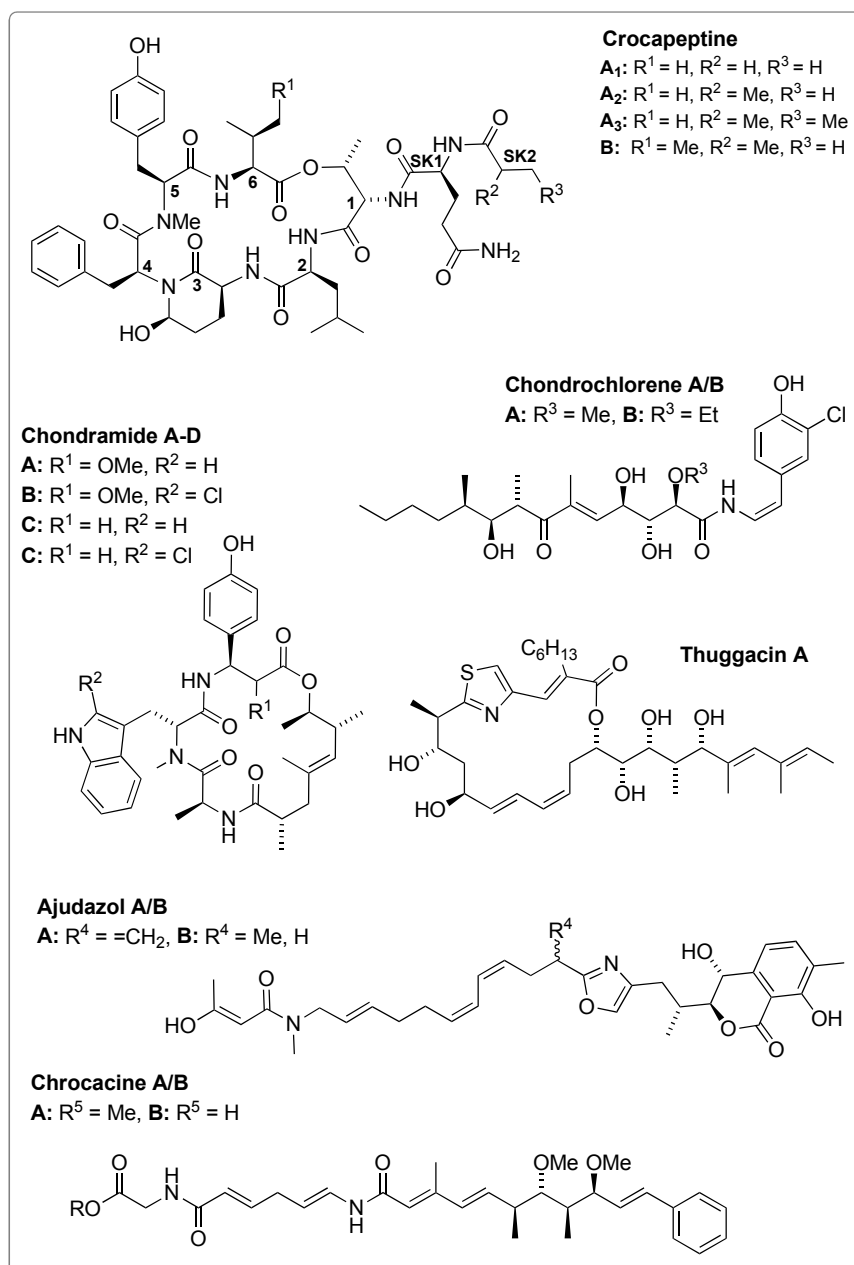
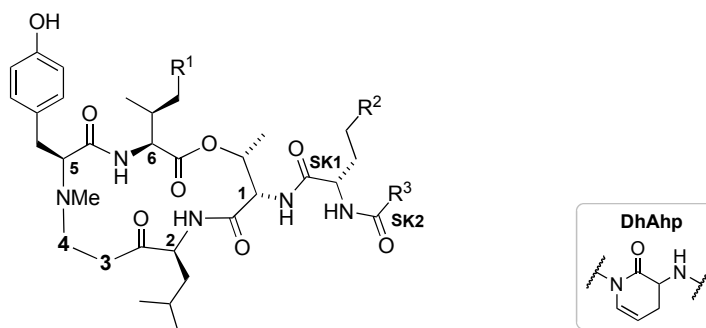


ABBILDUNG 2.6: Sekundärmetaboliten aus dem Myxobakterium *Chondromyces Chrocatus*

treten in den neutralen Positionen **4**, **6** und der Fettsäurekomponente (**SK2**) auf. Die etwas selteneren Differenzen finden sich in den Positionen **3**, der Ahp-Einheit, und der Seitenkette **SK1**, wo regulär nur Glutamin auftaucht, wieder. Insgesamt wurden aus diesen 15 neueren Crocapeptinanaloga jeweils zwei aus *Chondromyces apiculatus* und *Chondromyces robustus* und die restlichen elf aus *Chondromyces crocatus* isoliert.^[7]

Aufgrund der neutralen Aminosäuren in Position **2** und **4** gehören Crocapeptine zu den potenten Chymotrypsinhibitoren (s. Kapitel 2.1.1). Die IC₅₀-Werte für die Inhibition

TABELLE 2.3: Strukturen der Crocapeptinanaloga



Verb.	Herkunft	3	4	R ¹	R ²	R ³	IC ₅₀ [μM]	
							HNE	hK7
G	Chondromyces apiculatus	Ahp	Phe	H			-	-
H		Ahp	Phe	Me			0.08	0.004
I	Chondromyces robustus	Ahp	Phe	H			-	-
J		Pro	Phe	H			0.2	0.02
K	Chondromyces crocatus	Ahp	Ile	Me			0.01	0.0004
L		DhAhp	Ile	Me			0.07	0.005
M		Ahp	Ile	H			-	-
N		Pro	Ile	Me			2.7	0.2
O	Chondromyces crocatus	Ahp	Ile	Me			0.01	0.001
P		DhAhp	Ile	Me			0.06	0.006
Q		Ahp	Val	Me			-	-
R		Ahp	Ile	H			-	-
S		Ahp	Ile	Me			0.05	0.004
T	Chondromyces crocatus	Ahp	Ile	Me			0.03	0.0007
U		Ahp	Ile	Me			-	-

DhAhp = Dehydro-Ahp, HNE = Humane neutrophile Elastase, hK7 = Humanes Kallikrein 7

von Chymotrypsin betragen 100 pM für Crocapeptin A₁-A₃ und 200 pM für Crocapeptin B.^[16] Dabei zeigt sich, dass die zusätzliche Methylgruppe in Position **6** beim Crocapeptin B ein ausschlaggebender Punkt für die geringere Aktivität zu sein scheint. Zudem zeigen die in Tabelle 2.3 aufgeführten IC₅₀-Werte der Crocapeptinanaloga vom humanen Kallikrein 7 (KLK7) im Vergleich zur humanen neutrophilen Elastase (HNE), dass von diesen Substanzen eine stärkere Inhibition bezüglich des chymotrypsinogenen Kallikreins ausgeht. Weiterhin lässt sich beobachten, dass die Vorgängerstrukturen mit Prolin an Position **3**, **J** und **N**, keine vergleichbare Inhibitionswirkung wie die Ahp-analoge Struktur besitzt. Zusammenfassend gehören diese Strukturen der Crocapeptine zu einer außergewöhnlichen Klasse von Naturstoffen, was sich auch im folgenden Kapitel in der Biosynthese widerspiegelt.

2.3.1 Biosynthese der Crocapeptide

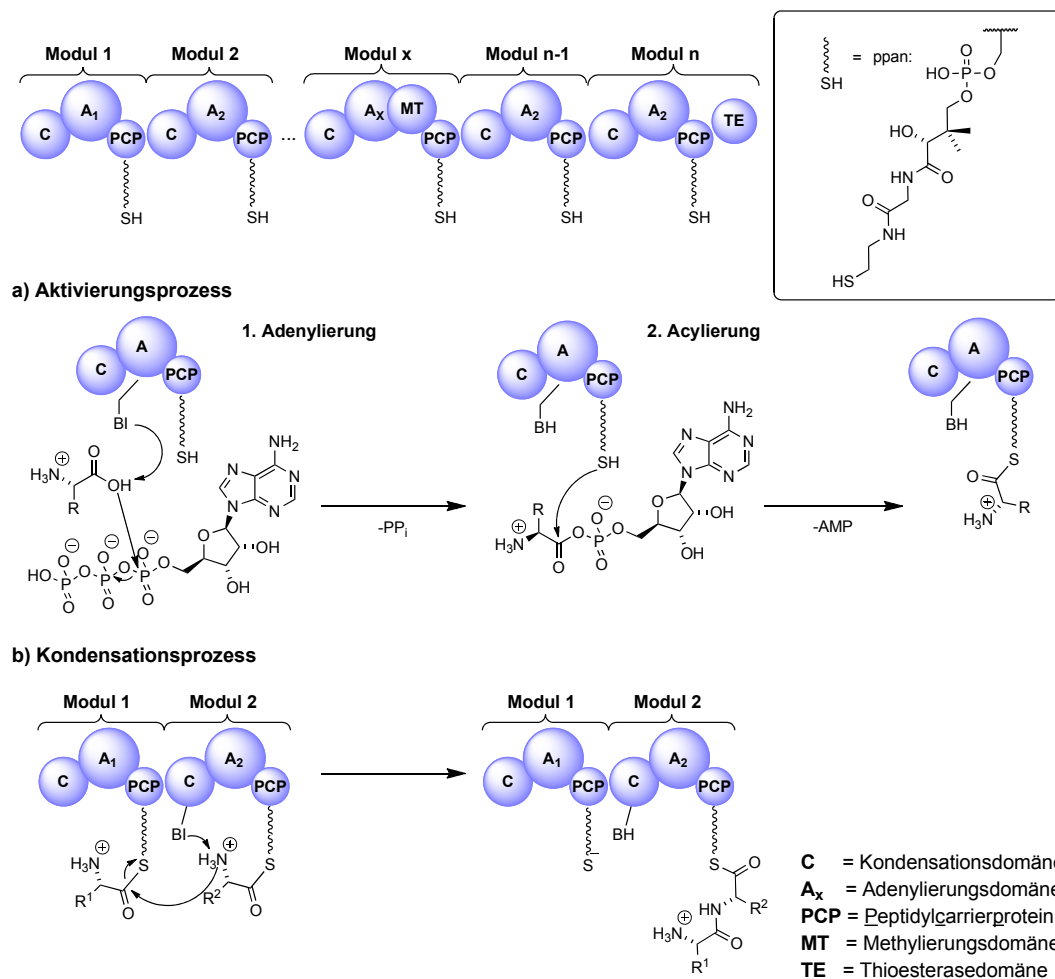
Unabhängig von der Herkunft sind alle Ahp-enthaltenden Depsipeptide nicht-ribosomale Peptide. Dies bedeutet, dass diese Naturstoffe nicht wie „gewöhnliche“ Peptide durch Translation von der RNS am Ribosom zusammengesetzt werden, sondern über eine nicht-ribosomale Peptidsynthetase (NRPS). Dabei handelt es sich um einen modular organisierten Multienzymkomplex von enormer Größe. Dieser Komplex bildet mit den starren Synthesemodulen zugleich die Vorlage für das zu synthetisierende Enzym als auch die Biosynthesemaschine. Die NRPS kann in einem Gen oder mehreren Genen codiert sein und ist in Module unterteilt. Ein Modul ist für den Einbau einer Aminosäure und ggf. dessen Modifikation zuständig. Jedes Modul besitzt je nach Syntheseaufwand mindestens drei Domänen. Diese katalysieren jeweils einen Syntheseschritt an einer spezifischen Aminosäure und sind somit für die Erkennung, Aktivierung, Bindung, Modifizierung, Verlängerung und Abspaltung zuständig. Dementsprechend existieren so viele verschiedene Domänen in einem Modul, wie an Umsetzungsschritten notwendig ist. Die Funktionsweise der wichtigsten Domänen ist in Schema 2.5 dargestellt und wird im Folgenden erläutert.^[43,118,119]

Zunächst existieren drei Hauptdomänen, die in jedem Modul vorkommen. Dabei handelt es sich um die Adenylierungs- (A), Kondensationsdomäne (C), sowie das Peptid-carrierprotein (PCP). Die Adenylierungsdomäne aktiviert die Aminosäure mittels ATP unter Freisetzung von Diphosphat (PP_i) zum Aminoacyladenylat. Dies ist der erste Schritt zur Spezifizierung des zu entstehenden Peptids, denn jede Adenylierungsdomäne kann durch die Geometrie ihrer Bindungstasche nur eine spezifische Aminosäure aktivieren.^[43] Dies zeigt, dass jede Adenylierungsdomäne im NRPS-Komplex je nach einzubauender Aminosäure unterschiedliche Bindungstaschen vorzuweisen hat. Die nun aktivierte Aminosäure wird anschließend durch den nucleophilen Angriff des Thiols aus der PCP-Domäne zum Thioester umgesetzt und damit an die NRPS gebunden. Dieser Schritt wird von der Adenylierungsdomäne katalysiert.

Die PCP-Domäne liegt direkt neben der A-Domäne und sorgt mit seinem „freischwingenden Arm“ für den Transport der Aminoacylsubstrate zu den unterschiedlichen Domänen, mit denen dieses Substrat interagieren kann. Bei dem freischwingenden Arm handelt es sich um den Anhang des 4'-Phosphopantetheins, welches post-translatorisch an die Seitenkette eines Serins im PCP gebunden wird und die PCP-Domäne charakterisiert. Diese besitzt keine katalytischen Aufgaben sondern ist lediglich für den Transport der Intermediate, die über das Thiol kovalent zum PCP gebunden sind, zuständig.

Die letzte der drei Hauptdomänen ist die Kondensationsdomäne, die die Peptidbindungs-bildung zwischen der aktivierten PCP-gebundenen Aminosäure des gleichen Moduls und

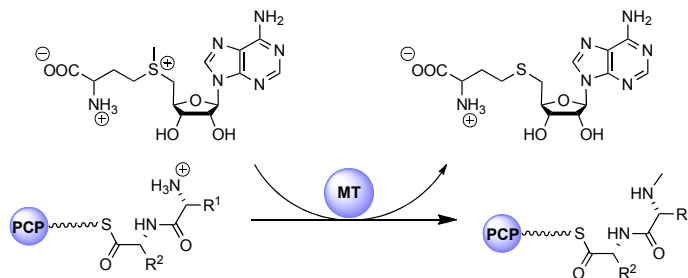
der Aminosäure des vorhergehenden Moduls mit freier Aminfunktion katalysiert. Dadurch werden die Peptidketten stets durch den nucleophilen Angriff der Aminosäure aus dem Modul x um die Aminosäure des vorhergehenden Moduls x-1 verlängert. Diese Peptidkette wird von den jeweiligen PCP-Domänen der einzelnen Module weitergeben, wobei die Katalyse über die Kondensationsdomäne verläuft. Diese ist im Komplex un-abdingbar, denn mittels einer Histidinseitenkette wird die Aminofunktion der nucleophil angreifenden Aminosäure aktiviert, wodurch die Nucleophilie am Stickstoff erhöht und die Bildung der Peptidbindung begünstigt wird (s. Schema 2.5b).



SCHEMA 2.5: Funktionsweise der Hauptdomänen a) und b)

Diese drei Hauptdomänen bilden die Grundlage in jedem Modul. Sind nur die Domänen C-A-PCP vorhanden, so werden die Aminosäuren ohne weitere Modifizierung zu einem Polypeptid zusammengesetzt. Die nicht-ribosomale Peptidsynthetasen können durch weitere Modifizierungsdomänen die ursprüngliche Struktur und Konfiguration der natürlichen Aminosäuren verändern, wodurch Epimerisierungen, Oxidationen, Methylierungen oder auch Homologisierungen der Aminosäuren stattfinden können.

Eine weitere Domäne, die auch in der Synthetase der Crocapeptine vorkommt, ist die *N*-Methylierungsdomäne (MT). Diese ist in der oben erwähnten Adenylierungsdomäne integriert. Wie Schema 2.6 zeigt, katalysiert MT den Transfer von einer *S*-Methylgruppe des *S*-Adenosylmethionins (SAM) auf die Aminofunktion der PCP-gebundenen Aminosäure unter Bildung von *S*-Adenosyl-*homo*-cystein als Nebenprodukt. Dieses wird durch die Spaltung zu Adenosin und *homo*-Cystein wiederum zur Regeneration von Adenosylmethionin verwendet.

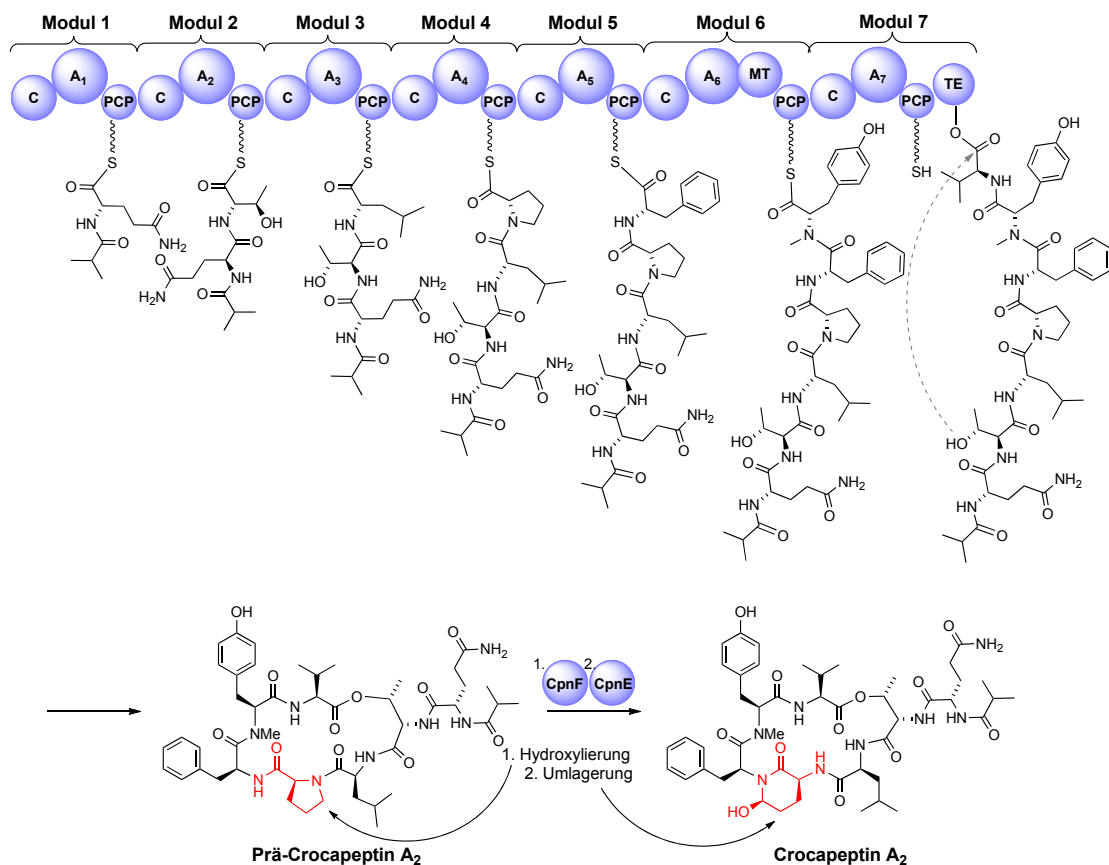


SCHEMA 2.6: Funktionsweise der Methylierungsdomäne

Abschließend sollte in dieser Erläuterung der wichtigsten NRPS-enthaltenen Domänen die Thioesterase (TE) erwähnt werden. Diese kommt in jeder Peptidsynthetase einmal vor, da sie den abschließenden Schritt des zu synthetisierenden Peptids katalysiert. Diese Abspaltung vom dem NRPS-Komplex kann zum einen in einem cyclischen (Cyclisierung) und zum anderen in einem linearen Peptid (Hydrolyse) resultieren. Für diese Freisetzung des Produktes findet ein nucleophiler Angriff ausgehend eines Serin-Restes aus der Thioesterase am PCP-Thioacylester statt, wodurch sich ein kovalent gebundenes Acyl-Thioesterase-Intermediat bildet. Durch anschließende Hydrolyse bzw. Cyclisierung wird das Produkt abgespalten. Welchen Weg die Synthese an diesem Punkt einschlägt ist abhängig von den Seitentaschen in der TE. Bei diesem Enzym handelt es sich um eine ähnliche Struktur wie in Kapitel 2.1 beschrieben wurde. Ermöglichen nun die Seitentaschen der TE, dass die gebildete Aminosäurekette hinein passt und ein intramolekularer nucleophiler Angriff stattfinden kann, findet eine Cyclisierung statt. Ist diese intramolekulare Annäherung nicht möglich, so wird, wie in Schema 2.1 beschrieben, die Acyl-Enzym-Bindung katalytisch hydrolysiert.

Die Struktur und Biosynthese von Crocapeptin A₂ wurde 2013 von Viehrig *et al.* aufgeklärt.^[16] Diese Struktur wird, wie Schema 2.7 zeigt, über eine NRPS ausgehend von der Fettsäureeinheit, über Threonin und Leucin bis hin zum Valin linear aufgebaut. Die erste Aminosäure ist Glutamin, welches durch A₁ adenyliert und an PCP gebunden wird. Dieser Aminosäure wird über die C₁-Domäne die entsprechende Fettsäure angehängt. Nach diesem Start wird die Peptidkette sukzessive verlängert. Im Modul

4 wird als Ahp-Vorstufe Prolin eingebaut. Diese Erkenntnis differenziert sich eindeutig von den Biosynthesen der Cyano-peptoline, die keinen Prolineinbau an dieser Position aufweisen. Weiterhin wird über Modul 6 Tyrosin in die Peptidkette eingefügt, welches mittels der Methyltransferasen-Domäne (MT) einer *N*-Methylierung unterzogen wird. Abschließend folgt nach der Verlängerung mit der letzten Aminosäure, dem Prolin, die Weiterleitung der Peptidkette an die TE. An dieser Position findet die Abspaltung von der NRPS durch die Cyclisierung zum Depsipeptid statt. Dieser Baustein, als Vorstufe zum eigentlichen Crocapeptin, wird nun nachträglich durch ein Cytochrom P450 (CpnF) am C-5 des Pyrrolidinrings hydroxyliert. Das dadurch erhaltene Halbaminallageriert sich mithilfe von CpnE in die stabilere Ahp-Struktur um, wodurch sich das bioaktive Crocapeptin bildet.



SCHEMA 2.7: Biosynthese von Crocapeptin A2

Diese Biosynthese macht deutlich, warum aus zwei *Chondromyces* Stämmen Naturstoffe mit der Aminosäure Prolin in der eigentlichen Ahp-Position isoliert wurden, denn dabei muss es sich um die entsprechende Vorstufe handeln (s. Tabelle 2.3). Zudem zeigt sich, dass der Einbau der neutralen Aminosäuren, insbesondere beim Valin und Isoleucin, nicht sehr selektiv abläuft, wenn anzunehmen ist, dass mehrere Naturstoffe aus derselben NRPS aufgebaut werden. Dadurch lassen sich zudem die Produktion der analogen

Strukturen, die in Tabelle 2.3 abgebildet sind, erklären. Die Produktionsrate von Crocapeptinen durch die Fermentation von *Chondromyces crocatus* ist sehr gering und eignet sich weder zur Produktion im industriellen Maßstab noch für das Technikum.

2.4 Synthesen von Cyanopeptolinen

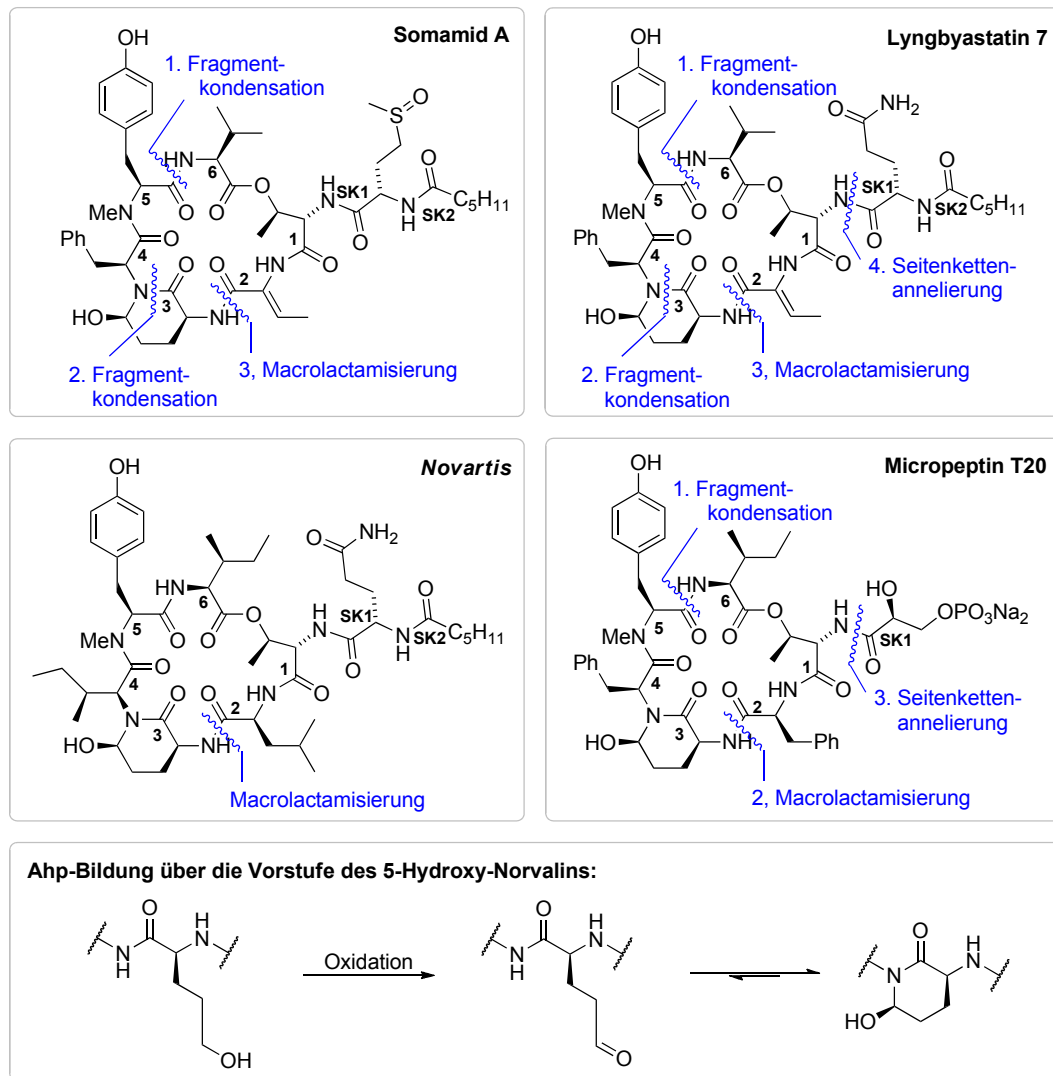
Die geringe Produktionsrate von Cyanopeptolinen aus ihren jeweiligen Bakterienstämmen (Cyano- bzw. Myxobakterien) erfordert andere synthetische Wege für die Herstellung dieser Substanzen, damit eine tiefere Analyse bezüglich des Einsatzes und dem Potential dieser einzigartigen Depsipeptidstrukturen ermöglicht werden kann. Innerhalb der letzten 14 Jahre wurden vier Totalsynthesen einzelner Cyanopeptoline entwickelt, die in diesem Kapitel vorgestellt werden.

Zunächst begann Yokokawa *et al.* 2002 die Synthese von Somamid A, welches aus einer Ansammlung von marinen Cyanobakterien - *Lyngbya majuscula* und *Schizothrix Sp.* - von den Fiji Inseln isoliert wurde.^[120] Drei Jahre später folgte aus der gleichen Arbeitsgruppe eine Totalsynthese von Micropeptin T20. Die Isolation von diesem cyclischen Depsipeptid erfolgte zuvor aus dem Cyanobakterium *Microcystis aeruginosa* aus Thailand. Wie in Kapitel 2.1.3 erwähnt, gehört Micropeptin T20 zu den wirksamsten Chymotrypsininhibitoren unter den Cyanopeptolin-ähnlichen Verbindungen.^[121] Eine weitere Depsipeptid-Struktur mit der Ahp-Einheit, die von Myxobakterien produziert wird, wurde von der *Novartis AG* veröffentlicht und von den oben erwähnten Synthesen abweichend synthetisiert.^[122] 2016 wurde eine Totalsynthese aus der Gruppe der Lyngbyastatine publiziert.^[123] Lyngbyastatin 7 ist ein aktiver Elastaseinhibitor (s. Tabelle 2.1) und ein vielversprechender Kandidat als Therapeutikum für Lungenerkrankungen wie COPD.^[123]

Ergänzend zu den oben genannten ist zudem die Synthese von Symplocamid A, welches in Kapitel 2.1.3 aufgeführt wurde, zu erwähnen.^[124] Diese Verbindung wurde über Festphasensynthese aufgebaut, wobei eine ungesättigte Aminosäure als Bindungsstelle zur Festphase diente und gleichermaßen als Glutaminsäurealdehyd maskiert ist. Somit wird durch eine oxidative Spaltung von der Festphase der Aldehyd erhalten, der im Gleichgewicht das Ahp-Gerüst bildet. Auf diese Festphasensynthese von Stolze *et al.* wird im Folgenden nicht weiter eingegangen.

Die Strategien der Totalsynthesen von Somamid A, Micropeptin T20 und Lyngbyastatin 7 unterscheiden sich minimal in der Zusammensetzung der Fragmente. Die retrosynthetischen Schnittstellen sind in Schema 2.8 aufgezeigt. Die Synthese von Acemoglu *et al.* von *Novartis AG* hebt sich von den anderen ab, indem diese in linearer Reihenfolge

ausgehend von der Position **2** bis zum *N*-Terminus (Position **3**) durchgeführt wurde. Der Aufbau der Ahp-Einheit erfolgt in allen Synthesen über eine 5-Hydroxynorvalineinheit, bei der die Hydroxyfunktion zum Aldehyd oxidiert wird, der sich im Gleichgewicht zum Ahp umwandelt.

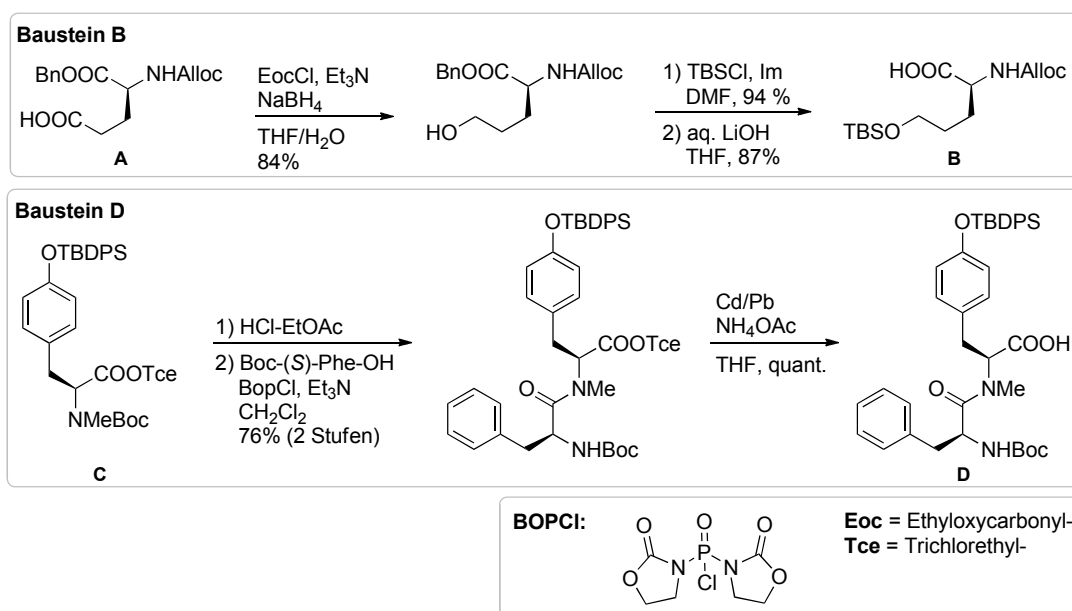


SCHEMA 2.8: Übersicht der Synthesestrategien im Vergleich

Die Totalsynthesen der oben aufgeführten Ahp-enthaltenden Depsipeptide fördern die Entwicklung von effektiven naturstoffbasierten Therapeutika als Serinproteaseinhibitoren. Die Einzelheiten der Synthesen werden in den folgenden Unterkapiteln detaillierter aufgezeigt.

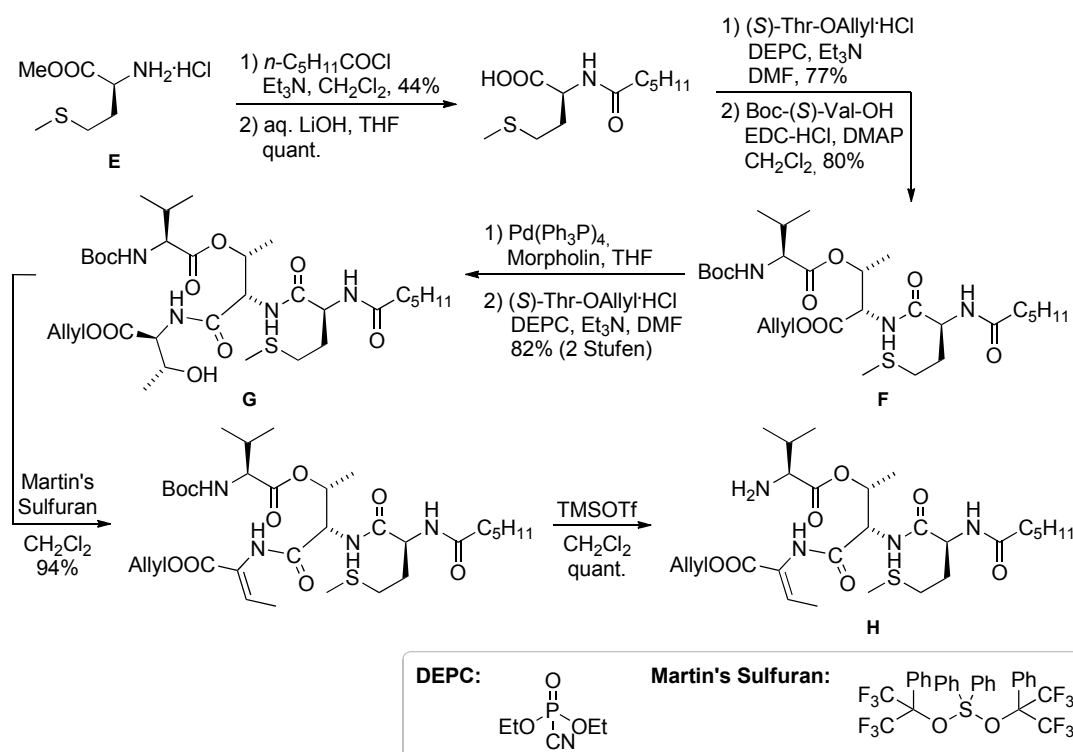
2.4.1 Synthese von Somamid A

Somamid A zeichnet sich, wie in Schema 2.8 gezeigt, durch das nichtproteinogene und ungesättigte Abu in Position **2** aus. Zudem befindet sich in der Seitenkette ein *S*-oxidiertes Methionin, wodurch sich dieses natürliche Depsipeptid von den anderen strukturähnlichen Naturstoffen abhebt. Yokokawa *et al.* setzten diesen Makrocyclus aus drei Bausteinen zusammen.^[120] Die einzelnen Synthesen der drei Bausteine **B**, **D** und **H** sind in den Schema 2.9 und 2.10 dargestellt. Bei dem ersten Baustein **B** handelt es sich um die eigentliche Ahp-Einheit. Diese wurde ausgehend von Glutaminsäure **A** aufgebaut und als reduzierte Glutaminsäure, dem 5-Hydroxynorvalin **B**, als Vorstufe in das Hexapeptid eingebaut. Ausgehend vom geschützten *N*-Methyl-tyrosin **C** wurde über drei Stufen das Dipeptid **D** erhalten, welches in dieser Form in die Synthese einging.

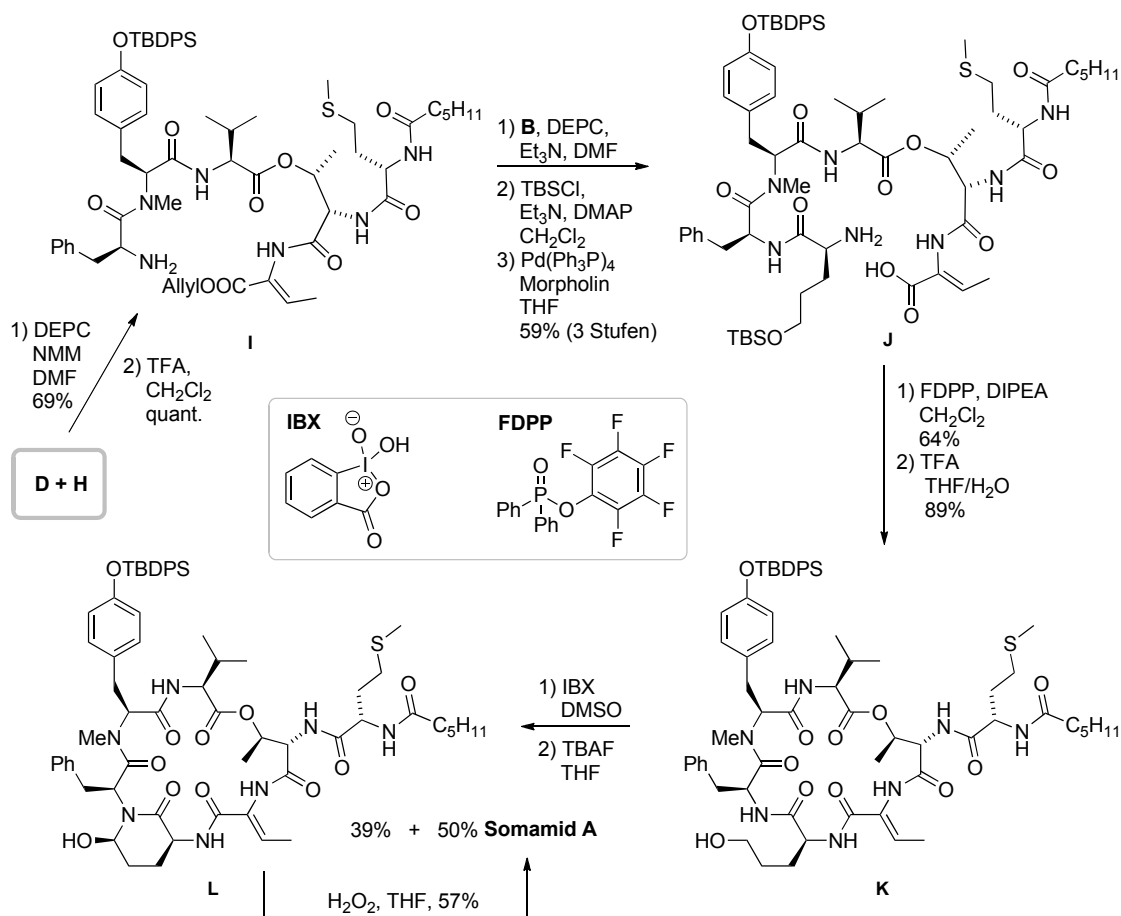


SCHEMA 2.9: Bausteinsynthesen von **B** und **D**

Bei dem letzten Baustein handelt es sich um das Tetrapeptid **H** mit einer Hexansäure als Acylrest am Methionin in der Seitenkette. Dieses wurde ausgehend von der Seitenkette, dem Methionin **E**, aufgebaut. Zunächst wurde das lineare Tripeptid **F** synthetisiert, das nach der Allylentschützung mit (*S*)-Threoninallylester zum Tetrapeptid **G** umgesetzt wurde. Mit der freien Hydroxyfunktion am Threonin konnte diese Peptidknüpfung mit 82% durchgeführt werden. Die eigentliche Abu-Einheit in Position **2** wurde durch Wassereeliminierung aus dem Threonin mittels *Martin's Sulfuran* erhalten. Insgesamt konnte der Baustein **H** über acht Stufen mit einer Gesamtausbeute von 4% synthetisiert werden.

SCHEMA 2.10: Bausteinsynthese von **H**

Die abschließenden Schritte, ausgehend von den drei Bausteinen **B**, **D** und **H**, zum Somamid A sind in Schema 2.11 abgebildet. Die nun erhaltenen Bausteine **D** und **H** wurden mittels DEPC epimerisierungsfrei zum Pentapeptid geknüpft, welches mittels Trifluoressigsäure (TFA) in das freie Amin **I** überführt wurde. Eine weitere Knüpfung mittels DEPC mit Baustein **B** zum linearen Hexapeptid verlief mit partieller TBS-Entschützung. Aus diesem Grund folgte wiederum die Einführung von TBS. Nach der gleichzeitigen Allyl- und Alloc-Entschützung zum linearen Heptapeptid **J** folgte die Makrolactamisierung in einer hohen Verdünnung mittels Pentafluorphenyldiphenylphosphinat (FDPP). Diese lieferte mit 64% den Makrocyclus. Vor der finalen Oxidation des Methionins mittels Wasserstoffperoxid wurde die Ahp-Einheit generiert. Diese Bildung wurde erstmals von Yokokawa *et al.* beschrieben. Der freie Alkohol **K** konnte mit Iodoxybenzoesäure (IBX) zum Aldehyd oxidiert werden, der sich im Gleichgewicht in das Halbaminal umwandelt. Mit einer abschließenden Entschützung mittels *tert*-Butylammoniumfluorid (TBAF) wurde zum einen der Naturstoff Somamid A generiert und zu 39% die nicht oxidierte Verbindung **L**, die mittels Wasserstoffperoxid in den Naturstoff überführt werden konnte. In dieser Synthese dient IBX als doppeltes Oxidationsmittel.



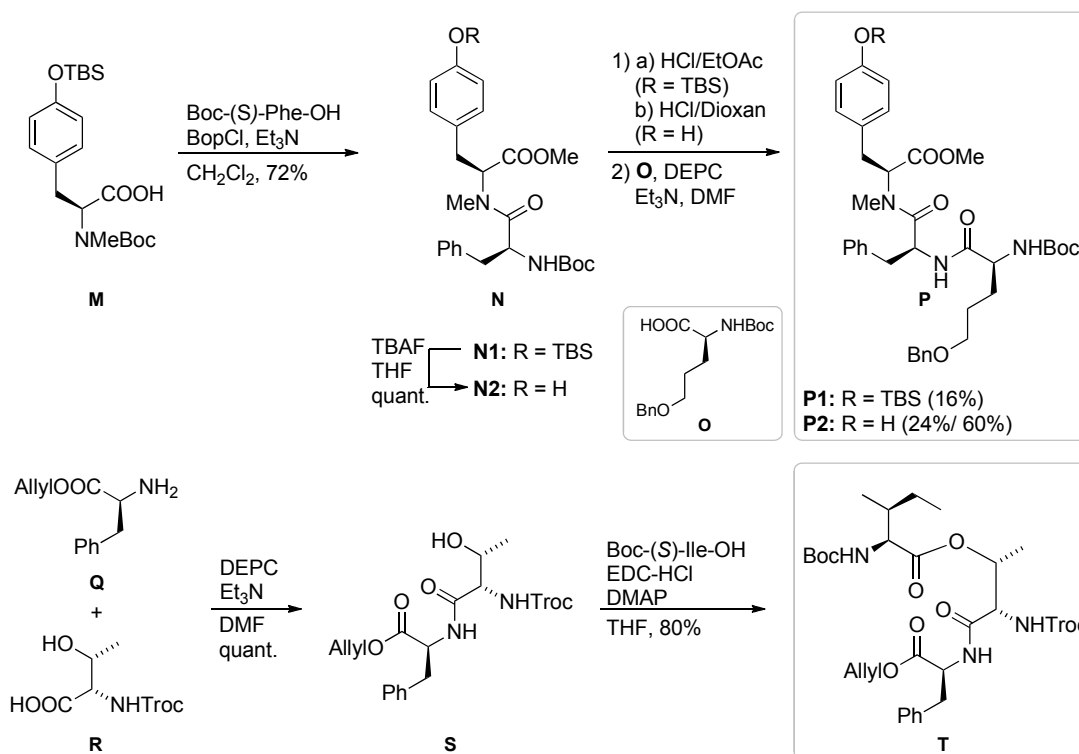
SCHEMA 2.11: Finale Schritte zu Somamid A

2.4.2 Synthese von Micropeptin T20

Der herausragende Chymotrypsininhibitor, Micropeptin T20, welches mit einer Glycerin-säure eine kurze Seitenkette besitzt, wurde 2005 von Yokokawa *et al.* zur Strukturbestätigung synthetisiert.^[121] Die Synthese ist vergleichbar mit der vorherigen, wobei hier der Kern des Moleküls aus zwei Tripeptiden **P** und **T** zusammengesetzt wurde. Auf Grund der Polarität wurde die Einführung der Seitenkette am Ende der Synthese durchgeführt. Anschließend folgten der Aufbau der Ahp-Einheit und die Abspaltung der Schutzgruppen.

Die Synthesen der beiden Tripeptide **P** und **T** sind in Schema 2.12 dargestellt. Das erste Tripeptid **P** wurde ausgehend von *N*-Methyl-(*S*)-tyrosin **M** synthetisiert, welches mit Boc-(*S*)-Phenylalanin mittels Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphinsäurechlorid (BopCl) zum Dipeptid **N** geknüpft wurde. Die Verlängerung zum Tripeptid erfolgte durch die Knüpfung mit dem Ahp-Vorgänger, dem 5-Hydroxynorvalin **O**, der ebenso wie in der Synthese aus Kapitel 2.4.1 aus (*S*)-Glutaminsäure erhalten wurde. An dieser Stelle zeigt sich, dass TBS als Schutzgruppe für das Phenol des Tyrosins zu labil ist. Es konnten

dabei nur 16% des Produktes **P1** erhalten werden, wohingegen 24% des Tripeptids **P2** ohne TBS-Funktion erhalten wurden. Eine Knüpfung ausgehend vom freien Phenol-derivat **N2** ergab lediglich 60% des entsprechenden Tripeptids **P2**.

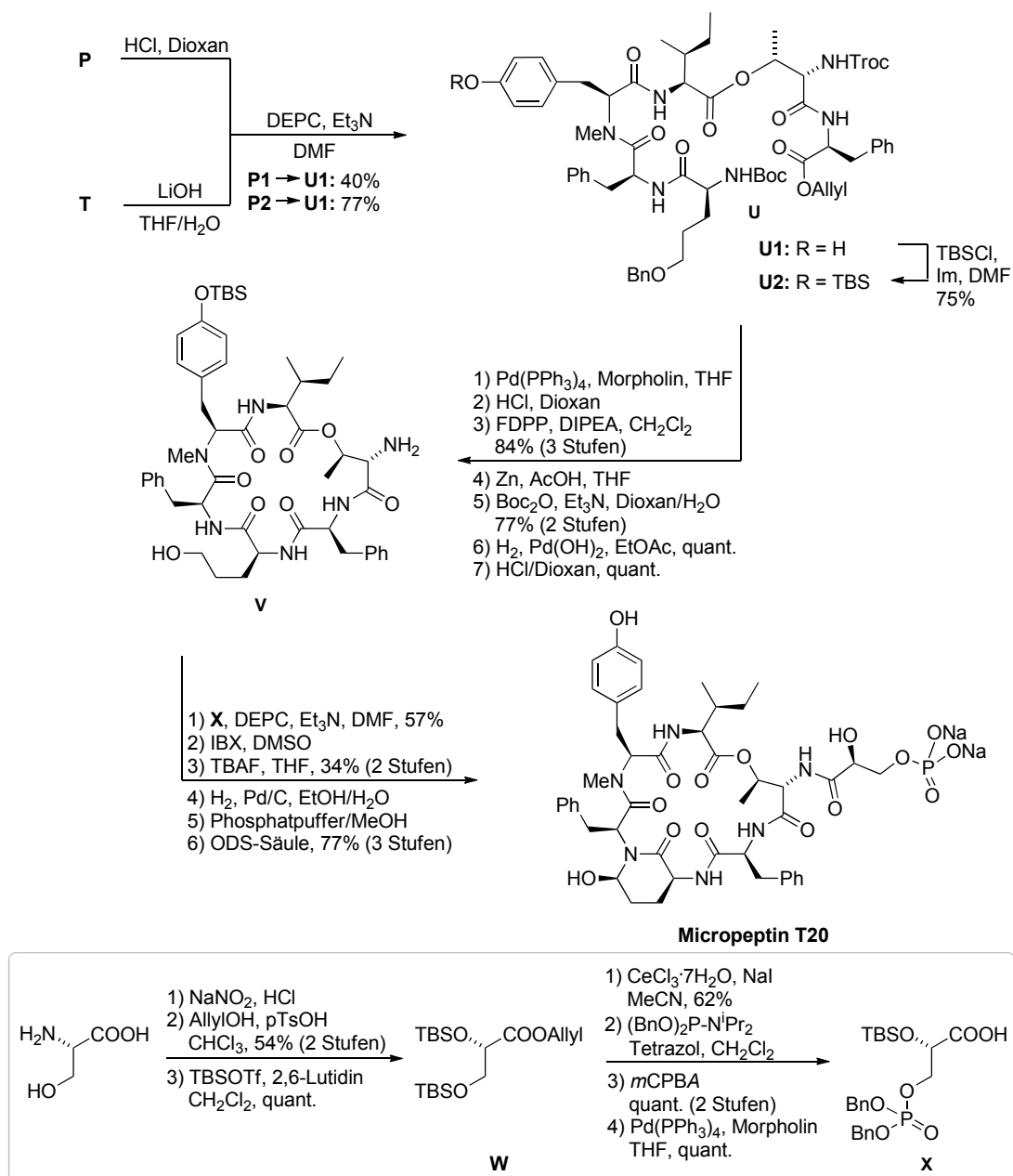


SCHEMA 2.12: Synthese der Tripeptide **P1**, **P2** und **T**

Die Synthese des zweiten Peptidfragmentes **T** wurde ausgehend von (*S*)-Phenylalanin-allylester **Q** begonnen, welcher mit dem Troc-geschützten (*S*)-Threonin **R** zum Dipeptid **S** geknüpft wurde. Mittels Steglich-Veresterung mit Boc-(*S*)-Isoleucin konnte das zweite Tripeptid **T** erhalten werden.

Die Zusammenführung der beiden Fragmente und die folgenden Schritte bis zum Micropeptin T20 sind in Schema 2.13 dargestellt. Die beiden Tripeptide **P** und **T** wurden nach Entfernung der Schutzgruppen zum Hexapeptid **U** geknüpft. In diesem Schritt wurde wiederum DEPC verwendet, wobei auch an dieser Stelle unter Einsatz des TBS-geschützten Tripeptids **P1** die Schutzgruppe entfernt und somit 40% des Hexapeptids **U1** mit freiem Phenol erhalten wurde. Wenn bei der gleichen Knüpfung das Tripeptid **P2** eingesetzt wurde, konnten 77% des entsprechenden Hexapeptids **U1** isoliert werden. Für die nachfolgenden Schritte wurde die TBS-Gruppe wieder eingeführt. Für die Makrolactamisierung wurden der Allylester und die Boc-Schutzgruppe entfernt. Auf der Suche nach dem passenden Knüpfungsreagenz für die Cyclisierung kristallisierte sich heraus, dass von allen getesteten Reagenzien (DEPC, DPPA, HATU) Pentafluorphenyldiphenylphosphinat (FDPP) mit 84% die beste Ausbeute lieferte. Dabei zeigte sich, dass hier

das Lösemittel (Dichlormethan statt DMF) eine entscheidende Verbesserung bezüglich der Ausbeute ergab.



SCHEMA 2.13: Fertigstellung von Micropeptin T20

In den folgenden Schritten 4 und 5 wurde die Aminogruppe des Threonins auf Boc umgeschützt. Daraufhin folgte die Abspaltung der Benzylgruppe an der Hydroxylgruppe der 5-Hydroxynorvalineinheit. Somit wurde die Seitenkette **X** schließlich am Cyclus **V** eingefügt. Anschließend folgte die Oxidation des Alkohols für die Bildung der Ahp-Einheit. Detaillierte Studien zeigten an dieser Stelle, dass kein starkes Oxidationsmittel notwendig ist. Die Oxidation mit IBX und die Verwendung von einem Phosphatpuffer mit einem

pH-Wert von 6 produzierte eine 1:1-Mischung aus dem Aldehyd und der Halbaminalstruktur. Zudem zeigte sich, dass der Aldehyd instabil gegenüber *p*-Toluolsulfonsäure sowie Pyridinium-*p*-Toluolsulfonsäure ist. Eine gute Kombination aus Oxidationsmittel und Entschützungsreagenz bilden IBX und TBAF. Nach der Oxidation konnte mit TBAF zum einen die TBS-Schutzgruppe entfernt werden und zum anderen wurde das Halbaminal als einzelnes Stereoisomer erhalten. Mit der katalytischen Hydrierung der Benzylfunktionen am Phosphatrest und anschließender Aufreinigung konnte das Micropeptin T20 mit 77% erhalten werden.

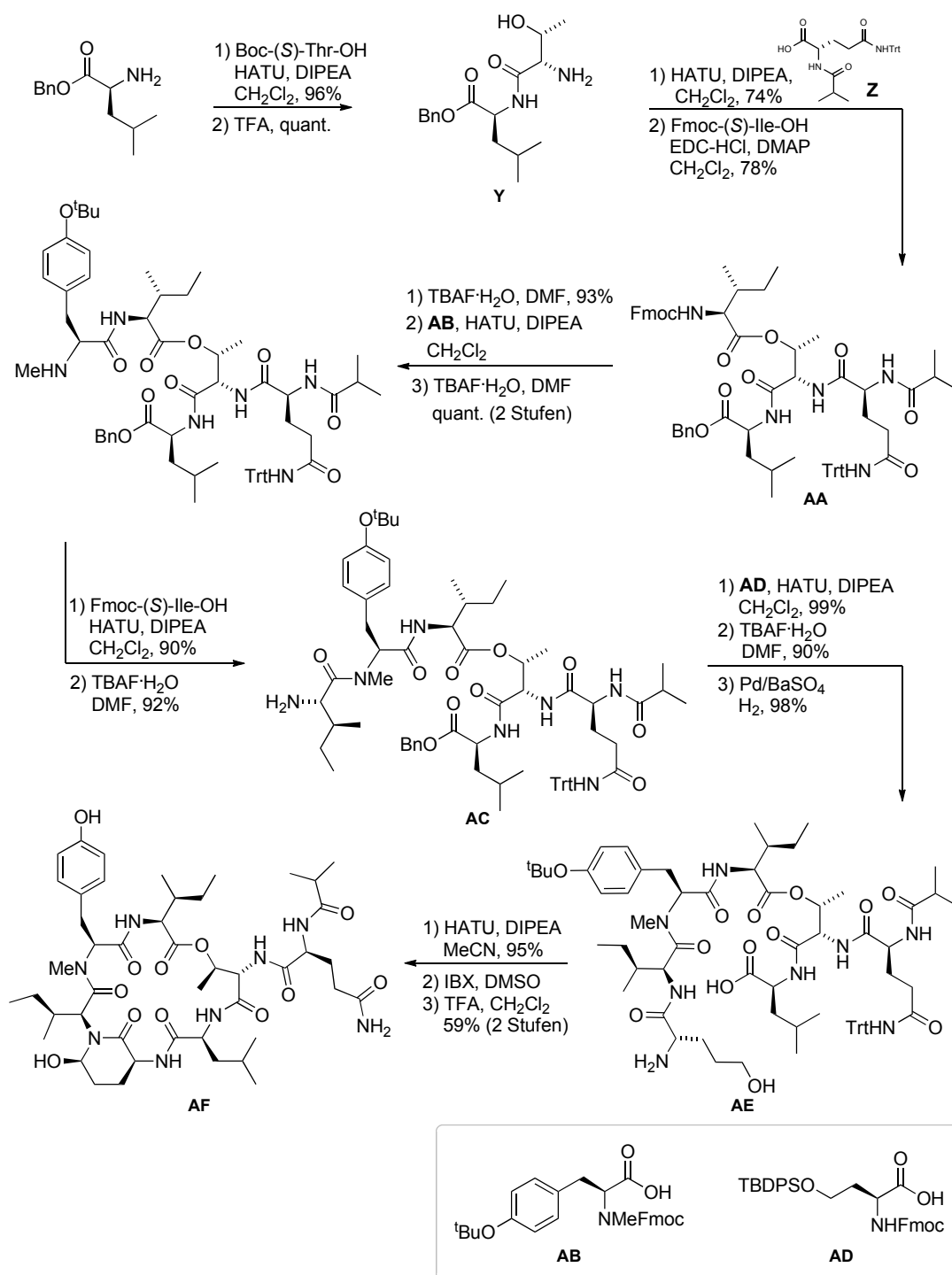
Die eingeführte Seitenkette **X** wurde ausgehend von (*S*)-Serin synthetisiert, das mittels Diazotierung in die entsprechende Glycerinsäure überführt wurde. Dabei wird das Stereozentrum beibehalten, da sich bei dieser Reaktion eine doppelte Inversion durch Lactonbildung und -öffnung durch ein Wassermolekül beobachten ließ. Somit konnte aus (*S*)-Serin die entsprechende (*S*)-Glycerinsäure erhalten werden.^[125] Ausgehend von der vollständig geschützten Glycerinsäure **W** konnte der primäre Alkohol selektiv mit Cerchlorid und Natriumiodid in Acetonitril mit 62% entschützt werden. Nachdem die Versuche zur Phosphorylierung mittels *N,N*-Diethylphosphoramidit bzw. der Mitsunobu-Reaktion mit Dibenzylphosphat scheiterten, konnte über die Bildung des Phosphits durch *N,N*-Diisopropylphosphoramidit und anschließender Oxidation mit *m*-Chlorperoxybenzoesäure (*m*CPBA) sowie Allylschutzung das entsprechende Produkt **X** erhalten werden.

Bezüglich der Stabilität der Ahp-Einheit sollte erwähnt werden, dass das Halbaminal gegen Hydrogenolyse stabil ist, jedoch in stark basischen bzw. sauren Bedingungen zur Eliminierung neigt. Ein von Yokokawa synthetisiertes Testsubstrat, ein Phenylalaninylhexanol, weist eine höhere Labilität des Halbaminals auf, da dieses nicht wie im Makrocyclus über Wasserstoffbrückenbindungen stabilisiert vorliegt.

2.4.3 Lineare Synthese von *Novartis*

Die Synthese der *Novartis AG* beschreibt als einzige einen konsequenten linearen Aufbau von Verbindung **AF**.^[122] Dieser Naturstoff gehört zu den wenigen, die von Myxobakterien *Chondromyces crocatus* produziert werden (s. Kapitel 2.3). Ziel dieser Synthese sollte eine geringe Nebenproduktbildung und der damit einhergehende Erhalt hoher Ausbeuten sein. Weiterhin zielte die Synthese auf die Befähigung zur Produktion im industriellen Maßstab ab. Die Schutzgruppenstrategie wurde so gewählt, dass keine unnötigen Umschützungen durchgeführt werden müssen. Die Synthese ist in Schema 2.14 abgebildet und beginnt mit dem (*S*)-Leucinbenzylester. Dieser wurde mit Boc-(*S*)-Threonin zum Dipeptid **Y** geknüpft, welches nach Entfernung der Boc-Schutzgruppe mittels TFA

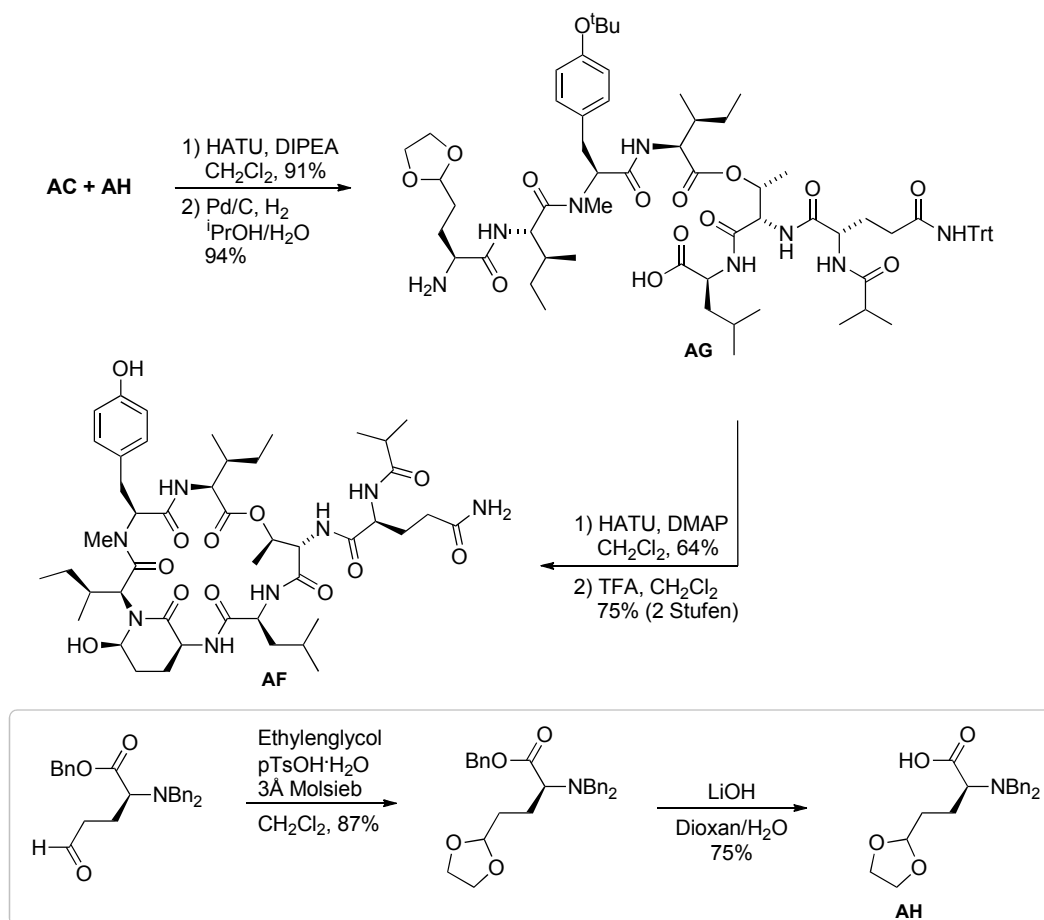
erhalten wurde. Anschließend folgten vier weitere Knüpfungen mit den entsprechenden Aminosäuren **Z**, **AB**, Fmoc-(*S*)-Isoleucin und **AD**. Alle Peptidknüpfungen dieser Synthese, mit Ausnahme der Steglichveresterung zum Tetrapeptid **AA**, wurden mit HATU und die anschließenden Fmoc-Entschützungen mit TBAF durchgeführt.



SCHEMA 2.14: Synthese nach Novartis

Die letzte einzuführende Aminosäure konnte nach bekannter Sequenz aus den vorherigen Kapiteln 2.4.1 und 2.4.2 aus Fmoc-(*S*)-Glutaminsäurebenzylester hergestellt werden. Die daraus resultierende Säure **AD** wurde als letzter Baustein an das Hexapeptid **AC** angefügt. Die folgende Cyclisierung wurde ebenfalls mit HATU durchgeführt, wodurch mit 95% der Makrocyclus erhalten werden konnte. Die hohe Ausbeute der Makrolactamisierung zeigt, dass die freie Hydroxyfunktion keinen Nachteil darstellt. Diese kann im Anschluss direkt mit IBX oxidiert werden. Das resultierende Produkt besteht aus einem Gemisch vom Aldehyd, dem 5-Ring-isomer sowie dem Produkt als Ahp-Einheit. Eine anschließende Entschützung der Produktmischung mittels TFA lieferte mit 59% den Naturstoff **AF**.

Acemoglu *et al.* zeigten alternativ zum Alkoholderivat **AD** die Verwendung eines geschützten Aldehyds **AH** als Acetalkomponente für den Einbau der letzten Aminosäure auf, wie es in Schema 2.15 abgebildet ist.



SCHEMA 2.15: Synthese nach Novartis über das Aldehyd-Derivat **AG**

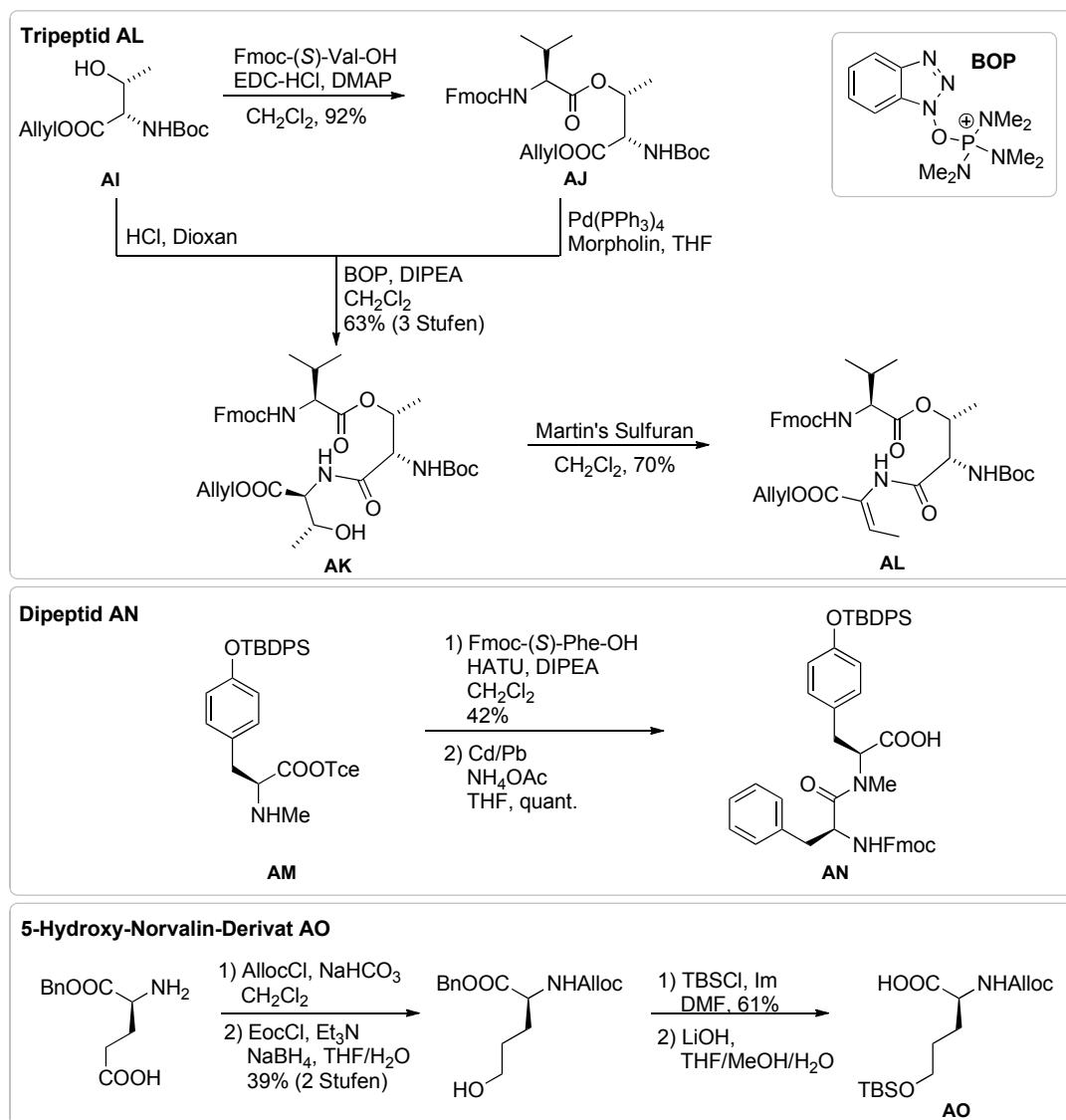
Nach der Knüpfung zum Heptapeptid **AG** konnten die nötigen Schutzgruppen am *N*- und *C*-Terminus in einem hydrogenolytischen Schritt entfernt werden. Die Makrolactamisierung erfolgte analog zum obigen Derivat, wobei diese Cyclisierung mit dem Acetal geschützten Heptapeptid **AG** eine schlechtere Ausbeute im Vergleich zum Alkoholderivat **AE** aus Schema 2.14 aufweist. Das Entfernen der übrigen Schutzgruppen konnte in diesem Molekül mit TFA in einem Schritt erfolgen und das Produkt **AF** mit 75% isoliert werden.

Diese Synthese zeigt einen geradlinigen Aufbau der Verbindung **AF**. Diese wurde mit guten Ausbeuten und in einer geringen Anzahl an Stufen effizient hergestellt. Insgesamt konnten über 15 bzw. 14 lineare Stufen 21% bzw. 18% des Naturstoffs **AF** synthetisiert werden.

2.4.4 Synthese von Lyngbyastatin 7

Lyngbyastatin 7, ein Sekundärmetabolit aus den marinen Cyanobakterien *Lyngbya Sp.*, besitzt strukturell viele Ähnlichkeiten mit Somamid A (s. Schema 2.8) und gehört mit seinen niedrigen IC₅₀-Werten im nanomolaren Bereich zu den herausragenden Elastaseinhibitoren (s. Tabelle 2.1).

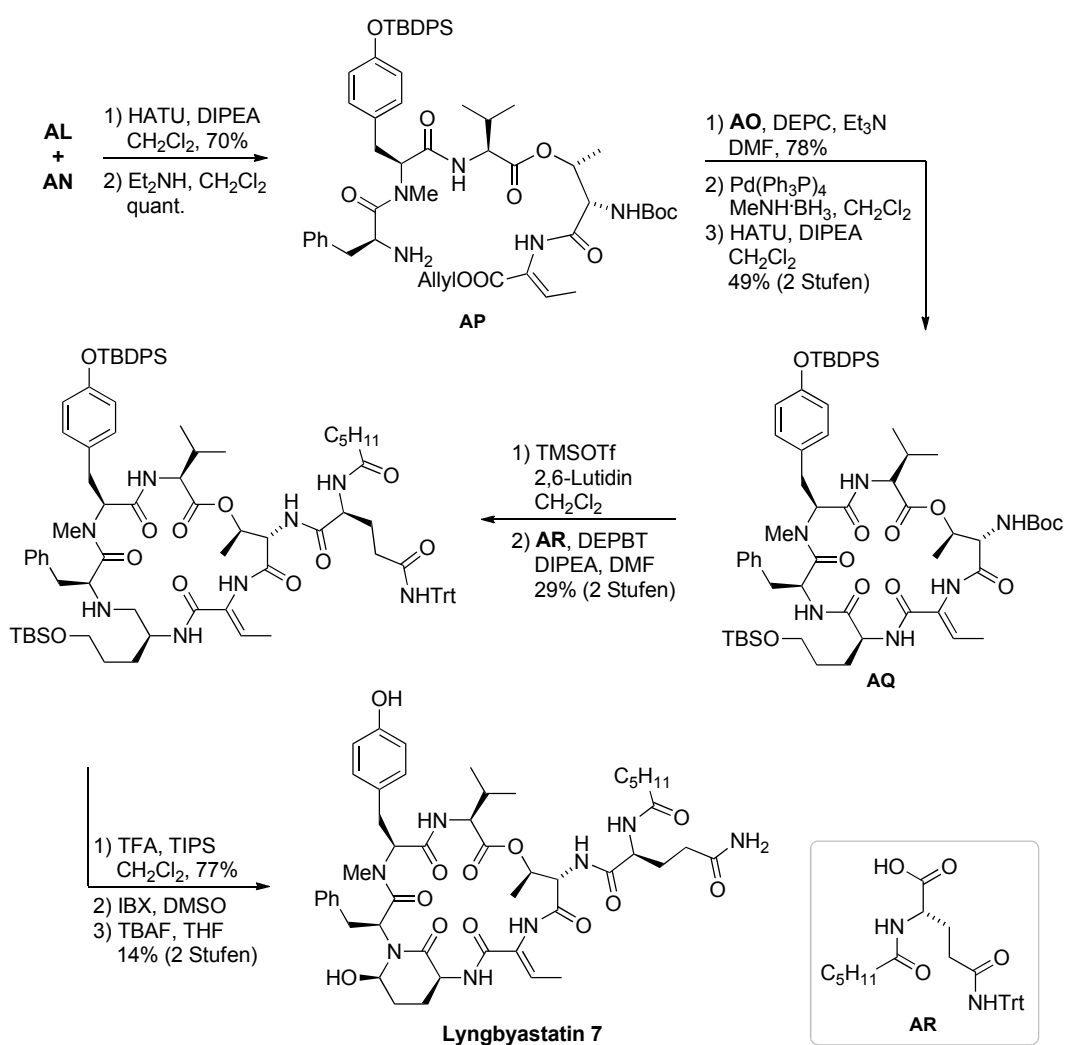
Im Gegensatz zur Synthese von Somamid A wurde in dieser Synthese zunächst der Makrocyclus fertiggestellt, an den anschließend die Seitenkette angefügt wurde. Der Makrocyclus konnte analog zur Vorgängersynthese über drei Fragmente, einem Tri-**AL**, einem Dipeptid **AN** und dem 5-Hydroxynorvalin-Derivat **AO**, aufgebaut werden.^[123] Die Synthesen von **AL**, **AN** und **AO** sind in Schema 2.16 gezeigt und im Folgenden erläutert. Das Tripeptid **AK** wurde ausgehend vom Threonin **AI** und dem Dipeptid **AJ** synthetisiert. Für die Peptidknüpfung wurde das Phosphoniumreagenz BOP verwendet. Die stereospezifische Dehydratation für den Erhalt der Abu-Aminosäure wurde ebenso wie in der Synthese von Somamid A (s. Kapitel 2.4.1) mit *Martin's Sulfuran* durchgeführt, wodurch das Tripeptid **AL** mit 70% erhalten wurde. Das Dipeptid **AN** wurde von Luo *et al.* ausgehend vom geschützten *N*-Methyltyrosin **AM** mit Fmoc-(*S*)-Phenylalanin zum Dipeptid geknüpft. Unter Verwendung von HATU konnten in diesem Schritt 42% Ausbeute erreicht werden. Mittels einer Cadmium-Blei-Verbindung wurde dieses in die freie Säure **AN** überführt. Das 5-Hydroxynorvalin-derivat **AO** wurde analog zu Baustein **B** aus Kapitel 2.4.1 synthetisiert, wobei in dieser Sequenz weitaus niedrigere Ausbeuten in dem Reduktionsschritt erreicht werden konnten.



SCHEMA 2.16: Synthese des Tri- **AK**, Dipeptids **AM** und des 5-Hydroxy-Norvalin-derivats **AN**

Die komplette Sequenz der anschließenden Syntheseschritte kann Schema 2.17 entnommen werden und wird im Folgenden erläutert. Die beiden Fragmente **AL** und **AN** wurden mit HATU zum linearen Pentapeptid zusammengeführt, welches mittels Diethylamin zum freien Amin **AP** umgesetzt wurde. Anschließend erfolgte die Einführung des Bausteins **AO**, der mittels DEPC in das Peptid eingeführt wurde. Die Schutzgruppen des somit erhaltenen Hexapeptids wurden reaktiv abgespalten. Dieser Schritt konnte mittels Palladium-tetrakis(triphenylphosphin) und dem Dimethylaminboran-Komplex, der als Scavenger im Vergleich zu den anderen getestet (Morpholin, *N*-Methylanilin, Dime-don) die besten Ausbeuten lieferte, realisiert werden. Die Makrolactamisierung wurde nach dem Testen verschiedener Reagenzien (FDPP, PyBOP, PyAOP, HATU/HOAT, HATU) mittels HATU durchgeführt. Somit konnte der Makrocyclus **AQ** mit 49% über

zwei Schritte erhalten werden. Anschließend folgte der Einbau der Seitenkette **AR**, wozu zunächst die Boc-Schutzgruppe am Threonin entfernt werden musste. Dieser Schritt bedurfte Optimierungsbedarf, da mit den üblichen sauren Reagenzien (HCl/EtOAc, TFA/THF+H₂O) mehrere Nebenprodukte auftraten. Schließlich konnte dieser Schritt mit 50 Äquivalenten Trimethylsilyltriflat und 62.5 Äquivalenten 2,6-Lutidin realisiert werden. Analog zu diesem Schritt wurden auch mehrere Testreaktionen für die Knüpfung mit der Seitenkette **AR** durchgeführt. Nachdem HATU, EDCI, BOP und DEPBT mit verschiedenen Basen und Lösungsmitteln getestet wurden, konnte die Methode mit DEPBT und DIPEA in DMF zur Seitenkettenannelierung verwendet werden. Mit den abschließenden Schritten wurde die Tritylschutzgruppe abgespalten und mit IBX und TBAF die Ahp-Einheit aufgebaut. Somit konnte das Lyngbyastatin mit 14% über die letzten beiden Stufen erhalten werden.



SCHEMA 2.17: Finale Schritte zum Lyngbyastatin 7

2.4.5 Zusammenfassung

Insgesamt haben alle vier Synthesen mit den jeweiligen Strategien entsprechende Vor- und Nachteile. Beim Vergleich der Strategien, die vom Aufbau her von einer linearen Synthese über drei bis zu vier Fragmenten variieren, lässt sich feststellen, dass mit einer hohen Anzahl von Fragmenten die Durchführung der Synthese komplexer wird. Dies macht sich vor allem in der Wahl der Schutzgruppen bemerkbar. Im ungünstigsten Fall müssen zusätzliche Schritte für Umschützungen bzw. wieder Neuschützungen durchgeführt werden. Dies spiegelt sich in der Synthese von Micropeptin T20 wider (s. Kapitel 2.4.2), was sich in der hohen Stufenanzahl der Synthese zeigt. Der Verlust der TBS-Schutzgruppe am Phenol des Tyrosins weist auf eine ungünstige Wahl der Schutzgruppe.

Weiterhin können mit einer besseren Schutzgruppenstrategie einige Schritte eingespart werden, was der Wechsel der Troc- auf die Boc-Schutzgruppe in der Synthese von Micropeptin T20 zeigt. Insgesamt konnte Yokokawa *et al.* Micropeptin T20 und dessen Stereoisomer über 23 lineare Stufen mit einer Gesamtausbeute von 1.6% synthetisieren.^[121] Die Synthesen von Somamid A und Lyngbyastatin 7 zeigen, dass TBDPS als Phenolschutzgruppe am Tyrosin besser geeignet ist. Diese beiden Synthesen weisen strukturbedingt viele identische Elemente auf, wobei sie sich insbesondere in der Strategie bezüglich der Seitenkette unterscheiden.

In der Synthese von Yokokawa *et al.* wurde die Seitenkette schon zu Beginn eingeführt.^[120] Der Oxidationsschritt durch IBX ist in Somamid A vorteilhaft, da gleichzeitig auch die Seitenkette teilweise zum Sulfoxid oxidiert wurde. Luo *et al.* dagegen wollten mit der Synthese die Möglichkeit zur variablen Seitenkette bewahren und integrierte diese erst zum Ende der Synthese.^[123] Durch diese Strategie musste an den Stellen der Boc-Entschützung sowie der Seitenketteneinführung ein Ausbeuteverlust hingenommen werden. Hier lässt sich vermuten, dass sterische Effekte eine Rolle spielen. Zudem zeigte sich durch die unglückliche Wahl der Boc-Schutzgruppe am Threonin, dass damit die geringe Ausbeute im folgenden Knüpfungsschritt einhergeht. Denn die somit freie primäre Hydroxyfunktion kann zusätzlich als Nucleophil reagieren. Im Vergleich der beiden Synthesen aus Kapitel 2.4.1 und 2.4.4 fällt ergänzend auf, dass erhebliche Ausbeutenunterschiede bei den gleichen Reaktionen auftreten. Die Gesamtausbeute von Somamid A beträgt 1% über 18 lineare Stufen, wohingegen Lyngbyastatin 7 über 15 lineare Stufen mit 0.3% synthetisiert wurde. Die Gesamtausbeuten der Synthesen sind in Tabelle 2.4 aufgelistet.

TABELLE 2.4: Vergleich der Synthesen im Überblick

Synthese	lineare Stufen	Gesamtausbeute
Somamid A	18	1%
Micropeptin T20	23	2%
Novartis AG	15 / 14	21% / 18%
Lyngbyastatin 7	15	0.3%

In der Strategie abweichend von den bisher erwähnten ist die Synthese von Acemoglu *et al.*^[122] Der stringente lineare Aufbau des Depsipeptids weist in fast jeder Stufe sehr gute Ausbeuten auf. Zudem sind durch die durchdachte Schutzgruppenstrategie keine zusätzlichen Syntheseschritte durchgeführt worden. Dadurch konnte dieser Naturstoff **AF** über 15 bzw. 14 lineare Stufen mit 21% und 18% sogar im Technikumsmaßstab hergestellt werden. Alle Synthesen gleichen sich in der von Yokokawa ausgearbeiteten Methode zum Aufbau der Ahp-Einheit durch die Oxidation des primären Alkohols zum Aldehyd. Trotz der eher schlechten Ausbeuten von 14% - 68%, in denen das Produkt als Gemisch vom Aldehyd und den cyclisierten Varianten zum 5- und 6-Ring vorliegt, ist dies bisher die einzige effektive Variante für diese Reaktion.

2.5 Peptidmodifizierung

Peptide spielen heutzutage eine wichtige Rolle in der Entwicklung von Pharmazeutika.^[126] Aus diesem Grund ist die chemische Synthese von Polypeptiden sowie peptidischen Naturstoffen unerlässlich. In der Regel wird der chemische Zugang zu peptidischen Strukturen durch einen sukzessiven Aufbau ermöglicht. Eine Abänderung in einer Peptidkette für dem Erhalt einer ähnlichen Struktur ist auf herkömmlichen Weg mit einer neuen Synthese verbunden, was zeit- und kostenintensiv ist. Aus diesem Grund ist die nachträgliche Modifikation von Peptiden eine effiziente Alternative für den Erhalt von analogen Peptidstrukturen. Diese Methodik findet vor allem in Struktur-Aktivitäts-Studien Anwendung.^[127-129]

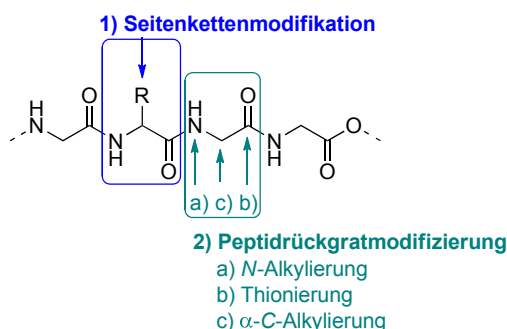
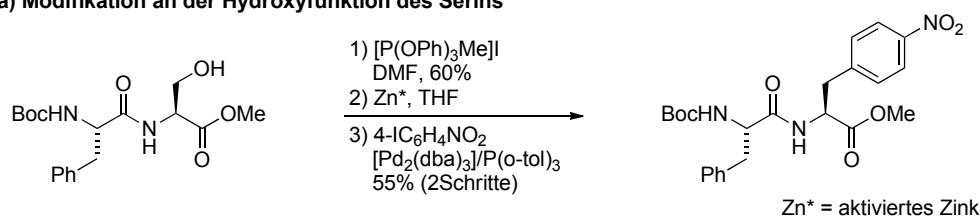


ABBILDUNG 2.7: Positionen die zur Peptidmodifizierung genutzt werden können

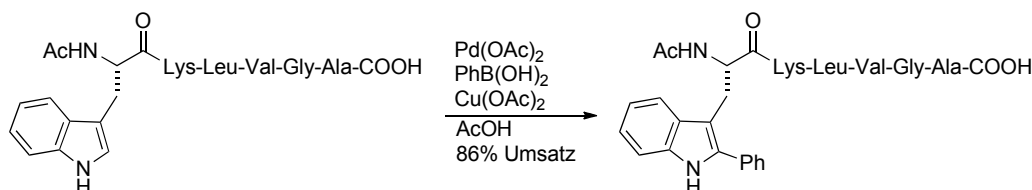
Die Modifikation von Peptiden kann entweder an der Peptidseitenkette (R) oder am Peptidrückgrat ablaufen, wie es an der Peptidkette in Abbildung 2.7 gezeigt ist. Aufgrund der funktionellen und aromatischen Seitenkettenreste R, die aus den proteinogenen Aminosäuren hervorgehen, besteht für die Variation der Seitenkette eine Vielzahl von Möglichkeiten.

Beispielsweise können für die Modifikation der Seitenkette freie funktionelle Gruppen, wie z.B. Alkohole oder (Hetero)-Aromaten, als Ausgangspunkt für Kreuzkupplungen bzw. CH-Funktionalisierung dienen, wie es in Schema 2.18 abgebildet ist.^[126,130] Der Vorteil in der Modifikation an der Seitenkette besteht darin, dass die stereochemische Information durch die Seitenkette gegeben ist.

a) Modifikation an der Hydroxyfunktion des Serins



b) Palladiumkatalysierte C-H-Arylierung am Tryptophan

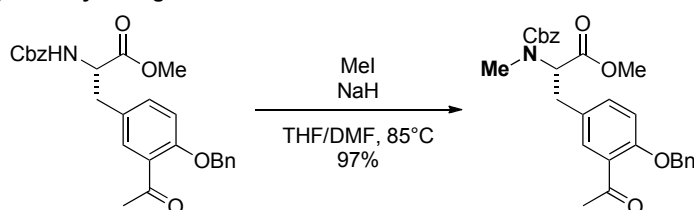


SCHEMA 2.18: Beispiele der Seitenkettenmodifikation: a) Kreuzkupplung nach Metalinsertion^[130], b) Palladium katalysierte C-H-Arylierung^[131]

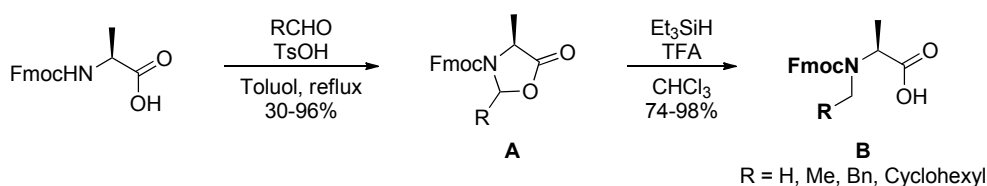
Eine Modifikation am Peptidrückgrat kann, wie in Abbildung 2.7 verdeutlicht ist, an drei verschiedenen Positionen ablaufen: dem Stickstoff (a), der Carbonylfunktion (b) sowie dem α -Kohlenstoff (c). Bei allen Abwandlungen am Peptidrückgrat spielt die Regio-selektivität eine wichtige Rolle. Die Alkylierung am Stickstoff in einem Peptid ist eine der einfachsten und bekanntesten chemischen Modifikationen in der Natur.^[132] Das hohe Vorkommen an *N*-methylierten Naturstoffen zeigt die Bedeutung dieser Transformation. Die Einführung eines Alkylrestes am Stickstoff bewirkt eine strukturelle Abänderung. Dies hat zur Folge, dass die Peptidbindung bevorzugt in *cis*-Konfiguration vorliegt. Zudem sind an dieser Position durch den Verlust des Wasserstoffes keine inter- bzw. intramolekularen Wechselwirkungen über Wasserstoffbrückenbindungen möglich. Neben den strukturellen Folgen besitzen *N*-methylierte Peptide einen Vorteil für die Einsetzbarkeit als Medikament, da sie im Vergleich zu den unmethylierten Verbindungen eine deutlich bessere proteolytische Stabilität und Membranpermeabilität aufweisen.^[133]

Bei der chemischen Synthese von *N*-methylierten Peptiden besteht das Problem, dass diese Reaktion an einem Polypeptid nicht selektiv abläuft. Aus diesem Grund werden viele Naturstoffe über den Einbau der einzelnen *N*-methylierten Aminosäuren synthetisiert. Für die *N*-Methylierung einzelner Aminosäuren existieren verschiedene Methoden, bei denen die Racemisierungsempfindlichkeit der Aminosäure beachtet werden muss und die in Schema 2.19 aufgeführt sind. Schon seit den 1980-er Jahren wurde in der Naturstoffsynthese die Einführung der Methylgruppe am Stickstoff mittels Natriumhydrid und Methyljodid realisiert (Schema 2.19a).^[134] Neben dieser Methode hat Freidinger *et al.* 1983 die reduktive Spaltung von 5-Oxazolidinonen **A** entwickelt, die eine enantiomerenreine Synthese der jeweiligen *N*-Alkylaminosäure **B** lieferte (Schema 2.19b).^[135]

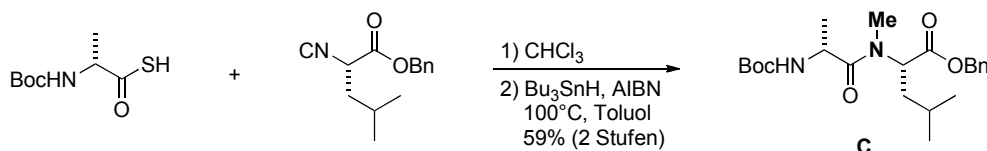
a) *N*-Methylierung mittels NaH und MeI



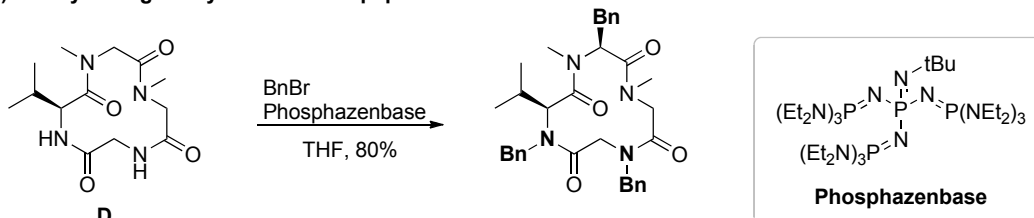
b) Reduktive Spaltung von 5-Oxazolidinonen



c) Isonitrilkupplung



d) *N*-Alkylierung am cyclischen Tetrapeptid



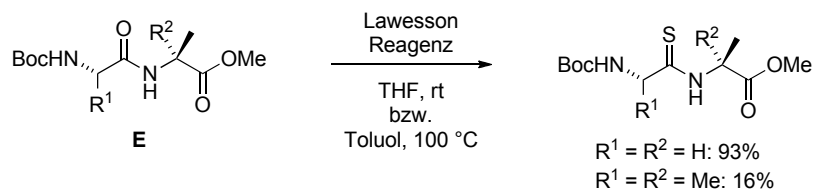
SCHEMA 2.19: Beispiele zur *N*-Alkylierung: a) nach Boger *et al.*^[134], b) nach Freidinger *et al.*^[135], c) Kupplung nach Danishefsky *et al.*^[136], d) *N*-Perbenzylierung nach Seebach *et al.*^[137]

Bei der Kupplung von *N*-methylierten Aminosäuren können aufgrund der sterischen Hinderung Epimerisierungen oder Diketopiperazinbildungen stattfinden. Um diese zu umgehen werden für diese Reaktionen spezielle Knüpfungsreagenzien wie BEP, PyBOP oder COMU verwendet. Danishefsky *et al.* nutzte eine racemisierungsfreie Kupplung unter

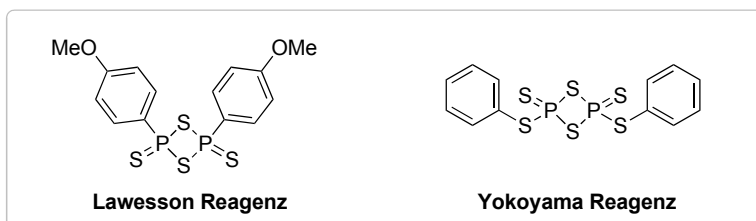
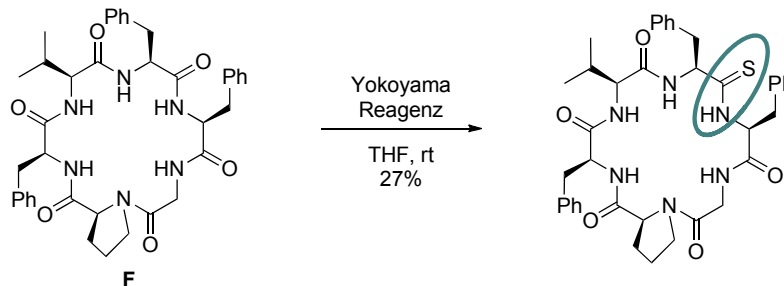
Verwendung von Isonitrilen für den Erhalt von *N*-methylierten Peptiden **C** und synthetisierte mit dieser Methode Cyclosporin (Schema 2.19c).^[136] Neben diesen einzelnen Synthesen von *N*-methylierten Peptiden konnte 1992 von Seebach *et al.* eine Perbenzylierung der beiden Stickstoffe und eines α -Kohlenstoffes durch die Verwendung von Phosphazenenbase am cyclischen Tetrapeptid **D** erreichen (Schema 2.19d).^[137]

Ähnlich wie bei der *N*-Methylierung von Peptiden kann auch die Abwandlung eines Amids in ein Thioamid Auswirkungen auf die Struktur des Peptides haben, die über Wasserstoffbrückenbindungen stabilisiert vorliegt. Thioamide sind im Vergleich zu Amiden schwache Wasserstoffbrückenakzeptoren, wodurch sich längere Wasserstoffbrücken bilden. Für die Umwandlung der Carbonylgruppe zum Thioamid hat sich die Verwendung des *Lawesson* sowie des verwandten *Yokoyama* Reagenzes bewährt gemacht, von denen jeweilige Beispiele in Schema 2.20 abgebildet sind.^[138,139]

a) Thionierung am sterisch gehinderten und ungehinderten Dipeptid



b) Thionierung am cyclischen Hexapeptid

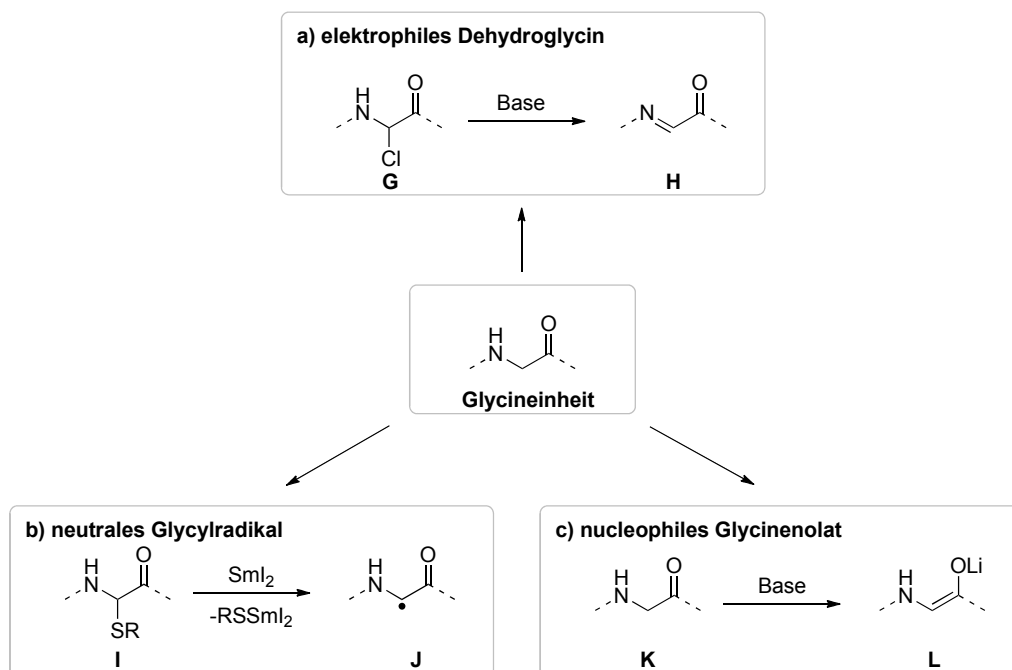


SCHEMA 2.20: Thionierungen an Peptiden^[140,141]

Auch bei dieser Modifikation besteht beim Vorkommen mehrerer Amidgruppen die Problematik der Regioselektivität. Diese kann allerdings durch sterische Hinderung beeinflusst werden, wie es die Thionierung am Dipeptid **E** zeigt (Schema 2.20a).^[141] Ein zunächst konträres Beispiel zeigt Kessler *et al.* mit einer selektiven Thionierung am cyclischen Hexapeptid **F** (Schema 2.20b). Auf den ersten Blick scheint das Amid zwischen

beiden Benzylresten sterisch gehindert zu sein. Jedoch zeigen Studien über die Konformation, dass genau diese Amidbindung nach außen steht und das Glycinamid über Wasserstoffbrückenbindungen nach innen koordiniert ist.^[140]

Die Modifizierung am α -Kohlenstoff des Peptidrückgrats ist aufgrund der vielen chemischen Möglichkeiten eine herausragende Methode, die den Zugang zu einer Vielzahl an peptidischen Derivaten ermöglicht.^[142] Durch die Einführung eines Restes an der α -Position eines Glycins wird ein Stereozentrum erzeugt. Die Kontrolle der Stereochemie spielt bei dieser Methode der Modifizierung am Peptidrückgrat eine wichtige Rolle. Diesbezüglich sind verschiedene Möglichkeiten denkbar. Zunächst kann die stereochemische Information von der schon vorhandenen Nachbaraminosäure übertragen werden. Diese Möglichkeit kann vor allem bei vielen cyclisierten Peptiden durch die starre Konformation genutzt werden, wobei eine derartige Kontrolle bei linearen Peptiden schwieriger ist. Für den Fall, dass die chirale Information im Peptid nicht für eine selektive Reaktion ausreicht, ist der Einsatz von chiralen Auxiliaren möglich. Diese können durch die Bindung in der Nähe zur α -Position, demnach *C*- oder *N*-terminal, die selektive Reaktion induzieren. Daraus resultiert, dass diese zuvor im Peptid eingefügt und anschließend abgespalten werden müssen. Eine letzte Möglichkeit besteht in der Verwendung von externen chiralen Quellen. Diese können in Form eines Katalysators oder selbst im Substrat vorhanden sein. Da die Chiralität bei dieser Methode nicht vom Peptid ausgeht, können somit beide Stereoisomere zugänglich gemacht werden, sofern die Konformation der Peptidstruktur es ermöglicht und kein *mismatched*-Fall existiert.

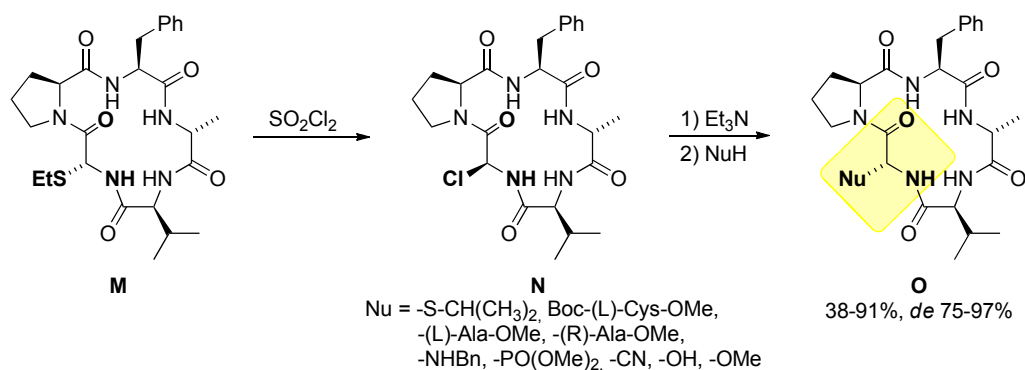


SCHEMA 2.21: Generierung von aktiven Glycineinheiten

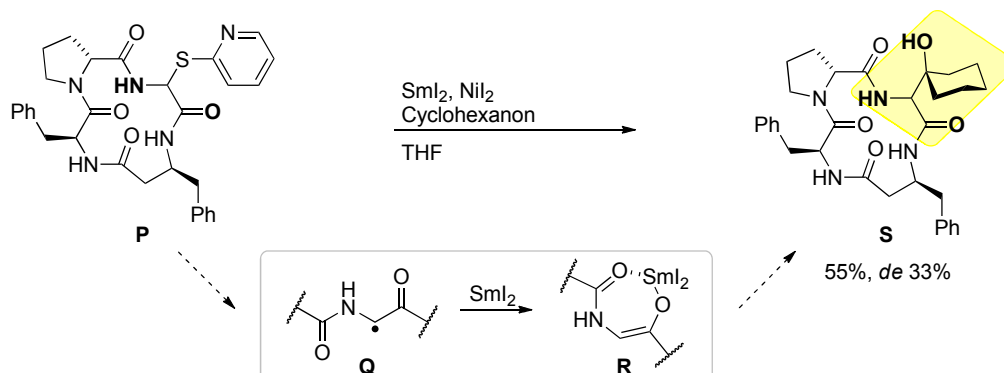
Die Modifikation am α -Kohlenstoff in einem Peptid wird in der Regel an Glycineinheiten durchgeführt. Diese kann, wie in Schema 2.21 abgebildet ist, als Elektrophil (a), Radikal (b) oder Nucleophil (c) reagieren.

Für die Überführung einer Glycineinheit in ein Elektrophil, was einem Dehydroglycin **H** entspricht, ist ein α -Haloglycin **G** notwendig. Diese α -halogenierten Glycineinheiten sind nicht sehr stabil, und bilden unter Einwirkung einer Base das Dehydroglycin **H**, welches sich mit Nucleophilen umsetzen lässt. Wie das Beispiel in Schema 2.22a zeigt, erfolgt die Generierung von α -Haloglycinen aufgrund der Instabilität *in situ*. Steglich *et al.* überführte anhand eines Cyclopentapeptides einen α -Ethylthioether **M** in das entsprechende Haloglycin **N**, welches unter basischen Bedingungen zum Dehydroglycin reagiert.^[143] Diese Zwischenstufe wurde *in situ* mit diversen Nucleophilen wie Thiolen, Aminen oder Alkoholen mit guten Selektivitäten zu **O** umgesetzt.

a) elektrophiles Dehydroglycin



b) neutrales Glycylradikal



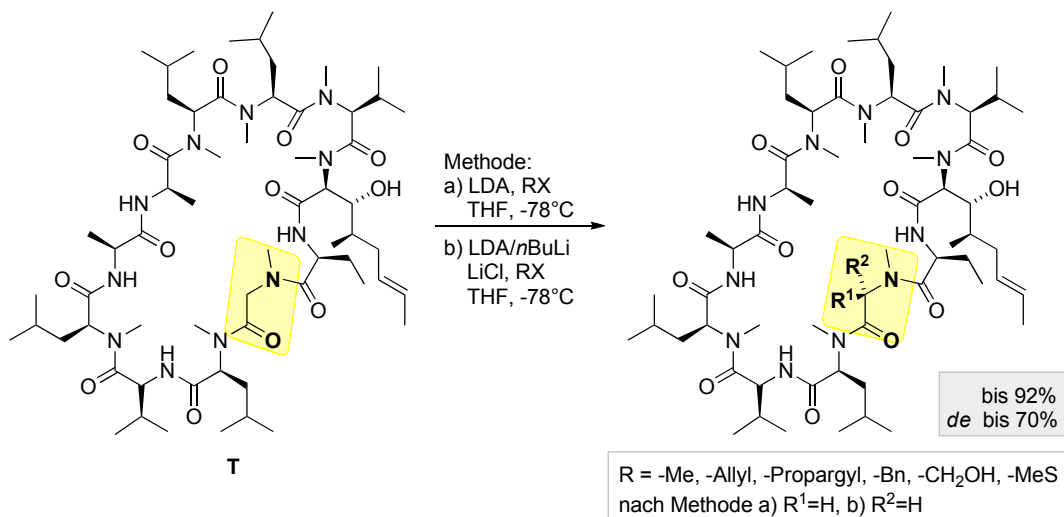
SCHEMA 2.22: Beispiele zur Modifikation des α -Kohlenstoffs a) Reaktion als Elektrophil^[143], b) Reaktion als Radikal^[144]

Die Bildung einer neutralen Glycineinheit als Radikal **J** kann unter anderem auch ausgehend von α -Thioethern **I** durchgeführt werden (s. Schema 2.21b). In Schema 2.22b ist die radikale Abspaltung des 2-Pyridylsulfids **P** mittels Samariumiodid abgebildet.^[144]

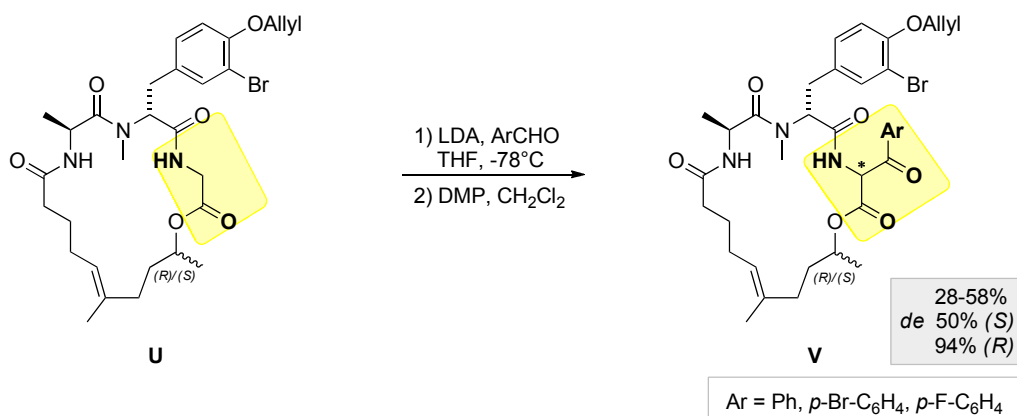
Dadurch bildete sich ein stabilisiertes Glycinradikal **Q**, welches durch ein weiteres Samariumiodid in ein stabiles Samariumenolat **R** überführt wurde. In Anwesenheit eines Ketons bildete sich unter Nickel(II)katalyse das entsprechende Aldolprodukt **S**.

Die Generierung von nucleophilen Peptidenolaten **L** aus Glycineinheiten **K** ist eine der bekanntesten Methoden unter den Modifikationen der α -Position von Peptiden.^[142,145] Diese erfolgt durch die Deprotonierung der Glycin- bzw. der Sarcosineinheit **K**. Je nach Molekülstruktur können Reaktionen *N*-terminal, *C*-terminal oder intern ablaufen. Das Beispiel am Cyclosporin **T** in Schema 2.23a zeigt, dass eine Deprotonierung der Sarcosineinheit mit einem Überschuss an LDA möglich ist, wodurch zunächst die freien Amide deprotoniert wurden. Das hexalithiierte Molekül konnte mit guten Ausbeuten mit verschiedenen Elektrophilen umgesetzt werden. Dabei stellte sich heraus, dass sich die Stereochemie durch den Einsatz von Lithiumchlorid umkehren lässt.^[146]

a) nucleophiles Sarcosinenolat



b) nucleophiles Glycinenolat



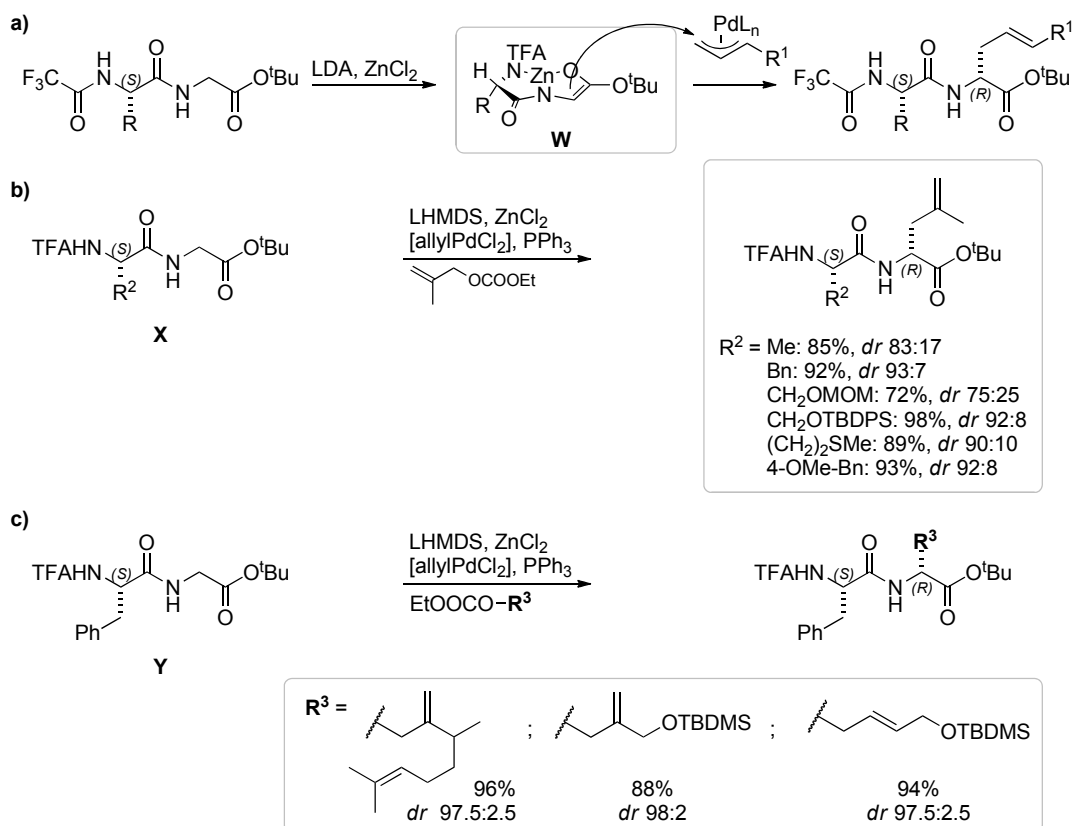
SCHEMA 2.23: Beispiele zur Modifikation des α -Kohlenstoffs über die Generierung von Peptidenolaten a) Modifikation des Cyclosporins^[146], b) Aldolreaktion als Syntheseschritt zu Miurenamiden^[147]

Weiterhin konnte Lisa Karmann mit einer selektiven Enolatbildung an der Glycininheit im cyclischen Depsipeptid **U** verschiedene Aldolprodukte erhalten, wodurch der Zugang zu den Naturstoffen der Miuaenamiden sowie dessen Derivate **V** ermöglicht werden konnte (Schema 2.23b).^[147] Dabei wurde die Bildung der reinen Diastereomere durch die α -ständige Methylgruppe zum Ester begünstigt (im Falle des (*R*)-Enantiomers) bzw. gehindert (im Falle des (*S*)-Enantiomers).

Die Beispiele aus Schema 2.23 zeigen, dass Peptidenolate auf vielfältige Art und Weise mit Elektrophilen umgesetzt werden können. Die Darstellung von allylischen Peptiden *via* einer Palladium-katalysierten allylischen Alkylierung wird im Arbeitskreis Kazmaier durchgeführt und im folgenden Kapitel 2.5.1 näher erläutert.

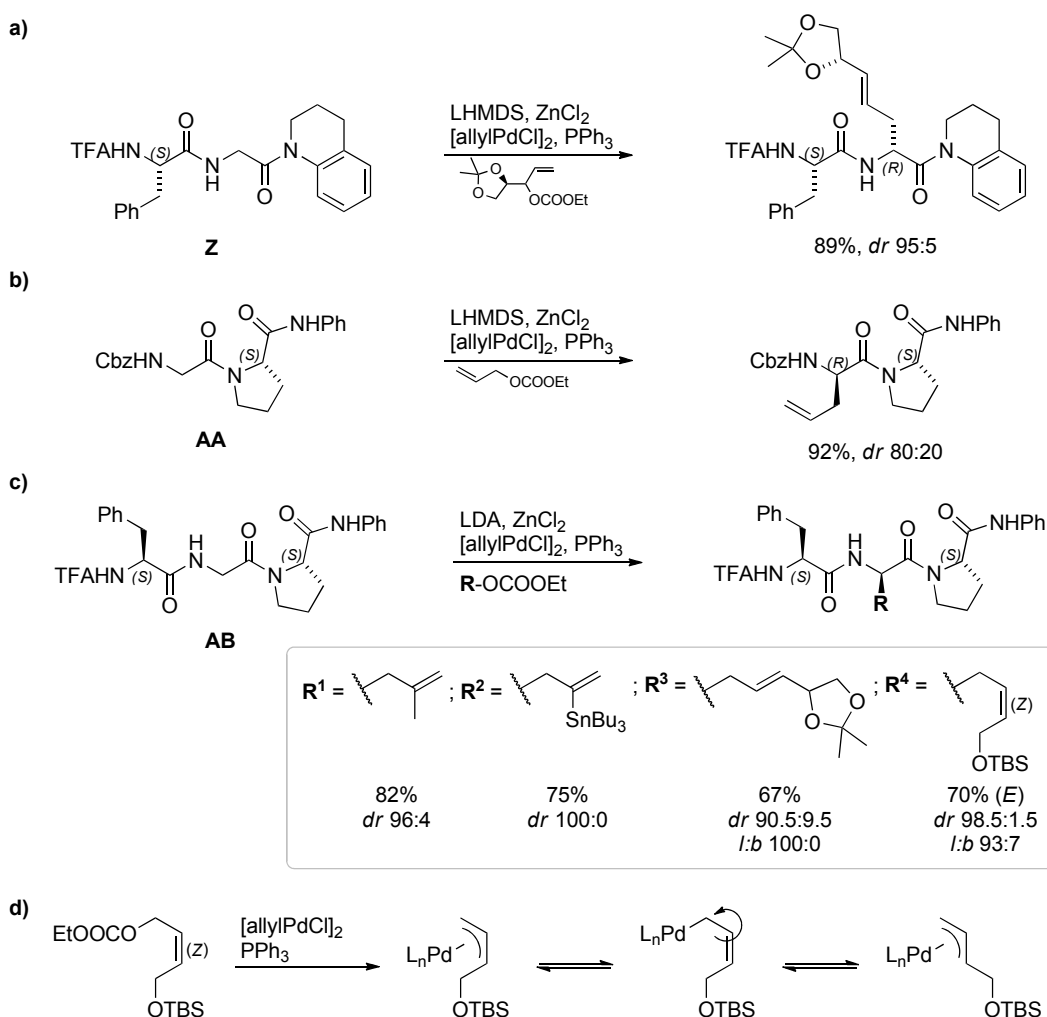
2.5.1 Allylische Alkylierung an Peptidbausteinen

Die Methode der allylischen Alkylierung dient zur Modifikation an Aminosäuren und Peptidbausteinen und eröffnet damit einen synthetischen Zugang zu neuen Aminosäurederivaten, die in der Naturstoffsynthese Verwendung finden.^[148]



SCHEMA 2.24: Allylische Alkylierung am Dipeptidester a) über hypothetische Zwischenstufe, b) an verschiedenen Dipeptiden, c) mit verschiedenen Allylsubstraten^[149]

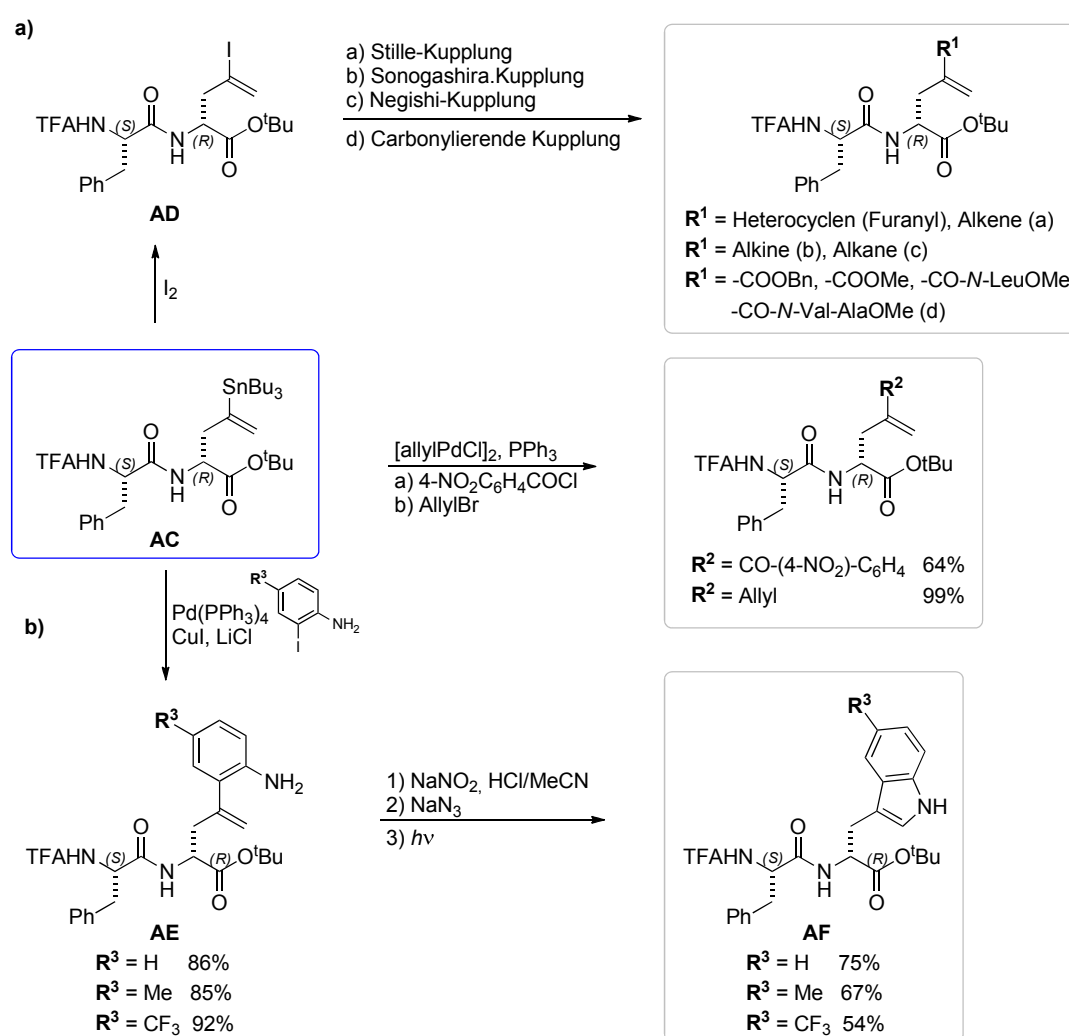
Durch die Deprotonierung von Peptiden in Gegenwart von Zinkchlorid lassen sich stabile und zugleich reaktive Peptidenolate erzeugen, die mit guten Ausbeuten und Diastereoselektivitäten mit einem terminalen π -Allyl-palladiumkomplex reagieren. Dabei wird die Stereochemie von der Peptidkette gesteuert, die in der angenommenen Zwischenstufe **W** eine Seite des Zinkkomplexes abschirmt. Somit wird von einer (*S*)-Aminosäure die Bildung einer (*R*)-Aminosäure hervorgerufen, wie es in Schema 2.24a gezeigt ist. Anhand verschiedener Dipeptidester **X** wurde im Arbeitskreis Kazmaier erwiesen, dass TFA-geschützte Dipeptide mit unterschiedlichen Resten allyliert werden können (s. Schema 2.24b). Weiterhin wurde mit dieser Methode die Einführung unterschiedlicher Seitenketten, insbesondere geschützte Hydroxyfunktionen, am Dipeptidester **Y** ermöglicht (s. Schema 2.24c).^[149]



SCHEMA 2.25: Allylische Alkylierung a) *C*-terminal am Dipeptidamid, b) *N*-terminal am Dipeptidamid, c) intern am Tripeptidamid^[148], d) π - σ - π -Isomerisierung des Palladium-allyl-komplexes

Neben der Modifikation von Peptidestern konnte Swarup Datta anhand von zwei Dipeptidamiden **Z** und **AA** die interne und *N*-terminale Enolatbildung ermöglichen.^[148]

Die in Schema 2.25a-b abgebildeten Reaktionen weisen sehr gute Ausbeuten und Diastereoselektivitäten auf, woraufhin sich diese Methode auch auf Tripeptide weiterentwickeln ließ.^[128] Die Ergebnisse der gezeigten Beispiele am Tripeptid **AB** in Schema 2.25c sind vergleichbar zu den Dipeptiden **Z** und **AA**. Beim Einsatz von verzweigten Allylsubstraten (R^4) wurden bei der Allylierung am Tripeptid bevorzugt die linearen Produkte erhalten. Dies zeigt deutlich, dass die π - σ - π -Isomerisierung der π -Allylintermediate (s. Schema 2.25d) schneller abläuft als der nucleophile Angriff des Enolates, der bei Tripeptidenolaten erst bei -55 °C eintritt. Im Vergleich zu den Esterenolaten aus Schema 2.24, welche schon bei -78 °C reagieren, läuft dabei diese Isomerisierung nicht ab.



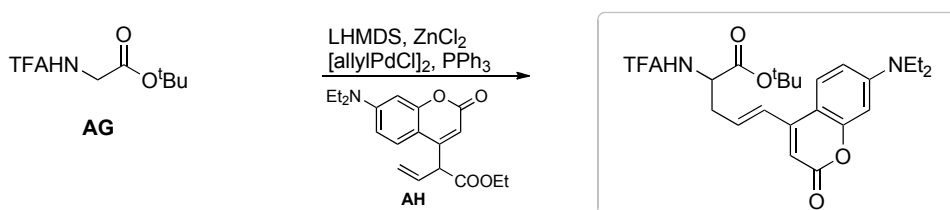
SCHEMA 2.26: Anwendungsbeispiele aus dem stannylierten Dipeptid **AC** a) mittels Kreuzkupplungen^[150], b) zu Tryptophanderivaten **AF**^[151]

Stannylierte Allylreste (R^2), wie sie am Tripeptid **AB** eingeführt werden konnten, stellen aufgrund ihrer weiteren Funktionalität ein interessantes Substrat dar. Denn anschließend kann dieses *via Stille*-Kupplung weiter umgesetzt werden. Die vielseitige Anwendung

stannylierter Produkte aus der allylischen Alkylierung ist in Schema 2.26 am Dipeptid **AC** abgebildet. Durch einen Metall-Halogen austausch konnte das umgepolte Iodid **AD** erhalten werden, welches wiederum durch Kreuzkupplungen oder einer carbonylierenden Kupplung eine reichhaltige Folgechemie eröffnete (s. Schema 2.26a).^[150]

Stannylierte Allyldipeptide **AC** wurden außerdem für den Aufbau von substituierten Tryptophanen **AF** genutzt, wie es in Schema 2.26b gezeigt ist.^[151] Dabei wurde das stannylierte Allyldipeptid **AC** mit *o*-Iodanilinen gekuppelt und das somit erhaltene Anilin **AE** über Diazotierung in das Azid überführt, welches photochemisch zum Tryptophan **AF** cyclisiert werden konnte.

Eine weitere Anwendung der allylischen Alkylierung konnte mit der Einführung von elektrophilen Fluoreszenzlabeln **AH** am Glycinester **AG** gezeigt werden, wie in Schema 2.27 abgebildet ist. Mit diesen Coumarin-Labeln können peptidbasierende Naturstoffe bzw. Pharmazeutika markiert und für medizinische Studien, in denen eine spektroskopische Verfolgung in Zellen von Interesse ist, eingesetzt werden.



SCHEMA 2.27: Fluoreszenzlabel *via* allylischer Alkylierung^[152]

Die in diesem Kapitel aufgezeigten Beispiele lassen erkennen, dass die Methode der allylischen Alkylierung an Peptidbausteinen vielfältige Anwendungsmöglichkeiten aufweist. Insbesondere im Bereich der Natur- und Wirkstoffsynthese, in denen unnatürliche Derivate von Aminosäuren vorkommen, können allylische Alkylierungen zur Peptidmodifizierung effizient genutzt werden.

Kapitel 3

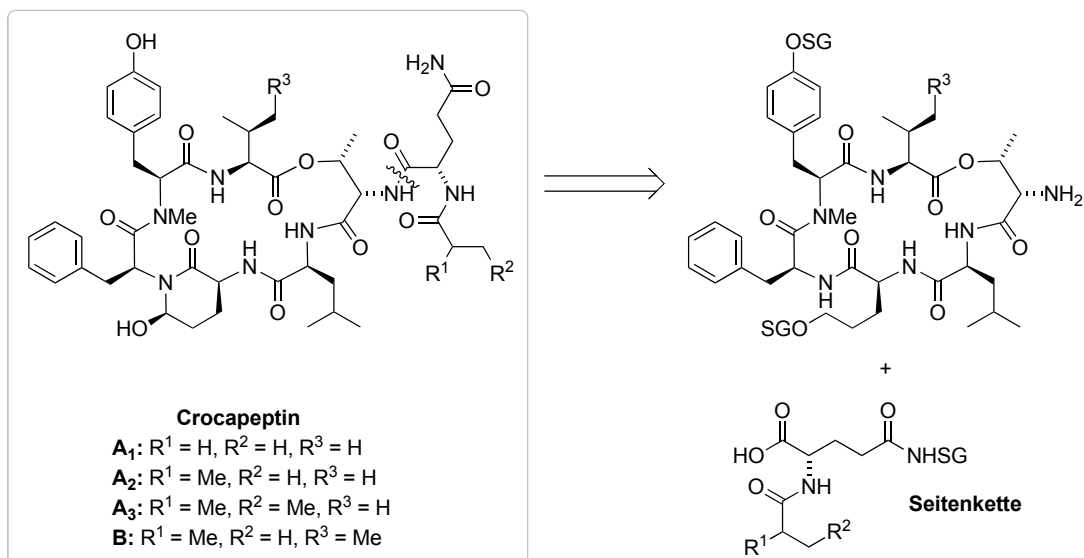
Aufgabenstellung und Retrosynthese

3.1 Aufgabenstellung

Die vorgestellten Synthesen von Cyanopeptolinen aus Kapitel 2 beschäftigen sich hauptsächlich mit dem Aufbau des jeweiligen Naturstoffes und beinhalten viele Schritte. Dabei kann die richtige Wahl der Schutzgruppen und eine adäquate Synthesestrategie zu einer effizienten und ökonomischen Synthese führen. Zudem ist es von Interesse einen Syntheseweg zu wählen, der es ermöglicht auf einfache Art und Weise Derivate des Naturstoffes für die Evaluierung von Struktur-Wirkungs-beziehungen zu erzeugen. Dazu können z.B. das Einfügen anderer Aminosäuren innerhalb des Cyclus oder auch eine abgeänderte Seitenkette zählen. Abschließend ist eine Schritt-ökonomische Synthese von Nutzen, wenn sie sich auf andere strukturverwandte Naturstoffe übertragen lässt.

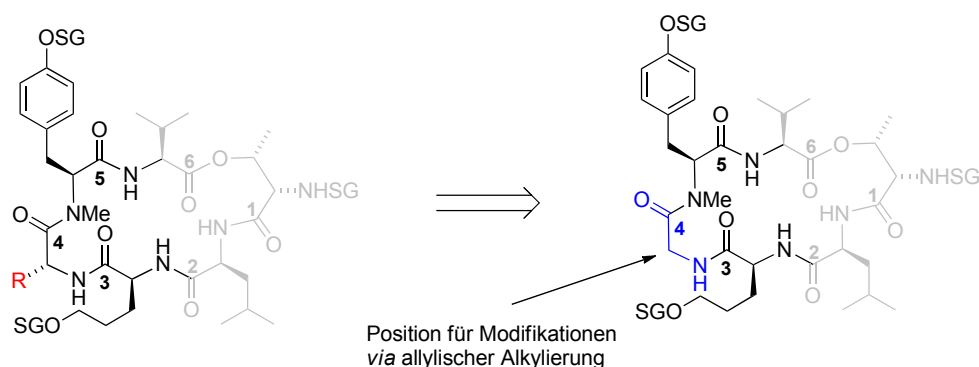
In dieser Arbeit wurden am Beispiel von Crocapeptin A₂ Studien zur effizienten Totalsynthese des 19-gliedrigen Depsipeptids durchgeführt, dessen Struktur in Schema 3.1 dargestellt ist. Bezüglich der Synthesestrategie soll die Möglichkeit der Modifikation gegeben sein, insbesondere in der variablen Seitenkette, die hier in Form eines acylierten Glutamins auftritt. Aus diesem Grund sollte diese erst in den letzten Schritten der Synthese eingeführt werden.

Weiterhin werden in der vorliegenden Arbeit, basierend auf der Methode der allylischen Alkylierung von Peptiden, Studien zur „late-stage“-Modifikation durchgeführt. Aufgrund des *N*-methylierten Tyrosins bietet sich dazu die Position 4 im Makrocyclus an, wie in Schema 3.2a gezeigt wird. Zunächst soll diese Methode am Tripeptid erarbeitet werden, wodurch die Toleranz der Seitenketten der flankierenden Aminosäuren

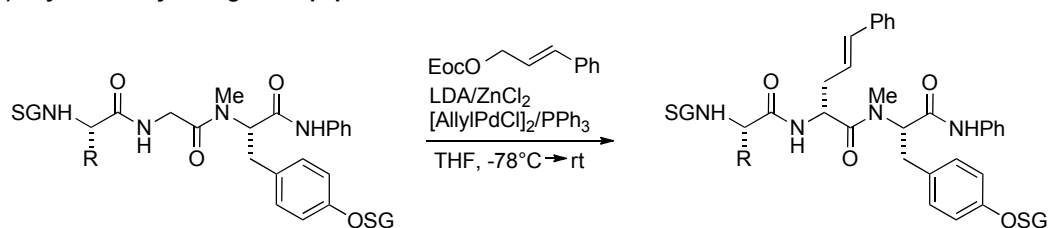
SCHEMA 3.1: Struktur von Crocapeptin A₁₋₃ und B

getestet werden kann (s. Schema 3.2b). Mit der Übertragung dieser Methode auf den cyclischen Naturstoff können nachträglich verschiedene unnatürliche Aminosäuren im Cyclus generiert werden, ohne für jede Variante eine neue Synthese durchzuführen. Dies ist vor allem für die genannte Position 4 interessant, die *C*-terminal zu der Ahp-Einheit gebunden ist. Im Vergleich zu den bekannten Cyanopeptolinen weist diese nur neutrale Aminosäuren auf. Aus diesem Grund ist von Interesse, ob Modifikationen an dieser Position in Bezug auf die Aktivität an Serinproteasen toleriert werden.

a) "late-stage"-Modifikation

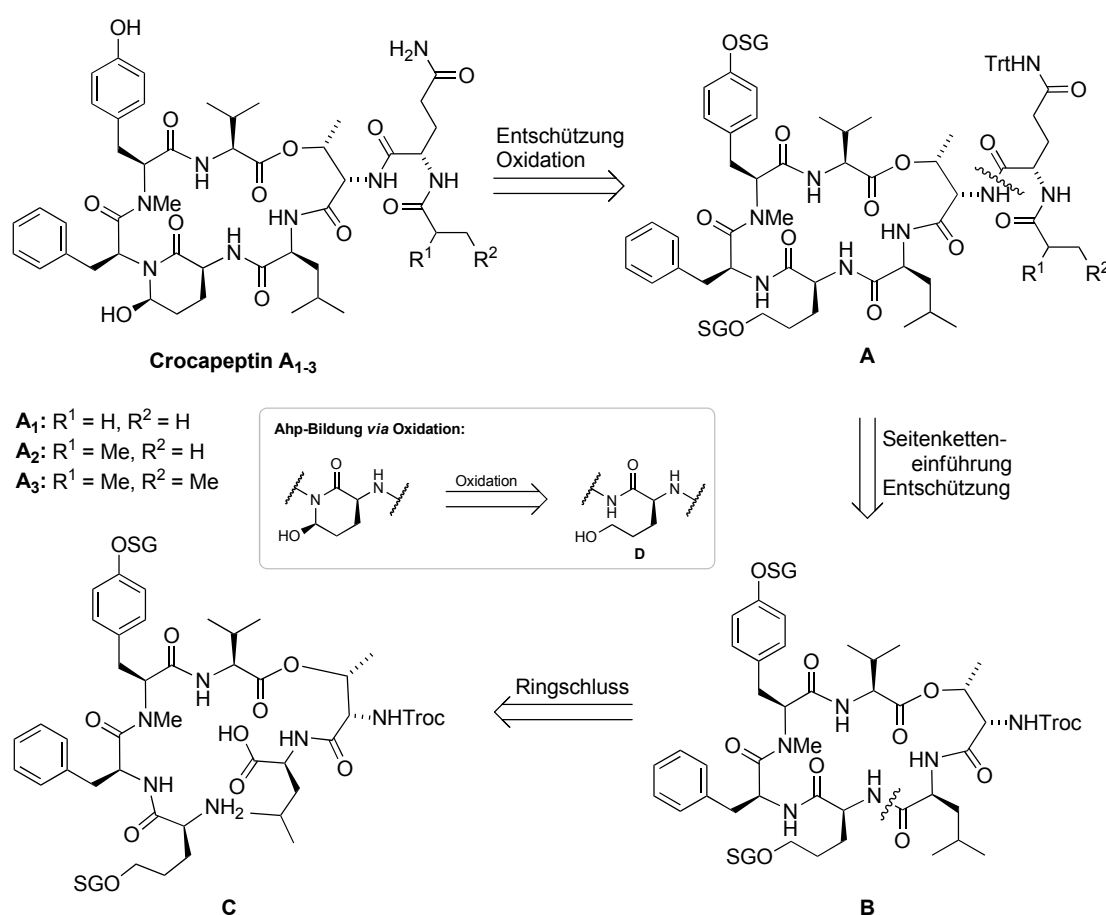


b) Allylische Alkylierung am Tripeptidamid

SCHEMA 3.2: Regioselektive α -Modifikation *via* allylischer Alkylierung an Position 4

3.2 Retrosynthese

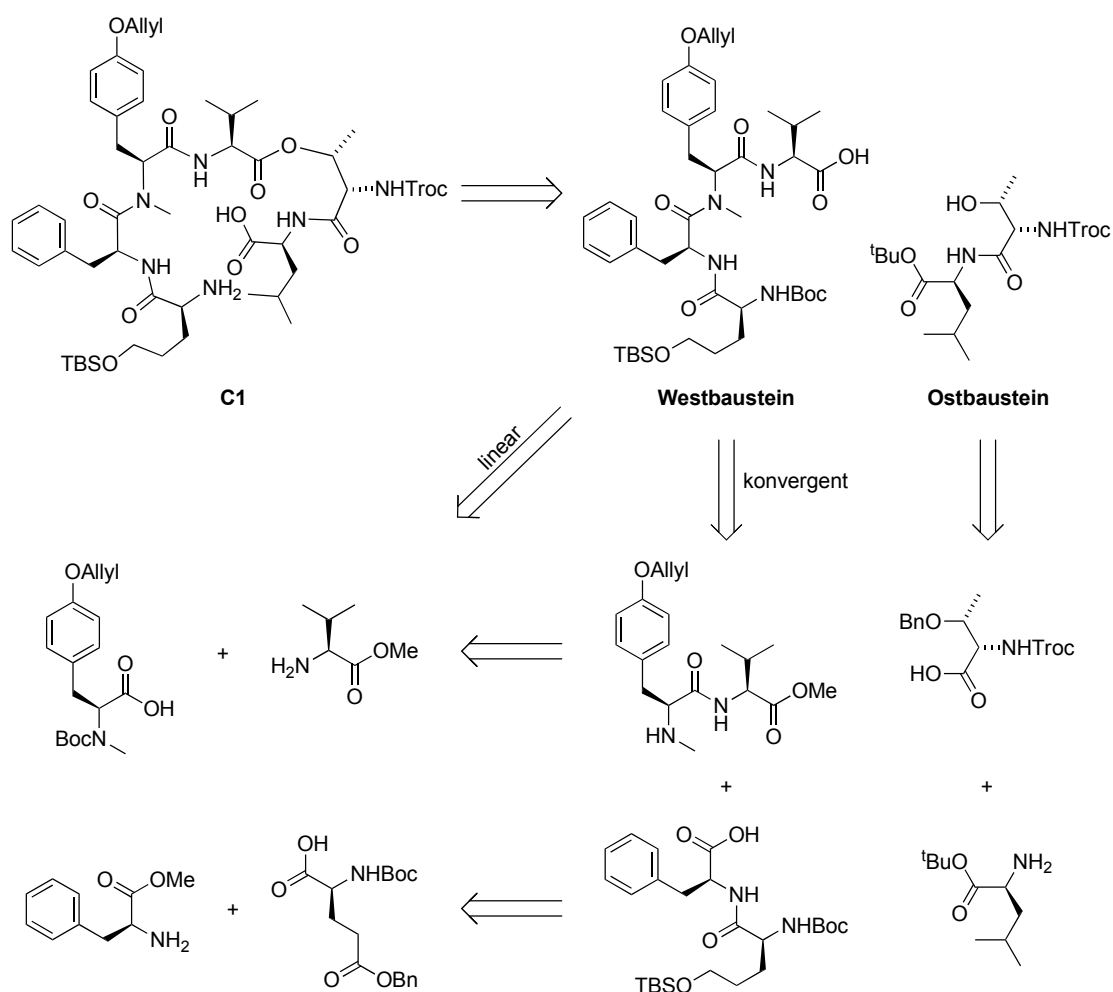
Für eine Schritt-effiziente Synthese der Crocapeptinvarianten A_{1-3} ist die Retrosynthese so gewählt, dass erst in den abschließenden Schritten die Seitenkette eingeführt wird. Dementsprechend soll Crocapeptin A_2 über das Depsipeptid **A** zugänglich gemacht werden, wie in Schema 3.3 gezeigt. Die Ahp-Einheit wird wie auch in den bekannten Synthesen, die in Kapitel 2.4 vorgestellt wurden, über eine Oxidation aus dem Alkohol **D** aufgebaut. Die Einführung der Seitenkette findet nach dem Ringschluss statt. Aus diesem Grund dient am Threonin Troc als Schutzgruppe, die selektiv unter reduktiven Bedingungen entfernt werden kann. Die Cyclisierung zu **B** erfolgt zwischen den Positionen **2** und **3** als Cyclolactamisierung. Auf Grund einer höheren Nukleophilie des Stickstoffs im Vergleich zum Sauerstoff ist diese einer Cyclolactonisierung in der Regel vorzuziehen.



SCHEMA 3.3: Retrosynthese der Crocapeptine A_{1-3}

Das lineare Hexapeptid **C** kann an dieser Stelle über zwei verschiedene Wege hergestellt werden. Zum einen kann die Synthese über eine konvergente Route verlaufen, die durch die parallele Synthese der Fragmente zeitsparend ist und einen flexibleren Austausch verschiedener Aminosäuren ermöglicht. Dennoch darf bei einer Fragmentsynthese das Auftreten von Racemisierungen, die bei der Zusammenführung der einzelnen Bausteine

stattfinden können, nicht außer Acht gelassen werden. Aus diesem Grund ist die Synthese über einen zweiten Weg denkbar. Dieser stellt die lineare Syntheseroute dar, in der ein sukzessiver Aufbau des Hexapeptids **C** vorgesehen ist. Der Vorteil der linearen Route ist eine geringe Racemisierungsgefahr und eine vereinfachte Planung der Schutzgruppen, da nur an einem Terminus entschützt wird. Andererseits ist diese lineare Syntheseroute im Vergleich zur konvergenten Route für eine flexible und schnelle Parallelsynthese von Derivaten nicht so gut geeignet. Anders als in den Synthesen zuvor wird das Hexapeptid **C1** bei der konvergenten Syntheseroute über das Dipeptid, dem Ostbaustein, und das Tetrapeptid als Westbaustein dargestellt. Dies ist in Schema 3.4 gezeigt.

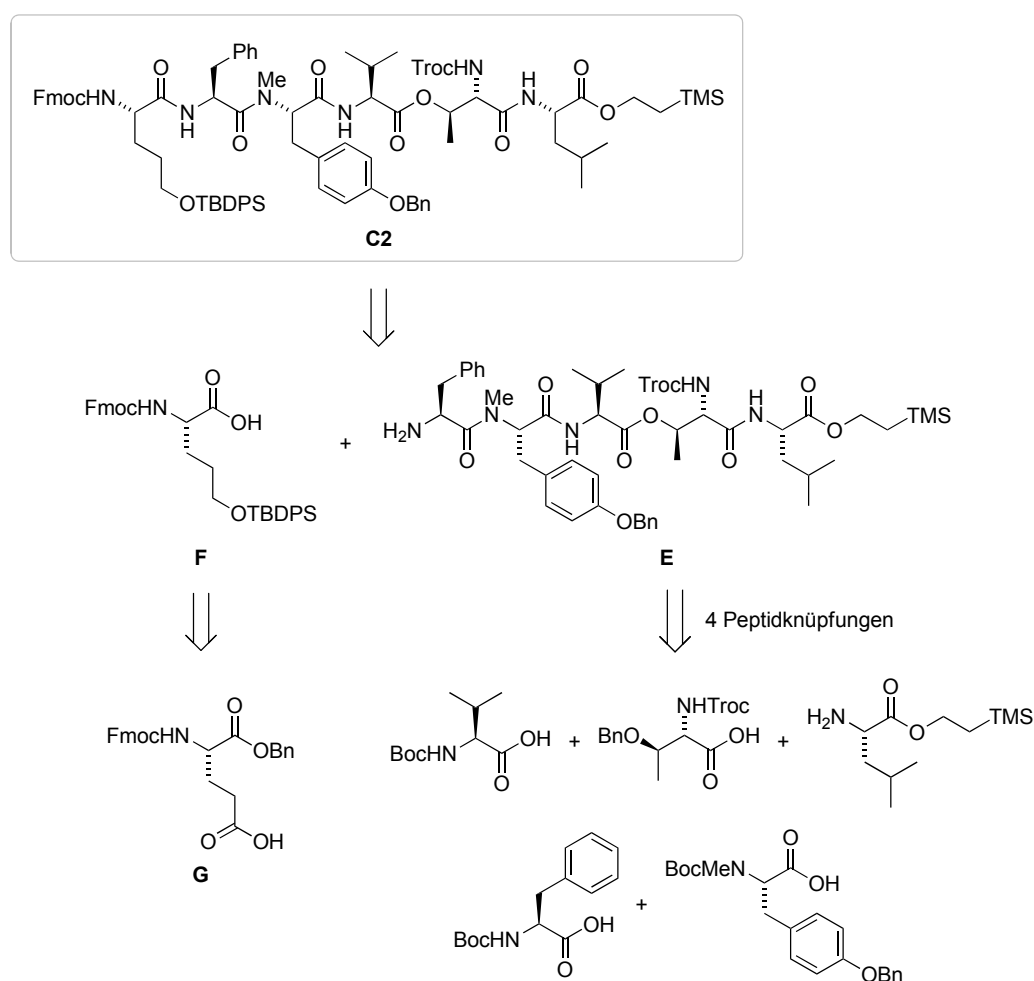


SCHEMA 3.4: Retrosynthese des Hexapeptids **C1** nach konvergenter Strategie

Der Ostteil setzt sich aus den jeweiligen geschützten Aminosäuren, dem Threonin und Leucin, zusammen. Die Synthese wird in Kapitel 4.1.1.1 erläutert. Der Aufbau des Westbausteins ist über eine lineare und verzweigte Synthese möglich und setzt sich aus Valin, *N*-Methyltyrosin, Phenylalanin und Glutaminsäure, welche über eine Reduktion das 5-Hydroxynorvalin bereitstellt, zusammen. Der Vergleich des linearen versus konvergenten Aufbaus vom Westbaustein ist in Kapitel 4.1.1.2 und 4.1.1.3 zu finden. Die Veresterung

des Westbausteins zum Hexapeptid **C1** und die darauffolgenden Schritte sind in Kapitel 4.1.1.4 erläutert. Für eine gemeinsame Abspaltung der Schutzgruppen am *C*- und *N*-Terminus sind an diesen Positionen ein *tert*-Butylester und eine Boc-Schutzgruppe vorgesehen, die beide zusammen unter sauren Bedingungen entfernt werden können.

Die lineare Syntheseroute beginnt mit Leucin als Trimethylsilylester und ist retrosynthetisch in Schema 3.5 gezeigt. Jede weitere Aminosäure wird mit Ausnahme von Threonin und dem 5-Hydroxynorvalin als Boc-Aminosäure eingefügt. Als letzter Baustein wird am Pentapeptid **E** das 5-Hydroxynorvalin **F**, welches am *N*-Terminus mit Fmoc geschützt ist, eingebaut. Dieser Baustein soll ebenso wie zuvor aus der entsprechenden Glutaminsäure **G** dargestellt werden. In dieser Synthese ist die Schutzgruppenstrategie so gewählt, dass die *N*-terminalen Schutzgruppen basisch abgespalten werden und abschließend im Hexapeptid **C2** eine gemeinsame Schutzgruppenabspaltung des *C*- und *N*-Terminus durchgeführt werden kann. Die Ergebnisse dieser Synthesesequenz werden in Kapitel 4.1.2 diskutiert.



SCHEMA 3.5: Retrosynthese des Hexapeptids **C2** nach linearer Strategie

Kapitel 4

Ergebnisse und Diskussion

4.1 Synthesestrategien zum Aufbau des Makrocyclus der Crocapeptine

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde die konvergente Synthesestrategie zum Aufbau des Makrocyclus der Crocapeptine mit der Linearen verglichen. In beiden Routen wurden verschiedene Schutzgruppenstrategien angewendet. Dabei zielen beide darauf ab, dass die *C*- und *N*-terminalen Schutzgruppen des Hexapeptids gemeinsam entweder sauer oder basisch entfernt werden können, woraufhin der Ringschluss erfolgt. Die Ergebnisse der einzelnen Synthesestrategien werden in den Kapiteln 4.1.1 und 4.1.2 erläutert.

4.1.1 Die konvergente Synthesestrategie

Für die konvergente Synthese war, wie zuvor in Kapitel 3.2 erwähnt, der Aufbau des Ost- und Westbausteins des Moleküls vorgesehen. Über diese beiden Bausteine wurde das lineare Hexapeptid aufgebaut. Vorab kann bei der Veresterung zum Hexapeptid eine Racemisierung nicht ausgeschlossen werden. Jedoch ist bei der Betrachtung des Naturstoffes anzunehmen, dass der Ring in jedem Fall mit dem „richtigen“ Stereoisomer geschlossen wird. Demnach ist an dieser Stelle eine Abtrennung der möglichen Isomere denkbar. Die einzelnen Synthesen werden in den folgenden Unterkapiteln erläutert.

4.1.1.1 Synthese des Ostbausteins

Der Ostbaustein **8**, bestehend aus Threonin und Leucin mit einem *C*-terminalen *tert*-Butylester sowie einer *N*-terminalen Troc-Schutzgruppe, lässt sich über vier Schritte

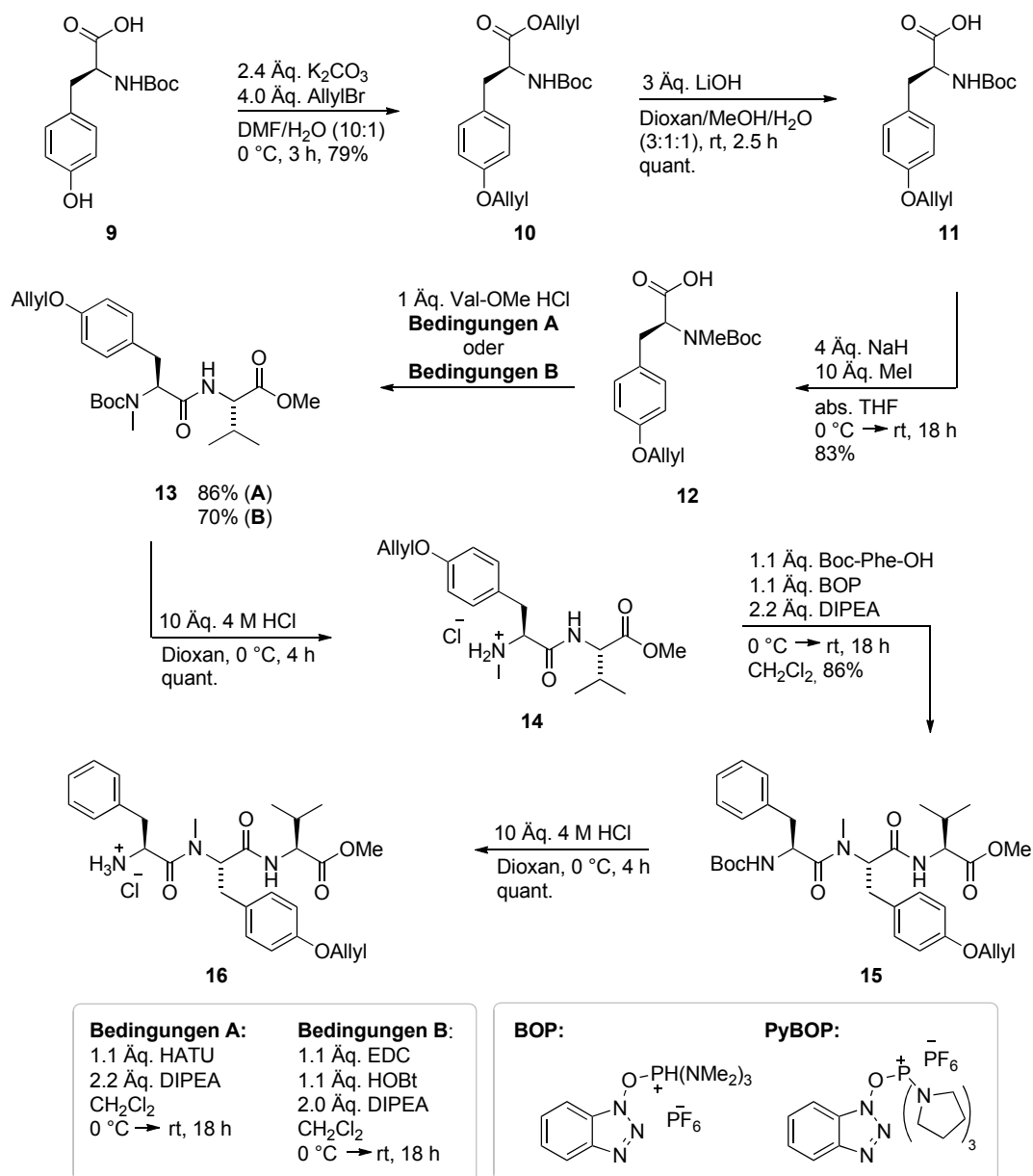
auch über die günstigere Variante des gemischten Anhydrids durchgeführt, die mit hoher Wahrscheinlichkeit aus sterischen Gründen kein Produkt lieferte. Die Knüpfung konnte auch mit einer freien Hydroxylgruppe am Threonin durchgeführt werden, wodurch dieses auch als Nucleophil reagierte und sich ca. 10% des Tripeptids (Thr-Thr-Leu) bildeten. Die abschließende katalytische Hydrierung der Benzylgruppe zum Ostbaustein **8** zeigte in Ethylacetat sehr gute Ausbeuten, wohingegen die Reaktion in Methanol nicht vollständig und sehr langsam ablief.

4.1.1.2 Lineare Synthese des Westbausteins

Die Synthese des Westbausteins **19a** wurde zunächst über die lineare Variante durchgeführt, die in Schema 4.2 abgebildet ist. Beginnend mit Boc-Tyrosin **9**, das zunächst über drei Stufen in die *N*-methylierte und geschützte Säure **12** überführt werden konnte. In dieser Synthese wurde als phenolische Schutzgruppe der Allylrest gewählt, der an dieser Position gegenüber sauren und basischen Bedingungen stabil ist. Eine Silylfunktion an dieser Stelle stellte sich als nicht funktional heraus, da diese schon unter basischen Bedingungen (während der Verseifung) abgespalten wurde. Somit begann die Synthese mit der Einführung der Allylschutzgruppe, die in einem Schritt zugleich am Phenol und der Säure eingeführt wurde. Die *N*-Methylierung verlief racemisierungsfrei mit der freien Säure **11** in THF, wozu unter Standardbedingungen der Allylester **10** quantitativ abgespalten wurde. Die überschüssigen Äquivalente von Methyljodid und Natriumhydrid sind notwendig, da sonst kein vollständiger Umsatz erreicht werden konnte.

Die Knüpfung des Tyrosinderivates **12** mit dem Valinmethylester zum Dipeptid **13** erfolgte mit HATU. Die Verwendung von EDC konnten vergleichbare Ausbeuten erreicht werden, wohingegen die Methode des gemischten Anhydrids auch wie zuvor aus sterischen Gründen kein Erfolg zeigte. Die Standard-Boc-Entschützung im HCl-Dioxan-gemisch lieferte quantitativ das Hydrochlorid **14**, welches in der folgenden Knüpfung mittels BOP in das Tripeptid **15** überführt werden konnte. Dabei sind die gängigen Standardknüpfungsmethoden, wie z.B. EDC oder das gemischte Anhydrid, aufgrund der sterischen Hinderung unbrauchbar. Diesbezüglich muss an dieser Stelle ein Knüpfungsreagenz zwei Voraussetzungen erfüllen: Zum einen ist eine stabile aktivierte Säure erforderlich, da der nucleophile Angriff des Amins langsamer abläuft. Zum anderen sollte die aktivierte Form der Säure nicht mit der Schutzgruppe des Amins in Wechselwirkung treten, wie z.B. bei der Bildung von *N*-Carboxyanhydriden unter Verwendung von DCC und Boc-Aminosäuren, die bei einer *N*-Methylierung bevorzugt gebildet werden.^[155] Aus diesem Grund ist in diesem Fall die Verwendung der Phosphonium Aktivierungsreagenzien wie PyBOP oder BOP notwendig. Bei dieser Knüpfung stellt sich heraus, dass BOP die besseren Ausbeuten im Vergleich zu PyBOP (42%) lieferte. Das entsprechende

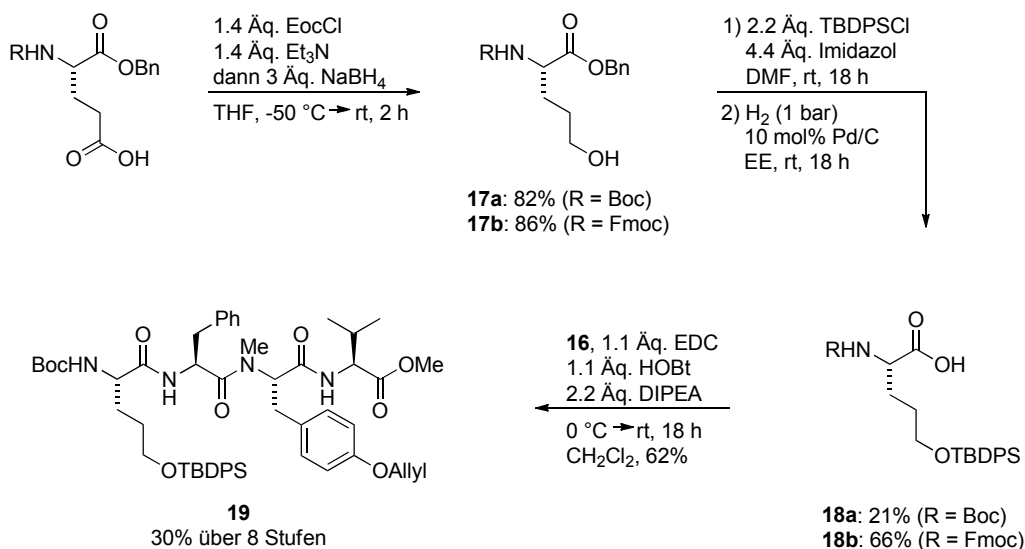
Boc-entschützte Tripeptid **16** wurde wiederum aus der Standardentschützung wie zuvor mit quantitativen Ausbeuten erhalten.



SCHEMA 4.2: Lineare Synthese zum Westbausteins

Die Synthese der letzten einzufügenden Aminosäure, des 5-Hydroxynorvalins **18**, wurde wie auch in den beschriebenen Synthesen über die Reduktion der Glutaminsäure hergestellt und ist in Schema 4.3 abgebildet.^[121,123] Ausgehend vom Boc-Glutaminsäurebenzylester konnten 82% des Alkohols **17a** isoliert werden. Vergleichbare Ausbeuten wurden auch mit der Fmoc-Schutzgruppe erhalten. Diese Reaktion ist vor allem in kleinen Maßstäben gut durchzuführen. Lediglich bei Reaktionen mit einer Ansatzgröße

von über 2 mmol entstehen unerwünschte Dimere, die aus dem Gemisch von noch aktiver Säure und schon reduziertem Alkohol **17** den jeweiligen Ester bilden. Daher ist bei größeren Ansätzen eine Optimierung der Reaktionsbedingung unerlässlich.



SCHEMA 4.3: Synthese des Westbausteins **19**

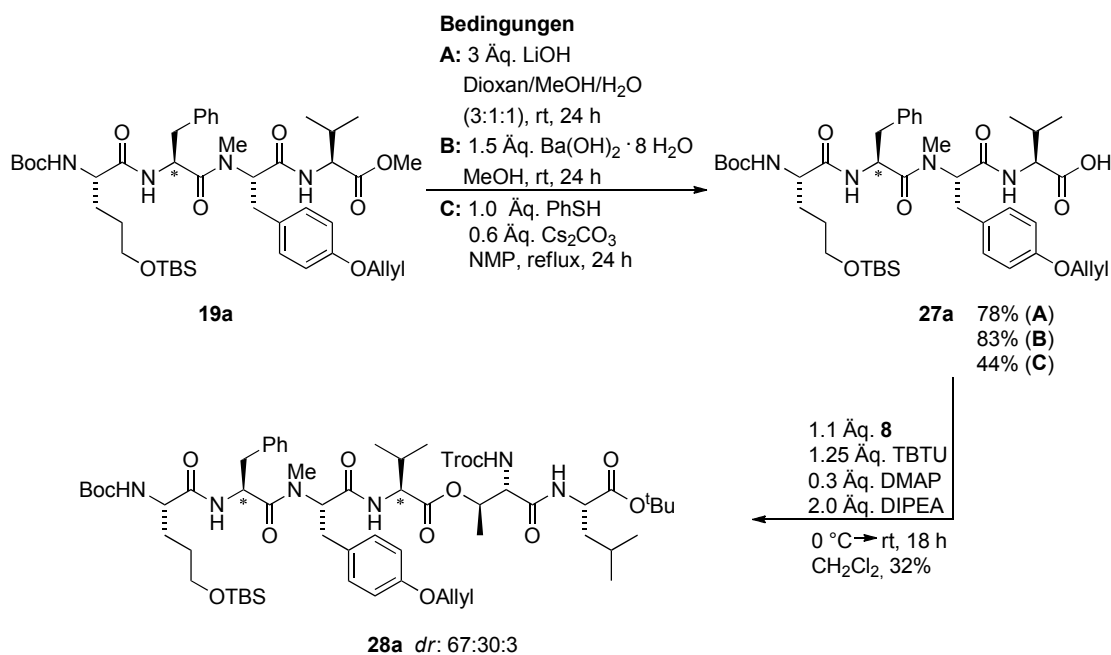
Nach dem Erhalt der freien Säure **18a** konnte diese mittels EDC und HOBT an das zuvor synthetisierte Tripeptid **16** geknüpft werden. Über die lineare Synthesesequenz lässt sich der Westbaustein **19** über **8** Stufen mit einer Gesamtausbeute von 30% aufbauen.

4.1.1.3 Konvergente Synthese des Westbausteins

Als Alternative zu der linearen Synthese des Westbausteins **19a** besteht auch die Möglichkeit das Tetrapeptid **19** über zwei Dipeptidfragmente **14** und **24** zusammensetzen. Hierbei besteht der Vorteil, dass ein Aminosäureaustausch einfacher zu realisieren ist, da nur eines der Fragmente neu aufgebaut werden muss. Bei einem Austausch in der linearen Synthese, muss in jedem Fall das Tetrapeptid **19** neu synthetisiert werden. Die konvergente Synthese ist in Schema 4.4 abgebildet. Zunächst wurde das Dipeptid **20** ausgehend von Glutaminsäure und Phenylalaninmethylester über das gemischte Anhydrid geknüpft. Die anschließende hydrogenolytische Abspaltung des Benzylesters erbrachte die freie Säure **21**, die wie zuvor in Kapitel 4.1.1.2 über das gemischte Anhydrid mit Natriumborhydrid in den Alkohol **22** überführt wurde. Nachfolgend konnte das Dipeptid **24** über die Schützung des Alkohols zum TBS-Ether **23** und die Verseifung des Esters über insgesamt 5 Stufen erhalten werden. Dieser Baustein wurde mit dem aus Kapitel 4.1.1.2 synthetisierten *N*-methylierten Dipeptid **14** zum Tetrapeptid **19** umgesetzt.

4.1.1.4 Zusammensetzung von Ost- und Westbaustein

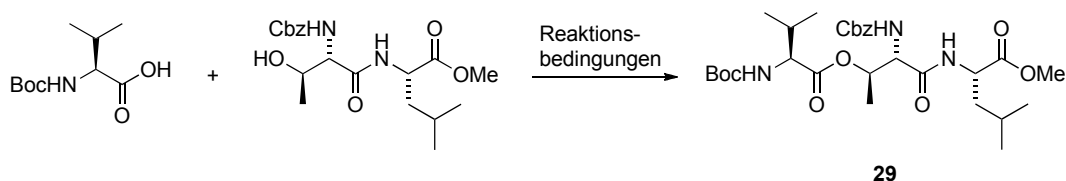
Nach dem Erhalt der Ost- und Westbausteine aus den vorherigen Kapiteln folgten die Schritte der Verseifung und Veresterung zum Hexapeptid **28a**, wie es in Schema 4.5 gezeigt ist. Dazu wurde zunächst der Ester des Tetrapeptides **19a** verseift. Unter Verwendung von Lithiumhydroxid konnte das Produkt **27a** mit 78% isoliert werden, jedoch wurde trotz nachträglicher Basenzugabe kein kompletter Umsatz erreicht. Aus diesem Grunde wurde die Verseifung auch mittels Bariumhydroxid durchgeführt. Diese Methode ermöglicht ein wasserfreies Reaktionsmedium, da sich Bariumhydroxid in Methanol löst. Weiterhin ist keine wässrige Aufarbeitung erforderlich, was beim Tetrapeptid als freie Säure von Vorteil ist.^[156] Mit dieser Methode konnten bis zu 83% der Säure **27a** erhalten werden. Mit einer Verseifung durch Thiophenol, wodurch der nucleophile Angriff an der Methylgruppe stattfindet und somit auch sterisch anspruchsvolle Ester verseift werden können, wurde kein besserer Umsatz erzielt.^[157]

SCHEMA 4.5: Zusammenführung von Ost- **8** und Westbaustein **27** zum Hexapeptid **28**

Die Säure **27a** wurde im Folgenden für die Knüpfung mit dem Ostteil **8** eingesetzt. Tabelle 4.1 zeigt, dass für die Esterbindung zum einen das richtige Knüpfungsreagenz zur Aktivierung der Säure, sowie zum anderen ein Aktivierungsreagenz für den Alkohol (i.d.R. DMAP) erforderlich ist. Für diese Reaktion wurden verschiedene Knüpfungsreagenzien mit Boc-Prolin als Säure getestet. Die Ergebnisse der Testreaktionen sind in Tabelle 4.1 dargestellt. Die Verwendung der Knüpfungsreagenzien TBTU, HATU und T3P ohne weiteren Zusatz erbrachten 18-22% des Tripeptids. Wurde diese Reaktion unter Zusatz von DMAP mit dem Yamaguchi-Reagenz (2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, TCB)^[158] bzw. mit TBTU eingesetzt, so konnten in den Testreaktionen 77% bzw. 86%

des Tripeptids **29** erhalten werden. Diese Ergebnisse zeigen deutlich, dass der Zusatz von DMAP von Nöten ist. Übertragen auf die Veresterung im Hexapeptid **28a** in Schema 4.5 konnten mit diesen Bedingungen von 38% (TCB) und 32% (TBTU) erreicht werden.

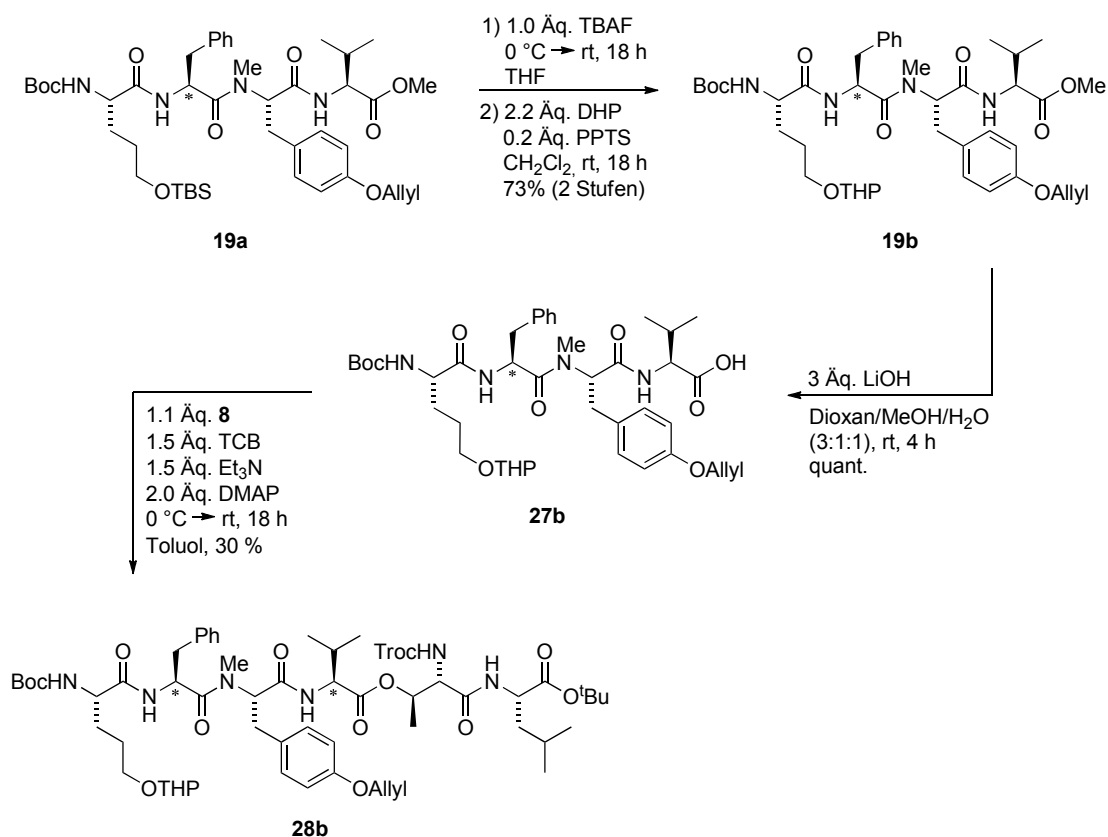
TABELLE 4.1: Optimierung der Peptidkupplung am Tripeptid **29**



Eintrag	Reaktionsbedingung	Ausbeute
1	TBTU, Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C	21%
2	HATU, Collidin, CH ₂ Cl ₂ , -10 °C	17%
3	T3P, DIPEA, DMAP, CH ₂ Cl ₂ /EE (2:1), 0 °C	22%
4	TCB, Et ₃ N, DMAP, Toluol, rt	77%
5	TBTU, DIPEA, DMAP, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C	86%

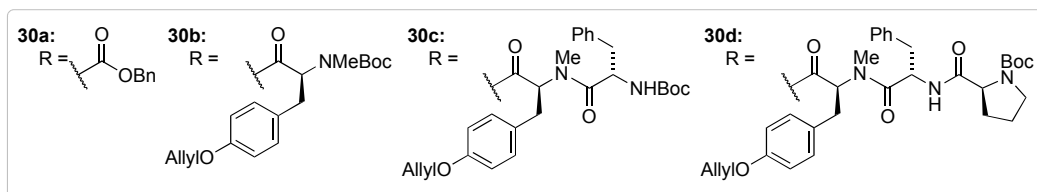
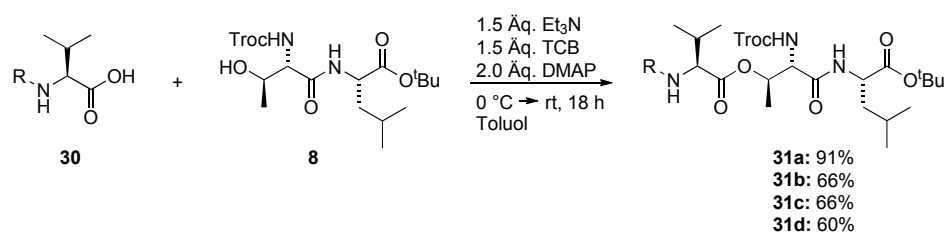
Zunächst lag an dieser Stelle die Vermutung nahe, dass die TBS-Gruppe am Alkohol gegenüber den Bedingungen nicht stabil ist. Um zu überprüfen, ob die TBS-Schutzgruppe die Ursache für die niedrige Ausbeute ist, wurde das entsprechende THP-Derivat **27b** gemäß Schema 4.6 synthetisiert. Dazu wurde der TBS- **19a** in einen THP-Ether **19b** überführt. Bei dieser Synthesesequenz lief die Verseifung mit besseren Ausbeuten und ohne die Bildung von Nebenprodukten ab, als mit der TBS-Funktion. Im Vergleich zur Knüpfung zum Hexapeptid **28b** zeigt sich auch hier, dass Ausbeuten bis zu 30% erreicht wurden. Demnach kann die Schutzgruppe der Alkoholfunktion nicht das zugrunde liegende Problem sein.

Folglich wurde die Bildung der Nebenprodukte in dieser Reaktion näher betrachtet. Bei den Messungen per LC-MS stach eine Masse unter den verschiedenen Signalen besonders hervor. Mit 761 g/mol wies dieses Nebenprodukt eine Differenz von 18 g/mol zum Edukt **27b** (M = 780 g/mol) auf. Dies deutet darauf hin, dass sich ein geschütztes Cyclo-tetrapeptid bildet. Diese interne Cyclisierung des geschützten *N*-Terminus scheint partiell schneller abzulaufen als der nucleophile Angriff des Alkohols **8**. Um diese Knüpfung eingehender zu betrachten, wurde Valin **30a**, das Dipeptid **30b**, das Tripeptid **30c** und abschließend das entsprechenden Tetrapeptid **30d**, bei dem Boc-Prolin den *N*-Terminus bildet, mit dem Ostbaustein geknüpft. Die Ergebnisse sind in Schema 4.7 abgebildet und zeigen, dass die Knüpfung prinzipiell mit guten Ausbeuten verläuft. Die niedrigsten Ausbeute von 60% wurde in dieser Reaktion mit dem Tetrapeptid **31d** beobachtet. Die Reaktion des Tripeptides **30c** verlief mit gleichen Ausbeuten wie mit dem Dipeptid **30b**, jedoch sind in dieser Reaktionen mehr Nebenprodukte entstanden, die nicht abgetrennt werden konnten.



SCHEMA 4.6: Versuch der Esterknüpfung mit THP als Schutzgruppe

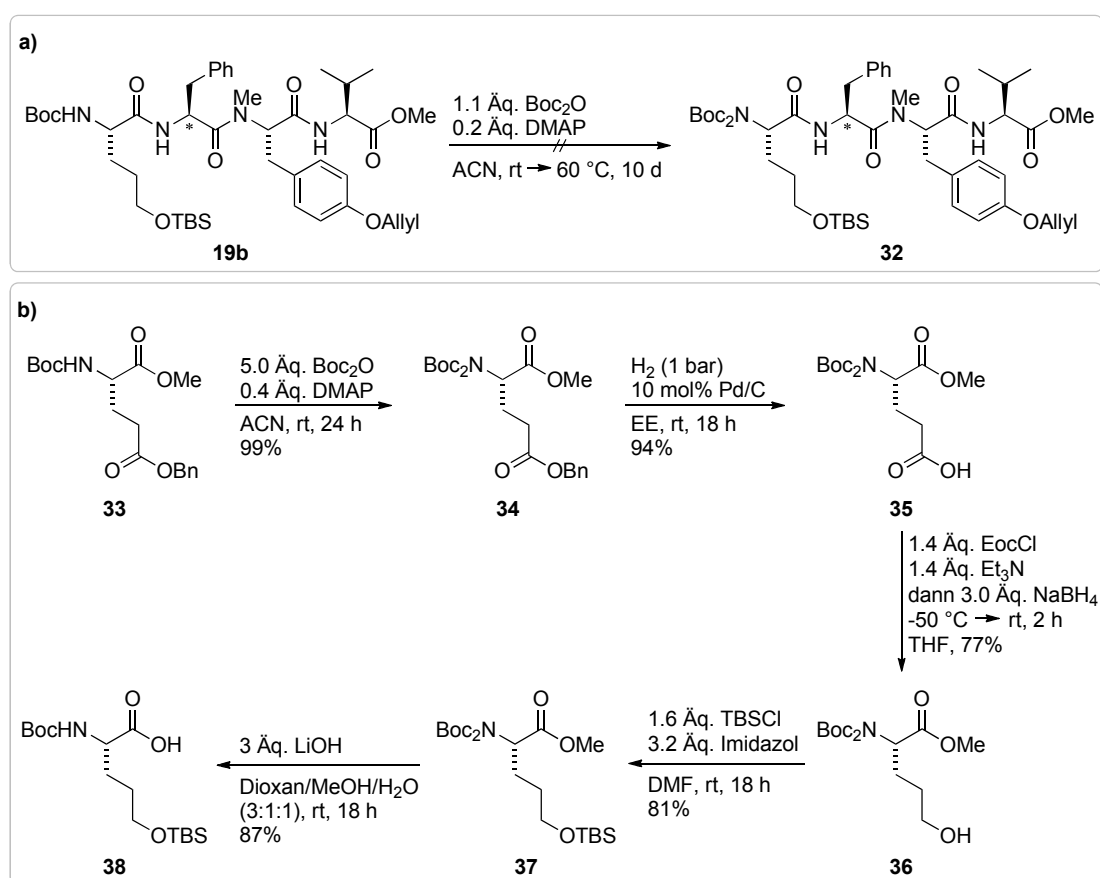
Vergleicht man die Strukturen des Di- und Tetrapeptides **30b** und **30d**, so haben beide durch den doppelt geschützten Stickstoff keine Möglichkeit zur Cyclisierung, wodurch in erster Linie der Angriff des Alkohols **8** abläuft. Somit ist ersichtlich, dass das Problem der Knüpfung am *N*-Terminus der Tetrapeptide **27a** bzw. **27b** zu liegen scheint.



SCHEMA 4.7: Knüpfungsreaktionen mit Valin, Di-, Tri- und Tetrapeptid 30a-d

Um das Problem in dieser Kupplung zu umgehen, sollte der *N*-Terminus mit einer doppelten Schutzgruppe versehen werden. Als erstes wurde die Einführung einer zweiten

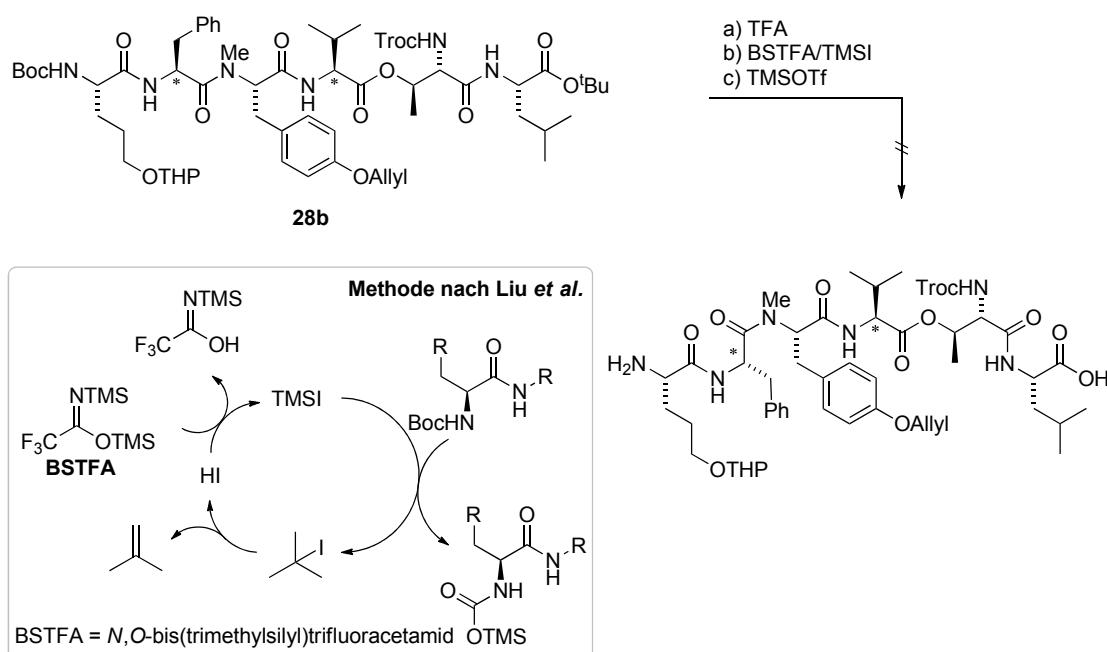
Boc-Schutzgruppe am Tetrapeptid **19b** versucht. Allerdings stellte sich heraus, dass die Reaktion nur für die einzelne Aminosäure geeignet ist. Nach einem Tag bei Raumtemperatur und weiteren zehn Tagen, sowie dem Aufheizen auf 60 °C, wurde kein Produkt **32** gebildet. Aus diesem Grunde wurde das 5-Hydroxynorvalin mit doppelter Boc-Funktion **37** synthetisiert, wie in Schema 4.8b gezeigt. Dabei war die zweite Boc-Schutzgruppe instabil gegenüber den basischen Bedingungen der Verseifung, wodurch letztendlich die Säure als *mono*-Boc-Norvalin **38** nach 5 Schritten isoliert wurde. Dies zeigt, dass bei doppelt Boc-geschützten Aminosäuren basische Bedingungen vermieden werden sollten. Aufgrund dieser basischen Instabilität wurde zunächst auf eine Verbesserung der Knüpfung zum Hexapeptid **28** durch einen doppelt geschützten *N*-Terminus verzichtet, da auch am Tetrapeptid **19** eine basische Verseifung durchgeführt werden muss. Aus diesen Grund wurde mit dem bisher erhaltenen Hexapeptid **28b** fortgefahren.



SCHEMA 4.8: Doppelte Boc-schützung des *N*-Terminus a) am Tetrapeptid, b) am Glutamin

An dem Punkt des Hexapeptids **28b** folgte die Entschützung der *C*- und *N*-terminalen Schutzgruppen, die unter sauren Bedingungen abgespalten werden können. In Schema 4.9 ist die Reaktion und verwendeten Reagenzien dargestellt. Unter Verwendung von TFA wurde das Hexapeptid **28b** komplett zersetzt. Mit der Vermutung, dass die Bedingungen mit TFA zu sauer sind, wurde die Methode nach Liu *et al.* gewählt.^[159]

Diese Boc-Entschützung wurde unter Verwendung von *N,O*-Bis(trimethylsilyl)trifluoracetamid (BSTFA) und Trimethylsilyliodid (TMSI) durchgeführt, wobei TMSI katalytisch zum Einsatz kommt. Dabei wird die Boc-Schutzgruppe durch das TMSI in das entsprechende TMS-Carbamat umgewandelt, welches sich unter CO₂-Freisetzung in das freie Amin hydrolysieren lässt. Das dabei gebildete *tert*-Butyliodid zersetzt sich in Isobuten und Wasserstoffiodid, welches durch BSTFA abgefangen wird und das TMSI wieder bildet. Selbst diese milde Variante der Entschützung führte zur Zersetzung des Eduktes. Als weitere Alternative wurde die Entschützung mittels TMS-Triflat getestet, wobei auch mit diesem Reagenz nicht die Entschützung von **28b** durchgeführt werden konnte.^[160]

SCHEMA 4.9: Boc-Entschützung von **28b**

In dieser konvergenten Synthese stellte sich die gleichzeitige Entschützung des *C*- und *N*-Terminus als nicht durchführbar heraus. Zudem traten bei den einzelnen Fragmentknüpfungen jeweils Epimerisierungen auf, die kein optimiertes Ergebnis für die Synthese liefern konnten. Insgesamt ist diese Syntheseroute, insbesondere bei der Betrachtung der Veresterung zum Hexapeptid, nicht als optimal anzusehen. Aus diesem Grunde wird im folgenden Kapitel die lineare Syntheseroute verfolgt.

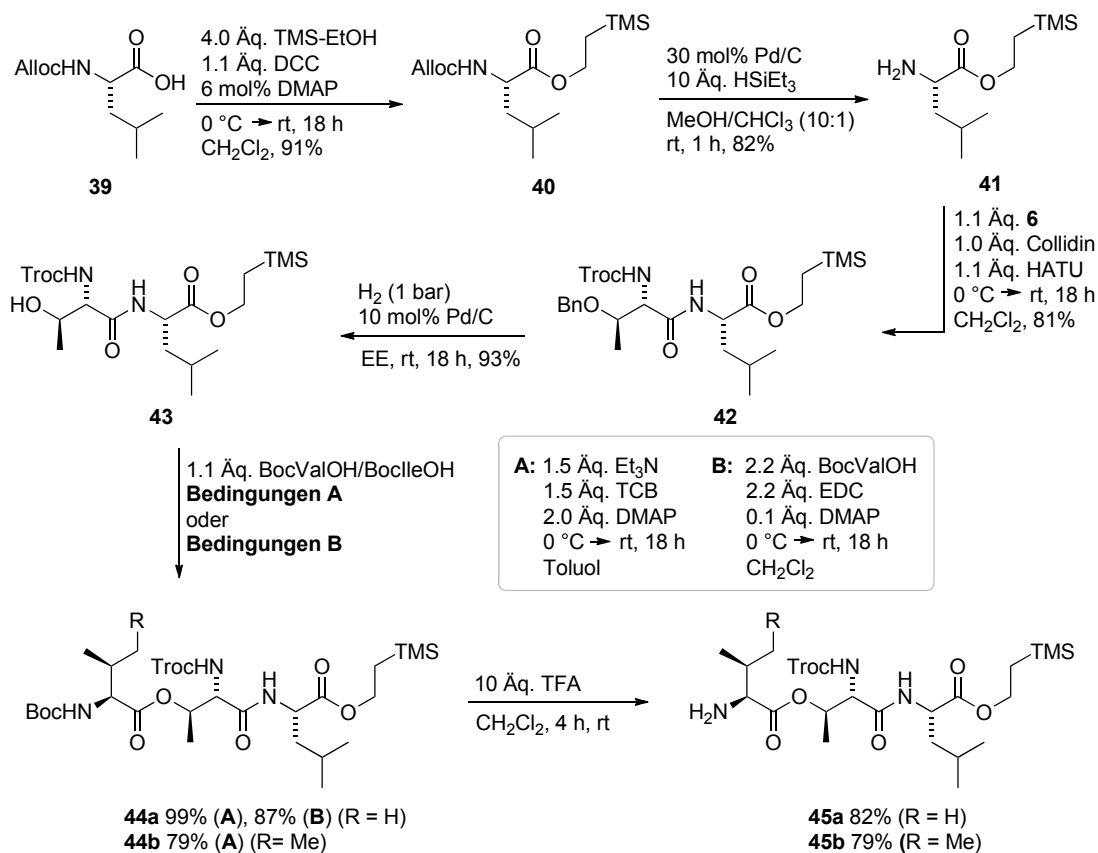
4.1.2 Lineare Synthese

Mit der linearen Synthesesequenz sollten die Probleme der Epimerisierungen umgangen werden. Zudem wurden in dieser Synthese die Schutzgruppen so gewählt, dass sie in den letzten Schritten zeitgleich leicht basisch entfernt werden können. An diesem Punkt ist

zu beachten, dass zu basische Bedingungen zur Spaltung des internen Esters führen. Als Schutzgruppen wurden Fmoc und der TMSE Ester gewählt, so dass die Entschützung mit TBAF erfolgen kann, welches auch schon von Acemoglu *et al.* eingesetzt wurde.^[122] Während des Aufbaus des Hexapeptids wurden alle Aminosäuren bis auf die letzte als Boc-Aminosäuren eingefügt, deren Schutzgruppe mit TFA entfernt werden kann. Wie in der konvergenten Synthese zuvor ist auch hier die Synthesestrategie so ausgelegt, dass die Seitenkette erst im Anschluss der Cyclussynthese eingefügt wird.

4.1.2.1 Synthese des Hexapeptids

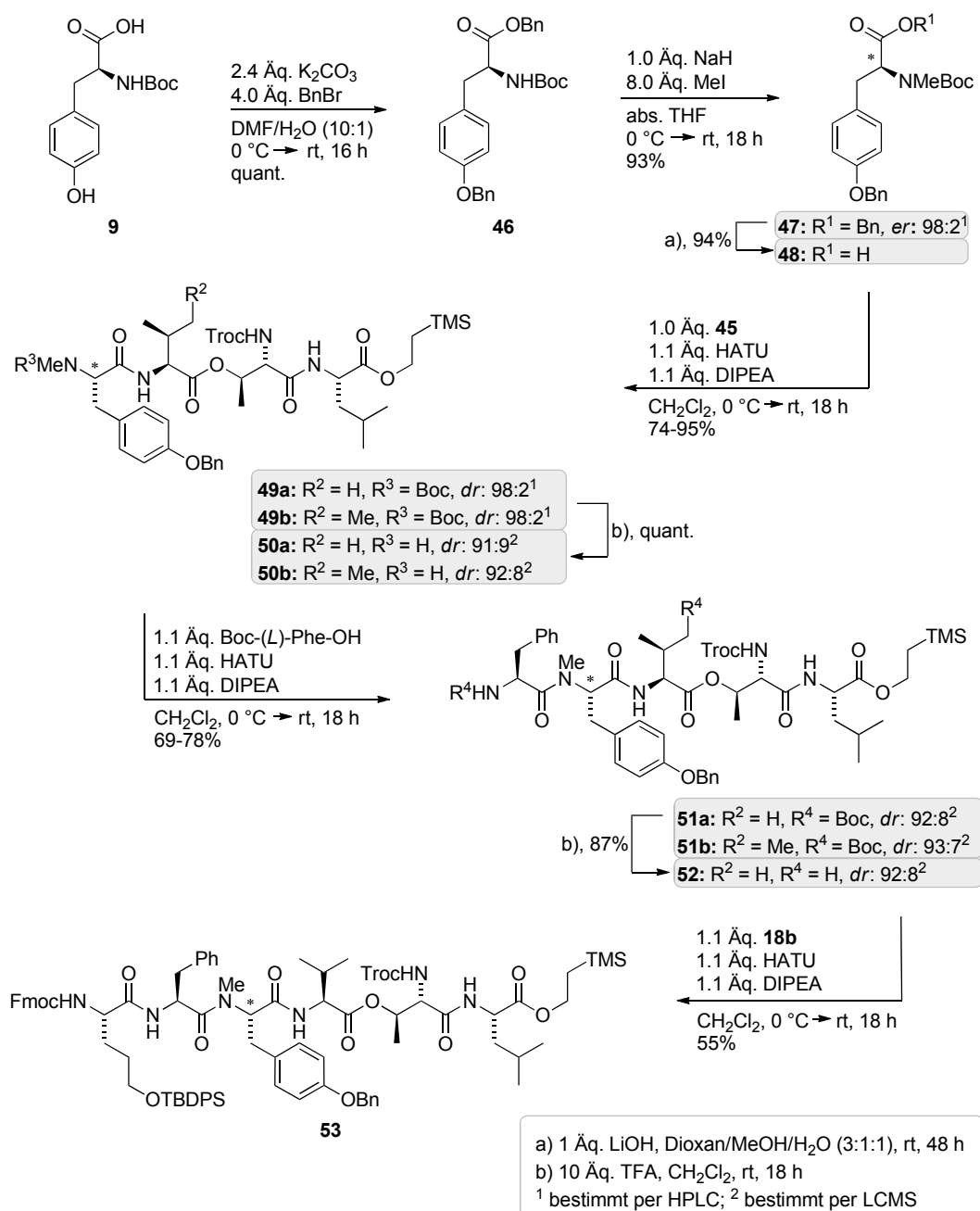
Diese lineare Synthese begann mit Alloc-Leucin **39**, welches mit guten Ausbeuten unter Steglich-Bedingungen in den entsprechenden TMSE-Ester **40** überführt wurde. Nach der reduktiven Abspaltung des Alloc-Carbamats wurde das erhaltene Amin **41** mittels HATU zum Dipeptid **42** geknüpft. Die anschließende Palladium-katalysierte Hydrierung der Benzylgruppe führte zum freien Alkohol **43**, der einmal mit Valin sowie mit Isoleucin in das jeweilige Dipeptid **44a-b** überführt werden konnte. Die ersten Knüpfungen zum Tripeptid sind in Schema 4.10 abgebildet.



SCHEMA 4.10: Lineare Synthese bis zum Tripeptid **45**

Diese Veresterung wurde zum einen mit dem Yamaguchi-Reagenz durchgeführt. Unter diesen Bedingungen konnten sehr gute Ausbeuten der Produkte **44a-b** erhalten werden. Neben den Yamaguchi-Bedingungen wurde diese Reaktion unter anderem auch unter Steglich-Bedingungen (B) durchgeführt. Mit dieser Reaktion wurde auch Isoleucin eingebaut, wodurch parallel die Synthese von Crocapeptin B angestrebt wurde. Mit der Boc-Abspaltung mittels TFA wurden die freien Amine **45a-b** erhalten.

Für die weiterführenden Schritte wurde das zu knüpfende Tyrosinderivat **48** über vier Schritte ausgehend von Boc-Tyrosin **9** synthetisiert, wie in Schema 4.11 dargestellt.

SCHEMA 4.11: Lineare Synthese des Hexapeptids **53**

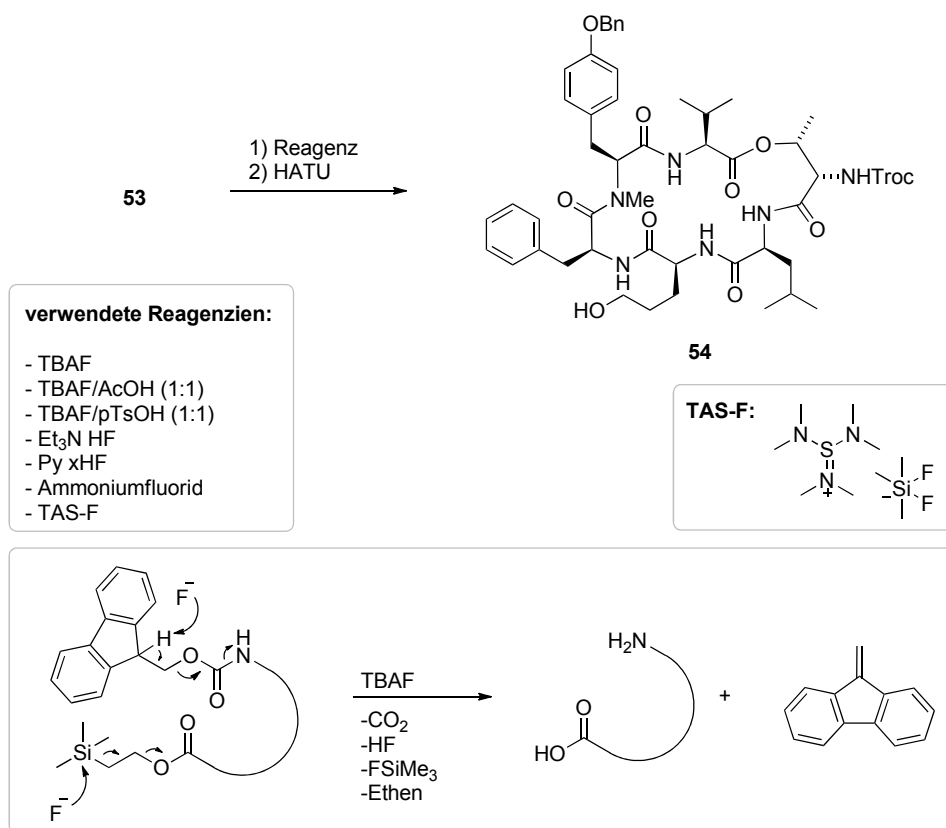
In diesem Fall wurde als Schutzgruppe für das Phenol ein Benzylrest verwendet, der hydrogenolytisch entfernt werden kann. Bei dieser vierstufigen Synthesesequenz von **48** wurde die *N*-Methylierung am Tyrosinallylester **46** durchgeführt, wodurch eine geringe Racemisierung des Stereozentrums auftrat. Das Enantiomerenverhältnis wurde mittels HPLC bestimmt. Die freie Säure **48** wurde anschließend in die Peptidknüpfung mit dem Tripeptid **45** eingesetzt und mit HATU aktiviert. Beide Tetrapeptide **49a-b** konnten mit guter Ausbeute von 95% (**49a**) und 74% (**49b**) erhalten werden. Diese wurden mittels TFA in das freie Amin **50a-b** überführt. Die Diastereomerenverhältnisse der Tetra- **50** und Pentapeptide **51-52** wurden per HPLC und die freien Amine per LC-MS bestimmt. Dabei muss beachtet werden, dass die LC-MS-Werte nicht direkt mit den Ergebnissen der HPLC zu vergleichen sind, da sie um 10% abweichen. Die folgenden Knüpfungen zum Penta- und Hexapeptid sowie die darauffolgenden Boc-Entschützungen wurden wiederum mit HATU und TFA durchgeführt. Dabei konnten keine weiteren Epimerisierungen beobachtet werden. Im letzten Schritt wurde als Aminosäure das Fmoc-geschützte 5-Hydroxynorvalin **18b** eingesetzt, dessen Synthese parallel zum Boc-Derivat **18a** in Kapitel 4.1.1.2 verlief und in Schema 4.3 gezeigt ist.

Zusammenfassend zeigt die lineare Synthesestrategie des Hexapeptids **53** im Vergleich zur konvergenten Synthese aus Kapitel 4.1.1 eine gute Alternative dar. Der geringe Epimerisierungsgrad trat durch die *N*-Methylierung des Tyrosinesters **46** auf und kann durch die Verwendung der freien Säure ganz unterdrückt werden kann. Dies konnte am Beispiel des Allyltyrosinderivates **11** aus der konvergenten Synthese in Schema 4.2 gezeigt werden. Insgesamt konnte das Hexapeptid **53** über 11 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 16% synthetisiert werden. Zudem ist dabei in jedem Schritt eine andere Aminosäure einführbar. Andere funktionelle Gruppen müssten in diesem Fall mit hydrogenolytisch abspaltbaren Schutzgruppen versehen sein, so dass im abschließenden Schritt möglichst alle Schutzgruppen simultan und ohne weitere Aufarbeitung entfernt werden können.

4.1.2.2 Cyclisierung

Für die Cyclisierung des Hexapeptids **53** mussten zunächst die *C*- und *N*-terminalen Schutzgruppen abgespalten werden. Für eine gemeinsame Abspaltung wurde zunächst TBAF verwendet, da dieses schon für die Abspaltung von Fmoc als auch TMSE geeignet ist.^[122,161] Gemäß Schema 4.12 dient das Fluoridion bei der Silylgruppe als Nucleophil, wodurch sich ein Silylrest und Ethen bildet. Für die Entschützung von Fmoc wird die Basizität des Fluoridions ausgenutzt, welches zur Deprotonierung des Fluorenylprotons führt. Aufgrund des geringen Wasseranteils wurde für diese Reaktion TBAF in THF-Lösung (4-7% H₂O) sowie auf Silicagel (nicht hygroskopisch) verwendet.^[162] Denn eine

geringe Wasserkonzentration soll verhindern, dass im basischen Milieu der interne Ester gespalten wird.



SCHEMA 4.12: Entschützung und Cyclisierung

Die Ergebnisse der Reaktionen mit TBAF wurden mittels LC-MS gemessen und in Abbildung 4.1 dargestellt. Die Identifizierung des Eduktes erfolgte anhand des Vergleichchromatogramms. Die Zwischenstufen sowie das Produkt wurden anhand der Masse bestimmt. Die gemessenen Chromatogramme zeigen, dass eine Verwendung von 1.5 Äquivalenten TBAF in THF nach 1.5 Stunden bei 0 °C kaum eine Reaktion ablief. Nach 16 Stunden und dem Aufwärmen auf Raumtemperatur wurden neben dem verbleibenden Edukt zudem die Abspaltung von Fmoc und die Spaltung des internen Esters beobachtet (**55** und **59**). Wurde diese Reaktion in DMF durchgeführt, so zeigte sich, dass das Edukt schneller abgebaut wurde. Allerdings konnte kein Produkt sondern nur die Bildung des Fmoc- **55** sowie des Fmoc- und TBDPS-entschützten **57** Zwischenprodukte und die Spaltung des internen Esters **59** beobachtet werden. Um die Bildung des Spaltproduktes **59** zu unterdrücken, musste die Basizität in der Reaktionsmischung herabgesetzt werden. Aus diesem Grund wurde daraufhin TBAF in einer 1:1 Mischung mit Essigsäure angewendet. Durch diese Mischung konnte ein komplett entschütztes Produkt **58** erhalten werden. Das gebildete Zwischenprodukte **57** wurde selbst nach zwei Tagen nicht weiter umgesetzt wurde.

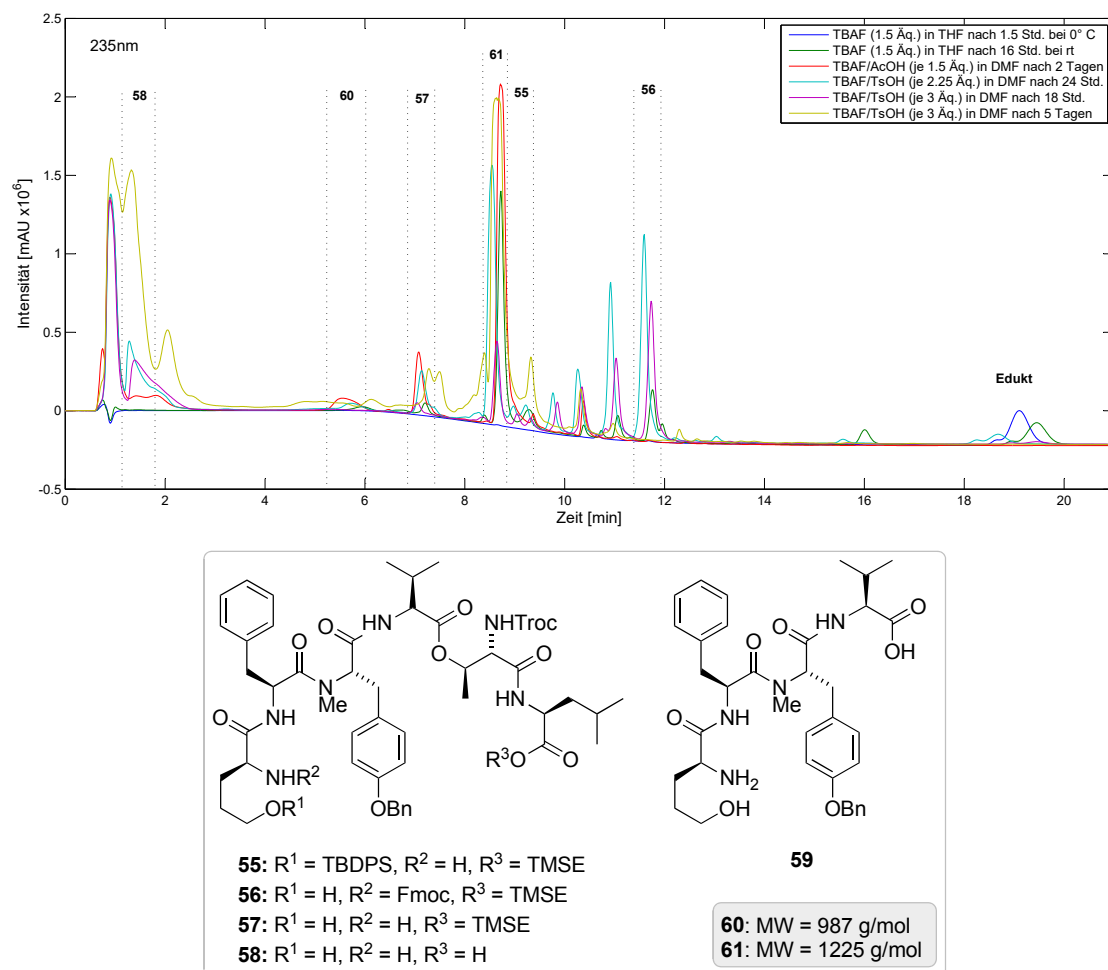


ABBILDUNG 4.1: Vergleich der LC-MS der Entschützungen mittels TBAF

Die anschließend durchgeführte Cyclisierung mittels HATU als Eintopfreaktion weist in einem Gemisch an Produkten auch das Cyclisierungsprodukt **63** in kleinen Mengen sowie die Knüpfung mit Essigsäure **62** auf (s. Abbildung 4.3). Um diese zu unterdrücken wurde im weiteren Versuch die Essigsäure gegen *p*-Toluolsulfonsäure ausgetauscht. Mit dieser ist die Funktion als Protonendonator gegeben und die Möglichkeit als Knüpfungspartner unterbunden. Der Einsatz von 2.25 und 3 Äquivalenten der jeweiligen Reaktanden zeigte ähnliche Ergebnisse wie zuvor. Es bildeten sich die bekannten Nebenprodukte **55**, **56** und **57** und ein gewisser Anteil des entschützten Produktes **58**. Da in diesen Reaktionen mit kleinsten Mengen gearbeitet wurde, hat keine Aufarbeitung sowie Aufreinigung stattgefunden. Die entstandenen Nebenprodukte in dem Bereich von 10 bis 11 Minuten konnten nicht aufgeklärt werden. Zudem sind in jeder Reaktion die Nebenprodukte **60** und **61** aufgetreten, die trotz ihrer Masse von 987 g/mol und 1225 g/mol keiner Struktur zugeordnet werden konnten.

Zum Erhalt eines besseren Ergebnisses wurde diese Reaktion mit weiteren Reagenzien getestet. Dazu wurde zunächst Triethylamintrihydrofluorid und Pyridin-Hydrofluorid

verwendet. Ersteres wurde in Tetrahydrofuran, Acetonitril, Dimethylformamid und ohne Lösemittel getestet. Dabei wurden bis zu 40 Äquivalente eingesetzt. In Abbildung 4.2 ist vom Triethylamintrihydrofluorid die Reaktion mit 20 Äquivalenten abgebildet. Diese Kurve zeigt eine geringe Bildung von Nebenprodukten, die unbekannt sind. Lediglich das TBDPS-entschützte Zwischenprodukt **56** war neben dem Edukt aufgetreten. Mit beiden Reagenzien ($\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ und $\text{Py}\cdot\text{HF}$) wurde das Edukt kaum umgesetzt und es konnte kein Produkt detektiert werden. Als eine weitere Fluoridquelle dient auch Ammoniumfluorid, welches in diesem Zusammenhang getestet wurde und selbst nach fünf Tagen keine Bildung des Produktes aufweisen ließ. Die Darstellung in Abbildung 4.2 zeigt einen Rückgang des Eduktes aber dafür die Bildung diverser Neben- und Zwischenprodukte. Unter Verwendung von TBAF ist vor allem der TMSE-Ester als Zwischenprodukt vorhanden. Aus diesem Grund wurde abschließend Tris(dimethylamino)sulfonium difluortrimethylsilicat (TAS-F) verwendet, welches als Alternativreagenz zu TBAF zur Abspaltung der TMSE-Gruppe gilt.^[163] Die Verwendung dieses Reagenzes bewirkte den kompletten Abbau des Eduktes. Dabei war die Bildung des Produktes sowie das TMSE unentschützte Zwischenprodukt **57** zu erkennen.

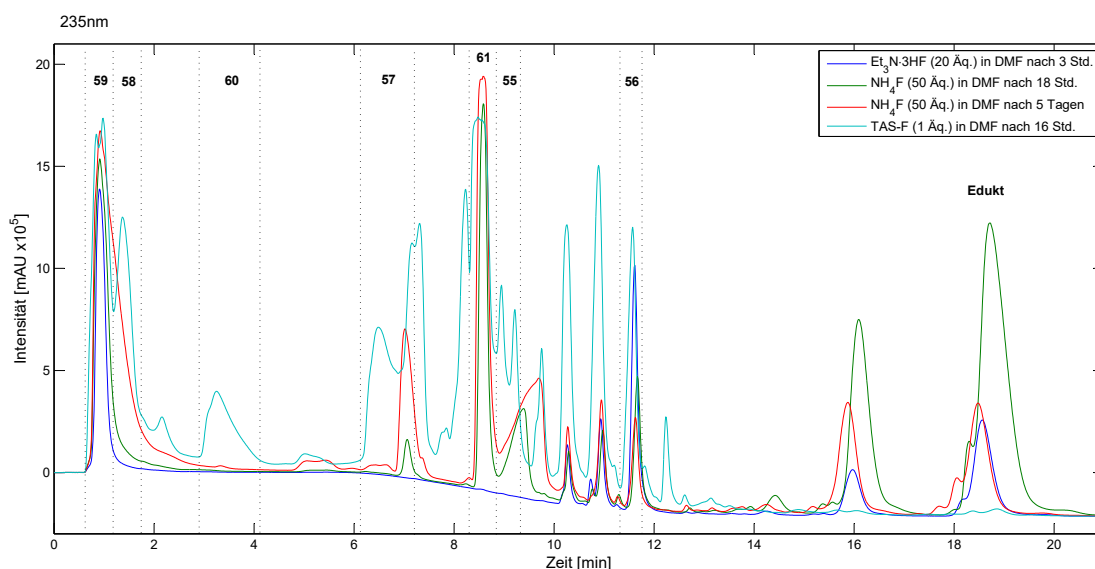


ABBILDUNG 4.2: Vergleich der LC-MS der Entschützungen mittels verschiedener Fluorierungs-Reagenzien

In allen beschriebenen Testreaktionen entstanden weitaus mehr Nebenprodukte, von denen einige keiner Struktur zugeordnet werden konnten. Das Spektrum der Cyclisierung in Abbildung 4.3 zeigt, dass das cyclisierte Produkt **63** nur zu geringen Mengen im Vergleich zu den Nebenprodukten **62** und **64** entstanden ist. In der Cyclisierungsreaktion sind zudem die Zwischenprodukte **57** und **60** als acetylierte Produkte **62** und **64** hervorgegangen. Dies zeigt, dass das unbekannte Zwischenprodukt **60** mit der Masse 987 zumindest eine geschützte Säurefunktion sowie ein freies Amin aufweisen muss. Bei

dieser Menge an Nebenprodukten ist die Isolierung des Produktes erschwert. Eine kleine Probe von 4 mg, die mittels TBAF und Essigsäure entschützt wurde, konnte nach der Cyclisierung mittels HATU durch präparativer HPLC aufgereinigt werden. Insgesamt wurden 50% des Produktes **63** isoliert. Aufgrund der geringen Menge konnte das Produkt nur mittels LC-MS detektiert werden. Eine weitere Fortführung der Synthese war aufgrund von Substanzmangel nicht möglich.

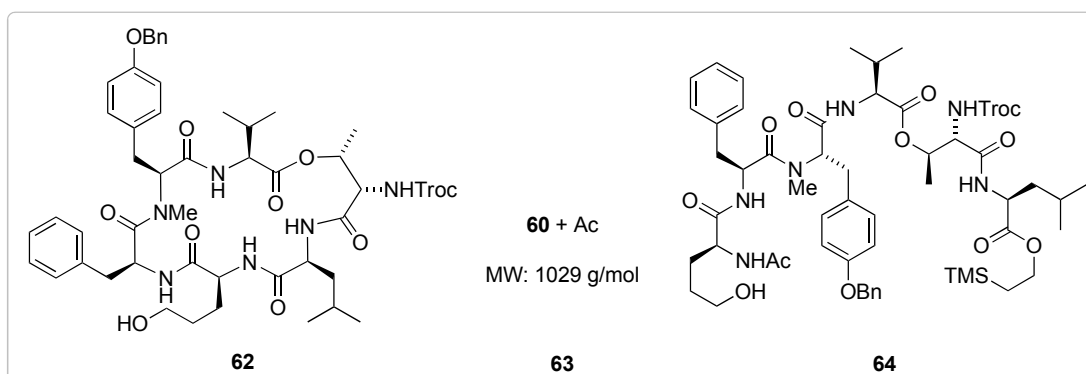
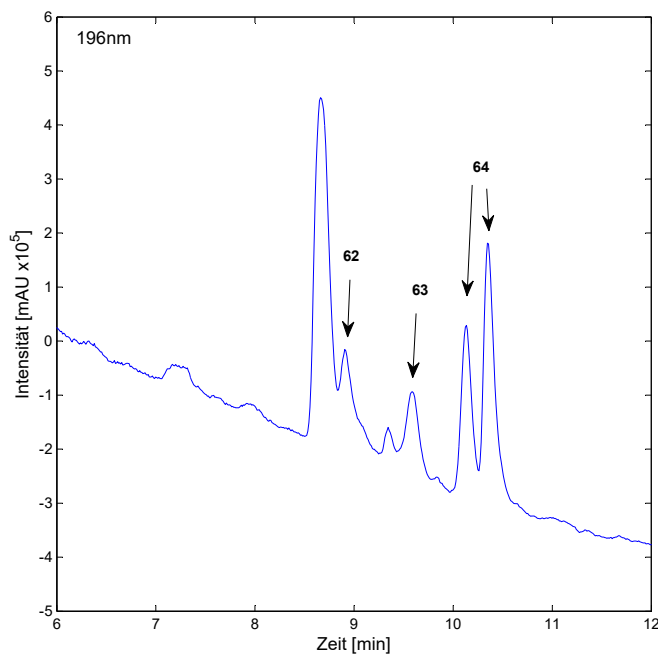
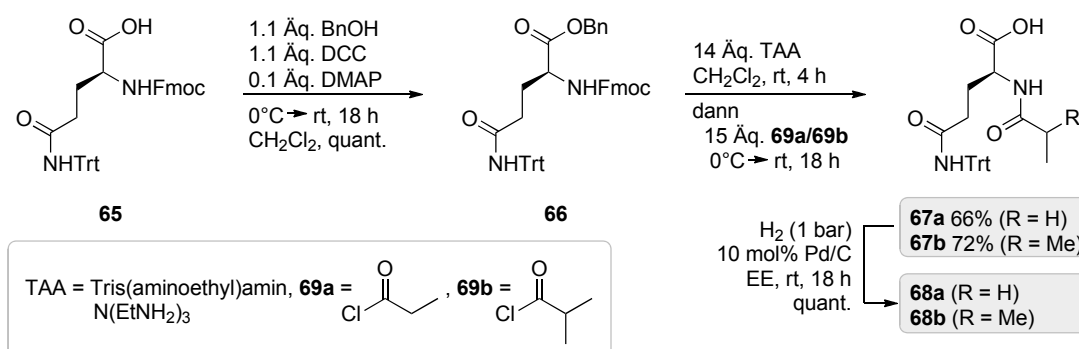


ABBILDUNG 4.3: Cyclisierung des Hexapeptids

4.1.3 Synthese der Seitenkette

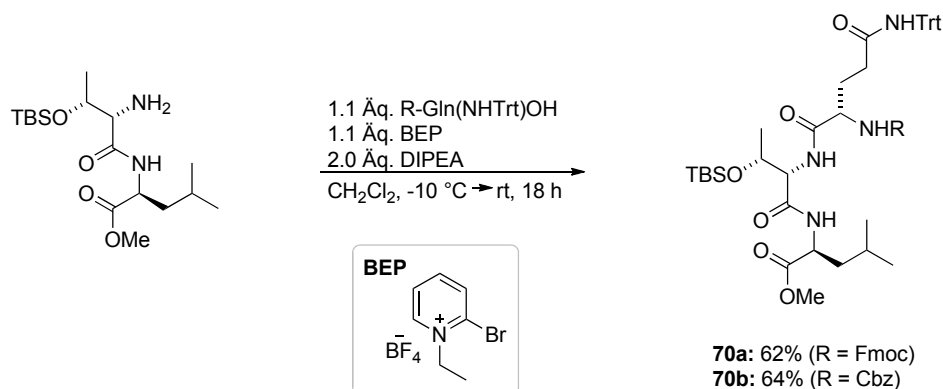
Die Seitenkette bestehend aus Glutamin, mit einem Fettsäurerest am *N*-Terminus, sollte am Stickstoff des Threonins eingeführt werden. Betrachtet man die funktionellen Gruppen der Seitenkette, so muss in diesem Molekül das Amid geschützt werden, um bei der Peptidknüpfung eine Cyclisierung des Glutamins zu vermeiden. Diese Schutzgruppe muss für alle letzten Schritte in der Synthese stabil sein und wird dann zum Schluss

abgespalten. Diesbezüglich wurde für das Amid die gängige Tritylschutzgruppe gewählt, die sich abschließend mit TFA abspalten lässt.^[164] Die Synthese begann mit Fmoc-Glutamin **65**, das über drei Schritte zum *N*-Acylglutamin **67** umgesetzt wurde. Diese Synthesesequenz ist in Schema 4.13 abgebildet. Dazu wurde **65** zunächst mittels Steglich-Bedingungen in den Benzylester **66** überführt. Anschließend folgte die Fmoc-Abspaltung mittels Tris(aminoethyl)amin (TAA), das das gebildete Dibenzofulven abfängt und somit die Bildung eines Niederschlages oder einer Emulsion verhindert.^[165] Da TAA neben der Fmoc-Abspaltung auch als Base fungiert, kann hier die Acylierung durch die Zugabe der Säurechloride **69a-b** in einer Eintopfreaktion durchgeführt werden. Die anschließende hydrolytische Abspaltung der Benzylester **67a-b** lieferte jeweils das acylierte Glutamin mit **68a** 66% und **68b** 72% über insgesamt drei Stufen.



SCHEMA 4.13: Synthese der Seitenkette

Eine Knüpfung an den Cyclus konnte aufgrund des oben genannten Substanzmangels nicht mehr durchgeführt werden. Allerdings zeigt eine in Schema 4.14 abgebildete Knüpfung des geschützten Glutamins zum Tripeptid **70** mit Ausbeuten von 62% und 64%, dass diese Reaktion mit BEP durchgeführt werden kann.

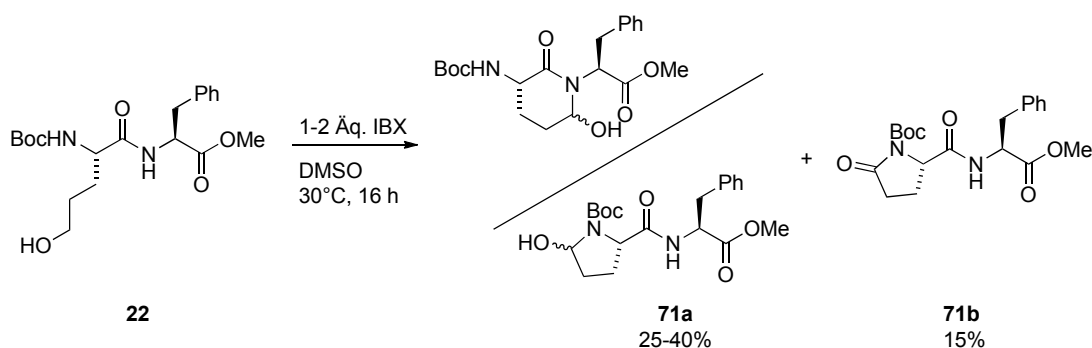


SCHEMA 4.14: Testreaktion zur Einführung der Seitenkette

Betrachtet man diese Reaktion im Cyclus, so kommen sterische Aspekte hinzu, die mit hoher Wahrscheinlichkeit bei der Synthese von Luo *et al.* während der Boc-Entschützung

und anschließenden Knüpfung für die niedrigen Ausbeuten verantwortlich sind.^[123] Die Knüpfung zum Tripeptid **70** zeigt, dass die Reaktion grundlegend funktioniert und auf den Cyclus angewendet werden kann. Zudem ist an dieser Stelle auch die Einführung von Fmoc-Glutamin oder Cbz-Glutamin möglich. Dies ist vor allem bei einer Synthese sinnvoll, in der die Seitenkette aus mehreren Aminosäuren besteht. Somit sollte im Anschluss jede beliebige Aminosäure an der Seitenkette eingeführt werden können.

Eine weitere Reaktion, die nicht am Cyclus durchgeführt werden konnte, ist die Oxidation des Alkohols zum Aldehyd, der sich in die Ahp-Einheit umlagert. Diese Reaktion wurde, wie zuvor beschrieben, mit IBX am Dipeptid durchgeführt und ist in Schema 4.15 gezeigt.^[120–123] Dabei bildete sich von dem Aldehyd ein Gemisch aus dem 5- und 6-Ring als Halbaminal **71a**. Zudem zeigte sich, dass ein bzw. zwei Äquivalente IBX nicht ausreichten, um einen guten Umsatz zu erzielen. Mit zwei Äquivalenten konnten 40% eines Gemisches aus dem 5- und 6-Ring **71a** erhalten werden. Die Zusammensetzung des Gemisches ist zunächst von keiner großen Bedeutung, da diese Verbindungen im Gleichgewicht zueinander stehen. Dementsprechend bildet sich auch im Makrocyclus das stabilere Regioisomer, welches zudem durch Wasserstoffbrücken stabilisiert wird. Neben dem Gemisch der Produkte **71a** bildete sich zu 15% das cyclische Amid **71b**, das durch eine zweite Oxidation des Halbaminals entstanden ist.



SCHEMA 4.15: Testoxidation zur Ahp-Bildung

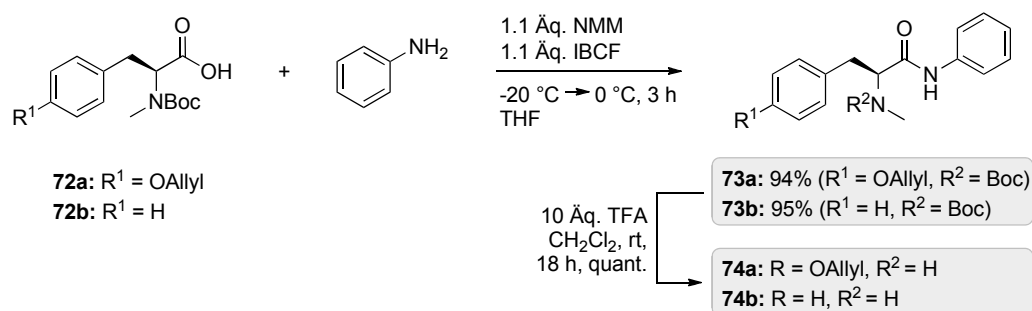
4.2 Allylische Alkylierung von Peptidbausteinen

Die Methode der allylischen Alkylierung von Peptiden wurde zuvor im Arbeitskreis Kazmaier entwickelt.^[148,166,167] Dabei konnte Anton Bayer zeigen, dass sich Tri- und Tetrapeptide über die Bildung eines internen Peptidenolates Palladium-katalysiert alkylieren lassen.^[128] Die verwendeten Tri- und Tetrapeptide besitzen intern eine Glycineinheit, die C-Terminal mit einer N-methylierten Aminosäure verbunden ist. Dieses Merkmal ist notwendig, damit die Enolatbildung der Glycineinheit ablaufen kann. In den bisher

alkylierten Peptiden wurden vor allem neutrale Aminosäuren wie Leucin und Phenylalanin verwendet. Ergänzend dazu wurden von Jan Deska auch Dipeptide mit geschütztem Serin eingesetzt, die in der Reaktion toleriert wurden.^[168] Für die Anwendung an Crocapeptin wurden zunächst die Bedingungen an dem entsprechenden Tripeptid getestet. Die Synthese und Ergebnisse der allylischen Alkylierung werden in Kapitel 4.2.1 erläutert.

4.2.1 Allylische Alkylierung am Tripeptid

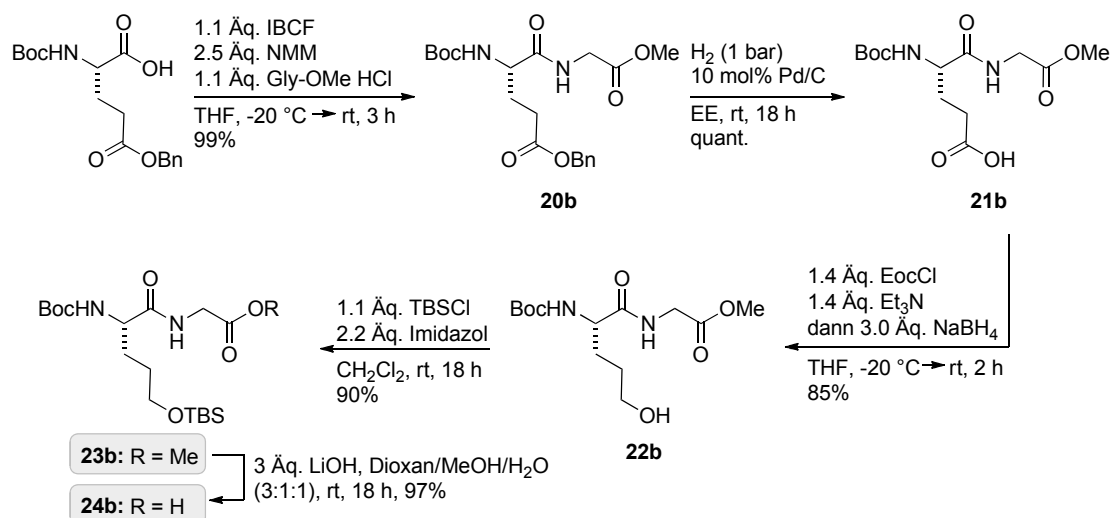
Die Tripeptiden **75a-b** setzen sich aus 5-Hydroxynorvalin, Glycin und Tyrosin bzw. Phenylalanin zusammen. Dies entspricht den Positionen **3-5** aus der Struktur der Crocapeptine (s. Schema 3.2). Dabei wird an Position **3** das Phenylalanin durch Glycin ersetzt, an dem *via* allylischer Alkylierung über die Bildung des Enolats eine neue Seitenkette eingefügt werden kann. Das Tripeptid **75b** mit Phenylalanin anstatt des Tyrosins sollte lediglich die Struktur um eine weitere Funktionalität vereinfachen. Der C-Terminus des Tripeptids wurde als Anilid „geschützt“, da eine *NH*-Amidfunktion im Vergleich zum Ester in der allylischen Alkylierung unproblematisch ist. Dieses wurde aus den *N*-methylierten Säuren **72a-b** über die Methode des gemischen Anhydrids mit guten Ausbeuten dargestellt und wurden anschließend mit TFA in das freie Amin **74a-b** überführt. Die entsprechende Synthese ist in Schema 4.16 abgebildet.



SCHEMA 4.16: Synthese der Anilide

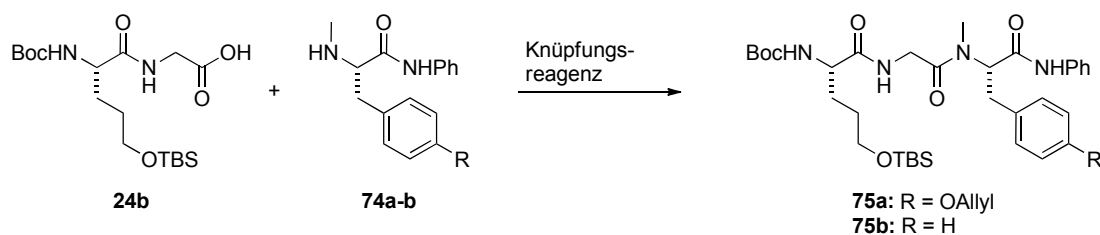
Die Synthese des 5-Hydroxynorvalins erfolgte nach dem gleichen Prinzip wie in Kapitel 4.1.1.3 beschrieben. Dazu wurde die Glutaminsäure in diesem Fall mit Glycin geknüpft. Die folgenden Schritte der Reduktion bis hin zum Dipeptid **24b** können Schema 4.17 entnommen werden. Das Dipeptid **24b** konnte über fünf Stufen mit guten Ausbeuten erhalten werden.

Anschließend folgte die Knüpfung mit den zuvor hergestellten Aniliden **74a-b**. Dabei stellte sich heraus, dass diese Knüpfung nicht mit jedem Knüpfungsreagenz durchführbar ist.

SCHEMA 4.17: Synthese des Dipeptids **24b**

Für diese Reaktion wurden verschiedene Knüpfungsreagenzien getestet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.2 aufgelistet. Bei Verwendung von T3P konnte das Produkt mit 55% isoliert werden. Mit den Reagenzien, die zur Knüpfung von *N*-methylierten Aminosäuren vorgesehen sind, wie BOPCl, BOP und BEP, wurde das Tripeptid **75a** mit maximal 51% isoliert. Die Nutzung des Yamaguchi Reagenzes TCB sowie der Pentafluorphenolester (PFP) erbrachten bis zu 54%. Letztendlich konnte die beste Ausbeute mittels PyBOP erhalten werden.

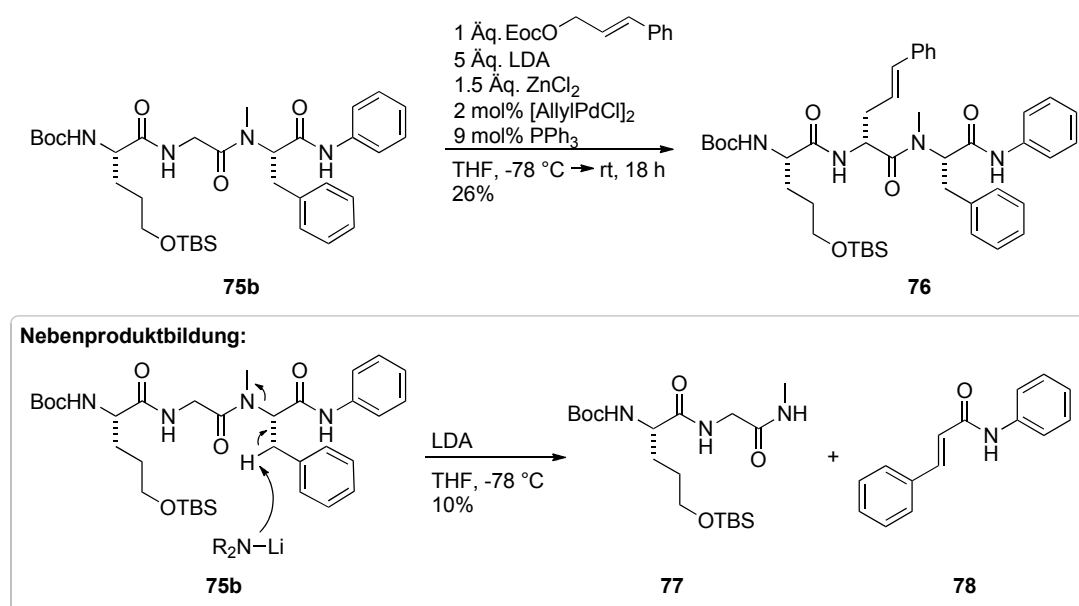
TABELLE 4.2: Screening der Knüpfungsreagenzien



Eintrag	Knüpfungsreagenz	Produkt	Ausbeute
1	T3P	75b	55%
2	BOPCl	75b	35%
3	BOP	75a	51%
4	BEP	75b	5%
5	PFP	75b	54%
6	TCB	75b	37%
7	PyBOP/HOBt	75b	68%

Mit den erhaltenen Tripeptiden **75a-b** konnte die allylische Alkylierung durchgeführt werden, die in Schema 4.18 abgebildet ist. Als Elektrophil wurde in diesem Fall das Carbonat des Zimtalkohols verwendet. Das Tripeptid wurde zunächst bei -78 °C mit 5 Äq. LDA und ZnCl₂ versetzt und auf -50 °C aufgewärmt, wodurch sich das Enolat

bildete. Anschließend erfolgte die Zugabe des Allylsubstrates und des Katalysators sowie Triphenylphosphin wiederum bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Als Katalysator wurden 2 mol% des Allylpalladiumchlorid-Dimers verwendet. Unter diesen Bedingungen konnte das Tripeptid **76** in 26%-iger Ausbeute allyliert werden. Neben dem Produkt **76** sind diverse Nebenprodukte entstanden.



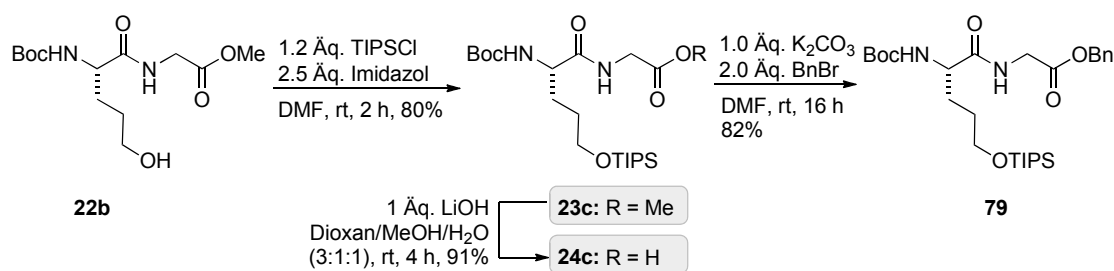
SCHEMA 4.18: Allylische Alkylierung am Tripeptid

Aufgrund der geringen Ausbeute des Produktes und der vielen Nebenprodukte wurde diese Reaktion zunächst genauer betrachtet und die Stabilität gegenüber der Base getestet. Das Tripeptid wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit LDA versetzt und aufgewärmt. Dabei wurde bei einer Erwärmung von $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ eine Probe entnommen. Neben LDA wurde auch ein Vergleich mit LHMDS durchgeführt. Diese Versuche zeigten, dass schon bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ die Bildung der Nebenprodukte durch die Base stattfindet. Auch mit LHMDS findet diese Reaktion bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ statt. Die Isolierung von zwei Nebenprodukten **77** und **78** zeigte, dass die benzyliche Position des Phenylalanins deprotoniert wird und dadurch das Dipeptid-*N*-methylamid **77** und Zimtsäureanilid **78** zu 10% entstehen. Die Struktur des Tripeptids zeigt für die Reaktion der allylischen Alkylierung die Grenzen auf. Die benzyliche CH₂-Gruppe des Phenylalanins in Nachbarschaft zum methylierten Stickstoff, stellt hier einen limitierenden Faktor dar. Inwiefern die *N*-terminale Aminosäure vom Glycin variiert werden kann, wird im folgenden Kapitel mittels allylischen Alkylierungen von Dipeptiden erläutert.

4.2.2 Allylische Alkylierung von Dipeptiden

Die bisher durchgeführten allylischen Alkylierung an Dipeptiden im Arbeitskreis Kazmaier wurden von Jan Deska auf die Anwendbarkeit auf heterofunktionalisierter Peptide getestet.^[168] Dabei konnte gezeigt werden, dass für diese Reaktionen Aminosäuren wie Methionin, Tryptophan, Tyrosin sowie Serin toleriert werden. Lediglich die Ausbeute von Tryptophan hob sich mit 55% von den Vergleichsreaktionen (72-98%) ab. Weiterhin konnte er zeigen, dass der Einsatz von Alkoholschutzgruppen, wie TBS, TBDPS und MOM, möglich ist. Beim Vergleich der Diastereoselektivitäten ist markant, dass Tryptophan sowie TBS- und MOM-geschütztes Serin schlechtere Selektivitäten liefern.

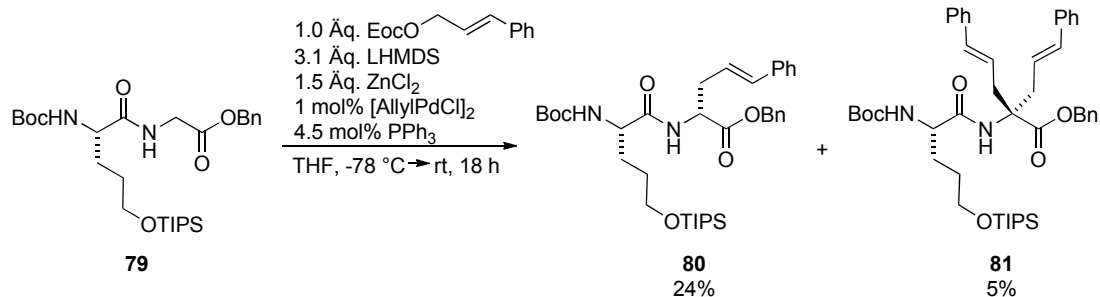
Die Verwendung von nicht-proteinogenen Aminosäuren im Dipeptid zur allylischen Alkylierung wurde bisher noch nicht getestet und soll im Hinblick auf die Anwendung am Makrocyclus von Crocapeptin unter Verwendung verschiedener Hydroxy-Aminosäuren erprobt werden. Zunächst wurde der Einfluss der 5-Hydroxynorvalineinheit auf die Reaktion getestet. Dazu wurde diese Aminosäure im Dipeptid **79** mit TIPS geschütztem Alkohol und als Benzylester hergestellt. In Schema 4.19 ist die Synthese des Dipeptids **79** ausgehend von **22b** über drei Stufen abgebildet.



SCHEMA 4.19: Synthese des Dipeptids **79**

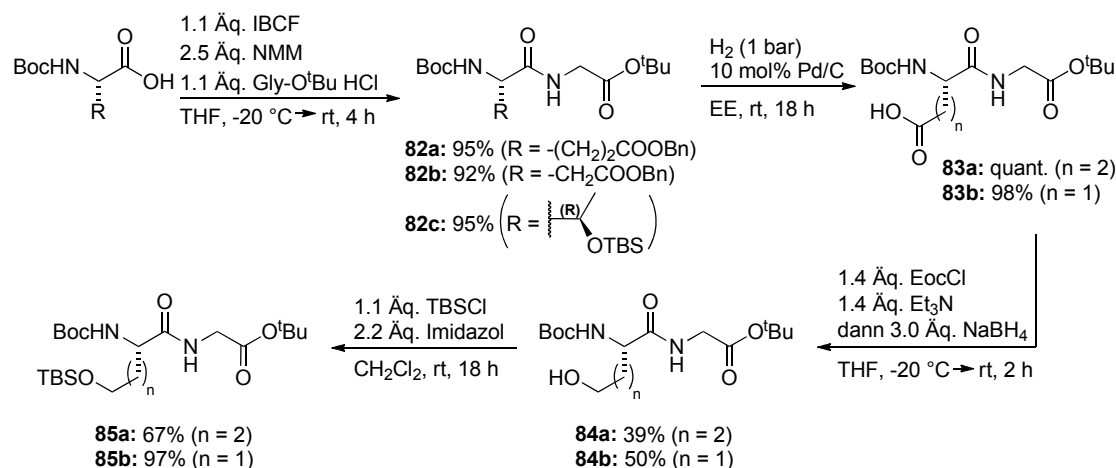
Anschließend folgte die Allylierung des Dipeptids **79**, die in Schema 4.20 dargestellt ist. Bei der Alkylierung von Dipeptiden wird als Base LHMDS verwendet.^[149] Dabei konnten von dem allylierten Produkt 24% mit einem Diastereomerenverhältnis von 81:19, welches mittels NMR bestimmt wurde, isoliert werden. Neben **80** wurden zudem auch zu 5% doppelt allyliertes Produkt **81** sowie Benzylalkohol isoliert, der aus dem basenlabilen Benzylester hervorgeht. Weitere Nebenprodukte, die auf den Abbau des Eduktes hinweisen würden, konnten nicht gefunden werden.

Die geringe Ausbeute der Reaktion an diesem Substrat zeigt, dass die anhängende Aminosäure den Ablauf der allylischen Alkylierung zu blockieren scheint. Diese „Blockade“ verhindert die Möglichkeit der Anwendung auf den Makrocyclus des Crocapeptins. Aus diesem Grunde wurde weiterhin nach einer möglichen Struktur an der Position des 5-Hydroxynorvalins gesucht, die eine Hydroxylgruppe aufweist.



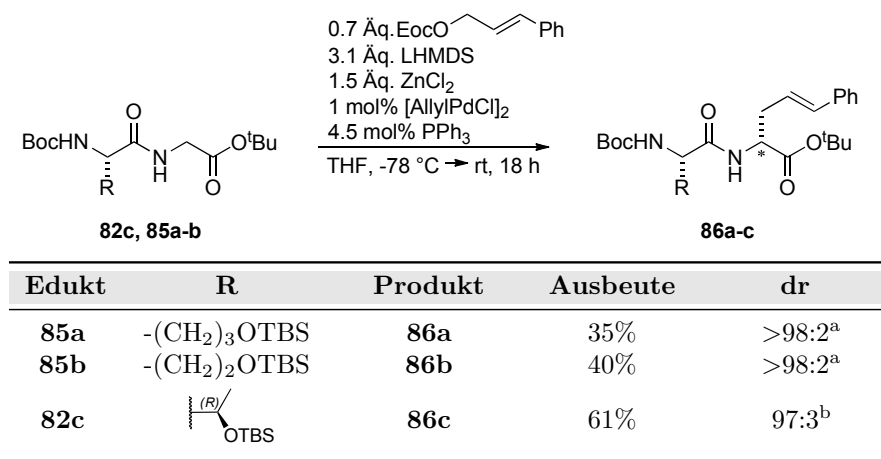
SCHEMA 4.20: Allylische Alkylierung des Dipeptids

Wie Stolze *et al.* beschrieb, dient diese Funktion lediglich zur Stabilisation der Struktur über eine Wasserstoffbrückenbindung.^[37] Die strukturellen Untersuchungen an Scyptolin A ergaben, dass auch Threonin oder Serin an der Position der Ahp-Einheit vergleichbare Aktivitäten aufweisen. Da Serin an dieser Position in Bezug auf den Einsatz bei einer allylischen Alkylierung schon bekannt ist, wurden im Folgenden die Dipeptide als *tert*-Butylester mit 5-Hydroxynorvalin, *homo*-Serin und Threonin als *N*-terminale Aminosäure dargestellt. Die Verwendung von *homo*-Serin kann ebenso wie das 5-Hydroxynorvalin im Makrocyclus eingebaut werden. Denn die Oxidation der Hydroxyfunktion zum Aldehyd würde an dieser Position einen stabilen 5-Ring als Halbaminale bilden. Dadurch sollte die Funktionalität der Hydroxylgruppe gegeben sein.

SCHEMA 4.21: Synthese der zu allylierenden Dipeptide **85a** und **85b**

Zunächst wurden die Dipeptide **82c** und **85a-b** synthetisiert. Die Ergebnisse zu diesen Synthesen sind in Schema 4.21 dargestellt. Der erste Schritt der Synthese war eine Peptidknüpfung mit dem Glycin-*tert*-butylester. Somit konnte das erste Dipeptid **82c** zur allylischen Alkylierung in einem Schritt erhalten werden. Für den Erhalt des 5-Hydroxynorvalin- und *homo*-Serin-Dipeptids **85a-b** wurde die Synthese über die bekannte Sequenz über die Reduktion der Säure **83** durchgeführt. Somit konnten diese beiden Dipeptide **85a-b** über vier Stufen mit guten Ausbeuten dargestellt werden.

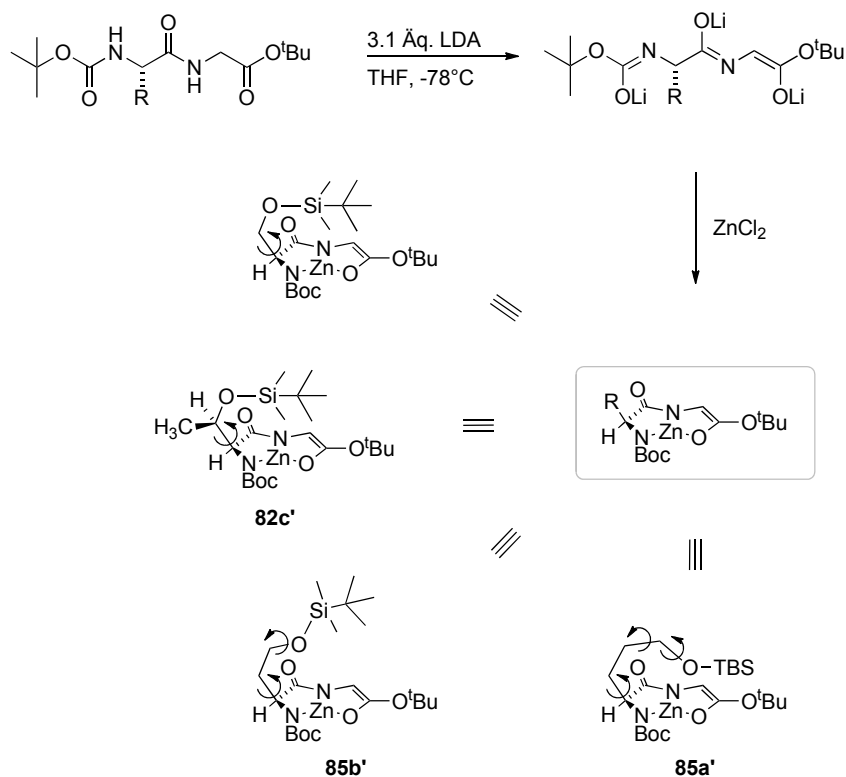
Diese Dipeptide **82c** und **85a-b** wurden im Anschluss nach bekannter Methode alkyliert. Dabei wurde in diesen Versuchen weniger des Allylsubstrates eingesetzt, um eine doppelte Allylierung, die zuvor aufgetreten ist (s. Schema 4.20), zu vermeiden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.3 aufgelistet. Die allylische Alkylierungen dieser Dipeptide **82c** und **85a-b** verliefen für die linearen Hydroxy-aminosäuren **85a-b** mit moderaten Ausbeuten und mit sehr guten Diastereomerenverhältnissen, die per HPLC bestimmt wurden. Jedoch konnten teilweise bis zu 55% der Edukte zurück isoliert und die Produkte nicht sauber erhalten werden. Weiterhin zeigte das Dipeptid **82c** einen durchaus guten Umsatz von 61%.

TABELLE 4.3: Allylische Alkylierung der Dipeptide **82c** und **85a-b**

^a bestimmt per LC-MS, Nebendiastereomer nicht detektierbar

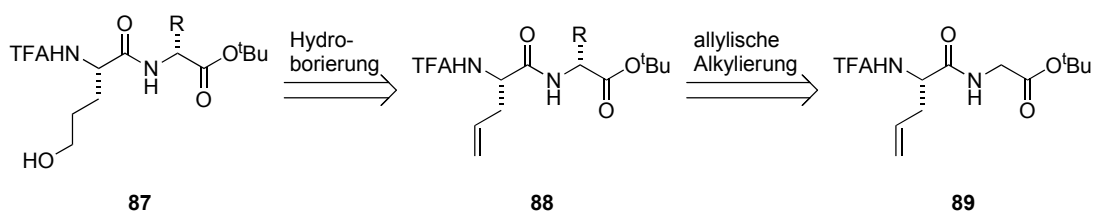
^b bestimmt per HPLC

An diesem Punkt ist unbekannt, warum die Dipeptide mit der linearen Seitenkette in dieser Reaktion solche geringen Umsätze aufweisen. Die Isolierung der Edukte **82c** und **85a-b** zeigt deutlich, dass das Molekül stabil gegenüber den Bedingungen der Reaktion ist. Weiterhin bestätigt die Bildung des Produktes, dass die Enolatbildung stattfindet. Die sehr guten Diastereomerenverhältnisse zeigen deutlich, dass die Seitenkette R die Stereochemie der eingeführten Alleleinheit beeinflusst. Dies lässt sich anhand der hypothetischen Zwischenstufe in Schema 4.22 verdeutlichen. Mit der Abschirmung der oberen Seite des Enolatkomplexes durch die Seitenkette R kann der Angriff am Pd-Allylkomplex nur an der Unterseite stattfinden, wodurch in diesem Fall das neue Stereozentrum mit einer (*R*)-Konformation und guter Selektivität gebildet wurde. Im Vergleich der verschiedenen hypothetischen Zwischenstufen **82c'** und **85a'-b'** erkennt man, dass mit jeder weiteren Verlängerung um eine Methylen-Gruppe weitere Freiheitsgrade der Seitenkette hinzukommen. Dadurch lässt sich schwer vorhersagen, welche Konformation diese im chelatisierten Zustand annimmt.



SCHEMA 4.22: Vergleich der angenommenen Enolatstrukturen

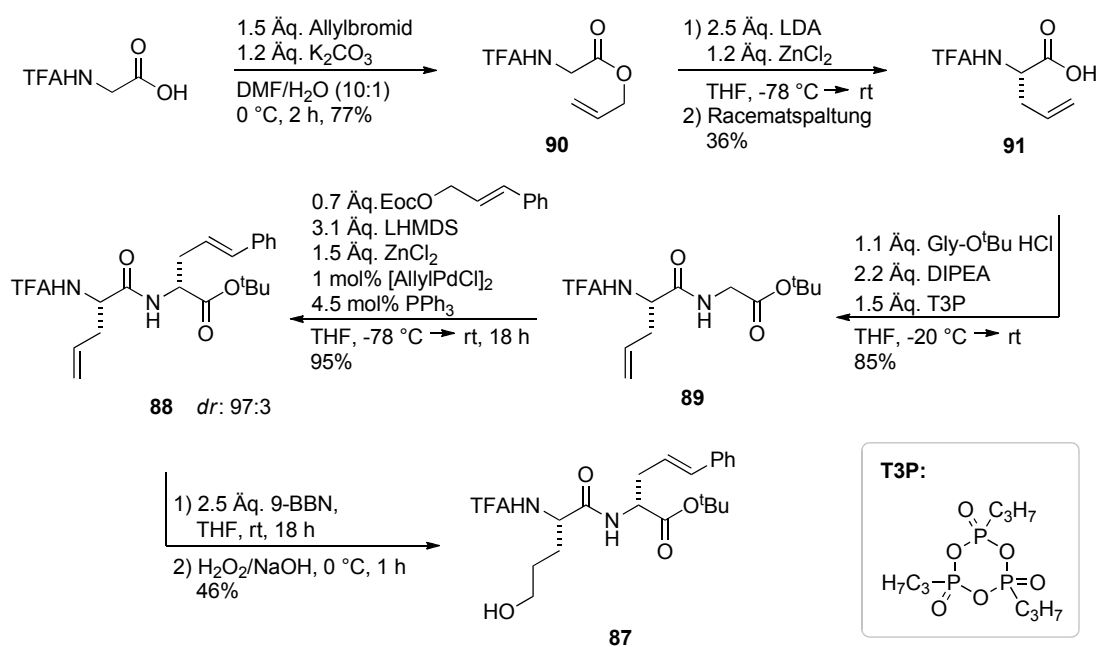
Aus den Ergebnissen der allylischen Alkylierung von Dipeptiden ist für die Anwendung im Makrocyclus nur der Einsatz von Threonin an der Position der Ahp-Einheit geeignet. Für die Möglichkeit einer Anwendung im Makrocyclus, in der die Ahp-Einheit wie im Naturstoff vorhanden ist, müsste diese erst nach der Modifikation gebildet werden. Somit sollte die *N*-terminale Aminosäure als Precursor für das 5-Hydroxynorvalin dienen, und sich im Nachhinein in den Alkohol bzw. dem Aldehyd umwandeln lassen. Für diesen Ansatz ist ein Allylrest **89** geeignet, der sich nach der allylischen Alkylierung mittels einer Hydroborierung in das 5-Hydroxynorvalin **87** überführen lässt, wie es Schema 4.23 anhand der Retrosynthese zeigt. Der Alkohol **87** kann im Anschluss oxidativ zum Aldehyd reagieren.



SCHEMA 4.23: Retrosynthetische Übersicht

Diese Sequenz ist in Schema 4.24 dargestellt. Zunächst wurde das Allylglycinyl-glycin-Dipeptid **89** synthetisiert. Dies erfolgte über den Erhalt von Allylglycin **91**, welches aus

der Claisenumlagerung des Allylesters **90** gebildet wurde. Die Umlagerung konnte nach bekannter Methode, die im Arbeitskreis Kazmaier entwickelt wurde, durchgeführt werden.^[169] Aus dem racemischen Gemisch, das aus der Umlagerung erhalten wurde, wurde das entsprechende (*S*)-Allylglycin mittels (*R*)-Phenylethylamin als chirales Agens mit 36% ausgefällt. Für die anschließende Knüpfung zum Dipeptid **89** wurde T3P verwendet, wodurch das Dipeptid **89** mit 85% erhalten werden konnte. Diese Knüpfung wurde zudem über die Methode des gemischten Anhydrids durchgeführt. Allerdings konnte auf diese Weise nur 57% von **89** erhalten werden. Das erhaltene Dipeptid **89** konnte mit hervorragender Ausbeute und Diastereoselektivität allyliert werden. Die Diastereoselektivität wurde per HPLC bestimmt. Anschließend wurde die Hydroborierung durchgeführt, um die eigentliche 5-Hydroxynorvalineinheit **87** zu erhalten. Aufgrund der zwei Doppelbindungen in diesem Molekül wurde ein Äquivalent des Borans eingesetzt. Dafür wurde als Boran 9-BBN gewählt, das wegen seines sterischen Anspruchs nur an der endständigen Doppelbindung angreift. Zunächst konnten mit einem Äquivalent des Borans nur 20% Produkt isoliert werden. Daher wurden weitere Reaktionen mit mehr Äquivalenten des Borans durchgeführt. Mit 2.5 Äquivalenten konnten nach oxidativer Aufarbeitung mittels Wasserstoffperoxid und Natronlauge 46% des Produktes **87** erhalten werden. Der Einsatz von 3 Äquivalenten führte zu 40%.



SCHEMA 4.24: Synthese über die Struktur von Allylglycin

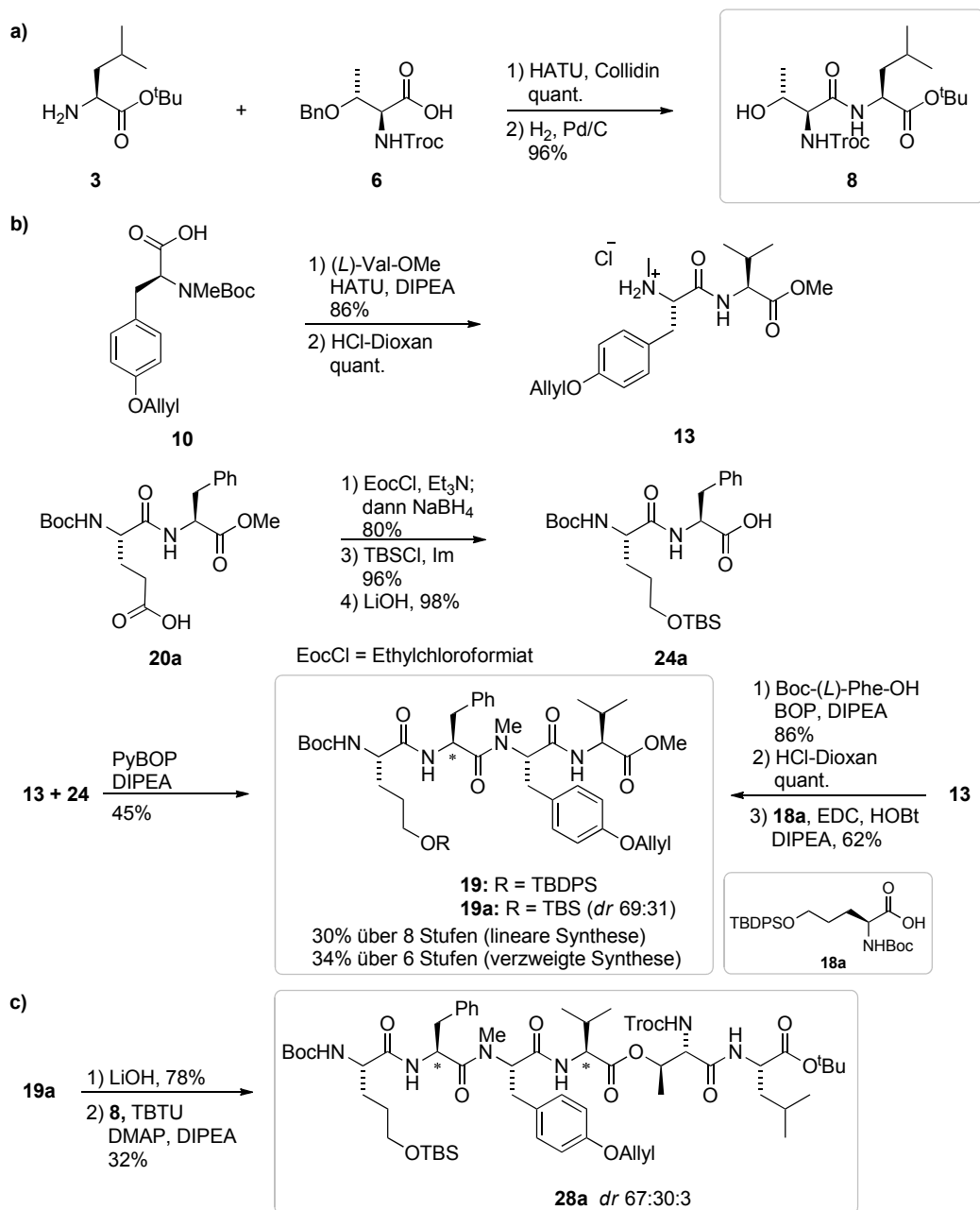
Abschließend konnte die allylische Alkylierung des Dipeptids mit Allylglycin **89** als benachbarte Aminosäure die besten Erfolge für eine Anwendung dieser Methode auf

die Struktur des Crocapeptins zeigen. Als *C*-terminale Aminosäuren sind *N*-Methylphenylalanin und -tyrosin aufgrund der benzyllischen CH₂-Gruppe nicht favorisiert. Dennoch kann mit diesen Ergebnissen die Anwendung auf den Makrocyclus, wobei Allylglycin an Position **3** und Glycin an Position **4** eingebaut wird, in Betracht gezogen werden.

Kapitel 5

Zusammenfassung

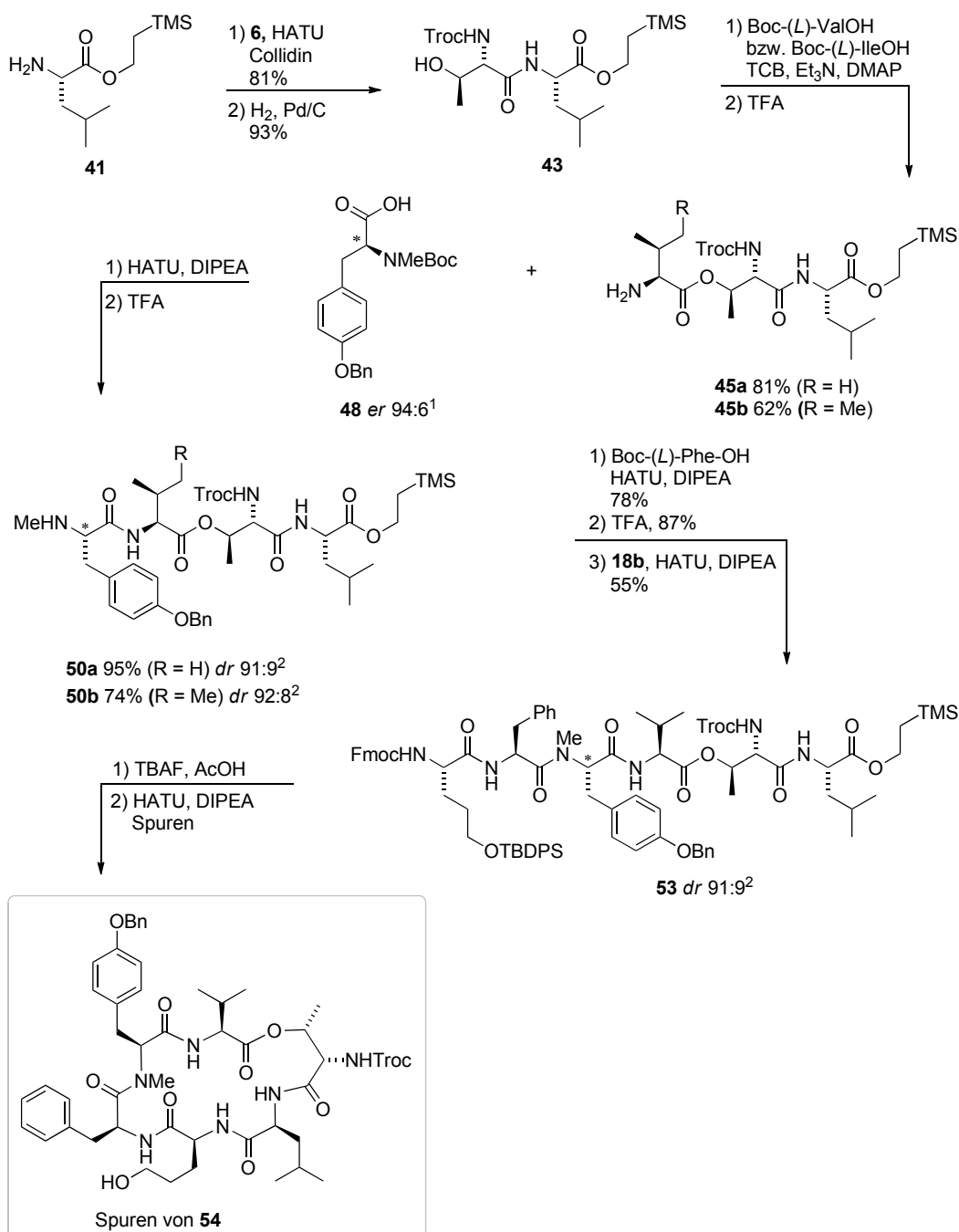
Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Entwicklung einer schrittteffizienten Synthese von Derivaten der Crocapeptide. Darüber hinaus wurde eine Methode zur Modifikation von Di- bzw. Tripeptiden *via* allylischer Alkylierung entwickelt, die für eine „late-stage“ Funktionalisierung von Crocapeptin-analogen Verbindungen angewendet werden kann. Im Rahmen dieser Arbeit wurden in Bezug auf die Synthese von Crocapeptinderivaten eine konvergente mit einer linearen Strategie hinsichtlich ihrer Effizienz verglichen. Beiden Varianten ist gemeinsam, dass zunächst der makrocyclische Kern synthetisiert wurde und anschließend die Glutamin-Seitenkette eingeführt werden sollte. Die konvergente Synthesestrategie konnte bis zum linearen Hexapeptid realisiert werden und ist in Schema 5.1 abgebildet. Diese verlief über den Aufbau des Ostbausteins **8** und des Westbausteins **19**, die anschließend zum Hexapeptid **28a** zusammengefügt wurden. Zunächst konnte der Ostbaustein **8** ausgehend vom zuvor geschützten Leucin- **3** und Threoninderivat **6** mit 96% erhalten werden. Der Westbaustein **19** wurde linear aufgebaut und konnte über acht Stufen mit 30% synthetisiert werden. Eine um zwei Stufen kürzere Synthese dieses Bausteins **19a** verlief über zwei Dipeptide **13** und **24a** mit insgesamt 34% Ausbeute, bei der jedoch eine Epimerisierung auftrat. Eine weitere Epimerisierung konnte bei der Knüpfung des Ost- **8** und Westbausteins **19a** beobachtet werden, bei der das Hexapeptid **28a** mit einer maximalen Ausbeute von 32% synthetisiert wurde. Die anschließende Entschützung der säurelabilen Schutzgruppen bewirkte eine Zersetzung des Eduktes. Über diese konvergente Synthesestrategie konnte somit der Cyclus **62** nicht erhalten werden. Zudem ist eine konvergente Synthese bezüglich der Schrittteffizienz vorteilhaft, jedoch konnte an diesem Beispiel deutlich gezeigt werden, dass Epimerisierungen die Folge sein können.



SCHEMA 5.1: Konvergente Synthese a) Ostbaustein **8** b) Westbaustein **19** c) lineares Hexapeptid **28a**

In der linearen Synthesestrategie wurde das Hexapeptid **53** ausgehend von Leucin als Trimethylsilylethylester (TMSE) **41** sukzessive aufgebaut. Die zum Makrocyclus **54** führende Synthesesequenz ist in Schema 5.2 zusammengefasst. In dieser Variante wurden der TMSE-Ester und Fmoc als abschließende Schutzgruppen verwendet, da sich in der konvergenten Synthese die säurelabilen Schutzgruppen (Boc und *tert*-Butyl) als ungeeignet erwiesen haben. Das Dipeptid **43** wurde mit (*L*)-Valin sowie mit (*L*)-Isoleucin zu den beiden Tripeptiden **44a-b** geknüpft, wodurch auch der Zugang zu Crocapeptin B gewährleistet wurde. Diese Tripeptide **44a-b** wurden parallel bis zum Pentapeptid

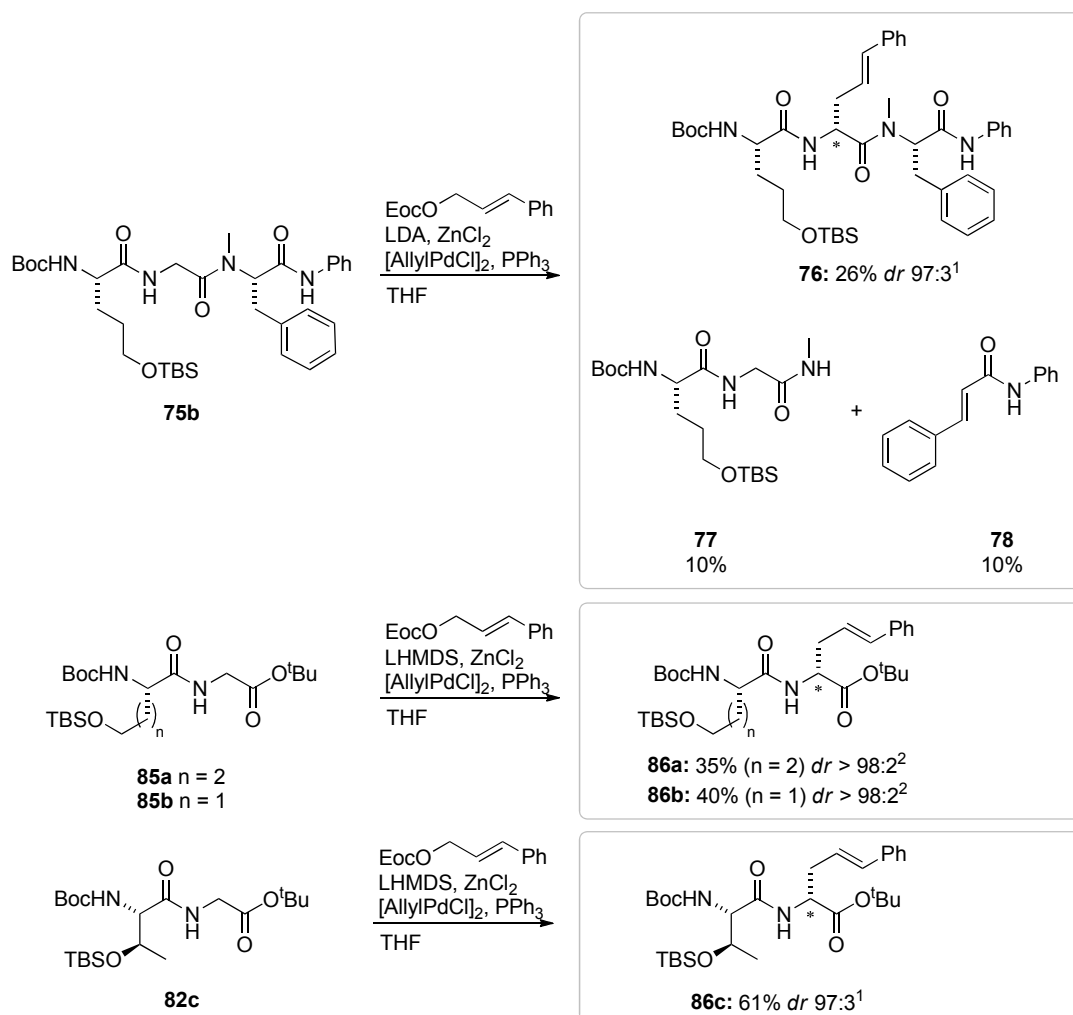
weiter umgesetzt. Während der *N*-Methylierung des Tyrosinderivates **48** trat eine geringe Racemisierung (*er* = 94:6) auf. Auf diesem Weg konnte das lineare Hexapeptid **53** über **12** Stufen mit 31% Ausbeute erhalten werden. An dieser Stufe konnte die simultane Entschützung der *C*- und *N*-terminalen Schutzgruppen mit einer 1:1-Mischung aus TBAF und Essigsäure realisiert werden. Durch eine anschließende Cyclisierung mittels HATU wurden Spuren des makrocyclischen Produktes **62** isoliert.



¹ bestimmt per HPLC; ² bestimmt per LCMS
TCB = 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid

SCHEMA 5.2: Lineare Synthese des cyclischen Kerns **54**

Die Studien zur Totalsynthese von Crocapeptin A wurden in dieser Arbeit durch methodische Untersuchungen zur Peptidmodifizierung *via* allylische Alkylierung an ausgewählten Di- bzw. Tripeptiden ergänzt (s. Schema 5.3).



¹ bestimmt per HPLC

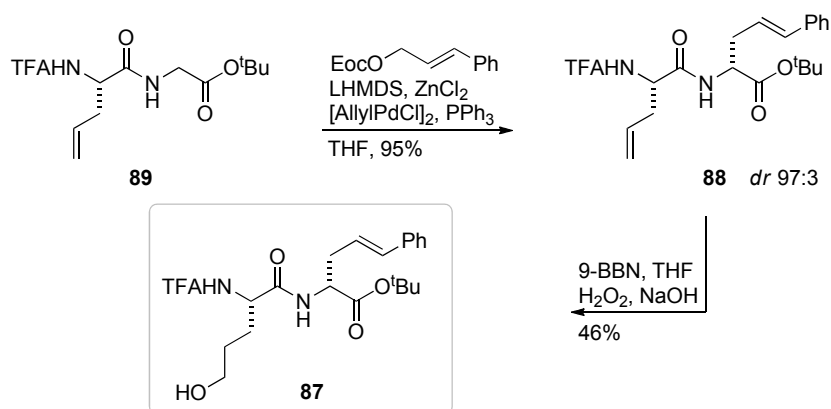
² bestimmt per LC-MS (das Nebendiastereomer nicht detektierbar)

SCHEMA 5.3: Allylische Alkylierung am Di- und Tripeptid

Zunächst wurde das entsprechende Tripeptid **75b** synthetisiert und mittels der Methode der allylischen Alkylierung zu dem gewünschten Produkt **76** umgesetzt. Durch die Isolierung der Nebenprodukte **77** und **78** konnte gezeigt werden, dass das *N*-methylierte Phenylalaninfragment eine Ursache der Nebenreaktion war und durch die verwendete Base an der benzylichen Position deprotoniert wurde. Weiterhin wurde die Variabilität der *N*-terminalen Aminosäure bezüglich der allylischen Alkylierung am Dipeptid getestet. Dabei konnten die Dipeptide **85a-b**, die 5-Hydroxy-norvalin **85a** bzw. *homo*-Serin **85b** am *N*-Terminus enthalten, bis zu 40%-iger Ausbeute allyliert werden. In diesen Fällen wiesen die Produkte die zu erwartenden hohen Diastereoselektivitäten auf. Wurde die *N*-terminale Aminosäure durch Threonin **82c** ausgetauscht, so konnte eine geringe

Verbesserung der Ausbeute erreicht und ein ähnliches Diastereomerenverhältnis beobachtet werden.

Um die Ausbeuten zu erhöhen wurde im Dipeptid **85a** das 5-Hydroxynorvalin gegen Allylglycin **89** ersetzt. Mit dieser Gruppe bestand nach der allylischen Alkylierung die Möglichkeit der Überführung in eine 5-Hydroxynorvalineinheit **87** mittels 9-BBN, wobei keine Reaktion an der internen Doppelbindung beobachtet wurde (Schema 5.4).



SCHEMA 5.4: Allylische Alkylierung am Dipeptid **89** mit nachfolgender Hydroborierung zu **87**

Mit der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass bezüglich der Synthese von Crocapeptin A eine lineare Synthesestrategie der konvergenten vorzuziehen ist. Weiterhin konnte durch die Studien zur „late-stage“-Modifikation am Aminosäurerückgrat von Dipeptiden dargelegt werden, dass die flankierende Aminosäure die Reaktion der allylischen Alkylierung limitiert. Infolgedessen wurde durch die allylische Alkylierung am Dipeptid von **89** eine Methode entwickelt, die sich für die Modifikation am Crocapeptincyclus anbietet.

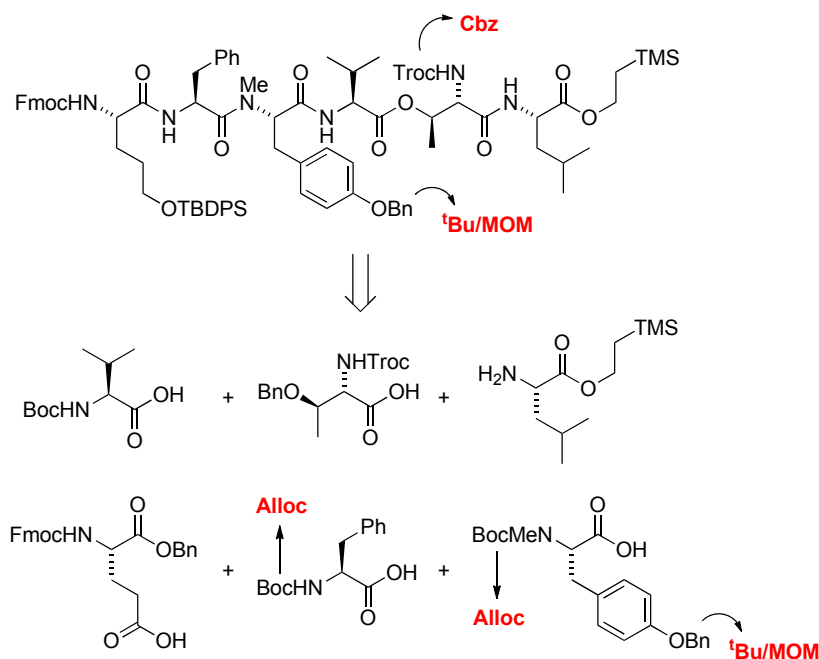
Kapitel 6

Ausblick

Optimierung der Synthesestrategie zu Crocapeptin A

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde der makrocyclische Kern von Crocapeptin A nach einer linearen Synthesestrategie hergestellt. Bei dieser Synthese bestand die Schwierigkeit vor allem in der simultanen Schutzgruppenabspaltung des linearen Hexapeptids **53** mit TBAF, wobei viele Nebenprodukte entstanden sind. Vergleicht man die Struktur von Crocapeptin mit denen aus der Synthese von Acemoglu *et al.*, der mit guten Ausbeuten die Entschützung von Fmoc mit TBAF durchgeführt hat, so sind die Naturstoffe sehr ähnlich.^[122] Ein markanter Unterschied besteht in der Troc-Schutzgruppe von **53**, die für die schlechten Ausbeuten verantwortlich sein könnte. Basierend auf den Ergebnissen dieser Arbeit im Vergleich zur Synthese von Acemoglu *et al.* ist für eine effektivere Synthese der Austausch der Schutzgruppe am Stickstoff des Threonins gegen eine säure- und basenstabile Schutzgruppe denkbar. Diese Kriterien erfüllt die Carboxybenzoylschutzgruppe (Cbz), die sich zudem ohne die Notwendigkeit einer wässrigen Aufarbeitung hydrogenolytisch entfernen lässt. Dies ist vor allem vorteilhaft für die nachfolgenden Syntheseschritte, wie z.B. der Einführung der Seitenkette. Mit dem Schutzgruppenwechsel von Troc nach Cbz muss folglich auch die Benzylschutzgruppe am Tyrosin durch eine nicht hydrogenolytisch abspaltbare ersetzt werden. Da das Phenol des Tyrosins durch die komplette Synthese geschützt sein sollte, ist es von Vorteil eine Schutzgruppe zu wählen, die parallel mit der Trityl-Funktion am Ende abgespalten werden kann. Für eine saure Abspaltung mit TFA bietet sich in diesem Fall ein *tert*-Butylrest bzw. Methoxymethyl (MOM) an.^[164,170] Aus diesem Wechsel folgt, dass mit dem Einbau des Tyrosins keine Boc-Schutzgruppen verwendet werden können. Somit sollten die Tyrosin-, Phenylalanin- und 5-Hydroxynorvalin-Bausteine als Alloc-geschützte Aminosäurederivate eingeführt werden. Denn Allylcarbamate lassen sich selektiv z.B. mittels

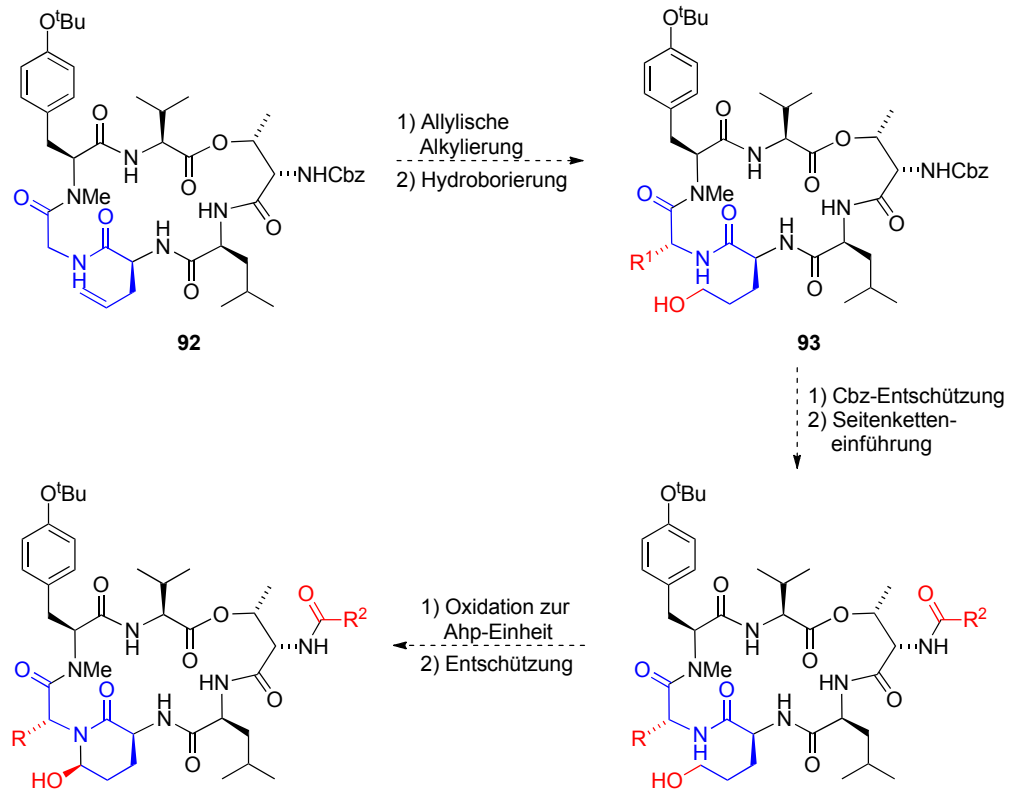
Tributylzinn und Palladium(0) als Katalysator in Gegenwart einer Cbz-Schutzgruppe abspalten.^[171] Die beschriebenen Änderungen der Schutzgruppen sind in Schema 6.1 dargestellt.



SCHEMA 6.1: Schutzgruppenwechsel für die Synthese von Crocapeptin A

Weiterentwicklung der „late-stage“-Modifikation

Basierend auf den Ergebnissen aus den Studien der allylischen Alkylierung am Dipeptid **89**, kann diese Methode mit dem oben genannten Schutzgruppenwechsel am cyclischen Kern des Crocapeptins angewendet werden. Dabei muss statt des Phenylalanins ein Glycin und anstelle der 5-Hydroxynorvalin- eine Allylglycineinheit in der Synthese verwendet werden um den Makrocyclus **92** in Schema 6.2 zu erhalten. Dieses cyclische Depsipeptid könnte anschließend anhand der bekannten Methode am Peptidrückgrat der Glycineinheit alkyliert (R) werden. Das daraus resultierende modifizierte Produkt könnte daraufhin wie im Beispiel von **88** über eine Hydroborierung in die Hydroxyfunktion **93** überführt werden. An diesem modifizierten Cyclus kann nachfolgend eine beliebige Seitenkette eingefügt und die Hydroxyfunktion in die eigentliche Ahp-Einheit überführt werden. Somit lassen sich auf eine effiziente Art und Weise verschiedene Derivate der Naturstoffgruppe der Cyanopeptoline und von Crocapeptinen erhalten, die in Struktur-Reaktivitätsstudien Verwendung finden können.



SCHEMA 6.2: Anwendung der Methode der allylichen Alkylierung am Cyclus

Kapitel 7

Experimenteller Teil

7.1 Allgemeine Angaben

Dünnschichtchromatographie

Zur Reaktionsverfolgung bzw. -kontrolle wurden Dünnschichtchromatographieplatten (Kieselgel 60 auf TLC-PET- bzw. Alu-Folie, 4x8 cm) der Firma *Sigma-Aldrich* verwendet. Die Detektion erfolgte mittels UV-Licht, Kaliumpermanganatlösung oder Ninhydrin als Anfärbereagenz.

Säulenchromatographie

Soweit nicht anders erwähnt wurde die Säulenchromatographie mit Kieselgel (Kieselgel 60, 0.04-0.063 mm) der Firma *Macherey & Nagel* durchgeführt. Zudem wurde ein Flash-Chromatographie-System (Reveleris[®]) der Firma *Grace* verwendet. Die fertig gepackten Kieselgelsäulen (RediSep[®] R_f Normal-Phase Silica) der Firma *Teledyne Isco* wurden nach jedem Säulvorgang gespült und getrocknet. Zur Probenaufgabe wurden die Rohprodukte auf ISOLUTE[®] (HM-N) der Firma *Biotage* aufgezogen.

NMR-Spektroskopie

Die ¹H-NMR-Spektren wurden mit 500 MHz- (DRX 500 bzw. AV 500) bzw. einem 400 MHz- Kernresonanzspektrometer (AV 400 UltraShield Plus) der Firma *Bruker* aufgenommen. Die Auswertung erfolgte durch MestReNova (Version 5.2.2-3675). Dabei wurde die Kalibrierung auf die Lösemittel wie folgt vorgenommen: CDCl₃: $\delta = 7.24$ ppm bzw. DMSO-d₆: $\delta = 2.5$ ppm. Die Abkürzungen der Multiplizitäten bedeuten: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, dd = Dublett von Dublett, dt = Dublett von Triplett, ddt = Dublett von Dublett von Triplett, m = Multipllett,

sh = Signalhaufen, br s = breites Singulett. Die chemischen Verschiebungen (δ -Werte) sind in *ppm* angegeben.

Die ^{13}C -NMR-Spektren wurden ebenfalls mit den oben genannten Spektrometern breitbandentkoppelt aufgenommen (DRX 500 bzw. AV 500: Messfrequenz 125 MHz; AV 400: Messfrequenz 101 MHz) und der oben genannten Software ausgewertet. Die Kalibrierung erfolgte in Bezug auf die Lösemittelsignale wie folgt: CDCl_3 : 77.2 ppm bzw. DMSO-d_6 : $\delta = 39.5$ ppm). Die Abkürzungen bedeuten: s = Singulett (quartäres C-Atom), d = Dublett (CH-Gruppe), t = Triplett (CH_2 -Gruppe), q = Quartett (CH_3 -Gruppe). Zur korrekten Zuordnung der ^1H - und ^{13}C -Signale wurden zweidimensionale Messmethoden wie *H,H-COSY*, *HSQC* und *HMBC* zu Hilfe genommen. Signale, die aus dem HSQC-Spektrum entnommen wurden, sind mit * gekennzeichnet.

Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)

Für die Bestimmung der Stereochemischen Reinheit bzw. der Produktreinheit wurden folgende HPLC-Systeme verwendet.

a) HPLC-UV/MS (reversed phase)

Die Messungen erfolgten an einem *Shimadzu* System (10A VP; Pumpe LC-10AT; Controller SCL-10A). Zur Detektion dienten ein UV-Detektor (Diodenarray SPD-M10A; 190-300 nm) und dazu ein parallel geschalteter Massendetektor (*Shimadzu* LCMS-2020; die Erzeugung der Ionen erfolgte mittels Elektrospray-Ionisation (ESI)). Die Auswertung wurde mit Hilfe der Software „LabSolutions“ der Firma *Shimadzu* durchgeführt. Als Säule wurde Luna 100 (50 x 4.6 mm, 3 μm Korngröße) der Firma *Phenomenex* verwendet und als Elutionsmittel dienten Acetonitril/Methanol, Wasser bzw. Wasser mit 0.1% Ameisensäure.

b) HPLC-UV (normale Phase)

Die Messungen erfolgten an einer HPLC-Anlage der Firma *Merck-Hitachi* (Modell La Chrome D-7000). Zur Detektion dienten ein UV-Detektor (Diodenarray L-7455; 190-300 nm, *Merck-Hitachi*) und dazu ein parallel geschalteter ELSD-Detektor (3300 ELSD, *Alltech*). Die Auswertung wurde mit Hilfe des Multi-HSM-Managers der Firma *Merck-Hitachi* durchgeführt. Als Säule wurde ReproSil 100 Chiral-NR (250 x 4.6 mm, Porengröße 100 Å, 8 μm Korngröße) der Firma *Trentec Analysentchnik* verwendet und als Elutionsmittel dienten Hexan und Isopropanol.

Gaschromatographie (GC-FID, GC-MS)

Die gaschromatographischen Messungen wurden an der *Shimadzu* GC-2010 bzw. *Varian* CP-3380 durchgeführt. Als stationäre Phase dienten CP-Chirasil-Dex-CB- bzw.

L-Chirasil-Val-Kapillarsäulen (jeweils 25 m x 25 mm, 0.25 μm). Die Auswertung wurde mit Hilfe von GC(MS)Solution (Firma *Shimadzu*) bzw. Galaxie Chromatography Data System (Firma *Varian*) durchgeführt. Die Detektion erfolgte mittels eines FID-Detektors bzw. im Falle des *Shimadzu* Gerätes wahlweise auch mit dem Massendetektor GCMS-QP2010 Plus. Als Trägergas wurde Stickstoff verwendet.

Elementaranalyse (CHN-Messungen)

Die durchgeführten Elementaranalysen wurden an der Fakultät 8.1, Fachbereich Chemie der Universität des Saarlandes von Frau Susanne Harling auf der Anlage CHN-900 der Firma *Leco* gemessen.

Hochaufgelöste Massenspektrometrie (HRMS)

Die Massenspektren wurden am Institut für organische Chemie der Universität des Saarlandes von Herrn Rudi Thomes auf dem Massenspektrometer MAT 90 der Firma *Finnigan* aufgenommen. Die Fragmentierung erfolgte durch chemische Ionisation (CI). Verbindungen mit MW > 800 g/mol wurden gesondert per UHPLC-UV/HRMS von Herrn Michael Hoffmann am *Helmholtz Institut für Infektionsforschung Saarland (HIPS)* vermessen. Das System setzt sich aus Dionex Ultimate 3000 RSLC mit einer ACQUITY UPLC BEH C18-Säule und dem maXis 4G hr-ToF-Spektrometer von *Bruker Daltonics* zusammen.

Schmelzpunktbestimmung

Die Schmelzpunkte wurden in einseitig offenen Glaskapillaren mittels eines Schmelzpunktmeßgeräts Mel-Temp II der Firma *Laboratory Devices Inc.* gemessen.

Optische Drehwerte

Die Messung der optischen Aktivität wurde mittels eines Polarimeters der Firma *PerkinElmer* (Modell 341) in einer thermostatisierten ($20\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.1\text{ }^{\circ}\text{C}$) 1 dm-Küvette gemessen. Als Strahlungsquelle diente eine Natriumdampflampe ($\gamma = 589\text{ nm}$). Nach Eingabe der Konzentration wurde die spezifische Rotation ($[\alpha]_{20}^D$ -Werte) vom Messgerät berechnet.

Lösungsmittel

Die verwendeten Lösungsmittel wurden vom zentralen Chemikalienlager der Universität des Saarlandes bezogen und ggf. vor Verwendung destilliert.

Wasserfreie Lösungsmittel

Die verwendeten wasserfreien Lösungsmittel wurden aus den ungetrockneten nach üblichen Verfahren getrocknet (THF über Natrium) und unter N₂-Atmosphäre gelagert bzw. aus dem Zentralen Chemikalienlager der Universität des Saarlandes bezogen. Versuche mit wasserfreien Lösungsmitteln wurden grundsätzlich in zuvor am Hochvakuum ausgeheizten Glasgeräten unter N₂-Atmosphäre durchgeführt.

7.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV 1: Peptid-Knüpfung

a) *via* gemischtes Anhydrid:

1.0 Äq. der Säure wurde in abs. THF (0.1 M) gelöst und es folgte die tropfenweise Zugabe von 1.1 Äq. *N*-Methylmorpholin (NMM). Die Reaktionsmischung wurde auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und anschließend 1.1 Äq. Chlorameisensäure-*iso*-butylester (IBCF) langsam zutropft. Nach 20 Minuten bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurden 1.1 Äq. des Amin-hydrochlorids sowie 1.4 Äq. NMM zugegeben und langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wurde die entstandene Suspension mit Wasser versetzt und die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert (3 x). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 M KHSO₄-Lösung, Wasser, ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel unter reduziertem Druck entfernt.

b) mittels HATU:

1.4 Äq. der Säure und 1.0 Äq. des Amins (bzw. Hydrochlorids) wurden unter N₂-Atmosphäre in abs. Dichlormethan (0.1 M) gelöst und auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Es erfolgte die Zugabe von 1.4 Äq. HATU und 2 Äq. DIPEA (bzw. 3 Äq. beim Einsatz des Hydrochlorids). Die Reaktion wurde auf Raumtemperatur erwärmt. Nach beendeter Reaktion wurde der Ansatz mit Ethylacetat verdünnt und mit 1 M KHSO₄-Lösung versetzt. Die org. Phase wurde mit 1 M KHSO₄-Lösung, Wasser, ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel unter reduziertem Druck entfernt.

AAV 2: Boc-Entschützung

- **a) HCl/Dioxan:** 1.0 Äq. der Boc-geschützten Aminosäure wurde in Dioxan gelöst und bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit 10 Äq. einer HCl-Lösung in Dioxan (4 M) versetzt.
- **b) TFA:** 1.0 Äq. der Boc-geschützten Aminosäure wurde in Dichlormethan (1 M) gelöst und bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit 9 Äq. Trifluoressigsäure versetzt.

Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wurde das Lösemittel unter reduziertem Druck entfernt und das entsprechende HCl- bzw. TFA-Salz erhalten. Zum Erhalt des freien Amins wurde das HCl- bzw. TFA-Salz in Dichlormethan gelöst und mit ges. NaHCO_3 -Lösung versetzt. Nach beendeter CO_2 -Entwicklung wurde die wässrige Phase mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel unter reduziertem Druck entfernt.

AAV 3: Verseifung

1.0 Äq. des Esters wurde in einem Gemisch aus Dioxan, Methanol und Wasser (3:1:1) gelöst und es folgte die Zugabe von 3.0 Äq. LiOH. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wurde das Lösemittel unter reduziertem Druck entfernt, der Rückstand in 1 M KHSO_4 -Lösung aufgenommen und mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel unter reduziertem Druck entfernt.

AAV 4: Hydrierung

1.0 Äq. der zu hydrierenden Säure bzw. des zu hydrierenden Alkohols wurde in Ethylacetat gelöst. Dieser Lösung wurde 1 mol% Palladium auf Kohle zugefügt und unter H_2 -Atmosphäre gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wurde der Katalysator über Celite abfiltriert und das Filtrat eingengt.

AAV 5: Reduktion mittels NaBH_4 über gemischtes Anhydrid

1.0 Äq. der Säure wurde in THF (0.1 M) gelöst und auf $-20\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. Es folgte die Zugabe von 1.4 Äq. Triethylamin und 1.4 Äq. Ethylchloroformiat. Nach 20 Minuten wurde das Reaktionsgemisch auf $-50\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. Anschließend wurden 3.0 Äq. Natriumborhydrid und 1 mL Wasser zum Reaktionsgemisch zugegeben. Dieses wurde langsam über 4 Stunden auf $10\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt, mit Ethylacetat verdünnt und 1 M KHSO_4 -Lösung versetzt. Die org. Phase wurde mit 1 M KHSO_4 -Lösung, Wasser, ges. NaHCO_3 -Lösung und ges. NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel unter reduziertem Druck entfernt.

AAV 6: Veresterung

a) *via* 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid

1.0 Äq. der Säure wurde in Toluol (0.5 M) gelöst und auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. Dieser Lösung wurden 1.5 Äq. Triethylamin, 1.5 Äq. Trichlorbenzoylchlorid, 2.0 Äq. DMAP und 1.1 Äq. des Alkohols zugegeben und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wurde die Reaktionslösung mit Ethylacetat verdünnt und die

organische Phase mit 1 M KHSO_4 -Lösung, Wasser, ges. NaHCO_3 -Lösung und ges. NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel unter reduziertem Druck entfernt.

b) *via* TBTU

1.0 Äq. der Säure wurde in Dichlormethan (1 M) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Dieser Lösung wurden 1.3 Äq. TBTU, 2.0 Äq. DIPEA, 0.3 Äq. DMAP und 1.1 Äq. des Alkohols zugegeben und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wurde die Reaktionslösung mit Ethylacetat verdünnt und die organische Phase mit 1 M KHSO_4 -Lösung, Wasser, ges. NaHCO_3 -Lösung und ges. NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel unter reduziertem Druck entfernt.

AAV 7: Allylische Alkylierung eines Dipeptids mittels Palladium

Herstellung des Zn-Enolats

In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurden unter N_2 -Atmosphäre 2.0 Äq. ZnCl_2 ausgeheizt in abs. THF (1 mL/mmol Substrat) gelöst. Diese Lösung wurde einer Lösung von 1.0 Äq. des Dipeptids in abs. THF (1 mL/mmol Dipeptid) zugegeben und auf -78 °C abgekühlt. Anschließend folgte die tropfenweise Zugabe von 3.5 Äq. LHMDs. Zur vollständigen Bildung des Zinkenolats wurde diese Lösung für 30 Minuten bei -78 °C gerührt.

Herstellung der Katalysator/Substratlösung

In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurde unter N_2 -Atmosphäre 1 mol% des Allylpalladiumchlorid Dimers und 4.5 mol% Triphenylphosphin in abs. THF (1 mL/mmol Substrat) gelöst. Diese gelbe Lösung wurde etwas bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 0.7 Äq. *E*-Zimtalkohol-ethylcarbonat versetzt. Diese Lösung wurde der Zinkenolatlösung zugegeben und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt.

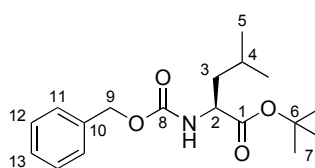
Die Lösung wurde mit Ethylacetat verdünnt und mit 1 M KHSO_4 -Lösung hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase mit ges. NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel unter reduziertem Druck entfernt.

7.3 Synthese der Verbindungen

N-Benzyloxycarbonyl-(*S*)-leucin-*tert*-butylester (**2**)

Eine Lösung von 26.3 g (1.0 Äq., 89.0 mmol) Cbz-geschütztem (*S*)-Leucin in 445 mL *tert*-Butanol wurde mit 3.26 g (0.3 Äq., 26.7 mmol) DMAP sowie 41.4 mL (2.0 Äq., 178 mmol) Boc₂O versetzt und für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Entfernen des Lösemittels und säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EE 8:2) konnten 27.7 g (81.0 mmol, 91%) von **2** als farbloses Öl erhalten werden.

$R_f(\mathbf{2}) = 0.64$ (PE/EE 1:1)



2

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

$\delta = 0.93$ (m, 6 H, 5-H), 1.43 (s, 9 H, 7-H), 1.47 (m, 1 H, 3-H_a), 1.58 (m, 1 H, 3-H_b), 1.69 (m, 1 H, 4-H), 4.25 (dd, ³J_{2,3} = 14.2 Hz, ³J_{2,NH} = 8.7 Hz, 1 H, 2-H), 5.08 (s, 2 H, 9-H), 5.16 (d, ³J_{NH,2} = 8.2 Hz, 1 H, NH), 7.26 – 7.38 (sh, 5 H, 11-H, 12-H, 13-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃)

$\delta = 22.2$ (q, 5-C_a), 23.0 (q, 5-C_b), 25.0 (d, 4-C), 28.2 (q, 7-C), 42.3 (t, 3-C), 53.3 (d, 2-C), 67.0 (t, 9-C), 82.0 (s, 6-C), 128.3, 128.3, 128.7 (3 d, 11-C, 12-C, 13-C), 136.6 (s, 10-C), 156.1 (s, 8-C), 172.5 (s, 1-C).

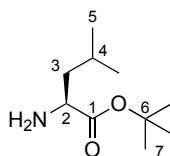
HRMS (CI)	berechnet	gefunden
C ₁₈ H ₂₈ NO ₄ [M+H] ⁺	322.2013	322.1982

Elementaranalyse

C ₁₈ H ₂₇ NO ₄	berechnet:	C 67.26	H 8.47	N 4.36
(321.41)	gefunden:	C 67.38	H 8.64	N 4.55

(*S*)-Leucin-*tert*-butylester (**3**)

27.7 g (1.0 Äq., 86.0 mmol) *N*-Benzyloxycarbonyl-(*S*)-leucin-*tert*-butylester **2** wurden in 431 mL Methanol gelöst, mit 917 mg (1 mol%, 0.86 mmol) Palladium auf Kohle (10%-ig) versetzt und unter H₂-Atmosphäre (40 psi) für 6 Stunden geschüttelt (Parr-Apparatur). Nach beschriebener Aufarbeitung und anschließender Aufreinigung mittels Flashchromatograph wurden 8.06 g (43.0 mmol, 50%) des Produktes **3** als farbloses Öl erhalten.

**3****¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)**

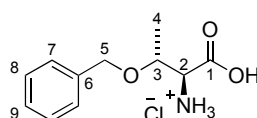
$\delta = 0.85$ (d, $^3J_{5a,4} = 6.6$ Hz, 3 H, 5-H_a), 0.88 (d, $^3J_{5b,4} = 6.7$ Hz, 3 H, 5-H_b), 1.30 (ddd, $^2J_{3a,3b} = 13.6$ Hz, $^3J_{3a,2} = 8.4$ Hz, $^3J_{3a,4} = 6.3$ Hz, 1 H, 3-H_a), 1.36 (br s, 2 H, NH₂), 1.40 (s, 9 H, 7-H), 1.45 (ddd, $^2J_{3b,3a} = 13.6$ Hz, $^3J_{3b,4} = 8.0$ Hz, $^3J_{3b,2} = 5.8$ Hz, 1 H, 3-H_b), 1.71 (m, 1 H, 4-H), 3.26 (dd, $^3J_{2,3a} = 8.4$ Hz, $^3J_{2,3b} = 5.8$ Hz, 1 H, 2-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃)

$\delta = 22.1$ (q, 5-C_a), 23.1 (q, 5-C_b), 25.0 (d, 4-C), 28.2 (q, 7-C), 44.4 (t, 3-C), 53.6 (d, 2-C), 80.8 (s, 6-C), 176.2 (s, 1-C).

O-Benzyl-(S)-threonin Hydrochlorid (5)

Gemäß AAV 2a wurden 3.01 g (1.0 Äq., 9.72 mmol) *N*-Boc-*O*-benzyl-(*S*)-threonin mit 24.3 mL (10 Äq., 97.0 mmol) einer HCl-Lösung in Dioxan (4 M) versetzt. Nach beschriebener Aufarbeitung konnten 2.30 g (9.37 mmol, 96%) des Hydrochlorids **5** als weißer Feststoff erhalten werden.

**5****¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)**

$\delta = 1.29$ (d, $^3J_{4,3} = 6.5$ Hz, 3 H, 4-H), 3.97 (d, $^3J_{2,3} = 3.3$ Hz, 1 H, 2-H), 4.12 (dd, $^3J_{3,4} = 6.5$ Hz, $^3J_{3,2} = 3.6$ Hz, 1 H, 3-H), 4.46 (d, $^2J_{5a,5b} = 11.9$ Hz, 1 H, 5-H_a), 4.59 (d, $^2J_{5b,5a} = 11.9$ Hz, 1 H, 5-H_b), 7.28 (m, 1 H, 9-H), $7.32 - 7.37$ (sh, 4 H, 7-H, 8-H), 8.48 (br s, 1 H, COOH).

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆)

$\delta = 16.2$ (q, 4-C), 56.6 (d, 2-C), 70.3 (t, 5-C), 72.7 (d, 3-C), 127.5 , 127.6 , 128.2 (3 d, 7-C, 8-C, 9-C), 138.0 (s, 6-C), 169.3 (s, 1-C).

HRMS (CI)	berechnet	gefunden
C ₁₁ H ₁₆ NO ₃ [M+H] ⁺	210.1125	210.1108

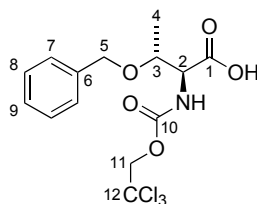
Elementaranalyse

C₁₁H₁₆ClNO₃ berechnet: C 53.77 H 6.56 N 5.70
 (245.70) gefunden: C 53.34 H 6.64 N 5.93

***N*-(2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl)-*O*-benzyl-(*S*)-threonin (6)**

1.60 g (1.0 Äq., 5.87 mmol) des Hydrochlorids **5** wurden mit 14.7 mL (2.5 Äq., 14.7 mmol) Natronlauge (1 M) versetzt und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend folgte die Zugabe von 0.87 mL (1.1 Äq., 6.45 mmol) 2,2,2-Trichlorethylchloroformiat und die Reaktionslösung wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wurde die Lösung mittels 1 M KHSO₄-Lösung auf pH 2 gestellt und mit Dichlormethan (3 x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel unter reduziertem Druck entfernt. Nach Aufreinigung mittels Flashchromatograph wurden 1.83 g (4.77 mmol, 81%) des Troc-geschützten Threonins **6** als weißer Feststoff erhalten.

$R_f(\mathbf{6}) = 0.36$ (PE/EE 1:1)

**6****¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)**

$\delta = 1.26$ (d, $^3J_{4,3} = 6.3$ Hz, 3 H, 4-H), 4.21 (dq, $^3J_{3,4} = 6.2$ Hz, $^3J_{3,2} = 2.1$ Hz, 1 H, 3-H), 4.40 (d, $^2J_{11a,11b} = 11.6$ Hz, 1 H, 11-H_a), 4.41 (dd, $^3J_{2,NH} = 9.4$ Hz, $^3J_{2,3} = 2.3$ Hz, 1 H, 2-H), 4.57 (d, $^2J_{11b,11a} = 11.7$ Hz, 1 H, 11-H_b), 4.67 (d, $^2J_{5a,5b} = 12.0$ Hz, 1 H, 5-H_a), 4.81 (d, $^2J_{5b,5a} = 12.0$ Hz, 1 H, 5-H_b), 5.80 (d, $^3J_{NH,2} = 9.5$ Hz, 1 H, NH), 7.18 – 7.36 (sh, 5 H, 7-H, 8-H, 9-H), 9.22 (br s, 1 H, COOH).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃)

$\delta = 16.3$ (q, 4-C), 58.9 (d, 2-C), 71.4 (t, 11-C), 74.2 (d, 3-C), 75.0 (t, 5-C), 95.5 (s, 12-C), 128.0, 128.7 (2 d, 7-C, 8-C), 128.2 (d, 9-C), 137.5 (s, 6-C), 155.3 (s, 10-C), 175.5 (s, 1-C).

HRMS (CI)

	berechnet	gefunden
C ₁₄ H ₁₇ Cl ₃ NO ₅ [M+H] ⁺	384.0167	384.0162

Elementaranalyse

C₁₄H₁₆Cl₃NO₅ berechnet: C 43.72 H 4.19 N 3.64
 (384.64) gefunden: C 43.88 H 4.21 N 3.59

Optische Drehung

$[\alpha]_D^{20} = +12.9^\circ$ (c = 1.1, CHCl₃)

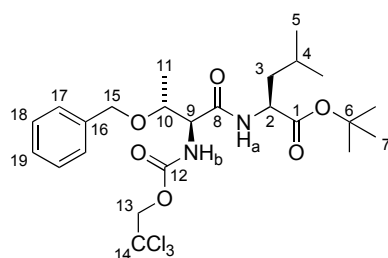
Schmelzpunkt

Smp(**6**) = 74°C

***N*-(2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl)-*O*-benzyl-(*S*)-threonyl-(*S*)-leucin-*tert*-butylester (**7**)**

Zu einer Lösung von 4.99 g (1.1 Äq., 13.0 mmol) des geschützten Threonins **6** und 2.64 g (1.0 Äq., 11.8 mmol) (*S*)-Leucin-*tert*-butylester Hydrochlorid in 33.7 mL Dichlormethan wurde bei -10°C 3.14 mL (2.0 Äq., 23.6 mmol) Collidin und 4.93 g (1.1 Äq., 13.0 mmol) HATU zugegeben. Die Reaktion wurde über Nacht gerührt und auf Raumtemperatur erwärmt. Die erhaltene Lösung wurde mit Ethylacetat verdünnt und mit 1 M KHSO₄-Lösung, Wasser, ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel unter reduziertem Druck entfernt. Nach Aufreinigung mittels Flashchromatograph wurden 6.75 g (12.2 mmol, quant.) des Dipeptids **7** als weißer Feststoff erhalten.

$R_f(\mathbf{7}) = 0.65$ (PE/EE 1:1)



7

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

$\delta = 0.87$ (d, $^3J_{5a,4} = 6.5$ Hz, 3 H, 5-H_a), 0.89 (d, $^3J_{5b,4} = 6.4$ Hz, 3 H, 5-H_b), 1.24 (d, $^3J_{11,10} = 6.4$ Hz, 3 H, 11-H), 1.45 (s, 9 H, 7-H), 1.50 – 1.61 (sh, 2 H, 3-H_a, 4-H), 1.67 (m, 1 H, 3-H_b), 4.18 (qd, $^3J_{10,11} = 6.4$ Hz, $^3J_{10,9} = 3.2$ Hz, 1 H, 10-H), 4.38 (dd, $^3J_{9,NH} = 6.5$ Hz, $^3J_{9,10} = 3.1$ Hz, 1 H, 9-H), 4.44 (ddd, $^3J_{2,NH} = ^3J_{2,3a} = 8.6$ Hz, $^3J_{2,3b} = 5.0$ Hz, 1 H, 2-H), 4.58 (d, $^2J_{15a,15b} = 11.4$ Hz, 1 H, 15-H_a), 4.71 (d, $^2J_{15b,15a} = 11.4$ Hz, 1 H, 15-H_b), 4.71 (d, $^2J_{13a,13b} = 11.9$ Hz, 1 H, 13-H_a), 4.76 (d, $^2J_{13b,13a} = 12.0$ Hz,

1 H, 13-H_b), 6.06 (d, $^3J_{\text{NH},9} = 6.5$ Hz, 1 H, NH_b), 7.00 (d, $^3J_{\text{NH},2} = 8.1$ Hz, 1 H, NH_a), 7.27 – 7.38 (sh, 5 H, 17-H, 18-H, 19-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3)

$\delta = 14.9$ (q, 11-C), 22.1 (q, 5-C_a), 23.0 (q, 5-C_b), 25.0 (d, 4-C), 28.2 (q, 7-C), 41.7 (t, 3-C), 51.9 (d, 2-C), 57.7 (d, 9-C), 71.8 (t, 15-C), 74.6 (d, 10-C), 74.9 (t, 13-C), 82.1 (s, 6-C), 95.8 (s, 14-C), 128.0, 128.2, 128.7 (3 d, 17-C, 18-C, 19-C), 137.9 (s, 16-C), 154.6 (s, 12-C), 168.7 (s, 8-C), 171.7 (s, 1-C).

HRMS (CI) berechnet gefunden
 $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_6$ [M+H]⁺ 553.1633 553.1631

Elementaranalyse

$\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_6$ berechnet: C 52.04 H 6.37 N 5.06
 (553.90) gefunden: C 52.19 H 6.40 N 5.04

Optische Drehung

$[\alpha]_D^{20} = +2.4^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

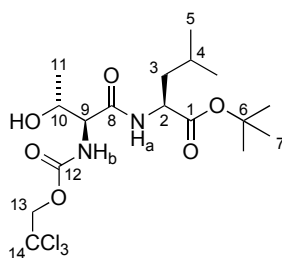
Schmelzpunkt

Smp(**7**) = 79 °C

N-(2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl)-(*S*)-threonyl-(*S*)-leucin-*tert*-butylester (**8**)

Gemäß AAV 4 wurden 1.49 g (1.0 Äq., 2.68 mmol) des Dipeptids **7** in Ethylacetat (1 M) gelöst, mit 285 mg (10 mol%, 270 μmol) Palladium auf Kohle (10%-ig) versetzt und unter H_2 -Atmosphäre (1 bar) für 18 Stunden gerührt. Nach beschriebener Aufarbeitung und anschließender Aufreinigung mittels Flashchromatograph wurden 1.21 g (2.61 mmol, 97%) des Produktes **8** als weißer Feststoff erhalten.

$R_f(\mathbf{8}) = 0.53$ (PE/EE 1:1)



8

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

$\delta = 0.88$ (d, $^3J_{5a,4} = 5.8$ Hz, 3 H, 5-H_a), 0.90 (d, $^3J_{5b,4} = 6.0$ Hz, 3 H, 5-H_b), 1.17 (d,

$^3J_{11,10} = 6.5$ Hz, 3 H, 11-H), 1.42 (s, 9 H, 7-H), 1.47 (m, 1 H, 3- H_a), 1.53 – 1.64 (sh, 2 H, 3- H_b , 4-H), 1.75 (br s, 1 H, OH), 4.18 (dd, $^3J_{9,NH} = 7.8$ Hz, $^3J_{9,10} = 2.8$ Hz, 1 H, 9-H), 4.31 (qd, $^3J_{10,11} = 6.4$ Hz, $^3J_{10,9} = 2.6$ Hz, 1 H, 10-H), 4.44 (ddd, $^3J_{2,NH} = ^3J_{2,3a} = 8.8$ Hz, $^3J_{2,3b} = 4.9$ Hz, 1 H, 2-H), 4.69 (d, $^2J_{13a,13b} = 12.0$ Hz, 1 H, 13- H_a), 4.73 (d, $^2J_{13b,13a} = 12.0$ Hz, 1 H, 13- H_b), 6.03 (d, $^3J_{NH,9} = 7.8$ Hz, 1 H, NH_b), 6.68 (d, $^3J_{NH,2} = 8.3$ Hz, 1 H, NH_a).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3)

$\delta = 18.0$ (q, 11-C), 22.1 (q, 5- C_a), 23.0 (q, 5- C_b), 25.2 (d, 4-C), 28.2 (q, 7-C), 41.4 (t, 3-C), 51.9 (d, 2-C), 58.6 (d, 9-C), 67.2 (d, 10-C), 74.9 (t, 13-C), 82.6 (s, 6-C), 95.5 (s, 14-C), 155.1 (s, 12-C), 170.2 (s, 8-C), 172.3 (s, 1-C).

HRMS (CI)	berechnet	gefunden
$\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	463.1164	463.1164

Elementaranalyse

$\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_6$	berechnet:	C 44.03	H 6.30	N 6.04
(463.78)	gefunden:	C 44.21	H 6.35	N 5.94

Optische Drehung

$[\alpha]_D^{20} = -19.9^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

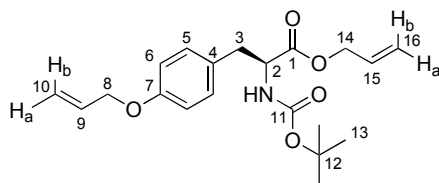
Schmelzpunkt

Smp(**8**) = 57 °C

N-tert-Butoxycarbonyl-*O*-allyl-(*S*)-tyrosin-allylester (**10**)

10.1 g (1.0 Äq., 35.9 mmol) *N*-Boc-(*S*)-Tyrosin und 11.9 g (2.4 Äq., 86.0 mmol) Kaliumcarbonat wurden in einem Lösemittelgemisch von DMF und Wasser (10:1, 0.3 M) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Danach erfolgte die tropfenweise Zugabe von 12.4 mL (4.0 Äq., 144 mmol) Allylbromid. Nach 3 Stunden wurde die Reaktion mit Wasser versetzt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 5%-iger KHSO_4 -Lösung, ges. NaHCO_3 -Lösung, Wasser (3 x) und ges. NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel unter reduziertem Druck entfernt. Es wurden 10.3 g (28.5 mmol, 79%) des Produktes **10** als farbloses Öl erhalten.

$R_f(\mathbf{10}) = 0.65$ (PE/EE 1:1)

**10****¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)**

$\delta = 1.40$ (s, 9 H, 13-H), 3.01 (m, 2 H, 3-H), 4.49 (ddd, $^3J_{8,9} = 5.3$ Hz, $^4J_{8,10a} = ^4J_{8,10b} = 1.5$ Hz, 2 H, 8-H), 4.53 (d, $^3J_{2,NH} = 7.7$ Hz, 1 H, 2-H), 4.57 (dt, $^3J_{14,15} = 5.7$ Hz, $^4J_{14,16} = 0.8$ Hz, 2 H, 14-H), 4.94 (d, $^3J_{NH,2} = 7.7$ Hz, 1 H, NH), 5.20 – 5.33 (sh, 3 H, 16-H, 10-H_a), 5.38 (ddt, $^3J_{10b,9} = 17.2$ Hz, $^2J_{10b,10a} = ^4J_{10b,8} = 1.5$ Hz, 1 H, 10-H_b), 5.85 (ddt, $^3J_{15,16b} = 16.3$ Hz, $^3J_{15,16a} = 10.4$ Hz, $^3J_{15,14} = 5.8$ Hz, 1 H, 15-H), 6.02 (ddt, $^3J_{9,10b} = 17.3$ Hz, $^3J_{9,10a} = 10.5$ Hz, $^3J_{9,8} = 5.3$ Hz, 1 H, 9-H), 6.81 (m, 2 H, 6-H), 7.02 (d, $^3J_{6,5} = 8.6$ Hz, 2 H, 5-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃)

$\delta = 28.5$ (q, 13-C), 37.7 (t, 3-C), 54.8 (d, 2-C), 66.1 (t, 8-C), 69.0 (t, 14-C), 80.1 (s, 12-C), 115.0 (d, 6-C), 117.8 (t, 16-C), 119.1 (t, 10-C), 128.3 (s, 4-C), 130.6 (d, 5-C), 131.8 (d, 15-C), 133.5 (d, 9-C), 155.3 (s, 11-C), 157.9 (s, 7-C), 171.9 (s, 1-C).

HRMS (CI)	berechnet	gefunden
C ₂₀ H ₂₈ NO ₅ [M+H] ⁺	362.1962	362.1961

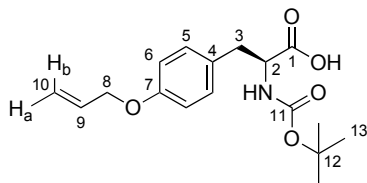
Elementaranalyse

C ₂₀ H ₂₇ NO ₅	berechnet:	C 66.46	H 7.53	N 3.88
(361.43)	gefunden:	C 66.08	H 7.76	N 4.09

***N*-tert-Butoxycarbonyl-*O*-allyl-(*S*)-tyrosin (11)**

Gemäß AAV 3 wurden 10.3 g (1.0 Äq., 28.5 mmol) des geschützten Tyrosins **10** mit 3.66 g (3.0 Äq., 86.0 mmol) Lithiumhydroxid verseift. Nach 2.5 Stunden und beschriebener Aufarbeitung konnten 9.48 g (29.5 mmol, quant.) der Säure **11** als farbloses Öl erhalten werden.

R_f(11) = 0.41 (PE/EE 1:1)



11

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

Rotamerenverhältnis: 69:31

$\delta = 1.40$ (s, 9 H, 13-H), 3.01 (dd, $^2J_{3a,3b} = 14.0$ Hz, $^3J_{3a,2} = 6.1$ Hz, 1 H, 3-H_a), 3.11 (dd, $^2J_{3b,3a} = 13.8$ Hz, $^3J_{3b,2} = 5.4$ Hz, 1 H, 3-H_b), 4.49 (ddd, $^3J_{8,9} = 5.3$ Hz, $^4J_{8,10a} = ^4J_{8,10b} = 1.5$ Hz, 2 H, 8-H), 4.56 (m, 1 H, 2-H), 4.94 (d, $^3J_{NH,2} = 8.0$ Hz, 1 H, NH), 5.25 (ddt, $^3J_{10a,9} = 10.6$ Hz, $^2J_{10a,10b} = 1.6$ Hz, $^4J_{10a,8} = 1.4$ Hz, 1 H, 10-H_a), 5.38 (ddt, $^3J_{10b,9} = 17.3$ Hz, $^4J_{10b,8} = ^2J_{10b,10a} = 1.6$ Hz, 1 H, 10-H_b), 6.02 (ddt, $^3J_{9,10b} = 17.2$ Hz, $^3J_{9,10a} = 10.6$ Hz, $^3J_{9,8} = 5.3$ Hz, 1 H, 9-H), 6.83 (d, $^3J_{6,5} = 8.6$ Hz, 2 H, 6-H), 7.07 (d, $^3J_{5,6} = 8.1$ Hz, 2 H, 5-H), 9.66 (br s, 1 H, COOH).

Sichtbare Signale des Nebenrotamers:

$\delta = 1.29$ (s, 9 H, 13-H), 2.85 (br s, 1 H, 3-H_a), 4.33 (br s, 1 H, 2-H), 6.3 (d, $^3J_{NH,2} = 5.5$ Hz, 1 H, NH).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃)

$\delta = 28.5$ (q, 13-C), 37.1 (t, 3-C), 54.6 (d, 2-C), 69.0 (t, 8-C), 80.4 (s, 12-C), 115.0 (d, 6-C), 117.9 (t, 10-C), 128.2 (s, 4-C), 130.6 (d, 5-C), 133.5 (d, 9-C), 155.6 (s, 11-C), 157.9 (s, 7-C), 176.6 (s, 1-C).

Sichtbares Signal des Nebenrotamers:

$\delta = 28.3$ (13-C).

HRMS (CI)	berechnet	gefunden
C ₁₇ H ₂₄ NO ₅ [M+H] ⁺	322.1649	322.1628

Elementaranalyse

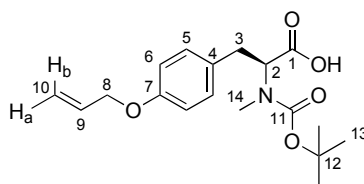
C ₁₇ H ₂₃ NO ₅	berechnet:	C 63.54	H 7.21	N 4.36
(321.37)	gefunden:	C 63.19	H 7.35	N 4.30

***N*-tert-Butoxycarbonyl-*N*-methyl-*O*-allyl-(*S*)-tyrosin (12)**

9.54 g (1.0 Äq., 29.7 mmol) von **11** wurden unter N₂-Atmosphäre in abs. THF (0.23 M) gelöst und mit 18.6 mL (10 Äq., 297 mmol) Methyliodid versetzt. Die resultierende Lösung wurde auf 0 °C abgekühlt woraufhin eine portionsweise Zugabe von 4.75 g (4.0 Äq., 119 mmol) NaH (60%-ig in Mineralöl) erfolgte. Das Gemisch wurde über Nacht

gerührt und auf Raumtemperatur erwärmt. Im Anschluss wurde die Suspension mit Wasser versetzt und die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit 10%-iger Zitronensäure angesäuert und anschließend mit Ethylacetat (3 x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 5%-iger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösemittels und säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EE 7:3 + 1 vol% AcOH) konnten 8.26 g (24.6 mmol, 83%) der *N*-methylierten Säure **12** als gelbliches Öl erhalten werden.

$R_f(\mathbf{12}) = 0.45$ (PE/EE 1:1 + 1 vol% AcOH)



12

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

Rotamerenverhältnis: 56:44

$\delta = 1.41$ (s, 9 H, 13-H), 2.81 (s, 3 H, 14-H), 3.08 (m, 1 H, 3- H_a), 3.31 (m, 1 H, 3- H_b), 4.57 (d, $^3J_{8,9} = 5.3$ Hz, 2 H, 8-H), 4.61 (dd, $^3J_{2,3a} = 10.9$ Hz, $^3J_{2,3b} = 4.3$ Hz, 1 H, 2-H), 5.33 (ddt, $^3J_{10a,9} = 10.5$ Hz, $^2J_{10a,10b} = ^4J_{10a,8} = 1.4$ Hz, 1 H, 10- H_a), 5.33 (ddt, $^3J_{10b,9} = 17.3$ Hz, $^2J_{10b,10a} = ^4J_{10b,8} = 1.6$ Hz, 1 H, 10- H_b), 6.10 (ddt, $^3J_{9,10b} = 17.2$ Hz, $^3J_{9,10a} = 10.5$ Hz, $^3J_{9,8} = 5.3$ Hz, 1 H, 9-H), 6.91 (d, $^3J_{6,5} = 7.4$ Hz, 2 H, 6-H), 7.15 (m, 2 H, 5-H), 10.6 (br s, 1 H, COOH).

Sichtbare Signale des Nebenrotamers:

$\delta = 1.46$ (s, 9 H, 13-H), 2.76 (s, 3 H, 14-H), 4.90 (dd, $^3J_{2,3a} = 10.5$ Hz, $^3J_{2,3b} = 4.6$ Hz, 1 H, 2-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3)

$\delta = 28.4$ (q, 13-C), 32.8 (q, 14-C), 34.1 (t, 3-C), 61.8 (d, 2-C), 69.0 (t, 8-C), 80.9 (s, 12-C), 115.1 (d, 6-C), 117.8 (t, 10-C), 128.4 (d, 5-C), 129.8 (s, 4-C), 133.5 (d, 9-C), 156.6 (s, 11-C), 157.7 (s, 7-C), 176.5 (s, 1-C).

Sichtbare Signale des Nebenrotamers:

$\delta = 28.5$ (q, 13-C), 33.1 (q, 14-C), 34.6 (t, 3-C), 61.0 (d, 2-C), 115.0 (d, 6-C), 129.2 (s, 4-C), 155.3 (s, 11-C), 156.6 (s, 7-C), 176.1 (s, 1-C).

HRMS (CI)	berechnet	gefunden
$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}_5$ [M-H] ⁺	334.1660	334.1651

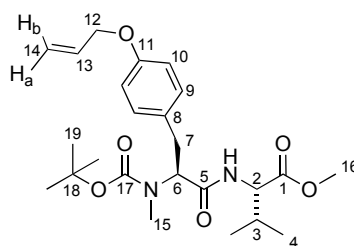
Optische Drehung

$$[\alpha]_D^{20} = -65.3^\circ \quad (c = 1.0, \text{CHCl}_3)$$

***N*-tert-Butoxycarbonyl-*N*-methyl-*O*-allyl-*(S)*-tyrosyl-*(S)*-valinmethylester (**13**)**

Gemäß AAV 1b wurden 3.91 g (1.0 Äq., 11.1 mmol) der Säure **12** und 1.87 g (1.0 Äq., 11.2 mmol) Valinmethylester Hydrochlorid in Dichlormethan (0.1 M) gelöst und mit 4.66 g (1.1 Äq., 12.3 mmol) HATU und 4.28 mL (2.2 Äq., 24.5 mmol) DIPEA versetzt. Am folgenden Tag konnten nach beschriebener Aufarbeitung 4.28 g (9.53 mmol, 86%) des Dipeptids **13** als farbloses Öl erhalten werden.

$$R_f(\mathbf{13}) = 0.51 \quad (\text{PE/EE } 1:1)$$

**13****¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)**

Rotamerenverhältnis: 57:43

$\delta = 0.84$ (d, ${}^3J_{4a,3} = 6.0$ Hz, 3 H, 4- H_a), 0.88 (d, ${}^3J_{4b,3} = 7.0$ Hz, 3 H, 4- H_b), 1.39 (s, 9 H, 19-H), 2.13 (dq, ${}^3J_{3,2} = 13.2$ Hz, ${}^3J_{3,4} = 6.6$ Hz, 1 H, 3-H), 2.70 (s, 3 H, 15-H), 2.94 (m, 1 H, 7- H_a), 3.23 (m, 1 H, 7- H_b), 3.67 (s, 3 H, 16-H), 4.47 (d, ${}^3J_{12,13} = 5.3$ Hz, 2 H, 12-H), 4.49 (s, 1 H, 2-H), 4.77 (br s, 1 H, 6-H), 5.24 (dd, ${}^3J_{14a,13} = 10.5$ Hz, ${}^2J_{14a,14b} = 1.3$ Hz, 1 H, 14- H_a), 5.36 (dd, ${}^3J_{14b,13} = 17.3$ Hz, ${}^2J_{14b,14a} = 1.3$ Hz, 1 H, 14- H_b), 6.01 (ddt, ${}^3J_{13,14b} = 17.3$ Hz, ${}^3J_{13,14a} = 10.5$ Hz, ${}^3J_{13,14} = 5.3$ Hz, 1 H, 13-H), 6.66 (d, ${}^3J_{\text{NH},2} = 7.7$ Hz, 1 H, NH), 6.89 (d, ${}^3J_{10,9} = 8.5$ Hz, 2 H, 10-H), 7.07 (m, 2 H, 9-H).

Sichtbare Signale des Nebenrotamers:

$\delta = 1.33$ (s, 9 H, 19-H), 2.76 (s, 3 H, 15-H), 3.71 (s, 3 H, 16-H), 6.33 (d, ${}^3J_{\text{NH},2} = 5.5$ Hz, 1 H, NH).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃)

$\delta = 19.2$ (q, 4-C), 28.5 (q, 19-C), 31.4 (q, 15-C), 31.5 (d, 3-C), 33.2 (t, 7-C), 52.3 (q, 16-C), 57.1 (d, 2-C), 60.1 (d, 6-C), 69.0 (t, 12-C), 80.6 (s, 18-C), 114.9 (d, 10-C), 117.7

(t, 14-C), 129.9 (s, 8-C), 130.1 (d, 9-C), 133.6 (d, 13-C), 156.7 (s, 17-C), 157.4 (s, 11-C), 170.6 (s, 5-C), 172.2 (s, 1-C).

Sichtbare Signale des Nebenrotamers:

$\delta = 17.7$ (q, 4-C), 61.6 (t, 7-C), 81.1 (s, 18-C).

HRMS (CI)	berechnet	gefunden
$C_{24}H_{37}N_2O_6$ [M+H] ⁺	449.2646	449.2647

Elementaranalyse

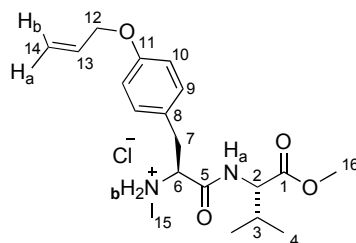
$C_{24}H_{36}N_2O_6$	berechnet:	C 64.26	H 8.09	N 6.25
(448.26)	gefunden:	C 64.24	H 8.16	N 6.13

Optische Drehung

$[\alpha]_D^{20} = -1.8^\circ$ ($c = 1.3$, $CHCl_3$)

N-Methyl-*O*-allyl-*(S)*-tyrosyl-*(S)*-valin-methylester Hydrochlorid (14)

Gemäß AAV 2a wurden 4.10 g (1.0 Äq., 8.73 mmol) des Dipeptids **13** bei 0 °C mit 21.8 mL (10 Äq., 87 mmol) einer HCl-Lösung in Dioxan (4 M) versetzt. Nach beschriebener Aufarbeitung konnten 3.06 g (8.73 mmol, quant.) des Hydrochlorids **14** als gelbliches Öl erhalten werden.



14

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

$\delta = 0.91$ (d, $^3J_{4a,3} = 6.8$ Hz, 3 H, 4- H_a), 0.94 (d, $^3J_{4b,3} = 6.8$ Hz, 3 H, 4- H_b), 2.16 (dq, $^3J_{3,2} = ^3J_{3,4} = 6.6$ Hz, 1 H, 3-H), 2.76 (s, 3 H, 15-H), 3.29 (dd, $^2J_{7a,7b} = 13.1$ Hz, $^3J_{7a,6} = 9.6$ Hz, 1 H, 7- H_a), 3.46 (m, 1 H, 7- H_b), 3.56 (s, 3 H, 16-H), 4.27 (dd, $^3J_{2,NH} = 7.0$ Hz, $^3J_{2,3} = 6.0$ Hz, 1 H, 2-H), 4.31 – 4.46 (sh, 3 H, 12-H, 6-H), 5.21 (dd, $^3J_{14a,13} = 10.5$ Hz, $^2J_{14a,14b} = 1.3$ Hz, 1 H, 14- H_a), 5.33 (dd, $^3J_{14b,13} = 17.3$ Hz, $^2J_{14b,14a} = 1.5$ Hz, 1 H, 14- H_b), 5.96 (ddt, $^3J_{13,14b} = 17.3$ Hz, $^3J_{13,14a} = 10.5$ Hz, $^3J_{13,12} = 5.3$ Hz, 1 H, 13-H), 6.76 (d, $^3J_{10,9} = 8.4$ Hz, 2 H, 10-H), 7.17 (d, $^3J_{9,10} = 8.3$ Hz, 2 H, 9-H), 7.85 (d, $^3J_{NH,2} = 7.5$ Hz, 1 H, NH_a), 9.05 (br s, 1 H, NH_b), 9.98 (br s, 1 H, NH_b).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃)

$\delta = 18.5$ (q, 4- C_a), 19.3 (q, 4- C_b), 30.6 (d, 3-C), 32.0 (q, 15-C), 35.7 (t, 7-C), 52.3 (q,

16-C), 58.7 (d, 2-C), 63.6 (d, 6-C), 68.9 (t, 12-C), 115.2 (d, 10-C), 117.8 (t, 14-C), 126.1 (s, 8-C), 130.8 (d, 9-C), 133.3 (d, 13-C), 158.8 (s, 11-C), 167.1 (s, 5-C), 171.4 (s, 1-C).

HRMS (CI) berechnet gefunden
 C₁₉H₂₉N₂O₄ [M+H]⁺ 349.2122 349.2123

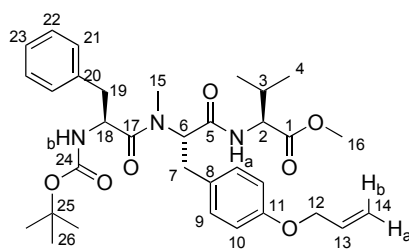
Optische Drehung

$[\alpha]_D^{20} = +8.4^\circ$ (c = 1.3, CHCl₃)

N-*tert*-Butoxycarbonyl-(*S*)-phenylalanyl-*N*-methyl-*O*-allyl-(*S*)-tyrosyl-(*S*)-valin-methylester (**15**)

562 mg (1.1 Äq., 2.12 mmol) Boc-Phenylalanin und 741 mg (1.0 Äq., 1.93 mmol) des Hydrochlorids **14** wurden unter N₂-Atmosphäre in abs. Dichlormethan (1 M) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend folgte die Zugabe von 937 mg (1.1 Äq., 2.12 mmol) BOP und 1.0 mL (3.0 Äq., 5.78 mmol) DIPEA. Die Reaktion wurde über Nacht gerührt und auf Raumtemperatur erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat verdünnt und mit 1 M KHSO₄-Lösung versetzt. Die org. Phase wurde mit 1 M KHSO₄-Lösung, Wasser, ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel unter reduziertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EE 7:3) konnten 981 mg (1.65 mmol, 86%) des Tripeptids **15** als farbloses Öl erhalten werden.

$R_f(\mathbf{15}) = 0.40$ (PE/EE 1:1)



15

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

Rotamerenverhältnis: 57:43

$\delta = 0.89$ (d, ³*J*_{4a,3} = 6.8 Hz, 3 H, 4-H_a), 0.92 (d, ³*J*_{4b,3} = 6.8 Hz, 3 H, 4-H_b), 1.30 (s, 9 H, 26-H), 1.60 (dd, ²*J*_{19a,19b} = 14.7 Hz, ³*J*_{19a,18} = 4.2 Hz, 1 H, 19-H_a), 2.09 (m, 1 H, 3-H), 2.38 (dd, ²*J*_{19b,19a} = 14.7 Hz, ³*J*_{19b,18} = 10.6 Hz, 1 H, 19-H_b), 2.74 (dd, ²*J*_{7a,7b} = 14.5 Hz, ³*J*_{7a,6} = 10.4 Hz, 1 H, 7-H_a), 2.92 (s, 3 H, 15-H), 3.16 (dd, ²*J*_{7b,7a} = 14.5 Hz, ³*J*_{7b,6} = 4.5 Hz, 1 H, 7-H_b), 3.69 (s, 3 H, 16-H), 4.37 – 4.42 (sh, 3 H,

2-H, 12-H_a, 18-H), 4.47 (ddd, $^3J_{12b,13} = 5.3$ Hz, $^4J_{12b,14a} = ^4J_{12b,14b} = 1.5$ Hz, 1 H, 12-H_b), 4.78 (d, $^3J_{NH,18} = 5.9$ Hz, 1 H, NH_b), 4.89 (dd, $^3J_{6,7a} = 10.3$ Hz, $^3J_{6,7b} = 4.4$ Hz, 1 H, 6-H), 5.24 (ddt, $^3J_{14a,13} = 10.6$ Hz, $^2J_{14a,14b} = ^4J_{14a,12} = 1.4$ Hz, 1 H, 14-H_a), 5.37 (ddt, $^3J_{14b,13} = 17.3$ Hz, $^2J_{14b,14a} = ^4J_{14b,12} = 1.6$ Hz, 1 H, 14-H_b), 6.01 (ddt, $^3J_{13,14b} = 17.2$ Hz, $^3J_{13,14a} = 10.5$ Hz, $^3J_{13,12} = 5.3$ Hz, 1 H, 13-H), 6.72 (d, $^3J_{10,9} = 8.5$ Hz, 2 H, 10-H), 6.93 (d, $^3J_{21,22} = 7.0$ Hz, 2 H, 21-H), 7.04 (d, $^3J_{9,10} = 8.6$ Hz, 2 H, 9-H), 7.18 (t, $^3J_{23,22} = 7.8$ Hz, 1 H, 23-H), 7.24 (m, 2 H, 22-H), 8.01 (d, $^3J_{NH,2} = 8.2$ Hz, 1 H, NH_a).

Sichtbare Signale des Nebenrotamers:

$\delta = 0.78$ (d, $^3J_{4a,3} = 6.9$ Hz, 3 H, 4-H_a), 0.84 (d, $^3J_{4b,3} = 6.9$ Hz, 3 H, 4-H_b), 1.35 (s, 9 H, 26-H), 2.09 (m, 1 H, 3-H), 2.80 (m, 1 H, 19-H_a), 2.87 (s, 3 H, 15-H), 2.90 (m, 1 H, 7-H_a), 2.97 (dd, $^2J_{19b,19a} = 13.6$ Hz, $^3J_{19b,18} = 6.7$ Hz, 1 H, 19-H_b), 3.21 (m, 1 H, 7-H_b), 3.68 (s, 3 H, 16-H), 4.15 (dd, $^2J_{12a,12b} = 12.9$ Hz, $^3J_{12a,13} = 5.2$ Hz, 1 H, 12-H_a), 4.25 (dd, $^2J_{12b,12a} = 12.8$ Hz, $^3J_{12b,13} = 5.3$ Hz, 1 H, 12-H_b), 4.72 (m, 1 H, 18-H), 5.00 (d, $^3J_{NH,18} = 9.1$ Hz, 1 H, NH_b), 5.10 (dd, $^3J_{14a,13} = 10.5$ Hz, $^2J_{14a,14b} = 1.3$ Hz, 1 H, 14-H_a), 5.19 (dd, $^3J_{14b,13} = 17.3$ Hz, $^2J_{14b,14a} = 1.5$ Hz, 1 H, 14-H_b), 5.19 (m, 1 H, 6-H), 5.81 (ddt, $^3J_{13,14b} = 17.2$ Hz, $^3J_{13,14a} = 10.5$ Hz, $^3J_{13,12} = 5.3$ Hz, 1 H, 13-H), 6.26 (d, $^3J_{NH,2} = 8.4$ Hz, 1 H, NH_a), 6.79 (d, $^3J_{10,9} = 8.7$ Hz, 2 H, 10-H), 7.06 (d, $^3J_{9,10} = 8.6$ Hz, 2 H, 9-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃)

$\delta = 19.2$ (q, 4-C_a), 19.5 (q, 4-C_b), 28.3 (q, 26-C), 29.9 (q, 15-C), 30.8 (d, 3-C), 33.8 (t, 7-C), 36.9 (t, 19-C), 49.9 (d, 18-C), 52.1 (q, 16-C), 57.5 (d, 2-C), 62.8 (d, 6-C), 68.9 (t, 12-C), 80.7 (s, 25-C), 115.6 (d, 10-C), 117.8 (t, 14-C), 127.0 (d, 23-C), 128.7 (d, 22-C), 129.1 (d, 21-C), 129.9 (s, 8-C), 130.6 (d, 9-C), 133.3 (d, 13-C), 136.4 (s, 20-C), 156.2 (s, 24-C), 157.8 (s, 11-C), 169.5 (s, 5-C), 172.5 (s, 1-C), 173.2 (s, 17-C).

Sichtbare Signale des Nebenrotamers:

$\delta = 18.1$ (q, 4-C_a), 19.1 (q, 4-C_b), 28.5 (q, 26-C), 31.3 (q, 15-C), 33.5 (t, 7-C), 39.4 (t, 19-C), 52.1* (d, 18-C), 52.3 (q, 16-C), 58.6 (d, 2-C), 59.0* (d, 6-C), 70.0 (t, 12-C), 80.0 (s, 25-C), 115.0 (d, 10-C), 117.7 (t, 14-C), 127.1 (d, 23-C), 130.2 (d, 9-C), 133.5 (d, 13-C), 136.7 (s, 20-C), 155.1 (s, 24-C), 157.6 (s, 11-C), 172.0 (s, 1-C).

HRMS (CI)	berechnet	gefunden
C ₃₃ H ₄₆ N ₃ O ₇ [M+H] ⁺	596.3330	596.3275

Elementaranalyse

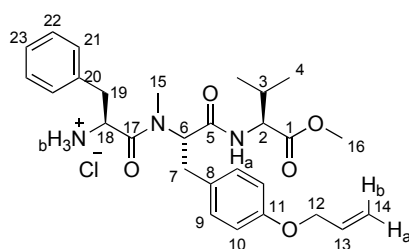
C ₃₃ H ₄₅ N ₃ O ₇	berechnet:	C 66.53	H 7.61	N 7.05
(595.73)	gefunden:	C 66.37	H 7.84	N 6.95

Optische Drehung

$[\alpha]_D^{20} = -51.7^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

(S)-Phenylalanyl-N-methyl-O-allyl-(S)-tyrosyl-(S)-valin-methylester Hydrochlorid (16)

Gemäß AAV 2a wurden 570 mg (1.0 Äq., 0.96 mmol) des Tripeptids **15** bei 0 °C mit 2.39 mL (10 Äq., 9.57 mmol) einer HCl-Lösung in Dioxan (4 M) versetzt. Nach beschriebener Aufarbeitung konnten 509 mg (0.96 mmol, quant.) des Hydrochlorids **16** als gelbliches Öl erhalten werden.



16

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

Rotamerenverhältnis: 80:20

δ = 0.78 (d, $^3J_{4a,3}$ = 6.9 Hz, 3 H, 4-H_a), 0.87 (d, $^3J_{4b,3}$ = 6.9 Hz, 3 H, 4-H_b), 1.60 (dd, $^2J_{19a,19b}$ = 14.7 Hz, $^3J_{19a,18}$ = 4.2 Hz, 1 H, 19-H_a), 2.09 (m, 1 H, 3-H), 2.63 (m, 1 H, 19-H_b), 2.90 (s, 3 H, 15-H), 2.97 (m, 2 H, 7-H), 3.07 (dd, $^3J_{18,19a}$ = 9.4 Hz, $^3J_{18,19b}$ = 4.2 Hz, 1 H, 18-H), 3.68 (s, 3 H, 16-H), 4.50 (ddd, $^3J_{12,13}$ = 5.3 Hz, $^4J_{12,14a}$ = $^4J_{12,14b}$ = 1.4 Hz, 2 H, 12-H), 4.52 (d, $^3J_{2,3}$ = 4.9 Hz, 1 H, 2-H), 4.64 (dd, $^3J_{6,7a}$ = 10.0 Hz, $^3J_{6,7b}$ = 4.6 Hz, 1 H, 6-H), 5.25 (ddt, $^3J_{14a,13}$ = 10.5 Hz, $^2J_{14a,14b}$ = $^4J_{14a,12}$ = 1.4 Hz, 1 H, 14-H_a), 5.27 (m, 1 H, 18-H), 5.38 (ddt, $^3J_{14b,13}$ = 17.3 Hz, $^2J_{14b,14a}$ = $^4J_{14b,12}$ = 1.6 Hz, 1 H, 14-H_b), 6.02 (ddt, $^3J_{13,14b}$ = 17.2 Hz, $^3J_{13,14a}$ = 10.5 Hz, $^3J_{13,12}$ = 5.4 Hz, 1 H, 13-H), 6.83 – 6.88 (sh, 3 H, 10-H, 23-H), 7.01 (d, $^3J_{9,10}$ = 8.7 Hz, 2 H, 9-H), 7.13 – 7.32 (sh, 4 H, 21-H, 22-H), 8.65 (d, $^3J_{NH,2}$ = 9.0 Hz, 1 H, NH_a).

Sichtbare Signale des Nebenrotamers:

δ = 0.85 (d, $^3J_{4a,3}$ = 6.9 Hz, 3 H, 4-H_a), 2.88 (s, 3 H, 15-H), 3.22 (dd, $^2J_{7a,7b}$ = 14.4 Hz, $^3J_{7a,6}$ = 7.1 Hz, 1 H, 7-H_a), 3.21 (m, 1 H, 7-H_b), 3.69 (s, 3 H, 16-H), 4.20 (m, 1 H, 6-H), 4.42 (dd, $^3J_{2,NH}$ = 8.7 Hz, $^3J_{2,3}$ = 5.2 Hz, 1 H, 2-H), 4.46 (ddd, $^3J_{12,13}$ = 5.3 Hz, $^4J_{12,14a}$ = $^4J_{12,14b}$ = 1.5 Hz, 2 H, 12-H), 5.36 (ddt, $^3J_{14b,13}$ = 17.2 Hz, $^2J_{14b,14a}$ = $^3J_{14b,12}$ = 1.6 Hz, 1 H, 14-H_b), 5.81 (ddt, $^3J_{13,14b}$ = 17.3 Hz, $^3J_{13,14a}$ = 10.6 Hz, $^3J_{13,12}$ = 5.3 Hz, 1 H, 13-H), 6.47 (d, $^3J_{NH,2}$ = 8.5 Hz, 1 H, NH_a), 6.79 (d, $^3J_{10,9}$ = 8.7 Hz, 2 H, 10-H), 7.09 (d, $^3J_{9,10}$ = 8.6 Hz, 2 H, 9-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃)

δ = 17.4 (q, 4-C_b), 17.9 (q, 4-C_a), 29.0 (q, 15-C), 31.2 (d, 3-C), 32.3 (t, 7-C), 41.6 (t, 19-C), 52.3 (q, 16-C), 53.4 (d, 18-C), 57.3 (d, 2-C), 62.1 (d, 6-C), 69.0 (t, 12-C), 115.2

(d, 10-C), 118.0 (t, 14-C), 126.8 (s, 8-C), 127.1, 127.4, 129.2, 129.4, 129.5 (3 d, 21-C, 22-C, 23-C), 130.2 (d, 9-C), 133.4 (d, 13-C), 138.1 (s, 20-C), 157.8 (s, 11-C), 170.0 (s, 5-C), 172.8, 176.2 (2 s, 1-C, 17-C).

Sichtbare Signale des Nebenrotamers:

$\delta = 31.3$ (q, 15-C), 36.0 (t, 7-C), 40.9 (t, 19-C), 31.3 (q, 16-C), 52.3 (d, 2-C), 115.0 (d, 10-C), 118.0 (t, 14-C), 130.1 (d, 9-C), 133.2 (d, 13-C), 136.4 (s, 20-C), 158.5 (s, 11-C), 173.3 (s, 1-C/17-C).

MS (ESI)	berechnet	gefunden
C ₂₈ H ₃₈ N ₃ O ₅ [M+H] ⁺	496.28	496.35

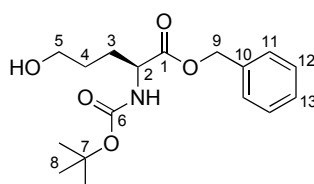
Optische Drehung

$[\alpha]_D^{20} = -42.5^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl₃)

N,N-Di-*tert*-Butoxycarbonyl-5-hydroxy-(*S*)-norvalin-benzylester (**17a**)

Gemäß AAV 5 wurden 525 mg (1.0 Äq., 1.56 mmol) Boc-(*S*)-Glutaminsäurebenzylester in THF gelöst und bei -20°C mit 188 μL (1.1 Äq., 1.71 mmol) NMM und 164 μL (1.1 Äq., 1.71 mmol) Ethylchloroformiat versetzt. Nach 20 Minuten wurde das Reaktionsgemisch auf -50°C abgekühlt und diesem 58.8 mg (1.0 Äq., 1.56 mmol) Natriumborhydrid sowie 1 mL Wasser zugegeben. Nach beschriebener Aufarbeitung und anschließender säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EE 7:3→EE) konnten 503 mg (1.56 mmol, quant.) des Alkohols **17a** als farbloses Öl erhalten werden.

$R_f(\mathbf{17a}) = 0.24$ (PE/EE 1:1)



17a

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

Rotamerenverhältnis: 76:24

$\delta = 1.36$ (s, 9 H, 8-H), 1.44 (m, 2 H, 4-H), 1.58 (m, 1 H, 3-H_a), 1.74 (m, 1 H, 3-H_b), 3.97 (ddd, ³J_{2,3a} = 8.5 Hz, ³J_{2,NH} = 8.3 Hz, ³J_{2,3b} = 5.4 Hz, 1 H, 2-H), 4.42 (br s, 1 H, OH), 5.07 (d, ²J_{9a,9b} = 12.6 Hz, 1 H, 9-H_a), 5.14 (d, ²J_{9b,9a} = 12.7 Hz, 1 H, 9-H_b), 7.28 (d, ³J_{NH,2} = 7.8 Hz, 1 H, NH), 7.30 – 7.39 (sh, 5 H, 11-H, 12-H, 13-H).

Das Signal von 5-H liegt unter dem Wassersignal bei 3.34 ppm

^{13}C -NMR (101 MHz, DMSO- d_6)

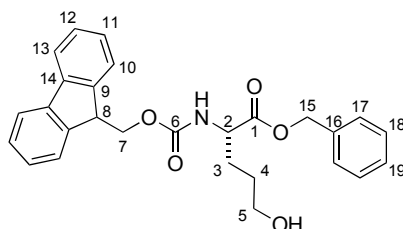
$\delta = 28.2$ (t, 4-C), 28.2 (q, 8-C), 28.9 (t, 3-C), 53.6 (d, 2-C), 60.1 (t, 5-C), 65.7 (t, 9-C), 78.2 (s, 7-C), 127.7 (d, 11-C/12-C), 128.0 (d, 13-C), 128.4 (d, 11-C/12-C), 136.1 (s, 10-C), 155.6 (s, 6-C), 172.6 (s, 1-C).

HRMS (CI)	berechnet	gefunden
$\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	290.1962	290.1929

***N*-Fluorenylmethoxycarbonyl-5-hydroxy-(*S*)-norvalin-benzylester (17b)**

Gemäß AAV 5 wurden 294 mg (1.0 Äq., 607 μmol) *N*-Fmoc-(*S*)-Glutaminsäure-benzylester in THF (0.1 M) gelöst und bei -20 °C mit 82 μL (1.4 Äq., 850 μmol) Ethylchloroformiat und 118 μL (1.4 Äq., 850 μmol) Triethylamin versetzt. Nach 20 Minuten wurde das Reaktionsgemisch auf -50 °C abgekühlt und 69 mg (3.0 Äq., 1.82 mmol) Natriumborhydrid und 0.5 mL Wasser zugegeben. Nach beschriebener Aufarbeitung und anschließender säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EE 1:1) konnten 232 mg (521 μmol , 86%) des Alkohols **17b** als farbloses Öl erhalten werden.

$R_f(\mathbf{17b}) = 0.20$ (PE/EE 1:1)

**17b** **^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3)**

$\delta = 1.55$ (m, 2 H, 4-H), 1.77 (m, 1 H, 3- H_a), 1.94 (m, 1 H, 3- H_b), 3.61 (t, $^3J_{5,4} = 6.1$ Hz, 2 H, 5-H), 4.19 (t, $^3J_{8,7} = 7.0$ Hz, 1 H, 8-H), 4.38 (d, $^3J_{7,8} = 7.0$ Hz, 2 H, 7-H), 4.45 (ddd, $^3J_{2,\text{NH}} = 7.9$ Hz, $^3J_{2,3a} = 7.8$ Hz, $^3J_{2,3b} = 5.4$ Hz, 1 H, 2-H), 5.14 (d, $^2J_{15a,15b} = 12.2$ Hz, 1 H, 15- H_a), 5.19 (d, $^2J_{15b,15a} = 12.2$ Hz, 1 H, 15- H_b), 5.54 (d, $^3J_{\text{NH},2} = 8.2$ Hz, 1 H, NH), 7.29 (dd, $^3J_{11,10} = ^3J_{11,12} = 7.4$ Hz, 2 H, 11-H), 7.32 – 7.35 (sh, 5 H, 17-H, 18-H, 19-H), 7.38 (dd, $^3J_{12,13} = ^3J_{12,11} = 7.5$ Hz, 2 H, 12-H), 7.58 (d, $^3J_{10,11} = 7.4$ Hz, 2 H, 10-H), 7.75 (d, $^3J_{13,12} = 7.5$ Hz, 2 H, 13-H).

 ^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3)

$\delta = 28.3$ (t, 4-C), 29.5 (t, 3-C), 47.4 (d, 8-C), 53.8 (d, 2-C), 62.3 (t, 5-C), 67.2 (t, 7-C), 67.5 (t, 15-C), 120.2 (d, 13-C), 125.3 (d, 10-C), 127.3 (d, 11-C), 127.9 (d, 12-C), 128.6,

128.7, 128.8 (3 d, 17-C, 18-C, 19-C), 135.4 (s, 16-C), 141.5 (s, 14-C), 143.9 (s, 9-C), 156.2 (s, 6-C), 172.5 (s, 1-C).

UHRMS (ESI)	berechnet	gefunden
C ₂₇ H ₂₈ NO ₅ [M+H] ⁺	446.1962	446.1966

Elementaranalyse

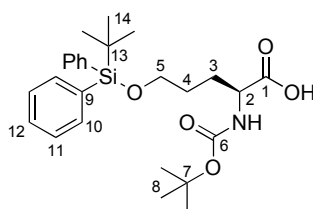
C ₂₇ H ₂₇ NO ₅	berechnet:	C 72.79	H 6.11	N 3.14
(445.51)	gefunden:	C 72.40	H 6.26	N 3.11

Optische Drehung

$$[\alpha]_D^{20} = +4.9^\circ \quad (c = 1.5, \text{CHCl}_3)$$

N,N-Di-*tert*-Butoxycarbonyl-5-*O*-*tert*-butyldiphenylsilyl-(*S*)-norvalin (18a)

503 mg (1.0 Äq., 1.56 mmol) des Alkohols **17a** wurde in DMF (0.3 M) gelöst und anschließend mit 233 mg (2.2 Äq., 3.42 mmol) Imidazol und 879 μL (2.2 Äq., 3.42 mmol) TBDPS-Chlorid versetzt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, anschließend wurde Wasser zugegeben und die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert (3 x). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 M KHSO₄-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde anschließend in Methanol gelöst (0.5 M) und mit 17 mg (10 mol%, 156 μmol) Palladium auf Kohle (10%-ig) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde unter H₂-Atmosphäre (1 bar) für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach beschriebener Aufarbeitung und anschließender säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EE 7:3 + 1 vol% AcOH) konnten 158 mg (333 μmol , 21%) des silyl-geschützten Alkohols **18a** als farbloses Öl erhalten werden.



18a

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

Rotamerenverhältnis: 75:24

δ = 1.09 (s, 9 H, 14-H), 1.43 (s, 9 H, 8-H), 1.62 (m, 2 H, 4-H), 1.79 (m, 1 H, 3-H_a), 1.98 (m, 1 H, 3-H_b), 3.66 (t, ³J_{5,4} = 6.0 Hz, 2 H, 5-H), 4.30 (m, 1 H, 2-H), 5.12 (d, ³J_{NH,2} = 7.7 Hz, 1 H, NH), 7.33 – 7.43 (sh, 6 H, 11-H, 12-H), 7.64 (dd, ³J_{10,11} = 7.6 Hz, ⁴J_{10,12} = 1.3 Hz, 4 H, 10-H).

Sichtbare Signale des Nebenrotamers:

$\delta = 4.16$ (br s, 1 H, 2-H), 6.05 (br s, 1 H, NH).

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3)

$\delta = 19.4$ (s, 13-C), 27.1 (q, 14-C), 28.5 (t, 4-C), 28.5 (q, 8-C), 28.9 (t, 3-C), 53.5 (d, 2-C), 63.3 (t, 5-C), 80.4 (s, 7-C), 127.9 (d, 12-C), 129.9 (d, 11-C), 133.9 (s, 9-C), 135.8 (d, 10-C), 155.9 (s, 6-C), 177.3 (s, 1-C).

Sichtbare Signale des Nebenrotamers:

$\delta = 19.2$ (s, 13-C), 54.6* (d, 2-C).

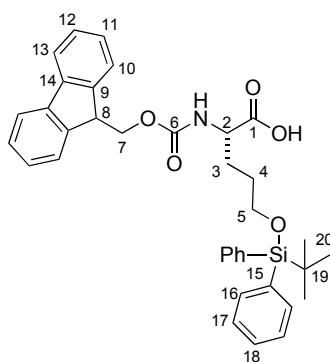
HRMS (CI)	berechnet	gefunden
$\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{NO}_5\text{Si} [\text{M}+\text{H}]^+$	472.2514	472.2477

Optische Drehung

$[\alpha]_D^{20} = +11.4^\circ$ ($c = 0.7$, CHCl_3)

***N*-Fluorenylmethoxycarbonyl-5-*O*-*tert*-butyldiphenylsilyl-(*S*)-norvalin (18b)**

232 mg (1.0 Äq., 521 μmol) des Alkohols **17b** wurden in Dichlormethan (0.3 M) gelöst und anschließend mit 156 mg (4.4 Äq., 2.29 mmol) Imidazol und 300 μL (2.2 Äq., 1.15 mmol) TBDPS-Chlorid versetzt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, anschließend auf 1/3 eingengt und mit Ethylacetat verdünnt. Die organische Phase wurde mit 1 M KHSO_4 -Lösung und ges. NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde gemäß AAV 4 in Ethylacetat gelöst (0.5 M) und mit 65.5 mg (10 mol%, 52.1 μmol) Palladium auf Kohle (10%-ig) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde unter H_2 -Atmosphäre (1 bar) für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EE 7:3 + 1 vol% AcOH) konnten 269 mg (453 μmol , 87%) der Säure **18b** als farbloses Öl erhalten werden.



18b

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

δ = 0.99 (s, 9 H, 20-H), 1.60 (m, 2 H, 4-H), 1.70 (m, 1 H, 3-H_a), 1.87 (m, 1 H, 3-H_b), 3.65 (m, 2 H, 5-H), 3.97 (ddd, $^3J_{2,\text{NH}} = ^3J_{2,3a} = 8.7$ Hz, $^3J_{2,3b} = 5.0$ Hz, 1 H, 2-H), 4.22 (m, 1 H, 8-H), 4.28 (m, 2 H, 7-H), 7.31 (dd, $^3J_{11,10} = ^3J_{11,12} = 7.3$ Hz, 2 H, 11-H), 7.34 – 7.49 (sh, 8 H, 12-H, 17-H, 18-H), 7.61 (dd, $^3J_{16,17} = 6.2$ Hz, $^4J_{16,18} = 1.1$ Hz, 4 H, 16-H), 7.66 (d, $^3J_{\text{NH},2} = 8.1$ Hz, 1 H, NH), 7.72 (dd, $^3J_{10,11} = 7.4$ Hz, $^4J_{10,12} = 1.3$ Hz, 2 H, 10-H), 7.89 (d, $^3J_{13,12} = 7.5$ Hz, 2 H, 13-H), 12.53 (br s, 1 H, COOH).

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆)

δ = 18.8 (s, 19-C), 26.6 (q, 20-C), 27.3 (t, 3-C), 28.6 (t, 4-C), 46.7 (d, 8-C), 53.5 (d, 2-C), 62.9 (t, 5-C), 65.6 (t, 7-C), 120.1 (d, 13-C), 125.3 (d, 10-C), 127.0 (d, 11-C), 127.6 (d, 12-C), 127.9 (d, 17-C), 129.8 (d, 18-C), 133.2 (s, 15-C), 135.0 (d, 16-C), 140.7 (s, 14-C), 143.8 (s, 9-C), 156.1 (s, 6-C), 173.9 (s, 1-C).

HRMS (CI)	berechnet	gefunden
C ₃₆ H ₄₀ NO ₅ Si [M+H] ⁺	594.2670	594.2658

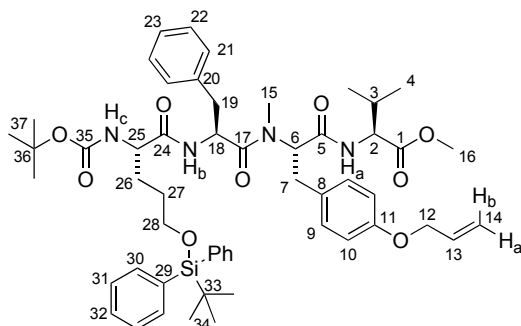
Elementaranalyse

C ₃₆ H ₃₉ NO ₅ Si	berechnet:	C 72.82	H 6.62	N 2.36
(593.78)	gefunden:	C 72.57	H 6.93	N 2.21

***N*-tert-Butoxycarbonyl-5-*O*-tert-butyldiphenylsilyl-(*S*)-norvalyl-(*S*)-phenylalanyl-*N*-methyl-*O*-allyl-(*S*)-tyrosyl-(*S*)-valin-methylester (19)**

50 mg (1.1 Äq., 94 μmol) der Säure **18a** wurden in Dichlormethan (1 M) bei 0 °C gelöst und mit 20.3 mg (1.2 Äq., 106 μmol) EDC und 16.6 mg (1.3 Äq., 108 μmol) HOBt versetzt. Nach 10 Minuten erfolgte die Zugabe von 50 mg (1.0 Äq., 85 μmol) des Tripeptids **16** und 38.5 μL (2.6 Äq., 220 μmol) DIPEA. Die Reaktionslösung wurde über Nacht gerührt und auf Raumtemperatur erwärmt, anschließend mit Ethylacetat verdünnt und

mit 1 M KHSO₄-Lösung versetzt. Die org. Phase wurde mit 1 M KHSO₄-Lösung, Wasser, ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel unter reduziertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EE 8:2) konnten 49.5 mg (52 μmol, 62%) des Tetrapeptids **19** als farbloses Öl erhalten werden.

**19**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

Rotamerenverhältnis: 63:37

δ = 0.86 (d, ³*J*_{4a,3} = 6.9 Hz, 3 H, 4-H_a), 0.92 (d, ³*J*_{4b,3} = 6.8 Hz, 3 H, 4-H_b), 1.00 (s, 9 H, 34-H), 1.36 (s, 9 H, 37-H), 1.47 – 1.82 (sh, 5 H, 26-H, 27-H, 19-H_a), 2.12 (dq, ³*J*_{3,2} = 13.5 Hz, ³*J*_{3,4} = 6.7 Hz, 1 H, 3-H), 2.53 (dd, ²*J*_{19b,19a} = 14.1 Hz, ³*J*_{19b,18} = 10.6 Hz, 1 H, 19-H_b), 2.69 (m, 1 H, 7-H_a), 2.90 (s, 3 H, 15-H), 3.08 (dd, ²*J*_{7b,7a} = 14.6 Hz, ³*J*_{7b,6} = 4.2 Hz, 1 H, 7-H_b), 3.51 (m, 2 H, 28-H), 3.68 (s, 3 H, 16-H), 3.95 (m, 1 H, 25-H), 4.19 (ddt, ²*J*_{12a,12b} = 12.9 Hz, ³*J*_{12a,13} = 5.1 Hz, ⁴*J*_{12a,14} = 1.4 Hz, 1 H, 12-H_a), 4.28 (ddt, ²*J*_{12b,12a} = 12.8 Hz, ³*J*_{12b,13} = 5.3 Hz, ⁴*J*_{12b,14} = 1.4 Hz, 1 H, 12-H_b), 4.37 (dd, ³*J*_{2,3} = 13.9 Hz, ³*J*_{2,NH} = 7.8 Hz, 1 H, 2-H), 4.59 (ddd, ³*J*_{18,19b} = 10.7 Hz, ³*J*_{18,NH} = 6.7 Hz, ³*J*_{18,19a} = 4.3 Hz, 1 H, 18-H), 4.90 (br s, 1 H, NH_c), 5.02 (dd, ³*J*_{6,7a} = 10.0 Hz, ³*J*_{6,7b} = 4.4 Hz, 1 H, 6-H), 5.11 (ddt, ³*J*_{14a,13} = 10.5 Hz, ²*J*_{14a,14b} = ⁴*J*_{14a,12} = 1.3 Hz, 1 H, 14-H_a), 5.20 (ddt, ³*J*_{14b,13} = 17.3 Hz, ²*J*_{14b,14a} = ⁴*J*_{14b,12} = 1.5 Hz, 1 H, 14-H_b), 5.83 (ddt, ³*J*_{13,14b} = 17.0 Hz, ³*J*_{13,14a} = 10.5 Hz, ³*J*_{13,12} = 5.3 Hz, 1 H, 13-H), 6.73 (d, ³*J*_{NH,18} = 6.7 Hz, 1 H, NH_b), 6.72 (d, ³*J*_{10,9} = 8.5 Hz, 2 H, 10-H), 6.89 (d, ³*J*_{21,22} = 7.1 Hz, 2 H, 21-H), 7.03 (d, ³*J*_{9,10} = 8.5 Hz, 2 H, 9-H), 7.07 – 7.24 (sh, 3 H, 22-H, 23-H), 7.31 – 7.44 (sh, 6 H, 31-H, 32-H), 7.61 (m, 4 H, 30-H), 8.03 (br s, 1 H, NH_a).

Sichtbare Signale des Nebenrotamers:

δ = 0.78 (d, ³*J*_{4a,3} = 6.8 Hz, 3 H, 4-H_a), 0.84 (d, ³*J*_{4b,3} = 6.9 Hz, 3 H, 4-H_b), 1.03 (s, 9 H, 34-H), 1.43 (s, 9 H, 37-H), 2.05 (m, 1 H, 3-H), 2.80 (dd, ²*J*_{19a,19b} = 13.8 Hz, ³*J*_{19a,18} = 7.2 Hz, 1 H, 19-H_a), 2.85 (s, 3 H, 15-H), 3.01 (dd, ²*J*_{19b,19a} = 13.5 Hz, ³*J*_{19b,18} = 6.8 Hz, 1 H, 19-H_b), 3.21 (m, ²*J*_{7b,7a} = 14.2 Hz, ³*J*_{7b,6} = 8.6 Hz, 1 H, 7-H_b),

3.60 (m, 2 H, 28-H), 3.66 (s, 3 H, 16-H), 4.45 (ddd, ${}^3J_{12,13} = 5.3$ Hz, ${}^4J_{12,14a} = {}^4J_{12,14b} = 1.4$ Hz, 2 H, 12-H), 5.15 (m, 1 H, 6-H), 5.22 (ddt, ${}^3J_{14a,13} = 10.5$ Hz, ${}^2J_{14a,14b} = {}^4J_{14a,12} = 1.4$ Hz, 1 H, 14-H_a), 5.35 (ddt, ${}^3J_{14b,13} = 17.1$ Hz, ${}^2J_{14b,14a} = {}^4J_{14b,12} = 1.5$ Hz, 1 H, 14-H_b), 5.98 (ddt, ${}^3J_{13,14b} = 17.0$ Hz, ${}^3J_{13,14a} = 10.5$ Hz, ${}^3J_{13,12} = 5.3$ Hz, 1 H, 13-H), 6.31 (d, ${}^3J_{\text{NH},2} = 8.6$ Hz, 1 H, NH_a), 6.67 (d, ${}^3J_{\text{NH},18} = 8.2$ Hz, 1 H, NH_b), 6.76 (d, ${}^3J_{10,9} = 8.4$ Hz, 2 H, 10-H), 7.04 (d, ${}^3J_{9,10} = 8.5$ Hz, 2 H, 9-H).

${}^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3)

$\delta = 19.3$ (q, 4-C_a), 19.4 (q, 4-C_b), 25.6 (s, 33-C), 27.1 (q, 34-C), 28.2 (t, 27-C), 28.5 (q, 37-C), 28.7 (t, 26-C), 29.8* (q, 15-C), 30.6 (d, 3-C), 33.9 (t, 7-C), 36.6* (t, 19-C), 49.1 (d, 18-C), 52.1* (q, 16-C), 54.4* (d, 25-C), 58.5 (d, 2-C), 62.6 (d, 6-C), 63.4 (t, 28-C), 68.9 (t, 12-C), 80.7 (s, 36-C), 115.6 (d, 10-C), 117.8 (t, 14-C), 127.9 (d, 31-C), 128.8 (d, 22-C), 129.0 (d, 21-C), 129.6 (d, 23-C), 129.9 (d, 32-C), 130.6 (d, 9-C), 133.3 (d, 13-C), 135.7 (d, 30-C), 136.0 (s, 20-C), 156.2 (s, 35-C), 157.8 (s, 11-C), 167.5, 169.4 (s, 5-C/17-C/24-C), 173.0 (s, 1-C), 175.7 (s, 5-C/17-C/24-C).

Die Signale von 8-C und 29-C sind nicht sichtbar.

Sichtbare Signale des Nebenrotamers:

$\delta = 18.2$ (q, 4-C_a), 19.2 (q, 4-C_b), 27.1 (q, 34-C), 28.5 (q, 37-C), 28.8 (t, 26-C), 31.3* (d, 3-C), 31.8* (q, 15-C), 33.5* (t, 7-C), 38.7* (t, 19-C), 50.5* (d, 18-C), 52.3* (q, 16-C), 57.5 (d, 2-C), 59.1* (d, 6-C), 63.5* (t, 28-C), 69.0 (t, 12-C), 80.0 (s, 36-C), 115.1 (d, 10-C), 117.9 (t, 14-C), 129.0 (d, 21-C), 129.0 (d, 22-C/23-C), 130.2 (d, 9-C), 133.9 (d, 13-C), 135.8 (d, 30-C), 136.7 (s, 20-C), 155.1 (s, 35-C), 157.6 (s, 11-C).

HRMS (CI)

	berechnet	gefunden
$\text{C}_{49}\text{H}_{65}\text{N}_4\text{O}_7\text{Si}$ [M-Boc+H] ⁺	849.4617	849.4618

Optische Drehung

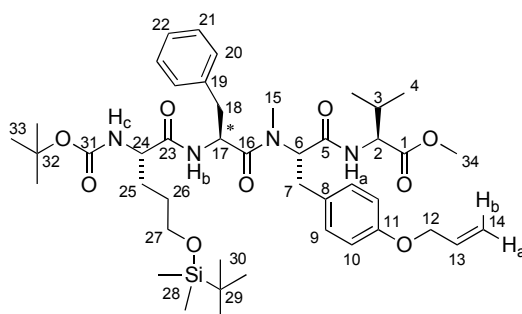
$[\alpha]_D^{20} = -97.0^\circ$ ($c = 0.8$, CHCl_3)

N-tert-Butoxycarbonyl-5-*O-tert*-butyldimethylsilyl-*(S)*-norvalyl-*(S)*-phenylalanyl-*N*-methyl-*O*-allyl-*(S)*-tyrosyl-*(S)*-valin-methylester (19a)

1.0 Äq. der Säure **24a** und 1.1 Äq. des Hydrochlorids **14** wurden unter N₂-Atmosphäre in Dichlormethan (0.1 M) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend folgte die Zugabe von 1.71 g (1.4 Äq., 3.28 mmol) PyBOP und 0.78 mL (3.0 Äq., 4.48 mmol) DIPEA. Die Reaktion wurde über Nacht gerührt und auf Raumtemperatur erwärmt. Der Ansatz wurde mit Ethylacetat verdünnt und mit 1 M KHSO₄-Lösung versetzt. Die org. Phase wurde mit 1 M KHSO₄-Lösung, Wasser, ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung

gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel unter reduziertem Druck entfernt. Nach Aufreinigung mittels Flashchromatograph konnten 1.10 g (1.34 mmol, 45%, *dr* 69:31) des Tetrapeptids **19a** als farbloses Öl erhalten werden.

$R_f(\mathbf{19a}) = 0.44$ (PE/EE 1:1)



19a

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6 , 373 K)

Diastereomerenverhältnis: 85:15 (die Signale des Nebendiastereomers sind nicht explizit aufgeführt)

$\delta = 0.05$ (s, 6 H, 28-H), 0.87 – 0.93 (sh, 15 H, 4-H, 30-H), 1.41 (s, 9 H, 33-H), 1.45 (m, 2 H, 26-H), 1.52 (m, 1 H, 25- H_a), 1.63 (m, 1 H, 25- H_b), 2.07 (dq, $^3J_{3,2} = ^3J_{3,4} = 6.8$ Hz, 1 H, 3-H), 2.88 (s, 3 H, 15-H), 3.15 (dd, $^2J_{18b,18a} = 14.3$ Hz, $^3J_{18b,17} = 6.7$ Hz, 1 H, 18- H_b), 3.56 (t, $^3J_{27,26} = 6.0$ Hz, 2 H, 27-H), 3.64 (s, 3 H, 34-H), 3.93 (m, 1 H, 24-H), 4.21 (dd, $^3J_{2,\text{NH}} = 8.1$ Hz, $^3J_{2,3} = 6.2$ Hz, 1 H, 2-H), 4.49 (d, $^3J_{12,13} = 4.8$ Hz, 2 H, 12-H), 4.91 (m, 1 H, 6-H), 5.09 (br s, 1 H, 17-H), 5.20 (ddt, $^3J_{14a,13} = 10.6$ Hz, $^2J_{14a,14b} = ^4J_{14a,12} = 1.4$ Hz, 1 H, 14- H_a), 5.34 (ddt, $^3J_{14b,13} = 17.3$ Hz, $^2J_{14b,14a} = ^4J_{14b,12} = 1.5$ Hz, 1 H, 14- H_b), 6.00 (m, 1 H, 13-H), 6.06 (br s, 1 H, NH_c), 6.82 (d, $^3J_{10,9} = 8.7$ Hz, 2 H, 10-H), 7.11 (d, $^3J_{9,10} = 8.6$ Hz, 2 H, 9-H), 7.13 – 7.19 (sh, 4 H, 21-H, 22-H, NH_b), 7.21 (d, $^3J_{20,21} = 7.1$ Hz, 2 H, 20-H), 7.54 (br s, 1 H, NH_a).

Die Signale der Protonen 7 und 18a liegen unter dem Wassersignal bei 2.76 ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO-d_6 , 373 K)

$\delta = -5.3$ (q, 28-C), 18.0 (s, 29-C), 18.4 (q, 4- C_a), 18.9 (q, 4- C_b), 25.8 (q, 30-C), 28.2 (q, 33-C), 28.5, 28.7 (2 t, 25-C, 26-C), 29.1 (q, 15-C), 29.7 (d, 3-C), 33.3 (t, 18-C), 36.1 (t, 7-C), 48.9 (d, 6-C), 51.6 (q, 34-C), 54.1 (d, 24-C), 57.5 (d, 2-C), 60.9 (d, 17-C), 62.2 (t, 27-C), 68.1 (t, 12-C), 78.1 (s, 32-C), 114.3 (d, 10-C), 117.1 (t, 14-C), 126.2 (d, 22-C), 127.9, 129.2, 130.5 (3 d, 9-C, 20-C, 21-C), 133.7 (d, 13-C), 136.9 (s, 19-C), 155.1 (s, 31-C), 156.9 (s, 11-C), 170.5, 171.3, 171.6, 172.6 (4 s, 1-C, 5-C, 16-C, 23-C).

Das Signal von 8-C ist nicht sichtbar.

HRMS (CI)	berechnet	gefunden
C ₃₉ H ₆₁ N ₄ O ₇ Si [M-Boc+H] ⁺	725.4304	725.4303

Elementaranalyse

C ₄₄ H ₆₈ N ₄ O ₉ Si	berechnet:	C 64.05	H 8.31	N 6.79
(825.12)	gefunden:	C 64.02	H 8.02	N 6.79

HPLC-MS (Luna, ACN/H₂O+HCOOH (0.1%) 5:95→90:10, 0.8 mL/min, 190 nm)

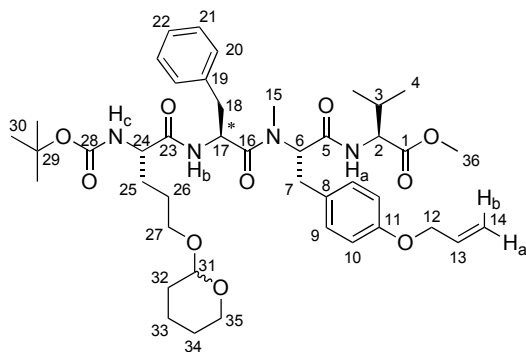
(*S,S,S,S*)-**19a**: $t_R = 11.2$ min (69%)

(*S,R,S,S*)-**19a**: $t_R = 11.6$ min (31%)

***N*-tert-Butoxycarbonyl-5-*O*-tetrahydropyranyl-(*S*)-norvalyl-(*S*)-phenylalanyl-*N*-methyl-*O*-allyl-(*S*)-tyrosyl-(*S*)-valin-methylester (**19b**)**

364 mg (1.0 Äq., 442 μ mol) des Tetrapeptids **19a** wurden in THF (1 M) gelöst und bei 0 °C mit 442 μ L (1.0 Äq., 442 μ mol) einer TBAF-Lösung in THF (1 M) versetzt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wurde die Reaktion mit Wasser verdünnt und die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde in Dichlormethan (0.25 M) gelöst und mit 11.1 mg (0.1 Äq., 44 μ mol) PPTS versetzt. Anschließend folgte die Zugabe von 44.5 μ L (1.1 Äq., 486 μ mol) 3,4-Dihydropyran. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wurde die Reaktionslösung auf Isolute aufgezogen und säulen-chromatographisch aufgereinigt (PE/EE 7:3→1:1). Es konnten 258 mg (325 μ mol, 73%) des umgeschützten Tetrapeptids **19b** als farbloses Öl erhalten werden.

$R_f(\mathbf{19b}) = 0.46$ (PE/EE 1:1)



19b

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)*Rotamerenverhältnis: 67:33*

$\delta = 0.89$ (d, $^3J_{4a,3} = 6.9$ Hz, 3 H, 4- H_a), 0.90 (d, $^3J_{4b,3} = 6.8$ Hz, 3 H, 4- H_b), 1.36 (s, 9 H, 30-H), 1.38 – 1.86 (sh, 11 H, 18- H_a , 25-H, 26-H, 32-H, 33-H, 34-H), 2.14 (dq, $^3J_{3,2} = ^3J_{3,4a} = ^3J_{3,4b} = 6.8$ Hz, 1 H, 3-H), 2.59 (dd, $^2J_{18b,18a} = 15.3$ Hz, $^3J_{18b,17} = 10.9$ Hz, 1 H, 18- H_b), 2.68 (m, 1 H, 7- H_a), 2.89 (s, 3 H, 15-H), 3.07 (dd, $^2J_{7b,7a} = 15.5$ Hz, $^3J_{7b,6} = 4.7$ Hz, 1 H, 7- H_b), 3.28 – 3.53 (sh, 2 H, 27- H_a , 35- H_a), 3.70 (s, 3 H, 36-H), 3.72 – 3.89 (sh, 2 H, 27- H_b , 35- H_b), 4.34 – 4.41 (sh, 2 H, 2-H, 24-H), 4.43 – 4.51 (sh, 3 H, 12-H, 31-H), 4.63 (m, 1 H, 17-H), 5.04 (m, 1 H, 6-H), 5.16 (m, 2 H, 14-H), 5.83 (ddt, $^3J_{13,14b} = 17.2$ Hz, $^3J_{13,14a} = 10.6$ Hz, $^3J_{13,12} = 5.2$ Hz, 1 H, 13-H), 6.31 (d, $^3J_{\text{NH},24} = 8.3$ Hz, 1 H, NH_c), 6.64 (d, $^3J_{\text{NH},17} = 5.1$ Hz, 1 H, NH_b), 6.71 (d, $^3J_{10,9} = 8.6$ Hz, 2 H, 10-H), 6.92 (d, $^3J_{22,21} = 7.0$ Hz, 1 H, 22-H), 7.01 (d, $^3J_{9,10} = 8.6$ Hz, 2 H, 9-H), 7.11 – 7.27 (sh, 4 H, 20-H, 21-H), 8.10 (br s, 1 H, NH_a).

Sichtbare Signale des Nebenrotamers:

$\delta = 0.79$ (d, $^3J_{4a,3} = 6.9$ Hz, 3 H, 4- H_a), 0.84 (d, $^3J_{4b,3} = 6.9$ Hz, 3 H, 4- H_b), 1.42 (s, 9 H, 30-H), 2.02 (m, 1 H, 3-H), 2.81 (dd, $^2J_{18a,18b} = 13.9$ Hz, $^3J_{18a,17} = 6.9$ Hz, 1 H, 18- H_a), 2.85 (s, 3 H, 15-H), 3.01 (dd, $^2J_{18b,18a} = 13.7$ Hz, $^3J_{18b,17} = 6.8$ Hz, 1 H, 18- H_b), 3.20 (dd, $^2J_{7b,7a} = 14.3$ Hz, $^3J_{7b,6} = 8.2$ Hz, 1 H, 7- H_b), 3.67 (s, 3 H, 36-H), 4.17 (m, 1 H, 12- H_a), 4.26 (m, 1 H, 12- H_b), 4.38 (m, 1 H, 2-H), 4.55 (m, 1 H, 31-H), 5.23 (m, 1 H, 14- H_a), 5.36 (ddt, $^3J_{14b,13} = 17.2$ Hz, $^2J_{14b,14a} = ^3J_{14b,12} = 1.5$ Hz, 1 H, 14- H_b), 6.01 (ddt, $^3J_{13,14b} = 17.2$ Hz, $^3J_{13,14a} = 10.6$ Hz, $^3J_{13,12} = 5.3$ Hz, 1 H, 13-H), 6.78 (d, $^3J_{10,9} = 8.4$ Hz, 2 H, 10-H), 7.05 (d, $^3J_{9,10} = 8.6$ Hz, 2 H, 9-H).

 $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3)

$\delta = 19.2$ (q, 4- C_a), 19.3 (q, 4- C_b), 19.9 (t, 33-C), 25.5 (t, 34-C), 25.7 (t, 26-C), 28.5 (q, 30-C), 29.8 (q, 15-C), 30.6 (d, 3-C), 30.8 (t, 32-C), 30.9 (t, 25-C), 33.8 (t, 7-C), 36.5 (t, 18-C), 49.1 (d, 17-C), 52.1 (q, 36-C), 57.5 (d, 2-C), 58.5 (d, 24-C), 62.6 (d, 6-C), 62.7 (t, 27-C), 67.6 (t, 35-C), 68.9 (t, 12-C), 99.4 (d, 31-C), 115.0 (d, 10-C), 117.7 (t, 14-C), 127.0 (d, 22-C), 128.7, 128.9 (2 d, 20-C, 21-C), 129.9 (s, 8-C), 130.6 (d, 9-C), 133.3 (d, 13-C), 136.4 (s, 19-C), 157.8 (s, 11-C), 169.4, 172.0, 173.1, 173.2 (4 s, 1-C, 5-C, 16-C, 23-C).

Die Signale von 28-C und 29-C sind nicht sichtbar.

Sichtbare Signale des Nebenrotamers:

$\delta = 18.2$ (q, 4- C_a), 18.5 (q, 4- C_b), 20.0 (t, 33-C), 25.6 (t, 34-C), 28.5 (q, 30-C), 31.3 (q, 15-C), 33.6 (t, 7-C), 40.0 (t, 18-C), 50.0* (d, 17-C), 52.3 (q, 36-C), 62.9 (t, 27-C), 67.3 (t, 35-C), 70.0 (t, 12-C), 99.4 (d, 31-C), 115.5 (d, 10-C), 117.8 (t, 14-C), 127.2 (d, 22-C), 129.8 (s, 8-C), 130.1 (d, 9-C), 133.5 (d, 13-C).

HRMS (CI)	berechnet	gefunden
C ₃₈ H ₅₅ N ₄ O ₈ [M-Boc+H] ⁺	695.4020	695.4021

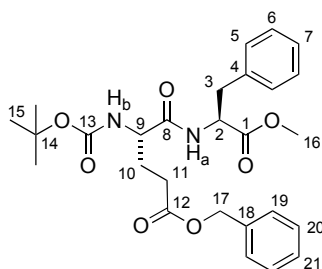
Elementaranalyse

C ₄₃ H ₆₂ N ₄ O ₁₀	berechnet:	C 64.97	H 7.86	N 7.05
(825.12)	gefunden:	C 64.73	H 8.03	N 6.79

***N*-tert-Butoxycarbonyl-*O*-benzyl-*(S)*- α -glutamyl-*(S)*-phenylalanin-methylester (20a)**

Gemäß AAV 1a wurden 3.64 g (1.0 Äq., 10.8 mmol) Boc-*O*-benzyl-*(S)*-Glutaminsäure und 1.3 mL (1.1 Äq., 11.9 mmol) NMM bei -20 °C mit 1.56 mL (1.1 Äq., 11.9 mmol) IBCF versetzt. Nach 20 Minuten folgte die Zugabe von 1.66 mL (1.4 Äq., 15.1 mmol) NMM und 2.49 g (1.1 Äq., 11.6 mmol) Phenylalanin-methylester Hydrochlorid. Nach beschriebener Aufarbeitung konnten 5.37 g (10.8 mmol, quant.) des Dipeptids **20a** als weißer Feststoff erhalten werden.

R_f(20a) = 0.42 (PE/EE 1:1)

**20a****¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)**

δ = 1.4 (s, 9 H, 15-H), 1.86 (m, 1 H, 10-H_a), 2.08 (m, 1 H, 10-H_b), 2.43 (m, 2 H, 11-H), 3.03 (dd, ²J_{3a,3b} = 13.9 Hz, ³J_{3a,2} = 6.5 Hz, 1 H, 3-H_a), 3.13 (dd, ²J_{3b,3a} = 13.9 Hz, ³J_{3b,2} = 5.7 Hz, 1 H, 3-H_b), 3.68 (s, 3 H, 16-H), 4.13 (m, 1 H, 9-H), 4.81 (m, 1 H, 2-H), 5.10 (s, 2 H, 17-H), 5.15 (d, ³J_{NH,9} = 6.4 Hz, 1 H, NH_b), 6.62 (d, ³J_{NH,2} = 6.9 Hz, 1 H, NH_a), 7.09 (m, 2 H, 5-H), 7.17 – 7.39 (sh, 8 H, 6-H, 7-H, 19-H, 20-H, 21-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃)

δ = 28.1 (t, 10-C), 28.5 (q, 15-C), 30.6 (t, 3-C), 38.1 (t, 11-C), 52.5 (q, 16-C), 53.5 (d, 2-C), 53.8 (d, 9-C), 66.8 (t, 17-C), 80.3 (s, 14-C), 127.4 (d, 7-C), 128.5 (d, 21-C), 128.5, 128.8, 128.8 (3 d, 6-C, 19-C, 20-C), 129.4 (d, 5-C), 135.9 (2 s, 4-C, 18-C), 155.7 (s, 13-C), 171.4 (s, 8-C), 171.8 (s, 1-C), 173.3 (s, 12-C).

HRMS (CI)	berechnet	gefunden
C ₂₇ H ₃₄ N ₂ O ₇ [M+H] ⁺	499.2439	499.2458

Elementaranalyse

C ₂₀ H ₂₈ N ₂ O ₅	berechnet:	C 65.04	H 6.87	N 5.62
(376.20)	gefunden:	C 64.80	H 7.00	N 5.46

Optische Drehung

$$[\alpha]_D^{20} = +22.9^\circ \quad (c = 1.0, \text{CHCl}_3)$$

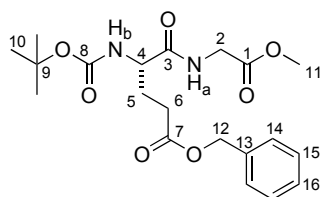
Schmelzpunkt

$$\text{Smp}(\mathbf{20a}) = 85^\circ \text{C}$$

***N*-tert-Butoxycarbonyl-*O*-benzyl-(*S*)- α -glutamyl-glycin-methylester (**20b**)**

Gemäß AAV 1a wurden 9.79 g (1.0 Äq., 29.0 mmol) der *N*-Boc-*O*-benzyl-(*S*)-glutaminsäure und 3.5 mL (1.1 Äq., 31.9 mmol) NMM bei -20°C mit 4.2 mL (1.1 Äq., 31.9 mmol) IBCF versetzt. Nach 20 Minuten folgte die Zugabe von 4.5 mL (1.4 Äq., 40.6 mmol) NMM und 4.01 g (1.1 Äq., 31.9 mmol) Glycin-*tert*-butylester Hydrochlorid. Nach beschriebener Aufarbeitung konnten 11.8 g (28.9 mmol, 99%) des Dipeptids **20b** als weißer Feststoff erhalten werden.

$$R_f(\mathbf{20b}) = 0.25 \quad (\text{PE/EE } 1:1)$$

**20b****¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)**

$\delta = 1.39$ (s, 9 H, 10-H), 1.93 (dtd, $^2J_{5a,5b} = 14.5$ Hz, $^3J_{5a,6} = ^3J_{5a,4} = 7.7$ Hz, 1 H, 5-H_a), 2.14 (dtd, $^2J_{5b,5a} = 14.3$ Hz, $^3J_{5b,6} = 7.4$ Hz, $^3J_{5b,4} = 5.6$ Hz, 1 H, 5-H_b), 2.49 (m, 2 H, 6-H), 3.69 (s, 3 H, 11-H), 3.95 (dd, $^2J_{2a,2b} = 18.1$ Hz, $^3J_{2a,NH} = 5.5$ Hz, 1 H, 2-H_a), 4.02 (dd, $^2J_{2b,2a} = 18.1$ Hz, $^3J_{2b,NH} = 5.6$ Hz, 1 H, 2-H_b), 4.24 (m, 1 H, 4-H), 5.09 (s, 2 H, 12-H), 5.40 (d, $^3J_{NH,4} = 7.1$ Hz, 1 H, NH_b), 6.92 (br s, 1 H, NH_a), 7.25 – 7.33 (sh, 5 H, 14-H, 15-H, 16-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃)

$\delta = 28.1$ (t, 5-C), 28.4 (q, 10-C), 30.5 (t, 6-C), 41.3 (t, 2-C), 52.4 (q, 11-C), 53.6 (d,

4-C), 66.7 (t, 12-C), 80.2 (s, 9-C), 128.4, 128.7 (2 d, 14-C, 15-C), 128.4 (d, 16-C), 135.9 (s, 13-C), 155.9 (s, 8-C), 170.2 (s, 1-C), 172.1 (s, 3-C), 173.3 (s, 7-C).

HRMS (CI) berechnet gefunden
 C₂₀H₂₉N₂O₇ [M+H]⁺ 409.1969 409.1960

Elementaranalyse

C₂₀H₂₈N₂O₇ berechnet: C 58.81 H 6.91 N 6.86
 (408.45) gefunden: C 58.48 H 6.65 N 6.87

Optische Drehung

$[\alpha]_D^{20} = -5.9^\circ$ (c = 1.3, CHCl₃)

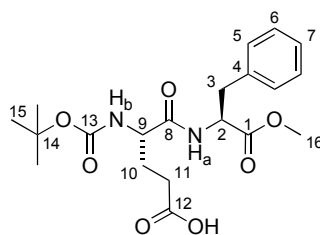
Schmelzpunkt

Smp(**20b**) = 71 °C

N-*tert*-Butoxycarbonyl-(*S*)- α -glutamyl-(*S*)-phenylalanin-methylester (**21a**)

Gemäß AAV 4 wurden 4.49 g (1.0 Äq., 9.02 mmol) **20a** in Methanol (0.1 M) gelöst, mit 500 mg (10 gew%, 470 μ mol) Palladium auf Kohle (10%-ig) versetzt und über Nacht unter H₂-Atmosphäre (1 bar) gerührt. Nach beschriebener Aufarbeitung konnten 3.68 g (9.02 mmol, quant.) der freien Säure **21a** als weißer Schaum erhalten werden.

R_f(**21a**) = 0.14 (PE/EE 1:1)



21a

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ = 1.38 (s, 9 H, 15-H), 1.84 (dd, ²*J*_{10a,10b} = 13.4 Hz, ³*J*_{10a,9} = 6.9 Hz, 1 H, 10-H_a), 1.95 (dd, ²*J*_{10b,10a} = 13.2 Hz, ³*J*_{10b,9} = 5.9 Hz, 1 H, 10-H_b), 2.33 (br s, 2 H, 11-H), 3.01 (dd, ²*J*_{3a,3b} = 13.8 Hz, ³*J*_{3a,2} = 7.1 Hz, 1 H, 3-H_a), 3.11 (dd, ²*J*_{3b,3a} = 13.8 Hz, ³*J*_{3b,2} = 5.9 Hz, 1 H, 3-H_b), 3.64 (s, 3 H, 16-H), 4.25 (br s, 1 H, 9-H), 4.79 (dd, ³*J*_{2,3a} = 7.0 Hz, ³*J*_{2,3b} = 5.7 Hz, 1 H, 2-H), 5.42 (br s, 1 H, NH_b), 7.11 (d, ³*J*_{5,6} = 6.9 Hz, 2 H, 5-H), 7.14 – 7.28 (sh, 3 H, 6-H, 7-H), 7.45 (br s, 1 H, NH_a).

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3)

$\delta = 28.1$ (t, 10-C), 28.5 (q, 15-C), 29.9 (t, 11-C), 38.0 (t, 3-C), 52.6 (q, 16-C), 53.3 (d, 9-C), 53.7 (d, 2-C), 80.7 (s, 14-C), 127.2 (d, 7-C), 128.7 (d, 6-C), 129.4 (d, 5-C), 136.1 (s, 4-C), 156.2 (s, 13-C), 172.0 (s, 1-C), 172.4* (s, 8-C), 176.2 (s, 12-C).

HRMS (CI)	berechnet	gefunden
$\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	409.1969	409.1982

Elementaranalyse

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7$	berechnet:	C 58.81	H 6.91	N 6.86
(408.45)	gefunden:	C 58.95	H 7.09	N 6.80

Optische Drehung

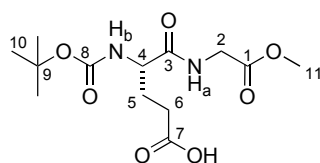
$[\alpha]_D^{20} = +21.2^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

Schmelzpunkt

Smp(**21a**) = 110 °C

***N*-tert-Butoxycarbonyl-(*S*)- α -glutamyl-glycin-methylester (**21b**)**

Gemäß AAV 4 wurden 10.3 g (1.0 Äq., 30.5 mmol) des Benzyl geschützten Dipeptids **20b** in Ethylacetat (0.5 M) gelöst, mit 100 mg (1 gew%, 94 μmol) Palladium auf Kohle (10%-ig) versetzt und über Nacht unter H_2 -Atmosphäre gerührt. Nach beschriebener Aufarbeitung konnten 9.51 g (29.9 mmol, 98%) der freien Säure **21b** als farbloses Öl erhalten werden.

**21b** **^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d_6)**

$\delta = 1.39$ (s, 9 H, 10-H), 1.90 (m, 1 H, 5- H_a), 2.08 (m, 1 H, 5- H_b), 2.45 (m, 2 H, 6-H), 3.70 (s, 3 H, 11-H), 3.96 (dd, $^2J_{2a,2b} = 18.2$ Hz, $^3J_{2a,\text{NH}} = 4.5$ Hz, 1 H, 2- H_a), 4.10 (dd, $^2J_{2b,2a} = 18.9$ Hz, $^3J_{2b,\text{NH}} = 4.6$ Hz, 1 H, 2- H_b), 4.42 (m, 1 H, 4-H), 5.59 (d, $^3J_{\text{NH},4} = 8.2$ Hz, 1 H, NH_b), 7.43 (br s, 1 H, NH_a), 9.13 (br s, 1 H, COOH).

 ^{13}C -NMR (101 MHz, DMSO-d_6)

$\delta = 28.5$ (q, 10-C), 29.9 (t, 6-C), 30.1 (t, 5-C), 41.4 (t, 2-C), 52.5 (q, 11-C), 53.2 (d, 4-C), 80.8 (s, 9-C), 156.3 (s, 8-C), 170.5 (s, 1-C), 172.7 (s, 3-C), 176.6 (s, 7-C).

HRMS (CI)	berechnet	gefunden
C ₁₃ H ₂₃ N ₂ O ₇ [M+H] ⁺	319.1500	319.1477

Elementaranalyse

C ₁₃ H ₂₂ N ₂ O ₇	berechnet:	C 49.05	H 6.97	N 8.80
(318.32)	gefunden:	C 49.20	H 6.93	N 8.60

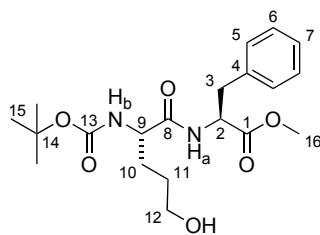
Optische Drehung

$$[\alpha]_D^{20} = -6.3^\circ \quad (c = 0.7, \text{CHCl}_3)$$

***N*-tert-Butoxycarbonyl-5-hydroxy-(*S*)-norvalyl-(*S*)-phenylalaninmethylester (22a)**

Gemäß AAV 5 wurden 5.74 g (1.0 Äq., 14.0 mmol) **21a** in THF gelöst und bei -20 °C mit 2.74 mL (1.4 Äq., 19.7 mmol) Triethylamin und 1.89 mL (1.4 Äq., 19.7 mmol) Ethylchloroformiat versetzt. Nach 20 Minuten wurde das Reaktionsgemisch auf -50 °C abgekühlt und 1.59 g (3.0 Äq., 42.1 mmol) Natriumborhydrid sowie 1 mL Wasser zugegeben. Nach beschriebener Aufarbeitung und anschließender säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EE 1:1) konnten 4.42 g (11.2 mmol, 80%) des Alkohols **22a** als farbloses Öl erhalten werden.

$$R_f(\mathbf{22a}) = 0.26 \quad (\text{PE/EE 1:2})$$

**22a****¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)**

δ = 1.45 (s, 9 H, 15-H), 1.60 (m, 2 H, 11-H), 1.73 (m, 1 H, 10-H_a), 1.87 (m, 1 H, 10-H_b), 2.38 (br s, 1 H, OH), 3.08 (dd, ²J_{3a,3b} = 13.8 Hz, ³J_{3a,2} = 6.4 Hz, 1 H, 3-H_a), 3.16 (dd, ²J_{3b,3a} = 13.8 Hz, ³J_{3b,2} = 5.7 Hz, 1 H, 3-H_b), 3.67 (m, 2 H, 12-H), 3.72 (s, 3 H, 16-H), 4.23 (m, 1 H, 9-H), 4.87 (td, ³J_{2,3} = ³J_{2,NH} = 6.1 Hz, 1 H, 2-H), 5.32 (br s, 1 H, NH_b), 6.92 (br s, 1 H, NH_a), 7.14 (d, ³J_{5,6} = 6.7 Hz, 2 H, 5-H), 7.22 – 7.33 (sh, 3 H, 6-H, 7-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃)

δ = 28.1 (t, 11-C), 28.5 (q, 15-C), 30.2 (t, 10-C), 38.1 (t, 3-C), 52.5 (q, 16-C), 53.4 (d,

2-C), 54.1 (d, 9-C), 62.6 (t, 12-C), 80.2 (s, 14-C), 127.3 (d, 7-C), 128.8 (d, 6-C), 129.4 (d, 5-C), 136.0 (s, 4-C), 155.8 (s, 13-C), 172.0, 172.1 (2 s, 1-C, 8-C).

HRMS (CI)	berechnet	gefunden
C ₂₀ H ₃₁ N ₂ O ₆ [M+H] ⁺	395.2177	395.2169

Elementaranalyse

C ₂₀ H ₃₀ N ₂ O ₆ (394.46)	berechnet:	C 60.90	H 7.67	N 7.10
	gefunden:	C 60.84	H 7.77	N 6.91

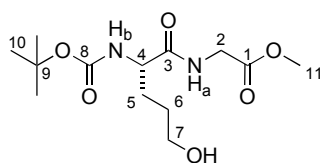
Optische Drehung

$$[\alpha]_D^{20} = +26.7^\circ \quad (c = 1.0, \text{CHCl}_3)$$

N-*tert*-Butoxycarbonyl-5-hydroxy-(*S*)-norvalyl-glycin-methylester (**22b**)

Gemäß AAV 5 wurden 1.11 g (1.0 Äq., 3.49 mmol) **21b** in THF (0.1 M) gelöst und bei -20 °C mit 1.5 mL (3.0 Äq., 10.5 mmol) Triethylamin und 1.0 mL (3.0 Äq., 10.5 mmol) Ethylchloroformiat versetzt. Nach 20 Minuten wurde das Reaktionsgemisch auf -50 °C abgekühlt und 528 mg (4.0 Äq., 14.0 mmol) Natriumborhydrid und 1 mL Wasser zugegeben. Nach beschriebener Aufarbeitung und anschließender Aufreinigung mittels Flaschchromatograph konnten 0.91 g (2.96 mmol, 85%) des Alkohols **22b** als farbloses Öl und Produktgemisch, welches 11.5% Edukt enthielt, erhalten werden.

$$R_f(\mathbf{22b}) = 0.24 \text{ (EE)}$$



22b

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ = 1.40 (s, 9 H, 10-H), 1.63 (m, 2 H, 6-H), 1.77 (m, 1 H, 5-H_a), 1.89 (m, 1 H, 5-H_b), 3.66 (t, ³J_{7,6} = 5.7 Hz, 2 H, 7-H), 3.71 (s, 3 H, 11-H), 3.96 (dd, ²J_{2a,2b} = 18.2 Hz, ³J_{2a,NH} = 5.4 Hz, 1 H, 2-H_a), 4.04 (dd, ²J_{2b,2a} = 18.2 Hz, ³J_{2b,NH} = 5.7 Hz, 1 H, 2-H_b), 4.28 (m, 1 H, 4-H), 5.50 (m, 1 H, NH_b), 7.23 (br s, 1 H, NH_a).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃)

δ = 28.1 (t, 6-C), 28.5 (q, 10-C), 30.1 (t, 5-C), 41.3 (t, 2-C), 52.5 (q, 11-C), 54.0 (d, 4-C), 62.4 (t, 7-C), 80.3 (s, 9-C), 156.1 (s, 8-C), 170.6 (s, 1-C), 172.9 (s, 3-C).

HRMS (CI)	berechnet	gefunden
C ₁₃ H ₂₅ N ₂ O ₆ [M+H] ⁺	305.1707	305.1715

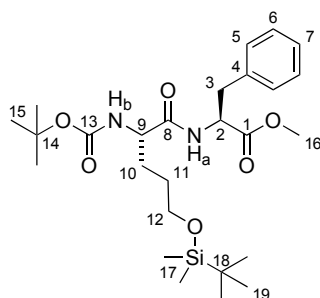
Optische Drehung

$$[\alpha]_D^{20} = -7.9^\circ \quad (c = 1.1, \text{CHCl}_3)$$

***N*-tert-Butoxycarbonyl-5-*O*-tert-butyldimethylsilyl-(*S*)-norvalyl-(*S*)-phenylalanin-methylester (23a)**

4.52 g (1.0 Äq., 11.0 mmol) des Alkohols **22a** wurden in Dichlormethan (0.3 M) gelöst und anschließend mit 1.65 g (2.2 Äq., 24.2 mmol) Imidazol und 1.82 g (1.1 Äq., 12.1 mmol) TBS-Chlorid versetzt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, anschließend auf 1/3 eingeeengt und mit Ethylacetat verdünnt. Die organische Phase wurde mit 1 M KHSO₄-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel unter reduziertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EE 8:2) konnten 5.36 g (10.5 mmol, 96%) des silyl-geschützten Alkohols **23a** als farbloses Öl erhalten werden.

$$R_f(\mathbf{23a}) = 0.59 \quad (\text{PE/EE } 1:1)$$

**23a****¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)**

$\delta = 0.00$ (s, 6 H, 17-H), 0.84 (s, 9 H, 19-H), 1.38 (s, 9 H, 15-H), 1.50 (m, 2 H, 11-H), 1.63 (m, 1 H, 10-H_a), 1.78 (m, 1 H, 10-H_b), 3.03 (dd, ²*J*_{3a,3b} = 13.9 Hz, ³*J*_{3a,2} = 6.0 Hz, 1 H, 3-H_a), 3.10 (dd, ²*J*_{3b,3a} = 13.8 Hz, ³*J*_{3b,2} = 5.9 Hz, 1 H, 3-H_b), 3.56 (t, ³*J*_{12,11} = 4.5 Hz, 2 H, 12-H), 3.65 (s, 3 H, 16-H), 4.00 (br s, 1 H, 9-H), 4.81 (m, 1 H, 2-H), 5.19 (br s, 1 H, NH_b), 6.53 (d, ³*J*_{NH,2} = 7.7 Hz, 1 H, NH_a), 7.06 (d, ³*J*_{5,6} = 6.7 Hz, 2 H, 5-H), 7.15 – 7.26 (sh, 3 H, 6-H, 7-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃)

$\delta = -5.1$ (q, 17-C), 18.6 (s, 18-C), 26.2 (q, 19-C), 28.5 (q, 15-C), 28.6 (t, 11-C), 29.0 (t, 10-C), 38.2 (t, 3-C), 52.5 (q, 16-C), 53.4 (d, 2-C), 54.7 (d, 9-C), 62.8 (t, 12-C), 80.1

(s, 14-C), 127.3 (d, 7-C), 128.8 (d, 6-C), 129.5 (d, 5-C), 136.0 (s, 4-C), 155.8 (s, 13-C), 171.8, 172.0 (2 s, 1-C, 8-C).

HRMS (CI)	berechnet	gefunden
C ₂₆ H ₄₅ N ₂ O ₆ Si [M+H] ⁺	509.3041	509.3047

Elementaranalyse

C ₂₆ H ₄₄ N ₂ O ₆ Si	berechnet:	C 61.38	H 8.72	N 5.51
(508.72)	gefunden:	C 61.62	H 8.72	N 5.48

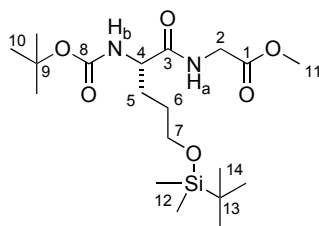
Optische Drehung

$$[\alpha]_D^{20} = +27.6^\circ \quad (c = 0.9, \text{CHCl}_3)$$

N-*tert*-Butoxycarbonyl-5-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-(*S*)-norvalyl-glycin-methylester (**23b**)

1.74 g (1.0 Äq., 5.72 mmol) des Alkohols **22b** wurden in Dichlormethan (0.2 M) gelöst und anschließend mit 1.58 g (4.0 Äq., 23.0 mmol) Imidazol und 2.04 g (2.32 Äq., 13.3 mmol) TBS-Chlorid versetzt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, anschließend auf 1/3 eingengt und mit Ethylacetat verdünnt. Die organische Phase wurde mit 1 M KHSO₄-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel unter reduziertem Druck entfernt. Nach Aufreinigung mittels Flashchromatograph konnten 2.15 g (5.14 mmol, 90%) des silyl-geschützten Alkohols **23b** als farbloses Öl erhalten werden.

$$R_f(\mathbf{23b}) = 0.70 \text{ (EE)}$$



23b

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

$\delta = 0.00$ (s, 6 H, 12-H), 0.83 (s, 9 H, 14-H), 1.38 (s, 9 H, 10-H), 1.58 (m, 2 H, 6-H), 1.71 (m, 1 H, 5-H_a), 1.82 (m, 1 H, 5-H_b), 3.59 (t, ³J_{7,6} = 6.0 Hz, 2 H, 7-H), 3.68 (s, 3 H, 11-H), 3.95 (dd, ²J_{2a,2b} = 16.3 Hz, ³J_{2a,NH} = 3.3 Hz, 1 H, 2-H_a), 4.00 (dd, ²J_{2b,2a} = 15.7 Hz, ³J_{2b,NH} = 2.7 Hz, 1 H, 2-H_b), 4.11 (d, ³J_{4,NH} = 5.1 Hz, 1 H, 4-H), 5.35 (d, ³J_{NH,4} = 5.0 Hz, 1 H, NH_b), 6.81 (br s, 1 H, NH_a).

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3)

$\delta = -5.2$ (q, 12-C), 18.5 (s, 13-C), 26.2 (q, 14-C), 28.5 (q, 10-C), 28.6 (t, 6-C), 29.3 (t, 5-C), 41.3 (t, 2-C), 52.5 (q, 11-C), 54.4 (d, 4-C), 63.0 (t, 7-C), 80.2 (s, 9-C), 156.0 (s, 8-C), 170.3 (s, 1-C), 172.7 (s, 3-C).

HRMS (CI)	berechnet	gefunden
$\text{C}_{19}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	419.2572	419.2573

Elementaranalyse

$\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si}$	berechnet:	C 54.52	H 9.15	N 6.69
(418.60)	gefunden:	C 54.80	H 8.87	N 6.49

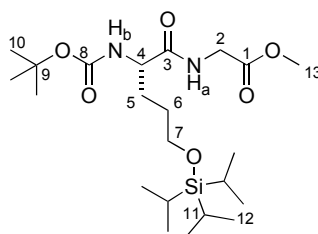
Optische Drehung

$[\alpha]_D^{20} = -12.1^\circ$ ($c = 0.9$, CHCl_3)

***N*-tert-Butoxycarbonyl-5-*O*-tri-isopropylsilyl-(*S*)-norvalyl-glycin-methylester (23c)**

892 mg (1.0 Äq., 2.93 mmol) des Alkohols **22b** wurden in DMF (1.5 M) gelöst und anschließend mit 499 mg (2.5 Äq., 7.32 mmol) Imidazol und 745 μL (1.2 Äq., 3.52 mmol) TIPS-Chlorid versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Ethylacetat verdünnt. Die organische Phase wurde mit 1 M KHSO_4 -Lösung und ges. NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel unter reduziertem Druck entfernt. Nach Aufreinigung mittels Flashchromatograph konnten 1.06 g (2.30 mmol, 79%) des silyl-geschützten Alkohols **23c** als farbloses Öl erhalten werden.

$R_f(\mathbf{23c}) = 0.40$ (PE/EE 1:1)

**23c** **^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3)**

$\delta = 0.94 - 1.12$ (sh, 21 H, 11-H, 12-H), 1.40 (s, 9 H, 10-H), 1.60 (m, 2 H, 6-H), 1.75 (m, 1 H, 5- H_a), 1.76 (dtd, $^2J_{5b,5a} = 14.0$ Hz, $^3J_{5b,6} = 7.8$ Hz, $^3J_{5b,4} = 5.6$ Hz, 1 H, 5- H_b), 3.68 (t, $^3J_{7,6} = 6.1$ Hz, 2 H, 7-H), 3.70 (s, 3 H, 13-H), 4.00 (d, $^3J_{2,\text{NH}} = 5.4$ Hz, 2 H, 2-H), 4.13 (d, $^3J_{4,\text{NH}} = 5.1$ Hz, 1 H, 4-H), 5.34 (d, $^3J_{\text{NH},4} = 5.3$ Hz, 1 H, NH_b), 6.79 (t, $^3J_{\text{NH},2} = 5.3$ Hz, 1 H, NH_a).

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3)

$\delta = 12.1$ (d, 11-C), 18.2 (q, 12-C), 28.5 (q, 10-C), 28.8 (t, 6-C), 29.1 (t, 5-C), 41.3 (t, 2-C), 54.6 (d, 4-C), 63.0 (t, 7-C), 67.3 (q, 13-C), 80.2 (s, 9-C), 156.0 (s, 8-C), 170.3 (s, 1-C), 172.7 (s, 3-C).

HRMS (CI)	berechnet	gefunden
$\text{C}_{22}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	461.3041	461.3043

Elementaranalyse

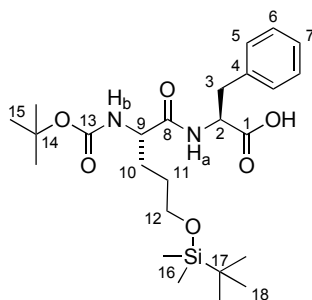
$\text{C}_{22}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si}$ (460.68)	berechnet:	C 57.36	H 9.63	N 6.08
	gefunden:	C 57.42	H 9.55	N 6.06

Optische Drehung

$[\alpha]_D^{20} = -10.7^\circ$ ($c = 1.3$, CHCl_3)

***N*-tert-Butoxycarbonyl-5-*O*-tert-butyldimethylsilyl-(*S*)-norvalyl-(*S*)-phenylalanin (24a)**

Gemäß AAV 3 wurden 5.37 g (1.0 Äq., 10.6 mmol) des Dipeptids **23a** in einem Gemisch aus Dioxan, Methanol und Wasser (3:1:1, 0.2 M) gelöst und mit 0.41 g (1.6 Äq., 16.9 mmol) Lithiumhydroxid versetzt. Nach beschriebener Aufarbeitung konnten 4.82 g (9.73 mmol, 92%) der freien Säure **24a** als farbloses Öl erhalten werden.

**24a** **^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d_6)**

$\delta = 0.02$ (s, 6 H, 16-H), 0.85 (s, 9 H, 18-H), 1.36 (s, 9 H, 15-H), 1.38 – 1.48 (sh, 3 H, 10- H_a , 11-H), 1.57 (m, 1 H, 10- H_b), 2.89 (dd, $^2J_{3a,3b} = 13.9$ Hz, $^3J_{3a,2} = 8.7$ Hz, 1 H, 3- H_a), 3.04 (dd, $^2J_{3b,3a} = 13.8$ Hz, $^3J_{3b,2} = 5.0$ Hz, 1 H, 3- H_b), 3.51 (t, $^3J_{12,11} = 6.1$ Hz, 2 H, 12-H), 3.88 (br s, 1 H, 9-H), 4.43 (ddd, $^3J_{2,\text{NH}} = ^3J_{2,3a} = 8.1$ Hz, $^3J_{2,3b} = 5.3$ Hz, 1 H, 2-H), 6.81 (d, $^3J_{\text{NH},9} = 8.4$ Hz, 1 H, NH_b), 7.16 – 7.28 (sh, 5 H, 5-H, 6-H, 7-H), 7.94 (d, $^3J_{\text{NH},2} = 7.9$ Hz, 1 H, NH_a), 12.76 (br s, 1 H, COOH).

 ^{13}C -NMR (101 MHz, DMSO-d_6)

$\delta = -5.3$ (q, 16-C), 18.0 (s, 17-C), 25.9 (q, 18-C), 28.2 (q, 15-C), 28.6, 28.7 (2 t, 10-C,

11-C), 36.8 (t, 3-C), 53.1 (d, 2-C), 54.0 (d, 9-C), 62.3 (t, 12-C), 78.0 (s, 14-C), 126.4 (d, 7-C), 128.2 (d, 6-C), 129.2 (d, 5-C), 137.3 (s, 4-C), 155.1 (s, 13-C), 171.9 (s, 8-C), 172.8 (s, 1-C).

HRMS (CI)	berechnet	gefunden
C ₂₅ H ₄₃ N ₂ O ₆ Si [M+H] ⁺	494.2812	494.2809

Elementaranalyse

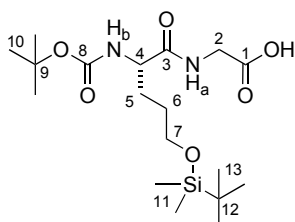
C ₂₅ H ₄₂ N ₂ O ₆ Si	berechnet:	C 60.70	H 8.56	N 5.66
(494.70)	gefunden:	C 60.91	H 8.79	N 5.58

Optische Drehung

$[\alpha]_D^{20} = +1.0^\circ$ ($c = 0.8$, MeOH)

N-tert-Butoxycarbonyl-5-*O-tert*-butyldimethylsilyl-(*S*)-norvalyl-glycin (24b)

Gemäß AAV 3 wurden 206 mg (1.0 Äq., 492 μ mol) des Dipeptids **23b** in einem Gemisch aus Dioxan, Methanol und Wasser (3:1:1, 0.2 M) gelöst und mit 18 mg (1.5 Äq., 738 μ mol) Lithiumhydroxid versetzt. Nach beschriebener Aufarbeitung konnten 195 mg (456 μ mol, 93%) der freien Säure **24b** als farbloses Öl erhalten werden.



24b

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

$\delta = 0.03$ (s, 6 H, 11-H), 0.87 (s, 9 H, 13-H), 1.41 (s, 9 H, 10-H), 1.57 (m, 2 H, 6-H), 1.70 (dtd, $^2J_{5a,5b} = 13.7$ Hz, $^3J_{5a,6} = ^3J_{5a,4} = 8.0$ Hz, 1 H, 5-H_a), 1.85 (m, 1 H, 5-H_b), 3.63 (t, $^3J_{7,6} = 6.0$ Hz, 2 H, 7-H), 3.98 (dd, $^2J_{2a,2b} = 18.8$ Hz, $^3J_{2a,NH} = 3.6$ Hz, 1 H, 2-H_a), 4.08 (dd, $^2J_{2b,2a} = 19.0$ Hz, $^3J_{2b,NH} = 2.8$ Hz, 1 H, 2-H_b), 4.27 (m, 1 H, 4-H), 5.53 (d, $^3J_{NH,4} = 7.2$ Hz, 1 H, NH_b), 7.06 (br s, 1 H, NH_a), 7.85 (br s, 1 H, COOH).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃)

$\delta = -5.1$ (q, 11-C), 18.6 (s, 12-C), 26.2 (q, 13-C), 28.5 (q, 10-C), 28.7 (t, 6-C), 29.5 (t, 5-C), 41.6 (t, 2-C), 54.2 (d, 4-C), 62.9 (t, 7-C), 80.7 (s, 9-C), 156.4 (s, 8-C), 172.4 (s, 3-C), 173.0 (s, 1-C).

HRMS (CI)	berechnet	gefunden
$C_{18}H_{37}N_2O_6Si$ $[M+H]^+$	405.2415	405.2421

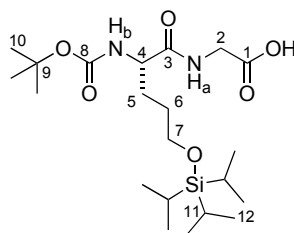
Elementaranalyse

$C_{18}H_{36}N_2O_6Si$ (404.57)	berechnet:	C 53.44	H 8.97	N 6.92
	gefunden:	C 53.04	H 9.13	N 6.60

***N*-tert-Butoxycarbonyl-5-*O*-tri-isopropylsilyl-(*S*)-norvalyl-glycin (**24c**)**

Gemäß AAV 3 wurden 976 mg (1.0 Äq., 2.12 mmol) des Dipeptids **23c** in einem Gemisch aus Dioxan, Methanol und Wasser (3:1:1, 0.5 M) gelöst und mit 71 mg (1.6 Äq., 3.39 mmol) Lithiumhydroxid versetzt. Nach beschriebener Aufarbeitung konnten 859 mg (1.92 mmol, 91%) der freien Säure **24c** als farbloses Öl erhalten werden.

$R_f(\mathbf{24c}) = 0.23$ (PE/EE 1:1)

**24c** **1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$)**

$\delta = 0.93 - 1.11$ (sh, 21 H, 11-H, 12-H), 1.40 (s, 9 H, 10-H), 1.59 (m, 2 H, 6-H), 1.72 (m, 1 H, 5- H_a), 1.89 (m, 1 H, 5- H_b), 3.69 (t, $^3J_{7,6} = 6.0$ Hz, 2 H, 7-H), 3.97 (dd, $^2J_{2a,2b} = 18.6$ Hz, $^3J_{2a,NH} = 3.7$ Hz, 1 H, 2- H_a), 4.07 (m, 1 H, 2- H_b), 4.31 (m, 1 H, 4-H), 5.52 (d, $^3J_{NH,4} = 6.8$ Hz, 1 H, NH_b), 7.05 (br s, 1 H, NH_a), 8.48 (br s, 1 H, COOH).

Sichtbare Signale des Nebenrotamers:

$\delta = 3.85$ (m, 1 H, 2- H_a), 4.35 (m, 1 H, 4-H), 6.03 (d, $^3J_{NH,2} = 5.0$ Hz, 1 H, NH_a), 6.12 (m, 1 H, NH_b).

 ^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$)

$\delta = 12.1$ (d, 11-C), 17.9 (q, 12-C), 28.5 (q, 10-C), 28.9 (t, 6-C), 29.3 (t, 5-C), 41.6 (t, 2-C), 54.4 (d, 4-C), 63.0 (t, 7-C), 172.4, 173.1 (2 s, 1-C, 3-C).

Die Signale von 8-C und 9-C sind nicht sichtbar.

HRMS (CI)	berechnet	gefunden
$C_{21}H_{43}N_2O_6Si$ $[M+H]^+$	447.2885	447.2887

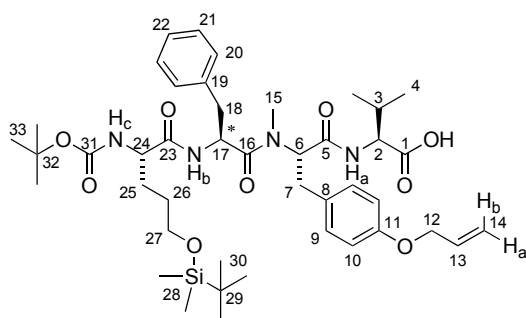
Optische Drehung

$$[\alpha]_D^{20} = -7.2^\circ \quad (c = 1.0, \text{MeOH})$$

***N*-tert-Butoxycarbonyl-5-*O*-tert-butyldimethylsilyl-(*S*)-norvalyl-(*S*)-phenylalanyl-*N*-methyl-*O*-allyl-(*S*)-tyrosyl-(*S*)-valin (**27a**)**

Gemäß AAV 3 wurden 74.1 mg (1.0 Äq., 80.0 μmol) des Esters **19a** in einem Gemisch aus Dioxan, Methanol und Wasser (3:1:1, 0.2 M) gelöst und mit 2.53 mg (1.3 Äq., 104 μmol) Lithiumhydroxid versetzt. Nach 4 Stunden Rühren bei Raumtemperatur und anschließender Erwärmung auf 50 °C konnte kein vollständiger Umsatz erreicht werden. Aus diesem Grund wurde das Edukt säulenchromatographisch (CH₂Cl₂/MeOH 95:5) abgetrennt. Es konnten 50.5 mg (62.0 μmol , 78%, *dr* 72:28) der Säure **27a** als farbloses Öl erhalten werden.

$$R_f(\mathbf{27a}) = 0.46 \quad (\text{PE/EE } 1:1)$$

**27a****¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 373 K)**

Diastereomerenverhältnis: 72:28 (die Signale des Nebendiastereomers sind nicht explizit aufgeführt)

$\delta = 0.01$ (s, 6 H, 28-H), 0.89 (d, $^3J_{4a,3} = 6.8$ Hz, 3 H, 4-H_a), 0.90 (s, 9 H, 30-H), 0.92 (d, $^3J_{4b,3} = 6.9$ Hz, 3 H, 4-H_b), 1.41 (s, 9 H, 33-H), 1.42 (m, 2 H, 26-H), 1.50 (m, 1 H, 25-H_a), 1.63 (m, 1 H, 25-H_b), 2.08 (qd, $^3J_{3,4} = ^3J_{3,2} = 6.7$ Hz, 1 H, 3-H), 2.67 – 2.84 (sh, 3 H, 7-H, 18-H_a), 2.89 (s, 3 H, 15-H), 3.18 (m, 1 H, 18-H_b), 3.40 (t, $^3J_{27,26} = 6.4$ Hz, 2 H, 27-H), 3.93 (ddd, $^3J_{24,\text{NH}} = ^3J_{24,25a} = 8.2$ Hz, $^3J_{24,25b} = 5.8$ Hz, 1 H, 24-H), 4.19 (dd, $^3J_{2,\text{NH}} = 8.5$ Hz, $^3J_{2,3} = 6.1$ Hz, 1 H, 2-H), 4.49 (d, $^3J_{12,13} = 4.8$ Hz, 2 H, 12-H), 4.91 (m, 1 H, 6-H), 5.11 (br s, 1 H, 17-H), 5.20 (dd, $^3J_{14a,13} = 10.4$ Hz, $^2J_{14a,14b} = 1.4$ Hz, 1 H, 14-H_a), 5.34 (dd, $^3J_{14b,13} = 17.3$ Hz, $^2J_{14b,14a} = 1.6$ Hz, 1 H, 14-H_b), 6.00 (ddt, $^3J_{13,14b} = 17.2$ Hz, $^3J_{13,14a} = 10.3$ Hz, $^3J_{13,12} = 5.2$ Hz, 1 H, 13-H), 6.00 (br s, 1 H, NH_c), 6.82 (d, $^3J_{10,9} = 8.6$ Hz, 2 H, 10-H), 7.11 (d, $^3J_{9,10} = 8.7$ Hz, 2 H, 9-H), 7.13 – 7.24 (sh, 6 H, 20-H, 21-H, 22-H, NH_b), 7.54 (br s, 1 H, NH_a).

^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6 , 373 K)

$\delta = -3.9$ (q, 28-C), 17.5 (q, 4- C_a), 18.7 (q, 4- C_b), 25.2 (q, 30-C), 27.6 (q, 33-C), 28.0, 28.6 (2 t, 25-C, 26-C), 30.0 (d, 3-C), 30.7 (q, 15-C), 32.4 (t, 18-C), 57.0*, 57.3* (2 d, 2-C, 24-C), 59.3* (d, 17-C), 62.4* (t, 27-C), 68.1 (t, 12-C), 77.7 (s, 32-C), 114.3 (d, 10-C), 116.2 (t, 14-C), 125.6 (d, 22-C), 127.3, 128.3 (2 d, 20-C, 21-C), 129.1 (d, 9-C), 133.4 (d, 13-C), 136.8 (s, 19-C), 154.4 (s, 31-C), 156.5 (s, 11-C).

Die Signale von 1-C, 5-C, 6-C, 7-C, 8-C, 16-C, 23-C und 29-C sind nicht sichtbar.

UHRMS (ESI)	berechnet	gefunden
$\text{C}_{43}\text{H}_{66}\text{N}_4\text{O}_9\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	811.4672	811.4646

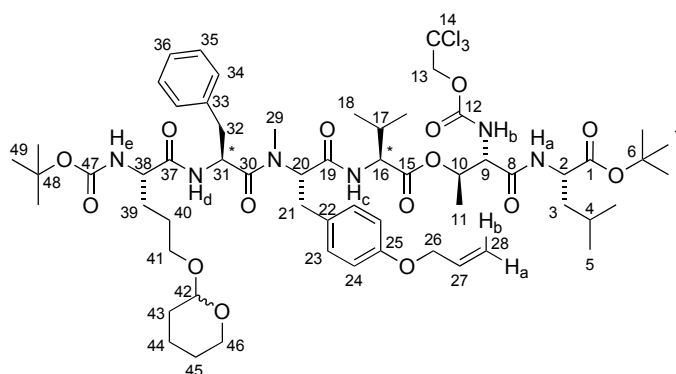
Schmelzpunkt

Smp(**27a**) = 114°C

***N*-(2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl)-*O*-[*N*-*tert*-butoxycarbonyl-5-*O*-tetrahydropyranyl-(*S*)-norvalyl-(*S*)-phenylalanyl-*N*-methyl-*O*-allyl-(*S*)-tyrosyl-(*S*)-valyl]-(*S*)-threonyl-(*S*)-leucin-*tert*-butylester (**28b**)**

Gemäß AAV 3 wurden 52 mg (1.0 Äq., 64.0 μmol) des Esters **19b** in einem Gemisch aus Dioxan, Methanol und Wasser (3:1:1, 0.2 M) gelöst und mit 8.23 mg (3.0 Äq., 192 μmol) Lithiumhydroxid versetzt. Nach beschriebener Aufarbeitung wurden 50 mg (64.0 μmol) der freien Säure als farbloses Öl erhalten und das Rohprodukt gemäß AAV 6 mit 32.7 mg (1.1 Äq., 70 μmol) des Dipeptids **8** unter N_2 -Atmosphäre in Toluol (0.36 M) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend folgte die Zugabe von 13.4 μL (1.5 Äq., 96 μmol) Triethylamin, 15 μL (1.5 Äq., 96 μmol) 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid und 15.6 mg (2.0 Äq., 128 μmol) DMAP. Nach beschriebener Aufarbeitung und anschließender säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EE 6:4) konnten 91.1 mg (74 μmol , 30%, *dr* 61:31:8) des Hexapeptids **28b** als farbloses Öl erhalten werden.

R_f (**28b**) = 0.25 (PE/EE 1:1)



28b

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)

Nebenrotamere und -diastereomere sind nicht explizit aufgeführt.

$\delta = 0.80 - 0.90$ (sh, 12 H, 5-H, 18-H), 1.20 (d, $^3J_{11,10} = 6.5$ Hz, 3 H, 11-H), 1.33 (s, 9 H, 7-H), 1.36 (s, 9 H, 49-H), 1.42 – 1.66 (sh, 13 H, 3-H, 4-H, 39-H, 40-H, 43-H, 44-H, 45-H), 1.93 (m, 1 H, 17-H), 2.78 (dd, $^2J_{32a,32b} = 13.3$ Hz, $^3J_{32a,31} = 7.3$ Hz, 1 H, 32-H_a), 2.99 (dd, $^2J_{21a,21b} = 14.1$ Hz, $^3J_{21a,20} = 5.6$ Hz, 1 H, 21-H_a), 3.04 (s, 3 H, 29-H), 3.07 (m, 1 H, 32-H_b), 3.14 (dd, $^2J_{21b,21a} = 14.5$ Hz, $^3J_{21b,20} = 8.0$ Hz, 1 H, 21-H_b), 3.37 – 3.47 (sh, 2 H, 41-H_a, 46-H_a), 3.70 – 3.81 (sh, 2 H, 41-H_b, 46-H_b), 4.12 – 4.34 (sh, 3 H, 16-H, 38-H, 42-H), 4.42 (d, $^3J_{26,27} = 5.2$ Hz, 2 H, 26-H), 4.60 (m, 1 H, 2-H), 4.65 (m, 1 H, 9-H), 4.84 (m, 1 H, 10-H), 5.02 – 5.17 (sh, 2 H, 20-H, 31-H), 5.20 (ddt, $^3J_{28a,27} = 10.4$ Hz, $^2J_{28a,28b} = ^4J_{28a,26} = 1.3$ Hz, 1 H, 28-H_a), 5.32 (ddt, $^3J_{28b,27} = 17.3$ Hz, $^2J_{28b,28a} = ^4J_{28b,26} = 1.5$ Hz, 1 H, 28-H_b), 5.68 (m, 1 H, NH_b), 5.96 (ddt, $^3J_{27,28b} = 17.2$ Hz, $^3J_{27,28a} = 10.5$ Hz, $^3J_{27,26} = 5.3$ Hz, 1 H, 27-H), 6.12 (br s, 1 H, NH_e), 6.72 (d, $^3J_{24,23} = 8.5$ Hz, 2 H, 24-H), 7.00 (d, $^3J_{23,24} = 8.5$ Hz, 2 H, 23-H), 7.02 – 7.19 (sh, 6 H, 34-H, 35-H, 36-H, NH_d), 7.41 (br s, 1 H, NH_a), 8.19 (br s, 1 H, NH_c).

UHRMS (ESI)	berechnet	gefunden
C ₅₉ H ₈₇ Cl ₃ N ₆ O ₁₅ [M+H] ⁺	1225.5368	1225.5391

Elementaranalyse

C ₅₉ H ₈₇ Cl ₃ N ₆ O ₁₅ (1226.71)	berechnet:	C 57.77	H 7.15	N 6.85
	gefunden:	C 57.72	H 7.11	N 6.57

HPLC-MS (Luna, ACN/H₂O+HCOOH (0.1%) 1:1→100% ACN, 0.8 mL/min, 193 nm)

(*S,S,S,R,S,S*)-**28b**: $t_R = 10.2$ min (8%)

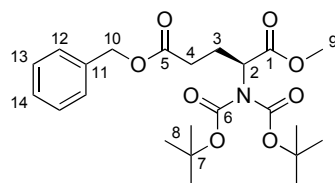
(*S,S,S,S,S,S*)-**28b**: $t_R = 10.5$ min (61%)

(*S,R,S,S,S,S*)-**28b**: $t_R = 10.7$ min (31%)

***N,N*-Di-*tert*-Butoxycarbonyl-*O*-benzyl-(*S*)-glutaminsäure-methylester (34)**

510 mg (1.0 Äq., 1.45 mmol) Boc-(*S*)-Glutaminsäuremethylester wurden in Acetonitril (0.2 M) gelöst und mit 35.3 mg (0.2 Äq., 0.29 mmol) DMAP sowie 1.7 mL (5.1 Äq., 7.40 mmol) Boc-Anhydrid versetzt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Ethylacetat verdünnt. Die organische Phase wurde mit 1 M KHSO₄-Lösung, Wasser, ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel unter reduziertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EE 8:2) wurden 673 mg (1.45 mmol, quant.) des Produktes **34** als farbloses Öl erhalten.

R_f (**34**) = 0.65 (PE/EE 1:1)

**34****¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)**

δ = 1.46 (s, 18 H, 8-H), 2.17 (m, 1 H, 3-H_a), 2.40 – 2.55 (sh, 3 H, 3-H_b, 4-H), 3.69 (s, 3 H, 9-H), 4.93 (dd, ³J_{2,3a} = 9.5 Hz, ³J_{2,3b} = 4.8 Hz, 1 H, 2-H), 5.10 (s, 2 H, 10-H), 7.28 – 7.35 (sh, 5 H, 12-H, 13-H, 14-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃)

δ = 25.4 (t, 3-C), 28.1 (q, 8-C), 31.1 (t, 4-C), 52.4 (q, 9-C), 57.5 (d, 2-C), 66.6 (t, 10-C), 83.5 (s, 7-C), 128.4, 128.7 (3 d, 12-C, 13-C, 14-C), 136.1 (s, 11-C), 152.2 (s, 6-C), 171.0 (s, 1-C), 172.7 (s, 5-C).

HRMS (CI)	berechnet	gefunden
C ₂₃ H ₃₄ NO ₈ [M+H] ⁺	452.2279	452.2287

Elementaranalyse

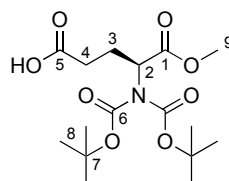
C ₂₃ H ₃₃ NO ₈	berechnet:	C 61.18	H 7.37	N 3.10
(451.51)	gefunden:	C 61.33	H 7.06	N 3.30

Optische Drehung

$[\alpha]_D^{20} = -37.4^\circ$ (c = 1.1, CHCl₃)

***N,N*-Di-*tert*-Butoxycarbonyl-*(S)*-Glutaminsäure-methylester (35)**

Gemäß AAV 4 wurden 673 mg (1.0 Äq., 1.45 mmol) der Glutaminsäure **34** in Ethylacetat gelöst, mit 66 mg (4 mol%, 62 μ mol) Palladium auf Kohle (10%-ig) versetzt und für 18 Stunden unter H₂-Atmosphäre (1 bar) gerührt. Nach beschriebener Aufarbeitung konnten 493 mg (1.36 mmol, 94%) der Säure **35** als farbloses Öl erhalten werden.

**35**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

$\delta = 1.49$ (s, 18 H, 8-H), 2.17 (m, 1 H, 3-H_a), 2.37 – 2.52 (sh, 3 H, 3-H_b, 4-H), 3.70 (s, 3 H, 9-H), 4.92 (dd, $^3J_{2,3a} = 9.5$ Hz, $^3J_{2,3b} = 4.3$ Hz, 1 H, 2-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃)

$\delta = 25.1$ (t, 3-C), 28.1 (q, 8-C), 30.7 (t, 4-C), 52.5 (q, 9-C), 57.5 (d, 2-C), 83.7 (s, 7-C), 152.1 (s, 6-C), 171.0 (s, 1-C), 177.9* (s, 5-C).

HRMS (CI)	berechnet	gefunden
C ₁₆ H ₂₈ NO ₈ [M+H] ⁺	362.1809	362.1824

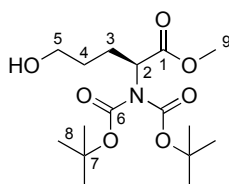
Elementaranalyse

C ₁₆ H ₂₇ NO ₈	berechnet:	C 53.18	H 7.53	N 3.88
(361.39)	gefunden:	C 53.48	H 7.52	N 3.80

***N,N*-Di-*tert*-Butoxycarbonyl-5-hydroxy-(*S*)-norvalin-methylester (36)**

Gemäß AAV 5 wurden 832 mg (1.0 Äq., 2.30 mmol) **35** in THF gelöst und bei –20 °C mit 449 μ L (1.4 Äq., 3.22 mmol) Triethylamin und 310 μ L (1.4 Äq., 3.22 mmol) Ethylchloroformiat versetzt. Nach 20 Minuten wurde das Reaktionsgemisch auf –50 °C abgekühlt und 261 mg (3.0 Äq., 6.91 mmol) Natriumborhydrid sowie 1 mL Wasser zugegeben. Nach beschriebener Aufarbeitung und anschließender säulen-chromatographischer Aufreinigung (PE/EE 8:2→EE) konnten 618 mg (1.78 mmol, 77%) des Alkohols **36** als farbloses Öl erhalten werden.

$R_f(\mathbf{36}) = 0.34$ (PE/EE 1:1)

**36****¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)**

$\delta = 1.47$ (s, 18 H, 8-H), 1.61 (m, 2 H, 4-H), 1.91 (m, 1 H, 3-H_a), 2.21 (m, 1 H, 3-H_b), 3.65 (t, $^3J_{5,4} = 6.4$ Hz, 2 H, 5-H), 3.59 (s, 3 H, 9-H), 4.86 (dd, $^3J_{2,3a} = 9.1$ Hz, $^3J_{2,3b} = 5.5$ Hz, 1 H, 2-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃)

$\delta = 25.6$ (t, 4-C), 26.7 (t, 3-C), 28.1 (q, 8-C), 52.4 (q, 9-C), 57.8 (d, 2-C), 64.2 (t, 5-C), 83.5 (s, 7-C), 152.2 (s, 6-C), 171.2 (s, 1-C).

HRMS (CI)	berechnet	gefunden
C ₁₆ H ₃₀ NO ₇ [M+H] ⁺	348.2017	348.2017

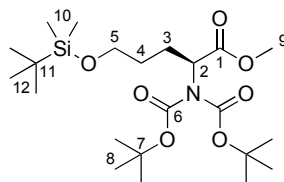
Elementaranalyse

C ₁₆ H ₂₉ NO ₇	berechnet:	C 55.32	H 8.41	N 4.03
(347.40)	gefunden:	C 55.41	H 8.38	N 3.89

N,N-Di-*tert*-Butoxycarbonyl-5-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-(*S*)-norvalinmethylester (**37**)

144 mg (1.0 Äq., 415 μ mol) des Alkohols **36** wurden in DMF (0.3 M) gelöst und anschließend mit 90.5 mg (3.2 Äq., 1.33 mmol) Imidazol und 100 mg (1.6 Äq., 0.67 mmol) TBS-Chlorid versetzt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit Wasser versetzt und die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert (3 x). Die organische Phase wurde mit 1 M KHSO₄-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel unter reduziertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EE 9:1) konnten 155 mg (336 μ mol, 81%) des silyl-geschützten Alkohols **37** als farbloses Öl erhalten werden.

$R_f(\mathbf{37}) = 0.75$ (PE/EE 1:1)



37

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

$\delta = 0.02$ (s, 6 H, 10-H), 0.85 (s, 9 H, 12-H), 1.47 (s, 18 H, 8-H), 1.54 (m, 2 H, 4-H), 1.91 (m, 1 H, 3-H_a), 2.14 (m, 1 H, 3-H_b), 3.61 (t, ³J_{5,4} = 6.4 Hz, 2 H, 5-H), 3.68 (s, 3 H, 9-H), 4.84 (dd, ³J_{2,3a} = 9.7 Hz, ³J_{2,3b} = 5.2 Hz, 1 H, 2-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃)

$\delta = -5.1$ (q, 10-C), 14.4 (s, 11-C), 26.2 (q, 12-C), 26.6 (t, 3-C), 28.2 (q, 8-C), 29.8 (t, 4-C), 52.3 (q, 9-C), 58.2 (d, 2-C), 62.9 (t, 5-C), 83.2 (s, 7-C), 152.3 (s, 6-C), 171.6 (s, 1-C).

HRMS (CI)	berechnet	gefunden
C ₂₂ H ₄₄ NO ₇ Si [M+H] ⁺	462.2882	462.2889

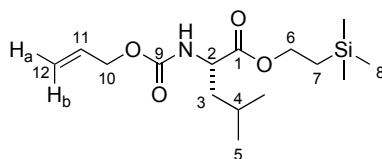
Elementaranalyse

C₂₂H₄₃NO₇Si berechnet: C 57.24 H 9.39 N 3.03
 (461.66) gefunden: C 57.19 H 9.06 N 3.15

***N*-Allyloxycarbonyl-(*S*)-leucin-2-(trimethylsilyl)ethylester (40)**

3.93 g (1.0 Äq., 15.8 mmol) *N*-Allyloxycarbonyl-(*S*)-leucin und 1.87 g (1.0 Äq., 15.8 mmol) Trimethylsilylethanol wurden in Dichlormethan (1 M) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend folgte die Zugabe von 116 mg (6 mol%, 950 µmol) DMAP und 3.59 g (1.1 Äq., 17.4 mmol) DCC. Diese Lösung wurde über Nacht gerührt und auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit Ethylacetat verdünnt und mit 1 M KHSO₄-Lösung versetzt. Die org. Phase wurde mit 1 M KHSO₄-Lösung, Wasser, ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel unter reduziertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EE 8:2) konnten 4.60 g (14.4 mmol, 91%) des Esters **40** als farbloses Öl erhalten werden.

R_f(**40**) = 0.70 (PE/EE 1:1)

**40****¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)**

δ = 0.01 (s, 9 H, 8-H), 0.92 (m, 6 H, 5-H), 0.98 (m, 2 H, 7-H), 1.48 (m, 1 H, 3-H_a), 1.59 (m, 1 H, 3-H_b), 1.68 (m, 1 H, 4-H), 4.18 (m, 2 H, 6-H), 4.32 (ddd, ³J_{2,NH} = ³J_{2,3a} = 8.8 Hz, ³J_{2,3b} = 5.4 Hz, 1 H, 2-H), 4.54 (d, ³J_{10,11} = 5.3 Hz, 2 H, 10-H), 5.11 (br s, 1 H, NH), 5.18 (dd, ³J_{12a,11} = 10.5 Hz, ²J_{12a,12b} = 1.1 Hz, 1 H, 12-H_a), 5.27 (d, ³J_{12b,11} = 17.2 Hz, 1 H, 12-H_b), 5.88 (d, ³J_{11,12b} = 16.7 Hz, ³J_{11,12a} = 11.0 Hz, ³J_{11,10} = 5.6 Hz, 1 H, 11-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃)

δ = 1.3 (q, 8-C), 17.6 (t, 7-C), 22.0 (q, 5-C_a), 23.1 (q, 5-C_b), 24.9 (d, 4-C), 42.1 (t, 3-C), 52.8 (d, 2-C), 63.9 (t, 6-C), 66.0 (t, 10-C), 117.9 (t, 12-C), 132.9 (d, 11-C), 156.0 (s, 9-C), 173.5 (s, 1-C).

HRMS (CI) berechnet gefunden
 C₁₅H₃NO₄Si [M+H]⁺ 316.1939 316.1950

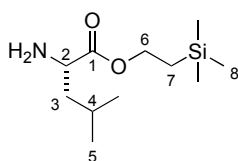
Optische Drehung

[α]_D²⁰ = -7.7 ° (c = 0.8, CHCl₃)

(S)-Leucin-2-(trimethylsilyl)ethylester (41)

3.87 g (1.0 Äq., 12.3 mmol) des geschützten Leucins **40** wurden in einem Gemisch aus Methanol und Chloroform (10:1, 0.5 M) gelöst und unter N₂-Atmosphäre mit 386 mg (10 gew%, 363 μmol) Palladium auf Kohle (10%-ig) versetzt. Anschließend folgte eine tropfenweise Zugabe von 9.8 mL (5.0 Äq., 61.3 mmol) Triethylsilan. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wurde der Katalysator über Celite abfiltriert und das Filtrat unter reduziertem Druck eingengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EE 1:1 + 1 vol% Et₃N) konnten 2.24 g (8.88 mmol, 72%) des Leucins **41** als farbloses Öl erhalten.

$R_f(\mathbf{41}) = 0.42$ (PE/EE 1:1 + 1 vol% Et₃N)

**41****¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)**

$\delta = 0.02$ (s, 9 H, 8-H), 0.89 (m, 6 H, 5-H), 0.97 (m, 2 H, 7-H), 1.38 (m, 1 H, 3-H_a), 1.53 (ddd, ² $J_{3b,3a} = 13.7$ Hz, ³ $J_{3b,2} = 8.2$ Hz, ³ $J_{3b,4} = 5.6$ Hz, 1 H, 3-H_b), 1.65 – 1.85 (sh, 3 H, 4-H, NH₂), 3.40 (dd, ³ $J_{2,3b} = 8.7$ Hz, ³ $J_{2,3a} = 5.6$ Hz, 1 H, 2-H), 4.17 (m, 2 H, 6-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃)

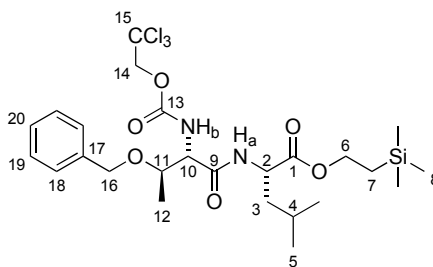
$\delta = -1.3$ (q, 8-C), 17.6 (t, 7-C), 22.0 (q, 5-C_a), 23.2 (q, 5-C_b), 25.0 (d, 4-C), 44.3 (t, 3-C), 53.2 (d, 2-C), 63.3 (t, 6-C), 177.0 (s, 1-C).

HRMS (CI)	berechnet	gefunden
C ₁₁ H ₂₆ NO ₂ Si [M+H] ⁺	232.1727	232.1737

N-(2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl)-O-benzyl-(S)-threonyl-(S)-leucin-2-(trimethylsilyl)ethylester (42)

Gemäß AAV 1b wurden 1.63 g (1.1 Äq., 4.23 mmol) Threonin **6** und 0.890 g (1.0 Äq., 3.85 mmol) Leucin **41** in 11 mL Dichlormethan gelöst und bei -10 °C mit 739 μL (1.1 Äq., 4.23 mmol) DIPEA und 1.61 g (1.1 Äq., 4.23 mmol) HATU versetzt. Nach beschriebener Aufarbeitung und anschließender säulen-chromatographischer Aufreinigung (PE/EE 9:1) konnten 1.85 g (3.10 mmol, 81%) des Dipeptids **42** als weißer Feststoff erhalten werden.

$R_f(\mathbf{42}) = 0.73$ (PE/EE 1:1)



42

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ = 0.02 (s, 9 H, 8-H), 0.84 (d, $^3J_{5a,4}$ = 6.2 Hz, 3 H, 5-H_a), 0.87 (d, $^3J_{5b,4}$ = 6.1 Hz, 3 H, 5-H_b), 0.96 (m, 2 H, 7-H), 1.23 (d, $^3J_{12,11}$ = 7.1 Hz, 3 H, 12-H), 1.37 – 1.62 (sh, 3 H, 3-H, 4-H), 4.13 – 4.22 (sh, 3 H, 6-H, 11-H), 4.37 (dd, $^3J_{10,NH}$ = 6.4 Hz, $^3J_{10,11}$ = 3.3 Hz, 1 H, 10-H), 4.49 (ddd, $^3J_{2,3a}$ = $^3J_{2,NH}$ = 8.7 Hz, $^3J_{2,3b}$ = 4.7 Hz, 1 H, 2-H), 4.57 (d, $^2J_{16a,16b}$ = 11.3 Hz, 1 H, 16-H_a), 4.69 (d, $^2J_{16b,16a}$ = 11.3 Hz, 1 H, 16-H_b), 4.70 (d, $^2J_{14a,14b}$ = 12.0 Hz, 1 H, 14-H_a), 4.74 (d, $^2J_{14b,14a}$ = 12.0 Hz, 1 H, 14-H_b), 6.04 (d, $^3J_{NH,10}$ = 6.3 Hz, 1 H, NH_b), 7.03 (d, $^3J_{NH,2}$ = 8.0 Hz, 1 H, NH_a), 7.25 – 7.36 (sh, 5 H, 18-H, 19-H, 20-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃)

δ = -1.3 (q, 8-C), 14.7 (q, 12-C), 17.6 (t, 7-C), 22.0 (q, 5-C_b), 23.0 (q, 5-C_a), 25.0 (d, 4-C), 41.5 (t, 3-C), 51.4 (d, 2-C), 57.6 (d, 10-C), 63.9 (t, 6-C), 71.8 (t, 16-C), 74.6 (d, 11-C), 74.9 (t, 14-C), 95.6 (s, 15-C), 128.0, 128.2, 128.7 (3 d, 18-C, 19-C, 20-C), 137.9 (s, 17-C), 154.6 (s, 13-C), 168.9 (s, 9-C), 172.8 (s, 1-C).

HRMS (CI)	berechnet	gefunden
C ₂₅ H ₄₀ Cl ₃ N ₂ O ₆ Si [M+H] ⁺	597.1716	597.1725

Elementaranalyse

C ₂₅ H ₃₉ Cl ₃ N ₂ O ₆ Si	berechnet:	C 50.21	H 6.57	N 4.68
(598.03)	gefunden:	C 50.58	H 6.56	N 4.60

Optische Drehung

$[\alpha]_D^{20}$ = +2.3° (c = 0.7, CHCl₃)

Schmelzpunkt

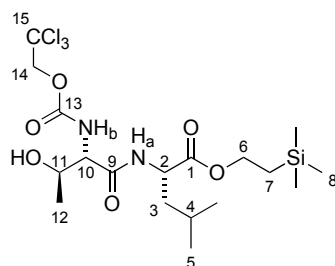
Smp(42) = 55 °C

N-(2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl)-(S)-threonyl-(S)-leucin-2-(trimethylsilyl)ethylester (43)

Gemäß AAV 4 wurden 1.75 g (1.0 Äq., 2.93 mmol) des Dipeptids 42 in Ethylacetat (1 M) gelöst, mit 311 mg (10 mol%, 292 μmol) Palladium auf Kohle (10%-ig) versetzt und für

18 Stunden unter H₂-Atmosphäre (1 bar) gerührt. Nach beschriebener Aufarbeitung und anschließender säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EE 8:2) konnten 1.29 g (2.54 mmol, 87%) des Produktes **43** als farbloses Öl erhalten werden.

$R_f(\mathbf{43}) = 0.56$ (PE/EE 1:1)



43

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

$\delta = 0.01$ (s, 9 H, 8-H), 0.89 (m, 6 H, 5-H), 0.98 (m, 2 H, 7-H), 1.18 (d, $^3J_{12,11} = 5.9$ Hz, 3 H, 12-H), 1.45 – 1.68 (sh, 3 H, 3-H, 4-H), 3.23 (br s, 1 H, OH), 4.15 – 4.22 (sh, 3 H, 6-H, 10-H), 4.37 (qd, $^3J_{11,12} = 6.4$ Hz, $^3J_{11,10} = 2.8$ Hz, 1 H, 11-H), 4.52 (ddd, $^3J_{2,3a} = ^3J_{2,NH} = 8.8$ Hz, $^3J_{2,3b} = 4.6$ Hz, 1 H, 2-H), 4.69 (d, $^2J_{14a,14b} = 12.0$ Hz, 1 H, 14-H_a), 4.73 (d, $^2J_{14b,14a} = 12.0$ Hz, 1 H, 14-H_b), 6.01 (d, $^3J_{NH,10} = 7.6$ Hz, 1 H, NH_b), 6.69 (d, $^3J_{NH,2} = 8.1$ Hz, 1 H, NH_a).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃)

$\delta = -1.3$ (q, 8-C), 17.6 (t, 7-C), 18.0 (q, 12-C), 21.9 (q, 5-C_a), 23.1 (q, 5-C_b), 25.1 (d, 4-C), 41.3 (t, 3-C), 51.4 (d, 2-C), 58.6 (d, 10-C), 64.3 (t, 6-C), 67.1 (d, 11-C), 75.0 (t, 14-C), 95.3* (s, 15-C), 155.2 (s, 13-C), 170.4 (s, 9-C), 173.2 (s, 1-C).

HRMS (CI)	berechnet	gefunden
C ₁₈ H ₃₃ Cl ₃ N ₂ O ₆ Si [M+H] ⁺	507.1246	507.1211

Optische Drehung

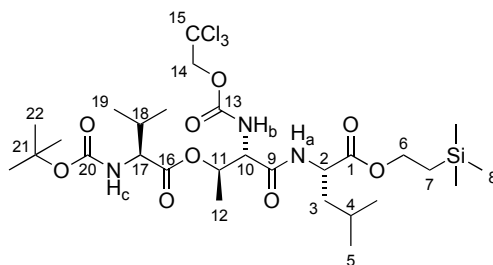
$[\alpha]_D^{20} = -17.9^\circ$ (c = 0.9, CHCl₃)

N-(2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl)-*O*-[*N*-*tert*-butoxycarbonyl-(*S*)-valyl]-(*S*)-threonyl-(*S*)-leucin-2-(trimethylsilyl)ethylester (**44a**)

Gemäß AAV 6 wurden 330 mg (1.5 Äq., 1.52 mmol) Boc-(*S*)-Valin und 582 mg (1.0 Äq., 1.01 mmol) des Dipeptids **43** in Toluol (0.2 M) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend folgte die Zugabe von 211 μ L (1.5 Äq., 1.51 mmol) Triethylamin, 236 μ L (1.5 Äq., 1.51 mmol) 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid und 246 mg (2.0 Äq., 2.02 mmol) DMAP. Nach beschriebener Aufarbeitung und anschließender säulenchromatographischer Aufreinigung

(PE/EE 9:1) konnten 713 mg (1.01 mmol, quant.) des Tripeptids **44a** als weißer Feststoff erhalten werden.

$R_f(\mathbf{44a}) = 0.75$ (PE/EE 1:1)



44a

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

$\delta = 0.01$ (s, 9 H, 8-H), 0.89 (d, $^3J_{5a,4} = 5.9$ Hz, 3 H, 5- H_a), 0.90 (d, $^3J_{5b,4} = 5.8$ Hz, 3 H, 5- H_b), 0.95 (d, $^3J_{19a,18} = 6.5$ Hz, 3 H, 19- H_a), 0.96 (d, $^3J_{19b,18} = 6.7$ Hz, 3 H, 19- H_b), 0.98 (m, 2 H, 7-H), 1.22 (d, $^3J_{12,11} = 6.1$ Hz, 3 H, 12-H), 1.40 (s, 9 H, 22-H), 1.53 – 1.69 (sh, 3 H, 3-H, 4-H), 2.01 (m, 1 H, 18-H), 3.97 (dd, $^3J_{17,\text{NH}} = ^3J_{17,18} = 7.1$ Hz, 1 H, 17-H), 4.18 (m, 2 H, 6-H), 4.36 (dd, $^3J_{10,\text{NH}} = 7.1$ Hz, $^3J_{10,11} = 4.3$ Hz, 1 H, 10-H), 4.59 (m, 1 H, 2-H), 4.68 (d, $^2J_{14a,14b} = 12.0$ Hz, 1 H, 14- H_a), 4.73 (d, $^2J_{14b,14a} = 12.0$ Hz, 1 H, 14- H_b), 5.00 (d, $^3J_{\text{NH},17} = 7.6$ Hz, 1 H, NH_c), 5.30 (qd, $^3J_{11,12} = 5.9$ Hz, $^3J_{11,10} = 4.4$ Hz, 1 H, 11-H), 6.04 (d, $^3J_{\text{NH},10} = 7.0$ Hz, 1 H, NH_b), 7.21 (d, $^3J_{\text{NH},2} = 8.0$ Hz, 1 H, NH_a).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3)

$\delta = -1.3$ (q, 8-C), 14.7 (q, 12-C), 17.7 (t, 7-C), 18.6 (q, 19- C_a), 19.2 (q, 19- C_b), 22.0 (q, 5- C_a), 23.0 (q, 5- C_b), 25.0 (d, 4-C), 28.5 (q, 22-C), 30.3 (d, 18-C), 41.1 (t, 3-C), 51.5 (d, 2-C), 56.6 (d, 10-C), 59.9 (d, 17-C), 63.8 (t, 6-C), 69.8 (d, 11-C), 74.9 (t, 14-C), 80.6 (s, 21-C), 95.5 (s, 15-C), 154.0 (s, 13-C), 156.5 (s, 20-C), 167.5 (s, 9-C), 171.7 (s, 16-C), 172.7 (s, 1-C).

HRMS (CI)

	berechnet	gefunden
$\text{C}_{28}\text{H}_{51}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_9\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	706.2455	706.2450

Elementaranalyse

$\text{C}_{28}\text{H}_{50}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_9\text{Si}$	berechnet:	C 47.56	H 7.13	N 5.94
(707.16)	gefunden:	C 47.56	H 7.16	N 5.89

Optische Drehung

$[\alpha]_D^{20} = +8.8^\circ$ ($c = 0.5$, CHCl_3)

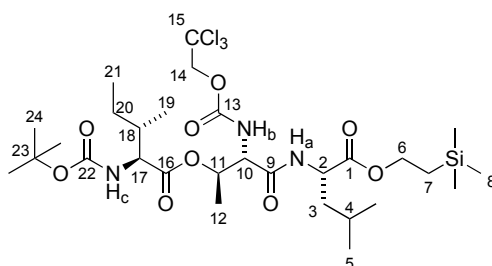
Schmelzpunkt

Smp(**44a**) = 93°C

***N*-(2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl)-*O*-[*N*-*tert*-butoxycarbonyl-(*S*)-isoleucyl]-(*S*)-threonyl-(*S*)-leucin-2-(trimethylsilyl)ethylester (44b)**

Gemäß AAV 6 wurden 145 mg (1.5 Äq., 605 μmol) Boc-(*S*)-Isoleucin und 231 mg (1.0 Äq., 400 μmol) des Dipeptids **43** in Toluol (0.2 M) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend folgte die Zugabe von 84 μL (1.5 Äq., 600 μmol) Triethylamin, 94 μL (1.5 Äq., 600 μmol) 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid und 98 mg (2.0 Äq., 2.02 mmol) DMAP. Nach beschriebener Aufarbeitung und anschließender säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EE 8:2) konnten 229 mg (318 μmol , 79%) des Tripeptids **44b** als weißer Feststoff erhalten werden.

$R_f(\mathbf{44b}) = 0.74$ (PE/EE 1:1)



44b

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

$\delta = 0.02$ (s, 9 H, 8-H), 0.86 – 0.95 (sh, 12 H, 5-H, 19-H, 21-H), 0.99 (m, 2 H, 7-H), 1.16 (m, 1 H, 20- H_a), 1.23 (d, $^3J_{12,11} = 6.5$ Hz, 3 H, 12-H), 1.41 (s, 9 H, 24-H), 1.53 (m, 1 H, 20- H_b), 1.58 – 1.71 (sh, 3 H, 3-H, 4-H), 1.77 (m, 1 H, 18-H), 4.05 (m, 1 H, 17-H), 4.19 (m, 2 H, 6-H), 4.37 (dd, $^3J_{10,\text{NH}} = 7.1$ Hz, $^3J_{10,11} = 4.3$ Hz, 1 H, 10-H), 4.60 (m, 1 H, 2-H), 4.68 (d, $^2J_{14a,14b} = 12.0$ Hz, 1 H, 14- H_a), 4.74 (d, $^2J_{14b,14a} = 12.1$ Hz, 1 H, 14- H_b), 5.00 (d, $^3J_{\text{NH},17} = 7.5$ Hz, 1 H, NH_c), 5.31 (m, 1 H, 11-H), 6.06 (d, $^3J_{\text{NH},10} = 7.0$ Hz, 1 H, NH_b), 7.25 (d, $^3J_{\text{NH},2} = 9.6$ Hz, 1 H, NH_a).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3)

$\delta = -1.3$ (q, 8-C), 11.4 (q, 21-C), 14.7 (q, 12-C), 15.5 (q, 19-C), 17.7 (t, 7-C), 22.0 (q, 5- C_a), 23.0 (q, 5- C_b), 25.0 (d, 4-C), 25.6 (t, 20-C), 28.5 (q, 24-C), 36.8 (d, 18-C), 41.0 (t, 3-C), 51.5 (d, 2-C), 56.5 (d, 10-C), 58.8 (d, 17-C), 63.8 (t, 6-C), 69.8 (d, 11-C), 74.9 (t, 14-C), 80.7 (s, 23-C), 95.5 (s, 15-C), 154.0 (s, 13-C), 156.4 (s, 22-C), 167.6 (s, 9-C), 171.7 (s, 16-C), 172.7 (s, 1-C).

HRMS (CI)

	berechnet	gefunden
$\text{C}_{29}\text{H}_{53}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_9\text{Si} [\text{M}+\text{H}]^+$	720.2611	720.2655

Elementaranalyse

C₂₉H₅₂Cl₃N₃O₉Si berechnet: C 48.30 H 7.27 N 5.83
 (721.18) gefunden: C 48.48 H 7.15 N 5.71

Optische Drehung

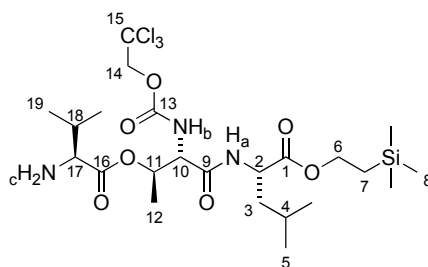
$[\alpha]_D^{20} = +10.7^\circ$ ($c = 0.9$, CHCl₃)

Schmelzpunkt

Smp(**44b**) = 63°C

***N*-(2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl)-*O*-[*(S)*-valyl]-*(S)*-threonyl-*(S)*-leucin-2-(trimethylsilyl)ethylester (**45a**)**

Gemäß AAV 2b wurden 408 mg (1.0 Äq., 577 μmol) des Tripeptids **44a** in Dichlormethan (1 M) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Diese Lösung wurde mit 444 μL (10 Äq., 5.77 mmol) TFA versetzt. Nach beschriebener Aufarbeitung konnten 290 mg (474 μmol, 82%) des freienamins **45a** als weißer Feststoff erhalten werden.



45a

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

$\delta = 0.03$ (s, 9 H, 8-H), 0.86 – 1.02 (sh, 14 H, 5-H, 7-H, 19-H), 1.27 (d, $^3J_{12,11} = 6.4$ Hz, 3 H, 12-H), 1.47 – 1.68 (sh, 5 H, 3-H, 4-H, NH₂(c)), 2.01 (qd, $^3J_{18,19} = 6.7$ Hz, $^3J_{18,17} = 5.5$ Hz, 1 H, 18-H), 3.29 (d, $^3J_{17,18} = 5.1$ Hz, 1 H, 17-H), 4.19 (m, 2 H, 6-H), 4.36 (dd, $^3J_{10,NH} = 7.6$ Hz, $^3J_{10,11} = 4.3$ Hz, 1 H, 10-H), 4.53 (ddd, $^3J_{2,3a} = ^3J_{2,NH} = 8.4$ Hz, $^3J_{2,3b} = 4.7$ Hz, 1 H, 2-H), 4.70 (d, $^2J_{14a,14b} = 11.9$ Hz, 1 H, 14-H_a), 4.76 (d, $^2J_{14b,14a} = 12.0$ Hz, 1 H, 14-H_b), 5.36 (qd, $^3J_{11,12} = 6.4$ Hz, $^3J_{11,10} = 4.4$ Hz, 1 H, 11-H), 5.96 (d, $^3J_{NH,10} = 7.6$ Hz, 1 H, NH_b), 6.66 (d, $^3J_{NH,2} = 7.9$ Hz, 1 H, NH_a).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃)

$\delta = -1.3$ (q, 8-C), 15.6 (q, 12-C), 17.4 (q, 19-C_a), 17.6 (t, 7-C), 19.5 (q, 19-C_b), 22.1 (q, 5-C_a), 23.0 (q, 5-C_b), 25.1 (d, 4-C), 32.1 (d, 18-C), 41.7 (t, 3-C), 51.5 (d, 2-C), 57.9 (d, 10-C), 60.1 (d, 17-C), 64.2 (t, 6-C), 70.1 (d, 11-C), 75.0 (t, 14-C), 95.5 (s, 15-C), 154.6 (s, 13-C), 167.9 (s, 9-C), 172.8 (s, 1-C), 174.3 (s, 16-C).

HRMS (CI)	berechnet	gefunden
C ₂₃ H ₄₂ Cl ₃ N ₃ O ₇ Si [M] ⁺	605,1858	605,1839

Optische Drehung

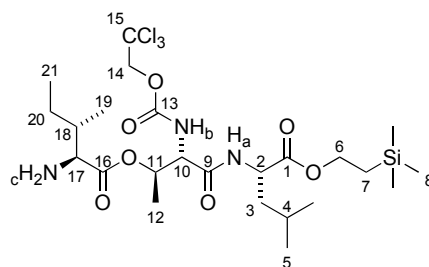
$$[\alpha]_D^{20} = +35.7^\circ \quad (c = 0.4, \text{CHCl}_3)$$

Schmelzpunkt

$$\text{Smp}(\mathbf{45a}) = 56^\circ\text{C}$$

***N*-(2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl)-*O*-[(*S*)-isoleucyl]-(*S*)-threonyl-(*S*)-leucin-2-(trimethylsilyl)ethylester (**45b**)**

Gemäß AAV 2b wurden 198 mg (1.0 Äq., 274 μmol) des Tripeptids **44b** in Dichlormethan (1 M) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Diese Lösung wurde mit 211 μL (10 Äq., 2.74 mmol) TFA versetzt. Nach beschriebener Aufarbeitung konnten 134 mg (216 μmol , 79%) des freien Amins **45b** als farbloses Öl erhalten werden.

**45b****¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)**

δ = 0.03 (s, 9 H, 8-H), 0.85 – 0.95 (sh, 12 H, 5-H, 19-H, 21-H), 0.98 (m, 2 H, 7-H), 1.20 (m, 1 H, 20-H_a), 1.27 (d, ³*J*_{12,11} = 6.4 Hz, 3 H, 12-H), 1.44 (m, 1 H, 20-H_b), 1.48 – 1.67 (sh, 5 H, 3-H, 4-H, NH₂(c)), 1.74 (m, 1 H, 18-H), 3.34 (d, ³*J*_{17,18} = 5.2 Hz, 1 H, 17-H), 4.19 (m, 2 H, 6-H), 4.35 (dd, ³*J*_{10,NH} = 7.7 Hz, ³*J*_{10,11} = 4.2 Hz, 1 H, 10-H), 4.53 (ddd, ³*J*_{2,3a} = ³*J*_{2,NH} = 8.4 Hz, ³*J*_{2,3b} = 4.7 Hz, 1 H, 2-H), 4.70 (d, ²*J*_{14a,14b} = 11.9 Hz, 1 H, 14-H_a), 4.76 (d, ²*J*_{14b,14a} = 12.0 Hz, 1 H, 14-H_b), 5.36 (qd, ³*J*_{11,12} = 6.2 Hz, ³*J*_{11,10} = 4.3 Hz, 1 H, 11-H), 5.94 (d, ³*J*_{NH,10} = 7.7 Hz, 1 H, NH_b), 6.63 (d, ³*J*_{NH,2} = 7.8 Hz, 1 H, NH_a).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃)

δ = -1.3 (q, 8-C), 11.8 (q, 21-C), 15.6 (q, 12-C), 16.0 (q, 19-C), 17.6 (t, 7-C), 22.1 (q, 5-C_a), 23.0 (q, 5-C_b), 24.9 (d, 4-C), 25.1 (t, 20-C), 39.1 (d, 18-C), 41.7 (t, 3-C), 51.5 (d, 2-C), 57.9 (d, 10-C), 59.4 (d, 17-C), 64.2 (t, 6-C), 70.1 (d, 11-C), 75.0 (t, 14-C), 154.6 (s, 13-C), 167.9 (s, 9-C), 174.4 (s, 16-C).

Die Signale von 1-C und 15-C sind nicht sichtbar.

HRMS (CI)	berechnet	gefunden
C ₂₄ H ₄₅ Cl ₃ N ₃ O ₇ Si [M+H] ⁺	620.2087	620.2122

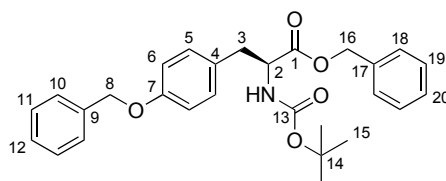
Optische Drehung

$$[\alpha]_D^{20} = +12^\circ \quad (c = 0.2, \text{CHCl}_3)$$

N-*tert*-Butoxycarbonyl-*O*-benzyl-(*S*)-tyrosin-benzylester (**46**)

19.7 g (1.0 Äq., 70.0 mmol) *N*-Boc-(*S*)-Tyrosin und 23.2 g (2.4 Äq., 168 mmol) Kaliumcarbonat wurden in einem Lösemittelgemisch von DMF und Wasser (10:1, 0.3 M) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Danach folgte die tropfenweise Zugabe von 33.3 mL (4.0 Äq., 280 mmol) Benzylbromid. Nach 16 Stunden wurde die Reaktion mit Wasser versetzt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 5%-iger KHSO₄-Lösung, ges. NaHCO₃-Lösung, Wasser (3 x) und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel unter reduziertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EE 8:2) konnten 32.3 g (70.0 mmol, quant.) des Produktes **46** als farbloses Öl erhalten werden.

$$R_f(\mathbf{46}) = 0.63 \quad (\text{PE/EE } 1:1)$$



46

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

$\delta = 1.41$ (s, 9 H, 15-H), 3.01 (m, 2 H, 3-H), 4.58 (m, 1 H, 2-H), 4.69 (d, ³ $J_{\text{NH},2} = 8.4$ Hz, 1 H, NH), 5.00 (s, 2 H, 8-H), 5.08 (d, ² $J_{16a,16b} = 12.3$ Hz, 1 H, 16-H_a), 5.16 (d, ² $J_{16b,16a} = 12.3$ Hz, 1 H, 16-H_b), 6.82 (d, ³ $J_{6,5} = 8.6$ Hz, 2 H, 6-H), 6.93 (d, ³ $J_{5,6} = 8.3$ Hz, 2 H, 5-H), 7.26 – 7.45 (sh, 10 H, 10-H, 11-H, 12-H, 18-H, 19-H, 20-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃)

$\delta = 28.5$ (q, 15-C), 37.6 (t, 3-C), 54.8 (d, 2-C), 67.3 (t, 16-C), 70.2 (t, 8-C), 80.1 (s, 14-C), 115.1 (d, 6-C), 127.7, 128.2, 128.7, 128.8 (6 d, 10-C, 11-C, 12-C, 18-C, 19-C, 20-C), 128.3 (s, 4-C), 130.6 (d, 5-C), 135.4 (s, 17-C), 137.2 (s, 9-C), 155.3 (s, 13-C), 158.1 (s, 7-C), 172.0 (s, 1-C).

HRMS (CI)	berechnet	gefunden
C ₂₈ H ₃₂ NO ₅ [M+H] ⁺	462.2275	462.2270

Optische Drehung

$$[\alpha]_D^{20} = -1.6^\circ \quad (c = 1.0, \text{CHCl}_3)$$

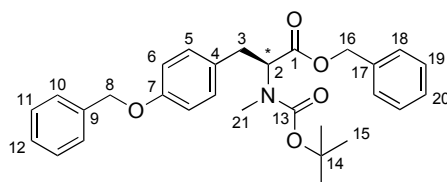
Schmelzpunkt

$$\text{Smp}(\mathbf{46}) = 73^\circ\text{C}$$

***N*-tert-Butoxycarbonyl-*N*-methyl-*O*-benzyl-(*S*)-tyrosin-benzylester
(47)**

2.37 g (1.0 Äq., 59.4 mmol) Natriumhydrid (60%-ig) wurden unter N₂-Atmosphäre mit Hexan gewaschen und anschließend mit 791 mL DMF versetzt und auf 0 °C abgekühlt. Es folgte die Zugabe von 27.4 g (1.0 Äq., 59.4 mmol) **46** und 29.7 mL (8 Äq., 475 mmol) Methyljodid. Das Gemisch wurde über Nacht gerührt und auf Raumtemperatur erwärmt. Im Anschluss wurde die Suspension mit Wasser versetzt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 5%-iger Na₂S₂O₃-Lösung, Wasser (3 x) sowie ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösemittels und der Aufreinigung mittels Flashchromatograph konnten 26.2 g (55.2 mmol, 93%, er 94:6) des *N*-methylierten Tyrosins **47** als farbloses Öl erhalten werden.

$$R_f(\mathbf{47}) = 0.68 \quad (\text{PE/EE } 1:1)$$

**47****¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)**

Rotamerenverhältnis: 61:39

$\delta = 1.30$ (s, 9 H, 15-H), 2.71 (s, 3 H, 21-H), 2.96 (m, 1 H, 3-H_a), 3.24 (m, 1 H, 3-H_b), 4.55 (dd, ³J_{2,3a} = 10.3 Hz, ³J_{2,3b} = 4.5 Hz, 1 H, 2-H), 5.02 (s, 2 H, 8-H), 5.12 (d, ²J_{16a,16b} = 13.1 Hz, 1 H, 16-H_a), 5.18 (d, ²J_{16b,16a} = 12.5 Hz, 1 H, 16-H_b), 6.88 (d, ³J_{6,5} = 8.1 Hz, 2 H, 6-H), 7.06 (d, ³J_{5,6} = 8.2 Hz, 2 H, 5-H), 7.26 – 7.44 (sh, 10 H, 10-H, 11-H, 12-H, 18-H, 19-H, 20-H).

Sichtbare Signale des Nebenrotamers:

$\delta = 1.36$ (s, 9 H, 15-H), 2.67 (s, 3 H, 21-H), 4.90 (dd, ³J_{2,3a} = 10.0 Hz, ³J_{2,3b} = 5.4 Hz, 1 H, 2-H), 7.10 (d, ³J_{5,6} = 8.2 Hz, 2 H, 5-H).

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3)

$\delta = 28.3$ (q, 15-C), 32.6 (q, 21-C), 34.8 (t, 3-C), 61.9 (d, 2-C), 67.0 (t, 16-C), 70.2 (t, 8-C), 80.4 (s, 14-C), 115.1 (d, 6-C), 127.6, 128.1, 128.3, 128.7 (6 d, 10-C, 11-C, 12-C, 18-C, 19-C, 20-C), 130.0 (s, 4-C), 130.1 (d, 5-C), 135.7 (s, 17-C), 137.2 (s, 9-C), 155.2 (s, 13-C), 157.8 (s, 7-C), 171.1 (s, 1-C).

Sichtbares Signal des Nebenrotamers:

$\delta = 32.3$ (q, 21-C), 34.3 (t, 3-C), 60.0 (d, 2-C), 66.8 (t, 16-C), 80.1 (s, 14-C), 114.9 (d, 6-C), 128.1, 128.2, 128.5, 128.6 (6 d, 10-C, 11-C, 12-C, 18-C, 19-C, 20-C), 129.8 (s, 4-C), 130.5 (d, 5-C), 156.0 (s, 13-C), 157.7 (s, 7-C), 171.4 (s, 1-C).

HRMS (CI) berechnet gefunden
 $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 476.2431 476.2463

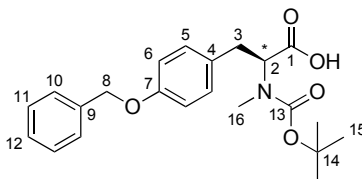
HPLC (Reprosil, 10 °C, *n*Hex/*i*PrOH 7:3, 1 mL/min, 210 nm)

(*R*)-**47**: $t_R = 11.4$ min (6%)

(*S*)-**47**: $t_R = 13.5$ min (94%)

***N*-tert-Butoxycarbonyl-*N*-methyl-*O*-benzyl-(*S*)-tyrosin (**48**)**

Gemäß AAV 3 wurden 991 mg (1.0 Äq., 2.08 mmol) **47** mit 92 mg (1.05 Äq., 2.19 mmol) Lithiumhydroxid verseift. Nach 48 Stunden konnten nach beschriebener Aufarbeitung 756 mg (1.96 mmol, 94%) der Säure **48** als gelblicher Feststoff erhalten werden.

**48** **^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3)**

Rotamerenverhältnis: 52:48

$\delta = 1.39$ (s, 9 H, 15-H), 2.67 (s, 3 H, 16-H), 3.05 (dd, $^2J_{3a,3b} = 14.2$ Hz, $^3J_{3a,2} = 11.3$ Hz, 1 H, 3- H_a), 3.24 (m, 1 H, 3- H_b), 4.54 (dd, $^3J_{2,3a} = 10.5$ Hz, $^3J_{2,3b} = 3.9$ Hz, 1 H, 2-H), 5.02 (s, 2 H, 8-H), 6.89 (d, $^3J_{6,5} = 8.5$ Hz, 2 H, 6-H), 7.08 (d, $^3J_{5,6} = 8.4$ Hz, 2 H, 5-H), 7.30 (m, 1 H, 12-H), 7.33 – 7.43 (sh, 4 H, 10-H, 11-H), 9.91 (br s, 1 H, COOH).

Sichtbare Signale des Nebenrotamers:

$\delta = 1.33$ (s, 9 H, 15-H), 2.74 (s, 3 H, 16-H), 2.97 (dd, $^2J_{3a,3b} = 14.2$ Hz, $^3J_{3a,2} = 11.3$ Hz, 1 H, 3- H_a), 4.76 (dd, $^3J_{2,3a} = 10.6$ Hz, $^3J_{2,3b} = 5.0$ Hz, 1 H, 2-H), 7.11 (d, $^3J_{5,6} = 8.4$ Hz, 2 H, 5-H).

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3)

$\delta = 28.5$ (q, 15-C), 33.2 (q, 16-C), 34.1 (t, 3-C), 61.8 (d, 2-C), 70.2 (t, 8-C), 80.9 (s, 14-C), 115.1 (d, 6-C), 127.7 (d, 10-C/11-C), 128.1 (d, 12-C), 128.8 (d, 10-C/11-C), 129.6 (s, 4-C), 130.1 (d, 5-C), 137.2 (s, 9-C), 156.6 (s, 13-C), 157.8 (s, 7-C), 176.7 (s, 1-C).

Sichtbare Signale des Nebenrotamers:

$\delta = 28.4$ (q, 15-C), 32.8 (q, 16-C), 34.6 (t, 3-C), 61.1 (d, 2-C), 115.2 (d, 6-C), 129.9 (s, 4-C), 130.2 (d, 5-C), 155.2 (s, 13-C), 157.9 (s, 7-C), 176.3 (s, 1-C).

HRMS (CI) berechnet gefunden
 $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_5$ $[\text{M}]^+$ 385.1889 385.1886

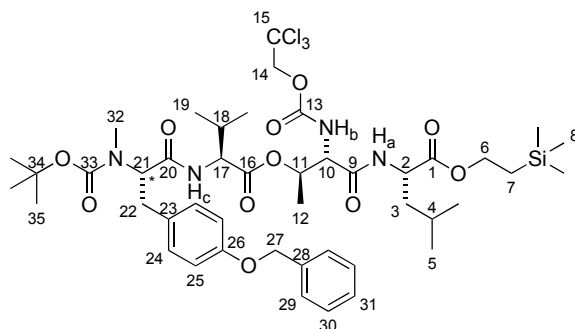
Elementaranalyse

$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_5$ berechnet: C 68.55 H 7.06 N 3.63
 (385.45) gefunden: C 68.35 H 7.03 N 3.76

***N*-(2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl)-*O*-[*N*-*tert*-butoxycarbonyl-*N*-methyl-*O*-benzyl-(*S*)-tyrosyl-(*S*)-valyl]-(*S*)-threonyl-(*S*)-leucin-2-(trimethylsilyl)ethylester (49a)**

Gemäß AAV 1b wurden 270 mg (1.3 Äq., 701 μmol) Tyrosin **48** und 327 mg (1.0 Äq., 539 μmol) Tripeptid **45a** in Dichlormethan (0.1 M) gelöst und bei -10 °C mit 188 μL (2.0 Äq., 1.08 mmol) DIPEA und 269 mg (1.3 Äq., 701 μmol) HATU versetzt. Nach beschriebener Aufarbeitung und anschließender säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EE 8:2) konnten 525 mg (539 μmol , quant., *dr* 94:6) **49a** als weißer Feststoff erhalten werden.

$R_f(\mathbf{49a}) = 0.79$ (PE/EE 1:1)



49a

 ^1H -NMR (500 MHz, DMSO-d_6 , 373 K)

Die Signale des Nebendiastereomers sind nicht explizit aufgeführt

$\delta = 0.05$ (s, 9 H, 8-H), 0.86 (d, $^3J_{5a,4} = 6.6$ Hz, 3 H, 5- H_a), 0.88 (d, $^3J_{19a,18} = 7.2$ Hz,

3 H, 19-H_a), 0.89 (d, $^3J_{19b,18} = 6.8$ Hz, 3 H, 19-H_b), 0.91 (d, $^3J_{5b,4} = 6.6$ Hz, 3 H, 5-H_b), 0.96 (m, 2 H, 7-H), 1.21 (d, $^3J_{12,11} = 6.3$ Hz, 3 H, 12-H), 1.33 (s, 9 H, 35-H), 1.52 (dd, $^3J_{3,2} = ^3J_{3,4} = 7.1$ Hz, 2 H, 3-H), 1.67 (m, 1 H, 4-H), 2.12 (qd, $^3J_{18,19} = ^3J_{18,17} = 6.5$ Hz, 1 H, 18-H), 2.73 (s, 3 H, 32-H), 2.87 (dd, $^2J_{22a,22b} = 14.7$ Hz, $^3J_{22a,21} = 10.7$ Hz, 1 H, 22-H_a), 3.10 (dd, $^2J_{22b,22a} = 14.7$ Hz, $^3J_{22b,21} = 5.1$ Hz, 1 H, 22-H_b), 4.15 (m, 2 H, 6-H), 4.26 (dd, $^3J_{17,NH} = 8.3$ Hz, $^3J_{17,18} = 6.3$ Hz, 1 H, 17-H), 4.33 (ddd, $^3J_{2,NH} = ^3J_{2,3a} = ^3J_{2,3b} = 7.6$ Hz, 1 H, 2-H), 4.36 (dd, $^3J_{10,NH} = 9.0$ Hz, $^3J_{10,11} = 5.0$ Hz, 1 H, 10-H), 4.75 (d, $^2J_{14a,14b} = 12.3$ Hz, 1 H, 14-H_a), 4.84 (d, $^2J_{14b,14a} = 12.4$ Hz, 1 H, 14-H_b), 4.86 (dd, $^3J_{21,22a} = 10.6$ Hz, $^3J_{21,22b} = 5.0$ Hz, 1 H, 21-H), 5.07 (s, 2 H, 27-H), 5.15 (qd, $^3J_{11,12} = 6.2$ Hz, $^3J_{11,10} = 5.0$ Hz, 1 H, 11-H), 6.92 (d, $^3J_{25,24} = 8.6$ Hz, 2 H, 25-H), 7.16 (d, $^3J_{24,25} = 8.6$ Hz, 2 H, 24-H), 7.32 (t, $^3J_{31,30} = 7.2$ Hz, 1 H, 31-H), 7.38 (dd, $^3J_{30,31} = ^3J_{30,29} = 7.2$ Hz, 2 H, 30-H), 7.43 (d, $^3J_{29,30} = 7.2$ Hz, 2 H, 29-H), 7.49 (br s, 1 H, NH_a), 7.58 (d, $^3J_{NH,17} = 7.9$ Hz, 1 H, NH_c), 8.09 (d, $^3J_{NH,10} = 8.2$ Hz, 1 H, NH_b).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆, 373 K)

δ = -2.0 (q, 8-C), 15.9 (q, 12-C), 16.5 (t, 7-C), 17.5 (q, 19-C_a), 18.4 (q, 19-C_b), 21.0 (q, 5-C_a), 22.0 (q, 5-C_b), 23.9 (d, 4-C), 27.6 (q, 35-C), 29.3 (d, 18-C), 30.1 (q, 32-C), 33.1 (t, 22-C), 40.1* (t, 3-C), 50.3 (d, 2-C), 57.2 (d, 17-C), 57.8 (d, 10-C), 58.6* (d, 21-C), 62.1 (t, 6-C), 69.2 (t, 27-C), 70.3 (d, 11-C), 73.6 (t, 14-C), 78.7 (s, 34-C), 95.6 (s, 15-C), 114.4 (d, 25-C), 126.9 (d, 29-C), 127.1 (d, 31-C), 127.8 (d, 30-C), 129.2 (d, 24-C), 129.8 (s, 23-C), 136.9 (s, 28-C), 154.0 (s, 13-C), 155.6* (s, 33-C), 156.7 (s, 26-C), 167.7, 169.5, 170.3, 171.3 (4 s, 1-C, 9-C, 16-C, 20-C).

UHRMS (ESI)	berechnet	gefunden
C ₄₅ H ₆₈ Cl ₃ N ₄ O ₁₁ Si [M+H] ⁺	973.3714	973.3698

Elementaranalyse

C ₄₅ H ₆₇ Cl ₃ N ₄ O ₁₁ Si (974.48)	berechnet:	C 55.46	H 6.93	N 5.75
	gefunden:	C 55.54	H 6.78	N 5.66

Schmelzpunkt

Smp(**49a**) = 54°C

HPLC-MS (Luna, ACN/H₂O+HCOOH (0.1%) 1:1→100% ACN, 0.8 mL/min, 197 nm)

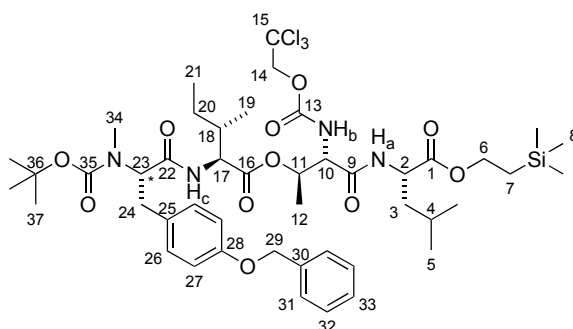
(*S,S,S,S*)-**49a**: $t_R = 12.1$ min (94%)

(*R,S,S,S*)-**49a**: $t_R = 15.0$ min (6%)

***N*-(2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl)-*O*-[*N*-*tert*-butoxycarbonyl-*N*-methyl-*O*-benzyl-(*S*)-tyrosyl-(*S*)-isoleucyl]-(*S*)-threonyl-(*S*)-leucin-2-(trimethylsilyl)ethylester (49b)**

Gemäß AAV 1b wurden 101 mg (1.3 Äq., 262 μmol) Tyrosin **48** und 125 mg (1.0 Äq., 202 μmol) Tripeptid **45b** in Dichlormethan (0.1 M) gelöst und bei $-10\text{ }^\circ\text{C}$ mit 71 μL (2.0 Äq., 404 μmol) DIPEA und 101 mg (1.3 Äq., 262 μmol) HATU versetzt. Nach beschriebener Aufarbeitung und anschließender säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EE 8:2) konnten 187 mg (189 μmol , 94%, *dr* 97:3) **49b** als weißer Feststoff erhalten werden.

$R_f(\mathbf{49b}) = 0.73$ (PE/EE 1:1)



49b

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6 , 373K)

Die Signale des Nebendiastereomers sind nicht explizit aufgeführt

$\delta = 0.05$ (s, 9 H, 8-H), 0.84 – 0.89 (sh, 9 H, 5- H_a , 19-H, 21-H), 0.91 (d, $^3J_{5b,4} = 6.5$ Hz, 3 H, 5- H_b), 0.97 (m, 2 H, 7-H), 1.21 (m, 1 H, 20- H_a), 1.21 (d, $^3J_{12,11} = 6.3$ Hz, 3 H, 12-H), 1.34 (s, 9 H, 37-H), 1.44 (m, 1 H, 20- H_b), 1.58 (dd, $^3J_{3,2} = ^3J_{3,4} = 6.5$ Hz, 2 H, 3-H), 1.68 (m, 1 H, 4-H), 1.87 (m, 1 H, 18-H), 2.72 (s, 3 H, 34-H), 2.87 (dd, $^2J_{24a,24b} = 14.6$, $^3J_{24a,23} = 10.6$, 1 H, 24- H_a), 3.10 (dd, $^2J_{24b,24a} = 14.5$, $^3J_{24b,23} = 5.1$, 1 H, 24- H_b), 4.15 (m, 2 H, 6-H), 4.31 (m, 1 H, 2-H), 4.33 – 4.38 (sh, 2 H, 10-H, 17-H), 4.76 (d, $^2J_{14a,14b} = 12.3$ Hz, 1 H, 14- H_a), 4.82 (d, $^2J_{14b,14a} = 12.3$ Hz, 1 H, 14- H_b), 4.83 (m, 1 H, 23-H), 5.07 (s, 2 H, 29-H), 5.15 (m, 1 H, 11-H), 6.92 (d, $^3J_{27,26} = 8.5$ Hz, 2 H, 27-H), 7.15 (d, $^3J_{26,27} = 8.5$ Hz, 2 H, 26-H), 7.30 (br s, 1 H, NH_b), 7.32 (d, $^3J_{33,32} = 7.4$ Hz, 1 H, 33-H), 7.37 (dd, $^3J_{32,31} = ^3J_{32,33} = 7.5$ Hz, 2 H, 32-H), 7.42 (d, $^3J_{31,32} = 7.5$ Hz, 2 H, 31-H), 7.47 (d, $^3J_{\text{NH},2} = 8.2$ Hz, 1 H, NH_a), 8.03 (d, $^3J_{\text{NH},17} = 7.9$ Hz, 1 H, NH_c).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6 , 373K)

$\delta = -2.1$ (q, 8-C), 10.3 (q, 21-C), 14.7 (q, 19-C), 15.8 (q, 12-C), 16.5 (t, 7-C), 21.0 (q, 5- C_a), 22.0 (q, 5- C_b), 23.8 (d, 4-C), 24.3 (t, 20-C), 27.5 (q, 37-C), 30.1 (q, 34-C), 33.0 (t, 24-C), 33.8 (d, 18-C), 39.5* (t, 3-C), 50.3 (d, 2-C), 56.2 (d, 17-C), 57.8 (d, 10-C), 58.7*

(d, 23-C), 62.0 (t, 6-C), 69.2 (t, 29-C), 70.3 (d, 11-C), 73.6 (t, 14-C), 78.6 (s, 36-C), 114.4 (d, 27-C), 126.8 (d, 31-C), 127.1 (d, 33-C), 127.8 (d, 32-C), 129.2 (d, 26-C), 153.8 (s, 13-C), 156.7 (s, 28-C), 167.6, 170.1, 171.3, 172.6 (4 s, 1-C, 9-C, 16-C, 22-C).

Die Signale von 15-C, 25-C, 30-C und 35-C sind nicht sichtbar.

UHRMS (ESI)	berechnet	gefunden
C ₄₆ H ₇₀ Cl ₃ N ₄ O ₁₁ Si [M+H] ⁺	987.3870	987.3856

Elementaranalyse

C ₄₆ H ₆₉ Cl ₃ N ₄ O ₁₁ Si	berechnet:	C 55.89	H 7.04	N 5.67
(988.51)	gefunden:	C 55.80	H 6.97	N 5.58

Schmelzpunkt

Smp(**49b**) = 54°C

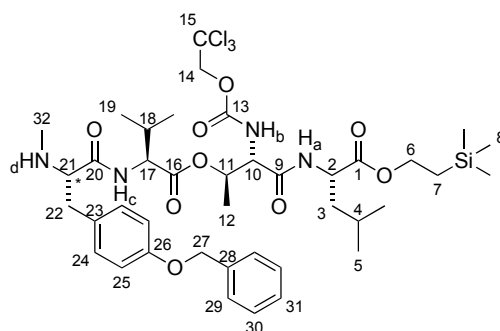
HPLC-MS (Luna, ACN/H₂O+HCOOH (0.1%) 1:1→100% ACN, 0.8 mL/min, 197 nm)

(*R,S,S,S*)-**49b**: $t_R = 13.4$ min (2%)

(*S,S,S,S*)-**49b**: $t_R = 24.7$ min (97%)

N-(2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl)-*O*-[*N*-methyl-*O*-benzyl-(*S*)-tyrosyl-(*S*)-valyl]-(*S*)-threonyl-(*S*)-leucin-2-(trimethylsilyl)ethylester (**50a**)

Gemäß AAV 2b wurden 525 mg (1.0 Äq., 539 μ mol) des Tetrapeptids **49a** in Dichlormethan (1 M) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Diese Lösung wurde mit 581 μ L (14 Äq., 7.55 mmol) TFA versetzt. Nach beschriebener Aufarbeitung konnten 471 mg (539 μ mol, quant., *dr* 90:10) des freien Amins **50a** als farbloses Öl erhalten werden.



50a

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

Die Signale des Nebendiastereomers sind nicht explizit aufgeführt

$\delta = 0.03$ (s, 9 H, 8-H), 0.91 (d, $^3J_{5a,4} = 6.5$ Hz, 3 H, 5-H_a), 0.93 (d, $^3J_{5b,4} = 6.5$ Hz, 3 H, 5-H_b), 0.94 (d, $^3J_{19a,18} = 6.6$ Hz, 3 H, 19-H_a), 0.96 (d, $^3J_{19b,18} = 6.7$ Hz, 3 H, 19-H_b), 1.01 (m, 2 H, 7-H), 1.25 (d, $^3J_{12,11} = 6.6$ Hz, 3 H, 12-H), 1.55 – 1.81 (sh,

3 H, 3-H, 4-H), 2.08 (m, 1 H, 18-H), 2.33 (s, 3 H, 32-H), 2.62 (dd, ${}^2J_{22a,22b} = 13.9$ Hz, ${}^3J_{22a,21} = 9.3$ Hz, 1 H, 22-H_a), 3.07 (dd, ${}^2J_{22b,22a} = 14.0$ Hz, ${}^3J_{22b,21} = 3.7$ Hz, 1 H, 22-H_b), 3.16 (dd, ${}^3J_{21,22a} = 9.3$ Hz, ${}^3J_{21,22b} = 3.7$ Hz, 1 H, 21-H), 4.13 (m, 1 H, 17-H), 4.20 (m, 2 H, 6-H), 4.47 (dd, ${}^3J_{10,NH} = 7.0$ Hz, ${}^3J_{10,11} = 4.3$ Hz, 1 H, 10-H), 4.56 (ddd, ${}^3J_{2,NH} = {}^3J_{2,3a} = 9.1$ Hz, ${}^3J_{2,3b} = 5.4$ Hz, 1 H, 2-H), 4.70 (d, ${}^2J_{14a,14b} = 11.6$ Hz, 1 H, 14-H_a), 4.73 (d, ${}^2J_{14b,14a} = 12.1$ Hz, 1 H, 14-H_b), 5.03 (s, 2 H, 27-H), 5.30 (qd, ${}^3J_{11,12} = 6.5$ Hz, ${}^3J_{11,10} = 4.3$ Hz, 1 H, 11-H), 6.13 (d, ${}^3J_{NH,10} = 7.0$ Hz, 1 H, NH_b), 6.91 (d, ${}^3J_{25,24} = 8.6$ Hz, 2 H, 25-H), 7.08 (d, ${}^3J_{24,25} = 8.6$ Hz, 2 H, 24-H), 7.31 (t, ${}^3J_{31,30} = 7.0$ Hz, 1 H, 31-H), 7.34 – 7.43 (sh, 4 H, 29-H, 30-H), 7.63 (d, ${}^3J_{NH,2} = 8.4$ Hz, 1 H, NH_a), 7.66 (d, ${}^3J_{NH,17} = 6.9$ Hz, 1 H, NH_c).

${}^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3)

$\delta = -1.3$ (q, 8-C), 14.6 (q, 12-C), 17.7 (t, 7-C), 18.7 (q, 19-C_a), 19.2 (q, 19-C_b), 21.8 (q, 5-C_a), 23.2 (q, 5-C_b), 24.9 (d, 4-C), 30.1 (d, 18-C), 35.7 (q, 32-C), 38.5.1 (t, 22-C), 40.8 (t, 3-C), 51.6 (d, 2-C), 56.2 (d, 10-C), 58.5 (d, 17-C), 63.7 (t, 6-C), 66.1 (d, 21-C), 69.8 (d, 11-C), 70.2 (t, 27-C), 74.8 (t, 14-C), 95.6 (s, 15-C), 115.4 (d, 25-C), 127.7 (d, 29-C), 128.2 (d, 31-C), 128.8 (d, 30-C), 129.6 (s, 23-C), 130.2 (d, 24-C), 137.1 (s, 28-C), 153.9 (s, 13-C), 158.1 (s, 26-C), 167.6 (s, 9-C), 170.9 (s, 16-C), 172.8 (s, 1-C), 174.7 (s, 20-C).

UHRMS (ESI)	berechnet	gefunden
$\text{C}_{40}\text{H}_{60}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_9\text{Si} [\text{M}+\text{H}]^+$	873.3190	873.3192

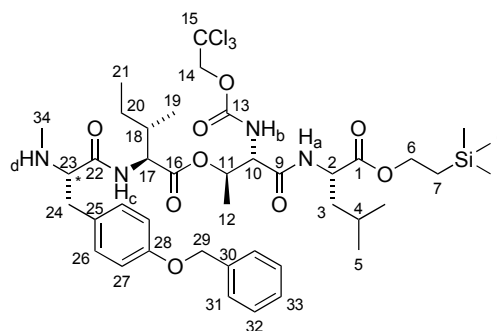
UPLC-MS (BEH, 45 °C, ACN/H₂O (+0.1% HCOOH), 0.6 mL/min)

(*S,S,S,S*)-**50a**: $t_R = 5.8$ min (90%)

(*R,S,S,S*)-**50a**: $t_R = 5.9$ min (10%)

N-(2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl)-*O*-[*N*-methyl-*O*-benzyl-(*S*)-tyrosyl-(*S*)-isoleucyl]-(*S*)-threonyl-(*S*)-leucin-2-(trimethylsilyl)ethylester (**50b**)

Gemäß AAV 2b wurden 168 mg (1.0 Äq., 170 μmol) des Tetrapeptids **49b** in Dichlormethan (0.9 M) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Diese Lösung wurde mit 184 μL (14 Äq., 2.39 mmol) TFA versetzt. Nach beschriebener Aufarbeitung konnten 157 mg (170 μmol , quant., *dr* 92:8) des freien Amins **50b** als farbloses Öl erhalten werden.

**50b****¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)**

Die Signale des Nebendiastereomers sind nicht explizit aufgeführt

δ = 0.03 (s, 9 H, 8-H), 0.88 – 0.95 (sh, 12 H, 5-H, 19-H, 21-H), 1.00 (m, 2 H, 7-H), 1.17 (m, 1 H, 20-H_a), 1.25 (d, ³J_{12,11} = 6.9 Hz, 3 H, 12-H), 1.49 (m, 1 H, 20-H_b), 1.63 (m, 2 H, 3-H), 1.75 (m, 1 H, 4-H), 1.84 (m, 1 H, 18-H), 2.33 (s, 3 H, 34-H), 2.62 (dd, ²J_{24a,24b} = 13.9 Hz, ³J_{24a,23} = 9.3 Hz, 1 H, 24-H_a), 3.06 (dd, ²J_{24b,24a} = 14.0 Hz, ³J_{24b,23} = 3.7 Hz, 1 H, 24-H_b), 3.16 (dd, ³J_{23,24a} = 9.1 Hz, ³J_{23,24b} = 3.5 Hz, 1 H, 23-H), 4.15 – 4.24 (sh, 3 H, 6-H, 17-H), 4.47 (dd, ³J_{10,NH} = 6.9 Hz, ³J_{10,11} = 4.3 Hz, 1 H, 10-H), 4.56 (m, 1 H, 2-H), 4.71 (s, 2 H, 14-H), 5.02 (s, 2 H, 29-H), 5.30 (m, 1 H, 11-H), 6.12 (d, ³J_{NH,10} = 6.8 Hz, 1 H, NH_b), 6.90 (d, ³J_{27,26} = 8.6 Hz, 2 H, 27-H), 7.08 (d, ³J_{26,27} = 8.5 Hz, 2 H, 26-H), 7.31 (t, ³J_{33,32} = 7.0 Hz, 1 H, 33-H), 7.37 (dd, ³J_{32,33} = ³J_{32,31} = 7.3 Hz, 2 H, 32-H), 7.41 (d, ³J_{31,32} = 6.9 Hz, 2 H, 31-H), 7.66 (d, ³J_{NH,17} = 6.3 Hz, 1 H, NH_c), 7.70 (d, ³J_{NH,2} = 7.8 Hz, 1 H, NH_a).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃)

δ = -1.3 (q, 8-C), 11.4 (q, 21-C), 14.5 (q, 12-C), 15.5 (q, 19-C), 17.7 (t, 7-C), 21.8 (q, 5-C_a), 23.2 (q, 5-C_b), 24.9 (d, 4-C), 25.7 (t, 20-C), 35.7 (q, 34-C), 36.4 (d, 18-C), 38.4 (t, 24-C), 40.8 (t, 3-C), 51.6 (d, 2-C), 56.1 (d, 10-C), 57.5 (d, 17-C), 63.7 (t, 6-C), 66.0 (d, 23-C), 69.7 (d, 11-C), 70.2 (t, 29-C), 74.8 (t, 14-C), 95.6 (s, 15-C), 115.3 (d, 27-C), 127.7 (d, 31-C), 128.2 (d, 33-C), 128.8 (d, 32-C), 129.5 (s, 25-C), 130.2 (d, 26-C), 137.1 (s, 30-C), 153.9 (s, 13-C), 158.1 (s, 28-C), 167.6 (s, 9-C), 170.8 (s, 16-C), 172.8 (s, 1-C).

Das Signal von 22-C ist nicht sichtbar.

UHRMS (ESI)	berechnet	gefunden
C ₄₁ H ₆₂ Cl ₃ N ₄ O ₉ Si [M+H] ⁺	889.3328	889.3308

UPLC-MS (BEH, 45 °C, ACN/H₂O (+0.1% HCOOH), 0.6 mL/min)

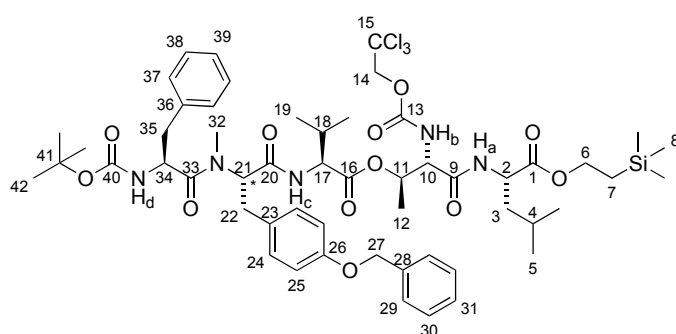
(*S,S,S,S*)-**50b**: t_R = 5.9 min (92%)

(*R,S,S,S*)-**50b**: t_R = 6.0 min (8%)

***N*-(2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl)-*O*-[*N*-*tert*-butoxycarbonyl-
(*S*)-phenylalanyl-*N*-methyl-*O*-benzyl-(*S*)-tyrosyl-(*S*)-valyl]-(*S*)-
threonyl-(*S*)-leucin-2-(trimethylsilyl)ethylester (51a)**

Gemäß AAV 1b wurden 184 mg (1.4 Äq., 695 μmol) Boc-(*S*)-Phenylalanin und 434 mg (1.0 Äq., 496 μmol) Tetrapeptid **50a** in Dichlormethan (0.1 M) gelöst und bei $-10\text{ }^\circ\text{C}$ mit 173 μL (2.0 Äq., 993 mmol) DIPEA und 264 mg (1.4 Äq., 695 μmol) HATU versetzt. Nach beschriebener Aufarbeitung und anschließender säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EE 8:2) konnten 422 mg (376 μmol , 76%, *dr* 93:7) des Pentapeptids **51a** als farbloses Öl erhalten werden.

$R_f(\mathbf{51a}) = 0.63$ (PE/EE 1:1)



51a

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

Rotamerenverhältnis: 69:31 (die Signale des Nebendiastereomers sind nicht explizit aufgeführt)

$\delta = 0.03$ (s, 9 H, 8-H), 0.86 – 1.05 (sh, 14 H, 5-H, 7-H, 19-H), 1.25 (d, $^3J_{12,11} = 6.6$ Hz, 3 H, 12-H), 1.30 (s, 9 H, 42-H), 1.42 (dd, $^2J_{35a,35b} = 15.3$ Hz, $^3J_{35a,34} = 3.4$ Hz, 1 H, 35- H_a), 1.58 – 1.85 (sh, 3 H, 3-H, 4-H), 2.13 (m, 1 H, 18-H), 2.28 (dd, $^2J_{35b,35a} = 14.7$ Hz, $^3J_{35b,34} = 11.0$ Hz, 1 H, 35- H_b), 2.70 (dd, $^2J_{22a,22b} = 14.7$ Hz, $^3J_{22a,21} = 11.1$ Hz, 1 H, 22- H_a), 2.88 (s, 3 H, 32-H), 3.23 (dd, $^2J_{22b,22a} = 14.5$ Hz, $^3J_{22b,21} = 2.9$ Hz, 1 H, 22- H_b), 3.95 (dd, $^3J_{17,18} = 8.6$ Hz, $^3J_{17,\text{NH}} = 6.1$ Hz, 1 H, 17-H), 4.21 (m, 2 H, 6-H), 4.37 (m, 1 H, 34-H), 4.46 (dd, $^3J_{10,\text{NH}} = 5.8$ Hz, $^3J_{10,11} = 4.6$ Hz, 1 H, 10-H), 4.59 (m, 1 H, 2-H), 4.62 (d, $^2J_{27a,27b} = 11.9$ Hz, 1 H, 27- H_a), 4.71 (s, 2 H, 14-H), 4.72 (d, $^2J_{27b,27a} = 11.6$ Hz, 1 H, 27- H_b), 4.75 (br s, 1 H, NH_d), 4.92 (dd, $^3J_{21,22a} = 10.7$ Hz, $^3J_{21,22b} = 3.1$ Hz, 1 H, 21-H), 5.29 (qd, $^3J_{11,12} = 6.3$ Hz, $^3J_{11,10} = 4.7$ Hz, 1 H, 11-H), 6.18 (d, $^3J_{\text{NH},10} = 6.4$ Hz, 1 H, NH_b), 6.78 (d, $^3J_{25,24} = 8.4$ Hz, 2 H, 25-H), 6.95 (d, $^3J_{37,38} = 7.2$ Hz, 2 H, 37-H), 7.06 (d, $^3J_{24,25} = 8.6$ Hz, 2 H, 24-H), 7.11 – 7.31 (sh, 8 H, 29-H, 30-H, 31-H, 38-H, 39-H), 7.78 (d, $^3J_{\text{NH},2} = 7.8$ Hz, 1 H, NH_a), 8.43 (d, $^3J_{\text{NH},17} = 5.5$ Hz, 1 H, NH_c).

Sichtbare Signale des Nebenrotamers:

$\delta = 0.02$ (s, 9 H, 8-H), 1.35 (s, 9 H, 42-H), 1.99 (m, 1 H, 18-H), 2.78 (s, 3 H, 32-H), 4.10

(m, 1 H, 17-H), 6.56 (d, $^3J_{\text{NH},17} = 5.7$ Hz, 1 H, NH_c), 6.88 (d, $^3J_{25,24} = 8.5$ Hz, 2 H, 25-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3)

$\delta = -1.3$ (q, 8-C), 14.2 (q, 12-C), 17.7 (t, 7-C), 19.8, 20.1, 21.7, 23.3 (2 q, 5-C, 19-C), 24.9 (d, 4-C), 28.3 (q, 42-C), 29.2 (d, 18-C), 29.9 (q, 32-C), 33.3 (t, 22-C), 36.4 (t, 35-C), 40.6 (t, 3-C), 49.8 (d, 34-C), 51.7 (d, 2-C), 55.9 (d, 10-C), 61.0 (d, 17-C), 63.0 (d, 21-C), 63.6 (t, 6-C), 69.5 (d, 11-C), 70.1 (t, 27-C), 74.9 (t, 14-C), 80.8 (s, 41-C), 115.8 (d, 25-C), 127.5, 128.1, 128.7, 128.9, 129.0 (6 d, 29-C, 30-C, 31-C, 37-C, 38-C, 39-C), 130.0 (s, 23-C), 130.5 (d, 24-C), 136.1 (s, 36-C), 137.0 (s, 28-C), 153.8 (s, 13-C), 156.3 (s, 40-C), 158.2 (s, 26-C), 167.5 (s, 9-C), 170.7 (s, 20-C), 171.4 (s, 16-C), 172.8 (s, 1-C), 173.1 (s, 33-C).

Das Signal von 15-C ist nicht sichtbar.

Sichtbare Signale des Nebenrotamers:

$\delta = 14.7$ (q, 12-C), 17.7 (t, 7-C), 19.1, 21.9, 23.1 (2 q, 5-C, 19-C), 25.0 (d, 4-C), 28.5 (q, 42-C), 51.5 (d, 2-C), 63.8 (t, 6-C), 70.2 (t, 27-C), 74.9 (t, 14-C), 115.3 (d, 25-C), 127.2, 127.7, 128.1, 128.7, 128.8, 129.5 (6 d, 29-C, 30-C, 31-C, 37-C, 38-C, 39-C), 130.1 (d, 24-C).

UHRMS (ESI)	berechnet	gefunden
$\text{C}_{54}\text{H}_{77}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{O}_{12}\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	1120.4398	1120.4390

Elementaranalyse

$\text{C}_{54}\text{H}_{76}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{O}_{12}\text{Si}$	berechnet:	C 57.82	H 6.83	N 6.24
(1121.65)	gefunden:	C 57.92	H 6.97	N 6.15

HPLC (Reprosil, 20 °C, *n*Hex/*i*PrOH 8:2, 1 mL/min, 210 nm)

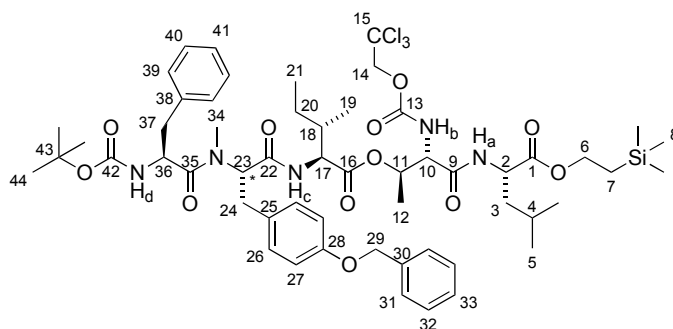
(*S,S,S,S,S*)-**51a**: $t_R = 20.5$ min (93%)

(*S,R,S,S,S*)-**51a**: $t_R = 24.7$ min (7%)

N-(2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl)-*O*-[*N*-*tert*-butoxycarbonyl-(*S*)-phenylalanyl-*N*-methyl-*O*-benzyl-(*S*)-tyrosyl-(*S*)-isoleucyl]-(*S*)-threonyl-(*S*)-leucin-2-(trimethylsilyl)ethylester (**51b**)

Gemäß AAV 1b wurden 61 mg (1.4 Äq., 230 μmol) Boc-(*S*)-Phenylalanin und 146 mg (1.0 Äq., 164 μmol) Tetrapeptid **50b** in Dichlormethan (0.1 M) gelöst und bei 0 °C mit 57 μL (2.0 Äq., 328 μmol) DIPEA und 87 mg (1.4 Äq., 230 μmol) HATU versetzt. Nach beschriebener Aufarbeitung und anschließender säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EE 75:25) konnten 128 mg (113 μmol , 69%, *dr* 93:7) des Pentapeptids **51b** als farbloses Öl erhalten werden.

$R_f(51b) = 0.63$ (PE/EE 1:1)



51b

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

Rotamerenverhältnis: 68:32 (die Signale des Nebendiastereomers sind nicht explizit aufgeführt)

$\delta = 0.03$ (s, 9 H, 8-H), 0.79 – 0.96 (sh, 12 H, 5-H, 19-H, 21-H), 1.01 (m, 2 H, 7-H), 1.24 (d, $^3J_{12,11} = 6.5$ Hz, 3 H, 12-H), 1.30 (s, 9 H, 44-H), 1.35 (m, 1 H, 20- H_a), 1.46 (dd, $^2J_{37a,37b} = 14.9$ Hz, $^3J_{37a,36} = 3.8$ Hz, 1 H, 37- H_a), 1.51 (m, 1 H, 20- H_b), 1.55 – 1.86 (sh, 3 H, 3-H, 4-H), 1.97 (m, 1 H, 18-H), 2.30 (dd, $^2J_{37b,37a} = 14.3$ Hz, $^3J_{37b,36} = 11.3$ Hz, 1 H, 37- H_b), 2.68 (dd, $^2J_{24a,24b} = 14.1$ Hz, $^3J_{24a,23} = 11.1$ Hz, 1 H, 24- H_a), 2.88 (s, 3 H, 34-H), 3.22 (dd, $^2J_{24b,24a} = 14.7$ Hz, $^3J_{24b,23} = 3.1$ Hz, 1 H, 24- H_b), 4.09 – 4.25 (sh, 3 H, 6-H, 17-H), 4.38 (m, 1 H, 36-H), 4.43 (dd, $^3J_{10,\text{NH}} = 5.7$ Hz, $^3J_{10,9} = 4.4$ Hz, 1 H, 10-H), 4.57 (m, 1 H, 2-H), 4.62 (d, $^2J_{29a,29b} = 11.4$ Hz, 1 H, 29- H_a), 4.71 (s, 2 H, 14-H), 4.73 (d, $^2J_{29b,29a} = 11.5$ Hz, 1 H, 29- H_b), 4.75 (br s, 1 H, NH_d), 4.93 (dd, $^3J_{23,24a} = 10.1$ Hz, $^3J_{23,24b} = 3.1$ Hz, 1 H, 23-H), 5.29 (m, 1 H, 11-H), 6.16 (d, $^3J_{\text{NH},10} = 6.2$ Hz, 1 H, NH_b), 6.78 (d, $^3J_{27,26} = 8.4$ Hz, 2 H, 27-H), 6.96 (d, $^3J_{39,40} = 7.2$ Hz, 2 H, 39-H), 7.06 (d, $^3J_{26,27} = 8.5$ Hz, 2 H, 26-H), 7.16 – 7.31 (sh, 8 H, 31-H, 32-H, 33-H, 40-H, 41-H), 7.76 (d, $^3J_{\text{NH},2} = 8.0$ Hz, 1 H, NH_a), 8.33 (d, $^3J_{\text{NH},17} = 5.3$ Hz, 1 H, NH_c).

Sichtbare Signale des Nebenrotamers:

$\delta = 0.02$ (s, 9 H, 8-H), 1.35 (s, 9 H, 44-H), 2.75 (s, 3 H, 34-H), 2.79 (dd, $^2J_{37a,37b} = 14.2$ Hz, $^3J_{37a,36} = 7.5$ Hz, 1 H, 37- H_a), 2.85 (m, 1 H, 24- H_a), 2.93 (dd, $^2J_{37b,37a} = 14.4$ Hz, $^3J_{37b,36} = 7.5$ Hz, 1 H, 37- H_b), 3.19 (m, 1 H, 24- H_b), 4.20 (m, 1 H, 17-H), 4.43 (dd, $^3J_{10,\text{NH}} = 7.2$ Hz, $^3J_{10,9} = 4.5$ Hz, 1 H, 10-H), 5.07 (m, 1 H, 23-H), 5.13 (d, $^3J_{\text{NH},36} = 7.3$ Hz, 1 H, NH_d), 5.38 (m, 1 H, 11-H), 6.54 (d, $^3J_{\text{NH},17} = 6.4$ Hz, 1 H, NH_c), 6.78 (d, $^3J_{27,26} = 8.5$ Hz, 2 H, 27-H), 7.03 (d, $^3J_{26,27} = 8.3$ Hz, 2 H, 26-H), 7.14 (d, $^3J_{39,40} = 7.8$ Hz, 2 H, 39-H), 7.34 (dd, $^3J_{32,31} = ^3J_{32,33} = 7.2$ Hz, 2 H, 32-H), 7.39 (d, $^3J_{33,32} = 7.1$ Hz, 1 H, 33-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3)

$\delta = -1.3$ (q, 8-C), 10.4 (q, 21-C), 14.2 (q, 12-C), 15.4 (q, 19-C), 17.7 (t, 7-C), 21.8 (q,

5-C_a), 23.3 (q, 5-C_b), 25.0 (d, 4-C), 25.9 (t, 20-C), 28.4 (q, 44-C), 29.9 (q, 34-C), 33.4 (t, 24-C), 34.8 (d, 18-C), 36.5 (t, 37-C), 40.7 (t, 3-C), 49.7 (d, 36-C), 51.6 (d, 2-C), 55.9 (d, 10-C), 58.8 (d, 17-C), 62.8 (d, 23-C), 63.6 (t, 6-C), 69.4 (d, 11-C), 70.1 (t, 29-C), 74.9 (t, 14-C), 80.8 (s, 43-C), 83.9 (s, 15-C), 115.8 (d, 27-C), 127.5, 128.1, 128.7, 128.8, 128.9, 129.0 (6 d, 31-C, 32-C, 33-C, 39-C, 40-C, 41-C), 129.9 (s, 25-C), 130.5 (d, 26-C), 136.2 (s, 38-C), 137.0 (s, 30-C), 153.6* (s, 13-C), 155.4 (s, 42-C), 158.2 (s, 28-C), 167.5 (s, 9-C), 170.5, 171.1, 172.7, 173.1 (4 s, 1-C, 16-C, 22-C, 35-C).

Sichtbare Signale des Nebenrotamers:

$\delta = 17.7$ (t, 7-C), 25.0 (d, 4-C), 28.5 (q, 44-C), 32.2 (q, 34-C), 51.5 (d, 2-C), 52.3 (d, 36-C), 55.9 (d, 10-C), 63.8 (t, 6-C), 70.2 (t, 29-C), 75.0 (t, 14-C), 115.3 (d, 27-C).

UHRMS (ESI)	berechnet	gefunden
C ₅₅ H ₇₉ Cl ₃ N ₅ O ₁₂ Si [M+H] ⁺	1134.4555	1134.4569

Elementaranalyse

C ₅₅ H ₇₈ Cl ₃ N ₅ O ₁₂ Si (1135.68)	berechnet:	C 58.17	H 6.97	N 6.17
	gefunden:	C 58.42	H 6.99	N 6.14

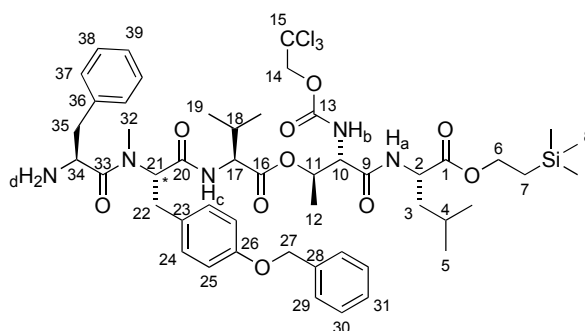
UPLC-MS (BEH, 45 °C, ACN/H₂O (+0.1% HCOOH), 0.6 mL/min)

(*S,S,S,S,S*)-**51b**: $t_R = 7.6$ min (93%)

(*S,R,S,S,S*)-**51b**: $t_R = 7.7$ min (7%)

N-(2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl)-*O*-[(*S*)-phenylalanyl-*N*-methyl-*O*-benzyl-(*S*)-tyrosyl-(*S*)-valyl]-(*S*)-threonyl-(*S*)-leucin-2-(trimethylsilyl)-ethylester (**52**)

Gemäß AAV 2b wurden 401 mg (1.0 Äq., 357 μ mol) des Tetrapeptids **51a** in Dichlormethan (1 M) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Diese Lösung wurde mit 385 μ L (14 Äq., 5.00 mmol) TFA versetzt. Nach beschriebener Aufarbeitung konnten 316 mg (310 μ mol, 87%, *dr* 90:10) des freien Amins **52** als farbloses Öl erhalten werden.



52

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

Rotamerenverhältnis: 73:27 (die Signale des Nebendiastereomers sind nicht explizit aufgeführt)

$\delta = 0.03$ (s, 9 H, 8-H), 0.88 (d, $^3J_{19a,18} = 7.0$ Hz, 3 H, 19-H_a), 0.88 (d, $^3J_{19b,18} = ^3J_{5a,4} = 6.3$ Hz, 6 H, 5-H_a, 19-H_b), 0.95 (d, $^3J_{5b,4} = 6.5$ Hz, 3 H, 5-H_b), 0.98 (m, 2 H, 7-H), 1.23 (d, $^3J_{12,11} = 6.6$ Hz, 3 H, 12-H), 1.54 – 1.69 (sh, 2 H, 3-H_a, 4-H), 1.74 (m, 1 H, 3-H_b), 2.01 (m, 1 H, 18-H), 2.60 (dd, $^2J_{35a,35b} = 14.0$ Hz, $^3J_{35a,34} = 9.4$ Hz, 1 H, 35-H_a), 2.86 (s, 3 H, 32-H), 2.90 (m, 1 H, 35-H_b), 3.04 (m, 1 H, 22-H_a), 3.15 (m, 1 H, 34-H), 3.20 (dd, $^2J_{22b,22a} = 14.3$ Hz, $^3J_{22b,21} = 3.6$ Hz, 1 H, 22-H_b), 4.11 – 4.24 (sh, 3 H, 6-H, 21-H), 4.46 (dd, $^3J_{10,NH} = 7.0$ Hz, $^3J_{10,11} = 4.3$ Hz, 1 H, 10-H), 4.57 (m, 1 H, 2-H), 4.67 (d, $^2J_{14a,14b} = 11.9$ Hz, 1 H, 14-H_a), 4.68 (m, 1 H, 17-H), 4.72 (d, $^2J_{14b,14a} = 12.0$ Hz, 1 H, 14-H_b), 4.99 (d, $^2J_{27a,27b} = 12.5$ Hz, 1 H, 27-H_a), 5.05 (m, 1 H, 27-H_b), 5.26 (qd, $^3J_{11,12} = 6.4$ Hz, $^3J_{11,10} = 4.5$ Hz, 1 H, 11-H), 6.10 (d, $^3J_{NH,10} = 6.9$ Hz, 1 H, NH_b), 6.86 (d, $^3J_{37,38} = 6.9$ Hz, 2 H, 37-H), 6.91 (d, $^3J_{25,24} = 8.6$ Hz, 2 H, 25-H), 7.02 (d, $^3J_{24,25} = 8.6$ Hz, 2 H, 24-H), 7.19 – 7.42 (sh, 9 H, 29-H, 30-H, 31-H, 38-H, 39-H, NH_a), 8.73 (d, $^3J_{NH,17} = 6.6$ Hz, 1 H, NH_c).

Sichtbare Signale des Nebenrotamers:

$\delta = 0.02$ (s, 9 H, 8-H), 3.09 (s, 3 H, 32-H), 6.97 (d, $^3J_{25,24} = 8.7$ Hz, 2 H, 25-H), 7.07 (d, $^3J_{24,25} = 8.6$ Hz, 2 H, 24-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃)

$\delta = -1.3$ (q, 8-C), 14.5 (q, 12-C), 17.7 (t, 7-C), 18.7 (q, 19-C_a), 19.2 (q, 19-C_b), 21.8 (q, 5-C_a), 23.3 (q, 5-C_b), 25.0 (d, 4-C), 28.9 (q, 32-C), 30.0 (d, 18-C), 32.6 (t, 22-C), 36.0 (t, 35-C), 40.9 (t, 3-C), 51.6 (d, 2-C), 53.2 (d, 34-C), 56.3 (d, 10-C), 61.8 (d, 17-C), 63.4 (d, 21-C), 63.8 (t, 6-C), 69.9 (d, 11-C), 70.2 (t, 27-C), 74.9 (t, 14-C), 115.4 (d, 25-C), 126.9, 127.6, 128.2, 128.8, 128.9, 129.4 (6 d, 29-C, 30-C, 31-C, 37-C, 38-C, 39-C), 129.9 (s, 23-C), 130.1 (d, 24-C), 136.4 (s, 28-C), 137.9 (s, 36-C), 153.9 (s, 13-C), 158.0 (s, 26-C), 166.0 (s, 33-C), 167.5 (s, 9-C), 171.1 (s, 20-C), 172.7 (s, 16-C), 173.2 (s, 1-C).

Das Signal von 15-C ist nicht sichtbar.

Sichtbare Signale des Nebenrotamers:

$\delta = 33.3$ (q, 32-C), 41.5 (t, 35-C), 51.5 (d, 2-C), 56.4 (d, 10-C), 59.1 (d, 21-C), 63.8 (t, 6-C), 70.2 (t, 27-C), 74.9 (t, 14-C), 115.7 (d, 25-C), 127.4, 127.7, 128.1, 128.7, 129.4 (6 d, 29-C, 30-C, 31-C, 37-C, 38-C, 39-C), 130.1 (d, 24-C), 158.6 (s, 26-C).

UHRMS (ESI)

	berechnet	gefunden
C ₄₉ H ₆₉ Cl ₃ N ₅ O ₁₀ Si [M+H] ⁺	1020.3874	1020.3867

HPLC-MS (Luna, ACN/H₂O+HCOOH (0.1%) 1:1→100% ACN, 0.8 mL/min, 200 nm)

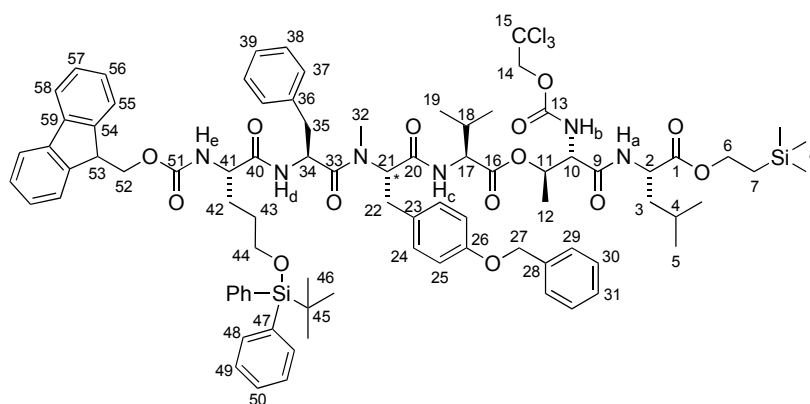
(*S,S,S,S,S*)-**52**: $t_R = 7.2$ min (90%)

(*S,R,S,S,S*)-**52**: $t_R = 7.6$ min (10%)

***N*-(2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl)-*O*-[*N*-fluorenylmethoxycarbonyl-5-*O*-*tert*-butyldiphenylsilyl-(*S*)-norvalyl-(*S*)-phenylalanyl-*N*-methyl-*O*-benzyl-(*S*)-tyrosyl-(*S*)-valyl]-(*S*)-threonyl-(*S*)-leucin-2-(trimethylsilyl)-ethylester (**53**)**

Gemäß AAV 1b wurden 108 mg (1.4 Äq., 182 μ mol) Fmoc-5-Hydroxy-(*S*)-norvalin Derivat **18b** und 133 mg (1.0 Äq., 130 μ mol) Pentapeptid **52a** in Dichlormethan (0.1 M) gelöst und bei -10 °C mit 55 μ L (2.4 Äq., 313 mmol) DIPEA und 70.1 mg (1.4 Äq., 182 μ mol) HATU versetzt. Nach beschriebener Aufarbeitung und anschließender säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EE 75:25) konnten 115 mg (72 μ mol, 55%, *dr* 94:6) des Hexapeptids **53** als farbloses Öl erhalten werden.

$R_f(\mathbf{53}) = 0.69$ (PE/EE 1:1)



53

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

Die Signale des Nebendiastereomers sind nicht explizit aufgeführt

$\delta = 0.03$ (s, 9 H, 8-H), 0.79 – 0.95 (sh, 12 H, 5-H, 19-H), 1.03 (s, 9 H, 46-H), 1.05 (m, 2 H, 7-H), 1.22 (m, 3 H, 12-H), 1.27 – 1.57 (sh, 3 H, 42-H_a, 43-H), 1.56 – 1.81 (sh, 4 H, 3-H, 4-H, 35-H_a), 1.98 (m, 1 H, 42-H_b), 2.08 (m, 1 H, 18-H), 2.34 – 2.47 (sh, 2 H, 22-H_a, 35-H_b), 2.85 (s, 3 H, 32-H), 3.13 (dd, $^2J_{22b,22a} = 14.1$ Hz, $^3J_{22b,21} = 4.5$ Hz, 1 H, 22-H_b), 3.60 (m, 2 H, 44-H), 4.03 – 4.15 (sh, 3 H, 17-H, 41-H, 53-H), 4.15 – 4.25 (sh, 3 H, 6-H, 52-H_a), 4.32 (m, 1 H, 52-H_b), 4.50 (dd, $^3J_{10,NH} = 7.0$ Hz, $^3J_{10,11} = 3.9$ Hz, 1 H, 10-H), 4.53 – 4.66 (sh, 2 H, 2-H, 34-H), 4.72 (m, 2 H, 14-H), 4.90 – 5.00 (sh, 3 H, 21-H, 27-H), 5.28 (m, 1 H, 11-H), 5.42 (d, $^3J_{NH,41} = 8.0$ Hz, 1 H, NH_e), 6.42 (d, $^3J_{NH,10} = 6.1$ Hz, 1 H, NH_b), 6.79 (d, $^3J_{25,24} = 8.2$ Hz, 2 H, 25-H), 7.02 (d, $^3J_{24,25} = 8.2$ Hz, 2 H, 24-H),

7.05 – 7.42 (sh, 24 H, 29-H, 30-H, 31-H, 37-H, 38-H, 39-H, 48-H, 49-H, 50-H, 56-H, 57-H), 7.49 – 7.59 (sh, 2 H, NH_a, NH_d), 7.63 (d, ³J_{55,56} = 7.8 Hz, 2 H, 55-H), 7.75 (d, ³J_{58,57} = 7.5 Hz, 2 H, 58-H), 8.35 (d, ³J_{NH,17} = 4.0 Hz, 1 H, NH_c).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃)

δ = -1.3 (q, 8-C), 14.7 (q, 12-C), 17.7 (t, 7-C), 19.2 (q, 19-C), 19.4 (s, 45-C), 21.9 (q, 5-C_a), 23.2 (q, 5-C_b), 25.0 (d, 4-C), 27.1 (q, 46-C), 28.3 (t, 43-C), 29.7 (d, 18-C und q, 32-C), 29.9 (t, 42-C), 33.4 (t, 22-C), 36.6 (t, 35-C), 41.1 (t, 3-C), 47.2 (d, 53-C), 49.7 (d, 34-C), 51.6 (d, 2-C), 54.5* (d, 41-C), 56.5* (d, 10-C), 60.0* (d, 17-C), 62.7 (d, 21-C), 63.7 (t, 44-C), 63.8 (t, 6-C), 67.4 (t, 52-C), 70.0 (d, 11-C), 70.1 (t, 27-C), 74.9 (t, 14-C), 115.6 (d, 25-C), 120.2 (d, 58-C), 125.2, 127.3, 127.5, 128.0, 128.1, 128.7, 128.9, 129.0 (11 d, 29-C, 30-C, 31-C, 37-C, 38-C, 39-C, 48-C, 49-C, 50-C, 56-C, 57-C), 129.8 (s, 23-C), 130.5 (d, 24-C), 135.9 (d, 55-C), 141.5 (s, 59-C), 143.9 (s, 54-C), 158.1 (s, 26-C), 167.8 (s, 9-C), 170.7 (s, 20-C), 172.0, 172.7, 173.1, 173.9 (4 s, 1-C, 16-C, 33-C, 40-C).

Die Signale von 13-C, 15-C, 28-C, 36-C, 47-C und 51-C sind nicht sichtbar.

UHRMS (ESI)	berechnet	gefunden
C ₈₅ H ₁₀₆ Cl ₃ N ₆ O ₁₄ Si ₂ [M+H] ⁺	1595.6366	1595.6319

HPLC-MS (Luna, ACN/H₂O+HCOOH (0.1%) 1:1→100% ACN, 0.8 mL/min, 280 nm)

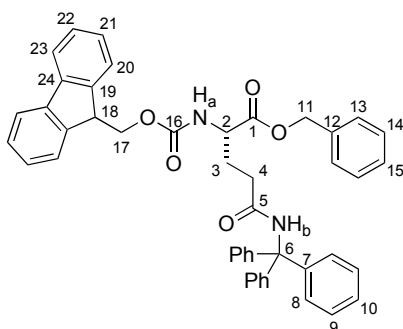
(*S,S,R,S,S,S*)-**53**: *t*_R = 18.6 min (6%)

(*S,S,S,S,S,S*)-**53**: *t*_R = 19.1 min (94%)

N_α-Fluorenylmethoxycarbonyl-N_δ-trityl-(*S*)-glutamin-benzylester (**66**)

4.25 g (1.0 Äq., 6.96 mmol) N_α-Fmoc-N_δ-trityl-(*S*)-Glutamin wurden in Dichlormethan (0.5 M) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Es folgte die Zugabe von 796 μL (1.1 Äq., 7.66 mmol) Benzylalkohol, 1.58 g (1.1 Äq., 7.66 mmol) DCC und 85 mg (0.1 Äq., 70 μmol) DMAP. Die Reaktionslösung wurde über Nacht gerührt und auf Raumtemperatur erwärmt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit Dichlormethan gewaschen. Die organische Phase wurde mit 1 M KHSO₄-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel unter reduziertem Druck entfernt. Es wurden 4.85 g (6.93 μmol, quant.) des Benzylesters **66** als gelblicher Feststoff erhalten.

R_f(**66**) = 0.51 (PE/EE 1:1)



66

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ = 1.99 (m, 1 H, 3-H_a), 2.25 (m, 1 H, 3-H_b), 2.34 (m, 1 H, 4-H_a), 2.36 (m, 1 H, 4-H_b), 4.24 (t, ³J_{18,17} = 6.8 Hz, 1 H, 18-H), 4.32 – 4.52 (sh, 3 H, 2-H, 17-H), 5.17 (d, ²J_{11a,11b} = 12.2 Hz, 1 H, 11-H_a), 5.22 (d, ²J_{11b,11a} = 12.2 Hz, 1 H, 11-H_b), 5.66 (d, ³J_{NH,2} = 7.9 Hz, 1 H, NH_a), 6.87 (s, 1 H, NH_b), 7.23 (d, ³J_{8,9} = 7.1 Hz, 6 H, 8-H), 7.25 – 7.48 (sh, 18 H, 9-H, 10-H, 13-H, 14-H, 15-H, 21-H, 22-H), 7.61 (d, ³J_{20,21} = 7.3 Hz, 2 H, 20-H), 7.79 (d, ³J_{23,22} = 7.5 Hz, 2 H, 23-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃)

δ = 28.5 (t, 3-C), 33.4 (t, 4-C), 47.4 (d, 18-C), 53.8 (d, 2-C), 67.2 (t, 17-C), 67.5 (t, 11-C), 70.8 (s, 6-C), 120.1 (d, 23-C), 125.3 (d, 20-C), 127.2, 127.9, 128.1, 128.6, 128.7, 128.8, 128.9 (8 d, 8-C, 9-C, 10-C, 13-C, 14-C, 15-C, 21-C, 22-C), 135.4 (s, 12-C), 141.5 (s, 24-C), 143.8 (s, 19-C_a), 144.1 (s, 19-C_b), 144.7 (s, 7-C), 156.5 (s, 16-C), 170.9 (s, 5-C), 172.0 (s, 1-C).

HRMS (CI)	berechnet	gefunden
C ₄₆ H ₄₁ N ₂ O ₅ [M+H] ⁺	701.3010	701.2980

Optische Drehung

$[\alpha]_D^{20} = +3.1^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

Schmelzpunkt

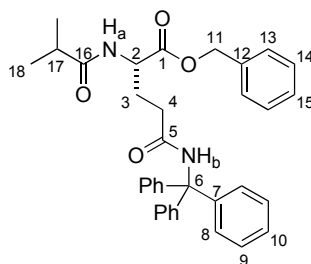
Smp(66) = 74°C

N_α-Propionyl-N_δ-trityl-(S)-glutamin-benzylester (67a)

478 mg (1.0 Äq., 683 μmol) **66** wurden in Dichlormethan (0.05 M) gelöst und mit 894 μL (14 Äq., 10.2 mmol) *tris*(Aminoethyl)amin versetzt. Nach 4 Stunden wurde das Gemisch auf 0 °C abgekühlt und 1.49 mL (15 Äq., 9.6 mmol) Propionylchlorid zugesetzt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht gerührt und auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wurde die Reaktion mit Wasser versetzt und die Lösung mit

verdünnt. Die organische Phase wurde mit 1 M KHSO_4 -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel unter reduziertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EE 7:3) konnten 598 mg (1.09 mmol, 80%) des acylierten Glutamins **67b** als weißer Feststoff erhalten werden.

$R_f(\mathbf{67b}) = 0.34$ (PE/EE 1:1)



67b

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

$\delta = 1.10$ (d, $^3J_{18a,17} = 6.9$ Hz, 3 H, 18- H_a), 1.11 (d, $^3J_{18b,17} = 6.9$ Hz, 3 H, 18- H_b), 2.00 (m, 1 H, 3- H_a), 2.19 (m, 1 H, 3- H_b), 2.24 – 2.45 (sh, 3 H, 4-H, 17-H), 4.55 (ddd, $^3J_{2,3a} = 9.0$ Hz, $^3J_{2,\text{NH}} = 7.2$ Hz, $^3J_{2,3b} = 4.1$ Hz, 1 H, 2-H), 5.13 (d, $^2J_{11a,11b} = 12.2$ Hz, 1 H, 11- H_a), 5.20 (d, $^2J_{11b,11a} = 12.2$ Hz, 1 H, 11- H_b), 6.63 (d, $^3J_{\text{NH},2} = 7.1$ Hz, 1 H, NH_a), 6.89 (s, 1 H, NH_b), 7.20 (dd, $^3J_{8,9} = 8.0$ Hz, $^4J_{8,10} = 1.6$ Hz, 6 H, 8-H), 7.23 – 7.38 (sh, 14 H, 9-H, 10-H, 13-H, 14-H, 15-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3)

$\delta = 19.6$ (q, 18-C), 27.7 (t, 3-C), 33.6 (t, 4-C), 35.4 (d, 17-C), 52.3 (d, 2-C), 67.4 (t, 11-C), 70.9 (s, 6-C), 127.3 (d, 10-C), 128.2, 128.7, 128.8, 128.9 (5 d, 8-C, 9-C, 13-C, 14-C, 15-C), 135.6 (s, 12-C), 144.7 (s, 7-C), 171.5 (s, 5-C), 172.1 (s, 1-C), 177.6 (s, 16-C).

HRMS (CI)	berechnet	gefunden
$\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	548.2670	548.2668

Optische Drehung

$[\alpha]_D^{20} = -11.3^\circ$ ($c = 1.2$, CHCl_3)

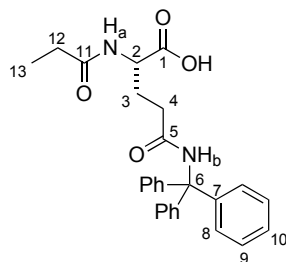
Schmelzpunkt

$\text{Smp}(\mathbf{67b}) = 137^\circ\text{C}$

N_α -Propionyl- N_δ -trityl-(*S*)-glutamin (**68a**)

Gemäß AAV 4 wurden 189 mg (1.0 Äq., 354 μmol) **67a** in Ethylacetat (1 M) gelöst, mit 38 mg (10 mol%, 35 μmol) Palladium auf Kohle (10%-ig) versetzt und für 18 Stunden

unter H₂-Atmosphäre (1 bar) gerührt. Nach beschriebener Aufarbeitung konnten 164 mg (354 μmol, quant.) des Produktes **68a** als weißer Feststoff erhalten werden.

**68a****¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)**

δ = 1.03 (t, $^3J_{13,12}$ = 7.6 Hz, 3 H, 13-H), 2.02 (m, 2 H, 4-H), 2.09 (q, $^3J_{12,13}$ = 7.6 Hz, 2 H, 12-H), 2.46 (dt, $^2J_{3a,3b}$ = 16.1 Hz, $^3J_{3a,4}$ = 6.2 Hz, 1 H, 3-H_a), 2.73 (dt, $^2J_{3b,3a}$ = 15.9 Hz, $^3J_{3b,4}$ = 6.4 Hz, 1 H, 3-H_b), 4.25 (m, 1 H, 2-H), 7.07 (s, 1 H, NH_b), 7.16 (m, 6 H, 8-H), 7.19 – 7.30 (sh, 10 H, 9-H, 10-H, NH_a).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃)

δ = 9.7 (q, 13-C), 27.0 (t, 4-C), 29.4 (t, 12-C), 33.7 (t, 3-C), 53.2 (d, 2-C), 71.3 (s, 6-C), 127.4 (d, 10-C), 128.3 (d, 9-C), 128.9 (d, 8-C), 144.3 (s, 7-C), 173.0 (s, 1-C), 173.5 (s, 5-C), 175.9 (s, 11-C).

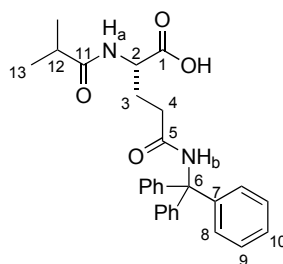
HRMS (CI)	berechnet	gefunden
C ₂₇ H ₂₈ N ₂ O ₄ [M+H] ⁺	444.2049	444.2034

Schmelzpunkt

Smp(**68a**) = 199°C

N_α-isoButanoyl-N_δ-trityl-(S)-glutamin (68b)

Gemäß AAV 4 wurden 503 mg (1.0 Äq., 917 μmol) **67b** in Ethylacetat (1 M) gelöst, mit 98 mg (10 mol%, 92 μmol) Palladium auf Kohle (10%-ig) versetzt und für 18 Stunden unter H₂-Atmosphäre (1 bar) gerührt. Nach beschriebener Aufarbeitung konnten 378 mg (823 μmol, 90%) des Produktes **68b** als weißer Feststoff erhalten werden.

**68b****¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)**

δ = 1.08 (d, $^3J_{13,12}$ = 6.9 Hz, 6 H, 13-H), 2.07 (m, 2 H, 4-H), 2.31 (qq, $^3J_{12,13a}$ = $^3J_{12,13b}$ = 6.9 Hz, 1 H, 12-H), 2.50 (dt, $^2J_{3a,3b}$ = 16.1 Hz, $^3J_{3a,4}$ = 6.1 Hz, 1 H, 3-H_a), 2.73 (dt, $^2J_{3b,3a}$ = 16.0 Hz, $^3J_{3b,4}$ = 6.4 Hz, 1 H, 3-H_b), 4.25 (m, 1 H, 2-H), 7.11 (s, 1 H, NH_b), 7.20 (dd, $^3J_{8,9}$ = 6.7 Hz, $^4J_{8,10}$ = 1.6 Hz, 6 H, 8-H), 7.23 – 7.34 (sh, 9 H, 9-H, 10-H), 7.36 (d, $^3J_{NH,2}$ = 5.5 Hz, 1 H, NH_a).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃)

δ = 19.6 (q, 13-C), 27.1 (t, 4-C), 33.8 (t, 3-C), 35.3 (d, 12-C), 53.1 (d, 2-C), 71.3 (s, 6-C), 127.4 (d, 10-C), 128.3 (d, 9-C), 128.9 (d, 8-C), 144.3 (s, 7-C), 173.0 (s, 1-C), 173.5 (s, 5-C), 179.1 (s, 11-C).

HRMS (CI)	berechnet	gefunden
C ₂₈ H ₃₀ N ₂ O ₄ [M] ⁺	458.2200	458.2209

Optische Drehung

$[\alpha]_D^{20}$ = +33° (c = 0.1, MeOH)

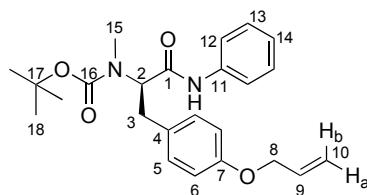
Schmelzpunkt

Smp(**68b**) = 206°C

***N*-tert-Butoxycarbonyl-*N*-methyl-*O*-allyl-(*S*)-tyrosin-anilid (**73a**)**

Gemäß AAV 1a wurden 151 mg (1.0 Äq., 449 μ mol) **12** in THF (0.1 M) gelöst und bei –20 °C mit 54 μ L (1.1 Äq., 494 μ mol) NMM und 65 μ L (1.1 Äq., 494 μ mol) IBCF versetzt. Nach 20 Minuten erfolgte die Zugabe von 41 μ L (1.0 Äq., 449 μ mol) Anilin und die Reaktionslösung wurde über Nacht gerührt und auf Raumtemperatur erwärmt. Nach beschriebener Aufarbeitung und anschließender Aufreinigung mittels Flashchromatograph konnten 179 mg (436 μ mol, 97%) des Anilids **73a** als farbloses Öl erhalten werden.

R_f (**73a**) = 0.61 (PE/EE 1:1)



73a

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)*Rotamerenverhältnis: 70:30*

$\delta = 1.42$ (s, 9 H, 18-H), 2.78 (s, 3 H, 15-H), 2.96 (dd, $^2J_{3a,3b} = 13.6$ Hz, $^3J_{3a,2} = 8.6$ Hz, 1 H, 3-H_a), 3.30 (dd, $^2J_{3b,3a} = 13.7$ Hz, $^3J_{3b,2} = 7.1$ Hz, 1 H, 3-H_b), 4.49 (d, $^3J_{8,9} = 5.3$ Hz, 2 H, 8-H), 4.91 (t, $^3J_{2,3} = 7.1$ Hz, 1 H, 2-H), 5.25 (dd, $^3J_{10a,9} = 10.5$ Hz, $^2J_{10a,10b} = 1.4$ Hz, 1 H, 10-H_a), 5.38 (ddt, $^3J_{10b,9} = 17.3$ Hz, $^2J_{10b,10a} = ^4J_{10b,8} = 1.6$ Hz, 1 H, 10-H_b), 6.02 (ddt, $^3J_{9,10b} = 17.3$ Hz, $^3J_{9,10a} = 10.6$ Hz, $^3J_{9,8} = 5.3$ Hz, 1 H, 9-H), 6.82 (d, $^3J_{6,5} = 8.1$ Hz, 2 H, 6-H), $7.01 - 7.19$ (sh, 3 H, 5-H, 14-H), 7.26 (m, 2 H, 13-H), 7.46 (d, $^3J_{12,13} = 7.9$ Hz, 2 H, 12-H), 8.30 (br s, 1 H, NH).

Sichtbare Signale des Nebenrotamers:

$\delta = 1.32$ (s, 9 H, 18-H), 3.43 (m, 1 H, 3-H_b), 4.66 (m, 1 H, 2-H), 7.56 (br s, 1 H, NH).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃)

$\delta = 28.5$ (q, 18-C), 31.2 (q, 15-C), 33.2 (t, 3-C), 61.0 (d, 2-C), 69.0 (t, 8-C), 81.1 (s, 17-C), 115.0 (d, 6-C), 117.8 (t, 10-C), 119.9 (d, 12-C), 124.4 (d, 14-C), 129.2 (d, 13-C), 129.7 (s, 4-C), 130.2 (d, 5-C), 133.5 (d, 9-C), 138.1 (s, 11-C), 157.3 (s, 7-C), 169.1 (s, 1-C).

Das Signal von 16-C ist nicht sichtbar.

Sichtbares Signal des Nebenrotamers:

$\delta = 63.2$ (d, 2-C).

HRMS (CI)	berechnet	gefunden
C ₂₄ H ₃₁ N ₂ O ₄ [M+H] ⁺	411.2278	411.2302

Elementaranalyse

C ₂₄ H ₃₀ N ₂ O ₄	berechnet:	C 70.22	H 7.37	N 6.82
(410.51)	gefunden:	C 70.07	H 7.48	N 6.61

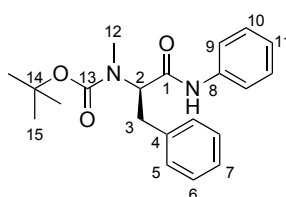
Optische Drehung

$[\alpha]_D^{20} = -74.8^\circ$ ($c = 1.4$, CHCl₃)

***N*-tert-Butoxycarbonyl-*N*-methyl-(*S*)-phenylalanin-anilid (73b)**

Gemäß AAV 1a wurden 7.12 g (1.0 Äq., 25.5 mmol) *N*-Boc-*N*-methyl-(*S*)-phenylalanin in THF (0.1 M) gelöst und bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit 3.0 mL (1.1 Äq., 28.1 mmol) NMM und 3.7 mL (1.1 Äq., 28.1 mmol) IBCF versetzt. Nach 20 Minuten erfolgte die Zugabe von 2.6 mL (1.1 Äq., 28.1 mmol) Anilin und die Reaktionslösung wurde über Nacht gerührt und auf Raumtemperatur erwärmt. Nach beschriebener Aufarbeitung und anschließender Aufreinigung mittels Flashchromatograph konnten 8.54 g (24.1 mmol, 95%) des Anilids **73b** als farbloses Harz erhalten werden.

$R_f(\mathbf{73b}) = 0.42$ (PE/EE 1:1)

**73b** **$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)**

Rotamerenverhältnis: 67:33

$\delta = 1.39$ (s, 9 H, 15-H), 2.78 (s, 3 H, 12-H), 2.99 (m, 1 H, 3- H_a), 3.35 (dd, $^2J_{3b,3a} = 14.0$ Hz, $^3J_{3b,2} = 6.8$ Hz, 1 H, 3- H_b), 4.98 (m, 1 H, 2-H), 7.06 (m, 1 H, 11-H), 7.14 – 7.36 (sh, 7 H, 5-H, 6-H, 7-H, 10-H), 7.59 (d, $^3J_{9,10} = 7.6$ Hz, 2 H, 9-H), 8.34 (br s, 1 H, NH).

Sichtbare Signale des Nebenrotamers:

$\delta = 1.28$ (s, 9 H, 15-H), 3.49 (m, 1 H, 3- H_b), 4.74 (m, 1 H, 2-H), 7.59 (br s, 1 H, NH).

 $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3)

$\delta = 28.4$ (q, 15-C), 31.1 (q, 12-C), 34.1 (t, 3-C), 60.8 (d, 2-C), 81.1 (s, 14-C), 120.0 (d, 9-C), 124.4 (d, 11-C), 126.8 (d, 7-C), 128.7 (d, 10-C), 129.1, 129.3 (2 d, 5-C, 6-C), 137.5 (s, 4-C), 138.1 (s, 8-C), 157.2 (s, 13-C), 169.0 (s, 1-C).

Sichtbare Signale des Nebenrotamers:

$\delta = 63.3$ (d, 2-C), 155.4 (s, 13-C).

HRMS (CI) berechnet gefunden

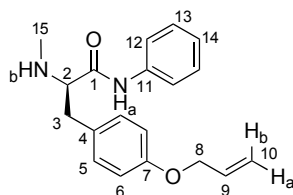
$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ [M]⁺ 354.1943 354.1925

Optische Drehung

$[\alpha]_D^{20} = -43.9^{\circ}$ (c = 1.2, CHCl_3)

***N*-methyl-*O*-allyl-(*S*)-tyrosin-anilid (74a)**

Gemäß AAV 2b wurden 499 mg (1.0 Äq., 1.22 mmol) des Anilids **73a** in Dichlormethan (1 M) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Diese Lösung wurde mit 937 μ L (14 Äq., 12.2 mmol) TFA versetzt. Nach beschriebener Aufarbeitung konnten 381 mg (1.23 mmol, quant.) des freienamins **74a** als farbloses Öl erhalten werden.

**74a****¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)**

δ = 2.33 (s, 3 H, 15-H), 2.71 (dd, $^2J_{3a,3b}$ = 13.6 Hz, $^3J_{3a,2}$ = 9.2 Hz, 1 H, 3-H_a), 3.17 – 3.28 (sh, 2 H, 2-H, 3-H_b), 4.50 (ddd, $^3J_{8,9}$ = 5.3 Hz, $^4J_{8,10a}$ = $^4J_{8,10b}$ = 1.5 Hz, 2 H, 8-H), 5.27 (ddt, $^3J_{10a,9}$ = 10.5 Hz, $^2J_{10a,10b}$ = $^4J_{10a,8}$ = 1.4 Hz, 1 H, 10-H_a), 5.39 (ddt, $^3J_{10b,9}$ = 17.3 Hz, $^2J_{10b,10a}$ = $^4J_{10b,8}$ = 1.6 Hz, 1 H, 10-H_b), 6.03 (ddt, $^3J_{9,10b}$ = 17.2 Hz, $^3J_{9,10a}$ = 10.6 Hz, $^3J_{9,8}$ = 5.3 Hz, 1 H, 9-H), 6.86 (m, 2 H, 6-H), 7.09 (tt, $^3J_{14,13}$ = 7.5 Hz, $^4J_{14,12}$ = 1.3 Hz, 1 H, 14-H), 7.13 (m, 2 H, 5-H), 7.32 (m, 2 H, 13-H), 7.58 (dd, $^3J_{12,13}$ = 8.6 Hz, $^4J_{12,14}$ = 1.1 Hz, 2 H, 12-H), 9.22 (br s, 1 H, NH_a).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃)

δ = 35.9 (q, 15-C), 38.5 (t, 3-C), 66.9 (d, 2-C), 69.0 (t, 8-C), 115.2 (d, 6-C), 117.9 (t, 10-C), 119.6 (d, 12-C), 124.2 (d, 14-C), 129.1 (d, 13-C), 129.5 (s, 4-C), 130.2 (d, 5-C), 133.4 (d, 9-C), 138.0 (s, 11-C), 157.8 (s, 7-C), 172.0 (s, 1-C).

HRMS (CI)	berechnet	gefunden
C ₁₉ H ₂₃ N ₂ O ₂ [M+H] ⁺	311.1754	311.1751

Elementaranalyse

C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₂	berechnet:	C 73.52	H 7.14	N 9.03
(310.39)	gefunden:	C 73.16	H 7.45	N 9.14

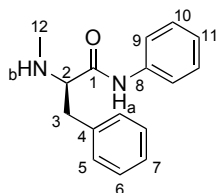
Optische Drehung

$[\alpha]_D^{20} = -116.8^\circ$ (c = 1.3, CHCl₃)

***N*-methyl-(*S*)-phenylalanin-anilid (74b)**

Gemäß AAV 2b wurden 6.38 g (1.0 Äq., 15.7 mmol) des Anilids **73b** in Dichlormethan (1 M) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Diese Lösung wurde mit 12.1 mL (14 Äq.,

157 mmol) TFA versetzt. Nach beschriebener Aufarbeitung konnten 4.00 g (15.7 mmol, quant.) des freien Amins **74b** als weißer Feststoff erhalten werden.

**74b****¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)**

δ = 2.33 (s, 3 H, 12-H), 2.77 (dd, $^2J_{3a,3b}$ = 14.9 Hz, $^3J_{3a,2}$ = 10.7 Hz, 1 H, 3-H_a), 3.26 – 3.34 (sh, 2 H, 2-H, 3-H_b), 7.10 (tt, $^3J_{11,10}$ = 7.4 Hz, $^4J_{11,9}$ = 1.2 Hz, 1 H, 11-H), 7.20 – 7.36 (sh, 7 H, 5-H, 6-H, 7-H, 10-H), 7.58 (dd, $^3J_{9,10}$ = 8.6 Hz, $^4J_{9,11}$ = 1.0 Hz, 2 H, 9-H), 9.23 (br s, 1 H, NH_a).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃)

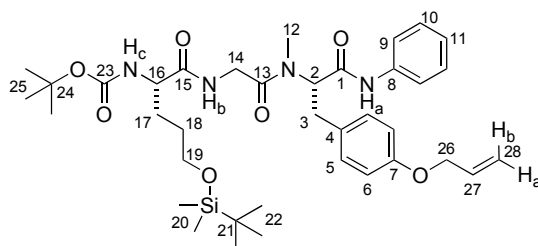
δ = 35.8 (q, 12-C), 39.4 (t, 3-C), 66.8 (d, 2-C), 119.7 (d, 9-C), 123.5 (d, 11-C), 127.2 (d, 7-C), 129.1, 129.2, 129.3, (3 d, 5-C, 6-C, 10-C), 137.5 (s, 4-C), 138.0 (s, 8-C), 171.9 (s, 1-C).

HRMS (CI)	berechnet	gefunden
C ₁₆ H ₁₉ N ₂ O [M+H] ⁺	255.1492	255.1522

***N*-tert-Butoxycarbonyl-5-*O*-tert-butyldimethylsilyl-(*S*)-norvalyl-glycyl-*N*-methyl-*O*-allyl-(*S*)-tyrosin-anilid (**75a**)**

106 mg (1.1 Äq., 262 μ mol) der Säure **24b** und 74.0 mg (1.0 Äq., 238 μ mol) des Anilids **74a** wurden unter N₂-Atmosphäre in Dichlormethan (0.1 M) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend folgte die Zugabe von 120 mg (1.1 Äq., 503 μ mol) BOP, 42 mg (1.1 Äq., 271 μ mol) HOBt und 83 μ L (2.0 Äq., 477 μ mol) DIPEA. Die Reaktionslösung wurde über Nacht gerührt und auf Raumtemperatur erwärmt, anschließend mit Ethylacetat verdünnt und mit 1 M KHSO₄-Lösung versetzt. Die org. Phase wurde mit 1 M KHSO₄-Lösung, Wasser, ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel unter reduziertem Druck entfernt. Nach Aufreinigung mittels Flashchromatograph konnten 85.4 mg (123 μ mol, 51%) des Tripeptids **75a** als farbloses Harz erhalten werden.

R_f(75a) = 0.31 (PE/EE 1:1)



75a

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)*Rotamerenverhältnis: 80:20*

$\delta = 0.00$ (s, 6 H, 20-H), 0.84 (s, 9 H, 22-H), 1.36 (s, 9 H, 25-H), 1.49 (m, 2 H, 18-H), 1.66 (m, 1 H, 17-H_a), 1.81 (m, 1 H, 17-H_b), 2.89 (m, 1 H, 3-H_a), 2.92 (s, 3 H, 12-H), 3.28 (dd, ² $J_{3b,3a} = 14.3$ Hz, ³ $J_{3b,2} = 7.3$ Hz, 1 H, 3-H_b), 3.55 (t, ³ $J_{19,18} = 6.1$ Hz, 2 H, 19-H), 3.86 (dd, ² $J_{14a,14b} = 17.6$ Hz, ³ $J_{14a,NH} = 4.6$ Hz, 1 H, 14-H_a), 3.97 (dd, ² $J_{14b,14a} = 17.6$ Hz, ³ $J_{14b,NH} = 3.9$ Hz, 1 H, 14-H_b), 4.19 (m, 1 H, 16-H), 4.42 (ddd, ³ $J_{26,27} = 5.2$ Hz, ⁴ $J_{26,28a} = 4$ Hz, ⁴ $J_{26,28b} = 1.4$ Hz, 2 H, 26-H), 5.22 (ddt, ³ $J_{28a,27} = 10.3$ Hz, ² $J_{28a,28b} = 4$ Hz, ⁴ $J_{28a,26} = 1.4$ Hz, 1 H, 28-H_a), 5.34 (ddt, ³ $J_{28b,27} = 17.3$ Hz, ² $J_{28b,28a} = 4$ Hz, ⁴ $J_{28b,26} = 1.7$ Hz, 1 H, 28-H_b), 5.36 (m, 1 H, 2-H), 5.47 (d, ³ $J_{NH,16} = 7.4$ Hz, 1 H, NH_c), 5.98 (ddt, ³ $J_{27,28b} = 17.2$ Hz, ³ $J_{27,28a} = 10.5$ Hz, ³ $J_{27,26} = 5.3$ Hz, 1 H, 27-H), 6.76 (d, ³ $J_{6,5} = 8.0$ Hz, 2 H, 6-H), 7.02 (t, ³ $J_{11,10} = 7.4$ Hz, 1 H, 11-H), 7.06 (d, ³ $J_{5,6} = 8.4$ Hz, 2 H, 5-H), 7.18 – 7.24 (sh, 3 H, 10-H, NH_b), 7.43 (d, ³ $J_{9,10} = 7.6$ Hz, 2 H, 9-H), 8.45 (br s, 1 H, NH_a).

Sichtbare Signale des Nebenrotamers:

$\delta = 2.60$ (dd, ² $J_{14a,14b} = 15.1$ Hz, ³ $J_{14a,NH} = 4.4$ Hz, 1 H, 14-H_a), 3.18 (dd, ² $J_{3b,3a} = 14.4$ Hz, ³ $J_{3b,2} = 3.8$ Hz, 1 H, 3-H_b), 3.47 (m, 2 H, 19-H), 4.78 (dd, ³ $J_{2,3a} = 10.1$ Hz, ³ $J_{2,3b} = 3.1$ Hz, 1 H, 2-H), 5.97 (ddt, ³ $J_{27,28b} = 15.8$ Hz, ³ $J_{27,28a} = 10.5$ Hz, ³ $J_{27,26} = 5.3$ Hz, 1 H, 27-H), 6.97 (d, ³ $J_{5,6} = 8.1$ Hz, 2 H, 5-H), 7.26 (m, 2 H, 10-H), 7.59 (d, ³ $J_{9,10} = 7.9$ Hz, 2 H, 9-H), 7.62 (br s, 1 H, NH_b), 9.36 (br s, 1 H, NH_a).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃)

$\delta = -5.2$ (q, 20-C), 18.5 (s, 21-C), 26.1 (q, 22-C), 28.5 (q, 25-C), 28.8 (t, 18-C), 29.3 (t, 17-C), 30.6 (q, 12-C), 33.6 (t, 3-C), 41.7 (t, 14-C), 54.5 (d, 16-C), 59.2 (d, 2-C), 62.8 (t, 19-C), 68.9 (t, 26-C), 80.0 (s, 24-C), 115.0 (d, 6-C), 117.7 (t, 28-C), 120.2 (d, 9-C), 124.5 (d, 11-C), 128.8 (s, 4-C), 129.0 (d, 10-C), 130.0 (d, 5-C), 133.4 (d, 27-C), 137.9 (s, 8-C), 156.0 (s, 23-C), 157.6 (s, 7-C), 168.0 (s, 1-C), 169.8 (s, 13-C), 172.7 (s, 15-C).

Sichtbare Signale des Nebenrotamers:

$\delta = 33.7$ (t, 3-C), 39.7 (t, 14-C), 54.3 (d, 16-C), 63.6 (d, 2-C), 115.2 (d, 6-C), 117.8 (t,

28-C), 120.0 (d, 9-C), 124.4 (d, 11-C), 129.3 (s, 4-C), 130.3 (d, 5-C), 133.3 (d, 27-C), 138.3 (s, 8-C), 157.8 (s, 7-C), 167.3 (s, 1-C), 169.6 (s, 13-C), 171.3 (s, 15-C).

HRMS (CI) berechnet gefunden
 C₃₇H₅₆N₄O₇Si [M+H]⁺ 697.3991 697.3987

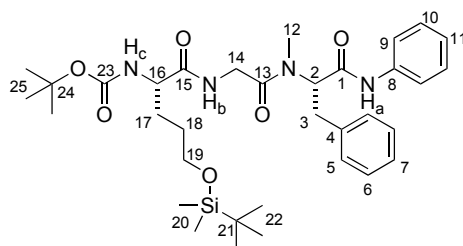
Elementaranalyse

C₃₇H₅₆N₄O₇Si berechnet: C 63.76 H 8.10 N 8.04
 (696.95) gefunden: C 63.34 H 8.24 N 7.65

N-*tert*-Butoxycarbonyl-5-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-(*S*)-norvalyl-glycyl-*N*-methyl-(*S*)-phenylalanin-anilid (**75b**)

204 mg (1.1 Äq., 503 μ mol) der Säure **24b** und 116 mg (1.0 Äq., 458 μ mol) des Anilids **74b** wurden unter N₂-Atmosphäre in Dichlormethan (0.1 M) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend folgte die Zugabe von 262 mg (1.1 Äq., 503 μ mol) PyBOP, 77 mg (1.1 Äq., 503 μ mol) HOBt und 161 μ L (2.0 Äq., 922 μ mol) DIPEA. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt und auf Raumtemperatur erwärmt, anschließend mit Ethylacetat verdünnt und mit 1 M KHSO₄-Lösung versetzt. Die org. Phase wurde mit 1 M KHSO₄-Lösung, Wasser, ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel unter reduziertem Druck entfernt. Nach Aufreinigung mittels Flashchromatograph konnten 166 mg (260 μ mol, 57%) des Tripeptids **75b** als weißer Feststoff erhalten werden.

R_f(75b) = 0.71 (EE)



75b

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

Rotamerenverhältnis: 80:20

δ = 0.00 (s, 6 H, 20-H), 0.84 (s, 9 H, 22-H), 1.37 (s, 9 H, 25-H), 1.50 (m, 2 H, 18-H), 1.65 (m, 1 H, 17-H_a), 1.81 (m, 1 H, 17-H_b), 2.92 (s, 3 H, 12-H), 2.98 (dd, ²J_{3a,3b} = 14.4 Hz, ³J_{3a,2} = 8.7 Hz, 1 H, 3-H_a), 3.35 (dd, ²J_{3b,3a} = 14.4 Hz, ³J_{3b,2} = 7.2 Hz, 1 H, 3-H_b), 3.56 (t, ³J_{19,18} = 6.1 Hz, 2 H, 19-H), 3.83 (dd, ²J_{14a,14b} = 17.7 Hz, ³J_{14a,NH} = 4.7 Hz, 1 H, 14-H_a), 3.97 (dd, ²J_{14b,14a} = 17.6 Hz, ³J_{14b,NH} = 4.0 Hz, 1 H, 14-H_b), 4.17 (m, 1 H,

16-H), 5.39 (dd, $^3J_{2,3a} = 8.4$ Hz, $^3J_{2,3b} = 7.5$ Hz, 1 H, 2-H), 5.44 (d, $^3J_{\text{NH},16} = 5.5$ Hz, 1 H, NH_c), 7.02 (t, $^3J_{11,10} = 7.4$ Hz, 1 H, 11-H), 7.12 – 7.24 (sh, 8 H, 5-H, 6-H, 7-H, 10-H, NH_b), 7.43 (d, $^3J_{9,10} = 7.6$ Hz, 2 H, 9-H), 8.40 (br s, 1 H, NH_a).

Sichtbare Signale des Nebenrotamers:

$\delta = -0.03$ (s, 6 H, 20-H), 0.81 (s, 9 H, 22-H), 2.50 (dd, $^2J_{14a,14b} = 15.4$ Hz, $^3J_{14a,\text{NH}} = 5.1$ Hz, 1 H, 14- H_a), 3.03 (dd, $^2J_{3a,3b} = 14.4$ Hz, $^3J_{3a,2} = 10.9$ Hz, 1 H, 3- H_a), 3.25 (dd, $^2J_{3b,3a} = 14.3$ Hz, $^3J_{3b,2} = 3.8$ Hz, 1 H, 3- H_b), 3.50 (m, 2 H, 19-H), 3.90 (m, 1 H, 14- H_b), 4.83 (m, 1 H, 2-H), 5.34 (d, $^3J_{\text{NH},16} = 5.4$ Hz, 1 H, NH_c), 7.59 (d, $^3J_{9,10} = 7.8$ Hz, 2 H, 9-H), 7.54 (br s, 1 H, NH_b), 9.34 (br s, 1 H, NH_a).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3)

$\delta = -5.2$ (q, 20-C), 18.5 (s, 21-C), 26.1 (q, 22-C), 28.5 (q, 25-C), 28.8 (t, 18-C), 29.3 (t, 17-C), 30.6 (q, 12-C), 34.3 (t, 3-C), 41.7 (t, 14-C), 54.5 (d, 16-C), 59.1 (d, 2-C), 62.8 (t, 19-C), 80.1 (s, 24-C), 120.2 (d, 9-C), 124.5 (d, 11-C), 127.0, 128.8, 129.0 (4 d, 5-C, 6-C, 7-C, 10-C), 136.8 (s, 4-C), 137.8 (s, 8-C), 156.0 (s, 23-C), 168.0 (s, 1-C), 169.9 (s, 13-C), 172.6 (s, 15-C).

Sichtbare Signale des Nebenrotamers:

$\delta = 34.6$ (t, 3-C), 39.5 (t, 14-C), 54.3 (d, 16-C), 63.6 (d, 2-C), 120.0 (d, 9-C), 124.4 (d, 11-C), 137.4 (s, 4-C), 138.4 (s, 8-C), 169.7 (s, 13-C).

HRMS (CI)	berechnet	gefunden
$\text{C}_{34}\text{H}_{53}\text{N}_4\text{O}_6\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	641.3729	641.3767

Optische Drehung

$[\alpha]_D^{20} = -82.7^\circ$ ($c = 1.1875$, CHCl_3)

Schmelzpunkt

Smp(**75b**) = 77°C

N-tert-Butoxycarbonyl-5-*O-tert*-butyldimethylsilyl-(*S*)-norvalyl-(*R*)-(3-phenylallyl)-glycyl-*N*-methyl-*O*-allyl-(*S*)-tyrosin-anilid (**76**)

Herstellung der Basenlösung:

In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurden unter N_2 -Atmosphäre 170 μL (5.3 $\text{\AA}q.$, 1.18 mmol) Diisopropylamin in 1 mL abs. THF gelöst und auf -30°C abgekühlt. Es erfolgte die Zugabe von 720 μL (5.0 $\text{\AA}q.$, 1.12 mmol) *n*Butyllithium (1.55 M) in Hexan. Diese Lösung wurde für 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf -78°C abgekühlt.

Herstellung des Zn-Enolats:

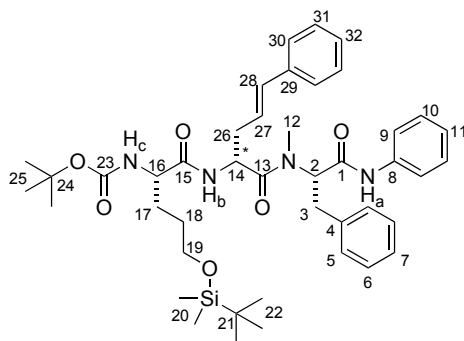
In einem zweiten ausgeheizten Schlenkrohr wurden unter N_2 -Atmosphäre 45.6 mg

(1.5 Äq., 334 μmol) ZnCl_2 ausgeheizt und mit einer Lösung von 143 mg (1.0 Äq., 223 μmol) des Tripeptids **75b** in 3 mL abs. THF versetzt. Die Lösung wurde auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt und anschließend der zuvor hergestellten Basenlösung tropfenweise zugegeben. Zur vollständigen Bildung des Zinkenolats wurde diese Lösung für 45 Minuten auf $-40\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt.

Herstellung der Katalysator/Substratlösung:

In einem dritten ausgeheizten Schlenkrohr wurden unter N_2 -Atmosphäre 2 mg (2 mol%, 4.5 μmol) des Allylpalladiumchlorid Dimers und 5 mg (9 mol%, 20 μmol) Triphenylphosphin in 1 mL abs. THF gelöst. Diese gelbe Lösung wurde 5 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 46 mg (1.0 Äq., 223 μmol) Zimtalkoholethylcarbonat versetzt. Diese Lösung wurde im Anschluss bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ der Zinkenolatlösung zugegeben und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionslösung wurde mit Ethylacetat verdünnt und mit 1 M KHSO_4 -Lösung hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase mit ges. NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel unter reduziertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EE 7:3) konnten 43.9 mg (58 μmol , 26%, *dr* 93:7) des Tripeptids **76** als farbloses Öl erhalten werden.

$R_f(\mathbf{76}) = 0.53$ (PE/EE 1:1)



76

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

$\delta = 0.00$ (s, 3 H, 20- H_a), 0.00 (s, 3 H, 20- H_b), 0.84 (s, 9 H, 22-H), 1.30 (s, 9 H, 25-H), 1.50 (m, 2 H, 18-H), 1.69 (m, 1 H, 17- H_a), 1.80 (m, 1 H, 17- H_b), 2.17 (dd, $^3J_{26,14} = ^3J_{26,27} = 7.1$ Hz, 2 H, 26-H), 2.99 (dd, $^2J_{3a,3b} = 15.2$ Hz, $^3J_{3a,2} = 11.1$ Hz, 1 H, 3- H_a), 3.04 (s, 3 H, 12-H), 3.51 (m, 2 H, 19-H), 3.55 (dd, $^2J_{3b,3a} = 15.3$ Hz, $^3J_{3b,2} = 5.7$ Hz, 1 H, 3- H_b), 4.08 (m, 1 H, 16-H), 4.59 (m, 1 H, 14-H), 5.37 (d, $^3J_{\text{NH},16} = 5.5$ Hz, 1 H, NH_c), 5.73 (dt, $^3J_{27,28} = 15.7$ Hz, $^3J_{27,26} = 7.4$ Hz, 1 H, 27-H), 5.74 (m, 1 H, 2-H), 6.33 (d, $^3J_{28,27} = 15.7$ Hz, 1 H, 28-H), 6.89 (br s, 1 H, NH_b), 7.07 (tt, $^3J_{11,10} = 7.4$ Hz, $^4J_{11,9} = 1.1$ Hz, 1 H, 11-H), 7.14 – 7.32 (sh, 12 H, 5-H, 6-H, 7-H, 10-H, 30-H, 31-H, 32-H), 7.68 (d, $^3J_{9,10} = 7.6$ Hz, 2 H, 9-H), 8.45 (br s, 1 H, NH_a).

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3)

$\delta = -5.2$ (q, 20- C_a), -5.1 (q, 20- C_b), 18.6 (s, 21-C), 26.2 (q, 22-C), 28.4 (q, 25-H), 28.5 (t, 18-C), 28.9 (t, 17-C), 31.5 (q, 12-C), 33.8 (t, 3-C), 34.8 (t, 26-C), 49.9 (d, 14-C), 54.6 (d, 16-C), 58.3 (d, 2-C), 62.7 (t, 19-C), 80.4 (s, 24-C), 120.2 (d, 9-C), 123.4 (d, 27-C), 124.4 (d, 11-C), 126.5 , 127.0 , 127.9 , 128.8 , 129.0 (7 d, 5-C, 6-C, 7-C, 10-C, 30-C, 31-C, 32-C), 134.4 (d, 28-C), 136.7 , 137.3 , 138.3 (3 s, 4-C, 8-C, 29-C), 156.0 (s, 23-C), 168.2 (s, 1-C), 173.2 , 173.3 (2 s, 13-C, 15-C).

HRMS (CI) berechnet gefunden
 $\text{C}_{43}\text{H}_{61}\text{N}_4\text{O}_6\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 757.4355 757.4351

HPLC (Reprosil, 10°C , $n\text{Hex}/i\text{PrOH}$ 7:3, 1 mL/min, 210 nm)

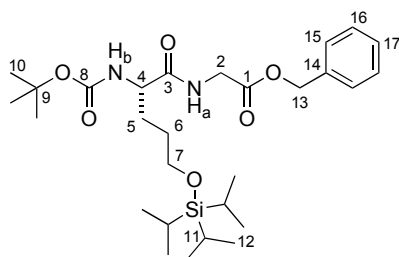
(*S,R,S*)-**76**: $t_R = 32.0$ min (93%)

(*S,S,S*)-**76**: $t_R = 42.5$ min (7%)

***N*-tert-Butoxycarbonyl-5-*O*-tri-isopropylsilyl-(*S*)-norvalyl-glycinebenzylester (**79**)**

921 mg (1.0 Äq., 2.06 mmol) des Dipeptids **24c** und 285 mg (1.0 Äq., 2.06 mmol) Kaliumcarbonat wurden in DMF (0.5 M) gelöst und mit $491\ \mu\text{L}$ (2.0 Äq., 4.12 mmol) Benzylbromid versetzt. Nach 16 Stunden wurde die Reaktion mit Wasser versetzt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 M KHSO_4 -Lösung, Wasser (3 x) und ges. NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel unter reduziertem Druck entfernt. Es wurden 903 mg (1.68 mmol, 82%) des Produktes **79** als farbloses Öl erhalten.

$R_f(\mathbf{79}) = 0.58$ (PE/EE 1:1)



79

 ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3)

$\delta = 0.98 - 1.05$ (sh, 21 H, 11-H, 12-H), 1.41 (s, 9 H, 10-H), 1.61 (m, 2 H, 6-H), 1.76 (ddt, $^2J_{5a,5b} = 14.5$ Hz, $^3J_{5a,4} = ^3J_{5a,6} = 7.6$ Hz, 1 H, 5- H_a), 1.76 (dtd, $^2J_{5b,5a} = 14.5$ Hz, $^3J_{5b,6} = 7.6$ Hz, $^3J_{5b,4} = 5.7$ Hz, 1 H, 5- H_b), 3.68 (t, $^3J_{7,6} = 6.0$ Hz, 2 H, 7-H), 4.05 (d,

$^3J_{2,\text{NH}} = 5.3$ Hz, 2 H, 2-H), 4.14 (m, 1 H, 4-H), 5.15 (s, 2 H, 13-H), 5.31 (br s, 1 H, NH_b), 6.74 (br s, 1 H, NH_a), 7.28 – 7.37 (sh, 5 H, 15-H, 16-H, 17-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3)

$\delta = 12.1$ (d, 11-C), 18.2 (q, 12-C), 28.5 (q, 10-C), 28.9 (t, 6-C), 29.1 (t, 5-C), 41.5 (t, 2-C), 54.6 (d, 4-C), 63.0 (t, 7-C), 67.3 (t, 13-C), 80.2 (s, 9-C), 128.6 (d, 15-C/16-C), 128.7 (d, 17-C), 128.8 (d, 15-C/16-C), 135.4 (s, 14-C), 156.0 (s, 8-C), 169.7, 172.6 (2 s, 1-C, 3-C).

HRMS (CI)	berechnet	gefunden
$\text{C}_{28}\text{H}_{49}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	537.3354	537.3363

Elementaranalyse

$\text{C}_{28}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si}$	berechnet:	C 62.65	H 9.01	N 5.22
(536.78)	gefunden:	C 62.39	H 8.76	N 5.18

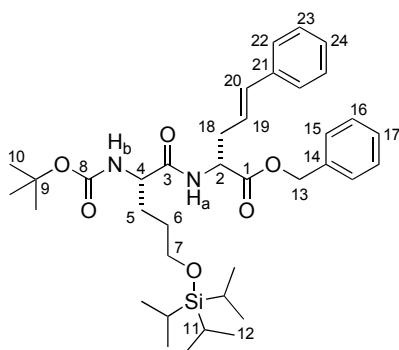
Optische Drehung

$[\alpha]_D^{20} = -11.8^\circ$ ($c = 1.3$, CHCl_3)

N-tert-Butoxycarbonyl-5-*O*-tri-isopropylsilyl-(*S*)-norvalyl-(*R*)-(3-phenylallyl)-glycin-benzylester (**80**)

Gemäß AAV 7 wurden 215 mg (1.0 Äq., 400 μmol) **79** mit 66 mg (0.8 Äq., 178 μmol) *E*-Zimtalkohol-ethylcarbonat umgesetzt. Nach beschriebener Aufarbeitung und anschließender Aufreinigung mittels Flashchromatograph konnten 60.7 mg (93 μmol , 23%, *dr* 81:19) des allylierten Produktes **80** als farbloses Öl erhalten werden.

$R_f(\mathbf{80}) = 0.66$ (PE/EE 1:1)



80

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

Diastereomerenverhältnis 81:19 (NMR)

$\delta = 0.89 - 1.04$ (sh, 21 H, 11-H, 12-H), 1.33 (m, 9 H, 10-H), 1.50 (m, 2 H, 6-H), 1.64

(ddt, $^2J_{5a,5b} = 14.5$ Hz, $^3J_{5a,4} = ^3J_{5a,6} = 7.0$ Hz, 1 H, 5-H_a), 1.80 (m, 1 H, 5-H_b), 2.63 (m, 2 H, 18-H), 3.54 (t, $^3J_{7,6} = 6.0$ Hz, 2 H, 7-H), 4.07 (m, 1 H, 4-H), 4.68 (m, 1 H, 2-H), 5.04 (d, $^2J_{13a,13b} = 12.1$ Hz, 1 H, 13-H_a), 5.13 (d, $^2J_{13b,13a} = 12.1$ Hz, 1 H, 13-H_b), 5.13 (br s, 1 H, NH_b), 5.88 (dt, $^3J_{19,20} = 15.7$ Hz, $^3J_{19,18} = 7.5$ Hz, 1 H, 19-H), 6.29 (d, $^3J_{20,19} = 15.8$ Hz, 1 H, 20-H), 6.70 (br s, 1 H, NH_a), 7.09 – 7.30 (sh, 10 H, 15-H, 16-H, 17-H, 22-H, 23-H, 24-H).

Sichtbare Signale des Nebendiastereomers:

$\delta = 5.88$ (dt, $^3J_{19,20} = 15.8$ Hz, $^3J_{19,18} = 7.3$ Hz, 1 H, 19-H), 6.29 (d, $^3J_{20,19} = 16.0$ Hz, 1 H, 20-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃)

$\delta = 12.1$ (d, 11-C), 18.2 (q, 12-C), 28.4 (q, 10-C), 28.8, 28.9 (2 t, 5-C, 6-C), 36.0 (t, 18-C), 52.2 (d, 2-C), 54.7 (d, 4-C), 62.8 (t, 7-C), 67.4 (t, 13-C), 80.2 (s, 9-C), 123.4 (d, 19-C), 126.5 (d, 22-C), 127.7 (d, 24-C), 128.6, 128.7, 128.8 (4 d, 15-C, 16-C, 17-C, 23-C), 134.3 (d, 20-C), 135.4 (s, 14-C), 136.9 (s, 21-C), 156.0 (s, 8-C), 171.5, 172.1 (2 s, 1-C, 3-C).

Sichtbare Signale des Nebendiastereomers:

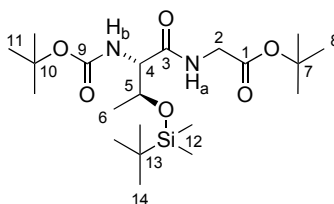
$\delta = 28.5$ (q, 10-C), 36.1 (t, 18-C), 51.7 (d, 2-C), 62.9 (t, 7-C), 67.4 (t, 13-C), 123.5 (d, 19-C), 126.6 (d, 22-C), 127.8 (d, 24-C), 134.2 (d, 20-C).

HRMS (CI)	berechnet	gefunden
C ₃₇ H ₅₆ N ₂ O ₆ Si [M] ⁺	652.3902	652.3905

N-tert-Butoxycarbonyl-*O-tert*-butyldimethylsilyl-(*S*)-threonyl-glycin-*tert*--butylester (**82c**)

Gemäß AAV 1a wurden 10.0 g (1.0 Äq., 32.3 mmol) des TBS geschützten (*S*)-Boc-Threonins und 3.9 mL (1.1 Äq., 35.6 mmol) NMM bei –20 °C mit 4.7 mL (1.1 Äq., 35.6 mmol) IBCF versetzt. Nach 20 Minuten erfolgte die Zugabe von 5.0 mL (1.4 Äq., 45.3 mmol) NMM und 5.96 g (1.1 Äq., 35.6 mmol) Glycin-*tert*-butylester Hydrochlorid. Nach beschriebener Aufarbeitung konnten 13.0 g (30.7 mmol, 95%) des Dipeptids **82c** als weißer Feststoff erhalten werden.

$R_f(\mathbf{82c}) = 0.67$ (PE/EE 1:1)

**82c****¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)**

δ = 0.05 (s, 3 H, 12-*H_a*), 0.07 (s, 3 H, 12-*H_b*), 0.85 (s, 9 H, 14-H), 1.12 (d, ³*J*_{6,5} = 6.3 Hz, 3 H, 6-H), 1.45 (s, 18 H, 8-H, 11-H), 3.94 (dd, ²*J*_{2a,2b} = 19.1 Hz, ³*J*_{2a,NH} = 5.2 Hz, 1 H, 2-*H_a*), 3.94 (dd, ²*J*_{2b,2a} = 19.0 Hz, ³*J*_{2b,NH} = 4.8 Hz, 1 H, 2-*H_b*), 4.10 (d, ³*J*_{4,NH} = 6.3 Hz, 1 H, 4-H), 4.41 (qd, ³*J*_{5,6} = 6.1 Hz, ³*J*_{5,4} = 2.1 Hz, 1 H, 5-H), 5.36 (d, ³*J*_{NH,4} = 7.0 Hz, 1 H, NH_b), 7.03 (br s, 1 H, NH_a).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃)

δ = -4.9 (q, 12-*C_a*), -4.5 (q, 12-*C_b*), 18.1 (s, 13-C), 19.5 (q, 6-C), 25.9 (q, 14-C), 28.2 (q, 11-C), 28.5 (q, 8-C), 42.2 (t, 2-C), 59.8 (d, 4-C), 68.4 (d, 5-C), 80.2 (s, 10-C), 82.4 (s, 7-C), 156.1 (s, 9-C), 168.7 (s, 1-C), 170.4 (s, 3-C).

HRMS (CI)	berechnet	gefunden
C ₂₁ H ₄₃ N ₂ O ₆ Si [M+H] ⁺	447.2885	447.2891

Elementaranalyse

C ₂₀ H ₂₈ N ₂ O ₅	berechnet:	C 56.47	H 9.48	N 6.27
(376.20)	gefunden:	C 56.54	H 9.04	N 6.22

Optische Drehung

$[\alpha]_D^{20} = +4.7^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

Schmelzpunkt

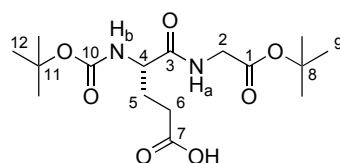
Smp(**82c**) = 74 °C

***N*-tert-Butoxycarbonyl-(*S*)- α -glutamyl-glycin-*tert*-butylester (**83a**)**

Gemäß AAV 1a wurden 10.0 g (1.0 Äq., 29.6 mmol) der Boc-Glutaminsäure und 3.5 mL (1.1 Äq., 32.6 mmol) NMM bei -20 °C mit 4.3 mL (1.1 Äq., 32.6 mmol) IBCF versetzt. Nach 20 Minuten folgte die Zugabe von 4.4 mL (1.4 Äq., 41.4 mmol) NMM und 5.46 g (1.1 Äq., 32.6 mmol) Glycin-*tert*-butylester Hydrochlorid. Nach beschriebener Aufarbeitung wurden 12.7 g (28.1 mmol) des Dipeptids **82a** als Rohprodukt gemäß AAV 4 in Ethylacetat (1 M) gelöst, mit 950 mg (3 mol%, 900 μ mol) Palladium auf Kohle (10%-ig)

versetzt und über Nacht unter H₂-Atmosphäre gerührt. Nach beschriebener Aufarbeitung konnten 9.28 g (28.1 mmol, 95%) der freien Säure **83a** als weißer Feststoff erhalten werden.

$R_f(\mathbf{83a}) = 0.20$ (PE/EE 1:1)



83a

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

$\delta = 1.37$ (s, 9 H, 9-H/12-H), 1.39 (s, 9 H, 9-H/12-H), 1.70 (m, 1 H, 5-H_a), 1.88 (m, 1 H, 5-H_b), 2.26 (t, ³ $J_{6,5} = 7.8$ Hz, 2 H, 6-H), 3.64 (dd, ² $J_{2a,2b} = 17.3$ Hz, ³ $J_{2a,NH} = 5.6$ Hz, 1 H, 2-H_a), 3.76 (dd, ² $J_{2b,2a} = 17.3$ Hz, ³ $J_{2b,NH} = 6.1$ Hz, 1 H, 2-H_b), 3.95 (ddd, ³ $J_{4,NH} = 3J_{4,5a} = 8.5$ Hz, ³ $J_{4,5b} = 5.2$ Hz, 1 H, 4-H), 6.90 (d, ³ $J_{NH,4} = 8.2$ Hz, 1 H, NH_b), 8.12 (t, ³ $J_{NH,2} = 5.9$ Hz, 1 H, NH_a), 12.06 (br s, 1 H, COOH).

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆)

$\delta = 27.3$ (t, 5-C), 27.7, 28.2 (2 q, 9-C, 12-C), 30.1 (t, 6-C), 41.4 (t, 2-C), 53.4 (d, 4-C), 78.1, 80.6 (2 s, 8-C, 11-C), 155.3 (s, 10-C), 168.8 (s, 1-C), 172.1 (s, 3-C), 174.0 (s, 7-C).

HRMS (CI)	berechnet	gefunden
C ₁₆ H ₂₉ N ₂ O ₇ [M+H] ⁺	361.1969	361.1970

Elementaranalyse

C ₁₆ H ₂₉ N ₂ O ₇	berechnet:	C 53.32	H 7.83	N 7.77
(360.40)	gefunden:	C 53.65	H 7.72	N 7.73

Optische Drehung

$[\alpha]_D^{20} = -4.7^\circ$ ($c = 1.025$, CHCl₃)

Schmelzpunkt

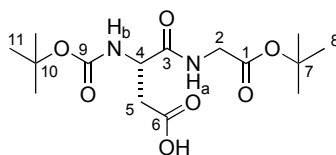
Smp(**83a**) = 111 °C

N-tert-Butoxycarbonyl-(*S*)- α -aspartyl-glycin-*tert*-butylester (**83b**)

Gemäß AAV 1a wurden 10.0 g (1.0 Äq., 30.9 mmol) der Asparaginsäure und 3.7 mL (1.1 Äq., 34.0 mmol) NMM bei -20 °C mit 4.5 mL (1.1 Äq., 34.0 mmol) IBCF versetzt. Nach 20 Minuten folgte die Zugabe von 4.8 mL (1.4 Äq., 43.3 mmol) NMM und 5.70 g (1.1 Äq., 34.0 mmol) Glycin-*tert*-butylester Hydrochlorid. Nach beschriebener Aufarbeitung wurden 12.4 g (28.5 mmol) des Dipeptids **82b** als Rohprodukt gemäß AAV 4

in Ethylacetat (0.2 M) gelöst, mit 1.21 g (10 gew%, 11.4 mmol) Palladium auf Kohle (10%-ig) versetzt und über Nacht unter H₂-Atmosphäre gerührt. Nach beschriebener Aufarbeitung konnten 9.69 g (27.9 mmol, 90%) der freien Säure **83b** als weißer Feststoff erhalten werden.

$R_f(\mathbf{83b}) = 0.27$ (PE/EE 1:1)



83b

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

$\delta = 1.38$ (s, 9 H, 11-H), 1.39 (s, 9 H, 8-H), 2.46 (dd, $^2J_{5a,5b} = 16.0$ Hz, $^3J_{5a,4} = 9.4$ Hz, 1 H, 5-H_a), 2.63 (dd, $^2J_{5b,5a} = 16.5$ Hz, $^3J_{5b,4} = 4.8$ Hz, 1 H, 5-H_b), 3.65 (dd, $^2J_{2a,2b} = 17.3$ Hz, $^3J_{2a,NH} = 5.8$ Hz, 1 H, 2-H_a), 3.73 (dd, $^2J_{2b,2a} = 17.3$ Hz, $^3J_{2b,NH} = 6.0$ Hz, 1 H, 2-H_b), 4.33 (ddd, $^3J_{4,5a} = 8.7$ Hz, $^3J_{4,NH} = 8.5$ Hz, $^3J_{4,5b} = 4.8$ Hz, 1 H, 4-H), 7.04 (d, $^3J_{NH,4} = 8.3$ Hz, 1 H, NH_b), 8.04 (t, $^3J_{NH,2} = 5.7$ Hz, 1 H, NH_a), 12.24 (br s, 1 H, COOH).

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆)

$\delta = 27.7, 28.2$ (2 q, 8-C, 11-C), 36.3 (t, 5-C), 41.5 (t, 2-C), 50.8 (d, 4-C), 78.2 (s, 10-C), 80.6 (s, 7-C), 155.2 (s, 9-C), 168.7 (s, 1-C), 171.5 (s, 3-C), 171.8 (s, 6-C).

HRMS (CI)	berechnet	gefunden
C ₁₅ H ₂₇ N ₂ O ₇ [M+H] ⁺	347.1813	347.1819

Elementaranalyse

C ₁₅ H ₂₆ N ₂ O ₇ (346.38)	berechnet:	C 52.01	H 7.57	N 8.09
	gefunden:	C 52.25	H 7.51	N 8.11

Optische Drehung

$[\alpha]_D^{20} = +18.3^\circ$ (c = 1.025, CHCl₃)

Schmelzpunkt

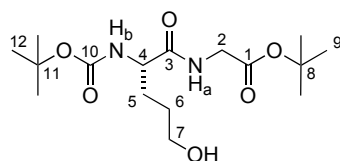
Smp(**83b**) = 97 °C

N-tert-Butoxycarbonyl-5-hydroxy-(*S*)-norvalyl-glycin-*tert*-butylester (**84a**)

Gemäß AAV 5 wurden 1.00 g (1.0 Äq., 2.78 mmol) **83a** in THF (0.1 M) gelöst und bei -20 °C mit 388 μ L (1.0 Äq., 2.78 mmol) Triethylamin und 267 μ L (1.0 Äq., 2.78 mmol)

Ethylchloroformiat versetzt. Nach 20 Minuten wurde das Reaktionsgemisch auf $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und 316 mg (3.0 Äq., 8.35 mmol) Natriumborhydrid und 1 mL Wasser zugegeben. Nach beschriebener Aufarbeitung und anschließender säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EE 1:1) konnten 379 mg (1.09 mmol, 39%) des Alkohols **84a** als farbloses Öl und Produktgemisch, welches 12% Edukt enthielt, erhalten werden.

$R_f(\mathbf{84a}) = 0.17$ (PE/EE 1:2)



84a

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

$\delta = 1.40$ (s, 9 H, 12-H), 1.43 (s, 9 H, 9-H), 1.63 (m, 2 H, 6-H), 1.78 (m, 1 H, 5- H_a), 1.89 (m, 1 H, 5- H_b), 3.66 (t, $^3J_{7,6} = 5.8$ Hz, 2 H, 7-H), 3.87 (dd, $^2J_{2a,2b} = 17.6$ Hz, $^3J_{2a,\text{NH}} = 4.7$ Hz, 1 H, 2- H_a), 3.94 (dd, $^2J_{2b,2a} = 17.2$ Hz, $^3J_{2b,\text{NH}} = 4.0$ Hz, 1 H, 2- H_b), 4.28 (m, 1 H, 4-H), 5.47 (d, $^3J_{\text{NH},4} = 6.7$ Hz, 1 H, NH_b), 6.98 (br s, 1 H, NH_a).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3)

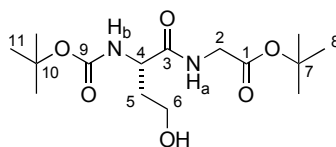
$\delta = 28.2, 28.5$ (2 q, 9-C, 12-C), 28.2 (t, 6-C), 30.1 (t, 5-C), 42.1 (t, 2-C), 54.0 (d, 4-C), 62.2 (t, 7-C), 80.1 (s, 11-C), 82.4 (s, 8-C), 156.0 (s, 10-C), 169.2 (s, 1-C), 172.8 (s, 3-C).

HRMS (CI)	berechnet	gefunden
$\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	347.2177	347.2185

***N*-tert-Butoxycarbonyl-(*S*)-homo-seryl-glycin-*tert*-butylester (**84b**)**

Gemäß AAV 5 wurden 1.02 g (1.0 Äq., 2.93 mmol) **83b** in THF (0.1 M) gelöst und bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit 409 μL (1.0 Äq., 2.93 mmol) Triethylamin und 282 μL (1.0 Äq., 2.93 mmol) Ethylchloroformiat versetzt. Nach 20 Minuten wurde das Reaktionsgemisch auf $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und 333 mg (3.0 Äq., 8.80 mmol) Natriumborhydrid und 1 mL Wasser zugegeben. Nach beschriebener Aufarbeitung und anschließender säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EE 1:1) konnten 486 mg (1.46 mmol, 50%) des Alkohols **84b** als farbloses Öl und als Produktgemisch, welches 8% Edukt enthielt, erhalten werden.

$R_f(\mathbf{84b}) = 0.24$ (PE/EE 1:2)

**84b****¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)**

$\delta = 1.41$ (s, 9 H, 11-H), 1.43 (s, 9 H, 8-H), 1.77 (m, 1 H, 5-H_a), 2.01 (m, 1 H, 5-H_b), 3.71 (m, 2 H, 6-H), 3.89 (dd, $^2J_{2a,2b} = 17.2$ Hz, $^3J_{2a,NH} = 4.1$ Hz, 1 H, 2-H_a), 3.94 (dd, $^2J_{2b,2a} = 16.8$ Hz, $^3J_{2b,NH} = 4.1$ Hz, 1 H, 2-H_b), 4.33 (ddd, $^3J_{4,NH} = ^3J_{4,5a} = 8.3$ Hz, $^3J_{4,5b} = 4.2$ Hz, 1 H, 4-H), 5.62 (d, $^3J_{NH,4} = 7.1$ Hz, 1 H, NH_b), 6.95 (t, $^3J_{NH,2} = 4.6$ Hz, 1 H, NH_a).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃)

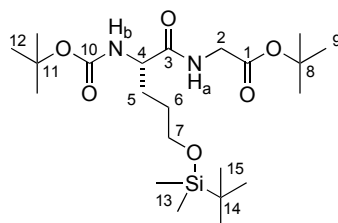
$\delta = 28.2, 28.5$ (2 q, 8-C, 11-C), 36.4 (t, 5-C), 42.2 (t, 2-C), 51.8 (d, 4-C), 58.9 (t, 6-C), 80.5 (s, 10-C), 82.6 (s, 7-C), 156.6 (s, 9-C), 169.1 (s, 1-C), 172.4 (s, 3-C).

HRMS (CI)	berechnet	gefunden
C ₁₅ H ₂₉ N ₂ O ₆ [M+H] ⁺	333.2020	333.2026

***N*-tert-Butoxycarbonyl-5-*O*-tert-butylidimethylsilyl-(*S*)-norvalylglycin-*tert*-butylester (85a)**

229 mg (1.0 Äq., 0.66 mmol) des Alkohols **84a** wurden in DMF (0.5 M) gelöst und anschließend mit 179 mg (4.0 Äq., 2.64 mmol) Imidazol und 199 mg (2.0 Äq., 1.32 mmol) TBS-Chlorid versetzt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Ethylacetat verdünnt. Die organische Phase wurde mit 1 M KHSO₄-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel unter reduziertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EE 7:3) konnten 203 mg (0.44 mmol, 67%) des silyl-geschützten Alkohols **85a** als farbloses Öl erhalten werden.

$R_f(\mathbf{85a}) = 0.60$ (PE/EE 1:1)

**85a**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

$\delta = 0.03$ (s, 6 H, 13-H), 0.88 (s, 9 H, 15-H), 1.42 (s, 9 H, 12-H), 1.44 (s, 9 H, 9-H), 1.59 (m, 2 H, 6-H), 1.74 (m, 1 H, 5-H_a), 1.86 (m, 1 H, 5-H_b), 3.62 (t, ³J_{7,6} = 6.0 Hz, 2 H, 7-H), 3.87 (dd, ²J_{2a,2b} = 16.3 Hz, ³J_{2a,NH} = 3.1 Hz, 1 H, 2-H_a), 3.92 (dd, ²J_{2b,2a} = 16.3 Hz, ³J_{2b,NH} = 3.0 Hz, 1 H, 2-H_b), 4.13 (m, 1 H, 4-H), 5.30 (d, ³J_{NH,4} = 4.5 Hz, 1 H, NH_b), 6.63 (t, ³J_{NH,2} = 4.2 Hz, 1 H, NH_a).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃)

$\delta = -5.2$ (q, 13-C_a), -5.1 (q, 13-C_b), 18.6 (s, 14-C), 26.2 (q, 15-C), 28.2, 28.5 (2 q, 9-C, 12-C), 28.7 (t, 6-C), 29.5 (t, 5-C), 42.2 (t, 2-C), 54.5 (d, 4-C), 63.0 (t, 7-C), 80.2 (s, 11-C), 82.4 (s, 8-C), 156.3 (s, 10-C), 168.9 (s, 1-C), 172.3 (s, 3-C).

HRMS (CI)	berechnet	gefunden
C ₂₂ H ₄₅ N ₂ O ₆ Si [M+H] ⁺	461.3041	461.3037

Elementaranalyse

C ₂₂ H ₄₄ N ₂ O ₆ Si	berechnet:	C 57.36	H 9.63	N 6.08
(460.68)	gefunden:	C 57.36	H 9.46	N 6.06

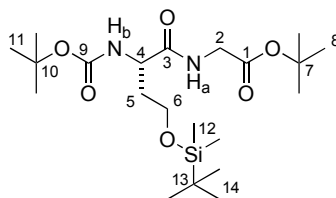
Optische Drehung

$[\alpha]_D^{20} = -6.4^\circ$ (c = 1.85, CHCl₃)

***N-tert*-Butoxycarbonyl-*O-tert*-butyldimethylsilyl-(*S*)-*homo*-seryl-glycin-*tert*-butylester (85b)**

461 mg (1.0 Äq., 1.39 mmol) des Alkohols **84b** wurden in DMF (0.5 M) gelöst und anschließend mit 377 mg (4.0 Äq., 5.56 mmol) Imidazol und 418 mg (2.0 Äq., 2.77 mmol) TBS-Chlorid versetzt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Ethylacetat verdünnt. Die organische Phase wurde mit 1 M KHSO₄-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel unter reduziertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EE 7:3) konnten 601 mg (1.35 mmol, 97%) des silyl-geschützten Alkohols **85b** als farbloses Öl erhalten werden.

$R_f(\mathbf{85b}) = 0.54$ (PE/EE 1:1)

**85b**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

$\delta = 0.03$ (s, 6 H, 12-H), 0.88 (s, 9 H, 14-H), 1.41 (s, 9 H, 11-H), 1.43 (s, 9 H, 8-H), 1.97 (m, 2 H, 5-H), 3.75 (m, 2 H, 6-H), 3.86 (dd, $^2J_{2a,2b} = 18.3$ Hz, $^3J_{2a,NH} = 5.0$ Hz, 1 H, 2-H_a), 3.93 (dd, $^2J_{2b,2a} = 18.3$ Hz, $^3J_{2b,NH} = 5.3$ Hz, 1 H, 2-H_b), 4.25 (m, 1 H, 4-H), 6.03 (br s, 1 H, NH_b), 6.91 (br s, 1 H, NH_a).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃)

$\delta = -5.5$ (q, 12-C), 18.3 (s, 13-C), 25.7 (q, 14-C), 28.2, 28.5 (2 q, 8-C, 11-C), 33.9 (t, 5-C), 42.2 (t, 2-C), 54.3 (d, 4-C), 61.2 (t, 6-C), 80.1 (s, 10-C), 82.3 (s, 7-C), 156.1 (s, 9-C), 168.8 (s, 1-C), 172.2 (s, 3-C).

HRMS (CI)	berechnet	gefunden
C ₂₁ H ₄₃ N ₂ O ₆ Si [M+H] ⁺	447.2885	447.2892

Elementaranalyse

C ₂₁ H ₄₂ N ₂ O ₆ Si	berechnet:	C 56.47	H 9.48	N 6.27
(446.65)	gefunden:	C 56.36	H 9.38	N 6.10

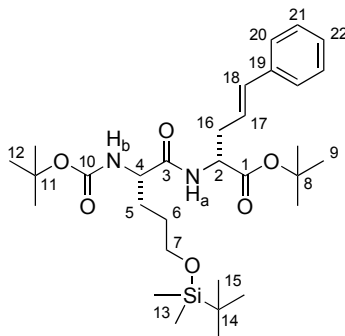
Optische Drehung

$[\alpha]_D^{20} = -14.5^\circ$ ($c = 0.92$, CHCl₃)

***N*-tert-Butoxycarbonyl-5-*O*-tert-butyldimethylsilyl-*(S)*-norvalyl-*(R)*-(3-phenylallyl)-glycin-*tert*-butylester (**86a**)**

Gemäß AAV 7 wurden 107 mg (1.0 Äq., 233 μ mol) **85a** mit 34 mg (0.7 Äq., 163 μ mol) *E*-Zimtalkohol-ethylcarbonat umgesetzt. Nach beschriebener Aufarbeitung und anschließender säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EE 8:2) konnten 32.4 mg (56 μ mol, 35%, *dr* 98:2) des allylierten Produktes **86a** als farbloses Öl erhalten werden.

$R_f(\mathbf{86a}) = 0.64$ (PE/EE 1:1)

**86a****¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)**

$\delta = 0.01$ (s, 6 H, 13-H), 0.85 (s, 9 H, 15-H), 1.38 (s, 9 H, 12-H), 1.43 (s, 9 H, 9-H),

1.53 (m, 2 H, 6-H), 1.67 (m, 1 H, 5-H_a), 1.84 (m, 1 H, 5-H_b), 2.62 (m, 1 H, 16-H_a), 2.71 (m, 1 H, 16-H_b), 3.54 (t, $^3J_{7,6} = 6.0$ Hz, 2 H, 7-H), 4.09 (m, 1 H, 4-H), 4.57 (td, $^3J_{2,16} = 7.2$ Hz, $^3J_{2,\text{NH}} = 5.8$ Hz, 1 H, 2-H), 5.30 (d, $^3J_{\text{NH},4} = 4.0$ Hz, 1 H, NH_b), 6.04 (dt, $^3J_{17,18} = 15.7$ Hz, $^3J_{17,16} = 7.4$ Hz, 1 H, 17-H), 6.40 (d, $^3J_{18,17} = 15.8$ Hz, 1 H, 18-H), 7.00 (d, $^3J_{\text{NH},2} = 5.9$ Hz, 1 H, NH_a), 7.18 (t, $^3J_{22,21} = 6.9$ Hz, 1 H, 22-H), 7.22 – 7.30 (sh, 4 H, 20-H, 21-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃)

$\delta = -5.2$ (q, 13-C_a), -5.1 (q, 13-C_b), 18.6 (s, 14-C), 26.2 (q, 15-C), 28.2, 28.5 (2 q, 9-C, 12-C), 28.7 (t, 6-C), 29.3 (t, 5-C), 36.3 (t, 16-C), 52.7 (d, 2-C), 54.7 (d, 4-C), 62.8 (t, 7-C), 80.1 (s, 11-C), 82.5 (s, 8-C), 124.0 (d, 17-C), 126.4 (d, 20-C), 127.6 (d, 22-C), 128.7 (d, 21-C), 134.0 (d, 18-C), 137.1 (s, 19-C), 155.9 (s, 10-C), 170.7 (s, 1-C), 171.8 (s, 3-C).

HRMS (CI)	berechnet	gefunden
C ₃₁ H ₅₃ N ₂ O ₆ Si [M+H] ⁺	577.3667	577.3668

HPLC (Reprosil, 10 °C, *n*Hex/*i*PrOH 95:5, 1 mL/min, 220 nm)

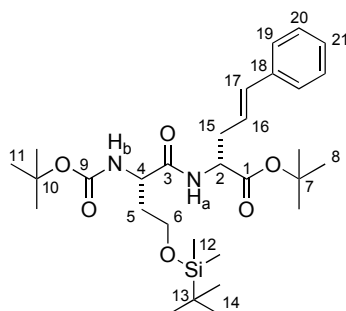
(*S,R*)-**86a**: $t_R = 23.1$ min

(*S,S*)-**86a**: konnte nicht detektiert werden

N-tert-Butoxycarbonyl-*O-tert*-butyldimethylsilyl-(*S*)-*homo*-seryl-(*R*)-(3-phenylallyl)-glycin-*tert*-butylester (**86b**)

Gemäß AAV 7 wurden 113 mg (1.0 Äq., 254 μmol) **85b** mit 37 mg (0.7 Äq., 178 μmol) *E*-Zimtalkohol-ethylcarbonat umgesetzt. Nach beschriebener Aufarbeitung und anschließender säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EE 8:2) konnten 39.7 mg (70 μmol , 40%, *dr* 98:2) des allylierten Produktes **86b** als farbloses Öl erhalten werden.

$R_f(\mathbf{86b}) = 0.56$ (PE/EE 1:1)



86b

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

$\delta = 0.02$ (s, 6 H, 12-H), 0.87 (s, 9 H, 14-H), 1.36 (s, 9 H, 11-H), 1.42 (s, 9 H, 8-H), 1.95 (m, 2 H, 5-H), 2.64 (m, 1 H, 15-H_a), 2.71 (m, 1 H, 15-H_b), 3.68 (m, 1 H, 6-H_a), 3.76 (m, 1 H, 6-H_b), 4.25 (m, 1 H, 4-H), 4.57 (td, ³*J*_{2,15} = 7.5 Hz, ³*J*_{2,NH} = 5.5 Hz, 1 H, 2-H), 6.05 (dt, ³*J*_{16,17} = 15.8 Hz, ³*J*_{16,15} = 7.4 Hz, 1 H, 16-H), 6.05 (br s, 1 H, NH_b), 6.41 (d, ³*J*_{17,16} = 15.8 Hz, 1 H, 17-H), 7.00 (d, ³*J*_{NH,2} = 5.4 Hz, 1 H, NH_a), 7.17 (t, ³*J*_{21,20} = 7.1 Hz, 1 H, 21-H), 7.20 – 7.31 (sh, 4 H, 19-H, 20-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃)

$\delta = -5.5$ (q, 12-C), 18.2 (s, 13-C), 26.1 (q, 14-C), 28.2, 28.4 (2 q, 8-C, 11-C), 33.6 (t, 5-C), 36.2 (t, 15-C), 52.7 (d, 2-C), 54.7 (d, 4-C), 61.2 (t, 6-C), 80.0 (s, 10-C), 82.3 (s, 7-C), 124.0 (d, 16-C), 126.5 (d, 19-C), 127.5 (d, 21-C), 128.6 (d, 20-C), 134.0 (d, 17-C), 137.2 (s, 18-C), 170.5 (s, 1-C), 171.7 (s, 3-C).

Das Signal von 9-C ist nicht sichtbar.

HRMS (CI)	berechnet	gefunden
C ₃₀ H ₅₁ N ₂ O ₆ Si [M+H] ⁺	563.3511	563.3525

HPLC (Reprosil, 10 °C, *n*Hex/*i*PrOH 95:5, 1 mL/min, 220 nm)

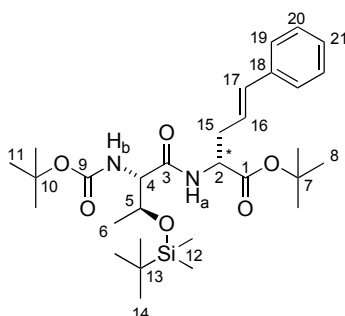
(*S,R*)-**86b**: *t*_R = 35.8 min

(*S,S*)-**86b**: konnte nicht detektiert werden

***N*-tert-Butoxycarbonyl-*O*-tert-butyldimethylsilyl-(*S*)-threonyl-(*R*)-(3-phenylallyl)-glycin-*tert*-butylester (**86c**)**

Gemäß AAV 7 wurden 132 mg (1.0 Äq., 296 μmol) **82c** mit 43 mg (0.7 Äq., 207 μmol) *E*-Zimtalkohol-ethylcarbonat umgesetzt. Nach beschriebener Aufarbeitung und anschließender säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EE 9:1) konnten 71.3 mg (127 μmol, 61%, *dr* 93:7) des allylierten Produktes **86c** als farbloses Öl erhalten werden.

R_f(**86c**) = 0.72 (PE/EE 1:1)



86c

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

Die Signale des Nebendiastereomers sind nicht explizit aufgeführt

$\delta = 0.04$ (s, 3 H, 12-H_a), 0.05 (s, 3 H, 12-H_b), 0.84 (s, 9 H, 14-H), 1.09 (d, ³J_{6,5} = 6.3 Hz, 3 H, 6-H), 1.40 (s, 9 H, 8-H/11-H), 1.41 (s, 9 H, 8-H/11-H), 2.62 (m, 1 H, 15-H_a), 2.72 (m, 1 H, 15-H_b), 4.09 (m, 1 H, 4-H), 4.37 (m, 1 H, 5-H), 4.61 (ddd, ³J_{2,15a} = 7.9 Hz, ³J_{2,15b} = ³J_{2,NH} = 5.7 Hz, 1 H, 2-H), 5.36 (d, ³J_{NH,4} = 6.6 Hz, 1 H, NH_b), 6.06 (dt, ³J_{16,17} = 15.8 Hz, ³J_{16,15} = 7.3 Hz, 1 H, 16-H), 6.41 (d, ³J_{17,16} = 15.8 Hz, 1 H, 17-H), 7.14 (d, ³J_{NH,2} = 6.4 Hz, 1 H, NH_a), 7.18 (m, 1 H, 21-H), 7.21 – 7.29 (sh, 4 H, 19-H, 20-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃)

$\delta = -4.9$ (q, 12-C_a), -4.5 (q, 12-C_b), 18.1 (s, 13-C), 19.5 (q, 6-C), 26.0 (q, 14-C), 28.3 (q, 11-C), 28.5 (q, 8-C), 36.5 (t, 15-C), 52.9 (d, 2-C), 59.9 (d, 4-C), 68.4 (d, 5-C), 80.2 (s, 10-C), 82.4 (s, 7-C), 124.0 (d, 16-C), 126.4 (d, 19-C/20-C), 127.5 (d, 21-C), 128.6 (d, 19-C/20-C), 134.0 (d, 17-C), 137.2 (s, 18-C), 156.0 (s, 9-C), 169.7 (s, 1-C), 170.5 (s, 3-C).

HRMS (CI)	berechnet	gefunden
C ₃₀ H ₅₁ N ₂ O ₆ Si [M+H] ⁺	563.3511	563.3512

Elementaranalyse

C ₃₀ H ₅₀ N ₂ O ₆ Si	berechnet:	C 64.02	H 8.95	N 4.98
(562.81)	gefunden:	C 64.15	H 9.27	N 4.76

HPLC (Reprosil, 10 °C, *n*Hex/*i*PrOH 98:2, 1 mL/min, 220 nm)

(*S,S*)-**86c**: $t_R = 23.3$ min (7%)

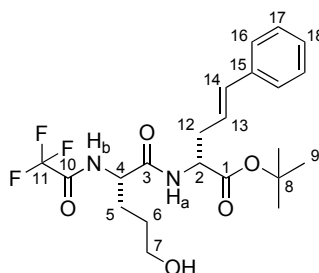
(*S,R*)-**86c**: $t_R = 30.4$ min (93%)

***N*-Trifluoracetyl-5-hydroxy-(*S*)-norvalyl-(*R*)-(3-phenylallyl)-glycin-*tert*-butylester (87)**

21.9 mg (1.0 Äq., 50 μ mol) **88** wurden bei Raumtemperatur mit 249 μ L (2.5 Äq., 124 μ mol) einer 9-BBN-Lösung (0.5 M) in THF versetzt. Nach 6 Stunden wurde die Lösung auf 0 °C abgekühlt und 166 μ L (10 Äq., 497 μ mol) Natronlauge (3 M) sowie 92 μ L (20 Äq., 994 μ mol) einer H₂O₂-Lösung (33%-ig) zugegeben. Nach 10 Minuten wurde die Reaktion für 1 Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt und anschließend mit Ethylacetat verdünnt und Wasser versetzt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit 10%-iger Na₂S₂O₃-Lösung sowie ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das

Lösemittel unter reduziertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EE 1:1) konnten 14.5 mg (23 μmol , 46%) des Produktes **87** als farbloses Öl erhalten werden.

$R_f(\mathbf{87}) = 0.31$ (PE/EE 1:1)



87

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

$\delta = 1.45$ (s, 9 H, 9-H), 1.59 (m, 2 H, 6-H), 1.85 (m, 2 H, 5-H), 2.63 (m, 1 H, 12- H_a), 2.75 (m, 1 H, 12- H_b), 3.59 (m, 2 H, 7-H), 4.57 – 4.69 (sh, 2 H, 2-H, 4-H), 6.04 (dt, $^3J_{13,14} = 15.7$ Hz, $^3J_{13,12} = 7.3$ Hz, 1 H, 13-H), 6.42 (d, $^3J_{14,13} = 15.7$ Hz, 1 H, 14-H), 6.94 (d, $^3J_{\text{NH},2} = 7.5$ Hz, 1 H, NH_a), 7.22 (m, 1 H, 18-H), 7.26 – 7.31 (sh, 4 H, 16-H, 17-H), 7.78 (d, $^3J_{\text{NH},2} = 7.3$ Hz, 1 H, NH_b).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3)

$\delta = 27.4$ (t, 6-C), 28.2 (q, 9-C), 30.9 (t, 5-C), 36.3 (t, 12-C), 52.9, 53.0 (2 d, 2-C, 4-C), 62.7 (t, 7-C), 83.1 (s, 8-C), 123.7 (d, 13-C), 126.4 (d, 16-C/17-C), 127.9 (d, 18-C), 128.8 (d, 16-C/17-C), 134.4 (d, 14-C), 136.9 (s, 15-C), 169.6 (s, 3-C), 170.7 (s, 1-C).

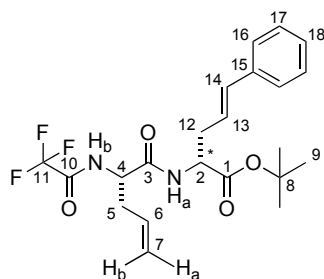
Die Signale von 10-C und 11-C sind nicht sichtbar.

HRMS (CI)	berechnet	gefunden
$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	459.2101	459.2110

***N*-Trifluoroacetyl-*(S)*-allylglycyl-*(R)*-(3-phenylallyl)-glycin-*tert*-butylester (**88**)**

Gemäß AAV 7 wurden 104 mg (1.0 Äq., 319 μmol) **89** mit 46 mg (0.7 Äq., 224 μmol) *E*-Zimtalkohol-ethylcarbonat umgesetzt. Nach beschriebener Aufarbeitung und anschließender säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EE 8:2) konnten 93.3 mg (212 μmol , 95%, *dr* 97:3) des allylierten Produktes **88** als farbloses Öl erhalten werden.

$R_f(\mathbf{88}) = 0.67$ (PE/EE 1:1)



88

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

Die Signale des Nebendiastereomers sind nicht explizit aufgeführt

δ = 1.45 (s, 9 H, 9-H), 2.47 (m, 1 H, 5-H_a), 2.56 (m, 1 H, 5-H_b), 2.63 (m, 1 H, 12-H_a), 2.74 (m, 1 H, 12-H_b), 4.51 (m, 1 H, 4-H), 4.61 (dt, ³J_{2,NH} = 7.3 Hz, ³J_{2,12} = 5.7 Hz, 1 H, 2-H), 5.09 (m, 2 H, 7-H), 5.67 (ddt, ³J_{6,7b} = 17.3 Hz, ³J_{6,7a} = 9.7 Hz, ³J_{6,5} = 7.2 Hz, 1 H, 6-H), 6.01 (dt, ³J_{13,14} = 15.7 Hz, ³J_{13,12} = 7.4 Hz, 1 H, 13-H), 6.42 (d, ³J_{14,13} = 15.7 Hz, 1 H, 14-H), 6.48 (d, ³J_{NH,2} = 7.3 Hz, 1 H, NH_a), 7.18 – 7.25 (sh, 2 H, NH_b, 18-H), 7.26 – 7.30 (sh, 4 H, 16-H, 17-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃)

δ = 28.2 (q, 9-C), 36.3 (t, 12-C), 37.2 (t, 5-C), 52.7, 53.0 (2 d, 2-C, 4-C), 83.3 (s, 8-C), 115.8 (q, ¹J_{11,F} = 288 Hz, 11-C), 120.3 (t, 7-C), 123.4 (d, 13-C), 126.4 (d, 16-C), 127.9 (d, 18-C), 128.8 (d, 17-C), 131.6 (d, 6-C), 134.5 (d, 14-C), 136.8 (s, 15-C), 156.9 (q, ²J_{10,F} = 38 Hz, 10-C), 168.8 (s, 3-C), 170.4 (s, 1-C).

HRMS (CI)	berechnet	gefunden
C ₂₂ H ₂₈ F ₃ N ₂ O ₄ [M+H] ⁺	441.1996	441.2005

Elementaranalyse

C ₂₀ H ₂₈ N ₂ O ₅ (376.20)	berechnet:	C 59.99	H 6.18	N 6.36
	gefunden:	C 60.23	H 6.33	N 6.32

HPLC (Reprosil, 10 °C, *n*Hex/*i*PrOH 98:2, 1 mL/min, 210 nm)

(*S,S*)-**88**: t_R = 18.5 min (3%)

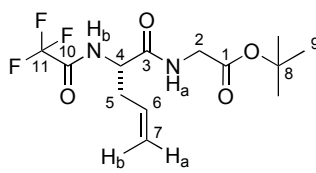
(*S,R*)-**88**: t_R = 26.8 min (97%)

***N*-Trifluoroacetyl-(*S*)-allylglycyl-glycin-*tert*-butylester (89)**

181 mg (1.0 Äq., 857 mmol) (*S*)-**91** und 158 mg (1.1 Äq., 943 mmol) Glycin-*tert*-butylester Hydrochlorid wurden in Dichlormethan (0.1 M) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend folgte die Zugabe von 329 μ L (2.2 Äq., 1.89 mmol) DIPEA und 765 μ L (1.5 Äq., 1.29 mmol) einer T3P-Lösung (50%-ig) in Ethylacetat. Die Lösung wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt, mit Ethylacetat verdünnt und 1 M KHSO₄-Lösung

versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel unter reduziertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EE 8:2) konnten 236 mg (728 μmol, 85%) des Dipeptids **89** als weißer Feststoff erhalten werden.

$R_f(\mathbf{89}) = 0.55$ (PE/EE 1:1)



89

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

$\delta = 1.45$ (s, 9 H, 9-H), 2.52 (m, 1 H, 5-H_a), 2.61 (m, 1 H, 5-H_b), 3.89 (dd, ² $J_{2a,2b} = 18.2$ Hz, ³ $J_{2a,NH} = 5.0$ Hz, 1 H, 2-H_a), 3.96 (dd, ² $J_{2b,2a} = 18.2$ Hz, ³ $J_{2b,NH} = 5.3$ Hz, 1 H, 2-H_b), 4.57 (m, 1 H, 4-H), 5.14 (d, ³ $J_{7b,6} = 17.6$ Hz, 1 H, 7-H_b), 5.16 (d, ³ $J_{7a,6} = 10.4$ Hz, 1 H, 7-H_a), 5.72 (m, 1 H, 6-H), 6.55 (br s, 1 H, NH_a), 7.34 (d, ³ $J_{NH,4} = 5.3$ Hz, 1 H, NH_b).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃)

$\delta = 28.1$ (q, 9-C), 36.8 (t, 5-C), 42.2 (t, 2-C), 52.8 (d, 4-C), 82.9 (s, 8-C), 115.9 (q, ¹ $J_{11,F} = 288$ Hz, 11-C), 120.0 (t, 7-C), 131.8 (d, 6-C), 157.1 (q, ² $J_{10,F} = 38$ Hz, 10-C), 168.6 (s, 1-C), 169.8 (s, 3-C).

HRMS (CI)	berechnet	gefunden
C ₁₃ H ₂₀ F ₃ N ₂ O ₄ [M+H] ⁺	325.1370	325.1371

Elementaranalyse

C ₁₃ H ₁₉ F ₃ N ₂ O ₄	berechnet:	C 48.15	H 5.91	N 8.64
(324.30)	gefunden:	C 48.15	H 5.81	N 8.57

Optische Drehung

$[\alpha]_D^{20} = -10.8^\circ$ ($c = 1.08$, CHCl₃)

Schmelzpunkt

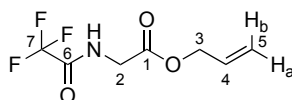
Smp(**89**) = 94 °C

N-Trifluoroacetyl-(S)-glycine-allylester (90)

10.3 g (1.0 Äq., 60.2 mmol) N-TFA-Glycine und 9.98 g (1.2 Äq., 72.2 mmol) Kaliumcarbonat wurden in einem Lösemittelgemisch von DMF und Wasser (10:1, 0.3 M) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Danach folgte die tropfenweise Zugabe von 7.8 mL (1.5 Äq., 90.0 mmol) Allylbromid. Nach 16 Stunden wurde die Reaktion mit Wasser versetzt und

die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 5%-iger KHSO_4 -Lösung, ges. NaHCO_3 -Lösung, Wasser (3 x) und ges. NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel unter reduziertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EE 9:1) konnten 9.76 g (46.2 mmol, 77%) des Produktes **90** als weißer Feststoff erhalten werden.

$R_f(\mathbf{90}) = 0.54$ (PE/EE 1:1)



90

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

$\delta = 4.10$ (d, $^3J_{2,\text{NH}} = 5.4$ Hz, 2 H, 2-H), 4.64 (d, $^3J_{3,4} = 5.8$ Hz, 2 H, 3-H), 5.25 (dd, $^3J_{5a,4} = 10.4$ Hz, $^2J_{5a,5b} = 1.0$ Hz, 1 H, 5- H_a), 5.30 (ddt, $^3J_{5b,4} = 17.2$ Hz, $^2J_{5b,5a} = ^4J_{5b,3} = 1.1$ Hz, 1 H, 5- H_b), 5.86 (ddt, $^3J_{4,5b} = 16.4$ Hz, $^3J_{4,5a} = 10.7$ Hz, $^3J_{4,3} = 5.9$ Hz, 1 H, 4-H), 7.24 (br s, 1 H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3)

$\delta = 41.4$ (t, 2-C), 66.7 (t, 3-C), 115.8 (q, $^1J_{7,\text{F}} = 288$ Hz, 7-C), 119.6 (t, 5-C), 131.2 (d, 4-C), 157.6 (q, $^2J_{6,\text{F}} = 37$ Hz, 6-C), 168.2 (s, 1-C).

HRMS (CI)	berechnet	gefunden
$\text{C}_7\text{H}_9\text{F}_3\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	212.0529	212.0510

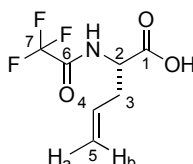
Elementaranalyse

$\text{C}_7\text{H}_9\text{F}_3\text{NO}_3$	berechnet:	C 39.82	H 3.82	N 6.63
(211.14)	gefunden:	C 39.66	H 3.79	N 6.87

N-Trifluoracetyl-(*S*)-allylglycin (**91**)

In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurden unter N_2 -Atmosphäre 6.4 g (1.2 Äq., 47.0 mmol) Zinkchlorid ausgeheizt und in abs. THF (1 M) gelöst. Diese Lösung wurde einer Lösung von 9.2 g (1.0 Äq., 39.2 mmol) **90** in abs. THF (1 M) zugegeben und auf -78 °C abgekühlt. Anschließend folgte die tropfenweise Zugabe von 2.5 Äq. LDA, das zuvor bei -20 °C aus 16.2 mL (2.9 Äq., 114 mmol) Diisopropylamin und 63.3 mL (2.5 Äq., 98.0 mmol) einer *n*Butyllithiumlösung (1.55 M) hergestellt und auf -78 °C abgekühlt wurde. Die erhaltene Lösung wurde über Nacht auf 10 °C erwärmt, mit Diethylether verdünnt und mittels einer 1 M KHSO_4 -Lösung hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert. Anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen mit einer ges. NaHCO_3 -Lösung (3 x) extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit KHSO_4

auf pH 1 gestellt und wiederum mit Diethylether (3 x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel unter reduziertem Druck entfernt. Zum Erhalt des reinen *S*-Enantiomers wurde das Racemat in Diethylether (0.1 M) gelöst und mit (*R*)-Phenylethylamin versetzt, wodurch eine Kristallisation des Salzes einsetzte. Nach der Hydrolyse des Salzes wurden 2.98 g (14.1 mmol, 36%) des umgelagerten enantiomerenreinen Allylglycins (*S*)-**91** als farbloses Öl erhalten. Für die Bestimmung der Enantiomerenreinheit wurde eine kleine Probe von (*S*)-**91** mit einer Lösung von Trimethylsilyldiazomethan in Diethylether (2 M) zum Methylester umgesetzt, die per GC analysiert wurde.

**91****¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)**

δ = 2.64 (m, 1 H, 3-H_a), 2.73 (m, 1 H, 3-H_b), 4.72 (td, ³J_{2,3} = 7.5 Hz, ³J_{2,NH} = 5.7 Hz, 1 H, 2-H), 5.20 (m, 2 H, 5-H), 5.68 (ddt, ³J_{4,5b} = 17.4 Hz, ³J_{4,5a} = 10.2 Hz, ³J_{4,3} = 7.3 Hz, 1 H, 4-H), 6.77 (d, ³J_{NH,2} = 6.1 Hz, 1 H, NH).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃)

δ = 35.8 (t, 3-C), 51.9 (d, 2-C), 121.1 (t, 5-C), 130.7 (d, 4-C), 174.6 (s, 1-C).

Die Signale von 6-C und 7-C sind nicht sichtbar.

HRMS (CI)	berechnet	gefunden
C ₇ H ₉ F ₃ NO ₃ [M+H] ⁺	212.0529	212.0521

Elementaranalyse

C ₇ H ₈ F ₃ NO ₃	berechnet:	C 39.82	H 3.82	N 6.63
(211.14)	gefunden:	C 40.04	H 4.07	N 6.69

GC (PermaBond-*L*-Chirasil-Val, 25 m · 0.25 mm 80 °C)

(*S*)-**91**-OMe: t_R = 7.64 min

Anhang A

Liste der Cyanopeptoline

In den folgenden Tabellen können die Strukturen der in dieser Arbeit erwähnten Cyanopeptoline alphabetisch sortierter Reihenfolge entnommen werden:

- A.1** Aeruginopeptin
- A.2** Anabaenopeptilid
- A.3** Bouillomid
- A.4** Cyanopeptolin
- A.5** Hofmannolin
- A.6** Ichthyopeptin
- A.7** Insulapeptolid
- A.8** Kempopeptin
- A.9** Lyngbyastatin
- A.10** Microcystilid
- A.11** Micropeptin
- A.12** Molassamid
- A.13** Nostocyclin
- A.14** Nostopeptin
- A.15** Oscillapeptilid
- A.16** Oscillapeptin
- A.17** Planktopeptin
- A.18** Scyptolin
- A.19** Somamid
- A.20** Stigenomapeptin
- A.21** Symplocamid
- A.22** Symplostatin
- A.23** Tasipeptin

TABELLE A.1: Aeruginopeptin

Aeruginopeptin	1	2	3	4	5	6	SK1	SK2	SK3	Quelle
95-A	Thr	Tyr	Ahp	Thr	NMe-Phe	Ile	Gln	Thr	Hpla	[48]
95-B	Thr	H ₄ Tyr	Ahp	Thr	NMe-Phe	Ile	Gln	Thr	Hpla	[48]
228-A	Thr	Tyr	Ahp	Thr	NMe-Phe	Ile	Gln	Hpla		[48]
228-B	Thr	H ₄ Tyr	Ahp	Thr	NMe-Phe	Ile	Gln	Hpla		[48]
917S-A	Thr	Tyr	Ahp	Leu	NMe-Tyr	Ile	Gln	Hpla		[46]
917S-B	Thr	H ₄ Tyr	Ahp	Leu	NMe-Tyr	Ile	Gln	Hpla		[47]
917S-C	Thr	Leu	Ahp	Leu	NMe-Tyr	Ile	Gln	Hpla		[46]

TABELLE A.2: Anabaenopeptilid

Anabaenopeptilid	1	2	3	4	5	6	SK1	SK2	SK3	Quelle
90A	Thr	<i>h</i> Tyr	Ahp	Thr	NMe-OMe-Tyr	Ile	Gln	AS		[50]
90B	Thr	<i>h</i> Tyr	Ahp	Thr	NMe- <i>m</i> Cl-Tyr	Ile	Gln	AS		[50]
202A	Thr	<i>h</i> Tyr	Ahp	Thr	NMe-OMe-Tyr	Ile	Gln	Pro	AS	[49]
202B	Thr	<i>h</i> Tyr	Ahp	Thr	NMe- <i>m</i> Cl-Tyr	Ile	Gln	Pro	AS	[49]

TABELLE A.3: Bouillomid

Bouillomid	1	2	3	4	5	6	SK1	SK2	SK3	Quelle
A	Thr	Abu	Ahp	Phe	NMe-Tyr	Val	Val	Ala	BS	[51]
B	Thr	Abu	Ahp	Phe	NMe- <i>m</i> Br-Tyr	Val	Val	Ala	BS	[51]

TABELLE A.4: Cyanopeptolin

Cyanopeptolin	1	2	3	4	5	6	SK1	SK2	SK3	Quelle
880	Thr	<i>h</i> Tyr	Ahp	Ile	NMe-Phe	Ile	GS(OMe)			[52]
911	Thr	Arg	Ahp	Leu	NMe-Phe	Val	GS(SO ₃ H)			[34]
920	Thr	Lys	Ahp	Phe	NMe-Tyr	Val	Leu	ES		[65]
930	Thr	Lys	Ahp	Leu	NMe-Tyr	Val	Glu	BS		[56]
954	Thr	Leu	Ahp	Phe	NMe- <i>m</i> Cl-Tyr	Val	Gln	ES		[63]
958	Thr	Arg	Ahp	Leu	NMe-Tyr	Val	Glu	BS		[54]
959	Thr	Arg	Ahp	Phe	NMe-Phe	Ile	GS(SO ₃ H)			[34]
960	Thr	<i>h</i> Tyr	Ahp	Ile	NMe-Phe	Ile	GS(OMe)(SO ₃ H)			[58]
963A	Thr	Tyr	Ahp	Leu	NMe-Phe	Val	Asp	HS		[57]
972	Thr	Arg	Ahp	Leu	NMe-Tyr	Val	Asp	HS		[61]
972C	Thr	Lys	Ahp	Leu	NMe-Tyr	Ile	Glu	HS		[65]
975	Thr	Arg	Ahp	Phe	NMe-Tyr	Leu	Asp	GS(SO ₃ H)		[64]
984	Thr	Ile	Ahp	Phe	NMe- <i>m</i> Cl-Tyr	Gln	Gln	ES		[62]
986	Thr	Arg	Ahp	Leu	NMe-Tyr	Val	Glu	HS		[54]
991	Thr	Arg	Ahp	Leu	NMe-Phe	Val	GS(SO ₃ H) ₂			[54]
992	Thr	Lys	Ahp	Phe	NMe-Tyr	Val	Glu	HS		[54]
993	Thr	Tyr	Ahp	Leu	NMe-Tyr	Val	Glu	HS		[56]
1000A	Thr	Lys	Ahp	Leu	NMe-Tyr	Ile	Glu	OS		[65]
1006	Thr	Arg	Ahp	Phe	NMe-Tyr	Val	Asp	HS		[64]
1006D	Thr	Lys	Ahp	Phe	NMe-Tyr	Ile	Glu	HS		[65]
1009	Thr	Arg	Ahp	Phe	NMe- <i>m</i> Cl-Tyr	Leu	Asp	GS(SO ₃ H)		[64]

Tabelle A.4 – Fortsetzung der Cyanopeptoline

Cyanopeptolin	1	2	3	4	5	6	SK1	SK2	SK3	Quelle
1014	Thr	Arg	Ahp	Leu	NMe-Tyr	Val	Glu	OS		[61]
1020A	Thr	Arg	Ahp	Phe	NMe-Tyr	Val	Glu	HS		[64]
1020B	Thr	Lys	Ahp	Phe	NMe-Tyr	Val	Glu	OS		[54]
1021	Thr	Tyr	Ahp	Leu	NMe-Tyr	Val	Glu	OS		[54]
1034A	Thr	Lys	Ahp	Phe	NMe-Tyr	Ile	Glu	OS		[65]
1063	Thr	Tyr	Ahp	Leu	NMe-Tyr	Ile	Gln	Leu	ES	[65]
1138	Thr	<i>h</i> Tyr	Ahp	Ile	NMe-Phe	Ile	<i>h</i> Tyr	GS(OMe)(SO ₃ H)		[59]
A	Thr	Arg	Ahp	Leu	NMe-Phe	Val	Asp	HS		[64]
B	Thr	Lys	Ahp	Leu	NMe-Phe	Val	Asp	HS		[60]
C	Thr	NMe-Lys	Ahp	Leu	NMe-Phe	Val	Asp	HS		[64]
CB071	Thr	Arg	Ahp	Ile	NMe-OMe- <i>m</i> Cl-Tyr	Val	Glu	HS		[53]
D	Thr	NMe ₂ -Lys	Ahp	Leu	NMe-Phe	Val	Asp	HS		[42]
S	Thr	Arg	Ahp	Ile	NMe-Phe	Ile	GS(SO ₃ H)			[61]
S	Thr	Arg	Ahp	Ile	NMe-Phe	Ile	GS			[54]
SS	Thr	Arg	Ahp	Ile	NMe-Phe	Ile	GS(SO ₃ H) ₂			[55]

TABELLE A.5: Hofmannolin

Hofmannolin	1	2	3	4	5	6	SK1	SK2	SK3	Quelle
	Thr	Tyr	Ahp	OMe-Tyr	NMe-Tyr	Val	Glu	Hmv		[66]

TABELLE A.6: Ichthyopeptin

Ichthyopeptin	1	2	3	4	5	6	SK1	SK2	SK3	Quelle
A	Thr	Tyr	Ahp	Val	NMe-Phe	Ile	Gln	Hpla		[61]
B	Thr	Leu	Ahp	Ile	NMe-Phe	Val	Asn	Hpla		[67]

TABELLE A.7: Insulapeptolid

Insulapeptolid	1	2	3	4	5	6	SK1	SK2	SK3	Quelle
A	Hmp	Leu	Ahp	Ile	NMe-Tyr	Val	Cit	ES		[68]
B	Hmp	Leu	Ahp	Ile	NMe-Tyr	Ile	Cit	ES		[68]
C	Hmp	Leu	Ahp	Ile	NMe-OMe-Tyr	Val	Cit	ES		[68]
D	Hmp	Leu	Ahp	Ile	NMe-OMe-Tyr	Ile	Cit	ES		[68]
E	Thr	hPhe	Ahp	Thr	NMe-Tyr	Ile	Ser	Pro	BS	[68]
F	Thr	hPhe	Ahp	Thr	NMe-Tyr	Val	Ser	Pro	BS	[68]
G	Thr	hPhe	Ahp	Thr	NMe-Phe	Val	Ser	Pro	BS	[68]
H	Thr	hPhe	Ahp	Thr	NMe-Phe	Ile	Ser	Pro	BS	[68]

TABELLE A.8: Kempopeptin

Kempopeptin	1	2	3	4	5	6	SK1	SK2	SK3	Quelle
A	Thr	Leu	Ahp	Phe	NMe-Tyr	Val	Thr	Pro		ES [69]
B	Thr	Lys	Ahp	Ile	NMe-OMe-mBr-Tyr	Val	Val	BS		[69]

TABELLE A.9: Lyngbyastatin

Lyngbyastatin	1	2	3	4	5	6	SK1	SK2	SK3	Quelle
4	Thr	Abu	Ahp	Phe	NMe-Tyr	Val	hTyr	Ala	GS(SO ₃ H)	[70]
5	Thr	Abu	Ahp	Phe	NMe-Tyr	Val	hTyr	Ala	GS	[39]
6	Thr	Abu	Amp	Phe	NMe-Tyr	Val	hTyr	Ala	GS(SO ₃ H)	[39]
7	Thr	Abu	Ahp	Phe	NMe-Tyr	Val	Gln	HS		[69]
8	Thr	Abu	Ahp	Phe	NMe-Tyr	Val	Val	ES		[71]
9	Thr	Abu	Ahp	Phe	NMe-Tyr	Val	Val	BS		[71]
10	Thr	Abu	Ahp	Phe	NMe-mBr-Tyr	Val	Val	BS		[71]

TABELLE A.10: Microcystilid

Microcystilid	1	2	3	4	5	6	SK1	SK2	SK3	Quelle
A	Thr	Tyr	Ahp	Leu	NMe-Tyr	Ile	Gln	Hpla		[64]

TABELLE A.11: Micropeptin

Micropeptin	1	2	3	4	5	6	SK1	SK2	SK3	Quelle
A	Thr	Lys	Ahp	Leu	NMe-Tyr	Val	Glu	OS		[72]
B	Thr	Lys	Ahp	Leu	NMe-Tyr	Val	Glu	HS		[72]
C	Thr	Tyr	Ahp	Phe	NMe-Tyr	Val	Glu	HS		[73]
D	Thr	Tyr	Ahp	Phe	NMe-Tyr	Val	Glu	OS		[73]
E	Thr	Tyr	Ahp	Leu	NMe-Tyr	Val	Glu	HS		[73]
F	Thr	Tyr	Ahp	Leu	NMe-Tyr	Val	Glu	OS		[73]
DR1006	Thr	Leu	Ahp	Leu	NMe-Phe	Ile	Gln	Hpla		[172]

Tabelle A.11 – Fortsetzung der Micropeptine

Micropeptin	1	2	3	4	5	6	SK1	SK2	SK3	Quelle
DR1056	Thr	Tyr	Ahp	Leu	NMe-Phe	Ile	Gln	Hpla		[172]
DR1060	Thr	H ₄ Tyr	Ahp	Leu	NMe-Phe	Ile	Gln	Hpla		[172]
EI964	Thr	Arg	Ahp	Phe	NMe-Tyr	Ile	Asp	ES		[74]
EI 992	Thr	Arg	Ahp	Phe	NMe-Tyr	Ile	Asp	BS		[75]
GH979	Thr	Leu	Ahp	Ile	NMe-Phe	Val	Asp	Hpla		[75]
HA983	Thr	Gln	Ahp	Phe	NMe-mCl-Tyr	Ile	Gln	ES		[55]
HH978	Thr	Leu	Ahp	Leu	NMe-Phe	Val	Asn	R-Hpla		[76]
HM978	Thr	Leu	Ahp	Ile	NMe-Phe	Val	Asn	Hpla		[77]
HU895A	Thr	Arg	Ahp	Ile	NMe-OMe-mCl-Tyr	Val	GS			[78]
HU895B	Thr	Arg	Ahp	Ile	NMe-mCl-Tyr	Ile	GS			[78]
HU909	Thr	Arg	Amp	Ile	NMe-OMe-mCl-Tyr	Val	GS			[78]
HU975	Thr	Arg	Ahp	Ile	NMe-OMe-mCl-Tyr	Val	GS(SO ₃ H)			[78]
HU989	Thr	Arg	Ahp	Ile	NMe-OMe-mCl-Tyr	Ile	GS(SO ₃ H)			[78]
HU1021	Thr	Arg	Ahp	Ile	NMe-Tyr	Ile	GS(SO ₃ H) ₂			[78]
HU1041	Thr	Arg	Ahp	Ile	NMe-mCl-Tyr	Val	GS(SO ₃ H) ₂			[78]
HU1069	Thr	Arg	Ahp	Ile	NMe-OMe-mCl-Tyr	Ile	GS(SO ₃ H) ₂			[78]
K139	Thr	Arg	Ahp	Ile	NMe-Tyr	Ile	Asp	HS		[55]
KB928	Thr	Arg	Ahp	Val	NMe-Phe	Ile	Asp	BS		[55]
KB956	Thr	Arg	Amp	Val	NMe-Phe	Ile	Asp-OMe	BS		[55]
KB970A	Thr	Arg	Ahp	Val	NMe-Phe	Ile	Asp-OMe	HS		[55]
KB970B	Thr	Arg	Amp	Val	NMe-Phe	Ile	Asp	HS		[55]

Tabelle A.11 – Fortsetzung der *Micropeptine*

Micropeptin	1	2	3	4	5	6	SK1	SK2	SK3	Quelle
KB970C	Thr	Arg	Amp	Val	NMe-Phe	Val	Asp-OMe	HS		[55]
KB984	Thr	Arg	Amp	Val	NMe-Phe	Ile	Asp-OMe	HS		[55]
KB992	Thr	Leu	Amp	Ile	NMe-Phe	Val	Asn	Hpla		[55]
KB1046	Thr	H ₄ Tyr	Ahp	Val	NMe-Phe	Ile	Gln	Hpla		[55]
KB1048	Thr	Arg	Amp	Ile	NMe-mCl-Tyr	Ile	Asp-OMe	HS		[79]
KR998	Thr	Tyr	Ahp	Phe	NMe-Tyr	Val	Gln	BS		[80]
KR1002	Thr	H ₄ Tyr	Ahp	Phe	NMe-Tyr	Val	Gln	BS		[80]
KR1030	Thr	H ₄ Tyr	Ahp	Phe	NMe-Tyr	Val	Gln	HS		[80]
KT946	Thr	hTyr	Ahp	R-Ile	NMe-Phe	Ile	GS(SO ₃ H)			[81]
KT1042	Thr	Tyr	Ahp	Ile	NMe-Phe	Val	Gln	Hpla		[79]
LH911A	Thr	Arg	Ahp	Ile	NMe-Phe	Val	GS(SO ₃ H)			[82]
LH911B	Thr	Arg	Ahp	Val	NMe-Phe	Ile	GS(SO ₃ H)			[82]
LH911C	Thr	NMe-Lys	Ahp	Ile	NMe-Phe	Ile	GS(SO ₃ H)			[82]
LH920	Thr	Gln	Ahp	Phe	NMe-Tyr	Val	Gly	HS		[82]
LH925	Thr	NMe ₂ -Lys	Ahp	Ile	NMe-Phe	Ile	GS(SO ₃ H)			[82]
LH1021	Thr	Gln	Ahp	Phe	NMe-Tyr	Val	Thr	Gly	HS	[82]
LH1048	Thr	Arg	Ahp	Phe	NMe-Tyr	Val	Glu	OS		[61]
LH1062	Thr	Arg	Ahp	Phe	NMe-Tyr	Val	Glu-OMe	OS		[82]
MM836	Thr	Leu	Ahp	Phe	NMe-Phe	Ile	GS			[83]
MM850	Thr	Leu	Amp	Phe	NMe-Phe	Ile	GS			[83]
MM916	Thr	Leu	Ahp	Phe	NMe-Phe	Ile	GS(SO ₃ H)			[83]

Tabelle A.11 – Fortsetzung der Micropeptine

Micropeptin	1	2	3	4	5	6	SK1	SK2	SK3	Quelle
MM932	Thr	Leu	Ahp	Phe	NMe-Tyr	Ile	GS(SO ₃ H)			[83]
MM978	Thr	Gln	Ahp	Phe	NMe-Tyr	Ile	Thr	HS		[83]
MZ771	Thr	Arg	Amp	Ile	NMe-Phe	Ile				[84]
MZ845	Thr	Arg	Ahp	Ile	NMe-Phe	Ile	GS			[84]
MZ859	Thr	Arg	Amp	Ile	NMe-Phe	Ile	GS			[84]
MZ925	Thr	Arg	Ahp	Ile	NMe-Phe	Ile	GS(SO ₃ H)			[84]
MZ939A	Thr	Arg	Amp	Ile	NMe-Phe	Ile	GS(SO ₃ H)			[84]
MZ939B	Thr	Arg	Amp	Ile	NMe-Phe	Ile	GS(SO ₃ H)			[84]
MZ1019	Thr	Arg	Amp	Ile	NMe-Phe	Ile	GS(SO ₃ H)			[84]
SD999	Thr	Arg	Ahp	Ile	NMe-NMe-OAPhe	Val	Asp	HS		[64]
SD1002	Thr	Tyr	Ahp	Ile	NMe-Trp	Val	Asp	HS		[85]
SF944	Thr	Lys	Ahp	Ile	NMe-Tyr	Val	Asp	HS		[85]
SF979	Thr	Tyr	Ahp	Ile	NMe-Tyr	Val	Asp	HS		[85]
SF909	Thr	Asn	Ahp	Leu	NMe-Tyr	Ile	Hpla			[86]
SF995	Thr	Arg	Ahp	Ile	NMe-Trp	Leu	Asp	HS		[85]
T1	Thr	Tyr	Ahp	Phe	NMe-Trp	Val	Glu	HS		[87]
T2	Thr	Lys	Ahp	Phe	NMe-Trp	Val	Glu	HS		[52]
T20	Thr	Phe	Ahp	Phe	NMe-Tyr	Ile	GS(PO ₄ Na ₂)			[38]
88A	Thr	H ₄ Tyr	Ahp	Val	NMe-Phe	Ile	Gln			[173]
88B	Thr	Glu	Ahp	Val	NMe-Phe	Ile	εGlu	Tyr	BS	[88]
88C	Thr	Tyr	Ahp	Val	NMe-Phe	Ile	εGlu	Tyr	BS	[88]

Tabelle A.11 – Fortsetzung der Micropeptine

Micropeptin	1	2	3	4	5	6	SK1	SK2	SK3	Quelle
88D	Thr	H ₄ Tyr	Ahp	Val	NMe-Phe	Ile	εGlu	Tyr	BS	[88]
88E	Thr	Leu	Ahp	Val	NMe-Phe	Ile	εGlu	Tyr	BS	[88]
88F	Thr	Tyr	Ahp	Val	NMe-Phe	Ile	εGlu(OMe)	Tyr	BS	[88]
88N	Thr	Tyr	Ahp	Val	NMe-Phe	Ile	εGlu	Leu	BS	[89]
88Y	Thr	Tyr	Ahp	Val	NMe-Phe	Ile	εGlu	Tyr	ES	[89]
90	Thr	Arg	Ahp	Phe	NMe-Tyr	Val	GS(SO ₃ H)			T ^[90]
103	Thr	Gln	Ahp	Phe	NMe-Trp	Val	Thr	Gly	HS	[91]
139	Thr	Arg	Ahp	Ile	NMe-Tyr	Ile	Asp	HS		[92]
478A	Thr	Arg	Ahp	Ile	NMe-mCl-Tyr	Ile	GS(SO ₃ H)			[93]
478B	Thr	Arg	Ahp	Ile	NMe-mCl-Tyr	Ile	GS(SO ₃ H) ₂			[93]
972	Thr	Arg	Ahp	Leu	NMe-Tyr	Val	Asp	HS		[61]
1106	Thr	Arg	Ahp	Val	NMe-Phe	Ile	εGlu	Tyr	BS	[94]
1120	Thr	Arg	Ahp	Val	NMe-Phe	Ile	εGlu-OMe	Tyr	BS	[94]

TABELLE A.12: Molassamid

Molassamid	1	2	3	4	5	6	SK1	SK2	SK3	Quelle
	Thr	Abu	Ahp	Phe	NMe-Tyr	Val	Thr	Ala	BS	[95]

TABELLE A.13: Nostocyclin

Nostocyclin	1	2	3	4	5	6	SK1	SK2	SK3	Quelle
	Thr	hSer	Ahp	Phe	NMe-Tyr	Val	hSer	Ile	Hpla	[96]

TABELLE A.14: Nostopeptin

Nostopeptin	1	2	3	4	5	6	SK1	SK2	SK3	Quelle
A	Hmp	Leu	Ahp	Ile	NMe-Tyr	Ile	Gln	BS		[97]
B	Hmp	Leu	Ahp	Ile	NMe-Tyr	Ile	Gln	ES		[97]
BN920	Thr	Leu	Ahp	Phe	NMe-Tyr	Val	Gln	ES		[63]

TABELLE A.15: Oscillapeptilid

Oscillapeptilid	1	2	3	4	5	6	SK1	SK2	SK3	Quelle
97A	Thr	Leu	Ahp	Phe	NMe-OMe-Tyr	Ile	Gln	Pro	ES	[99]
97B	Thr	Leu	Ahp	Phe	NMe-Tyr	Ile	Gln	Pro	ES	[99]

TABELLE A.16: Oscillapeptin

Oscillapeptin	1	2	3	4	5	6	SK1	SK2	SK3	Quelle
A	Thr	<i>h</i> Tyr	Ahp	<i>allo</i> -Ile	NMe-OMe-Tyr	<i>allo</i> -Ile	<i>h</i> Tyr	GS(OMe)(S0 ₃ H)		[45]
B	Thr	<i>m</i> Me- <i>h</i> Tyr	Ahp	<i>allo</i> -Ile	NMe-OMe-Tyr	<i>allo</i> -Ile	<i>h</i> Tyr	GS(OMe)(S0 ₃ H)		[45]
C	Thr	H ₄ Tyr	Amp	<i>allo</i> -Ile	NMe-Phe	<i>allo</i> -Ile	<i>R-h</i> Tyr	GS(OMe)		[45]
D	Thr	H ₄ Tyr	Ahp	<i>allo</i> -Ile	NMe-Phe	<i>allo</i> -Ile	<i>R-h</i> Tyr	GS(OMe)(S0 ₃ H)		[45]
E	Thr	<i>h</i> Tyr	Ahp	<i>allo</i> -Ile	NMe-Phe	<i>allo</i> -Ile	<i>R-h</i> Tyr	GS(OMe)(S0 ₃ H)		[45]
F	Thr	Lys	Ahp	<i>allo</i> -Ile	NMe-Phe	<i>allo</i> -Ile	<i>R-h</i> Tyr	GS(OMe)(S0 ₃ H)		[45]
G	Thr	Leu	Ahp	Thr	NMe-Tyr	Ile	Gln	<i>h</i> Tyr	GS	[100]
J	Thr	Arg	Ahp	Thr	NMe-Tyr	Ile	Tyr	GS(S0 ₃ H)		[101]

TABELLE A.17: Planktopeptin

Planktopeptin	1	2	3	4	5	6	SK1	SK2	SK3	Quelle
BL843	Thr	Leu	Ahp	<i>R</i> -Thr	NMe-OMe-Tyr	<i>allo</i> -Ile	<i>R</i> -OPro			[102]
BL1061	Thr	Leu	Ahp	<i>R</i> -Thr	NMe-OMe-Tyr	<i>allo</i> -Ile	Gln	Leu	GS	[102]
BL1125	Thr	Leu	Ahp	<i>R</i> -Thr	NMe-OMe-Tyr	<i>allo</i> -Ile	Gln	<i>h</i> Tyr	GS	[102]

TABELLE A.18: Scyptolin

Scyptolin	1	2	3	4	5	6	SK1	SK2	SK3	Quelle
A	Thr	Leu	Ahp	Thr	NMe- <i>m</i> Cl-Tyr	Val	Thr	Ala	BS	[103]
B	Thr	Leu	Ahp	Thr	NMe- <i>m</i> Cl-Tyr	Val	Thr(OAlaBS)	Ala	BS	[103]

TABELLE A.19: Somamid

Somamid	1	2	3	4	5	6	SK1	SK2	SK3	Quelle
A	Thr	Abu	Ahp	Phe	NMe-Tyr	Val	OMet	HS		[104]
B	Thr	Abu	Ahp	Phe	NMe-Tyr	Val	Gln	BS		[104]

TABELLE A.20: Stigenomapeptin

Stigenomapeptin	1	2	3	4	5	6	SK1	SK2	SK3	Quelle
	Thr	Abu	Ahp	Phe	NMe-Tyr	Val	Gln	Pro	AS	[105]

TABELLE A.21: Symplocamid

Symplocamid	1	2	3	4	5	6	SK1	SK2	SK3	Quelle
A	Thr	Arg	Ahp	Ile	NMe-mBr-Tyr	Val	Gln	BS		[106]

TABELLE A.22: Symplostatin

Symplostatin	1	2	3	4	5	6	SK1	SK2	SK3	Quelle
2	Thr	Abu	Ahp	Phe	NMe-Phe	Val	O-Met	Ile	BS	[107]
5	Thr	Abu	Ahp	Phe	NMe-Phe	Ile	Val	GS(OMe)(S0 ₃ H)		[18]
6	Thr	Abu	Ahp	Phe	NMe-Phe	Val	Val	GS(OMe)(S0 ₃ H)		[18]
7	Thr	Abu	Ahp	Phe	NMe-Phe	Ile	Ile	GS(OMe)(S0 ₃ H)		[18]
8	Thr	Abu	Ahp	Phe	NMe-Tyr	Ile	Val	GS(OMe)(S0 ₃ H)		[18]
9	Thr	Abu	Ahp	Phe	NMe-Tyr	Val	Val	GS(OMe)(S0 ₃ H)		[18]
10	Thr	Abu	Ahp	Phe	NMe-Tyr	Ile	Ile	GS(OMe)(S0 ₃ H)		[18]

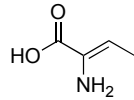
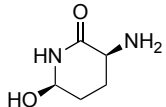
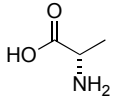
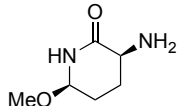
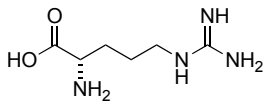
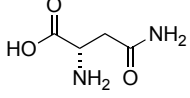
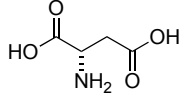
TABELLE A.23: Tasipeptin

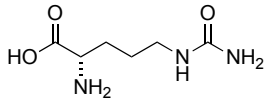
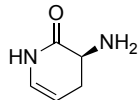
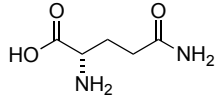
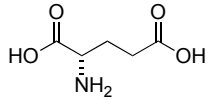
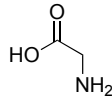
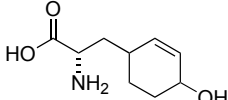
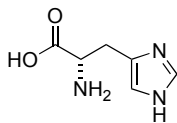
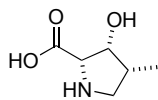
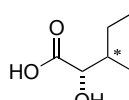
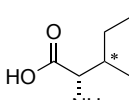
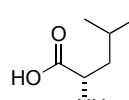
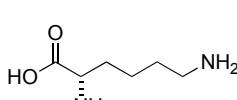
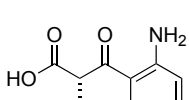
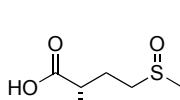
Tasipeptin	1	2	3	4	5	6	SK1	SK2	SK3	Quelle
A	Thr	Leu	Ahp	Leu	NMe-Phe	Val	Val	BS		[44]
B	Thr	Leu	Ahp	Leu	NMe-Phe	Val	BS			[44]

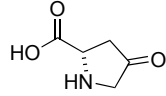
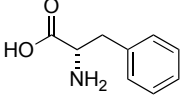
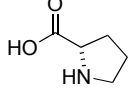
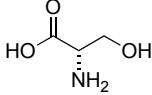
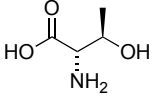
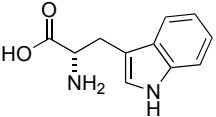
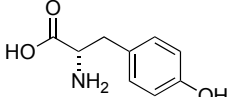
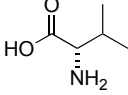
Anhang B

Liste der Aminosäuren

In dieser Tabelle können die Strukturen der in dieser Arbeit erwähnten proteinogenen sowie nicht-proteinogenen Aminosäuren in der natürlichen *S*-Form mit den entsprechenden Abkürzungen entnommen werden:

Abkürzung	Aminosäure	Struktur
Abu	2-Amino-2-butensäure	
Ahp	3-Amino-6-hydroxy-2-piperidinon	
Ala	Alanin	
Amp	3-Amino-6-methoxy-2-piperidinon	
Arg	Arginin	
Asn	Asparagin	
Asp	Aspartat	

Cit	Citrullin	
DhAhp	Dehydro-Ahp	
Gln	Glutamin	
Glu	Glutaminsäure	
Gly	Glycin	
H ₄ Tyr	Tetrahydrotyrosin	
His	Histidin	
Hmp	3-Hydroxy-4-methylprolin	
Hmv	2-Hydroxy-3-methylvaleriansäure	
Ile	Isoleucin	
Leu	Leucin	
Lys	Lysin	
NMe-OAPhe	3-Oxo-ortho-Aminophenylalanin	
OMet	S-Oxo-Methionin	

OPro	Prolin-4-on	
Phe	Phenylalanin	
Pro	Prolin	
Ser	Serin	
Thr	Threonin	
Trp	Tryptophan	
Tyr	Tyrosin	
Val	Valin	

Abkürzungsverzeichnis

Einheiten

[°]	Grad
[°C]	Grad Celsius
[%]	prozent
[Da]	Dalton
[g]	Gramm
[Hz]	Hertz
[L]	Liter
[M]	molar, mol/L
[m]	Meter
[mol%]	Molprozent
[mol]	Mol (Stoffmenge)
[ppm]	parts per million
[vol%]	Volumenprozent
[Äq.]	Äquivalent

Allgemein

R_f	Retentionszeit
t_R	Retentionszeit
9-BBN	<i>bis</i> -9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
<i>dr</i>	Diastereomerenverhältnis
<i>er</i>	Enantiomerenverhältnis
<i>i</i> PrOH	<i>iso</i> Propanol
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> Chlorperoxybenzoesäure
<i>n</i> Hex	<i>n</i> Hexan
<i>p</i> KLK	<i>prä</i> -Kallikrein
A	Adenylisierungsdomäne
AAV	allgemeine Arbeitsvorschrift
ACN	Acetonitril
AcOH	Essigsäure
AS	Aminosäure
ATP	Adenosyltriphosphat
BEP	2-Brom-1-ethyl-pyridiniumtetrafluoroborat

Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
Bop-Cl	<i>bis</i> (2-Oxo-3-oxazolidinyl)-phosphinsäurechlorid
BPC	Bovine pancreas chymotrypsin
br s	breites Signal
BS	Butansäure
BSTFA	<i>N,O-bis</i> (Trimethylsilyl)trifluoracetamid
C	Kondensationsdomäne
Cbz	Benzyloxycarbonyl
Ch	Chymotrypsin
CI	chemische Ionisation
CMK	Chlormethylketon
COMU	(1-Cyano-2-ethoxy-2-oxoethylidenaminoxy)dimethylamino- morpholino-carbenium-hexafluorophosphat
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
d	Dublett
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
delta	chemische Verschiebung
DEPBT	3-(Diethoxyphosphoryloxy)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-one
DEPC	Diethylcyanophosphonat
DFP	Diisopropylfluorophosphat
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DPPA	Phosphorsäure-diphenylester-azid
EDCI	<i>N</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N'</i> - ethylcarbodiimid Hydrochlorid
EE	Ethylacetat
El	Elastase
ES	Essigsäure
ESI	Elektronenspray-Ionisation
Et ₃ N	Triethylamin
EtOAc	Ethylacetat
FDPP	Pentafluorphenyldiphenylphosphinat
Fmoc	Fluorenyloxycarbonyl
GS	Glycerinsäure
H ₂	Wasserstoff
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium- hexafluorophosphat
HLE	Humane leucocyte Elastase
HNE	Humane neutrophile Elastase
HOAt	1-Hydroxy-7-azabenzotriazol
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
Hpla	4-Hydroxyphenylmilchsäure
HPLC	<i>high performance liquid chromatography</i>
HRMS	<i>high resolution mass spectrometry</i>
HS	Hexansäure

IBCF	Chlorameisensäureisobutylester
IBX	Iodoxybenzoesäure
J	Kopplungskonstante
KLK7, <i>hK7</i>	Kallikrein 7
LC	Flüssigchromatographie
LDA	Lithiumdiisopropylamin
LHMDS	Lithiumhexamethyldisilacit
m	Multipllett
MeOH	Methanol
MOM	Methoxymethyl
MT	Methylierungstransferasendomäne
N ₂	Stickstoff
NMM	<i>N</i> -Methylmorpholin
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i>
NRPS	nicht-ribosomale Peptidsynthetase
org.	organisch
OS	Oktansäure
PCP	Peptid-Carrier-Protein
PE	Petrolether
PF ₅	Pentafluorphenol
PMSF	Phenylmethansulfonylfluorid
PP _{<i>i</i>}	Diphosphat
PPE	Pig pancreas Elastase
PPTS	Pyridinium-(toluol-4-sulfonat)
Py	Pyridin
PyAOP	(7-Azabenzotriazol-1-yloxy)tripyrrolidinophosphonium-hexafluorophosphat
PyBOP	(Benzotriazol-1-yloxy)tripyrrolidinophosphonium-hexafluorophosphat
PyBroP	Brom-tripyrrolidinophosphonium-hexafluorophosphat
q	Quartett
quant.	quantitativ
RNS	Ribonucleinsäure
s	Singulett
S _{<i>x</i>}	Seitentasche
SAM	<i>S</i> -Adenosylmethionin
SC	Stratum corneum
sh	Signalhaufen
SK	Seitenkette
Smp.	Schmelzpunkt
t	Tripllett
T3P	Propylphosphonsäure-anhydrid
TAA	<i>tris</i> (Aminoethyl)amin
TAS-F	<i>tris</i> (Diethylamino)sulfoniumdifluorotrimethylsilicat
TBAF	<i>tert</i> -Butylammoniumfluorid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TBTU	<i>O</i> -(Benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-

	tetrafluoroborat
TCB	2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid
TE	Thioesterase
TFA	Trifluoressigsäure
Th	Thrombin
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl
TMS	Trimethylsilyl
TMSE	Trimethylsilylethyl
TMSI	Trimethylsilyliodid
Tr	Trypsin
Troc	Trichlorethyloxycarbonyl
UHRMS	<i>ultra high resolution mass spectrometry</i>
UPLC	<i>ultra high performance liquid chromatography</i>
UV	Ultraviolett
Verb.	Verbindung

Literaturverzeichnis

- [1] K. Schrör, *Clinical Applications of Aspirin*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2009**, 223–365.
- [2] M. Skwarczynski, Y. Hayashi und Y. Kiso, *Journal of Medicinal Chemistry*, **2006**, *49*, 7253–7269.
- [3] C. Hogue, *Chemical & Engineering News Archive*, **2005**, *83*, 58.
- [4] M. S. Butler, *Journal of Natural Products*, **2004**, *67*, 2141–2153.
- [5] H. Zhang, Y. Wang und B. A. Pfeifer, *Molecular Pharmaceutics*, **2008**, *5*, 212–225.
- [6] K. J. Weissman und R. Müller, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2009**, *17*, 2121–2136.
- [7] P. Krastel, B. Liechty, J. Meingassner, E. Schmitt und E. Schreiner, *Dépsi-peptides cycliques*, 2009.
- [8] P. Ovaere, S. Lippens, P. Vandenabeele und W. Declercq, *Trends in Biochemical Sciences*, **2009**, *34*, 453–463.
- [9] A. Lundström und T. Egelrud, *Journal of Investigative Dermatology*, **1988**, *91*, 340–343.
- [10] A. Lundwall und M. Brattsand, *Cellular and Molecular Life Sciences*, **2008**, *65*, 2019–2038.
- [11] C. Caubet, N. Jonca, M. Brattsand, M. Guerrin, D. Bernard, R. Schmidt, T. Egelrud, M. Simon und G. Serre, *Journal of Investigative Dermatology*, **2004**, *122*, 1235–1244.
- [12] M. Brattsand, K. Stefansson, C. Lundh, Y. Haasum und T. Egelrud, *Journal of Investigative Dermatology*, **2005**, *124*, 198–203.
- [13] E. Nylander-Lundqvist und T. Egelrud, *Acta Derm Venereol*, **1997**, *77*, 203–6.

- [14] E. Ekholm und T. Egelrud, *Archives of Dermatological Research*, **1999**, *291*, 195–200.
- [15] W. M. Holleran, E. I. Ginns, G. K. Menon, J. U. Grundmann, M. Fartasch, C. E. McKinney, P. M. Elias und E. Sidransky, *Journal of Clinical Investigation*, **1994**, *93*, 1756–1764.
- [16] K. Viehrig, F. Surup, K. Harmrolfs, R. Jansen, B. Kunze und R. Müller, *Journal of the American Chemical Society*, **2013**, *135*, 16885–16894.
- [17] L. Hedstrom, *Chemical Reviews*, **2002**, *102*, 4501–4524.
- [18] L. A. Salvador, K. Taori, J. S. Biggs, J. Jakoncic, D. A. Ostrov, V. J. Paul und H. Luesch, *Journal of Medicinal Chemistry*, **2013**, *56*, 1276–1290.
- [19] B. Korkmaz, M. S. Horwitz, D. E. Jenne und F. Gauthier, *Pharmacological Reviews*, **2010**, *62*, 726–759.
- [20] I. Schechter und A. Berger, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **1967**, *27*, 157–162.
- [21] R. L. Stein, A. M. Strimpler, H. Hori und J. C. Powers, *Biochemistry*, **1987**, *26*, 1301–1305.
- [22] J. C. Powers, J. L. Asgian, z. D. Ekici und K. E. James, *Chemical Reviews*, **2002**, *102*, 4639–4750.
- [23] D. Ringe, J. M. Mottonen, M. H. Gelb und R. H. Abeles, *Biochemistry*, **1986**, *25*, 5633–5638.
- [24] J. L. B. Walker, *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, **2001**, *58*, 596–624.
- [25] B. E. Maryanoff, X. Qiu, K. P. Padmanabhan, A. Tulinsky, H. R. Almond, P. Andrade-Gordon, M. N. Greco, J. A. Kauffman, K. C. Nicolaou und A. Liu, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **1993**, *90*, 8048–8052.
- [26] B. E. Maryanoff, H.-C. Zhang, M. N. Greco, K. A. Glover, J. A. Kauffman und P. Andrade-Gordon, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **1995**, *3*, 1025–1038.
- [27] H. Noguchi, T. Aoyama und T. Shioiri, *Tetrahedron Letters*, **1997**, *38*, 2883–2886.
- [28] H. Matsuda, T. Okino, M. Murakami und K. Yamaguchi, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 14501–14506.
- [29] J. L. Rios Steiner, M. Murakami und A. Tulinsky, *Journal of the American Chemical Society*, **1998**, *120*, 597–598.

- [30] B. Sandler, M. Murakami und J. Clardy, *Journal of the American Chemical Society*, **1998**, *120*, 595–596.
- [31] L. W. Liu, J. Ye, A. E. Johnson und C. T. Esmon, *Journal of Biological Chemistry*, **1991**, *266*, 23633–6.
- [32] R. Bonjouklian, T. A. Smitka, A. H. Hunt, J. L. Occolowitz, T. J. Perun Jr, L. Doolin, S. Stevenson, L. Knauss, R. Wijayaratne, S. Szewczyk und G. M. L. Patterson, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 395–404.
- [33] A. Y. Lee, T. A. Smitka, R. Bonjouklian und J. Clardy, *Chemistry & Biology*, **1994**, *1*, 113–117.
- [34] M. Welker, B. Maršálek, L. Šejnohová und H. von Döhren, *Peptides*, **2006**, *27*, 2090–2103.
- [35] U. Matern, C. Schleberger, S. Jelakovic, J. Weckesser und G. E. Schulz, *Chemistry & Biology*, **2003**, *10*, 997–1001.
- [36] M. A. McDonough und C. J. Schofield, *Chemistry & Biology*, **2003**, *10*, 898–900.
- [37] S. C. Stolze, M. Meltzer, M. Ehrmann und M. Kaiser, *ChemBioChem*, **2013**, *14*, 1301–1308.
- [38] T. Okano, T. Sano und K. Kaya, *Tetrahedron Letters*, **1999**, *40*, 2379–2382.
- [39] K. Taori, S. Matthew, J. R. Rocca, V. J. Paul und H. Luesch, *Journal of Natural Products*, **2007**, *70*, 1593–1600.
- [40] K. Fujie, Y. Shinguh, N. Inamura, R. Yasumitsu, M. Okamoto und M. Okuhara, *European Journal of Pharmacology*, **1999**, *374*, 117–125.
- [41] I. Nakanishi, A. Fujikawa, K. Imai und A. Sato, *The Journal of Peptide Research*, **2000**, *55*, 120–128.
- [42] C. Martin, L. Oberer, T. Ino, Ouml, W. A. Nig, M. Busch, J. Weckesser, Uuml und Rgen, *The Journal of Antibiotics*, **1993**, *46*, 1550–1556.
- [43] M. Welker und H. Von Döhren, *FEMS Microbiology Reviews*, **2006**, *30*, 530–563.
- [44] P. G. Williams, W. Y. Yoshida, R. E. Moore und V. J. Paul, *Journal of Natural Products*, **2003**, *66*, 620–624.
- [45] Y. Itou, K. Ishida, H. J. Shin und M. Murakami, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 6871–6882.
- [46] K. Fujii, T. Mayumi, K. Noguchi, T. Kashiwagi, S. Akashi, K. Sivonen, K. Hirayama und K.-i. Harada, *Journal of the Mass Spectrometry Society of Japan*, **2000**, *48*, 56–64.

- [47] K.-i. Harada, T. Mayumi, T. Shimada, K. Fujii, F. Kondo, H.-d. Park und M. F. Watanabe, *Environmental Toxicology*, **2001**, *16*, 298–305.
- [48] K.-i. Harada, T. Mayumi, T. Shimada, M. Suzuki, F. Kondo und M. F. Watanabe, *Tetrahedron Letters*, **1993**, *34*, 6091–6094.
- [49] K. Fujii, K. Sivonen, T. Nakano und K.-i. Harada, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 6863–6871.
- [50] L. Tonk, M. Welker, J. Huisman und P. M. Visser, *Harmful Algae*, **2009**, *8*, 219–224.
- [51] B. K. Rubio, S. M. Parrish, W. Yoshida, P. J. Schupp, T. Schils und P. G. Williams, *Tetrahedron Letters*, **2012**, *53*, 2483.
- [52] B. Bober, Z. Lechowski und J. Bialczyk, *Phycological Research*, **2011**, *59*, 286–294.
- [53] H. Choi, S. K. Oh, W. Yih, J. Chin, H. Kang und J.-R. Rho, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, **2008**, *56*, 1191–1193.
- [54] O. Czarnecki, M. Henning, I. Lippert und M. Welker, *Environmental Microbiology*, **2006**, *8*, 77–87.
- [55] S. Elkobi-Peer und S. Carmeli, *Marine Drugs*, **2015**, *13*, 2347.
- [56] P. Ferranti, A. Nasi, M. Bruno, A. Basile, L. Serpe und P. Gallo, *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, **2011**, *25*, 1173–1183.
- [57] K. Ishida, M. Welker, G. Christiansen, S. Cadel-Six, C. Bouchier, E. Dittmann, C. Hertweck und N. Tandeau de Marsac, *Applied and Environmental Microbiology*, **2009**, *75*, 2017–2026.
- [58] H. S. Okumura, B. Philmus, C. Portmann und T. K. Hemscheidt, *Journal of Natural Products*, **2009**, *72*, 172–176.
- [59] T. B. Rounge, T. Rohrlack, T. Kristensen und K. S. Jakobsen, *BMC Microbiology*, **2008**, *8*, 141–141.
- [60] T. Sadler und E. von Elert, *Aquatic Toxicology*, **2014**, *156*, 96–105.
- [61] M. E. Silva-Stenico, C. S. P. Silva, A. S. Lorenzi, T. K. Shishido, A. Etchegaray, S. P. Lira, L. A. B. Moraes und M. F. Fiore, *Microbiological Research*, **2011**, *166*, 161–175.
- [62] A. Tooming-Klunderud, T. Rohrlack, K. Shalchian-Tabrizi, T. Kristensen und K. S. Jakobsen, *Microbiology*, **2007**, *153*, 1382–1393.

- [63] E. von Elert, A. Zitt und A. Schwarzenberger, *Journal of Experimental Biology*, **2012**, *215*, 2051–2059.
- [64] M. Welker, M. Brunke, K. Preussel, I. Lippert und H. von Döhren, *Microbiology*, **2004**, *150*, 1785–1796.
- [65] M. Welker, L. Šejnohová, D. Némethová, H. Döhren, J. Jarkovský und B. Maršálek, *Limnology and Oceanography*, **2007**, *52*, 609–619.
- [66] U. Matern, L. Oberer, M. Erhard, M. Herdman und J. Weckesser, *Phytochemistry*, **2003**, *64*, 1061–1067.
- [67] E. N. Zainuddin, R. Mentel, V. Wray, R. Jansen, M. Nimtz, M. Lalk und S. Mundt, *Journal of Natural Products*, **2007**, *70*, 1084–1088.
- [68] C. Mehner, D. Müller, S. Kehraus, S. Hautmann, M. Gütschow und G. M. König, *ChemBioChem*, **2008**, *9*, 2692–2703.
- [69] K. Taori, V. J. Paul und H. Luesch, *Journal of Natural Products*, **2008**, *71*, 1625–1629.
- [70] S. Matthew, C. Ross, J. R. Rocca, V. J. Paul und H. Luesch, *Journal of Natural Products*, **2007**, *70*, 124–127.
- [71] J. Kwan, K. Taori, V. Paul und H. Luesch, *Marine Drugs*, **2009**, *7*, 528.
- [72] T. Okino, M. Murakami, R. Haraguchi, H. Munekata, H. Matsuda und K. Yamaguchi, *Tetrahedron Letters*, **1993**, *34*, 8131–8134.
- [73] T. Kisugi und T. Okino, *Journal of Natural Products*, **2009**, *72*, 777–781.
- [74] A. Ploutno, M. Shoshan und S. Carmeli, *Journal of Natural Products*, **2002**, *65*, 973–978.
- [75] M. Lifshits, E. Zafirir-Ilan, A. Raveh und S. Carmeli, *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 4017–4024.
- [76] A. Lodin-Friedman und S. Carmeli, *Journal of Natural Products*, **2013**, *76*, 1196–1200.
- [77] T. Nishizawa, A. Ueda, T. Nakano, A. Nishizawa, T. Miura, M. Asayama, K. Fujii, K.-i. Harada und M. Shirai, *Journal of Biochemistry*, **2011**, *149*, 475–485.
- [78] S. Gesner-Apter und S. Carmeli, *Journal of Natural Products*, **2009**, *72*, 1429–1436.
- [79] M. Lifshits und S. Carmeli, *Journal of Natural Products*, **2012**, *75*, 209–219.

- [80] T. Thorskov Bladt, S. Kalifa-Aviv, T. Ostenfeld Larsen und S. Carmeli, *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 936–943.
- [81] D. Beresovsky, O. Hadas, A. Livne, A. Sukenik, A. Kaplan und S. Carmeli, *Israel Journal of Chemistry*, **2006**, *46*, 79–87.
- [82] M. Vegman und S. Carmeli, *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 10108–10115.
- [83] E. Zafrir-Ilan und S. Carmeli, *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 9194–9202.
- [84] E. Zafrir und S. Carmeli, *Journal of Natural Products*, **2010**, *73*, 352–358.
- [85] V. Reshef und S. Carmeli, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 2885–2894.
- [86] R. Banker und S. Carmeli, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 10835–10844.
- [87] S. Kodani, S. Suzuki, K. Ishida und M. Murakami, *FEMS Microbiology Letters*, **1999**, *178*, 343–348.
- [88] K. Ishida, H. Matsuda und M. Murakami, *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 5545–5556.
- [89] H. Yamaki, N. Sitachitta, T. Sano und K. Kaya, *Journal of Natural Products*, **2005**, *68*, 14–18.
- [90] K. Ishida, M. Murakami, H. Matsuda und K. Yamaguchi, *Tetrahedron Letters*, **1995**, *36*, 3535–3538.
- [91] M. Murakami, S. Kodani, K. Ishida, H. Matsuda und K. Yamaguchi, *Tetrahedron Letters*, **1997**, *38*, 3035–3038.
- [92] M. Lombardo, F. C. R. Pinto, J. M. S. Vieira, R. Y. Honda, A. M. C. Pimenta, M. P. Bemquerer, L. R. Carvalho und S. Kiyota, *Toxicon*, **2006**, *47*, 560–566.
- [93] K. Ishida, H. Matsuda, M. Murakami und K. Yamaguchi, *Journal of Natural Products*, **1997**, *60*, 184–187.
- [94] J. D. Isaacs, W. K. Strangman, A. E. Barbera, M. A. Mallin, M. R. McIver und J. L. C. Wright, *Harmful Algae*, **2014**, *31*, 82–86.
- [95] S. P. Gunasekera, M. W. Miller, J. C. Kwan, H. Luesch und V. J. Paul, *Journal of Natural Products*, **2010**, *73*, 459–462.
- [96] K. Kaya, T. Sano, K. A. Beattie und G. A. Codd, *Tetrahedron Letters*, **1996**, *37*, 6725–6728.
- [97] T. Okino, S. Qi, H. Matsuda, M. Murakami und K. Yamaguchi, *Journal of Natural Products*, **1997**, *60*, 158–161.

- [98] A. Ploutno und S. Carmeli, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 9949–9957.
- [99] K. Fujii, K. Sivonen, E. Naganawa und K.-i. Harada, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 725–733.
- [100] T. Sano und K. Kaya, *Journal of Natural Products*, **1996**, *59*, 90–92.
- [101] J. F. Blom, B. Bister, D. Bischoff, G. Nicholson, G. Jung, R. D. Süßmuth und F. Jüttner, *Journal of Natural Products*, **2003**, *66*, 431–434.
- [102] O. Grach-Pogrebinsky, B. Sedmak und S. Carmeli, *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 8329–8336.
- [103] U. Matern, L. Oberer, R. A. Falchetto, M. Erhard, W. A. König, M. Herdman und J. Weckesser, *Phytochemistry*, **2001**, *58*, 1087–1095.
- [104] L. M. Nogle, R. T. Williamson und W. H. Gerwick, *Journal of Natural Products*, **2001**, *64*, 716–719.
- [105] H.-S. Kang, A. Krunic und J. Orjala, *Journal of Natural Products*, **2012**, *75*, 807–811.
- [106] R. G. Linington, D. J. Edwards, C. F. Shuman, K. L. McPhail, T. Matainaho und W. H. Gerwick, *Journal of Natural Products*, **2008**, *71*, 22–27.
- [107] G. G. Harrigan, H. Luesch, W. Y. Yoshida, R. E. Moore, D. G. Nagle und V. J. Paul, *Journal of Natural Products*, **1999**, *62*, 655–658.
- [108] S. Tsukamoto, P. Painuly, K. A. Young, X. Yang, Y. Shimizu und L. Cornell, *Journal of the American Chemical Society*, **1993**, *115*, 11046–11047.
- [109] A. Schwarzenberger, C. J. Kuster und E. Von Elert, *Molecular Ecology*, **2012**, *21*, 4898–4911.
- [110] H. Peña-Cortés, J. Fisahn und L. Willmitzer, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **1995**, *92*, 4106–4113.
- [111] P. Krastel, B. Liechty, J. Meingassner, E. Schmitt und E. Schreiner, *Cyclic depsipeptides*, 2009.
- [112] J. Weckesser, C. Martin und C. Jakobi, *Systematic and Applied Microbiology*, **1996**, *19*, 133–138.
- [113] B. Kunze, R. Jansen, Ouml, G. Fle und H. Reichenbach, *The Journal of Antibiotics*, **2004**, *57*, 151–155.

- [114] B. Kunze, R. Jansen, F. Sasse, Ouml, G. Fle und H. Reichenbach, *The Journal of Antibiotics*, **1995**, *48*, 1262–1266.
- [115] B. Kunze, R. Jansen, Ouml, G. Fle und H. Reichenbach, *The Journal of Antibiotics*, **1994**, *47*, 881–886.
- [116] R. Jansen, B. Kunze, H. Reichenbach und G. Hoeffle, *European Journal of Organic Chemistry*, **2003**, *2003*, 2684–2689.
- [117] H. Steinmetz, H. Irschik, B. Kunze, H. Reichenbach, G. Hofle und R. Jansen, *Chemistry*, **2007**, *13*, 5822–32.
- [118] S. A. Sieber und M. A. Marahiel, *Chemical Reviews*, **2005**, *105*, 715–738.
- [119] M. A. Fischbach und C. T. Walsh, *Chemical Reviews*, **2006**, *106*, 3468–3496.
- [120] F. Yokokawa und T. Shioiri, *Tetrahedron Letters*, **2002**, *43*, 8673–8677.
- [121] F. Yokokawa, A. Inaizumi und T. Shioiri, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 1459–1480.
- [122] M. Acemoglu, H. Hellstern, F. Kollmer, R. Schreiber und H. Stettler, *Solution Phase Processes for the Manufacture of Macrocyclic Depsipeptides and New Intermediates*, 2014.
- [123] D. Luo, Q.-Y. Chen und H. Luesch, *The Journal of Organic Chemistry*, **2016**, *81*, 532–544.
- [124] S. C. Stolze, M. Meltzer, M. Ehrmann und M. Kaiser, *Chemical Communications*, **2010**, *46*, 8857–8859.
- [125] C. M. Lok, J. P. Ward und D. A. van Dorp, *Chemistry and Physics of Lipids*, **1976**, *16*, 115–122.
- [126] A. F. M. Noisier und M. A. Brimble, *Chemical Reviews*, **2014**, *114*, 8775–8806.
- [127] G. Weltrowska, C. Lemieux, N. N. Chung und P. W. Schiller, *The Journal of Peptide Research*, **2005**, *65*, 36–41.
- [128] U. Kazmaier, A. Bayer und J. Deska, *Synthesis*, **2013**, *45*, 1462–1468.
- [129] A. Grauer und B. König, *European Journal of Organic Chemistry*, **2009**, *2009*, 5099–5111.
- [130] M. J. Dunn, S. Gomez und R. F. W. Jackson, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, **1995**, 1639–1640.
- [131] T. J. Williams, A. J. Reay, A. C. Whitwood und I. J. S. Fairlamb, *Chemical Communications*, **2014**, *50*, 3052–3054.

- [132] J. Chatterjee, F. Rechenmacher und H. Kessler, *Angewandte Chemie*, **2013**, *125*, 268–283.
- [133] S. M. Miller, R. J. Simon, S. Ng, R. N. Zuckermann, J. M. Kerr und W. H. Moos, *Drug Development Research*, **1995**, *35*, 20–32.
- [134] D. L. Boger und D. Yohannes, *The Journal of Organic Chemistry*, **1987**, *52*, 5283–5286.
- [135] R. M. Freidinger, J. S. Hinkle und D. S. Perlow, *The Journal of Organic Chemistry*, **1983**, *48*, 77–81.
- [136] X. Wu, J. L. Stockdill, P. Wang und S. J. Danishefsky, *Journal of the American Chemical Society*, **2010**, *132*, 4098–4100.
- [137] T. Pietzonka und D. Seebach, *Angewandte Chemie*, **1992**, *104*, 1543–1545.
- [138] M. P. Cava und M. I. Levinson, *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 5061–5087.
- [139] M. Yokoyama, Y. Hasegawa, H. Hatanaka, Y. Kawazoe und T. Imamoto, *Synthesis*, **1984**, *1984*, 827–829.
- [140] H. Kessler, A. Geyer, H. Matter und M. Kock, *International journal of peptide and protein research*, **1992**, *40*, 25–40.
- [141] O. E. Jensen, S. D. Lawesson, R. Bardi, A. M. Piazzesi und C. Toniolo, *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 5595–5606.
- [142] U. Kazmaier und J. Deska, *Current Organic Chemistry*, **2008**, *12*, 355–385.
- [143] C. Paulitz und W. Steglich, *The Journal of Organic Chemistry*, **1997**, *62*, 8474–8478.
- [144] J.-P. Ebran, C. M. Jensen, S. A. Johannesen, J. Karaffa, K. B. Lindsay, R. Taaning und T. Skrydstrup, *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2006**, *4*, 3553–3564.
- [145] D. Seebach, *Angewandte Chemie*, **1988**, *100*, 1685–1715.
- [146] D. Seebach, A. K. Beck, H. G. Bossler, C. Gerber, S. Y. Ko, C. W. Murtiashaw, R. Naef, S.-I. Shoda, A. Thaler, M. Krieger und R. Wenger, *Helvetica Chimica Acta*, **1993**, *76*, 1564–1590.
- [147] L. Karmann, K. Schultz, J. Herrmann, R. Müller und U. Kazmaier, *Angewandte Chemie*, **2015**, *127*, 4585–4590.
- [148] S. Datta, A. Bayer und U. Kazmaier, *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2012**, *10*, 8268–8275.

- [149] J. Deska und U. Kazmaier, *Chemistry – A European Journal*, **2007**, *13*, 6204–6211.
- [150] J. Deska und U. Kazmaier, *Angewandte Chemie*, **2007**, *119*, 4654–4657.
- [151] L. Junk und U. Kazmaier, *Synlett*, **2016**, *27*, 1531–1536.
- [152] L. Schmidt, T. Doroshenko, P. Barbie, A. Grüter, G. Jung und U. Kazmaier, *Synthesis*, **2016**.
- [153] K. Takeda, A. Akiyama, H. Nakamura, S.-i. Takizawa, Y. Mizuno, H. Takayanagi und Y. Harigaya, *Synthesis*, **1994**, *1994*, 1063–1066.
- [154] P. Plastina, A. Fazio, M. Attya, G. Sindona und B. Gabriele, *Natural Product Research*, **2012**, *26*, 1799–1805.
- [155] J. Coste, E. Frerot und P. Jouin, *The Journal of Organic Chemistry*, **1994**, *59*, 2437–2446.
- [156] M. O. Anderson, J. Moser, J. Sherrill und R. K. Guy, *Synlett*, **2004**, *2004*, 2391–2393.
- [157] A. K. Chakraborti, L. Sharma und M. K. Nayak, *The Journal of Organic Chemistry*, **2002**, *67*, 6406–6414.
- [158] M. Hikota, Y. Sakurai, K. Horita und O. Yonemitsu, *Tetrahedron Letters*, **1990**, *31*, 6367–6370.
- [159] Z. Liu, N. Yasuda, M. Simeone und R. A. Reamer, *The Journal of Organic Chemistry*, **2014**, *79*, 11792–11796.
- [160] M. Oikawa, T. Ueno, H. Oikawa und A. Ichihara, *The Journal of Organic Chemistry*, **1995**, *60*, 5048–5068.
- [161] P. Sieber, *Helvetica Chimica Acta*, **1977**, *60*, 2711–2716.
- [162] H.-Y. Li, *Tetrabutylammonium Fluoride (Supported)*, John Wiley & Sons, Ltd, **2001**.
- [163] W. R. Roush, D. S. Coffey und D. J. Madar, *Journal of the American Chemical Society*, **1997**, *119*, 11331–11332.
- [164] A. Isidro-Llobet, M. Álvarez und F. Albericio, *Chemical Reviews*, **2009**, *109*, 2455–2504.
- [165] L. A. Carpino, D. Sadat-Aalae und M. Beyermann, *The Journal of Organic Chemistry*, **1990**, *55*, 1673–1675.

- [166] U. Kazmaier und F. Zumpe, *European Journal of Organic Chemistry*, **2001**, 2001, 4067–4076.
- [167] T. Lindner und U. Kazmaier, *Advanced Synthesis & Catalysis*, **2005**, 347, 1687–1695.
- [168] J. Deska, *Dissertation: Chelatisierte Peptid-Esterenolate in der Palladium-katalysierten allylischen Substitution*, Universität des Saarlandes, Saarbrücken, **2007**.
- [169] U. Kazmaier und S. Maier, *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, **1995**, 1991–1992.
- [170] F. Bergel und G. E. Lewis, *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, **1957**, 1816–1819.
- [171] O. Dangles, F. Guibe, G. Balavoine, S. Lavielle und A. Marquet, *The Journal of Organic Chemistry*, **1987**, 52, 4984–4993.
- [172] S. Adiv, R. Aharonv-Nadborny und S. Carmeli, *Tetrahedron*, **2010**, 66, 7429–7436.
- [173] G. Radau, *Die Pharmazie*, **2000**, 55, 555–560.

Danksagung

Meinem Doktorvater Prof. Dr. Uli Kazmaier danke ich sehr herzlich für die vielseitige Unterstützung und den interessanten Diskussionen während der gesamten Zeit der Promotion. Seine herzliche, kooperative Art und seine jederzeit offene Tür waren vor allem in schwierigen wissenschaftlichen Zeiten stets ein motivierender Lichtblick. Des Weiteren möchte ich ihm auch dafür danken an verschiedenen Symposien teilgenommen haben zu dürfen und somit arbeitskreis-übergreifende Einblicke in die spannende Welt der Chemie erhalten zu können.

Herrn Prof. Dr. Andreas Speicher danke ich für die Übernahme des Koreferats dieser Arbeit.

Ein weiterer Dank gebührt den Mitarbeitern und Kollegen des Arbeitskreises „Organische Chemie“ die mir hilfreich und mit einem offenen Ohr beim Anfertigen von Auswertungen, Analysen und Spektren zur Seite gestanden haben. Ein ganz besonderer Dank gilt hierbei Dr. Angelika Ullrich, Dr. Peter Huy, Oliver Dorn, Manuel Klos, Tanja Hauch und Cynthia Prudel, sowie Nadine Neis und Tamara Doroshenko, für viele nützliche Ideen, anregende Diskussionen, mentale Unterstützung und ein äußerst angenehmes Arbeitsklima. Besonders hervorzuheben sind hier Dr. Angelika Ullrich und Dr. Peter Huy, welche mich durch ihre kritischen Korrekturen dieser Dissertation stets kollegial und kompetent unterstützt haben.

Rigobert Pick schulde ich Dank für die Unterstützung bei der Synthese von Ausgangssubstanzen, welche er in einem Maßstab gekocht hat bei dem sich selbst Chemiekonzerne ehrfürchtig verneigen würden. Bei Rudi Thomes, Susanne Harling und Michael Hoffmann bedanke ich mich herzlich für die analytischen Messungen meiner Proben. Joachim Kriesamer möchte ich für die stets hervorragend gewarteten technischen Geräte und seine Bereitschaft, auch spontan die herausforderndsten Reparaturen zu übernehmen sowie Sonderwünsche zu erfüllen, herzlich danken.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern Hedwig und Hans-Dieter Wuttke sowie meinem Bruder Tobias, ohne deren kontinuierliche Unterstützung ich weder diese Arbeit hätte anfertigen, noch eine wissenschaftliche Laufbahn bis zum Beginn der Promotion erreichen können. Meinem Ehemann Michael möchte ich für sein großes Verständnis, seine immerwährende Unterstützung und Motivation sowie seine scheinbar nie enden wollende Geduld mit mir von ganzem Herzen danken.

