

**TOTALSYNTHESE UND
KONFIGURATIONSREVISION
VON KERAMAMID A UND L
SOWIE MOZAMID A**

-

DISSERTATION

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

**VON
LUKAS JUNK**

-

**SAARBRÜCKEN
2018**

DIE VORLIEGENDE ARBEIT WURDE VON
APRIL 2015 BIS SEPTEMBER 2018 UNTER
ANLEITUNG VON HERRN PROF. DR. ULI
KAZMAIER AM INSTITUT FÜR ORGANI-
SCHE CHEMIE DER UNIVERSITÄT DES
SAARLANDES ANGEFERTIGT.

Tag des Kolloquiums: 18.01.2019

Dekan: Prof. Dr. Guido Kickelbick

Berichterstatter: Prof. Dr. Uli Kazmaier
Prof. Dr. Andreas Speicher
Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Lutz F. Tietze

Vorsitz: Prof. Dr. Johann Jauch

Akad. Mitarbeiter: Dr. Josef Zapp

„Die Unterschiede mögen gering sein, aber sie können grundlegend andersartige Auswirkungen haben [...]; das Geschäft des Chemikers besteht zum großen Teil darin, vor diesen Unterschieden auf der Hut zu sein, sie zu erkennen und ihre Wirkung vorauszusehen.“

PRIMO LEVI (DAS PERIODISCHE SYSTEM)

ZUSAMMENFASSUNG

Diese Doktorarbeit befasst sich mit der Totalsynthese und Konfigurationsrevision der Keramamide A^[1] und L^[2] sowie Mozamid A^[3]. Diese Naturstoffe stammen aus marinen Schwämmen der Gattung *Theonella* und gehören zur Familie der Anabaenopeptin-artigen Peptide. Die zentrale Herausforderung der Synthese war die Installation von Indol-Einheiten auf später Stufe ausgehend von stannylierten cyclischen Peptiden. Zunächst musste dazu eine Route zu N-Methylpropargylglycin enthaltenden Cyclopeptiden entwickelt werden. Der Organozinnrest konnte anschließend über eine Hydrostannylierung der Propargylgruppe eingeführt werden. Eine neuartige Sequenz aus Stille-Kreuzkupplung, Azidierung und photochemischer Nitren-C–H-Insertion führte zu den Tryptophan-haltigen Naturstoffen.

Nachdem die synthetische Methodik erfolgreich angewandt wurde, stellte sich durch sorgfältige Analyse der NMR-spektroskopischen Daten heraus, dass die ursprünglich angenommenen Strukturen von Keramamid A und L sowie Mozamid A inkorrekt zu sein schienen. Durch die Synthese von diastereomeren Strukturen konnte die eigentliche Konfiguration der Naturstoffe herausgefunden werden, sodass deren Strukturen revidiert werden konnten. Als *proof of concept* wurde anhand der neu entwickelten Methode der späten Indolsynthese eine Reihe diverser substituierter Keramamid-Derivate synthetisiert.

ABSTRACT

*This PhD thesis describes the first total syntheses and configurational revisions of Keramamides A^[1] and L^[2] as well as Mozamide A^[3]. These natural products were isolated from marine sponges of the genus *Theonella* and belong to the group of Anabaenopeptin-type peptides. The key challenge of the synthesis was the late stage installation of indole moieties on a stannylated cyclic peptide. Therefore, a route to N-methylpropargylglycine containing cyclic peptides was established. The organotin residue could then be introduced by hydrostannation of the popargylglycine-moiety. A novel sequence of Stille cross-coupling, azidation and photochemical nitrene C–H-insertion led to the tryptophan containing natural products.*

Having established this synthetic methodology, the originally proposed structures of Keramamides A, L and Mozamide A were found to be incorrect by careful analysis of the NMR-spectroscopic data. The synthesis of diastereomeric structures revealed the natural configurations of the natural products, whose structures could thus be revised. As a proof of concept, a series of diversely substituted Keramamide derivatives could be synthesized using the novel methodology.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift	DCM	Dichlormethan
Ac	Acetyl	DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
acac	Acetylacetonat	DIPEA	Diisopropylethylamin
aff	<i>affinis</i> (ähnlich)	DMAP	4-Dimethylaminopyridin
Ala	Alanin	DMBA	<i>N,N</i> -Dimethylbarbitursäure
Alloc	Allyloxycarbonyl	DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
AMP	Adenosin-5'-monophosphat	DMSO	Dimethylsulfoxid
Äq.	Äquivalente	DNA	Desoxyribonukleinsäure
Ar	Aryl	d.r.	<i>diastereomeric ratio</i>
Asn	Asparagin	dtbpy	4,4'-Di- <i>tert</i> -butyl-2,2'-bipyridin
Asp	Asparaginsäure	EDC	1-Etyl-3-(3-dimethylamino-propyl)carbodiimid
ATP	Adenosin-5'-triphosphat	ee	<i>enantiomeric excess</i>
Ausb.	Ausbeute	ESI	Elektrospray Ionisation
bpy	2,2'-Bipyridin	Et	Ethyl
BEP	2-Brom-1-ethylpyridinium Tetrafluoroborat	Fmoc	Fluorenylmethoxycarbonyl
Bn	Benzyl	ges.	gesättigt
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl	Glu	Glutaminsäure
BV	Brunsvicamid	Gly	Glycin
Bu	Butyl	HLE	humane Leukocyten Elastase
Bz	Benzoyl	HOBr	1-Hydroxybenzotriazol
Cbz	Benzyloxycarbonyl	HPLC	<i>high performance liquid chromatography</i>
CI	Chemische Ionisation	Hph	Homophenylalanin
Cp	η^5 -Cyclopentadienyl	HRMS	<i>high resolution mass spectrometry</i>
Cp*	η^5 -Pentamethyl-cyclopentadienyl	Hty	Homotyrosin
CPD	Carboxypeptidase	Hyp	4-Hydroxyprolin
CuTC	Kupfer(I) Thiophen-2-carboxylat	i	<i>ipso</i>
Cys	Cystein	IBCF	Isobutylchlorformiat
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan	IC ₅₀	50% <i>inhibitory concentration</i>
DC	Dünnschichtchromatographie bzw. -chromatogramm	Ile	Isoleucin
DCE	1,2-Dichlorethan	kat.	katalytisch

LC/MS	<i>liquid chromatography / mass spectrometry</i>	PyBOP	(Benzotriazol-1-yl-oxytritypyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat)
LDA	Lithiumdiisopropylamid	quant.	quantitativ
Leu	Leucin	R _f	Retentionsfaktor
LHMDS	Lithium Hexamethyldisilazid	RP	<i>reversed phase</i>
Lys	Lysin	RT	Raumtemperatur
<i>m</i>	<i>meta</i>	Ser	Serin
Me	Methyl	sp.	Spezies
MeCTrp	<i>N</i> -Methyl-6-chlortryptophan	SPPS	<i>solid phase peptide synthesis</i>
MeCHTrp	<i>N</i> -Methyl-6-chlor-5-hydroxytryptophan	SG	Schutzgruppe
MeHTrp	<i>N</i> -Methyl-5-hydroxytryptophan	TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
MS	Massenspektrometrie	TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
n.b.	nicht bestimmt	TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid	<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyl
NMM	<i>N</i> -Methylmorpholin	TBTU	<i>O</i> -(Benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium Tetrafluoroborat
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i>	TES	Triethylsilyl
NRPS	Nicht-ribosomale Peptidsynthetase	Tf	Trifluormethansulfonat
Ns	4-Nitrophenylsulfonyl	TFA	Trifluoressigsäure/Trifluoracetyl
Nu	Nukleophil	THF	Tetrahydrofuran
<i>o</i>	<i>ortho</i>	TMS	Trimethylsilyl
<i>p</i>	<i>para</i>	<i>t</i> _R	Retentionszeit
PE	Petrolether	Trp	Tryptophan
Ph	Phenyl	tRNA	Transfer-Ribonukleinsäure
Phe	Phenylalanin	Tyr	Tyrosin
pin	Pinakolyl	Val	Valin
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl	μW	Mikrowelle
PPant	Phosphopantethein		
ppm	<i>parts per million</i>		
Pr	Propyl		
Pra	Propargylglycin		

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	1
1.1. Naturstoffsynthese im 21. Jahrhundert	3
1.2. Naturstoffe aus marinen Schwämmen.....	5
2. KENNTNISSTAND	7
2.1. Nicht-ribosomale Peptide	9
2.1.1. Biosynthese-Mechanismus.....	9
2.1.2. Beispiele NRPS-basierter Naturstoffe.....	11
2.2. Anabaenopeptin-artige Peptide	13
2.2.1. Struktur	14
2.2.2. Biologische Aktivitäten.....	16
2.2.3. Biosynthese.....	17
2.2.4. Totalsynthesen Anabaenopeptin-artiger Peptide	19
2.2.5. Brunsicamide.....	22
2.2.6. Mozamide A und B	24
2.2.7. Keramamide A und L.....	25
2.3. Synthese von Tryptophan-Derivaten	28
2.3.1. Ausgehend von δ -Oxoaminosäuren.....	29
2.3.2. Mittels Larock-Indolsynthese	31
2.3.3. Ausgehend von stannylierten Allylglycinen	33
2.4. Peptidmodifikationen	36
2.4.1. Modifikationen von Glycin-Einheiten.....	36
2.4.2. Modifikationen mittels C–H-Aktivierung	42
2.4.3. Decarboxylierende Kreuzkupplungen.....	47
2.4.4. Modifikationen von Hydroxyprolin-Einheiten.....	49
3. ERGEBNISSE UND DISKUSSION	51
3.1. Problemstellung.....	53
3.2. Retrosynthetische Überlegungen	54
3.3. Versuche zur Seyferth-Gilbert-Reaktion an Aminosäuren und Peptiden.....	55
3.3.1. Ausgehend von Hydroxyprolin-Derivaten.....	55

3.3.2.	Ausgehend von Allylglycin.....	57
3.4.	Synthese der Tripeptidbausteine	58
3.4.1.	Synthese von Propargylglycin ausgehend von Serin.....	58
3.4.2.	Synthese von Tripeptid A.....	60
3.4.3.	Synthese von Tripeptid B.....	62
3.5.	Synthese und Konfigurationsrevision von Keramamid L.....	64
3.5.1.	Synthese des stannylierten Cyclopeptids	64
3.5.2.	Synthese der vorgeschlagenen Struktur von Keramamid L	68
3.5.3.	Konfigurationsrevision von Keramamid L.....	72
3.6.	Synthese und Konfigurationsrevision von Keramamid A	80
3.7.	Herstellung synthetischer Keramamid-Derivate	85
3.8.	Synthese und Konfigurationsrevision von Mozamid A.....	87
3.8.1.	Synthese der vorgeschlagenen Struktur	87
3.8.2.	Konfigurationsrevision von Mozamid A	89

4. Z U S A M M E N F A S S U N G **95**

4.1.	Entwicklung einer Synthesestrategie für Anabaenopeptin-artige Peptide.....	97
4.2.	Konfigurationsrevision der Keramamide A und L	99
4.3.	Totalsynthese und Konfigurationsrevision von Mozamid A.....	100
4.4.	Fazit	102

5. E X P E R I M E N T E L L E R T E I L **103**

5.1.	Allgemeine Angaben.....	105
5.2.	Startmaterialien.....	106
5.3.	Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)	107
5.4.	Synthese der Verbindungen	110
5.4.1.	Oxidative Spaltung von Hyp-Derivaten.....	110
5.4.2.	Synthese von Keramamid L	113
5.4.3.	Synthese von Keramamid A.....	147
5.4.4.	Herstellung synthetischer Keramamid-Derivate	160
5.4.5.	Synthese von Mozamid A	187

6. L I T E R A T U R **217**

7. A N H A N G **225**

1. EINLEITUNG

1.1.	Naturstoffsynthese im 21. Jahrhundert	3
1.2.	Naturstoffe aus marinens Schwämmen.....	5

1.1. Naturstoffsynthese im 21. Jahrhundert

Warum synthetisieren Chemiker im 21. Jahrhundert komplexe Naturstoffe? Obwohl die Entwicklung von Totalsynthesen, d.h. die Konstruktion von Molekülen aus einfachen Vorstufen, meist äußerst zeit- und kostenintensive Forschungsprojekte darstellen, finden die entwickelten Routen nur selten eine industrielle Anwendung. Ein Beispiel dafür ist das Terpenoid Taxol (Paclitaxel), ein wichtiger antitumoraler Wirkstoff, dessen erste Totalsynthesen 1994 Meilensteine der Organischen Synthese darstellten (Abb. 1.1).^[4–6] In den folgenden Jahren wurden verschiedene totalsynthetische Routen für Taxol veröffentlicht,^[7–9] für die industrielle Produktion sind diese jedoch alle zu aufwändig. Taxol wird heute semisynthetisch aus natürlichen Vorstufen gewonnen.^[10] Die Motivation, Naturstoffe totalsynthetisch herzustellen, kann also meistens keine rein wirtschaftliche sein.^[11]

In der Mitte des 20. Jahrhundert galt die organische Synthese primär als klassische Wissenschaft, die Wissen über Struktur und Reaktivität generierte. Die Projekte orientierten sich dabei folglich an möglichst komplexen Strukturen. Bei der Erforschung der Synthesen dieser Moleküle wurden viele auch heute noch sehr nützliche chemische Reaktionen und Prinzipien entwickelt. Beispielhaft sei die extrem aufwändige Synthese von Vitamin B12 (Abb. 1.1) durch die Gruppen um Woodward und Eschenmoser erwähnt, die 1972 nach zwölf Jahren in der erfolgreichen Herstellung des Moleküls mündete.^[12] Die totalsynthetische Herstellung des Vitamins B12 wäre aus heutiger Sicht eine reine Verschwendungen von Mitteln, das Molekül wird im Multi-Tonnen-Maßstab biotechnologisch produziert.^[13] Dennoch gilt die Synthese dieses Moleküls als ein weiterer Meilenstein der Syntheseforschung.

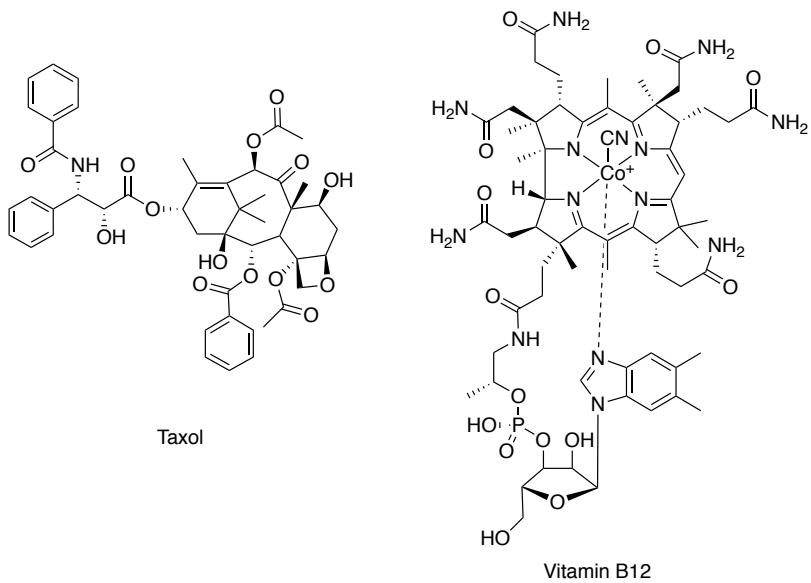


Abb. 1.1. Strukturformeln von Taxol und Vitamin B12.

Der ästhetische Aspekt der synthetischen Forschung ist jedoch nicht außer Acht zu lassen. Die Synthesen von Woodward wurden oft (vor allem von ihm selbst) als künstlerisch wertvoll beschrieben. Dieser Aspekt schlägt sich auch heute noch im Sprachgebrauch der Praktizierenden nieder. Oft wird von besonders *eleganten* Routen berichtet, die strukturelle Komplexität in als ästhetisch empfundenen Reaktionen aufbauen. Aber dies allein rechtfertigt noch nicht den Aufwand, der betrieben wird, um neue Strukturen zu synthetisieren.

Die organische Synthese stellt heute schließlich auch ein äußerst fortgeschrittenes Handwerk dar, das über ein riesiges Repertoire an Werkzeugen – den chemischen Reaktionen – verfügt und somit die Bereitstellung ausreichender Mengen von Naturstoffen bewerkstelligt. Viele Bereiche sind auf diese Moleküle angewiesen, allen voran jedoch die pharmazeutische Forschung. Naturstoffe sind dabei als evolutionär privilegierte Strukturen anzusehen, die von den biologischen Produzenten immer aus einem bestimmten Grund, z.B. zur Abwehr von Fressfeinden oder Konkurrenten, hergestellt werden.^[14] Sie dienen deshalb als Leitstrukturen und Inspiration für die pharmazeutische Forschung und Entwicklung. In den Jahren von 1981 bis 2014 wurden insgesamt 396 Naturstoffe oder Naturstoff-Derivate als Wirkstoffe zugelassen. Damit stellen sie etwa ein Drittel aller niedermolekularen Wirkstoffe, die in diesem Zeitraum zugelassen wurden, dar.^[15] Die Synthesechemie kann in diesem Zusammenhang mit ihrem riesigen Werkzeugkoffer nicht nur die nativen Naturstoffe liefern, sondern auch synthetische Derivate, die oft verbesserte pharmakologische Eigenschaften aufweisen. Außerdem führte die totalsynthetische Herstellung oft zur Revision ursprünglich falsch bestimmter Naturstoff-Strukturen. Trotz der Strukturaufklärung mittels moderner spektroskopischer und chromatographischer Methoden konnte für eine Vielzahl von Naturstoffen nur durch deren Totalsynthese aufgezeigt werden, dass die angenommenen Strukturen nicht den natürlichen entsprachen.^[16,17]

Heutzutage scheint es möglich zu sein, jedes beliebige Molekül zu synthetisieren – vorausgesetzt es stehen genügend Mittel zur Verfügung. Dies impliziert jedoch direkt die Frage, welche Strukturen synthetisiert werden sollten und vor allem welcher Zweck damit verfolgt wird. Naturstoffsynthesen dienen heute nicht mehr nur dem demonstrativen Aufbau komplexer Strukturen. Die Synthese und Erforschung natürlicher Moleküle liefert stetig neue Erkenntnisse in den Bereichen der Chemie, Biologie und Pharmazie. Die Ziele der Syntheseforschung sollten vor allem in der Verifizierung von Strukturen sowie der Bereitstellung von natürlichen und synthetischen Derivaten auf möglichst effiziente und umweltschonende Weise liegen. Die Aufgabe der Chemiker ist es dabei, stetig neue Methoden zu entwickeln, die flexiblere, effizientere und damit ressourcenschonendere Synthesen komplexer Moleküle zulassen.

1.2. Naturstoffe aus marinen Schwämmen

Marine Schwämme (Porifera) gelten mit einem Alter von etwa 600 Millionen Jahren als die ältesten vielzelligen Tiere der Erde.^[18] Über diesen Zeitraum mussten sie die Fähigkeit entwickeln, sich an die unterschiedlichsten Bedingungen in den Ozeanen anzupassen. Diese lange Evolutionsgeschichte ist vermutlich einer der Gründe dafür, dass Schwämme als die besten Quellen für marine Naturstoffe gelten.^[19] Die Sekundärmetabolite können dem Schwamm zum Beispiel dazu dienen, Fressfeinde, Infektionen oder das Überwachsen durch andere sessile Organismen abzuwehren.^[20,21] Da Schwämme außerdem Wirte für eine Vielzahl symbiotisch lebende Mikroorganismen sind,^[22] gibt es Hinweise darauf, dass viele der aus Schwämmen isolierten Naturstoffe in Wahrheit von Bakterien produziert werden, die im Inneren der Tiere leben.^[23] Ausschlaggebend für diese Annahme sind unter anderem die strukturellen Ähnlichkeiten, die viele aus Schwämmen isolierte Moleküle mit den Sekundärmetaboliten von Bakterien aufweisen. Beispiele dafür sind z.B. die antifungal und cytostatisch wirkenden Depsipeptide Jaspamid (bzw. Jasplakinolid)^[24,25] und Chondramid D^[26] (Abb. 1.2). Jaspamid wurde aus dem Schwamm *Jaspis johnstoni* isoliert, Chondramid D stammt hingegen aus dem Myxobakterium *Chondromyces crocatus*. Die beiden Strukturen unterscheiden sich lediglich im Halogenierungsmuster des Indolkerns sowie durch den Einbau eines leicht veränderten Polyketidteils. Ähnlich verhält es sich mit Arenastatin A^[27] (isoliert aus einem Schwamm) und Cryptophycin 1^[28] (aus einem Cyanobakterium isoliert). Trotz der strukturellen Komplexität und ihren unterschiedlichen Fundorten sind zwischen diesen beiden stark cytotoxisch wirkenden Naturstoffen nur geringe Unterschiede festzustellen, sodass nicht auszuschließen ist, dass der Produzent von Arenastatin A (sowie der von Jaspamid) ebenfalls ein Bakterium ist, das im Inneren des Schwamms lebt.

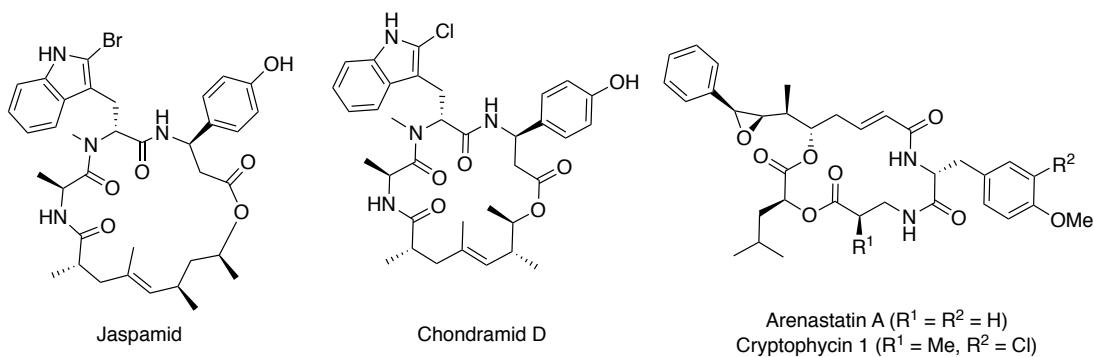


Abb. 1.2. Vergleich einiger aus Bakterien und aus Schwämmen isolierten Naturstoffe.

Eine Unterordnung der Poriferae stellt die Gruppe der Lithistidae (Steinschwämme) dar, die über ein Skelett aus verzweigten Nadeln (sog. Desmen) verfügen. Dieses Skelett gibt dem Schwamm seine Form und teilt ihn in einen äußeren und inneren Teil ein.^[29] Aus diesen Steinschwämmen wurden bereits zahlreiche Sekundärmetabolite isoliert. Dazu gehören Naturstoffe aller Klassen, vor allem jedoch Macrolide, Alkaloide sowie lineare und cyclische Peptide oder Depsipeptide. Für einige dieser Moleküle konnte bereits gezeigt werden, dass sie tatsächlich von symbiotisch lebenden Bakterien produziert werden.^[29]

Taxonomisch den Lithistidae zuzuordnen sind Schwämme der Gattung *Theonella* (Abb. 1.3). Diese Schwämme sind gekennzeichnet durch eine Gelb- oder Orangefärbung des inneren Gewebes, die durch die Anwesenheit von Polyenen wie Aurantosid A hervorgerufen wird.^[3]

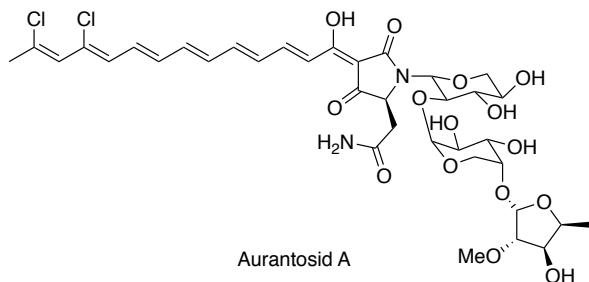


Abb. 1.3. Schwämme der Gattung *Theonella swinhonis*^[30] sowie Struktur von Aurantosid A.^[3]

Aus Schwämmen der Gattung *Theonella* wurden die peptidischen Naturstoffe Keramamid A,^[1] Keramamid L^[2] und Mozamid A^[3] isoliert (Abb. 1.4). Diese Naturstoffe gehören zur Klasse der Anabaenopeptin-artigen Peptide, welche in der Regel von Cyanobakterien nicht-ribosomal synthetisiert werden.^[31] Im Rahmen dieser Arbeit sollte eine neue Methodik für die Totalsynthese dieser Naturstoffe etabliert werden und ihre angenommenen Strukturen verifiziert oder gegebenenfalls revidiert werden.

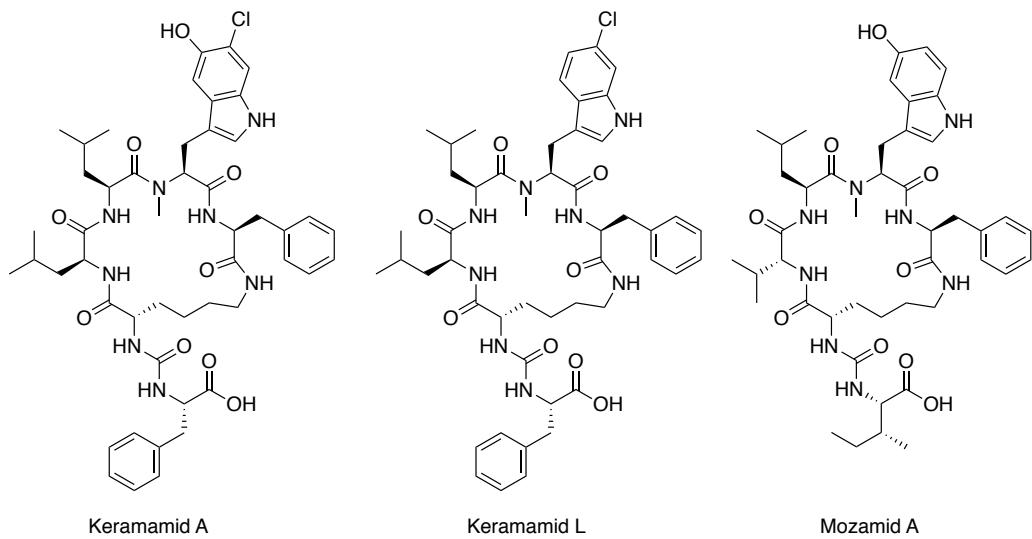


Abb. 1.4. Ursprünglich angenommene Strukturen der in dieser Arbeit behandelten Naturstoffe.^[1-3]

2. KENNNTNISSTAND

2.1.	Nicht-ribosomale Peptide	9
2.1.1.	Biosynthese-Mechanismus.....	9
2.1.2.	Beispiele NRPS-basierter Naturstoffe.....	11
2.2.	Anabaenopeptin-artige Peptide	13
2.2.1.	Struktur	14
2.2.2.	Biologische Aktivitäten.....	16
2.2.3.	Biosynthese.....	17
2.2.4.	Totalsynthesen Anabaenopeptin-artiger Peptide	19
2.2.5.	Brunsvicamide.....	22
2.2.6.	Mozamid A und B.....	24
2.2.7.	Keramamide A und L.....	25
2.3.	Synthese von Tryptophan-Derivaten	28
2.3.1.	Ausgehend von δ -Oxoaminosäuren.....	29
2.3.2.	Mittels Larock-Indolsynthese	31
2.3.3.	Ausgehend von stannylierten Allylglycinen	33
2.4.	Peptidmodifikationen	36
2.4.1.	Modifikationen von Glycin-Einheiten	36
2.4.2.	Modifikationen mittels C-H-Aktivierung	42
2.4.3.	Decarboxylierende Kreuzkupplungen.....	47
2.4.4.	Modifikationen von Hydroxyprolin-Einheiten.....	49

2.1. Nicht-ribosomale Peptide

Die Natur greift nur auf einige wenige Wege zurück, Amidbindungen zu knüpfen. Der prominenteste ist dabei mit Sicherheit die ribosomale Synthese von Peptiden und Proteinen ausgehend von an tRNA gebundenen Aminosäuren.^[32] Die Sequenz der Peptide wird dabei stets durch den genetischen Code vorgegeben; je Codon wird eine von 20 proteinogenen Aminosäuren vom Ribosom in die wachsende Peptidkette eingebaut. Auf diese Weise und zusammen mit diversen posttranslationalen Modifikationen können neben den vielfältigen Proteinen auch kleinere, aber dennoch komplexe, peptidische Naturstoffe wie z.B. Nosiheptid oder die Bottromycine ribosomal synthetisiert werden.^[33]

Die Strukturvielfalt ribosomaler Peptide ist jedoch dadurch beschränkt, dass lediglich die kanonischen Aminosäuren als Grundbausteine dienen können. Viele Bakterien und Pilze haben daher Mechanismen entwickelt, peptidische Naturstoffe zu erzeugen, deren Komplexität die der ribosomal synthetisierten weit übertrifft: Sie bauen Peptide mittels großen Enzymkomplexen, den sogenannten nicht-ribosomalen Peptidsynthetasen (NRPS) auf. Dadurch, dass die NRPS Peptidbindungen auch zwischen exotischen, nicht-proteinogenen Aminosäuren knüpfen und mit weiteren Enzymen zusammenarbeiten, ist der strukturellen Vielfalt der so synthetisierten nicht-ribosomalen Peptide kaum Grenzen gesetzt.^[34]

2.1.1. Biosynthese-Mechanismus

Bei NRPS handelt es sich um Multienzymkomplexe, das heißt eine Vielzahl von Enzymen arbeitet hier koordiniert zusammen. Diese liegen im Genom der Mikroorganismen als sogenannter Gen-Cluster zusammen, weshalb sie mithilfe moderner Methoden der Genomsequenzierung in der Regel vergleichsweise leicht identifiziert werden können.^[35]

Als Synthesebausteine können NRPS neben den proteinogenen Aminosäuren die verschiedensten (Amino-) Carbonsäuren einsetzen; diese reichen von hydroxylierten oder halogenierten Aminosäuren und β-Aminosäuren bis hin zu Aminobenzoësäuren oder Cyclopropylaminosäuren. Hinzu kommen sogenannte Tailoring-Enzyme, die nach der Peptidsynthese die unterschiedlichsten Strukturmodifikationen durchführen können. Unter Berücksichtigung all dieser Variationsmöglichkeiten ist die enorme Vielfalt an komplexen peptidischen Naturstoffen zu erklären.^[34]

NRPS weisen eine modulare Bauweise auf, wobei je ein Modul für den Einbau eines Aminosäure-Bausteins zuständig ist. Ein Modul besteht dabei stets aus mehreren Domänen, welche die einzelnen Arbeitsschritte katalysieren (Abb. 2.1 a). Die Adenylierungsdomäne (A) ist für die Selektion und Aktivierung der Aminosäuren zuständig. Die Aminosäure-Bausteine werden im aktiven Zentrum der A-Domäne erkannt und mit ATP unter Abspaltung von Diphosphat als gemischtes Anhydrid (Aminoacyl-AMP-Spezies) aktiviert (Abb. 2.1.b). Aufgrund der Tendenz zur Hydrolyse muss die A-Domäne die Aminoacyl-AMP-Spezies jedoch gegenüber der wässrigen Umgebung abschirmen während sie auf die Thiolierungsdomäne (T) übertragen wird. Diese Domäne benötigt als Coenzym Phosphopantethein (PPant), das durch den Angriff eines konservierten Serins der T-Domäne am Phosphorsäureester von Coenzym A übertragen wird (Abb. 2.1 c). Mit der nun eingeführten Thiolgruppe der PPant-Einheit greift die T-Domäne nucleophil an der Aminoacyl-AMP-Spezies, welche sich noch in der Bindungstasche der A-Domäne befindet, an (Abb. 2.1 d). Die Aminosäure ist nun also kovalent als Thioester an die T-Domäne gebunden. Dies geschieht mit allen Aminosäure-Bausteinen, bevor die Knüpfung der jeweiligen Amidbindungen stattfindet.

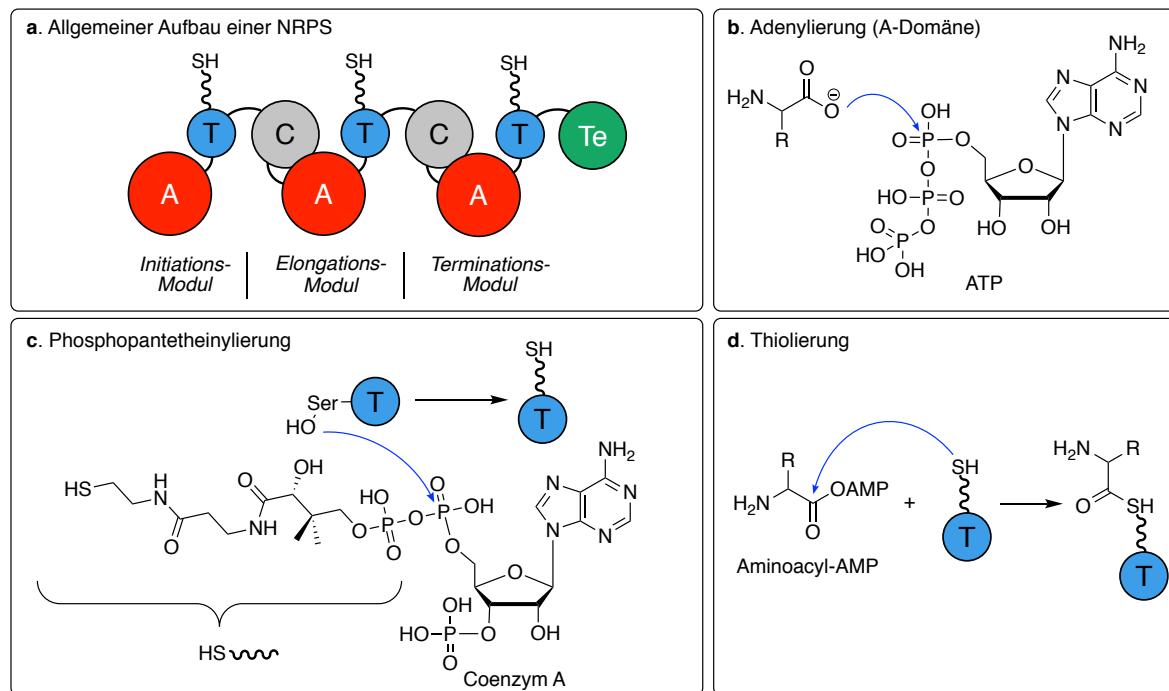
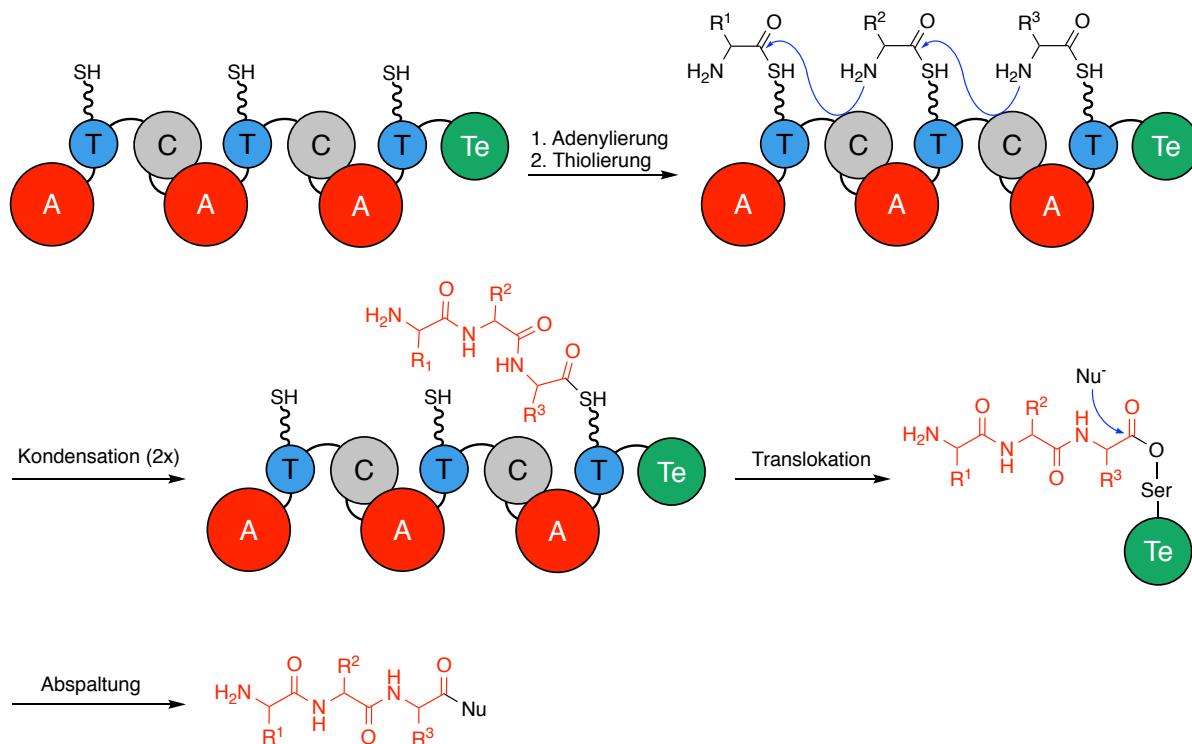


Abb. 2.1. **a.** Aufbau einer NRPS aus drei Modulen; **b.** Adenylierung der Aminosäure mit ATP; **c.** Bildung der Holo-Form der T-Domäne mit Coenzym A; **d.** Übertragung der Aminoacyl-AMP-Spezies auf die T-Domäne.^[34]

Die Aminosäure wird nach der Thiolierung zur Kondensationsdomäne (C-Domäne) verlagert, welche die Bildung der Amidbindung katalysiert (Schema 2.1). Die Aminogruppe greift dazu am Thioester des stromaufwärts gelegenen Substrats, also einer naszierenden Peptidkette oder einer zweiten Aminosäure, an. Somit wird die Peptidkette auf das nächste Modul verlagert und eine weitere Aminosäure kann diese angreifen.

Das Initiationsmodul verfügt folglich über A- und T-, aber über keine C-Domäne, alle darauf folgenden Elongationsmodule bestehen mindestens aus C-, A- und T-Domänen. Diese können durch modifizierende Domänen wie zum Beispiel Methylierungs- (M), Epimerisierungs- (E), Reduktions- (R), Oxidations- (O) oder andere Domänen, ergänzt werden.

Zur Abspaltung des Peptids kommt am letzten Modul eine terminale Thioesterasedomäne (Te) zum Einsatz. Die Peptidkette wird dazu zunächst an ein Serin der Te-Domäne verlagert und ist folglich als Ester an das Enzym gebunden. Dieser Ester kann nun durch den Angriff eines Nucleophils wie z.B. OH⁻ oder auch (unter Cyclisierung) durch ein O- bzw. N-Atom aus der Peptidkette von der NRPS abgespalten werden, wodurch das fertige Peptid freigesetzt wird.



Schema 2.1. Bildung eines Peptids an einer NRPS mit drei Modulen.^[34]

2.1.2. Beispiele NRPS-basierter Naturstoffe

Nicht-ribosomal synthetisierte Peptide spielen eine große Rolle in Forschung und Wirtschaft. So gibt es zur Zeit fast 30 NRPS-basierte Wirkstoffe, mit denen jährlich Milliarden-Euro-Umsätze in der chemischen und pharmazeutischen Industrie erwirtschaftet werden.^[34] Im Folgenden sollen nur einige wenige Beispiele erwähnt werden, welche die Diversität und die Bedeutung dieser Moleküle verdeutlichen.

β -Lactam-Antibiotika wie Penicillin und Cephalosporin (Abb. 2.2), welche in der Mitte des letzten Jahrhunderts entdeckt wurden, gelten immer noch als eine der wichtigsten Antibiotika-Klassen und werden mit Hilfe von NRPS biosynthetisch hergestellt.^[36] Für die Penicilline besteht die NRPS z.B. aus drei Modulen, die für die Verknüpfung von L-Lysin, L-Cystein und D-Valin zuständig sind. Die Bildung des β -Lactam-Rings, der für die Wirkung der Antibiotika essenziell ist, wird ausgehend von einer Cystein-Einheit durch ein Eisen(II)-abhängiges Enzym bewerkstelligt. Zwei weitere enzymatische Schritte vervollständigen die Biosynthese von Penicillin G.^[36]

Weitere prominente Vertreter sind einige der Ergotalkaloide wie z.B. Ergotamin (Abb. 2.2). Diese werden vom Mutterkorn-Pilz *Claviceps purpurea* synthetisiert, der in Europa im Mittelalter auf Roggenpflanzen wuchs und durch dessen Verzehr es zu teils schweren Vergiftungen kam.^[34] Ergotamin wird heute in geringeren Dosen in manchen Fällen als Migräne-Medikament eingesetzt.^[37] Biosynthetisch wird Ergotamin durch Oxidation eines Tetrapeptids, das aus D-Lysergsäure, L-Alanin, L-Phenylalanin und L-Prolin an einer NRPS synthetisiert wird, gebildet.^[38] Der berühmteste Vertreter der Ergotalkaloide ist das Lysergsäurediethylamid (LSD), das semisynthetisch ausgehend von Lysergsäure erstmals 1938 hergestellt wurde und später durch seine psychedelische Wirkung Berühmtheit erlangte. Nachdem in der zweiten Hälfte des letzten Jahrhunderts die Wirkung von LSD in der

Psychotherapie erprobt wurde, steigt heute das Interesse an dem Alkaloid in der Hirnforschung zur Behandlung von Cluster-Kopfschmerzen und in der Psychotherapie z.B. zur Behandlung tödlich erkrankter Patienten.^[39]

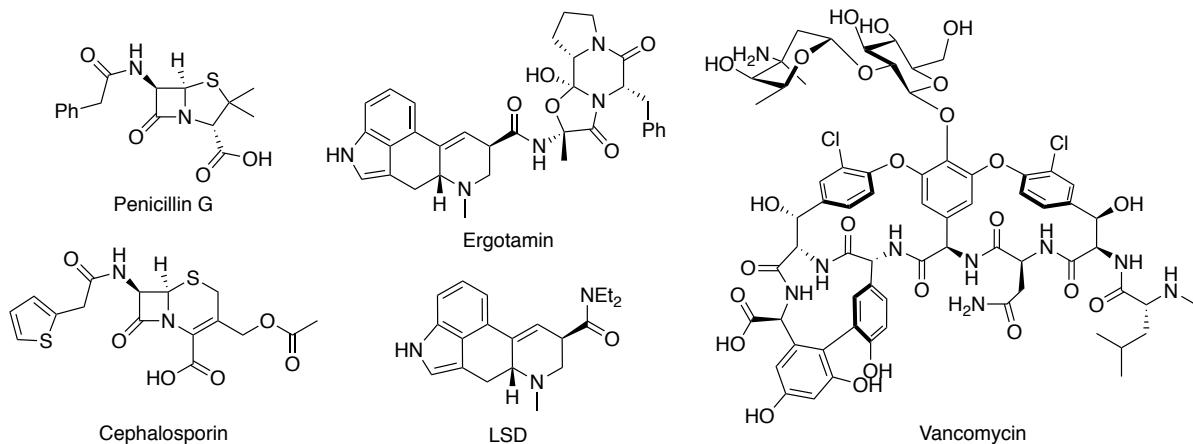


Abb. 2.2. Strukturen einiger NRPS-basierter Naturstoffe (mit Ausnahme von LSD).

Die strukturelle Komplexität, die mit NRPS-basierter Biosynthese erreicht werden kann, zeigt sich besonders deutlich an Glycopeptiden wie z.B. Vancomycin (Abb. 2.2). Vancomycin wurde erstmals 1955 aus dem Bakterium *Amycolatopsis orientalis* isoliert und wurde wegen seiner starken antibiotische Wirkung gegenüber Gram-positiver Bakterien bereits fünf Jahre später in klinischen Anwendungen genutzt. Vancomycin und verwandte Glycopeptide spielen aber auch heutzutage noch eine wichtige Rolle als Reserve-Antibiotika.^[40] Biosynthetisch wird Vancomycin aus sieben Aminosäuren, von denen nur zwei (Leu und Asn) proteinogen sind, aufgebaut. Zusätzlich werden noch β -Hydroxyleucin, 4-Hydroxyphenylglycin und 3,5-Dihydroxyphenylglycin eingebaut. Das Heptapeptid wird durch Monoxygenasen mehrfach quervernetzt und anschließend glycosyliert, wodurch die komplexe Struktur entsteht.^[40]

2.2. Anabaenopeptin-artige Peptide

Bei den Anabaenopeptin-artigen Peptiden handelt es sich um eine Reihe von Naturstoffen, denen die gleiche peptidische Grundstruktur zugrunde liegt. Obwohl Konbamid (Abb. 2.3) als erster Vertreter dieser Klasse 1991 von Kobayashi und Mitarbeitern aus einem Schwamm isoliert wurde,^[41] ist die Klasse nach dem Cyanobakterium *Anabaena flos-aquae* benannt, aus dem 1995 Anabaenopeptin A (Abb. 2.3)^[42] isoliert wurde. Bis August 2018 wurden mindestens 96 unterschiedliche Anabaenopeptin-artige Peptide beschrieben, die größtenteils aus Cyanobakterien isoliert wurden; nur neun stammen aus marinen Schwämmen.^[31]

Zum größten Teil wurden die Moleküle nach ihrem produzierenden Organismus benannt, so wie die Anabaenopeptine^[42] oder die Oscillamide (Abb. 2.3), die aus Cyanobakterien der Gattung *Plankothrix* (*Oscillatoria*) isoliert wurden.^[43,44] Teilweise wurden neue Strukturen auch aufgrund geographischer Gegebenheiten benannt, so z.B. die Keramamide,^[1,2] Mozamide^[3] oder Brunsvicamide (*vide infra*).^[45] Neuere aus *Anabaena* sp. isolierte Anabaenopeptine verwenden außerdem als Suffix nicht mehr einen Buchstaben, sondern das Molekulgewicht des Naturstoffs.^[31,46–48]

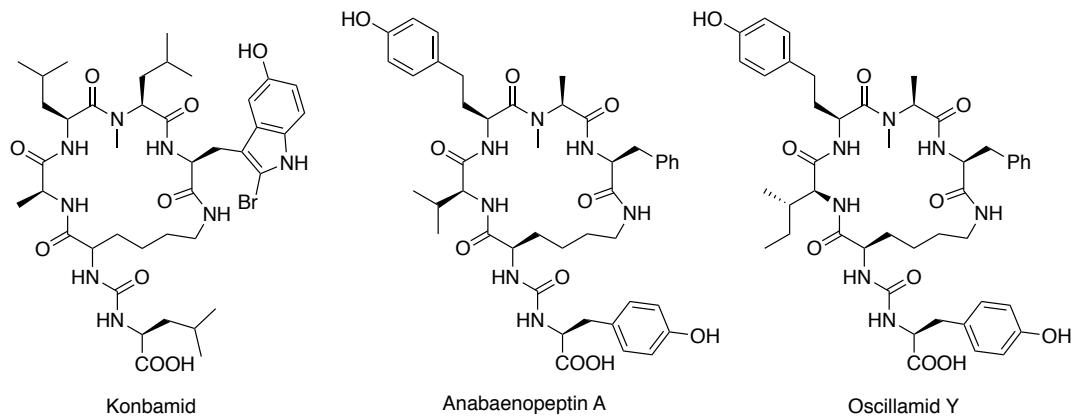


Abb. 2.3. Strukturen von Konbamid,^[41,49] Anabaenopeptin A^[42] und Oscillamid Y.^[43,50]

Da die Nomenklatur der Naturstoffe nicht einheitlich ist, werden im Folgenden alle Moleküle dieser Klasse, das heißt mit der gleichen zu Grunde liegenden Struktur, als Anabaenopeptin-artige Peptide zusammengefasst.

2.2.1. Struktur

Bei dem Grundgerüst der Anabaenopeptin-artigen Peptide handelt es sich um ein Pentapeptid, das über den ϵ -Stickstoff des N-terminalen Lysins cyclisiert ist. Der α -Stickstoff des Lysins ist über eine Harnstoff-Einheit mit einer weiteren Aminosäure verknüpft (Abb. 2.4). Die Aminosäure an Position 4 (AS⁴) ist in der Regel N-methyliert; die einzige Ausnahme bildet Paltolid A, das aus dem Schwamm *Theonella swinhoei* isoliert wurde und keine N-Methylgruppe enthält.^[51]

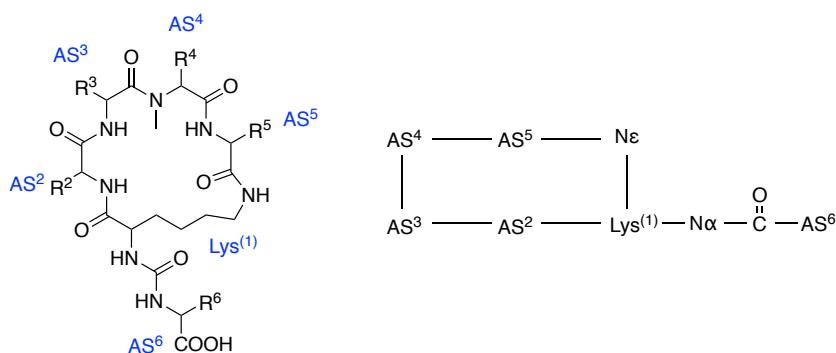
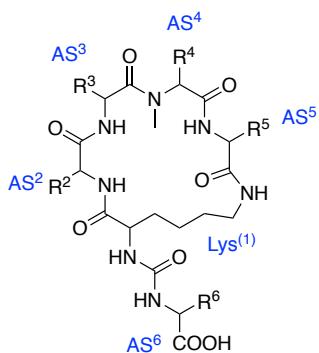


Abb. 2.4. Allgemeine Struktur und schematische Darstellung der Struktur Anabaenopeptin-artiger Peptide.

Die Aminosäuresequenzen der Naturstoffe variieren recht stark, an manchen Positionen werden jedoch bevorzugt eine bestimmte Sorte von Aminosäuren eingebaut.^[31] An Position 4 ist z.B. N-Methylalanin am häufigsten zu finden. N-Methylhomotyrosin (MeHty) oder N-Methylhomophenylalanin (MeHph) sind ebenfalls öfter vorzufinden. Substituierte N-Methyltryptophane (MeTrp) finden sich in sieben Vertretern. AS² ist in fast allen Fällen eine der aliphatischen Aminosäuren Val, Ile, Ala oder Leu. In einigen wenigen Fällen findet sich auch Methionin oder oxidiertes Methionin in dieser Position. Die restlichen Aminosäuren variieren recht stark, jedoch werden auffallend oft Homotyrosin (Hty) oder Homophenylalanin (Hph) an verschiedenen Positionen eingebaut.

Im Folgenden soll genauer auf die Anabaenopeptin-artigen Peptide eingegangen werden, die Tryptophane oder substituierte Tryptophane enthalten.

Tabelle 2.1. Aminosäuresequenzen und -konfigurationen Tryptophan-haltiger Anabaenopeptin-artiger Peptide.

Naturstoff	Lys	AS ²	AS ³	AS ⁴	AS ⁵	AS ⁶	Quelle
Konbamid ^[41,49]	L	L-Ala	L-Leu	L-MeLeu	L-2-Br-5-OH-Trp	L-Leu	<i>Theonella</i> sp. (Schwamm)
Anabaenopeptin 802 ^[52]	D	L-Ile	L-Trp	L-MeAla	L-Phe	L-Val	n.b. (Cyanobakterien)
Paltolid A ^[51]	D	L-Ala	L-Leu	L-Leu	L-Trp	L-Arg	<i>Theonella swinhoei</i> (Schwamm)
Paltolid B ^[51]	D	L-Ala	L-Leu	L-MeLeu	L-5-OH-Trp	L-Arg	<i>Theonella swinhoei</i> (Schwamm)
Paltolid C ^[51]	D	L-Ala	L-Leu	L-MeLeu	L-6-Br-Trp	L-Arg	<i>Theonella swinhoei</i> (Schwamm)
Psymbamid A ^[53]	D	L-Leu	L-Leu	L-Me-5-Br-Trp	L-Phe	L-Ile	<i>Psammocinia</i> aff. <i>bulbosa</i> (Schwamm)
Brunsvicamid A ^[45,54]	D	L-Val	L-Leu	L-MeTrp	L-Phe	L-Ile	<i>Tychonema</i> sp. (Cyanobakterium)
Brunsvicamid B ^[45,55]	D	L-Ile	L-Leu	L-MeTrp	L-Phe	L-Ile	<i>Tychonema</i> sp. (Cyanobakterium)
Mozamid A ^[3]	L	D-Val	L-Leu	L-Me-5-OH-Trp	L-Phe	L-allo-Ile	<i>Theonella</i> sp. (Schwamm)
Mozamid B ^[3]	L	D-Ile	L-Leu	L-Me-5-OH-Trp	L-Phe	L-allo-Ile	<i>Theonella</i> sp. (Schwamm)
Keramamid A ^[1,49]	L	L-Leu	L-Leu	L-Me-5-OH-6-Cl-Trp	L-Phe	L-Phe	<i>Theonella</i> sp. (Schwamm)
Keramamid L ^[2]	L	L-Leu	L-Leu	L-Me-6-Cl-Trp	L-Phe	L-Phe	<i>Theonella</i> sp. (Schwamm)

Während Konbamid,^[41,49] die Paltolide A – C^[51] und Anabaenopeptin 802^[52] Tryptophan-Derivate an Position 5 und Position 3 enthalten, sitzen in sieben der in Tabelle 2.1 dargestellten Naturstoffe N-methylierte Trp-Derivate an Position 4. Da diese Naturstoffe den Schwerpunkt dieser Arbeit darstellen, soll im Folgenden speziell auf diese Moleküle eingegangen werden.

Besonderes Augenmerk ist dabei auf die Konfiguration der Aminosäuren zu legen. Während in den meisten Anabaenopeptin-artigen Peptiden D-Lysin die verbrückende Einheit ist, wurden nur in Konbamid,^[41] in Keramamid A^[1] und L^[2] sowie in Mozamid A und B^[3] L-Lysin-Einheiten gefunden. Für die Brunsvicamide wurde zunächst auch ein L-Lysin angenommen, jedoch konnte mittels Totalsynthese festgestellt werden, dass die Moleküle ebenfalls eine D-Lysin-Einheit enthalten.^[55] Da die Peptide, in denen eine L-Lys-Einheit gefunden wurde, alle aus Schwämmen stammen, wird in der Literatur oft ein Zusammenhang oder gar eine Kausalität zwischen der Konfiguration des Lysins und dem Fundort (Cyanobakterien oder Schwämme) der Naturstoffe impliziert.^[31,53,56] Eine Ausnahme stellt jedoch bereits Psymbamid A^[53] dar, welches eine D-Lys-Einheit enthält und aus dem Schwamm *Psammocinia aff. bulbosa* isoliert wurde. Da die aus Schwämmen isolierten Anabaenopeptin-artigen Peptide vermutlich auch von Cyanobakterien, die in Symbiose mit den Schwämmen leben, synthetisiert werden, ist es verwunderlich, dass diese im Gegensatz zu den aus Bakterienkulturen stammenden Molekülen L-Lysin enthalten sollen. Für die Mozamide A und B^[3] wurden außerdem L-allo-Ile in Position 6 sowie aliphatische D-Aminosäuren in Position 2 gefunden. Dies ist außergewöhnlich, da alle anderen Anabaenopeptin-artigen Peptide mit Ausnahme des Lysins lediglich L-Aminosäuren enthalten.^[31]

Darüber hinaus weisen die N-Methyl-Tryptophan-Derivate zum Teil interessante Substitutionsmuster auf. Während in den Brunsvicamiden A und B^[45] unsubstituierte MeTrp-Einheiten zu finden sind, enthalten die Mozamide A und B^[3] 5-Hydroxytryptophan-Einheiten und Psymbamid A^[53] ein seltenes 5-Bromtryptophan. In Keramamid A^[1] wurde ein 6-Chlor-5-Hydroxytryptophan gefunden, Keramamid L enthält ein 6-Chlortryptophan.^[2] Über die biologischen Eigenschaften der Tryptophan-haltigen Anabaenopeptin-artigen Peptide ist nicht viel bekannt, ein Zusammenhang der Substitutionsmuster und der biologischen Aktivität wäre jedoch denkbar.

2.2.2. Biologische Aktivitäten

Allen voran wurde für viele Anabaenopeptin-artige Peptide die Inhibition von Zink-haltigen Metalloexopeptidasen wie z.B. Carboxypeptidase A festgestellt.^[48,56–58] Außerdem wurde für manche Anabaenopeptine eine Inhibition der Carboxypeptidase U festgestellt, die klinische Relevanz z.B. bei der Behandlung von Thrombosen oder Arteriosklerose hat.^[59] Basierend auf der Carboxypeptidase-Inhibition durch die Anabaenopeptine B, C und F wurde von Sanofi ein vereinfachter Inhibitor der Carboxypeptidase TAFIA entwickelt (Abb. 2.5).^[60] TAFIA spielt eine Rolle im Koagulation-Fibrinolyse-System und stellt somit ein interessantes Target für die Thrombose-Therapie dar. Aufgrund der komplexen Struktur und der geringen oralen Bioverfügbarkeit der Anabaenopeptine wurde versucht, den an der Inhibition beteiligten Teil des Moleküls zu identifizieren und die strukturelle Komplexität zu verringern. Die Röntgenstruktur eines Cokristalls von Anabaenopeptin B und Carboxypeptidase B wurde dabei als Basis für Struktur-Aktivitäts-Beziehungen herangezogen. Es wurde festgestellt, dass vor allem die Harnstoff-Einheit und das Arginin in Position 6 für die Inhibition des Enzyms verantwortlich sind. Das cyclische Rückgrat der Anabaenopeptine ist also nicht essenziell, um die Carboxypeptidase-Inhibition aufrechtzuerhalten. Nach einiger Optimierung erwiesen sich die pharmakologischen Eigenschaften des Wirkstoffs A als optimal, welcher in weiteren *in vivo* Studien getestet werden sollte (Abb. 2.5).

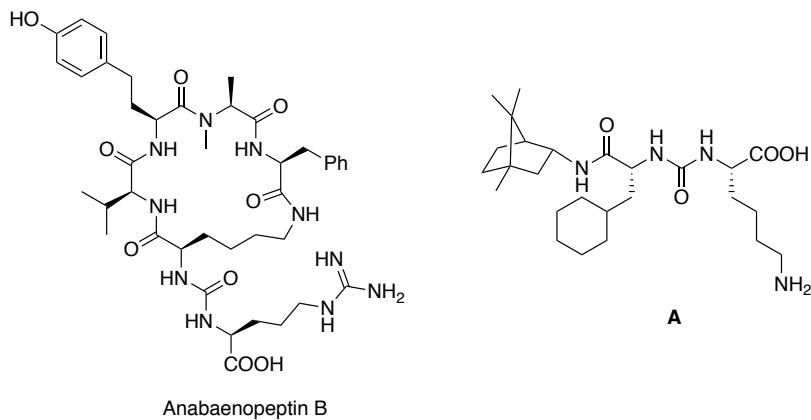


Abb. 2.5. Strukturen von Anabaenopeptin B und dem optimierten TAFIa-Inhibitor A.^[60]

Einige wenige Studien haben außerdem die Hemmung von Serin-Endoproteasen wie Elastase, Trypsin und Chymotrypsin gezeigt.^[61,62] Weiterhin wurde für einige Anabaenopeptin-artige Peptide auch die Inhibition von Protein-Phosphatasen beobachtet.^[44,45,63]

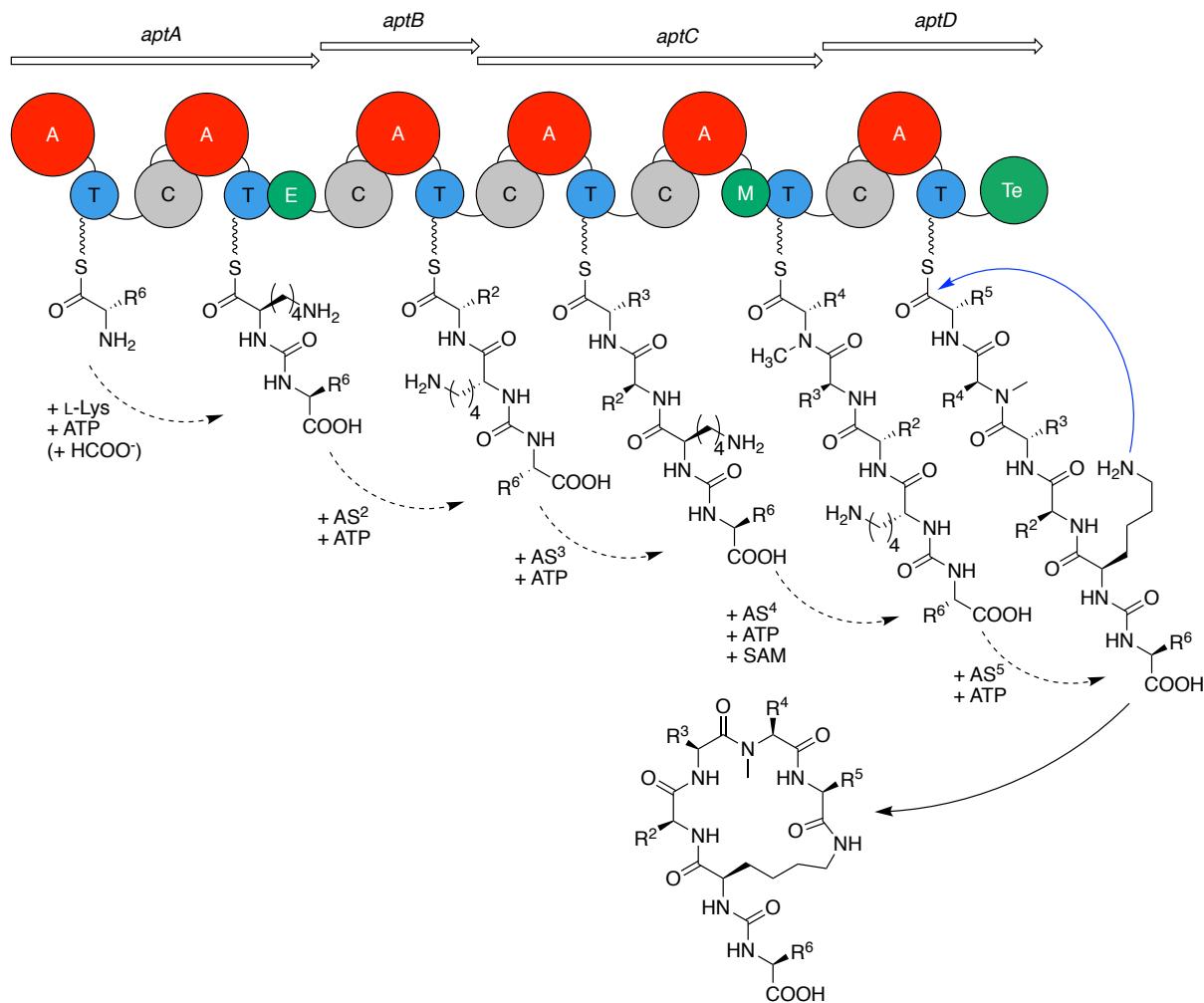
Die biologische Bedeutung der Moleküle für ihre Produzenten ist nicht gänzlich geklärt. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass sie zur Abwehr gegen parasitäre Pilze^[64] oder Amöben^[65] dienen könnten. Eine andere Theorie geht davon aus, dass sie von den Cyanobakterien zur Begrenzung der eigenen Population genutzt werden.^[66]

2.2.3. Biosynthese

Für einige Anabaenopeptin-artige Peptide konnte bereits gezeigt werden, dass sie an NRPS synthetisiert werden.^[67–69] Die NRPS baut dabei zunächst die exocyclische Aminosäure gefolgt von L-Lysin, vermutlich direkt unter Ausbildung der Harnstoffeinheit, ein (Schema 2.2). Nach dem Einbau von L-Lysin sorgt eine Epimerase (E-Domäne) dafür, dass dieses in die D-Form umgewandelt wird. Es folgen zwei weitere Peptidknüpfungen, in denen AS² und AS³ in die Peptidkette eingebaut werden. Zum Modul, das AS⁴ einbaut, gehört außerdem eine Methyltransferase (M-Domäne), die mittels S-Adenosylmethionin den Stickstoff der Aminosäure methyliert. Das finale Modul baut zunächst AS⁵ ein und bewirkt dann mittels der dazugehörigen Thioesterase-Domäne (Te) unter Abspaltung des cyclischen Peptids den Angriff des Lysin-Ne am C-Terminus.

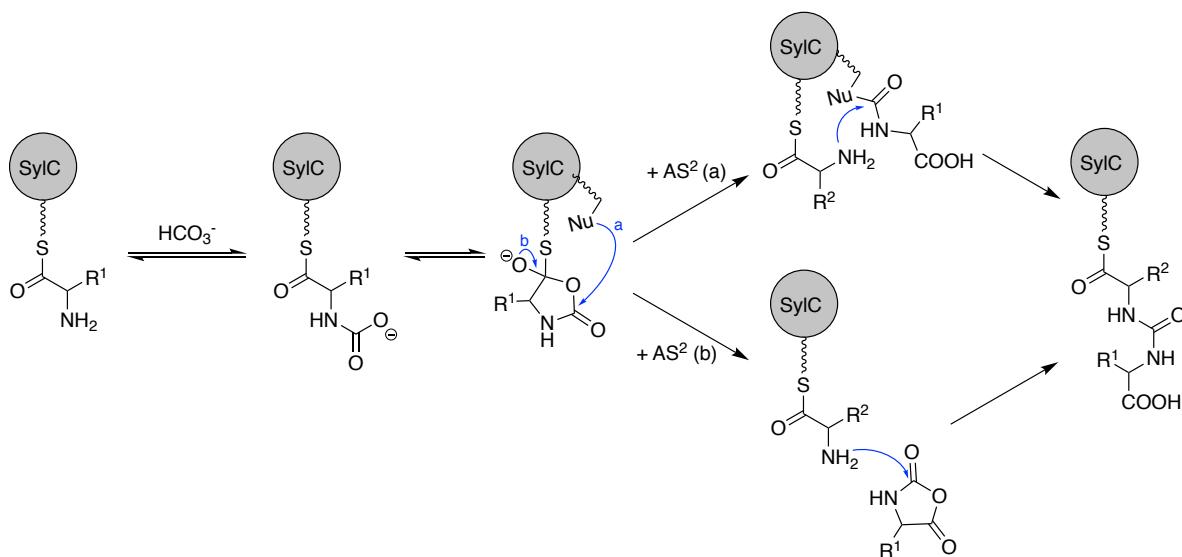
Die Anabaenopeptine A, B und C unterscheiden sich lediglich in der in Position 6 eingebauten Aminosäure. Für den Einbau dieser verschiedenen Aminosäuren durch nur eine NRPS gibt es verschiedene Theorien. Von Sivonen und Mitarbeitern wurden in *Anabaena* sp. zwei verschiedene Startermodule *aptA*₁ und *aptA*₂ im Gen-Cluster der NRPS für die Synthese der Anabaenopeptine A – C gefunden.^[67] Die von *aptA*₁ codierte A-Domäne soll Lys oder Arg einbauen, während die von *aptA*₂ codierte selektiv Tyrosin einbaut. Dies wäre eine Besonderheit, da es gegen die Colinearität-Regel von NRPS verstößt, die besagt, dass die Anzahl an Modulen im Gen-Cluster sich auch im Produkt widerspiegelt.

Kurmayer und Mitarbeiter konnten hingegen in der NRPS des Bakteriums *Plankothrix agarhii*, die für die Biosynthese der Anabaenopeptine 908 und 915 zuständig ist, keine duplizierten Startermodule finden.^[68] Die Variation der Aminosäuren soll von einer lockeren Substratspezifität der Adenylierungs-Domänen herrühren. Dadurch können z.B. Arg oder Tyr von dem selben Modul eingebaut werden.



Schema 2.2. NRPS-basierte Biosynthese eines Anabaenopeptin-artigen Peptids;^[67–69] SAM: S-Adenosyl-methionin.

Wie die Harnstoff-Einheit der Anabaenopeptin-artigen Peptide biosynthetisch aufgebaut wird, ist noch nicht geklärt.^[69] Für SylC, ein NRPS-Modul, das am Aufbau der Harnstoffeinheit der Syringoline beteiligt ist, konnte jedoch mittels Isotopenmarkierung gezeigt werden, dass der Kohlenstoff sowie der Sauerstoff des Harnstoffs aus einem Hydrogencarbonat-Anion eingebaut werden.^[70] Das Bicarbonat könnte dabei mit dem N-Terminus der ersten Aminosäure reagieren und anschließend eine reaktive cyclische Zwischenstufe bilden (Schema 2.3). Zwei mögliche Mechanismen führen dann zum Harnstoff. Zum einen könnte eine nucleophile Seitenkette aus SylC am Carbamat-Stickstoff angreifen (Weg a). Nach Aktivierung der zweiten Aminosäure AS² könnte deren N-Terminus am gebildeten Addukt angreifen und die Harnstoff-Einheit ausbilden. Alternativ könnte nach Abspaltung eines cyclischen Anhydrids der N-Terminus von AS² an diesem angreifen und den Harnstoff ausbilden. Ein ähnlicher Mechanismus wäre für das zweite Modul der Anabaenopeptin-NRPS denkbar.



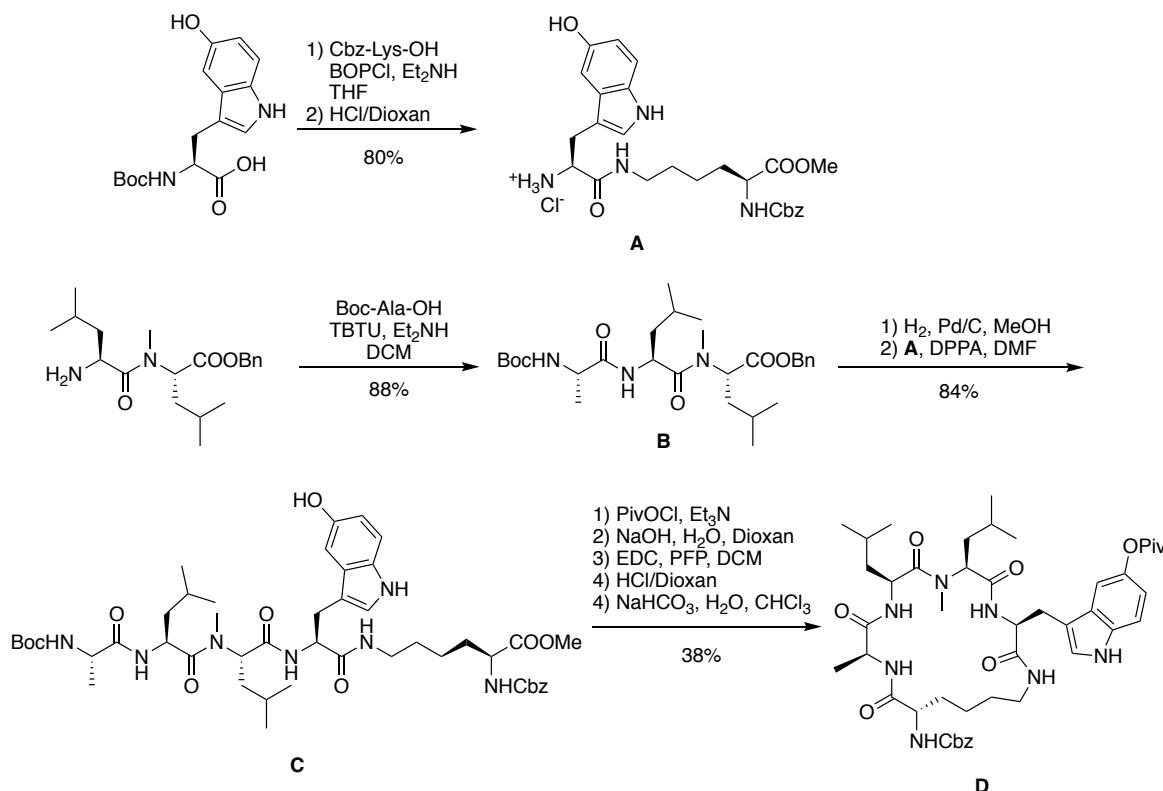
Schema 2.3. Möglicher Biosynthese-Mechanismus zum Aufbau von Harnstoff-Peptiden durch SylC.^[70]

2.2.4. Totalsynthesen Anabaenopeptin-artiger Peptide

Bisher wurden nur wenige Totalsynthesen Anabaenopeptin-artiger Peptide beschrieben, die auf nur zwei verschiedene Strategien zurückgreifen. Die erste beschriebene Synthese stammt aus dem Jahr 1996 von Schmidt und Weinbrenner und beschäftigt sich mit Konbamid.^[71]

Bei Konbamid handelt es sich um ein aus einem *Theonella*-Schwamm isoliertes Anabaenopeptin-artiges Peptid, das eine Inhibition der Calmodulin-aktivierten Phosphodiesterase ($IC_{50} = 10^{-4}$ mol L⁻¹) bewirkt.^[41] Es enthält neben einer Lysin-, einer Alanin- und drei Leucin-Einheiten, von denen eine N-methyliert ist, ein ungewöhnliches 2-Brom-5-Hydroxytryptophan an Position 5 (s. Tabelle 2.1). Die Konfigurationen aller kanonischen Aminosäuren wurden mittels GC-Analyse des Hydrolysats als L bestimmt. Die Konfiguration der Tryptophan-Einheit wurde in einem späteren Bericht von Kobayashi und Mitarbeitern als L bestimmt.^[49]

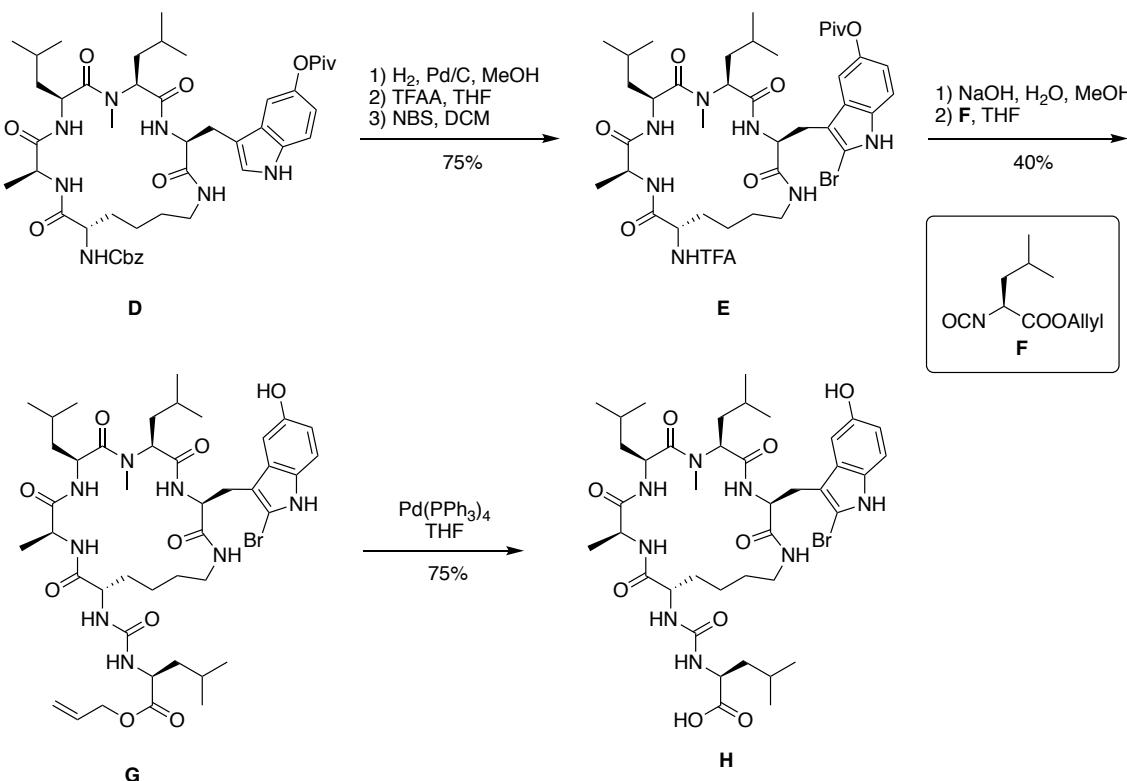
Um zunächst das lineare Pentapeptid **C** aufzubauen, verfolgten Schmidt und Weinbrenner eine 2+3-Knüpfungsstrategie (Schema 2.4). Dazu wurde Boc-Tryptophan mit dem ε-Stickstoff von Cbz-geschütztem Lysin verknüpft und das so erhaltene Dipeptid **A** nach Boc-Entschützung mit dem Tripeptid **B** gekuppelt. Als Reagenz zur Aktivierung diente dabei Diphenylphosphorylazid (DPPA), mit dem *in situ* Carbonsäureazide erzeugt werden können. Die OH-Gruppe des Tryptophans wurde anschließend als Pivaloylester geschützt, um eine selektive Bromierung in 2-Position zu ermöglichen. Zur Cyclisierung wurde das C-terminale Lysin als Pentafluorphenol- (PFP) Ester aktiviert, die N-terminale Boc-Gruppe abgespalten und das Peptid in einem Zwei-Phasen-Gemisch deprotoniert, sodass **D** in einer Ausbeute von 38% über vier Stufen erhalten wurde.



Schema 2.4. Synthese der Konbamid-Vorstufe nach Schmidt und Weinbrenner;^[71] BOPCl: Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinsäurechlorid; DPPA: Diphenylphosphorylazid; PFP: Pentafluorophenol.

Im Cyclisierungsprodukt **D** wurde anschließend der α -Stickstoff des Lysins als TFA-Amid umgeschützt und die Indoleinheit mit *N*-Bromsuccinimid selektiv in 2-Position bromiert (Schema 2.5). Abspaltung der TFA-Gruppe und Umsetzung mit dem aus L-Leucinallylester generierten Isocyanat **F** generierte **G** in 40%-iger Ausbeute. Spaltung des Allylestesters führte zu **H**, welches der vorgeschlagenen Struktur von Konbamid entsprach. Jedoch wurde von Schmidt und Weinbrenner festgestellt, dass es sich dabei nicht um den Naturstoff handelte. Da die Konfiguration des substituierten Tryptophans ursprünglich nicht geklärt war, wurde zusätzlich ein *D*-Trp enthaltendes Diastereomer aufgebaut. Jedoch konnte auch für dieses Diastereomer keine Übereinstimmung mit dem Naturstoff festgestellt werden.

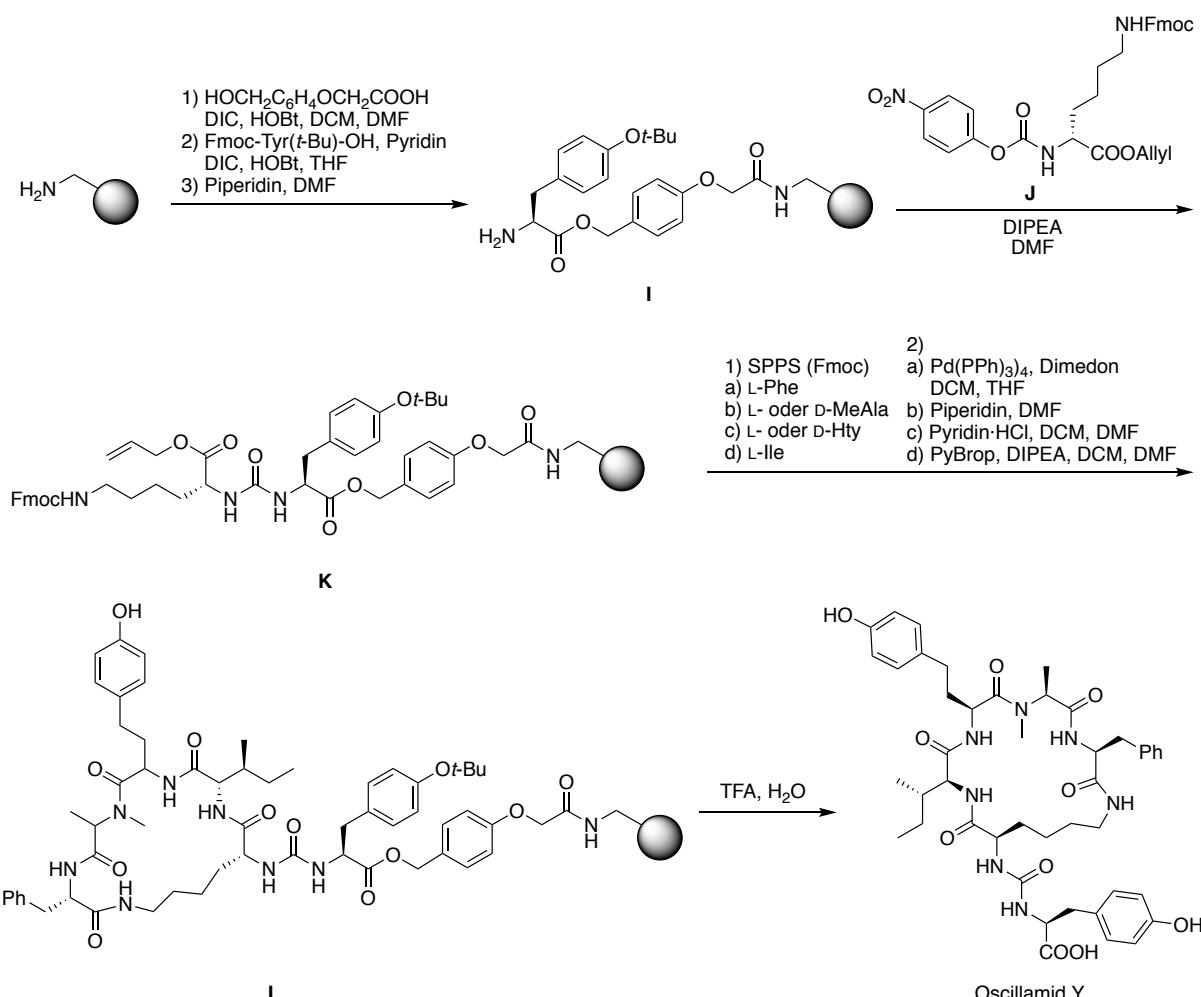
Aus heutiger Sicht scheint es wahrscheinlich, dass die Lysin-Einheit in Konbamid ursprünglich falsch aufgeklärt wurde. Da 1996 allerdings nur wenige Anabaenopeptin-artige Peptide bekannt waren, war es nicht offensichtlich, *D*- statt *L*-Lysin einzubauen. Bis heute wurde jedoch keine Revision der Konfiguration von Konbamid veröffentlicht.



Schema 2.5. Synthese der angenommenen Struktur von Konbamid A (**H**) nach Schmidt und Weinbrenner;^[71] TFAA: Trifluoressigsäureanhydrid.

Die zweite beschriebene Totalsynthese eines Anabaenopeptin-artigen Peptids wurde 1997 von Bradley *et al.* veröffentlicht und beschäftigte sich mit Oscillamid Y (Abb. 2.3).^[50] Oscillamid Y wurde erstmals 1995 von Sano und Kaya aus *Oscillatoria agardhii* isoliert, die Struktur wurde mittels NMR- und GC-Experimenten aufgeklärt.^[43] Die Konfigurationen von Ile, Phe und Tyr wurden mittels chiraler GC-Analyse des Hydrolysats als L bestimmt, für Lysin wurde eine D-Konfiguration gefunden. Die Stereochemie von N-Methylalanin und Homotyrosin konnte von den Autoren nicht bestimmt werden. Für den Naturstoff wurde eine starke Inhibition von Chymotrypsin bei einer Konzentration von $10 \mu\text{mol L}^{-1}$ festgestellt, ein IC_{50} -Wert wurde jedoch nicht angegeben.

Die Synthese von Bradley *et al.* basiert auf der Festphasen-Peptidsynthese (SPPS). Dazu wurde zunächst ein Aminomethyl-Polystyrol-Harz mit einem Linker versehen, mit Fmoc-Tyr(*t*-Bu)-OH beladen und die Fmoc-Gruppe abgespalten, sodass das beladene Harz **I** erhalten wurde. Dieses wurde anschließend mit dem aus D-Lys synthetisierten 4-Nitrophenylcarbamat **J** umgesetzt, um die Harnstoff-Einheit aufzubauen. Das so funktionalisierte Harz **K** wurde anschließend in vier Entschüttungs- und Knüpfungsschritten umgesetzt, wodurch das lineare Hexapeptid aufgebaut wurde. Dabei wurden für N-Me-Ala und Hty jeweils die D- und die L-Formen eingesetzt, sodass vier Diastereomere erhalten wurden. Der N-Terminus des Isoleucins und der C-Terminus des Lysins wurden im Anschluss entschützt und das Peptid am Harz cyclisiert, wodurch das an die Festphase gebundene Cyclopeptid **M** erhalten wurde. Die Abspaltung vom Harz mit Trifluoressigsäure lieferte dann die vier Diastereomere von Oscillamid Y. Der Vergleich mit einer Probe des Naturstoffs zeigte, dass der Naturstoff N-Methyl-L-Alanin sowie L-Homotyrosin enthält. Bradley *et al.* konnten jedoch keine Inhibition von Chymotrypsin durch das synthetische Oscillamid Y feststellen.



Schema 2.6. SPPS-basierte Totalsynthese von Oscillamid Y nach Bradley *et al.*.^[50] DIC: Diisopropyl-carbodiimid; PyBrop: Bromo-tris-pyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphat.

2.2.5. Brunsvicamide

2006 berichteten König *et al.* über die Isolierung von drei Anabaenopeptin-artigen Peptiden aus Cyanobakterien der Gattung *Tychonema*, welche zur Ordnung der Oscillatoriales gehören.^[45] Die Peptide wurden Brunsvicamide (BV) A – C genannt, was sich vom Fundort der Bakterien, Braunschweig, ableitet. BV A und B unterscheiden sich nur durch eine unterschiedliche Aminosäure an Position 2 (Val bzw. Ile). BV C ist bis auf ein ungewöhnliches D-konfiguriertes N-Methyl-N'-Formylkynurenin an Position 4 identisch mit BV A. König *et al.* analysierten das Hydrolysat der Naturstoffe mittels chiraler GC-MS-Analyse und fanden, dass alle Aminosäuren außer dem Formylkynurenin in BV C L-konfiguriert sind. Durch totalsynthetische Arbeiten von Waldmann *et al.* konnte jedoch die Konfiguration der Lysin-Einheit in BV A und B revidiert werden. (Abb. 2.6).^[54,55] Die Brunsvicamide werden vermutlich wie andere Anabaenopeptin-artige Peptide an NRPS synthetisiert, jedoch konnten König *et al.* keine *nrps*-Gene amplifizieren, weshalb sie eine ribosomale Synthese der Peptide nicht ausschließen konnten.^[45]

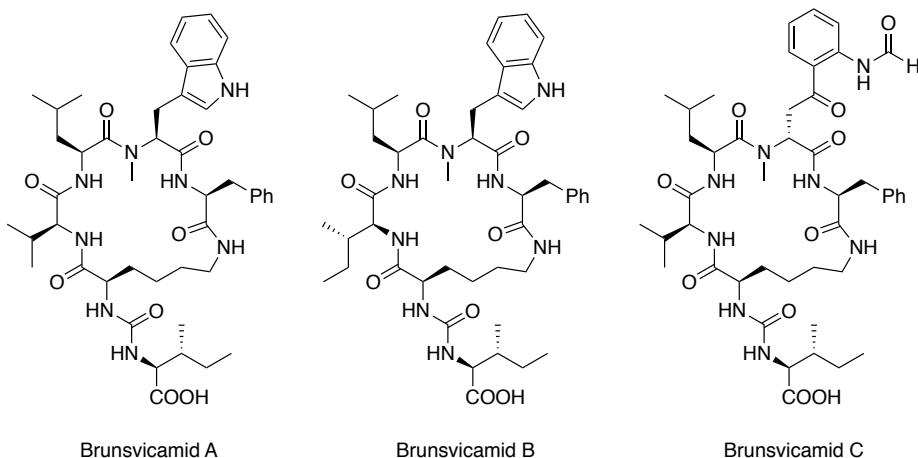
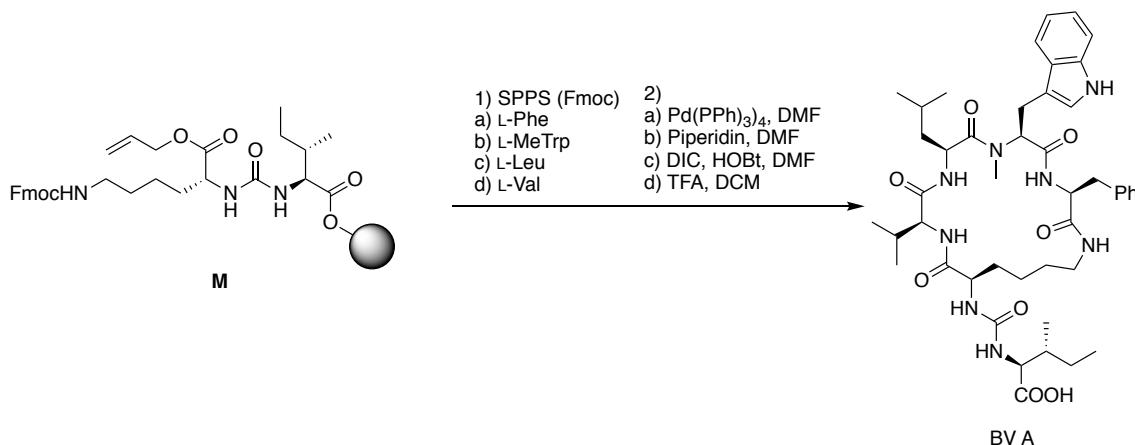


Abb. 2.6. Revidierte Strukturen von BV A und B, angenommene Struktur von BV C.^[54,55]

Zunächst wurden BV A – C auf ihre inhibitorischen Eigenschaften gegenüber verschiedener Proteinphosphatasen getestet. Nur für die Proteinphosphatase B aus *Mycobacterium tuberculosis*, die als mögliches Target für die Tuberkulose-Therapie gilt, konnte eine Inhibition im mikromolaren Bereich durch BV A – C festgestellt werden.^[45]

Die Totalsynthese der Brunsvicamide A und B, über die Waldmann *et al.* im Jahr 2008 berichteten, wurde sehr ähnlich der Synthese von Oscillamid Y durch Bradley *et al.* mittels SPPS durchgeführt.^[54] Dazu wurde zunächst ein Harnstoff-Dipeptid aus Isoleucin und Lysin synthetisiert und an ein 2-Chlorotriptyl Harz geknüpft, sodass das funktionalisierte Harz M erhalten wurde. Analog zur Synthese von Bradley *et al.* wurden die restlichen vier Aminosäuren am ε-Stickstoff des Lysins angeknüpft und das Peptid am Harz cyclisiert. Die Abspaltung mit TFA lieferte die fertigen Brunsvicamide. Durch den Einbau von L- oder D-Lysin und HPLC-Coinjektion mit dem Naturstoff konnte gezeigt werden, dass BV A und B D-Lysin enthalten.^[55]



Schema 2.7. SPPS-basierte Totalsynthese von Brunsvicamid A nach Waldmann *et al.*^[54]

Im Gegensatz zu dem Bericht von König *et al.*^[45] konnte für die synthetischen Brunsvicamide jedoch keine Phosphatase-Inhibition festgestellt werden. Es wurde vermutet, dass die ursprünglich gefundene Inhibition von Verunreinigungen durch andere Sekundärmetabolite stammte.^[56] Jedoch konnte für BV A und B eine Inhibition der Carboxypeptidasen (CPD) A und B im nM-Bereich festgestellt werden. Folglich wurden von Waldmann *et al.* weitere Brunsvicamide synthetisiert und getestet. Während BV A der stärkste Inhibitor ($IC_{50}(\text{CPD A}) = 5 \text{ nM}$) war, konnte für Derivate, in denen L-Lys statt D-Lys eingebaut war, eine sehr viel

geringere bis hin zu keiner Inhibition der Peptidasen festgestellt werden. Wurden die Stereozentren des Isoleucins in der Seitenkette variiert, zeigte sich bei den Derivaten, die D-Leucin enthielten, eine ca. 4000-fache Verringerung der Inhibition.

Um zu evaluieren, welche Positionen für den Einbau anderer Aminosäuren toleriert werden, wurde eine kleine Bibliothek von Brunsricamid-Analoga synthetisiert. Dazu wurden jeweils L-Ala, D-Ala oder L-Ser in allen Positionen (außer der des Lysins) eingebaut (Alanin- und Serin-Scan). Es zeigte sich, dass die Substitution durch Ala oder Ser unabhängig von der Position nur einen geringen Einfluss auf die Aktivität gegenüber CPD hat. Lediglich ein D-Ala in der Seitenkette (Position 6) führte zu einer stark abgeschwächten Inhibition. Die Autoren schlussfolgerten, dass lediglich D-Lys und L-Ile für die Bindung an CPD zuständig sind und der Rest des Moleküls flexibel für Veränderungen ist, wodurch Cyanobakterien sich z.B. durch Mutationen schnell gegen neue Feinde wehren könnten. Jedoch konnten keine nennenswerten cytotoxischen oder antibakteriellen Eigenschaften der Brunsricamide festgestellt werden.^[55]

Zusätzlich zur CPD-Hemmung wurde von Gütschow *et al.* die Inhibition der humanen Leukocyten Elastase (HLE) durch die Brunsricamide A – C beschrieben.^[72] Da eine unkontrollierte HLE-Aktivität in verschiedenen Krankheitsbildern resultieren kann, stellt HLE ein interessantes pharmazeutisches Target dar. Gütschow *et al.* vermuteten einen anderen Bindungsmodus der Brunsricamide an HLE als den für CPD beobachteten.

2.2.6. Mozamide A und B

Strukturell sehr eng verwandt mit den Brunsricamiden sind die Mozamide A und B (Abb. 2.7), die 1997 von Faulkner *et al.* aus einem Schwamm der Gattung *Theonella* isoliert wurden.^[3] Der Schwamm wurde im südlichen Mosambik gesammelt und nach Lyophilisation mit verschiedenen Lösemitteln extrahiert. Mehrere chromatographische Reinigungsschritte führten zur Isolation von Mozamid A (2.6 mg, 7·10⁻⁴% Ausbeute) und Mozamid B (0.7 mg, 2·10⁻⁴% Ausbeute). Die Struktur der Moleküle wurde mittels 1D- und 2D-NMR sowie MS-Experimenten aufgeklärt.

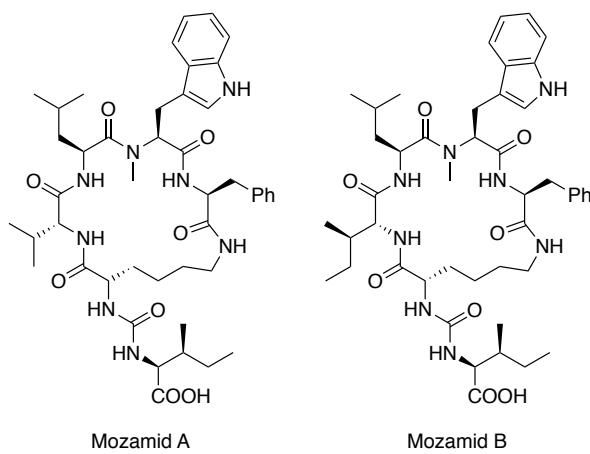


Abb. 2.7. Vorgeschlagene Strukturen von Mozamid A und B.^[3]

Zur Analyse der Stereochemie wurden die Naturstoffe sauer hydrolysiert, das Hydrolysat mit Isopropanol verestert und in die entsprechenden Pentafluorpropionamide umgewandelt. Mittels chiraler GC-Analyse über Chirasil-Val wurden so L-Leucin, L-Lysin, L-Phe und D-Val als Bausteine von Mozamid A ermittelt. Nach Ozonolyse gefolgt von oxidativer Aufarbeitung konnte N-Methyl-L-Asparaginsäure nachgewiesen werden, die Konfiguration des

5-Hydroxytryptophans wurde dadurch als L bestimmt. Zur Aufklärung der Konfiguration des Isoleucins in der Seitenkette wurde Mozamid A mit Hydrazin versetzt, das Produkt wie zuvor derivatisiert und mittels GC analysiert, wodurch L-*allo*-Isoleucin nachgewiesen wurde. Für Mozamid B wurde analog vorgegangen. Es wurden die gleichen Konfigurationen wie in Mozamid A vorgefunden, lediglich die D-Val-Einheit von Mozamid A ist durch D-Ile ausgetauscht.

Faulkner *et al.* konnten keine antimikrobiellen Eigenschaften der Mozamide feststellen. Für eine weitere Testung reichte das Material jedoch nicht aus, sodass bisher keine biologischen Aktivitäten der Mozamide A und B beschrieben sind.

2.2.7. Keramamide A und L

Bei den Keramamiden handelt es sich um eine Reihe von Naturstoffen, die nach ihrem Fundort vor den japanischen Kerama-Inseln im Ostchinesischen Meer benannt sind. Von den 13 beschriebenen Keramamiden, die von Kobayashi und Mitarbeitern aus Schwämmen der Gattung *Theonella* isoliert wurden, handelt es sich jedoch nur bei den Keramamiden A^[1] und L^[2] um Anabaenopeptin-artige Peptide (Abb. 2.8). Die Keramamide B – K^[2,73,74] und M – N^[75] weisen ebenfalls cyclische peptidische Strukturen auf, enthalten jedoch Oxazole oder Thiazole und Hydroxysäuren (Abb. 2.8). Bisher wurde nur über die Totalsynthese von Keramamid J berichtet,^[76] jedoch war die synthetisierte Struktur nicht mit der vorgeschlagenen identisch. Vermutlich handelte es sich um ein Diastereomer des Naturstoffs. Im Folgenden soll lediglich auf die Keramamide A und L eingegangen werden.

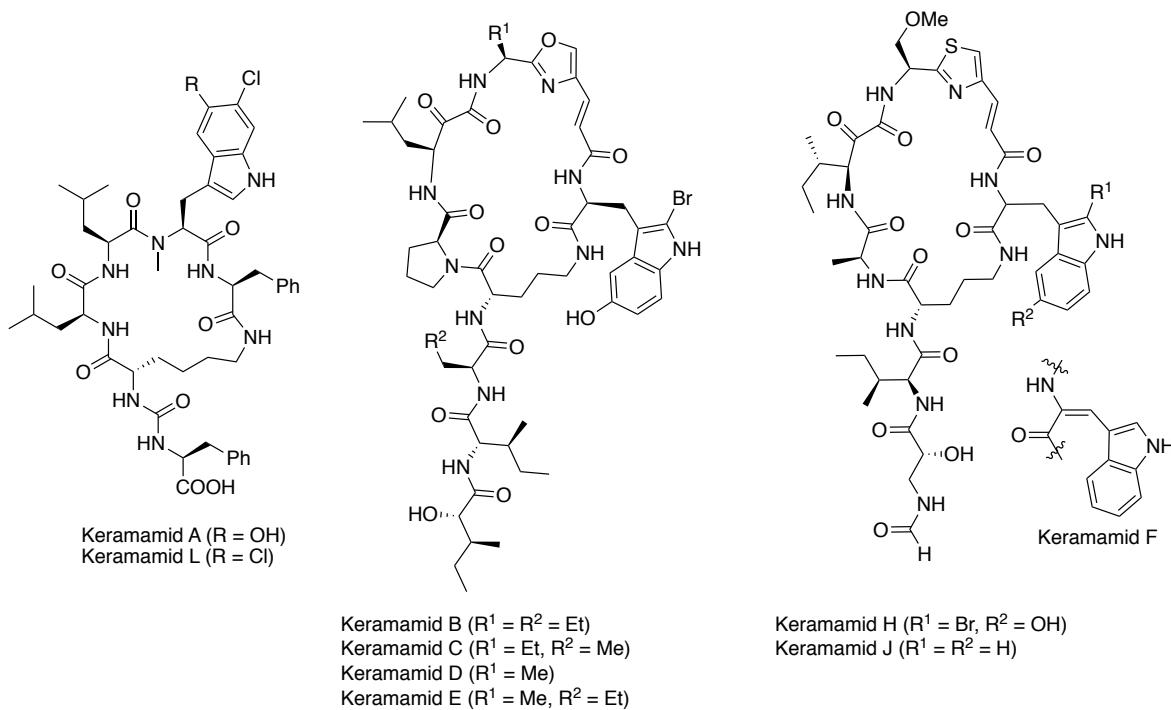


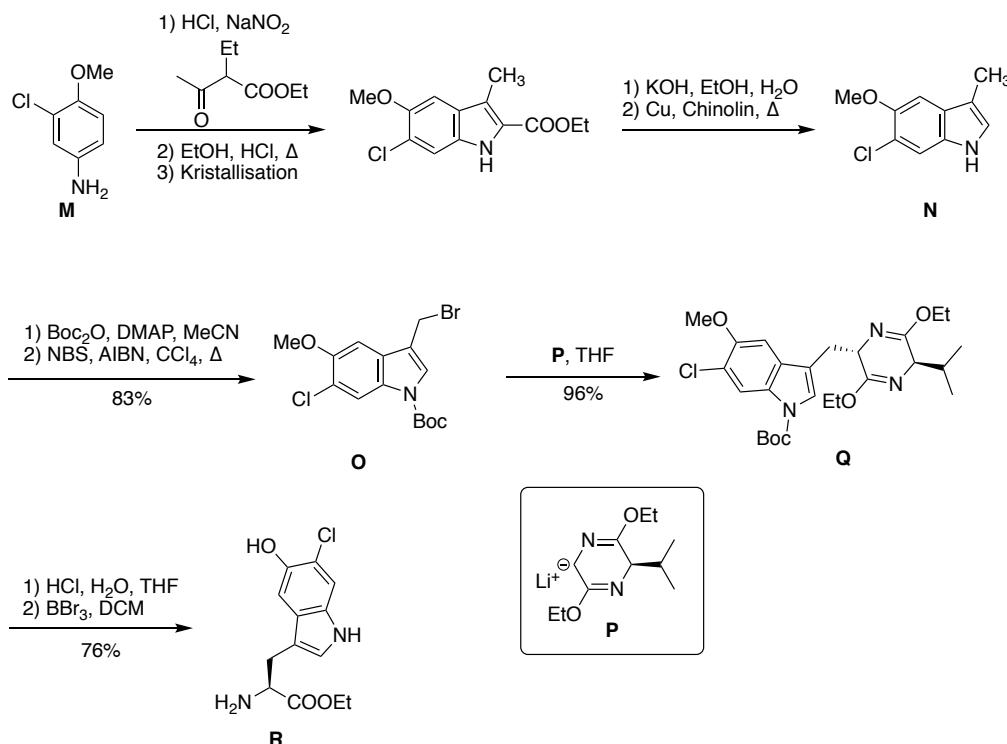
Abb. 2.8. Vorgeschlagene Strukturen einiger Keramamide.^[1,2,73,74,77]

Keramamid A wurde 1991 von Kobayashi *et al.* aus einem Schwamm der Gattung *Theonella* isoliert.^[1] Dazu wurde der Schwamm mit verschiedenen Lösemitteln extrahiert und das Extrakt über verschiedene chromatographische Techniken aufgereinigt, wodurch Keramamid A mit einer Ausbeute von 0.001% erhalten wurde. Die Struktur des Naturstoffs wurde mittels NMR- und MS-Experimenten aufgeklärt, die Konfigurationen der Aminosäuren

ergab sich durch Derivatisierung des Hydrolysats als Methylester und Trifluoracetamide. Chirale GC-Analyse der so derivatisierten Aminosäuren ergab, dass alle der Leu-, Phe- und Lys-Einheiten L-konfiguriert seien. Die Konfiguration des N-Methyl-6-Chlor-5-Hydroxy-Tryptophans (MeCHTrp) wurde in einem späteren Bericht mittels Ozonolyse, Derivatisierung und Vergleich mit N-Methylasparaginsäure ebenfalls als L bestimmt.^[49] Die Autoren berichteten, dass Keramamid A keine cytotoxischen Eigenschaften aufwies, allerdings wurde eine Hemmung der Ca²⁺-abhängigen ATPase im somatoplasmatischen Retikulum ($IC_{50} = 300 \mu\text{M}$) festgestellt.

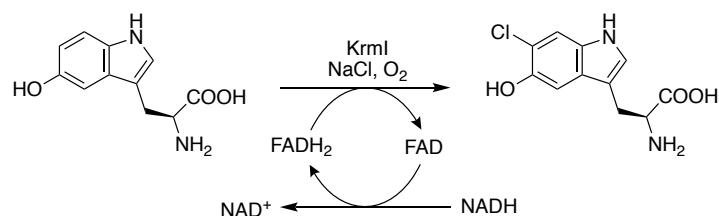
Über die Isolierung von Keramamid L berichteten Kobayashi *et al.* im Jahr 1998.^[2] Die Aufklärung der Konstitution und Konfiguration des Naturstoffs erfolgte analog zu Keramamid A. Es wurde bis auf die fehlende OH-Gruppe fast die gleiche Struktur wie für Keramamid A gefunden, Keramamid L enthält also ein N-Methyl-6-Chlortryptophan (MeCTrp). Für Keramamid L wurde berichtet, dass es cytotoxische Eigenschaften gegenüber der Leukämie-Zelllinie L1210 ($IC_{50} = 0.46 \mu\text{g mL}^{-1}$) und gegenüber der Epidermoidkarzinom-Zelllinie KB ($IC_{50} = 0.9 \mu\text{g mL}^{-1}$) aufwies.

Über eine Totalsynthese der Keramamide A und L wurde bis heute noch nicht berichtet. Jedoch berichteten Cook *et al.* 1995 über die stereoselektive Synthese des in Keramamid A enthaltenen chlorierten Hydroxytryptophans (Schema 2.8).^[78] Dabei gingen sie aus von 6-Chlor-5-Methoxy-3-Methylindol **M**, das über eine Sequenz aus Japp-Klingemann-Reaktion gefolgt von Fischer-Indolsynthese^[79] und Decarboxylierung aus **M** erhalten wurde. Das Indolderivat wurde zunächst Boc-geschützt und anschließend in einer Wohl-Ziegler-Bromierung in das 2-Brommethylindol **O** umgewandelt. Dieses wurde mit dem deprotonierten, von D-Valin abgeleiteten Schöllkopf-Auxiliar **P** umgesetzt. Durch die Isopropylgruppe wird der Angriff an **O** so gesteuert, dass **Q** als einziges Diastereomer gebildet wird. Nach Hydrolyse des Auxiliars und Abspaltung der Schutzgruppen mit BBr₃ wurde der Tryptophanester **R** in guter Ausbeute erhalten.



Schema 2.8. Synthese von 6-Chlor-5-Hydroxytryptophan nach Cook *et al.*;^[78] AIBN: Azobisisobutyronitril.

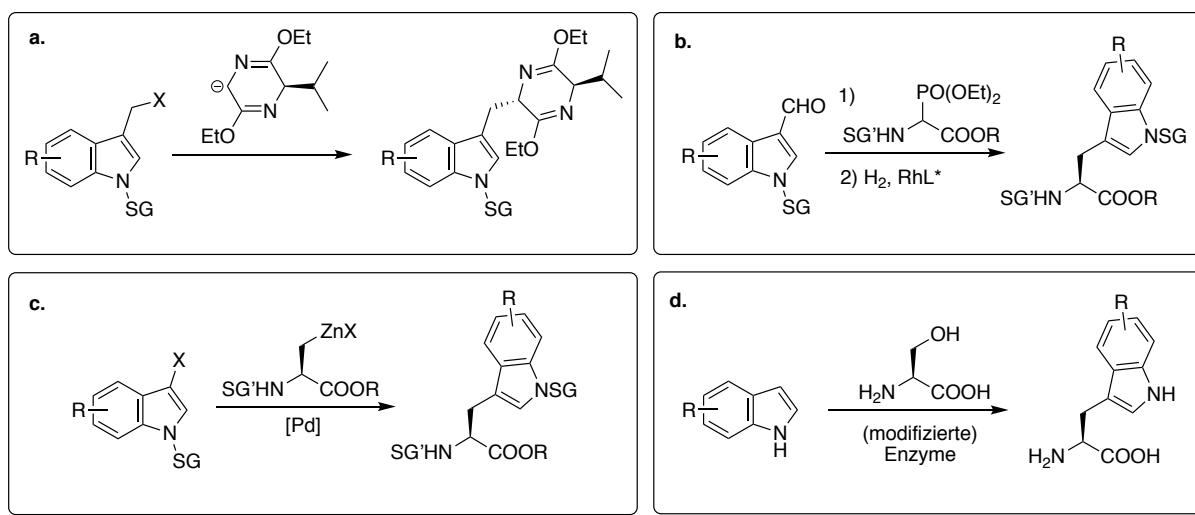
Der biosynthetische Ursprung der Keramamide A und L ist noch nicht geklärt, jedoch stießen Goss *et al.* bei der Analyse der *nrps* Gen-Cluster einer Bakterienspezies aus dem Inneren des Schwamms *Theonella swinhoei* WA auf das Gen *krmI*, das für eine Halogenase codiert.^[80] Durch MS-Studien konnten sie zeigen, dass diese die Chlorierung von 5-Hydroxytryptophan katalysiert. Rekombinante Expression des Enzyms KrmI in *E. coli* und Umsetzung von 5-Hydroxytryptophan mit dem aufgereinigten Enzym ergab, dass die Chlorierung in Position 6 des Indols stattfindet. Es ist also wahrscheinlich, dass KrmI für die Biogenese des chlorierten Hydroxytryptophans, das in Keramamid A enthalten ist, zuständig ist. Es handelt sich bei dem Enzym um eine Flavin-abhängige Halogenase, die nach dem in Schema 2.9 dargestellten Katalysecyclus agieren könnte. Die Autoren konnten außerdem zeigen, dass KrmI die Chlorierung diverser anderer Indol-Derivate in Position 6 katalysiert.



Schema 2.9. Postulierter Katalysecyclus der Halogenase KrmI.^[80]

2.3. Synthese von Tryptophan-Derivaten

Die Einführung von Substituenten im Indolteil von Tryptophanderivaten stellt keine triviale Aufgabe dar. Die direkte Substitution ist in der Regel nur in 2- oder 5-Position möglich.^[81] Moderne Ansätze lösen dieses Problem zum Teil durch Übergangsmetall-katalysierte C-H-Aktivierungen, wodurch Tryptophane bereits in 2-,^[82] 4-,^[83] 6-^[84] und 7-Position^[85] substituiert werden konnten. Um jedoch einen modularen Zugang zu derivatisierten Tryptophanen zu schaffen, ist ein Aufbau aus geeigneten Vorstufen wünschenswert. Einige Ansätze benutzen dazu funktionalisierte Indole, die an eine Aminosäure-Vorstufe geknüpft werden (Schema 2.10).



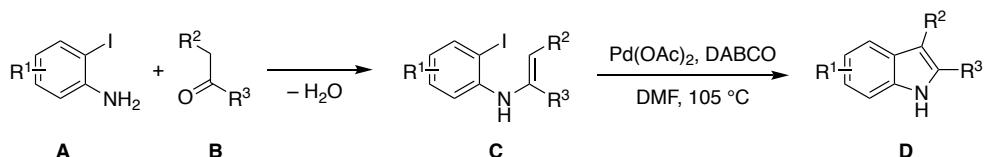
Schema 2.10. Synthese von Tryptophanen ausgehend von Indolen mittels **a.** Schöllkopf-Auxiliaren;^[78,86,87] **b.** katalytischer Hydrierung (L*: chiraler Ligand);^[88,89] **c.** Negishi-Kupplung;^[90,91] **d.** Biokatalyse.^[92–94]

Gegen Ende des letzten Jahrhunderts wurde aufgrund der hohen erreichbaren Diastereoselektivitäten die Alkylierung von Schöllkopf-Auxiliaren mit 3-Brommethylindolen bevorzugt (Schema 2.10 a).^[78,86,87] Der Nachteil dieser Methode liegt darin, dass das Auxiliar aufgebaut und abgespalten werden muss, wofür mehrere Stufen nötig sind. Schmidt und Wild verfolgten hingegen eine Strategie über Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung von Phosphorylglycin mit einem substituierten Indol-3-Carbaldehyd gefolgt von asymmetrischer Hydrierung und benutzten das so erhaltene Tryptophan, um den Naturstoff Hexaacetylcelenamid A aufzubauen (Schema 2.10 b).^[88] Mit analog hergestellten bromierten Tryptophanen konnten Hruby *et al.* Suzuki-Kupplungen durchführen und so verschiedene Substituenten einführen.^[89] Alternativ können Tryptophane über Negishi-Kupplungen von 3-Haloindolen mit zinkierten Aminosäuren aufgebaut werden (Schema 2.10 c).^[90,91] Außerdem können biokatalytische Methoden, mit zum Teil *via* Gerichtete Evolution modifizierten Enzymen, ausgehend von Serin und Indolen Zugang zu substituierten Tryptophanen schaffen (Schema 2.10 d).^[92–94] Ein weiterer Ansatz (nicht dargestellt) verfolgt die Friedel-Crafts-Michael-Addition von Dehydroalanin an Indole unter Einsatz chiraler Brønsted-Säuren.^[95]

Im Folgenden soll jedoch genauer auf Methoden eingegangen werden, bei denen die Cyclisierung der Indoleinheit in der Aminosäure- oder Peptidseitenkette erfolgt. Dies ermöglicht prinzipiell die Einführung von Indolen an etablierten Peptiden auf später Stufe. Obwohl die Anzahl an beschriebenen Indolsynthesen sehr groß ist, liefern nur einige wenige Methoden selektiv 3-substituierte Indole, wie sie für die Synthese von Tryptophanen benötigt werden. Ältere Ansätze verwendeten hierzu die Fischer-Indolsynthese, jedoch werden dabei stark saure Bedingungen benötigt, die keine hohe Komplexität der Substrate zulassen.^[96–98]

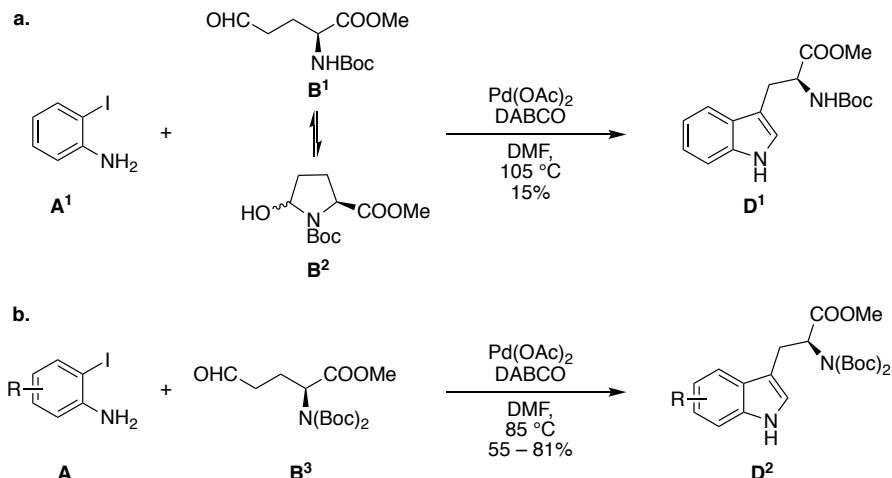
2.3.1. Ausgehend von δ -Oxoaminosäuren

Chen *et al.* beschrieben 1998 die Pd-katalysierte Synthese von Indolen ausgehend von *o*-Iodanilinen (**A**) und Carbonylverbindungen (**B**).^[99] Die Bildung des Indols beruht dabei auf der intramolekularen Heck-Reaktion eines *in situ* gebildeten Enamins **C** (Schema 2.11). Unter Verwendung von $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ und DABCO konnten verschiedene Ketone und Iodaniline zu den entsprechenden Indolen **D** umgesetzt werden.



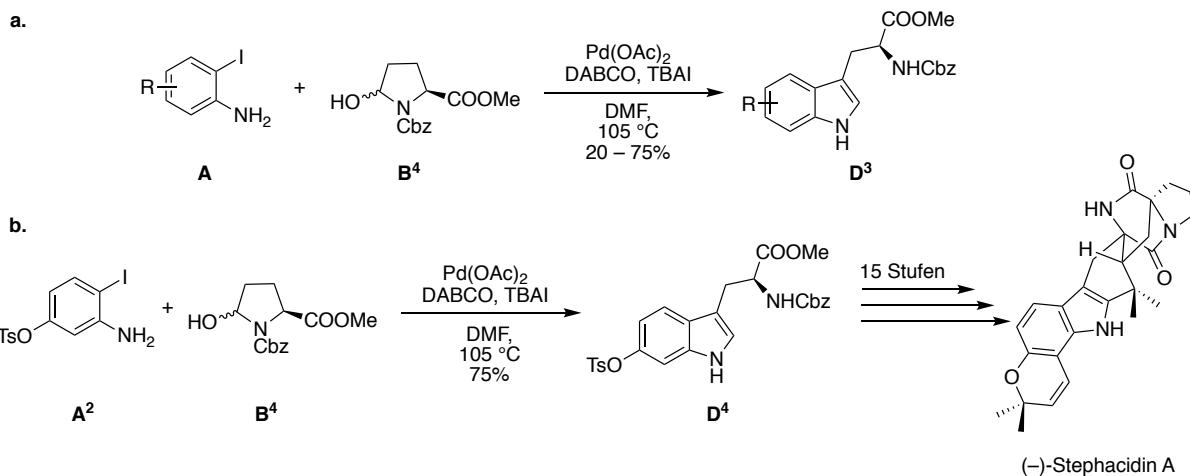
Schema 2.11. Indolsynthese nach Chen *et al.*^[99]

Zhu und Jia versuchten 2006, die Reaktionsbedingungen von Chen *et al.* zur Tryptophansynthese ausgehend von Boc-geschütztem δ -Oxoaminosäureester **B**¹ anzuwenden, jedoch konnten sie Boc-Tryptophanester **D**¹ nur in einer Ausbeute von 15% erhalten (Schema 2.12 a).^[100] Sie führten die geringe Ausbeute auf das Gleichgewicht zwischen **B**¹ und dem cyclischen Halbaminal **B**² zurück, wodurch die Enaminbildung mit dem Iodanilin verhindert werde. Um diese Cyclisierung zu vermeiden, setzten sie den doppelt Boc-geschützten Aminosäureester **B**³ ein (Schema 2.12 b). Tatsächlich konnten sie aus **B**³ bei nur 85 °C verschiedene substituierte Tryptophane **D**² in akzeptablen bis guten Ausbeuten erhalten.



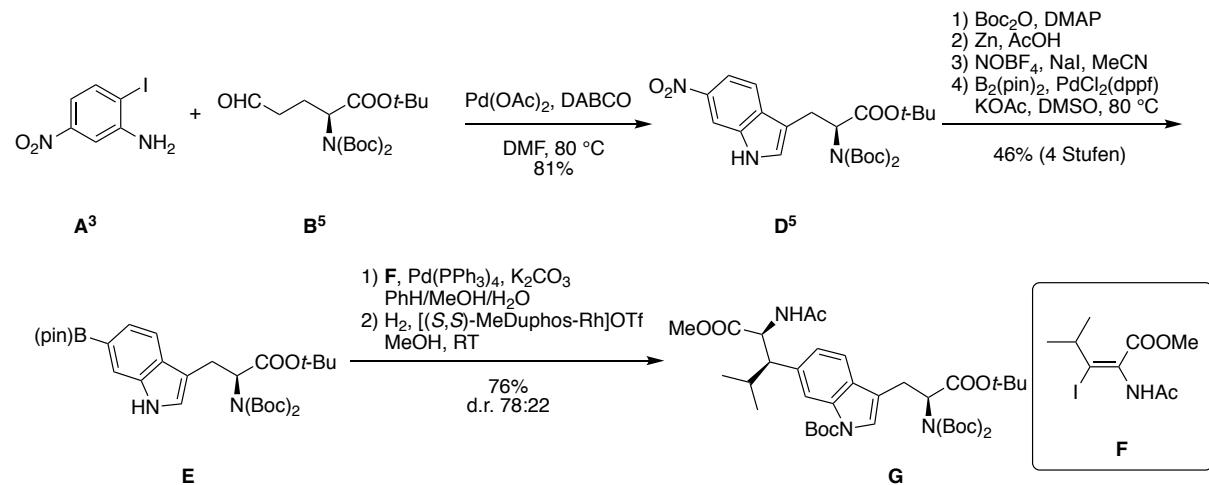
Schema 2.12. Tryptophansynthese nach Zhu und Jia mit a. einfach Boc-geschützten und b. doppelt Boc-geschützten Aminosäureestern;^[100] R = H, OMe, NO₂, Cl.

Baran *et al.* berichteten im gleichen Jahr über die Synthese von Tryptophanderivaten nach der Methode von Chen *et al.*.^[101] Sie gingen von dem Cbz-geschütztem Halbaminal **B**⁴ aus und konnten unter den von Chen *et al.* beschriebenen Bedingungen ebenfalls nur geringe Mengen des Tryptophans **D**³ isolieren (Schema 2.13 a). Eine Untersuchung der Nebenprodukte zeigte, dass es zur Deiodierung des gebildeten Enamins kam. Durch Zugabe von Tetrabutylammoniumiodid (TBAI) konnten sie die Deiodierung unterdrücken und die Ausbeute auf bis zu 75% steigern. Sie zeigten außerdem, dass auch substituierte *o*-Iodaniline eingesetzt werden können. Baran *et al.* setzten ein auf diese Weise generiertes, Tosyl-geschütztes 6-Hydroxytryptophan **D**⁴ zur Synthese von (-)-Stephacidin A ein (Schema 2.13 b).^[101] Unter Berücksichtigung der Ergebnisse von Zhu und Jia ist es wahrscheinlich, dass die Hydrodeiodierung des Enamins bzw. die Protonierung der Pd-Aryl-Spezies durch das N-H der Aminosäure bewirkt wird.



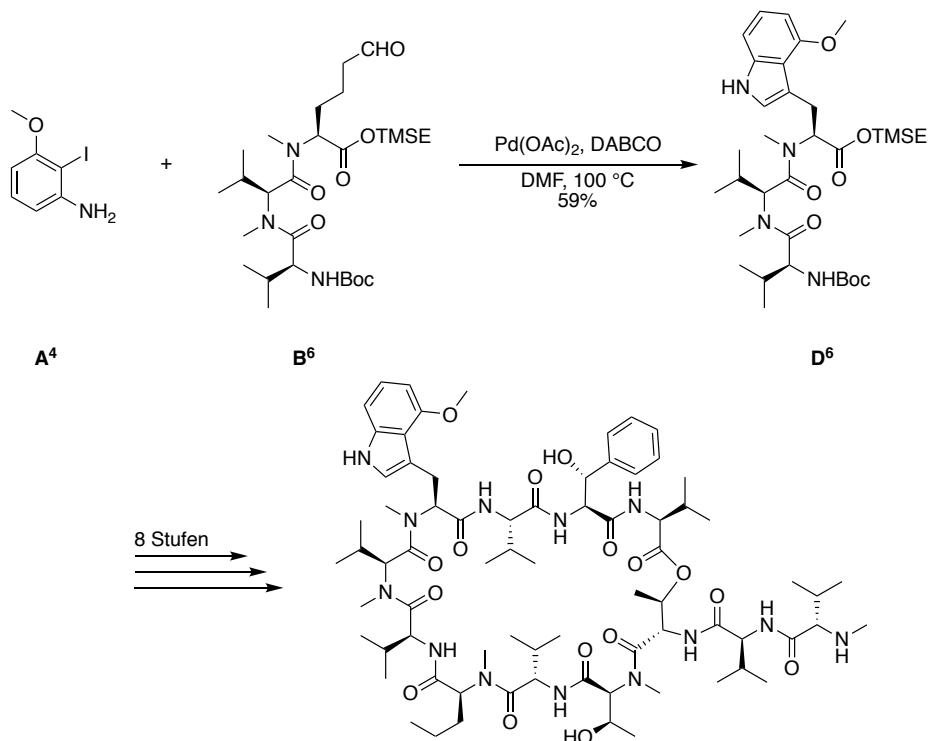
Schema 2.13. a. Tryptophansynthese sowie b. Synthese von (-)-Stephacidin A nach Baran *et al.*^[101] R = OTs, F, OMe, Me, Cl.

Basierend auf den Arbeiten von Zhu und Jia konnten Campagne *et al.* ausgehend von 2-Iod-5-nitroanilin **A³** und dem Aminosäureester **B⁵** das 6-Nitrotryptophan **D⁵** aufbauen, welches sie anschließend in vier Stufen zum Boronsäureester **E** umsetzten (Schema 2.14).^[102] Diesen konnten sie mittels einer Suzuki-Kupplung mit der iodierten Dehydraminosäure **F** knüpfen. Eine asymmetrische Hydrierung des Kupplungsprodukts lieferte **G**, das einen zentralen Baustein des Naturstoffs Celogentin C darstellt.



Schema 2.14. Synthese von 6-Nitrotryptophan **D⁵** und dem Celogentin C-Fragment **G** nach Campagne *et al.*^[102] pin: Pinakolyl; (S,S)-MeDuphos: (+)-1,2-Bis[(2S,5S)-2,5-dimethylphospholano]benzol.

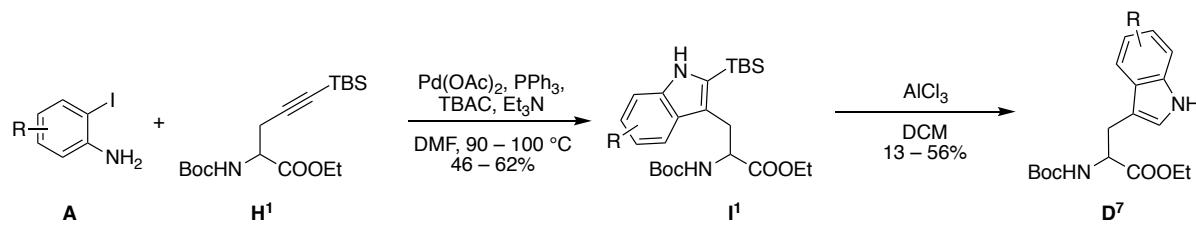
Suh *et al.* berichteten 2018 über die Totalsynthese der Ohmyungsamycine A und B, die starke cytotoxische Eigenschaften und antimikrobielle Eigenschaften gegen einige bakterielle Erreger aufweisen.^[103] Diese Cyclodepsipeptide enthalten ein N-methyliertes 4-Methoxytryptophan, welches von Suh *et al.* an einem Tripeptid aufgebaut wurde (Schema 2.15). Dazu wurde der Aldehyd **B⁶**, der via Lemieux-Spaltung aus einer Alken-Vorstufe erhalten wurde, unter den Bedingungen von Chen *et al.* mit 2-Iod-3-Methoxyanilin **A⁴** umgesetzt. Das 4-Methoxy-Tryptophan-haltige Tripeptid **D⁶** konnte somit in 59%-iger Ausbeute erhalten werden. Dieses Beispiel zeigt, dass die Methode nach Chen *et al.* auch für N-methylierte Aminosäuren sowie in der Seitenkette von Peptiden gute Ergebnisse liefert. Das Tripeptid **D⁶** wurde über acht weitere Stufen in einer konvergenten Synthese zum Naturstoff Ohmyungsamycin A umgesetzt.



Schema 2.15. Tryptophansynthese für die Totalsynthese von Ohmyungsamycin A nach Suh *et al.*^[103]

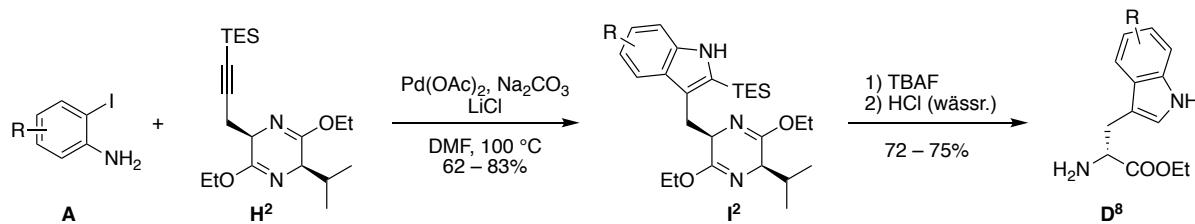
2.3.2. Mittels Larock-Indolsynthese

Bei der sogenannten Larock-Indolsynthese werden aus *o*-Haloanilinen und internen Alkinen unter Pd-Katalyse 2,3-disubstituierte Indole gebildet. Werden dabei Alkine eingesetzt, die sterisch anspruchsvolle Silyreste tragen, werden in der Regel 2-Silyl-substituierte Indole erhalten.^[104,105] Die erste Anwendung der Larock-Methode zur Synthese von Tryptophanen wurde 1993, nur zwei Jahre nach dem ersten Bericht von Larock *et al.*, publiziert.^[106] Gronowitz *et al.* setzten dazu racemische, δ -TBDMS-substituierte Propargylglycinester **H¹** mit verschiedenen *o*-Iodanilinen **A** um (Schema 2.16).^[106] Die Reaktionen wurden bei 90 – 100 °C in DMF durchgeführt und lieferten die 2-TBS-substituierten Tryptophane **I¹** in akzeptablen Ausbeuten von 46 – 62%. Die TBS-Gruppe wurde anschließend mit AlCl₃ abgespalten, wodurch die Tryptophane **D⁷** in mäßigen Ausbeuten erhalten wurden.



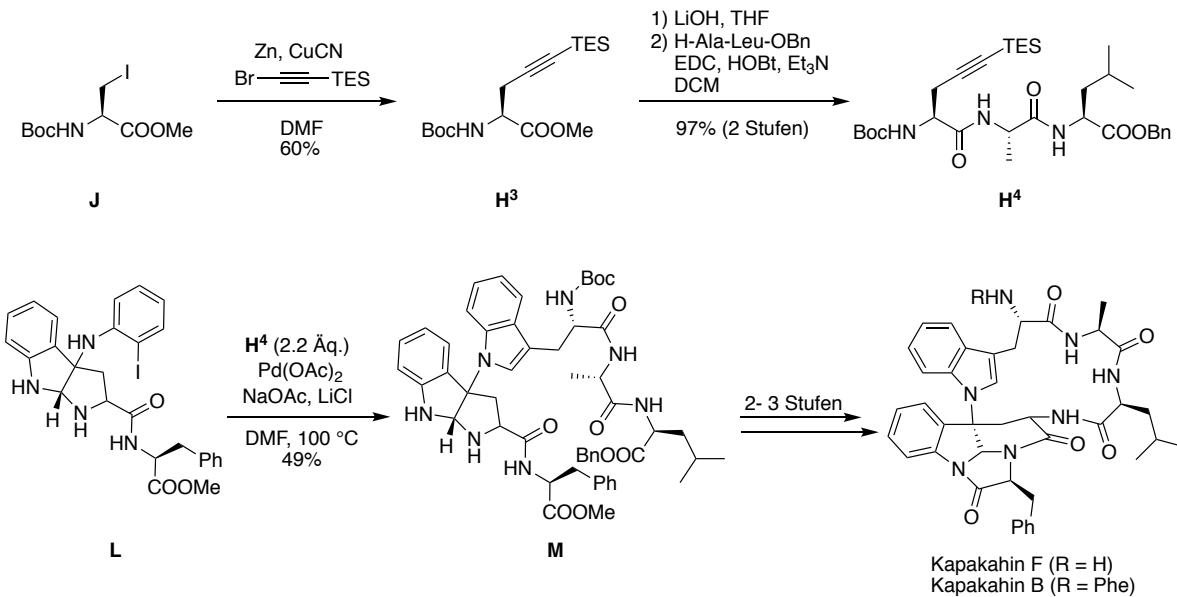
Schema 2.16. Tryptophansynthese nach Gronowitz *et al.*^[106] TBAC: Tetrabutylammoniumchlorid; R = H, Cl, F, NO₂.

An enantiomerenangereicherten Propargylglycinestern wurde diese Methodik erstmals 2001 von Cook *et al.* angewandt (Schema 2.17).^[107] Die Alkinylspezies **H**² wurde dabei mittels einer Schöllkopf-Auxiliar-gesteuerten Alkylierung erhalten. Cook *et al.* stellten fest, dass Triethylsilyl-(TES) substituierte Propargyleinheiten bei der Pd-katalysierten Anellierung mit verschiedenen Iodanilinen **A** die besten Regioselektivitäten bezüglich des gewünschten Isomers **I**² lieferten. Durch Umsetzung mit wässriger HCl und Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) konnten das Auxiliar sowie die TES-Gruppe abgespalten werden, wodurch die Tryptophanester **D**⁸ erhalten wurden. Boder *et al.* wandten 2010 eine ähnliche Auxiliar-basierte Methodik zur Totalsynthese der Chloropeptine I und II an.^[108]



Schema 2.17. Tryptophansynthese nach Cook *et al.*:^[107] R= Cl, F, NO₂, OMe; TES: Triethylsilyl.

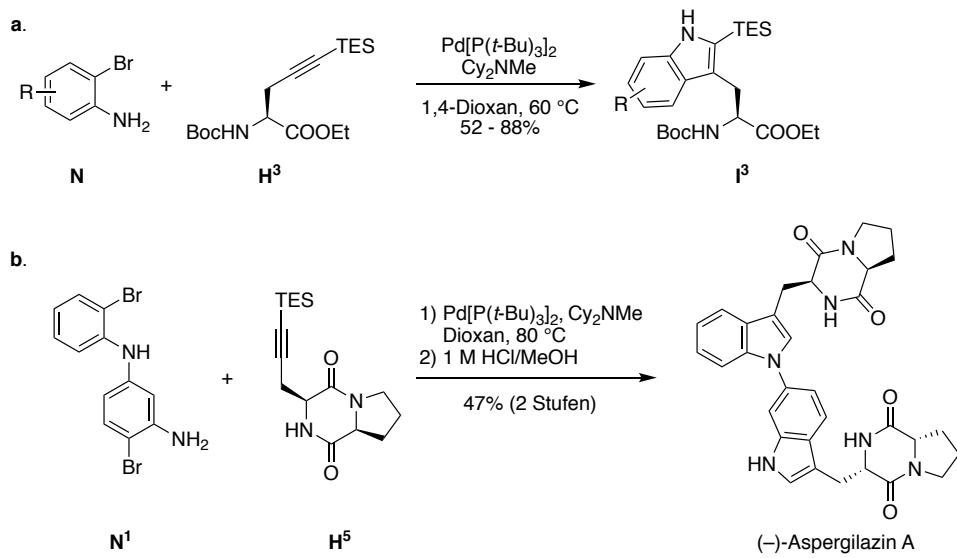
Für die Totalsynthese der marinens Cyclopeptide Kapakahin F und B verwendeten Baran *et al.* die Larock-Methode zum Aufbau einer verbrückenden Tryptophan-Einheit in den Peptiden.^[109] Sie generierten die benötigte TES-geschützte Propargylglycineinheit **H**³ dabei nach einer Methode von Jackson *et al.*^[110] aus dem β -Iodalalanin **J** und bauten anschließend das Tripeptid **H**⁴ auf. Diese setzten sie unter Zusatz von Pd(OAc)₂ mit dem Peptid **L** um, welches ein *o*-Iodanilin enthält. Sie benötigten jedoch mit 2.2 Äq. einen großen Überschuss der Alkin-Komponente **H**⁴, um in 49%-iger Ausbeute das Tryptophanderivat **M** zu erhalten. In nur zwei bzw. drei weiteren Schritten konnten sie **M** in die Kapakahine F und B umwandeln.



Schema 2.18. Tryptophansynthese und Totalsynthese der Kapakahine B und F nach Baran *et al.*^[109]

Schließlich stellten Reisman und Mitarbeiter 2016 eine auf der Larock-Methode basierende Tryptophansynthese als „mildes und generelles Protokoll“ vor.^[111] Dabei verwendeten sie den TES-geschützte Propargylglycinester **H**³, den sie mit *o*-Bromanilinen **N** umsetzen (Schema 2.19 a). Diese weisen eine geringere Reaktivität als die iodierten Aniline auf, weshalb eine

ausgiebige Optimierung der Reaktionsbedingungen nötig war, um gute Ausbeuten zu erzielen. Unter Verwendung des elektronenreichen Phosphinliganden $P(t\text{-Bu})_3$ bzw. dem Palladiumkomplex $Pd[P(t\text{-Bu})_3]_2$ konnten sie bereits bei $60\text{ }^\circ\text{C}$ diverse Tryptophane **I³** in guten Ausbeuten erhalten. Die Methode erlaubt außerdem den Aufbau von Azaindolen oder Benzofuranen aus den entsprechenden Vorstufen. Zusätzlich konnten in Dipeptide oder Diketopiperazine eingebaute Propargylglycin-Einheiten zu den entsprechenden Tryptophanen umgesetzt werden. Zur Demonstration der Nützlichkeit dieser Methode synthetisierten Reisman *et al.* den Naturstoff (*-*)-Aspergilazin A aus dem Biarylamin **N¹** und einem Überschuss an Diketopiperazin **H⁵** in nur zwei Stufen (Schema 2.19 b).

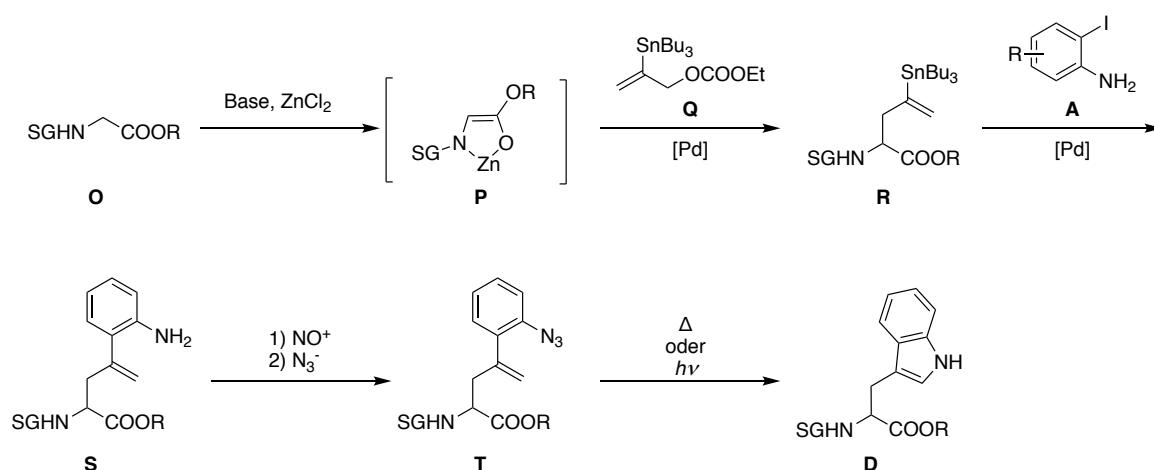


Schema 2.19. a. Tryptophansynthese nach Reisman *et al.*; R = Me, NHAc, OMe, F, Cl, Br, F, NO₂, CN, Bpin; b. Synthese von Aspergilazin nach Reisman *et al.*^[111]

2.3.3. Ausgehend von stannylierten Allylglycinen

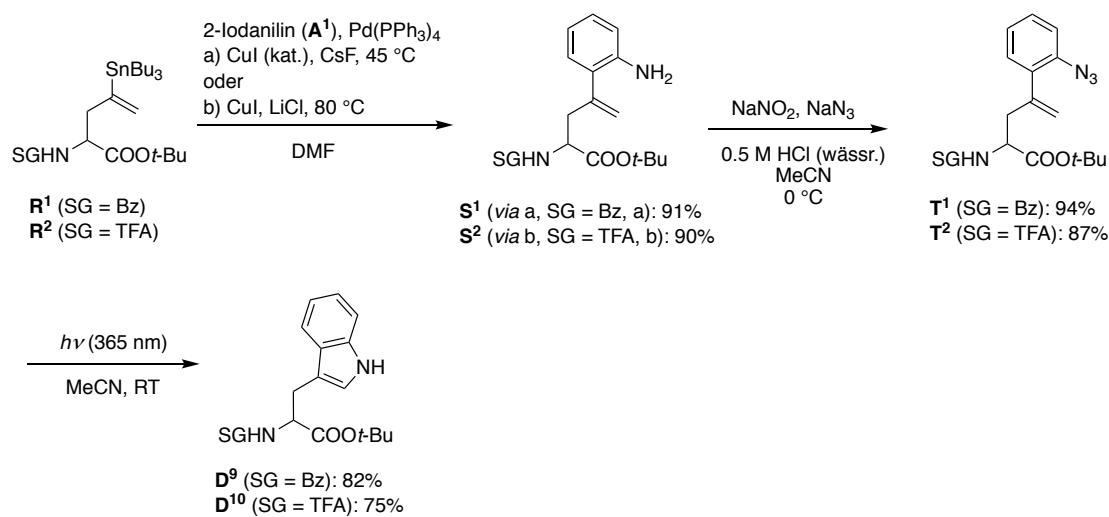
Als Grundlage der in dieser Arbeit durchgeführten Tryptophansynthesen dient eine im Rahmen der Masterarbeit in der Arbeitsgruppe von Uli Kazmaier entwickelte Methodik ausgehend von stannylierten Allylglycinen.

Die Methode greift auf stannylierte Aminosäuren vom Typ **R** zurück, die mittels allylischer Alkylierung in nur einem Schritt aus geschütztem Glycin zugänglich sind (Schema 2.20).^[112] Der Glycinester **O** wird dazu mit einer starken Base und $ZnCl_2$ in das chelatisierte Esterenolat **P** umgewandelt, das in einer Pd-katalysierten allylischen Alkylierung mit dem stannylierten Carbonat **Q** umgesetzt wird. Auf diese Weise sind stannylierte Aminosäuren vom Typ **R** in sehr guten Ausbeuten zugänglich. Zur Synthese von Tryptophanen wurde eine modifizierte Version der von Sundberg 1969 entwickelten Indolsynthese angewandt.^[113] Dabei werden *o*-Azidostyrole unter Pyrolyse- oder Photolysebedingungen in die entsprechenden Nitrene umgewandelt, die durch Insertion in eine vinylische C–H-Bindung die Indolderivate liefern. *o*-Iodierte Aniline (**A**) sollten demnach an **R** geknüpft werden, wodurch die Anilin-Aminosäuren **S** erhältlich wären. Nach Sandmeyer-artiger Azidierung sollten die Azide **T** zu den Indolen **D** cyclisiert werden (Schema 2.20).



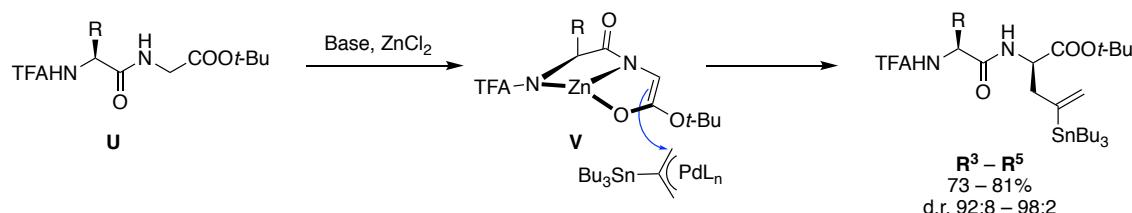
Schema 2.20. Prinzip der Indolsynthese ausgehend von stannylierten Allylglycinen.^[114]

Die Indolsynthese wurde zunächst ausgehend von den TFA- bzw. Bz-geschützten Glycinestern **O¹** und **O²** durchgeführt.^[114] Nach der allylischen Alkylierung zu **R¹** bzw. **R²** wurde die Stille-Kupplung mit 2-Iodanilin **A¹** optimiert (Schema 2.21). Bedingungen von Baldwin *et al.*, unter Verwendung katalytischer Mengen an Kupfer und CsF,^[115] lieferten nur für Bz-geschütztes **R¹** gute Ausbeuten. Für **R²** (SG = TFA) musste auf CsF verzichtet werden, da vermutlich unter Deprotonierung des TFA-Amids HF gebildet wird, welches zur Protodesstannylierung des Substrats führt. Als optimal für TFA-geschützte Aminosäuren erwies sich eine abgewandelte Methode von Corey *et al.*, bei der LiCl und CuCl im Überschuss verwendet werden.^[116] Unter Einsatz von jeweils 2.0 Äq. LiCl und CuI in DMF bei 80 °C konnte das Anilin **S²** in sehr guter Ausbeute erhalten werden. Die Diazotierung und Azidierung wurde in einem Gemisch aus wässriger HCl und MeCN mit NaNO₂ und NaN₃ durchgeführt, wodurch die Azide **T¹** bzw. **T²** erhalten wurden. Es stellte sich heraus, dass diese Azide durch längeres Lagern unter Laborlicht schon zum Teil in die Tryptophane **D** umgewandelt wurden. Folglich wurden sie mit einer UV-LED bei einer Wellenlänge von 365 nm bestrahlt, wodurch die Tryptophane **D⁹** bzw. **D¹⁰** in guten Ausbeuten von 82 bzw. 75% erhalten wurden. Mittels dieser Methodik konnten verschiedene Substituenten in die Tryptophane eingebaut werden, darunter z.B. Methyl-, Methoxy- und Chlorsubstituenten.



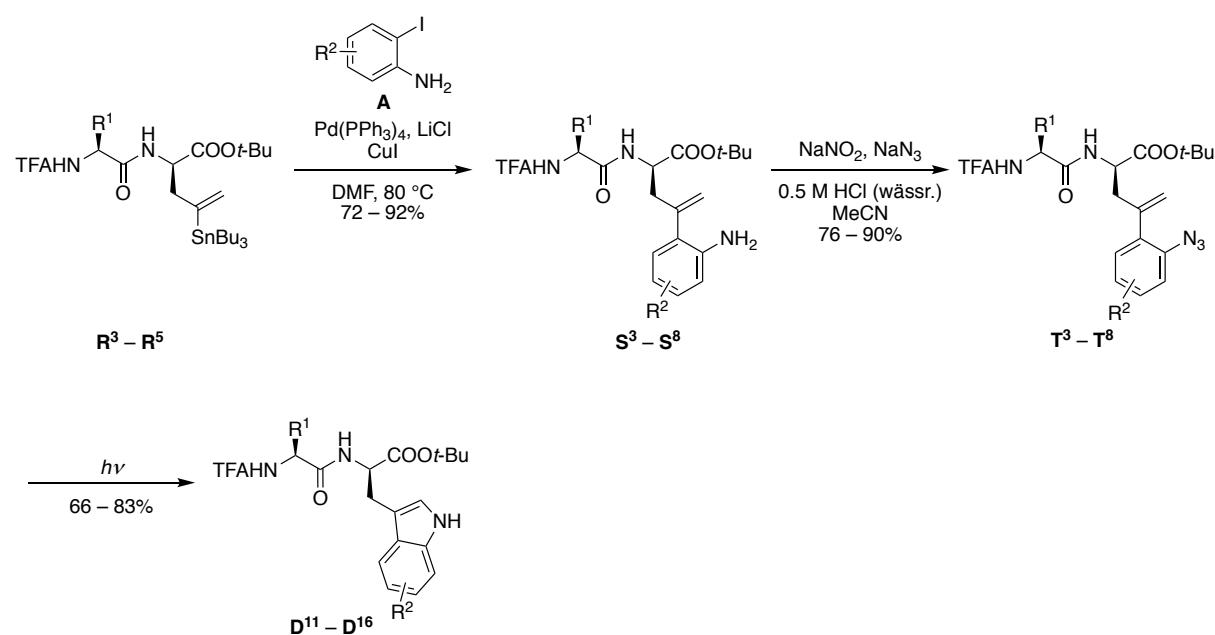
Schema 2.21. Synthese von racemischen Tryptophanen ausgehend von stannylierten Allylglycinen.^[114]

Um die Tryptophan-Einheiten auch stereoselektiv aufzubauen zu können, wurde auf eine Methode von Kazmaier und Deska zurückgegriffen.^[117] Esterenolate, die aus Dipeptiden des Typs U gebildet und mit $ZnCl_2$ chelatisiert werden, können mit guten Diastereoselektivitäten mit Elektrophilen umgesetzt werden (Schema 2.22). Vermutlich koordiniert das Peptid so an das Zinkatom, dass das bicyclische System V entsteht, dessen Oberseite von der Seitenkette (R) der zweiten Aminosäure abgeschirmt wird.^[118] Werden die Dipeptide U unter Pd-Katalyse mit dem stannylierten Carbonat Q umgesetzt, werden die Zinnorganyle $R^3 - R^5$ folglich in sehr guten Diastereoselektivitäten erhalten. Dabei induzieren (S)-Aminosäuren eine (R)-Konfiguration und umgekehrt. Kazmaier und Deska konnten zeigen, dass die stannylierten Peptide $R^3 - R^5$ sich mit verschiedenen Substraten in Stille-Kupplungen und nach Zinn-Iod-Austausch auch in anderen Kreuzkupplungen, darunter Sonogashira-, Negishi- und carbonylierende Kreuzkupplungen, einsetzen ließen.



Schema 2.22. Dipeptidallyierung nach Kazmaier und Deska:^[117] R = Me, Bn, CH₂O(Si(*t*-Bu)Ph₂).

Mit den stannylierten Peptiden **R**³ – **R**⁵ konnten anhand der neu entwickelten Methodik verschiedene D-Tryptophan-Derivate **D**¹¹ – **D**¹⁶ in guten Ausbeuten an den Dipeptiden aufgebaut werden (Schema 2.23).^[119] Dabei trat zu keinem Zeitpunkt eine Epimerisierung der Aminosäuren auf. Die Methodik ist folglich ausgezeichnet für die Modifikation von Dipeptid-Seitenketten geeignet und sollte sich auch für größere Peptide eignen. Es werden zwar verglichen mit der Larock-Methode mehr Stufen benötigt, jedoch werden nach der Belichtung direkt die ungeschützten Tryptophane erhalten.



Schema 2.23. Synthese von D-Tryptophanen ausgehend von stannylierten Dipeptiden;^[119] R¹ = Me, Bn, CH₂O(SiPh₂(t-Bu)); R² = H, CF₃, CH₃, COOEt.

2.4. Peptidmodifikationen

Natürlich vorkommende Peptide spielen eine wichtige Rolle in der menschlichen Physiologie, da sie die unterschiedlichsten Aufgaben, vor allem als Hormone, Wachstumsfaktoren, Neurotransmitter oder Signalmoleküle, übernehmen.^[120] Aufgrund ihres attraktiven pharmakologischen Profils und der oft guten Tolerierbarkeit und Wirksamkeit gelten sie als exzellenter Startpunkt für die Entwicklung neuer Therapeutika.^[121] Das Ziel bei der Entwicklung von Peptid-Therapeutika ist es, die Vorteile niedermolekularer Wirkstoffe, d.h. geringe Kosten, gute Membranpermeabilität, metabolische Stabilität und orale Bioverfügbarkeit mit denen von Protein-Wirkstoffen, d.h. gute Verträglichkeit, hohe Spezifität und Wirksamkeit, zu vereinen.^[120] Um dieses Ziel zu erreichen, ist es erstrebenswert, Peptide möglichst vielseitig modifizieren zu können. Der Aufbau von nicht-proteinogenen Aminosäuren und ihr Einbau in Peptide ist jedoch sehr zeitaufwändig und wenig effizient. In den letzten Jahrzehnten wurden deshalb verschiedene chemoselektive Methoden entwickelt, die die flexible und modulare Modifikation von bereits aufgebauten Peptiden ermöglichen.

Die Konjugation von Wirkstoffen oder anderen Gruppen stellt eine Möglichkeit dar, Peptide, die z.B. mittels Festphasensynthese aufgebaut wurden, zu modifizieren. Dazu existieren eine Vielzahl selektiver Methoden, welche die Konjugation an proteinogene Aminosäuren erlauben. Häufig werden dabei Cystein- und Lysin-Reste ausgenutzt.^[122] Zur Konjugation können auch nicht-kanonische Aminosäuren benutzt werden. Zum Beispiel können Propargylglycin enthaltende Peptide in Cu-katalysierten [2+3]-Cycloadditionen mit verschiedenen Aziden verknüpft werden.^[123,124]

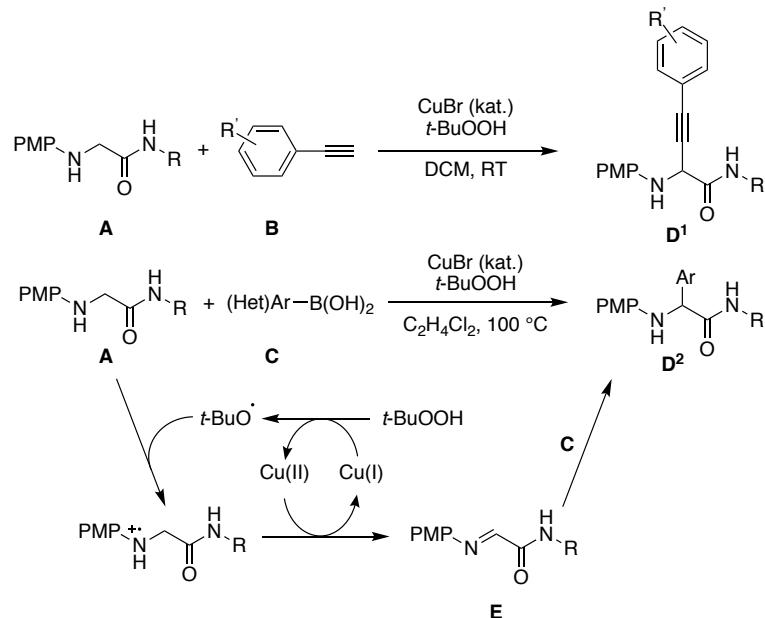
Neben Konjugations-Strategien wurden einige Methoden entwickelt, die direkt in die Grundstruktur des Peptids eingreifen. Dabei wird unterschieden zwischen den sogenannten Rückgrat-Modifikationen und Modifikationen der Seitenketten. Zu den Modifikationen des Rückgrats zählen die Alkylierung von Stickstoff-Atomen, die Thionierung von Carbonylfunktionen sowie die Modifikation des α-Kohlenstoffs.^[125] Im Folgenden soll auf moderne Methoden zur Manipulation des α-Kohlenstoffs sowie ausgewählter Seitenketten eingegangen werden, da diese die Modifikation geeigneter Naturstoff-Vorstufen zu einem späten Zeitpunkt der Synthese zulassen und somit die Einführung verschiedener Gruppen oder eine Veränderung der Peptidstruktur ermöglichen.

2.4.1. Modifikationen von Glycin-Einheiten

Die Manipulation von Glycin-Einheiten in Peptiden kann prinzipiell ausgehend von elektrophilen Dehydroglycin-Einheiten, neutralen Glycinradikalen oder nucleophilen Glycin-Enolaten ausgehen.^[125] Im Folgenden soll insbesondere auf Methoden eingegangen werden, die Dehydroglycine und Glycin-Enolate als reaktive Spezies verwenden und im Laufe des vergangenen Jahrzehnts (2008 – 2018) entwickelt wurden.

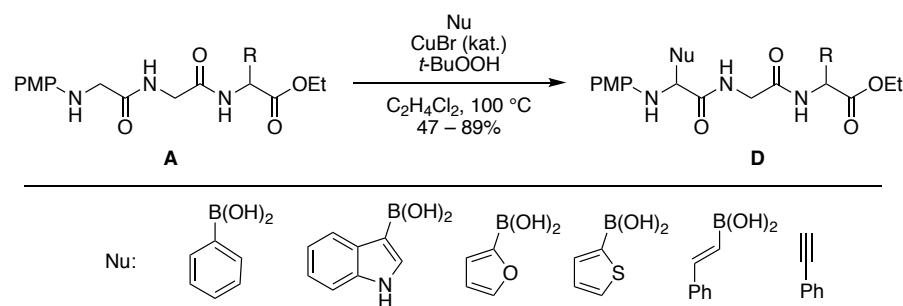
Die Erzeugung von elektrophilen Dehydroglycin-Einheiten erfolgt in der Regel *in situ*, oftmals wendend dazu Halogene (z.B. mittels *N*-Bromsuccinimid) am α-Kohlenstoff eingeführt.^[126] Ein neuerer Ansatz von Li *et al.* erzeugt die elektrophile Einheit *in situ* mittels katalytischer Mengen Cu(I)-Salze.^[127] Dazu wurden *N*-4-Methoxyphenyl-(PMP) substituierte Glycine **A** verwendet, die mit CuBr und *tert*-Butylhydroperoxid umgesetzt wurden. Durch die Zugabe von terminalen Alkinen **B** oder Arylboronsäuren **C** konnten die entsprechenden Alkinyl- bzw. Arylglycine **D**¹ bzw. **D**² erhalten werden (Schema 2.24). Es wurde vermutet, dass CuBr die

homolytische Spaltung von *t*-BuOOH unter Bildung eines Alkoxyradikals bewirkt.^[128] Dieses oxidiert anschließend die C–N-Bindung des Arylglycins zu einem Radikalkation. Das Radikal wird durch Cu(II) zum Dehydroglycin E oxidiert, welches anschließend mit der Boronsäure reagiert.



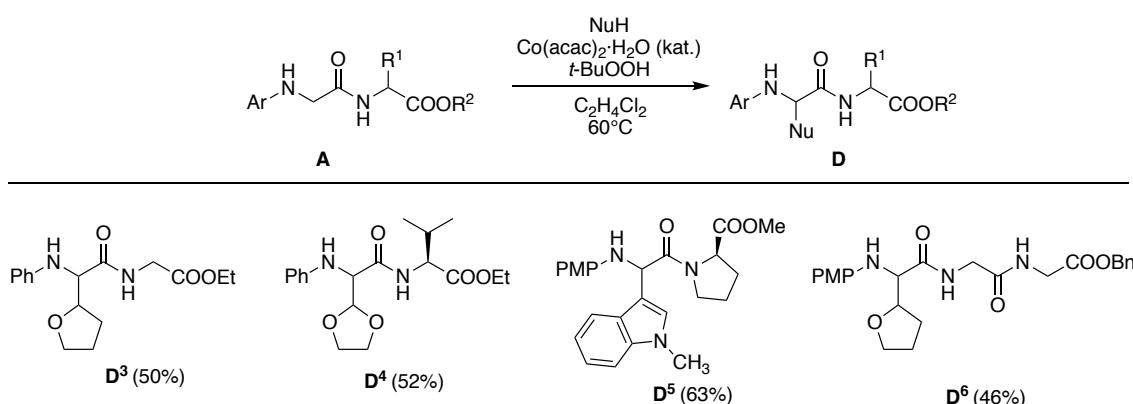
Schema 2.24. Alkylierung bzw. Arylierung von *N*-PMP-Glycinen^[127] sowie vorgeschlagener Mechanismus;^[128] PMP: *p*-Methoxyphenyl.

Die Reaktion konnte von Li *et al.* auch an Di- oder Tripeptiden angewandt werden, wobei selektiv die *N*-terminale *N*-Arylglycin-Einheit aryliert bzw. alkyliert wurde (Schema 2.25). Allerdings wurde keine Steuerung der Stereoselektivität durch die Seitenketten anderer Aminosäuren beobachtet, sodass diese Methode sich nicht zur stereoselektiven Peptidmodifikation eignet. Außerdem konnten elektronenarme Boronsäuren nicht zur Reaktion gebracht werden.



Schema 2.25. Arylierung/Alkylierung von Tripeptiden nach Li *et al.*; R = H, *i*-Bu, Me.^[127]

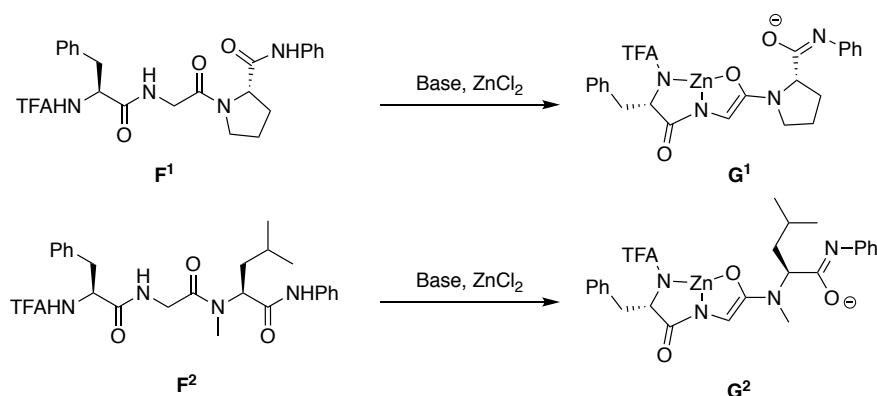
Basierend auf diesen Arbeiten veröffentlichten Correa *et al.* 2017 eine Methode, die Co(II)-Salze als Katalysator benutzt.^[129] Dabei wurden *N*-Arylglycine unter Einsatz von Co(acac)₂ und *t*-BuOOH mit cyclischen Ethern oder Indolen verknüpft. Die Autoren konnten zeigen, dass sich die Methode zur Modifikation kurzer Peptide eignet (Schema 2.26). Dabei wurden die neuen Reste racemisch eingeführt, bestehende Stereozentren im Peptid blieben jedoch erhalten. Correa *et al.* schlugen vor, dass die Reaktion im Fall der Indole über eine Iminiumion-Zwischenstufe verläuft, die Reaktion mit den cyclischen Ethern soll ausgehend von einer *tert*-Butylperoxy-Glycin-Zwischenstufe ablaufen.



Schema 2.26. Oxidative Kupplung von Glycin-haltigen Peptiden mit cyclischen Ethern oder Indolen nach Correa *et al.*^[129] acac: Acetylacetonat.

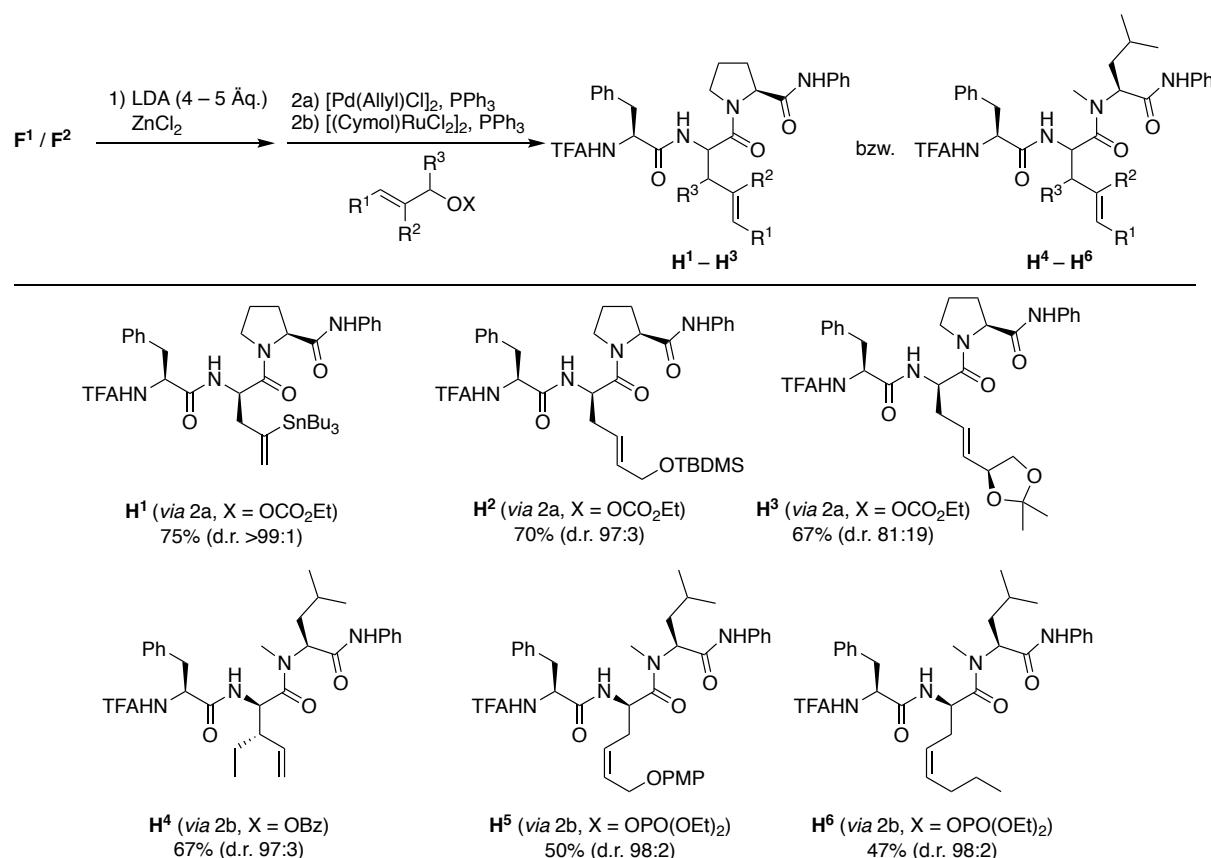
Neben der oxidativen Manipulation von Glycin-Einheiten stellt die Bildung von Glycinester- oder Amidenolaten durch Deprotonierung eine um einiges vielseitigere Methode dar, um aus Glycin-Einheiten in Peptiden verschiedene nicht-proteinogene Aminosäuren zu generieren. Die Enolate können entweder in Claisen-Umlagerungen oder mit verschiedenen Elektrophilen reagieren.

Die Arbeitsgruppe um Uli Kazmaier beschäftigt sich seit längerer Zeit mit der Chemie chelatisierter Enolate von Aminosäuren und Peptiden.^[130-135] Das Grundprinzip wurde in Kapitel 2.4 bereits am Fall von Dipeptiden erläutert, die Reaktionen können jedoch auch mit Tri- oder Tetrapeptiden an internen Glycin-Einheiten durchgeführt werden. Werden Tripeptide des Typs **F¹/F²** deprotoniert und mit ZnCl₂ umgesetzt, bilden sich die entsprechenden chelatisierten Amid-Enolate **G¹/G²** (Schema 2.27).



Schema 2.27. Glycin-haltige Peptide **F¹/F²** geeignet zur Bildung der chelatisierten Amid-Enolate **G¹/G²** nach Kazmaier *et al.*^[136,137]

Dabei ist grundlegend, dass der C-Terminus des Peptids als Amid geschützt ist, da der pK_s-Wert des benachbarten α-C-Hs nach Deprotonierung des Amid-N-Hs stark ansteigt und somit die Deprotonierung der terminalen Aminosäure verhindert wird. Um die Deprotonierung des Glycin-α-C-Hs zu ermöglichen, darf die auf das Glycin folgende Aminosäure demnach nicht über ein N-H verfügen, sie sollte also z.B. eine N-Methyl-Aminosäure oder Prolin sein.



Schema 2.28. Pd- und Ru-katalysierte Peptid-Allylierung nach Kazmaier *et al.*^[136,137]

Kazmaier *et al.* setzten die Peptide **F¹** und **F²** (Schema 2.27) in Pd-katalysierten allylischen Alkylierungen mit verschiedenen Allylsubstraten ein und konnten dadurch die Peptide **H¹ – H³** generieren (Schema 2.28).^[136,137] Neben der Vielseitigkeit der einsetzbaren Allylsubstrate sind die erreichten Diastereoselektivitäten wie bereits bei den Dipeptiden sehr hoch. Die dritte Aminosäure hat also keinen Einfluss auf den Angriff des Elektrophils am Amid-Enolat. Kazmaier und Bayer konnten weiterhin zeigen, dass sich Tripeptide auch in Ru-katalysierten allylischen Alkylierungen einsetzen lassen. Dadurch lassen sich aus verzweigten Allylsubstraten (R³ ≠ H) die verzweigten Produkte (**H⁴**) generieren und die Geometrie der Doppelbindung bleibt in den Produkten erhalten (**H⁵, H⁶**).

Ein weiteres eindrucksvolles Beispiel für Glycin-Enolat-basierte Peptidmodifikationen zeigten Kazmaier *et al.* im Rahmen der Totalsynthese der Miuraenamide A, D und E.^[138] Bei diesen Naturstoffen handelt es sich um cytostatisch wirkende Depsipeptide, die aus Myxobakterien isoliert wurden (Abb. 2.9).

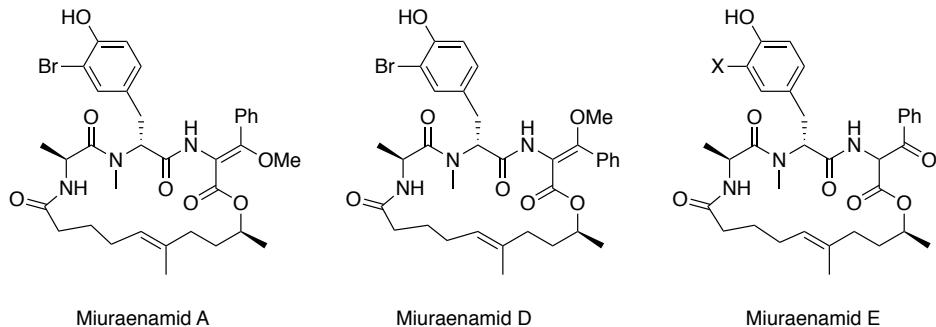
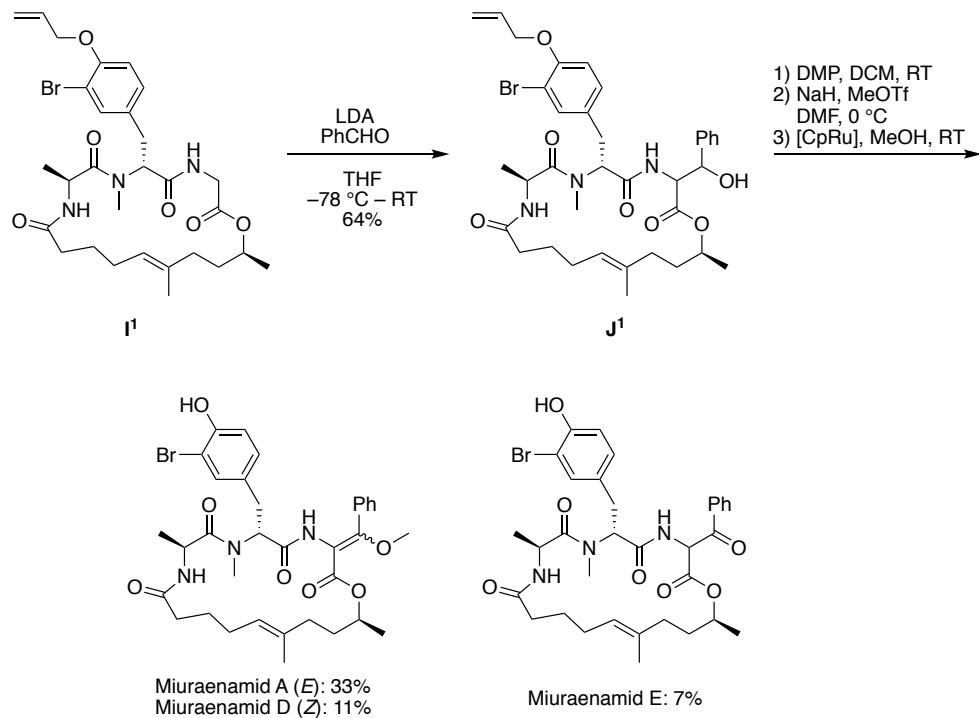


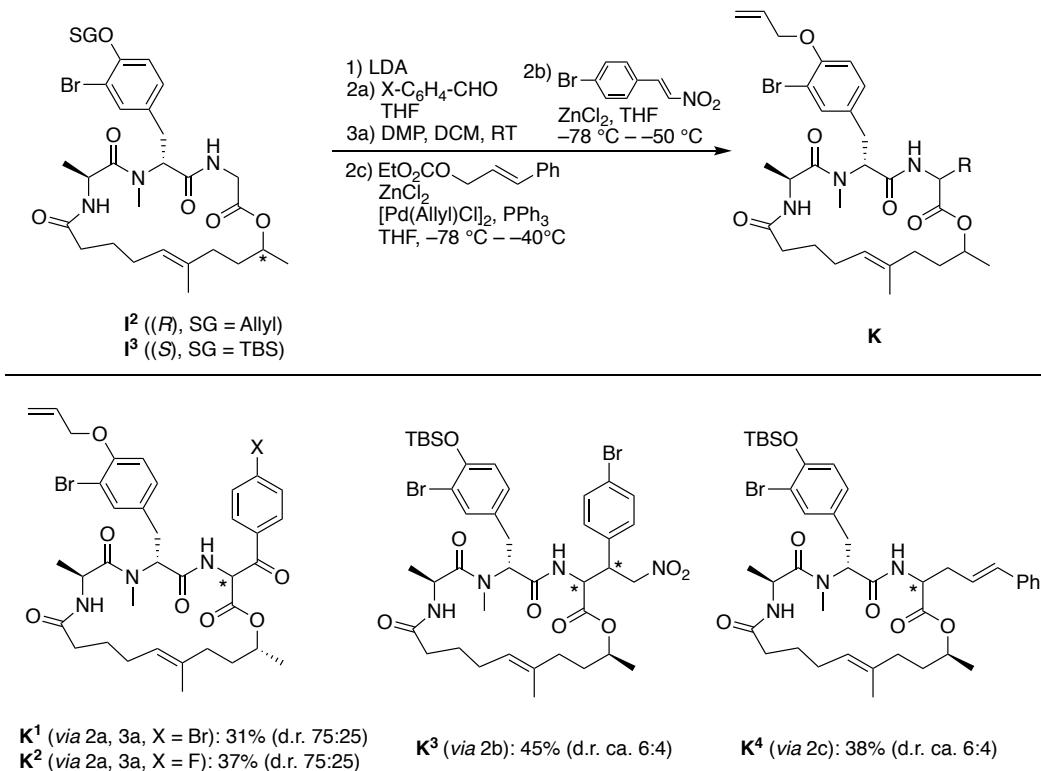
Abb. 2.9. Strukturen der Miuraenamide A, D und E.^[138]

Die Synthese der Naturstoffe gelang Kazmaier *et al.* aus einer gemeinsamen Vorstufe **I**¹. Nach Deprotonierung der Glycin-Einheit in **I**¹ konnte das entsprechende Li-Enolat mit Benzaldehyd in einer Aldol-Reaktion zu **J**¹ umgesetzt werden. Drei weitere Stufen führten zu den Naturstoffen Miuraenamid A, D und E, die sich mittels HPLC trennen ließen (Schema 2.29).



Schema 2.29. Synthese der Miuraenamide A, D und E aus gemeinsamer Vorstufe nach Kazmaier *et al.*;^[138] DMP: Dess-Martin-Periodinan; [CpRu]: [CpRu(MeCN)₃]PF₆.

Um zu zeigen, dass sich Vorstufen vom Typ **I** auch mit anderen Elektrophilen umsetzen lassen, wurde **I²** zum einen mit bromiertem bzw. fluoriertem Benzaldehyd umgesetzt und anschließend zu den β -Ketoestern **K¹** bzw. **K²** oxidiert (Schema 2.30). Des Weiteren konnte **I³** (mit TBS-geschütztem Phenol) in akzeptablen Ausbeuten in einer Nitro-Michael-Addition zu **K³** und in einer Pd-katalysierten allylischen Alkylierung zu **K⁴** umgesetzt werden.^[139] Dadurch konnte demonstriert werden, dass das Konzept der Peptimodifikation *via* Amid-Enolate sich eignet, um auf später Stufe Modifikationen an Naturstoff-Vorstufen durchzuführen.

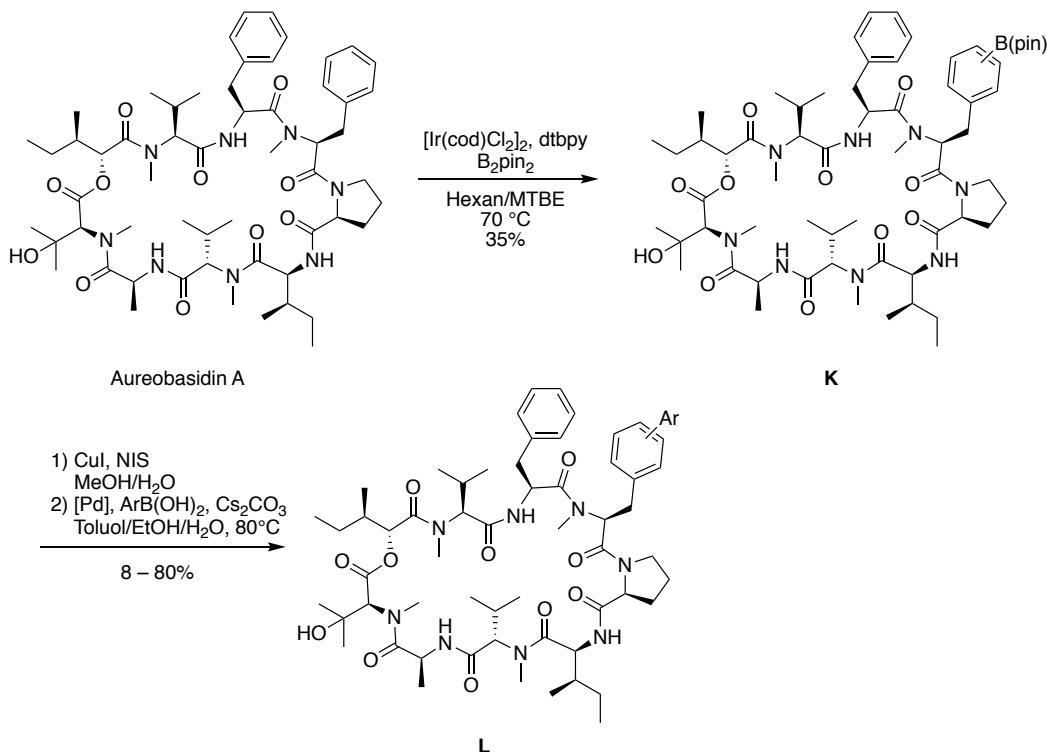


Schema 2.30. Umsetzung von Miuraenamid-Vorstufen **I²** und **I³** mit verschiedenen Elektrophilen.^[139]

2.4.2. Modifikationen mittels C–H-Aktivierung

Im vergangenen Jahrzehnt stellte sich die direkte Modifikation von C–H-Bindungen in Aminosäuren und Peptiden durch Übergangsmetalle als wertvolle Methode heraus, bei der im Gegensatz zu klassischen Kreuzkupplungsreaktionen auf eine Präfunktionalisierung der Substrate verzichtet werden kann. Es wurde bereits eine große Bandbreite an verschiedenen C–H-Funktionalisierungen von Aminosäuren veröffentlicht.^[128,140,141] Im Folgenden soll jedoch nur auf einige Berichte eingegangen werden, die die gezielte Modifikation von Peptiden erlauben.

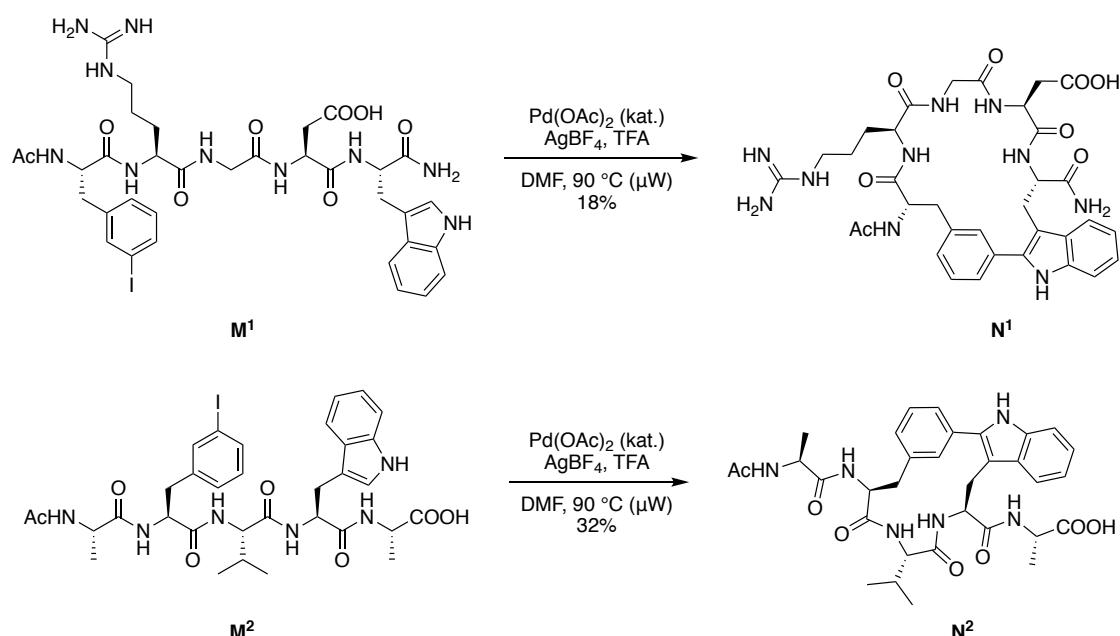
Elhammer *et al.* berichteten 2015 über die bemerkenswerte C(sp²)–H-Borylierung des natürlich vorkommenden, antifungal wirkenden cyclischen Peptids Aureobasidin A (Schema 2.31).^[142] Diese Arbeit beruht auf der Ir-katalysierten Borylierung aromatischer Seitenketten nach James *et al.*^[143] Die Borylierung von Aureobasidin A lieferte ein Gemisch der *meta*- und *para*-substituierten Boronsäureester **L** (*m/p*: 2:1). Aus sterischen Gründen wurde dabei selektiv nur eine der Phenylalanin-Einheiten funktionalisiert. Nach Umwandlung der Boronsäureester in die Aryliodide gefolgt von Suzuki-Kupplung mit verschiedenen Arylboronsäuren konnten die Biphenylderivate **M** in mäßigen Ausbeuten erhalten werden, die anschließend auf ihre antifungale Wirkung hin untersucht wurden.



Schema 2.31. C–H-Borylierung von Aureobasidin A nach Elhammer *et al.*;^[142] cod: 1,5-Cyclooctadienyl; MTBE: Methyl-*tert*-butylether; NIS: *N*-Iodosuccinimid.

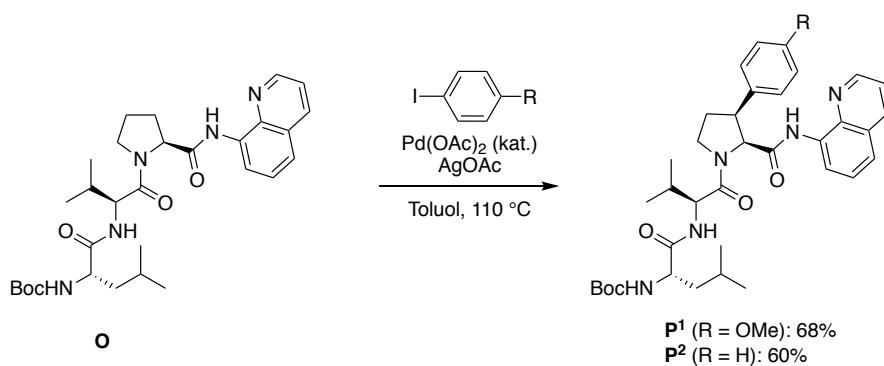
Ein weiteres Beispiel für die Aktivierung von C–H-Bindungen an sp²-hybridisierten Kohlenstoffen stellt die Synthese von geklammerten Peptiden nach Lavilla *et al.* dar.^[144] Bei sogenannten geklammerten Peptiden (*stapled peptides*) handelt es sich um Peptide, deren Seitenketten nicht durch amidische Bindungen sondern z.B. durch C–C-Bindungen cyclisiert sind. Die Peptide sollen deshalb stabilere Konformationen und verbesserte metabolische Stabilitäten aufweisen. Lavilla *et al.* machten sich zur Synthese geklammerter Peptide die Pd-katalysierte C–H-Arylierung von Tryptophanen zu Nutze.^[145] Sie konnten Peptide, die ein *meta*-iodiertes Phenylalanin und ein Tryptophan in einem Abstand von 2–3 Aminosäuren

enthielten (z.B. **M¹** und **M²**) unter Pd-Katalyse gezielt zu den geklammerten Peptiden (z.B. **N¹** und **N²**) umsetzen (Schema 2.32). Sie konnten außerdem demonstrieren, dass die geklammerten Peptide verglichen mit den linearen Varianten um ein Vielfaches stabiler gegenüber der Peptidase Chymotrypsin sind. Weiterhin eignet sich die Methode neben der intramolekularen Verknüpfung auch zur intermolekularen Konjugation von *m*-Iodphenylalanin-haltigen Peptiden mit Trp-haltigen Peptiden.



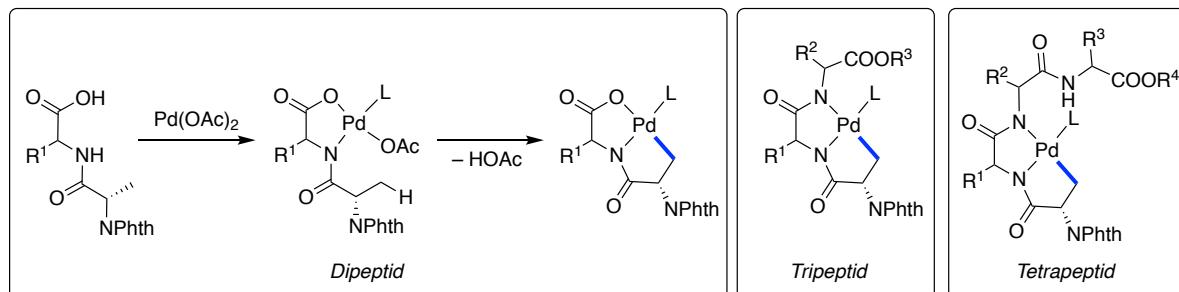
Schema 2.32. Cyclisierung von iodierten Phe- und Trp-haltigen Peptiden nach Lavilla *et al.*^[144]

Die Funktionalisierung von C(sp³)-H-Bindungen in Peptiden kann auf verschiedene Weisen gesteuert werden. Beispielsweise können Aminochinolin-Gruppen als Chelator und somit als dirigierende Gruppe für Pd-Komplexe dienen und dadurch die Regioselektivität der C-H-Aktivierung steuern.^[146] Kazmaier *et al.* zeigten dies an Prolin- bzw. Pipecolinsäure-haltigen Peptiden, die am C-Terminus mit Aminochinolin verknüpft sind.^[147] Beispielsweise konnte das Tripeptid **O** regioselektiv in der β-Position des Prolin veraryliert werden (Schema 2.33). Dabei bilden sich mit hoher Stereoselektivität die *syn*-konfigurierten Arylprolin-Derivate **P¹** bzw. **P²**.



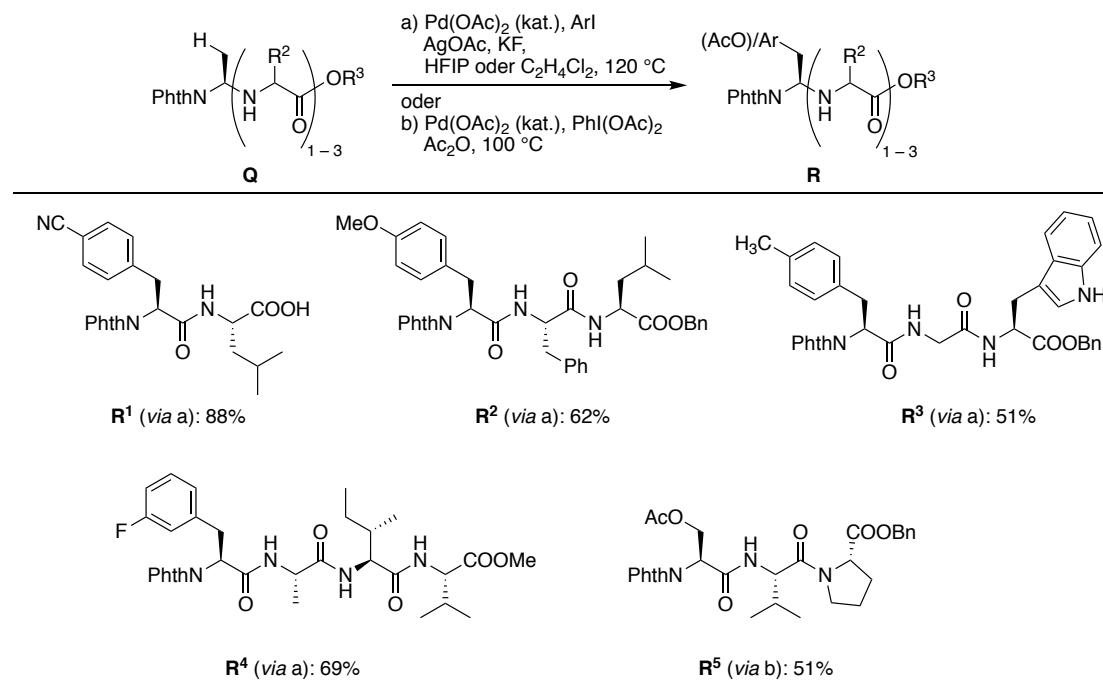
Schema 2.33. β-C(sp³)-H-Arylierung von Prolin-Peptiden nach Kazmaier *et al.*^[147]

Yu und Mitarbeiter berichteten 2014 über eine Methode zur C(sp³)-H-Aktivierung in Peptiden, bei der trotz des Verzichts auf dirigierende Gruppen selektiv die β-Position der N-terminalen Aminosäure in Di-, Tri- oder Tetrapeptiden funktionalisiert wird.^[148] Sie machten sich dabei die chelatisierende Wirkung von Peptiden an Übergangsmetallen zu Nutze (Schema 2.34). Durch die Koordination der Peptide an Palladium wird zum einen die Geschwindigkeit der C-H-Aktivierung beschleunigt, zum anderen wird sie so dirigiert, dass selektiv die N-terminalen Aminosäure in β-Position aktiviert wird. Dabei verwendeten Yu *et al.* jeweils N-terminal Phthaloyl-geschützte Peptide, im Fall von Dipeptiden die freien Carbonsäuren, für Tri- und Tetrapeptide die jeweiligen Ester, um eine selektive Chelatisierung zu gewährleisten.



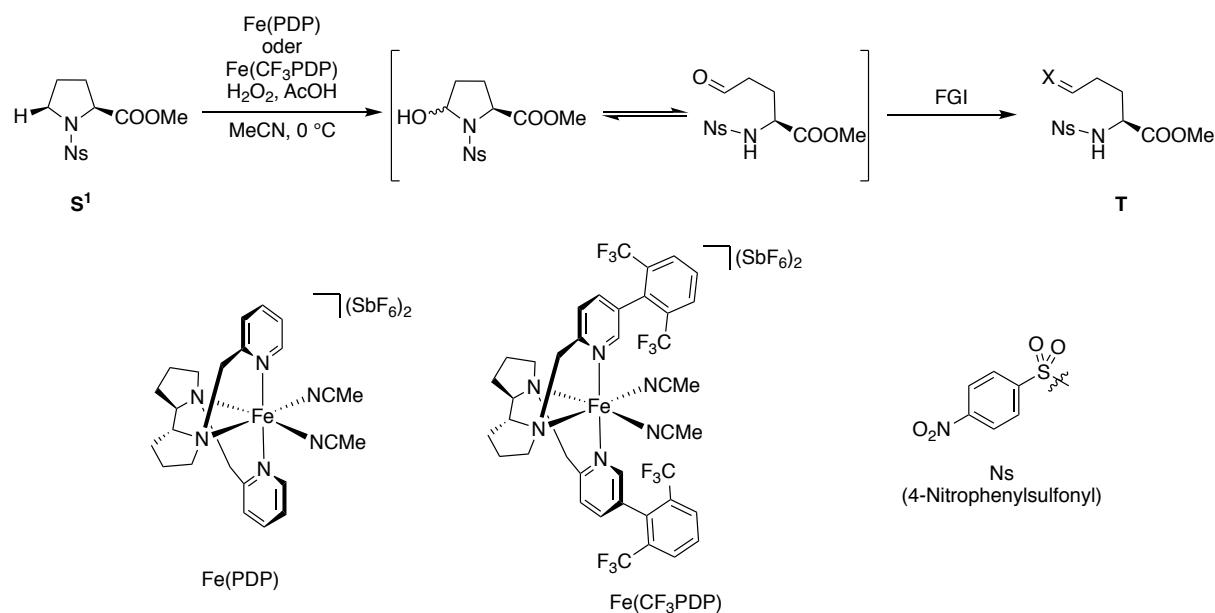
Schema 2.34. Chelatisierung von Pd(II) bei der C-H-Funktionalisierung von Di-, Tri- oder Tetrapeptiden nach Yu *et al.*^[148] Phth: Phthaloyl.

Nach diesem Prinzip konnten Yu *et al.* die Arylierung sowie Acetoxylierung einiger kurzkettiger Peptide bewerkstelligen (Schema 2.35). Als N-terminalen Aminosäuren konnten Alanin, Phenylalanin oder auch Cyclopropylaminosäuren eingesetzt werden. Als Arylsubstrate dienten sowohl elektronenreiche als auch elektronenarme Aryliodide. Im Fall der Acetoxylierung diente PhI(OAc)₂ als Oxidationsmittel und Ac₂O als Acetylierungsreagenz.



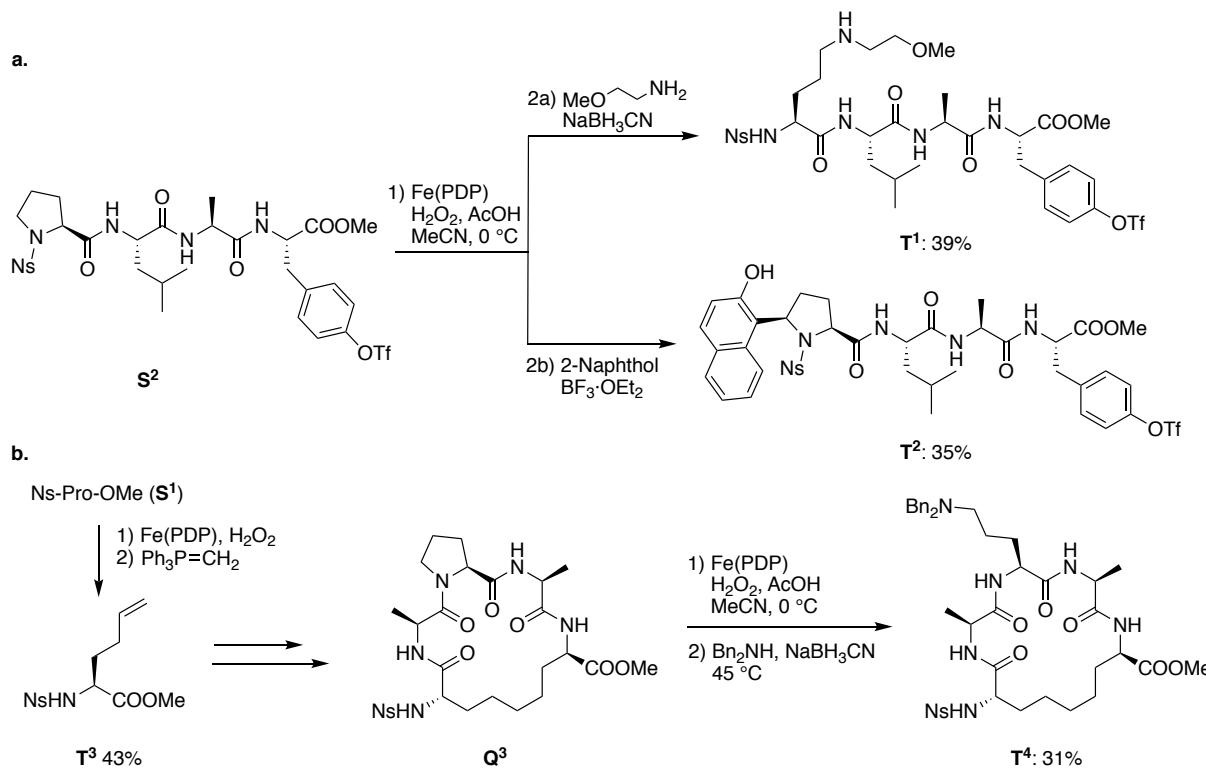
Schema 2.35. C(sp³)-H-Arylierung bzw. Acetoxylierung von Peptiden nach Yu *et al.*^[148] HFIP: Hexafluorisopropanol.

Ein weiteres bemerkenswertes Beispiel für die selektive C(sp³)–H-Aktivierung in Peptiden ist die von White *et al.* entwickelte selektive C–H-Oxidation von Prolin-Derivaten.^[149] Unter der Verwendung von Eisen-Komplexen und H₂O₂ konnten sie die Oxidation von 4-Nitrosulfonyl-(Ns) geschützten Prolin-Derivaten **S¹** zu 5-Hydroxyprolin-Derivaten bewerkstelligen (Schema 2.36). Die so generierten Halbaminale stehen mit dem offenkettigen δ-Oxoaminoäuren im Gleichgewicht, die White *et al.* für weitere Umsetzungen wie z.B. Oxidationen, Reduktionen, Wittig-Olefinierungen oder reduktive Aminierungen zu den funktionalisierten Produkten **T** nutzen konnten.



Schema 2.36. Prinzip der Fe-katalysierten oxidativen C–H-Aktivierung von Prolin-Derivaten nach White *et al.*; FGI: *functional group interconversion*.

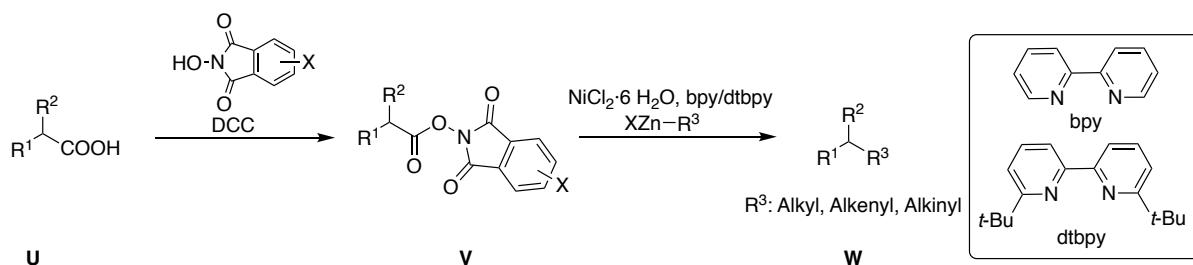
Diese oxidative C–H-Funktionalisierung erlaubte auch die Modifikation Prolin-haltiger Peptide. So konnten White *et al.* unter anderem das *N*-terminale Prolin in **S²** funktionalisieren (Schema 2.37 a). Nach Oxidation zum 5-Hydroxyprolin-Derivat konnten sie z.B. eine reduktive Aminierung zum Ornithin-Derivat **T¹** bewerkstelligen. Werden die Prolin-Derivate nach der Oxidation mit BF₃·OEt₂ umgesetzt, bildet sich ein Iminiumion, welches mit elektronenreichen Aromaten Friedel-Crafts-artige Alkylierungen eingehen kann. Das 5-arylierte Prolin-Derivat **T²** konnte von White *et al.* auf diese Weise aus **S²** durch Oxidation und Umsetzung mit 2-Naphthol in 35%-iger Ausbeute isoliert werden. In analoger Weise konnten White *et al.* zeigen, dass sich die Methode auch zur Funktionalisierung cyclischer Peptide eignet (Schema 2.37 b). Ns-Pro-OMe (**S¹**) wurde zunächst mittels der neu entwickelten Sequenz aus C–H-Oxidation gefolgt von Wittig-Olefinierung zum Homoallylglycin **T³** umgesetzt. Dieses wurde durch Knüpfung mit einem Tetrapeptid gefolgt von Ringschlussmetathese zum cyclischen Peptid **S³** umgesetzt. Durch die Sequenz aus C–H-Oxidation und reduktiver Aminierung konnte das cyclische Ornithin-Derivat **T⁴** erhalten werden. Die Autoren konnten somit zeigen, dass sich die Methode zur Funktionalisierung von linearen und cyclischen Peptiden eignet, welche *N*-terminale oder interne Prolin-Einheiten beinhalten.



Schema 2.37. a. C–H-Oxidation von *N*-terminalem Prolin gefolgt von Reduktiver Aminierung bzw. Friedel-Crafts-Alkylierung; **b.** Aufbau und C–H-Oxidation eines Prolin-haltigen Cyclopeptids nach White *et al.*^[149]

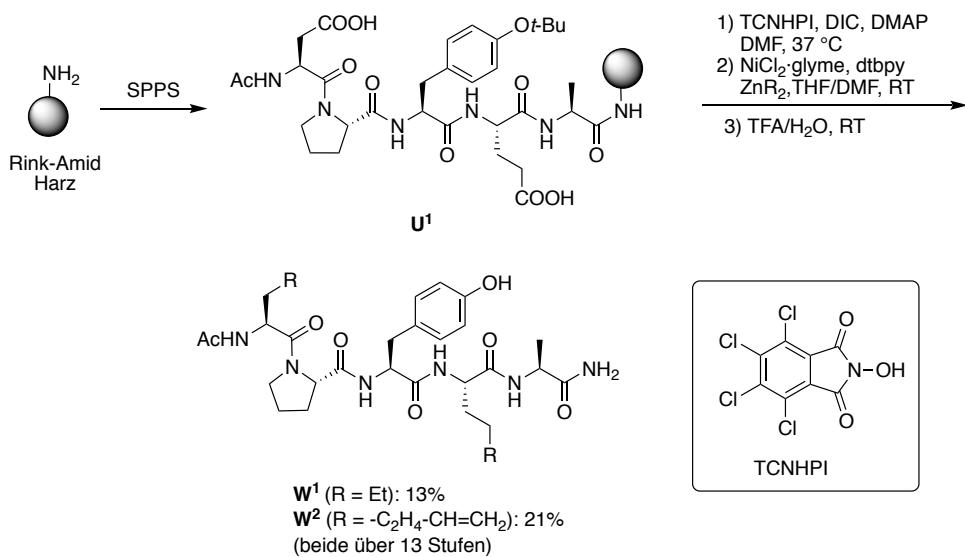
2.4.3. Decarboxylierende Kreuzkupplungen

Baran und Mitarbeiter beschrieben 2016 eine neuartige C–C-Kreuzkupplungsreaktion ausgehend von Carbonsäuren und Zinkorganylen.^[150] Die Kupplung beruht auf der Ni-katalysierten Decarboxylierung von sogenannten redox-aktiven Estern des Typs V, die aus den Carbonsäuren U zugänglich sind (Schema 2.38). Durch die Übertragung eines Elektrons auf den Hydrophthalimiderest V kommt es zur Fragmentierung unter Bildung eines Alkyradikals. Die Umsetzung mit einem Überschuss an Zinkorganylen und katalytischen Mengen an Ni(II)-Komplexen führt zur Bildung der Kupplungsprodukte W. Dieses Reaktionsprinzip konnten Baran *et al.* mit Alkyl-,^[150] Alkenyl-^[151] sowie Alkinylzinkreagenzien^[152] realisieren.



Schema 2.38. Decarboxylierende Kreuzkupplungen nach Baran *et al.*;^[150–152] DCC: Dicyclohexylcarbodiimid.

Die Reaktion eignet sich aufgrund der milden Bedingungen auch zur Modifikation von Asp- oder Glu-Seitenketten in Peptiden. Um dies zu demonstrieren, synthetisierten Baran *et al.* verschiedene Peptide *via* SPPS und setzten sie an der Festphase gemäß der sp³–sp³-Kreuzkupplung um.^[150] Beispielsweise konnte ein Glu- und Asp-enthaltendes Pentapeptid an diesen beiden Einheiten mit TCNHPI (*N*-Hydroxytetrachlorphthalimid) aktiviert und mit Diethyl- oder Di(but-3-en-1-yl)zink verknüpft werden (Schema 2.39). Nach Abspaltung vom Harz wurden so die modifizierten Pentapeptide in Gesamtausbeuten von 13% bzw. 21% über 13 Stufen erhalten.



Schema 2.39. Decarboxylierende sp³–sp³-Kreuzkupplung an einem Festphase-gebundenen Pentapeptid nach Baran *et al.*;^[150] TCNHPI: *N*-Hydroxytetrachlorphthalimid; glyme: 1,2-Dimethoxyethan.

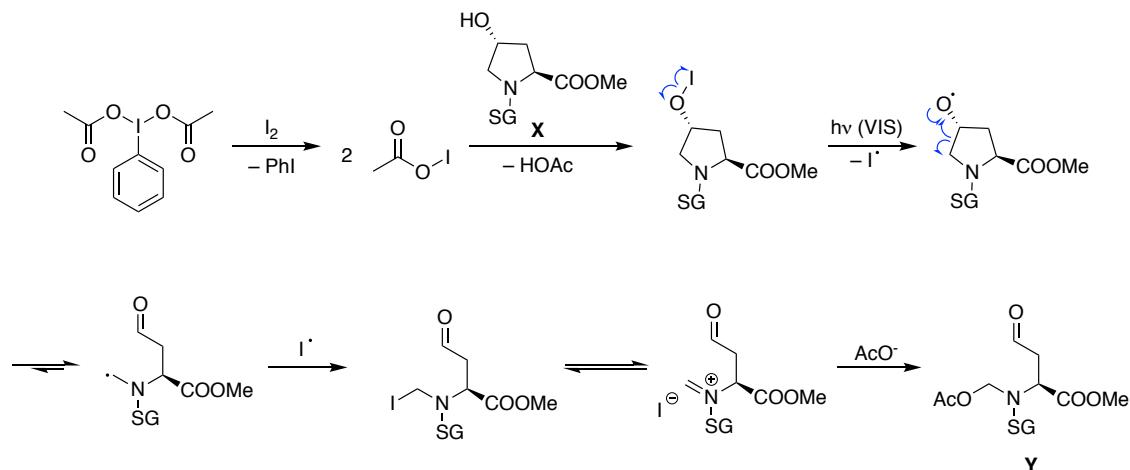
In darauf folgenden Arbeiten berichteten Baran *et al.*, dass sich das Reaktionsprinzip auch auf Alkenyl- und Alkinylspezies erweitern lässt. Das Tetrapeptid **U²** konnte in Lösung mit TCNHPI aktiviert und *in situ* mit verschiedenen Alkenylzinkreagenzien zu **W³** bzw. **W⁴** verknüpft werden (Schema 2.40).^[151] Durch den Einsatz eines Ethinylzinkreagenzes konnte das Homopropargylglycin-Derivat **W⁵** erhalten werden. Die Methode eignet sich folglich ausgezeichnet zur modularen Kreuzkupplung an Asp- oder Glu-Seitenketten.



Schema 2.40. Decarboxylierende Alkenylierung bzw. Alkylierung von Peptiden nach Baran *et al.*^[151,152]

2.4.4. Modifikationen von Hydroxyprolin-Einheiten

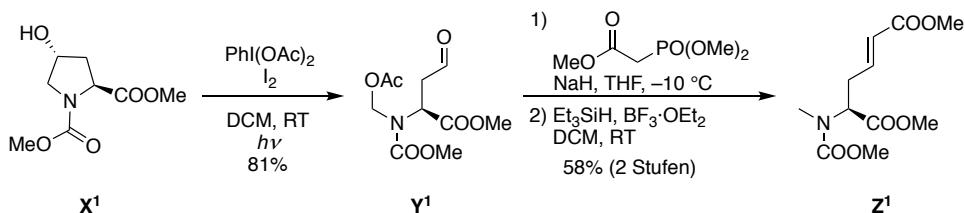
Boto und Romero-Estudillo beschrieben 2013 eine Methode, mit welcher L-Hydroxyprolin-(Hyp-) Derivate (**X**) unter Erhalt der Konfiguration in *N*-substituierte Aspartat-Semialdehyde **Y** überführt werden können (Schema 2.41).^[153] Dabei kommen als Reagenzien lediglich Iod und Diacetoxyiodbenzol unter Bestrahlung mit sichtbarem Licht zum Einsatz. Ein möglicher Mechanismus dieser Reaktion ist in Schema 2.40 dargestellt.



Schema 2.41. Möglicher Mechanismus der oxidativen Spaltung von Hydroxyprolin-Derivaten nach Boto und Romero-Estudillo.^[153]

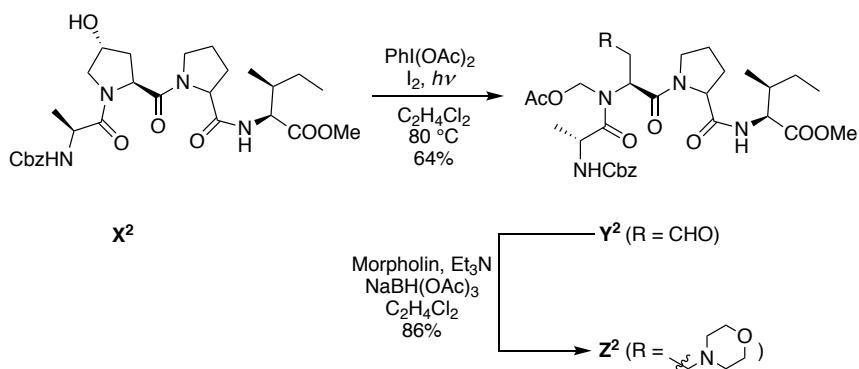
Zunächst kommt es zur Bildung von Acetylhypoiidot (AcOI) ausgehend $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ und Iod (Schema 2.41). Diese Spezies kann nun unter Abspaltung von Essigsäure mit der OH-Gruppe des Hydroxyprolins **X** reagieren, wodurch ein Alkylhypoiidot (RO-I) gebildet wird.^[154] Alkylhypohalogenite weisen generell sehr geringe Bindungsdissoziationsenergien auf,^[155] sodass es bereits durch Einstrahlung von sichtbarem Licht zur homolytischen Spaltung der O-I-Bindung und somit der Bildung eines Alkoxyradikals kommt. Dieses Prolin-Oxyradikal zerfällt in einer β -Spaltung unter Bildung eines C-Radikals, welches durch Hyperkonjugation mit dem p-Orbital des benachbarten Stickstoff-Atoms stabilisiert wird. Deshalb ist davon auszugehen, dass die Spaltung des instabilen Alkoxyradikals sehr schnell geschieht und die Rückreaktion nur eine untergeordnete Rolle spielt. Das Alkyradikal geht anschließend eine Addition mit einem Iodradikal ein, wodurch intermediär ein α -iodiertes Amin entsteht, welches sehr reaktiv ist und mit dem entsprechenden Iminiumion im Gleichgewicht steht. Der Angriff eines Acetats liefert das isolierbare Produkt **Y**. In diesem Produkt sind sowohl ein Aldehyd als auch ein N,O-Acetal enthalten, die für weitere Umsetzungen genutzt werden können.

Da zu keinem Zeitpunkt der Reaktion ein Radikal am α -Zentrum der Aminosäure sitzt, bleibt die Konfiguration der eingesetzten Aminosäuren erhalten. Die von Boto und Romero-Estudillo untersuchten Folgereaktionen der so erhaltenen Aldehyde umfassten unter anderem reduktive Aminierungen, Reduktionen und Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinitionen.^[153,156] So konnte das Spaltprodukt **Y**¹ durch Olefinierung gefolgt von Reduktion mit Et_3SiH und $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ in die entsprechende N-methylierte Aminosäure **Z**¹ umgewandelt werden (Schema 2.42).



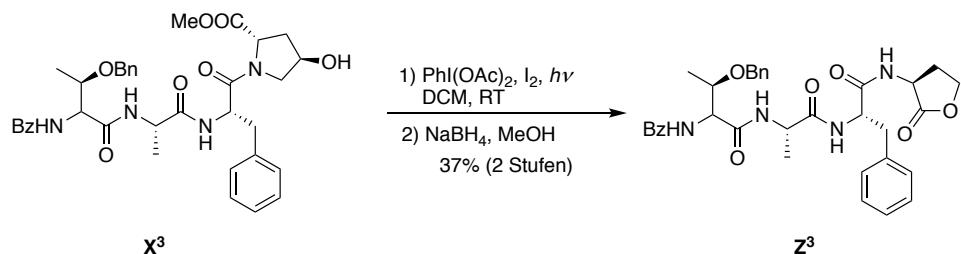
Schema 2.42. Oxidative Spaltung von Hydroxyprolin sowie anschließende Olefinierung und Reduktion nach Boto und Romero-Estudillo.^[153]

Die oxidative Spaltung eignet sich aufgrund der milden Bedingungen auch zur Modifikation von Peptiden, sodass z.B. das Tetrapeptid **X²** zunächst selektiv gespalten und anschließend in einer reduktiven Aminierung mit Morpholin zu **Z²** umgesetzt werden konnte (Schema 2.43).



Schema 2.43. Oxidative Spaltung eines Hyp-haltigen Tetrapeptids gefolgt von reduktiver Aminierung nach Boto und Romero-Estudillo.^[153]

Nach der Spaltung der Hydroxyprolin-Einheit ist außerdem eine reduktive Lactonisierung des Produkts möglich (Schema 2.44). So konnten Boto und Romero-Estudillo das Tetrapeptid **X³** in einer Sequenz aus oxidativer Spaltung und Reduktion mit NaBH₄ in das γ -Lacton **Z³** überführen.^[153] Das N,O-Acetal wird dabei durch Solvolyse in Methanol gespalten und der Aldehyd zum primären Alkohol reduziert, welcher intramolekular am Methylester angreift. Die oxidative Spaltung von Hydroxyprolin-Derivaten lässt folglich diverse Modifikationen an Peptiden unter milden Bedingungen zu.



Schema 2.44. Oxidative Spaltung gefolgt von Reduktion eines Hyp-haltigen Tetrapeptids nach Boto und Romero-Estudillo.^[153]

3. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

3.1.	Problemstellung	53
3.2.	Retrosynthetische Überlegungen	54
3.3.	Versuche zur Seyferth-Gilbert-Reaktion an Aminosäuren und Peptiden	55
3.3.1.	Ausgehend von Hydroxyprolin-Derivaten.....	55
3.3.2.	Ausgehend von Allylglycin.....	57
3.4.	Synthese der Tripeptidbausteine	58
3.4.1.	Synthese von Propargylglycin ausgehend von Serin.....	58
3.4.2.	Synthese von Tripeptid A.....	60
3.4.3.	Synthese von Tripeptid B.....	62
3.5.	Synthese und Konfigurationsrevision von Keramamid L	64
3.5.1.	Synthese des stannylierten Cyclopeptids	64
3.5.2.	Synthese der vorgeschlagenen Struktur von Keramamid L	68
3.5.3.	Konfigurationsrevision von Keramamid L.....	72
3.6.	Synthese und Konfigurationsrevision von Keramamid A	80
3.7.	Herstellung synthetischer Keramamid-Derivate	85
3.8.	Synthese und Konfigurationsrevision von Mozamid A	87
3.8.1.	Synthese der vorgeschlagenen Struktur	87
3.8.2.	Konfigurationsrevision von Mozamid A	89

3.1. Problemstellung

Die Naturstoffe Keramamid A (**1**),^[1] Keramamid L (**2**)^[2] sowie Mozamid A (**3**, Abb. 3.1)^[3] sollten im Rahmen dieser Arbeit totalsynthetisch hergestellt werden. Da es sich dabei um die ersten Totalsynthesen dieser Moleküle handelte, sollten außerdem ihre vorgeschlagenen Strukturen verifiziert werden. Da bereits die Strukturen der Brunsvicamide A und B^[54] sowie Konbamid^[71] falsch aufgeklärt wurden, bestand die Möglichkeit, dass die Strukturaufklärung von **1 – 3** ebenfalls fehlerbehaftet war. Falls sich die synthetischen Moleküle also von den natürlichen unterscheiden sollten, sollten die Unterschiede genau analysiert und ihre tatsächlichen Strukturen mittels Totalsynthese identifiziert werden.

Ein weiteres Ziel stellte außerdem die Bereitstellung von ausreichenden Mengen von **1 – 3** dar, um eine eingehende biologische Evaluation zu ermöglichen. Von besonderem Interesse ist hier Mozamid A, für das noch keine biologischen Eigenschaften beschrieben wurden.

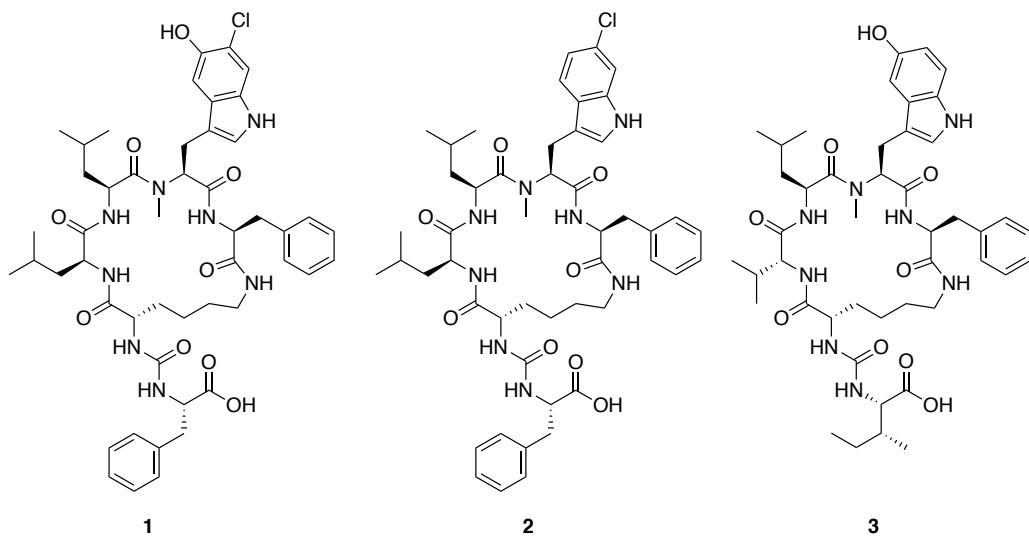


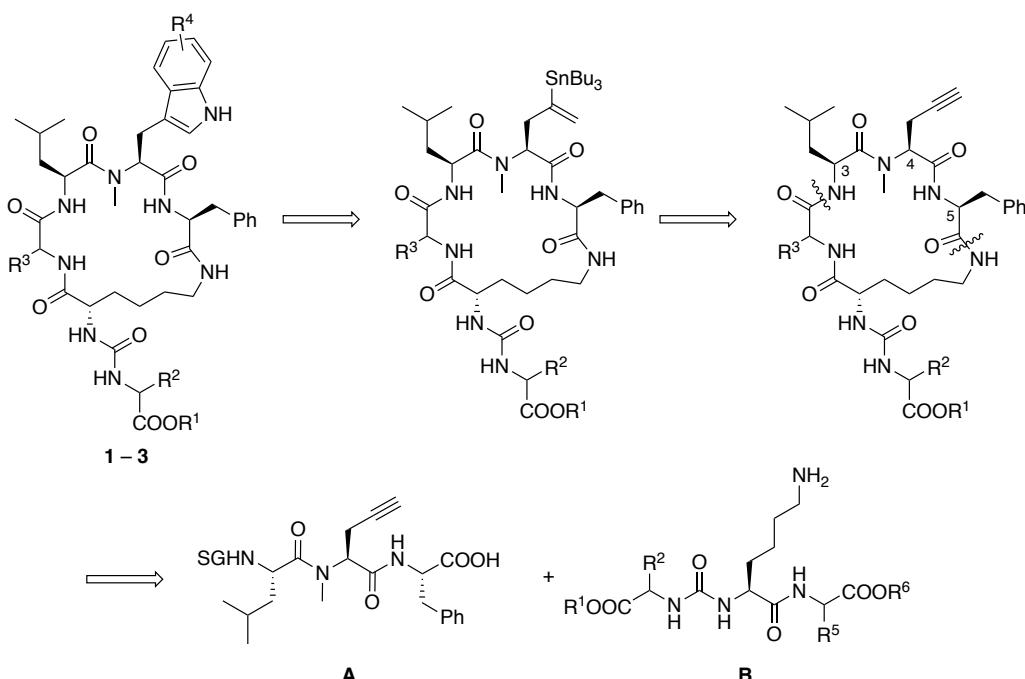
Abb. 3.1. Angenommene Strukturen von Keramamid A (**1**),^[1] Keramamid L (**2**)^[2] und Mozamid A (**3**).^[3]

In diesem Rahmen sollte eine neue synthetische Methodik entwickelt werden, die einen effizienten Zugang zu Tryptophan-haltigen Anabaenopeptin-artigen Peptiden schafft, sodass z.B. auch Psymbamid A^[53] oder Konbamid^[41] über diese Route hergestellt werden könnten.

Da sich die Keramamide A und L lediglich in einer OH-Gruppe an der Tryptophan-Einheit unterscheiden, schien es naheliegend anzunehmen, dass die unterschiedlichen biologischen Eigenschaften der Moleküle auf diese Funktionalität zurückzuführen sind. Da die Arbeitsgruppe von Uli Kazmaier sich seit geraumer Zeit mit der Synthese und der Modifizierung peptidischer Naturstoffe,^[157–160] speziell zur Bereitstellung synthetischer Naturstoffderivate,^[138,161,162] beschäftigt, sollte eine flexible Totalsynthese dieser Naturstoffe entwickelt werden. Speziell sollte die Indoleinheit mittels der im Rahmen der Masterarbeit entwickelten Sequenz^[114,119] möglichst spät in der Synthese am cyclischen Peptid aufgebaut werden. Sollte dies gelingen, wäre ein weiteres Ziel dieser Arbeit die Synthese synthetischer Derivate. Dies wäre zum einen ein *proof of concept* der Tryptophansynthese an cyclischen Peptiden; zum anderen könnten so Naturstoffderivate hergestellt werden, die zur Herleitung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen dienen könnten.

3.2. Retrosynthetische Überlegungen

Bei der retrosynthetischen Zerlegung der Naturstoffe wurde zunächst die Indoleinheit gemäß der zuvor entwickelten Methode zur Herstellung von Indol- und Tryptophanderivaten^[114,119] (vgl. Kapitel 2.3.3) zerlegt (Schema 3.1). Dabei ergeben sich nach photochemischer Nitren-C-H-Insertion, Azidierung und Stille-Kupplung stannylierte Cyclopeptide als Schlüsselintermediate der Synthese.



Schema 3.1. Retrosynthetische Analyse der Anabaenopeptin-artigen Peptide 1 – 3.

Der Organozinnrest kann in diesem Fall nicht durch eine allylische Alkylierung eines Peptidenolats eingeführt werden, da die stereochemischen Gegebenheiten dies nicht zulassen; da ein L-konfiguriertes stannyliertes Allylglycin generiert werden soll, müsste die flankierende Aminosäure D-konfiguriert sein.^[117,163] Im Fall der Anabaenopeptin-artigen Peptide sind jedoch beide flankierenden Aminosäuren L-konfiguriert. Außerdem kann an der N-methylierten Aminosäure in Position 4 kein Chelatkomplex gebildet werden. Folglich wurde die Einführung des Organozinnrestes am Cyclopeptid geplant. Dies sollte mittels einer Übergangsmetallkatalysierten Hydrostannylierung bewerkstelligt werden. Als Ausgangsmaterial dieser Reaktion ergibt sich ein N-Methyl-L-Propargylglycin enthaltendes cyclisches Peptid.

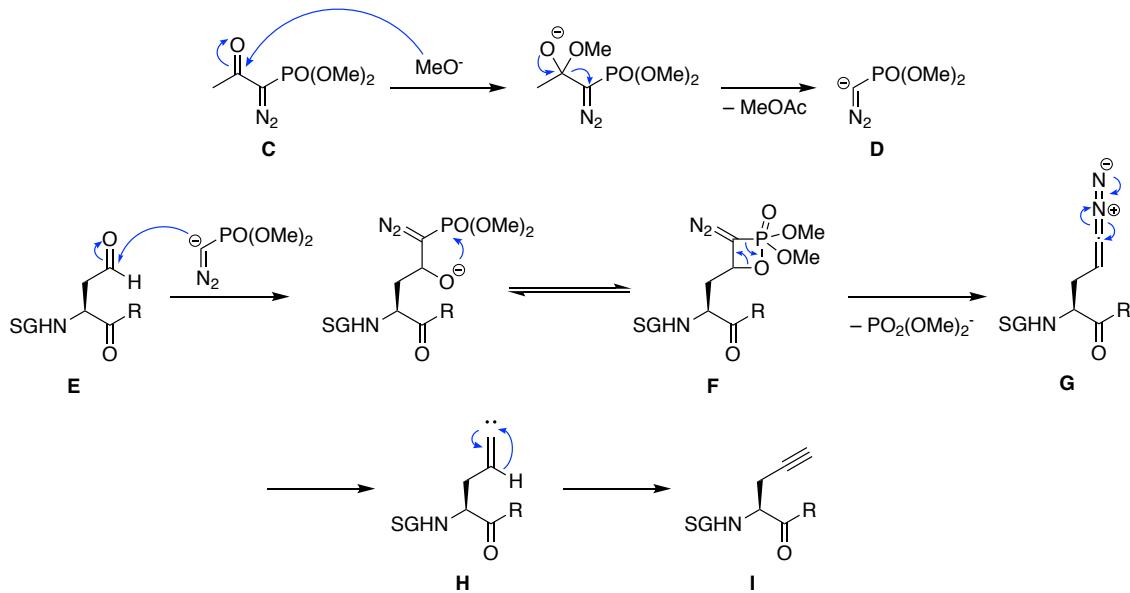
Die Betrachtung dieses Peptids (Schema 3.1) zeigt, dass die Aminosäuren an den Positionen 3 bis 5 für alle drei zu synthetisierenden Naturstoffe identisch sind. Somit ergibt sich bei einer 3+3-Knüpfungsstrategie für alle drei Naturstoffe der gleiche Tripeptidbaustein **A**. Die Syntheseroute ist dadurch nicht nur konvergent, sondern auch sehr flexibel, da für die Synthese der Keramamide und Mozamide lediglich unterschiedliche Tripeptide **B** hergestellt und eingesetzt werden müssen.

Folglich bestand die erste Aufgabe darin, geeignete Synthesemethoden für die entsprechend geschützten Tripeptide **A** und **B** zu entwickeln. Für Tripeptid **A** sollte außerdem eine Methode entwickelt werden, die Alkinyleinheit am Peptid einzuführen.

3.3. Versuche zur Seyferth-Gilbert-Reaktion an Aminosäuren und Peptiden

Um eine Alkylierung von Aminosäuren oder Peptiden zu bewerkstelligen, wurde ein Ansatz über die Seyferth-Gilbert-Homologisierung^[164] von Aspartat-abgeleiteten Aldehyden verfolgt. Genauer gesagt sollte eine entsprechend geschützte Aminosäure oder ein Peptid, das eine Aldehyd-Gruppe enthält, nach den von Bestmann *et al.* optimierten Bedingungen^[165] umgesetzt werden (Schema 3.2).

Mechanistisch betrachtet wird dabei zunächst das Bestmann-Ohira-Reagenz C deacetyliert, indem es von einem Methanolat-Ion angegriffen wird. Nach Abspaltung von Methylacetat entsteht das deprotonierte Diazomethylphosphonat D, das auch bei der von Gilbert beschriebenen Reaktionsführung^[164] als Nucleophil dient. D addiert nucleophil an Aldehyd E, wodurch sich analog zu einer Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion das Oxaphosphetan F bildet. Dieses zerfällt in einer retro-[2+2]-Cycloaddition zum Diazoalken G, welches jedoch instabil ist, da keine elektronenziehende Gruppe mehr vorhanden ist, die die Diazogruppe stabilisieren könnte. Folglich kommt es zu einer α -Eliminierung von elementarem Stickstoff, wodurch das ebenfalls instabile Vinylidencarben H gebildet wird. Dieses untergeht eine 1,2-Umlagerung zum gewünschten Alkin I.^[166]



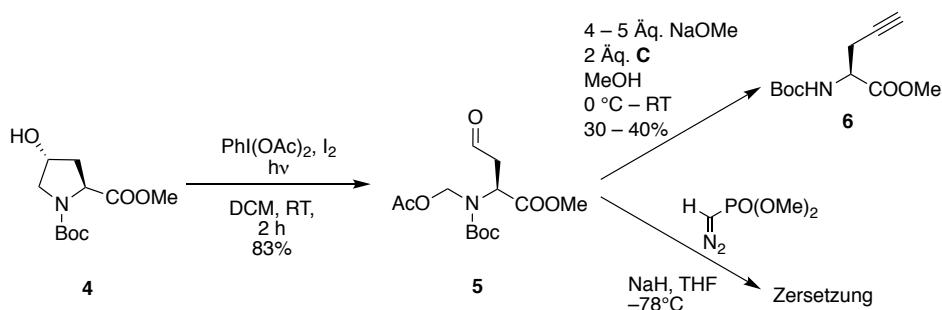
Schema 3.2. Mechanismus der Seyferth-Gilbert-Homologisierung (Bestmann-Ohira-Variante) an Aspartat-Semialdehyden;^[166] R = OMe oder NH-Phe-OMe.

Folglich sollten verschiedene Routen zur Synthese von Aspartat-abgeleiteten Aldehyden getestet und Versuche zur Homologisierung dieser Aldehyde unternommen werden.

3.3.1. Ausgehend von Hydroxyprolin-Derivaten

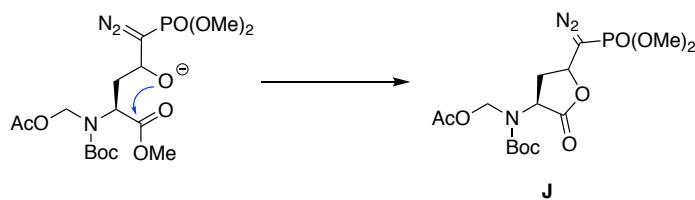
Basierend auf der oxidativen Spaltung von Hydroxyprolin-Derivaten nach Boto und Romero-Estudillo^[153] (s. Kap. 2.4.4) sollten entsprechende Aspartat-abgeleitete Aldehyde generiert und via Seyferth-Gilbert-Homologisierung in die Propargylglycin-Derivate umgesetzt werden. Das N,O-Acetal sollte anschließend reduktiv in eine N-Methylgruppe überführt werden.

Dazu wurde Boc-geschützter Hydroxyprolinmethylester^[167] 4 sowie das Bestmann-Ohira-Reagenz C^[168] gemäß entsprechenden Literaturvorschriften synthetisiert, um die Sequenz an der C- und N-geschützten Aminosäure zu testen. Der Ester 4 wurden nach dem von Boto und Romero-Estudillo entwickelten Protokoll umgesetzt, wodurch das Spaltprodukt 5 in einer guten Ausbeute von 80% erhalten wurde (Schema 3.3). Der so erhaltene Aldehyd wurde folglich nach dem Protokoll von Bestmann und Ohira umgesetzt.^[165] Jedoch zeigte sich, dass das N,O-Acetal unter den verwendeten Bedingungen nicht stabil war. Durch das basische Milieu kam es zur Methanolyse, wodurch lediglich Boc-Pra-OMe 6 erhalten wurde und das Acetal demnach nicht mehr zur Bildung der N-Methylgruppe benutzt werden konnte. Es konnten weder durch Anpassung der Basenmenge noch durch Variation der Methanolatquelle (Na in MeOH, K₂CO₃ oder festes NaOMe) höhere Ausbeuten als 40% erhalten werden. Wurden die Bedingungen von Gilbert^[164] verwendet, wurde lediglich die Zersetzung des Substrats beobachtet.



Schema 3.3. Versuche zur Homologisierung von 5.

Da bei dieser Reaktion mittels Dünnschichtchromatographie keine Nebenprodukte nachzuweisen waren, ist davon auszugehen, dass es sich bei diesen um sehr polare Verbindungen handelt, die im Startfleck des Dünnschichtchromatogramms verbleiben. Ein unproduktiver Reaktionsverlauf wäre z.B. die Lactonisierung durch einen Angriff des Oxyanions am Methylester, wodurch sich das Oxaphosphetan nicht ausbilden kann (Schema 3.4). Nebenprodukte des Typs J konnten jedoch nicht nachgewiesen werden. Möglich wären also auch weitere Nebenreaktionen z.B. des Vinylidencarbens.

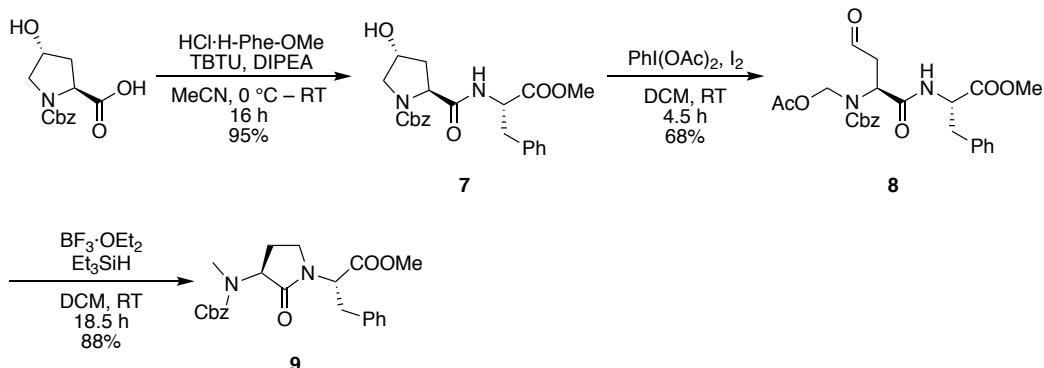


Schema 3.4. Möglicher unproduktiver Reaktionsweg während der Homologisierung von 5.

Auf Grundlage dieser Überlegungen wurde beschlossen, die Homologisierung ausgehend von einem Dipeptid zu untersuchen, da die Ausbildung eines 5-gliedrigen Lactons vom Typ J hier nicht möglich sein sollte. Cbz-Hyp-OH wurde mit TBTU als Knüpfungsreagenz in 95%-iger Ausbeute mit HCl·H-Phe-OMe zum Dipeptid 7 geknüpft, welches anschließend den Bedingungen zur oxidativen Spaltung unterzogen wurde (Schema 3.5). Der Aldehyd 8 konnte in einer guten Ausbeute von 68% isoliert werden. Da eine spätere selektive N-Methylierung eines möglichen Homologisierungsprodukts nicht mehr möglich wäre, wurde versucht, das N,O-Acetal zunächst zu reduzieren. Eine Reduktion des Aldehyds zum primären Alkohol wäre dabei zu tolerieren, da dieser mit etablierten Methoden wieder oxidierbar wäre.

Zur Reduktion wurden verschiedene Bedingungen getestet, jedoch konnte nur mit Et₃SiH und BF₃·OEt₂ die selektive Bildung eines Produkts beobachtet werden. Bei genauerer Analyse des

Produkts mittels NMR-Spektroskopie und Massenspektrometrie zeigte sich allerdings, dass es sich um **9** handelte. Das N,O-Acetal wurde zwar zur *N*-Methylgruppe reduziert, jedoch kommt es wahrscheinlich zur Bildung eines N,O-Halbacetals, welches unter den Bedingungen der ionischen Hydrierung zum Lactam reduziert wird. Dieses Lactam ist nicht geeignet für die weitere Synthese, weshalb diese Route als gescheitert anzusehen ist.

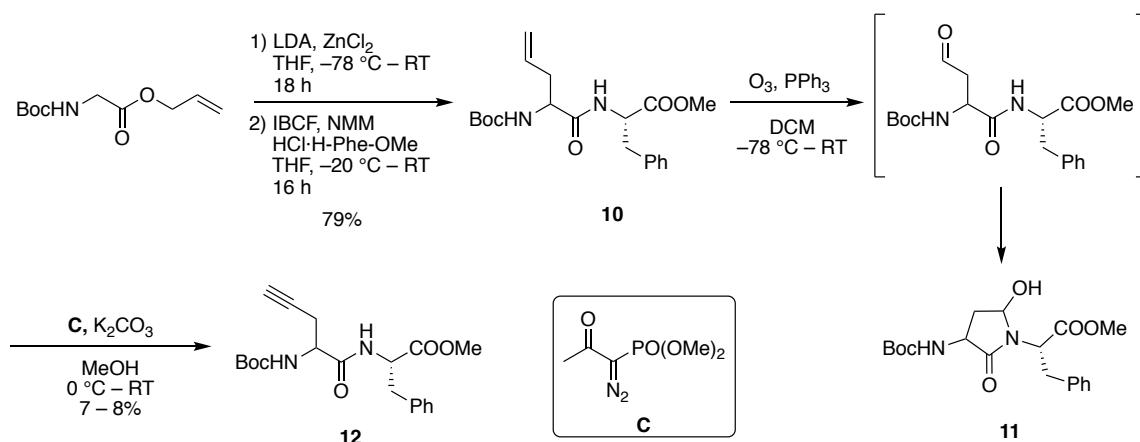


Schema 3.5. Versuche zur oxidativen Spaltung und Reduktion von Dipeptid **7**.

Weitere Versuche, Prolin-Oxyradikale z.B. aus *N*-Alkoxyphthalimiden oder Alkylnitraten zu generieren und mit Wasserstoff-Übertragungsreagenzien abzufangen, lieferten in jedem Fall nur Hydroxyprolin zurück. Folglich wurde eine andere Methode zur Generierung des benötigten Aldehyds untersucht.

3.3.2. Ausgehend von Allylglycin

Der zweite Ansatz zur Homologisierung ging von einem Allylglycin enthaltenden Dipeptid als Modellsubstrat aus. Daran sollte eine Sequenz aus Ozonolyse gefolgt von Seyferth-Gilbert-Homologisierung durchgeführt werden. *N*-Boc-geschützter Glycinallylester wurde folglich mittels einer chelatisierten Esterenolat-Claisen-Umlagerung zum entsprechenden Allylglycin umgewandelt, welches mit HCl-H-Phe-OMe verknüpft wurde, sodass Dipeptid **10** in einer Ausbeute von 79% über zwei Stufen erhalten wurde (Schema 3.6).



Schema 3.6. Sequenz aus Ozonolyse und Seyferth-Gilbert-Homologisierung am Dipeptid **10**.

Dieses Dipeptid wurde bei tiefen Temperaturen mit Ozon umgesetzt und das entstandene Sekundärozonid mit PPh_3 reduziert, um den entsprechenden Aldehyd zu generieren. Dieser konnte jedoch nicht isoliert werden, da es bei der Säulenchromatographie stets durch Angriff des Phenylalanin-Amid-Stickstoffs am Aldehyd zur Bildung des Halbaminals **11** kam. Folglich wurde der Aldehyd roh mit dem Bestmann-Ohira-Reagenz **C** umgesetzt. Jedoch konnte unter verschiedenen Bedingungen eine maximale Ausbeute an **12** von lediglich 7 – 8% isoliert werden. Vermutlich kommt es im unter den basischen Bedingungen der Homologisierung ebenfalls zur Bildung von **11**. Eine Homologisierung ausgehend vom Halbaminal wäre ebenfalls denkbar, eine abschließende Erklärung für die geringen Ausbeuten kann folglich nicht mit Sicherheit gegeben werden.

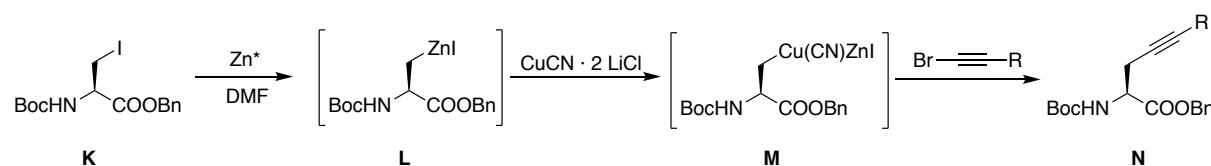
Da keine der Routen über Seyferth-Gilbert-Homologisierung zum Erfolg führten, wurden andere Wege untersucht, Propargylglycin-enthaltende Peptide zu generieren.

3.4. Synthese der Tripeptidbausteine

3.4.1. Synthese von Propargylglycin ausgehend von Serin

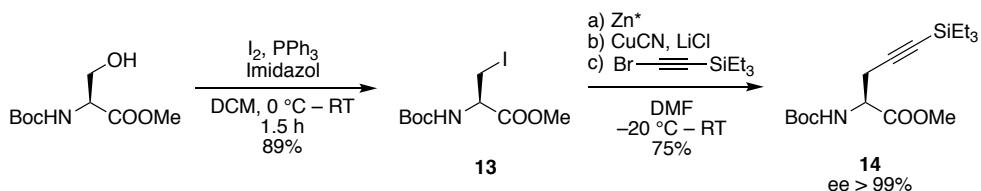
Die in der Literatur am häufigsten benutzte Methode zur Synthese von C-Silyl-geschützten Propargylglycinen geht von β -Iodalanin aus, welches in nur einer Stufe aus geschütztem Serin zugänglich ist.^[169]

Jackson und Mitarbeiter entwickelten eine Methode, mit der β -Iodalanine metalliert und anschließend mit verschiedenen Elektrophilen umgesetzt werden können.^[110] Die Iodverbindung **K** wird dabei mit aktiviertem Zink-Staub umgesetzt, wodurch es zur Insertion von Zn in die C-I-Bindung kommt (Schema 3.7). Das Zinkorganyl **L** wird anschließend nach einer Methode von Knochel *et al.*^[170] mit $\text{CuCN} \cdot 2 \text{ LiCl}$ transmetalliert, wodurch sich ein sogenanntes Knochel-Cuprat **M** bildet. Dieses Cyanocuprat kann nun mit diversen Elektrophilen Reaktionen eingehen. Wird es mit bromierten Alkinen umgesetzt, findet eine C-C-Bindungsknüpfung zum Propargylglycin-Derivat **N** statt.



Schema 3.7. Methode nach Jackson *et al.* zur Synthese von Propargylglycin-Derivaten;^[110] R = COOEt, Ph.

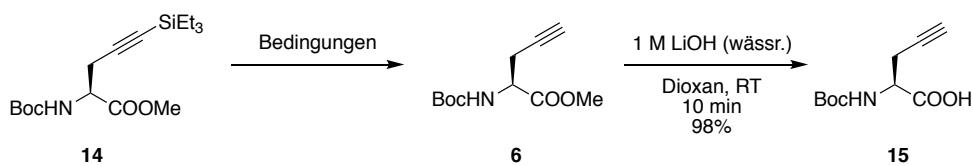
Dementsprechend wurde Boc-Ser-OMe nach Literaturvorschrift mittels einer Mukaiyama-Redox-Kondensation mit Iod, Triphenylphosphin und Imidazol in das Iodalaninderivat **13** umgewandelt (Schema 3.8).^[169] Anschließend wurde **13** nach einer Vorschrift von Baran *et al.*^[109] mit Zink, CuCN · 2 LiCl und 1-Brom-2-(triethylsilyl)acetylen in einer guten Ausbeute von 75% zum Silyl-geschützten Propargylglycin **14** transformiert. Der Enantiomerenüberschuss (*ee*) des so erhaltenen Esters wurde mittels Gaschromatographie als >99% bestimmt.



Schema 3.8. Transformation von Boc-Ser-OMe zum Silyl-geschützten Propargylglycin **14**.

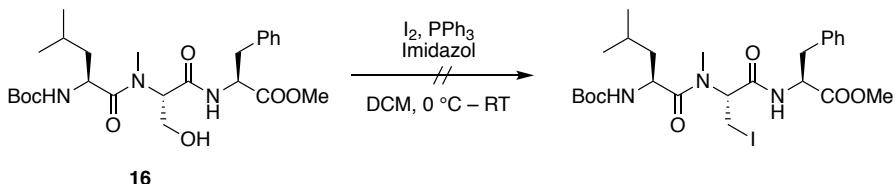
Anschließend sollte der Ester verseift, eine N-Methylierung durchgeführt und die Silylgruppe entfernt werden. Da die Silylgruppe jedoch empfindlich gegenüber Basen ist und eine simultane Abspaltung von Silylgruppe und Methylester scheiterte, wurde zunächst versucht, die Silylgruppe durch Umsetzung mit Fluorid zu entfernen. Eingangs wurde dies mit 1.05 Äq. TBAF in THF bei 0 °C durchgeführt. Nach nur 10 min Reaktionszeit konnte ein vollständiger Umsatz festgestellt werden, jedoch wurde im Produkt ein verringerter *ee*-Wert von 94% gefunden (Tabelle 3.1, Eintrag 1). Um herauszufinden, ob das eingesetzte Fluorid an dieser Racemisierung schuld ist, wurde untersucht, ob der Enantiomerenüberschuss durch größere Mengen an TBAF bei RT noch weiter vermindert wird (Eintrag 2). In der Tat wurde mit 2.0 Äq. TBAF nach nur 1 h nur noch ein Enantiomerenüberschuss von 36% beobachtet. Demnach scheint es so zu sein, dass das stark basische Fluorid während der Reaktion den Ester zum Teil deprotoniert, wodurch es zur partiellen Racemisierung kommt. Da die Ursache nun klar war, konnten Versuche unternommen werden, die Racemisierung gänzlich zu unterdrücken. NH₄F in MeOH stellt eine mildere Fluoridquelle dar, da das Fluorid zum Teil durch MeOH solvatisiert vorliegt. Jedoch konnte unter diesen Bedingungen kein Umsatz beobachtet werden (Eintrag 3). Wurde die Reaktion hingegen mit TBAF in THF bei -20 °C durchgeführt, konnte der *ee*-Wert bei ca. 99% gehalten werden (Einträge 4 und 5), sodass **6** mit einem sehr guten Enantiomerenüberschuss im 9 mmol-Maßstab erhalten werden konnte. Durch Verseifung des Esters **6** zur Carbonsäure konnte Boc-Pra-OH **15** in 98%-iger Ausbeute isoliert werden.

Tabelle 3.1. Untersuchung zur Entschützung des geschützten Propargylglycins **14**.



Eintrag	Bedingungen	Umsatz	Ausbeute	ee	Bemerkung
1	1.05 Äq. TBAF, THF, 0 °C, 10 min,	100%	n.b.	94%	-
2	2.0 Äq. TBAF, THF, RT, 1 h	100%	n.b.	36%	-
3	NH ₄ F, MeOH, 18 h	0%	-	-	-
4	1.05 Äq. TBAF, -20 °C, 20 min	100%	quant.	99.4%	0.5 mmol
5	1.05 Äq. TBAF, -20 °C, 15 min	100%	95%	98.6%	8.9 mmol

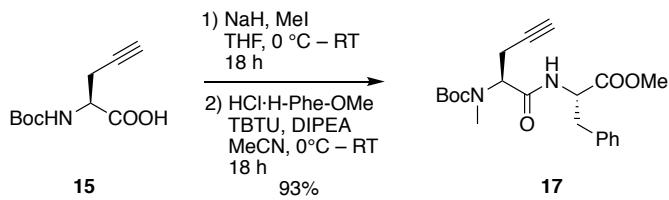
Nachdem die Sequenz ausgehend von Boc-Serinmethylester optimiert wurde, wurde versucht, sie an einem Serin-enthaltenden Tripeptid **16** durchzuführen (Schema 3.9). Allerdings war das gebildete Alkyliodid sehr hydrolyseempfindlich, sodass es nicht sauber isoliert werden konnte. Die Sequenz war somit ungeeignet für die Modifizierung von Serin-haltigen Peptiden und wurde lediglich zur Bereitstellung größerer Mengen von **15** verwendet. Dieses konnte in der Zwischenzeit jedoch auch zu günstigen Konditionen kommerziell erworben werden. In den nachfolgenden Synthesen wurde deshalb entweder selbst synthetisiertes oder erworbenes Boc-Propargylglycin (**15**) verwendet.



Schema 3.9. Versuchte Iodierung des Serin-enthaltenden Tripeptids 16.

3.4.2. Synthese von Tripeptid A

Da Propargylglycin im Folgenden als Aminosäure-Baustein eingesetzt werden sollte, begann die Synthesesequenz für Tripeptid A mit der *N*-Methylierung von Boc-Pra-OH **15**. Dabei wurde bewusst die freie Säure eingesetzt, um eine Racemisierung zu vermeiden. Die Carbonsäure wird mit NaH in das Na-Carboxylat umgewandelt, welches durch Chelatisierung des Na⁺-Ions keine Reaktion mit Methyliodid eingeht.^[171] Ein weiteres Äquivalent NaH diente der Deprotonierung des Carbamat-geschützten Stickstoffs, welcher dann methyliert wurde. Wichtig bei der Methylierung von **15** war, dass nicht mehr als 2.5 Äquivalente NaH eingesetzt wurden, da es sonst zur *C*-Methylierung des Alkins kam ($pK_s \approx 25$). Mit genau 2.5 Äq. NaH war jedoch eine selektive *N*-Methylierung möglich (Schema 3.10). Das so erhaltene *N*-Methyl-propargylglycin wurde ohne Aufreinigung in einer Knüpfung mit HCl·H-Phe-OMe eingesetzt. Als Knüpfungsreagenz wurde TBTU eingesetzt und das *N*-methyierte Dipeptid konnte somit in einer Ausbeute von 93% über zwei Stufen erhalten werden.

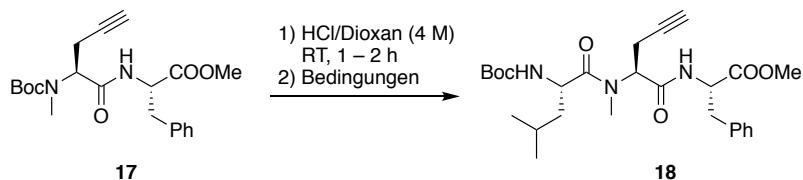


Schema 3.10. N-Methylierung und Knüpfung von **15** mit Phenylalaninmethylester.

Das Dipeptid **17** sollte anschließend am N-Terminus entschützt und mit Boc-Leucin geknüpft werden. Dazu wurden verschiedene Bedingungen getestet (Tabelle 3.2). Die Boc-Gruppe wurde in allen Fällen mit HCl in Dioxan (4 M) abgespalten. Das so erhaltene sekundäre Amin ist durch den erhöhten sterischen Anspruch kinetisch gehindert, weshalb HOBr-basierte Knüpfungsreagenzien wie TBTU oder PyBOP (Einträge 1 und 2) nur mäßige Ausbeuten an Tripeptid **18** lieferten. Ein noch reaktiverer Aktivester kann mit dem Reagenz Hydroxyimino-cyanessigsäureethylester (Oxyma)^[172] gebildet werden, wobei ein Carbodiimid zur Aktivierung hinzugegeben werden muss. Unter Verwendung von EDC·HCl und Oxyma konnten 64% bis 74% des gewünschten Tripeptids erhalten werden, jedoch war die Reproduzierbarkeit schlecht und das Produkt war stets gelb gefärbt, da Verunreinigungen durch das Knüpfungsreagenz enthalten waren. Mit 2-Brom-1-ethylpyridinium Tetrafluoroborat (BEP)^[173] als aktivierendes

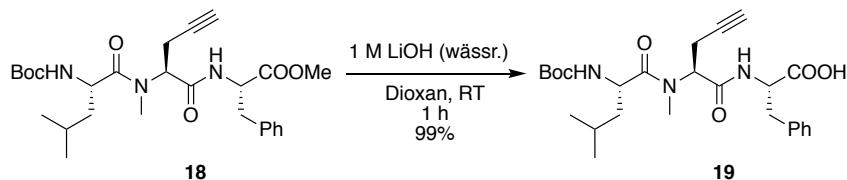
Reagenz konnte eine gute Ausbeute von 74% im 1.7 mmol-Maßstab erzielt werden (Eintrag 4), wobei Boc-Leu-OH·H₂O vor der Reaktion durch Codestillation mit DCM getrocknet wurde. Diese Reaktionsführung erwies sich als robust und reproduzierbar, sodass auch im 8.9 mmol-Maßstab eine gute Ausbeute von 69% an sauberem Tripeptid **18** erhalten werden konnte (Eintrag 5).

Tabelle 3.2. Optimierung der Knüpfung des Tripeptids **18**.



Eintrag	Bedingungen	Ausbeute	Bemerkung
1	PyBOP, DIPEA, DCM, 0 °C – RT	44%	–
2	TBTU, DIPEA, MeCN, 0 °C – RT	58%	–
3	Oxyma, EDC·HCl, DIPEA, DMF, 0 °C – RT,	64 – 74%	schlechte Reproduzierbarkeit, Produkt verunreinigt
4	BEP, DIPEA, DCM, -10 °C – RT, 19 h	74%	Boc-Leu-OH·H ₂ O getrocknet
5	BEP, DIPEA, DCM, -20 °C – RT, 16 h	69%	9 mmol, Boc-Leu-OH·H ₂ O getrocknet

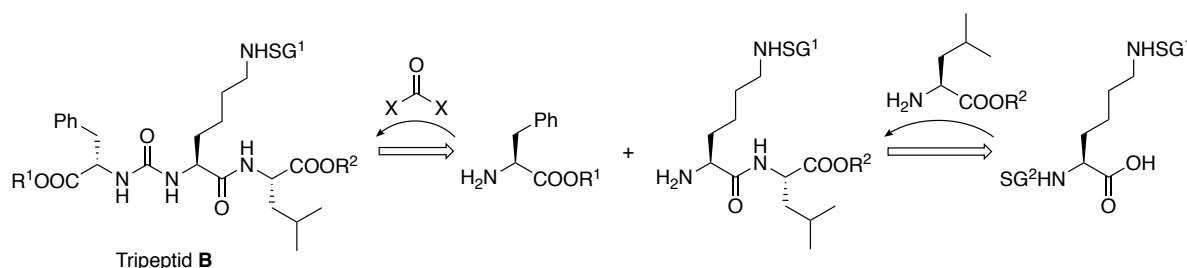
18 konnte anschließend mit wässriger LiOH-Lösung in Dioxan verseift werden, sodass die freie Carbonsäure **19**, die als Ausgangsmaterial für den weiteren Aufbau der Naturstoffe dienen sollte, in 99%-iger Ausbeute erhalten wurde (Schema 3.11).



Schema 3.11. Fertigstellung des Tripeptids **19** durch Verseifung von **18**.

3.4.3. Synthese von Tripeptid B

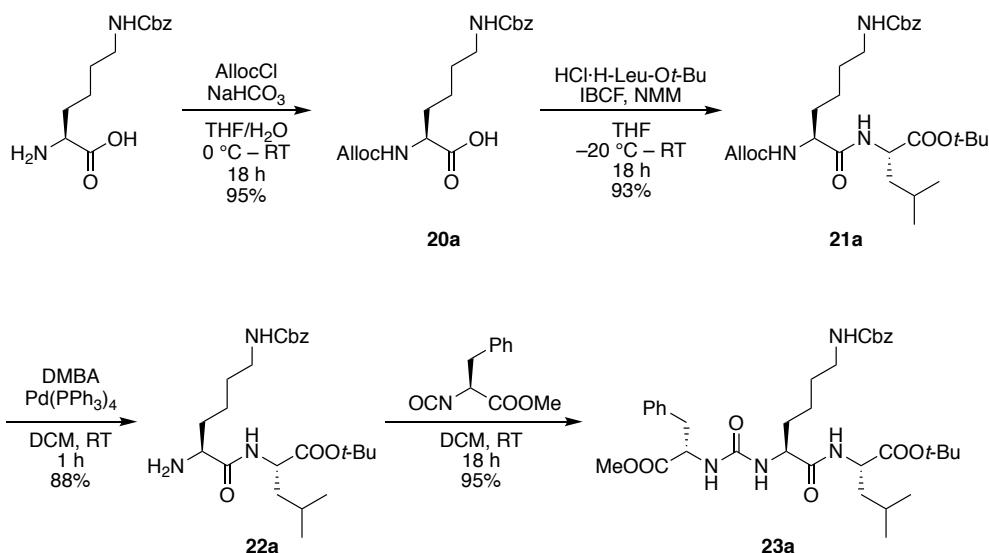
Das für die vorgeschlagene Struktur der Keramamide A (**1**) und L (**2**) benötigte Tripeptid **B** besteht aus einem Dipeptid, das L-Lysin und L-Leucin enthält und am α -Stickstoff des Lysins über eine Harnstoffeinheit mit L-Phenylalanin verknüpft ist (Schema 3.12). Folglich sind zwei Carbonsäuregruppen im Tripeptid vorhanden, welche orthogonale Schutzgruppen R¹ und R² verlangen. Dabei soll R² gemeinsam mit der Boc-Gruppe in **19** abspaltbar sein, um eine Cyclisierung durch Verknüpfung der beiden Leucin-Einheiten zu ermöglichen. Für R² wurde folglich ein *tert*-Butylester als Schutzgruppe gewählt, R¹ sollte ein Methylester sein, der unter den meisten Reaktionsbedingungen stabil, jedoch in der Regel einfach abzuspalten ist.



Schema 3.12. Retrosynthese und Schutzgruppenstrategie des Tripeptids **B**.

Die retrosynthetische Spaltung des Tripeptids **B** ergab somit Phenylalaninmethylester, ein Kohlensäurederivat CO₂X (wobei X eine gute Abgangsgruppe ist) und das Dipeptid mit der Formel H-Lys(SG¹)-Leu-OR² (Schema 3.12). Um dieses Dipeptid aufzubauen, wurden am Lysin zwei verschiedene N-Schutzgruppen SG¹ und SG² benötigt. Für SG¹ wurde eine Cbz-Gruppe gewählt, da sie zu Methyl- und *tert*-Butylestern orthogonal abspaltbar ist und $N\epsilon$ -Cbz-geschütztes Lysin kommerziell erhältlich ist. Um den α -Stickstoff des Lysins zu schützen (SG²) wurde eine Alloc-Schutzgruppe als optimal befunden, da diese sich orthogonal zu den meisten anderen Schutzgruppen Pd-katalysiert abspalten lässt.

$N\epsilon$ -Cbz-geschütztes L-Lysin wurde dementsprechend zunächst am α -Stickstoff Alloc-geschützt (Schema 3.13). Anschließend wurde das so erhaltene Lysin-Derivat **20a** mit Isobutylchlorformiat (IBCF) und *N*-Methylmorpholin (NMM) als gemischtes Anhydrid aktiviert und mit L-Leucin-*tert*-butylester Hydrochlorid versetzt, wodurch das Dipeptid **21a** in einer Ausbeute von 93% erhalten wurde. Zur Abspaltung der Alloc-Gruppe wurde zunächst versucht, das Peptid mit katalytischen Mengen Pd(PPh₃)₄ und Morpholin als Nucleophil umzusetzen. Die Reaktion zeigte zügig vollständigen Umsatz, jedoch war die Abtrennung des Produkts von überschüssigem Morpholin und dem Koppelprodukt *N*-Allylmorpholin nicht durch einfache Flash-Chromatographie zu bewerkstelligen. Wurde hingegen *N,N*'-Dimethylbarbitursäure (DMBA)^[174,175] als Nucleophil verwendet, konnte überschüssige DMBA sowie einfach allylierte DMBA durch wässrig-basische Extraktion der Reaktionsmischung entfernt werden. Im Rohprodukt verblieb lediglich doppelt allylierte DMBA, die bei der darauf folgenden Reaktion nicht stören sollte. **22a** wurde zusätzlich säulenchromatographisch gereinigt, sodass das Amin in einer Ausbeute von 88% erhalten wurde. In späteren Synthesen analoger Peptide wurde auf diesen Aufreinigungsschritt in der Regel verzichtet.

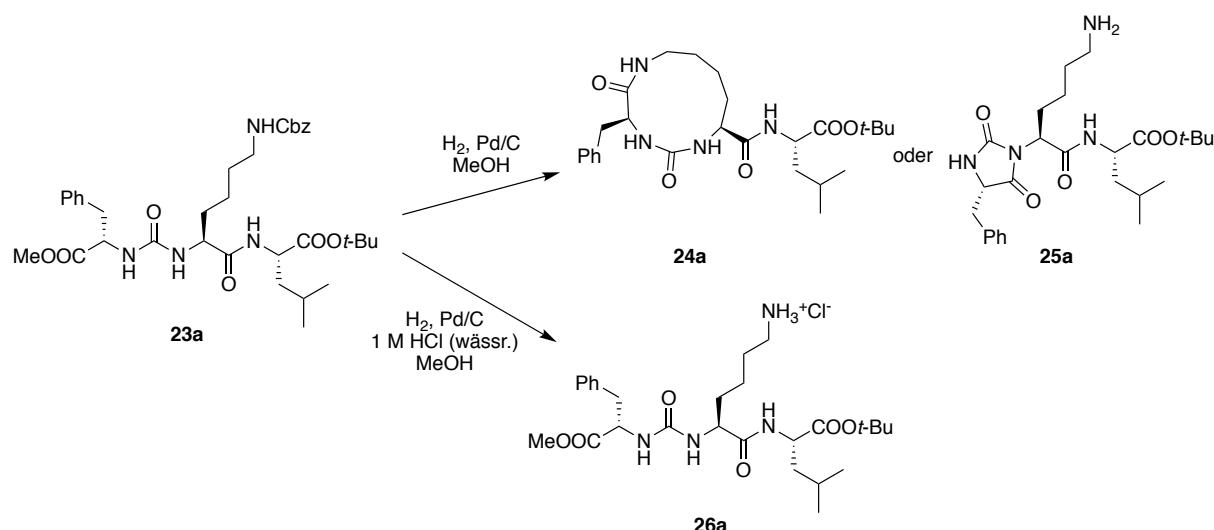


Schema 3.13. Optimierte Synthese von Tripeptid **23a** ausgehend von *N*^ε-Cbz-L-Lysin.

Um die Harnstoffeinheit einzuführen, wurden zunächst Experimente mit Carbonyldiimidazol^[176] als C₁-Baustein durchgeführt, jedoch wurden damit eher mäßige Ausbeuten erzielt. Erfolgreicher war hingegen die Verwendung des von Phenylalanin abgeleiteten Isocyanats, das sich aus HCl·H-Phe-OMe und Triphosgen schnell und einfach synthetisieren lässt.^[177] Das Isocyanat wurde dabei für jede Knüpfung frisch hergestellt und zügig weiterverarbeitet, um eine Hydrolyse zu vermeiden. Unter Verwendung dieser Methode konnte das Harnstoff-Tripeptid **23a** reproduzierbar in 95%-iger Ausbeute erhalten werden (Schema 3.13).

Letztendlich stand für Tripeptid **B** nur noch die Entschützung des Lysin-ε-Stickstoffs an, welche unter hydrogenolytischen Bedingungen erfolgen sollte. Wurden dafür Standardbedingungen (1 bar H₂, Pd/C, MeOH) verwendet, bildete sich jedoch quantitativ ein Molekül, dessen Masse der des Produkts abzüglich Methanol entsprach (Schema 3.14). Denkbar wäre ein Angriff des frei werdenden Amins am Methylester des Phenylalanins unter Bildung von **24a**. Es könnte sich jedoch auch um das Hydantoin **25a** handeln, das isomer zu **24a** ist. Hierfür spricht eine HMBC-Korrelation zwischen dem Lys-α-H und Phe-CO. Jedoch konnte kein Signal für die NH₂-Gruppe im ¹H-NMR (CDCl₃) beobachtet werden. Dieses Hydantoin könnte sich durch den Angriff des Lys-Nα am Methylester des Phenylalanins bilden.

Die Bildung des Nebenprodukts konnte durch Zugabe von wässriger HCl-Lösung unterdrückt werden, sodass das Hydrochlorid **26a** erhalten wurde, welches ohne Aufreinigung weiter umgesetzt wurde.



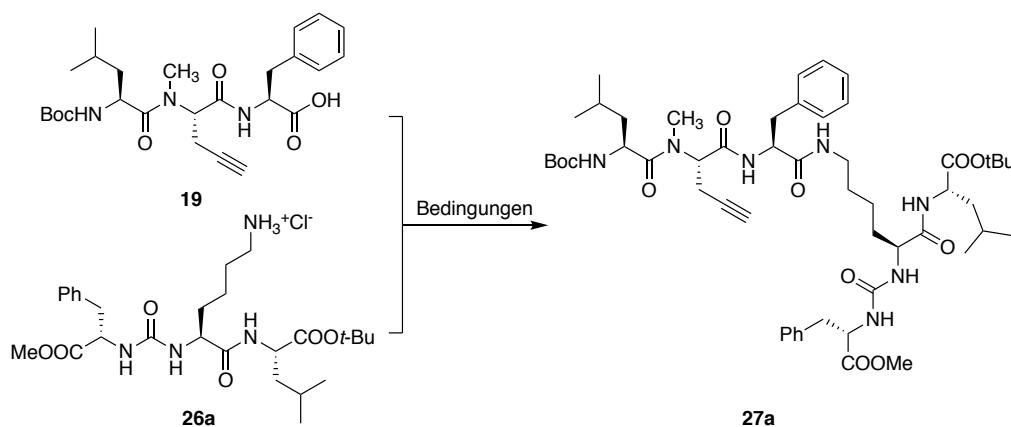
Schema 3.14. Versuche zur N-Entschützung von **23a** sowie mögliche Nebenprodukte.

3.5. Synthese und Konfigurationsrevision von Keramamid L

3.5.1. Synthese des stannylierten Cyclopeptids

Da die beiden Tripeptide **A** und **B** nun in Form von **19** und **26a** zur Verfügung standen, sollten sie zu einem Hexapeptid verknüpft werden. Für diese Knüpfung wurden wiederum verschiedene Bedingungen getestet (Tabelle 3.3).

Tabelle 3.3. Optimierung der Bedingungen zur Knüpfung von Hexapeptid **27a**.



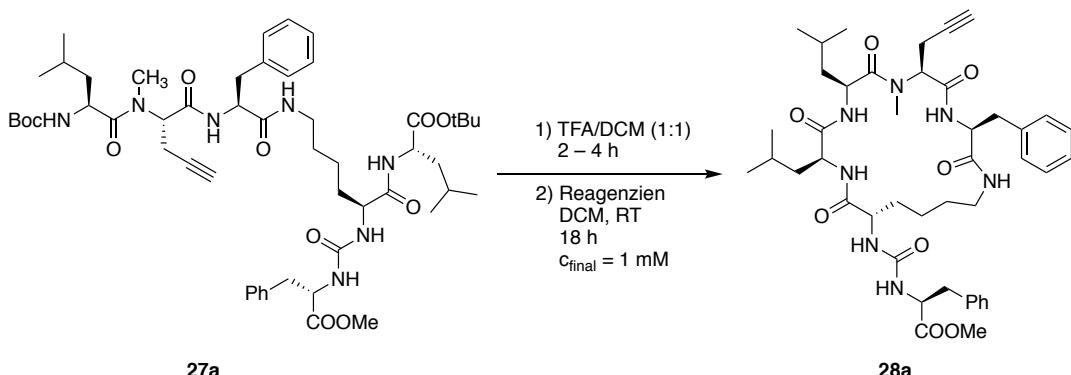
Eintrag	Bedingungen	Ausbeute
1	EDC, HOEt, DIPEA, DMF, 0 °C – RT, 18 h	63%
2	Oxyma, EDC·HCl, DIPEA, DMF, 0 °C – RT, 18 h	66% – 72%
3	IBCF, NMM, THF, –20 °C – RT, 18 h	85%

Eintrag 1 zeigt mit 63% das Maximum der erreichten Ausbeute, wenn HOBr-basierte Reagenzien benutzt wurden. Wurde Oxyma verwendet, konnten Ausbeuten zwischen 66% und 72% erhalten werden, jedoch war das Produkt auch in diesem Fall verunreinigt. Die besten und reproduzierbarsten Resultate lieferte bei dieser Knüpfung die Aktivierung von **19** als gemischtes Anhydrid mit IBCF und NMM. Das Hexapeptid **27a** konnte mit einer Ausbeute von 85% isoliert werden, wobei keine Epimerisierung der aktivierten Carbonsäure zu beobachten war. Eintrag 3 ist somit als die optimale Methode für diese 3+3-Knüpfung anzusehen.

Zur Cyclisierung von **27a** mussten die *C*- und *N*-terminalen Leucin-Einheiten entschützt werden. Dies konnte mit Trifluoressigsäure (TFA) in DCM innerhalb weniger Stunden bewerkstelligt werden. Überschüssige Trifluoressigsäure wurde im Vakuum durch Codestillation mit CHCl₃ entfernt, sodass das entschützte Hexapeptid als TFA-Salz erhalten wurde.

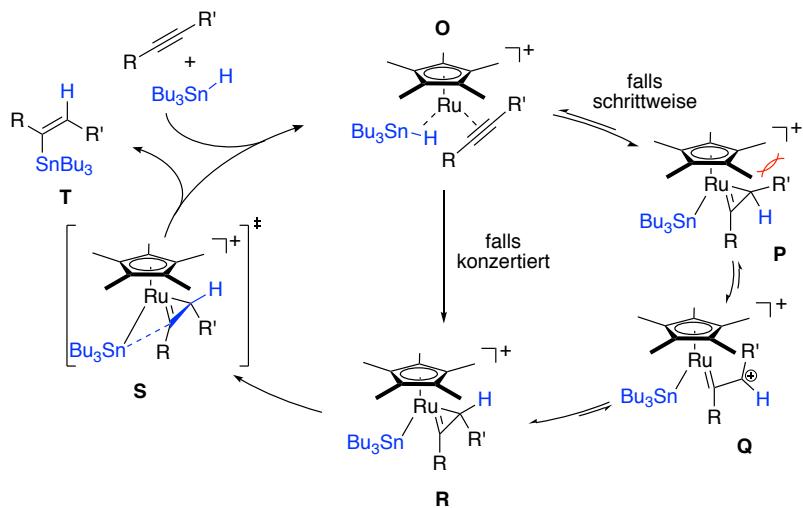
Die anschließende Cyclisierung wurde gemäß dem Ruggli-Ziegler-Verdünnungsprinzip^[178] bei finalen Konzentrationen von 1 mM in DCM untersucht. Dabei wurde zunächst eine sehr langsame Zugabe des entschützten Peptids über 12 h zum Knüpfungsreagenz TBTU getestet (Tabelle 3.4, Eintrag 1). Dadurch sollte die Konzentration des aktivierten Peptids in der Lösung möglichst gering gehalten werden, was die intermolekulare Kondensation von zwei Hexapeptiden weiter unterdrücken sollte. Die Ausbeute an cyclischem Peptid **28a** betrug in diesem Fall 62%. Wurden stattdessen Oxyma und EDC als Knüpfungsreagenzien verwendet, konnte **28a** nur in 15%-iger Ausbeute isoliert werden (Eintrag 2). In weiteren Versuchen wurde folglich TBTU als Knüpfungsreagenz gewählt. Die Reaktion wurde anschließend mit einem größeren Überschuss an TBTU (3.0 statt 2.0 Äq.) und einer zügigen Zugabe des Peptids innerhalb von 10 min untersucht (Eintrag 3). Erfreulicherweise konnte **28a** in diesem Fall mit einer Ausbeute von 60% isoliert werden. Durch Erhöhung der Mengen an Reagenzien (3.5 Äq. TBTU und 4.0 Äq. DIPEA) konnte die Ausbeute weiter auf 69% gesteigert werden (Eintrag 4). Dieses Ergebnis konnte mehrmals auch in größeren Maßstäben reproduziert werden.

Tabelle 3.4. Optimierung der Bedingungen zur Entschützung und Cyclisierung von **27a**.



Eintrag	Bedingungen	Ausbeute	Zugabedauer (27a)
1	2.0 Äq TBTU, 3.0 Äq. DIPEA	62%	12 h
2	3.0 Äq. Oxyma, 3.0 Äq. EDC, 2.0 Äq. DIPEA	15%	12 h
3	3.0 Äq TBTU, 3.0 Äq. DIPEA	60%	10 min
4	3.5 Äq. TBTU, 4.0 Äq. DIPEA	69%	10 min

Um das Alkin **28a** anschließend mit einem Organozinnrest zu versehen, wurde eine Methode von Fürstner und Mitarbeitern gewählt, bei der Ru-Cp*-Komplexe die *trans*-selektive und bei terminalen Alkinen α -selektive Addition von Bu_3SnH an Dreifachbindungen katalysieren.^[179]

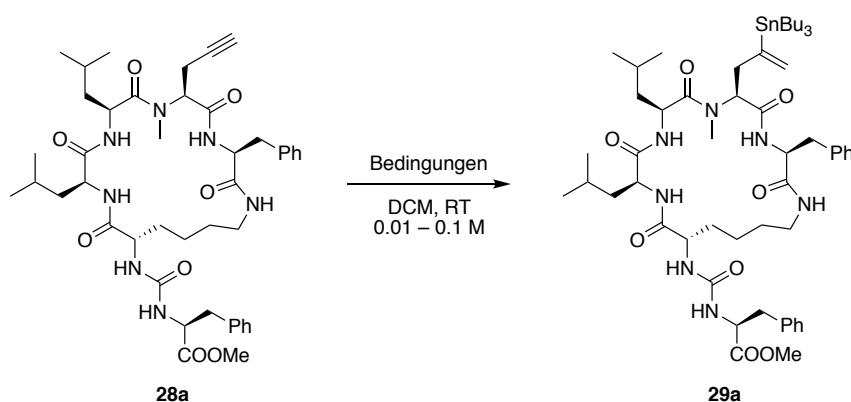


Schema 3.15. Postulierter Mechanismus der Ru-katalysierten, *trans*-selektiven Hydrostannylierung nach Fürstner und Rummelt.^[179]

Mechanistisch gesehen kommt es zunächst zu einer Koordination des Alkins und des Zinnhydrids an den Ru-Komplex **O** (Schema 3.15). Bei einer möglichen konzertierten Addition käme es zur Hydrid-Übertragung auf das Alkin, die gekoppelt ist mit einer rotatorischen Bewegung. Alternativ käme es über eine schrittweise Addition zuerst zur Bildung eines Metallacycloprens **P**, welches auch als η^2 -Vinylkomplex dargestellt werden könnte. **P** steht durch Haptizitätswechsel über **Q** mit dem *cis*-Isomer **R** im Gleichgewicht. Diese Form ist gegenüber **P** bevorzugt, da der Rest R' dem sterisch anspruchsvollen Cp*-Liganden ausweicht. Anschließend kommt es über den Übergangszustand **S** zur reduktiven Eliminierung, wobei der

Zinn-Ligand von der dem H-Atom gegenüberliegenden Seite übertragen wird. Es kommt folglich zur Bildung von *trans*-Hydrostannylierungsprodukten T. Im Fall von terminalen Alkinen ($R' = H$) werden mit den Cp^*Ru -Komplexen die α -Additionsprodukte in sehr guten Selektivitäten erhalten, da der Rest R sich in jedem Fall in möglichst großem Abstand zum Cp^* -Liganden positioniert. Diese Selektivität sollte zur Hydrostannylierung von **28a** ausgenutzt werden. Bedenklich hierbei war, ob das Peptidrückgrat bei der geplanten Reaktion stören könnte. Zum einen könnten die benachbarten Aminosäuren oder eine ungünstige Konformation des Rings die Dreifachbindung abschirmen, zum anderen könnte es durch Koordination von Ruthenium zur Inaktivierung des Katalysators kommen.

Tabelle 3.5. Optimierung der Ru-katalysierten Hydrostannylierung von **28a**.

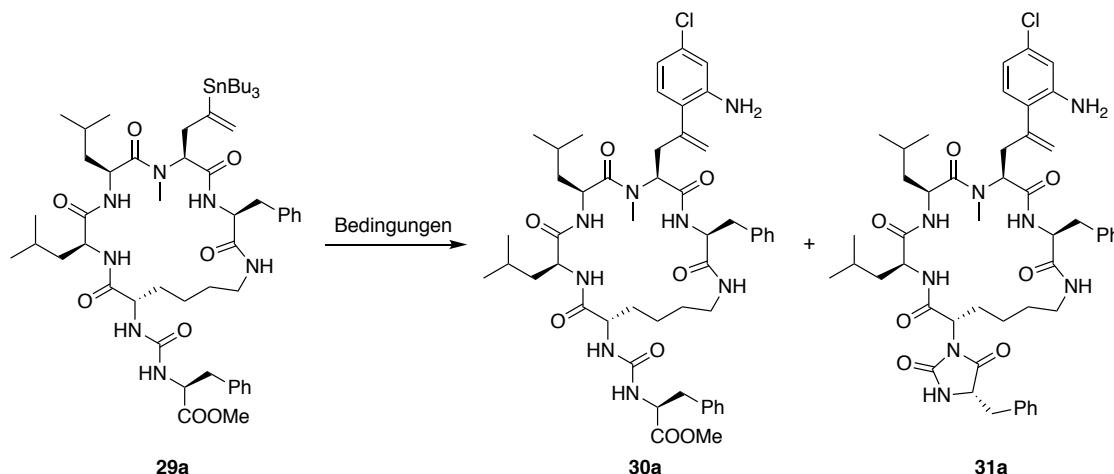


Eintrag	Äq. Bu_3SnH	Katalysator	Zugegebene Komponente	Zugabedauer	Ausbeute	
					29a	28a
1	1.2	5 mol-% $[Cp^*Ru(MeCN)_3]PF_6$	Bu_3SnH	60 min	51%	12%
2	1.5	5 mol-% $[Cp^*RuCl_2]_n$	Bu_3SnH	60 min	34%	47%
3	1.3	5 mol-% $[Cp^*Ru(MeCN)_3]PF_6$	$Bu_3SnH + 28a$	60 min	31%	36%
4	2	10 mol-% $[Cp^*Ru(MeCN)_3]PF_6$	Bu_3SnH	150 min	44%	26%
5	2	10 mol-% $[Cp^*Ru(MeCN)_3]PF_6$	Bu_3SnH	40 min	62%	32%
6	2	20 mol-% $[Cp^*Ru(MeCN)_3]PF_6$	Bu_3SnH	30 s	70%	-

Erste Versuche wurden mit einer Katalysatorladung von 5 mol-% $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$ und einer langsamen Zugabe von 1.2 Äq. Bu_3SnH über 60 min durchgeführt (Tabelle 3.5, Eintrag 1). Es wurde bewusst eine langsame Zugabegeschwindigkeit gewählt, da beobachtet wurde, dass der Katalysator auch die Dehydridomerisierung von Bu_3SnH und somit die Bildung von $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2$ katalysiert, welches nach der Reaktion säulenchromatographisch als apolare Bande abgetrennt werden konnte. Das stannylierte Peptid **29a** wurde in einer Ausbeute von 51% isoliert und zusätzlich konnten 12% des Startmaterials zurückisoliert werden. Als alternativer Präkatalysator wurde polymeres $[\text{Cp}^*\text{RuCl}_2]_n$ getestet, jedoch konnten unter den gleichen Reaktionsbedingungen wie zuvor nur 34% Produkt und 47% Startmaterial isoliert werden (Eintrag 2). In den folgenden Versuchen wurde deshalb $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$ als Katalysator verwendet. Bei langsamer Zugabe einer Lösung von Bu_3SnH und **28a** zu einer Lösung des Ru-Komplexes wurde keine Verbesserung der Ausbeute beobachtet (Eintrag 3). Folglich wurde die Katalysatormenge erhöht, da vermutet wurde, dass das Peptid eine Inaktivierung des Katalysators bewirkt. Mit 10 mol-% Ru-Katalysator und einer sehr langsamen Zugabe von 2 Äq. Bu_3SnH über 150 min konnte eine Ausbeute von nur 44% erreicht werden (Eintrag 4). Wurde die Zugabe zügiger innerhalb von 40 min durchgeführt, konnte die Ausbeute auf 62% gesteigert werden. Dabei wurde beobachtet, dass es zu einer tiefvioletten Färbung der Lösung kam, sobald der Ru-Komplex (ein hellbrauner Feststoff) zu der Lösung des Peptids in DCM gegeben wurde. Diese Lösung färbte sich nach wenigen Minuten schwarz, was vermutlich auf eine teilweise Zersetzung des Katalysators zurückzuführen ist. Außerdem konnte keine direkte Abhängigkeit des Umsatzes von der Zugabegeschwindigkeit des Zinnhydrids festgestellt werden. Folglich wurde die Katalysatormenge weiter erhöht auf 20 mol-% und die Reaktionsführung stark beschleunigt (Eintrag 6). $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$ wurde in einer Portion zu einer Lösung des Peptids in DCM gegeben und sofort darauf wurde eine Lösung von 2 Äq. Bu_3SnH in DCM innerhalb von ca. 30 s zugetropft. Sobald etwa 1 Äq. Bu_3SnH hinzugegeben war, konnte ein Farbumschlag von tiefviolett zu hellbraun beobachtet werden, was dafür spricht, dass das Alkin nicht mehr an Ruthenium koordiniert ist und die Reaktion vollständig abgelaufen ist. In der Tat konnte in diesem Fall kein Startmaterial zurückisoliert werden und die Ausbeute an **29a** betrug 70%. Die somit optimierte Methode lieferte auch im mittelgroßen Maßstab (bis zu 200 mg **28a**) gute Ausbeuten, sodass die Folgereaktionen nun untersucht werden konnten.

3.5.2. Synthese der vorgeschlagenen Struktur von Keramamid L

Als nächster Schlüsselschritt der Synthese stand die Stille-Kupplung des stannylierten Peptids **29a** mit den entsprechenden *o*-Iodanilinen an. Die Reaktion wurde mit dem kommerziell erhältlichen 5-Chlor-2-iodanilin untersucht, das zu Keramamid L (**2**) führen sollte. Dabei kamen zunächst die in den Vorversuchen erfolgreichen Bedingungen mit CuI als Zusatz zum Einsatz. Cu(I)-Salze bewirken in DMF eine Transmetallierung des Zinnorganyls auf Kupfer. Die so gebildete Kupfer-Spezies transmetalliert schneller auf Pd, wodurch die Reaktion insgesamt beschleunigt wird.^[180] Auf dieser Grundlage wurde die Stille-Kreuzkupplung zur Synthese von **30a** optimiert.

Tabelle 3.6. Optimierung der Stille-Kupplung von **29a** mit 5-Chlor-2-Iodanilin.

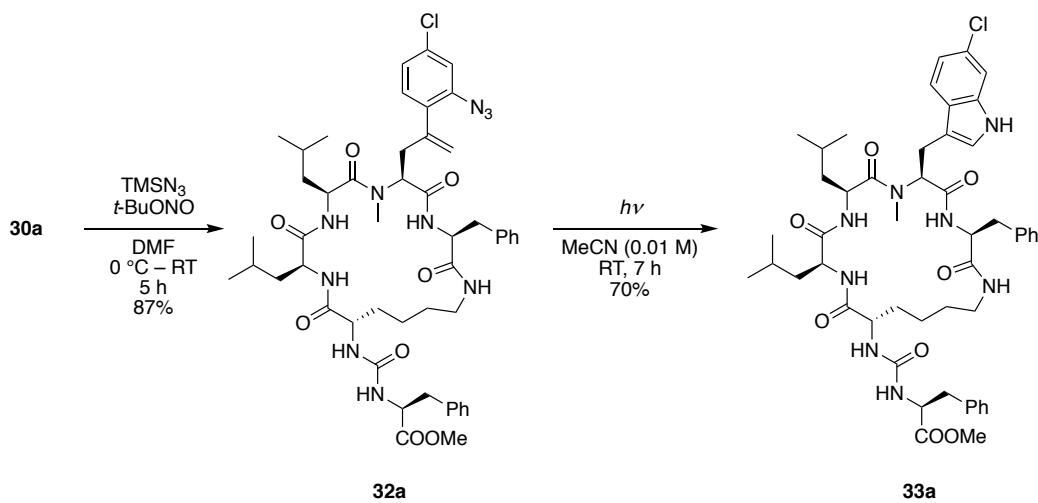
Eintrag	Bedingungen	Ausb.	Bemerkungen
1	5 mol-% Pd(PPh ₃) ₄ , 2 Äq. CuI, 2 Äq. LiCl, DMF, 60 °C, 16 h	n.b.	Bildung von 31a (ca. 50%)
2	10 mol-% Pd(PPh ₃) ₄ , 2 Äq. CuI, 2 Äq. LiCl, DMF, 80 °C (μW), 10 min	n.b.	Protodestannylierung, Bildung von 31a
3	5 mol-% Pd(PPh ₃) ₄ , 20 mol-% CuI, 2 Äq. CsF, DMF, 45 °C, 22 h	n.b.	Protodestannylierung, Bildung von 31a
4	10 mol-% Pd(PPh ₃) ₄ , 1.5 Äq. CuTC, 1.5 Äq. Ph ₂ PO ₂ NBu ₄ , DMF, RT, 1 h	n.b.	Keine Bildung von 31a , 30a verunreinigt (Bu ₃ SnX)
5	10 mol-% Pd(PPh ₃) ₄ , 1.5 Äq. CuTC, 1.5 Äq. Ph ₂ PO ₂ NBu ₄ , DMF, RT, 1 h	54%	Chromatographie mit SiO ₂ /K ₂ CO ₃ (9:1, w/w)
6	5 mol-% Pd(PPh ₃) ₄ , 2 Äq. CuTC, 2 Äq. Ph ₂ PO ₂ NBu ₄ , DMF, RT, 1 h	68%	Chromatographie mit SiO ₂ /K ₂ CO ₃ (9:1, w/w)

Die Reaktion wurde zunächst mit Pd(PPh₃)₄, CuI und LiCl bei 60 °C in DMF durchgeführt. Bei der chromatographischen Reinigung des Rohprodukts konnte jedoch ein Nebenprodukt nicht abgetrennt werden, dessen Masse der des gewünschten Produkts abzüglich Methanol entsprach. Ein Angriff des Anilins am Methylester erscheint hier unwahrscheinlich; es kommt vermutlich unter Lewis-Säure-Aktivierung des Esters durch Li⁺ zur Bildung des Hydantoin **31a**. Problematisch waren folglich die erhöhte Temperatur über einen langen Zeitraum sowie die Anwesenheit von LiCl.

Bei der Reaktionsführung unter Mikrowellenbestrahlung (Eintrag 2) wurde nach nur 10 min vollständiger Umsatz erreicht. Jedoch wurde zusätzlich zum gewünschten Produkt **30a** das Hydantoin **31a** sowie die Protodestannylierung des Zinnorganyls beobachtet. Um den Einsatz von LiCl gänzlich zu vermeiden, wurde die Reaktion nach Baldwin *et al.*^[115] mit Cäsiumfluorid, welches das entstehende Bu₃SnI aus dem Gleichgewicht entfernen sollte, und katalytischen Mengen CuI bei 45 °C durchgeführt (Eintrag 3). Es wurde jedoch neben der Produktbildung ebenfalls Protodestannylierung sowie die Bildung des Hydantoin **31a** beobachtet. Trotz der milden Reaktionsbedingungen scheint eine Reaktionszeit von 22 h zu lange zu sein, sodass **30a** sich in das stabilere **31a** umwandelt.

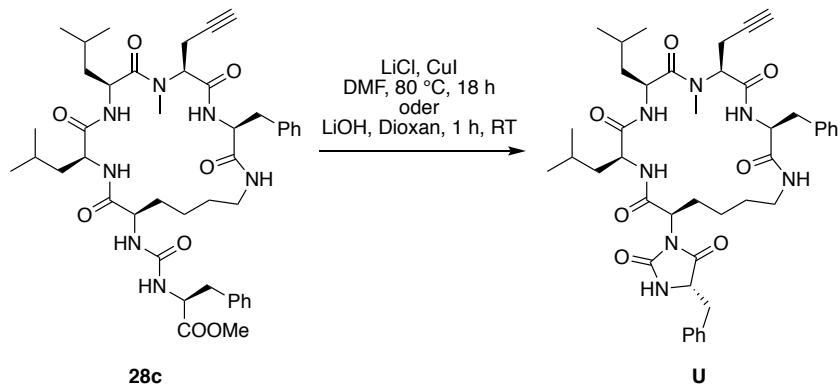
Ein Protokoll zur Durchführung von Stille-Kupplungen von Fürstner und Mitarbeitern verspricht sehr schnelle Reaktionszeiten bei Raumtemperatur unter Einsatz von Cu(I)-Thiophen-2-carboxylat (CuTC) und Tetrabutylammonium Diphenylphosphinat ($\text{Ph}_2\text{PO}_2\text{NBu}_4$).^[181] Dabei wirkt $\text{Ph}_2\text{PO}_2\text{NBu}_4$ ähnlich wie CsF als Zinn-Scavenger, der das entstehende Bu_3SnI abfängt und somit die Reaktion beschleunigt. In der Tat konnte nach nur 1 h vollständiger Umsatz festgestellt werden, ohne dass das Hydantoin **31a** nachgewiesen werden konnte. Jedoch war das Produkt nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel noch stark verunreinigt mit zinnhaltigen Verbindungen (Eintrag 4). Abhilfe schaffte eine Chromatographie-Methode von Harrowven *et al.*, bei der als stationäre Phase ein Gemisch aus Kieselgel und K_2CO_3 im Verhältnis 9:1 (w/w) verwendet wird.^[182] Die Zinn-Verunreinigungen konnten durch einmalige Chromatographie vollständig entfernt werden, sodass sauberes **30a** in 54%-iger Ausbeute erhalten wurde (Eintrag 5). Eine Erhöhung der Mengen der eingesetzten Reagenzien unter Verringerung der Katalysatorladung auf 5 mol-% führte dazu, dass die Ausbeute auf 68% gesteigert werden konnte.

Versuche, das Anilin **30a** anschließend in wässriger, verdünnter HCl-Lösung und MeCN mit NaNO_2 und NaN_3 zu azidieren scheiterten vor allem an der Löslichkeit des Peptids in diesem Lösemittelgemisch. Erfolgreich war der Einsatz von *t*-BuONO und TMNS_3 in DMF, sodass das Azid **32a** in einer sehr guten Ausbeute von 87% erhalten wurde (Schema 3.16). **32a** wurde anschließend in MeCN gelöst und mit einer UV-LED ($\lambda = 365 \text{ nm}$) belichtet. Die Intensität der UV-LED wurde dabei auf 25% herabgeregelt, da dies bei vorherigen Arbeiten die besten Ausbeuten lieferte. In diesem Fall wurde außerdem eine Konzentrationsabhängigkeit der Reaktion beobachtet. Wurde die Reaktion bei einer Konzentration von 0.02 M durchgeführt, konnte **33a** in 49%-iger Ausbeute erhalten werden. Bei einer Verdünnung auf 0.01 M und einer Belichtungsdauer von 7 h betrug die Ausbeute an **33a** 70%.



Schema 3.16. Umsetzung von **30a** zu **33a**.

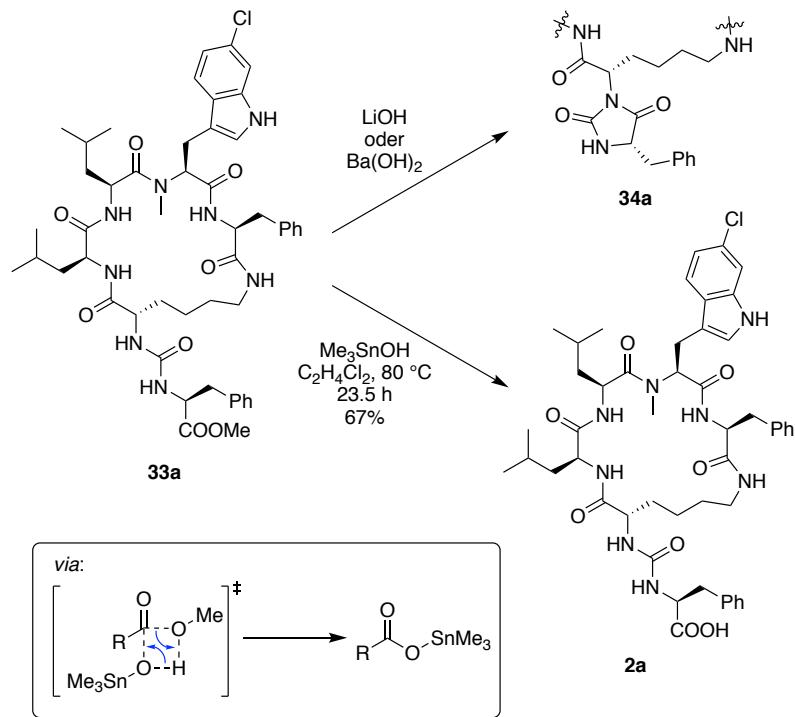
Als letzter Schritt der Synthese musste nun lediglich der Methylester des Phenylalanins in der Seitenkette verseift werden. Allerdings lieferten gängige Verseifungsmethoden (LiOH oder $\text{Ba}(\text{OH})_2$) zusätzlich ein Produkt, dessen Masse der des aus **33a** gebildeten Hydantoin entsprach. Um die Hypothese zu untermauern, dass es sich tatsächlich um die gleiche Nebenreaktion wie zuvor bei der Stille-Kupplung handelt, wurde die Alkin-Vorstufe **28c** in einem Versuch mit LiCl und CuI in DMF erhitzt und in einem anderen Versuch mit wässriger LiOH -Lösung in Dioxan versetzt (Schema 3.17). Mittels LC/MS und $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie konnte die gleiche Verbindung nachgewiesen werden, bei der es sich wahrscheinlich um das Hydantoin **U** handelt.



Schema 3.17. Testreaktion zur Bildung des Hydantoins aus **28c** unter Stille-Kupplungs- oder Verseifungsbedingungen.

Um bei der Verseifung von **33a** milder, weniger basische Bedingungen zu erreichen, kam das von Nicolaou und Mitarbeitern etablierte Reagenz Me₃SnOH zum Einsatz.^[183] Die Verseifung verläuft hierbei über einen viergliedrigen Übergangszustand unter Bildung eines Zinn-Carboxylats (Schema 3.18).^[184] Zum einen musste im Fall von **33a** Me₃SnOH in großem Überschuss (10 Äq.) eingesetzt werden, zum anderen musste das Reaktionsgemisch für 23.5 h auf 80 °C erhitzt werden, um vollständigen Umsatz zu erzielen (Schema 3.18). Nach saurer Aufarbeitung und RP-Flash-Chromatographie konnte das gewünschte Produkt **2a** in einer guten Ausbeute von 67% isoliert werden.

Folglich war die Synthese der vorgeschlagenen Struktur von Keramid L abgeschlossen und eine neue Synthesemethode, die auch den Zugang zu anderen Anabaenopeptin-artigen Peptiden liefert, wurde etabliert.

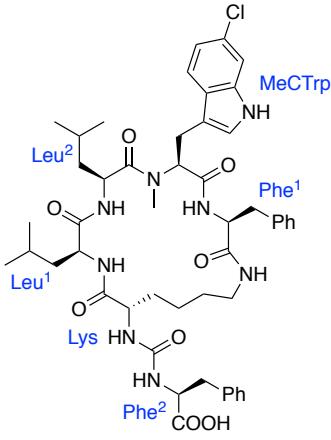


Schema 3.18. Versuche zur Verseifung von 33a, Mechanismus der Me_3SnOH -vermittelten Verseifung.^[184]

Beim Vergleich der NMR-Spektren von **2a** mit den in der Literatur beschriebenen Spektren von Keramamid L (**2**)^[2] zeigten sich viele Analogien, jedoch auch große Abweichungen. Tabelle 3.7 zeigt die ¹H-NMR-Resonanzfrequenzen der α-Protonen aller sechs in **2a** enthaltenen

Aminosäuren im Vergleich zu den für Keramamid L (**2**) beschriebenen. $\Delta\delta$ -Werte ergeben sich dabei aus der Differenz der Frequenzen von **2** und denen von **2a**. Auffällig sind die starken Abweichungen der α -Protonen von Leu¹ und Lys. Aus diesen Daten lässt sich mit großer Sicherheit ableiten, dass es sich bei **2a** nicht um die korrekte Struktur des Naturstoffs **2** handelt. Es lag jedoch nahe, dass das synthetische **2a** ein Diastereomer der natürlichen Verbindung sein könnte.

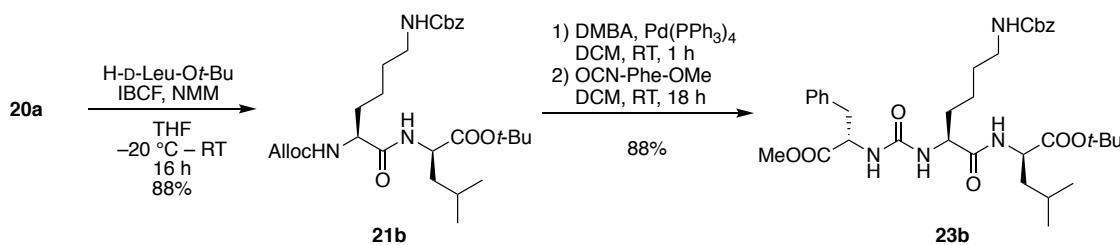
Tabelle 3.7. Vergleich der α -H-Resonanzfrequenzen von natürlichem **2** mit **2a**. (DMSO-d₆, 500 MHz, δ in ppm).

α -H	δ (2) ^[2]	δ (2a)	$\Delta\delta$	
Phe ¹	4.51	4.52	-0.01	
Lys	3.88	4.08	-0.2	
Phe ²	4.19	4.15	0.04	
Leu ¹	4.04	4.18	-0.14	
Leu ²	4.23	4.24	-0.01	
MeCTrp	4.73	4.72	0.01	

3.5.3. Konfigurationsrevision von Keramamid L

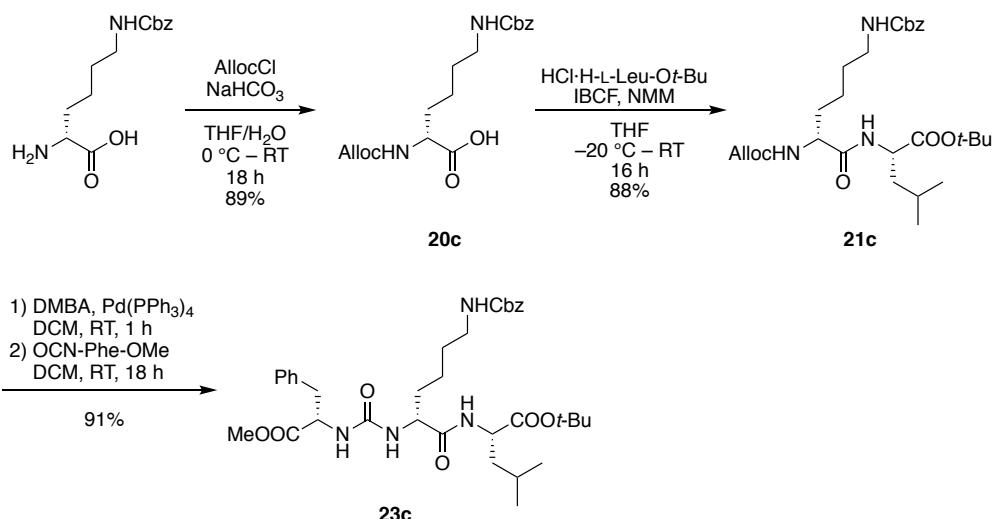
Aufgrund der beobachteten $\Delta\delta$ -Werte für Leu¹ und Lys wurde die Arbeitshypothese aufgestellt, dass eines dieser Stereozentren in natürlichem Keramamid L d- statt wie angenommen L-konfiguriert sei. Diese Annahme wurde auch in Analogie zur vorgeschlagenen Struktur von Mozamid A (**3**), das an der Stelle des Leu¹ der Keramamide ein d-Valin enthalten sollte, sowie zu der Struktur der Brunsvicamide A – C und anderer Anabaenopeptin-artiger Peptide, die ein d-Lysin enthalten (s. Kapitel 2.2.1), getroffen.

Auf Basis dieser Hypothese wurde mit der Synthese epimerer Strukturen von Keramamid L begonnen. Dazu mussten lediglich zwei isomere Tripeptide **23b** und **23c** aufgebaut und gemäß der nun etablierten Syntheseroute umgesetzt werden. Für das d-Leucin enthaltende Epimer wurde geschütztes L-Lysin **20a** mit H-d-Leu-Ot-Bu zum Dipeptid **21b** geknüpft, welches anschließend entschützt und zum Harnstoff-Tripeptid **23b** umgesetzt wurde (Schema 3.19).



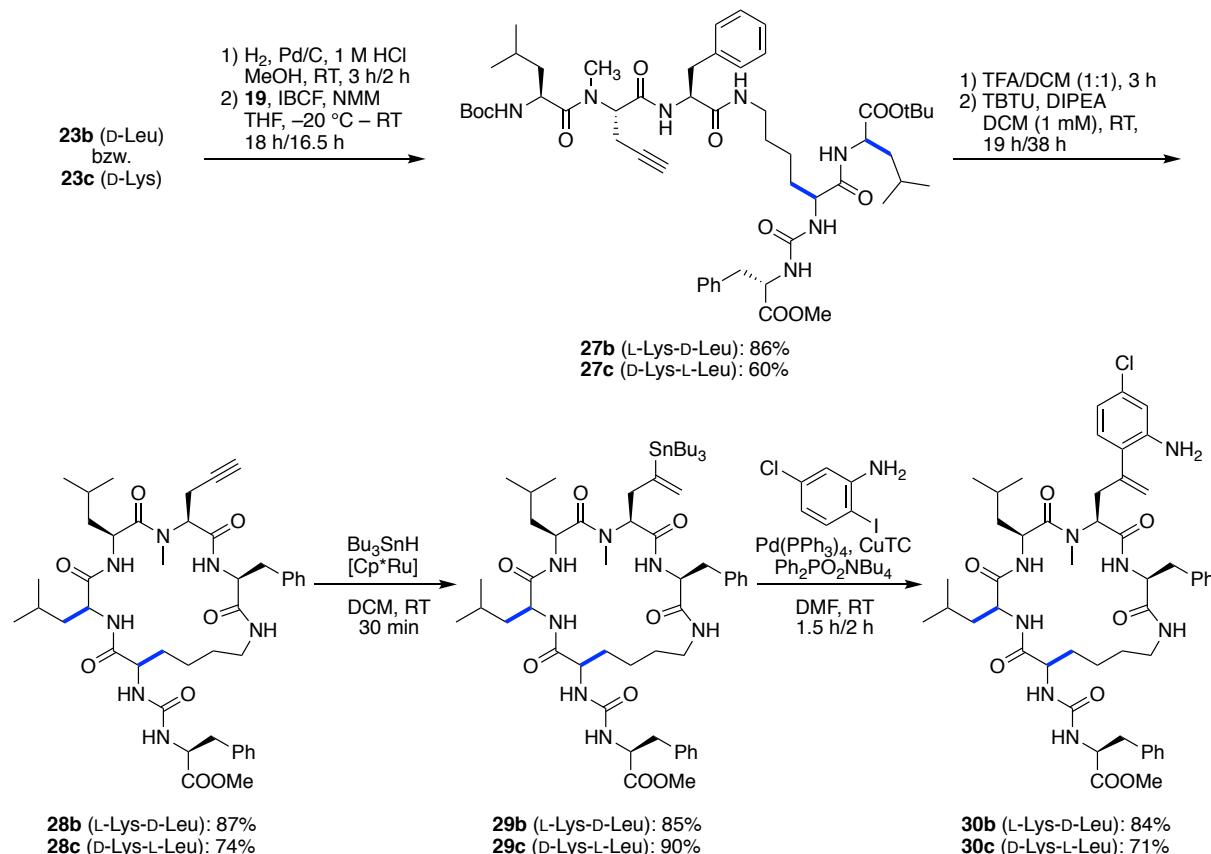
Schema 3.19. Synthese des d-Leu enthaltenden Tripeptids **23b**.

Für das d-Lysin-Epimer wurde Nε-Cbz-d-Lysin als Allylcarbamat geschützt und über drei weitere Stufen zum Tripeptid **23c** umgesetzt (Schema 3.20). Die Ausbeuten lagen hierbei im guten bis sehr guten Bereich.



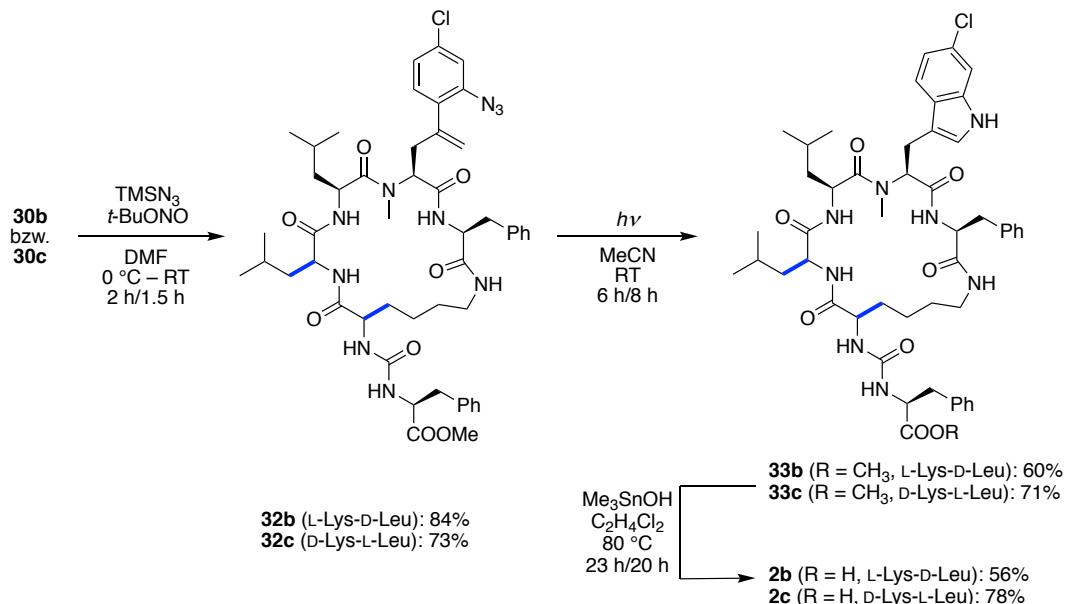
Schema 3.20. Synthese des *D*-Lys-enthaltenden Tripeptids **23c**.

Mit den beiden Tripeptiden **23b** und **23c** konnten nun die zuvor optimierten Schritte zu den Zielstrukturen **2b** und **2c** durchgeführt werden (Schema 3.21). Die Knüpfungen zum Hexapeptid sowie die anschließenden Cyclisierungen, Hydrostannylierungen und Stille-Kupplungen zu **30b** und **30c** verliefen auch hierbei mit guten bis sehr guten Ausbeuten.



Schema 3.21. Synthese von **30b** und **30c**. [Cp*Ru] = [Cp*Ru(MeCN)₃]PF₆.

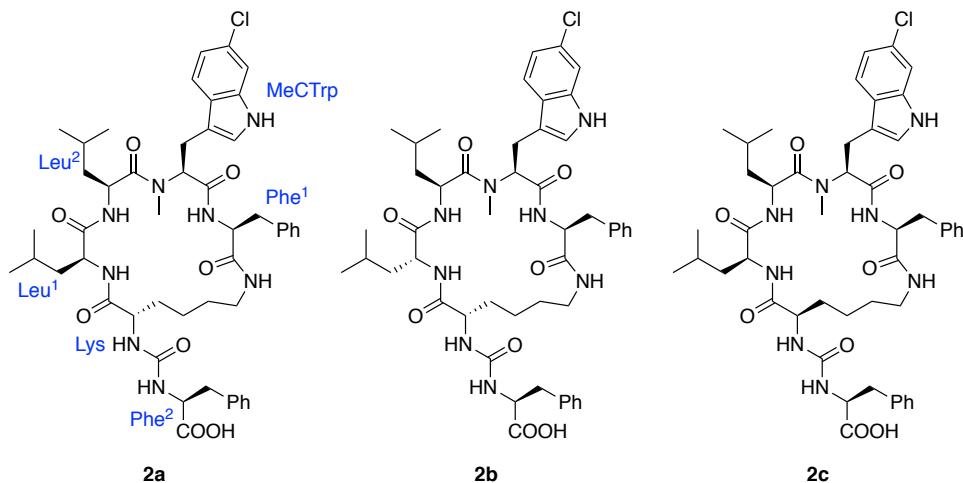
Die Anilin-Derivate **30b** und **30c** wurden anschließend der Diazotierung/Azidierung, der photochemischen Nitren-C–H-Insertion sowie der Verseifung mit Me_3SnOH unterzogen. Alle Reaktionen verliefen mit guten Ausbeuten, sodass die Zielverbindungen **2b** und **2c** in ausreichenden Mengen erhalten wurden (Schema 3.22).



Schema 3.22. Synthese der Epimere von Keramid L **2b** und **2c**.

Da nun mit **2a**, **2b** und **2c** drei diastereomere Verbindungen zur Verfügung standen, konnten ihre spektroskopischen Daten mit denen des Naturstoffs **2** verglichen werden. Die spezifischen optischen Drehungen $[\alpha]_D^{20}$ ließen jedoch keine Aussage zu, bei welchem der Moleküle es sich um die natürliche Konfiguration handelte.

Zunächst wurde also eine Betrachtung der NMR-Frequenzen der α -Protonen (Tabelle 3.8) vorgenommen. Dabei zeigte sich, dass die Differenzen, die für **2a** beobachtet wurden, in **2b** ebenfalls vorhanden sind, jedoch für **2c** gegen Null tendieren.

Tabelle 3.8. Vergleich der ^1H -NMR-Frequenzen der α -Protonen von **2a – c** mit **2** (DMSO-d₆, 500 MHz, δ in ppm).

α -H	δ (2)	δ (2a)	$\Delta\delta$ (2a)	δ (2b)	$\Delta\delta$ (2b)	δ (2c)	$\Delta\delta$ (2c)
Phe1	4.51	4.52	-0.01	4.55	-0.04	4.53	-0.02
Lys	3.88	4.08	-0.2	4.05	-0.17	3.86	0.02
Phe2	4.19	4.15	0.04	4.25	-0.06	4.33	-0.14
Leu1	4.04	4.18	-0.14	4.15	-0.11	4.04	0
Leu2	4.23	4.24	-0.01	4.17	0.06	4.24	-0.01
MeCTrp	4.73	4.72	0.01	4.75	-0.02	4.74	-0.01

Der einzige signifikante Unterschied zwischen **2c** und **2** zeigte sich für das α -Proton des Phenylalanins in der Seitenkette ($\Delta\delta(2c, \text{Phe}^2) = -0.14$ ppm), während dieses α -H in den anderen beiden Fällen nur eine recht kleine Abweichung zeigte. Für die Resonanzfrequenz dieses Protons wurde jedoch eine starke pH-Abhängigkeit beobachtet. Nach der Reinigung mittels RP-Flash-Chromatographie wurde **2c** zunächst verunreinigt (vermutlich mit NBu₄F) erhalten und es konnte kein Carbonsäure-Proton im Tieffeldbereich des NMR-Spektrums beobachtet werden (Abb. 3.2 a). Es ist demnach davon auszugehen, dass die Carbonsäure in dieser Verbindung deprotoniert war. Die Resonanzfrequenz von Phe²- α -H lag in diesem Fall bei 4.04 ppm. Durch die Zugabe von 3 μL einer DCl-Lösung in D₂O konnte beobachtet werden, dass das Proton nun bei einer Frequenz von 4.33 ppm resonierte (Abb. 3.2 b). Die Carbonsäure wurde dadurch deuteriert und die chemische Umgebung des Phe²- α -Protons stark verändert. Außerdem ist an den Signalmultiplizitäten gut zu erkennen, dass für alle Aminosäuren ein H-D-Austausch der N-Hs stattgefunden hat. In einer neuen Charge von **2c** wurde nach RP-Flash-Chromatographie laut ^1H -NMR die protonierte Form erhalten. In diesem Fall resonierte das α -H von Phe² bei 4.25 ppm (Abb. 3.2 c). Folglich ist dieses Proton für den Vergleich der synthetischen Moleküle mit dem Naturstoff nicht in Betracht zu ziehen.

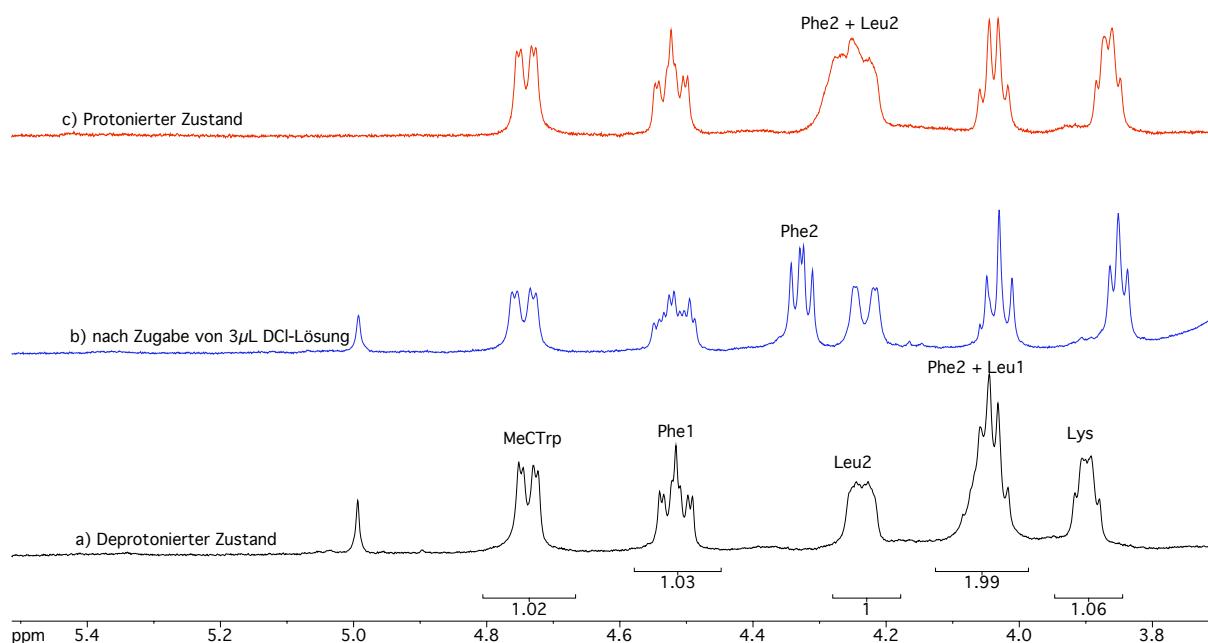


Abb. 3.2. Ausschnitt aus ^1H -NMR-Spektren von **2c**. **a.** nach einfacher RP-Flash-Chromatographie, deprotoniert durch TBAF; **b.** Nach Zugabe von $3 \mu\text{L}$ DCl in D_2O (deuterierter Zustand); **c.** neue Charge (protonierter Zustand).

Um die Vermutung zu bestätigen, dass **2c** die tatsächliche Struktur von Keramamid L (**2**) ist, wurden alle ^1H - und ^{13}C -NMR-Signale der synthetischen Moleküle mit den für **2** beschriebenen^[2] verglichen (s. Kap. 7 für Tabellen aller Signale). Die Differenzen $\Delta\delta$ zu den äquivalenten Signalen in den Spektren des Naturstoffs wurden anschließend in einem Balkendiagramm dargestellt. Abb. 3.3 zeigt die $\Delta\delta(^1\text{H-NMR})$ Werte von **2a – c** im Vergleich zu **2**. In diese Betrachtung wurde Leu¹-N-H nicht mit einbezogen, da es vermutlich falsch wiedergegeben wurde. Der berichtete Wert ($\delta(\text{Leu}^1\text{-N-H(2)}) = 8.50 \text{ ppm}$) ist im Vergleich zu dem für Keramamid A (**1**) berichteten ($\delta(\text{Leu}^1\text{-N-H(1)}) = 6.89 \text{ ppm}$)^[1] sehr weit tieffeldverschoben. Es handelt sich vermutlich um einen Übertragungsfehler, da für Leu²-N-H der exakt gleiche Wert berichtet wurde ($\delta(\text{Leu}^2\text{-N-H(2)}) = 8.50 \text{ ppm}$). Außerdem konnte durch 2D-NMR-Experimente festgestellt werden, dass die Signale für Phe¹-N-H und Phe²-N-H sowie für Leu¹- α -H sowie Leu²- α -H von den Autoren vertauscht wurden.

Trotz Berücksichtigung dieser Vertauschungen konnten für **2a** sowie für **2b** recht große Abweichungen zum Naturstoff festgestellt werden. Für **2a** (Abb. 3.3, blau) wurden vor allem für die Signale der Lysin-Einheit große $\Delta\delta$ -Werte gefunden. **2b** (rot) zeigte zusätzlich starke Differenzen im gesamten Bereich des Spektrum. Vermutlich nimmt das Molekül durch das enthaltene D-Leucin eine andere Konformation ein. Für **2c** (Abb. 3.3, grün) konnte jedoch eine sehr gute Übereinstimmung mit dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Naturstoffs festgestellt werden.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

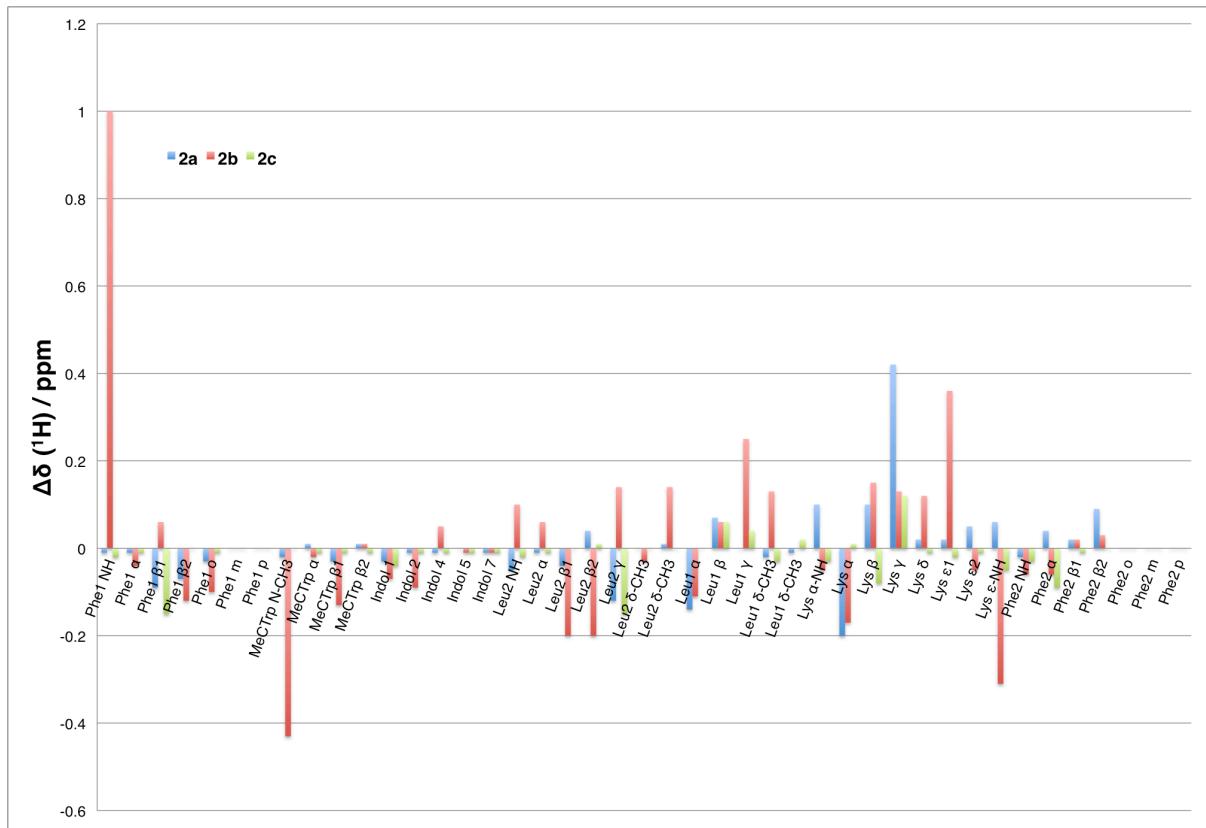


Abb. 3.3. Vergleich der ¹H-NMR-Spektren von **2a – c** mit den für **2** beschriebenen Daten.^[2] (DMSO-d₆, 500 MHz, $\Delta\delta$ in ppm; $\Delta\delta = \delta(\mathbf{2}) - \delta(\mathbf{2a-c})$); MeCTrp: *N*-Methyl-6-chlortryptophan.

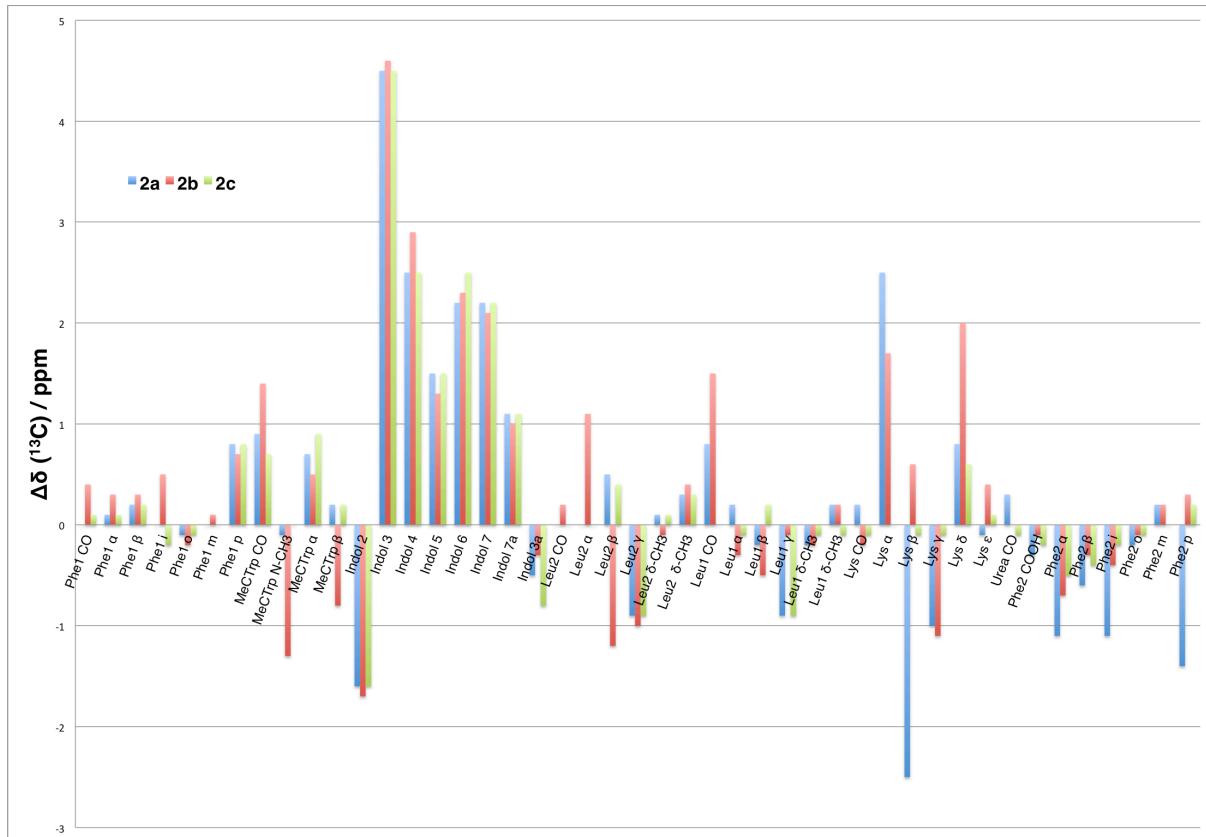


Abb. 3.4. Vergleich der ¹³C-NMR-Spektren von **2a – c** mit den für **2** beschriebenen Daten.^[2] (DMSO-d₆, 126 MHz, $\Delta\delta$ in ppm; $\Delta\delta = \delta(\mathbf{2}) - \delta(\mathbf{2a-c})$); MeCTrp: *N*-Methyl-6-chlortryptophan.

Analog dazu wurden die ^{13}C -NMR-Spektren von **2a – c** mit den für **2** beschriebenen Daten verglichen (Abb. 3.4). Dabei zeigten sich für **2a** und **2b** wiederum recht große Abweichungen; für **2c** wurden insgesamt die kleinsten Differenzen ermittelt. Allerdings wurden für alle drei synthetischen Moleküle ungefähr gleich große Abweichungen mit $\Delta\delta$ -Werten von bis zu 4.6 ppm in der Indol-Einheit festgestellt. Ein Zusammenhang mit dem Protonierungssgrad konnte für diese Signale nicht festgestellt werden. Abb. 3.5 zeigt einen Auszug der ^{13}C -Spektren von **2c** im deprotonierten und protonierten Zustand. Im Indolteil konnten keine unterschiedlichen Resonanzfrequenzen festgestellt werden. Aufgrund der geringen Basizität von Indolen wäre eine ausgeprägte pH-Abhängigkeit ohnehin verwunderlich.

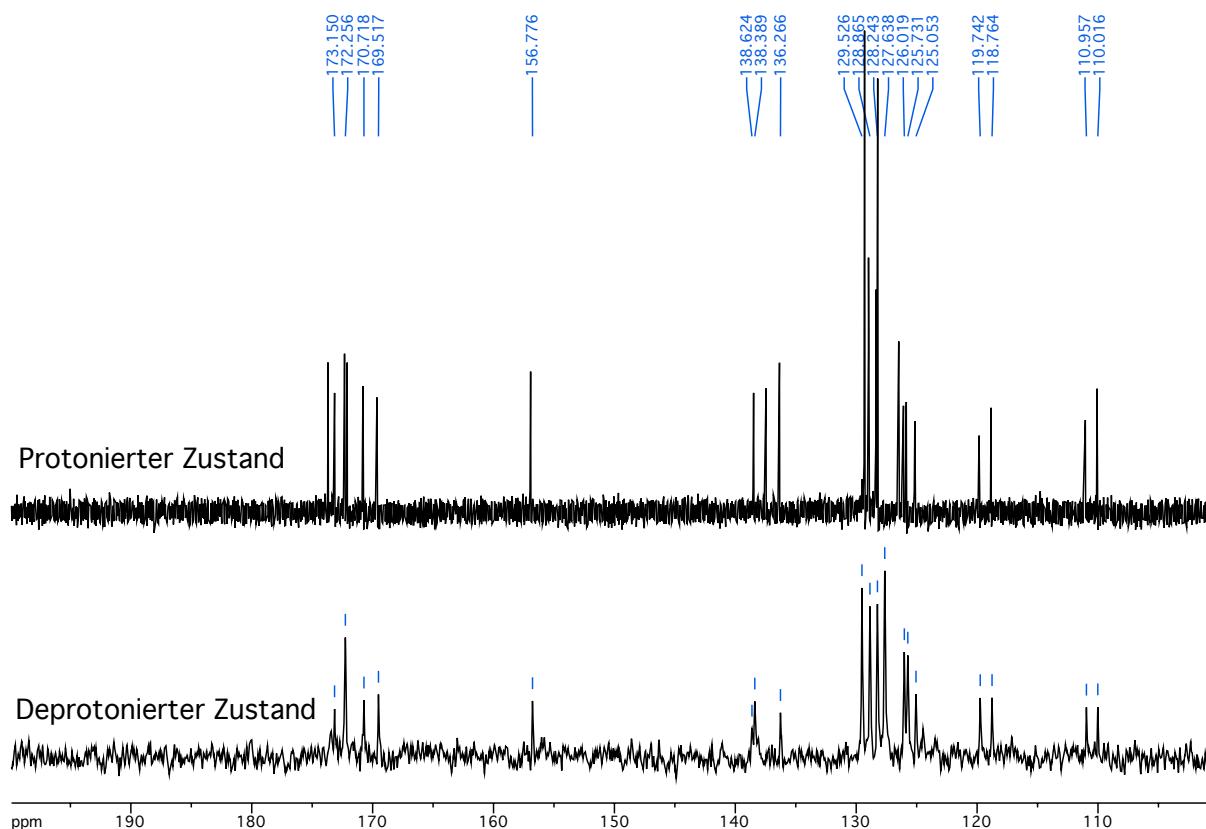
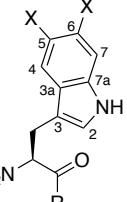


Abb. 3.5. Auszug aus den ^{13}C -NMR-Spektren (DMSO-d₆, 126 MHz) von **2c** im deprotonierten und protonierten Zustand.

Es könnte jedoch angenommen werden, dass das Chlor-Atom in **2** an einer anderen Position als in **2a – c** sitzt und dadurch eine unterschiedliche chemische Umgebung der Kohlenstoffatome verursacht. Aufgrund der Multiplizitäten der ^1H -Signale käme jedoch nur eine Substitution an Position 6 (wie beschrieben) oder an Position 5 des Indols in Frage. Nach der Betrachtung der ^{13}C -NMR-Spektren verschiedener 5- und 6-Chlortryptophane stellte sich heraus, dass die Differenz $\Delta\delta$ zwischen C-3a und C-7a als Marker für die Position des Chlor-Atoms herangezogen werden kann (Tabelle 3.9).

Tabelle 3.9. Vergleich einiger 5- und 6-Chlortryptophan enthaltender synthetischer und natürlicher Moleküle. $\delta(^{13}\text{C}, \text{DMSO-d}_6)$ in ppm. [a] Gemessen in CDCl_3 .

 Position	Cl	$\delta(\text{C}5)$	$\delta(\text{C}6)$	$\delta(\text{C}7\text{a})$	$\delta(\text{C}3\text{a})$	$\Delta\delta$ (C7a-C3a)
TFA-5-Cl-Trp-Ot-Bu ^{[a][119]}	5	125.6	122.8	134.3	128.6	5.7
Nicrophorusamide A ^[185]	5	122.9	120.7	134.5	128.4	6.1
Taromycin B ^[186]	6	119.0	-	136.6	126.7	9.9
Microsclerodermin D ^[187]	6	118.4	-	136.1	125.6	10.5
2a	6	118.8	126.1	136.3	125.8	10.5
2b	6	119	126.0	136.4	125.6	10.8
2c	6	118.8	125.8	136.3	126.1	10.2
Keramamid L ^[2]	6(?)	120.3	128.3	137.4	125.3	12.1

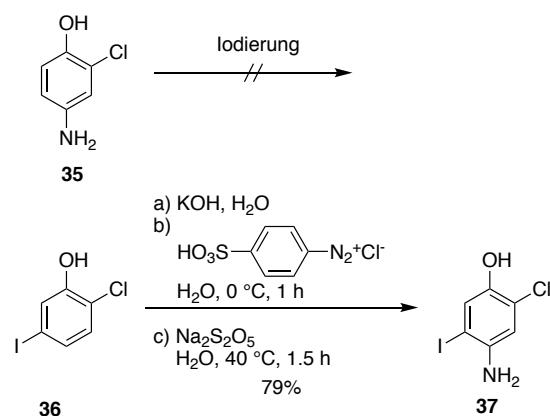
Im Fall von synthetischem 5-Chlortryptophan^[119] und Nicrophorusamid A^[185] wurde für $\delta\Delta(\text{C}7\text{a} - \text{C}3\text{a})$ ein Wert von jeweils ca. 6 ppm ermittelt. In den Fällen der 6-Chlortryptophan enthaltenden Moleküle Taromycin B^[186], Microsclerodermin D^[187] sowie den synthetischen Keramamiden **2a – c** wurde ein $\Delta\delta(\text{C}7\text{a} - \text{C}3\text{a})$ -Wert von etwa 10 – 11 ppm bestimmt. Die Polarisierung entlang der Bindung zwischen C3a und C7a ist folglich bei 6-Chlorindolen größer als bei 5-Chlorindolen. Aus den für Keramamid L (2) beschriebenen Daten ergibt sich ein Wert von $\Delta\delta(\text{C}7\text{a} - \text{C}3\text{a}) = 12.1$ ppm, was definitiv für einen Chlorsubstituenten an Position 6 des Indols spricht. Die exakte Übereinstimmung der ^1H -NMR-Frequenzen für 7-H, 5-H und 4-H des Indols in **2c** sprechen ebenfalls dafür, dass **2** wie angenommen ein 6-Chlortryptophan enthält. Da keine Kopien der Spektren von **2** veröffentlicht wurden und kein Zugang zum natürlichen Material gegeben war, ließ sich nicht abschließend klären, woher die Differenzen in den ^{13}C -NMR-Spektren stammten.

Aufgrund der sehr guten Übereinstimmung der ^1H -NMR-Spektren und dem größten Teil der ^{13}C -NMR-Spektren wird vorgeschlagen, dass es sich bei **2c** um die tatsächliche Struktur von Keramamid L handelt. **2** enthält also – in Analogie zu den meisten anderen Anabaenopeptin-artigen Peptiden – eine D-Lysin-Einheit sowie fünf weitere L-Aminosäuren.

3.6. Synthese und Konfigurationsrevision von Keramamid A

Basierend auf der erfolgreichen Synthese und Revision der Konfiguration von Keramamid L wurde die gleiche Strategie zum Aufbau von Keramamid A (**1**) verfolgt. Zunächst sollte die angenommene Struktur von **1**, die ausschließlich aus L-Aminosäuren besteht, aufgebaut werden, um deren NMR-Daten mit den für **1** beschriebenen zu vergleichen.

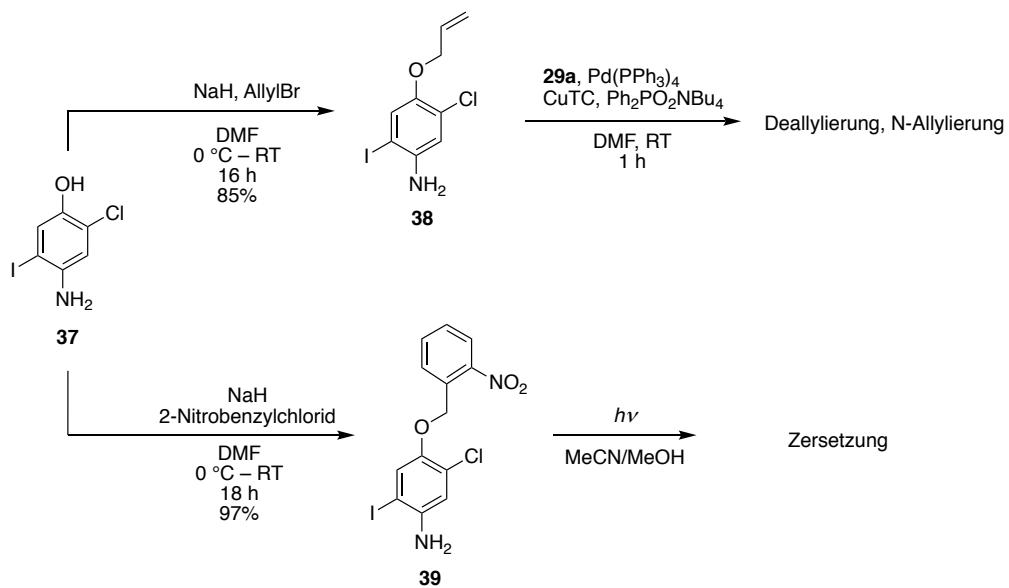
Dazu sollte das stannylierte Peptid **29a** mit einem entsprechend chlorierten und iodierten Aminophenol gekuppelt werden. Nachdem sämtliche Versuche zur *ortho*-Iodierung von 4-Amino-2-chlorphenol **35** scheiterten (Schema 3.23), wurde eine alternative Route zum Aufbau des Aminophenols **37** verfolgt. Kommerziell erhältliches 2-Chlor-5-iodphenol **36** wurde in das entsprechende Kaliumphenolat überführt und mit diazotierter Sulfanilsäure zur Azoverbindung gekuppelt, die *in situ* mit Natriumdithionit reduziert wurde.^[188] **37** konnte somit in nur einem Schritt in einer Ausbeute von 79% isoliert werden (Schema 3.23).



Schema 3.23. Synthese des benötigten Aminophenols **37** via Azokupplung und Reduktion.

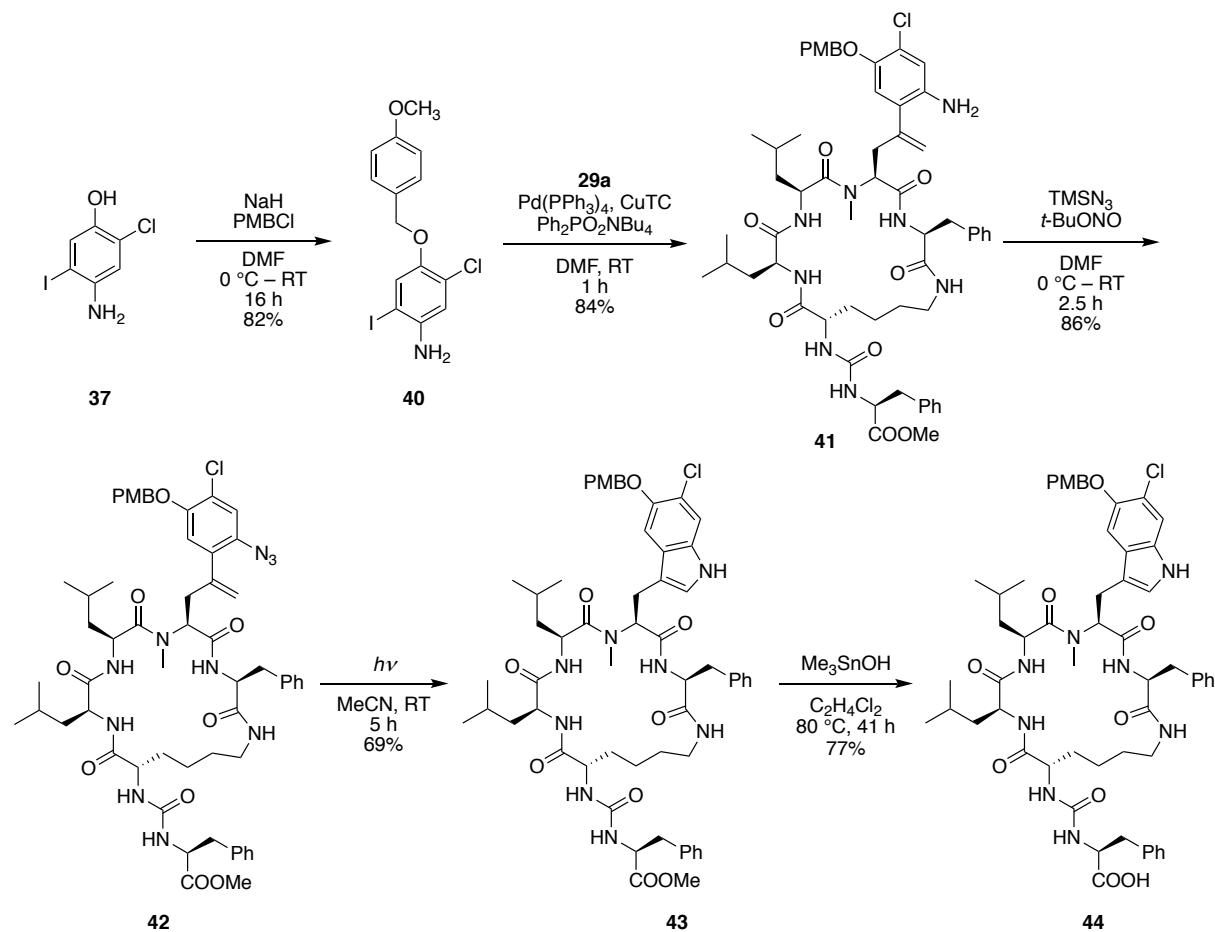
Da die Folgereaktionen nicht mit einer freien OH-Gruppe durchführbar waren, musste diese geschützt werden. Zunächst wurde dazu der Allylether **38** getestet (Schema 3.24). Bei der Stille-Kupplung mit **29a** wurden jedoch verschiedene deallylierte sowie doppelt allylierte Produkte gefunden, sodass ein Allylether als Schutzgruppe wieder verworfen wurde.

Substituierte Benzylether stellen gute Alternativen zu anderen O-Schutzgruppen dar, da sie unter den meisten Bedingungen stabil sind und sich die Reaktivität und somit die Orthogonalität durch geschickte Wahl des Substitutionsmusters gut steuern lassen. So können *o*-Nitrobenzylether z.B. durch Photolyse bei 365 nm gespalten werden. Da sich diese Abspaltungsmethode für die Synthese von **1** sehr gut eignen würde, wurde *o*-Nitrobenzylether **39** aus **37** erzeugt (Schema 3.24). Um die Abspaltung zu testen, wurde **39** in MeOH/MeCN mit einer UV-LED ($\lambda = 365$ nm) belichtet. Allerdings wurde schon nach kurzer Zeit die vollständige Zersetzung des Moleküls festgestellt.



Schema 3.24. Versuche zur Schützung von **37** als Allyl- oder *o*-Nitrobenzylether.

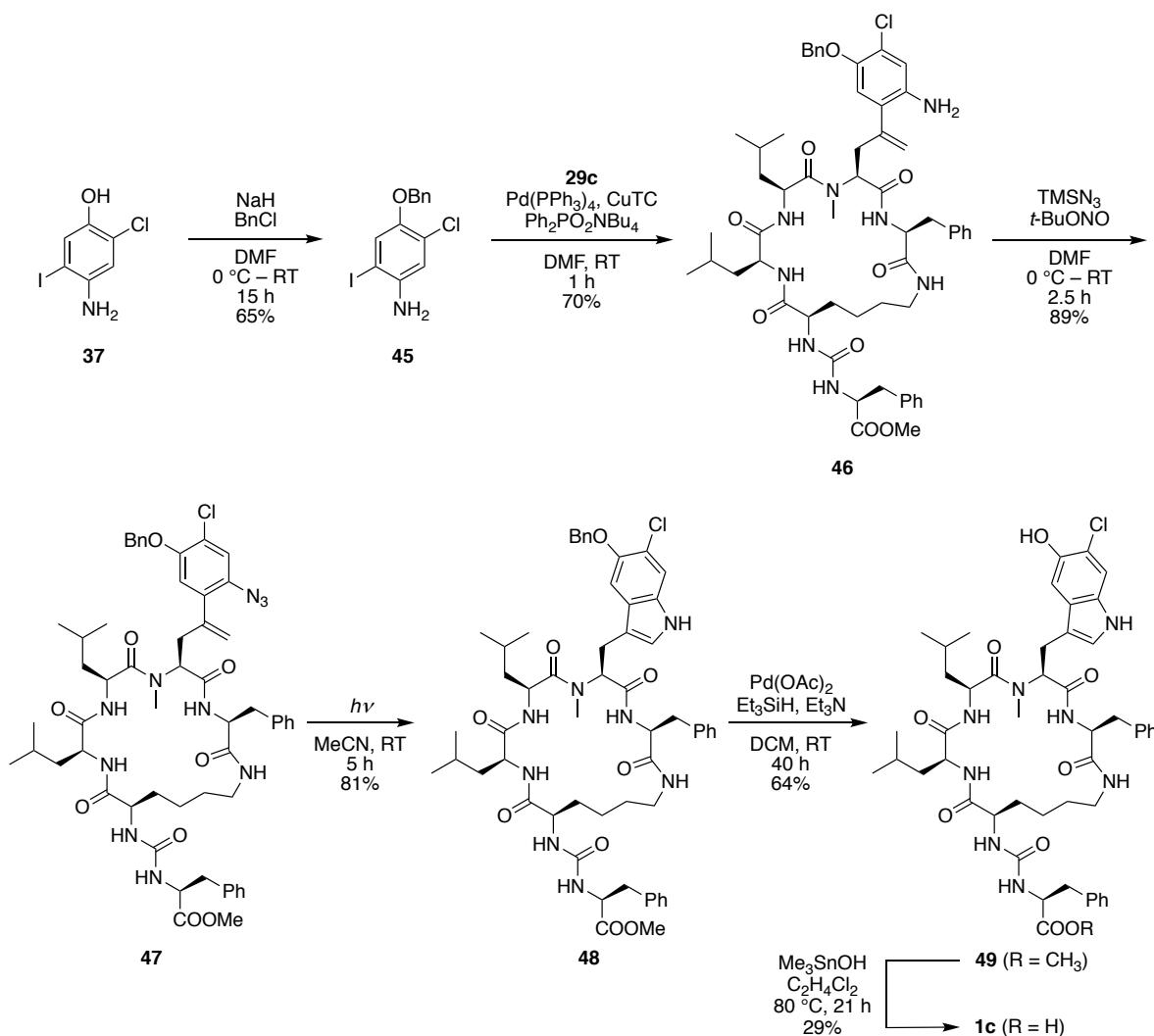
Aufgrund dieser negativen Ergebnisse wurde ein *p*-Methoxybenzyl- (PMB-) ether als O-Schutzgruppe gewählt. Dieser sollte sich entweder unter oxidativen oder stark sauren Bedingungen spalten lassen.^[189]



Schema 3.25. PMB-Schützung von **37** und Synthese des O-geschützten **44**.

Der PMB-Ether **40** wurde in guter Ausbeute aus **37** generiert und mit **29a** unter den optimierten Bedingungen der Stille-Kreuzkupplung umgesetzt, wodurch das gewünschte Produkt **41** in sehr guter Ausbeute erhalten wurde (Schema 3.25). **41** konnte anschließend durch Azidierung, photochemische Nitren-C–H-Insertion und Verseifung mit Me_3SnOH in das PMB-geschützte Tryptophanderivat **44** überführt werden. Der PMB-Ether konnte jedoch weder von **43** noch von **44** abgespalten werden. Dazu wurden sowohl oxidative (DDQ oder $(\text{NH}_4)_2[\text{Ce}(\text{NO}_3)_6]$) als auch saure (TFA, Amberlyst-15) Bedingungen getestet, wobei entweder kein Umsatz oder eine Zersetzung des Moleküls festgestellt wurde. Die Abspaltung der PMB-Gruppe wurde jedoch nicht weiter untersucht, da sich anhand der NMR-Spektren bereits zeigte, dass es sich bei **44** nicht um die korrekte Konfiguration von Keramamid A (**1**) handelte. Die PMB-Gruppe sollte dabei keinen großen Einfluss auf die chemischen Verschiebungen des Peptid-Rückgrats haben.

Basierend auf der Konfigurationsrevision von Keramamid L wurde folglich ein D-Lysin enthaltendes Keramamid A aufgebaut (Schema 3.26). Dabei wurde aufgrund der schlechten Abspaltbarkeit statt des PMB-Ethers als O-Schutzgruppe ein einfacher Benzylether verwendet.



Schema 3.26. Synthese des D-Lys-Epimers von Keramamid A **1c**.

Anilin **37** wurde folglich benzyliert und der so erhaltene Benzylether **45** mit dem D-Lys enthaltenden Cyclopeptid **29c** gekuppelt. Das Knüpfungsprodukt **46** wurde anschließend wie zuvor der Sequenz aus Azidierung und photochemischer Nitren-C–H-Insertion unterzogen. Schließlich musste der Benzylether wieder gespalten werden, wobei unter den Bedingungen

der Hydrogenolyse auch eine Hydrodechlorierung des Arylchlorids auftreten könnte. Die Verwendung von $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ und Et_3SiH verspricht jedoch hohe Selektivitäten für die Spaltung von Benzylethern und -carbamaten unter Erhalt von Arylhalogeniden.^[190] Vermutlich bildet sich unter diesen Bedingungen fein verteiles $\text{Pd}(0)$ und naszierender Wasserstoff. Unter Verwendung eines großen Überschusses an Triethylsilan (20 Äq.), Triethylamin und katalytischer Mengen $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, konnte nach 40 h Reaktionszeit im geschlossenen Gefäß vollständiger Umsatz erreicht und das Produkt **49** mit einer Ausbeute von 64% isoliert werden. Die darauffolgende Verseifung des Methylesters bereitete etwas Probleme, da mehrere Extraktions- und Aufreinigungsschritte nötig waren, um sauberes **1c** zu erhalten.

Um herauszufinden, welche Konfiguration der Lysin-Einheit derjenigen im Naturstoff entspricht, wurden wiederum die Differenzen zwischen den NMR-Signale der Moleküle ermittelt und als Balkendiagramme aufgetragen. Abb. 3.6 zeigt die $\Delta\delta(^1\text{H-NMR})$ -Werte und Abb. 3.7 die $\Delta\delta(^{13}\text{C-NMR})$ -Werte für **44** (L-Lys, blau) und **1c** (D-Lys, rot) im Vergleich zu Keramamid A.^[1]

Der Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -Daten (Abb. 3.6) zeigt, dass **44** im Bereich des Lysins und des benachbarten Leucins (besonders $\text{Leu}^1\text{-N-H}$) deutliche Abweichungen zum Naturstoff zeigt. Die Abweichungen im Bereich des Indols sind vermutlich in der Substitution des Sauerstoffs durch den PMB-Ether begründet. Die Abweichung für $\text{Phe}^2\text{-}\alpha\text{-H}$ ist vermutlich auf einen unterschiedlichen Protonierungsgrad zurückzuführen. Für **1c** sind die Abweichungen insgesamt sehr gering, lediglich $\text{Lys}^{\gamma}\text{-H}$ weicht mit $\Delta\delta = 0.21$ ppm etwas stärker ab. Dabei könnte es sich jedoch auch um einen Ablesefehler handeln.

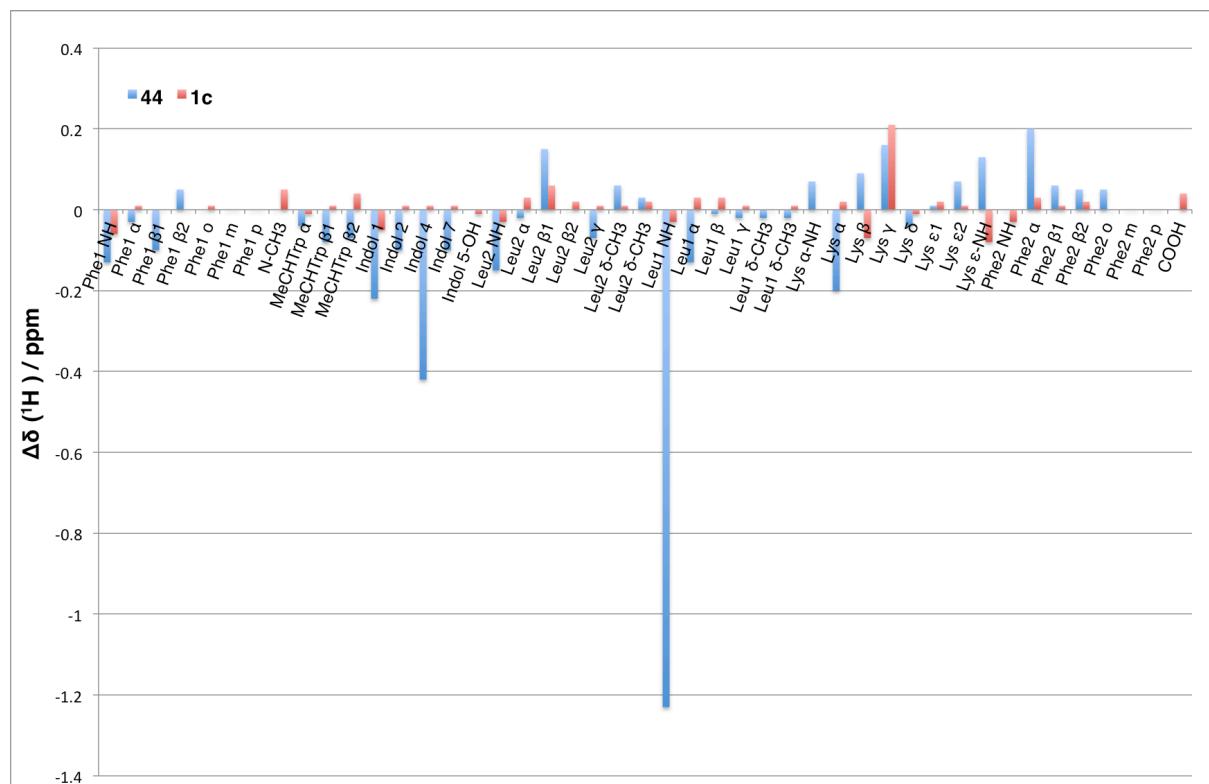


Abb. 3.6. Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **44** bzw. **1c** mit den für **1** beschriebenen Daten.^[1] (DMSO-d₆, 500 MHz, $\Delta\delta$ in ppm; $\Delta\delta = \delta(\mathbf{1}) - \delta(\mathbf{44/1c})$; MeCHTrp: *N*-Methyl-6-chlor-5-hydroxytryptophan).

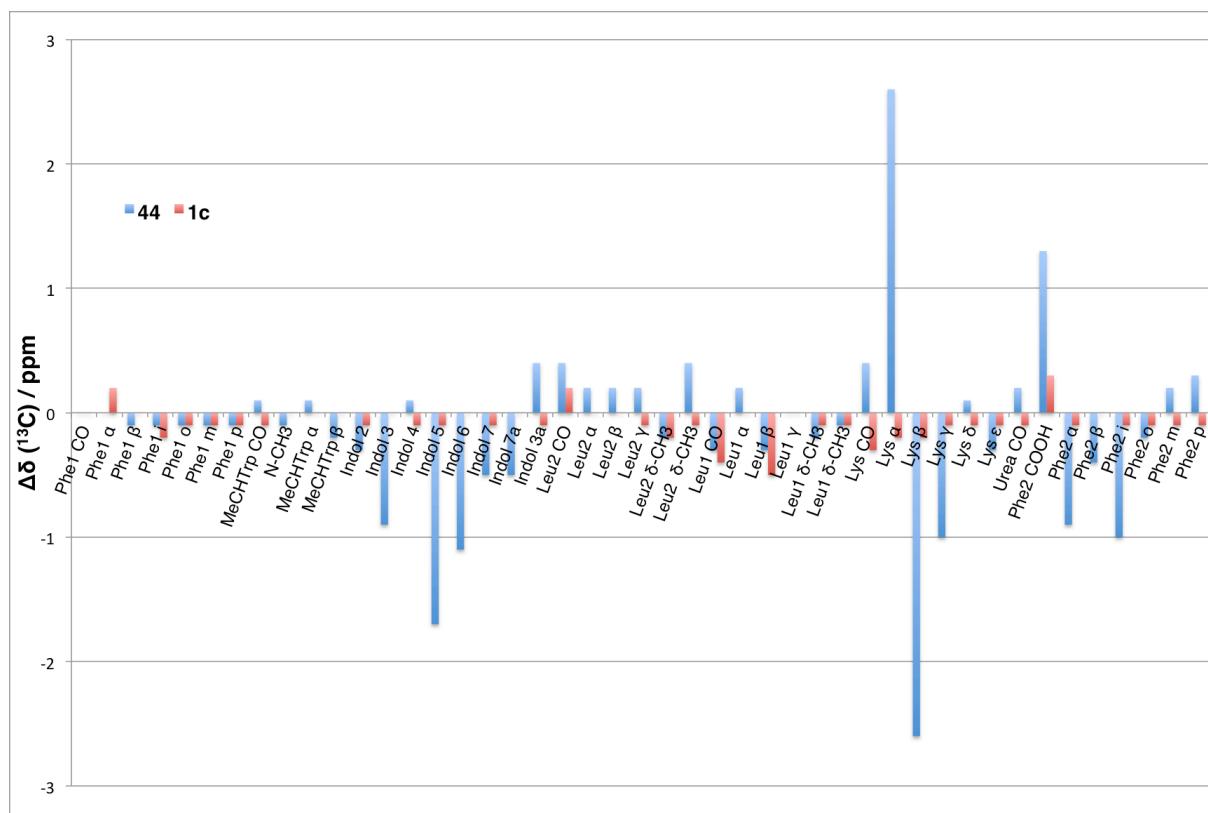


Abb. 3.7. Vergleich der ^{13}C -NMR-Spektren von **44** bzw. **1c** mit den für **1** beschriebenen Daten.^[1] (DMSO-d₆, 126 MHz, $\Delta\delta$ in ppm; $\Delta\delta = \delta(\mathbf{1}) - \delta(\mathbf{44/1c})$; MeCHTrp: *N*-Methyl-6-chlor-5-hydroxy-tryptophan).

Die Betrachtung der $\Delta\delta(^{13}\text{C})$ -Werte (Abb. 3.7) zeigt sehr deutlich, dass die Abweichungen im Fall von **44** (blau) besonders in der Lysin-Einheit mit bis zu 2.6 ppm sehr groß sind. Mit **1c** (rot) konnte das ^{13}C -NMR-Spektrum des Naturstoffs fast perfekt reproduziert werden.

Auf Basis dieser NMR-Daten kann mit großer Sicherheit davon ausgegangen werden, dass es sich bei **1c** um die natürliche Konfiguration von Keramamid A handelt.

Eine erste biologische Evaluierung von **2c**, **1c** sowie weiteren Epimeren und Vorstufen zeigte, dass diese keine antibiotischen oder antifungalen Eigenschaften gegen einige getestete Erreger aufwiesen. Die Cytotoxizität gegenüber Zellen der KB3.1-Linie (Gebärmutterhalskrebs) ist in Tabelle 3.10 dargestellt. Die ermittelten Werte sind zum jetzigen Zeitpunkt des Projekts noch nicht genau zu erklären. Es ist allerdings davon auszugehen, dass die Keramamide A und L analog zu anderen Anabaenopeptin-artigen Peptiden inhibitorische Eigenschaften gegenüber verschiedenen Peptidasen (s. Kapitel 2.2.2) aufweisen. Die gefundenen, wenn auch geringen, Cytotoxizitäten könnten somit nur ein Artefakt dieser Wechselwirkungen oder gänzlich anders begründet sein.

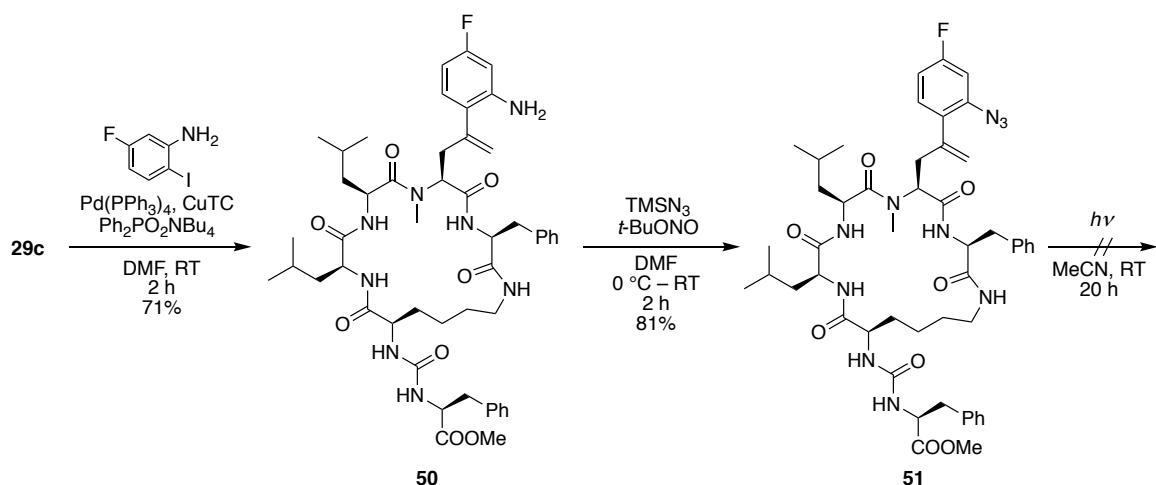
Tabelle 3.10. Cytotoxizitäten der synthetisierten Endstufen und der Vorstufe **28c** ggü. KB3.1-Zellen.

Substanz	IC ₅₀ [$\mu\text{g mL}^{-1}$] (KB3.1)
28c	109.0
2a	ca. 110
2b	>110
2c	>110
44	25.0
1c	60.3

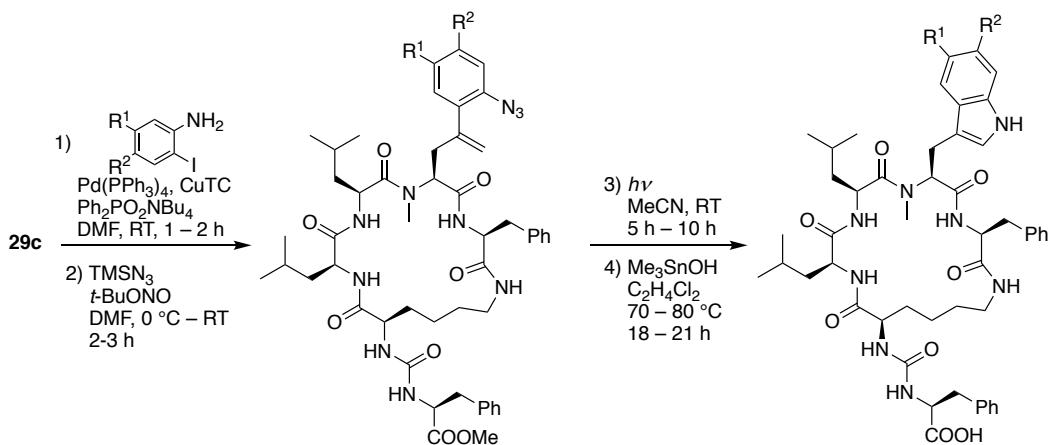
3.7. Herstellung synthetischer Keramamid-Derivate

Basierend auf den in den vorangehenden Kapiteln beschriebenen Totalsynthesen und Konfigurationsrevisionen von Keramamid A (**1**) und L (**2**) sollte nun gezeigt werden, dass diese synthetische Methodik auch den Zugang zu weiteren Derivaten ermöglicht. Die stannylierte Vorstufe **29c** sollte als Ausgangspunkt dienen, wobei mit verschiedenen *o*-iodierten Anilinen substituierte Indole aufgebaut werden sollten. Auf der Grundlage der Hypothese, dass die unterschiedlichen biologischen Eigenschaften der Trp-haltigen Anabaenopeptin-artigen Peptide in den Substitutionsmustern der Tryptophan-Einheiten begründet sind, könnten die so erhaltenen Derivate deutlich unterschiedliche oder verbesserte pharmakologische Eigenschaften aufweisen. Vor allem handelt es sich jedoch hierbei um einen konzeptionellen Beweis dafür, dass die entwickelte Methodik sich bestens eignet, beliebig substituierte Indole an einem Peptidgrundgerüst aufzubauen.

Im ersten Versuch zur Derivat-Synthese wurde 5-Fluor-2-iodanilin in der Stille-Kupplung eingesetzt, wodurch mit einer Ausbeute von 71% das fluorierte Derivat **50** erhalten wurde (Schema 3.27). Dieses wurde anschließend azidiert zu **51**, bei der Belichtung dieses Fluorderivats war jedoch eine sehr lange Reaktionszeit nötig und es konnten nur Spuren des Produkts isoliert werden. Folglich wurde hier eine erste Limitierung der Methodik gefunden: fluorierte Derivate lassen sich nur schwer zu den entsprechenden Indolen cyclisieren. Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass der Aromat sehr elektronenarm ist, und somit die Elektronendichte des Nitrens verringert wird. Die Reaktivität des Nitrens ist somit verringert und die C–H-Insertion ist dadurch sehr langsam.

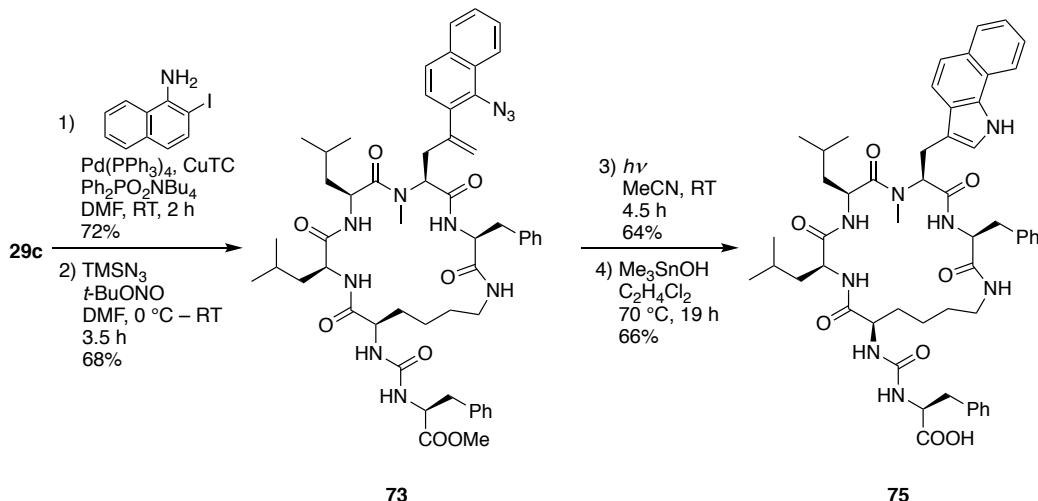
**Schema 3.27.** Versuchte Synthese eines fluorierten Keramamid-Derivats.

Wurden hingegen andere *o*-Iodaniline in der Kupplung eingesetzt, verliefen die folgenden Schritte durchweg mit guten bis sehr guten Ausbeuten (Tabelle 3.11). So konnten elektronenziehende (CF_3 , COOEt , Einträge 1 und 5) sowie elektronendonierende (*t*-Bu, Eintrag 3) Gruppen erfolgreich eingeführt werden. Auch die Einführung eines Chlor-Substituenten in Position 5 (Eintrag 2), sowie eines Broms in Position 6 (Eintrag 4) gelang mit guten Ausbeuten. Die Verseifungen wurden teilweise bei 70°C durchgeführt, um die Bildung des Hydantoins möglichst zu unterdrücken.

Tabelle 3.11. Ausbeuten der Synthese von Keramamid-Derivaten ausgehend von **29c**.

Eintrag	R^1	R^2	Ausb.	Produkt (1)	Ausb.	Produkt (2)	Ausb.	Produkt (3)	Ausb.	Produkt (4)	Produkt (Keramamid)
1	CF_3	H	79%	52	88%	53	80%	54	91%	55	
2	Cl	H	84%	56	91%	57	60%	58	72%	59	
3	<i>t</i> -Bu	H	81%	60	79%	61	64%	62	70%	63	
4	H	Br	55%	64	90%	65	54%	66	67%	67	
5	COOEt	H	79%	68	88%	69	78%	70	54%	71	

Ein weiteres Derivat wurde ausgehend von 1-Amino-2-iodnaphthalin hergestellt (Schema 3.28). Die vier Schritte zum fertigen Naturstoffderivat verliefen auch in diesem Fall mit sehr guten Ausbeuten. Somit konnte auf einfache Weise die ungewöhnliche Benzo-[g]-Indoleinheit in 75 aufgebaut werden, die den sterischen Anspruch des Tryptophans deutlich erhöht.



Schema 3.28. Synthese des Benzo-[g]-Indol-Derivats 75.

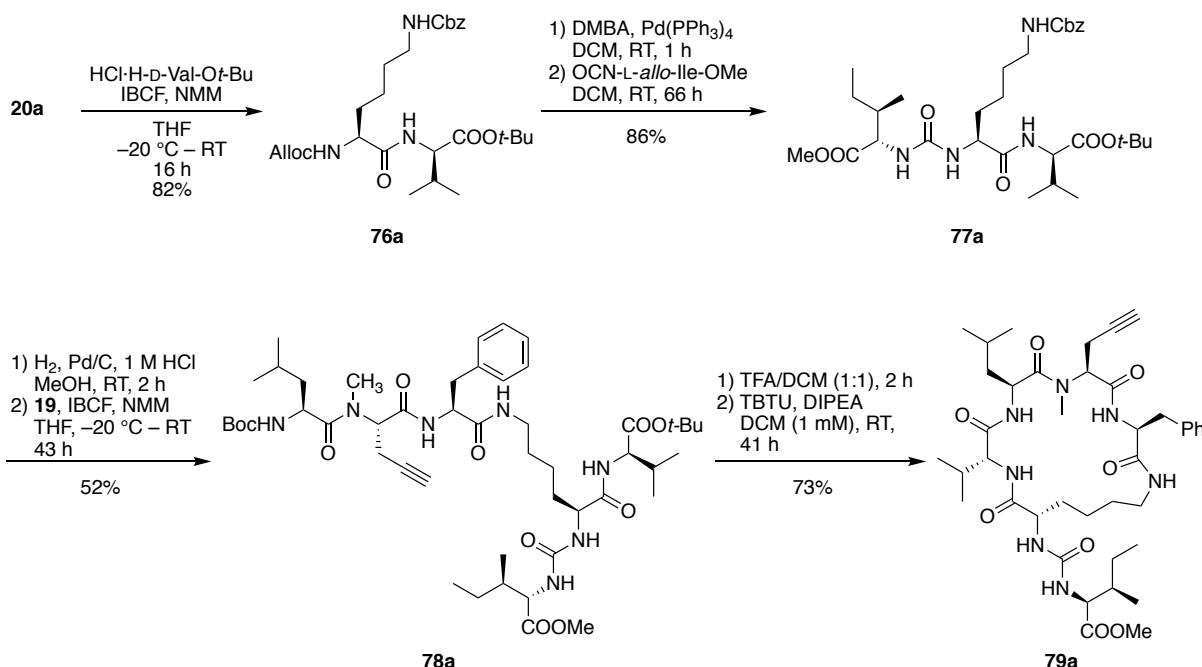
Eine biologische Evaluierung dieser Moleküle steht zum Zeitpunkt des Verfassens dieser Arbeit noch aus.

3.8. Synthese und Konfigurationsrevision von Mozamid A

3.8.1. Synthese der vorgeschlagenen Struktur

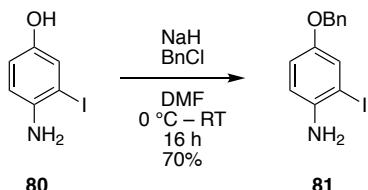
Abschließend sollte Mozamid A (3) gemäß der entwickelten Route hergestellt und die vorgeschlagene Struktur überprüft werden. Dies würde zeigen, dass die Synthesemethode sich auch zum Aufbau anderer Anabaenopeptin-artiger Peptide eignet. 3 unterscheidet sich von den Keramamiden neben dem 5-Hydroxytryptophan nur im Tripeptid B-Baustein, der aus D-Val, L-Lys und L-*allo*-Ile bestehen soll.

Die Synthese der vorgeschlagenen Struktur von 3 begann folglich mit geschütztem L-Lysin **20a**, das mit $\text{HCl}\cdot\text{D-Val-Ot-Bu}$ verknüpft wurde (Schema 3.29). N-Entschützung und Knüpfung mit dem aus L-*allo*-Isoleucinmethylester generierten Isocyanat lieferte das entsprechende Harnstoff-Tripeptid **77a**. Dieses Tripeptid wurde zum Hexapeptid **78a** umgesetzt, wobei die Knüpfung in diesem Fall nur mit einer mäßigen Ausbeute von 52% verlief. Die darauffolgende Entschützung und Cyclisierung des so erhaltenen Peptids verlief wiederum glatt.



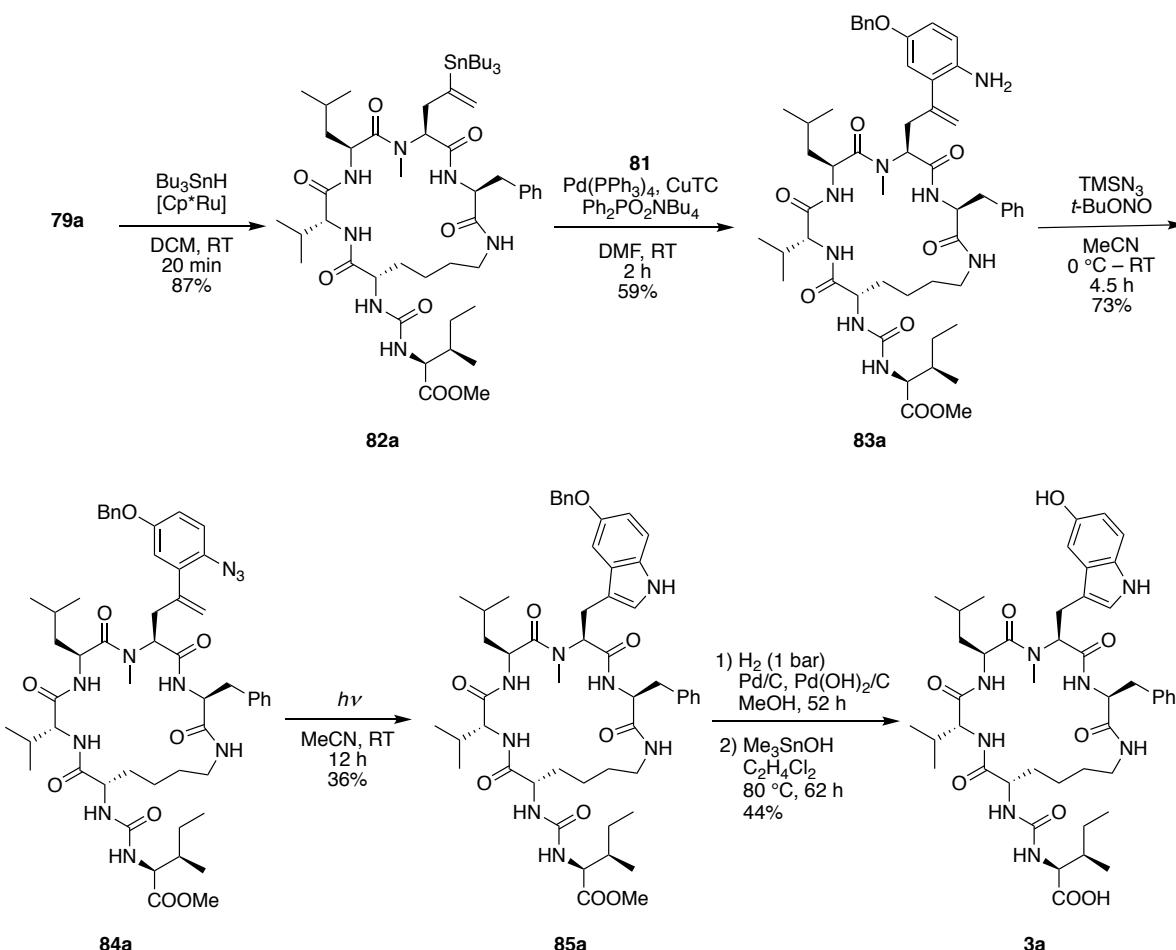
Schema 3.29. Synthese der Mozamid-Vorstufe 79a.

Das benötigte 3-Iod-4-aminophenol **80** konnte nach einer Literaturvorschrift^[188] synthetisiert werden und wurde analog zur Synthese von Keramamid A als Benzylether geschützt (Schema 3.30).



Schema 3.30. Synthese des benötigten Iodanilins 81.

Mozamid A-Vorstufe **79a** wurde gemäß der optimierten Methode zum stannylierten Peptid **82a** umgesetzt, welches im Anschluss mit dem Aryliodid **81** gekuppelt wurde (Schema 3.31). Das so erhaltene Anilin **83a** wurde zum Azid **84a** transformiert, das nach Belichtung in einer nur mäßigen Ausbeute von 36% das Tryptophanderivat **85a** lieferte. Wahrscheinlich kommt es durch die UV-Bestrahlung zu Nebenreaktionen, die nicht genau identifiziert werden konnten. Eventuell wurde ein Teil der Strahlung durch Verunreinigungen in **84a** absorbiert, wodurch die Cyclisierung nur sehr langsam stattfand. Dennoch reichte die erhaltene Menge an **85a** aus, um die finalen Entschützungsschritte durchzuführen. Hydrogenolyse mit Pd/C und Pd(OH)₂/C^[191] lieferte nach 52 h unter 1 bar H₂-Druck vollständigen Umsatz. Das so erhaltene Hydroxyindol wurde anschließend mit Me₃SnOH in 1,2-Dichlorethan erhitzt, wobei ebenfalls eine Reaktionszeit von fast drei Tagen nötig war, um vollständigen Umsatz zu erreichen. Die langsame Verseifung ist in diesem Fall vermutlich im sterischen Anspruch des Isoleucinesters begründet, der den Angriff des Trimethylzinnhydroxids behindert. **3a** konnte mit einer Ausbeute von 44% isoliert werden, sodass ausreichende Mengen vorhanden waren, um die Struktur zu überprüfen.



Schema 3.31. Synthese der vorgeschlagenen Struktur von Mozamid A **3a**.

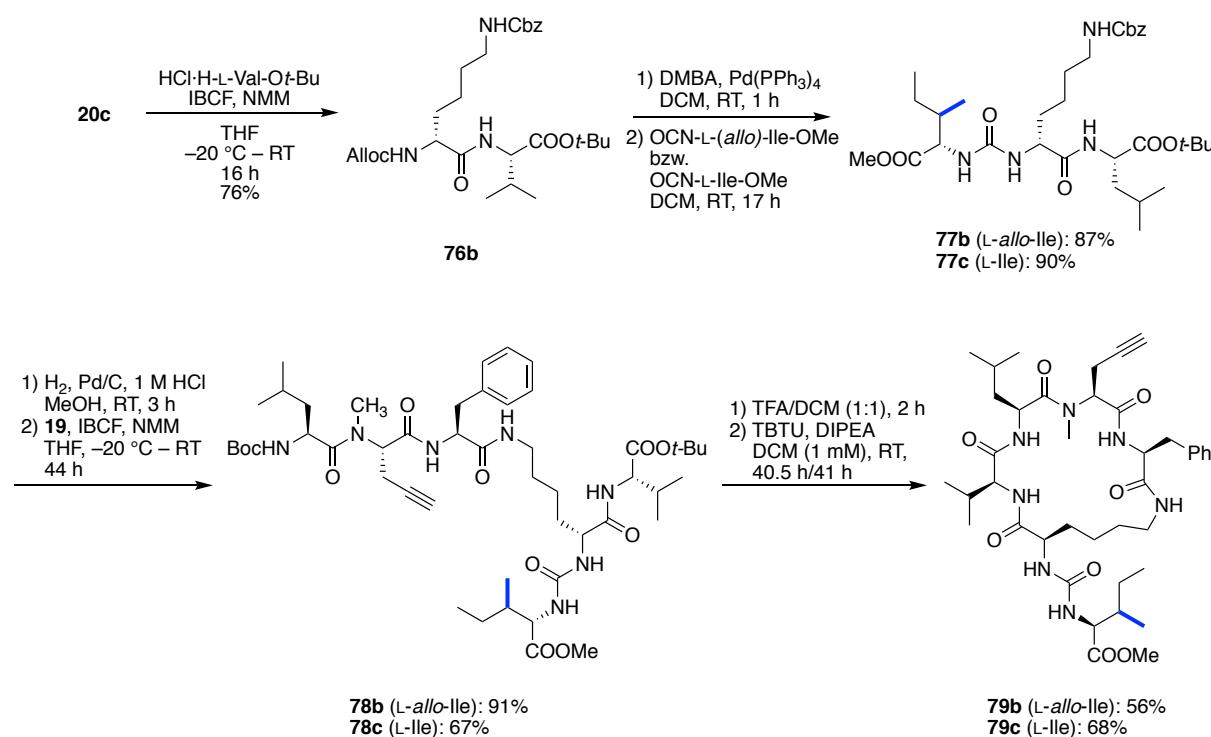
Bei Betrachtung der NMR-Spektren von **3a** und Vergleich mit den von Mozamid A (**3**) beschriebenen stellte sich heraus, dass es sich bei synthetischem **3a** wiederum um ein Stereoisomer des Naturstoffs handelte.

3.8.2. Konfigurationsrevision von Mozamid A

Basierend auf den Konfigurationen anderer Anabaenopeptin-artiger Peptide und der revidierten Strukturen von Keramamid A und L wurde angenommen, dass die Lysin-Einheit in **3** ebenfalls d -konfiguriert sein könnte. Für die benachbarte Valin-Einheit wurde jedoch von Faulkner *et al.* ebenfalls eine d -Konfiguration bestimmt.^[3] Zum einen wäre der Einbau von zwei d -Aminosäuren ein Einzelfall in dieser Naturstoffklasse, der recht unwahrscheinlich schien; zum anderen ist ein d -Lysin enthaltendes Mozamid A fast identisch mit Brunsvicamid A, sodass zum Vergleich die NMR-Spektren einiger Brunsvicamid-Derivate herangezogen wurden.^[55] Dabei zeigte sich, dass die α -Protonen der d -Lysin und L -Valin-Einheiten in den Brunsvicamiden (DMSO-d_6 , 500 MHz: $\delta(\text{Lys-}\alpha\text{-H}) \approx \delta(\text{Val-}\alpha\text{-H}) \approx 3.84 - 3.95 \text{ ppm}$) ähnliche chemische Verschiebungen aufwiesen wie die von Mozamid A ($\delta(\text{Lys-}\alpha\text{-H}) = 3.84 \text{ ppm}$, $\delta(\text{Val-}\alpha\text{-H}) = 3.80 \text{ ppm}$). Folglich wurde die Arbeitshypothese aufgestellt, dass die im Cyclus von Mozamid A enthaltenen Aminosäuren die gleiche Konfiguration aufweisen wie die für Brunsvicamid A beschriebenen (d.h. d -Lys, L -Val, L -Leu, L -MeHTrp, L -Phe). Die über die Harnstoffeinheit gebundene Aminosäure ist in den Brunsvicamiden A und B L -Isoleucin, für **3** wurde das seltene L -*allo*-Isoleucin bestimmt. Da keine Referenzen bezüglich dieser Einheit

vorlagen, wurden zwei Mozamid-Epimere mit beiden Konfigurationen des β -Stereozentrums des Isoleucins aufgebaut.

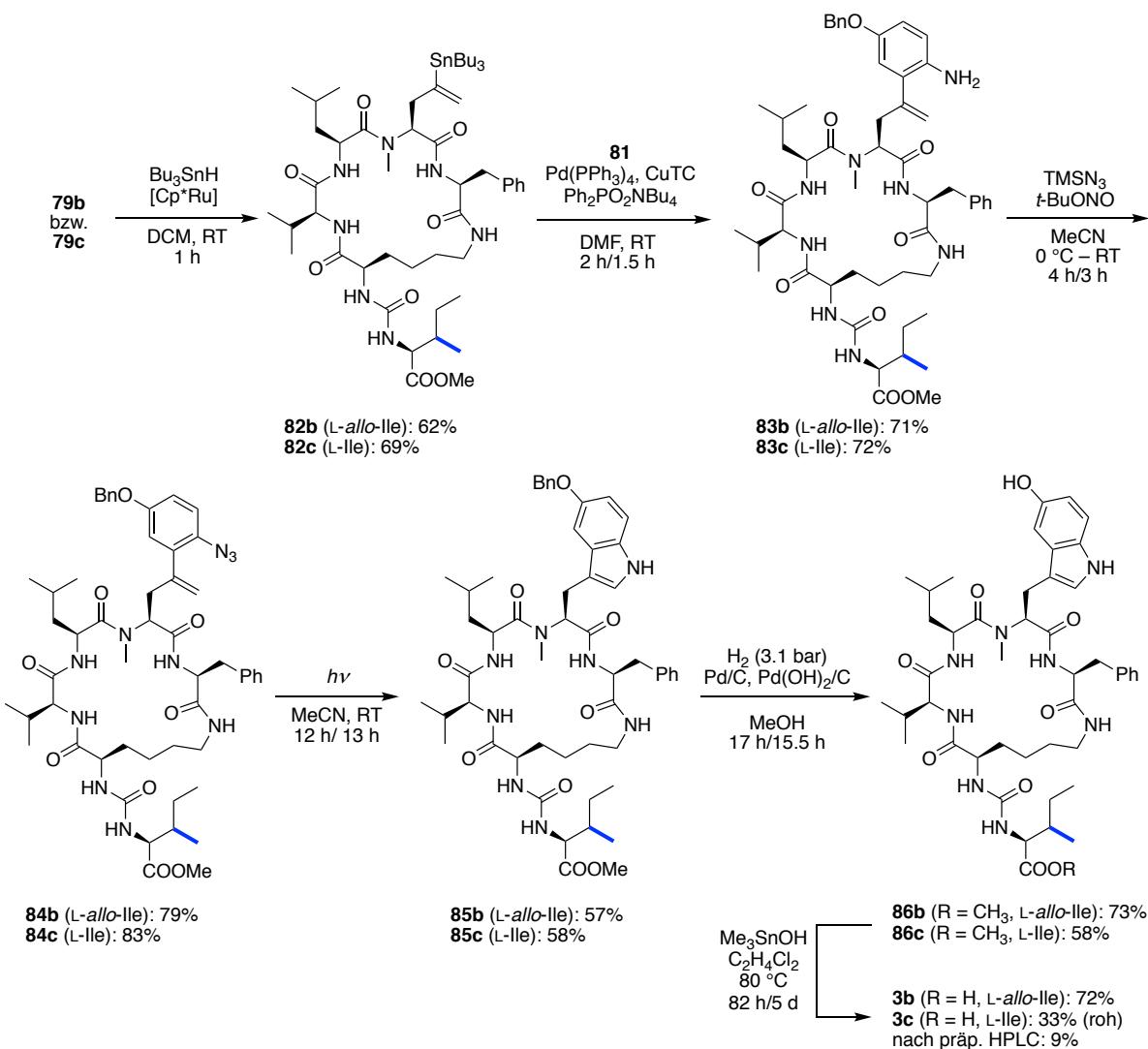
Die Synthese begann mit der Knüpfung des Dipeptids **76b** ausgehend von geschütztem d-Lysin **20c** und L-Valin-*tert*-butylester (Schema 3.32). Von **76b** wurde anschließend die Alloc-Gruppe abgespalten und das so erhaltene Amin zum einen mit dem aus L-*allo*-Isoleucin- und zum anderen mit dem aus L-Isoleucinmethylester generierten Isocyanat umgesetzt. Die Tripeptide **77b** (L-*allo*-Ile) sowie **77c** (L-Ile) konnten somit in sehr guten Ausbeuten erhalten werden. Die Knüpfung mit Tripeptid **19** und anschließende Cyclisierung lieferte die Alkin-Vorstufen **79b** und **79c**.



Schema 3.32. Synthese der Alkin-Vorstufen **79b** und **79c**.

Anschließend wurden die Cyclopeptide hydrostannyliert und die Stannane **82b** und **82c** via Stille-Kupplung und Azidierung in die Azide **84b** und **84c** umgewandelt. Für die photochemischen Nitren-C–H-Insertionen waren wiederum lange Belichtungszeiten von 12 h bzw. 13 h nötig, um vollständigen Umsatz zu erzielen. Jedoch konnten diesmal die Tryptophanderivate **84b** und **84c** in akzeptablen Ausbeuten isoliert werden. Die Hydrogenolyse des Benzylethers wurde anschließend bei einem H₂-Druck von 3.1 bar durchgeführt, wodurch die Reaktionszeit auf 15.5 h bzw. 17 h reduziert werden konnte und somit die O-entschützten Mozamid-Vorstufen **86b** und **86c** in ausreichenden Mengen erhalten wurden. Letztendlich stand nur noch die Spaltung der Methylester an. Für **86b** betrug die benötigte Reaktionszeit 82 h und die Zielstruktur **3b** konnte nach zweimaliger RP-Flash-Chromatographie sauber isoliert werden. Im Fall von **86c** war eine Reaktionszeit von 5 d (121 h) nötig, um einen Umsatz von ca. 85% zu erzielen. Allerdings konnte das Produkt selbst mittels zweimaliger RP-Flash-Chromatographie nicht von einer unbekannten Verunreinigung abgetrennt werden. Es wurde infolgedessen mittels präparativer HPLC gereinigt, wonach noch 2.3 mg der Carbonsäure **3c** isoliert wurden, was einer Ausbeute von 9% entspricht. Für die

Messung aller benötigten NMR-Spektren reichte diese Menge aus, sodass ein detaillierter Vergleich der synthetischen Mozamide **3a – c** mit natürlichem Mozamid A angestellt werden konnte.



Schema 3.33. Synthese der Mozamid A-Epimere **3b** und **3c**.

Wie bei den Keramamiden A und L wurde auch für **3a – c** die Differenz $\Delta\delta$ aller NMR-Signale zu denen des Naturstoffs bestimmt und in Balkendiagrammen aufgetragen.

Der Vergleich der ^1H -NMR-Spektren (Abb. 3.8) zeigte für **3a** (blau), welches die ursprünglich angenommene Konfiguration aufweist, deutliche Abweichungen fast im gesamten Bereich des Spektrums. Wahrscheinlich nimmt das Peptid durch die stereochemischen Gegebenheiten eine andere Konformation als der Naturstoff an. Dafür spricht auch, dass in den Spektren einiger cyclischer Vorstufen (z.B. **82a**, **83a** und **84a**) die Ausbildung zweier stabiler Konformationen in Form eines doppelten Signalsatzes beobachtet werden konnte. Bei Hochtemperaturmessungen wurde eine Verbreiterung der Signale festgestellt, jedoch konnten die Signalsätze bei 373 K nicht zur Konvergenz gebracht werden.

Bei der Betrachtung der $\Delta\delta(^1\text{H})$ -Werte von **3b** (rot) und **3c** (grün) fällt auf, dass die Spektren sich lediglich im Bereich des Isoleucins unterscheiden. Für **3b** sind die Abweichungen mit bis zu 0.44 ppm signifikant hoch, während die $\Delta\delta$ -Werte für **3c** im gesamten Bereich des Spektrums kleiner als 0.1 ppm bleiben.

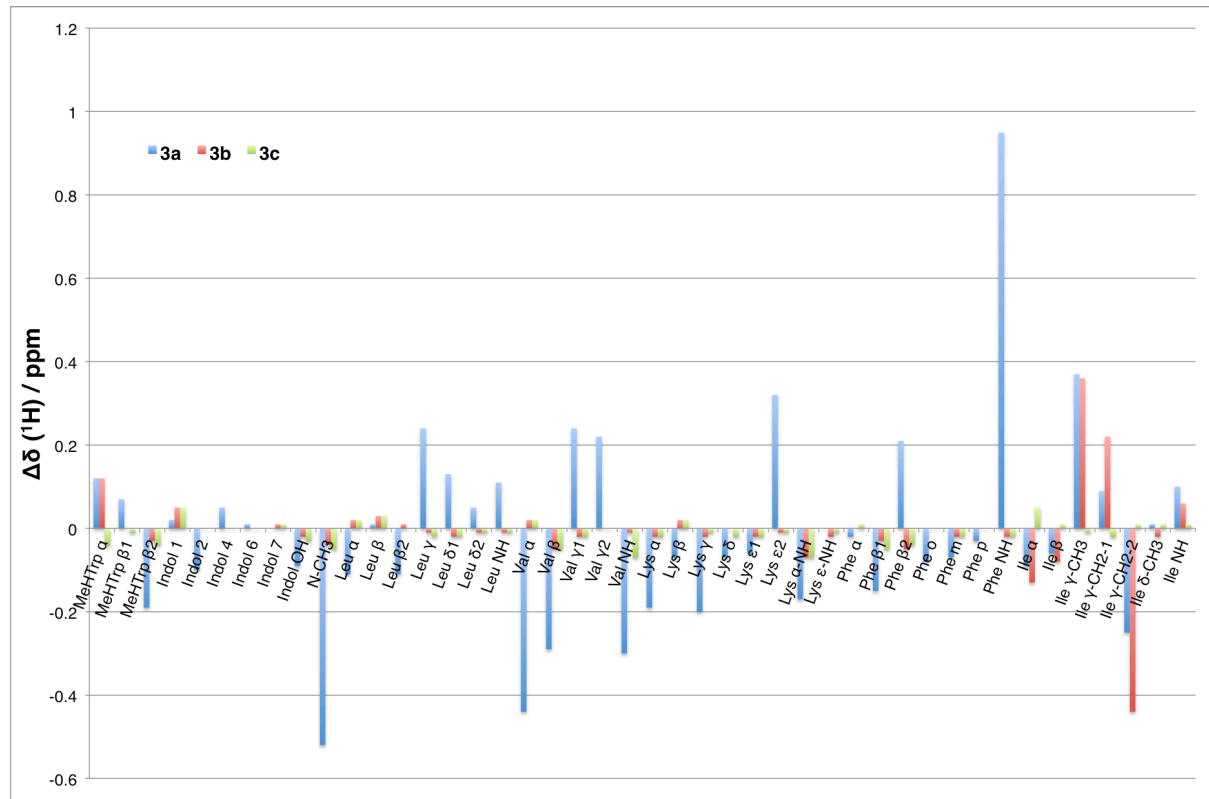


Abb. 3.8. Vergleich der ^1H -NMR-Spektren von **3a – c** mit den für **3** beschriebenen Daten.^[3] (DMSO-d₆, 500 MHz, $\Delta\delta$ in ppm; $\Delta\delta = \delta(3) - \delta(3\text{a–c})$, MeHTrp: *N*-Methyl-5-hydroxytryptophan).

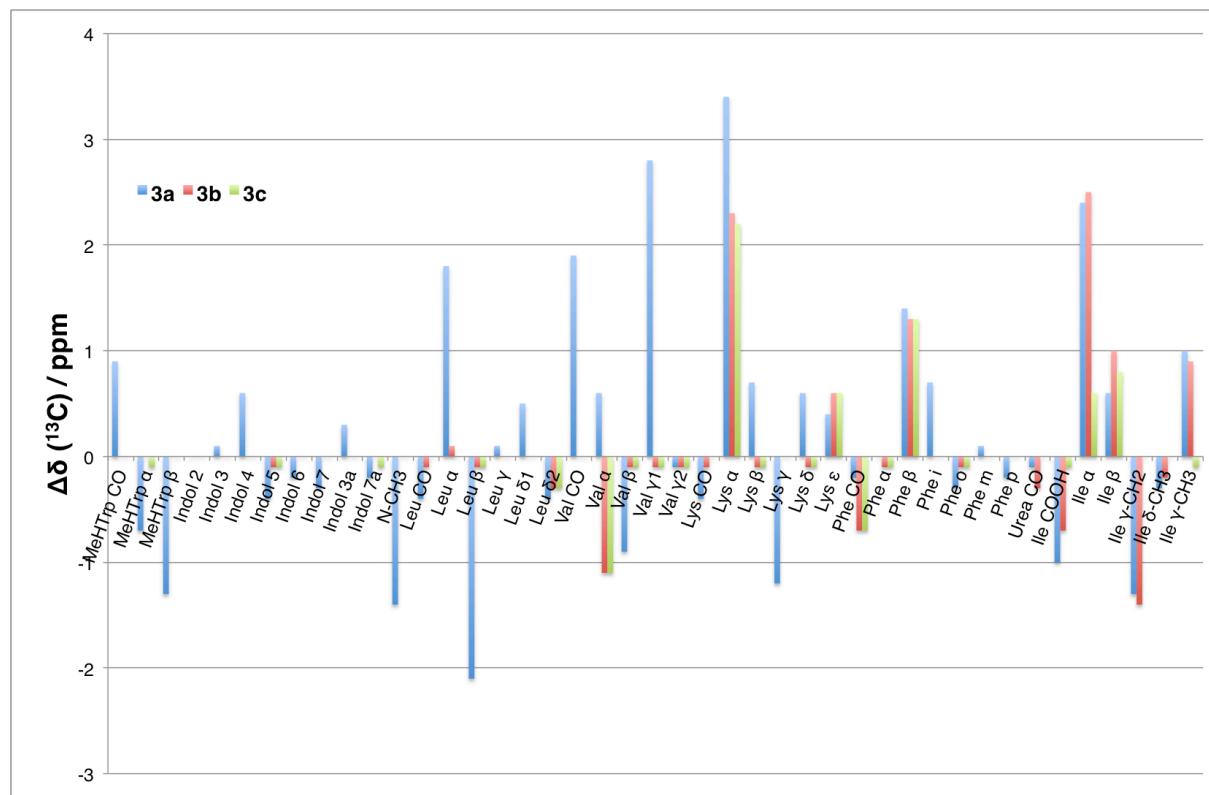


Abb. 3.9. Vergleich der ^{13}C -NMR-Spektren von **3a–c** mit den für **3** beschriebenen Daten.^[3] (DMSO-d₆, 126 MHz, $\Delta\delta$ in ppm; $\Delta\delta = \delta(3) - \delta(3\text{a–c})$, MeHTrp: *N*-Methyl-5-hydroxytryptophan).

Der Vergleich der ^{13}C -NMR-Spektren (Abb. 3.9) zeigt die gleichen Tendenzen, die schon für die ^1H -NMR-Spektren festgestellt wurden: **3a** zeigt im gesamten Bereich des Spektrums große Abweichungen, während **3b** und **3c** sehr ähnliche, geringere $\Delta\delta$ -Werte aufweisen und sich lediglich in den Signalen der Isoleucin-Einheit unterscheiden. Für **3c** wird auch hier eine bessere Übereinstimmung beobachtet. Allerdings sind einige Ausreißer (Val- α , Lys- α , Phe-CO sowie Phe- β) zu erkennen. Worauf diese zurückzuführen sind, lässt sich auch hier aufgrund nicht vorhanderer Kopien der ^{13}C - (und ^1H -) NMR-Spektren nicht abschließend klären. Es könnte sich jedoch um triviale Übertragungsfehler handeln. Dafür spricht z.B., dass für Val- α und Lys- α der gleiche Wert von 56.7 ppm berichtet wurde.

Basierend auf der Analyse der NMR-Spektren kann davon ausgegangen werden, dass es sich bei **3c** um die tatsächliche Struktur von Mozamid A handelt. Damit wäre die Konfiguration von drei Stereozentren (Lys- α , Val- α und Ile- β) revidiert worden. Für diese Annahme spricht außerdem, dass alle Aminosäuren in **3c** die gleichen Konfigurationen wie die in Brunsvicamid A aufweisen und sich die Moleküle folglich nur durch eine Hydroxygruppe unterscheiden. Obwohl die Mozamide aus einer marinen Schwamm-Spezies isoliert wurden, ist es aufgrund dieser Ergebnisse umso wahrscheinlicher, dass sie (ähnlich den Brunsvicamiden) von symbiotisch lebenden Cyanobakterien produziert werden.

4. ZUSAMMENFASSUNG

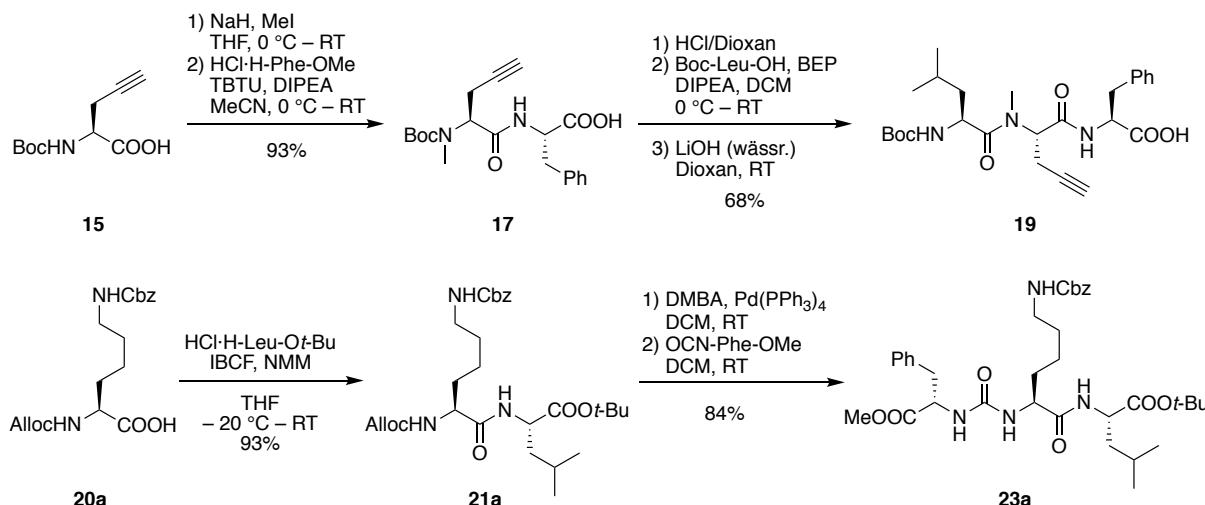
4.1.	Entwicklung einer Synthesestrategie für Anabaenopeptin-artige Peptide.....	97
4.2.	Konfigurationsrevision der Keramamide A und L	99
4.3.	Totalsynthese und Konfigurationsrevision von Mozamid A.....	100
4.4.	Fazit	102

4.1. Entwicklung einer Synthesestrategie für Anabaenopeptin-artige Peptide

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine neue Methodik zur Synthese Tryptophan-haltiger Anabaenopeptin-artiger Peptide entwickelt. Die Methode basiert auf der Synthese von Propargylglycin-haltigen Cyclopeptiden, die anschließend hydrostannyliert werden. Gemäß der Tryptophansynthese ausgehend von stannylierten Allylglycinen konnten die entsprechenden Indol-Derivate an cyclischen Peptiden aufgebaut werden.

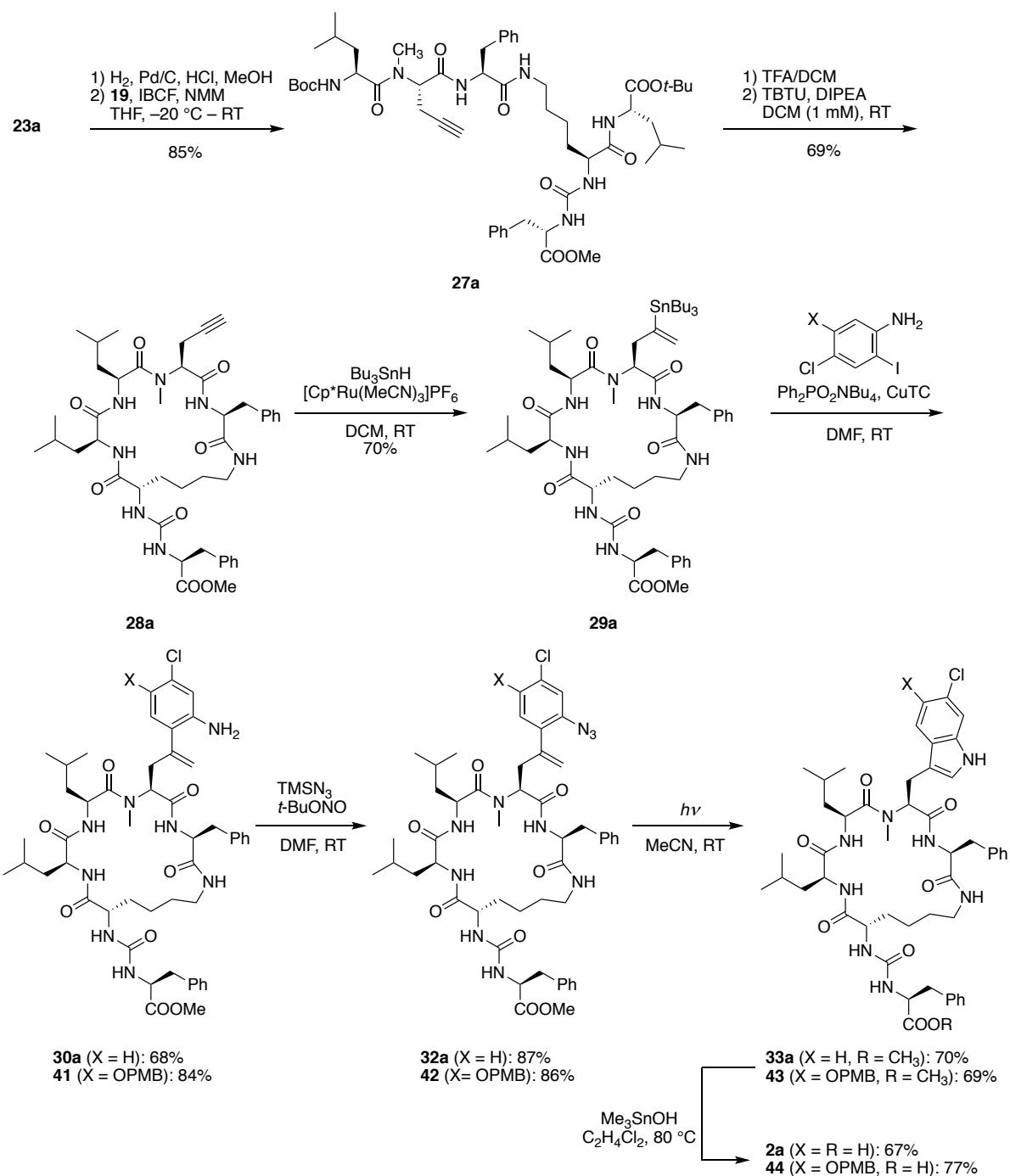
Kommerziell erhältliches Propargylglycin und andere Aminosäurebausteine dienten dabei als Ausgangsmaterialien. Die Optimierung der Synthese wurde für die angenommenen Strukturen der Keramamide A und L (**1** und **2**) vorgenommen.

Dazu wurden zunächst die beiden Tripeptide **19** und **23a** ausgehend von den entsprechenden Aminosäuren synthetisiert (Schema 4.1). Dabei stellte sich heraus, dass je nach auszubildender Peptidbindung verschiedene Knüpfungsreagenzien die besten Ausbeuten lieferten.



Schema 4.1. Optimierte Synthese der Tripeptide **19** und **23a**.

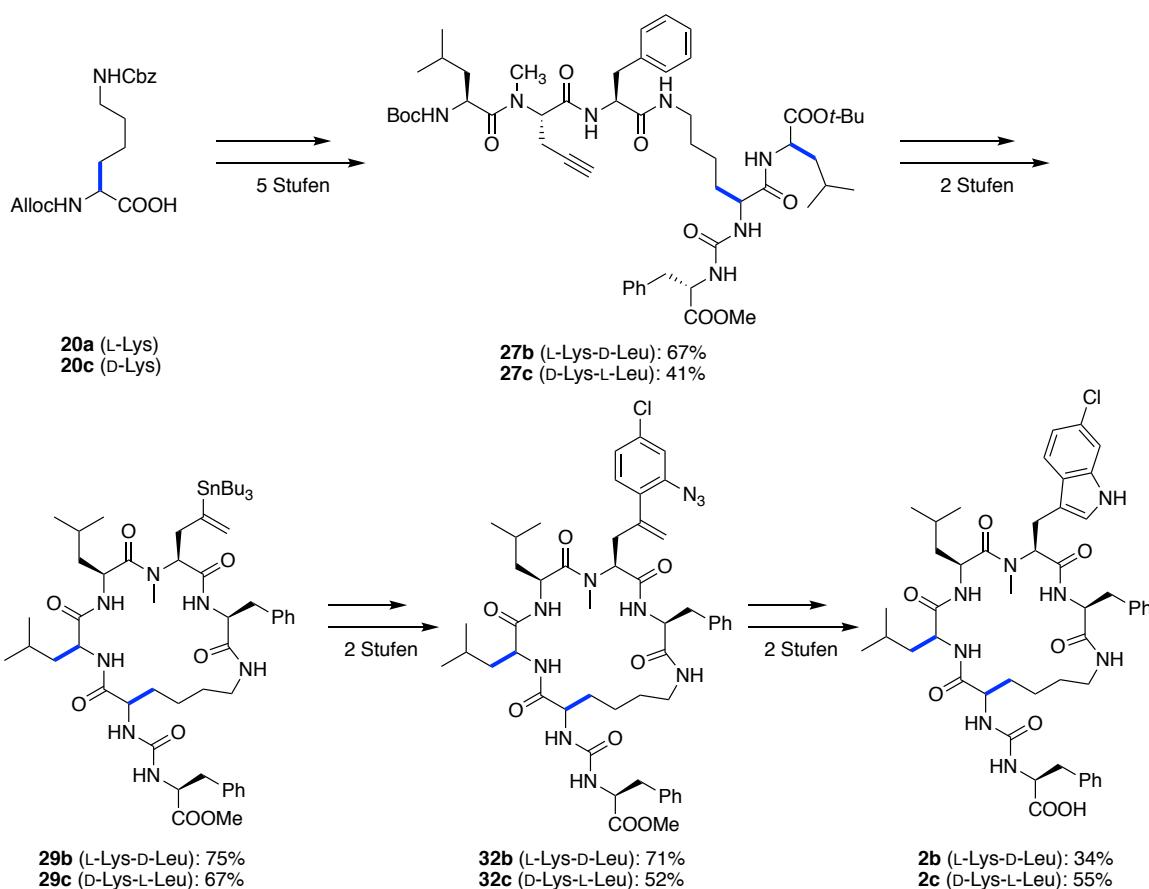
23a wurde nach Entschützung mit **19** zum Hexapeptid **27a** verknüpft, das anschließend in verdünnter Lösung cyclisiert wurde (Schema 4.2). Die Hydrostannylierung^[179] der Propargylglycin-Einheit in **28a** konnte mit $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$ als Katalysator in einer guten Ausbeute bewerkstelligt werden. Mit dem so erhaltenen stannylierten Peptid **29a** wurde die Stille-Kupplung mit 5-Chlor-2-iodanilin bzw. dem PMB-geschützten Hydroxyanilin **40** untersucht. Dabei stellte sich heraus, dass mit von Fürstner *et al.*^[181] beschriebenen Bedingungen bei Raumtemperatur unter Zusatz von CuTC sowie $\text{Ph}_2\text{PO}_2\text{NBu}_4$ die besten Ausbeuten erzielt wurden. Nach der Azidierung mit *t*-BuONO und TMSN₃ wurden die Azide **32a/42** mit einer UV-LED belichtet, wobei sich unter Nitren-C–H-Insertion die Tryptophanderivate **33a** bzw. **43** bildeten, die in guter Ausbeute isoliert werden konnten. Zur Spaltung der Methylester musste auf eine Methode von Nicolaou *et al.* zurückgegriffen werden, bei der Me_3SnOH als mildes Verseifungsreagens dient.^[183] Die angenommene Struktur von Keramamid L **2a** konnte somit ausgehend von Boc-L-Propargylglycin in insgesamt 17 Stufen (12 Stufen in der längsten linearen Sequenz) und einer Gesamtausbeute von 4.8% synthetisiert werden. Die PMB-Gruppe in **44** konnte jedoch nicht abgespalten werden.



Schema 4.2. Synthese von **2a** und **44**, den angenommenen Strukturen von **2** und **1**.

4.2. Konfigurationsrevision der Keramamide A und L

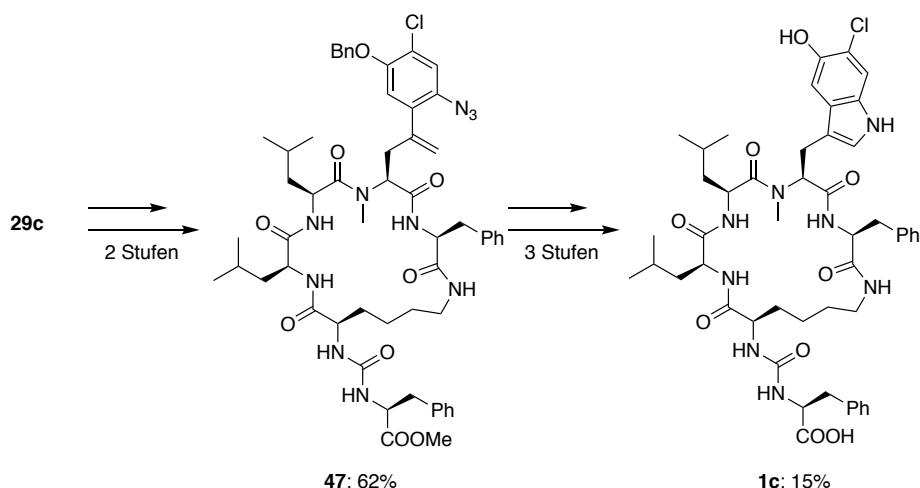
Die Analyse der NMR-Daten ergab, dass es sich bei **2a** und **44** um Diastereomere der Naturstoffe handelte. Um herauszufinden, an welcher Position die falsche Konfiguration vorliegt, wurden zwei Epimere von **2a** aufgebaut, von denen eins D-Leucin an Position 2 (**2b**) enthält sowie eins, das D-Lysin (**2c**) enthält. Die Synthese dieser Epimere verlief mit ähnlich guten Ausbeuten, was die Robustheit der Synthese demonstriert (Schema 4.3). Der Vergleich der ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren der drei Derivate **2a – c** zeigte, dass **2c** die beste Übereinstimmung mit **2** aufweist. Es wird folglich vorgeschlagen, dass Keramamid L in Analogie zu den meisten anderen Anabaenopeptin-artigen Naturstoffen eine D-Lysin-Einheit enthält.



Schema 4.3. Synthese der D-Leu (**2b**) und D-Lys (**2c**) enthaltenden Epimere zur Konfigurationsrevision von **2**.

Für Keramamid A wurde dementsprechend ebenfalls ein D-Lys-haltiges Epimer aufgebaut. Außerdem wurde ein Benzylether als Schutzgruppe für den phenolischen Sauerstoff gewählt. Nach der Tryptophansynthese konnte der Benzylether unter Transferhydrierungsbedingungen mit Et_3SiH und $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ abgespalten werden (Schema 4.4). Abschließende Verseifung lieferte **1c**, dessen NMR-Spektren eine perfekte Übereinstimmung mit denen von **1** aufwiesen, sodass auch für Keramamid A vorgeschlagen wird, dass die Lysin-Einheit D-konfiguriert ist.

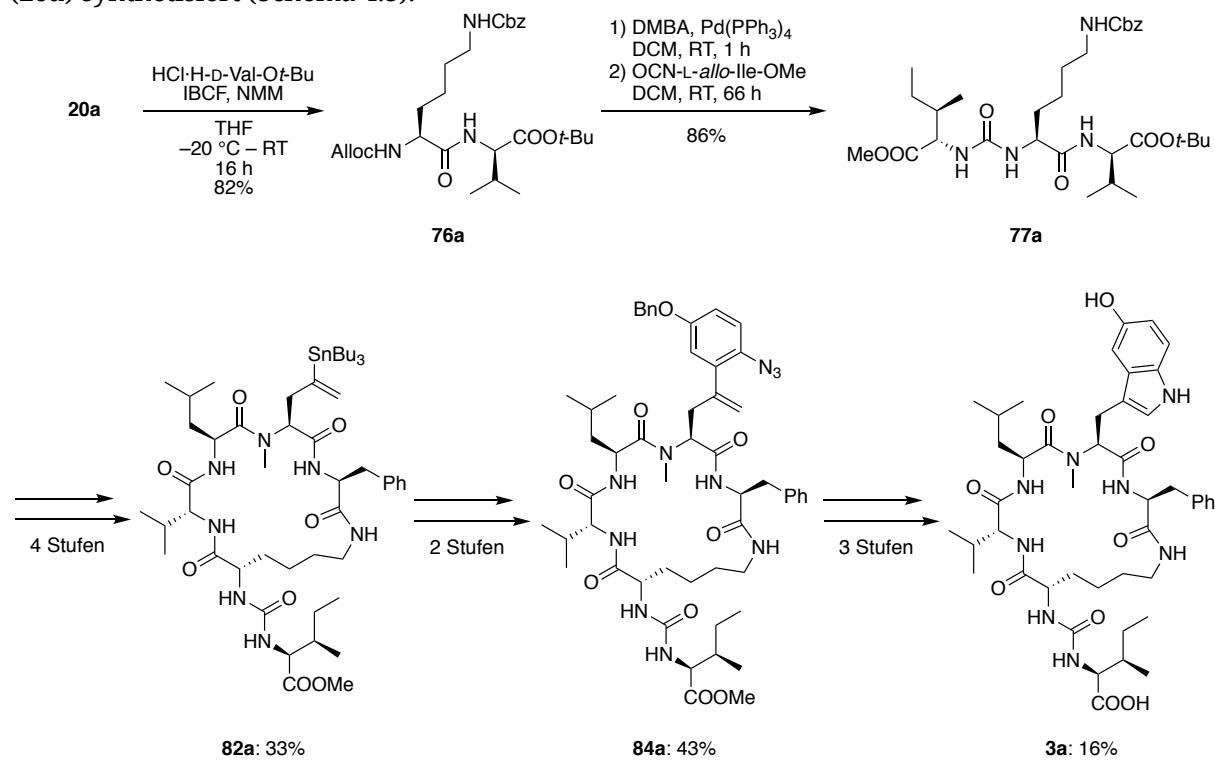
Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass sich die neu entwickelte Methode zur Synthese von Derivaten der Naturstoffe eignet. Durch den Einsatz verschiedener *o*-Iodaniline konnten sechs Keramamid-Derivate in guten Ausbeuten synthetisiert werden.



Schema 4.4. Synthese des D-Lys enthaltenden Keramid A **1c**.

4.3. Totalsynthese und Konfigurationsrevision von Mozamid A

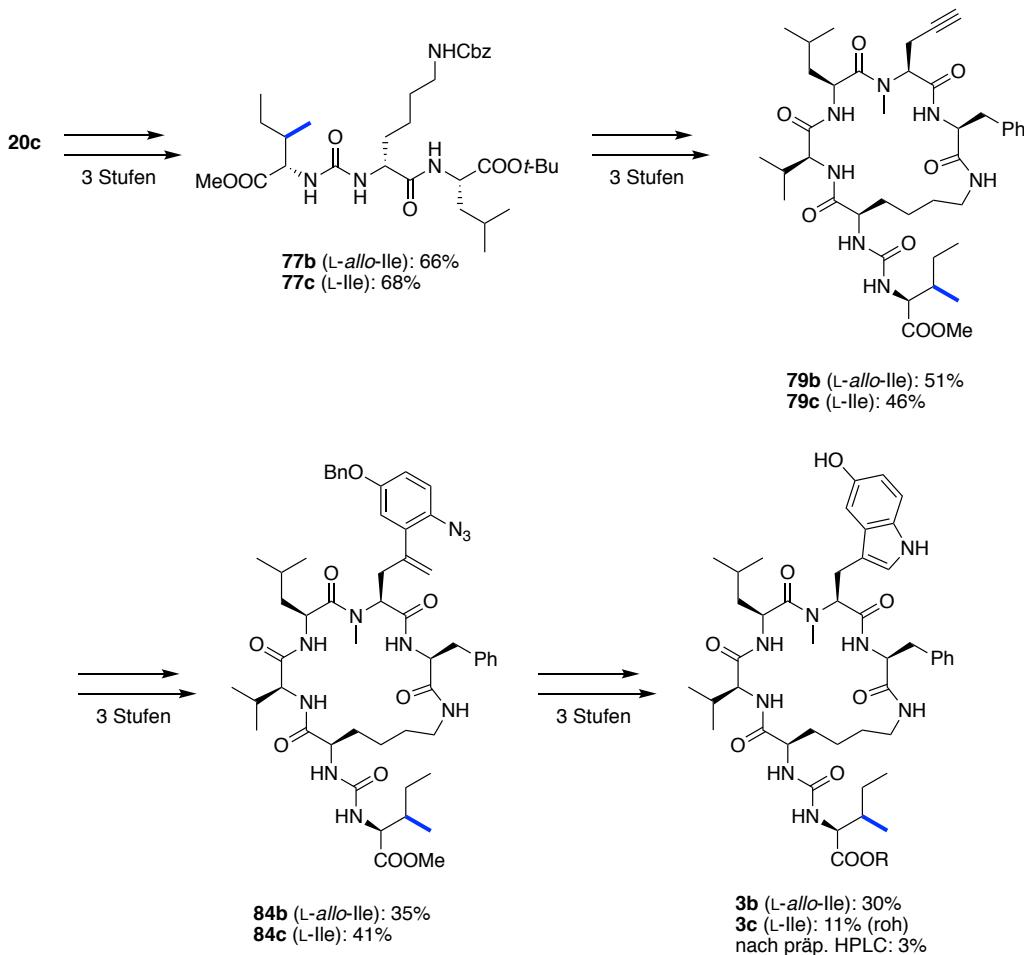
Die entwickelte Syntheseroute konnte erfolgreich zur Totalsynthese und Konfigurationsrevision von Mozamid A (**3**) angewandt werden. Zur Synthese der angenommenen Struktur des Naturstoffs wurde das Tripeptid **77a** über drei Stufen ausgehend von Alloc-L-Lys(Cbz)-OH (**20a**) synthetisiert (Schema 4.5).



Schema 4.5. Synthese der angenommenen Struktur von Mozamid A.

77a wurde anschließend gemäß der zuvor optimierten Route zu **3a** umgesetzt, welches der angenommenen Struktur von Mozamid A entspricht. Eine Analyse der NMR-Spektren zeigte jedoch, dass es sich bei **3a** um ein Diastereomer von **3** handelt. Zur Synthese von weiteren Diastereomeren wurde auf der Grundlage der Strukturen anderer Anabaenopeptin-artiger Naturstoffe angenommen, dass alle Aminosäuren bis auf Lysin L-konfiguriert sind. Für die Aminosäure in Position 6 wurden L-*allo*-Ile bzw. L-Ile eingebaut.

Ausgehend von Alloc-D-Lys(Cbz)-OH (**20c**) wurden demnach die Tripeptide **77b** und **77c** aufgebaut, die anschließend gemäß der neu entwickelten Syntheseroute zu den Diastereomeren **3b** (L-*allo*-Ile) und **3c** (L-Ile) umgesetzt wurden (Schema 4.6). Es stellte sich heraus, dass die NMR-Spektren von **3c** eine sehr gute Übereinstimmung mit den für Mozamid A beschriebenen aufwiesen. Folglich wird vorgeschlagen, dass es sich bei **3c** um die tatsächliche Struktur von Mozamid A handelt.



Schema 4.6. Synthese der Diastereomere **3b** sowie **3c** zur Konfigurationsrevision von Mozamid A.

4.4. Fazit

Zusammenfassend wurde eine flexible und konvergente Synthese Anabaenopeptin-artiger Peptide entwickelt. Es konnte gezeigt werden, dass die Tryptophansynthese ausgehend von stannylierten Allylglycinen bzw. Propargylglycinen eine effiziente Methode zur Modifikation von cyclischen Peptiden darstellt. Die späte Installation der Indol-Einheiten ermöglichte neben der Totalsynthese von Mozamid A zum einen die Herstellung der Keramamide A und L aus einer gemeinsamen Vorstufe, zum anderen konnten so auf einfache Weise Derivate der Keramamide synthetisiert werden.

Durch die gezielte Herstellung von Diastereomeren konnten die Konfigurationen von Keramid A und L sowie Mozamid A revidiert werden. Dies bestätigt zum einen, dass die Totalsynthese von Naturstoffen ein wichtiges Werkzeug zur Verifizierung bzw. Revision angenommener Strukturen darstellt; zum anderen konnte so gezeigt werden, dass auch die aus Schwämmen isolierten Anabaenopeptin-artigen Naturstoffe eine D-konfigurierte Lysin-Einheit enthalten. Eine Korrelation zwischen der Herkunft der Naturstoffe und der Konfiguration des Lysins ist folglich nicht zu erkennen. Es ist demnach wahrscheinlich, dass die Keramamide A und L sowie Mozamid A von Cyanobakterien, die im Inneren der Schwämme leben, produziert werden.

Die einzigen verbliebenen Anabaenopeptin-artigen Peptide, für die angenommen wird, dass sie ein L-konfiguriertes Lysin enthalten, sind Mozamid B und Konbamid. Auf der Grundlage der bis heute nicht geklärten Konfiguration von Konbamid^[71] und der in dieser Arbeit beschriebenen Konfigurationsrevisionen ist es jedoch sehr wahrscheinlich, dass die Lysin-Einheiten auch in Mozamid B und Konbamid D-konfiguriert sind.

5. EXPERIMENTELLER TEIL

5.1.	Allgemeine Angaben	105
5.2.	Startmaterialien	106
5.3.	Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)	107
5.4.	Synthese der Verbindungen	110
5.4.1.	Oxidative Spaltung von Hyp-Derivaten.....	110
5.4.2.	Synthese von Keramamid L	113
5.4.3.	Synthese von Keramamid A.....	147
5.4.4.	Herstellung synthetischer Keramamid-Derivate	160
5.4.5.	Synthese von Mozamid A	187

5.1. Allgemeine Angaben

Zur **Dünnschichtchromatographie** wurden Silica gel TLC-PET foils (Sigma Aldrich) oder Polygram® SIL G/UV₂₅₄ (Macherey-Nagel) (beide mit Fluoreszenz-Indikator 254 nm, Schichtdicke: 0.25 mm, 60 Å, 4x8 cm, Sigma Aldrich) verwendet. Die Detektion erfolgte mittels UV-Licht (254 nm), Iodkammer, MnO₄⁻ oder Ninhydrin-Tauchbädern.

Die **automatisierte Flash-Chromatographie** wurde an einem Reveleris Flash Chromatography System (Grace) durchgeführt. Für Normalphase-Trennungen wurden Fertigsäulen des Typs RediSep® Rf (Teledyne Isco) verwendet. Umkehrphase-Trennungen erfolgten über Telos® Flash C18 Säulen (Kinesis).

Die Aufreinigung mittels **Säulenchromatographie** erfolgte an mit Kieselgel 60, 0.04 – 0.063 mm, 230 – 400 mesh (Macherey-Nagel) oder mit einer Mischung aus Kieselgel und K₂CO₃ (9:1 w/w) nassgepackten Säulen.

Photochemische Experimente wurden mit einer UV-LED SMART (Maximale Leistung >25 W/cm², Wellenlänge: 365 nm, verwendete Optik: Standard, Abstand von der Reaktionslösung: ca. 5 cm, offener Kolben, Opsytec Dr. Gröbel GmbH) durchgeführt.

¹H-NMR-Spektren wurden an einem Bruker AV II 400 (400 MHz), Bruker AV 500 oder Bruker DRX 500 (jeweils 500 MHz) aufgenommen. Die Messungen erfolgten wenn nicht anders angegeben bei 298 – 300 K. Zur Auswertung wurde die Software iNMR (Version 5.5.7) verwendet. Die chemische Verschiebung (δ) ist in ppm relativ zu Si(CH₃)₄ angegeben. Die Kalibrierung erfolgte auf restliches CHCl₃ in CDCl₃: δ = 7.26 ppm bzw. restliches DMSO-d₅ in DMSO-d₆: δ = 2.50 ppm. Die Multiplizitäten sind folgendermaßen abgekürzt: s: Singulett, d: Dublett, t: Triplet, q: Quartett, sept: Septett, bs: breites Signal, m: Multiplett.

¹³C-NMR-Spektren wurden an oben genannten Spektrometern bei 101 MHz bzw. 126 MHz breitbandentkoppelt aufgenommen. Die Messungen erfolgten wenn nicht anders angegeben bei 298 – 300 K. Die Auswertung erfolgte mit der oben genannten Software. Die chemische Verschiebung (δ) ist in ppm relativ zu Si(CH₃)₄ angegeben. Die Kalibrierung erfolgte auf das Lösemittelsignal (CDCl₃: δ = 77.0 ppm, DMSO-d₆: δ = 39.52 ppm). Bedeutung der Abkürzungen: s: Singulett (quartäres C-Atom), d: Dublett (CH-Gruppe), t: Triplet (CH₂-Gruppe), q: Quartett (CH₃-Gruppe). Wenn Kopplungen zu weiteren Heteroatomen (¹⁹F, ¹¹⁹Sn) zu erkennen sind, werden diese als zusätzliche Aufspaltung des Signals angegeben.

¹¹⁹Sn-NMR-Spektren wurden bei 149 MHz und 298 K an einem Bruker AV II 400 aufgenommen. Die Kalibrierung erfolgte numerisch mit Hilfe einer gerätespezifischen Konstante.

¹⁹F-NMR-Spektren wurden bei 376 MHz und 298 K an einem Bruker AV II 400 aufgenommen. Die Kalibrierung erfolgte numerisch mit Hilfe einer gerätespezifischen Konstante.

Gaschromatographie (GC) erfolgte an einer Shimadzu GC-2010 Anlage mit Autoinjektor AOC-20i mit FID-Detektion. Als stationäre Phase diente eine Chirasil-Dex-CB Kapillarsäule (25 m x 0.25 mm), als Trägergas Stickstoff.

Zur **chiralen HPLC** wurde eine Anlage des Typs Hitachi D-7000 (Merck) verwendet. Als stationäre Phase diente eine Chiralcel-OD-H Säule (250 x 4.6 mm, 5 µm, Daicel Chemical Industries). Die Detektion erfolgte über einen Diodenarray-Detektor (L-7455, 190 – 300 nm).

LC/MS erfolgte an einer Shimadzu Anlage (Controller: SCL-10AVP, Pumpe: LC-10ATVP, Ventile: FCV-10ALVP). Als stationäre Phase diente eine Luna C18(2) Säule (50 x 4.6 mm, 3 µm, Phenomenex). Die Detektion erfolgte mittels Diodenarraydetektor (SPD-M10AVP) und Massenspektrometer (LCMS-2020, DUIS-Ionenquelle). Die Probenaufgabe erfolgte entweder manuell oder mittels Autoinjektor (Merck Hitachi L-7200).

Präparative HPLC wurde von Herrn Fabian Panter am Helmholtz Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland an einer Waters Autopurifier Anlage durchgeführt. Als stationäre Phase diente eine Xbridge C18 Säule (150 x 20 mm, 5 µm, Waters).

Hochaufgelöste Massenspektrometrie (HRMS) wurde am Institut für Organische Chemie der Universität des Saarlandes von Herrn Rudi Thomes an einem MAT 95 (Finnigan) durchgeführt. Die Ionisation erfolgte dabei mittels Chemischer Ionisation (CI). Alternativ wurde HRMS am Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS) von Fabian Panter oder Chantal Bader mittels einer MAXIS 4G UHR-TOF (Bruker) aufgenommen. In diesem Fall erfolgte die Ionisation mittels Elektrospray (ESI).

Spezifische Drehwinkel $[\alpha]$ wurden mit einem Polarimeter 341 (Perkin Elmer) in einer thermostatisierten ($20^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$, wenn nicht anders angegeben) 1 dm Küvette gemessen. Die Konzentration c ist in g/100 mL angegeben. Als Strahlungsquelle diente eine Na-Dampf-Lampe ($\lambda = 589\text{ nm}$). Die spezifische Rotation $[\alpha]_D$ wurde vom Gerät nach Eingabe der Konzentration in der Einheit (deg·mL)/(g·dm) ausgegeben und wird hier einheitslos angegeben.

Schmelzpunkte wurden an einem IA 9100 (Electrothermal) in offenen Kapillaren bestimmt und sind unkorrigiert.

Lösungsmittel wurden über das Sachgebiet 2 - Gefahrstoffe und Laborbedarf der Universität des Saarlandes bezogen. PE und EtOAc wurden vor der Verwendung destilliert. THF wurde für feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen vor Gebrauch über Natrium/Benzophenon absolutiert. Für Peptidknüpfungen wurde über KOH gelagertes THF verwendet. Wasserfreies DMF, DCM, 1,2-Dichlorethan und Methanol wurden von der Firma Acros Organics erworben.

5.2. Startmaterialien

N ε -(Benzylloxycarbonyl)-L-Lysin, *tert*-Butylnitrit, 5-Chlor-2-iodanilin, [Cp^{*}Ru(MeCN)₃]PF₆, Diethylisopropylamin (DIPEA), *N,N*'-Dimethylbarbitursäure (DMBA), 5-Fluor-2-iodanilin, Isobutylchlorformiat (IBCF), Kupfer(I)-thiophen-2-carboxylat (CuTC), 4-Methylmorpholin (NMM), Natriumhydrid, Tributylzinnhydrid, Trifluoressigsäure (TFA) wurden von Sigma Aldrich erworben und wurden ohne weitere Aufreinigung verwendet.

N ε -(Benzylloxycarbonyl)-D-Lysin, (S)-*N*-Boc-Propargylglycin, HCl·H-L-Leu-Ot-Bu, D-Leucin, TBTU, HCl·H-D-Val-Ot-Bu, HCl·H-L-Val-Ot-Bu wurden von Carbolution Chemicals GmbH erworben und wurden ohne weitere Aufreinigung verwendet.

2-Chlor-5-iodphenol wurde von Fluorochem Ltd. erworben und ohne weitere Aufreinigung verwendet.

Me₃SnOH wurde von Acros Organics erworben und ohne weitere Aufreinigung verwendet.

4-Amino-2-iodnaphthalin,^[192] 4-Amino-3-iodphenol,^[188] 4-Amino-3-iodbenzoësäureethyl-ester,^[193] 4-*tert*-Butyl-2-iodanilin,^[194] 4-Chlor-2-iodanilin,^[195] Dimethyl (1-Diazo-2-oxopropyl)-phosphonat,^[168] D-Leucin-*tert*-butylester,^[196] und Ph₂PO₂NBu₄^[197] wurden nach Literaturvorschriften synthetisiert.

Alle weiteren verwendeten Chemikalien stammten aus dem Bestand der Arbeitsgruppe und wurden ohne weitere Aufreinigung verwendet.

5.3. Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)

AAV 1: Peptidknüpfung via gemischtes Anhydrid

In einem Rundkolben wurde die Säurekomponente (1.0 Äq.) in THF (10 mL mmol⁻¹) gelöst und die Lösung auf -20 °C abgekühlt. Es wurde *N*-Methylmorpholin (1.1 Äq.) zugegeben und anschließend Isobutylchlorformiat (1.05 Äq.) langsam mit einer Spritze zugetropft. Nach 15 min bei -20 °C wurde die Aminkomponente (1.0 Äq.) zugegeben. Handelte es sich dabei um ein Hydrochlorid-Salz, wurden weitere 1.0 Äq. *N*-Methylmorpholin zugegeben. Die entstandene Suspension wurde im Kältebad über Nacht auf RT erwärmt.

Anschließend wurde mit EtOAc verdünnt und in einen Scheidetrichter überführt. Die organische Phase wurde mit 1 M HCl, H₂O, ges. NaHCO₃- und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und vom Lösemittel befreit. Die Aufreinigung erfolgte in der Regel säulenchromatographisch

AAV 2: Alloc-Abspaltung und Bildung von Harnstoffen

AAV 2.1: *N*-Entschützung

Das Alloc-geschützte Dipeptid wurde in DCM (10 mL mmol⁻¹) gelöst und bei RT mit DMBA (3.0 Äq.) und Pd(PPh₃)₄ (3 mol-%) versetzt. Nach einer Stunde wurde mittels DC in der Regel vollständiger Umsatz festgestellt. Das Reaktionsgemisch wurde dann am Rotationsverdampfer aufkonzentriert. Der Rückstand wurde in EtOAc aufgenommen und dreimal mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden einmal mit EtOAc extrahiert. Anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und vom Lösemittel befreit. Das so erhaltene Amin wurde entweder roh umgesetzt oder chromatographisch aufgereinigt.

AAV 2.2: Bildung von Isocyanaten aus Aminosäuremethylestern

Das Hydrochlorid des entsprechenden Aminosäuremethylesters wurde in einer Mischung aus DCM (5 mL mmol⁻¹) und ges. NaHCO₃-Lösung (5 mL mmol⁻¹) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Unter heftigem Rühren (ca. 750 rpm) wurde Triphosgen (0.33 Äq.) zugegeben und das Gemisch für 15 min weiter gerührt. Anschließend wurde die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit. Das erhaltene Isocyanat wurde ohne weitere Aufreinigung sofort weiter umgesetzt.

AAV 2.3: Bildung von Harnstoff-Tripeptiden

Das *N*-entschützte Dipeptid wurde in DCM (5 mL mmol⁻¹) aufgenommen und bei RT zu einer Lösung des entsprechenden Isocyanats (1.1 Äq.) in DCM (5 mL mmol⁻¹) getropft. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei RT gerührt. Nach Entfernen des Lösemittels am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand chromatographisch gereinigt.

AAV 3: Spaltung von *tert*-Butylestern und -carbamaten, Cyclisierung von Hexapeptiden

Das lineare Hexapeptid wurde in DCM (5 mL mmol⁻¹) gelöst und bei RT mit TFA (5 mL mmol⁻¹) versetzt. Reaktionskontrolle mittels LC/MS zeigte nach 2–3 h für gewöhnlich vollständigen Umsatz. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum vom Lösemittel befreit. Der Rückstand

wurde dreimal mit CHCl_3 versetzt und am Rotationsverdampfer aufkonzentriert. Anschließend wurde der Rückstand für mindestens 1 h im Hochvakuum getrocknet.

Das so erhaltene C- und N-terminal entschützte Hexapeptid wurde in 10 – 20 mL DCM aufgenommen und innerhalb von 10 – 20 min zu einer Lösung von TBTU (3.0 Äq.) und DIPEA (3.0 Äq.) in DCM (1000 mL mmol^{-1} bez. auf das Peptid) getropft. Das Gemisch wurde bei RT so lange gerührt bis mittels LC/MS vollständiger Umsatz festgestellt wurde. Anschließend wurde das Lösemittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in EtOAc aufgenommen und mit 1 M HCl, zweimal mit ges. NaHCO_3 -Lösung sowie einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und vom Lösemittel befreit. Die Aufreinigung erfolgte säulenchromatographisch.

AAV 4: Hydrostannylierung der Propargylglycin-Einheit cyclischer Peptide

Das cyclische Peptid wurde in einem Schlenkrohr unter Ar-Atmosphäre in DCM (10 mL mmol^{-1}) gelöst. $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$ (20 mol-%) wurde in einer Portion hinzugegeben und sofort darauf wurde innerhalb weniger Sekunden eine Lösung von Bu_3SnH (2.0 Äq.) in DCM (10 mL mmol^{-1}) zugetropft. Sobald ca. 1 Äq. der Bu_3SnH -Lösung zugegeben war, war ein Farbumschlag von tiefviolettt zu hellbraun zu erkennen. Das Reaktionsgemisch wurde noch 30 – 60 min bei RT gerührt und anschließend vom Lösemittel befreit. Die Aufreinigung erfolgte säulenchromatographisch.

AAV 5: Stille-Kupplung von Vinylstannen mit o-Iodanilinen

DMF wurde vor Gebrauch entgast, indem für 10 min ein Ar-Strom durchgeleitet wurde.

$\text{Ph}_2\text{PO}_2\text{NBu}_4$ (2.0 Äq.) wurde in ein Schlenkrohr gegeben und mit einem Heißluftgebläse vorsichtig im Hochvakuum geschmolzen. Bevor die Schmelze erstarrte, wurden 0.5 mL DMF zugegeben. Sobald die Lösung RT erreichte, wurden CuTC (2.0 Äq.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5 mol-%) und das entsprechende o-Iodanilin (1.1 Äq.) zugegeben. Das Vinylstannan (1.0 Äq.) wurde dann entweder als Feststoff (gefolgt von DMF) oder als Lösung in DMF (Endkonzentration 0.05 M) zugegeben. Das Gemisch wurde bei RT gerührt, bis mittels DC-Kontrolle vollständiger Umsatz festgestellt wurde. Anschließend wurde mit EtOAc und H_2O verdünnt und das Gemisch im geschlossenen Schlenkrohr heftig geschüttelt. Die entstandene Suspension wurde über Celite filtriert und das Filtrat in einen Scheidetrichter überführt. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und die organische Phase dreimal mit H_2O (zehnfaches Volumen des verwendeten DMF) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden einmal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden anschließend über Na_2SO_4 getrocknet und vom Lösemittel befreit. Die Aufreinigung erfolgte säulenchromatographisch über $\text{SiO}_2/\text{K}_2\text{CO}_3$ (9:1, w/w) als stationäre Phase.

AAV 6: Diazotierung und Azidierung aromatischer Amine

Das aromatische Amin wurde in DMF (20 mL mmol^{-1}) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde TMNS_3 (5–10 Äq.) gefolgt von *t*-BuONO (5–10 Äq.) zugegeben und das Eisbad entfernt. Sobald mittels DC-Kontrolle vollständiger Umsatz festgestellt wurde, wurde mit EtOAc verdünnt und in einen Scheidetrichter überführt. Die organische Phase wurde dreimal mit H_2O (10-faches Volumen des verwendeten DMF) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden einmal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden anschließend über Na_2SO_4 getrocknet und vom Lösemittel befreit. Die Aufreinigung erfolgte säulenchromatographisch.

AAV 7: Verseifung von Methylestern mit Me₃SnOH

Der Methylester wurde zusammen mit Me₃SnOH (10.0 Äq) in 1,2-Dichlorethan (10 mM) gelöst und auf 70 – 80 °C erhitzt, bis mittels LC/MS vollständiger Umsatz festgestellt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend mit 1 M HCl und EtOAc verdünnt. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und die organische Phase mit 1 M HCl und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden anschließend noch zweimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und vom Lösemittel befreit. Die Aufreinigung erfolgte mittels automatisierter Umkehrphase-Flash-Chromatographie.

5.4. Synthese der Verbindungen

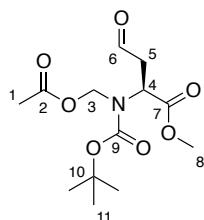
5.4.1. Oxidative Spaltung von Hyp-Derivaten

(S)-2-((Acetoxymethyl)(tert-butoxycarbonyl)amino)-4-oxobutansäuremethylester (5)

499 mg (2.03 mmol) *N*-Boc-L-4-Hydroxyprolinmethylester wurden in 20 mL DCM gelöst und mit Argon überspült. Anschließend wurden 258 mg (1.02 mmol, 0.5 Äq.) Iod sowie 1.33 g (4.06 mmol, 2.0 Äq.) Diacetoxyiodbenzol bei RT zugegeben, was zu einer tiefvioletten Färbung der Lösung führte. Das Gemisch wurde für 2 h gerührt und anschließend mit verdünnter Na₂S₂O₃-Lösung versetzt, wodurch sich die Lösung entfärbte. Die wässrige Phase wurde dreimal mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und vom Lösemittel befreit. Automatisierte Flash-Chromatographie (PE/EtOAc 100:0 – 7:3) lieferte 528 mg (Reinheit 97%, 1.69 mmol, 83%) 5 als farbloses Öl.

R_f = 0.39 (PE/EtOAc 1:1)

[α]_D²⁰ = -82.0 (c = 1.0, CHCl₃)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 373 K): δ = 1.42 (s, 9 H, 11-H), 2.00 (s, 3 H, 1-H), 2.88 (ddd, ²J_{5a,5b} = 17.6 Hz, ³J_{5a,4} = 6.8 Hz, ³J_{5a,6} = 1.4 Hz, 1 H, 5-H_a), 3.18 (ddd, ²J_{5b,5a} = 17.6 Hz, ³J_{5b,4} = 6.6 Hz, ³J_{5b,6} = 1.4 Hz, 1 H, 5-H_b), 3.67 (s, 3 H, 8-H), 4.85 (t, ³J_{4,5} = 6.7 Hz, 1 H, 4-H), 5.34 (s, 2 H, 3-H), 9.96 (t, ³J_{6,5} = 1.4 Hz, 1 H, 6-H).

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-d₆, 373 K): δ = 19.9 (q, C-1), 27.3 (q, C-11), 43.8 (t, C-5), 51.6 (q, C-8), 54.4 (d, C-4), 71.7 (t, C-3), 80.9 (s, C-10), 152.9 (s, C-9), 169.4 (s, C-2/C-7), 169.8 (s, C-2/C-7), 199.0 (d, C-6).

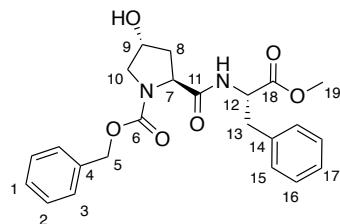
HRMS (CI): berechnet für C₉H₁₄NO₇⁺ (M-t-Bu+2 H)⁺: 248.0765, gefunden: 248.0765.

N-Benzylloxycarbonyl-L-Hydroxyprolinyl-L-Phenylalaninmethylester (7)

2.28 g (8.60 mmol) *N*-Cbz-L-4-Hydroxyprolin wurden zusammen mit 2.23 g (10.3 mmol, 1.2 Äq.) L-Phenylalaninmethylester Hydrochlorid und 3.00 mL (17.2 mmol, 2.0 Äq.) DIPEA in 20 mL MeCN gelöst. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt, es wurden 2.90 g (9.03 mmol, 1.05 Äq.) TBTU in einer Portion zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde langsam auf RT erwärmt. Nach 16 h wurde mit EtOAc verdünnt und mit 1 M HCl, H₂O, ges. NaHCO₃- und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde anschließend über Na₂SO₄ getrocknet und vom Lösemittel befreit. Säulenchromatographische Reinigung (DCM/MeOH 95:5) lieferte 3.62 g (Reinheit 97%, 8.19 mmol, 95%) des Dipeptids 7 als gelblichen Feststoff.

R_f = 0.25 (DCM/MeOH 95:5)

Schmelzbereich: 110 – 113 °C



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 373 K): δ = 1.86 (m, 1 H, 8-H_a), 2.05 (m, 1 H, 8-H_b), 2.95 (m, 1 H, 13-H_a), 3.03 (dd, ²J_{13b,13a} = 13.9 Hz, ³J_{13b,12} = 6.1 Hz, 1 H, 13-H_b), 3.38 (ddd, ²J_{10a,10b} = 11.0 Hz, ³J_{10a,9} = 3.0 Hz, ⁴J_{10a,8b} = 1.3 Hz, 1 H, 10-H_a), 3.49 (dd, ²J_{10b,10a} = 11.0 Hz, ³J_{10b,9} = 4.8 Hz, 1 H, 10-H_b), 3.58 (s, 3 H, 19-H), 4.24 (m, 1 H, 9-H), 4.36 (dd, ³J_{7,8a} = 7.9 Hz, ³J_{7,8b} = 7.0 Hz, 1 H, 7-H), 4.54 (ddd, ³J_{12,13a} ≈ ³J_{12,NH} = 8.0 Hz, ³J_{12,13b} = 6.2 Hz, 1 H, 12-H), 5.00 (bs, 1 H, O-H), 5.04 (s, 2 H, 5-H), 7.17 – 7.20 (m, 3 H, 15-H, 17-H), 7.24 (m, 2 H, 16-H), 7.27 – 7.36 (m, 5 H, 1-H, 2-H, 3-H), 7.99 (d, ³J_{NH,12} = 7.0 Hz, 1 H, N-H_{Phe}).

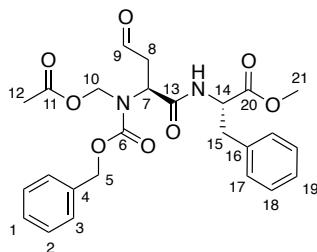
¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-d₆, 373 K): δ = 36.4 (t, C-13), 38.7 (t, C-8), 51.0 (q, C-19), 52.9 (d, C-12), 54.5 (t, C-10), 58.3 (d, C-7), 65.5 (t, C-5), 67.7 (d, C-9), 125.9 (d, C-17), 126.7 (d, C-3), 127.0 (d, C-2), 127.6 (d, C-16), 127.7 (d, C-1), 128.4 (d, C-15), 136.6 (s, C-4), 136.7 (s, C-14), 153.9 (s, C-6), 171.1 (s, C-18), 171.4 (s, C-11).

HRMS (CI): berechnet für C₂₃H₂₇N₂O₆⁺ (M+H)⁺: 427.1864, gefunden: 427.1857.

((S)-2-((Acetoxymethyl)((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-oxobutanoyl)-L-Phenylalaninmethylester (8)

884 mg (2.00 mmol) Dipeptid 7 wurden unter Argon in 20 mL DCM gelöst und mit 254 mg (1.00 mmol, 0.5 Äq.) Iod sowie 1.31 g (4.00 mmol, 2.0 Äq.) Diacetoxyiodbenzol versetzt, was in einer tiefvioletten Färbung der Lösung resultierte. Nach 4.5 h wurde verdünnte Na₂S₂O₃-Lösung zugegeben, wodurch sich das Gemisch entfärbte. Die wässrige Phase wurde dreimal mit DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und vom Lösemittel befreit. Reinigung mittels automatisierter Flash-Chromatographie (PE/EtOAc 100:0 – 50:50) lieferte 663 mg (Reinheit 99%, 1.35 mmol, 68%) **8** als farbloses Harz.

R_f = 0.17 (PE/EtOAc 1:1)



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 373 K): δ = 1.91 (s, 3 H, 12-H), 2.76 (ddd, ²J_{8a,8b} = 17.4 Hz, ³J_{8a,7} = 7.4 Hz, ³J_{8a,9} = 1.5 Hz, 1 H, 8-H_a), 2.96 (dd, ²J_{15a,15b} = 14.0 Hz, ³J_{15a,14} = 8.3 Hz, 1 H, 15-H_a), 3.01 – 3.09 (m, 2 H, 8-H_b, 15-H_b), 4.55 (ddd, ³J_{14,15a} ≈ ³J_{14,NH} = 8.0 Hz, ³J_{14,15b} = 5.0 Hz, 1 H, 14-H), 4.95 (t, ³J_{7,8} = 7.0 Hz, 1 H, 7-H), 5.11 (m, 2 H, 5-H), 5.15 (d, ²J_{10a,10b} = 11.3 Hz, 1 H, 10-H_a), 5.48 (d, ²J_{10b,10a} = 11.2 Hz, 1 H, 10-H_b), 7.15 (m, 2 H, 17-H), 7.19 (m, 1 H, 19-H), 7.25 (m, 2 H, 18-H), 7.32 – 7.39 (m, 5 H, 1-H, 2-H, 3-H), 7.95 (d, ³J_{NH,14} = 7.8 Hz, 1 H, N-H_{Phe}), 9.62 (t, ³J_{9,8} = 1.4 Hz, 1 H, 9-H).

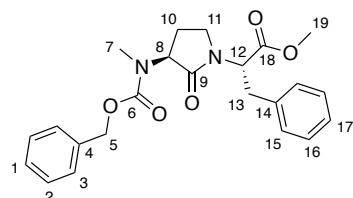
¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-d₆, 373 K): δ = 19.8 (q, C-12), 36.0 (t, C-15), 42.9 (t, C-8), 50.9 (q, C-21), 53.0 (d, C-14), 54.2 (d, C-7), 66.7 (t, C-5), 70.8 (t, C-10), 125.6 (d, C-19), 126.6 (d, C-1), 127.1 (d, C-2), 127.4 (d, C-18), 127.6 (d, C-3), 128.3 (d, C-17), 135.3 (s, C-4), 136.0 (s, C-16), 153.6 (s, C-6), 168.1 (s, C-13), 170.4 (s, C-20), 170.5 (s, C-11), 198.5 (d, C-9).

HRMS (CI): berechnet für $C_{25}H_{29}N_2O_8^+$ ($M+H$)⁺: 485.1918, gefunden: 485.1927.

(S)-2-((S)-3-(((Benzylxy)carbonyl)(methyl)amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl)-3-phenylpropansäuremethylester (9)

51 mg (0.10 mmol) **8** wurden unter Ar-Atmosphäre in 2 mL DCM gelöst und bei RT mit 25 μ L (0.20 mmol, 2.0 Äq.) $BF_3\cdot OEt_2$ sowie 40 μ L (0.250 mmol, 2.5 Äq.) Et_3SiH versetzt. Nach 18.5 h wurde mit ges. $NaHCO_3$ -Lösung hydrolysiert und die wässrige Phase dreimal mit DCM extrahiert. Die organische Phase wurde anschließend über $MgSO_4$ getrocknet und vom Lösemittel befreit. Automatisierte Flash-Chromatographie (PE/EtOAc 100:0 – 1:1) lieferte 36 mg (88 μ mol, 88%) **9** als farbloses Harz.

R_f = 0.26 (PE/EtOAc 1:1)



Hauptrotamer:

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.97 (m, 1 H, 10-H_a), 2.20 (m, 1 H, 10-H_b), 2.81 (s, 3 H, 7-H), 3.01 (dd, $J_{13a,13b}$ = 14.8 Hz, $J_{13a,12}$ = 11.4 Hz, 1 H, 13-H_a), 3.19 (m, 1 H, 11-H_a), 3.37 – 3.46 (m, 2 H, 11-H_b, 13-H_b), 3.75 (s, 3 H, 19-H), 4.78 (t, $J_{8,10}$ = 10.0 Hz, 1 H, 8-H), 5.04 – 5.16 (m, 3 H, 5-H, 12-H), 7.18 (m, 2 H, 15-H), 7.23 (m, 1 H, 17-H), 7.26 – 7.38 (m, 7 H, 16-H, 1-H, 2-H, 3-H).

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 22.6 (t, C-10), 30.2 (q, C-7), 34.9 (t, C-13), 41.2 (t, C-11), 52.4 (q, C-19), 55.1 (d, C-12), 57.4 (d, C-8), 67.4 (t, C-5), 127.0 (d, C-17), 127.8 (d, C-1), 127.9 (d, C-3), 128.3 (d, C-15), 128.4 (d, C-2), 128.7 (d, C-16), 136.1 (s, C-14), 136.4 (s, C-4), 156.6 (s, C-6), 170.8 (s, C-18), 171.5 (s, C-9).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.83 (s, 3 H, 7-H), 3.73 (s, 3 H, 19-H), 4.59 (t, $J_{8,10}$ = 9.2 Hz, 1 H, 8-H), 5.04 – 5.16 (m, 3 H, 5-H, 12-H).

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 23.0 (t, C-10), 30.8 (q, C-7), 57.3 (d, C-8), 156.0 (s, C-6), 171.3 (s, C-9).

Rotamerenverhältnis: 7:3

HRMS (CI): berechnet für $C_{23}H_{27}N_2O_5^+$ ($M+H$)⁺: 411.1914, gefunden: 411.1914.

(2-((tert-Butoxycarbonyl)amino)pent-4-enoyl)-L-phenylalaninmethylester (10)

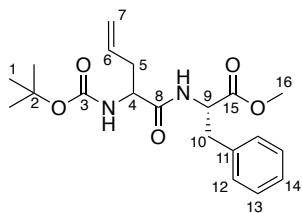
2.0 mL (14.0 mmol, 2.8 Äq.) Diisopropylamin wurden unter N_2 -Atmosphäre in 20 mL THF gelöst und bei -20 °C tropfenweise mit 7.8 mL (12.5 mmol, 2.5 Äq.) *n*-Butyllithium-Lösung (1.6 M in Hexan) versetzt. Die so entstandene LDA-Lösung wurde für 20 min bei -20 °C gerührt und anschließend auf -78 °C gekühlt.

818 mg (6.00 mmol, 1.2 Äq.) $ZnCl_2$ wurden im Hochvakuum vorsichtig ausgeheizt, nach Abkühlen auf RT unter N_2 -Atmosphäre gesetzt und mit 30 mL THF versetzt. 1.08 g (5.00 mmol) Boc-Glycin-Allylester wurden zugegeben und nachdem eine klare Lösung entstand wurde diese auf -78 °C gekühlt. Mittels einer Transferkanüle wurde die kalte LDA-Lösung tropfenweise zur $ZnCl_2$ /Glycinester-Lösung getropft. Anschließend wurde überschüssiges

Trockeneis aus dem Kältebad entfernt und das Reaktionsgemisch langsam im Kältebad auf RT erwärmt. Nach 16 h wurde mit 1 M KHSO_4 -Lösung hydrolysiert. Dabei entstand ein Niederschlag, der sich bei der Zugabe von ca. 20 mL 1 M HCl -Lösung löste. Die wässrige Phase wurde anschließend dreimal mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und vom Lösemittel befreit. Es wurden 1.15 g (Reinheit 89%, 4.76 mmol) Boc-Allylglycin erhalten.

Die auf diese Weise erhaltene Rohsäure wurde gemäß AAV 1 mit 0.46 mL (4.76 mmol, 1.0 Äq.) IBCF, 1.22 mL (9.53 mmol, 2.0 Äq.) NMM und 1.03 g (4.76 mmol, 1.0 Äq.) $\text{HCl}\cdot\text{H-Phe-OMe}$ in 45 mL THF umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 6:4) lieferte 1.44 g (Reinheit 99%, 3.78 mmol, 79%) des Dipeptids **10** als farbloses Harz.

R_f = 0.22 (PE/EtOAc 7:3)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.42 (s, 9 H, 1-H), 2.45 (m, 2 H, 5-H), 3.11 (m, 2 H, 10-H), 3.70 (s, 3 H, 16-H), 4.15 (m, 1 H, 4-H), 4.83 (m, 1 H, 9-H), 4.94 (bs, 1 H, Boc-N-H), 5.11 (m, 2 H, 7-H), 5.65 (ddt, $^3J_{6,7a} = 16.0$ Hz, $^3J_{6,7b} = 11.2$ Hz, $^3J_{6,5} = 7.2$ Hz, 1 H, 6-H), 6.55 (d, $^3J_{\text{NH},9} = 7.8$ Hz, 1 H, N-H_{Phe}), 7.10 (m, 2 H, 12-H), 7.20 – 7.31 (m, 3 H, 13-H, 14-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 28.2 (q, C-1), 36.6 (t, C-5), 37.9 (t, C-10), 52.3 (q, C-16), 53.0 (d, C-9), 53.6 (d, C-4), 80.2 (s, C-2), 119.1 (t, C-7), 127.1 (d, C-14), 128.6 (d, C-13), 129.2 (d, C-12), 132.9 (d, C-6), 135.7 (s, C-11), 155.4 (s, C-3), 171.0 (s, C-8), 171.7 (s, C-15).

Die Signale der beiden Diastereomere überlagern sich in ^1H - und $^{13}\text{C-NMR}$.

HRMS (CI): berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_5^+$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 377.2071, gefunden: 377.2063.

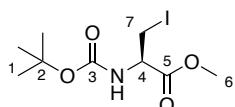
5.4.2. Synthese von Keramamid L

(R)-2-(tert-Butoxycarbonylamino)-3-iodpropansäuremethylester (13)

5.08 g (23.2 mmol) *N*-Boc-Serinmethylester, 7.61 g (29.0 mmol, 1.25 Äq.) Triphenylphosphin und 1.97 g (29.0 mmol, 1.25 Äq.) Imidazol wurden unter N_2 -Atmosphäre in 230 mL DCM gelöst. Bei 0 °C wurden 7.06 g (27.8 mmol, 1.2 Äq.) Iod portionsweise zugegeben. Es wurde für 30 min bei 0 °C und 1 h bei RT gerührt, DC-Kontrolle zeigte vollständigen Umsatz. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer auf ca. 50 mL aufkonzentriert und über SiO_2 schnellfiltriert (Eluent: PE/EtOAc 1:1). Das Filtrat wurde vom Lösemittel befreit und mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc 9:1) gereinigt. Es wurden 6.78 g (20.6 mmol, 89%) **13** als gelblicher Feststoff erhalten.

R_f = 0.21 (PE/EtOAc 9:1)

Schmelzbereich: 46 – 47 °C



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.45 (s, 9 H, 1-H), 3.55 (dd, $^2J_{7a,7b}$ = 10.5 Hz, $^3J_{7a,4}$ = 4.1 Hz, 1 H, 7-H_a), 3.59 (dd, $^2J_{7b,7a}$ = 10.5 Hz, $^3J_{7b,4}$ = 3.9 Hz, 1 H, 7-H_b), 3.79 (s, 3 H, 6-H), 4.51 (m, 1 H, 4-H), 5.34 (d, $^3J_{NH,4}$ = 7.0 Hz, 1 H, N-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 7.8 (t, C-7), 28.3 (q, C-1), 53.0 (q, C-6), 53.7 (d, C-4), 80.5 (s, C-2), 155.8 (s, C-3), 170.0 (s, C-5).

HRMSI (CI): berechnet für C₇H₁₅NO₄¹²⁷I⁺ (M+H)⁺: 330.0197, gefunden: 330.0162.

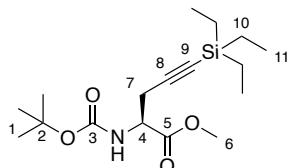
(S)-2-(tert-Butoxycarbonylamino)-5-(triethylsilyl)-pent-4-insäuremethylester (14)

In einem 250 mL Schlenkkolben wurden 1.39 g (15.5 mmol, 1.02 Äq.) CuCN sowie 1.31 g (31.0 mmol, 2.04 Äq.) LiCl für 3 h bei 150 °C unter Rühren im Hochvakuum ausgeheizt. Anschließend wurden 30 mL DMF zugegeben und so lange gerührt bis eine klare gelbe Lösung entstand.

In einem 100 mL Schlenkkolben wurden 4.05 g (62.0 mmol, 4.0 Äq.) Zinkpulver im Hochvakuum mit einem Heißluftgebläse ausgeheizt. Anschließend wurde das Zink in 15 mL DMF suspendiert und es wurden 0.27 mL (3.10 mmol, 0.2 Äq.) 1,2-Dibromethan zugegeben. Das Gemisch wurde für 30 min auf 80 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurden 0.20 mL (1.55 mmol, 0.1 Äq.) TMSCl zugegeben und 30 min bei RT gerührt. Anschließend wurden 5.00 g (15.2 mmol) β-Iodalanin **13** gelöst in 15 mL DMF zugegeben, wobei es zu einer exothermen Reaktion kam. DC-Kontrolle zeigte nach 30 min eine vollständige Bildung des Zn-Organyls. Diese Lösung wurde anschließend zur -20 °C kalten CuCN/LiCl-Lösung getropft. Nach weiteren 15 min bei -20 °C wurden 5.22 g (22.7 mmol, 1.5 Äq.) 2-Bromethinyl-triethylsilan zugegeben. Das Gemisch wurde im Kältebad über Nacht auf RT erwärmt. Nach 16 h wurde mit Et₂O und H₂O (jeweils ca. 50 mL) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 M HCl gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und vom Lösemittel befreit. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (PE/EtOAc 100:0, 9:1). Es wurden 4.09 g (Reinheit 98%, 11.7 mmol, 75%) des geschützten Propargylglycins **14** als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.32 (PE/EtOAc 9:1)

[α]_D²⁰ = +61.2 (c = 1.0, CHCl₃)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.56 (q, $^3J_{10,11}$ = 7.9 Hz, 6 H, 10-H), 0.97 (t, $^3J_{11,10}$ = 7.90 Hz, 9 H, 11-H), 1.45 (s, 9 H, 1-H), 2.74 (dd, $^2J_{7a,7b}$ = 17.1 Hz, $^3J_{7a,4}$ = 5.4 Hz, 1 H, 7-H_a), 3.59 (dd, $^2J_{7b,7a}$ = 17.1 Hz, $^3J_{7b,4}$ = 4.7 Hz, 1 H, 7-H_b), 3.75 (s, 3 H, 6-H), 4.45 (m, 1 H, 4-H), 5.30 (d, $^3J_{NH,4}$ = 8.2 Hz, 1 H, N-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 4.3 (t, C-10), 7.4 (q, C-11), 24.2 (t, C-7), 28.3 (q, C-1), 52.1 (d, C-4), 52.5 (q, C-6), 80.0 (s, C-2), 85.6 (s, C-8), 101.8 (s, C-9), 155.0 (s, C-3), 171.1 (s, C-5).

HRMSI (CI): berechnet für C₁₇H₃₂NO₄Si⁺ (M+H)⁺: 342.2095, gefunden: 342.2098.

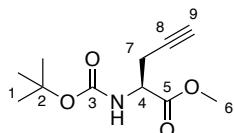
N-tert-Butyloxycarbonyl-L-Propargylglycinmethylester (6)

3.03 g (8.87 mmol) Boc-Pra(TES)-OMe **14** wurden in 90 mL THF gelöst. Bei -20 °C wurden über 5 min 9.30 mL (9.30 mmol, 1.05 Äq.) einer 1 M TBAF-Lösung in THF zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde nach 12 min mit 1 M NH₄Cl-Lösung hydrolysiert. Die wässrige Phase

wurde dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden anschließend mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und vom Lösemittel befreit. Automatisierte Flash-Chromatographie (PE/EtOAc 100:0 – 95:5 – 90:10) lieferte 1.92 g (8.46 mmol, 95%) Boc-Pra-OMe **6** als farbloses Öl.

R_f = 0.31 (PE/EtOAc 8:2)

[α]_D²⁰ = +54.3 (c = 1.0, CHCl₃)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.45 (s, 9 H, 1-H), 2.04 (t, $^4J_{9,7}$ = 2.6 Hz, 1 H, 9-H), 2.73 (m, 2 H, 7-H), 3.78 (s, 3 H, 6-H), 4.48 (m, 1 H, 4-H), 5.34 (d, $^3J_{\text{NH},4}$ = 6.8 Hz, 1 H, N-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 22.8 (t, C-7), 28.3 (q, C-1), 51.9 (d, C-4), 52.6 (q, C-6), 71.6 (d, C-9), 78.5 (s, C-8), 80.2 (s, C-2), 155.0 (s, C-3), 171.1 (s, C-5).

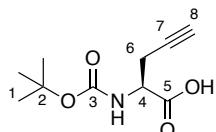
GC (*Chirasil-Dex-CB*, 100 °C (5 min), 100 °C – 160 °C (2 °C min⁻¹), 160 °C (5 min)): t_R ((S)-**6**) = 27.27 min, t_R ((R)-**6**) = 27.54 min.

HRMSI (CI): berechnet für C₁₁H₁₈NO₄⁺ (M+H)⁺: 228.1230, gefunden: 228.1235.

N-tert-Butyloxycarbonyl-L-Propargylglycin (15)

1.94 g (8.23 mmol) Boc-Pra-OMe (Reinheit 96%) **6** wurden in 16 mL Dioxan gelöst und bei RT mit 9.9 mL (9.90 mmol, 1.2 Äq.) einer frisch hergestellten 1 M LiOH-Lösung versetzt. Nach 10 min wurde Dioxan am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand mit H₂O verdünnt und einmal mit Et₂O gewaschen. Die Et₂O-Phase wurde einmal mit 0.5 M NaOH gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit 1 M HCl angesäuert und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten EtOAc-Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und vom Lösemittel befreit. Nach Lyophilisation wurden 1.86 g (95% Reinheit, 8.23 mmol, quant.) Boc-Pra-OH **15** als farbloses Öl erhalten.

[α]_D²⁰ = +13.9 (c = 1.0, CHCl₃)



Hauptrrotamer

H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.49 (s, 9 H, 1-H), 2.08 (t, $^4J_{8,6}$ = 2.5 Hz, 1 H, 8-H), 2.78 (m, 2 H, 6-H), 4.52 (m, 1 H, 4-H), 5.35 (d, $^3J_{\text{NH},4}$ = 7.6 Hz, 1 H, N-H), 7.85 (bs, 1 H, COO-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 22.5 (t, C-6), 28.3 (q, C-1), 51.7 (d, C-4), 71.9 (d, C-8), 78.2 (s, C-7), 80.7 (s, C-2), 155.4 (s, C-3), 175.0 (s, C-5).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.46 (s, 9 H, 1-H), 4.32 (m, 1 H, 4-H), 6.18 (bs, 1 H, N-H).

Rotamerenverhältnis: 8:2

HRMSI (CI): berechnet für C₁₀H₁₆NO₄⁺ (M+H)⁺: 214.1074, gefunden: 214.1081.

N-tert-Butyloxycarbonyl-N-Methyl-L-Propargylglycyl-L-Phenylalaninmethylester (17)

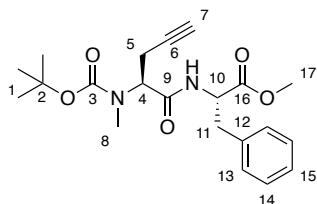
1.83 g (8.14 mmol) Boc-Pra-OH **15** wurden zusammen mit 2.03 mL (32.6 mmol, 4.0 Äq.) Methyliodid in 20 mL trockenem THF gelöst. Bei 0 °C wurden 814 mg (20.3 mmol, 2.5 Äq.) NaH (60% Dispersion in Mineralöl) portionsweise zugegeben und das Gemisch über 18 h auf RT erwärmt. Anschließend wurde mit 1 M NH₄Cl-Lösung hydrolysiert. Durch Zugabe von 1 M NaOH wurde das Gemisch basifiziert und anschließend einmal mit Et₂O gewaschen. Die Et₂O-Phase wurde einmal mit 0.5 M NaOH extrahiert, die vereinigten wässrigen Phasen wurden anschließend mit 1 M HCl angesäuert und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten EtOAc-Phasen wurden mit halbgesättigter Na₂SO₃-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und vom Lösemittel befreit.

Das so erhaltene Rohprodukt wurde anschließend in 80 mL MeCN aufgenommen und bei 0 °C mit 3.55 mL (20.4 mmol, 2.5 Äq.) DIPEA, 1.93 g (8.95 mmol, 1.1 Äq.) HCl·H-Phe-OMe und 2.87 g (8.95 mmol, 1.1 Äq.) TBTU versetzt. Das Gemisch wurde über 18 h auf RT erwärmt und anschließend mit EtOAc verdünnt. Die klare Lösung wurde mit 1 M HCl-Lösung, H₂O, ges. NaHCO₃- und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und vom Lösemittel befreit. Automatisierte Flash-Chromatographie (PE/EtOAc 100:0 – 7:3) lieferte 2.93 g (7.55 mmol, 93%) des Dipeptids **17** als farblosen Feststoff.

R_f = 0.25 (PE/EtOAc 7:3)

Schmelzbereich: 69 – 71 °C

[α]_D²⁰ = -27.0 (c = 1.0, CHCl₃)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 373 K): δ = 1.42 (s, 9 H, 1-H), 2.51 (m, 1 H, 5-H_a), 2.61 (t, ⁴J_{7,5} = 2.6 Hz, 1 H, 7-H), 2.63 – 2.68 (m, 4 H, 5-H_b, 8-H), 3.00 (dd, ²J_{11a,11b} = 14.0 Hz, ³J_{11a,10} = 8.7 Hz, 1 H, 11-H_a), 3.11 (dd, ²J_{11b,11a} = 14.0 Hz, ³J_{11b,10} = 5.6 Hz, 1 H, 11-H_b), 3.64 (s, 3 H, 17-H), 4.56 (m, 1 H, 10-H), 4.62 (dd, ³J_{4,5a} = 9.2 Hz, ³J_{4,5b} = 5.6 Hz, 1 H, 4-H), 7.18 – 7.22 (m, 3 H, 13-H, 15-H), 7.27 (m, 2 H, 14-H), 7.75 (d, ³J_{NH,10} = 5.7 Hz, 1 H, N-H_{Phe}).

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-d₆, 373 K): δ = 18.1 (t, C-5), 27.6 (q, C-1), 29.7 (q, C-8), 36.1 (t, C-11), 51.2 (q, C-17), 53.0 (d, C-10), 57.0 (d, C-4), 71.6 (d, C-7), 78.9 (s, C-6), 80.1 (s, C-2), 125.9 (d, C-15), 127.6 (d, C-14), 128.4 (d, C-13), 136.6 (s, C-12), 154.5 (s, C-3), 168.6 (s, C-9), 170.9 (s, C-16).

HRMSI (CI): berechnet für C₂₁H₂₉N₂O₅⁺ (M+H)⁺: 389.2071, gefunden: 389.2081.

N-tert-Butyloxycarbonyl-L-Leucyl-N-Methyl-L-Propargylglycyl-L-Phenylalaninmethylester (18)

3.64 g (9.38 mmol) des Dipeptids **17** wurden bei RT mit 23.5 mL (98.8 mmol, 10 Äq.) einer 4 M HCl-Lösung in Dioxan versetzt. Nach 1.5 h wurde das Gemisch am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit und im Hochvakuum getrocknet.

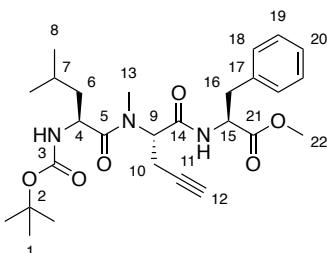
2.34 g (9.38 mmol, 1.0 Äq.) Boc-Leu-OH·H₂O wurden zweimal in DCM gelöst und im Vakuum vom Lösemittel befreit, um das enthaltene Wasser zu entfernen. Der Rückstand wurde in 100 mL DCM gelöst und zu dem N-entschützten Dipeptid in DCM gegeben. Das Gemisch wurde auf -20 °C gekühlt und es wurden 4.90 mL (28.1 mmol, 3.0 Äq.) DIPEA gefolgt von 2.83 g

(10.3 mmol, 1.1 Äq.) BEP zugegeben. Das Gemisch wurde über 16 h auf RT erwärmt und anschließend vom Lösemittel befreit. Der Rückstand wurde in EtOAc aufgenommen und mit 1 M HCl-Lösung, H₂O, ges. NaHCO₃- und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und vom Lösemittel befreit. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 65:35) lieferte 3.24 g (6.45 mmol, 69%) des Tripeptids **18** als farblosen Feststoff.

Schmelzbereich: 75 – 77 °C

R_f = 0.24 (PE:EtOAc 65:35)

[α]_D²⁰ = -89.6 (c = 1.0, CHCl₃)



Hauptrotamer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.94 (d, ³J_{8,7} = 6.4 Hz, 3 H, 8-H), 0.96 (d, ³J_{8,7} = 6.4 Hz, 3 H, 8'-H), 1.45 (s, 9 H, 1-H), 1.63 – 1.80 (m, 3 H, 6-H, 7-H), 1.95 (t, ⁴J_{12,10} = 2.5 Hz, 1 H, 12-H), 2.33 (s, 3 H, 13-H), 2.66 (m, 1 H, 10-H_a), 2.83 (m, 1 H, 10-H_b), 2.94 (dd, ²J_{16a,16b} = 13.8 Hz, ³J_{16a,15} = 10.8 Hz, 1 H, 16-H_a), 3.25 (dd, ²J_{16b,16a} = 13.8 Hz, ³J_{16b,15} = 4.6 Hz, 1 H, 16-H_b), 3.72 (s, 3 H, 22-H), 4.52 (m, 1 H, 4-H), 4.72 (dd, ³J_{9,10a} = 10.8 Hz, ³J_{9,10b} = 4.3 Hz, 1 H, 9-H), 4.79 (m, 1 H, 15-H), 5.09 (d, ³J_{NH,4} = 7.0 Hz, 1 H, N-H_{Leu}), 7.15 (d, ³J_{18,19} = 7.0 Hz, 2 H, 18-H), 7.23 – 7.30 (m, 3 H, 19-H, 20-H), 8.34 (d, ³J_{NH,15} = 8.2 Hz, 1 H, N-H_{Phe}).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 18.3 (t, C-10), 21.3 (q, C-8), 23.5 (q, C-8'), 24.8 (d, C-7), 28.0 (q, C-13), 28.3 (q, C-1), 37.1 (t, C-16), 40.5 (t, C-6), 48.7 (d, C-4), 52.3 (q, C-22), 54.0 (d, C-15), 58.5 (d, C-9), 71.5 (d, C-12), 79.6 (s, C-11), 80.7 (s, C-2), 126.8 (d, C-20), 128.6 (d, C-19), 129.0 (d, C-18), 136.8 (s, C-17), 156.8 (s, C-3), 168.2 (s, C-14), 171.7 (s, C-21), 173.6 (s, C-5).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.93 (d, ³J_{8,7} = 6.7 Hz, 3 H, 8-H), 0.98 (d, ³J_{8,7} = 6.7 Hz, 3 H, 8'-H), 1.41 (s, 9 H, 1-H), 1.93 (t, ⁴J_{12,10} = 6.7 Hz, 1 H, 12-H), 2.82 (s, 3 H, 13-H), 3.00 (dd, ²J_{16a,16b} = 13.9 Hz, ³J_{16a,15} = 7.2 Hz, 1 H, 16-H_a), 3.17 (dd, ²J_{16b,16a} = 14.0 Hz, ³J_{16b,15} = 5.3 Hz, 1 H, 16-H_b), 3.72 (s, 3 H, 22-H), 4.59 (m, 1 H, 4-H), 6.49 (d, ³J_{NH,4} = 8.3 Hz, 1 H, N-H_{Leu}).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 17.9 (t, C-10), 21.6 (q, C-8'), 23.4 (q, C-8), 24.6 (d, C-7), 28.2 (q, C-1), 31.2 (q, C-13), 37.7 (t, C-16), 42.1 (t, C-6), 48.9 (d, C-4), 52.4 (q, C-22), 53.1 (d, C-15), 56.2 (d, C-9), 71.0 (d, C-12), 79.2 (s, C-11), 80.1 (s, C-2), 127.2 (d, C-20), 128.6 (d, C-19), 129.0 (d, C-18), 135.8 (s, C-17), 155.5 (s, C-3), 168.2 (s, C-14), 171.5 (s, C-21), 174.4 (s, C-5).

Rotamerenverhältnis: 6:4

HRMSI (CI): berechnet für C₂₇H₄₀N₃O₆⁺ (M+H)⁺: 502.2912, gefunden: 502.2924.

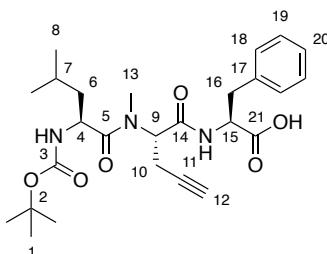
N-tert-Butyloxycarbonyl-L-Leucyl-N-Methyl-L-Propargylglycyl-L-Phenylalanin (**19**)

2.10 g (4.18 mmol) des Tripeptidmethylesters **19** wurden in 8 mL Dioxan gelöst und bei RT mit 4.6 mL (4.60 mmol, 1.1 Äq.) einer frisch bereiteten 1 M LiOH-Lösung versetzt. Nach 1 h wurde mit H₂O verdünnt und die wässrige Phase mit Et₂O gewaschen. Die Et₂O-Phase wurde mit 0.5 M

NaOH gewaschen und die vereinigten wässrigen Phasen dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit. Nach Lyophilisation wurden 2.01 g (4.12 mmol, 99%) des Tripeptids **19** als farbloser Feststoff erhalten.

Schmelzbereich: 61 – 63 °C

$[\alpha]_D^{20} = -65.4$ (c = 1.0, CHCl₃)



Hauptrrotamer

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.92 - 0.97$ (m, 6 H, 8-H), 1.25 (m, 1 H, 6-H_a), 1.46 (s, 9 H, 1-H), 1.66 (m, 1 H, 6-H_b), 1.75 (m, 1 H, 7-H), 1.96 (t, $^4J_{12,10} = 2.6$ Hz, 1 H, 12-H), 2.35 (s, 3 H, 13-H), 2.63 (ddd, $^2J_{10a,10b} = 17.8$ Hz, $^3J_{10a,9} = 10.7$ Hz, $^4J_{10a,12} = 2.4$ Hz, 1 H, 10-H_a), 2.82 (m, 1 H, 10-H_b), 2.96 (m, 1 H, 16-H_a), 3.31 (dd, $^2J_{16b,16a} = 13.9$ Hz, $^3J_{16b,15} = 4.1$ Hz, 1 H, 16-H_b), 4.54 (m, 1 H, 4-H), 4.73 (dd, $^3J_{9,10a} = 10.7$ Hz, $^3J_{9,10b} = 4.5$ Hz, 1 H, 9-H), 4.79 (ddd, $^3J_{15,16a} = 11.0$ Hz, $^3J_{15,NH} = 8.5$ Hz, $^3J_{15,16b} = 4.2$ Hz, 1 H, 15-H), 5.40 (d, $^3J_{NH,4} = 7.0$ Hz, 1 H, N-H_{Leu}), 7.13 – 7.29 (m, 5 H, 18-H, 19-H, 20-H), 8.28 (d, $^3J_{NH,15} = 8.4$ Hz, 1 H, N-H_{Phe}).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 18.4$ (t, C-10), 21.4 (q, C-8), 23.5 (q, C-8'), 24.8 (d, C-7), 28.2 (q, C-13), 28.3 (q, C-1), 36.8 (t, C-16), 40.4 (t, C-6), 49.0 (d, C-4), 54.1 (d, C-15), 58.5 (d, C-9), 71.7 (d, C-12), 79.9 (s, C-11), 80.8 (s, C-2), 126.9 (d, C-20), 128.7 (d, C-19), 129.0 (d, C-18), 136.2 (s, C-17), 156.9 (s, C-3), 168.5 (s, C-14), 174.2 (s, C-5), 174.5 (s, C-21).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.98$ (d, $^3J_{8,7} = 6.5$ Hz, 6 H, 8-H, 8'-H), 1.42 (s, 9 H, 1-H), 1.92 (m, 1 H, 12-H), 2.73 (m, 2 H, 10-H), 2.81 (s, 3 H, 13-H), 2.96 (m, 1 H, 16-H_a), 3.23 (dd, $^2J_{16b,16a} = 14.2$ Hz, $^3J_{16b,15} = 5.4$ Hz, 1 H, 16-H_b), 4.62 (m, 1 H, 4-H), 4.91 (m, 1 H, 15-H), 4.97 (m, 1 H, 9-H), 5.25 (d, $^3J_{NH,4} = 9.3$ Hz, 1 H, N-H_{Leu}), 6.86 (d, $^3J_{NH,15} = 8.0$ Hz, 1 H, N-H_{Phe}).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 17.8$ (t, C-10), 21.5 (q, C-8), 23.4 (q, C-8'), 24.6 (d, C-7), 28.4 (q, C-1), 32.0 (q, C-13), 37.5 (t, C-16), 41.6 (t, C-6), 49.1 (d, C-4), 52.9 (d, C-15), 57.0 (d, C-9), 70.9 (d, C-12), 80.0 (s, C-2), 127.0 (d, C-20), 128.5 (d, C-19), 129.1 (d, C-18), 136.7 (s, C-17), 155.7 (s, C-3), 168.4 (s, C-14), 174.1 (s, C-5), 174.6 (s, C-21).

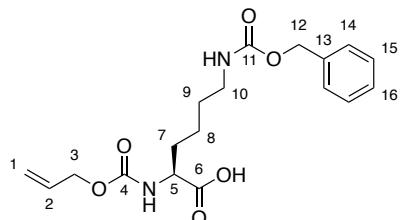
Rotamerenverhältnis: 55:45

HRMSI (CI): berechnet für C₂₆H₃₈N₃O₆⁺ (M+H)⁺: 488.2755, gefunden: 488.2746.

N α -Allyloxycarbonyl-N ε -Benzylloxycarbonyl-L-Lysin (20a)

8.41 g (30.0 mmol) N ε -Cbz-L-Lysin und 8.40 g (100 mmol, 3.3 Äq) NaHCO₃ wurden in einem Gemisch aus 100 mL THF und 50 mL H₂O gelöst. Eine Lösung von 4.60 mL (33.0 mmol, 1.1 Äq.) Allylchlorformiat in 50 mL THF wurde bei 0 °C zugetropft. Das Gemisch wurde über 18 h auf RT erwärmt, anschließend mit 1 M HCl angesäuert und dreimal mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und vom Lösemittel befreit. Der Rückstand wurde im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 11.2 g (Reinheit 95%, 28.4 mmol, 95%) eines farblosen viskosen Öls erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +14.8$ ($c = 1.0$, CHCl_3)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.40$ (m, 2 H, 8-H), 1.50 (m, 2 H, 9-H), 1.72 (m, 1 H, 7- H_a), 1.86 (m, 1 H, 7- H_b), 3.17 (m, 2 H, 10-H), 4.35 (m, 1 H, 5-H), 4.57 (m, 2 H, 3-H), 5.06 – 5.20 (m, 3 H, 12-H, 1- H_a), 5.28 (dd, $^3J_{1b,2} = 17.2$ Hz, $^2J_{1b,1a} = 1.1$ Hz, 1 H, 1- H_b), 5.66 (d, $^3J_{\text{NH},5} = 7.0$ Hz, 1 H, $\text{Na}-\text{H}$), 5.88 (m, 1 H, 2-H), 6.36 (m, 1 H, $\text{N}\varepsilon-\text{H}$), 7.29 – 7.37 (m, 5 H, 14-H, 15-H, 16-H), 9.82 (bs, 1 H, COO-H).

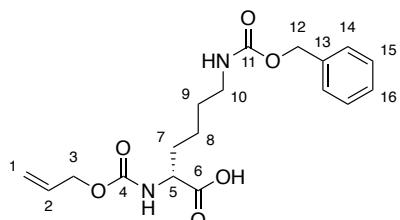
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.2$ (t, C-8), 29.2 (t, C-9), 31.7 (t, C-7), 40.5 (t, C-10), 53.4 (d, C-5), 65.9 (t, C-3), 66.7 (t, C-12), 117.8 (t, C-1), 127.9 (d, C-16), 128.1 (d, C-14), 128.5 (d, C-15), 132.5 (d, C-2), 136.4 (s, C-13), 156.2 (s, C-4/C-11), 156.7 (s, C-4/C-11), 175.6 (s, C-6).

HRMSI (CI): berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_6^+$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 365.1707, gefunden: 365.1734.

Nα-Allyloxycarbonyl-Nε-Benzylloxycarbonyl-d-Lysin (20c)

2.80 g (10.0 mmol) $\text{N}\varepsilon$ -Cbz-d-Lysin und 2.52 g (30.0 mmol, 3.0 Äq) NaHCO_3 wurden in einem Gemisch aus 25 mL THF und 50 mL H_2O gelöst. Eine Lösung von 1.17 mL (11.0 mmol, 1.1 Äq.) Allylchlorformiat in 25 mL THF wurde bei 0 °C zugetropft. Das Gemisch wurde über 18 h auf RT erwärmt und einmal mit Et_2O gewaschen. Anschließend wurde mit 1 M HCl angesäuert und dreimal mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und vom Lösemittel befreit. Der Rückstand wurde im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 3.36 g (Reinheit 90%, 8.87 mmol, 89%) eines farblosen viskosen Öls erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -14.1$ ($c = 1.0$, CHCl_3)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.40$ (m, 2 H, 8-H), 1.51 (m, 2 H, 9-H), 1.73 (m, 1 H, 7- H_a), 1.86 (m, 1 H, 7- H_b), 3.18 (m, 2 H, 10-H), 4.36 (m, 1 H, 5-H), 4.55 (m, 2 H, 3-H), 5.08 (m, 2 H, 12-H), 5.19 (d, $^3J_{1a,2} = 10.6$ Hz, 1 H, 1- H_a), 5.29 (d, $^3J_{1b,2} = 17.2$ Hz, 1 H, 1- H_b), 5.67 (d, $^3J_{\text{NH},5} = 6.8$ Hz, 1 H, $\text{Na}-\text{H}$), 5.88 (ddt, $^3J_{2,1b} = 17.0$ Hz, $^3J_{2,1a} = 10.7$ Hz, $^3J_{2,3} = 5.6$ Hz, 1 H, 2-H), 6.41 (bs, 1 H, $\text{N}\varepsilon-\text{H}$), 7.27 – 7.39 (m, 5 H, 14-H, 15-H, 16-H), 10.64 (bs, 1 H, COO-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.2$ (t, C-8), 29.2 (t, C-9), 31.7 (t, C-7), 40.4 (t, C-10), 53.5 (d, C-5), 65.9 (t, C-3), 66.7 (t, C-12), 117.8 (t, C-1), 127.9 (d, C-16), 128.1 (d, C-14), 128.5 (d, C-15), 132.5 (d, C-2), 136.4 (s, C-13), 156.2 (s, C-4/C-11), 156.7 (s, C-4/C-11), 175.9 (s, C-6).

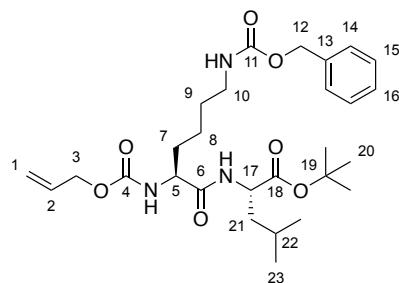
HRMS (CI): berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_6^+$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 365.1707, gefunden: 365.1707.

N α -Allyloxycarbonyl-N ε -benzyloxycarbonyl-L-Lysyl-L-Leucin-tert-butylester (21a)

Gemäß AAV 1 wurden 1.92 g (Reinheit 93%, 4.71 mmol) Alloc-L-Lys(Cbz)-OH **20a** mit 1.07 g (4.71 mmol, 1.0 Äq.) HCl·H-Leu-Ot-Bu, 1.26 mL (9.89 mmol, 2.1 Äq.) NMM und 0.48 mL (4.95 mmol, 1.05 Äq.) IBCF umgesetzt. Die Reaktion wurde nach 18 h aufgearbeitet. Es wurden 2.35 g (4.40 mmol, 93%) des Rohprodukts als farbloses wachsartiges Harz erhalten, das ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt wurde.

R_f = 0.20 (PE/EtOAc 6:4)

$[\alpha]_D^{20}$ = +13.9 (c = 1.0, CHCl₃)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.92 (d, $^3J_{23,22}$ = 5.9 Hz, 3 H, 23-H), 0.93 (d, $^3J_{23',22}$ = 6.1 Hz, 3 H, 23'-H), 1.36 – 1.69 (m, 17 H, 7-H_a, 8-H, 9-H, 20-H, 21-H, 22-H), 1.85 (m, 1-H, 7-H_b), 3.19 (m, 2 H, 10-H), 4.16 (m, 1 H, 5-H), 4.45 (m, 1 H, 17-H), 4.55 (m, 2 H, 3-H), 5.04 (m, 1 H, N ε -H_{Lys}), 5.09 (s, 2 H, 12-H), 5.19 (d, $^3J_{1a,2}$ = 10.6 Hz, 1 H, 1-H_a), 5.28 (dd, $^3J_{1b,2}$ = 17.2 Hz, $^2J_{1b,1a}$ = 1.2 Hz, 1 H, 1-H_b), 5.46 (d, $^3J_{NH,5}$ = 7.6 Hz, 1 H, N α -H_{Lys}), 5.88 (m, 1 H, 2-H), 6.33 (d, $^3J_{NH,17}$ = 8.0 Hz, 1 H, N-H_{Leu}), 7.29 – 7.35 (m, 5 H, 14-H, 15 H, 16-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 22.0 (q, C-23), 22.1 (t, C-8), 22.8 (q, C-23'), 24.9 (d, C-22), 27.9 (q, C-20), 29.2 (t, C-9), 32.1 (t, C-7), 40.3 (t, C-10), 41.5 (t, C-21), 51.4 (d, C-17), 54.4 (d, C-5), 65.8 (t, C-3), 66.6 (t, C-12), 82.0 (s, C-19), 117.8 (t, C-1), 128.0 (d, C-14), 128.1 (d, C-16), 128.5 (d, C-15), 132.5 (d, C-2), 136.6 (s, C-13), 156.0 (s, C-4/C-11), 156.6 (s, C-4/C-11), 171.3 (s, C-6/C-18), 171.9 (s, C-6/C-18).

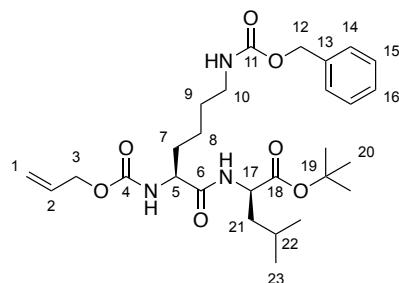
HRMSI (CI): berechnet für C₂₈H₄₄N₃O₇⁺ (M+H)⁺: 534.3174, gefunden: 534.3181.

N α -Allyloxycarbonyl-N ε -benzyloxycarbonyl-L-Lysyl-D-Leucin-tert-butylester (21b)

Gemäß AAV 1 wurden 2.01 g (5.14 mmol) Alloc-Lys(Cbz)-OH **20a** mit 963 mg (5.14 mmol, 1.0 Äq.) D-Leucin-tert-butylester, 0.62 mL (5.65 mmol, 1.1 Äq.) NMM und 0.70 mL (5.40 mmol, 1.05 Äq.) IBCF umgesetzt. Die Reaktion wurde nach 16 h aufgearbeitet. Nach Säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 6:4) wurden 2.41 g (4.52 mmol, 88%) des Dipeptids **21b** als farbloses Harz erhalten.

R_f = 0.21 (PE/EtOAc 6:4)

$[\alpha]_D^{20}$ = -7.8 (c = 1.0, CHCl₃)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.93 (d, ³J_{23,22} = 6.1 Hz, 3 H, 23-H), 0.93 (d, ³J_{23',22} = 6.3 Hz, 3 H, 23'-H), 1.39 (m, 2 H, 8-H), 1.43 – 1.55 (m, 12 H, 9-H, 21-H_a, 20-H), 1.58 – 1.69 (m, 3 H, 7-H_a, 21-H_b, 22-H), 1.87 (m, 1 H, 7-H_b), 3.19 (m, 2 H, 10-H), 4.16 (m, 1 H, 5-H), 4.47 (ddd, ³J_{17,21a} ≈ ³J_{17,NH} = 8.6 Hz, ³J_{17,21b} = 5.3 Hz, 1 H, 17-H), 4.56 (m, 2 H, 3-H), 4.84 (bs, 1 H, Nε-H_{Lys}), 5.10 (m, 2 H, 12-H), 5.20 (dd, ³J_{1a,2} = 10.3 Hz, ²J_{1a,1b} = 0.9 Hz, 1 H, 1-H_a), 5.29 (m, 1 H, 1-H_b), 5.38 (bs, 1 H, Nα-H_{Lys}), 5.90 (ddt, ³J_{2,1b} = 17.2 Hz, ³J_{2,1a} = 10.5 Hz, ³J_{2,3} = 5.6 Hz, 1 H, 2-H), 6.38 (bs, 1 H, N-H_{Leu}), 7.28 – 7.38 (m, 5 H, 14-H, 15-H, 16-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 21.9 (q, C-23), 22.3 (t, C-8), 22.7 (q, C-23'), 24.9 (d, C-22), 27.9 (q, C-20), 29.4 (t, C-9), 31.9 (t, C-7), 40.3 (t, C-10), 41.6 (t, C-21), 51.3 (d, C-17), 54.6 (d, C-5), 65.9 (t, C-3), 66.6 (t, C-12), 81.9 (s, C-19), 117.8 (t, C-1), 128.0 (2 d, C-14, C-16), 128.4 (d, C-15), 132.5 (d, C-2), 136.5 (s, C-13), 156.1 (s, C-4), 156.6 (s, C-11), 171.3 (s, C-6), 171.9 (s, C-18).

HRMSI (CI): berechnet für C₂₈H₄₄N₃O₇⁺ (M+H)⁺: 534.3174, gefunden: 534.3179.

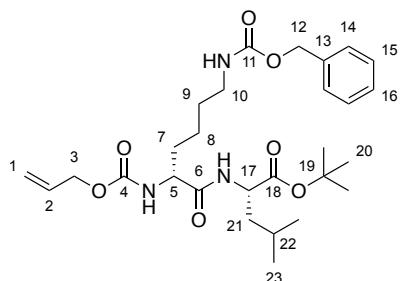
Nα-Allyloxycarbonyl-Nε-benzyloxycarbonyl-D-Lysyl-L-Leucin-tert-butylester (**21c**)

Gemäß AAV 1 wurden 1.98 g (4.89 mmol) Alloc-D-Lys(Cbz)-OH **20c** mit 1.09 g (4.89 mmol, 1.0 Äq.) HCl·H-Leu-Ot-Bu, 1.06 mL (10.3 mmol, 2.1 Äq.) NMM und 0.67 mL (5.13 mmol, 1.05 Äq.) IBCF umgesetzt. Die Reaktion wurde nach 16 h aufgearbeitet. Nach Säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 6:4) wurden 2.35 g (4.30 mmol, 88%) des Dipeptids **21c** als farbloser Feststoff erhalten.

R_f = 0.14 (PE/EtOAc 6:4)

Schmelzbereich: 87 – 89 °C

[α]_D²⁰ = +8.7 (c = 1.0, CHCl₃)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.92 (d, ³J_{23,22} = 6.1 Hz, 3 H, 23-H), 0.93 (d, ³J_{23',22} = 6.3 Hz, 3 H, 23'-H), 1.39 (m, 2 H, 8-H), 1.44 (s, 9 H, 20-H), 1.48 – 1.54 (m, 3 H, 9-H, 21-H_a), 1.58 – 1.68 (m, 3 H, 7-H_a, 21-H_b, 22-H), 1.86 (m, 1 H, 7-H_b), 3.18 (m, 2 H, 10-H), 4.16 (m, 1 H, 5-H), 4.46 (ddd, ³J_{17,21a} ≈ ³J_{17,NH} = 8.6 Hz, ³J_{17,21b} = 5.3 Hz, 1 H, 17-H), 4.56 (m, 2 H, 3-H), 4.89 (m, 1 H, Nε-H_{Lys}), 5.09 (m, 2 H, 12-H), 5.19 (dd, ³J_{1a,2} = 10.4 Hz, ²J_{1a,1b} = 0.8 Hz, 1 H, 1-H_a), 5.29 (ddd, ³J_{1b,2} = 17.2 Hz, ²J_{1b,1a} ≈ ⁴J_{1b,3} = 1.5 Hz, 1 H, 1-H_b), 5.46 (bs, 1 H, Nα-H_{Lys}), 5.89 (ddd, ³J_{2,1b} = 17.2 Hz, ³J_{2,1a} = 10.5 Hz, ³J_{2,3} = 5.6 Hz, 1 H, 2-H), 6.47 (d, ³J_{NH,17} = 8.1 Hz, 1 H, N-H_{Leu}), 7.29 – 7.36 (m, 5 H, 14-H, 15-H, 16-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 22.0 (q, C-23), 22.3 (t, C-8), 22.8 (q, C-23'), 24.9 (d, C-22), 27.9 (q, C-20), 29.4 (t, C-9), 31.9 (t, C-7), 40.3 (t, C-10), 41.7 (t, C-21), 51.3 (d, C-17), 54.7 (d, C-5), 65.9 (t, C-3), 66.6 (t, C-12), 82.0 (s, C-19), 117.9 (t, C-1), 128.1 (2 d, C-14, C-16), 128.5 (d, C-15), 132.5 (d, C-2), 136.6 (s, C-13), 156.1 (s, C-4), 156.6 (s, C-11), 171.2 (s, C-6), 171.8 (s, C-18).

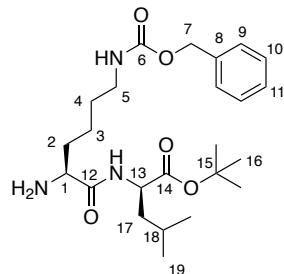
HRMS (CI): berechnet für C₂₈H₄₄N₃O₇⁺ (M+H)⁺: 534.3174, gefunden: 534.3176.

N ε -Benzylloxycarbonyl-L-Lysyl-L-Leucin-tert-butylester (22a)

Gemäß AAV 2.1 wurden 520 mg (1.00 mmol) des Dipeptids **21a** mit 35 mg (30 μ mol, 3 mol-%) Pd(PPh₃)₄ und 468 mg (3.00 mmol, 3.0 Äq.) DMBA in 10 mL DCM umgesetzt. Nach einer Stunde wurde die Reaktion aufgearbeitet. Säulenchromatographische Aufreinigung (DCM/MeOH 97:3, 94:6) lieferte 383 mg (0.879 mmol, 88%) des Amins **22a** als farbloses Öl.

R_f = 0.20 (DCM/MeOH 95:5)

$[\alpha]_D^{20} = -17.0$ ($c = 1.0$, CHCl₃)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.93 (d, $^3J_{19,18}$ = 6.1 Hz, 3 H, 19-H), 0.94 (d, $^3J_{19',18}$ = 6.3 Hz, 3 H, 19'-H), 1.36 – 1.45 (m, 11 H, 16-H, 3-H), 1.49 – 1.64 (m, 5 H, 4-H_a, 17-H, 2-H), 1.79 – 1.91 (m, 3 H, 4-H_b, NH₂), 3.19 (dt, $^3J_{5,4} \approx ^3J_{5,NH}$ = 6.5 Hz, 2 H, 5-H), 3.38 (m, 1 H, 1-H), 4.49 (dt, $^3J_{13,17}$ = 8.7 Hz, $^3J_{13,NH}$ = 5.1 Hz, 1 H, 13-H), 4.92 (m, 1 H, N ε -H_{Lys}), 5.10 (s, 2 H, 7-H), 7.32 – 7.38 (m, 5 H, 9-H, 10-H, 11-H), 7.55 (d, $^3J_{NH,13}$ = 8.4 Hz, 1 H, N-H_{Leu}).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 22.0 (q, C-19), 22.8 (t, C-3), 22.8 (q, C-19'), 25.0 (d, C-18), 28.0 (q, C-16), 29.7 (t, C-4), 34.6 (t, C-2), 40.6 (t, C-5), 41.7 (t, C-17), 50.9 (d, C-13), 55.0 (d, C-1), 66.6 (t, C-7), 81.7 (s, C-15), 128.0 (d, C-9, C-11), 128.5 (d, C-10), 136.6 (s, C-8), 156.4 (s, C-6), 172.3 (s, C-12/C-14), 174.7 (s, C-12/C-14).

HRMS (CI): berechnet für C₂₄H₄₀N₃O₅⁺ (M+H)⁺: 450.2962, gefunden: 450.2968.

1-(L-Phenylalaninmethylester)-3-(N ε -((benzyloxy)carbonyl)-L-Lysyl-L-Leucin-tert-butylester)urea (23a)

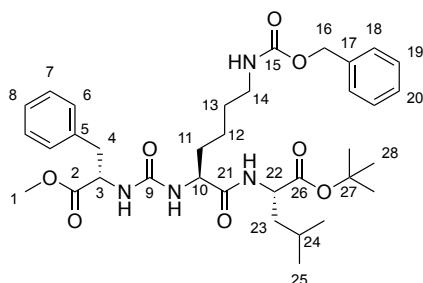
Gemäß AAV 2.2 wurden 914 mg (4.24 mmol) HCl·H-Phe-OMe mit 415 mg (1.40 mmol, 0.33 Äq.) Triphosgen umgesetzt, wodurch 859 mg (4.19 mmol, 99%) OCN-Phe-OMe erhalten wurden.

Das so erhaltene Isocyanat wurde gemäß AAV2.3 mit 1.86 g (4.15 mmol, 1.0 Äq.) Dipeptid **22a** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (DCM/MeOH 96:4) wurden 2.58 g (3.94 mmol, 95%) des Harnstofftripeptids **23a** als farbloser Feststoff erhalten.

R_f = 0.35 (DCM/MeOH 96:4)

Schmelzbereich: 85 – 87 °C

$[\alpha]_D^{20} = +16.9$ ($c = 1.0$, CHCl₃)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (d, ³J_{25,24} = 7.1 Hz, 3 H, 25-H), 0.89 (d, ³J_{25,24} = 7.1 Hz, 3 H, 25'-H), 1.30 (m, 2 H, 12-H), 1.42 – 1.51 (m, 13 H, 11-H_a, 13-H, 23-H_a, 28-H), 1.55 – 1.74 (m, 3 H, 11-H_b, 23-H_b, 24-H), 2.99 (m, 2 H, 4-H), 3.13 (m, 2 H, 14-H), 3.62 (s, 3 H, 1-H), 4.26 (m, 1 H, 10-H), 4.38 (ddd, ³J_{22,23a} ≈ ³J_{22,NH} = 8.0 Hz, ³J_{22,23b} = 5.6 Hz, 1 H, 22-H), 4.71 (ddd, ³J_{3,4a} ≈ ³J_{3,NH} = 8.1 Hz, ³J_{3,4b} = 6.0 Hz, 1 H, 3-H), 5.02 (s, 2 H, 16-H), 5.40 (m, 1 H, Nε-H_{Lys}), 5.58 (d, ³J_{NH,3} = 8.1 Hz, 1 H, N-H_{Phe}), 5.81 (d, ³J_{NH,10} = 7.9 Hz, 1 H, Na-H_{Lys}), 6.78 (d, ³J_{NH,22} = 7.7 Hz, 1 H, N-H_{Leu}), 7.08 (m, 2 H, 6-H), 7.16 – 7.24 (m, 3 H, 7-H, 8-H), 7.28 – 7.34 (m, 5 H, 18-H, 19-H, 20-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 22.1 (q, C-25), 22.2 (t, C-12), 22.7 (q, C-25'), 24.9 (d, C-24), 27.9 (q, C-28), 29.3 (t, C-13), 32.0 (t, C-11), 38.4 (t, C-4), 40.2 (t, C-14), 41.3 (t, C-23), 51.5 (d, C-22), 52.1 (q, C-1), 53.6 (d, C-10), 54.1 (d, C-3), 66.6 (t, C-16), 81.8 (s, C-27), 126.9 (d, C-8), 128.0 (d, C-18/C-20), 128.1 (d, C-18/C-20), 128.4 (d, C-7/C-19), 128.5 (d, C-7/C-19), 129.3 (d, C-6), 136.1 (s, C-5), 136.6 (s, C-17), 156.8 (s, C-15), 157.2 (s, C-9), 171.9 (s, C-21), 172.5 (s, C-26), 173.2 (s, C-2).

HRMS (CI): berechnet für C₃₅H₅₁N₄O₈⁺ (M+H)⁺: 655.3701, gefunden: 655.3722.

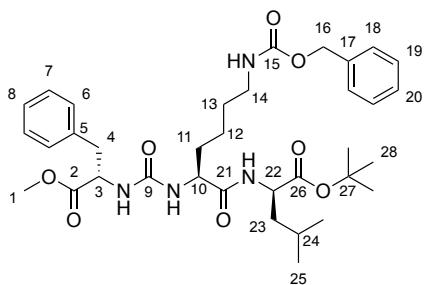
1-(L-Phenylalaninmethylester)-3-(Nε-((benzyloxy)carbonyl)-L-Lysyl-D-Leucin-tert-butylester)urea (23b)

Gemäß AAV2 wurden 1.00 g (1.88 mmol) **21b** mit 880 mg (5.64 mmol, 3.0 Äq.) DMBA, 56 mg (48 µmol, 3 mol-%) Pd(PPh₃)₄ und 425 mg (2.07 mmol, 1.1 Äq.) frisch hergestelltem OCN-Phe-OMe umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EtOAc 1:1, 4:6) wurden 1.08 g (1.65 mmol, 88%) des Tripeptids **23b** als gelblicher Feststoff erhalten.

R_f = 0.27 (PE/EtOAc 4:6)

Schmelzbereich: 100 – 103 °C

[α]_D²⁰ = +17.1 (c = 1.0, CHCl₃)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.92 (d, ³J_{25,24} = 6.2 Hz, 3 H, 25-H), 0.92 (d, ³J_{25,24} = 6.2 Hz, 3 H, 25'-H), 1.33 (m, 2 H, 12-H), 1.42 (s, 9 H, 28-H), 1.45 – 1.54 (m, 3 H, 13-H, 23-H_a), 1.55 – 1.69 (m, 3 H, 11-H_a, 23-H_b, 24-H), 1.76 (m, 1 H, 11-H_b), 3.02 (d, ³J_{4,3} = 5.7 Hz, 2 H, 4-H), 3.15 (m, 2 H, 14-H), 3.63 (s, 3 H, 1-H), 4.29 (m, 1 H, 10-H), 4.41 (m, 1 H, 22-H), 4.75 (m, 1 H, 3-H), 5.01 (s, 2 H, 16-H), 5.21 (t, ³J_{NH,14} = 5.9 Hz, 1 H, Nε-H_{Lys}), 5.47 (d, ³J_{NH,3} = 8.2 Hz, 1 H, N-H_{Phe}), 5.73 (d, ³J_{NH,10} = 7.4 Hz, 1 H, Na-H_{Lys}), 6.93 (d, ³J_{NH,22} = 7.9 Hz, 1 H, N-H_{Leu}), 7.10 (d, ³J_{6,7} = 7.2 Hz, 2 H, 6-H), 7.18 (m, 1 H, 8-H), 7.25 (m, 2 H, 7-H), 7.29 – 7.35 (m, 5 H, 18-H, 19-H, 20-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 22.0 (q, C-25), 22.3 (t, C-12), 22.8 (q, C-25'), 24.9 (d, C-24), 28.0 (q, C-28), 29.4 (t, C-11), 31.8 (t, C-13), 38.4 (t, C-4), 40.2 (t, C-14), 41.4 (t, C-23), 51.4 (d, C-22), 52.1 (q, C-1), 53.7 (d, C-10), 54.1 (d, C-3), 66.6 (t, C-16), 81.7 (s, C-27), 126.9 (d, C-8), 128.0 (d, C-18), 128.1 (d, C-7), 128.4 (d, C-19), 128.5 (d, C-20), 129.3 (d, C-6), 136.2 (s, C-5), 136.6 (s, C-17), 156.8 (s, C-15), 157.3 (s, C-9), 171.9 (s, C-26), 172.6 (s, C-21), 173.2 (s, C-3).

HRMS (CI): berechnet für C₃₅H₅₁N₄O₈⁺ (M+H)⁺: 655.3701, gefunden: 655.3740.

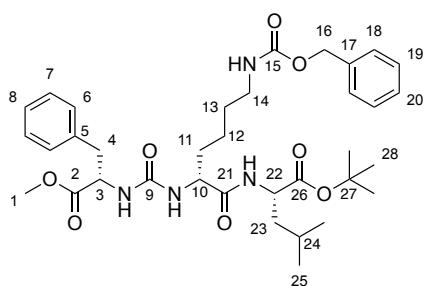
1-(L-Phenylalaninmethylester)-3-(Nε-((benzyloxy)carbonyl)-D-Lysyl-L-Leucin-*tert*-butylester)urea (23c)

Gemäß AAV 2 wurden 938 mg (1.76 mmol) des Dipeptids **21c** mit 824 mg (5.28 mmol, 3.0 Äq.) DMBA und 61 mg (53 µmol, 3 mol-%) Pd(PPh₃)₄ sowie mit 390 mg (1.90 mmol, 1.08 Äq.) frisch hergestelltem OCN-Phe-OMe umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung lieferte 1.05 g (1.60 mmol, 91%) des Harnstoff-Tripeptids **23c** als gelblichen Feststoff.

R_f = 0.16 (PE/EtOAc 1:1)

Schmelzbereich: 118 – 120 °C

[α]_D²⁰ = +26.7 (c = 1.0, CHCl₃)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.90 (d, ³J_{25,24} = 5.9 Hz, 3 H, 25-H), 0.91 (d, ³J_{25,24} = 5.9 Hz, 3 H, 25'-H), 1.35 (m, 2 H, 12-H), 1.43 (s, 9 H, 28-H), 1.46 – 1.57 (m, 4 H, 23-H, 13-H), 1.59 – 1.67 (m, 2 H, 11-H_a, 24-H), 1.82 (m, 1 H, 11-H_b), 3.03 (dd, ²J_{4a,4b} = 13.7 Hz, ³J_{4a,3} = 5.8 Hz, 1 H, 4-H_a), 3.11 (dd, ²J_{4b,4a} = 13.7 Hz, ³J_{4b,3} = 5.8 Hz, 1 H, 4-H_b), 3.17 (m, 2 H, 14-H), 3.67 (s, 3 H, 1-H), 4.22 (m, 1 H, 10-H), 4.43 (ddd, ³J_{22,23a} ≈ ³J_{22,NH} = 8.6 Hz, ³J_{22,23b} = 5.9 Hz, 1 H, 22-H), 4.75 (m, 1 H, 3-H), 4.90 (d, ²J_{16a,16b} = 12.2 Hz, 1 H, 16-H_a), 5.01 (m, 1 H, Nε-H_{Lys}), 5.05 (d, ³J_{16b,16a} = 12.6 Hz, 1 H, 16-H_b), 5.31 (d, ³J_{NH,3} = 8.0 Hz, 1 H, N-H_{Phe}), 5.54 (d, ³J_{NH,10} = 6.9 Hz, 1 H, Nα-H_{Lys}), 6.72 (d, ³J_{NH,22} = 8.1 Hz, 1 H, N-H_{Leu}), 7.08 (d, ³J_{6,7} = 7.1 Hz, 2 H, 6-H), 7.17 – 7.25 (m, 3 H, 7-H, 8-H), 7.30 – 7.36 (m, 5 H, 18-H, 19-H, 20-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 22.0 (q, C-25), 22.1 (t, C-12), 22.8 (q, C-25'), 24.9 (d, C-24), 27.9 (q, C-28), 29.4 (t, C-13), 31.6 (t, C-11), 38.5 (t, C-4), 40.2 (t, C-14), 41.4 (t, C-23), 51.3 (d, C-22), 52.1 (q, C-1), 53.8 (d, C-10), 54.1 (d, C-3), 66.6 (t, C-16), 81.7 (s, C-27), 126.9 (d, C-8), 128.0 (2 d, C-18, C-20), 128.4 (d, C-19), 128.4 (d, C-7), 129.3 (d, C-6), 136.2 (s, C-5), 136.5 (s, C-17), 156.9 (s, C-9/C-15), 157.0 (s, C-15/C-9), 172.0 (s, C-10/C-26), 172.1 (s, C-26/C-10), 172.9 (s, C-2).

HRMS (CI): berechnet für C₃₅H₅₁N₄O₈⁺ (M+H)⁺: 655.3701, gefunden: 655.3723.

Nε-((S)-2-((S)-2-((tert-Butoxycarbonyl)amino)-N,4-dimethylpentanamido)pent-4-ynoyl)-L-Phenylalananyl-Nα-((S)-1-methoxy-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)carbamoyl)-L-Lysyl-L-Leucin-*tert*-butylester (27a)

1.73 g (2.61 mmol) des Tripeptids **23a** wurden in 26 mL MeOH gelöst und es wurden unter Rühren 2.87 mL (2.87 mmol, 1.1 Äq.) 1 M HCl-Lösung sowie 173 mg Pd/C (10%) zugegeben. Das Gemisch wurde für 16.5 h unter H₂-Atmosphäre (1 bar) gerührt und anschließend über Celite filtriert. Das Filtrat wurde vom Lösemittel befreit und der Rückstand dreimal in DCM gelöst und aufkonzentriert. Nach Trocknen im Hochvakuum wurden 1.46 g (2.61 mmol, quant.) eines farblosen Schaums erhalten.

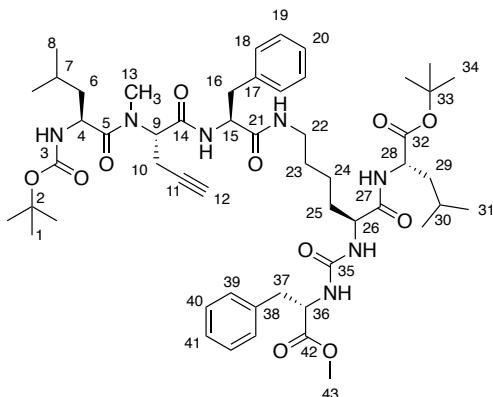
787 mg (1.41 mmol) des so erhaltenen entschützten Tripeptids wurden gemäß AAV 1 mit 689 mg (1.41 mmol, 1.0 Äq.) Tripeptid **19** umgesetzt, das mit 0.19 mL (1.48 mmol, 1.05 Äq.) IBCF sowie 0.33 mL (2.96 mmol, 2.1 Äq.) NMM in 14 mL THF aktiviert wurde. Die Reaktion wurde

nach 20 h abgebrochen. Säulenchromatographische Reinigung (DCM/MeOH 97:3) lieferte 1.19 g (1.20 mmol, 85%) des Hexapeptids **27a** als farblosen Feststoff

R_f = 0.18 (DCM/MeOH 95:5)

Schmelzbereich: 88 – 92 °C

$[\alpha]_D^{20} = -22.8$ ($c = 1.0$, CHCl₃)



Rotamer 1:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (d, $^3J_{31,30}$ = 6.1 Hz, 3 H, 31-H), 0.90 (d, $^3J_{31',30}$ = 6.4 Hz, 3 H, 31'-H), 0.94 (d, $^3J_{8,7}$ = 6.6 Hz, 3 H, 8-H), 0.96 (d, $^3J_{8',7}$ = 6.5 Hz, 3 H, 8'-H), 1.25 (m, 3 H, 24-H, 6-H_a), 1.38 – 1.44 (m, 10 H, 6-H_b, 34-H), 1.48 – 1.50 (m, 11 H, 1-H, 25-H_a, 29-H_a), 1.54 – 1.66 (m, 4 H, 23-H_a, 25-H_b, 29-H_b, 30-H), 1.70 – 1.78 (m, 2 H, 7-H, 23-H_b), 2.02 (t, $^4J_{12,10}$ = 2.5 Hz, 1 H, 12-H), 2.22 (s, 3 H, 13-H), 2.44 (ddd, $^2J_{10a,10b}$ = 17.4 Hz, $^3J_{10a,9}$ = 9.7 Hz, $^4J_{10a,12}$ = 2.6 Hz, 1 H, 10-H_a), 2.70 (m, 1 H, 10-H_b), 2.94 (m, 3 H, 16-H_a, 22-H_a, 37-H_a), 3.04 (m, 1 H, 37-H_b), 3.16 (dd, $^2J_{16b,16a}$ = 14.1 Hz, $^3J_{16b,15}$ = 4.6 Hz, 1 H, 16-H_b), 3.38 (m, 1 H, 22-H_b), 3.69 (s, 3 H, 43-H), 4.26 (m, 1 H, 26-H), 4.38 (m, 1 H, 28-H), 4.52 – 4.60 (m, 2 H, 4-H, 15-H), 4.73 (m, 1 H, 36-H), 4.80 (m, 1 H, 9-H), 5.21 (d, $^3J_{NH,4}$ = 7.0 Hz, 1 H, 4-N-H_{Leu}), 5.77 (d, $^3J_{NH,26}$ = 8.1 Hz, 1 H, Nα-H_{Lys}), 6.11 (d, $^3J_{NH,36}$ = 8.4 Hz, 1 H, 36-N-H_{Phe}), 6.96 – 7.06 (m, 3 H, Nε-H_{Lys}, 28-N-H_{Leu}, 15-N-H_{Phe}), 7.06 – 7.12 (m, 4 H, 19-H, 40-H), 7.16 – 7.27 (m, 6 H, 18-H, 20-H, 39-H, 41-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 18.5 (t, C-10), 21.5 (t, q, C-24, C-8'), 22.1 (q, C-31), 22.7 (q, C-31'), 23.4 (q, C-8), 24.6 (d, C-7), 24.8 (d, C-30), 28.0 (q, C-13), 28.3 (q, C-34), 28.5 (q, C-1), 30.8 (t, C-25), 37.4 (t, C-16), 38.2 – 38.6 (3 t, C-22, C-23, C-37), 41.3 (t, C-29), 41.6 (t, C-6), 48.5 (d, C-4), 51.5 (d, C-28), 52.2 (q, C-43), 52.9 (d, C-26), 54.2 (d, C-36), 56.3 (d, C-15), 58.6 (d, C-9), 71.8 (d, C-12), 80.1 (s, C-11), 80.9 (s, C-2), 81.6 (s, C-33), 126.9 (2 d, C-20, C-41), 128.4 (2 d, C-18, C-39), 129.2 (2 d, C-19, C-40), 136.2 (s, C-38), 137.3 (s, C-17), 155.7 (s, C-3), 157.5 (s, C-35), 168.9 (s, C-14), 171.2 (s, C-21/C-21), 172.1 (s, C-32), 172.5 (s, C-21/C-27), 173.6 (s, C-5), 174.0 (s, C-42).

Rotamer 2 (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.40 (s, 9 H, 1-H), 1.96 (t, $^4J_{12,10}$ = 2.5 Hz, 1 H, 12-H), 2.59 (m, 1 H, 10-H), 2.80 (s, 3 H, 13-H), 3.68 (s, 3 H, 43-H), 5.97 (bs, 1 H, Nα-H_{Lys}), 8.34 (d, $^3J_{NH,15}$ = 8.1 Hz, 1 H, 15-N-H_{Phe}).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 18.1 (t, C-10), 32.4 (q, C-13), 71.0 (d, C-12), 79.5 (s, C-2), 80.9 (s, C-11), 137.0 (s, C-17), 156.9 (s, C-35), 169.4 (s, C-14).

Rotamerenverhältnis: 1:1

HRMS (ESI): berechnet für C₅₃H₈₀N₇O₁₁⁺ (M+H)⁺: 990.5910, gefunden: 990.5915

N ε -((S)-2-((S)-2-((tert-Butoxycarbonyl)amino)-N,4-dimethylpentanamido)pent-4-ynoyl)-L-Phenylalanyl-N α -((S)-1-methoxy-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)carbamoyl)-L-Lysyl-D-Leucin-tert-butylester (27b)

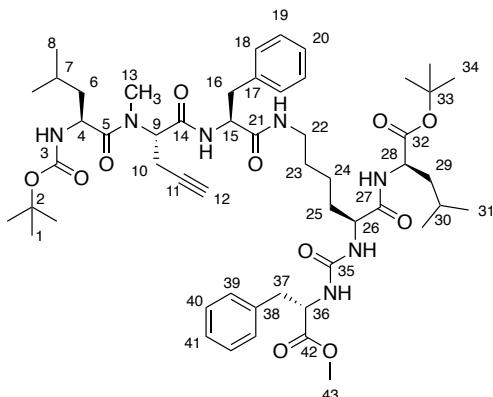
1.06 g (1.61 mmol) des Harnstoffs **23b** wurden in 16 mL MeOH gelöst. 1.77 mL (1.77 mmol, 1.1 Äq.) 1 M HCl und 106 mg Pd/C (10%) wurden zugegeben. Das Gemisch wurde für 3 h unter H₂-Atmosphäre (1 bar) gerührt und anschließend über Celite filtriert. Das Filtrat wurde vom Lösemittel befreit und der Rückstand dreimal in DCM gelöst und aufkonzentriert. Nach Trocknen im Hochvakuum wurden 957 mg (Reinheit 93%, 1.61 mmol, quant.) eines farblosen Schaums erhalten.

923 mg (1.55 mmol) des so erhaltenen entschützten Tripeptids wurden gemäß AAV 1 mit 795 mg (1.55 mmol, 1.0 Äq.) Tripeptid **19** umgesetzt, das zuvor mit 0.36 mL (3.26 mmol, 2.1 Äq.) NMM und 0.21 mL (1.63 mmol, 1.05 Äq.) IBCF aktiviert wurde. Die Reaktion wurde nach 18 h aufgearbeitet. Säulenchromatographische Reinigung (DCM/MeOH 97:3) lieferte 1.32 g (1.33 mmol, 86%) des Hexapeptids **27b** als farblosen Feststoff.

R_f = 0.29 (DCM/MeOH 95:5)

Schmelzbereich: 98 – 100 °C

[α]_D²⁰ = -22.8 (c = 1.0, CHCl₃)



Rotamer 1:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.89 – 0.98 (m, 12 H, 8-H, 31-H), 1.25 (m, 2 H, 24-H), 1.41 (s, 9 H, 34-H), 1.48 (s, 9 H, 1-H), 1.53 – 1.59 (m, 5 H, 23-H_a, 25-H, 29-H), 1.60 – 1.67 (m, 3 H, 6-H, 30-H), 1.74 (m, 1 H, 7-H), 1.82 (m, 1 H, 23-H_b), 1.98 (m, 1 H, 12-H), 2.24 (s, 3 H, 13-H), 2.56 (ddd, $^2J_{10a,10b}$ = 17.1 Hz, $^3J_{10a,9}$ = 8.8 Hz, $^4J_{10a,12}$ = 2.3 Hz, 1 H, 10-H_a), 2.64 (ddd, $^2J_{10b,10a}$ = 17.1 Hz, $^3J_{10b,9}$ = 6.3 Hz, $^4J_{10b,12}$ = 2.2 Hz, 1 H, 10-H_b), 2.88 (dd, $^2J_{37a,37b}$ = 13.9 Hz, $^3J_{37a,36}$ = 6.9 Hz, 1 H, 37-H_a), 2.94 (dd, $^2J_{16a,16b}$ = 13.9 Hz, $^3J_{16a,15}$ = 10.8 Hz, 1 H, 16-H_a), 3.01 – 3.10 (m, 2 H, 22-H_a, 37-H_b), 3.18 (dd, $^2J_{16b,16a}$ = 13.9 Hz, $^3J_{16b,15}$ = 4.7 Hz, 1 H, 16-H_b), 3.38 (m, 1 H, 22-H_b), 3.70 (s, 3 H, 43-H), 4.29 (m, 1 H, 26-H), 4.43 (ddd, $^3J_{28,29a} \approx ^3J_{28,NH}$ = 8.5 Hz, $^3J_{28,29b}$ = 5.4 Hz, 1 H, 28-H), 4.53 – 4.58 (m, 2 H, 4-H, 36-H), 4.72 (m, 1 H, 15-H), 4.87 (m, 1 H, 9-H), 5.20 (d, $^3J_{NH,4}$ = 6.6 Hz, 1 H, 4-N-H_{Leu}), 5.64 (d, $^3J_{NH,26}$ = 7.5 Hz, 1 H, 26-N_a-H_{Lys}), 6.33 (d, $^3J_{NH,36}$ = 8.0 Hz, 1 H, 36-N-H_{Phe}), 6.82 – 6.89 (m, 3 H, 15-N-H_{Phe}, 22-N_e-H_{Lys}, 28-N-H_{Leu}), 7.07 (m, 2 H, 18-H), 7.10 – 7.14 (m, 2 H, 39-H), 7.15 – 7.28 (m, 6 H, 19-H, 20-H, 40-H, 41-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 18.7 (t, C-10), 21.1 (t, C-24), 21.6 (q, C-8), 22.0 (q, C-31), 22.8 (q, C-31'), 23.4 (q, C-8'), 24.8 (2 d, C-7, C-30), 27.9 (2 q, C-31, C-32), 28.5 (q, C-1), 30.0 (t, C-23), 37.1 (t, C-16), 38.1 (2 t, C-22, C-37), 40.7 (t, C-6), 41.7 (2 t, C-24, C-29), 48.5 (d, C-4), 51.2 (d, C-28), 52.2 (q, C-43), 52.9 (d, C-26), 54.3 (d, C-15), 56.6 (d, C-36), 58.6 (d, C-9), 71.8 (d, C-12), 80.0 (s, C-11), 81.0 (s, C-2), 81.5 (s, C-33), 126.9 (2 d, C-20, C-41), 128.4 (d, C-19/C-40), 128.5 (d, C-19/C-40), 129.0 (d, C-18),

129.3 (d, C-39), 136.3 (s, C-38), 137.3 (s, C-17), 156.9 (s, C-3), 157.9 (s, C-35), 169.2 (s, C-14), 171.3 (s, C-21), 171.9 (s, C-32), 172.4 (s, C-27), 173.6 (s, C-5), 174.2 (s, C-42).

Rotamer 2 (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.40 (s, 9 H, 1-H), 1.43 (s, 9 H, 34-H), 2.05 (t, ⁴J_{12,10} = 2.5 Hz, 1 H, 12-H), 2.42 (ddd, ²J_{10a,10b} = 17.5 Hz, ³J_{10a,9} = 9.4 Hz, ⁴J_{10a,12} = 2.6 Hz, 1 H, 10-H_a), 2.79 (m, 1 H, 10-H_b), 3.69 (s, 3 H, 43-H), 4.26 (m, 1 H, 26-H), 4.83 (m, 1 H, 9-H), 5.45 (d, ³J_{NH,4} = 8.8 Hz, 1 H, 4-N-H_{Leu}), 5.99 (d, ³J_{NH,26} = 7.3 Hz, 1 H, 26-Nα-H_{Lys}), 6.21 (d, ³J_{NH,36} = 7.8 Hz, 1 H, 36-N-H_{Phe}), 8.33 (d, ³J_{NH,15} = 8.0 Hz, 1 H, 15-N-H_{Phe}).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 18.3 (t, C-10), 21.5 (t, C-24), 21.6 (q, C-8), 22.8 (q, C-31'), 23.5 (q, C-8'), 24.6 (d, C-7), 28.0 (q, C-32), 28.3 (q, C-1), 30.6 (t, C-23), 32.4 (q, C-13), 37.3 (t, C-16), 38.3 (t, C-37), 49.0 (d, C-4), 51.1 (d, C-28), 53.4 (d, C-26), 54.2 (d, C-15), 55.1 (d, C-36), 57.5 (d, C-9), 71.1 (d, C-12), 79.5 (d, C-2), 79.6 (s, C-11), 81.6 (s, C-33), 129.1 (d, C-18), 136.3 (s, C-38), 137.0 (s, C-17), 155.7 (s, C-3), 157.7 (s, C-35), 169.7 (s, C-14), 171.0 (s, C-21), 172.1 (s, C-32), 172.4 (s, C-27), 174.1 (s, C-42), 174.4 (s, C-5).

Rotamerenverhältnis: 1:1

HRMS (ESI): berechnet für C₅₃H₈₀N₇O₁₁⁺ (M+H)⁺: 990.5910, gefunden: 990.5924.

Nε-((S)-2-((S)-2-((tert-Butoxycarbonyl)amino)-N,4-dimethylpentanamido)pent-4-ynoyl)-L-Phenylalanyl-Nα-((S)-1-methoxy-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)carbamoyl)-D-Lysyl-L-Leucin-tert-butylester (27c)

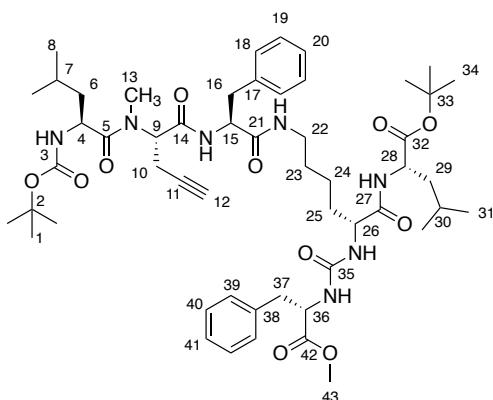
1.75 g (2.67 mmol) des Tripeptids **23c** wurden in 27 mL MeOH gelöst. 2.93 mL (2.93 mmol, 1.1 Äq.) 1 M HCl und 175 mg Pd/C (10%) wurden zugegeben. Das Gemisch wurde für 2.25 h unter H₂-Atmosphäre (1 bar) gerührt und anschließend über Celite filtriert. Das Filtrat wurde vom Lösemittel befreit und der Rückstand dreimal in DCM gelöst und aufkonzentriert. Nach Trocknen im Hochvakuum wurden 1.52 g (Reinheit 98%, 2.67 mmol, quant.) eines farblosen Schaums erhalten.

1.34 g (2.58 mmol) des so erhaltenen entschützten Tripeptids wurden gemäß AAV 1 mit 1.35 g (2.58 mmol, 1.0 Äq.) Tripeptid **19** umgesetzt, das zuvor mit 0.59 mL (5.42 mmol, 2.1 Äq.) NMM und 0.35 mL (2.71 mmol, 1.05 Äq.) IBCF aktiviert wurde. Die Reaktion wurde nach 16.5 h aufgearbeitet. Automatisierte Flash-Chromatographie (DCM/EtOAc 80:20 – 20:80) lieferte 1.57 g (Reinheit 99%, 1.55 mmol, 60%) des Hexapeptids **27c** als farblosen Feststoff.

R_f = 0.13 (DCM/EtOAc 1:1)

Schmelzbereich: 95 – 96 °C

[α]_D²⁰ = -25.1 (c = 1.0, CHCl₃)



Rotamer 1:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.89 (d, ³J_{31,30} = 6.4 Hz, 3 H, 31-H), 0.91 – 0.93 (m, 9 H, 8-H, 31'-H), 1.30 (m, 2 H, 23-H), 1.42 (m, 2 H, 24-H), 1.43 (s, 9 H, 34-H), 1.47 (s, 9 H, 1-H), 1.55 (m, 2 H, 29-H), 1.56 – 1.70 (m, 4 H, 6-H, 25-H_a, 30-H), 1.70 – 1.81 (m, 2 H, 7-H, 25-H_b), 1.96 (m, 1 H, 12-H), 2.22 (s, 3 H, 13-H), 2.51 (ddd, ²J_{10a,10b} = 17.8 Hz, ³J_{10a,9} = 10.2 Hz, ⁴J_{10a,12} = 2.1 Hz, 1 H, 10-H_a), 2.84 (m, 1 H, 10-H_b), 3.03 – 3.10 (m, 4 H, 16-H_a, 22-H_a, 37-H), 3.15 (m, 1 H, 16-H_b), 3.25 (m, 1 H, 22-H_b), 3.66 (s, 3 H, 43-H), 4.14 (m, 1 H, 26-H), 4.36 (m, 1 H, 15-H), 4.42 (m, 1 H, 28-H), 4.50 (m, 1 H, 4-H), 4.70 – 4.78 (m, 2 H, 9-H, 36-H), 5.29 (d, ³J_{NH,4} = 6.8 Hz, 1 H, 4-N-H_{Leu}), 5.63 (d, ³J_{NH,36} = 8.0 Hz, 1 H, 36-N-H_{Phe}), 5.72 (d, ³J_{NH,26} = 7.1 Hz, 1 H, 26-N ϵ -H_{Lys}), 6.75 (m, 1 H, 22-N ϵ -H_{Lys}), 6.82 (d, ³J_{NH,15} = 7.9 Hz, 1 H, 15-N-H_{Phe}), 6.98 (m, 1 H, 28-N-H_{Leu}), 7.07 – 7.14 (m, 4 H, 18-H, 39-H), 7.16 – 7.28 (m, 6 H, 19-H, 20-H, 40-H, 41-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 18.5 (t, C-10), 21.5 (q, C-8), 21.9 (q, C-31), 22.0 (t, C-23), 22.8 (q, C-31'), 23.4 (q, C-8'), 24.6 (d, C-7), 24.9 (d, C-30), 28.0 (2 q, C-13, C-34), 28.3 (q, C-1), 28.6 (t, C-24), 31.1 (t, C-25), 36.5 (t, C-16), 38.5 – 38.7 (2 t, C-22, C-37), 40.5 (t, C-6), 41.5 (t, C-29), 49.2 (d, C-4), 51.3 (d, C-28), 52.1 (q, C-43), 54.2 (d, C-36), 54.3 (d, C-26), 55.6 (d, C-15), 58.7 (d, C-9), 71.8 (d, C-12), 79.7 (s, C-2), 80.0 (s, C-11), 81.6 (s, C-33), 126.8 (d, C-20/C-41), 126.9 (d, C-20/C-42), 128.4 (d, C-19/C-40), 128.5 (d, C-19/C-40), 129.1 (d, C-18), 129.3 (d, C-39), 136.4 (s, C-38), 137.5 (s, C-17), 157.1 (s, C-35), 157.2 (s, C-3), 168.6 (s, C-14), 171.4 (s, C-21), 172.1 (s, C-32), 172.4 (s, C-27), 173.0 (s, C-42), 173.6 (s, C-5).

Rotamer 2 (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.38 (s, 9 H, 1-H), 1.43 (s, 9 H, 34-H), 1.94 (m, 1 H, 12-H), 2.74 (m, 1 H, 10-H_a), 2.91 (s, 3 H, 13-H), 4.21 (m, 1 H, 26-H), 4.55 (m, 1 H, 15-H), 5.90 (d, ³J_{NH,26} = 6.8 Hz, 1 H, 26-N-H), 6.84 (m, 1 H, 22-N ϵ -H_{Lys}), 8.00 (d, ³J_{NH,15} = 8.0 Hz, 1 H, 15-N-H_{Phe}).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 18.1 (t, C-10), 24.6 (d, C-30), 28.0 (q, C-34), 28.5 (q, C-1), 34.1 (q, C-13), 37.4 (t, C-16), 48.6 (d, C-4), 51.3 (d, C-28), 54.1 (d, C-26), 54.4 (d, C-36), 56.2 (d, C-15), 59.4 (d, C-9), 70.9 (d, C-12), 81.0 (s, C-2), 137.1 (s, C-17), 155.9 (s, C-3), 169.1 (s, C-14), 170.6 (s, C-21), 172.3 (s, C-27), 174.8 (s, C-5).

Rotamerenverhältnis: 1:1

HRMS (ESI): berechnet für C₅₃H₈₀N₇O₁₁⁺ (M+H)⁺: 990.5910, gefunden: 990.5930.

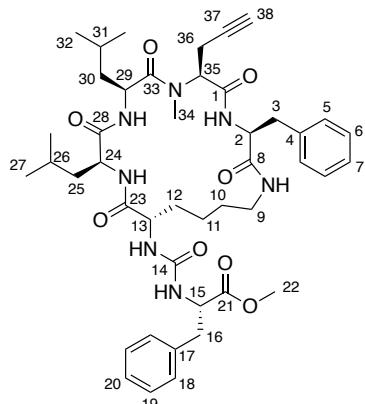
((3S,6S,9S,12S,15S)-3-Benzyl-9,12-diisobutyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-6-(prop-2-yn-1-yl)-1,4,7,10,13-pentaazacyclonadecan-15-yl)carbamoyl)-L-Phenylalaninmethylester (28a)

Gemäß AAV3 wurden 467 mg (0.472 mmol) des Hexapeptids **27a** zunächst entschützt und anschließend mit 530 mg (1.65 mmol, 3.5 Äq.) TBTU und 0.33 mL (1.89 mmol, 4.0 Äq.) DIPEA in 470 mL (c_{final} = 1.0 mM) DCM umgesetzt. Die Reaktion wurde nach 18 h aufgearbeitet. Säulenchromatographische Reinigung (DCM/MeOH 96.5:3.5) lieferte 269 mg (Reinheit 98.5%, 0.325 mmol, 69%) des cyclischen Peptids **28a** als farblosen Feststoff.

R_f = 0.22 (DCM/MeOH 95:5)

Schmelzbereich: 136 – 140 °C

[α]_D²⁰ = -42.7 (c = 1.0, CHCl₃)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.89 (d, ³J_{27,26} = 6.6 Hz, 3 H, 27-H), 0.90 (d, ³J_{32,31} = 6.6 Hz, 3 H, 32-H), 0.93 (d, ³J_{32,31} = 6.8 Hz, 3 H, 32'-H), 0.94 (d, ³J_{27,26} = 6.7 Hz, 3 H, 27'-H), 1.10 (m, 1 H, 11-H_a), 1.23 – 1.43 (m, 4 H, 10-H, 11-H_b, 12-H_a), 1.49 – 1.59 (m, 4 H, 12-H_b, 25-H, 30-H_a), 1.67 (m, 1 H, 30-H_b), 1.73 – 1.79 (m, 4 H, 26-H, 34-H), 1.87 (m, 1 H, 31-H), 2.51 (m, 2 H, 36-H), 2.71 – 2.85 (m, 3 H, 3-H_a, 9-H_a, 16-H_a), 2.93 (t, ⁴J_{38,36} = 2.7 Hz, 1 H, 38-H), 2.94 (m, 1 H, 16-H_b), 3.33 (m, 1 H, 3-H_b), 3.55 – 3.60 (m, 4 H, 9-H_b, 22-H), 4.08 (ddd, ³J_{13,12a} ≈ ³J_{13,NH} = 8.2 Hz, ³J_{13,12b} = 3.9 Hz, 1 H, 13-H), 4.27 (td, ³J_{24,25} = 7.5 Hz, ³J_{24,NH} = 6.9 Hz, 1 H, 24-H), 4.32 – 4.40 (m, 2 H, 2-H, 15-H), 4.70 (m, 1 H, 29-H), 5.08 (dd, ³J_{35,36a} = 8.9 Hz, ³J_{35,36b} = 6.7 Hz, 1 H, 35-H), 6.36 (d, ³J_{NH,13} = 8.1 Hz, 1 H, 13-Nα-H_{Lys}), 6.44 (d, ³J_{NH,15} = 7.9 Hz, 1 H, 15-N-H_{Phe}), 7.03 (m, 2 H, 5-H), 7.12 – 7.23 (m, 6 H, 6-H, 7-H, 18-H, 20-H), 7.28 (m, 2 H, 19-H), 7.44 (dd, ³J_{NH,9a} = 8.2 Hz, ³J_{NH,9b} = 2.6 Hz, 1 H, 9-Nε-H_{Lys}), 8.18 (d, ³J_{NH,24} = 6.7 Hz, 1 H, 24-N-H_{Leu}), 8.83 (d, ³J_{NH,29} = 5.3 Hz, 1 H, 29-N-H_{Leu}), 9.00 (d, ³J_{NH,2} = 9.2 Hz, 1 H, 2-N-H_{Phe}).

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-d₆): δ = 17.3 (t, C-36), 21.1 (t, C-11), 21.3 (q, C-32), 21.9 (q, C-27), 22.9 (q, C-27'), 23.5 (q, C-32'), 23.8 (d, C-26), 24.4 (d, C-31), 26.8 (q, C-34), 28.3 (t, C-10), 34.8 (t, C-12), 37.6 (2 t, C-3, C-16), 38.3 (t, C-9), 39.4 (t, C-30), 39.9 (t, C-25), 47.4 (d, C-29), 50.6 (d, C-15), 51.6 (q, C-22), 52.1 (d, C-13), 54.1 (d, C-15), 54.6 (d, C-2), 58.3 (d, C-35), 73.7 (d, C-38), 81.2 (s, C-37), 126.0 (d, C-7), 126.5 (d, C-20), 128.2 (2 d, C-6, C-19), 128.9 (d, C-5), 129.1 (d, C-18), 137.0 (s, C-17), 138.4 (s, C-4), 156.4 (s, C-14), 168.3 (s, C-1), 170.4 (s, C-8), 171.6 (s, C-23), 172.5 (s, C-33), 173.0 (s, C-21), 173.5 (s, C-28).

HRMS (ESI): berechnet für C₄₄H₆₂N₇O₈⁺ (M+H)⁺: 816.4654, gefunden: 816.4651.

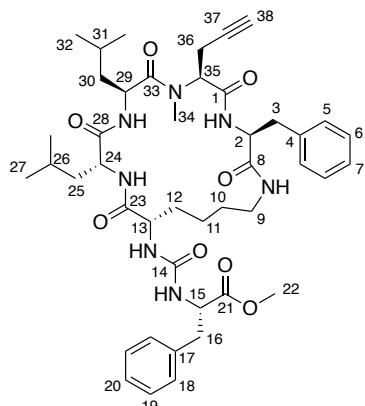
((3S,6S,9S,12R,15S)-3-Benzyl-9,12-diisobutyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-6-(prop-2-yn-1-yl)-1,4,7,10,13-pentaazacyclononadecan-15-yl)carbamoyl)-L-Phenylalaninmethylester (28b)

Gemäß AAV3 wurden 300 mg (0.303 mmol) Hexapeptid **27b** zunächst entschützt und anschließend mit 341 mg (1.06 mmol, 3.5 Äq.) TBTU und 0.19 mL (1.06 mmol, 3.5 Äq.) DIPEA in 300 mL (c_{final} = 1.0 mM) DCM umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 19 h. Säulenchromatographische Reinigung (DCM/MeOH 96:4) lieferte 216 mg (0.265 mmol, 87%) des cyclischen Peptids **28b** als farblosen Feststoff.

R_f = 0.13 (DCM/MeOH 95:5)

Schmelzbereich: 136 – 139 °C

[α]_D²⁰ = -6.8 (c = 1.0, CHCl₃)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.82 – 0.85 (m, 9 H, 27-H, 32-H), 0.89 (d, $^3J_{32,31}$ = 6.6 Hz, 3 H, 32'-H), 1.34 (m, 2 H, 11-H), 1.41 (m, 1 H, 10-H_a), 1.44 – 1.53 (m, 3 H, 10-H_b, 26-H, 30-H_a), 1.55 – 1.65 (m, 3 H, 25-H, 31-H), 1.67 – 1.76 (m, 2 H, 12-H_b, 30-H_b), 2.04 (s, 3 H, 34-H), 2.51 (m, 1 H, 36-H_a), 2.62 (m, 1 H, 36-H_b), 2.82 – 2.89 (m, 2 H, 3-H_a, 9-H_a), 2.89 – 2.93 (m, 2 H, 16-H), 2.95 (t, $^4J_{38,36}$ = 2.6 Hz, 1 H, 38-H), 3.21 (dd, $^2J_{3b,3a}$ = 13.9 Hz, $^3J_{3b,2}$ = 4.3 Hz, 1 H, 3-H_b), 3.34 (m, 1 H, 9-H_b), 3.58 (s, 3 H, 22-H), 4.00 (m, 1 H, 13-H), 4.13 (m, 1 H, 24-H), 4.38 (ddd, $^3J_{15,16a} \approx ^3J_{15,NH}$ = 7.6 Hz, $^3J_{15,16b}$ = 5.9 Hz, 1 H, 15-H), 4.47 (ddd, $^3J_{2,3a}$ = 10.5 Hz, $^3J_{2,NH}$ = 8.6 Hz, $^3J_{2,3b}$ = 4.4 Hz, 1 H, 2-H), 4.85 (m, 1 H, 29-H), 4.90 (dd, $^3J_{35,36a}$ = 11.2 Hz, $^3J_{35,36b}$ = 4.2 Hz, 1 H, 35-H), 6.36 (d, $^3J_{NH,13}$ = 7.7 Hz, 1 H, 13-Na-H_{Lys}), 6.45 (d, $^3J_{NH,15}$ = 7.8 Hz, 1 H, 15-N-H_{Phe}), 7.10 (m, 2 H, 5-H), 7.14 – 7.18 (m, 3 H, 7-H, 18-H), 7.20 – 7.24 (m, 3 H, 6-H, 20-H), 7.28 (m, 2 H, 19-H), 7.71 – 7.75 (m, 2 H, 2-N-H_{Phe}, 24-N-H_{Leu}), 7.84 (m, 1 H, 9-Nε-H_{Lys}), 8.54 (d, $^3J_{NH,29}$ = 7.9 Hz, 1 H, 29-N-H_{Leu}).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 18.2 (t, C-36), 21.3 (t, q, C-11, C-27), 21.5 (q, C-32), 23.2 (q, C-27'), 23.4 (q, C-32'), 24.2 (d, C-31), 24.4 (d, C-26), 26.9 (t, C-10), 27.8 (q, C-34), 31.5 (t, C-12), 37.2 (t, C-3), 37.6 (t, C-16), 37.9 (t, C-9), 39.8 (t, C-25), 40.7 (t, C-30), 46.6 (d, C-29), 51.6 (d, C-24), 51.7 (q, C-22), 53.1 (d, C-13), 54.1 (d, C-15), 54.2 (d, C-2), 58.0 (d, C-35), 73.9 (d, C-12), 80.7 (s, C-11), 126.1 (d, C-7), 126.5 (d, C-20), 128.3 (2 d, C-6, C-19), 129.0 (d, C-5), 129.1 (d, C-18), 137.0 (s, C-17), 137.9 (s, C-4), 156.8 (s, C-14), 167.8 (s, C-1), 170.2 (s, C-8), 171.9 (s, C-28), 172.0 (s, C-33), 172.5 (s, C-23), 172.8 (s, C-21).

HRMS (ESI): berechnet für C₄₄H₆₂N₇O₈⁺ (M+H)⁺: 816.4654, gefunden: 816.4663.

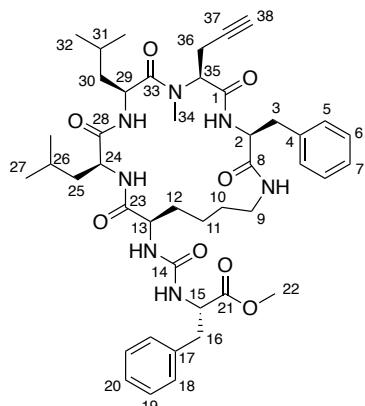
((3S,6S,9S,12S,15R)-3-Benzyl-9,12-diisobutyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-6-(prop-2-yn-1-yl)-1,4,7,10,13-pentaazacyclononadecan-15-yl)carbamoyl)-L-Phenylalaninmethylester (28c)

Gemäß AAV3 wurden 1.33 g (1.34 mmol) Hexapeptid 27c zunächst entschützt und anschließend mit 1.29 g (4.02 mmol, 3.0 Äq) TBTU und 0.70 mL (4.02 mmol, 3.0 Äq) DIPEA in 1.3 L DCM umgesetzt. Nach 15 h wurden weitere 0.23 mL (1.34 mmol, 1.0 Äq.) DIPEA zugegeben. Die Reaktion wurde nach 38 h aufgearbeitet. Automatisierte Flash-Chromatographie (DCM/MeOH 100:0, 96:4) lieferte 809 mg (0.991 mmol, 74%) des cyclischen Peptids 28c als farblosen Feststoff.

R_f = 0.23 (DCM/MeOH 95:5)

Schmelzbereich: 145 – 147 °C

[α]_D²⁰ = -75.7 (c = 1.0, CHCl₃)



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.87 (d, ³J_{32,31} = 8.6 Hz, 3 H, 32-H), 0.92 (d, ³J_{27,26} = 6.5 Hz, 3 H, 27-H), 0.93 – 0.94 (m, 6 H, 27'-H, 32'-H), 1.10 (m, 1 H, 11-H_a), 1.29 – 1.39 (m, 2 H, 10-H_a, 11-H_b), 1.44 (m, 1 H, 10-H_b), 1.49 – 1.59 (m, 5 H, 12-H, 25-H_a, 30-H), 1.64 (m, 1 H, 25-H_b), 1.73 (m, 1 H, 31-H), 1.79 (s, 3 H, 34-H), 1.88 (m, 1 H, 26-H), 2.52 (m, 2 H, 36-H), 2.70 (m, 1 H, 3-H_a), 2.77 (m, 1 H, 9-H_a), 2.88 (dd, ²J_{16a,16b} = 13.7 Hz, ³J_{16a,15} = 8.0 Hz, 1 H, 16-H_a), 2.92 (t, ⁴J_{38,36} = 2.6 Hz, 1 H, 38-H), 2.97 (dd, ²J_{16b,16a} = 13.7 Hz, ³J_{16b,15} = 5.6 Hz, 1 H, 16-H_b), 3.37 (dd, ²J_{3b,3a} = 14.0 Hz, ³J_{3b,2} = 3.2 Hz, 1 H, 3-H_b), 3.58 (m, 1 H, 9-H_b), 3.59 (s, 3 H, 22-H), 3.89 (ddd, ³J_{13,12a} ≈ ³J_{13,NH} = 7.2 Hz, ³J_{13,12b} = 5.4 Hz, 1 H, 13-H), 4.16 (m, 1 H, 24-H), 4.37 (m, 1 H, 2-H), 4.41 (m, 1 H, 15-H), 4.70 (m, 1 H, 29-H), 5.07 (t, ³J_{35,36} = 7.7 Hz, 1 H, 35-H), 6.42 (d, ³J_{NH,13} = 7.3 Hz, 1 H, 13- $\text{N}\alpha\text{-H}_{\text{Lys}}$), 6.43 (d, ³J_{NH,15} = 8.3 Hz, 1 H, 15-N-H_{Phe}), 6.94 (d, ³J_{NH,24} = 6.2 Hz, 1 H, 24-N-H_{Leu}), 7.02 (m, 2 H, 5-H), 7.14 – 7.20 (m, 5 H, 6-H, 7-H, 18-H), 7.21 (m, 1 H, 20-H), 7.29 (m, 2 H, 19-H), 7.50 (dd, ³J_{NH,9b} = 8.7 Hz, ³J_{NH,9a} = 2.0 Hz, 1 H, 9-Nε-H_{Lys}), 8.81 (d, ³J_{NH,29} = 5.1 Hz, 1 H, 29-N-H_{Leu}), 8.96 (d, ³J_{NH,2} = 9.2 Hz, 1 H, 2-N-H_{Phe}).

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆): δ = 17.3 (t, C-36), 20.2 (t, C-11), 21.3 (q, C-27), 21.9 (q, C-32), 22.9 (q, C-32'), 23.5 (q, C-27'), 23.7 (d, C-31), 24.4 (d, C-26), 26.8 (t, C-34), 28.5 (t, C-10), 32.1 (t, C-12), 37.5 (t, C-16), 37.6 (t, C-3), 38.2 (t, C-9), 39.4 (t, C-25), 39.9 (t, C-30), 47.5 (d, C-29), 50.9 (d, C-24), 51.7 (q, C-22), 54.1 (d, C-15), 54.5 – 54.6 (2 d, C-3, C-13), 58.2 (d, C-35), 73.7 (d, C-38), 81.2 (s, C-37), 126.0 (d, C-7), 126.6 (d, C-20), 128.3 (2 d, C-6, C-19), 128.9 (d, C-5), 129.1 (d, C-18), 137.0 (s, C-17), 138.4 (s, C-4), 156.9 (s, C-14), 168.4 (s, C-1), 170.3 (s, C-8), 172.0 (s, C-23), 172.4 (s, C-33), 172.9 (s, C-21), 173.3 (s, C-28).

HRMS (ESI): berechnet für C₄₄H₆₂N₇O₈⁺ (M+H)⁺: 816.4654, gefunden: 816.4661.

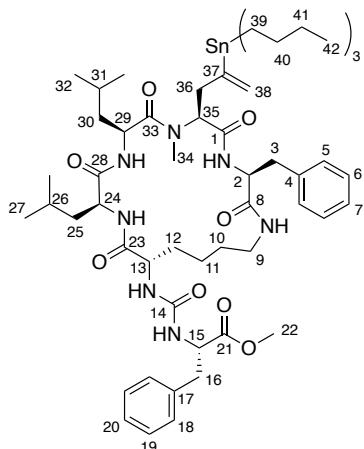
((3S,6S,9S,12S,15S)-3-Benzyl-9,12-diisobutyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-6-(2-(tributylstannylyl)allyl)-1,4,7,10,13-pentaaazacyclononadecan-15-yl)carbamoyl)-L-Phenylalaninmethylester (29a)

Gemäß AAV 4 wurden 43.0 mg (52.7 μmol) des cyclischen Peptids **28a** mit 28.4 μL (105 μmol, 2.0 Äq.) Bu₃SnH sowie 5.3 mg (11 μmol, 20 mol-%) [Cp*Ru(MeCN)₃]PF₆ in 0.5 mL DCM umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (DCM/MeOH 97:3) lieferte 41 mg (37.0 μmol, 70%) des stannylierten Peptids **29a** als bräunliches Harz.

R_f = 0.30 (DCM/MeOH 95:5)

Schmelzbereich: 134 – 136 °C

[α]_D²⁰ = -49.1 (c = 1.0, CHCl₃)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.79 – 0.86 (m, 9 H, 32-H, 39-H), 0.82 (t, $^3J_{42,41}$ = 7.3 Hz, 9 H, 42-H), 0.86 – 0.91 (m, 9 H, 27-H, 32'-H), 0.94 (d, $^3J_{27,26}$ = 6.6 Hz, 3 H, 27'-H), 1.10 (m, 1 H, 11-H_a), 1.16 – 1.26 (m, 6 H, 41-H), 1.28 – 1.49 (m, 11 H, 10-H, 11-H_b, 12-H_a, 30-H_a, 40-H), 1.50 – 1.64 (m, 4 H, 12-H_b, 25-H, 30-H_b), 1.74 – 1.82 (m, 5 H, 26-H, 31-H, 34-H), 2.19 (dd, $^2J_{36a,36b}$ = 14.5 Hz, $^3J_{36a,35}$ = 6.5 Hz, 1 H, 36-H_a), 2.75 – 2.86 (m, 4 H, 3-H_a, 9-H_a, 16-H_a, 36-H_b), 2.94 (dd, $^2J_{16b,16a}$ = 13.7 Hz, $^3J_{16b,15}$ = 5.5 Hz, 1 H, 16-H_b), 3.22 (dd, $^2J_{3b,3a}$ = 13.6 Hz, $^3J_{3b,2}$ = 3.0 Hz, 1 H, 3-H_b), 3.50 (m, 1 H, 9-H_b), 3.58 (s, 3 H, 22-H), 4.12 (ddd, $^3J_{13,12a} \approx ^3J_{13,NH}$ = 8.1 Hz, $^3J_{13,12b}$ = 3.8 Hz, 1 H, 13-H), 4.28 (m, 1 H, 24-H), 4.34 (ddd, $^3J_{15,16b} \approx ^3J_{15,NH}$ = 7.9 Hz, $^3J_{15,16a}$ = 5.5 Hz, 1 H, 15-H), 4.44 (ddd, $^3J_{2,3a}$ = 12.5 Hz, $^3J_{2,NH}$ = 9.2 Hz, $^3J_{2,3b}$ = 3.5 Hz, 1 H, 2-H), 4.59 – 4.73 (m, 2 H, 29-H, 35-H), 5.28 (m, $^3J_{38a,Sn}$ = 64.2 Hz, 1 H, 38-H_a), 5.80 (m, $^3J_{38b,Sn}$ = 139.3 Hz, 1 H, 38-H_b), 6.36 (d, $^3J_{NH,13}$ = 8.2 Hz, 1 H, 13-N α -H_{Lys}), 6.46 (d, $^3J_{NH,15}$ = 7.9 Hz, 1 H, 15-N-H_{Phe}), 7.05 (m, 2 H, 18-H), 7.14 – 7.24 (m, 7 H, 5-H, 6-H, 7-H, 9-N ϵ -H_{Lys}, 20-H), 7.28 (m, 2 H, 19-H), 8.21 (d, $^3J_{NH,24}$ = 6.5 Hz, 1 H, 24-N-H_{Leu}), 8.76 (d, $^3J_{NH,2}$ = 9.1 Hz, 1 H, 2-N-H_{Phe}), 8.91 (d, $^3J_{NH,29}$ = 5.5 Hz, 1 H, 29-N-H_{Leu}).

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.9 (t, C-39), 14.0 (q, C-42), 21.5 (t, C-11), 21.8 (q, C-32), 22.2 (q, C-27), 23.4 (q, C-27'), 23.9 (q, C-32'), 24.3 (d, C-26), 24.7 (d, C-31), 27.2 (dt, $^3J_{41,Sn}$ = 54.3 Hz, C-41), 28.2 (t, C-10), 28.4 (q, C-34), 29.1 (dt, $^2J_{40,Sn}$ = 19.2 Hz, C-40), 34.8 (t, C-12), 37.3 (t, C-36), 38.0 (t, C-16), 38.3 (t, C-3), 38.8 (t, C-9), 40.2 (t, C-30), 40.6 (t, C-25), 47.8 (d, C-29), 51.2 (d, C-24), 52.1 (q, C-22), 52.4 (d, C-13), 54.5 (d, C-15), 55.6 (d, C-2), 61.1 (d, C-35), 126.6 (d, C-20), 127.0 (d, C-7), 128.7 (2 d, C-6, C-19), 129.3 (t, C-38), 129.4 (d, C-18), 129.6 (d, C-5), 137.5 (s, C-17), 138.5 (s, C-4), 151.7 (s, C-37), 156.9 (s, C-14), 169.2 (s, C-1), 171.3 (s, C-8), 172.1 (s, C-33), 172.1 (s, C-23), 173.4 (s, C-21), 174.2 (s, C-28).

¹¹⁹Sn-NMR (149 MHz, CDCl₃): δ = -39.7.

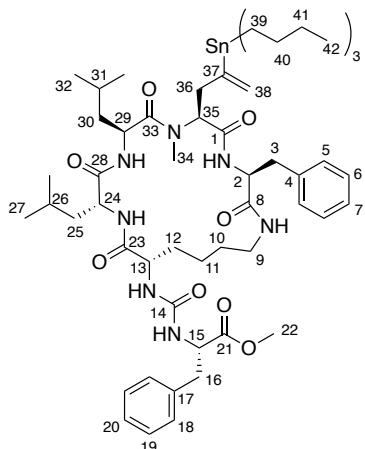
HRMS (ESI): berechnet für C₅₆H₉₀N₇O₈¹²⁰Sn⁺ (M+H)⁺: 1108.5867, gefunden: 1108.5859.

((3S,6S,9S,12R,15S)-3-Benzyl-9,12-diisobutyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-6-(2-(tributylstannyl)allyl)-1,4,7,10,13-pentaaazacyclononadecan-15-yl)carbamoyl)-L-phenylalaninmethylester (29b)

Gemäß AAV4 wurden 88.0 mg (108 μ mol) des cyclischen Peptids **28b** mit 58 μ L (216 μ mol, 2.0 Äq.) Bu₃SnH sowie 11 mg (21.6 μ mol, 20 mol-%) [Cp^{*}Ru(MeCN)₃]PF₆ in 4 mL DCM umgesetzt. Nach automatisierter Flash-Chromatographie (DCM/MeOH 100:0, 97:3) wurden 102 mg (92.3 μ mol, 85%) des stannylierten Peptids **29b** als bräunliches Harz erhalten.

R_f = 0.27 (DCM/MeOH 95:5)

Schmelzbereich: 105 – 107 °C



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.85 – 0.96 (m, 18 H, 27-H, 32-H, 39-H), 0.90 (t, ³J_{42,41} = 7.5 Hz, 9 H, 42-H), 1.23 (m, 2 H, 11-H), 1.34 (m, 6 H, 40-H), 1.39 (m, 2 H, 30-H), 1.42 – 1.53 (m, 7 H, 25-H_a, 40-H, 41-H), 1.54 – 1.67 (m, 5 H, 10-H, 12-H_a, 26-H, 31-H), 1.80 (m, 1 H, 25-H_b), 2.02 (m, 1 H, 12-H_b), 2.65 (dd, ²J_{36a,36b} = 15.4 Hz, ³J_{36a,35} = 8.0 Hz, 1 H, 36-H_a), 2.85 (m, 1 H, 36-H_b), 3.03 (s, 3 H, 34-H), 3.04 (m, 1 H, 9-H_a), 3.05 – 3.10 (m, 3 H, 3-H, 16-H_a), 3.15 (dd, ²J_{16b,16a} = 13.8 Hz, ³J_{16b,15} = 5.6 Hz, 1 H, 16-H_b), 3.47 (m, 1 H, 9-H_b), 3.58 (m, 1 H, 35-H), 3.68 (s, 3 H, 22-H), 4.47 (m, 1 H, 13-H), 4.52 (m, 1 H, 2-H), 4.65 (ddd, ³J_{24,25a} ≈ ³J_{24,NH} = 9.9 Hz, ³J_{24,25b} = 4.3 Hz, 1 H, 24-H), 4.71 (m, 1 H, 15-H), 4.75 (m, 1 H, 29-H), 5.23 (d, ³J_{38a,Sn} = 60.2 Hz, 1 H, 38-H_a), 5.64 (d, ³J_{38b,Sn} = 128.0 Hz, 1 H, 38-H_b), 5.87 (d, ³J_{NH,13} = 7.7 Hz, 1 H, 13-Nα-H_{Lys}), 6.10 (d, ³J_{NH,15} = 6.6 Hz, 1 H, 15-N-H_{Phe}), 6.33 – 6.44 (m, 2 H, 2-N-H_{Phe}, 29-N-H_{Leu}), 6.55 (d, ³J_{NH,24} = 9.6 Hz, 1 H, 24-N-H_{Leu}), 6.84 (bs, 1 H, 9-Nε-H_{Lys}), 7.11 (d, ³J_{18,19} = 7.3 Hz, 2 H, 18-H), 7.15 (d, ³J_{5,6} = 7.6 Hz, 2 H, 5-H), 7.19 (m, 1 H, 7-H), 7.21 – 7.28 (m, 5 H, 6-H, 19-H, 20-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 9.7 (dt, ¹J_{39,Sn} = 338 Hz, C-39), 13.7 (q, C-42), 19.9 (t, C-11), 21.5 (q, C-27), 22.0 (q, C-32), 23.0 (q, C-32'), 23.2 (q, C-27'), 24.5 (d, C-26), 24.7 (d, C-31), 27.0 (t, C-10), 27.3 (dt, ³J_{39,Sn} = 56.7 Hz, C-41), 29.1 (dt, ²J_{39,Sn} = 20.0 Hz, C-40), 29.4 (t, C-12), 37.2 (t, C-3), 38.0 (t, C-9), 38.1 (t, C-16), 39.0 (t, C-25), 39.9 (t, C-36), 41.0 (t, C-30), 48.1 (d, C-29), 50.6 (d, C-24), 52.2 (q, C-22), 53.0 (d, C-13), 54.5 (d, C-15), 55.2 (d, C-2), 63.8 (d, C-35), 126.7 (d, C-7), 127.1 (d, C-20), 128.3 (d, C-19), 128.6 (d, C-6), 128.7 (t, C-38), 129.2 (d, C-18), 129.3 (d, C-5), 136.5 (s, C-4), 136.8 (s, C-17), 150.9 (s, C-37), 157.5 (s, C-14), 171.2 (2 s, C-1, C-8), 171.9 (s, C-28), 172.7 (s, C-33), 173.5 (s, C-21, C-23).

¹¹⁹Sn-NMR (149 MHz, DMSO-d₆): δ = -43.1.

HRMS (ESI): berechnet für C₅₆H₉₀N₇O₈¹²⁰Sn⁺ (M+H)⁺: 1108.5867, gefunden: 1108.5902.

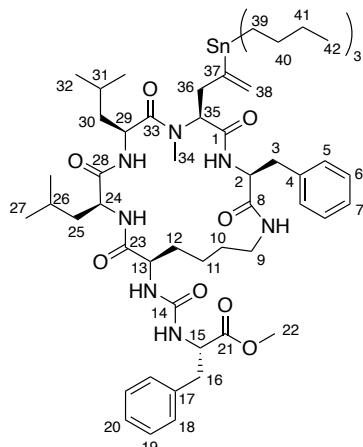
((3S,6S,9S,12S,15R)-3-Benzyl-9,12-diisobutyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-6-(2-(tributylstannylyl)allyl)-1,4,7,10,13-pentaazacyclononadecan-15-yl)carbamoyl)-L-Phenylalaninmethylester (29c)

Gemäß AAV4 wurden 199 mg (244 µmol) des cyclischen Peptids **28c** mit 0.13 mL (488 µmol, 2.0 Äq.) Bu₃SnH sowie 25 mg (48.8 µmol, 20 mol-%) [Cp*Ru(MeCN)₃]PF₆ in 5 mL DCM umgesetzt. Nach automatisierter Flash-Chromatographie (DCM/MeOH 100:0, 97:3) wurden 243 mg (0.219 mmol, 90%) des stannylierten Peptids **29c** als bräunlicher Feststoff erhalten.

R_f = 0.33 (DCM/MeOH 95:5)

Schmelzbereich: 123 – 125 °C

[α]_D²⁰ = -52.2 (c = 1.0, CHCl₃)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.86 (t, $^3J_{42,41}$ = 7.3 Hz, 9 H, 42-H), 0.84 – 0.91 (m, 15 H, 27-H, 32-H, 39-H), 0.96 (d, $^3J_{27,26}$ = 6.3 Hz, 3 H, 27'-H), 1.19 (m, 1 H, 11-H_a), 1.27 (m, 6 H, 41-H), 1.24 – 1.37 (m, 2 H, 11-H_b, 30-H_a), 1.38 – 1.50 (m, 7 H, 10-H_a, 40-H), 1.53 – 1.62 (m, 3 H, 12-H_a, 25-H_a, 30-H_b), 1.63 – 1.74 (m, 4 H, 10-H_b, 25-H_b, 26-H, 31-H), 1.80 (m, 1 H, 12-H_b), 2.23 (dd, $^2J_{36a,36b}$ = 15.6 Hz, $^3J_{36a,35}$ = 6.4 Hz, 1 H, 36-H_a), 2.31 (s, 3 H, 34-H), 2.95 – 3.05 (m, 3 H, 3-H_a, 16-H_a, 36-H_b), 3.15 (dd, $^2J_{16b,16a}$ = 14.0 Hz, $^3J_{16b,15}$ = 5.2 Hz, 1 H, 16-H_b), 3.22 (m, 1 H, 9-H_a), 3.41 (m, 1 H, 9-H_b), 3.42 (dd, $^2J_{3b,3a}$ = 14.2 Hz, $^3J_{3b,2}$ = 4.6 Hz, 1 H, 3-H_b), 3.72 (s, 3 H, 22-H), 4.10 (m, 1 H, 24-H), 4.29 (m, 1 H, 13-H), 4.38 (m, 1 H, 2-H), 4.64 – 4.71 (m, 3 H, 15-H, 29-H, 35-H), 5.26 (d, $^3J_{38a,Sn}$ = 63.0 Hz, 1 H, 38-H_a), 5.62 (d, $^3J_{38b,Sn}$ = 133.3 Hz, 1 H, 38-H_b), 5.80 (d, $^3J_{NH,15}$ = 8.5 Hz, 1 H, 15-N-H_{Phe}), 5.99 (d, $^3J_{NH,13}$ = 8.2 Hz, 1 H, 13-Na-H_{Lys}), 6.79 (d, $^3J_{NH,24}$ = 5.5 Hz, 1 H, 24-N-H_{Leu}), 6.82 (d, $^3J_{NH,29}$ = 6.4 Hz, 1 H, 29-N-H_{Leu}), 7.13 – 7.18 (m, 5 H, 5-H, 18-H, 20-H), 7.19 – 7.24 (m, 3 H, 6-H, 7-H), 7.25 – 7.29 (m, 3 H, 19-H, 9-Nε-H_{Lys}), 8.15 (d, $^3J_{NH,2}$ = 7.7 Hz, 1 H, 2-N-H_{Phe}).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 9.6 (dt, $^1J_{39,Sn}$ = 335 Hz, C-39), 13.7 (q, C-42), 20.2 (t, C-11), 21.6 (q, C-32), 22.4 (q, C-27), 22.6 (q, C-27'), 23.2 (q, C-32'), 24.6 (d, C-26), 24.8 (d, C-31), 27.3 (dt, $^3J_{41,Sn}$ = 56.9 Hz, C-41), 27.3 (t, C-10), 29.0 (t, q, C-12, C-34), 29.0 (dt, $^2J_{40,Sn}$ = 20.0 Hz, C-40), 36.0 (t, C-3), 37.0 (t, C-9), 37.1 (t, C-36), 37.6 (t, C-16), 39.4 (t, C-25), 39.8 (t, C-30), 47.4 (d, C-29), 52.2 (q, C-22), 52.6 (d, C-13), 53.9 (d, C-24), 54.6 (d, C-15), 56.1 (d, C-2), 60.1 (d, C-35), 126.3 (d, C-20), 127.0 (d, C-7), 127.3 (t, C-38), 128.4 (d, C-6), 128.6 (d, C-19), 129.1 (d, C-18), 129.2 (d, C-5), 136.2 (s, C-17), 138.2 (s, C-4), 150.7 (s, C-37), 158.5 (s, C-14), 168.4 (s, C-1), 171.7 (s, C-8), 172.2 (s, C-33), 173.7 (s, C-23), 173.9 (s, C-28), 174.2 (s, C-21).

¹¹⁹Sn-NMR (149 MHz, CDCl₃): δ = -40.3.

HRMS (ESI): berechnet für C₅₆H₉₀N₇O₈¹²⁰Sn⁺ (M+H)⁺: 1108.5867, gefunden: 1108.5908.

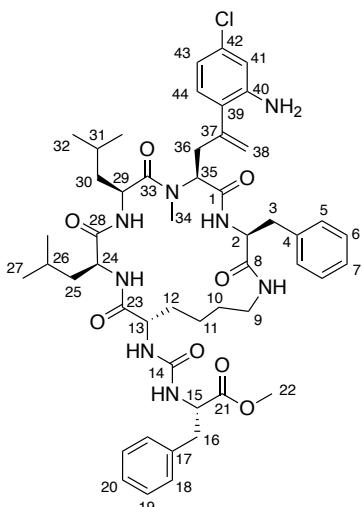
((3S,6S,9S,12S,15S)-6-(2-(2-Amino-4-chlorphenyl)allyl)-3-benzyl-9,12-diisobutyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-1,4,7,10,13-pentaazacyclononadecan-15-yl)carbamoyl)-L-Phenylalaninmethylester (30a)

Gemäß AAV5 wurden 63.5 mg (57.4 μ mol) stannyliertes Peptid **29a** mit 16.0 mg (63.1 μ mol, 1.1 Äq.) 5-Chlor-2-iodanilin, 3.3 mg (2.9 μ mol, 5 mol-%) Pd(PPh₃)₄, 22.0 mg (115 μ mol, 2.0 Äq.) CuTC und 53.0 mg (115 μ mol, 2.0 Äq.) Ph₂PO₂NBu₄ in 1 mL DMF für 1 h umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂/K₂CO₃ 9:1 w/w, DCM/MeOH 96:4) wurden 36.8 mg (39.0 μ mol, 68%) **30a** als farbloser Feststoff erhalten.

R_f = 0.16 (DCM/MeOH 95:5)

Schmelzbereich: 167 – 170 °C

[α]_D²⁰ = -28 (c = 0.1, MeOH)



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.73 (d, ³J_{32,31} = 6.4 Hz, 3 H, 32-H), 0.89 (m, 6 H, 32'-H, 27 H), 0.95 (d, ³J_{27,26} = 6.5 Hz, 3 H, 27'-H), 1.10 – 1.19 (m, 2 H, 11-H_a, 30-H_a), 1.27 – 1.45 (m, 4 H, 10-H, 11-H_b, 12-H_a), 1.47 – 1.60 (m, 4 H, 12-H_b, 25-H, 30-H_b), 1.64 – 1.80 (m, 5 H, 26-H, 34-H, 31-H), 2.32 (dd, ²J_{36a,36b} = 15.8 Hz, ³J_{36a,35} = 6.9 Hz, 1 H, 36-H_a), 2.76 – 2.86 (m, 2 H, 9-H_a, 16-H_a), 2.87 – 2.94 (m, 2 H, 3-H_a, 16-H_b), 2.98 (m, 1 H, 36-H_b), 3.26 (dd, ²J_{3b,3a} = 13.7 Hz, ³J_{3b,2} = 3.0 Hz, 1 H, 3-H_b), 3.51 (m, 1 H, 9-H_b), 3.59 (s, 3 H, 22-H), 4.12 (ddd, ³J_{13,12a} ≈ ³J_{13,NH} = 8.0 Hz, ³J_{13,12b} = 4.0 Hz, 1 H, 13-H), 4.31 (m, 1 H, 24-H), 4.35 (ddd, ³J_{15,16a} ≈ ³J_{15,NH} = 8.0 Hz, ³J_{15,16b} = 5.6 Hz, 1 H, 15-H), 4.45 (ddd, ³J_{2,3a} = 12.3 Hz, ³J_{2,NH} = 9.0 Hz, ³J_{2,3b} = 3.6 Hz, 1 H, 2-H), 4.63 (m, 1 H, 29-H), 4.78 (t, ³J_{35,36} = 7.5 Hz, 1 H, 35-H), 5.04 (s, 1 H, 38-H_a), 5.18 (s, 2 H, Ar-NH₂), 5.33 (s, 1 H, 38-H_b), 6.36 (d, ³J_{NH,13} = 8.0 Hz, 1 H, 13-Na-H_{Lys}), 6.45 (dd, ³J_{43,44} = 8.1 Hz, ⁴J_{43,41} = 2.1 Hz, 1 H, 43-H), 6.47 (d, ³J_{NH,15} = 8.4 Hz, 1 H, 15-N-H_{Phe}), 6.63 (d, ⁴J_{41,43} = 2.1 Hz, 1 H, 41-H), 6.70 (d, ³J_{44,43} = 8.1 Hz, 1 H, 44-H), 7.07 (d, ³J_{18,19} = 6.8 Hz, 2 H, 18-H), 7.12 – 7.20 (m, 5 H, 5-H, 6-H, 7-H), 7.22 (m, 1 H, 20-H), 7.27 – 7.31 (m, 3 H, 19-H, 9-Nε-H_{Lys}), 8.20 (d, ³J_{NH,24} = 6.8 Hz, 1 H, 24-N-H_{Leu}), 8.82 (d, ³J_{NH,29} = 5.2 Hz, 1 H, 29-N-H_{Leu}), 8.91 (d, ³J_{NH,2} = 8.1 Hz, 1 H, 2-N-H_{Phe}).

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆): δ = 20.9 (t, C-11), 21.2 (q, C-32), 22.0 (q, C-27), 22.8 (q, C-27'), 23.2 (q, C-32'), 23.8 (d, C-31), 24.0 (d, C-26), 27.7 (q, C-34), 28.2 (t, C-10), 33.5 (t, C-36), 34.5 (t, C-12), 37.4 (t, C-3), 37.6 (t, C-16), 38.3 (t, C-9), 39.1 (t, C-30), 40.1 (t, C-25), 47.8 (d, C-29), 50.6 (d, C-24), 51.6 (q, C-22), 52.0 (d, C-13), 54.1 (d, C-15), 55.0 (d, C-2), 58.4 (d, C-35), 113.8 (d, C-41), 115.1 (d, C-43), 117.6 (t, C-38), 125.3 (s, C-39), 126.1 (d, C-7), 126.5 (d, C-20), 128.2 (2 d, C-6, C-19), 128.9 (d, C-18), 129.1 (d, C-5), 129.4 (d, C-44), 132.3 (s, C-42), 137.0 (s, C-17), 138.3 (s, C-4), 143.5 (s, C-37), 146.7 (s, C-40), 156.4 (s, C-14), 169.1 (s, C-1), 170.8 (s, C-8), 171.6 (s, C-23), 171.7 (s, C-33), 173.0 (s, C-21), 173.3 (s, C-28).

HRMS (ESI): berechnet für C₅₀H₆₈³⁵ClN₈O₈⁺ (M+H)⁺: 943.4843, gefunden: 943.4851.

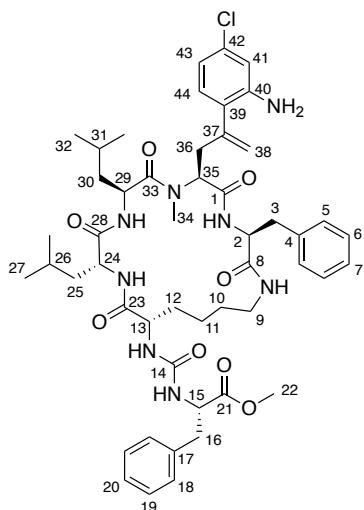
((3S,6S,9S,12R,15S)-6-(2-(2-Amino-4-chlorophenyl)allyl)-3-benzyl-9,12-diisobutyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-1,4,7,10,13-pentaazacyclonadecan-15-yl)carbamoyl)-L-Phenylalaninmethylester (30b)

Gemäß AAV5 wurden 77.0 mg (70.0 µmol) stannyliertes Peptid **29b** mit 19.5 mg (77.0 µmol, 1.1 Äq.) 5-Chlor-2-iodanilin, 4.0 mg (3.5 µmol, 5 mol-%) Pd(PPh₃)₄, 27 mg (140 µmol, 2.0 Äq.) CuTC und 64 mg (140 µmol, 2.0 Äq.) Ph₂PO₂NBu₄ in 1.5 mL DMF für 1.5 h umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂/K₂CO₃ 9:1 w/w, DCM/MeOH 97:3, 96:4) wurden 55.3 mg (58.6 µmol, 84%) **30b** als farbloser Feststoff erhalten.

R_f = 0.18 (DCM/MeOH 95:5)

Schmelzbereich: 133 – 135 °C

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -134 \text{ (c = 0.1, MeOH)}$$



Hauptrotamer:

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.62 (d, ³J_{32,31} = 6.4 Hz, 3 H, 32-H), 0.76 (d, ³J_{32',31} = 6.4 Hz, 3 H, 32'-H), 0.78 – 0.81 (m, 6 H, 27-H, 27'-H), 0.95 (m, 1 H, 30-H_a), 1.28 (m, 3 H, 11-H), 1.35 (m, 1 H, 10-H_a), 1.38 – 1.49 (m, 3 H, 10-H_b, 30-H_b, 31-H), 1.49 – 1.63 (m, 4 H, 12-H_a, 25-H, 26-H), 1.68 (m, 1 H, 12-H_b), 2.27 (s, 3 H, 34-H), 2.28 (m, 1 H, 36-H_a), 2.85 (dd, ²J_{3a,3b} = 13.9 Hz, ³J_{3a,2} = 10.1 Hz, 1 H, 3-H_a), 2.91 (m, 3 H, 16-H, 36-H_b), 2.97 (m, 1 H, 9-H_a), 3.20 (dd, ²J_{3b,3a} = 13.7 Hz, ³J_{3b,2} = 4.8 Hz, 1 H, 3-H_b), 3.24 (m, 1 H, 9-H_b), 3.58 (s, 3 H, 22-H), 3.99 (m, 1 H, 13-H), 4.25 (m, 1 H, 24-H), 4.38 (m, 1 H, 15-H), 4.48 – 4.55 (m, 3 H, 2-H, 29-H, 35-H), 5.04 (s, 1 H, 38-H_a), 5.17 (s, 1 H, 38-H_b), 5.21 (s, 2 H, Ar-NH₂), 6.42 (d, ³J_{NH,13} = 7.4 Hz, 1 H, 13-Nα-H_{Lys}), 6.43 (d, ³J_{NH,15} = 7.7 Hz, 1 H, 15-N-H_{Phe}), 6.46 (dd, ³J_{43,44} = 8.1 Hz, ⁴J_{43,41} = 2.1 Hz, 1 H, 43-H), 6.65 (d, ⁴J_{41,43} = 2.1 Hz, 1 H, 41-H), 6.78 (d, ³J_{44,43} = 8.1 Hz, 1 H, 44-H), 7.15 (m, 2 H, 5-H), 7.18 – 7.23 (m, 4 H, 7-H, 18-H, 20-H), 7.24 – 7.30 (m, 4 H, 6-H, 19-H), 7.50 (d, ³J_{NH,24} = 8.1 Hz, 1 H, 24-N-H_{Leu}), 7.58 (m, 1 H, 9-Nε-H_{Lys}), 7.81 (d, ³J_{NH,2} = 8.2 Hz, 1 H, 2-N-H_{Phe}), 8.48 (d, ³J_{NH,29} = 8.2 Hz, 1 H, 29-N-H_{Leu}).

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-d₆): δ= 20.9 (q, C-32), 21.3 (q, C-27), 21.3 (t, C-11), 22.9 (q, C-32'), 23.2 (q, C-27'), 23.8 (d, C-31), 24.2 (d, C-26), 27.7 (t, C-10), 29.0 (q, C-34), 31.1 (t, C-12), 35.6 (t, C-36), 37.2 (t, C-3), 37.6 (t, C-16), 38.2 (t, C-9), 40.5 (t, C-30), 40.8 (t, C-25), 46.8 (d, C-29), 51.0 (d, C-24), 51.7 (q, C-22), 53.3 (d, C-13), 54.1 (d, C-15), 54.4 (d, C-2), 58.4 (d, C-35), 113.9 (d, C-44), 115.2 (d, C-43), 117.5 (t, C-38), 124.4 (s, C-39), 126.3 (d, C-20), 126.5 (d, C-7), 128.2 (d, C-6/C-19), 128.3 (d, C-6/C-19), 129.1 (2 d, C-5, C-18), 129.6 (d, C-41), 132.4 (s, C-42), 136.9 (s, C-17), 137.7 (s, C-4), 143.1 (s, C-37), 146.9 (s, C-40), 156.7 (s, C-14), 169.0 (s, C-1), 170.1 (s, C-8), 171.7 (s, C-33), 171.8 (s, C-28), 172.1 (s, C-23), 172.7 (s, C-21).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.85 (d, ³J_{32,31} = 6.5 Hz, 3 H, 32-H), 0.88 (d, ³J_{32',31} = 6.6 Hz, 3 H, 32'-H), 2.96 (s, 3 H, 34-H), 3.59 (s, 3 H, 22-H), 4.17 (m, 1 H, 2-H), 4.31 (m, 1 H, 24-H), 4.59 (m, 1 H, 29-H), 5.06 (s, 1 H, 38-H_a), 5.14 (s, 1 H, 38-H_b), 5.19 (s, 2 H, Ar-NH₂), 6.54 (dd, ³J_{43,44} = 8.1 Hz, ⁴J_{43,41} = 2.1 Hz, 1 H, 43-H), 6.71 (d, ⁴J_{41,43} = 2.2 Hz, 1 H, 44-H), 6.83 (d, ³J_{44,43} = 8.1 Hz, 1 H, 44-H), 7.35 (d, ³J_{NH,24} = 7.9 Hz, 1 H, 24-N-H_{Leu}), 7.43 (m, 1 H, 9-Ne-H_{Lys}), 7.64 (d, ³J_{NH,2} = 8.1 Hz, 1 H, 2-N-H_{Phe}), 8.17 (d, ³J_{NH,29} = 7.8 Hz, 1 H, 29-N-H_{Leu}).

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-d₆): δ = 21.1 (q, C-32), 22.2 (q, C-27), 22.8 (q, C-27'), 23.2 (q, C-32'), 36.7 (t, C-3), 41.1 (t, C-25), 124.0 (s, C-39), 132.3 (s, C-42).

Rotamerenverhältnis: 7:3

HRMS (ESI): berechnet für $C_{50}H_{68}^{35}ClN_8O_8^+$ ($M+H$)⁺: 943.4843, gefunden: 943.4854.

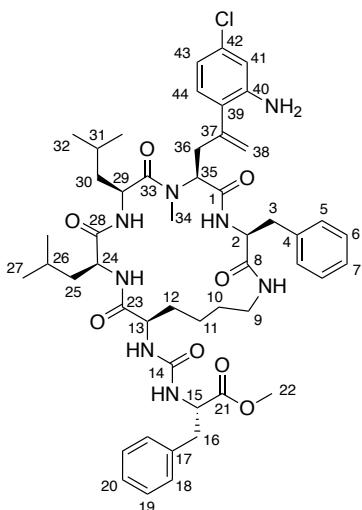
((3*S*,6*S*,9*S*,12*S*,15*R*)-6-(2-(2-Amino-4-chlorphenyl)allyl)-3-benzyl-9,12-diisobutyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-1,4,7,10,13-pentaazacyclonadecan-15-yl)carbamoyl)-L-phenylalaninmethylester (30c)

Gemäß AAV5 wurden 160 mg (145 µmol) stannyliertes Peptid **29c** mit 40.5 mg (160 µmol, 1.1 Äq.) 5-Chlor-2-iodanilin, 8.4 mg (7.2 µmol, 5 mol-%) Pd(PPh₃)₄, 55 mg (290 µmol, 2.0 Äq.) CuTC und 133 mg (290 µmol, 2.0 Äq.) Ph₂PO₂NBu₄ in 4 mL DMF umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 2 h. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂/K₂CO₃ 9:1 w/w, DCM/MeOH 97.5:2.5, 96:4) wurden 97.5 mg (0.103 mol, 71%) **30c** als farbloser Feststoff erhalten.

R_f = 0.22 (DCM/MeOH 95:5)

Schmelzbereich: 148 – 150 °C

$[\alpha]_D^{20} = -94$ (c = 0.1, MeOH)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.77 (d, ${}^3J_{32,31}$ = 6.5 Hz, 3 H, 32-H), 0.87 (d, ${}^3J_{27,26}$ = 6.6 Hz, 3 H, 27-H), 0.91 (d, ${}^3J_{32,31}$ = 6.6 Hz, 3 H, 32'-H), 0.94 (d, ${}^3J_{27,26}$ = 6.5 Hz, 3 H, 27'-H), 1.18 (m, 1 H, 11-H_a), 1.21 – 1.29 (m, 2 H, 11-H_b, 30-H_a), 1.39 (m, 2 H, 10-H), 1.48 – 1.59 (m, 5 H, 12-H, 25-H, 30-H_b), 1.64 (m, 1 H, 31-H), 1.65 (s, 3 H, 34-H), 1.75 (m, 1 H, 26-H), 2.25 (dd, ${}^2J_{36a,36b}$ = 16.1 Hz, ${}^3J_{36a,35}$ = 6.6 Hz, 1 H, 36-H_a), 2.79 (m, 1 H, 9-H_a), 2.83 (m, 1 H, 3-H_a), 2.87 (m, 1 H, 16-H_a), 2.91 (m, 1 H, 36-H_b), 2.97 (dd, ${}^2J_{16b,16a}$ = 13.8 Hz, ${}^3J_{16b,15}$ = 5.5 Hz, 1 H, 16-H_b), 3.29 (dd, ${}^2J_{3b,3a}$ = 13.8 Hz, ${}^3J_{3b,2}$ = 3.0 Hz, 1 H, 3-H_b), 3.56 (m, 1 H, 9-H_b), 3.59 (s, 3 H, 22-H), 3.87 (m, 1 H, 13-H), 4.18 (m, 1 H, 24-H), 4.38 (ddd, ${}^3J_{15,16a} \approx {}^3J_{15,NH}$ = 8.1 Hz, ${}^3J_{15,16b}$ = 5.6 Hz, 1 H, 15-H), 4.45 (ddd, ${}^3J_{2,3a}$ = 12.4 Hz, ${}^3J_{2,NH}$ = 9.0 Hz, ${}^3J_{2,3b}$ = 3.4 Hz, 1 H, 2-H), 4.70 (m, 1 H, 29-H), 4.89 (t, ${}^3J_{35,36}$ = 7.5 Hz, 1 H, 35-H), 5.00 (s, 1 H, 38-H_a), 5.23 (s, 2 H, Ar-NH₂), 5.37 (s, 1 H, 38-H_b), 6.36 (d, ${}^3J_{NH,13}$ = 7.4 Hz, 1 H, 13-Na-H_{Lys}), 6.43 (d, ${}^3J_{NH,15}$ = 7.8 Hz, 1 H, 15-N-H_{Phe}), 6.45 (dd, ${}^3J_{43,44}$ = 8.1 Hz, ${}^4J_{43,41}$ = 2.1 Hz, 1 H, 43-H), 6.62 (d, ${}^4J_{41,43}$ = 2.1 Hz, 1 H, 41-H), 6.69 (d, ${}^3J_{44,43}$ = 8.1 Hz, 1 H, 44-H), 7.06 (d, ${}^3J_{5,6}$ = 7.0 Hz, 2 H, 5-H), 7.09 (d, ${}^3J_{NH,24}$ = 6.5 Hz, 1 H, 24-N-H_{Leu}), 7.13 – 7.18 (m, 5 H, 6-H, 7-H, 18-H), 7.21 (m, 1 H, 20-H), 7.28 (m, 2 H, 19-H), 7.47 (dd, ${}^3J_{NH,9a}$ = 7.8 Hz, ${}^3J_{NH,9b}$ = 3.2 Hz, 1 H, 9-Nε-H_{Lys}), 8.78 (d, ${}^3J_{NH,29}$ = 4.9 Hz, 1 H, 29-N-H_{Leu}), 8.99 (d, ${}^3J_{NH,2}$ = 8.9 Hz, 1 H, 2-N-H_{Phe}).

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-d₆): δ = 20.5 (t, C-11), 21.6 (q, C-32), 22.1 (q, C-27), 22.8 (q, C-27'), 23.2 (q, C-32'), 23.7 (d, C-26), 24.1 (d, C-31), 27.7 (q, C-34), 28.4 (t, C-10), 32.2 (t, C-12), 33.4 (t, C-36), 37.5

(2 t, C-3, C-16), 38.2 (t, C-9), 39.3 (t, C-30), 40.1 (t, C-25), 47.7 (d, C-29), 50.7 (d, C-24), 51.7 (q, C-22), 54.1 (d, C-15), 54.9 (2 d, C-2, C-13), 58.2 (d, C-35), 113.6 (d, C-41), 115.1 (d, C-43), 117.3 (t, C-38), 125.7 (s, C-39), 126.1 (d, C-7), 126.6 (d, C-20), 128.2 (d, C-6), 128.3 (d, C-19), 128.9 (d, C-5), 129.1 (d, C-18), 129.4 (d, C-44), 132.3 (s, C-42), 137.1 (s, C-17), 138.3 (s, C-4), 143.6 (s, C-37), 146.6 (s, C-40), 156.8 (s, C-14), 169.2 (s, C-1), 170.7 (s, C-8), 171.6 (s, C-33), 172.1 (s, C-23), 172.9 (s, C-21), 173.0 (s, C-28).

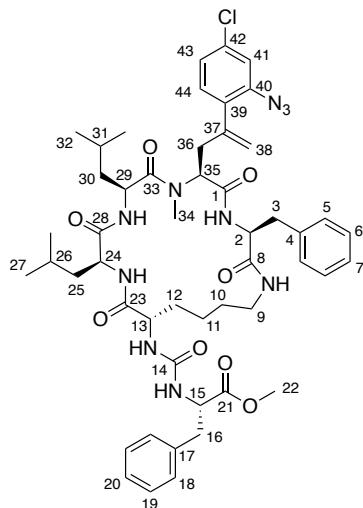
HRMS (ESI): berechnet für $C_{50}H_{68}^{35}ClN_8O_8^+$ ($M+H$)⁺: 943.4843, gefunden: 943.4857.

((3S,6S,9S,12S,15S)-6-(2-(2-Azido-4-chlorphenyl)allyl)-3-benzyl-9,12-diisobutyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-1,4,7,10,13-pentaazacyclonadecan-15-yl)carbamoyl)-L-phenylalaninmethylester (32a)

Gemäß AAV 6 wurden 37.0 mg (39.2 μmol) **30a** mit 25.9 μL (196 μmol , 5.0 Äq.) *t*-BuONO und 27.5 μL (196 μmol , 5.0 Äq.) TMSN₃ in 1 mL DMF umgesetzt. Die Reaktion wurde nach 5 h aufgearbeitet. Säulenchromatographische Aufreinigung (DCM/MeOH 97:3) lieferte 33 mg (34.0 μmol , 87%) des azidierten Cyclopeptids **32a** als farblosen Feststoff.

R_f = 0.26 (DCM/MeOH 95:5)

Schmelzbereich: 172 – 175 °C (Zersetzung)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.62 (d, ${}^3J_{32,31}$ = 6.4 Hz, 3 H, 32-H), 0.66 (d, ${}^3J_{27,26}$ = 5.8 Hz, 3 H, 27-H), 0.73 (d, ${}^3J_{32',31}$ = 6.6 Hz, 3 H, 32'-H), 0.89 (d, ${}^3J_{27',26}$ = 6.4 Hz, 3 H, 27'-H), 0.92 (m, 1 H, 30-H_a), 1.16 – 1.37 (m, 3 H, 10-H_a, 11-H_a, 25-H_a), 1.39 – 1.51 (m, 2 H, 11-H_b, 30-H_b), 1.52 – 1.68 (m, 4 H, 10-H_b, 12-H, 26-H), 1.69 – 1.82 (m, 2 H, 25-H_b, 31-H), 1.78 (s, 3 H, 34-H), 2.57 (dd, ${}^2J_{36a,36b}$ = 15.2 Hz, ${}^3J_{36a,35}$ = 9.2 Hz, 1 H, 36-H_a), 2.79 (dd, ${}^2J_{3a,3b} \approx {}^3J_{3a,2}$ = 13.2 Hz, 1 H, 3-H_a), 2.88 – 3.01 (m, 3 H, 9-H_a, 16-H), 3.33 (dd, ${}^2J_{36b,36a}$ = 15.2 Hz, ${}^3J_{36b,35}$ = 5.1 Hz, 1 H, 36-H_b), 3.42 (dd, ${}^2J_{3b,3a}$ = 13.8 Hz, ${}^3J_{3b,2}$ = 3.0 Hz, 1 H, 3-H_b), 3.52 (m, 1 H, 24-H), 3.63 (s, 3 H, 22-H), 3.64 (m, 1 H, 9-H_b), 4.31 (dd, ${}^3J_{35,36a}$ = 8.8 Hz, ${}^3J_{35,36b}$ = 6.0 Hz, 1 H, 35-H), 4.42 (m, 1 H, 29-H), 4.52 (m, 1 H, 13-H), 4.71 (ddd, ${}^3J_{2,3a}$ = 12.1 Hz, ${}^3J_{2,NH}$ = 8.3 Hz, ${}^3J_{2,3b}$ = 3.5 Hz, 1 H, 2-H), 5.07 (m, 1 H, 15-H), 5.13 (s, 1 H, 38-H_a), 5.21 (s, 1 H, 38-H_b), 6.45 (m, 1 H, 9-Nε-H_{Lys}), 6.76 (bs, 2 H, 13-Nα-H_{Lys}, 15-N-H_{Phe}), 6.97 – 7.02 (m, 4 H, 18-H, 43-H, 44-H), 7.03 – 7.08 (m, 3 H, 5-H, 41-H), 7.12 (m, 1 H, 7-H), 7.18 – 7.22 (m, 3 H, 6-H, 20-H), 7.25 – 7.31 (m, 2 H, 19-H), 8.03 (bs, 1 H, 29-N-H_{Leu}), 8.14 (d, ${}^3J_{NH,2}$ = 8.1 Hz, 1 H, 2-N-H_{Phe}).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 20.3 (q, C-32), 20.7 (q, C-27), 23.0 (t, C-11), 23.2 (q, C-32'), 23.9 (q, C-27'), 24.0 (d, C-31), 24.1 (d, C-26), 28.4 (q, t, C-10, C-34), 34.8 (2 t, C-12, C-36), 37.9 (t, C-3), 38.7 (t, C-30), 39.6 (2 t, C-9, C-16), 40.2 (t, C-25), 48.6 (d, C-29), 52.2 (d, C-24), 52.5 (q, C-22), 52.7 (d, C-13), 53.4 (d, C-15), 56.1 (d, C-2), 60.0 (d, C-35), 118.8 (d, C-41), 120.6 (d, C-38), 125.2 (d, C-43), 126.7 (d,

C-7), 127.1 (d, C-20), 128.7 (2 d, C-5, C-19), 128.9 (d, C-6), 129.4 (d, C-18), 130.9 (d, C-44), 131.9 (s, C-39), 134.6 (s, C-42), 135.7 (s, C-17), 137.3 (s, C-4), 138.3 (s, C-40), 142.0 (s, C-37), 156.1 (s, C-14), 168.7 (s, C-1), 171.6 (s, C-33), 172.0 (s, C-8/C-23), 172.7 (s, C-8/C-23), 173.6 (s, C-21), 174.7 (s, C-28).

HRMS (ESI): berechnet für $C_{50}H_{66}^{35}ClN_{10}O_8^+$ ($M+H$): 969.4748, gefunden: 969.4743

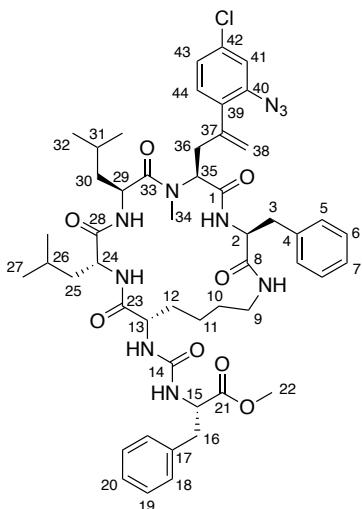
((3S,6S,9S,12R,15S)-6-(2-(2-Azido-4-chlorphenyl)allyl)-3-benzyl-9,12-diisobutyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-1,4,7,10,13-pentaazacyclonadecan-15-yl)carbamoyl)-L-phenylalaninmethylester (32b)

Gemäß AAV 6 wurden 38.4 mg (40.7 μmol) des Cyclopeptids **30b** mit 26.9 μmol (203 μmol) *t*-BuONO und 28.4 μL (203 μmol) TMSN₃ in 1 mL DMF umgesetzt. Die Reaktion wurde nach 2 h aufgearbeitet. Automatisierte Flash-Chromatographie (DCM/MeOH 100:0 – 97:3) lieferte 33.2 mg (34.2 μmol , 84%) des azidierten Cyclopeptids **32b** als farblosen Feststoff.

R_f = 0.24 (DCM/MeOH 95:5)

Schmelzbereich: 147 – 150 °C (Zersetzung)

$[\alpha]_D^{20} = -22$ ($c = 0.1$, MeOH)



Hauptrotamer:

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.61 (d, $^3J_{32,31}$ = 6.4 Hz, 3 H, 32-H), 0.76 (d, $^3J_{32,31}$ = 6.5 Hz, 3 H, 32'-H), 0.79 – 0.83 (m, 6 H, 27-H), 0.95 (m, 1 H, 30-H_a) 1.27 (m, 2 H, 11-H), 1.38 (m, 2 H, 10-H), 1.42 – 1.55 (m, 6 H, 12-H_a, 25-H, 26-H, 30-H_b, 31-H), 1.72 (m, 1 H, 12-H_b), 2.23 (s, 3 H, 34-H), 2.41 (dd, $^2J_{36a,36b}$ = 15.1 Hz, $^3J_{36a,35}$ = 8.6 Hz, 1 H, 36-H_a), 2.86 (m, 1 H, 3-H_a), 2.90 – 2.96 (m, 2 H, 16-H), 2.99 (m, 1 H, 9-H_a), 3.09 (m, 1 H, 36-H_b), 3.15 – 3.22 (m, 2 H, 3-H_b, 9-H_b), 3.58 (s, 3 H, 22-H), 4.03 (m, 1 H, 13-H), 4.24 (m, 1 H, 24-H), 4.38 (m, 1 H, 15-H), 4.43 (m, 1 H, 29-H), 4.50 (ddd, $^3J_{2,3a} \approx 3J_{2,\text{NH}}$ = 8.5 Hz, $^3J_{2,3b}$ = 5.4 Hz, 1 H, 2-H), 4.56 (m, 1 H, 35-H), 5.11 (s, 1 H, 38-H_a), 5.21 (s, 1 H, 38-H_b), 6.40 (d, $^3J_{\text{NH},13}$ = 7.7 Hz, 1 H, 13-N α -H_{Lys}), 6.44 (d, $^3J_{\text{NH},15}$ = 7.7 Hz, 1 H, 15-N-H_{Phe}), 7.11 – 7.18 (m, 5 H, 5-H, 18-H, 44-H), 7.18 – 7.22 (m, 2 H, 7-H, 20-H), 7.23 – 7.30 (m, 5 H, 6-H, 19-H, 43-H), 7.33 (d, $^4J_{41,43}$ = 1.9 Hz, 1 H, 41-H), 7.57 (d, $^3J_{\text{NH},24}$ = 8.0 Hz, 1 H, 24-N-H_{Leu}), 7.69 (d, $^3J_{\text{NH},2}$ = 7.7 Hz, 1 H, 2-N-H_{Phe}), 7.77 (m, 1 H, 9-N ϵ -H_{Lys}), 8.46 (d, $^3J_{\text{NH},29}$ = 8.1 Hz, 1 H, 29-N-H_{Leu}).

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-d₆): δ = 21.2 (q, C-32), 21.5 (q, C-27), 21.6 (t, C-11), 23.1 (q, C-32'), 23.1 (q, C-32'), 23.8 (d, C-31), 24.1 (d, C-26), 27.4 (t, C-10), 29.2 (q, C-34), 31.2 (t, C-12), 35.7 (t, C-36), 37.3 (t, C-3), 37.6 (t, C-16), 37.9 (t, C-9), 40.9 (t, C-30), 41.0 (t, C-25), 46.9 (d, C-29), 51.1 (d, C-24), 51.6 (q, C-22), 53.0 (d, C-13), 54.1 (d, C-15), 54.2 (d, C-2), 58.9 (d, C-35), 119.1 (d, C-41), 120.0 (t, C-38), 125.0 (d, C-43), 126.3 (d, C-7/C-20), 126.5 (d, C-20/C-7), 128.2 (2 d, C-6, C-19), 129.1 (2 d, C-5, C-18), 131.2

(d, C-44), 131.8 (s, C-39), 133.2 (s, C-42), 136.9 (s, C-17), 137.6 (s, C-4), 138.2 (s, C-40), 141.8 (s, C-37), 156.8 (s, C-14), 168.6 (s, C-1), 170.2 (s, C-8), 171.7 (2 s, C-28,C-33), 172.2 (s, C-23), 172.8 (s, C-21).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.85 (d, $^3J_{32,31}$ = 6.5 Hz, 3 H, 32-H), 0.88 (d, $^3J_{32',31}$ = 6.5 Hz, 3 H, 32'-H), 2.91 (s, 3 H, 34-H), 4.00 (m, 1 H, 13-H), 4.19 (m, 1 H, 2-H), 4.32 (m, 1 H, 24-H), 5.18 (m, 1 H, 38-H_b), 6.50 (d, $^3J_{\text{NH},13}$ = 7.5 Hz, 1 H, 13-N-H_{Lys}), 7.43 (m, 1 H, 9-Nε-H_{Lys}), 8.17 (d, $^3J_{32,31}$ = 7.7 Hz, 1 H, 29-N-H_{Leu}).

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-d₆): δ = 21.4 (q, C-32), 23.3 (q, C-32'), 48.1 (d, C-35), 53.4 (d, C-13), 54.8 (d, C-2), 119.3 (t, C-38).

Rotamerenverhältnis: 7:3

HRMS (ESI): berechnet für C₅₀H₆₆³⁵ClN₁₀O₈⁺ (M+H)⁺: 969.4748, gefunden: 969.4763.

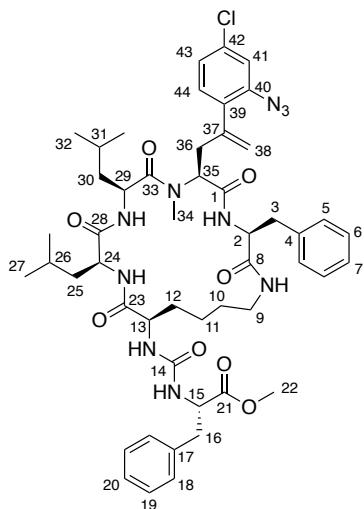
((3*S*,6*S*,9*S*,12*S*,15*R*)-6-(2-(2-Azido-4-chlorphenyl)allyl)-3-benzyl-9,12-diisobutyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-1,4,7,10,13-pentaazacyclonadecan-15-yl)carbamoyl)-L-Phenylalaninmethylester (32c)

Gemäß AAV 6 wurden 96.5 mg (102 µmol) des Cyclopeptids **30c** mit 135 µL (1.02 mmol, 10.0 Äq.) *t*-BuONO und 143 µL (1.02 mmol, 10.0 Äq.) TMSN₃ in 2 mL DMF umgesetzt. Die Reaktion wurde nach 1.5 h aufgearbeitet. Automatisierte Flash-Chromatographie (DCM/MeOH 100:0 – 97:3) lieferte 72.5 mg (74.8 µmol, 73%) des azidierten Cyclopeptids **32c** als farblosen Feststoff.

R_f = 0.30 (DCM/MeOH 95:5)

Schmelzbereich: 135 – 139 °C

$[\alpha]_D^{20} = -102$ (c = 0.1, MeOH)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.75 (d, $^3J_{32,31}$ = 6.5 Hz, 3 H, 32-H), 0.86 – 0.89 (m, 6 H, 32'-H, 27-H), 0.94 (d, $^3J_{27,26}$ = 6.5 Hz, 3 H, 27'-H), 1.08 – 1.14 (m, 2 H, 11-H_a, 30-H_a), 1.23 – 1.31 (m, 1 H, 11-H_b), 1.37 (m, 2 H, 10-H), 1.47 (m, 1 H, 25-H_a), 1.51 (s, 3 H, 34-H), 1.50 – 1.57 (m, 4 H, 12-H 25-H_b, 30-H_b), 1.71 (m, 1 H, 26-H), 1.81 (m, 1 H, 31-H), 2.59 (dd, $^2J_{36a,36b}$ = 15.2, $^3J_{36a,35}$ = 9.7 Hz, 1 H, 36-H_a), 2.79 – 2.85 (m, 2 H, 3-H_a, 9-H_a), 2.88 (m, 1 H, 16-H_a), 2.95 – 3.01 (m, 2 H, 16-H_b, 36-H_b), 3.31 (dd, $^2J_{3b,3a}$ = 13.7 Hz, $^3J_{3b,2}$ = 3.3 Hz, 1 H, 3-H_b), 3.54 (m, 1 H, 9-H_b), 3.59 (s, 3 H, 22-H), 3.88 (m, 1 H, 13-H), 4.18 (m, 1 H, 24-H), 4.38 (ddd, $^3J_{15,16a} \approx ^3J_{15,\text{NH}}$ = 8.2 Hz, $^3J_{15,16b}$ = 5.6 Hz, 1 H, 15-H), 4.44 (ddd, $^3J_{2,3a}$ = 12.4 Hz, $^3J_{2,\text{NH}}$ = 8.8 Hz, $^3J_{2,3b}$ = 3.5 Hz, 1 H, 2-H), 4.58 (m, 1 H, 29-H), 4.74 (dd, $^3J_{35,36a}$ =

9.6 Hz, $^3J_{35,36b}$ = 5.9 Hz, 1 H, 35-H), 5.15 (m, 1 H, 38-H_a), 5.33 (m, 1 H, 38-H_b), 6.40 – 6.42 (m, 2 H, 13-N α -H_{Lys}, 15-N-H_{Phe}), 6.98 (d, $^3J_{NH,24}$ = 6.6 Hz, 1 H, 24-N-H_{Leu}), 7.02 – 7.05 (m, 3 H, 5-H, 44-H), 7.11 (m, 1 H, 7-H), 7.14 – 7.17 (m, 4 H, 6-H, 18-H), 7.18 (m, 1 H, 43-H), 7.21 (m, 1 H, 20-H), 7.28 (m, 2 H, 19-H), 7.32 (d, $^4J_{41,43}$ = 2.0 Hz, 1 H, 41-H), 7.36 (m, 1 H, 9-N ε -H_{Lys}), 8.78 – 8.82 (m, 2 H, 2-N-H_{Phe}, 29-N-H_{Leu}).

^{13}C -NMR (126 MHz, DMSO-d₆): δ = 20.2 (t, C-11), 20.7 (q, C-32), 22.2 (q, C-27), 22.8 (q, C-27'), 23.4 (q, C-32'), 23.7 (d, C-26), 23.9 (d, C-31), 27.8 (q, C-34), 28.4 (t, C-10), 32.0 (t, C-12), 33.9 (t, C-36), 37.3 (t, C-3), 37.5 (t, C-16), 38.2 (t, C-9), 38.6 (t, C-30), 39.9 (t, C-25), 47.9 (d, C-29), 50.7 (d, C-24), 51.7 (q, C-22), 54.1 (d, C-15), 54.6 (d, C-13), 54.9 (d, C-2), 59.6 (d, C-35), 119.2 (d, C-41), 120.2 (t, C-38), 124.9 (d, C-43), 126.1 (d, C-7), 126.6 (d, C-20), 128.2 (d, C-6), 128.3 (d, C-19), 128.9 (d, C-5), 129.1 (d, C-18), 130.7 (d, C-44), 132.5 (s, C-39), 133.0 (s, C-40/C-42), 137.0 (s, C-17), 138.1 (s, C-40/C-42), 138.4 (s, C-4), 142.1 (s, C-37), 156.9 (s, C-14), 169.1 (s, C-1), 170.6 (s, C-8), 171.9 (s, C-33), 172.0 (s, C-23), 172.9 (s, C-21), 173.0 (s, C-28).

HRMS (ESI): berechnet für C₅₀H₆₆³⁵ClN₁₀O₈⁺ (M+H)⁺: 969.4748, gefunden: 969.4763.

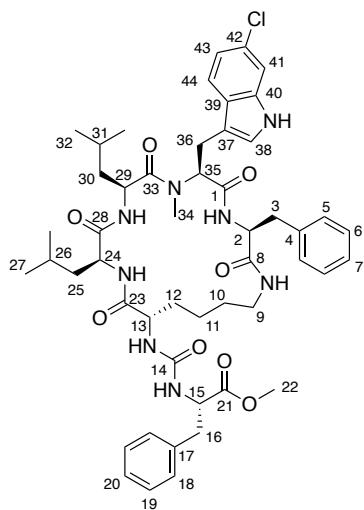
((3S,6S,9S,12S,15S)-3-Benzyl-6-((6-chlor-1H-indol-3-yl)methyl)-9,12-diisobutyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-1,4,7,10,13-pentaaazacyclononadecan-15-yl)carbamoyl)-L-Phenylalaninmethylester (33a)

33.0 mg (34.0 μ mol) des Azids **32a** wurden in 3 mL MeCN gelöst und für 7 h mit einer UV-LED (365 nm, 25% Intensität) unter Röhren im offenen Kolben belichtet. Nach Entfernen des Lösemittels wurden mittels automatisierter Flash-Chromatographie (DCM/MeOH 100:0 – 96:4) 22.5 mg (23.9 μ mol, 70%) des Indols **33a** als farbloser Feststoff erhalten.

R_f = 0.27 (DCM/MeOH 95:5)

Schmelzbereich: 190 – 194 °C

[α]_D²⁰ = -124 (c = 0.1, MeOH)



1H -NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = -0.68 (m, 1 H, 30-H_a), 0.18 (d, $^3J_{32,31}$ = 6.5 Hz, 3 H, 32-H), 0.36 (d, $^3J_{32',31}$ = 6.6 Hz, 3 H, 32-H), 0.94 (m, 1 H, 30-H_b), 0.85 (d, $^3J_{27,26}$ = 6.5 Hz, 3 H, 27-H), 0.91 (d, $^3J_{27',26}$ = 6.5 Hz, 3 H, 27'-H), 1.11 (m, 1 H, 11-H_a), 1.26 – 1.42 (m, 4 H, 10-H_a, 11-H_b, 12-H_a, 31-H), 1.44 – 1.59 (m, 4 H, 10-H_b, 12-H_b, 25-H), 1.71 (m, 1 H, 26-H), 1.91 (s, 3 H, 34-H), 2.77 – 2.85 (m, 4 H, 3-H_a, 9-H_a, 16-H_a, 36-H_a), 2.93 (dd, $^2J_{16b,16a}$ = 13.7 Hz, $^3J_{16b,15}$ = 5.5 Hz, 1 H, 16-H_b), 3.15 (m, 1 H, 36-H_b), 3.33 (m, 1 H, 3-H_b), 3.55 (m, 1 H, 9-H_b), 3.57 (s, 3 H, 22-H), 4.06 (ddd, $^3J_{13,12a} \approx ^3J_{13,NH}$ = 8.1 Hz, $^3J_{13,12b}$ = 3.5 Hz, 1 H, 13-H), 4.17 (m, 1 H, 24-H), 4.23 (m, 1 H, 29-H), 4.32 (m, 1 H, 15-H), 4.53 (ddd, $^3J_{2,3a}$ = 12.4 Hz, $^3J_{2,NH}$ = 9.3 Hz, $^3J_{2,3b}$ = 3.3 Hz, 1 H, 2-H), 4.72 (dd, $^3J_{35,36a}$ = 11.2 Hz, $^3J_{35,36b}$ = 3.3 Hz, 1 H, 35-

H), 6.32 (d, $^3J_{\text{NH},13} = 8.0$ Hz, 1 H, 13-Na-H_{Lys}), 6.43 (d, $^3J_{\text{NH},15} = 7.9$ Hz, 1 H, 15-N-H_{Phe}), 6.98 (dd, $^3J_{43,44} = 8.5$ Hz, $^4J_{43,41} = 1.9$ Hz, 1 H, 43-H), 7.00 (d, $^3J_{38,\text{NH}} = 2.6$ Hz, 1 H, 38-H), 7.07 (d, $^3J_{5,6} = 6.9$ Hz, 2 H, 5-H), 7.14 (m, 2 H, 18-H), 7.17 – 7.28 (m, 4 H, 6-H, 7-H, 20-H), 7.24 – 7.29 (m, 2 H, 19-H), 7.34 (m, 1 H, 9-Nε-H_{Lys}), 7.36 (d, $^4J_{41,43} = 1.8$ Hz, 1 H, 41-H), 7.59 (d, $^3J_{44,43} = 8.4$ Hz, 1 H, 44-H), 8.12 (d, $^3J_{\text{NH},24} = 6.7$ Hz, 1 H, 24-N-H_{Leu}), 8.57 (d, $^3J_{\text{NH},29} = 5.6$ Hz, 1 H, 29-N-H_{Leu}), 8.81 (d, $^3J_{\text{NH},2} = 9.2$ Hz, 1 H, 2-N-H_{Phe}), 11.04 (m, 1 H, N-H_{Indol}).

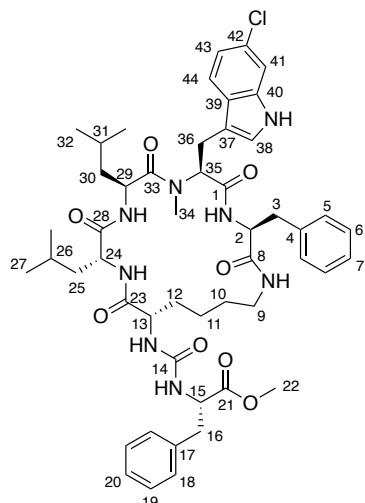
^{13}C -NMR (101 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 19.5$ (q, C-32), 21.1 (t, C-11), 21.8 (q, C-27), 22.2 (t, C-36), 22.5 (q, C-32'), 23.0 (q, C-27'), 23.1 (d, C-31), 23.8 (d, C-26), 27.6 (q, C-34), 28.2 (t, C-10), 34.6 (t, C-12), 37.1 (t, C-30), 37.6 (t, C-16), 37.8 (t, C-3), 38.5 (t, C-9), 39.9 (t, C-25), 47.0 (d, C-29), 50.6 (d, C-24), 51.6 (q, C-22), 52.0 (d, C-13), 54.1 (d, C-15), 54.7 (d, C-2), 60.7 (d, C-35), 110.0 (s, C-37), 111.0 (d, C-41), 118.8 (d, C-43), 119.8 (d, C-44), 125.1 (d, C-38), 125.8 (s, C-42), 126.0 (s, C-39), 126.1 (d, C-7), 126.6 (d, C-20), 128.3 (d, C-19), 128.9 (d, C-6), 129.1 (d, C-18), 136.3 (s, C-40), 137.0 (s, C-17), 138.4 (s, C-4), 156.4 (s, C-14), 169.5 (s, C-1), 170.8 (s, C-8), 171.5 (s, C-23), 172.3 (s, C-33), 173.0 (s, C-21), 173.4 (s, C-28).

HRMS (ESI): berechnet für C₅₀H₆₆³⁵ClN₈O₈⁺ (M+H)⁺: 941.4687, gefunden: 941.4696.

((3S,6S,9S,12R,15S)-3-Benzyl-6-((6-chlor-1H-indol-3-yl)methyl)-9,12-diisobutyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-1,4,7,10,13-pentaazacyclonadecan-15-yl)carbamoyl)-L-Phenylalaninmethylester (33b)

32.0 mg (33.0 µmol) des Azids 32b wurden in 6 mL MeCN gelöst und für 6 h mit einer UV-LED (365 nm, 25% Intensität) unter Röhren im offenen Kolben belichtet. Nach Entfernen des Lösemittels wurden mittels automatisierter Flash-Chromatographie (DCM/MeOH 100:0 – 96:4) 18.6 mg (19.8 µmol, 60%) des Indols 33b als farbloser Feststoff erhalten.

R_f = 0.13 (DCM/MeOH 95:5)



^1H -NMR (500 MHz, DMSO-d₆): $\delta = -0.41$ (m, 1 H, 30-H_a), 0.05 (d, $^3J_{32,31} = 6.5$ Hz, 3 H, 32-H), 0.39 (d, $^3J_{32',31} = 6.4$ Hz, 3 H, 32'-H), 0.77 (d, $^3J_{27,26} = 6.2$ Hz, 3 H, 27-H), 0.77 (d, $^3J_{27',26} = 6.3$ Hz, 3 H, 27'-H), 1.06 – 1.19 (m, 2 H, 30-H_b, 31-H), 1.29 (m, 2 H, 11-H), 1.34 – 1.43 (m, 1 H, 10-H_a), 1.44 – 1.55 (m, 5 H, 10-H_b, 12-H_a, 25-H, 26-H), 1.59 – 1.70 (m, 1 H, 12-H_b), 2.35 (s, 3 H, 34-H), 2.81 – 2.88 (m, 2 H, 3-H_a, 36-H_a), 2.89 – 2.97 (m, 3 H, 9-H_a, 16-H), 3.15 (dd, $^2J_{3b,3a} = 14.0$ Hz, $^3J_{3b,2} = 5.0$ Hz, 1 H, 3-H_b), 3.19 – 3.29 (m, 2 H, 9-H_b, 36-H_b), 3.58 (s, 3 H, 22-H), 4.03 – 4.17 (m, 3 H, 13-H, 24-H, 29-H), 4.38 (m, 1 H, 15-H), 4.56 (ddd, $^3J_{2,3a} \approx 3J_{2,\text{NH}} = 9.0$ Hz, $^3J_{2,3b} = 5.3$ Hz, 1 H, 2-H), 4.78 (dd, $^3J_{35,36a} = 11.0$ Hz, $^3J_{35,36b} = 3.2$ Hz, 1 H, 35-H), 6.35 (d, $^3J_{\text{NH},13} = 7.8$ Hz, 1 H, 13-Na-H_{Lys}), 6.41 (d, $^3J_{\text{NH},15} = 7.8$ Hz, 1 H, 15-N-H_{Phe}), 6.98 (dd, $^3J_{43,44} = 8.5$ Hz, $^4J_{43,41} = 1.9$ Hz, 1 H, 43-H), 7.08 (d, $^3J_{38,\text{NH}} = 2.2$ Hz, 1 H, 38-H), 7.13

– 7.16 (m, 4 H, 5-H, 18-H), 7.18 – 7.22 (m, 2 H, 7-H, 20-H), 7.23 – 7.30 (m, 4 H, 6-H, 19-H), 7.36 (d, $^4J_{41,43} = 1.8$ Hz, 1 H, 41-H), 7.52 (d, $^3J_{44,43} = 8.5$ Hz, 1 H, 44-H), 7.68 (d, $^3J_{\text{NH},24} = 7.3$ Hz, 1 H, 24-N-H_{Leu}), 7.75 (m, 1 H, 9-Nε-H_{Lys}), 7.79 (d, $^3J_{\text{NH},2} = 8.0$ Hz, 1 H, 2-N-H_{Phe}), 8.40 (d, $^3J_{\text{NH},29} = 7.8$ Hz, 1 H, 29-N-H_{Leu}), 11.06 (d, $^3J_{\text{NH},38} = 1.8$ Hz, 1 H, N-H_{Indol}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 19.5$ (q, C-32), 21.3 (t, C-11), 21.7 (q, C-27), 22.7 (q, C-32'), 22.9 (q, C-27'), 23.1 (d, C-31), 24.2 (d, C-26), 26.8 (t, C-10), 28.8 (q, C-34), 31.4 (t, C-12), 37.6 (t, C-16), 37.7 (t, C-3), 40.3 (t, C-25), 45.9 (d, C-29), 51.3 (d, C-24), 51.6 (q, C-22), 52.6 (d, C-13), 54.1 (d, C-15), 54.3 (d, C-2), 61.0 (d, C-35), 109.9 (s, C-37), 111.1 (d, C-41), 118.9 (d, C-43), 119.4 (d, C-44), 125.2 (d, C-38), 125.9 (s, C-39), 126.2 (s, C-42), 126.5 (2 d, C-7, C-20), 128.2 (2 d, C-6, C-19), 129.1 (2 d, C-5, C-18), 136.5 (s, C-40), 136.9 (s, C-17), 137.6 (s, C-4), 156.7 (s, C-14), 168.9 (s, C-1), 170.4 (s, C-8), 171.5 (s, C-28), 172.1 (s, C-23), 172.1 (s, C-33), 172.8 (s, C-21).

HRMS (ESI): berechnet für C₅₀H₆₆³⁵ClN₈O₈⁺ (M+H)⁺: 941.4687, gefunden: 941.4701.

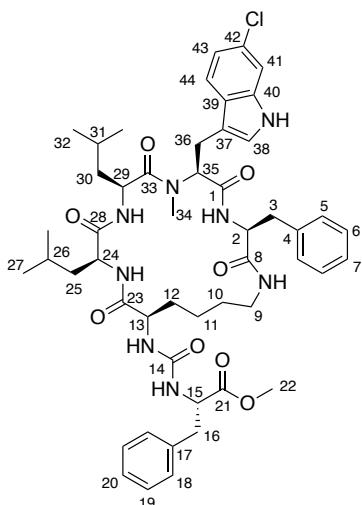
((3*S*,6*S*,9*S*,12*S*,15*R*)-3-Benzyl-6-((6-chlor-1*H*-indol-3-yl)methyl)-9,12-diisobutyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-1,4,7,10,13-pentaazacyclonadecan-15-yl)carbamoyl)-L-Phenylalaninmethylester (33c)

28.5 mg (29.4 µmol) des Azids 32c wurden in 3 mL MeCN gelöst und für 8 h mit einer UV-LED (365 nm, 25% Intensität) unter Röhren im offenen Kolben belichtet. Nach Entfernen des Lösemittels wurden mittels automatisierter Flash-Chromatographie (DCM/MeOH 100:0 – 96:4) 19.7 mg (20.9 µmol, 71%) des Indols 33c als farbloser Feststoff erhalten.

R_f = 0.12 (DCM/MeOH 95:5)

Schmelzbereich: 172 – 174 °C

[α]_D²⁰ = -175 (c = 0.1, MeOH)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d₆): $\delta = -0.62$ (m, 1 H, 30-H_a), 0.20 (d, $^3J_{32,31} = 6.6$ Hz, 3 H, 32-H), 0.36 (d, $^3J_{32,31} = 6.6$ Hz, 3 H, 32'-H), 0.83 (d, $^3J_{27,26} = 6.6$ Hz, 3 H, 27-H), 0.90 (d, $^3J_{27,26} = 6.5$ Hz, 3 H, 27'-H), 0.93 (m, 1 H, 30-H_b), 1.12 (m, 1 H, 11-H_a), 1.29 (m, 1 H, 11-H_b), 1.34 – 1.43 (m, 3 H, 10-H, 31-H), 1.45 – 1.56 (m, 4 H, 12-H, 25-H), 1.69 (m, 1 H, 26-H), 1.90 (s, 3 H, 34-H), 2.75 (dd, $^2J_{3a,3b} \approx 3J_{3a,2} = 13.2$ Hz, 1 H, 3-H_a), 2.79 – 2.90 (m, 3 H, 9-H_a, 16-H_a, 36-H_a), 2.96 (dd, $^2J_{16a,16b} = 13.7$ Hz, $^3J_{16a,15} = 5.4$ Hz, 1 H, 16-H_b), 3.13 (dd, $^2J_{36b,36a} = 15.2$ Hz, $^3J_{36b,35} = 3.0$ Hz, 1 H, 36-H_b), 3.37 (m, 1 H, 3-H_b), 3.58 (s, 3 H, 22-H), 3.60 (m, 1 H, 9-H_b), 3.83 (m, 1 H, 13-H), 4.05 (m, 1 H, 24-H), 4.24 (m, 1 H, 29-H), 4.38 (ddd, $^3J_{15,16a} \approx 3J_{15,\text{NH}} = 8.1$ Hz, $^3J_{15,16b} = 5.6$ Hz, 1 H, 15-H), 4.53 (ddd, $^3J_{2,3a} = 12.4$ Hz, $^3J_{2,\text{NH}} = 9.2$ Hz, $^3J_{2,3b} = 3.3$ Hz, 1 H, 2-H), 4.75 (dd, $^3J_{35,36a} = 11.2$ Hz, $^3J_{35,36b} = 3.6$ Hz, 1 H, 35-H), 6.38 (d, $^3J_{\text{NH},13} = 7.4$ Hz, 1 H, 13-Nα-H_{Lys}), 6.41 (d, $^3J_{\text{NH},15} = 8.2$ Hz, 1 H, 15-N-H_{Phe}), 6.93 (d, $^3J_{\text{NH},24} = 6.1$ Hz, 1 H, 24-N-

H_{Leu}), 6.95 (dd, $^3J_{43,44} = 8.5$ Hz, $^4J_{43,41} = 1.9$ Hz, 1 H, 43-H), 7.00 (d, $^3J_{38,NH} = 2.6$ Hz, 1 H, 38-H), 7.06 (m, 2 H, 5-H), 7.15 (m, 2 H, 18-H), 7.18 (m, 1 H, 7-H), 7.20 – 7.24 (m, 3 H, 6-H, 20-H), 7.28 (m, 2 H, 19-H), 7.36 (d, $^4J_{41,43} = 1.9$ Hz, 1 H, 41-H), 7.45 (dd, $^3J_{NH,9b} = 8.5$ Hz, $^3J_{NH,9a} = 2.5$ Hz, 1 H, 9-Nε-H_{Lys}), 7.56 (d, $^3J_{44,43} = 8.5$ Hz, 1 H, 44-H), 8.52 (d, $^3J_{NH,29} = 5.3$ Hz, 1 H, 29-N-H_{Leu}), 8.81 (d, $^3J_{NH,2} = 9.0$ Hz, 1 H, 2-N-H_{Phe}), 11.04 (d, $^3J_{NH,38} = 2.0$ Hz, 1 H, N-H_{Indol}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, DMSO-d₆): δ = 19.6 (q, C-32), 20.3 (t, C-11), 21.8 (q, C-27), 22.2 (t, C-36), 22.5 (q, C-32'), 23.0 (q, C-27'), 23.1 (d, C-31), 23.7 (d, C-26), 27.5 (q, C-34), 28.4 (t, C-10), 32.0 (t, C-12), 37.2 (t, C-30), 37.5 (t, C-16), 37.8 (t, C-3), 38.3 (t, C-9), 39.7 (t, C-25), 47.0 (d, C-29), 50.8 (d, C-24), 51.7 (q, C-22), 54.0 (d, C-15), 54.6 (2 d, C-2, C-13), 60.6 (d, C-35), 110.0 (s, C-37), 111.0 (d, C-44), 118.8 (d, C-43), 119.8 (d, C-41), 125.1 (d, C-38), 125.8 (s, C-42), 126.0 (d, C-7), 126.1 (s, C-39), 126.6 (d, C-20), 128.3 (2 d, C-6, C-19), 128.9 (d, C-5), 129.1 (d, C-18), 136.3 (s, C-40), 137.0 (s, C-17), 138.4 (s, C-4), 156.8 (s, C-14), 169.6 (s, C-1), 170.7 (s, C-8), 172.0 (s, C-23), 172.3 (s, C-33), 172.8 (s, C-21), 173.1 (s, C-28).

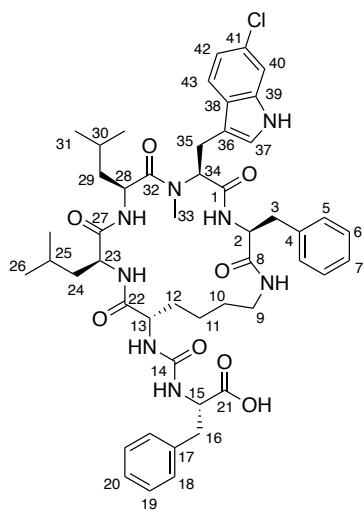
HRMS (ESI): berechnet für C₅₀H₆₆³⁵ClN₈O₈⁺ (M+H)⁺: 941.4687, gefunden: 941.4666.

((3S,6S,9S,12S,15S)-3-Benzyl-6-((6-chlor-1H-indol-3-yl)methyl)-9,12-diisobutyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-1,4,7,10,13-pentaaazacyclononadecan-15-yl)carbamoyl)-L-Phenylalanin (2a)

Gemäß AAV 7 wurden 13.1 mg (13.9 μmol) des Cyclopeptids **33a** mit 25 mg (139 μmol, 10.0 Äq.) Me₃SnOH in 1 mL 1,2-Dichlorethan umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgte nach 23.5 h. Nach automatisierter RP-Flash-Chromatographie (H₂O/MeCN 90:10 – 10:90) wurden 8.7 mg (9.4 μmol, 67%) **2a** als farbloser Feststoff erhalten.

Schmelzbereich: 211 – 216 °C

[α]_D²² = -155 (c = 0.1, MeOH)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d₆): δ = -0.65 (m, 1 H, 29-H_a), 0.19 (d, $^3J_{31,30} = 6.5$ Hz, 3 H, 31-H), 0.38 (d, $^3J_{31',30} = 6.6$ Hz, 3 H, 31'-H), 0.86 (d, $^3J_{26,25} = 6.6$ Hz, 3 H, 26-H), 0.91 (d, $^3J_{26',25} = 6.5$ Hz, 3 H, 26'-H), 0.96 (m, 1 H, 29-H_b), 1.11 (m, 1 H, 11-H_a), 1.26 – 1.33 (m, 2 H, 11-H_b, 12-H_a), 1.34 – 1.44 (m, 3 H, 10-H, 30-H), 1.45 – 1.56 (m, 3 H, 12-H_b, 24-H), 1.73 (m, 1 H, 25-H), 1.92 (s, 3 H, 33-H), 2.77 – 2.83 (m, 4 H, 3-H_a, 9-H_a, 16-H_a, 35-H_a), 2.95 (dd, $^2J_{16b,16a} = 13.5$ Hz, $^3J_{16b,15} = 5.2$ Hz, 1 H, 16-H_b), 3.15 (dd, $^2J_{35b,35a} = 14.8$ Hz, $^3J_{35b,34} = 2.7$ Hz, 1 H, 35-H_b), 3.31 (m, 1 H, 3-H_b), 3.56 (m, 1 H, 9-H_b), 4.08 (ddd, $^3J_{13,12a} \approx 3J_{13,NH} = 8.3$ Hz, $^3J_{13,12b} = 3.6$ Hz, 1 H, 13-H), 4.15 (m, 1 H, 15-H), 4.18 (m, 1 H, 23-H), 4.24 (m, 1 H, 28-H), 4.52 (ddd, $^3J_{2,3a} = 12.7$ Hz, $^3J_{2,NH} = 9.2$ Hz, $^3J_{2,3b} = 3.3$ Hz, 1 H, 2-H), 4.72 (dd, $^3J_{34,35a} =$

11.2 Hz, $^3J_{34,35b}$ = 3.4 Hz, 1 H, 34-H), 6.21 (d, $^3J_{\text{NH},15}$ = 6.9 Hz, 1 H, 15-N-H_{Phenyl}), 6.29 (d, $^3J_{\text{NH},13}$ = 8.1 Hz, 1 H, 13-Nα-H_{Lys}), 6.98 (dd, $^3J_{42,43}$ = 8.5 Hz, $^4J_{42,40}$ = 1.8 Hz, 1 H, 42-H), 7.00 (d, $^3J_{37,\text{NH}}$ = 2.3 Hz, 1 H, 37-H), 7.08 (d, $^3J_{5,6}$ = 7.0 Hz, 2 H, 5-H), 7.13 – 7.17 (m, 3 H, 7-H, 18-H), 7.18 – 7.24 (m, 5 H, 6-H, 19-H, 20-H), 7.32 (dd, $^3J_{\text{NH},9a}$ = 7.6 Hz, $^3J_{\text{NH},9b}$ = 2.9 Hz, 1 H, 9-Nε-H_{Lys}), 7.36 (d, $^4J_{40,42}$ = 1.8 Hz, 1 H, 40-H), 7.58 (d, $^3J_{43,42}$ = 8.5 Hz, 1 H, 43-H), 8.08 (d, $^3J_{\text{NH},23}$ = 6.6 Hz, 1 H, 23-N-H_{Leu}), 8.56 (d, $^3J_{\text{NH},28}$ = 5.4 Hz, 1 H, 28-N-H_{Leu}), 8.80 (d, $^3J_{\text{NH},2}$ = 9.1 Hz, 1 H, 2-N-H_{Phenyl}), 11.05 (d, $^3J_{\text{NH},37}$ = 1.8 Hz, 1 H, N-H_{Indol}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, DMSO-d₆): δ = 19.6 (q, C-31), 21.2 (t, C-11), 21.8 (q, C-26), 22.2 (t, C-35), 22.5 (q, C-31'), 23.0 (q, C-26'), 23.1 (d, C-30), 23.8 (d, C-25), 27.6 (q, C-33), 28.2 (t, C-10), 34.5 (t, C-12), 37.1 (t, C-29), 37.8 (t, C-3), 37.9 (t, C-16), 38.5 (t, C-9), 40.1 (t, C-24), 47.0 (d, C-28), 50.6 (d, C-23), 52.0 (d, C-13), 54.6 (d, C-15), 54.7 (d, C-2), 60.8 (d, C-34), 110.0 (s, C-36), 111.0 (d, C-40), 118.8 (d, C-42), 119.8 (d, C-43), 125.1 (d, C-37), 125.8 (s, C-38), 126.0 (d, C-7), 126.1 (s, C-41), 127.9 (d, C-19, C-20), 128.3 (d, C-6), 128.9 (d, C-5), 129.4 (d, C-18), 136.3 (s, C-39), 138.4 (s, C-17), 156.6 (s, C-14), 169.4 (s, C-1), 170.8 (s, C-8), 171.8 (s, C-22), 172.3 (s, C-32), 173.5 (s, C-27), 173.8 (s, C-21).

LC/MS ($\text{H}_2\text{O}+0.1\%$ HCOOH/MeCN (0.6 mL min⁻¹) 10:90 – 1:99 (10 min), 1:99 (7min)): t_R = 12.39 min; m/z (DUIS) = 928 (M+H)⁺.

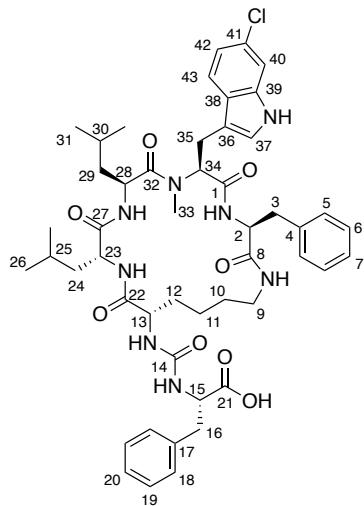
HRMS (ESI): berechnet für C₄₉H₆₄³⁵ClN₈O₈⁺ (M+H)⁺: 927.4530, gefunden: 927.4530.

((3S,6S,9S,12R,15S)-3-Benzyl-6-((6-chlor-1H-indol-3-yl)methyl)-9,12-diisobutyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-1,4,7,10,13-pentaazacyclonadecan-15-yl)carbamoyl)- L-Phenylalanin (2b)

Gemäß AAV 7 wurden 18.0 mg (19.1 μmol) **33b** mit 35 mg (191 μmol , 10.0 Äq.) Me₃SnOH in 2 mL 1,2-Dichlorehan umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgte nach 23 h. Nach automatisierter RP-Flash-Chromatographie (H₂O/MeCN 90:10 – 10:90) wurden 6.7 mg (10.7 μmol , 56%) der Säure **2b** als farbloser Feststoff erhalten.

Schmelzbereich: 157 – 160 °C (Zersetzung)

$[\alpha]_D^{22} = -42$ (c = 0.1, MeOH)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d₆): δ = -0.41 (m, 1 H, 29-H_a), 0.06 (d, $^3J_{31,30}$ = 6.5 Hz, 3 H, 31-H), 0.39 (d, $^3J_{31,30}$ = 6.4 Hz, 3 H, 31'-H), 0.76 (d, $^3J_{26,25}$ = 6.1 Hz, 3 H, 26-H), 0.78 (d, $^3J_{26,25}$ = 6.0 Hz, 3 H, 26'-H), 0.85 (m, 1 H, 11-H_a), 1.09 – 1.18 (m, 2 H, 29-H_b, 30-H), 1.28 (m, 1 H, 11-H_b), 1.37 (m, 1 H, 10-H_a), 1.44 – 1.54 (m, 5 H, 10-H_b, 12-H_a, 24-H, 25-H), 1.63 (m, 1 H, 12-H_b), 2.33 (s, 3 H, 33-H), 2.79 – 2.90 (m, 4 H, 3-H_a, 9-H_a, 16-H_a, 35-H_a), 2.95 (dd, $^2J_{16b,16a}$ = 13.5 Hz, $^3J_{16b,15}$ = 5.3 Hz, 1 H, 16-H_b), 3.16 (dd, $^2J_{3b,3a}$ = 14.0 Hz, $^3J_{3b,2}$ = 4.9 Hz, 1 H, 3-H_b), 3.22 – 3.28 (m, 2 H, 9-H_b, 35-H_b), 4.05 (ddd, $^3J_{13,12a}$ ≈ $^3J_{13,12b}$ ≈ $^3J_{13,\text{NH}}$ = 6.2 Hz, 1 H, 13-H), 4.14 – 4.20 (m, 2 H, 23-H, 28-H), 4.25 (m, 1 H, 15-H), 4.55 (ddd,

$^3J_{2,3a} \approx ^3J_{2,NH} = 8.7$ Hz, $^3J_{2,3b} = 5.2$ Hz, 1 H, 2-H), 4.75 (dd, $^3J_{34,35a} = 10.9$ Hz, $^3J_{34,35b} = 3.4$ Hz, 1 H, 34-H), 6.25 (d, $^3J_{NH,15} = 6.5$ Hz, 1 H, 15-N-H_{Phe}), 6.45 (d, $^3J_{NH,13} = 7.3$ Hz, 1 H, 13-N α -H_{Lys}), 6.99 (d, $^3J_{42,43} = 8.4$ Hz, $^4J_{42,40} = 1.8$ Hz, 1 H, 42-H), 7.08 (d, $^3J_{37,NH} = 2.2$ Hz, 1 H, 37-H), 7.14 – 7.16 (m, 4 H, 5-H, 7-H, 20-H), 7.18 – 7.23 (m, 4 H, 18-H, 19-H), 7.26 (m, 2 H, 6-H), 7.36 (d, $^4J_{40,42} = 1.8$ Hz, 1 H, 40-H), 7.52 (d, $^3J_{43,42} = 8.5$ Hz, 1 H, 43-H), 7.58 (d, $^3J_{NH,23} = 7.2$ Hz, 1 H, 23-N-H_{Leu}), 7.69 (m, 1 H, 9-N ε -H_{Lys}), 7.79 (d, $^3J_{NH,2} = 8.1$ Hz, 1 H, 2-N-H_{Phe}), 8.40 (d, $^3J_{NH,28} = 7.8$ Hz, 1 H, 28-N-H_{Leu}), 11.09 (s, 1 H, N-H_{Indol}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 19.5$ (q, C-31), 21.3 (t, C-11), 21.6 (q, C-26'), 22.7 (q, C-31'), 23.0 (q, C-26), 23.2 (d, t, C-30, C-35), 24.2 (d, C-25), 27.0 (t, C-10), 28.8 (q, C-33), 31.4 (t, C-12), 37.6 (t, C-16), 37.7 (t, C-3), 38.0 (t, C-9), 38.8 (t, C-29), 40.4 (t, C-25), 45.9 (d, C-28), 51.1 (d, C-23), 52.8 (d, C-13), 54.2 (d, C-15), 54.4 (d, C-2), 61.0 (d, C-34), 109.9 (s, C-36), 111.1 (d, C-40), 119.0 (d, C-42), 119.4 (d, C-43), 125.2 (d, C-37), 125.9 (s, C-38), 126.0 (s, C-41), 126.1 (d, C-7/C-20), 126.2 (d, C-20/C-7), 127.9 (d, C-19), 128.2 (d, C-6), 129.0 (d, C-5), 129.3 (d, C-18), 136.4 (s, C-39), 137.7 (2 s, C-4, C-17), 156.8 (s, C-14), 168.9 (s, C-1), 170.4 (s, C-8), 171.6 (s, C-27), 172.1 (s, C-32), 172.2 (s, C-22), 173.6 (s, C-21).

LC/MS ($\text{H}_2\text{O} + 0.1\%$ HCOOH/MeCN (0.6 mL min⁻¹) 10:90 – 1:99 (10 min), 1:99 (7min)): $t_R = 12.74$ min; m/z (DUIS) = 928 (M+H)⁺, 951 (M+Na)⁺

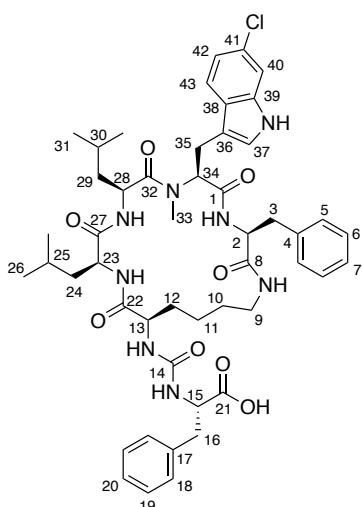
HRMS (ESI): berechnet für C₄₉H₆₄³⁵ClN₈O₈⁺ (M+H)⁺: 927.4530, gefunden: 927.4532.

((3S,6S,9S,12S,15R)-3-Benzyl-6-((6-chlor-1H-indol-3-yl)methyl)-9,12-diisobutyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-1,4,7,10,13-pentaazacyclonadecan-15-yl)carbamoyl)-L-Phenylalanin (Keramamid L, 2c)

Gemäß AAV 7 wurden 17.9 mg (19.0 μmol) **33c** mit 34.4 mg (190 μmol) Me₃SnOH in 2 mL 1,2-Dichlorethan umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgte nach 20 h. Nach automatisierter RP-Flash-Chromatographie (H₂O/MeCN 90:10 – 10:90) wurden 13.7 mg (10.7 μmol , 78%) der Säure **2c** als farbloser Feststoff erhalten.

$[\alpha]_D^{22} = -100$ (c = 0.1, MeOH)

Schmelzbereich: 180 – 183 °C (Zersetzung)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d₆): $\delta = -0.62$ (m, 1 H, 29-H_a), 0.20 (d, $^3J_{31,30} = 6.5$ Hz, 3 H, 31-H), 0.36 (d, $^3J_{31',30} = 6.6$ Hz, 3 H, 31'-H), 0.83 (d, $^3J_{26,25} = 6.5$ Hz, 3 H, 26-H), 0.89 (d, $^3J_{26',25} = 6.5$ Hz, 3 H, 26'-H), 0.91 (m, 1 H, 29-H_b), 1.11 (m, 1 H, 11-H_a), 1.29 (m, 1 H, 11-H_b), 1.34 – 1.42 (m, 3 H, 10-H, 30-H), 1.44 – 1.55 (m, 4 H, 12-H, 24-H), 1.69 (m, 1 H, 25-H), 1.90 (s, 3 H, 33-H), 2.73 (dd, $^2J_{3a,3b} \approx ^3J_{3a,2} = 13.1$ Hz, 1 H, 3-H_a), 2.80 – 2.89 (m, 3 H, 9-H_a, 16-H_a, 35-H_a), 2.98 (dd, $^2J_{16b,16a} = 13.4$ Hz, $^3J_{16b,15} = 4.8$ Hz, 1 H, 16-H_b), 3.13 (m, 1 H, 35-H_b), 3.37 (m, 1 H, 3-H_b), 3.60 (m, 1 H, 9-H_b), 3.87 (m, 1 H, 13-

H), 4.04 (m, 1 H, 23-H), 4.23 (m, 1 H, 28-H), 4.26 (m, 1 H, 15-H), 4.52 (ddd, $^3J_{2,3a} = 12.2$ Hz, $^3J_{2,NH} = 9.4$ Hz, $^3J_{2,3b} = 3.2$ Hz, 1 H, 2-H), 4.74 (dd, $^3J_{34,35a} = 10.9$, $^3J_{34,35b} = 3.4$ Hz, 1 H, 34-H), 6.22 (d, $^3J_{NH,15} = 8.0$ Hz, 1 H, 15-N-H_{Phen}), 6.43 (d, $^3J_{NH,13} = 7.0$ Hz, 1 H, 13-Na-H_{Lys}), 6.94 (d, $^3J_{NH,23} = 5.1$ Hz, 1 H, 23-N-H), 6.97 – 7.01 (m, 2 H, 37-H, 42-H), 7.06 (d, $^3J_{5,6} = 6.9$ Hz, 2 H, 5-H), 7.14 – 7.19 (m, 3 H, 7-H, 18-H), 7.19 – 7.23 (m, 3 H, 6-H, 20-H), 7.27 (m, 2 H, 19-H), 7.36 (s, 1 H, 40-H), 7.43 (m, 1 H, 9-Ne-H_{Lys}), 7.58 (d, $^3J_{43,42} = 8.4$ Hz, 1 H, 43-H), 8.52 (d, $^3J_{NH,28} = 4.4$ Hz, 1 H, 28-N-H), 8.81 (d, $^3J_{NH,2} = 8.7$ Hz, 1 H, 2-N-H), 11.06 (s, 1 H, N-H_{Indol}), 12.67 (bs, 1 H, COO-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 19.6$ (q, C-31), 20.3 (t, C-11), 21.9 (q, C-26), 22.2 (t, C-35), 22.5 (q, C-31'), 22.9 (q, C-26'), 23.1 (d, C-30), 23.8 (d, C-25), 27.5 (q, C-33), 28.4 (t, C-10), 32.1 (t, C-12), 37.2 (t, C-29), 37.7 (t, C-16), 37.8 (t, C-3), 38.3 (t, C-9), 39.9 (t, C-24), 47.0 (d, C-28), 50.9 (d, C-23), 54.0 (d, C-15), 54.5 (d, C-13), 54.6 (d, C-2), 60.6 (d, C-34), 110.0 (s, C-36), 111.0 (d, C-40), 118.8 (d, C-42), 119.8 (d, C-43), 125.1 (d, C-37), 125.8 (s, C-41), 126.0 (d, C-7), 126.1 (s, C-38), 126.3 (d, C-20), 128.1 (d, C-19), 128.3 (d, C-6), 128.9 (d, C-5), 129.3 (d, C-18), 136.3 (s, C-39), 137.6 (s, C-17), 138.4 (s, C-4), 156.9 (s, C-14), 169.6 (s, C-1), 170.7 (s, C-8), 172.1 (s, C-22), 172.3 (s, C-32), 173.1 (s, C-27), 173.7 (s, C-21).

LC/MS ($\text{H}_2\text{O} + 0.1\%$ HCOOH/MeCN (0.6 mL min⁻¹) 10:90 – 1:99 (10 min), 1:99 (7min)): $t_R = 12.19$ min; m/z (DUIS) = 929 (M+H)⁺, 951 (M+Na)⁺.

HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{49}\text{H}_{64}^{35}\text{ClN}_8\text{O}_8^+$ (M+H)⁺: 927.4530, gefunden: 927.4543.

5.4.3. Synthese von Keramamid A

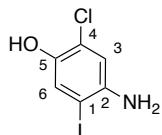
4-Amino-2-chlor-5-iodphenol (37)

Zu einer Suspension von 749 mg (4.32 mmol, 1.1 Äq.) Sulfanilsäure in 8 mL 1 M HCl (aq.) wurde bei 0 °C eine Lösung von 325 mg (4.72 mmol, 1.2 Äq.) NaNO₂ in 1 mL H₂O getropft und die Suspension für 30 min bei 0 °C gerührt.

In einem zweiten Kolben wurden 1.00 g (3.93 mmol) 2-Chlor-5-Iodphenol sowie 778 mg (11.9 mmol, 3.0 Äq.) KOH in 15 mL H₂O gelöst. Zu dieser Lösung wurde bei 0 °C die diazotierte Sulfanilsäure getropft, was zu einer tiefroten Färbung führte. Nach 1 h bei 0 °C wurden 2.42 g (11.8 mmol, 3.0 Äq.) Natriumdithionit in einer Portion zugegeben, was zur Bildung einer bräunlichen Suspension führte. Dieses Gemisch wurde für 1.5 h auf 40 °C erhitzt. Anschließend wurde mit 1 M NH₄Cl verdünnt und dreimal mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und vom Lösemittel befreit. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 8:2) lieferte 838 mg (3.11 mmol, 79%) des Anilins 37 als braunen Feststoff.

$R_f = 0.22$ (PE/EtOAc 8:2)

Schmelzbereich: 155 – 156 °C



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 4.76$ (bs, 2 H, NH₂), 6.77 (s, 1 H, 3-H), 7.16 (s, 1 H, 6-H), 9.35 (s, 1 H, OH).

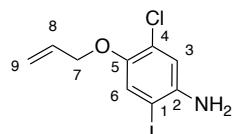
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 81.4$ (s, C-1), 114.7 (d, C-3), 120.7 (s, C-4), 125.5 (d, C-6), 142.2 (s, C-2), 144.5 (s, C-5).

HRMS (CI): berechnet für $\text{C}_6\text{H}_5^{35}\text{Cl}^{127}\text{INO}^+$ (M⁺): 268.9099, gefunden: 268.9109.

5-Chlor-2-iod-4-(allyloxy)anilin (38)

100 mg (0.371 mmol) 4-Amino-2-chlor-5-iodphenol **37** wurden unter N₂-Atmosphäre in 4 mL DMF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es wurden 18 mg (0.445 mmol, 1.2 Äq.) NaH (60% Dispersion in Mineralöl) zugegeben und für 10 min bei 0 °C gerührt. Anschließend wurden 38.5 µL (0.445 mmol, 1.2 Äq.) Allylbromid zugegeben und das Gemisch über 16 h auf RT erwärmt. Nachdem vollständiger Umsatz mittels DC-Kontrolle festgestellt wurde, wurde mit H₂O hydrolysiert und die wässrige Phase dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden anschließend mit H₂O und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und vom Lösemittel befreit. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (PE/EtOAc 95:5), wodurch 98 mg (0.317 mmol, 85%) **38** als gelbes Öl erhalten wurden.

R_f = 0.24 (PE/EtOAc 9:1)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.81 (bs, 2 H, NH₂), 4.49 (dt, ³J_{7,8} = 5.3 Hz, ⁴J_{7,9} = 1.5 Hz, 2 H, 7-H), 5.29 (ddt, ³J_{9a,8} = 10.5 Hz, ²J_{9a,9b} ≈ ⁴J_{9a,7} = 1.4 Hz, 1 H, 9-H_a), 5.42 (ddt, ³J_{9b,8} = 17.2 Hz, ²J_{9b,9a} ≈ ⁴J_{9b,7} = 1.6 Hz, 1 H, 9-H_b), 6.04 (ddt, ³J_{8,9b} = 17.2 Hz, ³J_{8,9a} = 10.5 Hz, ³J_{8,7} = 5.3 Hz, 1 H, 8-H), 6.80 (s, 1 H, 3-H), 7.21 (s, 1 H, 6-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 71.2 (t, C-7), 80.8 (s, C-1), 115.8 (d, C-3), 118.0 (t, C-9), 124.8 (s, C-4), 125.2 (d, C-6), 132.7 (d, C-8), 141.9 (s, C-2), 147.1 (s, C-5).

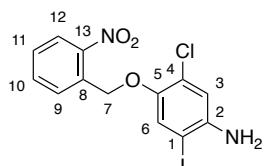
HRMS (CI): berechnet für C₉H₉³⁵Cl¹²⁷INO⁺ (M)⁺: 308.9412, gefunden: 308.9419.

5-Chlor-2-iod-4-((2-nitrobenzyl)oxy)anilin (39)

50 mg (0.186 mmol) 4-Amino-2-chlor-5-iodphenol **37** wurden unter N₂-Atmosphäre in 2 mL DMF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es wurden 11 mg (0.278 mmol, 1.5 Äq.) NaH (60% Dispersion in Mineralöl) zugegeben und für 10 min bei 0 °C gerührt. Anschließend wurden 48 mg (0.278 mmol, 1.5 Äq.) 2-Nitrobenzylchlorid zugegeben und das Gemisch über 18 h auf RT erwärmt. Nachdem vollständiger Umsatz mittels DC-Kontrolle festgestellt wurde, wurde mit ges. NaHCO₃-Lösung hydrolysiert und die wässrige Phase zweimal mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden anschließend mit H₂O und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und vom Lösemittel befreit. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (PE/EtOAc 9:1), wodurch 73 mg (0.180 mmol, 97%) **39** als gelber Feststoff erhalten wurden.

R_f = 0.27 (PE/EtOAc 8:2)

Schmelzbereich: 116 – 118 °C



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.89 (bs, 2 H, NH₂), 5.42 (s, 2 H, 7-H), 6.84 (s, 1 H, 3-H), 7.30 (s, 1 H, 6-H), 7.51 (m, 1 H, 11-H), 7.73 (ddd, ³J_{10,9} ≈ ³J_{10,11} = 7.6 Hz, ⁴J_{10,12} = 1.3 Hz, 1 H, 10-H), 8.06 (m, 1 H, 9-H), 8.18 (dd, ³J_{12,11} = 8.2 Hz, ⁴J_{12,10} = 1.2 Hz, 1 H, 12-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 68.8 (t, C-7), 80.8 (s, C-1), 110.0 (d, C-3), 115.8 (s, C-4), 124.9 (d, C-12), 124.9 (d, C-6), 125.1 (d, C-11), 128.4 (d, C-9), 128.5 (s, C-8), 133.5 (d, C-10), 134.2 (s, C-2), 142.4 (s, C-13), 146.6 (s, C-5).

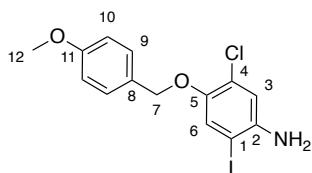
HRMS (CI): berechnet für C₁₃H₁₀³⁵Cl¹²⁷IN₂O₃⁺ (M⁺): 403.9419, gefunden: 403.9444.

5-Chlor-2-iod-4-((4-methoxybenzyl)oxy)anilin (40)

100 mg (0.371 mmol) 4-Amino-2-chlor-5-iodphenol **37** wurden unter N₂-Atmosphäre in 2 mL DMF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es wurden 18 mg (0.445 mmol, 1.2 Äq.) NaH (60% Dispersion in Mineralöl) zugegeben und für 10 min bei 0 °C gerührt. Anschließend wurden 52.8 μL (0.390 mmol, 1.05 Äq.) 4-Methoxybenzylchlorid zugegeben und das Gemisch über 16 h auf RT erwärmt. Nachdem vollständiger Umsatz mittels DC-Kontrolle festgestellt wurde, wurde mit H₂O hydrolysiert und die wässrige Phase dreimal mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden anschließend mit H₂O und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und vom Lösemittel befreit. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (PE/EtOAc 9:1), wodurch 119 mg (0.305 mmol, 82%) **40** als gelblicher Feststoff erhalten wurden.

R_f = 0.29 (PE/EtOAc 8:2)

Schmelzbereich: 70 – 72 °C



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.64 – 4.01 (m, 5 H, 12-H, NH₂), 4.94 (s, 2 H, 7-H), 6.80 (s, 1 H, 3-H), 6.91 (m, 2 H, 10-H), 7.26 (s, 1 H, 6-H), 7.36 (m, 2 H, 9-H).

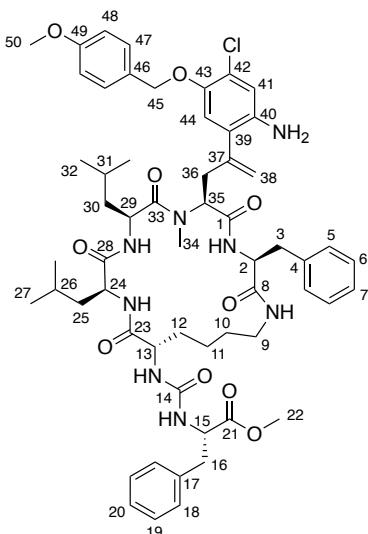
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 55.3 (q, C-12), 72.4 (t, C-7), 80.8 (s, C-1), 113.9 (d, C-10), 115.7 (d, C-3), 125.2 (s, C-4), 126.0 (d, C-6), 128.5 (s, C-8), 129.2 (d, C-9), 142.0 (s, C-2), 147.3 (s, C-5), 159.5 (s, C-11).

HRMS (CI): berechnet für C₁₄H₁₃³⁵Cl¹²⁷INO₂⁺ (M⁺): 388.9674, gefunden: 388.9680.

((3S,6S,9S,12S,15S)-6-(2-(2-Amino-4-chlor-5-((4-methoxybenzyl)oxy)phenyl)allyl)-3-benzyl-9,12-diisobutyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-1,4,7,10,13-pentaazacyclononadecan-15-yl)carbamoyl)-L-Phenylalaninmethylester (41)

Gemäß AAV5 wurden 88.0 mg (79.5 μmol) stannyliertes Peptid **29a** mit 34 mg (87.4 μmol, 1.1 Äq.) Iodanilin **40**, 30 mg (159 μmol, 2.0 Äq.) CuTC, 73 mg (159 μmol, 2.0 Äq.) Ph₂PO₂NBu₄ sowie 4.6 mg (4.0 μmol, 5 mol-%) Pd(PPh₃)₄ in 2 mL DMF umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 1 h. Säulenchromatographische Reinigung (SiO₂/K₂CO₃ 9:1 w/w, DCM/MeOH 97:3) lieferte 74.3 mg (Reinheit 97%, 66.9 μmol, 84%) des Kupplungsprodukts **41** als bräunlichen Feststoff.

R_f = 0.22 (DCM/MeOH 95:5)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.73 (d, $^3J_{32,31}$ = 6.5 Hz, 3 H, 32-H), 0.88 (d, $^3J_{32',31}$ = 6.6 Hz, 3 H, 32'-H), 0.88 (d, $^3J_{27,26}$ = 6.6 Hz, 3 H, 27-H), 0.94 (d, $^3J_{27',26}$ = 6.5 Hz, 3 H, 27'-H), 1.07 – 1.19 (m, 2 H, 11-H_a, 30-H_a), 1.27 – 1.37 (m, 3 H, 10-H_a, 11-H_b, 12-H_a), 1.38 – 1.47 (m, 1 H, 10-H_b), 1.48 – 1.53 (m, 2 H, 25-H), 1.54 – 1.64 (m, 2 H, 12-H_b, 30-H_b), 1.60 (s, 3 H, 34-H), 1.70 – 1.77 (m, 2 H, 26-H, 31-H), 2.46 (dd, $^2J_{36a,36b}$ = 15.2 Hz, $^3J_{36a,35}$ = 8.0 Hz, 1 H, 36-H_a), 2.79 (m, 1 H, 9-H_a), 2.83 (dd, $^2J_{16a,16b}$ = 13.7 Hz, $^3J_{16a,15}$ = 8.1 Hz, 1 H, 16-H_a), 2.88 (m, 1 H, 3-H_a), 2.91 – 2.98 (m, 2 H, 16-H_b, 36-H_b), 3.26 (dd, $^2J_{3b,3a}$ = 13.8 Hz, $^3J_{3b,2}$ = 3.2 Hz, 1 H, 3-H_b), 3.50 (m, 1 H, 9-H_b), 3.58 (s, 3 H, 22-H), 3.75 (s, 3 H, 50-H), 4.10 (ddd, $^3J_{13,12a} \approx ^3J_{13,NH} = 8.3$ Hz, $^3J_{13,12b} = 3.8$ Hz, 1 H, 13-H), 4.29 (m, 1 H, 24-H), 4.34 (ddd, $^3J_{15,16a} \approx ^3J_{15,NH} = 8.1$ Hz, $^3J_{15,16b} = 5.6$ Hz, 1 H, 15-H), 4.45 (ddd, $^3J_{2,3a} = 12.4$ Hz, $^3J_{2,NH} = 8.9$ Hz, $^3J_{2,3b} = 3.6$ Hz, 1 H, 2-H), 4.61 (m, 1 H, 29-H), 4.67 (bs, 2 H, Ar-NH₂), 4.74 (t, $^3J_{35,36} = 7.6$ Hz, 1 H, 35-H), 4.83 (s, 2 H, 45-H), 5.04 (s, 1 H, 38-H_a), 5.34 (s, 1 H, 38-H_b), 6.35 (d, $^3J_{NH,13} = 8.1$ Hz, 1 H, 13-Na-H_{Lys}), 6.45 (d, $^3J_{NH,15} = 7.9$ Hz, 1 H, 15-N-H_{Phe}), 6.54 (s, 1 H, 44-H), 6.68 (s, 1 H, 41-H), 6.93 (m, 2 H, 48-H), 7.05 (m, 2 H, 5-H), 7.12 (m, 1 H, 7-H), 7.15 – 7.18 (m, 4 H, 6-H, 18-H), 7.19 – 7.23 (m, 2 H, 20-H), 7.24 – 7.30 (m, 3 H, 19-H, 9-Nε-H_{Lys}), 7.32 (m, 2 H, 47-H), 8.19 (d, $^3J_{NH,24} = 6.8$ Hz, 1 H, 24-N-H_{Leu}), 8.85 – 8.87 (m, 2 H, 2-N-H_{Phe}, 29-N-H_{Leu}).

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-d₆): δ = 20.8 (q, C-32), 21.0 (t, C-11), 22.0 (q, C-27), 22.8 (q, C-27'), 23.3 (q, C-32'), 23.8 (d, C-26/C-31), 23.9 (d, C-26/C-31), 27.7 (q, C-34), 28.2 (t, C-10), 33.3 (t, C-36), 34.5 (t, C-12), 37.4 (t, C-3), 37.6 (t, C-16), 38.3 (t, C-9), 38.9 (t, C-30), 39.7 (t, C-25), 47.7 (d, C-29), 50.6 (d, C-24), 51.6 (q, C-22), 52.0 (d, C-13), 54.1 (d, C-15), 54.9 (d, C-2), 55.1 (q, C-50), 59.1 (d, C-35), 70.9 (t, C-45), 113.7 (d, C-48), 115.8 (d, C-41), 115.9 (d, C-44), 118.2 (t, C-38), 121.6 (s, C-42), 126.1 (s, d, C-7, C-39), 126.5 (d, C-20), 128.2 (2 d, C-6, C-19), 128.9 (d, C-5), 128.9 (s, C-46), 129.1 (d, C-18), 129.3 (d, C-47), 137.0 (s, C-17), 138.3 (s, C-4), 140.1 (s, C-40), 144.0 (s, C-37), 144.5 (s, C-43), 156.4 (s, C-14), 159.0 (s, C-49), 169.1 (s, C-1), 170.7 (s, C-8), 171.6 (s, C-23), 171.7 (s, C-33), 173.0 (s, C-21), 173.3 (s, C-28).

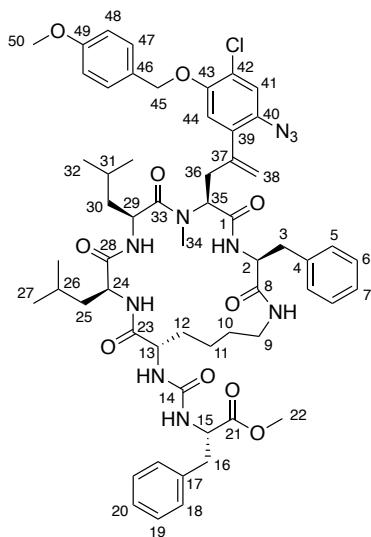
HRMS (ESI): berechnet für C₅₈H₇₆³⁵ClN₈O₁₀⁺ (M+H)⁺: 1079.5367, gefunden: 1079.5387.

((3S,6S,9S,12S,15S)-6-(2-(2-Azido-4-chlor-5-((4-methoxybenzyl)oxy)phenyl)allyl)-3-benzyl-9,12-diisobutyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-1,4,7,10,13-pentaazacyclononadecan-15-yl)carbamoyl)-L-Phenylalaninmethylester (42)

Gemäß AAV 6 wurden 57.5 mg (51.7 μmol) **41** mit 34.1 μL (258 μmol, 5.0 Äq.) t-BuONO und 36.0 μL (258 μmol, 5.0 Äq.) TMSN₃ in 1 mL DMF umgesetzt. Die Reaktion wurde nach 2.5 h aufgearbeitet. Säulenchromatographische Aufreinigung (DCM/MeOH 97.5:2.5) lieferte 48.9 mg (44.2 μmol, 86%) des azidierten Cyclopeptids **42** als farblosen Feststoff.

R_f = 0.24 (DCM/MeOH 95:5)

Schmelzbereich: 160 °C (Zersetzung)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.73 (d, $^3J_{32,31}$ = 6.5 Hz, 3 H, 32-H), 0.86 (d, $^3J_{32',31}$ = 6.7 Hz, 3 H, 32'-H), 0.88 (d, $^3J_{27,26}$ = 6.7 Hz, 3 H, 27-H), 0.94 (d, $^3J_{27',26}$ = 6.5 Hz, 3 H, 27'-H), 1.05 – 1.13 (m, 2 H, 11-H_a, 30-H_a), 1.25 – 1.38 (m, 3 H, 10-H_a, 11-H_b, 12-H_a), 1.42 (m, 1 H, 10-H_b), 1.49 – 1.55 (m, 3 H, 12-H_b, 25-H), 1.53 (s, 3 H, 34-H), 1.60 (m, 1 H, 30-H_b), 1.72 (m, 1 H, 26-H), 1.81 (m, 1 H, 31-H), 2.63 (dd, $^2J_{36a,36b}$ = 14.7 Hz, $^3J_{36a,35}$ = 9.7 Hz, 1 H, 36-H_a), 2.77 – 2.84 (m, 2 H, 9-H_a, 16-H_a), 2.87 (m, 1 H, 3-H_a), 2.94 (dd, $^2J_{16b,16a}$ = 13.7 Hz, $^3J_{16b,15}$ = 5.5 Hz, 1 H, 16-H_b), 3.02 (dd, $^2J_{36b,36a}$ = 15.0 Hz, $^3J_{36b,35}$ = 5.0 Hz, 1 H, 36-H_b), 3.26 (dd, $^2J_{3b,3a}$ = 13.8 Hz, $^3J_{3b,2}$ = 3.2 Hz, 1 H, 3-H_b), 3.48 (m, 1 H, 9-H_b), 3.58 (s, 3 H, 22-H), 3.76 (s, 3 H, 50-H), 4.08 (ddd, $^3J_{13,12a} \approx ^3J_{13,NH}$ = 8.3 Hz, $^3J_{13,12b}$ = 3.8 Hz, 1 H, 13-H), 4.29 (m, 1 H, 24-H), 4.33 (ddd, $^3J_{15,16a} \approx ^3J_{15,NH}$ = 8.0 Hz, $^3J_{15,16b}$ = 5.6 Hz, 1 H, 15-H), 4.44 (ddd, $^3J_{2,3a}$ = 12.5 Hz, $^3J_{2,NH}$ = 8.9 Hz, $^3J_{2,3b}$ = 3.6 Hz, 1 H, 2-H), 4.58 (m, 1 H, 29-H), 4.71 (dd, $^3J_{35,36a}$ = 9.8 Hz, $^3J_{35,36b}$ = 5.8 Hz, 1 H, 35-H), 5.01 (m, 2 H, 45-H), 5.14 (s, 1 H, 38-H_a), 5.36 (s, 1 H, 38-H_b), 6.36 (d, $^3J_{NH,13}$ = 8.0 Hz, 1 H, 13-N α -H_{Lys}), 6.43 (d, $^3J_{NH,15}$ = 7.9 Hz, 1 H, 15-N-H_{Phe}), 6.81 (s, 1 H, 44-H), 6.96 (m, 2 H, 48-H), 7.04 (m, 2 H, 5-H), 7.11 (m, 1 H, 7-H), 7.14 – 7.18 (m, 4 H, 6-H, 18-H), 7.20 – 7.24 (m, 2 H, 20-H, 9-N ε -H_{Lys}), 7.28 (m, 2 H, 19-H), 7.32 (s, 1 H, 41-H), 7.35 (m, 2 H, 47-H), 8.19 (d, $^3J_{NH,24}$ = 6.8 Hz, 1 H, 24-N-H_{Leu}), 8.77 (d, $^3J_{NH,2}$ = 8.9 Hz, 1 H, 2-N-H_{Phe}), 8.89 (d, $^3J_{NH,29}$ = 5.7 Hz, 1 H, 29-N-H_{Leu}).

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-d₆): δ = 20.5 (q, C-32), 21.2 (t, C-11), 22.0 (q, C-27), 22.8 (q, C-27'), 23.5 (q, C-32'), 23.8 (2 d, C-26, C-31), 27.9 (q, C-34), 28.1 (t, C-10), 34.1 (t, C-36), 34.5 (t, C-12), 37.3 (t, C-3), 37.6 (t, C-16), 38.3 (t, C-9), 38.6 (t, C-30), 39.7 (t, C-25), 47.8 (d, C-29), 50.6 (d, C-24), 51.6 (q, C-22), 52.0 (d, C-13), 54.1 (d, C-15), 55.0 (d, C-2), 55.1 (q, C-50), 60.0 (d, C-35), 70.3 (t, C-45), 113.9 (d, C-48), 115.0 (d, C-44), 120.4 (t, C-38), 120.6 (d, C-41), 121.5 (s, C-42), 126.1 (d, C-7), 126.5 (d, C-20), 128.0 (s, C-46), 128.2 (2 d, C-6, C-19), 128.8 (d, C-5), 129.1 (d, C-18), 129.4 (d, C-47), 129.5 (s, C-40), 133.4 (s, C-39), 137.0 (s, C-17), 138.3 (s, C-4), 142.5 (s, C-37), 150.6 (s, C-43), 156.4 (s, C-14), 159.2 (s, C-49), 168.9 (s, C-1), 170.7 (s, C-8), 171.6 (s, C-23), 172.0 (s, C-33), 173.0 (s, C-21), 173.4 (s, C-28).

HRMS (ESI): berechnet für C₅₈H₇₄³⁵ClN₁₀O₁₀⁺ (M+H)⁺: 1105.5272, gefunden: 1105.5292.

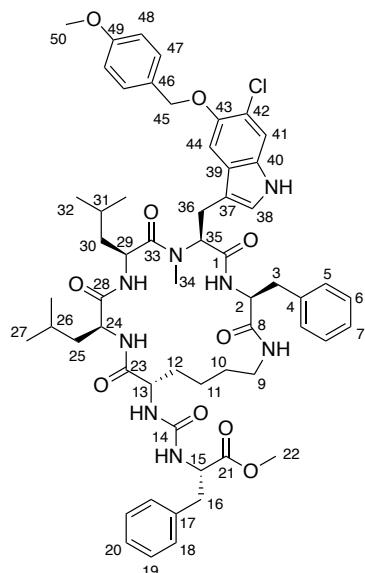
((3S,6S,9S,12S,15S)-3-Benzyl-6-((6-chlor-5-((4-methoxybenzyl)oxy)-1H-indol-3-yl)methyl)-9,12-diisobutyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-1,4,7,10,13-pentaazacyclonadecan-15-yl)carbamoyl)-L-Phenylalaninmethylester (43)

34.7 mg (31.4 µmol) **42** wurden in 6.3 mL MeCN gelöst und für 5.25 h mit einer UV-LED (365 nm, 25% Intensität) unter Rühren im offenen Kolben belichtet. Nach Entfernen des Lösemittels wurden mittels Flash-Chromatographie (DCM/MeOH 97:3, 96:4) 23.5 mg (21.8 µmol, 69%) des Tryptophanderivats **43** als gelber Feststoff erhalten.

R_f = 0.27 (DCM/MeOH 95:5)

Schmelzbereich: 182 – 184 °C

$[\alpha]_D^{20} = -163$ (c = 0.1, MeOH)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = -0.60 (μ , 1 H, 30-H_a), 0.24 (d, $^3J_{32,31}$ = 6.5 Hz, 3 H, 32-H), 0.38 (d, $^3J_{32,31}$ = 6.5 Hz, 3 H, 32'-H), 0.86 (d, $^3J_{27,26}$ = 6.5 Hz, 3 H, 27-H), 0.91 (d, $^3J_{27',26}$ = 6.5 Hz, 3 H, 27'-H), 0.97 (m, 1 H, 30-H_b), 1.13 (m, 1 H, 11-H_a), 1.27 (m, 1 H, 12-H_a), 1.31 – 1.38 (m, 2 H, 10-H_a, 11-H_b), 1.40 – 1.48 (m, 3 H, 10-H_b, 25-H_a, 31-H), 1.48 – 1.58 (m, 2 H, 12-H_b, 25-H_b), 1.71 (m, 1 H, 26-H), 1.95 (s, 3 H, 34-H), 2.76 – 2.85 (m, 4 H, 3-H_a, 9-H_a, 16-H_a, 36-H_a), 2.93 (dd, $^2J_{16b,16a}$ = 13.6 Hz, $^3J_{16b,15}$ = 5.4 Hz, 1 H, 16-H_b), 3.15 (m, 1 H, 36-H_b), 3.32 (m, 1 H, 3-H_b), 3.54 (m, 1 H, 9-H_b), 3.57 (s, 3 H, 22-H), 3.77 (s, 3 H, 50-H), 4.07 (ddd, $^3J_{13,12a} \approx ^3J_{13,NH}$ = 8.2 Hz, $^3J_{13,12b}$ = 3.6 Hz, 1 H, 13-H), 4.19 (dt, $^3J_{24,25}$ = 8.8 Hz, $^3J_{24,NH}$ = 6.4 Hz, 1 H, 24-H), 4.27 (m, 1 H, 29-H), 4.32 (ddd, $^3J_{15,16a} \approx ^3J_{15,NH}$ = 7.9 Hz, $^3J_{15,16b}$ = 5.6 Hz, 1 H, 15-H), 4.56 (ddd, $^3J_{2,3a}$ = 12.3 Hz, $^3J_{2,NH}$ = 9.5 Hz, $^3J_{2,3b}$ = 3.3 Hz, 1 H, 2-H), 4.74 (dd, $^3J_{35,36a}$ = 11.1 Hz, $^3J_{35,36b}$ = 3.1 Hz, 1 H, 35-H), 4.99 (s, 2 H, 45-H), 6.33 (d, $^3J_{NH,13}$ = 8.0 Hz, 1 H, 13-Nα-H_{Lys}), 6.42 (d, $^3J_{NH,15}$ = 7.9 Hz, 1 H, 15-N-H_{Phe}), 6.97 (d, $^3J_{48,47}$ = 8.6 Hz, 2 H, 48-H), 6.99 (d, $^3J_{38,NH}$ = 2.0 Hz, 1 H, 38-H), 7.07 (d, $^3J_{5,6}$ = 7.2 Hz, 2 H, 5-H), 7.14 (d, $^3J_{18,19}$ = 7.2 Hz, 2 H, 18-H), 7.18 (m, 1 H, 7-H), 7.19 – 7.23 (m, 3 H, 6-H, 20-H), 7.24 – 7.28 (m, 3 H, 9-Nε-H_{Lys}, 19-H), 7.38 (s, 1 H, 41-H), 7.39 (d, $^3J_{47,48}$ = 8.6 Hz, 2 H, 47-H), 7.42 (s, 1 H, 44-H), 8.13 (d, $^3J_{NH,24}$ = 6.5 Hz, 1 H, 24-N-H_{Leu}), 8.64 (d, $^3J_{NH,29}$ = 5.5 Hz, 1 H, 29-N-H_{Leu}), 8.81 (d, $^3J_{NH,2}$ = 9.2 Hz, 1 H, 2-N-H), 10.84 (d, $^3J_{NH,38}$ = 1.2 Hz, 1 H, N-H_{Indo}).

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-d₆): δ = 19.2 (q, C-32), 21.1 (t, C-11), 21.7 (q, C-27), 22.4 (t, C-36), 22.5 (q, C-32'), 23.0 (q, d, C-27', C-31), 23.8 (d, C-26), 27.6 (q, C-34), 28.0 (t, C-10), 34.4 (t, C-12), 37.0 (t, C-30), 37.6 (t, C-16), 37.8 (t, C-3), 38.4 (t, C-9), 39.8 (t, C-25), 46.9 (d, C-29), 50.7 (d, C-24), 51.6 (q, C-22), 51.9 (d, C-13), 54.1 (d, C-15), 54.7 (d, C-2), 55.1 (q, C-50), 60.8 (d, C-35), 71.1 (t, C-45), 103.6 (d, C-44), 109.8 (s, C-37), 112.2 (d, C-41), 113.8 (d, C-48), 117.3 (s, C-42), 125.4 (d, C-38), 126.1 (s,

C-39), 126.4 (d, C-7), 126.5 (d, C-20), 128.2 (d, C-6), 128.3 (d, C-19), 128.9 (d, C-5), 129.0 (d, C-18), 129.1 (d, C-47), 129.3 (s, C-46), 130.8 (s, C-40), 137.0 (s, C-17), 138.3 (s, C-4), 147.6 (s, C-43), 156.4 (s, C-14), 159.0 (s, C-49), 169.4 (s, C-1), 170.8 (s, C-8), 171.6 (s, C-23), 172.2 (s, C-33), 173.0 (s, C-21), 173.5 (s, C-28).

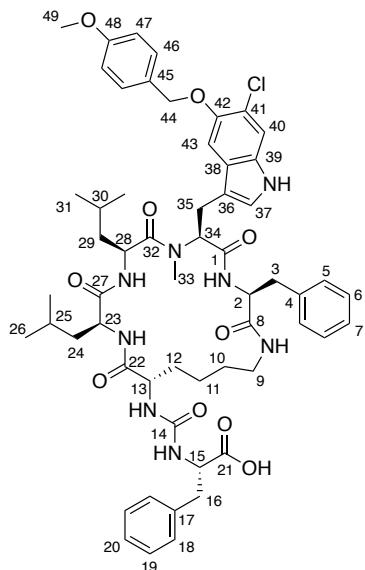
HRMS (ESI): berechnet für $C_{58}H_{74}^{35}ClN_8O_{10}^+$ ($M+H$)⁺: 1077.5211, gefunden: 1077.5228.

((3S,6S,9S,12S,15S)-3-Benzyl-6-((6-chlor-5-((4-methoxybenzyl)oxy)-1*H*-indol-3-yl)methyl)-9,12-diisobutyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-1,4,7,10,13-pentaazacyclonadecan-15-yl)carbamoyl-L-Phenylalanin (44)

Gemäß AAV 7 wurden 18.9 mg (17.5 μ mol) **43** mit 32 mg (0.175 mmol, 10.0 Äq.) Me_3SnOH in 2 mL 1,2-Dichlorethan für 41 h auf 80 °C erhitzt. Die Reinigung erfolgte mittels automatisierter RP-Flash-Chromatographie ($H_2O/MeCN$ 100:0 – 10:90) und lieferte 14.4 mg (13.5 μ mol, 77%) des Peptids **44** als gelblichen Feststoff.

Schmelzbereich: 201 – 204 °C

$[\alpha]_D^{20} = -140$ (c = 0.1, MeOH)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): $\delta = -0.60$ (m, 1 H, 29-H_a), 0.24 (d, $^3J_{31,30} = 6.5$ Hz, 3 H, 31-H), 0.38 (d, $^3J_{31,30} = 6.6$ Hz, 3 H, 31'-H), 0.86 (d, $^3J_{26,25} = 6.6$ Hz, 3 H, 26-H), 0.91 (d, $^3J_{26,25} = 6.6$ Hz, 3 H, 26'-H), 0.97 (m, 1 H, 29-H_b), 1.13 (m, 1 H, 11-H_a), 1.25 – 1.37 (m, 3 H, 10-H_a, 11-H_b, 12-H_a), 1.40 – 1.55 (m, 5 H, 10-H_b, 12-H_b, 24-H, 30-H), 1.73 (m, 1 H, 25-H), 1.94 (s, 3 H, 33-H), 2.76 – 2.84 (m, 4 H, 3-H_a, 9-H_a, 16-H_a, 35-H_a), 2.95 (dd, $^2J_{16b,16a} = 13.5$ Hz, $^3J_{16b,15} = 5.1$ Hz, 1 H, 16-H_b), 3.14 (m, 1 H, 35-H_b), 3.31 (dd, $^2J_{3b,3a} = 13.8$ Hz, $^3J_{3b,2} = 3.0$ Hz, 1 H, 3-H_b), 3.53 (m, 1 H, 9-H_b), 3.76 (s, 3 H, 49-H), 4.08 (ddd, $^3J_{13,12a} \approx ^3J_{13,NH} = 8.5$ Hz, $^3J_{13,12b} = 3.6$ Hz, 1 H, 13-H), 4.16 (m, 1 H, 15-H), 4.20 (m, 1 H, 23-H), 4.27 (m, 1 H, 28-H), 4.55 (ddd, $^3J_{2,3a} = 12.4$ Hz, $^3J_{2,NH} = 9.3$ Hz, $^3J_{2,3b} = 3.6$ Hz, 1 H, 2-H), 4.73 (dd, $^3J_{34,35a} = 11.1$ Hz, $^3J_{34,35b} = 3.4$ Hz, 1 H, 34-H), 4.99 (s, 2 H, 44-H), 6.22 (d, $^3J_{NH,15} = 6.9$ Hz, 1 H, 15-N-H_{Phe}), 6.32 (d, $^3J_{NH,13} = 7.8$ Hz, 1 H, 13-N α -H_{Lys}), 6.96 (d, $^3J_{47,46} = 8.7$ Hz, 2 H, 47-H), 6.99 (d, $^3J_{37,NH} = 2.4$ Hz, 1 H, 37-H), 7.08 (d, $^3J_{5,6} = 7.0$ Hz, 2 H, 5-H), 7.13 – 7.17 (m, 3 H, 18-H, 20-H), 7.18 – 7.25 (m, 5 H, 6-H, 7-H, 19-H), 7.27 (m, 1 H, 9-N ϵ -H_{Lys}), 7.38 (s, 1 H, 40-H), 7.39 (d, $^3J_{46,47} = 8.7$ Hz, 2 H, 46-H), 7.41 (s, 1 H, 43-H), 8.12 (d, $^3J_{NH,23} = 6.7$ Hz, 1 H, 23-N-H_{Leu}), 8.64 (d, $^3J_{NH,28} = 5.0$ Hz, 1 H, 28-N-H_{Leu}), 8.82 (d, $^3J_{NH,2} = 9.2$ Hz, 1 H, 2-N-H_{Phe}), 10.87 (d, $^3J_{NH,38} = 1.9$ Hz, 1 H, N-H_{Indol}).

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 19.3$ (q, C-31), 21.2 (t, C-11), 21.8 (q, C-26), 22.4 (t, C-35), 22.6 (q, C-31'), 23.0 (q, d, C-26', C-30), 23.8 (d, C-25), 27.6 (q, C-33), 28.1 (t, C-10), 34.4 (t, C-12), 37.1 (t,

C-29), 37.9 (t, C-3), 38.0 (t, C-16), 38.5 (t, C-9), 39.8 (t, C-24), 46.9 (d, C-28), 50.6 (d, C-23), 51.9 (d, C-13), 54.6 (d, C-15), 54.7 (d, C-2), 55.1 (q, C-49), 60.8 (d, C-34), 71.0 (t, C-44), 103.6 (d, C-43), 109.8 (s, C-36), 112.2 (d, C-40), 113.8 (d, C-47), 117.0 (s, C-41), 125.4 (d, C-37), 126.0 (d, C-20), 126.1 (d, C-7), 126.3 (s, C-38), 127.9 (d, C-19), 128.3 (d, C-6), 128.9 (d, C-5), 129.0 (s, C-45), 129.3 (2 d, C-18, C-46), 130.8 (s, C-39), 138.3 (2 s, C-4, C-17), 147.5 (s, C-42), 156.6 (s, C-14), 159.0 (s, C-48), 169.4 (s, C-1), 170.8 (s, C-8), 171.6 (s, C-22), 171.8 (s, C-32), 172.2 (s, C-21), 173.5 (s, C-27).

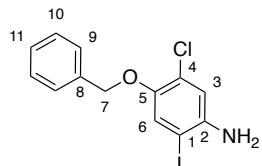
HRMS (ESI): berechnet für $C_{57}H_{72}^{35}ClN_8O_{10}^+$ ($M+H$)⁺: 1063.5054, gefunden: 1063.5067.

5-Chlor-2-iod-4-((4-benzyloxy)anilin (45)

100 mg (0.371 mmol) 4-Amino-2-chlor-5-iodphenol **37** wurden unter N₂-Atmosphäre in 2 mL DMF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es wurden 22 mg (0.557 mmol, 1.5 Äq.) NaH (60% Dispersion in Mineralöl) zugegeben und 10 min bei 0 °C gerührt. Anschließend wurden 64.1 µL (0.557 mmol, 1.5 Äq.) Benzylchlorid zugegeben und das Gemisch über 15 h auf RT erwärmt. Nachdem vollständiger Umsatz mittels DC-Kontrolle festgestellt wurde, wurde mit H₂O hydrolysiert und die wässrige Phase dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden anschließend mit H₂O und ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet über MgSO₄ und vom Lösemittel befreit. Der Rückstand wurde mittels automatisierter Flash-Chromatographie gereinigt (PE/EtOAc 100:0 – 9:1), wodurch 88 mg (0.240 mmol, 65%) eines orangefarbenen Feststoffs erhalten wurde.

R_f = 0.21 (PE/EtOAc 9:1)

Schmelzbereich: 72 – 74 °C



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.80 (bs, 2 H, NH₂), 5.02 (s, 2 H, 7-H), 6.81 (s, 1 H, 3-H), 7.26 (s, 1 H, 6-H), 7.33 (m, 1 H, 11-H), 7.39 (m, 2 H, 10-H), 7.45 (m, 2 H, 9-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 72.4 (t, C-7), 80.8 (s, C-1), 115.8 (d, C-3), 125.1 (s, C-4), 125.7 (d, C-6), 127.4 (d, C-9), 128.0 (d, C-11), 128.5 (d, C-10), 136.5 (s, C-8), 142.0 (s, C-2), 147.2 (s, C-5).

HRMS (CI): berechnet für $C_{13}H_{11}^{35}Cl^{127}INO^+$ (M^+): 358.9568, gefunden: 358.9571.

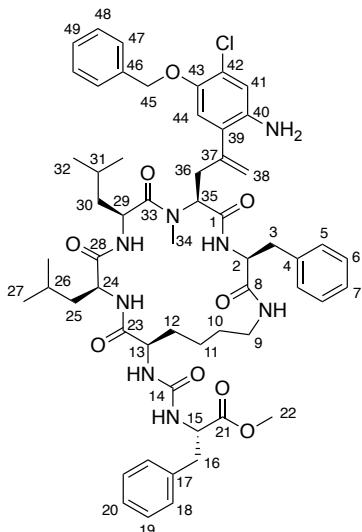
((3S,6S,9S,12S,15R)-6-(2-Amino-4-chlor-5-(benzyloxy)phenyl)allyl)-3-benzyl-9,12-diisobutyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-1,4,7,10,13-pentaazacyclononadecan-15-yl)carbamoyl)-L-Phenylalaninmethylester (46)

Gemäß AAV 5 wurden 213 mg (0.192 mmol) stannyliertes Peptid **29c** mit 69.2 mg (0.192 mmol, 1.1 Äq.) Iodaniln **45**, 73 mg (0.384 mmol, 2.0 Äq.) CuTC, 177 mg (0.384 mmol, 2.0 Äq.) Ph₂PO₂NBu₄ sowie 11 mg (9.6 µmol, 5 mol-%) Pd(PPh₃)₄ in 4 mL DMF umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 1 h. Säulenchromatographische Reinigung (SiO₂/K₂CO₃ 9:1 w/w, DCM/MeOH 98:2, 97:3) lieferte 141 mg (0.134 mmol, 70%) des Kupplungsprodukts **46** als bräunlichen Feststoff.

R_f = 0.15 (DCM/MeOH 95:5)

Schmelzbereich: 134 – 137 °C

[α]_D²⁰ = -80 (c = 0.1, MeOH)



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.76 (d, ³J_{32,31} = 6.5 Hz, 3 H, 32-H), 0.87 (d, ³J_{27,26} = 6.6 Hz, 3 H, 27-H), 0.89 (d, ³J_{32,31} = 6.6 Hz, 3 H, 32'-H), 0.93 (d, ³J_{27,26} = 6.5 Hz, 3 H, 27'-H), 1.15 (m, 1 H, 11-H_a), 1.20 – 1.30 (m, 2 H, 11-H_b, 30-H_a), 1.38 (m, 2 H, 10-H), 1.48 – 1.55 (m, 4 H, 12-H, 25-H), 1.58 (s, 3 H, 34-H), 1.60 (m, 1 H, 30-H_b), 1.68 – 1.78 (m, 2 H, 26-H, 31-H), 2.40 (dd, ²J_{36a,36b} = 15.3 Hz, ³J_{36a,35} = 7.6 Hz, 1 H, 36-H_a), 2.77 – 2.86 (m, 2 H, 3-H_a, 9-H_a), 2.87 – 2.94 (m, 2 H, 16-H_a, 36-H_b), 2.97 (dd, ²J_{16b,16a} = 13.7 Hz, ³J_{16b,15} = 5.5 Hz, 1 H, 16-H_b), 3.30 (m, 1 H, 3-H_b), 3.55 (m, 1 H, 9-H_b), 3.59 (s, 3 H, 22-H), 3.88 (m, 1 H, 13-H), 4.18 (m, 1 H, 24-H), 4.39 (ddd, ³J_{15,16a} ≈ ³J_{15,NH} = 8.0 Hz, ³J_{15,16b} = 5.8 Hz, 1 H, 15-H), 4.46 (ddd, ³J_{2,3a} = 12.4 Hz, ³J_{2,NH} = 9.1 Hz, ³J_{2,3b} = 3.2 Hz, 1 H, 2-H), 4.67 (m, 1 H, 29-H), 4.71 (s, 2 H, Ar-NH₂), 4.81 (t, ³J_{35,36} = 7.5 Hz, 1 H, 35-H), 4.93 (s, 2 H, 45-H), 5.02 (s, 1 H, 38-H_a), 5.36 (s, 1 H, 38-H_b), 6.39 (d, ³J_{NH,13} = 7.9 Hz, 1 H, 13-Na-H_{Lys}), 6.41 (d, ³J_{NH,15} = 8.4 Hz, 1 H, 15-N-H_{Phe}), 6.53 (s, 1 H, 41-H), 6.69 (s, 1 H, 44-H), 7.01 – 7.06 (m, 2 H, 5-H, 24-N-H_{Leu}), 7.10 – 7.20 (m, 5 H, 6-H, 7-H, 18-H), 7.21 (m, 1 H, 20-H), 7.27 (m, 2 H, 48-H), 7.32 (m, 1 H, 49-H), 7.35 – 7.43 (m, 5 H, 9-Nε-H_{Lys}, 19-H, 47-H), 8.82 (d, ³J_{NH,29} = 5.0 Hz, 1 H, 29-N-H_{Leu}), 8.89 (d, ³J_{NH,2} = 8.9 Hz, 1 H, 2-N-H_{Phe}).

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆): δ = 20.3 (t, C-11), 21.2 (q, C-32), 22.0 (q, C-27), 22.8 (q, C-27'), 23.3 (q, C-32'), 23.7 (d, C-26), 24.0 (d, C-31), 27.6 (q, C-34), 28.4 (t, C-10), 32.1 (t, C-12), 33.1 (t, C-36), 37.5 (2 t, C-3, C-16), 38.2 (t, C-9), 39.2 (t, C-30), 39.9 (t, C-25), 47.7 (d, C-29), 50.8 (d, C-24), 51.7 (q, C-22), 54.1 (d, C-15), 54.7 (d, C-13), 54.8 (d, C-2), 59.0 (d, C-35), 71.1 (t, C-45), 115.7 (d, C-44), 115.8 (d, C-41), 117.9 (t, C-38), 121.5 (s, C-42), 126.1 (d, C-7), 126.3 (s, C-39), 126.6 (d, C-20), 127.5 (d, C-47), 127.8 (d, C-48), 128.2 (d, C-49), 128.3 (2 d, C-6, C-19), 128.9 (d, C-5), 129.1 (d, C-18), 137.0 (s, C-17), 137.1 (s, C-46), 138.3 (s, C-4), 140.1 (s, C-40), 144.0 (s, C-37), 144.4 (s, C-43), 156.9 (s, C-14), 169.2 (s, C-1), 170.7 (s, C-8), 171.7 (s, C-33), 172.1 (s, C-23), 172.9 (s, C-21), 173.1 (s, C-28).

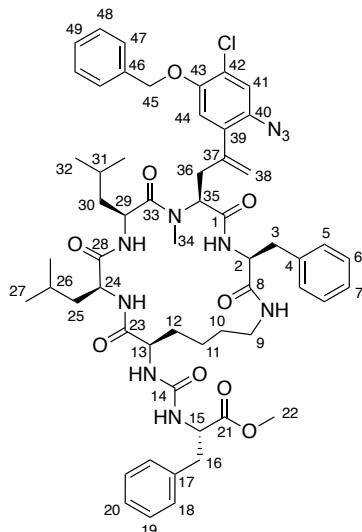
HRMS (ESI): berechnet für C₅₇H₇₄³⁵ClN₈O₉⁺ (M+H)⁺: 1049.5262, gefunden: 1049.5273.

((3S,6S,9S,12S,15R)-6-(2-Azido-4-chloro-5-(benzyloxy)phenyl)allyl)-3-benzyl-9,12-diisobutyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-1,4,7,10,13-pentaaazacyclononadecan-15-yl)carbamoyl-L-Phenylalaninmethylester (47)

Gemäß AAV 6 wurden 114 mg (0.109 mmol) **46** mit 71.7 μL (0.543 mmol, 5.0 Äq.) t-BuONO und 76.0 μL (0.543 mmol, 5.0 Äq.) TMSN₃ in 2 mL DMF umgesetzt. Die Reaktion wurde nach 2.5 h aufgearbeitet. Automatisierte Flash-Chromatographie (DCM/MeOH 100:0 – 97:3) lieferte 109 mg (96.9 μmol, 89%) des azidierten Cyclopeptids **47** als bräunlichen Feststoff.

R_f = 0.18 (DCM/MeOH 95:5)

Schmelzbereich: 122 – 125 °C



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.76 (d, ³J_{32,31} = 6.5 Hz, 3 H, 32-H), 0.86 (d, ³J_{27,26} = 6.6 Hz, 3 H, 27-H), 0.88 (d, ³J_{32,31} = 6.7 Hz, 3 H, 32'-H), 0.93 (d, ³J_{27,26} = 6.5 Hz, 3 H, 27'-H), 1.11 (m, 1 H, 11-H_a), 1.17 (m, 1 H, 30-H_a), 1.27 (m, 1 H, 11-H_b), 1.36 (m, 2 H, 10-H), 1.45 (s, 3 H, 34-H), 1.48 – 1.57 (m, 4 H, 12-H, 25-H), 1.60 (m, 1 H, 30-H_b), 1.70 (m, 1 H, 26-H), 1.83 (m, 1 H, 31-H), 2.63 (dd, ²J_{36a,36b} = 15.1 Hz, ³J_{36a,35} = 9.8 Hz, 1 H, 36-H_a), 2.79 – 2.85 (m, 2 H, 3-H_a, 9-H_a), 2.87 (dd, ²J_{16a,16b} = 13.8 Hz, ³J_{16a,15} = 8.2 Hz, 1 H, 16-H_a), 2.93 – 3.00 (m, 2 H, 16-H_b, 36-H_b), 3.31 (dd, ²J_{3b,3a} = 13.8 Hz, ³J_{3b,2} = 3.1 Hz, 1 H, 3-H_b), 3.54 (m, 1 H, 9-H_b), 3.59 (s, 3 H, 22-H), 3.87 (m, 1 H, 13-H), 4.16 (m, 1 H, 24-H), 4.38 (ddd, ³J_{15,16a} ≈ ³J_{15,NH} = 8.1 Hz, ³J_{15,16b} = 5.6 Hz, 1 H, 15-H), 4.44 (ddd, ³J_{2,3a} = 12.4 Hz, ³J_{2,NH} = 8.9 Hz, ³J_{2,3a} = 3.4 Hz, 1 H, 2-H), 4.60 (m, 1 H, 29-H), 4.75 (dd, ³J_{35,36a} = 9.7 Hz, ³J_{35,36b} = 6.0 Hz, 1 H, 35-H), 5.10 (m, 2 H, 45-H), 5.13 (s, 1 H, 38-H_a), 5.36 (s, 1 H, 38-H_b), 6.41 (d, ³J_{NH,15} = 8.1 Hz, 1 H, 15-N-H_{Phe}), 6.42 (d, ³J_{NH,13} = 6.8 Hz, 1 H, 13-Nα-H_{Lys}), 6.79 (s, 1 H, 44-H), 6.99 (d, ³J_{NH,24} = 6.5 Hz, 1 H, 24-N-H_{Leu}), 7.03 (m, 2 H, 5-H), 7.11 (m, 1 H, 7-H), 7.14 – 7.17 (m, 4 H, 6-H, 18-H), 7.22 (m, 1 H, 20-H), 7.28 (m, 2 H, 19-H), 7.32 – 7.36 (m, 2 H, 9-Nε-H_{Lys}, 49-H), 7.34 (s, 1 H, 41-H), 7.38 – 7.44 (m, 4 H, 47-H, 48-H), 8.79 (d, ³J_{NH,2} = 8.8 Hz, 1 H, 2-N-H_{Phe}), 8.86 (d, ³J_{NH,29} = 5.5 Hz, 1 H, 29-N-H_{Leu}).

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-d₆): δ = 20.2 (t, C-11), 20.7 (q, C-32), 22.1 (q, C-27), 22.8 (q, C-27'), 23.5 (q, C-32'), 23.8 (2 d, C-26, C-31), 27.8 (q, C-34), 28.4 (t, C-10), 31.9 (t, C-12), 34.1 (t, C-36), 37.3 (t, C-3), 37.5 (t, C-16), 38.2 (t, C-9), 38.8 (t, C-30), 39.9 (t, C-25), 47.9 (d, C-29), 50.8 (d, C-24), 51.7 (q, C-22), 54.1 (d, C-15), 54.5 (d, C-13), 54.9 (d, C-2), 60.0 (d, C-35), 70.3 (t, C-45), 114.9 (d, C-44), 120.3 (t, C-38), 120.6 (d, C-41), 121.5 (s, C-42), 126.1 (d, C-7), 126.6 (d, C-20), 127.4 (d, C-47), 128.1 (d, C-49), 128.2 (d, C-6), 128.3 (d, C-19), 128.5 (d, C-48), 128.8 (d, C-5), 129.1 (d, C-18), 129.6 (s, C-40), 133.5 (s, C-39), 136.2 (s, C-46), 137.0 (s, C-17), 138.4 (s, C-4), 142.6 (s, C-37), 150.5 (s, C-43), 156.9 (s, C-14), 169.1 (s, C-1), 170.7 (s, C-8), 172.0 (2 s, C-23, C-33), 172.9 (s, C-21), 173.1 (s, C-28).

HRMS (ESI): berechnet für C₅₇H₇₂³⁵ClN₁₀O₉ (M+H)⁺: 1075.5167, gefunden: 1075.5184.

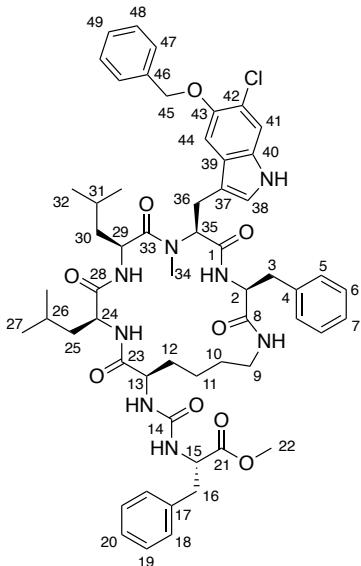
((3S,6S,9S,12S,15R)-3-Benzyl-6-((6-chlor-5-(benzyloxy)-1H-indol-3-yl)methyl)-9,12-diisobutyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-1,4,7,10,13-pentaazacyclononadecan-15-yl)carbamoyl)-L-Phenylalaninmethylester (48)

87.5 mg (81.3 μmol) des Azids 47 wurden in 8 mL MeCN gelöst und für 10 h mit einer UV-LED (365 nm, 25% Intensität) unter Röhren im offenen Kolben belichtet. Nach Entfernen des Lösemittels wurden mittels automatisierter Flash-Chromatographie (DCM/MeOH 100:0 – 96:4) 69.3 mg (66.1 μmol, 81%) des Tryptophanderivats 48 als bräunlicher Feststoff erhalten.

R_f = 0.13 (DCM/MeOH 95:5)

Schmelzbereich: 163 – 165 °C

$[\alpha]_D^{20} = -94$ (c = 0.1, MeOH)



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = -0.53 (m, 1 H, 30-H_a), 0.23 (d, ³J_{32,31} = 6.5 Hz, 3 H, 32-H), 0.40 (d, ³J_{32,31} = 6.6 Hz, 3 H, 32'-H), 0.83 (d, ³J_{27,26} = 6.5 Hz, 3 H, 27-H), 0.90 (d, ³J_{27',26} = 6.5 Hz, 3 H, 27'-H), 0.96 (m, 1 H, 30-H_b), 1.13 (m, 1 H, 11-H_a), 1.27 – 1.41 (m, 3 H, 10-H, 11-H_b), 1.42 – 1.57 (m, 5 H, 12-H, 25-H, 31-H), 1.69 (m, 1 H, 26-H), 1.94 (s, 3 H, 34-H), 2.74 (dd, ²J_{3a,3b} ≈ ³J_{3a,2} = 13.2 Hz, 1 H, 3-H_a), 2.80 – 2.90 (m, 3 H, 9-H_a, 16-H_a, 36-H_a), 2.96 (dd, ²J_{16b,16a} = 13.6 Hz, ³J_{16b,15} = 5.5 Hz, 1 H, 16-H_b), 3.14 (m, 1 H, 36-H_b), 3.37 (m, 1 H, 3-H_b), 3.59 (s, 3 H, 22-H), 3.59 (m, 1 H, 9-H_b), 3.84 (m, 1 H, 13-H), 4.06 (m, 1 H, 24-H), 4.27 (m, 1 H, 29-H), 4.39 (m, ²J_{15,16a} ≈ ³J_{15,NH} = 8.0 Hz, ³J_{15,16b} = 5.8 Hz, 1 H, 15-H), 4.56 (m, ³J_{2,3a} = 12.3 Hz, ³J_{2,NH} = 9.0 Hz, ³J_{2,3b} = 3.3 Hz, 1 H, 2-H), 4.76 (dd, ³J_{35,36a} = 11.0 Hz, ³J_{35,36b} = 3.4 Hz, 1 H, 35-H), 5.09 (s, 2 H, 45-H), 6.38 (m, 2 H, 13-Na-H_{Lys}, 15-N-H_{Phe}), 6.93 (d, ³J_{NH,24} = 6.3 Hz, 1 H, 24-N-H_{Leu}), 7.00 (d, ³J_{38,NH} = 2.3 Hz, 1 H, 38-H), 7.07 (d, ³J_{5,6} = 6.6 Hz, 2 H, 5-H), 7.15 (d, ³J_{18,19} = 7.0 Hz, 2 H, 18-H), 7.18 – 7.25 (m, 4 H, 7-H, 19-H, 20-H), 7.27 (m, 2 H, 6-H), 7.34 (m, 1 H, 49-H), 7.36 – 7.42 (m, 5 H, 9-Nε-H_{Lys}, 41-H, 44-H, 48-H), 7.49 (m, 2 H, 47-H), 8.56 (d, ³J_{NH,29} = 5.4 Hz, 1 H, 29-N-H_{Leu}), 8.81 (d, ³J_{NH,2} = 9.1 Hz, 1 H, 2-N-H_{Phe}), 10.86 (d, ³J_{NH,38} = 2.0 Hz, 1 H, N-H_{Indol}).

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆): δ = 19.4 (q, C-32), 20.2 (t, C-11), 21.7 (q, C-27), 22.4 (t, C-36), 22.6 (q, C-32'), 23.0 (q, d, C-27', C-31), 23.8 (d, C-26), 27.6 (q, C-34), 28.3 (t, C-10), 31.8 (t, C-12), 37.3 (t, C-30), 37.5 (t, C-16), 37.8 (t, C-3), 38.2 (t, C-9), 39.9 (t, C-25), 47.0 (d, C-29), 50.9 (d, C-24), 51.7 (q, C-22), 54.0 (d, C-15), 54.6 (2 d, C-2, C-13), 60.7 (d, C-35), 71.1 (t, C-45), 103.5 (d, C-44), 109.8 (s, C-37), 112.3 (d, C-41), 117.2 (s, C-42), 125.4 (d, C-38), 126.1 (d, C-7), 126.4 (s, C-39), 126.6 (d, C-20), 127.6 (d, C-47), 127.8 (d, C-49), 128.3 (2 d, C-6, C-19), 128.4 (d, C-48), 128.9 (d, C-5), 129.1 (d, C-18), 130.9 (s, C-40), 137.0 (s, C-17), 137.2 (s, C-46), 138.3 (s, C-4), 147.4 (s, C-43), 156.8 (s, C-14), 169.5 (s, C-1), 170.8 (s, C-8), 172.0 (s, C-23), 172.2 (s, C-33), 172.8 (s, C-21), 173.2 (s, C-28).

HRMS (ESI): berechnet für C₅₇H₇₂³⁵ClN₈O₉⁺ (M+H)⁺: 1047.5105, gefunden: 1047.5121.

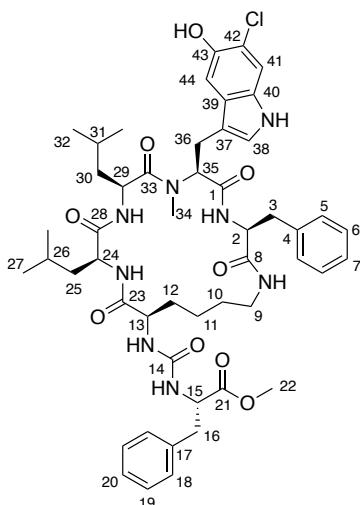
((3S,6S,9S,12S,15R)-3-Benzyl-6-((6-chlor-5-hydroxy-1H-indol-3-yl)methyl)-9,12-diisobutyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-1,4,7,10,13-pentaazacyclononadecan-15-yl)carbamoyl-L-Phenylalaninmethylester (49)

56.0 mg (53.5 μmol) **48** wurden in einem 4 mL Schraubdeckelvial zusammen mit 37.1 μL (0.268 mmol, 5.0 Äq.) Et₃N sowie 2.4 mg (10.7 μmol, 20 mol-%) Pd(OAc)₂ in 1.5 mL DCM gelöst. 85.2 μL (0.535 mmol, 10.0 Äq.) Et₃SiH wurden in einer Portion zugegeben und das Gefäß wurde sofort verschlossen und mit Parafilm abgedichtet. Ein schwarzer Niederschlag war binnen einiger Sekunden zu beobachten. Nach 17 h Rühren bei RT wurde ein Umsatz von ca. 50%

festgestellt. Es wurden erneut 85.2 μL (0.535 mmol, 10.0 Äq.) Et₃SiH zugegeben, das Gefäß sofort verschlossen und für weitere 23 h bei RT gerührt. Mittels LC/MS wurde vollständiger Umsatz festgestellt. Die Reaktionsmischung wurde über Celite filtriert, es wurde mit MeOH nachgespült und das Filtrat vom Lösemittel befreit. Der Rückstand wurde mittels automatisierter Flash-Chromatographie (DCM/MeOH 100:0 – 95:5) gereinigt. Da im Produkt noch Et₃NHX-Salze enthalten waren, wurde es in EtOAc aufgenommen, mit 1 M HCl und zweimal mit H₂O gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und vom Lösemittel befreit. Automatisierte Flash-Chromatographie (DCM/MeOH 100:0 – 95:5) lieferte 32.5 mg (34.0 μmol , 64%) des Produkts **49** als farblosen Feststoff.

R_f = 0.36 (DCM/MeOH 93:7)

[α]_D²⁰ = -134 (c = 0.1, MeOH)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = -0.49 (m, 1 H, 30-H_a), 0.26 (d, $^3J_{32,31}$ = 6.4 Hz, 3 H, 32-H), 0.43 (d, $^3J_{32,31}$ = 6.5 Hz, 3 H, 32'-H), 0.84 (d, $^3J_{27,26}$ = 6.5 Hz, 3 H, 27-H), 0.90 (d, $^3J_{27,26}$ = 6.4 Hz, 3 H, 27'-H), 0.95 (m, 1 H, 30-H_b), 1.13 (m, 1 H, 11-H_a), 1.29 (m, 1 H, 11-H_b), 1.34 – 1.44 (m, 3 H, 10-H, 31-H), 1.44 – 1.58 (m, 4 H, 12-H, 25-H), 1.70 (m, 1 H, 26-H), 1.91 (s, 3 H, 34-H), 2.70 – 2.79 (m, 2 H, 3-H_a, 36-H_a), 2.80 – 2.90 (m, 2 H, 9-H_a, 16-H_a), 2.96 (dd, $^2J_{16b,16a}$ = 13.6 Hz, $^3J_{16b,15}$ = 5.4 Hz, 1 H, 16-H_b), 3.05 (m, 1 H, 36-H_b), 3.36 (m, 1 H, 3-H_b), 3.58 (s, 3 H, 22-H), 3.60 (m, 1 H, 9-H_b), 3.85 (m, 1 H, 13-H), 4.06 (m, 1 H, 24-H), 4.23 (m, 1 H, 29-H), 4.39 (m, 1 H, 15-H), 4.51 (m, 1 H, 2-H), 4.70 (dd, $^3J_{35,36a}$ = 10.9 Hz, $^3J_{35,36b}$ = 3.1 Hz, 1 H, 35-H), 6.38 (d, $^3J_{NH,13}$ = 7.1 Hz, 1 H, 13-N α -H_{Lys}), 6.39 (d, $^3J_{NH,15}$ = 8.1 Hz, 1 H, 15-N-H_{Phe}), 6.89 (d, $^3J_{38,NH}$ = 2.1 Hz, 1 H, 38-H), 6.93 (d, $^3J_{NH,24}$ = 6.1 Hz, 1 H, 24-N-H_{Leu}), 6.98 (s, 1 H, 44-H), 7.08 (d, $^3J_{5,6}$ = 7.0 Hz, 2 H, 5-H), 7.15 (d, $^3J_{18,19}$ = 7.3 Hz, 2 H, 18-H), 7.19 – 7.24 (m, 4 H, 6-H, 7-H, 20-H), 7.27 (s, 1 H, 41-H), 7.28 (m, 2 H, 19-H), 7.47 (m, 1 H, 9-N ϵ -H_{Lys}), 8.51 (d, $^3J_{NH,29}$ = 5.0 Hz, 1 H, 29-N-H_{Leu}), 8.73 (d, $^3J_{NH,2}$ = 8.9 Hz, 1 H, 2-N-H_{Phe}), 9.11 (s, 1 H, Ar-OH), 10.69 (d, $^3J_{NH,38}$ = 2.0 Hz, 1 H, N-H_{Indol}).

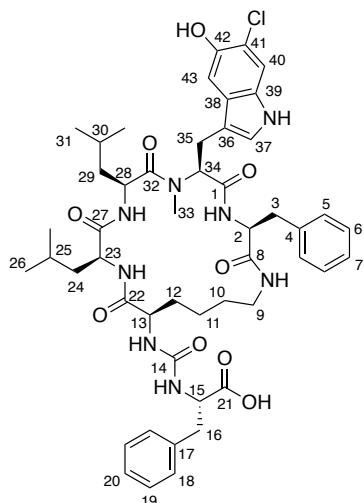
¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-d₆): δ = 19.8 (q, C-32), 20.3 (t, C-11), 21.7 (q, C-27), 22.2 (t, C-36), 22.6 (q, C-32'), 23.0 (q, C-27'), 23.3 (d, C-31), 23.8 (d, C-26), 27.6 (q, C-34), 28.3 (t, C-10), 31.9 (t, C-12), 37.4 (t, C-30), 37.5 (t, C-16), 37.8 (t, C-3), 38.2 (t, C-9), 47.1 (d, C-29), 50.8 (d, C-24), 51.7 (q, C-22), 54.0 (d, C-15), 54.6 (d, C-13), 54.7 (d, C-2), 60.9 (d, C-35), 103.8 (d, C-44), 108.9 (s, C-37), 111.8 (d, C-41), 115.9 (s, C-42), 125.1 (d, C-38), 126.1 (d, C-7), 126.6 (d, C-20), 126.8 (s, C-39), 128.3 (2 d, C-6, C-20), 128.9 (d, C-5), 129.1 (d, C-18), 130.3 (s, C-40), 137.0 (s, C-17), 138.4 (s, C-4), 145.9 (s, C-43), 156.8 (s, C-14), 169.6 (s, C-1), 170.8 (s, C-8), 171.9 (s, C-23), 172.3 (s, C-33), 172.8 (s, C-21), 173.2 (s, C-28).

HRMS (ESI): berechnet für C₅₀H₆₆³⁵ClN₈O₉⁺ (M+H)⁺: 957.4636, gefunden: 957.4636.

((3*S*,6*S*,9*S*,12*S*,15*S*)-3-Benzyl-6-((6-chlor-5-hydroxy)-1*H*-indol-3-yl)methyl)-9,12-diisobutyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-1,4,7,10,13-pentaazacyclononadecan-15-yl)carbamoyl)-L-Phenylalanin (Keramamid A, **1c)**

Gemäß AAV 7 wurden 39.5 mg (41.3 µmol) **49** mit 74.7 mg (0.413 mmol, 10.0 Äq.) Me₃SnOH in 4 mL 1,2-Dichlorethan für 21 h auf 80 °C erhitzt. Das Rohprodukt wurde mittels automatisierter RP-Flash-Chromatographie (H₂O/MeCN 100:0 – 10:90) gereinigt, das Produkt in EtOAc aufge-nommen, dreimal mit 1 M HCl und einmal mit H₂O gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄ und Entfernen des Lösemittels wurde erneut mittels RP-Flash-Chromatographie (H₂O/MeCN 100:0 – 10:90) gereinigt, wodurch 11.3 mg (12.0 µmol, 29%) der Carbonsäure **1c** als farbloser Feststoff erhalten wurden.

[α]_D²⁰ = -134 (c = 0.03, MeOH)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = -0.51 (m, 1 H, 29-H_a), 0.25 (d, $^3J_{31,30}$ = 6.6 Hz, 3 H, 31-H), 0.43 (d, $^3J_{31,30}$ = 6.6 Hz, 3 H, 31'-H), 0.83 (d, $^3J_{26,25}$ = 6.6 Hz, 3 H, 26-H), 0.89 (d, $^3J_{26',25}$ = 6.5 Hz, 3 H, 26'-H), 0.95 (m, 1 H, 29-H_b), 1.12 (m, 1 H, 11-H_a), 1.30 (m, 1 H, 11-H_b), 1.35 – 1.43 (m, 3 H, 10-H, 30-H), 1.45 – 1.50 (m, 3 H, 12-H_a, 24-H), 1.52 (m, 1 H, 12-H_b), 1.70 (m, 1 H, 25-H), 1.89 (s, 3 H, 33-H), 2.69 – 2.77 (m, 2 H, 3-H_a, 35-H_a), 2.83 (m, 1 H, 9-H_a), 2.86 (dd, $^2J_{16a,16b}$ = 13.6 Hz, $^3J_{16a,15}$ = 7.7 Hz, 1 H, 16-H_a), 2.98 (dd, $^2J_{16b,16a}$ = 13.7 Hz, $^3J_{16b,15}$ = 5.1 Hz, 1 H, 16-H_b), 3.03 (m, 1 H, 35-H_b), 3.36 (m, 1 H, 3-H_b), 3.59 (m, 1 H, 9-H_b), 3.86 (m, 1 H, 13-H), 4.04 (m, 1 H, 23-H), 4.22 (m, 1 H, 28-H), 4.33 (ddd, $^3J_{15,16a} \approx ^3J_{15,NH}$ = 7.9 Hz, $^3J_{15,16b}$ = 5.3 Hz, 1 H, 15-H), 4.51 (ddd, $^3J_{2,3a}$ = 12.4 Hz, $^3J_{2,NH}$ = 9.1 Hz, $^3J_{2,3b}$ = 3.4 Hz, 1 H, 2-H), 4.70 (dd, $^3J_{34,35a}$ = 11.2 Hz, $^3J_{34,35b}$ = 3.5 Hz, 1 H, 34-H), 6.25 (d, $^3J_{NH,15}$ = 8.2 Hz, 1 H, 15-N-H_{Phe}), 6.39 (d, $^3J_{NH,13}$ = 7.7 Hz, 1 H, 13-Na-H_{Lys}), 6.88 (d, $^3J_{37,NH}$ = 2.4 Hz, 1 H, 37-H), 6.92 (d, $^3J_{NH,23}$ = 6.0 Hz, 1 H, 23-N-H_{Leu}), 6.98 (s, 1 H, 43-H), 7.07 (d, $^3J_{5,6}$ = 6.9 Hz, 2 H, 5-H), 7.15 – 7.19 (m, 3 H, 7-H, 18-H), 7.20 – 7.24 (m, 3 H, 6-H, 20-H), 7.27 (s, 1 H, 40-H), 7.28 (m, 2 H, 19-H), 7.48 (m, 1 H, 9-Nε-H_{Lys}), 8.52 (d, $^3J_{NH,28}$ = 5.3 Hz, 1 H, 28-N-H_{Leu}), 8.75 (d, $^3J_{NH,2}$ = 9.0 Hz, 1 H, 2-N-H_{Phe}), 9.14 (s, 1 H, Ar-OH), 10.70 (d, $^3J_{NH,38}$ = 2.1 Hz, 1 H, N-H_{Indol}), 12.66 (bs, 1 H, COO-H).

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-d₆): δ = 19.8 (q, C-31), 20.3 (t, C-11), 21.8 (q, C-26), 22.2 (t, C-35), 22.6 (q, C-31'), 22.9 (q, C-26'), 23.3 (d, C-30), 23.8 (d, C-25), 27.5 (q, C-33), 28.3 (t, C-10), 32.0 (t, C-12), 37.3 (t, C-30), 37.6 (t, C-16), 37.8 (t, C-3), 38.3 (t, C-9), 40.0 (t, C-24), 47.1 (d, C-28), 50.8 (d, C-23), 53.8 (d, C-15), 54.5 (d, C-2), 54.7 (d, C-13), 60.9 (d, C-34), 103.8 (d, C-43), 108.9 (s, C-36), 111.8 (d, C-40), 115.9 (s, C-41), 125.1 (d, C-37), 126.1 (d, C-7), 126.4 (d, C-20), 126.8 (s, C-38), 128.2 (d, C-19), 128.3 (d, C-6), 128.9 (d, C-5), 129.2 (d, C-18), 130.3 (s, C-39), 137.4 (s, C-17), 138.4 (s, C-4), 145.9 (s, C-42), 156.9 (s, C-14), 169.6 (s, C-1), 170.8 (s, C-8), 172.0 (s, C-32), 172.3 (s, C-22), 173.2 (s, C-21), 173.6 (s, C-28).

HRMS (ESI): berechnet für C₄₉H₆₃³⁵ClN₈O₉⁺ (M+H)⁺: 943.4479, gefunden: 943.4479.

5.4.4. Herstellung synthetischer Keramamid-Derivate

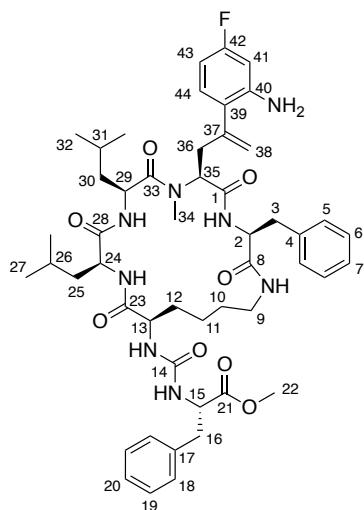
((3S,6S,9S,12S,15R)-6-(2-(2-Amino-4-fluorophenyl)allyl)-3-benzyl-9,12-diisobutyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-1,4,7,10,13-pentaazacyclonadecan-15-yl)carbamoyl)-L-Phenylalaninmethylester (50)

Gemäß AAV5 wurden 160 mg (145 µmol) stannyliertes Peptid **29c** mit 37.9 mg (160 µmol, 1.1 Äq.) 5-Fluor-2-iodanilin, 8.4 mg (7.2 µmol, 5 mol-%) Pd(PPh₃)₄, 55 mg (290 µmol, 2.0 Äq.) CuTC und 133 mg (290 µmol, 2.0 Äq.) Ph₂PO₂NBu₄ in 3 mL DMF umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 2 h. Säulenchromatographische Reingung (SiO₂/K₂CO₃ 9:1 w/w, DCM/MeOH 97.5:2.5, 96:4) lieferte 95.7 mg (0.103 mol, 71%) **50** als gelblichen Feststoff.

R_f = 0.16 (DCM/MeOH 95:5)

Schmelzbereich: 142 – 144 °C

[α]_D²⁰ = -268 (c = 0.1, MeOH)



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.77 (d, ³J_{32,31} = 6.5 Hz, 3 H, 32-H), 0.87 (d, ³J_{27,26} = 6.6 Hz, 3 H, 27-H), 0.90 (d, ³J_{32,31} = 6.6 Hz, 3 H, 32'-H), 0.93 (d, ³J_{27,26} = 6.5 Hz, 3 H, 27'-H), 1.17 (m, 1 H, 11-H_a), 1.24 – 1.29 (m, 2 H, 11-H_b, 30-H_a), 1.39 (m, 2 H, 10-H), 1.49 – 1.59 (m, 5 H, 12-H, 25-H, 30-H_b), 1.66 (m, 1 H, 31-H), 1.67 (s, 3 H, 34-H), 1.75 (m, 1 H, 26-H), 2.24 (dd, ²J_{36a,36b} = 15.9 Hz, ³J_{36a,35} = 6.8 Hz, 1 H, 36-H_a), 2.75 – 2.85 (m, 2 H, 3-H_a, 9-H_a), 2.86 – 2.94 (m, 2 H, 16-H_a, 36-H_b), 2.97 (dd, ²J_{16a,16b} = 13.8 Hz, ³J_{16a,15} = 5.7 Hz, 1 H, 16-H_b), 3.29 (m, 1 H, 3-H_b), 3.54 (m, 1 H, 9-H_b), 3.59 (s, 3 H, 22-H), 3.88 (m, 1 H, 13-H), 4.19 (m, 1 H, 24-H), 4.39 (ddd, ³J_{15,16a} ≈ ³J_{15,NH} = 8.1 Hz, ³J_{15,16b} = 5.7 Hz, 1 H, 15-H), 4.45 (ddd, ³J_{2,3a} = 12.3 Hz, ³J_{2,NH} = 9.0 Hz, ³J_{2,3b} = 3.3 Hz, 1 H, 2-H), 4.70 (m, 1 H, 29-H), 4.88 (t, ³J_{35,36} = 7.4 Hz, 1 H, 35-H), 4.99 (s, 1 H, 38-H_a), 5.20 (s, 2 H, Ar-NH₂), 5.35 (s, 1 H, 38-H_b), 6.22 (ddd, ³J_{43,44} ≈ ³J_{43,F} = 8.5 Hz, ⁴J_{43,41} = 2.6 Hz, 1 H, 43-H), 6.35 (dd, ³J_{41,F} = 11.6 Hz, ⁴J_{41,43} = 2.7 Hz, 1 H, 41-H), 6.37 (d, ³J_{NH,13} = 7.3 Hz, 1 H, 13-Na-H_{Lys}), 6.42 (d, ³J_{NH,15} = 8.2 Hz, 1 H, 15-N-H_{Phe}), 6.70 (dd, ³J_{44,43} = 8.3 Hz, ⁴J_{44,F} = 6.9 Hz, 1 H, 44-H), 7.05 – 7.09 (m, 3 H, 5-H, 24-N-H_{Leu}), 7.13 (m, 1 H, 7-H), 7.14 – 7.19 (m, 4 H, 6-H, 18-H), 7.19 – 7.23 (m, 2 H, 20-H), 7.28 (m, 2 H, 19-H), 7.45 (dd, ³J_{NH,9a} = 7.8 Hz, ³J_{NH,9b} = 3.2 Hz, 1 H, 9-Nε-H_{Lys}), 8.77 (d, ³J_{NH,29} = 4.9 Hz, 1 H, 29-N-H_{Leu}), 8.97 (d, ³J_{NH,2} = 8.9 Hz, 1 H, 2-N-H_{Phe}).

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆): δ = 20.5 (t, C-11), 21.6 (q, C-32), 22.0 (q, C-32'), 22.8 (q, C-27), 23.2 (q, C-27'), 23.7 (d, C-26), 24.1 (d, C-31), 27.7 (q, C-34), 28.4 (t, C-10), 32.2 (t, C-12), 33.6 (t, C-36), 37.5 (2 t, C-3, C-16), 38.2 (t, C-9), 39.4 (t, C-30), 39.9 (t, C-25), 47.7 (d, C-29), 50.8 (d, C-24), 51.7 (q, C-22), 54.1 (d, C-15), 54.9 (d, C-13), 55.0 (d, C-2), 58.2 (d, C-35), 100.4 (dd, ²J_{41,F} = 24.7 Hz, C-41), 101.8 (dd, ²J_{43,F} = 21.7 Hz, C-43), 117.0 (t, C-38), 123.3 (s, C-39), 126.1 (d, C-7), 126.6 (d, C-20), 128.2 (d, C-6),

128.3 (d, C-19), 128.9 (d, C-5), 129.1 (d, C-18), 129.3 (dd, $^3J_{42,F} = 10.3$ Hz, C-44), 137.1 (s, C-17), 138.3 (s, C-4), 143.7 (s, C-37), 147.0 (d, $^3J_{40,F} = 11.7$ Hz, C-40), 156.8 (s, C-14), 162.3 (d, $^1J_{42,F} = 240.2$ Hz, C-42), 169.3 (s, C-1), 170.8 (s, C-8), 171.6 (s, C-33), 172.1 (s, C-23), 172.9 (s, C-21), 173.0 (s, C-28).

$^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, DMSO-d₆): $\delta = -115.39$.

HRMS (ESI): berechnet für C₅₀H₆₈FN₈O₈⁺ (M+H)⁺: 927.5139, gefunden: 927.5151.

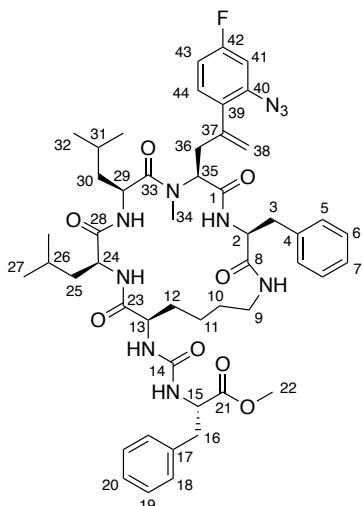
((3S,6S,9S,12S,15R)-6-(2-(2-Azido-4-fluorophenyl)allyl)-3-benzyl-9,12-diisobutyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-1,4,7,10,13-pentaazacyclonadecan-15-yl)carbamoyl)-L-Phenylalaninmethylester (51)

Gemäß AAV 6 wurden 94 mg (101 μmol) des Cyclopeptids **50** mit 133 μL (1.01 mmol, 10. Äq) t-BuONO und 142 μL (1.01 mmol, 10.0 Äq.) TMSN₃ in 2 mL DMF umgesetzt. Die Reaktion wurde nach 2 h aufgearbeitet. Automatisierte Flash-Chromatographie (DCM/MeOH 100:0 – 97:3) lieferte 77.7 mg (81.5 μmol , 81%) des azidierten Cyclopeptids **51** als gelblichen Feststoff.

R_f = 0.31 (DCM/MeOH 95:5)

Schmelzbereich: 131 – 134 °C

[α]_D²⁰ = -55 (c = 0.1, MeOH)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.60$ (d, $^3J_{32,31} = 6.5$ Hz, 3 H, 32-H), 0.76 (d, $^3J_{32',31} = 6.7$ Hz, 3 H, 32'-H), 0.88 (d, $^3J_{27,26} = 6.3$ Hz, 3 H, 27-H), 0.92 (m, 1 H, 31-H), 0.95 (d, $^3J_{27',26} = 6.3$ Hz, 3 H, 27'-H), 1.20 (m, 1 H, 11-H_a), 1.27 – 1.33 (m, 1 H, 11-H_b), 1.40 – 1.50 (m, 3 H, 10-H, 31-H_b), 1.51 – 1.60 (m, 3 H, 12-H_a, 25-H_a, 31-H), 1.62 – 1.70 (m, 2 H, 25-H_b, 26-H), 1.76 (m, 1 H, 12-H_b), 2.34 (s, 3 H, 34-H), 2.50 (dd, $^2J_{36a,36b} = 14.8$ Hz, $^3J_{36a,35} = 7.7$ Hz, 1 H, 36-H_a), 3.01 (dd, $^2J_{16a,16b} = 14.0$ Hz, $^3J_{16a,15} = 8.3$ Hz, 1 H, 16-H_a), 3.08 (m, 1 H, 3-H_a), 3.15 (dd, $^2J_{16b,16a} = 14.0$ Hz, $^3J_{16b,15} = 5.1$ Hz, 1 H, 16-H_b), 3.20 (dd, $^2J_{36b,36a} = 14.7$ Hz, $^3J_{36b,35} = 6.8$ Hz, 1 H, 36-H_b), 3.27 (m, 1 H, 9-H_a), 3.35 – 3.42 (m, 2 H, 9-H_b, 3-H_b), 3.71 (s, 3 H, 22-H), 4.08 (m, 1 H, 24-H), 4.28 – 4.34 (m, 2 H, 13-H, 3-H), 4.48 (m, 1 H, 29-H), 4.65 (ddd, $^3J_{15,16a} \approx 3J_{15,NH} = 8.3$ Hz, $^3J_{15,16b} = 5.3$ Hz, 1 H, 15-H), 4.74 (m, 1 H, 35-H), 5.07 (m, 1 H, 38-H_a), 5.15 (s, 1 H, 38-H), 5.80 (d, $^3J_{NH,15} = 8.6$ Hz, 1 H, 15-N-H_{Ph}e), 5.95 (d, $^3J_{NH,13} = 8.3$ Hz, 1 H, 13-N α -H_{Lys}), 6.73 (ddd, $^3J_{43,44} \approx 3J_{43,F} = 8.2$ Hz, $^4J_{43,41} = 2.5$ Hz, 1 H, 43-H), 6.79 (dd, $^3J_{41,F} = 9.1$ Hz, $^4J_{41,43} = 2.4$ Hz, 1 H, 41-H), 6.81 (m, 1 H, 24-N-H_{Leu}), 6.89 (m, 1 H, 29-N-H_{Leu}), 6.93 (dd, $^3J_{44,43} = 8.5$ Hz, $^4J_{44,F} = 6.1$ Hz, 1 H, 44-H), 7.14 – 7.18 (m, 4 H, 5-H, 18-H), 7.19 – 7.24 (m, 4 H, 6-H, 7-H, 20-H), 7.27 (m, 2 H, 19-H), 7.34 (bs, 1 H, 9-N ε -H_{Lys}), 8.09 (d, $^3J_{NH,2} = 7.4$ Hz, 1 H, 2-N-H_{Ph}e).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 20.2$ (t, C-11), 20.7 (q, C-32), 22.5 (2 q, C-27, C-27'), 23.1 (q, C-32'), 24.3 (d, C-31), 24.6 (d, C-26), 27.3 (t, C-10), 27.6 (t, C-12), 28.9 (q, C-34), 35.3 (t, C-3), 35.7 (t, C-36),

36.6 (t, C-9), 37.4 (t, C-16), 39.0 (t, C-25), 39.2 (t, C-30), 47.3 (d, C-29), 52.2 (q, d, C-22, C-13), 54.2 (q, C-24), 54.7 (d, C-16), 56.1 (d, C-2), 59.2 (d, C-35), 105.6 (dd, $^2J_{41,F} = 24.9$ Hz, C-41), 112.0 (dd, $^2J_{43,F} = 21.0$ Hz, C-43), 120.1 (t, C-38), 126.3 (d, C-7), 127.0 (d, C-20), 128.4 (d, C-6), 128.7 (d, C-19), 129.0 (d, C-18), 129.1 (d, C-5), 129.9 (s, C-39), 131.7 (dd, $^3J_{44,F} = 9.2$ Hz, C-44), 136.2 (s, C-17), 138.3 (s, C-4), 138.6 (d, $^3J_{40,F} = 8.4$ Hz, C-40), 141.9 (s, C-37), 158.7 (s, C-14), 162.6 (d, $^1J_{42,F} = 249.3$ Hz, C-42), 168.1 (s, C-1), 171.6 (s, C-8), 172.6 (s, C-33), 173.8 (s, C-23), 173.9 (s, C-28), 174.4 (s, C-21).

$^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -111.6$.

HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{50}\text{H}_{66}\text{FN}_{10}\text{O}_8^+$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 953.5044, gefunden: 953.5059.

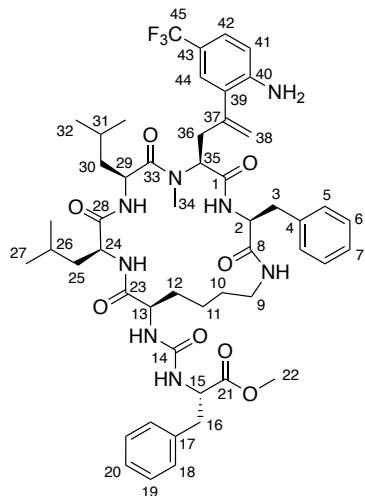
((3S,6S,9S,12S,15R)-6-(2-(2-Amino-5-(trifluormethyl)phenyl)allyl)-3-benzyl-9,12-diisobutyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-1,4,7,10,13-pentaazacyclononadecan-15-yl)carbamoyl)-L-Phenylalaninmethylester (52)

Gemäß AAV5 wurden 141 mg (128 μmol) stannyliertes Peptid **29c** mit 40.2 mg (160 μmol , 1.1 Äq.) 2-Iod-4-(trifluormethyl)anilin, 7.4 mg (6.4 μmol , 5 mol-%) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 48.8 mg (256 μmol , 2.0 Äq.) CuTC und 118 mg (256 μmol , 2.0 Äq.) $\text{Ph}_2\text{PO}_2\text{NBu}_4$ in 2.5 mL DMF umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 1 h. Säulenchromatographische Reingung ($\text{SiO}_2/\text{K}_2\text{CO}_3$ 9:1 w/w, DCM/MeOH 97.5:2.5, 96:4) lieferte 98.8 mg (101 μmol , 79%) **52** als farblosen Feststoff.

$R_f = 0.41$ (DCM/MeOH 95:5)

Schmelzbereich: 138 – 142 °C

$[\alpha]_D^{20} = -69$ ($c = 0.1$, MeOH)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.66$ (d, $^3J_{32,31} = 6.4$ Hz, 3 H, 32-H), 0.78 (d, $^3J_{32',31} = 6.5$ Hz, 3 H, 32'-H), 0.90 (d, $^3J_{27,26} = 6.1$ Hz, 3 H, 27-H), 0.97 (d, $^3J_{27',26} = 6.2$ Hz, 3 H, 27'-H), 1.09 (m, 1 H, 30-H_a), 1.21 (m, 1 H, 11-H_a), 1.34 (m, 1 H, 11-H_b), 1.40 – 1.50 (m, 4 H, 10-H, 30-H_b, 31-H), 1.53 – 1.63 (m, 3 H, 12-H_a, 25-H_a), 1.66 – 1.75 (m, 3 H, 12-H_b, 25-H_b, 26-H), 2.13 (m, 1 H, 36-H_a), 2.43 (s, 3 H, 34-H), 3.00 (dd, $^2J_{16a,16b} = 14.0$ Hz, $^3J_{16a,15} = 8.2$ Hz, 1 H, 16-H_a), 3.11 – 3.19 (m, 2 H, 3-H_a, 16-H_b), 3.31 – 3.40 (m, 3 H, 9-H, 36-H_b), 3.45 (dd, $^2J_{3b,3a} = 14.5$ Hz, $^3J_{3b,2} = 4.4$ Hz, 1 H, 3-H_b), 3.73 (s, 3 H, 22-H), 4.08 (m, 1 H, 24-H), 4.31 (ddd, $^3J_{13,12a} \approx 3J_{13,\text{NH}} = 8.3$ Hz, $^3J_{13,12b} = 3.2$ Hz, 1 H, 13-H), 4.35 (m, 1 H, 13-H), 4.43 (s, 2 H, Ar-NH₂), 4.62 – 4.67 (m, 2 H, 2-H, 29-H), 4.93 (m, 1 H, 35-H), 5.09 (s, 1 H, 38-H_a), 5.23 (s, 1 H, 38-H_b), 5.71 (d, $^3J_{\text{NH},15} = 8.4$ Hz, 1 H, 15-N-H_{Phe}), 5.92 (d, $^3J_{\text{NH},13} = 8.6$ Hz, 1 H, 13-N_α-H_{Lys}), 6.63 (d, $^3J_{41,42} = 8.4$ Hz, 1 H, 41-H), 6.84 (d, $^3J_{\text{NH},24} = 5.2$ Hz, 1 H, 24-N-H_{Leu}), 6.97 (m, 1 H, 29-N-H_{Leu}), 7.12 (d, $^4J_{44,42} = 1.8$ Hz, 1 H, 44-H), 7.14 – 7.18 (m, 5 H, 5-H), 7.20 – 7.25 (m, 3 H, 6-H), 7.26 – 7.30 (m, 3 H, 20-H, 42-H), 7.42 (bs, 1 H, 9-Nε-H_{Lys}), 8.33 (d, $^3J_{\text{NH},2} = 7.4$ Hz, 1 H, 2-N-H_{Phe}).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 20.2 (t, C-11), 21.4 (q, C-32), 22.4 (q, C-27), 22.5 (q, C-27'), 22.7 (q, C-32'), 24.5 (d, C-31), 24.7 (d, C-26), 27.1 (t, C-10), 27.6 (t, C-12), 28.9 (q, C-34), 35.3 (t, C-3), 35.6 (t, C-36), 36.4 (t, C-9), 37.4 (t, C-16), 39.1 (t, C-25), 39.7 (t, C-30), 47.0 (d, C-29), 52.2 (d, C-13), 52.3 (q, C-22), 54.6 (d, C-24), 54.7 (d, C-15), 56.2 (d, C-2), 57.6 (d, C-35), 114.7 (d, C-41), 117.7 (t, C-38), 119.1 (q, C-43, $J_{43,F} = 32.7$ Hz), 122.5 (q, C-45, $J_{45,F} = 277.4$ Hz), 125.8 (2 d, C-42, C-7/C-20), 126.3 (d, C-44), 126.6 (d, C-37), 127.1 (d, C-7/C-20), 128.4 (d, C-6), 128.7 (d, C-20), 129.0 (d, C-18), 129.1 (d, C-5), 136.0 (s, C-17), 138.3 (s, C-4), 142.2 (s, C-39), 147.1 (s, C-40), 158.7 (s, C-14), 168.2 (s, C-1), 171.2 (s, C-8), 172.2 (s, C-33), 174.0 (s, C-23/C-28), 174.1 (s, C-23/C-28), 174.4 (s, C-21).

¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃): δ = -61.0.

HRMS (ESI): berechnet für C₅₁H₆₈F₃N₈O₈⁺ (M+H)⁺: 977.5107, gefunden 977.5128:

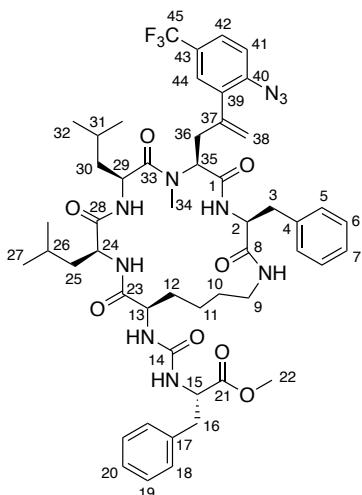
((3S,6S,9S,12S,15R)-6-(2-(2-Azido-5-(trifluormethyl)phenyl)allyl)-3-benzyl-9,12-diisobutyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-1,4,7,10,13-pentaazacyclononadecan-15-yl)carbamoyl)-L-Phenylalaninmethylester (53)

Gemäß AAV 6 wurden 84.2 mg (86.2 µmol) **52** mit 56.9 µL (431 mmol, 5.0 Äq.) t-BuONO und 60.1 µL (431 µmol, 5.0 Äq.) TMSN₃ in 1.8 mL DMF umgesetzt. Die Reaktion wurde nach 1 h aufgearbeitet. Säulenchromatographische Reinigung (DCM/MeOH 97:3) lieferte 75.6 mg (75.4 µmol, 88%) des azidierten Cyclopeptids **53** als farblosen Feststoff.

R_f = 0.20 (DCM/MeOH 95:5)

Schmelzbereich: 134 – 136 °C (Zersetzung)

[α]_D²⁰ = -48 (c = 0.1, MeOH)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.78 (d, $^3J_{32,31} = 6.5$ Hz, 3 H, 32-H), 0.87 (d, $^3J_{27,26} = 6.6$ Hz, 3 H, 27-H), 0.89 (d, $^3J_{32',31} = 6.7$ Hz, 3 H, 32'-H), 0.93 (d, $^3J_{27',26} = 6.5$ Hz, 3 H, 27'-H), 1.11 (m, 1 H, 11-H_a), 1.17 (m, 1 H, 30-H_a), 1.26 (m, 1 H, 11-H_b), 1.37 (m, 2 H, 10-H), 1.46 (s, 3 H, 34-H), 1.49 – 1.55 (m, 4 H, 12-H, 25-H), 1.59 (m, 1 H, 30-H_b), 1.71 (m, 1 H, 26-H), 1.84 (m, 1 H, 31-H), 2.67 (dd, $^2J_{36a,36b} = 15.2$ Hz, $^3J_{36a,35} = 9.6$ Hz, 1 H, 36-H_a), 2.78 – 2.84 (m, 2 H, 3-H_a, 9-H_a), 2.88 (dd, $^2J_{16a,16b} = 13.7$ Hz, $^3J_{16a,15} = 8.1$ Hz, 1 H, 16-H_a), 2.94 – 2.99 (m, 2 H, 16-H_b, 36-H_b), 3.3 (dd, $^2J_{3b,3a} = 13.7$ Hz, $^3J_{3b,2} = 3.1$ Hz, 1 H, 3-H_b), 3.57 (m, 1 H, 9-H_a), 3.59 (s, 3 H, 22-H), 3.87 (m, 1 H, 13-H), 4.16 (m, 1 H, 24-H), 4.39 (ddd, $^3J_{15,16a} \approx ^3J_{15,NH} = 8.1$ Hz, $^3J_{15,16b} = 5.6$ Hz, 1 H, 15-H), 4.43 (ddd, $^3J_{2,3a} = 12.3$ Hz, $^3J_{2,NH} = 8.9$ Hz, $^3J_{2,3b} = 3.3$ Hz, 1 H, 2-H), 4.64 (m, 1 H, 29-H), 4.80 (dd, $^3J_{35,36a} = 9.4$ Hz, $^3J_{35,36b} = 6.0$ Hz, 1 H, 35-H), 5.21 (s, 1 H, 38-H_a), 5.38 (s, 1 H, 38-H_b), 6.40 (d, $^3J_{NH,13} = 7.1$ Hz, 1 H, 13-Na-H_{Lys}), 6.41 (d, $^3J_{NH,15} = 8.2$ Hz, 1 H, 15-N-H_{Phe}), 6.98 (d, $^3J_{NH,24} = 6.4$ Hz, 1 H, 24-N-H_{Leu}), 7.02 (m, 2 H, 5-H), 7.10 (m, 1 H, 7-H), 7.13 – 7.17 (m, 4 H, 6-H, 18-H), 7.21 (m, 1 H, 20-H), 7.26 – 7.20 (m, 3 H, 19-H, 44-H), 7.40

(dd, $^3J_{\text{NH},9\text{a}} = 8.0$ Hz, $^3J_{\text{NH},9\text{b}} = 2.7$ Hz, 1 H, 9-Nε-H_{Lys}), 7.47 (d, $^3J_{41,42} = 8.3$ Hz, 1 H, 41-H), 7.69 (dd, $^3J_{42,41} = 8.4$ Hz, $^4J_{42,44} = 1.7$ Hz, 1 H, 42-H), 8.82 (d, $^3J_{\text{NH},2} = 9.0$ Hz, 1 H, 2-N-H_{Phe}), 8.84 (d, $^3J_{\text{NH},29} = 5.5$ Hz, 1 H, 29-N-H_{Leu}).

^{13}C -NMR (126 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 20.3$ (t, C-11), 20.8 (q, C-32), 22.0 (q, C-27), 22.9 (q, C-27'), 23.5 (q, C-32'), 23.8 (d, C-26), 23.8 (d, C-31), 27.7 (q, C-34), 28.4 (t, C-10), 32.0 (t, C-12), 33.6 (t, C-36), 37.4 (t, C-3), 37.5 (t, C-16), 38.2 (t, C-9), 39.2 (t, C-30), 40.1 (t, C-25), 47.8 (d, C-29), 50.8 (d, C-24), 51.7 (q, C-22), 54.1 (d, C-15), 54.6 (d, C-13), 54.8 (d, C-2), 59.9 (d, C-35), 120.1 (d, C-41), 120.8 (t, C-38), 125.1 (q, $^2J_{43,\text{F}} = 32.8$ Hz, C-43), 125.9 (2 d, C-42, C-44), 126.1 (d, C-7), 126.6 (d, C-20), 128.2 (d, C-6), 128.3 (d, C-19), 128.9 (d, C-5), 129.1 (d, C-18), 134.4 (s, C-39), 137.0 (s, C-17), 138.4 (s, C-4), 140.8 (s, C-40), 142.7 (s, C-37), 156.9 (s, C-14), 169.0 (s, C-1), 170.7 (s, C-8), 171.9 (s, C-33), 172.0 (s, C-23), 172.9 (s, C-21), 173.1 (s, C-28). Das Signal von C-45 liegt im Grundrauschen.

^{19}F -NMR (376 MHz, CDCl₃): $\delta = -60.7$.

HRMS (ESI): berechnet für C₅₁H₆₆F₃N₁₀O₈⁺ (M+H)⁺: 1003.5012, gefunden: 1003.5057

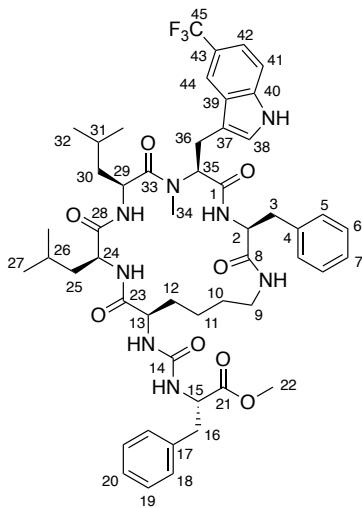
((3S,6S,9S,12S,15R)-3-Benzyl-9,12-diisobutyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-6-((5-(trifluormethyl)-1H-indol-3-yl)methyl)-1,4,7,10,13-pentaazacyclonadecan-15-yl)carbamoyl)-L-Phenylalaninmethylester (54)

73.8 mg (73.6 μmol) 53 wurden in 7.5 mL MeCN gelöst und bei RT für 6.5 h mit einer UV-LED (365 nm, 50% Intensität) bestrahlt. Das Lösemittel wurde anschließend im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (DCM/MeOH 96:4) des Rückstands lieferte 57.3 mg (58.8 μmol, 80%) 54 als farblosen Feststoff.

R_f = 0.12 (DCM/MeOH 95:5)

Schmelzbereich: 172 – 174 °C

[α]_D²⁰ = -113 (c = 0.1, MeOH)



^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = -0.71$ (m, 1 H, 30-H_a), 0.12 (d, $^3J_{32,31} = 6.5$ Hz, 3 H, 32-H), 0.25 (d, $^3J_{32,31} = 6.6$ Hz, 3 H, 32'-H), 0.85 (d, $^3J_{27,26} = 6.5$ Hz, 3 H, 27-H), 0.90 (m, 1 H, 30-H_b), 0.91 (d, $^3J_{27,26} = 6.5$ Hz, 3 H, 27'-H), 1.11 (m, 1 H, 11-H_a), 1.28 (m, 1 H, 11-H_b), 1.34 – 1.43 (m, 3 H, 10-H, 31-H), 1.46 – 1.56 (m, 4 H, 12-H, 25-H), 1.70 (m, 1 H, 26-H), 1.94 (s, 3 H, 34-H), 2.78 (dd, $^2J_{3a,3b} \approx 3J_{3a,2} = 13.2$ Hz, 1 H, 3-H_a), 2.83 – 2.93 (m, 3 H, 9-H_a, 16-H_a, 36-H_a), 2.97 (dd, $^2J_{16b,16a} = 13.7$ Hz, $^3J_{16b,15} = 5.5$ Hz, 1 H, 16-H_b), 3.23 (dd, $^2J_{36b,36a} = 14.9$ Hz, $^3J_{36b,35} = 2.9$ Hz, 1 H, 36-H_b), 3.39 (dd, $^2J_{3b,3a} = 13.7$ Hz, $^3J_{3b,2} = 2.7$ Hz, 1 H, 3-H_b), 3.59 (s, 3 H, 22-H), 3.62 (m, 1 H, 9-H_b), 3.84 (m, 1 H, 13-H), 4.07 (m, 1 H, 24-H), 4.26 (m, 1 H, 29-H), 4.39 (ddd, $^3J_{15,16a} \approx 3J_{15,\text{NH}} = 8.0$ Hz, $^3J_{15,16b} = 5.7$ Hz, 1 H, 15-H), 4.56 (ddd, $^3J_{2,3a} =$

12.3 Hz, $^3J_{2,\text{NH}} = 9.3$ Hz, $^3J_{2,3\text{b}} = 3.2$ Hz, 1 H, 2-H), 4.76 (dd, $^3J_{35,36\text{a}} = 11.1$ Hz, $^3J_{35,36\text{b}} = 3.4$ Hz, 1 H, 35-H), 6.39 (d, $^3J_{\text{NH},13} = 7.3$ Hz, 1 H, 13-N α -H_{Lys}), 6.40 (d, $^3J_{\text{NH},15} = 8.2$ Hz, 1 H, 15-N-H_{Phe}), 6.92 (d, $^3J_{\text{NH},24} = 6.3$ Hz, 1 H, 24-N-H_{Leu}), 7.08 (m, 2 H, 5-H), 7.14 – 7.18 (m, 3 H, 7-H, 20-H, 38-H), 7.19 – 7.26 (m, 4 H, 6-H, 18-H), 7.31 (m, 2 H, 19-H), 7.35 (dd, $^3J_{42,41} = 8.7$ Hz, $^4J_{42,44} = 1.3$ Hz, 1 H, 42-H), 7.44 (m, 1 H, 9-N ϵ -H_{Lys}), 7.52 (d, $^3J_{41,42} = 8.5$ Hz, 1 H, 41-H), 7.99 (m, 1 H, 44-H), 8.53 (d, $^3J_{\text{NH},29} = 5.1$ Hz, 1 H, 29-N-H_{Leu}), 8.81 (d, $^3J_{\text{NH},2} = 9.0$ Hz, 1 H, 2-N-H_{Phe}), 11.37 (d, $^3J_{\text{NH},38} = 1.9$ Hz, 1 H, N-H_{Indol}).

^{13}C -NMR (101 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 19.2$ (q, C-32), 20.3 (t, C-11), 21.9 (q, C-27), 22.1 (t, C-36), 22.5 (q, C-32'), 22.8 (d, C-31), 23.0 (q, C-27'), 23.7 (d, C-26), 27.5 (q, C-34), 28.4 (t, C-10), 32.0 (t, C-12), 37.2 (t, C-30), 37.5 (t, C-16), 37.8 (t, C-3), 38.3 (t, C-9), 39.8 (t, C-25), 47.1 (d, C-29), 50.7 (d, C-24), 51.7 (q, C-22), 54.1 (d, C-15), 54.6 (2 d, C-2, C-13), 60.6 (d, C-35), 110.9 (s, C-37), 112.2 (d, C-41), 116.2 (d, C-44), 117.5 (d, C-42), 124.4 (s, C-43), 126.1 (d, C-7), 126.5 (d, s, C-38, C-39), 126.6 (d, C-20), 128.3 (2 d, C-6, C-19), 129.0 (d, C-5), 129.2 (d, C-18), 137.0 (s, C-17), 137.4 (s, C-40), 138.5 (s, C-4), 156.9 (s, C-14), 169.7 (s, C-1), 170.8 (s, C-8), 172.0 (s, C-23), 172.3 (s, C-33), 172.9 (s, C-21), 173.1 (s, C-28). Das Signal von C-45 liegt im Grundrauschen.

^{19}F -NMR (376 MHz, CDCl₃): $\delta = -60.7$.

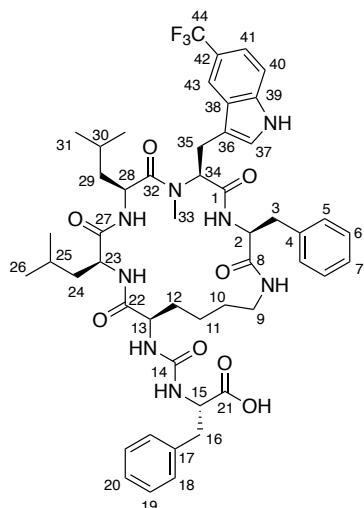
HRMS (ESI): berechnet für C₅₁H₆₆F₃N₈O₈⁺ (M+H)⁺: 975.4950, gefunden: 975.4997.

((3S,6S,9S,12S,15R)-3-Benzyl-9,12-diisobutyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-6-((5-(trifluormethyl)-1H-indol-3-yl)methyl)-1,4,7,10,13-pentaazacyclononadecan-15-yl)carbamoyl)-L-Phenylalanin (55)

Gemäß AAV 7 wurden 31.5 mg (32.3 μmol) des Cyclopeptids **54** mit 58.4 mg (323 μmol , 10.0 Äq.) Me₃SnOH in 6 mL 1,2-Dichlorethan umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgte nach 19 h. Nach automatisierter RP-Flash-Chromatographie (H₂O + 0.1% HCOOH/MeCN 100:0 – 10:90) wurden 29.8 mg (Reinheit 95%, 29.5 μmol , 91%) **55** als farbloser Feststoff erhalten.

Schmelzbereich: 138 – 142 °C (Zersetzung)

$[\alpha]_D^{20} = -69$ (c = 0.1, MeOH)



^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = -0.74$ (m, 1 H, 29-H_a), 0.11 (d, $^3J_{31,30} = 6.4$ Hz, 3 H, 31-H), 0.23 (d, $^3J_{31',30} = 6.5$ Hz, 3 H, 31'-H), 0.84 (d, $^3J_{26,25} = 6.5$ Hz, 3 H, 26-H), (m, 1 H, 29-H_b), 0.90 (d, $^3J_{26',25} = 6.5$ Hz, 3 H, 26'-H), 1.08 (m, 1 H, 11-H_a), 1.27 (m, 1 H, 11-H_b), 1.33 – 1.43 (m, 3 H, 10-H, 30-H), 1.43 – 1.55 (m, 4 H, 12-H, 24-H), 1.68 (m, 1 H, 25-H), 1.92 (s, 3 H, 33-H), 2.76 (dd, $^2J_{3\text{a},3\text{b}} \approx 3J_{3\text{a},2} = 13.2$ Hz, 1 H, 3-H_a), 2.82 – 2.91 (m, 3 H, 9-H_a, 16-H_a, 35-H_a), 2.99 (dd, $^2J_{16\text{b},16\text{a}} = 13.7$ Hz, $^3J_{16\text{b},15} = 4.9$ Hz, 1 H, 16-H_b), 3.22 (m, 1 H, 35-H_b), 3.38 (dd, $^2J_{3\text{b},3\text{a}} = 13.7$ Hz, $^3J_{3\text{b},2} = 2.7$ Hz, 1 H, 3-H_b), 3.60 (m, 1 H, 9-H_b),

3.86 (m, 1 H, 13-H), 4.05 (m, 1 H, 23-H), 4.26 (m, 1 H, 28-H), 4.32 (m, 1 H, 15-H), 4.55 (ddd, $^3J_{2,3a} = 12.3$ Hz, $^3J_{2,NH} = 9.3$ Hz, $^3J_{2,3b} = 3.2$ Hz, 1 H, 2-H), 4.75 (dd, $^3J_{34,35a} = 11.1$ Hz, $^3J_{34,35b} = 3.3$ Hz, 1 H, 34-H), 6.25 (d, $^3J_{NH,15} = 8.2$ Hz, 1 H, 15-N-H_{Phe}), 6.39 (d, $^3J_{NH,13} = 7.5$ Hz, 1 H, 13-Na-H_{Lys}), 6.90 (d, $^3J_{NH,23} = 6.1$ Hz, 1 H, 23-N-H_{Leu}), 7.07 (m, 2 H, 5-H), 7.13 – 7.19 (m, 4 H, 7-H, 18-H, 37-H), 7.19 – 7.23 (m, 3 H, 6-H, 20-H), 7.27 (m, 2 H, 19-H), 7.34 (dd, $^3J_{41,40} = 8.4$ Hz, $^4J_{41,43} = 0.7$ Hz, 1 H, 41-H), 7.44 (m, 1 H, 9-Nε-H_{Lys}), 7.51 (d, $^3J_{40,41} = 8.5$ Hz, 1 H, 40-H), 7.98 (m, 1 H, 43-H), 8.54 (d, $^3J_{NH,28} = 4.8$ Hz, 1 H, 28-N-H_{Leu}), 8.81 (d, $^3J_{NH,2} = 9.0$ Hz, 1 H, 2-N-H_{Phe}), 11.37 (d, $^3J_{NH,37} = 1.1$ Hz, 1 H, N-H_{Indol}), 12.69 (bs, 1 H, COO-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 19.1$ (q, C-31), 20.3 (t, C-11), 22.0 (q, C-26), 22.1 (t, C-36), 22.5 (q, C-32'), 22.8 (q, d, C-30, C-26'), 23.8 (d, C-25), 27.5 (q, C-33), 28.4 (t, C-10), 32.1 (t, C-12), 37.2 (t, C-29), 37.6 (t, C-16), 37.8 (t, C-3), 38.3 (t, C-9), 39.9 (t, C-24), 47.1 (d, C-28), 50.8 (d, C-23), 53.9 (d, C-15), 54.5 (d, C-13), 54.6 (d, C-2), 60.6 (d, C-34), 110.9 (s, C-36), 112.2 (d, C-40), 116.3 (d, C-43), 117.5 (d, C-41), 126.3 (d, C-7), 126.5 (2 d, s, C-20, C-37, C-38), 128.2 (d, C-19), 128.3 (d, C-6), 129.0 (d, C-5), 129.3 (d, C-18), 137.4 (2 s, C-17, C-39), 138.5 (s, C-4), 156.9 (s, C-14), 169.7 (s, C-1), 170.8 (s, C-8), 172.1 (s, C-22), 172.3 (s, C-32), 173.1 (s, C-27), 173.7 (s, C-21). Die Signale von C-42 und C-44 liegen im Grundrauschen.

$^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl₃): $\delta = -58.1$.

HRMS (ESI): berechnet für C₅₀H₆₄F₃N₈O₈⁺ (M+H)⁺: 961.4794, gefunden: 961.4835.

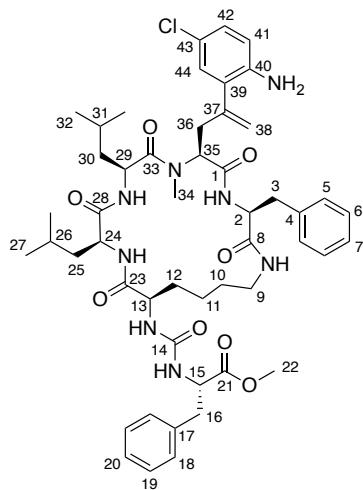
((3S,6S,9S,12S,15R)-6-(2-(2-Amino-5-chlorphenyl)allyl)-3-benzyl-9,12-diisobutyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-1,4,7,10,13-pentaazacyclonadecan-15-yl)carbamoyl)-L-Phenylalaninmethylester (56)

Gemäß AAV 5 wurden 107 mg (96.2 µmol) stannyliertes Peptid **29c** mit 26.8 mg (106 µmol, 1.1 Äq.) 4-Chlor-2-iodanilin, 5.6 mg (4.8 µmol, 5 mol-%) Pd(PPh₃)₄, 36.7 mg (192 µmol, 2.0 Äq.) CuTC und 88.3 mg (192 µmol, 2.0 Äq.) Ph₂PO₂NBu₄ in 2 mL DMF umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 1.5 h. Säulenchromatographische Reingung (SiO₂/K₂CO₃ 9:1 w/w, DCM/MeOH 97.5:2.5, 96:4) lieferte 76.4 mg (81.0 µmol, 84%) **56** als farblosen Feststoff.

R_f = 0.21 (DCM/MeOH 95:5)

Schmelzbereich: 142 – 144 °C

[α]_D²⁰ = -49 (c = 0.1, MeOH)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0.79$ (d, $^3J_{32,31} = 6.5$ Hz, 3 H, 32-H), 0.87 (d, $^3J_{27,26} = 6.6$ Hz, 3 H, 27-H), 0.92 (d, $^3J_{32,31} = 6.8$ Hz, 3 H, 32'-H), 0.94 (d, $^3J_{27,26} = 6.6$ Hz, 3 H, 27'-H), 1.17 (m, 1 H, 11-H_a), 1.30 – 1.35 (m, 2 H, 11-H_b, 30-H_a), 1.35 – 1.43 (m, 2 H, 10-H), 1.47 – 1.59 (m, 5 H, 12-H, 25-H, 30-

H_b), 1.64 (s, 3 H, 34-H), 1.68 (m, 1 H, 31-H), 1.75 (m, 1 H, 26-H), 2.29 (dd, ${}^2J_{36a,36b} = 15.8$ Hz, ${}^3J_{36a,35} = 6.7$ Hz, 1 H, 36-H_a), 2.79 (m, 1 H, 9-H_a), 2.83 (dd, ${}^2J_{3a,3b} \approx {}^3J_{3a,2} = 13.2$ Hz, 1 H, 3-H_a), 2.88 (dd, ${}^2J_{16a,16b} = 13.8$ Hz, ${}^3J_{16a,15} = 8.0$ Hz, 1 H, 16-H_a), 2.91 (m, 1 H, 36-H_b), 2.97 (dd, ${}^2J_{16b,16a} = 13.8$ Hz, ${}^3J_{16b,15} = 5.5$ Hz, 1 H, 16-H_b), 3.30 (dd, ${}^2J_{3b,3a} = 13.7$ Hz, ${}^3J_{3b,2} = 3.0$ Hz, 1 H, 3-H_b), 3.57 (m, 1 H, 9-H_b), 3.59 (s, 3 H, 22-H), 3.87 (m, 1 H, 13-H), 4.18 (m, 1 H, 24-H), 4.38 (ddd, ${}^3J_{15,16a} \approx {}^3J_{15,NH} = 8.1$ Hz, ${}^3J_{15,16b} = 5.6$ Hz, 1 H, 15-H), 4.45 (ddd, ${}^3J_{2,3a} = 12.4$ Hz, ${}^3J_{2,NH} = 9.0$ Hz, ${}^3J_{2,3b} = 3.3$ Hz, 1 H, 2-H), 4.72 (m, 1 H, 29-H), 4.90 (t, ${}^3J_{35,36} = 7.5$ Hz, 1 H, 35-H), 5.03 (s, 1 H, 38-H_a), 5.08 (s, 2 H, Ar-NH₂), 5.36 (s, 1 H, 38-H_b), 6.36 (d, ${}^3J_{NH,13} = 7.4$ Hz, 1 H, 13-Na-H_{Lys}), 6.43 (d, ${}^3J_{NH,15} = 8.2$ Hz, 1 H, 15-N-H_{Phe}), 6.59 (d, ${}^3J_{41,42} = 8.6$ Hz, 1 H, 41-H), 6.70 (d, ${}^4J_{44,42} = 2.6$ Hz, 1 H, 44-H), 6.96 (dd, ${}^3J_{42,41} = 8.6$ Hz, ${}^4J_{42,44} = 2.5$ Hz, 1 H, 42-H), 7.06 (m, 2 H, 5-H), 7.08 (d, ${}^3J_{NH,24} = 6.4$ Hz, 1 H, 24-N-H_{Leu}), 7.14 – 7.19 (m, 4 H, 6-H, 18-H), 7.21 (m, 1 H, 20-H), 7.28 (m, 2 H, 19-H), 7.50 (dd, ${}^3J_{NH,9a} = 7.9$ Hz, ${}^3J_{NH,9b} = 3.1$ Hz, 1 H, 9-Nε-H_{Lys}), 8.79 (d, ${}^3J_{NH,29} = 4.9$ Hz, 1 H, 29-N-H_{Leu}), 9.01 (d, ${}^3J_{NH,2} = 8.9$ Hz, 1 H, 2-N-H_{Phe}).

${}^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, DMSO-d₆): δ = 20.5 (t, C-11), 21.6 (q, C-32), 22.0 (q, C-27), 22.9 (q, C-27'), 23.2 (q, C-32'), 23.7 (d, C-26), 24.1 (d, C-31), 27.7 (q, C-34), 28.4 (t, C-10), 32.2 (t, C-12), 33.0 (t, C-36), 37.5 (2 t, C-3, C-16), 38.2 (t, C-9), 39.8 (t, C-30), 40.1 (t, C-25), 47.7 (d, C-29), 50.8 (d, C-24), 51.7 (q, C-22), 54.1 (d, C-15), 54.9 (d, C-13), 54.9 (d, C-2), 58.3 (d, C-35), 116.0 (d, C-41), 117. (t, C-38), 118.9 (s, C-43), 126.1 (d, C-7), 126.6 (d, C-20), 127.4 (d, C-44), 127.6 (d, C-42), 128.2 (d, C-6), 128.3 (d, C-19), 128.5 (s, C-39), 128.9 (d, C-5), 129.1 (d, C-18), 137.1 (s, C-17), 138.3 (s, C-4), 143.6 (s, C-37), 144.1 (s, C-40), 156.8 (s, C-14), 169.2 (s, C-1), 170.7 (s, C-8), 171.7 (s, C-33), 172.1 (s, C-23), 172.9 (s, C-21), 173.0 (s, C-28).

HRMS (ESI): berechnet für C₅₀H₆₈³⁵ClN₈O₈⁺ (M+H)⁺: 943.4843, gefunden: 943.4883

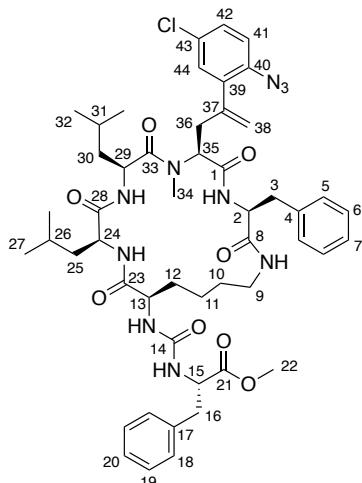
((3S,6S,9S,12S,15R)-6-(2-(2-Azido-5-chlorphenyl)allyl)-3-benzyl-9,12-diisobutyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-1,4,7,10,13-pentaazacyclonadecan-15-yl)carbamoyl)-L-Phenylalaninmethylester (57)

Gemäß AAV 6 wurden 72.5 mg (76.8 μmol) **56** mit 75.0 μL (538 μmol, 7.0 Äq.) *t*-BuONO und 65.9 μL (538 μmol, 7.0 Äq.) TMSN₃ in 1.5 mL DMF umgesetzt. Die Reaktion wurde nach 2 h aufgearbeitet. Säulenchromatographische Reinigung (DCM/MeOH 97:3) lieferte 67.9 mg (70.0 μmol, 91%) des azidierten Cyclopeptids **57** als farblosen Feststoff.

R_f = 0.30 (DCM/MeOH 95:5)

Schmelzbereich: 133 – 135 °C

[α]_D²⁰ = -59 (c = 0.1, MeOH)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.76 (d, ³J_{32,31} = 6.5 Hz, 3 H, 32-H), 0.87 (d, ³J_{27,26} = 6.6 Hz, 3 H, 27-H), 0.89 (d, ³J_{32',31} = 6.7 Hz, 3 H, 32'-H), 0.94 (d, ³J_{27',26} = 6.5 Hz, 3 H, 27'-H), 1.06 – 1.13 (m, 2 H, 11-H_a, 30-H_a), 1.25 (m, 1 H, 11-H_b), 1.37 (m, 2 H, 10-H), 1.46 – 1.58 (m, 8 H, 12-H, 25-H, 30-H_b, 34-H), 1.72 (m, 1 H, 31-H), 1.82 (m, 1 H, 26-H), 2.61 (dd, ²J_{36a,36b} = 15.2 Hz, ³J_{36a,35} = 9.6 Hz, 1 H, 36-H_a), 2.79 – 2.86 (m, 2 H, 3-H_a, 9-H_a), 2.88 (dd, ²J_{16a,16b} = 13.8 Hz, ³J_{16a,15} = 8.1 Hz, 1 H, 16-H_a), 2.95 – 3.00 (m, 2 H, 16-H_b, 36-H_b), 3.31 (dd, ²J_{3b,3a} = 13.8 Hz, ³J_{3b,2} = 3.1 Hz, 1 H, 3-H_b), 3.55 (m, 1 H, 9-H_b), 3.59 (s, 3 H, 22-H), 3.87 (m, 1 H, 13-H), 4.17 (m, 1 H, 24-H), 4.38 (ddd, ³J_{15,16a} ≈ ³J_{15,NH} = 8.1 Hz, ³J_{15,16b} = 5.6 Hz, 1 H, 15-H), 4.44 (ddd, ³J_{2,3a} = 12.4 Hz, ³J_{2,NH} = 8.9 Hz, ³J_{2,3b} = 3.5 Hz, 1 H, 2-H), 4.60 (m, 1 H, 29-H), 4.74 (dd, ³J_{35,36a} = 9.5 Hz, ³J_{35,36a} = 5.9 Hz, 1 H, 35-H), 5.18 (s, 1 H, 38-H_a), 5.33 (s, 1 H, 38-H_b), 6.40 (d, ³J_{NH,13} = 7.2 Hz, 1 H, 13-Nα-H_{Lys}), 6.40 (d, ³J_{NH,15} = 8.3 Hz, 1 H, 15-N-H_{Phe}), 6.97 (d, ³J_{NH,24} = 6.5 Hz, 1 H, 24-N-H_{Leu}), 7.03 (m, 2 H, 5-H), 7.04 (d, ⁴J_{44,42} = 2.5 Hz, 1 H, 44-H), 7.11 (m, 1 H, 7-H), 7.14 – 7.17 (m, 4 H, 6-H, 18-H), 7.21 (m, 1 H, 20-H), 7.28 (m, 2 H, 19-H), 7.29 (d, ³J_{41,42} = 8.5 Hz, 1 H, 41-H), 7.38 (m, 1 H, 9-Nε-H_{Lys}), 7.41 (dd, ³J_{42,41} = 8.6 Hz, ⁴J_{42,44} = 2.5 Hz, 1 H, 42-H), 8.81 (d, ³J_{NH,2} = 8.9 Hz, 1 H, 2-N-H_{Phe}), 8.83 (d, ³J_{NH,29} = 5.6 Hz, 1 H, 29-N-H_{Leu}).

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-d₆): δ = 20.2 (t, C-11), 20.7 (q, C-32), 22.1 (q, C-27), 22.8 (q, C-27'), 23.5 (q, C-32'), 23.7 (d, C-26), 23.8 (d, C-31), 27.8 (q, C-34), 28.4 (t, C-10), 32.0 (t, C-12), 33.8 (t, C-36), 37.3 (t, C-3), 37.5 (t, C-16), 38.2 (t, C-9), 38.7 (t, C-30), 40.1 (t, C-25), 47.9 (d, C-29), 50.8 (d, C-24), 51.7 (q, C-22), 54.1 (d, C-15), 54.6 (d, C-13), 54.8 (d, C-2), 59.5 (d, C-35), 120.6 (t, C-38), 121.0 (d, C-41), 126.1 (d, C-7), 126.6 (d, C-20), 128.2 (d, C-6), 128.3 (d, C-19), 128.7 (s, C-43), 128.8 (d, C-5), 128.9 (2 d, C-42, C-44), 129.1 (d, C-18), 135.5 (s, C-39), 135.5 (s, C-40), 137.0 (s, C-17), 138.4 (s, C-4), 142.1 (s, C-37), 156.9 (s, C-14), 169.1 (s, C-1), 170.6 (s, C-8), 172.0 (s, C-23), 172.0 (s, C-33), 172.9 (s, C-28), 173.1 (s, C-21).

HRMS (ESI): berechnet für C₅₀H₆₆³⁵ClN₁₀O₈⁺ (M+H)⁺: 969.4748, gefunden: 969.4749

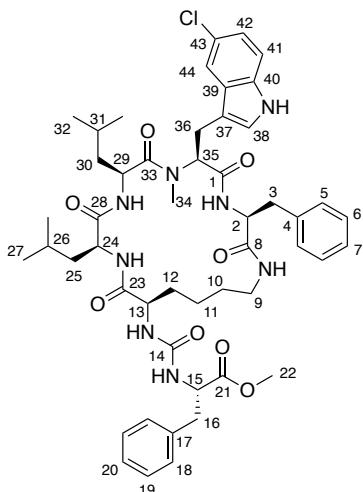
((3S,6S,9S,12S,15R)-3-Benzyl-9,12-diisobutyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-6-((5-chlor-1H-indol-3-yl)methyl)-1,4,7,10,13-pentaazacyclononadecan-15-yl)carbamoyl)-L-Phenylalaninmethylester (58)

63.7 mg (65.7 μmol) 57 wurden in 6.6 mL MeCN gelöst und bei RT für 5.5 h mit einer UV-LED (365 nm, 25% Intensität) bestrahlt. Das Lösemittel wurde anschließend im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (DCM/MeOH 96:4). Es wurden 37.2 mg (39.5 μmol, 60%) 58 als farbloser Feststoff erhalten.

R_f = 0.26 (DCM/MeOH 95:5)

Schmelzbereich: 162 – 165 °C

[α]_D²⁰ = -129 (0.1, CHCl₃)



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = -0.63 (m, 1 H, 30-H_a), 0.23 (d, ³J_{32,31} = 6.5 Hz, 3 H, 32-H), 0.31 (d, ³J_{32,31} = 6.5 Hz, 3 H, 32'-H), 0.84 (d, ³J_{27,26} = 6.5 Hz, 3 H, 27-H), 0.90 (d, ³J_{27',26} = 6.4 Hz, 3 H, 27'-H), 0.90 (m, 1 H, 30-H_b), 1.11 (m, 1 H, 11-H_a), 1.28 (m, 1 H, 11-H_b), 1.32 – 1.44 (m, 3 H, 10-H, 31-H), 1.44 – 1.56 (m, 4 H, 12-H, 25-H), 1.69 (m, 1 H, 26-H), 1.90 (s, 3 H, 34-H), 2.77 (m, 1 H, 3-H_a), 2.82 – 2.89 (m, 3 H, 9-H_a, 16-H_a, 36-H_a), 2.96 (dd, ²J_{16b,16a} = 13.6 Hz, ³J_{16b,15} = 5.4 Hz, 1 H, 16-H_b), 3.12 (m, 1 H, 36-H_b), 3.38 (m, 1 H, 3-H_b), 3.58 (s, 3 H, 22-H), 3.62 (m, 1 H, 9-H_b), 3.83 (m, 1 H, 13-H), 4.07 (m, 1 H, 24-H), 4.27 (m, 1 H, 29-H), 4.38 (m, 1 H, 15-H), 4.54 (m, 1 H, 2-H), 4.75 (dd, ³J_{35,36a} = 11.0 Hz, ³J_{35,36b} = 3.3 Hz, 1 H, 35-H), 6.36 – 6.43 (m, 2 H, 13-Nα-H_{Lys}, 15-N-H_{Phe}), 6.91 (d, ³J_{NH,24} = 6.1 Hz, 1 H, 24-N-H_{Leu}), 7.02 – 7.09 (m, 4 H, 5-H, 42-H, 38-H), 7.15 (m, 2 H, 18-H), 7.17 – 7.25 (m, 4 H, 6-H, 7-H, 20-H), 7.28 (m, 2 H, 19-H), 7.33 (d, ³J_{41,42} = 8.6 Hz, 1 H, 41-H), 7.44 (m, 1 H, 9-Nε-H_{Lys}), 7.64 (m, 1 H, 44-H), 8.53 (d, ³J_{NH,29} = 5.0 Hz, 1 H, 29-N-H_{Leu}), 8.82 (d, ³J_{NH,2} = 8.9 Hz, 1 H, 2-N-H_{Phe}), 11.08 (s, 1 H, N-H_{Indol}).

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆): δ = 19.2 (q, C-32), 20.3 (t, C-11), 21.9 (q, C-27), 22.3 (t, C-36), 22.6 (q, C-32'), 23.0 (q, d, C-27', C-31), 23.7 (d, C-26), 27.5 (q, C-34), 28.4 (t, C-10), 32.1 (t, C-12), 37.2 (t, C-30), 37.5 (t, C-16), 37.8 (t, C-3), 38.3 (t, C-9), 39.8 (t, C-25), 47.1 (d, C-29), 50.8 (d, C-24), 51.7 (q, C-22), 54.1 (d, C-15), 54.6 (2 d, C-2, C-13), 60.4 (d, C-35), 109.5 (s, C-37), 112.9 (d, C-41), 117.7 (d, C-44), 120.9 (d, C-42), 123.4 (d, C-43), 125.9 (d, C-38), 126.1 (d, C-7), 126.6 (d, C-20), 128.3 (2 d, C-6, C-19), 128.3 (s, C-39), 129.0 (d, C-5), 129.1 (d, C-18), 134.4 (s, C-40), 137.0 (s, C-17), 138.5 (s, C-4), 156.9 (s, C-14), 169.7 (s, C-1), 170.8 (s, C-8), 172.0 (s, C-23), 172.3 (s, C-33), 172.9 (s, C-21), 173.0 (s, C-28).

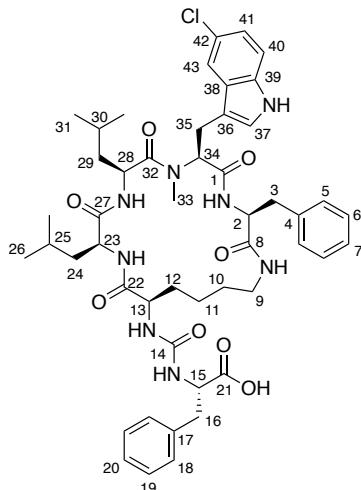
HRMS (ESI): berechnet für C₅₀H₆₆³⁵ClN₈O₈⁺ (M+H)⁺: 941.4687, gefunden: 941.4721

((3S,6S,9S,12S,15R)-3-Benzyl-9,12-diisobutyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-6-((5-chlor-1H-indol-3-yl)methyl)-1,4,7,10,13-pentaazacyclononadecan-15-yl)carbamoyl)-L-Phenylalanin (59)

Gemäß AAV 7 wurden 36.7 mg (39.0 µmol) **58** mit 70.5 mg (390 µmol, 10.0 Äq.) Me₃SnOH in 1.5 mL 1,2-Dichlorehthan umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgte nach 19 h. Nach automatisierter RP-Flash-Chromatographie (H₂O + 0.1% HCOOH/MeCN 100:0 – 10:90) wurden 26.0 mg (28.0 µmol, 72%) **59** als farbloser Feststoff erhalten.

Schmelzbereich: 188 – 190 °C (Zersetzung)

[α]_D²⁰ = -158 (c = 0.1, CHCl₃)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = -0.63 (m, 1 H, 29-H_a), 0.24 (d, ³J_{31,30} = 6.4 Hz, 3 H, 31-H), 0.31 (d, ³J_{31,30} = 6.5 Hz, 3 H, 31'-H), 0.83 (d, ³J_{26,25} = 6.5 Hz, 3 H, 27-H), 0.89 (d, ³J_{26',25} = 6.4 Hz, 3 H, 27'-H), 0.89 (m, 1 H, 29-H_b), 1.09 (m, 1 H, 11-H_a), 1.29 (m, 1 H, 11-H_b), 1.40 (m, 2 H, 10-H), 1.43 – 1.54 (m, 5 H, 12-H, 24-H, 30-H), 1.68 (m, 1 H, 25-H), 1.90 (s, 3 H, 34-H), 2.77 (dd, ²J_{3a,3b} ≈ ³J_{3a,2} = 12.9 Hz, 1 H, 3-H_a), 2.81 – 2.89 (m, 3 H, 9-H_a, 16-H_a, 35-H_a), 2.99 (dd, ²J_{16b,16a} = 13.6 Hz, ³J_{16b,15} = 5.0 Hz, 1 H, 16-H_b), 3.12 (m, 1 H, 35-H_b), 3.37 (m, 1 H, 3-H_b), 3.61 (m, 1 H, 9-H_b), 3.87 (m, 1 H, 13-H), 4.06 (m, 1 H, 23-H), 4.24 – 4.32 (m, 1 H, 15-H, 28-H), 4.54 (ddd, ³J_{2,3a} = 12.1 Hz, ³J_{2,NH} = 9.6 Hz, ³J_{2,3b} = 2.9 Hz, 1 H, 2-H), 4.75 (dd, ³J_{34,35a} = 11.1 Hz, ³J_{34,35b} = 3.3 Hz, 1 H, 34-H), 6.24 (d, ³J_{NH,15} = 7.8 Hz, 1 H, 15-N-H_{Phe}), 6.43 (m, ³J_{NH,13} = 7.5 Hz, 2 H, 13-Na-H_{Lys}), 6.92 (d, ³J_{NH,23} = 5.6 Hz, 1 H, 23-N-H_{Leu}), 7.03 – 7.07 (m, 4 H, 5-H, 40-H, 37-H), 7.16 (m, 2 H, 18-H), 7.18 – 7.23 (m, 4 H, 6-H, 7-H, 20-H), 7.26 (m, 2 H, 19-H), 7.33 (d, ³J_{40,41} = 8.6 Hz, 1 H, 40-H), 7.42 (m, 1 H, 9-Nε-H_{Lys}), 7.65 (d, ⁴J_{43,41} = 0.9 Hz, 1 H, 43-H), 8.53 (d, ³J_{NH,28} = 4.9 Hz, 1 H, 28-N-H_{Leu}), 8.83 (d, ³J_{NH,2} = 8.9 Hz, 1 H, 2-N-H_{Phe}), 11.08 (s, 1 H, N-H_{Indol}).

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-d₆): δ = 19.2 (q, C-31), 20.3 (t, C-11), 22.0 (q, C-26), 22.3 (t, C-35), 22.6 (q, C-31'), 22.8 (q, C-26'), 23.0 (d, C-30), 23.8 (d, C-25), 27.5 (q, C-33), 28.4 (t, C-10), 32.1 (t, C-12), 37.2 (t, C-29), 37.6 (t, C-16), 37.7 (t, C-3), 38.4 (t, C-9), 39.8 (t, C-24), 47.1 (d, C-28), 50.8 (d, C-23), 54.0 (d, C-15), 54.5 (d, C-13), 54.6 (d, C-2), 60.4 (d, C-34), 109.5 (s, C-36), 112.9 (d, C-40), 117.7 (d, C-43), 120.9 (d, C-41), 123.4 (s, C-42), 125.9 (d, C-37), 126.1 (d, C-7), 126.3 (d, C-20), 128.1 (d, C-6), 128.3 (d, C-19), 128.3 (s, C-38), 128.9 (d, C-5), 129.3 (d, C-18), 134.4 (s, C-39), 137.6 (s, C-17), 138.5 (s, C-4), 156.9 (s, C-14), 169.7 (s, C-1), 170.8 (s, C-8), 172.1 (s, C-22), 172.3 (s, C-32), 173.0 (s, C-27), 173.7 (s, C-21).

HRMS (ESI): berechnet für C₄₉H₆₄³⁵ClN₈O₈⁺ (M+H)⁺: 927.4530, gefunden: 927.4556

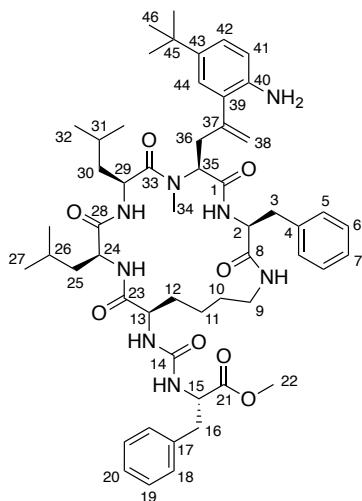
((3S,6S,9S,12S,15R)-6-(2-(2-Amino-5-(tert-butyl)phenyl)allyl)-3-benzyl-9,12-diisobutyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-1,4,7,10,13-pentaazacyclononadecan-15-yl)carbamoyl-L-Phenylalaninmethylester (60)

Gemäß AAV 5 wurden 102 mg (92.1 μmol) stannyliertes Peptid **29c** mit 27.9 mg (101 μmol, 1.0 Äq.) 4-tert-Butyl-2-iodanilin, 5.3 mg (4.6 μmol, 5 mol-%) Pd(PPh₃)₄, 35.1 mg (184 μmol, 2.0 Äq.) CuTC und 84.7 mg (184 μmol, 2.0 Äq.) Ph₂PO₂NBu₄ in 2 mL DMF umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 2 h. Säulenchromatographische Reingung (SiO₂/K₂CO₃ 9:1 w/w, DCM/MeOH 98:2, 96:4) lieferte 74.8 mg (74.3 μmol, 81%) **60** als farblosen Feststoff.

R_f = 0.28 (DCM/MeOH 95:5)

Schmelzbereich: 145 – 147 °C

[α]_D²⁰ = -81 (c = 0.1, CHCl₃)



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.80 (d, ³J_{32,31} = 6.5 Hz, 3 H, 32-H), 0.87 (d, ³J_{27,26} = 6.5 Hz, 3 H, 27-H), 0.91 (d, ³J_{32',31} = 6.3 Hz, 3 H, 32'-H), 0.93 (d, ³J_{27',31} = 6.3 Hz, 3 H, 27'-H), 1.16 (s, 9 H, 46-H), 1.17 (m, 1 H, 11-H_a), 1.29 (m, 1 H, 11-H_b), 1.35 – 1.44 (m, 3 H, 10-H, 30-H_a), 1.48 – 1.59 (m, 7 H, 12-H, 25-H, 34-H), 1.62 (m, 1 H, 30-H_b), 1.69 – 1.77 (m, 2 H, 26-H, 31-H), 2.41 (dd, ²J_{36a,36b} = 15.2 Hz, ³J_{36a,35} = 7.9 Hz, 1 H, 36-H_a), 2.77 – 2.85 (m, 2 H, 3-H_a, 9-H_a), 2.87 – 2.93 (m, 2 H, 16-H_a, 36-H_b), 2.97 (dd, ²J_{16b,16a} = 13.7 Hz, ³J_{16b,15} = 5.6 Hz, 1 H, 16-H_b), 3.29 (m, 1 H, 3-H_b), 3.56 (m, 1 H, 9-H_b), 3.59 (s, 3 H, 22-H), 3.88 (m, 1 H, 13-H), 4.18 (m, 1 H, 24-H), 4.39 (ddd, ³J_{15,16a} ≈ ³J_{15,NH} = 8.1 Hz, ³J_{15,16b} = 5.7 Hz, 1 H, 15-H), 4.45 (ddd, ³J_{2,3a} = 12.1 Hz, ³J_{2,NH} = 9.0 Hz, ³J_{2,3b} = 3.0 Hz, 1 H, 2-H), 4.58 (s, 2 H, Ar-NH₂), 4.72 (m, 1 H, 29-H), 4.91 (dd, ³J_{35,36a} ≈ ³J_{35,36b} = 7.6 Hz, 1 H, 35-H), 5.01 (s, 1 H, 38-H_a), 5.33 (s, 1 H, 38-H_b), 6.38 (d, ³J_{NH,13} = 7.4 Hz, 1 H, 13-Nα-H_{Lys}), 6.41 (d, ³J_{NH,15} = 8.2 Hz, 1 H, 15-N-H_{Phe}), 6.52 (d, ³J_{41,42} = 8.4 Hz, 1 H, 41-H), 6.68 (d, ⁴J_{44,42} = 2.3 Hz, 1 H, 44-H), 6.95 (dd, ³J_{42,41} = 8.4 Hz, ⁴J_{42,44} = 2.3 Hz, 1 H, 42-H), 7.01 – 7.06 (m, 3 H, 5-H, 24-N-H_{Leu}), 7.10 (m, 1 H, 7-H), 7.13 – 7.19 (m, 4 H, 6-H, 18-H), 7.21 (m, 1 H, 20-H), 7.28 (m, 2 H, 19-H), 7.44 (dd, ³J_{NH,9a} = 8.0 Hz, ³J_{NH,9b} = 3.1 Hz, 1 H, 9-Nε-H_{Lys}), 8.79 (d, ³J_{NH,29} = 5.0 Hz, 1 H, 29-N-H_{Leu}), 8.89 (d, ³J_{NH,2} = 8.9 Hz, 1 H, 2-N-H_{Phe}).

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆): δ = 20.4 (t, C-11), 21.3 (q, C-32), 21.8 (q, C-27), 23.0 (q, C-27'), 23.4 (q, C-32'), 23.7 (d, C-26), 24.1 (d, C-31), 27.4 (q, C-34), 28.4 (t, C-10), 31.4 (q, C-46), 32.1 (t, C-12), 33.0 (t, C-36), 33.3 (s, C-45), 37.5 (2 t, C-3, C-16), 38.2 (t, C-9), 39.8 (t, C-30), 40.2 (t, C-25), 47.6 (d, C-29), 50.8 (d, C-24), 51.7 (q, C-22), 54.1 (d, C-15), 54.7 (d, C-13), 54.8 (d, C-2), 59.5 (d, C-35), 114.5 (d, C-41), 116.8 (t, C-38), 124.4 (d, C-44), 124.7 (d, C-42), 126.0 (d, C-7), 126.6 (d, C-20), 126.8 (s, C-39), 128.2 (d, C-6), 128.3 (d, C-19), 128.9 (d, C-5), 129.1 (d, C-18), 137.0 (s, C-17), 138.1 (s, C-43), 138.3 (s, C-4), 142.1 (s, C-40), 145.8 (s, C-37), 156.8 (s, C-14), 169.3 (s, C-1), 170.8 (s, C-8), 171.6 (s, C-33), 172.1 (s, C-23), 172.9 (s, C-28), 173.1 (s, C-21).

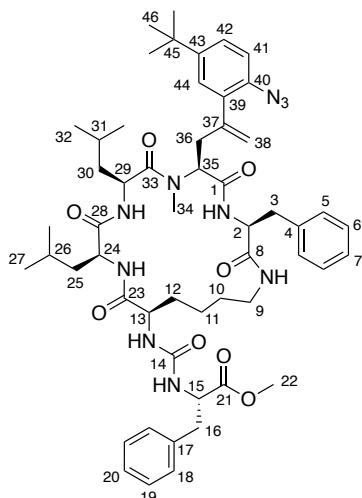
HRMS (ESI): berechnet für C₅₄H₇₇N₈O₈⁺ (M+H)⁺: 965.5859, gefunden: 969.5881

((3S,6S,9S,12S,15R)-6-(2-Azido-5-(tert-butyl)phenyl)allyl)-3-benzyl-9,12-diisobutyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-1,4,7,10,13-pentaazacyclononadecan-15-yl)carbamoyl)-L-Phenylalaninmethylester (61)

Gemäß AAV 6 wurden 74.0 mg (76.8 μmol) **60** mit 74.8 μL (536 μmol, 7.0 Äq.) t-BuONO und 70.8 μL (536 μmol, 7.0 Äq.) TMSN₃ in 1.5 mL DMF umgesetzt. Die Reaktion wurde nach 2 h aufgearbeitet. Säulenchromatographische Reinigung (DCM/MeOH 97:3) lieferte 59.7 mg (60.2 μmol, 79%) des azidierten Cyclopeptids **61** als farblosen Feststoff.

R_f = 0.26 (DCM/MeOH 95:5)

[α]_D²⁰ = -70 (c = 0.1, MeOH)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.80 (d, ³J_{32,31} = 6.5 Hz, 3 H, 32-H), 0.86 (d, ³J_{27,26} = 6.6 Hz, 3 H, 27-H), 0.90 (d, ³J_{32,31} = 6.6 Hz, 3 H, 32'-H), 0.92 (d, ³J_{27,31} = 6.5 Hz, 3 H, 27'-H), 1.12 (m, 1 H, 11-H_a), 1.21 (s, 9 H, 46-H), 1.28 – 1.33 (m, 2 H, 11-H_b, 30-H_a), 1.35 – 1.41 (m, 5 H, 10-H, 34-H), 1.48 – 1.55 (m, 4 H, 12-H, 25-H), 1.64 (m, 1 H, 30-H_b), 1.70 (m, 1 H, 26-H), 1.85 (m, 1 H, 31-H), 2.66 (dd, ²J_{36a,36b} = 14.9 Hz, ³J_{36a,35} = 10.2 Hz, 1 H, 36-H_a), 2.76 – 2.84 (m, 2 H, 3-H_a, 9-H_a), 2.88 (dd, ²J_{16a,16b} = 13.8 Hz, ³J_{16a,15} = 8.1 Hz, 1 H, 16-H_a), 2.95 (m, 1 H, 36-H_b), 2.97 (dd, ²J_{16b,16a} = 13.7 Hz, ³J_{16b,15} = 5.4 Hz, 1 H, 16-H_b), 3.31 (m, 1 H, 3-H_b), 3.55 (m, 1 H, 9-H_b), 3.59 (s, 3 H, 22-H), 3.88 (m, 1 H, 13-H), 4.17 (m, 1 H, 24-H), 4.39 (ddd, ³J_{15,16a} ≈ ³J_{15,NH} = 8.0 Hz, ³J_{15,16b} = 5.7 Hz, 1 H, 15-H), 4.44 (ddd, ³J_{2,3a} = 12.1 Hz, ³J_{2,NH} = 9.1 Hz, ³J_{2,3b} = 3.2 Hz, 1 H, 2-H), 4.65 (m, 1 H, 29-H), 4.81 (dd, ³J_{35,36a} = 9.7 Hz, ³J_{35,36b} = 5.5 Hz, 1 H, 35-H), 5.12 (s, 1 H, 38-H_a), 5.32 (s, 1 H, 38-H_b), 6.39 – 6.41 (m, 2 H, 13-Na-H_{Lys}, 15-N-H_{Phe}), 6.95 (d, ⁴J_{44,42} = 2.3 Hz, 1 H, 44-H), 6.96 (m, 1 H, 24-N-H_{Leu}), 7.00 (m, 2 H, 5-H), 7.08 (m, 1 H, 7-H), 7.12 – 7.17 (m, 5 H, 6-H, 18-H, 41-H), 7.21 (m, 1 H, 20-H), 7.28 (m, 2 H, 19-H), 7.37 (dd, ³J_{42,41} = 8.5 Hz, ⁴J_{42,44} = 2.3 Hz, 1 H, 42-H), 7.39 (m, 1 H, 9-Nε-H_{Lys}), 8.79 (d, ³J_{NH,29} = 8.9 Hz, 1 H, 2-N-H_{Phe}), 8.83 (d, ³J_{NH,2} = 5.5 Hz, 1 H, 29-N-H_{Leu}).

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-d₆): δ = 20.7 (t, C-11), 21.1 (q, C-32), 22.3 (q, C-27), 23.5 (q, C-27'), 24.0 (q, C-32'), 24.2 (d, C-31), 24.4 (d, C-26), 27.9 (q, C-34), 28.9 (t, C-10), 31.5 (q, C-46), 32.4 (t, C-12), 34.6 (t, s, C-36, C-45), 37.8 (t, C-16), 37.9 (t, C-3), 38.7 (t, C-9), 39.5 (t, C-30), 40.5 (t, C-25), 48.1 (d, C-29), 51.3 (d, C-24), 52.2 (q, C-22), 54.5 (d, C-15), 55.0 (d, C-13), 55.3 (d, C-2), 61.0 (d, C-35), 119.0 (d, C-41), 119.7 (t, C-38), 126.5 (3 d, C-7, C-42, C-44), 127.0 (d, C-20), 128.7 (d, C-6), 128.8 (d, C-19), 129.3 (d, C-5), 129.6 (d, C-18), 133.8 (s, C-40), 134.0 (s, C-39), 137.5 (s, C-17), 138.8 (s, C-4), 144.9 (s, C-37), 148.0 (s, C-43), 157.3 (s, C-14), 169.7 (s, C-1), 171.1 (s, C-8), 172.3 (s, C-33), 172.5 (s, C-23), 173.3 (s, C-21), 173.7 (s, C-28).

HRMS (ESI): berechnet für C₅₄H₇₅N₁₀O₈⁺ (M+H)⁺: 991.5764, gefunden: 991.5789

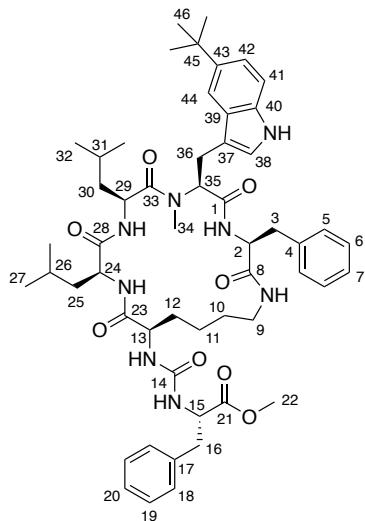
((3*S*,6*S*,9*S*,12*S*,15*R*)-3-Benzyl-9,12-diisobutyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-6-((5-(*tert*-butyl)-1*H*-indol-3-yl)methyl)-1,4,7,10,13-pentaazacyclononadecan-15-yl)carbamoyl)-L-Phenylalaninmethylester (62)

58.5 mg (59.0 μmol) **61** wurden in 6 mL MeCN gelöst und bei RT für 10 h mit einer UV-LED (365 nm, 25% Intensität) bestrahlt. Das Lösemittel wurde anschließend im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (DCM/MeOH 97:3). Es wurden 36.1 mg (37.5 μmol, 64%) **62** als farbloser Feststoff erhalten.

R_f = 0.14 (DCM/MeOH 95:5)

Schmelzbereich: 168 – 170 °C

$[\alpha]_D^{20} = -165$ (c = 0.1, CHCl₃)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): $\delta = -0.62$ (m, 1 H, 30-H_a), 0.10 (d, $^3J_{32,31} = 6.5$ Hz, 3 H, 32-H), 0.27 (d, $^3J_{32',31} = 6.6$ Hz, 3 H, 32'-H), 0.83 (d, $^3J_{27,26} = 6.5$ Hz, 3 H, 27-H), 0.90 (d, $^3J_{27',26} = 6.5$ Hz, 3 H, 27'-H), 0.90 (m, 1 H, 30-H_b), 1.12 (m, 1 H, 11-H_a), 1.26 – 1.34 (m, 11 H, 11-H_b, 31-H, 46-H), 1.38 (m, 2 H, 10-H), 1.45 – 1.54 (m, 4 H, 12-H, 25-H), 1.69 (m, 1 H, 26-H), 1.97 (s, 3 H, 34-H), 2.75 (dd, $^2J_{3a,3b} \approx 3J_{3a,2} = 13.1$ Hz, 1 H, 3-H_a), 2.79 – 2.90 (m, 3 H, 9-H_a, 16-H_a, 36-H_a), 2.96 (dd, $^2J_{16b,16a} = 13.6$ Hz, $^3J_{16b,15} = 5.5$ Hz, 1 H, 16-H_b), 3.17 (m, 1 H, 36-H_b), 3.37 (m, 1 H, 3-H_b), 3.58 (s, 3 H, 22-H), 3.59 (m, 1 H, 9-H_b), 3.83 (m, 1 H, 13-H), 4.05 (m, 1 H, 24-H), 4.22 (m, 1 H, 29-H), 4.38 (ddd, $^3J_{15,16a} \approx 3J_{15,NH} = 7.9$ Hz, $^3J_{15,16b} = 5.8$ Hz, 1 H, 15-H), 4.54 (ddd, $^3J_{2,3a} = 12.3$ Hz, $^3J_{2,NH} = 9.2$ Hz, $^3J_{2,3b} = 3.3$ Hz, 1 H, 2-H), 4.71 (dd, $^3J_{35,36a} = 10.9$ Hz, $^3J_{35,36b} = 2.7$ Hz, 1 H, 35-H), 6.47 – 6.41 (m, 2 H, 13-Na-H_{Lys}, 15-N-H_{Phe}), 6.91 (d, $^3J_{38,NH} = 2.2$ Hz, 1 H, 38-H), 6.93 (m, 1 H, 24-N-H_{Leu}), 7.08 (m, 2 H, 5-H), 7.12 (dd, $^3J_{42,41} = 8.6$ Hz, $^4J_{42,44} = 1.6$ Hz, 1 H, 42-H), 7.15 (m, 2 H, 18-H), 7.19 (m, 1 H, 7-H), 7.21 – 7.24 (m, 4 H, 6-H, 20-H, 41-H), 7.28 (m, 2 H, 19-H), 7.41 (s, 1 H, 44-H), 7.44 (m, 1 H, 9-Nε-H_{Lys}), 8.51 (d, $^3J_{NH,29} = 5.2$ Hz, 1 H, 29-N-H_{Leu}), 8.77 (d, $^3J_{NH,2} = 9.0$ Hz, 1 H, 2-N-H_{Phe}), 10.73 (d, $^3J_{NH,38} = 1.6$ Hz, 1 H, N-H_{Indol}).

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 19.5$ (q, C-32), 20.3 (t, C-11), 21.7 (q, C-27), 22.2 (t, C-36), 22.6 (q, C-32'), 23.0 (d, C-31), 23.0 (q, C-27'), 23.8 (d, C-26), 27.5 (q, C-34), 28.3 (t, C-10), 31.9 (q, C-46), 34.3 (s, C-45), 37.2 (t, C-30), 37.5 (t, C-16), 37.8 (t, C-3), 38.2 (t, C-9), 39.8 (t, C-25), 47.0 (d, C-29), 50.8 (d, C-24), 51.7 (q, C-22), 54.0 (d, C-15), 54.6 (d, C-13), 54.6 (d, C-2), 61.3 (d, C-35), 109.9 (s, C-37), 110.8 (d, C-41), 113.8 (d, C-44), 119.2 (d, C-42), 123.8 (d, C-38), 126.1 (d, C-7), 126.6 (d, C-20), 126.9 (s, C-39), 128.3 (2 d, C-6, C-19), 128.9 (d, C-5), 129.1 (d, C-18), 134.1 (s, C-40), 137.0 (s, C-17), 138.3 (s, C-4), 140.7 (s, C-43), 156.8 (s, C-14), 169.7 (s, C-1), 170.8 (s, C-8), 171.9 (s, C-23), 172.3 (s, C-33), 172.9 (s, C-21), 173.2 (s, C-28).

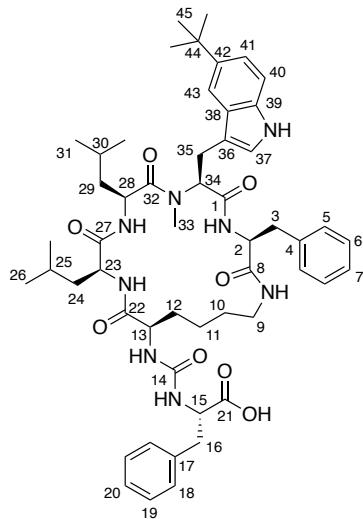
HRMS (ESI): berechnet für C₅₄H₇₅N₈O₈⁺ (M+H)⁺: 963.5702, gefunden: 963.5724

((3S,6S,9S,12S,15R)-3-Benzyl-9,12-diisobutyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-6-((5-(tert-butyl-1H-indol-3-yl)methyl)-1,4,7,10,13-pentaazacyclononadecan-15-yl)carbamoyl)-L-Phenylalaninmethylester (63)

Gemäß AAV 7 wurden 34.4 mg (35.7 µmol) **62** mit 64.4 mg (357 µmol, 10.0 Äq.) Me₃SnOH in 1.5 mL 1,2-Dichlorethan umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgte nach 21 h. Nach automatisierter RP-Flash-Chromatographie (H₂O + 0.1% HCOOH/MeCN 100:0 – 20:80) wurden 23.6 mg (24.9 µmol, 70%) **63** als farbloser Feststoff erhalten.

Schmelzbereich: 204 – 206 °C (Zersetzung)

$[\alpha]_D^{20} = -140$ (c = 0.1, CHCl₃)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): $\delta = -0.63$ (m, 1 H, 29-H_a), 0.10 (d, $^3J_{31,32} = 6.5$ Hz, 3 H, 31-H), 0.27 (d, $^3J_{31,32} = 6.6$ Hz, 3 H, 31'-H), 0.83 (d, $^3J_{26,25} = 6.5$ Hz, 3 H, 26-H), 0.90 (d, $^3J_{26',25} = 6.5$ Hz, 3 H, 26'-H), 0.91 (m, 1 H, 29-H_b), 1.12 (m, 1 H, 11-H_a), 1.26 – 1.32 (m, 10 H, 11-H_b, 45-H), 1.33 – 1.43 (m, 3 H, 10-H, 30-H), 1.44 – 1.54 (m, 4 H, 12-H, 24-H), 1.69 (m, 1 H, 25-H), 1.97 (s, 3 H, 33-H), 2.74 (dd, $^2J_{3a,3b} \approx 3J_{3a,2} = 13.1$ Hz, 1 H, 3-H_a), 2.82 (dd, $^2J_{35a,35b} = 15.1$ Hz, $^3J_{35a,34} = 11.0$ Hz, 1 H, 35-H_a), 2.84 – 2.90 (m, 2 H, 9-H_a, 16-H_a), 2.99 (dd, $^2J_{16b,16a} = 13.6$ Hz, $^3J_{16b,15} = 5.2$ Hz, 1 H, 16-H_b), 3.16 (m, 1 H, 35-H_b), 3.36 (m, 1 H, 3-H_b), 3.57 (m, 1 H, 9-H_b), 3.86 (m, 1 H, 13-H), 4.04 (m, 1 H, 23-H), 4.22 (m, 1 H, 28-H), 4.31 (m, 1 H, 15-H), 4.53 (ddd, $^3J_{2,3a} = 12.3$ Hz, $^3J_{2,NH} = 9.2$ Hz, $^3J_{2,3b} = 3.3$ Hz, 1 H, 2-H), 4.71 (dd, $^3J_{34,35a} = 11.0$ Hz, $^3J_{34,35b} = 3.1$ Hz, 1 H, 34-H), 6.23 (d, $^3J_{NH,15} = 8.0$ Hz, 1 H, 15-N-H_{Phe}), 6.41 (d, $^3J_{NH,13} = 7.7$ Hz, 1 H, 13-N_a-H_{Lys}), 6.91 (d, $^3J_{37,NH} = 2.2$ Hz, 1 H, 37-H), 6.93 (m, 1 H, 24-N-H_{Leu}), 7.07 (m, 2 H, 5-H), 7.12 (dd, $^3J_{41,40} = 8.6$ Hz, $^4J_{41,43} = 1.6$ Hz, 1 H, 41-H), 7.17 – 7.21 (m, 3 H, 18-H, 7-H), 7.21 – 7.25 (m, 4 H, 6-H, 20-H, 40-H), 7.27 (m, 2 H, 19-H), 7.41 – 7.44 (m, 2 H, 44-H, 9-N_ε-H_{Lys}), 8.51 (d, $^3J_{NH,28} = 5.3$ Hz, 1 H, 28-N-H_{Leu}), 8.77 (d, $^3J_{NH,2} = 9.0$ Hz, 1 H, 2-N-H_{Phe}), 10.73 (d, $^3J_{NH,38} = 1.6$ Hz, 1 H, N-H_{Indo}).

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 19.4$ (q, C-31), 20.2 (t, C-11), 21.8 (q, C-26), 22.2 (t, C-35), 22.6 (q, C-31'), 22.9 (q, d, C-26', C-30), 23.8 (d, C-25), 27.5 (q, C-33), 28.3 (t, C-10), 31.9 (t, q, C-12, C-45), 34.3 (s, C-44), 37.1 (t, C-29), 37.6 (t, C-15), 37.8 (t, C-3), 38.2 (t, C-9), 39.4 (t, C-24), 47.0 (d, C-29), 50.8 (d, C-24), 53.9 (d, C-15), 54.5 (d, C-13), 54.7 (d, C-2), 61.3 (d, C-34), 109.9 (s, C-36), 110.8 (d, C-40), 113.8 (d, C-43), 119.2 (d, C-41), 123.8 (d, C-37), 126.1 (d, C-7), 126.4 (d, C-20), 126.9 (s, C-38), 128.1 (d, C-20), 128.3 (d, C-6), 128.9 (d, C-5), 129.3 (d, C-18), 134.1 (s, C-39), 137.5 (s, C-17), 138.3 (s, C-4), 140.7 (s, C-42), 156.8 (s, C-14), 169.7 (s, C-1), 170.8 (s, C-8), 172.1 (s, C-22), 172.3 (s, C-32), 173.2 (s, C-28), 173.7 (s, C-21).

HRMS (ESI): berechnet für C₅₃H₇₃N₈O₈⁺ (M+H)⁺: 949.5546, gefunden: 949.5575

((3S,6S,9S,12S,15R)-6-(2-(2-Amino-4-bromophenyl)allyl)-3-benzyl-9,12-diisobutyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-1,4,7,10,13-pentaazacyclonadecan-15-yl)carbamoyl)-L-Phenylalaninmethylester (64)

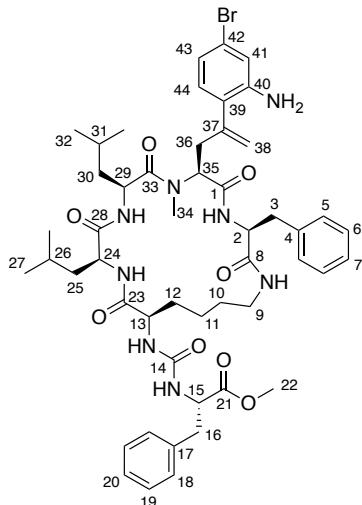
Gemäß AAV5 wurden 100 mg (90.3 µmol) stannyliertes Peptid **29c** mit 31.2 mg (99.4 µmol, 1.1 Äq.) 4-Brom-2-iodanilin, 5.2 mg (4.5 µmol, 5 mol-%) Pd(PPh₃)₄, 34.4 mg (181 µmol, 2.0 Äq.) CuTC und 83.2 mg (181 µmol, 2.0 Äq.) Ph₂PO₂NBu₄ in 1.8 mL DMF umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 2 h. Säulenchromatographische Reingung (SiO₂/K₂CO₃ 9:1 w/w, DCM/MeOH 98:2, 97:3)

lieferte 56.0 mg (Verunreinigt mit Protodesstannylierungsprodukt, Reinheit 88%, 49.7 µmol, 55%) **64** als gelblichen Feststoff.

R_f = 0.22 (DCM/MeOH 95:5)

Schmelzbereich: 147 – 149 °C

$[\alpha]_D^{20} = -101$ ($c = 0.1$, CHCl₃)



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.77 (d, $^3J_{32,31}$ = 6.5 Hz, 3 H, 32-H), 0.87 (d, $^3J_{27,26}$ = 6.6 Hz, 3 H, 27-H), 0.91 (d, $^3J_{32,31}$ = 6.5 Hz, 3 H, 32'-H), 0.94 (d, $^3J_{27,26}$ = 6.5 Hz, 3 H, 27'-H), 1.18 (m, 1 H, 11-H_a), 1.22 – 1.29 (m, 2 H, 11-H_b, 30-H_a), 1.39 (m, 2 H, 10-H), 1.47 – 1.58 (m, 5 H, 12-H, 25-H, 30-H_b), 1.62 – 1.67 (m, 4 H, 31-H, 34-H), 1.75 (m, 1 H, 26-H), 2.24 (dd, $^2J_{36a,36b}$ = 15.8 Hz, $^3J_{36a,35}$ = 6.3 Hz, 1 H, 36-H_a), 2.79 (m, 1 H, 9-H_a), 2.85 (m, 1 H, 3-H_a), 2.88 (dd, $^2J_{16a,16b}$ = 13.8 Hz, $^3J_{16a,15}$ = 8.0 Hz, 1 H, 16-H_a), 2.92 (m, 1 H, 36-H_b), 2.97 (dd, $^2J_{16b,16a}$ = 13.8 Hz, $^3J_{16b,15}$ = 5.5 Hz, 1 H, 16-H_b), 3.29 (dd, $^2J_{3b,3a}$ = 13.6 Hz, $^3J_{3b,2}$ = 3.0 Hz, 1 H, 3-H_b), 3.56 (m, 1 H, 9-H_b), 3.59 (s, 3 H, 22-H), 3.87 (m, 1 H, 13-H), 4.18 (m, 1 H, 24-H), 4.38 (ddd, $^3J_{15,16a} \approx ^3J_{15,NH}$ = 8.2 Hz, $^3J_{15,16b}$ = 5.5 Hz, 1 H, 15-H), 4.45 (ddd, $^3J_{2,3a}$ = 12.4 Hz, $^3J_{2,NH}$ = 9.0 Hz, $^3J_{2,3b}$ = 3.4 Hz, 1 H, 2-H), 4.70 (m, 1 H, 29-H), 4.89 (t, $^3J_{35,36}$ = 7.4 Hz, 1 H, 35-H), 5.00 (s, 1 H, 38-H_a), 5.22 (s, 2 H, Ar-NH₂), 5.37 (s, 1 H, 38-H_b), 6.36 (d, $^3J_{NH,13}$ = 7.5 Hz, 1 H, 13-Nα-H_{Lys}), 6.43 (d, $^3J_{NH,15}$ = 8.2 Hz, 1 H, 15-N-H_{Phe}), 6.58 (dd, $^3J_{43,44}$ = 8.0 Hz, $^4J_{43,41}$ = 1.9 Hz, 1 H, 43-H), 6.63 (d, $^3J_{44,43}$ = 8.0 Hz, 1 H, 44-H), 6.77 (d, $^4J_{41,43}$ = 2.0 Hz, 1 H, 41-H), 7.06 (d, $^3J_{5,6}$ = 7.0 Hz, 2 H, 5-H), 7.09 (d, $^3J_{NH,24}$ = 6.4 Hz, 1 H, 24-N-H_{Leu}), 7.13 (m, 1 H, 7-H), 7.14 – 7.18 (m, 4 H, 6-H, 18-H), 7.21 (m, 1 H, 20-H), 7.28 (m, 2 H, 19-H), 7.47 (dd, $^3J_{NH,9a}$ = 7.9 Hz, $^3J_{NH,9b}$ = 3.2 Hz, 1 H, 9-Nε-H_{Lys}), 8.78 (d, $^3J_{NH,28}$ = 4.8 Hz, 1 H, 28-N-H_{Leu}), 8.99 (d, $^3J_{NH,2}$ = 8.9 Hz, 1 H, 2-N-H_{Phe}).

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-d₆): δ = 20.5 (t, C-11), 21.6 (q, C-32), 22.1 (q, C-27), 22.8 (q, C-27'), 23.2 (q, C-32'), 23.7 (d, C-26), 24.1 (d, C-31), 27.7 (q, C-34), 28.4 (t, C-10), 32.2 (t, C-12), 33.3 (t, C-36), 37.5 (2 t, C-3, C-16), 38.2 (t, C-9), 39.2 (t, C-30), 40.0 (t, C-25), 47.7 (t, C-29), 50.8 (d, C-24), 51.7 (q, C-22), 54.1 (d, C-15), 54.9 (d, C-13), 54.9 (d, C-2), 58.2 (d, C-35), 116.5 (d, C-41), 117.2 (t, C-38), 117.9 (d, C-43), 120.9 (s, C-42), 126.0 (d, C-7), 126.1 (s, C-39), 126.6 (d, C-20), 128.2 (d, C-6), 128.3 (d, C-19), 128.9 (d, C-5), 129.1 (d, C-18), 129.7 (d, C-44), 137.1 (s, C-17), 138.3 (s, C-4), 143.6 (s, C-37), 146.9 (s, C-40), 156.8 (s, C-14), 169.2 (s, C-1), 170.7 (s, C-8), 171.6 (s, C-33), 172.1 (s, C-23), 172.9 (s, C-21), 173.0 (s, C-28).

HRMS (ESI): berechnet für C₅₀H₆₈⁷⁹BrN₈O₈⁺ (M+H)⁺: 949.5546, gefunden: 949.5575

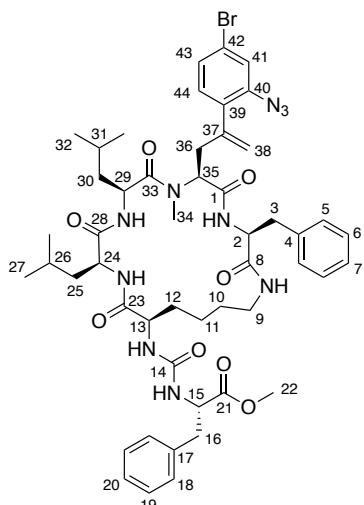
((3*S*,6*S*,9*S*,12*S*,15*R*)-6-(2-(2-Azido-4-bromphenyl)allyl)-3-benzyl-9,12-diisobutyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-1,4,7,10,13-pentaazacyclononadecan-15-yl)carbamoyl)-L-Phenylalaninmethylester (65**)**

Gemäß AAV 6 wurden 54.4 mg (48.5 µmol) des Cyclopeptids **64** mit 31.9 µL (242 µmol, 5.0 Äq.) *t*-BuONO und 33.8 µL (242 µmol, 5.0 Äq.) TMSN₃ in 1 mL DMF umgesetzt. Die Reaktion wurde nach 3 h aufgearbeitet. Säulenchromatographische Reinigung (DCM/MeOH 98:2, 97:3) lieferte 44.4 mg (43.8 µmol, 90%) des azidierten Cyclopeptids **65** als farblosen Feststoff.

R_f = 0.21 (DCM/MeOH 95:5)

Schmelzbereich: 131 – 134 °C

$[\alpha]_D^{20} = -67$ (c = 0.1, MeOH)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.75 (d, ³J_{32,31} = 6.5 Hz, 3 H, 32-H), 0.85 – 0.89 (m, 6 H, 27-H, 32'-H), 0.94 (d, ³J_{27,26} = 6.5 Hz, 3 H, 27'-H), 1.08 – 1.15 (m, 2 H, 11-H_a, 30-H_a), 1.24 (m, 1 H, 11-H_b), 1.37 (m, 2 H, 10-H), 1.47 (m, 1 H, 25-H_a), 1.50 – 1.58 (m, 7 H, 12-H, 25-H_b, 30-H_b, 34-H), 1.71 (m, 1 H, 31-H), 1.81 (m, 1 H, 26-H), 2.59 (dd, ²J_{36a,36b} = 15.1 Hz, ³J_{36a,35} = 9.5 Hz, 1 H, 36-H_a), 2.79 – 2.87 (m, 3 H, 3-H_a, 9-H_a), 2.88 (dd, ²J_{16a,16b} = 14.0 Hz, ³J_{16a,15} = 8.2 Hz, 1 H, 16-H_a), 2.94 – 3.01 (m, 2 H, 16-H_b, 36-H_b), 3.31 (dd, ²J_{3b,3a} = 13.7 Hz, ³J_{3b,2} = 3.3 Hz, 1 H, 3-H_b), 3.55 (m, 1 H, 9-H_b), 3.59 (s, 3 H, 22-H), 3.87 (m, 1 H, 13-H), 4.18 (m, 1 H, 24-H), 4.38 (ddd, ³J_{15,16a} ≈ ³J_{15,NH} = 8.1 Hz, ³J_{15,16b} = 5.6 Hz, 1 H, 15-H), 4.44 (ddd, ³J_{2,3a} = 12.4 Hz, ³J_{2,NH} = 8.9 Hz, ³J_{2,3b} = 3.4 Hz, 1 H, 2-H), 4.58 (m, 1 H, 29-H), 4.73 (dd, ³J_{35,36a} = 9.4 Hz, ³J_{35,36b} = 6.1 Hz, 1 H, 35-H), 5.15 (s, 1 H, 38-H_a), 5.33 (s, 1 H, 38-H_b), 6.41 – 6.38 (m, 2 H, 13-Nα-H_{Lys}, 15-N-H_{Phe}), 6.97 (d, ³J_{44,43} = 8.2 Hz, 1 H, 44-H), 6.97 (m, 1 H, 24-N-H_{Leu}), 7.03 (m, 2 H, 5-H), 7.11 (m, 1 H, 7-H), 7.14 – 7.18 (m, 4 H, 6-H, 18-H), 7.21 (m, 1 H, 20-H), 7.28 (m, 2 H, 19-H), 7.30 (dd, ³J_{43,44} = 8.1 Hz, ⁴J_{43,41} = 1.9 Hz, 1 H, 43-H), 7.35 (dd, ³J_{NH,9a} = 8.0 Hz, ³J_{NH,9b} = 2.9 Hz, 1 H, 9-Nε-H_{Lys}), 7.43 (d, ⁴J_{41,43} = 1.9 Hz, 1 H, 41-H), 8.79 (d, ³J_{NH,2} = 8.9 Hz, 1 H, 2-N-H_{Phe}), 8.81 (d, ³J_{NH,29} = 5.5 Hz, 1 H, 29-N-H_{Leu}).

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-d₆): δ = 20.2 (t, C-11), 20.7 (q, C-32), 22.2 (q, C-27), 22.8 (q, C-27'), 23.5 (q, C-32'), 23.7 (d, C-31), 23.9 (d, C-26), 27.8 (q, C-34), 28.4 (t, C-10), 32.0 (t, C-12), 33.9 (t, C-36), 37.3 (t, C-3), 37.5 (t, C-16), 38.2 (t, C-9), 38.6 (t, C-31), 40.2 (t, C-25), 47.9 (d, C-29), 50.7 (d, C-24), 51.7 (q, C-22), 54.1 (d, C-15), 54.6 (d, C-13), 54.9 (d, C-2), 59.5 (d, C-35), 120.1 (t, C-38), 121.2 (s, C-42), 121.9 (d, C-44), 126.1 (d, C-7), 126.6 (d, C-20), 127.8 (d, C-43), 128.2 (d, C-19), 128.3 (d, C-6), 128.9 (d, C-5), 129.1 (d, C-18), 130.9 (d, C-44), 132.9 (s, C-39), 137.0 (s, C-17), 138.2 (s, C-40), 138.4 (s, C-4), 142.2 (s, C-37), 156.9 (s, C-14), 169.1 (s, C-1), 170.6 (s, C-8), 171.9 (s, C-33), 172.0 (s, C-23), 172.9 (s, C-21), 173.0 (s, C-28).

HRMS (ESI): berechnet für C₅₀H₆₆⁷⁹BrN₁₀O₈⁺ (M+H)⁺: 1013.4243, gefunden: 1013.4249

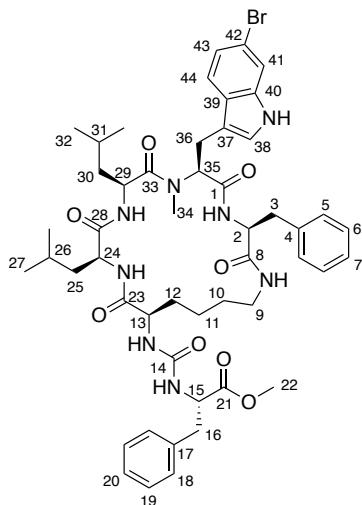
((3*S*,6*S*,9*S*,12*S*,15*R*)-3-Benzyl-9,12-diisobutyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-6-((6-brom-1*H*-indol-3-yl)methyl)-1,4,7,10,13-pentaazacyclononadecan-15-yl)carbamoyl)-L-Phenylalaninmethylester (66)

41.3 mg (40.7 µmol) **65** wurden in 4 mL MeCN gelöst und bei RT für 7 h mit einer UV-LED (365 nm, 25% Intensität) bestrahlt. Das Lösemittel wurde anschließend im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (DCM/MeOH 96.5:3.5, 96:4). Es wurden 21.5 mg (21.8 µmol, 54%) **66** als farbloser Feststoff erhalten.

R_f = 0.15 (DCM/MeOH 95:5)

Schmelzbereich: 165 – 167 °C

$[\alpha]_D^{20} = -87$ (c = 0.1, CHCl₃)



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = -0.61 (m, 1 H, 30-H_a), 0.21 (d, $^3J_{32,31}$ = 6.5 Hz, 3 H, 32-H), 0.37 (d, $^3J_{32',31}$ = 6.6 Hz, 3 H, 32'-H), 0.84 (d, $^3J_{27,26}$ = 6.5 Hz, 3 H, 27-H), 0.90 (d, $^3J_{27',26}$ = 6.4 Hz, 3 H, 27'-H), 0.91 (m, 1 H, 30-H_b), 1.13 (m, 1 H, 11-H_a), 1.29 (m, 1 H, 11-H_b), 1.33 – 1.42 (m, 3 H, 10-H, 31-H), 1.44 – 1.56 (m, 4 H, 12-H, 25-H), 1.69 (m, 1 H, 26-H), 1.91 (s, 3 H, 34-H), 2.75 (dd, $^2J_{3a,3b}$ ≈ $^3J_{3a,2}$ = 13.2 Hz, 1 H, 3-H_a), 2.79 – 2.91 (m, 3 H, 9-H_a, 16-H_a, 36-H_a), 2.96 (dd, $^2J_{16a,16b}$ = 13.7 Hz, $^3J_{16a,15}$ = 5.6 Hz, 1 H, 16-H_b), 3.13 (m, 1 H, 36-H_b), 3.37 (m, 1 H, 3-H_b), 3.58 (s, 3 H, 22-H), 3.61 (m, 1 H, 9-H_b), 3.84 (m, 1 H, 13-H), 4.05 (m, 1 H, 24-H), 4.24 (m, 1 H, 29-H), 4.39 (m, 1 H, 15-H), 4.53 (ddd, $^3J_{2,3a}$ = 12.3 Hz, $^3J_{2,NH}$ = 9.3 Hz, $^3J_{2,3b}$ = 3.1 Hz, 1 H, 2-H), 4.74 (dd, $^3J_{35,36a}$ = 11.1 Hz, $^3J_{35,36b}$ = 3.4 Hz, 1 H, 35-H), 6.35 – 6.41 (m, 2 H, 13-Na-H_{Lys}, 15-N-H_{Phe}), 6.91 (d, $^3J_{NH,24}$ = 6.2 Hz, 1 H, 24-N-H_{Leu}), 6.99 (d, $^3J_{38,NH}$ = 2.1 Hz, 1 H, 38-H), 7.06 (m, 2 H, 5-H), 7.10 (dd, $^3J_{43,44}$ = 8.5 Hz, $^4J_{43,41}$ = 1.6 Hz, 1 H, 43-H), 7.13 – 7.18 (m, 3 H, 7-H, 18-H), 7.18 – 7.24 (m, 3 H, 6-H, 20-H), 7.28 (m, 2 H, 19-H), 7.43 (m, 1 H, 9-Nε-H_{Lys}), 7.50 (d, $^4J_{41,43}$ = 1.5 Hz, 1 H, 44-H), 7.53 (d, $^3J_{44,43}$ = 8.5 Hz, 1 H, 44-H), 8.51 (d, $^3J_{NH,29}$ = 5.2 Hz, 1 H, 29-N-H_{Leu}), 8.80 (d, $^3J_{NH,2}$ = 9.0 Hz, 1 H, 2-N-H_{Phe}), 11.03 (s, 1 H, N-H_{Indol}).

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆): δ = 19.6 (q, C-32), 20.3 (t, C-11), 21.8 (q, C-27), 22.2 (t, C-36), 22.4 (q, C-32'), 23.0 (q, C-27'), 23.1 (d, C-31), 23.8 (d, C-26), 27.5 (q, C-34), 28.4 (t, C-10), 32.0 (t, C-12), 37.2 (t, C-30), 37.5 (t, C-16), 37.8 (t, C-3), 38.5 (t, C-9), 39.7 (t, C-25), 47.1 (d, C-29), 50.8 (d, C-24), 51.7 (q, C-22), 54.0 (d, C-15), 54.6 (2 d, C-2, C-13), 60.6 (d, C-35), 110.1 (s, C-37), 113.8 (d, C-41), 113.9 (s, C-42), 120.2 (d, C-44), 121.3 (d, C-43), 125.0 (s, C-38), 126.1 (d, C-7), 126.3 (s, C-39), 126.6 (d, C-20), 128.3 (2 d, C-6, C-19), 128.9 (d, C-5), 129.1 (d, C-18), 136.8 (s, C-40), 137.0 (s, C-17), 138.4 (s, C-4), 156.8 (s, C-14), 169.6 (s, C-1), 170.7 (s, C-8), 172.0 (s, C-23), 172.3 (s, C-33), 172.8 (s, C-21), 173.1 (s, C-28).

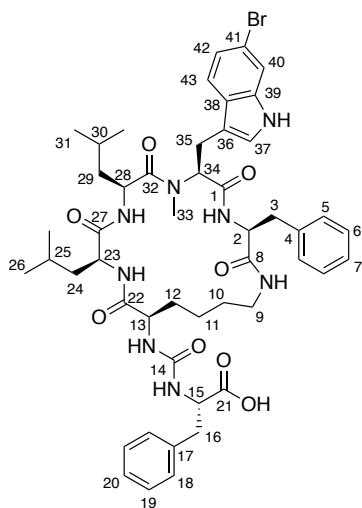
HRMS (ESI): berechnet für $C_{50}H_{66}^{79}BrN_8O_8^+ (M+H)^+$: 985.4182, gefunden: 985.4191

((3*S*,6*S*,9*S*,12*S*,15*R*)-3-Benzyl-9,12-diisobutyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-6-((6-brom-1*H*-indol-3-yl)methyl)-1,4,7,10,13-pentaazacyclononadecan-15-yl)carbamoyl)-L-Phenylalanin (67)

Gemäß AAV 7 wurden 20.8 mg (21.1 µmol) **66** mit 38.1 mg (211 µmol, 10.0 Äq.) Me_3SnOH in 1 mL 1,2-Dichlorethan umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgte nach 18 h. Nach automatisierter RP-Flash-Chromatographie ($H_2O + 0.1\% HCOOH/MeCN$ 100:0 – 20:80) wurden 13.7 mg (14.1 µmol, 67%) **67** als farbloser Feststoff erhalten.

Schmelzbereich: 190 – 192 °C (Zersetzung)

$[\alpha]_D^{20} = -108$ (c = 0.1, $CHCl_3$)



1H -NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$): $\delta = -0.62$ (m, 1 H, 29-H_a), 0.21 (d, ${}^3J_{31,30} = 6.6$ Hz, 3 H, 31-H), 0.36 (d, ${}^3J_{31,30} = 6.6$ Hz, 3 H, 31'-H), 0.83 (d, ${}^3J_{26,25} = 6.6$ Hz, 3 H, 26-H), 0.89 (d, ${}^3J_{26',25'} = 6.5$ Hz, 3 H, 26'-H), 0.91 (m, 1 H, 29-H_b), 1.11 (m, 1 H, 11-H_a), 1.29 (m, 1 H, 11-H_b), 1.33 – 1.43 (m, 3 H, 10-H, 30-H), 1.44 – 1.55 (m, 4 H, 12-H, 24-H), 1.69 (m, 1 H, 25-H), 1.90 (s, 3 H, 33-H), 2.73 (dd, ${}^2J_{3a,3b} \approx {}^3J_{3a,2} = 13.1$ Hz, 1 H, 3-H_a), 2.79 – 2.89 (m, 3 H, 9-H_a, 16-H_a, 35-H_a), 2.98 (dd, ${}^2J_{16b,16a} = 13.6$ Hz, ${}^3J_{16b,15} = 5.1$ Hz, 1 H, 16-H_b), 3.13 (dd, ${}^2J_{35b,35a} = 15.0$ Hz, ${}^3J_{35b,34} = 3.1$ Hz, 1 H, 35-H_b), 3.37 (m, 1 H, 3-H_b), 3.60 (m, 1 H, 9-H_b), 3.87 (m, 1 H, 13-H), 4.04 (m, 1 H, 23-H), 4.23 (m, 1 H, 28-H), 4.30 (m, 1 H, 15-H), 4.53 (ddd, ${}^3J_{2,3a} = 12.4$ Hz, ${}^3J_{2,NH} = 9.1$ Hz, ${}^3J_{2,3b} = 3.4$ Hz, 1 H, 2-H), 4.74 (dd, ${}^3J_{34,35a} = 11.2$, ${}^3J_{34,35b} = 3.5$ Hz, 1 H, 34-H), 6.23 (d, ${}^3J_{NH,15} = 8.0$ Hz, 1 H, 15-N-H_{Phe}), 6.41 (d, ${}^3J_{NH,13} = 7.7$ Hz, 1 H, 13-Na-H_{Lys}), 6.93 (d, ${}^3J_{NH,23} = 6.0$ Hz, 1 H, 23-N-H_{Leu}), 6.99 (d, ${}^3J_{37,NH} = 2.3$ Hz, 1 H, 37-H), 7.06 (m, 2 H, 5-H), 7.10 (dd, ${}^3J_{42,43} = 8.5$ Hz, ${}^4J_{42,40} = 1.7$ Hz, 1 H, 42-H), 7.14 – 7.19 (m, 3 H, 7-H, 18-H), 7.19 – 7.23 (m, 3 H, 6-H, 20-H), 7.26 (m, 2 H, 19-H), 7.43 (dd, ${}^3J_{NH,9a} = 8.2$ Hz, ${}^3J_{NH,9b} = 2.2$ Hz, 1 H, 9-Nε-H_{Lys}), 7.50 (d, ${}^4J_{40,42} = 1.7$ Hz, 1 H, 40-H), 7.54 (d, ${}^3J_{43,42} = 8.5$ Hz, 1 H, 43-H), 8.52 (d, ${}^3J_{NH,28} = 5.4$ Hz, 1 H, 28-N-H_{Leu}), 8.81 (d, ${}^3J_{NH,2} = 9.1$ Hz, 1 H, 2-N-H_{Phe}), 11.04 (d, ${}^3J_{NH,37} = 1.9$ Hz, 1 H, N-H_{Indol}), 12.73 (bs, 1 H, COO-H).

^{13}C -NMR (126 MHz, $DMSO-d_6$): $\delta = 19.6$ (q, C-31), 20.3 (t, C-11), 21.9 (q, C-26), 22.2 (t, C-35), 22.4 (q, C-31'), 22.8 (q, C-26'), 23.1 (d, C-30), 23.8 (d, C-25), 27.5 (q, C-33), 28.4 (t, C-10), 32.1 (t, C-12), 37.2 (t, C-29), 37.6 (t, C-16), 37.8 (t, C-3), 38.3 (t, C-9), 39.9 (t, C-24), 47.0 (d, C-28), 50.8 (d, C-23), 53.9 (d, C-15), 54.5 (d, C-13), 54.6 (d, C-2), 60.6 (d, C-34), 110.1 (s, C-37), 113.8 (d, C-40), 113.9 (s, C-41), 120.2 (d, C-42), 121.3 (d, C-43), 125.0 (d, C-37), 126.1 (d, C-7), 126.3 (s, C-38), 126.3 (d, C-20), 128.1 (d, C-19), 128.3 (d, C-6), 128.9 (d, C-5), 129.3 (d, C-18), 136.8 (s, C-39), 137.6 (s, C-17), 138.4 (s,

C-4), 156.8 (s, C-14), 169.6 (s, C-1), 170.7 (s, C-8), 172.1 (s, C-22), 172.3 (s, C-32), 173.1 (s, C-27), 173.6 (s, C-21).

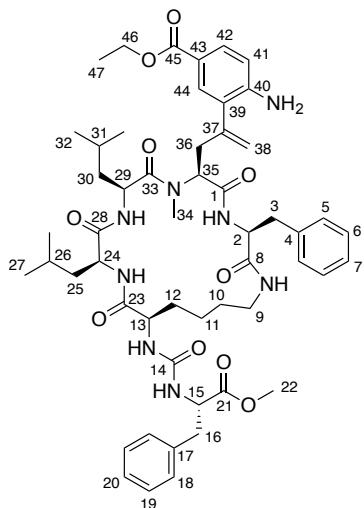
HRMS (ESI): berechnet für $C_{49}H_{64}^{79}BrN_8O_8^+ (M+H)^+$: 971.4025, gefunden: 971.4066

((3S,6S,9S,12S,15R)-6-(2-(2-Amino-4-((ethyloxy)carbonyl)phenyl)allyl)-3-benzyl-9,12-diisobutyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-1,4,7,10,13-pentaazacyclononadecan-15-yl)carbamoyl)-L-Phenylalaninmethylester (68)

Gemäß AAV5 wurden 100 mg (90.3 µmol) stannyliertes Peptid **29c** mit 28.9 mg (99.4 µmol, 1.1 Äq.) 4-Amino-3-iodbenzoësäureethylester, 5.2 mg (4.5 µmol, 5 mol-%) Pd(PPh₃)₄, 34.4 mg (181 µmol, 2.0 Äq.) CuTC und 83.2 mg (181 µmol, 2.0 Äq.) Ph₂PO₂NBu₄ in 1.8 mL DMF umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 2 h. Säulenchromatographische Reingung (SiO₂/K₂CO₃ 9:1 w/w, DCM/MeOH 98:2, 97:3) lieferte 70.3 mg (71.6 µmol, 79%) **68** als gelblichen Feststoff.

R_f = 0.22 (DCM/MeOH 95:5)

[α]_D²⁰ = -80 (c = 0.1, CHCl₃)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.82 (d, ³J_{32,31} = 6.5 Hz, 3 H, 32-H), 0.87 (d, ³J_{27,26} = 6.6 Hz, 3 H, 27-H), 0.94 (d, ³J_{27,26} = 6.4 Hz, 3 H, 27'-H), 0.95 (d, ³J_{32',31} = 6.3 Hz, 3 H, 32'-H), 1.20 (m, 1 H, 11-H_a), 1.25 (t, ³J_{47,46} = 7.1 Hz, 3 H, 47-H), 1.30 (m, 1 H, 11-H_b), 1.35 – 1.43 (m, 3 H, 10-H, 30-H_a), 1.48 – 1.59 (m, 5 H, 12-H, 25-H, 30-H_b), 1.61 (s, 3 H, 34-H), 1.66 (m, 1 H, 31-H), 1.76 (m, 1 H, 26-H), 2.26 (dd, ²J_{36a,36b} = 16.0 Hz, ³J_{36a,35} = 6.3 Hz, 1 H, 36-H_a), 2.78 (m, 1 H, 9-H_a), 2.82 – 2.92 (m, 3 H, 3-H_a, 16-H_a, 36-H_b), 2.97 (dd, ²J_{16b,16a} = 13.7 Hz, ³J_{16b,15} = 5.5 Hz, 1 H, 16-H_b), 3.29 (dd, ²J_{3b,3a} = 13.6 Hz, ³J_{3b,2} = 2.9 Hz, 1 H, 3-H_b), 3.57 (m, 1 H, 9-H_b), 3.59 (s, 3 H, 22-H), 3.87 (m, 1 H, 13-H), 4.17 (q, ³J_{46,47} = 7.1 Hz, 2 H, 46-H), 4.19 (m, 1 H, 24-H), 4.38 (ddd, ³J_{15,16a} ≈ ³J_{15,NH} = 8.1 Hz, ³J_{15,16b} = 5.6 Hz, 1 H, 15-H), 4.45 (ddd, ³J_{2,3a} = 12.4 Hz, ³J_{2,NH} = 9.1 Hz, ³J_{2,3b} = 3.4 Hz, 1 H, 2-H), 4.78 (m, 1 H, 29-H), 5.00 (t, ³J_{35,36} = 7.4 Hz, 1 H, 35-H), 5.03 (s, 1 H, 38-H_a), 5.41 (s, 1 H, 38-H_b), 5.83 (s, 2 H, Ar-NH₂), 6.35 (d, ³J_{NH,13} = 7.5 Hz, 1 H, 13-Na-H_{Lys}), 6.44 (d, ³J_{NH,15} = 8.2 Hz, 1 H, 15-N-H_{Phe}), 6.59 (d, ³J_{41,42} = 8.5 Hz, 1 H, 41-H), 7.06 (m, 2 H, 5-H), 7.10 – 7.14 (m, 2 H, 7-H, 24-N-H_{Leu}), 7.15 – 7.19 (m, 4 H, 6-H, 18-H), 7.21 (m, 1 H, 20-H), 7.28 (m, 2 H, 19-H), 7.36 (d, ⁴J_{44,42} = 2.1 Hz, 1 H, 44-H), 7.55 (dd, ³J_{42,41} = 8.5 Hz, ⁴J_{42,44} = 2.1 Hz, 1 H, 42-H), 7.55 (m, 1 H, 9-Nε-H_{Lys}), 8.78 (d, ³J_{NH,29} = 4.7 Hz, 1 H, 29-N-H_{Leu}), 9.08 (d, ³J_{NH,2} = 9.0 Hz, 1 H, 2-N-H_{Phe}).

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-d₆): δ = 14.4 (q, C-47), 20.5 (t, C-11), 21.9 (q, C-27/C-32), 22.0 (q, C-27/C-32), 22.9 (q, C-27'), 23.2 (q, C-32'), 23.7 (d, C-26), 24.2 (d, C-31), 27.5 (q, C-34), 28.4 (t, C-10), 32.3 (t, C-12), 32.8 (t, C-36), 37.5 (t, C-3), 37.6 (t, C-16), 38.3 (t, C-9), 39.8 (t, C-30), 40.1 (t, C-25), 47.6 (d, C-29), 50.8 (d, C-24), 51.7 (q, C-22), 54.1 (d, C-15), 55.0 (d, C-2, C-13), 58.3 (d, C-35), 59.6 (t, C-46),

113.5 (d, C-41), 116.2 (s, C-43), 117.2 (t, C-38), 126.1 (d, C-7), 126.3 (s, C-39), 126.6 (d, C-20), 128.2 (d, C-6), 128.3 (d, C-19), 129.0 (d, C-5), 129.1 (d, C-18), 129.8 (d, C-42), 129.9 (d, C-44), 137.1 (s, C-17), 138.3 (s, C-3), 144.2 (s, C-37), 149.8 (s, C-40), 156.8 (s, C-14), 165.7 (s, C-45), 169.4 (s, C-1), 170.7 (s, C-8), 171.5 (s, C-33), 172.1 (s, C-23), 172.9 (s, C-21), 173.0 (s, C-28).

HRMS (ESI): berechnet für $C_{53}H_{73}N_8O_{10}^+$ ($M+H$)⁺: 981.5444, gefunden: 981.5475

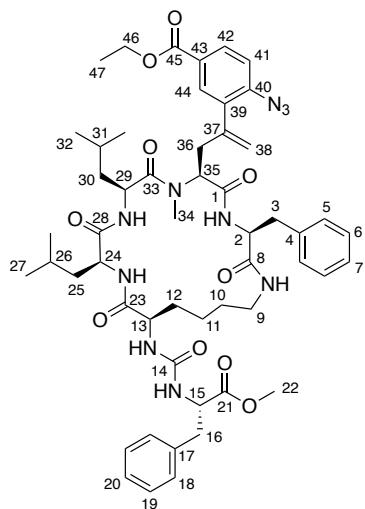
((3S,6S,9S,12S,15R)-6-(2-(2-Azido-4-((ethyloxy)carbonyl)phenyl)allyl)-3-benzyl-9,12-diisobutyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-1,4,7,10,13-pentaaazacyclononadecan-15-yl)carbamoyl)-L-Phenylalaninmethylester (69)

Gemäß AAV 6 wurden 69 mg (70 µmol) **68** mit 46.5 µL (352 µmol, 5.0 Äq.) *t*-BuONO und 49.0 µL (352 µmol, 5.0 Äq.) TMSN₃ in 1.4 mL DMF umgesetzt. Die Reaktion wurde nach 2 h aufgearbeitet. Säulenchromatographische Reinigung (DCM/MeOH 97:3) lieferte 62.2 mg (61.8 µmol, 88%) des azidierten Cyclopeptids **69** als gelblichen Feststoff.

R_f = 0.28 (DCM/MeOH 95:5)

Schmelzbereich: 133 – 135 °C

$[\alpha]_D^{20} = -100$ (c = 0.1, MeOH)



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.78 (d, $^3J_{32,31}$ = 6.4 Hz, 3 H, 32-H), 0.86 (d, $^3J_{27,26}$ = 6.5 Hz, 3 H, 27-H), 0.91 (d, $^3J_{32,31}$ = 6.7 Hz, 3 H, 32'-H), 0.93 (d, $^3J_{27',26}$ = 6.5 Hz, 3 H, 27'-H), 1.11 (m, 1 H, 11-H_a), 1.18 – 1.30 (m, 2 H, 11-H_b, 30-H_a), 1.31 (t, $^3J_{47,46}$ = 7.1 Hz, 3 H, 47-H), 1.37 (m, 2 H, 10-H), 1.44 (s, 3 H, 34-H), 1.47 – 1.56 (m, 4 H, 12-H, 25-H), 1.63 (m, 1 H, 30-H_b), 1.71 (m, 1 H, 26-H), 1.84 (m, 1 H, 31-H), 2.67 (dd, $^2J_{36a,36b}$ = 15.1 Hz, $^3J_{36a,35}$ = 9.5 Hz, 1 H, 36-H_a), 2.77 – 2.86 (m, 2 H, 9-H_a, 3-H_a), 2.88 (dd, $^2J_{16a,16b}$ = 13.7 Hz, $^3J_{16a,15}$ = 8.2 Hz, 1 H, 16-H_a), 2.97 (dd, $^2J_{16b,16a}$ = 13.9 Hz, $^3J_{16b,15}$ = 5.4 Hz, 1 H, 16-H_b), 3.31 (m, 1 H, 3-H_b), 3.56 (m, 1 H, 9-H_b), 3.59 (s, 3 H, 22-H), 3.88 (m, 1 H, 13-H), 4.17 (n, 1 H, 24-H), 4.28 (q, $^3J_{46,47}$ = 7.1 Hz, 2 H, 46-H), 4.39 (ddd, $^3J_{15,16a}$ ≈ $^3J_{15,NH}$ = 8.1 Hz, $^3J_{15,16b}$ = 5.7 Hz, 1 H, 15-H), 4.44 (ddd, $^3J_{2,3a}$ = 12.0 Hz, $^3J_{2,NH}$ = 8.9 Hz, $^3J_{2,3b}$ = 3.1 Hz, 1 H, 2-H), 4.63 (m, 1 H, 29-H), 4.79 (dd, $^3J_{35,36a}$ = 9.2 Hz, $^3J_{35,36b}$ = 5.9 Hz, 1 H, 35-H), 5.17 (s, 1 H, 38-H_a), 5.36 (s, 1 H, 38-H_b), 5.83 (s, 2 H, Ar-NH₂), 6.38 – 6.42 (m, 2 H, 13-Nα-H_{Lys}, 15-N-H_{Phe}), 6.95 (d, $^3J_{NH,24}$ = 6.5 Hz, 1 H, 24-N-H_{Leu}), 7.01 (m, 2 H, 5-H), 7.09 (m, 1 H, 7-H), 7.12 – 7.18 (m, 4 H, 6-H, 18-H), 7.21 (m, 1 H, 20-H), 7.28 (m, 2 H, 19-H), 7.36 (m, 1 H, 9-Nε-H_{Lys}), 7.38 (d, $^3J_{41,42}$ = 8.4 Hz, 1 H, 41-H), 7.63 (d, $^4J_{44,42}$ = 1.9 Hz, 1 H, 44-H), 7.90 (dd, $^3J_{42,41}$ = 8.4 Hz, $^4J_{42,44}$ = 1.9 Hz, 1 H, 42-H), 8.78 – 8.84 (m, 2 H, 29-N-H_{Leu}, 2-N-H_{Phe}).

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆): δ = 14.2 (q, C-47), 20.2 (t, C-11), 20.8 (q, C-32), 22.1 (q, C-27), 22.8 (q, C-27'), 23.5 (q, C-32'), 23.7 (d, C-26), 23.9 (d, C-31), 27.6 (q, C-34), 28.4 (t, C-10), 32.0 (t, C-12),

33.6 (t, C-36), 37.3 (t, C-3), 37.5 (t, C-16), 38.2 (t, C-9), 38.7 (t, C-30), 39.7 (t, C-25), 47.8 (d, C-29), 50.7 (d, C-24), 51.7 (q, C-22), 54.1 (d, C-15), 54.6 (d, C-13), 54.8 (d, C-2), 59.9 (d, C-35), 60.8 (t, C-46), 119.4 (d, C-41), 120.2 (t, C-38), 126.0 (d, s, C-7, C-43), 126.6 (d, C-20), 128.2 (d, C-6), 128.3 (d, C-19), 128.8 (d, C-5), 129.1 (d, C-18), 129.8 (d, C-42), 130.2 (d, C-44), 133.9 (s, C-39), 137.0 (s, C-17), 138.4 (s, C-6), 141.3 (s, C-40), 143.2 (s, C-37), 156.9 (s, C-14), 164.8 (s, C-45), 169.1 (s, C-1), 170.6 (s, C-8), 171.8 (s, C-33), 172.0 (s, C-23), 172.9 (s, C-21), 173.1 (s, C-28).

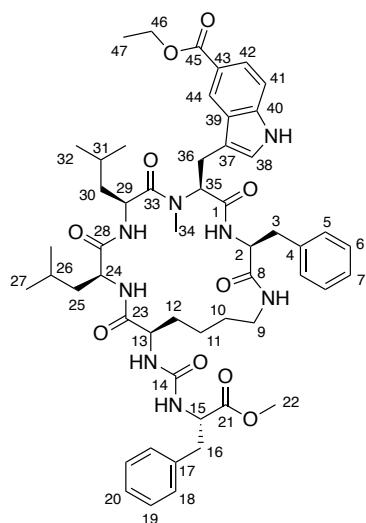
HRMS (ESI): berechnet für $C_{53}H_{71}N_{10}O_{10}^+$ ($M+H$): 1007.5349, gefunden: 1007.5391

((3*S*,6*S*,9*S*,12*S*,15*R*)-3-Benzyl-9,12-diisobutyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-6-((5-((ethyloxy)carbonyl)-1*H*-indol-3-yl)methyl)-1,4,7,10,13-pentaazacyclononadecan-15-yl)carbamoyl)-L-Phenylalaninmethylester (70)

61 mg (61 µmol) **69** wurden in 6 mL MeCN gelöst und bei RT für 5 h mit einer UV-LED (365 nm, 25% Intensität) bestrahlt. Das Lösemittel wurde anschließend im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (DCM/MeOH 96.5:3.5, 96:4) des Rückstands lieferte 46.3 mg (47.3 µmol, 78%) **70** als farblosen Feststoff.

R_f = 0.17 (DCM/MeOH 95:5)

$[\alpha]_D^{20} = -152$ (c = 0.1, MeOH)



1H -NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = -0.59$ (m, 1 H, 30-H_a), 0.14 (d, $^3J_{32,31} = 6.5$ Hz, 3 H, 32-H), 0.28 (d, $^3J_{32',31} = 6.6$ Hz, 3 H, 32'-H), 0.84 (d, $^3J_{27,26} = 6.6$ Hz, 3 H, 27-H), 0.87 (m, 1 H, 30-H_b), 0.90 (d, $^3J_{27',26} = 6.5$ Hz, 3 H, 27'-H), 1.11 (m, 1 H, 11-H_a), 1.26 (m, 1 H, 11-H_b), 1.31 (t, $^3J_{47,46} = 7.1$ Hz, 3 H, 47-H), 1.35 – 1.43 (m, 3 H, 10-H, 31-H), 1.46 – 1.53 (m, 4 H, 12-H, 25-H), 1.69 (m, 1 H, 26-H), 1.93 (s, 3 H, 34-H), 2.78 (dd, $^2J_{3a,3b} \approx 3J_{3a,2} = 13.3$ Hz, 1 H, 3-H_a), 2.81 – 2.91 (m, 3 H, 9-H_a, 16-H_a, 36-H_a), 2.96 (dd, $^2J_{16b,16a} = 13.7$ Hz, $^3J_{16b,15} = 5.5$ Hz, 1 H, 16-H_b), 3.22 (dd, $^2J_{36b,36a} = 14.8$ Hz, $^3J_{36b,35} = 2.8$ Hz, 1 H, 36-H_b), 3.39 (m, 1 H, 3-H_b), 3.58 (s, 3 H, 22-H), 3.62 (m, 1 H, 9-H_b), 3.83 (m, 1 H, 13-H), 4.07 (m, 1 H, 24-H), 4.25 – 4.33 (m, 3 H, 29-H, 46-H), 4.38 (ddd, $^3J_{15,16a} \approx 3J_{15,NH} = 8.0$ Hz, $^3J_{15,16b} = 5.9$ Hz, 1 H, 15-H), 4.55 (ddd, $^3J_{2,3a} = 12.2$ Hz, $^3J_{2,NH} = 9.1$ Hz, $^3J_{2,3b} = 3.2$ Hz, 1 H, 2-H), 4.79 (dd, $^3J_{35,36a} = 11.1$ Hz, $^3J_{35,36b} = 3.6$ Hz, 1 H, 35-H), 6.38 (d, $^3J_{NH,13} = 7.2$ Hz, 1 H, 13-Na-H_{Lys}), 6.39 (d, $^3J_{NH,15} = 8.2$ Hz, 1 H, 15-N-H_{Phe}), 6.90 (d, $^3J_{NH,24} = 6.4$ Hz, 1 H, 24-N-H_{Leu}), 7.07 – 7.10 (m, 3 H, 5-H, 37-H), 7.15 (m, 2 H, 18-H), 7.18 – 7.25 (m, 4 H, 6-H, 7-H, 20-H), 7.28 (m, 2 H, 19-H), 7.40 (d, $^3J_{41,42} = 8.6$ Hz, 1 H, 41-H), 7.50 (m, 1 H, 9-Nε-H_{Lys}), 7.71 (dd, $^3J_{42,41} = 8.6$ Hz, $^4J_{42,44} = 1.4$ Hz, 1 H, 42-H), 8.29 (s, 1 H, 44-H), 8.51 (d, $^3J_{NH,29} = 5.2$ Hz, 1 H, 29-N-H_{Leu}), 8.81 (d, $^3J_{NH,2} = 9.0$ Hz, 1 H, 2-N-H_{Phe}), 11.30 (d, $^3J_{NH,38} = 1.6$ Hz, 1 H, N-H_{Indol}).

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆): δ = 14.4 (q, C-47), 19.3 (q, C-32), 20.3 (t, C-11), 21.9 (q, C-27), 22.2 (t, C-36), 22.6 (q, C-32'), 22.9 (q, d, C-27', C-31), 23.7 (d, C-26), 27.5 (q, C-34), 28.3 (t, C-10), 32.0 (t, C-12), 37.3 (t, C-30), 37.5 (t, C-16), 37.8 (t, C-3), 38.3 (t, C-9), 39.7 (t, C-25), 47.1 (d, C-29), 50.7 (d, C-24), 51.7 (q, C-22), 54.0 (d, C-15), 54.6 (2 d, C-2, C-13), 60.0 (t, C-46), 60.5 (d, C-35), 111.2 (d, C-41), 111.3 (s, C-37), 120.5 (s, C-43), 121.1 (d, C-44), 122.0 (d, C-42), 125.9 (d, C-38), 126.1 (d, C-7), 126.6 (d, C-20), 126.8 (s, C-39), 128.3 (2 d, C-6, C-19), 129.0 (d, C-5), 129.1 (d, C-18), 137.0 (s, C-17), 138.5 (2 s, C-4, C-40), 156.8 (s, C-14), 166.8 (s, C-45), 169.7 (s, C-1), 170.8 (s, C-8), 171.9 (s, C-23), 172.3 (s, C-33), 172.9 (s, C-21), 173.1 (s, C-28).

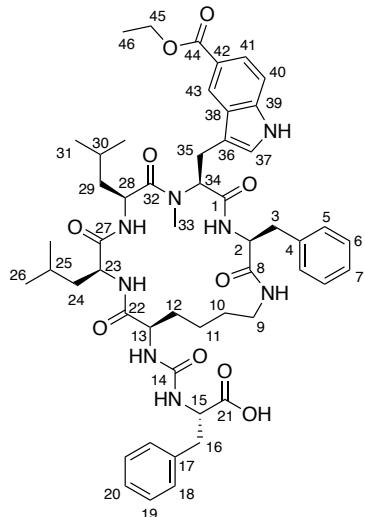
HRMS (ESI): berechnet für C₅₃H₇₁N₈O₁₀⁺ (M+H)⁺: 979.5288, gefunden: 979.5314.

((3*S*,6*S*,9*S*,12*S*,15*R*)-3-Benzyl-9,12-diisobutyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-6-((5-((ethyloxy)carbonyl)-1*H*-indol-3-yl)methyl)-1,4,7,10,13-pentaazacyclonadecan-15-yl)carbamoyl)-L-Phenylalanin (71)

Gemäß AAV 7 wurden 43.4 mg (44.3 µmol) **70** mit 80.1 mg (443 µmol, 10.0 Äq.) Me₃SnOH in 1.5 mL 1,2-Dichlorethan umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgte nach 20 h. Nach automatisierter RP-Flash-Chromatographie (H₂O + 0.1% HCOOH/MeCN 100:0 – 20:80) wurden 23.2 mg (24.0 µmol, 54%) **71** als farbloser Feststoff erhalten.

Schmelzbereich: 190 – 193 °C (Zersetzung)

[α]_D²⁰ = -178 (c = 0.1, CHCl₃)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = -0.60 (m, 1 H, 29-H_a), 0.14 (d, ³J_{31,30} = 6.5 Hz, 3 H, 31-H), 0.27 (d, ³J_{31,30} = 6.6 Hz, 3 H, 31'-H), 0.83 (d, ³J_{26,25} = 6.6 Hz, 3 H, 26-H), 0.88 (m, 1 H, 29-H_b), 0.89 (d, ³J_{26',25} = 6.5 Hz, 3 H, 26'-H), 1.09 (m, 1 H, 11-H_a), 1.29 (m, 2 H, 11-H_b), 1.31 (t, ³J_{46,45} = 7.1 Hz, 3 H, 46-H), 1.34 – 1.43 (m, 3 H, 10-H, 30-H), 1.45 – 1.53 (m, 4 H, 12-H, 24-H), 1.69 (m, 1 H, 25-H), 1.92 (s, 3 H, 33-H), 2.77 (dd, ²J_{3a,3b} ≈ ³J_{3a,2} = 13.2 Hz, 1 H, 3-H_a), 2.83 – 2.90 (m, 3 H, 9-H_a, 16-H_a, 35-H_a), 2.99 (dd, ²J_{16b,16a} = 13.7 Hz, ³J_{16b,15} = 5.1 Hz, 1 H, 16-H_b), 3.21 (dd, ²J_{35b,35a} = 14.9 Hz, ³J_{35b,34} = 3.0 Hz, 1 H, 35-H_b), 3.39 (m, 1 H, 3-H_b), 3.61 (m, 1 H, 9-H_b), 3.86 (m, 1 H, 13-H), 4.05 (m, 1 H, 23-H), 4.24 – 4.33 (m, 4 H, 15-H, 28-H, 45-H), 4.54 (ddd, ³J_{2,3a} = 12.3 Hz, ³J_{2,NH} = 9.2 Hz, ³J_{2,3b} = 3.3 Hz, 1 H, 2-H), 4.78 (dd, ³J_{34,35a} = 11.1 Hz, ³J_{34,35b} = 3.7 Hz, 1 H, 34-H), 6.24 (d, ³J_{NH,15} = 7.9 Hz, 1 H, 15-N-H_{Phe}), 6.41 (d, ³J_{NH,13} = 7.7 Hz, 1 H, 13-Na-H_{Lys}), 6.91 (d, ³J_{NH,23} = 5.7 Hz, 1 H, 23-N-H_{Leu}), 7.06 – 7.09 (m, 3 H, 5-H, 36-H), 7.16 (m, 2 H, 18-H), 7.17 – 7.24 (m, 4 H, 6-H, 7-H, 20-H), 7.27 (m, 2 H, 19-H), 7.40 (d, ³J_{40,41} = 8.6 Hz, 1 H, 40-H), 7.50 (m, 1 H, 9-Nε-H_{Lys}), 7.71 (dd, ³J_{41,43} = 8.6 Hz, ⁴J_{41,43} = 1.4 Hz, 1 H, 41-H), 8.29 (s, 1 H, 43-H), 8.51 (d, ³J_{NH,28} = 5.2 Hz, 1 H, 28-N-H_{Leu}), 8.82 (d, ³J_{NH,2} = 8.9 Hz, 1 H, 2-N-H_{Phe}), 11.31 (d, ³J_{NH,37} = 1.5 Hz, 1 H, N-H_{Indol}), 12.73 (bs, 1 H, COO-H).

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-d₆): δ = 14.4 (q, C-46), 19.3 (q, C-31), 20.3 (t, C-11), 22.0 (q, C-26), 22.2 (t, C-35), 22.6 (q, C-31'), 22.8 (q, C-26'), 22.9 (d, C-30), 23.8 (d, C-25), 27.5 (q, C-33), 28.4 (t, C-10), 32.1 (t, C-12), 37.3 (t, C-29), 37.6 (t, C-16), 37.8 (t, C-3), 38.3 (t, C-9), 39.7 (t, C-24), 47.1 (d, C-28), 50.8 (d, C-23), 53.9 (d, C-15), 54.5 (d, C-13), 54.6 (d, C-2), 60.0 (t, C-45), 60.5 (d, C-24), 111.2 (s, C-36), 111.3 (d, C-40), 120.5 (s, C-42), 121.1 (d, C-43), 122.0 (d, C-40), 125.9 (d, C-37), 126.1 (d, C-7), 126.4 (d, C-20), 126.8 (s, C-38), 128.1 (d, C-19), 128.3 (d, C-6), 128.9 (d, C-5), 129.3 (d, C-18), 137.5 (s, C-17), 138.5 (s, C-4, C-39), 156.9 (s, C-14), 166.8 (s, C-44), 169.7 (s, C-1), 170.8 (s, C-8), 172.0 (s, C-22), 172.3 (s, C-32), 173.0 (s, C-27), 173.7 (s, C-21).

HRMS (ESI): berechnet für C₅₂H₆₉N₈O₁₀⁺ (M+H)⁺: 965.5131, gefunden: 965.5177.

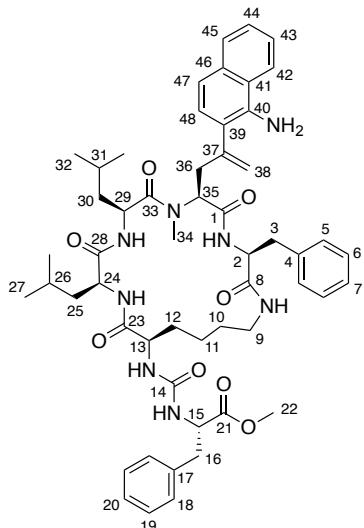
((3S,6S,9S,12S,15R)-6-(2-(1-Aminonaphthalin-2-yl)allyl)-3-benzyl-9,12-diisobutyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-1,4,7,10,13-pentaazacyclononadecan-15-yl)carbamoyl)-L-Phenylalaninmethylester (72)

Gemäß AAV 5 wurden 141 mg (127 μmol) stannyliertes Peptid **29c** mit 37.6 mg (140 μmol, 1.1 Äq.) 1-Amino-2-iodnaphthalin, 7.3 mg (6.4 μmol, 5 mol-%) Pd(PPh₃)₄, 48.4 mg (254 μmol, 2.0 Äq.) CuTC und 117 mg (254 μmol, 2.0 Äq.) Ph₂PO₂NBu₄ in 2.5 mL DMF umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 2 h. Säulenchromatographische Reingung (SiO₂/K₂CO₃ 9:1 w/w, DCM/MeOH 98:2, 97:3) lieferte 88.1 mg (91.8 μmol, 72%) **72** als bräunlichen Feststoff.

R_f = 0.22 (DCM/MeOH 95:5)

Schmelzbereich: 146 – 149 °C

[α]_D²⁰ = -144 (c = 0.1, CHCl₃)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.65 (d, ³J_{32,31} = 6.4 Hz, 3 H, 32-H), 0.74 (d, ³J_{32,31} = 6.5 Hz, 3 H, 32'-H), 0.87 (d, ³J_{27,26} = 6.5 Hz, 3 H, 27-H), 0.94 (d, ³J_{27,26} = 6.5 Hz, 3 H, 27'-H), 1.15 – 1.27 (m, 3 H, 11-H, 30-H_a), 1.39 (m, 2 H, 10-H), 1.45 – 1.59 (m, 7 H, 12-H, 25-H, 30-H_b, 31-H), 1.70 (s, 3 H, 34-H), 1.76 (m, 1 H, 26-H), 2.30 (dd, ²J_{36a,36b} = 16.1 Hz, ³J_{36a,35} = 5.5 Hz, 1 H, 36-H_a), 2.81 (m, 1 H, 9-H_a), 2.85 – 2.91 (m, 2 H, 3-H_a, 16-H_a), 2.97 (dd, ²J_{16b,16a} = 13.7 Hz, ³J_{16b,15} = 5.5 Hz, 1 H, 16-H_b), 3.08 (dd, ²J_{36b,36a} = 16.0 Hz, ³J_{36b,35} = 8.4 Hz, 1 H, 36-H_b), 3.30 (m, 1 H, 3-H_b), 3.56 (m, 1 H, 9-H_b), 3.59 (s, 3 H, 22-H), 3.87 (m, 1 H, 13-H), 4.18 (m, 1 H, 24-H), 4.39 (ddd, ³J_{15,16a} ≈ ³J_{15,NH} = 8.1 Hz, ³J_{15,16b} = 5.8 Hz, 1 H, 15-H), 4.49 (ddd, ³J_{2,3a} = 12.3 Hz, ³J_{2,NH} = 9.1 Hz, ³J_{2,3b} = 3.2 Hz, 1 H, 2-H), 4.71 (m, 1 H, 29-H), 4.96 (t, ³J_{35,36} = 7.4 Hz, 1 H, 35-H), 5.08 (s, 1 H, 38-H_a), 5.51 (s, 1 H, 38-H_b), 5.52 (s, 2 H, Ar-NH₂), 6.36 (d, ³J_{NH,13} = 7.5 Hz, 1 H, 13-N_α-H_{Lys}), 6.43 (d, ³J_{NH,15} = 8.2 Hz, 1 H, 15-N-HPhe), 6.95 (d, ³J_{48,47} = 8.3 Hz, 1 H, 48-H), 7.05 (d, ³J_{47,48} = 8.5 Hz, 1 H, 47-H), 7.08 (m, 2 H, 5-H), 7.09 – 7.14 (m, 2 H, 7-H,

24-N-H_{Leu}), 7.14 – 7.19 (m, 4 H, 6-H, 18-H), 7.21 (m, 1 H, 20-H), 7.28 (m, 2 H, 19-H), 7.34 – 7.40 (m, 2 H, 43-H, 44-H), 7.50 (m, 1 H, 9-Nε-H_{Lys}), 7.70 (m, 1 H, 45-H), 8.07 (m, 1 H, 42-H), 8.75 (d, $^3J_{\text{NH},29} = 4.7$ Hz, 1 H, 29-N-H_{Leu}), 9.05 (d, $^3J_{\text{NH},2} = 9.0$ Hz, 1 H, 2-N-H_{Phe}).

^{13}C -NMR (126 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 20.5$ (t, C-11), 21.6 (q, C-32), 22.0 (q, C-27), 22.8 (q, C-27'), 22.9 (q, C-32'), 23.7 (d, C-26), 24.0 (d, C-31), 27.7 (q, C-34), 28.4 (t, C-10), 32.2 (t, C-12), 34.4 (t, C-36), 37.5 (2 t, C-3, C-16), 38.2 (t, C-9), 39.6 (t, C-30), 40.1 (t, C-25), 47.6 (d, C-29), 50.7 (d, C-24), 51.7 (q, C-22), 54.1 (d, C-15), 54.9 (d, C-13), 55.0 (d, C-2), 57.9 (d, C-35), 115.4 (d, C-47), 117.0 (t, C-38), 120.6 (s, C-39), 122.5 (d, C-42), 122.8 (s, C-41), 124.1 (d, C-44), 125.4 (d, C-43), 126.1 (d, C-7), 126.6 (d, C-20), 126.7 (d, C-48), 127.7 (d, C-45), 128.2 (d, C-6), 128.3 (d, C-19), 129.0 (d, C-5), 129.1 (d, C-18), 133.4 (s, C-46), 137.1 (s, C-17), 138.3 (s, C-4), 140.2 (s, C-40), 144.9 (s, C-37), 156.8 (s, C-14), 169.3 (s, C-1), 170.8 (s, C-8), 171.6 (s, C-33), 172.1 (s, C-23), 172.9 (s, C-21), 173.0 (s, C-28).

HRMS (ESI): berechnet für C₅₄H₇₁N₈O₈⁺ (M+H)⁺: 959.5389, gefunden: 959.5407.

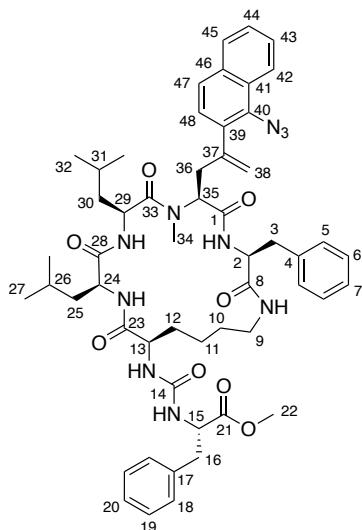
((3*S*,6*S*,9*S*,12*S*,15*R*)-6-(2-(1-Azidonaphthalin-2-yl)allyl)-3-benzyl-9,12-diisobutyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-1,4,7,10,13-pentaazacyclonadecan-15-yl)carbamoyl)-L-Phenylalaninmethylester (73)

Gemäß AAV 6 wurden 87.0 mg (90.7 µmol) des Cyclopeptids 72 mit 95.8 µL (726 µmol, 8.0 Äq.) *t*-BuONO und 101 µL (726 µmol, 8.0 Äq.) TMSN₃ in 1.8 mL DMF umgesetzt. Die Reaktion wurde nach 3.5 h aufgearbeitet. Säulenchromatographische Reinigung (DCM/MeOH 97:3) lieferte 60.6 mg (61.5 µmol, 68%) des azidierten Cyclopeptids 73 als gelblichen Feststoff.

R_f = 0.33 (DCM/MeOH 95:5)

Schmelzbereich: 180 – 183 °C

[α]_D²⁰ = -144 (c = 0.1, CHCl₃)



^1H -NMR (500 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0.57$ – 0.60 (m, 6 H, 32-H, 32'-H), 0.86 (d, $^3J_{27,26} = 6.5$ Hz, 3 H, 27-H), 0.92 (m, 1 H, 30-H_a), 0.93 (d, $^3J_{27',26} = 6.5$ Hz, 3 H, 27'-H), 1.12 (m, 1 H, 11-H_a), 1.26 (m, 1 H, 11-H_b), 1.36 (m, 2 H, 10-H), 1.45 – 1.57 (m, 5 H, 12-H, 25-H, 30-H_b), 1.56 (s, 3 H, 34-H), 1.67 – 1.75 (m, 2 H, 26-H, 31-H), 2.67 (dd, $^2J_{36a,36b} = 15.2$ Hz, $^3J_{36a,35} = 8.8$ Hz, 1 H, 36-H_a), 2.79 – 2.87 (m, 2 H, 9-H_a, 3-H_a), 2.89 (dd, $^2J_{16a,16b} = 13.7$ Hz, $^3J_{16a,15} = 8.1$ Hz, 2 H, 16-H_a), 2.97 (dd, $^2J_{16b,16a} = 13.7$ Hz, $^3J_{16b,15} = 5.5$ Hz, 1 H, 16-H_b), 3.22 (dd, $^2J_{36b,36a} = 15.2$ Hz, $^3J_{36b,35} = 5.7$ Hz, 1 H, 36-H_b), 3.31 (m, 1 H, 3-H_b), 3.54 (m, 1 H, 9-H_b), 3.59 (s, 3 H, 22-H), 3.87 (m, 1 H, 13-H), 4.16 (m, 1 H, 24-H), 4.38 (ddd, $^3J_{15,16a} \approx 3J_{15,\text{NH}} = 8.0$ Hz, $^3J_{15,16b} = 5.7$ Hz, 1 H, 15-H), 4.47 (ddd, $^3J_{2,3a} = 12.4$ Hz, $^3J_{2,\text{NH}} = 9.0$ Hz, $^3J_{2,3b} = 3.4$ Hz, 1 H, 2-H), 4.57 (m, 1 H, 29-H), 4.81 (t, $^3J_{35,36} = 7.5$ Hz, 1 H, 35-H), 5.36 (s, 1 H, 38-H_a), 5.63 (s, 1 H,

38-H_b), 6.37 – 6.42 (m, 2 H, 13-Nα-H_{Lys}, 15-N-H_{Phe}), 6.98 (d, $^3J_{NH,24} = 6.4$ Hz, 1 H, 24-N-H_{Leu}), 7.02 (m, 2 H, 5-H), 7.09 (m, 1 H, 7-H), 7.12 – 7.18 (m, 4 H, 6-H, 18-H), 7.21 (m, 1 H, 20-H), 7.25 – 7.33 (m, 4 H, 19-H, 9-Nε-H_{Lys}, 48-H), 7.55 – 7.63 (m, 2 H, 43-H, 44-H), 7.78 (d, $^3J_{47,48} = 8.6$ Hz, 1 H, 47-H), 7.94 (m, 1 H, 45-H), 8.15 (m, 1 H, 42-H), 8.80 (d, $^3J_{NH,29} = 5.3$ Hz, 1 H, 29-N-H_{Leu}), 8.83 (d, $^3J_{NH,2} = 8.9$ Hz, 1 H, 2-N-H_{Phe}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 20.2$ (t, C-11), 20.5 (q, C-32), 22.2 (q, C-27), 22.7 (q, C-27'), 22.9 (q, C-32'), 23.7 (2 d, C-26, C-31), 27.6 (q, C-34), 28.4 (t, C-10), 32.0 (t, C-12), 34.5 (t, C-36), 37.3 (t, C-3), 37.5 (t, C-16), 38.2 (t, C-9), 38.6 (t, C-30), 39.8 (t, C-25), 47.9 (d, C-29), 50.7 (d, C-24), 51.7 (q, C-22), 54.1 (d, C-15), 54.6 (d, C-13), 54.9 (d, C-2), 59.0 (d, C-35), 120.7 (t, C-38), 122.6 (d, C-42), 125.9 (d, C-47), 126.1 (d, C-7), 126.6 (d, C-20), 126.8 (d, C-48), 126.9 (d, C-44), 127.2 (d, C-43), 127.3 (s, C-41), 127.9 (d, C-45), 128.2 (d, C-6), 128.3 (d, C-19), 128.9 (d, C-5), 129.1 (d, C-18), 130.7 (s, C-40), 132.6 (s, C-39), 133.1 (s, C-46), 137.0 (s, C-17), 138.3 (s, C-4), 141.7 (s, C-37), 156.9 (s, C-14), 168.9 (s, C-1), 170.6 (s, C-8), 171.7 (s, C-33), 172.0 (s, C-23), 172.9 (s, C-21), 173.1 (s, C-28).

HRMS (ESI): berechnet für C₅₄H₆₉N₁₀O₈⁺ (M+H)⁺: 985.5294, gefunden: 985.5326.

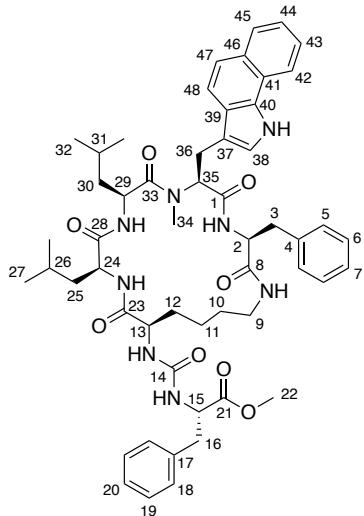
((3*S*,6*S*,9*S*,12*S*,15*R*)-6-((1*H*-Benzo[*g*]indol-3-yl)methyl)-3-benzyl-9,12-diisobutyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-1,4,7,10,13-pentaazacyclononadecan-15-yl)carbamoyl)-L-Phenylalaninmethylester (74)

58.2 mg (59.1 μmol) 73 wurden in 6 mL MeCN gelöst und bei RT für 4.5 h mit einer UV-LED (365 nm, 25% Intensität) bestrahlt. Das Lösemittel wurde anschließend im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (DCM/MeOH 97:3, 96:4) des Rückstands lieferte 36.3 mg (37.9 μmol , 64%) 74 als gelblichen Feststoff.

R_f = 0.11 (DCM/MeOH 95:5)

Schmelzbereich: 177 – 180 °C

$[\alpha]_D^{20} = -92$ (0.1, CHCl₃)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d₆): $\delta = -0.62$ (m, 1 H, 30-H_a), 0.03 (d, $^3J_{32,31} = 6.5$ Hz, 3 H, 32-H), 0.04 (d, $^3J_{32',31} = 6.4$ Hz, 3 H, 32'-H), 0.83 (d, $^3J_{27,26} = 6.6$ Hz, 3 H, 27-H), 0.84 (m, 1 H, 30-H_b), 0.89 (d, $^3J_{27',26} = 6.5$ Hz, 3 H, 27'-H), 1.13 (m, 1 H, 11-H_a), 1.22 – 1.31 (m, 2 H, 11-H_b, 31-H), 1.39 (m, 2 H, 10-H), 1.44 – 1.54 (m, 4 H, 12-H, 25-H), 1.69 (m, 1 H, 26-H), 1.97 (s, 3 H, 34-H), 2.75 (dd, $^2J_{3a,3b} \approx 3J_{3a,2} = 13.1$ Hz, 1 H, 3-H_a), 2.83 – 2.91 (m, 3 H, 9-H_a, 16-H_a, 36-H_a), 2.96 (dd, $^2J_{16b,16a} = 13.8$ Hz, $^3J_{16b,15} = 5.6$ Hz, 1 H, 16-H_b), 3.25 (dd, $^2J_{36b,36a} = 15.2$ Hz, $^3J_{36b,35} = 3.0$ Hz, 1 H, 36-H_b), 3.38 (dd, $^2J_{3b,3a} = 14.0$ Hz, $^3J_{3b,2} = 3.4$ Hz, 1 H, 3-H_b), 3.58 (s, 3 H, 22-H), 3.60 (m, 1 H, 9-H_b), 3.83 (m, 1 H, 13-H), 4.03 (m, 1 H, 24-H),

4.24 (m, 1 H, 29-H), 4.38 (ddd, $^3J_{15,16a} \approx ^3J_{15,NH} = 8.1$ Hz, $^3J_{15,16b} = 5.7$ Hz, 1 H, 15-H), 4.55 (ddd, $^3J_{2,3a} = 12.4$ Hz, $^3J_{2,NH} = 9.1$ Hz, $^3J_{2,3b} = 3.4$ Hz, 1 H, 2-H), 4.79 (dd, $^3J_{35,36a} = 11.1$ Hz, $^3J_{35,36b} = 3.6$ Hz, 1 H, 35-H), 6.36 (d, $^3J_{NH,13} = 7.6$ Hz, 1 H, 13-N α -H_{Lys}), 6.38 (d, $^3J_{NH,15} = 8.3$ Hz, 1 H, 15-N-H_{Phe}), 6.90 (d, $^3J_{NH,24} = 6.2$ Hz, 1 H, 24-N-H_{Leu}), 7.02 (d, $^3J_{38,NH} = 2.4$ Hz, 1 H, 38-H), 7.09 (m, 2 H, 5-H), 7.15 (m, 2 H, 18-H), 7.19 (m, 1 H, 7-H), 7.21 – 7.24 (m, 3 H, 6-H, 20-H), 7.28 (m, 2 H, 19-H), 7.36 (m, 1 H, 44-H), 7.43 (d, $^3J_{47,48} = 8.8$ Hz, 1 H, 47-H), 7.45 (m, 1 H, 9-N ε -H_{Lys}), 7.48 (m, 1 H, 43-H), 7.69 (d, $^3J_{48,47} = 8.7$ Hz, 1 H, 48-H), 7.89 (m, 1 H, 45-H), 8.28 (m, 1 H, 42-H), 8.44 (d, $^3J_{NH,29} = 5.4$ Hz, 1 H, 29-N-H_{Leu}), 8.79 (d, $^3J_{NH,2} = 9.0$ Hz, 1 H, 2-N-H_{Phe}), 11.81 (d, $^3J_{NH,38} = 2.1$ Hz, 1 H, N-H_{Indol}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 19.6$ (q, C-32), 20.3 (t, C-11), 21.7 (q, C-27), 22.1 (q, C-32'), 22.3 (t, C-36), 23.0 (q, d, C-27', C-31), 23.7 (d, C-26), 27.6 (q, C-34), 28.4 (t, C-10), 32.0 (t, C-12), 37.1 (t, C-30), 37.5 (t, C-16), 37.9 (t, C-3), 38.3 (t, C-9), 39.8 (t, C-25), 47.0 (d, C-29), 50.8 (d, C-24), 51.7 (q, C-22), 54.0 (d, C-15), 54.6 (d, C-13), 54.7 (d, C-2), 61.1 (d, C-35), 111.7 (s, C-37), 118.9 (d, C-48), 119.2 (d, C-47), 120.4 (d, C-42), 121.9 (d, C-38), 122.2 (s, C-41), 122.9 (s, C-39), 123.3 (d, C-44), 125.1 (d, C-43), 126.1 (d, C-7), 126.6 (d, C-20), 128.2 (d, C-45), 128.3 (2 d, C-6, C-19), 128.9 (d, C-5), 129.1 (d, C-18), 129.7 (s, C-46), 130.4 (s, C-40), 137.0 (s, C-17), 138.4 (s, C-4), 156.8 (s, C-14), 169.7 (s, C-1), 170.8 (s, C-8), 171.9 (s, C-23), 172.3 (s, C-33), 172.8 (s, C-21), 173.1 (s, C-28).

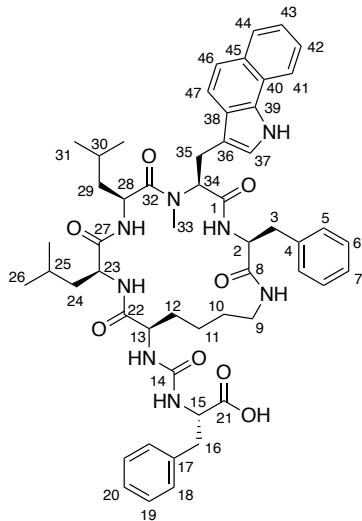
HRMS (ESI): berechnet für C₅₄H₆₉N₈O₈⁺ (M+H)⁺: 957.5233, gefunden: 957.5250.

((3S,6S,9S,12S,15R)-6-((1H-Benzo[g]indol-3-yl)methyl)-3-benzyl-9,12-diisobutyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-1,4,7,10,13-pentaazacyclononadecan-15-yl)carbamoyl)-L-Phenylalanin (75)

Gemäß AAV7 wurden 21.9 mg (22.9 μmol) 74 mit 41.4 mg (229 μmol , 10.0 Äq.) Me₃SnOH in 1 mL 1,2-Dichlorethan umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgte nach 19 h. Nach automatisierter RP-Flash-Chromatographie (H₂O + 0.1% HCOOH/MeCN 100:0 – 20:80) wurden 14.2 mg (15.1 μmol , 66%) 75 als farbloser Feststoff erhalten.

Schmelzbereich: 200 – 204 °C

$[\alpha]_D^{20} = -73$ (c = 0.1, MeOH)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d₆): $\delta = -0.65$ (m, 1 H, 29-H_a), 0.00 – 0.04 (m, 6 H, 31-H, 31'-H), 0.81 (d, $^3J_{26,25} = 6.5$ Hz, 3 H, 26-H), 0.85 (m, 1 H, 29-H_b), 0.87 (d, $^3J_{26',25} = 6.5$ Hz, 3 H, 26'-H), 1.11 (m, 1 H, 11-H_a), 1.24 – 1.33 (m, 2 H, 11-H_b, 30-H), 1.34 – 1.56 (m, 6 H, 10-H, 12-H, 24-H), 1.69 (m, 1 H, 25-H), 1.95 (s, 3 H, 33-H), 2.74 (dd, $^2J_{3a,3b} \approx ^3J_{3a,2} = 13.2$ Hz, 1 H, 3-H_a), 2.83 – 2.93 (m, 3 H, 9-H_a, 16-H_a, 35-H_a), 2.98 (dd, $^2J_{16b,16a} = 13.4$ Hz, $^3J_{16b,15} = 5.1$ Hz, 1 H, 16-H_b), 3.24 (dd, $^2J_{35b,35a} = 15.0$ Hz, $^3J_{35b,34} =$

2.8 Hz, 1 H, 35-H_b), 3.37 (dd, $^2J_{3b,3a} = 13.8$ Hz, $^3J_{3b,2} = 2.7$ Hz, 1 H, 3-H_b), 3.61 (m, 1 H, 9-H_b), 3.87 (m, 1 H, 13-H), 4.01 (m, 1 H, 23-H), 4.18 (m, 1 H, 15-H), 4.22 (m, 1 H, 28-H), 4.53 (ddd, $^3J_{2,3a} = 12.4$ Hz, $^3J_{2,NH} = 9.2$ Hz, $^3J_{2,3b} = 3.3$ Hz, 1 H, 2-H), 4.79 (dd, $^3J_{34,35a} = 11.2$ Hz, $^3J_{34,35b} = 3.5$ Hz, 1 H, 34-H), 6.17 (d, $^3J_{NH,15} = 7.2$ Hz, 1 H, 15-N-H_{Phe}), 6.48 (d, $^3J_{NH,13} = 7.9$ Hz, 1 H, 13-Na-H_{Lys}), 6.99 (d, $^3J_{NH,24} = 5.8$ Hz, 1 H, 24-N-H_{Leu}), 7.02 (d, $^3J_{37,NH} = 2.4$ Hz, 1 H, 37-H), 7.07 (m, 2 H, 5-H), 7.13 (m, 2 H, 18-H), 7.15 – 7.20 (m, 2 H, 7-H, 20-H), 7.20 – 7.25 (m, 4 H, 6-H, 19-H), 7.36 (m, 1 H, 43-H), 7.43 (d, $^3J_{46,47} = 8.8$ Hz, 1 H, 46-H), 7.45 (m, 1 H, 9-Nε-H_{Lys}), 7.48 (m, 1 H, 42-H), 7.69 (d, $^3J_{47,46} = 8.7$ Hz, 1 H, 47-H), 7.89 (m, 1 H, 44-H), 8.28 (m, 1 H, 41-H), 8.45 (d, $^3J_{NH,28} = 5.3$ Hz, 1 H, 28-N-H_{Leu}), 8.82 (d, $^3J_{NH,2} = 9.0$ Hz, 1 H, 2-N-H_{Phe}), 11.84 (d, $^3J_{NH,37} = 1.9$ Hz, 1 H, N-H_{Indol}).

^{13}C -NMR (126 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 19.6$ (q, C-31), 20.3 (t, C-11), 21.8 (q, C-26), 22.1 (q, C-31'), 22.3 (t, C-35), 22.9 (q, C-26'), 23.0 (d, C-30), 23.8 (d, C-25), 27.6 (q, C-33), 28.4 (t, C-10), 32.2 (t, C-12), 37.1 (t, C-29), 37.7 (t, C-16), 37.9 (t, C-3), 38.3 (t, C-9), 39.8 (t, C-24), 47.0 (d, C-28), 50.9 (d, C-23), 54.4 (d, C-15), 54.5 (d, C-13), 54.7 (d, C-2), 61.1 (d, C-34), 111.7 (s, C-36), 118.9 (d, C-47), 119.2 (d, C-46), 120.4 (d, C-41), 121.9 (d, C-37), 122.2 (s, C-40), 122.9 (s, C-38), 123.3 (d, C-43), 125.1 (d, C-42), 126.0 (d, C-20), 126.1 (d, C-7), 127.9 (d, C-6/C-19), 128.2 (d, C-44), 128.3 (d, C-6/C-19), 128.9 (d, C-5), 129.4 (d, C-18), 129.7 (s, C-45), 130.4 (s, C-39), 138.1 (s, C-17), 138.4 (s, C-4), 156.8 (s, C-14), 169.7 (s, C-1), 170.8 (s, C-8), 172.2 (s, C-22), 172.3 (s, C-32), 173.1 (s, C-27), 173.6 (s, C-21).

HRMS (ESI): berechnet für C₅₃H₆₇N₈O₈⁺ (M+H)⁺: 943.5076, gefunden: 943.5108.

5.4.5. Synthese von Mozamid A

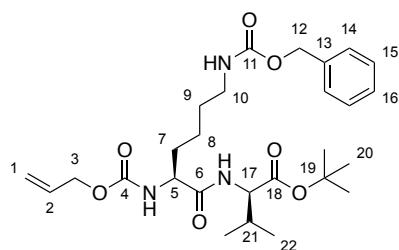
Nα-Allyloxycarbonyl-Nε-Benzylloxycarbonyl-L-Lysyl-D-Valin-tert-butylester (76a)

Gemäß AAV 1 wurden 747 mg (1.91 mmol) Alloc-L-Lys(Cbz)-OH **20a** mit 400 mg (1.91 mmol, 1.0 Äq.) HCl·H-D-Val-OtBu, 0.26 mL (2.01 mmol, 1.05 Äq.) IBCF und 0.44 mL (4.01 mmol, 2.1 Äq.) NMM in 20 mL THF umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 6:4) lieferte 816 mg (1.57 mmol, 82%) des Dipeptids **76a** als farblosen Feststoff.

R_f = 0.20 (PE/EtOAc 6:4)

Schmelzbereich: 97 – 99 °C

[α]_D²⁰ = -19.5 (c = 1.0, CHCl₃)



^1H -NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.88$ (d, $^3J_{22,21} = 6.9$ Hz, 3 H, 22-H), 0.92 (d, $^3J_{22',21} = 6.9$ Hz, 3 H, 22'-H), 1.40 (m, 2 H, 8-H), 1.46 (s, 9 H, 20-H), 1.53 (m, 2 H, 9-H), 1.66 (m, 1 H, 7-H_a), 1.88 (m, 1 H, 7-H_b), 2.15 (septd, $^3J_{21,22} = 6.9$ Hz, $^3J_{21,17} = 4.6$ Hz, 1 H, 21-H), 3.19 (m, 2 H, 10-H), 4.18 (m, 1 H, 5-H), 4.41 (dd, $^3J_{17,NH} = 8.6$ Hz, $^3J_{17,21} = 4.5$ Hz, 1 H, 17-H), 4.56 (m, 2 H, 3-H), 4.84 (m, 1 H, Nε-H_{Lys}), 5.09 (s, 2 H, 12-H), 5.20 (d, $^3J_{1a,2} = 10.4$ Hz, 1 H, 1-H_a), 5.29 (d, $^3J_{1b,2} = 17.2$ Hz, 1 H, 1-H_b), 5.44 (bs, 1 H, Na-H_{Lys}), 5.89 (ddt, $^3J_{2,1b} = 17.0$ Hz, $^3J_{2,1a} = 10.6$ Hz, $^3J_{2,3} = 5.6$ Hz, 1 H, 2-H), 6.50 (d, $^3J_{NH,17} = 8.2$ Hz, 1 H, N-H_{Val}), 7.29 – 7.37 (m, 5 H, 14-H, 15-H, 16-H).

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 17.6$ (q, C-22), 18.9 (q, C-22'), 22.3 (t, C-8), 28.0 (q, C-20), 29.4 (t, C-9), 31.4 (d, C-21), 32.1 (t, C-7), 40.3 (t, C-10), 54.8 (d, C-5), 57.3 (d, C-17), 65.9 (t, C-3), 66.6 (t, C-12),

82.1 (s, C-19), 117.9 (t, C-1), 128.0 (d, C-14/C-16), 128.1 (d, C-16/C-14), 128.5 (d, C-15), 132.5 (d, C-2), 136.6 (s, C-13), 156.1 (s, C-4), 156.6 (s, C-11), 170.7 (s, C-18), 171.4 (s, C-6).

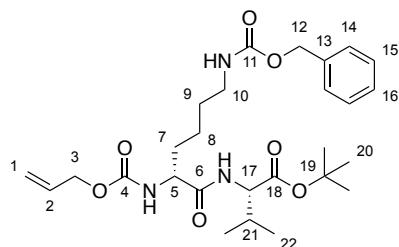
HRMS (CI): berechnet für $C_{27}H_{42}N_3O_7^+$ ($M+H$)⁺: 520.3017, gefunden: 520.3026.

N α -Allyloxycarbonyl-N ε -Benzylloxycarbonyl-D-Lysyl-L-Valin-tert-butylester (76b)

Gemäß AAV 1 wurden 1.13 g (2.82 mmol, 1.04 Äq.) Alloc-D-Lys(Cbz)-OH **20c** mit 568 mg (2.71 mmol) HCl·H-L-Val-OtBu, 0.37 mL (2.85 mmol, 1.05 Äq.) IBCF und 0.59 mL (5.69 mmol, 2.1 Äq.) NMM in 27 mL THF umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgte nach 17 h. Nach automatisierter Säulenchromatographie (PE/EtOAc 100:0 – 7:3) wurden 1.64 g (2.05 mmol, 76%) des Dipeptids **76b** als farbloses Harz erhalten.

R_f = 0.19 (PE/EtOAc 7:3)

$[\alpha]_D^{20}$ = +20.8 (c = 1.0, CHCl₃)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (d, ${}^3J_{22,21}$ = 6.9 Hz, 3 H, 22-H), 0.91 (d, ${}^3J_{22,21}$ = 6.9 Hz, 3 H, 22'-H), 1.40 (m, 2 H, 8-H), 1.45 (s, 9 H, 20-H), 1.53 (m, 2 H, 9-H), 1.66 (m, 1 H, 7-H_a), 1.87 (m, 1 H, 7-H_b), 2.15 (septd, ${}^3J_{21,22}$ = 6.9 Hz, ${}^3J_{21,17}$ = 4.5 Hz, 1 H, 21-H), 3.18 (m, 2 H, 10-H), 4.19 (m, 1 H, 5-H), 4.41 (dd, ${}^3J_{17,NH}$ = 8.7 Hz, ${}^3J_{17,21}$ = 4.5 Hz, 1 H, 17-H), 4.56 (m, 2 H, 3-H), 4.90 (m, 1 H, N ε -H_{Lys}), 5.09 (s, 2 H, 12-H), 5.19 (d, ${}^3J_{1a,2}$ = 10.4 Hz, 1 H, 1-H_a), 5.29 (ddt, ${}^3J_{1b,2}$ = 17.2 Hz, ${}^2J_{1b,1a}$ \approx ${}^4J_{1b,3}$ = 1.4 Hz, 1 H, 1-H_b), 5.49 (bs, 1 H, N α -H_{Lys}), 5.89 (ddt, ${}^3J_{2,1b}$ = 17.2 Hz, ${}^3J_{2,1a}$ = 10.5 Hz, ${}^3J_{2,3}$ = 5.6 Hz, 1 H, 2-H), 6.55 (d, ${}^3J_{NH,17}$ = 8.2 Hz, 1 H, N-H_{Val}), 7.28 – 7.37 (m, 5 H, 14-H, 15-H, 16-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 17.6 (q, C-22), 18.9 (q, C-22'), 22.3 (t, C-8), 28.0 (q, C-20), 29.4 (t, C-9), 31.4 (d, C-21), 32.1 (t, C-7), 40.3 (t, C-10), 54.8 (d, C-5), 57.3 (d, C-17), 65.9 (t, C-3), 66.6 (t, C-12), 82.1 (s, C-19), 117.9 (t, C-1), 128.0 (d, C-14/C-16), 128.1 (d, C-16/C-14), 128.5 (d, C-15), 132.5 (d, C-2), 136.6 (s, C-13), 156.1 (s, C-4), 156.6 (s, C-11), 170.7 (s, C-18), 171.4 (s, C-6).

HRMS (CI): berechnet für $C_{27}H_{42}N_3O_7^+$ ($M+H$)⁺: 520.3017, gefunden: 520.3014.

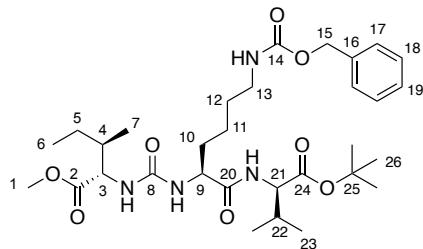
1-(L-*allo*-Isoleucinmethylester)-3-(N ε -((benzyloxy)carbonyl)-L-Lysyl-D-Valin-tert-butylester)urea (77a)

Gemäß AAV 2 wurden 352 mg (0.678 mmol) des Dipeptids **76a** mit 318 mg (2.03 mmol, 3.0 Äq.) DMBA, 23 mg (20 μ mol, 3 mol-%) Pd(PPh₃)₄ und 116 mg (0.678 mmol, 1.0 Äq.) frisch hergestelltem OCN-L-*allo*-Ile-OMe umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgte nach 66 h. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 1:1, 4:6) lieferte 355 mg (0.585 mmol, 86%) des Harnstoff-Tripeptids **77a** als farblosen Feststoff.

R_f = 0.23 (PE/EtOAc 4:6)

Schmelzbereich: 115 – 117 °C

$[\alpha]_D^{20}$ = -12.7 (c = 1.0, CHCl₃)



Hauptrrotamer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.80 (d, $^3J_{7,4}$ = 6.9 Hz, 3 H, 7-H), 0.85 – 0.93 (m, 9 H, 6-H, 23-H), 1.18 (m, 1 H, 5-H_a), 1.33 – 1.41 (m, 3 H, 5-H_b, 11-H), 1.44 (s, 9 H, 26-H), 1.50 (m, 2 H, 12-H), 1.60 (m, 1 H, 10-H_a), 1.76 – 1.92 (m, 2 H, 4-H, 10-H_b), 2.15 (m, 1 H, 22-H), 3.14 (m, 1 H, 13-H_a), 3.20 (m, 1 H, 13-H_b), 3.68 (s, 3 H, 1-H), 4.34 (m, 1 H, 9-H), 4.39 (dd, $^3J_{21,\text{NH}}$ = 8.7 Hz, $^3J_{21,22}$ = 4.4 Hz, 1 H, 21-H), 4.58 (dd, $^3J_{3,\text{NH}}$ = 9.1 Hz, $^3J_{3,4}$ = 3.8 Hz, 1 H, 3-H), 5.10 (m, 2 H, 15-H), 5.36 (m, 1 H, Nε-H_{Lys}), 5.59 (d, $^3J_{\text{NH},3}$ = 9.1 Hz, 1 H, N-H_{Ile}), 5.82 (d, $^3J_{\text{NH},9}$ = 7.1 Hz, 1 H, Nα-H_{Lys}), 6.90 (d, $^3J_{\text{NH},21}$ = 8.7 Hz, 1 H, N-H_{Val}), 7.28 – 7.37 (m, 5 H, 17-H, 18-H, 19-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 11.8 (q, C-6), 14.6 (q, C-7), 17.5 (q, C-23), 18.9 (q, C-23'), 22.4 (t, C-11), 26.2 (t, C-5), 28.0 (q, C-26), 29.4 (t, C-12), 31.3 (d, C-22), 32.2 (t, C-10), 37.5 (d, C-4), 40.3 (t, C-13), 52.1 (q, C-1), 54.0 (d, C-9), 56.0 (d, C-3), 57.3 (d, C-21), 66.6 (t, C-15), 81.7 (s, C-25), 128.0 (d, C-19), 128.1 (d, C-17), 128.4 (d, C-18), 136.6 (s, C-16), 156.9 (s, C-14), 157.9 (s, C-8), 170.6 (s, C-24), 172.9 (s, C-20), 174.4 (s, C-2).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.96 (m, 1 H, 13-H_a), 4.21 (m, 1 H, 9-H), 5.48 (bs, 1 H, Nα-H_{Lys}), 6.29 (bs, 1 H, N-H_{Ile}), 6.37 (bs, 1 H, N-H_{Val}).

Rotamerenverhältnis: 8:2

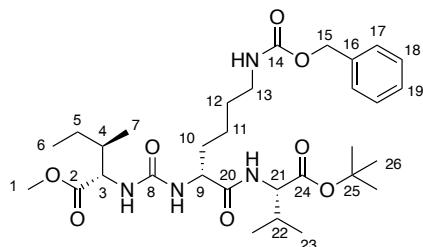
HRMS (CI): berechnet für C₃₁H₅₁N₄O₈⁺ (M+H)⁺: 607.3701, gefunden: 607.3678.

1-(L-*allo*-Isoleucinmethylester)-3-(Nε-((benzyloxy)carbonyl)-D-Lysyl-L-Valin-tert-butylester)urea (77b)

Gemäß AAV2 wurden 509 mg (0.980 mmol) des Dipeptids **76b** mit 459 mg (2.94 mmol, 3.0 Äq.) DMBA, 34 mg (30 µmol, 3 mol-%) Pd(PPh₃)₄ und 169 mg (0.987 mmol, 1.01 Äq.) frisch hergestelltem OCN-L-*allo*-Ile-OMe umgesetzt. Die Reaktion wurde nach 17 h aufgearbeitet. Automatisierte Flash-Chromatographie (PE/EtOAc 100:0 – 55:45) lieferte 520 mg (0.857 mmol, 87%) des Harnstoff-Tripeptids **77b** als gelbliches Harz.

R_f = 0.16 (PE/EtOAc 1:1)

[α]_D²⁰ = +21.8 (c = 1.0, CHCl₃)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.81 (d, $^3J_{7,6}$ = 6.9 Hz, 3 H, 7-H), 0.87 (d, $^3J_{23,22}$ = 6.9 Hz, 3 H, 23-H), 0.89 – 0.92 (m, 6 H, 6-H, 23'-H), 1.16 (m, 1 H, 5-H_a), 1.34 – 1.41 (m, 3 H, 5-H_b, 11-H), 1.44 (s, 9 H, 26-H), 1.47 – 1.54 (m, 2 H, 12-H), 1.68 (m, 1 H, 10-H_a), 1.79 – 1.89 (m, 2 H, 4-H, 10-H_b), 2.13 (septd,

$^3J_{22,23} = 6.8$ Hz, $^3J_{22,21} = 4.9$ Hz, 1 H, 22-H), 3.16 (m, 2 H, 13-H), 3.68 (s, 3 H, 1-H), 4.28 (m, 1 H, 9-H), 4.40 (dd, $^3J_{21,\text{NH}} = 8.7$ Hz, $^3J_{21,22} = 4.7$ Hz, 1 H, 21-H), 4.54 (dd, $^3J_{3,\text{NH}} = 9.2$ Hz, $^3J_{3,4} = 4.3$ Hz, 1 H, 3-H), 5.08 (m, 2 H, 15-H), 5.13 (m, 1 H, N ε -H_{Lys}), 5.58 (d, $^3J_{\text{NH},3} = 9.2$ Hz, 1 H, N-H_{Ile}), 5.84 (d, $^3J_{\text{NH},9} = 7.1$ Hz, 1 H, N α -H_{Lys}), 6.91 (d, $^3J_{\text{NH},21} = 8.8$ Hz, 1 H, N-H_{Val}), 7.28 – 7.36 (m, 5 H, 17-H, 18-H, 19-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 11.7$ (q, C-6), 14.6 (q, C-7), 17.6 (q, C-23), 18.9 (q, C-23'), 22.3 (t, C-11), 26.2 (t, C-5), 28.0 (q, C-26), 29.4 (t, C-12), 31.3 (d, C-22), 32.2 (t, C-10), 37.7 (d, C-4), 40.4 (t, C-13), 52.0 (q, C-1), 54.0 (d, C-9), 56.3 (d, C-3), 57.4 (d, C-21), 66.6 (t, C-15), 81.8 (s, C-25), 128.0 (2 d, C-17, C-19), 128.4 (d, C-18), 136.5 (s, C-16), 156.8 (s, C-14), 157.7 (s, C-8), 170.8 (s, C-24), 172.5 (s, C-20), 174.0 (s, C-2).

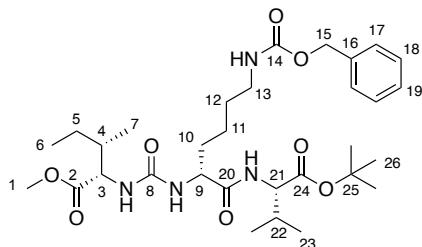
HRMS (CI): berechnet für C₃₁H₅₁N₄O₈⁺ (M+H)⁺: 607.3701, gefunden: 607.3735.

1-(L-Isoleucinmethylester)-3-(N ε -((benzyloxy)carbonyl)-D-Lysyl-L-Valin-tert-butylester)urea (77c)

Gemäß AAV 2 wurden 513 mg (0.987 mmol) des Dipeptids **76b** mit 462 mg (2.96 mmol, 3.0 Äq.) DMBA, 34 mg (30 μ mol, 5 mol-%) Pd(PPh₃)₄ und 179 mg (1.05 mmol, 1.06 Äq.) frisch hergestelltem OCN-L-Ile-OMe umgesetzt. Die Reaktion wurde nach 17 h aufgearbeitet. Automatisierte Flash-Chromatographie (PE/EtOAc 100:0 – 50:50) lieferte 538 mg (0.887 mmol, 90%) des Harnstoff-Tripeptids **77c** als gelbliches Harz.

R_f = 0.19 (PE/EtOAc 1:1)

[α]_D²⁰ = +21.6 (c = 1.0, CHCl₃)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.84$ – 0.92 (m, 12 H, 6-H, 7-H, 23-H), 1.14 (m, 1 H, 5-H_a), 1.34 – 1.41 (m, 3 H, 11-H, 5-H_b), 1.44 (s, 9 H, 26-H), 1.51 (m, 2 H, 12-H), 1.67 (m, 1 H, 10-H_a), 1.77 – 1.87 (m, 2 H, 4-H, 10-H_b), 2.13 (septd, $^3J_{22,23} = 6.8$ Hz, $^3J_{22,21} = 4.8$ Hz, 1 H, 22-H), 3.17 (m, 2 H, 13-H), 3.68 (s, 3 H, 1-H), 4.28 (m, 1 H, 9-H), 4.40 (dd, $^3J_{21,\text{NH}} = 8.6$ Hz, $^3J_{21,22} = 4.7$ Hz, 1 H, 21-H), 4.43 (dd, $^3J_{3,\text{NH}} = 8.9$ Hz, $^3J_{3,4} = 5.2$ Hz, 1 H, 3-H), 5.09 (m, 2 H, 15-H), 5.11 (m, 1 H, N ε -H_{Lys}), 5.61 (d, $^3J_{\text{NH},3} = 8.9$ Hz, 1 H, N-H_{Ile}), 5.81 (d, $^3J_{\text{NH},9} = 7.0$ Hz, 1 H, N α -H_{Lys}), 6.89 (d, $^3J_{\text{NH},21} = 8.7$ Hz, 1 H, N-H_{Val}), 7.28 – 7.36 (m, 5 H, 17-H, 18-H, 19-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 11.6$ (q, C-6), 15.4 (q, C-7), 17.6 (q, C-23), 18.9 (q, C-23'), 22.3 (t, C-11), 25.1 (t, C-5), 28.0 (q, C-26), 29.4 (t, C-12), 31.3 (d, C-22), 32.2 (t, C-10), 38.0 (d, C-4), 40.4 (t, C-13), 51.9 (q, C-1), 54.0 (d, C-9), 57.4 (2 d, C-3, C-21), 66.6 (t, C-15), 81.8 (s, C-25), 128.0 (2 d, C-17, C-19), 128.4 (d, C-18), 136.5 (s, C-16), 156.8 (s, C-14), 157.5 (s, C-8), 170.8 (s, C-24), 172.5 (s, C-20), 173.6 (s, C-2).

HRMS (CI): berechnet für C₃₁H₅₁N₄O₈⁺ (M+H)⁺: 607.3701, gefunden: 607.3705.

((S)-1-(((R)-1-(tert-Butoxy)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)amino)-6-((S)-2-((S)-2-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-N,4-dimethylpentanamido)pent-4-ynamido)-3-phenylpropanamido)-1-oxohexan-2-yl)carbamoyl)-L-allo-Isoleucinmethylester (78a)

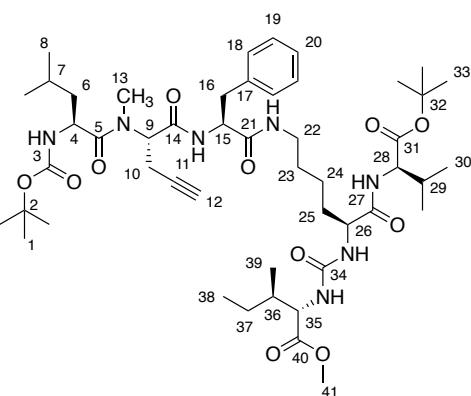
Zu einer Lösung von 594 mg (0.979 mmol) Harnstofftripeptid 77a in 10 mL MeOH wurden 1.1 mL (1.1 mmol, 1.1 Äq.) 1 M HCl-Lösung sowie 59 mg Pd/C (10%) gegeben. Die Mischung wurde anschließend unter H₂-Atmosphäre (1 bar) gerührt. Nach 2 h wurde mittels DC vollständiger Umsatz festgestellt, das Reaktionsgemisch wurde über Celite filtriert, vom Lösemittel befreit und der Rückstand lyophilisiert. Es wurden 600 mg (Reinheit 83%) des entschützten Tripeptids erhalten.

583 mg (0.951 mmol) des so erhaltenen entschützten Tripeptids wurden gemäß AAV 1 mit 473 mg (0.951 mmol, 1.0 Äq.) Tripeptid 19 umgesetzt, das mit 0.13 mL (1.00 mmol, 1.05 Äq.) IBCF sowie 0.22 mL (2.00 mmol, 2.1 Äq.) NMM in 10 mL THF aktiviert wurde. Die Reaktion wurde nach 43 h aufgearbeitet. Säulenchromatographische Reinigung (DCM/MeOH 97:3, 96:4) lieferte 467 mg (0.496 mmol, 52%) Hexapeptid 78a als farblosen Feststoff.

R_f = 0.25 (DCM/MeOH 95:5)

Schmelzbereich: 95 – 96 °C

[α]_D²⁰ = -95.6 (c = 1.0, CHCl₃)



Hauptrrotamer:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.60 (d, ³J_{39,36} = 6.9 Hz, 3 H, 39-H), 0.86 – 0.89 (m, 6 H, 30-H, 38-H), 0.92 (d, ³J_{30',29} = 6.9 Hz, 3 H, 30'-H), 0.93 (d, ³J_{8,7} = 7.0 Hz, 3 H, 8-H), 0.97 (d, ³J_{8',7} = 6.4 Hz, 3 H, 8'-H), 1.20 (m, 1 H, 37-H_a), 1.29 – 1.36 (m, 3 H, 37-H_b, 24-H), 1.44 (s, 9 H, 33-H), 1.47 (m, 2 H, 23-H), 1.49 (s, 9 H, 1-H), 1.58 (m, 1 H, 25-H_a), 1.65 (m, 2 H, 6-H), 1.74 (m, 1 H, 7-H), 1.85 – 1.93 (m, 2 H, 25-H_b, 36-H), 2.04 (t, ⁴J_{12,10} = 2.6 Hz, 1 H, 12-H), 2.14 (m, 1 H, 29-H), 2.28 (s, 3 H, 13-H), 2.53 (ddd, ²J_{10a,10b} = 17.5 Hz, ³J_{10a,9} = 9.2 Hz, ⁴J_{10a,12} = 2.7 Hz, 1 H, 10-H_a), 2.92 (ddd, ²J_{10b,10a} = 17.5 Hz, ³J_{10b,9} = 5.9 Hz, ⁴J_{10b,12} = 2.7 Hz, 1 H, 10-H_b), 2.95 – 3.02 (m, 2 H, 16-H_a, 22-H_a), 3.15 (m, 1 H, 16-H_b), 3.53 (m, 1 H, 22-H_b), 3.75 (s, 3 H, 41-H), 4.33 (m, 1 H, 26-H), 4.40 (dd, ³J_{28,NH} = 8.9 Hz, ³J_{28,29} = 4.5 Hz, 1 H, 28-H), 4.49 (m, 1 H, 15-H), 4.55 (m, 1 H, 4-H), 4.60 (dd, ³J_{35,NH} = 9.7 Hz, ³J_{35,36} = 4.0 Hz, 1 H, 35-H), 4.89 (dd, ³J_{9,10a} = 9.0 Hz, ³J_{9,10b} = 6.1 Hz, 1 H, 9-H), 5.18 (d, ³J_{NH,4} = 6.4 Hz, 1 H, N-H_{Leu}), 5.62 (d, ³J_{NH,26} = 7.5 Hz, 1 H, Nα-H_{Lys}), 6.40 (d, ³J_{NH,35} = 9.7 Hz, 1 H, N-H_{Ile}), 6.97 – 7.01 (m, 2 H, Nε-H_{Lys}, N-H_{Val}), 7.15 (m, 2 H, 18-H), 7.20 (m, 1 H, 20-H), 7.24 (m, 2 H, 19-H), 8.48 (d, ³J_{NH,15} = 7.9 Hz, 1 H, N-H_{Phe}).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 11.7 (q, C-38), 14.8 (q, C-36), 17.4 (q, C-30), 18.9 (t, C-10), 18.9 (q, C-30'), 20.9 (t, C-24), 21.6 (q, C-8), 23.5 (q, C-8'), 24.9 (d, C-7), 26.4 (t, C-37), 28.0 (2 q, C-13, C-33), 28.3 (t, C-23), 28.5 (q, C-1), 29.5 (t, C-25), 31.3 (d, C-29), 36.9 (d, C-37), 37.3 (t, C-16), 38.1 (t, C-22), 40.8 (t, C-6), 48.5 (d, C-4), 52.2 (q, C-41), 52.8 (d, C-26), 55.9 (d, C-35), 56.8 (d, C-15), 57.2 (d, C-28), 58.6 (d,

C-9), 71.9 (d, C-12), 80.0 (s, C-11), 81.0 (s, C-2), 81.5 (s, C-32), 126.7 (d, C-20), 128.6 (d, C-19), 129.1 (d, C-18), 137.3 (s, C-17), 156.8 (s, C-3), 158.8 (s, C-34), 169.5 (s, C-14), 170.8 (s, C-31), 171.5 (s, C-21), 172.7 (s, C-27), 173.6 (s, C-5), 175.4 (s, C-40).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.77 (d, ³J_{39,36} = 6.9 Hz, 3 H, 39-H), 0.98 (d, ³J_{8,7} = 6.4 Hz, 3 H, 8-H), 1.39 (s, 9 H, 1-H), 1.44 (s, 9 H, 33-H), 1.96 (t, ⁴J_{12,10} = 2.6 Hz, 1 H, 12-H), 2.58 (m, 1 H, 10-H_a), 2.69 (m, 1 H, 10-H_b), 3.46 (m, 1 H, 22-H_b), 3.73 (s, 3 H, 41-H), 4.27 (m, 1 H, 26-H), 4.36 (dd, ³J_{28,NH} = 8.9 Hz, ³J_{28,29} = 4.5 Hz, 1 H, 28-H), 4.66 (dd, ³J_{35,NH} = 9.7 Hz, ³J_{35,36} = 4.0 Hz, 1 H, 35-H), 4.99 (m, 1 H, 9-H), 5.46 (d, ³J_{NH,4} = 8.6 Hz, 1 H, N-H_{Leu}), 5.96 (d, ³J_{NH,26} = 6.9 Hz, 1 H, Na-H_{Lys}), 6.26 (d, ³J_{NH,35} = 9.1 Hz, 1 H, N-H_{Ile}), 6.93 (d, ³J_{NH,28} = 8.9 Hz, 1 H, N-H_{Val}).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 11.7 (q, C-38), 14.8 (q, C-36), 17.4 (q, C-30), 18.9 (t, C-10), 18.9 (q, C-30'), 20.9 (t, C-24), 21.6 (q, C-8), 23.5 (q, C-8'), 24.9 (d, C-7), 26.4 (t, C-37), 28.0 (2 q, C-13, C-33), 28.3 (t, C-23), 28.5 (q, C-1), 29.5 (t, C-25), 31.3 (d, C-29), 36.9 (d, C-37), 37.3 (t, C-16), 38.1 (t, C-22), 40.8 (t, C-6), 48.5 (d, C-4), 52.2 (q, C-41), 52.8 (d, C-26), 55.9 (d, C-35), 56.8 (d, C-15), 57.2 (d, C-28), 58.6 (d, C-9), 71.9 (d, C-12), 80.0 (s, C-11), 81.0 (s, C-2), 81.5 (s, C-32), 126.7 (d, C-20), 128.6 (d, C-19), 129.1 (d, C-18), 137.3 (s, C-17), 156.8 (s, C-3), 158.8 (s, C-34), 169.5 (s, C-14), 170.8 (s, C-31), 171.5 (s, C-21), 172.7 (s, C-27), 173.6 (s, C-5), 175.4 (s, C-40).

Rotamerenverhältnis: 6:4

HRMS (ESI): berechnet für C₄₉H₈₀N₇O₁₁⁺ (M+H)⁺: 942.5910, gefunden: 942.5933.

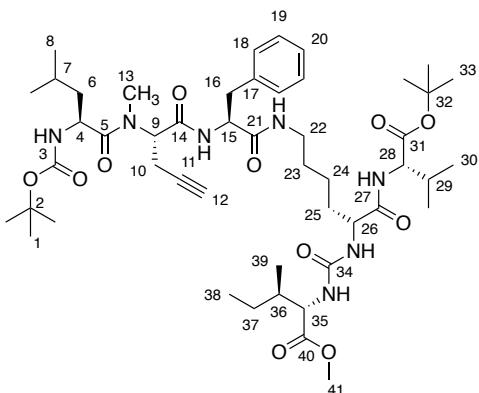
((R)-1-((S)-1-(tert-Butoxy)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)amino)-6-((S)-2-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-N,4-dimethylpentanamido)pent-4-ynamido)-3-phenylpropanamido)-1-oxohexan-2-yl)carbamoyl)-L-allo-Isoleucinmethylester (78b)

Zu einer Lösung von 489 mg (0.806 mmol) Tripeptid **77b** in 8 mL MeOH wurden 0.89 mL (0.89 mmol, 1.1 Äq.) 1 M HCl-Lösung sowie 49 mg Pd/C (10%) gegeben. Die Mischung wurde anschließend unter H₂-Atmosphäre (1 bar) gerührt. Nach 3 h wurde mittels DC vollständiger Umsatz festgestellt, das Reaktionsgemisch wurde über Celite filtriert, vom Lösemittel befreit und der Rückstand dreimal in DCM gelöst und im Vakuum vom Lösemittel befreit. Nach Trocknen im Hochvakuum wurden 413 mg (Reinheit 99%, 0.806 mmol) des entschützten Tripeptids erhalten und gemäß AAV 1 mit 423 mg (0.806 mmol, 1.0 Äq.) Tripeptid **19** umgesetzt, das mit 0.11 mL (0.846 mmol, 1.05 Äq.) IBCF sowie 175 µL (1.69 mmol, 2.1 Äq.) NMM in einer Mischung aus 10 mL THF und 5 mL DCM aktiviert wurde. Nach 19 h wurden weitere 0.2 Äq. aktiviertes Tripeptid **19** in 2 mL THF sowie 83.2 µL (0.806 mmol, 1.0 Äq.) NMM zugegeben. Die Reaktion wurde nach 44 h aufgearbeitet. Automatisierte Flash-Chromatographie (DCM/MeOH 100:0 – 97:3) lieferte 688 mg (0.730 mmol, 91%) Hexapeptid **78b** als farblosen Feststoff.

R_f = 0.30 (DCM/MeOH 95:5)

Schmelzbereich: 86 – 87 °C

[α]_D²⁰ = -32.6 (c = 1.0, CHCl₃)

*Rotamer 1:*

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.82 (d, ³J_{39,36} = 6.9 Hz, 3 H, 39-H), 0.88 (d, ³J_{30,29} = 6.9 Hz, 3 H, 30-H), 0.89 – 0.95 (m, 9 H, 8-H, 30'-H, 38-H), 0.97 (d, ³J_{8',7} = 6.5 Hz, 3 H, 8'-H), 1.18 (m, 1 H, 37-H_a), 1.33 (m, 2 H, 24-H), 1.40 (m, 2 H, 23-H), 1.44 (s, 9 H, 33-H), 1.45 (m, 1 H, 37-H_b), 1.47 (s, 9 H, 1-H), 1.64 (m, 2 H, 6-H), 1.71 – 1.83 (m, 3 H, 7-H, 25-H), 1.89 (m, 1 H, 36-H), 1.98 (t, ⁴J_{12,10} = 2.6 Hz, 1 H, 12-H), 2.14 (m, 1 H, 29-H), 2.23 (s, 3 H, 13-H), 2.55 (ddd, ²J_{10a,10b} = 17.7 Hz, ³J_{10a,9} = 10.2 Hz, ⁴J_{10a,12} = 2.5 Hz, 1 H, 10-H_a), 2.89 – 2.93 (m, 2 H, 10-H_b, 16-H_a), 3.04 (m, 1 H, 22-H_a), 3.29 (m, 1 H, 16-H_b), 3.35 (m, 1 H, 22-H_b), 3.69 (s, 3 H, 41-H), 4.11 (m, 1 H, 26-H), 4.38 (dd, ³J_{28,NH} = 6.7 Hz, ³J_{28,29} = 4.7 Hz, 1 H, 28-H), 4.51 (m, 1 H, 4-H), 4.55 (dd, ³J_{35,NH} = 9.3 Hz, ³J_{35,36} = 4.4 Hz, 1 H, 35-H), 4.58 (m, 1 H, 15-H), 4.78 (dd, ³J_{9,10a} = 10.2 Hz, ³J_{9,10b} = 5.1 Hz, 1 H, 9-H), 5.37 (d, ³J_{NH,4} = 7.0 Hz, 1 H, N-H_{Leu}), 5.78 (d, ³J_{NH,35} = 9.5 Hz, 1 H, N-H_{Leu}), 5.91 (d, ³J_{NH,26} = 6.9 Hz, 1 H, Na-H_{Lys}), 6.85 (m, 1 H, Nε-H_{Lys}), 7.13 (m, 2 H, 18-H), 7.21 (m, 1 H, 19-H), 7.25 (m, 2 H, 20-H), 8.07 (d, ³J_{NH,16} = 8.2 Hz, 1 H, N-H_{Phe}).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 11.7 (q, C-38), 14.7 (q, C-39), 17.5 (q, C-30), 18.5 (t, C-10), 18.9 (q, C-30'), 21.4 (q, C-8), 22.3 (t, C-24), 23.5 (q, C-8'), 24.6 (d, C-7), 26.2 (t, C-37), 28.0 (2 q, C-13, C-33), 28.5 (q, C-1), 28.8 (t, C-23), 30.9 (t, C-25), 31.3 (d, C-29), 37.5 (t, C-16), 37.8 (d, C-36), 38.7 (t, C-22), 40.5 (t, C-6), 48.6 (d, C-4), 52.0 (q, C-41), 54.9 (d, C-26), 56.2 (d, C-35), 56.3 (d, C-15), 57.4 (d, C-28), 58.7 (d, C-9), 71.7 (d, C-12), 79.9 (s, C-11), 81.0 (s, C-2), 81.6 (s, C-32), 126.8 (d, C-20), 128.7 (d, C-19), 129.0 (d, C-18), 137.1 (s, C-17), 157.1 (s, C-3), 157.9 (s, C-34), 168.7 (s, C-14), 170.8 (s, C-31), 171.5 (s, C-21), 172.8 (s, C-27), 173.7 (s, C-5), 174.0 (s, C-40).

Rotamer 2 (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.80 (d, ³J_{39,36} = 6.9 Hz, 3 H, 39-H), 0.87 (d, ³J_{30,29} = 6.9 Hz, 3 H, 30-H), 1.38 (s, 9 H, 1-H), 1.43 (s, 9 H, 33-H), 1.95 (t, ⁴J_{12,10} = 2.5 Hz, 1 H, 12-H), 2.81 (m, 2 H, 10-H), 2.93 (s, 3 H, 13-H), 3.11 – 3.17 (m, 2 H, 16-H_a, 22-H_a), 3.26 – 3.31 (m, 2 H, 16-H_b, 22-H_b), 4.22 (m, 1 H, 26-H), 4.36 (dd, ³J_{28,NH} = 6.5 Hz, ³J_{28,29} = 4.7 Hz, 1 H, 28-H), 4.48 (m, 1 H, 4-H), 5.60 (d, ³J_{NH,4} = 7.9 Hz, 1 H, N-H_{Leu}), 5.80 (d, ³J_{NH,35} = 9.7 Hz, 1 H, N-H_{Leu}), 6.02 (d, ³J_{NH,26} = 6.9 Hz, 1 H, Na-H_{Lys}), 6.97 (d, ³J_{NH,15} = 7.4 Hz, 1 H, N-H_{Phe}), 7.17 (m, 2 H, 18-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 14.7 (q, C-39), 17.6 (q, C-30), 18.0 (t, C-10), 19.0 (q, C-30'), 21.6 (q, C-8), 21.9 (t, C-24), 23.4 (q, C-8'), 24.8 (d, C-7), 26.2 (t, C-37), 28.3 (q, C-1), 31.1 (t, C-25), 31.2 (d, C-29), 34.5 (q, C-13), 36.3 (t, C-16), 37.7 (d, C-36), 38.6 (t, C-22), 41.0 (t, C-6), 49.2 (d, C-4), 54.5 (d, C-26), 57.4 (d, C-28), 59.7 (d, C-9), 70.8 (d, C-12), 79.7 (s, C-2), 80.0 (s, C-11), 81.6 (s, C-32), 126.7 (d, C-20), 128.5 (d, C-19), 129.0 (d, C-18), 137.6 (s, C-17), 156.0 (s, C-3), 158.0 (s, C-34), 169.3 (s, C-14), 170.6 (s, C-21), 171.0 (s, C-31), 172.8 (s, C-27), 174.1 (s, C-40), 174.8 (s, C-5).

Rotamerenverhältnis: 1:1

HRMS (ESI): berechnet für C₄₉H₈₀N₇O₁₁⁺ (M+H)⁺: 942.5910, gefunden: 942.5926.

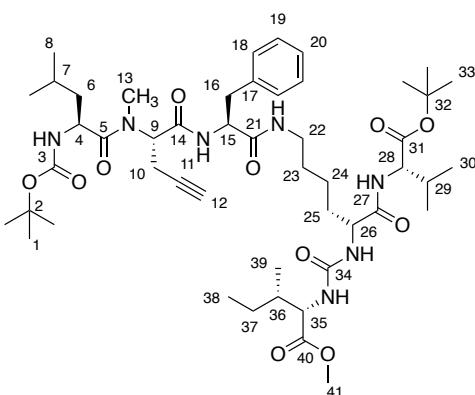
((R)-1-((S)-1-(tert-Butoxy)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)amino)-6-((S)-2-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-N,4-dimethylpentanamido)pent-4-ynamido)-3-phenylpropanamido)-1-oxohexan-2-yl)carbamoyl)-L-Isoleucinmethylester (78c)

Zu einer Lösung von 511 mg (0.842 mmol) Tripeptid **77c** in 8.5 mL MeOH wurden 0.93 mL (0.93 mmol, 1.1 Äq.) 1 M HCl-Lösung sowie 51 mg Pd/C (10%) gegeben. Die Mischung wurde anschließend unter H₂-Atmosphäre (1 bar) gerührt. Nach 3 h wurde mittels DC vollständiger Umsatz festgestellt, das Reaktionsgemisch wurde über Celite filtriert, vom Lösemittel befreit und der Rückstand dreimal in DCM gelöst und im Vakuum vom Lösemittel befreit. Nach Trocknen im Hochvakuum wurden 433 mg (Reinheit 99%, 0.842 mmol) des entschützten Tripeptids erhalten und gemäß AAV 1 mit 441 mg (0.842 mmol, 1.0 Äq.) Tripeptid **19** umgesetzt, das mit 0.12 mL (0.884 mmol, 1.05 Äq.) IBCF sowie 183 µL (1.77 mmol, 2.1 Äq.) NMM in einer Mischung aus 10 mL THF und 5 mL DCM aktiviert wurde. Nach 19 h wurden weitere 0.2 Äq. aktiviertes Tripeptid **19** in 2 mL THF sowie 86.9 µL (0.842 mmol, 1.0 Äq.) NMM zugegeben. Die Reaktion wurde nach 44 h aufgearbeitet. Automatisierte Flash-Chromatographie (DCM/MeOH 100:0 – 97:3) lieferte 530 mg (0.563 mmol, 67%) Hexapeptid **78c** als farblosen Feststoff.

R_f = 0.16 (DCM/MeOH 95:5)

Schmelzbereich: 92 – 94 °C

[α]_D²⁰ = -25.1 (c = 1.0, CHCl₃)



Rotamer 1:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.86 – 0.96 (m, 15 H, 8-H, 30-H, 38-H, 39-H), 0.98 (d, ³J_{8',7} = 6.5 Hz, 3 H, 8'-H), 1.16 (m, 1 H, 37-H_a), 1.38 (m, 2 H, 24-H), 1.42 (m, 1 H, 37-H), 1.45 (s, 9 H, 33-H), 1.54 (m, 2 H, 23-H), 1.66 (m, 2 H, 6-H), 1.69 – 1.80 (m, 2 H, 7-H, 25-H_a), 1.81 – 1.89 (m, 2 H, 25-H_b, 36-H), 1.99 (t, ³J_{12,10} = 2.6 Hz, 1 H, 12-H), 2.15 (m, 1 H, 29-H), 2.25 (s, 3 H, 13-H), 2.58 (ddd, ²J_{10a,10b} = 17.7 Hz, ³J_{10a,9} = 10.3 Hz, ⁴J_{10a,12} = 2.4 Hz, 1 H, 10-H_a), 2.87 – 2.93 (m, 2 H, 16-H_a, 10-H_b), 3.07 (m, 1 H, 22-H_a), 3.29 – 3.37 (m, 2 H, 16-H_b, 22-H_b), 3.70 (s, 3 H, 41-H), 4.25 (m, 1 H, 24-H), 4.39 (m, 1 H, 28-H), 4.45 (m, 1 H, 35-H), 4.52 (m, 1 H, 4-H), 4.61 (m, 1 H, 15-H), 4.79 (dd, ³J_{9,10a} = 10.3 Hz, ³J_{9,10b} = 5.0 Hz, 1 H, 9-H), 5.42 (d, ³J_{NH,4} = 6.9 Hz, 1 H, N-H_{Leu}), 5.83 (d, ³J_{NH,35} = 8.8 Hz, 1 H, N-H_{Ile}), 6.03 (d, ³J_{NH,24} = 6.9 Hz, 1 H, Nα-H_{Lys}), 6.84 (m, 1 H, Nε-H_{Lys}), 7.10 (d, ³J_{NH,28} = 8.8 Hz, 1 H, N-H_{Val}), 7.15 (m, 2 H, 18-H), 7.22 (m, 1 H, 20-H), 7.29 (m, 2 H, 19-H), 8.06 (d, ³J_{NH,15} = 8.2 Hz, 1 H, N-H_{Phe}).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 11.6 (q, C-38), 15.5 (q, C-39), 17.5 (q, C-30), 18.5 (t, C-10), 18.9 (q, C-30'), 21.4 (q, C-8), 22.3 (t, C-24), 23.5 (q, C-8'), 24.6 (d, C-7), 25.1 (t, C-37), 28.0 (2 q, C-13, C-33), 28.3 (q, C-1), 28.8 (t, C-23), 31.1 (t, C-25), 31.3 (d, C-29), 37.5 (t, C-16), 37.9 (d, C-36), 38.5 (t, C-22), 40.5 (t, C-6), 49.2 (d, C-4), 51.9 (q, C-41), 54.3 (d, C-26), 56.1 (d, C-15), 57.4 (2 d, C-35, C-28), 58.7 (d, C-9), 71.7 (d, C-12), 79.9 (s, C-11), 80.9 (s, C-2), 81.6 (s, C-32), 126.8 (d, C-20), 128.5 (d, C-19), 129.0 (d, C-

18), 137.1 (s, C-17), 155.9 (s, C-3), 157.7 (s, C-34), 168.6 (s, C-14), 170.8 (s, C-31), 171.4 (s, C-21), 172.7 (s, C-27), 170.9 (s, C-31), 173.6 (2 s, C-4, C-40).

Rotamer 2 (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.32 (m, 1 H, 6-H_a), 1.38 (s, 9 H, 1-H), 1.45 (s, 9 H, 33-H), 1.53 (m, 1 H, 6-H_b), 1.96 (t, $^4J_{12,10}$ = 2.6 Hz, 1 H, 12-H), 2.80 (m, 2 H, 10-H), 2.94 (s, 3 H, 13-H), 3.13 – 3.21 (m, 3 H, 3-H_a, 22-H), 3.27 (m, 1 H, 3-H_b), 4.15 (m, 1 H, 26-H), 4.38 – 4.42 (m, 2 H, 15-H, 28-H), 5.60 (d, $^3J_{\text{NH},4}$ = 7.9 Hz, 1 H, N-H_{Leu}), 5.88 (d, $^3J_{\text{NH},35}$ = 8.0 Hz, 1 H, N-H_{Ile}), 5.91 (d, $^3J_{\text{NH},24}$ = 6.9 Hz, 1 H, Nα-H_{Lys}), 7.18 (m, 2 H, 18-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 15.5 (q, C-39), 17.6 (q, C-30), 18.0 (t, C-10), 21.6 (q, C-8), 21.9 (t, C-24), 23.4 (q, C-8'), 24.8 (d, C-7), 25.2 (t, C-37), 28.5 (q, C-1), 31.2 (t, d, C-25, C-29), 34.4 (q, C-13), 36.3 (t, C-16), 38.6 (t, C-22), 41.0 (t, C-6), 48.6 (d, C-4), 54.7 (d, C-26), 55.8 (d, C-15), 59.6 (d, C-9), 70.8 (d, C-12), 79.7 (s, C-2), 80.0 (s, C-11), 81.6 (s, C-32), 126.7 (d, C-20), 128.7 (d, C-19), 129.0 (d, C-18), 137.6 (s, C-17), 157.1 (s, C-3), 157.8 (s, C-34), 169.2 (s, C-14), 170.6 (s, C-21), 170.9 (s, C-28), 172.7 (s, C-27), 173.7 (s, C-40), 174.8 (s, C-5).

Rotamerenverhältnis: 1:1

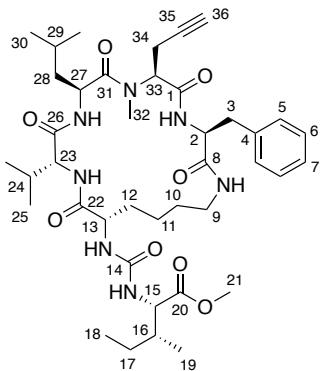
HRMS (ESI): berechnet für C₄₉H₈₀N₇O₁₁⁺ (M+H)⁺: 942.5910, gefunden: 942.5949.

((3S,6S,9S,12R,15S)-3-Benzyl-9-isobutyl-12-isopropyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-6-(prop-2-yn-1-yl)-1,4,7,10,13-pentaazacyclononadecan-15-yl)carbamoyl)-L-allo-Isoleucinmethylester (79a)

Gemäß AAV 3 wurden 200 mg (0.212 mmol) Hexapeptid **78a** entschützt und anschließend mit 204 mg (0.636 mmol, 3.0 Äq.) TBTU sowie 111 µL (0.636 mmol, 3.0 Äq.) DIPEA in 212 mL DCM umgesetzt. Nach 13 h wurden weitere 34 mg (0.106 mmol, 0.5 Äq.) TBTU und 18.5 µL (0.106 mmol, 0.5 Äq.) DIPEA zugegeben. Die Reaktion wurde nach insgesamt 41 h aufgearbeitet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (DCM/MeOH 96:4) wurden 119 mg (0.155 mmol, 73%) Cyclopeptid **79a** als farbloser Feststoff erhalten.

R_f = 0.12 (DCM/MeOH 95:5)

Schmelzbereich: 149 – 149 °C



Hauprotamer:

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.76 (d, $^3J_{25,24}$ = 6.9 Hz, 3 H, 25-H), 0.79 (d, $^3J_{19,16}$ = 6.9 Hz, 3 H, 19-H), 0.81 – 0.86 (m, 9 H, 18-H, 25'-H, 30-H), 0.88 (d, $^3J_{30',29}$ = 6.3 Hz, 3 H, 30'-H), 1.15 (m, 1 H, 17-H_a), 1.25 – 1.36 (m, 3 H, 11-H, 17-H_b), 1.40 – 1.52 (m, 3 H, 10-H, 28-H_a), 1.56 – 1.72 (m, 4 H, 12-H, 28-H_b, 29-H), 1.80 (m, 1 H, 16-H), 2.12 (s, 3 H, 32-H), 2.45 (m, 1 H, 34-H_a), 2.68 (m, 1 H, 34-H_b), 2.85 (dd, $^2J_{3a,3b}$ = 13.8 Hz, $^3J_{3a,2}$ = 10.5 Hz, 1 H, 3-H_a), 2.90 – 2.95 (m, 2 H, 9-H_a, 36-H), 3.17 (dd, $^2J_{3b,3a}$ = 13.9 Hz, $^3J_{3b,2}$ = 4.5 Hz, 1 H, 3-H_b), 3.28 (m, 1 H, 9-H_b), 4.06 (m, 1 H, 13-H), 4.23 (dd, $^3J_{23,\text{NH}}$ = 8.1 Hz,

$^3J_{23,24} = 4.4$ Hz, 1 H, 23-H), 4.29 (dd, $^3J_{15,\text{NH}} = 9.0$ Hz, $^3J_{15,16} = 4.1$ Hz, 1 H, 15-H), 4.51 (ddd, 1 H, 2-H), 4.81 – 4.90 (m, 2 H, 27-H, 33-H), 6.42 (d, $^3J_{\text{NH},15} = 9.0$ Hz, 1 H, N-H_{Ile}), 6.49 (d, $^3J_{\text{NH},13} = 7.2$ Hz, 1 H, Nα-H_{Lys}), 7.12 (m, 2 H, 5-H), 7.16 – 7.28 (m, 4 H, 6-H, 7-H, N-H_{Val}), 7.65 – 7.71 (m, 2 H, N-H_{Phe}, Nε-H_{Lys}), 8.54 (d, $^3J_{\text{NH},27} = 7.9$ Hz, 1 H, N-H_{Leu}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 11.6$ (q, C-18), 14.7 (q, C-19), 16.6 (q, C-25), 18.4 (t, C-11), 19.1 (q, C-25'), 21.2 (q, C-30), 21.3 (t, C-11), 23.5 (q, C-30'), 24.0 (d, C-29), 25.8 (t, C-17), 27.2 (t, C-10), 28.1 (q, C-32), 30.3 (d, C-24), 31.0 (t, C-12), 36.8 (d, C-16), 37.3 (t, C-3), 38.0 (t, C-9), 41.0 (t, C-28), 46.3 (d, C-27), 51.7 (q, C-21), 53.3 (d, C-13), 54.3 (d, C-2), 55.1 (d, C-14), 57.0 (d, C-23), 58.1 (d, C-33), 74.0 (d, C-36), 80.6 (s, C-35), 126.2 (d, C-7), 128.2 (d, C-6), 129.0 (d, C-5), 137.7 (s, C-4), 157.3 (s, C-14), 167.7 (s, C-1), 170.1 (s, C-8), 170.7 (s, C-26), 172.0 (s, C-31), 172.5 (s, C-22), 173.4 (s, C-20).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3.91$ (m, 1 H, 33-H), 3.98 (m, 1 H, 13-H), 4.69 (m, 1 H, 27-H), 6.58 (d, $^3J_{\text{NH},13} = 6.3$ Hz, 1 H, Nα-H_{Lys}), 6.99 (d, $^3J_{\text{NH},23} = 9.0$ Hz, 1 H, N-H_{Val}), 8.36 (d, $^3J_{\text{NH},27} = 7.3$ Hz, 1 H, N-H_{Leu}).

Rotamerenverhältnis: 8:2

HRMS (CI): berechnet für C₄₀H₆₁N₇O₈⁺ (M)⁺: 767.4576, gefunden: 767.4582.

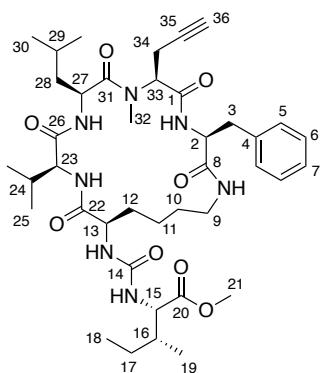
((3S,6S,9S,12S,15R)-3-Benzyl-9-isobutyl-12-isopropyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-6-(prop-2-yn-1-yl)-1,4,7,10,13-pentaazacyclononadecan-15-yl)carbamoyl)-L-allo-Isoleucinmethylester (79b)

Gemäß AAV 3 wurden 400 mg (0.425 mmol) Hexapeptid **78b** entschützt und anschließend mit 409 mg (1.28 mmol, 3.0 Äq.) TBTU sowie 0.30 mL (1.70 mmol, 4.0 Äq.) DIPEA in 425 mL DCM umgesetzt. Die Reaktion wurde nach 40.5 h aufgearbeitet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (DCM/MeOH 96:4) wurden 182 mg (0.237 mmol, 56%) Cyclopeptid **79b** als farbloser Feststoff erhalten.

R_f = 0.19 (DCM/MeOH 95:5)

Schmelzbereich: 159 – 162 °C

[α]_D²⁰ = -117.2 (c = 1.0, CHCl₃)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0.79$ (d, $^3J_{19,16} = 6.9$ Hz, 3 H, 19-H), 0.85 (t, $^3J_{18,17} = 7.4$ Hz, 3 H, 18-H), 0.90 – 0.94 (m, 9 H, 25-H, 30-H, 30'-H), 1.01 (d, $^3J_{25,24} = 6.6$ Hz, 3 H, 25'-H), 1.06 – 1.18 (m, 2 H, 11-H_a, 17-H_a), 1.28 (m, 1 H, 17-H_b), 1.33 – 1.47 (m, 3 H, 11-H_b, 10-H), 1.55 – 1.66 (m, 4 H, 12-H, 28-H), 1.78 (m, 1 H, 16-H), 1.80 (s, 3 H, 32-H), 1.89 (m, 1 H, 29-H), 1.95 (m, 1 H, 24-H), 2.52 (m, 2 H, 34-H), 2.73 (dd, $^2J_{3a,3b} \approx 3J_{3a,2} = 13.3$ Hz, 1 H, 3-H_a), 2.81 (m, 1 H, 9-H_a), 2.92 (m, $^4J_{36,34} = 2.5$ Hz, 1 H, 36-H), 3.42 (m, 1 H, 3-H_b), 3.59 (s, 3 H, 21-H), 3.64 (m, 1 H, 9-H_b), 3.86 – 3.93 (m, 2 H, 13-H, 23-H), 4.26 (dd, $^3J_{15,\text{NH}} = 9.2$ Hz, $^3J_{15,16} = 4.5$ Hz, 1 H, 15-H), 4.44 (m, 1 H, 2-H), 4.67 (m, 1 H, 27-H), 5.07 (dd,

$^3J_{33,34a} = 9.6$ Hz, $^3J_{33,34b} = 5.4$ Hz, 1 H, 33-H), 6.41 (d, $^3J_{\text{NH},15} = 9.2$ Hz, 1 H, N-H_{Ile}), 6.46 (d, $^3J_{\text{NH},13} = 6.6$ Hz, 1 H, Nα-H_{Lys}), 6.74 (d, $^3J_{\text{NH},23} = 7.1$ Hz, 1 H, N-H_{Val}), 7.03 (d, $^3J_{5,6} = 6.9$ Hz, 2 H, 5-H), 7.14 (m, 1 H, 7-H), 7.18 (m, 2 H, 6-H), 7.49 (m, 1 H, Nε-H_{Lys}), 8.77 (d, $^3J_{\text{NH},27} = 4.7$ Hz, 1 H, N-H_{Leu}), 9.01 (d, $^3J_{\text{NH},2} = 9.1$ Hz, 1 H, N-H_{Phe}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 11.5$ (q, C-18), 14.8 (q, C-19), 17.3 (t, C-34), 18.9 (q, C-25), 18.9 (q, C-25'), 20.1 (t, C-11), 21.3 (q, C-30), 23.5 (q, C-30'), 24.3 (d, C-29), 25.8 (t, C-17), 26.8 (q, C-32), 28.5 (t, C-10), 30.0 (d, C-24), 31.7 (t, C-12), 36.6 (d, C-16), 37.5 (t, C-3), 38.2 (t, C-9), 39.5 (t, C-28), 47.6 (d, C-27), 51.7 (q, C-21), 54.4 (d, C-2), 54.5 (d, C-13), 55.4 (d, C-15), 58.0 (d, C-23), 58.3 (d, C-33), 73.7 (d, C-36), 81.2 (s, C-35), 126.0 (d, C-7), 128.3 (d, C-6), 128.9 (d, C-5), 138.4 (s, C-4), 157.4 (s, C-14), 168.5 (s, C-1), 170.4 (s, C-8), 172.0 (s, C-22), 172.3 (s, C-31), 172.5 (s, C-26), 173.4 (s, C-20).

HRMS (ESI): berechnet für C₄₀H₆₂N₇O₈⁺ (M+H)⁺: 768.4654, gefunden: 768.4647.

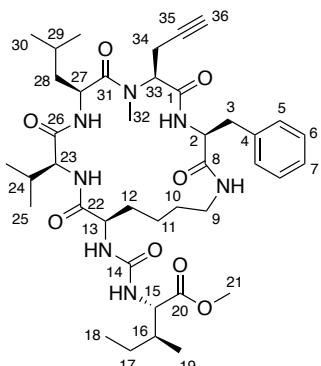
((3*S*,6*S*,9*S*,12*S*,15*R*)-3-Benzyl-9-isobutyl-12-isopropyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-6-(prop-2-yn-1-yl)-1,4,7,10,13-pentaazacyclononadecan-15-yl)carbamoyl)-L-Isoleucinmethylester (79c)

Gemäß AAV 3 wurden 492 mg (0.522 mmol) Hexapeptid 78c entschützt und anschließend mit 504 mg (1.57 mmol, 3.0 Äq.) TBTU sowie 0.36 mL (2.09 mmol, 4.0 Äq.) DIPEA in 520 mL DCM umgesetzt. Die Reaktion wurde nach 41 h aufgearbeitet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (DCM/MeOH 97:3, 96:4) wurden 272 mg (0.354 mmol, 68%) Cyclopeptid 79c als farbloser Feststoff erhalten.

R_f = 0.17 (DCM/MeOH 95:5)

Schmelzbereich: 155 – 157 °C

$[\alpha]_D^{20} = -99.8$ (c = 1.0, CHCl₃)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0.80 - 0.86$ (m, 6 H, 18-H, 19-H), 0.88 – 0.95 (m, 9 H, 25-H, 30-H, 30'-H), 1.01 (d, $^3J_{25',24} = 6.7$ Hz, 3 H, 25'-H), 1.07 – 1.15 (m, 2 H, 11-H_a, 17-H_a), 1.29 – 1.47 (m, 4 H, 11-H_b, 17-H_b, 10-H), 1.55 – 1.65 (m, 4 H, 12-H, 28-H), 1.70 (m, 1 H, 16-H), 1.80 (s, 3 H, 32-H), 1.89 (m, 1 H, 29-H), 1.96 (m, 1 H, 24-H), 2.52 (m, 2 H, 34-H), 2.74 (dd, $^2J_{3a,3b} \approx 3J_{3a,2} = 13.3$ Hz, 1 H, 3-H_a), 2.80 (m, 1 H, 9-H_a), 2.92 (t, $^4J_{36,34} = 2.5$ Hz, 1 H, 36-H), 3.42 (m, 1 H, 3-H_b), 3.58 (s, 3 H, 21-H), 3.63 (m, 1 H, 9-H_b), 3.86 – 3.92 (m, 2 H, 13-H, 23-H), 4.10 (dd, $^3J_{15,\text{NH}} = 8.7$ Hz, $^3J_{15,16} = 5.8$ Hz, 1 H, 15-H), 4.43 (m, 1 H, 2-H), 4.67 (m, 1 H, 27-H), 5.07 (dd, $^3J_{33,34a} = 9.8$ Hz, $^3J_{33,34b} = 5.2$ Hz, 1 H, 33-H), 6.42 (d, $^3J_{\text{NH},13} = 6.7$ Hz, 1 H, Nα-H_{Lys}), 6.47 (d, $^3J_{\text{NH},15} = 8.8$ Hz, 1 H, N-H_{Ile}), 6.78 (d, $^3J_{\text{NH},23} = 7.0$ Hz, 1 H, N-H_{Val}), 7.03 (d, $^3J_{5,6} = 6.9$ Hz, 2 H, 5-H), 7.14 (m, 1 H, 7-H), 7.19 (m, 2 H, 6-H), 7.48 (m, 1 H, Nε-H_{Lys}), 8.77 (d, $^3J_{\text{NH},27} = 4.6$ Hz, 1 H, N-H_{Leu}), 9.02 (d, $^3J_{\text{NH},2} = 9.1$ Hz, 1 H, N-H_{Phe}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 11.3$ (q, C-18), 15.6 (q, C-19), 17.3 (t, C-34), 18.9 (q, C-25), 18.9 (q, C-25'), 20.1 (t, C-11), 21.3 (q, C-30), 23.5 (q, C-30'), 24.3 (d, C-29), 24.7 (t, C-17), 26.8 (q, C-32), 28.5 (t, C-10), 29.9 (d, C-24), 31.7 (t, C-12), 36.9 (d, C-16), 37.5 (t, C-3), 38.2 (t, C-9), 39.4 (t, C-28),

47.6 (d, C-27), 51.5 (q, C-21), 54.5 (d, C-2), 54.5 (d, C-13), 56.8 (d, C-15), 58.0 (d, C-23), 58.3 (d, C-33), 73.7 (d, C-36), 81.2 (s, C-35), 126.0 (d, C-7), 128.3 (d, C-6), 128.9 (d, C-5), 138.4 (s, C-4), 157.2 (s, C-14), 168.5 (s, C-1), 170.4 (s, C-8), 172.0 (s, C-22), 172.3 (s, C-31), 172.5 (s, C-26), 173.0 (s, C-20).

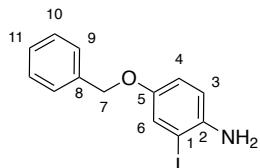
HRMS (ESI): berechnet für $C_{40}H_{62}N_7O_8^+$ ($M+H$)⁺: 768.4654, gefunden: 768.4642.

4-(Benzylxy)-2-iodanilin (81)

200 mg (0.851 mmol) 4-Hydroxy-2-iodanilin (**80**) wurden unter N₂-Atmosphäre in 1.6 mL DMF gelöst und bei 0 °C wurden portionsweise 41 mg (1.02 mmol, 1.2 Äq.) NaH (60% Dispersion in Mineralöl) zugegeben. Nach 10 min wurden 0.12 mL (1.02 mmol, 1.2 Äq.) Benzylchlorid zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht auf RT erwärmt. Nach 16 h wurde mit H₂O hydrolysiert und die wässrige Phase zweimal mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde mit H₂O und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und vom Lösemittel befreit. Automatisierte Flash-Chromatographie (PE/EtOAc 100:0 – 90:10) lieferte 194 mg (0.597 mmol, 70%) des benzylierten Aminophenols **81** als orangefarbenen Feststoff.

R_f = 0.26 (PE/EtOAc 8:2)

Schmelzbereich: 64 – 65 °C



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.63 (bs, 2 H, NH₂), 4.96 (s, 2 H, 7-H), 6.69 (d, $^3J_{3,4}$ = 8.7 Hz, 1 H, 3-H), 6.84 (dd, $^3J_{4,3}$ = 8.7 Hz, $^4J_{4,6}$ = 2.8 Hz, 1 H, 4-H), 7.31 (d, $^4J_{6,4}$ = 2.8 Hz, 1 H, 6-H), 7.33 (m, 1 H, 11-H), 7.36 – 7.43 (m, 4 H, 9-H, 10-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 71.0 (t, C-7), 84.2 (s, C-1), 115.3 (d, C-3), 117.0 (d, C-4), 124.9 (d, C-6), 127.5 (d, C-9), 127.9 (d, C-11), 128.5 (d, C-10), 136.9 (s, C-8), 141.1 (s, C-2), 151.8 (s, C-5).

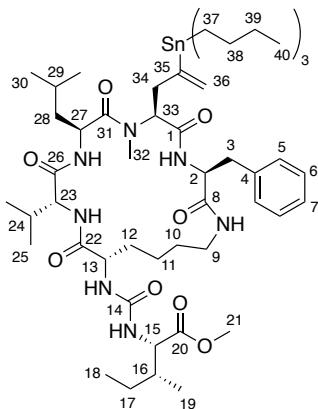
HRMS (CI): berechnet für $C_{13}H_{13}INO^+$ ($M+H$)⁺: 326.0036, gefunden: 326.0028.

((3S,6S,9S,12R,15S)-3-Benzyl-9-isobutyl-12-isopropyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-6-(2-(tributylstannyl)allyl)-1,4,7,10,13-pentazacyclononadecan-15-yl)carbamoyl)-L-allo-Isoleucinmethylester (82a)

Gemäß AAV4 wurden 88 mg (0.115 mmol) **79a** mit 11.6 mg (23.0 µmol, 20 mol-%) [Cp^{*}Ru(MeCN)₃]PF₆ sowie 90 µL (0.344 mmol, 3.0 Äq.) Bu₃SnH in 5 mL DCM umgesetzt. Die Reaktion wurde nach 20 min aufgearbeitet. Automatisierte Flash-Chromatographie (DCM/MeOH 100:0 – 97:3) lieferte 106 mg (0.100 mmol, 87%) stannyliertes Peptid **82a** als bräunlichen Feststoff.

R_f = 0.14 (DCM/MeOH 95:5)

Schmelzbereich: 103 – 106 °C

*Hauptrotamer:*

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.71 (d, ³J_{25,24} = 7.1 Hz, 3 H, 25-H), 0.77 – 0.79 (m, 9 H, 19-H, 25'-H, 30-H), 0.82 – 0.89 (m, 21 H, 18-H, 30'-H, 37-H, 40-H), 1.15 (m, 1 H, 17-H_a), 1.21 – 1.33 (m, 11 H, 10-H, 11-H, 28-H_a, 39-H), 1.43 (m, 6 H, 38-H), 1.55 (m, 1 H, 29-H), 1.58 – 1.65 (m, 2 H, 12-H_a, 28-H_b), 1.72 – 1.82 (m, 2 H, 12-H_b, 16-H), 2.16 (m, 1 H, 34-H_a), 2.21 (m, 1 H, 24-H), 2.23 (s, 3 H, 32-H), 2.76 – 2.85 (m, 2 H, 3-H_a, 34-H_b), 3.00 (m, 1 H, 9-H_a), 3.10 (m, 1 H, 3-H_b), 3.18 (m, 1 H, 9-H_b), 3.63 (s, 3 H, 21-H), 4.08 (m, 1 H, 13-H), 4.29 (dd, ³J_{15,NH} = 9.1 Hz, ³J_{15,16} = 4.2 Hz, 1 H, 15-H), 4.34 (m, 1 H, 23-H), 4.55 (m, 1 H, 2-H), 4.63 (m, 1 H, 33-H), 4.76 (m, 1 H, 27-H), 5.25 (m, 1 H, 36-H_a), 5.70 (m, 1 H, 36-H_b), 6.41 (d, ³J_{NH,15} = 9.1 Hz, 1 H, N-H_{Ile}), 6.53 (d, ³J_{NH,13} = 7.3 Hz, 1 H, Nα-H_{Lys}), 7.13 (m, 2 H, 5-H), 7.17 (m, 1 H, 7-H), 7.21 – 7.26 (m, 3 H, 6-H, N-H_{Val}), 7.59 (m, 1 H, Nε-H_{Lys}), 7.83 (d, ³J_{NH,2} = 8.0 Hz, 1 H, N-H_{Phe}), 8.64 (d, ³J_{NH,27} = 8.2 Hz, 1 H, N-H_{Leu}).

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.5 (t, C-37), 11.6 (q, C-18), 13.5 (q, C-40), 14.7 (q, C-19), 16.4 (q, C-25), 19.0 (q, C-25'), 21.3 (q, C-30), 21.6 (t, C-11), 23.2 (q, C-30'), 24.1 (d, C-29), 25.8 (t, C-17), 26.8 (dt, ³J_{39,Sn} = 55.2 Hz, C-39), 27.6 (t, C-10), 28.6 (t, C-38), 29.3 (q, C-32), 30.9 (d, C-23), 31.2 (t, C-12), 36.8 (d, C-16), 37.8 (t, C-9), 38.2 (t, C-3), 38.3 (t, C-34), 41.2 (t, C-28), 46.3 (d, C-27), 51.7 (q, C-21), 53.2 (d, C-13), 54.1 (d, C-2), 55.0 (d, C-15), 56.3 (d, C-23), 60.2 (d, C-33), 126.2 (d, C-7), 127.9 (t, C-36), 128.1 (d, C-6), 129.1 (d, C-5), 137.4 (s, C-4), 151.3 (s, C-35), 157.3 (s, C-14), 168.4 (s, C-1), 170.1 (s, C-8), 170.6 (s, C-26), 171.7 (s, C-31), 172.4 (s, C-22), 173.4 (s, C-20).

¹¹⁹Sn-NMR (149 MHz, DMSO-d₆): δ = -43.6.

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.66 (m, 1 H, 33-H_a), 2.93 (m, ²J_{3a,3b} = 13.7 Hz, ³J_{3a,2} = 9.6 Hz, 1 H, 3-H_a), 3.59 (m, 1 H, 33-H), 3.99 (m, 1 H, 13-H), 4.17 (m, 1 H, 2-H), 5.17 (m, 1 H, 36-H_a), 5.58 (m, 1 H, 36-H_b), 6.45 (d, ³J_{NH,15} = 9.4 Hz, 1 H, N-H_{Ile}), 6.58 (d, ³J_{NH,13} = 6.5 Hz, 1 H, Nα-H_{Lys}), 7.02 (d, ³J_{NH,23} = 8.9 Hz, 1 H, N-H_{Val}), 7.33 (m, 1 H, Nε-H_{Lys}), 7.68 (d, ³J_{NH,2} = 8.0 Hz, 1 H, N-H_{Phe}), 8.30 (d, ³J_{NH,27} = 7.5 Hz, 1 H, N-H_{Leu}).

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.3 (t, C-37), 11.5 (q, C-18), 17.4 (q, C-25), 18.9 (q, C-25'), 20.9 (q, C-30), 23.2 (q, C-30'), 28.5 (t, C-38), 51.8 (q, C-21), 54.9 (d, C-2), 56.4 (d, C-23), 126.1 (d, C-7), 128.0 (d, C-6), 129.1 (d, C-5), 138.6 (s, C-4), 157.3 (s, C-14), 169.3 (s, C-1), 171.8 (s, C-22), 172.7 (s, C-31), 173.3 (s, C-20).

Rotamerenverhältnis: 6:4

HRMS (ESI): berechnet für C₅₂H₉₀N₇O₈Sn⁺ (M+H)⁺: 1060.5867, gefunden: 1060.5904.

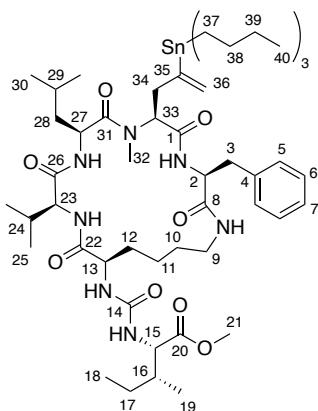
((3S,6S,9S,12S,15R)-3-Benzyl-9-isobutyl-12-isopropyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-6-(2-(tributylstannylyl)allyl)-1,4,7,10,13-pentaazacyclononadecan-15-yl)carbamoyl)-L-allo-Isoleucinmethylester (82b)

Gemäß AAV 4 wurden 157 mg (0.204 mmol) **79b** mit 20.6 mg (40.9 µmol, 20 mol-%) [Cp^{*}Ru(MeCN)₃]PF₆ sowie 0.11 mL (0.408 mmol, 2.0 Äq.) Bu₃SnH in 5 mL DCM umgesetzt. Die Reaktion wurde nach 1 h aufgearbeitet. Säulenchromatographische Reinigung (DCM/MeOH 97:3) lieferte 134 mg (0.127 mmol, 62%) stannyliertes Peptid **82b** als farblosen Feststoff.

R_f = 0.24 (DCM/MeOH 95:5)

Schmelzbereich: 103 – 106 °C

[α]_D²⁰ = -108 (c = 0.1, MeOH)



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.78 (d, ³J_{19,16} = 6.9 Hz, 3 H, 19-H), 0.80 – 0.87 (m, 21 H, 18-H, 30-H, 37-H, 40-H), 0.88 – 0.93 (m, 6 H, 25H, 30'-H), 1.01 (d, ³J_{25',24} = 6.6 Hz, 3 H, 25'-H), 1.09 – 1.18 (m, 2 H, 11-H_a, 17-H_a), 1.23 (m, 6 H, 39-H), 1.28 – 1.35 (m, 3 H, 11-H_b, 17-H_b, 28-H_a), 1.36 – 1.49 (m, 8 H, 10-H, 38-H), 1.54 – 1.67 (m, 3 H, 12-H, 28-H_b), 1.73 – 1.79 (m, 2 H, 16-H, 29-H), 1.79 (s, 3 H, 32-H), 1.98 (m, 1 H, 23-H), 2.19 (dd, ²J_{34a,34b} = 14.8 Hz, ³J_{34a,33} = 6.4 Hz, 1 H, 34-H_a), 2.74 – 2.87 (m, 3 H, 3-H_a, 9-H_a, 34-H_b), 3.34 (m, 1 H, 3-H_b), 3.55 (m, 1 H, 9-H_b), 3.59 (s, 3 H, 21-H), 3.87 – 3.93 (m, 2 H, 13-H, 23-H), 4.25 (dd, ³J_{15,NH} = 9.0 Hz, ³J_{15,16} = 4.4 Hz, 1 H, 15-H), 4.49 (m, 1 H, 2-H), 4.68 (m, 1 H, 27-H), 4.78 (t, ³J_{33,34} = 6.5 Hz, 1 H, 33-H), 5.29 (d, ³J_{36a,Sn} = 63.5 Hz, 1 H, 36-H_a), 5.82 (d, ³J_{36b,Sn} = 138.6 Hz, 1 H, 36-H_b), 6.38 (d, ³J_{NH,15} = 9.1 Hz, 1 H, N-H_{Ile}), 6.45 (d, ³J_{NH,13} = 6.6 Hz, 1 H, Nα-H_{Lys}), 6.87 (d, ³J_{NH,23} = 7.1 Hz, 1 H, N-H_{Vai}), 7.06 (d, ³J_{5,6} = 7.0 Hz, 2 H, 5-H), 7.13 – 7.23 (m, 3 H, 6-H, 7-H), 7.33 (m, 1 H, Nε-H_{Lys}), 8.75 (d, ³J_{NH,27} = 4.7 Hz, 1 H, N-H_{Leu}), 8.85 (d, ³J_{NH,2} = 9.0 Hz, 1 H, N-H_{Phe}).

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.4 (t, C-37), 11.5 (q, C-18), 13.6 (q, C-40), 14.8 (q, C-19), 18.8 (q, C-25), 19.0 (q, C-25'), 20.4 (t, C-11), 21.4 (q, C-30), 23.4 (q, C-30'), 24.2 (d, C-29), 25.8 (t, C-17), 26.7 (dt, ³J_{39,Sn} = 54.7 Hz, C-39), 27.9 (q, C-32), 28.2 (t, C-10), 28.6 (dt, ²J_{38,Sn} = 19.2 Hz, C-38), 30.0 (d, C-24), 31.5 (t, C-12), 36.6 (d, C-16), 36.8 (t, C-34), 37.7 (t, C-3), 38.3 (t, C-9), 39.6 (t, C-28), 47.6 (d, C-27), 51.7 (q, C-21), 54.7 (2 d, C-2, C-13), 55.4 (d, C-15), 57.9 (d, C-23), 60.6 (d, C-33), 126.1 (d, C-7), 128.3 (d, C-6), 128.8 (t, C-36), 128.9 (d, C-5), 138.2 (s, C-4), 151.2 (s, C-35), 157.4 (s, C-14), 169.1 (s, C-1), 170.8 (s, C-8), 171.5 (s, C-31), 172.0 (s, C-22), 172.5 (s, C-26), 173.3 (s, C-20).

¹¹⁹Sn-NMR (149 MHz, DMSO-d₆): δ = -42.2.

HRMS (ESI): berechnet für C₅₂H₉₀N₇O₈Sn⁺ (M+H)⁺: 1060.5867, gefunden: 1060.5914.

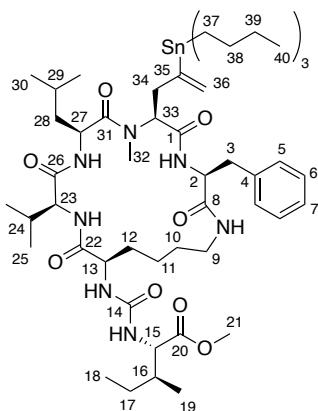
((3*S*,6*S*,9*S*,12*S*,15*R*)-3-Benzyl-9-isobutyl-12-isopropyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-6-(2-(tributylstannylyl)allyl)-1,4,7,10,13-pentaazacyclononadecan-15-yl)carbamoyl)-L-Isoleucinmethylester (82c**)**

Gemäß AAV 4 wurden 247 mg (0.322 mmol) **79c** mit 32.4 mg (64.3 µmol, 20 mol-%) $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$ sowie 0.17 mL (0.644 mmol, 3.0 Äq.) Bu_3SnH in 6 mL DCM umgesetzt. Die Reaktion wurde nach 1 h aufgearbeitet. Säulenchromatographische Reinigung (DCM/MeOH 97:3) lieferte 234 mg (0.221 mmol, 69%) stannyliertes Peptid **82c** als farblosen Feststoff.

$R_f = 0.26$ (DCM/MeOH 95:5)

Schmelzbereich: 117 – 119 °C

$[\alpha]_D^{20} = -120$ (c = 0.1, MeOH)



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0.79 - 0.86$ (m, 24 H, 18-H, 19-H, 30-H, 37-H, 40-H), 0.89 – 0.92 (m, 6 H, 25-H, 30'-H), 1.01 (d, ${}^3J_{25',24} = 6.7$ Hz, 3 H, 25'-H), 1.08 – 1.15 (m, 2 H, 11-H_a, 17-H_a), 1.23 (m, 6 H, 39-H), 1.28 – 1.36 (m, 3 H, 11-H_b, 17-H_b, 28-H_a), 1.37 – 1.50 (m, 9 H, 10-H, 28-H_b, 40-H), 1.53 – 1.64 (m, 3 H, 12-H, 16-H), 1.70 (m, 1 H, 16-H), 1.78 (m, 1 H, 29-H), 1.79 (s, 3 H, 32-H), 1.98 (m, 1 H, 24-H), 2.19 (dd, ${}^2J_{34a,34b} = 14.8$ Hz, ${}^3J_{34a,33} = 6.7$ Hz, 1 H, 34-H_a), 2.75 – 2.86 (m, 3 H, 3-H_a, 9-H_a, 34-H_b), 3.34 (m, 1 H, 3-H_b), 3.54 (m, 1 H, 9-H_b), 3.58 (s, 3 H, 21-H), 3.87 – 3.93 (m, 2 H, 13-H, 23-H), 4.10 (dd, ${}^3J_{15,NH} = 8.7$ Hz, ${}^3J_{15,16} = 5.9$ Hz, 1 H, 15-H), 4.49 (m, 1 H, 2-H), 4.68 (m, 1 H, 27-H), 4.78 (t, ${}^3J_{33,34} = 6.6$ Hz, 1 H, 33-H), 5.29 (d, ${}^3J_{36a,\text{Sn}} = 63.2$ Hz, 1 H, 36-H_a), 5.82 (d, ${}^3J_{36b,\text{Sn}} = 139.4$ Hz, 1 H, 36-H_b), 6.41 (d, ${}^3J_{NH,13} = 6.8$ Hz, 1 H, Nα-H_{Lys}), 6.44 (d, ${}^3J_{NH,15} = 8.8$ Hz, 1 H, N-H_{Ile}), 6.91 (d, ${}^3J_{NH,23} = 7.1$ Hz, 1 H, N-H_{Val}), 7.06 (m, 2 H, 5-H), 7.14 (m, 1 H, 7-H), 7.20 (m, 2 H, 6-H), 7.32 (m, 1 H, Nε-H_{Lys}), 8.74 (d, ${}^3J_{NH,27} = 4.9$ Hz, 1 H, N-H_{Leu}), 8.85 (d, ${}^3J_{NH,2} = 9.2$ Hz, 1 H, N-H_{Phe}).

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9.4$ (t, C-37), 11.2 (q, C-18), 13.6 (q, C-40), 15.6 (q, C-19), 18.8 (q, C-25), 19.0 (q, C-25'), 20.4 (t, C-11), 21.4 (q, C-30), 23.4 (q, C-30'), 24.2 (d, C-29), 24.7 (t, C-17), 26.7 (dt, ${}^3J_{39,\text{Sn}} = 54.0$ Hz, C-39), 27.9 (q, C-32), 28.2 (t, C-10), 28.6 (dt, ${}^2J_{38,\text{Sn}} = 19.9$ Hz, C-38), 30.0 (d, C-24), 31.5 (t, C-12), 36.8 (t, C-34), 36.9 (d, C-16), 37.7 (t, C-3), 38.3 (t, C-9), 39.6 (t, C-28), 47.6 (d, C-27), 51.5 (q, C-21), 54.7 (d, C-13), 54.8 (d, C-2), 56.8 (d, C-15), 57.8 (d, C-23), 60.5 (d, C-33), 126.1 (d, C-7), 128.3 (d, C-6), 128.8 (t, C-36), 128.9 (d, C-5), 138.2 (s, C-4), 151.2 (s, C-35), 157.2 (s, C-14), 169.1 (s, C-1), 170.8 (s, C-8), 171.5 (s, C-31), 172.0 (s, C-22), 172.5 (s, C-26), 172.9 (s, C-20).

¹¹⁹Sn-NMR (149 MHz, DMSO-d₆): $\delta = -42.3$.

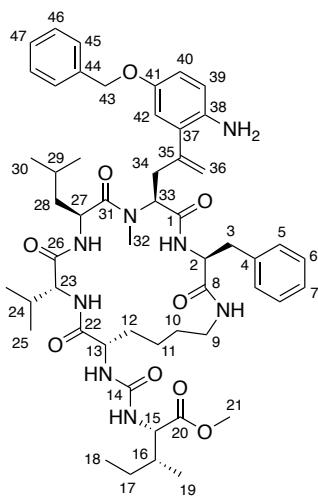
HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{52}\text{H}_{90}\text{N}_7\text{O}_8\text{Sn}^+$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 1060.5867, gefunden: 1060.5913.

((3S,6S,9S,12R,15S)-6-(2-(2-Amino-5-(benzyloxy)phenyl)allyl)-3-benzyl-9-isobutyl-12-isopropyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-1,4,7,10,13-pentaazacyclonadecan-15-yl)carbamoyl)-L-allo-Isoleucinmethylester (83a)

Gemäß AAV 5 wurden 122 mg (115 µmol) stannyliertes Peptid **82a** mit 41.2 mg (127 µmol, 1.1 Äq.) **81**, 44 mg (230 µmol, 2.0 Äq.) CuTC, 106 mg (230 µmol, 2.0 Äq.) Ph₂PO₂NBu₄ sowie 6.6 mg (5.8 µmol, 5 mol-%) Pd(PPh₃)₄ in 1 mL DMF umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 2 h. Säulenchromatographische Reinigung (SiO₂/K₂CO₃ 9:1 w/w, DCM/MeOH 97:3, 96:4) lieferte 65.1 mg (67.3 µmol, 59%) **83a** als bräunlichen Feststoff.

R_f = 0.07 (DCM/MeOH 95:5)

Schmelzbereich: 131 – 134 °C



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.78 (d, ³J_{19,16} = 6.8 Hz, 3 H, 19-H), 0.79 (d, ³J_{25,24} = 6.7 Hz, 3 H, 25-H), 0.88 – 0.95 (m, 12 H, 18-H, 25'-H, 30-H, 30'-H), 1.13 – 1.29 (m, 3 H, 11-H, 17-H_a), 1.34 – 1.47 (m, 3 H, 17-H_b, 28-H), 1.50 – 1.62 (m, 3 H, 10-H, 29-H), 1.69 (m, 1 H, 12-H_a), 1.91 (m, 1 H, 16-H), 2.07 (m, 1 H, 12-H_b), 2.41 (m, 1 H, 24-H), 2.77 (s, 3 H, 32-H), 2.98 – 3.09 (m, 2 H, 9-H_a, 34-H_a), 3.14 – 3.20 (m, 2 H, 3-H), 3.21 – 3.36 (m, 2 H, 33-H, 34-H_b), 3.44 (bs, 2 H, Ar-NH₂), 3.63 (m, 1 H, 9-H_b), 3.72 (s, 3 H, 21-H), 4.43 – 4.50 (m, 2 H, 13-H, 23-H), 4.56 – 4.62 (m, 2 H, 2-H, 15-H), 4.76 (m, 1 H, 27-H), 4.97 (s, 2 H, 43-H), 5.13 (s, 1 H, 36-H_a), 5.22 (s, 1 H, 36-H_b), 5.80 (d, ³J_{NH,13} = 7.2 Hz, 1 H, Nα-H_{Lys}), 6.02 (d, ³J_{NH,15} = 9.1 Hz, 1 H, N-H_{Ile}), 6.36 (d, ³J_{NH,27} = 9.1 Hz, 1 H, N-H_{Leu}), 6.53 (d, ⁴J_{42,40} = 2.8 Hz, 1 H, 42-H), 6.62 (d, ³J_{39,40} = 8.6 Hz, 1 H, 39-H), 6.64 (m, 1 H, N-H_{Phe}), 6.76 – 6.82 (m, 3 H, Nε-H_{Lys}, N-H_{Val}, 40-H), 7.20 (m, 2 H, 5-H), 7.25 (m, 1 H, 7-H), 7.28 – 7.33 (m, 2 H, 6-H, 47-H), 7.34 – 7.41 (m, 4 H, 45-H, 46-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 11.8 (q, C-18), 14.8 (q, C-19), 16.7 (q, C-25), 19.4 (q, C-25'), 19.9 (t, C-11), 22.3 (q, C-30), 22.8 (q, C-30'), 24.8 (d, C-29), 26.4 (t, C-17), 26.9 (t, C-10), 28.3 (d, C-24), 29.5 (t, C-12), 36.6 (t, C-34), 37.3 (t, C-3), 37.5 (t, d, C-9, C-16), 38.9 (q, C-32), 40.9 (t, C-28), 47.7 (d, C-27), 52.1 (q, C-21), 53.1 (d, C-13), 55.8 (d, C-2), 55.9 (d, C-15), 57.3 (d, C-23), 63.9 (d, C-33), 70.7 (t, C-43), 115.5 (d, C-40), 116.0 (d, C-42), 117.7 (d, C-39), 118.7 (t, C-36), 127.1 (s, C-37), 127.3 (d, C-7), 127.4 (d, C-45), 128.0 (d, C-47), 128.5 (d, C-46), 128.9 (d, C-6), 129.1 (d, C-5), 136.4 (s, C-4), 137.0 (s, C-38), 137.1 (s, C-44), 144.0 (s, C-35), 151.9 (s, C-41), 157.9 (s, C-14), 170.6 (s, C-26), 171.0 (s, C-1), 171.6 (s, C-8), 172.1 (s, C-31), 173.6 (s, C-22), 174.2 (s, C-20).

HRMS (ESI): berechnet für C₅₃H₇₅N₈O₉⁺ (M+H)⁺: 967.5652, gefunden: 967.5666.

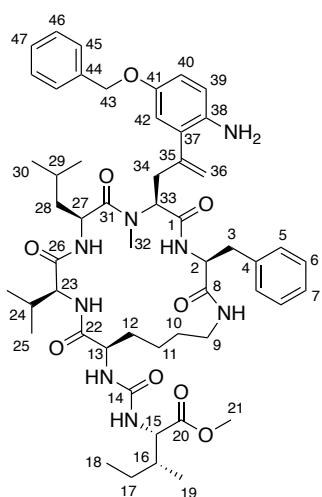
((3S,6S,9S,12S,15R)-6-(2-(2-Amino-5-(benzyloxy)phenyl)allyl)-3-benzyl-9-isobutyl-12-isopropyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-1,4,7,10,13-pentaazacyclonadecan-15-yl)carbamoyl-L-allo-Isoleucinmethylester (83b)

Gemäß AAV 5 wurden 107 mg (101 µmol) stannyliertes Peptid **82b** mit 36.1 mg (111 µmol, 1.1 Äq.) **81**, 38.5 mg (202 µmol, 2.0 Äq.) CuTC, 92.8 mg (202 µmol, 2.0 Äq.) Ph₂PO₂NBu₄ sowie 5.8 mg (5.1 µmol, 5 mol-%) Pd(PPh₃)₄ in 2 mL DMF umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 2 h. Säulenchromatographische Reinigung (SiO₂/K₂CO₃ 9:1 w/w, DCM/MeOH 97.5:2.5, 96:4) lieferte 69.8 mg (72.2 µmol, 71%) **83b** als bräunlichen Feststoff.

R_f = 0.13 (DCM/MeOH 95:5)

Schmelzbereich: 141 – 144 °C

[α]_D²⁰ = -127 (c = 0.1, MeOH)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.75 (d, ³J_{30,29} = 6.5 Hz, 3 H, 30-H), 0.78 (d, ³J_{19,16} = 6.9 Hz, 3 H, 19-H), 0.84 (t, ³J_{18,17} = 7.4 Hz, 3 H, 18-H), 0.88 – 0.90 (m, 6 H, 25-H, 30'-H), 0.99 (d, ³J_{25',24} = 6.8 Hz, 3 H, 25'-H), 1.09 – 1.17 (m, 2 H, 11-H_a, 17-H_a), 1.21 – 1.32 (m, 3 H, 11-H_b, 17-H_b, 28-H_a), 1.40 (m, 2 H, 10-H), 1.53 – 1.63 (m, 3 H, 12-H, 28-H_b), 1.59 (s, 3 H, 32-H), 1.69 – 1.81 (m, 2 H, 16-H, 29-H), 1.95 (m, 1 H, 24-H), 2.41 (dd, ²J_{34a,34b} = 15.4 Hz, ³J_{34a,33} = 7.7 Hz, 1 H, 34-H_a), 2.84 (dd, ²J_{3a,3b} ≈ ³J_{3a,2} = 13.3 Hz, 1 H, 3-H_a), 2.86 (m, 1 H, 9-H_a), 2.97 (dd, ²J_{34b,34a} = 15.4 Hz, ³J_{34b,33} = 6.7 Hz, 1 H, 34-H_b), 3.37 (m, 1 H, 3-H_b), 3.55 – 3.62 (m, 4 H, 9-H_b, 21-H), 3.87 – 3.92 (m, 2 H, 13-H, 23-H), 4.25 (dd, ³J_{15,NH} = 9.1 Hz, ³J_{15,16} = 4.4 Hz, 1 H, 15-H), 4.41 (s, 2 H, Ar-NH₂), 4.51 (ddd, ³J_{2,3a} = 12.4 Hz, ³J_{2,NH} = 9.0 Hz, ³J_{2,3b} = 3.3 Hz, 1 H, 2-H), 4.63 (m, 1 H, 27-H), 4.81 (t, ³J_{33,34} = 7.7 Hz, 1 H, 33-H), 4.89 (s, 2 H, 43-H), 5.02 (s, 1 H, 36-H_a), 5.30 (s, 1 H, 36-H_b), 6.39 (d, ³J_{NH,15} = 9.2 Hz, 1 H, N-H_{Leu}), 6.42 (d, ⁴J_{42,40} = 2.9 Hz, 1 H, 42-H), 6.45 (d, ³J_{NH,13} = 6.5 Hz, 1 H, N-H_{Lys}), 6.54 (d, ³J_{39,40} = 8.7 Hz, 1 H, 39-H), 6.66 (dd, ³J_{40,39} = 8.7 Hz, ⁴J_{40,42} = 2.9 Hz, 1 H, 40-H), 6.83 (d, ³J_{NH,23} = 7.4 Hz, 1 H, N-H_{Val}), 7.06 (m, 2 H, 5-H), 7.11 (m, 1 H, 7-H), 7.18 (m, 2 H, 8-H), 7.30 (m, 1 H, 47-H), 7.34 – 7.39 (m, 4 H, 46-H, 45-H), 7.41 (m, 1 H, Nε-H_{Lys}), 8.76 (d, ³J_{NH,27} = 4.9 Hz, 1 H, N-H_{Leu}), 8.95 (d, ³J_{NH,2} = 8.9 Hz, 1 H, N-H_{Phe}).

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-d₆): δ = 11.5 (q, C-18), 14.8 (q, C-19), 18.8 (q, C-25), 18.9 (q, C-25'), 20.3 (t, C-11), 21.1 (q, C-30), 23.3 (q, C-30'), 24.0 (d, C-29), 25.8 (t, C-17), 27.7 (q, C-32), 28.5 (t, C-10), 30.0 (d, C-24), 31.6 (t, C-12), 33.4 (t, C-34), 36.6 (d, C-16), 37.4 (t, C-3), 38.2 (t, C-9), 39.2 (t, C-28), 47.9 (d, C-27), 51.7 (q, C-21), 54.6 (2 d, C-13, C-2), 55.4 (d, C-15), 57.8 (d, C-23), 58.9 (d, C-33), 69.7 (t, C-43), 114.7 (d, C-42), 115.0 (d, C-40), 115.9 (d, C-39), 117.3 (t, C-36), 126.0 (d, C-7), 127.5 (d, C-45), 127.6 (d, C-47), 127.8 (s, C-37), 128.2 (d, C-6), 128.3 (d, C-46), 128.9 (d, C-5), 137.6 (s, C-44), 138.4 (s, C-4), 138.8 (s, C-38), 144.8 (s, C-35), 149.7 (s, C-41), 157.4 (s, C-14), 169.4 (s, C-1), 170.7 (s, C-8), 171.6 (s, C-31), 172.0 (s, C-22), 172.3 (s, C-26), 173.4 (s, C-20).

HRMS (ESI): berechnet für $C_{53}H_{75}N_8O_9^+ (M+H)^+$: 967.5652, gefunden: 967.5662.

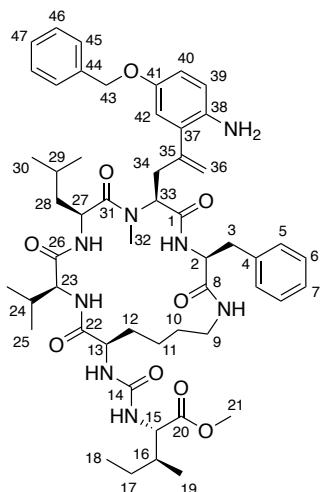
((3*S*,6*S*,9*S*,12*S*,15*R*)-6-(2-(2-Amino-5-(benzyloxy)phenyl)allyl)-3-benzyl-9-isobutyl-12-isopropyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-1,4,7,10,13-pentaazacyclonadecan-15-yl)carbamoyl)-L-Isoleucinmethylester (83c**)**

Gemäß AAV5 wurden 204 mg (193 µmol) stannyliertes Peptid **82c** mit 68.9 mg (212 µmol, 1.1 Äq.) **81**, 73.6 mg (386 µmol, 2.0 Äq.) CuTC, 177 mg (386 µmol, 2.0 Äq.) $\text{Ph}_2\text{PO}_2\text{NBu}_4$ sowie 11.2 mg (9.7 µmol, 5 mol-%) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ in 4 mL DMF umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 1.5 h. Säulenchromatographische Reinigung ($\text{SiO}_2/\text{K}_2\text{CO}_3$ 9:1 w/w, DCM/MeOH 97.5:2.5, 96:4) lieferte 134 mg (0.139 mmol, 72%) **83c** als bräunlichen Feststoff.

$R_f = 0.17$ (DCM/MeOH 95:5)

Schmelzbereich: 138 – 140 °C

$[\alpha]_D^{20} = -127$ (c = 0.1, MeOH)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0.74$ (d, $^3J_{30,29} = 6.4$ Hz, 3 H, 30-H), 0.82 (d, $^3J_{19,16} = 7.1$ Hz, 3 H, 19-H), 0.84 (t, $^3J_{18,17} = 7.6$ Hz, 3 H, 18-H), 0.88 (d, $^3J_{30',29} = 6.3$ Hz, 3 H, 30'-H), 0.89 (d, $^3J_{25,24} = 6.0$ Hz, 3 H, 25-H), 0.99 (d, $^3J_{25',24} = 6.6$ Hz, 3 H, 25'-H), 1.07 – 1.17 (m, 2 H, 11-H_a, 17-H_a), 1.24 (m, 1 H, 28-H_a), 1.28 – 1.44 (m, 4 H, 10-H, 11-H_b, 17-H_b), 1.52 – 1.64 (m, 3 H, 12-H, 28-H_b), 1.61 (s, 3 H, 32-H), 1.67 – 1.76 (m, 2 H, 16-H, 29-H), 1.96 (m, 1 H, 24-H), 2.40 (dd, $^2J_{34a,34b} = 15.3$ Hz, $^3J_{34a,33} = 7.7$ Hz, 1 H, 34-H_a), 2.80 – 2.90 (m, 2 H, 3-H_a, 9-H_a), 2.98 (dd, $^2J_{34b,34a} = 15.5$ Hz, $^3J_{34b,33} = 6.9$ Hz, 1 H, 34-H_b), 3.37 (m, 1 H, 3-H_b), 3.53 – 3.63 (m, 4 H, 9-H_b, 21-H), 3.86 – 3.94 (m, 2 H, 13-H, 23-H), 4.09 (dd, $^3J_{15,NH} = 8.6$ Hz, $^3J_{15,16} = 5.9$ Hz, 1 H, 15-H), 4.40 (s, 2 H, Ar-NH₂), 4.51 (m, 1 H, 2-H), 4.62 (m, 1 H, 27-H), 4.81 (t, $^3J_{33,34} = 7.3$ Hz, 1 H, 33-H), 4.89 (s, 2 H, 43-H), 5.02 (s, 1 H, 36-H_a), 5.30 (s, 1 H, 36-H_b), 6.39 – 6.47 (m, 3 H, Nα-H_{Lys}, N-H_{Ile}, 42-H), 6.54 (d, $^3J_{39,40} = 8.7$ Hz, 1 H, 39-H), 6.66 (dd, $^3J_{40,39} = 8.7$ Hz, $^4J_{40,42} = 2.7$ Hz, 1 H, 40-H), 6.86 (d, $^3J_{NH,23} = 7.4$ Hz, 1 H, N-H_{Val}), 7.06 (m, 2 H, 5-H), 7.12 (m, 1 H, 7-H), 7.18 (m, 2 H, 8-H), 7.30 (m, 1 H, 47-H), 7.33 – 7.42 (m, 5 H, Nε-H_{Lys}, 46-H, 45-H), 8.74 (d, $^3J_{NH,27} = 4.6$ Hz, 1 H, N-H_{Ile}), 8.94 (d, $^3J_{NH,2} = 8.9$ Hz, 1 H, N-H_{Phe}).

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 11.3$ (q, C-18), 15.6 (q, C-19), 18.8 (q, C-25), 18.9 (q, C-25'), 20.3 (t, C-11), 21.1 (q, C-30), 23.3 (q, C-30'), 24.0 (d, C-29), 24.7 (t, C-17), 27.7 (q, C-32), 28.5 (t, C-10), 30.0 (d, C-24), 31.6 (t, C-12), 33.4 (t, C-34), 36.9 (d, C-16), 37.4 (t, C-3), 38.2 (t, C-9), 38.9 (t, C-28), 47.9 (d, C-27), 51.5 (q, C-21), 54.6 (2 d, C-13, C-2), 56.8 (d, C-15), 57.8 (d, C-23), 58.9 (d, C-33), 69.7 (t, C-43), 114.7 (d, C-42), 115.0 (d, C-40), 115.9 (d, C-39), 117.3 (t, C-36), 126.0 (d, C-7), 127.5 (d, C-45), 127.6 (d, C-47), 127.8 (s, C-37), 128.2 (d, C-6), 128.3 (d, C-46), 128.9 (d, C-5), 137.6 (s, C-44), 138.4 (s, C-4).

138.8 (s, C-38), 144.8 (s, C-35), 149.7 (s, C-41), 157.2 (s, C-14), 169.4 (s, C-1), 170.7 (s, C-8), 171.6 (s, C-31), 172.0 (s, C-22), 172.3 (s, C-26), 173.0 (s, C-20).

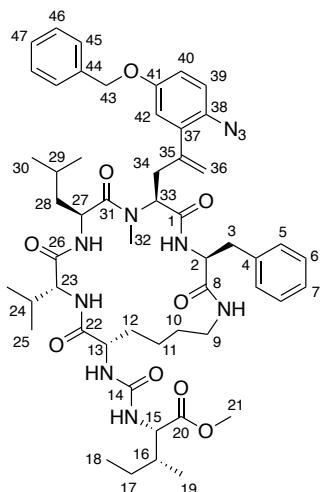
HRMS (ESI): berechnet für $C_{53}H_{75}N_8O_9^+ (M+H)^+$: 967.5652, gefunden: 967.5672.

((3S,6S,9S,12R,15S)-6-(2-(2-Azido-5-(benzyloxy)phenyl)allyl)-3-benzyl-9-isobutyl-12-isopropyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-1,4,7,10,13-pentaazacyclononadecan-15-yl)carbamoyl)-L-allo-Isoleucinmethylester (84a)

Gemäß AAV 6 wurden 64 mg (66.2 μmol) **83a** mit 43.7 μL (331 μmol , 5.0 Äq.) *t*-BuONO und 46.3 μL (331 μmol , 5.0 Äq.) TMSN₃ in 2 mL MeCN umgesetzt. Nach 4 h wurden weitere 43.7 μL (331 μmol , 5.0 Äq.) *t*-BuONO sowie 46.3 μL (331 μmol , 5.0 Äq.) TMSN₃ bei RT zugegeben, wobei Gasentwicklung zu beobachten war. Die Reaktion wurde nach 4.5 h aufgearbeitet. Automatisierte Flash-Chromatographie (DCM/MeOH 100:0 – 97:3) lieferte 48.0 mg (48.3 μmol , 73%) des azidierten Cyclopeptids **84a** als gelben Feststoff.

R_f = 0.15 (DCM/MeOH 95:5)

Schmelzbereich: 125 – 128 °C



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.78 – 0.82 (m, 6 H, 19-H, 25-H), 0.87 – 0.94 (m, 12 H, 18-H, 25'-H, 30-H, 30'-H), 1.13 – 1.26 (m, 3 H, 11-H, 17-H_a), 1.34 – 1.45 (m, 3 H, 17-H_b, 28-H), 1.50 – 1.67 (m, 4 H, 10-H, 12-H_a, 29-H), 1.92 (m, 1 H, 16-H), 2.08 (m, 1 H, 12-H_b), 2.44 (m, 1 H, 24-H), 2.85 (m, 3 H, 32-H), 2.91 – 3.03 (m, 2 H, 9-H_a, 34-H_a), 3.19 (m, 2 H, 3-H), 3.23 – 3.32 (m, 2 H, 33-H, 34-H_b), 3.71 (m, 1 H, 9-H_b), 3.73 (s, 3 H, 21-H), 4.44 (m, 1 H, 13-H), 4.48 (dd, $J_{23,\text{NH}} = 9.8$ Hz, $J_{23,24} = 4.6$ Hz, 1 H, 23-H), 4.59 (dd, $J_{15,\text{NH}} = 8.8$ Hz, $J_{15,16} = 3.3$ Hz, 1 H, 15-H), 4.62 (m, 1 H, 2-H), 4.76 (m, 1 H, 27-H), 5.04 (s, 2 H, 43-H), 5.07 (s, 1 H, 36-H_a), 5.09 (s, 1 H, 36-H_b), 5.85 (d, $J_{\text{NH},13} = 6.5$ Hz, 1 H, Nα-H_{Lys}), 5.97 (d, $J_{\text{NH},15} = 9.0$ Hz, 1 H, N-H_{Ile}), 6.36 (d, $J_{\text{NH},27} = 8.6$ Hz, 1 H, N-H_{Leu}), 6.58 (d, $J_{\text{NH},2} = 5.9$ Hz, 1 H, N-H_{Phe}), 6.66 (d, $J_{42,40} = 1.9$ Hz, 1 H, 42-H), 6.79 – 6.85 (m, 2 H, Nε-H_{Lys}, N-H_{Val}), 6.98 (m, 1 H, 40-H), 7.09 (d, $J_{39,40} = 8.7$ Hz, 1 H, 39-H), 7.19 – 7.24 (m, 2 H, 5-H), 7.25 – 7.30 (m, 2 H, 6-H), 7.31 – 7.37 (m, 2 H, 7-H, 47-H), 7.38 – 7.44 (m, 4 H, 45-H, 46-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 11.8 (q, C-18), 14.7 (q, C-19), 16.6 (q, C-25), 19.3 (q, C-25'), 19.8 (t, C-11), 22.3 (q, C-30), 22.8 (q, C-30'), 24.8 (d, C-29), 26.4 (t, C-17), 26.8 (t, C-10), 28.5 (d, C-24), 29.5 (t, C-12), 35.8 (t, C-34), 37.2 (t, C-3), 37.6 (t, d, C-9, C-16), 39.2 (q, C-32), 40.8 (t, C-28), 47.6 (d, C-27), 52.1 (q, C-21), 53.3 (d, C-13), 55.8 (2 d, C-2, C-15), 57.3 (d, C-23), 63.9 (d, C-33), 70.4 (t, C-43), 115.3 (d, C-40), 117.2 (d, C-42), 119.4 (t, C-36), 119.7 (d, C-39), 127.3 (d, C-7), 127.4 (d, C-45), 128.3 (d, C-47), 128.7 (d, C-46), 128.8 (d, C-6), 129.1 (d, C-5), 129.3 (s, C-38), 133.4 (s, C-37), 136.3 (s, C-4,

C-44), 142.9 (s, C-35), 156.0 (s, C-41), 157.8 (s, C-14), 170.5 (s, C-26), 170.7 (s, C-8), 171.6 (s, C-1), 172.1 (s, C-31), 173.3 (s, C-22), 174.0 (s, C-20).

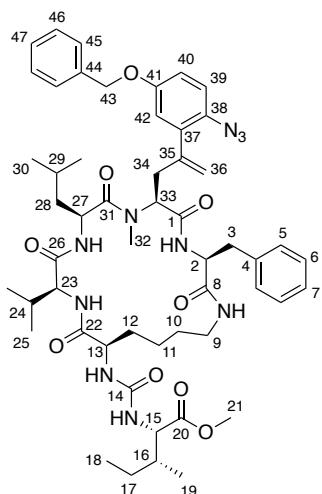
HRMS (ESI): berechnet für $C_{53}H_{73}N_{10}O_9^+$ ($M+H$)⁺: 993.5557, gefunden: 993.5573.

((3S,6S,9S,12S,15R)-6-(2-(2-Azido-5-(benzyloxy)phenyl)allyl)-3-benzyl-9-isobutyl-12-isopropyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-1,4,7,10,13-pentaazacyclononadecan-15-yl)carbamoyl)-L-allo-Isoleucinmethylester (84b)

Gemäß AAV 6 wurden 68 mg (70.3 µmol) **83b** mit 46.5 µL (352 µmol, 5.0 Äq.) *t*-BuONO und 49.0 µL (352 µmol, 5.0 Äq.) TMSN₃ in 1.5 mL DMF umgesetzt. Nach 3 h wurden weitere 46.5 µL (352 µmol, 5.0 Äq.) *t*-BuONO sowie 49.0 µL (352 µmol, 5.0 Äq.) TMSN₃ bei RT zugegeben. Die Reaktion wurde nach insgesamt 4 h aufgearbeitet. Säulenchromatographische Reinigung (DCM/MeOH 97:3) lieferte 55.2 mg (55.6 µmol, 79%) des azidierten Cyclopeptids **84b** als gelblichen Feststoff.

R_f = 0.24 (DCM/MeOH 95:5)

$[\alpha]_D^{20} = -71$ (c = 0.1, MeOH)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.74 (d, $^3J_{30,29}$ = 6.5 Hz, 3 H, 30-H), 0.77 (d, $^3J_{19,16}$ = 6.9 Hz, 3 H, 19-H), 0.84 (t, $^3J_{18,17}$ = 7.4 Hz, 3 H, 18-H), 0.86 (d, $^3J_{30',29}$ = 6.6 Hz, 3 H, 30'-H), 0.89 (d, $^3J_{25,24}$ = 6.6 Hz, 3 H, 25-H), 0.98 (d, $^3J_{25',24}$ = 6.7 Hz, 3 H, 25'-H), 1.06 – 1.17 (m, 3 H, 11-H_a, 17-H_a, 28-H_a), 1.23 – 1.31 (m, 2 H, 11-H_b, 17-H_b), 1.34 – 1.41 (m, 2 H, 10-H), 1.48 (s, 3 H, 32-H), 1.54 – 1.61 (m, 3 H, 12-H, 28-H_b), 1.78 (m, 1 H, 16-H), 1.83 (m, 1 H, 29-H), 1.95 (m, 1 H, 24-H), 2.62 (dd, $^2J_{34a,34b}$ = 15.0 Hz, $^3J_{34a,33}$ = 10.3 Hz, 1 H, 34-H_a), 2.81 – 2.87 (m, 2 H, 3-H_a, 9-H_a), 3.02 (dd, $^2J_{34b,34a}$ = 15.1 Hz, $^3J_{34b,33}$ = 4.6 Hz, 1 H, 34-H_b), 3.37 (m, 1 H, 3-H_b), 3.56 (m, 1 H, 9-H_b), 3.58 (s, 3 H, 21-H), 3.86 – 3.91 (m, 2 H, 13-H, 23-H), 4.24 (dd, $^3J_{15,NH}$ = 9.2 Hz, $^3J_{15,16}$ = 4.4 Hz, 1 H, 15-H), 4.50 (ddd, $^3J_{2,3a}$ = 12.4 Hz, $^3J_{2,NH}$ = 8.9 Hz, $^3J_{2,3b}$ = 3.6 Hz, 1 H, 2-H), 4.55 (m, 1 H, 27-H), 4.72 (dd, $^3J_{33,34a}$ = 10.1 Hz, $^3J_{33,34b}$ = 5.3 Hz, 1 H, 33-H), 5.04 (s, 2 H, 43-H), 5.13 (s, 1 H, 36-H_a), 5.29 (s, 1 H, 36-H_b), 6.38 (d, $^3J_{NH,15}$ = 9.2 Hz, 1 H, N-H_{Ile}), 6.46 (d, $^3J_{NH,13}$ = 6.6 Hz, 1 H, N-H_{Lys}), 6.66 (d, $^4J_{42,40}$ = 2.9 Hz, 1 H, 42-H), 6.78 (d, $^3J_{NH,23}$ = 7.3 Hz, 1 H, N-H_{Val}), 7.00 (dd, $^3J_{40,39}$ = 8.8 Hz, $^4J_{40,42}$ = 2.9 Hz, 1 H, 40-H), 7.04 (m, 2 H, 5-H), 7.10 (m, 1 H, 7-H), 7.15 – 7.19 (m, 3 H, 6-H, 39-H), 7.32 (m, 1 H, 47-H), 7.35 – 7.42 (m, 5 H, Ne-H_{Lys}, 45-H, 46-H), 8.79 (d, $^3J_{NH,27}$ = 5.3 Hz, 1 H, N-H_{Leu}), 8.85 (d, $^3J_{NH,2}$ = 8.8 Hz, 1 H, N-H_{Phe}).

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-d₆): δ = 11.5 (q, C-18), 14.8 (q, C-19), 18.8 (q, C-25), 18.9 (q, C-25'), 20.2 (t, C-11), 20.5 (q, C-30), 23.5 (q, C-30'), 23.8 (d, C-29), 25.8 (t, C-17), 27.8 (q, C-32), 28.5 (t, C-10), 29.9 (d, C-24), 31.5 (t, C-12), 34.0 (t, C-34), 36.6 (d, C-16), 37.2 (t, C-3), 38.2 (t, C-9), 38.5 (t, C-28), 48.1 (d, C-27), 51.7 (q, C-21), 54.5 (d, C-13), 54.6 (d, C-2), 55.4 (d, C-15), 57.9 (d, C-23), 59.9 (d, C-33), 69.4 (t,

C-43), 115.4 (d, C-40), 115.7 (d, C-42), 119.9 (t, C-36), 120.3 (d, C-39), 126.0 (d, C-7), 127.5 (d, C-45), 127.9 (d, C-47), 128.2 (d, C-6), 128.4 (d, C-46), 128.7 (s, C-38), 128.8 (d, C-5), 134.8 (s, C-37), 136.7 (s, C-44), 138.4 (s, C-4), 143.1 (s, C-35), 155.4 (s, C-41), 157.4 (s, C-14), 169.3 (s, C-1), 170.7 (s, C-8), 171.9 (s, C-31), 172.0 (s, C-22), 172.4 (s, C-26), 173.4 (s, C-20).

HRMS (ESI): berechnet für $C_{53}H_{73}N_{10}O_9^+$ ($M+H$)⁺: 993.5557, gefunden: 993.5586.

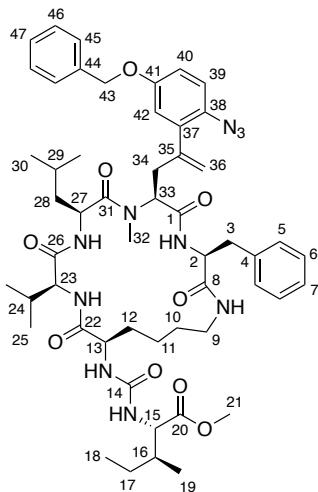
((3S,6S,9S,12S,15R)-6-(2-(2-Azido-5-(benzyloxy)phenyl)allyl)-3-benzyl-9-isobutyl-12-isopropyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-1,4,7,10,13-pentaazacyclononadecan-15-yl)carbamoyl)-L-Isoleucinmethylester (84c)

Gemäß AAV 6 wurden 112 mg (116 µmol) **83c** mit 76.5 µL (579 µmol, 5.0 Äq.) *t*-BuONO und 80.7 µL (579 µmol, 5.0 Äq.) TMSN₃ in 2 mL DMF umgesetzt. Nach 2 h wurden weitere 76.5 µL (579 µmol, 5.0 Äq.) *t*-BuONO sowie 80.7 µL (579 µmol, 5.0 Äq.) TMSN₃ bei RT zugegeben. Die Reaktion wurde nach insgesamt 3 h aufgearbeitet. Säulenchromatographische Reinigung (DCM/MeOH 97:3) lieferte 95.4 mg (96.1 µmol, 83%) des azidierten Cyclopeptids **84c** als gelben Feststoff.

R_f = 0.21 (DCM/MeOH 95:5)

Schmelzbereich: 135 – 135 °C (Zersetzung)

$[\alpha]_D^{20} = -76$ (c = 0.1, MeOH)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.74 (d, $^3J_{30,29}$ = 6.5 Hz, 3 H, 30-H), 0.82 (d, $^3J_{19,16}$ = 6.9 Hz, 3 H, 19-H), 0.84 (t, $^3J_{18,17}$ = 7.6 Hz, 3 H, 18-H), 0.86 (d, $^3J_{30',29}$ = 6.7 Hz, 3 H, 30'-H), 0.88 (d, $^3J_{25,24}$ = 6.7 Hz, 3 H, 25-H), 0.98 (d, $^3J_{25',24}$ = 6.7 Hz, 3 H, 25'-H), 1.06 – 1.16 (m, 3 H, 11-H_a, 17-H_a, 28-H_a), 1.26 (m, 1 H, 11-H_b), 1.32 – 1.41 (m, 3 H, 10-H, 17-H_b), 1.48 (s, 3 H, 32-H), 1.53 – 1.60 (m, 3 H, 12-H, 28-H_b), 1.70 (m, 1 H, 16-H), 1.82 (m, 1 H, 29-H), 1.95 (m, 1 H, 24-H), 2.61 (dd, $^2J_{34a,34b}$ = 15.0 Hz, $^3J_{34a,33}$ = 10.3 Hz, 1 H, 34-H_a), 2.80 – 2.89 (m, 2 H, 3-H_a, 9-H_a), 3.02 (dd, $^2J_{34b,34a}$ = 15.0 Hz, $^3J_{34b,33}$ = 4.8 Hz, 1 H, 34-H_b), 3.37 (m, 1 H, 3-H_b), 3.55 (m, 1 H, 9-H_b), 3.57 (s, 3 H, 21-H), 3.85 – 3.89 (m, 2 H, 13-H, 23-H), 4.09 (dd, $^3J_{15,NH}$ = 8.7 Hz, $^3J_{15,16}$ = 5.8 Hz, 1 H, 15-H), 4.49 (ddd, $^3J_{2,3a}$ = 12.4 Hz, $^3J_{2,NH}$ = 9.1 Hz, $^3J_{2,3b}$ = 3.5 Hz, 1 H, 2-H), 4.55 (m, 1 H, 27-H), 4.72 (dd, $^3J_{33,34a}$ = 10.0 Hz, $^3J_{33,34b}$ = 5.4 Hz, 1 H, 33-H), 5.04 (s, 2 H, 43-H), 5.13 (s, 1 H, 36-H_a), 5.29 (s, 1 H, 36-H_b), 6.42 (d, $^3J_{NH,13}$ = 6.7 Hz, 1 H, Nα-H_{Lys}), 6.44 (d, $^3J_{NH,15}$ = 8.8 Hz, 1 H, N-H_{Ile}), 6.66 (d, $^4J_{42,40}$ = 2.8 Hz, 1 H, 42-H), 6.82 (d, $^3J_{NH,23}$ = 7.4 Hz, 1 H, N-H_{Val}), 7.00 (dd, $^3J_{40,39}$ = 8.8 Hz, $^4J_{40,42}$ = 2.9 Hz, 1 H, 40-H), 7.04 (m, 2 H, 5-H), 7.10 (m, 1 H, 7-H), 7.15 – 7.18 (m, 3 H, 6-H, 39-H), 7.32 (m, 1 H, 47-H), 7.36 – 7.43 (m, 5 H, Ne-H_{Lys}, 45-H, 46-H), 8.78 (d, $^3J_{NH,27}$ = 5.2 Hz, 1 H, N-H_{Leu}), 8.85 (d, $^3J_{NH,2}$ = 8.7 Hz, 1 H, N-H_{Phe}).

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-d₆): δ = 11.3 (q, C-18), 15.6 (q, C-19), 18.8 (q, C-25), 18.9 (q, C-25'), 20.2 (t, C-11), 20.5 (q, C-30), 23.5 (q, C-30'), 23.8 (d, C-29), 24.7 (t, C-17), 27.8 (q, C-32), 28.5 (t, C-10), 29.9 (d, C-24), 31.6 (t, C-12), 34.0 (t, C-34), 36.9 (d, C-16), 37.2 (t, C-3), 38.2 (t, C-9), 38.5 (t, C-28), 48.1 (d, C-27), 51.5 (q, C-21), 54.5 (d, C-13), 54.6 (d, C-2), 56.8 (d, C-15), 57.9 (d, C-23), 59.9 (d, C-33), 69.4 (t, C-43), 115.4 (d, C-40), 115.7 (d, C-42), 119.9 (t, C-36), 120.3 (d, C-39), 126.0 (d, C-7), 127.5 (d, C-45), 127.9 (d, C-47), 128.2 (d, C-6), 128.4 (d, C-46), 128.7 (s, C-38), 128.8 (d, C-5), 134.8 (s, C-37), 136.7 (s, C-44), 138.4 (s, C-4), 143.1 (s, C-35), 155.4 (s, C-41), 157.2 (s, C-14), 169.3 (s, C-1), 170.7 (s, C-8), 171.9 (s, C-31), 172.0 (s, C-22), 172.4 (s, C-26), 173.0 (s, C-20).

HRMS (ESI): berechnet für C₅₃H₇₃N₁₀O₉⁺ (M+H)⁺: 993.5557, gefunden: 993.5564.

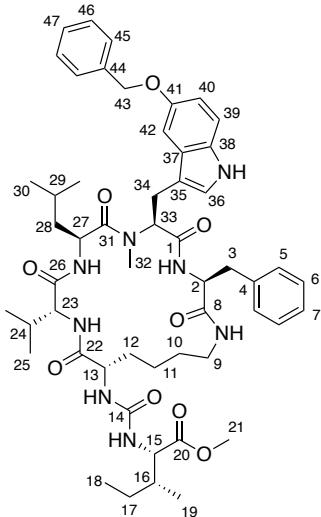
((3S,6S,9S,12R,15S)-3-Benzyl-6-((5-(benzyloxy)-1H-indol-3-yl)methyl)-9-isobutyl-12-isopropyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-1,4,7,10,13-pentaazacyclonadecan-15-yl)carbamoyl)-L-allo-Isoleucinmethylester (85a)

47.5 mg (47.8 μmol) **84a** wurden in 5 mL MeCN gelöst und bei RT mit einer UV-LED (365 nm, 25% Intensität) für 15 h belichtet. Anschließend wurde das Lösemittel im Vakuum entfernt und der Rückstand zweimal mittels automatisierter Säulenchromatographie (DCM/MeOH 100:0 – 96:4) gereinigt. Es wurden 16.5 mg (17.1 μmol, 36%) **85a** als gelber Feststoff erhalten.

R_f = 0.05 (DCM/MeOH 95:5)

Schmelzbereich: 146 – 148 °C

[α]_D²⁰ = -110 (c = 0.1, MeOH)



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = -0.41 (m, 1 H, 28-H_a), 0.07 (d, ³J_{30,29} = 6.5 Hz, 3 H, 30-H), 0.32 (d, ³J_{30',29} = 6.5 Hz, 3 H, 30'-H), 0.63 (d, ³J_{25,24} = 6.9 Hz, 3 H, 25-H), 0.72 (d, ³J_{25',24} = 6.8 Hz, 3 H, 25'-H), 0.70 – 0.88 (m, 6 H, 18-H, 19-H), 1.05 – 1.17 (m, 3 H, 17-H_a, 28-H_b, 29-H), 1.25 – 1.33 (m, 3 H, 11-H, 17-H_b), 1.51 (m, 2 H, 10-H), 1.62 (m, 1 H, 12-H_a), 1.68 – 1.83 (m, 2 H, 12-H_b, 16-H), 2.16 (m, 1 H, 24-H), 2.41 (s, 3 H, 32-H), 2.76 (dd, ²J_{34a,34b} = 14.7 Hz, ³J_{34a,33} = 10.9 Hz, 1 H, 34-H_a), 2.89 (dd, ²J_{3a,3b} = 13.8 Hz, ³J_{3a,2} = 9.5 Hz, 1 H, 3-H_a), 2.97 (m, 1 H, 9-H_a), 3.11 – 3.21 (m, 1 H, 3-H_b, 9-H_b), 3.28 (dd, ²J_{34b,34a} = 15.0 Hz, ³J_{34b,33} = 2.9 Hz, 1 H, 34-H_b), 3.62 (s, 3 H, 21-H), 4.11 (m, 1 H, 13-H), 4.21 (dd, ³J_{23,NH} = 8.4 Hz, ³J_{23,24} = 4.1 Hz, 1 H, 23-H), 4.26 (dd, ³J_{15,NH} = 9.1 Hz, ³J_{15,16} = 4.1 Hz, 1 H, 15-H), 4.31 (m, 1 H, 27-H), 4.60 (ddd, ³J_{2,3a} ≈ ³J_{2,NH} = 8.7 Hz, ³J_{2,3b} = 5.4 Hz, 1 H, 2-H), 4.68 (dd, ³J_{33,34a} = 10.8 Hz, ³J_{33,34b} = 3.3 Hz, 1 H, 33-H), 5.05 (s, 2 H, 43-H), 6.39 (d, ³J_{NH,15} = 9.0 Hz, 1 H, N-H_{Ile}), 6.48 (d, ³J_{NH,13} = 7.5 Hz, 1 H, Nα-H_{Lys}), 6.79 (dd, ³J_{40,39} = 8.8 Hz, ⁴J_{40,42} = 2.3 Hz, 1 H, 40-H), 6.99 (d, ³J_{36,NH} = 2.3 Hz, 1 H, 36-H), 7.10 (d, ⁴J_{42,40} = 2.2 Hz, 1 H, 42-H), 7.17 (m, 2 H, 5-H), 7.20 – 7.24 (m, 2 H, 7-H, 39-H), 7.25 – 7.32 (m, 3 H, 6-H, 47-H), 7.38 (m, 2 H, 46-H), 7.45 (m, 2 H, 45-H), 7.60 (m, 1 H, Nε-H_{Lys}), 7.82

(d, $^3J_{\text{NH},2} = 8.1$ Hz, 1 H, N-H_{Phen}), 8.35 (d, $^3J_{\text{NH},27} = 8.2$ Hz, 1 H, N-H_{Leu}), 10.76 (d, $^3J_{\text{NH},36} = 2.0$ Hz, 1 H, N-H_{Indol}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 11.5$ (q, C-18), 14.7 (q, C-19), 16.4 (q, C-25), 18.9 (q, C-25'), 19.2 (q, C-30), 21.5 (t, C-11), 22.7 (q, C-30'), 23.0 (d, C-29), 23.5 (t, C-34), 25.8 (t, C-17), 27.3 (t, C-10), 29.1 (q, C-32), 30.7 (d, C-24), 31.0 (t, C-12), 36.8 (d, C-16), 37.8 (t, C-3), 38.3 (t, C-9), 38.8 (t, C-28), 45.6 (d, C-27), 51.7 (q, C-21), 52.9 (d, C-13), 54.3 (d, C-2), 55.0 (d, C-15), 56.5 (d, C-23), 61.2 (d, C-33), 70.0 (t, C-43), 101.5 (d, C-42), 109.2 (s, C-35), 111.8 (d, C-40), 112.2 (d, C-39), 124.8 (d, C-36), 126.3 (d, C-7), 127.3 (s, C-37), 127.5 (d, C-45), 127.6 (d, C-47), 128.2 (d, C-6), 128.3 (d, C-46), 129.1 (d, C-5), 131.4 (s, C-38), 137.5 (s, C-4), 137.8 (s, C-44), 152.5 (s, C-41), 157.3 (s, C-14), 168.9 (s, C-1), 170.3 (s, C-26), 170.3 (s, C-8), 172.3 (s, C-22), 172.4 (s, C-31), 173.4 (s, C-20).

HRMS (ESI): berechnet für C₅₃H₇₃N₈O₉⁺ (M+H)⁺: 965.5495, gefunden: 965.5500.

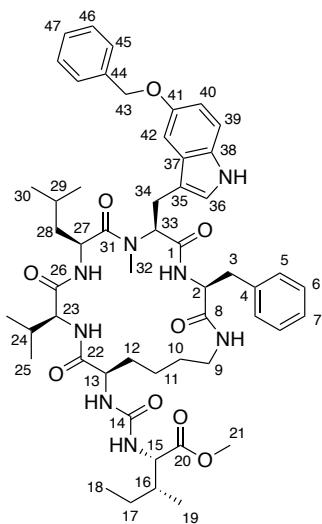
((3S,6S,9S,12S,15R)-3-Benzyl-6-((5-(benzyloxy)-1H-indol-3-yl)methyl)-9-isobutyl-12-isopropyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-1,4,7,10,13-pentaazacyclononadecan-15-yl)carbamoyl)-L-allo-Isoleucinmethylester (85b)

53 mg (53.4 μmol) **84b** wurden in 5.5 mL MeCN gelöst und bei RT mit einer UV-LED (365 nm, 50% Intensität) für 12 h belichtet. Anschließend wurde das Lösemittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (DCM/MeOH 97:3, 96:4) gereinigt. Es wurden 29.3 mg (30.4 μmol , 57%) **85b** als gelblicher Feststoff erhalten.

R_f = 0.14 (DCM/MeOH 95:5)

Schmelzbereich: 159 – 162 °C

[α]_D²⁰ = -146 (c = 0.1, MeOH)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d₆): $\delta = -0.51$ (m, 1 H, 28-H_a), 0.26 (d, $^3J_{30,29} = 6.5$ Hz, 3 H, 30-H), 0.33 (d, $^3J_{30',29} = 6.6$ Hz, 3 H, 30'-H), 0.78 (d, $^3J_{19,16} = 6.9$ Hz, 3 H, 19-H), 0.84 (t, $^3J_{18,17} = 7.4$ Hz, 3 H, 18-H), 0.87 (d, $^3J_{25,24} = 6.7$ Hz, 3 H, 25-H), 0.90 (m, 1 H, 28-H_b), 0.94 (d, $^3J_{25',24} = 6.6$ Hz, 3 H, 25'-H), 1.07 – 1.16 (m, 2 H, 11-H_a, 17-H_a), 1.22 – 1.34 (m, 2 H, 11-H_b, 17-H_b), 1.35 – 1.47 (m, 3 H, 10-H, 29-H), 1.56 (m, 2 H, 12-H), 1.78 (m, 1 H, 16-H), 1.92 (m, 1 H, 24-H), 1.92 (s, 3 H, 32-H), 2.74 – 2.83 (m, 2 H, 3-H_a, 34-H_a), 2.88 (m, 1 H, 9-H_a), 3.14 (dd, $^2J_{34b,34b} = 14.9$ Hz, $^3J_{34b,33} = 2.4$ Hz, 1 H, 34-H_b), 3.44 (dd, $^2J_{3b,3a} = 13.9$ Hz, $^3J_{3b,2} = 2.8$ Hz, 1 H, 3-H_b), 3.58 (s, 3 H, 21-H), 3.61 (m, 1 H, 9-H_b), 3.81 (dd, $^3J_{23,24} \approx 3J_{23,\text{NH}} = 7.9$ Hz, 1 H, 23-H), 3.85 (m, 1 H, 13-H), 4.24 (dd, $^3J_{15,\text{NH}} = 9.1$ Hz, $^3J_{15,16} = 4.4$ Hz, 1 H, 15-H), 4.27 (m, 1 H, 27-H), 4.61 (ddd, $^3J_{2,3a} = 12.4$ Hz, $^3J_{2,\text{NH}} = 9.4$ Hz, $^3J_{2,3b} = 3.2$ Hz, 1 H, 2-H), 4.75 (dd, $^3J_{33,34a} = 11.2$ Hz, $^3J_{33,34b} = 3.1$ Hz, 1 H, 33-H), 5.01 (d, $^2J_{43a,43b} = 11.8$ Hz, 1 H, 43-H_a), 5.05 (d, $^2J_{43b,43a} =$

11.8 Hz, 1 H, 43-H_b), 6.39 (d, $^3J_{\text{NH},15} = 9.2$ Hz, 1 H, N-H_{lle}), 6.45 (d, $^3J_{\text{NH},13} = 6.5$ Hz, 1 H, Nα-H_{Lys}), 6.72 (d, $^3J_{\text{NH},23} = 7.1$ Hz, 1 H, N-H_{Val}), 6.78 (dd, $^3J_{40,39} = 8.7$ Hz, $^4J_{40,42} = 2.2$ Hz, 1 H, 40-H), 6.93 (d, $^3J_{36,\text{NH}} = 2.1$ Hz, 1 H, 36-H), 7.08 (d, $^3J_{5,6} = 7.3$ Hz, 2 H, 5-H), 7.19 (m, 2 H, 6-H), 7.20 – 7.25 (m, 3 H, 7-H, 39-H, 42-H), 7.33 (m, 1 H, 47-H), 7.40 (m, 2 H, 46-H), 7.40 – 7.45 (m, 3 H, 45-H, Nε-H_{Lys}), 8.49 (d, $^3J_{\text{NH},27} = 5.0$ Hz, 1 H, N-H_{Leu}), 8.86 (d, $^3J_{\text{NH},2} = 9.0$ Hz, 1 H, N-H_{Phe}), 10.73 (s, 1 H, N-H_{Indol}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 11.5$ (q, C-18), 14.8 (q, C-19), 18.7 (q, C-25), 19.0 (q, C-25'), 19.3 (q, C-30), 20.2 (t, C-11), 22.5 (q, C-30'), 22.6 (t, C-34), 23.0 (d, C-29), 25.8 (t, C-17), 27.6 (q, C-32), 28.4 (t, C-10), 29.9 (d, C-24), 31.5 (t, C-12), 36.6 (d, C-16), 37.0 (t, C-28), 37.7 (t, C-3), 38.3 (t, C-9), 47.2 (d, C-27), 51.7 (q, C-21), 54.3 (d, C-2), 54.5 (d, C-13), 55.3 (d, C-15), 57.7 (d, C-23), 60.7 (d, C-33), 70.2 (t, C-43), 102.3 (d, C-42), 109.3 (s, C-35), 111.4 (d, C-40), 111.9 (d, C-39), 124.7 (d, C-36), 126.1 (d, C-7), 127.6 (s, C-37), 127.7 (2 d, C-45, C-47), 128.3 (d, C-6), 128.3 (d, C-46), 128.9 (d, C-5), 131.3 (s, C-38), 137.7 (s, C-44), 138.4 (s, C-4), 152.3 (s, C-41), 157.4 (s, C-14), 169.9 (s, C-1), 170.8 (s, C-8), 171.9 (s, C-22), 172.1 (s, C-31), 172.4 (s, C-26), 173.4 (s, C-20).

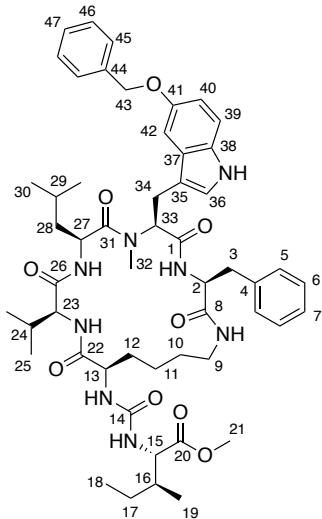
HRMS (ESI): berechnet für C₅₃H₇₃N₈O₉⁺ (M+H)⁺: 965.5495, gefunden: 965.5518.

((3S,6S,9S,12S,15R)-3-Benzyl-6-((5-(benzyloxy)-1H-indol-3-yl)methyl)-9-isobutyl-12-isopropyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-1,4,7,10,13-pentaazacyclononadecan-15-yl)carbamoyl)-L-Isoleucinmethylester (85c)

90.7 mg (91.3 μmol) **84c** wurden in 9 mL MeCN gelöst und bei RT mit einer UV-LED (365 nm, 50% Intensität) für 13 h belichtet. Anschließend wurde das Lösemittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (DCM/MeOH 97:3, 96:4). Es wurden 51.0 mg (52.8 μmol , 58%) **85c** als gelber Feststoff erhalten.

R_f = 0.09 (DCM/MeOH 95:5)

[α]_D²⁰ = -133 (c = 0.1, MeOH)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d₆): $\delta = -0.51$ (m, 1 H, 28-H_a), 0.26 (d, $^3J_{30,29} = 6.5$ Hz, 3 H, 30-H), 0.34 (d, $^3J_{30,29} = 6.6$ Hz, 3 H, 30'-H), 0.82 (d, $^3J_{19,16} = 6.8$ Hz, 3 H, 19-H), 0.84 (t, $^3J_{18,17} = 7.4$ Hz, 3 H, 18-H), 0.86 (d, $^3J_{25,24} = 6.6$ Hz, 3 H, 25-H), 0.88 (m, 1 H, 28-H_b), 0.94 (d, $^3J_{25',24} = 6.7$ Hz, 3 H, 25'-H), 1.07 – 1.14 (m, 2 H, 11-H_a, 17-H_a), 1.28 – 1.46 (m, 5 H, 11-H_b, 10-H, 17-H_b, 29-H), 1.56 (m, 2 H, 12-H), 1.70 (m, 1 H, 16-H), 1.92 (s, 3 H, 32-H), 1.94 (m, 1 H, 24-H), 2.74 – 2.82 (m, 2 H, 3-H_a, 34-H_a), 2.87 (m, 1 H, 9-H_a), 3.15 (dd, $^2J_{34b,34a} = 14.9$ Hz, $^3J_{34b,33} = 2.5$ Hz, 1 H, 34-H_b), 3.43 (dd, $^2J_{3b,3a} = 14.0$ Hz, $^3J_{3b,2} = 2.9$ Hz, 1 H, 3-H_b), 3.57 (s, 3 H, 21-H), 3.60 (m, 1 H, 9-H_b), 3.80 (dd, $^3J_{23,24} \approx 3J_{23,\text{NH}} = 7.9$ Hz, 1 H, 23-H), 3.85 (m, 1 H, 13-H), 4.08 (dd, $^3J_{15,\text{NH}} = 8.7$ Hz, $^3J_{15,16} = 5.8$ Hz, 1 H, 15-H), 4.26 (m, 1 H, 27-H), 4.61 (ddd, $^3J_{2,3a} = 12.4$ Hz, $^3J_{2,\text{NH}} = 9.2$ Hz, $^3J_{2,3b} = 3.3$ Hz, 1 H, 2-H), 4.75 (dd, $^3J_{33,34a} = 11.2$ Hz,

$^3J_{33,34b} = 3.3$ Hz, 1 H, 33-H), 5.01 (d, $^2J_{43a,43b} = 11.8$ Hz, 1 H, 43-H_a), 5.05 (d, $^2J_{43b,43a} = 11.8$ Hz, 1 H, 43-H_b), 6.41 (d, $^3J_{NH,13} = 6.7$ Hz, 1 H, Nα-H_{Lys}), 6.45 (d, $^3J_{NH,15} = 8.8$ Hz, 1 H, N-H_{Ile}), 6.76 (d, $^3J_{NH,23} = 7.2$ Hz, 1 H, N-H_{Val}), 6.79 (dd, $^3J_{40,39} = 8.7$ Hz, $^4J_{40,42} = 2.3$ Hz, 1 H, 40-H), 6.93 (d, $^3J_{36,NH} = 2.2$ Hz, 1 H, 36-H), 7.08 (d, $^3J_{5,6} = 7.2$ Hz, 2 H, 5-H), 7.19 (m, 2 H, 6-H), 7.21 – 7.25 (m, 3 H, 7-H, 39-H, 42-H), 7.32 (m, 1 H, 47-H), 7.38 (m, 2 H, 46-H), 7.40 (m, 1 H, Nε-H_{Lys}), 7.44 (m, 2 H, 45-H), 8.48 (d, $^3J_{NH,27} = 5.1$ Hz, 1 H, N-H_{Leu}), 8.87 (d, $^3J_{NH,2} = 9.0$ Hz, 1 H, N-H_{Phe}), 10.73 (d, $^3J_{NH,36} = 1.9$ Hz, 1 H, N-H_{Indol}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, DMSO-d₆): δ = 11.3 (q, C-18), 15.6 (q, C-19), 18.7 (q, C-25), 19.0 (q, C-25'), 19.3 (q, C-30), 20.2 (t, C-11), 22.5 (q, C-30'), 22.6 (t, C-34), 23.0 (d, C-29), 24.7 (t, C-17), 27.6 (q, C-32), 28.4 (t, C-10), 29.9 (d, C-24), 31.5 (t, C-12), 36.9 (d, C-16), 37.0 (t, C-28), 37.7 (t, C-3), 38.3 (t, C-9), 47.2 (d, C-27), 51.5 (q, C-21), 54.4 (d, C-2), 54.5 (d, C-13), 56.8 (d, C-15), 57.7 (d, C-23), 60.7 (d, C-33), 70.2 (t, C-43), 102.3 (d, C-42), 109.3 (s, C-35), 111.4 (d, C-40), 111.9 (d, C-39), 124.7 (d, C-36), 126.1 (d, C-7), 127.5 (s, C-37), 127.6 (d, C-45), 127.7 (d, C-47), 128.3 (d, C-6), 128.3 (d, C-46), 128.9 (d, C-5), 131.3 (s, C-38), 137.7 (s, C-44), 138.4 (s, C-4), 152.3 (s, C-41), 157.2 (s, C-14), 169.9 (s, C-1), 170.8 (s, C-8), 171.9 (s, C-22), 172.1 (s, C-31), 172.4 (s, C-26), 173.0 (s, C-20).

HRMS (ESI): berechnet für C₅₃H₇₃N₈O₉⁺ (M+H)⁺: 965.5495, gefunden: 965.5508.

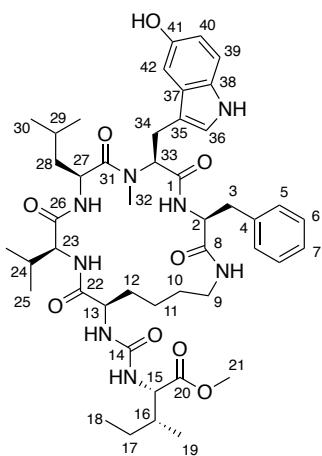
((3S,6S,9S,12S,15R)-3-Benzyl-6-((5-hydroxy-1H-indol-3-yl)methyl)-9-isobutyl-12-isopropyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-1,4,7,10,13-pentaazacyclononadecan-15-yl)carbamoyl)-L-allo-Isoleucinmethylester (86b)

27 mg (30.9 μmol) des benzylgeschützten Peptids **85b** wurden in 5 mL MeOH gelöst und mit 5.4 mg Pd/C (10%) sowie 5.4 mg Pd(OH)₂/C (10%) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 17 h unter einem H₂-Druck von 45 psi (3.1 bar) geschüttelt. Anschließend wurde die Mischung über Celite filtriert und vom Lösemittel befreit. Säulenchromatographische Reinigung (DCM/MeOH 95:5, 94:6) lieferte 19.8 mg (22.6 μmol, 73%) **86b** als farblosen Feststoff.

R_f = 0.24 (DCM/MeOH 92:8)

Schmelzbereich: 191 – 193 °C

[α]_D²⁰ = -172 (c = 0.1, MeOH)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d₆): δ = -0.49 (m, 1 H, 28-H_a), 0.24 (d, $^3J_{30,29} = 6.6$ Hz, 3 H, 30-H), 0.37 (d, $^3J_{30',29} = 6.7$ Hz, 3 H, 30'-H), 0.77 (d, $^3J_{19,16} = 6.9$ Hz, 3 H, 19-H), 0.84 (t, $^3J_{18,17} = 7.4$ Hz, 3 H, 18-H), 0.86 (d, $^3J_{25,24} = 6.8$ Hz, 3 H, 25-H), 0.88 (m, 1 H, 28-H_b), 0.94 (d, $^3J_{25',24} = 6.8$ Hz, 3 H, 25'-H), 1.09 – 1.16 (m, 2 H, 11-H_a, 17-H_a), 1.23 – 1.32 (m, 2 H, 11-H_b, 17-H_b), 1.37 – 1.44 (m, 3 H, 10-H, 29-H), 1.57 (m, 2 H, 12-H), 1.77 (m, 1 H, 16-H), 1.90 (s, 3 H, 32-H), 1.93 (m, 1 H, 24-H), 2.70 – 2.78 (m, 2 H, 3-H_a, 34-H_a), 2.87 (m, 1 H, 9-H_a), 3.08 (dd, $^2J_{34b,34a} = 14.9$ Hz, $^3J_{34b,33} = 2.9$ Hz, 1 H, 34-H_b), 3.43 (dd, $^2J_{3b,3a} = 14.0$ Hz, $^3J_{3b,2} = 3.0$ Hz, 1 H, 3-H_b), 3.58 (s, 3 H, 21-H), 3.61 (m, 1 H, 9-H_a), 3.82 (dd, $^3J_{23,24} \approx$

$^3J_{23,\text{NH}} = 7.7 \text{ Hz}$, 1 H, 23-H), 3.85 (m, 1 H, 13-H), 4.22 (m, 1 H, 27-H), 4.24 (dd, $^3J_{15,\text{NH}} = 9.2 \text{ Hz}$, $^3J_{15,16} = 4.4 \text{ Hz}$, 1 H, 15-H), 4.59 (ddd, $^3J_{2,3\alpha} = 12.4 \text{ Hz}$, $^3J_{2,\text{NH}} = 9.0 \text{ Hz}$, $^3J_{2,3\beta} = 3.4 \text{ Hz}$, 1 H, 2-H), 4.69 (dd, $^3J_{33,34\alpha} = 11.3 \text{ Hz}$, $^3J_{33,34\beta} = 3.5 \text{ Hz}$, 1 H, 33-H), 6.40 (d, $^3J_{\text{NH},15} = 9.2 \text{ Hz}$, 1 H, N-H_{Leu}), 6.47 (d, $^3J_{\text{NH},13} = 6.6 \text{ Hz}$, 1 H, Nα-H_{Lys}), 6.58 (dd, $^3J_{40,39} = 8.6 \text{ Hz}$, $^4J_{40,42} = 2.3 \text{ Hz}$, 1 H, 40-H), 6.72 (d, $^3J_{\text{NH},23} = 7.2 \text{ Hz}$, 1 H, N-H_{Val}), 6.81 (d, $^3J_{36,\text{NH}} = 2.4 \text{ Hz}$, 1 H, 36-H), 6.84 (d, $^4J_{42,40} = 2.3 \text{ Hz}$, 1 H, 42-H), 7.09 (m, 2 H, 5-H), 7.09 (d, $^3J_{39,40} = 8.6 \text{ Hz}$, 1 H, 39-H), 7.17 (m, 1 H, 7-H), 7.23 (m, 2 H, 6-H), 7.47 (dd, $^3J_{\text{NH},9\beta} = 8.2 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{NH},9\alpha} = 2.6 \text{ Hz}$, 1 H, Nε-H_{Lys}), 8.43 (d, $^3J_{\text{NH},27} = 5.1 \text{ Hz}$, 1 H, N-H_{Leu}), 8.53 (s, 1 H, Ar-O-H), 8.81 (d, $^3J_{\text{NH},2} = 8.9 \text{ Hz}$, 1 H, N-H_{Phe}), 10.55 (d, $^3J_{\text{NH},36} = 2.2 \text{ Hz}$, 1 H, N-H_{Indol}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 11.5$ (q, C-18), 14.8 (q, C-19), 18.6 (q, C-25), 18.9 (q, C-25'), 19.6 (t, C-11), 20.2 (q, C-30), 22.3 (t, C-34), 22.6 (q, C-30'), 23.1 (d, C-29), 25.8 (t, C-17), 27.6 (q, C-32), 28.4 (t, C-10), 30.0 (d, C-24), 31.5 (t, C-12), 36.6 (d, C-16), 37.1 (t, C-28), 37.8 (t, C-3), 38.3 (t, C-9), 47.3 (d, C-27), 51.7 (q, C-21), 54.4 (d, C-2), 54.5 (d, C-13), 55.3 (d, C-15), 57.6 (d, C-23), 60.8 (d, C-2), 102.2 (d, C-42), 108.6 (s, C-35), 111.3 (d, C-40), 111.6 (d, C-39), 124.2 (d, C-36), 126.1 (d, C-7), 127.9 (s, C-37), 128.3 (d, C-6), 128.9 (d, C-5), 130.5 (s, C-38), 138.4 (s, C-4), 150.4 (s, C-41), 157.4 (s, C-14), 169.9 (s, C-1), 170.8 (s, C-8), 171.9 (s, C-22), 172.2 (s, C-31), 172.3 (s, C-26), 173.4 (s, C-20).

HRMS (ESI): berechnet für C₄₆H₆₇N₈O₉⁺ (M+H)⁺: 875.5026, gefunden: 875.5043.

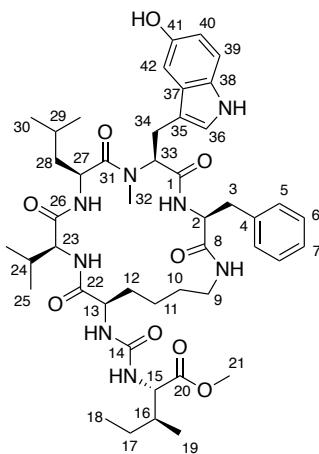
((3*S*,6*S*,9*S*,12*S*,15*R*)-3-Benzyl-6-((5-hydroxy-1*H*-indol-3-yl)methyl)-9-isobutyl-12-isopropyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-1,4,7,10,13-pentaazacyclononadecan-15-yl)carbamoyl)-L-allo-Isoleucinmethylester (86c**)**

50.4 mg (52.2 μmol) des benzylgeschützten Peptids **85c** wurden in 5 mL MeOH gelöst und mit 10 mg Pd/C (10%) sowie 10 mg Pd(OH)₂/C (10%) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 15.5 h unter einem H₂-Druck von 45 psi (3.1 bar) geschüttelt. Anschließend wurde die Mischung über Celite filtriert und vom Lösemittel befreit. Säulenchromatographische Reinigung (DCM/MeOH 95:5, 94:6) lieferte 26.7 mg (30.5 μmol , 58%) **86c** als farblosen Feststoff.

R_f = 0.21 (DCM/MeOH 92:8)

Schmelzbereich: 186 – 188 °C

$[\alpha]_D^{20} = -125$ (c = 0.1, MeOH)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d₆): $\delta = -0.49$ (m, 1 H, 28-H_a), 0.24 (d, $^3J_{30,29} = 6.5 \text{ Hz}$, 3 H, 30-H), 0.37 (d, $^3J_{30',29} = 6.6 \text{ Hz}$, 3 H, 30'-H), 0.81 (d, $^3J_{19,16} = 6.8 \text{ Hz}$, 3 H, 19-H), 0.83 (t, $^3J_{18,17} = 7.5 \text{ Hz}$, 3 H, 18-H), 0.86 (d, $^3J_{25,24} = 6.6 \text{ Hz}$, 3 H, 25-H), 0.94 (d, $^3J_{25',24} = 6.7 \text{ Hz}$, 3 H, 25'-H), 1.06 – 1.14 (m, 2 H, 11-H_a, 17-H_a), 1.27 – 1.36 (m, 2 H, 11-H_b, 17-H_b), 1.37 – 1.44 (m, 3 H, 10-H, 29-H), 1.56 (m, 2 H, 12-H), 1.69 (m, 1 H, 16-H), 1.90 (s, 3 H, 32-H), 1.94 (m, 1 H, 24-H), 2.73 (dd, $^2J_{34\alpha,34\beta} = 15.2 \text{ Hz}$, $^3J_{34\alpha,33} = 11.2 \text{ Hz}$, 1 H, 34-H_a), 2.76 (m, 1 H, 3-H_a), 2.87 (m, 1 H, 9-H_a), 3.08 (dd, $^2J_{34\beta,34\alpha} = 14.9 \text{ Hz}$, $^3J_{34\beta,33} = 2.3 \text{ Hz}$, 1 H,

34-H_b), 3.43 (m, 1 H, 3-H_b), 3.57 (s, 3 H, 21-H), 3.60 (m, 1 H, 9-H_a), 3.82 (dd, $^3J_{23,24} \approx ^3J_{23,\text{NH}} = 7.8$ Hz, 1 H, 23-H), 3.85 (m, 1 H, 13-H), 4.08 (dd, $^3J_{15,\text{NH}} = 8.7$ Hz, $^3J_{15,16} = 5.9$ Hz, 1 H, 15-H), 4.22 (m, 1 H, 27-H), 4.58 (ddd, $^3J_{2,3\alpha} = 12.2$ Hz, $^3J_{2,\text{NH}} = 9.0$ Hz, $^3J_{2,3\beta} = 3.3$ Hz, 1 H, 2-H), 4.69 (dd, $^3J_{33,34\alpha} = 11.3$ Hz, $^3J_{33,34\beta} = 3.3$ Hz, 1 H, 33-H), 6.43 (d, $^3J_{\text{NH},13} = 6.6$ Hz, 1 H, Nα-H_{Lys}), 6.46 (d, $^3J_{\text{NH},15} = 8.8$ Hz, 1 H, N-H_{Ile}), 6.58 (dd, $^3J_{40,39} = 8.6$ Hz, $^4J_{40,42} = 2.2$ Hz, 1 H, 40-H), 6.75 (d, $^3J_{\text{NH},23} = 7.1$ Hz, 1 H, N-H_{Val}), 6.81 (d, $^3J_{36,\text{NH}} = 2.2$ Hz, 1 H, 36-H), 6.83 (d, $^4J_{42,40} = 2.0$ Hz, 1 H, 42-H), 7.08 – 7.11 (m, 3 H, 5-H, 39-H), 7.18 (m, 1 H, 7-H), 7.23 (m, 2 H, 6-H), 7.47 (dd, $^3J_{\text{NH},9\beta} = 8.2$ Hz, $^3J_{\text{NH},9\alpha} = 2.3$ Hz, 1 H, Nε-H_{Lys}), 8.43 (d, $^3J_{\text{NH},27} = 4.9$ Hz, 1 H, N-H_{Leu}), 8.52 (s, 1 H, Ar-O-H), 8.81 (d, $^3J_{\text{NH},2} = 8.9$ Hz, 1 H, N-H_{Phe}), 10.55 (d, $^3J_{\text{NH},36} = 1.9$ Hz, 1 H, N-H_{Indol}).

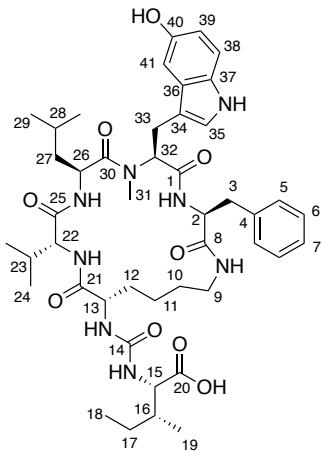
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 11.3$ (q, C-18), 15.6 (q, C-19), 18.6 (q, C-25), 18.9 (q, C-25'), 19.6 (t, C-11), 20.2 (q, C-30), 22.3 (t, C-34), 22.6 (q, C-30'), 23.1 (d, C-29), 24.7 (t, C-17), 27.6 (q, C-32), 28.3 (t, C-10), 30.0 (d, C-24), 31.5 (t, C-12), 36.9 (d, C-16), 37.1 (t, C-28), 37.8 (t, C-3), 38.3 (t, C-9), 47.3 (d, C-27), 51.5 (q, C-21), 54.5 (d, C-2), 54.5 (d, C-13), 56.8 (d, C-15), 57.6 (d, C-23), 60.8 (d, C-2), 102.2 (d, C-42), 108.6 (s, C-35), 111.3 (d, C-40), 111.6 (d, C-39), 124.2 (d, C-36), 126.1 (d, C-7), 127.9 (s, C-37), 128.3 (d, C-6), 128.9 (d, C-5), 130.4 (s, C-38), 138.4 (s, C-4), 150.4 (s, C-41), 157.2 (s, C-14), 169.9 (s, C-1), 170.8 (s, C-8), 171.9 (s, C-22), 172.2 (s, C-31), 172.3 (s, C-26), 173.0 (s, C-20).

HRMS (ESI): berechnet für C₄₆H₆₇N₈O₉ (M+H)⁺: 875.5026, gefunden: 875.5056.

((3S,6S,9S,12R,15S)-3-Benzyl-6-((5-hydroxy-1H-indol-3-yl)methyl)-9-isobutyl-12-isopropyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-1,4,7,10,13-pentaazacyclononadecan-15-yl)carbamoyl)-L-allo-Isoleucin (3a)

15.2 mg (15.7 μ mol) benzylgeschütztes Peptid **85a** wurden zusammen mit 7.5 mg Pd/C (10%) sowie 4.5 mg Pd(OH)₂/C in 2 mL MeOH gelöst und für 52 h unter H₂-Atmosphäre (1 bar) gerührt. Das Gemisch wurde anschließend über Celite filtriert und vom Lösemittel befreit. Der Rückstand wurde gemäß AAV 7 mit 28.4 mg (0.157 mmol, 10.0 Äq.) Me₃SnOH in 1.5 mL 1,2-Dichlorethan für 62 h auf 80 °C erhitzt. Die Reinigung erfolgte mittels automatisierter RP-Flash-Chromatographie (H₂O/MeCN 90:10 – 0:100) und lieferte 6.0 mg (6.97 μ mol, 44%) des Peptids **3a** als farblosen Feststoff.

$[\alpha]_D^{20} = -35$ (c = 0.024, MeOH)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d₆): $\delta = -0.47$ (m, 1 H, 27-H_a), 0.09 (d, $^3J_{29,28} = 6.3$ Hz, 3 H, 29-H), 0.31 (d, $^3J_{29,28} = 6.4$ Hz, 3 H, 29'-H), 0.61 (d, $^3J_{24,23} = 6.7$ Hz, 3 H, 24-H), 0.72 (d, $^3J_{24',23} = 6.6$ Hz, 3 H, 24'-H), 0.75 (d, $^3J_{19,16} = 6.5$ Hz, 3 H, 19-H), 0.81 (t, $^3J_{18,17} = 7.3$ Hz, 3 H, 18-H), 1.01 (m, 1 H, 27-H_b), 1.09 (m, 1 H, 17-H_a), 1.15 (m, 1 H, 28-H), 1.26 – 1.37 (m, 4 H, 10-H_a, 11-H, 17-H_b), 1.48 (m, 1 H, 10-H_b), 1.65 (m, 2 H, 12-H), 1.78 (m, 1 H, 16-H), 2.15 (m, 1 H, 23-H), 2.37 (s, 3 H, 31-H), 2.65 (m, 1 H, 33-H_a), 2.86 (dd, $^2J_{3a,3b} = 13.6$ Hz, $^3J_{3a,2} = 10.4$ Hz, 1 H, 3-H_a), 2.91 (m, 1 H, 9-H_a), 3.16 (m, 1 H, 3-H_b), 3.21 –

3.27 (m, 2 H, 9-H_b, 33-H_b), 4.03 (m, 1 H, 13-H), 4.11 (m, 1 H, 15-H), 4.24 (dd, $^3J_{22,\text{NH}} = 8.8$ Hz, $^3J_{22,23} = 3.3$ Hz, 1 H, 22-H), 4.35 (m, 1 H, 26-H), 4.52 (m, 1 H, 32-H), 4.60 (m, 1 H, 2-H), 6.20 (bs, 1 H, N-H_{Ile}), 6.57 (dd, $^3J_{39,38} = 8.6$ Hz, $^4J_{39,41} = 1.9$ Hz, 1 H, 39-H), 6.61 (m, 1 H, Na-H_{Lys}), 6.79 (d, $^4J_{41,39} = 1.4$ Hz, 1 H, 41-H), 6.91 (d, $^3J_{35,\text{NH}} = 1.6$ Hz, 1 H, 35-H), 7.03 (bs, 1 H, N-H_{Val}), 7.10 (d, $^3J_{38,\text{NH}} = 8.6$ Hz, 1 H, 38-H), 7.16 (m, 2 H, 5-H), 7.20 (m, 1 H, 7-H), 7.28 (m, 2 H, 6-H), 7.44 (m, 1 H, Ne-H_{Lys}), 7.84 (d, $^3J_{\text{NH},2} = 8.1$ Hz, 1 H, N-H_{Phe}), 8.31 (m, 1 H, N-H_{Leu}), 8.59 (bs, 1 H, Ar-O-H), 10.58 (s, 1 H, N-H_{Indol}).

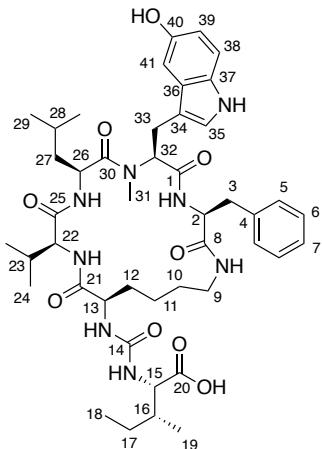
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 11.8$ (q, C-18), 14.7 (q, C-19), 16.0 (q, C-24), 19.0 (2 q, C-24', C-29), 21.4 (t, C-11), 22.7 (q, C-29'), 23.0 (d, C-28), 23.6 (t, C-33), 25.9 (t, C-17), 27.7 (t, C-10), 29.0 (q, C-31), 30.8 (t, d, C-12, C-23), 37.1 (d, C-16), 37.6 (t, C-3), 38.6 (t, C-9), 39.1 (t, C-27), 45.5 (d, C-26), 53.3 (d, C-13), 54.4 (d, C-2), 55.3 (d, C-15), 56.1 (d, C-22), 61.4 (d, C-32), 101.6 (d, C-41), 108.5 (s, C-34), 111.5 (d, C-39), 111.9 (d, C-38), 124.2 (d, C-35), 126.3 (d, C-7), 127.6 (s, C-36), 128.2 (d, C-6), 129.1 (d, C-5), 130.6 (s, C-37), 137.7 (s, C-4), 150.7 (s, C-40), 157.4 (s, C-14), 169.0 (s, C-1), 170.3 (s, C-8), 170.4 (s, C-25), 172.4 (s, C-21), 172.6 (s, C-30), 174.8 (s, C-20).

HRMS (ESI): berechnet für C₄₅H₆₅N₈O₉⁺ (M+H)⁺: 861.4869, gefunden: 861.4912.

((3S,6S,9S,12S,15R)-3-Benzyl-6-((5-hydroxy-1H-indol-3-yl)methyl)-9-isobutyl-12-isopropyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-1,4,7,10,13-pentaazacyclononadecan-15-yl)carbamoyl)-L-allo-Isoleucin (3b)

Gemäß AAV 7 wurden 19.2 mg (21.9 μmol) **86b** mit 39.7 mg (0.219 mmol, 10.0 Äq.) Me₃SnOH in 2 mL 1,2-Dichlorethan auf 80 °C erhitzt. Nach 57 h wurden weitere 19.8 mg (0.110 mmol, 5.0 Äq.) Me₃SnOH zugegeben. Die Reaktion wurde nach insgesamt 82 h aufgearbeitet. Die Reinigung erfolgte mittels zweifacher automatisierter RP-Flash-Chromatographie (H₂O/MeCN 100:0 – 20:80) und lieferte 13.5 mg (15.7 μmol , 72%) des Peptids **3b** als leicht rosafarbenen Feststoff.

$[\alpha]_D^{20} = -87$ (c = 0.024, MeOH)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d₆): $\delta = -0.49$ (m, 1 H, 27-H_a), 0.24 (d, $^3J_{29,28} = 6.5$ Hz, 3 H, 29-H), 0.37 (d, $^3J_{29,28} = 6.6$ Hz, 3 H, 29'-H), 0.76 (d, $^3J_{19,16} = 6.9$ Hz, 3 H, 19-H), 0.84 (t, $^3J_{18,17} = 7.4$ Hz, 3 H, 18-H), 0.87 (d, $^3J_{24,23} = 6.6$ Hz, 3 H, 24-H), 0.89 (m, 1 H, 27-H_b), 0.94 (d, $^3J_{24,23} = 6.7$ Hz, 3 H, 24'-H), 1.08 – 1.14 (m, 2 H, 11-H_a, 17-H_a), 1.23 – 1.33 (m, 2 H, 11-H_b, 17-H_b), 1.34 – 1.45 (m, 2 H, 10-H, 28-H), 1.56 (m, 2 H, 12-H), 1.80 (m, 1 H, 16-H), 1.89 (s, 3 H, 31-H), 1.91 (m, 1 H, 23-H), 2.70 – 2.77 (m, 2 H, 3-H_a, 33-H_a), 2.87 (m, 1 H, 9-H_a), 3.07 (dd, $^2J_{33\text{b},33\text{a}} = 14.8$ Hz, $^3J_{33\text{b},32} = 2.5$ Hz, 1 H, 33-H_b), 3.42 (m, 1 H, 3-H_b), 3.60 (m, 1 H, 9-H_b), 3.78 (dd, $^3J_{22,23} \approx 3J_{22,\text{NH}} = 7.7$ Hz, 1 H, 22-H), 3.86 (m, 1 H, 13-H), 4.15 (dd, $^3J_{15,\text{NH}} = 9.1$ Hz, $^3J_{15,16} = 3.7$ Hz, 1 H, 15-H), 4.22 (m, 1 H, 26-H), 4.58 (ddd, $^3J_{2,3\text{a}} = 12.4$ Hz, $^3J_{2,\text{NH}} = 9.2$ Hz, $^3J_{2,3\text{b}} = 3.4$ Hz, 1 H, 2-H), 4.69 (dd, $^3J_{32,33\text{a}} = 11.2$ Hz, $^3J_{32,33\text{b}} = 3.2$ Hz, 1 H, 32-H), 6.24 (d, $^3J_{\text{NH},15} = 9.1$ Hz, 1 H, N-H_{Ile}), 6.51 (d, $^3J_{\text{NH},13} = 6.5$ Hz, 1 H, Na-H_{Lys}), 6.58 (dd, $^3J_{39,38} = 8.6$ Hz, $^4J_{39,41} =$

2.2 Hz, 1 H, 39-H), 6.74 (d, $^3J_{\text{NH},22} = 6.3$ Hz, 1 H, N-H_{Val}), 6.81 (d, $^3J_{35,\text{NH}} = 2.2$ Hz, 1 H, 35-H), 6.84 (d, $^4J_{41,39} = 2.0$ Hz, 1 H, 41-H), 7.06 – 7.10 (m, 3 H, 5-H, 38-H), 7.17 (m, 1 H, 7-H), 7.23 (m, 2 H, 6-H), 7.46 (m, 1 H, Nε-H_{Lys}), 8.43 (d, $^3J_{\text{NH},26} = 5.0$ Hz, 1 H, N-H_{Leu}), 8.52 (bs, 1 H, Ar-O-H), 8.81 (d, $^3J_{\text{NH},2} = 9.0$ Hz, 1 H, N-H_{Phe}), 10.55 (d, $^3J_{\text{NH},35} = 1.7$ Hz, 1 H, N-H_{Indo}), 12.49 (bs, 1 H, COO-H).

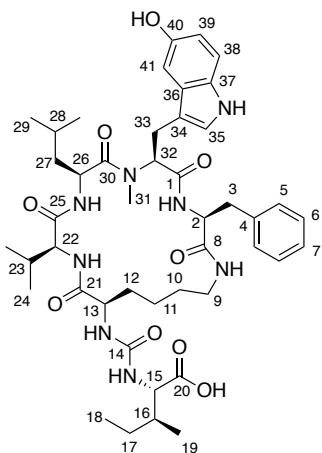
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 11.7$ (q, C-18), 14.8 (q, C-19), 18.9 (q, C-24), 19.0 (q, C-24'), 19.5 (q, C-29), 20.2 (t, C-11), 22.3 (t, C-33), 22.6 (q, C-29'), 23.1 (d, C-28), 26.0 (t, C-17), 27.6 (q, C-31), 28.4 (t, C-10), 30.0 (d, C-23), 31.6 (t, C-12), 36.7 (d, C-16), 37.1 (t, C-27), 37.7 (t, C-3), 38.4 (t, C-9), 47.2 (d, C-26), 54.4 (d, C-13), 54.5 (d, C-2), 55.2 (d, C-15), 57.8 (d, C-22), 60.7 (d, C-32), 102.2 (d, C-41), 108.6 (s, C-34), 111.3 (d, C-39), 111.6 (d, C-38), 124.2 (d, C-35), 126.1 (d, C-7), 127.9 (s, C-36), 128.3 (d, C-6), 128.9 (d, C-5), 130.4 (s, C-37), 138.4 (s, C-4), 150.4 (s, C-40), 157.6 (s, C-14), 169.9 (s, C-1), 170.8 (s, C-8), 172.1 (s, C-21), 172.2 (s, C-30), 172.3 (s, C-25), 174.5 (s, C-20).

HRMS (ESI): berechnet für C₄₅H₆₅N₈O₉⁺ (M+H)⁺: 861.4869, gefunden: 861.4894.

((3S,6S,9S,12S,15R)-3-Benzyl-6-((5-hydroxy-1H-indol-3-yl)methyl)-9-isobutyl-12-isopropyl-7-methyl-2,5,8,11,14-pentaoxo-1,4,7,10,13-pentaazacyclononadecan-15-yl)carbamoyl)-L-Isoleucin (Mozamid A, 3c)

Gemäß AAV 7 wurden 25.1 mg (28.7 μmol) **86c** mit 51.9 mg (0.287 mmol, 10.0 Äq.) Me₃SnOH in 5 mL C₂H₄Cl₂ auf 80 °C erhitzt. Nach 39 h sowie nach 82 h wurden jeweils weitere 25.9 mg (0.144 mmol, 5.0 Äq.) Me₃SnOH zugegeben. Die Reaktion wurde nach insgesamt 5 d aufgearbeitet. Die Reinigung erfolgte mittels automatisierter RP-Flash-Chromatographie (H₂O/MeCN 100:0 – 20:80) gefolgt von präparativer HPLC (Gradient H₂O+0.1% HCOOH/MeCN 95:5 – 5:95) und lieferte 2.3 mg (2.7 μmol, 9%) des Peptids **3c** als farblosen Feststoff.

$[\alpha]_D^{20} = -107$ (c = 0.024, MeOH)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d₆): $\delta = -0.49$ (m, 1 H, 27-H_a), 0.24 (d, $^3J_{29,28} = 6.5$ Hz, 3 H, 29-H), 0.37 (d, $^3J_{29',28} = 6.6$ Hz, 3 H, 29'-H), 0.82 – 0.85 (m, 6 H, 19-H, 18-H), 0.86 (d, $^3J_{24,23} = 6.6$ Hz, 3 H, 24-H), 0.88 (m, 1 H, 27-H_b), 0.94 (d, $^3J_{24',23} = 6.7$ Hz, 3 H, 24'-H), 1.07 – 1.12 (m, 2 H, 11-H_a, 17-H_a), 1.29 – 1.35 (m, 2 H, 11-H_b, 17-H_b), 1.37 – 1.45 (m, 2 H, 10-H, 28-H), 1.56 (m, 2 H, 12-H), 1.72 (m, 1 H, 16-H), 1.89 (s, 3 H, 31-H), 1.92 (m, 1 H, 23-H), 2.70 – 2.78 (m, 2 H, 3-H_a, 33-H_a), 2.87 (m, 1 H, 9-H_a), 3.08 (m, 1 H, 33-H_b), 3.42 (m, 1 H, 3-H_b), 3.60 (m, 1 H, 9-H_b), 3.79 (dd, $^3J_{22,23} \approx ^3J_{22,\text{NH}} = 7.7$ Hz, 1 H, 22-H), 3.86 (m, 1 H, 13-H), 4.04 (dd, $^3J_{15,\text{NH}} = 8.5$ Hz, $^3J_{15,16} = 4.9$ Hz, 1 H, 15-H), 4.22 (m, 1 H, 26-H), 4.58 (m, 1 H, 2-H), 4.69 (dd, $^3J_{32,33a} = 11.1$ Hz, $^3J_{32,33b} = 3.3$ Hz, 1 H, 32-H), 6.31 (bs, 1 H, N-H_{Ile}), 6.45 (d, $^3J_{\text{NH},13} = 6.3$ Hz, 1 H, Nα-H_{Lys}), 6.58 (dd, $^3J_{39,38} = 8.6$ Hz, $^4J_{39,41} = 2.2$ Hz, 1 H, 39-H), 6.74 (m, 1 H, N-H_{Val}), 6.81 (d, $^3J_{35,\text{NH}} = 2.3$ Hz, 1 H, 35-H), 6.84 (d, $^4J_{41,39} = 2.1$ Hz, 1 H, 41-H), 7.08 (m, 2 H, 5-H), 7.09 (d, $^3J_{38,39} = 8.5$ Hz, 1 H, 38-H), 7.17 (m, 1 H, 7-H), 7.23 (m, 2 H, 8-H), 7.46 (m, 1 H, Nε-H_{Lys}), 8.43

(d, $^3J_{\text{NH},26} = 5.0$ Hz, 1 H, N-H_{Leu}), 8.52 (s, 1 H, Ar-O-H), 8.81 (d, $^3J_{\text{NH},2} = 8.9$ Hz, 1 H, N-H_{Phe}), 10.55 (d, $^3J_{\text{NH},35} = 1.9$ Hz, 1 H, N-H_{Indol}), 12.49 (bs, 1 H, COO-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 11.5$ (q, C-18), 15.8 (q, C-19), 18.9 (q, C-24), 19.0 (q, C-24'), 19.5 (q, C-29), 20.2 (t, C-11), 22.3 (t, C-33), 22.6 (q, C-29'), 23.1 (d, C-28), 24.6 (t, C-17), 27.6 (q, C-31), 28.4 (t, C-10), 30.0 (d, C-23), 31.6 (t, C-12), 36.9 (d, C-16), 37.1 (t, C-27), 37.7 (t, C-3), 38.4 (t, C-9), 47.3 (d, C-26), 54.5 (2 d, C-2, C-13), 57.1 (d, C-15), 57.8 (d, C-22), 60.8 (d, C-32), 102.2 (d, C-41), 108.6 (s, C-34), 111.3 (d, C-39), 111.6 (d, C-38), 124.2 (d, C-35), 126.1 (d, C-7), 127.9 (s, C-36), 128.3 (d, C-6), 128.9 (d, C-5), 130.5 (s, C-37), 138.4 (s, C-4), 150.4 (s, C-40), 157.3 (s, C-14), 169.9 (s, C-1), 170.8 (s, C-8), 172.0 (s, C-21), 172.2 (s, C-30), 172.3 (s, C-25), 173.9 (s, C-20).

HRMS (ESI): berechnet für C₄₅H₆₅N₈O₉⁺ (M+H)⁺: 861.4869, gefunden: 861.4861.

6. LITERATUR

- [1] J. Kobayashi, M. Sato, M. Ishibashi, H. Shigemori, T. Nakamura, Y. Ohizumi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 2609–2611.
- [2] H. Uemoto, Y. Yahiro, H. Shigemori, M. Tsuda, T. Takao, Y. Shimonishi, J. Kobayashi, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6719–6724.
- [3] E. W. Schmidt, M. K. Harper, D. J. Faulkner, *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 779–782.
- [4] R. A. Holton, C. Somoza, H. B. Kim, F. Liang, R. J. Biediger, P. D. Boatman, M. Shindo, C. C. Smith, S. Kim, H. Nadizadeh *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1597–1598.
- [5] R. A. Holton, H. B. Kim, C. Somoza, F. Liang, R. J. Biediger, P. D. Boatman, M. Shindo, C. C. Smith, S. Kim, H. Nadizadeh *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1599–1600.
- [6] K. C. Nicolaou, Z. Yang, J. J. Liu, H. Ueno, P. G. Nantermet, R. K. Guy, C. F. Claiborne, J. Renaud, E. A. Couladouros, K. Paulvannan *et al.*, *Nature* **1994**, *367*, 630–634.
- [7] S. J. Danishefsky, J. J. Masters, W. B. Young, J. T. Link, L. B. Snyder, T. V. Magee, D. K. Jung, R. C. A. Isaacs, W. G. Bornmann, C. A. Alaimo *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2843–2859.
- [8] H. Kusama, R. Hara, S. Kawahara, T. Nishimori, H. Kashima, N. Nakamura, K. Morihira, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3811–3820.
- [9] H. Wang, A. Ramakrishnan, S. Fletcher, E. V Prochownik, M. Genetics, *Nat. Chem.* **2015**, *2*, 21–25.
- [10] B. Ganem, R. R. Franke, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3981–3987.
- [11] P. Ball, *Nature* **2015**, *528*, 327–329.
- [12] A. Eschenmoser, C. E. Wintner, *Science* **1977**, *196*, 1410–1420.
- [13] F. Blanche, B. Cameron, J. Crouzet, L. Debussche, D. Thibaut, M. Vuilhorgne, F. J. Leeper, A. R. Battersby, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 421–452; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 383–411.
- [14] J. W.-H. Li, J. C. Vederas, *Science* **2009**, *325*, 162–165.
- [15] D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 629–661.
- [16] M. E. Maier, *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 1105–1124.
- [17] K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1036–1069; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1012–1044.
- [18] C. W. Li, J. Y. Chen, T. E. Hua, *Science* **1998**, *279*, 879–882.
- [19] M. F. Mehbub, J. Lei, C. Franco, W. Zhang, *Mar. Drugs* **2014**, *12*, 4539–4577.
- [20] V. J. Paul, R. Ritson-Williams, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 662–695.
- [21] V. J. Paul, M. P. Puglisi, *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 189–209.
- [22] Y. Lee, J. Lee, H. K. Lee, *J. Microbiol.* **2001**, *39*, 254–264.
- [23] J. Piel, *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 338–362.

- [24] T. M. Zabriskie, C. M. Ireland, J. A. Klocke, A. H. Marcus, T. F. Molinski, D. J. Faulkner, C. Xu, J. C. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3123–3124.
- [25] P. Crews, L. V Manes, M. Boehler, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2797–2800.
- [26] R. Jansen, B. Kunze, H. Reichenbach, G. Höfle, *Liebigs Ann.* **1996**, *2*, 285–290.
- [27] M. Kobayashi, S. Aoki, N. Ohyabu, M. Kurosu, W. Wang, I. Kitagawa, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7969–7972.
- [28] G. Trimurtulu, I. Ohtani, G. M. L. Patterson, R. E. Moore, T. H. Corbett, F. A. Valeriote, L. Demchik, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4729–4737.
- [29] C. A. Bewley, D. J. Faulkner, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2280–2297; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2162–2178.
- [30] <https://www.poppe-images.com/?t=17&photoid=904942&catid=25>
- [31] L. Spoof, A. Błaszczyk, J. Meriluoto, M. Cegłowska, H. Mazur-Marzec, *Mar. Drugs* **2016**, *14*, 1–14.
- [32] J. M. Berg, J. L. Tymoczko, L. Stryer, *Biochemie*, Springer Spektrum, **2012**.
- [33] P. G. Arnison, M. J. Bibb, G. Bierbaum, A. A. Bowers, T. S. Bugni, G. Bulaj, J. A. Camarero, D. J. Campopiano, G. L. Challis, J. Clardy *et al.*, *Nat. Prod. Rep.* **2013**, *30*, 108–160.
- [34] R. D. Süßmuth, A. Mainz, *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 3824–3878; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 3770–3821.
- [35] K. Blin, T. Wolf, M. G. Chevrette, X. Lu, C. J. Schwalen, S. A. Kautsar, H. G. Suarez Duran, E. L. C. De Los Santos, H. U. Kim, M. Nave *et al.*, *Nucleic Acids Res.* **2017**, *45*, W36–W41.
- [36] R. B. Hamed, J. R. Gomez-Castellanos, L. Henry, C. Ducho, M. A. McDonough, C. J. Schofield, *Nat. Prod. Rep.* **2013**, *30*, 21–107.
- [37] P. Tfelt-Hansen, P. R. Saxena, C. Dahlöf, J. Pascual, M. Láinez, P. Henry, H.-C. Diener, J. Schoenen, M. D. Ferrari, P. J. Goadsby, *Brain* **2000**, *123*, 9–18.
- [38] N. Gerhards, L. Neubauer, P. Tudzynski, S.-M. Li, *Toxins* **2014**, *6*, 3281–3295.
- [39] T. Passie, J. H. Halpern, D. O. Stichtenoth, H. M. Emrich, A. Hintzen, *CNS Neurosci. Ther.* **2008**, *14*, 295–314.
- [40] G. Yim, M. N. Thaker, K. Koteva, G. Wright, *J. Antibiot.* **2014**, *67*, 31–41.
- [41] J. Kobayashi, M. Sato, T. Murayama, M. Ishibashi, M. R. Wälchi, M. Kanai, J. Shoji, Y. Ohizumi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1050–1052.
- [42] K. ichi Harada, K. Fujii, T. Shimada, M. Suzuki, H. Sano, K. Adachi, W. W. Carmichael, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1511–1514.
- [43] T. Sano, K. Kaya, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5933–5936.
- [44] T. Sano, T. Usui, K. Ueda, H. Osada, K. Kaya, *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 1052–1055.
- [45] D. Müller, A. Krick, S. Kehraus, C. Mehner, M. Hart, F. C. Küpper, K. Saxena, H. Prinz, H. Schwalbe, P. Janning *et al.*, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 4871–4878.
- [46] O. Grach-Pogrebinsky, S. Carmeli, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10233–10238.
- [47] S. Elkobi-Peer, S. Carmeli, *Mar. Drugs* **2015**, *13*, 2347–2375.
- [48] H. Harms, K. L. Kurita, L. Pan, P. G. Wahome, H. He, A. D. Kinghorn, G. T. Carter, R. G. Linington, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 4960–4965.

- [49] M. Ishibashi, Y. Li, M. Sato, J. Kobayashi, *Nat. Prod. Lett.* **1994**, *4*, 293–296.
- [50] I. R. Marsh, M. Bradley, S. J. Teague, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6199–6203.
- [51] A. Plaza, J. L. Keffer, J. R. Lloyd, P. L. Colin, C. A. Bewley, *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 485–488.
- [52] M. Sanz, A. P. D. Andreote, M. F. Fiore, F. A. Dörr, E. Pinto, *Mar. Drugs* **2015**, *13*, 3892–3919.
- [53] S. J. Robinson, K. Tenney, D. F. Yee, L. Martinez, J. E. Media, F. A. Valeriote, R. W. M. Van Soest, P. Crews, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 1002–1009.
- [54] T. Walther, H.-D. Arndt, H. Waldmann, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3199–3202.
- [55] T. Walther, Dissertation, TU Dortmund, **2009**.
- [56] T. Walther, S. Renner, H. Waldmann, H.-D. Arndt, *ChemBioChem* **2009**, *10*, 1153–1162.
- [57] Y. Itou, S. Suzuki, K. Ishida, M. Murakami, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1243–1246.
- [58] M. Murakami, S. Suzuki, Y. Itou, S. Kodani, K. Ishida, *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1280–1282.
- [59] P. Björquist, M. Buchanan, M. Campitelli, A. Carroll, E. Hyde, J. Neve, M. Polla, R. Quinn, *PCT Int Appl. WO/2005/039617*, **2005**.
- [60] N. Halland, M. Brönstrup, J. Czech, W. Czechtizky, A. Evers, M. Follmann, M. Kohlmann, M. Schiell, M. Kurz, H. A. Schreuder *et al.*, *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 4839–4844.
- [61] E. Zafrir-Ilan, S. Carmeli, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9194–9202.
- [62] A. Bubík, B. Sedmak, M. Novinec, B. Lenarčíč, T. T. Lah, *Biol. Chem.* **2008**, *389*, 1339–1346.
- [63] S. Gkelis, T. Lanaras, K. Sivonen, *Aquat. Toxicol.* **2006**, *78*, 32–41.
- [64] J. H. Sønstebo, T. Rohrlack, *Appl. Environ. Microbiol.* **2011**, *77*, 1344–1351.
- [65] P. Urrutia-Cordero, R. Agha, S. Cirés, M. ángeles Lezcano, M. Sánchez-Contreras, K. O. Waara, H. Utkilen, A. Quesada, *Aquat. Toxicol.* **2013**, *130–131*, 9–17.
- [66] B. Sedmak, S. Carmeli, T. Eleršek, *Microb. Ecol.* **2008**, *56*, 201–209.
- [67] L. Rouhiainen, J. Jokela, D. P. Fewer, M. Urmann, K. Sivonen, *Chem. Biol.* **2010**, *17*, 265–273.
- [68] G. Christiansen, B. Philmus, T. Hemscheidt, R. Kurmayer, *J. Bacteriol.* **2011**, *193*, 3822–3831.
- [69] S. T. Lima, D. O. Alvarenga, A. Etchegaray, D. P. Fewer, J. Jokela, A. M. Varani, M. Sanz, F. A. Dörr, E. Pinto, K. Sivonen *et al.*, *ACS Chem. Biol.* **2017**, *12*, 769–778.
- [70] H. J. Imker, C. T. Walsh, W. M. Wuest, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18263–18265.
- [71] U. Schmidt, S. Weinbrenner, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1432–1433; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 1336–1338.
- [72] M. T. Sisay, S. Hautmann, C. Mehner, G. M. König, J. Bajorath, M. Gütschow, *ChemMedChem* **2009**, *4*, 1425–1429.
- [73] J. Kobayashi, F. Itagaki, H. Shigemori, M. Ishibashi, K. Takahashi, M. Ogura, S. Nagasawa, T. Nakamura, H. Hirota, T. Ohta, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7812–7813.
- [74] J. Kobayashi, F. Itagaki, I. Shigemori, T. Takao, Y. Shimonishi, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2525–2532.

- [75] M. Tsuda, H. Ishiyama, K. Masuko, T. Takao, Y. Shimonishi, J. Kobayashi, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12543–12548.
- [76] J. A. Sowinski, P. L. Toogood, A. Arbor, *Chem. Commun.* **1999**, *3*, 981–982.
- [77] F. Itagaki, H. Shigemori, M. Ishibashi, T. Nakamura, T. Sasaki, J. Kobayashi, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5540–5542.
- [78] P. Zhang, R. Liu, J. M. Cook, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7411–7414.
- [79] B. Robinson, *Chem. Rev.* **1963**, *63*, 373–401.
- [80] D. R. M. Smith, A. R. Uria, E. J. N. Helfrich, D. Milbredt, K. H. Van Pee, J. Piel, R. J. M. Goss, *ACS Chem. Biol.* **2017**, *12*, 1281–1287.
- [81] M. Taniguchi, A. Gonsho, M. Nakagawa, T. Hino, *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 1856–1865.
- [82] H. K. Potukuchi, T. Bach, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 12263–12267.
- [83] Q. Liu, Q. Li, Y. Ma, Y. Jia, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4528–4531.
- [84] Y. Feng, D. Holte, J. Zoller, S. Umemiya, L. R. Simke, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 10160–10163.
- [85] R. P. Loach, O. S. Fenton, K. Amaike, D. S. Siegel, E. Ozkal, M. Movassaghi, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11254–11263.
- [86] M. Gander-Coquoz, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 224–236.
- [87] T. Gan, R. Liu, P. Yu, S. Zhao, J. M. Cook, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9298–9304.
- [88] U. Schmidt, J. Wild, *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 1882–1894.
- [89] W. Wang, C. Xiong, J. Zhang, V. J. Hruby, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3101–3110.
- [90] M. Tanaka, H. Hikawa, Y. Yokoyama, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 5897–5901.
- [91] C. Mothes, S. Lavielle, P. Karoyan, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6706–6710.
- [92] Y. Yokoyama, H. Hikawa, M. Mitsuhashi, A. Uyama, Y. Hiroki, Y. Murakami, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1244–1253.
- [93] D. K. Romney, J. Murciano-Calles, J. E. Wehrmüller, F. H. Arnold, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 10769–10776.
- [94] J. Murciano-Calles, D. K. Romney, S. Brinkmann-Chen, A. R. Buller, F. H. Arnold, *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 11749–11753; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 11577–11581.
- [95] M. E. Kieffer, L. M. Repka, S. E. Reisman, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5131–5137.
- [96] J. DeGraw, L. Goodman, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 1395–1397.
- [97] T. Shiba, Y. Mukunoki, H. Akiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, *48*, 1902–1906.
- [98] F. Masumi, H. Takeuchi, S. Kondo, K. Suzuki, S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 3831–3833.
- [99] C. Chen, D. R. Lieberman, R. D. Larsen, T. R. Verhoeven, P. J. Reider, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2676–2677.
- [100] Y. Jia, J. Zhu, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7826–7834.
- [101] P. S. Baran, B. D. Hafenstein, N. B. Ambhaikar, C. a Guerrero, J. D. Gallagher, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8678–8693.
- [102] J. Michaux, P. Retailleau, J. M. Campagne, *Synlett* **2008**, 1532–1536.

- [103] J. Hur, J. Jang, J. Sim, W. S. Son, H. C. Ahn, T. S. Kim, Y. H. Shin, C. Lim, S. Lee, H. An *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 3069–3073.
- [104] R. Larock, E. Yum, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6690–6692.
- [105] R. C. Larock, E. K. Yum, M. D. Refvik, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7652–7662.
- [106] T. Jeschke, D. Wensbo, U. Annby, S. Gronowitz, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6471–6474.
- [107] C. Ma, X. Liu, X. Li, J. Flippen-Anderson, S. Yu, J. M. Cook, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4525–4542.
- [108] J. Garfunkle, F. S. Kimball, J. D. Trzupek, S. Takizawa, H. Shimamura, M. Tomishima, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16036–8.
- [109] T. Newhouse, C. A. Lewis, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6360–6361.
- [110] M. J. Dunn, R. F. W. Jackson, J. Pietruszka, D. Turner, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2210–2215.
- [111] K. V. Chuang, M. E. Kieffer, S. E. Reisman, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4750–4753.
- [112] U. Kazmaier, D. Schauss, S. Raddatz, M. Pohlman, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 456–464.
- [113] R. J. Sundberg, L. -S Lin, D. E. Blackburn, *J. Heterocycl. Chem.* **1969**, *6*, 441–441.
- [114] L. Junk, U. Kazmaier, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 2916–2923.
- [115] S. P. H. Mee, V. Lee, J. E. Baldwin, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1152–1156; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1132–1136.
- [116] X. Han, B. M. Stoltz, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7600–7605.
- [117] J. Deska, U. Kazmaier, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4654–4657; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4570–4573
- [118] J. Deska, Dissertation, Universität des Saarlandes, **2007**.
- [119] L. Junk, U. Kazmaier, *Synlett* **2016**, *27*, 1531–1536.
- [120] D. J. Craik, D. P. Fairlie, S. Liras, D. Price, *Chem. Biol. Drug Des.* **2013**, *81*, 136–147.
- [121] K. Fosgerau, T. Hoffmann, *Drug Discov. Today* **2015**, *20*, 122–128.
- [122] J. N. DeGruyter, L. R. Malins, P. S. Baran, *Biochemistry* **2017**, *56*, 3863–3873.
- [123] S. Ingale, P. E. Dawson, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2822–2825.
- [124] J. Huang, G. Habraken, F. Audouin, A. Heise, *Macromolecules* **2010**, *43*, 6050–6057.
- [125] U. Kazmaier, J. Deska, *Curr. Org. Chem.* **2008**, *12*, 355–385.
- [126] C. J. Easton, I. M. Scharfbillig, E. W. Tan, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1565–1568.
- [127] L. Zhao, O. Baslé, C.-J. Li, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2009**, *106*, 4106–4111.
- [128] T. Brandhofer, O. García Mancheño, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, DOI 10.1002/ejoc.201800896.
- [129] M. S. Segundo, I. Guerrero, A. Correa, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5288–5291.
- [130] U. Kazmaier, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1046–1047; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 998–999.
- [131] U. Kazmaier, A. Krebs, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2213–2214; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2012–2014.
- [132] U. Kazmaier, F. L. Zumpe, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1572–1574; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1468–1470.

- [133] U. Kazmaier, S. Maier, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4574–4575.
- [134] J. Deska, U. Kazmaier, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 6204–11.
- [135] M. Pohlman, U. Kazmaier, T. Lindner, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6909–6912.
- [136] S. Datta, A. Bayer, U. Kazmaier, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 8268–8275.
- [137] A. Bayer, U. Kazmaier, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8491–8497.
- [138] L. Karmann, K. Schultz, J. Herrmann, R. Müller, U. Kazmaier, *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 4585–4590; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4502–4507.
- [139] L. Karmann, Dissertation, Universität des Saarlandes, **2015**.
- [140] A. F. M. Noisier, M. A. Brimble, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8775–8806.
- [141] S. Sengupta, G. Mehta, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 1357–1372.
- [142] P. G. M. Wuts, L. J. Simons, B. P. Metzger, R. C. Sterling, J. L. Slichtom, A. P. Elhammer, *ACS Med. Chem. Lett.* **2015**, *6*, 645–649.
- [143] F. M. Meyer, S. Liras, A. Guzman-Perez, C. Perreault, J. Bian, K. James, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3870–3873.
- [144] L. Mendive-Tapia, S. Preciado, J. García, R. Ramón, N. Kielland, F. Albericio, R. Lavilla, *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 1–9.
- [145] J. Ruiz-Rodriguez, F. Albericio, R. Lavilla, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1124–1127.
- [146] B. V. S. Reddy, L. R. Reddy, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3391–3394.
- [147] B. Mondal, B. Roy, U. Kazmaier, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 11646–11655.
- [148] W. Gong, G. Zhang, T. Liu, R. Giri, J. Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16940–16946.
- [149] T. J. Osberger, D. C. Rogness, J. T. Kohrt, A. F. Stepan, M. C. White, *Nature* **2016**, *537*, 214–219.
- [150] T. Qin, J. Cornella, C. Li, L. R. Malins, J. T. Edwards, S. Kawamura, B. D. Maxwell, M. D. Eastgate, P. S. Baran, *Science* **2016**, *352*, 801–805.
- [151] J. T. Edwards, R. R. Merchant, K. S. McClymont, K. W. Knouse, T. Qin, L. R. Malins, B. Vokits, S. A. Shaw, D. H. Bao, F. L. Wei *et al.*, *Nature* **2017**, *545*, 213–218.
- [152] J. M. Smith, T. Qin, R. R. Merchant, J. T. Edwards, L. R. Malins, Z. Liu, G. Che, Z. Shen, S. A. Shaw, M. D. Eastgate *et al.*, *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 12068–12072; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 11906–11910.
- [153] I. Romero-Estudillo, A. Boto, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5778–5781.
- [154] J. L. Courtneidge, J. Lusztyk, D. Pagé, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1003–1006.
- [155] C. Walling, C. G. Papioannou, *J. Phys. Chem.* **1968**, *72*, 2260–2262.
- [156] I. Romero-Estudillo, A. Boto, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9379–9391.
- [157] A. Ullrich, Y. Chai, D. Pistorius, Y. A. Elnakady, J. E. Herrmann, K. J. Weissmann, U. Kazmaier, R. Müller, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4486–4489; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4422–4425.
- [158] P. Barbie, U. Kazmaier, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 204–207.
- [159] J. Gorges, U. Kazmaier, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2033–2036.
- [160] P. Servatius, U. Kazmaier, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 3464–3472.

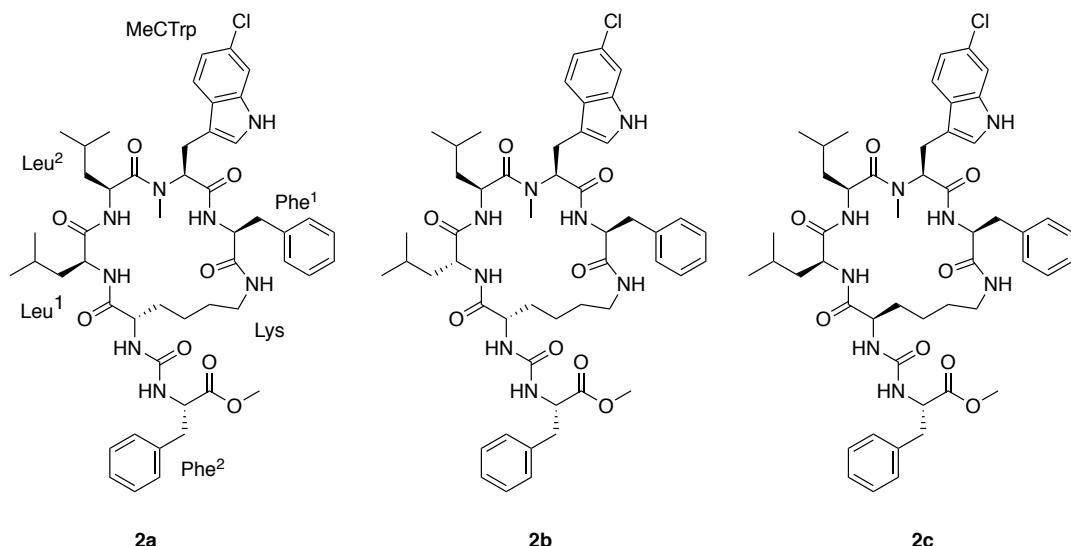
- [161] D. Becker, U. Kazmaier, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 2591–2602.
- [162] J. Hoffmann, J. Gorges, L. Junk, U. Kazmaier, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 6010–6020.
- [163] U. Kazmaier, J. Deska, A. Watzke, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4973–4976; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4855–4858.
- [164] J. C. Gilbert, U. Weerasooriya, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4997–4998.
- [165] S. Müller, B. Liepold, G. J. Roth, H. J. Bestmann, *Synlett* **1995**, 521–522.
- [166] J. C. Gilbert, U. Weerasooriya, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1837–1845.
- [167] C. Priem, A. Geyer, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 162–165.
- [168] J. Pietruszka, A. Witt, *Synthesis* **2006**, 4266–4268.
- [169] B. M. Trost, M. T. Rudd, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4599–4602.
- [170] P. Knochel, M. C. P. Yeh, S. C. Berk, J. Talbert, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2390–2392.
- [171] A. V. Malkov, K. Vranková, M. Černý, P. Kočovský, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8425–8427.
- [172] R. Subirós-Funosas, R. Prohens, R. Barbas, A. El-Faham, F. Albericio, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9394–9403.
- [173] P. Li, J. C. Xu, *Chem. Lett.* **2000**, 204–205.
- [174] H. Kunz, C. Unverzagt, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 426–427; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, *23*, 436–437.
- [175] H. Kunz, J. März, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1424–1425; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, *27*, 1375–1377.
- [176] X. Zhang, J. Rodrigues, L. Evans, B. Hinkle, L. Ballantyne, M. Peña, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6420–6423.
- [177] J. S. Nowick, N. A. Powell, L. R. Takaoka, J. H. Tsai, *Org. Synth.* **2002**, *78*, 220.
- [178] K. Ziegler, H. Eberle, H. Ohlinger, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1933**, *504*, 94–130.
- [179] S. M. Rummelt, A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 3700–3704; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3626–3630.
- [180] V. Farina, S. Kapadia, B. Krishnan, C. Wang, L. S. Liebeskind, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5905–5911.
- [181] A. Fürstner, J.-A. Funel, M. Tremblay, L. C. Bouchez, C. Nevado, M. Waser, J. Ackerstaff, C. C. Stimson, *Chem. Commun.* **2008**, 2873–2875.
- [182] D. C. Harrowven, D. P. Curran, S. L. Kostiuk, I. L. Wallis-Guy, S. Whiting, K. J. Stenning, B. Tang, E. Packard, L. Nanson, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6335.
- [183] K. C. Nicolaou, A. A. Estrada, M. Zak, S. H. Lee, B. S. Safina, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1402–1406; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1378–1382.
- [184] A. A. Estrada, Dissertation, University of California, San Diego, **2008**.
- [185] Y. H. Shin, S. Bae, J. Sim, J. Hur, S. Il Jo, J. Shin, Y. G. Suh, K. B. Oh, D. C. Oh, *J. Nat. Prod.* **2017**, *80*, 2962–2968.
- [186] K. A. Reynolds, H. Luhavaya, J. Li, S. Dahesh, V. Nizet, K. Yamanaka, B. S. Moore, *J. Antibiot.* **2018**, *71*, 333–338.

- [187] T. Hoffmann, S. Müller, S. Nadmid, R. Garcia, R. Müller, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *135*, 16904–16911.
- [188] L. R. Smith, N. Mahoney, R. J. Molyneux, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 169–176.
- [189] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, **1999**.
- [190] R. S. Coleman, J. A. Shah, *Synthesis* **1999**, 1399–1400.
- [191] Y. Li, G. Manickam, A. Ghoshal, P. Subramaniam, *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 925–928.
- [192] H. Shen, K. Vollhardt, *Synlett* **2012**, *23*, 208–214.
- [193] A. Sagi, R. Weinstain, N. Karton, D. Shabat, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5434–5435.
- [194] J. Iskra, S. Stavber, M. Zupan, *Synthesis* **2004**, *2004*, 1869–1873.
- [195] K. S. K. Reddy, N. Narendra, C. N. Rohitha, S. J. Kulkarni, *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 3894–3902.
- [196] P. Plastina, A. Fazio, M. Attya, G. Sindona, B. Gabriele, *Nat. Prod. Res.* **2012**, *26*, 1799–1805.
- [197] N. Huwyler, K. Radkowski, S. M. Rummelt, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2017**.

7. ANHANG

NMR-DATEN (KERAMAMID L)

Tabelle 7.1. Vergleich der ^1H -NMR-Spektren von **2a**, **2b** und **2c** mit den für **2** beschriebenen Daten (500 MHz, DMSO-d₆, δ in ppm). [a] Die Signale von Phe¹-NH und Phe²-NH wurden für **2** vertauscht beschrieben; [b] Die Signale von Leu¹- α und Leu²- α wurden für **2** vertauscht beschrieben; [c] Das Signal von Leu¹-NH wurde für den Vergleich der Spektren nicht betrachtet.



	2 [2]	2a (all L)	$\Delta\delta$ (2 – 2a)	2b (D-Leu)	$\Delta\delta$ (2 – 2b)	2c (D-Lys)	$\Delta\delta$ (2 – 2c)
Phe ¹ NH ^[a]	8.79	8.80	-0.01	7.79	1.00	8.81	-0.02
Phe ¹ α	4.51	4.52	-0.01	4.55	-0.04	4.52	-0.01
Phe ¹ β 1	3.22	3.31	-0.09	3.16	0.06	3.37	-0.15
Phe ¹ β 2	2.73	2.80	-0.07	2.85	-0.12	2.73	0
Phe ¹ ω	7.05	7.08	-0.03	7.15	-0.1	7.06	-0.01
Phe ¹ <i>m</i>	7.30 – 7.15	7.30 – 7.15	0	7.26	0	7.21	0
Phe ¹ <i>p</i>	7.30 – 7.15	7.30 – 7.15	0	7.15	0	7.17	0
MeCTrp NCH ₃	1.90	1.92	-0.02	2.33	-0.43	1.90	0
MeCTrp α	4.73	4.72	0.01	4.75	-0.02	4.74	-0.01
MeCTrp β 1	3.12	3.15	-0.03	3.25	-0.13	3.13	-0.01
MeCTrp β 2	2.81	2.80	0.01	2.8	0.01	2.82	-0.01
Indol 1	11.02	11.05	-0.03	11.09	-0.07	11.06	-0.04
Indol 2	6.99	7.00	-0.01	7.08	-0.09	7.00	-0.01
Indol 4	7.57	7.58	-0.01	7.52	0.05	7.58	-0.01
Indol 5	6.98	6.98	0	6.99	-0.01	6.99	-0.01
Indol 7	7.35	7.36	-0.01	7.36	-0.01	7.36	-0.01

Leu ² NH	8.50	8.55	-0.05	8.4	0.10	8.52	-0.02
Leu ² $\alpha^{[b]}$	4.24	4.24	0	4.17	0.07	4.24	0
Leu ² $\beta 1$	0.92	0.96	-0.04	1.12	-0.20	0.92	0
Leu ² $\beta 2$	-0.61	-0.65	0.04	-0.41	-0.20	-0.62	0.01
Leu ² γ	1.25	1.37	-0.12	1.11	0.14	1.40	-0.15
Leu ² $\delta\text{-CH}_3$	0.36	0.36	0	0.39	-0.03	0.36	0
Leu ² $\delta\text{-CH}_3$	0.20	0.19	0.01	0.06	0.14	0.20	0
Leu ¹ NH ^[c]	8.50	8.08	0.42	7.58	0.92	6.94	1.58
Leu ¹ $\alpha^{[b]}$	4.04	4.18	-0.14	4.15	-0.11	4.04	0
Leu ¹ β	1.54	1.47	0.07	1.48	0.06	1.48	0.06
Leu ¹ γ	1.73	1.73	0	1.48	0.25	1.69	0.04
Leu ¹ $\delta\text{-CH}_3$	0.89	0.91	-0.02	0.76	0.13	0.92	-0.03
Leu ¹ $\delta\text{-CH}_3$	0.85	0.86	-0.01	0.85	0	0.83	0.02
Lys α -NH	6.40	6.30	0.1	6.45	-0.05	6.43	-0.03
Lys α	3.88	4.08	-0.2	4.05	-0.17	3.87	0.01
Lys β	1.40	1.3, 1.57	0.1	1.63, 1.50	0.15	1.48	-0.08
Lys γ	1.53	1.11	0.42	1.37, 1.44	0.13	1.41	0.12
Lys δ	1.40	1.38	0.02	1.28	0.12	1.41	-0.01
Lys $\epsilon 1$	3.58	3.56	0.02	3.22	0.36	3.60	-0.02
Lys $\epsilon 2$	2.84	2.79	0.05	2.89	-0.05	2.85	-0.01
Lys ϵ -NH	7.38	7.32	0.06	7.69	-0.31	7.43	-0.05
Phe ² NH ^[a]	6.19	6.21	-0.02	6.25	-0.06	6.22	-0.03
Phe ² α	4.19	4.15	0.04	4.25	-0.06	4.28	-0.09
Phe ² β	2.97	2.95	0.02	2.95	0.02	2.98	-0.01
Phe ² β	2.88	2.79	0.09	2.85	0.03	2.88	0
Phe ² <i>o</i>	7.30 – 7.15	7.30 – 7.15	0	7.20	0	7.18	0
Phe ² <i>m</i>	7.30 – 7.15	7.30 – 7.15	0	7.20	0	7.27	0
Phe ² <i>p</i>	7.30 – 7.15	7.30 – 7.15	0	7.15	0	7.21	0

Tabelle 7.2. Vergleich der ¹³C-NMR-Spektren von **2a**, **2b** und **2c** mit den für **2** beschriebenen Daten (126 MHz, DMSO-d₆, δ in ppm).

	2	2a (all L)	$\Delta\delta$ (2 – 2a)	2b (D-Leu)	$\Delta\delta$ (2 – 2b)	2c (D-Lys)	$\Delta\delta$ (2 – 2c)
Phe ¹ CO	170.8	170.8	0	170.4	0.4	170.7	0.1
Phe ¹ α	54.7	54.6	0.1	54.4	0.3	54.6	0.1
Phe ¹ β	38.0	37.8	0.2	37.7	0.3	37.8	0.2
Phe ¹ <i>i</i>	138.2	138.2	0	137.7	0.5	138.4	-0.2
Phe ¹ <i>o</i>	128.8	128.9	-0.1	129.0	-0.2	128.9	-0.1

ANHANG

Phe ¹ <i>m</i>	128.3	128.3	0	128.2	0.1	128.3	0
Phe ¹ <i>p</i>	126.8	126	0.8	126.1	0.7	126	0.8
MeCTrp CO	170.3	169.4	0.9	168.9	1.4	169.6	0.7
N-CH ₃	27.5	27.6	-0.1	28.8	-1.3	27.5	0
MeCTrp α	61.5	60.8	0.7	61	0.5	60.6	0.9
MeCTrp β	22.4	22.2	0.2	23.2	-0.8	22.2	0.2
Indol 2	123.5	125.1	-1.6	125.2	-1.7	125.1	-1.6
Indol 3	114.5	110	4.5	109.9	4.6	110	4.5
Indol 4	122.3	119.8	2.5	119.4	2.9	119.8	2.5
Indol 5	120.3	118.8	1.5	119	1.3	118.8	1.5
Indol 6	128.3	126.1	2.2	126	2.3	125.8	2.5
Indol 7	113.2	111	2.2	111.1	2.1	111	2.2
Indol 7a	137.4	136.3	1.1	136.4	1	136.3	1.1
Indol 3a	125.3	125.8	-0.5	125.6	-0.3	126.1	-0.8
Leu ² CO	172.3	172.3	0	172.1	0.2	172.3	0
Leu ² α	47.0	47.0	0	45.9	1.1	47.0	0
Leu ² β	37.6	37.1	0.5	38.8	-1.2	37.2	0.4
Leu ² γ	22.2	23.1	-0.9	23.2	-1	23.1	-0.9
Leu ² δ -CH ₃	22.6	22.5	0.1	22.7	-0.1	22.5	0.1
Leu ² δ -CH ₃	19.9	19.6	0.3	19.5	0.4	19.6	0.3
Leu ¹ CO	173.1	172.3	0.8	171.6	1.5	173.1	0
Leu ¹ α	50.8	50.6	0.2	51.1	-0.3	50.9	-0.1
Leu ¹ β	39.9	40.1	-0.2	40.4	-0.5	39.7	0.2
Leu ¹ γ	22.9	23.8	-0.9	23	-0.1	23.8	-0.9
Leu ¹ δ -CH ₃	22.8	23	-0.2	23	-0.2	22.9	-0.1
Leu ¹ δ -CH ₃	21.8	21.6	0.2	21.6	0.2	21.9	-0.1
Lys CO	172.0	171.8	0.2	172.2	-0.2	172.1	-0.1
Lys α	54.5	52	2.5	52.8	1.7	54.5	0
Lys β	32	34.5	-2.5	31.4	0.6	32.1	-0.1
Lys γ	20.2	21.2	-1	21.3	-1.1	20.3	-0.1
Lys δ	29	28.2	0.8	27	2	28.4	0.6
Lys ϵ	38.4	38.5	-0.1	38	0.4	38.3	0.1
CO (Harnstoff)	156.8	156.5	0.3	156.8	0	156.9	-0.1
Phe ² COOH	173.5	173.8	-0.3	173.6	-0.1	173.7	-0.2
Phe ² α	53.5	54.6	-1.1	54.2	-0.7	54	-0.5
Phe ² β	37.3	37.9	-0.6	37.6	-0.3	37.7	-0.4
Phe ² <i>i</i>	137.3	138.4	-1.1	137.7	-0.4	137.5	-0.2

Phe ² <i>o</i>	129.2	129.4	-0.2	129.3	-0.1	129.3	-0.1
Phe ² <i>m</i>	128.1	127.9	0.2	127.9	0.2	128.1	0
Phe ² <i>p</i>	126.5	127.9	-1.4	126.2	0.3	126.3	0.2

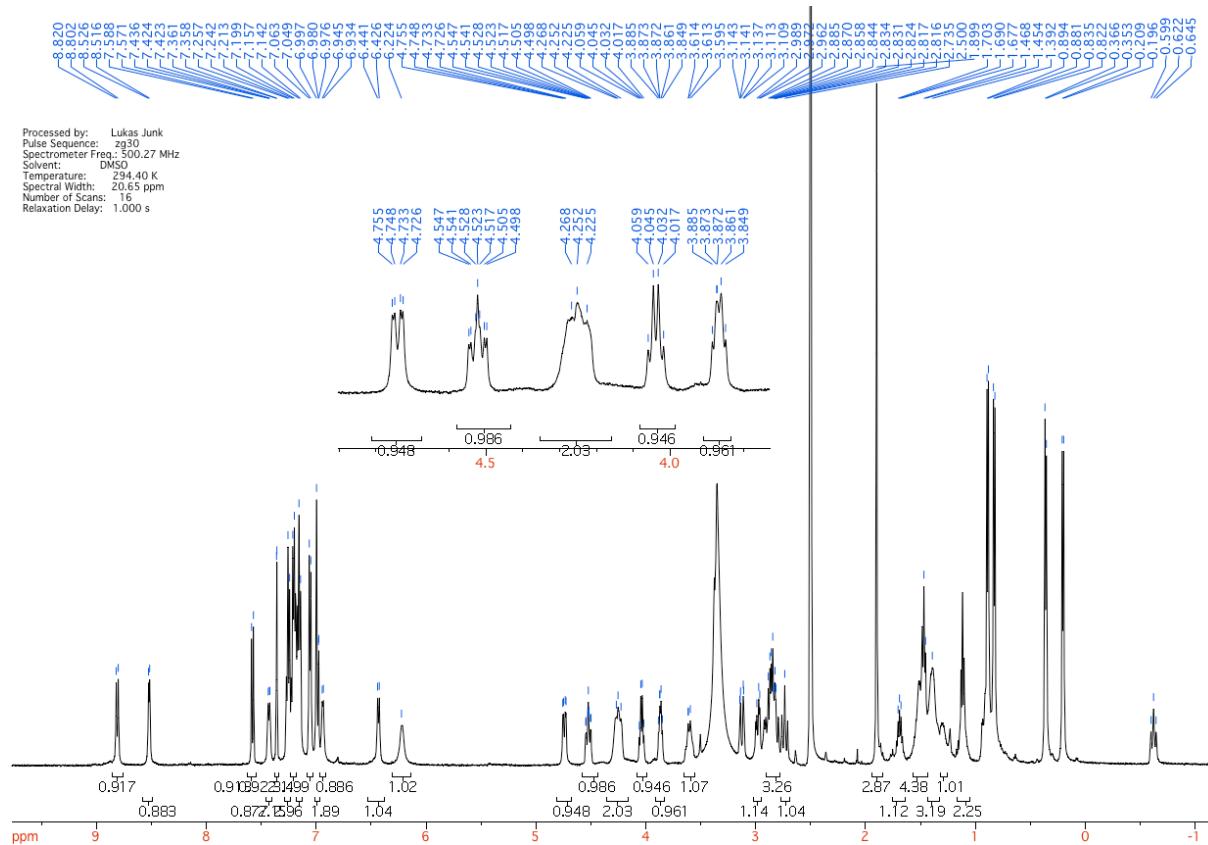
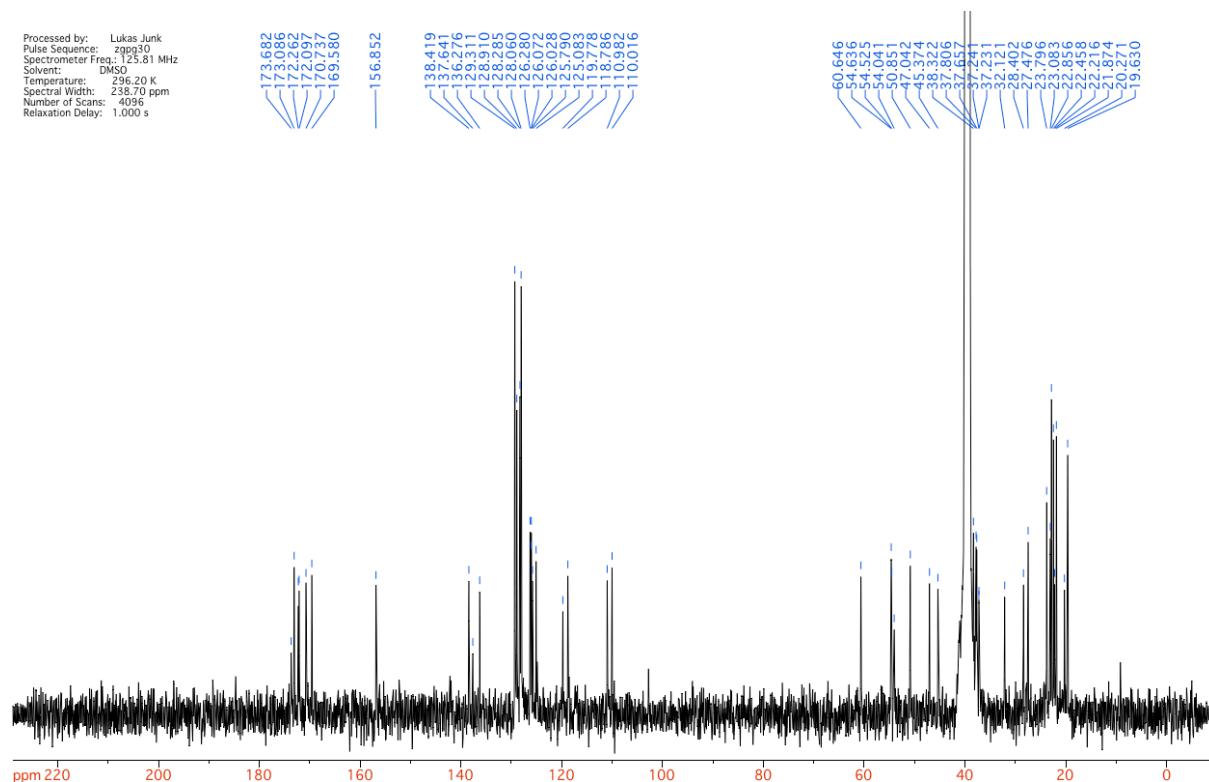
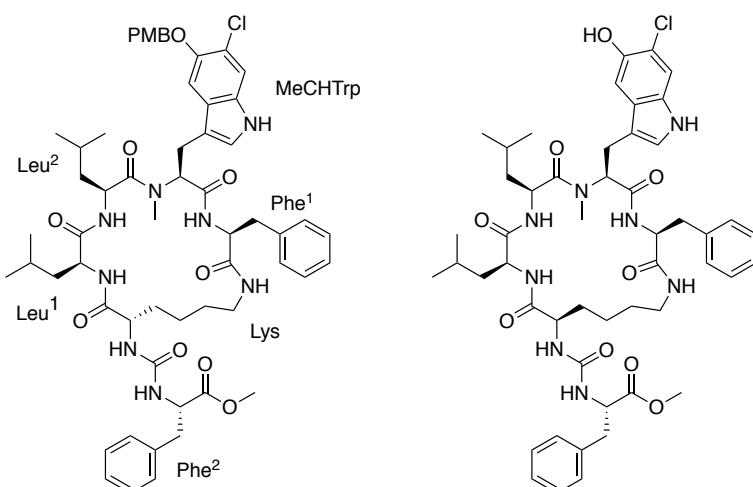


Abb. 7.1. ¹H-NMR-Spektrum von 2c (500 MHz, DMSO-d₆).



N M R - D A T E N (K E R A M A M I D A)

Tabelle 7.3. Vergleich der ^1H -NMR-Spektren von **44** und **1c** mit den für **1** beschriebenen Daten (500 MHz, DMSO-d_6 , δ in ppm).



44

1c

	1^[1]	44 (all L, PMB)	$\Delta\delta$ (1 - 44)	1c (D-Lys)	$\Delta\delta$ (1 - 1c)
Phe ¹ NH	8.69	8.82	-0.13	8.75	-0.06
Phe ¹ α	4.52	4.55	-0.03	4.51	0.01
Phe ¹ β 1	2.73	2.83	-0.1	2.73	0

Phe ¹ β2	3.36	3.31	0.05	3.36	0
Phe ¹ o	7.08	7.08	0	7.07	0.01
Phe ¹ m	7.15 – 7.30	7.24	0	7.22	0
Phe ¹ p	7.15 – 7.30	7.2	0	7.17	0
N-CH ₃	1.94	1.94	0	1.89	0.05
MeCHTrp α	4.69	4.73	-0.04	4.7	-0.01
MeCHTrp β1	2.76	2.84	-0.08	2.75	0.01
MeCHTrp β2	3.07	3.14	-0.07	3.03	0.04
Indol 1	10.65	10.87	-0.22	10.7	-0.05
Indol 2	6.89	6.99	-0.1	6.88	0.01
Indol 4	6.99	7.41	-0.42	6.98	0.01
Indol 7	7.28	7.38	-0.1	7.27	0.01
Indol 5-OH	9.13	-		9.14	-0.01
Leu ² NH	8.49	8.64	-0.15	8.52	-0.03
Leu ² α	4.25	4.27	-0.02	4.22	0.03
Leu ² β1	-0.45	-0.6	0.15	-0.51	0.06
Leu ² β2	0.97	0.97	0	0.95	0.02
Leu ² γ	1.4	1.47	-0.07	1.39	0.01
Leu ² δ-CH ₃	0.44	0.38	0.06	0.43	0.01
Leu ² δ-CH ₃	0.27	0.24	0.03	0.25	0.02
Leu ¹ NH	6.89	8.12	-1.23	6.92	-0.03
Leu ¹ α	4.07	4.2	-0.13	4.04	0.03
Leu ¹ β	1.51	1.52	-0.01	1.48	0.03
Leu ¹ γ	1.71	1.73	-0.02	1.70	0.01
Leu ¹ δ-CH ₃	0.89	0.91	-0.02	0.89	0
Leu ¹ δ-CH ₃	0.84	0.86	-0.02	0.83	0.01
Lys α-NH	6.39	6.32	0.07	6.39	0
Lys α	3.88	4.08	-0.2	3.86	0.02
Lys β	1.4	1.31	0.09	1.47	-0.07
Lys γ	1.51	1.35	0.16	1.30	0.21
Lys δ	1.4	1.44	-0.04	1.41	-0.01
Lys ε1	2.85	2.84	0.01	2.83	0.02
Lys ε2	3.6	3.53	0.07	3.59	0.01
Lys ε-NH	7.4	7.27	0.13	7.48	-0.08
Phe ² NH	6.22	6.22	0	6.25	-0.03
Phe ² α	4.36	4.16	0.2	4.33	0.03
Phe ² β1	2.87	2.81	0.06	2.86	0.01

Phe ² β2	3	2.95	0.05	2.98	0.02
Phe ² o	7.15 – 7.30	7.17	0.05	7.16	0
Phe ² m	7.15 – 7.30	7.21	0	7.28	0
Phe ² p	7.15 – 7.30	7.2	0	7.2	0
COOH	12.7	nicht beobachtet	/	12.66	0.04

Tabelle 7.4. Vergleich der ¹³C-NMR-Spektren von **44** und **1c** mit den für **1** beschriebenen Daten (126 MHz, DMSO-d₆, δ in ppm).

	1^[1]	44 (all L, PMB)	Δδ (1 – 44)	1c (D-Lys)	Δδ (1 – 1c)
Phe ¹ CO	170.8	170.8	0	170.8	0
Phe ¹ α	54.7	54.7	0	54.5	0.2
Phe ¹ β	37.8	37.9	-0.1	37.8	0
Phe ¹ i	138.2	138.3	-0.1	138.4	-0.2
Phe ¹ o	128.8	128.9	-0.1	128.9	-0.1
Phe ¹ m	128.2	128.3	-0.1	128.3	-0.1
Phe ¹ p	126	126.1	-0.1	126.1	-0.1
MeCHTrp CO	169.5	169.4	0.1	169.6	-0.1
N-CH ₃	27.5	27.6	-0.1	27.5	0
MeCHTrp α	60.9	60.8	0.1	60.9	0
MeCHTrp β	22.2	22.4	-0.2	22.2	0
Indol 2	125	125.3	-0.3	125.1	-0.1
Indol 3	108.9	109.8	-0.9	108.9	0
Indol 4	103.7	103.6	0.1	103.8	-0.1
Indol 5	145.8	147.5	-1.7	145.9	-0.1
Indol 6	115.9	117	-1.1	115.9	0
Indol 7	111.7	112.2	-0.5	111.8	-0.1
Indol 7a	130.3	126.3	4	130.3	0
Indol 3a	126.7	130.8	-4.1	126.8	-0.1
Leu ² CO	172.2	171.8	0.4	172	0.2
Leu ² α	47.1	46.9	0.2	47.1	0
Leu ² β	37.3	37.1	0.2	37.3	0
Leu ² γ	23.2	23	0.2	23.3	-0.1
Leu ² δ-CH ₃	22.4	22.6	-0.2	22.6	-0.2
Leu ² δ-CH ₃	19.7	19.3	0.4	19.8	-0.1
Leu ¹ CO	173.2	173.5	-0.3	173.6	-0.4
Leu ¹ α	50.8	50.6	0.2	50.8	0
Leu ¹ β	39.5	39.8	-0.3	40	-0.5

Leu ¹ γ	23.8	23.8	0	23.8	0
Leu ¹ δ -CH ₃	22.8	23	-0.2	22.9	-0.1
Leu ¹ δ -CH ₃	21.7	21.8	-0.1	21.8	-0.1
Lys CO	172	171.6	0.4	172.3	-0.3
Lys α	54.5	51.9	2.6	54.7	-0.2
Lys β	31.8	34.4	-2.6	32	-0.2
Lys γ	20.2	21.2	-1	20.3	-0.1
Lys δ	28.2	28.1	0.1	28.3	-0.1
Lys ϵ	38.2	38.5	-0.3	38.3	-0.1
CO (Harnstoff)	156.8	156.6	0.2	156.9	-0.1
Phe ² COOH	173.5	172.2	1.3	173.2	0.3
Phe ² α	53.7	54.6	-0.9	53.8	-0.1
Phe ² β	37.6	38	-0.4	37.6	0
Phe ² i	137.3	138.3	-1	137.4	-0.1
Phe ² o	129.1	129.3	-0.2	129.2	-0.1
Phe ² m	128.1	127.9	0.2	128.2	-0.1

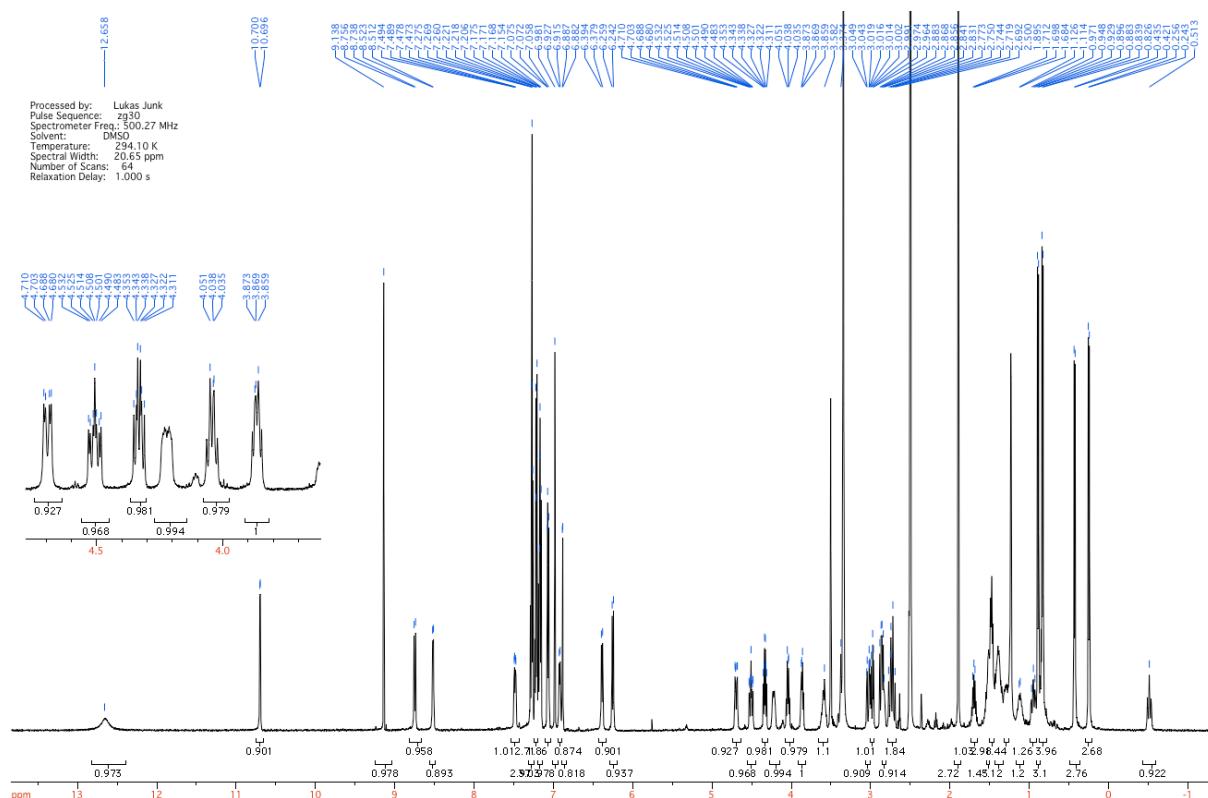


Abb. 7.3. ¹H-NMR-Spektrum von **1c** (500 MHz, DMSO-d₆).

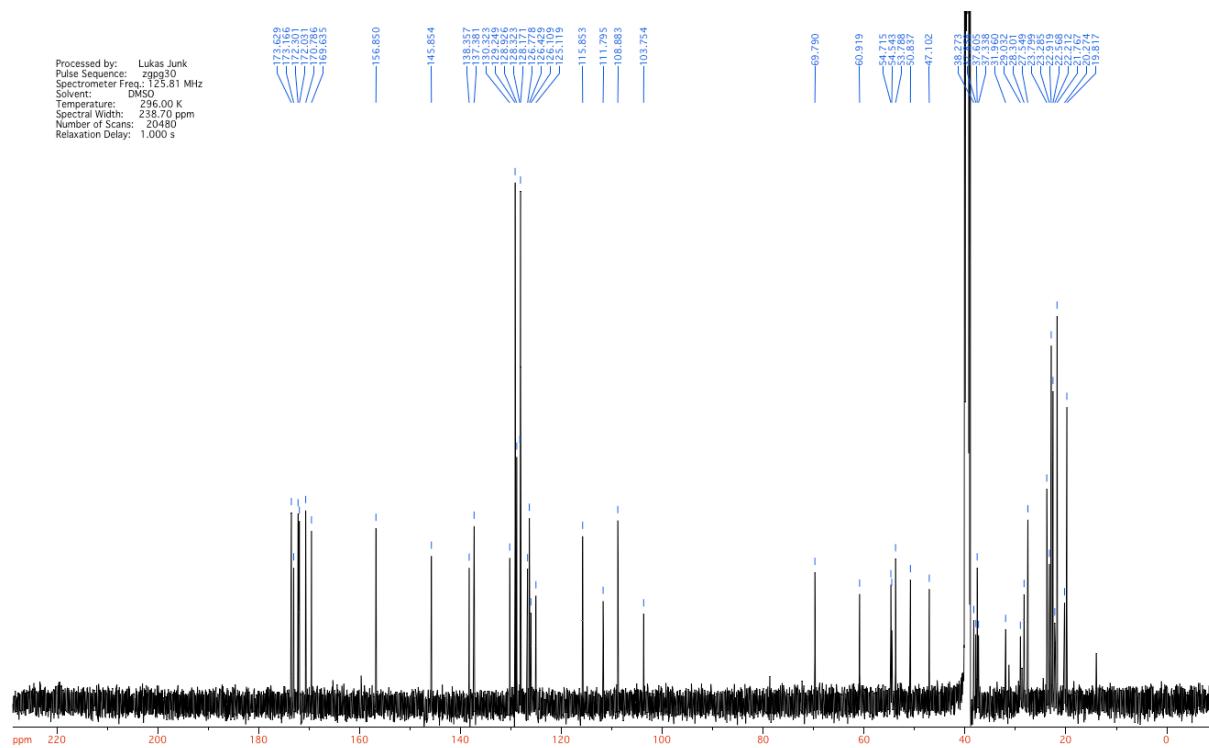
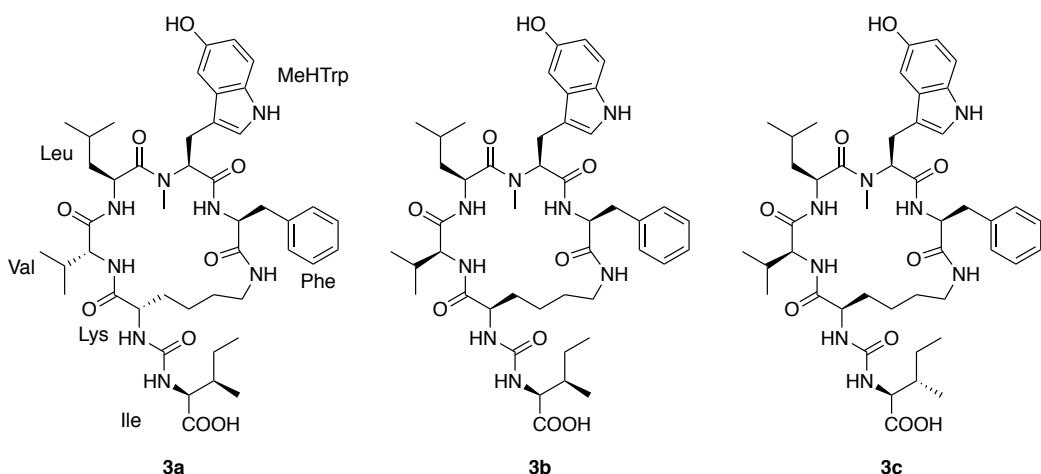


Abb. 7.4. ^{13}C -NMR-Spektrum von **1c** (500 MHz, DMSO-d₆).

NMR-DATEN (MOZAMID A)

Tabelle 7.5. Vergleich der ^1H -NMR-Spektren von **3a**, **3b** und **3c** mit den für **3** beschriebenen Daten (500 MHz, DMSO-d₆, δ in ppm).



	3^[3]	3a	$\Delta\delta$ (3 – 3a)	3b (L-allo-Ile)	$\Delta\delta$ (3 – 3b)	3c (L-Ile)	$\Delta\delta$ (3 – 3c)
MeHTrp α	4.64	4.52	0.12	4.52	0.12	4.68	-0.04
MeHTrp $\beta 1$	2.72	2.65	0.07	2.72	0	2.73	-0.01

MeHTrp β 2	3.04	3.23	-0.19	3.07	-0.03	3.08	-0.04
Indol 1	10.6	10.58	0.02	10.55	0.05	10.55	0.05
Indol 2	6.81	6.91	-0.1	6.81	0	6.81	0
Indol 4	6.84	6.79	0.05	6.84	0	6.84	0
Indol 6	6.58	6.57	0.01	6.58	0	6.58	0
Indol 7	7.1	7.1	0	7.09	0.01	7.09	0.01
Indol OH	8.5	8.59	-0.09	8.52	-0.02	8.53	-0.03
N-CH ₃	1.85	2.37	-0.52	1.89	-0.04	1.9	-0.05
Leu α	4.24	4.35	-0.11	4.22	0.02	4.22	0.02
Leu β	-0.46	-0.47	0.01	-0.49	0.03	-0.49	0.03
Leu β 2	0.9	1.01	-0.11	0.89	0.01	0.9	0
Leu γ	1.39	1.15	0.24	1.4	-0.01	1.41	-0.02
Leu 81	0.22	0.09	0.13	0.24	-0.02	0.24	-0.02
Leu 82	0.36	0.31	0.05	0.37	-0.01	0.37	-0.01
Leu NH	8.42	8.31	0.11	8.43	-0.01	8.43	-0.01
Val α	3.8	4.24	-0.44	3.78	0.02	3.78	0.02
Val β	1.86	2.15	-0.29	1.91	-0.05	1.91	-0.05
Val γ 1	0.85	0.61	0.24	0.87	-0.02	0.87	-0.02
Val γ 2	0.94	0.72	0.22	0.94	0	0.94	0
Val NH	6.73	7.03	-0.3	6.74	-0.01	6.8	-0.07
Lys α	3.84	4.03	-0.19	3.86	-0.02	3.86	-0.02
Lys β	1.58	1.65	-0.07	1.56	0.02	1.56	0.02
Lys γ	1.1	1.3	-0.2	1.12	-0.02	1.11	-0.01
Lys δ	1.4	1.47	-0.07	1.4	0	1.42	-0.02
Lys ϵ 1	2.85	2.91	-0.06	2.87	-0.02	2.87	-0.02
Lys ϵ 2	3.59	3.27	0.32	3.6	-0.01	3.6	-0.01
Lys α -NH	6.44	6.61	-0.17	6.51	-0.07	6.51	-0.07
Lys ϵ -NH	7.44	7.44	0	7.46	-0.02	7.45	-0.01
Phe α	4.58	4.6	-0.02	4.58	0	4.57	0.01
Phe β 1	2.71	2.86	-0.15	2.74	-0.03	2.76	-0.05
Phe β 2	3.37	3.16	0.21	3.42	-0.05	3.41	-0.04
Phe ω	7.08	7.16	-0.08	7.08	0	7.08	0
Phe m	7.21	7.28	-0.07	7.23	-0.02	7.23	-0.02
Phe p	7.17	7.2	-0.03	7.17	0	7.17	0
Phe NH	8.79	7.84	0.95	8.81	-0.02	8.81	-0.02
Ile α	4.02	4.11	-0.09	4.15	-0.13	3.97	0.05
Ile β	1.72	1.78	-0.06	1.8	-0.08	1.71	0.01

Ile γ -CH ₃	1.12	0.75	0.37	0.76	0.36	1.13	-0.01
Ile γ -CH ₂ -1	1.34	1.25	0.09	1.12	0.22	1.36	-0.02
Ile γ -CH ₂ -2	0.83	1.08	-0.25	1.27	-0.44	0.82	0.01
Ile δ -CH ₃	0.82	0.81	0.01	0.84	-0.02	0.81	0.01
Ile NH	6.3	6.2	0.1	6.24	0.06	6.29	0.01

Tabelle 7.6. Vergleich der ¹³C-NMR-Spektren von **3a**, **3b** und **3c** mit den für **3** beschriebenen Daten (126 MHz, DMSO-d₆, δ in ppm).

	3^[3]	3a	$\Delta\delta$ (3 – 3a)	3b (L-allo-Ile)	$\Delta\delta$ (3 – 3b)	2c (L-Ile)	$\Delta\delta$ (3 – 3c)
MeHTrp CO	169.9	169	0.9	169.9	0	169.9	0
MeHTrp α	60.7	61.4	-0.7	60.7	0	60.8	-0.1
MeHTrp β	22.3	23.6	-1.3	22.3	0	22.3	0
Indol 2	124.2	124.2	0	124.2	0	124.2	0
Indol 3	108.6	108.5	0.1	108.6	0	108.6	0
Indol 4	102.2	101.6	0.6	102.2	0	102.2	0
Indol 5	150.3	150.7	-0.4	150.4	-0.1	150.4	-0.1
Indol 6	111.3	111.5	-0.2	111.3	0	111.3	0
Indol 7	111.6	111.9	-0.3	111.6	0	111.6	0
Indol 3a	127.9	127.6	0.3	127.9	0	127.9	0
Indol 7a	130.4	130.6	-0.2	130.4	0	130.5	-0.1
N-CH ₃	27.6	29	-1.4	27.6	0	27.6	0
Leu CO	172.2	172.6	-0.4	172.3	-0.1	172.2	0
Leu α	47.3	45.5	1.8	47.2	0.1	47.3	0
Leu β	37	39.1	-2.1	37.1	-0.1	37.1	-0.1
Leu γ	23.1	23	0.1	23.1	0	23.1	0
Leu δ 1	19.5	19	0.5	19.5	0	19.5	0
Leu δ 2	22.3	22.7	-0.4	22.6	-0.3	22.6	-0.3
Val CO	172.3	170.4	1.9	172.3	0	172.3	0
Val α	56.7	56.1	0.6	57.8	-1.1	57.8	-1.1
Val β	29.9	30.8	-0.9	30	-0.1	30	-0.1
Val γ 1	18.8	16	2.8	18.9	-0.1	18.9	-0.1
Val γ 2	18.9	19	-0.1	19	-0.1	19	-0.1
Lys CO	172	172.4	-0.4	172.1	-0.1	172	0
Lys α	56.7	53.3	3.4	54.4	2.3	54.5	2.2
Lys β	31.5	30.8	0.7	31.6	-0.1	31.6	-0.1

Lys γ	20.2	21.4	-1.2	20.2	0	20.2	0
Lys δ	28.3	27.7	0.6	28.4	-0.1	28.4	-0.1
Lys ϵ	39	38.6	0.4	38.4	0.6	38.4	0.6
Phe CO	170.1	170.3	-0.2	170.8	-0.7	170.8	-0.7
Phe α	54.4	54.4	0	54.5	-0.1	54.5	-0.1
Phe β	39	37.6	1.4	37.7	1.3	37.7	1.3
Phe i	138.4	137.7	0.7	138.4	0	138.4	0
Phe o	128.8	129.1	-0.3	128.9	-0.1	128.9	-0.1
Phe m	128.3	128.2	0.1	128.3	0	128.3	0
Phe p	126.1	126.3	-0.2	126.1	0	126.1	0
CO (Harnstoff)	157.3	157.4	-0.1	157.6	-0.3	157.3	0
Ile COOH	173.8	174.8	-1	174.5	-0.7	173.9	-0.1
Ile α	57.7	55.3	2.4	55.2	2.5	57.1	0.6
Ile β	37.7	37.1	0.6	36.7	1	36.9	0.8
Ile γ -CH ₂	24.6	25.9	-1.3	26	-1.4	24.6	0
Ile δ -CH ₃	11.5	11.8	-0.3	11.7	-0.2	11.5	0
Ile γ -CH ₃	15.7	14.7	1	14.8	0.9	15.8	-0.1

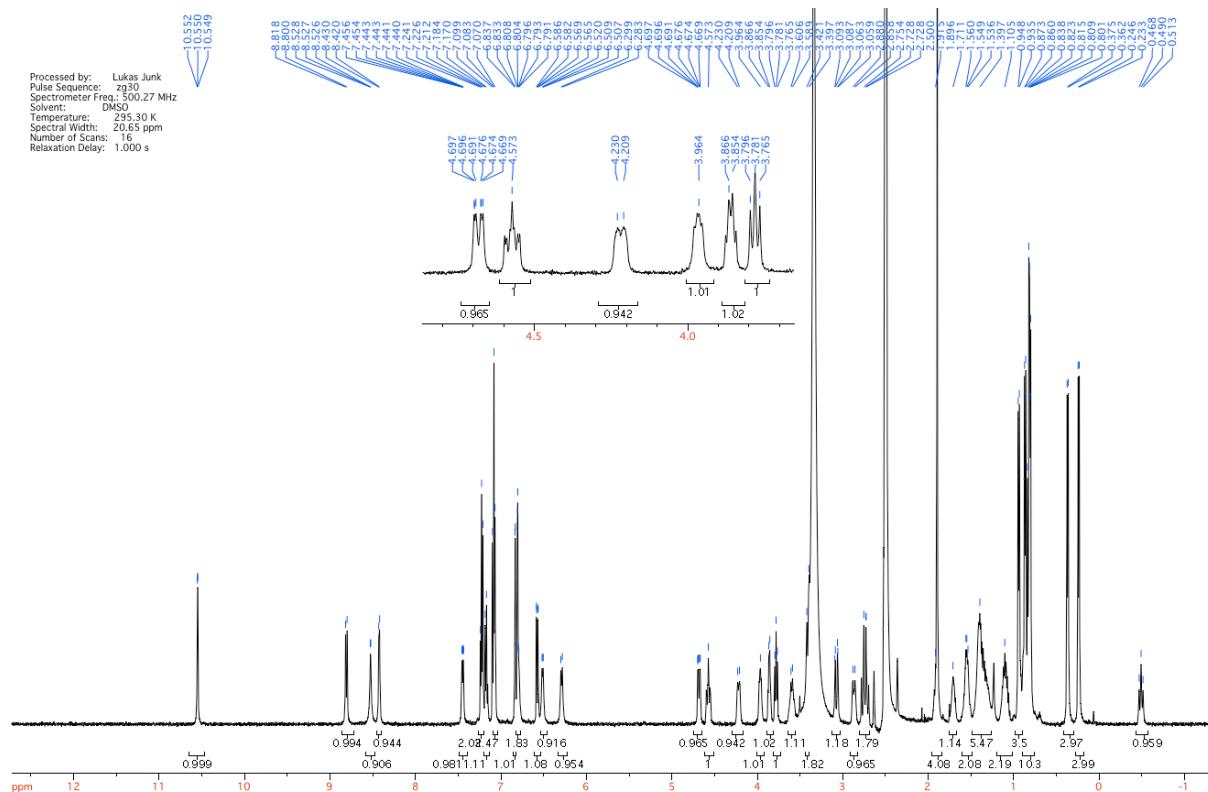


Abb. 7.5. ^1H -NMR-Spektrum von **3c** (500 MHz, DMSO-d_6).

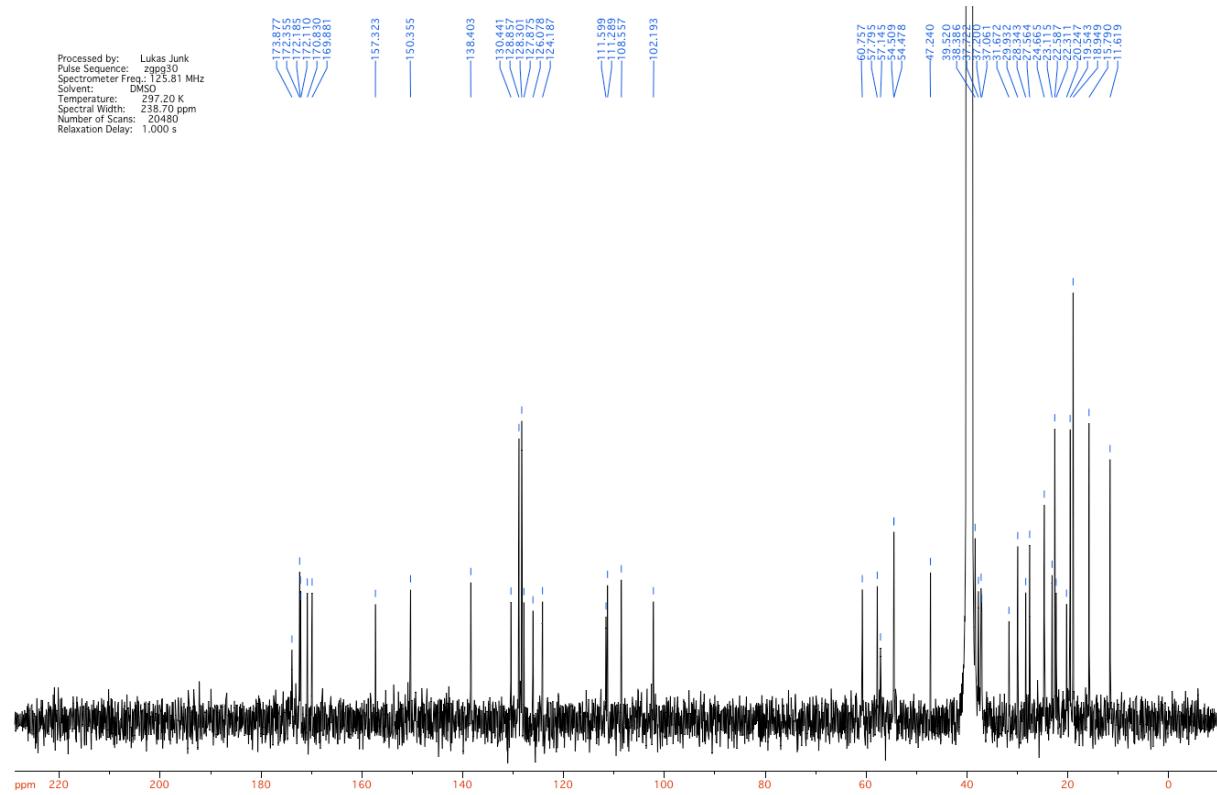


Abb. 7.6. ^{13}C -NMR-Spektrum von **3c** (126 MHz, DMSO- d_6).

DANKSAGUNG

In erster Linie möchte ich meinem Doktorvater Uli Kazmaier herzlich für die interessante Themenstellung, die vielen kreativen Vorschläge, aber auch für den großen Freiraum beim Bearbeiten des Projekts und der Umsetzung eigener Ideen danken. Vielen Dank außerdem für die kulinarische Versorgung auf diversen Grill- und Weihnachtsfeiern!

Allen aktuellen und ehemaligen Arbeitskreismitgliedern möchte ich für das angenehme Arbeitsklima sowie zahlreiche fachliche und weniger fachliche Diskussionen danken. Insbesondere danke ich Phil und Tanja für die amüsante und dennoch produktive Atmosphäre in E.01.

Ich danke allen Bachelor- und Vertieferstudenten die ich im Laufe meiner Promotion betreuen durfte. Außerdem danke ich allen OCF-Betreuern und Studenten für die vielen Stunden im Labor und außerhalb davon. Durch die Lehraufgaben durfte ich selbst eine Menge dazulernen.

Alex H. und Alex K. möchte ich für das zügige und gewissenhafte Korrekturlesen dieser Arbeit danken!

Rudi Thomes, Fabian Panter und Chantal Bader danke ich für das Messen der hochaufgelösten Massenspektren. Rudi danke ich außerdem für die technische Hilfe an allen möglichen Geräten. Fabian kommt mein großer Dank für die Aufreinigung von Mozamid A zuteil!

Jennifer Hermann danke ich für die biologische Testung der Verbindungen.

Joachim Kriesamer danke ich für die kreativen handwerklichen Hilfestellungen in der Werkstatt (sei es an Geräten aus der Arbeitsgruppe oder doch nur an meinem Fahrrad).

Josef Zapp möchte ich für diverse NMR-bezogene Hilfestellungen und Diskussionen sowie für das Ausleihen eines Shigemi-Röhrchens und das Messen der wunderbaren Spektren danken.

Ein riesen Dankeschön geht an meine Freunde, insbesondere Max, Jenni, Kevin, Tim und Manu, die mich durch diese Phase meines Lebens und hoffentlich noch lange darüber hinaus begleiten.

Ein weiterer riesiger Dank geht an meine Eltern und meine Geschwister, die stets für Entschleunigung gesorgt haben und mir dieses Studium überhaupt ermöglicht haben.

Abschließend gilt mein größter Dank Simone. Nicht nur für die gestalterische Hilfe bei dieser Arbeit sondern auch dafür, dass du mich immer erdest, mich seelisch stets aufbaust, unterstützt und berätst, vor allem in der Schlussphase dieser Arbeit, aber hoffentlich noch lange darüber hinaus.