

Untersuchungen zur Synthese von Bottromycin B₂

Dissertation

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

vorgelegt von

Diplom-Chemikerin Stefanie Ackermann

Saarbrücken
2008

Die vorliegende Arbeit wurde von September 2004 bis März 2008 unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. U. Kazmaier an der Naturwissenschaftlich-Technischen Fakultät III der Universität des Saarlandes angefertigt.

Tag des Kolloquiums: 18.04.2008

Dekan: Prof. Dr. U. Müller

Berichterstatter: Prof. Dr. U. Kazmaier
Prof. Dr. T. Eicher

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
1 Einleitung und Themenstellung	1
2 Kenntnisstand	4
2.1. Bottromycin	4
2.1.1. Strukturaufklärung	4
2.1.2. Wirkung	7
2.1.2.1. Antibiotika allgemein	7
2.1.2.2. Bottromycin	9
2.2. Ugi-Reaktion	10
2.2.1. Einleitung	10
2.2.2. Die Ugi-Reaktion in der Wirkstoffforschung	11
2.2.3. Schwefel Varianten der Ugi-Reaktion	14
2.2.4. Die Ugi-Reaktion in der Naturstoffsynthese	18
2.3. Methylphenylalanin	22
2.4. β-(2-Thiazolyl)-β-alanin	27
3 Theoretischer Teil	29
3.1. Retrosynthetische Betrachtung	29
3.2. Aminosäuren in der Seitenkette	31
3.2.1. β -(2-Thiazolyl)- β -alanin	31
3.2.2. β -Methylphenylalanin	32
3.2.2.1. Esterenolat-Claisen-Umlagerung	32
3.2.2.2. Knoevenagel Kondensation	34
3.3. Cyclisierungsstrategien	35
3.3.1. Cyclisierung des Thiopeptids	35
3.3.2. Amidinsynthese	36
3.3.3. Ringschließende Amidinsynthese	38
3.3.3.1. <i>tert</i> -Leucin-Cyclus	38
3.3.3.2. Peptidisocyanid	40
3.3.3.3. Phenylalanincyclus	41
3.3.3.4. Bottromycincyclus	43
3.3.3.5. Untersuchungen zur Strukturaufklärung	46
3.3.3.6. <i>N</i> -Methyl-Bottromycin	48

4 Experimenteller Teil	51
4.1. Allgemeine Angaben	51
4.2. Allgemeine Arbeitsvorschriften	53
4.3 Synthese der Verbindungen	55
5 Zusammenfassung	117
6 Literaturverzeichnis	122
7 Anhang	125
7.1. Röntgenstrukturdaten	125
7.2. Publikationsliste	135

Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
abs.	absolut
aq.	wässrig
Äq	Äquivalent(e)
β -MePhe	β -Methylphenylalanin
Boc	<i>tert.</i> -Butyloxycarbonyl
β -THA	β -Thiazolyl- β -alanin
DC	Dünschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DME	Dimethoxyethan
DMF	Dimethylformamid
ds	Diastereoselektivität
Ds	Diastereomer
d. Th.	der Theorie
EE	Essigsäureethylester
ee	Enantiomerenüberschuss
HE	Hexan
IR	Infrarot
LDA	Lithiumdi <i>is</i> opropylamid
M	Molar
MCR	Mehrkomponentenreaktion
mRNA	messenger RNA
MTPI	Methyltriphenylphosphoniumiodid
<i>n</i> BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
NMR	Kernspinresonanz

NP	Nebenprodukt
ORD	optische Rotationsdispersion
rac.	racemisch
R _F -Wert	Retentionsfaktor
RNA	Ribonucleinsäure
rRNA	ribosomaleRNA
RT	Raumtemperatur
Sdp.	Siedepunkt
Smp.	Schmelzpunkt
TBTU	<i>O</i> -(Benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-tetrafluoroborat
TFA	Trifluoressigsäure
TFEtOH	Trifluorethanol
Tle	<i>tert</i> -Leucin
THF	Tetrahydrofuran
t _R	Retentionszeit
tRNA	transfer RNA
Z	Benzyloxycarbonyl

1 Einleitung und Themenstellung

Die Entwicklung von antibakteriellen Wirkstoffen war zweifellos eine der bedeutendsten Errungenschaften des 20. Jahrhunderts. Tuberkulose, Lungenentzündung und Blutvergiftung, die lange Zeit die Sterblichkeitsstatistiken anführten, konnten durch immer neue Antibiotika auf die hinteren Plätze verwiesen werden.^[1] Der Grundstein für diese Entwicklung wurde in den Dreißiger Jahren gelegt, als die ersten Sulfonamide und Penicilline auf den Markt kamen. Danach folgten in kurzen Abständen weitere Wirkstoffklassen wie etwa die Polyketide (1949), Aminoglycoside (1950), Makrolide (1952) und Glycopeptide (1958). Ende der Sechziger Jahre standen damit praktisch für alle bakteriellen Infektionen wirkungsvolle Antibiotika zur Verfügung. Dies veranlasste den US Surgeon General William H. Stewart zu der optimistischen Äußerung, dass das Buch der Infektionskrankheiten nun endlich geschlossen werden könne. Dabei hatte er jedoch nicht mit der hohen Anpassungsfähigkeit der Bakterien gerechnet.

Durch den breiten Einsatz von Antibiotika, nicht nur zur Behandlung von Infektionskrankheiten, sondern besonders auch in der Tierzucht, kam es verstärkt zur Bildung von resistenten Bakterien. Vor allem in Krankenhäusern, wo Antibiotika viel eingesetzt werden, konnten sich diese gut vermehren. In Folge dessen nahm die Zahl der Infektionskrankheiten erneut zu. Sie sind heute die zweithäufigste Todesursache weltweit und die dritthäufigste in Industrienationen. Viele Krankheiten, wie Tuberkulose, die zumindest in den Industriestaaten als ausgerottet galten, sind nun wieder auf dem Vormarsch. Besonders besorgniserregend ist hier vor allem das Auftreten von Vancomycin-resistenten Bakterien, da dieses Antibiotikum lange Zeit als das letzte universell einsetzbare galt.^[2]

Dieser wachsenden Bedrohung durch resistente Bakterien stehen nur wenige Neuentwicklungen auf dem Antibiotikamarkt entgegen. Die Pharmaindustrie hatte sich in den Siebziger und Achtziger Jahren, als die „Bakterienfrage“ als geklärt galt, immer mehr anderen Bereichen gewidmet. Durch diese Fehleinschätzung war es lange Zeit ruhig auf dem Antibiotikasektor. Erst im Jahr 2000 wurde mit dem Oxazolidinon Linezolid nach 35 Jahren wieder ein Antibiotikum einer völlig neuen Strukturklasse zugelassen.^[3] Drei Jahre später folgte dann mit Daptomycin, einem Lipopeptid, ein weiterer Neuzugang.^[4]

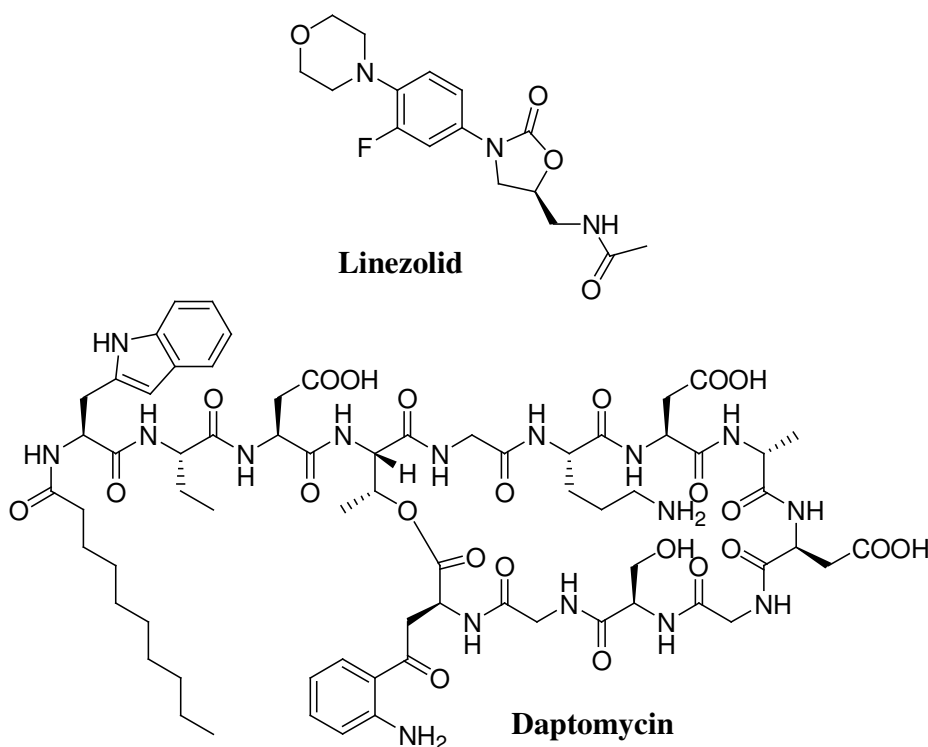


Abbildung 1.1. Linezolid und Daptomycin

Doch auch diese neuen Antibiotika sind keineswegs gefeit gegen Resistenzentwicklung. So traten bereits vier Jahre nach der Zulassung von Linezolid erste resistente Staphylokokken auf.^[5] Es besteht also auch weiterhin Bedarf an neuen antibakteriellen Wirkstoffen, um Infektionskrankheiten auch in Zukunft in Schach zu halten.

Besonders gute Leitstrukturen für neue Antibiotika finden sich in der Natur. Viele Mikroorganismen, vor allem Pilze aber auch Bakterien, haben nach Jahrtausenden der Evolution effektive Verteidigungsmechanismen gegen bakterielle Konkurrenten entwickelt. So ist es nicht weiter verwunderlich, dass ein Großteil der gängigen Antibiotika, angefangen von Penicillin über Streptomycin und Vancomycin bis hin zu dem neuen Daptomycin, auf Naturstoffen basieren.

Um solche antibiotisch wirksamen Naturstoffe handelt es sich auch bei den Botromycinen, die 1956 erstmals von Waiswiz *et al.* aus Kulturfiltraten von *Streptomyces bottropensis* isoliert wurden.^[6] Diese zeigten sich besonders wirksam gegen gram-positive Bakterien und *Mycoplasma*.^[7] Im Zuge der neuesten Entwicklung auf dem Antibiotikamarkt ist auch das Interesse an den Botromycinen wieder gestiegen. Deshalb sollte im Rahmen dieser Arbeit eine Totalsynthese für Botromycin entwickelt werden. Dabei sollte die Ugi Reaktion als zentrale Reaktionssequenz dienen, um einen möglichst modularen Zugang zum Naturstoff zu liefern, mit dem Ziel die Synthese von Derivaten zur Wirkoptimierung zu erleichtern.

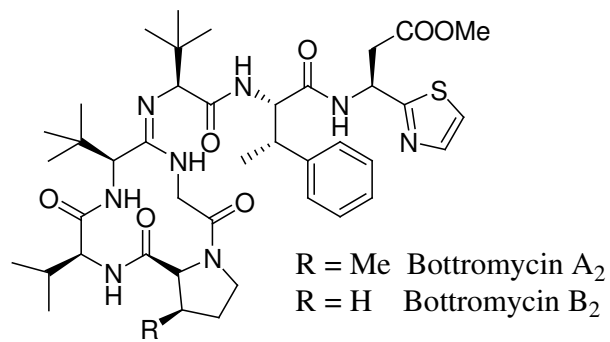


Abbildung 1.2. Bottromycin

2 Kenntnisstand

2.1. Bottromycin

2.1.1. Strukturaufklärung

Bottromycin wurde erstmals von Waiswiz *et al.* aus Kulturfiltraten von *Streptomyces bottropensis* isoliert.^[6] Genauere Untersuchungen ergaben die Summenformel dieses neuen schwefelhaltigen Antibiotikums zu $C_{38}H_{57-61}N_7O_{7-8}S$. Durch Abbaureaktionen wurden außerdem Glycin, Valin und vier weitere, bis dahin unbekannte Ninhydrin-positive Substanzen isoliert. Des Weiteren wurde durch Acetylierung von Bottromycin mit kochendem Essigsäureanhydrid die schwefelhaltige Teilsequenz zugänglich.^[8] Diese wurde als *N*-(*N*-Acetyl-3-methyl-3-phenyl-alanyl)- β -(2-thiazolyl)- β -alanin-methylester identifiziert (siehe Abb. 2.1).^[9]

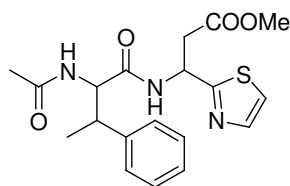
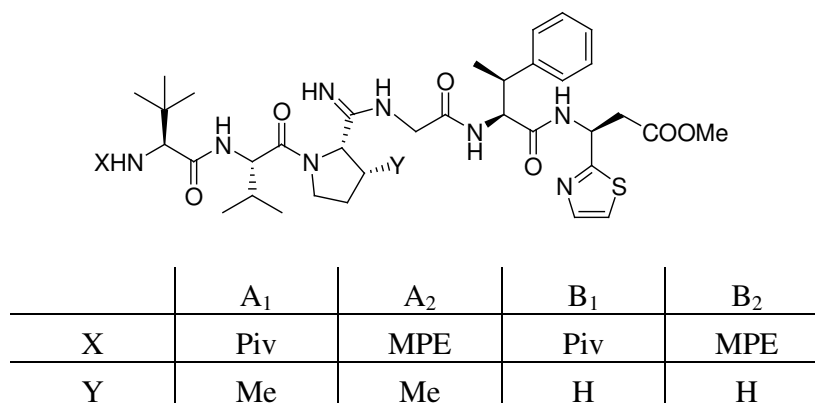


Abbildung 2.1. Bottromycin-Teilsequenz

Damit waren bereits zwei der vier unbekannten Komponenten näher bestimmt. Eine Aussage über die Stereochemie der Aminosäuren war jedoch noch nicht möglich. Erst über zehn Jahre später wurde von Arold *et al.* die Struktur des 3-Methylphenylalanins der *erythro-L*-Reihe zugewiesen.^[10] 1974 ordneten dann Watanabe *et al.* das 3-(2-Thiazolyl)- β -alanin ebenfalls der *L*-Reihe zu.^[11]

1965 isolierten Nakamura *et al.* aus Kulturfiltraten von *Streptomyces No.3668-L2* ebenfalls antibiotisch wirksame Substanzen, die große Ähnlichkeit zu Waiswiz' Bottromycin aufwiesen. Sie wurden analog als Bottromycin A ($C_{41}H_{62}N_8O_7S$) und Bottromycin B ($C_{40}H_{60}N_8O_7S$) benannt.^[12] Saure Hydrolyse von Bottromycin A lieferte die Aminosäuren 3-Methyl-(*S*)-phenylalanin, 3,3-Dimethyl-2-(*S*)-aminobuttersäure (*tert*-Leucin), (*S*)-Valin, *cis*-3-Methyl-(*S*)-prolin, Glycin und β -(2-Thiazolyl)- β -alanin. Bei der Hydrolyse von Bottromycin B erhielt man die gleichen Aminosäuren nur das hier Methylprolin gegen normales (*S*)-Prolin substituiert war.^[13]

Nur unwesentlich später berichtete die selbe Arbeitsgruppe von der Isolierung weiterer Wirkstoffe aus *Streptomyces* No. 3668-L2.^[14] Die von ihnen erhaltenen Bottromycine A₂ (C₄₂H₆₂N₈O₇S) und B₂ (C₄₁H₆₀N₈O₇S) ergaben bei saurer Hydrolyse die gleichen Aminosäuren wie die Bottromycine A und B, die im Folgenden mit A₁ und B₁ bezeichnet wurden. Nach weiteren Untersuchungen postulierten Nakamura *et al.* dann eine *N*-acylierte Iminoheptidstruktur für die Bottromycine, in der alle Aminosäuren in der (*S*)-Konfiguration vorliegen.



Piv = Pivaloyl

MPE = 4-Methyl-2-pentenoyl

Abbildung 2.2. Bottromycin (Nakamura, 1966)

Durch neuere ¹H und ¹³C-NMR spektroskopische Untersuchungen wurde dieser Strukturvorschlag jedoch schon bald widerlegt. Takita *et al.* postulierten, aufgrund der neuen Ergebnisse, eine völlig andere Struktur. So handelt es sich ihrer Meinung nach bei Bottromycin A₂ und B₂ um cyclische Iminoheptide.^[15]

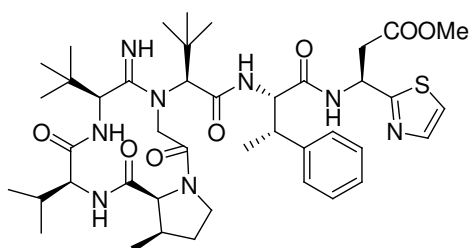


Abbildung 2.3. Bottromycin A₂ (Takita, 1976)

Auch die synthetischen Studien von Watanabe widerlegten die „Nakamura-Struktur“ von 1966.^[16] Deren nach Nakamuras Strukturvorschlag synthetisierte Bottromycine unterschieden sich in ihren Eigenschaften, vor allem in der IR- und NMR-Spektren, deutlich von den Naturstoffen.

1983 wurde dann die „Takita-Struktur“ durch Schipper weiter verfeinert.^[17] Dieser hatte zusätzlich noch ^{15}N -spektroskopische Untersuchungen durchgeführt, die den Schluss zuließen, dass die exocyclische Peptidkette am Amidinstickstoff und nicht am Glycinstickstoff gebunden ist.

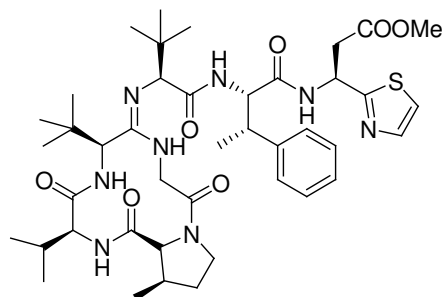


Abbildung 2.4. Bottromycin A₂ (Schipper, 1983)

Diese Struktur wurde 1992 nochmals von Kaneda bestätigt. Er hatte detaillierte 2D NMR-Studien an Bottromycin A₂ durchgeführt und zum ersten Mal alle ^1H und ^{13}C -Daten aufgelistet und zugeordnet.^[18] Nach der Bestätigung der Schipper-Struktur wurden auch die Bottromycine B₂ und C₂ mit modernster NMR-Analytik untersucht. 2002 konnte Kaneda damit belegen, dass auch diese Bottromycine eine analoge Struktur aufweisen.^[19] Die Verbindungen unterschieden sich lediglich im Substitutionsmuster des Prolins. In Bottromycin B₂ war unsubstituiertes (*S*)-Prolin eingebaut und in Bottromycin C₂ 3,3-Dimethyl-(*S*)-Prolin.

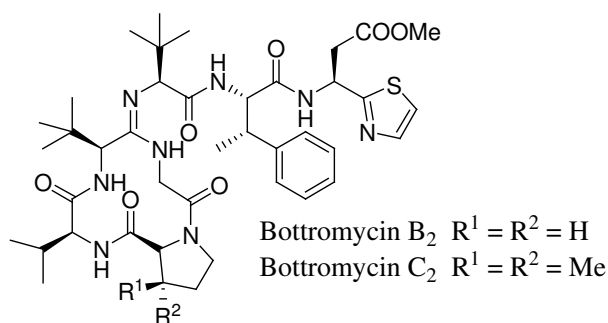


Abbildung 2.5. Bottromycin B₂ und C₂ (Kaneda, 2002)

2.1.2. Wirkung

2.1.2.1. Antibiotika allgemein

Im heutigen Sprachgebrauch wird der Begriff Antibiotika häufig als Synonym für Antiinfektiva gebraucht. Dies ist jedoch nicht ganz richtig. Ursprünglich wurden lediglich natürlich gebildete Verbindungen, die das Wachstum von Mikroorganismen hemmen, als Antibiotika bezeichnet. Heute werden meist auch die Antiinfektiva als Antibiotika bezeichnet, die synthetisch oder gentechnisch gewonnen wurden.^[20]

Man teilt die Antibiotika häufig danach ein, ob sie besser bei grampositiven oder gramnegativen Bakterien wirken. Die unterschiedliche Wirkung basiert auf Unterschieden in der Struktur der bakteriellen Zellwand. Grampositive Bakterien haben eine dicke Schicht aus dem Peptidoglycan Murein, während gramnegative Bakterien eine Zellmembran mit Porinporen als zusätzlichen Schutz besitzen und nur eine dünne Mureinschicht. Antibiotika, die bei Gram-negativen Bakterien wirken, werden deshalb meist über Transporter eingeschleust

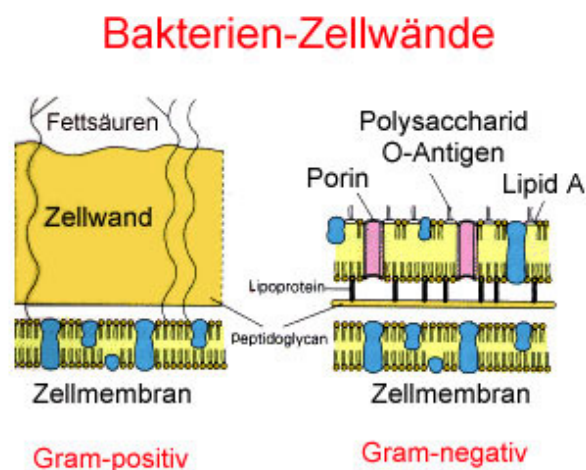


Abbildung 2.6. Bakterien-Zellwand^[20]

Des Weiteren können Antibiotika auch nach dem Wirkort unterschieden werden. Eine große Gruppe von Antibiotika, wie z.B. die bekannten Vertreter Penicillin und Vancomycin, inhibieren die Zellwandsynthese. Sie blockieren die Transpeptidasen und verhindern, dass die Polysaccharid-Ketten, aus denen die Zellwand aufgebaut ist, miteinander verknüpft werden.

Ein weiterer wichtiger Angriffspunkt für Antibiotika ist die Proteinbiosynthese. Der Aufbau der Proteine erfolgt am Ribosom, das dadurch zu einem interessanten Target für die Antiinfektivaforschung wird. Das Ribosom besteht aus zwei Untereinheiten. Bei Bakterien besteht die große (50S) Untereinheit aus 30–40 Proteinen und zwei ribosomalen RNAs (rRNA,

während die kleine (30S) Untereinheit aus 20 Proteinen und einer rRNA aufgebaut ist.^[21] Bei der Translation, der Synthese des Proteins aus der mRNA, vereinigen sich die zwei Regionen, an denen nun die Aminoacyl-tRNA binden kann (Abbildung 2.5.). Dabei bindet die tRNA mit der nächsten anzufügenden Aminosäure an der Akzeptorstelle (A). Wenn diese an das Polypeptid geknüpft wurde, wandert das wachsende Peptid an die Peptidbindestelle (P) und gibt so die Akzeptorstelle für die nächste tRNA frei.

Antibiotika können entweder spezifisch an einer Untereinheit oder auch an beiden angreifen. Makrolidantibiotika z.B. binden an einen spezifischen Bereich der 50S Untereinheit, dem Peptidyl-Transferase-Ring, wo das Ribosom erst nach einigen Elongationscyclen inhibiert wird. Eine andere Klasse stellen die Aminoglycoside dar. Streptomycin z.B. bindet an einem spezifischen Protein der 30S Untereinheit und sorgt dort dafür, dass der genetische Code falsch gelesen wird. Dadurch kann die Proteinbiosynthese nicht initiiert werden.

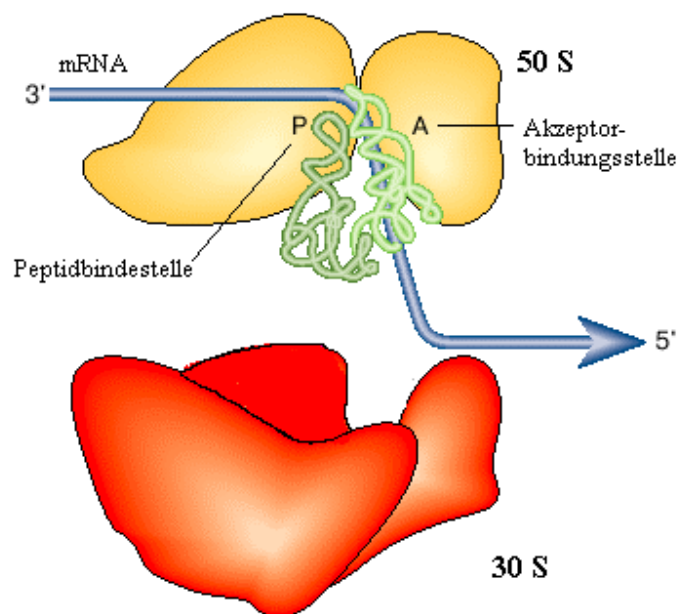


Abbildung 2.7. Ribosom

2.1.2.2. Bottromycin

Die Bottromycine inhibieren das Wachstum einer Vielzahl von Mikroorganismen. Dabei beobachtet man eine besonders hohe Wirksamkeit gegen grampositive Erreger, wobei Bottromycin A₂ hier die stärkste Wirkung zeigt.^[7] Es stellte sich schnell heraus, dass der Wirkort im Bereich der Protein-Synthese anzusiedeln ist.^[22] Der genaue Wirkmechanismus war zunächst jedoch noch unklar. So behaupteten Tanaka *et al.* noch, dass die Aminoacyl-tRNA-Bindung von Bottromycin nicht beeinträchtigt wird.^[23] Sie siedelten die Wirkung eher im Bereich des Aminosäuretransfer von der tRNA auf das Polypeptid an.

Untersuchungen von Otaka *et al.* zeigten später allerdings, dass es doch zu einer Beeinflussung der Aminoacyl-tRNA durch Bottromycin kommt.^[24] Ihre Ergebnisse führten zu dem Schluss, dass das Antibiotikum die Proteinbiosynthese durch Wechselwirkung bei der Bindung der tRNA an der Akzeptorstelle des Ribosoms hemmt.^[25] Durch Bottromycin wird die Aminoacyl-tRNA-Bindung in der Akzeptorstelle gelockert und die tRNA wird freigesetzt bevor die Peptidbindung geknüpft werden kann.

In dieser Hinsicht ist Bottromycin A₂ den Tetracyclinen ähnlich, da beide gezielt an der Akzeptorstelle wirken. Allerdings verhindern Tetracycline die Bindung der Aminoacyl-tRNA, während Bottromycin bereits gebundene tRNA freisetzt. Dies erinnert wiederum eher an Erythromycin, das die tRNA jedoch nicht an der Akzeptorstelle, sondern in der Nähe der Peptidbindestelle freisetzt.

2.2. Ugi-Reaktion

2.2.1. Einleitung

Die Länge einer Synthese hängt meist stark davon ab, wie viele neue Bindungen in einem Schritt gebildet werden können. Daher ist es natürlich besonders interessant Reaktionen zu entwickeln, bei denen es in nur einem Schritt zur Ausbildung mehrerer neuer Bindungen kommt. Zu dieser Gruppe von Reaktionen gehören auch die Multikomponentenreaktionen (MCR). Darunter versteht man Umsetzungen, bei denen mehr als zwei Edukte zu einem definierten Produkt abreagieren.^[26] Dabei sind MCRs keineswegs eine Erfindung unserer Zeit. Ihre Geschichte beginnt bereits Mitte des 19. Jahrhunderts mit der Strecker'schen Aminosäuresynthese (1850), die allgemein als erste MCR angesehen wird.

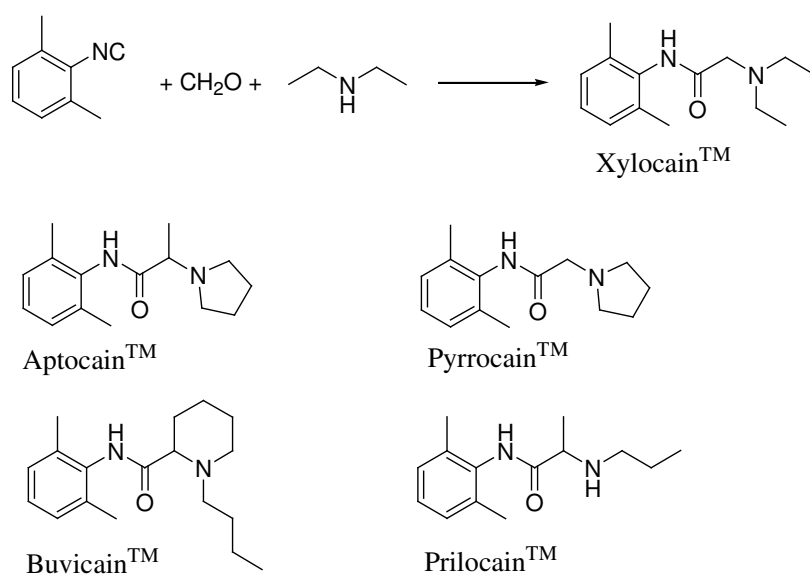
Eine sehr interessante Klasse von MCRs sind die auf Isocyaniden aufbauenden Reaktionen. Ihre große Popularität verdanken sie vor allem der variablen Reaktionsfähigkeit der Isocyanide, die am selben Atom sowohl mit Nucleophilen als auch mit Elektrophilen reagieren können. Daher ist es nicht verwunderlich, dass es auf diesem Gebiet in den letzten Jahren einige Neuentwicklungen gab.^[27]

Ein Großteil dieser Entwicklungen basieren jedoch auf den klassischen Isocyanid-MCRs von Passerini und Ugi. Bei der Passerini-Reaktion reagiert eine Carbonsäure mit einer Oxoverbindung und einem Isocyanid zu α -Acyloxocarboxamiden.^[28] Die Ugi-Reaktion verläuft im Prinzip analog, nur dass hier zunächst ein Amin mit der Oxokomponente zu einem Imin reagiert, das dann mit der Carbonsäure und dem Isocyanid zu α -Acylaminoamiden abreagiert (Schema 2.1).^[29]

Vereinfacht lässt sich der Mechanismus der Ugi-Reaktion wie folgt erklären. Das Imin wird durch die Carbonsäure protoniert, wodurch die C=N-Bindung elektrophiler wird. Anschließend erfolgt der nucleophile Angriff des Isocyanids, welches seinerseits wieder von dem Carboxylat angegriffen wird. Das so gebildete α -Addukt kann als Heteroanalogon eines Säureanhydrids aufgefasst werden. Nach einer intramolekularen Acylierung des Aminstickstoffs und nachfolgender Hydroxylimin-Amid-Umlagerung erhält man das stabile Ugi-Produkt. Diese irreversible Umlagerung ist die Triebkraft der Reaktion und ist allgemein als Mumm-Umlagerung bekannt.

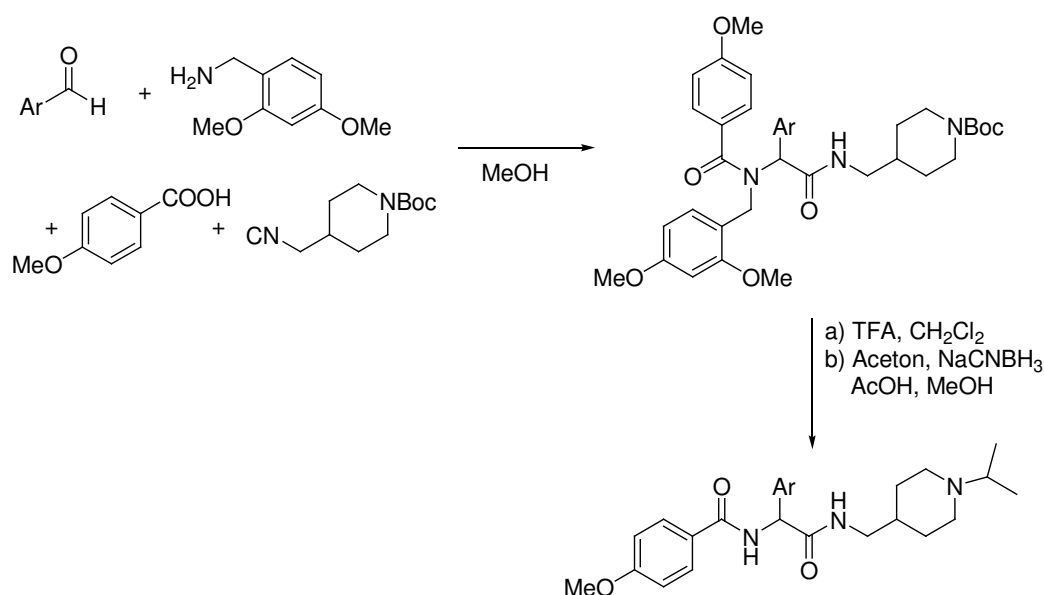
So ist es nicht weiter verwunderlich, dass die Ugi-Reaktion bereits kurz nach ihrer Entdeckung eine Anwendung in der Wirkstoffsynthese fand. Das bekannte Lokalanästhetikum Xylocain konnte mittels Ugi-Reaktion in nur einem Schritt synthetisiert werden (Schema 2.2). In dieser speziellen Variante wirkt das *in situ* bei der Iminbildung gebildete Wasser als Säurekomponente. Kurz nach dieser Entwicklung wurden 12 neue Lokalanästhetika basierend auf der Xylocain-Grundstruktur auf den Markt gebracht, von denen vier Beispiele in Schema 2.2. gezeigt sind.^[30]

Schema 2.2. Xylocain und Derivate



Ein weiteres interessantes Beispiel sind die von Eli Lilly Mitarbeitern mittels Ugi-Reaktion synthetisierten Serin Protease Xa Inhibitoren, die in die Thrombinregulation eingreifen und somit zur Thromboseprophylaxe eingesetzt werden können.^[31] Durch die Mehrkomponentenstrategie war es möglich, eine Vielzahl von Derivaten in kurzer Zeit zu synthetisieren und so den Einfluss von Substituenten am zentralen Phenylring näher zu untersuchen (Schema 2.3).

Dabei zeigte sich, dass ein Substituent in ortho-Position die Bindungsaffinität deutlich erhöht. Erstaunlicherweise zeigten sowohl elektronenschiebende als auch elektronenziehende Substituenten eine Verbesserung der Wirkung. Auch Heterocyclen wurden toleriert, brachten aber keine weitere Affinitätssteigerung.

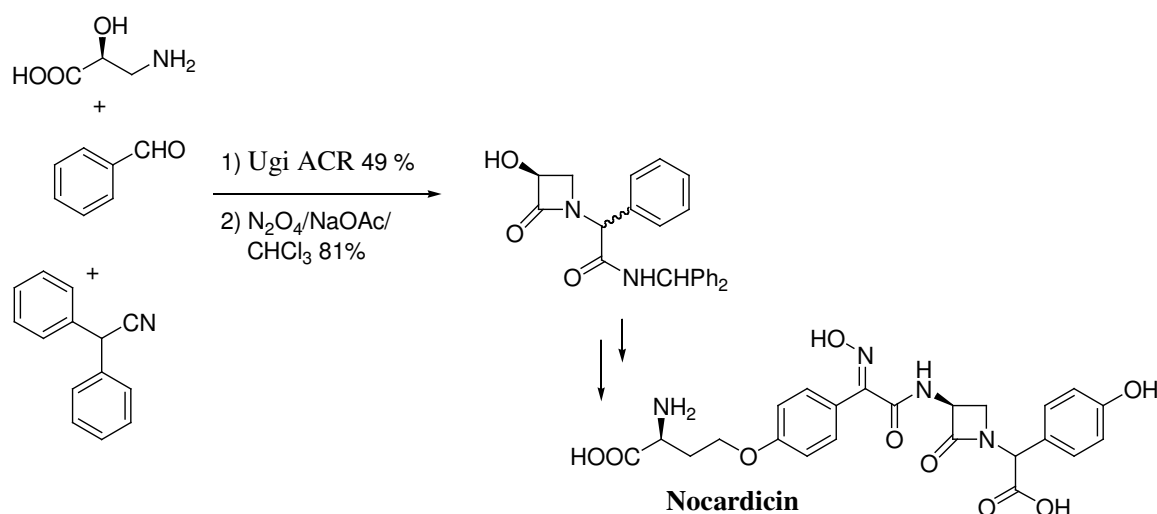
Schema 2.3. Die Ugi-Reaktion zur Synthese von Glycinamid Faktor Xa Inhibitoren

Aromat Ar	K_{ass}	Ausbeute (Ugi)
Phenyl	0.71	/
2-Br-Phenyl	4.60	50 %
2-OBn-Phenyl	2.60	51 %
2-OCF ₃ -Phenyl	4.10	56 %
3-Thiophen	0.88	15 %
4-Chinidin	1.30	21 %

Trotz ihres großen synthetischen Potentials hat die klassische Ugi-Reaktion jedoch auch einen Nachteil. Sie liefert sehr flexible, peptidähnliche Strukturen, die häufig als „nicht wirkstofftauglich“ bezeichnet werden. Man möchte möglichst rigide Strukturen, in denen der Pharmakophor fixiert ist, um selektive Wirkstoffe zu erhalten.

Doch auch für dieses Problem gibt es Lösungen. Durch Einsatz von bifunktionalen Substraten in der Ugi-Reaktion kommt es zur Bildung von Cyclen, die die Struktur fixieren. Interessante Strukturen ergeben sich z.B., wenn β -Aminosäuren als Amin- und Säurekomponente eingesetzt werden. Dadurch können β -Lactame in nur einem Schritt aufgebaut werden.^[32]

Diese Strategie wurde 1981 von Hofheinz *et al.* genutzt, um mehrere Hundert Analoga des monocyclischen β -Lactamantibiotika Norcadicin A zu synthetisieren.^[33] Durch Einsatz einer chiralen β -Aminosäure konnte dabei die korrekte Konfiguration an der 4-Position des Lactams erhalten werden (Schema 2.4).

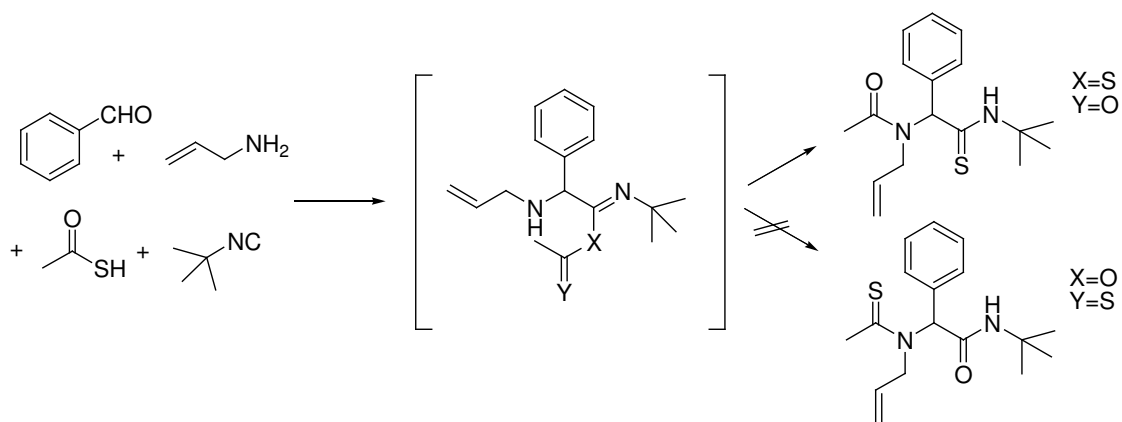
Schema 2.4. Synthese von Norcadicin-Derivaten

Dies ist natürlich nur ein sehr kurzer Überblick über die Anwendungen der Ugi-Reaktion bei der Entwicklung neuer Wirkstoffe. Er zeigt aber deutlich, dass die Ugi-Reaktion, oder Multikomponentenreaktionen generell, heute im Zeitalter des Ultra-Hochdurchsatzscreenings aus der Pharmaforschung nicht mehr wegzudenken ist. Sie ist sowohl ein wichtiges Werkzeug in der Leitstrukturfindung als auch der Optimierung.

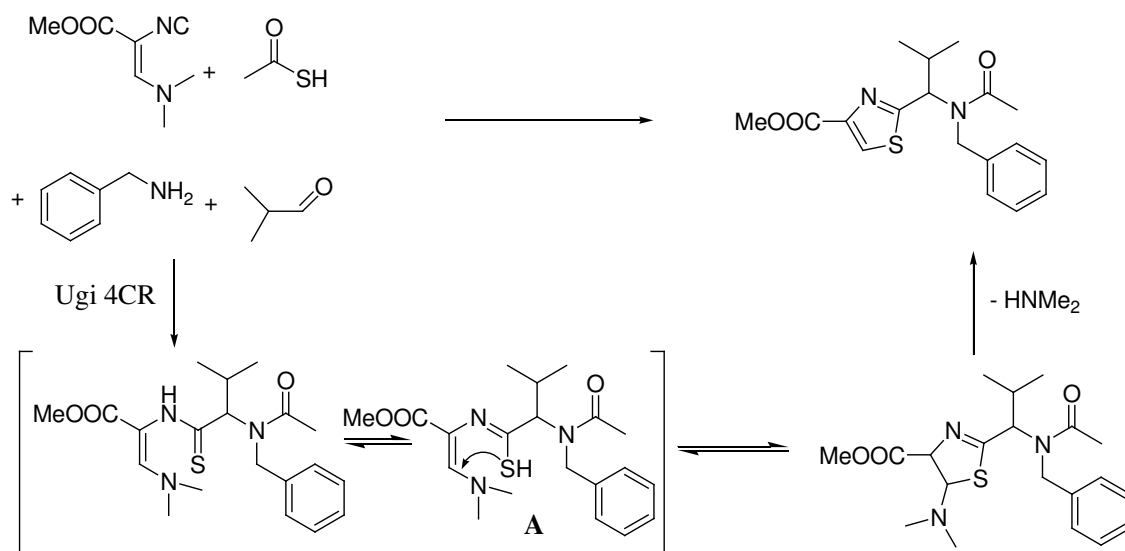
2.2.3. Schwefel Varianten der Ugi-Reaktion

Die große Strukturvielfalt der Ugi-Reaktion kommt vor allem durch die hohe Variabilität der Säurekomponente zustande. Besonders interessant sind hier die schwefelhaltigen Varianten, da diese einen leichten Zugang zu Thiopeptiden ermöglichen, die häufig in Wirkstoffen eingebaut werden, um die Protolysestabilität zu erhöhen. Schwefelwasserstoff selber lässt sich nur in Form von Thiosulfat in die Ugi-Reaktion einbringen.^[34] Auch Dithio- und Thiokohlensäureester wurden eingesetzt, führten jedoch meist zu Produktgemischen.^[35]

Erfolgsversprechend sind dagegen Thiocarbonsäuren als Säurekomponente, wie sie im Jahr 2000 von Dömling und Heck publiziert wurden.^[36] Die Reaktion führt analog dem Ugi Mechanismus zur regioselektiven Bildung von α -Aminoacylthioamiden (Schema 2.5).

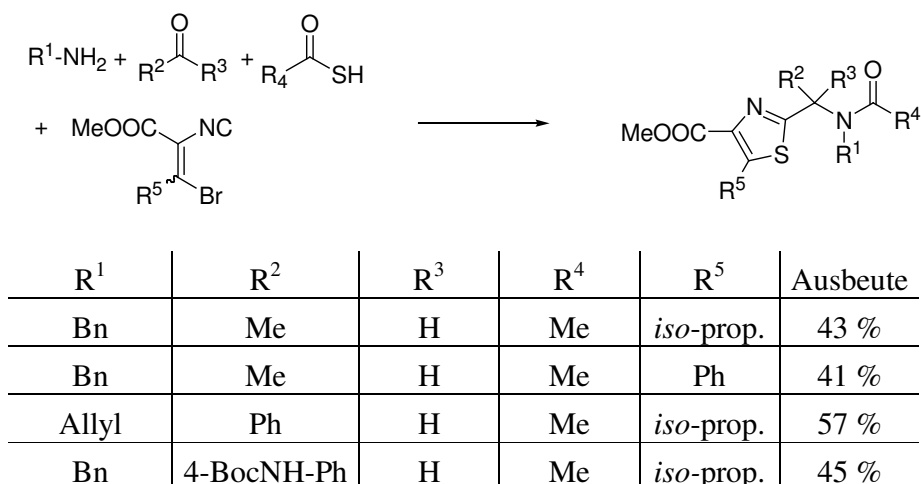
Schema 2.5. Thiocarbonsäuren in der Ugi-Reaktion

Durch Einsatz von β -Dimethylamino- α -isocyanoacrylsäureestern zusammen mit Thiocarbonsäuren, einem primären Amin und einer Oxokomponente konnte die selbe Gruppe diese Reaktion zur einstufigen Synthese von 2,4-disubstituierten Thiazolen nutzen.^[37] Dabei konnte das intermediär gebildete Ugi-Produkt nicht isoliert werden, da es direkt in seiner Mercaptoiminstruktur **A** mit dem Acrylsäurederivat in einer Michael Reaktion zum Produkt abreagierte (Schema 2.6).

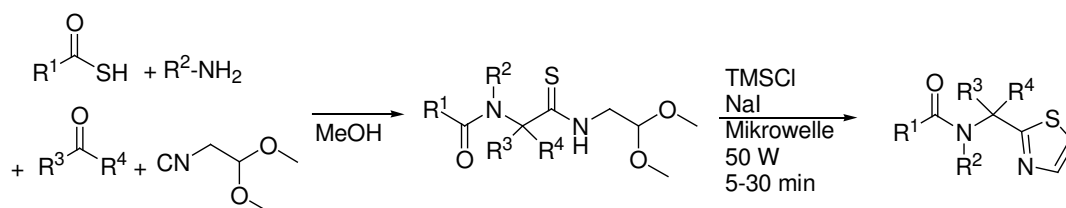
Schema 2.6. Mechanismus der neuen Thiazol MCR

Dieses Konzept wurde wenig später von Umkehrer *et al.* weiterentwickelt.^[38] Durch Verwendung von 3-substituierten 3-Brom-2-isocyanoacrylaten konnten sie zu 2,4,5-trisubstituierten Thiazolen gelangen und so die Variabilität der Reaktion weiter erhöhen. Einige Beispiele sind in Schema 2.7 gezeigt.

Schema 2.7. Synthese von 2,4,5-trisubstituierten Thiazolen

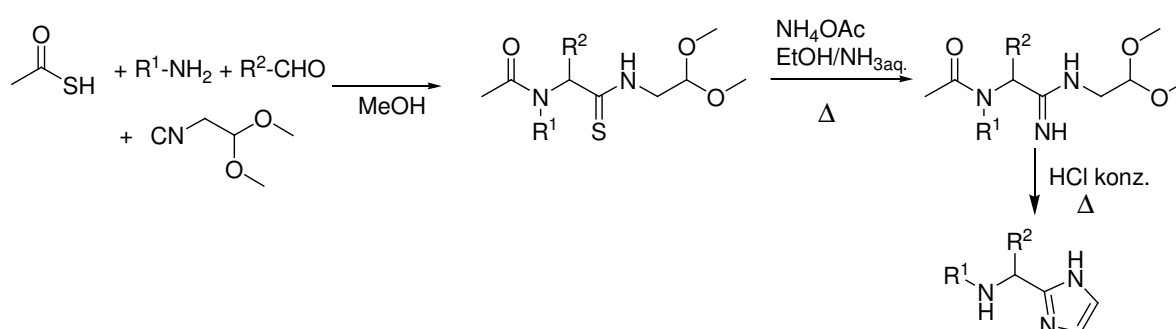


Auch in unserer Arbeitsgruppe konnte das Konzept der *thio*-Ugi-Reaktion erfolgreich zur Synthese von Endothiopeptiden eingesetzt werden.^[39] Isocyanoacetaldehyddimethylacetal lieferte dabei ebenfalls Ugi-Produkte, die sich nach Acetalspaltung weiter zu Thiazolen umsetzen ließen (Schema 2.8). Die Thiazolsynthese wurde mit TMSCl und NaI als Reagenz durchgeführt, da andere Säuren lediglich zur Bildung des Thiazolidins führten. Ein Durchbruch gelang hier durch den Einsatz von Mikrowellentechnologie. Während bei konventionellem Erhitzen maximal 50 % des Thiazols erhalten werden konnte, konnten die selben Produkte in der Mikrowelle in bis zu 91 % Ausbeute isoliert werden. Dabei sank die Reaktionszeit außerdem von 15 h auf maximal 30 min.

Schema 2.8. Synthese von Endothiopeptiden *via* Ugi-Reaktion und Thiazolsynthese

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Ugi	Thiazol
Me	Bn	H	<i>tert</i> -Bu	82 %	87 %
Ph	Bn	H	<i>tert</i> -Bu	71 %	91 %
Me	Me	H	<i>tert</i> -Bu	92 %	66 %
Ph	H	H	<i>tert</i> -Bu	71 %	91 %

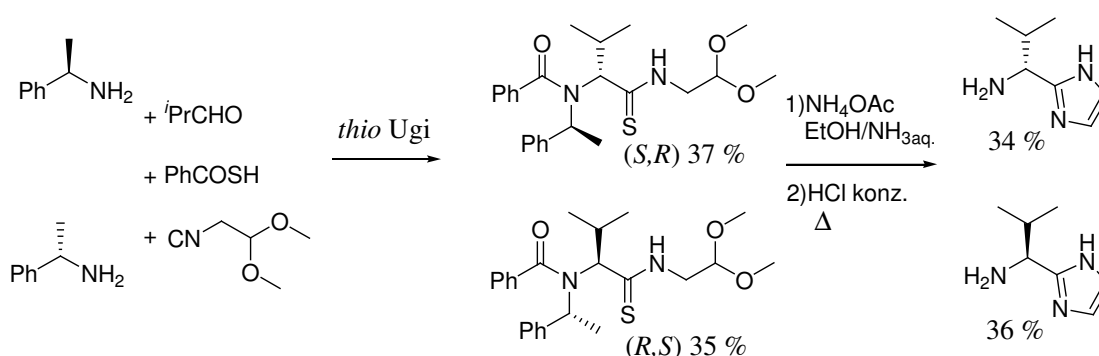
Diese Methode wurde erst kürzlich von Gulenovich *et al.* weiterentwickelt.^[40] Er setzte die aus der *thio*-Ugi-Reaktion erhaltenen Thiopeptide mit einer Ammoniakquelle zu Amidinen um, die dann zu Imidazolen cyclisiert wurden (Schema 2.9). Für die Amidinsynthese wurden verschiedene Reagenzien getestet, wobei sich Ammoniumacetat in Ethanol als am geeignetsten herausstellte. Befand sich eine Alkylgruppe in der Peptidseitenkette musste allerdings noch zusätzlich Ammoniak zugesetzt werden. Die Cyclisierung zum Imidazol erfolgte dann durch Refluxieren in konzentrierter Salzsäure.

Schema 2.9. Imidazolsynthese über *thio*-Ugi-Reaktion

R ¹	R ²	Ugi	Imidazol
Bn	4-ClPh	45 %	61 %
PhCH ₂ CH ₂	4-ClPh	53 %	72 %
Me	<i>iso</i> -Prop.	65 %	63 %
Bn	Ph	52 %	67 %

Durch Einsatz von (*S*)- bzw. (*R*)-Phenylethylamin als chiraless Amin konnte außerdem eine gewisse Diastereoselektivität zu Gunsten des (*S,R*)- bzw. (*R,S*)-Diastereomers erzielt werden. Das beste Diastereomerenverhältnis von 2.56:1 erhielten sie in 0.1 M methanolischer Lösung bei -22°C . Dabei konnte das Hauptprodukt in einer Ausbeute von 37 bzw. 35 % isoliert werden (Schema 2.10). Dieses wurde dann unter Erhalt der Konfiguration zum chiralen Imidazol umgesetzt. Dabei wurde auch die *N*-Benzoylgruppe und das Auxiliar abgespalten während die *N*-Acylgruppe unter den Bedingungen der Imidazolsynthese stabil war.

Schema 2.10. chirale Imidazole



Der Einsatz von Thiocarbonsäuren ermöglicht also einen schnellen, einfachen und sehr variablen Zugang zu Thiopeptiden und je nach Wahl der Reagenzien auch zu Thiazolen und Imidazolen, die häufig als Strukturelemente in Naturstoffen gefunden werden.

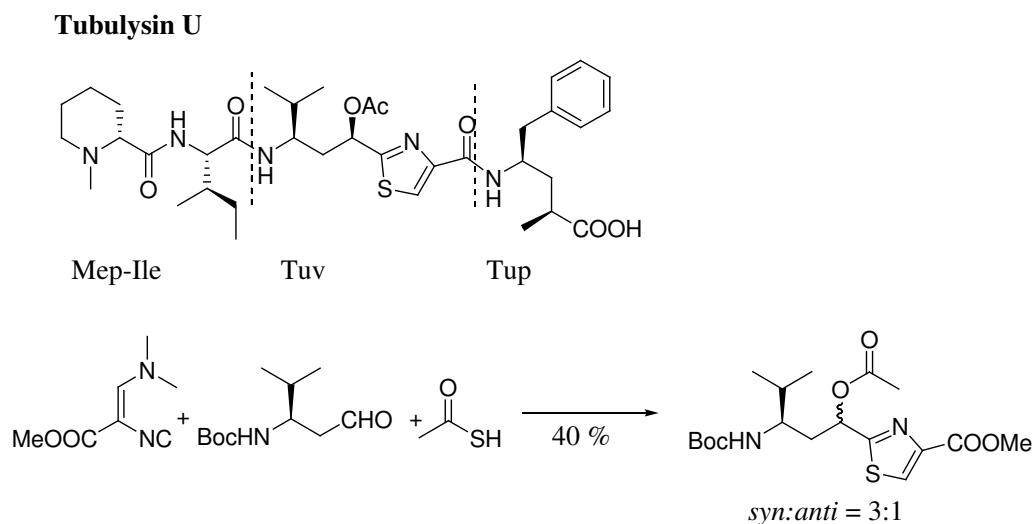
2.2.4. Die Ugi-Reaktion in der Naturstoffsynthese

Bedenkt man die große Anwendungsbreite der Ugi-Reaktion in der organischen Synthese, ist es nicht weiter verwunderlich, dass sich diese Reaktion häufig als Schlüsselschritt in der Naturstoffsynthese wiederfindet.

So konnte die im letzten Kapitel beschriebene Thiazolsynthese von Dömling *et al.* in der Synthese von Tubulysin U eingesetzt werden.^[41] Die Tubulysine, die von Höfle und Reichenbach aus Myxobakterien isoliert wurden, zeigen je nach Struktur unterschiedlich starke antiangiogene Wirkung.^[42] Außerdem sind sie vielversprechende Kandidaten für die Krebstherapie, da sie das Tubulin-Cytoskelett abbauen, das für die Zellteilung essentiell ist. Tubulysin U ist aus den unnatürlichen Aminosäuren *N*-Methylpipecolinsäure (Mep), Tubuphenylalanin (Tup), Tubuvalin (Tuv) und dem natürlichen Isoleucin aufgebaut (Schema 2.11). Mit Hilfe der von Dömling entwickelten Methode gelang es relativ leicht das Tubuvalin zu synthetisieren.

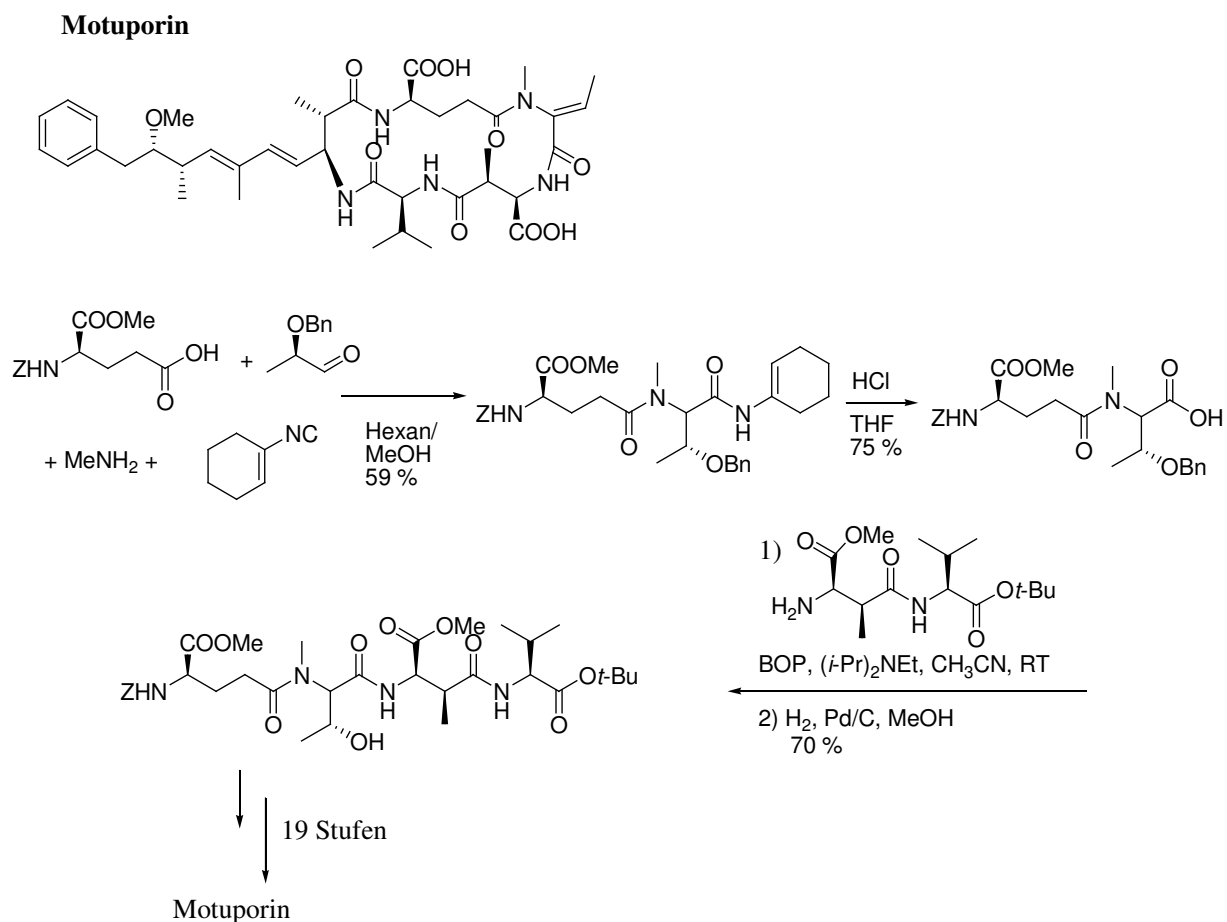
Dazu setzte er seinen β -Dimethylamino- α -isocyanoacrylsäureester mit *N*-Boc-Valinal und Thioessigsäure um und erhielt so das Tubuvalin in 40 % Ausbeute. Dabei muss jedoch erwähnt werden, dass es sich in diesem speziellen Fall nicht um eine Ugi sondern um eine Passerini-Reaktion handelt, da kein Amin eingesetzt wird.

Schema 2.11. Synthese von Tubuvalin



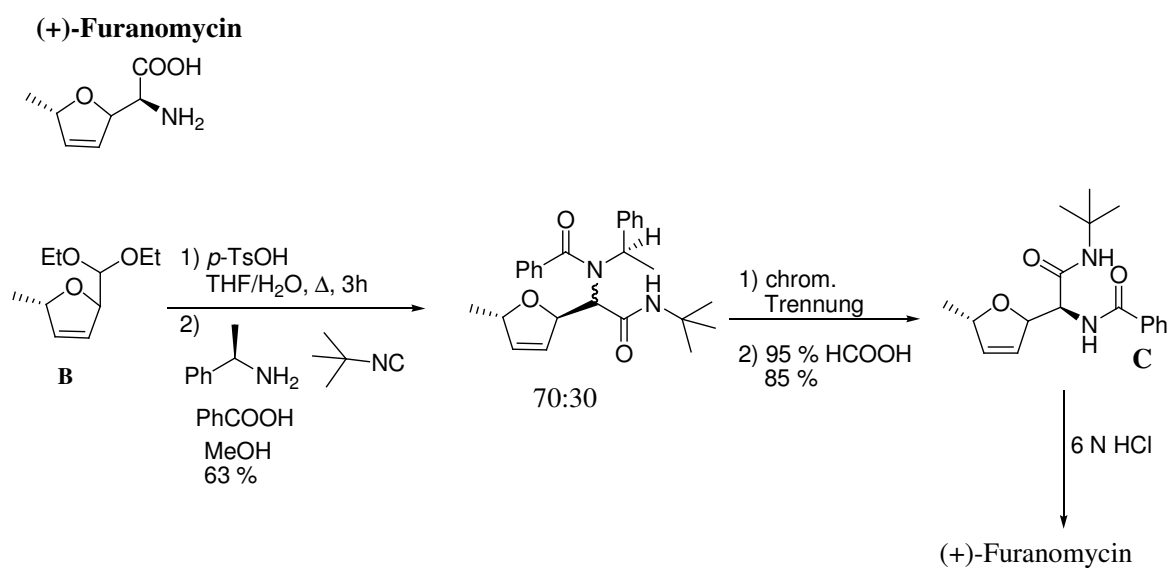
Die Ugi-Reaktion ist auch eine interessante Alternative zur klassischen Peptidknüpfung. Vor allem *N*-Alkylpeptide lassen sich meist nur in moderaten Ausbeuten knüpfen.

Davon inspiriert synthetisierten Armstrong *et al.* das *N*-methylierte Dipeptid für ihre Motuporinsynthese, einem Proteinphosphataseinhibitor^[43], über eine Ugi-Reaktion.^[44] Die Synthese startete mit geschützter Glutarsäure, Methylamin, geschütztem Milchaldehyd und Cyclohexenylisocyanid (Schema 2.12). Anschließend erfolgte die Hydrolyse zur freien Säure und Anknüpfen des nächsten Dipeptidfragments. Weitere Derivatisierung führte schließlich zum Naturstoff.

Schema 2.12. Synthese von Motuporin über Ugi-Reaktion


Ein Problem der Ugi-Reaktion ist unter anderem die unselektive Bildung des neuen Stereozentrums. Man kann zwar durch Einsatz von chiralen Aminen einen steuernden Effekt ausüben, ist dann allerdings in der Wahl der Substrate deutlich eingeschränkt.^[45] Trotzdem hat sie auch in der enantioselektiven Synthese Anwendungen gefunden.

So wurde z.B. das potente Aminosäureantibiotikum Furanomycin von Joullié *et al.* unter Verwendung der Ugi-Reaktion synthetisiert.^[46] Als Ausgangsstoffe dienten dabei das enantiomerenreine Acetal **B**, (*S*)-Phenylethylamin als chirales Amin, Benzoesäure und *tert*-Butylnitril (Schema 2.13). Die dabei gebildeten diastereomeren Produkte konnten säulenchromatographisch getrennt werden. Nach Debenzylierung mit Ameisensäure unter Erhalt der Doppelbindung und saurer Hydrolyse der Amidbindung erhielt man die Furanvorstufe **C**.

Schema 2.13. Synthese von Furanomycin über Ugi Reaktion.

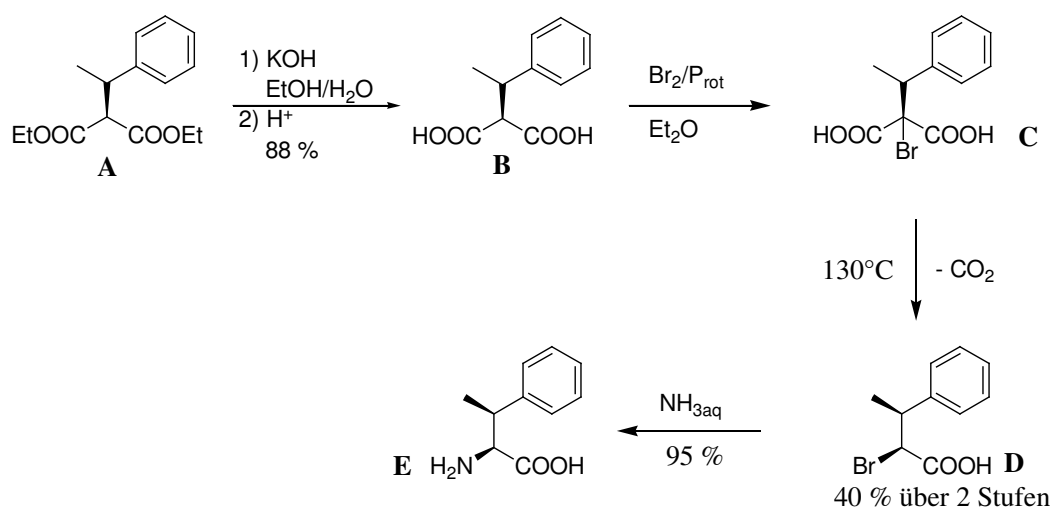
Auch hier können natürlich nicht alle Naturstoffe aufgeführt werden, bei deren Synthese die Ugi-Reaktion zum Einsatz kam. Trotzdem wird durch die Beispiele deutlich, dass die Ugi-Reaktion durch ihre hohe Konvergenz, sowie die Zeitersparnis gegenüber der Mehrstufensynthese, eine interessante Syntheseoption bietet. Vielleicht werden Mehrkomponentenreaktionen aufgrund dieser Vorteile in der Zukunft öfter in Naturstoffsynthesen zu finden sein.

2.3. Methylphenylalanin

Von den unnatürlichen Aminosäuren in Bottromycin A₂ und B₂ hat vor allem das (*S,S*)- β -Methylphenylalanin (MePhe) großes synthetisches Interesse erregt. Bereits 1979 entwickelten Tsuchihashi *et al.* eine enantioselektive Synthese für diese Aminosäure.^[47] Dabei ging es vor allem darum, die (*S,S*)-Konfiguration endgültig zu bestätigen. Diese war unter anderem durch Resistenz der Aminosäure gegen *D*-Aminosäureoxygenasen^[13] und NMR-Studien^[48] postuliert worden.

Bei der Synthese gingen Tsuchihashi *et al.* von (*R*)-(1-Phenylethyl)-malonat **A** aus (Schema 2.14). Verseifung ergab die freie Säure **B**, die anschließend mit Brom und rotem Phosphor zu **C** α -bromiert wurde. Nach thermischer Decarboxylierung erhielt man die reine (*S,S*)-2-Brom-3-Phenylbuttersäure **D**. Diese wurde dann mit wässrigem Ammoniak zum (*S,S*)- β -MePhe **E** umgesetzt. Der Drehwert des erhaltenen Produktes stimmte mit dem, der aus dem Naturstoff isolierten Aminosäure überein, wodurch die (*S,S*)-Konfiguration endgültig bestätigt werden konnte.

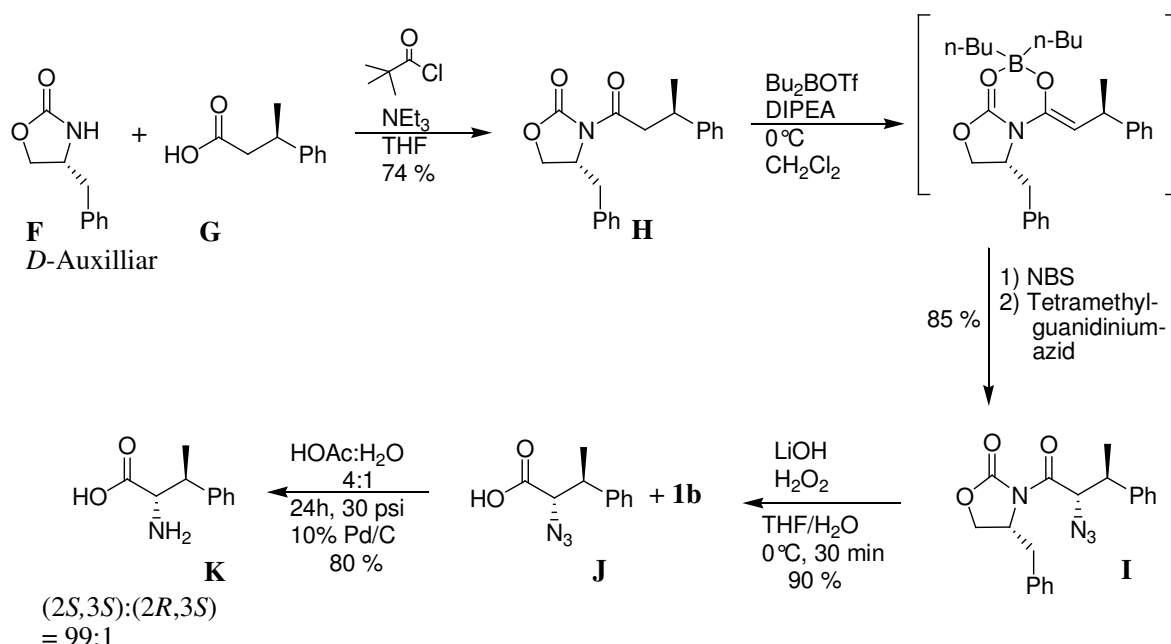
Schema 2.14. MePhe-Synthese von Tsuchihashi *et al.*



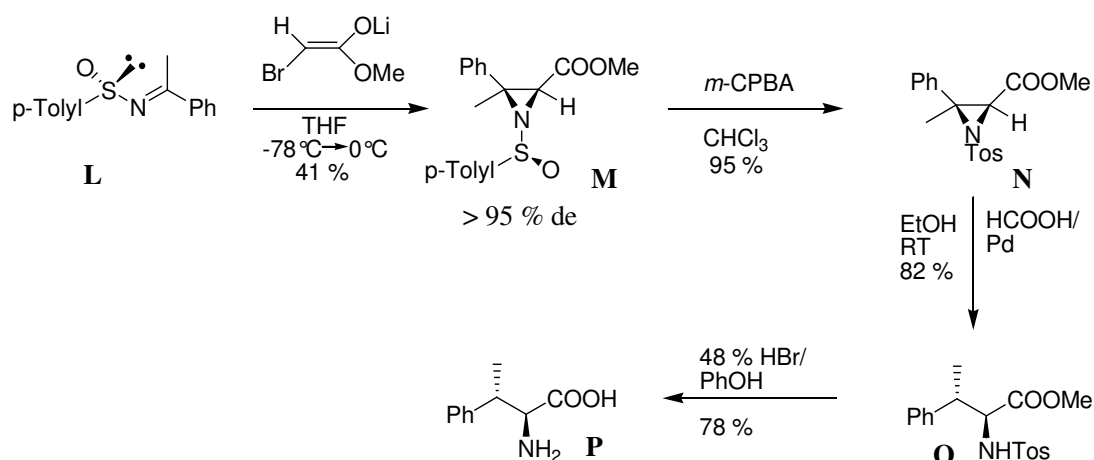
1992 publizierten Hruby *et al.* eine auxiliargesteuerte enantioselektive Synthese für β -MePhe.^[49] Dabei konnten je nach Wahl des Auxiliars und des chiralen Startmaterials alle vier Diastereomere des β -MePhe synthetisiert werden.

Die Synthese des (*S,S*)- β -MePhe erfolgte ausgehend von (*R*)-3-Phenylbuttersäure, welche als gemischtes Anhydrid an das chirale Auxiliar **F** geknüpft wurde (Schema 2.15). Das so erhaltene Oxazolidinon **H** wurde dann mit Dibutylbortriflat ins Borenolat überführt. Anschließend wurde mit NBS stereoselektiv bromiert und das so erhaltene Bromid direkt unter S_N2 -Bedingungen mit Tetramethylguanidiniumazid zum Azid **I** weiter umgesetzt. Das chirale Auxilliar wurde durch Hydrolyse mit Lithiumhydroxid in Gegenwart von Wasserstoffperoxid abgespalten. Die so erhaltene Azidosäure **J** musste dann nur noch durch Reduktion in das (*S,S*)- β -MePhe überführt werden. Auf analoge Weise konnte die Arbeitsgruppe alle Diastereomere in optischen Reinheiten > 95 % ee erhalten.

Schema 2.15. MePhe-Synthese von Hruby *et al.* mit Auxiliärsteuerung



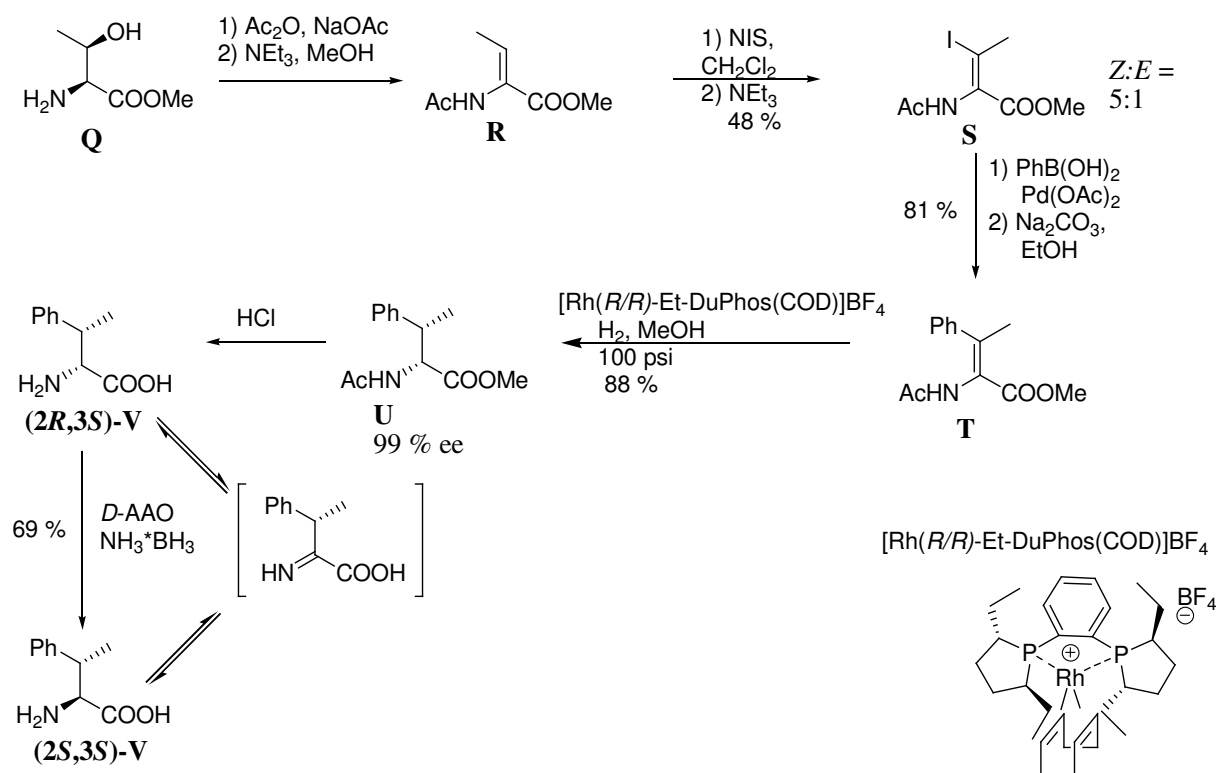
Eine interessante neuere MePhe-Synthese stammt von Davis *et al.*^[50] Diese setzten Sulfinimide wie **L** in einer Aza-Darzens Reaktion mit Lithium- α -bromenolaten um und gelangte so in guter Ausbeute und hohen Diastereoselektivitäten zu dem *N*-Sulfinylaziridin-2-carbonsäureester **M** (Schema 2.16). Die *N*-Sulfinylgruppe wurde dann mittels *m*-CPBA ohne Ringöffnung in nahezu quantitativer Ausbeute zur *N*-Tosylgruppe hochoxydiert. Hydrierung von **N** ergab hauptsächlich das Inversionsprodukt **O** in 74 % de. Die Diastereomeren wurden mittels Chromatographie getrennt und die *N*-Tosylschutzgruppe durch Erhitzen mit 48 %-iger Bromwasserstoffsäure in Gegenwart von Phenol abgespalten, wodurch das (*S,S*)- β -MePhe erhalten wurde.

Schema 2.16. MePhe-Synthese von Davis *et al.* über Aza-Darzens Reaktion

Einen relativ schnellen Zugang zu β -MePhe liefert die asymmetrische Hydrierung von Dehydromethylphenylalanin. Die jüngste Veröffentlichung hierzu stammt aus dem Jahr 2004 von Roff *et al.*^[51] Sie starteten ihre Synthese mit *L*-Threoninmethylester **Q** (Schema 2.17). Nach *N*-Acylierung und Wassereliminierung erhielten sie die geschützte Dehydroaminosäure **R**. Diese wurde anschließend mit *N*-Iodsuccinimid iodiert. Das Vinyljodid **S** konnte so in einer Ausbeute von 48 % und einem *Z*:*E*-Verhältnis von 5:1 erhalten werden. Die Stereoisomere wurden säulenchromatographisch getrennt und das reine *Z*-Vinyljodid wurde dann mit verschiedenen Borreagenzien in einer Suzuki Reaktion umgesetzt. Für die β -MePhe-Synthese ist allerdings nur die Reaktion mit Phenylboronsäure zu Dehydromethylphenylalanin **T** interessant.

Die asymmetrische Hydrierung wurde bei 100 psi Wasserstoffdruck in Methanol mit [Rh(*R/R*)-Et-DuPhos(COD)]BF₄ als Katalysator durchgeführt. Dadurch erhielt man **U** mit der (2*R*,3*S*)-Konfiguration in sehr guter Ausbeute und mit exzellenter Enantioselektivität. Um von hier zum (2*S*,3*S*)-MePhe zu gelangen, war es jedoch nötig, die Aminosäure zu entschützen und die freie Aminosäure mit Hilfe einer Aminosäureoxigenase (AAO) am α -Zentrum zu isomerisieren.

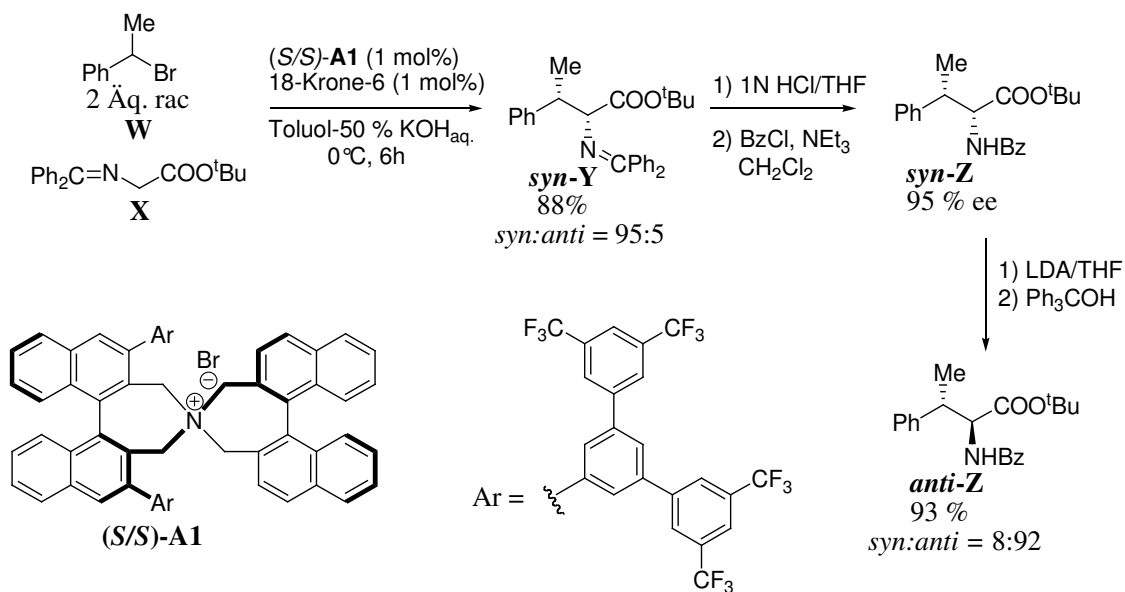
Die Stereo-inversion von β - und γ -substituierten α -Aminosäuren mit AAO aus der Schweineleiere war zuvor bereits von der Arbeitsgruppe untersucht worden.^[52] Die *D*-AAO oxidiert selektiv die *D*-Aminosäure zum Imin, welches dann durch ein unselektives Reduktionsmittel (NH₃*BH₃) wieder zum (racemischen) Ausgangsmaterial reduziert wird, so lange bis die *D*-Aminosäure aufgebraucht ist und nur noch die reine *L*-Aminosäure zurückbleibt.

Schema 2.17. MePhe-Synthese von Roff *et al.* über asymm. Hydrierung

Auch Maruoka *et al.* machten sich das Prinzip der kinetischen Racematspaltung zur Synthese von β -MePhe zu Nutze.^[53] Sie gingen für ihre Synthese direkt von einem Glycinbaustein **X** aus, der in einer Alkylierungsreaktion mit racemischem 1-Brom-1-phenylethan **W** umgesetzt wurde. Die Reaktion wurde unter Phasen-Transfer-Bedingungen in der Gegenwart eines chiralen quartären Ammoniumsalzes der Form **A** als Katalysator durchgeführt.

Nach einiger Optimierung der Arylsubstituenten dieses Katalysators war es Maruoka nicht nur möglich bevorzugt eine Seite des prochiralen Enolats zu alkylieren, sondern auch hauptsächlich ein Enantiomer des Halogenids umzusetzen. Dadurch konnte er die relative und die absolute Konfiguration der β -Aminosäure steuern.

Dabei wurde beobachtet, dass das (*R*)-Bromphenylethan bedeutend schneller als das (*S*)-Enantiomer abreagierte. Außerdem zeigte die Reaktion eine hohe *syn*-Selektivität, so dass das (*2R,3S*)- β -MePhe in guter Ausbeute und Selektivität von 95 % ds und 95 % ee erhalten werden konnte.

Schema 2.18 Synthese von β -MePhe über chirale Phasentransferkatalyse

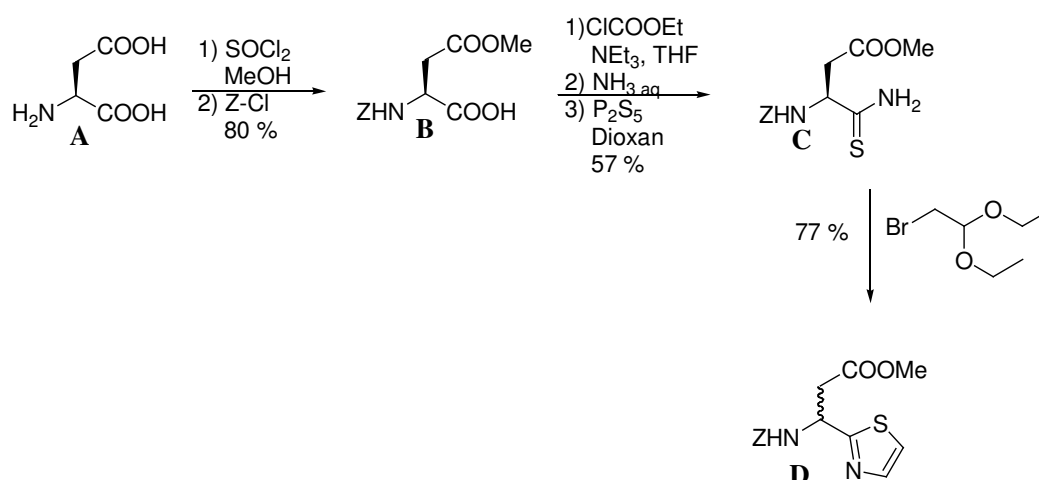
Das *anti*-Diastereomer war dabei ebenfalls über anschließende Stereo inversion zugänglich. Dazu wurde *syn-Z* mit drei Äquivalenten LDA in THF komplett deprotoniert und dann mit einem Alkohol als Protonenquelle reprotoniert. Es zeigte sich, dass die Selektivität umso besser wurde, je größer der sterische Anspruch des Alkohols war. So konnte *anti-Z* mit Triphenylmethanol als Protonendonator in 92 % dr und 89 % ee erhalten werden. Es zeigte sich außerdem, dass die Konfiguration des β -Zentrums von dieser Prozedur nicht beeinträchtigt wurde.

2.4. β -(2-Thiazolyl)- β -alanin

Eine weitere interessante unnatürliche Aminosäure aus Bottromycin ist das β -(2-Thiazolyl)- β -alanin (β -THA), welches von Beginn an Rätsel aufgab. So erhielt Waisvisz nach saurer Hydrolyse von Bottromycin eine Probe dieser Aminosäure, die keinerlei optische Aktivität zeigte.^[9] Wenig später isolierten Umezawa *et al.* die selbe Aminosäure nach Umsetzung von Bottromycin mit Acetanhydrid, nur dass in ihrem Fall ein Drehwert von $+9^\circ$ gemessen werden konnte ($[\alpha]_D^{18}$, $c = 1$, Wasser).

In der Hoffnung das Rätsel um die Stereochemie von β -THA lösen zu können, entwickelten Watanabe *et al.* eine stereoselektive Synthese für diese Aminosäure.^[11] Sie starteten bei *L*-Asparaginsäure **A**, die sie zuerst mit Thionylchlorid in Methanol und *Z*-Cl zum *Z*-geschützten Monomethylester **B** umsetzten (Schema 2.19). Anschließend synthetisierten sie das Amid über die gemischte Anhydridmethode und wandelten dieses gleich mit Phosphorpentasulfid in das Thioamid **C** um. Dieses wurde dann mit Bromacetaldehyddiethylacetal zum Thiazol **D** umgesetzt.

Schema 2.19. β -THA-Synthese von Watanabe *et al.*



Der Schmelzpunkt des so erhaltenen Thiazols und das IR-Spektrum waren identisch mit der racemischen Referenz. Die optische Aktivität war dabei so gering, dass ein Rückschluss auf die Konfiguration nicht möglich war. Alle Ergebnisse ließen nur den Schluss zu, dass es bei der Thiazolsynthese zur Racemisierung gekommen war.

Watanabe gelang es jedoch die racemische β -THA durch Kristallisation mit Brucin in die Enantiomere zu trennen. Dabei zeigten die so erhaltenen Enantiomere mit Drehwerten von $+33.4^\circ$ und -35.4° ($[\alpha]^{25}_D$, $c = 1$, Methanol) deutlich stärkere optische Aktivität, als die von Umezawa beschriebenen $+9^\circ$. Es zeigte sich jedoch, dass der Drehwert, nachdem man die Aminosäure für acht Stunden in 6 N Salzsäure zum Rückfluss erhitzt hatte, auf 0 zurückging. Das erklärte auch die unterschiedlichen Aktivitäten von Waisvisz und Umezawa. Bei ersterem war die Aminosäure schon komplett racemisiert, während bei letzterem noch geringe Mengen an nicht racemisierten β -THA in der Mischung vorhanden war.

Um doch noch die absolute Konfiguration des β -THA aus Bottromycin bestimmen zu können, verglichen Watanabe *et al.* die optischen Eigenschaften mit anderen optisch aktiven β -Aminosäuren. Sowohl die optische Rotationsdispersion (ORD), als auch der negative Cotton Effekt in Methanol ließen sie zu dem Schluss kommen, dass das β -THA aus Bottromycin zur *L*-Serie gehören muss. Eine wirklich enantioselektive Synthese dieser Aminosäure steht jedoch nach wie vor aus.

3 Theoretischer Teil

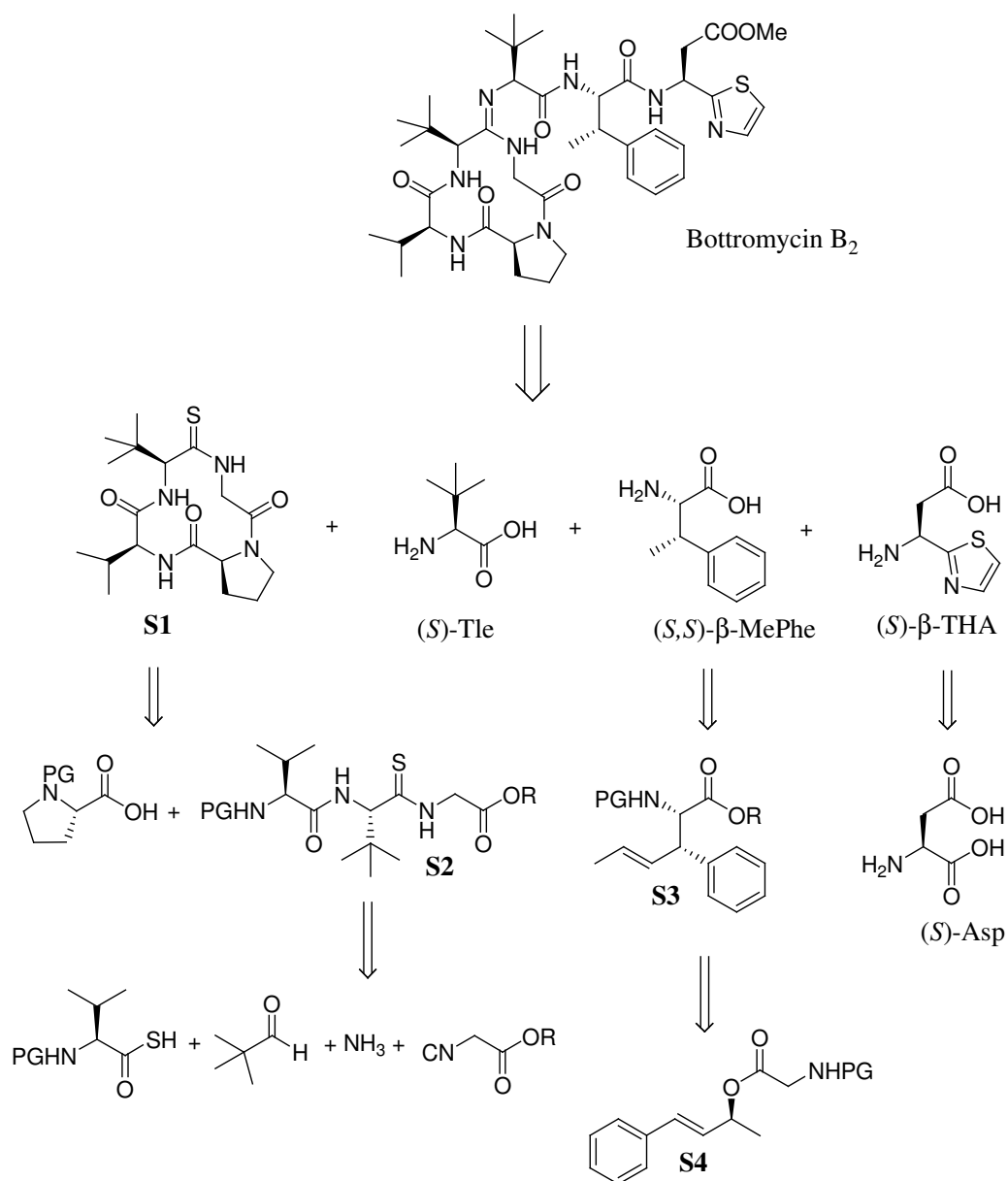
3.1. Retrosynthetische Betrachtung

Bei der retrosynthetischen Betrachtung von Bottromycin B₂ ist es sinnvoll, zunächst die Seitenkette vom Cyclus zu separieren. In der Seitenkette verbleiben dann die unnatürlichen Aminosäuren (*S*)-*tert*-Leucin (Tle), (*S,S*)- β -Methylphenylalanin (MePhe) und (*S*)- β -(2-Thiazolyl)- β -alanin (β -THA). Die Amidinfunktionalität sollte über das cyclische Thiopeptid **S1** durch Quecksilber katalysierte Substitution des Schwefels durch den Aminstickstoff der Aminosäureseitenkette aufgebaut werden.

Die Makrocyclisierung sollte zwischen Glycin und Prolin erfolgen. Diese Position bietet sich aus verschiedenen Gründen an. Zum einen wird mit Glycin eine Säure für den Ringschluss aktiviert, die nicht racemisieren kann. Außerdem ist Glycin sterisch nicht anspruchsvoll, was bei Valin oder gar bei *tert*-Leucin der Fall wäre. Prolin ist zwar ein sekundäres Amin und sollte als solches bei der Peptidknüpfung eher Schwierigkeiten bereiten, es nimmt hier jedoch eine Sonderstellung ein. Durch seine cyclische Struktur ist der Stickstoff besser zugänglich als bei normalen sekundären Aminen. Wie bei anderen sekundären Aminen ist die Nucleophilie allerdings gegenüber primärer Amine erhöht.^[54] Die lineare Cyclisierungsvorstufe besteht aus Prolin und dem Thiopeptid **S2**, das über die *thio* Ugi Reaktion aufgebaut werden sollte, die im letzten Kapitel vorgestellt wurde (Schema 2.8). Die Edukte wären dann Ammoniak, Pivaldehyd, Boc-(*S*)-*thio*Valin und Isocyanoessigsäureester.

Das β -THA aus der Seitenkette sollte analog der Synthese von Watanabe ausgehend von Asparaginsäure über das Thioamid aufgebaut werden.^[11] Für das β -MePhe war eine Synthese ausgehend von dem Allyl-Phenylalanin **S3** vorgesehen. Der Allylrest sollte über eine Sequenz aus Ozonolyse, Reduktion des so erhaltenen Aldehyds zum Alkohol und Barton-McCombie Reduktion des Alkohols zur unfunktionalisierten Methylgruppe, abgebaut werden. Die Aminosäure **S3** kann ausgehend vom Glycinester **S4** über Esterenolat-Claisen-Umlagerung synthetisiert werden.^[54] Diese zeichnet sich durch einen guten Chiralitätstransfer und eine hohe Diastereoselektivität zu Gunsten des gewünschten *syn* Diastereomers aus.

Schema 3.1. Retrosynthese

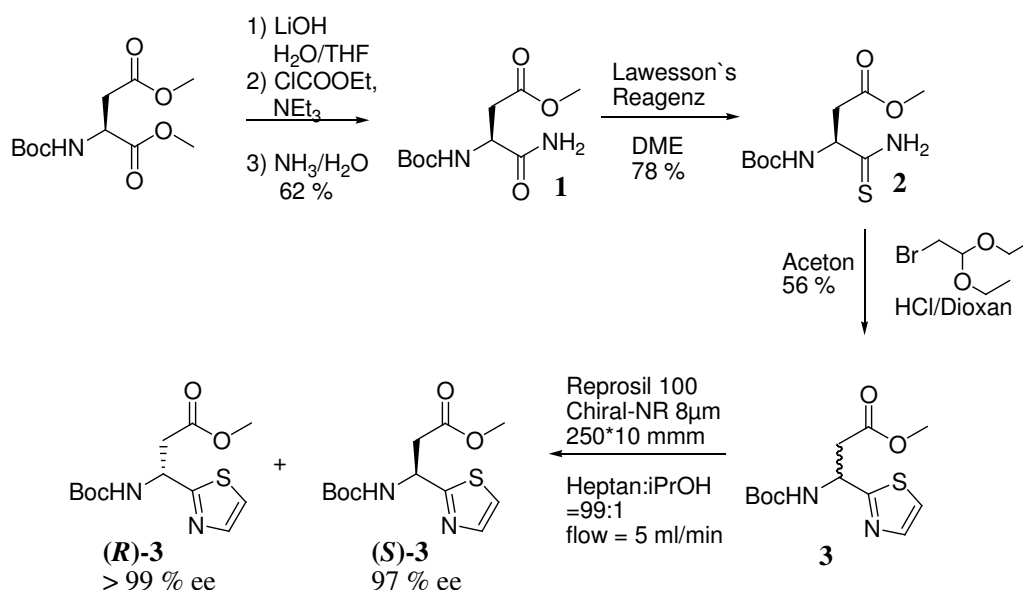


3.2. Aminosäuren in der Seitenkette

3.2.1. β -(2-Thiazolyl)- β -alanin

Die Synthese des β -THA erfolgte größtenteils analog zu dem Ansatz von Watanabe *et al.*^[11] Es wurde allerdings die Boc-Schutzgruppe anstatt der Z-Schutzgruppe verwendet, da sich diese besser mit der allgemeinen Synthesestrategie vereinbaren ließ. Ausgehend von *N*-Boc-geschütztem (*S*)-Asparaginsäuredimethylester wurde daher zunächst durch selektive Monoverseifung gefolgt von Amidsynthese über die gemischte Anhydridmethode mit Chlorameisensäureethylester das Asparaginsäureamid **1** synthetisiert. Dieses wurde dann mit Lawesson's Reagenz ins Thioamid **2** umgewandelt.

Schema 3.2. Synthese des β -THA



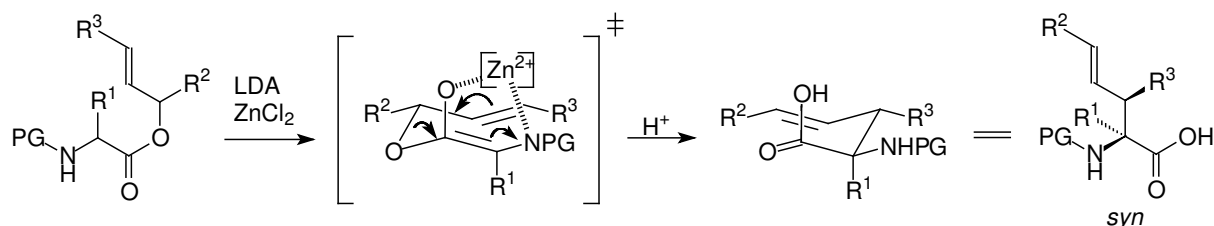
Die Thiazolsynthese erfolgte durch Reaktion mit Bromacetaldehyddiethylacetal in Gegenwart von katalytischen Mengen HCl/Dioxan. Dabei wurde das Thiazol **3**, wie schon von Watanabe beschrieben, als Racemat erhalten. Um die enantiomerenreine Aminosäure für die Synthese zu erhalten, wurde das Racemat über chirale präparative HPLC aufgetrennt. Als Säule diente hierbei die Reprosil Chiral-NR, die isokratisch mit Heptan:*iso*-Propanol = 99:1 als Eluent gefahren wurde. Dadurch konnte das (*R*)-Enantiomer in einer exzellenten optischen Reinheit von >99 % ee erhalten werden und das (*S*)-Enantiomer in einer Reinheit von 97 % ee.

3.2.2. β -Methylphenylalanin

3.2.2.1. Esterenolat-Claisen-Umlagerung

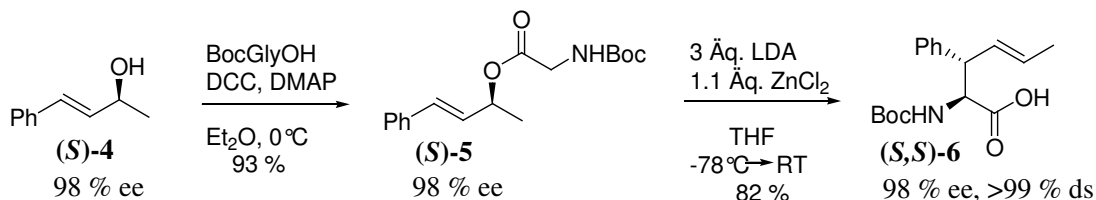
Die Esterenolat-Claisen-Umlagerung von geschützten Aminosäureallylestern ermöglicht einen schnellen Zugang zu γ - δ -ungesättigten Aminosäuren.^[55] Durch die Chelatisierung des gebildeten *Z*-Enolats mit Zinkchlorid wird die Enolatgeometrie fixiert. Außerdem verläuft die Reaktion bevorzugt über einen sesselförmigen Übergangszustand, was in einer hohen Diastereoselektivität zu Gunsten des *syn*-Diastereomers und dem Erhalt der *E*-Doppelbindungsgeometrie resultiert. Dabei liefern chirale Allylalkohole optisch aktive Aminosäuren, da durch den konzertierten Reaktionsmechanismus ein Chiralitätstransfer vom Ester auf das α -Zentrum der Aminosäure erfolgt.

Schema 3.3. Esterenolat-Claisen-Umlagerung



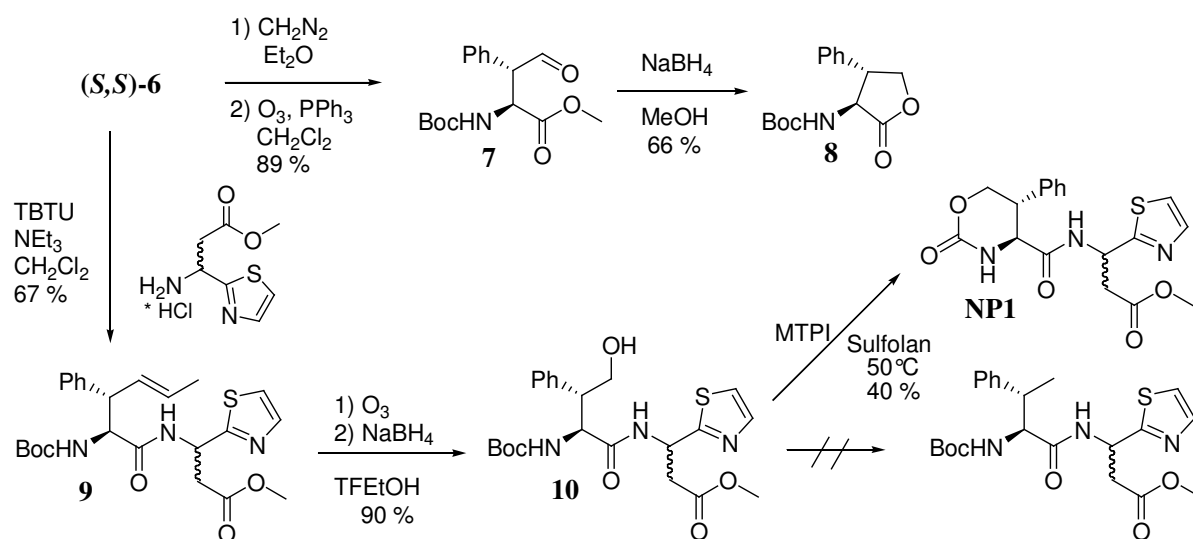
Die hohe Selektivität dieser Reaktion sollte nun zur Synthese von (*S,S*)- β -MePhe genutzt werden. Dazu wurde der chirale Allylalkohol (*S*)-**4** in einer DCC-Knüpfung nach Steglich mit *N*-Boc-Glycin zum Ester (*S*)-**5** umgesetzt.^[56] Anschließend erfolgte die Esterenolat-Claisen-Umlagerung mit LDA als Base und Zinkchlorid als chelatisierendes Metallsalz zur Säure (*S,S*)-**6**, die in guter Ausbeute und hoher Selektivität erhalten wurde.

Schema 3.4. Synthese des Allyl-Phenylalanins



Danach sollte der Abbau der Allylseitenkette erfolgen. Dazu wurde zunächst eine Ozonolyse mit dem Methylester von **6** durchgeführt. Zu Testzwecken wurde hier jedoch nur die racemische Säure eingesetzt. Der so erhaltene Aldehyd **7** sollte mit Natriumborhydrid zum Alkohol reduziert werden, der anschließend über Barton-McCombie-Reduktion zur Methylgruppe abgebaut werden sollte.

Schema 3.5. Abbau der Allylseitenkette



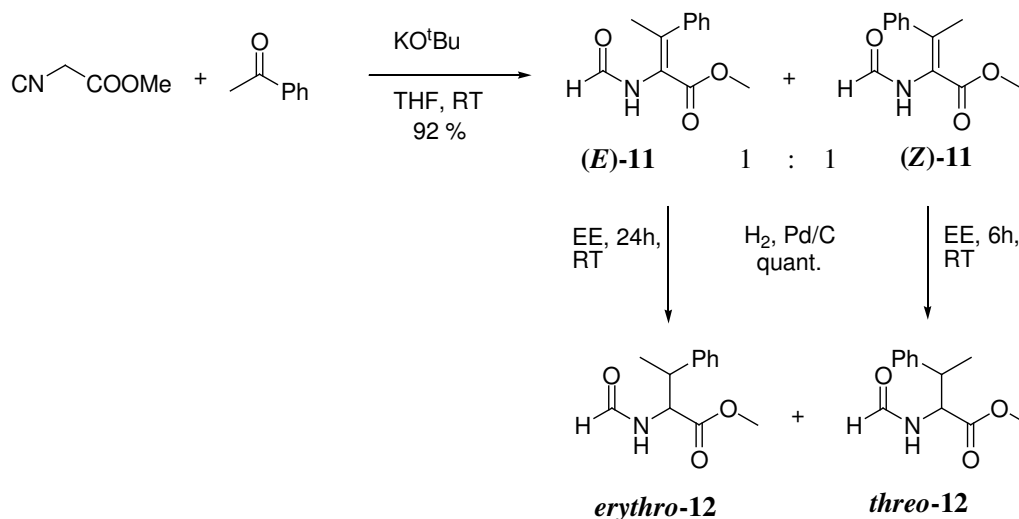
Man erhielt jedoch bei der Reduktion nicht den freien Alkohol, sondern das 5-Ring-Lacton **8**. Um die Bildung des 5-Rings zu umgehen, wurde zunächst versucht die Säure (*S/S*)-**6** mit *tert*-Butanol und DMAP bzw. *tert*-Butanol und Boc_2O in den *tert*-Butylester umzuwandeln. Diese Ansätze blieben jedoch vermutlich aufgrund des hohen sterischen Anspruchs ohne Erfolg. Als weitere unreaktive Alternative zum Methylester sollte eine Amidbindung dienen. Hierzu wurde bereits das β -THA angeknüpft. Dadurch war es möglich nach Ozonolyse und Reduktion den freien Alkohol **10** in guten Ausbeuten zu isolieren. Die Reaktionssequenz ließ sich mit Trifluorethanol als Lösemittel auch im „Eintopfverfahren“ durchführen.

Leider zeigte sich, dass eine Aktivierung dieses Alkohols als Xanthogenat nicht möglich war, da das Produkt zu leicht in die Konjugation zum Aromat eliminierte und somit nicht stabil genug für weitere Umsetzungen war. Auch andere Versuche den Alkohol, z.B. durch Transformation ins Iodid mit Methyltriphenylphosphoniumiodid (MTPI) zu aktivieren und anschließend mit Natriumborhydrid zu reduzieren, blieben erfolglos. Statt des gewünschten Produktes wurde hierbei das Oxazolidinon-Derivat **NP1** isoliert, das aus einer *O*-Alkylierung der Boc-Schutzgruppe resultiert. Aufgrund dieser Schwierigkeiten wurde für die Synthese des MePhe auf einen konventionellen Syntheseansatz zurückgegriffen.

3.2.2.2. Knoevenagel Kondensation

Da sich die Claisen-Route für die β -MePhe-Synthese als ungeeignet herausstellte, wurde im Folgenden racemisches β -MePhe über eine Synthesesequenz aus Knoevenagel Kondensation und katalytischer Hydrierung synthetisiert. Dabei ging man von Isocyanoessigsäuremethylester aus, der mit Acetophenon und Kalium-*tert*-butylat als Base zum Dehydromethylphenylalaninderivat **11** umgesetzt wurde.^[57] Die (*E*)- und (*Z*)-Isomere wurden dabei in gleichen Verhältnissen gebildet, konnten jedoch säulenchromatographisch getrennt werden. Je nachdem welches Isomer in der katalytischen Hydrierung umgesetzt wurde, konnte so das *erythro*-MePhe (*anti*) bzw. das *threo*-MePhe (*syn*) erhalten werden. Dabei benötigte das (*E*)-Isomer wesentlich länger, um vollständig hydriert zu werden, als das (*Z*)-Isomer.

Schema 3.6. β -MePhe-Synthese über Knoevenagel Kondensation



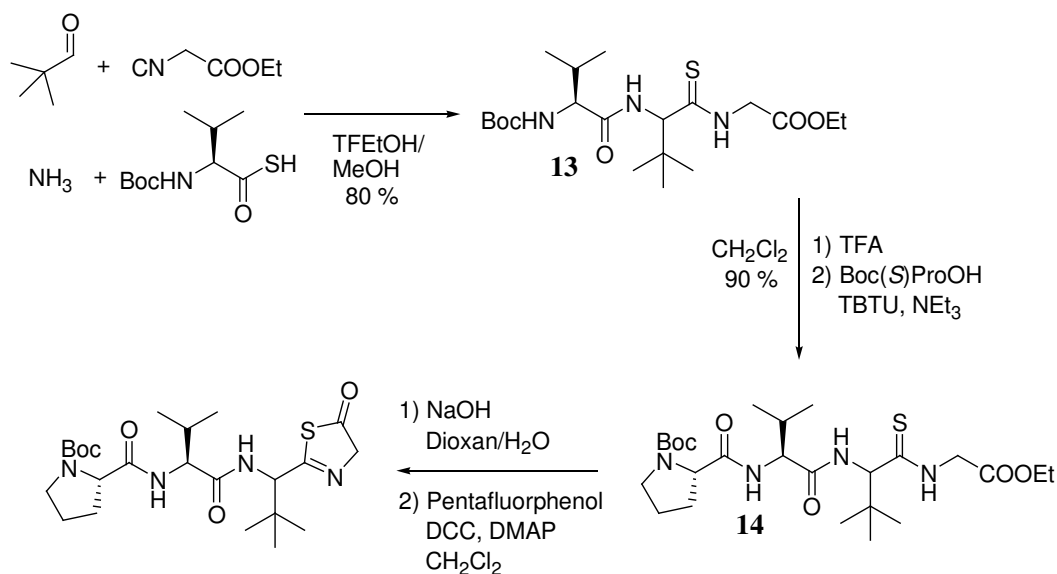
3.3. Cyclisierungsstrategien

3.3.1. Cyclisierung des Thiopeptids

Zunächst war es geplant die Cyclisierung am Thiopeptid durchzuführen. Dazu wurden zuerst Boc-(*S*)-thio-Valin mit Pivaldehyd, Ammoniak und Isocyanoessigsäureethylester in einer *thio*-Ugi-Reaktion zum Peptid **13** umgesetzt. An dieses wurde dann Boc-(*S*)-Prolin mit TBTU angeknüpft. Es waren verschiedene Knüpfungsreagenzien getestet worden, wobei sich TBTU als am geeignetsten herausgestellt hatte. Auch bei den folgenden Peptidknüpfungen wurde deshalb auf dieses Reagenz zurückgegriffen.

Die Cyclisierungsvorstufe **14** sollte dann nach Verseifung mit Pentafluorphenol aktiviert werden. Leider kam es dabei zur Bildung eines Thiazolidinons durch nucleophilen Angriff des Schwefels an dem Aktivester. Diese Nebenreaktion machte eine Cyclisierung über das Thiopeptid leider unmöglich, da eine Aktivierung der Säurefunktion in jedem Fall nötig war.

Schema 3.7. Thiopeptid



3.3.2. Amidinsynthese

Um den nucleophilen Angriff des Schwefels zu umgehen, wurde im Folgenden versucht, zuerst das Amidin zu bilden und dieses zu cyclisieren. Die Reaktionsbedingungen für die Amidinsynthese wurden dabei zunächst an dem *thio*-Ugi-Produkt **15** untersucht, das noch aus früheren Untersuchungen zur Endothiopeptidsynthese zur Verfügung stand.^[39] Das Thioamid wurde dabei zunächst mit Trifluormethansulfonsäuremethylester quantitativ zum Thioimidoester **16** umgesetzt, der dann in Gegenwart von Quecksilbersalzen mit (S)-Valinmethylester als Testamin weiter zum Amidin **17** abreagierte.^[58] Dabei zeigte sich nach einigen Optimierungsschritten, dass die Reaktion in THF als Lösemittel mit zwei Äquivalenten Amin und Quecksilbertrifluoracetat als Reagenz die besten Ergebnisse lieferte (Tabelle 3.1.).

Schema 3.8. Amidinsynthese mit Testsubstrat

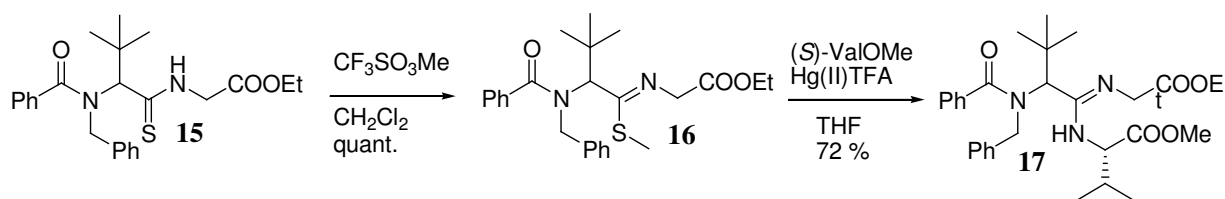


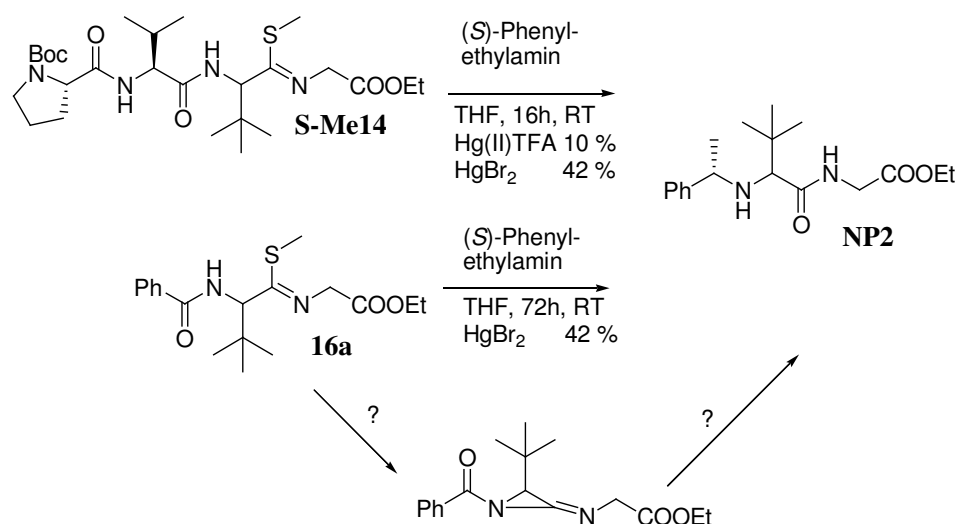
Tabelle 3.1. Optimierung der Amidinsynthese

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Lösemittel	Ausbeute 17
1	1.3 Äq. (S)-ValOMe, 1.1 Äq. Hg(II)OAc , 15h, RT	Acetonitril	0 %
2	1.3 Äq. (S)-ValOMe, 1.1 Äq. Hg(II)TFA , 15h, RT	Acetonitril	24 %
3	1.3 Äq. (S)-ValOMe, 1.1 Äq. Hg(II)TFA , 15h, RT	Dichlormethan	50 %
4	1.3 Äq. (S)-ValOMe, 1.1 Äq. Hg(II)TFA , 15h, RT	THF	61 %
5	2.0 Äq. (S)-ValOMe, 1.1 Äq. Hg(II)TFA , 15h, RT	THF	72 %

Während man allerdings mit dem Testsubstrat unter den optimierten Reaktionsbedingungen gute Ausbeuten an Amidin **17** erhielt, führte die Reaktion mit dem Prolinpeptid **S-Me14** zu einer Vielzahl von Nebenreaktionen. Das gewünschte Produkt konnte dabei stets nur in Spuren gefunden werden. Für die Reaktionsoptimierung wurde hier auf (*S*)-Phenylethylamin als Testamin gewechselt. Es konnte allerdings keine Ausbeuteverbesserung erzielt werden.

Bei den Screening-Reaktionen wurde allerdings ein interessantes Nebenprodukt isoliert. Bei der Reaktion von **S-Me14** mit Quecksilbertrifluoracetat kam es zur Bildung des Glycin-*tert*-Leucinpeptids **NP2**. Zunächst konnte dieses nur in 10 % Ausbeute isoliert werden. Wurde jedoch Quecksilber(II)bromid als Reagenz eingesetzt, konnte die Ausbeute auf 42 % erhöht werden.

Schema 3.9. Nebenreaktion bei der Amidinsynthese



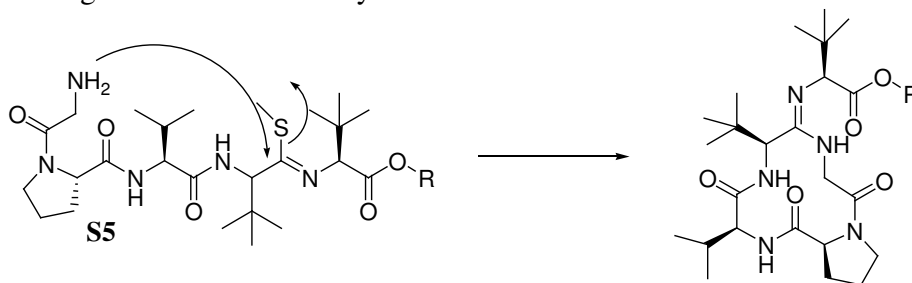
Der genaue Mechanismus dieser Nebenreaktion konnte noch nicht geklärt werden. Es ist jedoch interessant, dass das gleiche Nebenprodukt in identischer Ausbeute auch ausgehend von dem kleinen *S*-Methyliminopeptid **16a** erhalten werden konnte, während bei der Amidinsynthese mit dem *N*-benzylierten Ugi-Produkt **16** keine Nebenreaktion dieser Art beobachtet werden konnte. Die freie N-H-Funktion scheint also essentiell für die Bildung des Nebenproduktes zu sein. Vielleicht wird bei der Reaktion durch nucleophilen Angriff des benachbarten Stickstoff ein Aziridinring gebildet, der dann weiter zum Produkt abreagiert.

3.3.3. Ringschließende Amidinsynthese

3.3.3.1. *tert*-Leucin-Cyclus

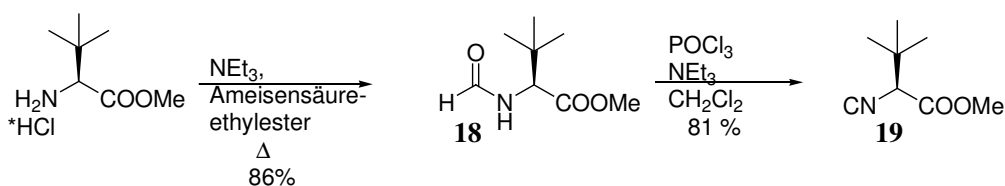
Da die Amidinsynthese am linearen Peptid erfolglos war, stellte sich als nächstes die Frage, ob es nicht möglich wäre, die Amidinbildung direkt zur Cyclisierung zu nutzen. Dazu müsste ein Peptid der Struktur **S5** synthetisiert werden, das dann durch intramolekularen nucleophilen Angriff des Glycin-Stickstoff am Schwefel des Imino-peptids zum cyclischen Amidin abreagieren sollte.

Schema 3.10. Ringschließende Amidinsynthese

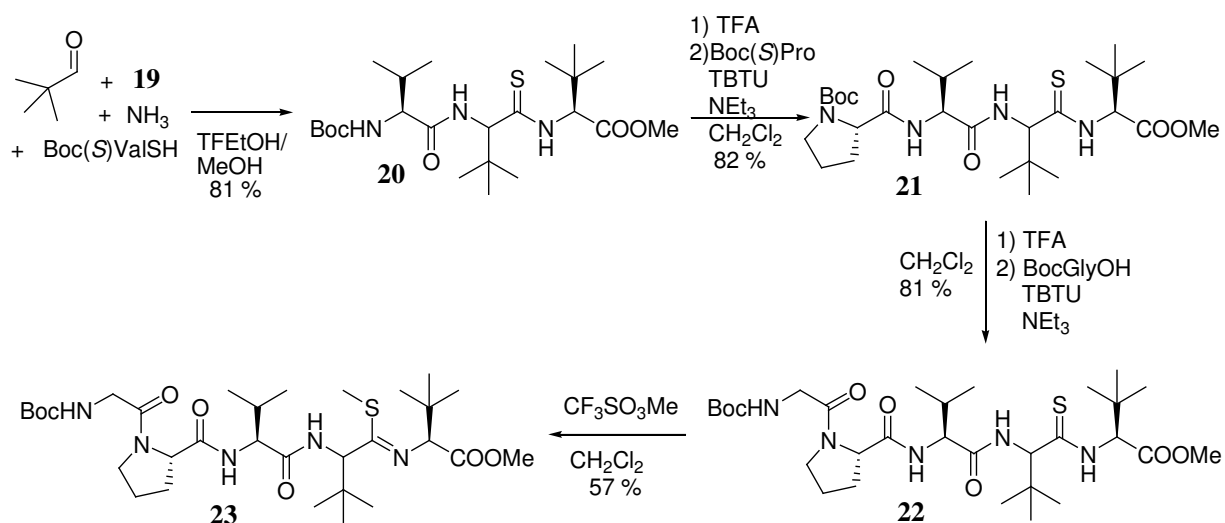


Für die Synthese dieser Cyclisierungsvorstufe wurde zunächst aus (*S*)-Tle-methylester das Isocyanid **19** synthetisiert. Dazu wurde zunächst durch Erhitzen in Ameisensäureethylester das Formamid **18** gebildet, das dann mit Phosphorylchlorid als wasserentziehendem Reagenz weiter zum Isocyanid **19** umgesetzt wurde. Unter den Reaktionsbedingungen wurde keine Racemisierung der Aminosäure beobachtet.

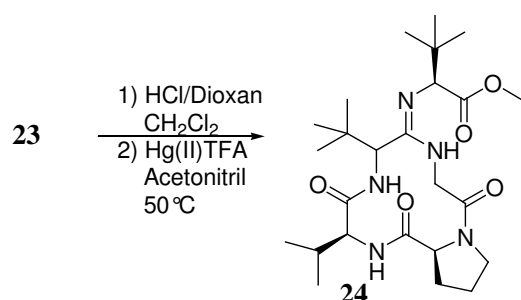
Schema 3.11. Synthese des Tle-Isocyanid



Das so erhaltene Isocyanid wurde anschließend in einer *thio*-Ugi-Reaktion mit Boc-(*S*)-thio-Valin, Pivaldehyd und Ammoniak in guten Ausbeuten zum Peptid **20** umgesetzt. Das Glycin-peptid **22** wurde dann durch zwei aufeinander folgende TBTU-Knüpfungen erhalten. Schwefel-Methylierung mit Trifluormethansulfonsäuremethylester lieferte die Cyclisierungsvorstufe **23**.

Schema 3.12. Synthese des *tert*-Leucin-Peptids

Zur ringschließenden Amidinsynthese wurde das *S*-Methyliminopeptid **23** zunächst mit HCl/Dioxan am Glycinstickstoff geschützt. Für die Cyclisierung musste von THF auf Acetonitril als Lösemittel gewechselt werden, da das polare Peptidsalz in THF nur schwer löslich war. Die Cyclisierung selbst wurde unter Hochverdünnung mit Quecksilbertrifluoracetat als Reagenz durchgeführt. Dabei setzte man zunächst Triethylamin zu, um das Amin aus seinem Hydrochloridsalz freizusetzen. LC-MS-Messungen zeigten zwar Produkt jedoch immer mit viel Edukt verunreinigt. Dies änderte sich erst, als auf den Zusatz von Base verzichtet wurde und direkt mit dem Salz cyclisiert wurde. Nun konnte der Cyclus **24** in 51 % Ausbeute isoliert werden.

Schema 3.13. *tert*-Leucin-Cyclus

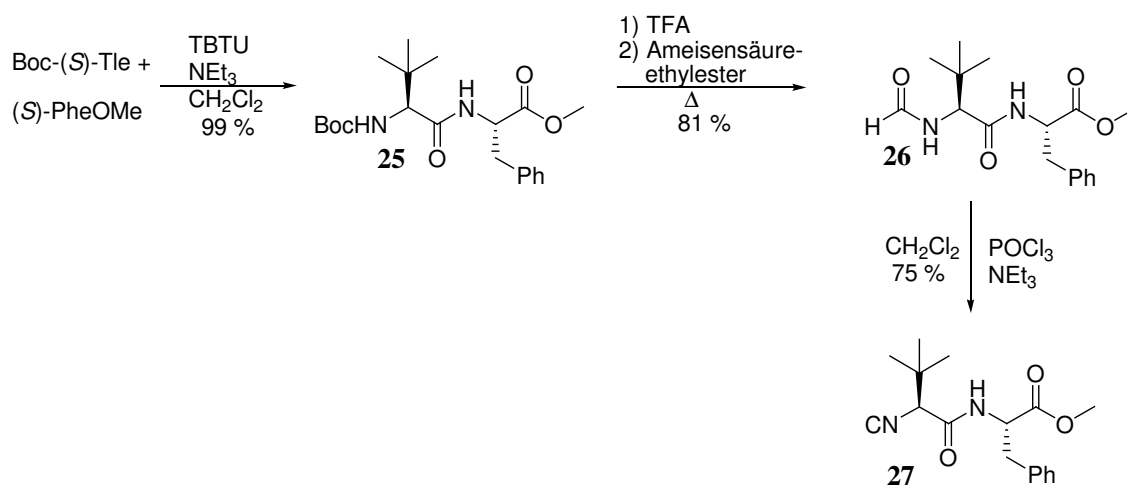
Reaktionsbedingungen	Ausbeute
Peptid als Hydrochlorid in Acetonitril gelöst, 1.25 Äq. Hg(II)TFA , 4 Äq. NEt_3 in 250ml/mmol Acetonitril, 50 °C, 8h	50 % Produkt/Edukt- Gemisch
wie oben ohne NEt_3	51 % Produkt

3.3.3.2. Peptidisocyanid

Es wurde zunächst versucht die Seitenkettenamino­säuren β -MePhe und β -THA direkt an den Cyclus **24** anzuknüpfen, um zum Naturstoff zu gelangen. Durch den großen sterischen Anspruch des Tle in Kombination mit dem des Cyclus war dies jedoch unmöglich. Daher wurde überlegt direkt ein Dipeptid als Isocyanid in die Ugi-Reaktion einzusetzen und so einen Teil der Seitenkette bereits zu Beginn der Synthese einzufügen.

Um die Bedingungen für die Peptidisocyanidsynthese zu testen, wurde zunächst das Dipeptid aus (S)-Tle und (S)-PheOMe **25** synthetisiert. Die Transformation ins Peptidisocyanid **27** über das Formamid **26** war dabei analog zum Aminosäureester möglich. Nach Entfernen der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure wurde das Formamid **26** in siedendem Ameisensäureethylester gebildet. Dabei war es hier jedoch von Vorteil das Amin bereits vor der Reaktion freizusetzen und nicht erst *in situ* mit Triethylamin. Anschließend wurde analog zur Aminosäure mit Phosphorylchlorid weiter zum Isocyanid **27** umgesetzt. Auch hier wurde keine Racemisierung bei der Isocyanidsynthese beobachtet.

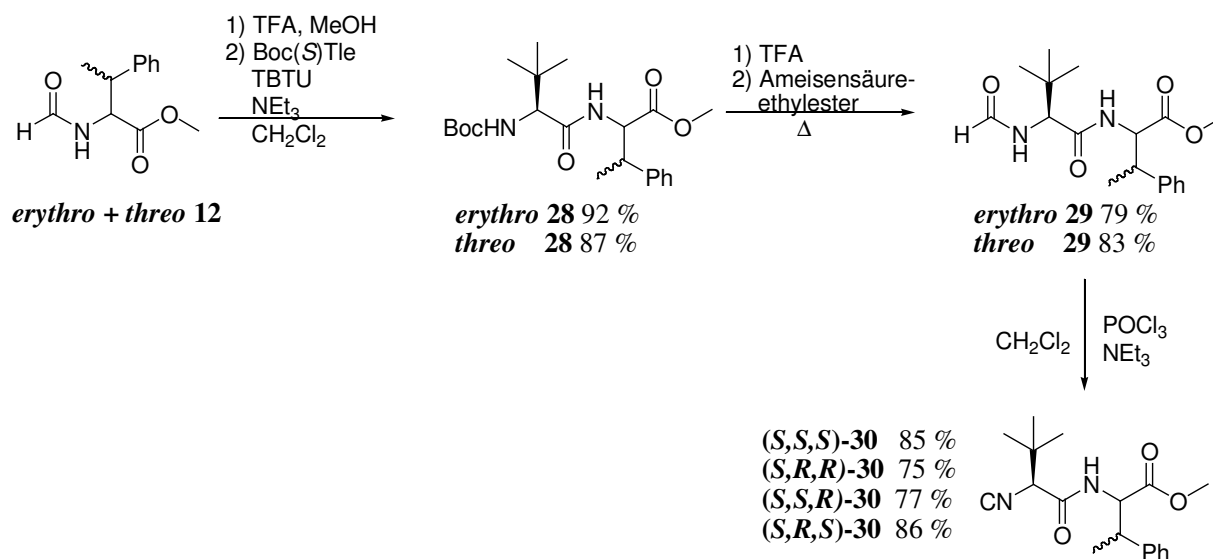
Schema 3.14. Tle-Phe-Peptidisocyanid



Anschließend wurde die Synthesesequenz auch auf das Dipeptid aus (S)-Tle und *erythro* bzw. *threo* MePhe angewandt. Zur Dipeptidsynthese wurde dabei zunächst die Formamidgruppe von **12** mit Trifluoressigsäure in siedendem Methanol abgespalten. Das erhaltene Trifluoracetat wurde dann in einer TBTU-Knüpfung mit Boc-(S)-Tle zum Peptid **28** umgesetzt.

Dieses Peptid konnte dann ebenfalls über die klassische Route ins Isocyanid umgewandelt werden. Zusätzlich war es hier möglich auf der Formamidstufe **29** die Diastereomeren durch Säulenchromatographie zu trennen. Des Weiteren wurden von dem (*S,R,R*)- und dem (*S,S,R*)-Isocyanid Röntgenstrukturen erhalten, so dass eine genaue Zuordnung der Stereochemie der Diastereomere möglich war. Damit konnten nun im Prinzip alle Stereoisomeren des β -MePhe in den Naturstoff eingebaut werden.

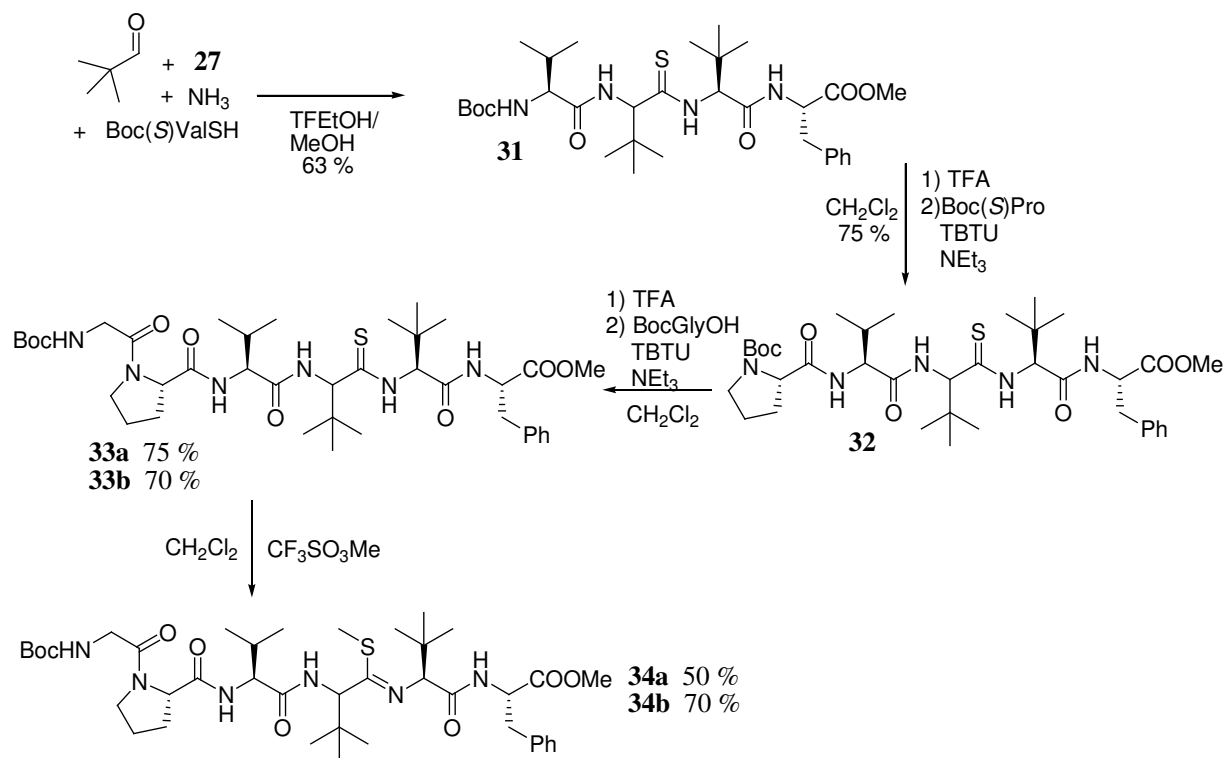
Schema 3.15. Tle-MePhe-Peptidisocyanid



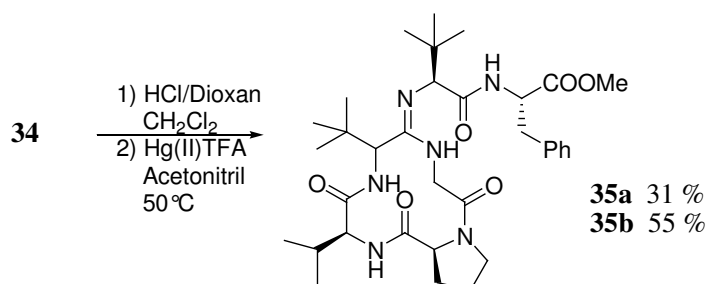
3.3.3.3. Phenylalaninincyclus

Um zu testen, ob sich die Reaktionsbedingungen für die Peptidsynthese und die Cyclisierung auch auf das verlängerte Peptid anwenden ließen, wurde zuerst das Phenylalanin-Peptidisocyanid **27** in die *thio*-Ugi-Reaktion eingesetzt. Die Ausbeute an Ugi-Produkt war mit 63 % zwar etwas schlechter als im Fall des Tle-Isocyanids **19**, aber aufgrund der Komplexität des gebildeten Produktes durchaus akzeptabel.

Auch die Peptidknüpfungen konnten mit vergleichbaren Ausbeuten durchgeführt werden. Dabei war es hier auf der Stufe des Prolin-Peptids **32** möglich die Diastereomeren säulenchromatographisch zu trennen. Leider konnte die exakte Konfiguration der Diastereomeren nicht bestimmt werden. Sie werden deshalb im Folgenden einfach mit den Indizes **a** und **b** bezeichnet. Auch die Schwefelmethylierung lieferte trotz erhöhten sterischem Anspruch die Cyclisierungsvorstufe **34** in sehr guter Ausbeute. Dabei muss darauf hingewiesen werden, dass es hier sehr viel vorteilhafter war Kieselgel statt neutralem Alox zur säulenchromatographischen Reinigung zu nutzen, da es bei letzterem zu einer starken Bandenverbreiterung kam.

Schema 3.16. Phenylalaninpeptid

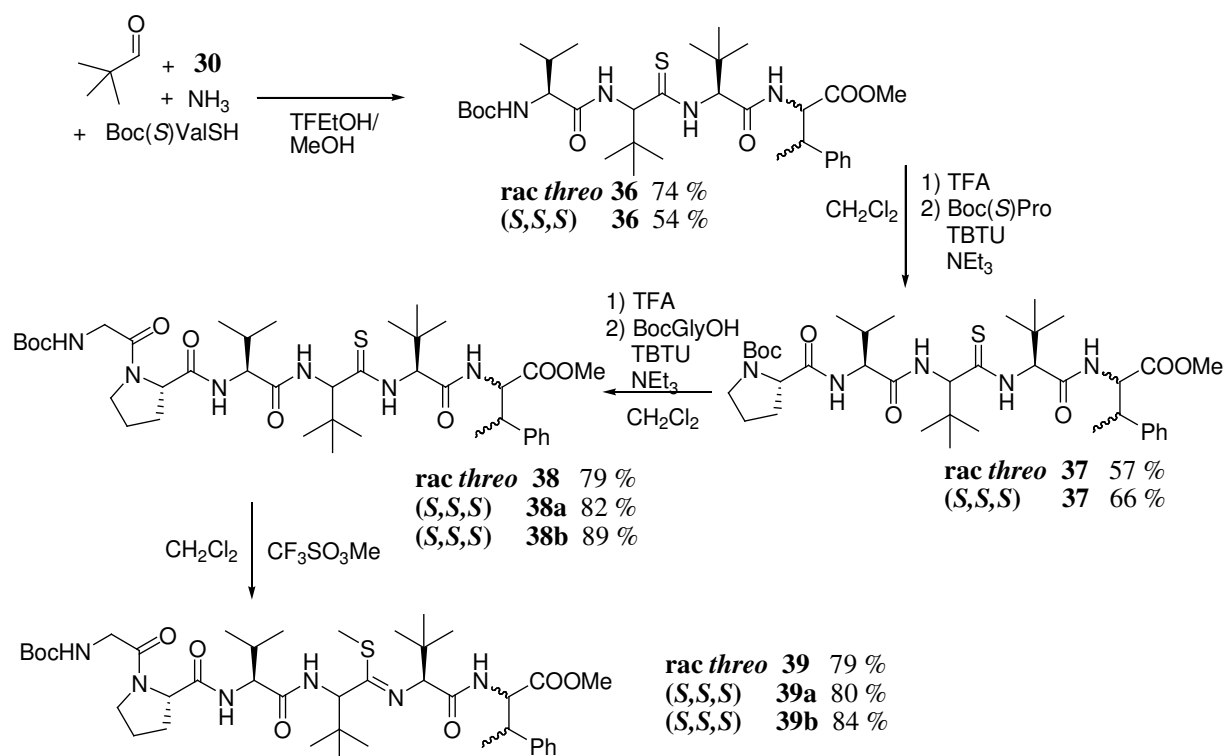
Nach Abspaltung der Boc-Schutzgruppe erfolgte die Cyclisierung analog zum Tle-Cyclus **24**. Dabei cyclisierte das erste Diastereomer mit 31 % schlechter als das Zweite, das den Cyclus in 55 % Ausbeute lieferte. Dieser Unterschied ist wohl eher auf die höhere Reinheit des zweiten Diastereomers zurückzuführen als auf eine generelle Unterscheidung durch die Konfiguration. Seltsamerweise waren die NMR-Spektren und die HPLC-Chromatogramme beider Cyclen sehr ähnlich. Es besteht also die Möglichkeit, dass das Stereozentrum neben dem Schwefel bei der Cyclisierung racemisiert.

Schema 3.17. Phenylalanincyclus

3.3.3.4. Bottromycincyclus

Nach den guten Ergebnissen bei der Synthese des Phenylalanincyclus **35** sollte im Folgenden die Synthese des Naturstoffs über die Peptidisocyanidroute erfolgen. Dazu wurde zum einen das (*S,S,S*)-Isocyanid **30** für den Naturstoff als auch das racemische *threo*-Isocyanid als zusätzliche Referenz in die *thio*-Ugi-Reaktion eingesetzt.

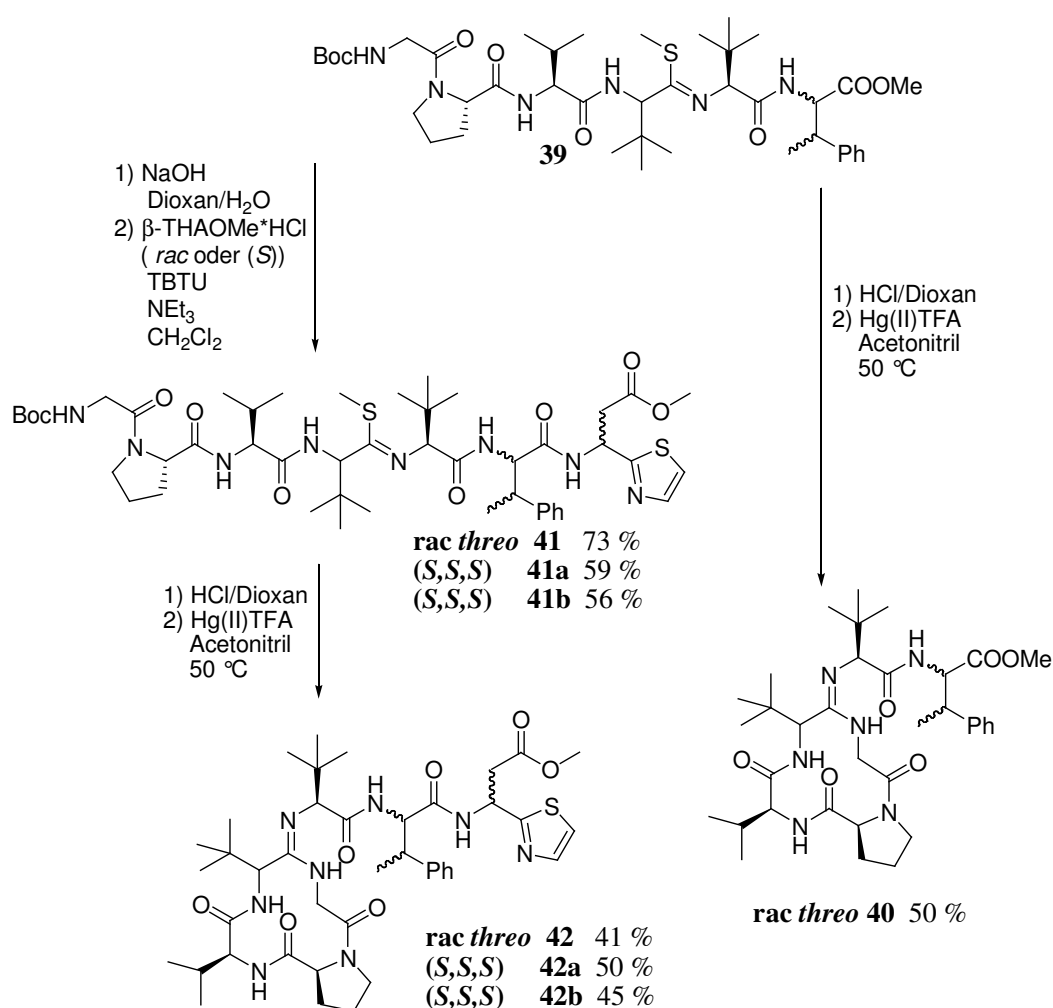
Schema 3.18. MePhe-Peptid



Die Ugi-Reaktion verlief wieder gewohnt gut, wenn auch im Fall des (*S,S,S*)-Isonitrils mit 54 % etwas schlechter als erwartet. Dies ist jedoch eher auf Verunreinigung der eingesetzten *Thio*-Carbonsäure als auf die Ugi-Reaktion an sich zurückzuführen. Das Prolinpeptid **37** konnte mit 57 und 66 % Ausbeute ebenfalls nur in akzeptablen Ausbeuten erhalten werden. Dafür konnte auf dieser Stufe wieder eine Trennung der Diastereomere erfolgen. Dies wurde jedoch nur im Fall des (*S/S/S*)-Peptids durchgeführt. Das *threo*-Peptid wurde auch weiterhin als Racemat eingesetzt. Leider konnte auch hier keine exakte Zuordnung der Stereochemie erfolgen. Nach Knüpfung des BocGlycins und Schwefelmethylierung erhielt man die Cyclisierungsvorstufe **39** in gewohnt guten Ausbeuten.

Die Cyclisierung wurde zuerst nur mit dem racemischen Substrat durchgeführt. Dabei konnte der Cyclus **40** in 50 % Ausbeute erhalten werden. Anschließend sollte die Knüpfung des β -THA direkt an den Cyclus erfolgen. Das erwies sich jedoch aufgrund der hohen Polarität der freien Säure als schwierig, da es fast nicht mehr möglich war diese in organischen Lösemitteln zu lösen. Mit DMF gelang es zwar noch die Säure zu lösen, die Peptidknüpfung in diesem Medium lieferte jedoch kein definiertes Produkt. Es wurde deshalb dazu übergegangen, zuerst das β -THA anzuknüpfen und dann mit der fertigen Peptidsequenz zu cyclisieren.

Schema 3.19. Bottromycin-Cyclus

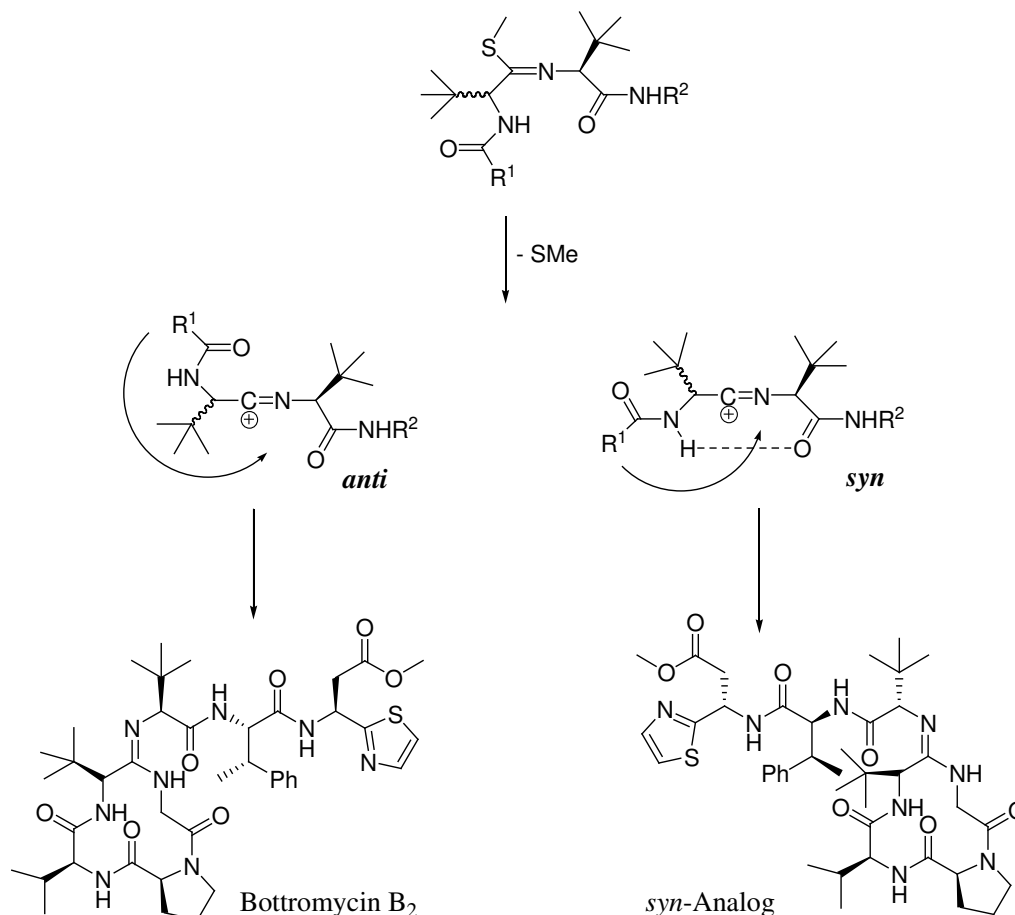


Im Falle des racemischen Peptids konnte das Thiazolpeptid **rac threo 41** mit 73 % in guten Ausbeuten erhalten werden. Dazu wurden jedoch 1.5 Äq. des racemischen β -THA-methylesters eingesetzt. Bei den (*S,S,S*)-Peptiden wurde allerdings der enantiomerenreine β -THA-methylester eingesetzt, daher wurden hier nur 1.05 Äq. verwendet. Dadurch sank allerdings die Ausbeute an Peptid **41** auf 56 bzw. 59 %. Bedauerlicherweise zeigten sowohl NMR als auch HPLC, dass bei der Knüpfung Racemisierung der Thiazol-Aminosäure aufgetreten war. Das ist vermutlich auf die relativ lange Reaktionszeit von 3-4 Tagen und die basischen Reaktionsbedingungen zurückzuführen. Es war zwar eine Testknüpfung an Boc-PheOH durchgeführt worden, diese war jedoch nach 15 h bereits beendet gewesen.

Die großen Peptide konnten analog zu dem MePhe-Peptid **39** cyclisiert werden und lieferten die Cyclen **42** in 41-50 % Ausbeute. Im Gegensatz zu den Phe-Cyclen **35** konnte hier kein Unterschied in den Cyclisierungseigenschaften der beiden Diastereomeren ausgemacht werden. NMR und HPLC-Daten waren auch hier bei beiden Diastereomeren nahezu identisch. Die NMR-Untersuchungen dieser Verbindungen lieferten jedoch noch weitere ernüchternde Ergebnisse. Die Daten stimmten nicht mit den Literaturdaten für Bottromycin B₂ überein!^[19] Etwa zur selben Zeit erhielten wir von unseren Kooperationspartnern von Bayer HealthCare die Nachricht, dass die synthetischen Bottromycine keine Wirkung zeigten. Das legte den Schluss nahe, dass die Cyclisierung nicht wie geplant verlaufen war.

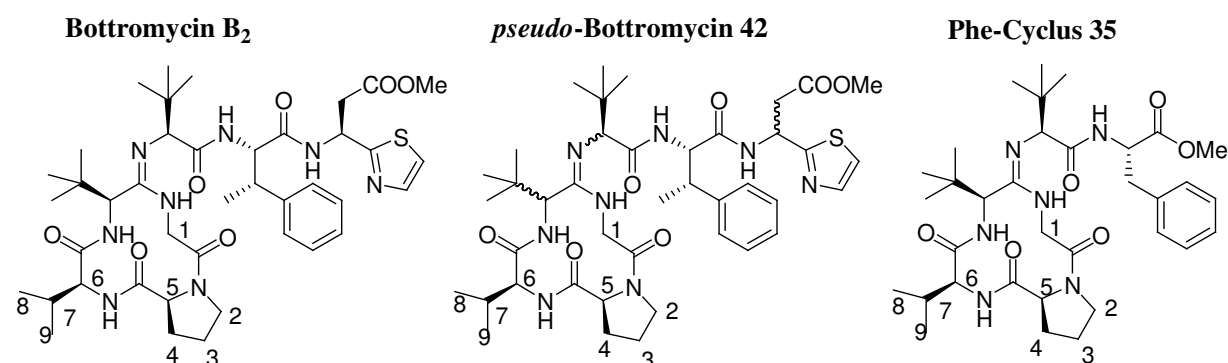
Ein möglicher Erklärungsversuch stammt ebenfalls von Bayer HealthCare. Dort hatte man Molecular Modelling Berechnungen zur Amidinbildung durchgeführt. Diese hatten gezeigt, dass das Carbeniumion, das als Zwischenstufe bei der Amidinbildung nach der Abspaltung des Schwefels entsteht, zwei verschiedene Regioisomere bilden kann, die zu unterschiedlichen Cyclisierungsprodukten führen.

Die erste Möglichkeit ist die Cyclisierung aus der *anti*-Position heraus, bei der die beiden Seitenketten auf verschiedenen Seiten zu stehen kommen. Diese Cyclisierung würde zum Naturstoff führen und sollte rein aus sterischen Gesichtspunkten bevorzugt sein. Die Berechnungen haben jedoch gezeigt, dass sich beim *syn*-Carbeniumion eine Wasserstoffbrücke ausbilden kann, die die Struktur zusätzlich stabilisiert. Die Cyclisierung aus der *syn*-Position würde jedoch nicht zum Naturstoff sondern zu einem regioisomeren Produkt führen. Dies könnte die abweichenden Analysendaten erklären.

Schema 3.20. Cyclisierungsmöglichkeiten**3.3.3.5. Untersuchungen zur Strukturaufklärung**

Um die Struktur der synthetisierten Ringsysteme aufzuklären, wurden zunächst Kristallisationsversuche durchgeführt. Leider zeigten die Verbindungen keine Kristallisationstendenz und konnten bestenfalls als amorphes Pulver erhalten werden.

Deshalb wurde im Folgenden versucht die Struktur über NMR-Untersuchungen aufzuklären. Dabei zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen den Literaturwerten für den Naturstoff^[19] und den Daten der synthetisierten Verbindungen (siehe Tab. 3.2.). Leider stand von den *pseudo*-Bottromycinen **42** nicht so viel Substanz zur Verfügung, weshalb für die weiteren Untersuchungen auf den Phenylalanin-Cyclus **35** zurückgegriffen wurde. Dieser unterschied sich zwar in der Seitenkette vom Naturstoff, wies allerdings analoge chemische Verschiebungen im Ringsystem auf.

Tabelle 3.2. ausgewählte NMR-Daten von Bottromycin B₂ sowie **42** und **35**

Nr.	Bottromycin		<i>pseudo</i> -Bottromycin 42		Phenylalanin-Cyclus 35	
	¹ H	¹³ C	¹ H	¹³ C	¹ H	¹³ C
1	3.56 3.67	48.1	4.20	48.1	3.90 4.06	52.5
2	3.67	47.5			3.50 3.62	44.1
3	1.94	22.8			1.82	22.4
4	1.95	32.9			2.03	28.3
5	4.08	61.0				
6	2.32	68.2	4.20	60.0	3.85	57.0
7	2.76	26.9	2.00	22.0	2.02	30.1
8	0.70	19.5	0.81	18.7	0.79	18.6
9	0.75	19.5	0.81	18.5	0.79	19.3

Besonders auffällig waren die Unterschiede in der chemischen Verschiebung von Valin. Während das α -H der Aminosäure im Naturstoff bei 2.32 ppm zu sehen ist, findet sich das Signal in den synthetisierten Verbindungen stets bei etwa 4 ppm. Auch im ¹³C-NMR wird nie die Verschiebung von 68.3 ppm erreicht. Die Signallage bei den synthetisierten Verbindungen entspricht der der linearen Vorstufen in der Synthese. Es wurde vermutet, dass vielleicht der Aromat aus der Seitenkette für diesen ungewöhnlichen Effekt verantwortlich wäre. Molecular Modelling Berechnungen zeigten jedoch, dass sich die Kette stets in großer Entfernung vom Valin befindet.

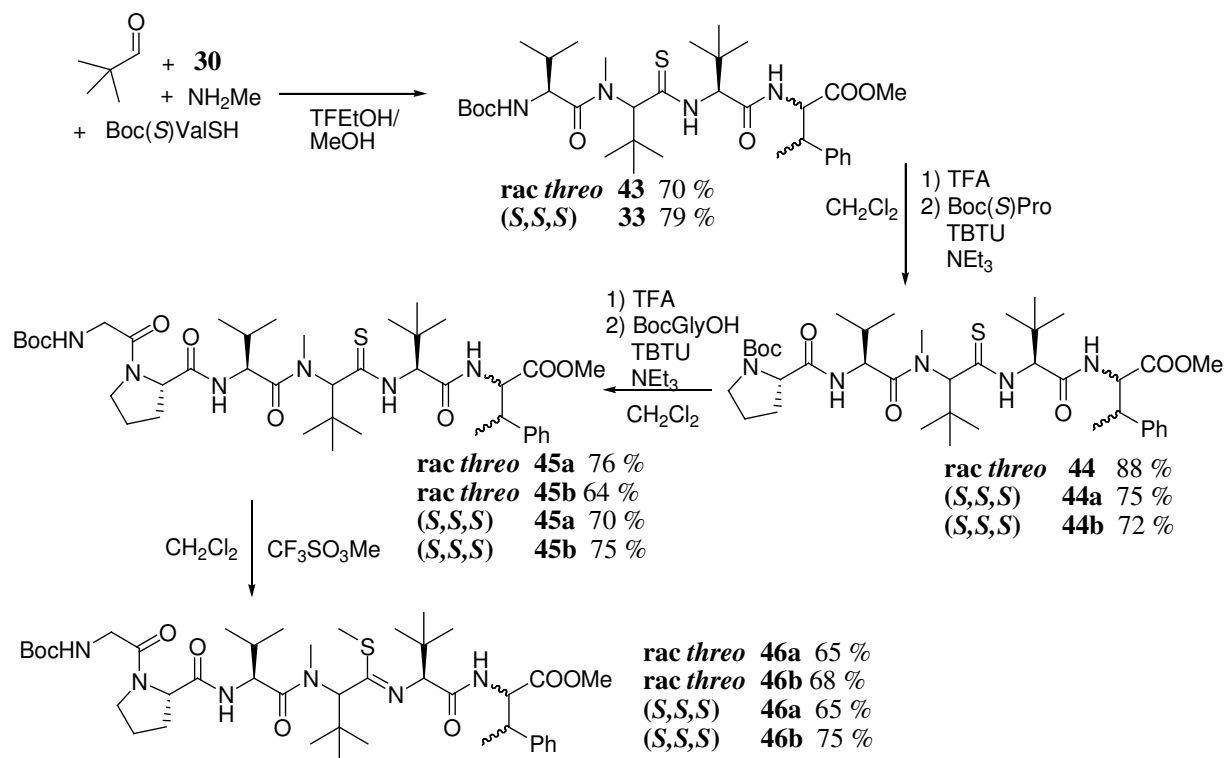
Um genauere Informationen über die räumliche Struktur zu gewinnen, wurden im Folgenden die long-range Wechselwirkungen mittels NOESY und ROESY-Messungen untersucht. Leider gestaltete sich die Auswertung dieser Spektren durch die starke Signalüberlappung schwierig. Deshalb wurde für die weiteren Untersuchungen von CDCl_3 auf DMSO-d_6 als Lösungsmittel gewechselt. Außerdem wurden Hochtemperaturmessungen durchgeführt, um möglichst diskrete Signale zu erhalten.

Tatsächlich konnte mit DMSO eine bessere Auflösung bei den NMR-Spektren erzielt werden. Leider kam es trotzdem noch zu zahlreichen Signalüberlappungen vor allem im Bereich der α -Protonen der Aminosäuren. Zudem erschwerte das Wassersignal die Auswertung im Bereich der Prolin- und Phenylalanin- β -Protonen. Es zeigten sich dabei die selben Besonderheiten wie schon im CDCl_3 -Fall. Allerdings konnten auch hier durch die starken Signalüberlappungen keine genauen Rückschlüsse von den Besonderheiten in den chemischen Verschiebungen und Kopplungsmustern auf die tatsächliche Struktur des synthetisierten Produktes gezogen werden.

Abschließend lässt sich festhalten, dass eine Verbindung synthetisiert wurde, die die selbe Masse wie der Naturstoff besitzt. Die Abfolge der Aminosäuren ist durch die lineare Vorstufe gesichert. Das legt den Schluss nahe, dass es sich bei dem gebildeten Produkt um ein Regio- oder Stereoisomer handelt. Es gab zwar bei der Synthese der Phenylalanin-Cyclen **35** Hinweise darauf, dass es beim Ringschluss tatsächlich zur Racemisierung des *tert*-Leucins im Ring gekommen war, das allein würde jedoch nicht die deutlichen Unterschiede in den NMR-Spektren und vor allem den Verlust der biologischen Aktivität erklären. Ein Stereoisomer würde vermutlich schlechter wirken, aber es sollte zumindest einen geringen Effekt zeigen. So sprechen die erhaltenen Analysendaten wie die Molecular Modelling Berechnungen für die Bildung des Regioisomers. Ein exakter Beweis für diese Hypothese steht jedoch noch aus.

3.3.3.6. *N*-Methyl-Bottromycin

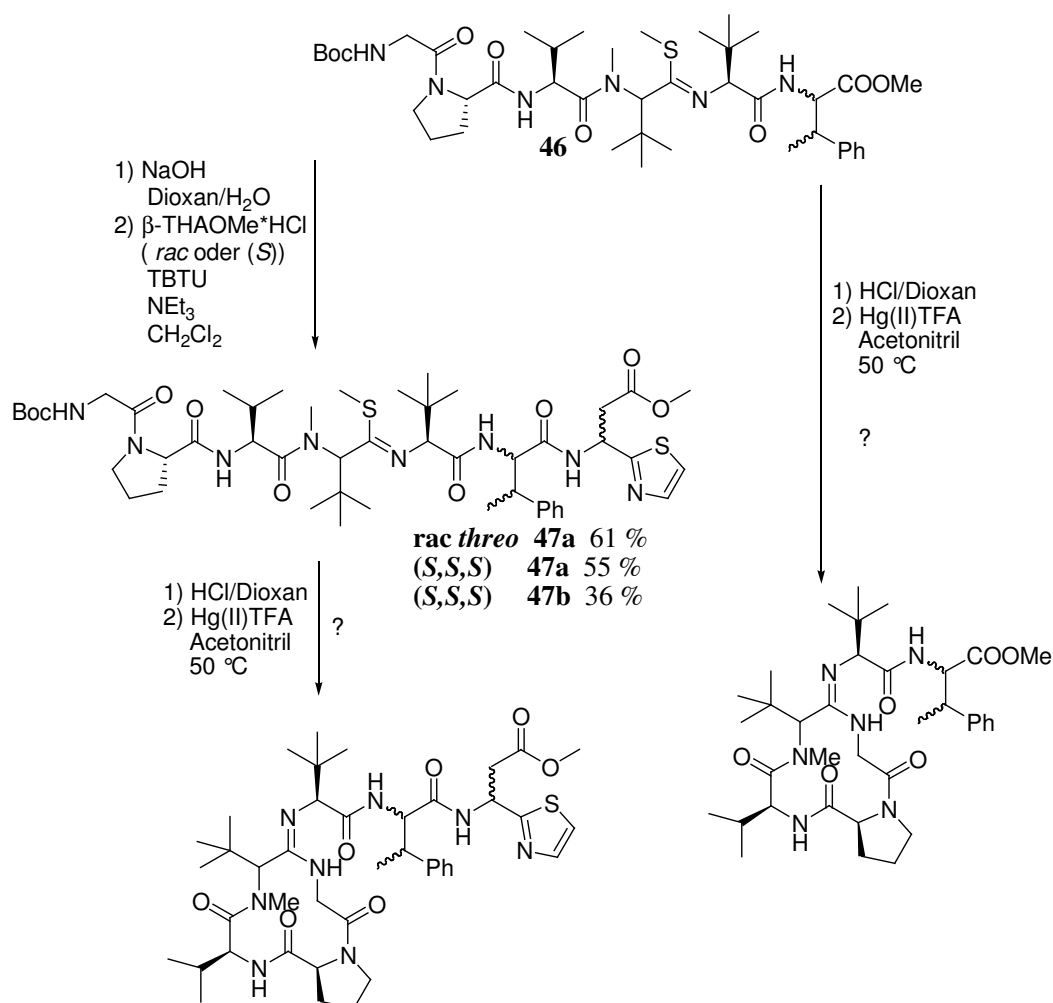
Um die Ausbildung einer intramolekularen Wasserstoffbrücke zu unterbinden, wurde im Folgenden versucht ein *N*-methyliertes Bottromycinderivat zu synthetisieren, um wenigstens zu Naturstoffderivaten der exakten Struktur zu gelangen. Hier zeigte sich nun der große synthetische Nutzen der Ugi-Reaktion. Durch einfachen Ersatz von Ammoniak durch Methylamin in der *thio*-Ugi-Reaktion konnte so das Thiopeptid **43** in gewohnt guter Ausbeute erhalten werden.

Schema 3.21. *N*-Methyl-Peptid


Die Ugi-Reaktion wurde wieder mit (*S,S,S*) Isocyanid **30** und mit racemischem *threo* Isocyanid durchgeführt. Dabei konnten die Diastereomere im Fall des (*S,S,S*) Peptids bereits auf der *thio* Ugi Stufe **43** getrennt werden, während sie bei dem *threo*-Substrat erst auf der Prolin-Peptidstufe getrennt wurden. Die Trennung war dabei generell leichter als im N-H-Fall, da sich die R_F -Werte durch die *N*-Alkylierung wesentlich stärker unterschieden. Die Knüpfung mit BocGlycin und die Schwefelmethylierung verliefen völlig analog zum N-H-Peptid, wenn auch die Ausbeuten bei der Schwefelmethylierung etwas geringer waren als im N-H-Fall.

Im Anschluss wurde dann noch das β -THA angeknüpft um zur Cyclisierungsvorstufe **47** zu gelangen. Leider waren hier die Ausbeuten bereits im racemischen Fall deutlich geringer als beim N-H-Peptid. Bei der enantiomerenreinen Aminosäure brachen die Ausbeuten noch weiter ein. Des Weiteren konnte wieder Racemisierung beobachtet werden.

Anschließend wurde versucht das Peptid **47** zu cyclisieren. Die Ergebnisse waren jedoch mehr als nur enttäuschend. Das DC zeigte bereits keinen definierten Produktpot. Auch die LC/MS-Messungen ergaben keine reproduzierbaren Ergebnisse. Die Masse des gewünschten Produktes konnte zwar gefunden werden, es war aber nur in Spuren enthalten. Der Versuch wenigstens das kleine Peptid **46** zu cyclisieren, lieferte analog schlechte Ergebnisse.

Schema 3.22. *N*-Methyl-Cyclus

Die Bedingungen für die Cyclisierung scheinen also im *N*-Methyl-Fall alles andere als günstig zu sein. Das bestätigt in gewisser Weise die Wasserstoffbrückenbindungstheorie. Vermutlich ist die Bildung der Wasserstoffbrücke essentiell um das Molekül in eine Position zu bringen, aus der die Cyclisierung erfolgen kann. Kann keine Wasserstoffbrücke gebildet werden, wie im Falle der *N*-Methyl-Peptide **46** und **47**, erfolgt keine oder nur sehr wenig Amidinbildung.

4 Experimenteller Teil

4.1. Allgemeine Angaben

^1H -NMR-Spektren wurden mit einem 500 MHz-Kernresonanzspektrometer (Typ DRX-500) bzw. mit einem 400 MHz-Kernresonanzspektrometer (AV400) der Firma Bruker gemessen. Als Lösungsmittel wurde, soweit nicht anders erwähnt, Deuteriochloroform verwendet. Die Kalibrierung wurde auf das Lösungsmittel vorgenommen (CDCl_3 : $\delta = 7.26$). Die Auswertung der Spektren erfolgte nach erster Ordnung mit Hilfe der PC-Software MestRe-C. Bedeutung der Abkürzungen: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, dd = Dublett von Dublett, q = Quartett, m = Multiplett, sh = Signalhaufen, bs = breites Singulett. Die chemischen Verschiebungen sind δ -Werte und werden in ppm angegeben. Die Nummerierung der Kohlenstoffatome stimmt nicht mit der Nummerierung nach IUPAC überein.

^{13}C -NMR-Spektren wurden ebenfalls mit einem DRX-500 (bzw. AV400) Kernresonanzspektrometer der Firma Bruker bei einer Messfrequenz von 125 MHz (100 MHz) gemessen und sind breitbandentkoppelt. Bedeutung der Abkürzungen: s = Singulett (quartäres C-Atom), d = Dublett (CH-Gruppe), t = Triplett (CH_2 -Gruppe), q = Quartett (CH_3 -Gruppe).

Schmelzpunkte wurden in offenen Glaskapillaren mit einer Schmelzpunktbestimmungsapparatur MEL-TEMP II der Firma Laboratory Devices gemessen und nicht korrigiert.

Optische Drehwerte wurden mit einem Polarimeter der Firma PerkinElmer (Model 341) in einer auf 20 ± 0.1 °C thermostatisierten 1 dm-Küvette gemessen. Als Strahlungsquelle diente eine Natriumdampflampe ($\lambda = 589$ nm). Die $[\alpha]_D$ -Werte (spezifische Rotation) wurden nach Eingabe der Konzentration vom Messgerät berechnet.

Zur **Dünnschichtchromatographie** wurden „Polygram[®] SIL G/UV₂₅₄“ Fertigfolien der Firma Macherey-Nagel verwendet. Diese wurden zur Sichtbarmachung UV-absorbierender Substanzen mit UV-Licht bestrahlt. Außerdem erfolgte die Detektion mit Iod und/oder mit Kaliumpermanganat als Tauchreagenz.

Zur **Säulenchromatographie** wurden, falls nicht anderst erwähnt, mit Kieselgel gepackte Säulen verwendet (MN Kieselgel 60, 0.063-0.2 mm / 70-230 mesh ASTM der Firma Macherey-Nagel).

Zur **Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC)** wurde eine Shimadzu 10A VP verwendet. Als chirale Trennphasen dienten eine ReproSil 100 Chiral-NR-Fertigsäule (250 x 4.6 mm, Korngröße 8 μm) der Firma Trentec Analystechnik Gerlingen, sowie eine Chiracel OD-H (250 x 4.6 mm) der Firma Daicel Chemical Industries. Als achirale Kieselgel-Säule wurde eine Lichrosorb 5 μSi 60 A (250 x 4 mm) der Firma Phenomenex benutzt.

Zur **reversed phase Hochdruckflüssigkeitschromatographie (RP HPLC)** wurde die 7000er La Chrom Workstation der Firma Merck Hitachi verwendet. Als Trägermaterial diente hier eine LiChrospher WP-300 RP-18 (250 x 3 mm; Korngröße 5 μm) der Firma Merck, welche mit Acetonitril / Wasser HPLC-grade betrieben wurde.

Zur **präparativen Hochdruckflüssigkeitschromatographie (präp. HPLC)** diente ebenfalls die 7000er La Chrom Workstation der Firma Merck Hitachi. Als Trennphase diente hier die ReproSil 100 Chiral-NR-Fertigsäule (250 x 10 mm, Korngröße 8 μm) der Firma Trentec Analystechnik Gerlingen.

Massenspektren wurden an einem Gaschromatographen der Firma Hewlett Packard, Modell 5890, gemessen. Als Trennphase diente eine HP-5MS-Säule (Crosslinked 5% PH, ME Siloxane, 30 m x 0.25 mm x 0.25 μm Film Thickness). Die Detektion erfolgte mittels eines Time-of-flight-Detektors der Marke Hewlett Packard 5971A. Als Trägergas wurde Helium verwendet.

Elementaranalysen wurden am Organischen Institut der Universität des Saarlandes von Frau Heike Röser durchgeführt.

Hochaufgelöste Massenspektren wurden an der Universität des Saarlandes von Herrn Rudi Thomes mit dem Gerät MAT 90 der Firma Finnigan (CI) aufgenommen.

Röntgenstrukturanalysen wurden auf einem IPDS (image plate system) der Firma Stoe von Herrn Dr. Volker Huch am Anorganischen Institut der Universität des Saarlandes gemessen.

Lösungsmittel wurden von der Chemikalienausgabe der Universität des Saarlandes bezogen und vor Verwendung destilliert.

Wasserfreie Lösungsmittel wurden nach den üblichen Verfahren absolutiert: Diethylether mit Lithiumaluminiumhydrid, Tetrahydrofuran mit Lithiumaluminiumhydrid, Dichlormethan mit pulverisiertem Calciumhydrid.

4.2. Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV 1 : TBTU-Knüpfung^[59]

a) Boc-Entschützung

Ein Äquivalent des Peptids werden in 5 n ml Dichlormethan gelöst und auf 0°C gekühlt. Dann werden langsam 1 n ml Trifluoressigsäure zugetropft. Man lässt bei RT rühren, bis vollständiger Umsatz eingetreten ist (DC-Kontrolle). Dann entfernt man das Lösungsmittel im Vakuum. Entweder setzt man das Aminsatz in die Knüpfung ein oder man schüttelt das Amin frei. Dazu löst man das Salz in gesättigter NaHCO₃-Lösung und extrahiert dreimal mit Dichlormethan. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

b) Knüpfung

Ein Äquivalent des Aminsatzes bzw. des freien Amins wird unter Schutzgas (Argon oder Stickstoff) in 5 n ml absolutem Dichlormethan gelöst. Dann werden 1.1 Äquivalente der Säure und 1.1 Äquivalente TBTU zugesetzt. Die Reaktionsmischung wird auf 0°C gekühlt und dann werden langsam 5 Äquivalente, bzw. beim Arbeiten mit freiem Amin 1.1 Äquivalente, Triethylamin zugetropft. Die Reaktionsmischung wird über Nacht auf RT kommen gelassen. Die organische Phase wird je zweimal mit Wasser, gesättigter NaHCO₃-Lösung und 1 M KHSO₄-Lösung gewaschen und anschließend über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

AAV 2: Ugi-Reaktion^[29]

Zu einem Äquivalent einer 2 M Aminlösung in Methanol wird unter Eiskühlung ein Äquivalent des Aldehyds gegeben und 15 min bei 0°C rühren gelassen. Dann tropft man eine Lösung von einem Äquivalent Isocyanid in 1 n ml Trifluorethanol zu gefolgt von einer Lösung von einem Äquivalent der Thiocarbonsäure in 1 n ml Trifluorethanol. Die Reaktionsmischung wird über Nacht auf RT kommen gelassen.

Dann nimmt man in Dichlormethan auf und wäscht nacheinander je zweimal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und 1 M KHSO₄-Lösung. Es wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

AAV 3: Schwefelmethylierung

Ein Äquivalent des Thiopeptids werden unter Schutzgas in 4 n ml absolutem Dichlormethan gelöst. Die Reaktionsmischung wird auf 0°C gekühlt und dann werden langsam 1.1 Äquivalente Trifluormethansulfonsäuremethylester zugetropft. Man lässt über Nacht auf RT kommen. Dann wird ein Äquivalent Natriumhydrid (60 %-ig in Paraffin) zugesetzt. Nach beendeter Gasentwicklung wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

AAV 4: Formamidsynthese^[39]

Ein Äquivalent des freien Amins bzw. des Aminsalzes werden in 2 n ml Ethylformiat gelöst und zum Rückfluss erhitzt. Bei Verwendung des Aminsalzes werden dann noch 1.1 Äquivalente Triethylamin zu der siedenden Reaktionsmischung gegeben. Man lässt über Nacht kochen, filtriert von eventuell gebildetem Niederschlag ab und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer.

AAV 5: Isocyanidsynthese^[39]

Ein Äquivalent Formamid werden in 2 n ml Dichlormethan gelöst und mit drei Äquivalenten Triethylamin versetzt. Dann wird auf 0°C gekühlt und langsam ein Äquivalent Phosphorylchlorid zugetropft. Man lässt 1-2 Stunden bei RT nachrühren (DC-Kontrolle). Anschließend tropft man unter Eiskühlung eine Lösung von 2 Äquivalenten Natriumcarbonat in 10 n ml Wasser zu und rührt eine weitere Stunde bei RT nach. Es wird mit Wasser verdünnt und die organische Phase wird dreimal mit Wasser gewaschen. Es wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

AAV 6: Ringschließende Amidinsynthese

Ein Äquivalent des *S*-Methylpeptids wird in 5 n ml Dichlormethan gelöst, auf 0°C gekühlt und mit 10 Äquivalenten einer 4 M Lösung von HCl in Dioxan versetzt. Nachdem die Boc-Schutzgruppe vollständig abgespalten ist (DC-Kontrolle), wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das ölige Hydrochlorid wird dann noch in Ether gerührt, wobei sich ein weißes Pulver bildet. Der Ether wird abdekantiert, das Hydrochlorid wird am Vakuum getrocknet und in die Cyclisierung eingesetzt.

Es werden 1.25 Äquivalente Quecksilber-(II)-trifluoracetat in 250 n ml absolutem Acetonitril gelöst und die Reaktionsmischung wird auf 50°C erwärmt. Dann tropft man eine Lösung von einem Äquivalent Peptidsalz in 5n ml Acetonitril langsam mittels einer Spritzenpumpe zu (0.2 ml/h). Nach beendeter Zugabe lässt man noch 2h bei 50°C nachrühren. Dann wird auf RT abgekühlt und vom Niederschlag abfiltriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und die Reaktionsmischung vor der säulenchromatographischen Reinigung noch mit etwas Triethylamin versetzt.

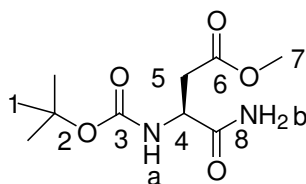
4.3. Synthese der Verbindungen

N-Boc-(*S*)-asparaginsäureamid- β -methylester **1**^[60]

Man löst 5.22 g (20.0 mmol) *N*-Boc-(*S*)-asparaginsäuredimethylester in 60 ml THF und kühlt auf 0°C, dann wird eine Lösung von 470 mg (19.6 mmol) LiOH in 18 ml Wasser zugesetzt und 2 h bei 0°C rühren gelassen. Anschließend gibt man eine Lösung von 1.68 g (20.0 mmol) NaHCO₃ in 100 ml Wasser zu der Reaktionsmischung. Die wässrige Phase wird zweimal mit Ether extrahiert. Dann wird die wässrige Phase mit 1 M KHSO₄-Lösung angesäuert (pH 1) und dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Essigesterphasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhält 3.95 g (15.9 mmol, 82 %) Rohsäure, die ohne weitere Reinigung weiter eingesetzt wird.

Anschließend wird die Rohsäure in 40 ml THF gelöst, 2.4 ml (18 mmol) Triethylamin zugegeben und auf 0°C gekühlt. Dann wird langsam 1.95 g (18 mmol) Chlorameisensäureethylester zugetropft. Man lässt 30 min bei 0°C rühren und setzt anschließend 2.6 ml (37.6 mmol) Ammoniak zu. Nach weiteren 30 min bei 0°C wird Wasser zu der Reaktionsmischung gegeben und die wässrige Phase wird dreimal mit Essigester extrahiert. Es wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhält 2.99 g (12.1 mmol, 62 %) Produkt als farbloses Öl, das langsam zu einem wachsartigen Feststoff erstarrt.

Schmp. = 80-82°C



¹H-NMR (400 MHz):

δ = 1.42 (s, 9H, 1-H), 2.67 (dd, $^2J_{5,5'} = 16.8$ Hz, $^3J_{5,4} = 5.6$ Hz, 1H, 5-H), 2.95 (dd, $^2J_{5',5} = 17.0$ Hz, $^3J_{5',4} = 4.7$ Hz, 1H, 5'-H), 3.68 (s, 3H, 7-H), 4.50 (m, 1H, 4-H), 5.74 (d, $^3J_{\text{NH}_a,4} = 8.5$ Hz, 1H, N-Ha), 5.96 (bs, 1H, N-Hb), 6.54 (bs, 1H, N-Hb').

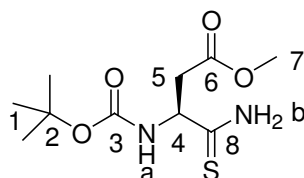
¹³C-NMR (100 MHz):

δ = 28.3 (q, C-1), 35.9 (t, C-5), 52.1 (d, C-4), 61.0 (q, C-7), 80.1 (s, C-2), 155.6 (s, C-8), 171.8 (s, C-3), 173.4 (s, C-6).

***N*-Boc-(*S*)-asparaginsäure-thio-amid- β -methylester **2**^[61]**

Man löst 2.46 g (10.0 mmol) Amid **1** in 40 ml DME und setzt 2.10 g (5.2 mmol) Lawesson's Reagenz zu. Dann wird 3h bei RT rühren gelassen. Anschließend engt man das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ein und nimmt mit Dichlormethan auf. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und die wässrige Phase anschließend noch zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch (HE:EE = 6:4). Man erhält 2.05 g (7.8 mmol, 78 %) Produkt als gelbes Öl.

R_f-Wert (HE:EE = 1:1) = 0.33

**¹H-NMR** (500 MHz):

δ = 1.38 (s, 9H, 1-H), 2.80 (dd, $^2J_{5,5'} = 17.0$ Hz, $^3J_{5,4} = 6.5$ Hz, 1H, 5-H), 3.11 (dd, $^2J_{5',5} = 17.0$ Hz, $^3J_{5',4} = 4.5$ Hz, 1H, 5'-H), 3.64 (s, 3H, 7-H), 4.74 (m, 1H, 4-H), 5.72 (d, $^3J_{\text{NH}_a,4} = 8.0$ Hz, 1H, N-Ha), 7.62 (bs, 1H, N-Hb), 8.02 (bs, 1H, N-Hb').

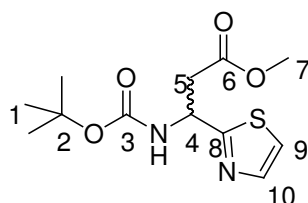
¹³C-NMR (125 MHz):

δ = 28.3 (q, C-1), 39.1 (t, C-5), 52.2 (d, C-4), 60.4 (q, C-7), 80.8 (s, C-2), 171.2 (s, C-3), 172.2 (s, C-6), 207.1 (s, C-8).

***N*-Boc-(*S/R*)- β -thiazolyl- β -alaninmethylester **3**^[62]**

1.31 g (5.0 mmol) Thioamid **2** werden in 25 ml Aceton gelöst. Dann setzt man 4.76 g (25.0 mmol) Bromacetaldehyddiethylacetal gefolgt von 63 μ l (0.25 mmol) einer 4 M Lösung von HCl in Dioxan zu. Es wird über Nacht bei RT rühren gelassen. Dann wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Man wäscht die organische Phase zweimal mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösemittel am Rotationsverdampfer. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (HE:EE = 7:3). Man erhält 800 mg (2.80 mmol, 56 %) Produkt als gelbes Öl.

R_f-Wert (HE:EE = 7:3) = 0.17



¹H-NMR (500 MHz):

δ = 1.41 (s, 9H, 1-H), 2.92 (dd, $^2J_{5,5'} = 16.5$ Hz, $^3J_{5,4} = 5.0$ Hz, 1H, 5-H), 3.20 (dd, $^2J_{5',5} = 16.5$ Hz, $^3J_{5',4} = 4.0$ Hz, 1H, 5'-H), 3.59 (s, 3H, 2-H), 5.32 (m, 1H, 4-H), 5.89 (d, $^3J_{NH,4} = 8.8$ Hz, 1H, N-H), 7.20 (d, $^3J_{9,10} = 3.3$ Hz, 1H, 9-H), 7.62 (d, $^3J_{10,9} = 3.3$ Hz, 1H, 10-H).

¹³C-NMR (125 MHz):

δ = 28.3 (q, C-1), 38.5 (t, C-5), 49.3 (d, C-4), 60.4 (q, C-7), 80.3 (s, C-2), 119.4 (d, C-9), 142.6 (d, C-10), 155.1 (s, C-8), 171.5 (s, C-3), 171.8 (s, C-6).

HPLC: Säule: ReproSil 100 Chiral-NR, Hexan:*iso*-PrOH = 99 :1, Fluss = 2 ml/min

(*R*) : t_R = 21.29

(*S*) : t_R = 23.88

Trennung der Enantiomere über Präp. HPLC:

Säule: ReproSil 100 Chiral-NR, Heptan:*iso*-PrOH = 99 :1, Fluss = 5 ml/min

(*R*) : t_R = 22.47

(*S*) : t_R = 24.90

Optische Drehung : $[\alpha]_D^{20} = -3.0$ ($c = 1.0$, CHCl₃, (*R*), > 99 % ee)

$[\alpha]_D^{20} = +3.8$ ($c = 1.0$, CHCl₃, (*S*), 97 % ee)

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
C ₁₂ H ₁₈ N ₂ O ₄ S	286.0987	286.0943

(*S/R*)- β -Thiazolyl- β -alaninmethylester Hydrochlorid 3a

Für die Folgereaktionen wird **3** am Stickstoff entschützt. Dazu werden 1.09 g (3.80 mmol) des racemischen Substrats in 25 ml Dichlormethan gelöst und mit 9 ml (36.0 mmol) einer 4 M Lösung von HCl in Dioxan versetzt. Es wird für zwei Stunden bei RT rühren gelassen. Dann entfernt man das Lösemittel am Rotationsverdampfer und rührt den öligen Rückstand in Ether, wobei sich ein beigefarbener Feststoff bildet. Der Ether wird abdekantiert und das Hydrochlorid am Hochvakuum getrocknet. Das Produkt wird mit 846 mg quantitativ erhalten und ohne weitere Reinigung in die Folgereaktionen eingesetzt.

(*S*)-1-Phenyl-*E*-1-buten-3-ol 4

Der Alkohol **4** wurde nach literaturbekannter Vorschrift synthetisiert.^[63] Die Analysendaten stimmten mit der Literatur überein.

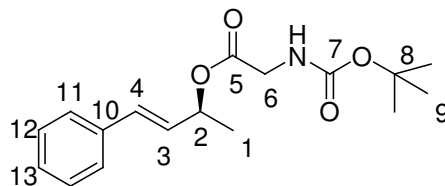
***N*-Boc-glycin-(*S*)-1-methyl-3-phenyl-allylester (*S*)-5^[56]**

1.00 g (6.75 mmol) (*S*)-1-Phenyl-*E*-1-buten-3-ol werden in 50 ml Ether gelöst. Danach werden 1.18 g (6.75 mmol) *N*-Boc-glycin und 86 mg (0.70 mmol) DMAP zugegeben und die Reaktionsmischung auf 0°C gekühlt. Dann gibt man eine Lösung von 1.39 g (6.75 mmol) DCC in 5 ml Ether zu und lässt über Nacht auf RT erwärmen.

Der ausgefallene Harnstoff wird über Celite abgesaugt und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (HE:EE = 7:3). Es werden 1.92 g (6.29 mmol, 93 %) Produkt als weißer Feststoff erhalten.

R_f-Wert (HE:EE = 7:3) = 0.40

Schmp. = 76-78°C



¹H-NMR (500 MHz):

δ = 1.41 (d, $^3J_{1,2}$ = 6.5 Hz, 3H, 1-H), 1.43 (s, 9H, 9-H), 3.87 (dd, $^2J_{6,6'}$ = 18.3 Hz, $^3J_{6,NH}$ = 5.7 Hz, 1H, 6-H), 3.93 (dd, $^2J_{6',6}$ = 18.3 Hz, $^3J_{6',NH}$ = 5.7 Hz, 1H, 6'-H), 5.00 (bs, 1H, N-H), 5.57 (m, 1H, 2-H), 6.15 (dd, $^3J_{3,4}$ = 16.1 Hz, $^3J_{3,2}$ = 6.9 Hz, 1H, 3-H), 6.59 (d, $^3J_{4,3}$ = 16.1 Hz, 1H, 4-H), 7.23 (m, 1H, 13-H), 7.30 (m, 2H, 12-H), 7.35 (m, 2H, 11-H).

¹³C-NMR (125 MHz):

δ = 22.1 (q, C-1), 30.0 (q, C-9), 44.4 (d, C-2), 74.0 (t, C-6), 79.9 (s, C-8), 128.3 (d, C-13), 129.8 (d, C-3), 129.9 (d, C-Ar), 133.9 (s, C-4), 157.4 (s, C-7), 171.4 (s, C-5).

HPLC: Säule: Chiracel OD-H, Hexan:*iso*-PrOH = 95:5, Fluss = 1 ml/min

(*R*): t_R = 34.30

(*S*): t_R = 37.21

Optische Drehung : $[\alpha]_D^{20} = -19.4$ (c = 1.0, CHCl₃, (*S*), 98 % ee)

Elementaranalyse:

C ₁₇ H ₂₃ NO ₄	Ber.	C 66.86	H 7.59	N 4.59
(305.37)	Gef.	C 66.91	H 7.48	N 4.72

HRMS (CI):

	berechnet	gefunden
C ₁₇ H ₂₃ NO ₄ [M+H] ⁺	306.1703	306.1690

(2*S*,3*S*)-2-tert-Butyloxycarbonylamino-3-phenyl-hex-4-en-säure (*S*,*S*)-6^[55]

In einem ausgeheizten Schlenkkolben werden unter Argonatmosphäre 911 mg (9.00 mmol) frisch destillierten Diisopropylamins in 15 ml absolutem THF gelöst und bei – 30 °C mit 5.60 ml (9.00 mmol) 1.6 M *n*-Butyllithiumlösung in Hexan deprotoniert. Man lässt die Lösung 5 min rühren und anschließend auf Raumtemperatur erwärmen. Danach wird wieder auf – 78 °C gekühlt.

In einem zweiten ausgeheizten Schlenkkolben werden unter Argonatmosphäre 491 mg (3.00 mmol) ausgeheiztes Zinkchlorid in 35 ml absolutem THF suspendiert. Anschließend werden 900 mg (2.9 mmol) des Aminosäureallylesters (*S*)-**5** zugegeben und die Reaktionsmischung auf – 78 °C gekühlt.

Mittels einer Transferkanüle wird die frische LDA-Lösung langsam in den Reaktionskolben überführt (ca. 30 min bei 9 mmol Base). Die resultierende klare gelbe Lösung lässt man über Nacht auf RT erwärmen. Zur Aufarbeitung wird die Lösung mit Diethylether verdünnt und mit 1 M KHSO₄ - Lösung hydrolysiert. Die wässrige Phase wird dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaHCO₃ - Lösung versetzt, wobei das Rohprodukt als Carboxylat in die wässrige Phase überführt wird. Diese wird im Anschluss mit 1

M KHSO₄-Lösung auf pH 2 angesäuert, wodurch das Produkt ausfällt. Es wird dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten etherischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Auskristallisieren aus Petrolether erhält man 722 mg (2.40 mmol, 82 %) Säure als weißen Feststoff.

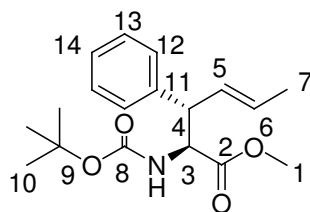
Schmp. = 154-155°C

Elementaranalyse:

C ₁₇ H ₂₃ NO ₄	Ber.	C 66.86	H 7.59	N 4.59
(305.37)	Gef.	C 66.53	H 7.55	N 4.72

Für die Analytik wurde eine Probe der Rohsäure mit Diazomethanolösung in den Methylester überführt. Die folgenden Daten beziehen sich daher auf den Methylester.

R_f-Wert (HE:EE=7:3) = 0.46



¹H-NMR (500 MHz):

δ = 1.30 (s, 9H, 10-H), 1.61 (dd, ³J_{7,7} = 6.0 Hz, ⁴J_{7,5} = 1.0 Hz, 3H, 7-H), 3.58 (s, 3H, 1-H), 3.61 (m, 1H, 4-H), 4.52 (t, ³J_{3,4} = 7.6 Hz = ³J_{3,NH}, 1H, 3-H), 4.74 (d, ³J_{NH,3} = 8.2 Hz, 1H, N-H), 5.51 (m, 1H, 5-H), 5.64 (m, 1H, 6-H), 7.10 (m, 1H, 14-H), 7.17 (m, 2H, 13-H), 7.21 (m, 2H, 12-H).

¹³C-NMR (125 MHz):

δ = 17.2 (q, C-7), 27.4 (q, C-10), 51.0 (d, C-4), 54.3 (d, C-3), 57.2 (q, C-1), 79.1 (s, C-9), 126.3 (d, C-14), 127.2 (d, C-6), 127.7 (d, C-Ar), 127.8 (d, C-Ar), 128.2 (d, C-5), 138.9 (s, C-11), 154.4 (s, C-8), 171.5 (s, C-2).

HPLC: Säule: Reprosil 100 Chiral-NR, Hexan:iPrOH = 98:2, Fluss = 1 ml/min

(*R/R*) : t_R = 13.26

(*S/S*) : t_R = 14.76

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = + 78.2 (c = 1.0, CHCl₃, (*S,S*), > 99 % ds, 98 % ee)

HRMS (CI):

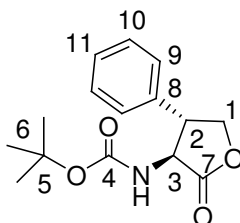
	berechnet	gefunden
C ₁₈ H ₂₅ NO ₄ [M+H] ⁺	320.1864	320.1845

(2-(*S/R*)-Oxo-4-phenyl-tetrahydrofuran-3-(*S/R*)-yl)-carbaminsäure-*tert*-butylester 8

192 mg (0.62 mmol) Aldehyd **7** werden in 4 ml Methanol gelöst und auf 0°C gekühlt. Dann werden langsam 23.0 mg (0.62 mmol) Natriumborhydrid zugegeben. Man entfernt das Kühlbad und lässt 4h bei RTiterrühren. Anschließend gibt man 1 M KHSO₄-Lösung zu und extrahiert die wässrige Phase dreimal mit Ether. Es wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (HE:EE = 1:1). Man erhält 115 mg (0.41 mmol, 67 %) Produkt als wachsartigen Feststoff.

R_f-Wert (HE:EE = 1:1) = 0.44

Schmp. = 130-132°C



¹H-NMR (400 MHz):

δ = 1.40 (s, 9H, 6-H), 3.75 (m, 1H, 2-H), 4.23 (t, ³J_{1,2} = ²J_{1,1'} = 10.0 Hz, 1H, 1-H), 4.48 (m, 1H, 3-H), 4.63 (t, ³J_{1',2} = ²J_{1',1} = 8.8 Hz, 1H, 1'-H), 4.96 (bs, 1H, N-H), 7.30–7.39 (sh, 5H, 9–10-H).

¹³C-NMR (100 MHz):

δ = 28.1 (q, C-6), 47.3 (d, C-2), 56.3 (d, C-3), 70.3 (t, C-1), 80.9 (s, C-5), 127.3 (d, C-11), 128.1 (d, C-Ar), 129.2 (d, C-Ar), 135.9 (s, C-8), 173.9 (s, C-7).

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
C ₁₅ H ₁₉ NO ₄	277.1314	277.1274

3-(2-(*S*)-*tert*-Butoxycarbonylamino-3-(*S*)-phenyl-hex-4-enoylamino)-(S/R)-β-thiazolyl-β-alaninmethylester 9

Nach **AAV 1** wird folgender Ansatz durchgeführt:

305 mg (1.00 mmol) Säure (*S,S*)-**6**

260 mg (1.00 mmol) racemisches β-Thiazolyl-β-alaninmethylester Hydrochlorid **3a**

321 mg (1.00 mmol) TBTU

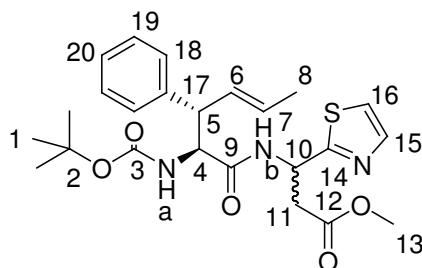
660 ml (5.00 mmol) Triethylamin

5 ml Dichlormethan_{abs.}

Nach säulenchromatographischer Reinigung (HE:EE = 1:1) erhält man 326 mg (0.67 mmol, 67 %) Produkt als weißes amorphes Pulver.

R_f -Wert (HE:EE = 1:1) = 0.27

Schmp. = 165-167°C



¹H-NMR (500 MHz):

δ = 1.37 (s, 4.5H, 1a-H), 1.39 (s, 4.5 H, 1b-H), 1.65 (d, $^3J_{8a,7} = 6.2$ Hz, 1.5H, 8a-H), 1.72 (d, $^3J_{8b,7} = 6.3$ Hz, 1.5 H, 8b-H), 2.73 (dd, $^2J_{11a,11'} = 16.8$ Hz, $^3J_{11a,10} = 5.8$ Hz, 0.5H, 11a-H), 2.77 (dd, $^2J_{11b,11'} = 16.3$ Hz, $^3J_{11b,10} = 5.5$ Hz, 0.5H, 11b-H), 2.88 (dd, $^2J_{11b',11} = 16.3$ Hz, $^3J_{11b',10} = 4.4$ Hz, 0.5H, 11b'-H), 3.18 (dd, $^2J_{11a',11} = 16.8$ Hz, $^3J_{11a',10} = 4.3$ Hz, 0.5H, 11a'-H), 3.63 (s, 1.5H, 13a-H), 3.64 (s, 1.5H, 13b-H), 3.90 (m, 1H, 5-H), 4.43 (m, 1H, 4-H), 4.93 (m, 0.5H, 10a-H), 5.02 (m, 0.5H, 10b-H), 5.61–5.75 (sh, 3H, 6-H, 7-H, N-Ha), 7.21–7.29 (sh, 7H, 16–20-H, N-Hb), 7.67 (d, $^3J_{15a,16} = 3.3$ Hz, 0.5H, 15a-H), 7.68 (d, $^3J_{15b,16} = 3.3$ Hz, 0.5H, 15b-H).

¹³C-NMR (125 MHz):

δ = 18.1 (q, C-8), 28.2 (q, C-1), 38.1 (t, C-11), 47.3 (d, C-5), 50.4 (d, C-4), 51.8 (d, C-10), 58.8 (q, C-13), 80.1 (s, C-2), 119.5 (d, C-16), 127.1 (d, C-20), 128.2 (d, C-7), 128.7 (m, C-18, C-19), 128.9 (d, C-6), 129.1 (s, C-17), 142.4 (s, C-14), 155.3 (s, C-3), 170.3 (s, C-9), 171.3 (s, C-12).

Elementaranalyse:

C ₂₄ H ₃₁ N ₃ O ₅ S	Ber.	C 60.87	H 6.60	N 8.87
(473.59)	Gef.	C 60.79	H 6.43	N 8.81

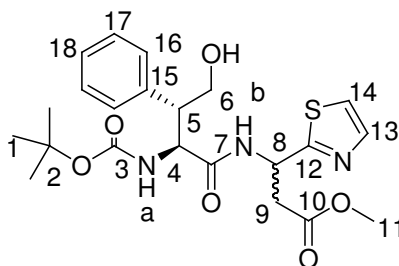
HRMS (CI):	berechnet	gefunden
C ₂₄ H ₃₁ N ₃ O ₅ S	473.1984	473.1978

3-(2-(*S*)-*tert*-Butoxycarbonylamino-4-hydroxy-3-(*S*)-phenyl-butyrylamino)-(*S*/*R*)- β -thiazolyl- β -alaninmethylester 10

147 mg (0.30 mmol) des Dipeptids **9** werden unter Schutzgas (Stickstoff) in 3 ml Trifluorethanol gelöst. Zur besseren Endpunktsindikation wird noch etwas Sudan III zugesetzt. Anschließend kühlt man auf -40°C und leitet dann Ozon durch die Reaktionsmischung bis sich der Farbstoff entfärbt hat. Die Reaktionsmischung wird zuerst mit Schutzgas gespült, um restliches Ozon zu vertreiben, bevor 23.0 mg (0.60 mmol) Natriumborhydrid zugesetzt werden. Man lässt innerhalb von 3 h auf RT kommen und gibt dann 1 M KHSO_4 -Lösung zu. Es wird dreimal mit Ether extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch (HE:EE = 1:1). Man erhält 130 mg (0.27 mmol, 90 %) Produkt als schaumigen Feststoff.

R_f (HE:EE = 1:1) = 0.1

Schmp. = $59-60^{\circ}\text{C}$



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

δ = 1.39 (s, 9H, 1-H), 3.28 (m, 1H, 6-H), 3.30–3.37 (sh, 2H, 6'-H, 9-H), 3.54 (m, 1H, 9'-H), 3.71 (m, 3H, 11-H), 3.98 (m, 0.5H, 5-H), 4.02 (m, 0.5H, 5'-H), 4.85 (m, 0.5H, 4-H), 5.00 (m, 0.5H, 4'-H), 5.34 (bs, 0.5H, N-Ha), 6.60 (bs, 0.5H, N-Ha'), 5.75 (m, 0.5H, 8-H), 5.90 (m, 0.5H, 8'-H), 7.12–7.39 (sh, 7H, 14-H, 17–19-H, N-Hb), 7.73 (m, 1H, 13-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz):

δ = 28.2 (q, C-1), 33.1 (t, C-6), 36.1 (t, C-9), 36.9 (t, C-9'), 50.4 (d, C-5), 52.1 (d, C-8), 58.6 (d, C-4), 65.3 (q, C-11), 80.7 (s, C-2), 120.1 (d, C-14), 127.5 (d, C-Ar), 128.6 (d, C-Ar), 129.1 (d, C-Ar), 134.6 (s, C-16), 141.7 (s, C-13), 155.3 (s, C-3), 168.7 (s, C-7), 170.8 (s, C-10).

LRMS (CI):	berechnet	gefunden
$\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_6\text{S} [\text{M}-\text{H}_3\text{O}]^+$	444.1	444.1

2-Formylamino-3-phenyl-but-2-(E/Z)-ensäuremethylester **11^[64]**

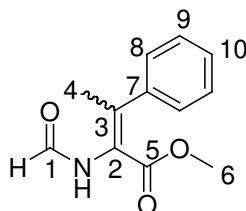
3.37 g (30.0 mmol) Kalium-*tert*-butylat werden in 90 ml absolutem THF gelöst und auf 0°C gekühlt. Dann tropft man langsam 3.03 g (30.0 mmol) Isocyanoessigsäuremethylester zu. Die gelbe Suspension wird 10 min bei 0°C nachrühren gelassen, bevor 3.60 g (30.0 mmol) Acetophenon zugesetzt werden. Man lässt über Nacht auf RT kommen. Es wird in Ether aufgenommen und zweimal mit 1 M KHSO₄-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wird anschließend noch zweimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch. Dabei wird zuerst HE:EE = 6:4 als Eluent benutzt, bis das erste Regioisomer (*Z*) eluiert ist. Dann wird auf HE:EE = 3:7 gewechselt, um das zweite Regioisomer (*E*) zu erhalten. Man erhält insgesamt 6.05 g (27.5 mmol, 92 %) des MePhe-Derivats **11** als gelben Feststoff. Die Regioisomeren werden im Verhältnis 1:1 gebildet.

R_f-Wert (HE:EE = 1:1) = 0.23 (*Z*)

R_f-Wert (HE:EE = 1:1) = 0.12 (*E*)

Schmp. = 93-95°C (*Z*)

Schmp. = 106-108°C (*E*)

**(Z)-Isomer:**

¹H-NMR (400 MHz):

δ = 2.29 (s, 3H, 4-H), 3.85 (s, 3H, 6-H), 6.67 (bs, 1H, N-H), 7.23 (m, 2H, 8-H), 7.31–7.40 (sh, 3H, 9-H, 10-H), 7.94 (d, $^3J_{1,NH}$ = 1.2 Hz, 1H, 1-H).

ausgewählte Signale des Nebenrotamers:

δ = 2.4 (s, 3H, 4-H), 3.87 (s, 3H, 6-H), 6.55 (d, $^3J_{NH,1}$ = 11.2 Hz, 1H, N-H), 7.86 (d, $^3J_{1,NH}$ = 11.2 Hz, 1H, 1-H).

¹³C-NMR (100 MHz):

δ = 19.5 (q, C-6), 50.9 (q, C-4), 120.7 (s, C-2), 125.3 (d, C-8), 127.0 (d, C-10), 127.8 (d, C-9), 138.4 (s, C-7), 141.1 (s, C-3), 157.7 (s, C-5), 162.3 (s, C-1).

Ausgewählte Signale des Nebenrotamers:

$\delta = 20.5$ (q, C-6), 51.1 (q, C-4), 163.8 (d, $^1J_{1,N} = 7.1$ Hz).

(E)-Isomer:

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

$\delta = 2.07$ (s, 3H, 4-H), 3.39 (s, 3H, 6-H), 9.93–7.21 (sh, 3H, 8-H, N-H), 7.19–7.26 (sh, 3H, 9-H, 10-H), 8.21 8d, $^3J_{1,NH} = 1.2$ Hz, 1H, 1-H).

ausgewählte Signale des Nebenrotamers:

$\delta = 2.16$ (s, 3H, 4-H), 3.43 (s, 3H, 6-H), 8.16 (d, $^3J_{1,NH} = 11.6$ Hz, 1H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz):

$\delta = 22.3$ (q, C-6), 51.9 (q, C-4), 121.9 (s, C-2), 126.8 (d, C-8), 127.0 (d, C-10), 128.3 (d, C-9), 140.7 (s, C-7), 142.6 (s, C-3), 159.3 (s, C-5), 164.3 (s, C-1).

Ausgewählte Signale des Nebenrotamers:

$\delta = 22.5$ (q, C-6), 52.1 (q, C-4), 165.4 (s, C-1).

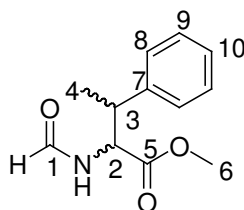
(erythro/threo)-N-Formyl- β -methylphenylalaninmethylester **12**^[65]

2.19 g (10.0 mmol) Formamid **11** werden in 250 ml Essigester gelöst. Dann gibt man 300 mg Pd/C (10 %) zu und evakuiert den Kolben. Es wird mit Wasserstoffgas geflutet und unter Normaldruck bis zum vollständigen Umsatz hydriert ((Z)-Isomer 6h, (E)-Isomer 24h). Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhält das hydrierte Formamid **12** in einer quantitativen Ausbeute von 2.21 g (10.0 mmol, 100 %). **Threo-12** ist ein farbloses Öl, **erythro-12** ist ein weißer Feststoff.

R_f-Wert (HE:EE = 1:1) = 0.12 (*threo*)

R_f-Wert (HE:EE = 1:1) = 0.08 (*erythro*)

Schmp. = 94-95°C (*erythro*)



Threo-12:**¹H-NMR** (400 MHz):

δ = 1.35 (d, $^3J_{5,4}$ = 7.2 Hz, 3H, 5-H), 3.16 (m, 1H, 4-H), 3.52 (s, 3H, 1-H), 4.84 (dd, $^3J_{3,\text{NH}}$ = 8.9 Hz, $^3J_{3,4}$ = 6.4 Hz, 1H, 3-H), 6.01 (d, $^3J_{\text{NH},3}$ = 8.9 Hz, 1H, N-H), 7.17 (m, 2H, 8-H), 7.27–7.33 (sh, 3H, 9-H, 10-H), 8.12 (s, 1H, 6-H).

¹³C-NMR (100 MHz):

δ = 16.9 (q, C-5), 42.7 (d, C-4), 52.2 (d, C-3), 56.2 (q, C-1), 127.3 (d, C-10), 127.7 (d, C-8), 128.5 (d, C-9), 140.7 (s, C-7), 160.3 (s, C-6), 171.3 (s, C-2).

Erythro-12:**¹H-NMR** (400 MHz):

δ = 1.30 (d, $^3J_{5,4}$ = 7.2 Hz, 3H, 5-H), 3.34 (m, 1H, 4-H), 3.66 (s, 3H, 1-H), 4.85 (dd, $^3J_{3,\text{NH}}$ = 8.0 Hz, $^3J_{3,4}$ = 5.9 Hz, 1H, 3-H), 5.77 (d, $^3J_{\text{NH},3}$ = 8.0 Hz, 1H, N-H), 7.09 (m, 2H, 8-H), 7.18–7.25 (sh, 3H, 9-H, 10-H), 8.11 (s, 1H, 6-H).

¹³C-NMR (100 MHz):

δ = 17.7 (q, C-5), 41.9 (d, C-4), 52.3 (d, C-3), 55.7 (q, C-1), 127.5 (m, C-8, C-10), 128.7 (d, C-9), 140.4 (s, C-7), 160.8 (s, C-6), 171.5 (s, C-2).

Elementaranalyse:

C ₁₂ H ₁₅ NO ₃	Ber.	C 65.14	H 6.83	N 6.33
(221.26)	Gef.	C 65.18	H 6.67	N 6.34

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
C ₁₂ H ₁₅ NO ₃	221.1052	221.1082

N-Boc-(S)-valyl-(S/R)-tert-leucyl-thio-glycinethylester 13

Nach **AAV 2** wird folgender Ansatz durchgeführt:

3.50 ml (7.00 mmol) Ammoniak 2 M in Methanol

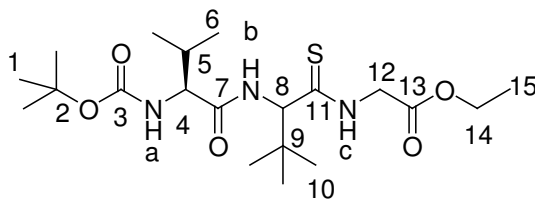
603 mg (7.00 mmol) Pivaldehyd

1.52 g (7.00 mmol) Boc-(S)-ValSH in 7 ml Trifluorethanol

792 mg (7.00 mmol) Isocyanoessigsäureethylester

Nach säulenchromatographischer Reinigung (HE:EE = 7:3) erhält man 2.44 g (5.70 mmol, 80 %) Produkt als gelbes Öl.

R_f-Wert (HE:EE = 6:4) = 0.17

**¹H-NMR** (500 MHz):

δ = 0.87 (m, 6H, 6-H), 0.97 (m, 9H, 10-H), 1.26 (m, 3H, 15-H), 1.41 (s, 9H, 1-H), 2.10 (m, 0.5H, 5-H), 2.19 (m, 0.5H, 5'-H), 4.04 (m, 0.5H, 4-H), 4.09 (m, 0.5H, 4'-H), 4.12 (dd, $^2J_{12,12'} = 18.5$ Hz, $^3J_{12,\text{NHc}} = 6.8$ Hz, 1H, 12-H), 4.20 (m, 2H, 14-H), 4.55 (dd, $^2J_{12',12} = 18.5$ Hz, $^3J_{12',\text{NHc}} = 5.5$ Hz, 1H, 12'-H), 4.84 (d, $^3J_{8,\text{NHb}} = 9.5$ Hz, 0.5H, 8-H), 4.87 (d, $^3J_{8',\text{NHb}} = 9.5$ Hz, 0.5H, 8'-H), 5.15 (d, $^3J_{\text{NHa},4} = 5.5$ Hz, 0.5H, N-Ha), 5.23 (d, $^3J_{\text{NHa}',4} = 8.5$ Hz, 0.5H, N-Ha'), 7.20 (d, $^3J_{\text{NHb},8} = 8.0$ Hz, 1H, N-Hb), 8.84 (bs, 0.5H, N-Hc), 8.98 (bs, 0.5H, N-Hc').

¹³C-NMR (125 MHz):

δ = 14.1 (q, C-15), 17.3 (q, C-6), 19.5 (q, C-6'), 26.8 (q, C-10), 28.3 (q, C-1), 30.7 (s, C-9), 36.0 (d, C-5), 47.0 (t, C-12), 60.4 (d, C-4), 61.8 (t, C-14), 64.8 (d, C-8), 79.8 (s, C-2), 157.5 (s, C-3), 168.3 (s, C-7), 171.3 (s, C-13), 202.5 (s, C-11).

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
C ₂₀ H ₃₇ N ₃ O ₅ S	431.2454	431.2438

***N*-Boc-(*S*)-prolyl-(*S*)-valyl-(*S/R*)-tert-leucyl-thio-glycinethylester 14**

Nach **AAV1** wird folgender Ansatz durchgeführt:

a) 868 mg (2.00 mmol) Peptid **13**

2 ml Trifluoressigsäure

10 ml Dichlormethan

b) 473 mg (2.20 mmol) Boc-(*S*)-ProOH

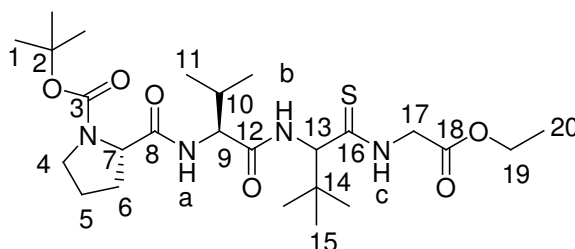
706 mg (2.20 mmol) TBTU

1.40 ml (10.0 mmol) Triethylamin

10 ml Dichlormethan_{abs.}

Nach säulenchromatographischer Reinigung (HE:EE = 1:1) erhält man 954 mg (1.80 mmol, 90 %) Produkt als farbloses Öl.

R_f-Wert (HE:EE = 1:1) = 0.11

**¹H-NMR** (500 MHz):

δ = 0.85 (m, 6H, 11-H), 0.95 (s, 9H, 15-H), 1.23 (m, 3H, 20-H), 1.83 (s, 9H, 1-H), 1.83–2.31 (sh, 5H, 5-H, 6-H, 10-H), 3.35 (m, 2H, 4-H), 4.14–4.26 (sh, 4H, 17-H, 19-H), 4.30–4.43 (sh, 2H, 7-H, 9-H), 4.67 (d, $^3J_{13,\text{NHb}}$ = 9.5 Hz, 1H, 13-H), 7.14 (bs, 0.5H, N-Ha), 7.25 (bs, 0.5H, N-Ha'), 7.46 (bs, 0.5H, N-Hb), 7.60 (bs, 0.5H, N-Hb'), 8.5 (bs, 0.5H, N-Hc), 8.61 (bs, 0.5H, N-Hc').

¹³C-NMR (125 MHz):

δ = 14.1 (q, C-20), 19.5 (q, C-11), 26.8 (q, C-15), 28.4 (q, C-1), 30.5 (m, C-5, C-6), 35.7 (s, C-14), 38.6 (d, C-10), 46.7 (t, C-4), 46.9 (t, C-17), 58.9 (m, C-7, C-9), 61.7 (t, C-19), 65.5 (d, C-13), 80.4 (s, C-2), 155.3 (s, C-3), 168.3 (m, C-8, C-12), 181.0 (s, C-18), 205.8 (s, C-16).

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
C ₂₅ H ₄₄ N ₄ O ₆ S	528.2982	528.2999

[2-(S/R)-(Benzoyl-benzyl-amino)-3,3-dimethyl-thiobutyl]-essigsäureethylester 15

Die Verbindung wurde nach literaturbekannter Vorschrift synthetisiert.^[39] Die Analysendaten stimmten mit denen aus der Literatur überein.

[2-(S/R)-(Benzoyl-benzyl-amino)-3,3-dimethyl-1-methylsulfanyl-butylidenamino]-essigsäure-ethylester 16

Nach **AAV3** wird folgender Ansatz durchgeführt:

427 mg (1.00 mmol) Peptid **15**

125 μ l (1.10 mmol) CF₃SO₃Me

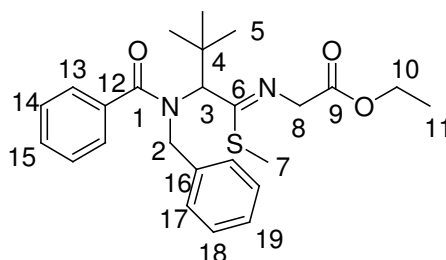
4 ml Dichlormethan_{abs.}

40.0 mg (1.00 mmol) Natriumhydrid (60 % in Paraffin)

Nach säulenchromatographischer Reinigung (HE:EE = 8:2, Alox, neutral, Akt. Stufe 1) erhält man 440 mg (1.00 mmol, 100 %) Produkt als farbloses Öl, das zu einem weißen Feststoff erstarrt.

R_f-Wert (HE:EE = 8:2) = 0.45

Schmp. = 85 °C



¹H-NMR (500 MHz):

δ = 1.13 (t, $^3J_{11,10}$ = 7.0 Hz, 3H, 11-H), 1.18 (s, 9H, 5-H), 2.70 (s, 3H, 7-H), 3.54 (d, $^2J_{8,8'} = 18.5$ Hz, 1H, 8-H), 3.96 (d, $^2J_{8',8} = 18.5$ Hz, 1H, 8'-H), 4.04 (q, $^3J_{10,11}$ = 7.0 Hz, 2H, 10-H), 4.53 (d, $^2J_{2,2'} = 16.2$ Hz, 1H, 2-H), 5.28 (d, $^2J_{2',2} = 16.2$ Hz, 1H, 2'-H), 5.89 (s, 1H, 3-H), 6.66 (m, 2H, Ar-H), 6.97 (m, 2H, Ar-H), 7.09–7.19 (sh, 6H, Ar-H).

¹³C-NMR (125 MHz):

δ = 14.1 (q, C-11), 15.7 (q, C-7), 27.8 (q, C-5), 39.1 (s, C-4), 50.5 (t, C-2), 54.3 (t, C-8), 59.2 (d, C-3), 60.5 (t, C-10), 126.0 (d, C-Ar), 126.1 (d, C-Ar), 126.3 (d, C-Ar), 127.8 (d, C-Ar), 128.0 (d, C-Ar), 128.9 (d, C-Ar), 137.6 (s, C-13), 139.8 (s, C-12), 165.0 (s, C-6), 169.9 (s, C-1), 174.2 (s, C-9).

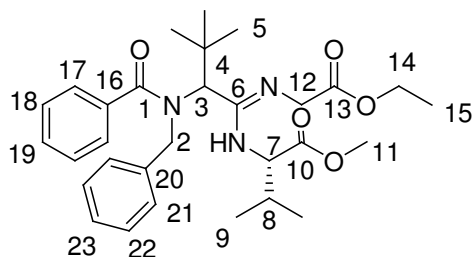
2-[[2-(*S/R*)-(Benzoyl-benzyl-amino)-*N*-ethoxycarbonylmethyl-3,3-dimethyl-butylimidoyl]-amino]-(*S*)-3-methyl-buttersäuremethylester 17

110 mg (0.25 mmol) *S*-Methylpeptid **16** werden in 0.50 ml absolutem THF gelöst und mit 66 mg (0.50 mmol) (*S*)-Valinmethylester versetzt. Anschließend wird 128 mg (0.30 mmol) Quecksilber(II)trifluoracetat zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Dann werden 12 mg (0.30 mmol) Natriumhydrid (60 % in Paraffin) zugegeben. Nach beendeter Gasentwicklung engt man das Lösungsmittel am Vakuum ein und reinigt säulenchromatographisch (HE:EE = 9:1, Alox, neutral, Akt. Stufe 1), wobei die Diastereomeren getrennt werden. Man erhält insgesamt 96 mg (0.18 mmol, 72 %) Produkt als weißen Feststoff.

R_f-Wert (HE:EE = 9:1) = 0.22 Ds1

R_f-Wert (HE:EE = 9:1) = 0.11 Ds2

Schmp. = 105-108°C (Diastereomerengemisch)



1. Diastereomer

¹H-NMR (500 MHz):

δ = 0.62 (bs, 3H, 9-H), 0.80 (bs, 3H, 9'-H), 1.19 (s, 9H, 5-H), 1.24 (t, $^3J_{15,14} = 7.5$ Hz, 3H, 15-H), 1.65 (bs, 1H, N-H), 2.02 (m, 1H, 8-H), 3.36 (m, 1H, 7-H), 3.59 (s, 3H, 11-H), 3.88 (m, 2H, 12-H), 4.17 (q, $^3J_{14,15} = 7.5$ Hz, 2H, 14-H), 4.30 (m, 1H, 3-H), 4.49 (m, 2H, 2-H), 6.71–7.09 (sh, 10H, Ar-H).

¹³C-NMR (125 MHz):

δ = 13.2 (q, C-15), 16.8 (q, C-9), 18.7 (q, C-9'), 27.3 (q, C-5), 31.4 (d, C-8), 39.8 (t, C-12), 50.6 (q, C-11), 59.9 (m, C-14, C-3), 66.7 (d, C-7), 125.0 (d, C-Ar), 125.9 (d, C-Ar), 126.7 (d, C-Ar), 126.9 (d, C-Ar), 127.5 (d, C-Ar), 132.6 (d, C-Ar), 138.9 (m, C-16, C-20), 163.9 (s, C-6), 169.0 (s, C-1), 170.7 (s, Ester), 173.7 (s, Ester).

2. Diastereomer

¹H-NMR (500 MHz):

δ = 0.75 (d, $^3J_{9,8} = 6.9$ Hz, 3H, 9-H), 0.86 (bs, $^3J_{9',8} = 6.7$ Hz, 3H, 9'-H), 1.13 (s, 9H, 5-H), 1.22 (t, $^3J_{15,14} = 7.3$ Hz, 3H, 15-H), 1.75 (bs, 1H, N-H), 2.02 (m, 1H, 8-H), 3.35 (m, 1H, 7-H), 3.58 (s, 3H, 11-H), 3.89 (m, 2H, 12-H), 4.14 (q, $^3J_{14,15} = 7.3$ Hz, 2H, 14-H), 4.18 (m, 1H, 3-H), 4.48 (m, 2H, 2-H), 6.82–7.08 (sh, 10H, Ar-H).

¹³C-NMR (125 MHz):

δ = 13.2 (q, C-15), 16.8 (q, C-9), 18.6 (q, C-9'), 27.4 (q, C-5), 31.4 (d, C-8), 39.9 (t, C-12), 50.2 (q, C-11), 59.9 (t, C-14), 60.1 (d, C-3), 67.3 (d, C-7), 125.0 (d, C-Ar), 125.8 (d, C-Ar), 126.7 (d, C-Ar), 126.9 (d, C-Ar), 127.5 (d, C-Ar), 132.6 (d, C-Ar), 138.9 (m, C-16, C-20), 163.9 (s, C-6), 169.0 (s, C-1), 170.8 (s, Ester), 173.7 (s, Ester).

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
C ₃₀ H ₄₁ N ₃ O ₅ S	523.3046	523.3017

(S)-N-Formyl-*tert*-leucinmethylester 18

Nach **AAV4** wird folgender Ansatz durchgeführt:

14.5 g (80.0 mmol) (S)-TleOMe*HCl

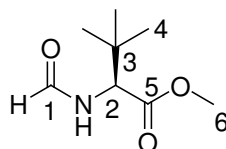
12.0 ml (88.0 mmol) Triethylamin

120 ml Ethylformiat

Das Rohprodukt wird über eine Filtrationssäule (Kieselgel, EE) gereinigt. Man erhält 11.9 g (68.7 mmol, 86 %) Produkt als weißen Feststoff.

R_f-Wert (EE) = 0.3

Schmp. = 74-75°C



¹H-NMR (500 MHz):

δ = 0.92 (s, 9H, 4-H), 3.68 (s, 3H, 6-H), 4.50 (d, $^3J_{2,\text{NH}}$ = 9.7 Hz, 1H, 2-H), 6.15 (bs, 1H, N-H), 8.18 (s, 1H, 1-H).

ausgewählte Signale des Nebenrotamers:

δ = 3.69 (s, 3H, 6-H), 7.91 (d, $^3J_{1,\text{NH}}$ = 8.9 Hz, 1-H).

¹³C-NMR (125 MHz):

δ = 26.5 (q, C-4), 34.8 (s, C-3), 51.9 (d, C-2), 58.4 (q, C-6), 160.6 (s, C-1), 170.5 (s, C-5).

Ausgewählte Signale des Nebenrotamers:

δ = 26.2 (q, C-4), 34.6 (s, C-3), 52.1 (d, C-2), 63.6 (q, C-6), 163.6 (s, C-1), 170.5 (s, C-5).

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +14.2$ (c = 1.0, CHCl₃, (S), > 99 % ee)

Elementaranalyse:

C ₈ H ₁₅ NO ₃	Ber.	C 55.47	H 8.73	N 8.09
(173.21)	Gef.	C 55.48	H 8.54	N 8.07

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
C ₈ H ₁₅ NO ₃	173.1052	173.1070

(S)-2-Isocyano-3,3-dimethyl-buttersäuremethylester 19

Nach **AAV5** wird folgender Ansatz durchgeführt:

10.4 g (60.0 mmol) Formamid **18**

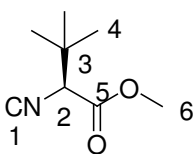
25.0 ml (180 mmol) Triethylamin

5.51 ml (60.0 mmol) Phosphorylchlorid

100 ml Dichlormethan

Destillation im Hochvakuum lieferte 7.54 g (48.6 mmol, 81 %) Isocyanid **19** als farblose Flüssigkeit.

Sdp. = 28°C (1*10⁻³ mbar)



¹H-NMR (500 MHz):

δ = 1.03 (s, 9H, 4-H), 3.74 (s, 3H, 6-H), 3.92 (s, 1H, 2-H).

¹³C-NMR (125 MHz):

δ = 26.2 (q, C-4), 35.2 (s, C-3), 52.8 (q, C-6), 66.4 (dt, ¹J_{2,N} = 6.9 Hz, C-2), 160.1 (t, ¹J_{1,N} = 1.6 Hz, C-1).

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = + 39.7 (c = 1.0, CHCl₃, (S), > 99 % ee)

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
C ₈ H ₁₃ NO ₂	155.0946	155.0996

N-Boc-(S)-valyl-(S/R)-tert-leucyl-(S)-thio-tert-leucinmethylester 20

Nach **AAV2** wird folgender Ansatz durchgeführt:

4.00 ml (8.00 mmol) Ammoniak 2M in Methanol

689 mg (8.00 mmol) Pivaldehyd

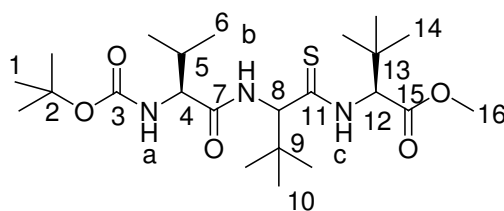
1.87 g (8.00 mmol) Boc-(S)-ValSH in 8 ml Trifluorethanol

1.24g (8.00 mmol) Isocyanid **19**

Nach säulenchromatographischer Reinigung (HE:EE = 8:2) erhält man 3.05 g (6.46 mmol, 81 %) Produkt als weißen Schaum.

R_f-Wert (HE:EE = 8:2) = 0.16

Schmp. = 80-82°C



¹H-NMR (500 MHz):

δ = 0.85 (m, 6H, 6-H), 0.93–1.19 (sh, 18H, 10-H, 14-H), 1.37 (s, 9H, 1-H), 2.09 (m, 0.5H, 5-H), 2.27 (m, 0.5H, 5'-H), 3.5 (s, 1.5H, 16-H), 3.67 (s, 1.5H, 16'-H), 4.02 (m, 0.5H, 4-H), 4.04 (m, 0.5H, 4'-H), 4.79 (m, 0.5H, 8-H), 8.87 (m, 1H, 12-H), 5.09–5.11 (sh, 1.5H, 8'-H, N-Ha), 7.11 (bs, 0.5H, N-Hb), 7.25 (bs, 0.5H, N-Hb'), 8.04 (bs, 0.5H, N-Hc), 8.80 (bs, 0.5H, N-Hc').

¹³C-NMR (100 MHz):

δ = 17.0 (q, C-6), 17.9 (q, C-6'), 26.5 (q, C-10/14), 27.1 (q, C-10/14), 30.5 (d, C-5), 31.2 (d, C-5'), 34.4 (s, C-9/13), 35.3 (s, C-9/13), 35.8 (q, C-16), 60.3 (d, C-4), 65.0 (d, C-8), 67.1 (d, C-12), 79.8 (s, C-2), 155.5 (s, C-3), 169.7 (s, C-5), 171.0 (s, C-15), 203.7 (s, C-11).

Elementaranalyse:

C ₂₃ H ₄₃ N ₃ O ₅ S	Ber.	C 58.32	H 9.15	N 8.87
(473.67)	Gef.	C 58.47	H 8.96	N 8.76

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
C ₂₃ H ₄₃ N ₃ O ₅ S	473.2923	473.2939

N-Boc-(*S*)-prolyl-(*S*)-valyl-(*S/R*)-tert-leucyl-(*S*)-thio-tert-leucinmethylester **21**

Nach **AAV1** wird folgender Ansatz durchgeführt:

a) 1.89 g (4.00 mmol) Peptid **20**

4.00 ml Trifluoressigsäure

15 ml Dichlormethan

b) 947 mg (4.40 mmol) Boc-(*S*)-ProOH

1.41 g (4.40 mmol) TBTU

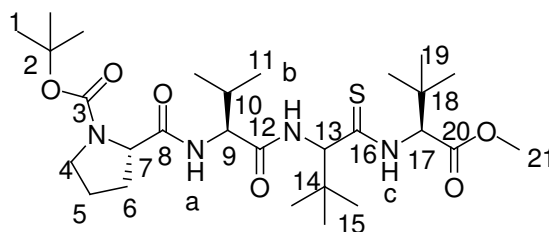
2.80 ml (20.0 mmol) Triethylamin

15 ml Dichlormethan_{abs.}

Nach säulenchromatographischer Reinigung (HE:EE = 1:1) erhält man 1.87 g (3.27 mmol, 82 %) Produkt als hellgelben Schaum.

R_f-Wert (HE:EE = 1:1) = 0.23

Schmp. = 81-83°C



¹H-NMR (500MHz):

δ = 0.84 (m, 6H, 11-H), 0.93–0.99 (sh, 18H, 15-H, 19-H), 1.39 (s, 9H, 1-H), 1.81–2.31 (sh, 5H, 5-H, 6-H, 10-H), 3.34 (m, 2H, 4-H), 3.60 (s, 1.5H, 21-H), 3.67 (s, 1.5H, 21'-H), 4.25–4.34 (sh, 2H, 13-H, 17-H), 4.82–5.03 (sh, 2H, 7-H, 9-H), 6.88 (bs, 0.5H, N-Ha), 7.12 (bs, 0.5H, N-Ha'), 7.25 (bs, 0.5H, N-Hb), 7.52 (bs, 0.5H, N-Hb'), 8.40 (bs, 0.5H, N-Hc), 8.80 (bs, 0.5H, N-Hc').

¹³C-NMR (100 MHz):

δ = 17.5 (q, C-11), 24.7 (d, C-10), 26.7 (q, C-15/19), 28.4 (q, C-1), 30.1 (t, C-5/6), 35.1 (s, C-14/18), 36.1 (s, C-14/18), 47.0 (t, C-4), 51.8 (q, C-1), 58.8 (d, C-13), 59.6 (d, C-17), 65.6 (d, C-7), 65.7 (d, C-9), 80.5 (s, C-2), 156.9 (s, C-3), 167.6 (s, C-Ester/Amid), 167.8 (s, C-Ester/Amid), 170.4 (s, C-20), 203.1 (s, C-16).

Elementaranalyse:

C ₂₈ H ₅₀ N ₄ O ₆ S	Ber.	C 58.92	H 8.83	N 9.82
(570.79)	Gef.	C 58.54	H 8.50	N 9.67

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
C ₂₈ H ₅₀ N ₄ O ₆ S	570.3451	570.3420

***N*-Boc-glycyl-(*S*)-prolyl-(*S*)-valyl-(*S/R*)-*tert*-leucyl-(*S*)-thio-*tert*-leucinmethylester 22**

Nach **AAV1** wurde folgender Ansatz durchgeführt:

a) 1.72 g (3.00 mmol) Peptid **21**

3 ml Trifluoressigsäure

15 ml Dichlormethan

Das so erhaltene Peptidsalz wurde mit Natriumhydrogencarbonat aus seinem Salz freigesetzt.

b) 1.40 g (3.00 mmol) freies Amin

578 mg (3.30 mmol) BocGlyOH

1.06 g (3.30 mmol) TBTU

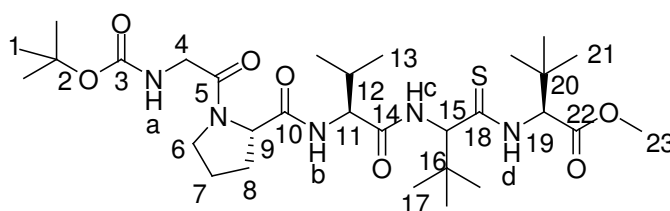
460 μ l (3.30 mmol) Triethylamin

15 ml Dichlormethan_{abs.}

Nach säulenchromatographischer Reinigung (HE:EE = 3:7) erhält man 1.53 g (2.43 mmol, 81 %) Produkt als farblosen Schaum.

R_f-Wert (HE:EE = 3:7) = 0.15

Schmp. = 94–96°C



¹H-NMR (500 MHz):

δ = 0.81 (m, 6H, 13-H), 0.87-0.99 (sh, 18H, 17-H, 21-H), 1.37 (s, 9H, 1-H), 1.85 (m, 2H, 7-H), 2.09–2.18 (sh, 3H, 8-H, 11-H), 3.39 (m, 1H, 6-H), 3.50 (m, 1H, 6'-H), 3.61 (s, 1.5H, 23-H), 3.68 (s, 1.5H, 23'-H), 3.87 (m, 2H, 4-H), 4.30 (m, 1H, 15-H), 4.63 (m, 0.5H, 9-H), 4.84–4.91 (sh, 2H, 9'-H, 11-H, 19-H), 5.21 (m, 0.5H, 11'-H), 5.46 (bs, 0.5H, N-Ha), 5.64 (bs, 0.5H, N-Ha'), 7.15 (bs, 1H, N-Hb), 7.32 (bs, 0.5H, N-Hc), 7.81 (bs, 0.5H, N-Hc'), 8.12 (bs, 0.5H, N-Hd), 9.32 (bs, 0.5H, N-Hd').

¹³C-NMR (100 MHz):

δ = 17.3 (q, C-13), 19.5 (q, C-13'), 24.7 (q, C-17/21), 27.1 (q, C-17/21), 28.3 (q, C-1), 30.9 (s, C-7/8), 35.5 (s, C-16/20), 35.9 (s, C-16/20), 43.1 (t, C-4), 46.4 (t, C-6), 51.9 (q, C-23), 58.8 (d, C-11), 60.0 (d, C-9), 64.8 (d, C-15), 66.7 (d, C-19), 79.7 (s, C-2), 155.7 (s, C-3), 168.4 (s, C-Ester/Amid), 170.1 (s, C-Ester/Amid), 170.9 (s, C-Ester/Amid), 171.6 (s, C-22), 203.6 (s, C-18).

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
C ₃₀ H ₅₃ N ₅ O ₇ S	627.3666	627.3622

***N*-Boc-glycyl-(*S*)-prolyl-(*S*)-valyl-(*S/R*)-tert-leucyl-(*S*)-*S*-methylimino-tert-leucinmethylester**
23

Nach **AAV3** wird folgender Ansatz durchgeführt:

882 mg (1.40 mmol) Peptid **22**

175 μ l (1.55 mmol) CF₃SO₃Me

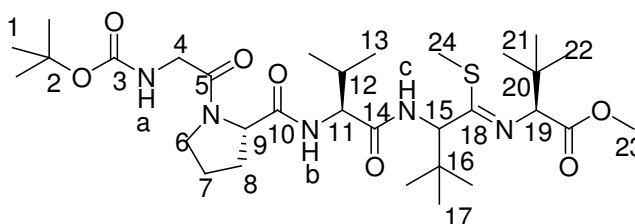
5 ml Dichlormethan_{abs.}

56.0 mg (1.40 mmol) Natriumhydrid (60 % in Paraffin)

Man reinigt säulenchromatographisch (HE:EE = 3:7, Alox, neutral, Akt. Stufe 1). Es werden 513 mg (0.80 mmol, 57 %) Produkt als farbloses Öl erhalten.

R_f-Wert (HE:EE = 3:7) = 0.24

Schmp. = 86-88°C



¹H-NMR (400 MHz):

δ = 0.87 (m, 6H, 13-H), 0.98–1.07 (sh, 18H, 17-H, 21-H), 1.44 (s, 9H, 1-H), 1.86–2.35 (sh, 5H, 7-H, 8-H, 12-H), 2.50 (s, 1.5H, 24-H), 2.57 (s, 1.5H, 24'-H), 3.40 (m, 1H, 6-H), 3.53 (m, 1H, 6'-H), 3.63 (s, 1.5H, 23-H), 3.66 (s, 1.5H, 23'-H), 4.09 (m, 2H, 4-H), 4.15 (s, 1H, 19-H), 4.23 (dd, $^3J_{11,\text{NHb}} = 8.0$ Hz, $^3J_{11,12} = 5.2$ Hz, 0.5H, 11-H), 4.26 (dd, $^3J_{11',\text{NHb}} = 8.4$ Hz, $^3J_{11',12} = 6.0$ Hz, 0.5H, 11'-H), 4.55 (m, 0.5H, 9-H), 4.63 (m, 0.5H, 9'-H), 4.88 (d, $^3J_{15,\text{NHc}} = 9.6$ Hz, 0.5H, 15-H), 4.93 (d, $^3J_{15',\text{NHc}} = 9.6$ Hz, 0.5H, 15'-H), 5.43 (m, 1H, N-Ha), 6.74 (d, $^3J_{\text{NHc},15} = 9.6$ Hz, 0.5H, N-Hc), 6.78 (d, 0.5H, $^3J_{\text{NHc}',15} = 9.6$ Hz, 0.5H, N-Hc'), 7.31 (m, 1H, N-Hb).

¹³C-NMR (100 MHz):

δ = 15.8 (q, C-24), 17.7 (q, C-13), 24.9 (t, C-7/8), 26.2 (q, C-17/21), 27.0 (q, C-17/21), 28.3 (q, C-1), 30.4 (t, C-7/8), 35.3 (s, C-20), 36.5 (s, C-16), 43.0 (t, C-4), 46.3 (t, C-6), 51.3 (q, C-23), 56.3 (d, C-15), 58.8 (d, C-11), 60.0 (d, C-9), 73.7 (d, C-19), 79.8 (s, C-2), 155.7 (s, C-3), 167.4 (s, C-Ester/Amid), 167.8 (s, C-Ester/Amid), 169.7 (s, C-Ester/Amid), 170.4 (s, C-Ester/Amid), 170.8 (s, C-Ester/Amid), 171.0 (s, C-Ester/Amid).

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
C ₃₁ H ₅₅ N ₅ O ₇ S	641.3822	641.3775

Cyclo-(glycyl-(S)-prolyl-(S)-valyl-(S/R)-tert-leucyl-ylidenamino)-(S)-tert-leucinmethylester 24

Nach **AAV6** wird folgender Ansatz durchgeführt:

a) 128 mg (0.20 mmol) Peptid **23**

0.50 ml (2.00 mmol) HCl 4M in Dioxan

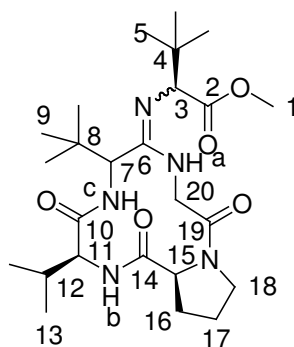
1 ml Dichlormethan

b) 123 mg (0.20 mmol) Peptid*HCl in 2 ml Acetonitril

109 mg (0.25 mmol) Hg(II)TFA in 50 ml Acetonitril

Nach säulenchromatographischer Reinigung (EE:MeOH = 98:2, Alox, basisch, Akt. Stufe 1) erhält man 51 mg (0.10 mmol, 51 %) Produkt als gelbes Öl.

R_f-Wert (EE:MeOH = 95:5) = 0.14



¹H-NMR (500 MHz):

δ = 0.85–0.93 (sh, 24H, 5-H, 9-H, 13-H), 1.82 (m, 2H, 17-H), 2.03 (m, 2H, 16-H), 2.26 (m, 1H, 12-H), 3.51 (m, 2H, 18-H), 3.62 (s, 3H, 1-H), 3.87 (m, 1H, 20-H), 4.06 (m, 1H, 3-H), 4.09 (m, 1H, 20'-H), 4.29 (m, 0.5H, 11-H), 4.37 (m, 0.5H, 11'-H), 4.64 (d, $^3J_{7,\text{NH}_a}$ = 9.0 Hz, 1H, 7-H), 4.81 (d, $^3J_{\text{NH}_c,20}$ = 7.5 Hz, 1H, N-Hc), 6.47 (m, 1H, N-Ha), 6.88 (m, 1H, N-Hb).

¹³C-NMR (100 MHz):

δ = 19.3 (q, C-13), 22.4 (d, C-12), 26.3 (q, C-5/9), 26.8 (q, C-5/9), 29.2 (t, C-16/17), 34.4 (s, C-4/8), 34.8 (s, C-4/8), 44.2 (t, C-20), 51.7 (t, C-18), 53.4 (d, C-7), 57.2 (q, C-1), 60.0 (d, C-15), 60.5 (d, C-11), 60.9 (d, C-3), 156.8 (s, C-6), 167.4 (s, C-19), 170.1 (s, C-Ester/Amid), 170.2 (s, C-Ester/Amid), 171.9 (s, C-2).

HPLC: Säule: WP-300 RP-18, Acetonitril : Wasser = 98 : 2–2:98, Fluss = 1 ml/min

Ds 1: t_R = 17.4 min

Ds 2: t_R = 18.2 min

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
$C_{25}H_{42}N_5O_5$	492.3186	492.3156

***N*-Boc-(*S*)-*tert*-leucyl-(*S*)-phenylalaninmethylester 25**

Nach **AAV1** wird folgender Ansatz durchgeführt:

b) 6.94 g (30.0 mmol) Boc-(*S*)-TleOH

6.47 g (30.0 mmol) (*S*)-PheOMe *HCl

10.6 g (33.0 mmol) TBTU

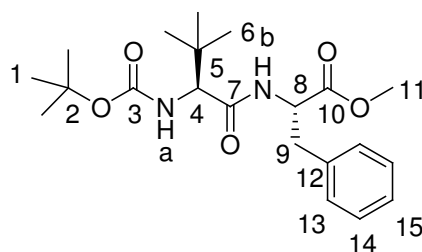
20 ml (150 mmol) Triethylamin

150 ml Dichlormethan_{abs.}

Nach säulenchromatographischer Reinigung (HE:EE = 7:3) werden 11.6 g (29.6 mmol, 99 %) Produkt als gelber Feststoff erhalten.

R_f-Wert (HE:EE = 7:3) = 0.33

Schmp. = 130-132°C



¹H-NMR (500 MHz):

δ = 0.88 (s, 9H, 6-H), 1.38 (s, 9H, 1-H), 3.05 (m, 2H, 9-H), 3.65 (s, 3H, 11-H), 3.73 (d, $^3J_{4,NHa}$ = 9.3 Hz, 1H, 4-H), 4.79 (dt, $^3J_{8,NHb}$ = 7.5 Hz, $^3J_{8,9}$ = 5.9 Hz, 1H, 8-H), 5.13 (d, $^3J_{NHa,4}$ = 8.8 Hz, 1H, N-Ha), 5.98 (d, $^3J_{NHb,8}$ = 7.2 Hz, 1H, N-Hb), 7.03 (m, 2H, 13-H), 7.16–7.21 (sh, 3H, 14-H, 15-H).

¹³C-NMR (125 MHz):

δ = 26.5 (q, C-6), 28.4 (q, C-1), 34.5 (s, C-5), 38.1 (t, C-9), 52.3 (d, C-8), 53.2 (d, C-4), 62.4 (q, C-11), 79.7 (s, C-2), 127.2 (d, C-15), 128.7 (d, C-Ar), 129.2 (d, C-Ar), 135.8 (s, C-12), 155.6 (s, C-3), 170.6 (s, C-10).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20}$ = + 69.2 (c = 1.0, CHCl₃, (*S,S*), > 95 % ds)

Elementaranalyse:

$C_{21}H_{32}N_2O_5$	Ber.	C 64.26	H 8.22	N 7.14
(392.49)	Gef.	C 64.13	H 8.16	N 7.15

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
$C_{21}H_{32}N_2O_5$	392.2311	392.2320

N*-Formyl-(*S*)-*tert*-leucyl-(*S*)-phenylalaninmethylester **26*

Nach **AAV1a**) wird zunächst folgender Ansatz durchgeführt:

7.85 g (20.0 mmol) Peptid **25**

20.0 ml Trifluoressigsäure

100 ml Dichlormethan

Das so erhaltene Salz wird anschließend mit Natriumhydrogencarbonat freigeschüttelt. Das freie Amin wird dann nach **AAV4** wie folgt umgesetzt:

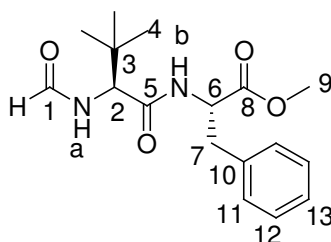
6.40 g (20.0 mmol) freies Amin

50 ml Ethylformiat

Nach säulenchromatographischer Reinigung (HE:EE = 3:7) erhält man 5.17 g (16.1 mmol, 81 %) Produkt als weißen Feststoff.

R_f-Wert (HE:EE = 3:7) = 0.28

Schmp. = 159-161°C



¹H-NMR (500 MHz):

δ = 0.99 (s, 9H, 4-H), 3.05 (dd, $^2J_{7,7'} = 13.9$ Hz, $^3J_{7,6} = 6.6$ Hz, 1H, 7-H), 3.12 (dd, $^2J_{7,7'} = 13.9$ Hz, $^3J_{7,6} = 5.8$ Hz, 1H, 7'-H), 3.72 (s, 3H, 9-H), 4.47 (d, $^3J_{2,NH_a} = 9.3$ Hz, 1H, 2-H), 4.86 (m, 1H, 6-H), 6.60–6.70 (sh, 2H, N-Ha, N-Hb), 7.09 (m, 2H, 11-H), 7.20–7.29 (sh, 3H, 12-H, 13-H), 8.15 (s, 1H, 1-H).

^{13}C -NMR (125 MHz):

δ = 26.4 (q, C-4), 34.8 (s, C-3), 37.8 (t, C-7), 52.3 (d, C-6), 53.2 (d, C-2), 59.0 (q, C-9), 127.3 (d, C-13), 128.7 (d, C-Ar), 129.2 (d, C-Ar), 135.4 (s, C-10), 160.7 (s, C-1), 169.7 (s, C-5), 171.5 (s, C-8).

Optische Drehung : $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +101.8$ ($c = 1.0$, CHCl_3 , (*S,S*), > 95 % ds)

Elementaranalyse:

$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$	Ber.	C 63.73	H 7.55	N 8.74
(320.39)	Gef.	C 63.38	H 7.47	N 8.68

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$	320.1736	320.1743

2-((*S*)-2-Isocyano-3,3-dimethyl-butyrylamino)-(*2S*)-3-phenylpropionsäuremethylester 27

Nach **AAV5** wurde folgender Ansatz durchgeführt:

5.13 g (16.0 mmol) Formamid **26**

6.40 ml (48.0 mmol) Triethylamin

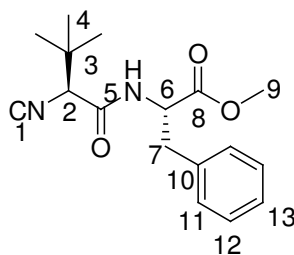
1.67 ml (18.0 mmol) Phosphorylchlorid

30 ml Dichlormethan

Nach säulenchromatographischer Reinigung (HE:EE = 1:1) erhielt man 3.65 g (12.1 mmol, 75 %) Produkt als gelben Feststoff.

R_f-Wert (HE:EE = 3:7) = 0.53

Schmp. = 80-82°C

 **^1H -NMR** (500 MHz):

δ = 0.90 (s, 9H, 4-H), 2.99 (dd, $^2J_{7,7'} = 14.1$ Hz, $^3J_{7,6} = 7.6$ Hz, 1H, 7-H), 3.16 (dd, $^2J_{7',7} = 14.1$ Hz, $^3J_{7',6} = 5.5$ Hz, 1H, 7'-H), 3.69 (s, 3H, 9-H), 3.77 (s, 1H, 2-H), 4.78 (m, 1H, 6-H), 6.48 (d, $^3J_{\text{NH},6} = 7.3$ Hz, 1H, N-H), 7.08 (m, 2H, 11-H), 7.17–7.25 (sh, 3H, 12-H, 13-H).

^{13}C -NMR (125 MHz):

δ = 26.2 (q, C-4), 35.0 (s, C-3), 37.8 (t, C-7), 52.6 (d, C-6), 53.5 (d, C-2), 68.2 (q, C-9), 127.3 (d, C-13), 128.8 (d, C-Ar), 129.1 (d, C-Ar), 135.4 (s, C-10), 161.7 (s, C-1), 164.2 (s, C-5), 171.3 (s, C-8).

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +22.4$ ($c = 1.0$, CHCl_3 , (S,S), > 95 % ds)

Elementaranalyse:

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$	Ber.	C 67.53	H 7.33	N 9.26
(302.37)	Gef.	C 67.12	H 7.25	N 9.20

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$	302.1630	302.1611

N*-Boc-(*S*)-*tert*-leucyl-(*erythro*/*threo*)- β -methylphenylalaninmethylester **28*

4.43 g (20.0 mmol) Formamid **12** (*erythro* bzw. *threo*) werden in 50 ml Methanol gelöst und mit 20 ml Trifluoressigsäure versetzt. Man kocht die Reaktionsmischung über Nacht unter Rückfluss und entfernt das Lösungsmittel am Hochvakuum. Das so erhaltene Trifluoracetatsalz wird analog **AAV1b** mit folgenden Reagenzien weiter umgesetzt:

5.09 g (22.0 mmol) Boc-(*S*)-TleOH

7.06 g (22.0 mmol) TBTU

14.0 ml (100 mmol) Triethylamin

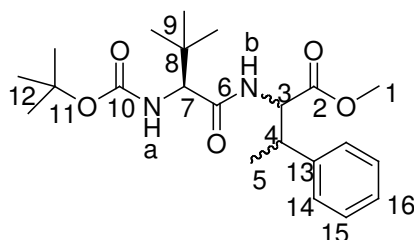
80 ml Dichlormethan_{abs.}

Nach säulenchromatographischer Reinigung (HE:EE = 8:2) erhält man 7.50 g (18.4 mmol, 92 %) des *erythro*-Produktes als gelbes Öl bzw. 7.07 g (17.4 mmol, 87 %) des *threo*-Produktes als weißen Feststoff.

R_fWert (HE:EE = 7:3) = 0.34 *erythro*

R_fWert (HE:EE = 7:3) = 0.27 *threo*

Schmp. = 110-112°C *threo*



Erythro-12:**¹H-NMR (400 MHz):**

δ = 0.75 (s, 4.5H, 9-H), 0.87 (s, 4.5H, 9'-H), 1.33 (d, $^3J_{5,4}$ = 7.2 Hz, 1.5H, 5-H), 1.35 (d, $^3J_{5',4}$ = 7.2 Hz, 1.5H, 5'-H), 1.42 (s, 4.5 H, 12-H), 1.44 (s, 4.5 H, 12'-H), 3.27 (m, 0.5H, 4-H), 3.40 (m, 0.5H, 4'-H), 3.68 (s, 1.5H, 1-H), 3.73 (s, 1.5H, 1'-H), 3.72 (d, $^3J_{7, \text{NH}_a}$ = 9.5 Hz, 0.5H, 7-H), 3.77 (d, $^3J_{7', \text{NH}}$ = 9.5 Hz, 0.5H, 7'-H), 4.75 (dd, $^3J_{3, \text{NHb}}$ = 7.4 Hz = $^3J_{3,4}$, 0.5H, 3-H), 4.85 (dd, $^3J_{3', \text{NHb}}$ = 8.6 Hz, $^3J_{3',4}$ = 5.1 Hz, 0.5H, 3'-H), 5.13 (d, $^3J_{\text{NH}_a,7}$ = 8.8 Hz, 0.5H, N-Ha), 5.18 (d, $^3J_{\text{NH}_a',7}$ = 9.1 Hz, 0.5H, N-Ha'), 5.86 (d, $^3J_{\text{NHb},3}$ = 8.5 Hz, 0.5H, N-Hb), 5.92 (d, $^3J_{\text{NHb}',3}$ = 7.9 Hz, 0.5H, N-Hb'), 7.16 (m, 2H, 14-H), 7.24–7.33 (sh, 3H, 15-H, 16-H).

¹³C-NMR (100 MHz):

δ = 13.9 (q, C-5), 20.8 (q, C-9), 28.1 (q, C-12), 34.1 (s, C-8), 41.8 (d, C-4), 51.8 (d, C-7), 57.3 (d, C-3), 62.3 (q, C-1), 79.4 (s, C-11), 127.2 (d, C-Ar), 127.3 (d, C-Ar), 128.5 (d, C-Ar), 140.8 (s, C-13), 155.6 (s, C-10), 170.5 (s, C-6), 171.4 (s, C-2).

Threo-28:**¹H-NMR (400 MHz):**

δ = 0.86 (s, 4.5H, 9-H), 0.88 (s, 4.5H, 9'-H), 1.30 (d, $^3J_{5,4}$ = 5.1 Hz, 1.5H, 5-H), 1.32 (d, $^3J_{5',4}$ = 5.1 Hz, 1.5H, 5'-H), 1.36 (s, 4.5H, 11-H), 1.38 (s, 1.5H, 11'-H), 3.14 (m, 1H, 4-H), 3.47 (s, 1.5H, 1-H), 3.49 (s, 1.5H, 1'-H), 3.76 (d, $^3J_{7, \text{NH}_a}$ = 9.2 Hz, 1H, 7-H), 4.71 (m, 1H, 3-H), 5.09 (d, $^3J_{\text{NH}_a,7}$ = 9.2 Hz, 1H, N-Ha), 6.06 (d, $^3J_{\text{NHb},3}$ = 8.5 Hz, 0.5H, N-Hb), 6.13 (d, $^3J_{\text{NHb}',3}$ = 8.4 Hz, 0.5H, N-Hb'), 7.08–7.24 (sh, 5H, 14–16-H).

¹³C-NMR (100 MHz):

δ = 16.7 (q, C-5), 26.5 (q, C-9), 28.3 (q, C-12), 34.4 (s, C-8), 42.6 (d, C-4), 51.9 (d, C-7), 57.6 (d, C-3), 62.5 (q, C-1), 79.7 (s, C-11), 127.2 (d, C-16), 127.6 (d, C-Ar), 128.4 (d, C-Ar), 141.0 (s, C-13), 155.7 (s, C-10), 170.6 (s, C-6), 171.4 (s, C-2).

Elementaranalyse:

C ₂₂ H ₃₄ N ₂ O ₅	Ber.	C 65.00	H 8.43	N 6.89
(173.21)	Gef.	C 64.53	H 8.19	N 6.99

HRMS (CI):

	berechnet	gefunden
C ₂₂ H ₃₄ N ₂ O ₅	406.2468	406.2453

N*-Formyl-(*S*)-*tert*-leucyl-(*erythro*/*threo*)- β -methylphenylalaninmethylester **29*

Nach **AAV1a** wird folgender Ansatz durchgeführt:

Erythro

7.50 g (18.4 mmol) Peptid **28**

15.0 ml Trifluoressigsäure

40 ml Dichlormethan

Threo

2.48 g (6.10 mmol) Peptid **28**

6.10 ml Trifluoressigsäure

20 ml Dichlormethan

Das so erhaltene Trifluoracetatsalz wird mit Natriumhydrogencarbonat freigeschüttelt und dann weiter nach **AAV4** umgesetzt:

5.81 (18.4 mmol) freies Amin

60 ml Ethylformiat

2.00 g (6.05 mmol) freies Amin

35 ml Ethylformiat

Man reinigt säulenchromatographisch. Dabei wird zuerst $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{Et}_2\text{O} = 1:1$ als Eluent genutzt bis das erste Diastereomer eluiert und dann wird auf reinen Ether gewechselt. Man erhält 5.14 g (15.4 mmol, 83 %) des *erythro*-Substrats als weißen Feststoff bzw. 1.63 g (4.87 mmol, 79 %), des *threo*-Produktes als weißen Schaum.

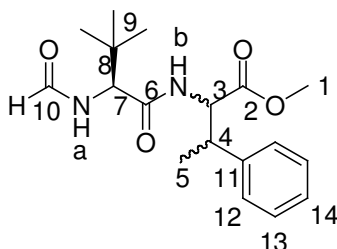
R_f-Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{Et}_2\text{O} = 1:1$) = 0.21 (*S,S,S*) *erythro* Ds1

= 0.13 (*S,R,R*) *erythro* Ds2

= 0.19 (*S,S,R*) *threo* Ds1

= 0.10 (*S,S,R*) *threo* Ds 2

Schmp. = 151-153°C (*S,S,S*)



(*S,S,S*)-29 :

¹H-NMR (400 MHz):

δ = 0.96 (s, 9H, 9-H), 1.35 (d, $^3J_{5,4} = 7.2$ Hz, 3H, 5-H), 3.39 (m, 1H, 4-H), 3.71 (s, 3H, 1-H), 4.33 (d, $^3J_{7,\text{NH}_a} = 10.0$ Hz, 1H, 7-H), 4.81 (dd, $^3J_{3,\text{NH}_b} = 8.4$ Hz, $^3J_{3,4} = 5.6$ Hz, 1H, 3-H), 6.09 (d, $^3J_{\text{NH}_b,3} = 8.4$ Hz, 1H, N-Hb), 6.44 (d, $^3J_{\text{NH}_a,7} = 10.0$ Hz, 1H, N-Ha), 7.15 (m, 2H, 12-H), 7.25–7.33 (sh, 3H, 13-H, 14-H), 8.17 (s, 1H, 10-H).

¹³C-NMR (100 MHz):

δ = 17.5 (q, C-5), 26.4 (q, C-9), 34.7 (s, C-8), 41.9 (d, C-4), 52.1 (d, C-7), 57.4 (d, C-3), 59.1 (q, C-1), 127.5 (d, C-Ar), 128.8 (d, C-Ar), 140.3 (s, C-11), 160.7 (s, C-10), 170.2 (s, C-6), 171.4 (s, C-2).

(S,R,R)-29 :**¹H-NMR (400 MHz):**

δ = 0.79 (s, 9H, 9-H), 1.34 (d, $^3J_{5,4}$ = 7.1 Hz, 3H, 5-H), 3.27 (m, 1H, 4-H), 3.71 (s, 3H, 1-H), 4.31 (d, $^3J_{7,\text{NH}_a}$ = 9.4 Hz, 1H, 7-H), 4.75 (dd, $^3J_{3,\text{NH}_b}$ = 7.9 Hz = $^3J_{3,4}$, 1H, 3-H), 6.24 (bs, 1H, N-Hb), 6.44 (bs, 1H, N-Ha), 7.18–7.31 (sh, 5H, 12–14-H), 8.13 (s, 1H, 10-H).

¹³C-NMR (100 MHz):

δ = 18.4 (q, C-5), 26.3 (q, C-9), 34.6 (s, C-8), 42.0 (d, C-4), 52.2 (d, C-7), 57.8 (d, C-3), 59.0 (q, C-1), 127.4 (d, C-Ar), 127.5 (d, C-Ar), 128.8 (d, C-Ar), 141.3 (s, C-11), 160.7 (s, C-10), 170.0 (s, C-6), 171.5 (s, C-2).

(S,S,R)-29 :**¹H-NMR (400 MHz):**

δ = 0.99 (s, 9H, 9-H), 1.37 (d, $^3J_{5,4}$ = 7.2 Hz, 3H, 5-H), 3.23 (m, 1H, 4-H), 3.61 (s, 3H, 1-H), 4.41 (d, $^3J_{7,\text{NH}_a}$ = 10.1 Hz, 1H, 7-H), 4.79 (dd, $^3J_{3,\text{NH}_b}$ = 8.6 Hz, $^3J_{3,4}$ = 6.2 Hz, 1H, 3-H), 6.30–6.36 (sh, 2H, N-Ha, N-Hb), 7.17 (m, 2H, 12-H), 7.27–7.30 (sh, 3H, 13-H, 14-H), 8.21 (s, 1H, 10-H).

¹³C-NMR (100 MHz):

δ = 16.4 (q, C-5), 26.4 (q, C-9), 34.7 (s, C-8), 42.0 (d, C-4), 52.1 (d, C-7), 57.6 (d, C-3), 58.9 (q, C-1), 127.2 (d, C-Ar), 127.6 (d, C-Ar), 128.4 (d, C-Ar), 140.8 (s, C-11), 160.8 (s, C-10), 169.8 (s, C-6), 171.2 (s, C-2).

(S,R,S)-29 :**¹H-NMR (400 MHz):**

δ = 0.94 (s, 9H, 9-H), 1.41 (d, $^3J_{5,4}$ = 7.2 Hz, 3H, 5-H), 3.28 (m, 1H, 4-H), 3.57 (s, 3H, 1-H), 4.40 (d, $^3J_{7,\text{NH}_a}$ = 10.0 Hz, 1H, 7-H), 4.80 (dd, $^3J_{3,\text{NH}_b}$ = 8.4 Hz, $^3J_{3,4}$ = 6.4 Hz, 1H, 3-H), 6.36–6.43 (sh, 2H, N-Ha, N-Hb), 7.20–7.31 (sh, 5H, 12–14-H), 8.20 (s, 1H, 10-H).

¹³C-NMR (100 MHz):

δ = 16.6 (q, C-5), 26.5 (q, C-9), 34.8 (s, C-8), 42.3 (d, C-4), 52.1 (d, C-7), 58.2 (d, C-3), 59.1 (q, C-1), 127.2 (d, C-Ar), 127.6 (d, C-Ar), 128.4 (d, C-Ar), 140.9 (s, C-11), 160.7 (s, C-10), 170.2 (s, C-6), 171.3 (s, C-2).

HPLC: Säule: Lichrosorb 5 μ Si60 A, Hexan:EE = 1:1, Fluss = 2 ml/min

(*S,S,S*) : t_R = 6.93

(*S,R,R*) : t_R = 13.78

(*S,S,R*) : t_R = 6.30

(*S,R,S*) : t_R = 11.22

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = + 33.6$ ($c = 1.0$, CHCl_3 , (*S,S,S*), > 99 % ds)

$[\alpha]_D^{20} = - 4.4$ ($c = 1.0$, CHCl_3 , (*S,R,R*), > 95 % ds)

$[\alpha]_D^{20} = + 3.7$ ($c = 1.0$, CHCl_3 , (*S,S,R*), 96 % ds)

$[\alpha]_D^{20} = - 27.8$ ($c = 1.0$, CHCl_3 , (*S,R,S*), > 95 % ds)

Elementaranalyse:

$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$	Ber.	C 64.65	H 7.84	N 8.38
(334.41)	Gef.	C 64.49	H 7.84	N 8.37

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
$\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$	334.1893	334.1910

Methyl-2-((*S*)-2-isocyano-3,3-dimethylbutanamido)-(erythro/threo)-3-phenylbutansäure-methylester **30**

Nach **AAV5** wird folgender Ansatz durchgeführt:

1.67 g (5.00 mmol) Formamid **29**

844 mg (5.50 mmol) Phosphorylchlorid

2.10 ml (15.0 ml) Triethylamin

10.0 ml Dichlormethan

Nach säulenchromatographischer Reinigung (HE:EE = 7:3) werden die einzelnen diastereomeren Isocyanide in folgenden Ausbeuten als gelbe Feststoffe erhalten.

1.34 g (4.24 mmol, 85 %) (*S,S,S*)-**30**

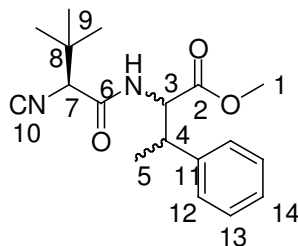
1.19 g (3.76 mmol, 75 %) (*S,R,R*)-**30**

1.22 g (3.86 mmol, 77 %) (*S,S,R*)-**30**

1.36 g (4.30 mmol, 86 %) (*S,R,S*)-**30**

R_f-Wert (HE:EE = 7:3) = 0.23 (*S,S,S*)
 = 0.22 (*S,R,R*)
 = 0.24 (*S,S,R*)
 = 0.23 (*S,R,S*)

Schmp. = 120-122°C (*S,S,S*)
 = 97-98°C (*S,R,R*)
 = 144-146°C (*S,S,R*)
 = 65-68°C (*S,R,S*)



(*S,S,S*)-30:

¹H-NMR (400 MHz):

δ = 0.87 (s, 9H, 9-H), 1.28 (d, $^3J_{5,4}$ = 7.1 Hz, 3H, 5-H), 3.25 (m, 1H, 4-H), 3.67 (s, 3H, 1-H), 3.76 (s, 1H, 7-H), 4.66 (dd, $^3J_{3,NH}$ = 8.0 Hz, $^3J_{3,4}$ = 7.3 Hz, 1H, 3-H), 6.36 (d, $^3J_{NH,3}$ = 7.9 Hz, 1H, N-H), 7.11 (m, 2H, 12-H), 7.19 (m, 1H, 14-H), 7.25 (m, 2H, 13-H).

¹³C-NMR (100MHz):

δ = 18.2 (q, C-5), 26.1 (q, C-9), 34.9 (s, C-8), 42.0 (d, C-4), 52.4 (d, C-7), 57.8 (d, C-3), 68.3 (q, C-1), 127.3 (d, C-Ar), 127.6 (d, C-Ar), 128.9 (d, C-Ar), 140.6 (s, C-11), 161.9 (s, C-10), 164.3 (s, C-6), 171.2 (s, C-2).

(*S,R,R*)-30:

¹H-NMR (400 MHz):

δ = 0.96 (s, 9H, 9-H), 1.33 (d, $^3J_{5,4}$ = 7.2 Hz, 3H, 5-H), 3.39 (m, 1H, 4-H), 3.65 (s, 3H, 1-H), 3.80 (s, 1H, 7-H), 4.68 (dd, $^3J_{3,NH}$ = 8.5 Hz, $^3J_{3,4}$ = 5.4 Hz, 1H, 3-H), 6.21 (d, $^3J_{NH,3}$ = 8.3 Hz, 1H, N-H), 7.13 (m, 2H, 12-H), 7.22 (m, 1H, 14-H), 7.28 (m, 2H, 13-H).

¹³C-NMR (100MHz):

δ = 17.6 (q, C-5), 26.2 (q, C-9), 35.1 (s, C-8), 41.6 (d, C-4), 52.3 (d, C-7), 57.4 (d, C-3), 68.5 (q, C-1), 127.4 (d, C-Ar), 127.8 (d, C-Ar), 129.0 (d, C-Ar), 139.7 (s, C-11), 161.9 (s, C-10), 164.5 (s, C-6), 171.0 (s, C-2).

(S,S,R)-30:**¹H-NMR** (400 MHz):

δ = 1.04 (s, 9H, 9-H), 1.40 (d, $^3J_{5,4}$ = 7.2 Hz, 3H, 5-H), 3.34 (m, 1H, 4-H), 3.64 (s, 3H, 1-H), 3.88 (s, 1H, 7-H), 4.80 (dd, $^3J_{3,NH}$ = 8.4 Hz, $^3J_{3,4}$ = 6.1 Hz, 1H, 3-H), 6.65 (d, $^3J_{NH,3}$ = 8.1 Hz, 1H, N-H), 7.21 (m, 2H, 12-H), 7.25 (m, 1H, 14-H), 7.31 (m, 2H, 13-H).

¹³C-NMR (100MHz):

δ = 16.1 (q, C-5), 26.3 (q, C-9), 35.1 (s, C-8), 41.8 (d, C-4), 52.3 (d, C-7), 58.1 (d, C-3), 68.4 (q, C-1), 127.4 (d, C-Ar), 127.5 (d, C-Ar), 128.6 (d, C-Ar), 140.6 (s, C-11), 161.9 (s, C-10), 164.2 (s, C-6), 170.9 (s, C-2).

(S,R,S)-30:**¹H-NMR** (400 MHz):

δ = 1.09 (s, 9H, 9-H), 1.41 (d, $^3J_{5,4}$ = 7.2 Hz, 3H, 5-H), 3.35 (m, 1H, 4-H), 3.64 (s, 3H, 1-H), 3.87 (s, 1H, 7-H), 4.77 (dd, $^3J_{3,NH}$ = 8.6 Hz, $^3J_{3,4}$ = 5.8 Hz, 1H, 3-H), 6.56 (d, $^3J_{NH,3}$ = 8.3 Hz, 1H, N-H), 7.22 (m, 2H, 12-H), 7.24 (m, 1H, 14-H), 7.31 (m, 2H, 13-H).

¹³C-NMR (100MHz):

δ = 15.9 (q, C-5), 26.4 (q, C-9), 35.1 (s, C-8), 41.9 (d, C-4), 52.2 (d, C-7), 58.0 (d, C-3), 68.4 (q, C-1), 127.3 (d, C-Ar), 127.5 (d, C-Ar), 128.6 (d, C-Ar), 140.5 (s, C-11), 161.9 (s, C-10), 164.0 (s, C-6), 170.9 (s, C-2).

HPLC: Säule: Lichrosorb 5 μ Si60 A, Hexan:EE = 85:15, Fluss = 1 ml/min

(S,S,S) : t_R = 9.11 (S,R,R) : t_R = 9.39

(S,S,R) : t_R = 9.23 (S,R,S) : t_R = 9.73

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -14.0$ (c = 1.0, CHCl₃, (S,S,S), > 95 % ds)
 $[\alpha]_D^{20} = -18.6$ (c = 1.0, CHCl₃, (S,R,R), > 95 % ds)
 $[\alpha]_D^{20} = +17.2$ (c = 1.0, CHCl₃, (S,S,R), > 95 % ds)
 $[\alpha]_D^{20} = -6.9$ (c = 1.0, CHCl₃, (S,R,S), > 95 % ds)

Elementaranalyse:

C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O ₃	Ber.	C 68.33	H 7.65	N 8.85
(316.40)	Gef.	C 68.02	H 7.54	N 9.08

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O ₃	316.1787	316.1745

***N*-Boc-(*S*)-valyl-(*S/R*)-tert-leucyl-(*S*)-thio-tert-leucyl-(*S*)-phenylalaninmethylester 31**

Nach **AAV2** wird folgender Ansatz durchgeführt:

5.00 ml (10.0 mmol) Ammoniak 2M in Methanol

861 mg (10.0 mmol) Pivaldehyd

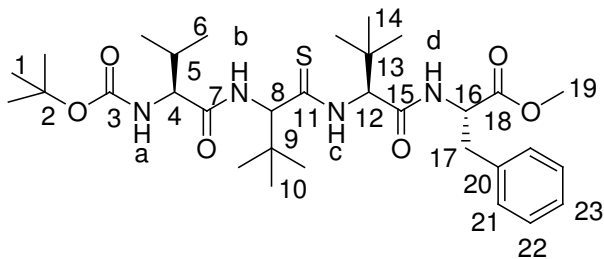
2.33 g (10.0 mmol) Boc-(*S*)-ValSH in 5 ml Trifluorethanol

3.02 g (10.0 mmol) Isocyanid **27**

Nach säulenchromatographischer Reinigung (HE:EE = 7:3) werden 3.90 g (6.28 mmol, 63 %) Produkt als gelber Schaum erhalten.

R_f-Wert (HE:EE = 7:3) = 0.20

Schmp. = 84-86°C



¹H-NMR (500 MHz):

δ = 0.82–0.98 (sh, 24H, 6-H, 10-H, 14-H), 1.37 (s, 9H, 1-H), 2.04 (m, 0.5H, 5-H), 2.19 (m, 0.5H, 5'-H), 3.01 (dd, $^2J_{17,17'} = 14.5$ Hz, $^3J_{17,16} = 5.7$ Hz, 2H, 17-H), 3.63 (s, 1.5H, 19-H), 3.65 (s, 1.5H, 19'-H), 3.89 (m, 0.5H, 4-H), 3.98 (m, 0.5H, 4'-H), 4.70 (d, $^3J_{8,\text{NHb}} = 9.4$ Hz, 0.5H, 8-H), 4.77–4.83 (sh, 2H, 12-H, 16-H), 4.96 (d, $^3J_{8',\text{NHb}} = 9.2$ Hz, 0.5H, 8'-H), 5.23 (d, $^3J_{\text{NHa},4} = 8.9$ Hz, 0.5H, N-Ha), 5.30 (d, $^3J_{\text{NHa}',4} = 7.9$ Hz, 0.5H, N-Ha'), 6.13 (d, $^3J_{\text{NHd},16} = 8.0$ Hz, 0.5H, N-Hd), 6.32 (d, $^3J_{\text{NHd}',16} = 9.2$ Hz, 0.5H, N-Hd'), 7.02 (d, $^3J_{\text{NHb},8} = 9.4$ Hz, 0.5H, N-Hb), 7.03 (m, 2H, 21-H), 7.05 (d, $^3J_{\text{NHb}',8} = 9.2$ Hz, 0.5H, N-Hb'), 7.17–7.19 (sh, 3H, 22-H, 23-H), 8.04 (bs, 0.5H, N-Hc), 8.30 (bs, 0.5H, N-Hc').

¹³C-NMR (125 MHz): 17.6 (q, C-6), 19.4 (q, C-6'), 26.1 (q, C-10/14), 27.2 (q, C-10/14), 28.4 (q, C-1), 28.6 (d, C-5), 35.4 (s, C-9/13), 35.7 (s, C-9/13), 37.8 (t, C-17), 52.4 (q, C-19), 53.1 (d, C-16), 60.4 (d, C-4), 65.4 (d, C-8), 67.7 (d, C-12), 80.3 (s, C-2), 127.2 (d, C-Ar), 128.6 (d, C-Ar), 129.3 (d, C-Ar), 135.3 (s, C-20), 154.3 (s, C-3), 168.3 (s, C-Ester/Amid), 171.2 (s, C-Ester/Amid), 171.5 (s, C-Ester/Amid), 202.8 (s, C-11).

Elementaranalyse:

$C_{32}H_{52}N_4O_6S$	Ber.	C 61.91	H 8.44	N 9.02
(620.85)	Gef.	C 62.24	H 8.38	N 8.22

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
$C_{32}H_{52}N_4O_6S$	620.3608	620.3536

***N*-Boc-(*S*)-prolyl-(*S*)-valyl-(*S/R*)-tert-leucyl-(*S*)-thio-tert-leucyl-(*S*)-phenylalaninmethylester
32**

Nach **AAV1** wird folgender Ansatz durchgeführt:

a) 2.48 g (4.00 mmol) Peptid **31**

4.00 ml Trifluoressigsäure

15 ml Dichlormethan

b) 947 mg (4.40 mmol) Boc-(*S*)-ProOH

1.41 g (4.40 mmol) TBTU

2.80 ml (20.0 mmol) Triethylamin

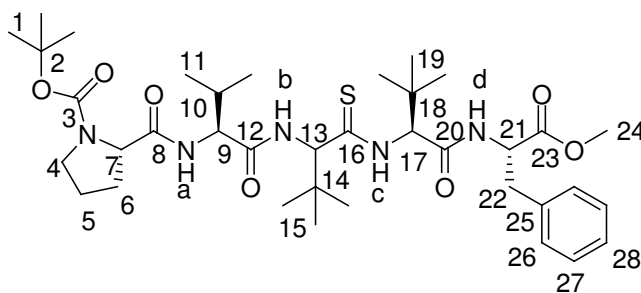
15 ml Dichlormethan_{abs.}

Nach säulenchromatographischer Reinigung (HE:EE = 7:3 für das erste Diastereomer dann HE:EE = 1:1) erhält man 2.15 g (3.00 mmol, 75 %) Produkt als weißen Schaum.

R_f-Wert (HE:EE = 1:1) = 0.20 Ds1

R_f-Wert (HE:EE = 1:1) = 0.16 Ds2

Schmp. = 110-112°C Ds2



1. Diastereomer:**¹H-NMR** (500 MHz):

δ = 0.87–1.18 (sh, 24H, 11-H, 15-H, 19-H), 1.39 (s, 9H, 1-H), 1.87–2.24 (sh, 5H, 5-H, 6-H, 10-H), 3.03 (d, $^3J_{22,21}$ = 6.5 Hz, 2H, 22-H), 3.13 (m, 2H, 4-H), 3.63 (s, 3H, 24-H), 4.22–4.27 (sh, 2H, 7-H, 9-H), 4.37 (m, 1H, 13-H), 4.79 (m, 1H, 17-H), 4.95 (m, 1H, 21-H), 6.32 (d, $^3J_{\text{NHd},21}$ = 7.0 Hz, 1H, N-Hd), 7.18 (m, 2H, 26-H), 7.18–7.21 (sh, 4H, 27-H, 28-H, N-Ha), 7.45 (bs, 0.5H, N-Hb), 7.66 (bs, 0.5H, N-Hb').

¹³C-NMR (125 MHz):

δ = 19.6 (q, C-11), 26.9 (q, C-14/18), 27.2 (q, C-14/18), 28.4 (q, C-1), 29.8 (d, C-10), 37.5 (t, C-5/6), 38.6 (m, C-14, C-18), 47.1 (m, C-4, C-22), 52.2 (s, C-24), 53.2 (d, C-21), 58.6 (m, C-7, C-9), 65.7 (d, C-13), 66.8 (d, C-17), 80.3 (s, C-2), 127.2 (d, C-Ar), 128.6 (d, C-Ar), 129.3 (d, C-Ar), 135.3 (s, C-25), 155.3 (s, C-3), 168.4 (s, C-Ester/Amid), 171.4 (s, C-Ester/Amid), 211.7 (s, C-16).

2. Diastereomer:**¹H-NMR** (500 MHz):

δ = 0.88–1.16 (sh, 24H, 11-H, 15-H, 19-H), 1.39 (s, 9H, 1-H), 1.78–2.24 (sh, 5H, 5-H, 6-H, 10-H), 3.01 (d, $^3J_{22,21}$ = 6.0 Hz, 2H, 22-H), 3.41 (m, 2H, 4-H), 3.65 (s, 3H, 24-H), 4.20–4.32 (sh, 2H, 7-H, 9-H), 4.58 (d, $^3J_{13,\text{NHb}}$ = 9.0 Hz, 1H, 13-H), 4.83 (m, 1H, 17-H), 4.95 (m, 1H, 21-H), 6.16 (d, $^3J_{\text{NHd},21}$ = 7.0 Hz, 1H, N-Hd), 6.82 (bs, 1H, N-Ha), 7.02 (m, 2H, 26-H), 7.16–7.22 (sh, 3H, 27-H, 28-H), 7.53 (bs, 1H, N-Hb), 7.99 (bs, 1H, N-Hc).

¹³C-NMR (125 MHz):

δ = 19.5 (q, C-11), 26.5 (q, C-14/18), 27.0 (q, C-14/18), 28.4 (q, C-1), 29.9 (d, C-10), 35.5 (t, C-5/6), 35.9 (t, C-5/6), 38.6 (m, C-14, C-18), 47.2 (m, C-4, C-22), 52.4 (s, C-24), 53.2 (d, C-21), 60.4 (m, C-7, C-9), 65.7 (d, C-13), 66.8 (d, C-17), 80.4 (s, C-2), 127.3 (d, C-Ar), 128.7 (d, C-Ar), 129.2 (d, C-Ar), 135.3 (s, C-25), 155.3 (s, C-3), 165.7 (s, C-Ester/Amid), 168.5 (s, C-Ester/Amid), 171.4 (s, C-Ester/Amid), 211.6 (s, C-16).

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -57.5$ (c = 1.0, CHCl₃, Ds1, > 95 % ds)
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -77.8$ (c = 1.0, CHCl₃, Ds2, > 95 % ds)

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
C ₃₇ H ₅₉ N ₅ O ₇ S	717.4135	717.4167

N*-Boc-glycyl-(*S*)-prolyl-(*S*)-valyl-(*S/R*)-tert-leucyl-(*S*)-thio-tert-leucyl-(*S*)-phenylalanin-methylester **33*

Nach **AAV1** wird folgender Ansatz durchgeführt:

a) 862 mg (1.20 mmol) Peptid **32**

1.20 ml Trifluoressigsäure

5 ml Dichlormethan

Das so erhaltene Trifluoracetatsalz wird mit Natriumhydrogencarbonat freigesetzt.

b) 677 mg (1.20 mmol) freies Amin

424 mg (1.32 mmol) TBTU

231 mg (1.32 mmol) BocGlyOH

175 μ l (1.32 mmol) Triethylamin

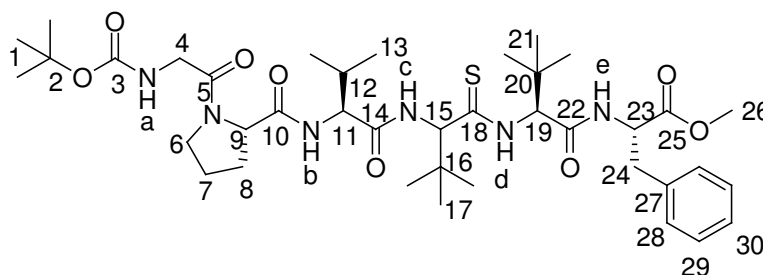
6 ml Dichlormethan_{abs.}

Nach säulenchromatographischer Reinigung (HE:EE = 3:7) erhält man 698 mg (0.90 mmol, 75 %), des ersten Diastereomers als gelbes Öl und 655 mg (0.85 mmol, 70 %) im Falle des zweite Diastereomers als weißer Schaum.

R_f-Wert (EE) = 0.38 Ds1

R_f-Wert (EE) = 0.36 Ds2

Schmp. = 92-94°C



1. Diastereomer

¹H-NMR (500 MHz):

δ = 0.88–1.14 (sh, 24H, 13-H, 17-H, 21-H), 1.35 (s, 9H, 1-H), 1.81–2.19 (sh, 5H, 7-H, 8-H, 12-H), 3.02 (m, 2H, 24-H), 3.44 (m, 0.5H, 6-H), 3.47 (m, 0.5H, 6'-H), 3.80 (s, 3H, 26-H), 3.85 (m, 2H, 4-H), 4.23 (m, 0.5H, 9-H), 4.37 (m, 0.5H, 9'-H), 4.49 (m, 1H, 11-H), 4.70–4.74 (sh, 3H, 15-H, 19-H, 23-H), 5.40–5.44 (sh, 2H, N-Ha, N-Hc), 6.45 (d, $^3J_{\text{NHe},23}$ = 8.0 Hz, 1H, N-He), 7.06 (m, 2H, 28-H), 7.17–7.20 (sh, 3H, 29-H, 30-H), 7.74 (d, $^3J_{\text{NHb},11}$ = 8.0 Hz, 1H, N-Hb).

¹³C-NMR (100 MHz):

δ = 17.8 (q, C-13), 19.5 (q, C-13'), 24.9 (d, C-12), 26.9 (q, C-17/21), 27.1 (q, C-17/21), 28.3 (q, C-1), 28.8 (t, C-7/8), 30.3 (t, C-7/8), 34.7 (t, C-16/20), 35.3 (t, C-16/20), 37.8 (t, C-24), 43.1 (t, C-4), 46.3 (t, C-6), 52.3 (d, C-23), 58.6 (d, C-9), 59.7 (d, C-11), 63.3 (d, C-15), 66.8 (d, C-19), 79.7 (s, C-2), 127.1 (d, C-Ar), 128.3 (d, C-Ar), 129.3 (d, C-Ar), 135.8 (s, C-27), 155.7 (s, C-3), 168.4 (s, C-Ester/Amid), 170.9 (s, C-Ester/Amid), 171.9 (s, C-Ester/Amid), 203.1 (s, C-18).

2. Diastereomer**¹H-NMR (500 MHz):**

δ = 0.73–0.91 (sh, 24H, 13-H, 17-H, 21-H), 1.35 (s, 9H, 1-H), 1.92–2.01 (m, 2H, 7-H), 2.07–2.18 (sh, 3H, 8-H, 12-H), 3.00 (m, 2H, 24-H), 3.46 (m, 0.5H, 6-H), 3.66 (m, 0.5H, 6'-H), 3.67 (s, 3H, 26-H), 3.92 (m, 2H, 4-H), 4.33 (m, 1H, 9-H), 4.82–4.87 (sh, 3H, 11-H, 15-H, 23-H), 5.07 (d, $^3J_{19,\text{NHd}} = 9.5$ Hz, 1H, 19-H), 6.07–6.11 (sh, 2H, N-Ha, N-Hc), 6.82 (d, $^3J_{\text{NHc},23} = 8.5$ Hz, 1H, N-He), 7.01 (m, 2H, 28-H), 7.18–7.21 (sh, 3H, 29-H, 30-H), 7.88 (bs, 1H, N-Hb), 8.98 (bs, 1H, N-Hd).

¹³C-NMR (100 MHz):

δ = 17.9 (q, C-13), 19.6 (q, C-13'), 24.8 (d, C-12), 26.4 (q, C-17/21), 26.8 (q, C-17/21), 28.3 (q, C-1), 28.8 (t, C-7/8), 35.6 (t, C-16/20), 35.8 (t, C-16/20), 37.7 (t, C-24), 42.9 (t, C-4), 46.7 (t, C-6), 52.4 (d, C-23), 58.3 (d, C-9), 59.7 (d, C-11), 64.6 (d, C-15), 65.9 (d, C-19), 79.3 (s, C-2), 127.3, 128.7, 129.3, 135.2 (s, C-27), 155.9 (s, C-3), 168.3 (s, C-Ester/Amid), 168.7 (s, C-Ester/Amid), 170.8 (s, C-Ester/Amid), 171.4 (s, C-Ester/Amid), 171.9 (s, C-Ester/Amid), 203.1 (s, C-18).

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -65.2$ (c = 1.0, CHCl₃, Ds1, > 95 % ds)
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -72.8$ (c = 1.0, CHCl₃, Ds2, > 95 % ds)

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
C ₃₉ H ₆₂ N ₆ O ₈ S	774.4350	774.4386

N*-Boc-glycyl-(*S*)-prolyl-(*S*)-valyl-(*S/R*)-tert-leucyl-(*S*)-*S*-methylimino-tert-leucyl-(*S*)-phenylalaninmethylester **34*

Nach **AAV3** wird folgender Ansatz durchgeführt:

388 mg (0.50 mmol) Peptid **33**

62.0 μ l (0.55 mmol) CF₃SO₃Me

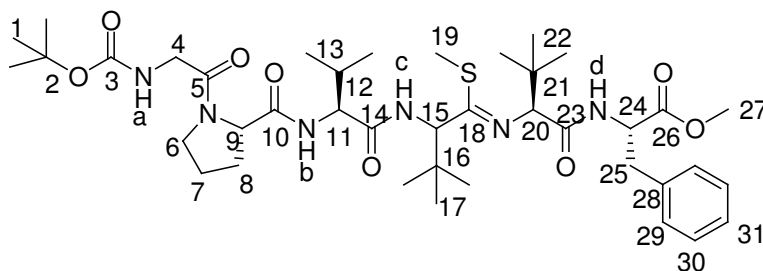
2 ml Dichlormethan_{abs.}

20.0 mg (0.50 mmol) Natriumhydrid 60 % in Paraffin

Nach säulenchromatographischer Reinigung (EE, Alox, basisch, Akt. Stufe 1) erhält man 197 mg (0.25 mmol, 50%) des ersten Diastereomers und 278 mg (0.35 mmol, 70 %) des zweiten Diastereomers jeweils als gelbes Öl.

R_f-Wert (EE) = 0.32 Ds1

R_f-Wert (EE) = 0.26 Ds2



1. Diastereomer:

¹H-NMR (500 MHz):

δ = 0.81–0.90 (sh, 24H, 13-H, 17-H, 22-H), 1.40 (s, 9H, 1-H), 1.85–2.21 (sh, 5H, 7-H, 8-H, 12-H), 2.47 (s, 3H, 19-H), 2.73 (d, $^3J_{25,24} = 6.5$ Hz, 1H, 25-H), 3.03 (d, $^3J_{25',24} = 7.0$ Hz, 1H, 25'-H), 3.20 (m, 1H, 6-H), 3.34 (m, 1H, 6'-H), 3.67 (s, 3H, 27-H), 3.96 (m, 2H, 4-H), 4.04–4.12 (sh, 2H, 9-H, 11-H), 4.48 (m, 1H, 15-H), 4.83 (m, 1H, 24-H), 5.34 (bs, 1H, N-Ha), 6.55 (bs, 1H, N-Hc), 7.09–7.21 (sh, 7H, 29–31-H, N-Hb, N-Hd).

¹³C-NMR (100 MHz):

δ = 14.3 (q, C-19), 17.6 (q, C-13), 19.5 (q, C-13'), 24.6 (d, C-12), 26.7 (q, C-13/17), 26.9 (q, C-13/17), 28.3 (q, C-1), 29.8 (t, C-7/8), 30.4 (t, C-7/8), 36.2 (s, C-12/16), 37.8 (s, C-12/16), 38.2 (t, C-25), 43.0 (t, C-4), 46.3 (t, C-6), 52.3 (d, C-24), 53.0 (d, C-15), 57.2 (d, C-9), 59.0 (d, C-11), 75.8 (d, C-20), 79.7 (s, C-2), 126.9 (d, C-Ar), 128.5 (d, C-Ar), 129.2 (d, C-Ar), 136.3 (s, C-28), 157.0 (s, C-3), 167.7 (s, C-Ester/Amid), 168.3 (s, C-Ester/Amid), 170.7 (s, C-Ester/Amid), 171.3 (s, C-Ester/Amid), 173.4 (s, C-Ester/Amid).

2. Diastereomer:

¹H-NMR (500 MHz):

δ = 0.74 (m, 6H, 13-H), 0.84–0.92 (sh, 18H, 17-H, 22-H), 1.37 (s, 9H, 1-H), 1.84–2.19 (sh, 5H, 7-H, 8-H, 12-H), 2.41 (s, 3H, 19-H), 3.08 (d, $^3J_{25,24} = 6.5$ Hz, 2H, 25-H), 3.31 (m, 1H, 6-H), 3.48 (m, 1H, 6'-H), 3.75 (s, 3H, 27-H), 3.84 (m, 2H, 4-H), 3.94 (s, 1H, 20-H), 4.24 (dd, $^3J_{11,NH} = 8.0$ Hz, $^3J_{11,12} = 6.0$ Hz, 1H, 11-H), 4.45 (m, 1H, 9-H), 4.85 (d, $^3J_{15,NHc} = 9.5$ Hz, 1H, 15-H), 4.96 (dt,

$^3J_{24,25} = 6.5$ Hz, $^3J_{24,\text{NHd}} = 9.0$ Hz, 1H, 24-H), 5.36 (bs, 1H, N-Ha), 6.85 (d, $^3J_{\text{NHc},15} = 10.0$ Hz, 1H, N-Hc), 6.93 (d, $^3J_{\text{NHd},24} = 9.0$ Hz, 1H, N-Hd), 7.07–7.21 (sh, 6H, 29–31-H, N-Hb).

^{13}C -NMR (100 MHz):

$\delta = 14.1$ (q, C-19), 17.7 (q, C-13), 19.3 (q, C-13'), 24.8 (d, C-12), 26.6 (q, C-13/17), 27.3 (q, C-13/17), 27.8 (t, C-7/8), 28.3 (q, C-1), 30.8 (t, C-7/8), 35.9 (s, C-12/16), 36.2 (s, C-12/16), 38.2 (t, C-25), 43.0 (t, C-4), 46.3 (t, C-6), 52.1 (d, C-24), 52.9 (d, C-15), 57.1 (d, C-9), 58.2 (d, C-11), 75.9 (d, C-20), 79.7 (s, C-2), 126.9 (d, C-Ar), 128.5 (d, C-Ar), 129.2 (d, C-Ar), 136.2 (s, C-28), 155.8 (s, C-3), 167.8 (s, C-Ester/Amid), 168.4 (s, C-Ester/Amid), 170.7 (s, C-Ester/Amid), 171.2 (s, C-Ester/Amid), 173.4 (s, C-Ester/Amid).

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -60.7$ ($c = 0.6$, CHCl_3 , Ds1, > 95 % ds)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -81.5$ ($c = 1.3$, CHCl_3 , Ds2, > 95 % ds)

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
$\text{C}_{40}\text{H}_{64}\text{N}_6\text{O}_8\text{S} [\text{M}+\text{H}]^+$	789.4585	789.4728

Cyclo-(glycyl-(S)-prolyl-(S)-valyl-(S/R)-tert-leucyl-ylidenamino)-(S)-tert-leucyl-(S)-phenylalaninmethylester **35**

Nach **AAV6** wird folgender Ansatz durchgeführt:

a) 158 mg (0.20 mmol) Peptid **34**

0.50 ml (2.00 mmol) HCl 4M in Dioxan

2 ml Dichlormethan

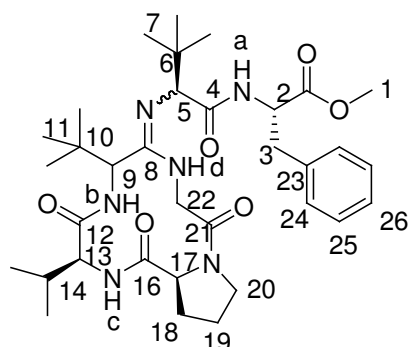
b) Peptid*HCl in 0.80 ml Acetonitril und 0.20 ml Dichlormethan gelöst

109 mg (0.25 mmol) Hg(II)TFA

50 ml Acetonitril

Nach säulenchromatographischer Reinigung (EE:MeOH = 98:2), Alox, basisch, Akt. Stufe 1) erhält man 40.0 mg (0.06 mmol, 31 %) des ersten Diastereomers und 70 mg (0.11 mmol, 55 %) des zweiten Diastereomers als farblose Öle.

R_f-Wert (EE:MeOH = 98:2) = 0.32 Ds1+2

**¹H-NMR** (500 MHz):

δ = 0.79–1.01 (sh, 24H, 8-H, 12-H, 16-H), 2.02–2.45 (sh, 5H, 15-H, 19-H, 20-H), 3.06 (m, 2H, 4-H), 3.50 (m, 2H, 21-H), 3.70 (s, 3H, 1-H), 3.86 (s, 1H, 6-H), 4.06–4.22 (sh, 4H, 14-H, 18-H, 23-H), 4.69 (m, 1H, 3-H), 4.81 (m, 1H, 10-H), 6.12–6.93 (sh, 3H, N-H), 7.08–7.28 (sh, 5H, 24–26-H), 7.43 (bs, 1H, N-H).

¹³C-NMR (125 MHz):

δ = 18.6 8q, C-16), 19.3 (q, C-16'), 22.4 (t, C-20), 26.4–26.9 (m, C-8, C-12), 28.3 (t, C-19), 30.1 (d, C-15), 34.8–35.0 (m, C-7, C-11), 37.7 (t, C-4), 44.1 (t, C-21), 52.2 (d, C-10), 52.5 (t, C-23), 53.5 (d, C-3), 60.9 (d, C-18), 63.4 (d, C-14), 77.2 (d, C-6), 126.9 (d, C-26), 128.5 8d, C-25), 129.1 (d, C-24), 136.0 (s, C-23), 157.3 8s, C-9), 167.6 (s, C-Amid), 169.8 (s, C-Amid), 170.3 (s, C-Amid), 171.6 (s, C-Ester).

HPLC: Säule: WP-300 RP-18, Acetonitril : Wasser = 98 : 2–2:98, Fluss = 1 ml/min

Ds 1: t_R = 20.0 min

Ds 2: t_R = 19.6 min

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
$C_{34}H_{64}N_6O_8S$ [M+H ⁺]	641.4026	641.4004

***N*-Boc-(*S*)-valyl-(*S/R*)-*tert*-leucyl-(*S*)-thio-*tert*-leucyl-(2*S*,3*S*)-methylphenylalaninmethylester**
36

Nach **AAV2** wird folgender Ansatz durchgeführt:

2.00 ml (4.00 mmol) Ammoniak 2M in Methanol

345 mg (4.00 mmol) Pivaldehyd

1.27 g (4.00 mmol) Isonitril **30** in 4 ml Trifluorethanol

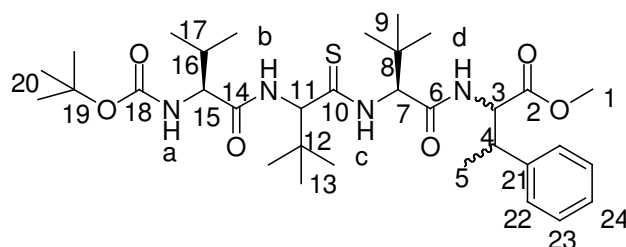
933 mg (4.00 mmol) Boc-(*S*)-ValSH in 4 ml Trifluorethanol

Nach säulenchromatographischer Reinigung (HE:EE = 7:3) erhält man 1.89 g (2.97 mmol, 74 %) des *threo* Substrats bzw. 1.38 (2.17 mmol, 54 %) des (*S,S,S*)-Produktes als weißen Schaum.

R_f-Wert (HE:EE = 7:3) = 0.16 *rac. threo*

R_f-Wert (HE:EE = 7:3) = 0.15 (*S,S,S*)

Schmp. = 68–70°C (*S,S,S*)



Die NMR-Daten sind im Folgenden der Übersicht halber nur vom (*S,S,S*)-Diastereomer aufgeführt. Die Signallage des *rac. threo* Substrates ist im Vergleich dazu meist nur gering verschoben.

(*S,S,S*)-36 :

¹H-NMR (400 MHz):

δ = 0.89–1.05 (sh, 24H, 9-H, 13-H, 17-H), 1.27 (d, $^3J_{5,4}$ = 7.2 Hz, 1.5H, 5-H), 1.30 (d, $^3J_{5',4}$ = 7.2 Hz, 1.5H, 5'-H), 1.45 (s, 9H, 20-H), 2.12 (m, 0.5H, 16-H), 2.29 (m, 0.5H, 16'-H), 3.45 (m, 1H, 4-H), 3.70 (s, 3H, 1-H), 4.02 (m, 1H, 5-H), 4.65–4.95 (sh, 2H, 3-H, 11-H), 5.06 (d, $^3J_{7,\text{NHc}}$ = 8.9 Hz, 0.5H, 7-H), 5.26 (d, $^3J_{7',\text{NHc}}$ = 7.4 Hz, 0.5H, 7'-H), 5.30 (d, $^3J_{\text{NHa},15}$ = 9.4 Hz, 0.5H, N-Ha), 5.36 (d, $^3J_{\text{NHa}',15}$ = 6.7 Hz, 0.5H, N-Ha'), 5.98 (d, $^3J_{\text{NHd},3}$ = 8.8 Hz, 0.5H, N-Hd), 6.15 (d, $^3J_{\text{NHd}',3}$ = 8.1 Hz, 0.5H, N-Hd'), 7.06 (d, $^3J_{\text{NHb},11}$ = 10.0 Hz, 1H, N-Hb), 7.16–7.32 (sh, 5H, 22–24-H), 8.13 (bs, 0.5H, N-Hc), 8.31 (bs, 0.5H, N-Hc').

¹³C-NMR (100 MHz):

δ = 17.5 (q, C-5), 19.6 (q, C-17), 21.0 (q, C-17'), 26.5 (q, C-9/13), 27.1 (q, C-9/13), 28.4 (q, C-20), 29.3 (d, C-16), 36.2 (s, C-12, C-8), 41.7 (d, C-4), 52.1 (q, C-1), 57.1 (d, C-3), 60.3 (d, C-15), 67.3 (d, C-11), 69.1 (d, C-7), 80.3 (s, C-19), 127.3 (d, C-Ar), 127.7 (d, C-Ar), 128.6 (d, C-Ar), 140.0 (s, C-21), 154.3 (s, C-18), 168.7 (s, C-Ester/Amid), 171.1 (s, C-Ester/Amid), 171.3 (s, C-2), 202.8 (s, C-10).

Elementaranalyse:

$C_{33}H_{54}N_4O_6S$	Ber.	C 62.43	H 8.57	N 8.82
(634.88)	Gef.	C 62.47	H 8.27	N 8.40

HRMS (CI):

	berechnet	gefunden
$C_{33}H_{54}N_4O_6S [M+H]^+$	635.3842	635.3874

N*-Boc-(*S*)-prolyl-(*S*)-valyl-(*S/R*)-*tert*-leucyl-(*S*)-thio-*tert*-leucyl-(2*S*,3*S*)-methylphenyl-alaninmethylester **37*

Nach **AAV1** wird folgender Ansatz durchgeführt:

rac. threo**a) 1.65 g (2.60 mmol) Peptid **36****

2.60 ml Trifluoressigsäure

15 ml Dichlormethan

b) 616 mg (2.86 mmol) Boc-(*S*)-ProOH

918 mg (2.86 mmol) TBTU

1.60 ml (12.0 mmol) Triethylamin

15 ml Dichlormethan_{abs.}**(*S,S,S*)****a) 1.33 g (2.10 mmol) Peptid **36****

2.00 ml Trifluoressigsäure

10 ml Dichlormethan

b) 495 mg (2.30 mmol) Boc-(*S*)-ProOH

739 mg (2.30 mmol) TBTU

1.45 ml (10.5 mmol) Triethylamin

10 ml Dichlormethan_{abs.}

Nach säulenchromatographischer Reinigung (HE:EE = 7:3 für das erste Diastereomer, HE:EE = 1:1 für das zweite Diastereomer) erhält man 1.10 g (1.50 mmol, 57 %) des *threo* Produktes bzw. 1.02 g (1.39 mmol, 66 %) des (*S,S,S*) Produktes als weiße Schäume.

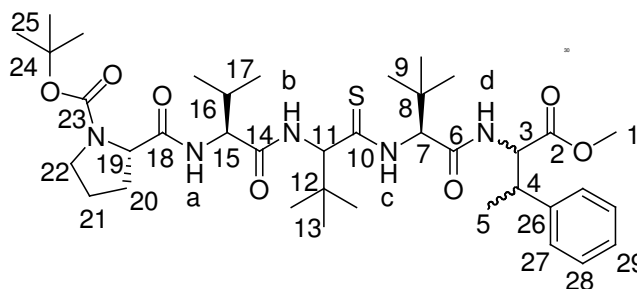
R_f-Wert (HE:EE = 1:1) = 0.26 *threo* Ds1

R_f-Wert (HE:EE = 1:1) = 0.17 *threo* Ds2

R_f-Wert (HE:EE = 1:1) = 0.31 (*S,S,S*) Ds1

R_f-Wert (HE:EE = 1:1) = 0.23 (*S,S,S*) Ds2

Schmp. = 105–110°C (*S,S,S*) Ds2



(S,S,S) Ds1:**¹H-NMR** (400 MHz):

δ = 0.87–1.06 (sh, 24H, 9-H, 13-H, 17-H), 1.29 (m, 3H, 5-H), 1.46 (s, 9H, 25-H), 1.89–2.05 (sh, 3H, 16-H, 21-H), 2.36 (m, 2H, 20-H), 3.21–3.44 (sh, 3H, 4-H, 22-H), 3.69 (s, 3H, 1-H), 4.27–4.36 (sh, 2H, 15-H, 19-H), 4.45 (m, 1H, 11-H), 4.80–4.84 (sh, 2H, 3-H, 7-H), 6.12 (bs, 1H, N-Hd), 7.18–7.33 (sh, 6H, 27–29-H, N-Hb), 7.57 (bs, 1H, N-Ha), 7.83 (bs, 1H, N-Hc).

¹³C-NMR (100 MHz):

δ = 17.7 (q, C-5), 19.5 (q, C-17), 21.0 (q, C-17'), 26.6 (q, C-9/13), 26.9 (q, C-9/13), 28.3 (q, C-25), 29.6 (d, C-16), 31.9 (m, C-20, C-21), 34.5 (s, C-8/12), 35.5 (s, C-8/12), 41.6 (d, C-4), 47.0 (d, C-22), 52.1 (q, C-1), 57.2 (d, C-3), 58.7 (d, C-15), 59.2 (d, C-19), 60.4 (d, C-11), 66.9 (d, C-7), 80.4 (s, C-24), 127.3 (d, C-Ar), 127.7 (d, C-Ar), 128.7 (d, C-Ar), 140.6 (s, C-26), 154.3 (s, C-23), 168.7 (s, C-Ester/Amid), 170.7 (s, C-Ester/Amid), 171.5 (s, C-1), 203.1 (s, C-10).

(S,S,S) Ds2:**¹H-NMR** (400 MHz):

δ = 0.91–1.01 (sh, 24H, 9-H, 13-H, 17-H), 1.32 (d, $^3J_{5,4}$ = 7.2 Hz, 3H, 5-H), 1.47 (s, 9H, 25-H), 1.69–2.21 (sh, 3H, 16-H, 20-H, 21-H), 3.42–3.47 (sh, 3H, 4-H, 22-H), 3.70 (s, 3H, 1-H), 4.30–4.42 (sh, 2H, 15-H, 19-H), 4.59 (m, 1H, 11-H), 4.85–4.92 (sh, 2H, 3-H, 7-H), 5.94 (d, $^3J_{\text{NHd},3}$ = 8.8 Hz, 1H, N-Hd), 6.98 (bs, 1H, N-Hb), 7.17 (m, 2H, 27-H), 7.26–7.32 (sh, 3H, 28-H, 29-H), 7.57 (bs, 1H, N-Ha), 7.82 (bs, 1H, N-Hc).

¹³C-NMR (100 MHz):

δ = 17.5 (q, C-5), 19.4 (q, C-17), 21.0 (q, C-17'), 26.5 (q, C-9/13), 26.9 (q, C-9/13), 28.3 (q, C-25), 29.7 (d, C-16), 30.6 (m, C-20, C-21), 35.1 (s, C-8/12), 36.0 (s, C-8/12), 41.7 (d, C-4), 47.0 (d, C-22), 52.1 (q, C-1), 57.1 (d, C-3), 58.9 (d, C-15), 59.5 (d, C-19), 60.4 (d, C-11), 66.0 (d, C-7), 80.6 (s, C-24), 127.6 (d, C-Ar), 128.8 (d, C-Ar), 140.0 (s, C-26), 155.3 (s, C-23), 168.8 (s, C-Ester/Amid), 170.7 (s, C-Ester/Amid), 171.2 (s, C-1), 203.1 (s, C-10).

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -59.2$ (c = 1, CHCl₃, (S,S,S) Ds1, > 95 % ds)
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -102.2$ (c = 2, CHCl₃, (S,S,S) Ds2, > 95 % ds)

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
C ₃₈ H ₆₁ N ₅ O ₇ S	731.4292	731.4193

N*-Boc-glycyl-(*S*)-prolyl-(*S*)-valyl-(*S/R*)-*tert*-leucyl-(*S*)-thio-*tert*-leucyl-(2*S*,3*S*)-methylphenyl-alaninmethylester **38*

Nach **AAV1** wird folgender Ansatz durchgeführt:

rac. threo

- a)** 1.06 g (1.45 mmol) Peptid **37**
 1.50 ml Trifluoressigsäure
 10 ml Dichlormethan
- b)** 584 mg (1.45 mmol) freies Amin
 280 mg (1.60 mmol) BocGlyOH
 514 mg (1.60 mmol) TBTU
 220 μ l (1.60 mmol) Triethylamin
 10 ml Dichlormethan_{abs.}

(*S,S,S*)

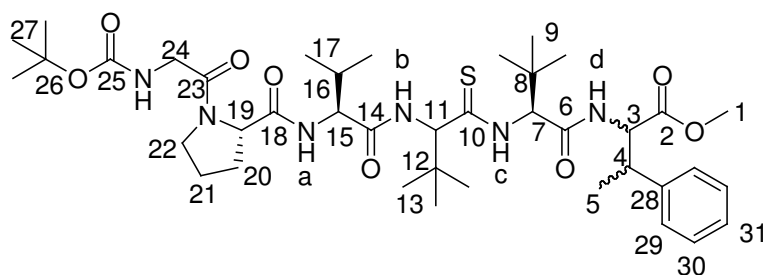
- a)** 440 mg (2.10 mmol) Peptid **36**
 0.60 ml Trifluoressigsäure
 5 ml Dichlormethan
- b)** 365 mg (0.58 mmol) freies Amin
 116 mg (0.66 mmol) BocGlyOH
 212 mg (0.66 mmol) TBTU
 90 μ l (0.66 mmol) Triethylamin
 5 ml Dichlormethan_{abs.}

Nach säulenchromatographischer Reinigung (HE:EE = 3:7) erhält man 778 mg (0.99 mmol, 79 %) des *threo* Produktes als farbloses Öl. Im Falle des (*S,S,S*) Peptids werden 300 mg (0.49 mmol, 82 %), des ersten Diastereomers bzw. 420 mg (0.53 mmol, 89 %) des zweiten Diastereomers als farblose Öle erhalten.

R_f-Wert (EE) = 0.30 *rac. threo*

R_f-Wert (EE) = 0.36 (*S,S,S*) Ds1

R_f-Wert (EE) = 0.30 (*S,S,S*) Ds2



(*S,S,S*) Diastereomer 1:

¹H-NMR (400 MHz):

δ = 0.91–1.09 (sh, 24H, 9-H, 13-H, 17-H), 1.26 (d, $^3J_{5,4}$ = 7.2 Hz, 3H, 5-H), 1.44 (s, 9H, 27-H), 1.96 (m, 2H, 21-H), 2.04–2.27 (sh, 3H, 16-H, 20-H), 3.40 (m, 1H, 4-H), 3.55 (m, 2H, 22-H), 3.86 (s, 3H, 1-H), 3.98 (m, 2H, 24'-H), 4.27 (m, 1H, 19-H), 4.47 (m, 1H, 15-H), 4.57 (m, 1H, 11-H), 4.73 (d, $^3J_{7,NHd}$ = 11.6 Hz, 1H, 7-H), 4.78 (dd, $^3J_{3,NHe}$ = 8.8 Hz, $^3J_{3,4}$ = 6.8 Hz, 1H, 3-H), 5.45–5.64 (sh, 2H, N-Ha, N-Hc), 6.32 (d, $^3J_{NHc,3}$ = 8.8 Hz, 1H, N-He), 7.21–7.31 (sh, 6H, 29–31-H, N-Hb), 7.83 (bs, 1H, N-Hd).

^{13}C -NMR (100 MHz):

δ = 17.5 (q, C-5), 17.9 (q, C-17), 19.5 (q, C-17'), 24.7 (d, C-16), 26.6 (q, C-9/13), 26.8 (q, C-9/13), 28.7 (q, C-27), 29.7 (t, C-21), 32.0 (t, C-20), 35.2 (s, C-8/12), 35.9 (s, C-8/12), 41.6 (d, C-4), 42.9 (t, C-24), 46.7 (t, C-22), 52.1 (q, C-1), 56.1 (d, C-3), 58.3 (d, C-15), 60.3 (d, C-11), 64.6 (d, C-19), 66.1 (d, C-7), 79.3 (s, C-26), 127.5 (d, C-Ar), 127.6 (d, C-Ar), 128.8 (d, C-Ar), 139.9 (s, C-28), 155.9 (s, C-25), 168.5 (s, C-Ester/Amid), 169.0 (s, C-Ester/Amid), 170.7 (s, C-Ester/Amid), 171.2 (s, C-Ester/Amid), 171.9 (s, C-2), 203.1 (s, C-10).

(*S,S,S*) Diastereomer 2: **^1H -NMR (400 MHz):**

δ = 0.80 (d, $^3J_{17,16}$ = 6.8 Hz, 3H, 17-H), 0.88 (d, $^3J_{17',16}$ = 6.4 Hz, 3H, 17'-H), 0.93–0.98 (sh, 18H, 9-H, 13-H), 1.30 (d, $^3J_{5,4}$ = 7.2 Hz, 3H, 5-H), 1.42 (s, 9H, 27-H), 1.94 (m, 2H, 21-H), 2.13–2.30 (sh, 3H, 16-H, 20-H), 3.45 (m, 1H, 4-H), 3.55 (m, 2H, 22-H), 3.67 (s, 3H, 1-H), 4.00 (d, $^3J_{24,\text{NH}_a}$ = 4.8 Hz, 2H, 24-H), 4.41 (dd, $^3J_{19,20}$ = 8.4 Hz, $^3J_{19,20'}$ = 5.2 Hz, 1H, 19-H), 4.89 (dd, $^3J_{15,\text{NH}_b}$ = 8.8 Hz, $^3J_{15,16}$ = 4.8 Hz, 1H, 15-H), 4.90–4.95 (sh, 2H, 3-H, 11-H), 5.09 (d, $^3J_{7,\text{NH}_d}$ = 9.6 Hz, 1H, 7-H), 5.94 (d, $^3J_{\text{NH}_c,11}$ = 9.2 Hz, 1H, N-Hc), 6.15 (bs, 1H, N-Ha), 6.91 (d, $^3J_{\text{NH}_e,3}$ = 9.6 Hz, 1H, N-He), 7.17 (m, 2H, 29-H), 7.27–7.31 (sh, 3H, 30-H, 31-H), 8.01 (d, $^3J_{\text{NH}_b,15}$ = 7.6 Hz, 1H, N-Hb), 9.11 (bs, 1H, N-Hd).

 ^{13}C -NMR (100 MHz):

δ = 17.5 (q, C-5), 17.9 (q, C-17), 19.5 (q, C-17'), 24.7 (d, C-16), 26.5 (q, C-9/13), 26.7 (q, C-9/13), 28.3 (q, C-27), 32.0 (t, C-21), 32.8 (t, C-20), 35.2 (s, C-8/12), 35.9 (s, C-8/12), 41.6 (d, C-4), 42.9 (t, C-24), 46.6 (t, C-22), 52.1 (q, C-1), 56.9 (d, C-3), 58.4 (d, C-15), 60.3 (d, C-11), 64.6 (d, C-19), 66.1 (d, C-7), 79.3 (s, C-26), 127.5 (d, C-Ar), 127.6 (d, C-Ar), 128.8 (d, C-Ar), 139.9 (s, C-28), 155.9 (s, C-25), 168.5 (s, C-Ester/Amid), 169.0 (s, C-Ester/Amid), 170.7 (s, C-Ester/Amid), 171.9 (s, C-2), 203.0 (s, C-10).

HPLC: Säule: WP-300 RP-18, Acetonitril : Wasser = 98 : 2–2:98, Fluss = 1 ml/min

Ds 1: t_R = 22.6 min

Ds 2: t_R = 22.1 min

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -65.7$ ($c = 2.0$, CHCl_3 , (*S,S,S*) Ds1, > 95 % ds)
 $[\alpha]_D^{20} = -88.5$ ($c = 1.8$, CHCl_3 , (*S,S,S*) Ds2, > 95 % ds)

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
$\text{C}_{40}\text{H}_{64}\text{N}_6\text{O}_8\text{S}$	788.4506	788.4568

N*-Boc-glycyl-(*S*)-prolyl-(*S*)-valyl-(*S/R*)-*tert*-leucyl-(*S*)-*S*-methylimino-*tert*-leucyl-(2*S*,3*S*)-methylphenylalaninmethylester **39*

Nach **AAV3** wird folgender Ansatz durchgeführt:

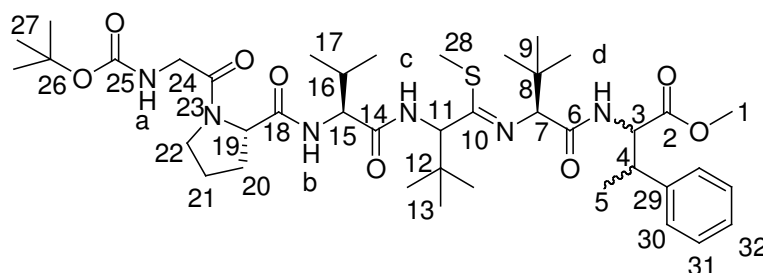
rac. threo	(<i>S,S,S</i>)
750 mg (0.95 mmol) Peptid 38	316 mg (0.40 mmol) Peptid 38
119 μ l (1.05 mmol) CF ₃ SO ₃ Me	50 μ l (0.44 mmol) CF ₃ SO ₃ Me
4 ml Dichlormethan _{abs.}	2.5 ml Dichlormethan _{abs.}
38 mg (0.95 mmol) NaH (60 % in Paraffin)	18 mg (0.44 mmol) NaH (60 % in Paraffin)

Nach säulenchromatographischer Reinigung (HE:EE = 2:8) erhält man 600 mg (0.75 mmol, 79 %) des *threo* Produktes als farbloses Öl. Die (*S,S,S*) Produkte werden zu 260 mg (0.32 mmol, 80 %), beim ersten Diastereomer und zu 270 mg (0.34 mmol, 84 %) beim zweiten Diastereomer als weiße Schäume erhalten.

R_f-Wert (EE) = 0.30 *rac. threo*

R_f-Wert (EE) = 0.31 (*S,S,S*) Ds1

R_f-Wert (EE) = 0.28 (*S,S,S*) Ds2



(*S,S,S*) Diastereomer 1:

¹H-NMR (400 MHz):

δ = 0.82–1.09 (sh, 24H, 9-H, 13-H, 17-H), 1.32 (d, $^3J_{5,4}$ = 6.8 Hz, 1.5H, 5-H), 1.39 (d, $^3J_{5',4}$ = 7.2 Hz, 1.5H, 5'-H), 1.45 (s, 9H, 27-H), 1.86–2.36 (sh, 5H, 16-H, 20-H, 21-H), 2.53 (s, 3H, 28-H), 3.28 (m, 0.5H, 4-H), 3.30–3.42 (sh, 1.5H, 4'-H, 22-H), 3.53 (m, 1H, 22'-H), 3.63 (s, 1.5H, 1-H), 3.67 (s, 1.5H, 1'-H), 3.91–4.09 (sh, 3H, 7-H, 24-H), 4.16 (m, 1H, 15-H), 4.55 (m, 1H, 19-H), 4.78 (dd, $^3J_{3,4}$ = 7.2 Hz, $^3J_{3,NHd}$ = 8.0 Hz, 1H, 3-H), 4.89 (d, $^3J_{11,NHc}$ = 9.6 Hz, 0.5H, 11-H), 5.08 (d, $^3J_{11',NHc}$ = 10.0 Hz, 0.5H, 11'-H), 5.40 (bs, 1H, N-Ha), 6.05 (d, $^3J_{NHd,3}$ = 8.0 Hz, 0.5H, N-Hd), 6.55 (d, $^3J_{NHc,11}$ = 9.6 Hz, 0.5H, N-Hc), 6.59 (d, $^3J_{NHc',11}$ = 10.0 Hz, 0.5H, N-Hc'), 6.72 (d, $^3J_{NHc',3}$ = 8.4 Hz, 0.5H, N-Hc'), 7.19–7.33 (sh, 6H, 29–31-H, N-Hb).

¹³C-NMR (100 MHz):

δ = 15.9 (q, C-28), 17.7 (q, C-5), 18.0 (q, C-17), 18.4 (q, C-17'), 24.9 (q, C-9/13), 26.6 (q, C-9/13), 26.9 (d, C-16), 28.3 (q, C-27), 29.6 (t, C-21), 30.5 (t, C-20), 35.8 (s, C-8/12), 36.0 (s, C-8/12), 41.7 (d, C-4), 43.3 (t, C-24), 46.3 (t, C-22), 51.9 (q, C-1), 56.9 (d, C-11), 57.3 (d, C-3), 59.3 (d, C-15), 60.2 (d, C-19), 75.1 (d, C-7), 79.8 (s, C-26), 127.3 (d, C-Ar), 127.4 (d, C-Ar), 128.6 (d, C-Ar), 141.3 (s, C-29), 155.7 (s, C-31), 168.7 (s, C-Ester/Amid), 169.8 (s, C-Ester/Amid), 170.1 (s, C-Ester/Amid), 170.7 (s, C-Ester/Amid), 171.7 (s, C-Ester/Amid).

(S,S,S) Diastereomer 2:**¹H-NMR (400 MHz):**

δ = 0.78 (d, $^3J_{17,16}$ = 6.8 Hz, 6H, 17-H), 0.95–1.04 (sh, 18H, 9-H, 13-H), 1.39 (d, $^3J_{5,4}$ = 7.2 Hz, 3H, 5-H), 1.44 (s, 9H, 27-H), 1.86–1.18 (sh, 5H, 16-H, 20-H, 21-H), 2.47 (s, 3H, 28-H), 3.41 (m, 1H, 22-H), 3.45–3.55 (sh, 2H, 4-H, 22'-H), 3.82 (s, 3H, 1-H), 3.96 (m, 2H, 24-H), 4.07 (s, 1H, 7-H), 4.36 (dd, $^3J_{15,NHb}$ = 8.4 Hz, $^3J_{15,14}$ = 6.4 Hz, 1H, 15-H), 4.49 (m, 1H, 19-H), 4.88 (d, $^3J_{11,NHc}$ = 10.0 Hz, 1H, 11-H), 4.97 (dd, $^3J_{3,NHd}$ = 9.6 Hz, $^3J_{3,4}$ = 4.8 Hz, 1H, 3-H), 5.47 (bs, 1H, N-Ha), 6.89–7.05 (sh, 3H, N-Hb, N-Hc, N-Hd), 7.12–7.23 (sh, 5H, 29–31-H).

¹³C-NMR (100 MHz):

δ = 15.3 (q, C-28), 17.9 (q, C-5), 19.3 (q, C-17), 26.5 (q, C-9/13), 26.8 (q, C-9/13), 27.6 (d, C-16), 28.3 (q, C-27), 31.8 (m, C-21, C-20), 36.3 (s, C-8/12), 41.9 (d, C-4), 43.1 (t, C-24), 46.2 (t, C-22), 52.9 (q, C-1), 56.5 (d, C-11), 57.4 (d, C-3), 57.8 (d, C-15), 60.2 (d, C-19), 76.0 (d, C-7), 79.6 (s, C-26), 127.3 (d, C-Ar), 127.4 (d, C-Ar), 128.6 (d, C-Ar), 140.6 (s, C-29), 155.7 (s, C-31), 167.5 (s, C-Ester/Amid), 168.1 (s, C-Ester/Amid), 170.7 (s, C-Ester/Amid), 170.9 (s, C-Ester/Amid), 171.5 (s, C-Ester/Amid), 173.4 (s, C-Ester/Amid).

HPLC: Säule: WP-300 RP-18, Acetonitril : Wasser = 98 : 2–2:98, Fluss = 1 ml/min

(S,S,S) Ds 1: t_R = 23.0 min

(S,S,S) Ds 2: t_R = 24.2 min

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -62.2$ (c = 1.0, CHCl₃, (S,S,S) Ds1, > 95 % ds)
 $[\alpha]_D^{20} = -83.8$ (c = 1.8, CHCl₃, (S,S,S) Ds2, > 95 % ds)

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
C ₄₁ H ₆₆ N ₆ O ₈ S	802.4663	802.4695

Cyclo-(glycyl-(S)-prolyl-(S)-valyl-(S/R)-tert-leucyl-ylidenamino)-(S)-tert-leucyl-(2S,3R)- β -methylphenylalaninmethylester 40

Nach **AAV6** wird folgender Ansatz durchgeführt:

a) 198 mg (0.25 mmol) Peptid **rac. threo 39**

625 μ l (2.50 mmol) HCl 4M in Dioxan

3 ml Dichlormethan

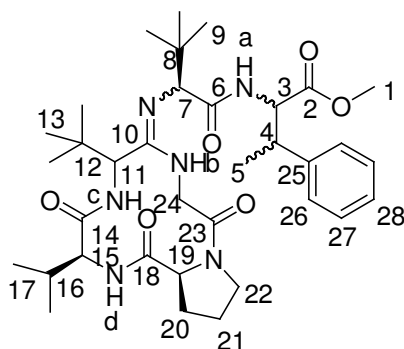
b) 180 mg Peptid*HCl in 0.80 ml Acetonitril und 0.20 ml Dichlormethan

120 mg (0.28 mmol) Hg(II)TFA

50 ml Acetonitril

Nach säulenchromatographischer Reinigung (EE:MeOH = 98:2, Alox, basisch, Akt. Stufe 1) erhält man 75 mg (0.11 mmol, 50 %) Produkt als farbloses Öl.

R_f-Wert (EE:MEOH = 98:2) = 0.35



¹H-NMR (400 MHz):

δ = 0.82–0.98 (sh, 24H, 9-H, 13-H, 17-H), 1.30 (m, 3H, 5-H), 1.86–2.17 (sh, 5H, 16-H, 20-H, 21-H), 3.12 (m, 1H, 4-H), 3.41–3.47 (sh, 5H, 1-H, 22-H), 3.87–4.15 (sh, 5H, 11-H, 15-H, 19-H, 24-H), 4.61–4.73 (sh, 2H, 3-H, 7-H), 6.12–6.88 (sh, 2H, N-H), 7.13–7.22 (sh, 5H, 16–28-H), 7.24–7.35 (sh, 2H, N-H).

Wegen zu geringer Intensität und starker Überlappung durch die Diastereomere konnte kein auswertbares ¹³C erhalten werden.

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
C ₃₅ H ₅₄ N ₆ O ₆	654.41048	654.4110

HPLC: Säule: WP-300 RP-18, Acetonitril : Wasser = 98 :2–2:98, Fluss = 1 ml/min

Rac. threo t_R = 21.9 min

***N*-Boc-glycyl-(*S*)-prolyl-(*S*)-valyl-(*S/R*)-*tert*-leucyl-(*S*)-*S*-methylimino-*tert*-leucyl-(2*S*,3*S*)-methylphenylalanyl-(*S/R*)- β -thiazolyl- β -alaninmethylester 41**

Es wird zuerst der Methylester verseift. Dazu wird im Falle des *threo* Substrats 198 mg (0.25 mmol) des *S*-Me-Peptids **39** in 1 ml Dioxan gelöst und mit einer Lösung von 12 mg (0.30 mmol) Natriumhydroxid in 1 ml Wasser versetzt. Bei dem (*S,S,S*) Substrat werden 161 mg (0.20 mmol) Peptid **39** in 1 ml Dioxan gelöst und mit 10 mg (0.25 mmol) Natriumhydroxid in 1 ml Wasser versetzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei RT gerührt. Dann wird das Dioxan am Rotationsverdampfer entfernt und die wässrige Phase mit 1 M KHSO₄-Lösung auf pH 1 angesäuert. Man extrahiert dreimal mit Essigester, trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Die Rohsäure wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

Nach **AAV1b** wird folgender Ansatz durchgeführt:

rac. threo

170 mg (0.22 mmol) Säure
67 mg (0.30 mmol) Thiazol*HCl
80 mg (0.25 mmol) TBTU
130 μ l (1.00 mmol) Triethylamin
5 ml Dichlormethan_{abs.}

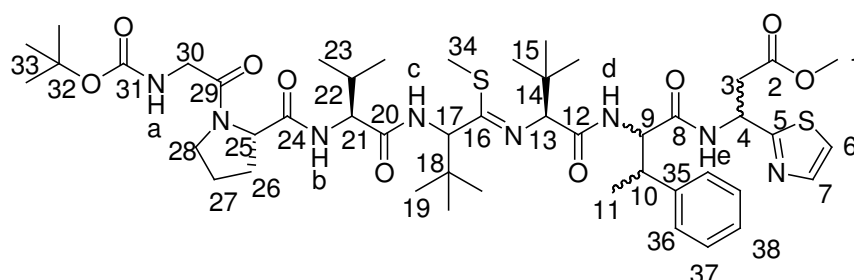
(*S,S,S*)

137 mg (0.17 mmol) Säure
47 mg (0.18 mmol) (*R*)-Thiazol*HCl
58 mg (0.18 mmol) TBTU
110 μ l (0.80 mmol) Triethylamin
5 ml Dichlormethan_{abs.}

Nach säulenchromatographischer Reinigung (EE), erhält man 170 mg (0.17 mmol, 73 %) des *threo* Produktes als farbloses Öl, sowie 95 mg (0.10 mmol, 59 %) des ersten (*S,S,S*) Diastereomers und 85 mg (0.09 mmol, 52 %) des zweiten Diastereomers als farblose Öle.

R_f-Wert (EE) = 0.16 *rac. threo*

R_f-Wert (EE) = 0.29 (*S,S,S*) 1+2. Ds



(*S,S,S*)-Racemat (Ds1+2):

¹H-NMR (400 MHz):

δ = 0.67–0.91 (sh, 24H, 15-H, 19-H, 23-H), 1.00 (m, 3H, 11-H), 1.38 (s, 9H, 33-H), 1.85–2.32 (sh, 5H, 22-H, 26-H, 27-H), 2.43 (s, 3H, 34-H), 2.83 (m, 2H, 3-H), 3.41 (m, 1H, 10-H), 3.57 (m,

2H, 28-H), 3.64 (s, 3H, 1-H), 3.89–3.95 (sh, 3H, 13-H, 30-H), 4.05–4.12 (sh, 2H, 21-H, 25-H), 4.47–4.51 (sh, 2H, 9-H, 17-H), 4.71 (m, 1H, 4-H), 5.34 (bs, 1H, N-Ha), 6.64–6.82 (sh, 3H, N-Hb, N-Hc, N-Hd), 7.16–7.23 (sh, 7H, 7-H, 36–38-H, N-He), 7.65 (m, 1H, 6-H).

¹³C-NMR (100 MHz):

δ = 14.1 (q, C-34), 17.7 (q, C-11), 19.3 (q, C-23), 26.6 (m, C-26, C-27), 26.8 (q, C-15/19), 26.9 (q, C-15/19), 28.3 (q, C-33), 30.8 (d, C-22), 38.2 (m, C-14, C-18), 40.9 (t, C-30), 41.4 (t, C-30), 43.1 (t, C-28), 49.1 (d, C-4), 51.8 (q, C-1), 53.4 (d, C-17), 60.1 (d, C-9), 60.3 (d, C-21), 60.8 (d, C-25), 76.7 (d, C-13), 80.1 (s, C-32), 119.3 (d, C-6), 128.6 (m, C-Ar), 142.4 (d, C-35), 151.3 (s, C-5), 152.2 (s, C-25), 165.7 (s, C-Amid).

Aromaten- und Amid- bzw. Ester-Signale sind aufgrund zu geringer Intensität nicht vollständig sichtbar.

HPLC: Säule: WP-300 RP-18, Acetonitril : Wasser = 98 : 2–2:98, Fluss = 1 ml/min

(S/S/S) Ds 1: t_{R1} = 22.1 min, t_{R2} = 22.5

(S/S/S) Ds 2: t_{R1} = 22.7 min, t_{R2} = 23.6

LRMS (CI):	berechnet	gefunden
C ₄₇ H ₇₂ N ₈ O ₉ S ₂ [M–CH ₃ O]	925.5	925.5
C ₄₇ H ₇₂ N ₈ O ₉ S ₂ [M–C ₆ H ₇]	877.4	877.5

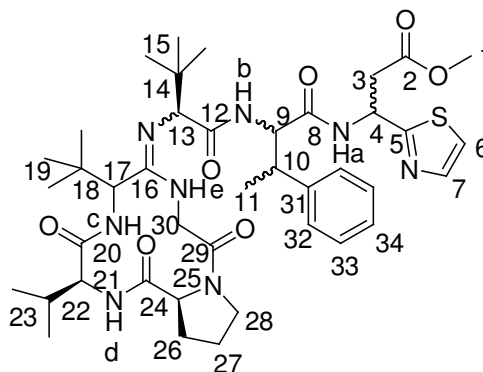
pseudo-Bottromycin 42

Nach **AAV6** wird folgender Ansatz durchgeführt:

<i>rac. threo</i>	(S,S,S)
a) 155 mg (0.16 mmol) Peptid 41	a) 77 mg (80 μmol) Peptid 41
0.40 ml (1.60 mmol) HCl 4M in Dioxan	0.20 ml (0.80 mmol) HCl 4 M in Dioxan
2 ml Dichlormethan	1 ml Dichlormethan
b) 121 mg (0.13 mmol) Peptid*HCl	b) Peptid*HCl
in 0.80 ml Acetonitril + 0.20 ml DMF	in 0.90 ml Acetonitril + 0.10 ml DMF _{abs.}
85 mg (0.20 mmol) Hg(II)TFA	64 mg (0.15 mmol) Hg(II)TFA
40 ml Acetonitril	20 ml Acetonitril

Nach säulenchromatographischer Reinigung (EE:MeOH = 98:2, Alox, basisch, Akt. Stufe1) erhält man 54 mg (0.07 mmol, 41 %) des *threo* Produktes, 38 mg (47.0 μmol, 50 %) des ersten Diastereomers und 30 mg (37.0 μmol, 46 %) des zweiten Diastereomers als farblose Öle.

R_f-Wert (EE:MeOH = 98:2) = 0.11 (alle)

**¹H-NMR** (500 MHz):

δ = 0.59–1.05 (sh, 24H, 15-H, 19-H, 23-H), 1.37 (m, 3H, 11-H), 1.75–2.28 (sh, 5H, 22-H, 26-H, 27-H), 3.01 (m, 2H, 3-H), 3.24–3.61 (sh, 4H, 1-H, 10-H), 3.67 (m, 2H, 5-H), 3.86–4.28 (sh, 5H, 13-H, 21-H, 25-H, 30-H), 4.49–4.66 (sh, 2H, 9-H, 13-H), 5.55 (m, 1H, 4-H), 6.98–7.39 (sh, 6H, 6-H, 32–34-H), 7.58 (m, 1H, 7-H).

Wegen zu geringer Intensität konnte kein ¹³C-NMR aufgenommen werden. Es konnten jedoch aus dem C-H-Cosy die Signallagen für einige Kohlenstoffe abgeschätzt werden.

¹³C-NMR (aus C-H-Cosy):

δ = 15.1 (q, C-1), 18.7 (q, C-23), 22.0 (m, C-22, C-26, C-27), 26.0 (m, C-15, C-19), 38.3 (t, C-3), 44.0 (d, C-10), 46.0 (t, C-30), 47.0 (d, C-4), 52.0 (q, C-1), 58.0 (d, C-9), 60.0 (d, C-21), 119.0 (d, C-6), 125–139 (m, C-32–C-34), 142.0 (d, C-7).

HPLC: Säule: WP-300 RP-18, Acetonitril : Wasser = 98 : 2–2:98, Fluss = 1 ml/min

Rac. threo : t_R = 21.2

(*S,S,S*) Ds 1: t_R = 22.2 min

(*S,S,S*) Ds 2: t_R = 21.3 min

HRMS (CI):	berechnet	gefunden (<i>S,S,S</i>)Ds1	<i>rac. threo</i>
C ₄₁ H ₆₀ N ₈ O ₇ S	808.4306	808.4282	808.4258

***N*-Boc-(*S*)-valyl-*N*-methyl-(*S/R*)-tert-leucyl-(*S*)-thio-tert-leucyl-(2*S*,3*S*)-methylphenylalanin-methylester 43**

Nach **AAV2** wird folgender Ansatz durchgeführt:

<i>rac. threo</i>	(<i>S,S,S</i>)
2.00 ml (4.00 mmol) Methylamin 2M in MeOH	1.00 ml (2.00 mmol) Methylamin 2M in MeOH
345 mg (4.00 mmol) Pivaldehyd	172 mg (2.00 mmol) Pivaldehyd

1.27 g (4.00 mmol) Isonitril **30**

in 4 ml TFEtOH

933 mg (4.00 mmol) Boc-(*S*)-ValSH

in 4 ml TFEtOH

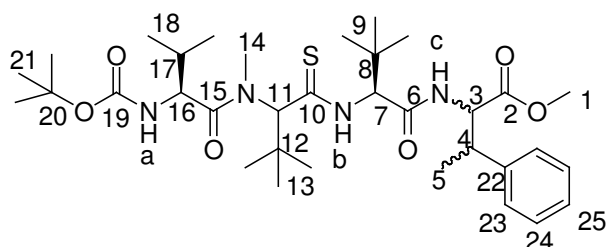
635 mg (2.00 mmol) Isonitril

in 2 ml TFEtOH

470 mg (2.00 mmol) Boc-(*S*)-ValSH

in 2 ml TFEtOH

Nach säulenchromatographischer Reinigung (HE:EE = 8:2) erhält man 1.83 g (2.82 mmol) des *threo* Produktes und 1.20 g (1.57 mmol, 79 % des (*S,S,S*) Produktes als weiße Schäume.

R_f-Wert (HE:EE = 8:2) = 0.21 *rac. threo* Ds1**R_f-Wert** (HE:EE = 8:2) = 0.15 *rac. thhreo* ds2**R_f-Wert** (HE:EE = 7:3) = 0.39 (*S,S,S*) Ds1**R_f-Wert** (HE:EE = 7:3) = 0.33 (*S,S,S*) Ds2**(*S,S,S*) Diastereomer 1:****¹H-NMR** (400 MHz):

δ = 0.88–1.12 (sh, 27 H, 5-H, 9-H, 13-H, 18-H), 1.44 (s, 9H, 21-H), 2.04 (m, 1H, 17-H), 3.24–3.42 (sh, 4H, 4-H, 14-H), 3.65 (s, 3H, 1-H), 4.54 (m, 1H, 16-H), 4.69 (m, 1H, 11-H), 4.98 (m, 1H, 3-H), 5.12 (m, 1H, 7-H), 5.51 (bs, 1H, N-Ha), 5.97 (d, $^3J_{\text{NHc},3}$ = 9.2 Hz, 1H, N-Hc), 7.11–7.34 (sh, 5H, 23–25-H), 8.40 (bs, 1H, N-Hb).

¹³C-NMR (100 MHz):

δ = 17.8 (q, C-5), 19.8 (q, C-18), 26.7 (q, C-9/13), 26.9 (q, C-9/13), 28.6 (q, C-21), 30.6 (d, C-17), 35.1 (s, C-8/12), 36.1 (s, C-8/12), 41.8 (d, C-4), 47.0 (q, C-14), 52.0 (q, C-1), 57.1 (d, C-3), 60.4 (d, C-11), 66.9 (d, C-7), 80.5 (s, C-20), 127.3 (d, C-Ar), 127.8 (d, C-Ar), 128.7 (d, C-Ar), 140.1 (s, C-22), 157.3 (s, C-19), 168.7 (s, C-15), 171.2 (s, C-6), 200.1 (s, C-10).

(*S,S,S*) Diastereomer 2:**¹H-NMR** (400 MHz):

δ = 0.91–1.16 (sh, 24 H, 9-H, 13-H, 18-H), 1.32 (d, $^3J_{5,4}$ = 7.2 Hz, 3H, 5-H), 1.43 (s, 9H, 21-H), 1.87 (m, 1H, 17-H), 3.42–3.48 (sh, 4H, 4-H, 14-H), 3.67 (s, 3H, 1-H), 4.44 (m, 1H, 16-H), 4.88 (m, 1H, 11-H), 4.91 (m, 1H, 3-H), 5.00–5.22 (sh, 2H, 7-H, N-Ha), 5.97 (d, $^3J_{\text{NHc},3}$ = 9.2 Hz, 1H, N-Hc), 7.19–7.33 (sh, 5H, 23–25-H), 8.06 (bs, 1H, N-Hb).

¹³C-NMR (100 MHz):

δ = 17.5 (q, C-5), 19.4 (q, C-18), 21.0 (q, C-18'), 26.5 (q, C-9/13), 26.9 (q, C-9/13), 28.3 (q, C-21), 30.5 (d, C-17), 35.1 (s, C-8/12), 36.0 (s, C-8/12), 41.7 (d, C-4), 47.0 (q, C-14), 52.2 (q, C-1), 57.1 (d, C-3), 60.4 (d, C-11), 66.0 (d, C-7), 80.5 (s, C-20), 127.6 (d, C-Ar), 128.8 (d, C-Ar), 140.0 (s, C-22), 156.7 (s, C-19), 168.7 (s, C-15), 171.2 (s, C-6), 201.2 (s, C-10).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +10.0$ (c = 1.0, CHCl₃, (S,S,S) Ds1, > 95 % ds)
 $[\alpha]_D^{20} = -59.0$ (c = 1.0, CHCl₃, (S,S,S) Ds2, > 95 % ds)

Elementaranalyse:

C ₃₄ H ₅₆ N ₄ O ₆ S	Ber.	C 62.93	H 8.70	N 8.63
(648.91)	Gef.	C 63.19	H 8.56	N 8.34

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
C ₃₄ H ₅₆ N ₄ O ₆ S	648.3921	648.3771

N*-Boc-(*S*)-prolyl-(*S*)-valyl-*N*-methyl-(*S*/*R*)-tert-leucyl-(*S*)-thio-tert-leucyl-(2*S*,3*S*)-methylphenylalaninmethylester **44*

Nach **AAV1** wird folgender Ansatz durchgeführt:

rac. threo	(S,S,S)
a) 1.69 g (2.60 mmol) Peptid 43	a) 973 mg (1.50 mmol) Peptid 43
2.60 ml Trifluoressigsäure	1.50 ml Trifluoressigsäure
15 ml Dichlormethan	7 ml Dichlormethan
b) 616 mg (2.86 mmol) Boc-(<i>S</i>)-ProOH	b) 355 mg (1.65 mmol) Boc-(<i>S</i>)-ProOH
918 mg (2.86 mmol) TBTU	530 mg (1.65 mmol) TBTU
1.60 ml (12.0 mmol) Triethylamin	1.00 ml (7.50 mmol) Triethylamin
15 ml Dichlormethan _{abs.}	7 ml Dichlormethan _{abs.}

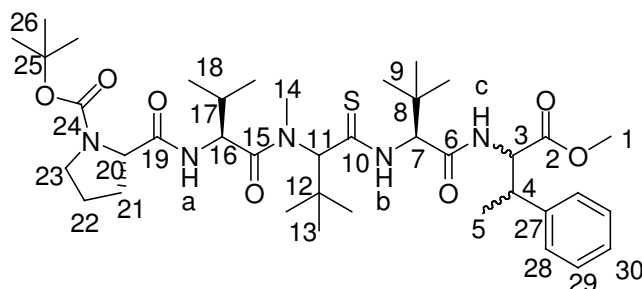
Nach säulenchromatographischer Reinigung (HE:EE = 6:4) erhält man 1.70 g (2.28 g, 88 %) des *threo* Produktes als weißen Schaum und 836 mg (1.12 mmol, 75 %) bzw. 816 mg (1.09 g, 72 %) der beiden diastereomeren (*S,S,S*) Produkte ebenfalls als weiße Schäume.

R_f-Wert (HE:EE = 1:1) = 0.38 *rac. threo* Ds1

R_f-Wert (HE:EE = 1:1) = 0.26 *rac. threo* Ds2

R_f-Wert (HE:EE = 1:1) = 0.36 (*S,S,S*) Ds1

R_f-Wert (HE:EE = 1:1) = 0.28 (*S,S,S*) Ds2

**(S,S,S) Diastereomer 1:****¹H-NMR** (400 MHz):

δ = 0.92–1.28 (sh, 27H, 5-H, 9-H, 13-H, 18-H), 1.44 (s, 9H, 26-H), 1.82–2.28 (sh, 5H, 17-H, 21-H, 22-H), 3.31–3.37 (sh, 4H, 4-H, 14-H), 3.41 (m, 2H, 24-H), 3.67 (s, 3H, 1-H), 4.23 (m, 1H, 20-H), 4.63–4.91 (sh, 3H, 3-H, 11-H, 16-H), 5.12 (m, 1H, 7-H), 6.07 (bs, 1H, N-Hc), 7.24–7.54 (sh, 6H, 28–30-H, N-Ha), 8.21 (bs, 1H, N-Hb).

¹³C-NMR (100 MHz):

δ = 17.1 (q, C-5), 19.9 (q, C-18), 26.7 (m, C-9, C-13), 28.4 (q, C-26), 28.6 (m, C-21, C-22), 30.6 (d, C-17), 32.3 (s, C-8/12), 33.5 (s, C-8/12), 41.2 (q, C-14), 41.7 (d, C-4), 46.6 (t, C-23), 52.0 (q, C-1), 57.1 (d, C-3), 57.4 (d, C-11), 60.4 (d, C-20), 66.1 (d, C-7), 80.8 (s, C-25), 124.8 (d, C-Ar), 127.8 (d, C-Ar), 128.7 (d, C-Ar).

(S,S,S) Diastereomer 2:**¹H-NMR** (400 MHz):

δ = 0.89–1.14 (sh, 24H, 9-H, 13-H, 18-H), 1.32 (d, $^3J_{5,4} = 7.2$ Hz, 3H, 5-H), 1.48 (s, 9H, 26-H), 1.89–2.21 (sh, 5H, 17-H, 21-H, 22-H), 3.39–3.46 (sh, 5H, 4-H, 14-H, 23-H), 3.69 (s, 3H, 1-H), 4.29 (m, 1H, 20-H), 4.76–4.88 (sh, 3H, 3-H, 11-H, 16-H), 5.22 (s, 1H, 7-H), 5.95 (bs, 1H, N-Hc), 6.89 (bs, 1H, N-Ha), 7.21–7.33 (sh, 5H, 28–30-H), 7.99 (bs, 1H, N-Hb).

¹³C-NMR (100 MHz):

δ = 17.3 (q, C-5), 19.9 (q, C-18), 26.5 (m, C-9, C-13), 28.5 (q, C-26), 28.6 (m, C-21, C-22), 31.0 (d, C-17), 33.5 (m, C-8, C-12), 41.8 (m, C-14, C-23), 52.1 (q, C-1), 57.1 (m, C-3, C-11), 60.3 (d, C-20), 66.2 (d, C-7), 80.8 (s, C-25), 126.4 (d, C-Ar), 127.7 (d, C-Ar), 128.7 (d, C-Ar).

Amid- und Ester-Signale fehlen aufgrund zu geringer Intensität.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -31.9$ ($c = 1.0$, CHCl_3 , (S,S,S) Ds1, > 95 % ds)

$[\alpha]_D^{20} = -96.4$ ($c = 1.0$, CHCl_3 , (S,S,S) Ds2, > 95 % ds)

Elementaranalyse:

$C_{39}H_{63}N_5O_7S$	Ber.	C 62.79	H 8.51	N 9.39
(746.02)	Gef.	C 62.53	H 8.26	N 9.17

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
$C_{39}H_{63}N_5O_7S$	745.4448	745.4401

N*-Boc-glycyl-(*S*)-prolyl-(*S*)-valyl-*N*-methyl-(*S*/*R*)-tert-leucyl-(*S*)-thio-tert-leucyl-(2*S*,3*S*)-methylphenylalaninmethylester **45*

Nach **AAV1** wird folgender Ansatz sowohl für das *threo* Substrat als auch für das (*S,S,S*) Substrat durchgeführt:

a) 746 mg (1.00 mmol) Peptid **44**

1.00 ml Trifluoressigsäure

5 ml Dichlormethan

b) 620 mg (0.96 mmol) freies Amin

193 mg (1.10 mmol) BocGlyOH

353 mg (1.10 mmol) TBTU

150 μ l Triethylamin5 ml Dichlormethan_{abs.}

Nach säulenchromatographischer Reinigung (HE:EE = 3:7) werden folgende Ausbeuten erhalten.

<i>rac. threo</i> Ds1	<i>rac. threo</i> Ds2	(<i>S,S,S</i>) Ds1	(<i>S,S,S</i>) Ds2
610 mg	515 mg	565 mg	600 mg
(0.76 mmol, 76 %)	(0.64 mmol, 64 %)	(0.70 mmol, 70 %)	(0.75 mmol, 75 %)

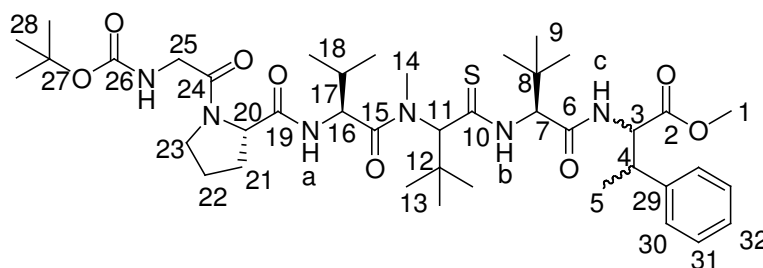
Bei den Produkten handelt es sich um farblose Öle.

R_f-Wert (HE:EE = 3:7) = 0.24 *rac. threo* Ds 1

R_f-Wert (HE:EE = 3:7) = 0.10 *rac. threo* Ds2

R_f-Wert (HE:EE = 3:7) = 0.08 (*S,S,S*) Ds1

R_f-Wert (EE) = 0.36 (*S,S,S*) Ds2



(S,S,S)-Diastereomer 1:**¹H-NMR** (400 MHz):

δ = 0.90–1.20 (sh, 27H, 5-H, 9-H, 13-H, 18-H), 1.45 (s, 9H, 28-H), 1.89–2.21 (sh, 5H, 17-H, 21-H, 22-H), 3.18 (s, 3H, 14-H), 3.31 (s, 1H, 4-H), 3.48 (m, 2H, 23-H), 3.81 (s, 3H, 1-H), 3.93 (m, 2H, 25-H), 4.51 (m, 1H, 20-H), 4.57 (d, $^3J_{7,\text{NHc}} = 8.4$ Hz, 1H, 7-H), 4.61–4.67 (sh, 2H, 3-H, 16-H), 4.95 (m, 1H, 11-H), 5.59 (bs, 1H, N-Ha), 6.12 (bs, 1H, N-Hd), 7.17–7.24 (sh, 6H, 30–32-H, N-Hb), 8.07 (bs, 1H, N-Hc).

¹³C-NMR (100 MHz):

δ = 17.9 (q, C-5), 19.8 (q, C-18), 21.0 (q, C-18'), 24.8 (d, C-16), 26.7 (q, C-9/13), 28.3 (t, C-21, C-22), 33.7 (m, C-8, C-12), 41.7 (t, C-23), 43.1 (d, C-4), 46.2 (m, C-25, C-14), 52.2 (q, C-1), 54.0 (d, C-3), 57.0 (d, C-16), 57.2 (d, C-20), 60.3 (d, C-11), 65.4 (d, C-7), 79.5 (s, C-27), 127.3 (d, C-Ar), 127.7 (d, C-Ar), 128.7 (d, C-Ar), 140.3 (s, C-29), 155.8 (s, C-26), 165.7 (s, C-Ester/Amid), 168.9 (s, C-Ester/Amid), 171.3 (s, C-Ester/Amid), 173.9 (s, C-Ester/Amid), 201.3 (s, C-10).

(S,S,S)-Diastereomer 2:**¹H-NMR** (400 MHz):

δ = 0.86–1.12 (sh, 24H, 9-H, 13-H, 18-H), 1.23 (d, $^3J_{5,4} = 6.8$ Hz, 3H, 5-H), 1.31 (s, 9H, 28-H), 1.83–2.23 (sh, 5H, 17-H, 21-H, 22-H), 3.13 (s, 3H, 14-H), 3.30–3.44 (sh, 2H, 4-H, 23-H), 3.68 (s, 2H, 23'-H), 3.67 (s, 3H, 1-H), 4.12 (m, 2H, 25-H), 4.61 (m, 1H, 20-H), 4.67 (m, 1H, 7-H), 4.76 (m, 1H, 16-H), 4.91–5.12 (sh, 2H, 3-H, 11-H), 5.95 (bs, 1H, N-Ha), 6.23 (bs, 1H, N-Hd), 7.21–7.32 (sh, 5H, 30–32-H), 7.46 (bs, 1H, N-Hb), 8.44 (bs, 1H, N-Hc).

¹³C-NMR (100 MHz):

δ = 17.5 (q, C-5), 19.6 (q, C-18), 21.0 (q, C-18'), 24.8 (d, C-16), 26.8 (q, C-9/13), 28.3 (t, C-22), 31.1 (t, C-21), 33.8 (s, C-8/12), 34.5 (s, C-8/12), 41.7 (t, C-23), 43.1 (d, C-4), 46.3 (m, C-25, C-14), 52.1 (q, C-1), 54.0 (d, C-3), 56.9 (d, C-16), 59.3 (d, C-20), 60.4 (d, C-11), 65.4 (d, C-7), 79.4 (s, C-27), 127.2 (d, C-Ar), 127.7 (d, C-Ar), 128.7 (d, C-Ar), 141.1 (s, C-29), 155.8 (s, C-26), 165.7 (s, C-Ester/Amid), 168.9 (s, C-Ester/Amid), 171.3 (s, C-Ester/Amid), 173.9 (s, C-Ester/Amid), 202.7 (s, C-10).

HPLC: Säule: WP-300 RP-18, Acetonitril : Wasser = 98 : 2–2:98, Fluss = 1 ml/min

(S/S/S) Ds 1: $t_R = 23.9$ min

(S/S/S) Ds 2: $t_R = 23.2$ min

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -22.8$ ($c = 1.0$, CHCl_3 , (S,S,S) Ds1, > 95 % ds)
 $[\alpha]_D^{20} = -117.9$ ($c = 1.0$, CHCl_3 , (S,S,S) Ds2, > 95 % ds)

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
$\text{C}_{41}\text{H}_{66}\text{N}_6\text{O}_8\text{S}$	802.4663	802.4282

N*-Boc-glycyl-(S)-prolyl-(S)-valyl-*N*-methyl-(S/R)-tert-leucyl-(S)-S-methylimino-tert-leucyl-(2S,3S)-methylphenylalaninmethylester **46*

Nach **AAV3** wird folgender Ansatz mit dem *threo* und dem (S/S/S) Peptid durchgeführt:

482 mg (0.60 mmol) Peptid **45**

75 μl (0.66 mmol) $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{Me}$

2 ml Dichlormethan_{abs.}

24 mg (0.60 mmol) NaH (60 % in Paraffin)

Nach säulenchromatographischer Reinigung (HE:EE = 3:7) werden folgende Ausbeuten erhalten:

<i>rac. threo</i> Ds1	<i>rac. threo</i> Ds2	(S,S,S) Ds1	(S,S,S) Ds2
318mg	333mg	320mg	370 mg
(0.38 mmol, 65 %)	(0.41 mmol, 68 %)	(0.39 mmol, 65 %)	(0.45 mmol, 75 %)

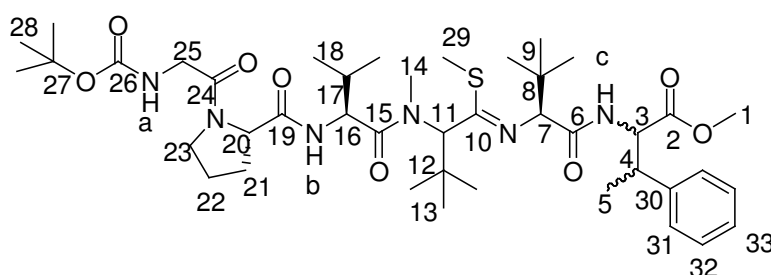
Die Produkte sind farblose Öle.

R_f-Wert (HE:EE = 3:7) = 0.10 *rac. threo* Ds1

R_f-Wert (HE:EE = 3:7) = 0.09 *rac. threo* Ds2

R_f-Wert (EE) = 0.31 (S,S,S) Ds1

R_f-Wert (EE) = 0.28 (S,S,S) Ds2



(S,S,S) Diastereomer 1:

¹H-NMR (400 MHz):

$\delta = 0.78\text{--}0.96$ (sh, 24H, 9-H, 13-H, 18-H), 1.26 (d, $^3J_{5,4} = 6.8$ Hz, 3H, 5-H), 1.37 (s, 9H, 28-H), 1.84–2.14 (sh, 5H, 17-H, 21-H, 22-H), 2.30 (s, 3H, 29-H), 3.07 (s, 3H, 14-H), 3.19 (m, 1H, 4-H), 3.21 (m, 1H, 23-H), 3.47 (m, 1H, 23'-H), 3.61 (s, 3H, 1-H), 3.81 (m, 2H, 25-H), 3.97 (s, 1H, 11-

H), 4.43 (m, 1H, 20-H), 4.69–4.75 (sh, 2H, 3-H, 16-H), 5.33–5.39 (sh, 2H, 7-H, N-Ha), 5.94 (d, $^3J_{\text{NHc},3} = 8.4$ Hz, 1H, N-Hc), 6.94 (d, $^3J_{\text{NHb},16} = 8.8$ Hz, 1H, N-Hb), 7.09–7.22 (sh, 5H, 31–33-H).

^{13}C -NMR (100 MHz):

$\delta = 16.9$ (q, C-29), 18.3 (q, C-5), 20.2 (q, C-18), 24.8 (q, C-9/13), 27.2 (q, C-9/13), 28.3 (q, C-27), 29.3 (t, C-21, C-22), 29.3 (d, C-17), 31.4 (q, C-14), 35.7 (s, C-8/12), 37.2 (s, C-8/12), 41.9 (t, C-25), 43.1 (d, C-4), 46.2 (t, C-23), 51.9 (q, C-1), 54.2 (d, C-3), 57.3 (d, C-16), 60.4 (d, C-20), 65.3 (d, C-7), 79.7 (s, C-27), 127.3 (d, C-Ar), 127.5 (d, C-Ar), 128.3 (d, C-Ar), 141.2 (s, C-30), 155.7 (s, C-26), 167.2 (s, C-Ester/Amid), 170.2 (s, C-Ester/Amid), 170.7 (s, C-Ester/Amid), 171.8 (s, C-Ester/Amid), 172.7 (s, C-Ester/Amid), 177.3 (s, C-Ester/Amid).

(S,S,S) Diastereomer 2:

^1H -NMR (400 MHz):

$\delta = 0.91$ –1.05 (sh, 24H, 9-H, 13-H, 18-H), 1.34 (d, $^3J_{5,4} = 7.2$ Hz, 3H, 5-H), 1.44 (s, 9H, 28-H), 1.91–2.18 (sh, 5H, 17-H, 21-H, 22-H), 2.41 (s, 3H, 29-H), 3.10 (s, 3H, 14-H), 3.19 (m, 1H, 4-H), 3.43 (m, 1H, 23-H), 3.56 (m, 1H, 23'-H), 3.67 (s, 3H, 1-H), 3.97 (m, 2H, 25-H), 4.18 (s, 1H, 11-H), 4.53 (m, 1H, 20-H), 4.71 (m, 1H, 3-H), 4.83 (m, 1H, 16-H), 5.48–5.54 (sh, 2H, 7-H, N-Ha), 6.07 (d, $^3J_{\text{NHc},3} = 8.0$ Hz, 1H, N-Hc), 6.95 (d, $^3J_{\text{NHd},16} = 8.4$ Hz, 1H, N-Hb), 7.12–7.29 (sh, 5H, 31–33-H).

^{13}C -NMR (100 MHz):

$\delta = 17.3$ (q, C-29), 19.8 (q, C-5), 24.8 (q, C-18), 27.1 (q, C-9/13), 28.2 (q, C-9/13), 28.3 (q, C-27), 30.7 (t, C-21, C-22), 32.7 (d, C-17), 35.8 (q, C-14), 37.2 (m, C-8, C-12), 41.8 (t, C-25), 43.1 (d, C-4), 46.2 (t, C-23), 52.0 (q, C-1), 54.3 (d, C-3), 57.1 (d, C-16), 60.2 (d, C-20), 66.8 (d, C-7), 79.6 (s, C-27), 127.4 (d, C-Ar), 128.8 (d, C-Ar), 140.9 (s, C-30), 155.8 (s, C-26), 165.7 (s, C-Ester/Amid), 170.4 (s, C-Ester/Amid), 170.8 (s, C-Ester/Amid), 172.9 (s, C-Ester/Amid).

HPLC: Säule: WP-300 RP-18, Acetonitril : Wasser = 98 : 2–2:98, Fluss = 1 ml/min

(S,S,S) Ds 1: $t_R = 24.8$ min

(S,S,S) Ds 2: $t_R = 24.7$ min

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -9.0$ (c = 0.3, CHCl_3 , (S,S,S) Ds1, > 95 % ds)

$[\alpha]_D^{20} = -22.0$ (c = 0.3, CHCl_3 , (S,S,S) Ds2, > 95 % ds)

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
$\text{C}_{42}\text{H}_{68}\text{N}_6\text{O}_8\text{S}$	816.4819	816.4876

N*-Boc-glycyl-(*S*)-prolyl-(*S*)-valyl-*N*-methyl-(*S/R*)-*tert*-leucyl-(*S*)-*S*-methylimino-*tert*-leucyl-(2*S*,3*S*)-methylphenylalanin-(*S/R*)- β -thiazolyl- β -alaninmethylester **47*

Es wird zuerst der Methylester verseift. Dazu wird im Falle des *threo* Substrats 327 mg (0.40 mmol) des *S*-Me-Peptids **39** in 2ml Dioxan gelöst und mit einer Lösung von 19 mg (0.48 mmol) Natriumhydroxid in 2 ml Wasser versetzt. Bei dem (*S,S,S*) Substrat werden 165 mg (0.20 mmol) Peptid **39** in 1 ml Dioxan gelöst und mit 10 mg (0.25 mmol) Natriumhydroxid in 1 ml Wasser versetzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei RT gerührt. Dann wird das Dioxan am Rotationsverdampfer entfernt und die wässrige Phase mit 1 M KHSO₄-Lösung auf pH 1 angesäuert. Man extrahiert dreimal mit Essigester, trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Die Rohsäure wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

Mit der so erhaltenen Säure wird folgender Ansatz analog **AAV1b** durchgeführt:

Rac. threo Ds1

250 mg (0.31 mmol) Säure
102 mg (0.46 mmol) Thiazol*HCl
112 mg (0.35 mmol) TBTU
200 μ l (1.50 mmol) Triethylamin
5 ml Dichlormethan_{abs.}

(*S,S,S*)

137 mg (0.17 mmol) Säure
47 mg (0.18 mmol) (*R*)-Thiazol*HCl
58 mg (0.18 mmol) TBTU
110 μ l (0.80 mmol) Triethylamin
5 ml Dichlormethan_{abs.}

Nach säulenchromatographischer Reinigung (EE) erhält man folgende Ausbeuten:

rac. threo Ds1

183 mg
(0.19 mmol, 61%)

(*S,S,S*) Ds1

91 mg
(0.09 mmol, 55 %)

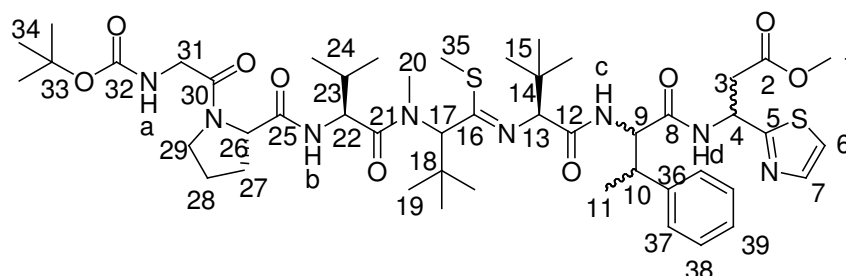
(*S,S,S*) Ds2

60 mg
(0.06 mmol, 36 %)

R_f-Wert (EE) = 0.12 *rac. threo Ds1*

R_f-Wert (EE) = 0.22 (*S,S,S*) Ds1

R_f-Wert (EE) = 0.20 (*S,S,S*) Ds2



(S,S,S)-Racemat (Ds1+2):**¹H-NMR** (400 MHz):

δ = 0.69–1.02 (sh, 27H, 11-H, 15-H, 19-H, 24-H), 1.38 (s, 9H, 34-H), 1.85–2.15 (sh, 5H, 23-H, 27-H, 28-H), 2.30 (s, 3H, 35-H), 2.73 (s, 3H, 14-H), 2.92 (m, 2H, 3-H), 3.42 (m, 1H, 10-H), 3.53 (m, 2H, 29-H), 3.65 (s, 3H, 1-H), 3.86 (m, 2H, 31-H), 3.91 (s, 1H, 13-H), 4.07–4.14 (sh, 2H, 22-H, 26-H), 4.59–4.61 (sh, 3H, 4-H, 9-H, 17-H), 5.41 (bs, 1H, N-Ha), 6.89–7.07 (sh, 2H, N-Hb, N-Hc), 7.19–7.23 (sh, 7H, 7-H, 37–39-H, N-Hd), 7.65 (m, 1H, 6-H).

¹³C-NMR (100 MHz):

δ = 14.1 (q, C-35), 15.6 (q, C-11), 19.1 (q, C-24), 24.8 (m, C-27, C-28), 26.9 (q, C-15/19), 27.0 (q, C-15/19), 28.1 (q, C-34), 32.7 (d, C-23), 36.6 (s, C-14/18), 37.0 (s, C-14/18), 41.4 (m, C-29), C-31), 43.1 (t, C-29), 46.2 (d, C-4), 51.9 (q, C-1), 54.3 (d, C-17), 60.3 (d, C-9), 60.4 (d, C-22), 60.9 (d, C-26), 78.2 (d, C-13), 80.6 (s, C-32), 110.8 (d, C-6), 127.8 (d, C-Ar), 128.0 (d, C-Ar), 128.6 (d, C-Ar), 141.3 (d, C-36), 152.3 (s, C-5), 155.4 (s, C-25), 171.1 (s, C-Ester/Amid).

Ester-und Amid-Signale fehlen wegen zu geringer Intensität.

HPLC: Säule: WP-300 RP-18, Acetonitril : Wasser = 98 : 2–2:98, Fluss = 1 ml/min

(S,S,S) Ds 1: t_{R1} = 23.3 min, t_{R2} = 24.1

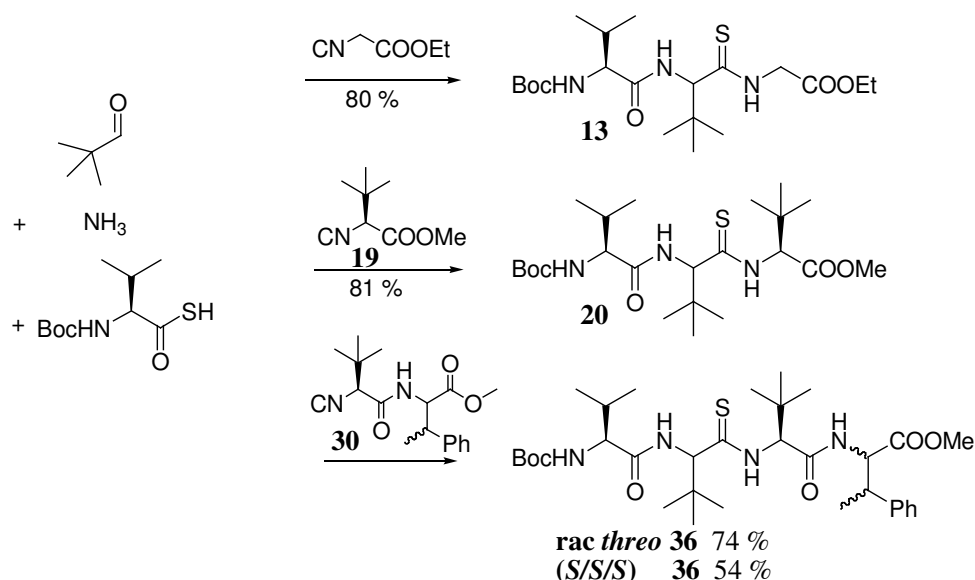
(S,S,S) Ds 2: t_{R1} = 23.9 min, t_{R2} = 25.1

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
C ₄₈ H ₇₄ N ₈ O ₉ S ₂	970.5020	970.4956

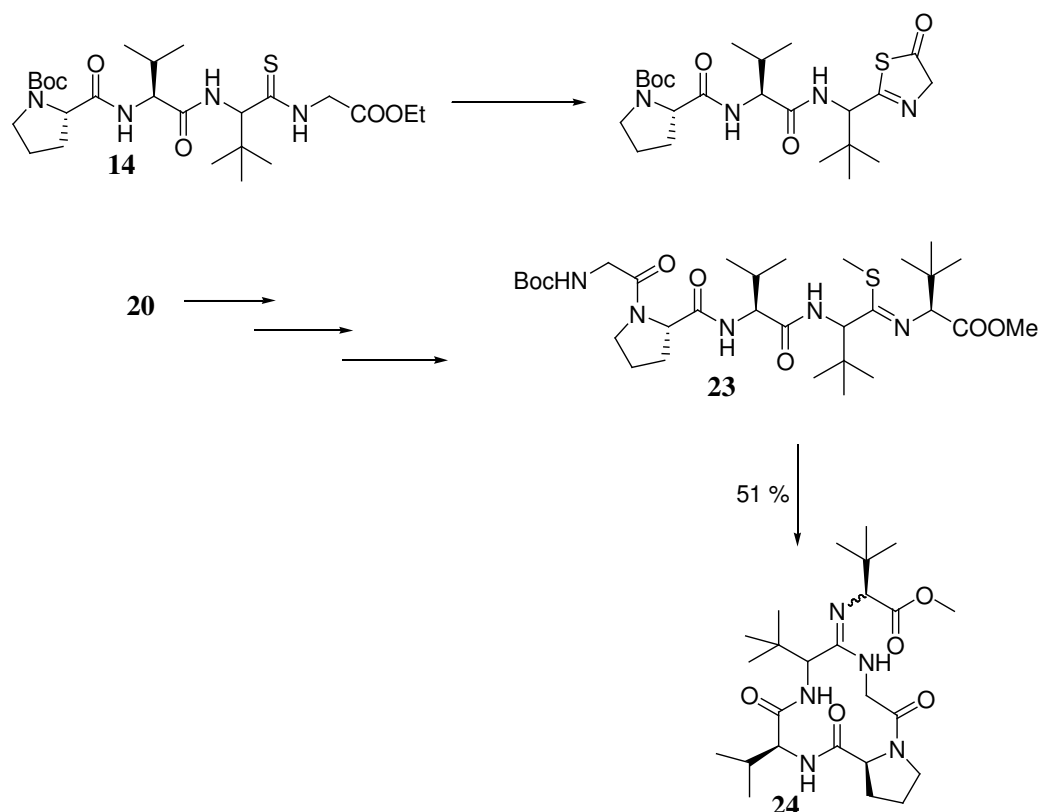
5 Zusammenfassung

Ziel dieser Doktorarbeit war es eine Totalsynthese für Bottromycin B₂ zu entwickeln. Als Schlüsselschritt sollte dabei eine *thio*-Ugi-Reaktion dienen, deren Nutzen sich bei der Synthese kleinerer Endothiopeptide bereits gezeigt hatte.^[39] In dieser Doktorarbeit konnte gezeigt werden, dass sich diese Reaktion auch zum Aufbau komplexerer Peptide eignet. Dabei konnte nicht nur der sterisch anspruchslose Isocyanoessigsäureethylester umgesetzt werden, sondern auch größere Moleküle wie das *tert*-Leucin-Isocyanid **19** und sogar Peptid-Isocyanide wie **30**. Dabei wurden die Tripeptide **13** und **20** bzw. das Tetrapeptid **36** in sehr guten Ausbeuten erhalten.

Schema 5.1. Substratbreite der *thio*-Ugi-Reaktion



Es war jedoch nicht wie zunächst geplant möglich das Thiopeptid **14** zu cyclisieren, da es bei der Aktivierung der Säure zur Bildung eines Thiazolidinons kam. Als Alternative zu dieser klassischen Cyclisierungsroute wurde allerdings eine Methode entwickelt, um über die Anidinbildung zu cyclisieren. Als Vorstufe für diese ringschließende Amidinsynthese diente das *S*-Methyliminopeptid **23**, das leicht aus dem Ugi-Produkt **20** durch Anknüpfen von Prolin und Glycin sowie Schwefelmethylierung zu erhalten war.

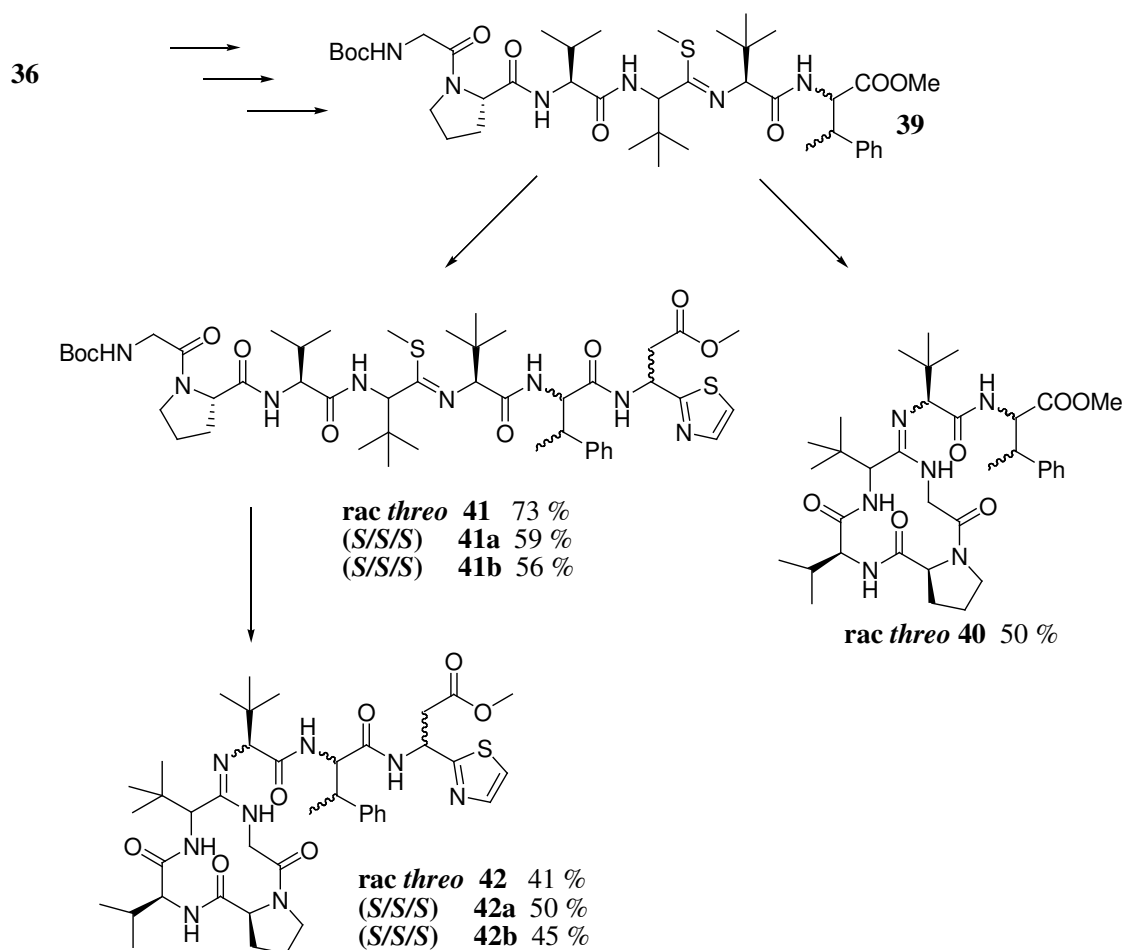
Schema 5.2. ringschließende Amidinsynthese

Nach Entschützen des *N*-Terminus mit HCl/Dioxan erhielt man das Aminsalt, welches dann mit Quecksilbertrifluoracetat in Acetonitril unter Hochverdünnung zum cyclischen Amidin **24** umgesetzt werden konnte. Interessanterweise war es dabei nicht nötig das Amin aus seinem Salz freizusetzen. Zusatz von Base verringerte die Ausbeute sogar. Leider war der Methylester durch den hohen sterischen Anspruch des *tert*-Leucins und des Rings nur noch extrem schlecht zugänglich, weshalb ein Anknüpfen der Seitenkette auf dieser Stufe unmöglich war.

Deshalb wurde im Folgenden dazu übergegangen das Peptidiscyanid **30** einzusetzen, um einen Spacer zwischen der Seitenkette und dem Ring zu platzieren. Wie schon im Fall des *tert*-Leucin-Peptids **20** war es auch hier leicht möglich das Ugi-Produkt **36** in die Cyclisierungsvorstufe **39** zu überführen. Dabei konnten die beiden Diastereomere, die bei der Ugi-Reaktion unselektiv gebildet wurden, säulenchromatographisch getrennt werden.

Bei einer Testreaktion zeigte sich jedoch, dass sich das Peptid zwar problemlos cyclisieren ließ, eine Knüpfung des β -THA's allerdings durch die hohe Polarität der freien Säure von **40** nahezu unmöglich war. Um diese Problematik zu umgehen, wurde deshalb das β -THA direkt an das Peptid **39** angeknüpft. Damit erhielt man die neue Cyclisierungsvorstufe **41**, die bereits alle Aminosäurebestandteile des Naturstoffs beinhaltete. Leider trat unter den basischen Knüpfungsbedingungen Racemisierung der β -THA auf.

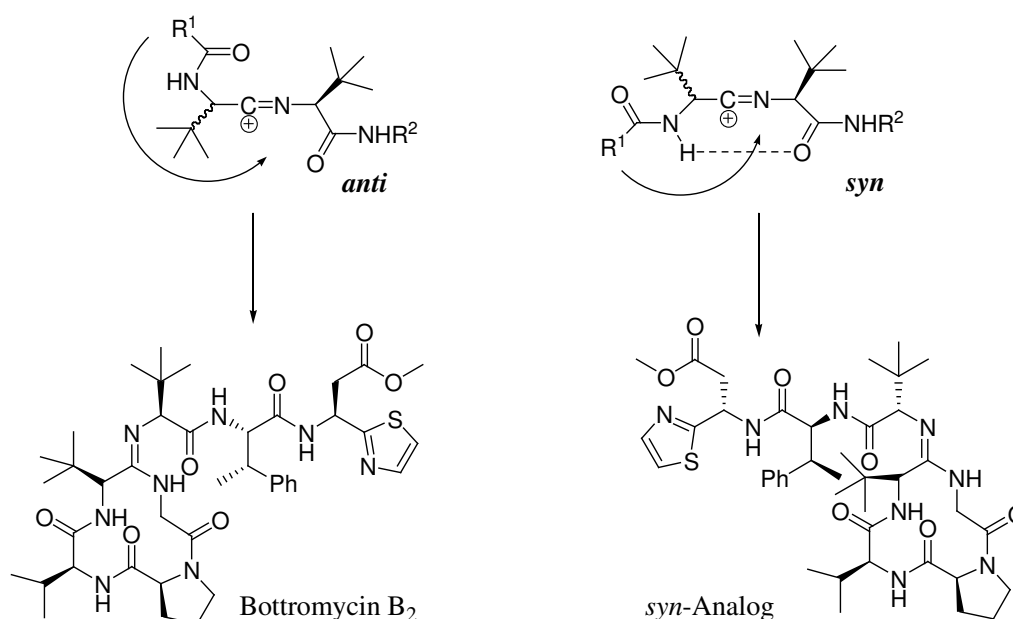
Schema 5.3. großer Cyclus



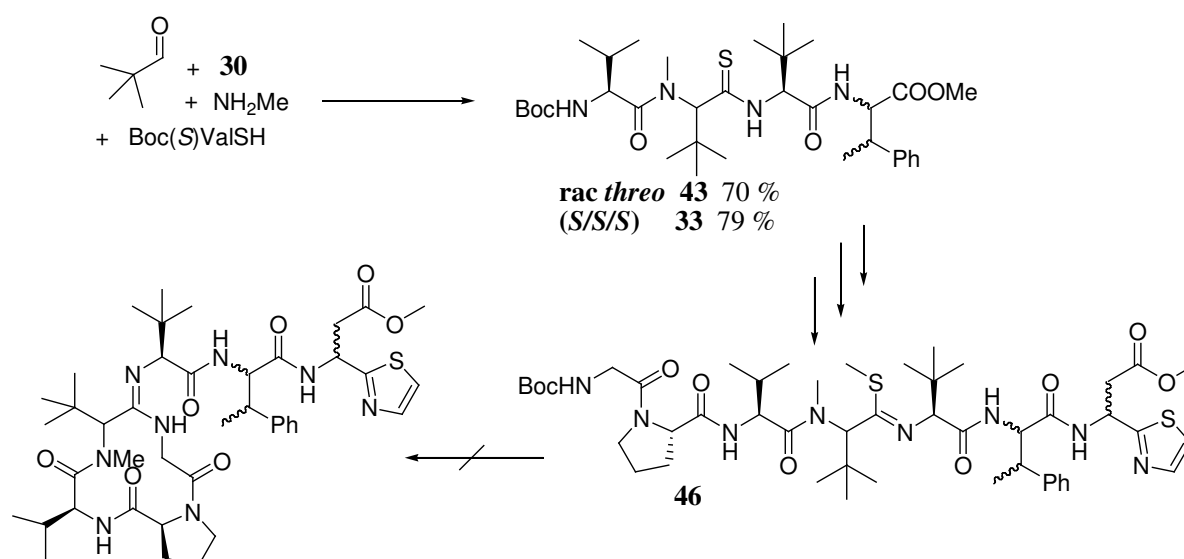
Anschließend erfolgte die ringschließende Amidinsynthese, die eigentlich den Naturstoff liefern sollte. Man erhielt das Cyclisierungsprodukt in gewohnten Ausbeuten, das jedoch im NMR keine Übereinstimmung mit dem Naturstoff zeigte. Die Amidinsynthese hatte also zum falschen Produkt geführt.

Molecular Modelling Berechnungen legten den Schluss nahe, dass es bei der Cyclisierung durch Bildung einer intramolekularen Wasserstoffbrücke zur Bildung eines *syn*-Analogen des Naturstoffs gekommen war, bei dem beide Tle-Reste auf der selben Seite des Moleküls zu stehen kommen. Eine genaue Strukturaufklärung durch Röntgenstruktur war leider noch nicht möglich. Auch die NMR-Untersuchungen lieferten keine genauen Ergebnisse. Da die Masse jedoch mit der des Naturstoff identisch ist, liegt es nahe, dass ein Regio- oder Stereoisomer gebildet wurde. Wegen der deutlich unterschiedlichen NMR-Spektren der synthetisierten Verbindungen und dem Verlust der biologischen Aktivität, ist allerdings eher darauf zu schließen, dass sich ein Regioisomer gebildet hat, als dass es zur Racemisierung gekommen ist. Es wurde versucht diese Hypothese durch 2D-NMR-Studien zu untermauern. Leider war es durch zahlreiche Signalüberlappungen nicht möglich eine exakte Aussage über die Struktur zu treffen.

Schema 5.4. postulierte Bildung des *syn*-Analogen



Um diesen unerwünschten Effekt zu umgehen, sollte im Folgenden ein *N*-methyliertes Derivat synthetisiert werden, das keine Wasserstoffbrücke dieser Art ausbilden kann. Die Synthese des *N*-Methylpeptids stellte keine Schwierigkeit dar. Es musste lediglich der Ammoniak in der Ugi-Reaktion gegen Methylamin substituiert werden. Der Rest der Synthese verlief völlig analog zum NH-Peptid. Unter den Bedingungen der ringschließenden Amidinsynthese zeigte sich jedoch keine Produktbildung. Die hochaufgelöste Masse ließ den Molpeak des gewünschten Produktes allenfalls in Spuren erkennen.

Schema 5.5. *N*-Me-Peptid

Es sieht fast so aus, als wäre gerade die Wasserstoffbrücke, die zur Bildung des unerwünschten Produktes führt, für die ringschließende Amidinsynthese notwendig. Dementsprechend ist eine Synthese des Naturstoffs sowie von Derivaten über diese Route leider nicht möglich.

Abschließend lässt sich nur sagen, dass es leider nicht gelungen ist, den Naturstoff zu synthetisieren. Dafür wurde jedoch eine interessante Synthesesequenz entwickelt, die zu einem Produkt führt, dessen genaue Strukturaufklärung in der Zukunft noch zu bewältigen sein wird. Auch die Herausforderung eine Totalsynthese für Bottromycin B₂ zu entwickeln bleibt weiter bestehen.

6 Literaturverzeichnis

- [1] S. Rachakonda, L. Cartree, *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 775-793.
- [2] C. Nathan, *Nature* **2004**, *431*, 899-902.
- [3] M.R. Barbachyn, C.W. Ford, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2056-2070; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *43*, 2010-2023.
- [4] A. Raja, J. LaBonte, J. Lebbos, P. Kirkpatrick, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2003**, *2*, 943-944.
- [5] M. Baysallar, A. Killic, H. Aydogan, F. Chilly, L. Dogany, *Int. J. Antimicrob. Agents* **2004**, *23*, 510-512.
- [6] J.M. Waisvisz, M.G. van der Hoeven, J. van Peppen, W.C.M. Zwennis, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 4520-4521.
- [7] a) S. Nakamura, T. Chikaike, K. Karasawa, N. Tanaka, H. Yonehara, H. Umezawa, *J. Antibiotics Ser A* **1965**, *18*, 47-52.
b) S. Nakamura, T. Yajima, Y.-C. Lin, H. Umezawa, *J. Antibiotics Ser A* **1967**, *20*, 1-5.
- [8] J.M. Waisvisz, M.G. van der Hoeven, J.F. Hölscher, B. Te Nijenhuis, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 4522-4524.
- [9] J.M. Waisvisz, M.G. van der Hoeven, B. Te Nijenhuis, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 4524-4527.
- [10] H. Arold, M. Eule, S. Reissmann, *Z. Chem.* **1969**, *9*, 447-448.
- [11] Y. Seto, K. Torii, K. Bori, K. Inabata, S. Kuwata, H. Watanabe, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1974**, *47*, 151-155.
- [12] S. Nakamura, T. Chikaike, K. Karasawa, N. Tanaka, H. Yonehara, H. Umezawa, *J. Antibiotics* **1965**, *9*, 1860-1861.
- [13] S. Nakamura, T. Chikaike, K. Karasawa, N. Tanaka, H. Yonehara, *Chem. Pharm. Bull.* **1965**, *13*, 599-602.
- [14] S. Nakamura, H. Umezawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1966**, *14*, 981-986.
- [15] T. Takita, Y. Takahashi, H. Naganawa, H. Umezawa, S. Nakamura, *J. Antibiotics* **1976**, *29*, 1120-1123.
- [16] Y. Yamada, K. Takashima, T. Miyazawa, S. Kuwata, H. Watanabe, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, *51*, 878-883.
- [17] D. Schipper, *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 1076-1077.
- [18] M. Kanada, *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 792-796.
- [19] M. Kanada, *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 924-928.
- [20] *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie für Studenten der Medizin, Veterinärmedizin, Pharmazie, Chemie, Biologie sowie für Ärzte, Tierärzte und Apotheker*, K. Aktories [Hrg.], 9. Auflage **2005**, Elsevier Verlag.
- [21] *Biochemie light*, H. Rehm, F. Hammar, 2. Auflage **2001**, Verlag Harri Deutsch.
- [22] N. Tanaka, K. Sashika, H. Yamaguchi, H. Umezawa, *J. Biochem.* **1966**, *60*, 405-410.

- [23] N. Tanaka, Y.-C. Lin, *J. Biochem.* **1968**, *63*, 1-7.
- [24] T. Otaka, A. Kaji, *J. Biol. Chem.* **1976**, *251*, 2299-2306.
- [25] T. Otaka, A. Kaji, *FEBS Letters* **1983**, *153*, 53-59.
- [26] *Multicomponent reactions*, J. Zhu, H. Bienaymé [Hrg.], Wiley VCH Verlag Weinheim, 1. Auflage **2005**.
- [27] Reviews zum Thema:
- a) I. Ugi, A. Dömling, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3300-3344, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168-3210.
- b) A. Dömling, *Chem Rev.* **2006**, *106*, 17-89.
- [28] a) M. Passerini, *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 126-129. b) M. Passerini, *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 181-189.
- [29] I. Ugi, R. Meyr, *Angew. Chem.* **1958**, *70*, 702-703.
- [30] I. Ugi, C. Steinbrückner, *DE-B I* **1959**, 103, 337.
- [31] S.M. Sheehan, J.J. Masters, M.R. Wiley, S. C. Young, J.W. Liebesschütz, S.D. Jones, C.W. Murray, J.B. Franciskovich, D.B. Engel, W.W. Weber, J. Marimuthu, J.A. Kyle, J.K. Smallwood, M.W. Farnen, G.F. Smith, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2255-2259.
- [32] I. Ugi, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 826-835, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1982**, *21*, 810-820.
- [33] W. Hofheinz, H.P. Isenring, *Synthesis* **1981**, 385-388.
- [34] I. Ugi, C. Steinbrückner, *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 267-268.
- [35] T.A. Keating, R.W. Armstrong, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 867-871.
- [36] S. Heck, A. Dömling, *Synlett* **2000**, 424-426.
- [37] J. Kolb, B. Beck, M. Almstetter, S. Heck, E. Herdtweck, A. Dömling, *Mol. Div.* **2003**, *6*, 297-313.
- [38] M. Umkehrer, J. Kolb, C. Burdack, W. Hiller, *Synlett* **2005**, 79-82.
- [39] U. Kazmaier, S. Ackermann, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3184-3187.
- [40] A.V. Gulevich, E.S. Balenkova, V.G. Nenajdenko, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7878-7885.
- [41] a) A. Dömling, B. Beck, U. Eichelbrger, S. Sakamuri, S. Menon, Q.-Z. Chen, Y. Lu, L.A. Wessjohann, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7393-7397, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7235-7239. b) A. Dömling, B. Beck, U. Eichelbrger, S. Sakamuri, S. Menon, Q.-Z. Chen, Y. Lu, L.A. Wessjohann, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2389-2400, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2337-2348.
- [42] F. Sasse, H. Steinmetz, J. Heil, G. Höfle, H. Reinenbach, *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 879-885.
- [43] E. Dilip de Silva, D.E. Williams, R.J. Andersen, H. Klix, C.F.B. Holmes, T.M. Allen, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1561-1564.
- [44] S.M. Bauer, R.W. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6355-6366.
- [45] D.J. Ramon, M. Yus, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1628-1661, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1602-1634.

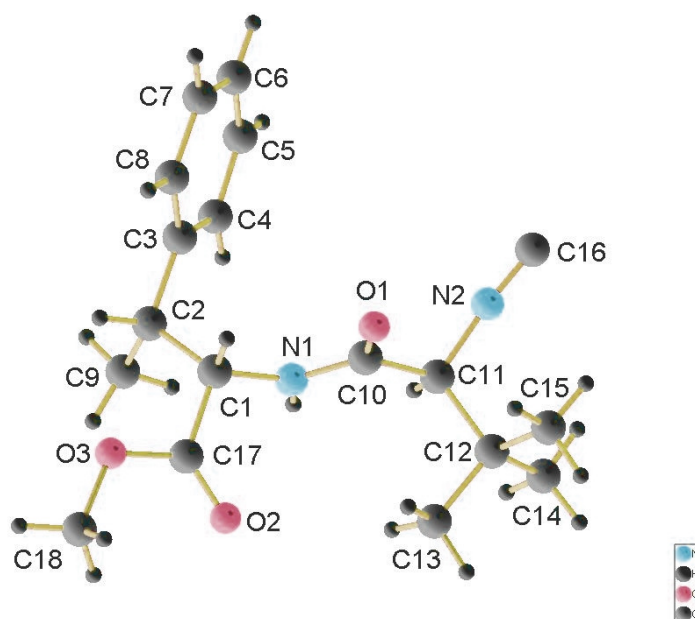
- [46] J.E. Semple, P.C. Wang, Z. Lysenko, M.M. Joullié, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7505-7510.
- [47] G.Tsuchihashi, S. Mitamura, K. Ogura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 2167-2168.
- [48] Y. Kataoka, Y.Seto, M. Yamamoto, T. Yamada, S. Kuweta, H. Watanabe, *Chem. Pharm. Bull.* **1965**, *13*, 599-602.
- [49] V. Hruby, R. Dharanipragada, K. VanHulle, A. Bannister, S. Bear, L. Kennedy, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4733-4748.
- [50] F.A. Davis, H. Liu, P. Zhou, T. Fang, G.V. Reddy, Y. Zhang, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7559-7567.
- [51] G.J. Raff, R.C. Lloyd, N.J. Turner, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4098-4099.
- [52] A. Enright, F.-R. Alexandre, G. Roff, I.G. Fortheringham, M.J. Dawson, N.J. Turner, *Chem. Comm.* **2003**, 2636-2637.
- [53] T. Ooi, D. Kato, K. Inamura, K. Ohmatsu, K. Maruoka, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3945-3948.
- [54] S.F. Brady, S.L. Varga, R.M. Freidinger, D.A. Schwenk, M. Mendlowski, F.W. Holly, D.F. Veber, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3101-3105.
- [55] U. Kazmaier, *Liebigs Ann.* **1997**, 285-295.
- [56] B. Kübel, G. Höfle, W. Steglich, *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 64-66.
- [57] U. Schöllkopf, R. Meyer, *Liebigs Ann.* **1977**, 1174-1182.
- [58] H. Brederbeck, R. Gompper, H. Seitz, *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 1837-1843.
- [59] R. Knorr, A. Trzeciak, W. Bannwarth, D. Gillessen, *Tetrahedron Letters* **1989**, *30*, 1927-1930.
- [60] R. Houssin, J.-L. Bernier, J.-P. Hénrichart, *Synthesis* **1988**, 259-261.
- [61] Z.Xia, C. D. Smith, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3459-3466.
- [62] D.M. Spero, S.R. Kapadia, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7398-7401.
- [63] M. Schuster, W.-F. He, S. Blechert, *Tetrahedron Letters* **2001**, *42*, 2289-2291.
- [64] U. Schöllkopf, R. Meyer, *Liebigs Ann.* **1977**, 1174-1182.
- [65] M. Alias, M. P. Lopez, C. Cativiela, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 885-891.

7 Anhang

7.1. Röntgenstrukturdaten

Methyl-2-((*S*)-2-isocyano-3,3-dimethylbutanamido)-3-phenylbutansäuremethylester **30**

(*S/S/R*)-**30**:



(1) Kristalldaten für Verbindung (*S/S/R*)-**30**:

Summenformel	$\text{C}_{18} \text{H}_{24} \text{N}_2 \text{O}_3$	
Molekulargewicht	316.39	
Temperatur	130(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	Orthorhombisch	
Punktgruppe	P2(1)2(1)2	
Gitterkonstanten	$a = 11.8729(8)$ Å	$\alpha = 90^\circ$.
	$b = 31.749(2)$ Å	$\beta = 90^\circ$.
	$c = 9.7336(6)$ Å	$\gamma = 90^\circ$.
Volumen	$3669.1(4)$ Å ³	
Z	8	
Dichte (berechnet)	1.146 Mg/m ³	

Absorptionskoeffizient	0.078 mm ⁻¹
F(000)	1360
Kristallgröße	0.5 x 0.1 x 0.08 mm ³
Theta-Bereich	1.28 to 27.15°.
Indexgrenzen	-15<=h<=15, -40<=k<=37, -11<=l<=12
Gemessene Reflexe	20586
Unabhängige Reflexe	7842 [R(int) = 0.0607]
Vollständigkeit für Theta = 27.15°	97.2 %
Absorptionskorrektur	keine
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares auf F ²
Goodness-of-fit on F ²	1.042
Endgültige R-Werte [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0638, wR2 = 0.1398
R-Werte	R1 = 0.1216, wR2 = 0.1636
Absoluter Strukturparameter	0.4(16)
Max./Min. Restelektronendichte	0.341 and -0.198 e.Å ⁻³

(2) Atomkoordinaten (x 10⁴) und Auslenkungsparameter (Å²x 10³)

	x	y	z	U(eq)
N(1)	7683(2)	1077(1)	5144(3)	26(1)
N(2)	7253(2)	2133(1)	4499(3)	35(1)
O(1)	7181(2)	1344(1)	3061(2)	31(1)
O(2)	6360(2)	386(1)	5489(3)	54(1)
O(3)	7683(2)	-50(1)	4695(3)	45(1)
C(1)	8102(3)	677(1)	4626(3)	28(1)
C(2)	9315(3)	590(1)	5119(4)	34(1)
C(3)	10107(3)	930(1)	4605(4)	36(1)
C(4)	10435(4)	1270(1)	5424(5)	51(1)
C(5)	11181(5)	1566(1)	4916(6)	76(2)
C(6)	11572(4)	1543(2)	3598(7)	76(2)
C(7)	11247(4)	1213(2)	2779(5)	69(2)
C(8)	10515(3)	902(1)	3272(4)	47(1)
C(9)	9356(3)	527(1)	6673(4)	41(1)
C(10)	7237(2)	1375(1)	4312(3)	22(1)

C(11)	6791(2)	1755(1)	5091(3)	27(1)
C(12)	5478(3)	1785(1)	5164(4)	33(1)
C(13)	5014(3)	1346(1)	5500(4)	42(1)
C(14)	5206(3)	2101(1)	6312(4)	52(1)
C(15)	4985(3)	1936(1)	3793(4)	45(1)
C(16)	7536(3)	2445(1)	4012(5)	56(1)
C(17)	7270(3)	332(1)	5005(4)	34(1)
C(18)	6934(4)	-402(1)	4918(5)	53(1)
N(3)	6563(2)	1278(1)	10095(3)	28(1)
N(4)	9424(3)	1309(1)	9785(3)	41(1)
O(4)	7499(2)	1320(1)	8064(2)	32(1)
O(5)	4574(2)	1732(1)	10098(3)	54(1)
O(6)	3744(2)	1254(1)	8732(3)	46(1)
C(19)	5552(3)	1089(1)	9514(3)	30(1)
C(20)	5232(3)	678(1)	10253(3)	36(1)
C(21)	6198(3)	368(1)	10180(4)	35(1)
C(22)	6466(3)	182(1)	8935(4)	43(1)
C(23)	7354(4)	-99(1)	8851(5)	54(1)
C(24)	8005(4)	-196(1)	9968(5)	59(1)
C(25)	7737(4)	-15(2)	11196(5)	64(1)
C(26)	6834(4)	269(1)	11314(4)	48(1)
C(27)	4782(3)	763(1)	11709(4)	40(1)
C(28)	7461(3)	1373(1)	9327(3)	24(1)
C(29)	8444(3)	1557(1)	10120(4)	28(1)
C(30)	10191(4)	1109(2)	9488(5)	65(1)
C(31)	8671(3)	2029(1)	9863(4)	38(1)
C(32)	9090(5)	2113(1)	8418(4)	70(2)
C(33)	9569(3)	2176(1)	10895(4)	48(1)
C(34)	7571(4)	2258(1)	10153(6)	64(1)
C(35)	4589(3)	1401(1)	9505(4)	33(1)
C(36)	2758(3)	1529(2)	8635(5)	61(1)

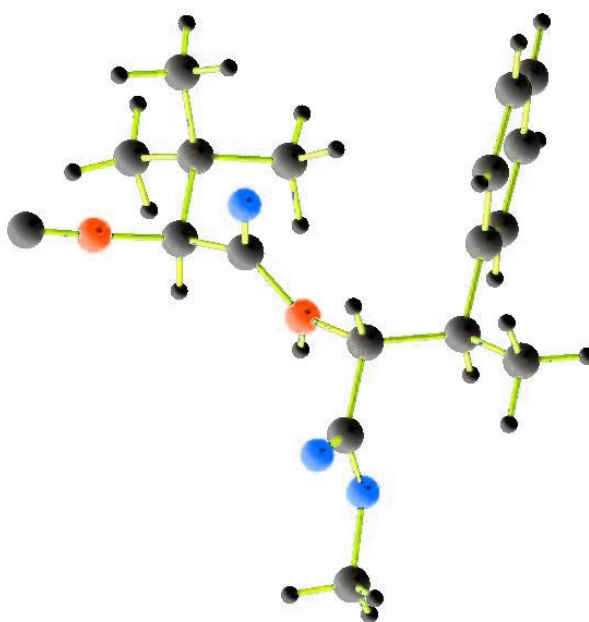
(3) Bindungslängen [$\text{\AA}$] und Bindungswinkel [$^\circ$]

N(1)-C(10)	1.354(4)
N(1)-C(1)	1.455(4)
N(2)-C(16)	1.147(5)
N(2)-C(11)	1.441(4)
O(1)-C(10)	1.223(4)
O(2)-C(17)	1.191(4)
O(3)-C(17)	1.342(4)
O(3)-C(18)	1.445(4)
C(1)-C(17)	1.520(5)
C(1)-C(2)	1.543(5)
C(2)-C(3)	1.516(5)
C(2)-C(9)	1.526(5)
C(3)-C(8)	1.388(5)
C(3)-C(4)	1.397(5)
C(4)-C(5)	1.383(6)
C(5)-C(6)	1.366(8)
C(6)-C(7)	1.374(7)
C(7)-C(8)	1.400(6)
C(10)-C(11)	1.518(4)
C(11)-C(12)	1.564(4)
C(12)-C(13)	1.533(5)
C(12)-C(15)	1.533(5)
C(12)-C(14)	1.537(5)
N(3)-C(28)	1.337(4)
N(3)-C(19)	1.455(4)
N(4)-C(30)	1.147(5)
N(4)-C(29)	1.442(4)
O(4)-C(28)	1.241(4)
O(5)-C(35)	1.201(4)
O(6)-C(35)	1.338(4)
O(6)-C(36)	1.463(5)
C(19)-C(35)	1.511(5)
C(19)-C(20)	1.538(4)
C(20)-C(21)	1.513(5)

C(20)-C(27)	1.538(5)
C(21)-C(26)	1.374(5)
C(21)-C(22)	1.386(5)
C(22)-C(23)	1.384(6)
C(23)-C(24)	1.369(6)
C(24)-C(25)	1.365(6)
C(25)-C(26)	1.404(6)
C(28)-C(29)	1.517(4)
C(29)-C(31)	1.543(4)
C(31)-C(32)	1.516(6)
C(31)-C(34)	1.522(6)
C(31)-C(33)	1.537(5)
C(10)-N(1)-C(1)	122.5(3)
C(16)-N(2)-C(11)	174.7(4)
C(17)-O(3)-C(18)	116.1(3)
N(1)-C(1)-C(17)	108.9(3)
N(1)-C(1)-C(2)	111.5(3)
C(17)-C(1)-C(2)	113.7(3)
C(3)-C(2)-C(9)	113.7(3)
C(3)-C(2)-C(1)	110.5(3)
C(9)-C(2)-C(1)	111.2(3)
C(8)-C(3)-C(4)	119.1(3)
C(8)-C(3)-C(2)	118.6(3)
C(4)-C(3)-C(2)	122.3(3)
C(5)-C(4)-C(3)	120.0(4)
C(6)-C(5)-C(4)	121.2(5)
C(5)-C(6)-C(7)	119.3(4)
C(6)-C(7)-C(8)	121.0(5)
C(3)-C(8)-C(7)	119.4(4)
O(1)-C(10)-N(1)	124.0(3)
O(1)-C(10)-C(11)	122.9(3)
N(1)-C(10)-C(11)	113.1(3)
N(2)-C(11)-C(10)	109.2(3)
N(2)-C(11)-C(12)	110.2(2)
C(10)-C(11)-C(12)	114.8(3)
C(13)-C(12)-C(15)	109.4(3)

C(13)-C(12)-C(14)	111.3(3)
C(15)-C(12)-C(14)	110.4(3)
C(13)-C(12)-C(11)	108.2(3)
C(15)-C(12)-C(11)	111.1(3)
C(14)-C(12)-C(11)	106.4(3)
O(2)-C(17)-O(3)	123.5(3)
O(2)-C(17)-C(1)	125.5(3)
O(3)-C(17)-C(1)	111.0(3)
C(28)-N(3)-C(19)	122.2(3)
C(30)-N(4)-C(29)	178.3(4)
C(35)-O(6)-C(36)	115.4(3)
N(3)-C(19)-C(35)	110.9(3)
N(3)-C(19)-C(20)	111.8(3)
C(35)-C(19)-C(20)	111.8(3)
C(21)-C(20)-C(19)	110.1(3)
C(21)-C(20)-C(27)	114.8(3)
C(19)-C(20)-C(27)	111.6(3)
C(26)-C(21)-C(22)	118.6(4)
C(26)-C(21)-C(20)	121.9(3)
C(22)-C(21)-C(20)	119.5(3)
C(23)-C(22)-C(21)	120.1(4)
C(24)-C(23)-C(22)	121.9(4)
C(25)-C(24)-C(23)	117.9(4)
C(24)-C(25)-C(26)	121.4(4)
C(21)-C(26)-C(25)	120.1(4)
O(4)-C(28)-N(3)	123.5(3)
O(4)-C(28)-C(29)	121.8(3)
N(3)-C(28)-C(29)	114.6(3)
N(4)-C(29)-C(28)	107.2(3)
N(4)-C(29)-C(31)	110.6(3)
C(28)-C(29)-C(31)	115.2(3)
C(32)-C(31)-C(34)	111.6(4)
C(32)-C(31)-C(33)	109.0(3)
C(34)-C(31)-C(33)	109.1(3)
C(32)-C(31)-C(29)	112.3(3)
C(34)-C(31)-C(29)	106.6(3)

C(33)-C(31)-C(29)	108.1(3)
O(5)-C(35)-O(6)	124.4(3)
O(5)-C(35)-C(19)	125.6(3)
O(6)-C(35)-C(19)	110.0(3)

(*S/R/R*)-30:**(1) Kristalldaten für Verbindung (*S/R/R*)-30**

Summenformel	C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O ₃	
Molekulargewicht	316.39	
Temperatur	293(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	Hexagonal	
Punktgruppe	P6(5)	
Gitterkonstanten	a = 10.8994(15) Å	α = 90°.
	b = 10.8994(15) Å	β = 90°.
	c = 27.563(6) Å	γ = 120°.
Volumen	2835.7(8) Å ³	
Z	6	

Dichte (berechnet)	1.112 Mg/m ³
Absorptionskoeffizient	0.076 mm ⁻¹
F(000)	1020
Kristallgröße	0.4 x 0.31 x 0.22 mm ³
Theta-Bereich	2.62 to 28.15°.
Indexgrenzen	-14<=h<=14, -14<=k<=14, -35<=l<=36
Gemessene Reflexe	27099
Unabhängige Reflexe	4536 [R(int) = 0.0963]
Vollständigkeit für Theta = 28.15°	98.5 %
Absorptionskorrektur	keine
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares auf F ²
Goodness-of-fit on F ²	0.974
Endgültige R-Werte [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0416, wR2 = 0.0736
R-Werte	R1 = 0.0677, wR2 = 0.0812
Absoluter Strukturparameter	0.1(9)
Max. /min. Restelektrendichte	0.084 and -0.082 e.Å ⁻³

(2) Atomkoordinaten (x 10⁴) und Auslenkungsparameter (Å² x 10³):

	x	y	z	U(eq)
N(1)	8683(1)	9411(1)	208(1)	37(1)
N(2)	10601(2)	8305(2)	892(1)	73(1)
O(1)	8503(1)	9066(1)	1019(1)	52(1)
O(2)	10057(2)	12917(1)	249(1)	74(1)
O(3)	9605(1)	11747(1)	-460(1)	65(1)
C(1)	8212(2)	10457(1)	208(1)	39(1)
C(2)	6822(2)	9982(2)	-78(1)	43(1)
C(3)	5628(2)	8556(2)	94(1)	44(1)
C(4)	4959(2)	8406(2)	533(1)	67(1)
C(5)	3830(2)	7101(3)	678(1)	85(1)
C(6)	3357(2)	5930(2)	384(1)	81(1)
C(7)	4031(2)	6057(2)	-50(1)	78(1)
C(8)	5147(2)	7366(2)	-196(1)	62(1)
C(9)	6422(2)	11146(2)	-44(1)	61(1)

C(10)	8835(2)	8838(1)	615(1)	38(1)
C(11)	9455(2)	7851(2)	553(1)	44(1)
C(12)	8377(2)	6238(2)	620(1)	55(1)
C(13)	7147(3)	5851(2)	274(1)	91(1)
C(14)	7842(5)	5899(3)	1140(1)	105(1)
C(15)	9109(3)	5394(2)	489(1)	73(1)
C(16)	11491(4)	8645(3)	1174(1)	128(1)
C(17)	9396(2)	11853(2)	13(1)	45(1)
C(18)	10655(3)	13031(3)	-703(1)	87(1)

(3) Bindungslängen [$\text{\AA}$] and und Bindungswinkel [$^\circ$]

N(1)-C(10)	1.3350(18)
N(1)-C(1)	1.4660(19)
N(2)-C(16)	1.150(3)
N(2)-C(11)	1.437(2)
O(1)-C(10)	1.2344(17)
O(2)-C(17)	1.2047(19)
O(3)-C(17)	1.339(2)
O(3)-C(18)	1.454(2)
C(1)-C(17)	1.520(2)
C(1)-C(2)	1.549(2)
C(2)-C(3)	1.520(2)
C(2)-C(9)	1.537(2)
C(3)-C(4)	1.379(3)
C(3)-C(8)	1.385(2)
C(4)-C(5)	1.396(3)
C(5)-C(6)	1.375(4)
C(6)-C(7)	1.374(4)
C(7)-C(8)	1.393(3)
C(10)-C(11)	1.539(2)
C(11)-C(12)	1.562(2)
C(12)-C(14)	1.522(3)
C(12)-C(13)	1.523(3)
C(12)-C(15)	1.532(3)

C(10)-N(1)-C(1)	122.40(12)
C(16)-N(2)-C(11)	178.1(3)
C(17)-O(3)-C(18)	116.76(17)
N(1)-C(1)-C(17)	109.04(12)
N(1)-C(1)-C(2)	113.82(11)
C(17)-C(1)-C(2)	110.64(11)
C(3)-C(2)-C(9)	111.99(14)
C(3)-C(2)-C(1)	112.15(11)
C(9)-C(2)-C(1)	109.10(13)
C(4)-C(3)-C(8)	117.75(16)
C(4)-C(3)-C(2)	121.72(14)
C(8)-C(3)-C(2)	120.50(16)
C(3)-C(4)-C(5)	121.1(2)
C(6)-C(5)-C(4)	120.5(2)
C(7)-C(6)-C(5)	119.04(19)
C(6)-C(7)-C(8)	120.3(2)
C(3)-C(8)-C(7)	121.3(2)
O(1)-C(10)-N(1)	123.23(13)
O(1)-C(10)-C(11)	121.12(12)
N(1)-C(10)-C(11)	115.64(12)
N(2)-C(11)-C(10)	107.23(12)
N(2)-C(11)-C(12)	110.19(13)
C(10)-C(11)-C(12)	115.27(13)
C(14)-C(12)-C(13)	110.2(3)
C(14)-C(12)-C(15)	109.05(18)
C(13)-C(12)-C(15)	109.66(18)
C(14)-C(12)-C(11)	111.52(17)
C(13)-C(12)-C(11)	107.46(15)
C(15)-C(12)-C(11)	108.88(17)
O(2)-C(17)-O(3)	124.30(15)
O(2)-C(17)-C(1)	124.90(16)
O(3)-C(17)-C(1)	110.80(12)

7.2. Publikationsliste

7.2.1. Zeitschriftenbeiträge

1) U. Kazmaier, S. Ackermann, “A straightforward approach towards thiazoles and endothiopeptides via Ugi reaction”, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 3184-3187.

2) U. Kazmaier, S. Ackermann, “An improved protocol towards the synthesis of allylated isonitriles”, *Synlett* **2004**, 2576-2578.

7.2.2. Posterbeiträge auf Konferenzen

U. Kazmaier, S. Ackermann, *Synthesis of thiazoles and endothiopeptides via Ugi reaction*, Symposium on Chemistry and Biology of Bioactive Natural Products, TU Kaiserslautern, September 2007

Abstract

The topic of my PhD-work was the development of a total synthesis for the antibiotic natural product Bottromycin B₂, a secondary metabolite of *Streptomyces bottropensis*. Here the Ugi reaction should serve as the central synthetic tool to give a modular access to the natural product. That should make the synthesis of derivatives for optimisation of the pharmaceutical lead more easy in the future. The ugi reaction was therefore slightly modified. Thiocarbonic acids were used instead of classical carbonic acids to come directly to thiopeptides which were essential for the amidine synthesis. For this the thioamide bond was activated by S-methylation. The cyclisation should then take place as a ring closing amidine synthesis. The reaction was carried out under high dilution in the presence of mercuric trifluoroacetate to exchange the sulfur against the glycine nitrogen. In principle this should lead to the natural product. But the synthetic product showed no resemblance to the natural product except for the molecular weight. Molecular modelling studies showed that possibly because of an intramolecular H-bond, a regioisomer was formed instead of the natural product.

Thema meiner Doktorarbeit war die Entwicklung einer Totalsynthese für den antibiotisch wirksamen Naturstoff Bottromycin B₂, einem Sekundärmetabolit aus *Streptomyces bottropensis*. Als zentrales Syntheseelement sollte dabei die Ugi Reaktion dienen, da diese einen sehr modularen Zugang zum Naturstoff ermöglicht. Dadurch sollte im Folgenden die Synthese von Derivaten zur Wirkoptimierung erleichtert werden. Die Ugi Reaktion wurde dafür geringfügig modifiziert. Es wurden Thiocarbonsäuren anstelle von normalen Carbonsäuren eingesetzt, um direkt zu Thiopeptiden zu gelangen, die für den späteren Aufbau der Amidgruppe essentiell waren. Dazu wurde die Thioamidbindung durch S-Methylierung aktiviert. Die Cyclisierung sollte in Form einer ringschließenden Amidinsynthese erfolgen. Die Reaktion wurde unter Hochverdünnung in Gegenwart von Quecksilbertrifluoroacetat durchgeführt, um den Schwefel gegen den Glycin-Stickstoff zu substituieren. Dies sollte eigentlich zur Bildung des Naturstoffes führen. Leider zeigten Vergleiche des erhaltenen Produktes mit dem Naturstoff außer der Molmasse keine Übereinstimmung. Molecular Modelling Studien haben ergeben, dass sich vermutlich aufgrund einer intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung nicht der gewünschte Naturstoff, sondern ein Regioisomer gebildet hat.

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Uli Kazmaier danke ich herzlich für die interessante Themenstellung und die hervorragende Betreuung. Besonders seine aufmunternden Worte und die Tatsache, dass er bis zum Schluss seinen Glauben an mich nicht verloren hat, haben mich sehr motiviert („Wenn es einer schafft, dann Du Steffi!“). Vor allem möchte ich Ihm aber für die kulinarischen Köstlichkeiten danken, mit denen er uns verwöhnt hat.

Ein besonderer Dank gilt auch meinen Laborkollegen, die mich zwar von Zeit zu Zeit nicht mehr riechen konnten, aber mich dennoch nie aus dem Labor verstoßen haben. Am meisten musste wohl mein Dudweiler Kollege Daniel unter mir leiden, da unser kleiner Abzug damals kaum Fluchtmöglichkeiten bot. Meine jetzigen Laborkollegen hatten es da schon besser, sie konnten mich wenigstens in den Stinkraum abschieben. Trotzdem bin ich dankbar, dass Christians sensible Nase mich so lange geduldet hat und er auf seine einzigartige charmante Art auch manchmal ein paar aufmunternde Worte für mich hatte. Auch Saskia sei gedankt, dass sie mir den Rücken gestärkt hat und durch liebevolle Glasbruchaktionen dafür gesorgt hat, dass ich beim Säulen nicht einschlafe.

Meinen jetzigen und ehemaligen Kollegen sei für die entspannte Atmosphäre und die gute Zusammenarbeit gedankt. Sandra, Michael und Christian S., den saarländischen Pionieren, möchte ich für die Unterstützung vor allem zu Beginn meiner Arbeit danken. Auch meinen Jahrgangskollegen sei gedankt. Katja und Jan, der immer meinen Computer-Hilferufen folgte, sowie Alex, der mir wohl in Zukunft noch etwas erhalten bleibt. Dem „alten“ Mädelslabor bestehend aus Angelika, Katharina und Christina sei gedankt für nette Anregungen und die seelisch moralische Unterstützung beim Drehwertmessen. Einen besonderen Dank schulde ich Frau Maurer, die mit Ihrer Kreativität etwas Farbe in unseren grauen Laboralltag brachte. Auch unserem Erdgeschosslabor in der Besetzung Christan B. Lisa und Sarah sei gedankt. Ich wünsche ihnen und unserem „Jungdiplomanten“ Jens sowie meiner Abzugsnachfolgerin Mandy noch viel Glück.

Danken möchte ich auch unseren internationalen AK Mitgliedern Hechun, Sankar, Dnyaneshwar, Nivedita, Vijay und Ameer. Dank ihrem Einfluss war ich nicht mehr der einzige anti-alkoholische Saft-Trinker im AK.

Rigo möchte ich danken, dass er mir immer mit Rat und Tat zur Seite gestanden hat („Des kann´sche vergesse!“) und auch immer einen großen Kolben für mich hatte, wenn wieder Lösemittel absolutiert werden musste.

Ein besonderer Dank gilt auch Heike und Rudi. Ohne ihre Hilfe und Geduld hätte ich meinen Job als HPLC-Beauftragte nicht so gut ausfüllen können. Außerdem danke ich Ihnen für die Messung zahlreicher CHN und Masseproben. Heike sei des weiteren noch für ihre Dienste als Chefeinkäuferin gedankt. Ihrem Einsatz ist es zu verdanken, dass wir immer mit genug Glasgeräten und Kugelschreibern versorgt waren.

Auch unsere anderen Angestellten verdienen Dank. Joachim und Thomas mussten mehr als einmal den Doktor für unsere Rotationsverdampfer und Controller spielen. Auch dem Team der Chemikalienausgabe möchte ich für die schnelle Lieferung der Chemikalien danken und Volker Huch aus der Anorganik für die Messung der Röntgenstrukturen.

Besonders danken möchte ich hier Herrn Joseph Zapp für die NMR-Messung und die intensive Beratung bei der Strukturaufklärung, sowie Herrn Priv. Doz. Andreas Speicher, der zu diesem Zweck Molecular Modelling Berechnungen durchgeführt hat.

Natürlich sei auch unseren Kooperationspartnern von Bayer HealthCare für die gute Zusammenarbeit gedankt. Vor allem möchte ich hier Herrn Hans-Georg Lerchen für den regen Informationsaustausch danken. Aber auch Herrn Dieter Häbich sei für seine aufmunternden Gespräche gedankt.

Meiner Familie möchte ich für die seelische moralische und kulinarische Unterstützung danken und Peter danke ich dafür, dass er es durch seinen unermüdlichen Einsatz an der Festplatte meines PC's erst ermöglicht hat, dass es eine elektronischer Version dieser Arbeit geben kann.

Abschließend möchte ich noch allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Universität des Saarlandes danken, die hier nicht namentlich erwähnt wurden.