

# **Totalsynthese der Cyclomarine A, C und D, sowie eines vereinfachten Derivates**

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-Chemiker Philipp Barbie  
Saarbrücken  
2015

Die vorliegende Arbeit wurde von November 2011 bis Juli 2015 unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. U. Kazmaier am Institut für Organische Chemie der Naturwissenschaftlich-Technischen Fakultät III der Universität des Saarlandes angefertigt.

Datum des Kolloquiums:	11.12.2015
Dekan:	Prof. Dr. Ing. Dirk Bähre
Berichterstatte:	Prof. Dr. Uli Kazmaier Prof. Dr. Christian Ducho Prof. Dr. Markus Kalesse
Vorsitzender:	Prof. Dr. Johann Jauch
Akad. Mitarbeiter:	Dr. Josef Zapp





*„Nur wenige wissen, wie viel man wissen  
muss, um zu wissen, wie wenig man weiß.“*

*Werner Heisenberg*



**Abstract:**

This PhD-work describes the total synthesis of Cyclomarin C, a marine natural product with a unique biological activity against tuberculosis-causing bacteria. It is a complex, cyclic heptapeptide, which consists of three natural and four non proteinogenic amino acids, of which two occur exclusively in this family of natural products. For the synthesis of these building blocks, highly selective and straightforward routes have been developed. Besides Cyclomarin C, for which a total synthesis was already described, two more members of this natural product class, Cyclomarin A and D, were synthesized for the very first time.

Furthermore, a simplified derivative, which requires a shorter reaction sequence due to a missing hydroxyl group, was synthesized. Interestingly, it possesses the same antituberculous activity as the two most potent natural products Cyclomarin A and C in the lower micromolar range.

**Kurzfassung:**

Diese Dissertation beschreibt die Totalsynthese von Cyclomarin C, einem Vertreter einer Familie von marinen Naturstoffen mit einzigartiger biologischer Aktivität gegenüber Tuberkulose-auslösenden Bakterien. Es handelt sich dabei um ein komplexes, cyclisches Heptapeptid, welches neben drei proteinogenen Aminosäuren aus vier unnatürlichen besteht, von denen zwei exklusiv in dieser Naturstofffamilie vorkommen. Zur Synthese dieser Teilbausteine wurden neue, hochselektive und gleichzeitig kurze Routen entwickelt. Neben Cyclomarin C, für das bereits zuvor eine Totalsynthese beschrieben war, konnten zwei weitere Vertreter dieser Naturstoffklasse, Cyclomarin A und D, erstmals synthetisiert werden.

Darüber hinaus wurde ein vereinfachtes Derivat hergestellt, welches durch eine fehlende Hydroxygruppe eine erheblich kürzere Synthese erfordert. Interessanter Weise besitzt es die gleiche antituberkulotische Aktivität im unteren mikromolaren Bereich wie die beiden potentesten Naturstoffe Cyclomarin A und C.



# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2. Kenntnisstand</b>	<b>4</b>
<b>2.1 Tuberkulose – Die Problematik</b>	<b>4</b>
2.1.1 Besonderheiten einer Tuberkuloseinfektion	4
2.1.2 Eingesetzte Antituberkulotika, Wirkmechanismen und Resistenzbildung	7
<b>2.2 Cyclomarine</b>	<b>11</b>
2.2.1 Entdeckung und Struktur	11
2.2.3 Target und Wirkmechanismus	13
2.2.4 Struktur-Aktivitäts-Beziehungen	16
<b>2.3 Biosynthese bakterieller Naturstoffe</b>	<b>16</b>
2.3.1 Synthesewege in der Natur	16
2.3.2 Biosynthese der Cyclomarine	22
<b>2.4 Synthese einzelner Fragmente und Totalsynthese von Cyclomarin C</b>	<b>25</b>
2.4.1 Synthesen einzelner Bausteine	25
2.4.2 Totalsynthese von Cyclomarin C nach <i>Wen</i> und <i>Yao</i>	35
<b>3. Zielsetzung</b>	<b>44</b>
<b>4. Ergebnisse und Diskussion</b>	<b>45</b>
<b>4.1 Retrosynthese</b>	<b>45</b>
<b>4.2 Synthese der unnatürlichen Aminosäuren A–D</b>	<b>47</b>
4.2.1 Aminohexensäure (Baustein A)	47
4.2.2 Hydroxyleucin (Baustein B)	51
4.2.3 Methoxyphenylalanin (Baustein C)	59
4.2.4 Hydroxytryptophan (Baustein D)	64
<b>4.3 Peptidknüpfungen und Macrolactamierungen</b>	<b>84</b>
4.3.1 Synthese von Desoxycyclomarin C	84
4.3.2 Synthese von Cyclomarin C	91
4.3.3 Synthese von Cyclomarin D	97
4.3.4 Synthese von Cyclomarin A	100
<b>4.4 Biologische Evaluation</b>	<b>105</b>
<b>5. Experimenteller Teil</b>	<b>107</b>
<b>5.1 Allgemeine Angaben</b>	<b>107</b>

5.2 Synthese der Verbindungen	109
6. Zusammenfassung	201
7. Literaturverzeichnis	205
8. Anhang	211

# Abkürzungsverzeichnis

°	Grad	DMF	Dimethylformamid
°C	Grad Celsius	DMSO	Dimethylsulfoxid
18-K-6	18-Krone-6-Ether	ds	<i>diastereoselectivity</i>
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan	dr	<i>diastereomeric ratio</i>
A	Adenylierungs-(Domäne)	E	Epimerisierungs-(Domäne)
abs.	absolut	EDC	<i>N</i> -(3-dimethylaminopropyl)- <i>N'</i> -ethylcarbodiimid
Ac	Acetyl	EE	Essigsäureethylester
AIDS	<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>	ee	<i>enantiomeric excess</i>
Alloc	Allyloxycarbonyl	Äq.	Äquivalente
Äq.	Äquivalente	ER	Enoylreduktase
AT	Acytransferase	Et	Ethyl
ATP	Adenosintriphosphat	Et <sub>2</sub> O	Diethylether
ATPase	Adenosintriphosphatase	Fmoc	Fluorenmethoxycarbonyl
BAIP	Bis-(acetoxyl)iodosobenzol	Fmoc-OSu	Fluorenmethoxycarbonyl- <i>N</i> -hydroxysuccinimidester
BEP	2-Brom-1-ethylpyridiniumtetrafluorborat	Gef.	Gefunden
Ber.	Berechnet	ges.	gesättigt
Bn	Benzyl	GC	Gaschromatographie
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl	Gly	Glycin
Boc <sub>2</sub> O	Di- <i>tert</i> -butyldicarbonat	HC	Heterocyclisierungs-(Domäne)
Bop-Cl	Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphonsäurechlorid	HCT-116	Humane Darmkrebszelllinie
Bz	Benzoyl	HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
C	Kondensations-(Domäne)	HOAc	Essigsäure
Cbz	Benzyloxycarbonyl	HOAt	1-Hydroxy-7-azabenzotriazol
CN	Cyanid	HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
COD	Cyclooctadien	HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
DNA	<i>Desoxyribonucleic Acid</i>	HRMS	<i>High Resolution Mass Spectrometry</i>
DC	Dünnschichtchromatographie	<i>i</i> Bu	<i>iso</i> -Butyl
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid	IC <sub>50</sub>	50 %-ige inhibitorische Konzentration
DCM	Dichlormethan	ImH	Imidazol
de	<i>diastereomeric excess</i>	<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -Propyl
DH	Hydroxydehydratase	KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
DIBAL-H	Di- <i>iso</i> -butylaluminiumhydrid		
DIPEA	Di- <i>iso</i> -propylethylamin		
DMAP	Dimethylaminopyridin		

KS	$\beta$ -Ketoacylsynthase	PPTase	4'-Phosphopantetheinyl transferase
LC-MS	Liquid Chromatography-Mass Spectrometry	PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -toluol-sulfonat
LDA	Lithiumdi- <i>iso</i> -propylamid	<i>p</i> -Ts	<i>para</i> -Tosyl
LHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid	PyBOP	(Benzotriazol-1-yloxy)tri-pyrrolidinophosphonium-hexafluorophosphat
M	Molar	Pyr	Pyrimidin
MCPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure	quant.	Quantitativ
Me	Methyl	R	Reduktions-(Domäne)
MeCN	Acetonitril	<i>rac.</i>	racemisch
MIC <sub>50</sub>	50 %-ige, mittlere inhibitorische Konzentration	R <sub>f</sub>	Retentionsfaktor
MOM	Methyloxymethyl	RNA	<i>Ribonucleic Acid</i>
mRNA	<i>messenger RNA</i>	RT	Raumtemperatur
MT	Methyltransferase	RP	<i>Reversed Phase</i>
MTB	<i>mycobacterium Tuberculosis</i>	<sup>sec</sup> Bu	<i>sec</i> -Butyl
NAD	Nicotinamidadenin-dinukleotid	SO <sub>3</sub> Py	Pyridinium-Schwefeltrioxid-Komplex
NADP	Nicotinamidadenin-dinukleotidphosphat	TB	Tuberkulose
NaHMDS	Natriumhexamethyldisilazid	TBAF	Tetrabutylammonium-fluorid
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid	TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium	TBDPS	<i>tert</i> -Phenyldimethylsilyl
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid	<sup>t</sup> Bu	<i>tert</i> -Butyl
NMM	<i>N</i> -Methylmorpholin	TE	Thioesterase
NMR	<i>Nuclear Magnetic Resonance</i>	TEMPO	2,2,6,6-Tetramethyl-piperidinyloxy
NOESY	<i>Nuclear Overhauser Enhancement and Exchange Spectroscopy</i>	TFA	Trifluoressigsäure
NRPS	Nichtribosomale Peptidsynthetase	THF	Tetrahydrofuran
O <sub>3</sub>	Ozon	TMG	1,1,3,3-Tetramethyl-guanidin
<i>o</i> -Tol	<i>ortho</i> -Toluy	TMS	Trimethylsilyl
Ox	Oxidations-(Domäne)	TPPTS	Tri-(natrium-meta-sulfonatophenyl)-phosphan
PCP	<i>Peptidyl-Carrier-Protein</i>	t <sub>R</sub>	Retentionszeit
PDC	Pyridiniumdichromat	Troc	Trichlorethyloxycarbonyl
PE	Petrolether	TsCl	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure-chlorid
PG	<i>Protecting Group</i>		
Ph	Phenyl		
PhMe	Toluol		
Phth	Phthaloyl		
PKS	Polyketidsynthase		

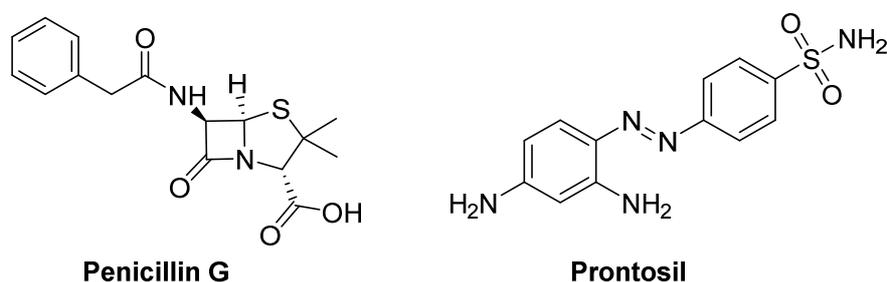




# 1. Einleitung

Diagnose Tuberkulose? Für die meisten Menschen in den westlichen Ländern gilt diese Krankheit als ausgestorben – dabei sind sich nur die wenigsten bewusst, dass, statistisch gesehen, weltweit jeder dritte Mensch mit dem Erreger infiziert ist!<sup>[1]</sup> Erfreulicherweise bricht die Krankheit allerdings nur in einem Bruchteil aller Fälle aus und zumindest in den Industrieländern bestehen sehr gute Chancen, die Krankheit zu heilen. In den Entwicklungsländern sieht es jedoch leider ganz anders aus – hier treten 95 % aller Todesfälle weltweit auf. In Gebieten mit medizinischer Unterversorgung, wie z.B. Indien, einigen afrikanischen Staaten und Teilen von China, herrschen Bedingungen, die für die Verbreitung des Erregers, den Ausbruch der Krankheit und auch für die Bildung von resistenten Formen besonders günstig sind. Somit ist und bleibt Tuberkulose eine sehr ernst zu nehmende Krankheit und die Entwicklung von neuen, effektiven Wirkstoffen ist von großem Interesse.

Wie alle bakteriellen Infektionskrankheiten wird auch Tuberkulose mit antibakteriellen Wirkstoffen, sog. *Antibiotika*, behandelt. Die Entdeckung und erstmalige Anwendung dieser Wirkstoffklasse war gleichbedeutend mit einer medizinischen Revolution.<sup>[2,3]</sup> So konnten erstmals Infektionen, die bisher in den meisten Fällen tödlich verliefen, binnen weniger Tage geheilt werden. Bereits unter den ersten marktfähigen Medikamenten befanden sich sowohl vollsynthetisch hergestellte Stoffe wie z.B. das Sulfonamid *Prontosil*, als auch Naturstoffe mit dem wohl prominentesten Beispiel *Penicillin G* (s. Abbildung 1.1).<sup>[4]</sup> Mit der Entdeckung dieses von einem Pilz produzierten Wirkstoffs setzte *Flemming* einen Meilenstein, denn bis heute stellen Naturstoffe oder deren Derivate einen sehr wichtigen Anteil aller Medikamente dar und in keinem Bereich der Medizin ist ihr Anteil so hoch wie bei den Antibiotika.

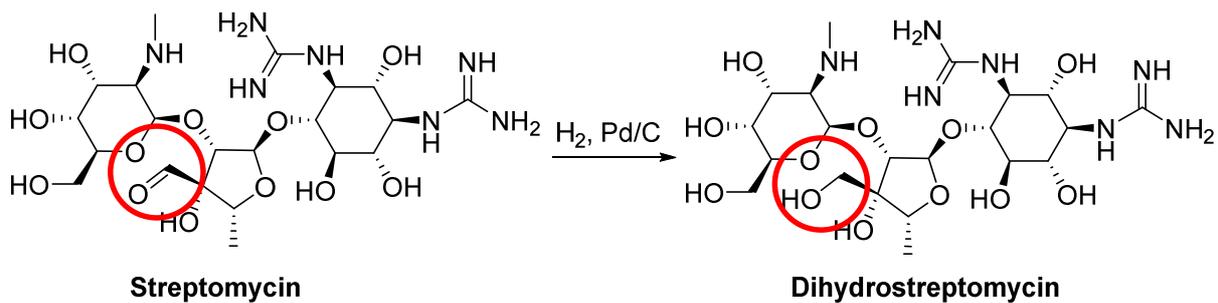


**Abbildung 1.1:** Strukturen der Antibiotika Penicillin G und Prontosil.

Alle entdeckten antibiotisch wirkenden Naturstoffe wurden, zumindest anfänglich, ausschließlich durch Fermentation des produzierenden Organismus gewonnen. Neben Pilzen produzieren paradoxerweise viele Bakterienstämme Stoffe, die gegen andere Stämme wirksam sind. Ein Grund für die ausschließlich biotechnologische Gewinnung liegt in der Komplexität der natürlichen Strukturen, was eine chemische Synthese oft sehr anspruchsvoll

gestaltet. So gelang es beispielsweise erst 1957, rund 30 Jahre nach der Entdeckung von *Penicillin G*, eine erste rein chemische Synthese dieses Naturstoffs zu entwickeln.<sup>[5]</sup>

Nachdem bis in die frühen siebziger Jahre ständig neue Stoffklassen als Medikamente verfügbar wurden, betrachtete man den Markt als gesättigt und vernachlässigte die Entwicklung neuer Wirkstoffe. In den folgenden Jahren wurden jedoch zunehmend Bakterienstämme entdeckt, die gegen ein oder mehrere Antibiotika resistent waren. Während man anfangs der Meinung war, dass ausschließlich die unkorrekte Anwendung der Wirkstoffe zu Resistenzen führte, ist mittlerweile bekannt, dass ein jeder Einsatz von Antibiotika unweigerlich zur Resistenzentwicklung führt. Somit hat jedes Antibiotikum ein "vorprogrammiertes Verfallsdatum" und die ständige Entwicklung neuer Wirkstoffe ist von essentieller Bedeutung. Eine anfangs genutzte, hocheffektive Methode zum Zugang zu Naturstoff-Derivaten war die Semisynthese. Dabei werden biotechnologisch gewonnene Stoffe durch eine oder mehrere chemische Stufen modifiziert. Das erste Beispiel dafür war die Hydrierung von Streptomycin zu Dihydrostreptomycin (s. Schema 1.1), welche parallel von *Park, Davis & Co.*<sup>[6]</sup> und *Merck*<sup>[7]</sup> untersucht wurde. Das erzeugte Derivat besaß zwar die gleichen antibakteriellen Eigenschaften, war aber chemisch stabiler.

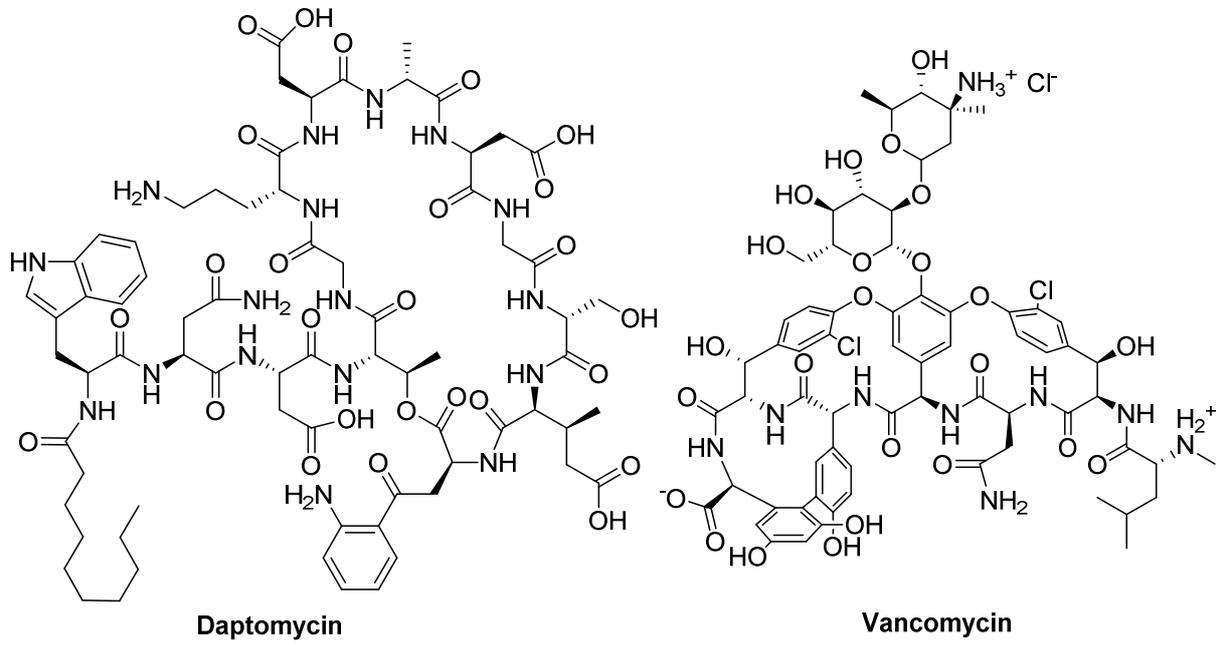


**Schema 1.1:** Erzeugung von Dihydrostreptomycin durch Semisynthese aus Streptomycin.

Obwohl durch Semisynthese über die Jahre hinweg sehr viele Naturstoff-Derivate erzeugt werden konnten, ist diese Methode jedoch durch einige Faktoren limitiert. So kann längst nicht jede beliebige Position im Molekül modifiziert werden und es können nur Naturstoffe derivatisiert werden, die biotechnologisch in ausreichendem Maßstab zugänglich sind. Oft können neu entdeckte Stoffe jedoch nur in mg-Mengen isoliert werden, was selbst für eine vollständige Evaluierung ihrer biologischen Aktivität meist nicht ausreichend ist. So bleibt die chemische Totalsynthese oft die einzige Möglichkeit, neue Naturstoffe zum einen in ausreichend großem Maßstab zu produzieren und zum anderen an nahezu beliebigen Positionen zu modifizieren.

Betrachtet man die Strukturen komplexerer antibakterieller Naturstoffe wie z.B. *Vancomycin* oder *Daptomycin* (s. Abbildung 1.2), wird schnell ersichtlich, dass sich eine chemische Synthese dieser Verbindungen als enorm komplex und aufwendig gestaltet. Die ersten Teilsynthesen von *Vancomycin* stellten beispielsweise selbst für weltweit führende Arbeitsgruppen in diesem Bereich eine jahrelange Herausforderung dar.<sup>[8]</sup> Die Totalsynthese

eines Naturstoffs erfordert eine ausgiebige Synthesepaltung, sowie eine breite Kenntnis über synthetische Methoden und wird deshalb oft als die Königsdisziplin der Organischen Chemie bezeichnet.



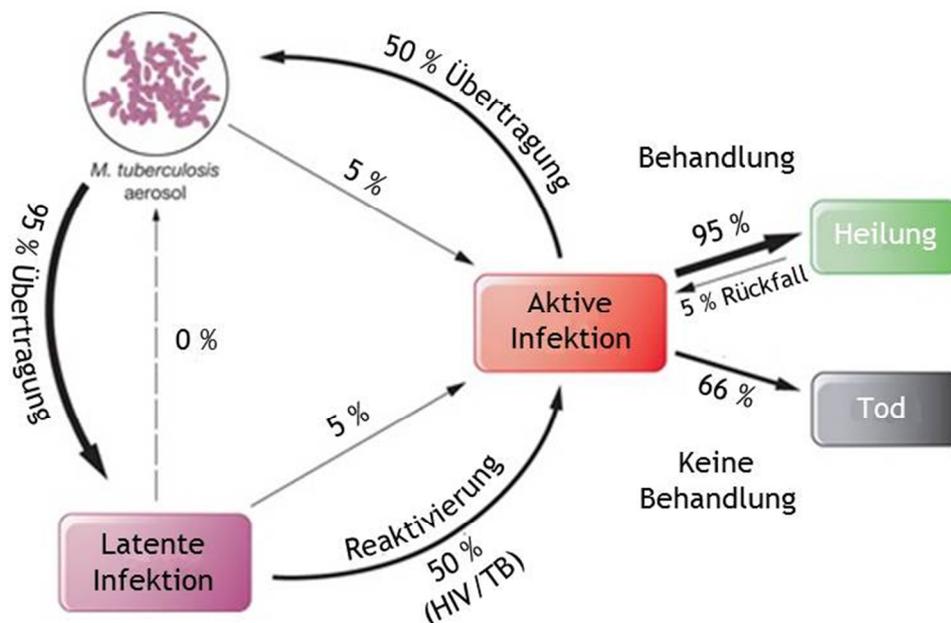
**Abbildung 1.2:** Strukturen von Daptomycin und Vancomycin.

## 2. Kenntnisstand

### 2.1 Tuberkulose – Die Problematik

#### 2.1.1 Besonderheiten einer Tuberkuloseinfektion

Tuberkulose (TB) ist eine Infektionskrankheit, welche hauptsächlich die Lungen befällt.<sup>[1]</sup> Sie wird durch Tröpfcheninfektion übertragen, wobei lediglich einige wenige Tröpfchen mit jeweils 1-3 Keimen genügen können, um die Krankheit zu übertragen.<sup>[9]</sup> Glücklicherweise hat eine Infektion jedoch nur in 10 % aller Fälle einen Ausbruch zur Folge und in den meisten Fällen bleibt die Krankheit in ihrer sog. *latenten Form* (s. Abbildung 2.1). Kommt es zu einem Ausbruch (*aktive Form*), treten anfängliche Symptome wie Husten, Fieber und Gewichtsverlust auf. Bleibt die Infektion unbehandelt, verschlimmern sich die Symptome durch Zerstörung des Lungengewebes hin zu blutigem Husten. In zwei Dritteln aller Fälle führt die unbehandelte Krankheit zum Tod. Nur Patienten mit einer aktiven Infektion können den Erreger auf andere übertragen.



**Abbildung 2.1:** Stadien einer Tuberkulose-Infektion.<sup>[10]</sup>

Obwohl es seit vielen Jahren effiziente Medikamente gegen diese Krankheit gibt,<sup>[11]</sup> entstehen jährlich ca. 9 Millionen neue Infektionen und für 1.5 Millionen Menschen endet sie jedes Jahr tödlich. Sie steht damit auf der Liste der letalen Infektionskrankheiten auf dem zweiten Platz, direkt hinter HIV/AIDS.<sup>[12]</sup> Warum stellt nun die Behandlung von TB trotz jahrelanger Forschung immer noch ein schwerwiegendes, weltweites Problem dar?

Hauptgrund hierfür sind die Besonderheiten des verantwortlichen Erregers *Mycobacterium tuberculosis* (*MTB*, s. Abbildung 2.2). Es handelt sich hierbei um ein Bakterium aus der Familie der *Mykobakterien*, welches bereits 1882 von *Robert Koch* identifiziert wurde. In einigen Belangen unterscheidet sich dieses Bakterium signifikant von anderen pathogenen Bakterien, wodurch die meisten herkömmlichen Antibiotika-Therapien bei einer *MTB*-Infektion keine Wirkung zeigen.



**Abbildung 2.2:** Links: Elektronenmikroskopische Aufnahme von *MTB*, Rechts: Vergrößerte Aufnahme von *MTB*-Kulturen auf Nährböden.<sup>[13]</sup>

Zu Beginn einer *MTB*-Infektion startet ein Abwehrmechanismus des Körpers, bei dem, wie bei jeder Infektion, Fresszellen (*Macrophagen*, in den Lungen speziell *Alveol-Macrophagen*) versuchen, die fremden Zellen durch Umschließen (*Phagozytose*) abzutöten und abzubauen. Im Unterschied zu anderen Bakterien wird *MTB* von den Phagozyten zwar umschlossen, ist aber resistent gegen das sog. Lysosom. In letzterem werden normalerweise durch die dort herrschenden sauren Bedingungen und die Generierung von reaktiven Sauerstoff-Spezies Fremd-Zellen zersetzt. Durch diese Resistenz und verschiedene Mechanismen überlebt *MTB* nicht nur in der Fresszelle, es kann sich dort sogar vermehren. Dieser Vorgang wird als *macrophage parasitism* bezeichnet.<sup>[14]</sup> Die Widerstandsfähigkeit wird der ungewöhnlichen Mykolsäure-haltigen Zellwand von *MTB* zugeschrieben, welche durch ihre geringe Permeabilität außerdem eine signifikante Hürde für Antibiotika darstellt.<sup>[15]</sup>

Das Immunsystem reagiert auf die Infektion der Phagozyten, indem es einen Wall aus weiteren Fresszellen und anderen Abwehrzellen um die infizierte Zelle bildet (*Granulom*) und diese so vom Rest des Organismus abschottet. Daraufhin nutzt *MTB* eine weitere einzigartige Eigenschaft: es verfällt in das Stadium der sog. *Dormanz*. In diesem Status fährt das Bakterium seinen gesamten Stoffwechsel herunter, verbraucht somit viel weniger Nährstoffe bzw. Sauerstoff und reproduziert sich noch seltener. Die Bakterien können so sehr lange in einem Organismus überleben. Kommt es etwa zu einer Suppression des Immunsystems, insbesondere durch HIV, kann sich die Infektion schnell im gesamten Wirtsorganismus ausbreiten.

Das Hauptproblem einer Behandlung einer *MTB*-Infektion wird nun deutlich: Der Großteil aller etablierten Antibiotika greift in den Stoffwechsel (z.B. ATP-Synthase-Inhibitoren) oder den Reproduktionszyklus (z.B. Protein- oder Zellwand-Synthese-Inhibitoren) eines Bakteriums ein und verhindert damit die Ausbreitung der Infektion. Sind diese Prozesse stark verlangsamt, verlängert sich die benötigte Therapie demnach entsprechend. So muss ein *TB*-Patient mehrere Monate bis Jahre behandelt werden, während die Antibiotika-Therapie herkömmlicher Infektionen in der Regel nach einigen Tagen bzw. Wochen beendet ist.

Die Bildung von Resistenzen ist einer der Hauptgründe für die Notwendigkeit, ständig neue Antibiotika zu entwickeln,<sup>[2,16,17]</sup> *MTB* stellt diesbezüglich jedoch abermals einen Sonderfall dar. Man unterscheidet zwischen *intrinsischen* und *erworbenen Resistenzen*. Die bereits erwähnte besondere Zellwand und bestimmte Effluxpumpen, die zur Resistenz gegen Antibiotika wie Tetracycline, Fluorocycline oder Quinolone führen, werden als *intrinsische Resistenz* bezeichnet. Während die sog. *erworbenen Resistenzen* bei den meisten Bakterien durch den gegenseitigen Austausch von genetischem Material weitergegeben werden, werden diese im Falle von *MTB* hauptsächlich in einzelnen Bakterien durch spontane Mutationen in chromosomalen Genen während einer einzelnen Infektion gebildet und durch Zellteilung weitergegeben.<sup>[18]</sup> Ideale Bedingungen für solche Mutationen herrschen insbesondere bei einer unzureichenden oder unkorrekten Anwendung von Antituberkulotika. Dies ist vor allem in Ländern der Dritten Welt der Fall, wo auch die Großzahl aller Krankheitsfälle auftreten. Der ohnehin lange Behandlungszeitraum und die oft unzureichende medizinische Versorgung in den betroffenen Gebieten sind also ideale Voraussetzungen für die Bildung resistenter Formen.

Als *MDR-TB* (eng. *multidrug-resistant tuberculosis*) wird eine Form von *MTB* genannt, die auf eine Behandlung mit *Isoniazid* und *Rifampicin* (s. Kap 2.1.2.) nicht anspricht. Diese beiden Antituberkulotika, sog. *first-line* Medikamente, stellen die am häufigsten eingesetzten Medikamente bei einer *TB*-Infektion dar. Bei dieser Form beträgt die Mortalität bereits über 30 %, die Behandlungskosten pro Patient steigen von 100-500 US-\$ bei einer herkömmlichen *TB*-Infektion auf bis zu 50 000 US-\$ und der Behandlungszeitraum verlängert sich von einigen Monaten auf bis zu zwei Jahre. Laut Zahlen der WHO waren 2013 bereits 3.5 % aller neuen *TB*-Fälle resistenten Keimen geschuldet, was etwa 480 000 neu erworbenen Infektionen entspricht. Von diesen Fällen resistenter Tuberkulose wurden nach Schätzungen wiederum 9 % durch *XDR-TB*, sog. *extensively drug resistant TB*, ausgelöst. Diese Bakterien sind nicht nur gegen die *first-line* Therapeutika, sondern auch gegen die eigentlich hochwirksamen *second-line*-Antituberkulotika resistent. Diese Form der Tuberkulose endet in den allermeisten Fällen tödlich.

Neben der korrekten Anwendung etablierter Therapeutika bleibt die Entwicklung neuer Wirkstoffe zur Behandlung resistenter Stämme also weiterhin ein wichtiges Ziel. Zur Vermeidung von Kreuzresistenzen sind Wirkstoffkandidaten mit gänzlich neuen Targets

natürlich besonders interessant. Die zurzeit verwendeten Wirkstoffe und ihre Wirkmechanismen werden im folgenden Kapitel erläutert.

### 2.1.2 Eingesetzte Antituberkulotika, Wirkmechanismen und Resistenzbildung

Das Wirkungsspektrum zur Behandlung von *TB* umfasst viele Substanzklassen - sowohl vollsynthetische als auch Naturstoffe – welche ein ebenso breites Spektrum an Wirkmechanismen besitzen.<sup>[19]</sup> Welches Therapeutikum zum Einsatz kommt, hängt hauptsächlich davon ab, ob es sich um normale *TB*, *MDR-TB*, oder *XDR-TB* handelt. Während bei nicht resistenten Fällen (sog. *ds-TB*, *drug susceptible TB*) seit ca. 50 Jahren dieselben Medikamente wie *Isoniazid*, *Rifampicin*, *Pyrazinamid* und *Ethambutol* angewendet werden, erfordert die Behandlung resistenter Stämme immer neue Wirkstoffe. Tabelle 2.1 zeigt eine Übersicht verfügbarer Antituberkulotika und deren Wirkungsweise.

**Tabelle 2.1:** Übersicht über die wichtigsten Antituberkulotika und deren Wirkmechanismen.<sup>[19]</sup>

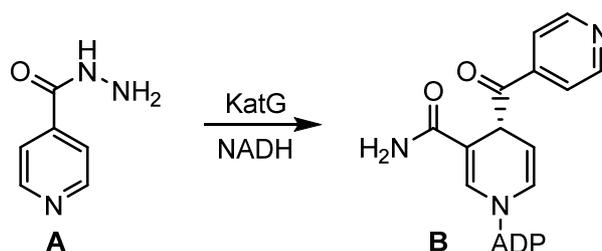
Wirkstoff	MIC <sub>50</sub> <sup>a</sup> (mg/L)	(Haupt-)Wirkmechanismus	Target
Isoniazid	0.02–0.2	Inhibition der Mykolsäuresynthese (Zellwand)	Acyl-Carrier-Protein-Reduktase
Rifampicin	0.05–0.1	Inhibition der RNA-Synthese	RNA Polymerase, β-Untereinheit
Pyrazinimid	15–50	Störung des Membrantransports und Energiehaushalts	Energie-Metabolismus der Membran
Streptomycin	2–8	Inhibition der Proteinbiosynthese	Ribosomale S12 und 16S rRNA
Ethambutol	1–5	Inhibition der Arabinogalactan-Synthese (Zellwand)	Arabinosyl-Transferase
Fluoroquinolone	0.5–2	Inhibition der DNA-Synthese	DNA-Gyrase
Kanamycin/ Amikacin	2–4	Inhibition der Proteinbiosynthese	16S rRNA
Ethionamid	10	Inhibition der Mykolsäuresynthese	Acyl-Carrier-Protein-Reduktase
Cycloserin	5–20	Inhibition der Peptidoglycan-Synthese	D-Alanin-Racemase

<sup>a</sup> MIC<sub>50</sub> = 50 %-ige inhibitorische Konzentration

Ein sehr wichtiger Unterschied zur Behandlung anderer pathogener bakterieller Infektionen besteht darin, dass stets eine Kombination aus mindestens zwei Antituberkulotika verabreicht werden muss. Die Resistenzbildung während einer TB-Infektion kann so schnell stattfinden, dass ein einziger Wirkstoff nicht ausreichen würde. Dies äußert sich auch darin, dass zu jedem einzelnen Wirkstoff bereits resistente Stämme nachgewiesen wurden. Im Folgenden werden die wichtigsten Wirkstoffe, sortiert nach Wirkmechanismus, vorgestellt.

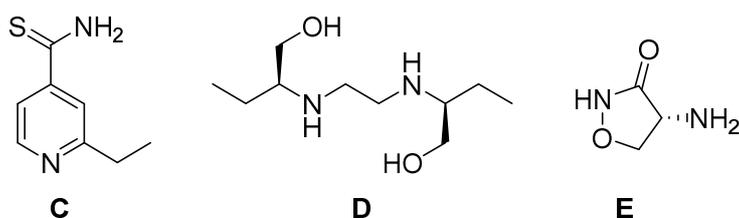
### ***Inhibitoren der Zellwandsynthese***

Die wichtigsten Wirkstoffe, welche verschiedene Prozesse zum Aufbau der Zellwand inhibieren, sind *Isoniazid*, *Ethionamid*, *Ethambutol* und *Cycloserin*. Obwohl diese Stoffe teilweise recht komplexe Wirkmechanismen besitzen, sind ihre Strukturen chemisch gesehen jedoch erstaunlich einfach. *Isoniazid* **A** ist einer der meist eingesetzten Wirkstoffe gegen TB (s. Abbildung 2.3). Dabei handelt es sich um eine *pro-drug*, welche von einem Enzym in *MTB* aktiviert werden muss. Die Aktivierung findet durch eine Katalase/Peroxidase (KatG) statt, die die inaktive Form reaktiv an NAD kuppelt. Diese Spezies **B** inhibiert wiederum eine NADH-abhängige Enoyl-ACP-Reduktase, welche essentiell für die Mykolsäuresynthese der Zellwand ist.<sup>[20]</sup>



**Abbildung 2.3:** Struktur und Aktivierung von Isoniazid (**A**) zum NAD-Adddukt **B**. ADP = Adenosyldiphosphat.

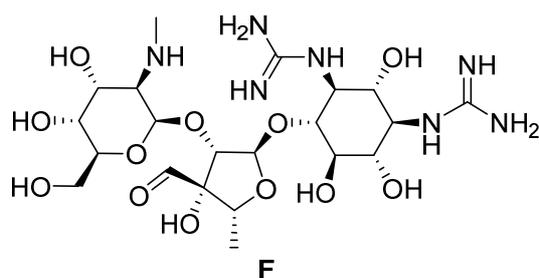
Analog zu *Isoniazid* handelt es sich bei *Ethionamid* (**C**) um eine *pro-drug*, die in eine aktive Form umgewandelt werden muss (s. Abbildung 2.4). Allerdings ist hier eine Monooxygenase für die Bildung des entsprechenden NAD-Adduktes verantwortlich. Ein weiteres wichtiges Therapeutikum ist *Ethambutol* (**D**). Es wirkt ausschließlich gegen sich reproduzierende Bakterien indem es eine Arabinosyl-Transferase inhibiert, welche für die Biosynthese von Arabinogalactan verantwortlich ist. Bei letzterem handelt es sich um ein Polysaccharid, das essentiell für die Zellwandsynthese von Mykobakterien ist. Die Biosynthese eines anderen essentiellen Teils der Zellwand, dem Peptidoglykan, wird durch *Cycloserin* (**E**) inhibiert. Es blockiert die (*D*)-Alanin-Racemase, die normalerweise für die Konvertierung von (*L*)-Alanin in (*D*)-Alanin verantwortlich ist. Die unnatürliche Form dieser Aminosäure ist ein Baustein des Peptidoglykans.



**Abbildung 2.4:** Strukturen von Ethionamid (C), Ethambutol (D) und Cycloserin (E).

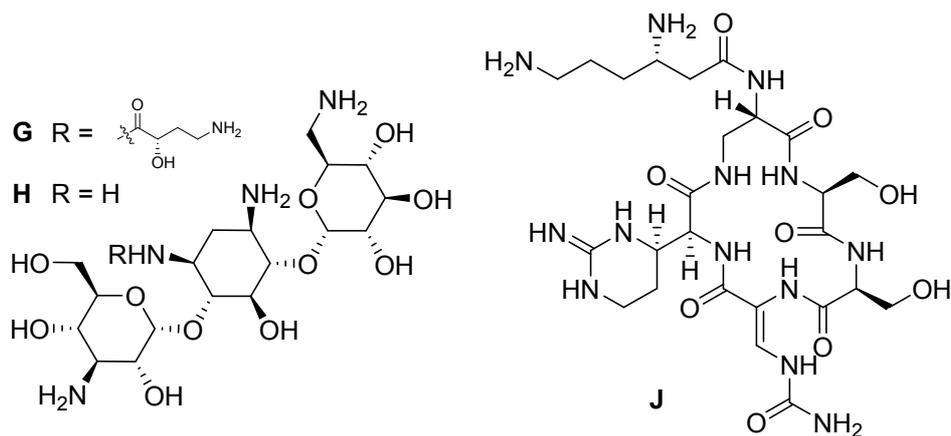
### **Inhibitoren der Proteinbiosynthese**

Zu dieser Gruppe von Antituberkulotika zählen strukturell unterschiedliche Wirkstoffe, wie beispielsweise *Streptomycin*, *Kanamycin* oder *Capreomycin*. *Streptomycin* (F, s. Abbildung 2.5) ist ein bakterieller Naturstoff (Aminoglykosid-Antibiotikum), der aus *Streptomyces Griseus* isoliert wurde und war der erste eingesetzte Wirkstoff gegen TB. Er inhibiert die Initiation der mRNA-Translation und sorgt so für Ablesefehler des genetischen Codes, indem er an die 16S rRNA bindet. Da dieser Wirkstoff anfänglich ausschließlich als Mono-Therapeutikum eingesetzt wurde, konnten sich resistente Formen schnell bilden und ausbreiten.



**Abbildung 2.5:** Struktur von Streptomycin (F).

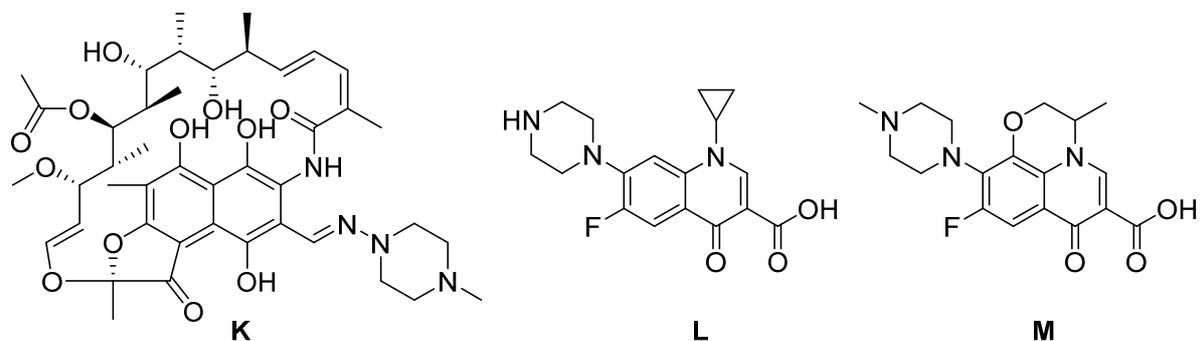
Ebenfalls zur Familie der Aminoglykosid-Antibiotika gehören *Amikacin* (G) und *Kanamycin* (H, s. Abbildung 2.6). Sie sind auch bakterielle Naturstoffe und sind zusammen mit Peptid-Antibiotika wie *Capreomycin* wichtige Wirkstoffe zur Behandlung von *MDR-TB*. Genau wie Streptomycin binden alle diese Verbindungen an die 16S rRNA und stören die Translation. Wenig verwunderlich ist deshalb, dass bereits Kreuzresistenzen unter vielen Vertretern gefunden wurden.<sup>[21,22]</sup>



**Abbildung 2.6:** Strukturen von Amikacin (**G**) bzw. Kanamycin (**H**, links) und Capreomycin (**J**, rechts).

### Inhibitoren der Nukleinsäuresynthese

Die wichtigsten eingesetzten Wirkstoffe, die in die Nukleinsäuresynthese eingreifen, sind *Rifampicin*, *Ciprofloxacin* und *Ofloxacin* (s. Abbildung 2.7). *Rifampicin* (**K**) ist ein semisynthetisches Antibiotikum, das 1972 eingeführt wurde und zusammen mit *Isoniazid* die Basistherapie zur Behandlung von *TB* bildet. Es ist sowohl gegen sich aktiv reproduzierende, als auch gegen nicht-wachsende Bakterien aktiv. Dabei bindet es an die  $\beta$ -Untereinheit der DNA-abhängigen RNA-Polymerase und verhindert dort die Verlängerung der Messenger-RNA.<sup>[23]</sup> *Rifampicin*-resistente Formen besitzen Mutationen in den Genen, welche die  $\beta$ -Untereinheit codieren, was zu einer räumlichen Veränderung des Enzyms und somit zu einer geringeren Bindungsaffinität führt.

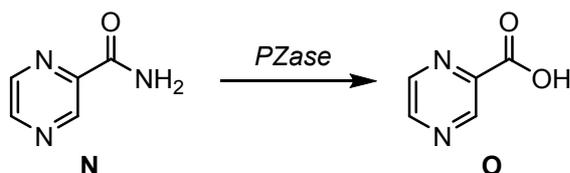


**Abbildung 2.7:** Strukturen von Rifampicin (**K**), Ciprofloxacin (**L**) und Ofloxacin (**M**).

Die Fluorochinolone *Ciprofloxacin* (**L**) und *Ofloxacin* (**M**) bilden die zweite Art von Nukleinsäuresynthese-Inhibitoren. Beides sind Derivate der *Nalidixinsäure* und werden als *second-line*-Antibiotika eingesetzt. Es handelt sich in beiden Fällen um *DNA-Gyrase-Inhibitoren* (Topoisomerase Typ II). Dieses Enzym katalysiert die partielle (Ent-)windung der DNA (sog. *supercoiling*), was zum Ablesen erforderlich ist. In resistenten Mutanten liegen in den meisten Fällen Substitutionen innerhalb der Aminosäuresequenz in den Fluoroquinolon-Bindungsstellen vor.

## Störung des Membranstoffwechsels

Der einzige etablierte Vertreter dieser Klasse ist *Pyrazinamid* (**N**, s. Abbildung 2.8). Es wurde 1952 entdeckt und kurz danach bereits zur Behandlung von TB eingesetzt. Mithilfe dieses Wirkstoffs konnte die Behandlungsdauer von neun auf sechs Monate reduziert werden. *Pyrazinamid* ist eine sog. *pro-drug*, welche durch das Enzym *Pyrazinamidase/Nicotinamidase (PZase)* in seine aktive Form *Pyrazincarbonsäure* (**O**) umgewandelt wird. Diese kann den Membranstoffwechsel stören und den Membrantransport inhibieren.<sup>[24]</sup> Der genaue Mechanismus ist jedoch bis heute nicht bekannt.



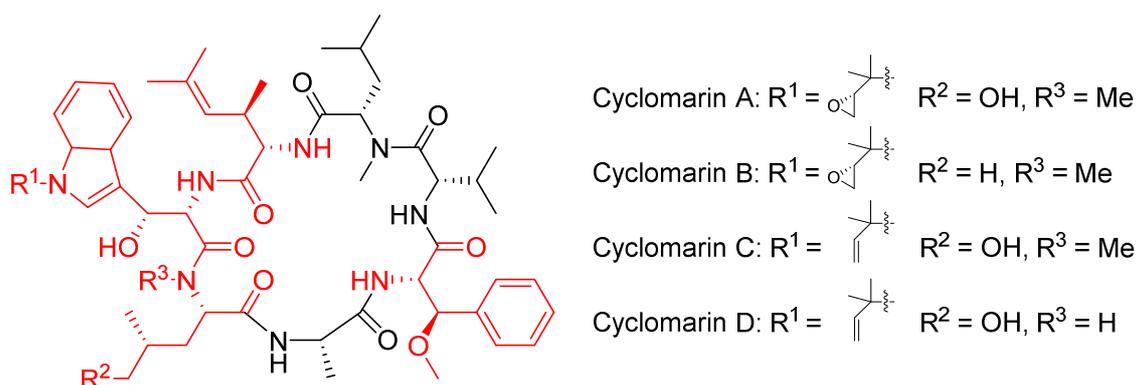
**Abbildung 2.8:** Pyrazinamid (links) und die aktive Form Pyrazincarbonsäure (rechts).

Ein wichtiger Fakt ist, dass die aktive Form nur unter sauren Bedingungen wirksam ist. Dadurch wirkt Pyrazinamid besonders gut gegen *semidormante* Bakterien im Lysosom. Unter neutralen Bedingungen sorgen Effluxpumpen dafür, dass die *Pyrazincarbonsäure* nach ihrer Bildung direkt als Carboxylat aus der Zelle entfernt wird. Im Sauren liegt die Säure jedoch in protonierter Form vor, welche von den Effluxpumpen nicht aus der Zelle heraus transportiert werden kann. In *Pyrazinamid*-resistenten Stämmen liegen größtenteils Mutationen der *PZase* vor, welche die aktive Form nicht mehr bilden.

## 2.2 Cyclomarine

### 2.2.1 Entdeckung und Struktur

Cyclomarine sind komplexe marine Naturstoffe, die bereits 1999 von Clardy *et al.* entdeckt wurden.<sup>[25]</sup> Dabei wurden verschiedene marine Actinomyceten-Stämme untersucht, welche seit längerem für die Produktion biologisch aktiver Metaboliten bekannt waren.<sup>[26,27,28]</sup> Während des Screenings fiel der Fokus auf den *Streptomyceten*-Stamm *CNB-982* aus einer Bodenprobe aus der *Mission Bay* in Kalifornien. Das Roh-Extrakt dieser Form wies eine moderate cytotoxische Aktivität gegen humane Darmkrebszellen (HCT-116) auf. Weitere Untersuchungen zeigten, dass der Organismus unter salinen Kultivierungsbedingungen eine Familie neuer Peptidnaturstoffe produziert (Cyclomarine A, B und C, s. Abbildung 2.9), die daraufhin *Cyclomarine* genannt wurden. Der Hauptmetabolit, Cyclomarin A, zeigte dabei in isolierter Form im Mittel einen  $IC_{50}$ -Wert von 2.6  $\mu$ M gegen verschiedene Krebszelllinien auf. Später wurde auch eine antivirale Aktivität entdeckt.<sup>29</sup> Diese ersten Aktivitätswerte rückten jedoch in den Hintergrund, als seine sehr potente antibakterielle Wirkung bei weiteren biologischen Tests entdeckt wurde.

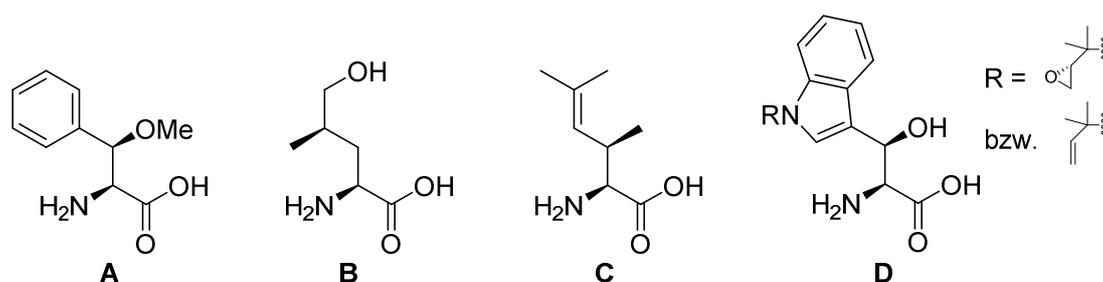


**Abbildung 2.9:** Strukturen der bekannten Cyclomarine.

Die Cyclomarine B und C wurden bei der Isolierung nur in geringen Mengen (2 bzw. 3 % der Cyclomarin-Mischung) neben dem Hauptmetaboliten gefunden. Abseits der ersten drei Vertreter dieser Familie konnte einige Jahre später ein weiteres Derivat entdeckt werden.<sup>[30]</sup> Allerdings wurde dieser neue Vertreter, das Cyclomarin D, aus einem anderen Bakterium (*Salinospora arenicola* CNS-205), neben den bereits bekannten Cyclomارين A und C isoliert. Des Weiteren ist zu erwähnen, dass kürzlich ein antibiotischer Naturstoff aus einem klinischen Streptomyceten-Stamm isoliert wurde, der den Cyclomارين stark ähnelt.<sup>[31]</sup> Bei diesem Naturstoff, M10709, ist die Aminohexensäureeinheit durch ein Valin substituiert.

Bei allen Vertretern dieser Naturstoffklasse handelt es sich um cyclische Heptapeptide, die aus drei bzw. vier proteinogenen (schwarz) und vier bzw. drei nicht proteinogenen Aminosäuren (rot) bestehen (s. Abbildung 2.9). Die einzelnen Naturstoffe unterscheiden sich in drei Positionen: Dem *tert*-Prenyl- bzw. Epoxy-Rest am Hydroxytryptophan, der Hydroxygruppe am Leucin und der *N*-Methylgruppe an selbiger Aminosäure. Untersuchungen zur Biosynthese zeigten, dass die endständige Doppelbindung im letzten Schritt zum Epoxid oxidiert wird. Bei Cyclomarin C handelt es sich also um ein Intermediat der Biosynthese von Cyclomarin A (s. Kapitel 2.3.2).

Die natürlichen Aminosäuren, die in allen Derivaten vorkommen, sind *N*-Methyl-*L*-Leucin, *L*-Valin und *L*-Alanin. Zwei der nicht-proteinogenen Aminosäuren sind bereits aus anderen Naturstoffen bekannt (s. Abbildung 2.10). So wurde das Hydroxyleucin **B** als Baustein von Depsipeptiden aus *Paecilomyces Lilacinus* und *Biploris Zeicola* beschrieben.<sup>[32,33]</sup> Beim  $\beta$ -Methoxyphenylalanin **A** handelt es sich um einen seltenen Baustein einer anderen Familie von marinen Naturstoffen, den *Discokiodiden*.<sup>[34]</sup> Die übrigen Aminosäuren 2-Amino-3,5-dimethylhex-4-ensäure **C** und die am Indol substituierten  $\beta$ -Hydroxytryptophane **D** sind ausserhalb der Cyclomarin-Familie nicht bekannt.



**Abbildung 2.10:** Strukturen der nicht-proteinogenen Aminosäuren der Cyclomarine.

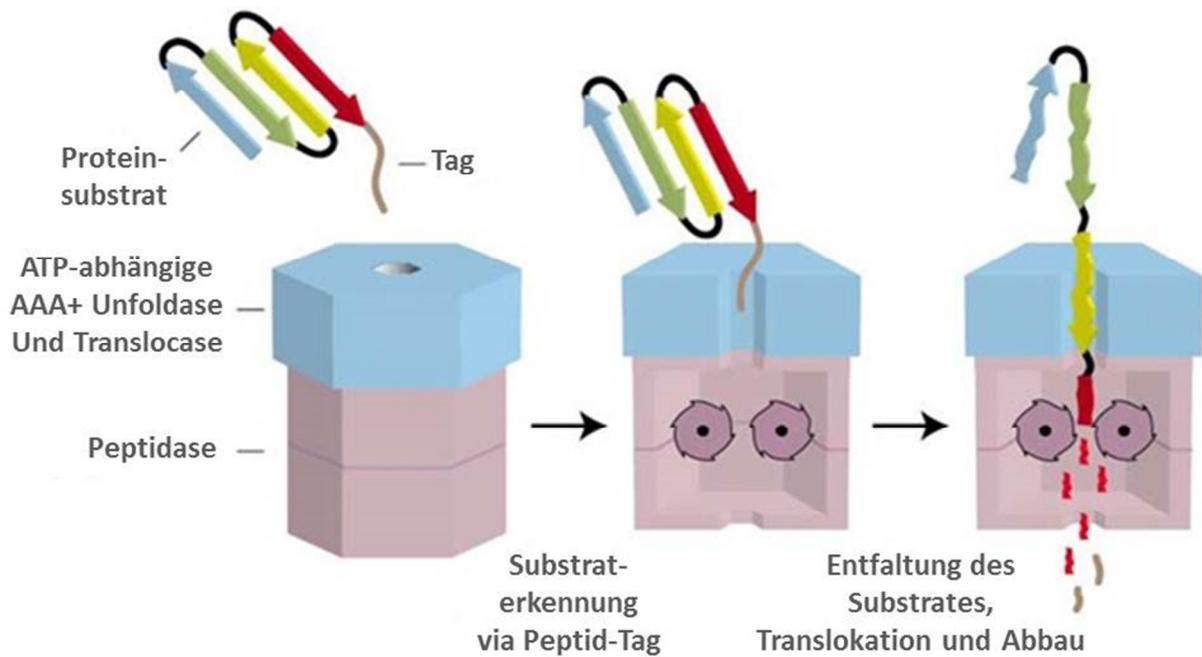
### 2.2.3 Target und Wirkmechanismus

Obwohl die antibiotische Wirkung der Cyclomarine direkt nach ihrer Isolierung entdeckt wurde, blieb die genaue Wirkungsweise bis vor kurzem unbekannt.<sup>[35,36]</sup> Bei weiteren biologischen Tests stellte sich heraus, dass Cyclomarin A vor allem gegen *MTB* wirksam war. Dadurch weckte diese Substanzklasse auch das Interesse der Pharmaindustrie, sodass die neusten Untersuchungen zur Wirkungsweise von *Novartis* durchgeführt wurden. Man fand heraus, dass Cyclomarin A in der Lage ist, *MTB* sowohl in Kulturmedien, als auch in menschlichen Macrophagen abzutöten. Die dafür notwendigen Konzentrationen betragen lediglich 0.3  $\mu\text{M}$  bzw. 2.5  $\mu\text{M}$ . Des Weiteren ist Cyclomarin A gegen eine Reihe von resistenten Stämmen aktiv, was auf einen neuartigen Wirkmechanismus schließen lässt. Diese Faktoren, sowie die Tatsache, dass die bakterizide Aktivität gegen einige Gram-positive und Gram-negative Bakterien – wie beispielsweise *Staphylococcus aureus* oder *Pseudomonas aeruginosa* – gänzlich ausblieb, führten dazu, dass der Wirkmechanismus genauer untersucht wurde.

Wie in Kapitel 2.1 erläutert, ist der langsame Stoffwechsel der dormanten *MTB*-Bakterien ein Hauptgrund für die lange Behandlungsdauer bei einer *TB*-Infektion. Wirkstoffe, die in der Lage sind beide Formen der Bakterien abzutöten, sind äußerst selten. Interessanterweise wurde beim Test im sog. *Wayne-Modell*<sup>(a)</sup> festgestellt, dass Cyclomarin A in der Lage ist, auch Bakterien im Stadium der *Dormanz* innerhalb weniger Tage zu töten.<sup>[37]</sup> Die Identifizierung des molekularen Targets von Cyclomarin A könnte also ein wichtiger Ausgangspunkt zur Entwicklung einer gänzlich neuen Klasse von Antibiotika sein. Die übliche Herangehensweise zur Aufklärung eines Wirkmechanismus ist das Erzeugen von resistenten Mutanten und die anschließende Analyse ihres Genoms. In diesem Fall konnte jedoch keine resistente Mutante gefunden werden, sodass als nächster Ansatz eine Affinitätschromatographie durchgeführt wurde. Mit dieser Methode konnte das Targetprotein der Cyclomarine erstmals durch Massenspektroskopie und Analyse des Proteoms identifiziert werden. Es handelt sich dabei um ClpC1, eine Untereinheit der Caseinolytischen Protease.

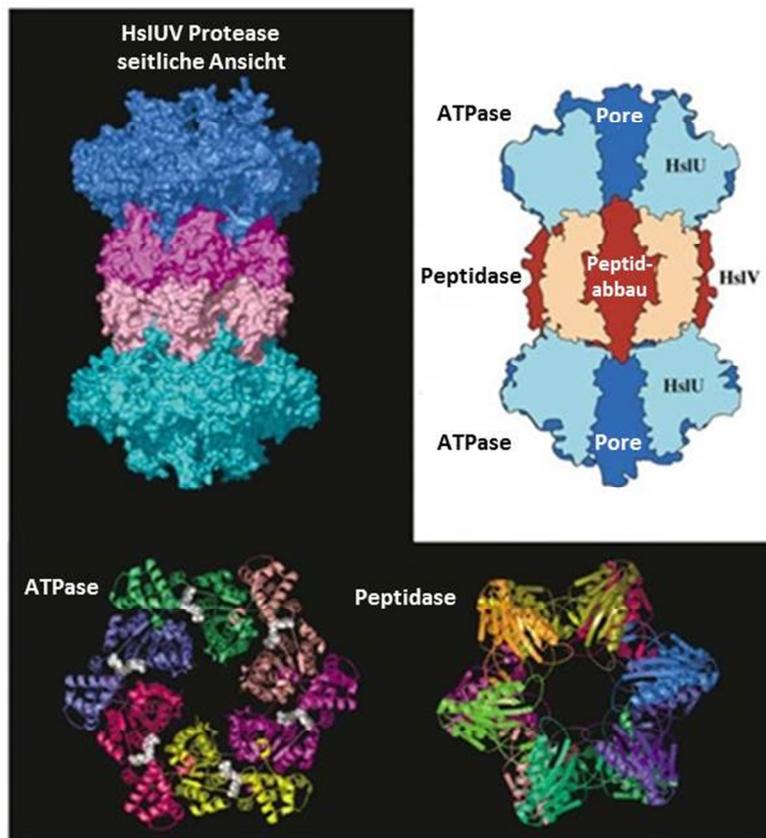
<sup>(a)</sup> Bei diesem Test werden durch eine niedrige Sauerstoffkonzentration die Bedingungen für die *dormante* Form von *MTB* simuliert.

Bei der Caseinolytischen Protease (Clp) handelt es sich um ein sog. *Chaperon*, dass zu der Hsp100 Familie der AAA+ Proteine zählt. Sie ist dafür zuständig, dass Proteine entfaltet und der ClpP Protease-Untereinheit zugeführt werden. Dort werden sie schließlich abgebaut (s. Abbildung 2.11). Dieser Prozess sorgt einerseits dafür, dass unerwünschte oder beschädigte Proteine abgebaut werden und liefert zum anderen gleichzeitig Bausteine für die Synthese neuer Peptide.



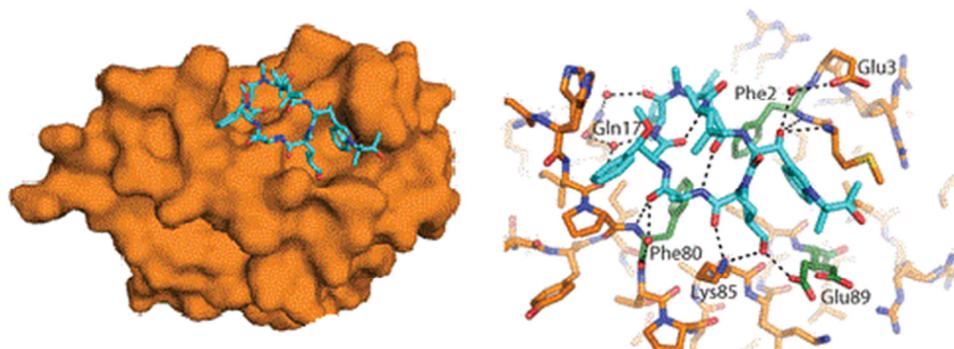
**Abbildung 2.11:** Schematische Darstellung der Proteindegradation durch die Caseinolytische Protease Clp.

Der Proteasekomplex besteht aus zwei hexameren Ringen aus ATPasen, die zwischen sich zwei heptamere Ringe aus ClpP Proteasen einschließen (sog. *Sandwich-Komplex*, s. Abbildung 2.12). Damit ähnelt er strukturell dem eukaryotischen Proteasom. *MTB* besitzt vier ATPasen die als ClpC1, ClpX, ClpX' und ClpB bezeichnet werden. ClpC1 ist eine regulatorische Untereinheit, die für die Erkennung von Proteinen, deren ATP-abhängige Entfaltung und den anschließenden Transport zu den Protease-Untereinheiten verantwortlich ist.



**Abbildung 2.12:** Strukturelle Ansicht eines Proteasekomplexes mit seinen Komponenten .

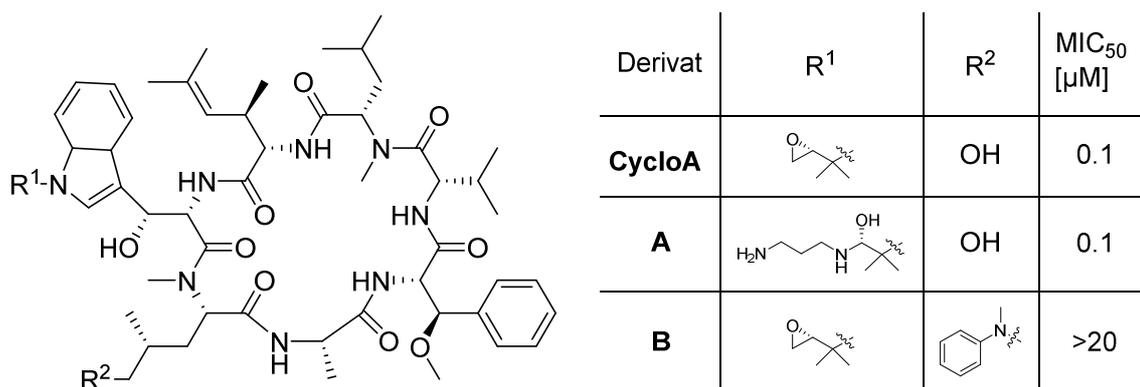
Kristallographische Analysen haben ergeben, dass Cyclomarin A nicht-kovalent an die N-terminale Dömane von ClpC1 bindet (s. Abbildung 2.13). Diese Bindung bewirkt eine unkontrollierte Aktivierung der Protease und eine gesteigerte, unselektive Proteolyseaktivität was letztendlich zum Abbau essentieller Proteine und somit zum Absterben des Bakteriums führt. Nachdem die Struktur des Enzym-Substrat-Komplexes bekannt war, wurden gezielt Mutanten erzeugt, die essentielle Änderungen in der Bindungsstelle von Cyclomarin A aufwiesen. Diese Mutanten waren resistent gegen Cyclomarin A, was einen weiteren Beleg für ClpC1 als Target darstellte.



**Abbildung 2.13:** 3D-Struktur des Komplexes aus ClpC1 und CycloA (links) und genaue Darstellung der Bindung mit Wasserstoffbrücken (rechts).

## 2.2.4 Struktur-Aktivitäts-Beziehungen

Aufgrund der komplexen Struktur der Cyclomarine ist eine Totalsynthese von Derivaten extrem aufwendig. Aus diesem Grund wurden die bisher einzigen semisynthetisch aus Cyclomarin A hergestellt.<sup>[35]</sup> Der Naturstoff wurde an zwei Stellen modifiziert, was unter anderem der Einführung eines Linkers für die Affinitätschromatographie diene. Dazu wurde das Epoxid mit 1,3-Propylendiamin geöffnet (**A**, s. Abbildung 2.14). Interessanterweise ist die Epoxid-Gruppe für die biologische Wirkung nicht notwendig. Dies lässt sich auch durch die Röntgenstruktur (s. Abbildung 2.13) erklären, welche zeigt, dass das Epoxid keinen direkten Bindungspartner im Enzym hat.



**Abbildung 2.14:** Strukturvergleich der bisher hergestellten Cyclomarin A-Derivate im Rahmen von Untersuchungen zum Wirkmechanismus.

Das zweite Derivat **B** wurde am Hydroxyleucin modifiziert. Die Alkoholgruppe wurde dort durch eine *N*-Methylanilin-Gruppe ersetzt. Durch diese Substitution geht jedoch jegliche Aktivität verloren, die Hydroxygruppe ist also essentiell für die Bindung an das Enzym. Der Einfluss der verbleibenden Hydroxygruppe am Hydroxytryptophan wurde bisher nicht untersucht. In der Röntgenstruktur lassen sich zwar Wechselwirkungen mit dem Enzym beobachten, der genaue Einfluss auf die Aktivität wäre jedoch aus synthetischen Gesichtspunkten sehr interessant.

## 2.3 Biosynthese bakterieller Naturstoffe

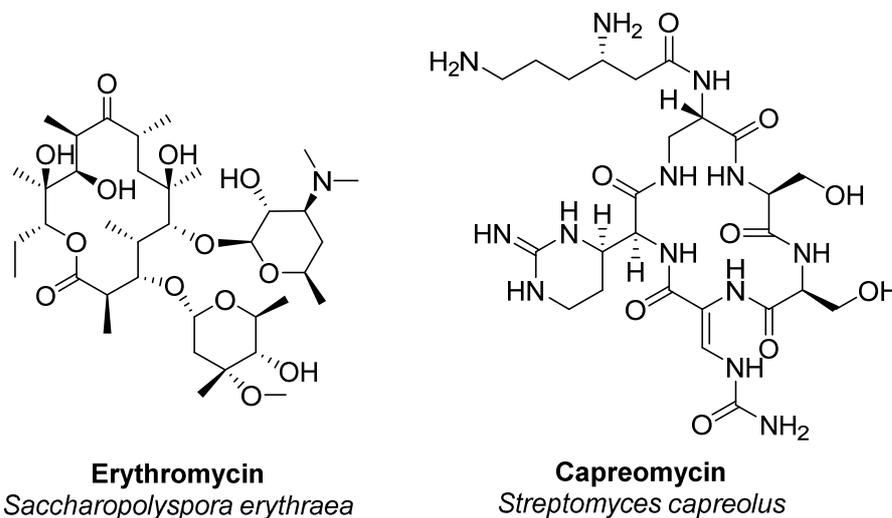
### 2.3.1 Synthesewege in der Natur<sup>(b)</sup>

Betrachtet man die in Kapitel 2.1.2. gezeigten Wirkstoffe, findet man neben simplen Molekülen mit einfachem synthetischen Zugang, wie beispielsweise *Pyrazinamid* oder *Ethionamid*, auch hochkomplexe Strukturen wie *Rifampicin* oder *Capreomycin*. Solche Stoffe

<sup>(b)</sup> Die allgemeine Beschreibung der Funktionsweise der Polyketidsynthetasen (PKS) und der nichtribosomale Peptidsynthetasen (NRPS) beruht auf einem von Dr. A. Ullrich im Rahmen ihrer Dissertation (2008) veröffentlichten Text. Die gezeigten Abbildungen wurden unverändert übernommen.

werden oft biotechnologisch hergestellt, da ihre rein chemische Synthese viel zu kostenaufwendig oder gar überhaupt nicht im industriellen Maßstab zu realisieren wäre. In keinem anderen Gebiet von Medikamenten ist der Anteil an biotechnologisch hergestellten Wirkstoffen so hoch wie bei den Antibiotika. Um einen Naturstoff auf diese Weise effizient herstellen zu können, sind genaue Kenntnisse über dessen Biosynthese notwendig.

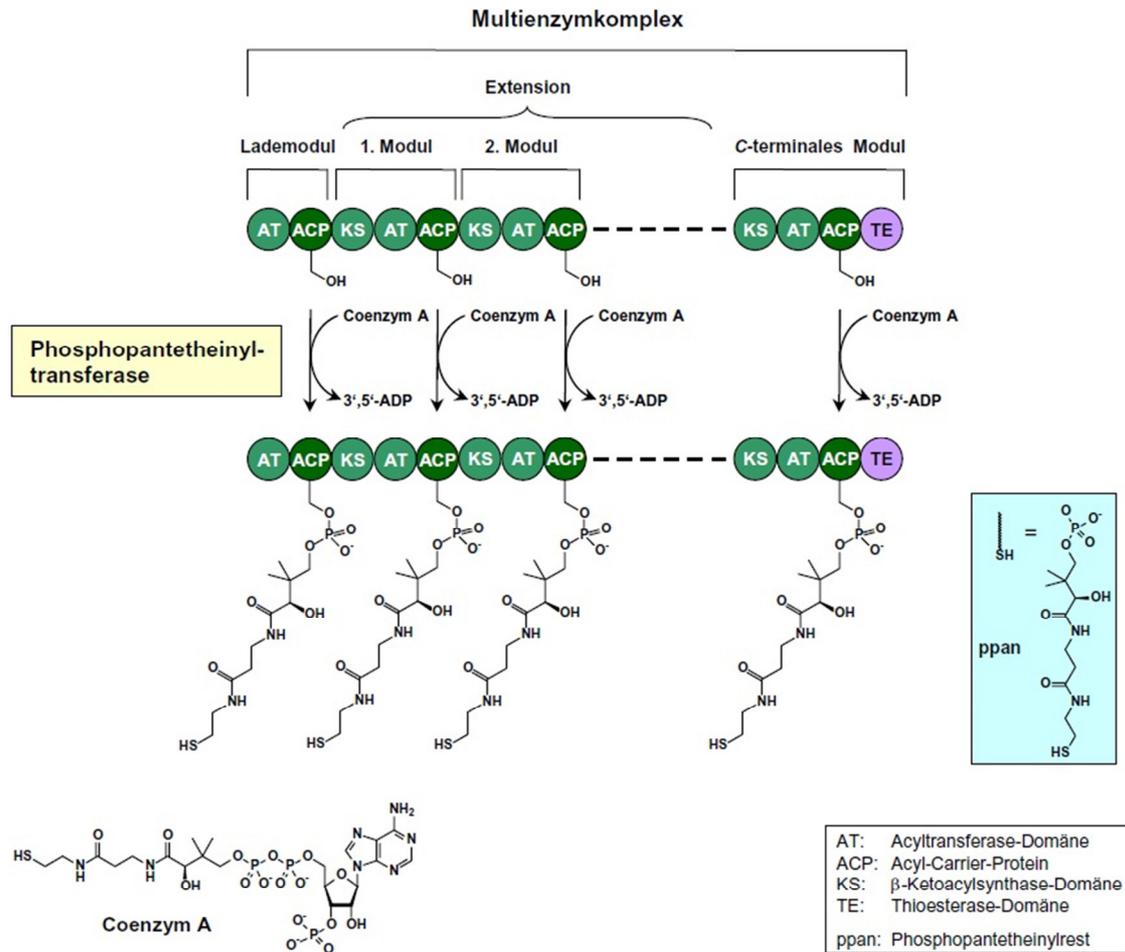
In natürlichen Organismen existieren zwei verschiedene Arten von „Synthesefabriken“, sog. Megaenzymkomplexe. Dabei unterscheidet man die Polyketidsynthasen (PKS), bei denen Polyketide durch aldolartige Kettenverlängerungsreaktionen aufgebaut werden und die nichtribosomalen Peptidsynthetasen (NRPS), die für die Knüpfung und Modifizierung von Oligopeptiden verantwortlich sind. Ein Beispiel für einen prominenten Naturstoff der als Polyketidantibiotikum eingesetzt wird ist *Erythromycin* (s. Abbildung 2.15). Bei dem bereits erwähnten *Capreomycin* handelt es sich um einen Peptidnaturstoff. Neben diesen beiden Klassen von Naturstoffen gibt es auch Hybride, bei denen der produzierende Enzymkomplex sowohl PKS- als auch NRPS-Einheiten enthält.



**Abbildung 2.15:** Beispiele für natürliche Polyketid- (Erythromycin) und Peptidantibiotika (Capreomycin).

### **Polyketidsynthasen (PKS)** <sup>[38,39]</sup>

Die Polyketidsynthasen lassen sich in drei verschiedene Kategorien (Typ I-III) einteilen, die sich in Aufbau, Substratwahl und Katalysemechanismus unterscheiden. Für die bakterielle Polyketidsynthese sind die PKS des Typs I am wichtigsten. Sie bestehen aus verschiedenen Abschnitten, die Module genannt werden (s. Abbildung 2.16). Jedes dieser Module ist für die Selektion eines Substrates, dessen Integration in die wachsende Kette, sowie ggf. für seine Modifizierung verantwortlich. Diese Abschnitte lassen sich weiter in Domänen unterteilen, wobei zwischen essentiellen und optionalen Domänen unterschieden wird. Jede ist für jeweils einen Katalyseschritt zuständig.



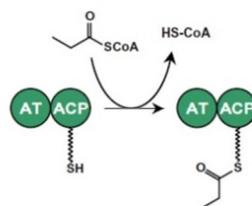
**Abbildung 2.16:** Schematischer Aufbau eines PKS-Enzymkomplexes und biokatalytische Aktivierung der ACP-Domänen.

Im Laufe einer Biosynthese wandert ein Substrat durch die Enzymkaskade, wobei jedes Modul nur einmal durchlaufen wird. Während des gesamten Prozesses ist ein wachsender Naturstoff stets kovalent angebunden. Verantwortlich für diese Bindung und die anschließende Weitergabe an das nächste Modul ist die *Acyl-Carrier-Protein-Domäne* (ACP). Damit diese Bindung realisiert werden kann, muss die Domäne erst posttranslational mit einem Phosphopantetheinylrest verknüpft werden. Dieser Prozess wird durch die Phosphopantetheinyltransferase (PPTase) katalysiert. Dabei wird Coenzym A unter Abspaltung von 3',5'-ADP über den Phosphatrest gebunden. Die terminale Thiolgruppe des Restes kann nun die jeweiligen Substrate als Thioester binden.

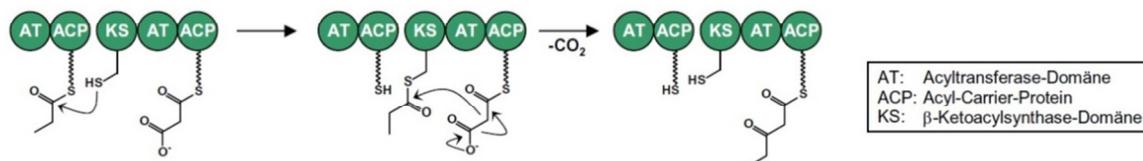
Der Beginn einer jeden Biosynthese findet am sog. Lademodul statt (s. Abbildung 2.17). Dieses besteht neben einer ACP-Domäne lediglich aus einer Acyltransferase (AT). Letztere belädt die ACP substratspezifisch mit kurzkettigen (Acetyl- oder Propionyl-) CoA-Thioestern. Von dort wandert das Substrat durch mehrere Extensionsmodule, deren ACP-Domänen mit Malonyl-CoA oder Methylmalonyl-CoA beladen werden. Diese Art von Modulen verfügt zusätzlich zu einer AT- und einer ACP- mindestens noch über eine β-Ketoacylsynthase-

Domäne (KS). Letztere Einheit katalysiert den Elongationsprozess, der im Detail aus zwei Teilschritten besteht. Zuerst wird das Carbonsäuresubstrat von der ACP-Domäne des Lademoduls auf die KS-Domäne des ersten Extensionsmoduls übertragen. Dann greift das Carbanion, welches durch Decarboxylierung der am ACP gebundenen (Methyl-) Malonyleinheit entsteht, nukleophil an der als Thioester aktivierten Carbonsäure an. Dabei entsteht ein  $\beta$ -Kethioester, der an die ACP-Domäne gebunden ist. Dieser Prozess wird in jedem Extensionsmodul wiederholt, bis schließlich das C-terminale Modul erreicht wird. In dieser letzten Einheit kann es von der dort befindlichen Thioesterase (TE) entweder hydrolysiert werden, wobei sich ein lineares Molekül bildet, oder es findet eine Cyclisierung statt.

**Beladen der Acyl Carrier Protein (ACP) Domäne – Start der Polyketidbiosynthese**

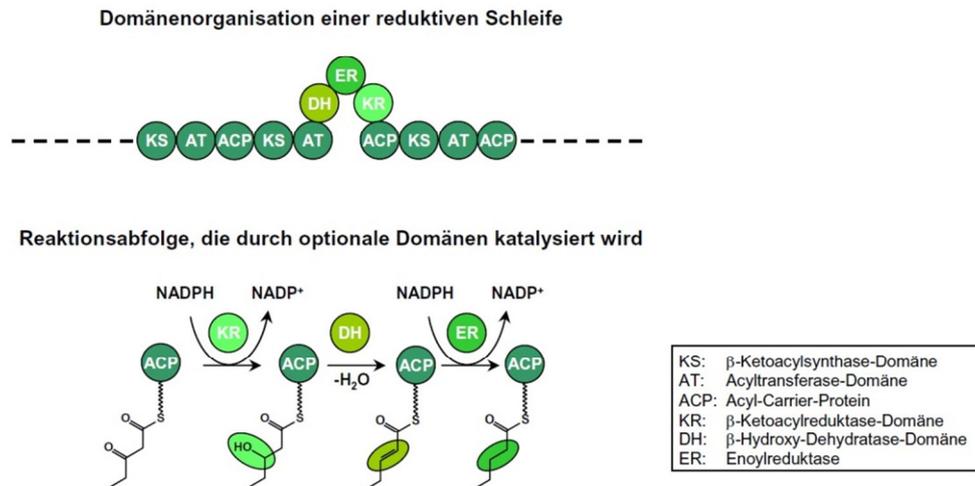


**Die Ketoacylsynthase (KS) katalysiert die Ketidbildung – Kettenverlängerungsphase während der Polyketidbiosynthese**



**Abbildung 2.17:** Schematischer Ablauf der Polyketidsynthese.

Im Prinzip würde der Naturstoff so in Form einer  $\beta$ -Keto-Kette entstehen. Zusätzliche, optionale Domänen innerhalb eines Moduls können dieses Schema jedoch durch Reduktion modifizieren (s. Abbildung 2.18). Dabei bilden sich sog. „reduktive Schleifen“, die die eine Ketogruppe durch eine NADPH-abhängige Reaktion auf verschiedene Oxidationsstufen reduzieren können. In einem ersten Reduktionsschritt kann eine  $\beta$ -Ketoacylreduktase-Domäne (KR) eine Carbonylgruppe zu einem sekundären Alkohol reduzieren, welcher bei Existenz einer Hydroxy-Dehydratase-Domäne (DH) zu der entsprechenden  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindung eliminiert wird. Durch weiteren NADPH-Verbrauch kann eine vorhandene Enoylreduktase-Domäne (ER) die Doppelbindung weiter zum Alkan reduzieren.



**Abbildung 2.18:** Schematische Darstellung einer Reduktiven Schleife (PKS).

Bei der mechanistisch verwandten Fettsäure-Biosynthese wird diese Schleife stets komplett durchlaufen, wodurch langkettige Alkylketten entstehen. Bei der PKS müssen jedoch nicht alle drei Domänen vorhanden sein, sodass alle durchlaufenen Oxidationsstufen später im Naturstoff enthalten sein können. Bei PKS des Typs II sind die reduktiven Schleifen nicht vorhanden. Des Weiteren wird dort ausschließlich Malonyl-CoA als Elongationsbaustein eingebaut. Aus den so gebildeten oligo- $\beta$ -Ketoverbindungen bilden sich durch Cyclisierungen und Enolisierungen Aromaten oder Polycyclische Verbindungen. In PKS vom Typ III werden ebenfalls einzig Malonyl-Bausteine eingebaut. Im Unterschied zu Typ I und II liegen die Substrate jedoch stets ungebunden vor.

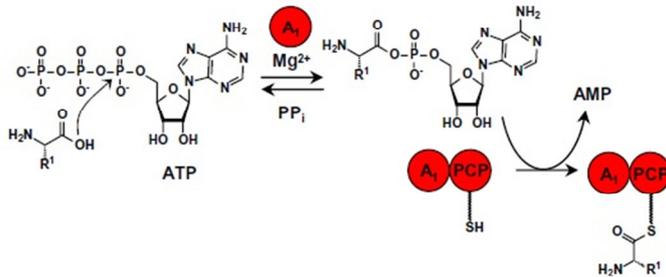
### **Nichtribosomale Peptidsynthetasen** <sup>[40,41]</sup>

Die Nichtribosomalen Peptidsynthetasen (NPRS) ähneln in ihrem Aufbau sehr den PKS, als Synthesebausteine dienen hier jedoch sowohl proteinogene als auch nichtproteinogene Aminosäuren (s. Abbildung 2.19). Genau wie bei den PKS unterscheidet man auch bei den NRPS Lade-, Extensions-, und terminale Module. Ein Lademodul besteht in diesem Fall aus einer Adenylierungs- (A) und einer Peptidyl-Carrier-Protein-Domäne (PCP). Analog zu der AT-Domäne der PKS ist die A-Domäne für die Substraterkennung und Aktivierung eines Aminosäurebausteins als Aminoacyladenylat zuständig. Der Baustein wird dann auf die PCP-Domäne übertragen, wo er ebenfalls als Thioester gebunden wird. Untersuchungen ergaben, dass die Substratspezifität von acht nicht konservierten Aminosäuren innerhalb der hydrophoben Bindungstasche gesteuert wird.

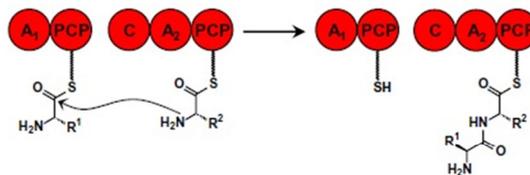
Die darauf folgenden Extensionsmodule verfügen zusätzlich mindestens über eine Kondensationsdomäne (C), die für die Verknüpfung mit den Elongationsbausteinen verantwortlich ist (analog zur KS-Domäne). Der Elongationsmechanismus folgt dem Prinzip einer chemischen Peptidknüpfung. So greift die Aminogruppe der einzubauenden Aminosäure nukleophil am Thioester (Aktivester) des vorgelagerten Peptids an. Wurden alle

Extensionsmodule durchlaufen, erreicht das synthetisierte Polypeptid die terminale Domäne. Dort befindet sich, wie bei den PKS, eine Thioesterasedomäne (TE). Das Peptid wird von dieser durch Hydrolyse oder Macrolactamisierung vom Enzymkomplex abgespalten.

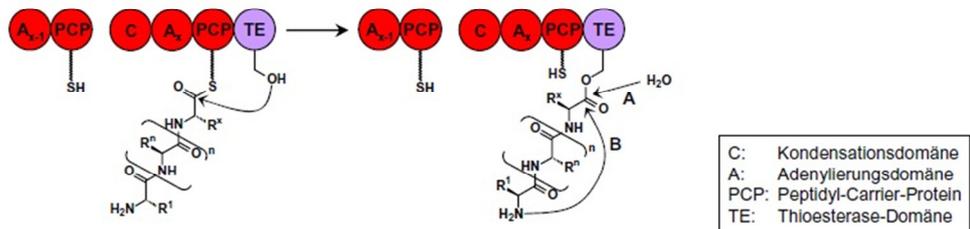
**Beladen der Peptidyl Carrier Protein (PCP) Domäne – Start der nichtribosomalen Peptidbiosynthese**



**Kettenverlängerungsphase während der nichtribosomalen Peptidbiosynthese**



**Abspaltung des Polypeptids vom Multienzymkomplex durch die Thioesterase (TE) Domäne**

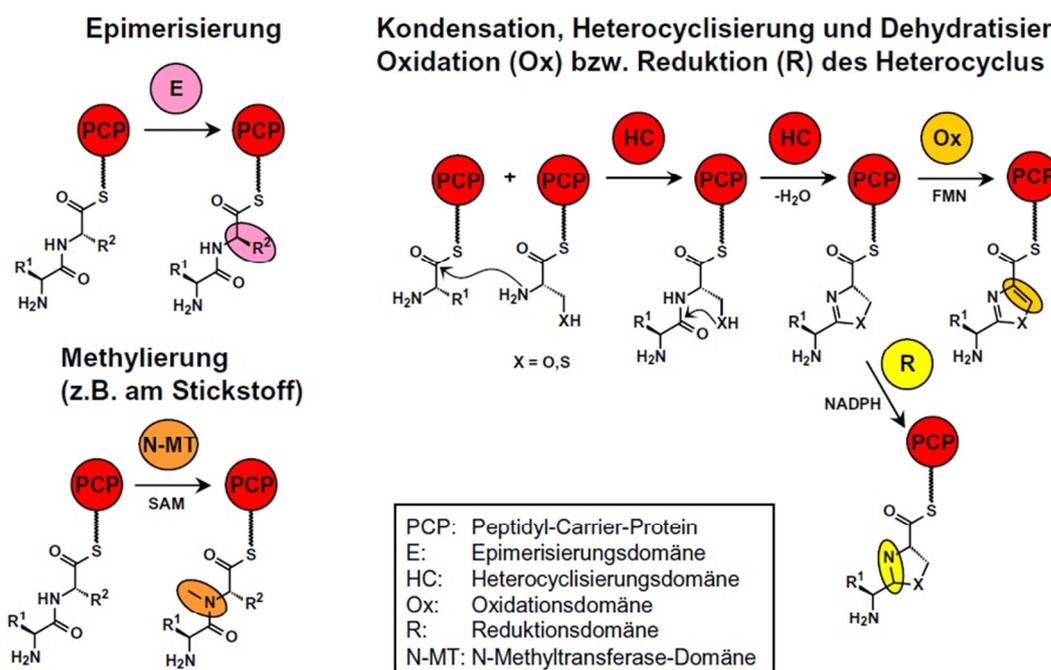


C:	Kondensationsdomäne
A:	Adenylierungsdomäne
PCP:	Peptidyl-Carrier-Protein
TE:	Thioesterase-Domäne

**Abbildung 2.19:** Schematische Darstellung der Funktionsweise einer NRPS.

Wie bei den PKS existieren auch bei den NRPS optionale Domänen in den Extensionsmodulen, die eine enorme strukturelle Vielfalt ermöglichen (s. Abbildung 2.20). Im Einzelnen können das beispielsweise Epimerisierungsdomänen (E), Methyltransferase-Domänen (MT), Heterocyclisierungsdomänen (HC) oder Oxidations- (Ox) bzw. Reduktionsdomänen (R) sein. Die E-Domäne kann Stereozentren epimerisieren und so unnatürliche *D*-Aminosäuren im Peptid erzeugen. Durch die MT-Domäne können Methylgruppen von *S*-Adenosylmethionin (SAM) auf Kohlenstoff-, Sauerstoff- oder Stickstoffatome übertragen werden. Auf diese Weise entstehen im Peptid beispielsweise  $\alpha$ -*N*-Methylgruppen oder auch Methylether. Kommen HC-Domänen vor, ersetzen sie stets die C-Domäne. Sie katalysieren zunächst ebenfalls eine Peptidknüpfung mit Cystein, Serin oder Threonin, dann folgt jedoch eine Heterocyclisierung zum entsprechenden Heterocyclus (Thiazolin bzw. Oxazolin). Ox- Domänen können diese dann zum vollständig ungesättigten Cyclus oxidieren, während R-Domänen sie zur entsprechenden vollständig gesättigten

Verbindung reduzieren. Die Reduktionsdomänen sind im Unterschied zu den restlichen Domänen externe Enzyme, die keine integralen Bestandteile der Module darstellen.



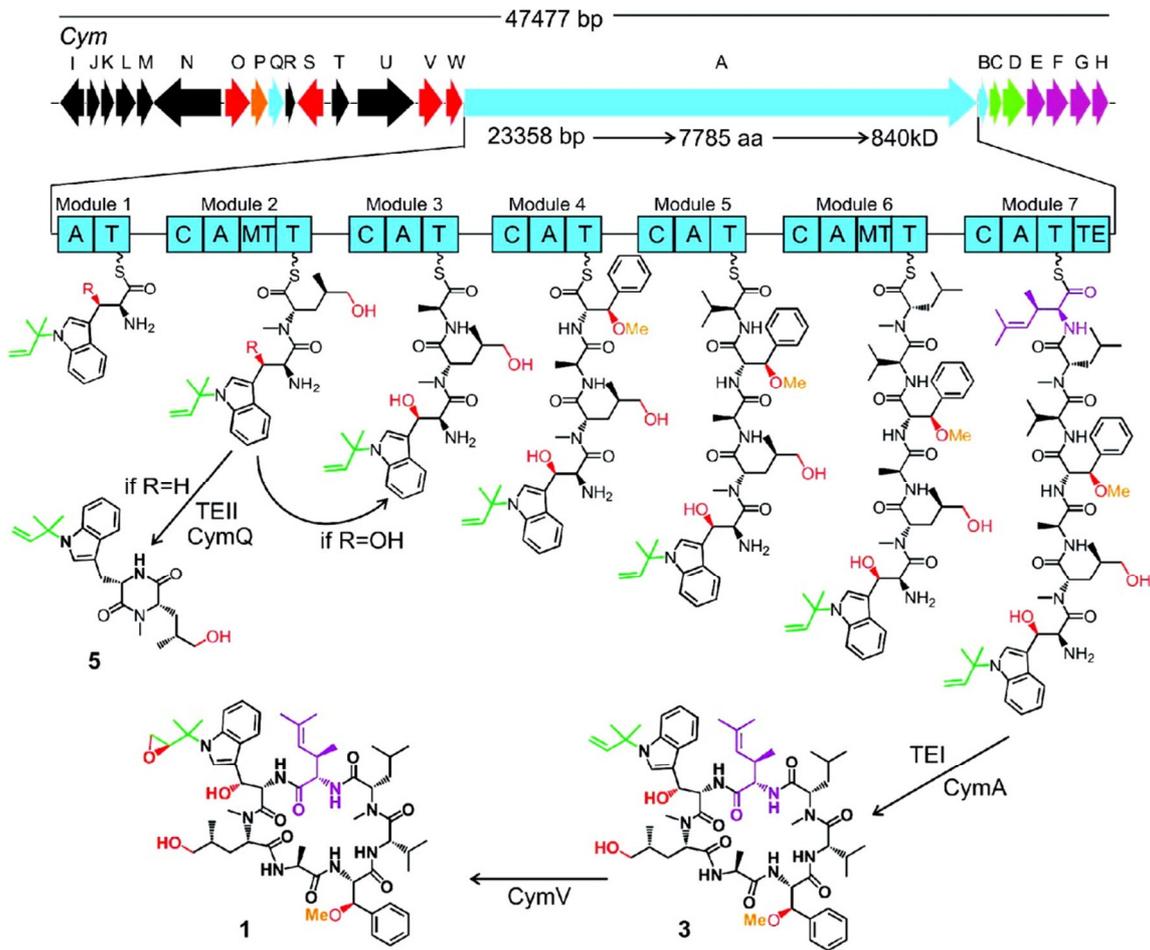
**Abbildung 2.20:** Optionale Domänen in der NRPS.

### 2.3.2 Biosynthese der Cyclomarine<sup>[42,43]</sup>

Da es sich bei den Cyclomarienen um cyclische Heptapeptide handelt, werden sie folglich von einer heptamodularen NRPS-Megasyntetase hergestellt. Der Gencluster, der für die Biosynthese codiert wurde von *Moore et. al* identifiziert (s. Abbildung 2.21). Es handelt sich um einen von zehn Biosyntheseclustern des Bakteriums *S. arenicola* CNS-205, der eine Größe von 47 477 Basenpaaren besitzt (s. Abbildung 2.21). Er ist in 23 *open reading frames* unterteilt, von denen der größte (*CymA*) für die Megasyntetase codiert. Die gefundene Domänenarchitektur passt zur heptapeptidischen Struktur der Cyclomarine. In den Modulen -2 und -6 wurden MT-Domänen gefunden, wodurch die *N*-Methylgruppen an den Leucin- bzw. Hydroxyleucin-Einheiten eingeführt werden. Durch bioinformatische Analyse der Struktur der A-Domänen fand man heraus, dass die Struktur des vierten Moduls zu der Aktivierung von (*L*)-Phenylalanin passt. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die Biosynthese mit dem Tryptophanbaustein beginnen muss.

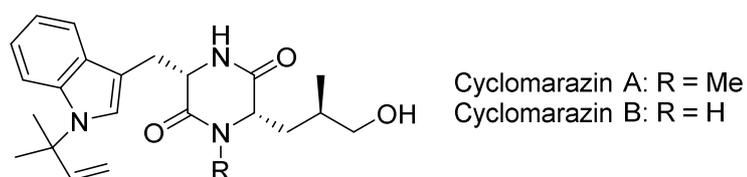
Von dieser Einheit an wird das lineare Heptapeptid entlang der Extensionsmodule Schritt für Schritt aufgebaut. Als letzter Baustein wird entsprechend die einzigartige Aminosäure 2-Amino-3,5-dimethylhex-4-ensäure eingebaut, auf deren Biosynthese später eingegangen wird. Der lineare Precursor wird im letzten Modul von der TE-Domäne durch Macrolactamisierung cyclisiert. Bei dem entstandenen Cyclus handelt es sich um das nicht epoxidierte Intermediat Cyclomarin C. Untersuchungen von *knockout*-Mutanten ergaben,

dass die außerhalb des NRPS-Clusters liegende Cytochrom P450 Oxigenase *CymV* für die Epoxidierung im letzten Schritt verantwortlich ist.



**Abbildung 2.21:** Schematische Darstellung der Cyclomarine-Biosynthese.

Bei den Untersuchungen zur Aufklärung der Biosynthese an *S. arenicola* CNS-205 wurden neben dem neuen Cyclomarine D zwei weitere Metabolite entdeckt und charakterisiert. Dabei handelt es sich um die Cyclomarine A und B, zwei Diketopiperazine aus jeweils zwei Aminosäuren (s. Abbildung 2.22). Sie unterscheiden sich lediglich in einer *N*-Methylgruppe. Betrachtet man ihre Struktur, erkennt man sofort, dass es sich um die ersten beiden Aminosäuren der Cyclomarine-Biosynthese handelt, bei denen lediglich die  $\beta$ -Position des Tryptophans nicht oxidiert wurde. Für die Bildung dieser Cyclen ist die Thioesterase *CymQ* verantwortlich, die nicht am Tryptophan oxidierte Dipeptide vorzeitig abspaltet. Die Tatsache, dass zwei verschieden große Cyclen innerhalb einer NRPS-Einheit gebildet werden, wurde zuvor noch nicht beschrieben.

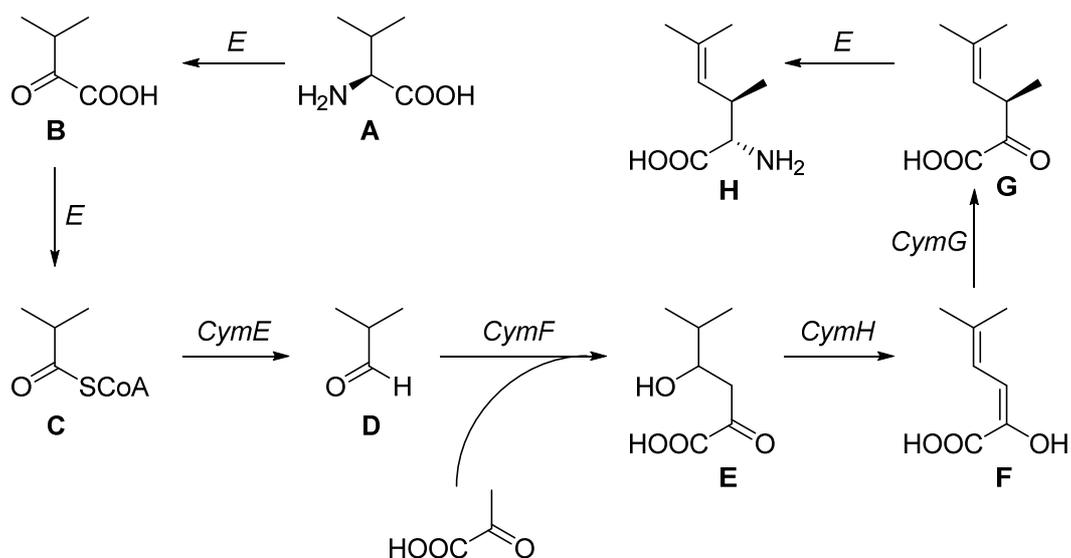


**Abbildung 2.22:** Struktur der Cylomarazine A und B.

Neben der *CymV*-Oxygenase wurden im Gencluster noch Gene für drei weitere Oxygenasen gefunden: *CymO*, *CymS* und *CymW*. Diese sind entsprechend verantwortlich für die Oxidation zu den Hydroxytryptophan- (*CymW*), Hydroxyleucin- (*CymS*) und Methoxyphenylalaninbausteinen (*CymO*). Der genaue Zeitpunkt der Oxidationen ist jedoch im Detail nicht bekannt. Das Gen, welches für die A-Domäne in Modul-4 codiert, suggeriert jedoch, dass dort zunächst ein normaler (*L*)-Phenylalaninbaustein eingebaut wird. Die Oxidation und die anschließende Methylierung finden vermutlich erst statt, nachdem das Substrat an *CymA* gebunden wurde.

Eine weitere Besonderheit der Cyclomarin-Biosynthese ist die inverse Prenylierung des Tryptophans. Während prenylierte Indole in fungalen und pflanzlichen Naturstoffen kein ungewöhnliches Strukturelement sind, treten sie in bakteriellen Naturstoffen jedoch nur selten auf. Die Einführung der Prenylgruppe wird in diesem Fall durch *CymD*, eine sog. Prenyltransferase (PTase), katalysiert. Während diese Reaktion in den meisten Fällen post-NRPS stattfindet, wird hier (*L*)-Tryptophan von *CymD* umgesetzt und erst anschließend in die NRPS-Einheit aufgenommen.

Drei der vier nicht-proteinogenen Aminosäurebausteine der Cyclomarine kann man leicht als durch Oxidation, Prenylierung oder Methylierung modifizierte natürliche Aminosäuren erkennen. Der im Modul-7 eingebaute Baustein jedoch wird im Bakterium gänzlich anders hergestellt (s. Schema 2.1). Die Synthese beginnt mit natürlichem (*L*)-Valin **A**. Die Aminosäure wird in zwei Schritten, die von Enzymen außerhalb des *Cym*-Clusters katalysiert werden, zu Isobutyryl-CoA-Ester **C** umgewandelt. Anschließende Reduktion durch die Acetaldehyd Dehydrogenase *CymE* liefert Isobutyraldehyd **D**. Pyruvat reagiert mit diesem in einer durch *CymF* katalysierten Aldolreaktion zur  $\beta$ -Hydroxycarbonylverbindung **E**. Durch die 2-Keto-4-pentenoat Hydratase *CymH* wird die Alkoholgruppe zum dreifach substituierten Dien **F** eliminiert. Die stereoselektive Einführung der Methylgruppe in  $\alpha$ -Position zur Carbonylgruppe wird anschließend durch die *O*-Methyltransferase *CymG* katalysiert. Im finalen Schritt wird durch Transaminierung stereoselektiv die Aminogruppe eingeführt. Das dafür codierende Gen befindet sich allerdings wiederum außerhalb des *Cym*-Clusters.



**Schema 2.1:** Biosynthese von 2-Amino-3,5-dimethylhex-4-ensäure (H). Enzyme deren codierende Gene außerhalb des *Cym*-Clusters liegen werden mit *E* bezeichnet.

## 2.4 Synthese einzelner Fragmente und Totalsynthese von Cyclomarin C

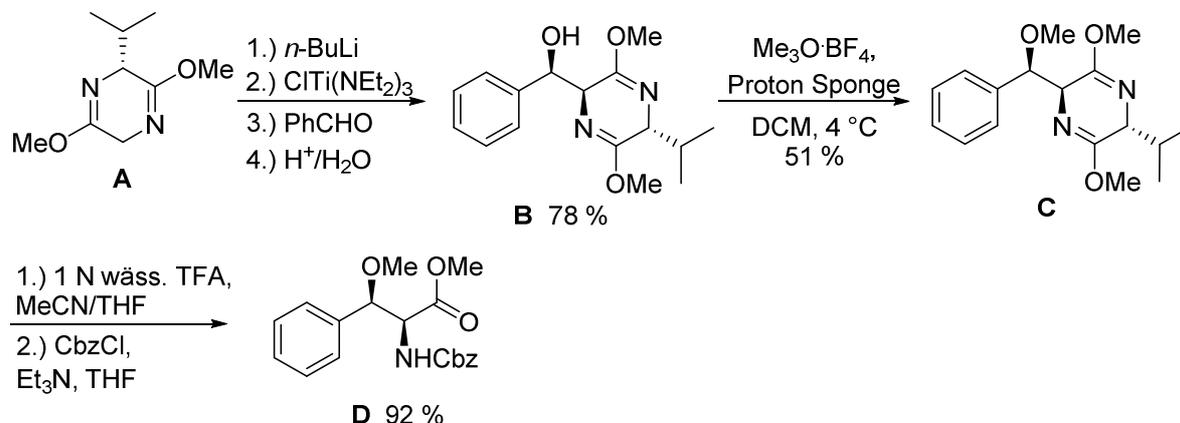
Obwohl der biotechnologische Zugang zu Cyclomarin A im Gramm-Maßstab möglich ist<sup>[35]</sup>, konnten auf diesem Weg bisher keine Derivate synthetisiert werden. Auch der Zugang zu den bakteriell nur in geringem Maßstab produzierten Cyclomarin B bis D gestaltet sich so als schwierig. Ein vollsynthetischer Zugang ist somit von großem Interesse. Betrachtet man die sehr komplexe heptapeptidische Struktur mit 12 bzw. 13 Stereozentren und den vier unnatürlichen Aminosäurebausteinen, ist es wenig verwunderlich, dass es seit der Entdeckung im Jahr 1999 erst einer Arbeitsgruppe gelang, einen dieser Naturstoffe (Cyclomarin C) zu totalsynthetisieren.<sup>[44]</sup> Die Synthese einzelner Fragmente wurde allerdings intensiver untersucht, hauptsächlich von den Arbeitsgruppen von *Yokokawa* und *Joullié*. Dabei stellte sich heraus, dass vor allem die Synthese des Hydroxytryptophan- und des Hydroxymethylleucin-Bausteins Probleme bereiteten bzw. lange Syntheserouten erforderten.

### 2.4.1 Synthesen einzelner Bausteine

#### 2.4.1.1 (2*S*,3*R*)-3-Methoxyphenylalanin

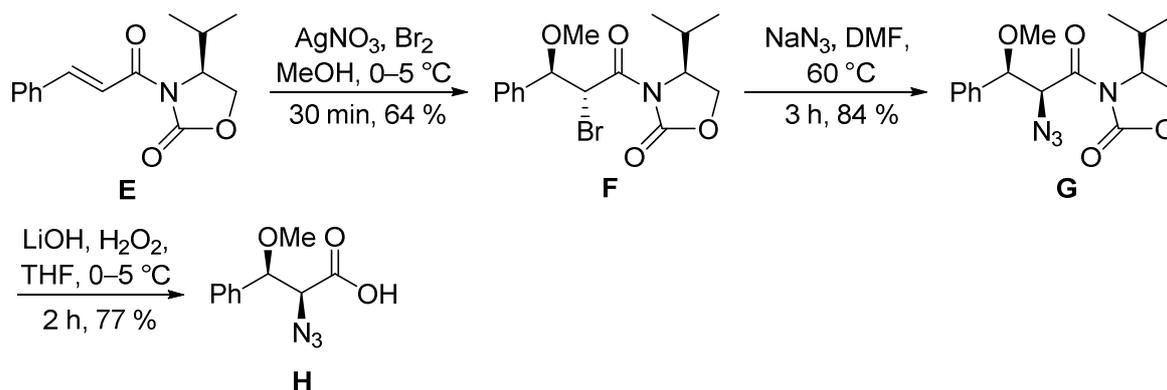
Die erste publizierte Synthese dieses Bausteins ging von einem Schöllkopf-Auxiliar **A** aus (s. Schema 2.2).<sup>[45]</sup> Nach Titanierung und Reaktion mit Benzaldehyd wurde der sekundäre Alkohol **B** in 78 %-iger Ausbeute als einziges Diastereomer erhalten. Die anschließende Methylierung erwies sich als nicht trivial. Die besten Ergebnisse wurden mit Meerweinsalz

und *Proton Sponge*<sup>®</sup> erzielt, wodurch der Methylether **C** in 51 %-iger Ausbeute neben 11 % des Eduktes isoliert werden konnte. Die wässrig-saure Spaltung des Auxiliars und anschließende Cbz-Schützung lieferten den fertigen Baustein **D**.



**Schema 2.2:** Synthese des Methoxyphenylalanins nach Yokokawa.<sup>[37]</sup>

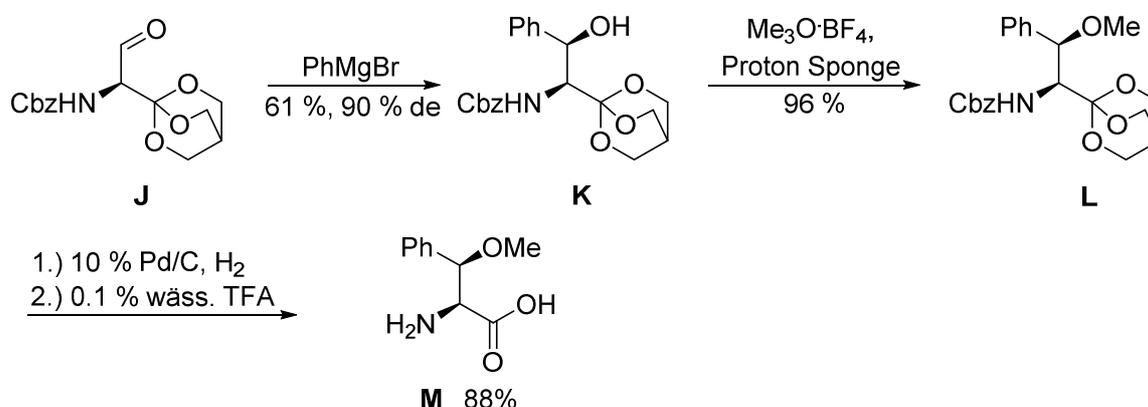
Auch die Synthese von *Karmakar*<sup>[46]</sup> verfolgte einen Auxiliar-Ansatz (s. Schema 2.3). Das Evans-Auxiliar der Zimtsäure **E** wurde in einer Silber(I)-vermittelten *O*-Methylhalohydrin-Reaktion eingesetzt. Diese lieferte den Methylether im Diastereomerenmischung, aus dem **F** in 64 %-iger Ausbeute isoliert werden konnte. In einer  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion mit Natriumazid erfolgte eine Substitution des Broms durch Azid unter Inversion des Stereozentrums. Das Auxiliar wurde schließlich unter basischen, oxidativen Bedingungen abgespalten, woraufhin die Säure **G** erhalten wurde. Die Sequenz wurde später durch Einsatz eines von der Camphersulfonsäure abgeleiteten Auxiliars optimiert.<sup>[47]</sup> Zur Vervollständigung des Bausteins müsste die Azidgruppe lediglich in eine Aminogruppe umgewandelt werden, beispielsweise durch katalytische Hydrierung.



**Schema 2.3:** Synthese nach Karmakar.<sup>[46]</sup>

Einen ganz anderen Ansatz verfolgte die Synthese nach *Joullié*.<sup>[48]</sup> Dort ging man von dem literaturbekannten *Lajoie-Serin-Aldehyd*<sup>[49]</sup> **J** aus, welcher in einer diastereoselektiven *Grignard*-Reaktion mit Phenylmagnesiumbromid umgesetzt wurde (s. Schema 2.4). Dabei wurde der sekundäre Alkohol **K** in 61 %-iger Ausbeute und 90 % de erhalten. Der

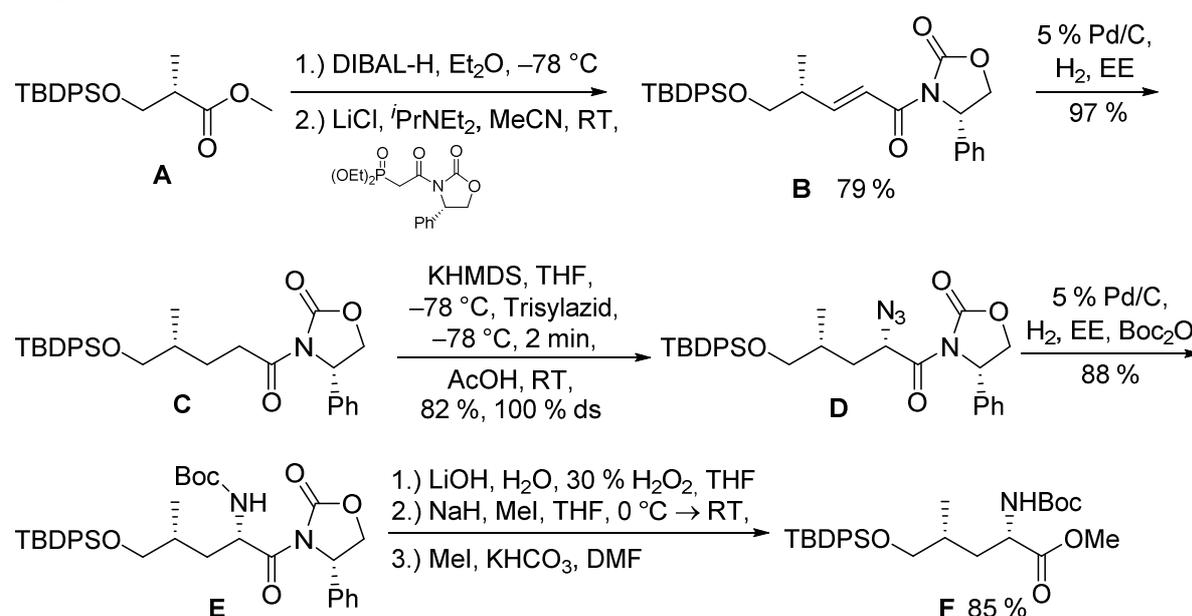
Methylether **L** wurde erneut mittels Meerweinsalz erzeugt, wobei die Ausbeute in diesem Fall mit 96 % jedoch deutlich höher ausfiel als am Beispiel von *Yokokawa* (s. Schema 2.2). Die freie Aminosäure **M** wurde erhalten, indem zunächst die Entschützung der Cbz-Gruppe durch katalytische Hydrierung und schließlich die Spaltung des Orthoesters durch wässrig-saure Bedingungen erfolgte.



**Schema 2.4:** Aufbau des Methoxyphenylalanins durch eine diastereoselektive Grignard-Addition.

### 2.4.1.2 $\delta$ -Hydroxyleucin

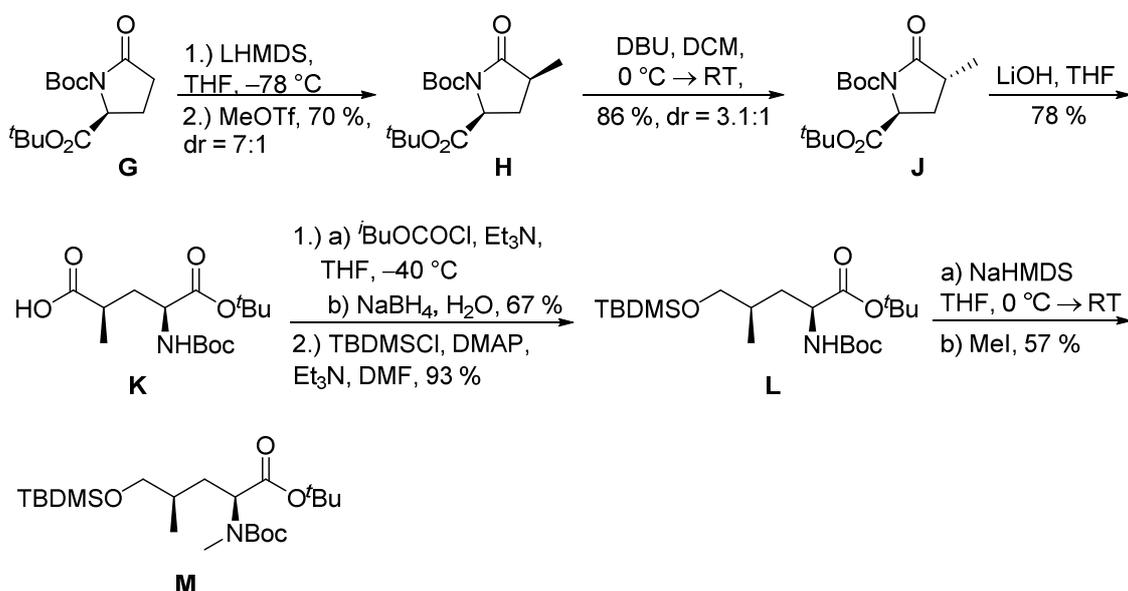
Bei der ersten publizierten Synthese des Hydroxyleucins ging man ebenfalls von einem Auxiliaransatz aus.<sup>[45]</sup> Dazu wurde der geschützte *Roche*-Ester **A** zum Aldehyd reduziert und anschließend in einer *Horner-Emmons*-Reaktion zum ungesättigten Amid **B** umgesetzt (s. Schema 2.5). Nach der katalytischen Hydrierung der Doppelbindung wurde die Azidgruppe stereoselektiv eingeführt. Dazu wurde das gesättigte Amid **C** zunächst deprotoniert und anschließend mit Trisylazid (2,4,6-Triisopropylphenylsulfonylazid) umgesetzt.



**Schema 2.5:** Erste publizierte Synthese des Hydroxyleucinbausteins.<sup>[37]</sup>

Nach der Reduktion des Azids **D** zum Amin mittels katalytischer Hydrierung wurde das Auxiliar unter oxidativen Bedingungen abgespalten und letztendlich die *N*-Methylgruppe sowie der Methylester eingeführt. Der fertige Baustein **F** wurde so in 85 % über drei Stufen erhalten.

Eine weitere Synthese nach *Joullié* nutzt den geschützten Pyroglutamat-Baustein **G** als Ausgangsstoff (s. Schema 2.6).<sup>[50]</sup> Das vorhandene Stereozentrum dirigiert die  $\alpha$ -Methylierung, sodass **H** als Hauptdiastereomer im Verhältnis von 7:1 gebildet wird. Um die korrekte Stereochemie im Produkt zu erhalten, musste das Stereozentrum allerdings mit DBU invertiert werden. Das Diastereomerenverhältnis von **J** betrug nun 3.1:1 zugunsten des gewünschten Diastereomers.

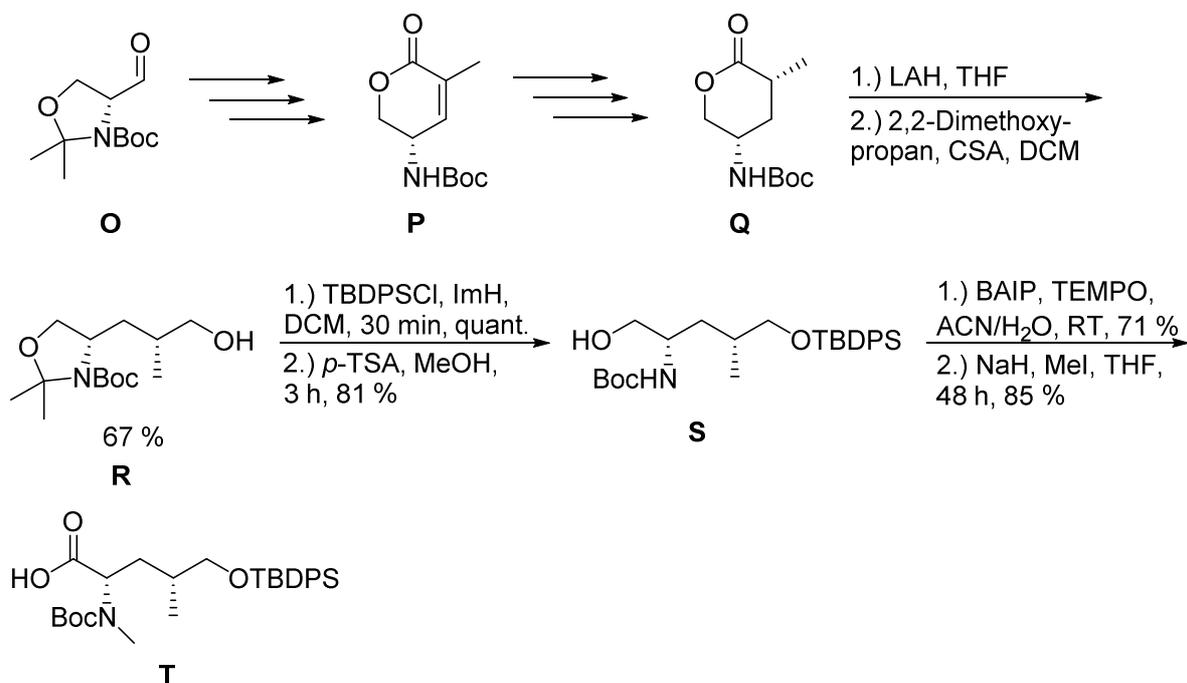


**Schema 2.6:** Synthese von des Hydroxyleucinbausteins nach Jouillié.<sup>[50]</sup>

Der offenkettige Baustein **K** wurde nach Hydrolyse mit LiOH erhalten. Diese Synthesesequenz funktionierte ausschließlich mit dem *tert*-Butylester. Andere Ester wurden ebenfalls zum Teil hydrolysiert und lieferten komplexe Produktgemische. Die freie Säuregruppe in **K** wurde zunächst als gemischtes Anhydrid aktiviert und anschließend mit  $\text{NaBH}_4$  zum Alkohol reduziert, welcher schließlich als TBDMS-Ether **E** geschützt wurde. Zur finalen *N*-Methylierung wurde **L** zunächst mit einem Überschuss NaHMDS deprotoniert und dann mit Methyljodid methyliert. Der fertige Baustein **M** wurde so in 57 %-iger Ausbeute erhalten, wobei keine Epimerisierung beobachtet wurde. Das hier genutzte Schutzgruppenmuster ist aufgrund der geringen Orthogonalität für eine Verwendung in einer Totalsynthese der Cyclomarine jedoch eher ungeeignet.

Die aktuellste Synthese aus dem Jahr 2011<sup>[51]</sup> nutzte eine bereits bekannte diastereoselektive Hydrierung zum Aufbau des Stereozentrums an der Methylgruppe (s. Schema 2.7).<sup>[52]</sup> Das aus dem *Garner's Aldehyd O* erhältliche ungesättigte Lacton **P** wurde dazu mit  $\text{Rh/C/H}_2$  bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  in Diethylether reduziert, wobei **Q** in einem Diastereomerenverhältnis

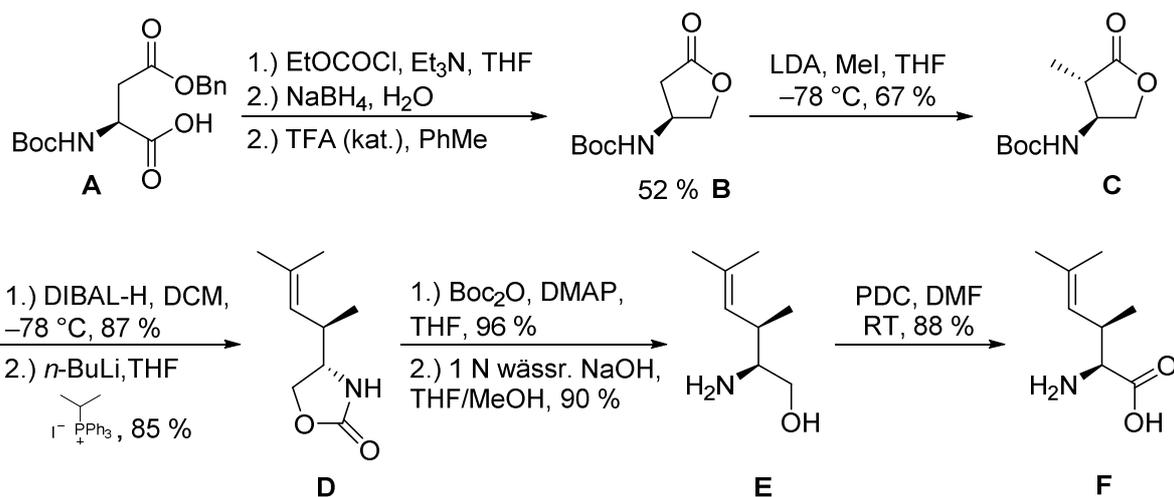
von 9:1 entstand. Der reduzierte Cyclus wurde anschließend mit Lithiumaluminiumhydrid reaktiv zum Aminoalkohol geöffnet, welcher daraufhin als Dimethyloxazolidin **R** geschützt wurde. Die freie Alkoholgruppe wurde nun als TBDPS-Ether geschützt und das Oxazolin unter sauren Bedingungen gespalten. Der entstandene Alkohol **S** wurde mittels BAIP (Bisacetoxyiodosobenzol) und katalytischen Mengen TEMPO in 71 %-iger Ausbeute zur Säure oxidiert. Die abschließende Einführung der *N*-Methylgruppe mittels eines NaH/Mel-Protokolls lieferte den fertigen Baustein **T**.



**Schema 2.7:** Synthese des Hydroxyleucins durch diastereoselektive Hydrierung eines chiralen Lactons.

### 2.4.1.3 2-Amino-3,5-dimethylhex-4-ensäure

*Yokokawa et al.* entwickelten neben den Synthesen der anderen Bausteine auch die erste Synthese der ausschließlich in den Cyclomarininen vorkommenden 2-Amino-3,5-dimethylhex-4-ensäure (s. Schema 2.8).<sup>[45]</sup> Das kommerziell erhältliche Asparaginsäurederivat **A** wurde im ersten Schritt nach Aktivierung als gemischtes Anhydrid zum Alkohol reduziert. Dieser wurde im Anschluss durch katalytische Mengen an Trifluoressigsäure in 52 %-iger Ausbeute über zwei Stufen zum Lacton cyclisiert. Die Methylgruppe wurde durch Enolisierung des Lactons und anschließende Behandlung mit Methyljodid eingeführt.



**Schema 2.8:** Synthese der Aminohexensäure nach *Yokokawa*.

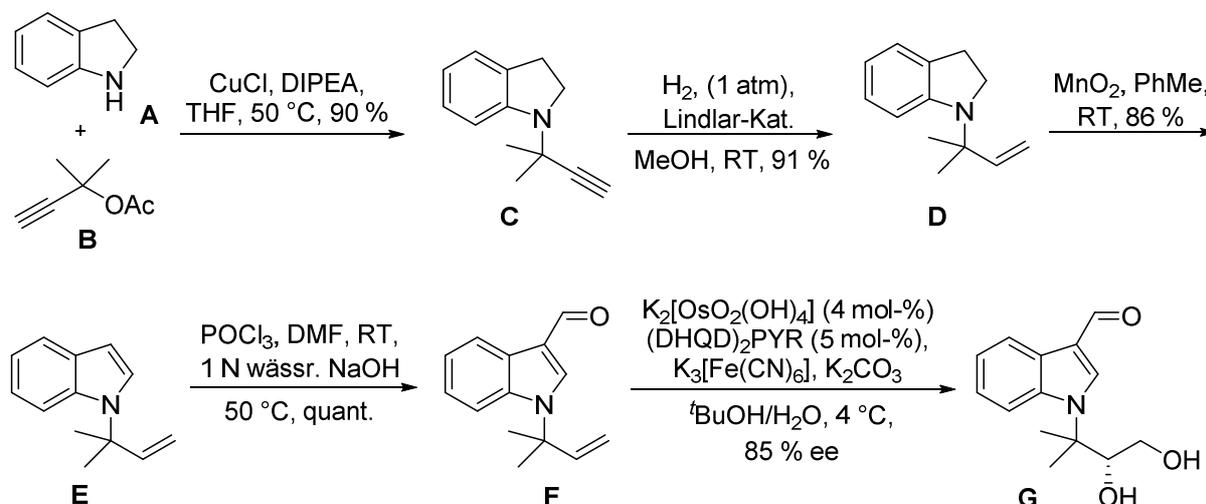
Das methylierte Lacton **C** wurde dabei in einem Diastereomerenverhältnis von 10:1 zugunsten des gewünschten Diastereomers gebildet, welches in reiner Form in 67 %-iger Ausbeute isoliert werden konnte. Nach der Reduktion von **C** zum Lactol wurde die Isopropyliden-Gruppe durch eine Wittig-Reaktion eingeführt. Bei dieser Reaktion bildete sich das Oxazolidinon **D** durch nukleophilen Angriff der intermediär gebildeten Alkoholgruppe an der Boc-Gruppe. Im nächsten Schritt wurde die Boc-Gruppe zunächst erneut eingeführt und die sterisch weniger gehinderte Carbamat-Gruppe selektiv zum primären Alkohol **E** gespalten. Die finale Oxidation zum fertigen Baustein **F** erfolgte mittels Pyridiniumdichromat in DMF in 88 %-iger Ausbeute.

Neben der in der Totalsynthese von *Wen* und *Yao* (s. Kapitel 2.4.2) genutzten Synthese dieses Bausteins wurde lediglich eine weitere Variante publiziert. Dieser racemische Ansatz nach *Joullie*<sup>[53]</sup> lieferte den gewünschten Baustein allerdings nur als Gemisch und in sehr geringen Ausbeuten. Aufgrund dessen wird diese Synthese hier nicht näher erläutert.

#### 2.4.1.4 Hydroxytryptophane

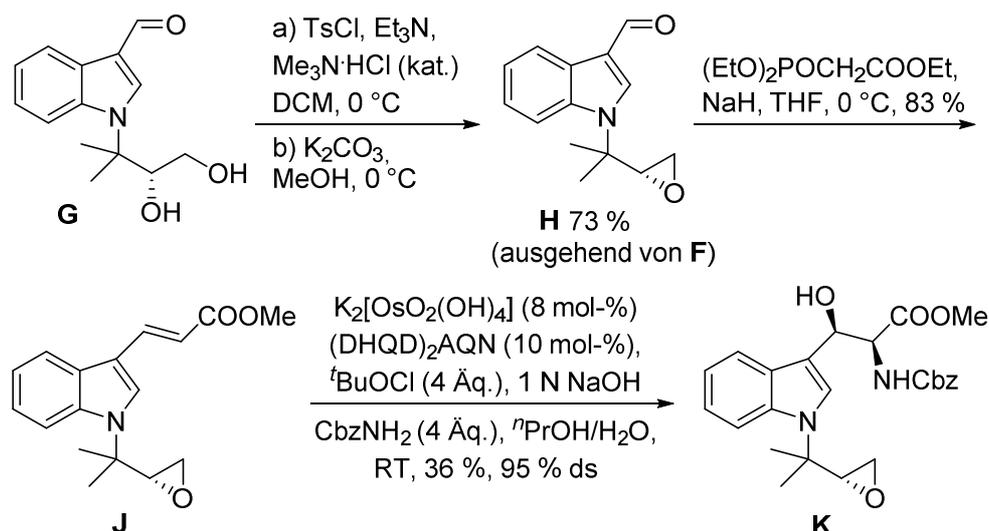
Die vierte unnatürliche Aminosäure die in den Cyclomarininen vorkommt, stellte sich als die synthetisch anspruchsvollste heraus. Im Zuge der Untersuchungen zur Synthese aller vier unnatürlichen Aminosäurebausteine gelang *Yokokawa et. al.* die erste Synthese dieses Bausteins. Zur Einführung der *tert*-Prenylgruppe am Indol wurde zunächst Indolin **A** mit dem Acetat **B** in einer Kupfer(I)-vermittelten Reaktion gekuppelt (s. Schema 2.9). Durch anschließende Lindlar-Hydrierung und Oxidation des Indolin-Rings mit MnO<sub>2</sub> wurde der *tert*-prenylierte Baustein **E** erhalten. Nach der Formylierung nach *Vilsmeier* in quantitativer Ausbeute wurde die Doppelbindung in einer *Sharpless*-Dihydroxylierung zum Diol **G** umgesetzt. Diese Reaktion erwies sich aufgrund des benachbarten quartären Zentrums als nicht trivial und wurde einhergehend untersucht.<sup>[54]</sup> Als bester Ligand erwies sich

(DHQD)<sub>2</sub>PYR<sup>(c)</sup>. Das Diol konnte so in einem Enantiomerenüberschuss von 85 % erhalten werden.



**Schema 2.9:** Aufbau des funktionalisierten Indolbausteins **G**, ausgehend von Indolin **A**.

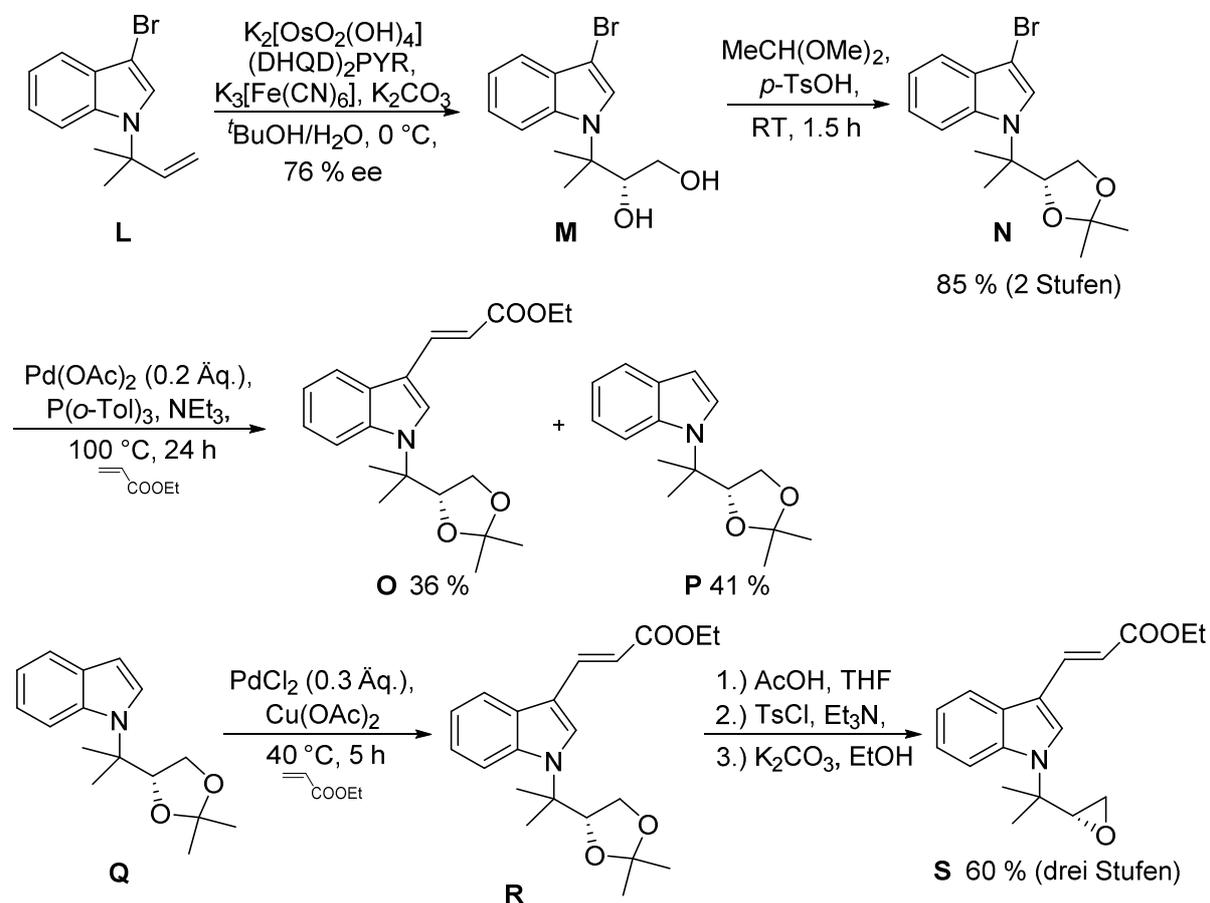
Im Anschluss wurde die primäre Alkohol Gruppe von **G** selektiv tosyliert und direkt unter Bildung des Epoxids **H** eliminiert (s. Schema 2.10). Dieses konnte in 73 %-iger Ausbeute über drei Stufen, ausgehend vom Olefin **F**, erhalten werden. Durch eine *Horner-Emmons*-Reaktion wurde der ungesättigte Ester **J** hergestellt. An diesem Baustein wurden nun die letzten beiden Stereozentren simultan durch eine *Sharpless-Aminohydroxylierung* eingeführt. Dazu wurden allerdings sehr hohe Mengen an Katalysator und Ligand (10 mol-%) benötigt. Des Weiteren konnte der fertige Baustein **K** lediglich in 36 %-iger Ausbeute und 95 % ds erhalten werden, erwies sich aber als sehr instabil.



**Schema 2.10:** Fertigstellung des epoxidierten Hydroxytryptophans **K**.

<sup>(c)</sup> Hydrochinolin-2,5-diphenyl-4,6-pyrimidindioldiether, Struktur s. Schema 4.51

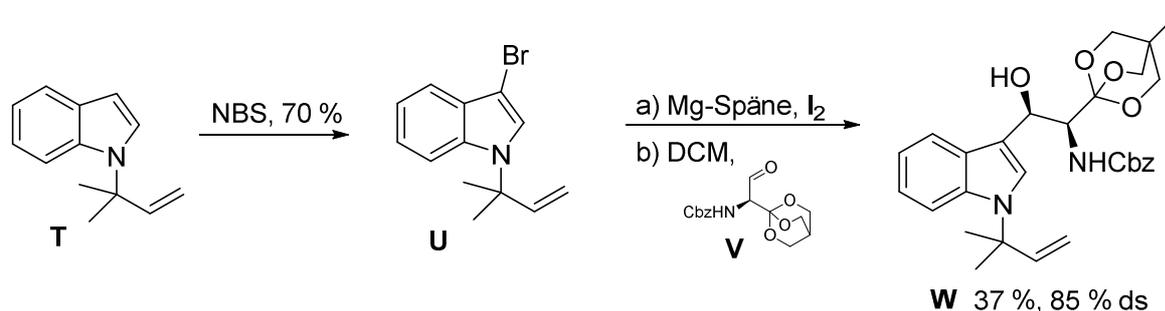
Neben dieser Synthese wurde eine weitere Teilsynthese entwickelt, die den Zugang zu Substraten für die Aminohydroxylierung ermöglichte (s. Schema 2.11). *G. Della et al.* nutzten dabei eine Übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplung zum Aufbau eines Vinylindols.<sup>[55]</sup> Die Synthese startete mit dem Bromid **L**. Nach einer Sharpless-Dihydroxylierung wurde Diol **M** mit einem Enantiomerenüberschuss von 76 % erhalten und anschließend zum Acetal **N** umgesetzt, welches in einer Gesamtausbeute von 85 % über zwei Stufen erhalten werden konnte. Baustein **N** sollte nun in einer Heck-Kupplung mit Acrylsäureethylester zum  $\alpha$ - $\beta$  ungesättigten Ester **O** umgesetzt werden. Dabei wurden jedoch sehr hohe Mengen an Katalysator benötigt und das gewünschte Produkt **O** wurde nur in 36 %-iger Ausbeute erhalten. Des Weiteren entstanden bei dieser Reaktion große Mengen des reduzierten Indols **P**. Auch unter Verwendung eines analogen Iod-Indols oder eines Acrylstannans in einer Stille-Kupplung konnten keine zufriedenstellenden Ausbeuten erreicht, oder die Bildung von **P** unterdrückt werden.



**Schema 2.11:** Synthese des Aminohydroxylierungs-Precursors **S** via Kreuzkupplung.

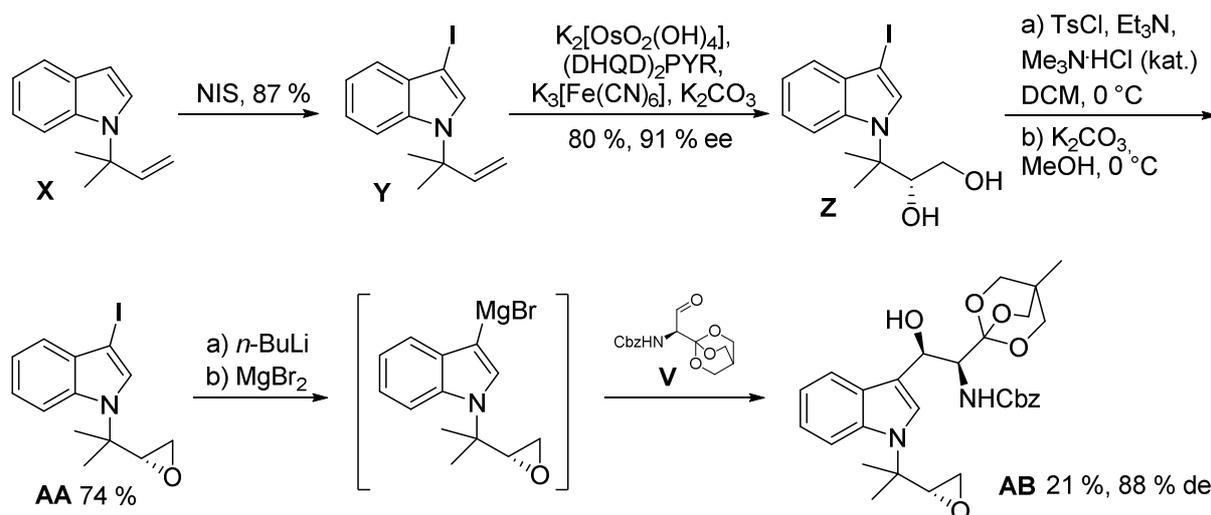
Daraufhin wurde alternativ eine oxidative Kupplung des unhalogenierten Indols **P** mit Acrylsäureester untersucht. Nach Optimierung dieser Reaktion konnte der gewünschte Baustein **R** schließlich in einer sehr guten Ausbeute von 86 % erhalten werden. Nach essigsaurer Spaltung des Acetals wurde das Epoxid **S**, analog zur Synthese von *Yokokawa*, durch Tosylierung und anschließendem Ringschluss im Basischen gebildet.

Die Arbeitsgruppe von *Joullié* entwickelte auch für diesen Baustein eine Synthese.<sup>[56]</sup> Analog zu ihrer Synthese des Methoxyphenylalanins sollte das Epoxyhydroxytryptophan durch eine Grignard-Addition einer Arylmagnesium-Verbindung an den *Lajoie-Serin-Aldehyd* hergestellt werden. Zur Synthese des *tert*-Prenylindols **T** wurde die in Schema 2.9 gezeigte Sequenz von *Yokokawa* verwendet. Als Testreaktion, bzw. zur Synthese von Prenylhydroxytryptophan, wurde zunächst der nicht epoxidierte Baustein **U** eingesetzt (s. Schema 2.12). Nach der Bromierung mit NBS wurde die entsprechende Organomagnesiumverbindung auf klassische Weise aus Magnesiumspänen hergestellt. Daraufhin wurde das gebildete Nucleophil an den Aldehyd **V** addiert, wobei der sekundäre Alkohol **W** in lediglich 37 %-iger Ausbeute (ausgehend vom Aldehyd), dafür in einer guten Distereoselektivität von 85 % erhalten wurde.



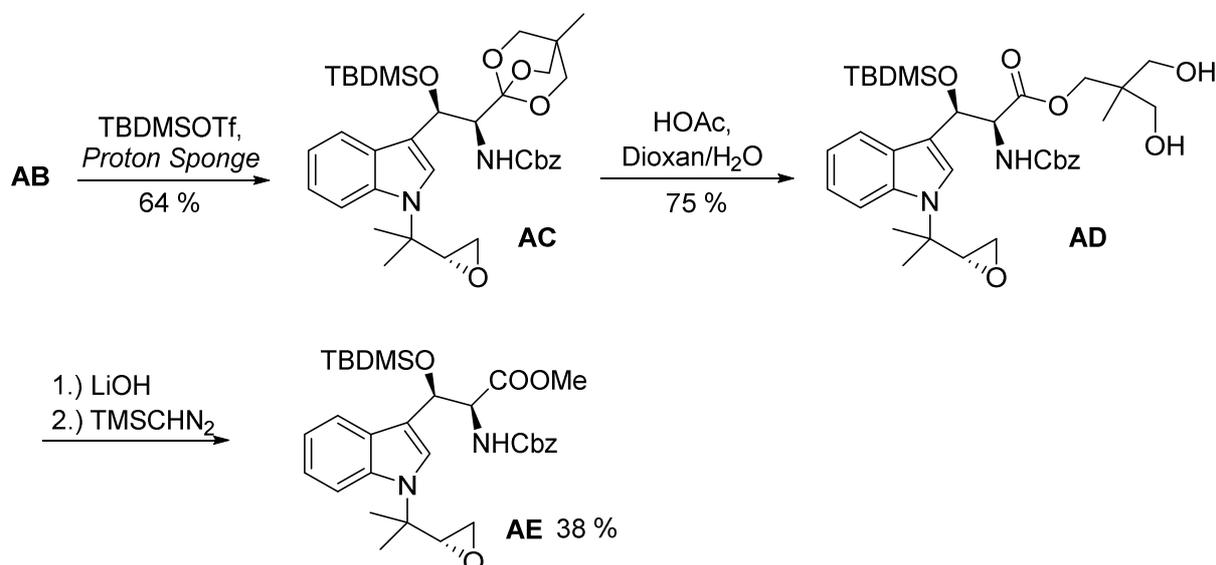
**Schema 2.12:** Synthese des Prenyl-hydroxytryptophan-Precursors **W**.

Bei dieser Sequenz stellte sich jedoch heraus, dass die Bildung der Magnesium-Spezies hohe Temperaturen und lange Reaktionszeiten benötigte, sodass im Folgenden hierfür eine andere Methode gewählt wurde. So wurde durch Iodierung mit NIS der analoge Iodindol-Baustein **Y** in 87 %-iger Ausbeute erhalten (s. Schema 2.13). Analog zur ersten Synthese dieses Bausteins wurde das Epoxid durch eine *Sharpless-Dihydroxylierung*, gefolgt von einer Tosylierung der primären Alkoholfunktion mit anschließender Eliminierung unter Ringschluss, hergestellt. Nach mehreren Versuchen stellte sich heraus, dass die Dihydroxylierung auf der Stufe von **Y** den höchsten Enantiomerenüberschuss von 91 % lieferte. Die Bildung des Epoxids verlief in vergleichbarer Ausbeute zur ersten Synthese (s. Schema 2.10). Der chirale Baustein **AA** wurde nun durch Halogen-Metall-Austausch mit *n*-BuLi bei tiefer Temperatur und anschließender Transmetallierung mit Magnesiumbromid in die entsprechende Organomagnesiumverbindung umgewandelt. Nach der Zugabe des Aldehyds **V** konnte der sekundäre Alkohol **AB** zwar mit einem sehr guten Diastereomerenüberschuss von 88 % erhalten werden, die Ausbeute war jedoch mit 21 % nochmals geringer als beim nicht-epoxidierten Analogon **W**. Ein großer Nachteil dieser Synthese war, dass der in vielen Stufen hergestellte Baustein **AA** in einem doppelten Überschuss eingesetzt werden musste.



**Schema 2.13:** Aufbau des epoxidierten Bausteins **AB** via selektiver Grignard-Addition.

Der sekundäre Alkohol **AB** wurde im Folgenden als TBDMS-Ether geschützt (s. Schema 2.14). Die Freisetzung der Carbonsäurefunktion erfolgte zweistufig. Dazu wurde der Orthoester durch essigsäure Bedingungen zunächst zum Carbonsäureester **AD** gespalten, welcher anschließend mit Lithiumhydroxid verseift wurde. Im letzten Schritt wurde die Säure **AE** zum Methyl ester umgesetzt. Die Spaltung des Orthoesters verlief jedoch in lediglich 29 %-iger Ausbeute über die letzten drei Stufen. Insgesamt stellt diese Synthese jedoch trotz der teilweise geringen Ausbeuten einen interessanten Ansatz zum Aufbau dieses Bausteins dar.

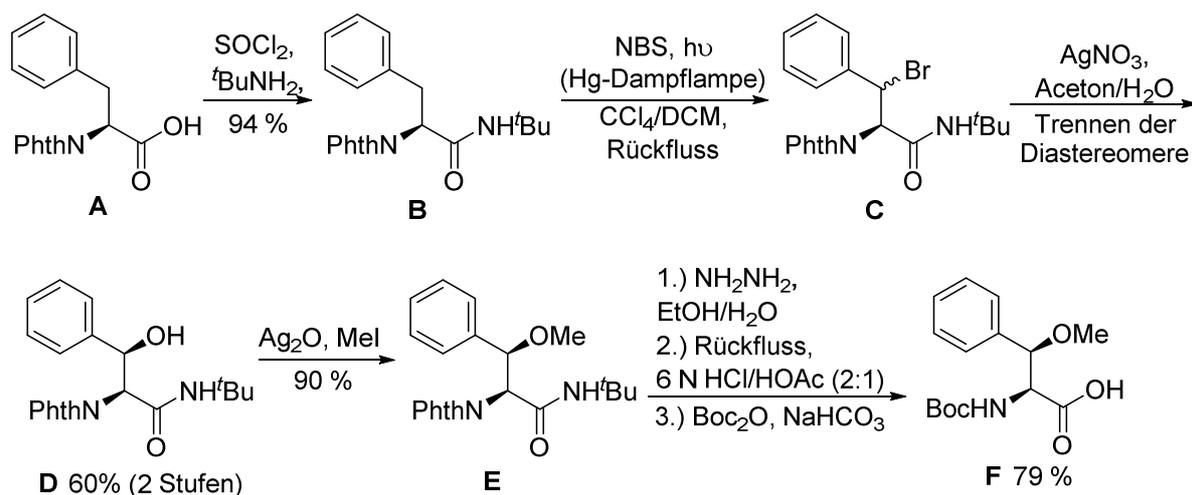


**Schema 2.14:** Fertigstellung der unnatürlichen Aminosäure **AE**.

## 2.4.2 Totalsynthese von Cyclomarin C nach Wen und Yao<sup>[44]</sup>

### 2.4.2.1 Synthesen der unnatürlichen Aminosäuren

Die Synthese des Methoxyphenylalanins von Wen und Yao startete mit *N*-(*L*)-Phthaloylphenylalanin **A** (s. Schema 2.15). Zunächst wurde das *tert*-Butylamid **B** synthetisiert, welches im folgenden Schritt mittels NBS radikalisch bromiert wurde. Laut der Originalliteratur<sup>[57]</sup> bildet sich das Bromid **C** dabei als 1:1 Diastereomergemisch. Anschließende Substitution des Broms in wässriger Silbernitrat-Lösung lieferte den Alkohol **D** als bevorzugtes Diastereomer, welches hier in 60 %-iger Ausbeute über zwei Stufen in diastereomerenreiner Form isoliert werden konnte. Nachdem der Methylether **E** nach einem Silberoxid/Methyliodid-Protokoll erhalten wurde, erfolgte die Abspaltung der Phthaloyl-Gruppe mittels Hydrazin und das erhaltene Amid wurde mit 6 N Salzsäure hydrolysiert. Im letzten Schritt wurde eine Boc-Gruppe eingeführt, sodass der fertige Baustein **F** in 79 % über drei Stufen erhalten werden konnte.

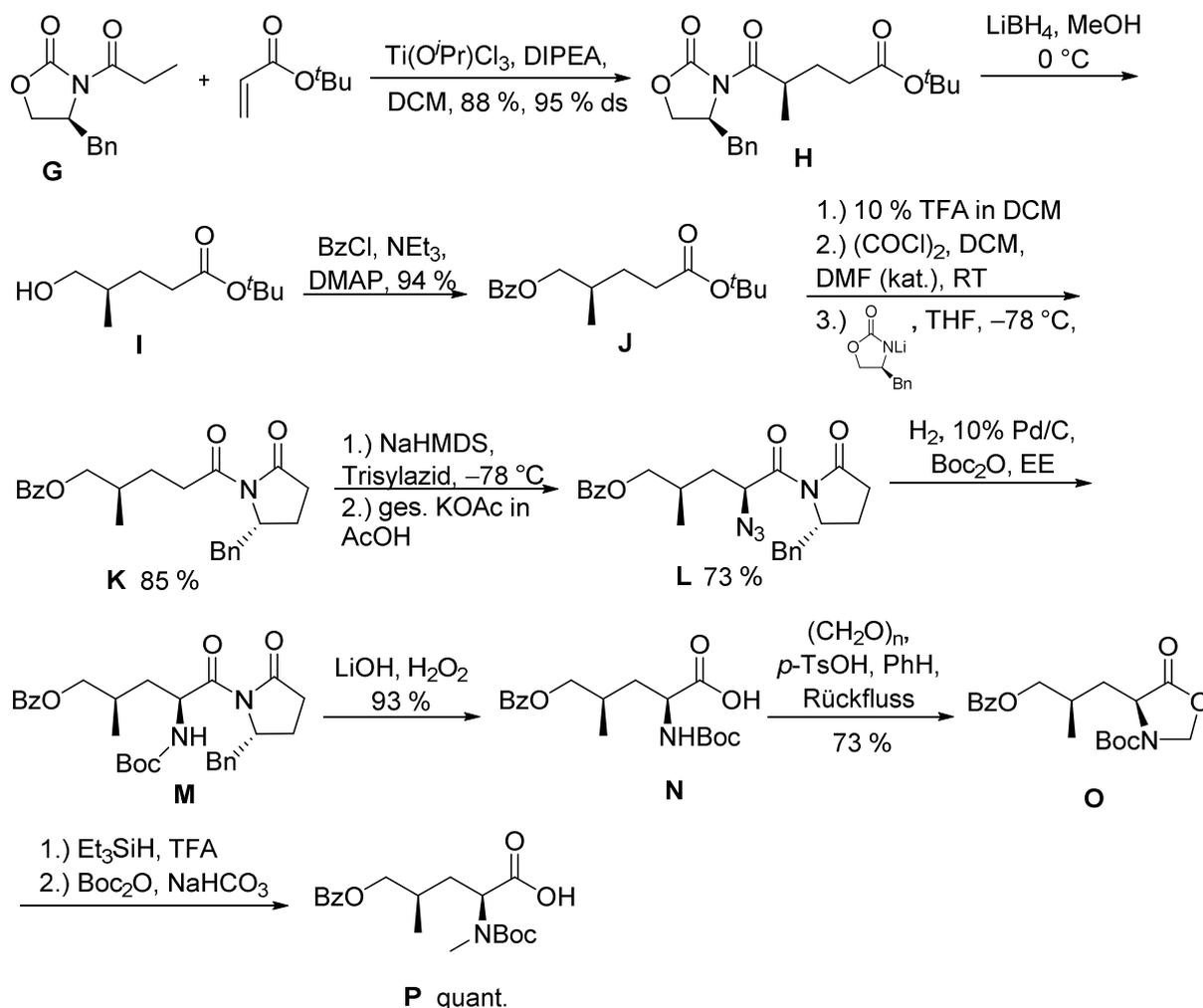


**Schema 2.15:** Synthese des Methoxyphenylalanins **F**.

Zur Synthese des Hydroxyleucins wurde eine Strategie verfolgt, welche die beiden Stereozentren durch klassische Auxiliar-Chemie einführt. Dazu wurde der bereits von Evans<sup>[58,59]</sup> synthetisierte Baustein **H** als Ausgangsstoff genutzt (s. Schema 2.16). Dieser konnte durch eine Titan-vermittelte Michael-Addition des Oxazolidinons **G** an *tert*-Butylacrylat in hoher Ausbeute und Diastereomerenreinheit erhalten werden. Nach reduktiver Spaltung des Auxiliars mit Lithiumborhydrid wurde der Alkohol **I** erhalten, der im Anschluss als Benzoat **J** geschützt wurde. Der *tert*-Butylester wurde daraufhin mittels TFA in DCM gespalten und die erhaltene Säure nach Aktivierung zum Chlorid erneut mit dem Evans-Auxiliar zu **K** geknüpft.

Die Aminogruppe wurde durch diastereoselektive Einführung einer Azidgruppe mit Trisylazid/ $\text{NaHMDS}$  und deren Reduktion durch katalytische Hydrierung in Gegenwart von

Boc<sub>2</sub>O eingeführt. Der Boc-geschützte Baustein **M** konnte auf diese Weise in 85 %-iger Ausbeute als einziges Diastereomer erhalten werden. Nachdem das Auxiliar durch basische Hydrolyse abgespalten wurde, musste lediglich die *N*-Methylgruppe eingeführt werden. Dies wurde hier durch den Ringschluss mit Paraformaldehyd zum Oxazolidinon **O** und dessen anschließende reduktive Öffnung durch ionische Hydrierung erreicht. Durch die sauren Bedingungen bei diesem Schritt wurde die Carbamatgruppe ebenfalls abgespalten, sodass sie im Anschluss erneut eingeführt werden musste. Der fertige, methylierte Baustein **P** wurde auf diesem Weg in 73 %-iger Ausbeute erhalten.

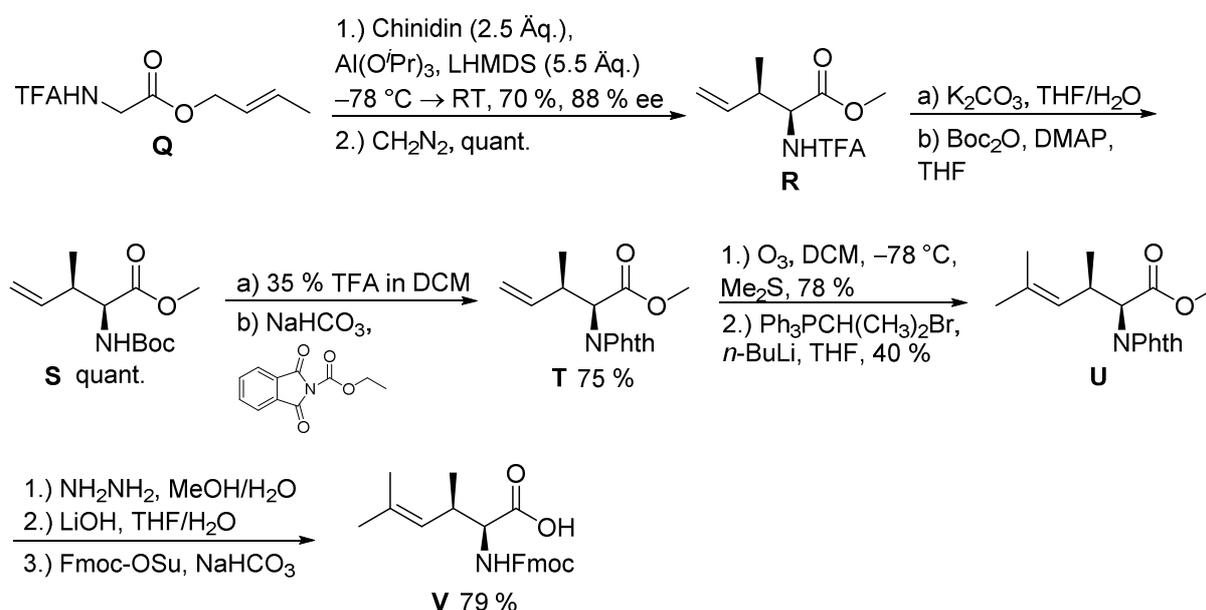


**Schema 2.16:** Generierung der Stereozentren des Hydroxyleucins durch klassische Auxiliar-Chemie.

Der Schlüsselschritt zur Synthese der dritten Aminosäure **V** war eine asymmetrische *Esterenolat-Claisen-Umlagerung* von TFA-Glycincrotylester **Q** (s. Schema 2.17). Durch Verwendung eines Überschusses an Chinidin (2.5 Äquivalente) und anschließende Methylierung mit Diazomethan konnte Baustein **R** in 88 %-iger Ausbeute mit einem Enantiomerenüberschuss von 88 % erhalten werden. Die Einführung einer Phthaloyl-Schutzgruppe am Stickstoff musste über den Umweg einer Boc-Gruppe erfolgen, da bei der

direkten Schutzgruppenkonversion von TFA auf Phthaloyl eine partielle Epimerisierung des  $\alpha$ -Zentrums auftrat.

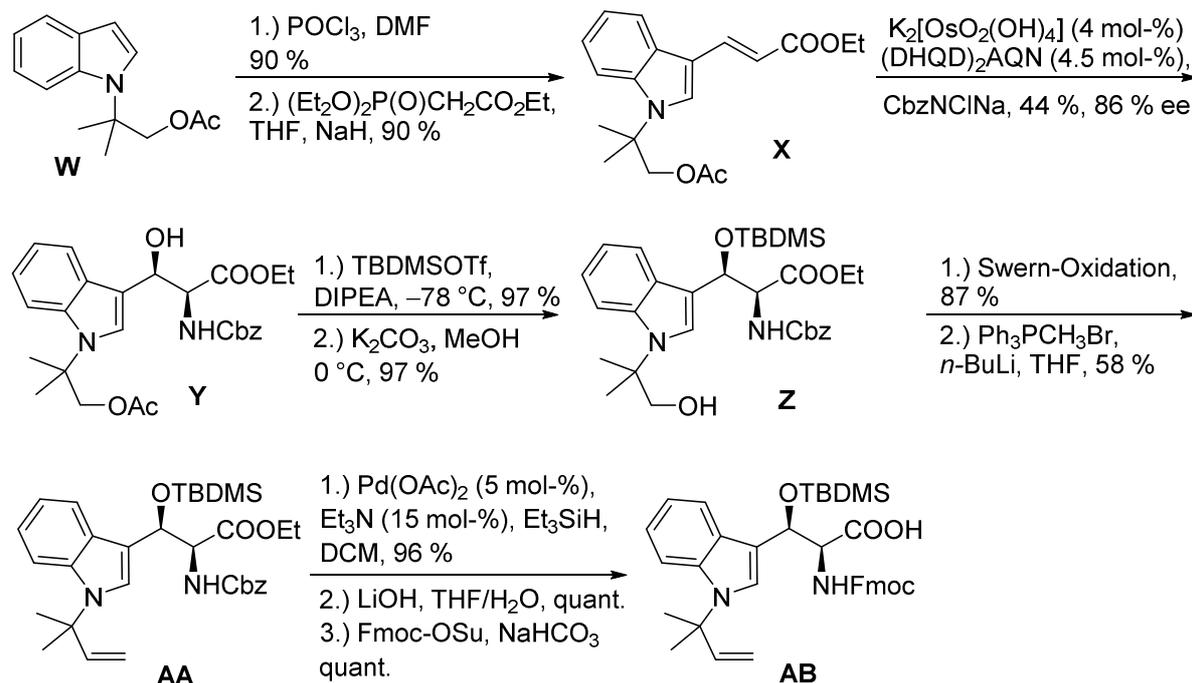
Die ozonolytische Spaltung der Doppelbindung der ungesättigten Aminosäure **T** lieferte den entsprechenden Aldehyd, welcher direkt im Anschluss in einer *Wittig*-Reaktion umgesetzt wurde. Durch Verwendung von *iso*-Propylphosphoniumbromid mit *n*-BuLi als Base konnte Baustein **U** in moderater Ausbeute erhalten werden. In den letzten Schritten wurde die Schutzgruppe am Stickstoff abermals gewechselt. Dazu wurde die Phthaloylgruppe mit Hydrazin gespalten, der Methylester mit Lithiumhydroxid verseift und die Fmoc-Gruppe im finalen Schritt eingeführt, wodurch der fertige Baustein **V** in 79 %-iger Ausbeute über drei Stufen erhalten werden konnte.



**Schema 2.17:** Synthese der Aminohexensäure **V** via Umlagerung.

Bei der Synthese des Hydroxytryptophans diente hier, wie in der Synthese des epoxidierten Hydroxytryptophans von *Yokokawa*, eine asymmetrische *Sharpless-Aminohydroxylierung* zum Aufbau der beiden Stereozentren (s. Schema 2.18). Ausgangspunkt war der bekannte Indolbaustein **W**, der zunächst nach Vilsmeier formyliert und anschließend in einer Horner-Emmons-Reaktion zum  $\alpha,\delta$ -ungesättigten Ester **X** verlängert wurde. An diesem Intermediat verlief die Aminohydroxylierung mit 44 % Ausbeute etwas besser als im Fall von *Yokokawa*. Der Aminoalkohol **Y** konnte auf diese Weise mit einem Enantiomerenüberschuss von 86 % erhalten werden. Die Schützung der Alkoholfunktion als TBDMS-Ether und die Verseifung der Acetat-Gruppe verliefen jeweils in nahezu quantitativer Ausbeute und lieferten so den Alkohol **Z**. Dieser wurde in einer *Swern*-Oxidation zum Aldehyd oxidiert und durch eine Metylen-Wittig-Reaktion in die benötigte Doppelbindung überführt. In den finalen Schritten wurde auch bei dieser Synthese das Schutzgruppenmuster geändert. So wurde die benzyliche Position der Cbz-Gruppe unter Palladium-Katalyse mit Triethylsilan als Hydridquelle selektiv reduziert, der Ester verseift,

und im letzten Schritt eine Fmoc-Gruppe eingeführt. Diese Sequenz lieferte die fertige Aminosäure **AB** in nahezu quantitativer Ausbeute.

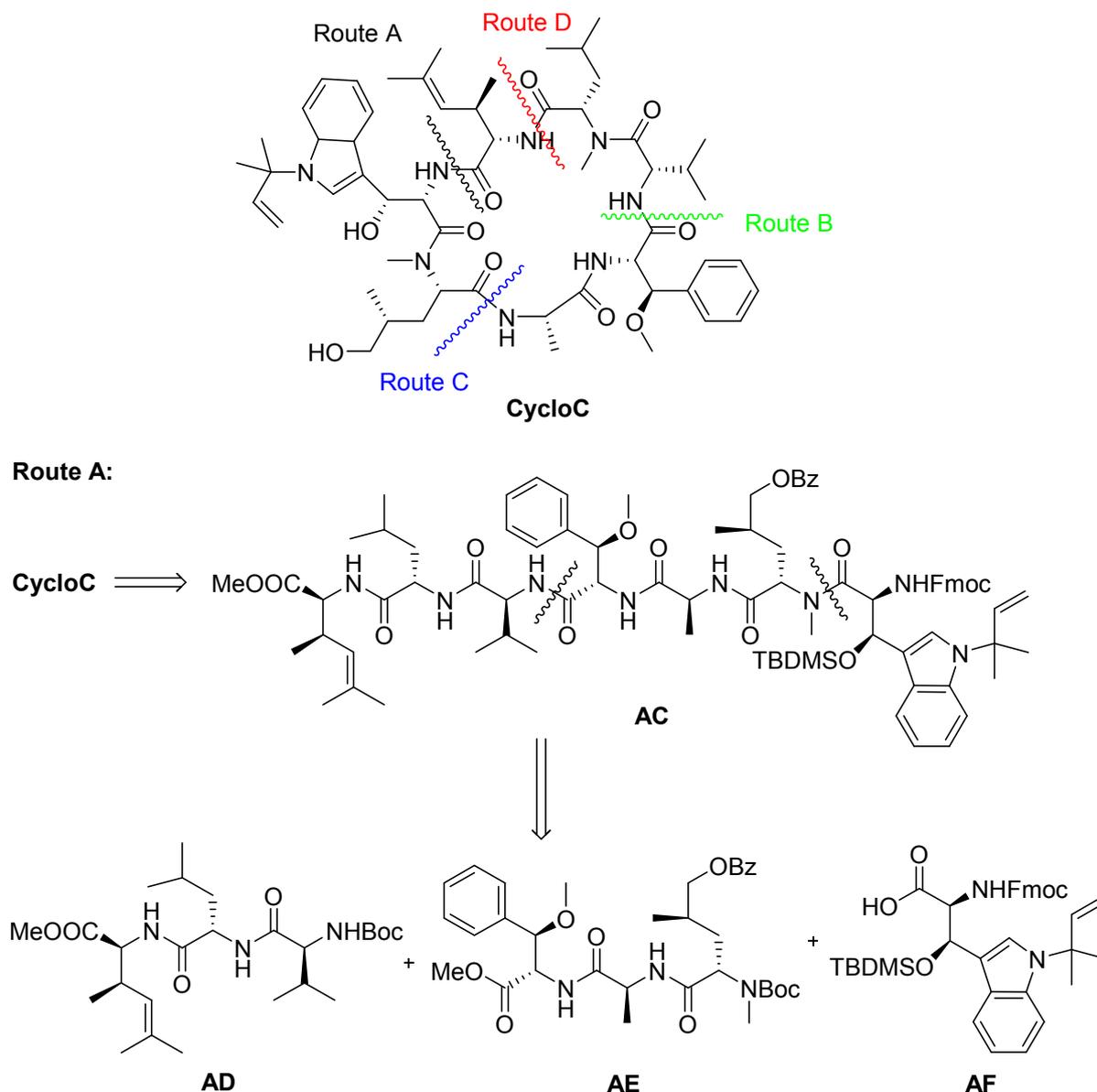


**Schema 2.18:** Synthese des Hydroxytryptophans **AB**.

#### 2.4.2.2 Untersuchungen zur Macrocyclisierung und Fertigstellung der Totalsynthese

Nachdem alle unnatürlichen Aminosäuren zur Verfügung standen, wurden verschiedene Strategien zum Aufbau des heptapeptidischen Gerüsts und die Macrolactamisierung von Cyclomarin C getestet. Dazu wurden vier verschiedene Stellen zur Cyclisierung untersucht (s. Schema 2.19). Die Autoren wollten grundsätzlich eine konvergente Knüpfungsstrategie von Peptidblöcken wählen, um die Anzahl an linearen Stufen gering zu halten. Des Weiteren sollte der aufwändig herzustellende Hydroxytryptophanbaustein möglichst spät eingebaut werden, sodass darauf nur wenige Stufen folgen müssen.

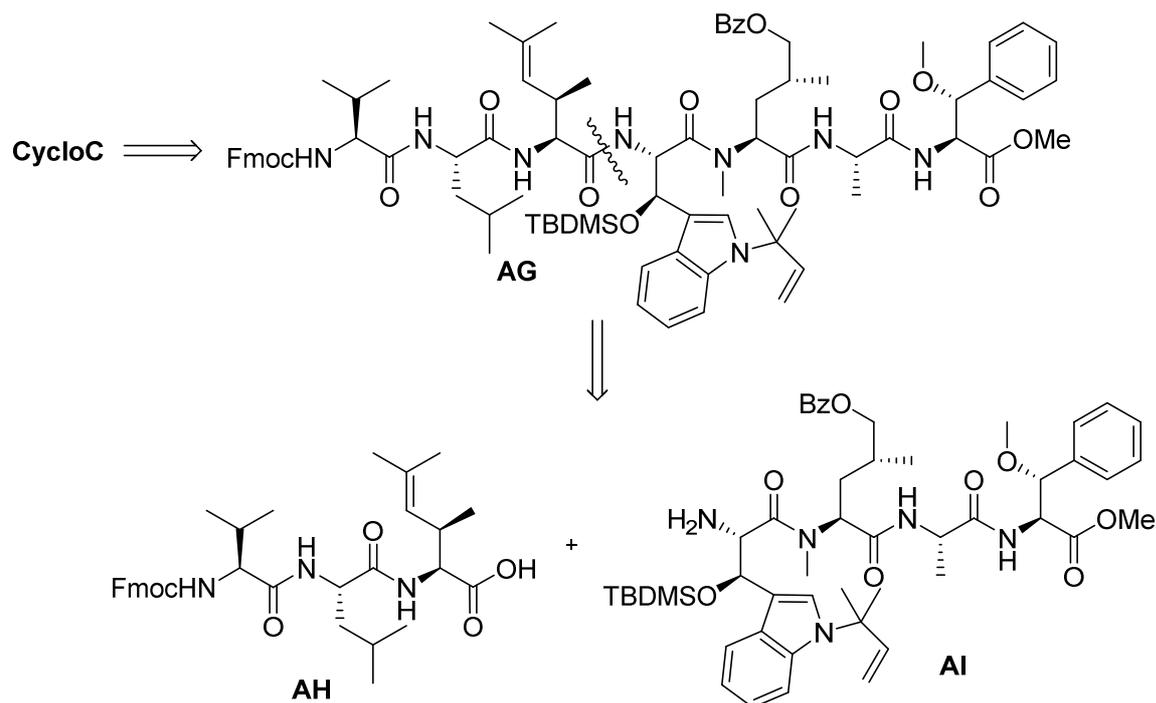
Als erster möglicher Weg wurde retrosynthetisch die Peptidbindung zwischen der Hydroxytryptophan- und der Aminohexensäureeinheit gespalten. Dies führte zum linearen Precursor **AC**. Dieser sollte in einer [3+3+1] Peptid-Fragment-Strategie aufgebaut werden. Während die Kupplung der einzelnen Peptidfragmente **AD** und **AF** problemlos verlief, erfolgten die Kupplungsschritte untereinander jedoch jeweils lediglich in ca. 60 %-iger Ausbeute. Diese Route scheiterte letztendlich an der C-terminalen Entschützung des Heptapeptids **AC**. Nach Verseifung des Methylresters in **AC** konnte die entsprechende Säure nur in 15-30 %-iger Ausbeute erhalten werden. Die anschließende Cyclisierung lieferte das cyclische Heptapeptid nur in Spuren. Die Instabilität des Peptids wurde auf den terminalen Baustein **AF** zurückgeführt.



**Schema 2.19:** Mögliche Routen zur Retrosynthese von Cyclomarin A und weitere Zerlegung via Route A.

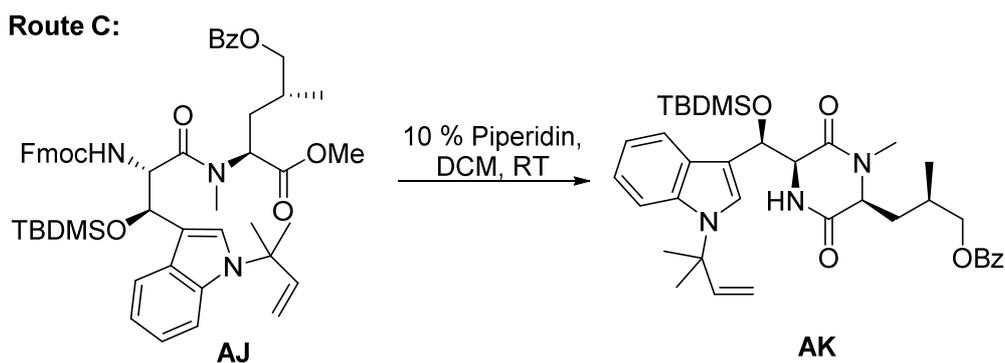
Als zweite mögliche Stelle zur Macrocyclisierung wurde die Peptidbindung zwischen der Valin- und der Methoxyphenylalanineinheit untersucht (s. Schema 2.20). Aufgrund der Instabilität des Hydroxytryptophans in terminalen Positionen in Peptiden sollte diese Aminosäure möglichst in der Mitte des linearen Heptapeptids eingebaut werden. Zum Aufbau des Precursors **AG** wurde diesmal eine [4+3]-Fragment-Strategie verfolgt. Das lineare Heptapeptid wurde durch Knüpfung der Bausteine **AH** und **AI** in 60 %-iger Ausbeute erhalten. Bei der Spaltung des Methylesters traten erneut Probleme auf, sodass die Verseifung nach *N*-terminaler Entschützung lediglich mit 41 % Ausbeute ablief. Bei anschließenden Versuchen zur Cyclisierung konnte jedoch trotz aller Anstrengungen kein diskretes Produkt isoliert werden. Die Knüpfung zwischen diesen beiden sterisch recht anspruchsvollen Aminosäuren schien also, genau wie die bei Route A, nicht möglich zu sein.

**Route B:**



**Schema 2.20:** Zweite mögliche Route zum Aufbau des Cyclus.

Als dritte Variante sollte der Ringschluss zwischen der Alanin- und der Hydroxyleucin-Einheit stattfinden (s. Schema 2.21). Diese Route scheiterte jedoch bereits auf einer frühen Stufe. So wurde zu Beginn das Dipeptid **AJ** geknüpft. Bei dessen *N*-terminaler Entschützung wurde jedoch festgestellt, dass unter den basischen Bedingungen eine spontane Cyclisierung zum Diketopiperazin **AK** stattfindet. Aufgrund der verwendeten Fmoc-Schutzgruppe waren solche Bedingungen zur Entschützung allerdings unumgänglich.

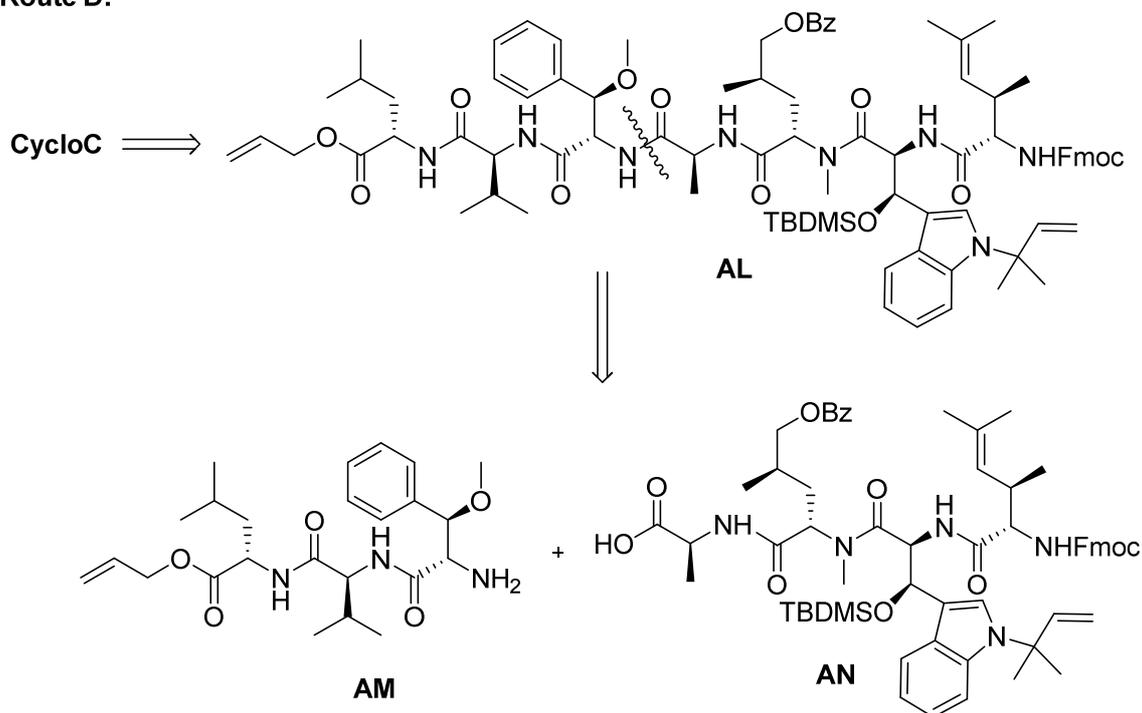


**Schema 2.21:** Bildung des Diketopiperazins auf einer frühen Stufe von Route C.

Als vierte Möglichkeit wurde Route D untersucht. Bei dieser sollte der Ringschluss zwischen dem Aminohexensäure- und dem Leucinbaustein erfolgen (s. Schema 2.22). Der lineare Precursor **AL** sollte erneut durch eine [4+3]-Kupplungsstrategie aus dem Tripeptid **AM** und dem Tetrapeptid **AN** erfolgen. Durch die Verwendung eines terminalen Allylestere,

im Gegensatz zu den Methylestern bei den vorherigen Versuchen, konnten stark basische Bedingungen zur C-terminalen Entschützung des Heptapeptides vermieden werden.

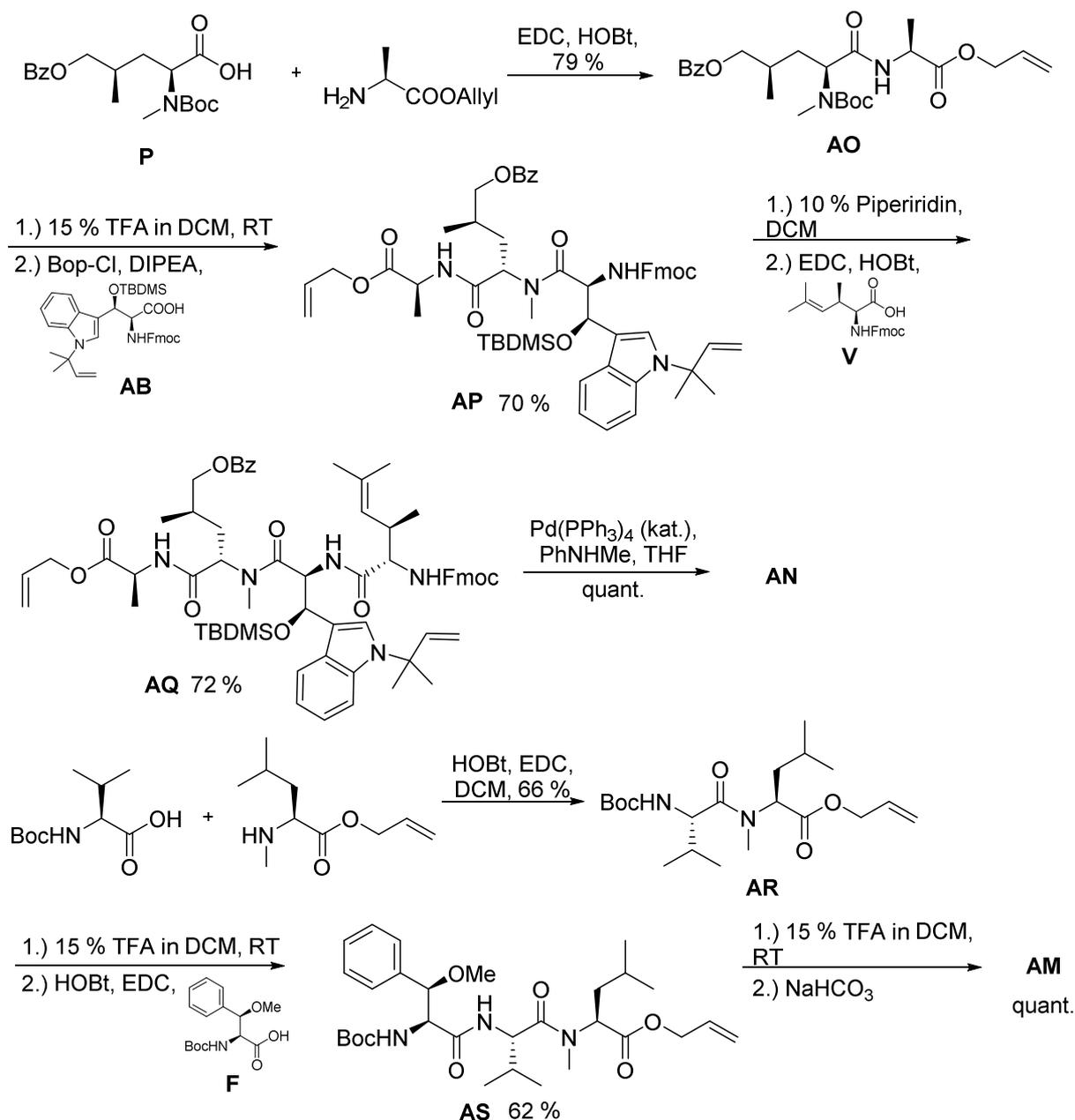
**Route D:**



**Schema 2.22:** Retrosynthese via Route D.

Der Aufbau der Peptidsequenz begann mit der Synthese des Tetrapeptids **AN** (s. Schema 2.23). Dazu wurde das Hydroxyleucin **P** mit (*L*)-Alaninallylester mittels EDC/HOBt zum Dipeptid geknüpft. Nach *N*-terminaler Entschützung mit TFA in DCM wurde Baustein **AB** mit Hilfe eines Bop-Cl/DIPEA-Protokolls in 70 %-iger Ausbeute zum Tripeptid geknüpft. Die Fmoc-Gruppe von **AP** wurde mit 10 % Piperidin in DCM abgespalten und das freigesetzte Amin an den Aminohexensäurebaustein **V** gekuppelt. Diese Knüpfung zum Tetrapeptid **AQ** lief unter Einsatz von EDC/HOBt in 72 %-iger Ausbeute ab.

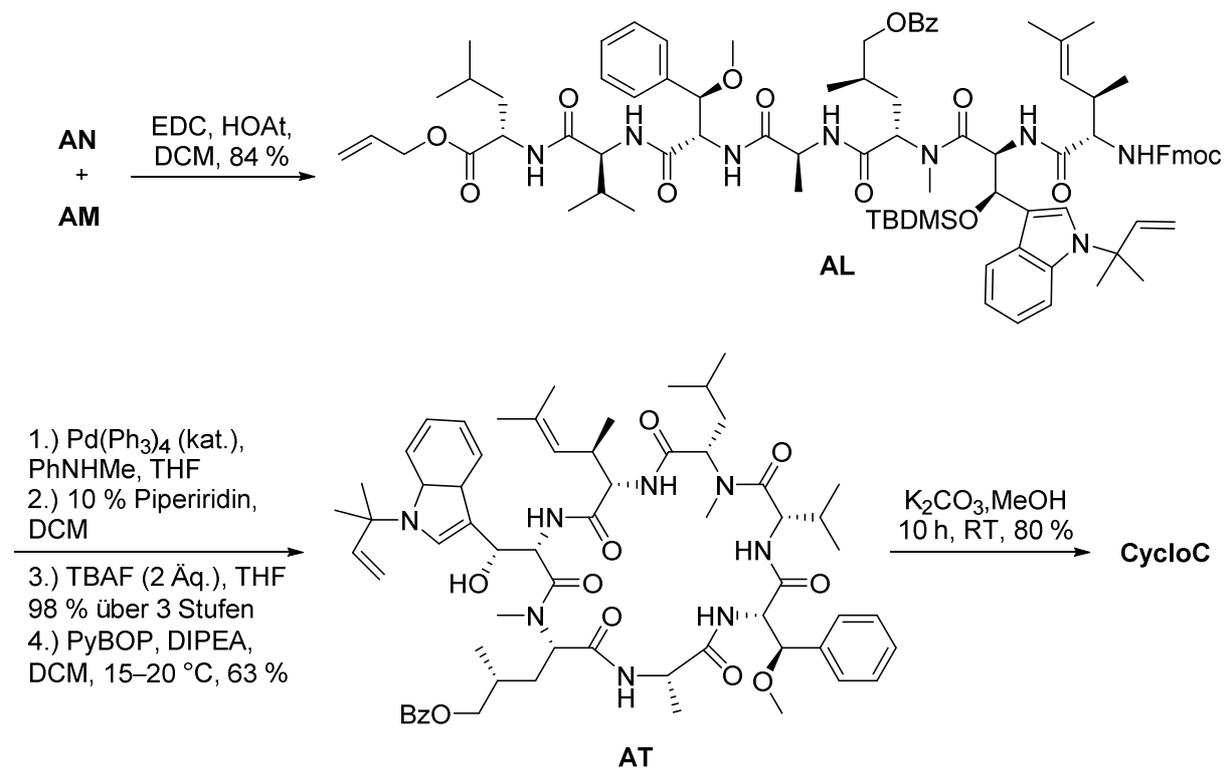
Zur Synthese des Tripeptids **AM** wurde im ersten Schritt Boc-(*L*)-Valin an *N*-(*L*)-Methyleucinallylester unter erneuter Verwendung von EDC/HOBt als Knüpfungsreagenz zum Dipeptid **AR** geknüpft. Die Abspaltung der Boc-Gruppe unter TFA-sauren Bedingungen und anschließende Kupplung mit dem Methoxyphenylalanin **F** zum Tripeptidfragment, abermals via EDC/HOBt, erfolgte in einer moderaten Ausbeute von 62 %. Im Anschluss wurde die Aminogruppe durch saure Entschützung und anschließende basische Aufarbeitung freigesetzt. Nach der Pd-katalysierten Isomerisierung des Allylesters des Tetrapeptids **AQ**, wurde die Säure **AN** direkt an das Tetrapeptid **AM** geknüpft (s. Schema 2.24). Bei diesem Schritt wurde EDC in Kombination mit HOAt verwendet, wodurch die Knüpfung in einer sehr guten Ausbeute von 94 % erfolgte. Bei Verwendung von HOBt wurden deutlich niedrigere Ausbeuten erreicht.



**Schema 2.23:** Synthese der Peptidfragmente **AM** und **AN**.

Vor dem Ringschluss wurde die lineare Vorstufe zunächst C-terminal (Pd-katalysiert), dann N-terminal (mittels Piperidin in DCM) entschützt. Die Spaltung der TBDMS-Gruppe an der Hydroxytryptophaneinheit musste im Anschluss ebenfalls am linearen Peptid durchgeführt werden, da diese am Cyclus nicht mehr erfolgreich entfernt werden konnte. Über diese drei Stufen konnte der entschützte Precursor in einer sehr guten Ausbeute isoliert werden. Zum Ringschluss wurden mehrere Protokolle untersucht, wobei sich die Verwendung von PyBOP als Knüpfungsreagenz am effektivsten erwies. Unter hoher Verdünnung (1.4 mM) und Verwendung einer Spritzenpumpe konnte das O-Bz-geschützte Cyclomarin C **AT** in 63 %-iger Ausbeute erhalten werden. Im finalen Schritt musste die Benzoylgruppe abgespalten werden. Dies wurde mit Kaliumcarbonat in Methanol bei

Raumtemperatur erreicht. Der Naturstoff Cyclomarin C konnte so nach 10 h Reaktionszeit und präparativer HPLC in 80 %-iger Ausbeute erhalten werden.



**Schema 2.24:** Kn\u00fcpfung des linearen Precursors **AL**, Cyclisierung des Heptapeptids und finale Entsch\u00fctzung zu Cyclomarin C (**CycloC**).

### 3. Zielsetzung

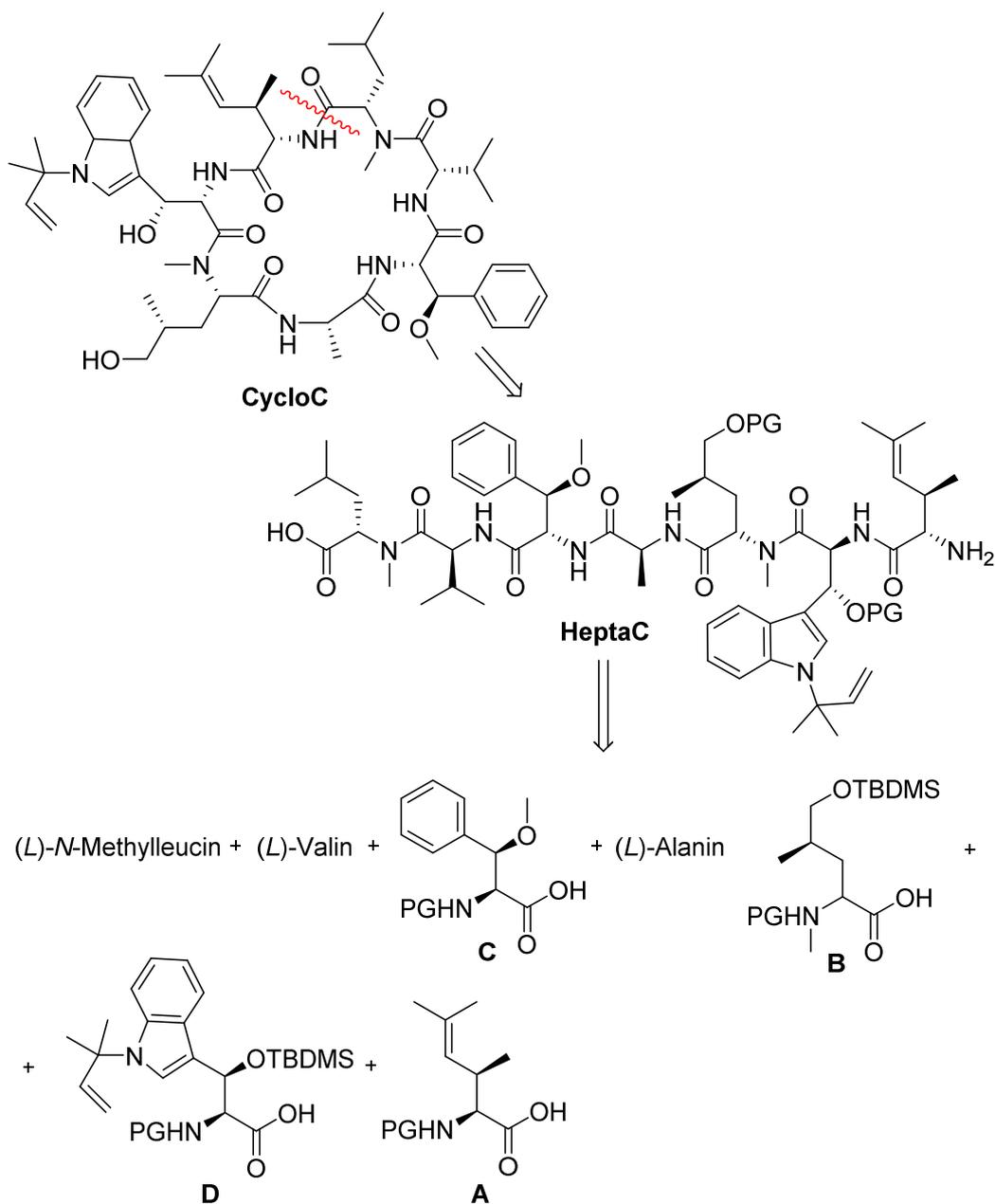
Ziel dieser Arbeit ist die Entwicklung einer neuen Totalsynthese von Cyclomarin C (**CycloC**). Dazu sollen zunächst die vier nicht proteinogenen Aminosäurebausteine durch möglichst selektive und effiziente Methoden hergestellt werden. Stehen alle Bausteine zur Verfügung, soll die Peptidkette durch die Wahl effizienter Kupplungsstrategien und -reagentien schrittweise aufgebaut werden und die Synthese des Naturstoffs durch die Cyclisierung des linearen Peptids abgeschlossen werden. Abschließend soll eine breite biologische Evaluation des hergestellten Stoffes im Arbeitskreis von Herrn Prof. Rolf Müller am Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung an der Universität des Saarlandes durchgeführt werden.

## 4. Ergebnisse und Diskussion

### 4.1 Retrosynthese

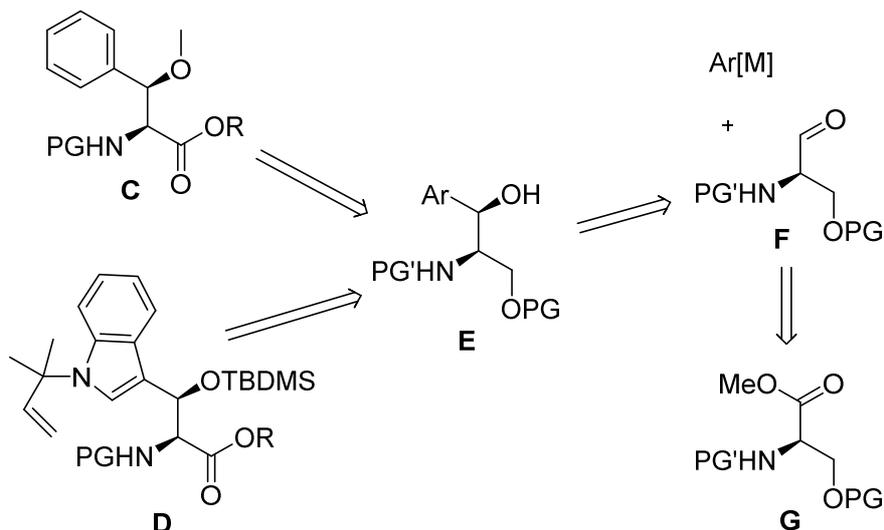
Zur Synthese von Cyclomarin C sind mehrere verschiedene Routen denkbar. So lässt sich das cyclische Heptapeptid retrosynthetisch an allen sieben Peptidbindungen spalten. Die dafür nötigen Heptapeptide wiederum können auf unterschiedliche Arten, wie durch linearen sukzessiven Aufbau oder die Knüpfung größerer Peptidfragmente untereinander aufgebaut werden. Bei der hier entwickelten Synthese sollte die Cyclisierung zwischen der *N*-Methylleucin- und der Aminohexensäureeinheit (Baustein **A**) stattfinden (s. Schema 4.1). Da diese Stelle bereits in der von *Wen* und *Yao* publizierten Synthese<sup>[44]</sup> erfolgreich zum Ringschluss genutzt wurde, während eine Cyclisierung an anderen Stellen nur schlecht oder teilweise gar nicht zu realisieren war, wurde eine analoge Strategie verfolgt.

Da in der publizierten Synthese Probleme bestanden, die TBDMS-Schutzgruppe nach der Macrocyclisierung abzuspalten, sollte die Entschützung möglichst bereits an der linearen Vorstufe **HeptaC** stattfinden. Im Unterschied zur beschriebenen Synthese sollte **HeptaC** allerdings nicht durch eine [4+3] Fragmentkupplung, sondern durch einen sukzessiven Aufbau der Peptidkette hergestellt werden. Dies hat den Vorteil, dass ausschließlich einzelne Aminosäuren als Säurekomponente bei Knüpfungsreaktionen zum Einsatz kommen, wodurch Nebenreaktionen und Epimerisierungen vermieden werden können. Darüber hinaus hat diese Vorgehensweise einen weiteren, entscheidenden Vorteil: Innerhalb der ersten vier Aminosäuren im linearen Peptid befinden sich alle drei natürlichen Aminosäurefragmente. Die lineare Synthese kann also problemlos in einem großen Maßstab begonnen werden, während von den aufwändig herzustellenden unnatürlichen Aminosäuren in späteren Stufen der Synthese entsprechend kleinere Mengen benötigt werden. Folglich würde die Synthese mit *N*-Methyl-(*L*)-leucin starten, wobei dann nacheinander (*L*)-Valin, Methoxyphenylalanin **C**, (*L*)-Alanin und schließlich die drei verbleibenden unnatürlichen Bausteine *N*-Methylhydroxyleucin **B**, *tert*-Prenylhydroxytryptophan **D**, sowie die Aminohexensäure **A** eingebaut werden. Wenn möglich sollte eine Boc-Methylester-Strategie angewendet werden, da diese generell eine der einfachsten, aber gleichzeitig effizientesten Möglichkeiten zum Knüpfen von Peptiden darstellt.



**Schema 4.1:** Retrosynthetische Zerlegung von Cyclomarin C.

Die beiden unnatürlichen Aminosäuren **C** und **D** besitzen eine sehr ähnliche Struktur, wodurch eine gemeinsame Synthesestrategie möglich erscheint (s. Schema 4.2). In beiden Fällen handelt sich um 3-Hydroxy-3-Aryl-Aminosäuren, die über eine chelatkontrollierte, diastereoselektive Carbonyladdition an einen chiralen Aldehyd **F** zugänglich sein sollte. Nach entsprechender Modifikation der sekundären Alkoholfunktion in **E** und anschließender Oxidation des primären Alkohols sollten die fertigen Bausteine **C** bzw. **D** in wenigen Stufen, ausgehend von einem geschützten *D*-Serin-Derivat **G**, zu synthetisieren sein. Die genauen Retrosynthesepläne werden bei den jeweiligen Teilsynthesen der Bausteine besprochen.

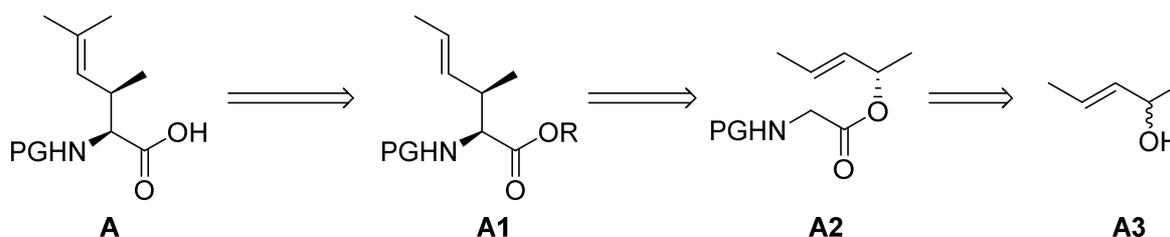


**Schema 4.2:** Gemeinsame retrosynthetische Zerlegung der Bausteine **A** und **C**.

## 4.2 Synthese der unnatürlichen Aminosäuren A–D

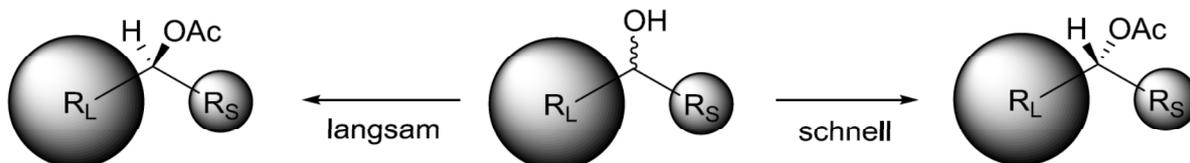
### 4.2.1 Aminohexensäure (Baustein A)

Als Erstes wurde die Synthese des Aminohexensäurebausteins **A** untersucht, da einige der benötigten synthetischen Methoden in der Arbeitsgruppe bereits oft verwendet wurden. Im letzten Schritt sollte die *iso*-Propyliden-Gruppe, analog zur Synthese von *Yao et al.*, durch Ozonolyse und eine anschließende Olefinierungsreaktion des Bausteins **A1** generiert werden (s. Schema 4.3). Der Schlüsselschritt zum Aufbau dieser Aminosäure sollte auch in dieser Synthese eine *Esterenolat-Claisen-Umlagerung* sein. Diese Reaktion ist gut untersucht und bietet eine effiziente Möglichkeit zum stereoselektiven Aufbau von Aminosäuren mit Stereozentrum in  $\beta$ -Position.<sup>[60]</sup> Im Gegensatz zur publizierten Variante mit chiraalem Ligand sollte hier jedoch der chirale Ester **A2** eingesetzt werden, durch dessen Umlagerung das Stereozentrum  $\beta$ -Position induziert wird. Auf diese Weise kann auf stöchiometrische Mengen eines chiralen Liganden verzichtet werden. Baustein **A2** kann bekanntermaßen durch enzymatische Racematspaltung des racemischen Alkohols **A3** und anschließende Veresterung mit geschütztem Glycin erhalten werden.



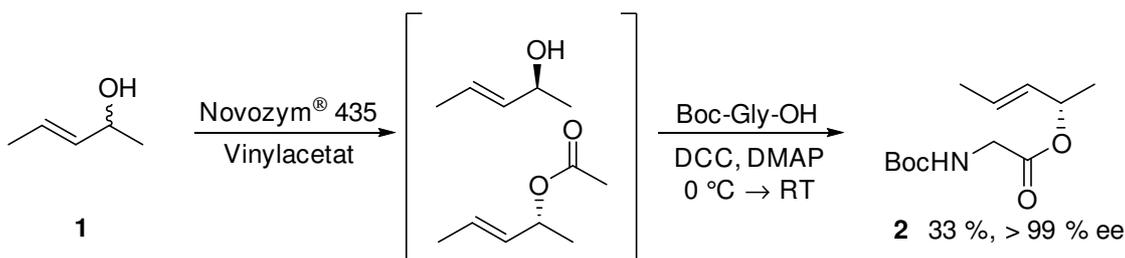
**Schema 4.3:** Retrosynthetische Zerlegung des Aminohexensäurebausteins **A**.

Die Synthese begann mit der enzymatischen Racematspaltung von 3-Penten-2-ol (**1**) anhand des im Arbeitskreis etablierten Protokolls unter Verwendung von Novozym® 435 als Biokatalysator.<sup>[61]</sup> Diese Lipase acetyliert entsprechend den Regeln von Kazlauskas<sup>[62]</sup> in Gegenwart von Vinylacetat bevorzugt ein Enantiomer des eingesetzten racemischen Alkohols (s. Schema 4.4). Je stärker sich die beiden Reste  $R_L$  und  $R_S$  voneinander unterscheiden, desto höher ist die Selektivität. Im Idealfall unterscheiden sich die Geschwindigkeitskonstanten der Acetylierung der beiden Enantiomere so stark, dass die Reaktion nach vollständigem Umsatz des bevorzugten Stereoisomers stoppt.



**Schema 4.4:** Regel von Kazlauskas für sekundäre Alkohole ( $R_S$  = kleiner Rest,  $R_L$  = großer Rest).

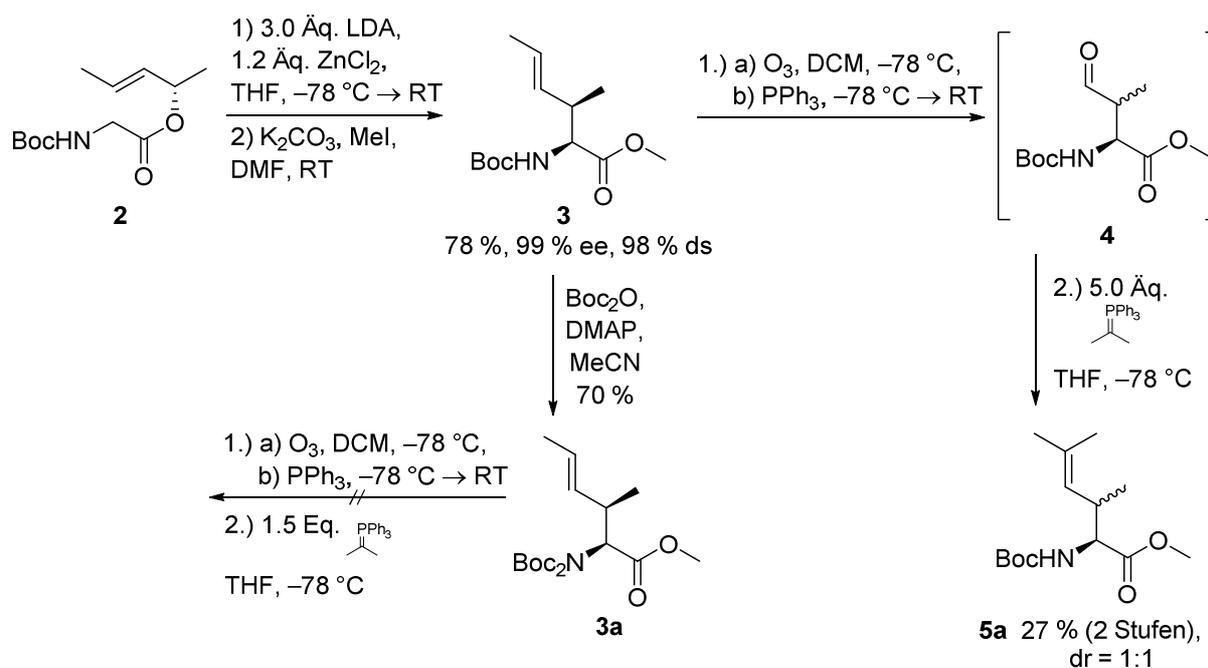
Üblicherweise werden das Acetat und der Alkohol nach der Reaktion chromatographisch oder destillativ voneinander getrennt. Im vorliegenden Fall wäre eine solche Trennung aufgrund der ähnlichen Siedepunkte von 3-Penten-2-ol, des entsprechenden Acetates, sowie der verwendeten Lösemittel jedoch höchst problematisch. Aus diesem Grund wurde die enzymatische Reaktion gaschromatographisch verfolgt und der verbleibende, enantiomerenangereicherte Alkohol nach Beendigung der enzymatischen Reaktion direkt mit Boc-Glycin verestert (s. Schema 4.5). Der so erhaltene Glycinester **2** konnte ohne Probleme durch Säulenchromatographie aufgereinigt werden. Ausgehend vom racemischen Alkohol konnte der Ester in einer guten Ausbeute von 33 % in einem exzellenten Enantiomerenüberschuss von > 99 % erhalten werden.



**Schema 4.5:** Synthese des Chiralen Glycinesters **2** durch enzymatische kinetische Racematspaltung.

Der erhaltene Ester **2** wurde anschließend in einer *Esterenolat-Claisen-Umlagerung* zur  $\gamma$ - $\delta$ -ungesättigten Aminosäure umgesetzt, welche nach wässriger Aufarbeitung direkt zum Methylester **3** umgesetzt wurde (s. Schema 4.6). Dieser Baustein konnte in 78 %-iger Ausbeute über zwei Stufen erhalten werden, wobei die Stereoinformation mit einem Enantiomerenüberschuss von 99 % perfekt übertragen und das durch die fixierte

Enolatgeometrie induzierte Stereozentrum in einer Diastereoselektivität von 98 % gebildet wurde. Analog zur Synthese von *Yao et al.* sollte nun durch ozonolytische Spaltung der Doppelbindung und anschließender Wittig-Reaktion die Isopropylidengruppe eingeführt werden. Dementsprechend wurde der ungesättigte Ester **3** ozonolysiert und mit Triphenylphosphin aufgearbeitet, was zum Aldehyd **4** führte. Im Gegensatz zur publizierten Synthese wurde hier jedoch festgestellt, dass der Aldehyd sehr sensibel war und bei einer säulenchromatographischen Reinigung mit Kieselgel vollständig epimerisierte ( $^1\text{H-NMR}$ ). Im Folgenden musste er also ohne Aufreinigung umgesetzt werden. Des Weiteren wurde festgestellt, dass für die anschließende Wittig-Reaktion ein hoher Überschuss des Isopropyl-Wittig-Reagenzes benötigt wurde. Bei Verwendung von fünf Äquivalenten des Reagenzes konnte der gewünschte Baustein **5a** erstmals in einer Ausbeute von 21 % über zwei Stufen erhalten werden. Entgegen den Erwartungen war während der Wittig-Reaktion in diesem Fall, im Gegensatz zur beschriebenen Reaktion von *Yao*, eine vollständige Epimerisierung des Stereozentrums in  $\delta$ -Position zu verzeichnen. Der hohe Überschuss des basischen Ylens war vermutlich der Grund für diesen Effekt.

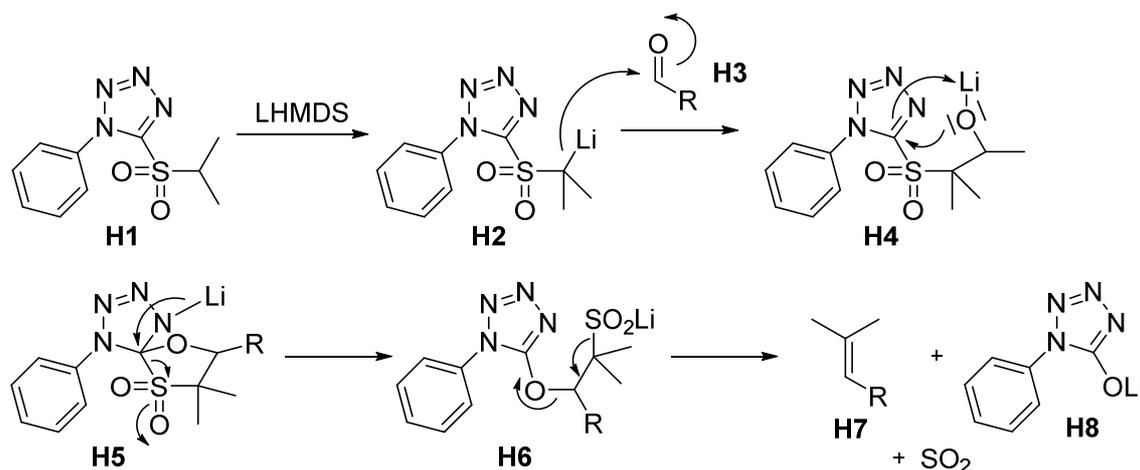


**Schema 4.6:** Esterenolat-Claisen-Umlagerung und erste Versuche zur abschließenden Olefinierung.

In einem ersten Lösungsansatz sollte die benötigte Menge an Ylen durch Blockieren des aciden *N*-H's reduziert werden. Dazu wurde eine zweite Boc-Gruppe mittels Boc<sub>2</sub>O/DMAP eingeführt, wobei der doppelt geschützte Baustein **3a** in 70 %-iger Ausbeute erhalten wurde. Allerdings war bereits bei der Ozonolyse dieses Substrates die Bildung von diversen Nebenprodukten zu beobachten. Nach der anschließenden Olefinierung konnte kein konkretes Produkt isoliert werden. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte der erhöhte sterische Anspruch der zweiten Carbamat-Gruppe sein, die einen Angriff des Ylens

behindern würde. Auch ein Angriff des Ylens an einem Carbamat-C der Boc-Gruppen wäre denkbar.

Beim Vergleichen anderer Olefinierungsmethoden fiel der Fokus auf eine spezielle Variante nach *Julia-Kocienski*. Diese Abwandlung der klassischen *Julia-Lythgoe-Olefinierung*<sup>[63]</sup> dient normalerweise zur selektiven Synthese von *E*-konfigurierten Alkenen aus Aldehyden und Aryl-Sulfonen. Die Selektivität ist dabei stark vom Lösemittel und der eingesetzten Base abhängig, was bereits ausführlich untersucht wurde.<sup>[64]</sup> Mechanistisch gesehen ähnelt diese Reaktion der klassischen *Julia-Olefinierung*, mit dem Unterschied, dass sie einstufig abläuft (s. Schema 4.7). Nach der Deprotonierung des Sulfons **H1** greift das gebildete Nukleophil **H2** am Aldehyd **H3** an. Die Alkoxygruppe des gebildeten Intermediates **H4** kann nun wiederum am Tetrazolring unter Bildung des Cyclus **H5** angreifen. Diese Spezies zerfällt im Anschluss zunächst durch Spaltung der Aryl-Sulfon-Bindung zum  $\beta$ -Sulfurylalkohol **H6**, welcher im letzten Schritt durch Eliminierung das Alken **H7** freisetzt. Dabei entstehen Schwefeldioxid und das hydroxylierte Phenyltetrazol **H8** als Nebenprodukte.

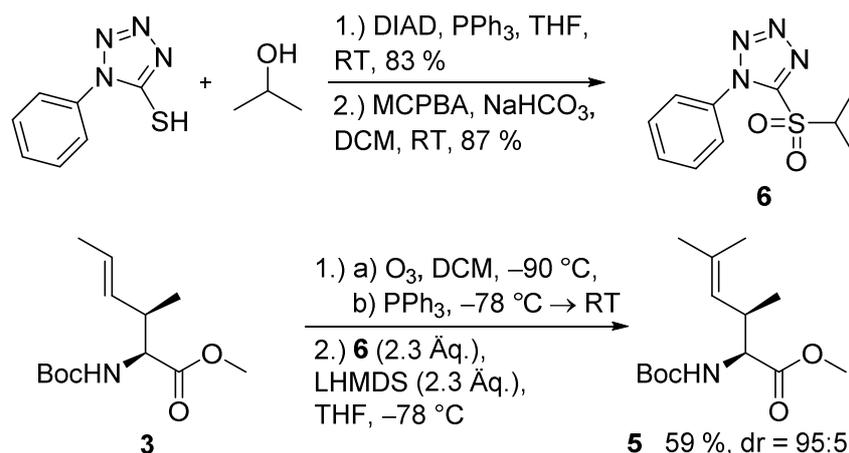


**Schema 4.7:** Reaktionsmechanismus der Julia-Kocienski-Olefinierung.

Im vorliegenden Fall ist die *E/Z*-Selektivität aufgrund der Symmetrie der Isopropyl-Gruppe jedoch irrelevant. Was diese Reaktion besonders interessant macht ist die geringere Basizität des eingesetzten Olefinierungsreagenzes. Insbesondere bei Verwendung von 1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-yl-sulfonen als Arylsulfonrest können diese vorgelegt und mit einer Base wie LHMDS deprotoniert werden, bevor der Aldehyd hinzugegeben wird. Dies erlaubt auch die Umsetzung von basenempfindlichen Aldehyden.

Das benötigte Sulfon **6** wurde bereits in der Literatur beschrieben und konnte analog synthetisiert werden.<sup>[65]</sup> Dazu wurde das kommerziell erhältliche Phenyltetrazolthiol in einer *Mitsunobu*-artigen Reaktion zum Isopropylsulfid geknüpft, welches anschließend mittels MCPBA zum Sulfon **6** oxidiert wurde (s. Schema 4.8). Im Anschluss wurde die Ozonolyse-/Olefinierungssequenz am ungesättigten Ester **3** getestet. Analog zu vorherigen Versuchen wurde der durch Ozonolyse und Aufarbeitung mit Triphenylphosphin erhaltene Aldehyd **4** ohne Reinigungsschritt umgesetzt. Anschließend wurde dieser zum deproto-

nierten Sulfon gegeben. Es stellte sich heraus, dass die Olefinierung bereits bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  meist nach 5–10 Minuten beendet war. Der erhaltene Baustein **5** wurde stets in hoher Diastereoselektivität erhalten. Die höchste Ausbeute von 59 % über beide Stufen wurde durch Verwendung von 2.3 Äquivalenten des Sulfons erreicht. Im erhaltenen Produkt war das Stereozentrum in  $\beta$ -Position lediglich zu 5 % epimerisiert. Im Rahmen einer Vertiefungsarbeit von Nadine Wolf wurden die Bedingungen der Olefinierung genauer untersucht, wobei jedoch keine besseren Ergebnisse erhalten werden konnten. Durch diese Reaktion war der erste Baustein **D** in Form des Boc-geschützten Methylesters **5** zugänglich.



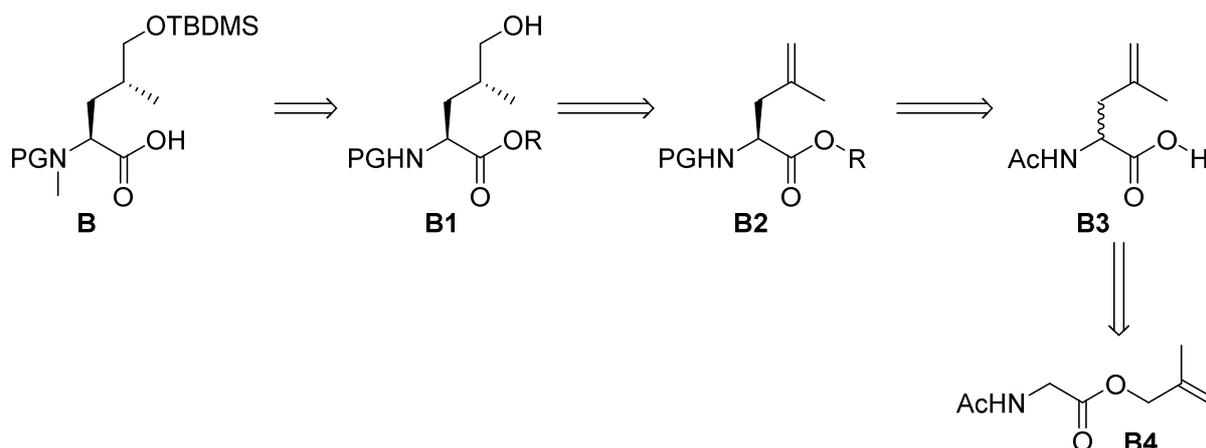
**Schema 4.8:** Synthese des Isopropylsulfons **6** und Julia-Kocienski-Reaktion.

## 4.2.2 Hydroxyleucin (Baustein B)

### 4.2.2.1 Route A: Enzymatische Racematspaltung und Hydroborierung/Oxidation

Die erste entwickelte Syntheseroute zum Aufbau des Hydroxyleucins **B** sollte über das Dehydroleucin **B2** als Intermediat erfolgen (s. Schema 4.9). Ausgehend von Acetylglycinmethallylester **B4** sollte racemisches Acetyldehydroleucin **B3** durch eine *Esterenolat-Claisen-Umlagerung* zugänglich sein. Durch enzymatische Racematspaltung wäre der entsprechende enantiomerenangereicherte Baustein **B2** zugänglich. Das zweite Stereozentrum sollte durch eine diastereoselektive Hydroborierung der Doppelbindung mit anschließender Oxidation zum primären Alkohol **B1** generiert werden.

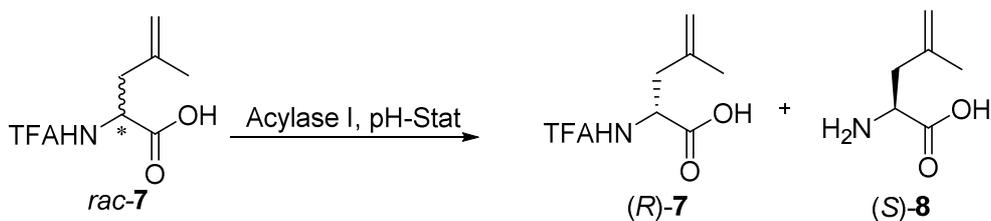
In den verbleibenden Schritten sollte der Alkohol zunächst als TBDMS-Ether geschützt und die Aminogruppe methyliert werden. Während enzymatische Racematspaltungen durch selektive Deacetylierungen von lipophilen Aminosäuren durch eine Acylase bereits bekannt sind,<sup>[66]</sup> wurden selektive Hydroborierungen von Doppelbindungen mit analogem Substitutionsmuster bisher nur wenig untersucht, weshalb hier detailliertere Untersuchungen nötig sind.



**Schema 4.9:** Erste mögliche retrosynthetische Zerlegung des Hydroxyleucins **B** (Route A).

Als erstes Testsubstrat wurde das TFA-geschützte Dehydroleucin *rac-7* durch allylische Alkylierung mit anschließender Spaltung des *tert*-Butylesters hergestellt und im Anschluss in der enzymatischen Racematspaltung getestet (s. Tabelle 4.1). Bei dieser Reaktion wird die Amid-Bindung des (*S*)-Enantiomers bevorzugt hydrolysiert, sodass sie im Idealfall komplett zum freien Amin umgesetzt wird, während die (*R*)-Form als geschütztes Amin verbleibt. Zunächst musste der ideale pH-Wert für die enzymatische Reaktion gefunden werden. Da es sich bei dem eingesetzten Enzym *Acylase 1* nicht wie im Falle des unter Kapitel 4.2.1 verwendeten Novozym<sup>®</sup> 435 um ein immobilisiertes Enzym, sondern um eine kristalline Form handelte, war Wasser als Haupt-Lösemittel unumgänglich. Ein konstanter pH-Wert wurde durch die Verwendung eines pH-Statens bzw. eines Titrationsautomaten gewährleistet. Die Reaktionen wurden gaschromatographisch verfolgt und die ee-Werte nach 24 h Reaktionszeit gemessen. Die durchgeführten Versuche sind in Tabelle 4.1 zusammengefasst.

Im ersten Versuch (Eintrag 1) wurde der pH-Wert lediglich mittels Indikatorpapier kontrolliert und durch manuelle Zugabe von verdünnter Natronlauge justiert. Da mit dieser Methode der pH-Wert nicht ausreichend genau eingestellt werden konnte, wurde die (*S*)-Aminosäure als freies Amin (*S*)-**8** lediglich in einem Enantiomerenüberschuss von 70 % erhalten. Durch Verwendung des Titrators (Einträge 2–4) konnten bessere Ergebnisse erzielt werden. Der optimale pH-Bereich für die Reaktion betrug hier 6.5–7.0. Der ee-Wert von 91 % war jedoch noch nicht zufriedenstellend. Durch die elektronenziehende TFA-Gruppe wurde die Selektivität des Enzyms offenbar stark vermindert. Ein weiteres Problem war die Aufarbeitung der Reaktion. Das Enzym fungierte dabei als Emulgator, sodass sich wässrige und organische Phase bei einer Extraktion nicht trennen ließen. Im Literaturprotokoll wurde das Gemisch aus freiem Amin und geschützter Aminosäure durch eine aufwändige Ionenaustauschchromatographie aufgetrennt, wobei nur niedrige Ausbeuten erhalten wurden.

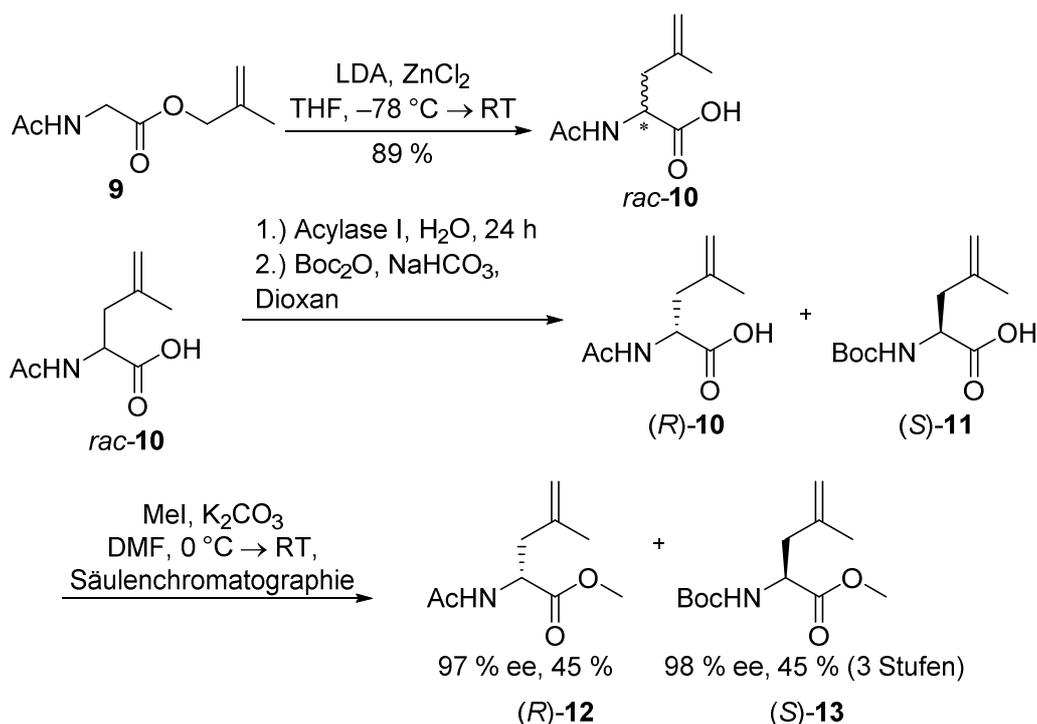
**Tabelle 4.1:** Optimierung der enzymatischen Racematspaltung von TFA-Dehydroleucin.

Eintrag Nr.	Substrat	pH	ee [(R)-7] [%]	ee [(S)-8] [%]
1	<i>rac-7</i>	Ca. 8 (Ohne pH-Meter)	27	70
2	<i>rac-7</i>	7.5–8.0	n.B.	73
3	<i>rac-7</i>	6.5–7.0	n.B.	91
4	<i>rac-7</i>	5.5–6.0	25	81

n.B.: nicht bestimmt

Als nächstes mögliches Substrat wurde das Acetyl-geschützte Derivat *rac-10* hergestellt, an welchem die Racematspaltung bereits untersucht wurde.<sup>[67]</sup> Die Synthese begann mit der Umlagerung des Glycinesters **9** (s. Schema 4.10). Dieser wurde nach einem Standardprotokoll zum racemischen Dehydroleucin *rac-10* umgelagert. Aufgrund der sehr polaren Acetyl-Schutzgruppe lieferte eine säulenchromatographische Reinigung *rac-10* jedoch nur Ausbeuten von ca. 50 % und das erhaltene Produkt war stets verunreinigt. Nach einiger Optimierung wurde festgestellt, dass durch simples Waschen mit einem apolaren Chloroform-Pentan Gemisch (3:1) gefolgt von mehrmaligem Waschen mit Pentan alle Verunreinigungen abgetrennt werden konnten und die Säure *rac-10* in reiner Form in 89 %-iger Ausbeute erhalten werden konnte.

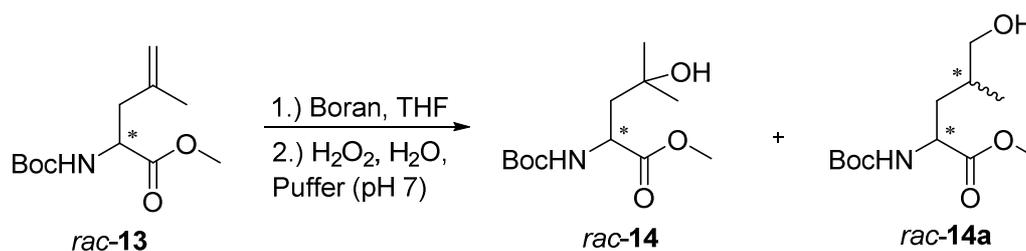
Im Folgenden wurde das Acetyl-geschützte Derivat *rac-10* als Substrat für die Racematspaltung getestet (s. Schema 4.10). Gleichzeitig wurde eine komplett neue Aufarbeitung entwickelt. Nach vollständiger enzymatischer Reaktion wurde dem Reaktionsgemisch eine Lösung aus Boc<sub>2</sub>O in Dioxan sowie Natriumhydrogencarbonat zugesetzt. So wurde zum einen das freie Amin direkt Boc-geschützt [(S)-**11**], zum anderen wurde die Acylase offenbar dadurch so denaturiert, dass ihre Wirkung als Emulgator verloren ging. Eine Extraktion war im Anschluss somit problemlos möglich. In einem letzten Schritt wurde die Reaktionsmischung mit Methyljodid/DMF umgesetzt, wobei beide Formen in ihre Methylester umgewandelt wurden und schließlich durch säulenchromatographische Reinigung leicht voneinander getrennt werden konnten. Als idealer pH-Wert für dieses Substrat stellte sich pH 7.5 heraus. Auf diese Weise konnten beide Formen (R)-**12** bzw. (S)-**13** in einer exzellenten Ausbeute von jeweils 45 % über drei Stufen erhalten werden, wobei das Acetat mit 97 % ee und die Boc-geschützte Variante mit 98 % ee erhalten wurden.



**Schema 4.10:** Enzymatische Racematspaltung mit optimierter Aufarbeitung.

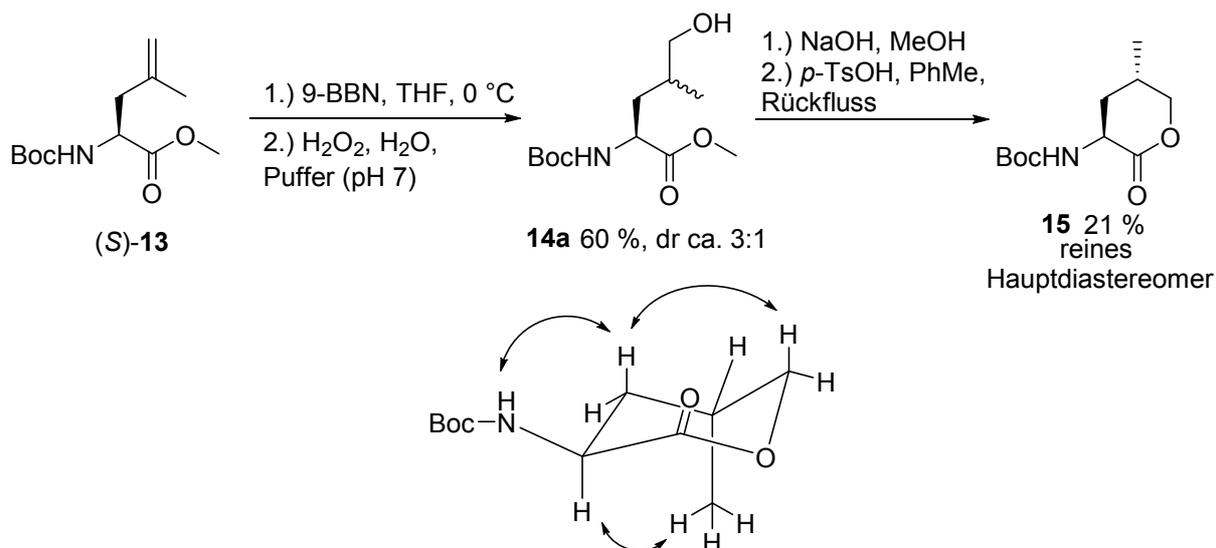
Parallel zu dieser Reaktion wurde die Hydroborierung untersucht. Als Testsubstrat diente dazu racemischer Boc-Dehydroleucinmethylester *rac*-**13**. Da Übergangsmetall-katalysierte Methoden zur Hydroborierung wie beispielsweise Catecholboran/[RhCl(PPh<sub>3</sub>)]<sup>[68]</sup> gänzlich scheiterten, wurden klassische Varianten genauer untersucht (s. Tabelle 4.2).<sup>[69,70]</sup> Aufgrund des Methylesters wurde auf eine klassische oxidative Aufarbeitung mittels H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/NaOH verzichtet und stattdessen ein milderes Protokoll mit einer Pufferlösung gewählt.

In einem ersten Experiment wurden 0.3 Äquivalente BH<sub>3</sub> als THF-Komplex eingesetzt (Eintrag 1). Dieses Reagenz agierte jedoch unselektiv und lieferte ein Gemisch aus primärem *rac*-**14** und sekundärem Alkohol *rac*-**14a**. Bei Verwendung von Disiamylboran konnte keine Reaktion beobachtet werden. Thexylboran (Eintrag 3) lieferte ausschließlich den gewünschten primären Alkohol, allerdings lediglich in 36 %-iger Ausbeute und nur mit einem leichten Diastereomerenüberschuss. Die relative Konfiguration des Hauptdiastereomers war zu diesem Zeitpunkt noch unbekannt. Die besten Resultate lieferte schließlich 9-BBN (Eintrag 4). Der Alkohol konnte hier in 67 %-iger Ausbeute isoliert werden, wobei das Hauptdiastereomer im Verhältnis von ca. 3:1 gebildet wurde. Durch aufwändige säulenchromatographische Reinigung ließen sich beide Diastereomere fast vollständig voneinander trennen.

**Tabelle 4.2:** Optimierung Hydroborierung/Oxidation.

Eintrag Nr.	Boran	Äquivalente	<i>rac-14</i> [%]	<i>rac-14a</i> [%]	dr von <i>rac-14a</i>
1	BH <sub>3</sub> ·THF	0.3	20	25	1:1
2	Disiamylboran	1.1	-	-	-
3	Thexylboran	1.1	-	36	1.5:1
4	9-BBN	1.0	-	67	2.7:1

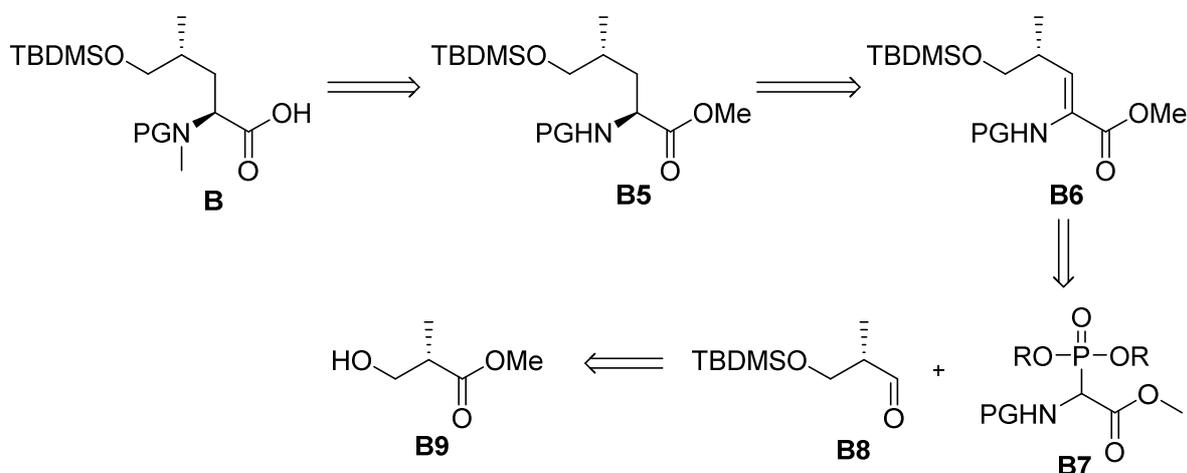
Bei der Übertragung dieser Reaktionsbedingungen auf das parallel synthetisierte, enantiomerenangereicherte Substrat (*S*)-**13** stellte sich jedoch heraus, dass die Hydroborierung nicht vollständig reproduzierbar war (s. Schema 4.11). So schwankten die Reaktionszeiten dieser Reaktion bis zum vollständigen Umsatz sehr stark, bis hin zu drei Tagen. Im besten Fall konnte der entsprechende Alkohol (*S*)-**14a** in 60 %-iger Ausbeute und einem Diastereomerenverhältnis von knapp 3:1 isoliert werden. Diese Mischung wurde im Anschluss zur Aufklärung der Konfiguration des gebildeten Stereozentrums zunächst mit Natronlauge verseift und im Anschluss mit *p*-TsOH zum Lacton **15** cyclisiert. Bei der genauen spektroskopischen Analyse des Hauptdiastereomers mittels 2D-NOESY-Experimenten stellte sich jedoch heraus, dass es sich dabei um das falsche (*2S,4S*)-Diastereomer und nicht um das benötigte (*2S,4R*)-Diastereomer handelte. Das vorhandene  $\alpha$ -Stereozentrum induziert somit die falsche Konfiguration während der Hydroborierung. Demzufolge würde ein chirales Boran bestenfalls einen *missmatched*-Fall liefern, wodurch vorraussichtlich keine guten *d<sub>S</sub>*-Werte zugunsten des gewünschten Stereoisomers erzielt werden könnten. Ausserdem sind nur wenige komplexe Borane bekannt, die bei der Hydroborierung von 1,1-disubstituierten endständigen Doppelbindungen akzeptable Diastereoselektivitäten erbringen.<sup>[71]</sup> Aus diesen Gründen musste die gesamte Synthesesequenz verworfen werden.



**Schema 4.11:** Synthese des Lactons **15** zur Aufklärung der relativen Stereochemie (oben) und Kopplungen im NOESY-Spektrum von **15** (unten).

#### 4.2.2.2 Route B: Asymmetrische katalytische Hydrierung

Als Alternative wurde eine neue Synthesesequenz gewählt (s. Schema 4.12). Der Schlüsselschritt sollte dabei eine Übergangsmetall-katalysierte asymmetrische Hydrierung sein, bei dem das  $\alpha$ -Stereozentrum der Aminosäure **B5** aufgebaut wird. Für eine solche Sequenz gibt es bereits zahlreiche Beispiele.<sup>[72]</sup> Die dafür benötigte Dehydroaminosäure **B6** sollte dabei aus dem Glycin-Horner-Reagenz **B7** und dem chiralen Aldehyd **B8** zugänglich sein.<sup>[73]</sup> Letzterer ist aus dem kommerziellen *Roche*-Ester **B9** durch TBDMS-Schützung und DIBAL-H-Reduktion zu synthetisieren. Die Wahl der Schutzgruppe am Stickstoff ist ausschlaggebend für die Selektivität der asymmetrischen Hydrierung, so sollte sowohl eine Cbz- als auch eine Acetatgruppe getestet werden. Die Einführung der *N*-Methylgruppe muss am Schluss erfolgen, da die Koordination des Stickstoffs an den Katalysator für die Hydrierung essentiell ist.

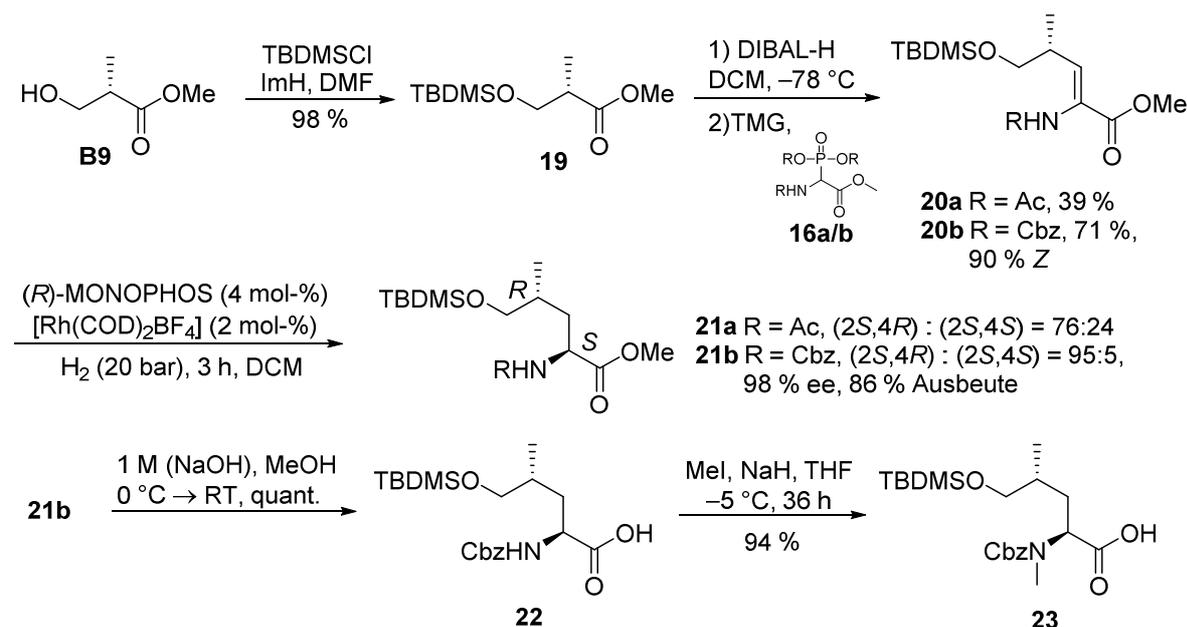


**Schema 4.12:** Neuer retrosynthetischer Ansatz zum Aufbau des Hydroxy-leucins (Route B).



ebenfalls als instabil und racemisierungsanfällig, weshalb er nach einer wässrigen Aufarbeitung stets sofort umgesetzt wurde. Nach dem gleichen Protokoll wie beim Testsubstrat wurde der Aldehyd mit dem Acetyl-Horner Reagenz **16a** bzw. mit dem Cbz-geschützten Derivat **16b** umgesetzt. Während die Reaktion mit **16b** ohne Probleme bei –78 °C innerhalb von kurzer Zeit vollendet war, war eine Reaktion mit **16a** erst bei Raumtemperatur zu verzeichnen. Später wurde entdeckt, dass der Aldehyd dabei teilweise racemisierte. Die Acetyl-geschützte Dehydroaminosäure **20a** konnte so lediglich in 39 %-iger Ausbeute isoliert werden, während die Cbz-geschützte Variante **20b** in sehr guten 71 % über zwei Stufen erhalten wurde. Mit beiden Substraten wurde im Anschluss die asymmetrische Hydrierung mit den optimierten Bedingungen durchgeführt. Bei dem Acetyl-Derivat **21a** wurde das Stereozentrum in  $\alpha$ -Position zwar in 98 % Selektivität generiert, aufgrund der Racemisierung des Aldehyds während der DIBAL-H-Horner-Reaktion lag die Konfiguration des Stereozentrums in 4-Position allerdings im Verhältnis von ca. 3:1 vor.

Erfreulicherweise lieferte das Cbz-Derivat bessere Ergebnisse. Die Aminosäure **21b** konnte in sehr guter 86 %-iger Ausbeute isoliert werden, wobei lediglich 5 % des  $\delta$ -Stereozentrums während der Horner-Reaktion epimerisiert waren. Der Enantiomerenüberschuss von **21b** betrug dabei 98 %.



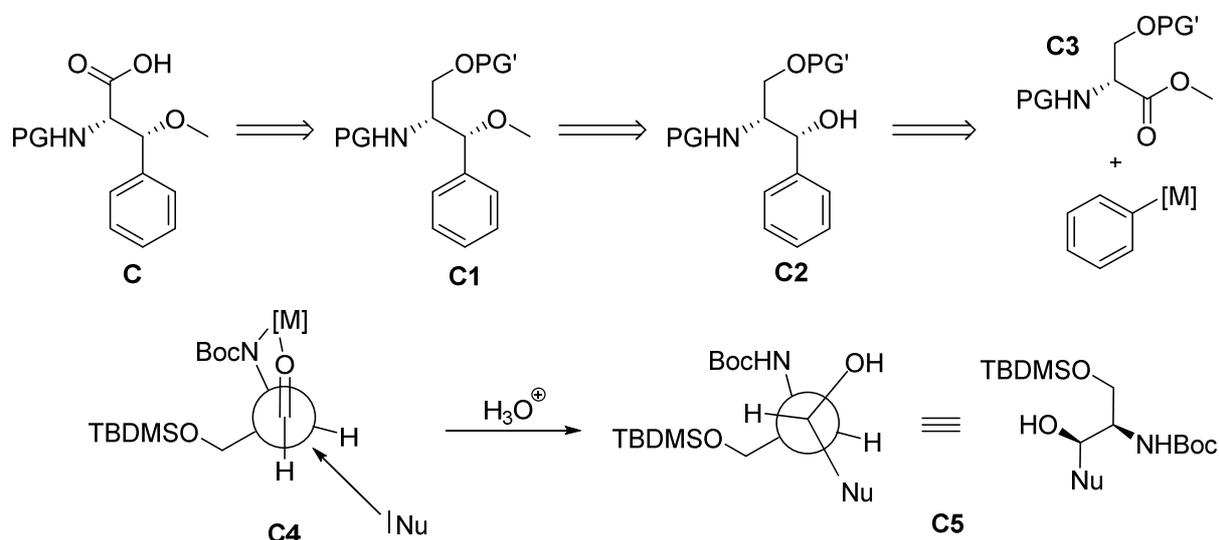
**Schema 4.13:** DIBAL-H-Horner-Reaktion des geschützten Roche-Esters **19**, asymmetrische Hydrierung der Doppelbindung und abschließende N-Methylierung.

Im nächsten Schritt wurde der Methylester mit 1 M Natronlauge in quantitativer Ausbeute zur Säure **22** verseift. Da die N-Methylierung während der ersten Synthese (Route A) bereits untersucht wurde, war bekannt, dass unter basischen Bedingungen die Gefahr einer Cyclisierung zum 6-Ring Lacton besteht. Aus diesem Grund wurde die Temperatur während der gesamten Reaktion bei ca. –5 °C gehalten. So verlängerte sich die Reaktionszeit zwar auf 36 h, der fertige Baustein **23** konnte auf diese Weise aber in einer exzellenten

Ausbeute von 94 % erhalten werden. Im Vergleich zu den bisher publizierten Synthesen dieses Bausteins stellt die hier entwickelte Sequenz eine sehr effiziente und selektive Variante mit wenigen Synthesestufen dar.

### 4.2.3 Methoxyphenylalanin (Baustein C)

Wie bereits erwähnt sollte das Methoxyphenylalanin **C** durch eine diastereoselektive nukleophile Carbonyladdition eines Phenyl-Metall-Reagenzes an einen chiralen Serinaldehyd aufgebaut werden (s. Schema 4.14). Ausgangspunkt wäre dementsprechend ein vollständig geschütztes *D*-Serin-Derivat **C3**. Der so zugängliche sekundäre Alkohol **C2** würde so zunächst in den Methylether **C1** überführt und die primäre Alkoholfunktion im Anschluss entschützt. Im letzten Schritt müsste der Alkohol lediglich zur Säure **C** oxidiert werden und könnte in dieser Form direkt in einer Peptidknüpfung eingesetzt werden. Das Schutzgruppenmuster muss dabei so gewählt werden, dass es der Reduktion zum Aldehyd bzw. der anschließenden Carbonyladdition problemlos standhält. Weiterhin muss der primäre Alkohol orthogonal zu entschützen sein. Als sinnvolle Kombination aus Standardschutzgruppen wurde eine Boc-Gruppe für den Stickstoff und ein TBDMS-Ether für die Alkoxygruppe im Serin **C3** gewählt. Basierend auf den Grundlagen der *Cram'schen* Chelatkontrolle sollte sich der Chelatkomplex **C4** ausbilden, da die deprotonierte Carbamatgruppe einen besseren Chelatdonor als der TBDMS-Ether darstellt. Der Angriff eines Nucleophils sollte dann bevorzugt von der der Silylgruppe abgewandten Seite erfolgen, sodass der Alkohol **C5** nach wässriger Aufarbeitung als Hauptdiastereomer entstehen sollte.<sup>[77]</sup>

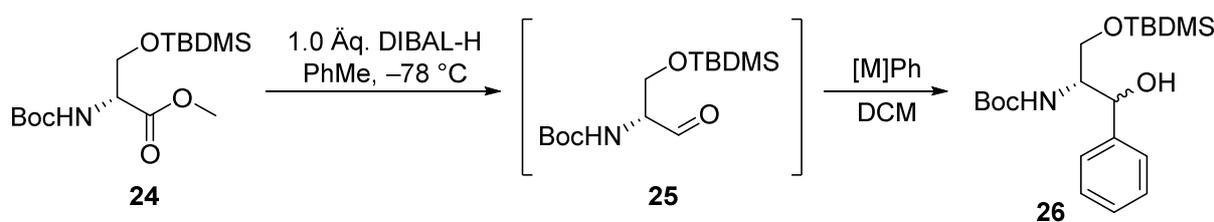


**Schema 4.14:** Retrosynthese von Baustein **C** und Darstellung der Diastereoselektivität der Reaktion via *Cram'scher* Chelatkontrolle.

Die Synthese begann mit der DIBAL-H-Reduktion des geschützten *D*-Serins **24** (s. Tabelle 4.4).<sup>[78]</sup> Zu Beginn wurde eine Eintopfreaktion untersucht, bei der nach abgelaufener DIBAL-H-Reduktion das Nucleophil zur Reaktionslösung gegeben wurde. Die Idee dabei war,

dass die in Lösung vorhandenen Aluminiumsalze ideale Spezies zur Bildung von Chelatkomplexen wären. Hierzu gab es in der Literatur bereits Beispiele.<sup>[79]</sup> Zunächst wurde eine kommerzielle Lösung aus Phenylmagnesiumbromid als Nukleophil verwendet (Eintrag 1).<sup>[80]</sup> Das gewünschte Produkt konnte dabei in einer guten Ausbeute von 61 % über beide Stufen erhalten werden, die Diastereoselektivität war mit 70 % jedoch nicht befriedigend. In weiteren Experimenten wurde der Aldehyd **25** nach vollständiger Reaktion aufgearbeitet und durch Säulenchromatographie gereinigt, um die Aluminiumsalze abzutrennen. Dabei sollte allein das Magnesium aus dem Grignard-Reagenz (Eintrag 2) bzw. zusätzlich zugegebenes Zinkbromid die Metallkomponente zur Chelatisierung des Elektrophils bilden (Eintrag 3). In beiden Fällen wurden schlechtere Diastereoselektivitäten und Ausbeuten im Vergleich zur Eintopf-Methode erhalten. Außerdem wurde nach HPLC-Analyse entdeckt, dass der Aldehyd **25** bei der Säulenchromatographie auf Kieselgel nahezu vollständig racemisierte, weshalb **26** in einem Enantiomerenverhältnis von nahezu 1:1 erhalten wurde.

**Tabelle 4.4:** Optimierung der diastereoselektiven Carbonyladdition.



Eintrag Nr.	Äquivalente [MPh]	Herstellung aus	Methode	Ausbeute [%]	ds [%]	ee [%]
1	3.0 PhMgBr	kommerziell	Eintopf	61	70	>98
2	3.0 PhMgBr	kommerziell	Zwei Schritte <sup>d</sup>	58	60	<10
3	3.0 PhMgBr + ZnBr <sub>2</sub>	kommerziell	Zwei Schritte <sup>d</sup>	49	66	<10
4	3.6 PhTiX	a	Eintopf	23	90	>98
5	3.6 PhTiX	b	Eintopf	55	80	>98
6	3.6 PhTiX	c	Eintopf	66	70	>98
7	4.0 PhTiX	a	Zwei Schritte <sup>e</sup>	30	>99	70
8	5.0 PhTiX	b	Zwei Schritte <sup>e</sup>	60	80	75
9	4.0 PhTiX	b	Zwei Schritte <sup>f</sup>	60	85	>98
10	5.0 PhTiX	a	Zwei Schritte <sup>f</sup>	32	>99	>98
11	8.0 PhTiX	a	Zwei Schritte <sup>f</sup>	71	>99	>98

<sup>a</sup> Ti(O<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub> + PhMgBr, <sup>b</sup> ClTi(O<sup>i</sup>Pr)<sub>3</sub> + PhMgBr, <sup>c</sup> ClTi(O<sup>i</sup>Pr)<sub>3</sub> + PhLi; <sup>d</sup> mit Säulenchromatographie, <sup>e</sup> nur neutrale, wässrige Aufarbeitung, <sup>f</sup> nur saure, wässrige Aufarbeitung.

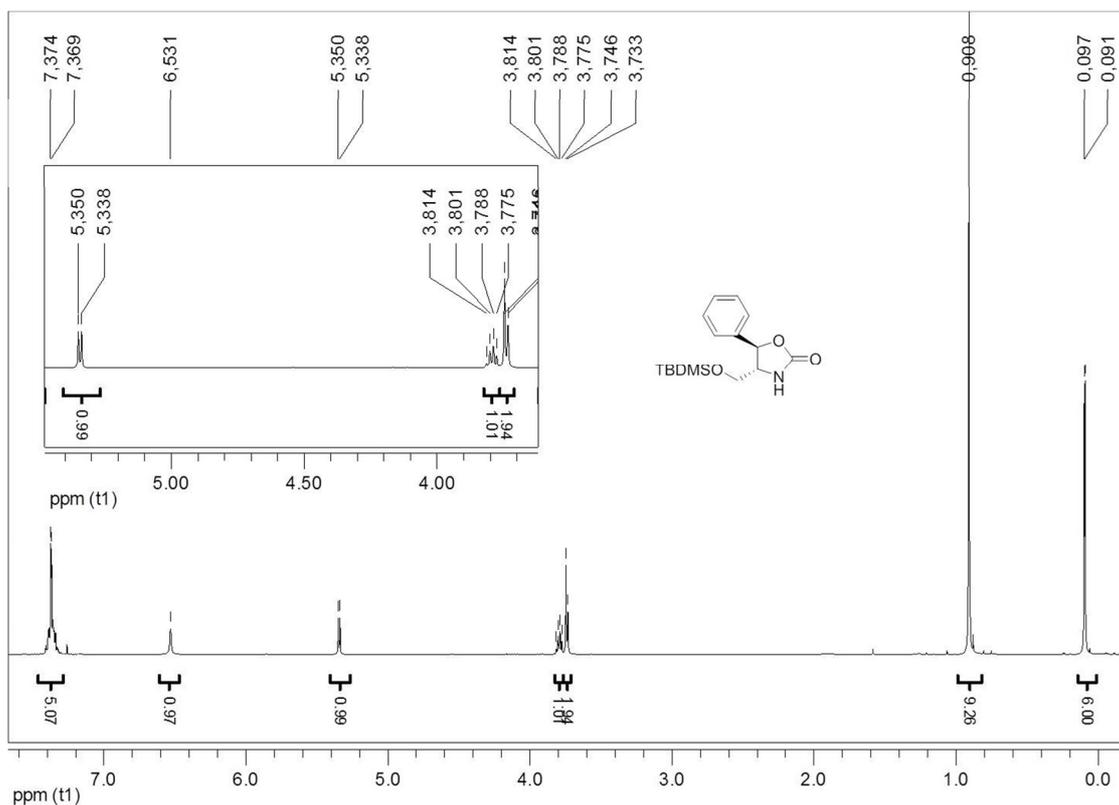
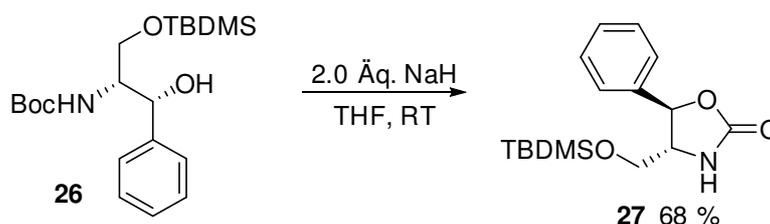
Daraufhin sollte ein Titanreagenz als nukleophile Komponente untersucht werden. Trialkoxytitanreagentien können aufgrund ihrer schwachen Lewisacidität nicht an TBDMS-Ether koordinieren.<sup>[81]</sup> Zur Herstellung von Aryl-Titan-Reagenzien gibt es verschiedene Methoden, jedoch werden sie aufgrund ihrer geringen Reaktivität erheblich seltener eingesetzt als beispielsweise Aryl-Magnesium oder Aryl-Zinkverbindungen.<sup>[82,83]</sup> Diese Verminderung der Nukleophilie sollte hier jedoch zum Vorteil eingesetzt werden, um eine höhere Selektivität zu erreichen. Bei den Einträgen 4, 5 und 6 wurden drei verschiedene Methoden zur Herstellung der Phenyltitan-Spezies verglichen. Die Reaktion wurde dabei jeweils wieder im Eintopf-Verfahren durchgeführt. Während das aus  $\text{ClTi}(\text{O}^i\text{Pr})_3$  und  $\text{PhLi}$  hergestellte Reagenz (Eintrag 6) vergleichbare Ergebnisse zum einfachen Grignard lieferte, wurden mit anderen Methoden [ $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4 + \text{PhMgBr}$ , Eintrag 4,  $\text{ClTi}(\text{O}^i\text{Pr})_3 + \text{PhMgBr}$ , Eintrag 5] erstmals bessere Diastereoselektivitäten beobachtet. Die Ausbeuten dieser Varianten waren aber durchweg niedriger als bei einfachen Grignard-Reagenzien.

Im Anschluss wurde erneut ein zweistufiger Ansatz untersucht. Dazu wurde zunächst eine neutrale, wässrige Methode zur Aufarbeitung der DIBAL-H-Reduktion verwendet, die bereits bei sehr ähnlichen Substraten angewendet wurde (Einträge 7 und 8).<sup>[84]</sup> Unglücklicherweise fand bei dieser Art der Aufarbeitung trotzdem eine partielle Racemisierung des Aldehyds statt, sodass die Enantiomerenüberschüsse in den Produkten lediglich 70-75 % betragen. Ohne die Aluminiumspezies in der Reaktion konnten hierbei allerdings viel bessere Diastereoselektivitäten beobachtet werden, bei Verwendung der Kombination aus  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4/\text{PhMgBr}$  wurde sogar ausschließlich ein Diastereomer gebildet. Nun musste lediglich die Ausbeute gesteigert und die Racemisierung bei der Aufarbeitung des Aldehyds unterdrückt werden. Dazu wurde die Reduktion bei tiefer Temperatur mit 1 N Salzsäure gequench, anschließend extrahiert und wieder neutral gewaschen, bevor das Gemisch Raumtemperatur erreicht hatte (aufgrund der säurelabilen Schutzgruppen). Auf diese Weise konnte die Racemisierung des Aldehyds vollständig unterdrückt werden (Einträge 9 und 10). Das einzige Problem stellte nun nur noch die geringe Ausbeute von 32 % dar (Eintrag 10). Da durch Dünnschichtchromatographie erkenntlich war, dass die Addition der Titanreagenzien in vielen Fällen unvollständig ablief, wurde in einem letzten Versuch (Eintrag 11) ein großer Überschuss (acht Äquivalente) an Nukleophil verwendet. Dabei wurde der sekundäre Alkohol **26** in einer sehr guten Ausbeute von 71 % erhalten, wobei ausschließlich ein Diastereomer gebildet wurde.

Anzumerken ist, dass die hier verwendeten Methoden zur Herstellung der Titanreagenzien nicht weit verbreitet und dementsprechend wenig untersucht sind. Deshalb lässt sich aus den gefundenen Ergebnissen nicht eindeutig sagen, welche Titan-Spezies genau gebildet wird. Im Prinzip können auf diesen Wegen nicht nur Monoaryl-Metall-Reagenzien, sondern auch Di- Tri- oder gar Tetraaryl-Varianten entstehen. Den Unterschied der Selektivitäten bei Verwendung von  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4/\text{PhMgBr}$  und  $\text{ClTi}(\text{O}^i\text{Pr})_3/\text{PhMgBr}$  ließe sich jedoch wie folgt erklären: Durch den Chlor-Substituenten im  $\text{ClTi}(\text{O}^i\text{Pr})_3$  ist es sehr

wahrscheinlich, dass durch dessen Substitution dort lediglich eine Spezies der Form  $\text{PhTiX}_3$  entsteht (Transmetallierung findet bereits bei tieferen Temperaturen statt). Bei Verwendung von Titan-*iso*-propoxid hingegen wäre ein Metallreagenz der Form  $\text{Ph}_2\text{TiX}_2$  durchaus denkbar.

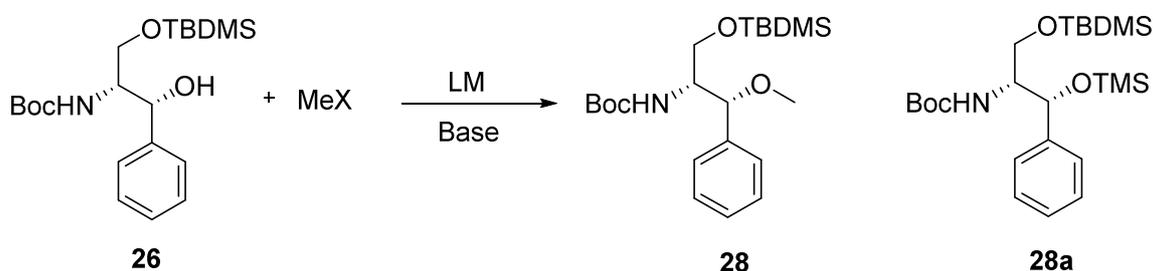
Zur Bestimmung der Konfiguration des erhaltenen Produktes **26** wurde dieses durch Deprotonierung mit Natriumhydrid in 68 %-iger Ausbeute zum Oxazolidinon **27** cyclisiert. Bei der Analyse des  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrums der Verbindung lies sich eine Kopplungskonstante von 4.9 Hz für die Kopplung der beiden Ringprotonen messen. Dies entspricht laut Literatur<sup>[85]</sup> einem *trans*-Oxazolidinon, was bedeutet, dass der Aminoalkohol wie erwartet durch Chelatkontrolle in einer *syn*-Konfiguration gebildet wurde.



**Abbildung 4.1:** Synthese des Oxazolidinons **27** zur Aufklärung der relativen Stereochemie von **26** (oben) und  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **27** (unten).

Der nächste Schritt der Synthesesequenz war die Einführung des Methylethers. Da bei sehr ähnlichen Substraten die Methode mit  $\text{Ag}_2\text{O}/\text{MeI}$  sehr gute Ergebnisse lieferte<sup>[86]</sup>, wurden zunächst parallel mehrere Varianten getestet (s. Tabelle 4.5). Bei den üblichen Bedingungen (RT, 12 h Reaktionszeit) konnte jedoch keine Reaktion beobachtet werden (Einträge 1 und 2). Auch eine Erhöhung der Reaktionstemperatur (Eintrag 3) brachte keinen Umsatz. Erst bei sehr langen Reaktionszeiten konnte überhaupt erst eine Produktbildung verzeichnet werden (Einträge 4 und 5). Jedoch war die Reaktion selbst nach 10 Tagen noch nicht vollständig und der Ether **28** konnte in diesem Fall lediglich mit einer Ausbeute von 65 % isoliert werden. Auch die Reaktion in reinem Methyljodid lieferte **28** nur in Spuren. Beim Wechsel auf Methyltriflat als Methylierungsreagenz konnte bei beiden versuchten Varianten (Einträge 7 und 8) kein Produkt nachgewiesen werden.

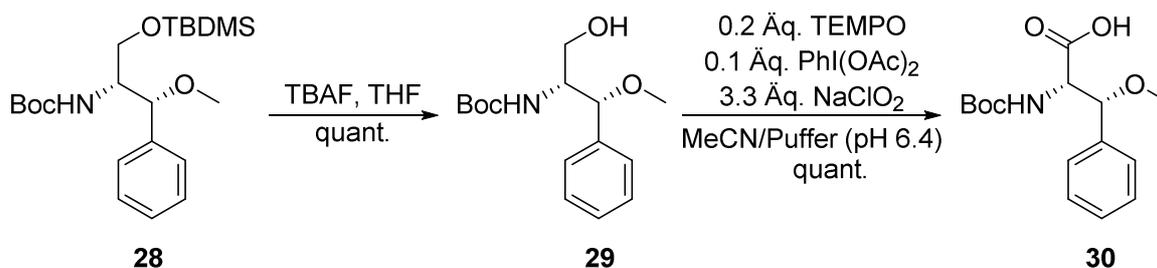
**Tabelle 4.5:** Optimierung der Bildung des Methylethers **28**.



Eintrag Nr.	MeX	Base	LM	T	t	Ausbeute [%]
1	MeI	$\text{Ag}_2\text{O}$	DCM	RT	12 h	-
2	MeI	$\text{Ag}_2\text{O}$	THF	RT	12 h	-
3	MeI	$\text{Ag}_2\text{O}$	THF	Rückfluss	18 h	-
4	MeI	$\text{Ag}_2\text{O}$	DCM	Rückfluss	72 h	27 + 58 Edukt
5	MeI	$\text{Ag}_2\text{O}$	MeCN	45 °C	10 d	65 + 23 Edukt
6	MeI	$\text{Ag}_2\text{O}$	MeI	Rückfluss	18 h	Spuren
7	MeOTf	Pyridin	DCM	0 °C→RT	12 h	-
8	MeOTf	Pyridin	Pyridin	80 °C	18 h	-
9	MeI	LHMDS (1 Äq.)	DMF	-10 °C→RT	18 h	27 + 54 ( <b>28a</b> )
10	MeI	LHMDS (3 Äq.)	DMF	-10 °C	10 min	90

Schließlich führte erneut eine ungewöhnliche Methode zum Erfolg. So konnte bei Verwendung von Methyljodid und einem Äquivalent LHMDS der Methylether in 27 %-iger Ausbeute isoliert werden, neben 54 % des TMS-Ethers **28a**. Dabei wurde die Reaktionslösung

über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Bei genauerer Untersuchung wurde entdeckt, dass die Reaktion bei  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  bereits sehr schnell abläuft. Durch portionsweise Zugabe der Base konnte auf diese Weise festgestellt werden, dass exakt drei Äquivalente an LHMDS für einen vollständigen Umsatz notwendig sind. Weshalb nach der Deprotonierung des Alkohols und des Boc-NH's ein weiteres Äquivalent benötigt wird, ist jedoch nicht zu erklären. Durch das behutsame Vorgehen konnte der Ether nach einer Reaktionszeit von lediglich 10 Minuten in einer Ausbeute von 90 % erhalten werden. Im Anschluss wurde der Silylether in **28** mit TBAF gespalten. Zur Fertigstellung des Bausteins musste der nun freie, primäre Alkohol **29** lediglich zur Säure **30** oxidiert werden. Dazu wurde ein einstufiges doppelt katalytisches System aus TEMPO/Diacetoxyiodosobenzol und Natriumhypochlorit als Reoxidans verwendet. Diese Methode hat den Vorteil, dass im Idealfall alle Nebenprodukte und Verunreinigungen durch simple Säure-Base-Extraktion abgetrennt werden können. Die beiden finalen Schritte liefen ohne Probleme und jeweils in quantitativer Ausbeute ab. Nach der Optimierung der beiden ersten Stufen war nun auch dieser Baustein durch eine kurze und hoch selektive Sequenz schnell zugänglich – in einer Gesamtausbeute von 64 %, ausgehend vom geschützten Serin **24**.



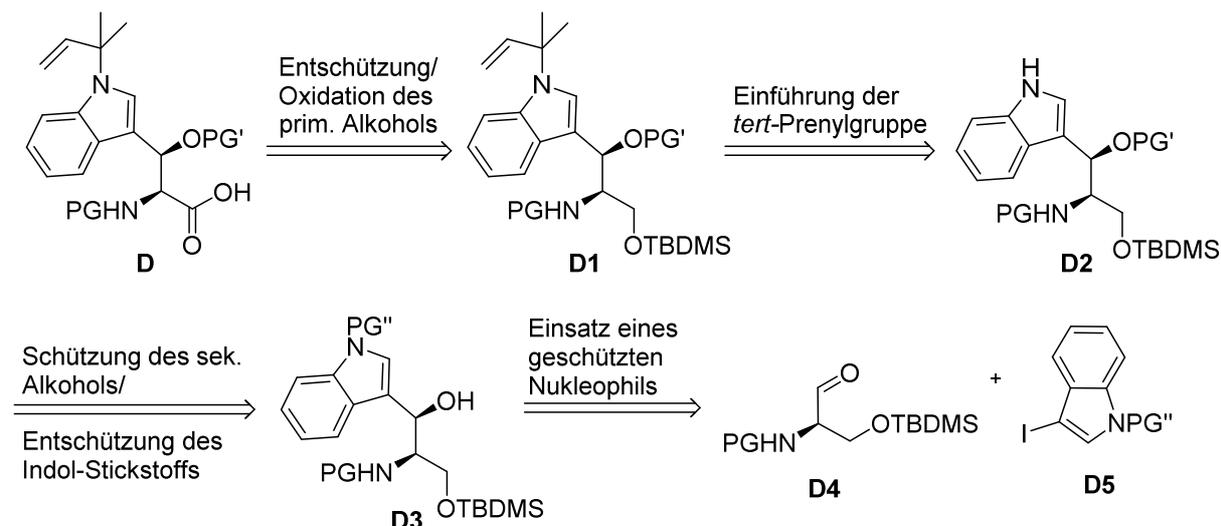
**Schema 4.15:** Entschützung des primären Alkohols und dessen Oxidation zum fertigen Baustein **27**.

## 4.2.4 Hydroxytryptophan (Baustein D)

### 4.2.4.1 Mögliche Synthesewege

Den Schlüsselschritt zur Synthese des Hydroxytryptophan-Bausteins sollte analog zur Synthese des Methoxyphenylalanins (Baustein **C**) eine diastereoselektive nukleophile Carbonyladdition bilden. Prinzipiell bieten sich hier zwei unterschiedliche Routen an, die sich in der Einführung der *tert*-Prenylgruppe unterscheiden. Während bei Route A (s. Schema 4.16) bei der nukleophilen Addition an den Serinaldehyd **D4** ein geschütztes Indol **D5** zum Einsatz kommt, wird bei Route B (s. Schema 4.17) in diesem Schritt ein bereits *tert*-prenylierter Indolbaustein **D8** verwendet. Zum Zeitpunkt des Synthesebeginns war nur eine Methode zur direkten Einführung der *tert*-Prenyl-Gruppe bekannt.<sup>[87]</sup> Diese erfordert hohe Mengen eines Pd-Katalysators sowie überstöchiometrische Mengen an Silber- und Kupfersalzen und liefert in der Regel lediglich moderate Ausbeuten. Daher sollten danach möglichst wenige Stufen bis zum fertigen Baustein folgen.

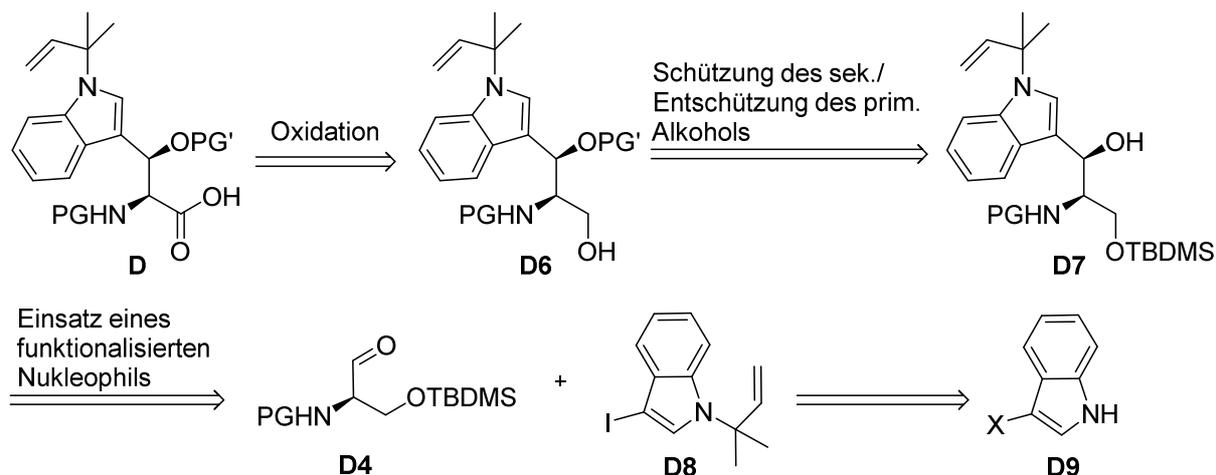
Der via Route A (s. Schema 4.16) erhaltene sekundäre Alkohol **D3** sollte orthogonal zu den bisher vorhandenen Gruppen geschützt und die indolische Schutzgruppe anschließend abgespalten werden. Am freien Indol **D2** würde dann in einer der letzten Stufen die *tert*-Prenylgruppe eingeführt werden. Anschließend müsste lediglich die primäre Alkoholfunktion selektiv entschützt und zur Säure **D** oxidiert werden. Der Vorteil dieser Route ist die späte Einführung der Prenylgruppe, wodurch diese Reaktion nur im kleinen Maßstab durchgeführt werden muss. Nachteil ist hier allerdings, dass durch die Entfernung der indolischen Schutzgruppe und die anschließende Prenylierung zusätzliche Stufen nach der vorraussichtlich komplexen Carbonyladdition anfallen.



**Schema 4.16:** Erste Möglichkeit zur Synthese des Bausteins (Route A).

Bei Route B (s. Schema 4.17) kommt ein funktionalisiertes Nucleophil zum Einsatz, welches aus Baustein **D8** zugänglich sein sollte. Letzteres könnte man durch *tert*-Prenylierung eines in 3-Position substituierten Indols **D9** erhalten. Der bei dieser Route erhaltene sekundäre Alkohol **D7** würde ebenfalls geschützt und die Schutzgruppe des primären anschließend selektiv abgespalten werden. Der entstandene, freie primäre Alkohol **D6** würde dann zum fertigen Baustein **D** oxidiert. Vorteil dieser Route ist, dass nach der Carbonyl-Addition nur noch wenige Stufen (Schützung, Entschützung, Oxidation) bis zur fertigen Aminosäure durchzuführen wären. Nachteil hierbei ist jedoch die Synthese des benötigten Indolbausteins **D8**. Da dieser in der Regel in der Rolle als Nucleophil im Überschuss eingesetzt wird, müssten große Mengen hergestellt werden. Zudem sind 3-Iodindole bekanntermaßen oft instabil,<sup>[88]</sup> woraus sich folgern lässt, dass das verwendete Nucleophil so einfach wie möglich zu synthetisieren sein sollte.

Aufgrund mangelnder Alternativen erwies sich die einzig bekannte direkte Methode zur Einführung der *tert*-Prenylgruppe zunächst als ausschlaggebender Faktor für die Wahl der Syntheseroute. Die *tert*-Prenylgruppe würde dementsprechend auf einer möglichst späten Stufe eingeführt werden. Betrachtet man die hier gezeigten Retrosynthesen, ist ersichtlich, dass drei orthogonale Schutzgruppen erforderlich sind.

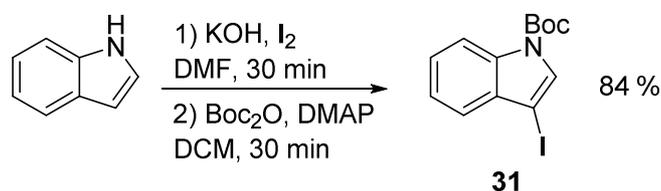


**Schema 4.17:** Weitere Möglichkeit zur Synthese des Bausteins (Route B).

Aufgrund der Ähnlichkeit zur Synthese von Baustein **C** wurde anfangs vom dort verwendeten Boc- bzw. TBDMS-geschütztem (*D*)-Serinmethylester ausgegangen. Als Schutzgruppe am Baustein **D5** wurde zunächst eine Boc-Gruppe gewählt, da diese am Indol-Stickstoff im Basischen selektiv neben aliphatischen *N*-Boc-Gruppen abspaltbar ist.<sup>[89]</sup>

#### 4.2.4.2 Route A.1: *N*-Boc-Iodindol als Ausgangsstoff für ein metallorganisches Reagenz

Im ersten Ansatz kam *N*-Boc-3-Iodindol (**31**) zum Einsatz. Ferner sollte das gleiche Serin-Derivat wie bei der Synthese des Methoxyphenylalanins (Baustein **C**) genutzt werden, da dort bereits vielversprechende Ergebnisse erzielt wurden. Zu Beginn wurde das benötigte Iodindol **31** in zwei Stufen hergestellt (s. Schema 4.18). Dazu wurde Indol zunächst selektiv in 3-Position iodiert und im Anschluss Boc-geschützt.<sup>[90]</sup> Die zweistufige Synthese war jedoch nicht unproblematisch, da 3-Iodindole, insbesondere solche mit freiem *N*-H, sehr instabil sind und sich oberhalb von 0 °C schnell zersetzen. Die Sequenz musste demnach stets zügig durchgeführt werden und alle iodierten Bausteine mussten schnellstmöglich umgesetzt oder bei möglichst tiefer Temperatur unter Schutzgas gelagert werden.

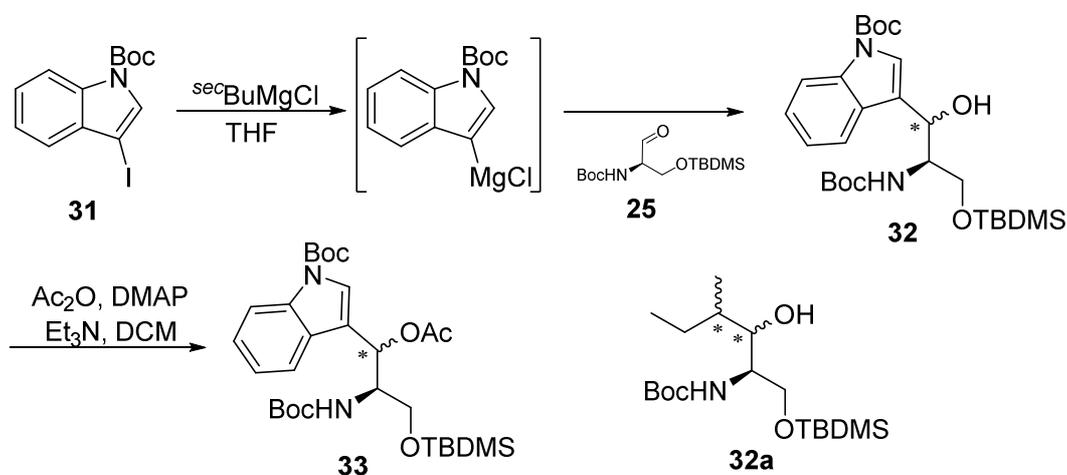


**Schema 4.18:** Synthese des Boc-Iodindols **31**.

Da Baustein **31** bisher noch nicht für die Herstellung eines entsprechenden metallorganischen Reagenzes eingesetzt wurde, mussten zunächst die idealen Bedingungen für den Halogen-Metall-Austausch und für die Additionsreaktion an den Aldehyd **25** gefunden werden (s. Tabelle 4.6). Bei anderen Aryliodiden variieren in der Literatur

Temperaturen und Reaktionszeiten sehr stark, sodass verschiedene Kombinationen getestet wurden. Der Aldehyd **25** wurde stets frisch hergestellt und nach der in Kapitel 4.2.3 entwickelten, racemisierungsfreien Methode aufgearbeitet. Da die Addition des Metalloindols oft sehr unsauber ablief und der Alkohol **32** nicht immer in reiner Form isoliert werden konnte, wurde er in einigen Fällen direkt zum Acetat **33** umgesetzt.

In einem ersten Versuch wurde der Halogen-Metallaustausch mit *sec*-Butylmagnesiumchlorid bei 0 °C durchgeführt und anschließend der Aldehyd, gelöst in THF, bei –30 °C zugegeben (Eintrag 1). Nach zwei Stunden war der Umsatz vollständig. Der Alkohol **32** konnte dabei nicht in reiner Form isoliert werden und selbst nach Einführung der Acetatgruppe waren die Verunreinigungen nicht abzutrennen, sodass aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum kein zuverlässiges Diastereomerenverhältnis zu bestimmen war.



**Schema 4.19:** Nukleophile Addition des aus **31** erhaltenen Arylgrignards an **25** und anschließende Schützung des Alkohols **31** als Acetat **32**.

Im nächsten Ansatz wurde der Austausch bei –20 °C und einer Reaktionszeit von lediglich 15 Minuten durchgeführt (Eintrag 2). Nach unveränderter Additionsreaktion konnte der Alkohol **32** in 19 %-iger Ausbeute erhalten werden, wobei das Verhältnis der gebildeten Diastereomere 85:15 betrug. Allerdings war der Austausch mit dem *sec*-Butyl-Grignard hier offensichtlich nicht vollständig, da der Alkohol **32a** als Nebenprodukt gebildet wurde. Die besten Ergebnisse wurden bei einer Reaktionstemperatur von –10 °C während des ersten Schritts und die vorsichtige Durchführung der Additionsreaktion bei –78 °C mit anschließendem langsamem Erwärmen auf Raumtemperatur über Nacht erhalten (Eintrag 3). Dabei konnte **32** zwar wiederum nicht in reiner Form isoliert werden, nach Acetylierung wurde **33** jedoch in einer sehr guten Ausbeute von 61 % über alle drei Stufen und einem Diastereomerenverhältnis von 8:2 erhalten.

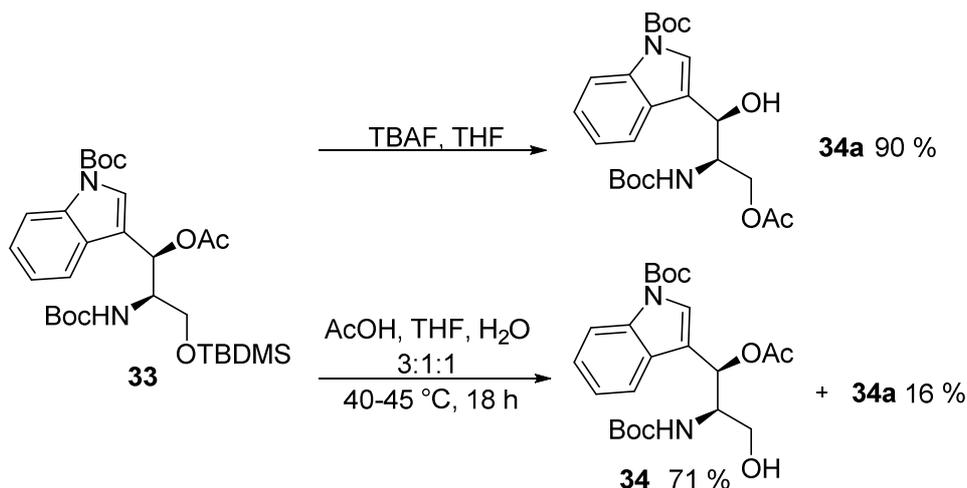
**Tabelle 4.6:** Optimierung der Bedingungen für die Synthese des Alkohols **32**.

Eintrag Nr.	Bedingungen Halogen-Metallaustausch	Bedingungen Additionsreaktion	Ausbeute <b>32</b> [%]	Ausbeute <b>33</b> [%]	dr (roh-NMR)
1	0 °C, 90 min, THF	-30 °C, 2 h	-	Ca. 70	n.B.
2	-20 °C, 15 min, THF	-30 °C, 2 h	19	-	85:15
3	-10 °C, 60 min, THF	-78 °C → RT, 18 h	73*	61	8:2
4	1.) -10 °C, 30 min, THF, 2.) DCM, ClTi(O <sup>i</sup> Pr) <sub>3</sub> , -78 °C	-78 °C → RT, 18 h, DCM	61	-	6:4
5	1.) -10 °C, 30 min, THF, 2.) DCM, Ti(O <sup>i</sup> Pr) <sub>4</sub> , -78 °C	-78 °C → RT, 18 h, DCM	Spuren	-	n.B.

n.B. : nicht bestimmt, \*verunreinigt.

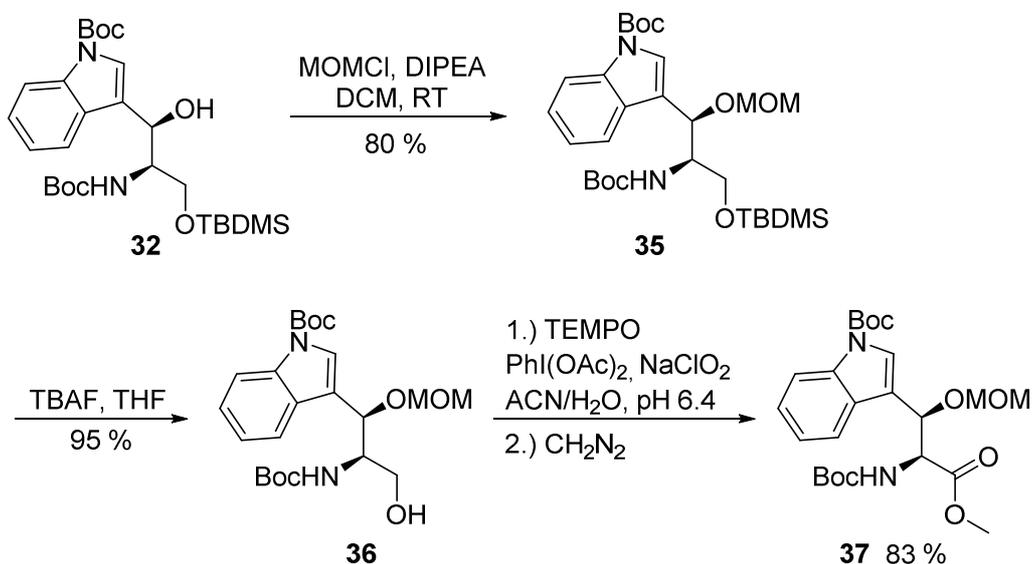
Da bei der Synthese des Methoxyphenylalanins durch die Verwendung von Titanreagenzien ein perfektes Diastereomerenverhältnis erzielt wurde, lag es nahe, im vorliegenden Fall eine analoge Reaktionsführung zu untersuchen. Zunächst wurde das Indoyl-Magnesium-Reagenz wie bereits beschrieben hergestellt. Im Anschluss wurde versucht, mit den entwickelten Methoden eine Transmetallierung auf Titan durchzuführen. Dazu wurde die gebildete Magnesium-Spezies mit ClTi(O<sup>i</sup>Pr)<sub>3</sub> umgesetzt (Eintrag 4). Die anschließende Addition an den Aldehyd lief erheblich langsamer ab als bei Eintrag 3, woraus sich schließen ließ, dass die Transmetallierung auf Titan auch tatsächlich stattfand. Die Reaktion verlief, anders als bei Verwendung der Magnesium-Reagenzien, ohne die Bildung von Nebenprodukten. Entgegen den Erwartungen konnte der Alkohol **32** in diesem Fall allerdings lediglich in einem Diastereomerenverhältnis von 6:4 isoliert werden. Bei Verwendung von Ti(O<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub> zur Transmetallierung (Eintrag 5) konnte das gewünschte Produkt nur in Spuren nachgewiesen werden.

Die diastereomeren Acetate **33** konnten mittels Säulenchromatographie getrennt werden. Das Hauptdiastereomer wurde dann zur Spaltung des TBDMS-Ethers mit TBAF umgesetzt (s. Schema 4.20). Hierbei stellte sich jedoch heraus, dass die Acetatgruppe quantitativ zum primären Alkohol migrierte und **34a** so in 90 %-iger Ausbeute isoliert wurde. Auch unter essigsäuren Bedingungen bildete sich **34a** zu 16 %, neben 71 % des gewünschten Produktes **34**. Da die Gefahr bestand, dass die Acetatgruppe in einer späteren Stufe auch auf die freigesetzte Aminogruppe wandert, wurde im Folgenden eine alternative MOM- (Methoxymethylen-)Schutzgruppe für den sekundären Alkohol gewählt.



**Schema 4.20:** Migration der Acetatgruppe unter Verwendung von TBAF und saure Entschützung des Silylethers.

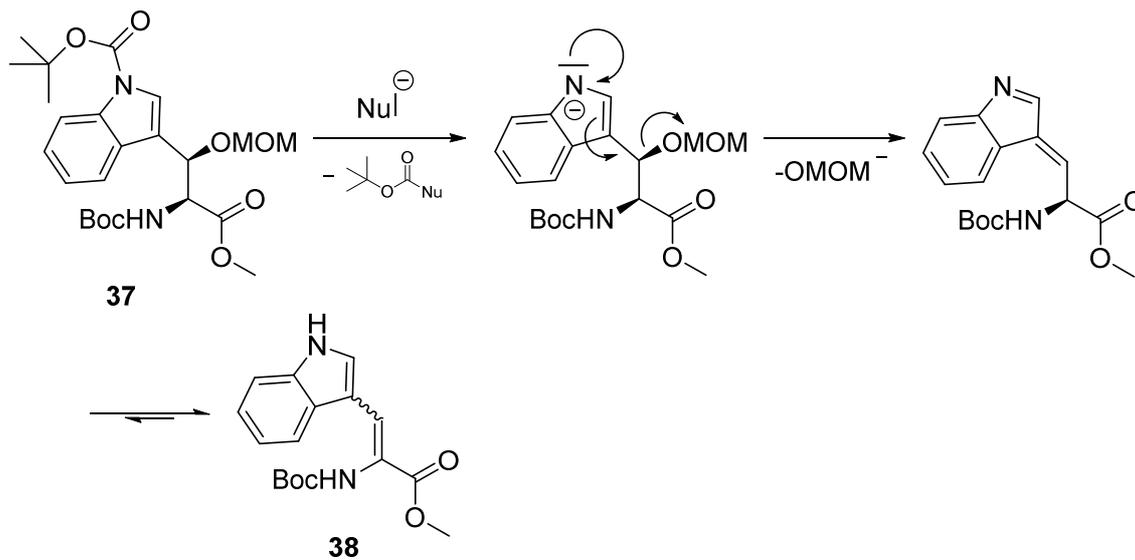
Die Sequenz zur Synthese von **32** wurde zunächst wiederholt und die Diastereomere im Anschluss bereits auf dieser Stufe getrennt. Das reine Hauptdiastereomer wurde nun mit MOMCl in 80 %-iger Ausbeute in den Methoxymethylether **35** umgewandelt. Der Silylether konnte in diesem Fall problemlos mit TBAF gespalten werden, da MOM-Gruppen in der Regel nicht wandern. Der freie Alkohol wurde im nächsten Schritt zur Säure oxidiert, wobei das gleiche Protokoll wie bei der Synthese des Methoxyphenylalanins verwendet wurde. Nach der Oxidation wurde die Rohsäure direkt mit Diazomethan zum Methylester **37** umgesetzt.



**Schema 4.21:** Einführung der alternativen MOM-Schutzgruppe, Spaltung des Silyl-Ethers und Oxidation zur Säure mit anschließender Veresterung.

Zum Abschluss der Synthese musste nun die indolische Boc-Schutzgruppe selektiv abgespalten und im Anschluss an selbiger Stelle die *tert*-Prenylgruppe eingeführt werden. Im Gegensatz zu aliphatischen Boc-Gruppen lassen sich solche am Indol-Stickstoff auch im

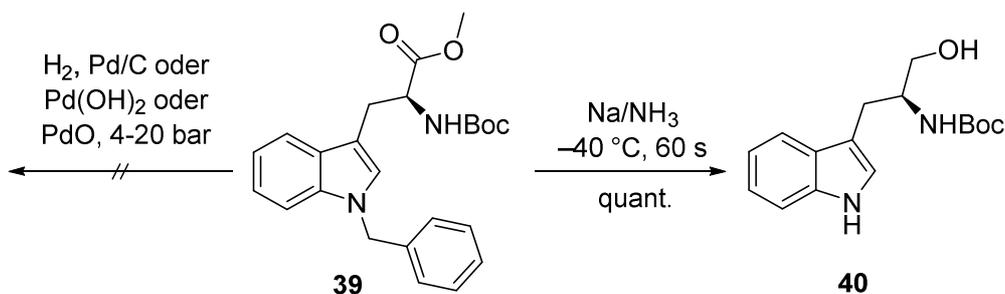
Basischen spalten. Dafür sind mehrere Methoden in der Literatur beschrieben.<sup>[89,91,92]</sup> Alle durchgeführten Versuche zur selektiven Spaltung verliefen jedoch mit demselben Ergebnis, dass die MOM-Gruppe eliminiert wurde. Dabei entstand die vinyloge Dehydroaminosäure **38**. Da die Ester-Gruppe eine Eliminierungsreaktion begünstigt, wurde die Reaktion auch mit **35** durchgeführt, jedoch mit dem gleichen Resultat. Versuche zur sauren Entschützung endeten wie zu erwarten in einem komplexen Produktgemisch. Infolgedessen musste eine Alternative zur Boc-Gruppe am Indol gefunden werden, die auch unter Vermeidung von jeglichen basischen Bedingungen orthogonal abspaltbar ist.



**Schema 4.22:** Wahrscheinlicher Mechanismus zur Bildung der Dehydroaminosäure **38** während der basischen Spaltung der Carbamatgruppe.

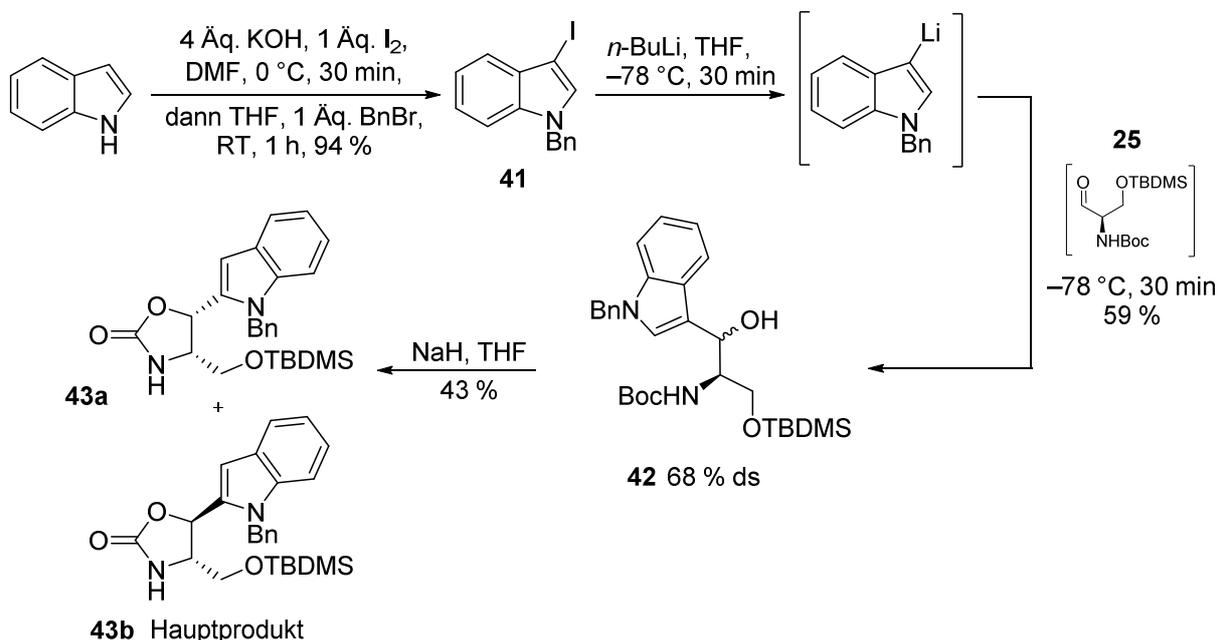
#### 4.2.4.2 Route A.2: *N*-Benzyl-Iodindol als Ausgangsstoff für ein metallorganisches Reagenz

Aufgrund der Resultate des ersten Syntheserversuchs musste ein neues Schutzgruppen-Muster gewählt werden. Als weitere orthogonale Schutzgruppe am Indol-Stickstoff wurde eine Benzylgruppe untersucht. Anders als an aliphatischen Aminen, lassen sich Benzylgruppen an aromatischen Stickstoff-Atomen nicht durch katalytische Hydrierung mit Standard-Katalysatoren abspalten. Eine nützliche Methode ist die Debenzylierung unter reduktiven Birch-Bedingungen.<sup>[93]</sup> Vor Beginn der Synthesesequenz wurden die Bedingungen erfolgreich am benzyliertem Boc-Tryptophan getestet (s. Schema 4.23) Allerdings war hier auch bei einer sehr kurzen Reaktionszeit von einer Minute eine vollständige Reduktion des Methylesters zum primären Alkohol **40** zu beobachten. In der späteren Synthese musste die Oxidation zur Aminosäure also nach der Abspaltung der Benzylgruppe erfolgen.



**Schema 4.23:** Testreaktionen zur Abspaltung der Benzylgruppe.

Das für den neuen Ansatz benötigte *N*-Benzyl-3-iodindol **41** wurde bereits in der Literatur beschrieben.<sup>[94]</sup> Allerdings verläuft die beschriebene Synthese, ähnlich wie bei der unter Kapitel 4.1.2.1 gezeigten Route, über die Isolierung von 3-Iodindol. Da dieses Intermediat sehr instabil ist und sich die Reinigung unterschiedlich geschützter Iodindole via Säulenchromatographie zudem als problematisch erwies, wurde eine vereinfachte Eintopf-Synthese ohne zusätzlichen Reinigungsschritt entwickelt (s. Schema 4.24). Dazu wurde die Iodierung von Indol wie bisher in DMF mit einem Äquivalent Iod und einem Überschuss an KOH durchgeführt, anschließend mit THF verdünnt und direkt mit Benzylbromid umgesetzt. Nach Extraktion konnte das Produkt **41** direkt aus der organischen Phase in ausreichender Reinheit auskristallisiert werden (s. Schema 4.24).



**Schema 4.24:** Synthese des Iodindols **41**, Reaktion des daraus erhaltenen Organolithium-Reagenzes und Aufklärung der relativen Stereochemie des Diols **42** durch Cyclisierung zu Oxazolidinonen.

Als erster Ansatz zur Untersuchung der Carbonyladdition wurde das Protokoll aus Kapitel 4.1.2.1 zur Generierung eines Grignard Reagenzes mit *sec*-PrMgCl übernommen. Hierbei konnte allerdings keine Reaktion beobachtet werden. Vor der Herstellung eines

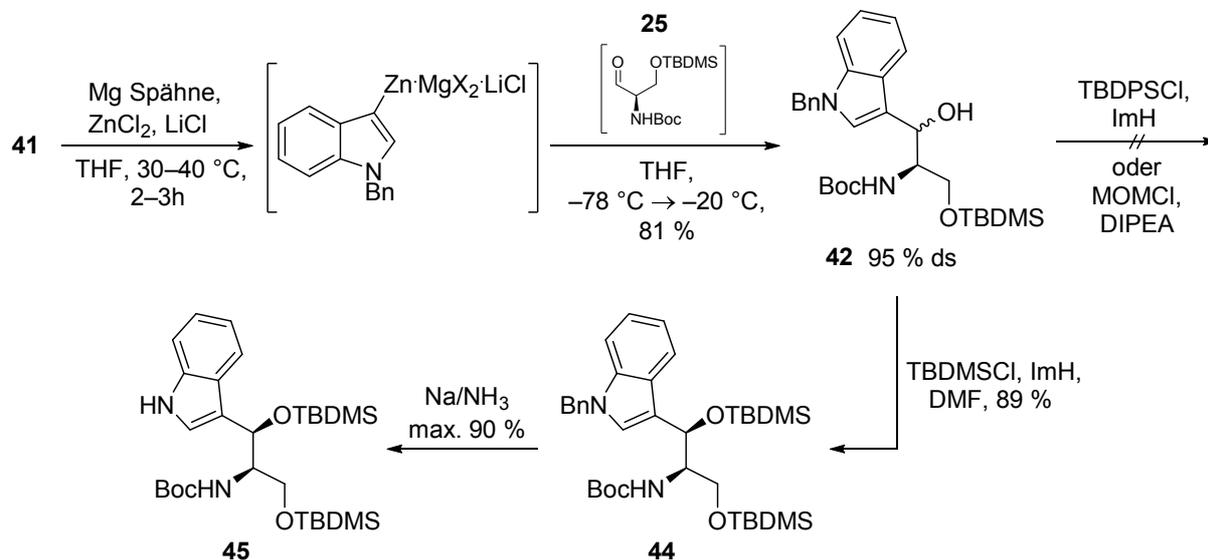
anderen selektiven Metallreagenzes wurde zunächst das Lithium-Reagenz aus **41** durch Halogen-Metall-Austausch mit *n*-BuLi generiert. Dieses wurde dann mit dem bereits bekannten Aldehyd **25** umgesetzt. Dabei konnte der sekundäre Alkohol **42** in 59 %-iger Ausbeute isoliert werden. Im entstandenen Additionsprodukt **42** war ein Diastereomerenverhältnis von ca. 2:1 im NMR zu beobachten. Durch Reaktion mit Natriumhydrid konnten die entsprechenden Oxazolidinone **43a** und **43b** hergestellt werden. Anhand der Kopplungskonstanten im 5-Ring-Heterozyklus konnte das Hauptprodukt erneut eindeutig als das mittels *Cram*'scher-Chelatkontrolle vorhergesagte *syn*-Produkt (*anti*-Oxazolidinon) identifiziert werden.

Bei der Wahl eines geeigneten Protokolls zur Synthese einer selektiveren, chelatbildenden Organometallspezies sollte auf Transmetallierung eines Lithium- auf ein Zink- oder Magnesiumreagenz möglichst verzichtet werden, da in der 3-Position lithiierte Indole bei höheren Temperaturen zur Migration tendieren.<sup>[95]</sup> Beim Vergleich mehrerer Alternativen fiel der Fokus auf eine Methode von *Knochel et al.*<sup>[96,97]</sup> Bei dieser Variante wird ein Arylhalogenid in Gegenwart von Zinkchlorid und Lithiumchlorid mit Magnesiumspänen umgesetzt. Dabei bildet sich durch Transmetallierung *in situ* ein Aryl-Zink-Reagenz aus dem zunächst entstehenden Aryl-Magnesium-Reagenz. Der gebildete Komplex wird von *Knochel* als  $\text{ArylZn}\cdot\text{MgX}_2\cdot\text{LiCl}$  beschrieben. Obwohl die Autoren keine Reaktionen untersuchten, bei denen Stereozentren generiert werden konnten, sollte ein solches Reagenz ideale Voraussetzungen für eben solche Reaktionen bieten. Zum einen bietet es die Selektivität eines Zinkreagenzes, zum anderen kann der Aldehyd durch die vorhandenen Zink- und Magnesiumsalze durch Chelatbildung aktiviert werden.

Das beschriebene Protokoll ließ sich problemlos auf das Iodindol **41** übertragen (s. Schema 4.25). Das gebildete Zinkreagenz reagierte bereits bei tiefen Temperaturen von unter  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  vollständig ab. Der dabei erhaltene Alkohol **42** wurde mit einer sehr guten Ausbeute von 81 % und einer sehr guten Diastereoselektivität von 95 % über zwei Stufen, ausgehend vom Serin-Ester **24**, erhalten. Zur Einführung einer orthogonalen Schutzgruppe am sekundären Alkohol wurde zunächst analog zur vorherigen Synthese die Einführung einer MOM-Gruppe untersucht. Allerdings war sowohl bei diesem Versuch, als auch bei der Reaktion mit TBDPSCI keine Reaktion zu beobachten. Schließlich wurde eine weitere TBDMS-Gruppe eingeführt. Der vollständig geschützte Baustein **44** konnte mittels eines Standardprotokolls erhalten werden. Da zahlreiche Methoden bekannt sind, um einen primären TBDMS-Ether in Gegenwart eines sekundären zu spalten,<sup>[98,99,100]</sup> hätte diese Differenzierung zu einem späteren Zeitpunkt der Synthese kein Problem darstellen sollen.

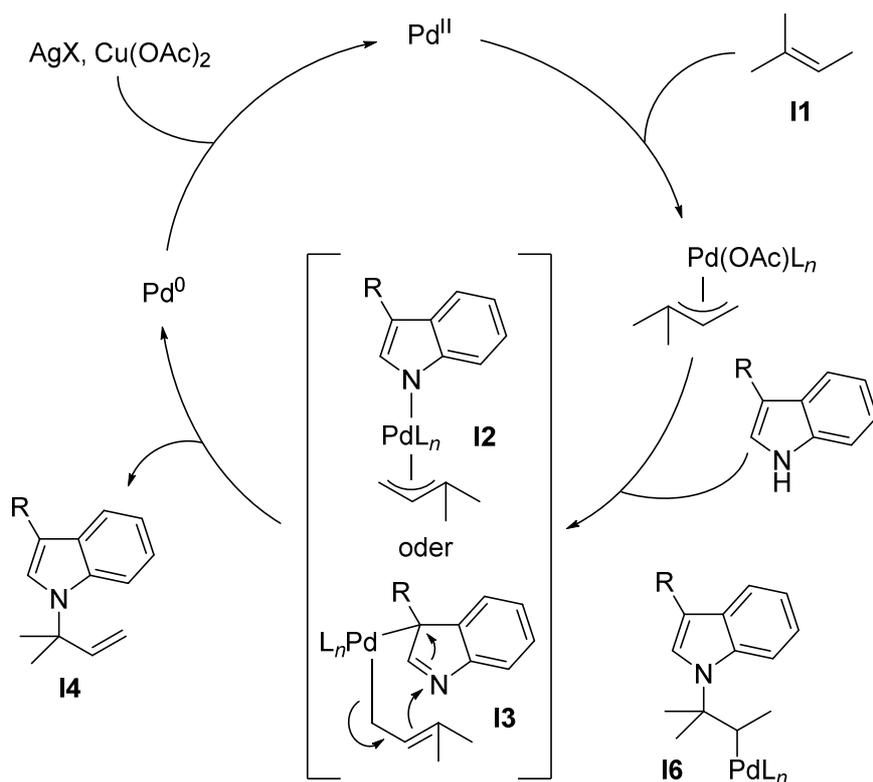
Im nachfolgenden Schritt wurde die Benzylgruppe unter den zuvor untersuchten reduktiven Bedingungen zum entschützten Indol **45** abgespalten. Bei mehrfacher Wiederholung dieser Reaktion konnte jedoch keine reproduzierbare Ausbeute erhalten werden. Im besten Fall konnte das Produkt zwar in einer sehr guten Ausbeute von 90 % isoliert werden, in anderen Fällen war jedoch eine partielle Reduktion des Indol-Kerns oder

auch eine Spaltung der benzylichen Position zum entsprechenden Tryptophanol zu beobachten. Der Grund hierfür liegt vermutlich in der kurzen Reaktionszeit und der möglichen Überreduktion. Im größeren Maßstab liegt eine schlechtere Durchmischung vor und die sehr schnelle Reaktion (Reaktionszeit: 60 s) lässt sich nicht genau verfolgen, sodass eine Überreduktion nicht gezielt verhindert werden kann.



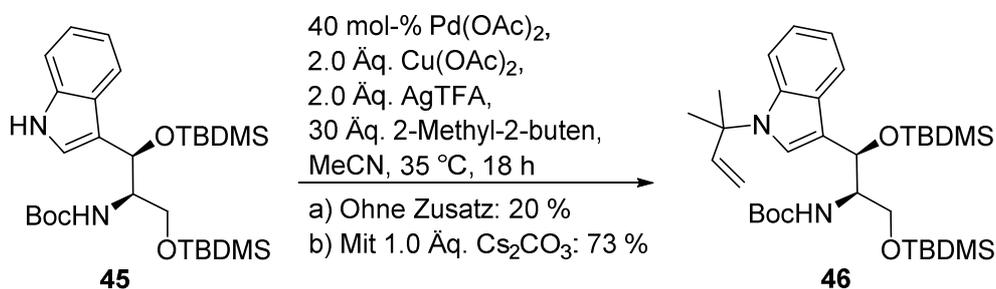
**Schema 4.25:** Generierung eines Organo-Zink-Reagenzes nach einer Methode von *Knochel* und weitere Umsetzung des erhaltenen Diols **42**.

Der nächste Schritt bestand in der Einführung der *tert*-Prenylgruppe nach einem literaturbekanntem Protokoll.<sup>[87]</sup> Diese mechanistisch interessante Reaktion verläuft vermutlich über die C-H-Aktivierung eines Alkens, hier 2-Methyl-2-buten (**I1**). Die Produktbildung lässt sich über zwei unterschiedliche Intermediate erklären. Zum einen könnte der Indol-Stickstoff direkt an das palladierte Alken (**I2**) koordinieren, um anschließend durch reduktive Eliminierung das Kupplungsprodukt **I4** zu bilden. Zum anderen könnte die Koordination an das Palladium-Zentrum durch den Kohlenstoff in 3-Position des Indols erfolgen. Durch das entstehende Allylsystem **I3** würde hier eine *Metallo-Claisen-Umlagerung* zum Produkt **I4** führen. Abseits dieser Reaktionsverläufe wird vom Autor ebenfalls eine Möglichkeit diskutiert, die über das Intermediat **I6** verläuft. Dieser Weg würde entsprechend nicht über eine C-H-Insertion verlaufen, sondern nalog zu einer *Wacker-Oxidation*.<sup>[101]</sup>



**Schema 4.26:** Postulierter Mechanismus der Palladium-katalysierten *tert*-Prenylierung.

Nach dem erfolgreichen Test an einfachem *N*-Boc-Tryptophanmethylester wurde das Protokoll auf das Substrat **45** angewandt. Zunächst konnte das *tert*-prenylierte Indol **46** allerdings nur in 20 %-iger Ausbeute isoliert werden. Da die hohen Mengen an Lewis-sauren Metallsalzen möglicherweise eine Eliminierung des benzylichen TBDMS-Ethers zur Folge hätten, wurde dem Reaktionsgemisch ein Äquivalent Cäsiumcarbonat als Base zugesetzt. Dies hatte eine erhebliche Steigerung der isolierten Ausbeute auf sehr gute 73 % zur Folge. Dieser Wert liegt sogar deutlich über der durchschnittlichen Literaturausbeute, was vermutlich dadurch zu erklären ist, dass der tatsächliche Mechanismus, zumindest zum Teil, einen Deprotonierungsschritt enthält.

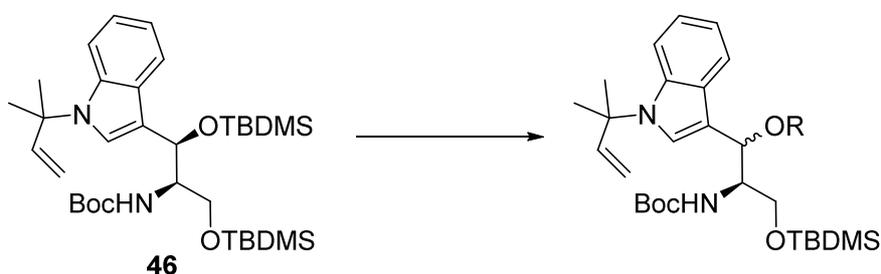


**Schema 4.27:** Einführung der *tert*-Prenylgruppe.

Anschließend sollte eine Methode zur selektiven Spaltung des primären Silylethers gefunden werden. Als Testsubstrat diente hierzu das in größeren Mengen vorhandene *N*-benzylierte Indol **40**. Die meisten publizierten Methoden hierzu beruhen auf *Lewis*- oder

*Brønsted*-saurer Katalyse. Sterisch weniger gehinderte, primäre TBDMS-Gruppen reagieren in der Regel schneller als mehr gehinderte, sekundäre.<sup>[98,102]</sup> In Tabelle 4.7 sind die Resultate einiger Testreaktionen zusammengefasst. Als erste Methode wurde Entschützung mit Essigsäure in einem THF/Wasser-Gemisch getestet. Allerdings war hier entweder keine Reaktion zu beobachten (Eintrag 1), oder das Substrat zersetzte sich bei höherer Temperatur vollständig (Eintrag 2). Bei Verwendung von Methanol als Lösungsmittel (Einträge 3 und 4) bildete sich der entsprechende Methylether. Beim Verwenden von Wasser als einzig mögliches Nukleophil (Eintrag 5) konnte jedoch keine Reaktion beobachtet werden. Bei allen weiteren Reaktionen stellte sich heraus, dass sich das Substrat unter Literaturbedingungen stets zu einem komplexen Produktgemisch zersetzt (Einträge 6 und 7).

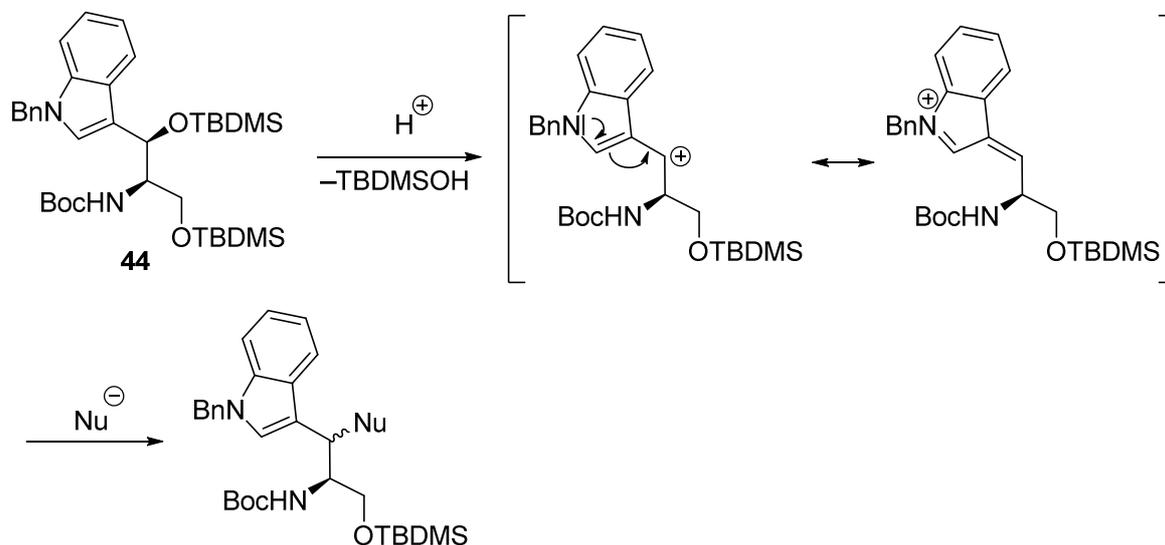
**Tabelle 4.7:** Screening verschiedener Methoden zur selektiven Entschützung des primären TBDMS-Ethers.



Eintrag	Reaktionsbedingungen	Resultat
1	AcOH/THF/Wasser, 0 °C	Keine Reaktion
2	AcOH/THF/Wasser, RT	Zersetzung
3	kat. PPTS, MeOH	Bildung des Methylethers
4	CCl <sub>4</sub> /MeOH 1:1, Ultraschall	Bildung des Methylethers
5	kat. PPTS, THF/Wasser, 0 °C oder RT	Keine Reaktion
6	LiBr/18-K-6/, Aceton, $\mu$ -Welle	Zersetzung
7	1.0 Äq. PPTS, DCM, RT	Zersetzung
8	1.0 Äq. PPTS, DCM, 3–5 °C	Spaltung des sekundären TBDMS-Ethers

Bei vorsichtiger Reaktionsführung in einem engen Temperaturfenster (3–5 °C) ließ sich dennoch nach Reaktion mit einem Äquivalent Pyridinium-*para*-toluolsulfonat (PPTS) ein monosilyliertes Produkt in 71 %-iger Ausbeute isolieren (Eintrag 8). Durch Vergleich der Retentionsfaktoren und NMR-Spektren wurde festgestellt, dass es sich wiederum um den freien sekundären Alkohol **38** handelte. Nach einer erneuten Einführung der TBDMS-Gruppe am erhaltenen Produkt stellte sich außerdem heraus, dass die benzyliche Position während

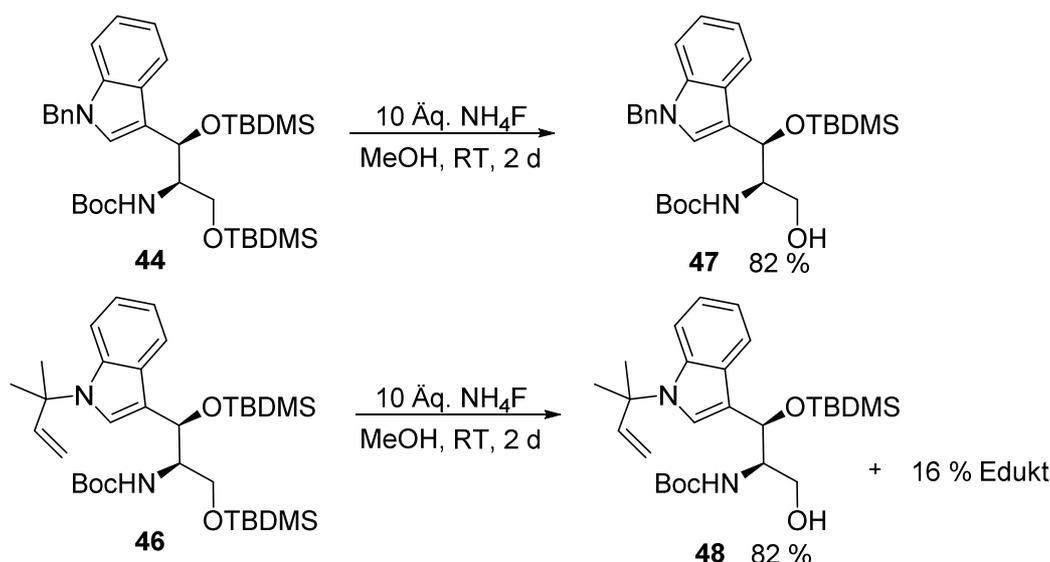
der sauren Entschützung größtenteils epimerisierte. Eine mögliche Erklärung wäre, dass durch den elektronenreichen Aromaten ein Carbeniumion in der benzylicen Position offenbar so sehr stabilisiert ist, dass sämtliche Reaktionen dort im Sauren nach einem  $S_N1$ -Mechanismus ablaufen (s. Schema 4.28). Das erklärt sowohl die Epimerisierung dieser Position, als auch die Bildung von Alkyl-Ethern bei Verwendung von Alkoholen als Lösungsmittel.



**Schema 4.28:** Erklärung für die unerwartete Reaktion an der benzylicen Position.

Diese Ergebnisse führten nicht nur zu der Erkenntnis, dass die üblichen Methoden zur sauren TBDMS-Entschützung hier nicht anwendbar sind, sondern ebenfalls auch, dass in späteren Syntheseschritten jegliche saure Bedingungen bei Temperaturen oberhalb von  $0\text{ }^\circ\text{C}$  vermieden werden müssen. Da nur wenige Protokolle bekannt sind, die nicht auf solche Bedingungen zurückgreifen, fiel der Fokus auf eine ungewöhnliche, nur selten eingesetzte Reaktion. Hierbei wird ein Überschuss an Ammoniumfluorid in Methanol eingesetzt.<sup>[103]</sup> Im Gegensatz zu üblichen, zur TBDMS-Entschützung eingesetzten Fluorid-Reagenzien wie z.B. TBAF in THF, liegt hier kein „nacktes“ und somit unselektives Fluorid-Ion vor. Durch das alkoholische Lösungsmittel bildet sich eine große Solvathülle um das Ion. Somit wird es zwar weniger reaktiv, aber durch die sterische Hinderung auch selektiver gegenüber weniger gehinderten Silylgruppen.

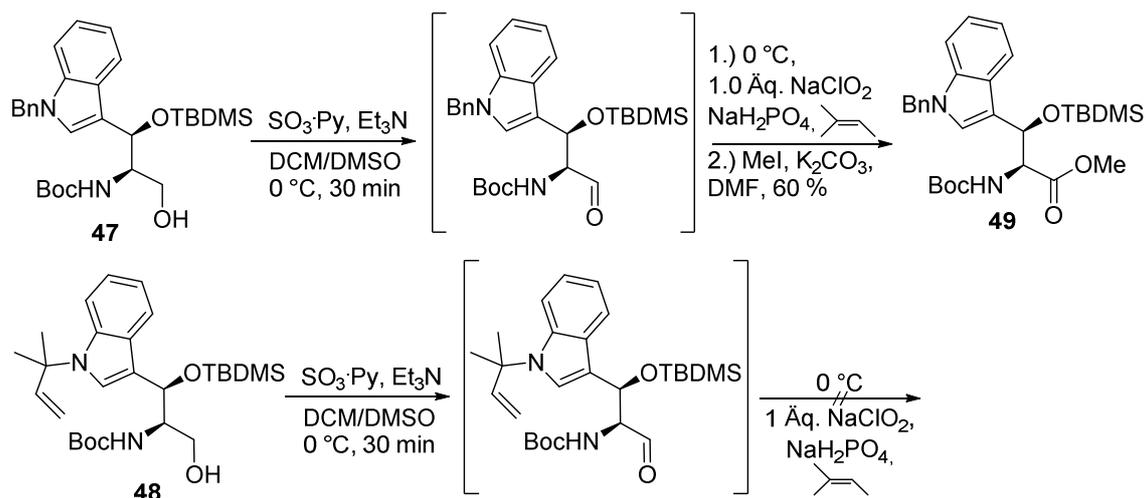
Das *N*-benzylierte Derivat **44** reagierte so zwar langsam (Reaktionszeit ca. zwei Tage), aber auch selektiv (s. Schema 4.29). Es konnten 82 % des freien primären Alkohols **47** erhalten werden, das doppelt desilylierte Produkt entstand hierbei nur in Spuren. Bei Übertragung auf das Zielsubstrat konnte das gewünschte mono-entschützte Produkt **48** ebenfalls in derselben Ausbeute isoliert werden. Zusätzlich konnten hier 16 % des nicht umgesetzten Eduktes zurückgewonnen werden.



**Schema 4.29:** Selektive Spaltung des primären TBDMS-Ethers mit  $\text{NH}_4\text{F}/\text{MeOH}$ .

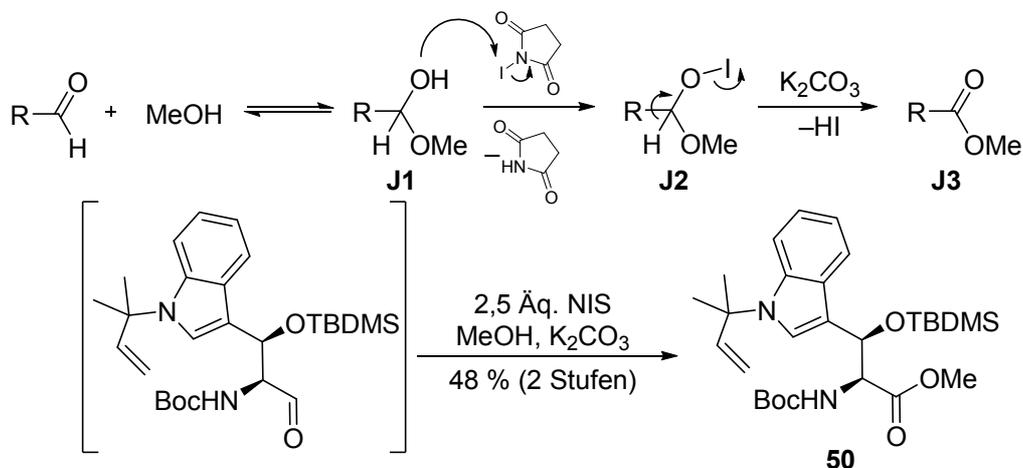
Zum Abschluss der Synthese der fertigen Aminosäure musste der hergestellte primäre Alkohol **48** noch zur Säure oxidiert werden. Dieser finale Schritt stellte sich jedoch abermals als sehr schwierig heraus. Als Testsubstrat diente hier erneut die *N*-benzylierte Variante des freien primären Alkohols **47**. Zunächst wurde versucht das in Kapitel 4.2.3 verwendete einstufige Protokoll (kat. TEMPO/kat.  $\text{PhI}(\text{OAc})_2/\text{NaClO}_2$ ) zu verwenden. Sowohl unter diesen Bedingungen, als auch bei Ersatz des reaktiven Natriumchlorits durch stöchiometrische Mengen an  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  zersetzte sich das Substrat sehr schnell. Zur schrittweisen Oxidation wurde eine Reihe von bekannten Methoden, wie beispielsweise verschiedene Chromreagenzien oder Dess-Martin Reagenz getestet (s. Schema 4.30). Während die meisten Reagenzien sehr komplexe Produktgemische lieferten, konnte der Aldehyd mittels eines *Parikh-Doering*-Protokolls<sup>[104]</sup> ohne signifikante Bildung von Nebenprodukten erhalten werden. Eine chromatographische Reinigung war allerdings, wie bei allen bisher auftretenden  $\alpha$ -Aminoaldehyden, aufgrund der geringen Stabilität und Racemisierungsanfälligkeit nicht möglich.

Für die Oxidation des Aldehyds zur Säure wurden sowohl gängige *Lindgren/Pinnick*-Protokolle,<sup>[105]</sup> als auch selten genutzte Reagenzien wie Silberoxid<sup>[106]</sup> oder Oxon<sup>[107]</sup> getestet. Der hochsensible Aldehyd zersetzte sich unter den in der Literatur üblichen Bedingungen stets sehr schnell. Aufgrund dessen wurde eine milde Variante des regulären *Lindgren*-Protokolls entwickelt, bei der lediglich ein Äquivalent des Oxidationsmittels (Natriumchlorit) bei tieferer Temperatur (0 °C) langsam zugegeben wurde. Hierbei konnte die Entstehung der Säure nachgewiesen werden, eine Reinigung war jedoch erst nach Veresterung zum Methylester **49** möglich. Dieser konnte so in 60 %-iger Ausbeute über drei Stufen, ausgehend vom Alkohol **47** erhalten werden.



**Schema 4.30:** Oxidation der primären Alkohole **47** und **48** zu den entsprechenden Aldehyden und Oxidation zur Säure **49** mit anschließender Veresterung.

Bei der Übertragung der gefundenen Bedingungen auf das prenylierte Substrat **48** erfolgte die Oxidation zum Aldehyd zwar ebenso problemlos wie beim Testsubstrat, bei der Oxidation zur Säure konnte hier lediglich eine rasche Zersetzung beobachtet werden. Offensichtlich war das Vorhandensein der endständigen Doppelbindung Grund für die Zersetzungsreaktionen. Der Überschuss an 2-Methyl-2-buten als sog. Scavenger hatte hier keinen Effekt. Da das Repertoire an geläufigen Methoden hier keine Anwendung zu finden schien, musste erneut auf eine wenig verbreitete Methode zurückgegriffen werden. Es handelte sich hierbei um eine Oxidation von Aldehyden zu Methylestern unter Verwendung von NIS als Oxidationsmittel (s. Schema 4.31).<sup>[108]</sup> Bei dieser Reaktion ist das alkoholische Lösungsmittel von entscheidender Bedeutung. Ein möglicher Mechanismus verläuft über ein im Gleichgewicht gebildetes Halbacetal **J1**. Dieses kann nun durch Angriff am NIS zum Halbacetal-Hypoiodid **J2** oxidiert werden. Im letzten Schritt wird mit Hilfe der Base Kaliumcarbonat Iodwasserstoff eliminiert, wobei der Ester **J3** entsteht.



**Schema 4.31:** Mechanismus der Oxidation vom Aldehyd zum Ester mit *N*-Iod-succinimid und Anwendung auf den aus **48** erhaltenen labilen Aldehyd.

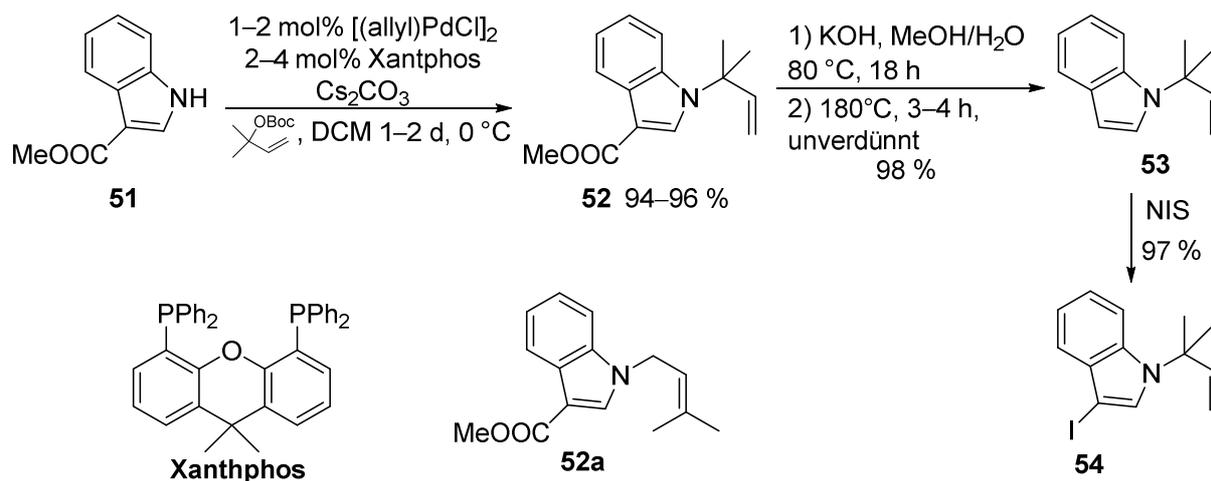
Unter diesen Bedingungen konnte nun tatsächlich der prenylierte Ester **50** in 48 %-iger Ausbeute über zwei Stufen, ausgehend vom Alkohol **48**, erhalten werden. Aufgrund den, aus der parallel durchgeführten Synthese von Deoxycyclomarin C erworbenen Erkenntnissen (s.u.), war jedoch an diesem Punkt bereits ersichtlich, dass die Boc-Gruppe nicht in Gegenwart der *tert*-Prenylgruppe abgespalten werden kann. Es ist also nicht nur die reaktive benzyliche Position, sondern auch die endständige Doppelbindung für die Säurelabilität verantwortlich. Sämtliche Versuche die Boc-Gruppe an **50** unter milden Bedingungen abzuspalten verliefen demnach auch hier erfolglos. Somit konnte der hier hergestellte Baustein nicht in der weiteren Synthesesequenz eingesetzt werden. Im Folgenden musste daher eine alternative Schutzgruppenstrategie gewählt werden, bei welcher neben basischen, auf jegliche acide Bedingungen verzichtet werden kann.

#### 4.2.4.4 Route B: *tert*-Prenylindol als Ausgangsstoff für ein metallorganisches Reagenz

Während der durchgeführten Arbeiten wurde zwischenzeitlich eine neue Methode zur Einführung der *tert*-Prenylgruppe publiziert. Mit diesem Protokoll lassen sich elektronenarme Indole durch allylische Alkylierung erstmals direkt und mit niedrigen Katalysatormengen *tert*-prenylieren.<sup>[109]</sup> Auf Substrate ohne elektronenziehende Gruppe am Indol war diese Methode jedoch nicht übertragbar. Somit sollte ein funktionalisiertes Iodindol, wie es bei einer Synthese entsprechend der Route B erforderlich wäre, leicht zugänglich sein. Als dritte Variante wurde dementsprechend eine solche Sequenz gewählt.

Als Ausgangsstoff diente dabei kommerziell erhältlichlicher Indol-3-carbonsäuremethylester (**51**) (s. Schema 4.32). Analog zum beschriebenen Literaturprotokoll wurde dieser mit Allylpalladiumchlorid als Katalysator und Xanthphos als Ligand umgesetzt. Als Allylsubstrat diente dabei *tert*-Prenyl-*tert*-butylcarbonat. Bei einer Katalysator-/ Ligandmenge von einem mol-% bzw. zwei mol-% wurde das gewünschte Produkt **52** nach 48 h Reaktionszeit in einer Ausbeute von 94 % erhalten. Bei Verwendung der doppelten Menge war die Reaktion nach einem Tag beendet und **52** wurde in 96 %-iger Ausbeute isoliert. Da bekannter Weise bei erhöhten Temperaturen das *n*-prenylierte Nebenprodukt **46a** in größerem Ausmaß entsteht, wurde die Reaktionstemperatur kontinuierlich auf 0 °C gehalten. Auf diese Weise war **46a** nur zu ca. 6 % (<sup>1</sup>H-NMR) im Produkt enthalten.

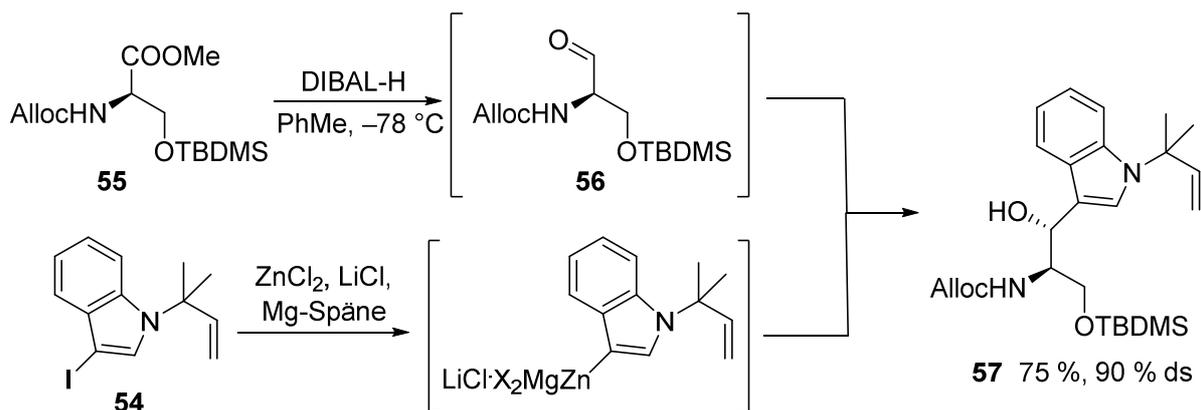
Im nächsten Schritt musste die Carboxylgruppe entfernt werden. Zur Decarboxylierung von ähnlichen Substraten sind nur wenige Protokolle beschrieben.<sup>[110,111,112]</sup> Bei Substraten mit freiem *N*-H lassen sich Säuregruppen unter basischen Bedingungen bei hohen Temperaturen decarboxylieren. So wurde zunächst versucht, die Verseifung und die Decarboxylierung in einem Schritt durchzuführen. Dazu wurde **52** mit einem Überschuss an KOH erhitzt. Dabei wurde jedoch nur die Säure verseift, auch bei höheren Temperaturen oder der Reaktionsführung in einer Mikrowelle war keine Decarboxylierung zu beobachten.



**Schema 4.32:** Synthese des tert-prenylierten Iodindols **54**.

Nach saurer Aufarbeitung und somit Protonierung der Säure konnte diese jedoch bei Temperaturen oberhalb von 100 °C unter Verwendung einer Mikrowelle in Wasser erstmals decarboxyliert werden. Der Nachteil dieser Methode war jedoch die lange Reaktionszeit von mehreren Stunden und die geringe Löslichkeit der Säure in Wasser bzw. einem Wasser/THF-Gemisch. So konnte pro Batch nur eine geringe Menge des Substrates eingesetzt werden. Daraufhin wurde die erhaltene Säure unverdünnt unter Argon-Atmosphäre erhitzt. Ab einer Temperatur von 180 °C begann die Decarboxylierung und das gewünschte Indol **53** konnte auf diese Weise in ausreichend reiner Form in einer exzellenten Ausbeute von 98 % über beide Stufen erhalten werden. Bei der Wiederholung der Synthesesequenz wurde entdeckt, dass die Säure nach der Decarboxylierung und der sauren Aufarbeitung unbedingt neutral gewaschen werden muss. Sind noch Reste von Mineralsäuren enthalten, finden beim Erhitzen Nebenreaktionen (vermutlich Umlagerungsreaktionen) statt, wodurch die Ausbeute an **53** erheblich sinkt. Die abschließende Iodierung mit NIS war bereits in der Literatur beschrieben und lieferte den gewünschten Baustein **54** in 97 %-iger Ausbeute. Durch die entwickelte Sequenz konnte **54** im 10-Gramm-Maßstab, ausgehend von kommerziell erhältlichen **51**, in einer exzellenten Gesamtausbeute von 91 % in wenigen Stufen erhalten werden.

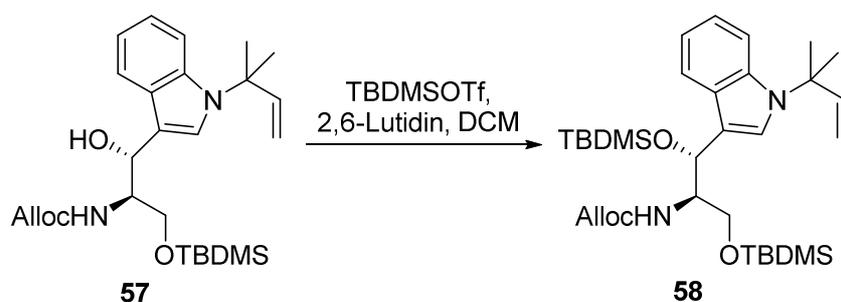
Als Alternative zur Boc-Schutzgruppe wurde im Folgenden eine Alloc-Gruppe gewählt. Da die Palladium-katalysierte Einführung der Prenylgruppe bei dieser Route auf einer späteren Stufe entfällt, sollte diese Carbamatgruppe gegen alle weiteren Reaktionsbedingungen inert und schließlich orthogonal abspaltbar sein. Dementsprechend diente bei dieser Synthese das (*D*)-Serinderivat **55** als Ausgangspunkt (s. Schema 4.33).<sup>[113]</sup> Der daraus erhaltene Aldehyd **56** wurde analog zu den bisher verwendeten Bedingungen aufgearbeitet und umgesetzt. Zur Metallierung des Iodindols **54** wurde das bereits in der vorherigen Synthese genutzte Protokoll nach *Knochel* verwendet.



**Schema 4.33:** Diastereoselektive Carbonyladdition zum Aufbau des Hydroxytryptophanols **49**.

Die Addition des aus **54** erhaltenen Metalloindols an den Aldehyd **56** analog zu vorheriger Synthese verlief bereits beim ersten Versuch erfolgreich. Der sekundäre Alkohol **57** konnte dabei in einer sehr guten Ausbeute von 75 % und einer Diastereoselektivität von 90 % erhalten werden. Im Anschluss sollte die TBDMS-Schätzung ebenfalls unter analogen Bedingungen mit TBDMSCl und Imidazol erfolgen. Dabei konnte jedoch kein Produkt isoliert werden und der Alkohol **57** zersetzte sich unter den Reaktionsbedingungen. Nachdem auch eine weitere, sehr milde Methode zur Einführung von TBDMS-Gruppen scheiterte<sup>[114]</sup> wurde festgestellt, dass **57** im Gegensatz zu den vorher synthetisierten Verbindungen **32** bzw. **42** sehr instabil ist und sich bereits über Nacht vollständig zu einem komplexen Gemisch zersetzte. Daraufhin wurde **57** erneut synthetisiert und im Anschluss sofort weiter umgesetzt.

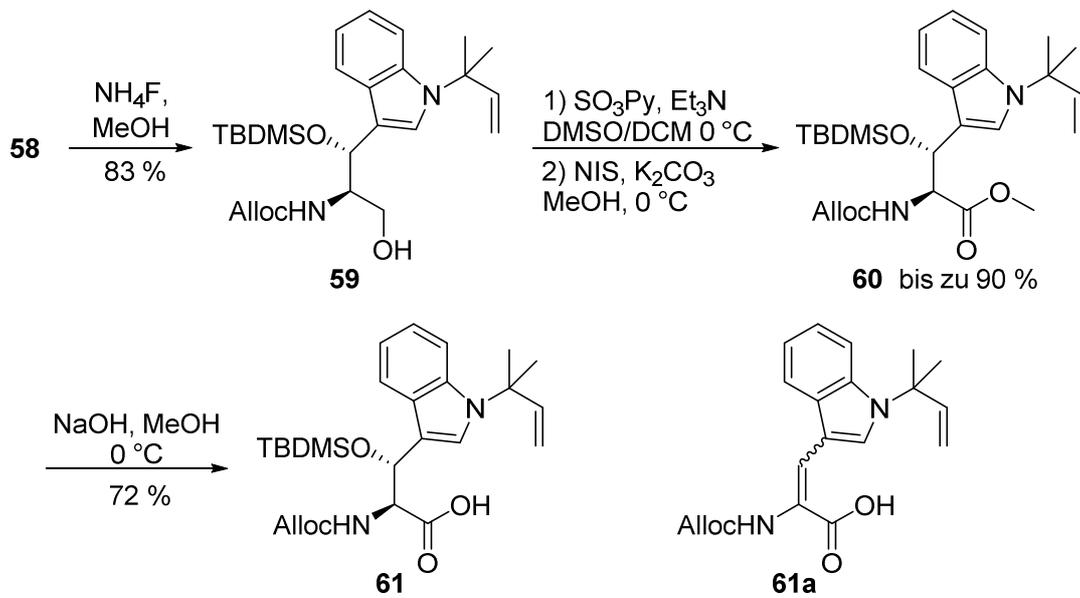
In einem ersten Versuch wurde ein Protokoll zur Einführung der Silylgruppe getestet, bei dem ein System aus TBDMSOTf/Lutidin verwendet wird (s. Tabelle 4.8). Dazu wurde **49** mit 1.1 Äquivalenten TBDMSOTf und zwei Äquivalenten 2,6-Lutidin bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  umgesetzt (Eintrag 1). Dabei konnte der gewünschte Silylether **58** in 55 %-iger Ausbeute isoliert werden. Der Umsatz war jedoch nicht vollständig und es entstanden nicht identifizierbare Nebenprodukte, sodass die Bedingungen weiter optimiert werden mussten. Bei Verwendung einer größeren Menge an TBDMSOTf stieg der Umsatz nicht weiter an. Jedoch wuchs der Anteil an Zersetzungsprodukten, sodass die isolierte Ausbeute sank. Selbst bei einer Reaktionstemperatur von  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  waren Zersetzungsreaktionen zu beobachten (Eintrag 3). Führt man die Reaktion jedoch bei  $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$  durch, bildet sich ausschließlich das gewünschte Produkt **58**, welches bereits nach einer Reaktionszeit von 15 Minuten in 87 %-iger Ausbeute isoliert werden konnte (Eintag 4).



**Tabelle 4.8:** Optimierung der Einführung der TBDMS-Gruppe.

Eintrag Nr.	Äquivalente TBDMSOTf	Äquivalente 2,6-Lutidin	Temperatur [°C]	Ausbeute [%]
1	1.1	2.0	0	55
2	1.5	2.5	0	44
3	1.2	2.0	-20	52
4	1.1	2.0	-35	87

Das mittlerweile gut etablierte  $\text{NH}_4\text{F}$ -Protokoll spaltete auch in diesem Fall selektiv den primären TBDMS-Ether und lieferte den Alkohol **59** in 83 %-iger Ausbeute (s. Schema 4.34). Zur finalen Oxidation zum Ester **60** wurde das im Kapitel 4.2.4.3 entwickelte Protokoll eingesetzt. In einer Testreaktion konnte **60** in 48 %-iger Ausbeute erhalten werden. Bei der Wiederholung der Reaktion mit der restlichen Substanz zersetzte sich jedoch das Substrat. Später wurde entdeckt, dass der nach der *Parikh-Döhning-Oxidation* erhaltene Aldehyd sehr instabil ist und sich oberhalb von 0 °C zersetzt. Daraufhin wurde er sofort nach beendeter Reaktion aufgearbeitet und das Lösemittel bei 0 °C entfernt. Auf diese Weise konnte der Ester **60** nach anschließender Oxidation mit NIS in 90 %-iger Ausbeute über beide Stufen erhalten werden. Nach der milden Verseifung bei 0 °C entstanden eine Reihe von Nebenprodukten, darunter die  $\alpha$ - $\beta$ -ungesättigte Aminosäure **61a** – allerdings nur in vernachlässigbaren Mengen (nur mittels LC-MS-Analyse nachgewiesen). Nach einer säulenchromatographischen Reinigung konnte die Säure **61** in 72 %-iger Ausbeute erhalten werden. Für Peptidknüpfungen wurde aber auch die "Rohsäure" verwendet (s.u.). Obwohl bereits eine publizierte Synthese dieses Bausteins ebenfalls einen Grignard-Ansatz nutzt, bildet die hier entwickelte Sequenz den bisher effizientesten Zugang. Mit der Fertigstellung dieses Bausteins standen nun alle zur Synthese von Cyclomarin C benötigten unnatürlichen Aminosäuren zur Verfügung.

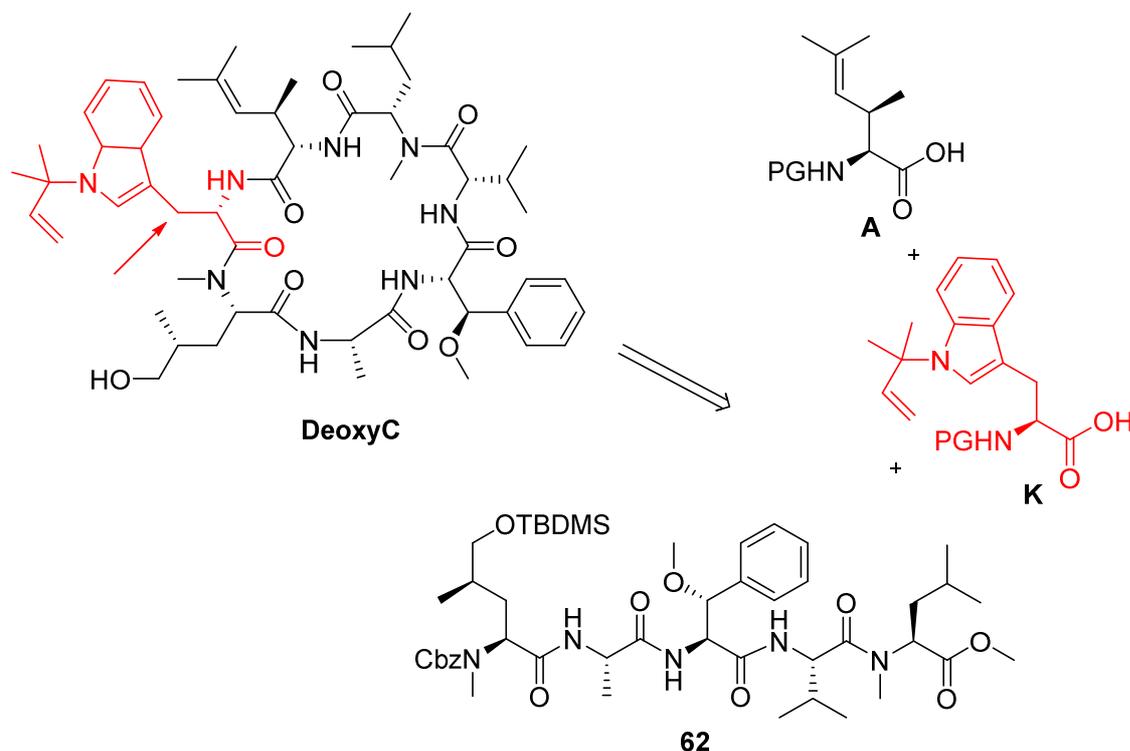


**Schema 4.34:** Fertigstellung des Hydroxytryptophan-Bausteins **61**.

## 4.3 Peptidknüpfungen und Macrolactamierungen

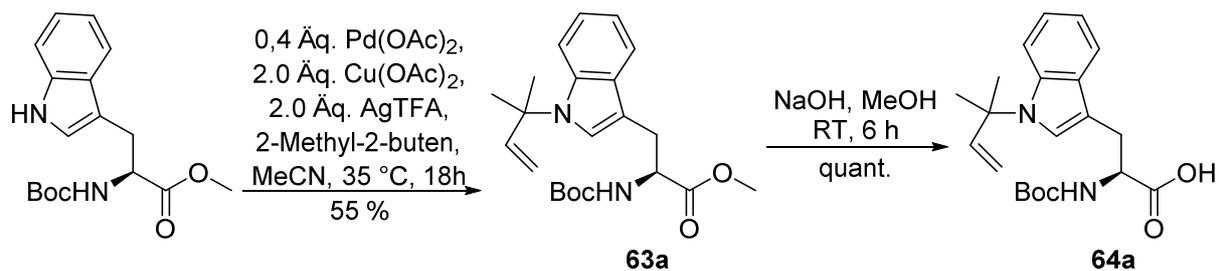
### 4.3.1 Synthese von Desoxycyclomarin C

Da sich die Synthese des hydroxylierten Tryptophan-Bausteins **C** als erheblich komplexer erwies als erwartet, wurde beschlossen, zunächst ein Cyclomarin-Derivat herzustellen bei dem die entsprechende Hydroxygruppe fehlt (**DeoxyC**). Das dazu benötigte *tert*-Prenyltryptophan **K** sollte erheblich leichter zugänglich und gleichzeitig stabiler sein als das hydroxylierte Analogon. Parallel zur Fertigstellung des vereinfachten Naturstoffderivats könnten zudem bereits alle Peptidknüpfungen einschließlich der finalen Macrolactamisierung untersucht werden. Im Anschluss könnte dann außerdem durch biologische Tests untersucht werden, wie stark die biologische Aktivität von der Hydroxygruppe am Tryptophanteil abhängig ist. Das für diese Synthese benötigte Pentapeptid **62** ist identisch mit dem Baustein für **CycloC**. Der letzte erforderliche Baustein **A** wurde bereits in Form des Boc-geschützten Methylesters **5** fertiggestellt.



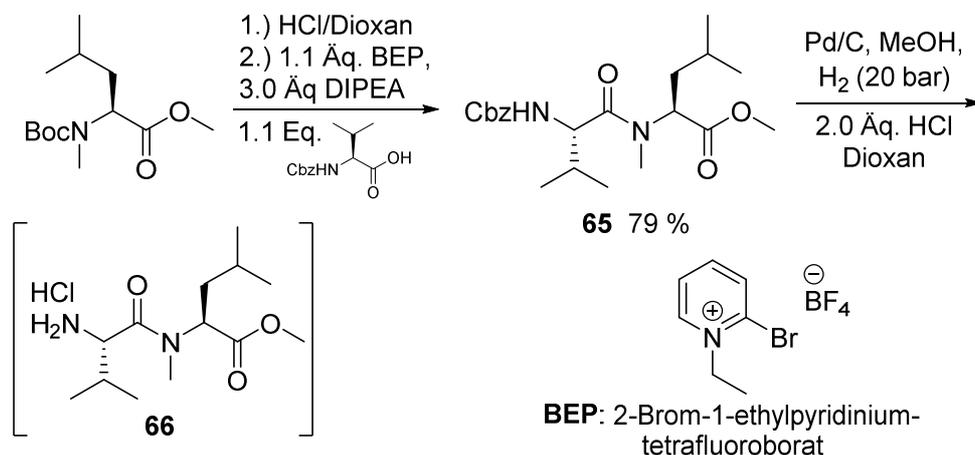
**Schema 4.35:** Darstellung des deoxygenierten Derivates **DeoxyC** und dessen retrosynthetische Zerlegung.

Als erstes musste das Tryptophanderivat **K** synthetisiert werden (s. Schema 4.36). Als Ausgangsstoff diente hierzu Boc-(L)-Tryptophanmethylester, welcher mit Hilfe des bereits in Kapitel 4.2.4.2 genutzten Protokolls in den literaturbekannten, *tert*-prenylierten Baustein **63a** umgewandelt wurde.<sup>[87]</sup> Nach der quantitativen Verseifung des Esters war die kurze Synthese des Bausteins **K** in der Boc-geschützten Form **64a** bereits abgeschlossen.



**Schema 4.36:** Synthese des *tert*-prenylierten Tryptophanderivates **64a**.

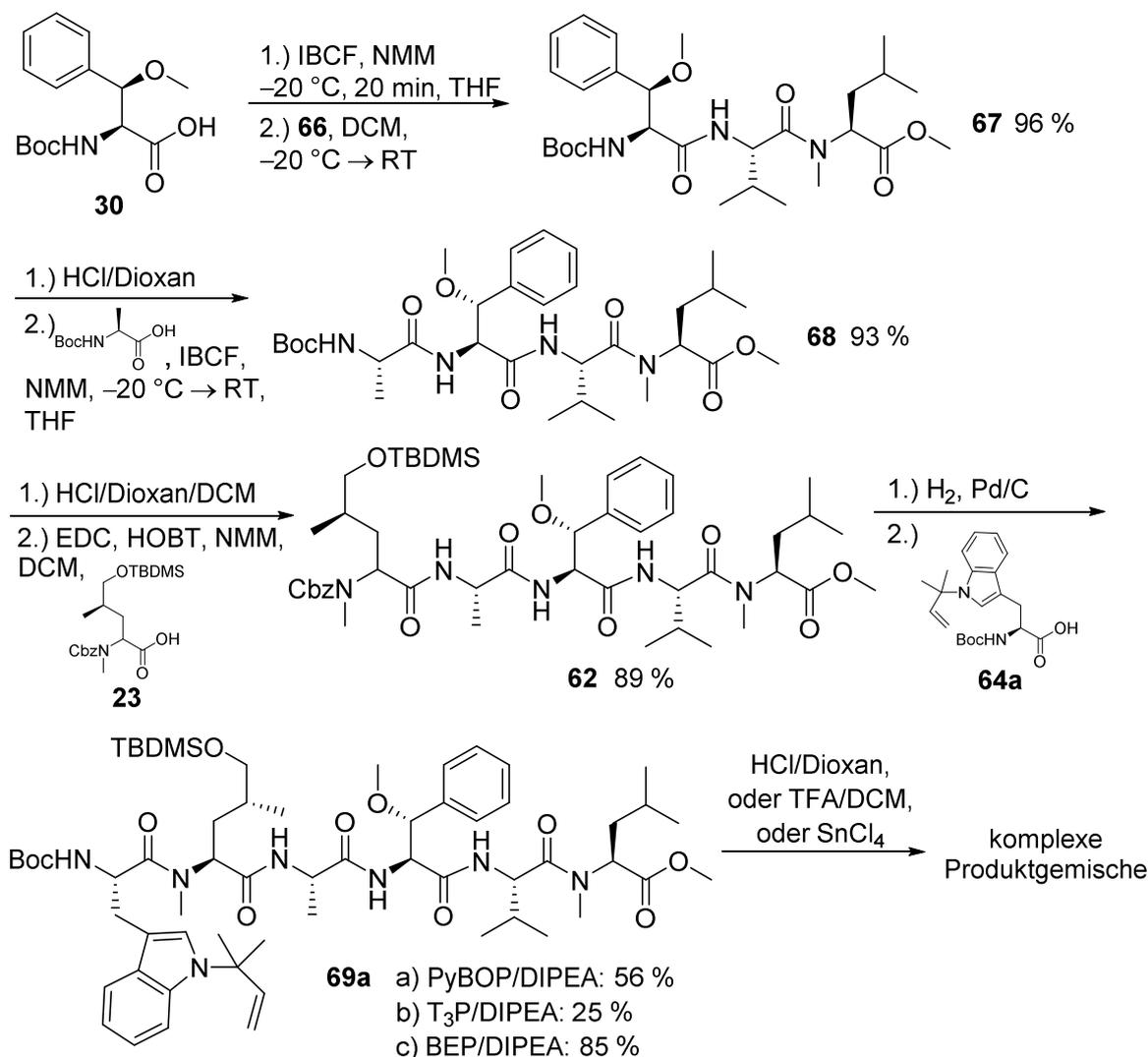
Die Knüpfung der Peptidkette begann mit der Synthese des Dipeptids **65** (s. Schema 4.37). Dazu wurde Boc-*N*-Methyl-(*L*)-leucinmethylester zunächst mit 4 M HCl in Dioxan *N*-terminal entschützt und das erhaltene HCl-Salz direkt mit Cbz-*L*-Valin umgesetzt. Als Knüpfungsreagenz wurde BEP (2-Brom-1-ethylpyridinium-tetrafluoroborat) gewählt, da dieses als gutes Reagenz zur Knüpfung von *N*-Methyl-Aminosäuren bekannt ist. Auf diese Weise konnten die beiden Aminosäuren trotz ihres sterischen Anspruchs in 79 %-iger Ausbeute über beide Stufen gekuppelt werden. Im Anschluss wurde das Dipetid **65** ebenfalls *N*-terminal entschützt. Die Cbz-Gruppe ließ sich entgegen der Erwartungen weder bei Atmosphärendruck, noch bei ca. 4 bar Wasserstoffatmosphäre in einer Parr-Apparatur abspalten. Erst bei Verwendung eines Autoklaven mit 20 bar Wasserstoffatmosphäre erfolgte die Hydrierung. Da Dipeptide, besonders solche mit *N*-Methylgruppe, zur Bildung von Diketopiperazinen neigen, wurden dem Gemisch zwei Äquivalente HCl zugesetzt, sodass das HCl-Salz **66** erhalten werden konnte. Letzteres wurde stets direkt weiter umgesetzt.



**Schema 4.37:** Knüpfung zum Dipeptid **65** und Struktur des dabei eingesetzten Knüpfungsreagenzes BEP.

Für die nächsten Knüpfungsschritte wurde ein Protokoll verwendet, welches die Säurekomponente als gemischtes Anhydrid aktiviert.<sup>[115]</sup> Dementsprechend wurde Baustein **27** nach Aktivierung in Gegenwart von zwei Äquivalenten Base direkt mit dem HCl-Salz **66** umgesetzt (s. Schema 4.38). Dabei war weder die Bildung eines Diketopiperazins noch eine

Epimerisierung zu beobachten. Das Tripeptid **67** konnte mit einer exzellenten Ausbeute von 96 % über beide Stufen erhalten werden. Nach Abspaltung der Boc-Gruppe am Peptid wurde Boc-(L)-Alanin auf die gleiche Methode wie zuvor aktiviert und geknüpft. Das Tetrapeptid **68** konnte wiederum in einer nahezu quantitativen Ausbeute über beide Stufen erhalten werden. Für die Knüpfung zum Pentapeptid wurde ein anderes Knüpfungsprotokoll gewählt, da es sich bei dem nächsten anzuknüpfenden Baustein **23** um eine *N*-Methylaminosäure handelte. Bei der Aktivierung als gemischtes Anhydrid bestünde hier die Gefahr einer Epimerisierung des  $\alpha$ -Stereozentrums. Nach HCl-saurer Abspaltung der Boc-Gruppe wurde das entstandene Tetrapeptid-HCl-Salz mit **23** unter Verwendung von EDC/HOBt zum Pentapeptid **54** geknüpft. Dieses konnte im Gramm-Maßstab in einer sehr guten Ausbeute von 85 % über beide Stufen erhalten werden.

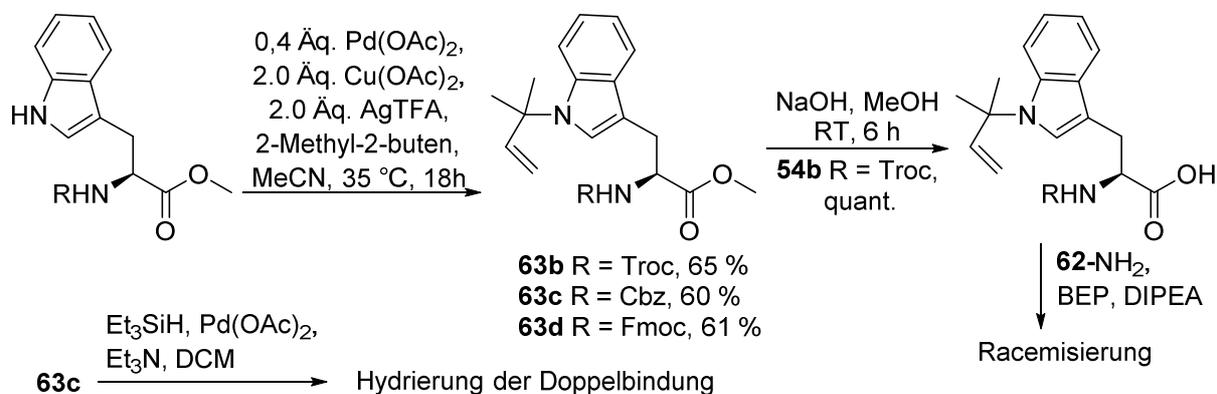


**Schema 4.38:** Schrittweiser Aufbau der Peptidkette bishin zum Boc-geschützten Hexapeptid **69a**.

Zur Knüpfung zum Boc-geschützten Hexapeptid **69a** wurde nach reduktiver Abspaltung der Cbz-Gruppe von **54** zunächst ein PyBOP/DIPEA-Protokoll untersucht, da dieses Reagenz

in der Regel gute Ausbeuten bei der Knüpfung von *N*-Methyl-Peptiden bzw. Aminosäuren liefert. Im vorliegenden Fall wurde **69a** jedoch nur in einer moderaten Ausbeute über beide Stufen erhalten. Bei der Verwendung von T<sub>3</sub>P als Knüpfungsreagenz<sup>[116]</sup> wurde das Hexapeptid sogar nur zu 25 % isoliert. Als dritte Möglichkeit wurde testweise BEP zur Knüpfung eingesetzt, obwohl dieses Reagenz normalerweise nicht mit Boc-Gruppen kompatibel ist.<sup>[117]</sup> Trotzdem konnte **69a** auf diese Weise mit einer sehr guten Ausbeute von 85 % erhalten werden. Daraufhin wurde versucht, das Hexapeptid **69a** am *N*-Terminus zu entschützen. Leider lieferten sämtliche getesteten Methoden wie z.B. HCl/Dioxan, TFA/DCM oder auch SnCl<sub>4</sub> bereits bei tiefen Temperaturen komplexe Produktgemische. Selbst an den Bausteinen **63a** und **64a** ließ sich die Boc-Gruppe nicht ohne Nebenreaktionen entfernen, sodass sie als Schutzgruppe verworfen werden musste.

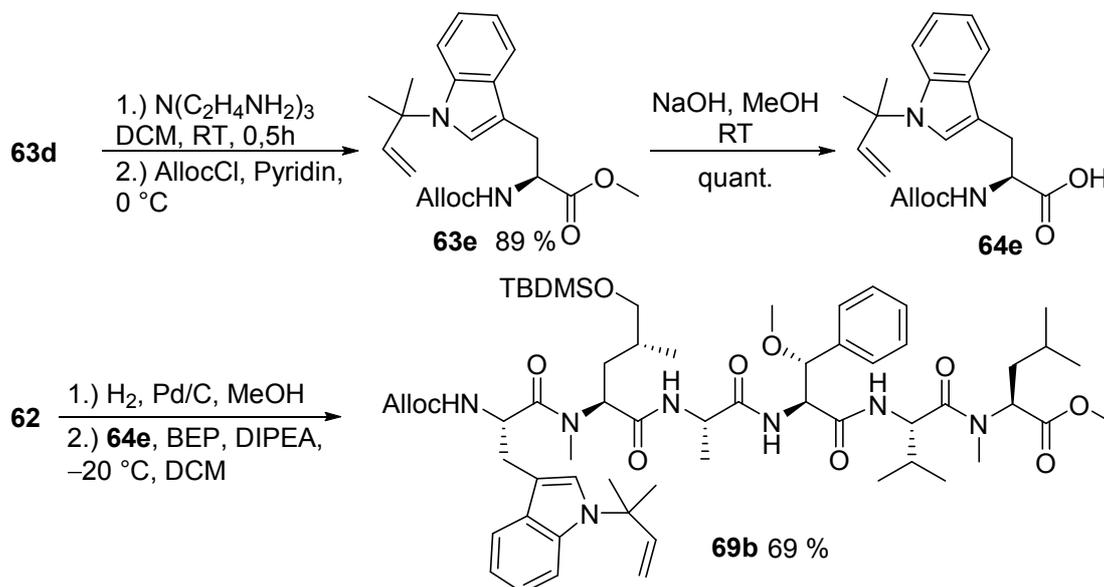
Als erster Lösungsansatz wurde die Boc-Gruppe durch eine Troc-Gruppe (Trichlorethyloxycarbonyl-Gruppe) ersetzt (s. Schema 4.39). Bei der Knüpfung zum Hexapeptid, erneut mit BEP als Knüpfungsreagenz, trat jedoch eine vollständige Racemisierung des Tryptophans auf. Daraufhin wurde das Cbz-geschützte Derivat **55c** synthetisiert. In der bereits publizierten Totalsynthese wurde diese Gruppe ebenfalls verwendet und mittels Palladiumacetat und Triethylsilan als Reduktionsmittel selektiv in Gegenwart der *tert*-Prenylgruppe abgespalten. In diesem Fall lieferten identische Reaktionsbedingungen allerdings ein Gemisch aus Edukt und freiem Amin, wobei sowohl in Edukt als auch in Produkt die Doppelbindungen zu erheblichen Teilen hydriert wurden (LC-MS-Kontrolle).



**Schema 4.39:** Synthese von *tert*-Prenyltryptophanen mit alternativen Schutzgruppen.

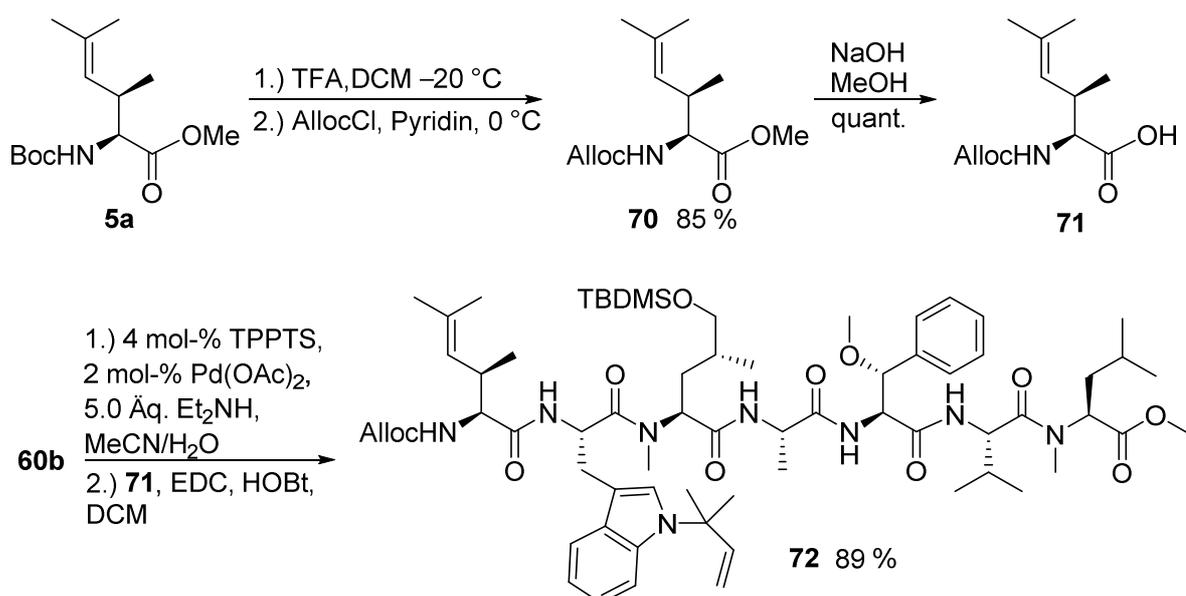
Als weitere Möglichkeit wurde eine Alloc-Gruppe in Betracht gezogen. Da sie durch eine allylische Alkylierungsreaktion mit Palladiumacetat sehr mild abgespalten werden kann, sollte sie prinzipiell ideal für die Knüpfungen der großen Peptide geeignet sein. Das Problem ist allerdings, dass sie unter den Bedingungen der Prenylierung (40 mol-% Palladiumacetat) vermutlich nicht stabil ist. Die Synthese konnte also nicht von Alloc-Tryptophanmethylester ausgehen, sondern es musste ein Umweg über eine andere Schutzgruppe gewählt werden. So wurde Fmoc-Tryptophanmethylester zunächst *tert*-prenyliert, wobei **63d** in 61 %-iger Ausbeute erhalten wurde. Daraufhin wurde die Allocgruppe nach Spaltung der Fmoc-Gruppe

mit TRIS [Tris(aminoethyl)amin]<sup>[118]</sup> in 89 % Gesamtausbeute eingeführt. Nach der quantitativen Verseifung wurde **64e**, unter Einsatz von BEP als Knüpfungsreagenz zum Alloc-Hexapeptid **69b** gekuppelt (s. Schema 4.40).



**Schema 4.40:** Knüpfung zum Alloc-Hexapeptid **69b**.

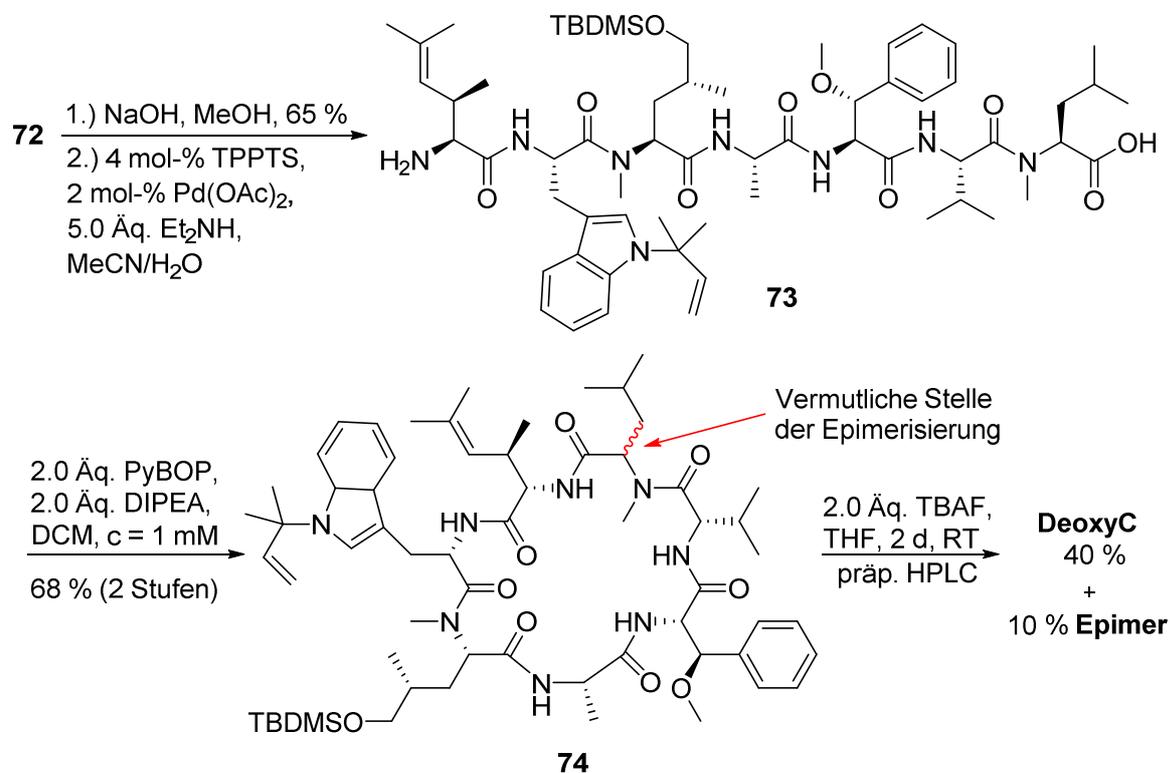
Da die letzte einzubauende Aminosäure **5a** mit einer Boc-Schutzgruppe synthetisiert wurde, musste sie an diesem Baustein ebenfalls durch eine Alloc-Gruppe ersetzt werden. Zunächst wurde **5a** mit TFA in DCM bei einer tiefen Temperatur von  $-20^\circ\text{C}$  umgesetzt, wodurch die Boc-Gruppe abgespalten wurde, ohne dass die Gefahr einer Protonierung der dreifach substituierten Doppelbindung bestand (s. Schema 4.41). Im Anschluss wurde das freie Amin Alloc-geschützt und der Methylester **70** im letzten Schritt in quantitativer Ausbeute zur Säure **71** verseift.



**Schema 4.41:** Knüpfung zum Heptapeptid **72**.

Für die *N*-terminale Entschützung des Hexapeptids **69b** wurde eine Methode gewählt, die als Ligand TPPTS [Tri-(Natrium-*meta*-sulfonatophenyl)-phosphan] in einem Acetonitril/Wasser-Gemisch nutzt.<sup>[119]</sup> Auf diese Weise konnte das Peptid bereits nach einer Reaktionszeit von nur 30 Minuten vollständig entschützt werden. Für die Knüpfung mit **71** wurde EDC/HOBt als Knüpfungsreagenz gewählt, wodurch das Heptapeptid **72** in fast 90 %-iger Ausbeute erhalten werden konnte.

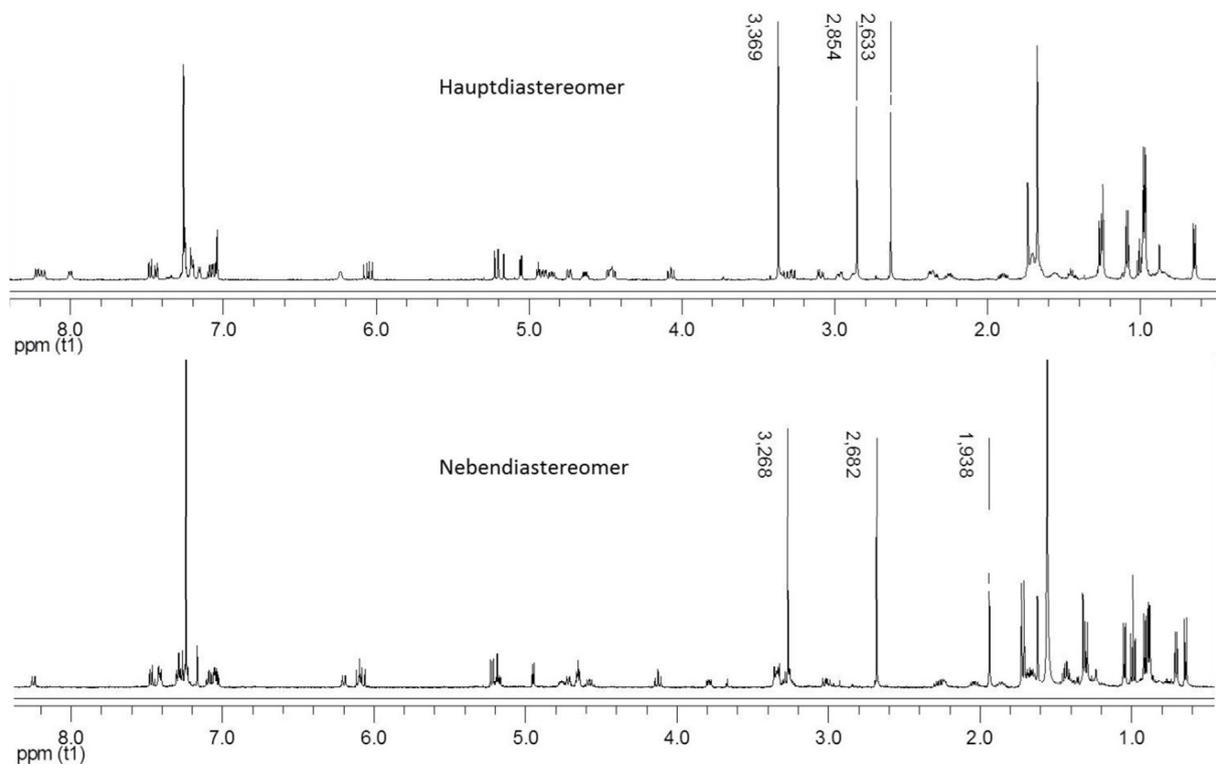
Zur Vervollständigung der Synthese wurden zwei Strategien getestet: Die Spaltung des TBDMS-Ethers nach und vor der Macrolactamisierung. Als erste Variante wurde die Cyclisierung mit vorhandener Silylgruppe getestet (s. Schema 4.42). Der Methylester in **72** wurde im Folgenden mit Natronlauge verseift und die erhaltene Säure wässrig/sauer aufgearbeitet, um den Überschuss an Base vor der anschließenden Reaktion mit Palladiumacetat zu entfernen. Dadurch wurde die Säure allerdings nur in 65 %-iger Ausbeute erhalten. Der *N*-Terminus des Peptids wurde im Anschluss mit der gleichen Methode wie beim Hexapeptid freigesetzt. Zur Macrolactamisierung wurden zwei Äquivalente PyBOP verwendet. Im ersten Versuch wurde **73** mittels eines Tropftrichters langsam zum Knüpfungsreagenz gegeben, wobei die Konzentration nach vollständiger Zugabe maximal 1 mM betrug. Nach vollständigem Umsatz konnte keine Bildung von Dimeren oder größeren Kondensationsprodukten nachgewiesen werden. Der Cyclus **74** wurde in 68 %-iger Ausbeute über zwei Stufen erhalten, das NMR-Spektrum deutete jedoch auf die Bildung eines Epimers hin.



**Schema 4.42:** Macrocyclisierung und Fertigstellung der Synthese von **DeoxyC** durch Abspaltung der Silyl-Schutzgruppe.

Im letzten Schritt wurde die TBDMS-Gruppe mit TBAF abgespalten. Diese Reaktion war jedoch sehr langsam und führte nach einiger Zeit zur Bildung von Nebenprodukten. Nach der Reinigung des Rohproduktes mittels präparativer HPLC konnte **DeoxyC** in 40 % isoliert und vom Nebenprodukt abgetrennt werden, welches so zu 10 % erhalten wurde.

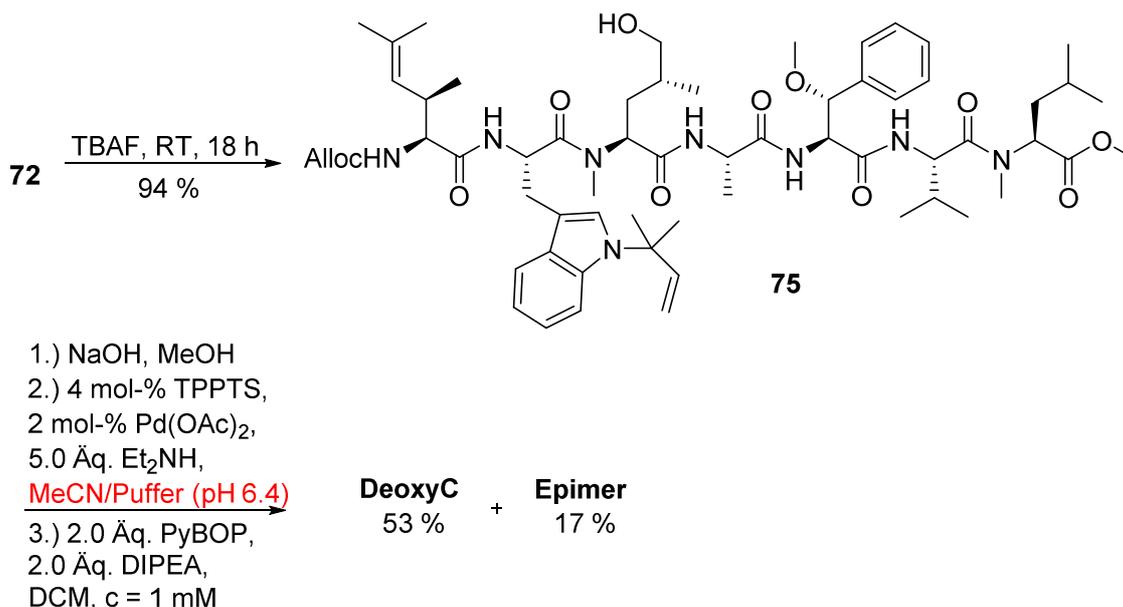
Durch den Vergleich der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren der beiden Epimere (s. Abbildung 4.2) fiel auf, dass vor allem die Verschiebung einer *N*-Methylgruppe sehr unterschiedlich ausfällt (1 ppm Unterschied). Dabei handelt es sich um die Methylgruppe am Leucin-Baustein, woraus sich schließen lässt, dass das Stereozentrum in diesem Baustein epimerisiert war. Vermutlich findet die Epimerisierung während der Macrocyclisierung statt. Nach der Aktivierung des C-Terminus durch das Knüpfungsreagenz ist das dortige Stereozentrum in Gegenwart der Base racemisierungsanfällig. Obwohl bei der Totalsynthese nach Yao ebenfalls PyBOP als Cyclisierungsreagenz verwendet wurde, wird in der Veröffentlichung erstaunlicherweise keine Bildung eines Epimers erwähnt. Da die Cyclisierung das gewünschte Produkt jedoch trotz allem in zufriedenstellender Ausbeute lieferte und die Diastereomere durch präparative HPLC problemlos zu trennen waren, wurde auch im Folgenden PyBOP als Reagenz zur Cyclisierung genutzt. Die finale Entschützung des TBDMS-Ethers war jedoch nicht zufriedenstellend. Deshalb wurde auch die zweite mögliche Route untersucht, bei der diese Gruppe bereits am linearen Precursor abgespalten werden sollte.



**Abbildung 4.2:** Vergleich der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren der beiden isolierten Epimere.

Die Entschützung der TBDMS-Gruppe am linearen Hepapeptid **72** lief deutlich schneller und sauberer ab als am Cyclus **74** (s. Schema 4.43). Der Alkohol **75** konnte auf diese Weise in

einer exzellenten Ausbeute von 94 % erhalten werden. Im Anschluss mussten die verbleibenden Schutzgruppen abgespalten werden. Dabei wurde zunächst der Ester verseift. Die erhaltene Säure wurde jedoch im Unterschied zur ersten Synthese nicht aufgearbeitet. Um eine Reaktion der überschüssigen Base mit dem Palladiumkatalysator zu vermeiden wurde die anschließende Alloc-Entschützung statt in Wasser/Acetonitril in einem Gemisch aus Acetonitril und einer Pufferlösung (pH 6.4) durchgeführt. Mit dieser Methode lief die Freisetzung des *N*-terminalen Endes des Peptids ohne Probleme selbst mit sehr geringen Mengen an Katalysator (< 1 mg) ab. Die Macrolactamisierung wurde analog zum ersten Versuch durchgeführt, mit dem Unterschied, dass von nun an eine Spritzenpumpe für die gleichmäßige und langsame Zugabe des Peptid-Precursors eingesetzt wurde. Nach einer abschließenden Aufreinigung mittels präparativer HPLC wurden die cyclischen Endprodukte in einer Gesamtausbeute von 70 % über drei Stufen erhalten, wobei das Hauptdiastereomer **DeoxyC** zu 53 % und der epimere Cyclus zu 17 % isoliert wurde. Ausgehend vom vollständig geschützten Heptapeptid **72** wurde **DeoxyC** auf diese Weise in 50 % Gesamtausbeute erhalten, während sich die Ausbeute bei der ersten Route von dieser Stufe aus auf lediglich 18 % belief. Diese vielversprechenden Ergebnisse bildeten eine solide Grundlage für die Synthese des eigentlichen Naturstoffs Cyclomarin C.

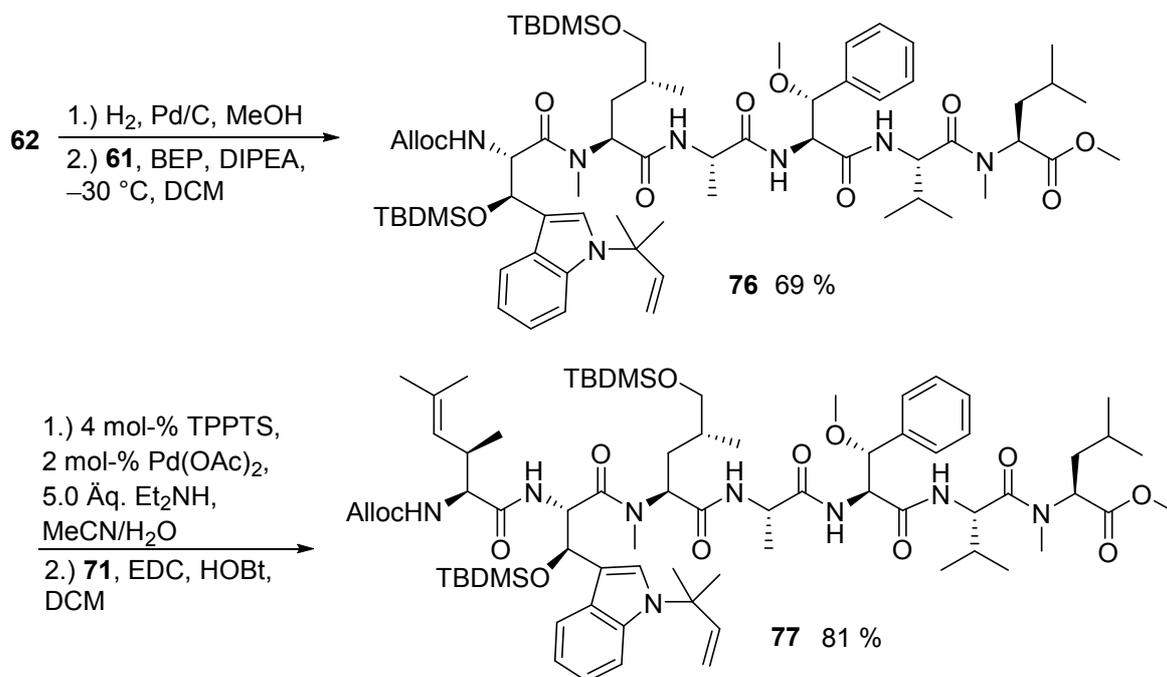


**Schema 4.43:** Fertigstellung des deoxygenierten Naturstoffderivates DeoxyC über die zweite mögliche Route.

### 4.3.2 Synthese von Cyclomarin C

Nach der Fertigstellung des letzten fehlenden Bausteins **C** in Alloc-geschützter Form **60** bzw. **61** konnte mit dem Aufbau der Peptidkette des gewünschten Naturstoffs begonnen werden. Durch die Synthese des vereinfachten Derivates **DeoxyC** konnten bereits wichtige Erkenntnisse über die verwendbare Schutzgruppenstrategie gewonnen werden. Des Weiteren konnte das dort synthetisierte Pentapeptid **62** direkt für die weitere Synthese

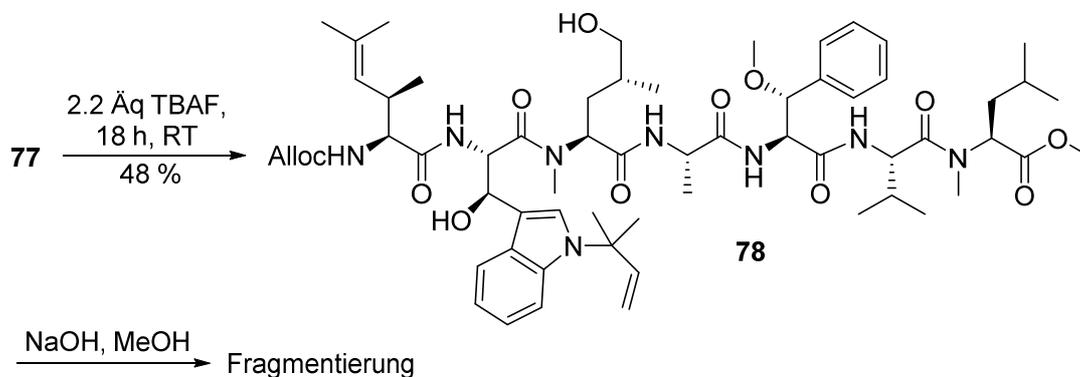
genutzt werden. Dementsprechend wurde **62** zunächst Cbz-entschützt und im Anschluss mit dem hochsensitiven Baustein **61** geknüpft, wobei erneut BEP als Knüpfungsreagenz zum Einsatz kam (s. Schema 4.44). Aufgrund der Empfindlichkeit der eingesetzten Säurekomponente wurde die Reaktion bei einer tieferen Temperatur als bisher durchgeführt. Selbst bei  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  war die durchaus komplexe Peptidknüpfung in ca. einer Stunde vollständig beendet. Das Hexapeptid **76** konnte dabei mit einer Ausbeute von 69 % erhalten werden. Ausgehend vom Methylester **60** entsprach das jedoch lediglich 48 %. Bei einem späteren Versuch wurde die durch die Verseifung von **60** erhaltene "Rohsäure" **61** ohne weitere Reinigung umgesetzt, wodurch das Peptid **76** in einer leicht besseren Gesamtausbeute von 58 % erhalten werden konnte. Analog zur Synthese von **DeoxyC** wurde das Hexapeptid **76** erst entschützt und mittels des gleichen EDC/HOBt-Protokolls mit **71** zum linearen Heptapeptid **77** gekuppelt. Aufgrund der Ergebnisse der vorherigen Synthese wurde zunächst versucht die Silylether am linearen Precursor zu spalten. Im Anschluss daran sollte das erhaltene Peptid wie zuvor am C- bzw. N-terminalen Ende entschützt und direkt zum fertigen Naturstoff cyclisiert werden.



**Schema 4.44:** Knüpfung des Hexapeptids **76** und weitere Umsetzung zum linearen Heptapeptid **77**.

Im Gegensatz zur Spaltung der Silylgruppen am vereinfachten Derivat **72**, welche problemlos erfolgte, traten bei der Reaktion von **77** mit TBAF Probleme auf (s. Schema 4.45). Es bildeten sich erhebliche Mengen an Nebenprodukten, sodass der gewünschte Baustein **78** in lediglich 48 %-iger Ausbeute erhalten werden konnte. Im Anschluss daran sollte der Methylester wie zuvor verseift werden. Im Gegensatz zu allen bisherigen Peptiden, war **78** jedoch nicht stabil in Gegenwart von NaOH. Während der Reaktionsverfolgung mittels LC-MS wurde festgestellt, dass das sich **78** sehr schnell unter Bildung von kleinen Fragmenten ( $m/z$

< 1000) zersetzte. Möglicherweise fand an der benzylichen Alkoholgruppe unter den basischen Reaktionsbedingungen eine retro-Aldol-Reaktion statt, wodurch der Indol-Teil abgespalten wurde. Die gefundenen Massen konnten jedoch keinen eindeutigen Fragmenten zugeordnet werden.



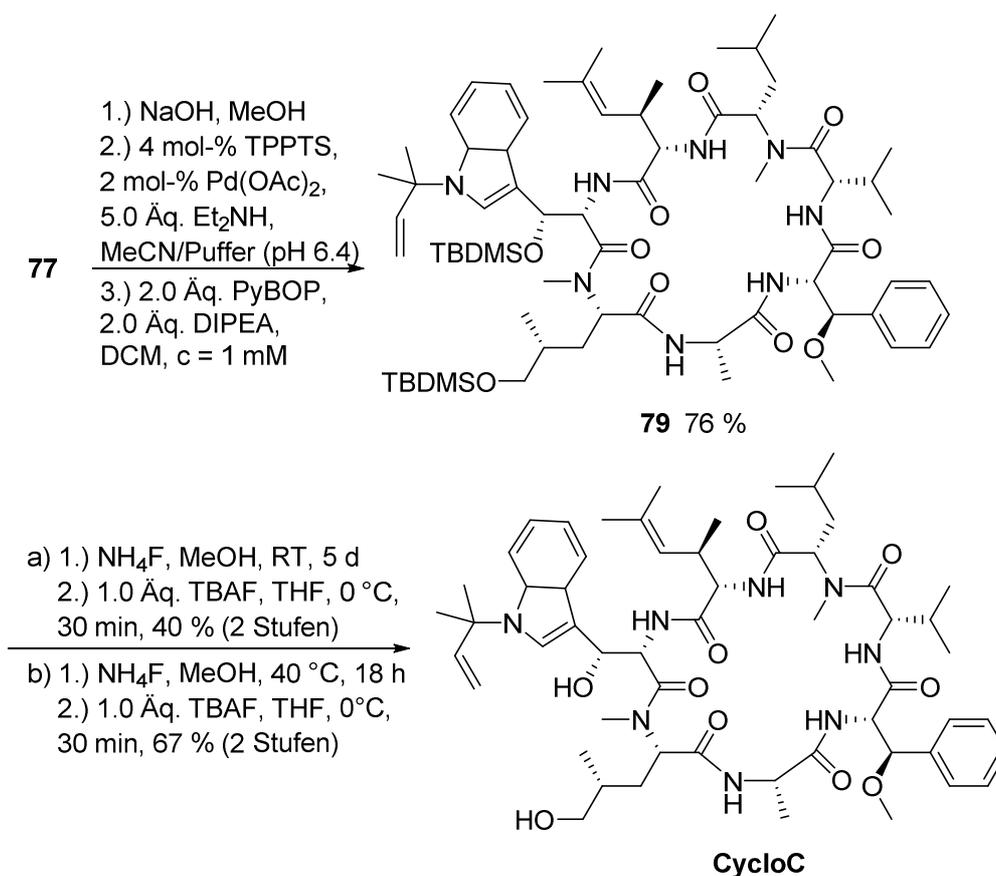
**Schema 4.45:** Spaltung der TBDMS-Ether an der linearen Vorstufe **77** und anschließende Fragmentierung bei der versuchten Verseifung des Methylesters.

Aus den erhaltenen Ergebnissen war ersichtlich, dass die Silylether erst nach der Macrocyclisierung abgespalten werden können. Demnach wurde Baustein **77** auf die bereits bewährte Methode zunächst terminal entschützt und in 76 %-iger Ausbeute über drei Stufen zum TBDMS-geschützten Cyclus **79** macrolactamisiert (s. Schema 4.46). Wie beim deoxygenierten Derivat war auch hier bei der Reaktionsverfolgung mittels HPLC die Bildung eines Epimers zu beobachten. Allerdings wurde dieses nur in geringen Mengen gebildet und deshalb nicht isoliert.

Zur Fertigstellung des Naturstoffs musste nun eine passende Methode zur Spaltung der Silylether gefunden werden. Aus der literaturbekannten Totalsynthese war bekannt, dass sich die TBDMS-Gruppe am Hydroxytryptophanteil nach der Cyclisierung nicht mehr mit TBAF abspalten lässt. Zudem lief die Reaktion mit diesem Reagenz bereits an der linearen Vorstufe nur unter erheblicher Bildung von Nebenprodukten ab. Bei der Verfolgung der Reaktion von **77** mittels LC-MS war am Fragmentierungsmuster zu erkennen, dass die TBDMS-Gruppe am Hydroxyleucin nur sehr langsam gespalten wird, während der "benzyliche" Silylether am Hydroxytryptophan innerhalb weniger Minuten komplett abreagiert. Die Bildung der Nebenprodukte lässt sich durch die nun frei liegende OH-Gruppe in Gegenwart des Überschusses an basischem TBAF erklären. Vermutlich werden dabei dieselben Reaktionspfade wie bei der versuchten Verseifung von **78** durchlaufen.

Zusammen mit den Erkenntnissen, die während der entwickelten Synthese des hochkomplexen Bausteins **D** erlangt wurden, konnte so letztendlich eine praktikable Lösung für das bestehende Problem gefunden werden. Zunächst kam die bei der Synthese von **D** gefundene Methode zur selektiven Entschützung von primären TBDMS-Gruppen zum Einsatz. Am Cyclus **79** spaltete sich unter diesen Bedingungen ausschließlich die primäre Silylgruppe am Hydroxyleucin, während die Schutzgruppe am Tryptophan unberührt blieb.

Nach vollständiger Reaktion wurde das Lösemittel gewechselt und bei 0 °C genau ein Äquivalent TBAF in THF zugesetzt. Dies sorgte für eine schnelle Spaltung der verbleibenden TBDMS-Gruppe in lediglich 30 Minuten. Nach präparativer HPLC konnte somit erstmals der Naturstoff **Cyclomarin C** in reiner Form isoliert werden, auch wenn die Ausbeute bei diesem ersten Versuch lediglich 40 % über die letzten beiden Stufen betrug. Dies hatte seine Ursache womöglich in der sehr langen Reaktionszeit von fünf Tagen, die zum vollständigen Umsatz im ersten Schritt der Entschützung nötig war. Bei einem späteren Versuch wurde entdeckt, dass die Reaktionszeit dieses Schritts durch vorsichtiges Erwärmen auf 40 °C erheblich verkürzt werden kann. So war die Reaktion über Nacht beendet und nach der anschließenden finalen Reaktion mit TBAF konnte der Naturstoff in einer erheblich besseren Ausbeute isoliert werden.



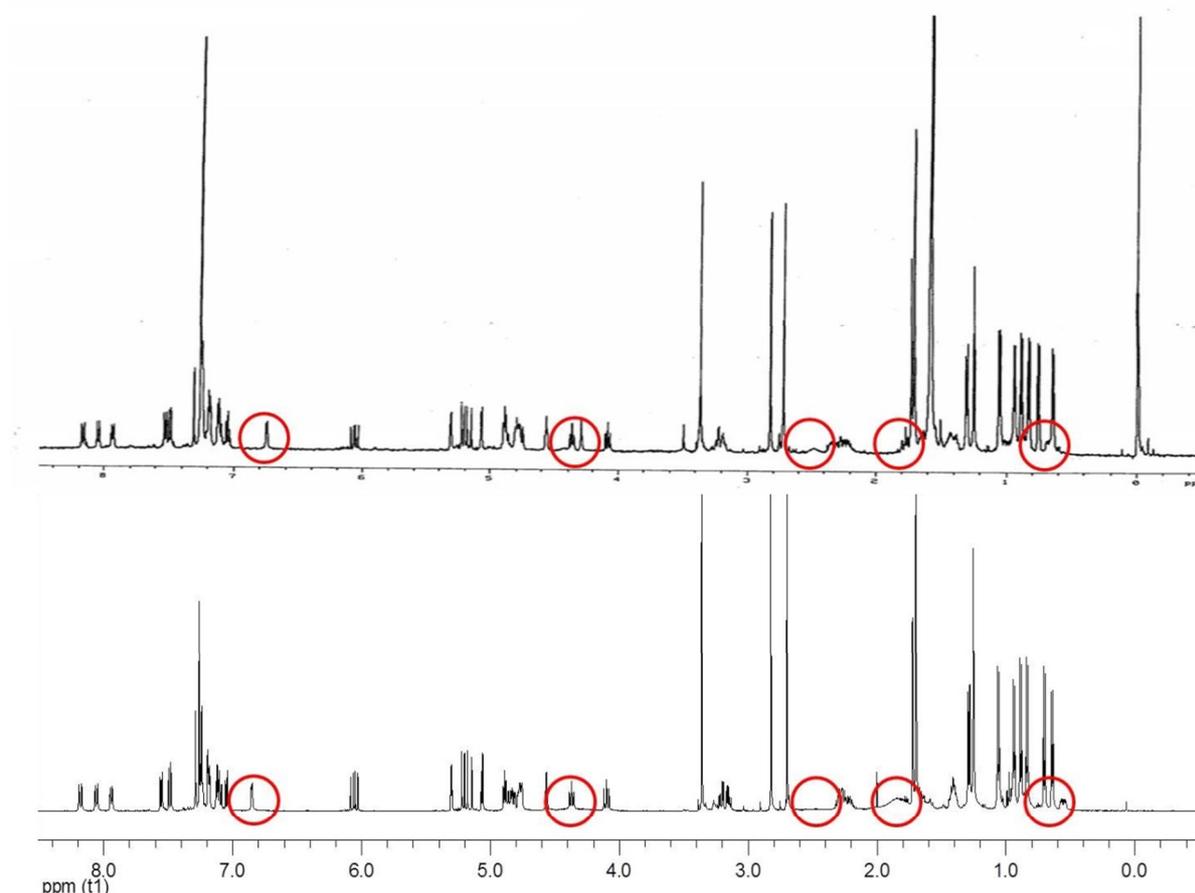
**Schema 4.46:** Macrocyclisierung und finale, zweistufige Entschützung zum Naturstoff Cyclomarin C (**CycloC**).

#### Analyse der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren

Vergleicht man das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der erhaltenen Verbindung **CycloC** mit dem des von Renner isolierten Naturstoffs, sehen diese auf den ersten Blick identisch aus (s. Abbildung 4.3). Bei genauer Analyse einzelner Signale erkennt man jedoch einige Unterschiede. Zum einen ist ein Amid-Proton im Spektrum der synthetisierten Verbindung bei ca. 6.8 ppm höher verschoben als im Originalspektrum. Die Signale der aciden Alkohol-Protonen bei etwa 4.2 bzw. 2.5 ppm sind im Spektrum dabei gar nicht zu erkennen. Da die chemische Verschiebung

von aciden Protonen generell stark lösemittel- und konzentrationsabhängig ist, sind solche Effekte nicht ungewöhnlich. Allerdings fallen zwei weitere wesentliche Unterschiede zwischen den Spektren auf: Die Verschiebung des Alkyl-Multipletts bei ca. 1.8 ppm und die eines Alkyl-Protons und einer Methylgruppe bei 0.5–0.6 ppm. Bei einer Zuordnung der betroffenen Signale fällt auf, dass es sich bei allen um Signale der Hydroxyleucin-Einheit handelt. Prinzipiell könnte ein solcher Effekt für das Vorliegen einer falschen Konfiguration an einem der dortigen Stereozentren sprechen, was jedoch durch die durchgeführten HPLC-Analysen ausgeschlossen werden konnte.

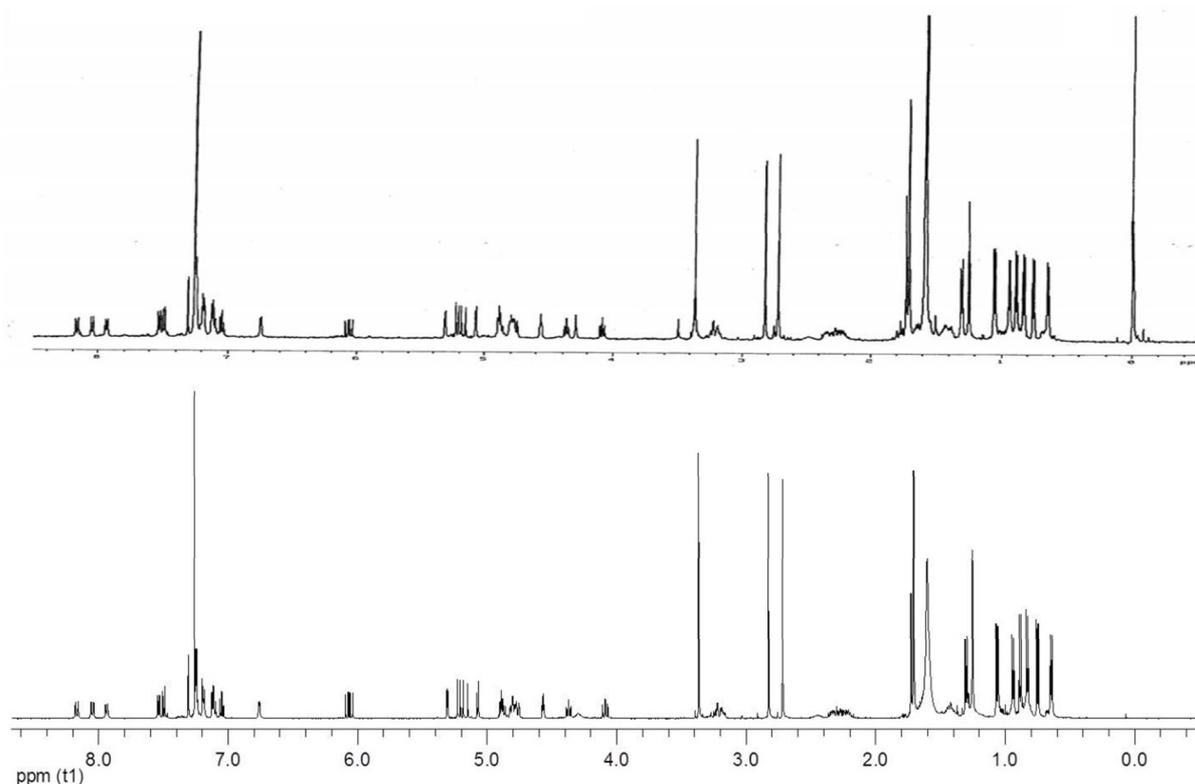
Neben den Unterschieden bei den Signalen des Naturstoffs gab es allerdings noch zwei weitere Unterschiede im Spektrum, die häufig vernachlässigt werden. So erkennt man an der relativen Intensität des Lösemittel-Peaks bei 7.26 ppm, dass der isolierte Naturstoff in einer wesentlich geringeren Konzentration gemessen wurde. Des Weiteren enthält dieses Spektrum einen sehr großen Wasser-Peak bei 1.56 ppm, während die hier vermessene Probe vollständig wasserfrei war.



**Abbildung 4.3:** Vergleich der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren von Cyclomarín C, Spektrum des isolierten Naturstoffs (oben) und das des synthetisierten **CycloC** (unten).

Um festzustellen, ob die chemische Verschiebung der Hydroxyleucin-Protonen wirklich so stark von der Konzentration des Naturstoffs und von Wasser in der Probe abhängig war, wurden weitere Experimente durchgeführt. Als erstes wurden der NMR-Probe 5  $\mu\text{L}$  Wasser

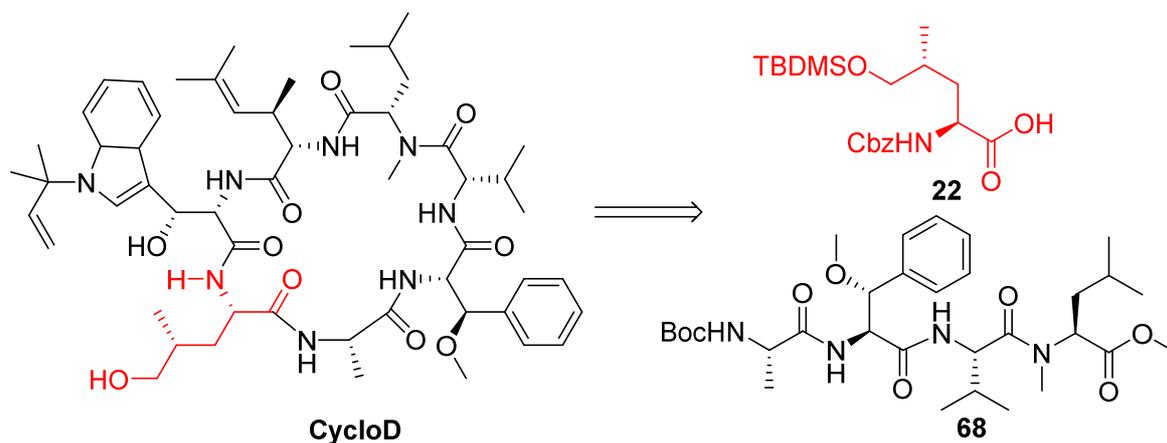
zugesetzt und erneut ein  $^1\text{H}$ -Spektrum gemessen. Dabei war zu erkennen, dass die markanten Signale noch weiter entgegen der Position im Originalspektrum verschoben waren. Daraufhin wurde die nun wässrige NMR-Probe verdünnt und nochmals vermessen. Bei dem daraus resultierenden Spektrum waren sämtliche Verschiebungen absolut identisch mit dem Originalspektrum. Die Signale der einzelnen Aminosäure sind also extrem von der Konzentration und von Wasser im Lösemittel abhängig. Unter Berücksichtigung der Struktur des Naturstoffs lässt sich eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen finden. Bis auf die beiden Alkoholgruppen ist die gesamte Aminosäurestruktur sehr lipophil. Das Hydroxyleucin besitzt die einzige polare Seitenkette, da die OH-Gruppe im Hydroxytryptophan weitestgehend abgeschirmt ist. Die Konformation dieses Seitenarms ist durch die Bildung von externen Wasserstoff-Brückenbindungen stärker von der Konzentration (Bindung zu anderen **CycloC**-Molekülen) oder der Gegenwart von Wasser (Bindung zu Wassermolekülen) abhängig. Eine solche Konformationsänderung könnte die unterschiedlichen Verschiebungen in den einzelnen Proben erklären.



**Abbildung 4.4:** Vergleich des Originalspektrums (oben) und des Spektrums der synthetisierten Verbindung nach Verdünnung und Zugabe von Wasser.

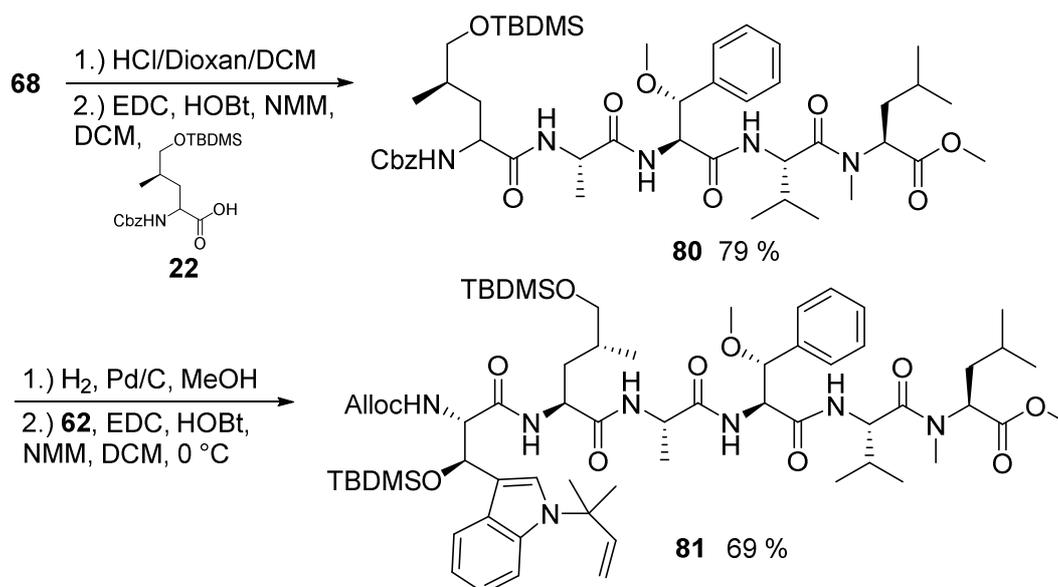
### 4.3.3 Synthese von Cyclomarin D

Aufgrund der sehr guten Ergebnisse bei der Synthese von Cyclomarin C wurde beschlossen noch weitere Derivate zu synthetisieren. Betrachtet man die drei anderen Naturstoffe, Cyclomarin A, B und D, unterscheiden sie sich nur an wenigen Stellen (s. Abbildung 2.9). Am einfachsten wären, ausgehend von der bestehenden Synthese, vermutlich die Derivate B und D zu synthetisieren. Bei **CycloB** ist die Hydroxyleucineinheit durch ein natürliches Leucin ersetzt, dementsprechend ist dieses Derivat sogar leichter zugänglich. Da allerdings bereits herausgefunden wurde, dass die Hydroxygruppe an dieser Stelle für die biologische Aktivität erforderlich ist, wäre eine Synthese dieses Naturstoffs weniger interessant. Demnach wurde beschlossen als nächstes **CycloD** zu synthetisieren, welches sich von **CycloC** lediglich durch die fehlende *N*-Methylgruppe am Hydroxyleucin unterscheidet (s. Schema 4.47). Der dafür benötigte Baustein **22** stand als Intermediat der Synthese des methylierten Hydroxyleucins **23** bereits zur Verfügung. Die Synthese konnte so direkt vom bereits vorhandenen Tetrapeptid **68** aus beginnen.



**Schema 4.47:** Struktur von Cyclomarin D (**CycloD**) und der für dessen Synthese notwendigen Aminosäure **22**.

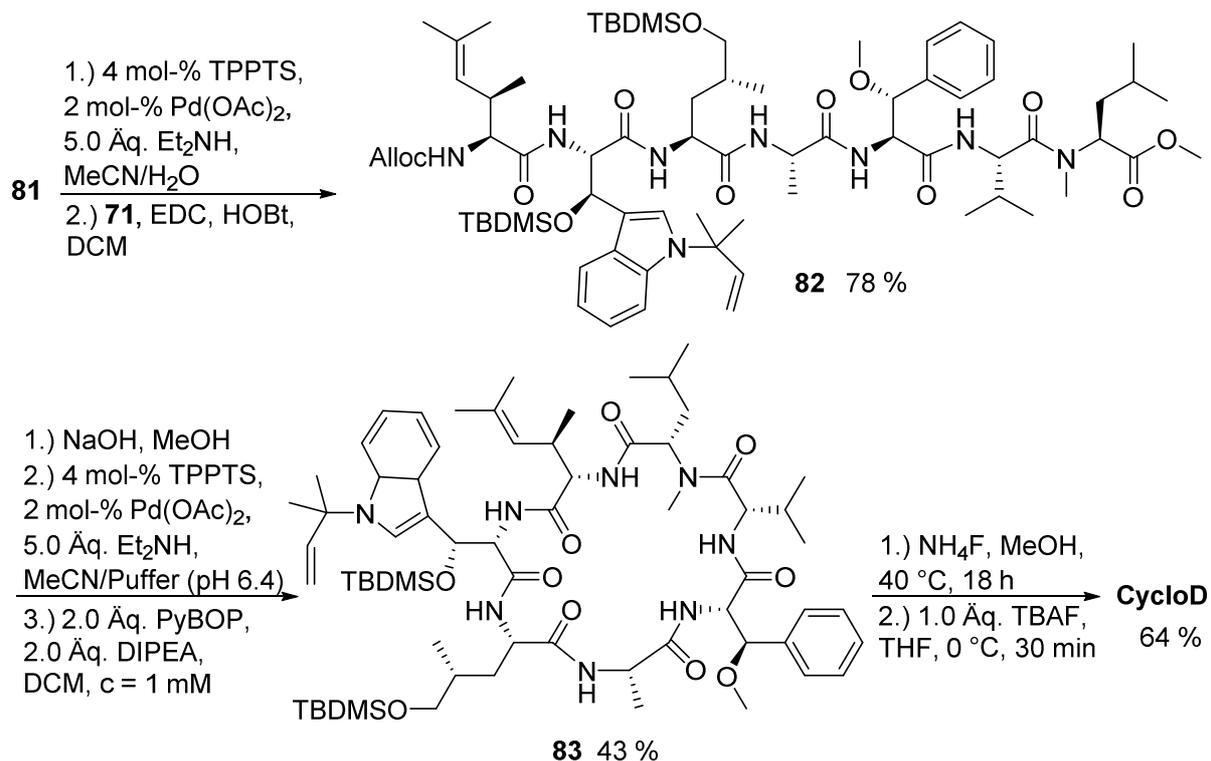
Die Knüpfung zum Pentapeptid war also der erste Schritt dieser Synthese (s. Schema 4.48). Analog zur vorherigen Synthese wurde **68** zunächst mit HCl in Dioxan entschützt und anschließend mit Baustein **22** unter Verwendung von EDC als Knüpfungsreagenz in einer Ausbeute von 79 % über beide Stufen zum Pentapeptid **80** geknüpft. Aufgrund der fehlenden *N*-Methylgruppe wurde zur Kupplung mit dem Tryptophanbaustein **61** EDC statt wie zuvor BEP als Knüpfungsreagenz eingesetzt. Nach Verseifung des Esters und katalytischer Hydrierung von **80** wurde das Hexapeptid **81** durch die Peptidknüpfung erhalten.



**Schema 4.48:** Beginn der Synthese von CycloD, ausgehend vom Tetrapeptid **68**.

Die restlichen Stufen wurden analog zur Synthese von **CycloC** durchgeführt. So wurde **81** mit der bekannten Pd-katalysierten Methode entschützt und anschließend zum linearen Heptapeptid **82** geknüpft (s. Schema 4.49). Nach beidseitiger Entschützung des Peptids wurde die Cyclisierung durchgeführt. Im vorliegenden Fall lief die Macrocyclisierung allerdings erheblich schlechter und langsamer ab als im Falle von **CycloC**, was durch Reaktionsverfolgung mittels LC-MS festgestellt werden konnte. Ein möglicher Grund dafür könnte die fehlende *N*-Methylgruppe sein, was zu einer Konformationsveränderung des Peptids führen könnte. Dies würde sich wiederum ungünstig auf die Cyclisierung auswirken.

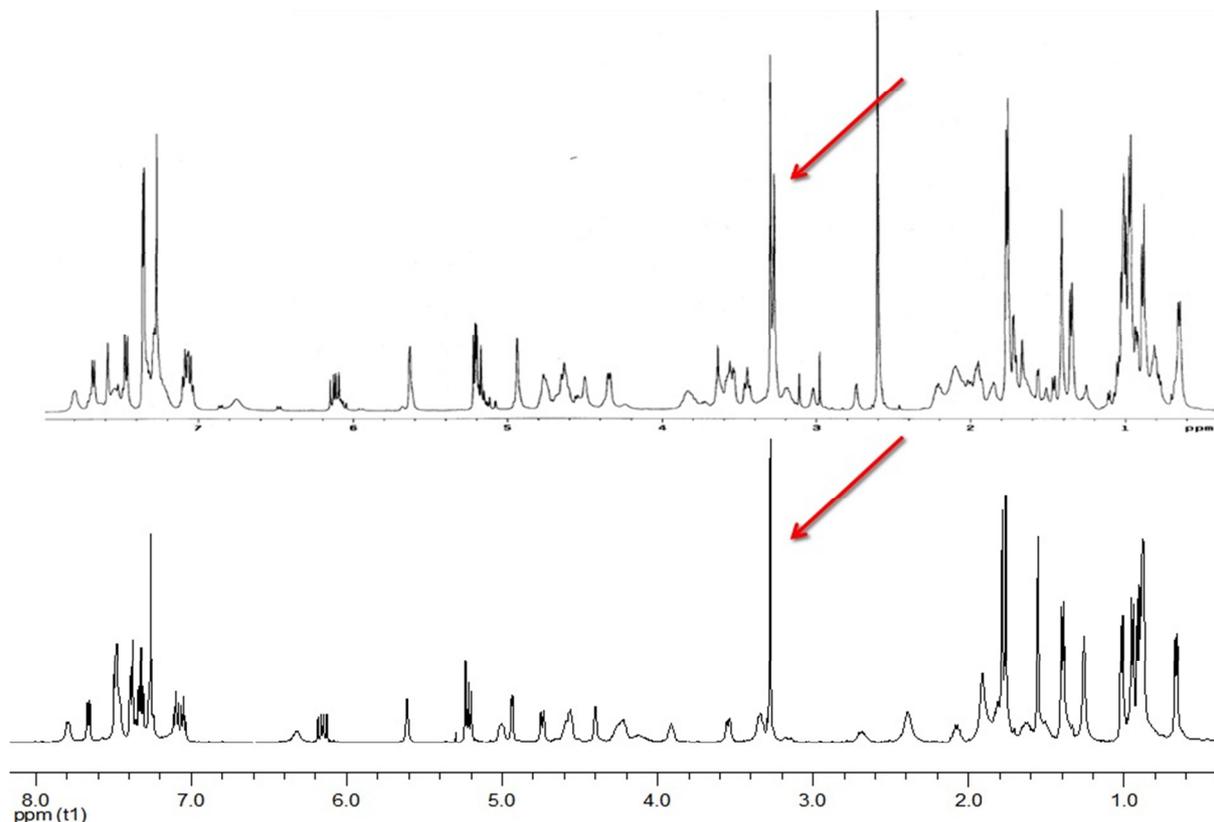
Zum Schluss wurden die Silylgruppen mit dem entwickelten Protokoll abgespalten, wodurch ca. 10 mg an **CycloD** in 64 %-iger Ausbeute erhalten werden konnten. Wie auch bei den beiden anderen cyclischen Derivaten fand auch hier eine Eprimerisierung während des Ringschlusses statt. Glücklicherweise trat dies nur in einem geringen Maße auf, sodass das Nebenprodukt nur zu einigen Prozent gebildet wurde und nicht isoliert werden konnte. Des Weiteren ist anzumerken, dass sämtliche Reaktionen aufgrund der komplexen Substrate lediglich einmal durchgeführt werden konnten. Mit dem Abschluss dieser Synthese wurde der Naturstoff Cyclomarin D zum ersten Mal synthetisch hergestellt.



**Schema 4.49:** Abschluss der Totalsynthese von **CycloD**.

### Analyse der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren

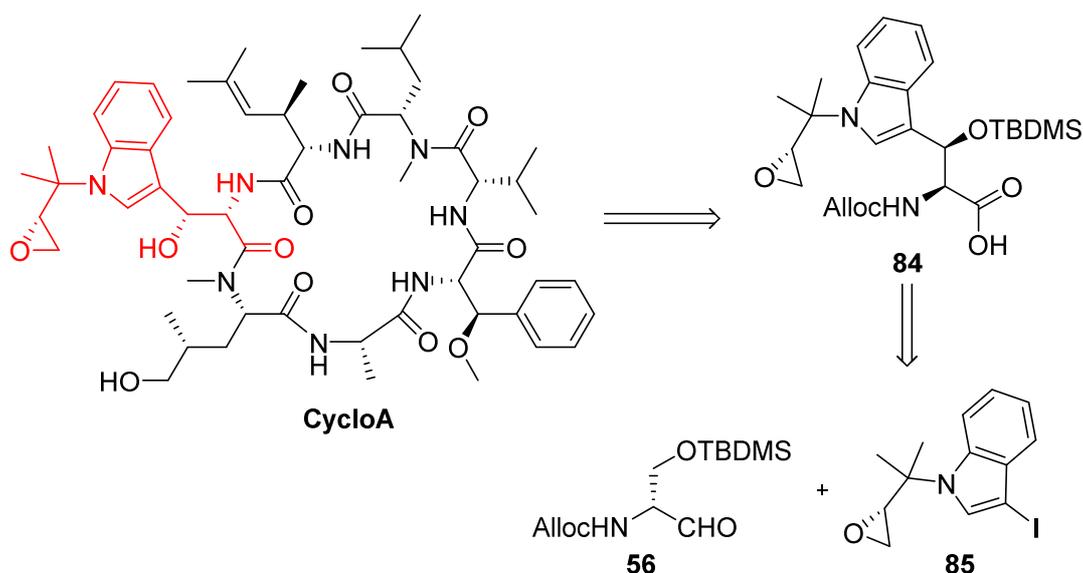
Beim Vergleich des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums der erhaltenen Verbindung mit dem des isolierten Naturstoffs, lassen sich erhebliche Unterschiede erkennen (s. Abbildung 4.5). So sind im publizierten Spektrum erheblich mehr Signale vorhanden, vor allem im Alkylbereich. Besonders auffallend ist das die Methoxygruppe einen doppelten Signalsatz liefert, während im synthetisierten Substrat lediglich ein Signal zu erkennen ist. Daraus lässt sich folgern, dass der isolierte Naturstoff nicht in reiner Form vorlag, wodurch die zusätzlichen Signale zu erklären sind. Geringfügige Unterschiede erkennt man auch bei den aciden Protonen. Da die Lösemittelabhängigkeit am Beispiel von **CycloC** bereits detailliert untersucht wurde, wurden in diesem Falle keine weiteren NMR-Experimente mehr durchgeführt. Vergleicht man die Spektren von **CycloC** und **CycloD**, fällt auf, dass die Signale des Derivates mit der fehlenden *N*-Methylgruppe durchweg breiter und unschärfer sind. Daraus lässt sich ableiten dass CycloD konformativ nicht so stabil ist wie **CycloC**. Da bei den Macrocyclisierungen beobachtet wurde, dass sie ohne Methylgruppe am Hydroxyleucin wesentlich langsamer ablaufen, kann man folgern, dass diese Gruppe einen erheblichen Teil zur Stabilisierung der Konformation beiträgt.



**Abbildung 4.5:** Vergleich der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren der isolierten (oben) und der in dieser Arbeit synthetisierten Verbindung **CycloD** (unten).

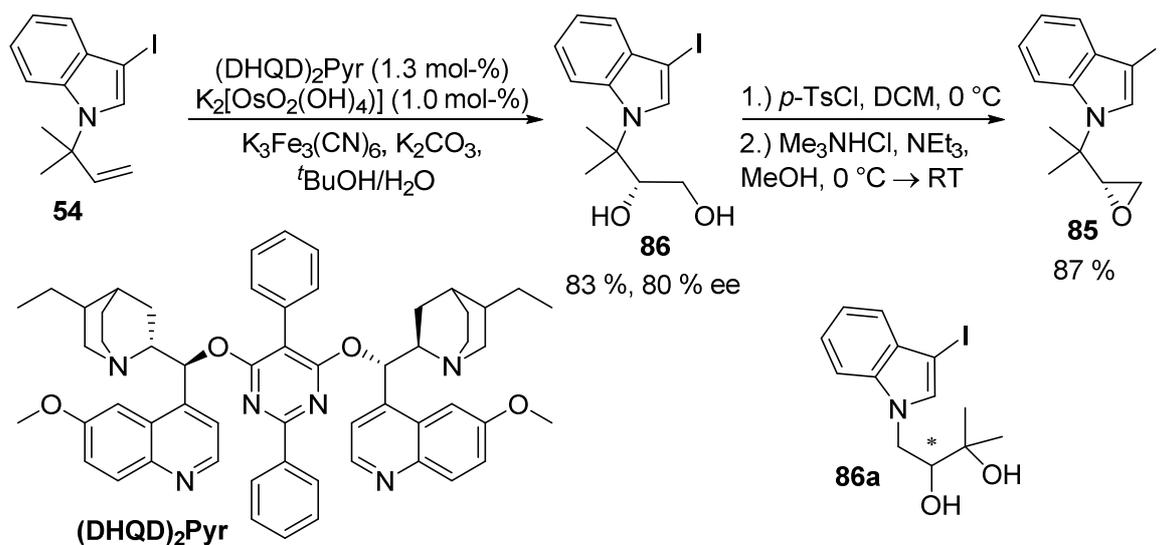
#### 4.3.4 Synthese von Cyclomarin A

Da die Synthese von **CycloD** ebenfalls erfolgreich verlief und das Gesamtkonzept zum Aufbau der Naturstoffe sich damit als reproduzierbar herausstellte, sollte zum Abschluss dieser Arbeit der komplexeste Vertreter der Cyclomarin Familie synthetisiert werden. Der Hauptmetabolit **CycloA** enthält im Unterschied zu **CycloD** und **CycloC** eine Epoxid-Gruppe anstelle der terminalen Doppelbindung am Tryptophan (s. Schema 4.50). Somit enthält dieses Derivat ein zusätzliches Stereozentrum, was seine Synthese noch komplexer macht. Obwohl sich mehrere Arbeitsgruppen mit der Herstellung dieses Vertreters beschäftigten, gelang es bisher nicht ihn zu totalsynthetisieren. Statt des *tert*-prenylierten Hydroxytryptophans **C** wird für diese Synthese der epoxidierte Baustein **84** benötigt. Dieser sollte analog zum prenylierten Baustein **61** aufgebaut werden. Als nukleophile Komponente in der Additionsreaktion an **56** würde in diesem Fall das aus dem chiralen Iodindol **85** gebildete Metalloindol dienen.



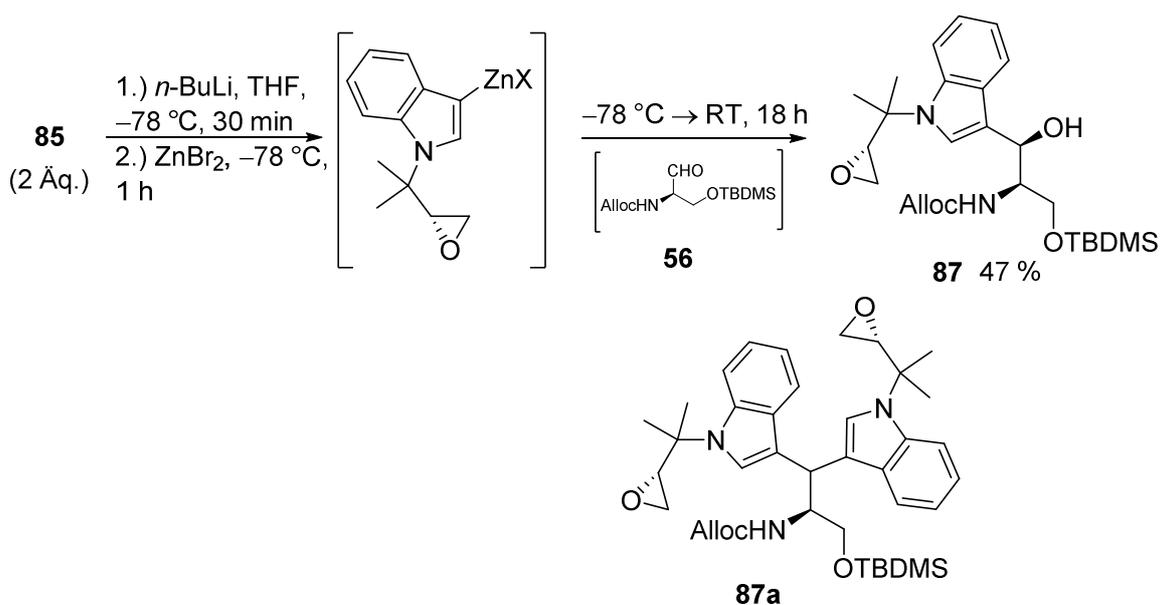
**Schema 4.50:** Struktur von **CycloA** und des dafür benötigten epoxidierten Bausteins **85**.

Die Synthese von **85** war bereits beschrieben und wurde übernommen. Als Ausgangspunkt diente das bereits verwendete Iodindol **53**. In einer asymmetrischen Sharpless-Dihydroxylierung wurde die endständige Doppelbindung zum Diol **86** oxidiert (s. Schema 4.51). Diese Reaktion wurde bereits eingehend untersucht, wobei festgestellt wurde, dass  $(\text{DHQD})_2\text{Pyr}$  sich als Ligand am besten eignet. Das Enantiomerenverhältnis von **86** betrug dabei 9:1, was den Ergebnissen von *Sala, Izzo* und *Spinella*<sup>[55]</sup> entspricht. Das *n*-prenylierte Nebenprodukt, welches in **54** enthalten war, konnte nach der Reaktion als Diol **86a** abgetrennt werden. Im Anschluss wurde **86** selektiv am primären Alkohol tosyliert und direkt mit Triethylamin in Methanol versetzt, wodurch das Epoxid **85** mit 87 % Ausbeute gebildet wurde.



**Schema 4.51:** Synthese des chiralen Iodindols **85**.

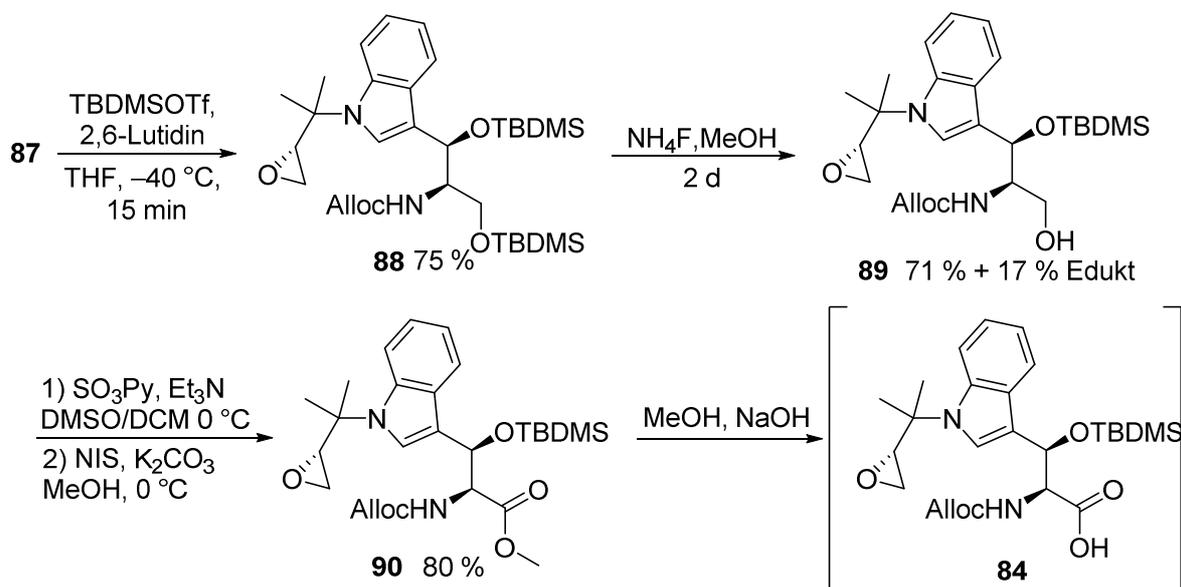
Wegen des Epoxids wurden mildere Bedingungen für die Metallierung von **85** gewählt. Bei der bisher genutzten Methode nach *Knochel* besteht die Gefahr, dass das gebildete Zinkreagenz das Epoxid selbst öffnet. Als Alternative wurde **85** zunächst mit *n*-Butyllithium bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  umgesetzt und das gebildete Indoyllithium im Anschluss bei der gleichen Temperatur mittels Zinkbromid transmetalliert (s. Schema 4.52). Das so hergestellte Zinkreagenz wurde mit dem frisch hergestellten Aldehyd **56** umgesetzt. Auf diese Weise konnte das gewünschte Produkt **87** in 47 %-iger Ausbeute, ausgehend vom Serin-Ester **55**, erhalten werden. Nach HPLC- und  $^1\text{H-NMR}$ -Analyse konnte nur ein Paar von Diastereomeren im Verhältnis 9:1 nachgewiesen werden. Dieses Verhältnis resultiert aus dem Enantiomerenverhältnis des eingesetzten Epoxids **85**. Das zusätzliche Stereozentrum wurde also selektiv in einer Form gebildet. Die Reaktion erwies sich jedoch als hochempfindlich. Bei einer späteren Wiederholung unter exakt gleichen Bedingungen wurde **87** nur in Spuren gebildet. Stattdessen war das Hauptprodukt **87a**, welches durch einen erneuten Angriff des Nucleophils am benzylichen Alkohol gebildet wird. Diese Position ist durch den elektronenreichen Aromaten offenbar so reaktiv, dass selbst Hydroxid eine Abgangsgruppe bilden kann.



**Schema 4.52:** Herstellung eines chiralen Organozinkreagenzes aus **85** und Addition an den Aldehyd **56**.

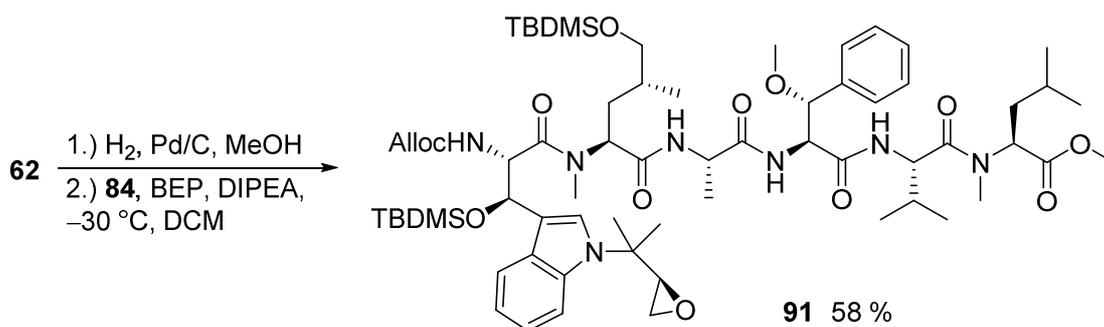
Der sekundäre Alkohol **87** wurde daraufhin als TBDMS-Ether geschützt (s. Schema 4.53). Bei dieser Reaktion fiel auf, dass sich ein Teil des Eduktes nicht umsetzte. Der geschützte Alkohol **88** wurde so in 75 %-iger Ausbeute erhalten, wobei das Produkt als einziges Diastereomer vorlag. Die „falsche“ Konfiguration am Epoxid blockierte die TBDMS-Entschützung offenbar so stark, dass dieses Epimer unter den Reaktionsbedingungen gar nicht abreagieren konnte. Die selektive Spaltung des primären TBDMS-Ethers wurde nach 48 h abgebrochen, da sich Nebenprodukte zu bilden begannen. Der Alkohol **89** konnte in einer Ausbeute von 71 % erhalten werden, wobei 17 % des Eduktes zurückgewonnen

werden konnten. Im letzten Schritt wurde das übliche zweistufige Protokoll zur Oxidation zum Ester angewendet. Der fertige Baustein **90** konnte auf diese Weise in 80 %-iger Ausbeute über beide Stufen erhalten werden.



**Schema 4.53:** Fertigstellung des epoxidierten Bausteins **90**.

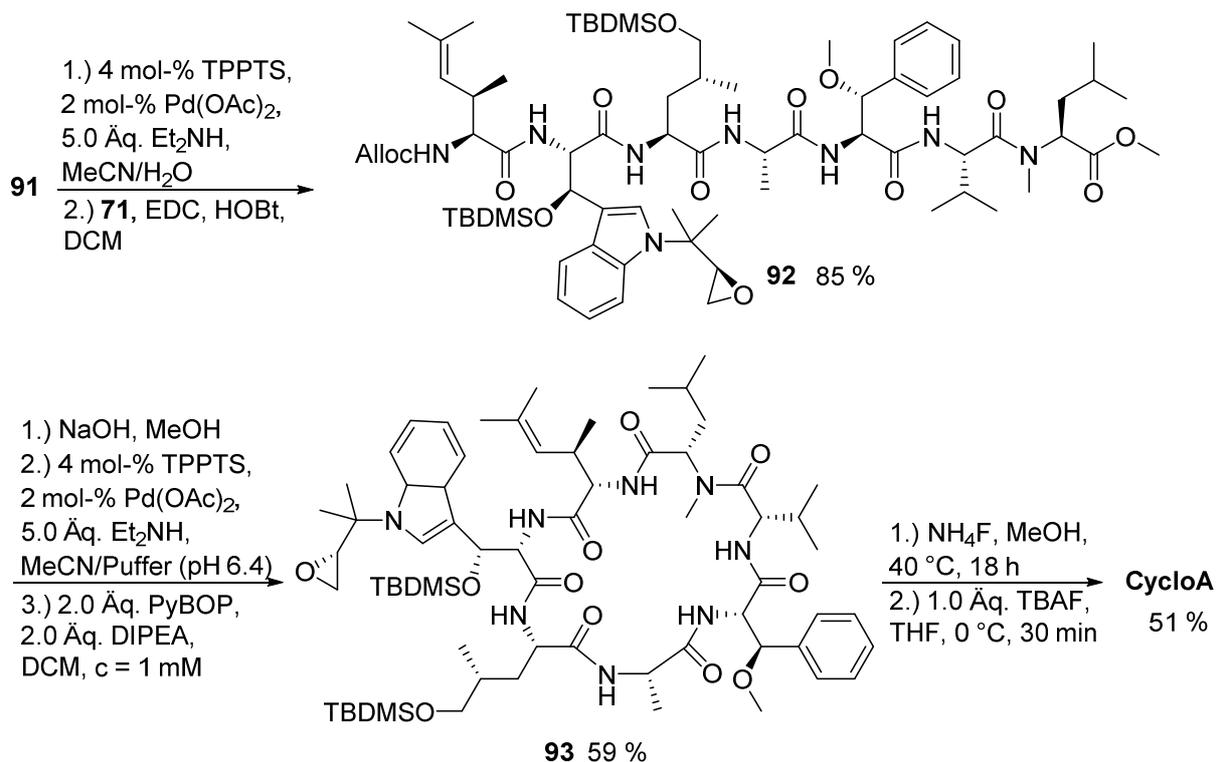
Zur Peptidknüpfung wurde der Baustein **90** zunächst zur Säure **84** verseift, welche jedoch nicht isoliert, sondern direkt weiter umgesetzt wurde. Wie bei der Synthese der anderen Derivate wurde das Pentapeptid **62** zunächst durch katalytische Hydrierung am *N*-Terminus entschützt und anschließend mit der "Rohsäure" **84** geknüpft. Als Knüpfungsreagenz diente in diesem Falle wieder BEP.



**Schema 4.54:** Knüpfung des Epoxidierten Bausteins **74** zum Pentapeptid **80**.

Für die restlichen Schritte wurden die bereits bewährten Protokolle genutzt (s. Schema 4.55). Demnach wurde **91** mittels Palladiumacetat entschützt und mit der siebten Aminosäure **71** zum linearen Precursor **92** gekuppelt. Dieser konnte in einer sehr guten Ausbeute von 85 % erhalten werden. Die Macrolactamisierung lief mit diesem Substrat wieder besser ab, sodass der Cyclus **93** in 59 %-iger Ausbeute über die drei Stufen erhalten werden konnte. Die finale Entschützung zum Naturstoff erfolgte allerdings etwas schlechter

ab als bei **CycloC**, allerdings konnte auf diese Weise Cyclomarin A in einer Menge von ca. 15 mg erstmals synthetisch erhalten werden.

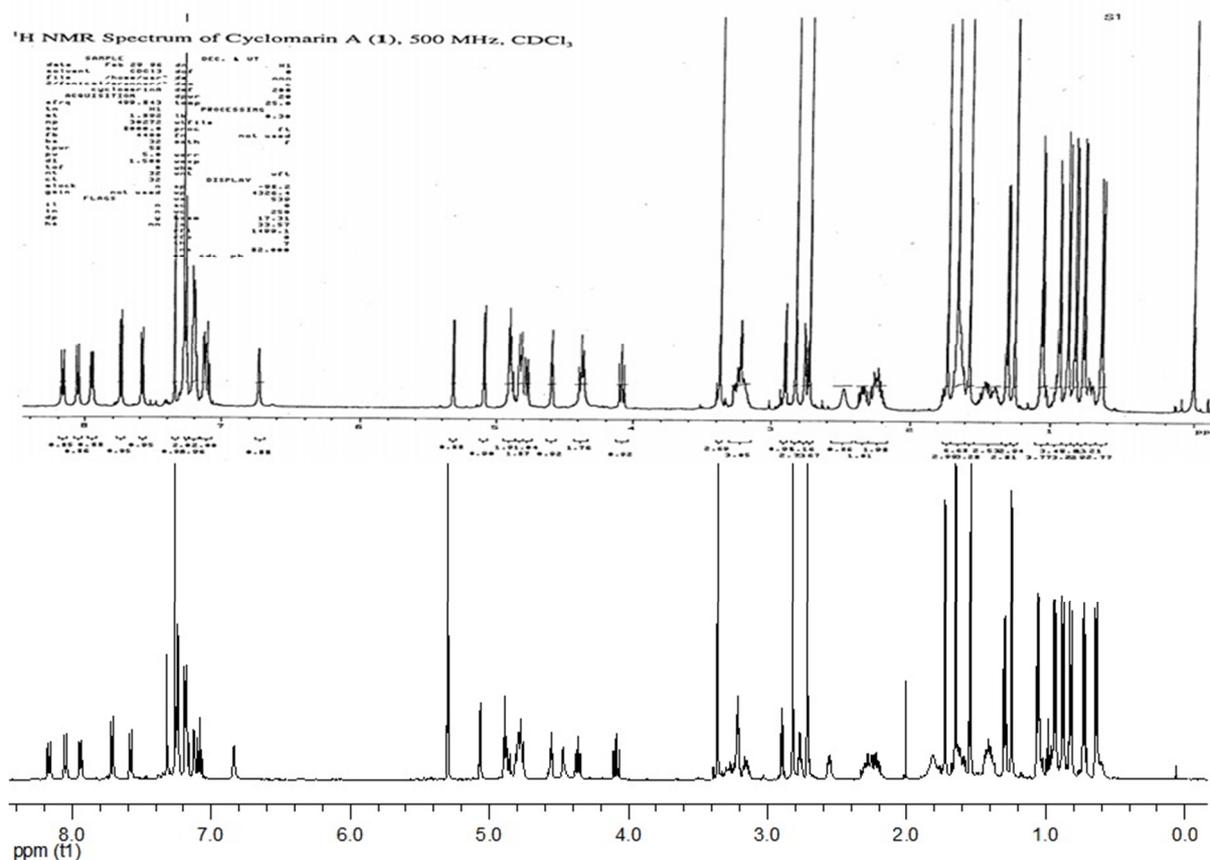


**Schema 4.55:** Abschluss der Totalsynthese des Naturstoffs **CycloA**.

Mit dem Abschluss dieser Totalsynthese des dritten Vertreters der Cyclomarinfamilie stand nun eindeutig fest, dass die entwickelten Methoden und Schutzgruppenstrategien gut reproduzierbar und verlässlich sind. Das hier entwickelte Syntheschema erlaubt nicht nur den bisher schnellsten und selektivsten Zugang zu **CycloC**, sondern ist auch für die effiziente Darstellung von weiteren Derivaten geeignet. Besonders hervorzuheben ist, dass sämtliche Reaktionen auch in einem sehr kleinen Maßstab von 10-100  $\mu$ Mol Ansatzgröße reproduzierbar durchzuführen sind.

### Analyse der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren

Bei diesem Naturstoff wurden die NMR-Spektren mit der gesamten, vorhandenen Menge (ca. 15 mg) gemessen (s. Abbildung 4.6). Es wurde außerdem wasserfreies Deuteriochloroform als Lösemittel benutzt. Aufgrund dessen treten beim Vergleich des Spektrums mit dem im Original veröffentlichten Spektrum dieselben Unterschiede zu Tage, die bereits im Falle von CycloC beobachtet und erklärt wurden. Die beiden Spektren sind identisch, bis auf die Signale des Hydroxyleucins bzw. der OH-Protonen.



**Abbildung 4.6:** Vergleich der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren des isolierten Naturstoffs (oben) und des synthetisierten (unten).

## 4.4 Biologische Evaluation

In einer ersten biologischen Testreihe wurden die beiden ersten fertiggestellten Derivate, **DeoxyC** und **CylcoC**, in einem breiten Spektrum auf ihre Aktivität untersucht.<sup>(d)</sup> Hierbei wurde eine moderate cytotoxischen Aktivität auf HCT-116 Zellen festgestellt. Die  $\text{IC}_{50}$ -Werte der Verbindungen beliefen sich auf  $8.1 \mu\text{M}$  im Falle von **DeoxyC** und  $10.5 \mu\text{M}$  bei **CylcoC** (s. Tabelle 4.9). Daraus lässt sich folgern, dass die Hydroxygruppe am Tryptophanteil für die cytotoxische Wirkung irrelevant ist. Das molekulare Target ist in diesem Fall, im Gegensatz zu dem der antibiotischen Aktivität, jedoch nicht bekannt.

In einer weiteren Testreihe wurden alle vier hergestellten Derivate auf ihre Aktivität gegenüber *MTB* getestet.<sup>(e),[120]</sup> Dabei inhibierten alle Stoffe das Wachstum der Bakterien in Konzentrationen im unteren mikromolaren Bereich. Der höchste Wert wurde bei **CylcoD** gemessen. Es inhibiert das Wachstum von *MTB* im Bereich von  $8\text{-}32 \mu\text{M}$ . Eine mögliche

<sup>(d)</sup> Die Cytotoxizitätstests wurden von Jennifer Herrmann im Arbeitskreis von Herrn Prof. Rolf Müller am Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung an der Universität des Saarlandes durchgeführt.

<sup>(e)</sup> Die Tests zur antituberkulotischen Aktivität wurden von Marie Schneefeld am Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene an der Medizinischen Hochschule Hannover durchgeführt.

Erklärung für die geringere Wirkung gegenüber den anderen Naturstoffen könnte die fehlende *N*-Methylgruppe sein. Beim Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren wurde bereits vermutet, dass dieses Derivat durch die fehlende Gruppe konformativ weniger stabil ist, was sich durch breitere Signale äußerte. Eine veränderte Konformation könnte entsprechend auch zu einer schlechteren Bindung an das Targetenzym und somit einer geringeren Aktivität führen. Die zur Inhibierung nötigen Konzentrationen der beiden Naturstoffe CycloA und CycloC liegen in einem Bereich von unter 2 µM, was in etwa den Literaturwerten entspricht.<sup>[25]</sup>

Interessanterweise ist das vereinfachte Derivat **DeoxyC** bei der gleichen Konzentration aktiv. Obwohl in der gezeigten Röntgenstruktur des Wirkstoff-Enzym-Komplexes eine Bindung der relevanten Hydroxygruppe an das Enzym erkennbar ist (s. Abbildung 2.13), scheint sie jedoch für die Substratbindung im Gesamten nicht erforderlich zu sein. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass durch eine erheblich vereinfachte Synthese ein Derivat ohne Aktivitätsverlust erzeugt werden konnte. Dieser Schritt könnte ein wichtiger Ausgangspunkt für die Entwicklung von medizinisch anwendbaren Wirkstoffen sein.

**Table 4.9:** Übersicht über die biologische Aktivität der hergestellten Endverbindungen.

Derivat	IC <sub>50</sub> HCT-116 [µM] <sup>a</sup>	MIC <i>MTB</i> [µM]
<b>DeoxyC</b>	8.1	< 2
<b>CycloC</b>	10.5	< 2
<b>CycloD</b>	n.B.	8–32
<b>CycloA</b>	n.B.	< 2

<sup>a</sup> Humane Darmkrebszellen; n.B. = nicht bestimmt.

## 5. Experimenteller Teil

### 5.1 Allgemeine Angaben

**Lösungsmittel und Chemikalien** wurden vom zentralen Chemikalienlager der Universität des Saarlandes oder von gesonderten Herstellern (*Sigma-Aldrich*, *Merck*, *Acros Organics* oder *Alfa Aesar*) bezogen.

**Wasserfreie Lösungsmittel** wurden nach den üblichen Verfahren absolutiert (THF und Diethylether über Natrium, Dichlormethan über Calciumhydrid) bzw. in wasserfreiem Zustand erworben (Methanol, Dichlormethan, Toluol, Acetonitril, *Acros Organics*) und unter Schutzgasatmosphäre gelagert. Versuche mit wasserfreien Lösungsmitteln wurden grundsätzlich in zuvor am Hochvakuum ausgeheizten Glasgeräten unter Stickstoff- oder Argonatmosphäre durchgeführt.

**NMR-Spektren** wurden mit einem 400 MHz-Gerät (*Bruker AVII 400*) und mit 500 MHz-Geräten (*Bruker DRX* bzw. *AV 500*) aufgenommen. Als Lösungsmittel wurden Deuteriochloroform oder Deuteromethanol verwendet. Die Kalibrierung wurde auf das Lösungsmittel vorgenommen ( $\text{CDCl}_3$ :  $\delta = 7.26$  bzw.  $77.0$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ :  $\delta = 3.31$  bzw.  $49.0$  ppm). Die Auswertung erfolgte mittels *MestReC* Software der Firma *Mestrelab Research*. Bedeutung der Abkürzungen: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett, sh = Signalaufen, bs = breites Signal, sowie Kombinationen davon wie z. B. ddt = Dublett von Dublett von Triplett. Die chemischen Verschiebungen sind  $\delta$ -Werte und werden in ppm (*parts per million*) angegeben.  $^{13}\text{C}$ -Spektren wurden bei 100 MHz (*AVII 400*) bzw. 125 MHz (*Bruker DRX* bzw. *AV 500*) aufgenommen, die Messungen erfolgten  $^1\text{H}$ -breitbandentkoppelt. Bedeutung der Abkürzungen: s = Singulett (quartäres C-Atom), d = Dublett (CH-Gruppe), t = Triplett (CH<sub>2</sub>-Gruppe), q = Quartett (CH<sub>3</sub>-Gruppe).

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

**Säulenchromatographie** wurde mit nassgepackten Kieselgelsäulen mit Kieselgel (Kieselgel 60, 0.035-0.070 mm) der Firma *Fluka* durchgeführt.

**Umkehrphasen-Flashchromatographie** wurde an einem *Reveleris Flash Chromatography System* der Firma *Grace* durchgeführt. Als Trennphase wurden 4.3 g *RediSep Rf C<sub>18</sub>*-Kieselgelsäuren der Firma *Teledyne Isco* oder 4.0 g C<sub>18</sub>-Kieselgelsäuren der Firma *Telos* verwendet. Die Detektion erfolgte mittels UV-Detektor oder mittels Lichtbrechungsdetektor (ELSD).

**Dünnschichtchromatographie** wurde auf Kieselgel-PET Fertigfolien der Firma *Fluka* durchgeführt. Detektion erfolgte mittels UV-Lampe ( $\lambda = 245$  nm), einer Kaliumpermanganat-, einer Cer-Ammoniumsulfat- oder einer Ninhydrin-Tauchkammer.

**Optische Drehwerte** wurden mit einem Polarimeter der Firma *PerkinElmer (Modell 341)* in einer  $20 \pm 0.1$  °C thermostatisierten 1 dm-Küvette gemessen. Als Strahlungsquelle diente eine Natriumdampflampe ( $\lambda = 589$  nm). Die spezifische Rotation ( $[\alpha]_D^{20}$ -Werte) wurde nach Eingabe der Konzentration ( $c = \text{g}/10 \text{ mL}$ ) vom Messgerät berechnet.

**Hochaufgelöste Massen (HRMS)** von Proben mit einem Molekulargewicht von  $< 900$  g/mol wurden am organischen Institut der Universität des Saarlandes von Herrn Rudolf Thomes an einem Gerät der Firma *Finnigan (Modell MAT 95Q)* gemessen. Die Fragmentierung erfolgte durch chemische Ionisierung (CI). Proben mit einem höheren Molekulargewicht wurden am Institut für pharmazeutische Biotechnologie der Universität des Saarlandes von Herrn Fabian Panter an einem *maXis 4G UHR-TOF-Massenspektrometer* der Firma *Bruker* gemessen. Die Ionisierung erfolgte in diesem Fall mittels Elektrospray-Ionisation (ESI).

**Gaschromatographische Analysen** wurden an einem Gaschromatograph *GC 2010* der Firma *Shimadzu* mit einer *Chirasil-Dex-CB-Säule (25 m x 0.25 mm)* der Firma *Varian* oder mit einer *DB5-Säule* der Firma *HP (25 m x 0.25 mm, für GC-MS)* gemessen. Des Weiteren wurde ein Gaschromatograph *Chrompack CP-3380* der Firma *Varian* mit einer *PermaBond®-L-Chirasil-Val-Kapillarsäule* der Firma *Macherey-Nagel (25 m x 0.25 mm)* verwendet. Als Trägergas diente Stickstoff. Die Auswertung erfolgte mit der Software *GC-Solution* oder *GC-MS-Solution* der Firma *Shimadzu* bzw. mit der Software *Galaxie* der Firma *Varian*.

**Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)** erfolgte an einem Gerät der Firma *MerckHitachi (Modell LaChrom D-7000)*. Als chirale Trennphase diente eine *Chiralcel OD-H (250x4.6 mm)* der Firma *Daicel Chemical Industries*. Die Auswertung erfolgte mit Hilfe des *MultiHSM-Managers* der Firma *Merck*.

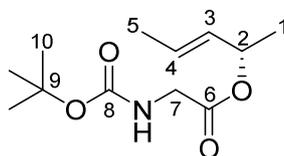
**Präparative Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (präp. HPLC)** erfolgte ebenfalls an einem Gerät der Firma *Merck-Hitachi (Modell LaChrom D-7150)*. Als Trennphase wurde eine *Luna C<sub>18</sub>-Säule (100 x 10 mm, 5 µm Korngröße)* der Firma *Phenomenex* verwendet. Die Auswertung erfolgte ebenfalls mit Hilfe des *Multi-HSM-Managers*.

## 5.2 Synthese der Verbindungen

### (*S,E*)-*N*-Boc-Glycin-(3-penten-2-yl)-ester (**2**)

Zu einer Lösung von 7.00 g (81.3 mmol) 3-Penten-2-ol (**1**) in 120 mL Vinylacetat wurden bei Raumtemperatur 600 mg Novozym 435® (immobilisierte Lipase aus *Candida antarctica*) gegeben und 24 h geschüttelt. Zum Reaktionsgemisch wurden 7.34 g (41.0 mmol) *N*-Boc-Glycin, 9.06 g (44.0 mmol) DCC und 490 mg (4.00 mmol) DMAP gegeben. Nach erneutem Rühren über Nacht wurde abfiltriert, das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE:EE Gradient 85:15 → 8:2). Es konnten 6.54 g (26.9 mmol, 33 %, >99 % ee) des Allylesters **2** als farbloses Öl erhalten werden.

[DC: PE/EE = 8:2,  $R_f(\mathbf{2}) = 0.31$ ]



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.30$  (d,  $^3J_{1,2} = 6.4$  Hz, 1 H, 1-H), 1.44 (s, 9 H, 10-H), 1.68 (ddd,  $^3J_{5,4} = 6.5$  Hz,  $^4J_{5,3} = 1.5$  Hz,  $^5J_{5,2} = 0.6$  Hz, 3 H, 5-H), 3.84 (dd,  $^2J_{7,7} = 18.5$  Hz,  $^3J_{7,NH} = 5.4$  Hz, 1 H, 7-H), 3.89 (dd,  $^2J_{7,7} = 18.5$  Hz,  $^3J_{7,NH} = 5.5$  Hz, 1 H, 7-H), 5.00 (bs, 1 H, NH), 5.36 (m, 1 H, 2-H), 5.46 (ddq,  $^3J_{3,4} = 15.2$  Hz,  $^3J_{3,2} = 7.0$  Hz,  $^4J_{3,5} = 1.5$  Hz, 1 H, 3-H), 5.73 (dq,  $^3J_{4,3} = 15.2$  Hz,  $^3J_{4,5} = 6.5$  Hz, 1 H, 4-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 17.2$  (q, C-5), 20.3 (q, C-1), 28.3 (q, C-10), 72.5 (t, C-7), 78.4 (s, C-9), 128.9 (d, C-4), 130.2 (d, C-3), 154.9 (s, C-8), 179.7 (s, C-6).

**GC:** Säule: WCOT Fused Silica, Cp-Cyclodextrin-B-236-M, Trennung im Gradientenprogramm:  $T_0$  [3 min] = 130 °C, 0.8 °C/min bis 160 °C, 4.0 °C/min bis 200 °C, Injektor 250 °C, Detektor: 275 °C:

(*S*)-**2**:  $t_R = 26.98$  min,

(*R*)-**2**:  $t_R = 29.17$  min.

**Optische Drehung:**  $[\alpha]_D^{20} = +15.6^\circ$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C <sub>12</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>4</sub> [M+H] <sup>+</sup>	244.1543	244.1560

**(2S,3R,E)-N-Boc-2-amino-3-methylhex-4-ensäuremethylester (3)**

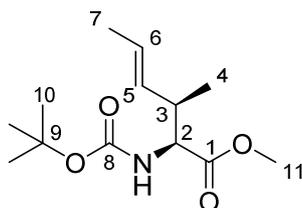
Bereitung der Basenlösung: In einem Schlenkkolben wurden 3.58 mL (25.5 mmol) Diisopropylamin in 10 mL abs. THF gelöst und auf  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Zur entstandenen Lösung wurden langsam 15.4 mL (24.7 mmol) einer *n*-BuLi-Lösung (1.6 M in Hexan) zugetropft. Nach 5 min Rühren bei dieser Temperatur, wurde das Kühlbad entfernt und auf Raumtemperatur erwärmt.

Bereitung der Substratlösung: In einem zweiten Schlenkkolben wurden 1.34 g (9.86 mmol)  $\text{ZnCl}_2$  am Hochvakuum ausgeheizt und nach Abkühlen in 20 mL abs. THF gelöst. Dazu wurde eine Lösung von 2.00 g (8.22 mmol) des Allylesters **2** in 20 mL THF gegeben.

Reaktionsdurchführung: Beide Lösungen wurden auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt und die Basenlösung bei dieser Temperatur langsam zur Substratlösung überführt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch langsam über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktion wurde mit  $\text{Et}_2\text{O}$  verdünnt und mit 1 N  $\text{KHSO}_4$ -Lösung abgequencht. Die wässrige Phase wurde dreimal mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert, die vereinten organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Das erhaltene Rohprodukt wurde in 15 mL DMF aufgenommen, auf  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt und mit 1.54 mL (24.7 mmol) Methyljodid und 1.42 g (10.3 mmol) Kaliumcarbonat versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und mit EE verdünnt. Das Gemisch wurde nacheinander mit Wasser (3 x), 5 %-iger  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung, ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung, 1 N  $\text{KHSO}_4$ -Lösung und ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen. Nach Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  wurde das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE:EE 9:1). Es wurden 1.78 g (6.92 mmol, 84 %, 99 % ee, 98 % ds) des Methylesters als farbloses Öl erhalten.

[DC: PE/EE = 9:1,  $R_f(\mathbf{3}) = 0.26$ ]

**(2S,3R)-3***Hauptrotamer*

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.01$  (d,  $^3J_{4,3} = 7.0$  Hz, 3 H, 4-H), 1.43 (s, 9 H, 10-H), 1.65 (dd,  $^3J_{7,6} = 6.4$  Hz,  $^3J_{7,6} = 1.1$  Hz, 3 H, 7-H), 2.53 (m, 1 H, 3-H), 3.70 (s, 3 H, 11-H), 4.22 (dd,  $^3J_{2,\text{NH}} = 8.5$  Hz,  $^3J_{2,3} = 5.5$  Hz, 1 H, 2-H), 4.98 (d,  $^3J_{\text{NH},2} = 8.5$  Hz, 1 H, NH), 5.28 (ddq,  $^3J_{5,6} = 15.2$  Hz,  $^3J_{5,3} = 8.1$  Hz,  $^4J_{5,7} = 1.3$  Hz, 1 H, 5-H), 5.49 (dq,  $^3J_{6,5} = 15.2$  Hz,  $^3J_{6,7} = 6.4$  Hz,  $^4J_{6,3} = 0.5$  Hz, 1 H, 6-H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 16.4 (q, C-4), 17.9 (q, C-7), 28.3 (q, C-10), 40.0 (d, C-3), 51.9 (q, C-11), 57.8 (d, C-2), 79.8 (s, C-9), 126.9 (d, C-6), 131.2 (d, C-5), 155.4 (s, C-8), 172.4 (s, C-1).

*Nebenrotamer* (ausgewählte Signale)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.05 (bs, 1 H, 2-H), 4.69 (bs, 1 H, NH).

(2*S*,3*S*)-**3** (ausgewählte Signale)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.05 (bs, <sup>3</sup>J<sub>4,3</sub> = 6.9 Hz, 3 H, 4-H), 2.67 (m, 1 H, 3-H), 3.71 (s, 3 H, 11-H), 4.90 (d, <sup>3</sup>J<sub>NH,2</sub> = 8.6 Hz, 1 H, NH).

**GC:** Säule: Chirasil-Dex-CB, Trennung im Gradientenprogramm: T<sub>0</sub> [15 min] = 80 °C, 1.0 °C/min bis 120 °C, 10.0 °C/min bis 180 °C, Injektor 250 °C, Detektor: 275 °C:

(2*S*,3*S*)-**3**: t<sub>R</sub> = 49.97 min,

(2*R*,3*S*)-**3**: t<sub>R</sub> = 50.57 min,

(2*S*,3*R*)-**3**: t<sub>R</sub> = 51.86 min.

**Optische Drehung:** [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +23.1 ° (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

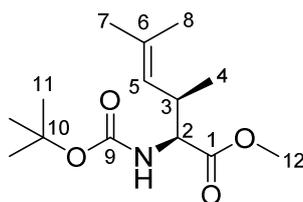
<b>HRMS (CI)</b>	Berechnet	Gefunden
C <sub>13</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>4</sub> [M+H] <sup>+</sup>	258.1700	258.1697

### (2*S*,3*R*)-*N*-Boc-2-amino-3,5-dimethylhex-4-ensäuremethylester (**5**)

167 mg (649 μmol) des Esters **3** wurden in 8 mL abs. DCM gelöst und auf –78 °C gekühlt. Mittels eines Ozon-Generators wurde solange Ozon eingeleitet, bis sich eine Blaufärbung einstellte. Der Überschuss an Ozon wurde durch Einstellung eines Stickstoffflusses entfernt und 170 mg (649 μmol) fein gepulvertes Triphenylphosphin wurden zugesetzt. Nach 10 min Rühren bei –78 °C wurde das Kühlbad entfernt, das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde in 5 mL abs. THF aufgenommen und auf –78 °C gekühlt.

Eine Lösung aus 378 mg (1.5 mmol) des Sulfons **6** in 5 mL abs THF wurde auf –78 °C gekühlt und 1.5 mL (1.50 mmol) einer LHMDS-Lösung (1 M in THF) langsam zugetropft. Nach 30 min Rühren bei dieser Temperatur wurde die Aldehyd-Lösung mittels einer Transferkanüle in diese Lösung überführt. Nach 30 min Rühren bei dieser Temperatur wurde das Gemisch mit Diethylether verdünnt, mit Wasser versetzt und auf Raumtemperatur erwärmt. Zur Aufarbeitung wurde die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen nacheinander mit 1 N KHSO<sub>4</sub>-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatografisch (Kieselgel, PE:EE 9:1) gereinigt. Es wurden 103 mg (380 μmol, 59 %, 95 % ds) des Esters **5** als farbloses Öl erhalten.

[DC: PE/EE = 9:1, R<sub>f</sub>(5) = 0.30]



(2*S*,3*R*)-5

*Hauptrotamer*

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.01 (d, <sup>3</sup>J<sub>4,3</sub> = 6.9 Hz, 3 H, 4-H), 1.46 (s, 9 H, 11-H), 1.64 (d, <sup>4</sup>J<sub>8,5</sub> = 1.2 Hz, 3 H, 8-H), 1.72 (d, <sup>4</sup>J<sub>7,5</sub> = 1.2 Hz, 3 H, 7-H), 2.83 (m, 1 H, 3-H), 3.73 (s, 3 H, 12-H), 4.21 (dd, <sup>3</sup>J<sub>2,NH</sub> = 9.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 5.9 Hz, 1 H, 2-H), 4.93 (d, <sup>3</sup>J<sub>5,3</sub> = 9.9 Hz, 1 H, 5-H), 5.02 (d, <sup>3</sup>J<sub>NH,2</sub> = 9.0 Hz, 1 H, NH).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 17.2 (q, C-4), 17.9 (q, C-8), 25.9 (q, C-7), 28.3 (q, C-11), 35.6 (d, C-3), 51.8 (q, C-12), 58.0 (d, C-2), 79.7 (s, C-10), 124.7 (d, C-5), 133.9 (s, C-6), 155.3 (s, C-9), 172.5 (s, C-1).

*Nebenrotamer* (ausgewählte Signale)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.06 (bs, 1 H, 2-H), 4.71 (bs, 1 H, NH).

(2*S*,3*S*)-5 (ausgewählte Signale)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.64 (s, 3 H, 8-H), 1.71 (s, 3 H, 7-H).

**Optische Drehung:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +17.3^\circ$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

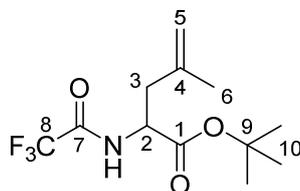
HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C <sub>14</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>4</sub> [M+H] <sup>+</sup>	272.1856	272.1862

### ***rac*-N-TFA-4-dehydroleucin-*tert*-butylester, *rac*-N-TFA-4-dehydroleucin (*rac*-7)**

In einem Schlenkkolben wurden 4.00 g (17.6 mmol) *N*-TFA-Glycin-*tert*-butylester in 50 mL abs. THF gelöst und auf –78 °C gekühlt. Anschließend wurden 44.0 mL (44.0 mmol) einer LHMDS-Lösung (1 M in THF) langsam zugetropft. Nach 10 min Rühren bei dieser Temperatur wurde eine Lösung aus 2.88 g (21.1 mmol) ZnCl<sub>2</sub>, welches vorher am Hochvakuum ausgeheizt wurde, in 10 mL abs. THF langsam zugegeben. In einem zweiten Schlenkkolben wurde eine Lösung aus 2.54 g (17.6 mmol) Methyl-(2-methylallyl)-carbonat in 30 mL THF mit 64.0 mg (176 μmol) [Pd(allyl)Cl]<sub>2</sub> und 250 mg (0.95 mmol) Triphenylphosphin versetzt. Anschließend wurde die entstandene Lösung auf –78 °C gekühlt und mittels einer Transferkanüle langsam zur Substratlösung getropft. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und nach Verdünnen mit Et<sub>2</sub>O mit 1 N KHSO<sub>4</sub>-Lösung hydrolysiert. Nach dreimaliger Extraktion mit Et<sub>2</sub>O wurden die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach

säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE:EE 95:5) wurden 4.69 g (16.7 mmol, 95 %) *rac-N-TFA-4-dehydroleucin-tert-butylester* als farbloser Feststoff erhalten.

[DC: PE/EE = 9:1,  $R_f$  = 0.30]



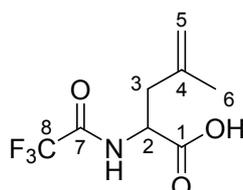
**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.47 (s, 9 H, 10-H), 1.76 (s, 3 H, 6-H), 2.45 (dd,  $^2J_{3,3} = 14.0$  Hz,  $^3J_{3,2} = 7.6$  Hz, 1 H, 3-H), 2.60 (dd,  $^2J_{3,3} = 14.0$  Hz,  $^3J_{3,2} = 5.9$  Hz, 1 H, 3-H), 4.58 (m, 1 H, 2-H), 4.75 (s, 1 H, 5-H), 4.87 (s, 1 H, 5-H), 6.82 (bs, 1 H, NH).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 21.9, (q, C-6), 27.9 (q, C-10), 40.3 (t, C-3), 51.3 (d, C-2), 83.4 (s, C-9), 115.3 (t, C-5), 115.6 (q,  $J_{8,F} = 287.8$  Hz, C-8), 139.8 (s, C-4), 156.6 (q,  $J_{7,F} = 37.4$  Hz, C-7), 169.7 (s, C-1).

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	282.1312	282.1324

Eine Lösung aus 1.00 g (3.56 mmol) *rac-N-TFA-4-dehydroleucin-tert-butylester* in 3 mL abs. DCM wurde bei Raumtemperatur mit 3 mL TFA versetzt und bis zum vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle) gerührt. Nach vollständiger Reaktion wurde das Lösemittel am Vakuum entfernt. Es wurden 801 mg (3.56 mmol, quant.) der Säure *rac-7* als farbloses Öl erhalten.

[DC: PE/EE = 9:1,  $R_f(\text{rac-7}) = 0.30$ ]



**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.75 (s, 3 H, 6-H), 2.51 (dd,  $^2J_{3,3} = 14.2$  Hz,  $^3J_{3,2} = 9.0$  Hz, 1 H, 3-H), 2.70 (dd,  $^2J_{3,3} = 14.3$  Hz,  $^3J_{3,2} = 5.0$  Hz, 1 H, 3-H), 4.71 (m, 1 H, 2-H), 4.80 (s, 1 H, 5-H), 4.92 (s, 1 H, 5-H), 6.03 (d,  $^3J_{\text{NH},2} = 7.7$  Hz, 1 H, NH), 10.15 (bs, 1 H, OH).

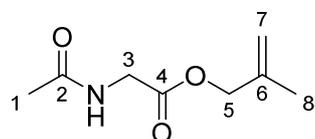
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 21.5 (q, C-6), 39.5 (t, C-3), 50.6 (d, C-2), 115.5 (q,  $J_{8,F} = 287.2$  Hz, C-8), 115.7 (t, C-5), 139.1 (s, C-4), 157.4 (q,  $J_{7,F} = 38.1$  Hz, C-7), 174.2 (s, C-1).

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{F}_3\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	226.0686	226.0643

***N*-Acetyl-glycin-(2-methylallyl)-ester (**9**)**

Zu einer Suspension aus 10.5 g (89.8) *N*-Acetyl-glycin und 6.30 mL (74.8 mmol) Methylallylalkohol in 500 mL THF wurden bei Raumtemperatur 9.16 g (75.0 mmol) DMAP und 18.6 g (90.0 mmol) DCC gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 18 h zum Rückfluss erhitzt. Im Anschluss wurde der Rückstand am Rotationsverdampfer auf ca. die Hälfte eingengt und der ausgefallene Feststoff nach Abkühlen abgesaugt. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer vollständig eingengt und in 20 mL DCM aufgenommen. Nach Waschen mit 1 N KHSO<sub>4</sub>-Lösung wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Auf diese Weise wurden 11.2 g (48.9 mmol, 65 %) des Esters als farbloser Feststoff erhalten.

[DC: EE, R<sub>f</sub>(**9**) = 0.25]



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>): δ = 1.76 (s, 3 H, 8-H), 2.00 (s, 3 H, 1-H), 3.97 (s, 2 H, 3-H), 4.57 (s, 2 H, 5-H), 4.93 (m, 1 H, 7-H), 4.98 (m, 1 H, 7-H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>): δ = 19.5 (q, C-8), 22.3 (q, C-1), 42.1 (t, C-3), 69.3 (t, C-5), 113.5 (t, C-7), 141.3 (s, C-6), 171.1 (s, C-4), 173.9 (s, C-1).

**Schmelzbereich:** 95–98 °C

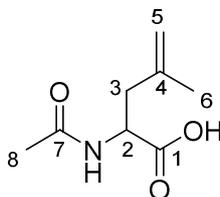
***rac*-*N*-Acetyl-4-dehydroleucin (*rac*-**10**)**

Bereitung der Basenlösung: In einem Schlenkkolben wurden 7.00 mL (49.8 mmol) Diisopropylamin in 40 mL abs. THF gelöst und auf –40 °C gekühlt. Zur entstandenen Lösung wurden langsam 31.1 mL (49.8 mmol) einer *n*-BuLi-Lösung (1.6 M in Hexan) zugetropft. Nach 5 min Rühren bei dieser Temperatur wurde das Kühlbad entfernt und auf Raumtemperatur erwärmt.

Bereitung der Substratlösung: In einem zweiten Schlenkkolben wurden 3.26 g (23.9 mmol) ZnCl<sub>2</sub> am Hochvakuum ausgeheizt und nach Abkühlen in 40 mL abs. THF gelöst. Dazu wurde eine Lösung aus 2.85 g (16.6 mmol) *N*-Acetyl-glycin-(2-methylallyl)-ester (**9**) in 40 mL THF gegeben.

Reaktionsdurchführung: Beide Lösungen wurden auf –78 °C gekühlt und die Basenlösung bei dieser Temperatur langsam zur Substratlösung überführt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch langsam über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Verdünnen mit Et<sub>2</sub>O verdünnt wurde dem Gemisch 1 N KHSO<sub>4</sub>-Lösung zugesetzt. Die wässrige Phase wurde mit NaCl gesättigt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer

entfernt. Der Rückstand wurde nacheinander mit einem Chloroform-Pentan-Gemisch (3:1) und zweimal mit Pentan gewaschen. Die so erhaltene Säure *rac*-**10** (2.51 g, 14.7 mmol, 89 %) bedurfte keiner weiteren Reinigung.



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>): δ = 1.76 (s, 3 H, 6-H), 1.96 (s, 3 H, 8-H), 2.38 (dd, <sup>2</sup>J<sub>3,3</sub> = 14.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3,2</sub> = 10.0 Hz, 1 H, 3-H), 2.58 (dd, <sup>2</sup>J<sub>3,3</sub> = 14.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3,2</sub> = 4.9 Hz, 1 H, 3-H), 4.58 (dd, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 10.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 4.9 Hz, 1 H, 2-H), 4.78 (s, 1 H, 5-H), 4.83 (s, 1 H, 5-H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>): δ = 22.0 (q, C-6), 22.3 (q, C-8), 40.9 (t, C-3), 52.1 (d, C-2), 114.1 (d, C-5), 142.4 (s, C-4), 173.3 (s, C-7), 175.3 (s, C-1).

**Schmelzbereich:** 124–128 °C

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub> [M] <sup>+</sup>	171.0895	171.0900

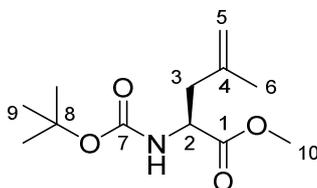
### **(R)-N-Acetyl-4-dehydroleucinmethylester [(R)-12], (S)-N-Boc-4-dehydroleucinmethylester [(S)-13]**

In 100 mL Wasser wurden 2.41 g (14.6 mmol) des racemischen *N*-Acetyl-4-dehydroleucins *rac*-**10** suspendiert und mittels eines pH-Statens (0.1 M NaOH) ein pH-Wert von 6.8–7.0 eingestellt. Anschließend wurden 73 mg *Acylase I* (isolierte Aminoacylase EC 3.5.1.14 aus Schweinenieren) zugegeben und das Reaktionsgemisch für 48 h bei RT gerührt, wobei der pH-Wert stets zwischen 6.5 und 7.0 gehalten wurde. Anschließend wurde der Reaktionslösung 50 mL Dioxan, 2.10 g (25.0 mmol) NaHCO<sub>3</sub> und 4.37 g (20.0 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat zugesetzt. Nach erneutem Rühren über Nacht wurde die wässrige Phase vorsichtig mit 1 N KHSO<sub>4</sub>-Lösung angesäuert und dreimal mit EE extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Der Rückstand wurde in 20 mL DMF aufgenommen und bei 0 °C mit 2.52 g (18.3 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 3.74 mL (60.2 mmol) MeI versetzt. Die Reaktion wurde unter Rühren über Nacht auf RT erwärmt und nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) mit EE verdünnt. Es wurde nacheinander mit 1 N KHSO<sub>4</sub>-Lösung, ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, 5 %-iger Na<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung, Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE:EE 8:2 → EE). Es wurden 1.53 mg (6.28 mmol, 43 %, 98 % ee) des *N*-Boc-(*S*)-

dehydroleucinmethylesters [(*S*)-**13**] als farbloses Öl, und 1.21 g (6.54 mmol, 45 %, 97 % ee) des *N*-Acetyl-(*R*)-dehydroleucinmethylesters [(*R*)-**12**] als farbloses Harz erhalten.

{DC: EE, Rf[(*S*)-**13**] = 0.65}



*Hauptrotamer:*

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.43 (s, 9 H, 9-H), 1.74 (s, 3 H, 6-H), 2.36 (dd, <sup>2</sup>J<sub>3,3</sub> = 13.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3,2</sub> = 8.4 Hz, 1 H, 3-H), 2.51 (dd, <sup>2</sup>J<sub>3,3</sub> = 13.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3,2</sub> = 5.5 Hz, 1 H, 3-H), 3.73 (s, 3 H, 10-H), 4.40 (m, 1 H, 2-H), 4.75 (s, 1 H, 5-H), 4.85 (s, 1 H, 5-H), 4.93 (d, <sup>3</sup>J<sub>NH,2</sub> = 6.8 Hz, 1 H, NH).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 21.8 (q, C-6), 28.2 (q, C-9), 40.7 (t, C-3), 51.8 (d, C-2), 52.1 (q, C-10), 79.8 (s, C-8), 114.4 (d, C-5), 140.5 (s, C-4), 155.2 (s, C-7), 173.0 (s, C-1).

*Nebenrotamer (ausgewählte Signale):*

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.21 (bs, 1 H, 2-H), 4.62 (bs, 1 H, NH).

**GC:** Säule: Chirasil-Dex-CB, Trennung im Gradientenprogramm: T<sub>0</sub> [0 min] = 105 °C, 1.0 °C/min bis 150 °C, 20.0 °C/min bis 180 °C, Injektor 250 °C, Detektor: 275 °C:

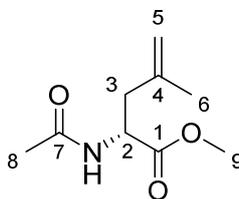
(*R*)-**13**: t<sub>R</sub> = 16.55 min,

(*S*)-**13**: t<sub>R</sub> = 17.31 min.

**Optische Drehung:** [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +9.6 ° (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

<b>HRMS (CI)</b>	Berechnet	Gefunden
C <sub>12</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>3</sub> [M+H] <sup>+</sup>	244.1543	244.1547

{DC: EE, Rf[(*R*)-**12**] = 0.37}



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.73 (s, 3 H, 6-H), 2.00 (s, 3 H, 8-H), 2.38 (dd, <sup>3</sup>J<sub>3,2</sub> = 8.2 Hz, <sup>2</sup>J<sub>3,3</sub> = 13.9 Hz, 1 H, 3-H), 2.54 (dd, <sup>3</sup>J<sub>3,2</sub> = 5.5 Hz, <sup>2</sup>J<sub>3,3</sub> = 13.9 Hz, 1 H, 3-H), 3.73 (s, 3 H, 10-H), 4.40 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 8.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2,NH</sub> = <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 5.5 Hz, 1 H, 2-H), 4.74 (m, 1 H, 5-H), 4.85 (m, 1 H, 5-H), 5.90 (d, <sup>3</sup>J<sub>NH,2</sub> = 5.5 Hz, 1 H, NH).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 21.7 (q, C-6), 22.8 (q, C-8), 40.4 (t, C-3), 50.5 (q, C-9), 52.2 (d, C-2), 114.3 (d, C-5), 140.4 (s, C-4), 169.8 (s, C-7), 172.8 (s, C-1).

**GC:** Säule: Chirasil-Dex-CB:  $T_0$  [20 min] = 120 °C, 20.0 °C/min bis 180 °C, 180 °C für 5 min, Injektor 250 °C, Detektor: 275 °C:

(*R*)-**12**:  $t_R$  = 8.87 min,

(*S*)-**12**:  $t_R$  = 9.95 min.

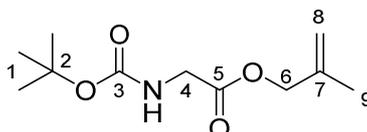
**Optische Drehung:**  $[\alpha]_D^{20} = -22.6^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NO}_3$ [M+H] <sup>+</sup>	186.1125	186.1129

### ***N*-Boc-glycin-(2-methylallyl)-ester, *rac*-*N*-Boc-4-dehydroleucinmethylester (*rac*-**13**)**

Zu einer Lösung aus 4.38 g (25.0 mmol) *N*-Boc-glycin und 2.30 mL (27.5 mmol) Methallylalkohol in 200 mL  $\text{Et}_2\text{O}$  wurden bei 0 °C 305 mg (2.50 mmol) DMAP und 6.19 g (30.0 mmol) DCC gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach Abfiltrieren des ausgefallenen Feststoffs wurde das Filtrat nacheinander mit 1 N  $\text{KHSO}_4$ -Lösung, ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen. Nach Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Entfernen des Lösemittels am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE:EE 8:2). Es wurden 5.56 g (24.3 mmol, 97 %) *N*-Boc-glycin-(2-methylallyl)-ester als farbloses Öl erhalten.

[DC: PE/EE = 8:2,  $R_f = 0.21$ ]



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.44$  (s, 9 H, 1-H), 1.74 (s, 3 H, 9-H), 3.94 (d,  $^3J_{4,\text{NH}} = 4.8$  Hz, 2 H, 4-H), 4.55 (s, 2 H, 6-H), 4.93 (s, 1 H, 8-H), 4.97 (s, 1 H, 8-H), 5.04 (bs, 1 H, NH).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 19.4$  (q, C-9), 28.3 (q, C-1), 42.4 (t, C-4), 68.4 (t, C-6), 79.9 (s, C-2), 113.5 (t, C-8), 139.3 (s, C-7), 155.7 (s, C-3), 170.1 (s, C-5).

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{NO}_4$ [M+H] <sup>+</sup>	230.1387	230.1391

Analog zur Synthese von **3** wurden 3.00 g (13.1 mmol) *N*-Boc-glycin-(2-methylallyl)-ester mit 2.14 g (15.7 mmol)  $\text{ZnCl}_2$ , 5.52 mL (39.3 mmol) DIPA und 24.6 mL (39.3 mmol) *n*-BuLi (1.6 M) in insgesamt 70 mL THF umgelagert und aufgearbeitet. Im Anschluss wurde die erhaltene Säure mit 2.26 g (16.4 mmol)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  und 3.30 mL (52.4 mmol) MeI in 20 mL abs. DMF verestert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE:EE 8:2) wurden 2.25 g (9.25 mmol, 71 %) *rac*-**13** als farbloses Harz erhalten.

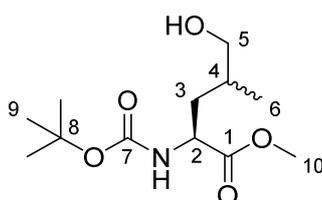
Die spektroskopischen Daten stimmten mit denen von (S)-**13** überein.

[DC: EE,  $R_f(\text{rac-13}) = 0.65$ ]

### (2S,4R/S)-N-Boc-5-hydroxyleucinmethylester [(S)-**14a**]

Zu einer Lösung aus 500 mg (2.06 mmol) des Dehydroleucins (S)-**13** in 10 mL THF wurden bei 0 °C 412  $\mu\text{L}$  (206  $\mu\text{mol}$ ) einer 9-BBN-Lösung (0.5 M in THF) langsam zugetropft. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde dem Reaktionsgemisch 2 mL 30 %-ige  $\text{H}_2\text{O}_2$ -Lösung und 2 mL einer Pufferlösung (pH 7) zugesetzt. Nach Rühren über Nacht wurde das Gemisch mit ges.  $\text{Na}_2\text{S}_3\text{O}_3$ -Lösung verdünnt und anschließend dreimal mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (Kieselgel, PE:EE 1:1) lieferte 283 mg [1.08 mmol, 53 %, dr (NMR) = 3:1] des Alkohols als farbloses Harz.

{DC: PE/EE = 1:1,  $R_f[(2S,4S)\text{-14a}] = 0.28$ ,  $R_f[(2S,4R)\text{-14a}] = 0.29$ }



(2S,4S)-**14a**:

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.97$  (d,  $^3J_{6,4} = 6.7$  Hz, 3 H, 6-H), 1.43 (s, 9 H, 9-H), 1.59 (m, 1 H, 4-H), 1.75 (m, 2 H, 3-H), 1.97 (bs, 1 H, OH), 3.43 (dd,  $^2J_{5,5} = 10.6$  Hz,  $^3J_{5,4} = 6.2$  Hz, 1 H, 5-H), 3.57 (dd,  $^2J_{5,5} = 10.6$  Hz,  $^3J_{5,4} = 4.9$  Hz, 1 H, 5-H), 3.73 (s, 3 H, 10-H), 4.33 (m, 1 H, 2-H), 5.13 (d,  $^3J_{\text{NH},2} = 7.0$  Hz, 1 H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 17.1$  (q, C-6), 20.6 (d, C-4), 28.3 (q, C-9), 36.3 (t, C-3), 49.9 (d, C-2), 51.8 (q, C-10), 71.9 (t, C-5), 79.9 (s, C-8), 155.4 (s, C-7), 173.0 (s, C-1).

**Optische Drehung** [(2S,4S)-**14a**]:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +15.7^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

(2S,4S)-**14a** (ausgewählte Signale):

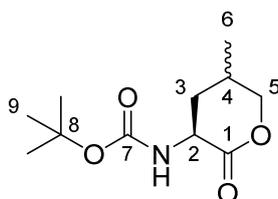
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.89$  (m, 2 H, 3-H), 4.45 (m, 1 H, 2-H), 5.25 (d,  $^3J_{\text{NH},2} = 6.0$  Hz, 1 H, NH).

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	262.1649	262.1637

**(3S,5S)-3-Boc-amino-5-methyltetrahydro-2H-pyran-2-on (15)**

Zu einer Lösung aus 94 mg (360  $\mu\text{mol}$ ) des Alkohols **14a** (dr = 3:1) in 3 mL MeOH wurden bei 0 °C 380  $\mu\text{L}$  (380  $\mu\text{mol}$ ) einer NaOH-Lösung (1 M in Wasser) gegeben und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Das Lösemittel wurde am Vakuum entfernt und der Rückstand mit 1 N  $\text{KHSO}_4$ -Lösung bis zur sauren Reaktion versetzt. Das Gemisch wurde mit EE verdünnt und mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  wurde das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in 3 mL Toluol aufgenommen. Anschließend wurden 6.0 mg (36  $\mu\text{mol}$ ) Toluolsulfonsäure zugesetzt und das Gemisch bis zum vollständigen Umsatz zum Rückfluss erhitzt. Es wurde mit EE verdünnt und nacheinander mit 1 N  $\text{KHSO}_4$ -Lösung, ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen. Nach Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  wurde das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE:EE 1:1). Auf diese Weise konnten 17 mg (74  $\mu\text{mol}$ , 21 %) des Hauptdiastereomers neben 15 mg (66  $\mu\text{mol}$ , 18 %) einer Mischfraktion (dr = 6:4 zugunsten des Hauptdiastereomers) erhalten werden.

{DC: PE/EE = 1:1,  $R_f[(2S,4S)\text{-15}] = 0.38$ ,  $R_f[(2S,4S)\text{-15}] = 0.37$ }



(2S,4S)-**15**:

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.04$  (d,  $^3J_{6,4} = 6.9$  Hz, 3 H, 6-H), 1.33 (m, 1 H, 3-H), 1.44 (s, 9 H, 9-H), 2.27 (m, 1 H, 4-H), 2.60 (m, 1 H, 3-H), 3.98 (dd,  $^2J_{5,5} = 11.4$  Hz,  $^3J_{5,4} = 6.9$  Hz, 1 H, 5-H), 4.25 (m, 1 H, 2-H), 4.37 (ddd,  $^2J_{5,5} = 11.4$  Hz,  $^3J_{5,4} = 4.8$  Hz,  $^4J_{5,3} = 1.1$  Hz, 1 H, 5-H), 5.32 (bs, 1 H, NH).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 18.3$  (q, C-6), 27.7 (s, C-4), 28.3 (q, C-9), 35.1 (t, C-3), 49.9 (d, C-2), 74.1 (t, C-5), 80.2 (s, C-8), 155.4 (s, C-7), 171.8 (s, C-1).

(2S,4R)-**15** (ausgewählte Signale):

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.06$  (d,  $^3J_{6,4} = 6.9$  Hz, 3 H, 6-H), 1.78 (m, 1 H, 3-H), 4.24 (dd,  $^2J_{5,5} = 11.4$  Hz,  $^3J_{5,4} = 5.5$  Hz, 1 H, 5-H), 4.46 (m, 1 H, 2-H).

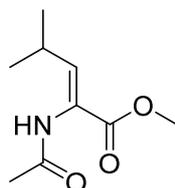
HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{NO}_4$ [M+H] <sup>+</sup>	230.1387	230.1393

**(Z)-N-Acetyl-2-dehydroleucin (17)**

Analog zur Synthese von **20b** wurden 220  $\mu\text{L}$  (2.40 mmol) *iso*-Butyraldehyd mit 478 mg (2.00 mmol) des Glycin-Horner-Reagenzes **16b** und 250  $\mu\text{L}$  (2.00 mmol) TMG in 16 mL abs. THF

umgesetzt und aufgearbeitet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE:EE 3:7) wurden 257 mg (1.50 mmol, 75 %, 93 % Z) der ungesättigten Aminosäure **17** als farbloses Öl erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmten mit der Literatur überein.<sup>[121]</sup>

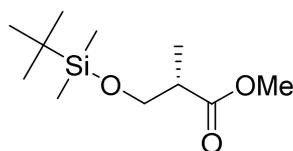
[DC: EE, Rf(**17**) = 0.32]



### (S)-3-[(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-methylpropansäuremethylester (**19**)

Der silylierte Ester (**19**) wurde gemäß eines Literaturprotokolls, ausgehend von kommerziell erhältlichem (*S*)-2-Methyl-3-hydroxypropansäuremethylester (**B9**, 3.00 g, 25.4 mmol), 1.82 g (26.7 mmol) Imidazol und 4.02 g (26.7 mmol) TBDMSCl synthetisiert.<sup>[122]</sup> Es wurden 5.28 g (24.9 mmol, 98 %) des geschützten Esters **19** als farbloses Öl erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmten mit der Literatur überein.

[DC: PE/EE = 95:5, Rf(**19**) = 0.38]



**Optische Drehung:**

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -19.9^{\circ} \text{ (} c = 1.0, \text{CHCl}_3 \text{)},$$

$$\text{Ref.}^{[123]} [\alpha]_{\text{D}}^{20} = -21.5^{\circ} \text{ (} c = 1.0, \text{CHCl}_3 \text{)}.$$

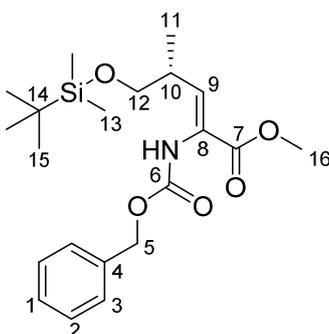
### (4*R*,*Z*)-*N*-Cbz-2-Amino-4-methyl-5-[(*tert*-butyldimethylsilyloxy)]-pent-2-ensäuremethylester (**20b**)

Zu einer Lösung von 232 mg (1.00 mmol) des Esters **19** in 10 mL abs. DCM wurden bei  $-78^{\circ}\text{C}$  1.00 mL (1.00 mmol) einer DIBAL-H Lösung (1 M in Hexan) innerhalb von 30 min zugegeben. Es wurde eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt und nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) jeweils einige mL Methanol und 10 %-ige Na-/K-Tartrat-Lösung zugegeben. Nachdem sich zwei klare Phasen gebildet hatten, wurde die wässrige Phase dreimal mit DCM extrahiert und die vereinten organischen Phasen nacheinander mit 1 M  $\text{KHSO}_4$ -Lösung und ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen. Nach Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  wurde das Lösemittel vorsichtig am Rotationsverdampfer entfernt.

Zu 364 mg (1.10 mmol) des Glycin-Horner-Reagenzes **16b** in 5 mL abs. THF wurden bei  $-78^{\circ}\text{C}$  132  $\mu\text{L}$  (1.05 mmol) Tetramethylguanidin gegeben und für 10 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde eine Lösung des Aldehyds in 5 mL abs. THF

langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt, mit Diethylether verdünnt und mit Wasser versetzt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösemittel wurde am Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE:EE 8:2). Es wurden 254 mg (714 μmol, 71 %, 90 % Z) der ungesättigten Aminosäure als farbloses Öl erhalten.

[DC: PE/EE = 8:2, Rf(**20b**) = 0.26]



**(Z)-20b**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.03 (s, 3 H, 13-H), 0.05 (s, 3 H, 13-H'), 0.88 (s, 9 H, 15-H), 1.00 (d, <sup>3</sup>J<sub>11,10</sub> = 6.8 Hz, 3 H, 11-H), 2.80 (m, 1 H, 10-H), 3.42 (dd, <sup>2</sup>J<sub>12,12</sub> = <sup>3</sup>J<sub>12,10</sub> = 9.4 Hz, 1 H, 12-H), 3.64 (dd, <sup>2</sup>J<sub>12,12</sub> = 9.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>12,10</sub> = 4.8 Hz, 1 H, 12-H), 3.73 (bs, 3 H, 16-H), 5.11 (d, <sup>2</sup>J<sub>5,5</sub> = 12.3 Hz, 1 H, 5-H), 5.16 (d, <sup>2</sup>J<sub>5,5</sub> = 12.3 Hz, 1 H, 5-H), 6.20 (d, <sup>3</sup>J<sub>10,9</sub> = 9.4 Hz, 1 H, 9-H), 7.04 (bs, 1 H, NH), 7.28–7.36 (sh, 5 H, 1-H, 2-H, 3-H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -5.6 (q, C-13), -5.6 (q, C-13'), 15.8 (q, C-11), 18.2 (s, C-14), 25.8 (q, C-15), 35.1 (d, C-10), 52.1 (q, C-16), 67.1 (t, C-5), 68.4 (t, C-12), 127.9 (d, C-3), 128.0 (d, C-1), 128.4 (d, C-2), 136.1 (s, C-8), 137.0 (d, C-9), 137.0 (s, C-4), 154.2 (s, C-6), 164.9 (s, C-7).

**(E)-20b** (ausgewählte Signale)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.07 (s, 3 H, 13-H), 0.09 (s, 3 H, 13-H'), 0.84 (d, <sup>3</sup>J<sub>11,10</sub> = 6.9 Hz, 3 H, 11-H), 0.90 (s, 9 H, 15-H), 1.93 (m, 1 H, 10-H), 3.56 (m, 2 H, 12-H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -5.6 (q, C-13), -3.7 (q, C-13'), 13.0 (q, C-11), 25.6 (q, C-15), 37.0 (d, C-10), 68.1 (t, C-5), 68.5 (t, C-12).

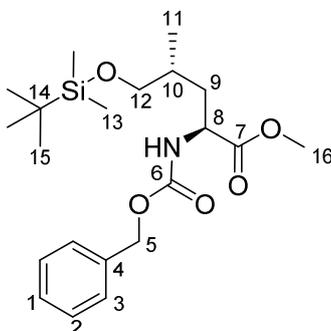
**Optische Drehung:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -65.3^{\circ}$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

<b>HRMS (CI)</b>	Berechnet	Gefunden
C <sub>21</sub> H <sub>34</sub> NO <sub>5</sub> Si [M+H] <sup>+</sup>	408.2201	408.2207

**(2*S*,4*R*)-*N*-Cbz-4-methyl-5-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-leucinmethylester  
(**21b**)**

Zu einer Lösung von 209 mg (513  $\mu\text{mol}$ ) der ungesättigten Aminosäure **20b** in 2 mL wasserfreiem, entgastem DCM wurde unter Argonatmosphäre eine Lösung aus 4.0 mg (0.01 mmol)  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{BF}_4]$  und 7.0 mg (0.02 mmol) (*R*)-MONOPHOS<sup>®</sup> in 5 mL wasserfreiem, entgastem DCM gegeben. Das erhaltene Reaktionsgemisch wurde in einen Autoklaven gegeben und unter 20 bar  $\text{H}_2$ -Atmosphäre 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde das Lösemittel am Vakuum entfernt und der Rückstand direkt säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE:EE 9:1). Es wurden 175 mg (478  $\mu\text{mol}$ , 83 %, 95 % ds, 98 % ee) des Aminosäureesters **21b** als farbloses Harz erhalten. Zur GC-Analyse wurde die Cbz-Gruppe mittels Standardmethoden im analytischen Maßstab in eine Acetatgruppe umgewandelt.

[DC: PE/EE = 8:2, Rf(**21b**) = 0.25]



*Hauptrotamer:*

<sup>1</sup>**H-NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.03 (s, 3 H, 13-H), 0.04 (s, 3 H, 13-H'), 0.88 (s, 9 H, 15-H), 0.91 (d, <sup>3</sup> $J_{11,10}$  = 6.8 Hz, 3 H, 11-H), 1.57 (m, 1 H, 9-H), 1.72 (m, 1 H, 10-H), 1.90 (m, 1 H, 9-H), 3.38 (dd, <sup>2</sup> $J_{12,12}$  = 10.0 Hz, <sup>3</sup> $J_{12,10}$  = 6.1 Hz, 1 H, 12-H), 3.64 (dd, <sup>2</sup> $J_{12,12}$  = 10.0 Hz, <sup>3</sup> $J_{12,10}$  = 5.0 Hz, 1 H, 12-H), 3.73 (s, 3 H, 16-H), 4.39 (dt, <sup>3</sup> $J_{8,\text{NH}}$  = 7.8 Hz, <sup>3</sup> $J_{8,9}$  = 5.4 Hz, 1 H, 8-H), 5.08 (d, <sup>2</sup> $J_{5,5}$  = 12.3 Hz, 1 H, 5-H), 5.11 (d, <sup>2</sup> $J_{5,5}$  = 12.3 Hz, 1 H, 5-H), 5.68 (d, <sup>3</sup> $J_{\text{NH},8}$  = 7.8 Hz, 1 H, NH), 7.28–7.37 (sh, 5 H, 1-H, 2-H, 3-H).

<sup>13</sup>**C-NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -5.5 (q, C-13), -5.5 (q, C-13'), 17.4 (q, C-11), 18.2 (s, C-14), 25.8 (q, C-15), 32.3 (d, C-10), 36.0 (t, C-9), 52.1 (q, C-16), 52.3 (d, C-8), 66.8 (t, C-5), 67.1 (t, C-12), 128.0 (d, C-3), 128.1 (d, C-1), 128.4 (d, C-2), 136.3 (s, C-4), 155.9 (s, C-6), 173.2 (s, C-7).

*Nebenrotamer* (ausgewählte Signale):

<sup>1</sup>**H-NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.63 (s, 3 H, 16-H), 4.30 (bs, 1 H, 8-H), 5.33 (bs, 1 H, NH).

**GC:** Säule: Chirasil-Dex-CB, Trennung im Gradientenprogramm:  $T_0$  [0 min] = 110 °C, 2.0 °C/min bis 180 °C, Injektor 250 °C, Detektor: 275 °C:

*N*-Acetyl-(2*S*,4*S*)-**21a**:  $t_R$  = 30.36 min,

*N*-Acetyl-(2*R*,4*R*)-**21a**:  $t_R$  = 32.15 min,

*N*-Acetyl-(2*S*,4*R*)-**21a**:  $t_R = 33.73$  min.

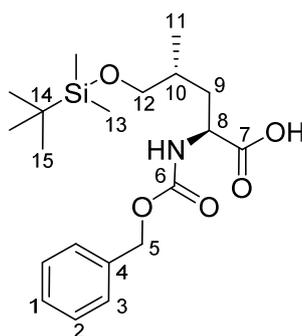
**Optische Drehung:**  $[\alpha]_D^{20} = -6.3^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{NO}_5\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	410.2357	410.2363

### (2*S*,4*R*)-*N*-Cbz-4-methyl-5-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-leucin (**22**)

Zu einer Lösung von 110 mg (270  $\mu\text{mol}$ ) des Methylesters **21b** wurden bei 0 °C 300  $\mu\text{L}$  (300 mmol) 1 M NaOH gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht auf Raumtemperatur gebracht und nach vollständigem Umsatz am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und mit DCM gewaschen. Anschließend wurde die wässrige Phase mit 1 N  $\text{KHSO}_4$ -Lösung angesäuert und dreimal mit DCM extrahiert. Die so erhaltenen organischen Phasen wurden vereint, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösemittel am Vakuum entfernt. Es wurden 106 mg (270  $\mu\text{mol}$ , quant.) der Säure erhalten, welche ohne weitere Reinigung umgesetzt wurde.

[DC: PE/EE = 7:3,  $R_f(\mathbf{22}) = 0.27$ ]



*Hauptrotamer:*

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.04$  (s, 3 H, 13-H), 0.05 (s, 3 H, 13-H'), 0.88 (s, 9 H, 15-H), 0.93 (d,  $^3J_{11,10} = 6.7$  Hz, 3 H, 11-H), 1.57 (m, 1 H, 9-H), 1.81 (m, 1 H, 10-H), 1.93 (m, 1 H, 9-H), 3.40 (dd,  $^2J_{12,12} = 9.9$  Hz,  $^3J_{12,10} = 6.5$  Hz, 1 H, 12-H), 3.58 (dd,  $^2J_{12,12} = 9.9$  Hz,  $^3J_{12,10} = 4.8$  Hz, 1 H, 12-H), 4.39 (m, 1 H, 8-H), 5.09 (d,  $^2J_{5,5} = 12.3$  Hz, 1 H, 5-H), 5.13 (d,  $^2J_{5,5} = 12.3$  Hz, 1 H, 5-H), 5.82 (d,  $^3J_{\text{NH},8} = 7.6$  Hz, 1 H, NH), 7.27–7.38 (sh, 5 H, 1-H, 2-H, 3-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -5.5$  (q, C-13),  $-5.5$  (q, C-13'), 17.5 (q, C-11), 18.3 (s, C-14), 25.9 (q, C-15), 32.4 (d, C-10), 35.9 (t, C-9), 52.3 (d, C-8), 67.0 (t, C-5), 67.4 (t, C-12), 128.0 (d, C-3), 128.1 (d, C-1), 128.5 (d, C-2), 136.2 (s, C-4), 156.2 (s, C-6), 177.1 (s, C-7).

*Nebenrotamer* (ausgewählte Signale):

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.91$  (d,  $^3J_{11,10} = 5.0$  Hz, 3 H, 11-H), 3.64 (m, 1 H, 12-H), 3.74 (m, 1 H, 12-H), 4.33 (bs, 1 H, 8-H), 5.82 (bs, 1 H, NH).

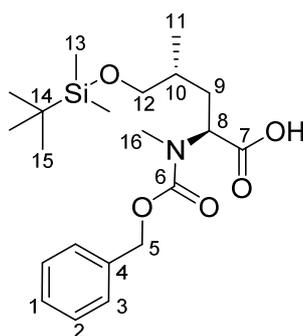
**Optische Drehung:**  $[\alpha]_D^{20} = +2.5^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C <sub>20</sub> H <sub>34</sub> NO <sub>5</sub> Si [M+H] <sup>+</sup>	396.2201	396.2199

### (2*S*,4*R*)-*N*-Cbz-(*N*,4)-dimethyl-5-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-leucin (**23**)

Zu einer Lösung von 104 mg (263  $\mu$ mol) der Säure **22** in 3 mL abs. THF wurden bei  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$  115  $\mu$ L (1.84 mmol) Methyljodid und 42 mg (1.05 mmol) einer Natriumhydrid-Suspension (60 % in Mineralöl) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 36 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach vollständigem Umsatz (HPLC-Kontrolle) wurde mit 1 N- KHSO<sub>4</sub> angesäuert und die wässrige Phase dreimal mit EE extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden nacheinander mit 5 %-iger Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Entfernen des Lösemittels am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand über 30 mL Kieselgel zunächst mit 50 mL PE gewaschen und schließlich mit 100 mL EE eluiert. So konnten 101 mg (247  $\mu$ mol, 94 %) der *N*-methylierten Säure **23** als farbloses Öl erhalten werden.

[DC: PE/EE = 7:3, Rf(**23**) = 0.28]



#### Hauptrotamer:

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.04 (s, 3 H, 13-H), 0.05 (s, 3 H, 13-H'), 0.88 (s, 9 H, 15-H), 0.96 (d, <sup>3</sup>J<sub>11,10</sub> = 6.5 Hz, 3 H, 11-H), 1.63 (m, 2 H, 9-H), 2.09 (m, 1 H, 10-H), 2.90 (s, 3 H, 16-H), 3.44 (m, 2 H, 12-H), 4.91 (dd, <sup>3</sup>J<sub>8,9</sub> = 9.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>8,9</sub> = 5.4 Hz, 1 H, 8-H), 5.17 (s, 2 H, 5-H), 7.28–7.38 (sh, 5 H, 1-H, 2-H, 3-H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  =  $-5.6$  (q, C-13), 17.5 (q, C-11), 18.3 (s, C-14), 25.9 (q, C-15), 20.6 (q, C-16), 31.9 (d, C-10), 32.4 (t, C-9), 56.9 (d, C-8), 66.4 (t, C-12), 67.6 (t, C-5), 127.8 (d, C-3), 128.0 (d, C-1), 128.5 (d, C-2), 136.4 (s, C-4), 157.1 (s, C-6), 177.3 (s, C-7).

#### Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  =  $-0.03$  (s, 3 H, 13-H),  $-0.01$  (s, 3 H, 13-H'), 0.86 (s, 9 H, 15-H), 2.92 (s, 3 H, 16-H), 4.78 (dd, <sup>3</sup>J<sub>8,9</sub> = 10.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>8,9</sub> = 5.2 Hz, 1 H, 8-H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  =  $-5.5$  (q, C-13),  $-5.5$  (q, C-13'), 17.6 (q, C-11), 18.2 (s, C-14), 25.8 (q, C-15), 20.6 (q, C-16), 32.1 (d, C-10), 32.3 (t, C-9), 56.8 (d, C-8), 66.3 (t, C-12), 67.6 (t, C-5), 127.9 (d, C-3), 136.3 (s, C-4), 156.4 (s, C-6), 177.2 (s, C-7).

<b>Optische Drehung:</b>	$[\alpha]_D^{20} = +4.3^\circ$ ( $c = 1.0$ , $\text{CHCl}_3$ )	
<b>HRMS (CI)</b>	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{NO}_5\text{Si}$ $[\text{M}]^+$	409.2279	409.2264

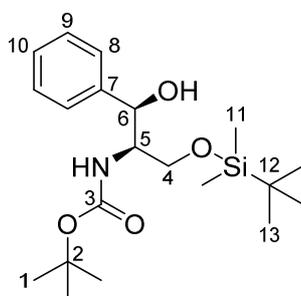
### (2*S*,3*R*)-*N*-Boc-3-hydroxy-1-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-phenylalaninol (**26**)

**DIBAL-H-Reduktion:** Zu einer Lösung von 334 mg (1.00 mmol) geschütztem (*D*)-Serin **24** in 10 mL abs. Toluol wurden bei  $-78^\circ\text{C}$  1.4 mL (1.4 mmol) einer DIBAL-H-Lösung (1 M in Hexan) über einen Zeitraum von 30 min langsam zugetropft. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurden 10 mL DCM und 5 mL 1 M HCl zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf  $0^\circ\text{C}$  erwärmt und bei dieser Temperatur gerührt bis sich eine klare Lösung bildete. Nach dreimaliger Extraktion mit DCM wurden die vereinigten organischen Phasen mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösemittel am Vakuum entfernt. Der Aldehyd **25** wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt.

**Generierung des Nukleophils:** In einem Schlenkcolben wurden 2.96 mL (10.0 mmol)  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  in 40 mL abs. DCM gelöst und auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlt. Dann wurden 2.67 mL (8.00 mmol) einer  $\text{PhMgBr}$ -Lösung (3 M in  $\text{Et}_2\text{O}$ ) langsam zugetropft und bei dieser Temperatur für weitere 10 min gerührt.

**Reaktionsdurchführung:** Der Roh-Aldehyd **25** wurde in 5 mL abs. DCM gelöst und auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt. Mittels einer Transferkanüle wurde die generierte Phenyltitan-Lösung in einem Zeitraum von 30 min zu der Aldehyd-Lösung überführt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch über Nacht auf RT erwärmt. Bei unvollständigem Umsatz wurde das Gemisch zusätzlich für 1-2 h auf  $30^\circ\text{C}$  erwärmt. Zur Aufarbeitung wurde 1 N  $\text{KHSO}_4$ -Lösung zugesetzt und dreimal mit EE extrahiert. Die vereinten wässrigen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE:EE 8:2) wurden 271 mg (0.71 mmol, 71 %, 99 % ee, 99 % ds) des sekundären Alkohols **26** als farbloses Öl erhalten.

[DC: PE/EE = 8:2,  $R_f(\mathbf{26}) = 0.26$ ]



**Hauptrotamer:**

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.06 (s, 6 H, 11-H), 0.93 (s, 9 H, 13-H), 1.37 (s, 9 H, 1-H), 3.69–3.86 (sh, 4 H, 4-H, 5-H, OH), 5.01 (dd, <sup>3</sup>J<sub>6,5</sub> = <sup>3</sup>J<sub>6,OH</sub> = 3.0 Hz, 1 H, 6-H), 5.17 (d, <sup>3</sup>J<sub>NH,5</sub> = 7.3 Hz, 1 H, NH), 7.24–7.39 (sh, 5 H, 8-H, 9-H, 10-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = –5.6 (q, C-11), 18.2 (s, C-12), 25.8 (q, C-13), 28.3 (q, C-1), 56.4 (t, C-4), 64.9 (d, C-5), 74.9 (d, C-6), 79.6 (s, C-2), 126.1 (d, C-8), 127.5 (d, C-10), 128.2 (d, C-9), 141.2 (s, C-7), 156.3 (s, C-3).

*Nebenrotamer* (ausgewählte Signale):

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.28 (q, 9 H, 1-H), 4.87 (bs, 1 H, NH).

**HPLC:** *OD-H*, Hexan:*i*PrOH, 9:1 auf 7:3 in 30 min, 0.5 mL/min, 25°C.

(2*S*,3*S*)-**26**: t<sub>R</sub> = 9.71 min,

(2*R*,3*S*)-**26**: t<sub>R</sub> = 11.05 min,

(2*R*,3*R*)-**26**: t<sub>R</sub> = 11.64 min.

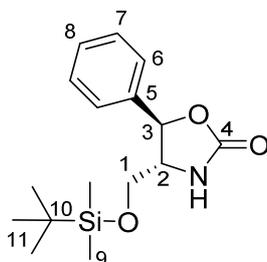
**Optische Drehung:** [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –45.7 ° (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

<b>HRMS (CI)</b>	Berechnet	Gefunden
C <sub>20</sub> H <sub>36</sub> NO <sub>4</sub> Si [M+H] <sup>+</sup>	382.2408	382.2405

### **(4*R*,5*R*)-4-[(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)methyl]-5-phenyloxazolidin-2-on (27)**

Zu einer Lösung aus 80.0 mg (210 μmol) des Alkohols **26** in 2 mL abs. THF wurden bei 0 °C 16.5 mg (410 μmol) einer NaH-Suspension (60 % in Mineralöl) gegeben. Das Gemisch wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend mit 1 N KHSO<sub>4</sub>-Lösung hydrolysiert. Nach dreimaliger Extraktion mit Et<sub>2</sub>O wurden die vereinigten organischen Phasen nacheinander mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE:EE 1:1). Es wurden 44.0 mg (143 μmol, 68 %) des Oxazolidinons **27** als farbloses Harz erhalten.

[DC: PE/EE = 8:2, R<sub>f</sub>(**27**) = 0.29]



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.09 (s, 3 H, 9-H), 0.1. (s, 3-H, 9-H'), 0.91 (s, 9 H, 11-H), 3.74 (m, 2 H, 1-H), 3.79 (m, 1 H, 2-H), 5.34 (d, <sup>3</sup>J<sub>3,2</sub> = 4.9 Hz, 1 H, 3-H), 6.53 (bs, 1 H, NH), 7.34–7.41 (sh, 5 H, 6-H, 7-H, 8-H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = −5.5 (q, C-9), 18.1 (s, 10-H), 25.7 (q, C-11), 61.1 (d, C-2), 64.4 (t, C-1), 80.0 (d, C-3), 125.5 (d, C-6), 128.6 (d, C-8), 128.8 (d, C-7), 139.0 (s, C-5), 159.4 (s, C-4).

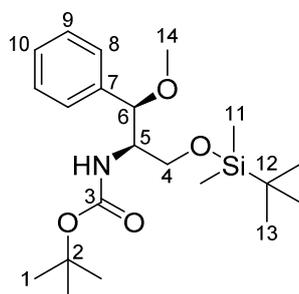
**Optische Drehung:**  $[\alpha]_D^{20} = +27.3^\circ$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C <sub>16</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>3</sub> Si [M+H] <sup>+</sup>	308.1676	308.1674

### (2R,3R)-N-Boc-3-methoxy-1-O-(tert-butyldimethylsilyl)-phenylalaninol (**28**)

Zu einer Lösung von 215 mg (564 μmol) des sekundären Alkohols **26** in 5 mL abs. THF wurden bei −10 °C nacheinander 245 μL (3.94 mmol) MeI und 1.68 mL (1.68 mmol) einer LHMDS-Lösung (1M in THF) getropft. Zur Aufarbeitung wurde dem Reaktionsgemisch Wasser zugesetzt und die wässrige Phase dreimal mit EE extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden nacheinander mit 1 N KHSO<sub>4</sub>-Lsg., ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde das Lösemittel am Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel PE:EE 9:1) lieferte 200 mg (205 μmol, 90 %) des Methylethers **28** als farbloses Öl.

[DC: PE/EE = 8:2, R<sub>f</sub>(**28**) = 0.43]



*Hauptrotamer:*

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.06 (s, 6 H, 11-H), 0.07 (s, 6 H, 11-H'), 0.92 (s, 9 H, 13-H), 1.35 (s, 9 H, 1-H), 3.25 (s, 3 H, 14-H), 3.47 (dd, <sup>2</sup>J<sub>4,4</sub> = 9.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 3.8 Hz, 1 H, 4-H), 3.64 (dd, <sup>2</sup>J<sub>4,4</sub> = 9.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 7.6 Hz, 1 H, 4-H), 3.75 (m, 1 H, 5-H), 4.46 (d, <sup>3</sup>J<sub>6,5</sub> = 3.6 Hz, 1 H, 6-H), 4.89 (d, <sup>3</sup>J<sub>NH,5</sub> = 8.3 Hz, 1 H, NH), 7.24–7.35 (sh, 5 H, 8-H, 9-H, 10-H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = −5.5 (q, C-11), −5.4 (q, C-11'), 18.2 (s, C-12), 25.9 (q, C-13), 28.3 (q, C-1), 57.2 (C-4, C-14), 61.8 (d, C-5), 79.0 (s, C-2), 80.1 (d, C-6), 126.9 (d, C-8), 127.6 (d, C-10), 128.2 (d, C-9), 139.3 (s, C-7), 155.5 (s, C-3).

*Nebenrotamer* (ausgewählte Signale):

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.22 (q, 9 H, 1-H), 4.61 (bs, 1 H, NH).

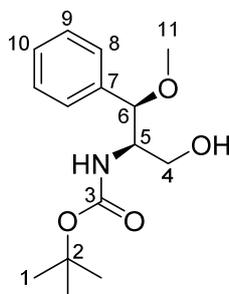
**Optische Drehung:**  $[\alpha]_D^{20} = -52.0^\circ$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C <sub>21</sub> H <sub>38</sub> NO <sub>4</sub> Si [M+H] <sup>+</sup>	396.2565	396.2569

### (2*R*,3*R*)-*N*-Boc-3-methoxyphenylalaninol (**29**)

Zu einer Lösung von 182 mg (460  $\mu$ mol) des TBDMS-geschützten Methylethers **28** in 3 mL THF wurden bei Raumtemperatur 550  $\mu$ L einer TBAF-Lösung (1 M in THF) gegeben und 30 min gerührt. Nach vollständigem Umsatz wurde das Reaktionsgemisch mit EE verdünnt und nacheinander mit 1 N KHSO<sub>4</sub>-Lsg und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Entfernen des Lösemittels am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, PE:EE 1:1) gereinigt. Es verblieben 127 mg (451  $\mu$ mol, 98 %) des freien primären Alkohols **29** als farbloses Harz.

[DC: PE/EE = 1:1, R<sub>f</sub>(**29**) = 0.35]



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.30 (s, 9 H, 1-H), 2.86 (bs, 1 H, OH), 3.22 (s, 3 H, 11-H), 3.64 (m, 2 H, 4-H), 3.73 (m, 1 H, 5-H), 4.38 (d, <sup>3</sup>J<sub>6,5</sub> = 4.1 Hz, 1 H, 6-H), 5.07 (bs, 1 H, NH), 7.21–7.33 (sh, 5 H, 8-H, 9-H, 10-H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 28.2 (q, C-1), 57.1 (q, C-14), 57.2 (t, C-4), 63.6 (d, C-5), 79.5 (s, C-2), 83.0 (d, C-6), 126.9 (d, C-8), 127.9 (d, C-10), 128.4 (d, C-9), 138.3 (s, C-7), 156.1 (s, C-3).

**Optische Drehung:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -42.4^\circ$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

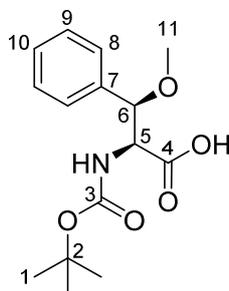
HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>4</sub> [M+H] <sup>+</sup>	282.1700	282.1703

### (2*S*,3*R*)-*N*-Boc-3-methoxyphenylalanin (**30**)

123 mg (437  $\mu$ mol) des Alkohols **29** wurden in 1 mL MeCN und 1 mL Phosphatpuffer (1 mM) gelöst. Zu dieser Lösung wurden nacheinander 14.1 mg (43.7  $\mu$ mol) PhI(OAc)<sub>2</sub>, 14.0 mg (87.1  $\mu$ mol) TEMPO und 176 mg (1.56 mmol) NaClO<sub>2</sub> gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt und anschließend mit einer Lösung von 140 mg Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in 5 mL Wasser versetzt. Nach kurzem Rühren wurde das Gemisch mit EE gewaschen und die wässrige Phase mit 1 N HCl angesäuert. Nach dreimaliger Extraktion mit EE wurden die so erhaltenen

organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es verblieben 129 mg (437 µmol, quant.) der Säure als weißer Feststoff, der keiner weiteren Reinigung bedurfte.

[DC: PE/EE = 1:1, R<sub>f</sub>(**30**) = 0.26]



*Hauptrotamer:*

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.33 (s, 9 H, 1-H), 3.32 (s, 3 H, 11-H), 4.56 (dd, <sup>3</sup>J<sub>5,NH</sub> = 9.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub> = 2.6 Hz, 1 H, 5-H), 4.88 (d, <sup>3</sup>J<sub>6,5</sub> = 2.6 Hz, 1 H, 6-H), 5.33 (d, <sup>3</sup>J<sub>NH,5</sub> = 9.4 Hz, 1 H, NH), 7.28–7.41 (sh, 5 H, 8-H, 9-H, 10-H), 10.21 (bs, 1 H, OH).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 28.2 (q, C-1), 57.6 (q, C-11), 59.0 (d, C-5), 80.1 (s, C-2), 82.4 (d, C-6), 126.9 (d, C-8), 128.2 (d, C-10), 128.5 (d, C-9), 136.8 (s, C-7), 155.6 (s, C-3), 175.2 (s, C-5).

*Nebenrotamer* (ausgewählte Signale):

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.16 (s, 9 H, 1-H), 3.30 (s, 3 H, 11-H), 4.56 (d, <sup>3</sup>J<sub>5,NH</sub> = 8.0 Hz, 1 H, 5-H), 4.80 (bs, 1 H, 6-H), 5.85 (d, <sup>3</sup>J<sub>NH,5</sub> = 8.0 Hz, 1 H, NH).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 27.8 (q, C-1), 57.5 (q, C-11), 60.6 (d, C-5), 80.9 (s, C-2), 82.7 (d, C-6), 127.0 (d, C-8).

**Schmelzbereich:** 108–110 °C

**Optische Drehung:** [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –24.9° (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>5</sub> [M] <sup>+</sup>	296.1492	296.1496

### (2R,3R)-N,N'-(Bis-boc)-1-O-(tert-butylidimethylsilyl)-3-hydroxytryptophanol (**32**)

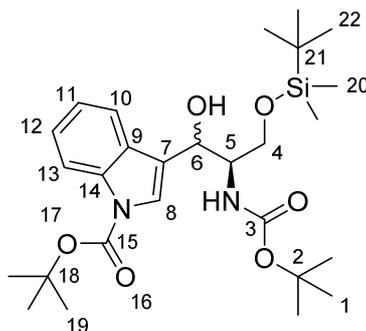
DIBAL-H-Reduktion: Analog zur Synthese von **26** wurden 334 mg (1.00 mmol) des geschützten (*D*)-Serins **24** in 10 mL abs. Toluol mit 1.40 mL (1.40 mmol) einer DIBAL-H-Lösung (1 M in Hexan) umgesetzt und aufgearbeitet.

Generierung der Indol-Magnesium-Spezies: 1.03 g (3.00 mmol) *N*-Boc-3-iodindol **31** wurden in 10 mL abs. THF gelöst und auf –10 °C gekühlt. Anschließend wurden 1.50 mL (3.00 mmol)

einer *sec*-Butylmagnesiumchloridlösung (2 M in Diethylether) langsam zugetropft. Das Gemisch wurde für 45 min bei dieser Temperatur gerührt und anschließend auf  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt.

**Reaktionsdurchführung:** Der Aldehyd wurde in 5 mL abs. THF gelöst und anschließend langsam zur Lösung des Nucleophils getropft. Nach 2 h Rühren bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  wurde das Reaktionsgemisch auf  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  erwärmt, mit Diethylether verdünnt und mit 1 N  $\text{KHSO}_4$ -Lösung angesäuert. Nach dreimaliger Extraktion mit EE wurden die vereinten organischen Phasen nacheinander mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Lösemittels am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE:EE 9:1). Es wurden 339 mg (651  $\mu\text{mol}$ , 65 %) des Hauptdiastereomers (**32**) als farbloses Harz erhalten. Bei zuvor durchgeführten Testreaktionen wurden die Diastereomere nicht getrennt. Das Nebendiastereomer konnte nie in reiner Form erhalten werden.

[DC: PE/EE = 8:2,  $R_f(\mathbf{32}) = 0.31$ ]



**(2*S*,3*R*)-32:**

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.09$  (s, 6 H, 20-H), 0.94 (s, 9 H, 22-H), 1.41 (s, 9 H, 1-H), 1.65 (s, 9 H, 19-H), 3.65 (s, 1 H, OH), 3.82 (m, 1 H, 4-H), 3.89 (dd,  $^2J_{4,4} = 10.1$  Hz,  $^3J_{4,5} = 3.9$  Hz, 1 H, 4-H), 4.02 (m, 1 H, 5-H), 5.24–5.30 (sh, 2 H, 6-H, NH), 7.22 (dd,  $^3J_{11,10} = ^3J_{11,12} = 8.0$  Hz, 1 H, 11-H), 7.31 (dd,  $^3J_{12,11} = ^3J_{12,13} = 8.0$  Hz, 1 H, 12-H), 7.49 (s, 1 H, 8-H), 7.64 (d,  $^3J_{10,11} = 8.0$  Hz, 1 H, 10-H), 8.16 (d,  $^3J_{13,12} = 8.0$  Hz, 1 H, 13-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -5.5$  (q, C-20), 18.2 (s, C-21), 25.9 (q, C-22), 28.2 (q, C-19), 28.4 (q, C-1), 55.0 (d, C-5), 64.9 (t, C-4), 69.3 (d, C-6), 79.7 (s, C-2), 83.6 (s, C-18), 115.3 (d, C-13), 119.6 (d, C-10), 121.9 (s, C-7), 122.6 (d, C-11), 123.3 (d, C-8), 124.5 (d, C-12), 128.6 (s, C-9), 135.8 (s, C-14), 149.5 (s, C-15), 155.8 (s, C-3).

**Optische Drehung:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -19.1\text{ }^{\circ}$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

**(2*S*,3*R*)-32:** (ausgewählte Signale):

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.05$  (s, 3 H, 20-H), 0.07 (s, 3 H, 20-H'), 0.92 (s, 9 H, 22-H), 1.47 (s, 9 H, 1-H), 4.07 (m, 1 H, 5-H), 5.45 (d,  $^3J_{\text{NH},5} = 9.1$  Hz, 1 H, NH).

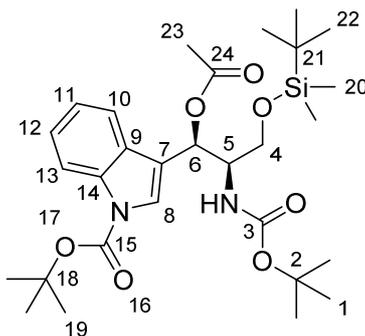
$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 53.6 (d, C-5), 63.6 (t, C-4), 71.33 (d, C-6), 124.6 (d, C-12), 128.1 (s, C-9), 136.0 (s, C-14), 149.6 (s, C-15), 156.3 (s, C-3).

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si} [\text{M}]^+$	520.2963	520.2991

**(2*R*,3*R*)-*N,N'*-(Bis-boc)-1-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-3-acetoxy-tryptophanol  
(**33**)**

Zu einer Lösung aus 305 mg (587  $\mu\text{mol}$ ) des diastereomerenreinen Alkohols **32** in 6 mL abs. DCM wurden bei 0 °C 90.0  $\mu\text{L}$  (645  $\mu\text{mol}$ ) Triethylamin, 61.0  $\mu\text{L}$  (645  $\mu\text{mol}$ ) Essigsäureanhydrid und 7.3 mg (0.06 mmol) DMAP gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend mit DCM verdünnt. Es wurde nacheinander mit 1 N  $\text{KHSO}_4$ -Lösung, ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE:EE 95:5) wurden 276 mg (491  $\mu\text{mol}$ , 84 %) des Acetates **33** als gelbliches Harz erhalten.

[DC: PE/EE = 9:1,  $R_f(\mathbf{33}) = 0.62$ ]



*Hauptrotamer:*

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -0.02 (s, 6 H, 20-H), 0.01 (s, 6 H, 20-H'), 0.91 (s, 9 H, 21-H), 1.46 (s, 9 H, 1-H), 1.65 (s, 9 H, 19-H), 2.06 (s, 3 H, 23-H), 3.46 (dd,  $^2J_{4,4} = 10.2$  Hz,  $^3J_{4,5} = 2.1$  Hz, 1 H, 4-H), 3.58 (dd,  $^2J_{4,4} = 10.2$  Hz,  $^3J_{4,5} = 4.1$  Hz, 1 H, 4-H), 4.33 (m, 1 H, 5-H), 5.03 (d,  $^3J_{\text{NH},5} = 9.8$  Hz, 1 H, NH), 6.23 (d,  $^3J_{6,5} = 8.8$  Hz, 1 H, 6-H), 7.24 (ddd,  $^3J_{11,10} = ^3J_{11,12} = 8.0$  Hz,  $^4J_{11,13} = 1.0$  Hz, 1 H, 11-H), 7.33 (m, 1 H, 12-H), 7.61 (s, 1 H, 8-H), 7.81 (d,  $^3J_{10,11} = 8.0$  Hz, 1 H, 10-H), 8.17 (d,  $^3J_{13,12} = 8.0$  Hz, 1 H, 13-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -5.6 (q, C-20), -5.6 (C-20'), 18.2 (s, C-21), 21.1 (q, C-23), 25.9 (q, C-22), 28.2 (q, C-19), 28.4 (q, C-1), 54.4 (d, C-5), 62.5 (t, C-4), 69.1 (d, C-6), 79.5 (s, C-2), 83.9 (s, C-18), 115.3 (d, C-13), 117.1 (s, C-7), 120.3 (d, C-10), 122.9 (d, C-11), 124.8 (2 d, C-8, C-12), 128.3 (s, C-9), 135.7 (s, C-14), 149.4 (s, C-15), 155.7 (s, C-3), 170.5 (s, C-24).

*Nebenrotamer* (ausgewählte Signale):

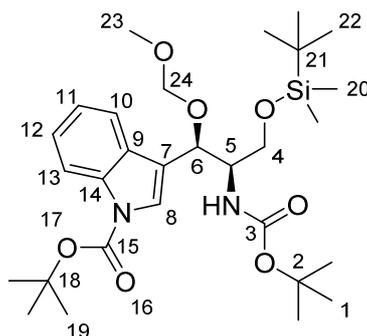
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.36 (s, 9 H, 1-H), 4.12 (m, 1 H, 5-H), 4.72 (m, 1 H, NH).

<b>Optische Drehung:</b>	$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -61.4^\circ$ ( $c = 1.0$ , $\text{CHCl}_3$ )	
<b>HRMS (CI)</b>	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{29}\text{H}_{64}\text{N}_2\text{O}_7\text{Si}$ $[\text{M}]^+$	562.3069	562.3073

**(2*R*,3*R*)-*N,N'*-(Bis-boc)-1-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-3-(methoxymethylenoxy)-tryptophanol (35)**

Zu einer Lösung aus 1.12 g (2.15 mmol) des sekundären Alkohols **32** in 10 mL abs. DCM wurden bei 0 °C 2.07 mL (11.8 mmol) DIPEA und 820  $\mu\text{L}$  (10.8 mmol) MOMCl getropft. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) mit EE verdünnt. Die Lösung wurde nacheinander mit 1 N  $\text{KHSO}_4$ -Lösung, ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen. Nach Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  wurde das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE:EE 9:1). So konnten 971 mg (1.72 mmol, 80 %) des geschützten Alkohols **35** als farbloses Harz erhalten werden.

[DC: PE/EE = 8:2, Rf(**35**) = 0.43]



**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.03$  (s, 6 H, 20-H), 0.04 (s, 6 H, 20-H'), 0.92 (s, 9 H, 21-H), 1.40 (s, 9 H, 1-H), 1.65 (s, 9 H, 19-H), 3.39 (s, 3 H, 23-H), 3.82 (dd,  $^2J_{4,4} = 9.8$  Hz,  $^3J_{4,5} = 3.2$  Hz, 1 H, 4-H), 3.89 (dd,  $^2J_{4,4} = 9.8$  Hz,  $^3J_{4,5} = 6.2$  Hz, 1 H, 4-H), 4.07 (m, 1 H, 5-H), 4.56 (d,  $^2J_{24,24} = 6.7$  Hz, 1 H, 24-H), 4.63 (d,  $^2J_{24,24} = 6.7$  Hz, 1 H, 24-H), 5.05 (d,  $^3J_{\text{NH},5} = 9.3$  Hz, 1 H, NH), 5.11 (d,  $^3J_{6,5} = 5.6$  Hz, 1 H, 6-H), 7.21 (dd,  $^3J_{11,10} = ^3J_{11,12} = 7.4$  Hz, 1 H, 11-H), 7.30 (dd,  $^3J_{12,11} = ^3J_{12,13} = 7.4$  Hz, 1 H, 12-H), 7.55 (s, 1 H, 8-H), 7.72 (d,  $^3J_{10,11} = 7.4$  Hz, 1 H, 10-H), 8.14 (bs, 1 H, 13-H).

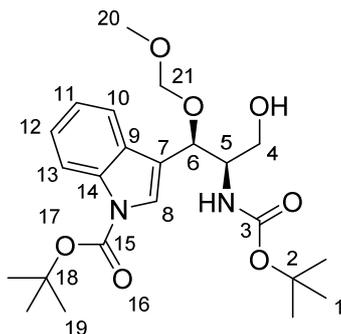
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -5.5$  (C-20'),  $-5.4$  (q, C-20), 18.2 (s, C-21), 25.8 (q, C-22), 28.1 (q, C-19), 28.3 (q, C-1), 55.6 (d, C-5), 55.7 (q, C-23), 62.3 (t, C-4), 70.4 (d, C-6), 79.1 (s, C-2), 83.6 (s, C-18), 94.3 (t, C-24), 115.2 (d, C-13), 118.4 (s, C-7), 120.3 (d, C-10), 122.6 (d, C-11), 124.5 (2 d, C-8, C-12), 128.9 (s, C-9), 135.8 (s, C-14), 149.5 (s, C-15), 155.7 (s, C-3).

<b>Optische Drehung:</b>	$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -73.8^\circ$ ( $c = 1.0$ , $\text{CHCl}_3$ )	
<b>HRMS (CI)</b>	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_7\text{Si}$ $[\text{M}]^+$	564.3225	564.3225

**(2R,3R)-N,N'-(Bis-boc)-3-(methoxymethylenoxy)-tryptophanol (36)**

Zu einer Lösung aus 846 mg (1.50 mmol) des geschützten Tryptophanols **35** in 10 mL THF wurden bei 0 °C 473 mg (1.50 mmol) TBAF-Trihydrat gegeben. Die Reaktionslösung wurde auf RT erwärmt und nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit. Der Rückstand wurde direkt säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE:EE 1:1). Es wurden 643 mg (145  $\mu$ mol, 95 %) des primären Alkohols **36** als farbloses Harz erhalten.

[DC: PE/EE = 1:1, Rf(**36**) = 0.31]



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.35 (s, 9 H, 1-H), 1.66 (s, 9 H, 19-H), 2.77 (bs, 1 H, OH), 3.41 (s, 3 H, 20-H), 3.82 (dd, <sup>2</sup>J<sub>4,4</sub> = 11.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 5.2 Hz, 1 H, 4-H), 3.89 (m, 1 H, 4-H), 4.04 (m, 1 H, 5-H), 4.56 (d, <sup>2</sup>J<sub>24,24</sub> = 6.7 Hz, 1 H, 21-H), 4.63 (d, <sup>2</sup>J<sub>24,24</sub> = 6.7 Hz, 1 H, 21-H), 5.12 (d, <sup>3</sup>J<sub>6,5</sub> = 5.1 Hz, 1 H, 6-H), 5.20 (bs, 1 H, NH), 7.22 (m, 1 H, 11-H), 7.31 (m, 1 H, 12-H), 7.57 (s, 1 H, 8-H), 7.67 (d, <sup>3</sup>J<sub>10,11</sub> = 7.7 Hz, 1 H, 10-H), 8.13 (d, <sup>3</sup>J<sub>13,12</sub> = 7.8 Hz, 1 H, 13-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 28.1 (2 q, C-1, C-19), 55.9 (q, C-20), 56.2 (d, C-5), 63.1 (t, C-4), 71.3 (d, C-6), 79.6 (s, C-2), 83.9 (s, C-18), 94.3 (t, C-21), 115.3 (d, C-13), 117.8 (s, C-7), 120.0 (d, C-10), 122.7 (d, C-11), 124.6 (d, C-8), 124.7 (d, C-12), 128.8 (s, C-9), 135.7 (s, C-14), 149.5 (s, C-15), 156.1 (s, C-3).

**Optische Drehung:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -85.3^\circ$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

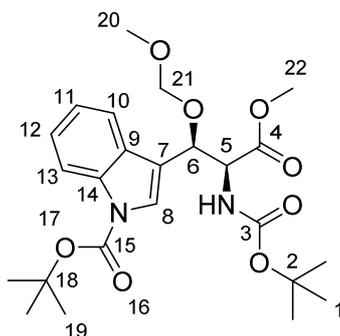
HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C <sub>23</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> [M] <sup>+</sup>	450.2361	450.2370

**(2S,3R)-N,N'-(bis-Boc)-3-(methoxymethylenoxy)-tryptophanmethylester (37)**

**Oxidation:** Zu einer Lösung aus 612 mg (1.36 mmol) des primären Alkohols **36** in 1.5 mL MeCN und 1.5 mL Phosphatpuffer (pH 6.4) wurden bei Raumtemperatur 42.0 mg (272  $\mu$ mol) TEMPO und 44.0 mg (136  $\mu$ mol) PhI(OAc)<sub>2</sub> gegeben. Die entstandene Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und anschließend mit 507 mg (4.49 mmol) NaClO<sub>2</sub> (80 %) versetzt. Nach 15 min Rühren bei dieser Temperatur wurde dem Reaktionsgemisch 1 N KHSO<sub>4</sub>-Lösung zugesetzt und die wässrige Phase anschließend dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit 5 %-iger Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet.

**Veresterung:** Zu einer Lösung aus 206 mg (2.00 mmol) *N*-Nitrosomethylharnstoff in 8 mL Diethylether wurden bei 0 °C 2 mL einer 40 %-igen KOH Lösung getropft. Nach 15 min Rühren bei dieser Temperatur wurde das Gemisch in einem Aceton/Trockeneis-Bad eingefroren und die organische Phase vorsichtig abdekantiert. Die entstandene Diazomethan-Lösung wurde vorsichtig bei 0 °C zu einer Lösung der Säure in 10 mL Diethylether gegeben. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde dem Gemisch Essigsäure (50 µL) zugesetzt und über Nacht gerührt. Das Lösemittel wurde am Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, PE:EE 85:15) gereinigt. Es wurden 540 mg (1.13 mmol, 83 %) des Methylesters **37** als farbloses Harz erhalten.

[DC: PE/EE = 8:2, Rf(**37**) = 0.43]



**Hauptrotamer:**

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.28 (s, 9 H, 1-H), 1.66 (s, 9 H, 19-H), 3.32 (s, 3 H, 20-H), 3.80 (s, 3 H, 22-H), 4.53 (d, <sup>2</sup>J<sub>24,24</sub> = 6.9 Hz, 1 H, 21-H), 4.62 (d, <sup>2</sup>J<sub>24,24</sub> = 6.9 Hz, 1 H, 21-H), 4.66 (dd, <sup>3</sup>J<sub>5,NH</sub> = 9.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub> = 2.5 Hz, 1 H, 5-H), 5.46–5.50 (sh, 2 H, 6-H, NH), 7.23 (m, 1 H, 11-H), 7.30 (m, 1 H, 12-H), 7.60 (s, 1 H, 8-H), 7.65 (d, <sup>3</sup>J<sub>10,11</sub> = 7.8 Hz, 1 H, 10-H), 8.11 (d, <sup>3</sup>J<sub>13,12</sub> = 7.7 Hz, 1 H, 13-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 28.1 (q, C-1), 28.1 (q, C-19), 52.4 (q, C-22), 55.7 (q, C-20), 58.3 (d, C-5), 71.5 (d, C-6), 79.7 (s, C-2), 83.9 (s, C-18), 94.0 (t, C-21), 115.3 (d, C-13), 116.9 (s, C-7), 119.7 (d, C-10), 122.8 (d, C-11), 124.5 (d, C-8), 124.6 (d, C-12), 128.8 (s, C-9), 135.5 (s, C-14), 149.4 (s, C-15), 155.3 (s, C-3), 170.9 (s, C-4).

**Nebenrotamer** (ausgewählte Signale):

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.39 (s, 9 H, 1-H), 1.68 (s, 9 H, 19-H), 3.38 (s, 3 H, 20-H), 3.62 (s, 3 H, 22-H), 7.57 (s, 1 H, 8-H), 7.71 (d, <sup>3</sup>J<sub>10,11</sub> = 7.8 Hz, 1 H, 10-H).

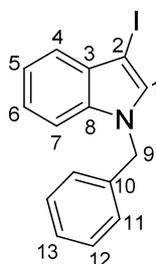
**Optische Drehung:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -59.8^\circ$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C <sub>24</sub> H <sub>35</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> [M+H] <sup>+</sup>	479.2388	479.2389

**1-Benzyl-3-iod-1*H*-indol (41)**

Zu einer Lösung von 4.68 g (40.0 mmol) Indol in 50 mL DMF wurden 6.72 g (120 mmol) KOH-Pulver gegeben und auf 0 °C gekühlt. Dann wurde eine Lösung von 10.2 g (40.0 mmol) Iod in 30 mL DMF langsam zugetropft. Nach 30 min Rühren bei 0 °C wurden 4.96 mL (40.0 mmol) Benzylbromid in 70 mL THF zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und nach einer Stunde war ein vollständiger Umsatz zu beobachten (DC-Kontrolle). Es wurden 200 mL Wasser zugesetzt und die Reaktionsmischung dreimal mit je 200 mL PE extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereint, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum auf ca. 150 mL eingengt. Beim Abkühlen im Eisbad kristallisierte das Produkt in Form weißer bis leicht gelblicher Kristalle aus. Es wurden 12.5 g (37.6 mmol, 94 %) 1-Benzyl-3-iod-1*H*-indol (**41**) erhalten. Die Lagerung muss unter Inertgas bei höchstens 4 °C erfolgen, andernfalls ist eine schnelle Zersetzung zu beobachten.

[DC: PE/EE = 8:2, Rf(**41**) = 0.63]



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.32 (s, 2 H, 9-H), 7.17–7.22 (sh, 2 H, 5-H, 6-H), 7.26 (s, 1 H, 1-H), 7.29–7.43 (sh, 6 H, 7-H, 11-H, 12-H, 13-H), 7.60 (m, 1 H, 4-H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 50.3 (t, C-9), 55.9 (s, C-2), 109.8 (d, C-7), 120.5 (d, C-5), 121.2 (d, C-6), 122.8 (d, C-13), 126.7 (d, C-11), 127.8 (d, C-4), 128.8 (d, C-12), 130.5 (s, C-3), 136.3 (s, C-8 oder C-10), 136.7 (s, C-8 oder C-10).

**Schmelzpunkt:** 60 °C (Zersetzung)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> NI [M] <sup>+</sup>	333.0009	333.0022

**(2*R*,3*R*)-*N*-Boc-*N'*-benzyl-1-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)- 3-hydroxytryptophanol (42)**

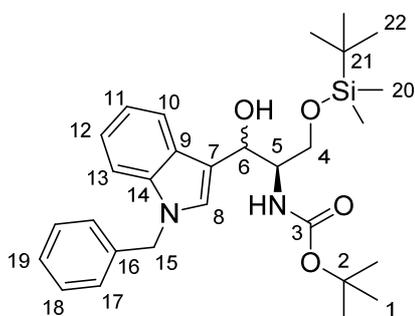
Zu einer Lösung von 2.23 g (6.69 mmol) geschütztem (*D*)-Serin **24** in 30 mL abs. Toluol wurden bei –78 °C 6.7 mL (6.7 mmol) einer DIBAL-H-Lösung (1 M in Hexan) über einen Zeitraum von 30 min langsam zugetropft. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurden 50 mL DCM und 20 mL 1 M HCl zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C aufgetaut und bei dieser Temperatur gerührt bis sich eine klare Lösung bildete und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen,

über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel am Vakuum entfernt. Der Aldehyd wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt.

In einem Schlenkcolben wurden 3.01 g (22.1 mmol) ZnCl<sub>2</sub> zusammen mit 1.28 g (30.1 mmol) LiCl am Hochvakuum ausgeheizt. Die Salze wurden in 20 mL abs. THF unter Argon-Atmosphäre gelöst und 1.22 g (50.2 mmol) Mg-Späne wurden zugegeben. Zu dieser Mischung wurden bei Raumtemperatur eine Lösung von 6.69 g (20.1 mmol) des Iodindols **41** in 20 mL abs. THF, gefolgt von 50 µL Dibromethan langsam zugetropft. Nach Abklingen der exothermen Reaktion wurde das Gemisch für 2 h bei Raumtemperatur gerührt, bis das Startmaterial vollständig umgesetzt war (DC-Kontrolle). Der Überschuss an Mg wurde unter Inertgas abfiltriert und das Filtrat auf –78 °C gekühlt.

Der Aldehyd wurde in 15 mL abs. THF gelöst, auf –78 °C gekühlt und mittels Transferkanüle langsam zum Zink-Reagenz überführt. Das Reaktionsgemisch wurde langsam auf ca. –20 °C erwärmt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde die Reaktion mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung gequencht, mit Diethylether verdünnt und auf Raumtemperatur erwärmt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen nacheinander mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Entfernen des Lösemittels am Vakuum wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE:EE 9:1). Es wurden 2.75 g (5.39 mmol, 81 %) des sekundären Alkohols als Diastereomeregemisch [ds (NMR) >95:5] in Form eines farblosen Schaums erhalten.

[DC: PE/EE = 8:2, Rf(**42**) = 0.23]



(2*S*,3*R*)-**42**:

*Hauptrotamer*:

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.08 (s, 3 H, 20-H), 0.09 (s, 3 H, 20-H'), 0.94 (s, 9 H, 22-H), 1.41 (s, 9 H, 1-H), 3.48 (bs, 1 H, OH), 3.80 (m, 1 H, 4-H), 3.88 (dd, <sup>2</sup>J<sub>4,4</sub> = 10.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 4.1 Hz, 1 H, 4-H), 4.07 (m, 1 H, 5-H), 5.28 (s, 2 H, 15-H), 5.31 (d, <sup>3</sup>J<sub>NH,5</sub> = 9.2 Hz, 1 H, NH), 5.36 (m, 1 H, 6-H), 7.09–7.15 (sh, 3 H, 11-H, 17-H), 7.15–7.20 (sh, 2 H, 8-H, 12-H), 7.23–7.32 (sh, 4 H, 13-H, 18-H, 19-H), 7.76 (d, <sup>3</sup>J<sub>10,11</sub> = 7.4 Hz, 1 H, 10-H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = –5.5 (q, C-20), –5.5 (q, C-20'), 18.2 (s, C-21), 25.8 (q, C-22), 28.3 (q, C-1), 50.0 (t, C-15), 55.3 (d, C-5), 64.8 (t, C-4), 69.3 (d, C-6), 79.4 (s, C-3), 109.8 (d,

C-13), 115.6 (s, C-7), 119.5 (d, C-11), 119.7 (d, C-10), 121.9 (d, C-12), 126.0 (d, C-8), 126.6 (s, C-9), 126.8 (d, C-17), 127.6 (d, C-19), 128.7 (d, C-18), 136.7 (s, C-14), 137.3 (s, C-16), 156.3 (s, C-3).

*Nebenrotamer* (ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.20 (s, 9 H, 1-H), 3.18 (bs, 1 H, OH), 3.99 (bs, 1 H, 5-H).

(2*S*,3*R*)-**42** (ausgewählte Signale):

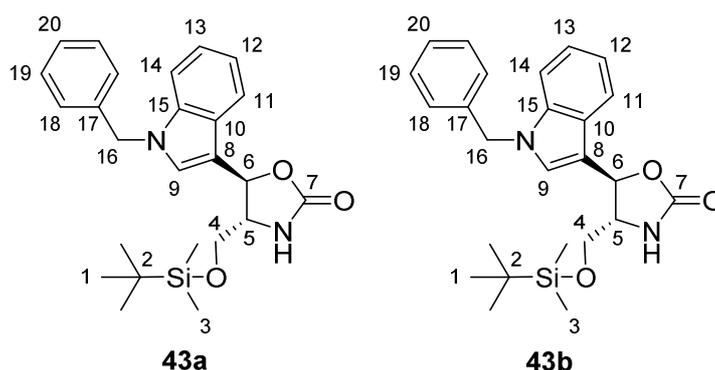
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.02 (s, 3 H, 20-H), 0.06 (s, 3 H, 20-H'), 0.91 (s, 9 H, 22-H), 1.46 (s, 9 H, 1-H), 3.71 (m, 1 H, 4-H), 7.72 (d,  $^3J_{10,11} = 7.4$  Hz, 1 H, 10-H).

**Optische Drehung (95:5-Gemisch):**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -27.6^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}$ [M] <sup>+</sup>	510.2908	510.2879

#### 4-[[*tert*-Butyldimethylsilyloxy)methyl]-5-[*N*-benzyl-1*H*-indoyl]-oxazolidin-2-on [(4*R*,5*R*)-**43a**, (4*R*,5*S*)-**43b**]

Zu einer Lösung aus 139 mg (273  $\mu\text{mol}$ ) des sekundären Alkohols **42** (68 % ds) in 3 mL abs. THF wurden bei 0 °C 22 mg (545  $\mu\text{mol}$ ) einer Natriumhydridsuspension (60 % in Mineralöl) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und wurde anschließend mit ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung hydrolysiert. Nach dreimaliger Extraktion mit EE wurden die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl Lösung gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE:EE 7:3) wurden 51 mg (117  $\mu\text{mol}$ , 43 %) der Oxazolidinone **43a** und **43b** im Verhältnis von 5:1 erhalten.



(4*R*,5*R*)-**43a**:

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.15 (s, 6 H, 3-H), 0.97 (s, 9 H, 1-H), 3.81 (m, 2 H, 4-H), 4.19 (dt,  $^3J_{5,6} = ^3J_{5,4} = 5.4$  Hz, 1 H, 5-H), 5.33 (s, 2 H), 5.69 (d,  $^3J_{6,5} = 5.4$  Hz, 1 H), 6.36 (bs, 1 H, NH), 7.14–7.37 (sh, 9 H, 11-H, 12-H, 13-H, 18-H, 19-H, 20-H), 7.78 (d,  $^3J_{14,13} = 7.9$  Hz, 1 H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -5.45 (q, C-3), 18.2 (s, C-2), 25.8 (q, C-1), 50.1 (t, C-16), 59.8 (d, C-5), 64.5 (t, C-4), 75.3 (d, C-6), 110.2 (d, C-14), 112.6 (s, C-8), 119.4 (s, C-12), 120.2 (s, C-13), 122.5 (d, C-9), 126.9 (d, C-18), 127.8 (d, C-20), 128.8 (d, C-19), 136.7 (s, C-10), 137.1 (s, C-15), 159.4 (s, C-7).

(4*R*,5*S*)-**43b** (ausgewählte Signale):

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -0.07 (s, 3 H, 3-H), -0.06 (s, 3 H, 3-H'), 0.85 (s, 9 H, 1-H), 3.36 (dd, <sup>2</sup>J<sub>4,4</sub> = 10.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 4.1 Hz, 1 H, 4-H), 3.45 (dd, <sup>2</sup>J<sub>4,4</sub> = 10.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 8.6 Hz, 1 H, 4-H), 4.34 (m, 1 H, 5-H), 5.35 (s, 2 H, 16-H), 5.96 (bs, 1 H, NH), 6.12 (d, <sup>3</sup>J<sub>6,5</sub> = 8.6 Hz, 1 H, 6-H), 7.59 (d, <sup>3</sup>J<sub>14,13</sub> = 7.8 Hz, 1 H, 14-H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -5.7 (q, C-3), 18.0 (s, C-2), 25.7 (q, C-1), 57.7 (d, C-5), 62.9 (t, C-4), 75.0 (d, C-6), 108.7 (d, C-14), 118.9 (d, C-12), 120.1 (d, C-9), 125.8 (d, C-18), 126.7 (d, C-20), 127.0 (d, C-19), 136.6 (s, C-10), 136.9 (s, C-15), 159.2 (s, C-7).

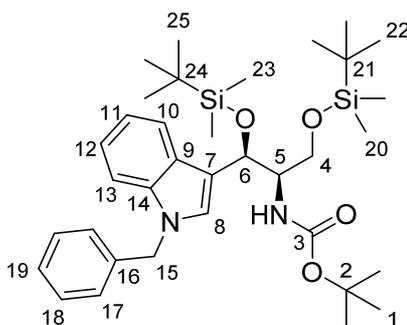
LC-MS: Luna 3μ C18, 50x4.6 mm, 0.9 ml/min, MeCN/H<sub>2</sub>O Gradient von 50 % MeCN auf 100 % MeCN in 5 min, 10 min MeCN, t<sub>R</sub> (**43a**,**43b**) = 7.82 min, m/z = 437 ([M+H]<sup>+</sup>).

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C <sub>25</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Si [M] <sup>+</sup>	436.2166	436.2177

### (2*R*,3*R*)-*N*-Boc-*N'*-benzyl-1-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)- 3-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-tryptophanol (**44**)

Zu einer Lösung von 2.71 g (5.32 mmol) des Alkohols **42** in 6 mL abs. DMF wurden bei 0 °C 1.01 g (6.70 mmol) TBDMSCl und 456 mg (6.70 mmol) Imidazol gegeben. Die entstandene Lösung wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) mit 100 mL EE verdünnt. Es wurde nacheinander mit 1 N KHSO<sub>4</sub>, ges. NaHCO<sub>3</sub>, Wasser (3x) und ges. NaCl-Lösung gewaschen und die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösemittel wurde am Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE:EE 95:5). Es konnten 2.95 g (4.73 mmol, 89 %) des diastereomerenreinen, geschützten Diols **44** als farbloses Harz erhalten werden.

[DC: PE/EE = 8:2, Rf(**44**) = 0.60]



Hauptrotamer:

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = −0.18 (s, 3 H, 23-H), 0.07 (s, 6 H, 20-H), 0.08 (s, 3 H, 23-H'), 0.88 (s, 9 H, 25-H), 0.95 (s, 9 H, 22-H), 1.38 (s, 9 H, 1-H), 3.58 (dd, <sup>2</sup>J<sub>4,4</sub> = 9.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 4.8 Hz, 1 H, 4-H), 3.88 (dd, <sup>2</sup>J<sub>4,4</sub> = 9.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 7.5 Hz, 1 H, 4-H), 3.87 (m, 1 H, 5-H), 4.98 (d, <sup>3</sup>J<sub>NH,5</sub> = 8.9 Hz, 1 H, NH), 5.28 (m, 1 H, 15-H), 5.32 (m, 1 H, 15-H), 5.38 (d, <sup>3</sup>J<sub>6,5</sub> = 3.6 Hz, 1 H, 6-H), 7.02–7.19 (sh, 5 H, 8-H, 11-H, 12-H, 17-H), 7.19–7.31 (sh, 4 H, 13-H, 18-H, 19-H), 7.71 (d, <sup>3</sup>J<sub>10,11</sub> = 7.7 Hz, 1 H, 10-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = −5.4 (q, C-23), −5.3 (q, C-20), −4.6 (q, C-23'), 18.2, 18.2 (2 s, C-21/C-24), 25.9 (q, C-22, C-25), 28.4 (q, C-1), 49.9 (t, C-15), 57.7 (d, C-5), 62.0 (t, C-4), 66.7 (d, C-6), 78.7 (s, C-3), 109.5 (d, C-13), 117.0 (s, C-7), 119.2 (d, C-12), 120.0 (d, C-10), 121.6 (d, C-11), 126.1 (d, C-8), 126.5 (d, C-17), 126.6 (s, C-9), 126.7 (d, C-19), 128.7 (d, C-18), 136.5 (s, C-14), 137.6 (s, C-16), 156.3 (s, C-3).

*Nebenrotamer* (ausgewählte Signale):

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = −0.14 (s, 3 H, 23-H), 0.12 (s, 6 H, 20-H), 0.13 (s, 3 H, 23-H'), 0.99 (s, 9 H, 22-H), 1.15 (s, 9 H, 1-H), 3.78 (m, 1 H, 5-H), 4.79 (d, <sup>3</sup>J<sub>NH,5</sub> = 9.0 Hz, 1 H, NH), 5.45 (m, 1 H, 6-H), 7.60 (d, <sup>3</sup>J<sub>10,11</sub> = 7.5 Hz, 1 H, 10-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = −5.2 (q, C-20), 27.9 (q, C-1), 58.3 (d, C-5), 62.2 (d, C-4), 65.9 (d, C-6), 155.9 (s, C-3).

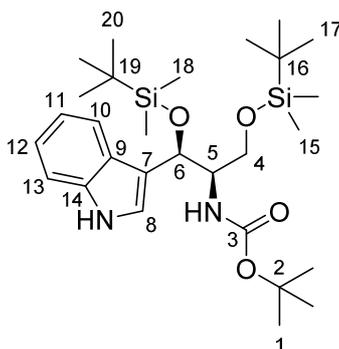
**Optische Drehung:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -55.2^{\circ}$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C <sub>35</sub> H <sub>56</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Si <sub>2</sub> [M] <sup>+</sup>	624.3773	624.3759

### **(2R,3R)-N-Boc-1-O-(tert-butyldimethylsilyl)-3-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-tryptophanol (45)**

In einem 1L-Dreihalskolben mit KPG-Rührer wurden bei −78 °C 500 mL Ammoniak einkondensiert und auf −40 °C erwärmt. Dann wurde eine Lösung von 2.04 g (3.26 mmol) des benzylierten Tryptophanols **44** in 25 mL abs. THF zugegeben. Zum Gemisch wurde Natrium in möglichst kleinen Stücken gegeben bis die blaue Farbe für ca. 60 s bestehen blieb. Um eine Überreduktion zu vermeiden, wurde sofort festes NH<sub>4</sub>Cl zugegeben. Nach Erwärmen auf RT über Nacht wurde EE zugegeben und die organische Phase mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Entfernen des Lösemittels wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE:EE 9:1). Neben 1.57 g (2.93 mmol, 90 %) des debenzylierten Tryptophanols **45** in Form eines farblosen Harzes konnten 102 mg (163 μmol, 5 %) des Eduktes **44** zurück gewonnen werden.

[DC: PE/EE = 9:1, Rf(**45**) = 0.14]


**Hauptrotamer:**

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -0.19 (s, 3 H, 18-H), 0.06 (s, 6 H, 15-H), 0.06 (s, 3 H, 18-H'), 0.89 (s, 9 H, 20-H), 0.94 (s, 9 H, 17-H), 1.36 (s, 9 H, 1-H), 3.55 (dd, <sup>2</sup>J<sub>4,4</sub> = 9.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 4.6 Hz, 1 H, 4-H), 3.63 (dd, <sup>2</sup>J<sub>4,4</sub> = 9.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 7.7 Hz, 1 H, 4-H), 3.85 (m, 1 H, 5-H), 4.97 (d, <sup>3</sup>J<sub>NH,5</sub> = 9.1 Hz, 1 H, NH), 5.35 (d, <sup>3</sup>J<sub>6,5</sub> = 3.7 Hz, 1 H, 6-H), 7.06–7.13 (sh, 2 H, 8-H, 11-H), 7.16 (dd, <sup>3</sup>J<sub>12,11</sub> = <sup>3</sup>J<sub>12,13</sub> = 7.5 Hz, 1 H, 12-H), 7.33 (d, <sup>3</sup>J<sub>13,12</sub> = 7.5 Hz, 1 H, 13-H), 7.68 (d, <sup>3</sup>J<sub>10,11</sub> = 7.8 Hz, 1 H, 10-H), 8.04 (bs, 1 H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -5.4 (q, C-18), -5.3 (q, C-15), -4.7 (q, C-18'), 18.2 (s, C-16 oder C-19), 18.2 (s, C-16 oder C-19), 25.9 (2 q, C-20, C-17), 28.4 (q, C-1), 57.9 (d, C-5), 62.0 (t, C-4), 66.9 (d, C-6), 78.8 (s, C-3), 110.9 (d, C-13), 117.6 (s, C-7), 119.3 (d, C-11), 119.8 (d, C-10), 121.8 (d, C-12), 121.9 (d, C-8), 125.9 (s, C-9), 136.2 (s, C-14), 155.7 (s, C-3).

**Nebenrotamer (ausgewählte Signale):**

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -0.11 (s, 3 H, 18-H), 0.11 (s, 6 H, 15-H), 0.12 (s, 3 H, 18-H'), 0.90 (s, 9 H, 20-H), 0.97 (s, 9 H, 17-H), 1.08 (s, 9 H, 1-H), 3.74 (m, 1 H, 5-H), 4.75 (d, <sup>3</sup>J<sub>NH,5</sub> = 8.4 Hz, 1 H, N-H), 5.43 (bs, 1 H, 6-H), 7.57 (d, <sup>3</sup>J<sub>10,11</sub> = 7.7 Hz, 1 H, 10-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -5.4 (q, C-15), 27.8 (q, C-1), 58.3 (d, C-5), 62.2 (d, C-4), 66.0 (d, C-6), 79.3 (s, C-2), 111.2 (d, C-13), 117.6 (s, C-7), 118.6 (d, C-10), 119.2 (d, C-11), 122.5 (d, C-12), 125.4 (s, C-9), 156.1 (s, C-3).

**Optische Drehung:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -51.1^\circ$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

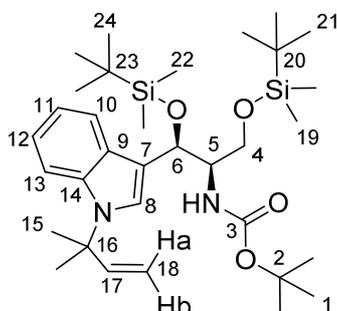
HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C <sub>28</sub> H <sub>50</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Si <sub>2</sub> [M] <sup>+</sup>	534.3304	534.3278

**(2R,3R)-N-Boc-N'-(tert-prenyl)-1-O-(tert-butyldimethylsilyl)-3-[(tert-butyl-dimethylsilyl)oxy]-tryptophan (46)**

In einen Schlenkcolben wurden unter Argonatmosphäre 195 mg (1.08 mmol) Cu(OAc)<sub>2</sub>, 39 mg (173 μmol) Pd(OAc)<sub>2</sub>, 210 mg (645 μmol) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 1.37 mL (12.9 mmol) 2-Methyl-2-buten in 5 mL abs. MeCN suspendiert. Zu diesem Gemisch wurden 215 mg (402 μmol) des debenzylierten Indols **45** in 5 mL abs. MeCN gegeben. Das Reaktionsgefäß wurde

verschlossen und über Nacht auf 35-40 °C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend ohne Aufarbeitung zweifach säulenchromatisch gereinigt (Kieselgel PE:EE 95:5 → 9:1). Es wurden 176 mg (291 μmol, 73 %) des *tert*-prenylierten Indols **46** als leicht gelblicher Schaum erhalten.

[DC: PE/EE = 9:1, Rf(**46**) = 0.32]



*Hauptrotamer:*

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -0.20 (s, 3 H, 22-H), 0.05 (s, 3 H, 22-H'), 0.07 (s, 6 H, 19-H), 0.88 (s, 9 H, 24-H), 0.95 (s, 9 H, 21-H), 1.39 (s, 9 H, 1-H), 1.71 (s, 6 H, 15-H), 3.55 (dd, <sup>2</sup>J<sub>4,4</sub> = 9.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 4.4 Hz, 1 H, 4-H), 3.63 (dd, <sup>2</sup>J<sub>4,4</sub> = 9.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 7.4 Hz, 1 H, 4-H), 3.88 (m, 1 H, 5-H), 4.99 (d, <sup>3</sup>J<sub>NH,5</sub> = 9.0 Hz, 1 H, NH), 5.09 (d, <sup>3</sup>J<sub>18a,17</sub> = 17.4 Hz, 1 H, 18-H<sub>a</sub>), 5.19 (d, <sup>3</sup>J<sub>18b,17</sub> = 10.7 Hz, 1 H, 18-H<sub>b</sub>), 5.33 (d, <sup>3</sup>J<sub>6,5</sub> = 4.0 Hz, 1 H, 6-H), 6.11 (dd, <sup>3</sup>J<sub>17,18a</sub> = 17.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>17,18b</sub> = 10.7 Hz, 1 H, 17-H), 7.01–7.12 (sh, 2 H, 11-H, 12-H), 7.20 (s, 1 H, 8-H), 7.45 (d, <sup>3</sup>J<sub>13,12</sub> = 8.0 Hz, 1 H, 13-H), 7.65 (d, <sup>3</sup>J<sub>10,11</sub> = 7.5 Hz, 1 H, 10-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -5.4 (q, C-22), -5.3 (q, C-19), -4.6 (q, C-22'), 18.2 (s, C-20, C-23), 25.9 (q, C-21, C-24), 28.0 (q, C-15), 28.5 (q, C-1), 57.6 (d, C-5), 58.9 (s, C-16), 62.2 (t, C-4), 66.8 (d, C-6), 78.7 (s, C-3), 113.4 (t, C-18), 113.7 (d, C-13), 115.5 (s, C-7), 118.7 (d, C-11), 119.6 (d, C-10), 120.5 (d, C-12), 123.3 (d, C-8), 127.8 (s, C-9), 135.5 (s, C-14), 144.1 (d, C-17), 155.7 (s, C-3).

*Nebenrotamer* (ausgewählte Signale):

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -0.12 (s, 3 H, 22-H), 0.11 (s, 6 H, 19-H), 0.13 (s, 3 H, 22-H'), 0.90 (s, 9 H, 24-H), 0.98 (s, 9 H, 21-H), 1.13 (s, 9 H, 1-H), 1.71 (s, 6 H, 15-H), 3.79 (m, 1 H, 5-H), 4.79 (d, <sup>3</sup>J<sub>NH,5</sub> = 9.0 Hz, 1 H, NH), 5.12 (d, <sup>3</sup>J<sub>18a,17</sub> = 17.1 Hz, 1 H, 18-H<sub>a</sub>), 5.42 (bs, 1 H, 6-H), 7.26 (s, 1 H, 8-H), 7.49 (d, <sup>3</sup>J<sub>13,12</sub> = 8.0 Hz, 1 H, 13-H), 7.56 (d, <sup>3</sup>J<sub>10,11</sub> = 7.1 Hz, 1 H, 10-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -5.2 (q, C-19), 18.2 (s, C-20, C-23), 27.9 (q, C-15), 28.1 (q, C-1), 58.2 (d, C-5), 62.3 (d, C-4), 66.1 (d, C-6), 79.1 (s, C-2), 113.4 (t, C-18), 113.8 (d, C-13), 118.6 (d, C-11).

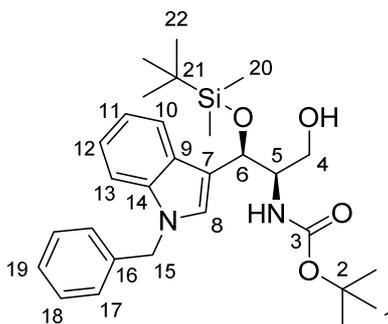
**Optische Drehung:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -49.6^\circ$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

<b>HRMS (CI)</b>	Berechnet	Gefunden
C <sub>27</sub> H <sub>43</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Si [M-TBDMSO] <sup>+</sup>	471.3037	471.3063

**(2R,3R)-N-Boc-N'-benzyl-3-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-tryptophanol (47)**

Zu einer Lösung aus 96.0 mg (153  $\mu\text{mol}$ ) des vollständig geschützten, benzylierten Tryptophanols **44** in 2 mL MeOH wurden bei 0 °C 65.0 mg (1.76 mmol)  $\text{NH}_4\text{F}$  gegeben. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt und nach 48 h Rühren mit EE verdünnt. Es wurde nacheinander mit Wasser, ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen. Nach Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  wurde das Lösemittel am Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE:EE 8:2). Es konnten 64.0 mg (125  $\mu\text{mol}$ , 82 %) des primären Alkohols **47** als farbloser Schaum erhalten werden.

[DC: PE/EE = 8:2,  $R_f(\mathbf{47}) = 0.15$ ]



*Hauptrotamer:*

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -0.20$  (s, 3 H, 20-H), 0.06 (s, 3 H, 20-H'), 0.87 (s, 9 H, 22-H), 1.39 (s, 9 H, 1-H), 2.78 (bs, 1 H, OH), 3.68 (m, 1 H, 4-H), 3.75 (m, 1 H, 4-H), 3.97 (m, 1 H), 4.98 (bs, 1 H, NH), 5.25 (d,  $^2J_{15,15} = 4.5$  Hz, 1 H, 15-H), 5.28–5.35 (sh, 2 H, 6-H, 15-H). 7.04–7.12 (sh, 4 H, 8-H, 12-H, 17-H), 7.16 (m, 1 H, 11-H), 7.23–7.30 (sh, 4 H, 13-H, 18-H, 19-H), 7.68 (d,  $^3J_{10,11} = 7.3$  Hz, 1 H, 10-H).

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -5.3$  (q, C-20),  $-4.7$  q, (C-20'), 18.1 (s, C-20), 25.8 (q, C-22), 28.4 (q, C-1), 50.0 (t, C-15), 57.8 (d, C-5), 63.2 (t, C-4), 68.9 (d, C-6), 79.4 (s, C-2), 109.8 (d, C-13), 115.8 (s, C-7), 119.5 (d, C-12), 121.9 (s, C-10), 126.4 (d, C-8), 126.6 (d, C-17), 127.6 (d, C-19), 128.7 (d, C-18), 136.6 (s, C-14), 137.3 (s, C.16), 156.3 (s, C-3).

Das Signal von C-9 ist im  $^{13}\text{C}$ -NMR nicht zu erkennen.

*Nebenrotamer (ausgewählte Signale):*

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.12$  (s, 9 H, 1-H), 4.65 (bs, 1 H, NH).

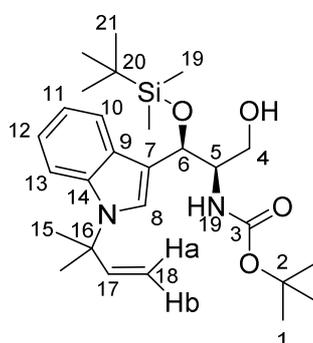
**Optische Drehung:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -41.2^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

<b>HRMS (CI)</b>	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si} [\text{M-OH}]^+$	439.2881	439.2867

**(2R,3R)-N-Boc-N'-(tert-prenyl)-3-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-tryptophanol  
(48)**

Zu einer Lösung von 325 mg (539  $\mu\text{mol}$ ) des vollständig geschützten Diols **46** in 3 mL MeOH wurden bei 0 °C 199 mg (5.40 mmol)  $\text{NH}_4\text{F}$  gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 48 h gerührt. Es wurde mit EE verdünnt und nacheinander mit Wasser, ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen. Nach Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  wurde das Lösemittel am Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE:EE 9:1). Neben 51 mg (86.1  $\mu\text{mol}$ , 16 %) Edukt konnten so 216 mg (441  $\mu\text{mol}$ , 82 %) des primären Alkohols in Form eines farblosen Harzes erhalten werden.

[DC: PE/EE = 8:2, Rf(**48**) = 0.24]



*Hauptrotamer:*

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -0.20 (s, 3 H, 19-H), 0.06 (s, 3 H, 19-H'), 0.89 (s, 9 H, 21-H), 1.41 (s, 9 H, 1-H), 1.73 (s, 3 H, 15-H), 1.74 (s, 3 H, 15-H'), 2.88 (bs, 1 H, OH), 3.71 (m, 2 H, 4-H), 3.95 (ddt,  $^3J_{5,6}$  = 4.9 Hz,  $^3J_{5,\text{NH}}$  = 8.1 Hz,  $^3J_{5,4}$  = 10.4 Hz, 1 H, 5-H), 5.01 (bs, 1 H, NH), 5.11 (d,  $^3J_{18a,17}$  = 17.4 Hz, 1 H, 18-Ha), 5.21 (d,  $^3J_{18b,17}$  = 10.7 Hz, 1 H, 18-Hb), 5.24 (d,  $^3J_{6,5}$  = 4.9 Hz, 1 H, 6-H), 6.12 (dd,  $^3J_{17,18a}$  = 17.4 Hz,  $^3J_{17,18b}$  = 10.7 Hz, 1 H, 17-H), 7.04–7.13 (sh, 2 H, 11-H, 12-H), 7.26 (s, 1 H, 8-H), 7.48 (d,  $^3J_{13,12}$  = 7.8 Hz, 1 H, 13-H), 7.63 (d,  $^3J_{10,11}$  = 7.0 Hz, 1 H, 10-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -3.6 (q, C-19), 18.0 (s, C-20), 25.6 (q, C-21), 27.9 (q, C-15), 28.0 (q, C-15'), 28.3 (q, C-1), 58.9 (d, C-5), 59.0 (s, C-16), 63.4 (t, C-4), 68.9 (d, C-6), 79.4 (s, C-3), 113.5 (t, C-18), 113.9 (d, C-13), 114.3 (s, C-7), 119.0 (d, C-11), 119.6 (d, C-10), 120.8 (d, C-12), 123.6 (d, C-8), 127.8 (s, C-9), 135.6 (s, C-14), 144.0 (d, C-17), 155.4 (s, C-3).

*Nebenrotamer (ausgewählte Signale):*

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.12 (s, 9 H, 1-H), 2.22 (bs, 1 H, OH), 4.72 (bs, 1 H, NH).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -5.3 (q, C-19), 18.1 (s, C-20), 25.8 (q, C-21), 28.4 (q, C-1), 57.8 (d, C-5).

**Optische Drehung:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  = -39.0 ° (c = 1.0,  $\text{CHCl}_3$ )

**HRMS (CI)** Berechnet Gefunden

C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M-TBDMSO]<sup>+</sup>

357.2173

357.2185

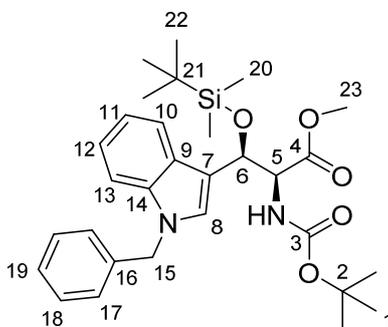
**(2*S*,3*R*)-*N*-Boc-*N'*-benzyl-3-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-tryptophan-methylester (49)**

Zu einer Lösung von 40.0 mg (82.0 μmol) des Alkohols **47** in 1 mL abs. DCM und 1 mL abs. DMSO wurden bei 0 °C nacheinander 69.0 μL (492 μmol) Triethylamin und eine Lösung aus 52.0 mg (329 μmol) SO<sub>3</sub>-Pyridinium-Komplex in 1 mL abs. DMSO gegeben. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde das Reaktionsgemisch mit EE verdünnt und nacheinander mit Wasser, 1 N KHSO<sub>4</sub>-Lösung, ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde das Lösemittel entfernt.

Der Rückstand wurde in einer Mischung aus 0.6 mL *tert*-Butanol und 0.4 mL THF aufgenommen und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde eine Lösung aus 48.0 mg (400 μmol) NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> in 200 μL Wasser, gefolgt von 200 μL 2-Methyl-2-buten zugegeben. Dann wurden 80.0 μL (80.0 μmol) einer NaClO<sub>2</sub>-Lösung (1 M in Wasser) zugegeben. Nach 15 min Rühren bei 0 °C wurde dem Reaktionsgemisch 1 N KHSO<sub>4</sub>-Lösung zugesetzt und das Gemisch wurde dreimal mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und 5 %-iger Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung gewaschen.

Nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in 0.5 mL abs. DMF aufgenommen. Zur entstandenen Lösung wurden bei 0 °C 14.0 mg (100 μmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 20 μL (320 μmol) MeI zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und mit EE verdünnt. Es wurde nacheinander mit Wasser (2x), 5 %-iger Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>-Lösung, ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE:EE 9:1). Es wurden 26.0 mg (48.9 μmol, 60 %) des Methylester **49** als farbloses Öl erhalten.

[DC: PE/EE = 9:1, R<sub>f</sub>(**49**) = 0.11]



*Hauptrotamer:*

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -0.02 (s, 3 H, 20-H), 0.17 (s, 3 H, 20-H'), 1.02 (s, 9 H, 22-H), 1.46 (s, 9 H, 1-H), 3.92 (s, 3 H, 23-H), 4.72 (dd, <sup>3</sup>J<sub>5,NH</sub> = 9.6, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub> = 2.4 Hz, 1 H, 5-H), 5.31–5.57

(sh, 3 H, 15-H, NH), 5.79 (d,  $^3J_{6,5} = 2.4$  Hz, 1 H, 6-H), 7.18–7.46 (sh, 9 H, 8-H, 11-H, 12-H, 13-H, 17-H, 18-H, 19-H), 7.88 (d,  $^3J_{10,11} = 7.2$  Hz, 1 H, 10-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -3.6$  (q, C-20), 19.8 (s, C-21), 25.7 (q, C-22), 28.2 (q, C-1), 50.7 (d,q, C-5, C-23), 52.2 (d, C-6), 80.6 (s, C-2), 110.0 (d, C-13), 119.1 (d, C-11), 121.0 (d, C-10), 122.9 (d, C-12), 125.8 (s, C-7), 126.8 (d, C-17), 127.9 (d, C-19), 128.3 (s, C-8), 129.0 (d, C-18), 131.1 (s, C-9), 136.1 (s, C-14), 136.3 (s, C-16), 157.6 (s, C-3), 166.5 (s, C-4).

*Nebenrotamer (ausgewählte Signale):*

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.05$  (s, 3 H), 0.28 (s, 3 H), 1.05 (s, 9 H), 1.15 (s, 9 H), 3.97 (s, 2 H), 4.61 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1 H), 5.84 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1 H), 7.82 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H)

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 50.9$  (d, C-5), 80.8 (s, C-2), 118.9 (s, C-11).

**Optische Drehung:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -36.8^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

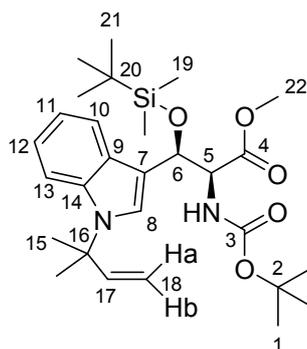
<b>HRMS (CI)</b>	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4$ [M-TBDMSO] <sup>+</sup>	407.1965	407.1955

### **(2S,3R)-N-Boc-N'-(tert-prenyl)-3-[(tert-butyldimethylsilyloxy]-tryptophan-methylester (50)**

Zu einer Lösung aus 49.0 mg (100  $\mu\text{mol}$ ) des Alkohols **48** in 1.0 mL abs. DCM und 0.5 mL DMSO wurden 70  $\mu\text{L}$  (500  $\mu\text{mol}$ )  $\text{Et}_3\text{N}$  gegeben und auf 0 °C gekühlt. Zu dem Reaktionsgemisch wurde über einen Zeitraum von 15 min eine Lösung aus 64.0 mg (400  $\mu\text{mol}$ ) Pyridinium- $\text{SO}_3$ -Komplex in 1 mL DMSO getropft und anschließend langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde EE zugegeben und nacheinander mit 1 N  $\text{KHSO}_4$ , ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg., 5 %-iger  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lsg. und ges.  $\text{NaCl}$ -Lsg. gewaschen. Nach Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  wurde das Lösemittel bei 0 °C am Vakuum entfernt. Der höchst sensible Aldehyd **49** wurde sofort weiter umgesetzt.

Der Roh-Aldehyd wurde in 1.0 mL MeOH gelöst, mit 35.0 mg (250  $\mu\text{mol}$ )  $\text{K}_2\text{CO}_3$  versetzt und auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von 200  $\mu\text{L}$  2-Methyl-2-buten wurden unter Lichtausschluss 56 mg (250  $\mu\text{mol}$ ) NIS zugegeben. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde mit 5 %-iger  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lsg gequench und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösemittel am Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE:EE 9:1) wurden 24.4 mg (47.2  $\mu\text{mol}$ , 47 %) des Methylesters **50** als gebliches Öl erhalten.

[DC: PE/EE = 7:3,  $R_f(\mathbf{50}) = 0.52$ ]


**Hauptrotamer:**

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -0.18 (s, 3 H, 19-H), 0.08 (s, 3 H, 19-H'), 0.87 (s, 9 H, 21-H), 1.31 (s, 9 H, 1-H), 1.72 (s, 3 H, 15-H), 1.73 (s, 3 H, 15-H'), 3.76 (s, 3 H, 22-H), 4.53 (m, 1 H, 5-H), 5.07 (d, <sup>3</sup>J<sub>18a,17</sub> = 17.4 Hz, 1 H, 18-Ha), 5.19 (d, <sup>3</sup>J<sub>18b,17</sub> = 10.7 Hz, 1 H, 18-Hb), 5.39 (d, <sup>3</sup>J<sub>NH,5</sub> = 9.6 Hz, 1 H, N-H), 5.60 (d, <sup>3</sup>J<sub>6,5</sub> = 2.1 Hz, 1 H, 6-H), 6.11 (dd, <sup>3</sup>J<sub>17,18a</sub> = 17.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>17,18b</sub> = 10.7 Hz, 1 H, 17-H), 7.02–7.15 (sh, 2 H, 11-H, 12-H), 7.24 (s, 1 H, 8-H), 7.45 (d, <sup>3</sup>J<sub>13,12</sub> = 8.7 Hz, 1 H, 13-H), 7.65 (d, <sup>3</sup>J<sub>10,11</sub> = 8.5 Hz, 1 H, 10-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -5.6 (q, C-19), -4.7 (q, C-19'), 18.1 (s, C-20), 25.7 (q, C-21), 28.0 (q, C-15), 28.2 (q, C-1), 52.1 (q, C-22), 59.0 (s, C-16), 60.1 (d, C-5), 69.8 (d, C-6), 79.4 (s, C-3), 113.5 (t, C-18), 113.8 (d, C-13), 114.0 (s, C-7), 119.0 (d, C-11), 119.3 (d, C-10), 120.7 (d, C-12), 123.5 (d, C-8), 127.4 (s, C-9), 135.4 (s, C-14), 143.9 (d, C-17), 155.5 (s, C-3), 171.6 (s, C-4).

**Nebenrotamer (ausgewählte Signale):**

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -0.13 (s, 3 H, 19-H), 0.10 (s, 3 H, 19-H'), 0.89 (s, 9 H, 21-H), 0.98 (s, 9 H, 1-H), 3.81 (s, 3 H, 22-H), 4.53 (m, 1 H, 5-H), 5.07 (d, <sup>3</sup>J<sub>18a,17</sub> = 18.1 Hz, 1 H, 18-Ha), 5.20 (d, <sup>3</sup>J<sub>18b,17</sub> = 10.5 Hz, 1 H, 18-Hb), 5.64 (d, <sup>3</sup>J<sub>6,5</sub> = 4.0 Hz, 1 H, 6-H), 7.27 (s, 1 H, 8-H), 7.50 (d, <sup>3</sup>J<sub>13,12</sub> = 7.2 Hz, 1 H, 13-H), 7.59 (d, <sup>3</sup>J<sub>10,11</sub> = 9.5 Hz, 1 H, 10-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -4.6 (q, C-19), -3.6 (q, C-19'), 25.7 (q, C-21), 27.6 (q, C-1), 28.1 (q, C-15), 59.1 (s, C-16), 60.6 (d, C-5), 70.0 (d, C-6), 79.5 (s, C-3), 113.5 (t, C-18), 124.3 (d, C-8), 144.1 (d, C-17).

**Optische Drehung:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -36.2^\circ$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

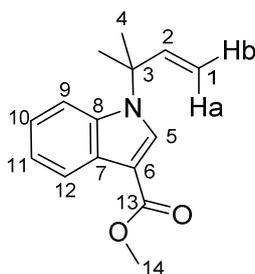
HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C <sub>22</sub> H <sub>29</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> [M-TBDMSO] <sup>+</sup>	385.2122	385.2120

**N-(tert-Prenyl)-1H-indol-3-carbonsäuremethylester (52)**

Gemäß eines Literaturprotokolls<sup>[109]</sup> wurden 12.4 g (66.5 mmol) *tert*-Butyl-*tert*-prenylcarbonat in 180 mL abs. DCM gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurden 128 mg (0.35 mmol) [Pd(allyl)Cl]<sub>2</sub>, 411 mg (0.70 mmol) Xantphos®, und 11.4 g (35.0 mmol)

$\text{Cs}_2\text{CO}_3$  zugegeben. Die entstandene Suspension wurde für 10 min bei dieser Temperatur gerührt und anschließend mit 6.13 g (35.0 mmol) Indol-3-carbonsäuremethylester (**51**) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 48 h bei dieser Temperatur gerührt und nach vollständigem Umsatz (DC Kontrolle) über Celite filtriert. Nach Entfernen des Lösemittels am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE:EE 8:2). Es konnten 7.55 g (32.7 mmol, 94 %) des *tert*-prenylierten Indols als farbloses Harz erhalten werden, wobei im Produkt 6 % des *n*-prenylierten Nebenproduktes enthalten waren (NMR).

[DC: PE/EE = 8:2,  $R_f(\mathbf{52}) = 0.35$ ]



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.79$  (s, 6 H, 4-H), 3.92 (s, 3 H, 14-H), 5.19 (d,  $^3J_{1a,2} = 17.5$  Hz, 1 H, 1-Ha), 5.27 (d,  $^3J_{1b,2} = 10.7$  Hz, 1 H, 1-Hb), 6.12 (dd,  $^3J_{2,1a} = 17.5$  Hz,  $^3J_{2,1b} = 10.7$  Hz, 1 H, 2-H), 7.19 (m, 1 H, 11-H), 7.25 (m, 1 H, 10-H), 7.54 (d,  $^3J_{9,10} = 8.3$  Hz, 1 H, 9-H), 8.04 (s, 1 H, 5-H), 8.20 (m, 1 H, 12-H).

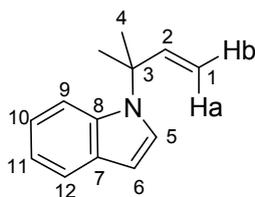
$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 27.9$  (q, C-4), 50.9 (q, C-14), 60.1 (s, C-3), 106.3 (s, C-6), 114.4 (t, C-1), 114.4 (d, C-9), 121.5 (d, C-12), 121.6 (d, C-11), 121.8 (d, C-10), 127.9 (s, C-7), 132.0 (d, C-5), 135.8 (s, C-8), 142.9 (d, C-2), 165.6 (s, C-13).

### ***N*-(*tert*-Prenyl)-1*H*-indol (**53**)**

Zu einer Lösung von 7.65 g (33.4 mmol) des Indols **52** in 100 mL Methanol wurden 3.75 g (67.0 mmol) fein gepulvertes Kaliumhydroxid gegeben. Das Gemisch wurde bis zum vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle) zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Nach Waschen mit DCM wurde die wässrige Phase mit 1 N  $\text{KHSO}_4$ -Lösung angesäuert und dreimal mit DCM extrahiert. Die so erhaltenen organischen Phasen wurden vereint und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet.

Nach Entfernen des Lösemittels am Vakuum wurde die Rohsäure unter einer Argon-Atmosphäre auf 180 °C (Badtemperatur) erhitzt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurden 6.05 g (32.7 mmol, 98 %) des decarboxylierte Indols **53** als farbloses bis leicht gelbliches Öl erhalten, welches unter Inertgas bei -20 °C gelagert werden muss.

[DC: PE/EE = 98:2,  $R_f(\mathbf{53}) = 0.39$ ]



**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.79 (s, 6 H, 4-H), 5.20 (d,  $^3J_{1a,2}$  = 17.4 Hz, 1 H, 1-Ha), 5.25 (dd,  $^2J_{1b,1a}$  = 0.4 Hz  $^3J_{1b,2}$  = 10.6 Hz, 1 H, 1-Hb), 6.19 (dd,  $^3J_{2,1a}$  = 17.4 Hz,  $^3J_{2,1b}$  = 10.6 Hz, 1 H, 2-H), 6.52 (dd,  $^4J_{6,12}$  = 0.7 Hz,  $^3J_{6,5}$  = 3.3 Hz, 1 H, 6-H), 7.11 (ddd,  $^3J_{11,10}$  =  $^3J_{11,12}$  = 7.1 Hz,  $^4J_{11,9}$  = 1.2 Hz, 1 H, 11-H), 7.15 (ddd,  $^3J_{10,9}$  =  $^3J_{10,11}$  = 7.1 Hz,  $^4J_{10,12}$  = 1.5 Hz, 1 H, 10-H), 7.34 (d,  $^3J_{5,6}$  = 3.3 Hz, 1 H, 5-H), 7.57 (m, 1 H, 9-H), 7.66 (m, 1 H, 12-H).

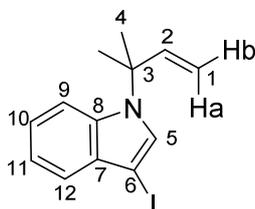
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 27.9 (q, C-4), 59.0 (s, C-3), 100.5 (d, C-6), 113.4 (d, C-9), 113.7 (t, C-1), 119.1 (d, C-10), 120.6 (d, C-11), 120.9 (d, C-12), 125.0 (d, C-5), 130.0 (s, C-7), 135.8 (s, C-8), 144.2 (d, C-2).

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO} [\text{M}]^+$	185.1199	185.1202

### ***N*-(*tert*-Prenyl)-3-iod-1*H*-indol (54)**

Zu einer Lösung aus 3.50 g (18.9 mmol) des Indols **53** in 40 mL DMF wurden bei 0 °C unter Lichtausschluss 4.68 g (20.8 mmol) NIS gegeben. Nach 30 min Rühren bei dieser Temperatur wurden dem Gemisch 20 mL ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung zugegeben und für weitere 10 min gerührt. Anschließend wurde mit Wasser verdünnt und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE:EE 95:5) konnten 5.57 g (18.4 mmol, 97 %) des iodierten Indols **54** als gebliches Harz erhalten werden, welches unter Inertgas bei –20 °C gelagert werden muss.

[DC: PE/EE = 98:2,  $R_f(\mathbf{54})$  = 0.34]



**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.76 (s, 6 H, 4-H), 5.19 (d,  $^3J_{1a,2}$  = 17.5 Hz, 1 H, 1-Ha), 5.25 (d,  $^3J_{1b,2}$  = 10.7 Hz, 1 H, 1-Hb), 6.13 (dd,  $^3J_{2,1a}$  = 17.5 Hz,  $^3J_{2,1b}$  = 10.7 Hz, 1 H, 2-H), 7.15–7.20 (sh, 2 H, 10-H), 7.38 (s, 1 H, 5-H), 7.45 (m, 1 H, 9-H), 7.50 (m, 1 H, 12-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 27.9 (q, C-4), 55.2 (s, C-6), 59.8 (s, C-3), 113.8 (t, C-1), 113.9 (d, C-9), 120.1 (d, C-11), 121.2 (d, C-12), 121.8 (d, C-10), 129.3 (d, C-5), 131.7 (s, C-7), 135.3 (s, C-8), 143.6 (d, C-2).

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> IN [M] <sup>+</sup>	311.0165	311.0173

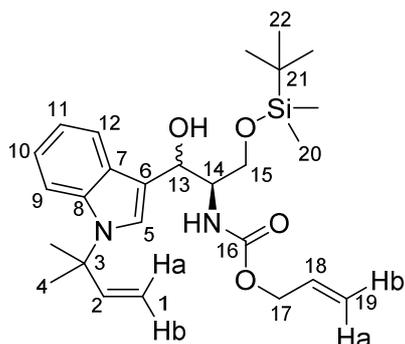
### **(2R,3R)-N-Alloc-N'-(tert-prenyl)-1-O-(tert-butyldimethylsilyl)-3-hydroxytryptophanol (57)**

**DIBAL-H-Reduktion:** Zu einer Lösung aus 1.27 g (4.00 mmol) des (D)-Serins **55** in 40 mL abs. Toluol wurden bei -78 °C innerhalb von 30 min 4.00 mL (4.00 mmol) einer DIBAL-H-Lösung (1 M in Hexan) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 2-3 h bei dieser Temperatur gerührt und nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurden 20 mL DCM und 10 mL 1 M HCl zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C erwärmt und bei dieser Temperatur gerührt bis sich eine klare Lösung bildete. Nach dreimaliger Extraktion mit DCM wurden die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel am Vakuum entfernt. Der Aldehyd wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt.

**Generierung des Zinkreagenzes:** In einem Schlenk Kolben wurden 1.80 g (13.2 mmol) ZnCl<sub>2</sub> zusammen mit 736 mg (18.0 mmol) LiCl am Hochvakuum ausgeheizt und anschließend in 15 mL abs. THF gelöst. Dann wurden nacheinander 729 mg (30.0 mmol) Magnesiumspähne und eine Lösung aus 3.73 g (12.0 mmol) des Iodindols **54** in 15 mL abs. THF zugegeben. Dem Reaktionsgemisch wurden 70 µL Dibromethan zugesetzt, woraufhin die exotherme Reaktion startete. Nach Abklingen wurde weitere 2 h bei Raumtemperatur nachgerührt. Anschließend wurde das überschüssige Magnesium unter Inertgas abfiltriert.

**Reaktionsdurchführung:** Die Lösung des Zinkreagenzes wurde auf -78 °C gekühlt und dann der Rohaldehyd, gelöst in 15 mL abs THF, langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt, mit Diethylether verdünnt und anschließend mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung versetzt. Die Wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen nacheinander mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, 5 %-iger Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE:EE Gradient 9:1 → 8:2). Es wurden 1.41 g (2.98 mmol, 75 %, >94 % ds) des Alkohols **57** als gelbliches Öl erhalten. Das erhaltene Produkt stellte sich als äußerst instabil heraus und muss unter Inertgas bei tiefer Temperatur gelagert oder sofort weiter umgesetzt werden.

[DC: PE/EE = 8:2, R<sub>f</sub>(**57**) = 0.20]


**(2R,3R)-57:**

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.08 (s, 6 H, 20-H), 0.94 (s, 9 H, 22-H), 1.74 (s, 6 H, 4-H), 3.28 (bs, 1 H, OH), 3.80 (m, 1 H, 15-H), 3.87 (dd, <sup>2</sup>J<sub>15,15</sub> = 10.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>15,14</sub> = 4.1 Hz, 1 H, 15-H), 4.14 (m, 1 H, 14 H), 4.58 (m, 1 H, 17-H), 5.15 (d, <sup>3</sup>J<sub>1a,2</sub> = 17.5 Hz, 1 H, 1-Ha), 5.21 (d, <sup>3</sup>J<sub>1b,2</sub> = 10.7 Hz, 1 H, 1-Hb), 5.18–5.32 (sh, 2 H, 19-Ha, 19-Hb), 5.36 (m, 1 H, 13-H), 5.52 (d, <sup>3</sup>J<sub>NH,14</sub> = 8.5 Hz, 1 H, NH), 5.91 (m, 1 H, 18-H), 6.13 (dd, <sup>3</sup>J<sub>2,1b</sub> = 10.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2,1a</sub> = 17.5 Hz, 1 H, 2-H), 7.08 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>11,10</sub> = <sup>3</sup>J<sub>11,12</sub> = 7.1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>11,9</sub> = 1.2 Hz, 1 H, 11-H), 7.12 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>10,9</sub> = <sup>3</sup>J<sub>10,11</sub> = 6.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>10,12</sub> = 1.4 Hz, 1 H, 10-H), 7.33 (s, 1 H, 5-H), 7.50 (d, <sup>3</sup>J<sub>9,10</sub> = 7.6 Hz, 1 H, 9-H), 7.71 (d, <sup>3</sup>J<sub>12,11</sub> = 7.1 Hz, 1 H, 12-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = –5.6 (q, C-20), 18.2 (s, C-21), 25.8 (q, C-22), 27.9 (q, C-4), 28.0 (q, C-4'), 55.8 (d, C-14), 59.0 (s, C-3), 64.7 (t, C-15), 65.5 (t, C-17), 69.1 (d, C-13), 113.5 (t, C-1), 113.9 (d, C-9), 117.5 (t, C-19), 119.1 (d, C-11), 119.3 (d, C-12), 120.9 (d, C-10), 123.1 (d, C-5), 127.6 (s, C-7), 132.9 (d, C-18), 135.8 (s, C-8), 156.6 (s, C-16).

**(2R,3S)- 57 (ausgewählte Signale):**

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.07 (s, 6 H, 20-H), 0.93 (s, 9 H, 22-H), 1.75 (s, 6 H, 4-H), 3.14 (bs, 1 H, OH), 3.66 (m, 2 H, 15-H), 4.06 (m, 1 H, 14-H), 4.63 (m, 2 H, 17-H), 5.63 (d, <sup>3</sup>J<sub>NH,14</sub> = 8.7 Hz, 1 H, NH), 7.21 (m, 1 H, 10-H), 7.38 (s, 1 H, 5-H), 7.67 (d, <sup>3</sup>J<sub>12,11</sub> = 8.2 Hz, 1 H, 12-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = –5.7 (q, C-20), 25.7 (q, C-22), 28.0 (q, C-4), 59.1 (s, C-3), 63.4 (t, C-15), 118.0 (t, C-19), 119.2 (d, C-11), 119.7 (d, C-12), 127.2 (d, C-7), 132.5 (d, C-18).

**Optische Drehung** (94:6 Gemisch): [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –34.7 ° (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

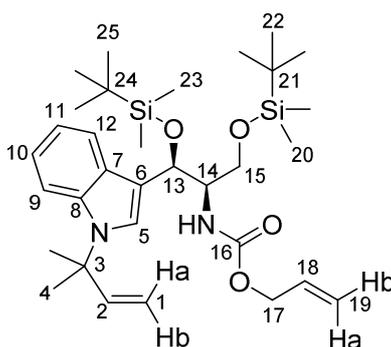
HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C <sub>26</sub> H <sub>40</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Si [M] <sup>+</sup>	472.2752	472.2753

**(2R,3R)-N-Alloc-N'-(tert-prenyl)-1-O-(tert-butyldimethylsilyl)-3-[(tert-butyl-dimethylsilyl)oxy]-tryptophanol (58)**

340 mg (719 μmol) des Alkohols **57** wurden in 7 mL abs. DCM gelöst und auf –35 °C gekühlt. Anschließend wurde über einen Zeitraum von 15 min eine Lösung aus 180 μL (791 μmol)

TBDMSOTf und 170  $\mu\text{L}$  (1.45 mmol) 2,6-Lutidin in 2 mL abs. DCM zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wurde das Gemisch für 5 min bei dieser Temperatur nachgerührt und anschließend mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung versetzt. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde mit DCM verdünnt und die organische Phase nacheinander mit 1 N  $\text{KHSO}_4$ -Lösung und Wasser gewaschen. Nach Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Entfernen des Lösemittels am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE:EE 8:2). Es wurden 369 mg (629  $\mu\text{mol}$ , 87 %) des geschützten Alkohols **58** in diastereomerenreiner Form als farbloses Harz erhalten.

[DC: PE/EE = 9:1,  $R_f(\mathbf{58}) = 0.34$ ]



*Hauptrotamer:*

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -0.18$  (s, 3 H, 23-H), 0.06 (s, 3 H, 23-H'), 0.10 (s, 6 H, 20-H), 0.89 (s, 9 H, 25-H), 0.97 (s, 9 H, 22-H), 1.72 (s, 3 H, 4-H), 1.73 (s, 3 H, 4-H'), 3.63 (d,  $^3J_{15,14} = 6.2$  Hz, 2 H, 15-H), 3.92 (m, 1 H, 14-H), 4.52 (d,  $^3J_{17,18} = 5.4$  Hz, 2 H, 17-H), 4.98–5.35 (sh, 5 H, 1-Ha, 1-Hb, NH, 19-Ha, 19-Hb), 5.38 (d,  $^3J_{13,14} = 3.7$  Hz, 1 H, 13-H), 5.91 (m, 1 H, 18-H), 6.13 (dd,  $^3J_{2,1a} = 17.4$  Hz,  $^3J_{2,1b} = 10.7$  Hz, 1 H, 2-H), 7.02–7.14 (sh, 1 H, 10-H, 11-H), 7.21 (s, 1 H, 5-H), 7.47 (d,  $^3J_{9,10} = 8.1$  Hz, 1 H, 9-H), 7.65 (d,  $^3J_{12,11} = 7.4$  Hz, 1 H, 12-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -5.4$  (q, C-23),  $-5.3$  (q, C-20),  $-4.6$  (q, C-23'), 18.2 (s, C-24), 18.2 (s, C-21), 25.8 (q, C-25), 25.9 (q, C-22), 28.0 (q, C-4), 57.9 (d, C-14), 58.9 (s, C-3), 61.8 (t, C-15), 65.3 (t, C-17), 66.6 (d, C-13), 113.4 (t, C-1), 113.7 (d, C-9), 115.3 (s, C-6), 117.5 (t, C-19), 118.8 (d, C-11), 119.5 (d, C-12), 120.6 (d, C-10), 123.3 (d, C-5), 127.6 (s, C-7), 133.2 (d, C-18), 135.6 (s, C-8), 144.1 (d, C-2), 156.0 (s, C-16).

*Nebenrotamer* (ausgewählte Signale)

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -0.14$  (s, 3 H, 23-H), 0.05 (s, 3 H, 23-H'), 0.09 (s, 6 H, 20-H), 1.76 (s, 3 H, 4-H), 1.81 (s, 3 H, 4-H'), 3.85 (m, 1 H, 14-H), 4.39 (m, 2 H, 17-H), 5.42 (m, 1 H, 13-H), 5.65 (m, 1 H, 18-H), 6.13 (dd,  $^3J_{2,1b} = 10.7$  Hz,  $^3J_{2,1a} = 17.4$  Hz, 1 H, 2-H), 7.24 (s, 1 H, 5-H), 7.59 (d,  $^3J_{12,11} = 6.8$  Hz, 1 H, 12-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -5.3$  (q, C-20), 28.1 (q, C-4), 58.2 (d, C-14), 62.2 (t, C-15), 117.0 (t, C-19), 118.9 (d, C-11), 120.6 (d, C-10), 123.7 (d, C-5), 127.3 (d, C-18).

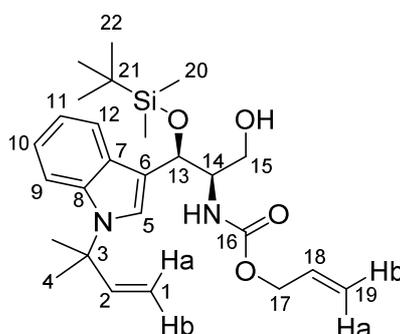
**Optische Drehung:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -54.3^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C <sub>28</sub> H <sub>45</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Si <sub>2</sub> [M-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ] <sup>+</sup>	529.2912	529.2922

**(2*R*,3*R*)-*N*-Alloc-*N'*-(*tert*-prenyl)-3-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-tryptophanol (59)**

Zu einer Lösung von 1.05 g (1.84 mmol) des vollständig geschützten Diols **58** in 20 mL MeOH wurden bei 0 °C 683 mg (18.5 mmol) NH<sub>4</sub>F gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 48 h gerührt. Es wurde mit EE verdünnt und nacheinander mit Wasser, ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde das Lösemittel am Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE:EE 8:2). Es wurden 722 mg (1.53 mmol, 83 %) des primären Alkohols **59** als farbloses Harzes erhalten.

[DC: PE/EE = 7:3, R<sub>f</sub>(**59**) = 0.28]



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -0.12 (q, 3 H, 20-H), 0.06 (q, 3 H, 20-H'), 0.89 (q, 9 H, 22-H), 1.72 (q, 3 H, 4-H), 1.72 (q, 3 H, 4-H'), 3.75 (m, 2 H, 15-H), 3.99 (m, 1 H, 14-H), 4.53 (m, 2 H, 17-H), 5.10 (d, <sup>3</sup>J<sub>1a,2</sub> = 17.4 Hz, 1 H, 1-Ha), 5.21 (d, <sup>3</sup>J<sub>1b,2</sub> = 10.7 Hz, 1 H, 1-Hb), 5.15–5.31 (sh, 4 H, NH, 13-H, 19-Ha, 19-Hb), 5.88 (m, 1 H, 18-H), 6.12 (dd, <sup>3</sup>J<sub>2,1a</sub> = 17.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2,1b</sub> = 10.7 Hz, 1 H, 2-H), 7.07 (m, 1 H, 11-H), 7.11 (m, 1 H, 10-H), 7.25 (s, 1 H, 5-H), 7.48 (d, <sup>3</sup>J<sub>9,10</sub> = 7.8 Hz, 1 H, 9-H), 7.62 (d, <sup>3</sup>J<sub>12,11</sub> = 7.4 Hz, 1 H, 12-H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -5.4 (q, C-20), -5.7 (q, C-20'), 18.1 (s, C-21), 25.8 (q, C-22), 28.0 (q, C-4), 58.1 (d, C-14), 59.1 (s, C-3), 63.2 (d, C-15), 65.6 (t, C-17), 68.6 (d, C-13), 113.6 (t, C-1), 113.9 (d, C-9), 114.2 (s, C-6), 117.6 (t, C-19), 119.1 (d, C-11), 119.3 (d, C-12), 120.9 (d, C-10), 123.6 (d, C-5), 127.5 (s, C-7), 132.8 (d, C-18), 135.6 (s, C-8), 143.9 (d, C-2), 156.7 (s, C-16).

**Optische Drehung:** [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -34.5 ° (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

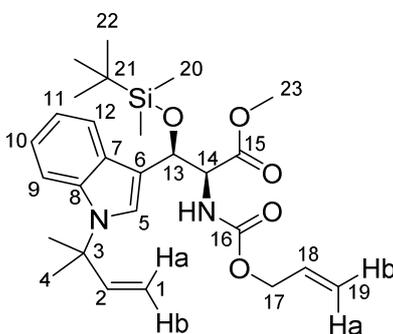
HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C <sub>26</sub> H <sub>39</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Si [M-OH] <sup>+</sup>	455.2724	455.2730

**(2*S*,3*R*)-*N*-Alloc-*N'*-(*tert*-prenyl)-3-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-tryptophan-methylester (60)**

Zu einer Lösung aus 300 mg (634  $\mu\text{mol}$ ) des Alkohols **59** in 5 mL abs. DCM und 4 mL DMSO wurden 450  $\mu\text{L}$  (3.17 mmol)  $\text{Et}_3\text{N}$  gegeben und auf 0 °C gekühlt. Zu dem Reaktionsgemisch wurde über einen Zeitraum von 15 min eine Lösung aus 403 mg (2.54 mmol) Pyridinium- $\text{SO}_3^-$ -Komplex in 2.5 mL DMSO getropft und anschließend langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde EE zugegeben und nacheinander mit 1 N  $\text{KHSO}_4$ , ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg., 5 %-iger  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lsg. und ges.  $\text{NaCl}$ -Lsg. gewaschen. Nach Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  wurde das Lösemittel bei 0 °C am Vakuum entfernt. Der höchst sensible Aldehyd wurde sofort weiter umgesetzt.

Der Roh-Aldehyd wurde in 8 mL MeOH gelöst, mit 262 mg (1.90 mmol)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  versetzt und auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von 1.0 mL 2-Methyl-2-buten wurden unter Lichtausschluss 428 mg (1.90 mmol) NIS zugegeben. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde mit 5 %-iger  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lsg gequench und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösemittel am Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE:EE 9:1) wurden 286 mg (571  $\mu\text{mol}$ , 90 %) des Methylesters als gebliches Öl erhalten.

[DC: PE/EE = 8:2,  $R_f(\mathbf{60}) = 0.34$ ]



*Hauptrotamer:*

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -0.15$  (s, 3 H, 20-H), 0.00 (s, 3 H, 20-H'), 0.88 (s, 9 H, 22-H), 1.72 (s, 3 H, 4-H), 1.73 (s, 3 H, 4-H'), 3.78 (s, 3 H, 23-H), 4.45 (m, 2 H, 17-H), 4.56 (dd,  $^3J_{14,\text{NH}} = 9.4$  Hz,  $^3J_{14,13} = 2.3$  Hz, 1 H, 14-H), 5.08 (d,  $^3J_{1a,2} = 17.4$  Hz, 1 H, 1-Ha), 5.13–5.27 (sh, 3 H, 1-Hb, 19-Ha, 19-Hb), 5.61 (d,  $^3J_{\text{NH},14} = 9.4$  Hz, 1 H, NH), 5.66 (d,  $^3J_{13,14} = 2.3$  Hz, 1 H, 13-H), 5.85 (m, 1 H, 18-H), 6.12 (dd,  $^3J_{2,1a} = 17.4$  Hz,  $^3J_{2,1b} = 10.7$  Hz, 1 H, 2-H), 7.06–7.14 (sh, 2 H, 10-H, 11-H), 7.24 (s, 1 H, 5-H), 7.48 (m, 1 H, 9-H), 7.63 (m, 1 H, 12-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -5.6$  (q, C-20),  $-4.7$  (q, C-20'), 18.1 (s, C-21), 25.6 (q, C-22), 28.0 (q, C-4), 28.1 (q, C-4'), 52.2 (q, C-23), 59.0 (s, C-3), 60.3 (d, C-14), 65.6 (t, C-17), 69.6 (d, C-13), 113.5 (t, C-1), 113.8 (s, C-6), 113.9 (d, C-9), 117.6 (t, C-19), 118.8 (d, C-12), 119.1 (d, C-11), 120.8 (d, C-10), 123.6 (d, C-5), 127.1 (s, C-7), 132.8 (d, C-18), 135.5 (s, C-8), 143.9 (d, C-2), 156.0 (s, C-16), 171.2 (s, C-23).

*Nebenrotamer* (ausgewählte Signale)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -0.12 (s, 3 H, 20-H), 0.06 (s, 3 H, 20-H'), 0.90 (s, 9 H, 22-H), 1.76 (s, 3 H, 4-H), 1.80 (s, 3 H, 4-H'), 3.81 (s, 3 H, 23-H), 4.02 (dd, <sup>2</sup>J<sub>17,17</sub> = 13.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>17,18</sub> = 5.4 Hz, 1 H, 17-H), 4.30 (dd, <sup>2</sup>J<sub>17,17</sub> = 13.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>17,18</sub> = 5.1 Hz, 1 H, 17-H), 4.53 (m, 1 H, 14-H), 4.84 (d, <sup>3</sup>J<sub>19a,18</sub> = 17.2 Hz, 1 H, 19-Ha), 4.90 (d, <sup>3</sup>J<sub>19b,18</sub> = 10.3 Hz, 1 H, 19-Hb), 5.36 (m, 1 H, 18-H), 5.41 (d, <sup>3</sup>J<sub>NH,14</sub> = 9.9 Hz, 1 H, NH).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -5.4 (q, C-20), -4.7 (q, C-20'), 25.7 (q, C-22), 27.8 (q, C-4), 51.8 (q, C-23), 60.4 (d, C-14), 65.4 (t, C-17), 69.7 (d, C-13), 113.6 (t, C-1), 116.9 (t, C-19), 118.3 (d, C-12), 124.1 (d, C-5), 126.8 (s, C-7), 132.1 (d, C-18), 155.6 (s, C-16), 171.1 (s, C-23).

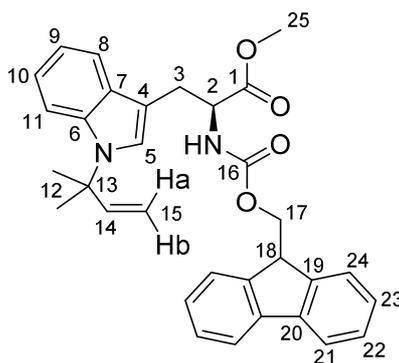
**Optische Drehung:**  $[\alpha]_D^{20} = -63.8^\circ$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C <sub>12</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>4</sub> [M+H] <sup>+</sup>	244.1543	244.1560

**(S)-N-Fmoc-N'-tert-prenyl--tryptophanmethylester (63d)**

In einem Schlenkkolben wurden 484 mg (2.20 mmol) AgTFA und 400 mg (2.20 mmol) Cu(OAc)<sub>2</sub> in 10 mL abs. MeCN gelöst und anschließend mit 440 mg (1.00 mmol) (S)-Fmoc-tryptophanmethylester, 3.2 mL (30 mmol) 2-Methyl-2-buten und 90.0 mg (0.40 mmol) Pd(OAc)<sub>2</sub> versetzt. Das Reaktionsgefäß wurde verschlossen und für 18 h vorsichtig auf 35–40 °C Badtemperatur erwärmt. Nach vollständigem Umsatz wurde das Reaktionsgemisch direkt zweifach säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE:EE 7:3). Es wurden 310 mg (610 μmol, 61 %) des *tert*-prenylierten Indols **63d** als gelbliches Harz erhalten.

[DC: PE/EE = 7:3, R<sub>f</sub>(**63d**) = 0.35]



*Hauptrotamer:*

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.74 (s, 6 H, 12-H), 3.33 (d, <sup>3</sup>J<sub>3,2</sub> = 5.5 Hz, 2 H, 3-H), 3.71 (s, 3 H, 25-H), 4.22 (t, <sup>3</sup>J<sub>18,17</sub> = 7.2 Hz, 1 H, 18-H), 4.38 (m, 2 H, 17-H), 4.76 (dt, <sup>3</sup>J<sub>2,NH</sub> = 8.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 5.5 Hz, 1 H, 2-H), 5.14 (d, <sup>3</sup>J<sub>15a,14</sub> = 17.4 Hz, 1 H, 15-Ha), 5.22 (d, <sup>3</sup>J<sub>15b,14</sub> = 10.6 Hz, 1 H, 15-Hb), 5.39 (d, <sup>3</sup>J<sub>NH,2</sub> = 8.2 Hz, 1 H, NH), 6.14 (dd, <sup>3</sup>J<sub>14,15a</sub> = 17.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>14,15b</sub> = 10.6 Hz, 1 H,

14-H), 7.09–7.16 (sh, 3 H, 5-H, 9-H, 10-H), 7.30 (m, 2 H, 23-H), 7.40 (m, 2 H, 22-H), 7.51 (d,  $^3J_{8,9} = 7.3$  Hz, 1 H, 8-H), 7.55–7.59 (sh, 2 H, 11-H, 24-H), 7.77 (d,  $^3J_{21,22} = 7.6$  Hz, 2 H, 21-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 27.9$  (q, C-12), 28.2 (t, C-3), 47.1 (d, C-18), 52.3 (q, C-25), 54.8 (d, C-2), 59.0 (s, C-13), 67.1 (t, C-17), 107.8 (s, C-4), 113.5 (t, C-15), 113.9 (d, C-8), 118.6 (d, C-11), 119.1 (d, C-9), 119.9 (d, C-21), 121.0 (d, C-10), 123.9 (d, C-5), 125.1 (d, C-24), 127.0 (d, C-23), 127.7 (d, C-22), 129.5 (s, C-7), 135.6 (s, C-6), 141.2 (s, C-20), 143.8 (s, C-19), 144.0 (d, C-14), 155.7 (s, C-16), 172.5 (s, C-1).

*Nebenrotamer (ausgewählte Signale):*

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.16$  (bs, 2 H, 3-H), 3.67 (s, 3 H, 25-H), 4.12 (bs, 1 H, 18-H), 4.52 (bs, 1 H, 2-H).

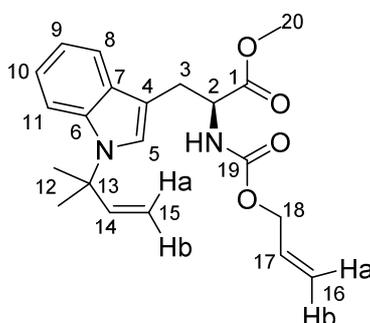
**Optische Drehung:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +24.9^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$ [M] <sup>+</sup>	508.2357	508.2331

### (S)-N-Alloc-N'-tert-prenyl-tryptophanmethylester (63e)

266 mg (523  $\mu\text{mol}$ ) des Fmoc-geschützten Tryptophans **63d** wurden in 5 mL DCM gelöst und bei Raumtemperatur mit 1.0 mL (6.7 mmol) Tri-(aminoethyl)-amin versetzt. Nach 30 min wurde das Gemisch mit EE verdünnt und zweimal mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen. Nach Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  wurde das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand un 1 mL abs. Pyridin gelöst. Anschließend wurden bei 0 °C 120  $\mu\text{L}$  (1.15 mmol) AllocCl langsam zugetropft. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde die Reaktionslösung mit EE verdünnt und nacheinander mit 1 N  $\text{KHSO}_4$ -Lösung, zweimal mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE:EE 3:1). Es wurden 173 mg (468  $\mu\text{mol}$ , 89 %) des Alloc-geschützten Tryptophans **63e** als farbloses Öl erhalten.

[DC: PE/EE = 7:3,  $R_f(\mathbf{63e}) = 0.34$ ]



*Hauptrotamer:*

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.73 (s, 6 H, 12-H), 3.30 (d, <sup>3</sup>J<sub>3,2</sub> = 5.5 Hz, 2 H, 3-H), 3.69 (s, 3 H, 20-H), 4.58 (m, 2 H, 18-H), 4.71 (dt, <sup>3</sup>J<sub>2,NH</sub> = 8.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 5.6 Hz, 1 H, 2-H), 5.14 (d, <sup>3</sup>J<sub>15a,14</sub> = 17.4 Hz, 1 H, 15-Ha), 5.21 (m, 1 H, 16-Hb), 5.22 (d, <sup>3</sup>J<sub>15b,14</sub> = 10.7 Hz, 1 H, 15-Hb), 5.26–5.32 (sh, 1 H, 16-Ha, NH), 5.91 (m, 1 H, 17-H), 6.13 (dd, <sup>3</sup>J<sub>14,15a</sub> = 17.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>14,15b</sub> = 10.7 Hz, 1 H, 14-H), 7.06–7.14 (sh, 3 H, 5-H, 9-H, 10-H), 7.49 (dd, <sup>3</sup>J<sub>8,9</sub> = 7.4 Hz, <sup>4</sup>J<sub>8,10</sub> = 1.5 Hz, 1 H, 8-H), 7.53 (dd, <sup>3</sup>J<sub>11,10</sub> = 6.5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>11,9</sub> = 1.5 Hz, 1 H, 11-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 27.9 (q, C-12), 28.0 (t, C-3), 52.2 (q, C-20), 54.6 (d, C-2), 58.9 (s, C-13), 65.7 (t, C-18), 107.7 (s, C-4), 113.5 (t, C-15), 113.8 (d, C-8), 117.7 (d, C-11), 118.6 (d, C-9), 119.0 (d, C-10), 120.9 (t, C-16), 123.8 (d, C-5), 129.4 (s, C-7), 132.7 (d, C-17), 135.5 (s, C-6), 144.9 (d, C-14), 155.6 (s, C-19), 172.5 (s, C-1).

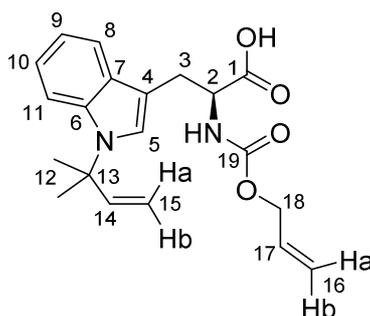
**Optische Drehung:**  $[\alpha]_D^{20} = +32.2^\circ$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> [M] <sup>+</sup>	370.1887	370.1893

### ***N*-Alloc-*N'*-*tert*-prenyl-(*L*)-tryptophan (**64e**)**

167 mg (451 μmol) des Methylesters **63e** wurden in 5 mL MeOH gelöst und bei 0 °C mit 540 μL (540 μmol) 1 M NaOH versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und mit 1 N KHSO<sub>4</sub>-Lösung angesäuert. Nach dreimaliger Extraktion mit EE wurden die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es wurden 161 mg (451 μmol, quant.) der Säure **64e** erhalten, welche keiner weiteren Reingung bedurfte.

[DC: PE/EE = 7:3, Rf(**64e**) = 0.25]



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.73 (s, 6 H, 12-H), 3.29 (dd, <sup>2</sup>J<sub>3,3</sub> = 14.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3,2</sub> = 6.1 Hz, 1 H, 3-H), 3.37 (dd, <sup>2</sup>J<sub>3,3</sub> = 14.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3,2</sub> = 5.2 Hz, 1 H, 3-H), 4.56 (m, 2 H, 18-H), 4.72 (m, 1 H, 2-H), 5.14 (d, <sup>3</sup>J<sub>15a,14</sub> = 17.4 Hz, 1 H, 15-Ha), 5.18–5.32 (sh, 3 H, 16-Ha, 16-Hb, NH), 5.21 (d, <sup>3</sup>J<sub>15b,14</sub> = 10.6 Hz, 1 H, 15-Hb), 5.88 (m, 1 H, 17-H), 6.12 (dd, <sup>3</sup>J<sub>14,15b</sub> = 10.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>14,15a</sub> = 17.4 Hz, 1 H, 14-H), 7.06–7.14 (sh, 2 H, 9-H, 10-H), 7.15 (s, 1 H, 5-H), 7.50 (dd, <sup>4</sup>J<sub>8,10</sub> = 1.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>8,9</sub> = 7.5 Hz, 1 H, 8-H), 7.57 (dd, <sup>3</sup>J<sub>11,10</sub> = 6.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>11,9</sub> = 1.4 Hz, 1 H, 11-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 27.8 (t, q, C-3, C-12), 54.5 (d, C-2), 59.0 (s, C-13), 65.8 (t, C-18), 107.5 (s, C-4), 113.5 (t, C-15), 113.8 (d, C-8), 117.8 (d, C-11), 118.6 (d, C-9), 119.1 (d, C-10), 120.9 (t, C-16), 124.0 (d, C-5), 129.5 (s, C-7), 132.5 (d, C-17), 135.5 (s, C-6), 144.0 (d, C-14), 155.9 (s, C-19), 177.0 (s, C-1).

**Optische Drehung:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +27.7^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

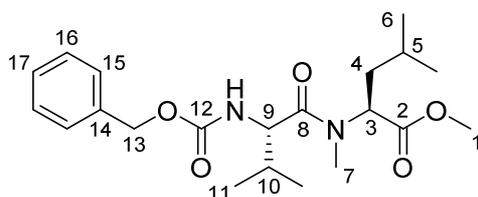
HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}]^+$	356.1731	356.1756

### ***N*-Cbz-(*S*)-valyl-(*S*)-*N*-methyl-leucinmethylester (65)**

Zu einer Lösung aus 3.00 g (12.0 mmol) *N*-Boc-*N*-methyl-(*L*)-leucinmethylester in 50 mL DCM wurden bei  $-20^\circ\text{C}$  9.2 mL (120 mmol) Trifluoressigsäure getropft. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde das Gemisch mit DCM verdünnt und vorsichtig mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung neutralisiert. Anschließend wurde die wässrige Phase zweimal mit DCM extrahiert und die vereinten organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet.

Das Amin wurde in 50 mL abs. DCM aufgenommen und mit 3.32 g (13.2 mmol) *N*-Cbz-(*L*)-Valin und 4.1 mL (24.0 mmol) DIPEA versetzt. Anschließend wurde portionsweise 3.61 g (13.2 mmol) BEP zugegeben, woraufhin sich eine Gelbfärbung einstellte. Das Gemisch wurde über Nacht gerührt, mit DCM verdünnt und anschließend mit 1 N  $\text{KHSO}_4$ -Lösung, ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen. Nach Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  wurde das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE:EE 8:2). Es wurden 4.08 g (10.4 mmol, 87 %) des Dipeptids **65** als farbloses Harz erhalten.

[DC: PE/EE = 4:1,  $R_f(\mathbf{65}) = 0.25$ ]



*Hauptrotamer:*

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.88 (d,  $^3J_{6,5} = 6.5$  Hz, 3 H, 6-H), 0.92 (d,  $^3J_{6',5} = 6.7$  Hz, 3 H, 6'-H), 0.92 (d,  $^3J_{11,12} = 6.7$  Hz, 3 H, 11-H), 1.02 (d,  $^3J_{11',12} = 6.8$  Hz, 3 H, 11'-H), 1.46 (m, 1 H, 5-H), 1.72 (m, 2 H, 4-H), 2.05 (m, 1 H, 10-H), 3.00 (s, 3 H, 7-H), 3.68 (s, 3 H, 1-H), 4.54 (dd,  $^3J_{9,\text{NH}} = 9.2$  Hz,  $^3J_{9,10} = 6.2$  Hz, 1 H, 9-H), 5.09 (s, 2 H, 13-H), 5.33 (dd,  $^3J_{3,4} = 10.5$  Hz,  $^3J_{3,4} = 5.3$  Hz, 1 H, 3-H), 5.53 (d,  $^3J_{\text{NH},9} = 9.2$  Hz, 1 H, NH), 7.27–7.37 (sh, 5 H, 15-H, 16-H, 17-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 17.2 (q, C-11), 19.4 (q, C-11'), 21.3 (q, C-6), 23.2 (q, C-6'), 24.8 (d, C-5), 31.1 (q, C-7), 31.2 (d, C-10), 36.9 (t, C-4), 52.1 (q, C-1), 54.5 (d, C-3), 55.9 (d, C-9),

66.8 (t, C-13), 127.9 (d, C-15), 128.0 (d, C-17), 128.5 (d, C-16), 136.4 (s, C-14), 156.4 (s, C-12), 172.0 (s, C-8), 172.8 (s, C-2).

*Nebenrotamer* (ausgewählte Signale):

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.83 (s, 3 H, 7-H), 3.61 (s, 3 H, 1-H), 4.63 (m, 1 H, 9-H), 5.43 (d, <sup>3</sup>J<sub>NH,9</sub> = 9.5 Hz, 1 H, NH).

**Optische Drehung:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -18.2^\circ$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

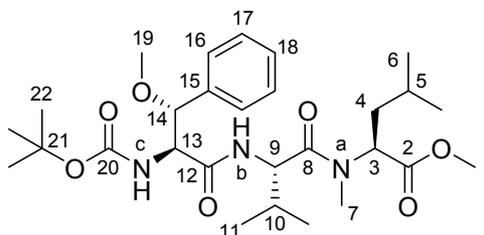
HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C <sub>21</sub> H <sub>33</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> [M+H] <sup>+</sup>	393.2384	393.2378

### ***N*-Boc-(2*S*,3*R*)-(3-methoxyphenylalanyl)-(1*S*)-valyl-(1*S*)-*N*-methyl-leucin-methylester (67)**

1.40 g (3.58 mmol) des Dipeptids **65** wurden in 15 mL MeOH gelöst und mit 1.80 mL (7.20 mmol) einer HCl-Lösung (4 M in Dioxan) versetzt. Das Gemisch wurde in einer Parr-Apparatur unter einer H<sub>2</sub>-Atmosphäre bei 4 bar zwei Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde das Lösemittel am Vakuum entfernt und das kristalline Hydrochlorid **66** in 5 mL abs. DCM gelöst.

880 mg (2.98 mmol) der Säure **30** wurden in 30 mL abs. THF gelöst und auf –20 °C gekühlt. Anschließend wurden nacheinander 820 µL (7.45 mmol) NMM und 390 µL (2.99 mmol) IBCF zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 20 min bei dieser Temperatur gerührt und anschließend mit der Lösung des Dipeptid-Hydrochlorids **66** versetzt. Das Kühlbad wurde entfernt und nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur wurde mit EE verdünnt. Anschließend wurde nacheinander mit 1 N KHSO<sub>4</sub>-Lösung, ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde das Lösemittel am Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE:EE 6:4). Es wurden 1.53 g (2.86 mmol, 96 %) des Tripeptids **67** als farbloses Harz erhalten.

[DC: PE/EE = 3:2, R<sub>f</sub>(**67**) = 0.28]



*Hauptrotamer:*

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.89 (d, <sup>3</sup>J<sub>6,5</sub> = 6.5 Hz, 3 H, 6-H), 0.92 (d, <sup>3</sup>J<sub>6',5'</sub> = 6.6 Hz, 3 H, 6'-H'), 0.93 (d, <sup>3</sup>J<sub>11,12</sub> = 6.7 Hz, 3 H, 11-H), 1.00 (d, <sup>3</sup>J<sub>11',12'</sub> = 6.8 Hz, 3 H, 11'-H'), 1.31 (s, 9 H, 22-H), 1.47 (m, 1 H, 5-H), 1.72 (m, 2 H, 4-H), 2.11 (m, 1 H, 10-H), 3.00 (s, 3 H, 7-H), 3.29 (s,

3 H, 19-H), 3.68 (s, 3 H, 1-H), 4.39 (dd,  $^3J_{13,\text{NH}} = 8.3$  Hz,  $^3J_{13,14} = 2.7$  Hz, 1 H, 13-H), 4.85 (dd,  $^3J_{9,\text{NH}} = 8.9$  Hz,  $^3J_{9,10} = 6.4$  Hz, 1 H, 9-H), 4.89 (d,  $^3J_{14,13} = 2.7$  Hz, 1 H, 14-H), 5.24 (d,  $^3J_{\text{NH},13} = 8.3$  Hz, 1 H, NH-c), 5.31 (,  $^3J_{3,4} = 5.3$  Hz,  $^3J_{3,4} = 10.3$  Hz, 1 H, 3-H), 7.22–7.32 (sh, 6 H, NH-b, 16-H, 17-H, 18-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 15.4$  (q, C-11), 17.6 (q, C-11'), 19.5 (q, C-6), 21.3 (q, C-6'), 23.0 (d, C-5), 26.3 (q, C-22), 29.5 (q, C-7), 29.8 (d, C-10), 35.3 (t, C-4), 50.3 (q, C-1), 52.1 (d, C-9), 52.7 (d, C-3), 55.6 (q, C-19), 58.0 (d, C-13), 78.2 (s, C-21), 80.0 (q, C-19), 124.8 (d, C-16), 126.1 (d, C-18), 126.6 (d, C-17), 135.5 (s, C-15), 153.5 (s, C-20), 167.5 (s, C-2), 170.2, 170.3 (2 s, C-8/C-12).

*Nebenrotamer* (ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.27$  (s, 9 H, 22-H), 2.80 (s, 3 H, 7-H), 3.61 (s, 3 H, 1-H), 4.31 (m, 1 H, 13-H), 4.70 (m, 1 H, 9-H), 5.19 (d,  $^3J_{\text{NH},13} = 9.2$  Hz, 1 H, NH-c).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 15.6$  (q, C-11), 18.0 (q, C-11'), 20.7 (q, C-6'), 22.9 (d, C-5), 26.0 (q, C-22), 55.7 (q, C-19), 124.7 (d, C-16), 126.0 (d, C-18), 126.6 (d, C-17), 167.5 (s, C-2).

**Optische Drehung:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -47.2^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

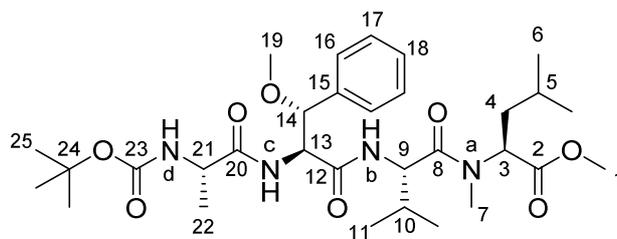
HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{N}_3\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	536.3330	536.3334

### ***N*-Boc-(*S*)-alanyl-(2*S*,3*R*)-(3-methoxyphenylalanyl)-(*S*)-valyl-(*S*)-*N*-methyl-leucinmethylester (68)**

1.42 g (2.65 mmol) des Tripeptids **67** wurden in 10 mL abs. DCM gelöst und bei 0 °C mit 6.60 mL (26.5 mmol) einer HCl-Lösung (4 M in Dioxan) versetzt. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt und nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde das Lösemittel am Vakuum entfernt und das kristalline Hydrochlorid in 10 mL abs. DCM aufgenommen.

Eine Lösung aus 552 mg (2.92 mmol) (*L*)-*N*-Boc-Alanin in 30 mL THF wurde bei –20 °C mit 730  $\mu\text{L}$  (6.63 mmol) NMM und 380  $\mu\text{L}$  (2.92 mmol) IBCF versetzt. Nach 20 min Rühren bei dieser Temperatur wurde die Lösung des Tripeptid-Hydrochlorids langsam zugetropft. Das Gemisch wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt, mit EE verdünnt und nacheinander mit 1 N  $\text{KHSO}_4$ -Lösung, ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen. Nach Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  wurde das Lösemittel am Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE:EE 1:1). Es wurden 1.49 g (2.46 mmol, 93 %) des Tetrapeptids **68** als farbloses Harz erhalten.

[DC: PE/EE = 1:1,  $R_f(\mathbf{68}) = 0.33$ ]


**Hauptrotamer:**

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.92–0.93 (sh, 6 H, 6-H, 11-H), 0.95 (d, <sup>3</sup>J<sub>6',5</sub> = 6.7 Hz, 3 H, 6-H'), 0.99 (d, <sup>3</sup>J<sub>11',12</sub> = 6.8 Hz, 3 H, 11-H'), 1.29 (d, <sup>3</sup>J<sub>22,21</sub> = 7.1 Hz, 3 H, 22-H), 1.45 (s, 9 H, 25-H), 1.49 (m, 1 H, 5-H), 1.74 (m, 2 H, 4-H), 2.13 (m, 1 H, 10-H), 2.99 (s, 3 H, 7-H), 3.32 (s, 3 H, 19-H), 3.69 (s, 3 H, 1-H), 4.12 (m, 1 H, 21-H), 4.68 (dd, <sup>3</sup>J<sub>13,NH</sub> = 7.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>13,14</sub> = 3.2 Hz, 1 H, 13-H), 4.82 (dd, <sup>3</sup>J<sub>9,NH</sub> = 8.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>9,10</sub> = 6.1 Hz, 1 H, 9-H), 4.84 (d, <sup>3</sup>J<sub>14,13</sub> = 3.2 Hz, 1 H, 14-H), 4.93 (bs, 1 H, NH-c), 5.36 (dd, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = 10.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = 5.3 Hz, 1 H, 3-H), 6.79 (d, <sup>3</sup>J<sub>NH,13</sub> = 7.3 Hz, 1 H, NH-c), 7.19–7.30 (sh, 5 H, 16-H, 17-H, 18-H), 7.35 (d, <sup>3</sup>J<sub>NH,9</sub> = 8.7 Hz, 1 H, NH-b).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 17.2 (q, C-11), 18.4 (q, C-22), 19.5 (q, C-11'), 21.4 (q, C-6), 23.3 (q, C-6'), 24.8 (d, C-5), 28.3 (q, C-22), 31.2 (q, C-7), 31.4 (d, C-10), 36.9 (t, C-4), 50.4 (d, C-21), 52.1 (q, C-1), 54.1 (d, C-9), 54.5 (d, C-3), 57.5 (q, C-19), 57.7 (d, C-13), 80.1 (s, C-24), 80.2 (d, C-14), 126.9 (d, C-16), 128.0 (d, C-18), 128.3 (d, C-17), 136.8 (s, C-15), 155.4 (s, C-23), 168.4 (s, C-2), 171.9, 172, 172.4 (3 s, C-8/C-12/C-20).

**Nebenrotamer (ausgewählte Signale):**

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.27 (d, <sup>3</sup>J<sub>22,21</sub> = 6.9 Hz, 3 H, 22-H), 1.48 (s, 9 H, 25-H), 2.84 (s, 3 H, 7-H), 3.62 (s, 3 H, 1-H), 4.62 (m, 1 H, 13-H), 6.86 (d, <sup>3</sup>J<sub>NH,13</sub> = 8.1 Hz, 1 H, NH-c).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 19.9 (q, C-11'), 22.7 (q, C-6'), 29.0 (q, C-22), 38.5 (t, C-4), 126.7 (d, C-16).

**Optische Drehung:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -71.2^\circ$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

**HRMS (ESI)** Berechnet Gefunden

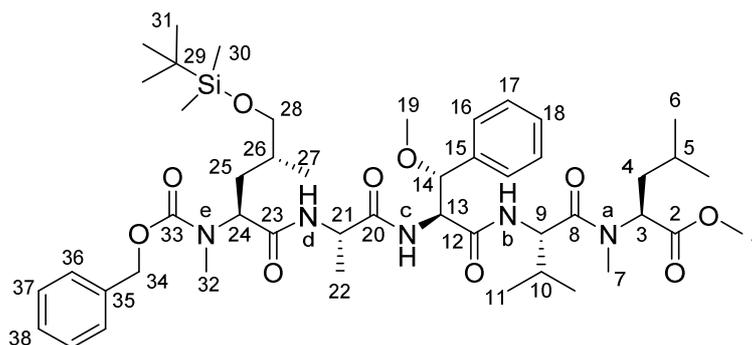
C<sub>31</sub>H<sub>51</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub> [M+H]<sup>+</sup> 607.3701 607.3706

***N*-Cbz-*N*-methyl-(2*S*,4*R*)-[5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy-leucyl)-(2*S*)-alanyl-(2*S*,3*R*)-(3-methoxyphenylalanyl)-(2*S*)-valyl-(2*S*)-*N*-methyl-leucinmethylester (62)**

Eine Lösung aus 667 mg (1.10 mmol) des Tetrapeptids **68** in 5 mL abs. DCM wurde bei Raumtemperatur mit 2.5 mL (10.0 mmol) einer HCl-Lösung (4 M in Dioxan) versetzt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde das Lösemittel am Vakuum entfernt und der Rückstand in 10 mL abs. DCM aufgenommen. Zu dieser Lösung wurden 450 mg (1.10 mmol) der Säure **23** gegeben und das Gemisch anschließend auf 0 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur

wurden nacheinander 242  $\mu\text{L}$  (2.20 mmol) NMM, 17.0 mg (0.11 mmol) HOBT und 232 mg (1.21 mmol) EDC $\cdot$ HCl hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt, mit EE verdünnt und nacheinander mit 1 N  $\text{KHSO}_4$ -Lösung, ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen. Nach Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  wurde das Lösemittel am Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE:EE 1:1). Es wurden 880 mg (980  $\mu\text{mol}$ , 89 %) des Pentapeptids **62** als farbloses Harz erhalten.

[DC: PE/EE = 1:1,  $R_f(\mathbf{62}) = 0.29$ ]



*Hauptrotamer:*

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.03$  (s, 6 H, 30-H), 0.88 (s, 9 H, 31-H), 0.91–0.97 (sh, 12 H, 6-H, 6-H', 11-H, 27-H), 1.00 (d,  $^3J_{11',12} = 6.8$  Hz, 3 H, 11-H'), 1.24 (d,  $^3J_{22,21} = 7.0$  Hz, 3 H, 22-H), 1.50 (m, 1 H, 5-H), 1.57–1.63 (sh, 2 H, 25-H, 26-H), 1.74 (m, 2 H, 4-H), 1.97 (m, 1 H, 25-H), 2.13 (m, 1 H, 10-H), 2.85 (s, 3 H, 7-H), 2.99 (s, 3 H, 32-H), 3.33 (s, 3 H, 19-H), 3.43 (m, 1 H, 28-H), 3.53 (m, 1 H, 28-H), 3.70 (s, 3 H, 1-H), 4.34 (m, 1 H, 21-H), 4.67 (dd,  $^3J_{13,\text{NH}} = 7.4$  Hz,  $^3J_{13,14} = 3.6$  Hz, 1 H, 13-H), 4.73 (m, 1 H, 24-H), 4.80–4.83 (sh, 2 H, 9-H, 14-H), 5.14 (d,  $^2J_{34,34} = 12.4$  Hz, 1 H, 34-H), 5.19 (d,  $^2J_{34,34} = 12.4$  Hz, 1 H, 34-H), 5.36 (dd,  $^3J_{3,4} = 10.3$  Hz,  $^3J_{3,4} = 5.3$  Hz, 1 H, 3-H), 6.48 (bs, 1 H, NH-d), 6.66 (bs, 1 H, NH-c), 7.17–7.37 (sh, 11 H, 16-H, 17-H, 18-H, NH-b, 36-H, 37-H, 38-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -5.5$  (q, C-30), 17.2 (q, C-11), 17.4 (q, C-27), 17.9 (q, C-22), 18.3 (s, C-29), 19.5 (q, C-11'), 21.1 (q, C-6), 23.2 (q, C-6'), 24.7 (d, C-5), 25.9 (q, C-31), 29.8 (q, C-7), 31.0 (t, C-25), 31.2 (q, C-32), 31.3 (d, C-10), 32.1 (d, C-26), 36.8 (q, C-4), 49.1 (d, C-21), 52.1 (q, C-1), 54.0 (d, C-9), 54.4 (d, C-3), 56.7 (d, C-24), 57.5 (q, C-19), 57.7 (d, C-13), 67.0 (t, C-28), 67.6 (t, C-34), 81.1 (d, C-14), 126.7 (d, C-16), 127.7 (d, C-36), 128.1 (d, C-38), 128.1 (d, C-18), 128.3 (d, C-17), 128.5 (d, C-37), 136.4 (s, C-35), 136.7 (s, C-15), 157.2 (s, C-33), 168.2 (s, C-2), 170.7, 171.4, 171.9, 172.0 (4 s, C-8/C-12/C-20/C-23).

*Nebenrotamer* (ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.86$  (s, 3 H, 7-H), 3.62 (s, 3 H, 1-H), 4.60 (m, 1 H, 24-H), 6.18 (bs, 1 H, NH-d), 6.58 (bs, 1 H, NH-c).

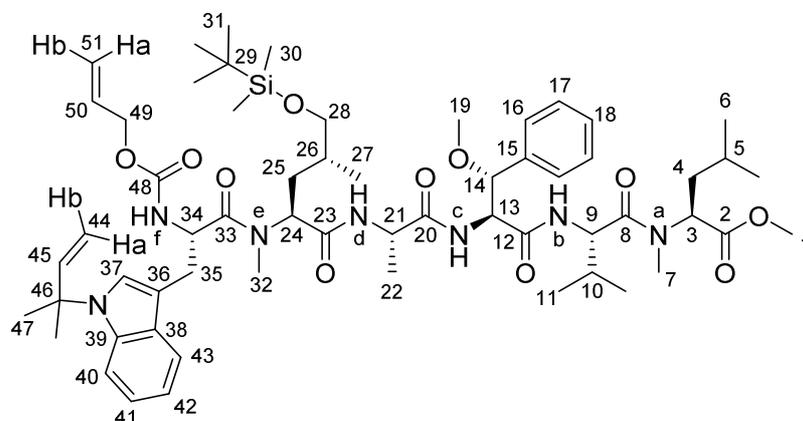
**Optische Drehung:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -66.2^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

HRMS (ESI)	Berechnet	Gefunden
C <sub>47</sub> H <sub>76</sub> N <sub>5</sub> O <sub>10</sub> Si [M+H] <sup>+</sup>	898.5356	898.5438

***N*-Alloc-(*S*)-[*N'*-(*tert*-prenyl)-tryptophanyl]-*N*-methyl-(2*S*,4*R*)-[5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy-leucyl)]-(*S*)-alanyl-(2*S*,3*R*)-(3-methoxyphenylalanyl)-(*S*)-valyl-(*S*)-*N*-methyl-leucinmethylester (**69b**)**

Eine Lösung aus 312 mg (348 μmol) des Pentapeptids **62** in 5 mL MeOH wurde unter Stickstoffatmosphäre mit 30 mg 10 % Pd/C versetzt. Das Inertgas wurde durch Wasserstoff ersetzt und das Gemisch wurde für 2–3 h bei Raumtemperatur bis zum vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle) gerührt. Anschließend wurde der Katalysator über Celite abfiltriert und das Lösemittel des Filtrats am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in 5 mL abs. DCM aufgenommen, mit 130 mg (365 μmol) der Säure **64e** versetzt. Daraufhin wurden bei –20 °C 62 μL (365 μmol) DIPEA und 105 mg (383 μmol) BEP zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde langsam auf 0 °C erwärmt und nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) mit Wasser, ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (Kieselgel, EE:DCM 1:1) konnten 247 mg (224 μmol) des Hexapeptids **69b** als farbloses Harz erhalten werden.

[DC: DCM/EE = 1:1, R<sub>f</sub>(**69b**) = 0.46]



**Hauptrotamer:**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.03 (s, 3 H, 30-H), 0.04 (s, 3 H, 30-H'), 0.88 (s, 9 H, 31-H), 0.87–0.99 (sh, 15-H, 6-H, 6-H', 11-H, 11-H', 27-H), 1.24 (d, <sup>3</sup>J<sub>22,21</sub> = 7.1 Hz, 3 H, 22-H), 1.50 (sh, 3 H, 5-H, 25-H, 26-H), 1.68–1.79 (sh, 8 H, 4-H, 47-H, 47-H'), 2.01 (m, 1 H, 25-H), 2.11 (m, 1 H, 10-H), 2.75 (s, 3 H, 7-H), 2.97 (s, 3 H, 32-H), 3.16 (m, 2 H, 35-H), 3.33 (s, 3 H, 19-H), 3.42 (dd, <sup>2</sup>J<sub>28,28</sub> = 9.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>28,26</sub> = 5.4 Hz, 1 H, 28-H), 3.46 (dd, <sup>2</sup>J<sub>28,28</sub> = 9.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>28,26</sub> = 4.7 Hz, 1 H, 28-H), 3.69 (s, 3 H, 1-H), 4.27 (m, 1 H, 21-H), 4.45–4.52 (sh, 2 H, 49-H), 4.70 (dd, <sup>3</sup>J<sub>13,NH</sub> = 7.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>13,14</sub> = 3.7 Hz, 1 H, 13-H), 4.76–4.83 (sh, 3 H, 9-H, 14-H, 24-H), 4.95 (m, 1 H, 34-H), 5.11–5.23 (sh, 4 H, 44-Ha, 44-Hb, 51-Ha, 51-Hb), 5.37 (dd, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = 10.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = 5.3 Hz, 1 H, 3-H), 5.52

(d,  $^3J_{\text{NH},9} = 7.5$  Hz, 1 H, NH-b), 5.86 (m, 1 H, 50-H), 6.11 (dd,  $^3J_{45,44a} = 17.4$  Hz,  $^3J_{45,44b} = 10.7$  Hz, 1 H, 45-H), 6.80 (d,  $^3J_{\text{NH},13} = 7.6$  Hz, 1 H, NH-c), 7.05–7.13 (sh, 2 H, 41-H, 42-H), 7.16–7.31 (sh, 6 H, 16-H, 17-H, 18-H, 37-H), 7.35 (d,  $^3J_{\text{NH},34} = 8.7$  Hz, 1 H, NH-f), 7.47 (m, 1 H, 43-H), 7.63 (m, 1 H, 40-H), 7.85 (d,  $^3J_{\text{NH},21} = 6.6$  Hz, 1 H, NH-d).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -5.4$  (q, C-30), 17.2 (q, C-11'), 17.3 (q, C-27), 17.7 (q, C-22), 18.3 (s, C-29), 19.4 (q, C-11), 21.3 (q, C-6), 23.2 (q, C-6'), 24.8 (d, C-5), 25.9 (q, C-31), 27.8 (q, C-47), 27.9 (q, C-47'), 28.3 (t, C-35), 29.1 (q, C-7), 31.1 (q, C-32), 31.3 (d, C-10), 31.3 (t, C-25), 32.2 (d, C-26), 36.9 (d, C-4), 49.7 (d, C-21), 51.7 (d, C-34), 52.1 (q, C-1), 54.1 (d, C-9), 54.2 (d, C-24), 54.4 (d, C-3), 57.5 (q, C-19), 57.7 (d, C-13), 58.9 (s, C-46), 65.6 (t, C-49), 67.3 (t, C-28), 81.1 (d, C-14), 108.0 (s, C-36), 113.4 (t, C-44), 113.9 (d, C-40), 117.4 (t, C-51), 118.2 (d, C-43), 119.0 (d, C-42), 120.9 (d, C-41), 124.1 (d, C-37), 126.8 (d, C-16), 128.0 (d, C-18), 128.3 (d, C-17), 128.9 (s, C-38), 132.1 (d, C-51), 135.3 (s, C-39), 136.9 (s, C-15), 144.0 (d, C-45), 156.6 (s, C-48), 168.5 (s, C-2), 170.3, 171.5, 171.6, 171.9, 172., 172.1, 172.5, 173.4, 173.7 (9 s, Carbonyl-C's).

*Nebenrotamer* (ausgewählte Signale):

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -0.49$  (m, 1 H, 25-H),  $-0.06$  (s, 3 H, 30-H),  $-0.04$  (s, 3 H, 30-H'), 0.35 (d,  $^3J_{27,26} = 6.6$  Hz, 3 H, 27-H), 0.82 (s, 9 H, 31-H), 1.24 (d,  $^3J_{22,21} = 7.1$  Hz, 3 H, 22-H), 1.41 (m, 1 H, 26-H), 1.85 (m, 1 H, 25-H), 2.17 (m, 1 H, 10-H), 2.61 (m, 1 H, 28-H), 2.82 (s, 3 H, 7-H), 3.00 (s, 3 H, 32-H), 3.02 (m, 1 H, 28-H), 3.12 (m, 1 H, 35-H), 3.28 (s, 3 H, 19-H), 3.30 (m, 1 H, 35-H), 3.69 (s, 3 H, 1-H), 4.18 (m, 1 H, 21-H), 4.55–4.60 (m, 2 H, 49-H), 4.62 (dd,  $^3J_{13,\text{NH}} = 7.4$  Hz,  $^3J_{13,14} = 3.4$  Hz, 1 H, 13-H), 4.66 (dd,  $^3J_{24,25} = 11.2$  Hz,  $^3J_{24,25} = 4.1$  Hz, 1 H, 24-H), 4.83 (m, 1 H, 34-H), 4.85 (d,  $^3J_{14,13} = 3.5$  Hz, 1 H, 14-H), 5.25–5.32 (sh, 2 H, 51-Ha, 51-Hb), 5.36 (dd,  $^3J_{3,4} = 10.5$  Hz,  $^3J_{3,4} = 5.3$  Hz, 1 H, 3-H), 6.08 (dd,  $^3J_{45,44a} = 17.4$  Hz,  $^3J_{45,44b} = 10.7$  Hz, 1 H, 45-H), 6.44 (d,  $^3J_{\text{NH},21} = 6.9$  Hz, 1 H, NH-d), 6.74 (d,  $^3J_{\text{NH},13} = 7.5$  Hz, 1 H, NH-c), 7.43–7.51 (sh, 2 H, 43-H, NH-f), 7.57 (m, 1 H, 40-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 15.3$  (q, C-27), 18.2 (s, C-29), 19.5 (q, C-11), 24.7 (d, C-5), 25.9 (q, C-31), 27.9 (q, C-47), 28.0 (q, C-47'), 28.8 (t, C-35), 31.5 (d, C-26), 31.8 (t, C-25), 32.1 (q, C-7), 49.7 (d, C-21), 50.8 (d, C-24), 54.0 (d, C-9), 54.4 (d, C-3), 56.4 (d, C-34), 57.4 (q, C-19), 57.7 (d, C-13), 60.3 (s, C-46), 66.2 (t, C-49), 68.2 (t, C-28), 81.4 (d, C-14), 107.4 (s, C-36), 113.5 (t, C-44), 118.3 (t, C-51), 118.5 (d, C-43), 119.3 (d, C-42), 121.2 (d, C-41), 123.9 (d, C-37), 126.9 (d, C-16), 128.1 (d, C-18), 128.2 (d, C-17), 129.3 (s, C-38), 132.7 (d, C-51), 135.4 (s, C-39), 136.8 (s, C-15), 143.9 (d, C-45), 155.9 (s, C-48), 168.6 (s, C-2).

Anmerkung: Die Signale der Amid-Kohlenstoffe sind im  $^{13}\text{C-NMR}$  nicht von den Rotamerensignalen zu unterscheiden.

**LC-MS:** Luna  $3\mu$  C18, 50x4.6 mm, 0.9 ml/min, MeCN/H<sub>2</sub>O Gradient von 10 % MeCN auf 100 % MeCN in 5 min, MeCN für 15 min,  $t_{\text{R}}$  (**69b**) = 10.77 min

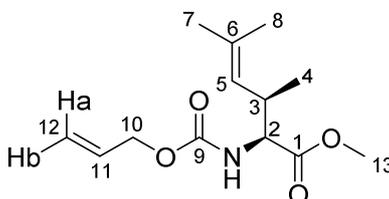
**Optische Drehung:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -45.9^\circ$  (c = 1.0,  $\text{CHCl}_3$ )

HRMS (ESI)	Berechnet	Gefunden
C <sub>59</sub> H <sub>92</sub> N <sub>7</sub> O <sub>11</sub> Si [M+H] <sup>+</sup>	1102.6619	1102.6604

### (2*S*,3*R*)-*N*-Alloc-2-amino-3,5-dimethylhex-4-ensäuremethylester (**70**)

Zu einer Lösung aus 230 mg (849  $\mu$ mol) des Boc-geschützten Esters **5** in 2 mL abs. DCM wurden bei  $-20$  °C 600  $\mu$ L Trifluoressigsäure gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei dieser Temperatur gerührt und nach vollständigem Umsatz mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit DCM extrahiert. Nach Trocknen der vereinten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde die Lösung am Rotationsverdampfer eingeeengt und erneut in 2 mL DCM aufgenommen. Die entstandene Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und nacheinander tropfenweise mit 82  $\mu$ L (1.02 mmol) Pyridin und 109  $\mu$ L (1.02 mmol) Allylchloroformiat versetzt. Nach 30 min Rühren bei dieser Temperatur wurde das Gemisch mit DCM verdünnt und ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung zugesetzt. Nach 10 min Rühren bei Raumtemperatur wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden nacheinander mit 1 N KHSO<sub>4</sub>-Lösung und ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde das Lösemittel am Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatografisch gereinigt (Kieselgel, PE:EE 85:15). Es wurden 184 mg (721  $\mu$ mol, 84 %) des Alloc-geschützten Esters **70** als farbloses Öl erhalten.

[DC: PE/EE = 8:2, R<sub>f</sub>(**70**) = 0.38]



#### (2*S*,3*R*)-**70**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.98 (d, <sup>3</sup>J<sub>4,3</sub> = 6.9 Hz, 3 H, 4-H), 1.60 (d, <sup>4</sup>J<sub>8,5</sub> = 1.2 Hz, 3 H, 8-H), 1.68 (d, <sup>4</sup>J<sub>7,5</sub> = 1.2 Hz, 3 H, 7-H), 2.83 (m, 1 H, 3-H), 3.70 (s, 3 H, 13-H), 4.24 (dd, <sup>3</sup>J<sub>2,NH</sub> = 9.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 5.7 Hz, 1 H, 2-H), 4.55 (m, 2 H, 10-H), 4.91 (m, 1 H, 5-H), 5.19–5.24 (sh, 2 H, 12-Ha, NH), 5.30 (m, 1 H, 12-Hb), 5.90 (m, 1 H, 11-H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 17.1 (q, C-4), 17.9 (q, C-8), 25.8 (q, C-7), 35.5 (d, C-3), 51.9 (q, C-13), 58.3 (d, C-2), 65.8 (t, C-10), 117.8 (t, C-12), 124.4 (d, C-5), 132.6 (d, C-11), 134.2 (s, C-6), 155.8 (s, C-9), 172.2 (s, C-1).

(2*S*,3*S*)-**70** (ausgewählte Signale):

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.00 (s, <sup>3</sup>J<sub>4,3</sub> = 7.0 Hz, 3 H, 4-H), 1.59 (d, <sup>4</sup>J<sub>8,5</sub> = 1.3 Hz, 3 H, 8-H), 1.67 (d, <sup>4</sup>J<sub>7,5</sub> = 1.1 Hz, 3 H, 7-H), 2.94 (m, 1 H, 3-H), 3.70 (s, 3 H, 13-H), 4.88 (m, 1 H, 5-H).

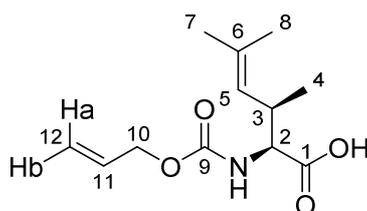
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 35.4 (d, C-3), 52.0 (q, C-13), 58.7 (d, C-2), 123.9 (d, C-5), 134.2 (s, C-6), 156.0 (s, C-9), 172.3 (s, C-1).

**Optische Drehung:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +12.3^\circ$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C <sub>13</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>4</sub> [M+H] <sup>+</sup>	256.1543	256.1549

### (2*S*,3*R*)-*N*-Alloc-2-amino-3,5-dimethylhex-4-ensäure (**71**)

Zu einer Lösung von 148 mg (580 μmol) des Esters **70** in 5 mL Methanol wurden bei 0 °C 640 μL (640 μmol) einer 1 M NaOH-Lösung zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und mit Wasser verdünnt. Dann wurde mit wenig DCM gewaschen und die wässrige Phase anschließend mit 1 N KHSO<sub>4</sub>-Lösung angesäuert. Nach dreimaliger Extraktion mit DCM wurden die so erhaltenen organischen Phasen vereinigt, mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Es wurden 140 mg (580 μmol, quant.) der Säure **71** erhalten, welche ohne weitere Reinigung umgesetzt wurde.



#### (2*S*,3*R*)-**71**

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.04 (d, <sup>3</sup>J<sub>4,3</sub> = 6.9 Hz, 3 H, 4-H), 1.63 (s, 3 H, 8-H), 1.70 (s, 3 H, 7-H), 2.92 (m, 1 H, 3-H), 3.70 (s, 3 H, 13-H), 4.29 (dd, <sup>3</sup>J<sub>2,NH</sub> = 9.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 5.3 Hz, 1 H, 2-H), 4.57 (d, <sup>3</sup>J<sub>10,11</sub> = 5.5 Hz, 2 H, 10-H), 4.96 (d, <sup>3</sup>J<sub>5,3</sub> = 9.8 Hz, 1 H, 5-H), 5.19–5.26 (sh, 2 H, 12-Ha, NH), 5.31 (m, 1 H, 12-Hb), 5.91 (m, 1 H, 11-H), 8.91 (bs, 1 H, OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 17.0 (q, C-4), 18.0 (q, C-8), 25.8 (q, C-7), 35.2 (d, C-3), 58.3 (d, C-2), 67.0 (t, C-10), 118.0 (t, C-12), 124.2 (d, C-5), 132.5 (d, C-11), 134.6 (s, C-6), 155.8 (s, C-9), 176.5 (s, C-1).

#### (2*S*,3*S*)-**71** (ausgewählte Signale)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.02 (m, 1 H, 3-H), 4.16 (m, 1 H, 2-H).

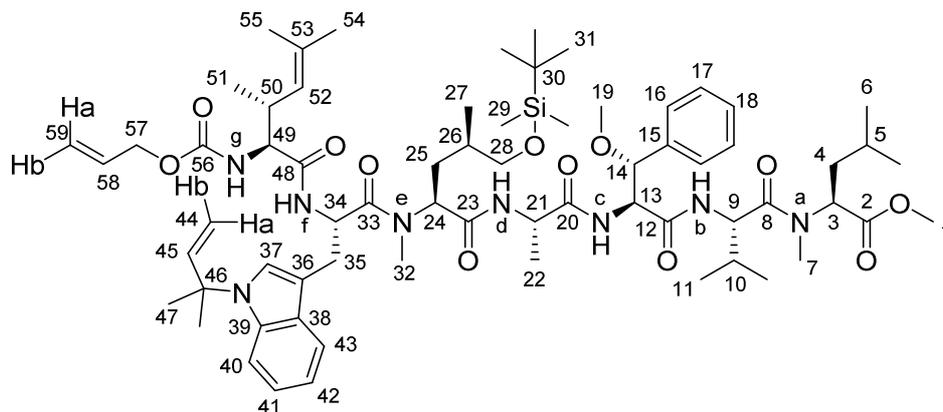
**Optische Drehung:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +23.1^\circ$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>4</sub> [M+H] <sup>+</sup>	242.1387	242.1389

***N*-Alloc-(2*S*,3*R*)-(2-amino-3,5-dimethylhex-4-enoyl)- (*S*)-[*N'*-(*tert*-prenyl)-tryptophanyl]-*N*-methyl-(2*S*,4*R*)-[5-(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy-leucyl]-(*S*)-alanyl-(2*S*,3*R*)-(3-methoxyphenylalanyl)-(*S*)-valyl-(*S*)-*N*-methyl-leucinmethylester (**72**)**

Eine Lösung aus 58.0 mg (52.6  $\mu\text{mol}$ ) des Hexapeptids **72** in 0.5 mL Acetonitril und 200  $\mu\text{L}$  Wasser wurde bei Raumtemperatur nacheinander mit 1.3 mg (2  $\mu\text{mol}$ ) TPPTS, 50  $\mu\text{L}$  (1  $\mu\text{mol}$ ) einer Pd(OAc)<sub>2</sub>-Lösung (20 mM in MeCN) und 27  $\mu\text{L}$  (263  $\mu\text{mol}$ ) Et<sub>2</sub>NH versetzt. Nach 30 min Rühren (HPLC-Kontrolle) wurde das Lösemittel am Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in 600  $\mu\text{L}$  abs. DCM aufgenommen. Zu der entstandenen Lösung wurden bei 0 °C 13.8 mg (57.2  $\mu\text{mol}$ ) der Säure **71** und anschließend 7.1 mg (52.6  $\mu\text{mol}$ ) HOBt, sowie 11.1 mg (58.0  $\mu\text{mol}$ ) EDC\*HCl gegeben. Nach 3-4 h Rühren bei Raumtemperatur wurde nach vollständigem Umsatz (HPLC-Kontrolle) mit EE verdünnt und nacheinander mit Wasser, ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel am Vakuum entfernt. Flash-Chromatographie (RP-Kieselgel, H<sub>2</sub>O/MeCN Gradientenprogramm) lieferte 58.0 mg (46.7  $\mu\text{mol}$ , 89 %) des linearen Heptapeptids **72** als farbloses Harz.

[DC: EE, R<sub>f</sub>(**72**) = 0.78]



**Hauptrotamer:**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.02 (s, 3 H, 30-H), 0.04 (s, 3 H, 30-H'), 0.87 (s, 9 H, 31-H), 0.85–0.99 (sh, 18-H, 6-H, 6-H', 11-H, 11-H', 27-H, 51-H), 1.25 (d, <sup>3</sup>J<sub>22,21</sub> = 7.0 Hz, 3 H, 22-H), 1.40 (m, 1 H, 25-H), 1.50 (sh, 2 H, 5-H, 26-H), 1.56 (s, 3 H, 55-H), 1.65–1.80 (sh, 11 H, 4-H, 47-H, 47-H', 54-H), 2.05 (m, 1 H, 25-H), 2.12 (m, 1 H, 10-H), 2.80 (s, 3 H, 7-H), 2.82 (m, 1 H, 50-H), 2.98 (s, 3 H, 32-H), 3.14 (m, 2 H, 35-H), 3.33 (s, 3 H, 19-H), 3.42 (dd, <sup>2</sup>J<sub>28,28</sub> = 9.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>28,26</sub> = 4.8 Hz, 1 H, 28-H), 3.45 (dd, <sup>2</sup>J<sub>28,28</sub> = 9.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>28,26</sub> = 5.3 Hz, 1 H, 28-H), 3.69 (s, 3 H, 1-H), 4.09 (m, 1 H, 49-H), 4.26 (m, 1 H, 21-H), 4.47–4.60 (m, 2 H, 57-H), 4.69 (dd, <sup>3</sup>J<sub>13,NH</sub> = 7.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>13,14</sub> = 4.1 Hz, 1 H, 13-H), 4.77–4.83 (sh, 2 H, 9-H, 14-H), 4.89–4.96 (sh, 3 H, 24-H, 34-H, 52-H), 5.10–5.23 (sh, 4 H, 44-Ha, 44-Hb, 59-Ha, 59-Hb), 5.27–5.37 (sh, 2 H, 3-H, NH-g), 5.90 (m, 1 H, 58-H), 6.08 (dd, <sup>3</sup>J<sub>45,44a</sub> = 17.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>45,44b</sub> = 10.7 Hz, 1 H, 45-H), 6.47 (d, <sup>3</sup>J<sub>NH,34</sub> = 7.9 Hz, 1 H, NH-c), 6.86 (bs, 1H, NH-f), 7.04–7.12 (sh, 2 H, 41-H, 42-H), 7.15–7.28 (sh, 6 H,

16-H, 17-H, 18-H, 37-H), 7.34 (d,  $^3J_{\text{NH},9} = 8.7$  Hz, 1 H, NH-b), 7.45 (m, 1 H, 40-H), 7.63 (m, 1 H, 43-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -5.4$  (q, C-30),  $-5.4$  (q, C-30'), 16.9 (q, C-11'), 17.2 (q, C-27), 17.3 (q, C-51), 17.6 (q, C-22), 18.0 (q, C-55), 18.3 (s, C-29), 19.5 (q, C-11), 21.4 (q, C-6), 23.2 (q, C-6'), 24.8 (d, C-5), 25.9 (q, C-54), 25.9 (q, C-31), 27.7 (q, C-47), 27.9 (q, C-47'), 28.0 (t, C-35), 31.2 (t, C-25), 31.2 (q, C-32), 31.4 (d, C-10), 31.6 (q, C-7), 32.2 (d, C-26), 35.5 (d, C-50), 36.9 (d, C-4), 49.0 (d, C-21), 49.2 (d, C-24), 50.0 (d, C-34), 52.1 (q, C-1), 54.1 (d, C-9), 54.5 (d, C-3), 57.5 (q, C-19), 57.7 (d, C-13), 58.9 (d, C-49), 59.0 (s, C-46), 66.0 (t, C-57), 67.2 (t, C-28), 81.3 (d, C-14), 107.4 (s, C-36), 113.4 (t, C-44), 113.9 (d, C-40), 117.7 (t, C-59), 118.6 (d, C-43), 119.1 (d, C-42), 121.0 (d, C-41), 124.1 (d, C-37), 124.6 (d, C-52), 127.0 (d, C-16), 128.1 (d, C-18), 128.2 (d, C-17), 129.4 (s, C-38), 132.7 (d, C-58), 134.7 (s, C-53), 135.5 (s, C-39), 136.7 (s, C-15), 144.1 (d, C-45), 155.7 (s, C-56), 168.3, 168.5, 168.8, 170.0, 170.1, 171.2, 171.5, 171.5, 171.7, 171.9, 171.9, 172.0, 172.1, 172.7 (14 s, Carbonyl-C's).

*Nebenrotamer* (ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -0.42$  (m, 1 H, 25-H),  $-0.06$  (s, 3 H, 30-H),  $-0.04$  (s, 3 H, 30-H'), 0.37 (d,  $^3J_{27,26} = 6.1$  Hz, 3 H, 27-H), 0.82 (s, 9 H, 31-H), 1.54 (s, 3 H, 55-H), 1.63 (s, 3 H, 54-H), 1.85 (m, 1 H, 25-H), 2.64 (m, 1 H, 28-H), 2.73 (s, 3 H, 7-H), 2.75 (m, 1 H, 50-H), 2.97 (s, 3 H, 32-H), 3.05 (m, 1 H, 28-H), 3.12 (m, 1 H, 35-H), 3.28 (s, 3 H, 19-H), 3.31 (m, 2 H, 35), 3.68 (s, 3 H, 1-H), 4.65 (dd,  $^3J_{13,\text{NH}} = 7.5$  Hz,  $^3J_{13,14} = 3.6$  Hz, 1 H, 13-H), 4.73 (m, 1 H, 24-H), 5.50 (d,  $^3J_{\text{NH},49} = 5.5$  Hz, 1 H, 3-H), 6.08 (dd,  $^3J_{45,44a} = 17.4$  Hz,  $^3J_{45,44b} = 10.7$  Hz, 1 H, 45-H), 6.73–6.74 (sh, 2 H, NH-c, NH-f), 7.38 (d,  $^3J_{\text{NH},9} = 7.5$  Hz, 1 H, NH-b), 7.49 (m, 21 H, 43-H), 7.55 (m, 1 H, 43-H), 8.05 (d,  $^3J_{\text{NH},21} = 6.4$  Hz, 1 H, NH-d).

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -5.4$  (q, C-30), 15.5 (q, C-27), 18.1 (d, C-55), 18.2 (s, C-29), 19.5 (q, C-11), 21.4 (q, C-6), 23.3 (q, C-6'), 24.6 (d, C-5), 25.9 (q, C-31), 28.9 (t, C-35), 28.1 (q, C-7), 32.0 (d, C-26), 49.8 (d, C-21), 52.1 (q, C-1), 54.1 (d, C-9), 54.4 (d, C-3), 55.9 (d, C-24), 57.4 (q, C-19), 57.8 (d, C-13), 66.0 (t, C-57), 68.3 (t, C-28), 81.1 (d, C-14), 108.0 (s, C-36), 113.4 (t, C-44), 113.9 (d, C-40), 118.9 (t, C-59), 118.3 (d, C-43), 119.3 (d, C-42), 121.3 (d, C-41), 123.8 (d, C-37), 125.0 (d, C-52), 126.9 (d, C-16), 128.3 (d, C-17), 129.0 (s, C-38), 132.6 (d, C-58), 133.9 (s, C-53), 135.4 (s, C-39), 136.9 (s, C-15), 144.0 (d, C-45), 156.1 (s, C-56).

Anmerkung: Die Signale der Carbonyl-Kohlenstoffe sind im  $^{13}\text{C-NMR}$  nicht von den Rotamerensignalen zu unterscheiden.

**LC-MS:** Luna  $3\mu$  C18, 50x4.6 mm, 0.9 ml/min, MeCN/H<sub>2</sub>O Gradient von 10 % MeCN auf 100% MeCN in 5 min, MeCN für 15 min,  $t_{\text{R}}$  (**72**) = 11.50 min,  $m/z = 1264$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

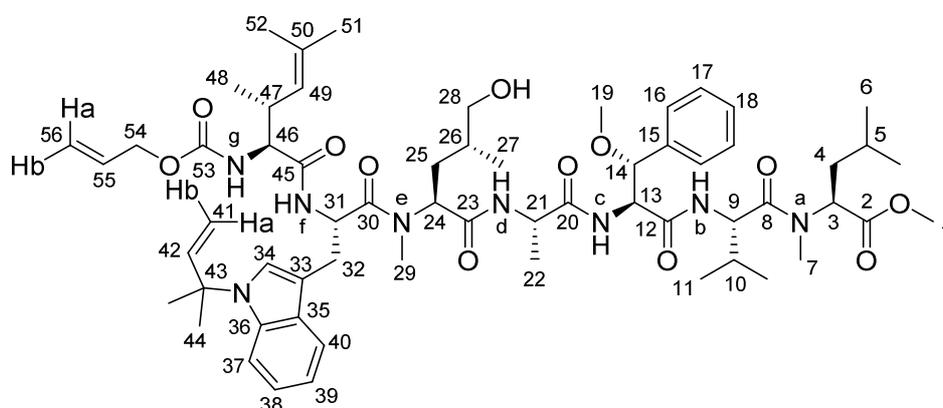
**Optische Drehung:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -34.2^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

<b>HRMS (ESI)</b>	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{67}\text{H}_{105}\text{N}_8\text{O}_{12}\text{Si} [\text{M}+\text{H}]^+$	1241.7616	1241.7592

***N*-Alloc-(2*S*,3*R*)-(2-amino-3,5-dimethylhex-4-enoyl)- (*S*)-[*N'*-(*tert*-prenyl)-tryptophanyl]- *N*-methyl-(2*S*,4*R*)-(5-hydroxyleucyl)-(5)-alanyl-(2*S*,3*R*)-(3-methoxyphenylalanyl)-(5)-valyl-(5)-*N*-methyl-leucinmethylester (**75**)**

Zu einer Lösung aus 67.0 mg (53.9  $\mu\text{mol}$ ) des geschützten Heptapeptids **72** in 600  $\mu\text{L}$  THF wurden bei Raumtemperatur tropfenweise 68  $\mu\text{L}$  (68  $\mu\text{mol}$ ) einer TBAF-Lösung (1M in THF) zugegeben. Nach 18 h Rühren (HPLC-Kontrolle) wurde das Lösemittel am Vakuum entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie gereinigt (RP-Kieselgel,  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$  Gradientenprogramm). Es wurden 57.5 mg (51.0  $\mu\text{mol}$ , 95 %) des entschützten Heptapeptids **75** erhalten.

[DC: EE,  $R_f(\mathbf{75}) = 0.48$ ]



*Hauptrotamer:*

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.85\text{--}0.99$  (sh, 18-H, 6-H, 6-H', 11-H, 11-H', 27-H, 48-H), 1.22 (d,  $^3J_{22,21} = 7.3$  Hz, 3 H, 22-H), 1.40–1.59 (sh, 6 H, 5-H, 25-H, 26-H, 52-H), 1.65–1.80 (sh, 11 H, 4-H, 44-H, 44-H', 51-H), 2.01 (m, 1 H, 25-H), 2.10 (m, 1 H, 10-H), 2.81 (s, 3 H, 7-H), 2.82 (m, 1 H, 47-H), 2.95 (s, 3 H, 29-H), 3.12 (m, 2 H, 32-H), 3.33 (s, 3 H, 19-H), 3.42 (m, 2 H, 28-H), 3.68 (s, 3 H, 1-H), 4.12 (m, 1 H, 46-H), 4.23 (m, 1 H, 21-H), 4.47–4.60 (m, 2 H, 54-H), 4.64–4.82 (sh, 3 H, 9-H, 13-H, 14-H), 4.97 (d,  $^3J_{49,47} = 9.7$  Hz, 2 H, 49-H), 4.88–5.38 (sh, 8 H, 3-H, 24-H, 31-H, 41-H, 56-H, NH-g), 5.90 (m, 1 H, 55-H), 6.08 (dd,  $^3J_{42,41a} = 17.2$  Hz,  $^3J_{42,41b} = 10.7$  Hz, 1 H, 42-H), 6.81–6.88 (sh, 2 H, NH-c, NH-f), 7.04–7.12 (sh, 2 H, 38-H, 39-H), 7.15–7.33 (sh, 6 H, 16-H, 17-H, 18-H, 34-H), 7.42 (d,  $^3J_{\text{NH},9} = 8.3$  Hz, 1 H, NH-b), 7.49 (m, 1 H, 37-H), 7.61 (m, 1 H, 40-H), 8.06 (d,  $^3J_{\text{NH},21} = 6.1$  Hz, 1 H, NH-d).

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 16.8$  (q, C-27), 17.2 (q, C-11'), 17.4 (q, C-48), 17.8 (q, C-22), 18.0 (q, C-52), 19.5 (q, C-11), 21.4 (q, C-6), 23.3 (q, C-6'), 24.8 (d, C-5), 25.9 (q, C-51), 27.9 (q, C-44), 27.9 (q, C-44'), 28.8 (t, C-32), 31.0 (q, C-7), 31.3 (q, C-29), 31.4 (d, C-10), 32.1 (t, C-25), 33.0 (d, C-26), 35.2 (d, C-47), 37.0 (d, C-4), 49.3 (d, C-21), 49.7 (d, C-24), 50.0 (d, C-31), 52.1 (q, C-1), 54.2 (d, C-9), 54.5 (d, C-3), 57.4 (d, C-13), 57.5 (q, C-19), 59.0 (d, C-46), 59.1 (s, C-43), 66.0 (t, C-57), 67.2 (t, C-28), 81.5 (d, C-14), 107.3 (s, C-33), 113.5 (t, C-41), 113.6 (d, C-37), 118.1 (t, C-56), 118.4 (d, C-40), 119.4 (d, C-39), 121.2 (d, C-38), 124.3 (d, C-34), 124.5 (d, C-49), 127.0 (d, C-16), 128.2 (d, C-18), 128.2 (d, C-17), 129.3 (s, C-35), 132.6 (d, C-55), 134.8

(s, C-50), 135.4 (s, C-36), 136.6 (s, C-15), 144.4 (d, C-42), 156.0 (s, C-53), 168.5 (s, C-2), 169.8, 170.3, 170.5, 170.4, 171.6, 171.7, 171.8, 171.9, 171.9, 172.0, 172.0 (11 s, Carbonyl-C).

*Nebenrotamer* (ausgewählte Signale):

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -0.31 (m, 1 H, 25-Ha), 0.18 (d, <sup>3</sup>J<sub>27,26</sub> = 6.5 Hz, 3 H, 27-H), 1.24 (d, <sup>3</sup>J<sub>22,21</sub> = 7.3 Hz, 3 H, 22-H), 1.62 (s, 3 H, 51-H), 2.70 (s, 3 H, 7-H), 2.98 (s, 3 H, 29-H), 3.30 (s, 3 H, 19-H), 3.69 (s, 3 H, 1-H), 4.05 (m, 1 H, 46-H), 4.90 (d, <sup>3</sup>J<sub>49,47</sub> = 10.8 Hz, 2 H, 49-H), 7.35 (d, <sup>3</sup>J<sub>NH,9</sub> = 8.5 Hz, 1 H, NH-b), 7.46 (m, 1 H, 37-H), 7.57 (m, 1 H, 40-H).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 16.8 (q, C-27), 17.7 (q, C-22), 18.0 (q, C-52), 19.7 (q, C-11), 21.4 (q, C-6), 23.3 (q, C-6'), 24.8 (d, C-5), 25.8 (q, C-51), 27.7 (q, C-44), 29.0 (q, C-7), 31.2 (q, C-29), 33.3 (t, C-25), 36.9 (d, C-4), 50.1 (d, C-21), 52.1 (q, C-1), 54.2 (d, C-9), 54.6 (d, C-3), 55.4 (d, C-24), 58.6 (s, C-43), 58.8 (d, C-46), 66.1 (t, C-57), 67.4 (t, C-28), 81.4 (d, C-14), 107.8 (s, C-33), 114.0 (t, C-41), 114.1 (d, C-37), 117.9 (t, C-56), 118.3 (d, C-40), 119.1 (d, C-39), 121.1 (d, C-38), 123.8 (d, C-34), 124.8 (d, C-49), 127.0 (d, C-16), 128.3 (d, C-18), 128.3 (d, C-17), 129.0 (s, C-35), 132.5 (d, C-55), 134.1 (s, C-50), 135.5 (s, C-36), 143.9 (d, C-42), 155.1 (s, C-53), 168.4 (s, C-2).

Anmerkung: Die Signale der Amid-Kohlenstoffe sind im <sup>13</sup>C-NMR nicht von den Rotamerensignalen zu unterscheiden.

**LC-MS:** Luna 3μ C18, 50x4.6 mm, 0.9 ml/min, MeCN/H<sub>2</sub>O Gradient von 10 % MeCN auf 100 % MeCN in 5 min, MeCN für 15 min, t<sub>R</sub> (**75**) = 8.80 min, m/z = 1150 ([M+Na]<sup>+</sup>).

**Optische Drehung:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -59.2^\circ$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

HRMS (ESI)	Berechnet	Gefunden
C <sub>61</sub> H <sub>91</sub> N <sub>8</sub> O <sub>12</sub> [M+H] <sup>+</sup>	1127.6751	1127.6745

## Deoxycyclomarin C (DeoxyC)

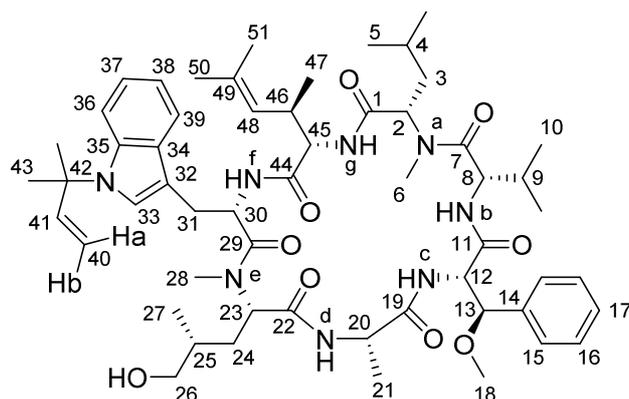
53.0 mg (47.0 μmol) des linearen Heptapeptids **75** wurden in 500 μL MeOH gelöst und mit 56 μL (56 μmol) einer NaOH-Lösung (1 M in Wasser) versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden weitere 12 μL (12 μmol) 1 M NaOH hinzugefügt und das Reaktionsgemisch für eine Stunde auf 40 °C erwärmt. Nach Entfernen des Lösemittels am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand in 400 μL MeCN und 200 μL eines Phosphat-Puffers (1 mM, pH 6.4) aufgenommen.

Zur erhaltenen Lösung wurden nacheinander 1.3 mg (2 μmol) TPPTS, 50 μL (1 μmol) einer Pd(OAc)<sub>2</sub>-Lösung (20 mM in MeCN) und 24 μL (235 μmol) Et<sub>2</sub>NH gegeben. Nach 45-60 min Rühren bei Raumtemperatur (HPLC-Kontrolle) wurde das Lösemittel durch Gefriertrocknung entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde in 25 mL abs. DCM gelöst.

In einem Dreihalskolben mit Druckausgleich wurden 49.0 mg (94.2 μmol) PyBOP und 16 μL (94 μmol) DIPEA gelöst. Mittels einer Spritzenpumpe wurde die Peptid-Lösung innerhalb von

12 h in den Dreihalskolben überführt. Nach insgesamt 18 h Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösemittel am Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde zunächst mit EE über eine kurze Kieselgel-Säule filtriert und anschließend durch präparative HPLC (Luna, 100mm/10mm/5 $\mu$ m, 5mL/min, Gradientenprogramm H<sub>2</sub>O/MeCN) gereinigt. Auf diese Weise konnten 25.4 mg (25.1  $\mu$ mol, 53 %) des cyclischen Peptids **DeoxyC** sowie 5.4 mg (5.3  $\mu$ mol, 11 %) des epimerisierten cyclischen Peptids erhalten werden.

[DC: EE, R<sub>f</sub>(**DeoxyC**) = 0.31]



**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = -0.58 (ddd, <sup>2</sup>J<sub>24,24</sub> = 13.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>24,25</sub> = 7.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>24,23</sub> = 2.7 Hz, 1 H, 24-H), 0.06 (d, <sup>3</sup>J<sub>27,25</sub> = 6.8 Hz, 3 H, 27-H), 0.65 (d, <sup>3</sup>J<sub>47,46</sub> = 6.5 Hz, 3 H, 47-H), 0-85 (m, 1 H, 25-H), 0.96–0.99 (sh, 9 H, 5-H, 5-H', 10-H), 1.09 (d, <sup>3</sup>J<sub>10,9</sub> = 6.7 Hz, 3 H, 10-H), 1.10 (m, 1 H, 3-H), 1.25 (s, 3 H, 51-H), 1.26 (d, <sup>3</sup>J<sub>21,20</sub> = 7.3 Hz, 3 H, 21-H), 1.56 (m, 1 H, 4-H), 1.76 (s, 6 H, 43-H, 43-H'), 1.71 (m, 1 H, 46-H), 1.74 (s, 3 H, 50-H), 1.90 (ddd, <sup>2</sup>J<sub>24,24</sub> = 13.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>24,23</sub> = 9.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>24,25</sub> = 6.2 Hz, 1 H, 24-H), 2.25 (m, 1 H, 9-H), 2.36 (ddd, <sup>2</sup>J<sub>3,3</sub> = 14.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = 10.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3,2</sub> = 4.2 Hz, 1 H, 3-H), 2.37 (bs, 1 H, OH), 2.63 (s, 3 H, 6-H), 2.85 (s, 3 H, 28-H), 2.87 (m, 1 H, 26-H), 2.97 (dd, <sup>2</sup>J<sub>26,26</sub> = 11.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>26,25</sub> = 3.9 Hz, 1 H, 26-H), 3.09 (dd, <sup>2</sup>J<sub>31,31</sub> = 13.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>31,30</sub> = 4.8 Hz, 1 H, 31-Ha), 3.29 (dd, <sup>2</sup>J<sub>31,31</sub> = 13.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>31,30</sub> = 10.4 Hz, 1 H, 31-H), 3.37 (s, 3 H, 18-H), 4.06 (dd, <sup>3</sup>J<sub>45,46</sub> = <sup>3</sup>J<sub>45,NH</sub> = 9.9 Hz, 1 H, 45-H), 4.45 (m, 1 H, 8-H), 4.48 (dd, <sup>3</sup>J<sub>23,24</sub> = 13.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>23,24</sub> = 2.7 Hz, 1 H, 23-H), 4.63 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>30,31</sub> = 10.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>30,31</sub> = <sup>3</sup>J<sub>30,NH</sub> = 4.8 Hz, 1 H, 30-H), 4.74 (d, <sup>3</sup>J<sub>48,46</sub> = 9.8 Hz, 1 H, 48-H), 4.85 (dq, <sup>3</sup>J<sub>20,NH</sub> = 10.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>20,21</sub> = 7.3 Hz, 1 H, 20-H), 4.90 (dd, <sup>3</sup>J<sub>2,3a</sub> = 10.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 4.2 Hz, 1 H, 2-H), 4.94 (dd, <sup>3</sup>J<sub>12,13</sub> = <sup>3</sup>J<sub>12,NH</sub> = 5.1 Hz, 1 H, 12-H), 5.05 (d, <sup>3</sup>J<sub>13,12</sub> = 5.1 Hz, 1 H, 13-H), 5.18 (d, <sup>3</sup>J<sub>40a,41</sub> = 17.4 Hz, 1 H, 40-Ha), 5.21 (d, <sup>3</sup>J<sub>40b,41</sub> = 10.8 Hz, 1 H, 40-Hb), 6.05 (dd, <sup>3</sup>J<sub>41,40a</sub> = 17.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>41,40b</sub> = 10.8 Hz, 1 H, 41-H), 6.23 (d, <sup>3</sup>J<sub>NH,30</sub> = 4.8 Hz, 1 H, NH-f), 7.04 (s, 1 H, 33-H), 7.04–7.10 (sh, 2 H, 37-H, 38-H), 7.16 (d, <sup>3</sup>J<sub>NH,20</sub> = 5.1 Hz, 1 H, NH-c), 7.19–7.27 (sh, 5 H, 15-H, 16-H, 17-H), 7.44 (d, <sup>3</sup>J<sub>36,39</sub> = 7.5 Hz, 1 H, 36-H), 7.48 (d, <sup>3</sup>J<sub>39,36</sub> = 7.5 Hz, 1 H, 39-H), 8.00 (d, <sup>3</sup>J<sub>NH,8</sub> = 7.6 Hz, 1 H, NH-b), 8.18 (d, <sup>3</sup>J<sub>NH,20</sub> = 10.3 Hz, 1 H, NH-d), 8.22 (d, <sup>3</sup>J<sub>NH,45</sub> = 9.9 Hz, 1 H, NH-g).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 16.7 (q, C-27), 18.5 (q, C-47), 19.0 (q, C-51), 19.4 (q, C-10), 20.0 (q, C-10'), 20.8 (q, C-21), 22.5 (q, C-5), 23.6 (q, C-5'), 25.2 (d, C-4), 25.8 (q, C-50), 27.9 (q, C-43), 28.0 (q, C-43'), 28.2 (t, C-31), 29.0 (q, C-6), 29.6 (q, C-28), 30.9 (d, C-9), 32.1 (t, C-24),

32.9 (d, C-25), 35.5 (d, C-46), 39.1 (t, C-3), 50.0 (d, C-30), 50.8 (d, C-20), 55.3 (d, C-8), 56.0 (d, C-12), 57.8 (q, C-18), 58.2 (d, C-45), 58.8 (d, C-23), 59.0 (s, C-42), 59.0 (d, C-2), 66.4 (t, C-26), 80.0 (d, C-13), 106.7 (s, C-32), 113.7 (t, C-40), 114.2 (d, C-39), 118.1 (d, C-36), 119.4 (d, C-38), 121.4 (d, C-37), 124.4 (d, C-48), 124.6 (d, C-33), 127.9 (d, C-15), 128.4 (d, C-16), 128.7 (d, C-17), 128.8 (s, C-34), 134.6 (s, C-49), 135.1 (s, C-35), 135.4 (s, C-14), 143.8 (d, C-41), 168.7, 169.2, 169.3, 170.6, 170.7, 171.5, 172.0 (7 s, Carbonyl-C's).

**LC-MS:** Luna 3 $\mu$  C18, 50x4.6 mm, 0.9 ml/min, MeCN/H<sub>2</sub>O Gradient von 10 % MeCN auf 100 % MeCN in 5 min, MeCN für 15 min, t<sub>R</sub> (**DeoxyC**) = 6.42 min, m/z = 1034 ([M+Na]<sup>+</sup>).

**Optische Drehung:**  $[\alpha]_D^{20} = -80.2^\circ$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

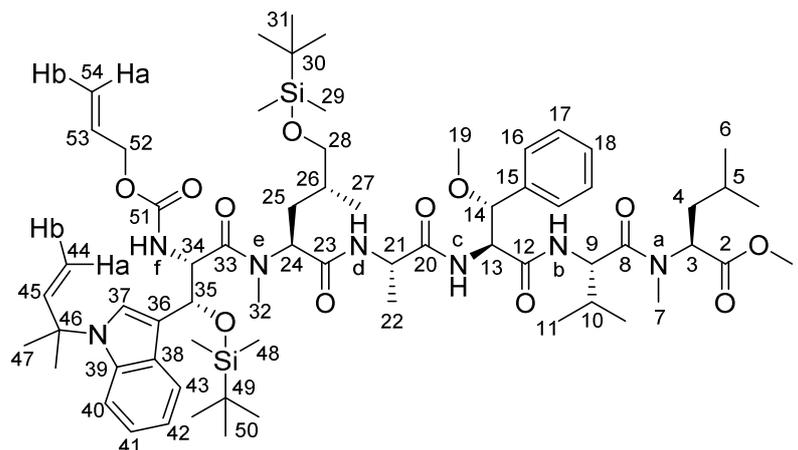
<b>HRMS (ESI)</b>	Berechnet	Gefunden
C <sub>56</sub> H <sub>83</sub> N <sub>8</sub> O <sub>9</sub> [M+H] <sup>+</sup>	1011.6278	1011.6295

***N*-Alloc-(2*S*,3*R*)-{*N*'-(*tert*-prenyl)-3-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-tryptophanyl}-*N*-methyl-(2*S*,4*R*)-[5-(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy-leucyl]-(*S*)-alanyl-(2*S*,3*R*)-(3-methoxyphenylalanyl)-(*S*)-valyl-(*S*)-*N*-methyl-leucin-methylester (**76**)**

Zu einer Lösung aus 34.2 mg (68.0  $\mu$ mol) des Methylesters **60** wurden bei 0 °C 125  $\mu$ L (125  $\mu$ mol) 1 M NaOH getropft. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für 48 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde die Rohsäure **61** mit einem pH-Puffer (pH 6.4) versetzt und das Lösemittel am Vakuum entfernt.

67 mg (75.1  $\mu$ mol) des Pentapeptids **62** wurden in 1 mL MeOH gelöst, mit 7 mg 10 % Pd/C versetzt und analog zur Synthese von **69b** entschützt und aufgearbeitet. Das so erhaltene Amin wurde gemeinsam mit dem Puffer-Salz der Säure **61** in 1 mL abs. DCM aufgenommen und auf -20 °C gekühlt. Anschließend wurden 12  $\mu$ L (71  $\mu$ mol) DIPEA und 21.0 mg (76.7  $\mu$ mol) BEP zugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt, nach vollständigem Umsatz (HPLC-Kontrolle) wurde mit EE verdünnt und nacheinander mit 1 KHSO<sub>4</sub>-Lösung, ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie gereinigt (RP-Kieselgel, H<sub>2</sub>O/MeCN Gradientenprogramm). Es konnten 46.1 mg (37.4  $\mu$ mol, 55 %) des Hexapeptids als farbloses Harz erhalten werden.

[DC: DCM/Et<sub>2</sub>O = 1:1, R<sub>f</sub>(**76**) = 0.77]


**Hauptrotamer:**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = −0.26 (s, 3 H, 48-H), 0.00 (s, 3 H, 29-H), 0.01 (s, 3 H, 29-H'), 0.10 (s, 3 H, 48-H'), 0.73 (d, <sup>3</sup>J<sub>27,26</sub> = 6.6 Hz, 3 H, 27-H), 0.86 (s, 9 H, 31-H), 0.91 (s, 9 H, 50-H), 0.86–0.96 (sh, 12 H, 6-H, 6-H', 11-H, 11-H'), 1.19 (m, 1 H, 25-H), 1.21 (d, <sup>3</sup>J<sub>22,21</sub> = 7.1 Hz, 3 H, 22-H), 1.35 (m, 1 H, 26-H), 1.48 (m, 1 H, 5-H), 1.68 (s, 3 H, 47-H), 1.69 (s, 3 H, 47-H'), 1.72 (m, 2 H, 4-H), 1.91 (m, 1 H, 25-H), 2.10 (m, 1 H, 10-H), 2.60 (s, 3 H, 7-H), 2.96 (s, 3 H, 32-H), 3.30 (s, 3 H, 19-H), 3.31 (m, 1 H, 28-H), 3.37 (dd, <sup>2</sup>J<sub>28,28</sub> = 9.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>28,26</sub> = 4.9 Hz, 1 H, 28-H), 3.68 (s, 3 H, 1-H), 4.26 (m, 1 H, 21-H), 4.45–4.57 (sh, 3 H, 24-H, 52-H), 4.65 (dd, <sup>3</sup>J<sub>13,NH</sub> = 7.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>13,14</sub> = 3.6 Hz, 1 H, 13-H), 4.74–4.83 (sh, 3 H, 9-H, 14-H, 34-H), 5.03–5.38 (sh, 6 H, 3-H, 35-H, 44-H, 54-H), 5.65 (d, <sup>3</sup>J<sub>NH,9</sub> = 5.3 Hz, 1 H, NH-b), 5.89 (m, 1 H, 59-H), 6.08 (dd, <sup>3</sup>J<sub>45,44a</sub> = 17.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>45,44b</sub> = 10.5 Hz, 1 H, 45-H), 6.84 (d, <sup>3</sup>J<sub>NH,13</sub> = 7.6 Hz, 1 H, NH-c), 7.00–7.09 (sh, 3 H, 41-H, 42-H, 37-H), 7.15–7.29 (sh, 5 H, 16-H, 17-H, 18-H), 7.39 (d, <sup>3</sup>J<sub>NH,34</sub> = 8.7 Hz, 1 H, NH-f), 7.44 (d, <sup>3</sup>J<sub>43,42</sub> = 8.3 Hz, 1 H, 43-H), 7.70 (d, <sup>3</sup>J<sub>40,41</sub> = 7.2 Hz, 1 H, 40-H), 7.93 (d, <sup>3</sup>J<sub>NH,21</sub> = 6.5 Hz, 1 H, NH-d).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = −5.4 (q, C-29/C-29'/C-48/C-48'), −5.4 (q, C-29/C-29'/C-48/C-48'), −5.3 (4 q, C-29/C-29'/C-48/C-48'), 17.2 (q, C-27), 17.2 (q, C-22), 17.3 (q, C-11'), 18.2 (s, C-30/C-49), 18.3 (s, C-30/C-49), 19.5 (q, C-11), 21.4 (q, C-6), 23.3 (q, C-6'), 24.8 (d, C-5), 25.8 (q, C-50), 25.9 (q, C-31), 28.0 (q, C-47), 28.2 (q, C-47'), 29.1 (q, C-7), 31.2 (q, C-32), 31.4 (d, C-10), 32.2 (t, C-25), 36.9 (t, C-4), 49.7 (d, C-21), 52.0 (q, C-1), 54.1 (d, C-9), 54.5 (d, C-3), 56.9 (d, C-34), 57.4 (q, C-19), 57.5 (d, C-24), 57.8 (d, C-13), 59.1 (s, C-46), 66.1 (t, C-52), 67.4 (t, C-28), 71.8 (d, C-35), 81.0 (d, C-14), 113.5 (s, C-36), 113.6 (t, C-44), 113.9 (d, C-43), 117.8 (t, C-54), 119.4 (d, C-41), 121.3 (d, C-42), 121.5 (d, C-40), 123.2 (d, C-37), 126.8 (d, C-16), 127.5 (s, C-38), 128.2 (d, C-18), 128.2 (d, C-17), 132.3 (d, C-53), 135.9 (s, C-39), 137.0 (s, C-15), 143.7 (d, C-45), 156.7 (s, C-51), 168.5, 168.6, 168.6, 170.4, 170.6, 171.6, 171.6, 171.6, 171.9, 172.1, 172.1 (11 s, Carbonyl-C's).

**Nebenrotamer (ausgewählte Signale):**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = −0.97 (m, 1 H, 25-H), −0.34 (s, 3 H, 48-H), −0.05 (s, 3 H, 29-H), −0.04 (s, 3 H, 29-H'), 0.32 (d, <sup>3</sup>J<sub>27,26</sub> = 6.6 Hz, 3 H, 27-H), 0.79 (s, 9 H, 31-H), 0.83 (s, 9 H, 50-H),

0.98 (d,  $^3J_{11',10} = 6.8$  Hz, 3 H, 11-H'), 1.05 (d,  $^3J_{22,21} = 7.1$  Hz, 3 H, 22-H), 1.61–1.66 (sh, 4 H, 25-H, 47-H), 2.19 (m, 1 H, 10-H), 2.49 (m, 1 H, 28-H), 2.73 (s, 3 H, 7-H), 2.86 (dd,  $^2J_{28,28} = 7.3$  Hz,  $^3J_{28,26} = 3.5$  Hz, 1 H, 28-H), 3.01 (s, 3 H, 32-H), 3.27 (s, 3 H, 19-H), 3.68 (s, 3 H, 1-H), 3.87 (m, 1 H, 21-H), 4.59 (dd,  $^3J_{13,NH} = 7.2$  Hz,  $^3J_{13,14} = 3.5$  Hz, 1 H, 13-H), 5.04 (m, 1 H, 34-H), 6.00–6.07 (sh, 2 H, NH-d, 45-H), 6.72 (d,  $^3J_{NH,13} = 7.4$  Hz, 1 H, NH-c), 7.35 (d,  $^3J_{NH,9} = 8.8$  Hz, 1 H, NH-b), 7.85 (d,  $^3J_{40,41} = 7.1$  Hz, 1 H, 40-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -4.9, -4.7$  (4 q, C-29/C-29'/C-48/ C-48'), 14.9 (q, C-27), 17.3 (q, C-11'), 18.0, 18.2 (2 s, C-30/C-49), 19.4 (q, C-11), 21.3 (q, C-6), 23.3 (q, C-6'), 24.7 (d, C-5), 25.6 (q, C-50), 25.9 (q, C-31), 27.9 (q, C-47), 28.2 (q, C-47'), 29.7 (q, C-7), 31.2 (q, C-32), 31.8 (t, C-25), 50.0 (d, C-21), 54.2 (d, C-9), 54.5 (d, C-3), 57.2 (d, C-34), 59.0 (s, C-46), 65.6 (t, C-52), 68.3 (t, C-28), 69.3 (d, C-35), 81.4 (d, C-14), 112.3 (s, C-36), 114.0 (d, C-43), 117.4 (t, C-54), 119.6 (d, C-40), 121.1 (d, C-42), 124.2 (d, C-37), 126.9 (d, C-16), 127.7 (s, C-38), 132.8 (d, C-53), 135.3 (s, C-39), 136.9 (s, C-15), 143.8 (d, C-45), 156.4 (s, C-51).

Anmerkung: Die Signale der Carbonyl-Kohlenstoffe sind im  $^{13}\text{C-NMR}$  nicht von den Rotamerensignalen zu unterscheiden.

**LC-MS:** Luna  $3\mu$  C18,  $50 \times 4.6$  mm, 0.9 ml/min, MeCN/H<sub>2</sub>O Gradient von 10 % MeCN auf 100 % MeCN in 5 min, MeCN für 15 min,  $t_R$  (**76**) = 14.19 min,  $m/z = 1255$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

**Optische Drehung:**  $[\alpha]_D^{20} = -62.8^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

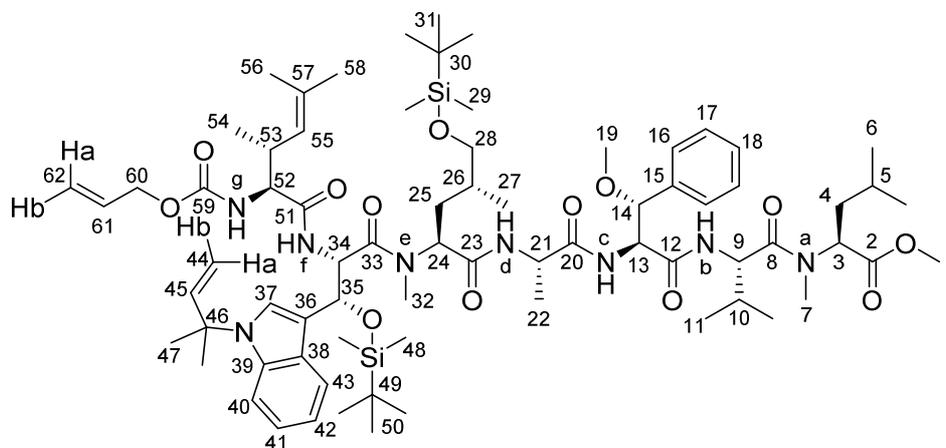
HRMS (ESI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{65}\text{H}_{106}\text{N}_7\text{O}_{12}\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	1232.7433	1232.7359

***N*-Alloc-(2*S*,3*R*)-(2-amino-3,5-dimethylhex-4-enoyl)- (2*S*,3*R*)-(2-amino-3,5-dimethylhex-4-enoyl)-(2*S*,3*R*)-{*N'*-(*tert*-prenyl)-3-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-tryptophanyl}- *N*-methyl-(2*S*,4*R*)-[5-(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy-leucyl]-(*S*)-alanyl-(2*S*,3*R*)-(3-methoxyphenylalanyl)-(*S*)-valyl-(*S*)-*N*-methyl-leucinmethylester (**77**)**

Zu einer Lösung aus 101 mg (81.9  $\mu\text{mol}$ ) des Hexapeptids **76** in 500  $\mu\text{L}$  Acetonitril und 400  $\mu\text{L}$  Wasser wurden bei Raumtemperatur nacheinander mit 1.9 mg (3.2  $\mu\text{mol}$ ) TPPTS, 80  $\mu\text{L}$  (1.6  $\mu\text{mol}$ ) einer  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ -Lösung (20 mM in MeCN) und 42  $\mu\text{L}$  (410  $\mu\text{mol}$ )  $\text{Et}_2\text{NH}$  gegeben. Nach 90 min Rühren (HPLC-Kontrolle) wurde das Lösemittel am Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in 1.2 mL abs. DCM aufgenommen. Zu der entstandenen Lösung wurden bei 0 °C 21.7 mg (90.0  $\mu\text{mol}$ ) der Säure **71** und anschließend 11.7 mg (34.0  $\mu\text{mol}$ ) HOBt, sowie 18.9 mg (98.6  $\mu\text{mol}$ ) EDC\*HCl gegeben. Das Gemisch wurde auf langsam auf Raumtemperatur erwärmt, nach vollständigem Umsatz (HPLC-Kontrolle) mit EE verdünnt und nacheinander mit Wasser, ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösemittel am Vakuum entfernt.

Flash-Chromatographie (RP-Kieselgel, H<sub>2</sub>O/MeCN Gradientenprogramm) lieferte 100 mg (72.9 μmol, 89 %) des linearen Heptapeptids **77** als farbloses Harz.

[DC: DCM/Et<sub>2</sub>O = 1:1, R<sub>f</sub>(**77**) = 0.60]



*Hauptrotamer:*

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = −0.26 (s, 3 H, 48-H), −0.05 (s, 3 H, 29-H), −0.03 (s, 3 H, 29-H'), 0.10 (s, 3 H, 48-H'), 0.83 (s, 9 H, 31-H), 0.93 (s, 9 H, 50-H), 0.77–0.99 (sh, 15 H, 6-H, 6-H', 11-H, 11-H', 27-H), 1.07 (d, <sup>3</sup>J<sub>54,53</sub> = 6.3 Hz, 3 H, 54-H), 1.19 (m, 1 H, 25-H), 1.23 (d, <sup>3</sup>J<sub>22,21</sub> = 7.1 Hz, 3 H, 22-H), 1.40 (m, 1 H, 26-H), 1.48 (m, 1 H, 5-H), 1.56 (s, 3 H, 56-H), 1.65 (s, 3 H, 58-H), 1.68 (s, 3 H, 47-H), 1.68 (s, 3 H, 47-H'), 1.73 (m, 2 H, 4-H), 1.96 (m, 1 H, 25-H), 2.12 (m, 1 H, 10-H), 2.57 (s, 3 H, 7-H), 2.86 (m, 1 H, 35-H), 2.97 (s, 3 H, 32-H), 3.27 (s, 3 H, 19-H), 3.31 (m, 2 H, 28-H), 3.68 (s, 3 H, 1-H), 4.16 (m, 1 H, 52-H), 4.26 (m, 1 H, 21-H), 4.51–4.68 (sh, 4 H, 13-H, 24-H, 60-H), 4.73–4.82 (sh, 3 H, 9-H, 14-H, 34-H), 4.94 (d, <sup>3</sup>J<sub>55,53</sub> = 11.0 Hz, 1 H, 55-H), 5.05–5.40 (sh, 6 H, 3-H, 35-H, 44-H, 62-H), 5.53 (d, <sup>3</sup>J<sub>NH,52</sub> = 10.0 Hz, 1 H, NH-g), 5.92 (m, 1 H, 59-H), 6.07 (m, 1 H, 45-H), 6.68 (bs, 1 H, NH-b), 6.76 (d, <sup>3</sup>J<sub>NH,13</sub> = 7.5 Hz, 1 H, NH-c), 7.00–7.09 (sh, 3 H, 41-H, 42-H, 37-H), 7.13–7.27 (sh, 5 H, 16-H, 17-H, 18-H), 7.35 (d, <sup>3</sup>J<sub>NH,34</sub> = 8.6 Hz, 1 H, NH-f), 7.45 (d, <sup>3</sup>J<sub>43,42</sub> = 8.2 Hz, 1 H, 43-H), 7.82 (d, <sup>3</sup>J<sub>40,41</sub> = 7.6 Hz, 1 H, 40-H), 8.34 (d, <sup>3</sup>J<sub>NH,21</sub> = 5.9 Hz, 1 H, NH-d).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = −5.4, −5.4, −5.3, −5.2 (4 q, C-29/C-29'/C-48/C-48'), 17.2, 17.2, 17.3 (3 q, C 11'/C 27/C-54), 17.4 (q, C-22), 18.0, 18.0 (2 s, C-30/C-49), 18.2 (q, C-56), 19.5 (q, C-11), 21.4 (q, C-6), 23.3 (q, C-6'), 24.7 (d, C-5), 25.7 (q, C-50), 25.8 (q, C-58), 25.9 (q, C-31), 28.0 (q, C-47), 28.2 (q, C-47'), 29.2 (q, C-7), 21.2 (d, C-26), 31.2 (q, C-32), 31.4 (d, C-10), 32.2 (t, C-25), 35.8 (d, C-53), 37.0 (t, C-4), 49.9 (d, C-21), 52.1 (q, C-1), 54.1 (d, C-9), 54.4 (d, C-3), 56.5 (d, C-34), 57.4 (q, C-19), 57.5 (d, C-24), 57.8 (d, C-13), 59.0 (d, C-52), 59.1 (s, C-46), 65.9 (t, C-60), 67.1 (t, C-28), 72.0 (d, C-35), 81.1 (d, C-14), 112.2 (s, C-36), 113.7 (t, C-44), 114.0 (d, C-43), 117.9 (t, C-62), 119.4 (d, C-41), 121.1 (d, C-42), 121.4 (d, C-40), 123.2 (d, C-37), 124.5 (d, C-55), 126.8 (d, C-16), 127.4 (s, C-38), 128.2 (d, C-18), 128.2 (d, C-17), 132.7 (d, C-61), 134.6 (s, C-57), 135.9 (s, C-39), 137.0 (s, C-15), 143.7 (d, C-45), 155.6 (s, C-59), 168.3, 168.5, 168.9, 169.7, 170.1, 170.2, 170.4, 171.1, 171.4, 171.5, 171.6, 171.9, 172.0, 172.1 (14 s, Carbonyl-C's).

*Nebenrotamer* (ausgewählte Signale):

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -1.05 (m, 1 H, 25-H), -0.34 (s, 3 H, 48-H), -0.02 (s, 3 H, 48-H'), 0.00 (s, 3 H, 29-H), 0.01 (s, 3 H, 29-H'), 0.32 (d, <sup>3</sup>J<sub>27,26</sub> = 6.6 Hz, 3 H, 27-H), 0.80 (s, 9 H, 31-H), 0.86 (s, 9 H, 50-H), 1.12 (d, <sup>3</sup>J<sub>22,21</sub> = 7.1 Hz, 3 H, 22-H), 1.60 (m, 1 H, 25-H<sub>b</sub>), 2.44 (m, 1 H, 28-H), 2.78 (s, 3 H, 7-H), 2.86 (m, 1 H, 28-H), 2.99 (s, 3 H, 32-H), 3.32 (s, 3 H, 19-H), 3.69 (s, 3 H, 1-H), 3.87 (m, 1 H, 52), 4.02 (m, 1 H, 21-H), 4.59 (dd, <sup>3</sup>J<sub>13,NH</sub> = 7.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>13,14</sub> = 3.5 Hz, 1 H, 13-H), 4.97 (d, <sup>3</sup>J<sub>55,53</sub> = 9.4 Hz, 1 H, 55-H), 7.32 (d, <sup>3</sup>J<sub>NH,9</sub> = 8.1 Hz, 1 H, NH-f), 7.44 (d, <sup>3</sup>J<sub>43,42</sub> = 8.5 Hz, 1 H, 43-H), 7.68 (d, <sup>3</sup>J<sub>40,41</sub> = 8.5 Hz, 1 H, 40-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -4.9, -4.8 (4 q, C-29/C-29'/C-48/C-48'), 15.0 (q, C-27), 19.5 (q, C-11), 24.8 (d, C-5), 25.7 (2 q, C-31/C-50), 28.2 (2 q, C-47/C-47'), 31.8 (t, C-25), 49.4 (d, C-21), 52.1 (q, C-1), 54.0 (d, C-9), 54.5 (d, C-3), 55.6 (d, C-34), 65.6 (t, C-60), 68.3 (t, C-28), 69.2 (d, C-35), 81.4 (d, C-14), 113.6 (s, C-44), 114.0 (d, C-43), 117.9 (t, C-62), 119.4 (d, C-41), 119.5 (d, C-40), 124.2 (d, C-37), 124.9 (d, C-55), 127.0 (d, C-16), 127.6 (s, C-38), 128.1 (d, C-17), 128.3 (d, C-18), 132.8 (d, C-61), 133.8 (s, C-57), 135.4 (s, C-39), 136.8 (s, C-15), 143.8 (d, C-45), 155.8 (s, C-59).

Anmerkung: Die Signale der Carbonyl-Kohlenstoffe sind im <sup>13</sup>C-NMR nicht von den Rotamerensignalen zu unterscheiden.

**LC-MS:** Luna 3μ C18, 50x4.6 mm, 0.9 ml/min, MeCN/H<sub>2</sub>O Gradient von 10 % MeCN auf 100 % MeCN in 5 min, MeCN für 15 min, t<sub>R</sub> (**77**) = 15.57 min, m/z = 1394 ([M+Na]<sup>+</sup>).

**Optische Drehung:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -47.0^\circ$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

HRMS (ESI)	Berechnet	Gefunden
C <sub>73</sub> H <sub>118</sub> N <sub>8</sub> O <sub>13</sub> Si <sub>2</sub> Na [M+Na] <sup>+</sup>	1393.8249	1393.8240

### **O-O'-Bis-(tert-butyldimethylsilyl)-Cyclomarin C (79)**

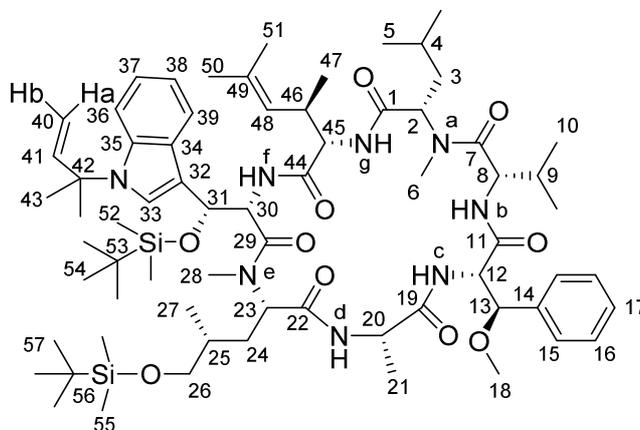
97.0 mg (70.7 μmol) des linearen Heptapeptids **77** wurden in 1 mL MeOH gelöst und mit 80 μL (80 μmol) einer NaOH-Lösung (1 M in Wasser) versetzt und 2 d bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösemittels am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand in 400 μL MeCN und 350 μL eines Phosphat-Puffers (1 mM, pH 6.4) aufgenommen.

Zur erhaltenen Lösung wurden nacheinander 1.6 mg (2.8 μmol) TPPTS, 70 μL (1.4 μmol) einer Pd(OAc)<sub>2</sub>-Lösung (20 mM in MeCN) und 37 μL (359 μmol) Et<sub>2</sub>NH gegeben. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur (HPLC-Kontrolle) wurde das Lösemittel durch Gefriertrocknung entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde in 25 mL abs. DCM gelöst.

In einem Dreihalskolben mit Druckausgleich wurden 73.9 mg (140 μmol) PyBOP und 24 μL (140 μmol) DIPEA gelöst. Mittels einer Spritzenpumpe wurde die Peptid-Lösung innerhalb von 12 h in den Dreihalskolben überführt. Nach insgesamt 18 h Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösemittel am Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde anschließend durch Flash-

Chromatographie (RP-Kieselgel, H<sub>2</sub>O/MeCN Gradientenprogramm) gereinigt. Auf diese Weise wurden 67.2 mg (53.5 μmol, 76 %) des cyclischen Peptids **79** erhalten.

[DC: DCM/Et<sub>2</sub>O = 3:2, R<sub>f</sub>(**79**) = 0.60]



**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -1.02 (ddd, <sup>2</sup>J<sub>24,24</sub> = 13.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>24,25</sub> = 10.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>24,23</sub> = 2.8 Hz, 1 H, 24-H), -0.30 (s, 3 H, 52), -0.07 (s, 3 H, 55-H), -0.05 (s, 3 H, 55-H'), 0.13 (s, 3 H, 52-H'), 0.16 (d, <sup>3</sup>J<sub>27,25</sub> = 6.6 Hz, 3 H, 27-H), 0.67 (d, <sup>3</sup>J<sub>47,46</sub> = 6.5 Hz, 3 H, 47-H), 0.81 (s, 9 H, 56-H), 0.92 (s, 9 H, 54-H), 0.96 (d, <sup>3</sup>J<sub>10,9</sub> = 6.7 Hz, 3 H, 10-H), 0.98 (d, <sup>3</sup>J<sub>5,4</sub> = 5.7 Hz, 3 H, 5-H), 0.99 (d, <sup>3</sup>J<sub>5,4</sub> = 5.8 Hz, 3 H, 5-H'), 1.01 (m, 1 H, 3-H), 1.08 (d, <sup>3</sup>J<sub>10,9</sub> = 6.6 Hz, 3 H, 10-H'), 1.19 (m, 1 H, 25-H), 1.26 (d, <sup>3</sup>J<sub>21,20</sub> = 7.5 Hz, 3 H, 21-H), 1.28 (s, 3 H, 51-H), 1.54 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>24,25</sub> = <sup>2</sup>J<sub>24,24</sub> = 13.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>24,23</sub> = 4.5 Hz, 1 H, 24-H), 1.62 (s, 3 H, 43-H), 1.63–1.73 (sh, 3 H, 4-H, 46-H), 1.65 (s, 3 H, 43-H'), 1.74 (s, 3 H, 50-H), 2.26 (m, 1 H, 9-H), 2.41 (ddd, <sup>2</sup>J<sub>3,3</sub> = 13.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3,5</sub> = 11.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3,2</sub> = 4.3 Hz, 1 H, 3-H), 2.47 (m, 1 H, 26-H), 2.49 (s, 3 H, 6-H), 2.84 (m, 1 H, 26-H), 2.87 (s, 3 H, 28-H), 3.36 (s, 3 H, 18-H), 4.06 (dd, <sup>3</sup>J<sub>45,NH</sub> = 10.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>45,46</sub> = 9.5 Hz, 1 H, 45-H), 4.34 (dd, <sup>3</sup>J<sub>8,9</sub> = <sup>3</sup>J<sub>8,NH</sub> = 9.1 Hz, 1 H, 8-H), 4.40 (dd, <sup>3</sup>J<sub>30,31</sub> = 9.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>30,NH</sub> = 1.7 Hz, 1 H, 30-H), 4.52 (dd, <sup>3</sup>J<sub>23,24</sub> = 11.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>23,24</sub> = 2.6 Hz, 1 H, 23-H), 4.69–4.77 (sh, 2 H, 20-H, 48-H), 4.81 (dd, <sup>3</sup>J<sub>12,13</sub> = <sup>3</sup>J<sub>12,NH</sub> = 4.8 Hz, 1 H, 12-H), 5.01–5.08 (sh, 2 H, 2-H, 40-Ha), 5.09 (d, <sup>3</sup>J<sub>13,12</sub> = 4.8 Hz, 1 H, 13-H), 5.18 (d, <sup>3</sup>J<sub>40b,41</sub> = 10.7 Hz, 1 H, 40-Hb), 5.21 (d, <sup>3</sup>J<sub>31,30</sub> = 9.1 Hz, 1 H, 31-H), 6.03 (dd, <sup>3</sup>J<sub>41,40a</sub> = 17.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>41,40b</sub> = 10.7 Hz, 1 H, 41-H), 6.45 (d, <sup>3</sup>J<sub>NH,30</sub> = 1.7 Hz, 1 H, NH-f), 6.98–7.02 (sh, 2 H, 33-H, 38-H), 7.06 (m, 1 H, 37-H), 7.17–7.19 (sh, 3 H, NH-c, 15-H), 7.21–7.27 (sh, 3 H, 16-H, 17-H), 7.43 (d, <sup>3</sup>J<sub>39,38</sub> = 8.4 Hz, 1 H, 39-H), 7.71 (d, <sup>3</sup>J<sub>36,37</sub> = 7.8 Hz, 1 H, 36-H), 7.87 (d, <sup>3</sup>J<sub>NH,8</sub> = 9.1 Hz, 1 H, NH-b), 7.98 (d, <sup>3</sup>J<sub>NH,20</sub> = 9.4 Hz, 1 H, NH-g), 8.18 (d, <sup>3</sup>J<sub>NH,45</sub> = 10.6 Hz, 1 H, NH-d).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -5.4, -5.4, -5.3, -4.9 (4 s, C-52/C-52'/C-55/C-55'), 15.3 (q, C-27), 18.1, 18.3 (2 s, C-53/C-56), 18.4 (q, C-47), 18.8 (q, C-51), 19.5 (q, C-10'), 20.0 (q, C-10), 20.5 (q, C-21), 22.1 (q, C-5), 23.6 (q, C-5'), 25.4 (d, C-4), 25.8 (q, C-54), 25.9 (2 q, C-50/C-56), 28.0 (q, C-43), 28.2 (q, C-43'), 29.2 (q, C-6), 29.4 (q, C-28), 30.9 (d, C-9), 31.7 (t, C-24), 32.0 (d, C-25), 35.1 (d, C-46), 39.0 (t, C-3), 50.1 (d, C-20), 55.7 (d, C-8), 55.9 (d, C-12), 56.5 (d, C-30), 57.7 (q, C-18), 57.8 (d, C-23), 58.6 (d, C-2), 58.7 (s, C-42), 59.0 (d, C-45), 68.2 (t, C-26), 72.1 (d, C-31), 79.8 (d, C-13), 112.0 (s, C-32), 113.7 (t, C-40), 114.1 (d, C-39), 118.1 (d, C-38), 119.3 (d, C-36), 121.3 (d, C-37), 123.0 (d, C-33), 124.8 (d, C-48), 127.4 (d, C-17), 127.8 (d, C-15),

128.2 (d, C-16), 128.6 (s, C-34), 134.6 (s, C-49), 135.2 (s, C-35), 135.9 (s, C-14), 143.6 (d, C-41), 168.0 (s, C-1), 168.2 (s, C-22), 169.1 (s, C-11), 169.5 (s, C-29), 170.6 (s, C-7), 171.4 (s, C-19), 172.4 (s, C-44).

**LC-MS:** Luna 3 $\mu$  C18, 50x4.6 mm, 0.9 ml/min, 100 % MeCN für 20 min,  $t_R$  (**79**) = 14.50 min,  $m/z$  = 1278 ([M+Na]<sup>+</sup>).

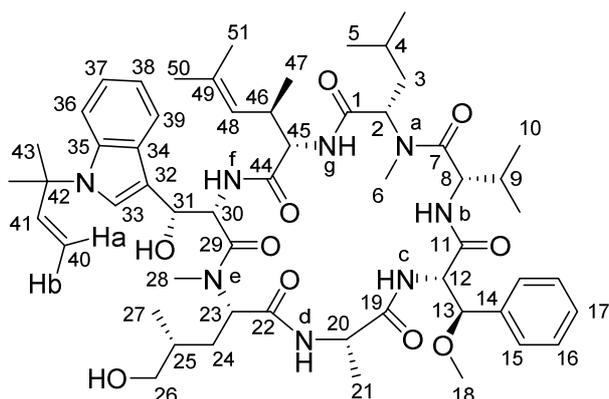
**Optische Drehung:**  $[\alpha]_D^{20} = -70.1^\circ$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

HRMS (ESI)	Berechnet	Gefunden
C <sub>68</sub> H <sub>111</sub> N <sub>8</sub> O <sub>10</sub> Si <sub>2</sub> [M+H] <sup>+</sup>	1255.7956	1255.7938

### Cyclomarin C (CycloC)

Zu einer Lösung aus 50.0 mg (39.8  $\mu$ mol) des geschützten, cyclischen Heptapeptids **79** in 400  $\mu$ L MeOH wurden bei 0 °C 14.8 mg (400  $\mu$ mol) NH<sub>4</sub>F gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wurde es in einer geschlossenen Apparatur für weitere 18 h vorsichtig auf 40 °C (Badtemperatur) erhitzt. Nach vollständigem Umsatz (HPLC-Kontrolle) wurde das Lösemittel am Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde bei 0 °C in 400  $\mu$ L THF gelöst und anschließend tropfenweise mit 44  $\mu$ L (44  $\mu$ mol) einer TBAF-Lösung (1M in THF) versetzt. Nach 30 min Rühren bei dieser Temperatur wurde das Lösemittel im Eisbad am Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch präoperative HPLC (Luna, 100mm/10mm/5 $\mu$ , 5 mL/min, H<sub>2</sub>O/MeCN 45:55) gereinigt. So konnten 27.2 mg (26.5  $\mu$ mol, 67 %) **Cyclomarin C (CycloC)** als farbloser Feststoff erhalten werden.

[DC: EE, Rf(**CycloC**) = 0.42]



**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.56 (ddd, <sup>2</sup>J<sub>24,24</sub> = 13.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>24,25</sub> = 6.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>24,23</sub> = 3.1 Hz, 1 H, 24-H), 0.64 (d, <sup>3</sup>J<sub>47,46</sub> = 6.5 Hz, 3 H, 47-H), 0.70 (d, <sup>3</sup>J<sub>27,25</sub> = 6.8 Hz, 3 H, 27-H), 0.84 (d, <sup>3</sup>J<sub>5,4</sub> = 6.6 Hz, 3 H, 5-H), 0.89 (d, <sup>3</sup>J<sub>5',4</sub> = 6.6 Hz, 3 H, 5-H'), 0.94 (d, <sup>3</sup>J<sub>10,9</sub> = 6.7 Hz, 3 H, 10-H), 1.04 (m, 1 H, 3-H), 1.06 (d, <sup>3</sup>J<sub>10',9</sub> = 6.7 Hz, 3 H, 10-H'), 1.25 (s, 3 H, 51-H), 1.29 (d, <sup>3</sup>J<sub>21,20</sub> = 7.3 Hz, 3 H, 21-H), 1.38–1.44 (sh, 2 H, 4-H, 25-H), 1.68 (m, 1 H, 46-H), 1.70 (s, 6 H, 43-H), 1.72 (s, 3 H, 50-H), 2.18–2.32 (sh, 4 H, 3-H, 9-H, 24-H, OH), 2.70 (s, 3 H, 6-H), 2.82 (s,

3 H, 28-H), 2.47 (dd,  $^2J_{26,26} = 11.1$  Hz,  $^3J_{26,25} = 5.6$  Hz, 1 H, 26-H), 2.84 (dd,  $^3J_{23,24} = 11.1$  Hz,  $^3J_{26,25} = 4.3$  Hz, 1 H, 26-H), 3.36 (s, 3 H, 18-H), 4.10 (dd,  $^3J_{45,NH} = 10.5$  Hz,  $^3J_{45,46} = 9.8$  Hz, 1 H, 45-H), 4.38 (dd,  $^3J_{8,9} = ^3J_{8,NH} = 8.7$  Hz, 1 H, 8-H), 4.57 (dd,  $^3J_{30,NH} = ^3J_{30,31} = 4.9$  Hz, 1 H, 30-H), 4.74–4.79 (sh, 2 H, 23-H, 48-H), 4.80–4.87 (sh, 1 H, 2-H, 20-H), 4.89 (dd,  $^3J_{12,13} = ^3J_{12,NH} = 4.8$  Hz, 1 H, 12-H), 5.07 (d,  $^3J_{13,12} = 5.4$  Hz, 1 H, 13-H), 5.16 (d,  $^3J_{40a,41} = 17.4$  Hz, 1 H, 40-Ha), 5.21 (d,  $^3J_{40b,41} = 10.7$  Hz, 1 H, 40-Hb), 5.30 (d,  $^3J_{31,30} = 4.9$  Hz, 1 H, 31-H), 6.06 (dd,  $^3J_{41,40a} = 17.4$  Hz,  $^3J_{41,40b} = 10.7$  Hz, 1 H, 41-H), 6.85 (d,  $^3J_{NH,30} = 4.9$  Hz, 1 H, NH-f), 7.04 (ddd,  $^3J_{38,37} = ^3J_{38,39} = 7.2$  Hz,  $^4J_{38,36} = 0.8$  Hz, 1 H, 38-H), 7.08–7.13 (sh, 2 H, 37-H, NH-c), 7.19 (m, 2 H, 15-H), 7.22–7.26 (sh, 3 H, 16-H, 17-H), 7.29 (s, 1 H, 33-H), 7.49 (d,  $^3J_{39,38} = 7.2$  Hz, 1 H, 39-H), 7.56 (d,  $^3J_{36,37} = 7.9$  Hz, 1 H, 36-H), 7.94 (d,  $^3J_{NH,8} = 8.7$  Hz, 1 H, NH-b), 8.06 (d,  $^3J_{NH,20} = 9.5$  Hz, 1 H, NH-g), 8.18 (d,  $^3J_{NH,45} = 10.5$  Hz, 1 H, NH-d).

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 17.6$  (q, C-27), 18.5 (q, C-47), 18.9 (q, C-51), 19.3 (q, C-10'), 20.0 (q, C-10), 20.8 (q, C-21), 22.4 (q, C-5), 23.4 (q, C-5'), 25.0 (d, C-4), 25.7 (q, C-50), 27.8 (q, C-43), 27.9 (q, C-43'), 29.3 (q, C-6), 29.6 (q, C-28), 30.8 (d, C-9), 33.0 (t, C-24), 33.3 (d, C-25), 35.5 (d, C-46), 38.9 (t, C-3), 50.6 (d, C-20), 53.0 (d, C-30), 55.3 (d, C-8), 55.9 (d, C-12), 57.7 (q, C-18), 58.1 (d, C-45), 58.6 (d, C-2), 59.2 (d, C-23), 59.2 (s, C-42), 66.3 (t, C-26), 68.6 (d, C-31), 80.0 (d, C-13), 111.3 (s, C-32), 113.8 (t, C-40), 114.3 (d, C-39), 118.9 (d, C-36), 119.5 (d, C-38), 121.5 (d, C-37), 123.1 (d, C-33), 124.8 (d, C-48), 126.8 (d, C-17), 127.8 (d, C-15), 128.3 (d, C-16), 128.7 (s, C-34), 134.4 (s, C-49), 135.1 (s, C-35), 135.8 (s, C-14), 143.7 (d, C-41), 168.4 (s, C-1), 168.9 (s, C-22), 169.6 (s, C-11), 170.6 (s, C-29), 170.9 (s, C-7), 171.6 (s, C-19), 172.5 (s, C-44).

**LC-MS:** Luna  $3\mu$  C18,  $50 \times 4.6$  mm, 0.9 ml/min, MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  1:1 für 20 min,  $t_R$  (**CycloC**) = 7.12 min,  $m/z = 1050$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ), 1010 ( $[\text{M}-\text{OH}]^+$ ).

**Optische Drehung:**  $[\alpha]_D^{20} = -30.4^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

Ref<sup>[25]</sup>:  $[\alpha]_D^{20} = -19.7^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

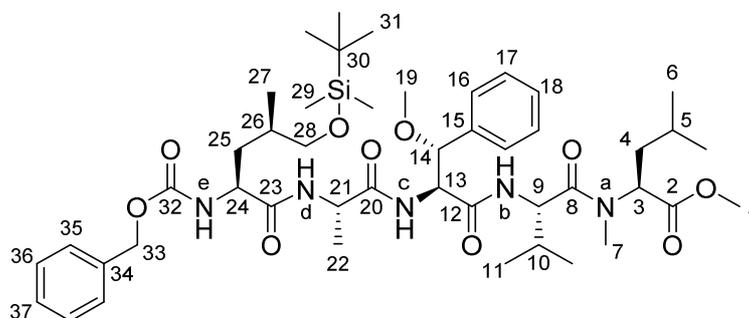
<b>HRMS (ESI)</b>	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{56}\text{H}_{83}\text{N}_8\text{O}_{10}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	1027.6227	1027.6242

### ***N*-Cbz-(2*S*,4*R*)-[5-(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy-leucyl]-(*S*)-alanyl-(2*S*,3*R*)-(3-methoxyphenylalanyl)-(*S*)-valyl-(*S*)-*N*-methylleucinmethylester (80)**

Zu 118 mg (194  $\mu\text{mol}$ ) des Tetrapeptids **68** wurden bei Raumtemperatur 500  $\mu\text{L}$  (2.0 mmol) einer HCl-Lösung (4 M in Dioxan) gegeben. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde das Lösemittel am Vakuum entfernt. Das erhaltene Hydrochlorid wurde zusammen mit 70.0 mg (177  $\mu\text{mol}$ ) der Säure **22** in 3.0 mL abs. DCM gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zu dieser Lösung wurden nacheinander 37.1 mg (194  $\mu\text{mol}$ ) EDC\*HCl, 22  $\mu\text{L}$  (0.19 mmol) NMM und 3.4 mg (22  $\mu\text{mol}$ ) HOBt gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt, mit EE verdünnt und nacheinander mit 1 N  $\text{KHSO}_4$ -Lsg., ges.

NaCHO<sub>3</sub>-Lsg und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde das Lösemittel am Vakuum entfernt und der Rückstand mittels Flash-Chromatographie (RP-Kieselgel, H<sub>2</sub>O/MeCN Gradientenprogramm) gereinigt. Es konnten 123 mg (139 μmol, 79 %) des Pentapeptids **80** als farbloses Harz erhalten werden

[DC: PE/EE = 1:1, R<sub>f</sub>(**80**) = 0.34]



**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.04 (s, 3 H, 29-H), 0.05 (s, 3 H, 29-H'), 0.87 (s, 9 H, 31-H), 0.89 (d, <sup>3</sup>J<sub>27,26</sub> = 6.8 Hz, 3 H, 27-H), 0.91 (d, <sup>3</sup>J<sub>6,5</sub> = 6.4 Hz, 3 H, 6-H), 0.94 (d, <sup>3</sup>J<sub>11,12</sub> = 6.7 Hz, 3 H, 11-H), 0.95 (d, <sup>3</sup>J<sub>6',5'</sub> = 6.6 Hz, 3 H, 6-H'), 1.00 (d, <sup>3</sup>J<sub>11',12'</sub> = 6.8 Hz, 3 H, 11-H'), 1.23 (d, <sup>3</sup>J<sub>22,21</sub> = 7.0 Hz, 3 H, 22-H), 1.49 (m, 1 H, 5-H), 1.64–1.85 (sh, 5 H, 4-H, 25-H, 26-H), 2.14 (m, 1 H, 10-H), 2.99 (s, 3 H, 7-H), 3.32 (s, 3 H, 19-H), 3.40 (dd, <sup>2</sup>J<sub>28,28</sub> = 10.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>28,26</sub> = 6.4 Hz, 1 H, 28-H), 3.53 (dd, <sup>2</sup>J<sub>28,28</sub> = 10.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>28,26</sub> = 4.7 Hz, 1 H, 28-H), 3.69 (s, 3 H, 1-H), 4.33 (m, 1 H, 24-H), 4.34 (m, 1 H, 21-H), 4.69 (dd, <sup>3</sup>J<sub>13,NH</sub> = 7.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>13,14</sub> = 3.6 Hz, 1 H, 13-H), 4.80–4.84 (sh, 2 H, 9-H, 14-H), 5.11 (s, 1 H, 33-H), 5.35 (dd, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = 10.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = 5.3 Hz, 1 H, 3-H), 5.95 (d, <sup>3</sup>J<sub>NH,24</sub> = 6.7 Hz, 1 H, NH-e), 6.67 (d, <sup>3</sup>J<sub>NH,21</sub> = 5.9 Hz, 1 H, NH-d), 6.78 (d, <sup>3</sup>J<sub>NH,13</sub> = 7.7 Hz, 1 H, NH-c), 7.19–7.36 (sh, 11 H, 16-H, 17-H, 18-H, NH-b, 35-H, 36-H, 37-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = –5.5 (q, C-29), –5.4 (q, C-29'), 17.3 (q, C-11), 17.7 (q, C-27), 18.2 (s, C-30), 18.4 (q, C-22), 19.5 (q, C-11'), 21.4 (q, C-6), 23.3 (q, C-6'), 24.8 (d, C-5), 25.9 (q, C-31), 31.2 (q, C-7), 31.4 (d, C-10), 32.2 (d, C-26), 36.1 (t, C-25), 36.9 (q, C-4), 49.4 (d, C-21), 52.1 (q, C-1), 53.4 (d, C-24), 54.1 (d, C-9), 54.5 (d, C-3), 57.5 (q, C-19), 57.8 (d, C-13), 67.0 (t, C-33), 67.7 (t, C-28), 81.3 (d, C-14), 126.8 (d, C-16), 128.1 (d, C-35), 128.1 (d, C-18), 128.2 (d, C-37), 128.3 (d, C-36), 128.5 (d, C-17), 136.2 (s, C-34), 136.8 (s, C-15), 156.5 (s, C-32), 168.4 (s, C-2), 171.5, 172.0, 172.0, 172.1 (4 s, C-8/C-12/C-20/C-24).

**Optische Drehung:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -52.3^\circ$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

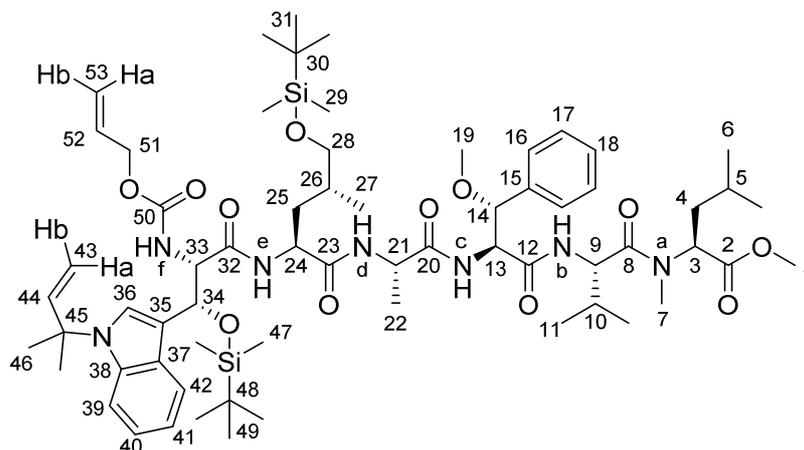
HRMS (ESI)	Berechnet	Gefunden
C <sub>46</sub> H <sub>74</sub> N <sub>5</sub> O <sub>10</sub> Si [M+H] <sup>+</sup>	884.5199	884.5206

***N*-Alloc-(2*S*,3*R*)-{*N*'-(*tert*-prenyl)-3-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-tryptophanyl}-(2*S*,4*R*)-[5-(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy-leucyl]-(*S*)-alanyl-(2*S*,3*R*)-(3-methoxyphenylalanyl)-(*S*)-valyl-(*S*)-*N*-methyl-leucinmethylester (81)**

Analog zur Synthese von **76** wurden zu einer Lösung aus 65.0 mg (130  $\mu$ mol) des Methylesters **60** bei 0 °C 150  $\mu$ L (150  $\mu$ mol) 1 M NaOH getropft. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für 48 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde die Rohsäure **61** mit einem pH-Puffer (pH 6.4) versetzt und das Lösemittel am Vakuum entfernt.

117 mg (132  $\mu$ mol) des Pentapeptids **80** wurden in 1.5 mL MeOH gelöst, mit 7.0 mg 10 % Pd/C versetzt und analog zur Synthese von **76** entschützt und aufgearbeitet. Das so erhaltene Amin wurde gemeinsam mit dem zuvor erhaltenen Puffer-Salz der Säure in 1.5 mL abs. DCM aufgenommen und auf -20 °C gekühlt. Anschließend wurden 3.5 mg (24  $\mu$ mol) HOBt und 25.0 mg (132  $\mu$ mol) EDC\*HCl zugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt, nach vollständigem Umsatz (HPLC-Kontrolle) wurde mit EE verdünnt und nacheinander mit 1 KHSO<sub>4</sub>-Lösung, ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie gereinigt (RP-Kieselgel, H<sub>2</sub>O/MeCN Gradientenprogramm). Es konnten 85.2 mg (69.9  $\mu$ mol, 54 %) des Hexapeptids als farbloses Harz erhalten werden.

[DC: PE/EE = 1:1, Rf(**81**) = 0.42]



**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = -0.07 (s, 3 H, 47-H), 0.05 (s, 6 H, 29-H), 0.07 (s, 3 H, 47-H'), 0.86–0.98 (sh, 12 H, 6-H, 6-H', 27-H, 11-H), 0.89 (s, 9 H, 31-H), 0.92 (s, 9-H, 49-H), 1.00 (d, <sup>3</sup>J<sub>11',12</sub> = 6.8 Hz, 3 H, 11-H'), 1.17 (d, <sup>3</sup>J<sub>22,21</sub> = 7.1 Hz, 3 H, 22-H), 1.46–1.53 (sh, 2 H, 5-H, 25-H), 1.66 (s, 3 H, 46-H), 1.68 (s, 3 H, 46-H'), 1.68–1.79 (sh, 3 H, 4-H, 26-H), 1.95 (m, 1 H, 25-H), 2.17 (m, 1 H, 10-H), 3.01 (s, 3 H, 7-H), 3.35 (s, 3 H, 19-H), 3.45 (dd, <sup>2</sup>J<sub>28,28</sub> = 10.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>28,26</sub> = 5.6 Hz, 1 H, 28-H), 3.50 (dd, <sup>2</sup>J<sub>28,28</sub> = 10.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>28,26</sub> = 5.5 Hz, 1 H, 28-H), 3.69 (s, 3 H, 1-H), 4.23 (m, 1 H, 21-H), 4.40 (m, 1 H, 24-H), 4.51–4.54 (sh, 3 H, 33-H, 51-H), 4.69 (dd, <sup>3</sup>J<sub>13,NH</sub> = 7.7 Hz,

$^3J_{13,14} = 3.5$  Hz, 1 H, 13-H), 4.81 (dd,  $^3J_{9,NH} = 8.8$  Hz,  $^3J_{9,10} = 6.3$  Hz, 1 H, 9-H), 4.89 (d,  $^3J_{14,13} = 3.5$  Hz, 1 H, 14-H), 5.08 (d,  $^3J_{43a,44} = 17.4$  Hz, 1 H, 43-Ha), 5.19 (d,  $^3J_{43b,44} = 10.7$  Hz, 1 H, 43-Hb), 5.20 (m, 1 H, 53-Ha), 5.27 (m, 1 H, 53-Hb), 5.37 (dd,  $^3J_{3,4} = 10.5$  Hz,  $^3J_{3,4} = 5.3$  Hz, 1 H, 3-H), 5.58 (d,  $^3J_{NH,33} = 6.3$  Hz, 1 H, NH-f), 5.70 (d,  $^3J_{34,33} = 2.7$  Hz, 1 H, 34-H), 5.88 (m, 1 H, 52-H), 6.10 (dd,  $^3J_{44,43a} = 17.4$  Hz,  $^3J_{44,43b} = 10.7$  Hz, 1 H, 44-H), 6.71 (d,  $^3J_{NH,21} = 6.7$  Hz, 1 H, NH-d), 6.78 (d,  $^3J_{NH,13} = 7.6$  Hz, 1 H, NH-c), 7.02 (dd,  $^3J_{41,40} = ^3J_{41,42} = 7.3$  Hz, 1 H, 41-H), 7.08 (dd,  $^3J_{40,39} = ^3J_{40,41} = 7.3$  Hz, 1 H, 40-H), 7.20–7.30 (sh, 6 H, 16-H, 17-H, 18-H, NH-e), 7.34 (s, 1 H, 36-H), 7.36 (d,  $^3J_{NH,9} = 8.8$  Hz, 1 H, NH-b), 7.46 (d,  $^3J_{42,41} = 7.3$  Hz, 1 H, 42-H), 7.56 (d,  $^3J_{39,40} = 7.3$  Hz, 1 H, 39-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -5.3$  (q, C-47),  $-5.4$  (q, C-29),  $-4.8$  (q, C-47'), 17.1 (q, C-27), 17.4 (q, C-11), 17.8 (s, C-48), 18.2 (q, C-22), 18.3 (s, C-30), 19.5 (q, C-11'), 21.4 (q, C-6), 23.3 (q, C-6'), 24.8 (d, C-5), 25.7 (q, C-49), 26.0 (q, C-31), 28.0 (q, C-46), 31.2 (d, C-10), 31.3 (q, C-7), 32.2 (d, C-26), 36.1 (t, C-25), 37.0 (q, C-4), 49.5 (d, C-21), 51.9 (d, C-24), 52.1 (q, C-1), 54.3 (d, C-9), 54.5 (d, C-3), 57.5 (q, C-19), 57.8 (d, C-13), 59.2 (s, C-45), 61.0 (t, C-33), 66.0 (t, C-51), 67.6 (t, C-28), 68.6 (d, C-34), 81.2 (d, C-14), 113.1 (s, C-35), 113.5 (t, C-43), 113.9 (d, C-42), 118.0 (t, C-53), 119.0 (d, C-39), 119.2 (d, C-41), 120.9 (d, C-40), 124.0 (d, C-36), 126.8 (s, C-37), 126.9 (d, C-16), 128.1 (d, C-18), 128.3 (d, C-17), 132.5 (d, C-52), 135.5 (s, C-38), 137.1 (s, C-15), 143.9 (d, C-44), 156.5 (s, C-50), 168.6 (s, C-2), 168.9, 171.4, 171.7, 172.0, 172.2 (5 s, C-8/C-12/C-20/C-24/C-32).

**Optische Drehung:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -62.8^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

**LC-MS:** Luna  $3\mu$  C18,  $50 \times 4.6$  mm, 0.9 ml/min, MeCN/H<sub>2</sub>O Gradient von 10 % MeCN auf 100 % MeCN in 5 min,  $t_{\text{R}}$  (**81**) = 13.76 min,  $m/z = 1241$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

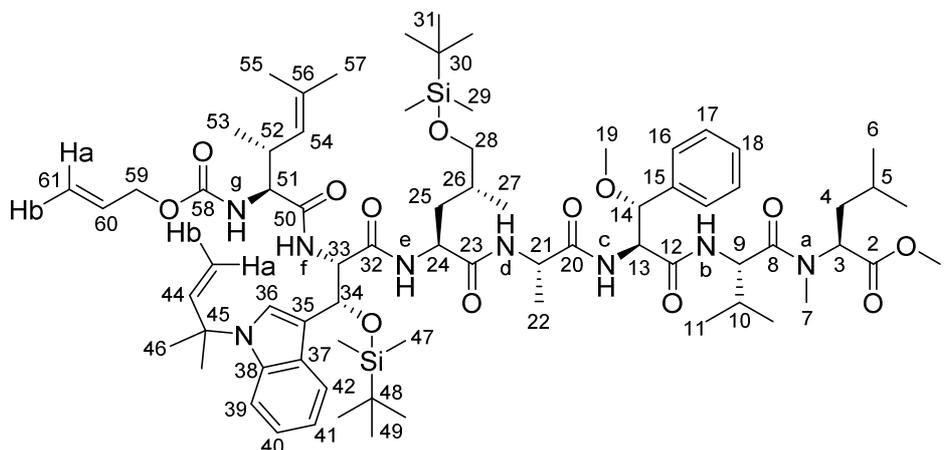
HRMS (ESI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{64}\text{H}_{104}\text{N}_7\text{O}_{12}\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	1218.7276	1218.7254

***N*-Alloc-(2*S*,3*R*)-(2-amino-3,5-dimethylhex-4-enoyl)- (2*S*,3*R*)-(2-amino-3,5-dimethylhex-4-enoyl)- (2*S*,3*R*)-{*N'*-(*tert*-prenyl)-3-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-tryptophanyl}- (2*S*,4*R*)-[5-(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy-leucyl]-(*S*)-alanyl-(2*S*,3*R*)-(3-methoxyphenylalanyl)-(*S*)-valyl-(*S*)-*N*-methyl-leucinmethylester (**82**)**

Analog zur Synthese von **77** wurden 75.0 mg (61.6  $\mu\text{mol}$ ) des Hexapeptids **81** in 500  $\mu\text{L}$  Acetonitril und 300  $\mu\text{L}$  Wasser bei Raumtemperatur nacheinander mit 2.3 mg (4  $\mu\text{mol}$ ) TPPTS, 100  $\mu\text{L}$  (2.0  $\mu\text{mol}$ ) einer  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ -Lösung (20 mM in MeCN) und 32  $\mu\text{L}$  (310  $\mu\text{mol}$ )  $\text{Et}_2\text{NH}$  versetzt. Nach 90 min Rühren (HPLC-Kontrolle) wurde das Lösemittel am Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in 0.8 mL abs. DCM aufgenommen. Zu der entstandenen Lösung wurden bei 0 °C 16.4 mg (68.2  $\mu\text{mol}$ ) der Säure **71** und anschließend 8.4 mg (62.2  $\mu\text{mol}$ ) HOBt, sowie 13.1 mg (68.2  $\mu\text{mol}$ ) EDC\*HCl gegeben. Das Gemisch wurde auf

langsam auf Raumtemperatur erwärmt, nach vollständigem Umsatz (HPLC-Kontrolle) mit EE verdünnt und nacheinander mit Wasser, ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel am Vakuum entfernt. Flash-Chromatographie (RP-Kieselgel, H<sub>2</sub>O/MeCN Gradientenprogramm) lieferte 65.1 mg (47.9 μmol, 78 %) des linearen Heptapeptids **82** als farbloses Harz.

[DC: PE/EE = 1:1, R<sub>f</sub>(**82**) = 0.56]



**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -0.09 (s, 3 H, 47-H), 0.03 (s, 3 H, 29-H), 0.04 (s, 3 H, 29-H), 0.06 (s, 3 H, 47-H'), 0.56 (d, <sup>3</sup>J<sub>53,52</sub> = 6.8 Hz, 1 H, 53-H), 0.86–0.94 (sh, 6 H, 6-H), 0.88 (s, 9 H, 31-H), 0.92 (s, 9-H, 49-H), 0.98 (d, <sup>3</sup>J<sub>11,12</sub> = 6.4 Hz, 3 H, 11-H), 1.01 (d, <sup>3</sup>J<sub>11',12</sub> = 6.8 Hz, 3 H, 11-H'), 1.06 (d, <sup>3</sup>J<sub>27,26</sub> = 6.6 Hz, 3 H, 27-H), 1.19 (d, <sup>3</sup>J<sub>22,21</sub> = 7.2 Hz, 3 H, 22-H), 1.48 (s, 3 H, 55-H), 1.49–1.58 (sh, 2 H, 5-H, 25-H), 1.59 (s, 3 H, 57-H), 1.68 (s, 3 H, 46-H), 1.70 (s, 3 H, 46-H'), 1.74 (m, 2 H, 4-H), 1.90–1.99 (sh, 2 H, 25-H, 26-H), 2.30 (m, 1 H, 10-H), 2.77 (m, 1 H, 52-H), 3.03 (s, 3 H, 7-H), 3.35 (s, 3 H, 19-H), 3.36 (m, 1 H, 28-H), 3.60 (dd, <sup>3</sup>J<sub>28,26</sub> = 4.2 Hz, <sup>2</sup>J<sub>28,28</sub> = 9.8 Hz, 1 H, 28-H), 3.68 (s, 3 H, 1-H), 3.86 (m, 1 H, 51-H), 4.15 (m, 1 H, 21-H), 4.40 (m, 1 H, 24-H), 4.54 (dd, <sup>2</sup>J<sub>59,59</sub> = 13.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>59,60</sub> = 5.9 Hz, 1 H, 59-H), 4.62 (dd, <sup>3</sup>J<sub>33,NH</sub> = 6.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>33,34</sub> = 1.6 Hz, 1 H, 33-H), 4.66–4.70 (sh, 2 H, 13-H, 59-H), 4.79 (dd, <sup>3</sup>J<sub>9,NH</sub> = 8.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>9,10</sub> = 7.5 Hz, 1 H, 9-H), 4.82 (d, <sup>3</sup>J<sub>54,52</sub> = 9.3 Hz, 1 H, 54-H), 5.03 (d, <sup>3</sup>J<sub>14,13</sub> = 2.2 Hz, 1 H, 14-H), 5.09 (d, <sup>3</sup>J<sub>43a,44</sub> = 17.3 Hz, 1 H, 43-Ha), 5.11 (bs, 1 H, NH-g), 5.19 (d, <sup>3</sup>J<sub>43b,44</sub> = 10.7 Hz, 1 H, 43-Hb), 5.30–5.40 (sh, 3 H, 3-H, 61-Ha, 61-Hb), 5.82 (d, <sup>3</sup>J<sub>34,33</sub> = 1.6 Hz, 1 H, 34-H), 5.96 (m, 1 H, 60-H), 6.06 (dd, <sup>3</sup>J<sub>44,43a</sub> = 17.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>44,43b</sub> = 10.7 Hz, 1 H, 44-H), 6.99 (m, 1 H, 41-H), 7.05–7.12 (sh, 4 H, 40-H, NH-c, NH-d, NH-f), 7.18–7.28 (sh, 5 H, 16-H, 17-H, 18-H), 7.36 (s, 1 H, 36-H), 7.43–7.46 (sh, 3 H, 42-H, NH-b, NH-e), 7.70 (d, <sup>3</sup>J<sub>39,40</sub> = 7.8 Hz, 1 H, 39-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -5.4 (q, C-47), -5.4 (q, C-29), -5.0 (q, C-47'), 15.7 (q, C-53), 17.0 (q, C-22), 17.5 (q, C-11), 17.8 (s, C-48), 18.0 (s, C-30), 18.1 (q, C-55), 18.3 (q, C-27), 19.5 (q, C-11'), 21.5 (q, C-6), 23.3 (q, C-6'), 24.7 (d, C-5), 25.8 (q, C-57), 25.9 (q, C-49), 26.0 (q, C-31), 27.9 (q, C-46), 28.0 (q, C-46'), 30.7 (d, C-10), 31.3 (q, C-7), 32.1 (d, C-26), 33.3 (d, C-52), 36.1 (t, C-25), 37.2 (q, C-4), 49.5 (d, C-21), 52.0 (q, C-1), 52.7 (d, C-24), 54.5 (d, C-9), 54.7 (d, C-3), 57.5 (q, C-19), 58.2 (d, C-13), 59.1 (s, C-45), 61.0 (t, C-33), 61.2 (d, C-51), 66.7 (t, C-59), 67.3 (t, C-28), 68.5 (d, C-34), 81.3 (d, C-14), 113.7 (t, C-43), 114.0 (d, C-42), 114.2 (s, C-35),

119.0 (t, C-61), 119.2 (d, C-39), 119.4 (d, C-41), 121.2 (d, C-40), 122.8 (d, C-36), 123.9 (d, C-54), 127.0 (d, C-16), 127.0 (s, C-37), 127.7 (d, C-18), 128.2 (d, C-17), 131.9 (d, C-60), 135.3 (s, C-56), 135.8 (s, C-38), 138.0 (s, C-15), 143.7 (d, C-44), 157.3 (s, C-58), 169.4 (s, C-2), 170.2, 171.6, 171.9, 172.1, 172.4, 172.6 (6 s, C-8/C-12/C-20/C-24/C-32/C-50).

**LC-MS:** Luna 3 $\mu$  C18, 50x4.6 mm, 0.9 ml/min, MeCN/H<sub>2</sub>O Gradient von 10 % MeCN auf 100 % MeCN in 5 min, MeCN für 15 min,  $t_R$  (**82**) = 15.42 min,  $m/z$  = 1383 ([M+Na]<sup>+</sup>).

**Optische Drehung:**  $[\alpha]_D^{20} = -73.5^\circ$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

HRMS (ESI)	Berechnet	Gefunden
C <sub>72</sub> H <sub>117</sub> N <sub>8</sub> O <sub>13</sub> Si <sub>2</sub> [M+H] <sup>+</sup>	1357.8273	1357.8279

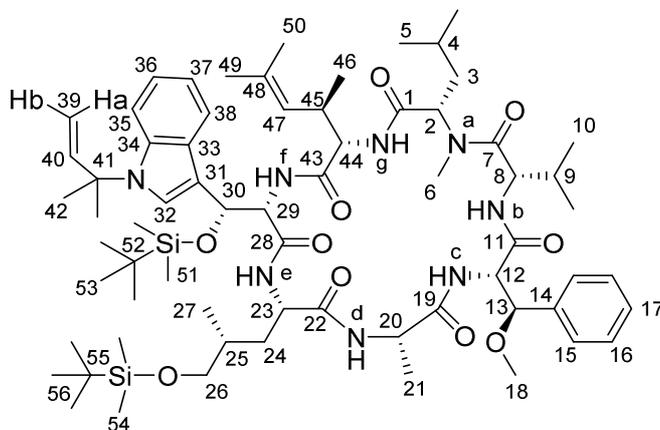
### O-O'-Bis-(*tert*-butyldimethylsilyl)-Cyclomarin D (**83**)

Analog zur Synthese von **79** wurden 58.0 mg (42.7  $\mu$ mol) des linearen Heptapeptids **82** in 0.5 mL MeOH gelöst und bei Raumtemperatur mit 50  $\mu$ L (50  $\mu$ mol) einer 1 M NaOH-Lösung versetzt und 2 d bei dieser Temperatur gerührt. Nach vollständigem Umsatz (HPLC-Kontrolle) wurde das Reaktionsgemisch analog zur Synthese von **79** aufgearbeitet.

Die *N*-terminale Entschützung erfolgte entsprechend mit 50  $\mu$ L (1  $\mu$ mol) einer Pd(OAc)<sub>2</sub>-Lösung (20 mM in MeCN), 1.2 mg (2  $\mu$ mol) TPPTS und 22  $\mu$ L (214 mmol) Et<sub>2</sub>NH in einer Mischung aus 200  $\mu$ L Pufferlösung (pH 6.4) und 300  $\mu$ L MeCN.

Der Rückstand wurde in 10 mL abs. DCM aufgenommen und mittels einer Spritzenpumpe innerhalb von 12 h zu einer Lösung aus 47.0 mg (90.3  $\mu$ mol) PyBOP und 16  $\mu$ L (92  $\mu$ mol) DIPEA in 30 mL abs DCM gegeben. Nach insgesamt 18 h wurde das Lösemittel am Vakuum entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie (RP-Kieselgel, H<sub>2</sub>O/MeCN Gradientenprogramm) gereinigt. Es konnten 24.3 mg (19.6  $\mu$ mol, 46 %) des cyclischen Peptids erhalten werden.

[DC: EE, R<sub>f</sub>(**83**) = 0.71]



<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = -0.30 (s, 3 H, 51-H), -0.16 (s, 3 H, 51-H'), 0.02 (s, 3 H, 54-H), 0.03 (s, 3 H, 54-H'), 0.79–1.00 (sh, 18 H, 5-H, 5-H', 10-H, 10-H', 27-H, 46-H), 0.88 (s, 9 H,

53-H), 0.90 (s, 9 H, 56-H), 1.24–1.34 (sh, 9 H, 3-H, 4-H, 6-H, 24-H, 50-H), 1.37 (d,  $^3J_{21,20} = 7.2$  Hz, 3 H, 21-H), 1.59 (s, 3 H, 49-H), 1.67 (m, 1 H, 3-H), 1.76 (s, 3 H, 42-H), 1.81 (s, 3 H, 42-H'), 1.82–1.93 (sh, 3 H, 24-H, 25-H, 45-H), 2.03 (m, 1 H, 9-H), 3.29 (s, 3 H, 18-H), 3.42 (dd,  $^2J_{26,26} = 10.0$  Hz,  $^3J_{26,25} = 5.1$  Hz, 1 H, 26-H), 3.48 (dd,  $^2J_{26,26} = 10.0$  Hz,  $^3J_{26,25} = 4.9$  Hz, 1 H, 26-H), 3.86 (m, 1 H, 8-H), 3.94 (m, 1 H, 44-H), 4.34 (dd,  $^3J_{29,30} = ^3J_{29,NH} = 2.4$  Hz, 1 H, 29-H), 4.36 (m, 1 H, 23-H), 4.51–4.72 (sh, 2 H, 12-H, 20-H), 4.77 (d,  $^3J_{47,45} = 9.6$  Hz, 1 H, 47-H), 4.96 (d,  $^3J_{13,12} = 4.8$  Hz, 1 H, 13-H), 4.98 (m, 1 H, 2-H), 5.21 (d,  $^3J_{39a,40} = 17.6$  Hz, 1 H, 40-Ha), 5.25 (d,  $^3J_{39b,40} = 10.7$  Hz, 1 H, 40-Hb), 5.66 (d,  $^3J_{30,29} = 2.4$  Hz, 1 H, 30-H), 5.90 (bs, 1 H, NH-g), 6.17 (dd,  $^3J_{40,39a} = 17.6$  Hz,  $^3J_{40,39b} = 10.7$  Hz, 1 H, 40-H), 7.07 (m, 1 H, 37-H), 7.12 (m, 1 H, 36-H), 7.17–7.49 (sh, 11 H, 15-H, 16-H, 17-H, 32-H, 38-H, NH-a, NH-b, NH-c, NH-e), 7.60 (d,  $^3J_{35,36} = 7.9$  Hz, 1 H, 35-H), 7.78 (bs, 1 H, NH-d).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -5.5$  (q, C-51),  $-5.4$  (2 q, C-54),  $-4.9$  (q, C-51'), 16.8 (q, C-10), 17.2 (q, C-46), 18.2 (q, C-50), 18.3 (2 q, C-10', C-27), 18.9 (s, C-52/C-55), 18.9 (s, C-52/C-55), 21.6 (q, C-5), 23.4 (q, C-5'), 24.6 (d, C-4), 25.8 (q, C-53), 25.9 (q, C-49), 25.9 (q, C-56), 27.7 (q, C-42), 27.9 (q, C-42'), 29.7 (q, C-6), 30.2 (d, C-9), 32.5 (d, C-25), 33.2 (s, C-41), 35.8 (t, C-24), 36.2 (t, C-3), 50.4 (d, C-20), 52.7 (d, C-2), 54.9 (d, C-23), 55.8 (d, C-8), 57.5 (q, C-18), 59.0 (d, C-12), 59.2 (d, C-44), 62.3 (d, C-29), 67.9 (t, C-28), 68.7 (d, C-30), 80.5 (d, C-13), 113.6 (s, C-31), 113.7 (t, C-39), 113.8 (d, C-38), 119.2 (d, C-35), 119.4 (d, C-37), 121.4 (d, C-36), 123.7 (d, C-32), 125.8 (d, C-47), 126.5 (s, C-33), 127.9 (d, C-17), 128.3 (2 s, C-15, C-16), 133.9 (s, C-48), 136.0 (s, C-34), 136.8 (s, C-14), 143.9 (d, C-40), 168.8, 169.0, 170.6, 171.3, 171.5, 171.9, 172.6 (7 s, C-1/C-7/C-11/C-19/C-22/C-28/C-43).

**LC-MS:** Luna  $3\mu$  C18,  $50 \times 4.6$  mm, 0.9 ml/min, 100 % MeCN für 25 min, tR (**83**) = 9.87 min, m/z = 1264 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

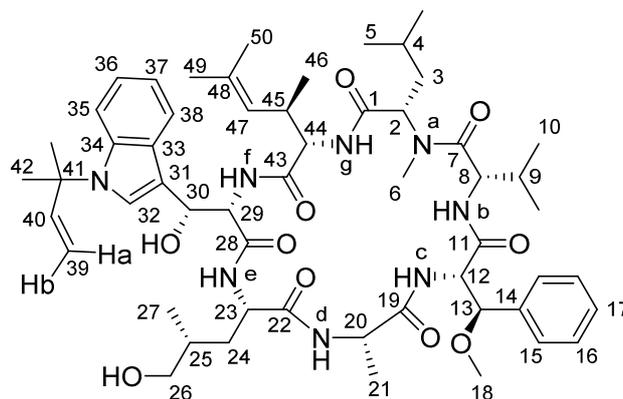
**Optische Drehung:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -83.2^\circ$  (c = 1.0,  $\text{CHCl}_3$ )

<b>HRMS (ESI)</b>	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{67}\text{H}_{109}\text{N}_8\text{O}_{10}\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	1241.7800	1241.7739

### Cyclomarin D (CycloD)

Analog zur Synthese von **CycloC** wurden 21.0 mg (16.9  $\mu\text{mol}$ ) des geschützten cyclischen Peptids **83** in 200  $\mu\text{L}$  MeOH gelöst und bei Raumtemperatur mit 6.6 mg (170  $\mu\text{mol}$ )  $\text{NH}_4\text{F}$  versetzt. Die Lösung wurde behutsam auf 40 °C (Badtemperatur) erwärmt und über Nacht gerührt. Nach vollständigem Umsatz (HPLC-Kontrolle) wurde das Lösemittel entfernt und der Rückstand bei 0 °C in 200  $\mu\text{L}$  abs. THF gelöst. Anschließend wurden tropfenweise 20  $\mu\text{L}$  (20  $\mu\text{mol}$ ) einer TBAF-Lösung (1 M in THF) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 45 min bei dieser Temperatur gerührt und nach vollständigem Umsatz (HPLC-Kontrolle) wurde das Lösemittel bei 0 °C am Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch präparative

HPLC (Luna, 100mm/10mm/5 $\mu$ , 5 mL/min, H<sub>2</sub>O/MeCN 45:55) gereinigt. Es wurden 11.0 mg (10.9  $\mu$ mol, 64 %) **Cyclomarin D (CycloD)** als farbloser Feststoff erhalten.



**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.66 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>46,45</sub> = 6.6 Hz, 3 H, 46-H), 0.86–0.90 (sh, 6 H, 27-H, 10-H), 0.91 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>5,6</sub> = 6.6 Hz, 3 H, 5-H), 0.94 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>5,6</sub> = 6.5 Hz, 3 H, 5-H'), 1.01 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>10',9</sub> = 6.6 Hz, 3 H, 10-H'), 1.26 (s, 3 H, 50-H), 1.35 (m, 1 H, 4-H), 1.39 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>21,20</sub> = 7.2 Hz, 3 H, 21-H), 1.50 (m, 1 H, 24-H), 1.55 (s, 3 H, 49-H), 1.62 (m, 1 H, 24-H), 1.76 (s, 3 H, 42-H), 1.78 (m, 3 H, 42-H'), 1.79–1.84 (sh, 4 H, 3-H, 25-H, OH), 2.08 (m, 1 H, 9-H), 2.39 (s, 3 H, 6-H), 2.69 (m, 1 H, 45-H), 3.28 (s, 3 H, 18-H), 3.34 (m, 1 H, 26-H), 3.54 (m, 1 H, 26-H), 3.91 (m, 1 H, 44-H), 4.12 (bs, 1 H, OH), 4.19–4.25 (sh, 2 H, 8-H, 20-H), 4.40 (bs, 1 H, 29-H), 4.52–4.61 (sh, 2 H, 2-H, 12-H), 4.74 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>47,45</sub> = 9.3 Hz, 1 H, 47-H), 4.93 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>13,12</sub> = 4.0 Hz, 1 H, 13-H), 5.00 (m, 1 H, 23-H), 5.20–5.23 (sh, 2 H, 39-Ha, 39-Hb), 5.61 (bs, 1 H, 30-H), 6.15 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>40,39a</sub> = 17.6 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>40,39b</sub> = 10.7 Hz, 1 H, 40-H), 6.32 (bs, 1 H, NH-g), 7.03–7.15 (sh, 3 H, 36-H, 37-H, NH-e), 7.24–7.39 (sh, 5 H, 15-H, 16-H, 17-H), 7.44–7.50 (sh, 3 H, 38-H, NH-a, NH-b, NH-c), 7.66 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>35,36</sub> = 7.7 Hz, 1 H, 35-H), 7.79 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>NH,20</sub> = 7.4 Hz, 1 H, NH-d).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 17.0 (q, C-46), 17.9 (q, C-27), 18.0 (2 q, C-21, C-50), 18.6 (q, C-10), 19.2 (q, C-10'), 21.4 (q, C-5), 23.3 (q, C-5'), 25.8 (d, C-4), 25.8 (q, C-49), 27.7 (q, C-42), 27.8 (q, C-42'), 30.3 (q, C-6), 30.5 (q, C-9), 32.3 (d, C-25), 33.0 (d, C-45), 36.0 (t, C-3), 36.4 (t, C-24), 36.5 (s, C-41), 51.5 (d, C-20), 52.2 (d, C-2), 55.3 (d, C-23), 55.8 (d, C-8), 57.4 (q, C-18), 59.2 (2 d, C-12, C-44), 67.3 (t, C-26), 68.2 (d, C-30), 81.0 (d, C-13), 112.6 (s, C-31), 113.5 (t, C-39), 114.0 (d, C-38), 119.1 (d, C-35), 119.3 (d, C-37), 121.3 (d, C-35), 123.3 (d, C-32), 125.4 (d, C-47), 127.0 (s, C-33), 127.6 (d, C-15), 128.4 (d, C-17), 128.4 (d, C-16), 133.9 (s, C-48), 136.0 (s, C-34), 136.6 (s, C-14), 144.1 (d, C-40), 169.7, 170.3, 171.1, 172.2, 172.6, 172.8, 173.3 (7 s, C-1/C-7/C-11/C-19/C-22/C-28/C-43).

**LC-MS:** Luna 3 $\mu$  C18, 50x4.6 mm, 0.9 ml/min, MeCN/H<sub>2</sub>O Gradient von 10 % MeCN auf 100 % MeCN in 5 min, *t<sub>R</sub>* (**CycloD**) = 7.75 min, *m/z* = 1026 ([M+Na]<sup>+</sup>), *m/z* = 966 ([M-OH]<sup>+</sup>).

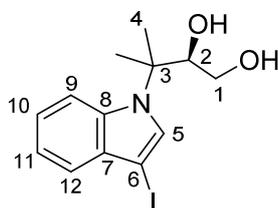
**Optische Drehung:**  $[\alpha]_D^{20} = -24.4^\circ$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

<b>HRMS (ESI)</b>	Berechnet	Gefunden
C <sub>55</sub> H <sub>81</sub> N <sub>8</sub> O <sub>10</sub> [M+H] <sup>+</sup>	1013.6070	1013.6022

**(R)-3-(3-Iodo-1H-indol-1-yl)-3-methylbutan-1,2-diol (86)**

In 50 mL Wasser wurden 8.50 g (25.9 mmol)  $K_3[Fe(CN)_6]$ , 3.57 g (25.9 mmol)  $K_2CO_3$ , 31.0 mg (86.1  $\mu$ mol)  $K_2[OsO_2(OH)_4]$  und 99.0 mg (112  $\mu$ mol) (DHQD)<sub>2</sub>Pyr gelöst. Anschließend wurden 2.68 g (8.62 mmol) des Iodindols **53** in 50 mL *tert*-Butanol gelöst und bei Raumtemperatur zum Reaktionsgemisch gegeben. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde dem Gemisch 13.0 g  $Na_2S_2O_3 \cdot 5 H_2O$  zugesetzt und für 30 min gerührt. Anschließend wurde mit Wasser verdünnt und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $Na_2SO_4$  getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstandes (Kieselgel, PE:EE 1:1) wurden 2.47 g (7.15 mmol, 83 %, 76 % ee) des Diols als gelbes Harz erhalten.

[DC: PE/EE = 1:1, Rf(**86**) = 0.46]



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.72 (s, 3 H, 4-H), 1.73 (s, 3 H, 4-H'), 1.94 (bs, 1 H, OH), 2.38 (bs, 1 H, OH), 3.42 (m, 2 H, 1-H), 4.38 (m, 1 H, 2-H), 7.17 (m, 1 H, 11-H), 7.20 (m, 1 H, 10-H), 7.34 (s, 1 H, 5-H), 7.45 (m, 1 H, 9-H), 7.59 (m, 1 H, 12-H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 24.2 (q, C-4), 24.4 (q, C-4'), 56.0 (s, C-6), 62.0 (s, C-3), 62.4 (t, C-1), 75.5 (d, C-2), 113.4 (d, C-9), 120.4 (d, C-11), 121.8 (d, C-10), 122.3 (d, C-12), 130.4 (d, C-5), 132.0 (s, C-7), 134.9 (s, C-8).

**HPLC:** *OD-H*, Hexan:*i*PrOH, 8:2 auf 1:1 in 24 min, 1.5 mL/min, 40 °C.

(*R*)-**86**:  $t_R$  = 4.85 min,

(*S*)-**86**:  $t_R$  = 5.68 min.

**Optische Drehung:**  $[\alpha]_D^{20} = +8.3^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $CHCl_3$ )

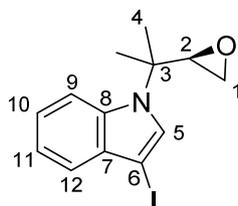
HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$C_{13}H_{16}INO_2 [M]^+$	345.0220	345.0227

**(R)-3-Iod-N-[2-(oxiran-2-yl)propan-2-yl]-1H-indol (85)**

2.35 g (6.81 mmol) des Diols **86** wurden in 14 mL abs. DCM gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann wurden 1.27 g (6.68 mmol) *p*-Toluolsulfochlorid, 65.0 mg (0.68 mmol) Triethylaminhydrochlorid und 1.90 mL (13.6 mmol) Triethylamin zugegeben. Nach 30 min Rühren bei dieser Temperatur (DC-Kontrolle) wurde das Reaktionsgemisch mit 14 mL Methanol verdünnt und 1.88 g (13.6 mmol)  $K_2CO_3$  wurden zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend am Rotationsverdampfer eingengt. Der

Rückstand wurde in Diethylether und Wasser aufgenommen und die wässrige Phase anschließend dreimal mit Diethylether extrahiert. Nach Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Entfernen des Lösemittels am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE:EE 7:3). Es wurden 1.91 g (5.84 mmol, 87 %) des Epoxids als farbloses Öl erhalten.

[DC: PE/EE = 7:3,  $R_f(\mathbf{85}) = 0.51$ ]



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.61$  (s, 3 H, 4-H), 1.69 (s, 3 H, 4-H'), 2.78 (dd,  $^2J_{1,1} = 4.4$  Hz,  $^3J_{1,2} = 2.7$  Hz, 1 H, 1-H), 2.91 (dd,  $^3J_{1,2} = ^2J_{1,1} = 4.4$  Hz, 1 H, 1-H), 3.28 (dd,  $^3J_{2,1} = 4.4$  Hz, 1 H,  $^3J_{2,1} = 2.7$  Hz, 2-H), 7.20 (ddd,  $^3J_{11,10} = ^3J_{11,12} = 7.1$  Hz,  $^4J_{11,9} = 1.2$  Hz, 1 H, 11-H), 7.24 (m, 1 H, 11-H), 7.40 (s, 1 H, 5-H), 7.46 (m, 1 H, 9-H), 7.72 (m, 1 H, 12-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 23.1$  (q, C-4), 24.4 (q, C-4'), 45.4 (t, C-1), 56.0 (s, C-6), 57.7 (d, C-2), 58.6 (s, C-3), 113.1 (d, C-9), 120.4 (d, C-11), 121.5 (d, C-10), 122.4 (d, C-10), 129.4 (d, C-5), 131.7 (s, C-7), 135.5 (s, C-8).

**Optische Drehung:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -3.4^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{INO} [\text{M}]^+$	327.0115	327.0119

### **(2R,3R)-N-Alloc-N'-[(R)-2-(oxiran-2-yl)propan-2-yl]-1-O-(tert-butyl)dimethylsilyl]-3-hydroxytryptophanol (87)**

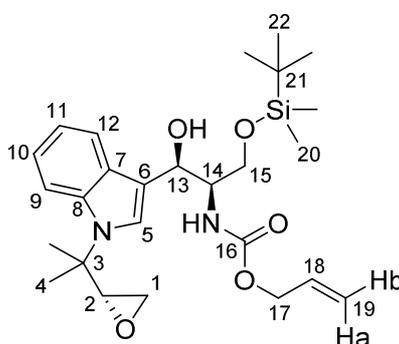
**DIBAL-H-Reduktion** Zu einer Lösung aus 152 mg (0,48 mmol) **55** in 5 mL abs. Toluol wurden bei  $-78^\circ\text{C}$  innerhalb von 30 min 0.50 mL (0.50 mmol) einer DIBAL-H-Lösung (1 M in Hexan) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 2-3 h bei dieser Temperatur gerührt und nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurden 10 mL DCM und 5 mL 1 M HCl zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf  $0^\circ\text{C}$  erwärmt und bei dieser Temperatur gerührt bis sich eine klare Lösung bildete. Nach dreimaliger Extraktion mit DCM wurden die vereinigten organischen Phasen mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösemittel am Vakuum entfernt. Der Aldehyd **56** wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt.

**Generierung des Zink-Reagenzes:** 314 mg (0.96 mmol) des Iodindols **85** wurden in 6 mL abs THF gelöst und auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlt. Zu dieser Lösung wurden 0.60 mL (0.96 mmol) einer *n*-BuLi-Lösung (1.6 M in Hexan) zugetropft und für 45 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurden 239 mg (1.06 mmol) wasserfreies Zinkbromid am Hochvakuum

ausgeheizt und nach Abkühlen in 2 mL abs. THF gelöst. Daraufhin wurde die Zinkbromid-Lösung zur Substratlösung gegeben und für eine weitere Stunde bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt.

**Reaktionsdurchführung:** Der Aldehyd wurde in 2 mL abs. THF aufgenommen und bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  langsam zur Lösung des Zinkreagenzes getropft. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht langsam auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend mit ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung versetzt. Das Gemisch wurde dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen anschließend nacheinander mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen. Nach Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  wurde das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE:EE 1:1). Es wurden 110 mg (225  $\mu\text{mol}$ , 47 %) des Alkohols **87** als farbloses Harz erhalten.

[DC: PE/EE = 7:3,  $R_f(\mathbf{87}) = 0.14$ ]



**Hauptdiastereomer (2R,R)-87:**

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.08$  (s, 6 H, 20-H), 0.94 (s, 9 H, 22-H), 1.62 (s, 3 H, 4-H), 1.65 (s, 3 H, 4-H'), 2.78 (dd,  $^2J_{1,1} = 4.3$  Hz,  $^3J_{1,2} = 2.6$  Hz, 1 H, 1-H), 2.90 (dd,  $^3J_{1,2} = ^2J_{1,1} = 4.3$  Hz, 1 H, 1-H), 3.26 (dd,  $^3J_{2,1} = 4.3$  Hz,  $^3J_{2,1} = 2.6$  Hz, 1 H, 2-H), 3.30 (bs, 1 H, OH), 3.80 (m, 1 H, 15-H), 3.88 (dd,  $^2J_{15,15} = 10.0$  Hz,  $^3J_{15,14} = 4.2$  Hz, 1 H, 15-H), 4.13 (m, 1 H, 14-H), 4.57 (m, 2 H, 17-H), 5.17–5.31 (sh, 2 H, 19-Ha, 19-Hb), 5.52 (d,  $^3J_{\text{NH},14} = 8.2$  Hz, 1 H, NH), 5.91 (m, 1 H, 18-H), 7.11 (m, 1 H, 11-H), 7.18 (m, 1 H, 10-H), 7.35 (s, 1 H, 5-H), 7.61–7.74 (sh, 2 H, 9-H, 12-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -5.6$  (q, C-20),  $-5.5$  (q, C-20'), 18.2 (s, C-21), 23.5 (q, C-4), 24.1 (q, C-4'), 25.9 (q, C-22), 45.6 (t, C-1), 55.7 (d, C-14), 57.9 (s, C-3), 57.9 (d, C-2), 64.8 (t, C-15), 65.6 (t, C-17), 69.1 (d, C-13), 113.2 (d, C-9), 114.5 (s, C-6), 117.6 (t, C-19), 119.5 (2 d, C11, C12), 121.6 (d, C-10), 123.3 (d, C-5), 127.7 (s, C-7), 132.9 (d, C-18), 136.0 (s, C-8), 156.6 (s, C-16).

**Nebendiastereomer (2R,S)-87** (ausgewählte Signale):

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.02$  (s, 6 H, 20-H), 0.90 (s, 9 H, 22-H), 2.73 (m, 1 H, 1-H), 2.87 (m, 1 H, 1-H), 3.71 (m, 1 H, 15-H), 6.91–7.06 (sh, 2 H, 10-H, 11-H), 7.61–7.67 (sh, 2 H, 9-H, 12-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 26.0$  (q, C-22), 57.9 (d, C-2), 117.8 (t, C-19).

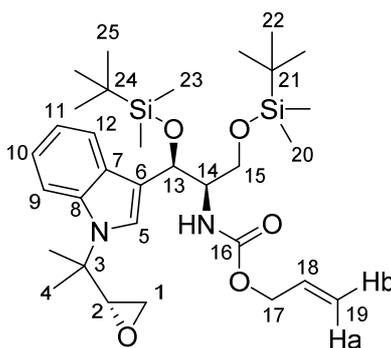
**Optische Drehung:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -36.4\text{ }^{\circ}$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C <sub>22</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> Si [M-C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> ] <sup>+</sup>	432.2075	432.2061

**(2R,3R)-N-Alloc-N'-[(R)-2-(oxiran-2-yl)propan-2-yl]-1-O-(tert-butylidimethylsilyl)-3-[(tert-butylidimethylsilyl)oxy]-tryptophanol (88)**

112 mg (229 μmol) des Alkohols **87** wurden in 3 mL abs. DCM gelöst und auf -40 °C gekühlt. Anschließend wurde über einen Zeitraum von 15 min eine Lösung aus 58 μL (252 μmol) TBDMSOTf und 53 μL (458 mmol) 2,6-Lutidin in 700 μL abs. DCM zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wurde das Gemisch für 5 min bei dieser Temperatur nachgerührt und anschließend mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde mit DCM verdünnt und die organische Phase nacheinander mit 1 N KHSO<sub>4</sub>-Lösung und Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Entfernen des Lösemittels am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE:EE 7:3). Es wurden 103 mg (171 μmol, 75 %) des geschützten Alkohols **88** in diastereomerenreiner Form als farbloses Harz erhalten.

[DC: PE/EE = 7:3, R<sub>f</sub>(**88**) = 0.51]



**Hauptrotamer:**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -0.17 (s, 3 H, 23-H), 0.06 (s, 3 H, 23-H'), 0.10 (s, 6 H, 20-H), 0.89 (s, 9 H, 25-H), 0.96 (s, 9 H, 22-H), 1.62 (s, 3 H, 4-H), 1.65 (s, 3 H, 4-H'), 2.75 (m, 1 H, 1-H), 2.89 (dd, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub> = <sup>2</sup>J<sub>1,1</sub> = 4.3 Hz, 1 H, 1-H), 3.26 (dd, <sup>3</sup>J<sub>2,1</sub> = 4.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2,1</sub> = 2.8 Hz, 1 H, 2-H), 6.62 (d, <sup>3</sup>J<sub>15,14</sub> = 5.9 Hz, 2 H, 15-H), 3.90 (m, 1 H, 14-H), 4.51 (d, <sup>3</sup>J<sub>17,18</sub> = 5.5 Hz, 2 H, 17-H), 4.95–5.30 (sh, 3 H, NH, 19-Ha, 19-Hb), 5.39 (d, <sup>3</sup>J<sub>13,14</sub> = 3.4 Hz, 1 H, 13-H), 5.90 (m, 1 H, 18-H), 7.09 (dd, <sup>3</sup>J<sub>11,10</sub> = <sup>3</sup>J<sub>11,12</sub> = 7.4 Hz, 1 H, 11-H), 7.16 (dd, <sup>3</sup>J<sub>10,11</sub> = <sup>3</sup>J<sub>10,9</sub> = 7.4 Hz, 1 H, 10-H), 7.23 (s, 1 H, 5-H), 7.62–7.73 (sh, 2 H, 9-H, 12-H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -5.3 (q, C-23'), -5.3 (q, C-20), -4.6 (q, C-23), 18.2 (s, C-24), 18.2 (s, C-21), 23.7 (q, C-4), 24.1 (q, C-4'), 25.8 (q, C-25), 25.9 (q, C-22), 45.5 (t, C-1), 57.8 (d, C-14), 57.7 (s, C-6), 58.0 (d, C-2), 61.8 (t, C-15), 65.3 (t, C-17), 66.4 (d, C-13), 112.9 (d, C-9), 115.9 (s, C-6), 117.5 (t, C-19), 119.1 (d, C-11), 119.6 (d, C-12), 121.2 (d, C-10), 123.5 (d, C-5), 127.6 (s, C-7), 133.2 (d, C-18), 135.8 (s, C-8), 156.0 (s, C-16).

*Nebenrotamer* (ausgewählte Signale):

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = −0.12 (s, 3 H, 23-H), 0.09 (s, 6 H, 20-H), 3.83 (m, 1 H, 14-H), 4.29 (m, 1 H, 17-H), 4.44 (m, 1 H, 17-H), 5.42 (m, 1 H, 13-H), 5.63 (m, 1 H, 18-H), 7.26 (s, 1 H, 5-H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = −5.4 (q, C-20), 18.2 (s, C-24), 58.0 (d, C-2), 62.1 (t, C-15), 66.4 (d, C-13), 113.1 (d, C-9), 117.0 (t, C-19), 123.9 (d, C-5), 132.5 (d, C-18), 156.4 (s, C-16).

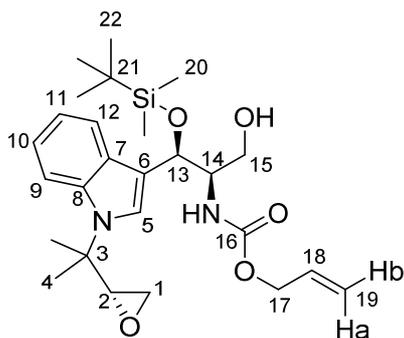
**Optische Drehung:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -62.2^\circ$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

<b>HRMS (CI)</b>	Berechnet	Gefunden
C <sub>28</sub> H <sub>45</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Si <sub>2</sub> [M−C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ] <sup>+</sup>	545.2862	545.2879

**(2R,3R)-N-Alloc-N'-[(R)-2-(oxiran-2-yl)propan-2-yl]-3-[(tert-butyl-dimethylsilyl)oxy]-tryptophanol (89)**

Zu einer Lösung von 103 mg (171 μmol) des vollständig geschützten Diols **88** in 2 mL MeOH wurden bei 0 °C 63.1 mg (1.71 mmol) NH<sub>4</sub>F gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 48 h gerührt. Es wurde mit EE verdünnt und nacheinander mit Wasser, ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde das Lösemittel am Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE:EE 7:3 → 1:1). Es wurden 59.0 mg (121 μmol, 71 %) des primären Alkohols **89** als farbloses Harzes erhalten. Außerdem konnten 17 mg (17 %) des Eduktes reisoliert werden.

[DC: PE/EE = 7:3, R<sub>f</sub>(**89**) = 0.17]



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = −0.18 (s, 3 H, 20-H), 0.06 (s, 3 H, 20-H'), 0.89 (s, 9 H, 22-H), 1.61 (s, 3 H, 4-H), 1.67 (s, 3 H, 4-H'), 2.64 (bs, 1 H, OH), 2.74 (dd, <sup>2</sup>J<sub>1,1</sub> = 4.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub> = 2.7 Hz, 1 H, 1-H), 2.89 (dd, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub> = <sup>2</sup>J<sub>1,1</sub> = 4.3 Hz, 1 H, 1-H), 3.26 (dd, <sup>3</sup>J<sub>2,1</sub> = 4.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2,1</sub> = 2.9 Hz, 1 H, 2-H), 3.74 (m, 2 H, 15-H), 3.98 (m, 1 H, 14-H), 4.52 (m, 1 H, 17-H), 4.89–5.35 (sh, 4 H, NH, 13-H, 19-H), 5.89 (m, 1 H, 18-H), 7.10 (m, 1 H, 11-H), 7.17 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>10,11</sub> = <sup>3</sup>J<sub>10,9</sub> = 7.5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>10,12</sub> = 1.1 Hz, 1 H, 10-H), 7.28 (s, 1 H, 5-H), 7.64 (d, <sup>3</sup>J<sub>12,11</sub> = 7.7 Hz, 1 H, 12-H), 7.69 (d, <sup>3</sup>J<sub>9,10</sub> = 7.5 Hz, 1 H, 9-H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -5.4 (q, C-20'), -4.7 (q, C-20), 18.1 (s, C-21), 23.4 (q, C-4), 42.4 (q, C-4'), 25.8 (q, C-22), 45.4 (t, C-1), 57.9 (s, C-3), 58.0 (d, C-2), 58.1 (d, C-14), 63.1 (t, C-15), 65.6 (t, C-17), 68.4 (d, C-13), 113.1 (d, C-9), 114.9 (s, C-6), 117.6 (t, C-19), 119.4 (d, C-11), 119.5 (d, C-12), 121.5 (d, C-10), 123.7 (d, C-5), 123.7 (s, C-7), 132.8 (d, C-18), 135.9 (s, C-8), 156.6 (s, C-16).

**Optische Drehung:**  $[\alpha]_D^{20} = -57.0^\circ$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

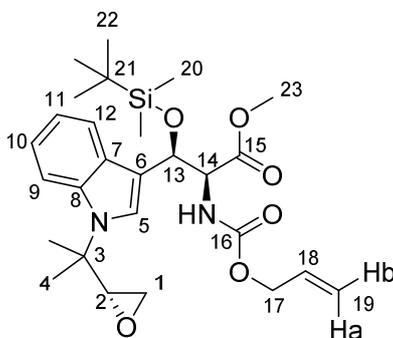
HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C <sub>22</sub> H <sub>31</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> Si [M-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ] <sup>+</sup>	431.1997	431.2037

### (2*S*,3*R*)-*N*-Alloc-*N'*-[(*R*)-2-(oxiran-2-yl)propan-2-yl]-3-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-tryptophanmethylester (**90**)

Zu einer Lösung aus 59.0 mg (121 μmol) des Alkohols **89** in 800 μL abs. DCM und 700 μL DMSO wurden 85 μL (605 μmol) Et<sub>3</sub>N gegeben und auf 0 °C gekühlt. Zu dem Reaktionsgemisch wurde über einen Zeitraum von 15 min eine Lösung aus 77 mg (484 μmol) Pyridinium-SO<sub>3</sub>-Komplex in 500 μL DMSO getropft und anschließend langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde EE zugegeben und nacheinander mit 1 N KHSO<sub>4</sub>, ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg., 5 %-iger Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde das Lösemittel bei 0 °C am Vakuum entfernt. Der höchst sensible Aldehyd wurde sofort weiter umgesetzt.

Der Roh-Aldehyd wurde in 2 mL MeOH gelöst, mit 82.0 mg (363 μmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> versetzt und auf 0 °C gekühlt. Daraufhin wurden unter Lichtausschluss 82.1 mg (363 μmol) NIS zugegeben. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde mit 5 %-iger Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lsg. gequench und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel am Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE:EE 7:3) wurden 50.0 mg (96.7 μmol, 80 %) des Methylesters **90** als gelbliches Öl erhalten.

[DC: PE/EE = 7:3, R<sub>f</sub>(**90**) = 0.33]



*Hauptrotamer:*

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -0.14 (s, 3 H, 20-H), 0.00 (s, 3 H, 20-H'), 0.88 (s, 9 H, 22-H), 1.62 (s, 3 H, 4-H), 1.66 (s, 3 H, 4-H'), 2.73 (dd, <sup>2</sup>J<sub>1,1</sub> = 4.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub> = 2.8 Hz, 1 H, 1-Ha), 2.89 (dd, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub> = <sup>2</sup>J<sub>1,1</sub> = 4.3 Hz, 1 H, 1-Hb), 3.26 (m, 1 H, 2-H), 3.79 (s, 3 H, 23-H), 4.45 (m, 2 H, 17-H), 4.55 (dd, <sup>3</sup>J<sub>14,NH</sub> = 9.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>14,13</sub> = 2.0 Hz, 1 H, 14-H), 5.16 (d, <sup>3</sup>J<sub>19b,18</sub> = 10.3 Hz, 1 H, 19-Hb), 5.24 (d, <sup>3</sup>J<sub>19a,18</sub> = 17.2 Hz, 1 H, 19-Ha), 5.59 (d, <sup>3</sup>J<sub>NH,14</sub> = 9.4 Hz, 1 H, NH), 5.65 (d, <sup>3</sup>J<sub>13,14</sub> = 2.0 Hz, 1 H, 13-H), 5.85 (m, 1 H, 18-H), 7.08–7.20 (sh, 2 H, 10-H, 11-H), 7.27 (s, 1 H, 5-H), 7.62–7.69 (sh, 2 H, 9-H, 12-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -5.6 (q, C-20'), -4.7 (q, C-20), 18.1 (s, C-21), 23.5 (q, C-4), 24.3 (q, C-4'), 25.6 (q, C-22), 45.5 (t, C-1), 52.3 (q, C-23), 57.8 (s, C-3), 58.0 (d, C-2), 60.2 (d, C-14), 65.7 (t, C-17), 69.5 (d, C-13), 113.1 (d, C-9), 114.4 (s, C-6), 117.7 (t, C-19), 119.0 (d, C-12), 119.4 (d, C-11), 121.5 (d, C-10), 123.8 (d, C-5), 127.2 (s, C-7), 132.8 (d, C-18), 135.8 (s, C-8), 156.0 (s, C-16), 171.2 (s, C-15).

*Nebenrotamer* (ausgewählte Signale):

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -0.11 (s, 3 H, 20-H), 0.06 (s, 3 H, 20-H'), 1.60 (s, 3 H, 4-H), 1.67 (s, 3 H, 4-H'), 3.81 (s, 3 H, 23-H), 4.00 (dd, <sup>2</sup>J<sub>17,17</sub> = 13.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>17,18</sub> = 4.9 Hz, 1 H, 17-H), 4.28 (dd, <sup>2</sup>J<sub>17,17</sub> = 13.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>17,18</sub> = 5.1 Hz, 1 H, 17-H), 4.83 (d, <sup>3</sup>J<sub>19a,18</sub> = 17.4 Hz, 1 H, 19-Ha), 4.89 (d, <sup>3</sup>J<sub>19b,18</sub> = 10.4 Hz, 1 H, 19-Hb), 5.33 (m, 1 H, 18-H), 5.39 (d, <sup>3</sup>J<sub>NH,14</sub> = 9.7 Hz, 1 H, NH), 7.31 (s, 1 H, 5-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 23.1 (q, C-4), 24.5 (q, C-4'), 25.8 (q, C-22), 45.3 (t, C-1), 55.9 (d, C-2), 60.4 (d, C-14), 65.4 (t, C-17), 69.6 (d, C-13), 113.3 (d, C-9), 114.2 (s, C-6), 116.9 (t, C-19), 118.5 (d, C-12), 124.4 (d, C-5), 126.7 (s, C-7), 132.1 (d, C-18), 171.0 (s, C-15).

**Optische Drehung:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -53.0^{\circ}$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> [M-TBDMSO] <sup>+</sup>	385.1758	385.1767

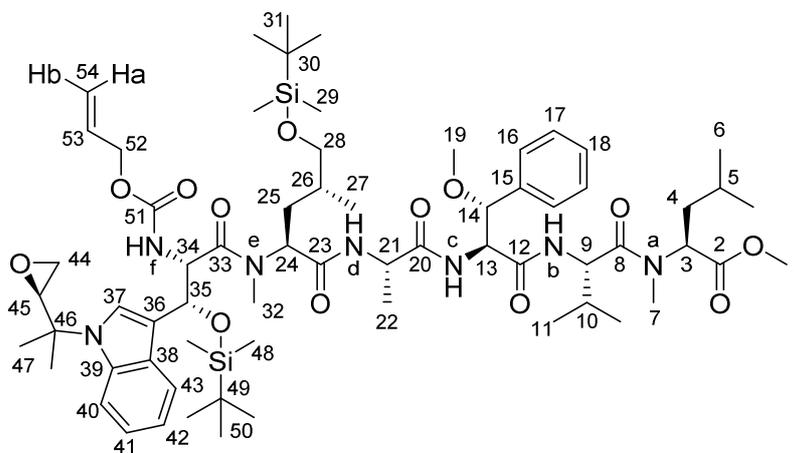
***N*-Alloc-(2*S*,3*R*)-{*N*'-[(*R*)-2-(oxiran-2-yl)propan-2-yl]-3-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-tryptophanyl}-*N*-methyl-(2*S*,4*R*)-[5-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy-leucyl]-(*S*)-alanyl-(2*S*,3*R*)-(3-methoxyphenylalanyl)-(*S*)-valyl-(*S*)-*N*-methyl-leucinmethylester (91)**

Analog zur Synthese von **76** wurden zu einer Lösung aus 71.0 mg (137 μmol) des Methylesters **90** bei 0 °C 150 μL (150 μmol) 1 M NaOH getropft. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für 48 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde die Rohsäure **84** mit einem pH-Puffer (pH 6.4) versetzt und das Lösemittel am Vakuum entfernt.

135 mg (151 μmol) des Pentapeptids **62** wurden in 1.5 mL MeOH gelöst, mit 15.0 mg 10 % Pd/C versetzt und analog zur Synthese von **76** entschützt und aufgearbeitet. Das so

erhaltene Amin wurde gemeinsam mit dem zuvor erhaltenen Puffer-Salz der Säure in 1.5 mL abs. DCM aufgenommen und auf  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Anschließend wurden 26  $\mu\text{L}$  (151  $\mu\text{mol}$ ) DIPEA und 41.0 mg (151  $\mu\text{mol}$ ) BEP zugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt, nach vollständigem Umsatz (HPLC-Kontrolle) wurde mit EE verdünnt und nacheinander mit 1  $\text{KHSO}_4$ -Lösung, ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen. Nach Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  wurde das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie gereinigt (RP-Kieselgel,  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$  Gradientenprogramm). Es konnten 99.2 mg (79.4  $\mu\text{mol}$ , 58 %) des Hexapeptids als farbloses Harz erhalten werden.

[DC: PE/EE = 1:1,  $R_f(\mathbf{91}) = 0.15$ ]



**Hauptrotamer:**

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -0.24$  (s, 3 H, 48-H), 0.00 (s, 3 H, 29-H), 0.01 (s, 3 H, 29-H'), 0.11 (s, 3 H, 48-H'), 0.74 (d,  $^3J_{27,26} = 6.6$  Hz, 3 H, 27-H), 0.86 (s, 9 H, 31-H), 0.89–0.95 (sh, 12-H, 6-H, 6-H'). 11-H, 11-H'), 0.92 (s, 9 H, 50-H), 1.20 (m, 1 H, 25-H), 1.21 (d,  $^3J_{22,21} = 7.1$  Hz, 3 H, 22-H), 1.34 (m, 1 H, 26-H), 1.49 (m, 1 H, 5-H), 1.55 (s, 3 H, 47-H), 1.65 (s, 3 H, 47-H'), 1.73 (m, 2 H, 4-H), 1.90 (m, 1 H, 25-H), 2.10 (m, 1 H, 10-H), 2.62 (s, 3 H, 7-H), 2.72 (m, 1 H, 44-H), 2.86 (dd,  $^3J_{44,45} = ^2J_{44,44} = 4.3$  Hz, 1 H, 44-H), 2.96 (s, 3 H, 32-H), 3.25 (m, 1 H, 45-H), 3.30 (m, 1 H, 28-H), 3.31 (s, 3 H, 19-H), 3.37 (dd,  $^2J_{28,28} = 9.9$  Hz,  $^3J_{28,26} = 4.8$  Hz, 1 H, 28-H), 3.69 (s, 3 H, 1-H), 4.22 (m, 1 H, 21-H), 4.48–4.59 (sh, 3 H, 24-H, 52-H), 4.64 (dd,  $^2J_{13,\text{NH}} = 7.6$  Hz,  $^3J_{13,14} = 3.6$  Hz, 1 H, 13-H), 4.74–4.84 (sh, 3 H, 9-H, 14-H, 34-H), 5.16–5.39 (sh, 4-H, 3-H, 35-H, 54-Ha, 54-Hb), 5.63 (d,  $^3J_{\text{NH},9} = 5.3$  Hz, 1 H, NH-b), 5.90 (m, 1 H, 53-H), 6.82 (d,  $^3J_{\text{NH},13} = 7.6$  Hz, 1 H, NH-c), 7.05–7.29 (sh, 8 H, 16-H, 17-H, 18-H, 37-H, 41-H, 42-H), 7.39 (d,  $^3J_{\text{NH},34} = 9.0$  Hz, 1 H, NH-f), 7.68 (d,  $^3J_{43,42} = 5.7$  Hz, 1 H, 43-H), 7.88 (d,  $^3J_{40,41} = 7.7$  Hz, 1 H, 40-H), 7.92 (d,  $^3J_{\text{NH},21} = 6.5$  Hz, 1 H, NH-d).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -5.4, -5.4, -5.3, -4.7$  (4 q, C-29, C-29'. C-48, C-48'), 17.2 (q, C-22), 17.3 (q, C-27), 17.4 (q, C-11), 18.2, 18.3 (2 s, C-30/C-49), 19.5 (q, C-11'), 21.3 (q, C-6), 23.3 (q, C-47), 23.3 (q, C-6'), 24.4 (q, C-47'), 24.8 (q, C-5), 25.8 (q, C-50), 25.9 (q, C-31), 29.1 (q, C-7), 31.2 (q, C-32), 31.3 (d, C-10), 31.7 (d, C-26), 32.2 (t, C-25), 36.9 (t, C-4), 45.3 (t, C-44),

49.7 (d, C-21), 52.1 (q, C-1), 54.1 (d, C-9), 54.4 (d, C-3), 56.9 (d, C-34), 57.4 (d, C-19), 57.5 (d, C-24), 57.8, 57.8, 57.9 (s, 2 d, C-13/C-45/C-46), 66.1 (t, C-52), 67.2 (t, C-28), 71.7 (d, C-35), 81.0 (d, C-14), 113.2 (s, C-36), 113.2 (d, C-43), 117.4 (s, C-54), 119.7 (d, C-41), 121.6 (d, C-42), 121.8 (d, C-40), 124.4 (d, C-37), 126.8 (d, C-16), 127.5 (s, C-38), 128.0 (d, C-18), 128.2 (d, C-17), 132.2 (d, C-53), 136.1 (s, C-39), 136.9 (s, C-15), 156.7 (s, C-51), 168.4, 168.5, 168.5, 170.4, 170.5, 171.5, 171.5, 171.8, 172.1, 172.1 (10 s, Carbonyl-C's).

*Nebenrotamer* (ausgewählte Signale):

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -1.00 (m, 1 H, 25-H), -0.33 (s, 3 H, 48-H), -0.05 (s, 3 H, 29-H), -0.03 (s, 3 H, 29-H'), 0.00 (s, 3 H, 48-H'), 0.28 (d, <sup>3</sup>J<sub>27,26</sub> = 6.7 Hz, 3 H, 27-H), 0.80 (s, 9 H, 31-H), 0.82 (s, 9 H, 50-H), 0.99 (d, <sup>3</sup>J<sub>11,10</sub> = 6.8 Hz, 3 H, 11-H), 1.07 (d, <sup>3</sup>J<sub>22,21</sub> = 7.1 Hz, 3 H, 22-H), 1.56 (s, 3 H, 47-H), 1.60 (s, 3 H, 47-H'), 2.19 (m, 1 H, 10-H), 2.52 (dd, <sup>3</sup>J<sub>28,26</sub> = <sup>2</sup>J<sub>28,28</sub> = 8.7 Hz, 1 H, 28-H), 2.71–2.74 (sh, 4 H, 7-H, 44-H), 2.82 (m, 1 H, 28-H), 2.89 (dd, <sup>3</sup>J<sub>44,45</sub> = <sup>2</sup>J<sub>44,44</sub> = 4.3 Hz, 1 H, 44-H), 3.01 (s, 3 H, 32-H), 3.18 (dd, <sup>3</sup>J<sub>45,44</sub> = 2.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>45,44</sub> = 3.8 Hz, 1 H, 45-H), 3.27 (s, 3 H, 19-H), 3.68 (s, 3 H, 1-H), 3.90 (m, 1 H, 21-H), 4.60 (dd, <sup>2</sup>J<sub>13,NH</sub> = 7.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>13,14</sub> = 3.4 Hz, 1 H, 13-H), 5.05 (dd, <sup>3</sup>J<sub>34,35</sub> = <sup>3</sup>J<sub>34,NH</sub> = 8.2 Hz, 1 H, 34-H), 6.70 (d, <sup>3</sup>J<sub>NH,13</sub> = 7.4 Hz, 1 H, NH-c), 7.37 (d, <sup>3</sup>J<sub>NH,9</sub> = 8.9 Hz, 1 H, NH-b), 7.66 (d, <sup>3</sup>J<sub>43,42</sub> = 5.9 Hz, 1 H, 43-H), 7.73 (d, <sup>3</sup>J<sub>40,41</sub> = 7.8 Hz, 1 H, 40-H).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.8 (q, C-27), 17.1 (q, C-22), 17.3 (q, C-11), 19.4 (q, C-11'), 21.3 (q, C-6), 23.2 (q, C-47), 23.4 (q, C-6'), 24.7 (q, C-47'), 31.1 (q, C-32), 31.4 (d, C-10), 32.1 (t, C-25), 32.5 (q, C-7), 45.4 (t, C-44), 49.9 (d, C-21), 54.2 (d, C-9), 57.1 (d, C-34), 57.4 (d, C-19), 57.5 (d, C-24), 56.6 (t, C-52), 68.3 (t, C-28), 69.3 (d, C-35), 81.3 (d, C-14), 112.9 (s, C-36), 113.9 (d, C-43), 117.8 (s, C-54), 119.7 (d, C-41), 119.8 (d, C-40), 123.4 (d, C-37), 127.0 (d, C-16), 127.7 (s, C-38), 128.0 (d, C-18), 132.8 (d, C-53), 135.6 (s, C-39), 136.8 (s, C-15), 156.3 (s, C-51).

Anmerkung: Die Signale der Carbonyl-Kohlenstoffe sind im <sup>13</sup>C-NMR nicht von den Rotamerensignalen zu unterscheiden.

**LC-MS:** Luna 3μ C18, 50x4.6 mm, 0.9 ml/min, MeCN/H<sub>2</sub>O Gradient von 10 % MeCN auf 100 % MeCN in 5 min, t<sub>R</sub> (**91**) = 12.34 min, m/z = 1270 ([M+Na]<sup>+</sup>).

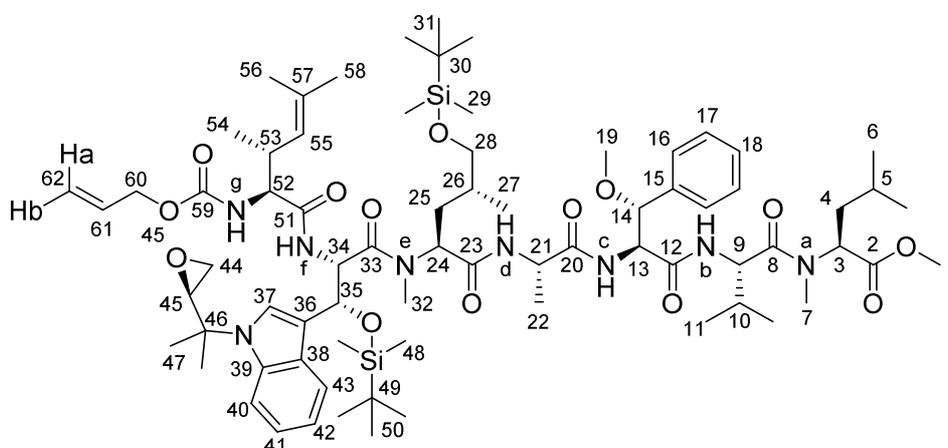
**Optische Drehung:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -50.3^\circ$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

HRMS (ESI)	Berechnet	Gefunden
C <sub>65</sub> H <sub>106</sub> N <sub>7</sub> O <sub>13</sub> Si <sub>2</sub> [M+H] <sup>+</sup>	1248.7382	1248.7329

***N*-Alloc-(2*S*,3*R*)-(2-amino-3,5-dimethylhex-4-enoyl)- (2*S*,3*R*)-(2-amino-3,5-dimethylhex-4-enoyl)-(2*S*,3*R*)-{*N*'-[(*R*)-2-(oxiran-2-yl)propan-2-yl]-3-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-tryptophanyl}-*N*-methyl-(2*S*,4*R*)-[5-(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy-leucyl]-(*S*)-alanyl-(2*S*,3*R*)-(3-methoxyphenylalanyl)-(*S*)-valyl-(*S*)-*N*-methyl-leucinmethylester (**92**)**

Analog zur Synthese von **77** wurden 88.0 mg (70.5  $\mu\text{mol}$ ) des Hexapeptids **91** in 400  $\mu\text{L}$  Acetonitril und 300  $\mu\text{L}$  Wasser bei Raumtemperatur nacheinander mit 2.3 mg (4  $\mu\text{mol}$ ) TPPTS, 100  $\mu\text{L}$  (2  $\mu\text{mol}$ ) einer  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ -Lösung (20 mM in MeCN) und 36  $\mu\text{L}$  (350  $\mu\text{mol}$ )  $\text{Et}_2\text{NH}$  versetzt. Nach 60 min Rühren (HPLC-Kontrolle) wurde das Lösemittel am Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in 1.0 mL abs. DCM aufgenommen. Zu der entstandenen Lösung wurden bei 0 °C 18.7 mg (78.0  $\mu\text{mol}$ ) der Säure **71** und anschließend 9.5 mg (70.5  $\mu\text{mol}$ ) HOBT, sowie 16.3 mg (81.0  $\mu\text{mol}$ ) EDC\*HCl gegeben. Das Gemisch wurde auf langsam auf Raumtemperatur erwärmt, nach vollständigem Umsatz (HPLC-Kontrolle) mit EE verdünnt und nacheinander mit Wasser, ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösemittel am Vakuum entfernt. Flash-Chromatographie (RP-Kieselgel,  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$  Gradientenprogramm) lieferte 83.4 mg (60.1  $\mu\text{mol}$ , 85 %) des linearen Heptapeptids **92** als farbloses Harz.

[DC: EE,  $R_f(\mathbf{92}) = 0.69$ ]



**Hauptrotamer:**

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -0.26$  (s, 3 H, 48-H),  $-0.06$  (s, 3 H, 29-H),  $-0.04$  (s, 3 H, 29-H'), 0.10 (s, 3 H, 48-H'), 0.77–0.98 (sh, 15 H, 6-H, 6-H', 11-H, 11-H', 27-H), 0.85 (s, 9 H, 31-H), 0.93 (s, 9 H, 50-H), 1.07 (d,  $^3J_{54,53} = 6.5$  Hz, 3 H, 54-H), 1.20 (m, 1 H, 25-H), 1.23 (d,  $^3J_{22,21} = 7.2$  Hz, 3 H, 22-H), 1.39 (m, 1 H, 26-H), 1.48 (m, 1 H, 5-H), 1.51–1.80 (sh, 14 H, 4-H, 47-H, 47-H', 56-H, 58-H), 1.95 (m, 1 H, 25-H), 2.11 (m, 1 H, 10-H), 2.58 (s, 3 H, 7-H), 2.72 (m, 1 H, 44-H), 2.85 (m, 1 H, 44-H), 2.96 (s, 3 H, 32-H), 3.25 (m, 1 H, 45-H), 3.31 (m, 1 H, 28-H), 3.31 (s, 3 H, 19-H), 3.35 (m, 1 H, 28-H), 3.68 (s, 3 H, 1-H), 4.15 (m, 1 H, 52-H), 4.22 (m, 1 H, 21-H), 4.50–4.67 (sh, 4 H, 13-H, 24-H, 60-H), 4.72–4.85 (sh, 3 H, 9-H, 14-H, 34-H), 4.94 (m, 1 H, 55-H), 5.17–5.43 (sh, 4-H, 3-H, 35-H, 62-Ha, 62-Hb), 5.54 (d,  $^3J_{\text{NH},52} = 8.7$  Hz, 1 H, NH-b), 5.92 (m, 1 H, 61-H),

6.62–6.79 (sh, 2 H, NH-c, NH-f), 7.04–7.27 (sh, 8 H, 16-H, 17-H, 18-H, 37-H, 41-H, 42-H), 7.39 (d,  $^3J_{\text{NH},9} = 7.7$  Hz, 1 H, NH-b), 7.67 (d,  $^3J_{43,42} = 8.5$  Hz, 1 H, 43-H), 7.84 (d,  $^3J_{40,41} = 7.9$  Hz, 1 H, 40-H), 8.33 (d,  $^3J_{\text{NH},21} = 6.0$  Hz, 1 H, NH-d).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -5.4, -5.4, -5.2, -4.8$  (4 q, C-29, C-29', C-48, C-48'), 17.2 (q, C-22), 17.3 (q, C-27), 17.4 (q, C-11), 18.0, 18.0 (2 s, C-30/C-49), 18.2 (q, C-56), 19.5 (q, C-11'), 21.3 (q, C-6), 23.4 (q, C-47), 23.3 (q, C-6'), 24.4 (q, C-47'), 24.7 (q, C-5), 25.7 (q, C-50), 25.9 (q, C-31), 25.9 (q, C-58), 29.2 (q, C-7), 31.2 (q, C-32), 31.3 (d, C-10), 31.7 (d, C-26), 32.2 (t, C-25), 35.8 (d, C-53), 36.9 (t, C-4), 45.4 (t, C-44), 49.9 (d, C-21), 52.1 (q, C-1), 54.1 (d, C-9), 54.4 (d, C-3), 56.4 (d, C-34), 57.5 (d, C-19), 57.6 (d, C-24), 57.8 (d, C-13), 57.8 (d, C-45), 58.0 (s, C-46), 58.9 (d, C-52), 65.9 (t, C-60), 67.0 (t, C-28), 71.8 (d, C-35), 81.1 (d, C-14), 112.8 (s, C-36), 113.3 (d, C-43), 117.9 (s, C-62), 119.8 (d, C-41), 121.6 (d, C-42), 122.0 (d, C-40), 123.3 (d, C-37), 124.6 (d, C-55), 126.8 (d, C-16), 127.5 (s, C-38), 128.1 (d, C-18), 128.2 (d, C-17), 132.7 (d, C-61), 134.7 (s, C-57), 136.1 (s, C-39), 136.9 (s, C-15), 155.8 (s, C-59), 168.2, 168.5, 168.8, 169.6, 170.1, 170.7, 171.1, 171.4, 171.5, 171.9, 172.0, 172. (12 s, Carbonyl-C's).

*Nebenrotamer* (ausgewählte Signale):

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -1.08$  (m, 1 H, 25-H),  $-0.33$  (s, 3 H, 48-H),  $-0.02$  (s, 3 H, 48-H'),  $-0.01$  (s, 3 H, 29-H), 0.00 (s, 3 H, 29-H'), 0.28 (d,  $^3J_{27,26} = 6.7$  Hz, 3 H, 27-H), 0.80 (s, 9 H, 31-H), 0.82 (s, 9 H, 50-H), 1.23 (d,  $^3J_{22,21} = 7.2$  Hz, 3 H, 22-H), 2.47 (dd,  $^3J_{28,26} = ^2J_{28,28} = 8.8$  Hz, 1 H, 28-H), 2.79 (s, 3 H, 7-H), 2.83 (m, 1 H, 28-H), 2.88 (dd,  $^3J_{44,45} = ^2J_{44,44} = 4.3$  Hz, 1 H, 44-H), 2.98 (s, 3 H, 32-H), 3.17 (dd,  $^3J_{45,44} = 3.8$  Hz,  $^3J_{45,44} = 2.6$  Hz, 1 H, 45-H), 3.31 (s, 3 H, 19-H), 3.69 (s, 3 H, 1-H), 4.00 (m, 1 H, 52-H), 4.05 (m, 1 H, 21-H), 6.07 (d,  $^3J_{\text{NH},21} = 6.3$  Hz, 1 H, NH-d).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 15.0$  (q, C-27), 17.0 (q, C-22), 17.5 (q, C-11), 18.3 (q, C-56), 19.5 (q, C-11'), 23.2 (q, C-6'), 24.4 (q, C-47'), 24.8 (q, C-5), 25.9 (q, C-58), 32.8 (q, C-7), 35.8 (d, C-53), 36.9 (t, C-4), 45.4 (t, C-44), 49.9 (d, C-21), 52.1 (q, C-1), 54.0 (d, C-9), 54.4 (d, C-3), 55.5 (d, C-34), 58.8 (d, C-52), 65.6 (t, C-60), 68.3 (t, C-28), 69.2 (d, C-35), 81.3 (d, C-14), 113.8 (d, C-43), 117.6 (s, C-62), 119.7 (d, C-40), 121.6 (d, C-42), 124.4 (d, C-37), 124.9 (d, C-55), 127.0 (d, C-16), 127.7 (s, C-38), 128.2 (d, C-18), 128.3 (d, C-17), 132.8 (d, C-61), 134.7 (s, C-57), 135.6 (s, C-39), 136.5 (s, C-15), 155.6 (s, C-59).

Anmerkung: Die Signale der Carbonyl-Kohlenstoffe sind im  $^{13}\text{C-NMR}$  nicht von den Rotamerensignalen zu unterscheiden.

**LC-MS:** Luna  $3\mu$  C18,  $50 \times 4.6$  mm, 0.9 ml/min, MeCN/H<sub>2</sub>O Gradient von 10 % MeCN auf 100 % MeCN in 5 min,  $t_{\text{R}}$  (**92**) = 13.48 min,  $m/z = 1410$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

**Optische Drehung:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -39.1^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

<b>HRMS (ESI)</b>	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{73}\text{H}_{119}\text{N}_8\text{O}_{14}\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	1387.8379	1387.8361

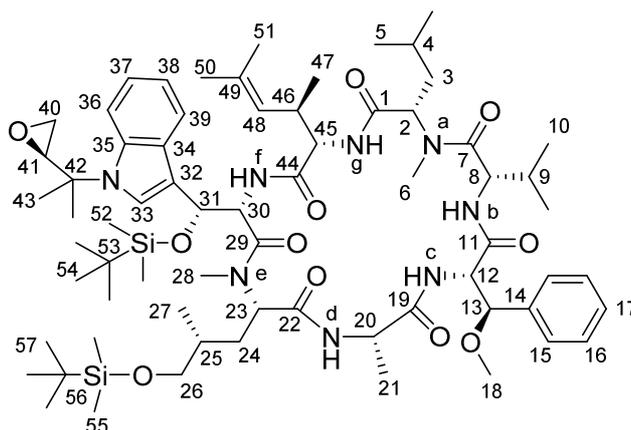
### ***O*-*O'*-Bis-(*tert*-butyldimethylsilyl)-Cyclomarin A (93)**

Analog zur Synthese von **79** wurden 79.0 mg (56.9  $\mu\text{mol}$ ) des linearen Heptapeptids **92** in 0.7 mL MeOH gelöst und bei Raumtemperatur mit 80  $\mu\text{L}$  (80  $\mu\text{mol}$ ) einer 1 M NaOH-Lösung versetzt und 2 d bei dieser Temperatur gerührt. Nach vollständigem Umsatz (HPLC-Kontrolle) wurde das Reaktionsgemisch analog zu **79** aufgearbeitet.

Die *N*-terminale Entschützung erfolgte entsprechend mit 100  $\mu\text{L}$  (2  $\mu\text{mol}$ ) einer Pd(OAc)<sub>2</sub>-Lösung (20 mM in MeCN), 2.4 mg (4  $\mu\text{mol}$ ) TPPTS und 30  $\mu\text{L}$  (285 mmol) Et<sub>2</sub>NH in einer Mischung aus 250  $\mu\text{L}$  Pufferlösung (pH 6.4) und 400  $\mu\text{L}$  MeCN.

Der Rückstand wurde in 10 mL abs. DCM aufgenommen und mittels einer Spritzenpumpe innerhalb von 12 h zu einer Lösung aus 57.0 mg (110  $\mu\text{mol}$ ) PyBOP und 19  $\mu\text{L}$  (110  $\mu\text{mol}$ ) DIPEA in 50 mL abs DCM gegeben. Nach insgesamt 18 h wurde das Lösemittel am Vakuum entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie (RP-Kieselgel, H<sub>2</sub>O/MeCN Gradientenprogramm) gereinigt. Es konnten 42.3 mg (33.3  $\mu\text{mol}$ , 59 %) des cyclischen Peptids **93** als farbloses Harz erhalten werden

[DC: EE, Rf(**93**) = 0.63]



**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = -1.03 (m, 1 H, 24-H), -0.29 (s, 3 H, 52-H), -0.08 (s, 3 H, 55-H), -0.05 (s, 3 H, 55-H'), 0.13–0.15 (sh, 6 H, 27-H', 52-H'), 0.67 (d, <sup>3</sup>J<sub>47,46</sub> = 6.5 Hz, 3 H, 47-H), 0.80 (s, 9 H, 57-H), 0.92 (s, 9 H, 54-H), 0.93–1.00 (sh, 9 H, 5-H, 5-H', 10-H), 1.06 (m, 1 H, 3-H), 1.08 (d, <sup>3</sup>J<sub>10',9</sub> = 6.6 Hz, 3 H, 10-H'), 1.16 (m, 1 H, 25-H), 1.26–1.28 (sh, 6 H, 21-H, 51-H), 1.53 (s, 3 H, 43-H), 1.55 (m, 1 H, 24-H), 1.57 (s, 3 H, 43-H'), 1.59–1.72 (sh, 2 H, 4-H, 46-H), 1.74 (s, 3 H, 50-H), 2.26 (m, 1 H, 9-H), 2.41 (m, 1 H, 3-H), 2.49 (m, 1 H, 26-H), 2.50 (s, 3 H, 6-H), 2.70 (dd, <sup>2</sup>J<sub>40,40</sub> = 4.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>40,41</sub> = 2.7 Hz, 1 H, 40-H), 2.81 (dd, <sup>2</sup>J<sub>26,26</sub> = 9.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>26,25</sub> = 5.9 Hz, 1 H, 26-H), 2.85 (m, 1 H, 40-H), 2.86 (s, 3 H, 28-H), 3.16 (dd, <sup>3</sup>J<sub>41,40</sub> = 3.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>41,40</sub> = 2.7 Hz, 1 H, 41-H), 3.36 (s, 3 H, 18-H), 4.02 (dd, <sup>3</sup>J<sub>45,46</sub> = <sup>3</sup>J<sub>45,NH</sub> = 9.8 Hz, 1 H, 45-H), 4.35 (dd, <sup>3</sup>J<sub>8,9</sub> = <sup>3</sup>J<sub>8,NH</sub> = 8.7 Hz, 1 H, 8-H), 4.39 (dd, <sup>3</sup>J<sub>30,NH</sub> = 9.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>30,31</sub> = 1.6 Hz, 1 H, 30-H), 4.51 (dd, <sup>3</sup>J<sub>23,24</sub> = 11.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>23,24</sub> = 2.5 Hz, 1 H, 23-H), 4.70 (m, 1 H, 48-H), 4.73 (m, 1 H, 20-H), 4.81 (dd, <sup>3</sup>J<sub>12,13</sub> = <sup>3</sup>J<sub>12,NH</sub> = 4.7 Hz, 1 H, 12-H), 5.02 (dd, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 11.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 2.5 Hz, 1 H, 2-H), 5.08 (d, <sup>3</sup>J<sub>13,12</sub> = 4.7 Hz, 1 H, 13-H), 5.22 (d, <sup>3</sup>J<sub>31,30</sub> = 9.0 Hz, 1 H, 31-H), 6.44 (bs, 1 H, NH-f), 7.01–7.05

(sh, 2 H, 33-H, 38-H), 7.13 (m, 1 H, 37-H), 7.17–7.25 (sh, 6 H, 15-H, 16-H, 17-H, NH-c), 7.64 (d,  $^3J_{39,38} = 8.5$  Hz, 1 H, 39-H), 7.74 (d,  $^3J_{36,37} = 7.9$  Hz, 1 H, 36-H), 7.87 (d,  $^3J_{\text{NH},8} = 8.7$  Hz, 1 H, NH-b), 7.78 (d,  $^3J_{\text{NH},45} = 9.8$  Hz, 1 H, NH-h), 8.16 (d,  $^3J_{\text{NH},20} = 10.2$  Hz, 1 H, NH-d).

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -5.5$  (q, C-52),  $-5.4$  (2 q, C-55, C-55'),  $-4.9$  (q, C-52'), 15.4 (q, C-27), 18.1, 18.3 (2 s, C-53, C-56), 18.4 (q, C-47), 18.8 (q, C-51), 19.5 (q, C-10), 20.0 (q, C-10'), 20.5 (q, C-21), 22.2 (q, C-5), 23.4 (q, C-43), 23.6 (q, C-5'), 24.5 (q, C-43'), 25.4 (d, C-4), 25.6 (q, C-56), 25.8 (q, C-50), 25.8 (q, C-54), 29.2 (q, C-6), 29.4 (q, C-28), 30.9 (d, C-9), 31.8 (t, C-24), 31.9 (d, C-25), 35.1 (d, C-46), 39.0 (t, C-3), 45.4 (t, C-40), 50.1 (d, C-20), 55.6 (d, C-8), 55.9 (d, C-12), 56.4 (d, C-30), 57.7 (q, C-1), 57.8 (d, C-41), 57.9 (d, s, C-23, C-42), 58.6 (d, C-2), 58.7 (d, C-45), 68.2 (t, C-26), 72.0 (d, C-31), 79.8 (d, C-13), 112.6 (s, C-32), 113.3 (d, C-39), 119.6 (d, C-38), 121.5 (d, C-36), 121.9 (d, C-37), 123.2 (d, C-33), 124.8 (d, C-48), 127.5 (d, C-17), 127.8 (d, C-15), 128.2 (d, C-16), 128.6 (s, C-34), 134.6 (s, C-49), 135.2 (s, C-35), 136.1 (s, C-14), 167.9 (s, C-1), 168.2 (s, C-22), 169.0 (s, C-17), 169.5 (s, C-29), 170.6 (s, C-7), 171.3 (s, C-19), 172.3 (s, C-44).

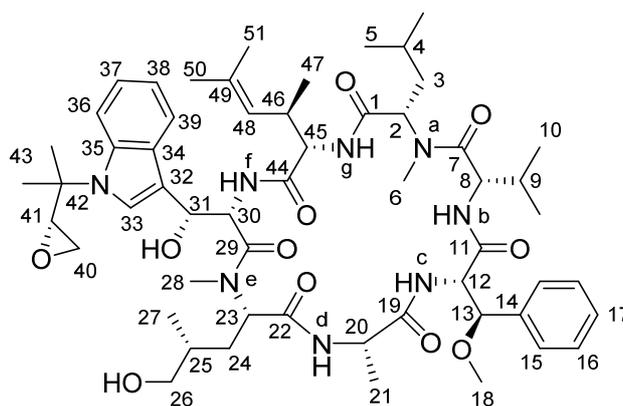
**LC-MS:** Luna  $3\mu$  C18,  $50 \times 4.6$  mm, 0.9 ml/min, MeCN/H<sub>2</sub>O Gradient von 10 % MeCN auf 100 % MeCN in 5 min,  $t_R$  (**93**) = 18.17 min,  $m/z = 1294$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

**Optische Drehung:**  $[\alpha]_D^{20} = -78.7^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

<b>HRMS (ESI)</b>	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{68}\text{H}_{111}\text{N}_8\text{O}_{11}\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	1271.7905	1271.7935

### Cyclomarin A (CycloA)

Analog zur Synthese von **CycloC** wurden 38.5 mg (30.3  $\mu\text{mol}$ ) des geschützten cyclischen Peptids **93** in 300  $\mu\text{L}$  MeOH gelöst und bei Raumtemperatur mit 11.1 mg (300  $\mu\text{mol}$ )  $\text{NH}_4\text{F}$  versetzt. Die Lösung wurde vorsichtig auf 40 °C (Badtemperatur) erwärmt und über Nacht gerührt. Nach vollständigem Umsatz (HPLC-Kontrolle) wurde das Lösemittel entfernt und der Rückstand bei 0 °C in 300  $\mu\text{L}$  abs. THF gelöst. Anschließend wurden tropfenweise 31  $\mu\text{L}$  (31  $\mu\text{mol}$ ) einer TBAF-Lösung (1 M in THF) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 30 min bei dieser Temperatur gerührt und nach vollständigem Umsatz (HPLC-Kontrolle) wurde das Lösemittel bei 0 °C am Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch präparative HPLC (Luna, 100mm/10mm/5 $\mu$ , 5 mL/min, H<sub>2</sub>O/MeCN 45:55) gereinigt. Es wurden 16.2 mg (15.5  $\mu\text{mol}$ , 51 %) **Cyclomarin A (CycloA)** als farbloser Feststoff erhalten.



**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.60 (m, 1 H, 24-H), 0.64 (d, <sup>3</sup>J<sub>47,46</sub> = 6.5 Hz, 3 H, 47-H), 0.72 (d, <sup>3</sup>J<sub>27,25</sub> = 6.7 Hz, 3 H, 27-H), 0.82 (d, <sup>3</sup>J<sub>5,4</sub> = 6.6 Hz, 3 H, 5-H), 0.88 (d, <sup>3</sup>J<sub>5,4</sub> = 6.6 Hz, 3 H, 5-H'), 0.93 (d, <sup>3</sup>J<sub>10,9</sub> = 6.7 Hz, 3 H, 10-H), 1.03 (m, 1 H, 3-H), 1.05 (d, <sup>3</sup>J<sub>10',9</sub> = 6.7 Hz, 3 H, 10-H'), 1.24 (s, 3 H, 51-H), 1.29 (d, <sup>3</sup>J<sub>21,20</sub> = 7.3 Hz, 3 H, 21-H), 1.37–1.44 (sh, 2 H, 3-H, 25-H, ), 1.54 (s, 3 H, 43-H), 1.62 (m, 1 H, 46-H), 1.63 (s, 3 H, 43-H'), 1.72 (s, 3 H, 50-H), 2.17–2.32 (sh, 3 H, 3-H, 9-H, 24-H), 2.55 (dd, <sup>3</sup>J<sub>OH,26</sub> = 6.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>OH,26</sub> = 5.2 Hz, 1 H, OH), 2.71 (s, 3 H, 6-H), 2.78 (dd, <sup>2</sup>J<sub>40,40</sub> = 4.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>40,41</sub> = 2.7 Hz, 1 H, 40-H), 2.82 (s, 3 H, 28-H), 2.90 (dd, <sup>3</sup>J<sub>40,41</sub> = <sup>2</sup>J<sub>40,40</sub> = 4.5 Hz, 1 H, 40-H), 3.15 (m, 1 H, 26-H), 3.21 (dd, <sup>3</sup>J<sub>41,40</sub> = 4.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>41,40</sub> = 2.7 Hz, 1 H, 41-H), 3.28 (m, 1 H, 26-H), 3.36 (s, 3 H, 18-H), 4.08 (dd, <sup>3</sup>J<sub>45,46</sub> = <sup>3</sup>J<sub>45,NH</sub> = 10.3 Hz, 1 H, 45-H), 4.36 (dd, <sup>3</sup>J<sub>8,9</sub> = <sup>3</sup>J<sub>8,NH</sub> = 8.6 Hz, 1 H, 8-H), 4.47 (bs, 1 H, OH), 4.55 (dd, <sup>3</sup>J<sub>30,31</sub> = <sup>3</sup>J<sub>30,NH</sub> = 3.8 Hz, 1 H, 30-H), 4.75–4.81 (sh, 3 H, 2-H, 23-H, 48-H), 4.86 (m, 1 H, 20-H), 4.89 (dd, <sup>3</sup>J<sub>12,13</sub> = <sup>3</sup>J<sub>12,NH</sub> = 4.8 Hz, 1 H, 12-H), 5.06 (d, <sup>3</sup>J<sub>13,12</sub> = 4.8 Hz, 1 H, 13-H), 5.30 (d, <sup>3</sup>J<sub>31,30</sub> = 3.8 Hz, 1 H, 31-H), 6.84 (d, <sup>3</sup>J<sub>NH,30</sub> = 3.8 Hz, 1 H, NH-f), 7.08 (dd, <sup>3</sup>J<sub>38,37</sub> = <sup>3</sup>J<sub>38,39</sub> = 7.4 Hz, 1 H, 38-H), 7.12 (d, <sup>3</sup>J<sub>NH,12</sub> = 4.8 Hz, 1 H, NH-c), 7.16–7.20 (sh, 3 H, 15-H, 37-H), 7.22–7.27 (sh, 3 H, 16-H, 17-H), 7.32 (s, 1 H, 33-H), 7.58 (d, <sup>3</sup>J<sub>39,38</sub> = 7.4 Hz, 1 H, 39-H), 7.71 (d, <sup>3</sup>J<sub>36,37</sub> = 8.5 Hz, 1 H, 36-H), 7.94 (d, <sup>3</sup>J<sub>NH,8</sub> = 8.6 Hz, 1 H, NH-b), 8.05 (d, <sup>3</sup>J<sub>NH,45</sub> = 10.3 Hz, 1 H, NH-g), 8.16 (d, <sup>3</sup>J<sub>NH,20</sub> = 10.3 Hz, 1 H, NH-d).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 17.7 (q, C-27), 18.5 (q, C-47), 18.9 (q, C-51), 19.3 (q, C-10), 20.0 (q, C-10'), 20.8 (q, C-21), 22.4 (q, C-5), 22.8 (q, C-43), 23.5 (q, C-5'), 24.5 (q, C-43'), 25.0 (d, C-4), 25.7 (q, C-50), 29.3 (q, C-6), 29.6 (q, C-28), 30.8 (d, C-9), 33.0 (t, C-24), 33.2 (d, C-25), 35.5 (d, C-46), 38.9 (t, C-3), 45.4 (t, C-40), 50.6 (d, C-20), 52.8 (d, C-30), 55.2 (d, C-8), 55.9 (d, C-12), 57.7 (q, C-1), 57.8 (d, C-41), 58.0 (d, C-45), 58.1 (s, C-42), 58.6 (d, C-2), 59.3 (s, C-23), 66.3 (t, C-26), 68.5 (d, C-31), 79.9 (d, C-13), 111.9 (s, C-32), 113.6 (d, C-39), 119.1 (d, C-36), 119.8 (d, C-38), 122.1 (d, C-37), 123.3 (d, C-33), 124.7 (d, C-48), 126.9 (d, C-17), 127.8 (d, C-15), 128.3 (d, C-16), 128.7 (s, C-34), 134.5 (s, C-49), 135.1 (s, C-35), 136.0 (s, C-14), 168.4 (s, C-1), 168.8 (s, C-22), 169.6 (s, C-17), 170.5 (s, C-29), 170.9 (s, C-7), 171.5 (s, C-19), 172.5 (s, C-44).

**LC-MS:** Luna 3μ C18, 50x4.6 mm, 0.9 ml/min, MeCN:H<sub>2</sub>O 1:1 isokratisch, t<sub>R</sub> (CycloA) = 10.86 min, m/z = 1066 ([M+Na]<sup>+</sup>).

**Optische Drehung:**  $[\alpha]_D^{20} = -146.9^\circ$  (c = 1.2, CHCl<sub>3</sub>)

## Experimenteller Teil

---

Ref<sup>[25]</sup>:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -51.7^{\circ}$  (c = 0.48, CHCl<sub>3</sub>)

### HRMS (ESI)

C<sub>56</sub>H<sub>83</sub>N<sub>8</sub>O<sub>11</sub> [M+H]<sup>+</sup>

Berechnet

1043.6176

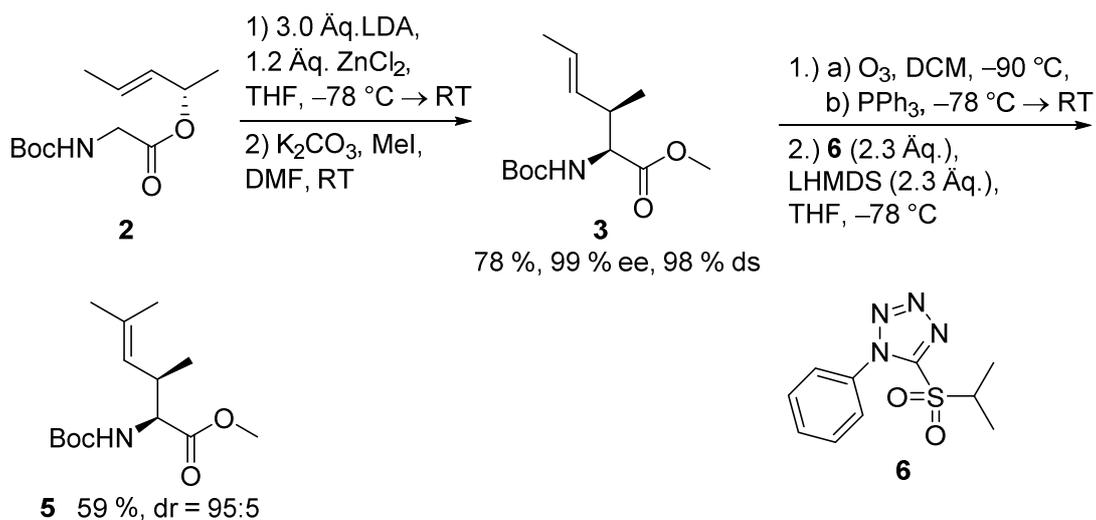
Gefunden

1043.6124

## 6. Zusammenfassung

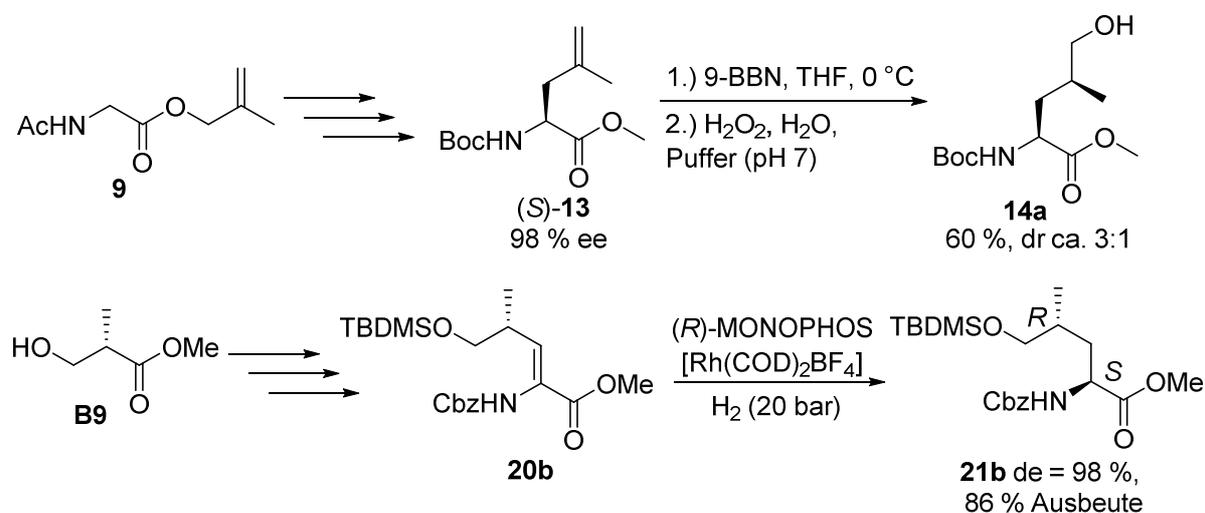
Cyclomarine sind marine Naturstoffe, die 1999 von *Renner et al.* isoliert wurden. Es handelt sich dabei um cyclische Heptapeptide, die vier unnatürliche Aminosäuren enthalten, von denen zwei ausschließlich in dieser Familie vorkommen. Neben ihrer moderaten Cytotoxizität gegenüber einigen Krebszelllinien rückten sie vor allem wegen ihrer antituberkulotischen Aktivität in den Fokus der Pharmaindustrie. Daraufhin wurde der einzigartige Wirkmechanismus untersucht und entschlüsselt. Auch die Biosynthese dieser Naturstoffe ist gewissermaßen einzigartig. Neben den cyclischen Heptapeptiden produziert der NRPS-Komplex noch weitere Cyclen, zwei Diketopiperazine aus je zwei Aminosäuren. Zuvor war keine NRPS bekannt, die verschieden große Cyclen produziert. Aufgrund der komplexen Struktur ist diese Stoffklasse auch für Synthesechemiker von großem Interesse, allerdings gelang erst einer Arbeitsgruppe eine Totalsynthese eines Derivates.

Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung einer neuen Totalsynthese für Cyclomarin C. Dazu mussten zunächst effektive Routen zur Synthese der einzelnen unnatürlichen Aminosäurefragmente entwickelt werden und schließlich der komplexe Cyclen durch schrittweisen Aufbau aus den einzelnen Bausteinen aufgebaut werden. Die Synthese begann mit der ersten einzigartigen Aminosäure **5** (s. Schema 6.1). Der Schlüsselschritt war dabei eine *Esterenolat-Claisen-Umlagerung*, welche den Aufbau des zweiten Stereozentrums in perfekter Diastereoselektivität induzierte. Die anschließende Ozonolyse-Olefinierungssequenz bereitete zunächst Probleme, da übliche Methoden stets zu einer Epimerisierung des  $\beta$ -Stereozentrums führten. Mit Hilfe eines *Julia-Kocienski*-Protokolls konnte eine Epimerisierung fast vollständig unterdrückt, und der gewünschte Baustein in guten Ausbeuten erhalten werden.



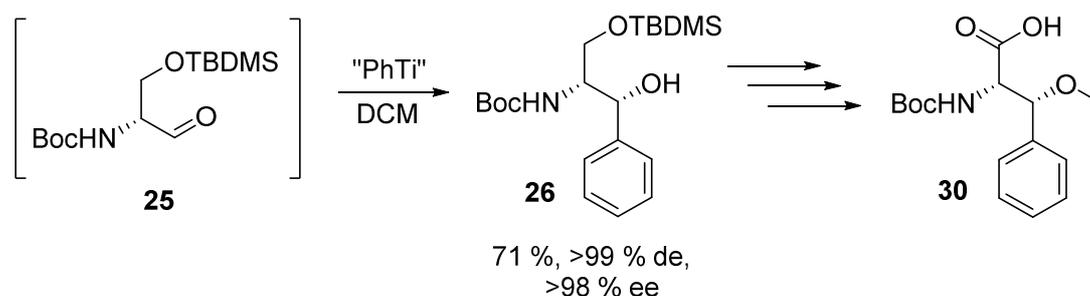
**Schema 6.1:** Synthese der ersten unnatürlichen Aminosäure **5**.

Die zweite der unnatürlichen Aminosäuren, das Hydroxyleucin (Baustein **B**), sollte zunächst über die Hydroborierung/Oxidation einer ungesättigten Aminosäure erhalten werden (s. Schema 6.2). Der dafür benötigte Baustein (*S*)-**13** konnte durch eine *Esterenolat-Claisen-Umlagerung* des achiralen Glycinesters **9** und anschließender kinetisch enzymatischer Racematspaltung in einer exzellenten Enantioselektivität erhalten werden. Die darauf folgende Hydroborierungs-Oxidationssequenz lieferte leider die falsche Konfiguration am generierten Stereozentrum als bevorzugtes (Diastereomer **14a**). In einem neuen Ansatz bestand der Schlüsselschritt in einer asymmetrischen, Rhodium-katalysierten Hydrierung. Die dafür benötigte Dehydroaminosäure **20b** war aus kommerziellem Roche-Ester **B9** leicht zugänglich. Die Hydrierung lieferte den gewünschten Baustein **21b** in sehr guter Ausbeute und Diastereoselektivität.



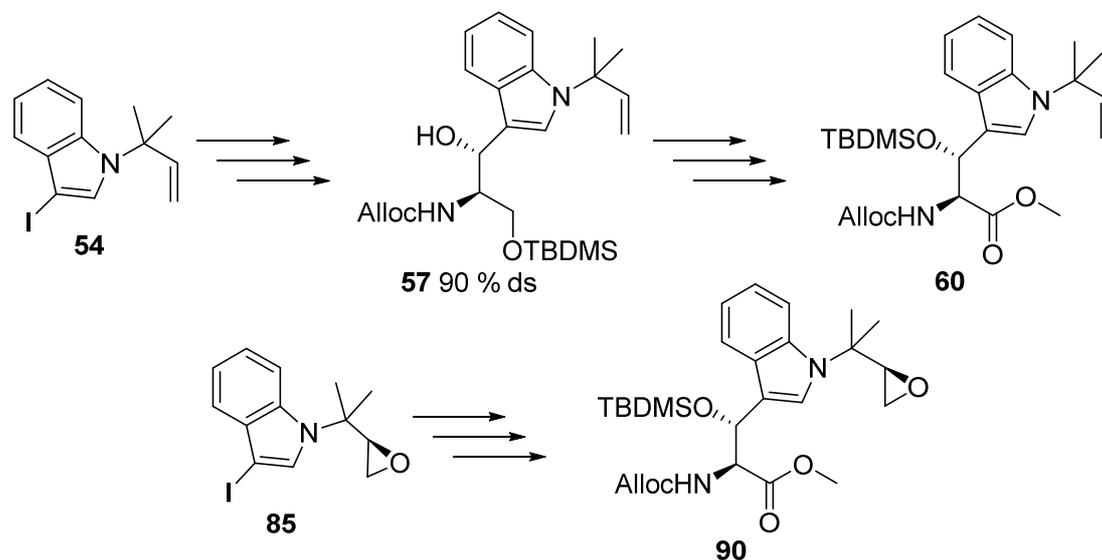
**Schema 6.2:** Synthese des Hydroxyleucins **21b**.

Die beiden verbleibenden Aminosäuren sollten aufgrund ihrer ähnlichen Struktur über den gleichen Reaktionsweg aufgebaut werden. Die  $\beta$ -Hydroxy-Aminosäuren waren durch diastereoselektive Additionen eines Aryl-Metall-Reagenz an einen chiralen Serinaldehyd zugänglich. Zur Synthese des Methoxyphenylalanins wurden sowohl Grignard- als auch Titanreagentien hinsichtlich Diastereoselektivität und Ausbeute untersucht (s. Schema 6.3). Die besten Ergebnisse lieferte ein aus Titan-tetraisopropoxid und Phenylmagnesiumchlorid hergestelltes Zinkreagenz. Der sekundäre Alkohol konnte auf diese Weise in einer perfekten Diastereo- und Enantiomerenreinheit erhalten werden. Die anschließende Bildung des Methylethers erfolgte nach Standardprotokollen lediglich in unbefriedigenden Ausbeuten, sodass eine ungewöhnliche Methode mit LHDMS als Base gewählt werden musste. Die abschließenden Stufen, Entschützung und Oxidation zur Säure, verliefen in quantitativer Ausbeute, sodass der fertige Baustein im Gramm-Maßstab erhalten werden konnte.



**Schema 6.3.:** Aufbau des Methoxyphenylalanins **30** durch eine diastereoselektive nukleophile Addition eines Phenyltitan-Reagenzes.

Die Synthese des letzten Bausteins, des prenylierten Hydroxytryptophans (Baustein D) erwies sich als erheblich komplizierter als gedacht. Nachdem die erste Route bei der basischen Entschützung der verwendeten indolischen Boc-Gruppe scheiterte, wurde im nächsten Ansatz eine Benzylgruppe am Indol verwendet. Der Baustein erwies sich leider auch als extrem säurelabil, sodass die Boc-Gruppe nicht als Schutzgruppe verwendet werden konnte. Die dritte Route ging von einem bereits *tert*-prenyliertem Iodindol **54** zur Generierung eines Metallorganischen Reagenzes aus (s. Schema 6.4). Wie bei den vorherigen Routen konnte der Alloc-geschützte Alkohol **90** in einer sehr guten Diastereoselektivität erhalten werden. Zusätzlich wurde auf analoge Weise die für die Herstellung Cyclomarin A benötigte Aminosäure **90** hergestellt. Bei dieser Synthese kam ein chirales, epoxidiertes Zinkreagenz zum Einsatz, welches aus **85** zugänglich war.

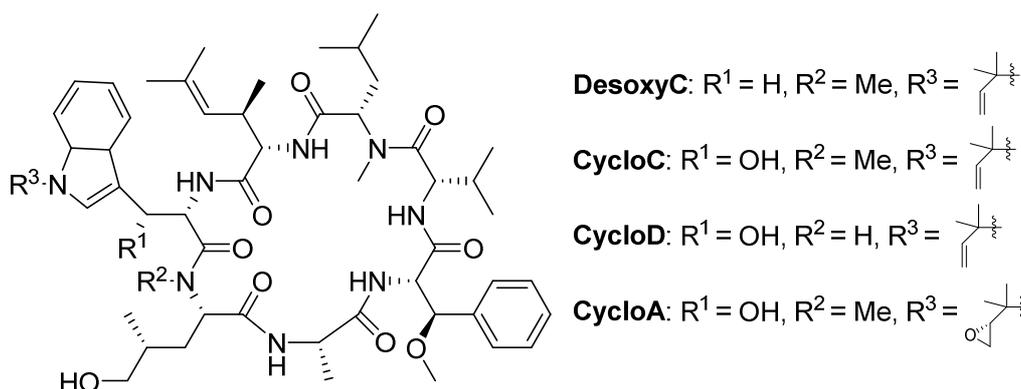


**Schema 6.4:** Synthesen der *tert*-prenylierten, bzw. epoxidierten Hydroxytryptophanbausteine **60** und **90**, ausgehend von den entsprechenden Iodindolen **54** bzw. **85**.

Nachdem alle Teilbausteine zugänglich waren, konnte mit der Synthese der Peptide begonnen werden. Als erstes wurde ein vereinfachtes Derivat synthetisiert, bei dem die Hydroxygruppe am Tryptophan fehlte (**DesoxyC**, s. Tabelle 6.1). Die Peptidknüpfungen verliefen durchweg in sehr guten bis ausgezeichneten Ausbeuten. Im Gegensatz zum

vereinfachten Derivat konnten bei **CycloC** die TBDMS-Gruppen erst nach der Cyclisierung abgespalten werden. Dies wurde durch eine Kombination von zwei verschiedenen Methoden erreicht. Über die Zielsetzung hinaus konnten auf analoge Weise die Naturstoffe CycloD und A (**CycloD** und **CycloA**) erstmals totalsynthetisiert werden. Bei allen Synthesen wurden vergleichbare Ausbeuten erreicht. Die Totalsynthesen der Naturstoffe erforderten zwischen 44 und 47 Einzelschritte, wobei die längste lineare Sequenz jeweils lediglich 19–20 Stufen betrug (s. Tabelle 6.1).

**Tabelle 6.1:** Strukturen der hergestellten Endprodukte und Übersicht über die Anzahl der benötigten Stufen.



Derivat	Gesamtzahl an Stufen	Längste lineare Sequenz [Stufen]	Ausbeute der längsten linearen Sequenz [%]
<b>DeoxyC</b>	37	18	15.6
<b>CycloC</b>	45	19	15.4
<b>CycloD</b>	44	19	7.5
<b>CycloA</b>	47	20 <sup>a</sup>	3.4

<sup>a</sup> Durch die längere Synthese des Tryptophanbausteins verlief die längste Sequenz bei diesem Beispiel über einen anderen Weg als bei den anderen Derivaten.

Erste Untersuchungen zur biologischen Aktivität der hergestellten Substanzen ergaben, dass alle Stoffe im unteren mikromolaren Bereich gegen *MTB* aktiv sind. Während der  $\text{MIC}_{50}$ -Wert von **CycloD** zwischen 8 und 32  $\mu\text{g/mL}$  beträgt, sind die beiden anderen Naturstoffe **CycloA** und **CycloC** in einer Konzentration von  $< 2 \mu\text{g/mL}$  aktiv. Erstaunlicherweise besitzt das vereinfachte Derivat **DesoxyC** die gleiche Aktivität. Somit ist die Hydroxygruppe am Tryptophan nicht wesentlich an der Bindung am Target beteiligt. Dieser strukturelle Unterschied bedeutet jedoch eine erhebliche Vereinfachung der Synthese. So waren insgesamt acht Synthesestufen weniger erforderlich als zur Synthese des gleichermaßen wirksamen **CycloC**.

## 7. Literaturverzeichnis

- [1] *Fact Sheet Tuberkulose*, WHO, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/>
- [2] P. M. Wright, I. B. Seiple, A. G. Myers, *Angew. Chem.* **2014**, *34*, 8984–9014; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8840–8869.
- [3] S. Rachakonda, L. Cartee, *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 775–793.
- [4] A. Flemming, *Br. J. Exp. Pathol.* **1929**, *10*, 226–236.
- [5] J. C. Sheehan, K. R. Henery-Logan, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1262–1263.
- [6] Q. R. Bartz, J. Controulis, H. M. Crooks Jr., M. C. Rebstock, *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 2163–2166.
- [7] R. L. Peck, C. E. Hoffhine Jr., K. Folkers, *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 1390–1391.
- [8] A. J. Zhang, K. Burgess, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 666–669; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 634–636.
- [9] R. L. Riley, *Am. Rev. Tuberc.* **1957**, *76*, 931–941.
- [10] A. Koul, E. Arnoult, N. Iounis, J. Guillemont, K. Andries, *Nature* **2011**, *469*, 483–490.
- [11] P. E. A. da Silva, J. C. Palomino, *J. Antimicrob. Chemother.* **2011**, *66*, 1417–1430.
- [12] *Global Tuberculosis Report 2014*, WHO, [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/)
- [13] Center of Disease Control and Prevention, *Public Health Image Library #9997, #4428*, <http://phil.cdc.gov/phil/>
- [14] V. Deretic, S. Singh, S. Master, J. Harris, E. Roberts, G. Kyei, A. Davis, S. de Haro, J. Naylor, H. Lee, I. Verne, *Cellular Microbiology*, **2006**, *8*, 719–727.
- [15] D. L. Clemens, M. A. Wolowitz, *J. Exp. Med.* **1995**, *181*, 257–270.
- [16] F. von Nussbaum, M. Brands, B. Hinzen, S. Weigand, D. Häbich, *Angew. Chem.* **2006**, *31*, 5194–5254, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5072–5129.
- [17] J. T. Hodgkinson, H. F. Sore, M. Welch, G. P. C. Salmond, D. R. Spring, *Angew. Chem.* **2013**, *41*, 10904–10932, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10706–10733.
- [18] C. B. Ford, P. L. Lin, M. R. Chase, R. R. Shah, O. Iartchouk, J. Galagan, N. Mohaideen, T. R. Loerger, J. C. Sacchettini, M. Lipsitch, J. L. Flynn, S. M. Fortune, *Nature Genetics* **2011**, *43*, 482–486.
- [19] Y. Zhang, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2005**, *45*, 529–64.
- [20] R. Rawat, A. Whitty, P.J. Tonge, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2003**, *100*, 13881–13886
- [21] M. Tsukamura, S. Mizuno, *J. Gen. Microbio.*, **1975**, *88*, 269–274.
- [22] H. Taniguchi, B. Chang, C. Abe, Y. Nikaido, Y. Mizuguchi. *J Bacteriol.* **1997**, *179*, 4795–4801.

- [23] W. R. McClure, C. L. Cech, *J. Biol. Chem.* **1978**, *253*, 8949–8956.
- [24] Y. Zhang, M. M. Wade, A. Scorpio, *J. Antimicrob. Chemother.* **2003**, *52*, 790–795.
- [25] M. K. Renner, Y. C. Shen, X. C. Cheng, P. R. Jensen, W. Frankmoelle, C. A. Kauffman, W. Fenical, E. Lobkovsky, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11273–11276.
- [26] K. Hotta, M. Yoshida, M. Hamadam, Y. Okami, *J. Antibiot.* **1980**, *33*, 1515–1526.
- [27] D. M. Tapiolas, M. Roman, W. Fenical, T. J. Stout, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4682–4683.
- [28] J. A. Trischman, D. M. Tapiolas, R. D. Jensen, W. Fenical, T. C. McKee, C. M. Ireland, C. M. Stout, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 757–758.
- [29] C. J. Pazoles, S. A. Siegel, *US-Patent US5759995 A*, **1998**.
- [30] E. A. Gontang, W. Fenical, P. R. Jensen, *Appl. Environm. Microbiol.* **2007**, *73*, 3272–3282.
- [31] T. Kumamoto, H. Koshino, D. Watanabe, Y. Matsumoto, K. Aoyama, K.-I. Harada, T. Ishikawa, Y. Mikami, *Heterocycles* **2009**, *80*, 281–288.
- [32] A. Isogai, J. Nakayama, S. Takayama, A. Kusai, A. Suzuki, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1992**, *56*, 1079–1085.
- [33] K. Ueda, J. Z. Xiao, N. Doke, S. Nakatsuka, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5377–5380.
- [34] H. Tada, T. Tozyo, Y. Terui, F. Hayashi, *Chem. Lett.* **1992**, *21*, 431–434.
- [35] E. K. Schmitt, N. Riwanto, V. Sambandamurthy, S. Roggo, C. Miault, C. Zwingelstein, P. Krastel, C. Noble, D. Beer, S. P. S. Rao, M. Au, P. Niyomrattanakit, V. Lim, J. Zheng, D. Jeffery, K. Pethe, L. R. Camacho. *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6011–6013, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5889–5891.
- [36] D. Vasudevan, S. P. S. Rao, C. G. Noble, *J. Biol. Chem.* **2013**, *43*, 30883–30981.
- [37] L. G. Wayne, L. G. Hayes, *Infect. Immun.* **1996**, *64*, 2062–2069.
- [38] J. Staunton, K. J. Weissman, *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 380–416.
- [39] A. Ullrich, *Synthese von Prätubulysin und weiteren Biosynthese-Intermediaten von Tubulysin D* (Dissertation), Saarbrücken **2008**.
- [40] J. L. Burkhart, *Synthese und biologische Evaluation von Prätubulysin-Derivaten* (Dissertation), Saarbrücken **2011**.
- [41] D. J. Becker, *Synthese und biologische Evaluation von Chondramid-Derivaten* (Dissertation), Saarbrücken **2014**.
- [42] A. W. Schultz, D. -C. Oh, J. R. Carney, R. T. Williamson, D. W. Udvary, P. R. Jensen, S. J. Gould, W. Fenical, B. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4507–4506.
- [43] A. W. Schultz, C. A. Lewis, M. R. Lutzung, P. S. Baran, B. S. Moore, *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 373–377.
- [44] S.-J. Wen, Z.-J. Yao, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2721–2724.
- [45] H. Sugiyama, T. Shiori, F. Yokokawa, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3489–3492.

- [46] S. Hajra, A. Karmakar, *Tetrahedron Asymm.* **2004**, *45*, 3185–3188.
- [47] S. Hajra, A. Karmakar, M. Bhowmick, *Tetrahedron Asymm.* **2006**, *17*, 210–222.
- [48] D. B. Hansen, M. M. Joullié, *Tetrahedron Asymm.* **2005**, *16*, 3963–3969.
- [49] M. A. Blaskovich, G. A. J. Lajoie, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5021–5030.
- [50] J. E. Tarver Jr., K. M. Terranova, M. M. Joullié, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10277–10284.
- [51] K. Sathish, G. P. K. Reddy, P. S. Mainkar, S. Chandrasekhar, *Tetrahedron Asymm.* **2011**, *22*, 1568–1573.
- [52] M. Nevalainen, A. M. P. Koskinen, *Synlett* **2001**, *5*, 640–642
- [53] J. E. Tarver Jr., M. M. Joullié, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 815–820.
- [54] H. Sugiyama, F. Yokokawa, T. Aoyama, T. Shiori, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7277–7208.
- [55] G. Della Sala, I. Izzo, A. Spinella, *Synlett* **2006**, *9*, 1319–1322.
- [56] D. B. Hansen, A. S. Lewis, S. J. Gavalas, M. M. Joullié, *Tetrahedron Asymm.* **2006**, *1*, 15–21.
- [57] C. J. Easton, C. A. Hutton, P. D. Roselt, E. R. T. Tiekink, *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 7327–7340.
- [58] D. A. Evans, J. R. Gage, J. L. Leighton, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4934–4953.
- [59] D. A. Evans, D. H. B. Pipin, D. P. Halstead, K. R. Campos, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6816–6826.
- [60] a) U. Kazmaier, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1046–1047; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 998–999; b) U. Kazmaier, S. Maier, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 941–995; c) A. Krebs, U. Kazmaier, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7945–7946.
- [61] K. Burgess, L. D. Jennings, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6129–6139.
- [62] R. J. Kazlauskas, A. N. E. Weissfloch, A. T. Rappaport, L. A. Cuccia, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2656–2665.
- [63] P. J. Kociensky, B. Lythgoe, I. Waterhouse, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1980**, 1045–1050
- [64] P. R. Blakemore, W. J. Cole, P. J. Kocienski, A. Morley, *Synlett* **1998**, *1*, 26–28.
- [65] C. Marti, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11505–11515.
- [66] H. K. Chemault, J. Dahmer, G. M. Whiteside, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6354–6364.
- [67] B. J. Edagawa, C. M. Taylor, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4132–4136.
- [68] A.-M. Carol, T. P. O’Sullivan, P. J. Guiry, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 609–631.
- [69] H. C. Brown, M. C. Desai, P. K. Jadhav, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5065–5069.
- [70] D. A. Evans, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4043–4044.
- [71] S. P. Thomas, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem.* **2009**, *131*, 1928–1930, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *48*, 1896–1898.

- [72] a) M. J. Burk, M. F. Gross, J. P. Martinez, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9375–9376. b) K. Rosse, S. A. Weissman, J. Sager, R. A. Reamer, D. Askin, D. P. Volante, P.J. Reider, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6419–6422. c) M. J. Burk, K. M. Bedingfield, W. F. Kiesman, J. G. Allen. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3093–3096.
- [73] U. Schmidt, H. Griesser, V. Leitenberger, A. Lieberknecht, R. Mangold, R. Meyer, B. Riedl, *Synthesis* **1992**, *4*, 487–490.
- [74] L. Panella, A. M. Aleixandre, G. J. Kruidhof, J. Robertus, B. L. Feringa, J. D. de Vries, A. J. Minnaard, *J. Org Chem.* **2006**, *71*, 2026–2036.
- [75] M. Van den Berg, A. J. Minnaard, E. P. Schudde, J. Van Esch, A. H. M. De Vries, J. G. De Vries, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11539–11540.
- [76] H.-H. Lu, A. Raja, R. Franke, D. Landsberg, F. Sasse, M. Kalesse, *Angew. Chem.* **2013**, *51*, 13549–13552, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5450–5488.
- [77] M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 542–545, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, *236*, 556–559.
- [78] T. O. Johnson, Y. Hua, H. T. Luu, E. L. Brown, F. Chan, S. S. Chu, P. S. Dragovich, B. W. Eastman, R. A. Ferre, S. A. Fuhrman, T. F. Hendrickson, F. C. Maldonado, D. A. Matthews, J. W. Meador III, A. K. Patick, S. H. Reich, D. J. Skalitzky, S. T. Worland, M. Yang, L. S. Zalman, *J. Med. Chem* **2002**, *45*, 2016–2023.
- [79] G. R. Cook, E. Manivannan, T. Underdahl, V. Lukacova, Y. Zhang, S. Balaz, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4935–4939.
- [80] T. Ibuka, H. Habashita, A. Otaka, N. Fujii, *J. Org. Chem.* **1991**, *14*, 4370–4382.
- [81] M. T. Reetz, M. Hüllmann, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, *21*, 1600–1602.
- [82] H. Takahashi, K. Tanahashi, K. Higashiyama, H. Onishi, *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 479–485.
- [83] Y. Muramatsu, T. Harada, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10560–10563.
- [84] J. Deska, S. Hähn, U. Kazmaier, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3210–3213.
- [85] S. Futagawa, T. Inui, T. Shiba, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 3308–3310.
- [86] A. Zampella, R. D’Orsi, V. Sepe, A. Casapullo, M. C. Monti, M. V. D’Auria, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 3585–3588.
- [87] M. R. Luzung, C. A. Lewis, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7025–7029.
- [88] R. D. Arnold, W. M. Nutter, W. L. Stepp, *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 117–118.
- [89] S. R. Dandepally, A. L. Williams. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1071–1074.
- [90] E. Merkul, F. Klukas, D. Dorsch, U. Grädler, H. E. Greiner, T. J. J. Müller, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 5129–5136
- [91] M. Chakrabarty, T. Kundu, Y. Harigaya, *Synth. Comm.* **2006**, *36*, 2069–2077.
- [92] K. Ravinder, A. V. Reddy, K. C. Mahesh, M. Narasimhulu, Y. Venkateswarlu, *Synth. Comm.* **2007**, *37*, 281–287.

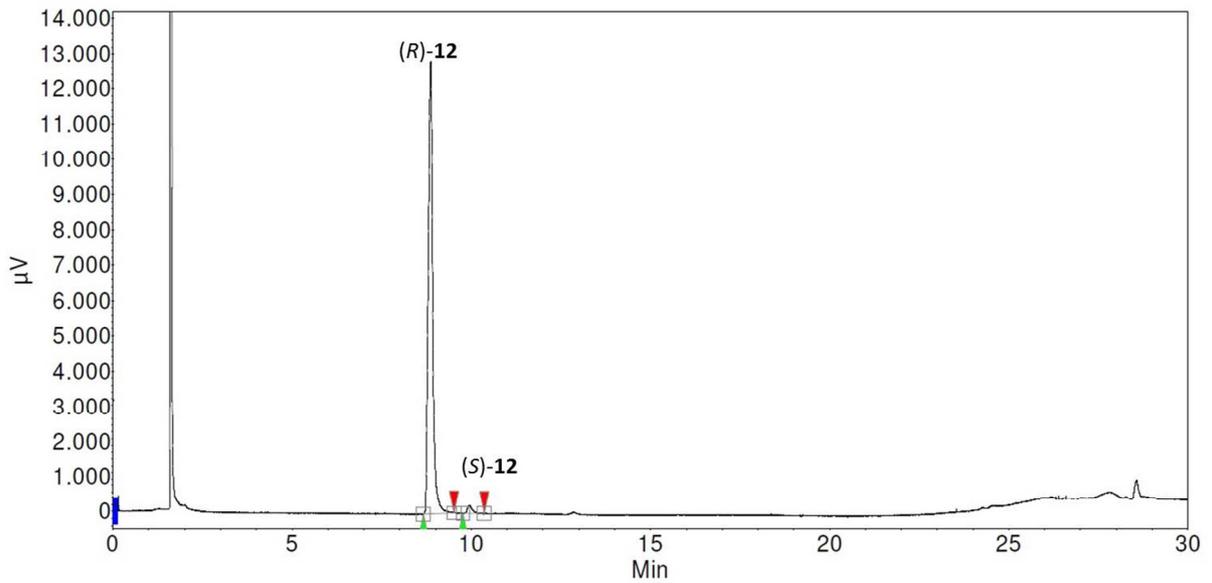
- [93] M. Amat, F. Subrizi, V. Elias, N. Llor, E. Molins, J. Bosch, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1835–1842.
- [94] S.-C. Kuo, F.-Y. Lee, T.-M. Huang, C.-M. Teng, O. Lee, C.-Y. Wu, C.-S. Hwang, C.-Y. Hung. *US-Patent US 20060106041*, **2006**.
- [95] M. G. Saulnier, G. W. Gribble, *J. Org. Chem.* **1982**, *5*, 757–761.
- [96] F. P. Miller, A. Metzger, M. A. Schade, B. A. Haag, A. Gavrushin, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7192–7202.
- [97] A. Metzger, S. Berhardt, G. Manolikates, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 4769–4773
- [98] E. J. Corey, A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190–6191.
- [99] M. Tandon, T. P. Begley, *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 2953–2959.
- [100] H. Wetter, K. Oertle, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5515–5518.
- [101] C. H. Heathcock, J. A. Stafford, D. L. Clark, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2575–2585.
- [102] D. Martinez-Solorio, M. P. Jennings, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5175–5178.
- [103] A. Kawai, O. Hara, Y. Hamada, T. Shiori, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6331–6334.
- [104] J. R. Parikh, W. v. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505–5507.
- [105] B. S. Bal, W. E. Childers Jr., H. W. Pinnick, *Tetrahedron* **1987**, *37*, 2091–2096.
- [106] E. J. Corey, N. W. Gilman, B. E. Ganem, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5616–5617.
- [107] B. R. Travis, M. Sivakumar, G. O. Holist, B. Borhan, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1031–1034.
- [108] C. McDonald, H. Holcomb, K. Kennedy, E. Kirkpatrick, T. Leathers, P. Vanemon. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1213–1215.
- [109] K. F. Johnson, R. Van Zeeland, L. M. Stanley, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2798–2801.
- [110] E. Pers, R. K. Brown, *Can. J. Chem.* **1962**, *40*, 559–561.
- [111] J. C. Powers, *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 665–658.
- [112] J. B. Hendrickson, J. Wang, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3–5.
- [113] Y. Ueda, M. Itoh, A. Sasaki, M. Sunagawa, *J. Antibiot.* **2005**, *58*, 118–140.
- [114] D. Askin, D. Angst, S. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 622–635.
- [115] D. M. Shendage, R. Fröhlich, G. Haufe, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3675–3678.
- [116] J. Klose, M. Bienert, C. Mollenkopf, D. Wehle, C.-W. Zhang, L. A. Carpino, P. Henklein, *Chem. Comm.* **1999**, 1847–1848; A. L. L. García, *Synlett* **2007**, 1328–1329.
- [117] J. Coste, E. Frérot, P. Jouin, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2437–2446.
- [118] A. Carpino, D. Sadat-Aalae, M. Beyermann, *J. Org. Chem* **1990**, *55*, 1673–1675.

- [119] a) S. Lemaire-Audoire, M. Savignac, E. Blart, G. Purcelot, J. P. Genêt, J.-M. Bernard, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8783–8786. b) S. Lemaire-Audoire, M. Savignac, E. Blart, G. Purcelot, J.-M. Bernard, J. P. Genêt, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2955–2958.
- [120] B. Springer, K. Lucke, R. Calligaris-Maibach, C. Ritter, E. C. Böttger, *J. Clin. Microbiol.* **2009**, *47*, 1773–1780.
- [121] J. Michaux, P. Retailleau, J.-M. Campagne, *Synlett* **2008**, *10*, 1532–1536.
- [122] M. T. Gieseler, M. Kalesse, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 548–551.
- [123] J. P. Cooksey, R. Ford, P. J. Kocienski, B. Pelotier, J.-M. Pons, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6462–6467.

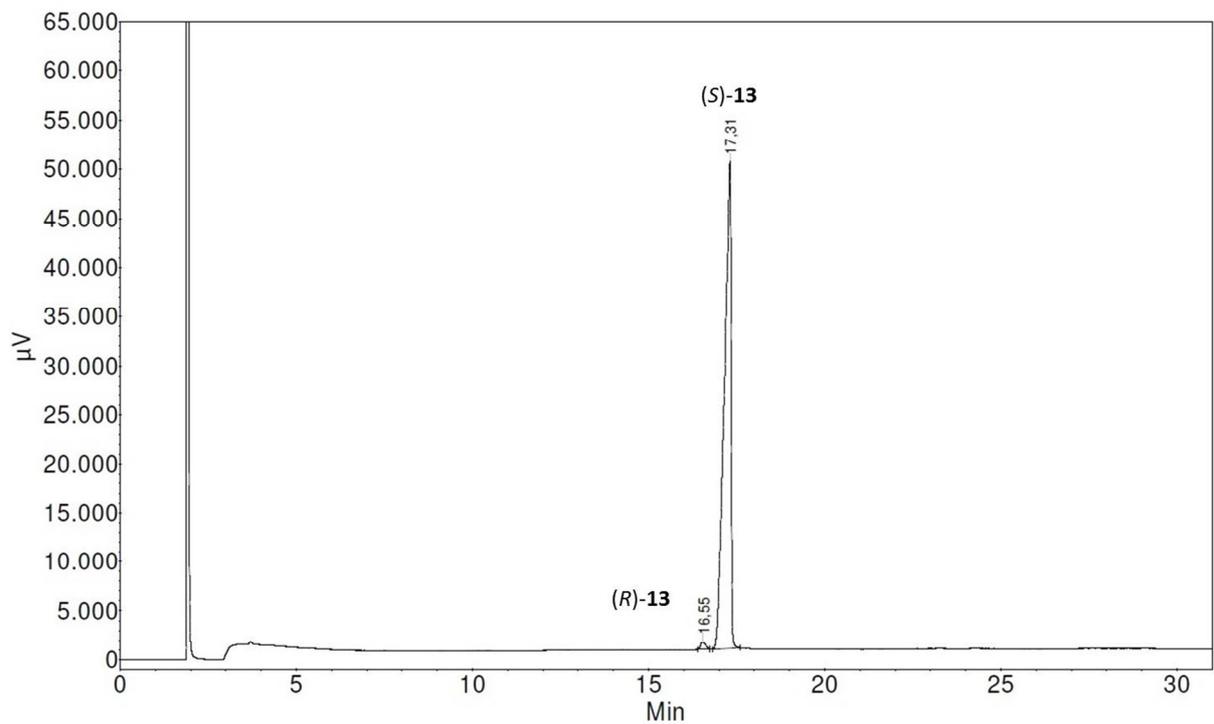
## 8. Anhang

### 8.1. Ausgewählte Chromatogramme

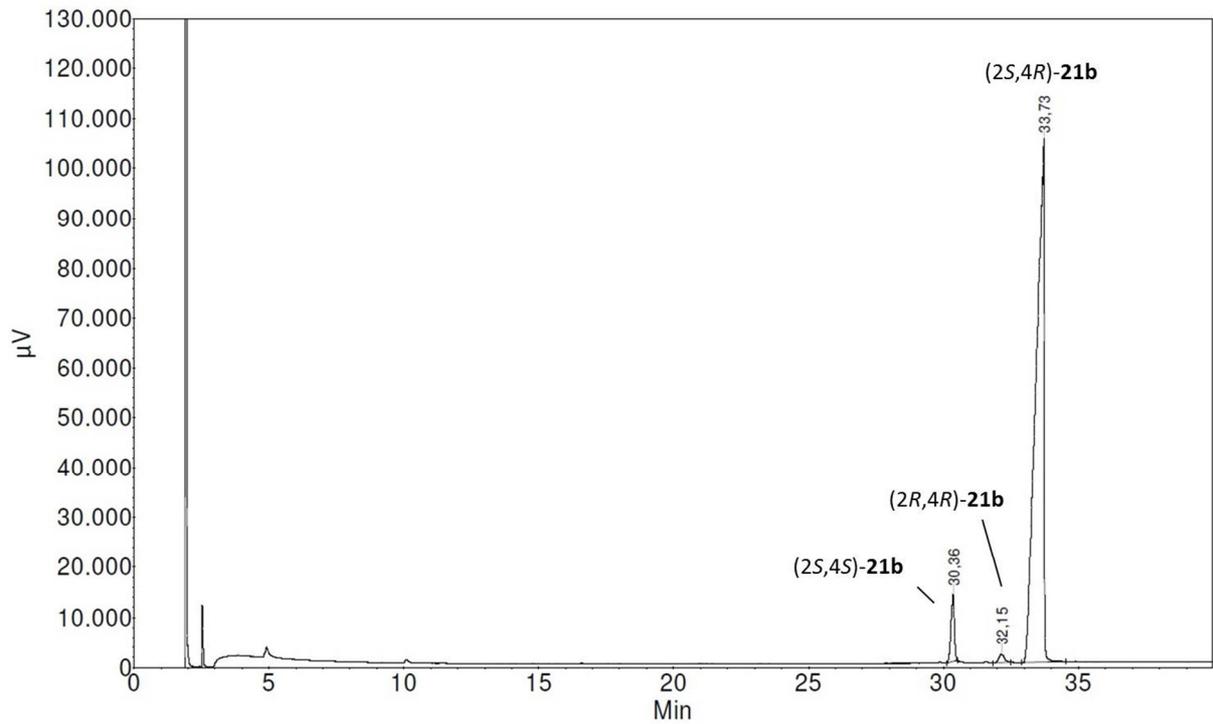
Gaschromatogramm von 12



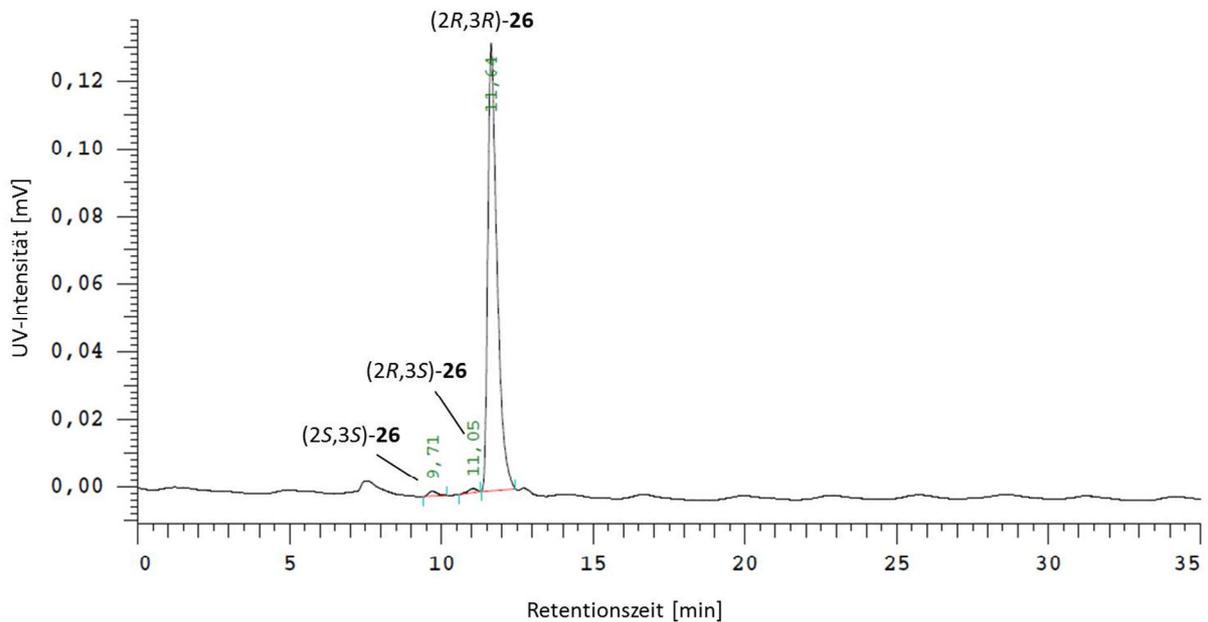
Gaschromatogramm von 13



## Gaschromatogramm von 21b

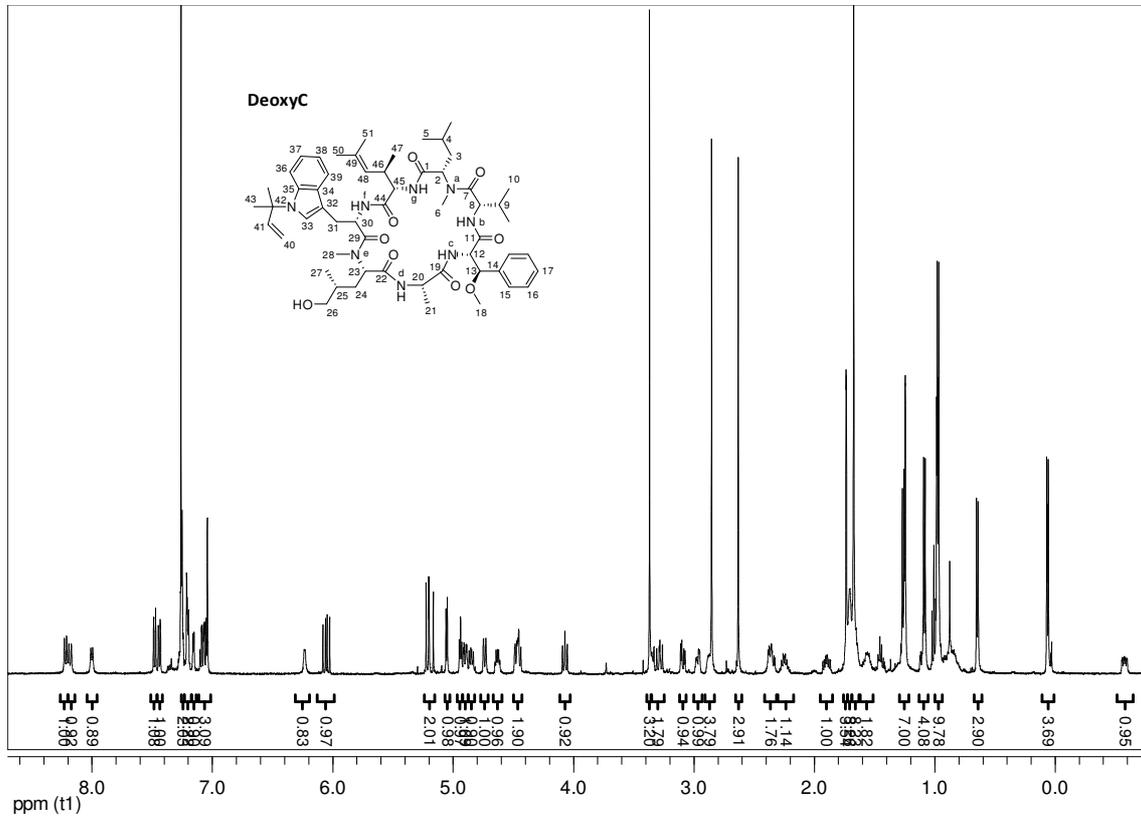


## Hochleistungsflüssigkeitschromatogramm von 26

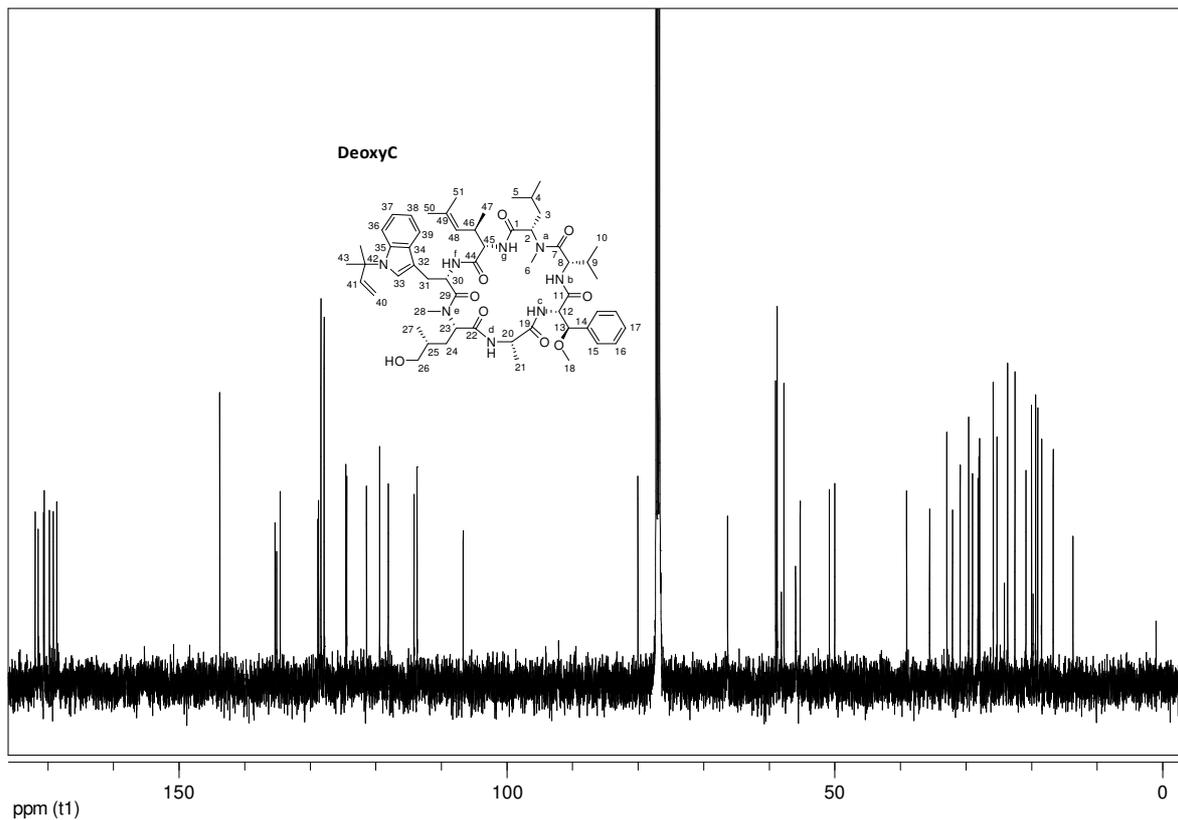


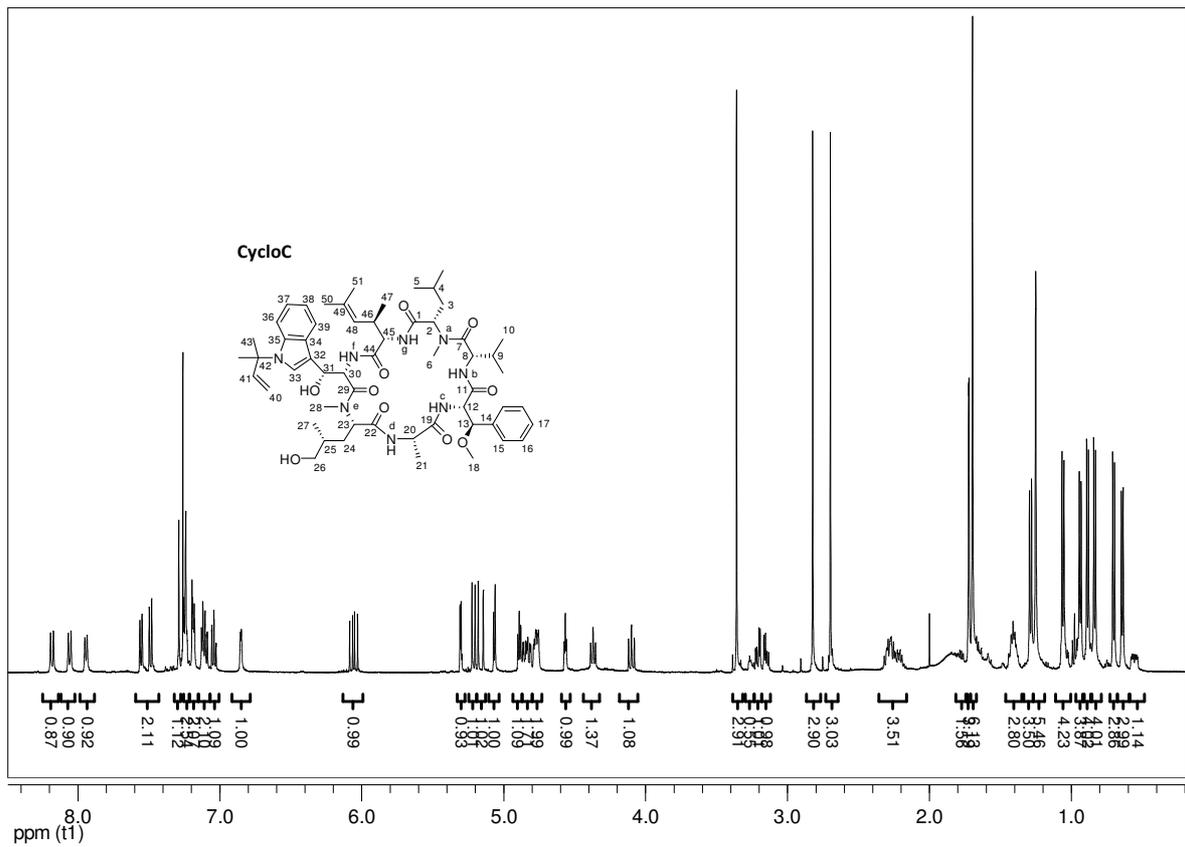
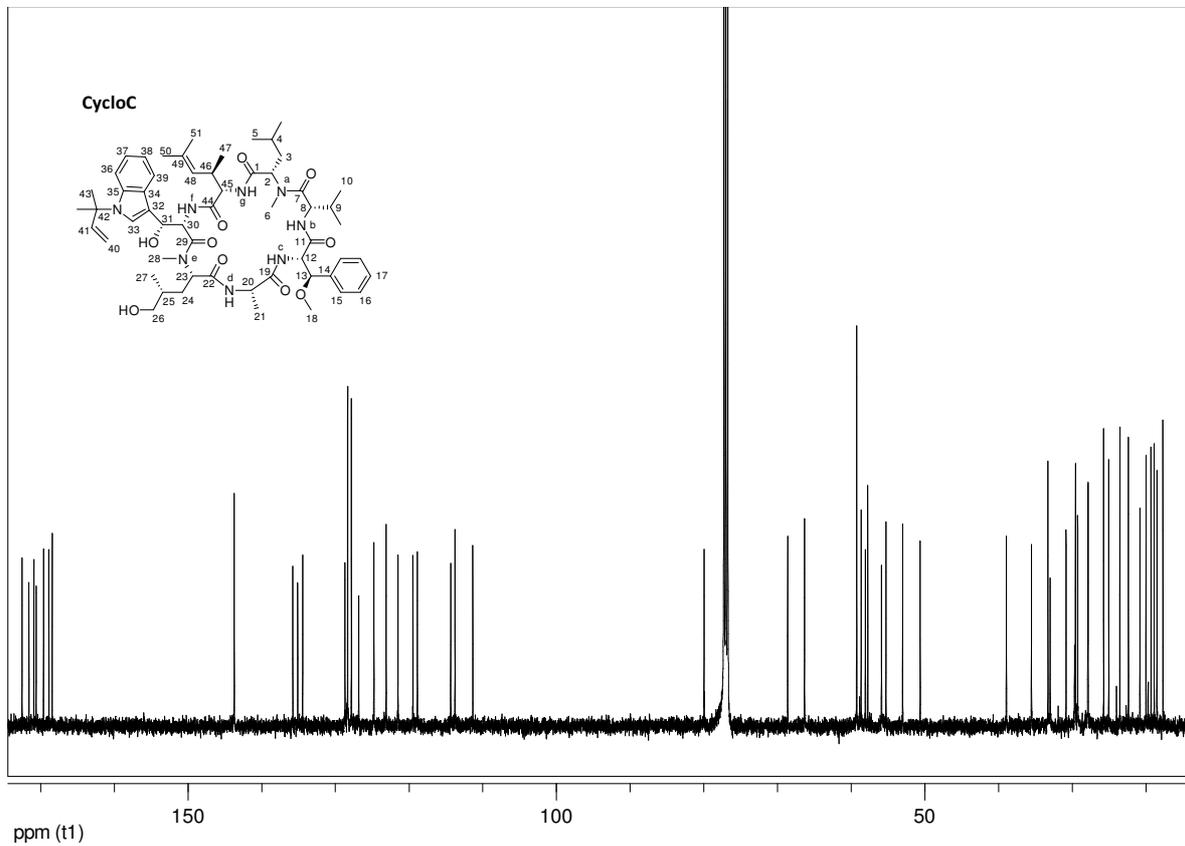
## 8.2 Ausgewählte NMR-Spektren

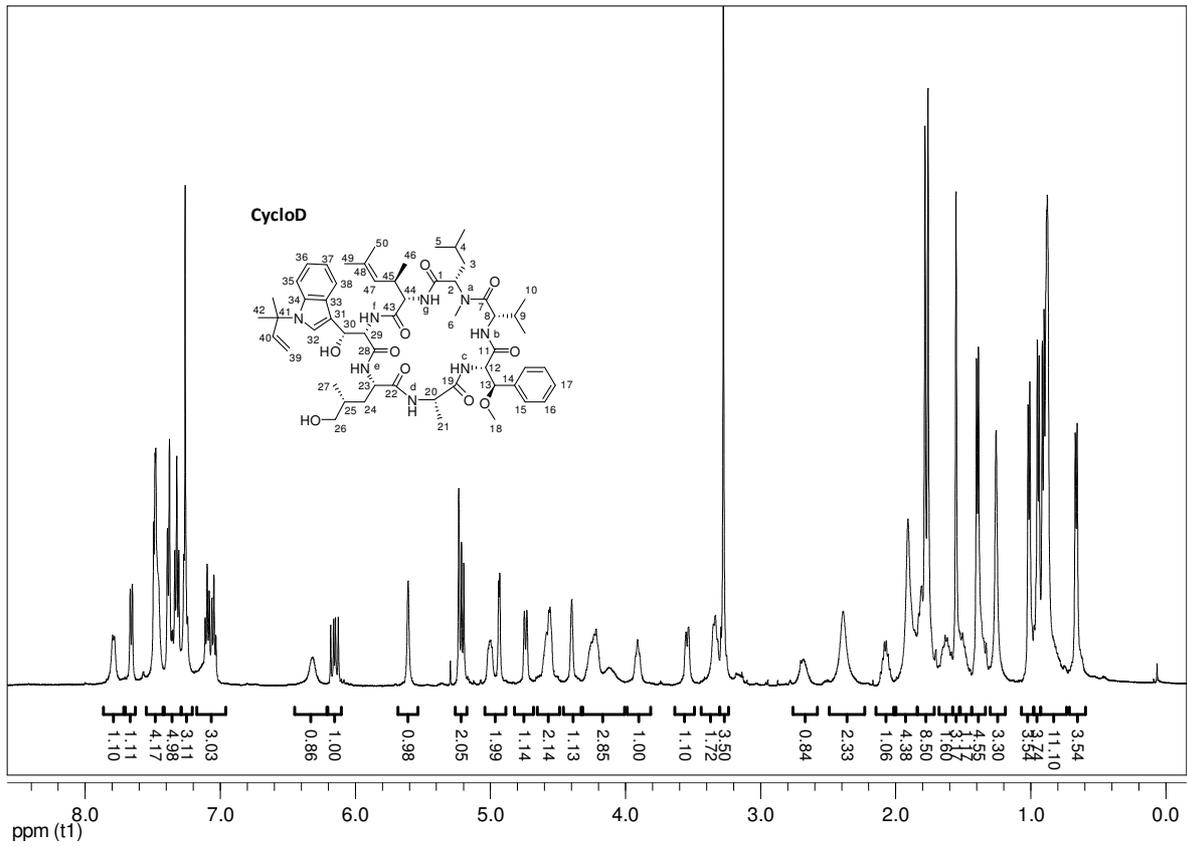
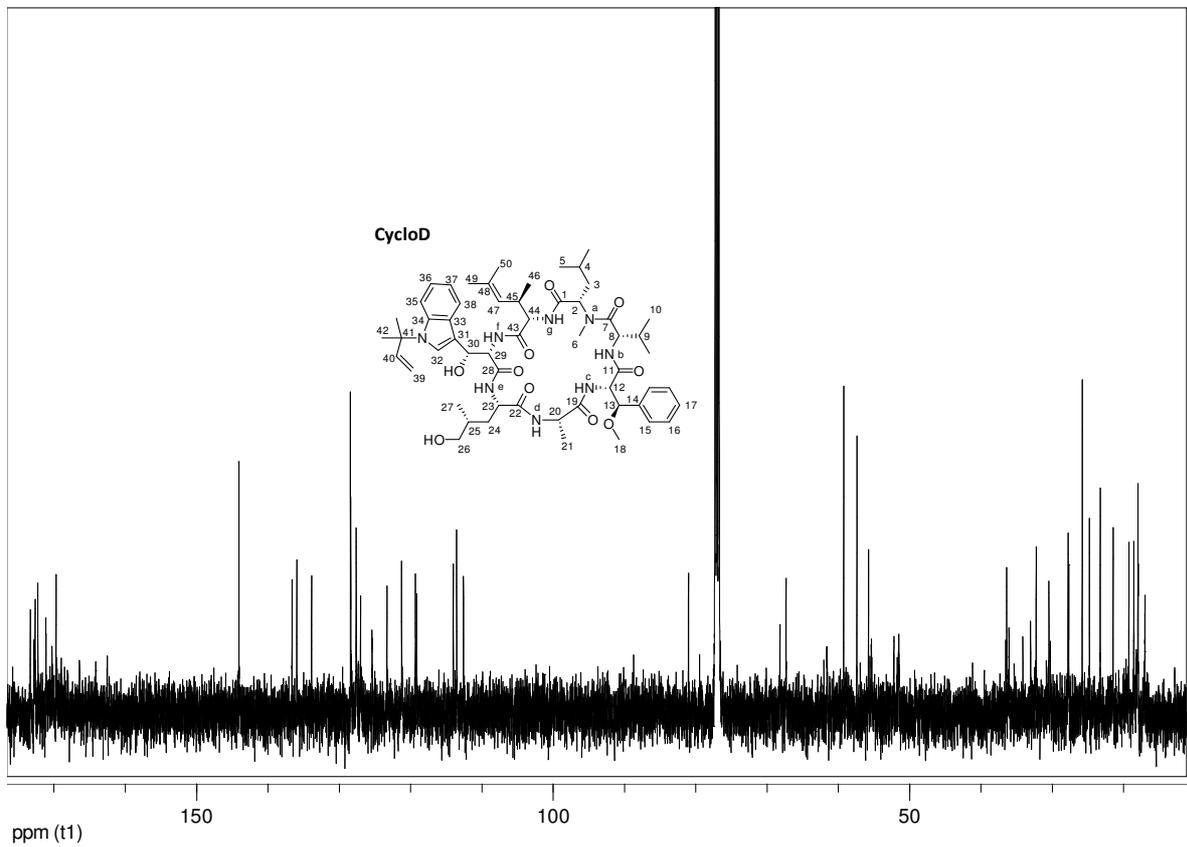
### $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von DeoxyC



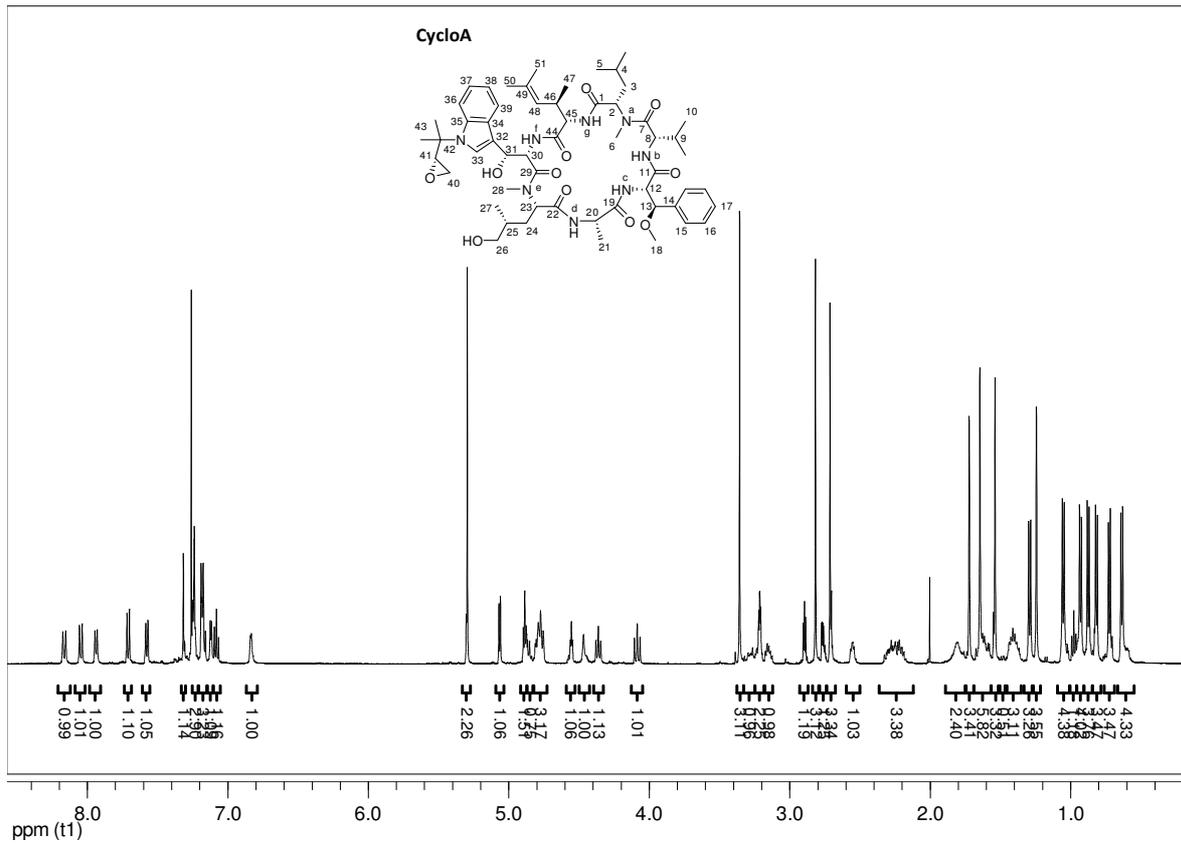
### $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von DeoxyC



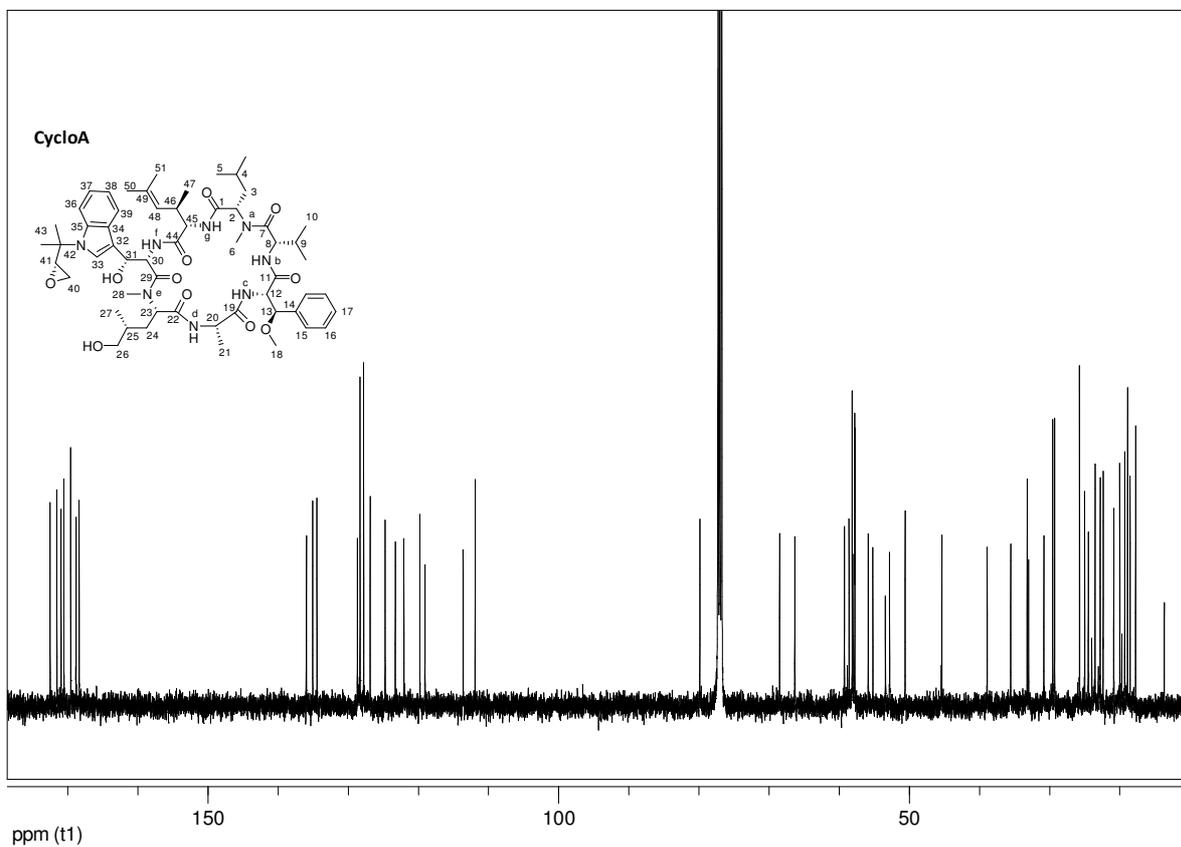
**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von CycloC****<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von CycloC**

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von CycloD****<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von CycloD**

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von CycloA



<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von CycloA







# Danksagung

Als erstes möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Uli Kazmaier für die interessante Themenstellung und vor allem für die Möglichkeit, diese so frei bearbeiten zu dürfen, bedanken.

Allen aktuellen und ehemaligen Mitarbeitern unseres Arbeitskreises danke ich für das allzeit freundliche und angenehme Arbeitsklima.

Besonders hervorheben möchte ich Jens Burkhart, der mir während meiner Diplomarbeit und den Anfängen der Doktorarbeit den Weg zum "Profi-Kochen" gezeigt hat und natürlich auch die ehemaligen Mitarbeiter Lisa, Dominic und Anton, mit denen man jederzeit fachlich auf höchstem Niveau und nicht-fachlich auf unterstem Niveau diskutieren konnte.

Des Weiteren danke ich meinen aktuellen Laborkollegen Jan, Alex und Kai für die tolle Labor-Atmosphäre und die ständige Untermalung mit geschmackvoller Musik.

Rudi danke ich für die ständige professionelle Unterstützung bei allen chromatographischen Problemen und für die sehr schnelle Messung der hochaufgelösten Massen.

Herrn Dr. Josef Zapp danke ich für die sorgsame Messung der NMR-Spektren und für seine Diskussionsbereitschaft.

Abseits der Universität danke ich meiner Freundin Anika und allen meinen Freunden dafür, dass sie immer für mich da waren und jederzeit für den nötigen Ausgleich sorgten, ohne den so mancher Labortag in Verzweiflung geendet hätte.

Der größte Dank gilt meiner Familie, die mich während des gesamten Studiums und der Doktorarbeit immer unterstützt und motiviert hat.