

Totalsynthese und biologische Evaluierung von Cyclomarin-Derivaten

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

vorgelegt von
Alexander Kiefer
Saarbrücken
2018

Die vorliegende Arbeit wurde von April 2015 bis Juli 2018 unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. U. Kazmaier am Institut für Organische Chemie der Naturwissenschaftlich-Technischen Fakultät der Universität des Saarlandes angefertigt.

Datum des Kolloquiums:	07.12.2018
Dekan:	Prof. Dr. Guido Kickelbick
Berichterstatte	Prof. Dr. Uli Kazmaier Prof. Dr. Christian Ducho
Vorsitzender:	Prof. Dr. Gerhard Wenz
Akad. Mitarbeiter:	Dr. Martin Frotscher

***“Let’s just say I was testing the bounds of reality.
I was curious to see what would happen. That’s
all it was: just curiosity”***

Jim Morrison

Abstract:

In the late 1990's Clardy *et al.* first described the isolation and structure elucidation of a small family of peptide natural products from marine streptomyces CNB-982. *Cyclomarin* A-C are cyclopeptides with an extremely interesting range of activity. In one hand *Cyclomarin* A showed antibiotic activity, especially against drug resistant *mycobacterium tuberculosis*. And in the other hand against *plasmodium falciparum*, which causes malaria.

This work describes the synthesis of new Cyclomarin analogues, which provided a deeper insight into the biological activities towards *mycobacterium tuberculosis* and *plasmodium falciparum* through a structure-activity-relationship study. In this context, 16 of the 21 synthesized derivatives were evaluated. Stepwise variation and simplification of the non-proteinogenic amino acids of the Cyclomarin backbone gave two different potential lead structures for both targets.

Kurzfassung:

In den späten 1990er Jahren berichtete zum ersten Mal die Gruppe um Clardy über die Isolierung und Strukturaufklärung einer kleinen Familie von peptischen Naturstoffen aus dem marinen Streptomyces-Stamm CNB-982, den sogenannten *Cyclomarine* A-C. Diese weisen ein höchst ausgefallenes Wirkspektrum auf. So wirken sie einerseits antibiotisch, vor allem gegen resistente Mycobakterien und andererseits gegen *Plasmodium falciparum*, den Erreger von Malaria.

Diese Doktorarbeit beschreibt die Synthese neuer Cyclomarin-Analoga, mit denen durch Struktur-Aktivitäts-Beziehungen ein tieferer Einblick in Bezug auf die biologischen Aktivitäten gegenüber *Mycobacterium tuberculosis* und *Plasmodium falciparum* ermöglicht wurde. In diesem Zusammenhang wurden bereits 16 der 21 synthetisierten Derivate auf ihre Wirkung untersucht. Durch schrittweise Variation und Vereinfachung der nicht-proteinogenen Aminosäuren des Cyclomarin-Grundgerüsts gelang es so, zwei unterschiedliche potentielle Leitstrukturen für beide *Targets* abzuleiten.

Danksagung

Zunächst möchte ich Herrn Prof. Dr. Uli Kazmaier für die interessante Themenstellung und die Freiheit zur Umsetzung eigener Ideen, sowie der hervorragenden Betreuung während der gesamten Promotionsarbeit danken.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Christian Ducho für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Weiterhin bedanke mich bei den aktuellen Mitarbeitern (Isabel, Sarah, Jeannette, Tanja, Cynthia, Verena, Jan, Lukas, Phil, Alexander, Thorsten, Michael, Andreas, Oliver, Kevin, Max, Peter) des Arbeitskreises und ehemaligen Laborkollegen Phil und Kai für die ständige Erheiterung des Laboralltags sowie für fachliche und natürlich aller nicht fachlichen Diskussionen.

Außerdem richtet sich ein besonderer Dank an Lukas Junk und Alexander Horn für das zügige und gewissenhafte Korrekturlesen dieser Arbeit.

Darüber hinaus danke ich Chantal für die hervorragende Unterstützung bei der präparativen HPLC und Vermessung der HRMS-Proben.

Jenni, Frau Dr. Held und Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Dr. nat. med. Rybniker danke ich für die Erhebung der biologischen Daten.

Jan und Michael danke ich für die zahlreichen und abwechslungsreichen Konferenzbesuche.

Ferner danke ich meinen Freunden für den nötigen Ausgleich neben des Laboralltags sorgten.

Mein größter Dank Der gebührt meiner Familie, die mich während des gesamten Studiums und der Doktorarbeit immer unterstützt und motiviert hat.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
2.	Kenntnisstand	5
2.1.	Cyclomarine und strukturell verwandte Cyclopeptide	5
2.1.1.	Isolierung , Stuktur und biologische Aktivität	5
2.1.2.	Biologische Zielstrukturen und Wirkmechanismus	8
2.2.	Biosynthese nichtribosomaler peptischer Naturstoffe	10
2.2.1.	Nichtribosomale Peptidsynthese	11
2.2.2.	Biosynthese von Cyclomarin A	13
2.3.	Fragment- und Totalsynthesen	15
2.3.1.	Fragmentsynthesen nach Yokokawa <i>et al.</i>	15
2.3.2.	Totalsynthese von Cyclomarin C nach Yao <i>et al.</i>	18
2.3.3.	Totalsynthese von Cyclomarin A und C nach Barbie und Kazmaier	24
3.	Aufgabenstellung	31
4.	Ergebnisse und Diskussion	32
4.1.	Retrosynthetische Betrachtungen	32
4.2.	Synthese der nicht-proteinogenen Aminosäuren	35
4.2.1.	β -Methoxyphenylalanin und dazugehörige Derivate	35
4.2.2.	δ -Hydroxyleucin & δ -Hydroxynorvalin	45
4.2.3.	Tryptophan-Derivate	49
4.2.4.	Aminohexensäure-Derivate	51
4.3.	Peptidkupplungen und Macrocyclisierungen	55
4.3.1.	Synthese der Cyclomarin-Derivaten mit substituierten β -Methoxy-phenylalaninen	55
4.3.2.	Synthese der Cyclopeptide mit Variation in Typtophan- und Aminohexensäure-Baustein	60
4.3.3.	Synthese von Cyclomarin-Derivaten mit δ -Hydroxynorvalin	64
4.4.	Biologische Evaluierung	66
5.	Zusammenfassung	73
6.	Experimenteller Teil	80
6.1.	Allgemeine Angaben	80
6.2.	Synthese der Verbindungen	82
Allgemeine Arbeitsvorschrift I: Sharpless Aminohydroxylierung		82
Allgemeine Arbeitsvorschrift II: TBS Entschützung mit TBAF		82
Allgemeine Arbeitsvorschrift III: Oxidation primärer Alkohole zur Carbonsäure		82
Allgemeine Arbeitsvorschrift IV: Cyclisierung und TBS-Entschützung		82
(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)- <i>N</i> -Cbz-3-hydroxy-phenylalanin (30a)		83

(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)- <i>N</i> -Cbz-3-hydroxy- <i>para</i> -methoxy-phenylalanin (34a)	84
(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)- <i>N</i> -Cbz-3-hydroxy- <i>para</i> -chlorphenylalanin (35a)	85
(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)- <i>N</i> -Cbz-3-hydroxy- <i>para</i> -nitrophenylalanin (36a)	85
(2 <i>R</i> , 3 <i>R</i>)- <i>N</i> -Boc-3-hydroxy-1- <i>O</i> -(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)- <i>para</i> -nitrophenyl-alaninol (38)	86
(2 <i>R</i> , 3 <i>R</i>)- <i>N</i> -Boc-3-methoxy-1- <i>O</i> -(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)- <i>para</i> -nitrophenyl-alaninol (39)	87
(2 <i>R</i> , 3 <i>R</i>)- <i>N</i> -Boc-3-methoxy-1- <i>O</i> -(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)- <i>para</i> -aminophenyl-alaninol (40)	88
(2 <i>R</i> , 3 <i>R</i>)- <i>N</i> -Boc-3-Methoxy-1- <i>O</i> -(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)- <i>para</i> -acetamido-phenylalaninol (41)	89
(2 <i>R</i> , 3 <i>R</i>)- <i>N</i> -Boc-3-methoxy- <i>para</i> -acetamidophenylalaninol (42)	89
(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)- <i>N</i> -Boc-3-methoxy- <i>para</i> -acetamidophenylalanin (43)	90
(2 <i>R</i> , 3 <i>R</i>)- <i>N</i> -Boc-3-Methoxy- <i>para</i> -nitrophenylalaninol (44)	91
(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)- <i>N</i> -Boc-3-methoxy- <i>para</i> -nitrophenylalanin (45)	91
(2 <i>R</i> , 3 <i>R</i>)- <i>N</i> -Boc-3-methoxy-1- <i>O</i> -(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)- <i>para</i> -azidophenyl-alaninol (46)	92
(2 <i>R</i> , 3 <i>R</i>)- <i>N</i> -Boc-3-methoxy- <i>para</i> -azidophenylalaninol (47)	93
(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)- <i>N</i> -Boc-3-methoxy- <i>para</i> -azidophenylalanin (48)	94
(2 <i>R</i> , 3 <i>R</i>)- <i>N</i> -Boc-3-methoxy-1- <i>O</i> -(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)- <i>para</i> -bromphenyl-alaninol (49)	94
(2 <i>R</i> , 3 <i>R</i>)- <i>N</i> -Boc-3-methoxy- <i>para</i> -bromphenylalaninol (50)	95
(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)- <i>N</i> -Boc-3-methoxy- <i>para</i> -bromphenylalanin (51)	96
(2 <i>R</i> , 3 <i>R</i>)- <i>N</i> -Boc-3-methoxy-1- <i>O</i> -(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)-phenylalaninol (52)	96
(2 <i>R</i> , 3 <i>R</i>)- <i>N</i> -Boc-3-methoxy-phenylalaninol (53)	97
(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)- <i>N</i> -Boc-3-methoxy- phenylalanin (54)	98
(4 <i>R</i> , <i>Z</i>)- <i>N</i> -Cbz-2-amino-4-methyl-5-[(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy]-pent-2-ensäure methylester (57)	99
(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- <i>N</i> -Cbz-4-methyl-5-[(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy]-leucinmethylester (58)	100
(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- <i>N</i> -Cbz-4-methyl-5-[(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy]-leucin (59)	101
(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- <i>N</i> -Cbz-(<i>N</i> ,4)-dimethyl-5-[(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy]-leucin (60)	102
(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- <i>N</i> -Alloc-4-methyl-5-[(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy]-leucinmethylester (61)	103
(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- <i>N</i> -Alloc-4-methyl-5-[(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy]-leucin (62)	104
(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- <i>N</i> -Alloc-(<i>N</i> ,4)-dimethyl-5-[(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy]-leucin (63)	105
(2 <i>S</i>)- <i>N</i> -Cbz-5-[(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy]-norvalinmethylester (66)	106
(2 <i>S</i>)- <i>N</i> -Cbz-5-[(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy]-norvalin (67)	107
(2 <i>S</i>)- <i>N</i> -Alloc-(<i>N</i>)-methyl-5-[(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy]-norvalin (68)	108
3-Iod- <i>N</i> -iso-propyl-indol (73)	109
(<i>S</i>)- <i>N</i> -Boc- <i>N'</i> -iso-propyl-tryptophanmethylester (75)	109
(<i>S</i>)- <i>N</i> -Alloc- <i>N'</i> -iso-propyl-tryptophanmethylester (76)	110
(<i>S</i>)- <i>N</i> -Alloc- <i>N'</i> -iso-propyl-tryptophan (77)	111
(<i>S</i>)- <i>N</i> -Fmoc- <i>N'</i> - <i>tert</i> -prenyl-tryptophanmethylester (79)	112
(<i>S</i>)- <i>N</i> -Alloc- <i>N'</i> - <i>tert</i> -prenyl-tryptophanmethylester (80)	113
(<i>S</i>)- <i>N</i> -Alloc- <i>N'</i> - <i>tert</i> -prenyl-tryptophan (81)	114
(<i>S</i>)- <i>N</i> -Fmoc- <i>N'</i> - <i>tert</i> -pentyl -tryptophanmethylester (82)	115
(<i>S</i>)- <i>N</i> -Alloc- <i>N'</i> - <i>tert</i> -pentyl-tryptophanmethylester (83)	116
(<i>S</i>)- <i>N</i> -Alloc- <i>N'</i> - <i>tert</i> -pentyl-tryptophan (84)	117
(<i>S</i>)- <i>N</i> -Alloc- <i>N'</i> -methyl-tryptophan (127)	118
(<i>S</i> , <i>E</i>)- <i>N</i> -Alloc-glycin-(3-penten-2-yl)-ester (90)	119
(<i>S</i> , <i>E</i>)- <i>N</i> -Boc-glycin-(3-penten-2-yl)-ester (91)	120
(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> , <i>E</i>)- <i>N</i> -Alloc-2-amino-3-methylhex-4-ensäure (92)	120
(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> , <i>E</i>)- <i>N</i> -Boc-2-amino-3-methylhex-4-ensäuremethylester (93)	122
(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)- <i>N</i> -Boc-2-amino-3,5-dimethylhex-4-ensäuremethylester (94)	123
(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)- <i>N</i> -Alloc-2-amino-3,5-dimethylhex-4-ensäuremethylester (95)	124

(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)- <i>N</i> -Alloc-2-amino-3,5-dimethylhex-4-ensäure (96)	125
<i>N</i> -Cbz-(<i>S</i>)-valyl-(<i>S</i>)- <i>N</i> -Methyl-leucinmethylester (99)	126
<i>N</i> -Boc-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(3-methoxy- <i>para</i> -nitrophenylalanyl)-(<i>S</i>)-valyl-(<i>S</i>)- <i>N</i> -methyl-leucinmethylester (103)	127
<i>N</i> -Boc-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(3-methoxy- <i>para</i> -azidophenylalanyl)-(<i>S</i>)-valyl-(<i>S</i>)- <i>N</i> -methyl-leucinmethylester (104)	129
<i>N</i> -Boc-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(3-methoxy- <i>para</i> -bromphenylalanyl)-(<i>S</i>)-valyl-(<i>S</i>)- <i>N</i> -methyl-leucinmethylester (105)	130
<i>N</i> -Boc-(<i>S</i>)-alanyl-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(3-methoxy- <i>para</i> -nitrophenylalanyl)-(<i>S</i>)-valyl-(<i>S</i>)- <i>N</i> -methyl-leucinmethylester (107)	131
<i>N</i> -Boc-(<i>S</i>)-alanyl-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(3-methoxy- <i>para</i> -azidophenylalanyl)-(<i>S</i>)-valyl-(<i>S</i>)- <i>N</i> -methyl-leucinmethylester (108)	132
<i>N</i> -Boc-(<i>S</i>)-alanyl-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(3-methoxy- <i>para</i> -bromphenylalanyl)-(<i>S</i>)-valyl-(<i>S</i>)- <i>N</i> -methyl-leucinmethylester (109)	134
<i>N</i> -Alloc- <i>N</i> -methyl-(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-[5-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy-leucyl]-(<i>S</i>)-alanyl-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(3-methoxy- <i>para</i> -nitrophenylalanyl)-(<i>S</i>)-valyl-(<i>S</i>)- <i>N</i> -methyl-leucinmethylester (110)	135
<i>N</i> -Alloc- <i>N</i> -methyl-(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-[5-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy-leucyl]-(<i>S</i>)-alanyl-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(3-methoxy- <i>para</i> -azidophenylalanyl)-(<i>S</i>)-valyl-(<i>S</i>)- <i>N</i> -methyl-leucinmethylester (111)	136
<i>N</i> -Alloc- <i>N</i> -methyl-(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-[5-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy-leucyl]-(<i>S</i>)-alanyl-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(3-methoxy- <i>para</i> -bromphenylalanyl)-(<i>S</i>)-valyl-(<i>S</i>)- <i>N</i> -methyl-leucinmethylester (112)	138
<i>N</i> -Alloc-(<i>S</i>)-[<i>N'</i> - <i>tert</i> -prenyl-tryptophanyl]- <i>N</i> -methyl-(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-[5-(<i>tert</i> -butyldi-methylsilyl)-oxy-leucyl]-(<i>S</i>)-alanyl-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(3-methoxy- <i>para</i> -nitrophenyl-alanyl)-(<i>S</i>)-valyl-(<i>S</i>)- <i>N</i> -methyl-leucinmethylester (113)	139
<i>N</i> -Alloc-(<i>S</i>)-[<i>N'</i> - <i>tert</i> -prenyl-tryptophanyl]- <i>N</i> -methyl-(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-[5-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)-oxy-leucyl]-(<i>S</i>)-alanyl-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(3-methoxy- <i>para</i> -azidophenylalanyl)-(<i>S</i>)-valyl-(<i>S</i>)- <i>N</i> -methyl-leucinmethylester (114)	141
<i>N</i> -Alloc-(<i>S</i>)-[<i>N'</i> - <i>tert</i> -prenyl-tryptophanyl]- <i>N</i> -methyl-(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-[5-(<i>tert</i> -butyldi-methylsilyl)-oxy-leucyl]-(<i>S</i>)-alanyl-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(3-methoxy- <i>para</i> -bromphenyl-alanyl)-(<i>S</i>)-valyl-(<i>S</i>)- <i>N</i> -methyl-leucinmethylester (115)	143
<i>N</i> -Alloc-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(2-amino-3,5-dimethyl-hex-4-enoyl)-(<i>S</i>)- <i>N'</i> - <i>tert</i> -prenyl-trypto-phanyl- <i>N</i> -methyl-(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-[5-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy-leucyl]-(<i>S</i>)-alanyl-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(3-methoxy- <i>para</i> -nitrophenylalanyl)-(<i>S</i>)-valyl-(<i>S</i>)- <i>N</i> -methyl-leucinmethylester (116)	145
<i>N</i> -Alloc-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(2-amino-3,5-dimethyl-hex-4-enoyl)-(<i>S</i>)- <i>N'</i> - <i>tert</i> -prenyl-trypto-phanyl- <i>N</i> -methyl-(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-[5-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy-leucyl]-(<i>S</i>)-alanyl-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(3-methoxy- <i>para</i> -azidophenylalanyl)-(<i>S</i>)-valyl-(<i>S</i>)- <i>N</i> -methyl-leucin-methylester (117)	147
<i>N</i> -Alloc-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(2-amino-3,5-dimethyl-hex-4-enoyl)-(<i>S</i>)- <i>N'</i> - <i>tert</i> -prenyl-trypto-phanyl- <i>N</i> -methyl-(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-[5-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy-leucyl]-(<i>S</i>)-alanyl-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(3-methoxy- <i>para</i> -bromphenylalanyl)-(<i>S</i>)-valyl-(<i>S</i>)- <i>N</i> -methyl-leucin-methylester (118)	149
<i>cyclo</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(2-Amino-3,5-dimethyl-hex-4-enoyl)-(<i>S</i>)- <i>N'</i> - <i>tert</i> -prenyl-trypto-phanyl- <i>N</i> -methyl-(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-[5-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy-leucyl]-(<i>S</i>)-alanyl-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(3-methoxy- <i>para</i> -nitrophenylalanyl)-(<i>S</i>)-valyl-(<i>S</i>)- <i>N</i> -methyl-leucin (119)	151
<i>cyclo</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(2-Amino-3,5-dimethyl-hex-4-enoyl)-(<i>S</i>)- <i>N'</i> - <i>tert</i> -prenyl-trypto-phanyl- <i>N</i> -methyl-(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-[5-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy-leucyl]-(<i>S</i>)-alanyl-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(3-methoxy- <i>para</i> -azidophenylalanyl)-(<i>S</i>)-valyl-(<i>S</i>)- <i>N</i> -methyl-leucin (120)	153
<i>cyclo</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(2-Amino-3,5-dimethyl-hex-4-enoyl)-(<i>S</i>)- <i>N'</i> - <i>tert</i> -prenyl-trypto-phanyl- <i>N</i> -methyl-(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-[5-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy-leucyl]-(<i>S</i>)-alanyl-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(3-methoxy- <i>para</i> -bromphenylalanyl)-(<i>S</i>)-valyl-(<i>S</i>)- <i>N</i> -methyl-leucin (121)	154

<i>cyclo</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(2-Amino-3,5-dimethyl-hex-4-enoyl)-(S)- <i>N'</i> - <i>tert</i> -prenyl-trypto-phanyl- <i>N</i> -methyl-(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-[5-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy-leucyl]-(S)-alanyl-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(3-methoxy- <i>para</i> -aminophenylalanyl)-(S)-valyl-(S)- <i>N</i> -methyl-leucin (122)	156
<i>N</i> -Boc-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(3-methoxyphenylalanyl)-(S)-valyl-(S)- <i>N</i> -methyl-leucinmethylester (123)	157
<i>N</i> -Boc-(S)-alanyl-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(3-methoxyphenylalanyl)-(S)-valyl-(S)- <i>N</i> -methyl-leucinmethylester (124)	159
<i>N</i> -Cbz- <i>N</i> -methyl-(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-[5-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy-leucyl]-(S)-alanyl-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(3-methoxyphenylalanyl)-(S)-valyl-(S)- <i>N</i> -methyl-leucinmethylester (125)	160
<i>N</i> -Alloc-(S)-tryptophanyl- <i>N</i> -methyl-(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-[5-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)-oxy-leucyl]-(S)-alanyl-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(3-methoxyphenylalanyl)-(S)-valyl-(S)- <i>N</i> -methyl-leucinmethylester (128)	161
<i>N</i> -Alloc-(S)-[<i>N'</i> -methyl-tryptophanyl]- <i>N</i> -methyl-(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-[5-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)-oxy-leucyl]-(S)-alanyl-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(3-methoxyphenylalanyl)-(S)-valyl-(S)- <i>N</i> -methyl-leucinmethylester (129)	163
<i>N</i> -Alloc-(S)-[<i>N'</i> - <i>iso</i> -propyl-tryptophanyl]- <i>N</i> -methyl-(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-[5-(<i>tert</i> -butyl-dimethylsilyl)-oxy-leucyl]-(S)-alanyl-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(3-methoxyphenylalanyl)-(S)-valyl-(S)- <i>N</i> -methyl-leucinmethylester (130)	165
<i>N</i> -Alloc-(S)-[<i>N'</i> - <i>tert</i> -pentyl-tryptophanyl]- <i>N</i> -methyl-(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-[5-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)-oxy-leucyl]-(S)-alanyl-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(3-methoxyphenylalanyl)-(S)-valyl-(S)- <i>N</i> -methyl-leucinmethylester (131)	167
<i>N</i> -Alloc-(S)-[<i>N'</i> - <i>tert</i> -prenyl-tryptophanyl]- <i>N</i> -methyl-(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-[5-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)-oxy-leucyl]-(S)-alanyl-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(3-methoxyphenylalanyl)-(S)-valyl-(S)- <i>N</i> -methyl-leucinmethylester (132)	169
<i>N</i> -Alloc-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> , <i>E</i>)-(2-amino-3-methylhex-4-enoyl)-(S)-tryptophanyl- <i>N</i> -methyl-(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-[5-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy-leucyl]-(S)-alanyl-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(3-methoxy-phenylalanyl)-(S)-valyl-(S)- <i>N</i> -methyl-leucinmethylester (134)	171
<i>N</i> -Alloc-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> , <i>E</i>)-(2-amino-3-methyl-hex-4-enoyl)-(S)- <i>N'</i> -methyl-trypto-phanyl- <i>N</i> -methyl-(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-[5-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy-leucyl]-(S)-alanyl-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(3-methoxy-phenylalanyl)-(S)-valyl-(S)- <i>N</i> -methyl-leucinmethylester (135)	172
<i>N</i> -Alloc-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> , <i>E</i>)-(2-amino-3-methyl-hex-4-enoyl)-(S)- <i>N'</i> - <i>iso</i> -propyl-trypto-phanyl- <i>N</i> -methyl-(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-[5-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy-leucyl]-(S)-alanyl-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(3-methoxy-phenylalanyl)-(S)-valyl-(S)- <i>N</i> -methyl-leucinmethylester (136)	174
<i>N</i> -Alloc-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> , <i>E</i>)-(2-amino-3-methyl-hex-4-enoyl)-(S)- <i>N'</i> - <i>tert</i> -pentyl-trypto-phanyl- <i>N</i> -methyl-(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-[5-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy-leucyl]-(S)-alanyl-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(3-methoxy-phenylalanyl)-(S)-valyl-(S)- <i>N</i> -methyl-leucinmethylester (137)	176
<i>N</i> -Alloc-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> , <i>E</i>)-(2-amino-3-methyl-hex-4-enoyl)-(S)- <i>N'</i> - <i>tert</i> -prenyl-trypto-phanyl- <i>N</i> -methyl-(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-[5-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy-leucyl]-(S)-alanyl-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(3-methoxy-phenylalanyl)-(S)-valyl-(S)- <i>N</i> -methyl-leucinmethylester (138)	178
<i>N</i> -Alloc-valyl-(S)-tryptophanyl- <i>N</i> -methyl-(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-[5-(<i>tert</i> -butyldimethyl-silyl)oxy-leucyl]-(S)-alanyl-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(3-methoxy-phenylalanyl)-(S)-valyl-(S)- <i>N</i> -methyl-leucinmethylester (139)	180
<i>N</i> -Alloc-valyl-(S)- <i>N'</i> -methyl-tryptophanyl- <i>N</i> -methyl-(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-[5-(<i>tert</i> -butyl-dimethyl-silyl)oxy-leucyl]-(S)-alanyl-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(3-methoxy-phenylalanyl)-(S)-valyl-(S)- <i>N</i> -methyl-leucinmethylester (140)	182
<i>N</i> -Alloc-valyl-(S)- <i>N'</i> - <i>iso</i> -propyl-tryptophanyl- <i>N</i> -methyl-(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-[5-(<i>tert</i> -butyl-dimethyl-silyl)oxy-leucyl]-(S)-alanyl-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(3-methoxy-phenylalanyl)-(S)-valyl-(S)- <i>N</i> -methyl-leucinmethylester (141)	184
<i>N</i> -Alloc-valyl-(S)- <i>N'</i> - <i>tert</i> -pentyl-tryptophanyl- <i>N</i> -methyl-(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-[5-(<i>tert</i> -butyldimethyl-silyl)oxy-leucyl]-(S)-alanyl-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(3-methoxy-phenylalanyl)-(S)-valyl-(S)- <i>N</i> -methyl-leucinmethylester (142)	185
<i>N</i> -Alloc-valyl-(S)- <i>N'</i> - <i>tert</i> -prenyl-tryptophanyl- <i>N</i> -methyl-(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-[5-(<i>tert</i> -butyldimethyl-silyl)oxy-leucyl]-(S)-alanyl-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(3-methoxy-phenylalanyl)-(S)-valyl-(S)- <i>N</i> -methyl-leucinmethylester (143)	187

<i>cyclo</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> , <i>E</i>)-(2-Amino-3-methylhex-4-enoyl)-(S)-tryptophanyl- <i>N</i> -methyl-(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-[5-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy-leucyl]-(S)-alanyl-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(3-methoxy-phenylalanyl)-(S)-valyl-(S)- <i>N</i> -methyl-leucin (144)	189
<i>cyclo</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> , <i>E</i>)-(2-Amino-3-methyl-hex-4-enoyl)-(S)- <i>N'</i> -methyl-trypto-phanyl- <i>N</i> -methyl-(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-[5-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy-leucyl]-(S)-alanyl-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(3-methoxy-phenylalanyl)-(S)-valyl-(S)- <i>N</i> -methyl-leucin (145)	191
<i>cyclo</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> , <i>E</i>)-(2-Amino-3-methyl-hex-4-enoyl)-(S)- <i>N'</i> - <i>iso</i> -propyl-trypto-phanyl- <i>N</i> -methyl-(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-[5-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy-leucyl]-(S)-alanyl-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(3-methoxy-phenylalanyl)-(S)-valyl-(S)- <i>N</i> -methyl-leucin (146)	192
<i>cyclo</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> , <i>E</i>)-(2-Amino-3-methyl-hex-4-enoyl)-(S)- <i>N'</i> - <i>tert</i> -pentyl-trypto-phanyl- <i>N</i> -methyl-(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-[5-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy-leucyl]-(S)-alanyl-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(3-methoxy-phenylalanyl)-(S)-valyl-(S)- <i>N</i> -methyl-leucin (147)	194
<i>cyclo</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> , <i>E</i>)-(2-Amino-3-methyl-hex-4-enoyl)-(S)- <i>N'</i> - <i>tert</i> -prenyl-trypto-phanyl- <i>N</i> -methyl-(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-[5-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy-leucyl]-(S)-alanyl-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(3-methoxy-phenylalanyl)-(S)-valyl-(S)- <i>N</i> -methyl-leucin (148)	195
<i>cyclo</i> -Valyl-(S)-tryptophanyl- <i>N</i> -methyl-(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-[5-(<i>tert</i> -butyldimethyl-silyl)-oxy-leucyl]-(S)-alanyl-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(3-methoxy-phenylalanyl)-(S)-valyl-(S)- <i>N</i> -methyl-leucin (149)	197
<i>cyclo</i> -Valyl-(S)- <i>N'</i> -methyl-tryptophanyl- <i>N</i> -methyl-(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-[5-(<i>tert</i> -butyl-dimethyl-silyl)oxy-leucyl]-(S)-alanyl-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(3-methoxy-phenylalanyl)-(S)-valyl-(S)- <i>N</i> -methyl-leucin (150)	198
<i>cyclo</i> -Valyl-(S)- <i>N'</i> - <i>iso</i> -propyl-tryptophanyl- <i>N</i> -methyl-(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-[5-(<i>tert</i> -butyl-dimethyl-silyl)oxy-leucyl]-(S)-alanyl-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(3-methoxy-phenylalanyl)-(S)-valyl-(S)- <i>N</i> -methyl-leucin (151)	200
<i>cyclo</i> -Valyl-(S)- <i>N'</i> - <i>tert</i> -pentyl-tryptophanyl- <i>N</i> -methyl-(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-[5-(<i>tert</i> -butyldimethyl-silyl)oxy-leucyl]-(S)-alanyl-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(3-methoxy-phenylalanyl)-(S)-valyl-(S)- <i>N</i> -methyl-leucin (152)	201
<i>cyclo</i> -Valyl-(S)- <i>N'</i> - <i>tert</i> -prenyl-tryptophanyl- <i>N</i> -methyl-(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-[5-(<i>tert</i> -butyldimethyl-silyl)oxy-leucyl]-(S)-alanyl-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(3-methoxy-phenylalanyl)-(S)-valyl-(S)- <i>N</i> -methyl-leucin (153)	203
<i>N</i> -Cbz- <i>N</i> -methyl-(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-[5-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy-norvalyl]-(S)-alanyl-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(3-methoxyphenylalanyl)-(S)-valyl-(S)- <i>N</i> -methyl-leucinmethylester (154)	205
<i>N</i> -Alloc-(S)-tryptophanyl- <i>N</i> -methyl-(2 <i>S</i>)-[5-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)-oxy-norvanyl]-(S)-alanyl-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(3-methoxyphenylalanyl)-(S)-valyl-(S)- <i>N</i> -methyl-leucin-methylester (155)	206
<i>N</i> -Alloc-(S)-[<i>N'</i> -methyl-tryptophanyl]- <i>N</i> -methyl-(2 <i>S</i>)-[5-(<i>tert</i> -butyldimethyl-silyl)-oxy-norvanyl]-(S)-alanyl-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(3-methoxyphenylalanyl)-(S)-valyl-(S)- <i>N</i> -methyl-leucin-methylester (156)	208
<i>N</i> -Alloc-(S)-[<i>N'</i> - <i>iso</i> -propyl-tryptophanyl]- <i>N</i> -methyl-(2 <i>S</i>)-[5-(<i>tert</i> -butyldimethyl-silyl)-oxy-norvanyl]-(S)-alanyl-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(3-methoxyphenylalanyl)-(S)-valyl-(S)- <i>N</i> -methyl-leucin-methylester (157)	210
<i>N</i> -Alloc-(S)-[<i>N'</i> - <i>tert</i> -pentyl-tryptophanyl]- <i>N</i> -methyl-(2 <i>S</i>)-[5-(<i>tert</i> -butyl-dimethylsilyl)-oxy-norvanyl]-(S)-alanyl-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(3-methoxyphenylalanyl)-(S)-valyl-(S)- <i>N</i> -methyl-leucin-methylester (158)	212
<i>N</i> -Alloc-(S)-[<i>N'</i> - <i>tert</i> -prenyl-tryptophanyl]- <i>N</i> -methyl-(2 <i>S</i>)-[5-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)-oxy-norvanyl]-(S)-alanyl-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(3-methoxyphenylalanyl)-(S)-valyl-(S)- <i>N</i> -methyl-leucin-methylester (159)	214
<i>N</i> -Alloc-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> , <i>E</i>)-(2-amino-3-methyl-hex-4-enoyl)-(S)- <i>N'</i> -methyl-trypto-phanyl- <i>N</i> -methyl-(2 <i>S</i>)-[5-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy-norvalyl]-(S)-alanyl-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(3-methoxy-phenylalanyl)-(S)-valyl-(S)- <i>N</i> -methyl-leucin-methylester (160)	216
<i>N</i> -Alloc-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> , <i>E</i>)-(2-amino-3-methyl-hex-4-enoyl)-(S)- <i>N'</i> - <i>iso</i> -propyl-trypto-phanyl- <i>N</i> -methyl-(2 <i>S</i>)-[5-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy-norvalyl]-(S)-alanyl-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(3-methoxy-phenylalanyl)-(S)-valyl-(S)- <i>N</i> -methyl-leucin-methylester (161)	217
<i>N</i> -Alloc-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> , <i>E</i>)-(2-amino-3-methyl-hex-4-enoyl)-(S)- <i>N'</i> - <i>tert</i> -pentyl-trypto-phanyl- <i>N</i> -methyl-(2 <i>S</i>)-[5-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy-norvalyl]-(S)-alanyl-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(3-methoxy-phenylalanyl)-(S)-valyl-(S)- <i>N</i> -methyl-leucin-methylester (162)	219

<i>N</i> -Alloc-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> , <i>E</i>)-(2-amino-3-methyl-hex-4-enoyl)-(S)- <i>N'</i> - <i>tert</i> -prenyl-trypto-phanyl- <i>N</i> -methyl-(2 <i>S</i>)-[5-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy-norvalyl]-(S)-alanyl-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(3-methoxy-phenylalanyl)-(S)-valyl-(S)- <i>N</i> -methyl-leucinmethylester (163)	221
<i>N</i> -Alloc-valyl-(S)-tryptophanyl- <i>N</i> -methyl-(2 <i>S</i>)-[5-(<i>tert</i> -butyldimethyl-silyl)oxy-norvalyl]-(S)-alanyl-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(3-methoxy-phenylalanyl)-(S)-valyl-(S)- <i>N</i> -methyl-leucin-methylester (164)	223
<i>N</i> -Alloc-valyl-(S)- <i>N'</i> - <i>tert</i> -pentyl-tryptophanyl- <i>N</i> -methyl-(2 <i>S</i>)-[5-(<i>tert</i> -butyldimethyl-silyl)oxy-norvalyl]-(S)-alanyl-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(3-methoxy-phenylalanyl)-(S)-valyl-(S)- <i>N</i> -methyl-leucin-methylester (165)	225
<i>N</i> -Alloc-valyl-(S)- <i>N'</i> - <i>tert</i> -prenyl-tryptophanyl- <i>N</i> -methyl-(2 <i>S</i>)-[5-(<i>tert</i> -butyl-dimethyl-silyl)oxy-norvalyl]-(S)-alanyl-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(3-methoxy-phenylalanyl)-(S)-valyl-(S)- <i>N</i> -methyl-leucin-methylester (166)	226
<i>cyclo</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> , <i>E</i>)-(2-Amino-3-methyl-hex-4-enoyl)-(S)- <i>N'</i> -methyl-trypto-phanyl- <i>N</i> -methyl-(2 <i>S</i>)-[5-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy-norvalyl]-(S)-alanyl-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(3-methoxy-phenylalanyl)-(S)-valyl-(S)- <i>N</i> -methyl-leucin (167)	228
<i>cyclo</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> , <i>E</i>)-(2-Amino-3-methyl-hex-4-enoyl)-(S)- <i>N'</i> - <i>iso</i> -propyl-trypto-phanyl- <i>N</i> -methyl-(2 <i>S</i>)-[5-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy-norvalyl]-(S)-alanyl-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(3-methoxy-phenylalanyl)-(S)-valyl-(S)- <i>N</i> -methyl-leucin (168)	230
<i>cyclo</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> , <i>E</i>)-(2-Amino-3-methyl-hex-4-enoyl)-(S)- <i>N'</i> - <i>tert</i> -pentyl-trypto-phanyl- <i>N</i> -methyl-(2 <i>S</i>)-[5-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy-norvalyl]-(S)-alanyl-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(3-methoxy-phenylalanyl)-(S)-valyl-(S)- <i>N</i> -methyl-leucin (169)	231
<i>cyclo</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> , <i>E</i>)-(2-Amino-3-methyl-hex-4-enoyl)-(S)- <i>N'</i> - <i>tert</i> -prenyl-trypto-phanyl- <i>N</i> -methyl-(2 <i>S</i>)-[5-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy-norvalyl]-(S)-alanyl-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(3-methoxy-phenylalanyl)-(S)-valyl-(S)- <i>N</i> -methyl-leucin (170)	233
<i>cyclo</i> -Valyl-(S)-tryptophanyl- <i>N</i> -methyl-(2 <i>S</i>)-[5-(<i>tert</i> -butyldimethyl-silyl)oxy-norvalyl]-(S)-alanyl-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(3-methoxy-phenylalanyl)-(S)-valyl-(S)- <i>N</i> -methyl-leucin (171)	234
<i>cyclo</i> -Valyl-(S)- <i>N'</i> - <i>tert</i> -pentyl-tryptophanyl- <i>N</i> -methyl-(2 <i>S</i>)-[5-(<i>tert</i> -butyl-dimethyl-silyl)oxy-norvalyl]-(S)-alanyl-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(3-methoxy-phenylalanyl)-(S)-valyl-(S)- <i>N</i> -methyl-leucin (172)	236
<i>cyclo</i> -Valyl-(S)- <i>N'</i> - <i>tert</i> -prenyl-tryptophanyl- <i>N</i> -methyl-(2 <i>S</i>)-[5-(<i>tert</i> -butyl-dimethyl-silyl)oxy-norvalyl]-(S)-alanyl-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-(3-methoxy-phenylalanyl)-(S)-valyl-(S)- <i>N</i> -methyl-leucin (173)	237
6.3. Ausgewählte Chromatogramme	239
(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)- <i>N</i> -Cbz-3-hydroxy-phenylalanin (30a)	239
(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)- <i>N</i> -Cbz-3-hydroxy- <i>para</i> -methoxyphenylalanin (34a)	239
(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)- <i>N</i> -Cbz-3-hydroxy- <i>para</i> -chlorphenylalanin (35a)	240
(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)- <i>N</i> -Cbz-3-hydroxy- <i>para</i> -nitrophenylalanin (36a)	240
(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- <i>N</i> -Acetyl-4-methyl-5-[(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy]-leucinmethylester	241
(<i>S</i> , <i>E</i>)- <i>N</i> -Alloc-glycin-(3-penten-2-yl)-ester (90)	241
(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> , <i>E</i>)- <i>N</i> -Alloc-2-amino-3-methylhex-4-ensäuremethylester (92a)	242
(<i>S</i> , <i>E</i>)- <i>N</i> -Boc-glycin-(3-penten-2-yl)-ester (91)	242
(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> , <i>E</i>)- <i>N</i> -Alloc-2-amino-3-methylhex-4-ensäuremethylester (93)	243
7. Literaturverzeichnis	244

Abkürzungsverzeichnis

°	Grad	EDC	<i>N</i> -(3-dimethylaminopropyl)- <i>N'</i> -ethylcarbodiimid
°C	Grad Celsius	EE	Essigsäureethylester
A	Adenylierungs-(Domäne)	<i>ee</i>	<i>enantiomeric excess</i>
abs.	absolut	Äq.	Äquivalente
Ac	Acetyl	Et	Ethyl
Alloc	Allyloxycarbonyl	Et ₂ O	Diethylether
Äq.	Äquivalente	Fmoc	Fluorenmethoxycarbonyl
ATP	Adenosintriphosphat	Fmoc-OSu	Fluorenmethoxycarbonyl- <i>N</i> -hydroxysuccinimidester
ATPase	Adenosintriphosphatase	Gef.	Gefunden
AQN	Anthrachinon-1,4-diyl-diether	ges.	gesättigt
BEP	2-Brom-1-ethyl-pyridiniumtetrafluoroborat	GC	Gaschromatographie
Ber.	Berechnet	Gly	Glycin
Bn	Benzyl	HCT-116	Humane Darmkrebszelllinie
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl	HOAc	Essigsäure
Boc ₂ O	Di- <i>tert</i> -butyldicarbonat	HOAt	1-Hydroxy-7-aza-benzotriazol
Bop-Cl	Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphonsäurechlorid	HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
Bz	Benzoyl	HPLC	Hochleistungsflüssigkeits-chromatographie
C	Kondensations-(Domäne)	HRMS	<i>High Resolution Mass Spectrometry</i>
Cbz	Benzyloxycarbonyl	<i>i</i> Bu	<i>iso</i> -Butyl
COD	Cyclooctadien	IC ₅₀	50 %-ige inhibitorische Konzentration
DC	Dünnschichtchromatographie	ImH	Imidazol
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid	<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -Propyl
DCM	Dichlormethan	KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
<i>de</i>	<i>diastereomeric excess</i>	LC-MS	<i>Liquid Chromatography-Mass Spectrometry</i>
DHQD	Dihydrochinidindiether	LDA	Lithiumdi- <i>iso</i> -propylamid
DAIB	Diacetoxiodbenzol	LHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
DIBAL-H	Di- <i>iso</i> -butyl-aluminiumhydrid	M	Molar
DIPEA	Di- <i>iso</i> -propylethylamin	Me	Methyl
DMAP	Dimethylaminopyridin	MeCN	Acetonitril
DMF	Dimethylformamid	MIC	mittlere inhibitorische Konzentration
DMSO	Dimethylsulfoxid	M	Methyltransferase
<i>ds</i>	<i>diastereoselectivity</i>		
<i>dr</i>	<i>diastereomeric ratio</i>		
E	Epimerisierungs-(Domäne)		

<i>Mtb</i>	<i>mycobacterium Tuberculosis</i>	TBAF	Tetrabutylammonium-fluorid
NAD	Nicotinamidadenin-dinukleotid	TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
NADP	Nicotinamidadenin-dinukleotidphosphat	TBDPS	<i>tert</i> -Phenyldimethylsilyl
NaHMDS	Natriumhexamethyldisilazid	^t Bu	<i>tert</i> -Butyl
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid	Te	Thioesterase
ⁿ BuLi	<i>n</i> -Butyllithium	TEMPO	2,2,6,6-Tetramethyl-piperidinyloxy
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid	TFA	Trifluoressigsäure
NMM	<i>N</i> -Methylmorpholin	THF	Tetrahydrofuran
NMR	<i>Nuclear Magnetic Resonance</i>	TMG	1,1,3,3,-Tetramethyl-guanidin
NOESY	<i>Nuclear Overhauser Enhancement and Exchange Spectroscopy</i>	TMS	Trimethylsilyl
NRPS	Nichtribosomale Peptidsynthetase	TPPTS	Tri-(natrium-meta-sulfonatophenyl)-phosphan
O ₃	Ozon	t _R	Retentionszeit
<i>o</i> -Tol	<i>ortho</i> -Toluy	TsCl	<i>para</i> -Toluolsulfonsäurechlorid
PCP	<i>Peptidyl-Carrier-Protein</i>		
PDC	Pyridiniumdichromat		
PE	Petrolether		
PG	<i>Protecting Group</i>		
Ph	Phenyl		
PhMe	Toluol		
Phth	Phthaloyl		
PPTase	4'-Phosphopantetheinyl transferase		
<i>p</i> -Ts	<i>para</i> -Tosyl		
PyBOP	(Benzotriazol-1-yloxy)tri-pyrrolidinophosphonium-hexafluorophosphat		
Py	Pyridin		
Pyr	2,5-Diphenyl-4,6-pyrimidindiyl		
quant.	Quantitativ		
<i>rac.</i>	racemisch		
R _f	Retentionsfaktor		
RT	Raumtemperatur		
RP	<i>Reversed Phase</i>		
^{sec} Bu	<i>sec</i> -Butyl		
SO ₃ Py	Pyridinium-Schwefeltrioxid-Komplex		
TB	Tuberkulose		

1. Einleitung

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts bewirkten die Entdeckung und der Einsatz von Antibiotika einen bahnbrechenden Durchbruch in der Medizin.^[1] Eine Vielzahl an damals als potentiell lebensbedrohlich angesehenen Erkrankungen konnten dadurch leichter geheilt werden, sodass die Mortalitätsrate drastisch zurückging. Dennoch zählt bis heute die bakterielle Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) zu einer der häufigsten Todesursachen weltweit. Laut der Weltgesundheitsorganisation (WHO) belief sich 2016 die Zahl der mit *Mtb* infizierten Patienten auf knapp 10.4 Millionen, wovon 1.7 Millionen der Krankheit erlagen. Weiterhin wurden rund 490 000 neue Fälle von multiresistenter Tuberkulose (*multidrug-resistant tuberculosis*, MDR-TB) und etwa 6% davon mit extensiv-resistenter Tuberkulose (*extensively drug resistant TB*, XDR-TB) in 100 Ländern registriert.^[2] Eine multiresistente Tuberkulose liegt dann vor, wenn eine Behandlung mit den *first-line*-Medikamenten *Isonazid* und *Rifampicin* nicht anspricht (Abbildung 1.1).^[3] Zur erfolgreichen Therapie müssen mehrere sogenannte *second-line*-Chemotherapeutika wie *Amikacin* oder *Mifloxacin* verabreicht werden. Bei der XDR-TB sind die Mykobakterien sowohl gegen *first-line*- als auch *second-line*-Antituberkulotika resistent.^[4] Diese Form der Erkrankung endet meist tödlich. Ein weiteres Problem zur Behandlung von *Mtb* tritt durch die sogenannte *Dormanz* auf.^[5] Bei dieser Art Ruhezustand gelingt es den Mykobakterien durch Drosselung ihrer Stoffwechselaktivitäten und Replikation sehr lange im Organismus zu verweilen, was die Notwendigkeit einer Langzeittherapie unabdingbar macht.

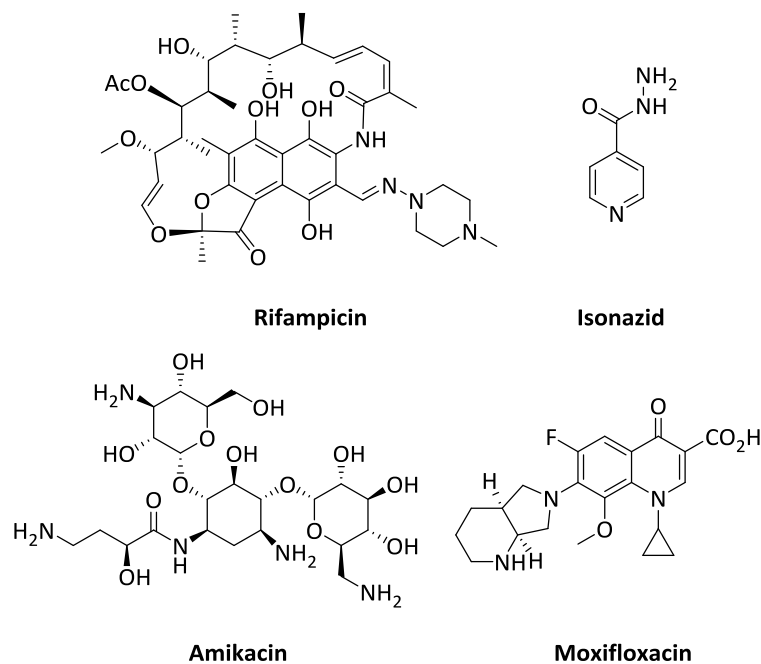


Abbildung 1.1: Ausgewählte *first-line*- und *second-line*-Antituberkulotika.

Ebenso beläuft sich die Anzahl der 2016 beobachteten Malaria-Fälle aus über 91 Ländern auf rund 216 Millionen, wovon 445 000 zum Tode führten.^[6] Malaria wird von der Anopheles-Mücke übertragenen einzelligen Parasiten, den Plasmodien ausgelöst.^[7] Darunter stellt die sogenannte *Malaria tropica*, die in Europa am häufigsten eingeschleppte Form da. Eine schnelle und vollständige Eliminierung der Parasiten wird heute über eine *Artemisinin*-basierten Kombinationstherapie bewerkstelligt. In Abhängigkeit der Schwere des Krankheitsverlaufes können verschiedene Wirkstoffe verabreicht werden. Einige dieser sind in Abbildung 1.2 aufgeführt.^[8] Allerdings stieg die Resistenzrate des Malariaerregers *P. falciparum* (*Pfalcp*) gegenüber der *Artemisinin*-basierten Kombinationstherapie vor allem in der Region von Myanmar, Laos, Kambodscha, Thailand und Vietnam an.^[6]

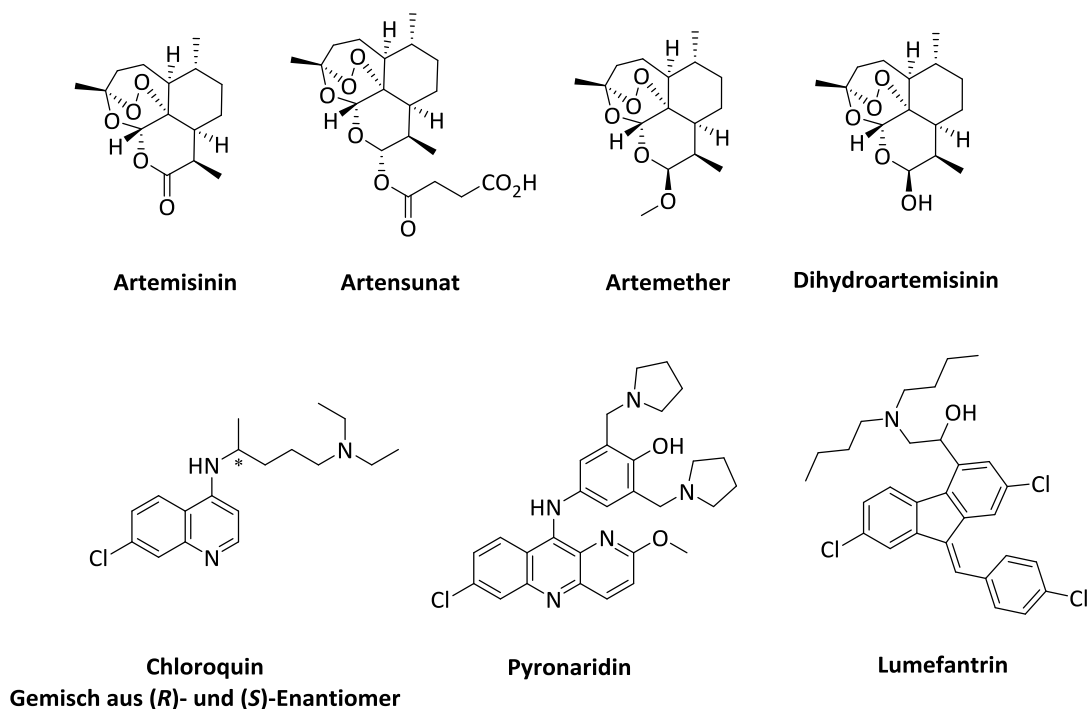


Abbildung 1.2: Ausgewählte Wirkstoffe der *Artemisinin*-basierten Kombinationstherapie.

Generell liegen der Resistenz gegenüber bestimmter Antiinfektiva zwei Ursachen zu Grunde. Zum einen ist hier die natürliche Resistenz zu erwähnen.^[9] Beispielsweise verhindert die geringe Permeabilität der Zellwand von gram-negativen Bakterien die Aufnahme des Gklykopeptids Vancomycin. Zum anderen verstärkt die weitverbreiterte fehlerhafte Anwendung von Antibiotika den signifikanten Zuwachs der erworbenen Resistenz.^[10] Diese kann unter Selektionsdruck endogen durch Genmutation oder exogen durch Übertragung von genetischem Material auftreten. Diese genetischen Veränderungen fördern verschiedene Resistenzmechanismen wie die Mutation oder Modifikation der biologischen Zielstruktur, eine verringerte Aufnahme des Antibiotikums durch reduzierte Permeabilität, den verstärkten Efflux oder die enzymatische Inaktivierung bzw. Modifizierung des Wirkstoffes. Das Auftreten dieser mikrobiellen Resistenzen führt zu einem schweren Verlauf der Infektion, die durch die längere Behandlungsdauer auch das Risiko der Weiterverbreitung von resistenten Stämmen birgt. Um dem Einhalt zu gebieten werden heutzutage strukturell abgewandelte

Wirkstoffe der vierten oder fünften Generation appliziert.^[1] Dies ist beispielsweise bei *Ceftobiprol* der Fall (Abbildung 1.3). Die kontinuierliche Weiterentwicklung und Herstellung von etablierten Antibiotikaklassen reicht jedoch nicht aus, um nachhaltig das vorherrschende Resistenzproblem in den Griff zu bekommen. Dementsprechend besteht einer dringender Bedarf an neuen Wirkstoffen, die neue biologische Zielstrukturen adressieren und somit einem anderen Wirkmechanismus folgen.^[11,12]

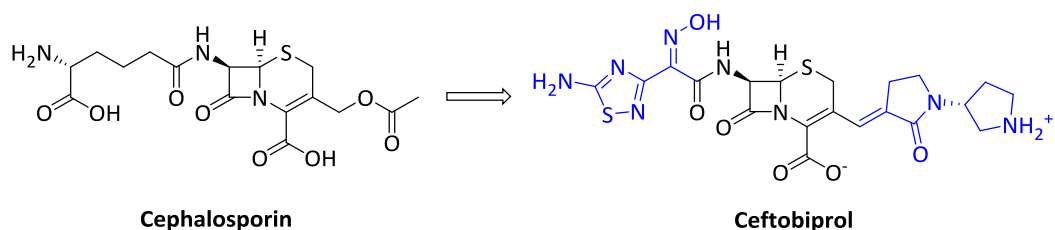


Abbildung 1.3: Strukturen der Antibiotika *Cephalosporin* und *Ceftobiprol*.

Die dazu benötigten pharmakologisch aktiven Substanzen werden bis heute aus Mikroorganismen, Pflanzen, Pilzen oder marinen Tieren gewonnen. Somit nehmen Naturstoffe entweder als direkter Wirkstoffkandidat oder als Leitstruktur einen festen Platz in der Wirkstoffforschung ein.^[13] Dies ist wenig verwunderlich wenn man bedenkt, dass sie das hoch optimierte Resultat einer Millionen jahrelangen evolutionären Selektion darstellen. Erst kürzlich wurde gezeigt, dass 28% aller zugelassenen Wirkstoffe entweder Naturstoffe (15%) oder von Naturstoffen abgeleitete Verbindungen (13%) sind.^[14] Dennoch gilt es zu bedenken, dass die Isolation aus komplexen Gemischen oftmals den benötigten Naturstoff nicht in gewünschter Menge zur Strukturaufklärung oder vollständigen biologischen Evaluation bereitstellen kann. In diesem Falle eignen sich innovative Synthesemethoden, um den benötigten Naturstoff im Zuge einer Totalsynthese in ausreichender Menge herzustellen.^[1] Darüber hinaus können durch den Austausch von Fragmenten wichtige Erkenntnisse hinsichtlich der Struktur-Wirkungs-Beziehung (SAR) gewonnen werden. Ebenso ist es möglich, die Leitstruktur in ihren physikochemischen Eigenschaften so zu verändern, dass zum Beispiel daraus eine bessere Bioverfügbarkeit resultiert.^[15] Ein prominentes Beispiel stellt das aus einem Schwamm isolierte Polyethermacrolid *Halichondrin B* dar (Abbildung 1.4).^[16] Dieses wies mit einem IC_{50} -Wert von 0.093 ng/mL eine äußerst hohe Aktivität gegenüber der B16-Melanomzelllinie auf, konnte allerdings für weitere Anwendung aufgrund hoher Kontaminationsgefahr durch andere Halichondrine oder andere hochgiftige Metabolite wie die *Okadasäure* nicht in ausreichender Menge isoliert werden. Die Totalsynthese hingegen lieferte das weniger komplexe aber ebenso wirkungsvolle Analogon *Eribulin*, welches eine um 35% reduzierten Molmasse aufweist.^[17] Seit 2010 ist es von der *Food and Drug Administration* (FDA) für die Therapie gegen metastasierenden Brustkrebs zugelassen.

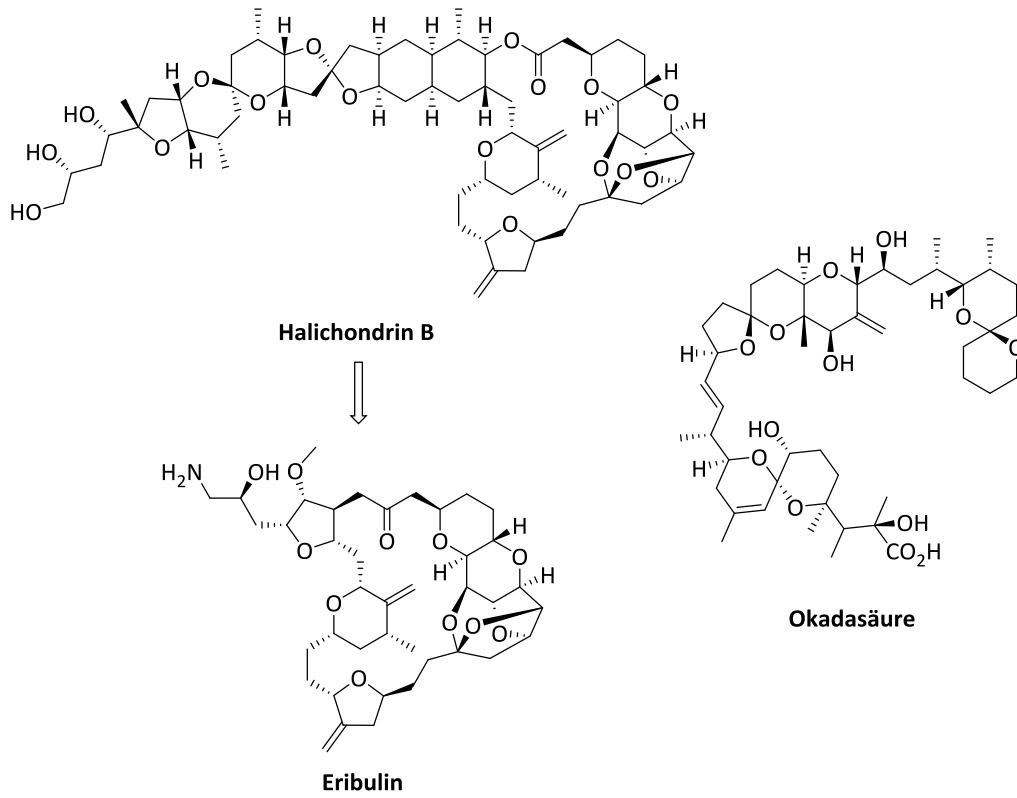


Abbildung 1.4: Struktureller Vergleich zwischen *Halichondrin B* und *Eribulin*.

2. Kenntnisstand

2.1. Cyclomarine und strukturell verwandte Cyclopeptide

2.1.1. Isolierung, Struktur und biologische Aktivität

In den späten 1990er Jahren berichtete zum ersten Mal die Gruppe um Clardy über die Isolierung und Strukturaufklärung einer kleinen Familie von peptischen Naturstoffen aus dem marinen Streptomyces-Stamm CNB-982, den sogenannten *Cyclomarine A-C (1-3)* (Abbildung 2.1).^[18] Das aus einer Sedimentprobe der *Mission Bay* gewonnene Rohextrakt, zeigte eine moderate cytotoxische Aktivität gegenüber humanen Darmkrebszellen (HCT-116). Des Weiteren produzierte der Organismus unter salinen Kultivierungsbedingungen die neuartigen Cyclopeptide. Als Hauptmetabolit wurde *Cyclomarin A (1)* identifiziert, welches in reiner Form einen IC₅₀-Wert von 2.6 µM gegen verschiedene Krebszelllinien aufwies. Neben den antikanzerogenen Eigenschaften konnten auch entzündungshemmende und antivirale Aktivitäten^[19] festgestellt werden. Diese Ergebnisse rückten jedoch in den Hintergrund, als Novartis 2011 eine antibakterielle Aktivität gegen *Mtb* nachwies.^[20] *Cyclomarin A (1)* ist in der Lage die Mykobakterien in Konzentrationen von lediglich 0.3 µM bzw. 2.5 µM sowohl im Kulturmedium als auch in menschlichen Macrophagen abzutöten. Des Weiteren inhibierte die Verbindung auch nichtreplizierende, intrazelluläre Bakterien in Macrophagen mit einer Mortalitätsrate von 90% nach einer fünftägigen Exposition bei einer Wirkstoffkonzentration von 2.5 µM. Interessanterweise ist *Cyclomarin A (1)* auch zusätzlich gegen mehrere resistente *Mtb*-Stämme aktiv. Darüber hinaus zeigt *Cyclomarin A (1)* eine beeindruckende Aktivität gegenüber *Plasmodium falciparum* (Stamm NF54) mit einer inhibitorischen Konzentration von 40 nM in humanen Erythrozyten.^[21]

Wie bereits erwähnt, wurden im Rohextrakt neben Cyclomarin A (1) auch Cyclomarin B (2) und C (3) identifiziert. Diese konnten aber in erheblich kleineren Mengen isoliert werden. Im Zuge eines breit gefächerten Screenings nach biologisch aktiven Substanzen ließ sich Cyclomarin C (3) jedoch aus der Kulturbrühe des Streptomyces-Stamm BCC26924 in ausreichenden Mengen isolieren, sodass eine biologische Evaluation möglich war.^[22] So zeigt Cyclomarin C (3) sowohl eine antituberkulöse Aktivität (MIC = 0.10 µg/mL, Stamm H37Ra), als auch eine antiplasmodiale Aktivität gegenüber dem multiresistenten Stamm K1 mit einem IC₅₀-Wert von 0.24 µg/mL. Weiterhin gelang es aus dem Kulturmedium einer aus Palau stammenden Aktinomyces-Art (*Salinospora arenicola* CNS-205) neben den bekannten cyclischen Peptiden Cyclomarin A (1) und C (3) ein weiteres Analogon, das Cyclomarin D (4) zu isolieren.^[23,24] Neben den cyclischen Heptapeptiden wurden auch die strukturverwandten

Cyclomarazine A (**5**) und B (**6**) entdeckt (Abbildung 2.1).^[25] Aufgrund der Ähnlichkeit mit zwei nicht kanonischen Aminosäuren der Cyclomarine ist es wahrscheinlich, dass sie einen gemeinsamen biosynthetischen Ursprung haben. Ferner wurde in Japan ein dem Cyclomarin C (**3**) ähnlicher Metabolit, M10709 (**7**) aus *Streptomyces* sp. IFM10709 gewonnen (Abbildung 2.2).^[26] In diesem wurde das Strukturmotiv der Aminohexensäure durch ein L-Valin ersetzt.

Die in Abbildung 2.1 dargestellten 21-gliedrigen cyclischen Heptapeptide **1-4** sowie die Cyclomarazine A (**5**) und B (**6**) unterscheiden sich durch eine leichte Variation im Methylierungs- und Oxidationsmuster der nicht kanonischen Aminosäuren (blau). So wird die Leucin-Einheit durch Installation einer Hydroxygruppe in δ -Position oder durch *N*-Methylierung abgewandelt. Weiterhin wird das β -Hydroxytryptophan entweder durch den Einbau eines *N*-(1,1-dimethyl-2,3-epoxypropyl)-Rest oder eines *N*-*tert*-Prenyl-Rest modifiziert.

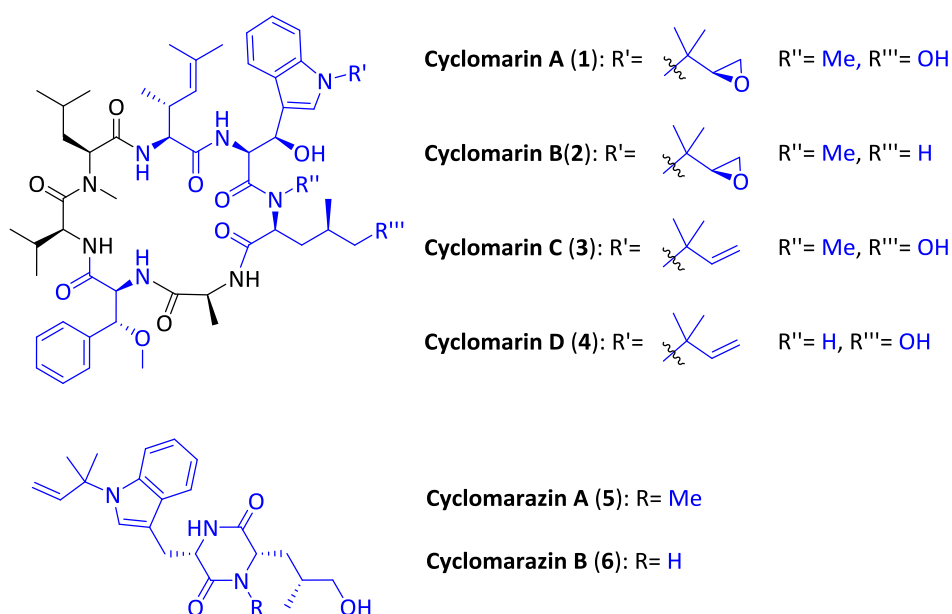
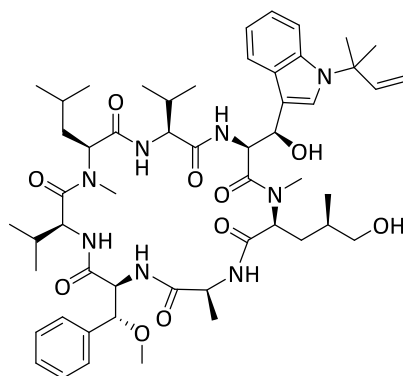
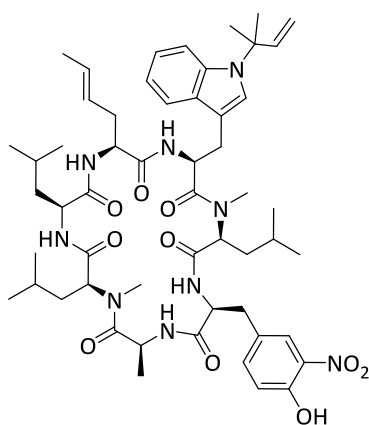


Abbildung 2.1: Strukturen der cyclischen Heptapeptide **1-4** und Cyclomarazine A (**5**) und B (**6**).

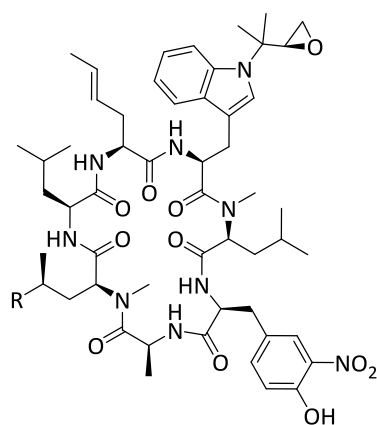
Faszinierenderweise findet sich das Strukturmotiv der substituierten Tryptophan-Einheit in einer anderen Naturstoffklasse, den sogenannten *Rufomycinen* wieder (Abbildung 2.2). Diese beinhalten die ebenfalls antituberkulös wirksamen *Ilamycine* **8-13**, welche aus *Streptomyces islandicus* isoliert wurden.^[27-29] Ein weiterer interessanter Metabolit stellt die Verbindung K95-5076 (**14**) aus *Actinoplanes* sp. K95-5076 dar.^[30] Hier wurde biosynthetisch die Halbaminalstruktur der Ilamycine C₁ (11) und C₂ (12) zum Lactamring reduziert. Weiterhin enthalten die *Rufomycine* eine ähnliche γ,δ ungesättigte Hexensäureeinheit, die *N*-terminal zum Tryptophan genknüpft ist. Der seltenere β -Methoxyphenylalanin-Baustein hingegen konnte in cytotoxischen cyclischen Depsipetiden, den sogenannten *Discokioliden* nachgewiesen werden.^[31] Das δ -Hydroxyleucin-Fragment findet sich sowohl in *BZR-cotoxin II* und den *Leucinostatinen* wieder.^[32,33]



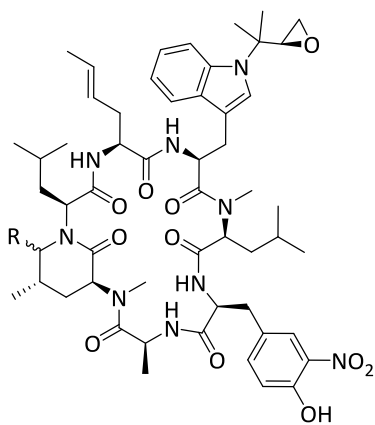
M10709 (7)



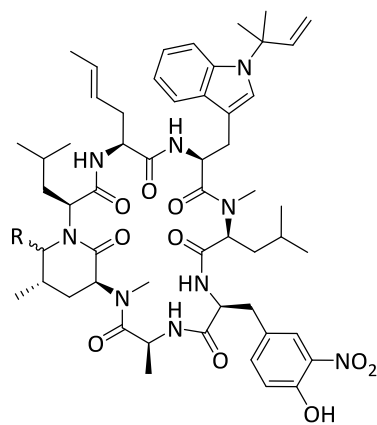
Ilamycin B₁ (8)



Ilamycin B₂ (9), R = CH₃
Ilamycin D (10), R = COOH



Ilamycin C₁ (11), R = α-OH
Ilamycin C₂ (12), R = β-OH
K95-5076 (14), R = H



Ilamycin E₁ (13), R = α-OH

Abbildung 2.2: Strukturen von **M10709 (7)** und Vertreter der *Rufomycin*-Klasse.

2.1.2. Biologische Zielstrukturen und Wirkmechanismus

Wie bereits erwähnt, weist *Cyclomarin A* (**1**) eine antituberkulöse Aktivität sowohl gegenüber replikativen als auch dormanten Mykobakterien auf.^[20] Dieser Sachverhalt deutete darauf hin, dass eine völlig neue molekulare Zielstruktur involviert sein könnte. Die Identifizierung dieser Zielstruktur könnte entscheidende Information zur Aufklärung des Wirkmechanismus liefern, sodass auf Grundlage dessen neue Antiinfektiva entwickelt werden könnten. Im ersten Ansatz sollte die Genomsequenzierung resistenter Mutanten dazu führen die potentielle Zielstruktur durch Vergleich mit dem natürlichen Genom des Wildtyps abzuleiten. Allerdings blieb die spontane Bildung von resistenten *Mtb*-Mutanten bei Inkubation mit *Cyclomarin A* (**1**) aus, sodass unter diesen Bedingungen eine Replikationsrate von $< 10^{-9}$ angenommen wurde. Ein Ansatz über Affinitätschromatographie führte allerdings zum Erfolg. So konnte die gesuchte Zielstruktur durch anschließende massenspektrometrische Untersuchung und Proteomanalyse eindeutig der ClpC1-Untereinheit der Caseinolytischen Protease (Clp) zugewiesen werden. Bei Clp/Hsp100-Enzymen handelt es sich um sogenannte Chaperone, die der AAA+ Proteinfamilie angehören.^[34] Sie nehmen an der Proteinqualitätskontrolle teil, indem sie fehlgefaltete oder aggregierte Proteine, die möglicherweise toxisch sind, abbauen. Weiterhin dient der Abbau dieser nichtfunktionalen Proteine dazu, Ressourcen, die nur begrenzt zur Verfügung stehen, effizient zu recyceln. Der zentrale proteolytische Komplex besteht aus einem Tetradecamer der Clp-Proteasen ClpP1 und ClpP2, die von zwei hexameren Ringen aus ATPasen (ClpX, ClpX', ClpC1, ClpB) umgeben sind (Abbildung 2.3).^[35] Diese regulatorischen Untereinheiten können in Abhängigkeit von ATP Substrate selektieren, entfalten und in den ClpP-Komplex überführen. Dort werden die fehlerhaften Proteine weiter zu kleinen Peptiden abgebaut.

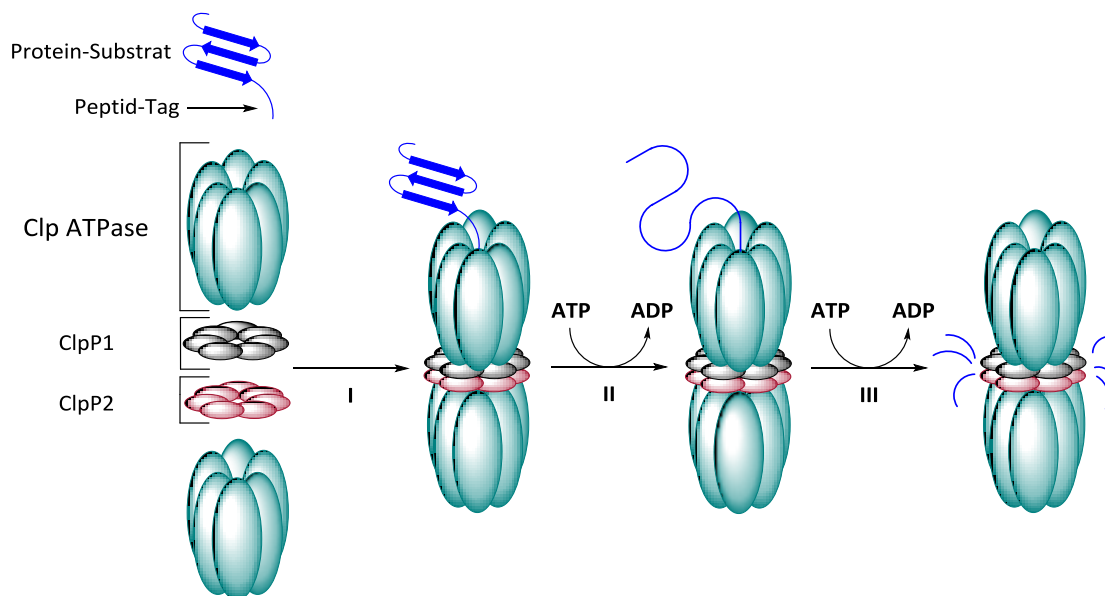


Abbildung 2.3: Schematische Darstellung der Proteindegradation. In Anwesenheit von ATP wird der Komplex aus Clp-Proteasen und ATPasen gebildet. I: ATPasen erkennen und binden das Substrat. II: Das Protein wird entfaltet und in die ClpP überführt. III: Degradation und Freisetzung der kleinen Peptide ins Cytosol.

Weiterhin wurden kristallographische Untersuchungen angestellt, um die Wirkungsweise von *Cyclomarin A* (**1**) besser verstehen zu können.^[36] So konnte gezeigt werden, dass *Cyclomarin A* (**1**) nicht-kovalent an die *N*-terminale Domäne (NTD) von ClpC1 bindet (Abbildung 2.4).

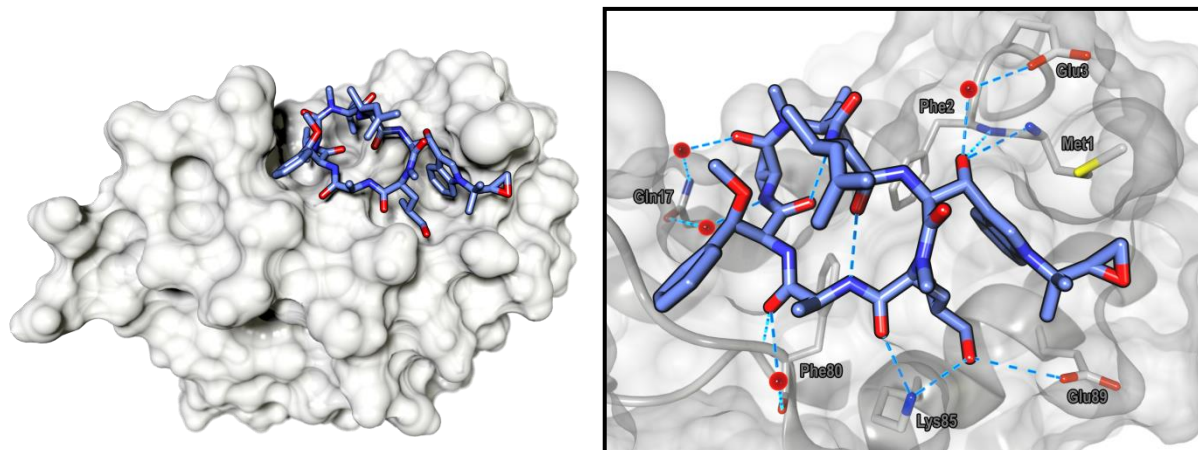


Abbildung 2.4: Links, Cokristallstruktur der ClpC1-NTD mit *Cyclomarin A* (**1**) (3WDC). Rechts, Detaillierte Wechselwirkung zwischen *Cyclomarin A* (**1**) und NTD.

Es ist bekannt, dass die *N*-terminale Domäne verschiedener ATPasen an der Substraterkennung beteiligt ist.^[35] So fungiert sie im Fall der *Mtb*ClpC1 als eine Art Bindungsplattform für die sogenannten Adaptorproteine D1 und D2. Die Adaptorproteine überführen die nicht-funktionalen Proteine in den ClpP-Komplex. Weinhäupl *et al.* konnten kürzlich über NMR-spektroskopische Untersuchungen belegen, dass phosphorylierte Argininreste zur Substraterkennung dienen.^[37] Diese phosphorylierten Stellen befinden sich häufig in sekundären Strukturelementen und sind daher nur zugänglich, wenn das Protein entfaltet oder fehlgefaltet ist. NTD wirkt somit als Erkennungsdomäne für bestimmte Substrate, während sie gleichzeitig die D1-Domäne blockiert, um so den Zugang für ungefaltete Proteine zu verhindern. Dadurch wird der unspezifische Abbau von Proteinen verhindert. *Cyclomarin A* (**1**) ist in der Lage, diese Inhibition vollständig zu unterbinden, ohne jedoch die Struktur der NTD zu verändern. Dementsprechend könnten wichtige an der Regulation beteiligte Proteine entfaltet und durch den Clp-Komplex abgebaut werden, was letztlich zum Absterben des Bakteriums führt.

Neben der antituberkulösen Eigenschaft wurde auch eine äußerst bemerkenswerte Aktivität gegenüber *Plasmodium falciparum* nachgewiesen. Auch hier wurde die Proteinzielstruktur PfAp3Ase über massenspektrometrische Untersuchung und Proteomanalyse identifiziert.^[21] Diese Hydrolase ist homolog zum menschlichen Enzym hFHT (human fragile histidine triad), welches in der Lage ist *P*(1)-*P*(3)-Bis(5'-adenosyl)-triphosphat (Ap3A) in AMP und ADP zu spalten. Diadenosinpolyphosphate, wie Ap3A, treten als zelluläre Signalmoleküle auf und können beispielsweise als Nebenprodukte von Aminoacyl-tRNA-Synthasen erzeugt werden.^[38,39]

Allerdings zeigten Studien, dass *Cyclomarin A* (**1**) ausschließlich die PfAp3Ase inhibiert. Um Einzelheiten über den Bindungsmodus und Wirkmechanismus zu erhalten wurde *Cyclomarin A* (**1**) mit der Hydrolase kristallisiert (Abbildung 2.5). Dabei offenbarte sich ein Bindungsmodus mit ungewöhnlicher Stöchiometrie. *Cyclomarin A* (**1**) liegt hier auf der zentralen Symmetrieachse eines PfAp3Ase-Homodimers. Das bedeutet wiederum, dass die tatsächliche Elektronendichte des *Cyclomarin A* (**1**) aus der Überlagerung der Elektronendichten von zwei gegeneinander orientierten Molekülen, die jeweils mit einem Betrag von 0.5 eingehen, resultiert. Weitere Vergleiche mit Ap3A-Substrat-analogen Verbindungen erzielten dieselben Ergebnisse mit der hFHIT-Struktur. Unter Annahme eines ähnlichen Bindungsmodus von Ap3A-Substratmolekülen in beiden dimeren Enzymkomplexen, könnte die Bindung eines Moleküls *Cyclomarin A* (**1**) den Zugang zu beiden Substratbindungsstellen des PfAp3Ase-Dimers sterisch blockieren.

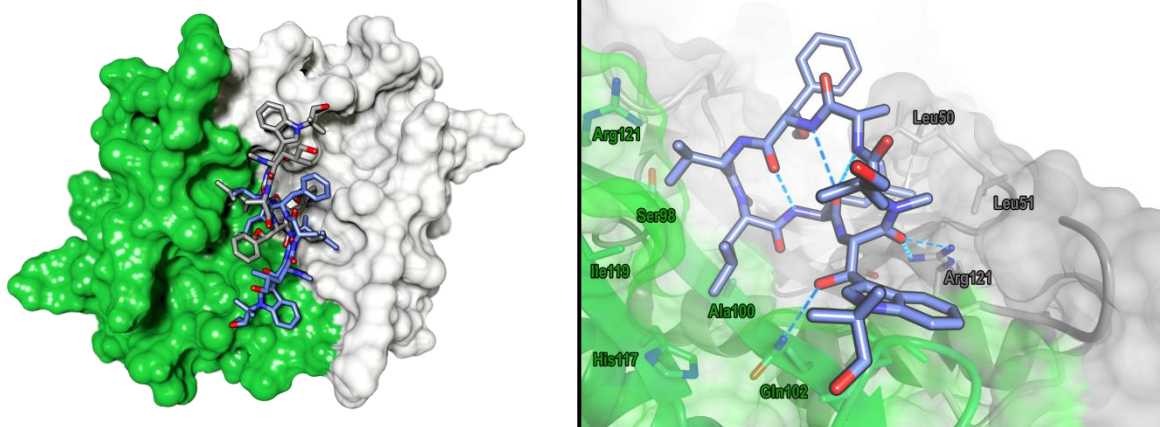


Abbildung 2.5: Links, Kristallstruktur mit beiden Orientierungen von *Cyclomarin A* (**1**) (5CS2). Rechts, Detaillierte Wechselwirkung zwischen einem Molekül *Cyclomarin A* (**1**) und PfAp3Ase-Dimer.

2.2. Biosynthese nichtribosomaler peptischer Naturstoffe

Seit dem letzten Jahrhundert bis heute wurden zahlreiche peptidische Sekundärmetabolite aus Mikroorganismen wie Bakterien oder Pilzen isoliert (Abbildung 2.6). Aufgrund ihrer vielfältigen und einzigartigen Strukturen weisen sie eine bemerkenswerte Bandbreite an biologischen Aktivitäten auf. So zeigen die aus *Streptomyces virginiae* isolierten *Virginamycine* **15** und **16** eine antibiotische Wirkung auf, indem sie die Proteinbiosynthese von Bakterien inhibieren.^[40] *Romidespin* **17** hingegen wird seit 2009 in den USA zur Bekämpfung hämatologischer Malignome eingesetzt.^[41] Cyclodepsipeptid *Griselimycin* **18** stellt einen vielversprechenden Wirkstoffkandidaten zur Behandlung von Tuberkulose dar.^[42,43] Alle diese aufgezeigten Naturstoffe werden entweder vollständig oder teilweise durch multifunktionelle Enzymkomplexe den nichtribosomalen Peptidsynthetasen (NRPS), biosynthetisiert.^[44–46]

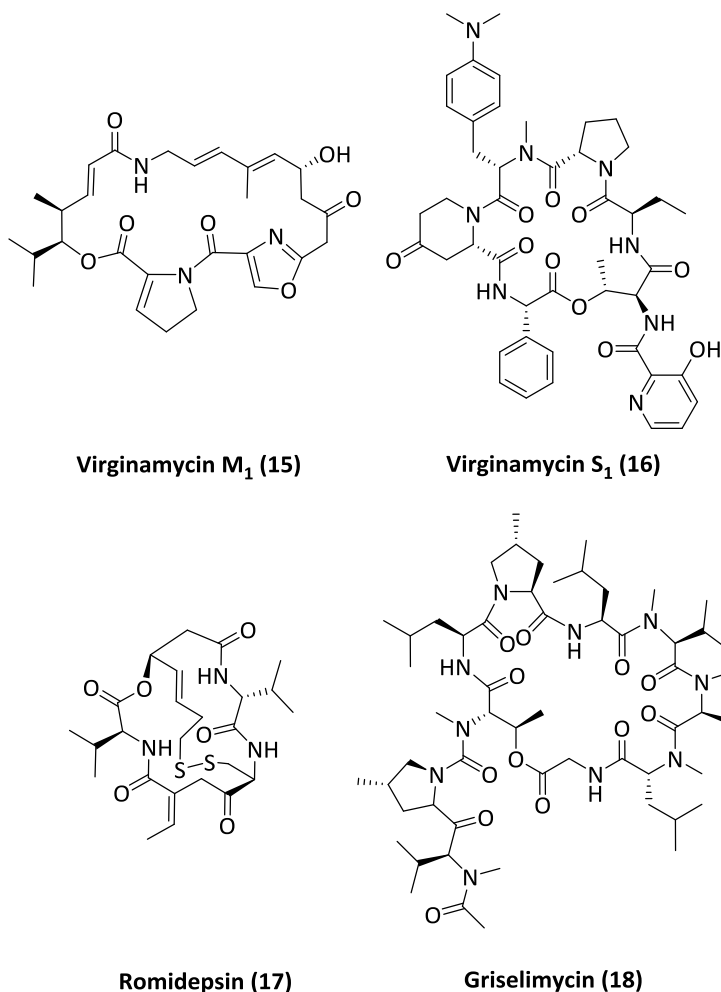


Abbildung 2.6: Ausgewählte nichtribosomale peptische Naturstoffe.

2.2.1. Nichtribosomale Peptidsynthese

Die NRPS ihrerseits setzen sich aus aneinander gereihten Initiations-, Elongations- und Terminationsmodulen zusammen, die für die Aktivierung, den Einbau, die Verlängerung und Freisetzung der wachsenden Intermediate benötigt werden (Abbildung 2.7). Ein Minimalmodul besteht dabei aus drei Hauptdomänen: Adenylierung (A), Thiolierung oder Peptidträgerprotein (T oder PCP) und Kondensation (C).

Um eine gewünschte peptidische Zielstruktur aufzubauen, erfolgt zunächst die Installation der 4-Phosphopantethein-Gruppe an einem konservierten Serin der T-Domäne unter Beteiligung einer 4'-Phosphopantetheinyl-Transferase (4'-PPTase). Dadurch wird die inaktive Apo-T-Domäne in die aktive Holo-Form überführt. Die Adenylierungsdomäne selektiert und aktiviert die kanonischen oder nicht-proteinogenen Aminosäuren unter Ausbildung einer Aminoacyl-AMP-Spezies, die dann kovalent an einen 4-Phosphopantethein-Arm der T-Domäne gebunden wird. Im Folgenden wird die gebundene Aminosäure zur Kondensationsdomäne transportiert. Die C-Domäne katalysiert nun den nukleophilen Angriff der Amin-Gruppe des benachbarten Aminoacyl-Restes, wodurch eine Amidbindung unter Verlängerung der Peptidkette ausgebildet wird. Durch Wiederholung dieser Schritte können leicht

komplexe Polypeptide aufgebaut werden. Die Terminierung und anschließende Freisetzung des Substrats erfolgt an der Thioesterase (Te)-Domäne. Hier führen entweder einen intramolekularen Angriff einer nukleophilen Gruppe, oder die Hydrolyse bzw. Substitution durch ein Nukleophil zu einem macrocyclischen oder linearen Produkt.

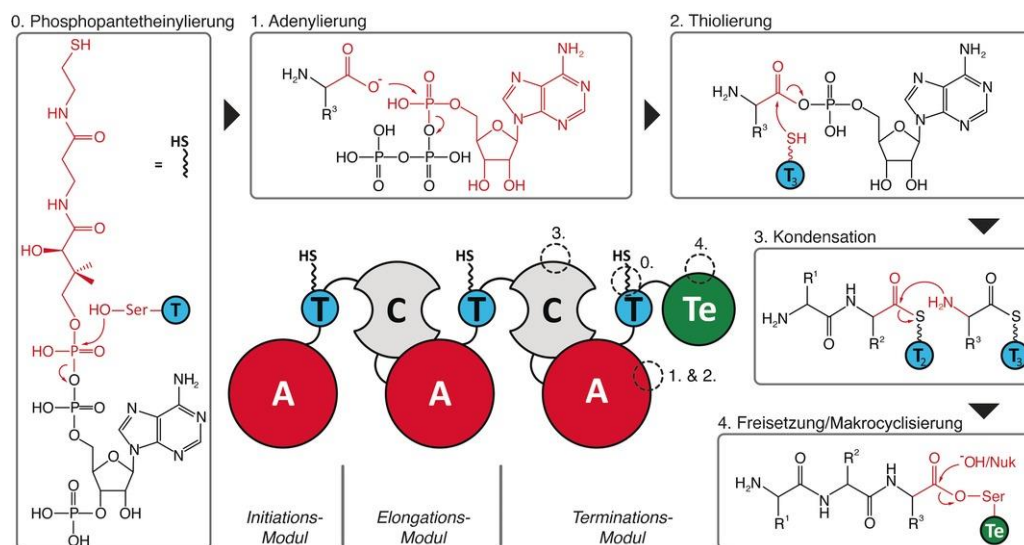


Abbildung 2.7: Schematische Darstellung der NRPS.^[46]

Neben den drei aufgeführten Hauptdomänen existieren weitere optionale Domänen, die beispielsweise Methylierungen, Epimerisierungen oder Cyclisierungen katalysieren und so durch das zusätzliche Einbringen von Modifikationen während der NRP-Synthese, die strukturelle Vielfalt enorm erhöhen können (Abbildung 2.8).

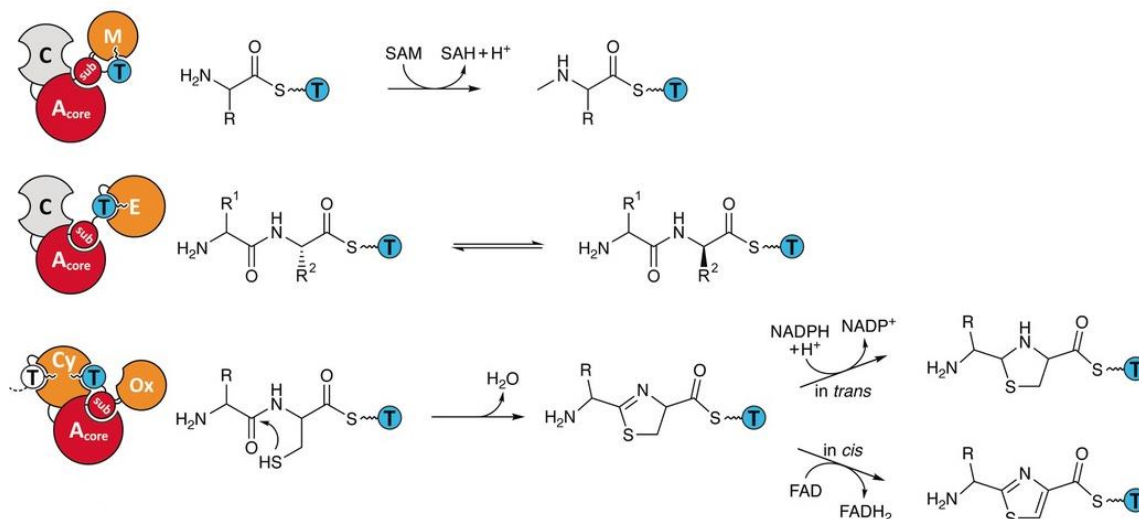


Abbildung 2.8: Beispiele für integrale Modifikationsdomänen, M: Methylierungsdomäne, Cy: Cyclisierungsdomäne, E: Epimerisierungsdomäne, Ox: Oxidationsdomäne, SAM: S-Adenosylmethionin.^[46]

So ist die Methylierungsdomäne M in der Lage durch das elektrophile S-Adenosylmethionin (SAM) eine Stickstoff-, Sauerstoff-, Schwefel- oder Kohlenstoff-Methylierung vorzunehmen. Die E-Domäne katalysiert hingegen eine Epimerisierung des

α -Stereozeentrums, sodass L-Aminosäuren in die entsprechenden D-Aminosäuren umgewandelt werden. Des Weiteren ersetzen Cyclisierungsdomänen (Cy) den Kondensationsschritt von Cystein, Serin oder Threonin in den C-Domänen durch die Ausbildung von Heterocyclen. Weitere NADPH-induzierte Reduktion führt zu den entsprechenden gesättigten Verbindungen, wohingegen eine Oxidation mit FAD das heteroaromatische System ausbildet. Weiterhin können die an der Te-Domäne gebundenen Peptide durch externe Enzyme während oder nach der Freisetzung funktionalisiert werden. Hydroxylierungen, Glykosylierungen oder Halogenierungen sind Beispiele einer solcher *in-trans* Modifikationen.

2.2.2. Biosynthese von Cyclomarin A

2008 gelang es Moore *et al.* die bis dato unbekannte Biosynthese von *Cyclomarin A* (**1**) aufzuklären (Abbildung 2.9).^[25,47] Durch Analyse der Genomsequenz von *S. arenicola* CNS-205 wurde das biosynthetische Gencluster *cym* identifiziert. Dieses Gencluster besteht aus 47477 Basenpaaren, welche in 23 offene Leserahmen (*open reading frames*, ORFs) unterteilt sind. Der größte ORF *cymA* kodiert eine aus sieben Modulen bestehende NRP-Megasyntetase, welche für die Knüpfung des heptapeptidischen Rückgrats von *Cyclomarin A* (**1**) und die Synthese der Cyclomarazinen (**5-6**) verantwortlich ist. Unterhalb von *cymA* ist das Gen der Prenyltransferase CymD und das für die Synthese der Aminohexensäure benötigten Gencluster von CymE-H lokalisiert. Oberhalb von *cymA* befinden sich die Gencluster der Oxygenasen: CymO, CymS, CymV und CymW. Weiterhin wurden in den Modulen-2 und -6 M-Domänen gefunden, durch die ein Leucin- und der δ -Hydroxyleucinbaustein *N*-methyliert werden. Bioinformatische Analysen der sieben Adenylierungs-Domänen von *cymA* ergaben weiterhin, dass Modul-4 für die Aktivierung von L-Phenylalanin verantwortlich ist. Somit deutete unter Berücksichtigung der Peptidsequenz alles darauf hin, dass die Biosynthese mit dem Tryptophan-Derivat beginnen und der Aminohexensäure-Einheit enden muss. Das modular aufgebaute lineare Heptapeptid wird von der an Modul-7 befindlichen Thioesterase (Te) unter Macrolactamisierung als *Cyclomarin C* (**3**) freigesetzt. *In-trans* geschaltete Epoxidierung durch Cytochrom P450 Oxygenase CymV liefert den Hauptmetabolit *Cyclomarin A* (**1**).

Über Geninaktivierungsexperimente war es zudem möglich, die Biosynthese der invers prenylierten Tryptophan-Bausteine näher zu beleuchten. So konnte gezeigt werden, dass CymD einen Prenyltransfer vor der Beladung des ersten Moduls ausführt.^[48,49] Zusätzliche Experimente bestätigten, dass CymS für die β -Oxidation des Tryptophans, CymO für die β -Oxidation des Phenylalanins und CymW für die δ -Oxidation der *N*-methylierten Leucin-Einheit verantwortlich sind. Weiterhin hängt die Synthese des linearen Heptapeptid bzw. der Dipeptide mit dem Grad der β -Oxidation des Tryptophan-Bausteins zusammen. So werden Dipeptide, die eine nicht-oxidierte Tryptophan-Einheit tragen durch eine Thioesterase II CymQ vermittelte Abspaltung zum Diketopiperazin, vorzeitig aus der Biosynthesesequenz entfernt.

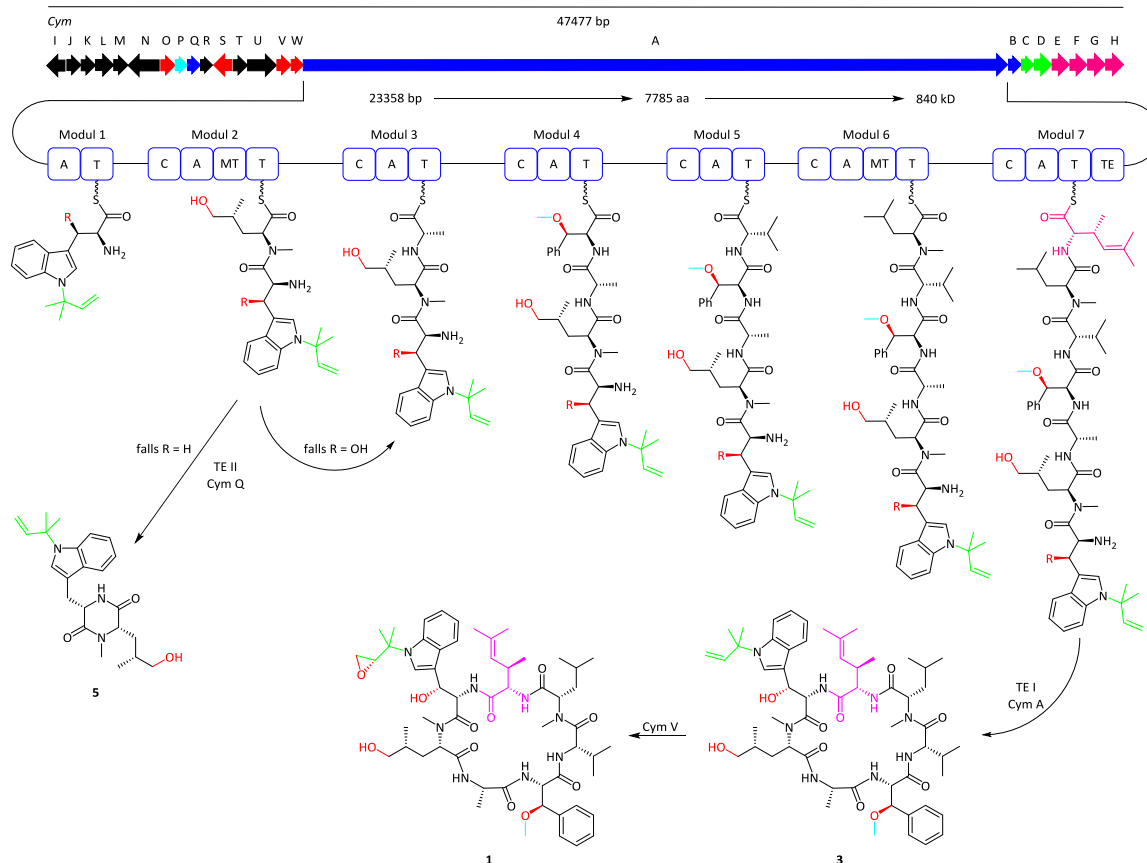
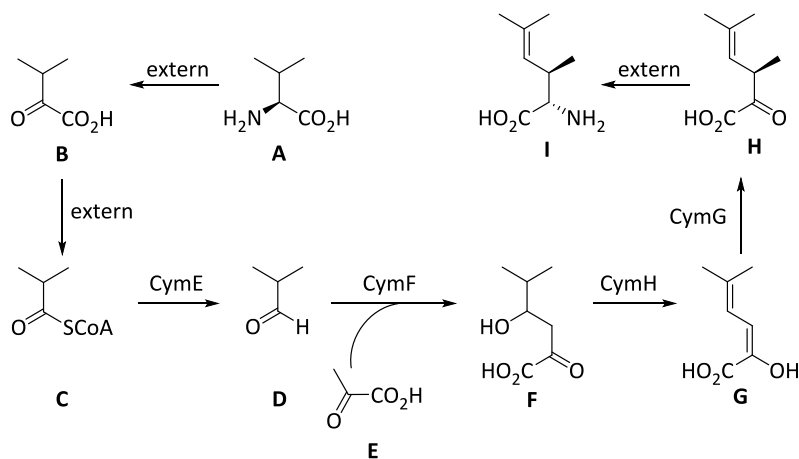


Abbildung 2.9: Schematische Darstellung der Biosynthese der *Cyclomarin A* (**1**) und *C* (**3**), sowie der *Cyclomarine A* (**5**) und *B* (**6**).

Die Biosynthese des nicht-proteinogenen Amino-hexensäure-Baustein ist allerdings noch nicht gänzlich aufgeklärt (Schema 2.1). Es wird angenommen, dass die Synthese außerhalb des *cym*-Clusters mit L-Valin **A** beginnt. Dieses wird dann zu Isobutyryl-CoA-Ester **C** transformiert und anschließend durch die Dehydrogenase CymE zu **D** reduziert. Das nachfolgende Kondensationsprodukt **F** liefert unter der Hydratase CymH vermittelten Wassereliminierung Dien **G**. Dieses wird durch Methyltransferase CymG stereoselektiv in β -Position zur Säure methyliert. Abschließende externe Transaminierung von **H** liefert die Amino-hexensäure **I**.



Schema 2.1: Hypothetischer Biosyntheseweg der Amino-hexensäure-Einheit **I**.

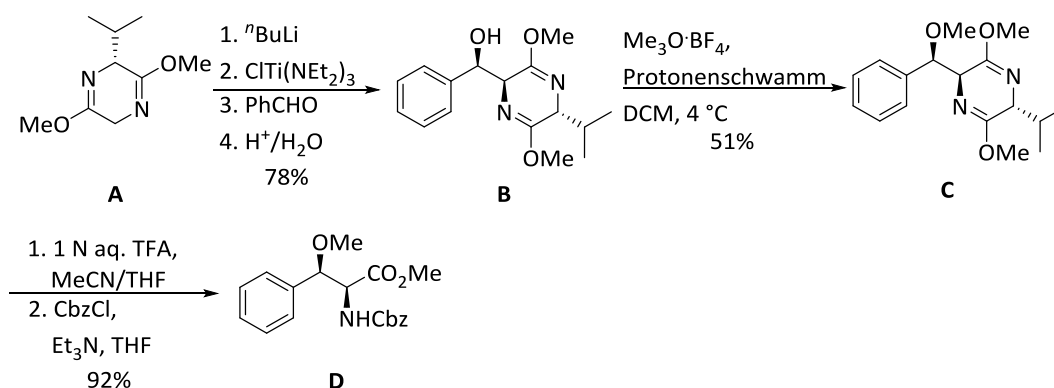
2.3. Fragment- und Totalsynthesen

Die ersten Synthesen der nicht-proteinogenen Aminosäuren von *Cyclomarin A* (**1**) wurden bereits zeitnah nach der Isolierung der Cyclopeptide im Jahr 2002 von Yokokawa *et al.* publiziert.^[50] Trotz zahlreicher weiterer Veröffentlichungen^[51–60] zu den einzelnen Fragmenten gelang es erstmals 2004 der Arbeitsgruppe von Yao *et al.* über eine konvergente Strategie einen totalsynthetischen Zugang von *Cyclomarin C* (**3**) zu finden.^[61,62] Gut zehn Jahre später konnten Barbie und Kazmaier über einen linearen Ansatz die Naturstoffe *Cyclomarin A, C, D* (**1–3**) und das vereinfachte Derivat *Desoxycyclomarin C* (**19**) fertigstellen.^[63,64]

2.3.1. Fragmentsynthesen nach Yokokawa *et al.*

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

Der synthetische Zugang zu β -Methoxyphenylalanin sollte durch die Verwendung des *Schöllkopf*-Auxiliars **A** erfolgen (Schema 2.2).^[65] Im Zuge dessen wurde **A** zunächst bei tiefer Temperatur mit n BuLi deprotoniert. Nach Transmetallierung und Umsetzung mit Benzaldehyd wurde der sekundäre Alkohol **B** in diastereomerenreiner Form mit einer 78%-igen Ausbeute gewonnen. Nachfolgende *O*-Methylierung mit Meerweinsalz und Protonenschwamm lieferten Methylether **C** in 51% Ausbeute. Entfernung des chiralen Auxiliars mit wässriger TFA und abschließende Amin-Schützung lieferten Baustein **D** in einer hohen Ausbeute von 92%.

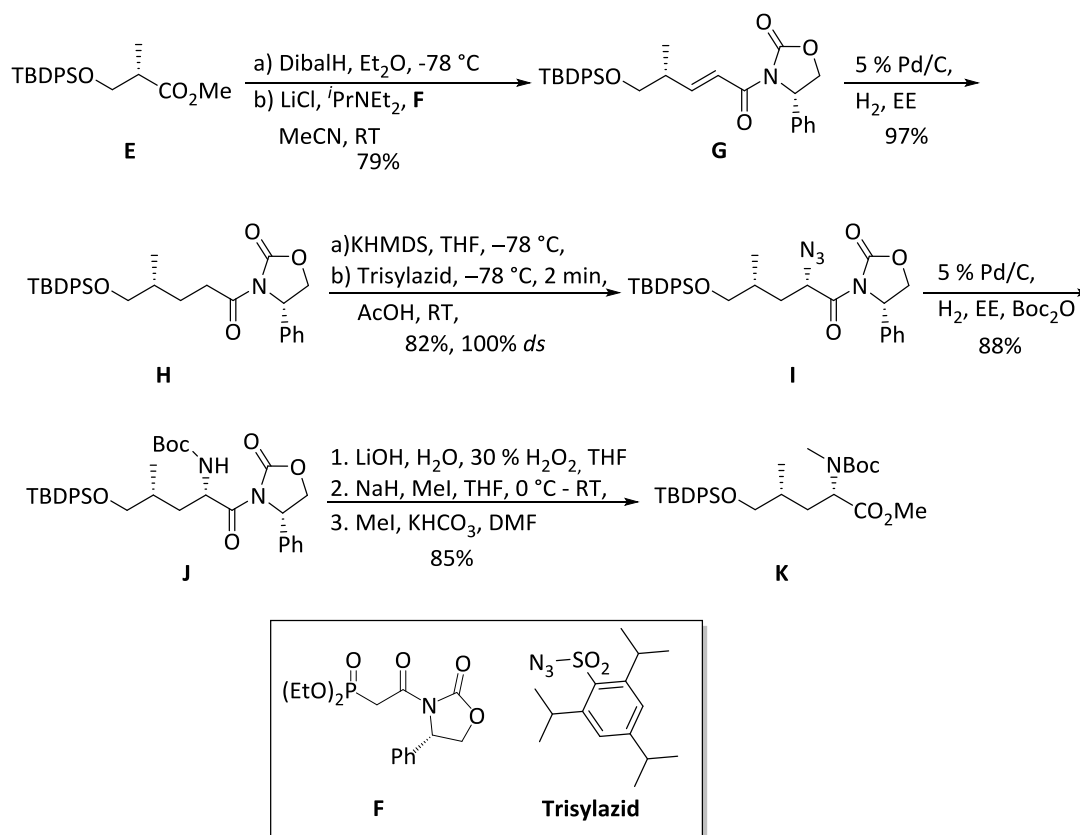


Schema 2.2: Synthese des β -Methoxyphenylalanin-Baustein **D**.

(2*S*,4*R*)- δ -Hydroxyleucin

Für die Synthese des δ -Hydroxyleucin-Bausteins wurde ebenfalls ein Auxiliar-basierter Ansatz verfolgt (Schema 2.3).^[66] Hierzu wurde der Silyl-geschützte Roche-Ester **E** mittels DibalH zum Aldehyd reduziert. Anschließende *Horner-Wadsworth-Emmons*-Reaktion mit Phosphonat **F** lieferte das α,β -ungesättigte Amid **G** in einer Ausbeute von 79% über beide Stufen.^[66] Nach Hydrierung der Doppelbindung mit katalytischen Mengen Palladium konnte das Azid **I** mit 2,4,6-Tri-*iso*-propylphenylsulfonylazid (Trisylazid) diastereomerenrein erhalten werden. Darauf folgende Hydrierung des Azids mit Palladium in Anwesenheit von Boc_2O lie-

ferten das geschützte Amin **J** in einer guten Ausbeute von 88%. Oxidative Abspaltung des *Evans-Auxiliars* sowie nachfolgende *N*-Methylierung und finale Veresterung führten zum gewünschten Produkt **K** in einer guten Ausbeute von 85% über drei Stufen.

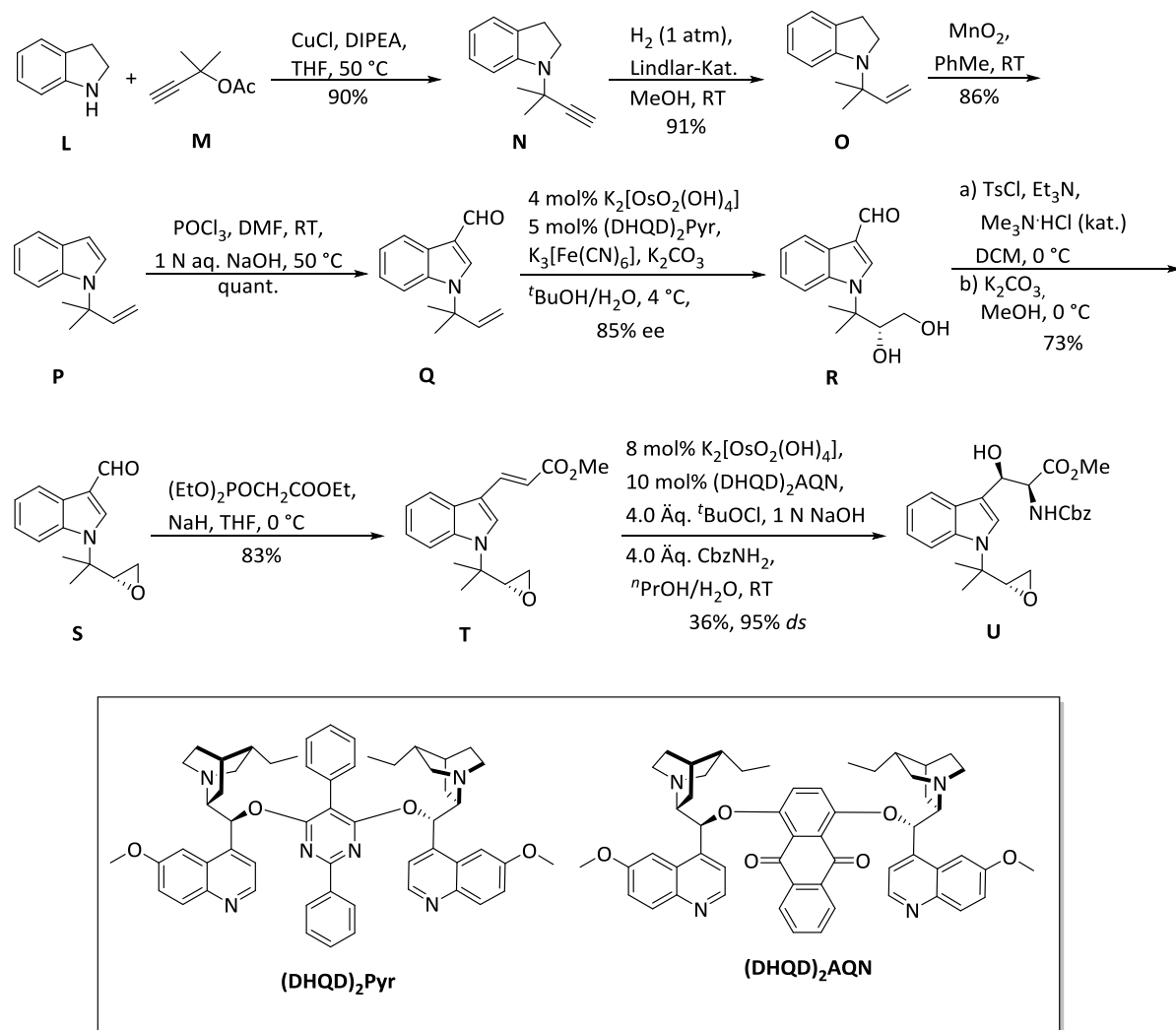


Schema 2.3: Synthese des δ -Hydroxyleucin-Baustein **K**.

(2*S*,3*R*)-*N'*-[(2*R*)-1,1-Dimethyl-2,3-epoxypropyl]-3-hydroxytryptophan

Durch ein literaturbekanntes Protokoll wurde zunächst Indolin **L** mit 3-Acetoxy-3-methylbut-1-in **M** in einer Kupfer(I)chlorid vermittelten Substitutionsreaktion zum *N*-Propargylindolin **N** mit einer hervorragenden Ausbeute von 90% umgesetzt (Schema 2.4).^[53] Nachfolgende *Lindlar*-Hydrierung lieferte das invers prenylierte Indolin **O**, welches anschließend mit MnO₂ zum invers prenylierten Indol **P** oxidiert wurde. Nach klassischer *Vilsmeier-Haack*-Formylierung konnte Indol-3-carbaldehyd **Q** quantitativ isoliert werden. Daraufhin wurde die Doppelbindung im Zuge einer *Sharpless*-Dihydroxylierung zum chiralen Diol **R** transformiert. Durch Einsatz des *Cinchona*-Alkaloid basierten Liganden (DHQD)₂Pyr lag der erzielte Enantiomerenüberschuss bei 85%.^[67] Im Anschluss wurde die primäre Alkoholfunktion von **R** tosyliert und unter basischen Bedingungen zum Epoxid **S** umgesetzt.^[68] Das benötigte *E*-konfigurierte Olefin **T** wurde durch eine *Horner-Wadsworth-Emmons*-Reaktion mit Triethylphosphonoacetat in guter Ausbeute von 83% dargestellt. Abschließende *Sharpless*-Aminohydroxylierung setzte das gewünschte β -Hydroxytryptophan-Derivat **U** mit einer moderaten Ausbeute von 36% frei. Regio- und Diastereoselektivität wurden auch in diesem

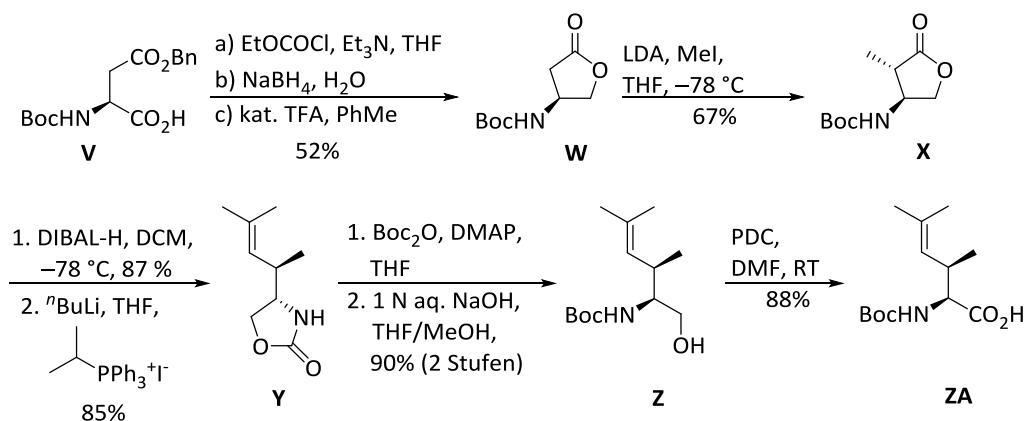
Fall über den *Cinchona*-Alkaloid basierten Liganden (DHQD)₂AQN gesteuert, sodass Produkt **U** mit einer Diastereoselektivität von 95% gewonnen wurde.^[69]



Schema 2.4: Synthese des β -Hydroxytryptophan-Bausteins **T**.

(2S,3R)-2-Amino-3,5-dimethyl-4-hexensäure

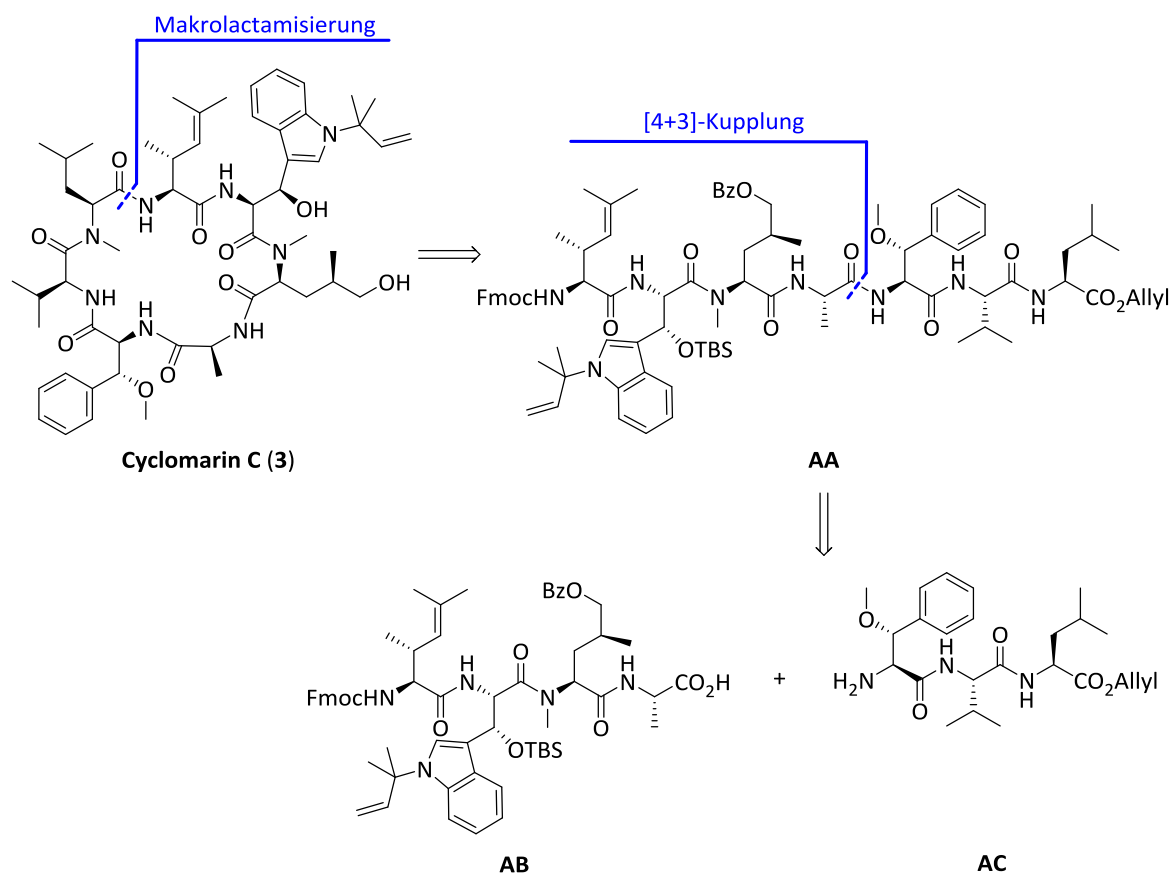
Die Synthesesequenz startete mit dem kommerziell erhältlichen Asparaginsäure-Derivat **V** (Schema 2.5). Dieses wurde nach Aktivierung als gemischtes Anhydrid durch Reduktion mit NaBH₄ in den entsprechenden Alkohol überführt. Die anschließende Säure-katalysierte intramolekulare Umesterung generierte Lacton **W** in 52%-iger Ausbeute. Nachfolgend wurde das aus **W** gebildete Lithium-Enolat bei tiefen Temperaturen mit Methyljodid umgesetzt, sodass Verbindung **X** mit einem Diastereomerenverhältnis von 10:1 zugunsten des gewünschten Diastereomers mit 67% erhalten wurde. DibalH-Reduktion von **X** zum Lactol und anschließende Wittig-Reaktion ergaben das Oxazolidinon **Y** mit einer guten Ausbeute von 85%. Im nächsten Schritt wurde Oxazolidinon **Y** Boc-geschützt und durch Hydrolyse in den primären Alkohol **Z** überführt. Finale Pyridiniumdichromat (PDC)-vermittelte Oxidation setzte die gewünschte Boc-geschützte Aminohexensäure **ZA** in einer Ausbeute von 88% frei.



Schema 2.5: Synthese der Boc-geschützten Aminohexensäure **Z**.

2.3.2. Totalsynthese von Cyclomarin C nach Yao *et al.*

Wie bereits erwähnt wurde *Cyclomarin C* (**3**) von Yao *et al.* über eine konvergente Synthesestrategie aufgebaut werden.^[61,62] Zum einen sollte die Anzahl der Stufen zum Aufbau des Peptidrückgrats möglichst gering gehalten werden und zum anderen sollte der *N'*-Prenyltryptophan-Baustein aufgrund der hohen Labilität gegenüber sauren Bedingungen möglichst spät eingebaut werden.



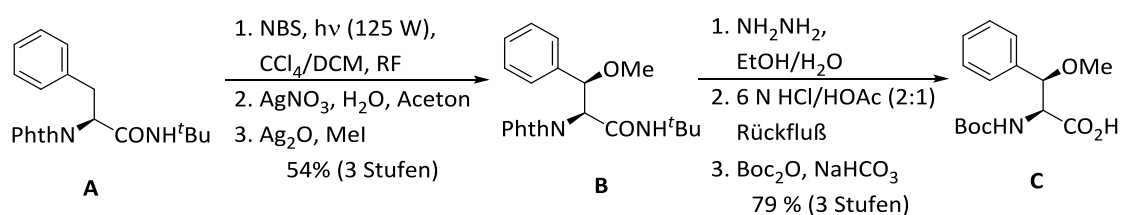
Schema 2.6: Retrosynthetische Zerlegung von *Cyclomarin C* (**3**) mit Fragment-basierten Ansatz.

In Studien zur Synthese des linearen Heptapeptids und der Macrocyclisierung zeigten Yao *et al.* auf, dass zum einen die Tryptophan-Einheit nicht als *N*-terminale Komponente und der β -Methoxyphenylalanin-Baustein nicht als *C*-terminale Komponente verwendet werden konnten. Des Weiteren war der Einsatz von Dipeptiden, welche eine *N*-methylierte Amidbindung enthielten ebenfalls nicht praktikabel, da sie bei Entschützung stets Diketopiperazine bildeten. Somit erwies sich die in Schema 2.6 aufgezeigte [4+3]-Fragment-Strategie am sinnvollsten.^[61]

2.3.2.1. Synthese der nicht-proteinogenen Aminosäuren

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

Die Synthese von Yao startete im Gegensatz zu der von Yokokawa mit dem von Phenylalanin abgeleiteten *t*-Butylamid **A** (Schema 2.7). Um die in β -Position befindliche Sauerstoff-Funktion zu realisieren, wurde zunächst in Benzyl-Position über klassische *Wohl-Ziegler*-Reaktion bromiert.^[70] Darauf folgende Silber-vermittelte nukleophile Substitution mit Wasser lieferte bevorzugt das *syn*-Diastereomer. Nach Abtrennung des unerwünschten Stereoisomers führte die *O*-Methylierung mittels Silber(I)oxid und Methyljodid zu Methylether **B**. Daraufhin wurde die Phthaloyl-Gruppe durch Verwendung von Hydrazin entfernt. Hydrolyse des Amids mit 6 N Salzsäure und abschließende Boc-Schützung ergaben β -Methoxyphenylalanin **C** in einer guten Ausbeute von 79% über drei Stufen.

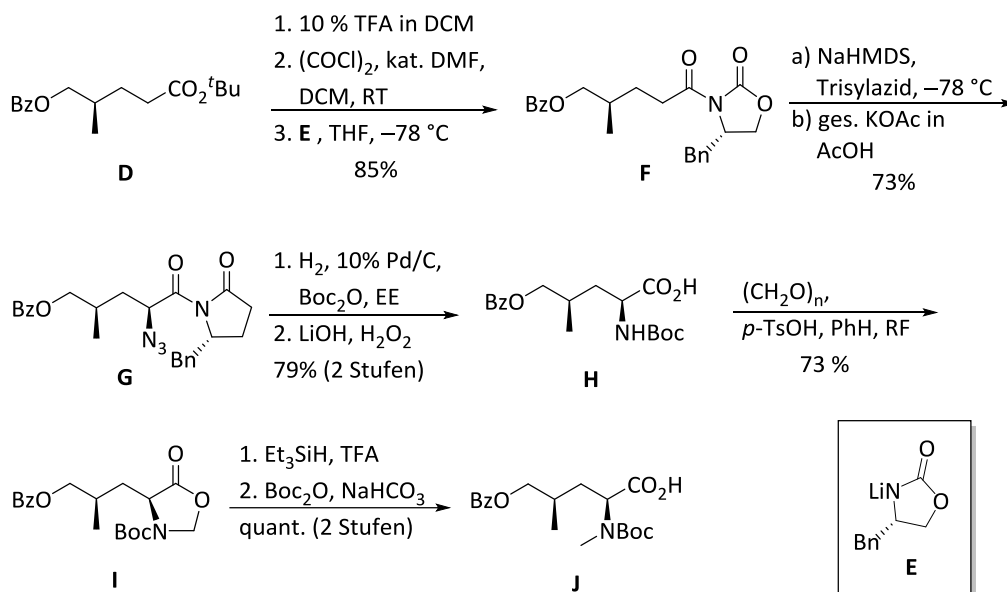


Schema 2.7: Synthese des Boc-geschützten β -Methoxyphenylalanin **C**.

(2*S*,4*R*)- δ -Hydroxyleucin

Die von Yao *et al.* vorgeschlagene Route zur Herstellung der δ -Hydroxyleucin-Einheit basiert ebenfalls auf der klassischen Auxiliar-Chemie. Über ein literaturbekanntes Protokoll konnte zunächst die Ausgangsverbindung **D** hergestellt werden (Schema 2.8).^[71] Nach saurer Hydrolyse des *tert*-Butylesters und Aktivierung durch Oxalylchlorid wurde das generierte Säurechlorid mit dem lithiierten *Evans*-Auxiliar bei -78°C zu Oxazolidinon **F** umgesetzt. Diastereoselektive Azidierung des Natrium-Enolats mittels Trisylazid lieferte Azid **G**. Dieses wurde dann durch katalytische Hydrierung mit Palladium in Anwesenheit von Boc_2O *in-situ* geschützt. Nachfolgende oxidative Spaltung des Auxiliars setzte die Carbonsäure **H** in einer Ausbeute von 79% über beide Stufen frei. Die Einführung der *N*-Methylgruppe erfolgte in einer zweistufigen Sequenz. Durch Behandlung mit Paraformaldehyd wurde Säure **H** in das Halbaminal **I** überführt. Ringöffnung durch ionische Hydrierung mit Triethylsilan und TFA und

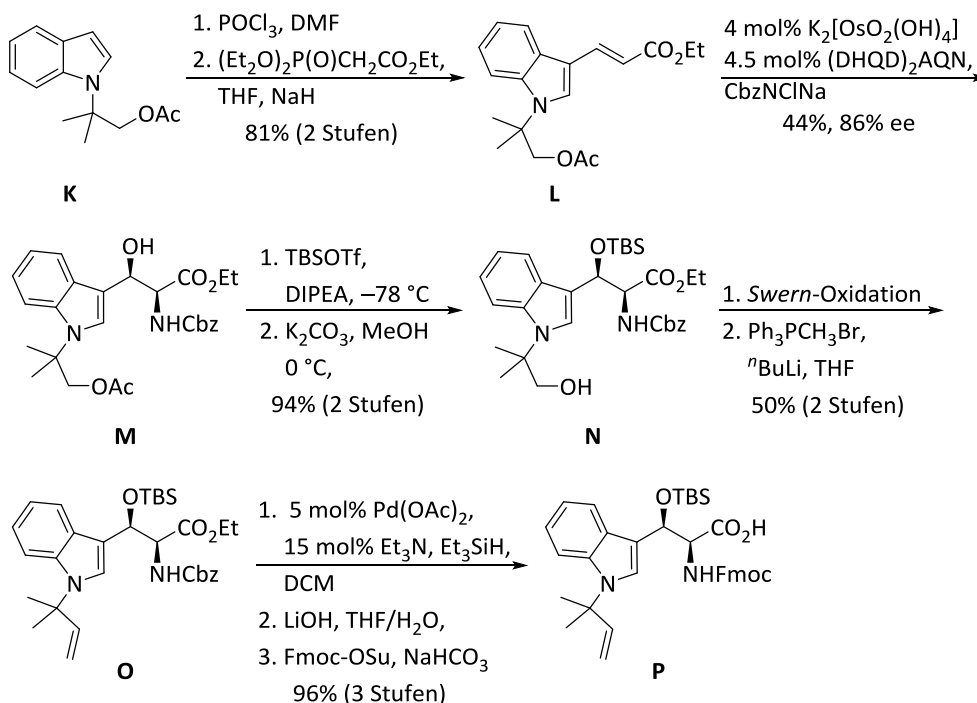
nachträgliche Boc-Schützung lieferten den gewünschten Baustein **J** in quantitativer Ausbeute.



Schema 2.8: Syntheseroute des Hydroxyleucins **J** nach Yao *et al.*

(2*S*,3*R*)-*N'*-*tert*-prenyl-3-hydroxytryptophan

Auch in der Syntheseroute des prenylierten Tryptophan-Baustein **P** stellte die asymmetrische *Sharpless*-Aminohydroxylierung den zentralen Schritt dar (Schema 2.9).



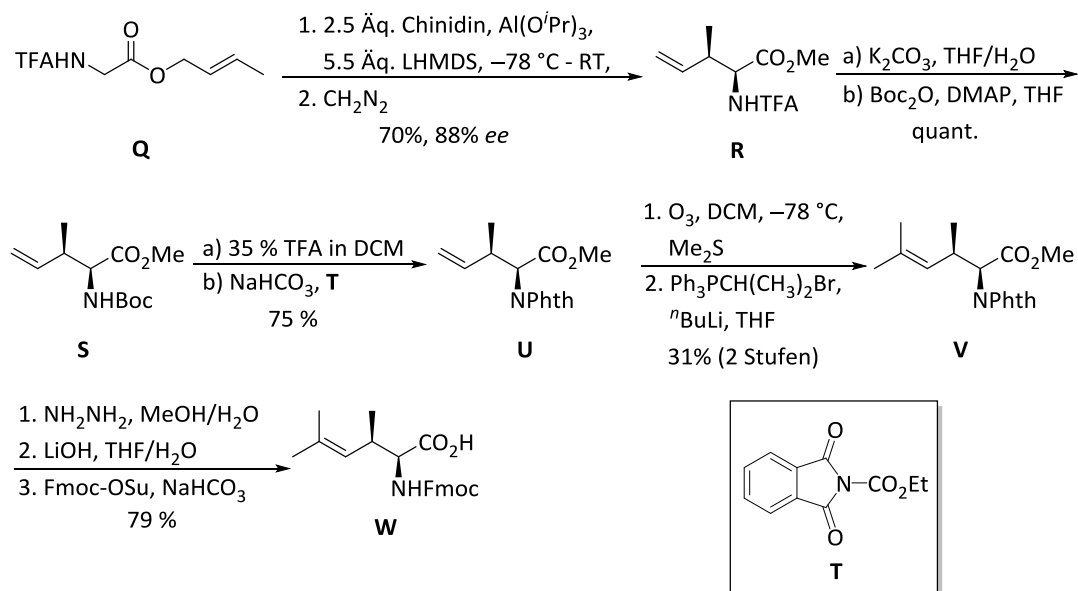
Schema 2.9: Synthesesequenz der prenylierten β -Hydroxytryptophan-Einheit **P**.

Zunächst wurde der α,β -ungesättigte Ester **L** zweistufig durch Formylierung von Indol-Derivat **K** mit anschließender *Horner-Wadsworth-Emmons*-Reaktion in 81%-iger Ausbeute

generiert. Darauf folgende Umsetzung mit CbzNClNa in Gegenwart von $K_2[OsO_2(OH)_4]$ und $(DHQD)_2AQN$ lieferte das 3-Hydroxytryptophan-Derivat **M** mit einer moderaten Ausbeute. Der erzielte Enantiomerenüberschuss betrug 86%, allerdings wurde keine Aussage bezüglich der Regioselektivität getroffen. Silyl-Schützung des sekundären Alkohols und Verseifung der Acetyl-Gruppe stellten den primären Alkohol **N** bereit. Nachfolgende Kombination aus Swern-Oxidation und Methylen-Wittig-Reaktion ergaben das prenylierte Derivat **O** mit einer Ausbeute von 50% für beide Stufen. In finaler Schutzgruppentransformation durch eine selektive Cbz-Abspaltung *via* Palladium-vermittelter Hydrogenolyse mit Triethylsilan, Verseifung des Esters und Fmoc-Schützung wurde Baustein **P** für die Peptidknüpfung bereitgestellt.

(2S,3R)-2-Amino-3,5-dimethyl-4-hexensäure

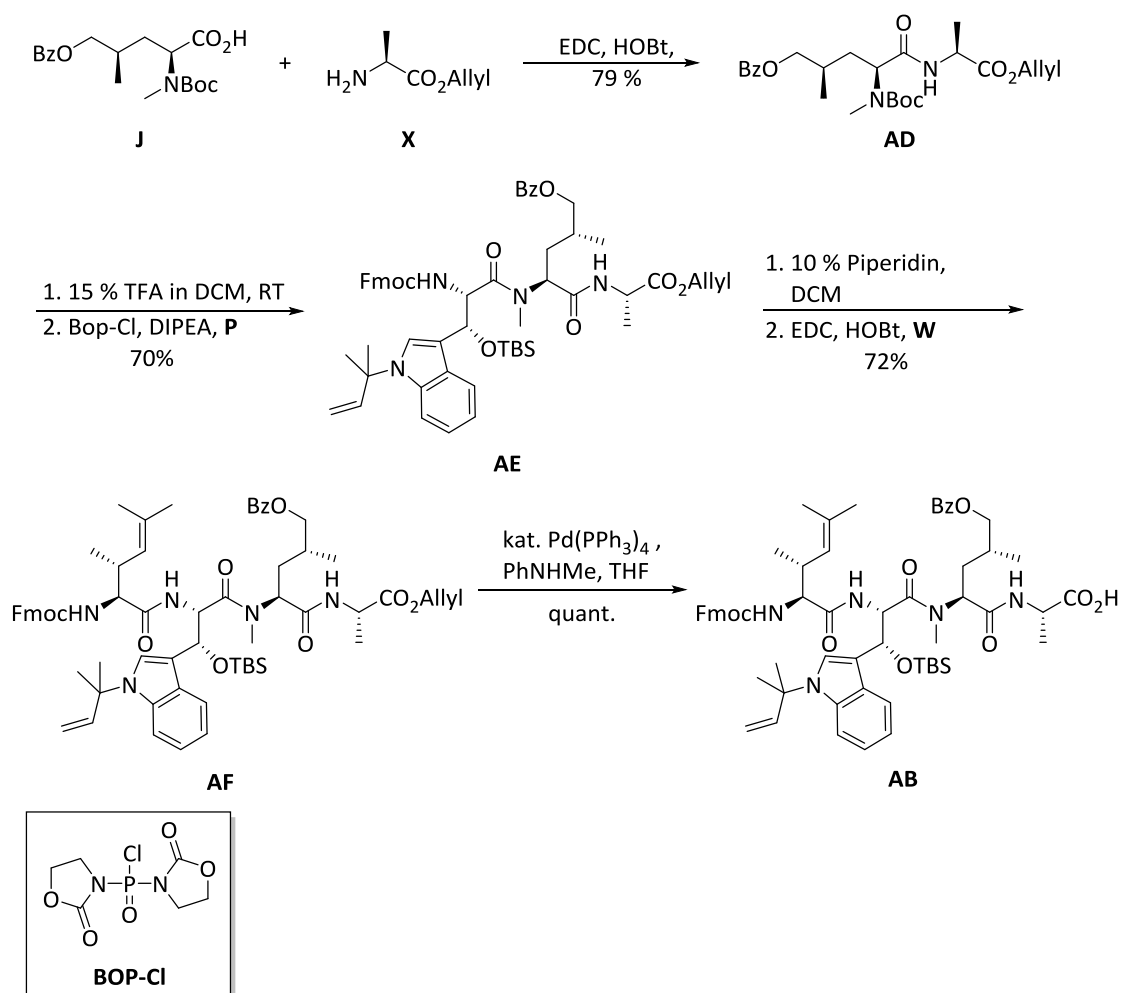
Um die letzte nicht-proteinogene Aminosäure zu erhalten, wurde ein literaturbekanntes Protokoll einer asymmetrischen *Esterenolat-Claisen-Umlagerung* mit dem chiralen Alkaloid-Liganden Chinidin angewandt (Schema 2.10).^[72–74] Durch Deprotonierung des Esters **Q** und Transmetallierung auf die chelatisierte Aluminium-Spezies ging Aminosäure-Derivat **R** mit einem Enantiomerenüberschuss von 88% aus der [3,3]-sigmatropen Umlagerung hervor. Die darauffolgende aufwendige Schutzgruppenmanipulation war notwendig, um einer partielle Racemisierung des α -Stereozen-trums beim direkten Austausch der TFA-Gruppe gegen eine Phthaloyl-Gruppe entgegenzuwirken. Ozonolyse des terminalen Olefins **U** gefolgt von einer Wittig-Reaktion lieferten das gewünschte Derivat **V** in 31% Ausbeute über beide Stufen.^[75] Eine finale dreistufige Sequenz aus Entschützung der Aminfunktion, Verseifung des Esters und erneute *N*-Schützung setzten die benötigte Fmoc-Aminosäure **W** frei.



Schema 2.10: Synthese der Fmoc-geschützten Amino-hexensäure **W** *via* Esterenolat-Claisen-Umlagerung.

2.3.2.2. Peptidknüpfungen und Macrolactamisierung

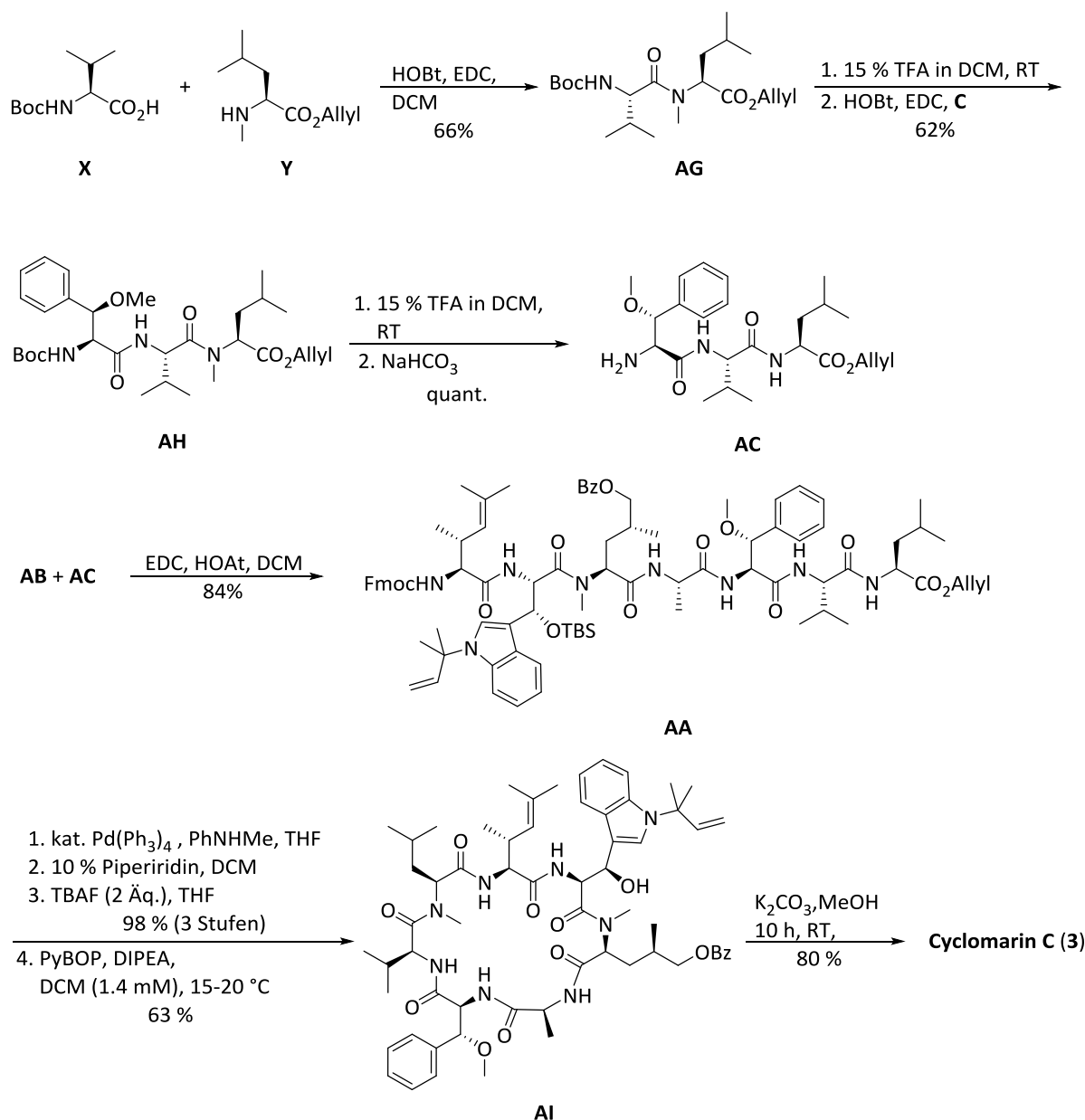
Nachdem alle nicht-proteinogenen Aminosäuren zur Verfügung standen, sollte im Hinblick auf die [4+3]-Fragment-Strategie zunächst die benötigten Tri- und Tetrapeptide **AC** und **AB** aufgebaut werden. So wurde zunächst Dipeptid **AD** in einer 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid/*N*-Hydroxybenzotriazol (EDC/HOBt) vermittelten Kuppelung der beiden Aminosäuren **J** und L-Ala-OAllyl (**X**) mit einer Ausbeute von 79% dargestellt (Schema 2.11). In nachfolgender Boc-Entschützung des *N*-methylierten Amins mittels TFA konnte Tryptophan **P** durch Verwendung von Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphinsäurechlorid (BOP-Cl) und DIPEA als Base mit einer guten Ausbeute geknüpft werden. Tripeptid **AE** wurde im Anschluss mit Piperidin *N*-terminal entschützt, sodass Tetrapeptid **AF** durch EDC/HOBt induzierte Knüpfung mit **W** in einer guten Ausbeute isoliert wurde. Abschließende Freisetzung des C-Terminus wurde mit katalytischen Mengen Palladium und Phenylmethylamin als Abfangreagenz bewerkstelligt.



Schema 2.11: Peptidkupplungen zum Tetrapeptid **AB**.

Zur Synthese des zweiten Fragments wurde zunächst L-*N*-Boc-Val-OH (**X**) mit L-*N*-Me-Leu-OAllyl (**J**) zur Reaktion gebracht (Schema 2.12). Im Anschluss wurde das erhaltene Dipeptid **AG** mit 15%-iger TFA Boc-entschützt, sodass in der Knüpfung mit **C** das ge-

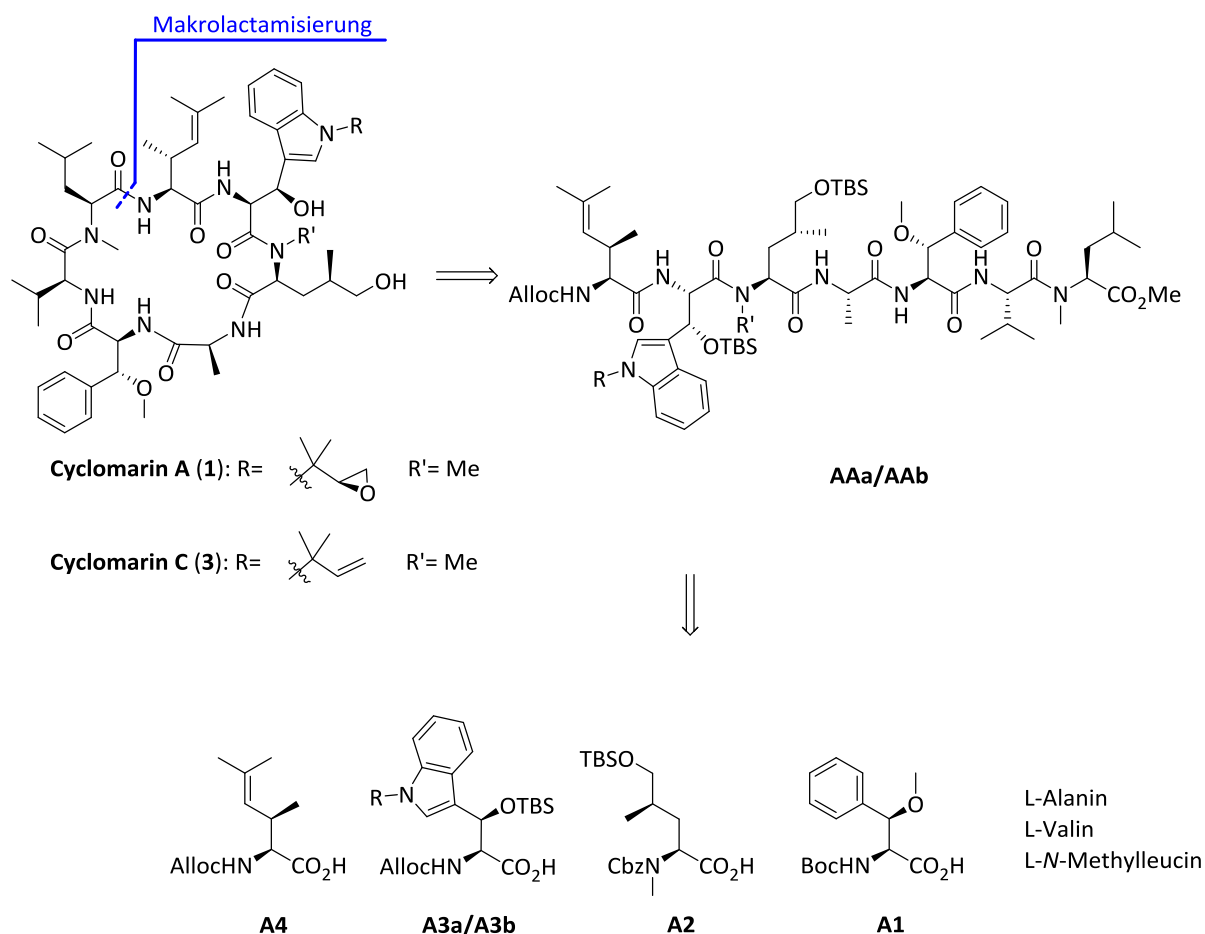
wünschte Tripeptid mit einer Ausbeute von 62% erhalten wurde. Durch quantitative *N*-terminale Entschützung stand Tripeptid **AC** ebenfalls zur Verfügung. Zur Kupplung des Heptapeptids **AA** wurde das Aza-HOBt-Derivat HOAt herangezogen. Erneute C- und *N*-terminale Entschützung sowie Entfernung der Silyl-Schutzgruppe mit TBAF ergaben das globalentschützte lineare Heptapeptid in 98%-iger Ausbeute. Anschließende Macrolactamisierung unter Hochverdünnung (1.4 mM) mit PyBOP^[75] als Knüpfungsreagenz genierte das gewünschte Cyclopeptid in 63% Ausbeute. Finale Verseifung der Benzoyl-Schutzgruppe führte zu *Cyclomarin C* (**3**).



Schema 2.12: Fragment-Kupplung und Macrolactamisierung zu *Cyclomarin C* (**3**).

2.3.3. Totalsynthese von Cyclomarin A und C nach Barbie und Kazmaier

Im Gegensatz zu Yao *et al.* verfolgten Kazmaier *et al.* eine lineare Knüpfungsstrategie zur Generierung der offenkettigen Heptapeptide **AAa** und **AAb** (Schema 2.13). Die verschiedenen Tryptophan-Bausteine **A3a** und **A3b** sollten so zu einem möglichst späten Zeitpunkt während der Synthese eingebaut werden, um die beiden Precursorpeptide von *Cyclomarin A* (**1**) und *Cyclomarin C* (**3**) aus einer gemeinsamen Pentapeptid-Vorstufe zu erzeugen.^[64] Ebenso sollte die angestrebte Macrolactamisierung wie bereits von Yao beschrieben zwischen der *N*-terminalen Aminohexensäure und dem C-terminalen *N*-Me-Leucin erfolgen.



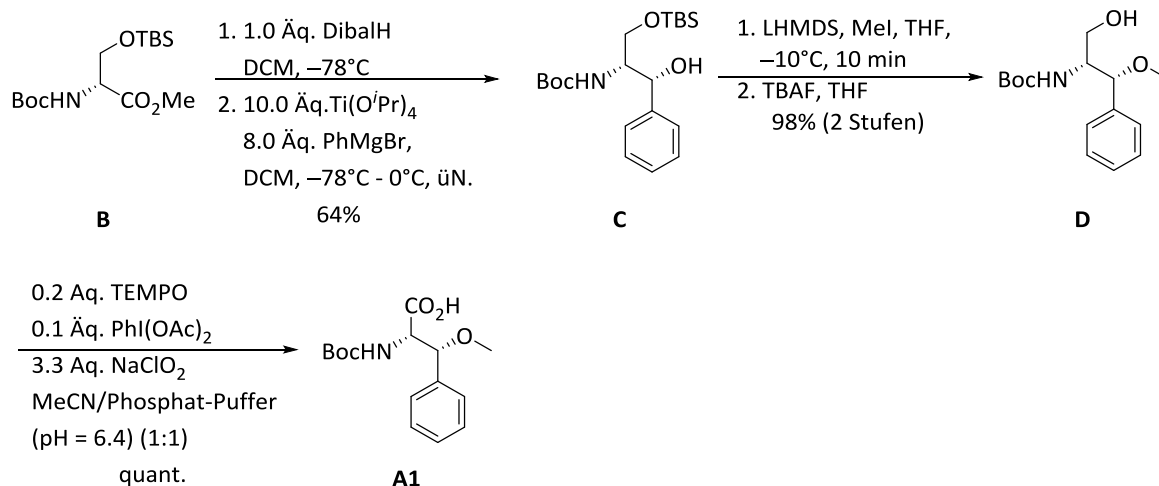
Schema 2.13: Retrosynthetische Zerlegung von *Cyclomarin A* (**1**) und *Cyclomarin C* (**3**) nach linearem Ansatz.

2.3.3.1. Synthese der nicht-proteinogenen Aminosäuren

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

Die Synthese des β -Methoxyphenylalanin-Baustein **A1** sollte nach Barbie und Kazmaier durch eine chelatkontrollierte Arylmethyladdition an einen geschützten (*R*)-Serinaldehyd ermöglicht werden (Schema 2.14). Um diesen zu generieren, wurde zunächst Ester **B** durch Reduktion mit einem Äquivalent DibalH in den entsprechenden Aldehyd überführt. In der nachfolgenden Umsetzung mit einer aus PhMgBr und Ti(*O*^{*i*}Pr)₄ generierten Phenyl-Titanspezies konnte das gewünschte Produkt **C** stereoisomerenrein gewonnen werden.^[76]

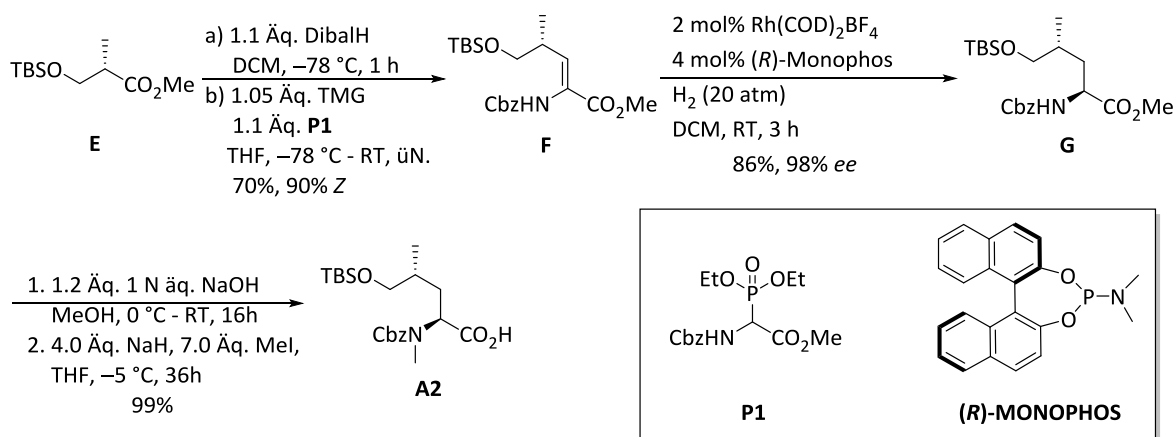
Anschließende *O*-Methylierung und Spaltung des Silyl-Ethers mit TBAF lieferte den primären Alkohol **D** in nahezu quantitativer Ausbeute. Durch finale Oxidation mit NaClO₂ in Gegenwart von katalytischen Mengen an TEMPO und Diacetoxyiodbenzol konnte die benötigte Aminosäure quantitativ erhalten werden.



Schema 2.14: Synthese des Boc-geschützten β -Methoxyphenylalanin-Bausteins **A1** durch Addition.

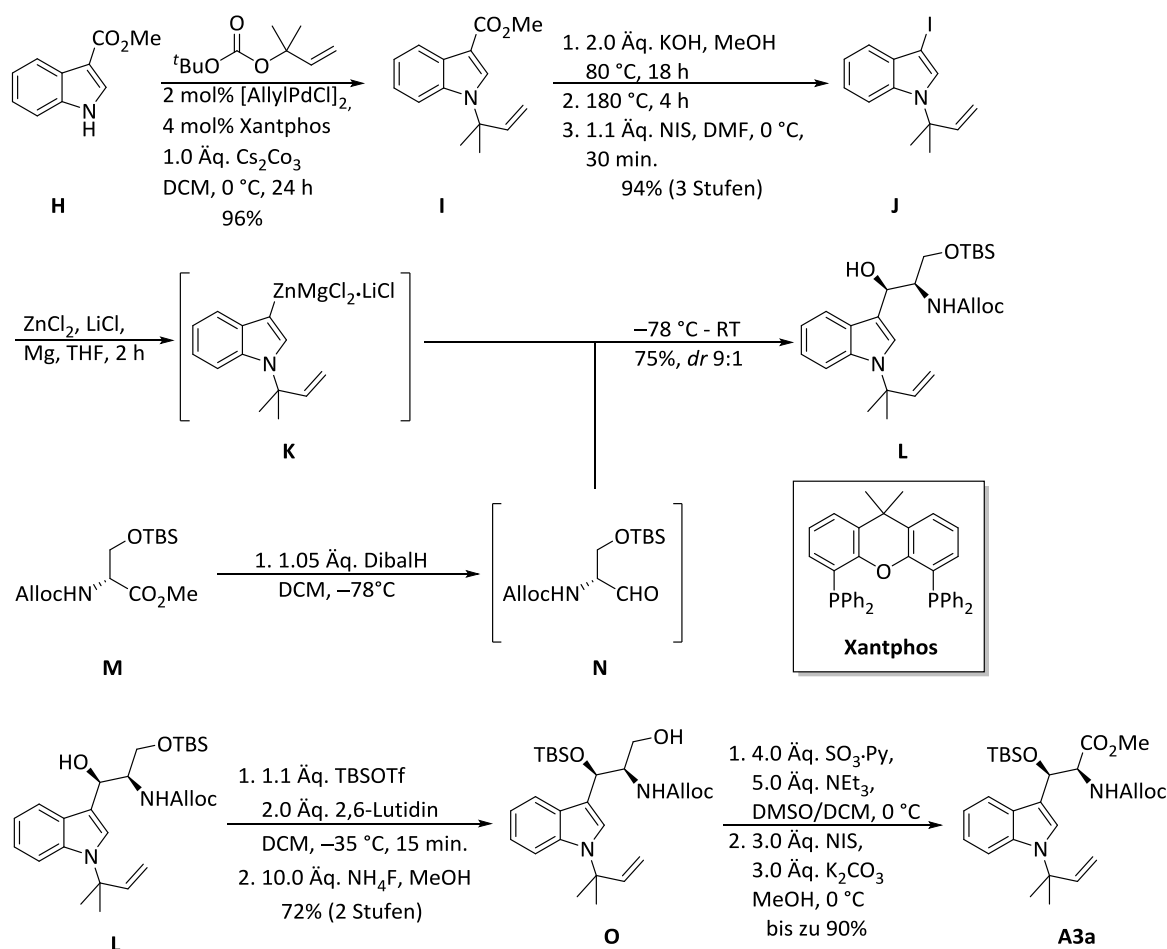
(2*S*,4*R*)- δ -Hydroxyleucin

Zum Aufbau des δ -Hydroxyleucins **A2** wurde ebenfalls der Silyl-geschützte *Roche*-Ester **E** als Ausgangsverbindung genutzt, wie es auch zuvor bei Yokokawa *et al.* der Fall war. (Schema 2.15). Dieser wurde bei tiefen Temperaturen mit DibalH zum Aldehyd reduziert und anschließend mit Phosphonoglycinester **P1** zur geschützten α,β -ungesättigten Aminosäure **F** umgesetzt.^[77] Unter Einsatz des chiralen Liganden (*R*)-MONOPHOS konnte die Dehydroaminosäure **F** stereoselektiv hydriert werden, sodass der gewünschte Aminosäureester **G** in guter Ausbeute und hoher Enantioselektivität isoliert wurde. Verseifung und anschließende *N*-Methylierung ergaben den Aminosäurebaustein **A2** nahezu quantitativ.



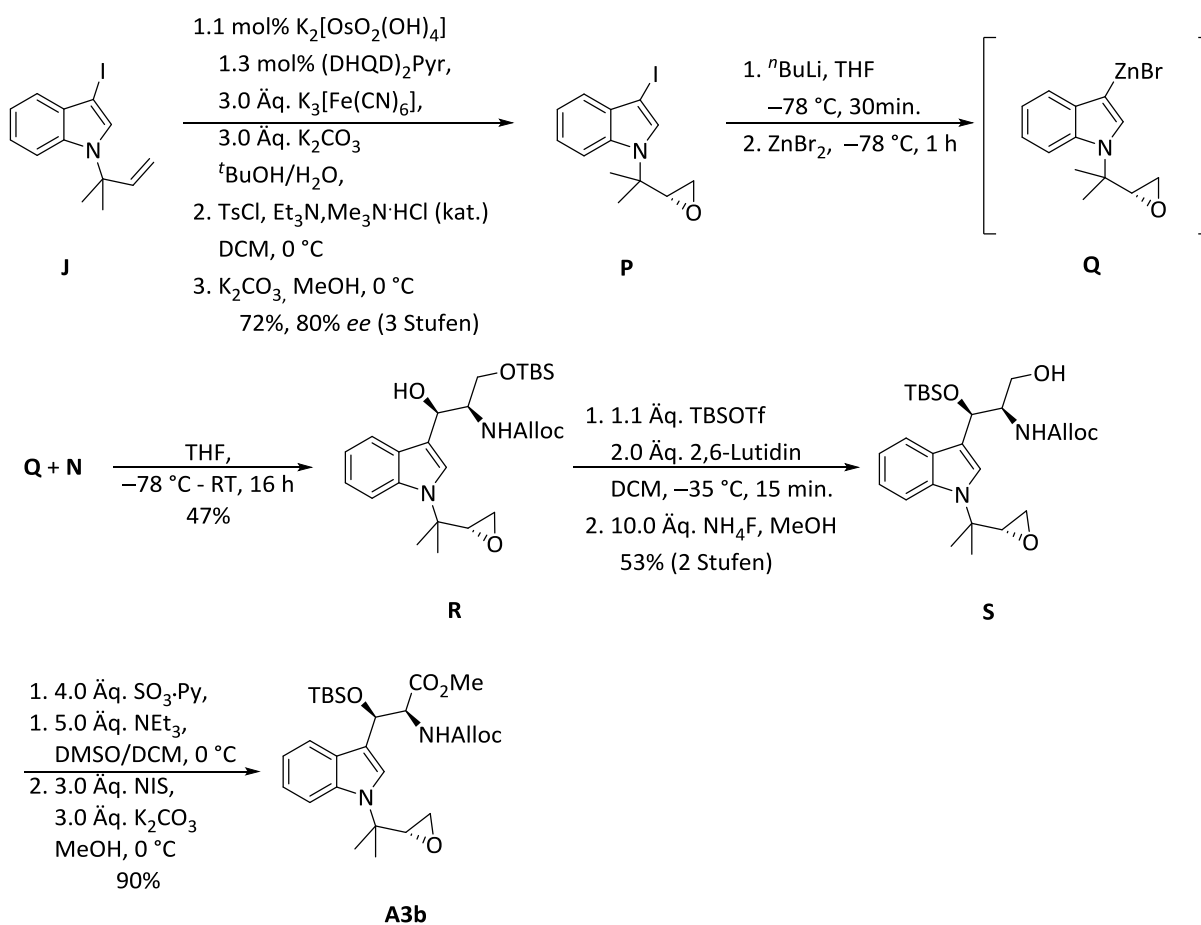
Hydroxytryptophane

Im Gegensatz zu Yokokawa und Yao wurde hier eine gänzlich andere Synthesestrategie, aufgrund der starken Säurelabilität der β -Hydroxy-Gruppe des *tert*-prenylierten bzw. epoxidierten Hydroxytryptophan verfolgt (Schema 2.16).^[78] Im Zuge dessen wurde eine Methode von Stanley *et al.* angewendet,^[79] die es erlaubt elektronenarme Indole regioselektiv zu prenylieren. Somit konnte 3-Indolcarbonsäureester **H** über eine Palladium-katalysierte Reaktion annähernd quantitativ *tert*-prenyliert werden. Nachfolgend wurde der Methylester **I** verseift und nach Ansäuern die freie Säure thermisch decarboxyliert.^[80] Anschließend Iodierung mit *N*-Iodsuccinimid (NIS) lieferte die gemeinsame Vorstufe **J** in 94%-iger Ausbeute über drei Stufen. Mittels eines literaturbekannten Protokolls wurde aus Iodindol **J** die Organozink-Spezies **K** erzeugt^[80], welche anschließend an den zuvor hergestellten geschützten D-Serinaldehyd **N** bei tiefer Temperatur addiert wurde. Aminoalkohol **L** konnte so in guter Ausbeute und zufriedenstellendem Diastereomerenverhältnis gewonnen werden. Nach Silylschützung des sekundären Alkohols **L** mit TBSOTf in Anwesenheit von Lutidin konnte die primäre OH-Funktion mit Ammoniumfluorid selektiv entschützt werden, sodass **O** in 72%-iger Ausbeute erhalten wurde. Alkohol **O** wurde final in einer zweistufigen Sequenz aus *Pa-rikkh-Doering*-Reaktion^[81] und NIS-vermittelter Oxidation^[82] zu Methylester **A3a** transformiert.



Schema 2.16: Darstellung des prenylierten β -Hydroxytryptophans **A3a**.

Um das in *Cyclomarin A* (**1**) integrierte epoxidierte β -Hydroxytryptophan-Derivat zu erhalten, wurde Baustein **J** durch eine Sequenz von *Sharpless*-Dihydroxylierung gefolgt von Tosylierung und Eliminierung in das Epoxid **P** mit akzeptabler Selektivität überführt (Schema 2.17). Anschließend wurde das Epoxyindol **P** mit n BuLi bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ lithiert und mit ZnBr_2 auf Zink transmetalliert. Das so hergestellte Zinkreagenz **Q** wurde ebenfalls mit Aldehyd **N** umgesetzt, wobei das gewünschte Produkt **R** zwar in moderater Ausbeute, dafür allerdings in perfekter Selektivität gebildet wurde. Die Fertigstellung des Baustein **A3b** verlief analog zu **A3a**. Nach Schutzgruppenmanipulation und Oxidation wurde die gewünschte Säure **A3b** in einer hervorragenden Ausbeute von 90% gewonnen.

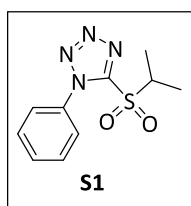
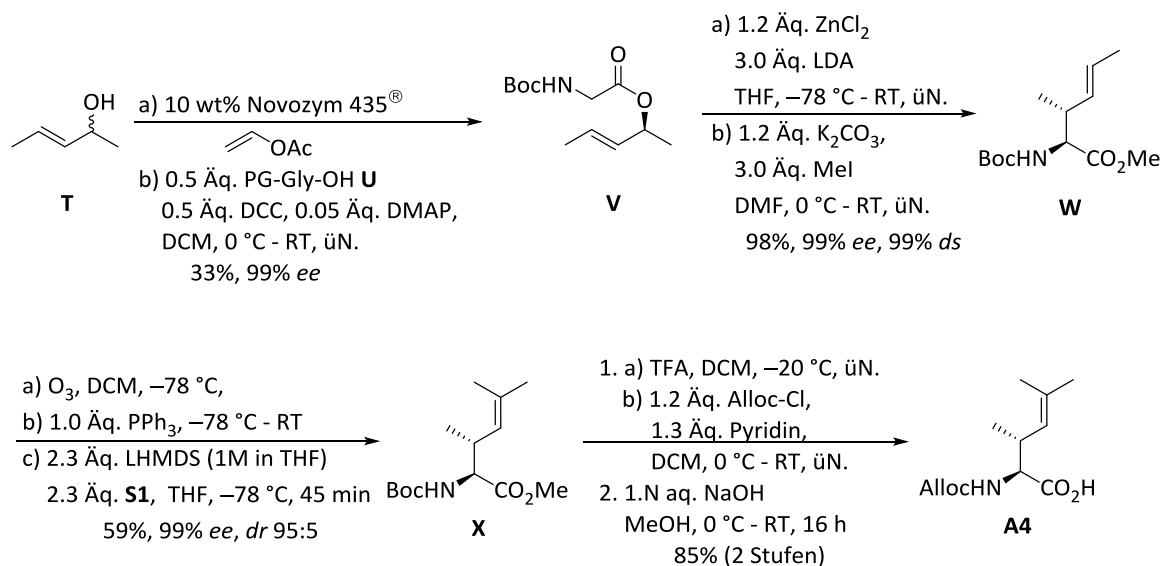


Schema 2.17: Synthese des epoxidierte β -Hydroxytryptophan-Derivat **A3b**.

(2*S*,3*R*)-2-Amino-3,5-dimethyl-4-hexensäure

Als Ausgangsmaterial für den letzten Baustein, der γ,δ -ungesättigten Aminosäure **A4**, diente der racemische Allylalkohol **T** (Schema 2.18). Dieser wurde einer kinetischen Racematspaltung unterworfen und direkt im Anschluss mit dem Boc-geschütztem Glycin **U** in einer *Steglich*-Veresterung umgesetzt. *Esterenolat-Claisen*-Umlagerung des enantiomerenangereicherten Esters **V** lieferte den gewünschten Aminosäureester **W** mit perfektem Chiralitätstransfer und sehr hoher Diastereoselektivität. Ozonolyse der Doppelbindung führte zum entsprechenden Aldehyd, welcher im Anschluss in einer *Julia-Kocienski*-Olefinierung mit Sulfon **S1** zu Ester **X** transformiert wurde. Eine partielle Epimerisierung des β -Stereozenentrums

konnte dabei nicht unterdrückt werden. Im Anschluss wurde die Boc-Schutzgruppe bei -20°C sauer gespalten und das erhaltene TFA-Salz mit Alloc-Cl in Anwesenheit von Pyridin erneut geschützt. Abschließende Verseifung ergab die freie Säure **A4** in guter Ausbeute von 85% über zwei Stufen.

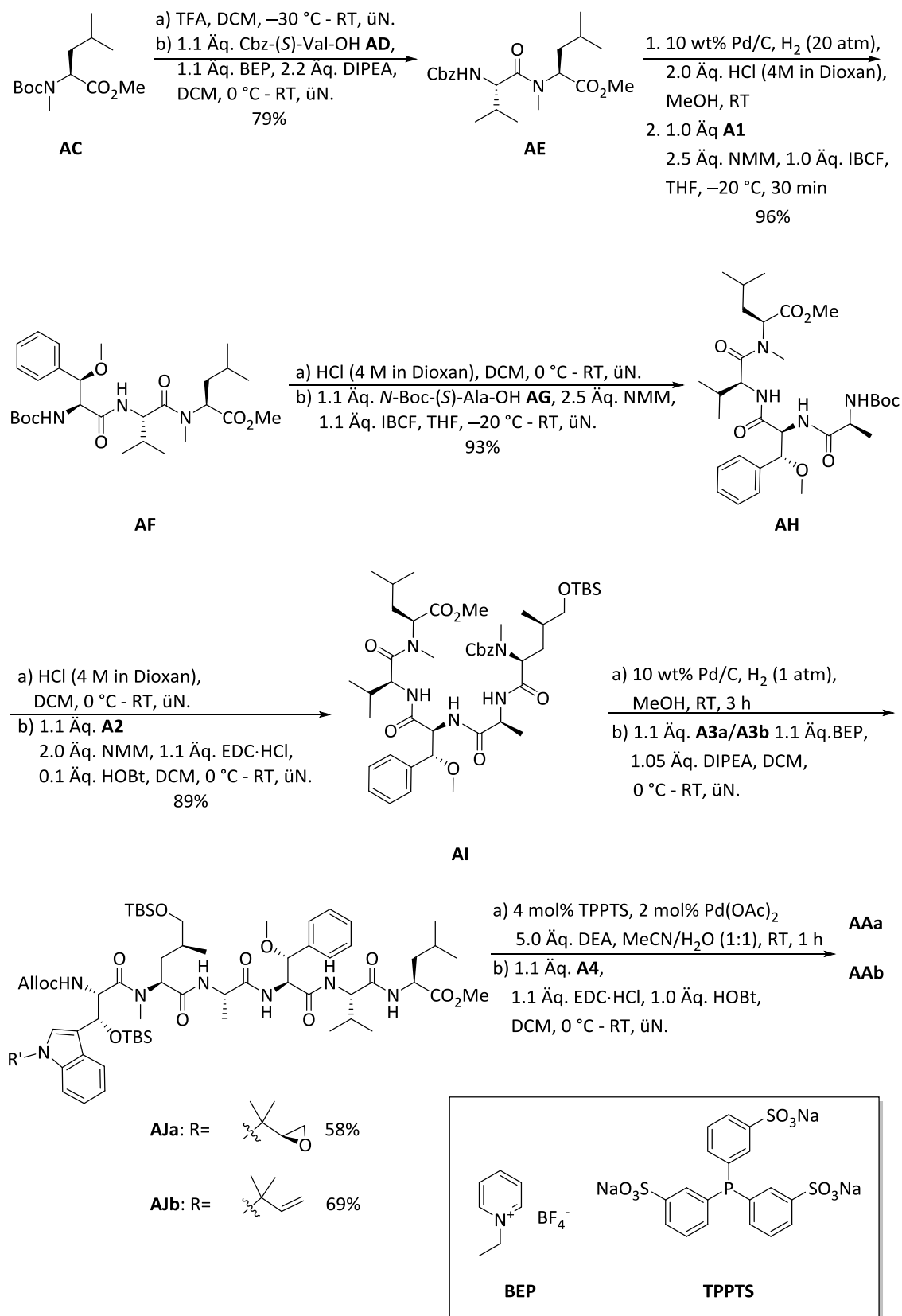


Schema 2.18: Synthese der γ,δ -ungesättigten Aminosäure **A4**.

2.3.3.2. Peptidknüpfungen und Macrolactamisierung

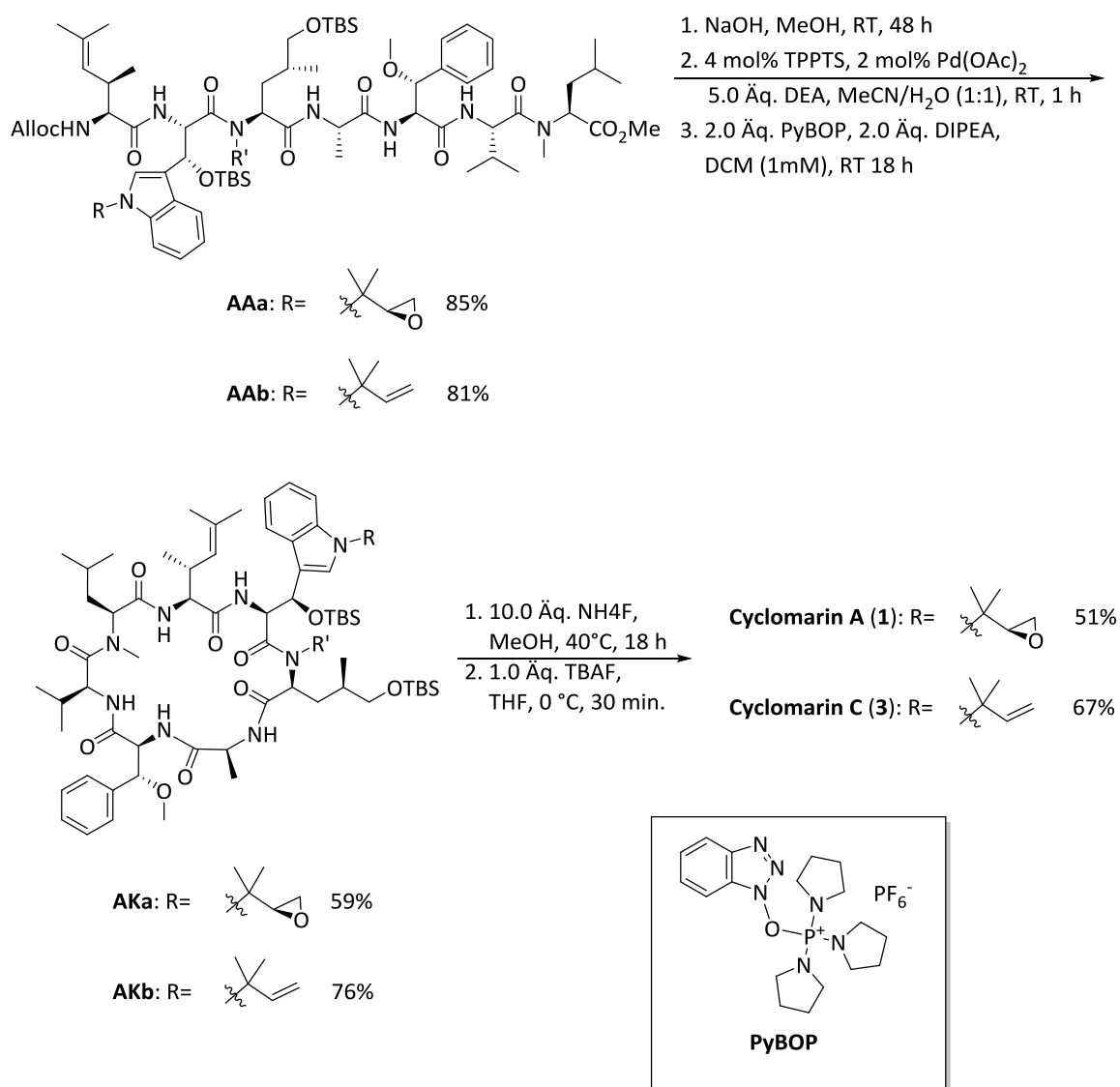
Mit allen Bausteinen in Händen begann der sukzessive Aufbau der linearen Heptapeptide **AAa** und **AAb** mit der Knüpfung zum Dipeptid **AE** (Schema 2.19). Im Zuge dessen wurde *N*-Methyl-*N*-Boc-Leucin unter sauren Bedingungen entschützt und mit Cbz-geschützten L-Valin durch Einsatz von 2-Brom-1-ethylpyridinium-tetrafluoroborat (BEP) geknüpft. Zur hydrogenolytischen Spaltung der Cbz-Schutzgruppe war ein Wasserstoff-Druck von 20 atm von Nöten. Desweiteren wurden zwei Äquivalente HCl zugesetzt, um die Bildung des Diketopiperazins zu vermeiden. Die als gemischtes Anhydrid aktivierte Säure **A1** konnte so mit dem HCl-Salz des Dipeptids in 96% Ausbeute zum Tripeptid **AF** gekuppelt werden. Auch im nächsten Kettenverlängerungsschritt wurde *N*-Boc-L-Alanin **AG** via gemischtes Anhydrid aktiviert, sodass Tetrapeptid **AH** mit 93% isoliert wurde. Im nächsten Schritt wurde δ -Hydroxyleucin **A2** als HOBt-Ester aktiviert und mit dem durch HCl freigesetzten Tetrapeptid geknüpft. Zum Einbau der empfindlichen β -Hydroxytryptophan-Bausteine **A3a** und **A3b** wurde erneut mit der BEP-Methode gekuppelt. Beide Hexapeptide wurden in zufriedenstellender Ausbeute von 58% (**AJa**) und (**AJb**) gewonnen. Die Alloc-Schutzgruppe wurde Palladium-katalysiert

entfernt und anschließende EDC/HOBt-vermittelte Kupplungen lieferten die gewünschten Heptapeptide **AAa** und **AAb** (Schema 2.20).



Schema 2.19: Kettenverlängerungsschritte zum Aufbau der beiden Heptapeptide **AAa** und **AAb**.

Anschließende Verseifungen der Methylester gefolgt von *N*-terminaler Entschützung ergaben die freien linearen Heptapeptide, welche nach dem von Yao *et al.* etablierten Protokoll mit PyBOP cyclisiert wurden. Unter diesen Bedingungen konnten die *O*-silylierten Cyclopeptide **AKa** und **AKb** in guter Ausbeute erhalten werden. Finale zweistufige Entschützung mit Ammoniumfluorid und TBAF lieferten *Cyclomarin A* (**1**) in 51%-iger und *Cyclomarin C* (**3**) in 67%-iger Ausbeute.



Schema 2.20: Fertigstellung der Totalsynthese beider Naturstoffe **1** und **3**.

3. Aufgabenstellung

Wie im vorherigen Kapitel 2 gezeigt wurde, weisen die Cyclopeptide **1-4** ein höchst interessantes Wirkspektrum auf. Zum einen wirken sie gegen *Plasmodium falciparum*, den Erreger von Malaria und zum anderen antibiotisch, vor allem gegen resistente Mykobakterien, die verantwortlich für Tuberkulose sind. Dementsprechend lag die Motivation unserer Arbeitsgruppe darin, eine möglichst effiziente und selektive Syntheseroute für die *Cyclomarin* A (**1**), C (**3**) und D (**4**) sowie für das vereinfachte Derivat Desoxycyclomarin C (**19**) zu entwickeln. Durch biologische Testung der erhaltenen Verbindungen kristallisierte sich heraus, dass das vereinfachte *Desoxycyclomarin C* (**19**) eine ebenso gute antituberkulöse Aktivität wie der Naturstoff **3** aufwies. Im Rahmen dieser Arbeit soll nun das Potential von *Desoxycyclomarin C* (**19**) als Leitstruktur ausgeschöpft werden, um durch Synthese einer Reihe von neuen Derivaten Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (SAR) ableiten zu können. Idealerweise würden diese dann zur Identifikation vereinfachter Analoga mit gleichbleibender oder erhöhter Aktivität führen, wohingegen zugleich die Anzahl an synthetisch vorzunehmenden Transformationen verringert wird.

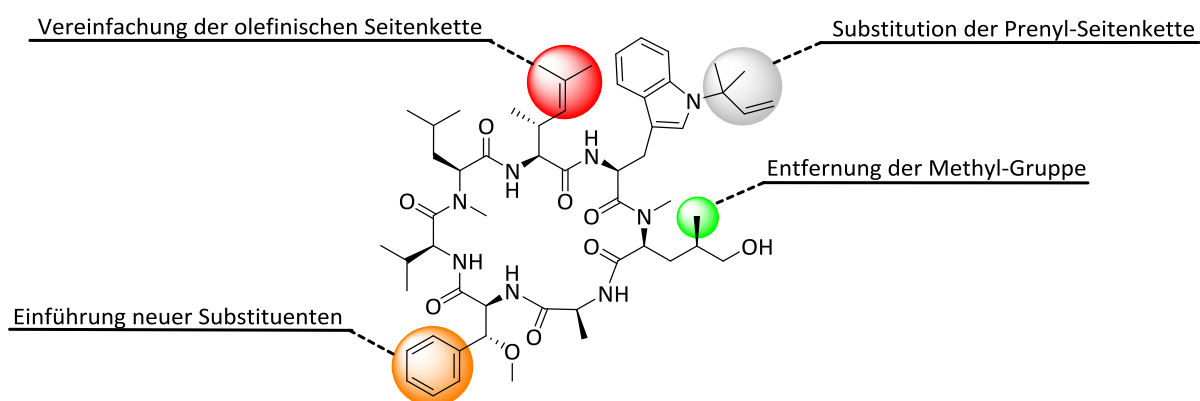


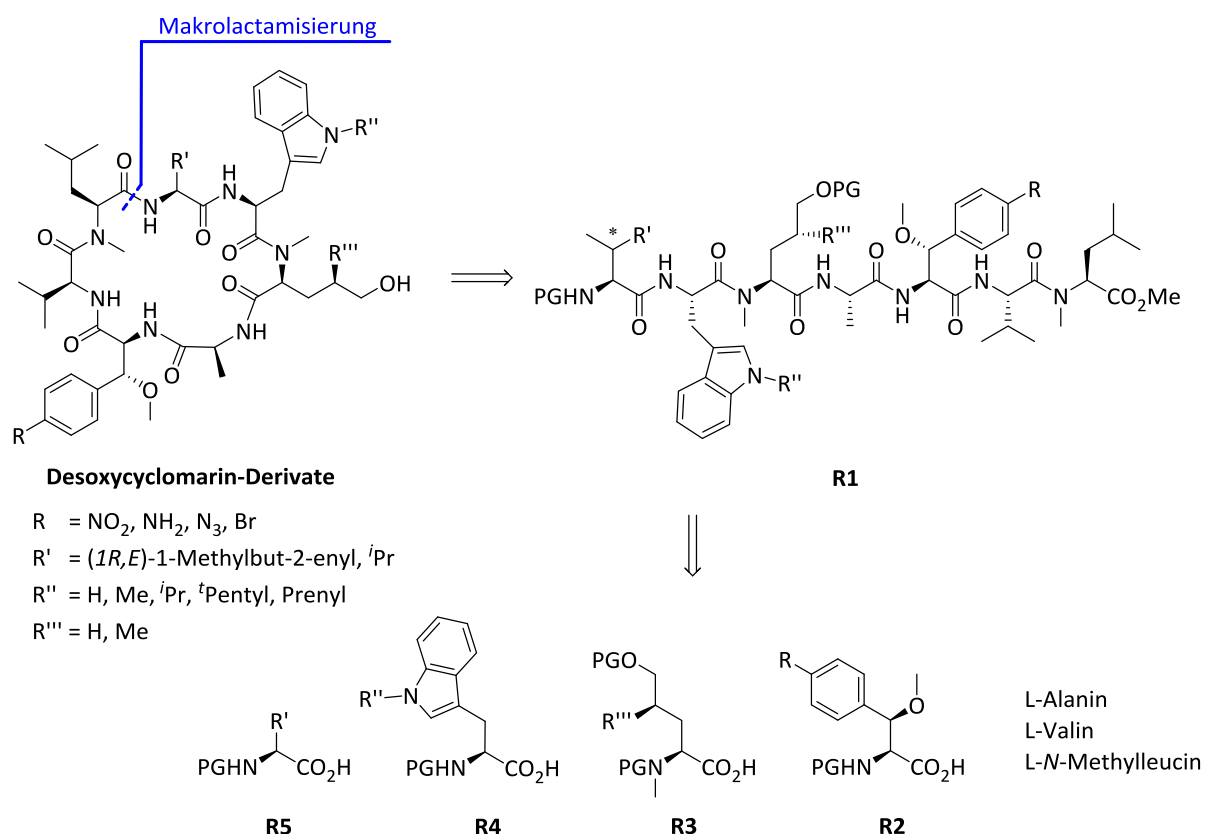
Abbildung 3.1: Neuartige Cyclomarin-Derivate ausgehend von *Desoxycyclomarin C* (**19**).

Im Fokus liegen hier vor allem die nicht-proteinogenen Aminosäuren, welche eine Vielzahl von Modifikationen zulassen. Zum einen soll der Einfluss der olefinischen Seitenkette der Hexensäure untersucht werden, da aus den Röntgenkristallstrukturen bekannt ist, dass diese über den Cyclus ragt und so eine abschirmende Funktion erfüllen könnte. Zum anderen soll der sterische Einfluss am Indolkern durch Substitution mit Alkyl-Resten und des freien Indolkerns erkundet werden. Ebenso könnte die Synthese durch den Austausch des Hydroxyisoleucins gegen Hydroxynorvalin im Wesentlichen verkürzt werden. Des Weiteren ließe sich die biologische Aktivität durch Einführung von Substituenten am Aromaten des β -Methoxyphenylalanins im Zusammenhang mit deren elektronischen Einfluss untersuchen. Zusätzlich könnten auch an dieser Stelle durch geschickte Wahl der Substituenten *Late-Step* Modifikationen durchgeführt werden, sodass eine Generierung weiterer Analoga möglich sein sollte.

4. Ergebnisse und Diskussion

4.1. Retrosynthetische Betrachtungen

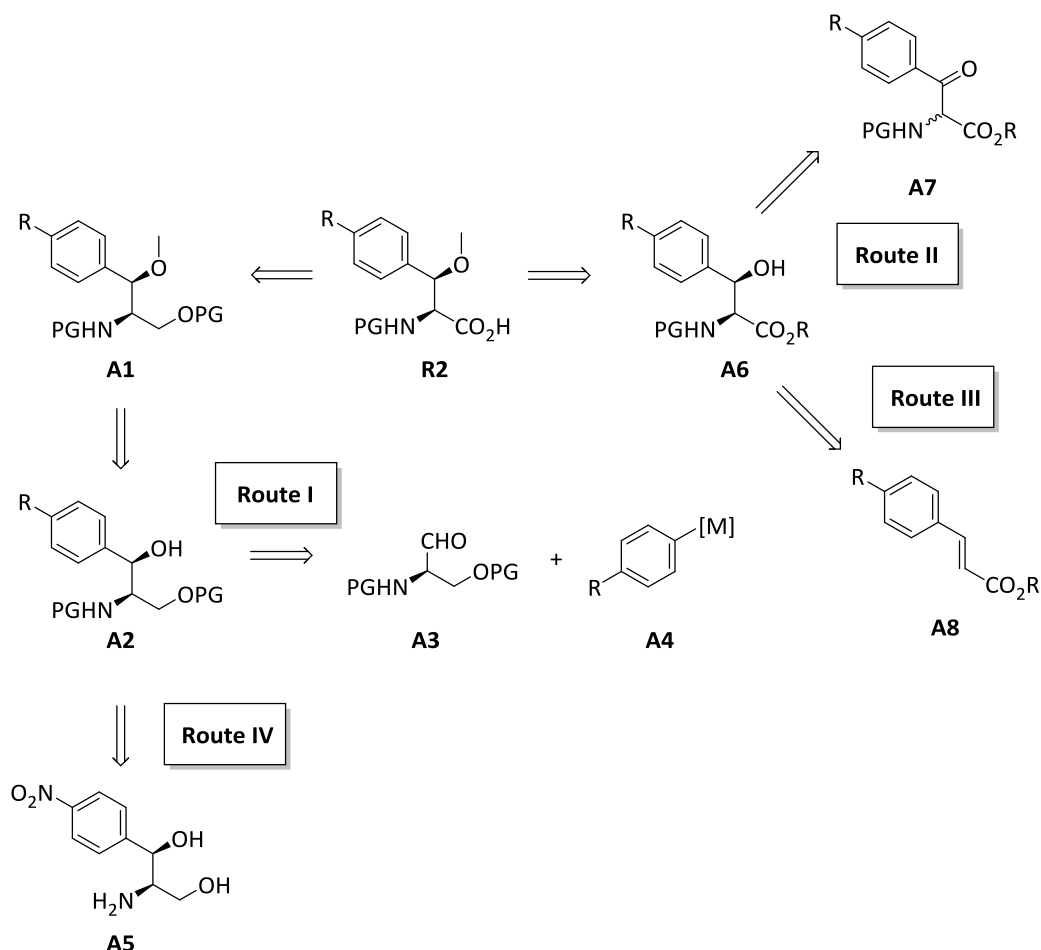
Die vorgestellte retrosynthetische Analyse orientiert sich an den bisherigen Ergebnissen unserer Arbeitsgruppe für die Totalsynthese von *Desoxycyclomarin C* (**19**) (Schema 4.1). Die Synthesepanung verfolgt einen linearen Ansatz zum Aufbau des Heptapeptids **R1** mit anschließender Macrolactamisierung zwischen der Aminohexensäure- bzw. L-Valin- und der L-N-Methylleucineinheit. Als Vorteil gestaltet sich hier der schrittweise Einbau jeder einzelnen Aminosäure-Komponente, sodass diese während der Synthese permutiert werden können. Ebenfalls ist es so möglich ein *Precursor*-Peptid in größeren Mengen aufzubauen, welches dann zu einem späteren Zeitpunkt in der Synthese mit den modifizierten Aminosäuren geknüpft wird, wodurch sich möglichst schnell und effizient eine Serie von Cyclomarin-Derivaten produzieren lassen.



Schema 4.1: Retrosynthetische Zerlegung der Cyclomarin-Derivate.

Zur Darstellung der benötigten β -Methoxyphenylalanin-Derivate können mehrere retrosynthetische Zerlegungen vorgenommen werden (Schema 4.2). Zum einen könnte Säure **R2** durch Entschützung und Oxidation der primären Alkoholfunktion von **A1** gewonnen werden. Methylether **A1** ließe sich durch Methylierung der sekundären Alkoholfunktion von **A2** darstellen. Die bereits etablierte diastereoselektive nukleophile Addition des entsprechenden Metallorganyls **A4** an den geschützten D-Serinaldehyd **A3** dient dann zum Aufbau von **A2** (Route I). Ein ebenfalls denkbar einfacher Weg ist die Ex-Chiral-Pool Synthese, in der kommerziell erhältliches Edukt **A5** durch Schutzgruppenmanipulation in **A2** überführt würde (Route IV).

Verfolgt man die retrosynthetischen Überlegungen zum sekundären Alkohol **A6**, könnte dieser die benötigte Säure **R1** durch *O*-Methylierung liefern. *Syn*-1,2-Aminoalkohol **A6** hingegen könnte erneut durch zwei mögliche Routen gebildet werden. Zum einen durch eine *Noyori*-Hydrierung von β -Ketoester **A7** (Route II) oder durch eine asymmetrische *Sharpless* Aminohydroxylierung von Zimtsäureester-Derivat **A8** (Route III).

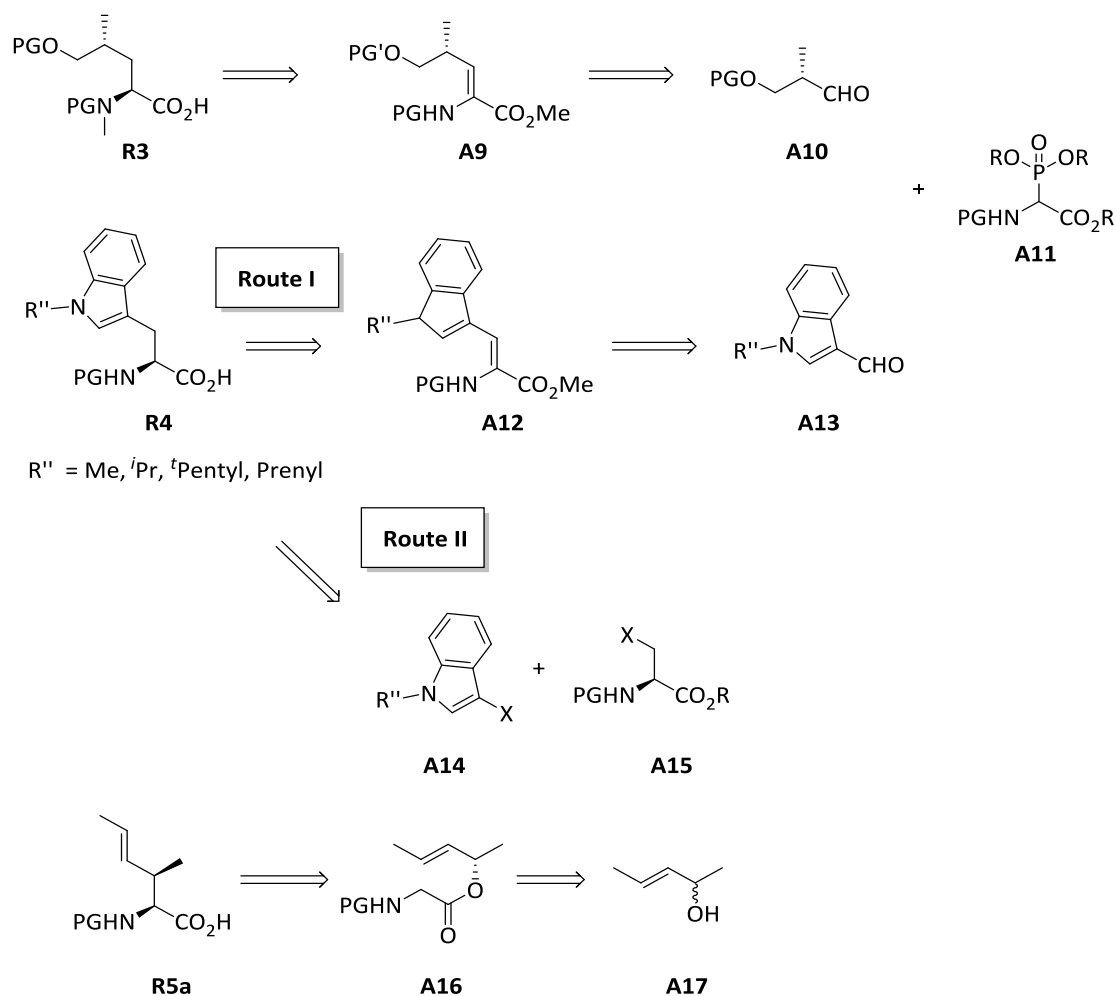


Schema 4.2: Retrosynthese von β -Methoxyphenylalanin Baustein **R1**.

Zentraler Schritt der retrosynthetischen Zerlegung des 5-Hydroxyleucins **R3**, stellt die asymmetrische Hydrierung von **A9** dar, in der das Stereozentrum des α -Kohlenstoffs selektiv eingeführt wird (Schema 4.3). **A9** wiederum ließe sich im Zuge einer *Horner-Wadsworth-Emmons*-Reaktion aus Aldehyd **A10** und Glycinphosphonat **A11** gewinnen.^[83]

Die Tryptophan-Derivate **R4** könnten ebenfalls über eine ähnliche Route gewonnen werden. Hierzu müssten in der *Horner-Wadsworth-Emmons*-Reaktion lediglich die modifizierten Indol-3-carbaldehyde **A13** zum Einsatz kommen (Route I). In einem weiteren Ansatz könnte eine Übergangsmetall-vermittelte Kreuzkupplung zwischen **A14** und **A15** zum Erfolg führen (Route II).

Schlüsselschritt zur Generierung von Aminoheptensäure **R5a** stellt die *Esterenolat-Claisen*-Umlagerung des chiralen Glycinester **A16** dar. Zu **A16** würde eine enzymatische Racematspaltung des racemischen Alkohols **A17** mit anschließender Veresterung führen.

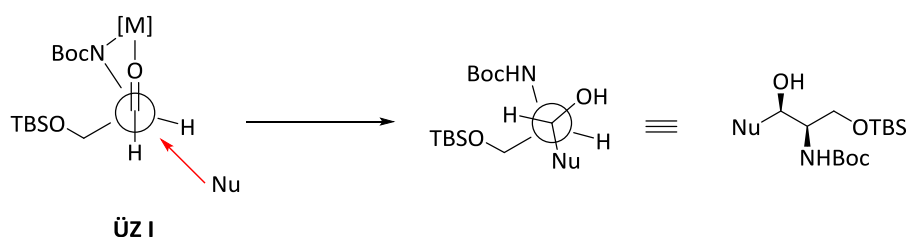


Schema 4.3: Retrosynthetische Zerlegung des δ -Hydroxyleucins **R3**, der Tryptophan-Derivate **R4** und des Aminoheptensäurebausteins **R5a**.

4.2. Synthese der nicht-proteinogenen Aminosäuren

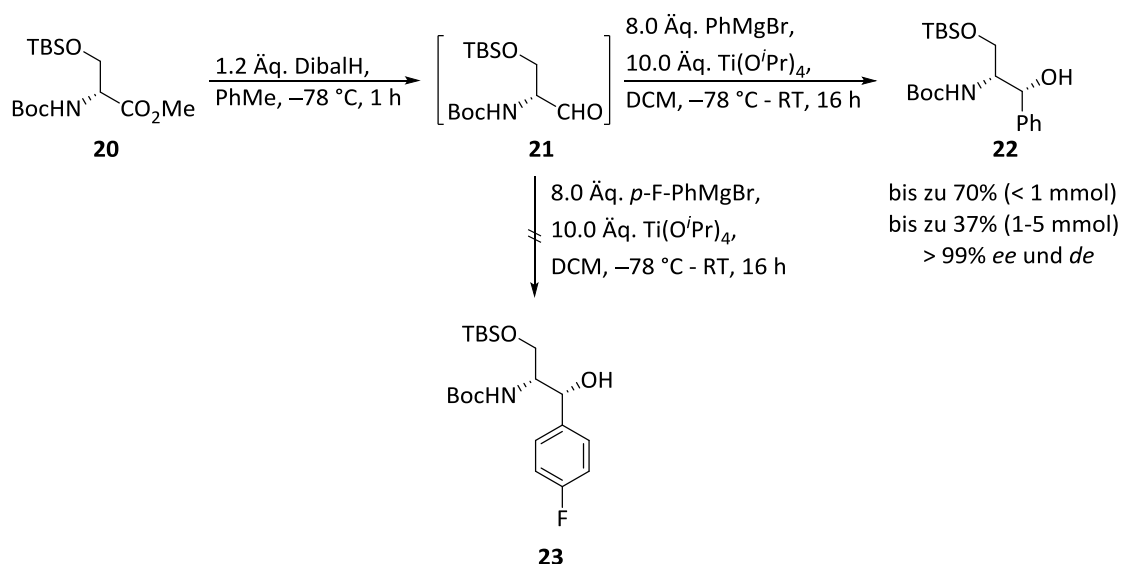
4.2.1. β -Methoxyphenylalanin und dazugehörige Derivate

Wie aus den retrosynthetischen Überlegungen bereits hervorging, soll in der ersten Synthesesequenz eine in der Arbeitsgruppe etablierte chelatkontrollierte, diastereoselektive Carbonyladdition als Schlüsselschritt dienen. Verantwortliche Faktoren, mit denen sich die hohe Selektivität während der Carbonyladdition erklären lässt, sind zum einem die *Cram'sche* Chelatkontrolle unter Beteiligung von $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (Schema 4.4).^[76] So liefert die moderate Lewis-Acidität von $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ durch Ausbleiben der Koordination des TBS-Ethers den bevorzugten Übergangszustand **ÜZ I**. In diesem Fall findet die Chelatisierung mit der Carbamatgruppe statt, sodass der Angriff des Nukleophils, unter Berücksichtigung der *Bürgi-Dunitz*-Trajektorie, von der dem TBS-Ether abgewandten Seite erfolgt. Zum anderen bringt die geringere Reaktivität von Aryl-Titan-Reagenzien gegenüber anderen Metallspezies eine zusätzliche Steigerung der Selektivität mit sich.^[84]



Schema 4.4: Vorhersage der Stereochemie unter Einbezug der *Cram'schen* Chelatkontrolle.

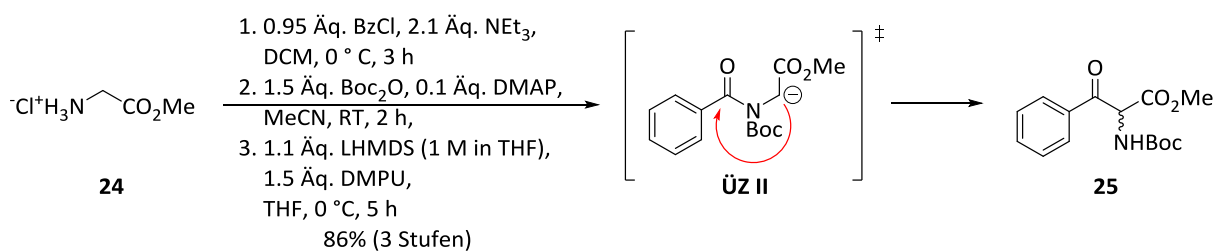
Daher wurde im ersten Schritt der vollständig geschützte D-Serinmethylester **20** einer DibalH-Reduktion unterworfen, sodass sich D-Serinaldehyd **21** als Zwischenprodukt bildete (Schema 4.5). Aufgrund seiner hohen Anfälligkeit zur Racemesierung und der geringen Stabilität wurde Aldehyd **21** lediglich durch eine wässrig-saure Extraktion gereinigt, um die im darauffolgenden Schritt störenden Aluminiumsalze abzutrennen. Durch den Einsatz einer Organotitanspezies als Nukleophil, welche zuvor durch Transmetallierung von Phenylmagnesiumbromid und Titan(IV)-*iso*-propoxid bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ generiert wurde, konnte der sekundäre Alkohol **22** mit einer nahezu perfekten Diastereo- und Enantioselektivität in 70%-iger Ausbeute gewonnen werden. Bedauerlicherweise ließ sich schon bei Ansatzgrößen von bis zu 5 mmol ein deutlicher Einbruch der Ausbeute beobachten. Der sekundäre Alkohol **22**, konnte trotz des hohen Überschusses an Nukleophil, nur mit einer maximalen Ausbeute von 37% isoliert werden. Weiterhin ist anzumerken, dass die durch den Wechsel von Phenylmagnesiumbromid auf *para*-Fluorphenylmagnesiumbromid erzeugte Titanspezies zu reaktionsträge ist und so die Bildung des gewünschten substituierten Hydroxyphenylalaninol **23** vollständig ausbleibt. Somit ist diese Route zum Aufbau von β -Methoxyphenylalanin-Derivaten mit funktionalisierten Arylsystemen wenig geeignet, woraufhin eine neue Synthesestrategie entwickelt werden musste.



Schema 4.5: Synthese der Hydroxyphenylalaninole **22** und **23**.

Die dynamisch-kinetische Racematspaltung (DKR) durch eine Übergangsmetall-vermittelte Hydrierung des prochiralen β -Ketoaminoesters **25** schien hier die unkomplizierteste und effizienteste Alternative zur Herstellung der optisch aktiven α -Amino- β -hydroxyester **26** zu sein.^[85,86] Darauf folgend sollte eine *O*-Methylierung und Verseifung zum gewünschten Produkt führen.

Somit wurde Glycinester **24** zunächst mit Benzoylchlorid in das Benzamid überführt, welches nachträglich mit Boc₂O in Anwesenheit von katalytischen Mengen DMAP geschützt wurde (Schema 4.6). Abschließend wurde das geschützte Benzamid mit LHMDS in α -Position deprotoniert, sodass im Zuge des intramolekularen Angriffs an der Amid-Carbonyl-Gruppe, in *Chan-Typ* ähnlicher Umlagerung, eine Benzoyl-Migration zum gewünschten Produkt stattfand. β -Ketoaminoester **25** konnte so in einer guten Ausbeute von 86% über drei Stufen gewonnen werden.^[87]

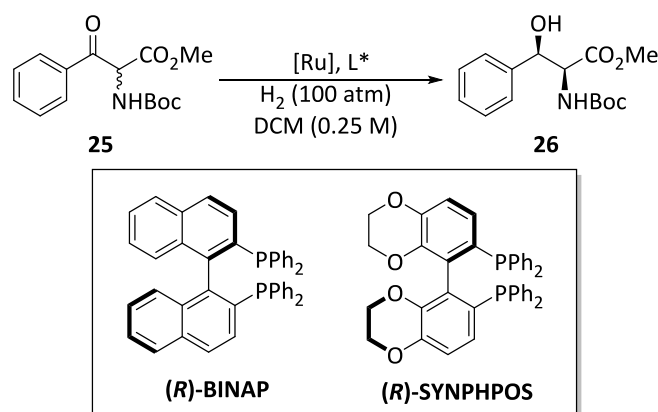


Schema 4.6: Synthese von β -Ketoaminoester **25**.

Der erhaltene β -Ketoaminoester **25** sollte im Anschluss mittels stereoselektiver *Noyori*-Hydrierung unter Anwendung verschiedener Ruthenium-Salze und C₂-symmetrischer Liganden zum gewünschten *syn*-1,2-Aminoalkohol **26** reduziert werden (Tabelle 4.1). Hierzu wurde zunächst der kommerziell erhältliche (*R*)-RuCl[(*p*-Cymol)(BINAP)]Cl als Katalysator eingesetzt.^[88] Allerdings zeigte sich trotz einer Reaktionszeit von 145 Stunden kein Umsatz (Eintrag I). Im Folgenden wurde (*R*)-BINAP durch (*R*)-SYNPHOS^[89] als Ligand der neueren Genera-

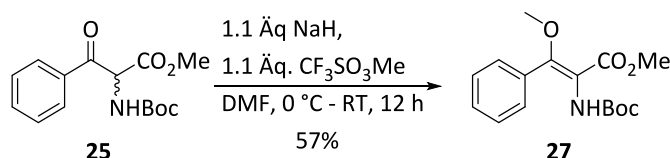
tion ersetzt (Eintrag II). Im Unterschied zu (*R*)-BINAP bewirkt der Einbau von elektronenschiebenden Substituenten in 3- und 4-Position eine Erhöhung der Elektronendichte am Phosphor.^[90] Dies sollte zu einer Beschleunigung der Metall-katalysierten Hydrierung führen. Zusätzliche Verkleinerung des Diederwinkels des atropisomeren Liganden bewirkt zudem eine Zunahme der sterische Repulsion zwischen Ligand und Substrat, sodass ein positiver Effekt in Bezug auf die Enantioselektivität zu erwarten wäre.^[89] Jedoch konnte in diesem Versuch nur das Startmaterial zurückgewonnen werden. In Eintrag III und IV wurde das Metallsalz gewechselt. Der Austausch der Chlorid-Ionen gegen Methallyl-Liganden begünstigt die Freisetzung einer Koordinationsstelle am Ruthenium, woraufhin diese leichter für das Substrat zugänglich ist. Im Hinblick auf die vorliegende Reaktion zeichnete sich allerdings kein Effekt ab. Erst durch Erhöhung der Reaktionstemperatur ließ sich die Produktbildung in Spuren beobachten (Eintrag VI). Erneuter Wechsel von (*R*)-Ru(BINAP)Cl₂ zum dimeren [(RuCl((*R*)-SYNPHOS)₂(μ-Cl)₃][NH₂Me]-Komplex, welcher in der Totalsynthese von *Gymnangiamid* Anwendung fand,^[91] brachte ebenfalls keinen wesentlichen Erfolg, sodass die Route über die DKR verworfen wurde.

Tabelle 4.1: Dynamisch-kinetische Racematspaltung *via* Übergangsmetall-vermittelte Hydrierung.



Eintrag	[Ru], L*	Bedingungen	Kommentar
I	2 mol% (<i>R</i>)-RuCl[(<i>p</i> -Cymol)(BINAP)]Cl	RT, 145 h	kein Umsatz
II	2 mol% (<i>R</i>)-RuCl[(<i>p</i> -Cymol)(SYNPHOS)]Cl	RT, 145 h	kein Umsatz
III	2 mol% (<i>R</i>)Ru(Methallyl) ₂ (COD)(BINAP)	RT, 145 h	kein Umsatz
IV	2 mol% (<i>R</i>)Ru(Methallyl) ₂ (COD)(SYNPHOS)	RT, 145 h	kein Umsatz
V	2 mol% (<i>R</i>)-Ru(BINAP)Cl ₂	RT, 145 h	kein Umsatz
VI	2 mol% (<i>R</i>)-Ru(BINAP)Cl ₂	40 °C, 96 h	kaum Umsatz
VII	1 mol% [(RuCl((<i>R</i>)-SYNPHOS) ₂ (μ-Cl) ₃][NH ₂ Me]	40 °C, 96 h	kaum Umsatz

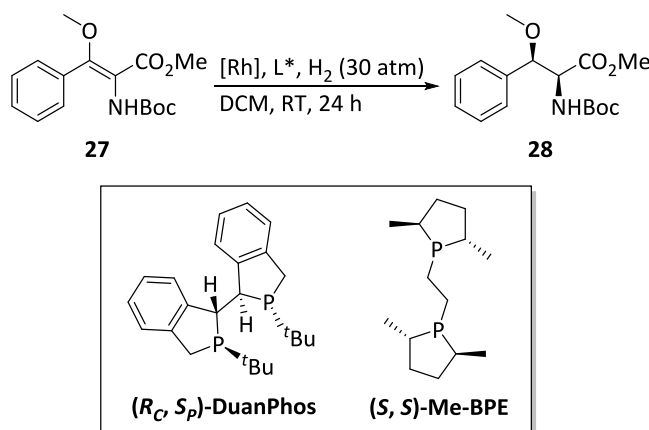
Neben β -Ketoester **25** könnte sich auch der β,β -disubstituierte Dehydroaminoester **27** als Substrat für eine Übergangsmetall-vermittelte Hydrierung eignen (Schema 4.7). Durch die Verwendung von Methyltriflat und Natriumhydrid konnte **25** selektiv zu Enolether **27** transformiert werden. Die Konfiguration des Enolethers fand über H,H-NOESY-Messungen ihren Nachweis. Hier trat das N-H der Carbamat-Gruppe mit den Protonen des Phenylrings in Wechselwirkung, was eindeutig auf die (*E*)-Konfiguration von **27** hinwies.



Schema 4.7: Synthese des Enolethers **27**.

Obwohl die asymmetrische Hydrierung von tetrasubstituierten Enamiden eine der praktischsten Methoden für die Herstellung β,β -disubstituierter Aminosäuren darstellt,^[92] findet diese kaum Anwendung zur Hydrierung von funktionalisierten Dehydroaminoestern, die einen Sauerstoff in β -Position aufweisen.^[93,94] Wie in Tabelle 4.2 aufgezeigt, wurde Enolether **27** einer Rhodium-katalysierten asymmetrischen Hydrierung mit 30 atm Wasserstoff bei Raumtemperatur für 24 Stunden unterworfen. Zudem kamen zwei verschiedene chirale Phosphinliganden zum Einsatz. Bedauerlicherweise ließ sich in beiden Fällen nur Startmaterial isolieren. Der ausbleibende Umsatz ist wahrscheinlich auf die sterische Repulsion zwischen den Liganden und der Boc-Schutzgruppe des Dehydroaminoesters **27** zurückzuführen.

Tabelle 4.2: Übergangsmetall-vermittelte Hydrierung von β,β -disubstituierter Dehydroaminoester **27**.

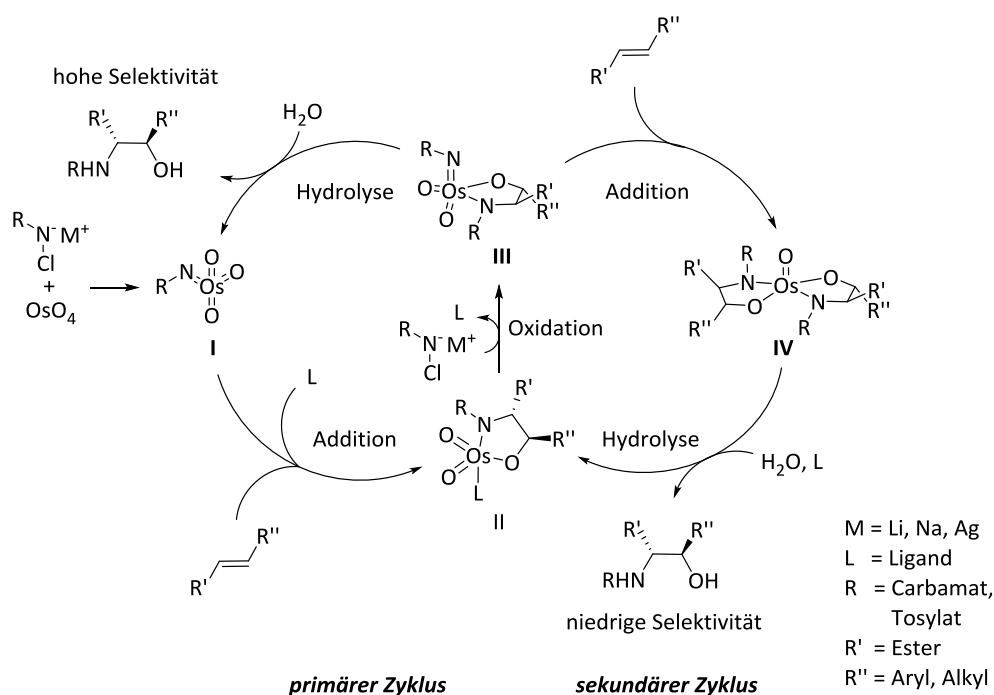


Eintrag	[Rh], L*	Kommentar
I	2 mol% [Rh(COD) ₂]BF ₄ /(<i>R_c</i> , <i>S_p</i>)-DuanPhos	kein Umsatz
II	2 mol% [Rh(COD) ₂]BF ₄ /(<i>S</i> , <i>S</i>)-Me-BPE	kein Umsatz

Eine Alternative ließ sich mit Hilfe der asymmetrischen *Sharpless*-Aminohydroxylierung (AA)^[95,96] realisieren, welche schon in der Totalsynthese von *Ustiloxin D*^[97] zur Anwendung

kam. Ausgehend von simplen Alkenen können so geschützte vicinale Aminoalkohole in einer Stufe enantioselektiv synthetisiert werden. Wie in der asymmetrischen *Sharpless*-Dihydroxylierung (AD) dienen auch hier katalytische Mengen an *Cinchona*-Alkaloid-basierten Liganden als stereogenes Element. Über diese lassen sich sowohl die finale Konfiguration, als auch die Regioselektivität der Aminoalkohole steuern. Als gängige Stickstoffquellen fungieren hier vor allem Boc-,^[98] Cbz-,^[69] oder Teoc-geschützte^[99] Carbamate oder Sulfonamide^[100].

Mechanistische Vorstellungen der AA beruhen auf den Grundlagen der zuvor erwähnten AD (Schema 4.8). Zunächst wird die Imidotrioxoosmium(VIII)-Spezies **I** aus der Stickstoffquelle RNCI^-M^+ und OsO_4 gebildet, an die im nächsten Schritt der Ligand bindet. In einer mit dem Alken erfolgenden *syn*-stereospezifischen [3+2]-Cycloaddition wird das chirale Azaglykolat **II** erhalten. Reoxidation von Azaglykolat **II** liefert Intermediat **III**, welches im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt, der Hydrolyse, den enantiomeren-angereicherten Aminoalkohol freisetzt (primärer Cyclis). Weiterhin kann in einem vom *Cinchona*-Alkaloid Ligand unabhängigen Kreislauf ein zusätzliches Alken an Intermediat **III** addieren, sodass die Bis(azaglykolat)osmium-Spezies **IV** gebildet wird (sekundärer Cyclis). Das Hydrolyseprodukt des sekundären Cyclis weist somit nur eine geringe Enantio- und Regioselektivität auf.

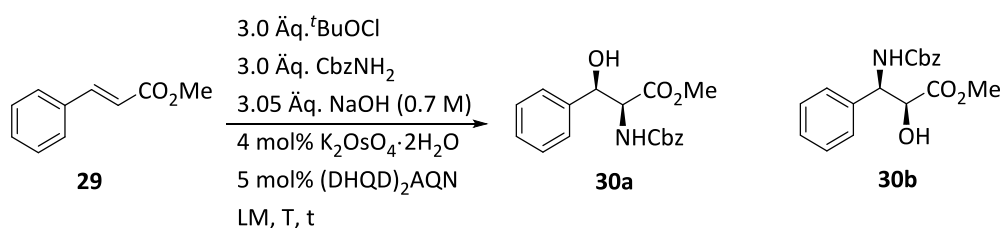


Schema 4.8: Mechanismus der asymmetrischen *Sharpless*-Aminohydroxylierung.

Es galt nun die optimalen Reaktionsbedingungen der AA herauszuarbeiten. Diese sollten zunächst am einfachen Zimtsäureester **29** realisiert werden und im Anschluss auf die substituierten Zimtsäureester **31–33** übertragen werden. Wie bereits im Vorfeld erwähnt, trägt die Wahl des Liganden einen entscheidenden Faktor zur Enantio- und Regioselektivität bei. Um die Bildung von α -Amino- β -hydroxyester **30a** zu fördern, kam der $(\text{DHQD})_2\text{AQN}$ -Ligand zum

Einsatz (Tabelle 4.3). Hier verlagert das Anthrachinon-Rückgrat die Regioselektivität zu Gunsten des β -Hydroxyesters **30a**. Ferner dirigiert der Chinidin-Rest die Addition an Alken **29** zu einer hin. Im Folgenden wurde der Einfluss des Lösemittels untersucht, um so die Bildung von unerwünschten Nebenprodukten weitestgehend oder ganz zu unterdrücken. Wie aus Eintrag I ersichtlich ist, nimmt MeCN einen drastischen Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit der AA. Um vollständigen Umsatz zu erzielen musste die Reaktionslösung über Nacht bei $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ gehalten werden. Darüber hinaus ließ sich nur eine moderate Regioselektivität von 77:23 und eine Enantiomerenüberschuss von 84% feststellen. $n\text{-PrOH}$ hingegen steigerte die Reaktionsrate auf Kosten der Ausbeute (Eintrag II). Die Einbußen rühren von der partiellen Verseifung des Esters. Allerdings konnte die korrespondierende Säure nicht aus der komplexen Produktmischung isoliert werden. *Syn*-Aminoalkohol **30a** ging mit einem erhöhten Enantiomerenüberschuss von 92% hervor. $i\text{-PrOH}$ als Reaktionsmedium lieferte hingegen eine Ausbeute von 58% mit einer Regioselektivität von 83:17 und einem exzellenten Enantiomerenüberschuss von 99% zu Gunsten des gewünschten α -Amino- β -Hydroxyesters **30a**.

Tabelle 4.3: Asymmetrische Sharpless-Aminohydroxylierung an Zimtsäureester **29**.

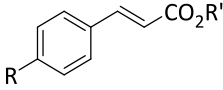


Eintrag	Bedingungen	Verhältnis a:b	ee [%]	Ausbeute [%]
I	MeCN, $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$, üN.	77:23	84	33
II	$n\text{-PrOH}$, $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$, 5 h	84:16	92	22
III	$i\text{-PrOH}$, $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$, 5 h	83:17	99	58

Die so gewonnen Erkenntnisse wurden im Anschluss auf die substituierten Zimtsäureester **31-33** übertragen und sind in Tabelle 4.4 zusammengefasst. Generell lässt sich der Trend erkennen, dass elektronenschiebende Substituenten einen positiven Einfluss und elektronenziehende Substituenten einen negativen Einfluss auf den Reaktionsverlauf der AA nehmen. Der Methoxyrest von Verbindung **31** erhöht die Elektronendichte der Doppelbindung und erleichtert dadurch die [3+2]-Cycloaddition. Weiterhin wird der primäre Cyclus gefördert, sodass Produkt **34a** mit einem sehr guten ee-Wert von 99% isoliert werden konnte (Eintrag I). Der Chlor-Substituent in **32** verlangsamt hingegen den Reaktionsverlauf, sodass auch ein Teil des Substrates durch den vom *Cinchona*-Alkaloid Liganden unabhängigen Kreislauf aufgebraucht wird und somit der Enantiomerenüberschuss auf 73% einbricht (Eintrag II). Starke Einbußen sowohl der Regioselektivität als auch des Enantiomerenüberschusses sind in Eintrag III zu erkennen. Hier werden die chromatographisch schwierig zu trennenden Pro-

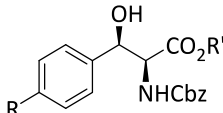
dukte **36a** und **36b** zum gleichen Anteil gebildet. Weiterhin beträgt der Enantiomerenüberschuss von **36a** lediglich 47%.

Tabelle 4.4: Sharpless-AA an substituierten Zimsäureestern **31-33**.

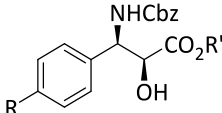


31: R = OMe, R' = Me
32: R = Cl, R' = Me
33: R = NO₂, R' = Et

3.0 Äq. ^tBuOCl
 3.0 Äq. CbzNH₂
 3.05 Äq. NaOH (0.7 M)
 4 mol% K₂O₄·2H₂O
 5 mol% (DHQD)₂AQN
*i*PrOH, -5 °C, 5 h



34a - 36a

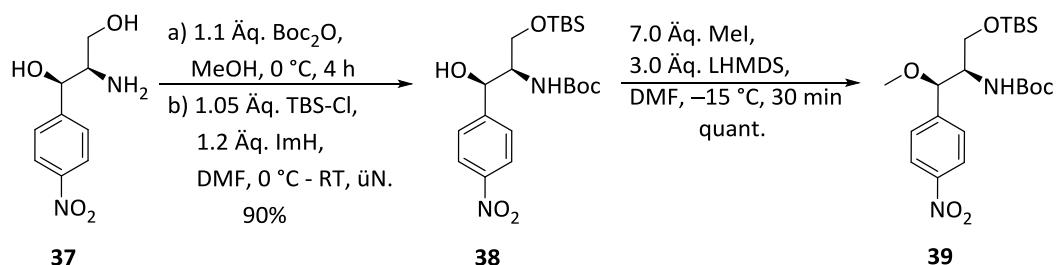


34b - 36b

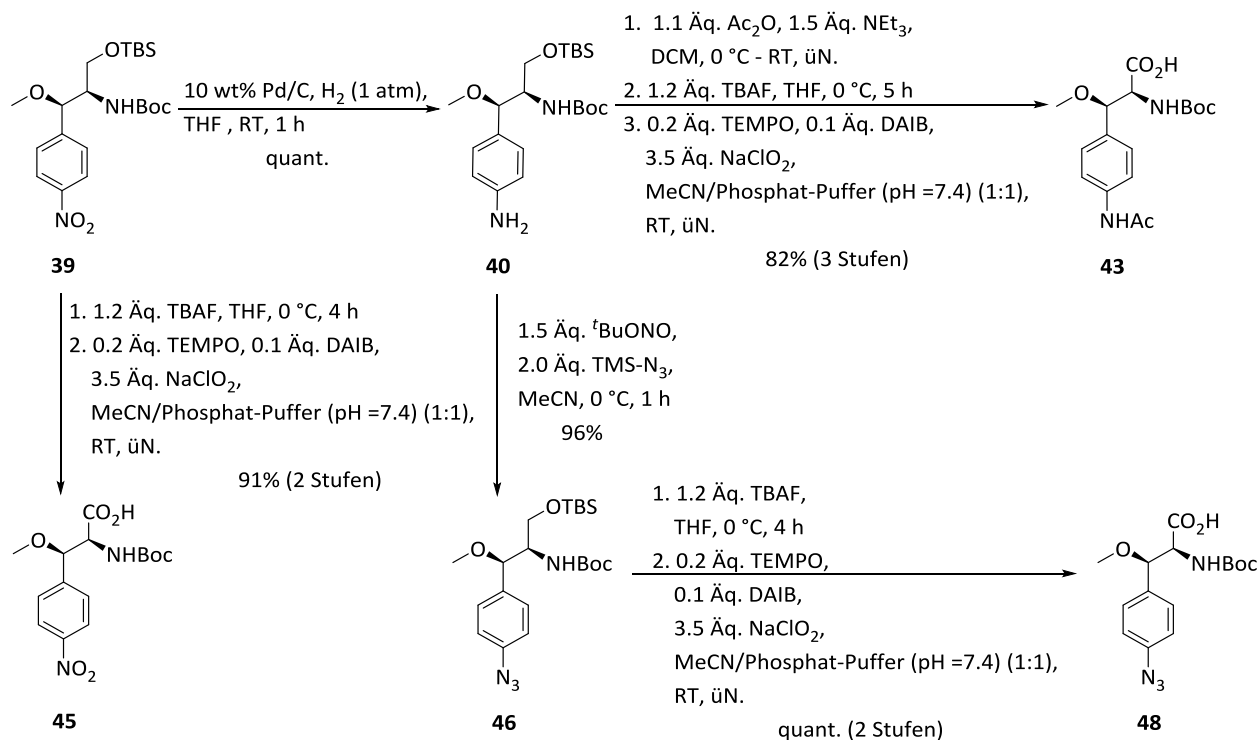
Eintrag	Zimsäureester	syn-Aminoalkohol	Verhältnis a:b	ee [%]	Ausbeute [%]
I	31	34	84:16	99	60
II	32	35	80:20	73	57
III	33	36	50:50	47	58

Zusammenfassend liefert die AA sehr gute Enantioselektivitäten, bei der Umsetzung elektronenreicher Zimsäureester, wenngleich mit nur mäßiger Ausbeute (Tabelle 4.3, Eintrag III & Tabelle 4.4, Eintrag I). Sie ist jedoch gänzlich unbrauchbar für den Aufbau von β -Hydroxyaminosäuren mit elektronenarmen Arylsystemen (Tabelle 4.4, Eintrag II & III). Dementsprechend mussten eine andere Syntheseroute gewählt werden, um möglichst alle Derivate gezielt aufzubauen.

Abhilfe des vorliegenden Problems sollte eine Ex-Chiral-Pool Synthese, ausgehend von der kommerziell erhältlichen Chloramphenicol-Base **37** schaffen (Schema 4.9). Somit wurde das Amin **37** zunächst stufenweise mit Boc₂O und TBS-Cl in Anwesenheit von Imidazol mit einer Ausbeute von 90% in das zweifach geschützte Derivat **38** überführt. Die anschließende Methylierung mit Methyljod und LHMDS bei -15 °C lieferte quantitativ das O-methylierte Produkt **39**. Nebenreaktionen zum unerwünschten N-methylierten Produkt oder zum zweifach methylierten Produkt wurden nicht beobachtet.



Schema 4.9: Ex-Chiral-Pool Synthese aus Chloramphenicol-Base **37**.



Schema 4.10: Synthese der β -Methoxyphenylalanin-Derivate **43–48**.

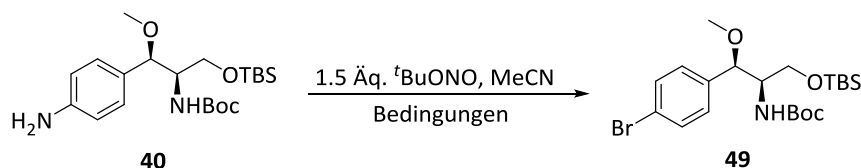
In einer darauffolgenden Sequenz aus Entschützung des primären Alkohols durch TBAF und modifizierter *Epp-Widlanski*-Oxidation^[101,102] konnte die gewünschte Carbonsäure **45** mit einer hervorragenden Ausbeute von 91% über zwei Stufen isoliert werden (Schema 4.10). In der modifizierten Oxidation werden sowohl TEMPO als auch Diacetoxyiodbenzol (DAIB) in katalytischen Mengen eingesetzt, wohingegen Natriumchlorit als stöchiometrisches Oxidans fungiert. Dadurch lassen sich alle Reagenzien mittels einfacher Säure-Base-Extraktion abtrennen, sodass die gewünschte Säure ohne größeren präparativen Aufwand isoliert werden kann.

Ebenso wurde die geschützte Chloramphicol-Base **39** durch Reduktion mit Pd/C als Katalysator unter Wasserstoff-Atmosphäre (1 atm) quantitativ in das Anilin **40** überführt. Anilin **40** hält als Precursormolekül eine Schlüsselfunktion für den gesamten weiteren Verlauf der Synthese inne, da es hervorragend für weitere Strukturvariationen geeignet ist. So ließ sich die Aminfunktion in **40** problemlos unter milden Bedingungen mit $tBuONO$ bei 0 °C in das entsprechende Diazoniumsalz überführen, woraufhin durch Zugabe von $TMS-N_3$ die modifizierte Chloramphicol-Base **46** in 96%-iger Ausbeute generiert wurde.^[103] Nachfolgende Entschützung und Oxidation setzte Azidocarbonsäure **48** in quantitativer Ausbeute über zwei Stufen frei. Des Weiteren gelang es das Acetamid **43** ausgehend von **40** in einer Sequenz von Acetylierung, Silylschutzgruppenabspaltung und Oxidation mit einer guten Ausbeute von 82% über drei Stufen darzustellen.

Neben Azid-Derivat **48** würde sich auch ein halogeniertes Derivat hervorragend zur späten Modifikation, beispielsweise durch *Buchwald-Hartwig*- oder andere Kreuzkupplungen eignen. Da auch die biologische Aktivität in Abhängigkeit der Substituenten untersucht

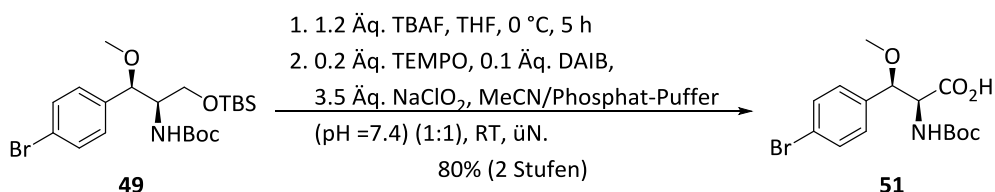
werden sollte, wäre ein β -Methoxyphenylalanin-Derivat mit einem Substituenten, der einen im Vergleich zu Nitrogruppe geringeren elektronenziehenden Effekt aufweist, wünschenswert. Die Versuche zur Darstellung des bromierten Derivates **49** sind in Tabelle 4.5 zusammengefasst. Im ersten Ansatz wurde die Kombination aus *p*TsOH und KBr getestet.^[104] Ziel war es zunächst ein stabilisiertes Diazonium-Salz herzustellen, das dann nachträglich mit KBr umgesetzt werden sollte. Allerdings führte dies bereits während der Zugabe von *p*TsOH zu völligen Zersetzung des Startmaterials (Eintrag I). Darauffolgend kam eine klassische *Sandmeyer*-Reaktion^[105] mit stöchiometrischer Menge an Kupfer zum Einsatz.^[106] Wie aus Eintrag II hervorgeht gelang es nicht das unidentifizierbare Nebenprodukt chromatographisch abzutrennen. Durch Herabsetzen der Reaktionstemperatur von 60 auf 0 °C konnte das gewünschte Produkt **49** mit einer moderaten Ausbeute von lediglich 21% isoliert werden.^[107] In diesem Fall wurde hauptsächlich Desaminierungsprodukt gebildet (Eintrag III). In einer weiteren Diazotierungs-Halogenierungs-Reaktion wurden katalytischen Mengen an Cu(II)Br₂ und Tetrabutylammoniumbromid als Halogenierungsreagenzien verwendet. Jedoch zeigte sich auch nach 24 Stunden kaum Produktbildung (Eintrag IV). Wie aus Eintrag V entnommen werden kann, erzielte der Einsatz von TMS-Br das beste Ergebnis. Derivat **49** wurde in zufriedenstellender Ausbeute von 60% erhalten.

Tabelle 4.5: Optimierung zur Synthese des Brom-Derivates **49**.



Eintrag	Bedingungen	Ausbeute [%]	Kommentar
I	1.2 Äq, <i>p</i> TsOH, 2.5 Äq. KBr	—	Zersetzung
II	1.3 Äq. Cu(II)Br ₂ , 60 °C, 3 h	54	Enthält Nebenprodukt
III	1.3 Äq. Cu(II)Br ₂ , 0 °C, 3 h	21	Desaminierungsprodukt ist HP
IV	2.0 Äq. Bu ₄ NBr, Cu(II)Br ₂ (kat.), 0 °C–RT, 24 h	—	Kaum Umsatz
V	2.0 Äq. TMS-Br, 0 °C, 2 h	60	—

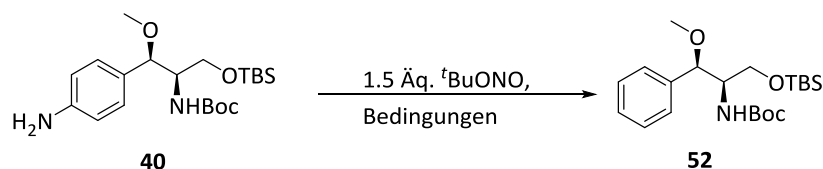
Nachfolgend konnte das bromierte Derivat **49** in der bereits bekannten Sequenz aus Entschützung und Oxidation zur Säure **51** umgesetzt werden.



Schema 4.11: Synthese von β -Methoxyphenylalanin **51**.

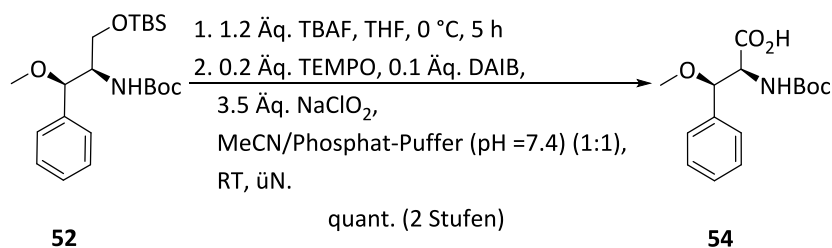
Für das in den Cyclomarininen **1-4** vorkommende β -Methoxyphenylalanin **54** sollte ebenfalls Anilin **40** als Ausgangsverbindung dienen. Deshalb wurde die Desaminierung zur Darstellung von **52** optimiert (Tabelle 4.6).^[108] Wie in Tabelle 4.5 bereits erwähnt, reicht t BuONO alleine aus, um die Aminofunktion zu entfernen. Folglich wurde Anilin **40** zunächst mit t BuONO aktiviert und anschließend bei 60 °C für eine Stunde gehalten. Das gewünschte Produkt konnte so nur mit einer Ausbeute von 28% gewonnen werden (Eintrag I). Wiederholte Durchführung des Experimentes bei 0 °C lieferten 35% Produkt (Eintrag II). Durch den Wechsel des Lösemittels von DMF auf das etwas weniger polare MeCN erfolgte die Produktbildung mit 55% (Eintrag III). Wurde die Polarität des Lösemittels durch den Einsatz von THF nochmals reduziert, ließ sich das erforderliche Produkt **52** in zufriedenstellender Ausbeute von 80% isolieren.

Tabelle 4.6: Desaminierungsreaktion zur Synthese von Derivat **52**.



Eintrag	Bedingungen	Ausbeute [%]
I	DMF, 60 °C, 1 h	28
II	DMF, 0 °C, 3 h	35
III	MeCN, 0 °C, 3 h	55
IV	THF, 0 °C, 3 h	80

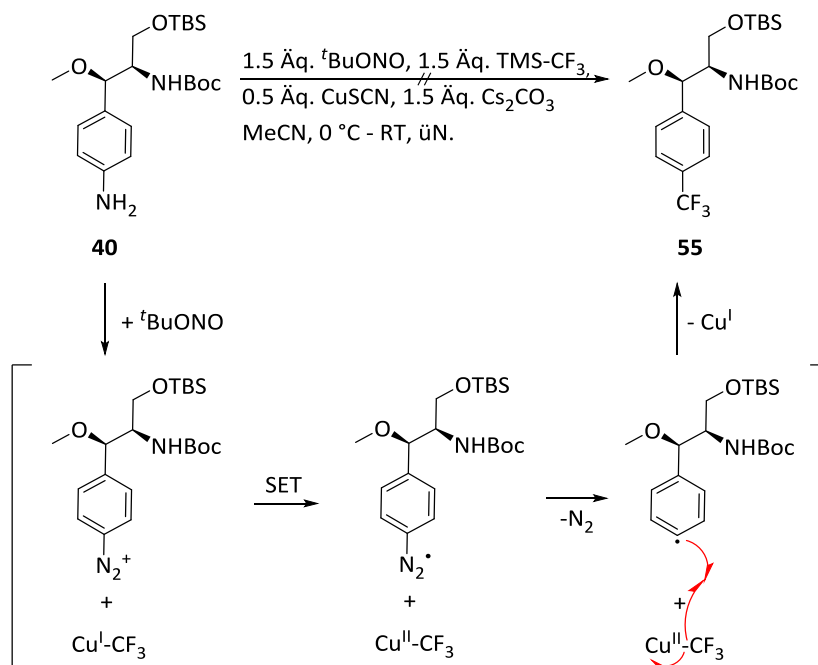
Auch hier konnte im Folgenden **52** mit den optimierten Bedingungen über zwei Stufen in quantitativer Ausbeute zur Säure **54** umgesetzt werden (Schema 4.12).



Schema 4.12: Synthese von β -Methoxyphenylalanin **54**.

Neben den bereits vorgestellten β -Methoxyphenylalanin-Derivaten wurde ebenfalls versucht, das CF_3 -Derivat **55** herzustellen (Schema 4.13).^[109] Dieses sollte aus medizinisch-chemischer Sicht gegenüber dem nichtfluorierten Analogon die metabolische Stabilität verbessern. Im Zuge der *Sandmeyer*-Trifluormethylierung wurde zunächst Anilin **40** in das Diazonium-Salz überführt. Durch Kombination aus CuSCN und TMS- CF_3 (Ruppert's Reagenz)

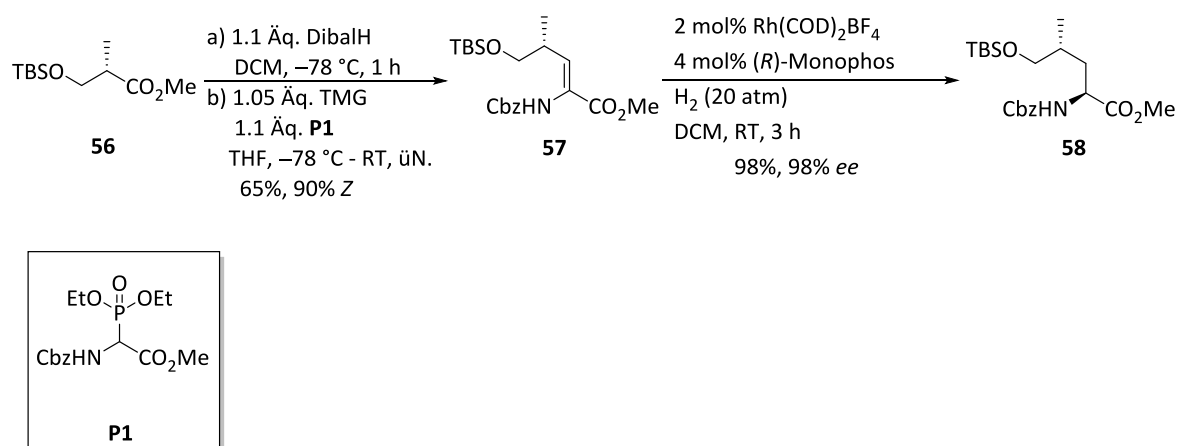
wird das benötigte Trifluormethylierungsreagenz Cu(I)CF_3 generiert, welches dann durch *single electron transfer* (SET) die Diazonium-Verbindung unter Abspaltung von Stickstoff aktiviert. Das erzeugte Aryl-Radiakal abstrahiert infolgedessen die CF_3 -Gruppe des Kupfer(II)-Oranyls, um so zum gewünschten Produkt **55** zu gelangen. Bedauerlicherweise konnte hier trotz den milden Reaktionsbedingung nur die Zersetzung des Eduktes beobachtet werden.



Schema 4.13: Syntheseveruche und Mechanismus zur Herstellung von Derivat **55**.

4.2.2. δ -Hydroxyleucin & δ -Hydroxynorvalin

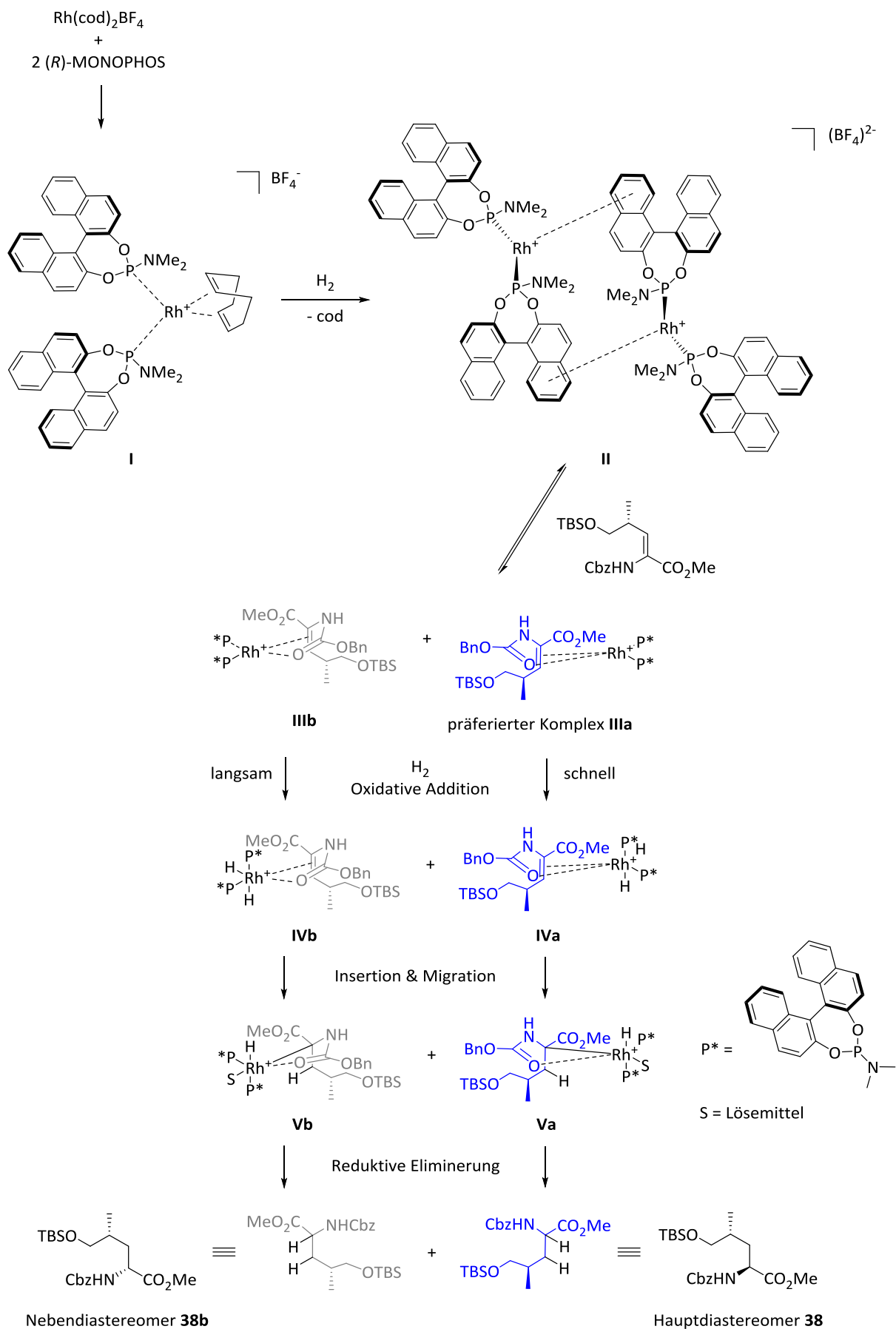
Mittelpunkt der Synthesestrategie des δ -Hydroxyleucins stellte die enantioselective Hydrierung des (*Z*)-konfigurierten α,β -Didehydroaminsäureesters **57** dar (Schema 4.14). Das dazu vorgesehene Protokoll wurde bereits von Barbie und Kazmaier in der Synthese von Cycloleucine A (**1**) etabliert.^[64]



Schema 4.14: Asymmetrische Hydrierung als Schlüsselschritt zur Synthese von Ester **58**.

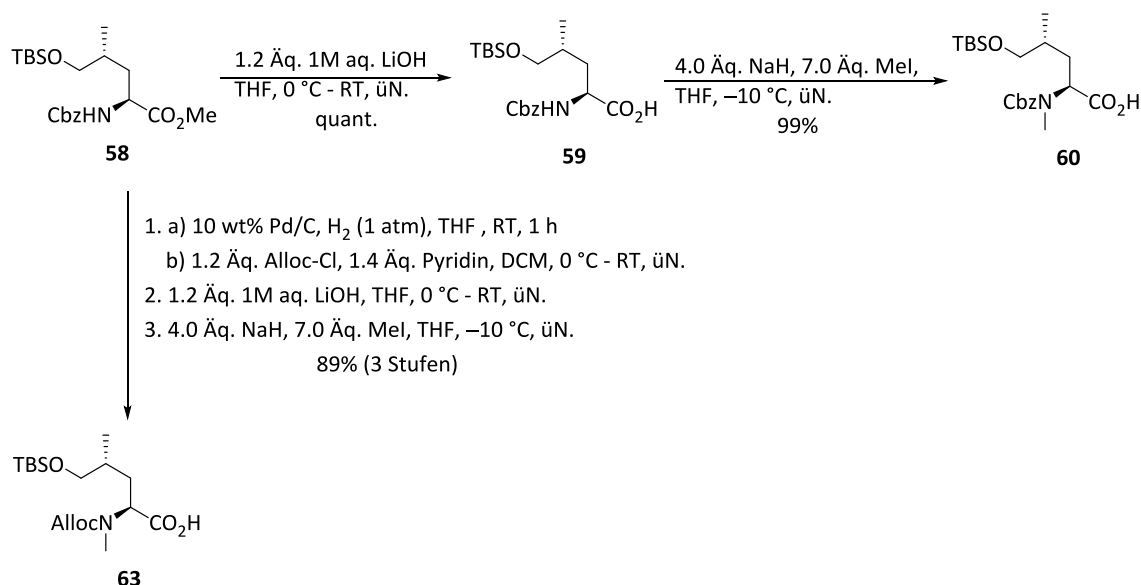
Um Ester **57** aufzubauen kam eine optimierte *Horner-Wadsworth-Emmons*-Reaktion nach Schmidt *et al.* zum Einsatz. Durch DibalH-Reduktion des TBS-geschützten *Roche*-Esters **56** wurde zunächst der benötigte Aldehyd hergestellt. Im Anschluss ließ sich dieser mit Glycinphosphonat **P1** unter Verwendung von Tetramethyguanidin (TMG) als Base in das gewünschte Produkt mit einer hohen (*Z*)-Selektivität von 90% transformieren.^[77] Die beiden Stereoisomere konnten nicht chromatographisch getrennt werden. Der hohe (*Z*)-Isomeren Anteil ist für die darauffolgende Hydrierung von Nöten. In der Regel reagieren die (*Z*)-Dehydroamino-säureester zum einen erheblich schneller als die un favorisierten (*E*)-Isomere ab und liefern zum anderen bessere Enantioselektivitäten. Anschließende Rhodium-vermittelte asymmetrische Hydrierung in Gegenwart von katalytischen Mengen an (*R*)-MONOPHOS unter 20 atm Wasserstoff lieferten das Cbz-geschützte Derivat **58** in nahezu quantitativer Ausbeute.^[110,111] Das neu aufgebaute Sterozentrum in α -Position wurde mit einem Enantiomerenüberschuss von 98% zu Gunsten des (*S*)-Enantiomers induziert.

Wie neuere Studien^[112] belegen, erfolgt die Rhodium-vermittelte asymmetrische Hydrierung mit Phosphoramidit-Liganden ebenfalls nach dem von Halpern^[113] vorgeschlagenen Reaktionsmechanismus (Schema 4.15). Zunächst wird aus dem Rhodium-BF₄-Salz und zwei chiralen Liganden Komplex **I** gebildet. Dieser wiederum geht unter Zugabe von Wasserstoff in den dimeren Komplex **II** über, welcher mittels ³¹P-NMR-Spektroskopie und Massenspektrometrie nachgewiesen werden konnte. Daraufhin lagert sich die Dehydroamino-säure unter Aufbruch der dimeren Struktur von **II** an das Metallzentrum an. In diesem Fall entstehen die zwei unterschiedlich präferierten Substrat-Komplexe **IIIa** und **IIIb**. Die freien Koordinationsstellen des Rhodiums werden jeweils durch die Doppelbindung und die Sauerstofffunktion der Schutzgruppe des Substrats besetzt. Im darauffolgenden geschwindigkeitsbestimmenden Schritt lagert sich ein Wasserstoff-Molekül im Sinne einer Oxidativen Addition an die Intermediate an, sodass die diastereomeren Spezies **IVa** und **IVb** gebildet werden. Es erfolgt eine H-Insertion auf das β -Atom der C=C-Bindung, während das α -Zentrum am Rh gebunden ist. Migration und reduktive Eliminierung setzen abschließend das gewünschte Produkt **38** mit einem hohen Enantiomerenüberschuss frei, wohingegen die Bildung des Nebendiastereomers durch die stetig vorherrschende Repulsion zwischen Substrat und Ligand fast vollständig unterdrückt wird.



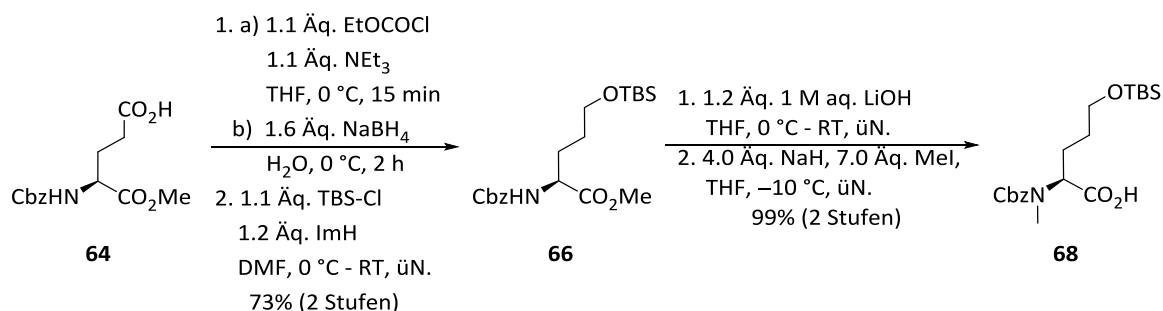
Schema 4.15: Mechanismus der asymmetrischen Hydrierung.

Im nächsten Schritt wurde Methylester **58** mit Lithiumhydroxid quantitativ in die entsprechende Säure **59** überführt (Schema 4.16). Durch abschließende *N*-Methylierung mit Methyljodid und NaH als Base wurde das benötigte Cbz-geschützte δ -Hydroxyleucin **60**. Um das für Synthese von Cyclomarininen mit substituierten β -Methoxyphenylalaninen benötigte Alloc-geschützte Derivat **63** generieren zu können, musste die Cbz-Schutzgruppe von **58** mit Palladium auf Kohle hydrogenolytisch gespalten werden. Im Anschluss wurde das freie Amin mit Alloc-Cl abgefangen. Durch nachfolgende Verseifung und *N*-Methylierung wurde das gewünschte Alloc-geschützte Derivat **63** in einer guten Ausbeute von 83% über drei Stufen gewonnen.



Schema 4.16: Fertigstellung der geschützten δ -Hydroxyleucine **60** und **63**.

Anstatt des δ -Hydroxyleucins sollte auch δ -Hydroxynorvalin in Cyclomarin-Derivate eingebaut werden, um den direkten Einfluss der fehlenden Methylgruppe abzuleiten. Hierzu wurde geschützte Glutaminsäure **64** *via* gemischtes Anhydrid aktiviert und anschließend mit Natriumborhydrid reduziert (Schema 4.17).^[114] Daraufhin konnte der gewonnene Alkohol mittels Standardprotokoll in 73%-iger Ausbeute über zwei Stufen in das TBS-geschützte Derivat **66** überführt werden.^[115] Verseifung und anschließende *N*-Methylierung generierten das erforderliche δ -Hydroxynorvalin **68** mit einer hervorragenden Ausbeute von 99% im Gramm-Maßstab.

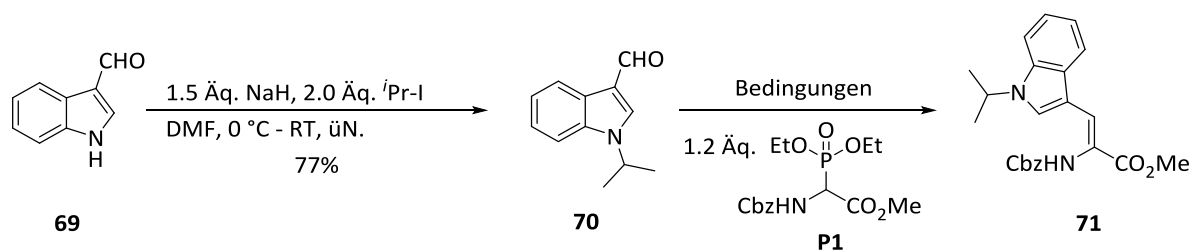


Schema 4.17: Synthese von δ -Hydroxynorvalin **68**.

4.2.3. Tryptophan-Derivate

Schlüsselschritt zur Synthese der Tryptophan-Bausteine sollte analog zur vorherigen Synthese des δ -Hydroxyleucins eine Übergangsmetall-katalysierte asymmetrische Hydrierung bilden. So wurde zunächst Indol-3-carbaldehyd **69** mit *iso*-Propyliodid und Natriumhydrid in den *N*-alkylierten Aldehyd **70** überführt. Dieser sollte danach unter den bereits zuvor angewandten optimierten Bedingungen mit Glycinphosphonat **P1** zum entsprechenden Dehydroamino-säureester **72** umgesetzt werden. Jedoch zeigte sich unerwarteterweise kein Umsatz zum gewünschten Produkt. Es konnte lediglich Aldehyd **50** rückisoliert werden (Tabelle 4.7, Eintrag I). In einem weiteren Experiment wurde Dichlormethan durch THF ersetzt (Eintrag II). Auch hier ließ sich kein Umsatz verzeichnen. Ebenfalls wurde zu der etwas stärkeren Sauerstoffbase KO^tBu gegriffen. Auch hier zeichnete sich weder in DCM noch in THF eine Produktbildung ab (Eintrag III und IV). DBU als etwas schwächere Amidinbase hingegen lieferte das Dehydrotryptophan-Derivat **71** mit einer moderaten Ausbeute von 21%. Höhere Ausbeuten, auch unter Einsatz von Mikrowellenbestrahlung ließen sich bedauerlicherweise nicht erzielen. Das Ausbleiben der Reaktion kann dahin begründet sein, dass die Stickstofffunktion des substituierten Indol-3-carbaldehyd **70** die Elektronendichte der Aldehydfunktion erhöht, sodass dieser in der *Horner-Wadsworth-Emmons*-Reaktion nicht elektrophil genug ist. Aus diesem Grund musste die ganze Synthesesequenz verworfen werden.

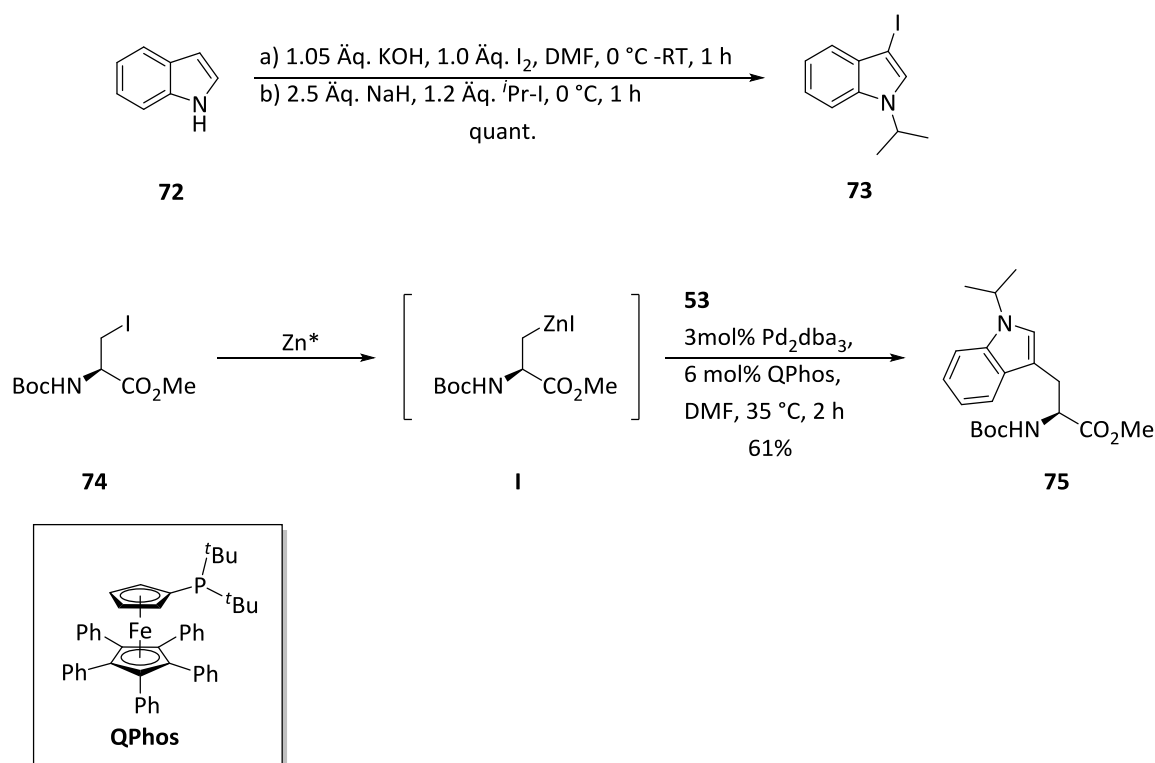
Tabelle 4.7: Syntheseveruche von Derivat **71** über *Horner-Wadsworth-Emmons*-Reaktion.



Eintrag	Bedingungen	Ausbeute [%]	Bemerkung
I	1.05 Äq. TMG, DCM, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ –RT, üN.	–	kein Umsatz
II	1.05 Äq. TMG, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ –RT, üN.	–	kein Umsatz
III	1.0 KO^tBu , DCM, $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ –RT, üN.	–	kein Umsatz
IV	1.0 KO^tBu , THF, $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ –RT, üN.	–	kein Umsatz
V	1.1 Äq. DBU, DCM, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ –RT, üN.	21	–

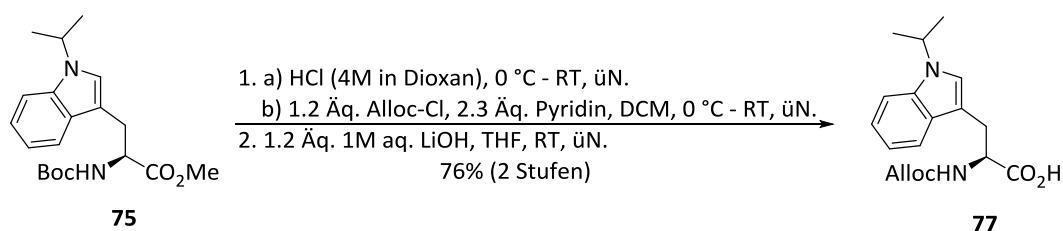
Als Alternative wurde eine neue Synthesesequenz entwickelt, in der die Tryptophaneinheit über eine Kreuz-Kupplung dargestellt werden sollte (Schema 4.18). Demnach wurde zunächst das benötigte Iodindol **73** in einer zweistufigen Synthese mit quantitativer Ausbeute

te hergestellt. Dazu wurde das kommerziell erhältliche Indol **72** selektiv in 3-Position iodiert und im Anschluss *N*-alkyliert. β -Iodalanin **74** konnte über ein literaturbekanntes Protokoll ausgehend von Boc-Ser-OMe generiert werden.^[116] In der darauffolgenden *Negishi*-Kupplung wurde β -Iodalanin **74** *via* Insertion mit aktivierten Zinkstaub in die Organozinkspezies **I** überführt und mit einem leichten Unterschuss an Iodindol **73** zur Reaktion gebracht. Hierbei lieferten unter optimierten Bedingungen die Verwendung von Pd_2dba_3 und QPhos das beste Resultat zur Bildung des Boc-geschützten Tryptophans **75** in 61% isolierter Ausbeute.^[117–118]



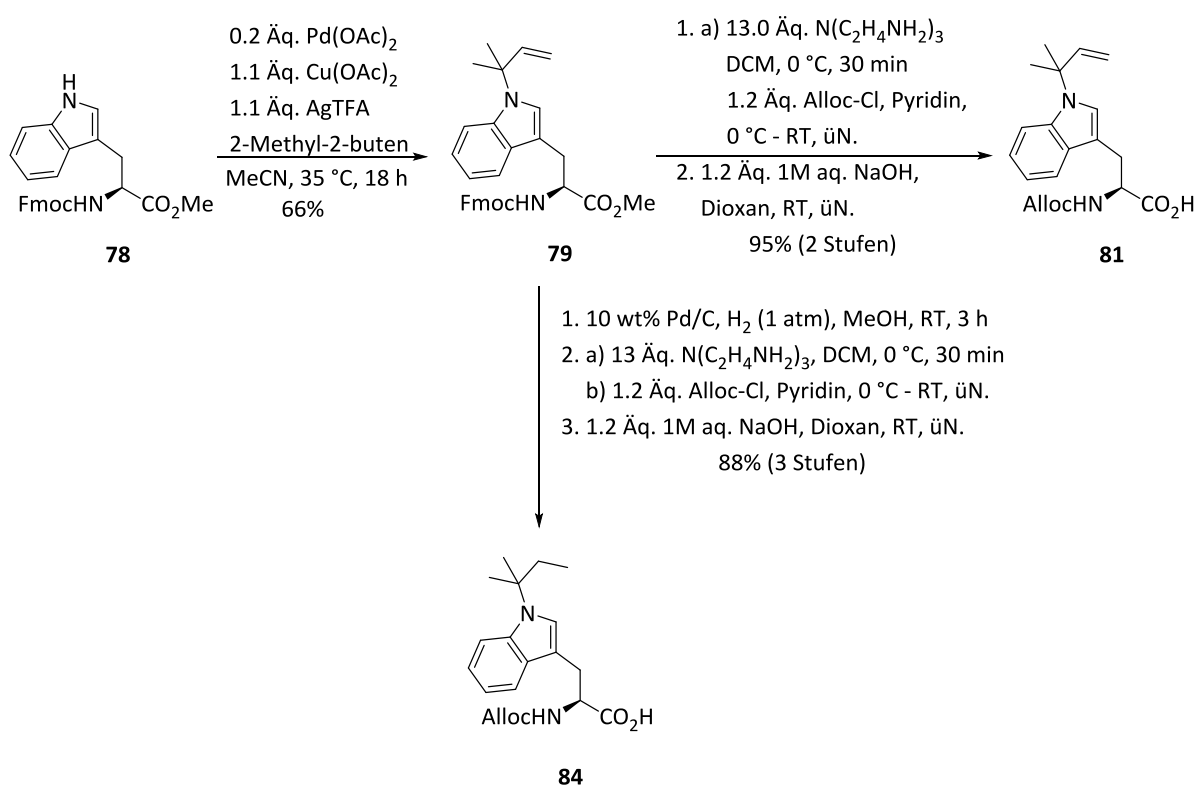
Schema 4.18: *Negishi*-Kupplung zur Generierung des isopropylierten Tryptophan-Derivat **75**.

Da sich in der bereits beschriebenen Synthese von *Cyclomarin A* (**1**) zeigte, dass die Abspaltung der Boc-Schutzgruppe im Hexapeptid zu dessen Zersetzung führte, kam eine andere Schutzgruppenstrategie zum Einsatz. Dementsprechend wurde auf die Alloc-Schutzgruppe zurückgegriffen, die sich unter milden Reaktionsbedingungen entfernen lässt (Schema 4.19). Somit wurde mit HCl (4 M in Dioxan) zunächst die Boc-Schutzgruppe entfernt und das freigesetzte Hydrochlorid mit Alloc-Cl in Gegenwart von Pyridin geschützt. Nachfolgende Verseifung mit Lithiumhydroxid führte zum propylierten Tryptophan-Derivat **77** in guter Ausbeute.



Schema 4.19: Fertigstellung von Tryptophan **77**.

Um weitere Tryptophan-Derivate zu generieren wurde ein literaturbekanntes Protokoll zur chemoselektiven Einführung der *tert*-Prenylgruppe in optimierter Form verwendet (Schema 4.20).^[119] So wurde Fmoc-Trp-OMe **78** zunächst mit einer Kombination aus 20 mol% Pd(OAc)₂ und jeweils einem Äquivalent Kupfer(II)acetat und Silbertriflat mit einem Überschuss von 30 Äq. 2-Methyl-2-buten in einem geschlossenen Gefäß *tert*-prenyliert, wobei **79** in 66%-iger Ausbeute erhalten wurde. Nach Spaltung der Fmoc-Gruppe mit Tris(aminoethyl)amin (TRIS)^[120] und Einführung der Alloc-Schutzgruppe sowie darauffolgender Verseifung konnte das gewünschte prenylierte Tryptophan **81** mit einer sehr guten Ausbeute von 95% über zwei Stufen erhalten werden. Zur Herstellung von Tryptophan **84** eignete sich **79** als Ausgangsverbindung. Durch Reduktion mit Palladium unter 1 atm Wasserstoff konnte die *tert*-Prenylgruppe in eine *t*-Pentyl-Gruppe überführt werden. Nachfolgende Schutzgruppenmanipulation und Verseifung zur Säure lieferten das Tryptophan-Derivat **84** in 88%-iger Ausbeute über drei Stufen.

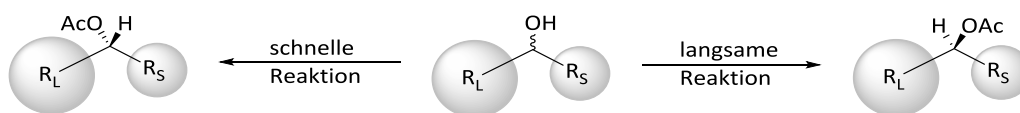


Schema 4.20: Synthese der Tryptophane **81** & **84**.

4.2.4. Aminohexensäure-Derivate

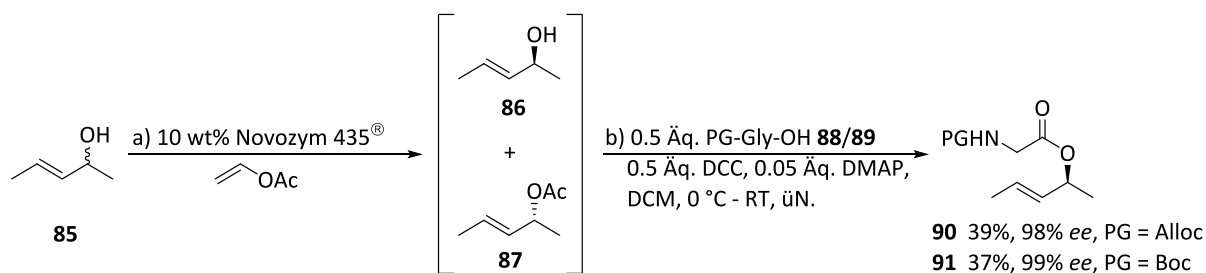
Für die Synthese der letzten Bausteine, der Aminohexensäure-Derivate sollte eine *Ester-enolat-Claisen*-Umlagerung als Schlüsselschritt dienen. Diese bietet eine hervorragende Möglichkeit, um Aminosäuren die ein Stereozentrum in β -Position aufweisen, stereoselektiv aufzubauen. Zur Gewinnung des benötigten chiralen Allylalkohols kam eine enzymatische Racematspaltung von 3-Penten-2-ol **85** unter Verwendung von Novozym® 435 zum Einsatz (Schema 4.21). Bei Novozym® 435 handelt es sich um eine immobilisierte Lipase aus *Candida*

antarctica, die in Gegenwart von Vinylacetat eine enantioselektive Acetylierung von sekundären Alkoholen durchzuführen kann (Schema 4.21).^[121] Das Konzept beruht auf einer empirisch abgeleiteten Regel von R. J. Kazlauskas, wonach die Lipase einen racemischen Alkohol in Abhängigkeit von der Größe der Reste unterschiedlich schnell zu Gunsten eines Enantiomeren-angereicherten Acetats umsetzt. Je stärker sich die beiden Substituenten R_S und R_L voneinander unterscheiden, desto höher ist die Selektivität.^[122]



Schema 4.21: Empirische Regel von Kazlauskas zur Veresterung sekundärer Alkohole (R_S = kleiner Rest, R_L = großer Rest).

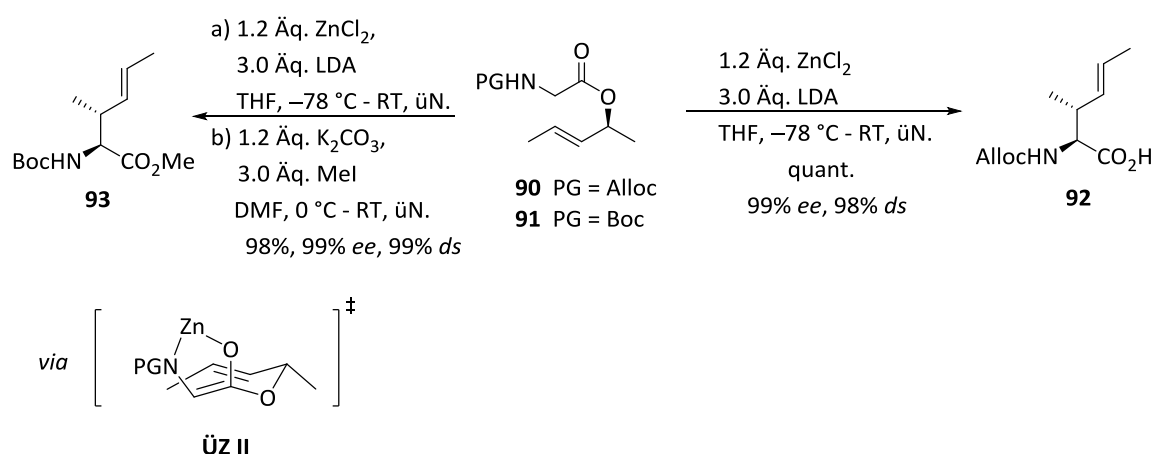
Der Umsatz der enzymatischen Reaktion wurde gaschromatographisch verfolgt, um eine möglichen Überreaktion der Lipase vorzubeugen. Nach beendeter Reaktion konnte aufgrund der ähnlichen Siedepunkte das unerwünschte Acetat nicht vom enantiomerenangereicherten Alkohol destillativ abgetrennt werden (Schema 4.22). Daraufhin wurde das geträgerte Enzym abfiltriert und die Mischung einer *Steglich*-Veresterung unterworfen. So konnte sowohl der chirale Alloc-Glycinester **90** als auch das Boc-Derivat **91** in guten Ausbeuten und Enantiomerenüberschüssen von >98% gewonnen werden.



Schema 4.22: Enzymatische kinetische Racematspaltung mit anschließender Veresterung.

Im Folgenden sollte eine *Esterenolat-Claisen*-Umlagerung der beiden geschützten Aminosäureallylester **90** und **91** den Zugang zu den γ,δ -ungesättigten Aminosäuren ermöglichen (Schema 4.23).^[72,73] Das für die Umlagerung gewünschte Enolat ließ sich durch zweifache Deprotonierung mittels LDA und anschließender Transmetallierung mit $ZnCl_2$ generieren. Die Chelatisierung erhöht zum einen die thermische Stabilität des Enolats und zum anderen wird so auch dessen (*Z*)-Enolatgeometrie fixiert. Darüber hinaus verläuft die Reaktion über einen sesselförmigen *Zimmermann-Traxler*-Übergangszustand **ÜZ II** in dem sich die Reste pseudo-äquatorial anordnen. Dementsprechend werden hohe Diastereoselektivitäten zu Gunsten des *syn*-Diastereomers unter Erhalt der Doppelbindungsgeometrie induziert. Desweiteren bringt der konzertierte Reaktionsverlauf einen Chiralitätstransfer des optisch aktiven Ester auf den α -Kohlenstoff der γ,δ -ungesättigten Aminosäure mit sich. Somit konnte Säure **92** in quantitativer Ausbeute mit exzellentem Enantiomerenüberschuss von 99% und einer Diastereoselektivität von 98% isoliert werden. Die aus der Umsetzung von **91** erhaltene Säure

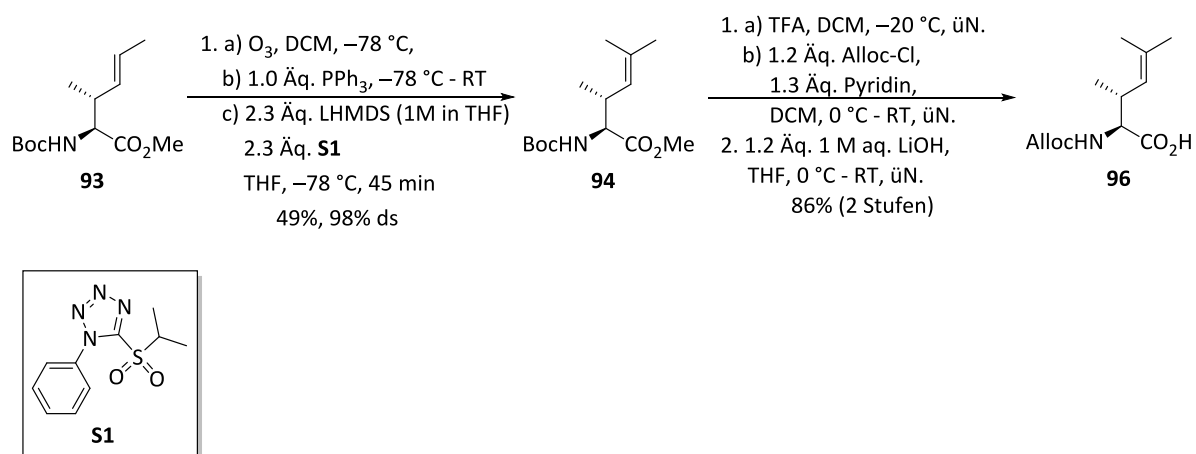
wurde nach wässriger Aufarbeitung direkt zu Methylester **93** transformiert. Auch hier fand ein perfekter Chiralitätstransfer während der *Esterenolat-Claisen-Umalgerung* statt, sodass Ester **73** mit 99% *ee* in nahezu einatiomerenreiner Form erhalten wurde.



Schema 4.23: *Esterenolat-Claisen-Umalgerung* zum Aufbau der Derivate **92** & **93**.

Um die geminale dimethylierte Doppelbindung in **94** einzuführen wurde eine optimierte Sequenz aus Ozonolyse und Olefinierung angewandt (Schema 4.24). Dabei bewährte sich eine einstufige *Julia-Kocienski-Olefinierung*, welche mechanistisch betrachtet der klassischen *Julia-Olefinierung* ähnelt. Ein Vorteil des eingesetzten Olefinierungsreagenzes **S1** zeigt sich in der geringen Basizität. Dadurch ist es möglich, dass bei tiefen Temperaturen das durch Deprotonierung generierte Nukleophil auch mit basenempfindlichen Aldehyden in Reaktion treten kann.^[123]

Somit konnte der γ,δ -ungesättigte Aminosäureester **94** in einer Sequenz aus Ozonolyse gefolgt von Olefinierung in 49%-iger Ausbeute ohne Verlust der Stereoinformation isoliert werden. Dabei wurde der durch Ozonolyse und reduktiver Aufarbeitung mit Triphenylphosphin erhaltenen Aldehyd ohne weitere Reingung mit dem deprotonierten Sulfon bei -78°C umgesetzt. Auch hier wurde für den weiteren Verlauf der Synthese die Boc-Schutzgruppe durch eine Alloc-Gruppe ersetzt. Zunächst wurde bei -20°C mit TFA die Boc-Gruppe entfernt und das entstandene Hydrochlorid im Anschluss mit Alloc-Cl und Pyridin zur Reaktion gebracht wurde. Im letzten Schritt wurde der Methylester mit Lithiumhydroxid verseift. Somit ging die gewünschte Säure **96** in 86%-iger Ausbeute über zwei Stufen hervor.

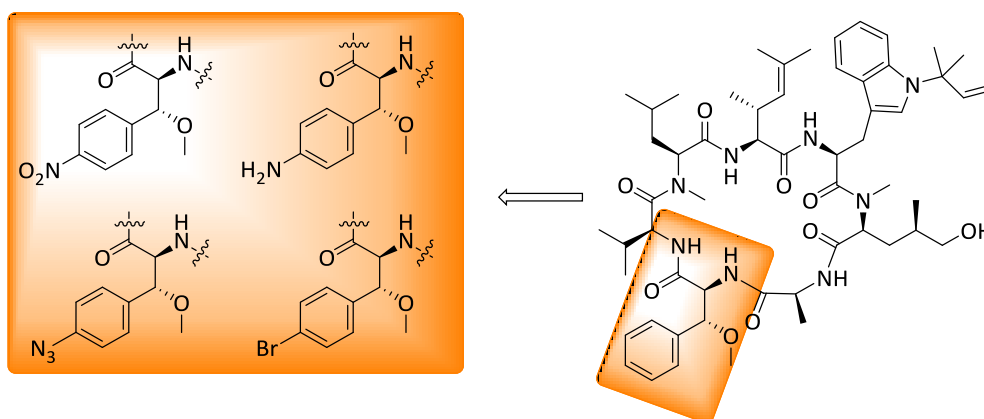


Schema 4.24: Kombination aus Ozonolyse und *Julia-Kocienski*-Olefinierung zum Aufbau von **96**.

4.3. Peptidkupplungen und Macrocyclisierungen

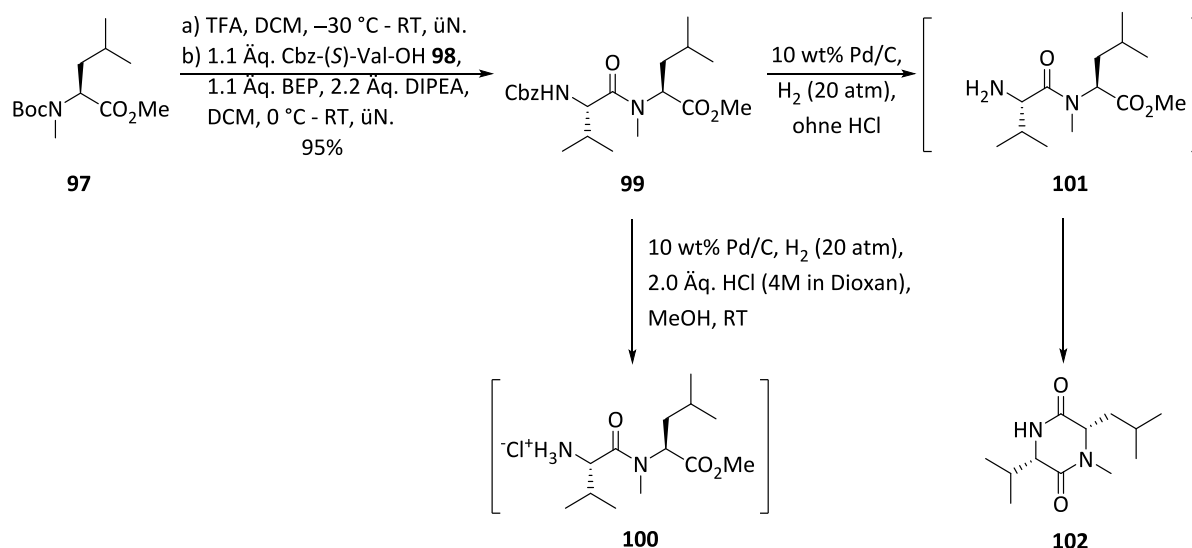
4.3.1. Synthese der Cyclomarin-Derivaten mit substituierten β -Methoxyphenylalaninen

Mit der Fertigstellung der letzten nicht-proteinogenen Aminosäuren standen nun alle zur Derivat-Synthese benötigten Bausteine zur Verfügung. Somit konnte mit dem sukzessiven Aufbau der Peptidkette begonnen werden. Zunächst standen hier die Cyclomarin-Derivate mit substituierten β -Methoxyphenylalaninen im Vordergrund, da diese bereits in einem frühen Stadium der Synthesesequenz durch den Einbau der dritten Aminosäure variiert werden können (Schema 4.25).



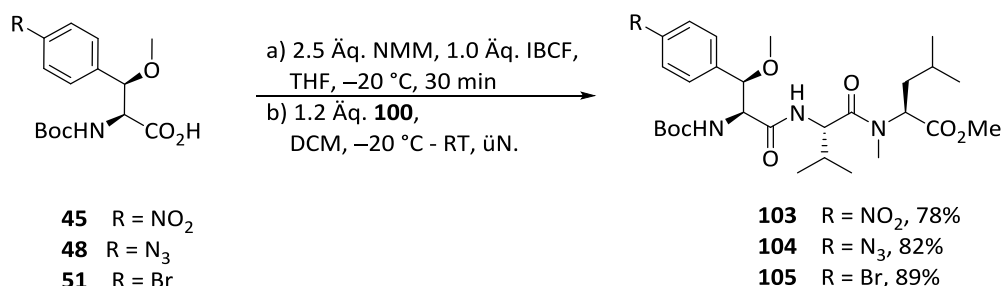
Schema 4.25: Modifizierung durch Einbau substituierter β -Methoxyphenylalanin-Derivate.

So begann die Synthese der Peptidkette mit der Knüpfung zum Dipeptid **99** (Schema 4.26). Hierzu wurde Boc-*N*-Methyl-Leucinmethylester **97** zuerst bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit TFA *N*-terminal entschützt. Das erhaltene TFA-Salz wurde anschließend mit Cbz-L-Val-OH **98** umgesetzt. Da es sich hier um eine *N*-methylierte Aminosäure handelt, ist die durch den erhöhten sterischen Anspruch im Gegensatz zu gewöhnlichen Aminosäuren kinetisch gehemmt. Dementsprechend wurde hierbei das für *N*-methylierte Aminosäuren präferierte BEP als Knüpfungsreagenz verwendet. Das Dipeptid **99** konnte so in einer sehr guten Ausbeute von 95% über beide Stufen gewonnen werden. Zur anschließenden Knüpfung der unterschiedlichen Tripeptide wurde das Dipeptid **99** ebenfalls *N*-terminal entschützt. Für die hydrogenolytische Spaltung der Cbz-Gruppe war allerdings ein Wasserstoffdruck von 20 atm nötig. Zusätzlich wurden zu der Reaktionsmischung zwei Äquivalente HCl gegeben, um die spontane Cyclisierung des freien Amins **101** zu Diketopiperazin **102** vorzubeugen. Das so gewonnene Hydrochlorid **100** wurde direkt weiter umgesetzt.



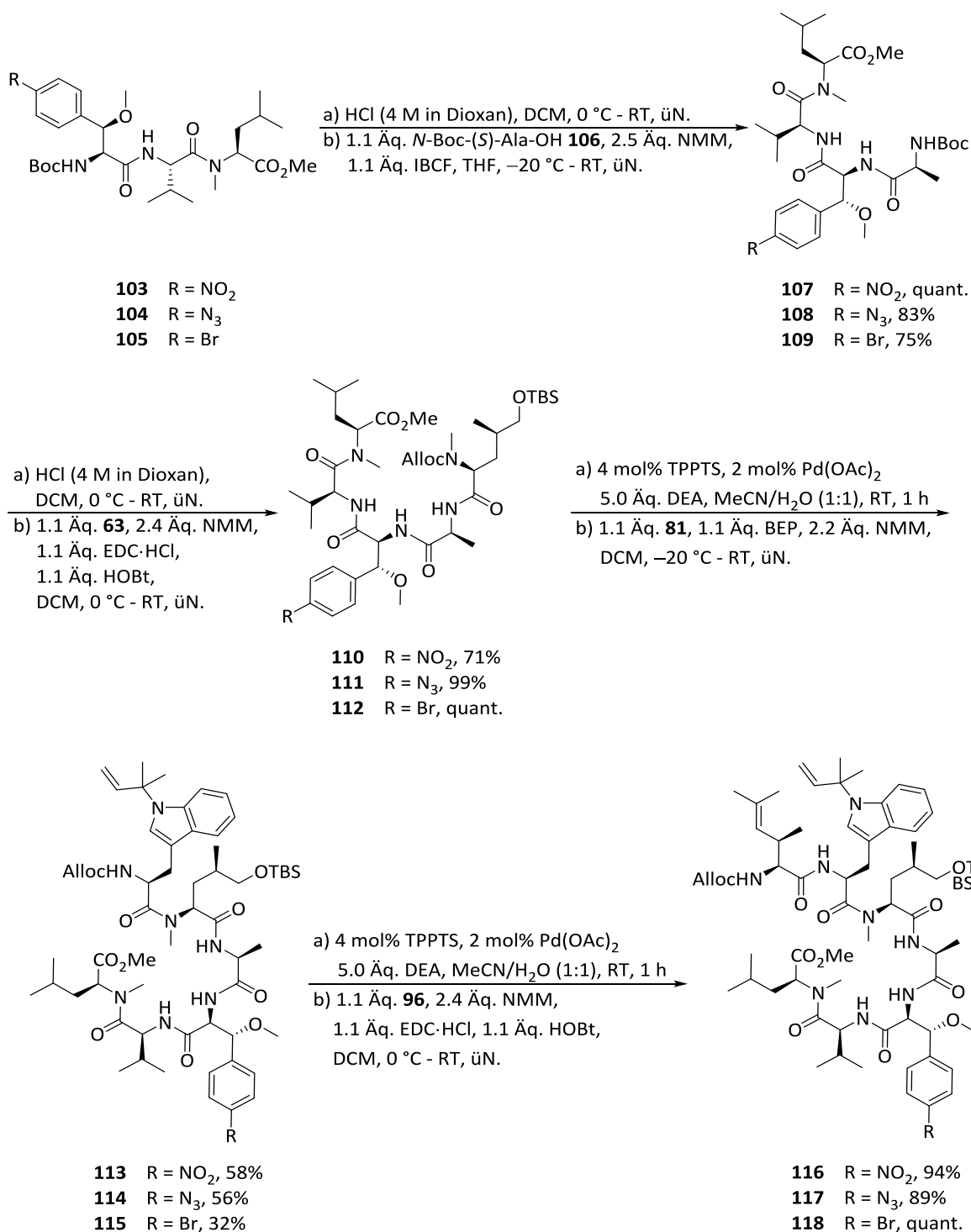
Schema 4.26: Knüpfung zum Dipeptid **79** und Bildung des Diketopiperazins **82** ohne Zusatz von HCl.

Für die Knüpfung zu den Tripeptiden **103-105** wurde die jeweiligen Säurekomponenten **45**, **48** und **51** bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit Isobutylchloroformiat (IBCF) als gemischtes Anhydrid aktiviert und in Gegenwart von 2.5 Äquivalenten *N*-Methylmorpholin (NMM) mit dem Hydrochlorid **80** zur Reaktion gebracht (Schema 4.27).^[124] Dabei konnten die Tripeptide in guten bis sehr guten Ausbeuten isoliert werden.



Schema 4.27: Knüpfung der Tripeptide **103-105**.

Nach Abspaltung der Boc-Schutzgruppe der Peptide **103-105** wurden die Tetrapeptide **107-109** auf die gleiche Weise wie zuvor durch Aktivierung von *N*-Boc-L-Ala-OH **106** als gemischtes Anhydrid geknüpft. So konnte das Nitro-Derivat **107** mit einer quantitativen Ausbeute erhalten werden. Die Ausbeuten für das bromierte Peptid **109** und Azid **108** waren mit 75% bzw. 83% ebenfalls zufriedenstellend (Schema 4.28). Für den Aufbau der Pentapeptide musste auf eine andere Knüpfungsmethode zurückgegriffen werden. Bei δ -Hydroxyleucin **63** handelt es sich um eine *N*-methylierte Aminosäure, die durch Aktivierung über das gemischte Anhydrid Gefahr läuft am α -Stereozentrum zu epimerisieren. Die Tetrapeptide **107-109** konnten nach Abspaltung der Boc-Schutzgruppe und Knüpfung mit EDC und HOBt in die gewünschten Pentapeptide **110-112** transformiert werden.^[124]

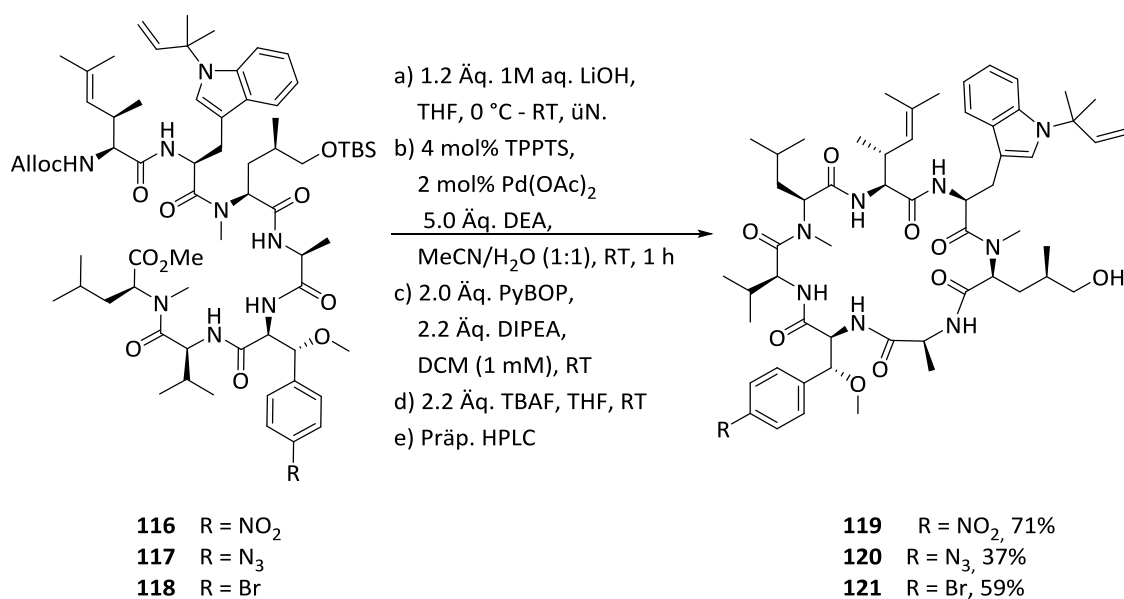


Schema 4.28: Knüpfung zu den linearen Heptapeptiden.

Nachfolgend sollte zu den entsprechenden Hexapeptiden **113-115** geknüpft werden. Da sich hier die Entschützung aufgrund möglicher Nebenreaktionen mit der substituierten β -Methoxyphenylalanin-Einheit auf Grund des Bromids bzw. Azids als kritisch erweisen könnte, musste auf ein mildes Protokoll zur Abspaltung der Alloc-Gruppe zurückgegriffen werden (Schema 4.28). So wurde für die *N*-terminale Entschützung eine Kombination aus katalytischen Mengen an Pd(OAc)₂ und Tri(Natrium-*meta*-sulfonphenyl)-phosphan (TPPTS) als Ligand in einem MeCN/Wasser-Gemisch verwendet.^[125] Die Pentapeptide waren dadurch

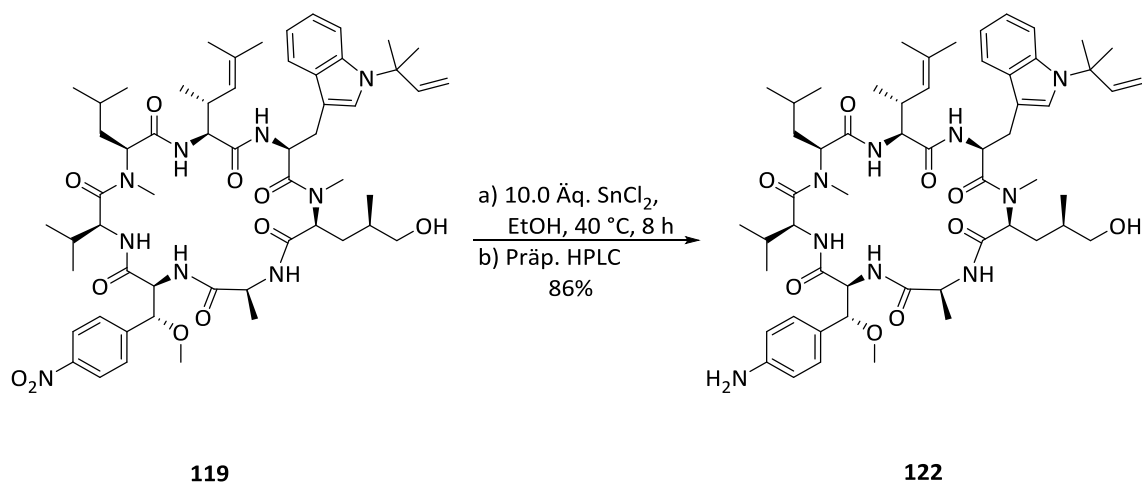
bereits nach einer Stunde ohne die Bildung von Nebenprodukten vollständig entschützt. Durch eine BEP^[126] vermittelte Knüpfung konnten die Alloc-geschützten Hexapeptide **113-115** realisiert werden. Jedoch lagen die Ausbeuten nur in einem moderaten Bereich, was wohl dem sterischen Anspruch der *N*-methylierten Aminosäureeinheit geschuldet ist. Die finale Kettenverlängerung zu den Heptapeptiden **116-118** verlief hingegen ohne größere Probleme, sodass alle Verbindungen in Ausbeuten >89% über zwei Stufen gewonnen werden konnten.

Zur Komplettierung der Synthese wurde zunächst die Esterfunktion des C-Terminus mit Lithiumhydroxid verseift (Schema 4.29). Die erhaltene Säure wurde ohne weitere Aufarbeitung eingesetzt. Im Anschluss konnte der *N*-Terminus der Heptapeptide **116-118** unter gleichen Bedingungen wie in dem vorherigen Knüpfungsschritt zu den Hexapeptiden umgesetzt werden. Die Macrolactamisierung wurde wie in der Totalsynthese nach Yao *et al.* mit zwei Äquivalenten PyBOP und DIPEA als Base unter Hochverdünnung (1 mM) durchgeführt. Hierzu wurden die am C- und *N*-Terminus entschützten Peptide mittels Transferkanüle langsam zum Knüpfungsreagenz gegeben. Die Cyclisierungsprodukte konnten so ohne Bildung eines unerwünschten Epimers oder die Bildung von Dimeren erhalten werden. Im letzten Schritt ließ sich die TBS-Schutzgruppe mit TBAF abspalten. Abschließend erfolgte die Reinigung der Rohprodukte durch präparative HPLC. Die Derivate **119**, **120** und **121** konnten so mit jeweils zufriedenstellenden bis guten Ausbeuten isoliert werden.



Schema 4.39: Macrolactamisierung und finale Entschützung.

Weiterhin konnte die Nitrogruppe in Derivat **119** unter Einsatz von Zinn(II)chlorid in Ethanol selektiv zum Amin reduziert werden, sodass nach abschließender Reinigung via präparativer HPLC **122** in 86%-iger Ausbeute erhalten wurde (Schema 4.30).^[127]

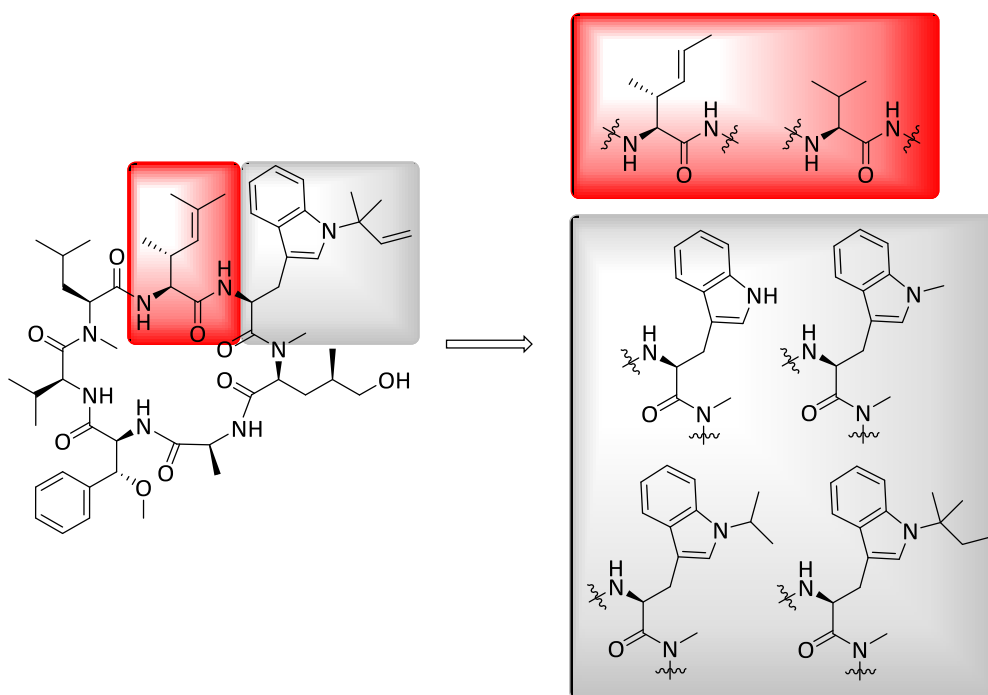


Schema 4.30: Finale Reduktion der Nitrogruppe von **99** zur Gewinnung von Anilin-Derivat **122**.

Durch die vier neu synthetisierten Derivate **119**, **120**, **121**, **122** sowie *Desoxycyclomarin C* (**4**) als Standard, sollte sich die biologische Aktivität bei variablen elektronischen Einflüssen hinreichend evaluieren lassen.

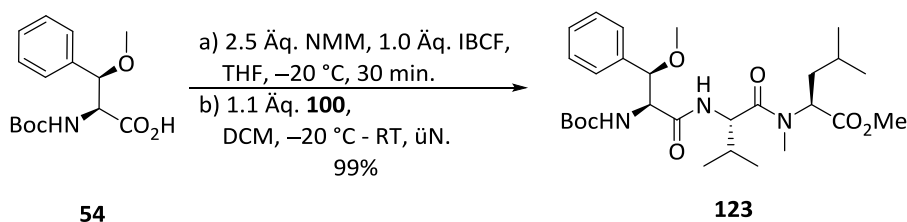
4.3.2. Synthese der Cyclopeptide mit Variation in Typtophan- und Aminohe- xensäure-Baustein

Durch die Strukturvariation der Tryptophan-Einheit sollte vor allem der sterische Einfluss des am Indolstickstoff positionierten Substituenten untersucht werden. Weiterhin sollte durch sukzessiven Abbau der Aminohehexensäure-Einheit ihre abschirmende Funktion validiert werden (Schema 4.31).



Schema 4.31: Modifizierung durch Variation der letzten zwei Aminosäuren.

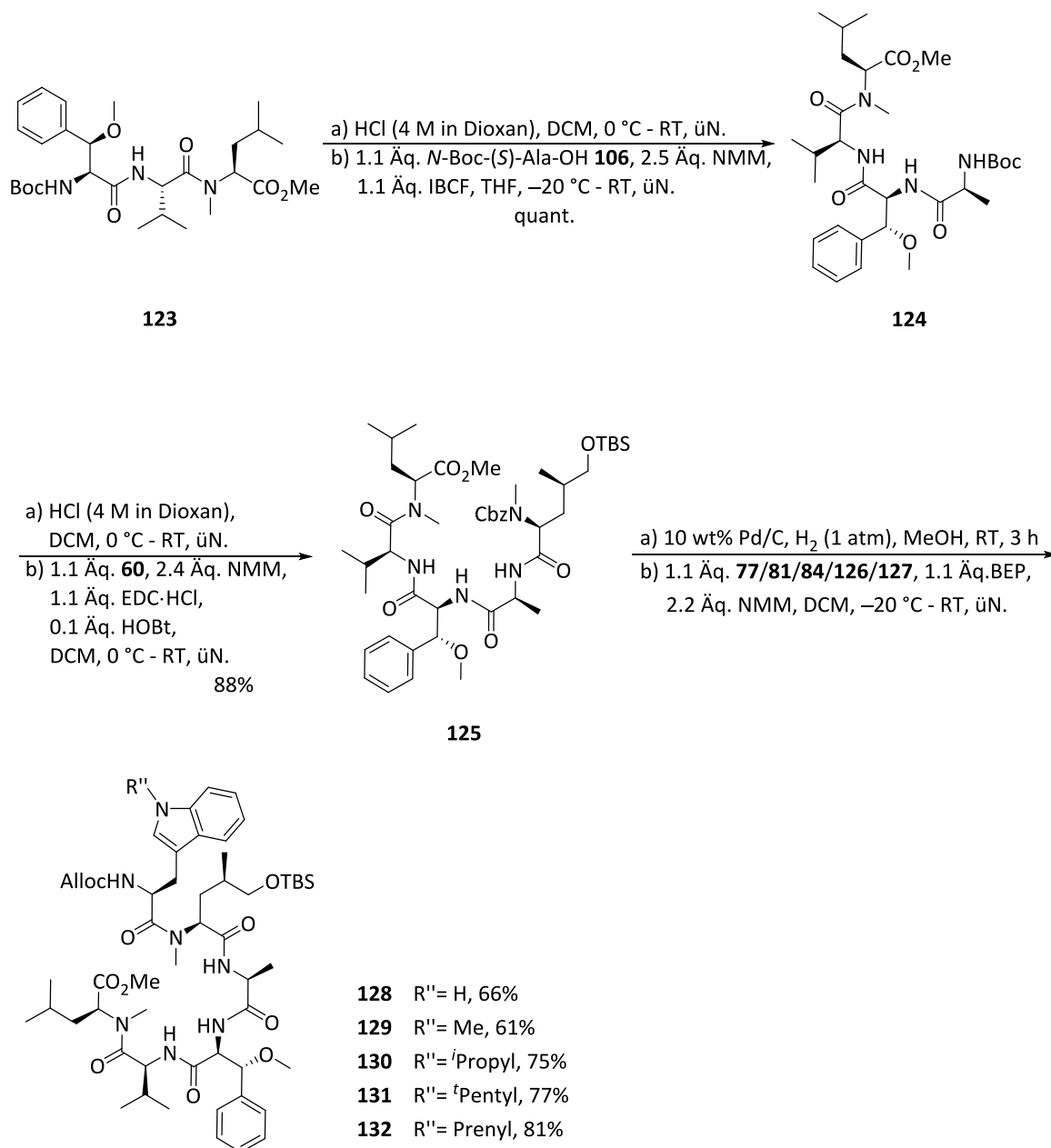
Da das HCl-Salz von Dipeptid **100** bereits zur Verfügung stand, war der erste Schritt die Knüpfung zum Tripeptid **123**. Hier wurde β -Methoxyphenylalain **54** via gemischtes Anhydrid aktiviert und anschließend mit nahezu quantitativer Ausbeute gekuppelt (Schema 4.32).



Schema 4.32: Peptidkupplung über gemischtes Anhydrid zu Tripeptid **103**.

Analog zur vorherigen Synthese wurde **103** in nächsten Schritt zunächst mit HCl in Dioxan entschützt und anschließend mit *N*-Boc-L-Ala-OH unter Verwendung von IBCF in quantitativer Ausbeute über beide Stufen zum Tetrapeptid **124** geknüpft (Schema 4.33). Zum Aufbau des Pentapeptids **125** wurde auf die Kombination aus EDC und katalytischen Mengen an HOBt als Kupplungsreagenzien zurückgegriffen. In diesem Fall kam jedoch nicht das Alloc-

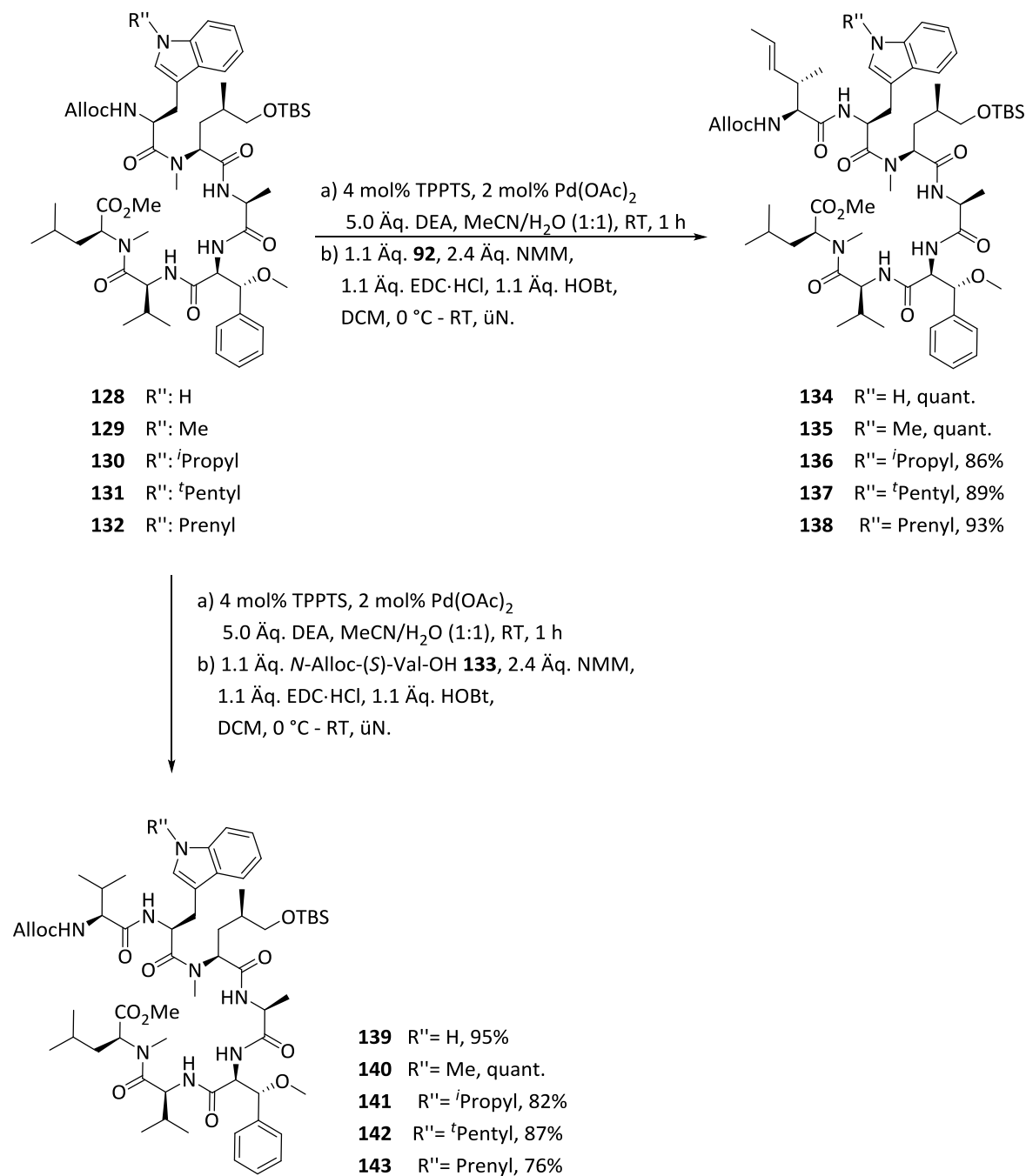
geschützte δ -Hydroxyleucin **63** sondern die Cbz-geschützte Variante **60** zum Einsatz, sodass Pentapeptid **125** in 88%-iger Ausbeute im Gramm-Maßstab isoliert wurde. Dieses fungierte nun als Precursorpeptid für die folgenden Knüpfungen der Hexapeptide **128-132**. Im Gegensatz zur vorherigen Derivat-Synthese wurde hier der *N*-Terminus durch hydrogenolytische Abspaltung der Cbz-Gruppe unter Verwendung von Pd/C unter Wasserstoffatmosphäre (1 atm) freigesetzt. Nachfolgende BEP-vermittelte Knüpfung lieferte trotz des sterischen Anspruchs des methylierten *N*-Terminus die gewünschten Hexapeptide **128-132** in sehr guten Ausbeuten.



Schema 4.33: Schrittweiser Aufbau bis zu den Alloc-geschützten Hexapeptiden **128-122**.

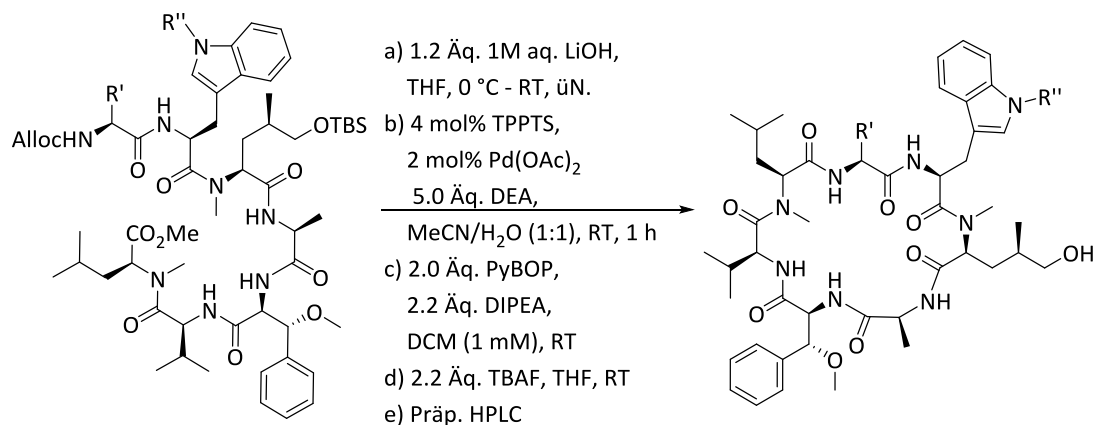
Zur finalen Knüpfung der linearen Heptapeptide kam das bereits etablierte Protokoll unter Verwendung von EDC/HOBt zum Einsatz (Schema 4.34). So konnte die erste Heptapeptid-Serie **134-138** mit γ,δ -ungesättigte Aminosäure **92** in exzellenten Ausbeuten bereitgestellt

werden. Ebenso verlief die Kupplung von *N*-Alloc-L-Val-OH **133** ohne größere Probleme, so dass die Heptapeptide **139-143** in hervorragenden Ausbeuten isoliert wurden.



Schema 4.34: Finale Knüpfung zu den Heptapeptiden **134-143**.

Im Anschluss wurden die linearen Heptapeptide wie zuvor an den C- und N-terminalen Enden entschützt und direkt unter Hochverdünnung cyclisiert (Schema 4.35). Durch finale Reaktion mit TBAF und Reinigung via präparativer HPLC konnten auch hier die Derivate **144-153** in guten Ausbeuten isoliert werden.

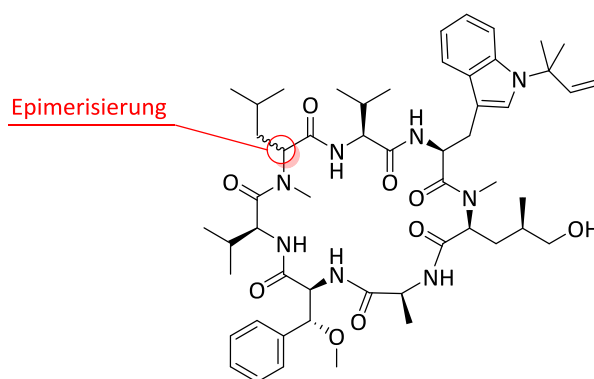


- 134** R' = (1*R,E*)-1-Methylbut-2-enyl, R'' = H
135 R' = (1*R,E*)-1-Methylbut-2-enyl, R'' = Me
136 R' = (1*R,E*)-1-Methylbut-2-enyl, R'' = *i*Pr
137 R' = (1*R,E*)-1-Methylbut-2-enyl, R'' = *t*Pentyl
138 R' = (1*R,E*)-1-Methylbut-2-enyl, R'' = Prenyl
139 R' = *i*Pr, R'' = H
140 R' = *i*Pr, R'' = Me
141 R' = *i*Pr, R'' = *i*Pr
142 R' = *i*Pr, R'' = *t*Pentyl
143 R' = *i*Pr, R'' = Prenyl

- 144** R' = (1*R,E*)-1-Methylbut-2-enyl, R'' = H, 59%
145 R' = (1*R,E*)-1-Methylbut-2-enyl, R'' = Me, 50%
146 R' = (1*R,E*)-1-Methylbut-2-enyl, R'' = *i*Pr, 64%
147 R' = (1*R,E*)-1-Methylbut-2-enyl, R'' = *t*Pentyl, 59%
148 R' = (1*R,E*)-1-Methylbut-2-enyl, R'' = Prenyl, 83%
149 R' = *i*Pr, R'' = H, 69%
150 R' = *i*Pr, R'' = Me, 50%
151 R' = *i*Pr, R'' = *i*Pr, 52%
152 R' = *i*Pr, R'' = *t*Pentyl, 66%
153 R' = *i*Pr, R'' = Prenyl, 71%

Schema 4.35: Cyclisierung und abschließende Entschützung zur Generierung von **144-153**.

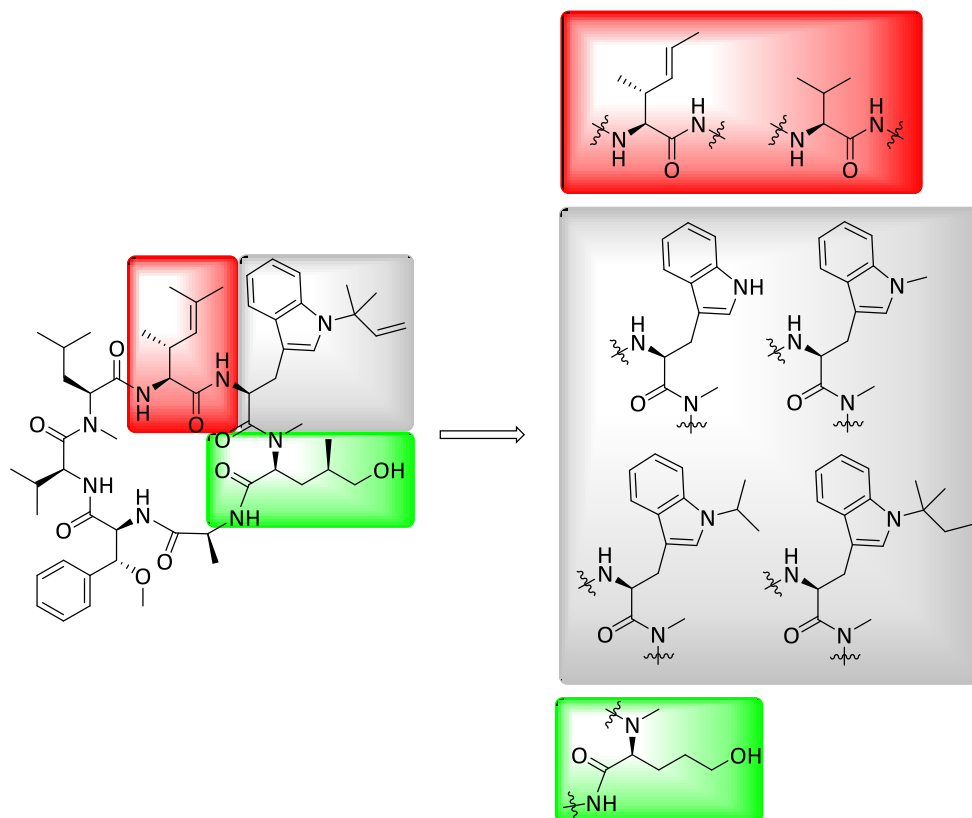
Weiterhin ist anzumerken, dass das NMR-Spektrum von Verbindung **153** auf die Bildung eines Epimeres im Verhältnis von 1:1 hindeutete. Zuerst wurde vermutet, dass die Epimerisierung während der Macrolactamisierung am α -Kohlenstoff des Valin-Bausteins stattfand. Jedoch stellte sich bei wiederholter präparativer Reinigung von **153** heraus, dass sich erneut ein Gleichgewicht zwischen den beiden Epimeren einstellte. Dementsprechend scheint die Verbindung an dieser Position nicht konfigurationsstabil zu sein.



Schema 4.36: Konfigurationslabile Position von Derivat **153**.

4.3.3. Synthese von Cyclomarin-Derivaten mit δ -Hydroxynorvalin

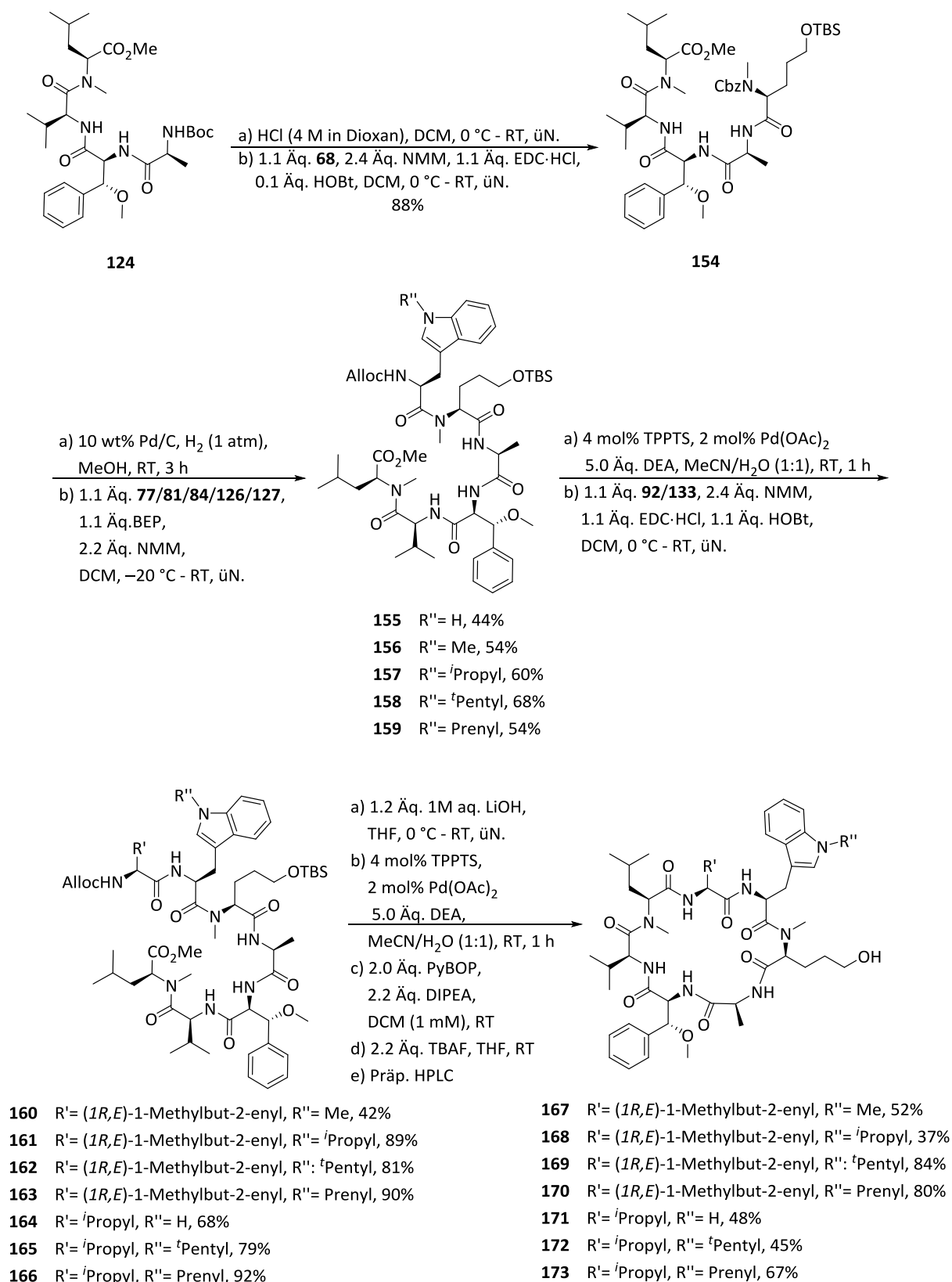
In der letzten Cyclomarin-Serie wurde die Struktur des δ -Hydroxyleucin-Bausteins durch die δ -Hydroxynorvalin-Einheit ersetzt, um so den Einfluss der fehlenden Methylgruppe untersuchen zu können. Weiterhin würde die Synthese der neu gewonnen Derivate erheblich verkürzt werden (Schema 4.37).



Schema 4.37: Strukturvariation durch δ -Hydroxynorvalin, Tryptophan-Baustein und Aminohexensäure.

Hier konnte die Synthese direkt mit Tetrapeptid **124** begonnen werden (Schema 4.38). Dementsprechend wurde analog zur vorherigen Route die Boc-Schutzgruppe am *N*-terminalen Ende des Peptids **124** mit HCl in Dioxan entfernt, woraufhin die Kupplung mit Baustein **68** unter Verwendung von EDC als Knüpfungsreagenz Pentapeptid **154** in 88%-iger Ausbeute hervorbrachte. Nachfolgende Abspaltung der Cbz-Schutzgruppe und Knüpfung unter Zuhilfenahme von BEP generierten die linearen Hexapeptide **155-159**. Die Ausbeuten fielen im Vergleich zu denen der δ -Hydroxyleucin-enthaltenen Serie etwas schlechter aus. Alloc-Entschützung mit katalytischen Mengen $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ und TPPTS sowie Kupplung mit EDC/HOBt lieferten die Heptapeptide **161-166** in zufriedenstellender Ausbeute.

Zum Abschluss der Cyclopeptid-Synthese wurden die linearen Precursor **160-166** durch Macrolactamisierung zu den gewünschten Cyclomarin-Analoga **167-173** umgesetzt. So konnten beispielsweise Verbindungen **169** und **170** mit exzellenten Ausbeuten von 84% bzw. 80% über vier Stufen inklusive Reinigung mittels präparativer HPLC erhalten werden.



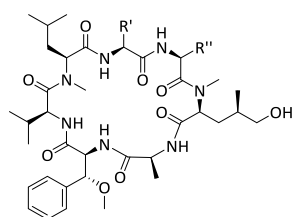
Schema 4.38: Fertigstellung der Cyclamarin-Derivate mit δ -Hydroxynorvalin.

In Tabelle 4.8 sind die generierten halb-inhibitorischen Konzentrationen (IC_{50}) von neun Vertretern der synthetisierten Analoga, welche eine δ -Hydroxyleucin-Einheit beinhalten, sowie von *Cyclomarin A* (**1**), *C* (**3**) und *Desoxycyclomarin C* (**19**) zusammengefasst. Als Referenzsubstanz diente Chloroquin.

Auch hier hemmte der Naturstoff *Cyclomarin A* (**1**) das parasitäre Wachstum im niedrigen nanomolaren Bereich, was in Übereinstimmung mit der bisher publizierten Literatur steht (Eintrag X). Ebenso konnte mit einem IC_{50} -Wert von 28.6 nM eine gute antiplasmodiale Aktivität gegenüber dem multiresistenten Dd2-Stamm festgestellt werden. Da *Cyclomarin C* (**3**) eine um das Zehnfache verbesserte Wirkung verglichen mit *Cyclomarin A* (**1**) aufweist, scheint die Epoxid-Einheit des Hydroxytryptophan für die biologische Aktivität irrelevant zu sein (Eintrag XI). Ein nochmaliger Aktivitätsanstieg ist in Eintrag XII ersichtlich. Hier hemmt *Desoxycyclomarin C* (**19**) trotz des Verlustes der Hydroxylgruppe am Tryptophanbaustein das parasitäre Wachstum mit <0.2 nM gegenüber des Chloroquin sensitiven 3D7-Stamm und mit 0.5 nM den multiresistenten Dd2-Stamm. Im direkten Vergleich zwischen Verbindung **152** (Eintrag V) und *Desoxycyclomarin C* (**19**) schien der Verzicht auf eine der geminalen Methylgruppen der γ,δ -ungesättigten Aminosäure keinen Einfluss auf die inhibierende Wirkung zu haben. Allerdings ging mit der Reduktion der Prenyl-Gruppe ein Verlust um etwa das zehnfache der biologischen Aktivität mit einem IC_{50} -Wert von 2.6 nM für Analogon **150** einher (Eintrag IV). In Relation zu Chloroquin (2.7 nM) gesehen liegt die antiplasmodiale Wirkung jedoch in einem sehr guten Bereich. Fällt jedoch die hydrophobe Wechselwirkung der ungesättigten Seitenkette durch Substitution gegen das verkürzte Valin weg, wies Derivat **151** nur noch eine moderate Hemmwirkung gegenüber beiden Stämmen auf (Eintrag IX). Interessanterweise führte die Substitution durch *N'*-*i*-Propyl-Tryptophan in Verbindung **148** trotz Reduzierung des sterischen Anspruchs gegenüber **150** zu einer zehnfachen Erniedrigung der biologischen Aktivität (Eintrag III). Ebenso bewirkte der Einbau von Valin in Derivat **149** einen völligen Einbruch der inhibierenden Wirkung (Eintrag VIII). Wird die Tryptophan-Einheit des Desoxycyclomarin C stattdessen durch das kommerziell erhältlichen *N'*-Methyl-Tryptophan ersetzt, konnte erfreulicherweise kein negativer Einfluss in den Aktivitäten gegenüber des 3D7- und Dd2-Stammes für **146** festgestellt werden (Eintrag II). Ein völliger Verzicht der Substituenten am Indolkern bewirkte jedoch einen hundertfachen Anstieg der Hemmkonzentration (Eintrag I). Durch den Austausch der Aminohexensäure gegen Valin brach ebenso die biologische Aktivität bei den vereinfachten Analoga **145** und **147** mit einer Erniedrigung um das 40-fache verglichen mit Chloroquins völlig ein (Eintrag VI und VII).

Ergebnisse und Diskussion

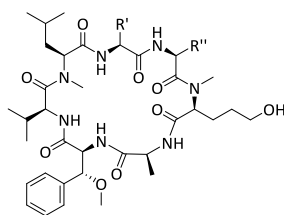
Tabelle 4.8: Biologische Evaluierung der δ -Hydroxyleucin-Derivate für *Pfalcp*. IC_{50} -Werte [nM] gegenüber dem Chloroquin sensitiven 3D7- und multiresistenten Dd2-Stamm. (CQ: $IC_{50}(3D7) = 2.7$ nM, $IC_{50}(Dd2) = 242.7$ nM).



Eintrag	Verbindung	R'	R''	IC_{50} [nM]	
				3D7	Dd2
I	144			12.5	22.5
II	146			2.0	14.4
III	148			23.2	78.1
IV	150			2.6	10.2
V	152			<0.2	<0.2
VI	145			133.9	481.1
VII	147			131.6	347.4
VIII	149			180.2	302.2
IX	151			34.8	47.3
X	CycloA			9.4	28.6
XI	CycloC			0.9	15.9
XII	DesoxyC			<0.2	0.5

Als nächstes wurde die antiplasmodiale Aktivität der δ -Hydroxynorvalin-Derivate mittels *in-vitro drug sensitivity assay* bestimmt (Tabelle 4.9). Alle Derivate bis auf Verbindung **172** zeigten im Wesentlichen einen 40- bis 100-fachen Aktivitätsverlust auf. Es scheint, dass die dazugewonnenen Freiheitsgrade der δ -Hydroxynorvalin-Seitenkette einen negativen Einfluss auf die Konformation des Macrocyclus ausüben. Dementsprechend nimmt die Affinität zum *Target*-Protein ab, was Verbindung **172** durch die Struktur motive der vereinfachten Hexensäure-Einheit und dem prenylierten Tryptophan kompensieren könnte (Eintrag IV).

Tabelle 4.9: Biologische Evaluierung der δ -Hydroxynorvalin-Derivate für *Pfalcp*. IC_{50} -Werte [nM] gegenüber dem Chloroquin sensitiven 3D7- und multiresistenter Dd2-Stamm. (CQ: $IC_{50}(3D7)= 2.7$ nM, $IC_{50}(Dd2)= 242.7$ nM).



Eintrag	Verbindung	R'	R''	IC_{50} [nM] 3D7	IC_{50} [nM] Dd2
I	168			218.7	336.2
II	169			131.8	356.4
III	170			162.1	673.3
IV	172			14.0	46.4
V	167			314.4	252.3
VI	171			219.7	446.1
VII	173			163.8	354.9

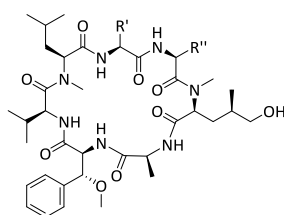
Abschließend können aus der Diskussion von Tabelle 4.8 und Tabelle 4.9 verschiedene Schlussfolgerungen zur Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (SAR) der synthetisierten Cyclomarin-Analoga getroffen werden: Zum einen ist der Hexensäureteil für die antiplasmodiale Wirkung essentiell. Der Austausch der geminalen Dimethyleinheit des *Desoxycyclomarin C* (**19**) gegen die simplifizierte Hexensäure in Derivat **152** ging ohne Aktivitätsverlust einher, sodass die aufwendige Synthese von **96** durch die zweistufige Synthese des Umlagerungsprodukts **92** ersetzt werden konnte. Weiterhin scheint sich der Verzicht auf eine sterisch anspruchsvolle Gruppe am Stickstoff des Indolkerns positiv auf die biologische Aktivität auszuwirken.

Auch hier kann auf die unwirtschaftliche Synthese des prenylierten Tryptophans **81** durch Substitution mit dem kommerziell erhältlichen *N'*-Methyltryptophan **127** verzichtet werden. Zudem ließ sich zeigen, dass die Methylgruppe des δ -Hydroxyleucins einen signifikanten Anteil zur inhibierenden Wirkung beiträgt. Somit bringt Analogon **146** in Relation betrachtet das höchste Potential als Leitverbindung mit sich.

In einer weiteren Testreihe wurden die synthetisierten Cyclopeptide auf ihre antituberkulöse Wirkung untersucht. Die minimale Inhibitor Konzentration (MIC) der δ -Hydroxyleucin-Serie lag im unteren mikromolaren Bereich (Tabelle 4.10). In diesem Fall wurde *Desoxycyclomarin C* (**19**) als Referenzsubstanz herangezogen, welches das Wachstum der Mykobakterien mit 2 μ M hemmte (Eintrag X). Für das Derivat **152** mit vereinfachter Hexensäure-Einheit konnte eine um das Vierfache gesteigerte Aktivität festgestellt werden (Eintrag V). Der mit dem Austausch des Prenyl-Restes von **152** durch den ^tPentyl-Rest von **150** verbundene Flexibilitätszuwachs der Seitenkette wirkte sich jedoch negativ auf die biologische Aktivität aus. Auffallend ist, dass durch Einführung der *iso*-Propyl-Seitenkette am Indol-Stickstoff eine Steigerung der minimalen Inhibitor Konzentration mit 0.5 μ M zu verzeichnen war (Eintrag III). Dahingegen bewirkte eine weitere Verkürzung der Alkylseitenkette einen erneuten Aktivitätsverlust um das Zwei- bis Achtfache für die Verbindungen **146** und **144** (Eintrag I und II).

Im Gegensatz dazu lag eine hohe Toleranz gegenüber der Substitution des γ,δ -ungesättigten Aminosäureteils durch Valin vor. So traten keine merklichen Aktivitätsverluste auf. Bemerkenswerterweise konnte sogar eine leicht verbesserte Wachstumshemmung bei Macrocyclus **145** gegenüber *Desoxycyclomarin C* (**19**) festgestellt werden (Eintrag VI).

Tabelle 4.10: Biologische Aktivität der δ -Hydroxyleucin-Derivate gegenüber *Mtb* (Wildtyp-Stamm Erdman). Minimale Hemm-Konzentration in μM .

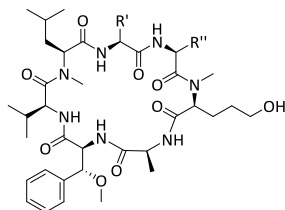


Eintrag	Verbindung	R'	R''	MIC [μM]
I	144			4.0
II	146			1.0–4.0
III	148			0.5
IV	150			2.0
V	152			0.5
VI	145			1.0
VII	147			4.0
VIII	149			1.0
IX	151			4.0
X	DesoxyC			2.0

Des Weiteren wurden die δ -Hydroxynorvalin-Derivate auf ihre Aktivität gegenüber *Mtb* validiert (Tabelle 4.11). Im Vergleich zu den in Tabelle 4.12 aufgeführten Verbindungen schnitten diese wesentlich schlechter ab. Generell lässt sich bei den in Eintrag I bis IV aufgeführten Analoga derselbe Trend beim Austausch der Alkylseitenkette der Tryptophan-Einheit erkennen. Jedoch liegen die erzielten MIC-Werte im besten Fall für die Cyclopeptide **169** und **172** um das zweifache höher und im schlechtesten Fall für Derivat **170** um das 16-fache höher verglichen mit den Analoga **148** und **152**. Auch die mit Valin substituierten Verbindungen zeigten einen drastischen Aktivitätsverlust auf (Eintrag V, VI und VII). Auch hier scheint die Methylgruppe der δ -Hydroxyleucin-Einheit einen entscheidenden Einfluss auf die Stabilität des Macrocyclus auszuüben. Weiterhin kann die Methyl-Gruppe als konformativer Anker wirken. Dementsprechend bildet die Hydroxy-Gruppe in 5-Position eine Wasserstoffbrücken-

Bindung zwischen Lys85 und Glu89 (Abb. 2.4, Kapitel 2.1.2) aus. Durch die Substitution mit δ -Hydroxynorvalin fällt diese Wechselwirkung auf Grund der fehlenden Methylgruppe weg, was einen Verlust in der antituberkulösen Hemmung bedeutet.

Tabelle 4.11: Biologische Aktivität der δ -Hydroxynorvalin-Derivate gegenüber *Mtb* (Wildtyp-Stamm Erdman). Minimale Hemm-Konzentration in μM .



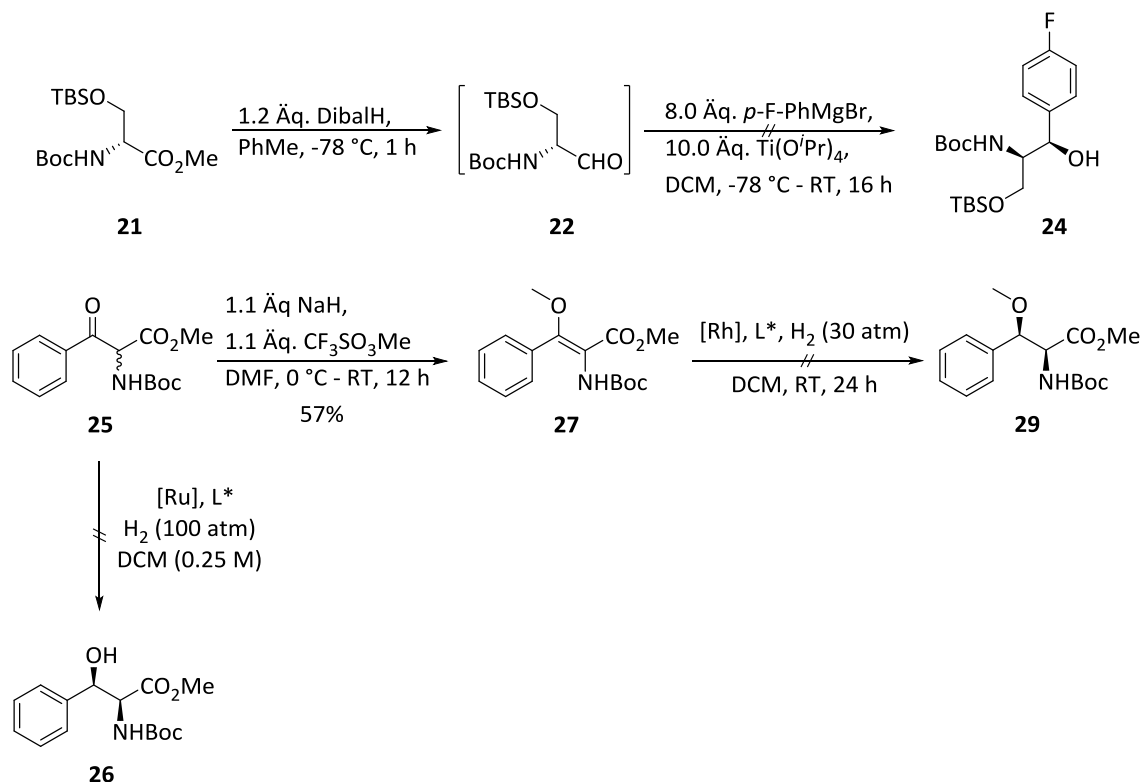
Eintrag	Verbindung	R'	R''	MIC [μM]
I	168			8.0
II	169			4.0
III	170			>32
IV	172			4.0
V	167			16.0
VI	171			8.0
VII	173			8.0

Auch hier lassen die erhobenen biologischen Daten eine Konklusion in der SAR zu. So kann zum einen der Hexensäure-Baustein problemlos durch die kanonische Aminosäure Valin ausgetauscht werden. Weiterhin ist es auch möglich die Alkylseitenkette des Tryptophans soweit zu reduzieren, dass nur noch das unsubstituierte Grundgerüst benötigt wird. Ebenso konnte durch den Vergleich beider Serien aus Tabelle 4.10 und 4.11 verdeutlicht werden, dass die Abwesenheit der Methylgruppe des δ -Hydroxyleucins mit starken Einbußen in der Aktivität verbunden ist. Somit kann Verbindung **145** als eine hochattraktive Leitstruktur angesehen werden, da bereits zwei der vier nicht-proteinogenen Aminosäuren durch kanonische Aminosäure ersetzt werden konnten.

5. Zusammenfassung

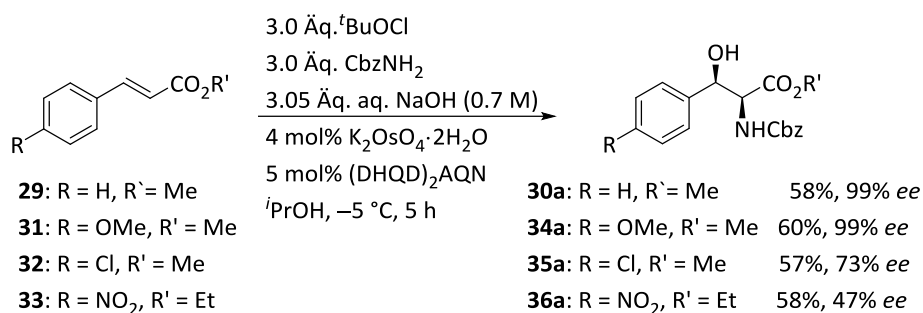
Das Ziel dieser Arbeit bestand in der Generierung neuer Cyclamarin-Analoga, um durch Struktur-Aktivitäts-Beziehungen einen tieferen Einblick in Bezug auf die biologischen Aktivitäten gegenüber *Mycobacterium tuberculosis* und *Plasmodium falciparum* zu bekommen. In diesem Zusammenhang wurden bereits 16 der 21 synthetisierten Derivate auf ihre Wirkung untersucht. Durch schrittweise Variation und Vereinfachung der nicht-proteinogenen Aminosäuren des Cyclamarin-Grundgerüsts gelang es so, zwei unterschiedliche potentielle Leitstrukturen für beide *Targets* abzuleiten.

Um den Einfluss der Elektronendichte im Bezug zu den Proteinzielstrukturen untersuchen zu können, wurden verschiedene Substituenten am Aromaten des β -Methoxyphenylalanins eingeführt. Hierzu musste zunächst eine neue effektive Route entwickelt werden, da die bereits etablierte chelatkontrollierte Carbonyladdition eines Aryl-Titanorganyls an D-Serinaldehyd bei substituierten Aryl-Systemen kein Erfolg brachte (Schema 5.1). In einem neuen Ansatz sollte entweder eine dynamisch-kinetische Racematspaltung (DKR) durch eine Übergangsmetall-vermittelte Hydrierung des prochiralen β -Ketoaminoesters **25** oder die asymmetrische Hydrierung des β,β -disubstituierten Dehydroaminoesters **27** zum Ziel führen. Allerdings gelang es weder durch den einen Reaktionspfad noch durch den anderen, die gewünschten *syn*-Aminoalkohol **26** bzw. **29** zu generieren.



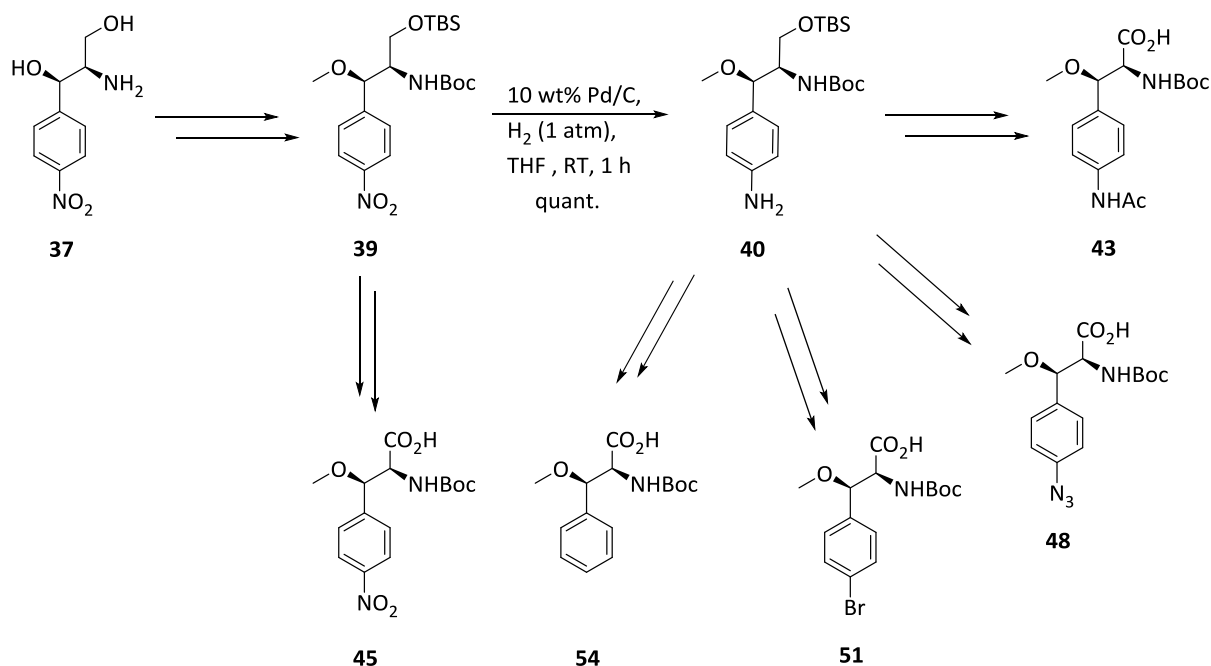
Schema 5.1: Syntheseversuche zur Darstellung substituierter β -Methoxyphenylalanine.

In einem weiteren Versuch diente die asymmetrischen *Sharpless*-Aminohydroxylierung als Schlüsselschritt (Schema 5.2). Die dafür benötigten Zimtsäureester **29** und **31-33** sowie der chirale *Cinchona*-Alkaloid Ligand (DHQD)₂AQN sind kommerziell erhältlich und lieferten nach einigen Optimierungen die gewünschten α -Amino- β -Hydroxyester **30a** und **34a-36a** in zufriedenstellender Ausbeute. Unglücklicherweise brachen Regioselektivität und Enantioselektivität bei elektronenarmen Zimtsäureestern vollkommen ein, sodass auch diese Route eingestellt wurde.



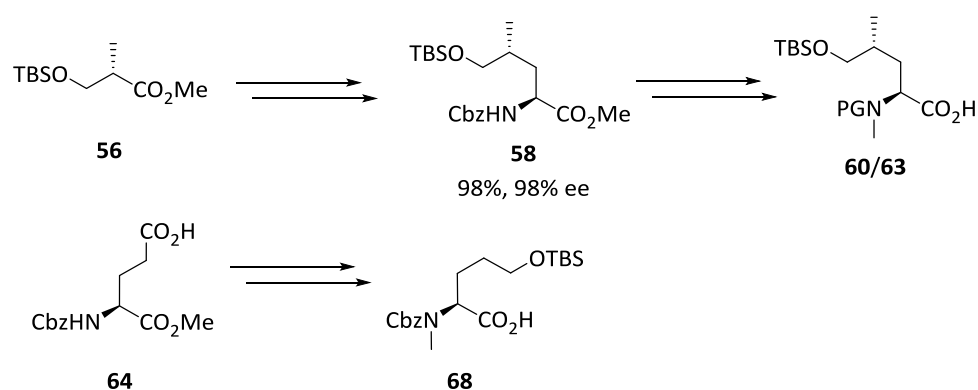
Schema 5.2: Aufbau der *syn*-Aminoalkohole über *Sharpless*-Aminohydroxylierung.

Zielführend war jedoch die Ex-Chiral-Pool Synthese, ausgehend von der kommerziell erhältlichen Chloramphenicol-Base **37** (Schema 5.3). Schutzgruppenmanipulation gefolgt von *O*-Methylierung des sekundären Alkohols **39** sowie Reduktion der Nitro-Gruppe lieferten den zentralen Baustein **40** im Gramm-Maßstab. Mittels Diazotierung des Aryl-Amins konnten nachträglich neue Funktionalitäten eingeführt werden. Ebenso war es mittels einer Desaminierung möglich, den für das unsubstituierte β -Methoxyphenylalanin **54** benötigten Baustein in guter Ausbeute herzustellen. Eine finale zweistufige Sequenz aus Silyl-Ether-Spaltung mittels TBAF und anschließende modifizierte *Epp-Widlanski*-Oxidation führten zu den gewünschten Bausteinen in exzellenter Ausbeute.



Schema 5.3: Strukturvariation durch Ex-Chiral-Pool Synthese ausgehend von Chloramphenicol-Base **37**.

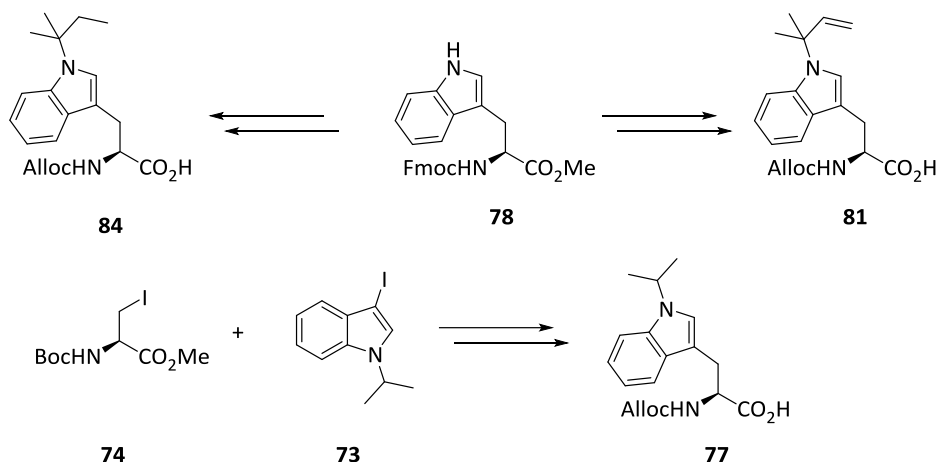
Die zweite nicht-proteinogene Aminosäure, das 5-Hydroxyleucin konnte über eine im Arbeitskreis etablierte Syntheseroute aufgebaut werden (Schema 5.4). Das α -Stereozentrum wurde durch eine asymmetrische Rhodium-katalysierte Hydrierung des Dehydroaminosäureester induziert. Der gewünschte Aminosäureester **58** wurde so in guter Ausbeute und hoher Enantioselektivität isoliert. Weiterhin konnte der 5-Hydroxynorvalin-Baustein **68** bereitgestellt werden, um den Einfluss der fehlenden Methylgruppe in β -Position zu untersuchen. Die Synthese startete mit der kommerziell erhältlichen geschützten Glutaminsäure **64**, welche via gemischtes Anhydrid mit NaBH_4 zum entsprechenden primären Alkohol reduziert wurde. Nachfolgende Silyl-Schützung, Verseifung des Methylesters und *N*-Methylierung lieferten die vereinfachte Aminosäure **68** in hervorragender Ausbeute.



Schema 5.4: Zusammenfassung der Synthese der Hydroxyleucin-Bausteine **60** & **63** sowie Hydroxynorvalin **68**.

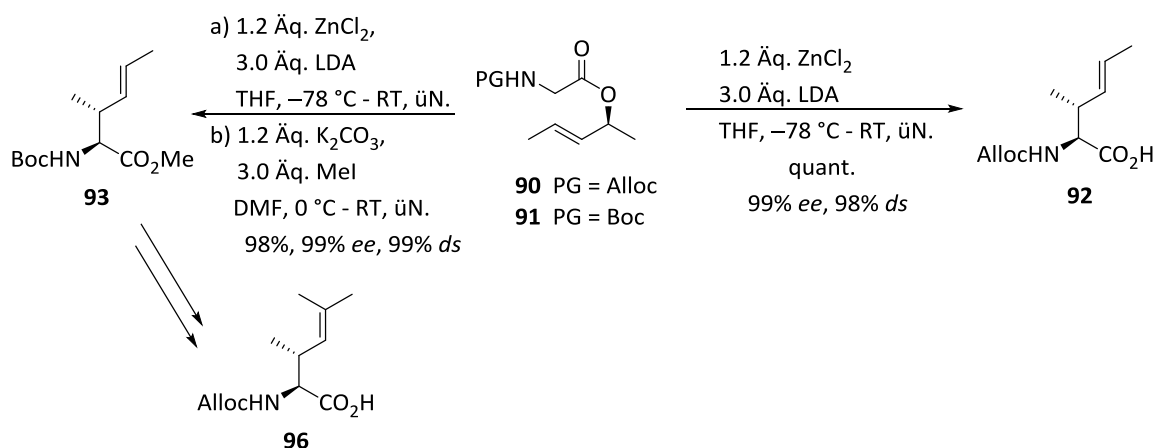
Um eine Variation in der Seitenkette der Tryptophan-Einheit einzuführen, sollte analog zur vorherigen Synthese des δ -Hydroxyleucins eine Übergangsmetall-katalysierte asymmetrische Hydrierung durchgeführt werden (Schema 5.5). Allerdings scheiterte diese Route schon während der Herstellung der α,β -ungesättigten Aminosäureester. Daraufhin wurden

die invers-prenylierten bzw. ^tPentyl-substituierten Tryptophan-Derivate **81** bzw. **84** aus einer gemeinsamen Vorstufe hergestellt. Das *iso*-propylierte Tryptophan **77** wurde hingegen durch eine *Negishi*-Kupplung realisiert.



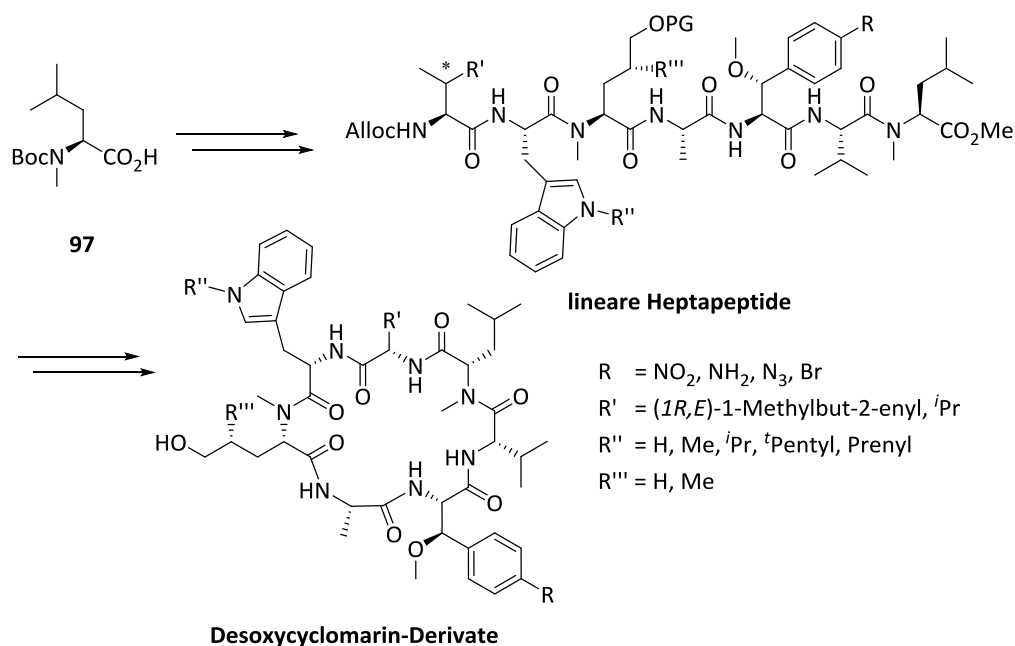
Schema 5.5: Schematischer Überblick zur Darstellung der Tryptophan-Derivate.

Die γ,δ -ungesättigten Aminosäuren **92** und **96** wurden jeweils über eine *Esterenolat-Claisen*-Umlagerung aus den entsprechenden chiralen Estern **90** sowie **91** in nahezu quantitativer Ausbeute hergestellt (Schema 5.6). Beide Hexensäuren wiesen zudem einen perfekten Chiralitätstransfer und sehr hohe Diastereoselektivitäten auf. Um vom Umlagerungsprodukt **93** zur im *Cyclomarin A* (**1**) eingebauten Aminosäure zu gelangen, wurde diese nach Ozonolyse mit Sulfon **51** in einer *Julia-Kocienski*-Olefinierung umgesetzt. Das geminal-dimethylierte Olefin wurde so in zufriedenstellender Ausbeute erhalten



Schema 5.6: Bereitstellung der beiden γ,δ -ungesättigten Aminosäuren **92** und **96**.

Mit allen Bausteinen in Händen erfolgte der sukzessive Aufbau der linearen Heptapeptide (Schema 5.7). Die Kettenverlängerungsschritte erfolgten zum einen durch die Knüpfungsreagenzien EDC und HOBt oder durch Aktivierung über das gemischte Anhydrid. *N*-methylierte Aminosäure-Bausteine wurden hingegen mit BEP gekuppelt. Die Macrocyclisierungen erfolgten unter Hochverdünnung mit PyBOP als Knüpfungsreagenz. Abschließende TBAF-Entschützung komplettierte die Synthese der Analoga.



Schema 5.7: Darstellung der Cyclomarin-Analoga.

Um aus jeder Modifikation eine Struktur-Aktivitäts-Beziehung herzuleiten, wurden die hergestellten Cyclomarin-Derivate in der Arbeitsgruppe von Frau Dr. Held auf die biologische Aktivität gegenüber *Plasmodium falciparum* untersucht. Des Weiteren wurde die antibiotische Wirkung gegenüber *Mycobacterium tuberculosis* in der Arbeitsgruppe von Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Dr. nat. med. Jan Rybníček evaluiert. Basierend auf dem Vergleich der so erhaltenen IC_{50} - bzw. MIC-Werte ließen sich verschiedene Aussagen treffen, die in Abbildung 5.1 zusammengefasst sind. Zum einen ist die antiplasmodiale Wirkung von Länge der Kohlenstoffkette der γ,δ -ungesättigten Aminosäure abhängig, sodass hier nur eine Substitution durch die vereinfachte Hexensäure möglich ist. Zudem ließ sich zeigen, dass die Methylgruppe des δ -Hydroxyleucins einen signifikanten Anteil zur inhibierenden Wirkung beiträgt. Des Weiteren konnte das prenylierte Tryptophan durch *N'*-Methyltryptophan ohne allzu drastischen Aktivitätsverlust ersetzt werden.

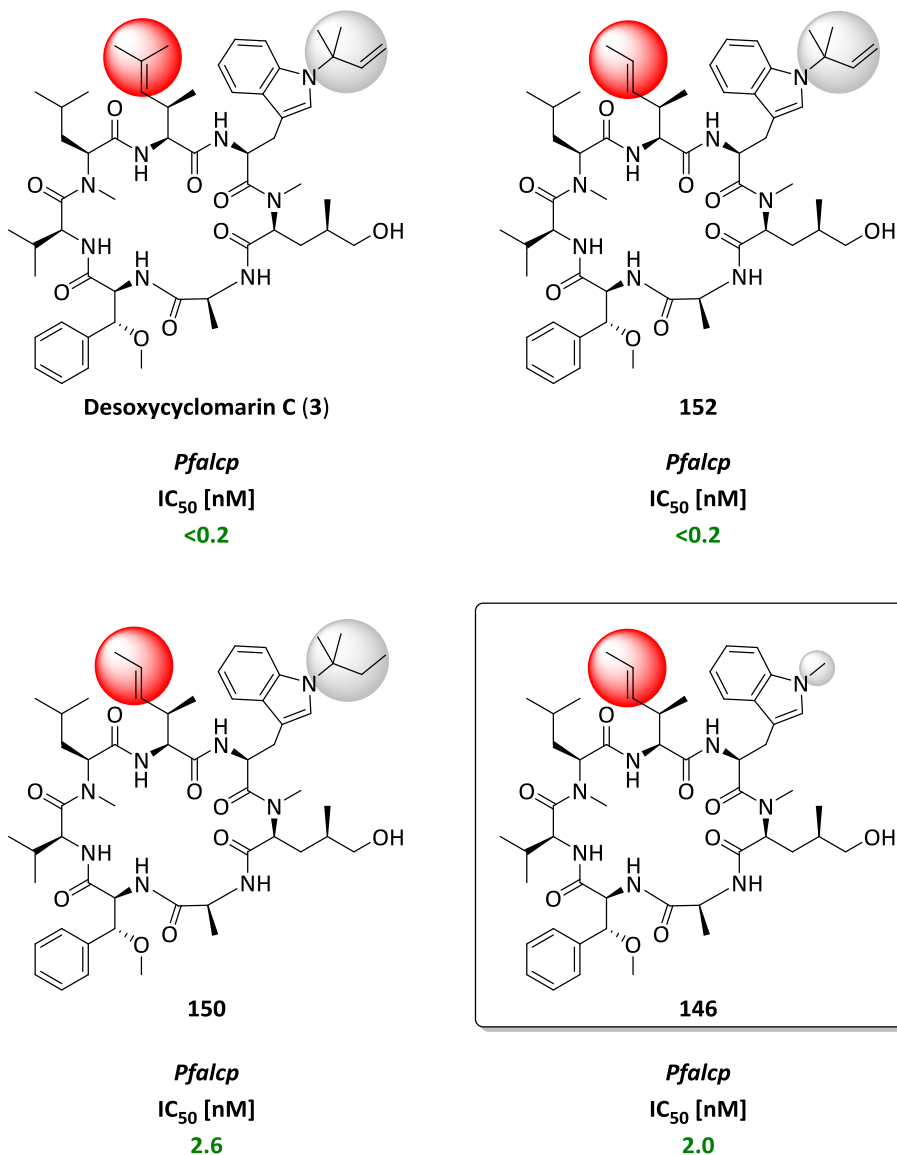


Abbildung 5.1: Hit-Verbindungen gegenüber *Pfalcp*.

Da die Cyclomarin-Analoga in der Zielproteinstuktur von *Mtb* in einem anderen Bindungsmodus vorliegen, wurden durch die erhobenen biologischen Daten andere Struktur-Aktivitäts-Beziehungen beobachtet (Abbildung 5.2). So kann hier die Hexensäure-Einheit problemlos durch L-Valin ausgetauscht werden. Weiterhin führte die Variation der Tryptophan-Seitenketten zum Ergebnis, dass diese nur eine untergeordnete Rolle in Bezug auf die biologische Aktivität spielen. Dementsprechend reicht der Einbau des kanonischen Tryptophans vollkommen aus. Bemerkenswerterweise spiegelt sich die Abwesenheit der Methylgruppe in δ -Hydroxynorvalin in starken Einbußen in der Aktivität wider, sodass dieses Motiv unerlässlich ist.

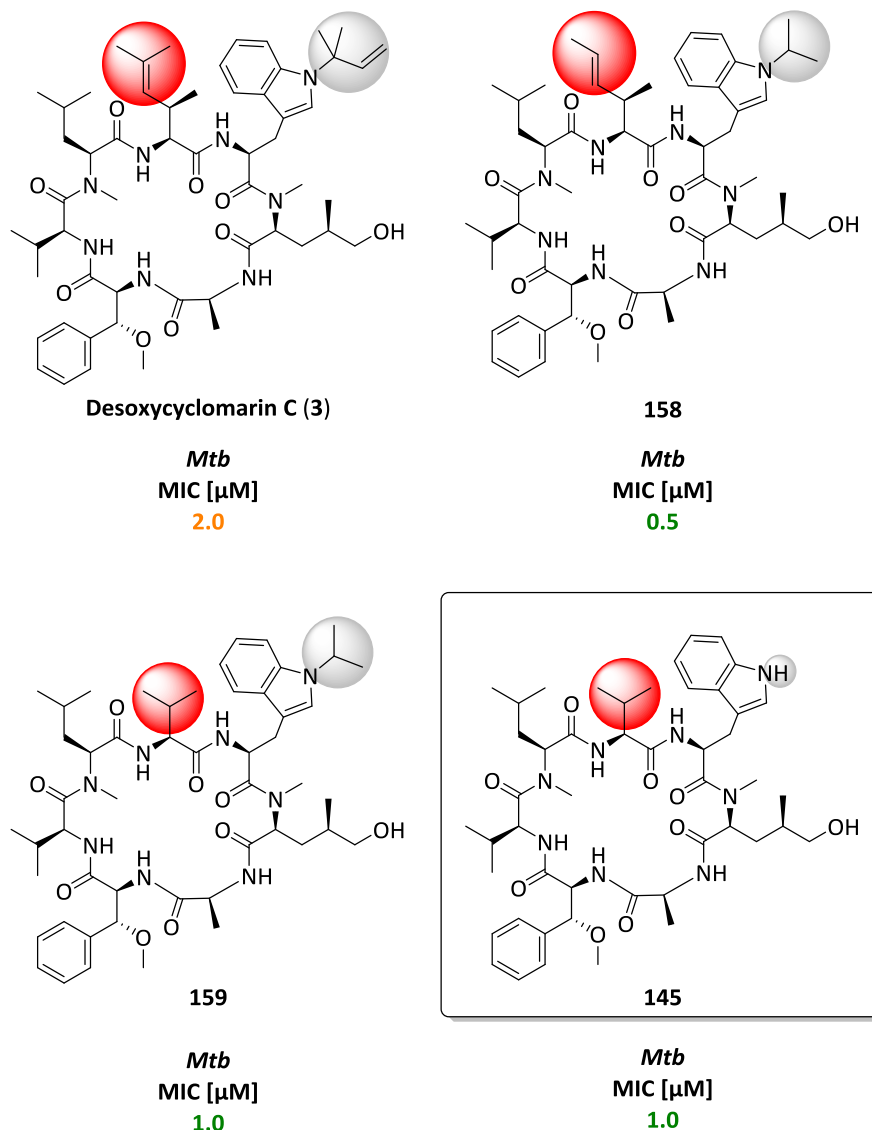


Abbildung 5.2: Hit-Verbindungen gegenüber *Mtb*.

Im Hinblick auf die komplexe Cyclomarin-Struktur ließ sich zeigen, dass die Reduktion des Molekül-Grundgerüsts ohne großen Verlust in der biologischen Aktivität einhergeht. Damit gestaltet sich die Synthese deutlich kürzer und effizienter, da ein der Teil nicht-proteinogenen Aminosäuren durch vereinfachte Vertreter ersetzt werden kann.

Zudem nimmt Derivat **120** eine gewisse Sonderstellung ein, da es mit der Azid-Funktion auch zum *Target-Fishing* im Zuge des *Photocrosslinking* eingesetzt werden kann.^[131,132] Neben der Biokonjugation ist auch eine Erweiterung des Cyclomarin-Grundgerüsts durch eine Azid-Alkin 1,3-dipolare Cycloaddition (AAC) denkbar.^[133,134]

6. Experimenteller Teil

6.1. Allgemeine Angaben

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

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

NMR-Spektren wurden mit einem 400 MHz-Gerät (*Bruker AVII 400*), mit einem 500 MHz-Gerät (*Bruker AV 500*) sowie mit einem 700 MHz-Gerät (*Ascend* Spektrometer, *Bruker BioSpin GmbH*) aufgenommen. Als Lösemittel wurden Deuteriochloroform, Deuteromethanol oder Hexadeuterodimethylsulfoxid verwendet. Die Kalibrierung wurde auf das Lösemittel vorgenommen (CDCl_3 : $\delta = 7.26$ bzw. 77.0 , MeOH-d_4 $\delta = 3.31$ bzw. 49.05 und DMSO-d_6 $\delta = 2.50$ bzw. 39.43 wenn nicht anders angegeben). Die Auswertung erfolgte mittels *MestReC* Software der Firma *Mestrelab Research*. Bedeutung der Abkürzungen: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett, bs = breites Signal, sowie Kombinationen davon wie zum Beispiel ddt = Dublett von Dublett von Triplett. Die chemischen Verschiebungen sind δ -Werte und werden in ppm (*parts per million*) angegeben. ^{13}C -Spektren wurden bei 100 MHz (*AVII 400*), 125 MHz (*Bruker AV 500*) bzw. 175 MHz (*Ascend* Spektrometer, *Bruker BioSpin GmbH*) aufgenommen, die Messungen erfolgten ^1H -breitbandentkoppelt. Bedeutung der Abkürzungen: s = Singulett (quartäres C-Atom), d = Dublett (CH-Gruppe), t = Triplett (CH_2 -Gruppe), q = Quartett (CH_3 -Gruppe).

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

Säulenchromatographie wurde mit nassgepackten Kieselgelsäulen mit Kieselgel (Kieselgel 60 M, $0.04\text{--}0.063$ mm) der Firma *Machery Nagel* durchgeführt.

Umkehrphasen-Flashchromatographie wurde an einem *Reveleris Flash Chromatography System* der Firma *Grace* durchgeführt. Als Trennphase wurden 4.0 g C18-Kieselgelsäuren der Firma *Telos* verwendet. Die Detektion erfolgte mittels UV-Detektor oder mittels Lichtstreuungsdetektor (ELSD).

Dünnschichtchromatographie wurde auf Kieselgel-PET Fertigfolien der Firma *Sigma-Aldrich* durchgeführt. Detektion erfolgte mittels UV-Lampe ($\lambda = 254 \text{ nm}$), einer Kaliumpermanganat-, einer Cer-Ammoniumsulfat- oder einer Ninhydrin-Tauchkammer.

Optische Drehwerte wurden mit einem Polarimeter der Firma *PerkinElmer (Modell 341)* in einer $20 \pm 0.1 \text{ }^{\circ}\text{C}$ thermostatisierten 1 dm-Küvette gemessen. Als Strahlungsquelle diente eine Natriumdampflampe ($\lambda = 589 \text{ nm}$). Die spezifische Rotation ($[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -Werte) wurde nach Eingabe der Konzentration ($c = \text{g}/100 \text{ mL}$) vom Messgerät berechnet.

Hochaufgelöste Massen (HRMS) von Proben mit einem Molekulargewicht von $< 900 \text{ g/mol}$ wurden am einem Gerät der Firma *Finnigan* (Modell MAT 95Q) gemessen. Die Fragmentierung erfolgte durch chemische Ionisierung (CI). Proben mit einem höheren Molekulargewicht wurden an einem *Dionex Ultimate 3000 RSLC*-System mit einer *Waters BEH Säule* (C18, $50 \times 2.1 \text{ mm}$, Partikelgröße $1.7 \text{ }\mu\text{m}$) in Kombination mit einem *maXis 4G hr-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* ($25 \text{ m} \times 0.25 \text{ mm}$) der Firma *Agilent* gemessen. Als Trägergas diente Stickstoff. Die Auswertung erfolgte mit der Software *GC-Solution* der Firma *Shimadzu*.

Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) erfolgte an einem Gerät der Firma *MerckHitachi* (Modell LaChrom D-7000). Als chirale Trennphase diente eine *Chiralcel OD-H* ($250 \times 4.6 \text{ mm}$) der Firma *Daicel Chemical Industries*. Die Auswertung erfolgte mit Hilfe des MultiHSM-Managers der Firma *Merck*.

Hochleistungsflüssigkeitschromatographie mit Massenspektrometrie (LC-MS) wurde an einem Gerät der Firma *Shimadzu* (Systemcontroller *SCL-10A*, Flüssigchromatograph *LC-10At*, Autoinjektor *SCL-6B*, Massenspektrometer *LCMS-2020*) durchgeführt. Als Trennsäule wurde eine *Phenomenex Luna C18(2)-Säule* ($50 \times 4.6 \text{ mm}$, Partikelgröße $3 \text{ }\mu\text{m}$) verwendet. Die Detektion erfolgte mittels eines Diodenarray-Detektors ($190\text{-}300 \text{ nm}$) sowie des oben genannten Massenspektrometers durch APCI- und Elektrospray-Ionisierung.

Präparative Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (präp. HPLC) wurde an einem *Waters Autopurifier System* (APS) mit einer *Phenomenex Gemini C18-Säule* ($250 \times 4.6 \text{ mm}$, Partikelgröße $5 \text{ }\mu\text{m}$) als analytische Säule für Methodenentwicklung und einer *Phenomenex Gemini C18-Säule* ($250 \times 19 \text{ mm}$, Partikelgröße $5 \text{ }\mu\text{m}$) zur präparativen Trennung durchgeführt. Die Detektion erfolgte mittels Massen Trigger.

Semi-präparative Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (semi-präp. HPLC) wurde an einem *Dionex Ultimate 3000 SL System* mit einer *Waters Xselect CSH C18-Säule* ($250 \times 10 \text{ mm}$, Partikelgröße $5 \text{ }\mu\text{m}$) durchgeführt. Die Detektion erfolgte mittels eines Diodenarray-Detektors ($220\text{-}254 \text{ nm}$).

6.2. Synthese der Verbindungen

Allgemeine Arbeitsvorschrift I: Sharpless Aminohydroxylierung

Natriumhydroxid (3.05 mmol) wurde in 4.5 mL Wasser gelöst und in einem abgedunkelten Kolben auf 0 °C gekühlt. Ein Teil dieser Lösung (0.5 mL) wurde in ein Vial mit $K_2[OsO_2(OH)_4]$ (0.04 mmol) überführt, um dieses zu lösen. Unter kräftigen Rühren wurde Benzylcarbammat (3.10 mmol) in 4 mL *iso*-PrOH sowie frisch hergestelltes *tert*-Butylhypochlorit (3.05 mmol) zur gekühlten NaOH-Lösung gegeben. Nach fünf Minuten wurden $(DHQD)_2AQN$ (0.05 mmol) und Cinnamylester (1 mmol) in 3.5 mL *iso*-PrOH sowie die wässrige $K_2[OsO_2(OH)_4]$ -Lösung zugegeben. Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle) wurde die Lösung mit 500 mg Natriumhydrogensulfit und 50 mL Ethylacetat versetzt. Nach einer Stunde kräftigen Rühren wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift II: TBS Entschützung mit TBAF

Zu einer Lösung aus einem TBS-geschütztem Methyl-Ether in THF (0.15 M) wurde TBAF (1.1 Äq., 1 M in THF) bei 0 °C zugegeben und im Anschluss für vier Stunden nachgerührt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde die Reaktionsmischung mit Ethylacetat verdünnt, mit 1 N $KHSO_4$ -Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösemittels erfolgte eine chromatographische Reinigung.

Allgemeine Arbeitsvorschrift III: Oxidation primärer Alkohole zur Carbonsäure

Zu einer Lösung aus einem primären Alkohol in MeCN (2 mL/mmol) und Phosphat-Puffer pH = 6.4 (2 mL/mmol, c = 1 mM) wurden 0.1 Äq. $PhI(OAc)_2$, 0.2 Äq. TEMPO und 3.5 Äq. $NaClO_2$ (80 %) bei 0 °C zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht gerührt und Durchzugabe von 2 M Na_2CO_3 -Lösung gequenchet. Nach 10 Minuten wurde die Mischung mit Et_2O gewaschen und die wässrige Phase mit 1 N HCl angesäuert. Nach dreimaliger Extraktion mit Ethylacetat wurden die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel entfernt, sodass die gewünschte Säure erhalten wurde.

Allgemeine Arbeitsvorschrift IV: Cyclisierung und TBS-Entschützung

Zu einer Lösung aus einem Heptapeptid in THF (10 mL/mmol) wurde LiOH (1.5 Äq., 1 M in H_2O) bei 0 °C zugegeben und im Anschluss über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständigem Umsatz (LC-MS-Kontrolle) wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in MeCN/ H_2O (1:1, 10 mL/mmol) gelöst und bei Raumtempera-

Gemäß **AAV I** wurde Zimtsäuremethylester **29** (324 mg, 2.0 mmol) mit Benzylcarbamat (937 mg, 6.20 mmol), $K_2[OsO_2(OH)_4]$ (29 mg, 80 μ mol) und $(DHQD)_2AQN$ (90 mg, 100 μ mol) zu (2*S*,3*R*)-*N*-Cbz-3-Hydroxy-phenylalanin umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE:EE 9:1–8:2) wurde das Produkt **30a** (381 mg, 1.16 mmol, 58%, 99% *ee*, *rs*: 83:17) als weißer Feststoff erhalten.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 52.7 (q, C-14), 59.7 (d, C-2), 66.9 (t, C-9), 73.6 (d, C-3), 125.8 (d, C-5), 127.9 (d, C-11), 128.1 (d, C-13), 128.2 (d, d, C-7, C-12), 128.5 (d, C-6), 136.1 (s, C-10), 139.5 (s, C-4), 156.2 (s, C-8), 171.1 (s, C-1).

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -49.8^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

83

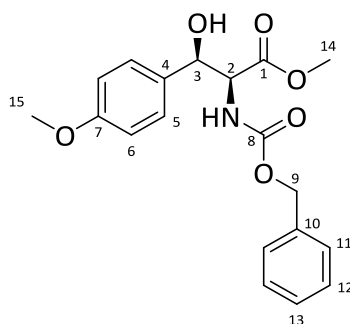
$C_{18}H_{20}NO_5$ $[M+1]^+$

330.1336

330.1339

HPLC: *Chiralcel OD-H*, isokratische Trennung, Hexan:*i*PrOH, 90:10, 1.0 mL/min, 35°C.(2*S*,3*R*)-**30a**: t_R = 31.92 min,**(2*S*,3*R*)-*N*-Cbz-3-hydroxy-*para*-methoxy-phenylalanin (**34a**)**

Gemäß **AAV I** wurde *para*-Methoxy-zimtsäuremethylester **31** (384 mg, 2.0 mmol) mit Benzylcarbammat (937 mg, 6.20 mmol), $K_2[OsO_2(OH)_4]$ (29 mg, 80 μ mol) und (DHQD)₂AQN (90 mg, 100 μ mol) zu (2*S*,3*R*)-*N*-Cbz-3-Hydroxy-*para*-methoxyphenylalanin umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE:EE 9:1–8:2) wurde das Produkt **34a** (432 mg, 1.20 mmol, 60%, 99% *ee*, *rs*: 84:16) als weißer Feststoff erhalten.

[DC: PE/EE = 8:2, R_f (**34a**) = 0.23]

¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.65 (bs, 1 H, OH), 3.74 (s, 3 H, 14-H), 3.80 (s, 3 H, 15-H), 4.56 (d, $^3J_{2,NH}$ = 7.0 Hz, 1 H, 2-H), 5.00 (d, $^2J_{9,9'}$ = 12.3 Hz, 1 H, 9-H), 5.02 (d, $^2J_{9,9'}$ = 12.3 Hz, 1 H, 9'-H), 5.21 (m, 1 H, 3-H), 5.59 (d, $^3J_{NH,2}$ = 7.0 Hz, 1 H, NH), 6.83–6.87 (m, 2 H, 6-H), 7.25–7.33 (m, 7 H, 5-H, 11-H, 12-H, 13-H)

¹³C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 52.6 (q, C-15), 55.2 (q, C-14), 59.8 (d, C-2), 66.9 (t, C-9), 73.3 (d, C-3), 113.8 (d, C-6), 127.1 (d, C-5), 127.9 (d, C-11), 128.1 (d, C-13), 128.4 (d, C-12), 131.6 (s, C-4), 136.2 (s, C-10), 156.2 (s, C-8), 159.4 (s, C-7), 171.1 (s, C-1).

Schmelzbereich: 83–85 °C**Optische Drehung:** $[\alpha]_D^{20} = -83.1^\circ$ (c = 1.0, $CHCl_3$)**HRMS (ESI)**

Berechnet

Gefunden

 $C_{19}H_{22}NO_6$ $[M+1]^+$

360.1442

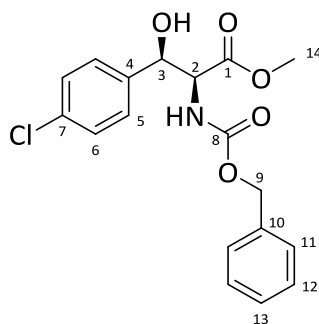
360.1442

HPLC: *Chiralcel OD-H*, isokratische Trennung, Hexan:*i*PrOH, 90:10, 1.0 mL/min, 35°C.(2*S*,3*R*)-**34a**: t_R = 35.76 min,

(2*S*,3*R*)-*N*-Cbz-3-hydroxy-*para*-chlorphenylalanin (35a)

Gemäß **AAV I** wurde *para*-Chlor-zimtsäuremethylester **32** (393 mg, 2.0 mmol) mit Benzylcarbammat (937 mg, 6.20 mmol), $K_2[OsO_2(OH)_4]$ (29 mg, 80 μ mol) und (DHQD)₂AQN (90 mg, 100 μ mol) zu (2*S*,3*R*)-*N*-Cbz-3-Hydroxy-*para*-chlorphenylalanin umgesetzt. Nach säulenchromatograpischer Reinigung (Kieselgel, PE:EE 9:1–8:2) wurde das Produkt **35a** (415 mg, 1.20 mmol, 57%, 73% *ee*, *rs*: 80:20) als weißer Feststoff erhalten.

[DC: PE/EE = 8:2, R_f (**35a**) = 0.10]



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.01 (bs, 1 H, OH), 3.74 (s, 3 H, 14-H), 4.58 (d, $^3J_{2,NH}$ = 8.0 Hz, 1 H, 2-H), 4.93 (d, $^2J_{9,9'}$ = 12.2 Hz, 1 H, 9-H), 4.99 (d, $^2J_{9',9}$ = 12.2 Hz, 1 H, 9'-H), 5.24 (bs, 1 H, 3-H), 5.62 (d, $^3J_{NH,2}$ = 8.0 Hz, 1 H, NH), 7.24–7.38 (m, 9 H, 5-H, 6-H, 11-H, 12-H, 13-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 52.7 (q, C-14), 59.6 (d, C-2), 67.1 (t, C-9), 72.9 (d, C-3), 127.3 (d, C-5), 127.9 (d, C-11), 128.2 (d, C-13), 128.4 (d, C-12), 128.5 (d, C-6), 133.8 (s, C-7), 135.9 (s, C-10), 138.0 (s, C-4), 156.2 (s, C-8), 170.9 (s, C-1).

Schmelzbereich: 101–103 °C

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -16.2^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₈ H ₁₉ ClNO ₅ [M+1] ⁺	364.0952	364.0939

HPLC: *Chiralcel OD-H*, isokratische Trennung, Hexan:*i*PrOH, 80:20, 1.0 mL/min, 35°C.

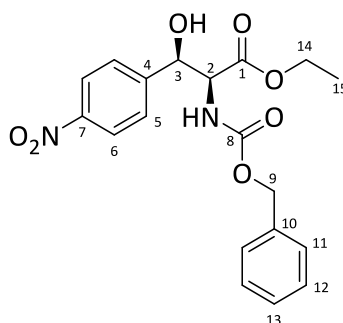
(2*R*,3*S*)-**35a**: t_R = 16.77 min,

(2*S*,3*R*)-**35a**: t_R = 19.63 min,

(2*S*,3*R*)-*N*-Cbz-3-hydroxy-*para*-nitrophenylalanin (36a)

Gemäß **AAV I** wurde *para*-Nitro-zimtsäureethylester **33** (393 mg, 2.0 mmol) mit Benzylcarbammat (937 mg, 6.20 mmol), $K_2[OsO_2(OH)_4]$ (29 mg, 80 μ mol) und (DHQD)₂AQN (90 mg, 100 μ mol) zu (2*S*,3*R*)-*N*-Cbz-3-Hydroxy-*para*-nitrophenylalanin umgesetzt. Nach säulenchromatograpischer Reinigung (Kieselgel, PE:EE 9:1–8:2) wurde das Produkt **36a** (449 mg, 1.16 mmol, 58%, 47% *ee*, *rs*: 50:50) als weißer Feststoff erhalten.

[DC: PE/EE = 8:2, $R_f(\mathbf{36a}) = 0.10$]



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.29$ (t, $^3J_{14,15} = 7.1$ Hz, 3 H, 15-H), 3.04 (bs, 1 H, OH), 4.26 (m, 2 H, 14-H), 4.64 (d, $^3J_{2,\text{NH}} = 8.0$ Hz, 1 H, 2-H), 4.93 (d, $^2J_{9,9'} = 12.1$ Hz, 1 H, 9-H), 4.99 (d, $^2J_{9',9} = 12.2$ Hz, 1 H, 9-H'), 5.41 (m, 1 H, 3-H), 5.57 (d, $^3J_{\text{NH},2} = 8.0$ Hz, 1 H, NH), 7.23 (m, 2 H, 12-H), 7.31 (m, 3 H, 11-H, 13-H), 7.52 (d, $^3J_{5,6} = 8.7$ Hz, 1 H, 5-H), 8.13 (d, $^3J_{5,6} = 8.7$ Hz, 1 H, 6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.1$ (q, C-15); 59.5 (d, C-2), 62.3 (t, C-14), 67.2 (t, C-9), 72.9 (d, C-3), 123.5 (d, C-6), 126.9 (d, C-5), 128.0 (d, C-12), 128.3 (d, C-13), 128.5 (d, C-11), 135.9 (s, C-10), 146.8 (s, C-4), 147.6 (s, C-7), 156.1 (s, C-8), 169.9 (s, C-1).

Schmelzbereich: 113–115 °C

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -67.0^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_7$ $[\text{M}+1]^+$	389.1349	389.1350

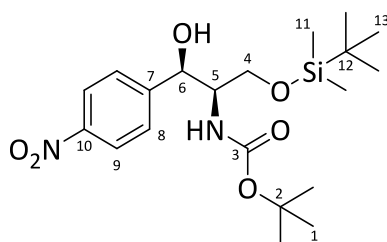
HPLC: *Chiralcel OD-H*, isokratische Trennung, Hexan:*i*PrOH, 90:10, 1.0 mL/min, 35°C.

(2*R*,3*S*)-**36a**: $t_R = 30.81$ min,

(2*S*,3*R*)-**36a**: $t_R = 33.76$ min,

(2*R*, 3*R*)-*N*-Boc-3-hydroxy-1-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-*para*-nitrophenylalaninol (**38**)

(2*R*, 3*R*)-3-hydroxy-*para*-nitrophenylalaninol **37** (4.00 g, 18.85 mmol) wurde in 10 mL MeOH bei 0 °C suspendiert. Nach portionsweiser Zugabe von Boc_2O (4.73 g, 20.73 mmol) wurde die Reaktionmischung bei dieser Temperatur für vier Stunden gerührt. Die Rohlösung wurde aufkonzentriert und der Rückstand wurde in 20 mL DMF gelöst. Nach Abkühlen auf 0 °C wurden nacheinander Imidazol (1.54 g, 22.62 mmol) und TBS-Cl (2.98 g, 19.79 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde nach Rühren über Nacht in 200 mL Et_2O aufgenommen, zweimal mit H_2O , 1 N KHSO_4 -Lösung, ges. NaHCO_3 -Lösung und ges. NaCl -Lösung gewaschen. Nach Trocken über Na_2SO_4 und Verdampfen des Lösemittels ergab die säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE:EE 8:2) *para*-Nitrophenylalaninol **38** (7.27 g, 17.04 mmol, 90%) als farbloses Öl.

[DC: PE/EE = 8:2, R_f(**38**) = 0.35]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.11 (s, 6 H, 11-H), 0.94 (s, 9 H, 13-H), 1.32 (s, 9 H, 1-H), 3.83 (m, 1 H, 5-H), 3.88 (d, ³J_{4,5} = 3.2 Hz, 2 H, 4-H), 4.10 (bs, 1 H, OH), 5.13 (d, ³J_{NH,5} = 9.2 Hz, 1 H, NH), 5.16 (bs, 1 H, 6-H), 7.54 (d, ³J_{8,9} = 8.4 Hz, 2 H, 8-H), 8.19 (d, ³J_{9,8} = 8.4 Hz, 2 H, 9-H).

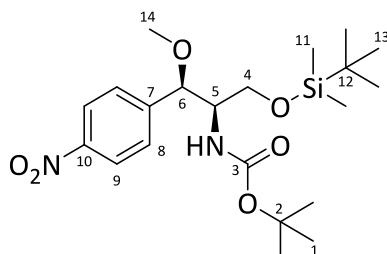
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = −5.6 (q, C-11), 18.1 (s, C-12), 25.8 (q, C-13), 28.2 (q, C-1), 55.8 (d, C-5), 65.6 (t, C-4), 74.5 (d, C-6), 79.9 (s, C-2), 123.4 (d, C-9), 126.9 (d, C-8), 147.3 (s, C-10), 148.6 (s, C-7), 155.9 (s, C-3).

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = −99.3 ° (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₂₀ H ₃₅ N ₂ O ₆ Si [M+1] ⁺	427.2264	427.2232

(2*R*, 3*R*)-*N*-Boc-3-methoxy-1-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-*para*-nitrophenyl-alaninol (**39**)

Zu einer Lösung aus sekundärem Alkohol **38** (5.67 g, 13.30 mmol) und Methyljodid (5.82 mL, 93 mmol) in 130 mL DMF wurde langsam LHMDS (39.9 mL, 39.90 mmol, 1 M in THF) bei −15 °C zugetropft. Nach 30 Minuten wurde die Reaktionslösung mit H₂O verstetzt und dreimal mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 N KHSO₄-Lösung, ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach trocknen über Na₂SO₄ und verdampfen des Lösemittel konnte das gewünschte Produkt **39** (5.86, 13.30 mmol, quant.) als farbloses Öl über säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE:EE 9:1) erhalten werden.

[DC: PE/EE = 8:2, R_f(**39**) = 0.50]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.08 (s, 3 H, 11-H), 0.09 (s, 3 H, 11-H'), 0.92 (s, 9 H, 13-H), 1.30 (s, 9 H, 1-H), 3.29 (s, 3 H, 14-H), 3.55 (dd, ²J_{4,4'} = 9.4 Hz, ³J_{4,5} = 4.8 Hz, 1 H, 4-H), 3.64 (dd, ²J_{4',4} = 9.4 Hz, ³J_{4',5} = 8.4 Hz, 1 H, 4-H'), 3.77 (m, 1 H, 5-H), 4.62 (d, ³J_{5,6} = 1.9 Hz, 1 H, 6-H), 4.80 (d, ³J_{NH,5} = 9.4 Hz, 1 H, NH), 7.47 (d, ³J_{8,9} = 8.5 Hz, 2 H, 8-H), 8.20 (d, ³J_{9,8} = 8.4 Hz, 2 H, 9-H).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.6$ (q, C-11), -5.4 (q, C-11'), 18.2 (s, C-12), 25.8 (q, C-13), 28.2 (q, C-1), 56.9 (d, C-5), 57.7 (q, C-14), 61.7 (t, C-4), 79.4 (d, C-6), 79.9 (s, C-2), 123.4 (d, C-9), 126.9 (d, C-8), 147.4 (s, C-10), 147.5 (s, C-7), 155.2 (s, C-3).

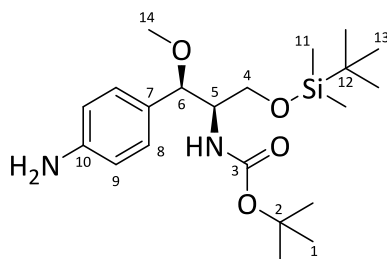
Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -125.2^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si} [\text{M}]^+$	440.2343	440.2371

(2*R*, 3*R*)-*N*-Boc-3-methoxy-1-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-*para*-aminophenyl-alaninol (**40**)

Zu einer Lösung aus geschützten *para*-Nitrophenylalaninol **39** (5.86 g, 13.30 mmol) in 133 mL THF wurden 10% wt. Pd-C (58 mg, 10% auf Aktivkohle) gegeben. Die erhaltene Reaktionsmischung wurde für vier Stunden bei 25°C unter H_2 -Atmosphäre gerührt, über Celite filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das gewünschte Produkt **40** (5.30 g, 12.90 mmol, 97%) wurde als farbloses Harz erhalten.

[DC: PE/EE = 8:2, $R_f(\mathbf{40}) = 0.13$]



^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.03$ (s, 3 H, 11-H), 0.05 (s, 3 H, 11-H'), 0.91 (s, 9 H, 13-H), 1.39 (s, 9 H, 1-H), 3.20 (s, 3 H, 14-H), 3.42 (dd, $^2J_{4,4'} = 9.7$ Hz, $^3J_{4,5} = 3.4$ Hz, 1 H, 4-H), 3.64 (dd, $^2J_{4',4} = 9.7$ Hz, $^3J_{4',5} = 6.9$ Hz, 1 H, 4-H'), 3.77 (m, 3 H, H-5, ArNH_2), 4.30 (d, $^3J_{6,5} = 4.2$ Hz, 1 H, 6-H), 4.89 (d, $^3J_{\text{NH},5} = 7.1$ Hz, 1 H, NH), 6.64 (d, $^3J_{8,9} = 8.3$ Hz, 2 H, 9-H), 7.07 (d, $^3J_{9,8} = 8.3$ Hz, 2 H, 8-H).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.6$ (q, C-11), -5.4 (q, C-11'), 18.2 (s, C-12), 25.8 (q, C-13), 28.3 (q, C-1), 56.8 (d, q, C-5, C-14), 61.9 (t, C-4), 78.8 (d, C-6), 80.7 (s, C-2), 114.9 (d, C-9), 128.2 (d, C-8), 129.1 (s, C-10), 145.8 (s, C-7), 155.6 (s, C-3).

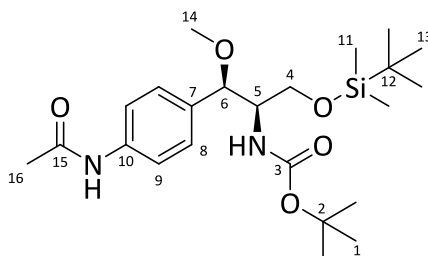
Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -53.4^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4 [\text{M}]^+$	410.2601	410.2595

(2*R*, 3*R*)-*N*-Boc-3-Methoxy-1-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-*para*-acetamidophenylalaninol (**41**)

Nach Zugabe von Ac₂O (51 µL, 538 µmol) zu einer Lösung aus geschützten *para*-Aminophenylalaninol **40** (200 mg, 489 µmol) und Triethylamin (102 µL, 734 µmol) in 4.9 mL DCM bei 0 °C, wurde die Reaktionslösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurde die Reaktionslösung in 50 mL DCM aufgenommen, mit 1 N KHSO₄-Lsg., ges. NaHCO₃-Lsg und ges. NaCl-Lsg. gewaschen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde via Säulenchromatographie (Kieselgel, PE:EE 6:4) gereinigt, sodass das farblose Öl **41** (212 mg, 468 µmol, 96%) gewonnen werden konnte.

[DC: PE/EE = 6:4, R_f(**41**) = 0.20]



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.04 (s, 3 H, 11-H), 0.05 (s, 3 H, 11-H'), 0.91 (s, 9 H, 13-H), 1.36 (s, 9 H, 1-H), 2.15 (s, 3 H, 16-H), 3.21 (s, 3 H, 14-H), 3.45 (dd, ²J_{4,4'} = 8.9 Hz, ³J_{4,5} = 3.1 Hz, 1H, 4-H), 3.62 (dd, ²J_{4',4} = 8.9 Hz, ³J_{4',5} = 7.2 Hz, 1 H, 4-H'), 3.69 (m, 1 H, 5-H), 4.38 (d, ³J_{6,5} = 3.6 Hz, 1 H, 6-H), 4.90 (d, ³J_{NH,5} = 8.3 Hz, 1 H, NH), 7.21 (d, ³J_{8,9} = 8.3 Hz, 2H, 8-H), 7.46 (d, ³J_{9,8} = 8.3 Hz, 2 H, 9-H), 7.56 (bs, 1 H, AcNH)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -5.6 (q, C-11), -5.4 (q, C-11'), 18.2 (s, C-12), 24.5 (q, C-16), 25.8 (q, C-13), 28.3 (q, C-1), 57.1 (q, C-14), 57.2 (d, C-5), 61.9 (t, C-4), 79.1 (s, C-2), 80.3 (d, C-6), 119.6 (d, C-9), 127.6 (d, C-8), 135.0 (s, C-10), 137.5 (s, C-7), 155.6 (s, C-3), 168.4 (s, C-15).

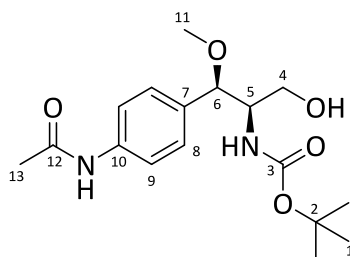
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -87.6^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₂₃ H ₄₁ N ₂ O ₅ Si [M] ⁺	453.2785	453.2737

(2*R*, 3*R*)-*N*-Boc-3-methoxy-*para*-acetamidophenylalaninol (**42**)

Gemäß **AAV II** wurde TBS-geschützter Methylether **41** (184 mg, 406 µmol) mit TBAF (488 µL, 488 µmol, 1M in THF) zum gewünschten Alkohol **42** umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, DCM:EE 1:1) ergab Alkohol **42** (138 mg, 406 µmol, quant.) als farbloses Öl.

[DC: DCM/EE = 1:1, R_f(**42**) = 0.11]



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.36 (s, 9 H, 1-H), 2.13 (s, 3 H, 13-H), 3.21 (s, 3 H, 11-H), 3.61 (dd, $^2J_{4,4'} = 10.8$ Hz, $^3J_{4,5} = 4.7$ Hz, 1 H, 4-H), 3.66 (dd, $^2J_{4',4} = 10.8$ Hz, $^3J_{4',5} = 5.4$ Hz, 1 H, 4-H'), 3.72 (m, 1 H, 5-H), 4.35 (d, $^3J_{6,5} = 4.1$ Hz, 1 H, 6-H), 5.15 (bs, 1 H, NH), 7.19 (d, $^3J_{8,9} = 8.4$ Hz, 2 H, 8-H), 7.48 (d, $^3J_{9,8} = 8.4$ Hz, 2 H, 9-H), 7.95 (s, 1 H, AcNH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 24.4 (q, C-13), 28.3 (q, C-1), 57.0 (d, q, C-5, C-11), 63.3 (t, C-4), 79.7 (s, C-2), 82.1 (d, C-6), 119.8 (d, C-9), 127.5 (d, C-8), 134.0 (s, C-10), 137.8 (s, C-7), 156.2 (s, C-3), 168.7 (s, C-12).

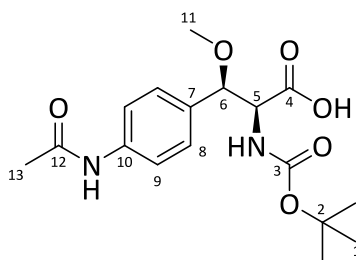
Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -168.7^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+1]^+$	339.1920	339.1924

(2S,3R)-N-Boc-3-methoxy-*para*-acetamidophenylalanin (**43**)

Gemäß **AAV III** reagierte Alkohol **42** (116 mg, 355 μmol) mit $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (11 mg, 34 μmol), TEMPO (10 mg, 69 μmol) und NaClO_2 (136 mg, 1.21 mmol) zur gewünschten Säure **43** (105 mg, 298 μmol , 86%) als farbloses Öl.

[DC: PE/EE = 1:1, $R_f(\mathbf{43}) = 0.20$]



Gemisch aus Rotameren:

Hauptrotamer:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOH-d_4): δ = 1.32 (s, 9 H, 1-H), 2.11 (s, 3 H, 11-H), 3.24 (s, 3 H, 13-H), 4.31 (d, $^3J_{5,6} = 2.7$ Hz, 1 H, H-5), 4.78 (d, $^3J_{6,5} = 2.7$ Hz, 1 H, H-6), 7.30 (d, $^3J_{8,9} = 8.3$ Hz, 2 H, 8-H), 7.54 (d, $^3J_{9,8} = 8.3$ Hz, 2 H, 9-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOH-d_4): δ = 23.9 (q, C-13), 28.7 (q, C-1), 57.7 (d, q, C-5, C-11), 80.7 (s, C-2), 83.8 (d, C-6), 120.9 (d, C-9), 128.7 (d, C-8), 134.6 (s, C-7), 139.7 (s, C-10), 157.8 (s, C-3), 171.6 (s, s, C-4, C-12).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄): δ = 1.17 (s, 9 H, 1-H), 2.13 (s, 3 H, 11-H), 3.31 (s, 3 H, 13-H), 4.28 (m, 1 H, 5-H), 4.76 (m, 1 H, 6-H), 7.35 (d, ³J_{8,9} = 8.3 Hz, 2 H, 8-H), 7.58 (m, 2 H, 9-H).

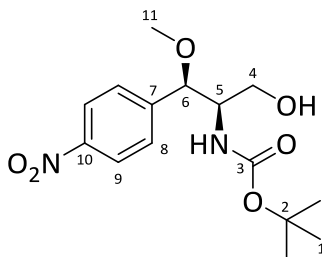
Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -80.2^\circ$ (c = 1.0, MeOH)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₆ [M] ⁺	352.1634	352.1662

(2*R*, 3*R*)-*N*-Boc-3-Methoxy-*para*-nitrophenylalaninol (**44**)

Gemäß **AAV II** wurde TBS-geschützter Methylether **39** (291 mg, 660 μmol) mit TBAF (793 μL, 793 μmol, 1M in THF) zu Alkohol **44** umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, DCM:EE 1:1) ergab Alkohol **44** (197 mg, 604 μmol, 91%) als farbloses Öl.

[DC: DCM/EE = 1:1, R_f(**44**) = 0.32]



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.30 (s, 9 H, 1-H), 2.57 (bs, 1 H, OH), 3.30 (s, 3 H, 11-H), 3.72–3.74 (m, 2 H, 4-H), 3.76–3.77 (m, 1 H, 5-H), 4.61 (bs, 1 H, 6-H), 5.05 (bs, 1 H, NH), 7.49 (d, ³J_{8,9} = 8.6 Hz, 2 H, 8-H), 8.21 (d, ³J_{9,8} = 8.6 Hz, 2 H, 9-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 28.1 (q, C-1), 57.6 (d, q, C-5, C-11), 63.2 (t, C-4), 79.8 (s, C-2), 82.1 (d, C-6), 123.6 (d, C-8), 127.7 (d, C-9), 146.4 (s, C-10), 147.6 (s, C-7), 155.6 (s, C-3).

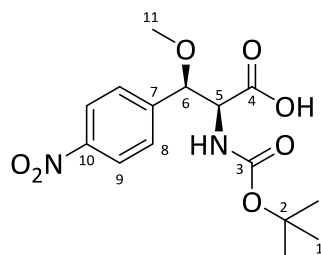
Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -135.2^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₅ H ₂₃ N ₂ O ₆ [M+1] ⁺	327.1556	327.1550

(2*S*,3*R*)-*N*-Boc-3-methoxy-*para*-nitrophenylalanin (**45**)

Gemäß **AAV III** reagierte Alkohol **44** (181 mg, 555 μmol) mit PhI(OAc)₂ (18 mg, 55 μmol), TEMPO (17 mg, 110 μmol) und NaClO₂ (219 mg, 1.94 mmol) zur gewünschten Säure **45** (172 mg, 505 μmol, 91%) als farbloses Öl.

[DC: PE/EE = 1:1, R_f(**45**) = 0.42]



Gemisch aus Rotameren:

Hauptrotamer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.29 (s, 9 H, 1-H), 3.35 (s, 3 H, 11-H), 4.60 (dd, ³J_{5,NH} = 9.6 Hz, ³J_{5,6} = 2.4 Hz, 1 H, H-5), 4.99 (d, ³J_{6,5} = 2.2 Hz, 1 H, H-6), 5.31 (d, ³J_{NH,5} = 9.6 Hz, 1 H, NH), 7.53 (d, ³J_{8,9} = 8.5 Hz, 2 H, 8-H), 8.24 (d, ³J_{9,8} = 8.5 Hz, 2 H, 9-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 28.1 (q, C-1), 58.1 (q, C-11), 58.5 (d, C-5), 80.6 (s, C-2), 81.8 (d, C-6), 123.7 (d, C-9), 127.8 (d, C-8), 144.5 (s, C-7), 147.9 (s, C-10), 155.3 (s, C-3), 174.3 (s, C-4).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.16 (s, 9 H, 1-H), 3.35 (s, 3 H, 11-H), 4.41 (dd, ³J_{5,NH} = 9.6 Hz, ³J_{5,6} = 2.4 Hz, 1 H, 5-H), 4.92 (d, ³J_{6,5} = 2.2 Hz, 1 H, 6-H), 5.91 (d, ³J_{NH,5} = 9.6 Hz, 1 H, NH), 7.57 (m, 2 H, 8-H), 8.21 (m, 2 H, 9-H).

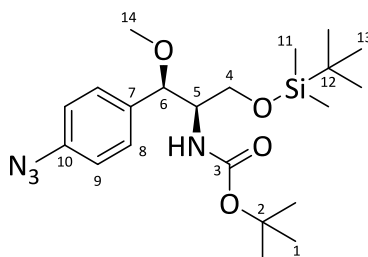
Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -37.4^\circ$ (c = 1.0, MeOH)

HRMS (ESI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₅ H ₂₁ N ₂ O ₇ [M+1] ⁺	341.1343	341.128

(2R, 3R)-N-Boc-3-methoxy-1-O-(tert-butyldimethylsilyl)-para-azidophenyl-alaninol (46)

Zu einer Lösung aus Anilin **40** (100 mg, 244 μmol) in 1 mL MeCN wurden bei 0 °C *tert*-BuONO (48 μL, 365 μmol) gefolgt von TMSN₃ (68 μL, 487 μmol) zugetropft. Die erhaltene Lösung wurde 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und mit 30 mL Et₂O verdünnt. Nach Waschen mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung, Trocknen über Na₂SO₄ und Entfernen des Lösemittels konnte das Produkt über säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE:EE 9:1) als farbloses Öl **46** (102 mg, 234 μmol, 96%) gewonnen werden.

[DC: PE/EE = 8:2, R_f(**46**) = 0.43]



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.04 (s, 3 H, 11-H), 0.05 (s, 3 H, 11-H'), 0.88 (s, 9 H, 13-H), 1.34 (s, 9 H, 1-H), 3.22 (s, 3 H, 14-H), 3.47 (dd, ²*J*_{4,4'} = 9.0 Hz, ³*J*_{4,5} = 3.7 Hz, 1 H, 4-H), 3.64 (dd, ²*J*_{4',4} = 9.0 Hz, ³*J*_{4',5} = 7.7 Hz, 1 H, 4-H'), 3.69 (m, 1 H, 5-H), 4.42 (m, 1 H, 6-H), 4.83 (d, ³*J*_{NH,5} = 8.9 Hz, 1 H, NH), 6.97 (d, ³*J*_{9,8} = 8.3 Hz, 2 H, 9-H), 7.28 (d, ³*J*_{8,9} = 8.3 Hz, 2H, 8-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -5.6 (q, C-11), -5.4 (q, C-11'), 18.2 (s, C-12), 25.9 (q, C-13), 28.3 (q, C-1), 57.1 (d, C-5), 57.2 (q, C-14), 61.8 (t, C-4), 79.1 (s, C-2), 80.2 (d, C-6), 118.9 (d, C-8), 128.4 (d, C-9), 139.3 (s, s, C-7, C-10), 155.5 (s, C-3).

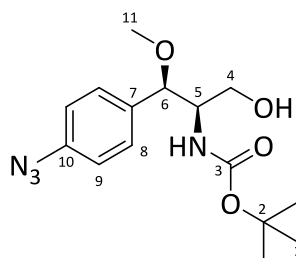
Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -69.8^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₂₁ H ₃₇ N ₄ O ₄ Si [M+1] ⁺	437.2584	437.2563

(2R, 3R)-N-Boc-3-methoxy-*para*-azidophenylalaninol (**47**)

Gemäß **AAV II** wurde TBS-geschützter Methylether **46** (100 mg, 229 μ mol) mit TBAF (275 μ L, 275 μ mol, 1M in THF) zu Alkohol **47** umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE:EE 1:1) ergab Alkohol **47** (74 mg, 229 μ mol, quant.) als farbloses Öl.

[DC: PE/EA = 1:1 R_f(**47**) = 0.40]



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.35 (s, 9 H, H-1), 3.24 (s, 3 H, H-11), 3.66 – 3.74 (m, 3 H, H-4, H-5), 4.42 (d, ³*J*_{5,6} = 3.2, 1 H, H-6), 5.0 (bs, 1 H, NH), 7.01 (d, ³*J*_{8,9} = 8.4 Hz, 2 H, H-9), 7.29 (d, ³*J*_{8,9} = 8.4 Hz, 2H, H-8).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 28.2 (C-1), 57.1 (C-5, C-11), 63.6 (C-4), 79.6 (C-2), 82.6 (C-6), 119.1 (C-8), 128.4 (C-9), 135.2 (C-7), 139.7 (C-10), 155.9 (C-3).

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -101.3^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
-----------	-----------	----------

$C_{15}H_{23}N_4O_4$ $[M+1]^+$

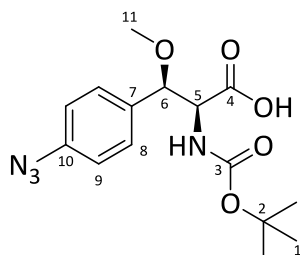
323.1719

323.1731

(2*S*,3*R*)-*N*-Boc-3-methoxy-*para*-azidophenylalanin (48**)**

Gemäß **AAV III** reagierte Alkohol **47** (65 mg, 202 μ mol) mit $PhI(OAc)_2$ (6.5 mg, 20 μ mol), TEMPO (6.3 mg, 40 μ mol) und $NaClO_2$ (80 mg, 706 μ mol) zur gewünschten Säure **48** (68 mg, 202 μ mol, quant.) als farbloses Öl.

[DC: PE/EE = 1:1, R_f (**48**) = 0.18]



Gemisch aus Rotameren:

Hauptrotamer:

1H -NMR (400 MHz, $MeOH-d_4$): δ = 1.35 (s, 9 H, 1-H), 3.24 (s, 3 H, 11-H), 4.32 (d, $^3J_{5,6}$ = 2.9 Hz, 1 H, 5-H), 4.81 (d, $^3J_{6,5}$ = 2.9 Hz, 1 H, 6-H), 7.05 (d, $^3J_{8,9}$ = 8.3 Hz, 2 H, 9-H), 7.39 (d, $^3J_{9,8}$ = 8.3 Hz, 2 H, 8-H).

^{13}C -NMR (100 MHz, $MeOH-d_4$): δ = 28.6 (q, C-1), 57.8 (q, C-11), 60.5 (d, C-5), 80.6 (s, C-2), 83.7 (d, C-6), 119.9 (d, C-9), 129.9 (d, C-8), 136.1 (s, C-7), 141.1 (s, C-10), 157.8 (s, C-3), 173.5 (s, C-4).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

1H -NMR (400 MHz, $MeOH-d_4$): δ = 1.18 (s, 9 H, 1-H), 4.29 (m, 1 H, H-5), 4.79 (m, 1 H, H-6), 7.09 (m, 2 H, 9-H).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -56.3^\circ$ (c = 1.0, MeOH)

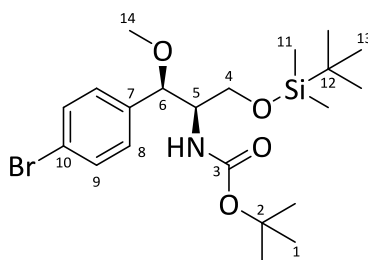
HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$C_{15}H_{21}N_2O_5$ $[M+1]^+$	337.1512	337.1503

(2*R*, 3*R*)-*N*-Boc-3-methoxy-1-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-*para*-bromphenylalaninol (49**)**

Zu einer Lösung aus Anilin **40** (100 mg, 244 μ mol) in 1 mL MeCN wurden bei 0 °C *tert*-BuONO (48 μ L, 365 μ mol) gefolgt von TMSBr (66 μ L, 487 μ mol) zugetropft. Die erhaltene Lösung wurde zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und mit 30 mL Et_2O verdünnt. Nach Waschen mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung, Trocknen über Na_2SO_4 und Entfernen des

Lösemittels konnte das Produkt über säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE:EE 9:1) als farbloses Öl **49** (69 mg, 145 μ mol, 60%) gewonnen werden.

[DC: PE/EE = 8:2, R_f (**49**) = 0.56]



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.06 (s, 3 H, 11-H), 0.07 (s, 3 H, 11-H'), 0.91 (s, 9 H, 13-H), 1.35 (s, 9 H, 1-H), 3.24 (s, 3 H, 14-H), 3.46 (dd, $^2J_{4,4'} = 9.1$ Hz, $^3J_{4,5} = 4.0$ Hz, 1 H, 4-H), 3.62 (dd, $^2J_{4',4} = 9.1$ Hz, $^3J_{4',5} = 7.9$ Hz, 1H, 4-H'), 3.72 (m, 1 H, 5-H), 4.43 (d, $^3J_{6,5} = 3.0$, 1 H, 6-H), 4.82 (d, $^3J_{\text{NH},5} = 8.9$ Hz, 1 H, NH), 7.17 (d, $^3J_{8,9} = 8.3$ Hz, 2 H, 8-H), 7.45 (d, $^3J_{9,8} = 8.3$ Hz, 2 H, 9-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = -5.6 (q, C-11), -5.4 (q, C-11'), 18.2 (s, C-12), 25.9 (q, C-13), 28.3 (q, C-1), 57.0 (d, C-5), 57.3 (q, C-14), 61.7 (t, C-4), 79.2 (s, C-2), 80.1 (d, C-6), 121.4 (s, C-10), 128.6 (d, C-8), 131.4 (d, C-9), 138.5 (s, C-7), 155.5 (s, C-3).

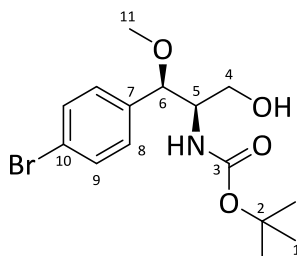
Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -89.9^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{BrN}_1\text{O}_4$ $[\text{M}+1]^+$	474.1675	474.1637

(2R, 3R)-N-Boc-3-methoxy-*para*-bromophenylalaninol (**50**)

Gemäß **AAV II** wurde TBS-geschützter Methylether **49** (175 mg, 369 μ mol) mit TBAF (406 μ L, 406 μ mol, 1M in THF) zu Alkohol **50** umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE:EE 1:1) ergab Alkohol **50** (128 mg, 355 μ mol, 96%) als farbloses Öl.

[DC: DCM/EE = 1:1, R_f (**50**) = 0.11]



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.34 (s, 9 H, 1-H), 2.63 (bs, 1 H, OH), 3.25 (s, 3 H, 11-H), 3.66–3.74 (m, 3 H, 4-H, 5-H), 4.44 (d, $^3J_{6,5} = 2.7$ Hz, 1 H, 6-H), 5.0 (bs, 1 H, NH), 7.18 (d, $^3J_{8,9} = 8.4$ Hz, 2 H, 8-H), 7.47 (d, $^3J_{9,8} = 8.4$ Hz, 2 H, 9-H).

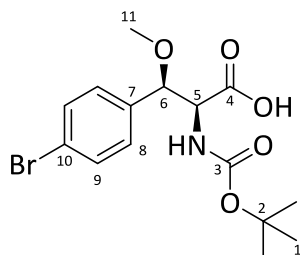
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 28.2 (q, C-1), 57.2 (d, q, C-5, C-11), 63.5 (t, C-4), 79.6 (s, C-2), 82.5 (d, C-6), 121.9 (s, C-10), 128.7 (d, C-8), 131.6 (d, C-9), 137.5 (s, C-7), 155.9 (s, C-3).

Optische Drehung:	$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -130.7^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3)	
HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{BrN}_1\text{O}_4$ $[\text{M}+1]^+$	360.0810	360.0801

(2*S*,3*R*)-*N*-Boc-3-methoxy-*para*-bromophenylalanin (51**)**

Gemäß **AAV III** reagierte Alkohol **50** (105 mg, 291 μmol) mit $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (9.39 mg, 29 μmol), TEMPO (9.11 mg, 58 μmol) und NaClO_2 (115 mg, 1.02 mmol) zur gewünschten Säure **51** (86 mg, 230 μmol , 80%) als farbloses Öl.

[DC: PE/EE = 1:1, $R_f(\mathbf{51}) = 0.40$]



Gemisch aus Rotameren:

Hauptrotamer:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOH-d_4): $\delta = 1.31$ (s, 9 H, 1-H), 3.25 (s, 3 H, 11-H), 4.33 (d, $^3J_{5,6} = 3.1$ Hz, 1 H, 5-H), 4.82 (d, $^3J_{6,5} = 3.1$ Hz, 1 H, 6-H), 7.28 (d, $^3J_{8,9} = 8.3$ Hz, 2 H, 8-H), 7.50 (d, $^3J_{9,8} = 8.3$ Hz, 2 H, 9-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOH-d_4): $\delta = 28.6$ (q, C-1), 57.8 (q, C-11), 60.4 (d, C-5), 80.7 (s, C-2), 83.7 (d, C-6), 122.8 (s, C-10), 130.3 (d, C-8), 132.5 (d, C-9), 138.5 (s, C-7), 157.8 (s, C-3), 173.4 (s, C-4).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOH-d_4): $\delta = 1.16$ (s, 9 H, 1-H), 4.30 (m, 1 H, 5-H), 4.79 (m, 1 H, 6-H), 7.27 (d, $^3J_{8,9} = 8.3$ Hz, 2 H, 8-H), 7.53 (d, $^3J_{9,8} = 8.3$ Hz, 2 H, 9-H).

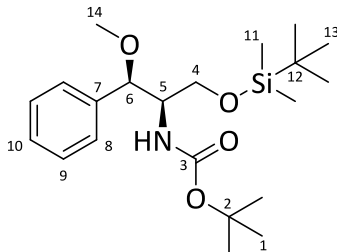
Optische Drehung:	$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -47.3^\circ$ ($c = 1.0$, MeOH)	
HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{BrNO}_5$ $[\text{M}+1]^+$	374.0603	374.0588

(2*R*, 3*R*)-*N*-Boc-3-methoxy-1-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-phenylalaninol (52**)**

Zu einer Lösung aus Anilin **40** (100 mg, 244 μmol) in 2.5 mL THF wurde bei 0 $^\circ\text{C}$ *tert*-BuONO (58 μL , 487 μmol) zugetropft. Die erhaltene Lösung wurde über drei Stunden auf Raumtemperatur gerührt und mit 30 mL Et_2O verdünnt. Nach Waschen mit Wasser und gesättigter

NaCl-Lösung, Trocknen über Na_2SO_4 und Entfernen des Lösemittels konnte das Produkt über säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE:EE 9:1) als farbloses Öl **52** (77 mg, 195 μmol , 80%) gewonnen werden.

[DC: PE/EE = 8:2, $R_f(\mathbf{52}) = 0.62$]



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.02$ (s, 3 H, 11-H), 0.03 (s, 3 H, 11-H'), 0.88 (s, 9 H, 13-H), 1.31 (s, 9 H, 1-H), 3.22 (s, 3 H, 14-H), 3.43 (dd, $^2J_{4,4'} = 9.7$ Hz, $^3J_{4,5} = 3.7$ Hz, 1 H, 4-H), 3.60 (dd, $^2J_{4',4} = 9.7$ Hz, $^3J_{4',5} = 7.5$ Hz, 1 H, 4-H'), 3.71 (m, 1 H, 5-H), 4.42 (d, $^3J_{6,5} = 3.3$ Hz, 1 H, 6-H), 4.85 (d, $^3J_{\text{NH},5} = 8.3$ Hz, 1 H, NH), 7.20–7.31 (m, 5 H, 8-H, 9-H, 10-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.5$ (q, C-11), -5.4 (q, C-11'), 18.2 (s, C-12), 25.9 (q, C-13), 28.3 (q, C-1), 57.3 (d, q, C-5, C-14), 61.8 (t, C-4), 79.0 (s, C-2), 80.7 (d, C-6), 126.9 (d, C-8), 127.6 (s, C-10), 128.2 (d, C-9), 139.2 (s, C-7), 155.5 (s, C-3).

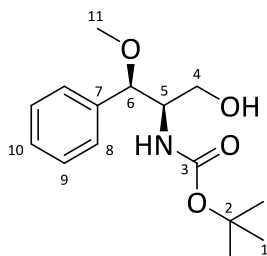
Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -52.0^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{NO}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	396.2565	396.2573

(2R, 3R)-N-Boc-3-methoxy-phenylalaninol (**53**)

Gemäß **AAV II** wurde TBS-geschützter Methylether **52** (387 mg, 977 μmol) mit TBAF (1075 μL , 1075 μmol , 1M in THF) zu Alkohol **53** umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, DCM:EE 1:1) ergab Alkohol **53** (275 mg, 977 μmol , quant.) als farbloses Öl.

[DC: PE/EE = 1:1, $R_f(\mathbf{53}) = 0.35$]



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.34$ (s, 9 H, 1-H), 3.26 (s, 3 H, 11-H), 3.67–3.79 (m, 3 H, 4-H, 5-H), 4.42 (d, $^3J_{6,5} = 4.2$ Hz, 1 H, 6-H), 5.1 (bs, 1 H, NH), 7.28–7.35 (m, 5 H, 8-H, 9-H, 10-H).

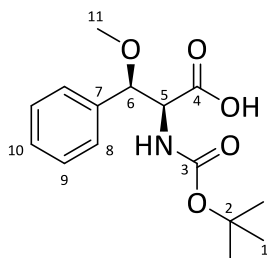
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 28.2$ (q, C-1), 57.1 (d, q, C-5, C-11), 63.8 (t, C-4), 79.5 (s, C-2), 82.2 (d, C-6), 126.9 (d, C-8), 127.9 (d, C-10), 128.4 (d, C-9), 138.2 (s, C-7), 155.6 (s, C-3).

Optische Drehung:	$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -42.3^{\circ}$ ($c = 1.0$, CHCl_3)	
HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	282.1700	282.1706

(2*S*,3*R*)-*N*-Boc-3-methoxy- phenylalanin (54**)**

Gemäß **AAV II** reagierte Alkohol **53** (275 mg, 977 μmol) mit $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (31 mg, 97 μmol), TEMPO (31 mg, 194 μmol) und NaClO_2 (387 mg, 3.42 mmol) zur gewünschten Säure **54** (289 mg, 977 μmol , quant.) als weißer Feststoff.

[DC: PE/EE = 1:1, $R_f(\mathbf{54}) = 0.26$]



Gemisch aus Rotameren:

Hauptrotamer:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.33$ (s, 9 H, 1-H), 3.32 (s, 3 H, 11-H), 4.56 (dd, $^3J_{5,\text{NH}} = 9.4$ Hz, $^3J_{5,6} = 2.6$ Hz, 1 H, 5-H), 4.88 (d, $^3J_{6,5} = 2.6$ Hz, 1 H, 6-H), 5.33 (d, $^3J_{\text{NH},2} = 9.4$ Hz, 1 H, NH), 7.28–7.41 (m, 5 H, 8-H, 9-H, 10-H), 10.21 (bs, 1 H, COOH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 28.2$ (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-4).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.16$ (s, 9 H, 1-H), 3.30 (s, 3 H, 11-H), 4.56 (d, $^3J_{5,\text{NH}} = 8.0$ Hz, 1 H, 5-H), 4.80 (bs, 1 H, 6-H), 5.85 (d, $^3J_{\text{NH},5} = 8.0$ Hz, 1 H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 27.8$ (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 $^{\circ}\text{C}$

Optische Drehung:	$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -24.8^{\circ}$ ($c = 1.0$, CHCl_3)	
HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_5$ $[\text{M}+1]^+$	296.1492	296.1495

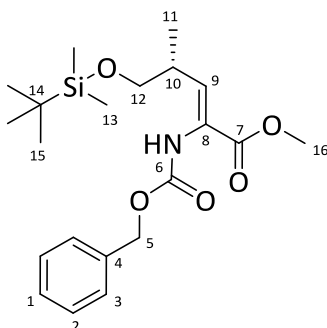
(4*R,Z*)-*N*-Cbz-2-amino-4-methyl-5-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-pent-2-ensäure methylester (57**)**

Zu einer Lösung aus Ester **56** (10.00 mmol) in 100 mL DCM wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ langsam eine DibalH-Lösung (11.0 mL, 11.0 mmol, 1 M in Hexan) innerhalb von 30 min zugegeben. Es wurden 90 Minuten bei dieser Temperatur gerührt und nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) 5 mL Methanol und 30 mL 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 KHSO_4 -Lösung und ges. NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wurde das Lösemittel entfernt.

Zu Phosphonat **P1** (3.95 g, 11.0 mmol) in 50 mL THF wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ Tetramethylguanidin (1.23 mL, 10.5 mmol) zugetropft und für 15 min bei dieser Temperatur nachgerührt.

Im Folgenden wurde eine Lösung des Rohaldehyd in 50 mL THF langsam zugetropft und das Reaktionsgemisch über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wurde mit Et_2O und Wasser verdünnt und die wässrige Phase dreimal mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE:EE 8:2). Die Dehydroaminosäure **57** (2.63 g, 6.46 mmol, 65%, 90% *Z*) konnte so als farbloses Öl isoliert werden.

[DC: PE/EE = 8:2, $R_f(\mathbf{57}) = 0.26$]



Gemisch aus Konfigurationsisomeren:

(*Z*)-57

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.03$ (s, 3 H, 13-H), 0.05 (s, 3 H, 13-H'), 0.88 (s, 9 H, 15-H), 1.00 (d, $^3J_{11,10} = 6.8$ Hz, 3 H, 11-H), 2.80 (m, 1 H, 10-H), 3.42 (dd, $^2J_{12,12'} = ^3J_{12,10} = 9.4$ Hz, 1 H, 12-H), 3.64 (dd, $^2J_{12',12} = 9.4$ Hz, $^3J_{12',10} = 4.8$ Hz, 1 H, 12-H'), 3.73 (bs, 3 H, 16-H), 5.11 (d, $^2J_{5,5'} = 12.3$ Hz, 1 H, 5-H), 5.16 (d, $^2J_{5',5} = 12.3$ Hz, 1 H, 5-H'), 6.20 (d, $^3J_{9,10} = 9.4$ Hz, 1 H, 9-H), 7.04 (bs, 1 H, NH), 7.28–7.36 (m, 5 H, 1-H, 2-H, 3-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.6$ (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*)-**57** (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.07 (s, 3 H, 13-H), 0.09 (s, 3 H, 13-H'), 0.84 (d, ³J_{11,10} = 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).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 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: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -65.5^{\circ}$ (c = 1.0, CHCl₃)

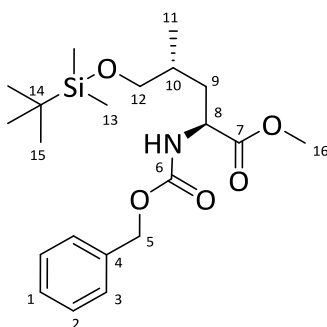
HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₂₁ H ₃₄ NO ₅ Si [M+H] ⁺	408.2201	408.2211

(2*S*,4*R*)-*N*-Cbz-4-methyl-5-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-leucinmethylester (**58**)

Zu einer Lösung aus Dehydroaminosäure **57** (2.40 g, 5.89 mmol) in 20 mL DCM wurde unter Argonatmosphäre eine Lösung aus Rh(COD)BF₄ (48 mg, 118 μmol) und (*R*)-MONOPHOS® (85 mg, 236 μmol) in 5 mL DCM gegeben. Die erhaltene Reaktionslösung wurde in einen Autoklaven gegeben und unter 20 bar H₂-Atmosphäre drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE:EE 8:2). Die gewünschte Aminosäure **58** (2.36 g, 5.77 mmol, 98%, 98% ee) wurde als farbloses Harz erhalten.

Zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses wurde die Cbz-Gruppe in eine Acetat-Gruppe transformiert und die erhaltene Aminosäure gaschromatographisch vermessen.

[DC: PE/EE = 8:2, R_f(**58**) = 0.25]



Gemisch aus Rotameren:

Hauptrotamer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.03 (s, 3 H, 13-H), 0.04 (s, 3 H, 13-H'), 0.88 (s, 9 H, 15-H), 0.91 (d, ³J_{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, $^2J_{12,12} = 10.0$ Hz, $^3J_{12,10} = 6.1$ Hz, 1 H, 12-H), 3.64 (dd, $^2J_{12',12} = 10.0$ Hz, $^3J_{12',10} = 5.0$ Hz, 1 H, 12-H'), 3.73 (s, 3 H, 16-H), 4.39 (dt, $^3J_{8,NH} = 7.8$ Hz, $^3J_{8,9} = 5.4$ Hz, 1 H, 8-H), 5.08 (d, $^2J_{5,5'} = 12.3$ Hz, 1 H, 5-H), 5.11 (d, $^2J_{5',5} = 12.3$ Hz, 1 H, 5-H'), 5.68 (d, $^3J_{NH,8} = 7.8$ Hz, 1 H, NH), 7.28–7.37 (m, 5 H, 1-H, 2-H, 3-H).

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

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 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 [1 min] = 110 °C, 2.0 °C/min bis 180 °C, Injektor 250 °C, Detektor: 275 °C:

N-Acetyl-(2*S*,4*R*)-**58**: $t_R = 33.01$ min,

N-Acetyl-(2*R*,4*R*)-**58**: $t_R = 34.25$ min,

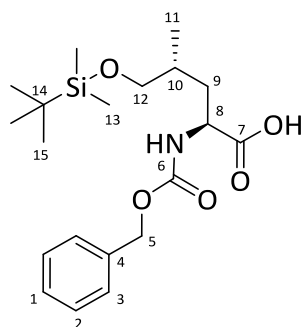
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -6.3^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{NO}_5\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	410.2357	410.2361

(2*S*,4*R*)-*N*-Cbz-4-methyl-5-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-leucin (**59**)

Methylester **58** (1.52 g, 3.71 mmol) wurde in 37 mL THF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Im Anschluss erfolgte die Zugabe von 1 N LiOH Lösung (4.45 mL, 4.45 mmol). Im Folgenden wurde das Reaktionsgemisch über Nacht auf Raumtemperatur gebracht und das Lösemittel nach vollständigen Umsatz entfernt. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und mit 1 N KHSO_4 -Lösung angesäuert. Anschließend wurde die wässrige Phase dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel am Vakuum entfernt, sodass die Säure **59** (1.47 g, 3.71 mmol, quant.) als farbloses Öl erhalten wurde, welches keiner weiteren Reinigung bedurfte.

[DC: PE/EE = 7:3, $R_f(\mathbf{59}) = 0.26$]



Gemisch aus Rotameren:

Hauptrotamer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 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_{NH,8} = 7.6 Hz, 1 H, NH), 7.27–7.38 (m, 5 H, 1-H, 2-H, 3-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = –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):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 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).

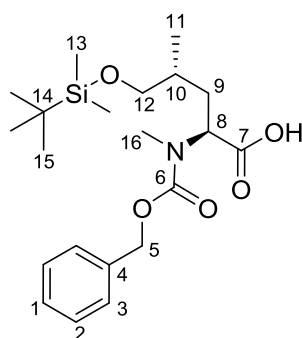
Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +2.7^{\circ}$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₂₀ H ₃₄ NO ₅ Si [M+H] ⁺	396.2201	396.2212

(2*S*,4*R*)-*N*-Cbz-(*N*,4)-dimethyl-5-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-leucin (60)

Zu einer Lösung aus Säure **59** (530 mg, 1.34 mmol) und Methyljodid (670 µL, 10.72 mmol) in 13 mL THF wurde bei –10 °C portionsweise Natriumhydrid (214 mg, 5.36 mmol, 60 % in Mineralöl) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 24 Stunden bei dieser Temperatur gehalten. Nach vollständigem Umsatz (HPLC-Kontrolle) wurde die Reaktionsmischung mit Et₂O verdünnt und auf Wasser gegeben. Die wässrige Phase wurde im Anschluss mit 1 N KHSO₄ angesäuert und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 5 %-iger Na₂SO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Entfernen des Lösemittels verlief die *N*-methylierte Säure **60** (543 mg, 1.33 mmol, 99%) als farbloses Öl

[DC: PE/EE = 7:3, R_f(**60**) = 0.30]

*Gemisch aus Rotameren:**Hauptrotamer:*

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.04 (s, 3 H, 13-H), 0.05 (s, 3 H, 13-H'), 0.88 (s, 9 H, 15-H), 0.96 (d, ³J_{11,10} = 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, ³J_{8,9} = 9.9 Hz, ³J_{8,9'} = 5.4 Hz, 1 H, 8-H), 5.17 (s, 2 H, 5-H), 7.28–7.38 (m, 5 H, 1-H, 2-H, 3-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = −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):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = −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, ³J_{8,9} = 10.2 Hz, ³J_{8,9'} = 5.2 Hz, 1 H, 8-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = −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).

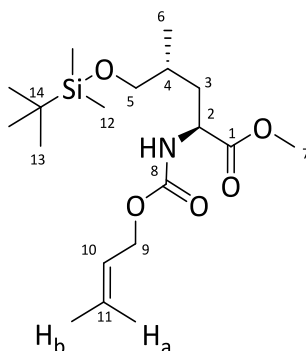
Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +4.1^{\circ}$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₂₁ H ₃₅ NO ₅ Si [M] ⁺	409.2279	409.2264

(2S,4R)-N-Alloc-4-methyl-5-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-leucinmethylester (61)

10% wt. Pd-C (137 mg, 10% auf Aktivkohle) wurden zum Cbz geschützten Ester **58** (1.42 g, 3.47 mmol) in 35 mL THF gegeben. Die Reaktionslösung wurde daraufhin für 3 Stunden bei 25°C unter H₂ (1 atm) gerührt, über Celite filtriert und das Lösemittel entfernt. Der Rückstand wurde in 35 mL DCM gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurden Pyridin (393 µL, 4.86 mmol) und AllocCl (458 µL, 4.17 mmol) langsam zugetropft. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde die Reaktionslösung mit EE verdünnt und nacheinander mit 1 N KHSO₄-Lösung, ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE:EE 8:2). Der Alloc-geschützte Ester **61** (1.25 g, 3.47 mmol, quant.) wurde als farbloses Öl erhalten.

[DC: PE/EE = 8:2, R_f(**61**) = 0.38]



Gemisch aus Rotameren:

Hauptrotamer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.04 (s, 3 H, 12-H), 0.05 (s, 3 H, 12-H'), 0.89 (s, 9 H, 13-H), 0.91 (d, $^3J_{6,4}$ = 6.8 Hz, 3 H, 6-H), 1.57 (m, 1 H, 3-H), 1.72 (m, 1 H, 4-H), 1.90 (m, 1 H, 3-H'), 3.38 (dd, $^2J_{5,5'} = 10.0$ Hz, $^3J_{4,5} = 6.0$ Hz, 1 H, 5-H), 3.64 (m, 1 H, 5-H'), 3.73 (s, 3 H, 7-H), 4.39 (m, 1 H, 2-H), 5.08 (d, $^3J_{9,10} = 5.5$ Hz, 2 H, 9-H), 5.19 (m, 1 H, 11-H_b), 5.28 (m, 1 H, 11-H_a), 5.59 (d, $^3J_{\text{NH},2} = 7.0$ Hz, 1 H, NH), 5.91 (ddt, $^3J_{10,11a} = 16.1$ Hz, $^3J_{10,11b} = 10.8$ Hz, $^3J_{9,10} = 5.6$ Hz, 1 H, 10-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -5.5 (q, C-12), -5.4 (q, C-12'), 17.4 (q, C-6), 18.3 (s, C-14), 25.9 (q, C-13), 32.3 (d, C-4), 36.0 (t, C-3), 52.1 (q, C-7), 52.3 (d, C-2), 65.7 (t, C-9), 67.1 (t, C-5), 117.6 (t, C-11), 132.7 (d, C-10), 155.8 (s, C-8), 173.3 (s, C-1).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.83 (d, $^3J_{6,4} = 6.9$ Hz, 3 H, 6-H), 1.97 (m, 1 H, 3-H'), 3.56 (s, 3 H, 7-H),

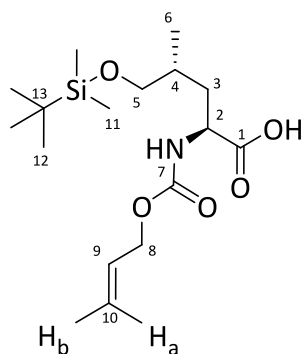
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -5.7 (q, C-12), -5.6 (q, C-12'), 13.1 (q, C-6), 25.8 (q, C-13), 36.9 (t, C-3), 68.4 (t, C-9), 68.8 (t, C-5),

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +4.0^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (ESI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₇ H ₃₄ NO ₅ Si [M+1] ⁺	360.2201	360.2200

(2S,4R)-N-Alloc-4-methyl-5-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-leucin (62)

Methylester **61** (1.27 g, 3.55 mmol) wurde in 18 mL THF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Im Anschluss erfolgte die Zugabe von 1 N LiOH Lösung (7.10 mL, 7.10 mmol). Im Folgenden wurde das Reaktionsgemisch über Nacht auf Raumtemperatur gebracht und das Lösemittel nach vollständigen Umsatz entfernt. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und mit 1 N KHSO₄-Lösung angesäuert. Anschließend wurde die wässrige Phase dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel am Vakuum entfernt, sodass die Säure **62** (1.10 g, 3.20 mmol, 90%) als farbloses Öl erhalten wurde, welches keiner weiteren Reinigung bedurfte.

[DC: PE/EE = 8:2, $R_f(\mathbf{62}) = 0.18$]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.06$ (s, 3 H, 11-H), 0.07 (s, 3 H, 11-H'), 0.89 (s, 9 H, 12-H), 0.91 (d, $^3J_{6,4} = 6.8$ Hz, 3 H, 6-H), 1.67 (m, 1 H, 3-H), 1.82 (m, 1 H, 4-H), 1.93 (m, 1 H, 3-H'), 3.39 (dd, $^2J_{5,5'} = 10.1$ Hz, $^3J_{5,4} = 6.5$ Hz, 1 H, 5-H), 3.59 (dd, $^2J_{5,5'} = 10.1$ Hz, $^3J_{5',4} = 4.6$ Hz, 1 H, 5-H'), 4.39 (m, 1 H, 2-H), 5.08 (d, $^3J_{8,9} = 5.5$ Hz, 2 H, 8-H), 5.19 (dd, $^3J_{10b,9} = 10.4$ Hz, $^2J_{10b,10a} = 0.5$ Hz, 1 H, 10-H_b), 5.29 (dd, $^3J_{10a,9} = 16.5$ Hz, $^2J_{10a,10b} = 0.5$ Hz, 1 H, 10-H_a), 5.79 (d, $^3J_{\text{NH},2} = 7.4$ Hz, 1 H, NH), 5.90 (ddt, $^3J_{9,11a} = 16.5$ Hz, $^3J_{9,11b} = 10.4$ Hz, $^3J_{9,8} = 5.6$ Hz, 1 H, 9-H), 8.30 (bs, 1 H, COOH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.5$ (q, C-11), -5.4 (q, C-11'), 17.6 (q, C-6), 18.3 (s, C-13), 25.9 (q, C-12), 32.4 (d, C-4), 35.9 (t, C-3), 52.3 (d, C-2), 65.9 (t, C-8), 67.4 (t, C-5), 117.8 (t, C-10), 132.6 (d, C-9), 156.2 (s, C-7), 176.8 (s, C-1).

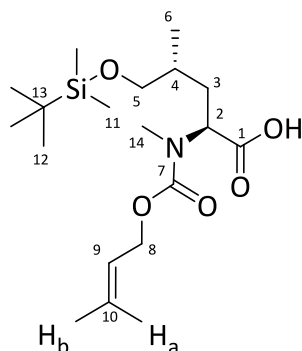
Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +14.0^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{NO}_5\text{Si}$ $[\text{M}+1]^+$	346.2050	346.2044

(2S,4R)-N-Alloc-(N,4)-dimethyl-5-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-leucin (**63**)

Zu einer Lösung aus Säure **62** (870 mg, 2.52 mmol) und Methyljodid (1.26 mL, 20.14 mmol) in 25 mL THF wurde bei -10°C portionsweise Natriumhydrid (403 mg, 10.07 mmol, 60 % in Mineralöl) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 24 Stunden bei dieser Temperatur gehalten. Nach vollständigem Umsatz (LC-MS-Kontrolle) wurde die Reaktionsmischung mit Et_2O verdünnt und auf Wasser gegeben. Die wässrige Phase wurde im Anschluss mit 1 N KHSO_4 angesäuert und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 5 %-iger Na_2SO_3 -Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Entfernen des Lösemittels verlief die *N*-methylierte Säure **63** (892 mg, 2.48 mmol, 99%) als farbloses Öl.

[DC: PE/EE = 6:4, $R_f(\mathbf{63}) = 0.50$]



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.03 (s, 3 H, 11-H), 0.04 (s, 3 H, 11-H'), 0.89 (s, 9 H, 12-H), 0.95 (d, $^3J_{6,4}$ = 6.0 Hz, 3 H, 6-H), 1.54–1.66 (m, 2 H, 3-H, 4-H), 2.07 (m, 1 H, 3-H'), 2.89 (s, 3 H, 14-H), 3.49 (m, 2 H, 5-H), 4.61 (d, $^3J_{8,9}$ = 4.6 Hz, 2 H, 8-H), 4.83 (m, 1 H, 2-H), 5.20 (m, 1 H, 10-H_b), 5.29 (m, 1 H, 10-H_a), 5.92 (m, 1 H, 9-H).

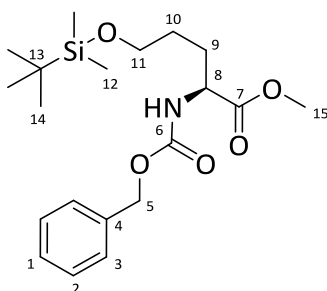
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = –5.5 (q, C-11), 17.5 (q, C-13), 18.3 (q, C-6), 25.9 (q, C-12), 30.6 (t, C-3), 31.8 (d, C-4), 32.4 (q, C-14), 56.8 (d, C-2), 66.4 (t, C-5), 66.5 (t, C-8), 117.4 (t, C-10), 132.7 (d, C-9), 156.9 (s, C-7), 176.8 (s, C-1).

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +12.6 ° (c = 1.0, CHCl_3)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{NO}_5\text{Si}$ $[\text{M}+1]^+$	360.2201	360.2207

(2S)-N-Cbz-5-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-norvalinmethylester (**66**)

(2S)-N-Cbz-Glutaminsäure-1-methylester **64** (4.98 g, 16.7 mmol) wurde in 84 mL THF gelöst und auf –20 °C gekühlt. Triethylamin (2.61 mL, 18.73 mmol) und Ethylchloroformiat (1.79 mL, 18.73 mmol) wurden nacheinander zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde 30 Minuten bei dieser Temperatur gehalten und im Anschluss unter Stickstoff filtriert. Das erhaltene Filtrat wurde nachfolgend in eine 0 °C kalte NaBH_4 -Lösung (1.01 g, 26.80 mmol) aus 20 mL H_2O und 20 mL THF getropft. Die Reaktionslösung wurde für zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde mit Et_2O verdünnt und mit 1 N HCl hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde im Anschluss zweimal mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Der so erhaltene Alkohol wurde ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt umgesetzt. Der Alkohol (4.67 mg, 16.6 mmol) wurde in 17 mL DMF gelöst und bei 0 °C nacheinander mit Imidazol (1.36 g, 19.92 mmol) und TBS-Cl (2.75 g, 18.26 mmol) versetzt. Nach Rühren über Nacht wurde die Reaktionsmischung in 200 mL Et_2O aufgenommen, zweimal mit H_2O , 1 N KHSO_4 -Lösung, ges. NaHCO_3 -Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Verdampfen des Lösemittels ergab die säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE:EE 8:2) den TBS-geschützten Ester **66** (4.79 mg, 12.12 mmol, 73%) als farbloses Öl.

[DC: PE/EE = 8:2, R_f (**66**) = 0.30]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.03 (s, 3 H, 12-H), 0.04 (s, 3 H, 12-H'), 0.88 (s, 9 H, 14-H), 1.55 (m, 2 H, 10-H), 1.75 (m, 1 H, 9-H), 1.91 (m, 1 H, 9-H'), 3.62 (t, $^3J_{11,10}$ = 6.0 Hz, 2 H, 11-H), 3.74 (s, 3 H, 15-H), 4.39 (m, 1 H, 8-H), 5.10 (s, 2 H, 5-H), 5.46 (d, $^3J_{\text{NH},8}$ = 7.9 Hz, 1 H, NH), 7.31–7.37 (m, 5 H, 1-H, 2-H, 3-H).

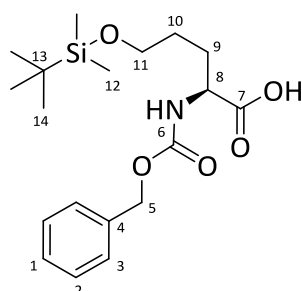
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = -5.5 (q, C-12), 18.3 (s, C-13), 25.8 (q, C-14), 28.3 (t, C-10), 29.0 (t, C-9), 52.3 (q, C-15), 53.6 (d, C-8), 62.2 (t, C-11), 66.9 (t, C-5), 128.1 (d, C-3), 128.2 (d, C-1), 128.5 (d, C-2), 136.3 (s, C-4), 155.9 (s, C-6), 173.0 (s, C-7).

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +5.6 ° (c = 1.0, CHCl_3)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{NO}_5\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	396.2201	396.2205

(2S)-N-Cbz-5-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-norvalin (**67**)

Methylester **66** (4.12 g, 10.42 mmol) wurde in 100 mL THF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Im Anschluss erfolgte die Zugabe von 1 N LiOH Lösung (12.50 mL, 12.50 mmol). Im Folgenden wurde das Reaktionsgemisch über Nacht auf Raumtemperatur gebracht und das Lösemittel nach vollständigen Umsatz entfernt. Der Rückstand wurde in 50 mL Wasser aufgenommen und mit 1 N KHSO_4 -Lösung angesäuert. Anschließend wurde die wässrige Phase dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel am Vakuum entfernt, sodass die Säure **67** (3.97 g, 10.42 mmol, quant.) als farbloses Öl erhalten wurde, welches keiner weiteren Reinigung bedurfte.

[DC: PE/EE = 7:3, R_f (**67**) = 0.38]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.06 (s, 6 H, 12-H), 0.88 (s, 9 H, 14-H), 1.63 (m, 2 H, 10-H), 1.83 (m, 1 H, 9-H), 1.92 (m, 1 H, 9-H'), 3.66 (t, $^3J_{11,10}$ = 5.8 Hz, 2 H, 11-H), 4.40 (m, 1 H, 8-H), 5.11 (s, 2 H, 5-H), 5.60 (d, $^3J_{\text{NH},8}$ = 7.7 Hz, 1 H, NH), 7.30–7.36 (m, 5 H, 1-H, 2-H, 3-H), 7.85 (bs, 1 H, COOH).

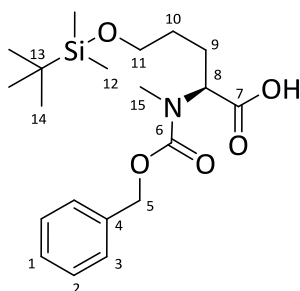
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = –5.4 (q, C-12), 18.3 (s, C-13), 25.9 (q, C-14), 28.0 (t, C-10), 29.0 (t, C-9), 53.5 (d, C-8), 62.6 (t, C-11), 67.0 (t, C-5), 128.1 (d, C-3), 128.2 (d, C-1), 128.5 (d, C-2), 136.1 (s, C-4), 156.1 (s, C-6), 176.3 (s, C-7).

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +14.1 ° (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₉ H ₃₂ NO ₅ Si [M+H] ⁺	382.2044	382.2043

(2S)-N-Alloc-(N)-methyl-5-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-norvalin (**68**)

Zu einer Lösung aus Säure **67** (3.97 g, 10.42 mmol) und Methyljodid (4.55 mL, 10.34 mmol) in 100 mL THF wurde bei –10 °C portionsweise Natriumhydrid (1.66 g, 41.06 mmol, 60 % in Mineralöl-Suspension) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 24 Stunden bei dieser Temperatur gehalten. Nach vollständigem Umsatz (LC-MS-Kontrolle) wurde die Reaktionsmischung mit Et₂O verdünnt und auf Wasser gegeben. Die wässrige Phase wurde im Anschluss mit 1 N KHSO₄ angesäuert und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 5 %-iger Na₂SO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Entfernen des Lösemittels verlief die *N*-methylierte Säure **68** (4.07 g, 10.30 mmol, 99%) als farbloses Öl [DC: PE/EE = 6:4, R_f(**68**) = 0.50]



Gemisch aus Rotameren:

Hauptrotamer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.05 (s, 6 H, 12-H), 0.89 (s, 9 H, 14-H), 1.54 (m, 2 H, 10-H), 1.83 (m, 1 H, 9-H), 2.06 (m, 1 H, 9-H'), 2.90 (s, 3 H, 15-H), 3.62 (m, 2 H, 11-H), 4.81 (dd, $^3J_{8,9a}$ = 10.7 Hz, $^3J_{8,9b}$ = 5.0 Hz, 1 H, 8-H), 5.17 (s, 2 H, 5-H), 7.30–7.37 (m, 5 H, 1-H, 2-H, 3-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = –5.4 (q, C-12), 18.3 (s, C-13), 24.9 (t, C-9), 25.9 (q, C-14), 29.2 (t, C-10), 30.4 (q, C-15), 58.3 (d, C-8), 62.1 (t, C-11), 67.6 (t, C-5), 127.7 (d, C-3), 128.0 (d, C-1), 128.5 (d, C-2), 136.4 (s, C-4), 176.1 (s, C-7).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.02 (s, 6 H, 12-H), 0.88 (s, 9 H, 14-H), 2.92 (s, 3 H, 15-H), 4.68 (dd, ³J_{8,9a} = 10.7 Hz, ³J_{8,9b} = 5.0 Hz, 1 H, 8-H).

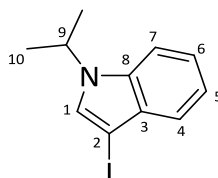
Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +12.6^{\circ}$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₂₀ H ₃₄ NO ₅ Si [M+H] ⁺	396.2201	396.2209

3-Iod-*N*-iso-propyl-indol (73)

Zu einer Lösung aus Indol **72** (1.17 g, 10.0 mmol) in 20 mL DMF wurde bei 0 °C KOH (693 mg, 10.5 mmol, 85%) zugegeben. Nach 10 Minuten erfolgte die Zugabe von Iod (2.54 g, 10.0 mmol) und im Anschluss wurde das Reaktionsgemisch für eine Stunde bei RT gerührt. Nachdem das Reaktionsgemisch auf 0 °C gekühlt wurde erfolgte die Zugabe von NaH (1.0 g, 25.0 mmol, 60%). Nach 15 Minuten erfolgte die Zugabe von 2-Iodpropan (1.19 mL, 12.0 mmol) bei 0 °C. Das erhaltene Gemisch wurde bei dieser Temperatur eine Stunde gerührt und im Folgenden mit 10 mL H₂O versetzt. Die Mischung wurde zweimal mit 75 mL Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit 100 mL Wasser und 50 mL ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ und Wntfernen des Lösemittels konnte durch säulenchromatograpische Reinigung (Kieselgel, PE:EE 9:1) das gewünschte 3-Iod-*N*-iso-propyl-indol (**73**) (2.85 g, 10 mmol, quant.) als weißen Feststoff gewonnen werden.

[DC: PE/EE = 8:2, R_f(**73**) = 0.63]



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.48 (d, ³J_{10,9} = 6.7 Hz, 6 H, 10-H), 4.63 (sep, ³J_{9,10} = 6.7 Hz, 1 H, 9-H), 7.15 (t, ³J_{5,6} = ³J_{6,7} = 7.8 Hz, 1 H, 6-H), 7.22 (t, ³J_{5,4} = ³J_{5,6} = 7.8 Hz, 1 H, 5-H), 7.26 (s, 1 H, 1-H), 7.30 (d, ³J_{7,6} = 7.8 Hz, 1 H, 7-H), 7.40 (d, ³J_{4,5} = 7.8 Hz, 1 H, 4-H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 22.8 (q, C-10), 47.6 (d, C-9), 55.3 (s, C-2), 109.6 (d, C-7), 120.2 (d, C-6), 121.2 (d, C-4), 122.3 (d, C-5), 127.9 (d, C-1), 130.4 (s, C-3), 135.5 (s, C-8).

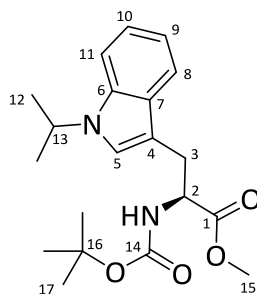
HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₁ H ₁₃ IN ₁ [M+1] ⁺	286.0093	286.0093

(*S*)-*N*-Boc-*N'*-iso-propyl-tryptophanmethylester (75)

Zink (596 mg, 9.11 mmol) wurde in 2.5 mL DMF suspendiert und mit 1,2-Dibromethan (39 µL, 465 µmol) bei RT versetzt. Danach wurde die Suspension für 30 Minuten bei 50 °C ge-

halten. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde Trichlormethylsilan (12 μ L, 91 μ mol) zugegeben und für 30 Minuten nachgerührt. Zur Herstellung der Zink-Verbindung wurde β -Iod-Alanin **74** (500 mg, 1.52 mmol) in 2 mL DMF zugetropft und für 30 Minuten bei Raumtemperatur nachgerührt. Der Überstand der Suspension wurde mittels Transferkanüle zu einer Lösung aus Iod-Indol **73** (325 mg, 1.14 mmol), Pd₂dba₃ (42 mg, 46 μ mol) und Qphos (65 mg, 91 μ mol) in 2 mL DMF, getropft. Die so erhaltene Reaktionslösung wurde für sechs Stunden bei 35°C nachgerührt. Im Anschluss wurde das Gemisch mit 10 mL H₂O und 40 mL Ethylacetat versetzt. Die organische Phase wurde mit 1 N KHSO₄-Lösung, ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Entfernen des Lösemittels und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE:EE 9:1) konnte das Produkt **75** (250 mg, 694 μ mol, 61%) als farbloses Öl erhalten werden.

[DC: PE/EE = 8:2, R_f(**75**) = 0.30]



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.43 (bs, 9 H, 17-H), 1.49 (d, ³J_{12,13} = 6.7 Hz, 3 H, 12-H), 1.50 (d, ³J_{12',13} = 6.7 Hz, 3 H, 12-H'), 3.27 (m, 2 H, 3-H), 3.68 (s, 3 H, 15-H), 4.64 (m, 2 H, 2-H, 13-H), 5.04 (d, ³J_{NH,2} = 7.4 Hz, 1 H, NH), 7.01 (s, 1 H, 5-H), 7.10 (t, ³J_{9,8} = ³J_{9,10} = 7.7 Hz, 1 H, 9-H), 7.19 (t, ³J_{10,9} = ³J_{10,11} = 7.7 Hz, 1 H, 10-H), 7.33 (d, ³J_{10,11} = 7.7 Hz, 1 H, 11-H), 7.53 (d, ³J_{8,9} = 7.7 Hz, 1 H, 8-H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 22.8 (q, C-12), 28.2 (t, C-3), 28.3 (q, C-17), 46.8 (d, C-13), 52.1 (q, C-15), 54.3 (d, C-2), 79.7 (s, C-16), 108.8 (s, C-4), 109.4 (d, C-11), 118.9 (d, C-9), 119.1 (d, C-8), 121.4 (d, C-10), 122.2 (d, C-5), 128.2 (s, C-7), 135.7 (s, C-6), 155.2 (s, C-14) 172.8 (s, C-1).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +36.3^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

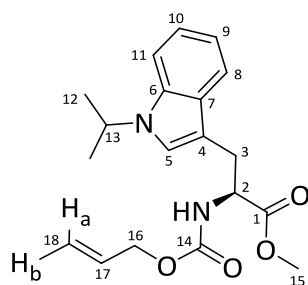
HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₂₀ H ₂₈ N ₂ O ₄ [M] ⁺	360.2049	360.2026

(S)-N-Alloc-N'-iso-propyl-tryptophanmethylester (**76**)

Boc-Tryptophanmethylester **75** (173 mg, 480 μ mol) wurde in 2 ml DCM gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von HCl (1.20 mL, 4.80 mmol, 4 M in Dioxan) wurde die Lösung über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Nach beendeter Reaktion wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das kristalline Hydrochlorid-Salz wurde im Anschluss in 2 mL

DCM gelöst und bei 0 °C mit Pyridin (93 µL, 1.15 mmol) und AllocCl (113 µL, 1.06 mmol) versetzt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde die Reaktionslösung mit Ethylacetat verdünnt und nacheinander mit 1 N KHSO₄-Lösung, ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE:EE 8:2). Der Alloc-geschützte Tryptophanmethylester **76** (132 mg, 383 µmol, 80%) wurde als farbloses Öl erhalten.

[DC: PE/EE = 7:3, R_f(**76**) = 0.18]



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.49 (d, ³J_{12,13} = 6.6 Hz, 3 H, 12-H), 1.50 (d, ³J_{12,13} = 6.6 Hz, 3 H, 12-H'), 3.30 (d, ³J_{3,2} = 5.4 Hz, 2 H, 3-H), 3.68 (q, 3 H, 15-H), 4.57 (m, 2 H, 16-H), 4.64 (quint, ³J_{13,12} = 6.6 Hz, 1 H, 13-H), 4.69 (m, 1 H, 2-H), 5.19 (d, ³J_{18b,17} = 10.2 Hz, 1 H, 18-H_b), 5.23–5.34 (m, 2 H, 18-H_a, NH), 5.91 (m, 1 H, 17-H), 7.01 (s, 1 H, 5-H), 7.09 (t, ³J_{9,8} = ³J_{9,10} = 7.6 Hz, 1 H, 9-H), 7.20 (t, ³J_{10,9} = ³J_{10,11} = 7.6 Hz, 1 H, 10-H), 7.34 (d, ³J_{11,10} = 7.6 Hz, 1 H, 11-H), 7.53 (d, ³J_{8,9} = 7.6 Hz, 1 H, 8-H)

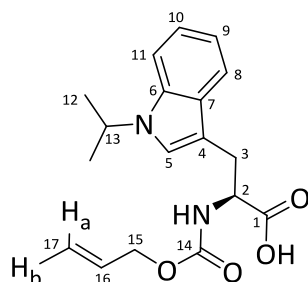
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 22.7 (q, C-12), 28.1 (t, C-3), 46.8 (d, C-13), 52.1 (q, C-15), 54.3 (d, C-2), 65.7 (t, C-16), 108.5 (s, C-4), 109.5 (d, C-11), 117.7 (t, C-18), 118.8 (d, C-8), 119.2 (d, C-9), 121.5 (d, C-10), 122.3 (d, C-5), 128.1 (s, C-7), 132.7 (d, C-17), 135.7 (s, C-6), 155.6 (s, C-14), 172.4 (s, C-1).

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +47.7^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₉ H ₂₅ N ₂ O ₄ [M+1] ⁺	345.1814	345.1841

(S)-N-Alloc-N'-iso-propyl-tryptophan (**77**)

Methylesters **76** (130 mg, 377 µmol) wurde in 3.5 mL THF/Wasser (1:1) gelöst und bei 0 °C mit 1 N LiOH-Lsg (453 µL, 453 µmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Entfernen des Lösemittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand in 5 mL H₂O gelöst und mit 1 N KHSO₄-Lösung angesäuert. Nach dreimaliger Extraktion mit DCM wurden die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die gewünschte Säure **77** (118 mg, 357 µmol, 95%) konnte als weißer Schaum gewonnen werden.

[DC: PE/EE = 7:3, R_f(**77**) = 0.20]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.48 (d, ³J_{12,13} = 6.5 Hz, 6 H, 12-H), 3.30 (dd, ²J_{3,3'} = 14.8 Hz, ³J_{3,2} = 5.9 Hz, 1 H, 3-H), 3.36 (dd, ²J_{3',3} = 14.8 Hz, ³J_{3',3} = 5.1 Hz, 1 H, 3-H'), 4.56 (m, 2 H, 15-H), 4.64 (quint, ³J_{13,12} = 6.5 Hz, 1 H, 13-H), 4.71 (m, 1 H, 2-H), 5.20 (m, 2 H, 17), 5.23–5.34 (m, 1 H, 16-H), 6.58 (bs, 1 H, COOH), 7.01 (s, 1 H, 5-H), 7.09 (t, ³J_{9,8} = ³J_{9,10} = 7.7 Hz, 1 H, 9-H), 7.21 (t, ³J_{10,9} = ³J_{10,11} = 7.7 Hz, 1 H, 10-H), 7.34 (d, ³J_{11,10} = 7.7 Hz, 1 H, 11-H), 7.57 (d, ³J_{8,9} = 7.7 Hz, 1 H, 8-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 22.6 (q, C-12), 22.7 (q, C-12'), 27.8 (t, C-3), 46.9 (d, C-13), 54.5 (d, C-2), 65.9 (t, C-15), 108.2 (s, C-4), 109.6 (d, C-11), 117.7 (t, C-17), 118.8 (d, C-8), 119.3 (d, C-9), 121.6 (d, C-10), 122.5 (d, C-5), 128.1 (s, C-7), 132.5 (d, C-16), 135.5 (s, C-6), 155.9 (s, C-14) 176.6 (s, C-1).

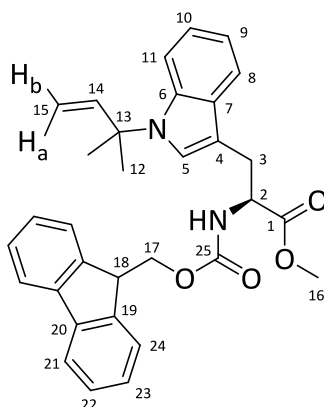
Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +33.8^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₄ [M] ⁺	330.1580	330.1589

(S)-N-Fmoc-N'-tert-prenyl-tryptophanmethylester (**79**)

In einem 20 mL Crimp Vial wurden AgTFA (251 mg, 1.14 mmol), Cu(OAc)₂ (206 mg, 1.14 mmol), Pd(OAc)₂ (51 mg, 227 μmol) und (S)-Fmoc-tryptophanmethylester **78** (1.00 g, 2.27 mmol) in 10 mL MeCN gelöst. Das Reaktionsgefäß wurde verschlossen, mit Argon gespült und mit 2-Methylbut-2-en (7.22 mL, 68.1 mmol) versetzt. Im Anschluss wurde für 24 h bei 45°C erhitzt. Nach vollständigem Umsatz wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Ethylacetat versetzt und über Celite filtriert. Nach Waschen mit 1 N KHSO₄-Lösung, ges. NaHCO₃-Lösung, ges. NaCl-Lösung, Trocknen über Na₂SO₄ und Entfernen des Lösemittels wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE:EE 8:2). Das tert-prenylierten Tryptophan **79** (760 mg, 1.49 mmol, 66%) wurde als gelbliches Harz erhalten.

[DC: PE/EE = 7:3, R_f(**79**) = 0.35]



Gemisch aus Rotameren:

Hauptrotamer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.74 (s, 6 H, 12-H), 3.33 (d, $^3J_{3,2}$ = 5.5 Hz, 2 H, 3-H), 3.71 (s, 3 H, 16-H), 4.22 (t, $^3J_{18,17}$ = 7.2 Hz, 1 H, 18-H), 4.38 (m, 2 H, 17-H), 4.76 (dt, $^3J_{2,NH}$ = 8.2 Hz, $^3J_{2,3}$ = 5.5 Hz, 1 H, 2-H), 5.14 (d, $^3J_{15a,14}$ = 17.4 Hz, 1 H, 15-H_a), 5.22 (d, $^3J_{15b,14}$ = 10.6 Hz, 1 H, 15-H_b), 5.39 (d, $^3J_{NH,2}$ = 8.2 Hz, 1 H, NH), 6.14 (dd, $^3J_{14,15a}$ = 17.4 Hz, $^3J_{14,15b}$ = 10.6 Hz, 1 H, 14-H), 7.09–7.16 (m, 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 (m, 3 H, 11-H, 24-H), 7.77 (d, $^3J_{21,22}$ = 7.6 Hz, 2 H, 21-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 27.9 (q, C-12), 28.2 (t, C-3), 47.1 (d, C-18), 52.3 (q, C-16), 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-25), 172.5 (s, C-1).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.16 (bs, 2 H, 3-H), 3.67 (s, 3 H, 16-H), 4.12 (bs, 1 H, 18-H), 4.52 (bs, 1 H, 2-H).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20}$ = +24.8 ° (c = 1.0, CHCl₃)

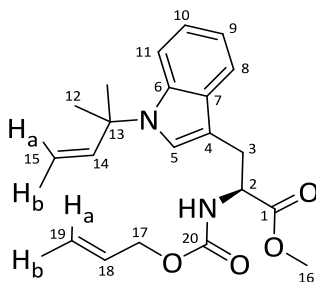
HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₃₂ H ₃₂ N ₂ O ₄ [M] ⁺	508.2357	508.2364

(S)-N-Alloc-N'-tert-prenyl-tryptophanmethylester (80)

Fmoc-Tryptophanmethylester **79** (716 mg, 1.41 mmol), wurde in 15 mL DCM gelöst und bei Raumtemperatur mit Tri-(aminoethyl)-amin (2.79 mL, 18.03 mmol) versetzt. Nach 30 min wurde das Gemisch mit EE verdünnt und zweimal mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 15 mL DCM gelöst. Anschließend wurden bei 0 °C Pyridin (2.73 mL, 33.8 mmol) und AllocCl (330 μ L, 3.10 mmol) langsam zugetropft. Nach vollständigem Umsatz (DC-

Kontrolle) wurde die Reaktionslösung mit EE verdünnt und nacheinander mit 1 N KHSO₄-Lösung, zweimal mit ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE:EE 3:1). Das Alloc-geschützte Tryptophans **80** (494 mg, 1.33 mmol, 95%) wurde als farbloses Öl erhalten.

[DC: PE/EE = 7:3, R_f(**80**) = 0.34]



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.72 (s, 6 H, 12-H), 3.28 (d, ³J_{3,2} = 5.5 Hz, 2 H, 3-H), 3.69 (s, 3 H, 16-H), 4.58 (m, 2 H, 17-H), 4.71 (dt, ³J_{2,NH} = 8.0 Hz, ³J_{2,3} = 5.6 Hz, 1 H, 2-H), 5.14 (d, ³J_{15a,14} = 17.4 Hz, 1 H, 15-H_a), 5.21 (m, 1 H, 19-H_b), 5.22 (d, ³J_{15b,14} = 10.7 Hz, 1 H, 15-H_b), 5.26–5.32 (m, 2 H, 19-H_a, NH), 5.91 (m, 1 H, 18-H), 6.13 (dd, ³J_{14,15a} = 17.4 Hz, ³J_{14,15b} = 10.7 Hz, 1 H, 14-H), 7.06–7.14 (m, 3 H, 5-H, 9-H, 10-H), 7.49 (dd, ³J_{8,9} = 7.4 Hz, ⁴J_{8,10} = 1.5 Hz, 1 H, 8-H), 7.53 (dd, ³J_{11,10} = 6.5 Hz, ⁴J_{11,9} = 1.5 Hz, 1 H, 11-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 27.9 (q, C-12), 28.0 (t, C-3), 52.2 (q, C-16), 54.6 (d, C-2), 58.9 (s, C-13), 65.7 (t, C-17), 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-19), 123.8 (d, C-5), 129.4 (s, C-7), 132.7 (d, C-18), 135.5 (s, C-6), 144.9 (d, C-14), 155.6 (s, C-20), 172.5 (s, C-1).

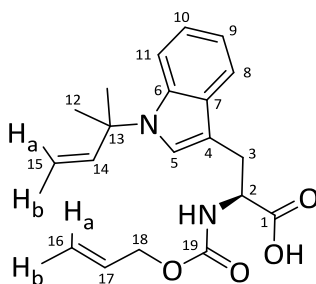
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +32.5^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₄ [M] ⁺	370.1887	370.1889

(S)-N-Alloc-N'-tert-prenyl-tryptophan (**81**)

Methylesters **80** (413 mg, 1.15 mmol) wurde in 10 mL Dioxan gelöst und bei 0 °C mit 1 N NaOH-Lösung (1.38 mL, 1.38 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Entfernen des Lösemittel unter vermindertem Druck wurde der Rückstand in 20 mL H₂O gelöst und mit 1 N KHSO₄-Lösung angesäuert. Nach dreimaliger Extraktion mit DCM wurden die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Säure **81** (397 mg, 1.11 mmol, quant.) wurde als weißer Schaum gewonnen.

[DC: PE/EE = 7:3, R_f(**81**) = 0.25]



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.72 (s, 6 H, 12-H), 3.29 (dd, $^2J_{3,3} = 14.8$ Hz, $^3J_{3,2} = 6.1$ Hz, 1 H, 3-H), 3.37 (dd, $^2J_{3',3} = 14.8$ Hz, $^3J_{3',2} = 5.2$ Hz, 1 H, 3'-H), 4.56 (m, 2 H, 18-H), 4.72 (m, 1 H, 2-H), 5.14 (d, $^3J_{15a,14} = 17.4$ Hz, 1 H, 15- H_a), 5.18–5.32 (m, 3 H, 16- H_a , 16- H_b , NH), 5.21 (d, $^3J_{15b,14} = 10.6$ Hz, 1 H, 15- H_b), 5.88 (m, 1 H, 17-H), 6.12 (dd, $^3J_{14,15a} = 17.4$ Hz, $^3J_{14,15b} = 10.6$ Hz, 1 H, 14-H), 7.06–7.14 (m, 2 H, 9-H, 10-H), 7.15 (s, 1 H, 5-H), 7.50 (dd, $^4J_{8,10} = 1.3$ Hz, $^3J_{8,9} = 7.5$ Hz, 1 H, 8-H), 7.57 (dd, $^3J_{11,10} = 6.8$ Hz, $^4J_{11,9} = 1.4$ Hz, 1 H, 11-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 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).

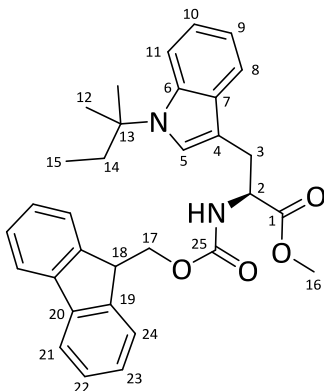
Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +27.4^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}]^+$	356.1731	356.1756

(S)-N-Fmoc-N'-tert-pentyl-tryptophanmethylester (**82**)

10% wt. Pd-C (30 mg, 10% auf Aktivkohle) wurden zum geschützten *tert*-prenylierten Tryptophanester **79** (300 mg, 590 μmol) in 6 mL Ethylacetat gegeben. Die Reaktionslösung wurde daraufhin für 3 Stunden bei 25°C unter H_2 (1 atm) gerührt, über Celite filtriert und das Lösemittel entfernt. Das entsprechende Produkt **82** (301 mg, 590 μmol , quant.) wurde als farbloses Öl erhalten.

[DC: PE/EE = 7:3, $R_f(\mathbf{82}) = 0.35$]



Gemisch aus Rotameren:

Hauptrotamer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.59 (t, ³J_{14,15} = 7.4 Hz, 3 H, 15-H), 1.68 (s, 6 H, 12-H), 2.09 (q, ³J_{14,15} = 7.4 Hz, 2 H, 14-H), 3.31 (d, ³J_{3,2} = 5.5 Hz, 2 H, 3-H), 3.71 (s, 3 H, 16-H), 4.22 (t, ³J_{18,17} = 7.1 Hz, 1 H, 18-H), 4.38 (m, 2 H, 17-H), 4.75 (dt, ³J_{2,NH} = 8.2 Hz, ³J_{2,3} = 5.5 Hz, 1 H, 2-H), 5.39 (d, ³J_{NH,2} = 8.2 Hz, 1 H, NH), 7.06 (s, 1 H, 5-H), 7.09–7.18 (m, 2 H, 9-H, 10-H), 7.30 (m, 2 H, 23-H), 7.40 (m, 2 H, 22-H), 7.54 (d, ³J_{8,9} = 7.7 Hz, 1 H, 8-H), 7.57–7.62 (m, 3 H, 11-H, 24-H), 7.77 (d, ³J_{21,22} = 7.5 Hz, 2 H, 21-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 8.17 (q, C-15), 27.9 (q, C-12), 28.1 (t, C-3), 33.4 (t, C-14), 47.1 (d, C-18), 52.2 (q, C-16), 54.7 (d, C-2), 58.8 (s, C-13), 67.1 (t, C-17), 107.0 (s, C-4), 113.3 (d, C-8), 118.8 (d, C-11), 118.9 (d, C-9), 119.9 (d, C-21), 120.9 (d, C-10), 125.1 (d, d, C-5, C-24), 127.0 (d, C-23), 127.6 (d, C-22), 129.7 (s, C-7), 135.2 (s, C-6), 141.2 (s, C-20), 143.8 (s, C-19), 155.7 (s, C-25), 172.5 (s, C-1).

Nebenrotamer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.14 (bs, 2 H, 3-H), 3.63 (s, 3 H, 16-H), 4.19 (bs, 1 H, 18-H), 4.51 (bs, 1 H, 2-H), 5.00 (bs, 1 H, NH).

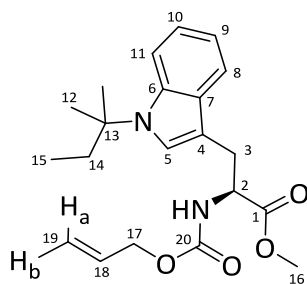
Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +5.4^{\circ}$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₃₂ H ₃₅ N ₂ O ₄ [M+H] ⁺	511.2591	551.2594

(S)-N-Alloc-N'-tert-pentyl-tryptophanmethylester (83)

Tri-(aminoethyl)-amin (1.16 mL, 7.53 mmol) wurde bei Raumtemperatur zu einer Lösung aus Fmoc-Tryptophanmethylester **82** (300 mg, 590 μmol) in 6 mL DCM getropft. Nach 30 min wurde das Gemisch mit Ethylacetat verdünnt und zweimal mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 6 mL DCM aufgenommen. Anschließend wurden bei 0 °C Pyridin (1.14 mL, 14.10 mmol) und AllocCl (142 μL, 1.29 mmol) langsam zugetropft. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde die Reaktionslösung mit Ethylacetat verdünnt und nacheinander mit 1 N KHSO₄-Lösung, zweimal mit ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE:EE 7:3). Das Alloc-geschützte Tryptophans **83** (192 mg, 515 μmol, 88%) wurde als farbloses Öl erhalten.

[DC: PE/EE = 7:3, R_f(**83**) = 0.38]



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.59 (t, $^3J_{15,14}$ = 7.3 Hz, 3 H, 15-H), 1.67 (s, 6 H, 12-H), 2.09 (q, $^3J_{14,15}$ = 7.3 Hz, 2 H, 14-H), 3.28 (d, $^3J_{3,2}$ = 5.5 Hz, 2 H, 3-H), 3.66 (s, 3 H, 16-H), 4.57 (m, 2 H, 17-H), 4.70 (dt, $^3J_{2,\text{NH}}$ = 8.0 Hz, $^3J_{2,3}$ = 5.6 Hz, 1 H, 2-H), 5.22 (d, $^3J_{19\text{b},18}$ = 10.4 Hz, 1 H, 19-H_b), 5.24–5.32 (m, 2 H, 19-H_a, NH), 5.91 (ddt, $^3J_{18,19\text{a}}$ = 16.3 Hz, $^3J_{18,19\text{b}}$ = 10.4 Hz, $^3J_{18,17}$ = 5.5 Hz, 1 H, 18-H), 7.04 (s, 1 H, 5-H), 7.09–7.17 (m, 2 H, 9-H, 10-H), 7.54 (m, 1 H, 8-H), 7.58 (m, 1 H, 11-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 8.14 (q, C-15), 27.9 (q, C-12), 28.0 (t, C-3), 33.7 (t, C-14), 52.2 (q, C-16), 54.7 (d, C-2), 58.7 (s, C-13), 65.6 (t, C-17), 106.9 (s, C-4), 113.3 (d, C-11), 117.6 (t, C-19), 118.8 (d, d, C-8, C-9), 120.9 (d, C-10), 125.1 (d, C-5), 129.7 (s, C-7), 132.7 (d, C-18) 135.2 (s, C-6), 155.6 (s, C-20), 172.5 (s, C-1).

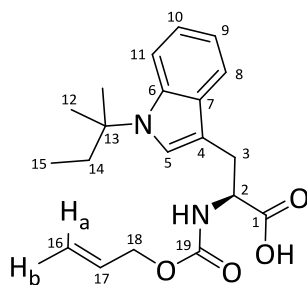
Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +73.2 ° (c = 1.0, CHCl_3)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	373.2122	373.2105

(S)-N-Alloc-N'-tert-pentyl-tryptophan (84)

Methylesters **83** (235 mg, 631 μmol) wurde in 6 mL Dioxan gelöst, bei 0 °C mit 1 N NaOH-Lsg. (757 μL , 757 μmol) versetzt und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Entfernen des Lösemittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand in 10 mL H_2O gelöst und mit 1 N KHSO_4 -Lösung angesäuert. Nach dreimaliger Extraktion mit DCM wurden die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die entsprechende Säure **84** (226 mg, 631 μmol , quant.) wurde als weißer Schaum gewonnen.

[DC: PE/EE = 7:3, $R_f(\mathbf{84})$ = 0.25]



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.57 (t, ³J_{15,14} = 7.3 Hz, 3 H, 15-H), 1.66 (s, 6 H, 12-H), 2.06 (q, ³J_{14,15} = 7.1 Hz, 2 H, 14-H), 3.26 (dd, ²J_{3,3'} = 14.5 Hz, ³J_{3,2} = 5.7 Hz, 1 H, 3-H), 3.37 (dd, ²J_{3',3} = 14.5 Hz, ³J_{3',2} = 4.9 Hz, 1 H, 3-H'), 4.56 (m, 2 H, 18-H), 4.72 (m, 1 H, 2-H), 5.18–5.20 (m, 2 H, 16-H_b, NH), 5.26 (m, 1 H, 16-H_a), 5.87 (m, 1 H, 17-H), 7.06–7.17 (m, 3 H, 5-H, 9-H, 10-H), 7.57–7.60 (m, 2 H, 8-H, 11-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 8.18 (q, C-15), 27.9 (t, q, C-3, C-12), 33.4 (t, C-14), 54.5 (d, C-2), 58.8 (s, C-13), 65.8 (t, C-18), 106.7 (s, C-4), 113.4 (d, C-8), 117.8 (d, C-16), 118.7 (d, C-11), 118.9 (d, C-9), 121.0 (d, C-10), 125.4 (d, C-5), 132.5 (s, C-7), 135.5 (s, d, C-6, C-17), 155.9 (s, C-19), 176.5 (s, C-1).

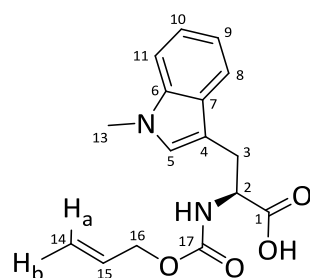
Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +25.7^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₂₀ H ₂₇ N ₂ O ₄ [M+H] ⁺	356.1965	359.1957

(S)-N-Alloc-N'-methyl-tryptophan (**127**)

(S)-N'-Methyl-tryptophan (1.00 g, 4.40 mmol) wurde in 42 mL Dioxan/Wasser (1:1) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Danach erfolgte die Zugabe von Na₂CO₃ (559 mg, 5.28 mmol) und AllocCl (563 mL, 5.28 mmol). Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösemittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand in 20 mL H₂O gelöst und mit 1 N KHSO₄-Lösung angesäuert. Nach dreimaliger Extraktion mit DCM wurden die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die entsprechende Säure **127** (1.33 g, 4.40 mmol, quant.) wurde als gelblicher Schaum gewonnen.

[DC: PE/EE = 7:3, R_f(**127**) = 0.20]



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.98 (dd, ²J_{3,3'} = 14.5 Hz, ³J_{3,2} = 9.6 Hz, 1 H, 3-H), 3.16 (dd, ²J_{3',3} = 14.5 Hz, ³J_{3',2} = 4.5 Hz, 1 H, 3-H'), 3.72 (s, 3 H, 13-H), 4.20 (m, 1 H, 2-H), 4.42 (m, 2 H, 16-H), 5.13 (dd, ³J_{14b,15} = 10.4 Hz, ²J_{14b,14a} = 1.0 Hz, 1 H, 14-H_b), 5.13 (dd, ³J_{14a,15} = 17.2 Hz, ²J_{14a,14b} = 1.0 Hz, 1 H, 14-H_a), 5.86 (ddt, ³J_{15,14a} = 17.2 Hz, ³J_{15,14b} = 10.4 Hz, ³J_{15,16} = 5.3 Hz, 1 H, 15-H), 7.02 (m, 1 H, 9-H), 7.12–7.15 (m, 2 H, 5-H, 10-H), 7.37 (m, 1 H, H-11), 7.50–7.56 (m, 2 H, 8-H, NH).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 27.9 (t, C-3), 32.2 (g, C-13), 54.8 (d, C-2), 64.3 (t, C-16), 109.4 (s, C-4), 109.5 (d, C-11) 116.8 (t, C-14), 118.3 (d, C-8), 118.4 (d, C-9), 120.9 (d, C-10), 127.4 (d, C-5), 127.9 (s, C-7), 133.4 (d, C-15), 136.5 (s, C-6), 155.8 (s, C-17), 173.5 (s, C-1).

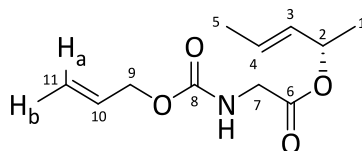
Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +17.7^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+1]^+$	303.1345	303.1400

(*S,E*)-*N*-Alloc-glycin-(3-penten-2-yl)-ester (**90**)

Eine Lösung aus 3-Penten-2-ol **85** (2.16 g, 25.10 mmol), 10% wt. Novozym 435® (200 mg) in 25 mL Vinylacetat wurden bei Raumtemperatur für 24 h geschüttelt. Nach vollständigem Umsatz (GC-Kontrolle) wurde das geträgerte Enzym abfiltriert und das Filtrat mit 25 mL DCM verdünnt. Zur Reaktionslösung wurden *N*-Alloc-Glycin **88** (2.00 g, 12.57 mmol), DCC (2.59 g, 12.57 mmol) und DMAP (154 mg, 1.26 mmol) gegeben. Diese wurde im Anschluss über Nacht gerührt, über Celite filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Der verbliebene Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE:EE Gradient 85:15–8:2). Der gewünschte Allylester **90** (2.19 g, 9.63 mmol, 39 %, 98 % *ee*) konnte als farbloses Öl erhalten werden.

[DC: PE/EE = 8:2, $R_f(\mathbf{90}) = 0.32$]



^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.30 (d, $^3J_{1,2} = 6.4$ Hz, 3 H, 1-H), 1.68 (dd, $^3J_{5,4} = 6.4$ Hz, $^4J_{5,3} = 1.5$ Hz, 3 H, 5-H), 3.89 (dd, $^2J_{7,7'} = 18.6$ Hz, $^3J_{7,\text{NH}} = 5.6$ Hz, 1 H, 7-H), 3.93 (dd, $^2J_{7',7} = 18.6$ Hz, $^3J_{7',\text{NH}} = 5.6$ Hz, 1 H, 7'-H), 4.58 (d, $^3J_{9,10} = 5.5$ Hz, 2 H, 9-H), 5.19–5.23 (m, 2 H, 11-H_b, NH), 5.29 (d, $^3J_{11a,10} = 17.4$ Hz, 1 H, 11-H_a), 5.30 (quint, $^3J_{2,1} = ^3J_{2,3} = 6.3$ Hz, 1 H, 2-H), 5.48 (ddq, $^3J_{3,4} = 15.2$ Hz, $^3J_{3,2} = 7.0$ Hz, $^4J_{3,5} = 1.5$ Hz, 1 H, 3-H), 5.74 (dq, $^3J_{4,3} = 15.2$ Hz, $^3J_{4,5} = 6.5$ Hz, 1 H, 4-H), 5.90 (ddt, $^3J_{10,11a} = 17.4$ Hz, $^3J_{10,11b} = 10.8$ Hz, $^3J_{10,9} = 5.5$ Hz, 1 H, 10-H)

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 17.6 (q, C-5), 20.2 (q, C-1), 42.9 (t, C-7), 65.8 (t, C-9), 72.7 (d, C-2), 117.7 (t, C-11), 129.0 (d, C-4), 130.2 (d, C-3), 132.6 (d, C-10), 156.0 (s, C-8), 169.2 (s, C-6).

GC: Säule: Chirasil-Dex-CB, Trennung im Gradientenprogramm: T_0 [1 min] = 110 °C, 2.0 °C/min bis 180 °C, Injektor 250 °C, Detektor: 275°C:

(*S*)-**90**: $t_R = 26.89$ min,

(*R*)-**90**: $t_R = 27.62$ min.

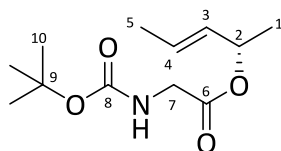
Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +78.6^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₁ H ₁₈ NO ₄ [M+H] ⁺	228.1230	228.1242

(*S,E*)-*N*-Boc-glycin-(3-penten-2-yl)-ester (**91**)

Eine Lösung aus 3-Penten-2-ol **85** (1.97 g, 22.83 mmol), 10% wt. Novozym 435® (200 mg) in 20 mL Vinylacetat wurden bei Raumtemperatur für 24 h geschüttelt. Nach vollständigem Umsatz (GC-Kontrolle) wurde das geträgerte Enzym abfiltriert und das Filtrat mit 23 mL DCM verdünnt. Zur Reaktionslösung wurden *N*-Boc-Glycin **89** (2.00 g, 11.42 mmol), DCC (2.36 g, 11.42 mmol) und DMAP (139 mg, 1.14 mmol) gegeben. Diese wurde im Anschluss über Nacht gerührt, über Celite filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Der verbliebene Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE:EE Gradient 85:15–8:2). Der gewünschte Allylester **91** (2.10 g, 8.63 mmol, 37 %, >99 % *ee*) konnte als farbloses Öl erhalten werden.

[DC: PE/EE = 8:2, R_f(**91**) = 0.30]



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.30 (d, ³J_{1,2} = 6.4 Hz, 3 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).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 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: Chirasil-Dex-CB, Trennung im Gradientenprogramm: T₀ [1 min] = 110 °C, 2.0 °C/min bis 180 °C, Injektor 250 °C, Detektor: 275 °C:

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

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

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = +15.6 ° (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₂ H ₂₂ NO ₄ [M+H] ⁺	244.1543	244.1547

(*2S,3R,E*)-*N*-Alloc-2-amino-3-methylhex-4-ensäure (**92**)

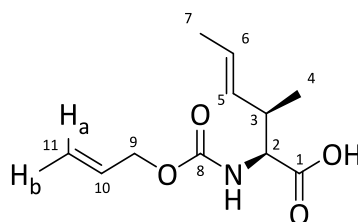
Bereitung der Basen-Lösung: In einem Schlenkkolben wurde Diisopropylamin (3.27 mL, 22.97 mmol) in 25 mL abs. THF gelöst und auf –15 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurde eine *n*-

BuLi-Lösung (8.89 mL, 22.23 mmol, 2.5 M in Hexan) langsam zugetropft und für 15 Minuten nachgerührt.

Bereitung der Substrat-Lösung: In einem zweiten Schlenkkolben wurde ZnCl_2 (1.21 g, 8.89 mmol) am Hochvakuum ausgeheizt und nach Abkühlen auf Raumtemperatur in 25 mL THF gelöst. Dazu wurde eine Lösung des Allylesters **90** (1.68 g, 7.41 mmol) in 25 mL THF gegeben.

Reaktionsdurchführung: Beide Lösungen wurden auf -78°C gekühlt und die Basenlösung bei dieser Temperatur via Transferkanüle langsam zur Substratlösung überführt. Anschließend wurde das Reaktionslösung langsam über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt mit mit 1 N KHSO_4 -Lösung hydrolysiert und mit Ethylacetat aufgefüllt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nachdem das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt wurde verblieb die Säure **92** (1.68 g, 7.41 mmol, quant., 99% ee, 98% ds) als farbloses Harz.

[DC: PE/EE = 1:1, $R_f(\mathbf{92}) = 0.30$]



Gemisch aus Rotameren:

Hauptrotamer

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.06$ (d, $^3J_{4,3} = 7.0$ Hz, 3 H, 4-H), 1.68 (d, $^3J_{7,6} = 6.3$ Hz, 3 H, 7-H), 2.64 (m, 1 H, 3-H), 4.31 (dd, $^3J_{2,\text{NH}} = 8.7$ Hz, $^3J_{2,3} = 4.8$ Hz, 1 H, 2-H), 4.58 (d, $^3J_{9,10} = 5.5$ Hz, 2 H, 9-H), 5.19–5.25 (m, 2 H, 11- H_b , NH), 5.28–5.37 (m, 2 H, 5-H, 11- H_a), 5.54 (dq, $^3J_{6,5} = 13.0$ Hz, $^3J_{6,7} = 6.5$ Hz, 1 H, 6-H) 5.91 (ddt, $^3J_{10,11a} = 16.3$ Hz, $^3J_{10,11b} = 10.8$ Hz, $^3J_{10,9} = 5.6$ Hz, 1 H, 10-H), 9.69 (bs, 1 H, COOH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.1$ (q, C-4), 17.9 (q, C-7), 39.5 (d, C-3), 57.8 (d, C-2), 66.0 (t, C-9), 117.9 (t, C-11), 127.6 (d, C-6), 130.7 (d, C-5), 132.5 (d, C-10), 155.9 (s, C-8), 176.4 (s, C-1).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.22$ (bs, 1 H, 2-H).

GC: Säule: Chirasil-Dex-CB, Trennung im Gradientenprogramm: T_0 [5 min] = 120°C , $0.5^\circ\text{C}/\text{min}$ bis 170°C , Injektor 250°C , Detektor: 275°C :

(2S, 3R, E)-**92**: $t_R = 14.44$ min,

(2R, 3S, E)-**92**: $t_R = 14.81$ min,

(2S, 3S, E)-**92**: $t_R = 16.74$ min.

Optische Drehung:	$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +126.8^{\circ}$ ($c = 1.0$, CHCl_3)	
HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	228.1230	228.1235

(2*S*,3*R*,*E*)-*N*-Boc-2-amino-3-methylhex-4-ensäuremethylester (**93**)

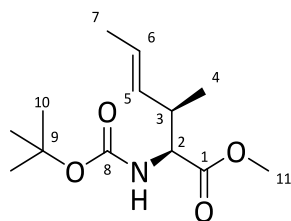
Bereitung der Basen-Lösung: In einem Schlenkkolben wurde Diisopropylamin (2.18 mL, 15.29 mmol) in 10 mL abs. THF gelöst und auf -15°C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurde eine *n*-BuLi-Lösung (9.25 mL, 14.80 mmol, 1.6 M in Hexan) langsam zugetropft und für 15 Minuten nachgerührt.

Bereitung der Substrat-Lösung: In einem zweiten Schlenkkolben wurde ZnCl_2 (807 mg, 5.92 mmol) am Hochvakuum ausgeheizt und nach Abkühlen auf Raumtemperatur in 20 mL THF gelöst. Dazu wurde eine Lösung des Allylesters **91** (1.20 g, 4.93 mmol) in 20 mL THF gegeben.

Reaktionsdurchführung: Beide Lösungen wurden auf -78°C gekühlt und die Basenlösung bei dieser Temperatur via Transferkanüle langsam zur Substratlösung überführt. Anschließend wurde das Reaktionslösung langsam über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt mit 1 N KHSO_4 -Lösung hydrolysiert und mit Ethylacetat aufgefüllt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt.

Das erhaltene Rohprodukt wurde in 10 mL DMF aufgenommen, auf 0°C gekühlt und mit Methyljodid (925 μL , 14.80 mmol) und Kaliumcarbonat (818 mg, 5.92 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und mit Ethylacetat verdünnt. Das Gemisch wurde nacheinander mit dreimal mit Wasser, 5 %-iger Na_2SO_3 -Lösung, ges. NaHCO_3 -Lösung, 1 N KHSO_4 -Lösung und ges. NaCl -Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wurde das Lösemittel entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE:EE 9:1), sodass Methylester **93** (1.24 g, 4.83 mmol, 98%, 99% *ee*, 99% *ds*) als farbloses Öl gewonnen wurde.

[DC: PE/EE = 9:1, $R_f(\mathbf{93}) = 0.26$]



Gemisch aus Rotameren:

Hauptrotamer

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 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, $^4J_{7,5} = 1.1$ 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).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.4$ (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)

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.05$ (bs, 1 H, 2-H), 4.69 (bs, 1 H, NH).

GC: Säule: Chirasil-Dex-CB, Trennung im Gradientenprogramm: T_0 [5 min] = 120 °C, 0.5°C/min bis 170 °C, Injektor 250 °C, Detektor: 275°C:

(2*S*, 3*R*, *E*)-**93**: $t_R = 12.74$ min,

(2*R*, 3*S*, *E*)-**93**: $t_R = 13.01$ min,

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +23.0^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	258.1700	258.1697

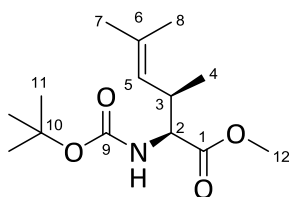
(2*S*,3*R*)-*N*-Boc-2-amino-3,5-dimethylhex-4-ensäuremethylester (**94**)

Bereitung der Aldehyd-Lösung: In eine -78°C kalte Lösung aus Ester **8** (1.00 g, 3.89 mmol) in 40 mL DCM wurde mittels Ozon-Generator solange Ozon eingeleitet, bis sich eine Blaufärbung einstellte. Durch Stickstoffzufluss wurde das überschüssige Ozon entfernt und die Lösung mit Triphenylphosphin (1.02 g, 3.89 mmol) versetzt. Nach 15 Minuten bei dieser Temperatur wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in THF aufgenommen und auf -78°C gekühlt.

Bereitung der Nukleophil-Lösung: Sulfon **S1** (2.26 g, 8.94 mmol) wurde in 25 mL THF gelöst und auf -78°C gekühlt. Im Anschluss wurde LHMDs (8.94 mL, 8.94 mmol, 1 M in THF) langsam zugetropft und 30 Minuten bei dieser Temperatur nachgerührt.

Reaktionsdurchführung: Die -78°C kalte Aldehyd-Lösung wurde via Transferkanüle in die Nukleophil-Lösung überführt und das Gemisch wurde für 45 Minuten bei dieser Temperatur nachgerührt. Im Anschluss wurde mit Wasser hydrolysiert, mit Et_2O verdünnt und auf Raumtemperatur erwärmt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Et_2O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen nacheinander mit 1 N KHSO_4 -Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Entfernen des Lösemittels wurde der Rückstand säulenchromatografisch (Kieselgel, PE:EE 9:1) gereinigt. Ester **94** (516 mg, 1.02 mmol, 49%, 98% ds) wurde als farbloses Öl gewonnen.

[DC: PE/EE = 9:1, R_f(**94**) = 0.30]



Gemisch aus Rotameren:

Hauptrotamer

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.98 (d, ³J_{4,3} = 6.9 Hz, 3 H, 4-H), 1.43 (s, 9 H, 11-H), 1.61 (d, ⁴J_{8,5} = 1.2 Hz, 3 H, 8-H), 1.69 (d, ⁴J_{7,5} = 1.2 Hz, 3 H, 7-H), 2.80 (m, 1 H, 3-H), 3.70 (s, 3 H, 12-H), 4.18 (dd, ³J_{2,NH} = 9.0 Hz, ³J_{2,3} = 5.9 Hz, 1 H, 2-H), 4.91 (d, ³J_{5,3} = 9.9 Hz, 1 H, 5-H), 5.00 (d, ³J_{NH,2} = 9.0 Hz, 1 H, NH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 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)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.49 (s, 9 H, 11-H), 1.71 (d, ⁴J_{7,5} = 1.2 Hz, 3 H, 7-H), 4.02 (bs, 1 H, 2-H), 4.67 (bs, 1 H, NH).

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +17.4^{\circ}$ (c = 1.0, CHCl₃)

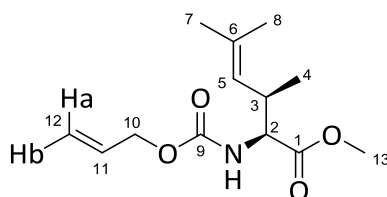
HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₄ H ₂₆ NO ₄ [M+H] ⁺	272.1856	272.1862

(2S,3R)-N-Alloc-2-amino-3,5-dimethylhex-4-ensäuremethylester (**95**)

Zu einer Lösung aus Boc-geschütztem Ester **94** (513 mg, 1.89 mmol) in 4.75 mL DCM wurde bei –20 °C Trifluoressigsäure (1.46 mL, 18.90 mmol) zugetropft. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei dieser Temperatur gehalten und nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) mit ges. NaHCO₃-Lösung versetzt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit DCM extrahiert und nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Der verbliebene Rückstand wurde in 5 mL DCM gelöst und auf 0° gekühlt. Die Lösung wurde nacheinander tropfenweise mit Pyridin (199 µL, 2.46 mmol) und Allylchloroformiat (242 µL, 2.27 mmol) versetzt. Nach zwei Stunden Rühren bei dieser Temperatur wurde das Gemisch mit DCM verdünnt und ges. NaHCO₃-Lösung zugesetzt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden nacheinander mit 1 N KHSO₄-Lösung und ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wurde das Lösemittel am Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

matografisch gereinigt (Kieselgel, PE:EE 85:15). Der Alloc-geschützte Ester **95** (416 mg, 1.63 mmol, 86%) wurde als farbloses Öl erhalten.

[DC: PE/EE = 8:2, Rf(**95**) = 0.38]



Gemisch aus Rotameren:

Hauptrotamer

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.00 (d, ³J_{4,3} = 6.9 Hz, 3 H, 4-H), 1.61 (d, ⁴J_{8,5} = 1.2 Hz, 3 H, 8-H), 1.68 (d, ⁴J_{7,5} = 1.2 Hz, 3 H, 7-H), 2.83 (m, 1 H, 3-H), 3.71 (s, 3 H, 13-H), 4.25 (dd, ³J_{2,NH} = 9.1 Hz, ³J_{2,3} = 5.7 Hz, 1 H, 2-H), 4.56 (m, 2 H, 10-H), 4.92 (m, 1 H, 5-H), 5.19–5.24 (m, 2 H, 12-H_b, NH), 5.30 (m, 1 H, 12-H_a), 5.90 (ddt, ³J_{11,12a} = 16.2 Hz, ³J_{11,12b} = 10.8 Hz, ³J_{11,10} = 5.7 Hz, 1 H, 11-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 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).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.02 (d, ³J_{4,3} = 7.0 Hz, 3 H, 4-H), 1.60 (d, ⁴J_{8,5} = 1.3 Hz, 3 H, 8-H), 2.94 (m, 1 H, 3-H), 3.71 (s, 3 H, 13-H), 4.64 (m, 1 H, 5-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 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).

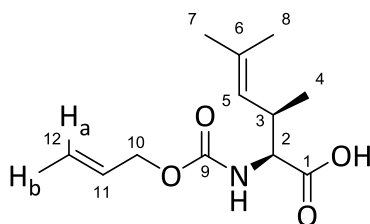
Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +12.5^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₃ H ₂₂ NO ₄ [M+H] ⁺	256.1543	256.1549

(2S,3R)-N-Alloc-2-amino-3,5-dimethylhex-4-ensäure (**96**)

Methylester **95** (375 mg, 1.47 mmol) wurde in 15 mL THF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Im Anschluss erfolgte die Zugabe von 1 N LiOH Lösung (1.76 mL, 1.76 mmol). Im Folgenden wurde das Reaktionsgemisch über Nacht auf Raumtemperatur gebracht und das Lösemittel nach vollständigem Umsatz entfernt. Der Rückstand wurde in 20 mL Wasser aufgenommen und mit 1 N KHSO₄-Lösung angesäuert. Anschließend wurde die wässrige Phase dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel am Vakuum entfernt, sodass die Säure **96** (354 mg, 1.47 mmol, quant.) als farbloses Öl erhalten wurde, welches keiner weiteren Reinigung bedurfte.

[DC: PE/EE = 1:1, $R_f(\mathbf{96}) = 0.30$]



Gemisch aus Rotameren:

Hauptrotamer

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.04$ (d, $^3J_{4,3} = 6.9$ Hz, 3 H, 4-H), 1.63 (d, $^4J_{8,5} = 0.8$ Hz, 3 H, 8-H), 1.70 (s, 3 H, 7-H), 2.92 (m, 1 H, 3-H), 4.29 (dd, $^3J_{2,\text{NH}} = 8.9$ Hz, $^3J_{2,3} = 5.3$ Hz, 1 H, 2-H), 4.57 (d, $^3J_{10,11} = 5.5$ Hz, 2 H, 10-H), 4.96 (d, $^3J_{5,3} = 9.8$ Hz, 1 H, 5-H), 5.17 (d, $^3J_{\text{NH},2} = 8.9$ Hz, 1 H, NH), 5.22 (m, 1 H, 12-H_b), 5.32 (m, 1 H, 12-H_a), 5.92 (ddt, $^3J_{11,12a} = 16.3$ Hz, $^3J_{11,12b} = 10.9$ Hz, $^3J_{11,10} = 5.6$ Hz, 1 H, 11-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.0$ (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).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.19$ (m, 1 H, 2-H), 4.91 (m, 1 H, 5-H), 5.46 (m, 1 H, 12-H_a).

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +23.1^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

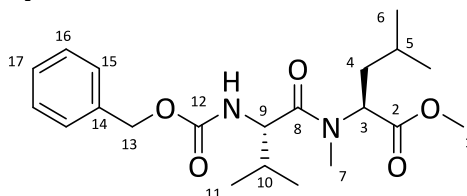
HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	242.1387	242.1389

***N*-Cbz-(*S*)-valyl-(*S*)-*N*-Methyl-leucinmethylester (**99**)**

Zu einer Lösung aus *N*-Boc-*N*-Methyl-(*S*)-leucinmethylester **97** (3.89 g, 15.00 mmol) in 62 mL DCM wurde bei -30°C vorsichtig Trifluoressigsäure (11.56 mL, 150.00 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und bis zu vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) gerührt. Anschließend wurde das Gemisch mit DCM verdünnt und mit ges. NaHCO_3 -Lösung neutralisiert. Nach zweimaligem Extrahieren der wässrigen Phase mit DCM wurden die vereinigten organische Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Der verbliebene Rückstand wurde in 62 mL DCM aufgenommen und im Anschluss mit *N*-Cbz-(*S*)-Valin **98** (4.15 g, 16.50 mmol) und DIPEA (5.76 mL, 33.00 mmol) versetzt. Nach Abkühlen auf 0°C wurde BEP (4.52 g, 16.50 mmol) langsam zugegeben und die Lösung wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Das Gemisch wurde mit DCM verdünnt und mit 1 N KHSO_4 -Lösung, ges. NaHCO_3 -Lösung und ges. NaCl -Lösung gewaschen. Anschließend wurde die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und

das Lösemittel entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE:EE 4:1) wurde das Dipeptid **99** (5.60 g, 14.27 mmol, 95 %) als farbloses Harz erhalten.

[DC: PE/EE = 4:1; $R_f(\mathbf{99}) = 0.21$]



Gemisch aus Rotameren:

Hauptrotamer:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 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 (m, 5 H, 15-H, 16-H, 17-H).

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

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.83$ (s, 3 H, 7-H), 3.61 (s, 3 H, 1-H), 4.63 (m, 1 H, 9-H), 5.43 (d, $^3J_{\text{NH},9} = 9.5$ Hz, 1 H, NH).

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -18.2^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	393.2384	393.2378

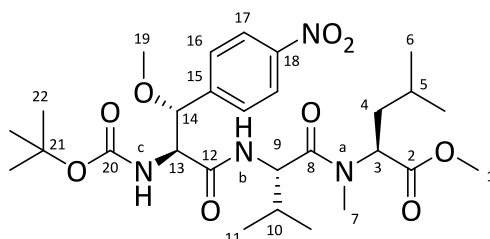
***N*-Boc-(2*S*,3*R*)-(3-methoxy-*para*-nitrophenylalanyl)-(S)-valyl-(S)-*N*-methyl-leucinmethylester (103)**

Zu einer Lösung *N*-Cbz-(*S*)-Val-(*S*)-*N*-Methyl-Leu-OMe **99** (150 mg, 382 μmol) in 3.5 mL MeOH wurden eine HCl-Lösung (208 μL , 834 μmol , 4 M in Dioxan) und 10% wt. Pd-C (15 mg, 10% auf Aktivkohle) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde in einem Autoklaven bei 20 bar H_2 -Atmosphäre bis zu vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) gerührt. Nach Entfernen des Lösemittels unter vermindertem Druck wurde das kristalline Hydrochlorid in 2 mL DCM gelöst.

Säure **45** (118 mg, 347 μmol) wurde in 3.5 mL THF gelöst und auf -20°C gekühlt. Anschließend wurden nacheinander NMM (95 μL , 869 μmol) und IBCF (47 μL , 347 μmol) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt und im Folgenden mit der Dipeptid-Hydrochlorid-Lösung versetzt. Nachdem das Reaktionsgemisch über Nacht

auf Raumtemperatur kam, wurde mit Et₂O verdünnt. Die organische Phase wurde nacheinander mit 1 M KHSO₄-Lösung, ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE:EE 6:4) konnte Tripeptid **103** (158 mg, 272 µmol, 78%) als weißer Schaum erhalten werden.

[DC: PE/EE = 6:4, R_f(**103**) = 0.31]



Gemisch aus Rotameren:

Hauptrotamer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.91 (d, ³J_{6,5} = 6.3 Hz, 3 H, 6-H), 0.92 (d, ³J_{6',5'} = 6.3 Hz, 3 H, 6'-H'), 0.94 (d, ³J_{11,10} = 6.7 Hz, 3 H, 11-H), 1.00 (d, ³J_{11',10'} = 6.8 Hz, 3 H, 11'-H'), 1.33 (s, 9 H, 22-H), 1.47 (m, 1 H, 5-H), 1.76 (m, 2 H, 4-H), 2.11 (m, 1 H, 10-H), 3.00 (s, 3 H, 7-H), 3.36 (s, 3 H, 19-H), 3.69 (s, 3 H, 1-H), 4.47 (dd, ³J_{13,NHc} = 8.0 Hz, ³J_{13,14} = 2.9 Hz, 1 H, 13-H), 4.83 (dd, ³J_{9,NHb} = 8.8 Hz, ³J_{9,10} = 5.8 Hz, 1 H, 9-H), 5.01 (d, ³J_{14,13} = 2.9 Hz, 1 H, 14-H), 5.27–5.33 (m, 2 H, 3-H, NH_c), 7.29 (d, ³J_{NHb,9} = 8.7 Hz, 1 H, NH_b), 7.46 (d, ³J_{16,17} = 8.7 Hz, 1 H, 16-H), 8.16 (d, ³J_{17,16} = 8.7 Hz, 1 H, 17-H),

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.0 (q, C-11), 19.5 (q, C-11'), 21.4 (q, C-6), 23.2 (q, C-6'), 24.9 (d, C-5), 28.1 (q, C-22), 31.3 (q, d, C-7, C-10), 36.8 (t, C-4), 52.2 (q, C-1), 54.0 (d, C-9), 54.7 (d, C-3), 58.0 (q, C-19), 59.0 (d, C-13), 80.5 (s, C-21), 81.2 (d, C-14), 123.5 (d, C-17), 127.7 (d, C-16), 144.9 (s, C-15), 147.7 (s, C-18), 155.2 (s, C-20), 168.3 (s, C-2), 171.9 (s, C-8), 172.0 (s, C-12).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.29 (s, 9 H, 22-H), 2.81 (s, 3 H, 7-H), 3.35 (s, 3 H, 19-H), 3.62 (s, 3 H, 1-H), 4.41 (m, 1 H, 13-H), 4.77 (m, 1 H, 9-H), 5.05 (m, 1 H, 14-H), 5.23 (d, ³J_{NHc,13} = 8.7 Hz, 1 H, NH_c), 7.12 (d, ³J_{9,NHb} = 8.7 Hz, 1 H, NH_b).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 123.6 (d, C-17), 127.5 (d, C-16).

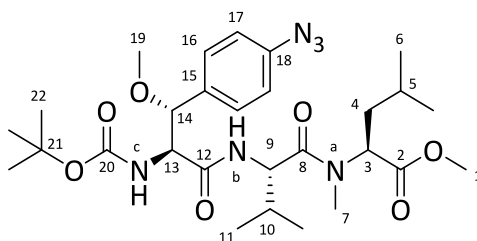
Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -172.6^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₂₈ H ₄₄ N ₄ O ₉ [M] ⁺	580.3108	580.3082

***N*-Boc-(2*S*,3*R*)-(3-methoxy-*para*-azidophenylalanyl)-(S)-valyl-(S)-*N*-methyl-leucinmethylester (**104**)**

Zu einer Lösung *N*-Cbz-(*S*)-Val-(*S*)-*N*-methyl-Leu-OMe **99** (64 mg, 164 μ mol) in 1.5 mL MeOH wurden eine HCl-Lösung (89 μ L, 164 μ mol, 4 M in Dioxan) und 10% wt. Pd-C (6.5 mg, 10% auf Aktivkohle) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde in einen Autoklaven bei 20 bar H₂-Atmosphäre bis zu vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) gerührt. Nach Entfernen des Lösemittel unter vermindertem Druck wurde das kristalline Hydrochlorid in 2 mL DCM gelöst. Säure **48** (50 mg, 149 μ mol) wurde in 2.5 mL THF gelöst und auf –20 °C gekühlt. Anschließend wurden nacheinander NMM (41 μ L, 372 μ mol) und IBCF (20 μ L, 149 μ mol) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt und im Folgenden mit der Dipeptid-Hydrochlorid-Lösung versetzt. Nachdem das Reaktionsgemisch über Nacht auf Raumtemperatur kam, wurde mit Et₂O verdünnt. Die organische Phase wurde nacheinander mit 1 M KHSO₄-Lösung, ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Durch säulen-chromatographische Reinigung (Kieselgel, PE:EE 1:1) konnte Tripeptid **104** (70 mg, 121 μ mol, 82%) als weißer Schaum erhalten werden.

[DC: PE/EE = 1:1, R_f(**104**) = 0.56]



Gemisch aus Rotameren:

Hauptrotamer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.90 (d, ³J_{6,5} = 6.4 Hz, 3 H, 6-H), 0.92 (d, ³J_{6',5} = 6.4 Hz, 3 H, 6'-H'), 0.94 (d, ³J_{11,10} = 6.8 Hz, 3 H, 11-H), 1.00 (d, ³J_{11',10} = 6.8 Hz, 3 H, 11'-H'), 1.35 (s, 9 H, 22-H), 1.47 (m, 1 H, 5-H), 1.74 (m, 2 H, 4-H), 2.11 (m, 1 H, 10-H), 3.00 (s, 3 H, 7-H), 3.30 (s, 3 H, 19-H), 3.68 (s, 3 H, 1-H), 4.39 (dd, ³J_{13,NHc} = 8.0 Hz, ³J_{13,14} = 2.7 Hz, 1 H, 13-H), 4.83 (dd, ³J_{9,NHb} = 8.8 Hz, ³J_{9,10} = 6.1 Hz, 1 H, 9-H), 4.86 (d, ³J_{14,13} = 2.1 Hz, 1 H, 14-H), 5.25 (d, ³J_{NHc,13} = 8.0 Hz, 1 H, NH_c), 5.31 (dd, ³J_{3,4} = 10.4 Hz, ³J_{3,4'} = 5.2 Hz, 1 H, 3-H), 6.96 (d, ³J_{17,16} = 8.2 Hz, 1 H, 17-H), 7.25 (d, ³J_{16,17} = 8.2 Hz, 1 H, 16-H), 7.29 (d, ³J_{9,NHb} = 8.8 Hz, 1 H, NH_b),

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.0 (q, C-11), 19.5 (q, C-11'), 21.4 (q, C-6), 23.2 (q, C-6'), 24.9 (d, C-5), 28.1 (q, C-22), 31.3 (q, C-10), 31.5 (d, C-7), 36.9 (t, C-4), 52.2 (q, C-1), 53.9 (d, C-9), 54.6 (d, C-3), 59.4 (d, q, C-13, C-19), 80.1 (s, C-21), 81.3 (d, C-14), 118.9 (d, C-17), 128.3 (d, C-16), 134.0 (s, C-15), 139.7 (s, C-18), 155.3 (s, C-20), 168.9 (s, C-2), 171.9 (s, C-8), 172.0 (s, C-12).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.31 (s, 9 H, 22-H), 2.82 (s, 3 H, 7-H), 3.29 (s, 3 H, 19-H), 3.62 (s, 3 H, 1-H), 4.31 (m, 1 H, 13-H), 4.77 (m, 1 H, 9-H), 7.07 (d, $^3J_{9,\text{NHb}}$ = 8.7 Hz, 1 H, NH_b).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 119.1 (d, C-17), 128.1 (d, C-16)

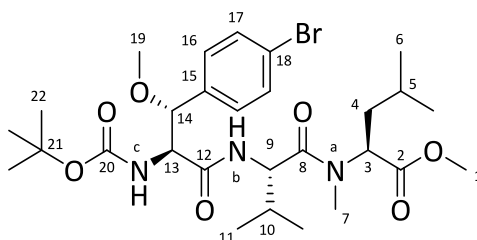
Optische Drehung: $[\alpha]_\text{D}^{20} = -139.3^\circ$ (c = 1.0, CHCl_3)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{N}_6\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	577.3344	577.3345

***N*-Boc-(2*S*,3*R*)-(3-methoxy-*para*-bromophenylalanyl)-(*S*)-valyl-(*S*)-*N*-methyl-leucinmethylester (**105**)**

Zu einer Lösung *N*-Cbz-(*S*)-Val-(*S*)-*N*-methyl-Leu-OMe **99** (81 mg, 206 μmol) in 2.0 mL MeOH wurden eine HCl-Lösung (112 μL , 449 μmol , 4 M in Dioxan) und 10% wt. Pd-C (8.1 mg, 10% auf Aktivkohle) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde in einen Autoklaven bei 20 bar H_2 -Atmosphäre bis zu vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) gerührt. Nach Entfernen des Lösemittels unter vermindertem Druck wurde das kristalline Hydrochlorid in 2 mL DCM gelöst. Säure **51** (70 mg, 187 μmol) wurde in 2.5 mL THF gelöst und auf -20°C gekühlt. Anschließend wurden nacheinander NMM (51 μL , 468 μmol) und IBCF (25 μL , 187 μmol) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt und im Folgenden mit der Dipeptid-Hydrochlorid-Lösung versetzt. Nachdem das Reaktionsgemisch über Nacht auf Raumtemperatur kam, wurde mit Et_2O verdünnt. Die organische Phase wurde nacheinander mit 1 M KHSO_4 -Lösung, ges. NaHCO_3 -Lösung und ges. NaCl -Lösung gewaschen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE:EE 6:4) konnte Tripeptid **105** (102 mg, 166 μmol , 89%) als weißer Schaum erhalten werden.

[DC: PE/EE = 6:4, $R_f(\textbf{105})$ = 0.36]



Gemisch aus Rotameren:

Hauptrotamer:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.90 (d, $^3J_{6,5}$ = 6.5 Hz, 3 H, 6-H), 0.92 (d, $^3J_{6',5}$ = 6.5 Hz, 3 H, 6'-H), 0.94 (d, $^3J_{11,10}$ = 6.7 Hz, 3 H, 11-H), 1.00 (d, $^3J_{11',10}$ = 6.7 Hz, 3 H, 11'-H), 1.35 (s, 9 H, 22-H), 1.48 (m, 1 H, 5-H), 1.73 (m, 2 H, 4-H), 2.11 (m, 1 H, 10-H), 3.00 (s, 3 H, 7-H), 3.31 (s, 3 H, 19-

H), 3.69 (s, 3 H, 1-H), 4.39 (dd, $^3J_{13,\text{NHc}} = 8.0$ Hz, $^3J_{13,14} = 2.7$ Hz, 1 H, 13-H), 4.83 (dd, $^3J_{9,\text{NHb}} = 8.8$ Hz, $^3J_{9,10} = 6.3$ Hz, 1 H, 9-H), 4.85 (d, $^3J_{14,13} = 2.0$ Hz, 1 H, 14-H), 5.23 (d, $^3J_{\text{NHc},13} = 8.0$ Hz, 1 H, NH_c), 5.31 (dd, $^3J_{3,4} = 10.4$ Hz, $^3J_{3,4'} = 5.2$ Hz, 1 H, 3-H), 7.13 (d, $^3J_{16,17} = 8.2$ Hz, 1 H, 16-H), 7.28 (d, $^3J_{9,\text{NHb}} = 8.5$ Hz, 1 H, NH_b), 7.42 (d, $^3J_{17,16} = 8.2$ Hz, 1 H, 17-H),

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.2$ (q, C-11), 19.4 (q, C-11'), 21.4 (q, C-6), 23.2 (q, C-6'), 24.9 (d, C-5), 28.1 (q, C-22), 31.4 (q, C-10), 31.5 (d, C-7), 36.9 (t, C-4), 52.2 (q, C-1), 53.9 (d, C-9), 54.6 (d, C-3), 57.6 (q, C-19), 59.3 (d, C-13), 80.2 (s, C-21), 81.3 (d, C-14), 121.9 (s, C-18), 128.5 (d, C-16), 131.5 (s, C-17), 136.3 (s, C-15), 155.3 (s, C-20), 168.9 (s, C-2), 171.9 (s, C-8), 172.0 (s, C-12).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.82$ (d, $^3J_{6,5} = 6.5$ Hz, 3 H, 6-H), 1.31 (s, 9 H, 22-H), 2.82 (s, 3 H, 7-H), 3.20 (s, 3 H, 19-H), 3.62 (s, 3 H, 1-H), 4.33 (m, 1 H, 13-H), 4.67 (m, 1 H, 9-H), 4.90 (m, 1 H, 12-H).

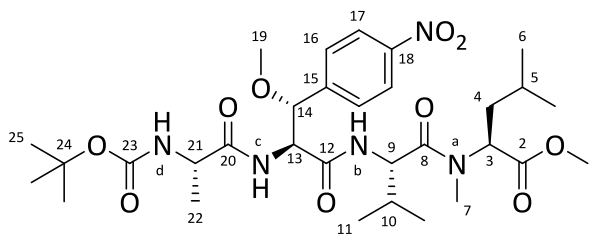
Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -81.3^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{BrN}_3\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	614.2441	614.2471

***N*-Boc-(*S*)-alanyl-(2*S*,3*R*)-(3-methoxy-*para*-nitrophenylalanyl)-(*S*)-valyl-(*S*)-*N*-methyl-leucinmethylester (**107**)**

Tripeptid **103** (128 mg, 220 μmol) wurde in 2 mL DCM gelöst und bei 0 °C mit einer HCl-Lösung (551 μL , 2.20 mmol, 4 M in Dioxan) versetzt. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt und nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt, sodass das kristalline Hydrochlorid verblieb, welches im Anschluss in 2 mL DCM gelöst wurde. *N*-Boc-(*S*)-Alanin **106** (46 mg, 242 μmol) wurde in 10 mL THF gelöst und auf –20 °C gekühlt. Anschließend wurden nacheinander NMM (61 μL , 551 μmol) und IBCF (32 μL , 242 μmol) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt und im Folgenden mit der Tripeptid-Hydrochlorid-Lösung versetzt. Nachdem das Reaktionsgemisch über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt wurde, wurde mit Ethylacetat verdünnt. Die organische Phase wurde nacheinander mit 1 M KHSO_4 -Lösung, ges. NaHCO_3 -Lösung und ges. NaCl -Lösung gewaschen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Via säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE:EE 1:1) konnte Tetrapeptid **107** (144 mg, 220 μmol , quant.) als weißer Schaum erhalten werden.

[DC: PE/EE = 6:4, $\text{Rf}(\textbf{107}) = 0.16$]



Gemisch aus Rotameren:

Hauptrotamer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.92 (d, ³J_{6,5} = 6.8 Hz, 3 H, 6-H), 0.94 (d, ³J_{11,10} = 6.5 Hz, 3 H, 11-H), 0.96 (d, ³J_{6',5} = 6.5 Hz, 3 H, 6-H'), 0.99 (d, ³J_{11',10} = 6.8 Hz, 3 H, 11-H'), 1.31 (d, ³J_{22,21} = 7.1 Hz, 1 H, 22-H), 1.45 (s, 9 H, 25-H), 1.47 (m, 1 H, 5-H), 1.76 (m, 2 H, 4-H), 2.14 (m, 1 H, 10-H), 2.99 (s, 3 H, 7-H), 3.38 (s, 3 H, 19-H), 3.70 (s, 3 H, 1-H), 4.11 (m, 1 H, 21-H), 4.75 (dd, ³J_{13,NHc} = 7.1 Hz, ³J_{13,14} = 3.6 Hz, 1 H, 13-H), 4.80 (dd, ³J_{9,NHb} = 8.7 Hz, ³J_{9,10} = 5.4 Hz, 1 H, 9-H), 4.86 (d, ³J_{NHd,21} = 5.5 Hz, 1 H, NH_d), 4.98 (d, ³J_{14,13} = 3.4 Hz, 1 H, 14-H), 5.33 (dd, ³J_{3,4} = 10.5 Hz, ³J_{3,4'} = 5.2 Hz, 1 H, 3-H), 6.85 (d, ³J_{NHc,13} = 7.1 Hz, 1 H, NH_c), 7.39 (d, ³J_{NHb,9} = 8.7 Hz, 1 H, NH_b), 7.45 (d, ³J_{16,17} = 8.5 Hz, 1 H, 16-H), 8.14 (d, ³J_{17,16} = 8.5 Hz, 1 H, 17-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 16.9 (q, C-6), 17.9 (q, C-22), 19.5 (q, C-11), 21.3 (q, C-11'), 23.2 (q, C-6'), 24.9 (d, C-5), 28.3 (q, C-25), 31.1 (q, C-7), 31.3 (d, C-10), 36.9 (t, C-4), 50.4 (d, C-21), 52.1 (q, C-1), 54.2 (d, C-9), 54.7 (d, C-3), 57.0 (q, C-19), 58.0 (d, C-13), 80.4 (d, s, C-14, C-24), 123.5 (d, C-17), 127.9 (d, C-16), 144.4 (s, C-15), 147.8 (s, C-18), 155.4 (s, C-23), 167.6 (s, C-2), 171.9 (s, C-8, C-20), 172.7 (s, C-12)

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.46 (s, 9 H, 25-H), 2.00 (m, 1 H, 10-H), 2.87 (s, 3 H, 7-H), 3.64 (s, 3 H, 1-H), 4.05 (m, 1 H, 21-H), 4.69 (m, 1 H, 13-H), 6.90 (d, ³J_{NHc,13} = 7.9 Hz, 1 H, NH_c).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 18.7 (q, C-11').

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -102.8^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

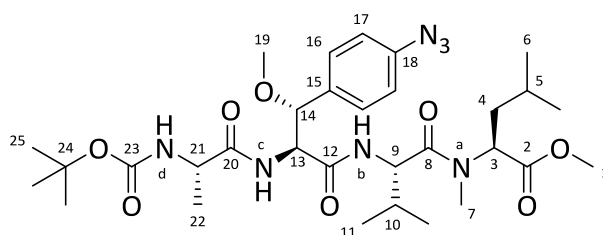
HRMS (ESI)	Berechnet	Gefunden
C ₃₁ H ₅₀ N ₅ O ₁₀ [M+H] ⁺	652.3552	652.3559

***N*-Boc-(*S*)-alanyl-(2*S*,3*R*)-(3-methoxy-*para*-azidophenylalanyl)-(*S*)-valyl-(*S*)-*N*-methyl-leucinmethylester (108)**

Tripeptid **104** (45 mg, 78 μmol) wurde in 1 mL DCM gelöst und bei 0 °C mit einer HCl-Lösung (195 μL, 86 μmol, 4 M in Dioxan) versetzt. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt und nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt, sodass das kristalline Hydrochlorid verblieb, welches im Anschluss in 1 mL DCM gelöst wurde. *N*-Boc-(*S*)-Alanin **106** (16 mg, 86 μmol) wurde in 2 mL THF gelöst und auf

–20 °C gekühlt. Anschließend wurden nacheinander NMM (21 µL, 195 µmol) und IBCF (12 µL, 86 µmol) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt und im Folgenden mit der Tripeptid-Hydrochlorid-Lösung versetzt. Nachdem das Reaktionsgemisch über Nacht auf Raumtemperatur wurde, wurde mit Ethylacetat verdünnt. Die organische Phase wurde nacheinander mit 1 M KHSO₄-Lösung, ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Via säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE:EE 1:1) konnte Tetrapeptid **108** (42 mg, 195 µmol, 83%) als weißer Schaum erhalten werden.

[DC: PE/EE = 1:1, R_f(**108**) = 0.24]



Gemisch aus Rotameren:

Hauptrotamer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.92 (d, ³J_{6,5} = 6.2 Hz, 3 H, 6-H), 0.94 (d, ³J_{11,10} = 6.2 Hz, 3 H, 11-H), 0.95 (d, ³J_{6',5} = 6.7 Hz, 3 H, 6-H'), 0.98 (d, ³J_{11',10} = 6.7 Hz, 3 H, 11-H'), 1.31 (d, ³J_{22,21} = 7.0 Hz, 1 H, 22-H), 1.45 (s, 9 H, 25-H), 1.47 (m, 1 H, 5-H), 1.74 (m, 2 H, 4-H), 2.12 (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), 4.69 (dd, ³J_{13,NHc} = 6.9 Hz, ³J_{13,14} = 3.5 Hz, 1 H, 13-H), 4.79 (m, 1 H, 9-H), 4.82 (d, ³J_{14,13} = 3.6 Hz, 1 H, 14-H), 4.91 (m, 1 H, NH_d), 5.34 (dd, ³J_{3,4} = 10.4 Hz, ³J_{3,4'} = 5.3 Hz, 1 H, 3-H), 6.76 (d, ³J_{NHc,13} = 7.1 Hz, 1 H, NH_c), 6.92 (d, ³J_{17,16} = 8.4 Hz, 1 H, 17-H), 7.21 (d, ³J_{16,17} = 8.4 Hz, 1 H, 16-H), 7.39 (d, ³J_{NHb,9} = 8.7 Hz, 1 H, NH_b).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.0 (q, C-6), 18.3 (q, C-22), 19.5 (q, C-11), 21.4 (q, C-11'), 23.3 (q, C-6'), 24.8 (d, C-5), 28.3 (q, C-25), 31.2 (q, C-7), 31.3 (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), 57.4 (d, C-13), 57.5 (q, C-19), 80.6 (d, s, C-14, C-24), 118.9 (d, C-17), 128.5 (d, C-16), 133.4 (s, C-15), 139.8 (s, C-18), 155.3 (s, C-23), 168.1 (s, C-2), 171.9 (s, C-8/ C-20), 172.0 (s, C-8/ C-20), 172.7 (s, C-12)

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.47 (s, 9 H, 25-H), 2.00 (m, 1 H, 10-H), 2.85 (s, 3 H, 7-H), 3.64 (s, 3 H, 1-H), 4.62 (m, 1 H, 13-H), 4.88 (m, 1 H, NH_d), 6.81 (d, ³J_{NHc,13} = 7.1 Hz, 1 H, NH_c).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 23.8 (d, C-5), 50.3 (d, C-21).

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -56.3^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (ESI)

Berechnet

Gefunden

$C_{31}H_{50}N_7O_8$ $[M+H]^+$

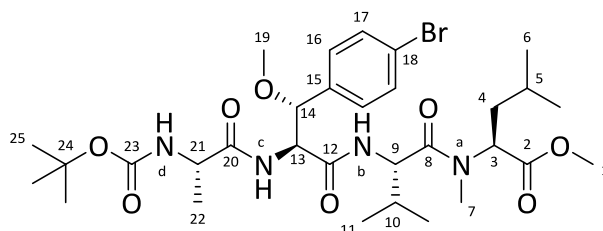
648.3715

648.3720

***N*-Boc-(*S*)-alanyl-(2*S*,3*R*)-(3-methoxy-*para*-bromophenylalanyl)-(*S*)-valyl-(*S*)-*N*-methyl-leucinmethylester (109)**

Tripeptid **105** (88 mg, 143 μ mol) wurde in 1.5 mL DCM gelöst und bei 0 °C mit einer HCl-Lösung (358 μ L, 1.43 mmol, 4 M in Dioxan) versetzt. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt und nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt, sodass das kristalline Hydrochlorid verblieb, welches im Anschluss in 1.5 mL DCM gelöst wurde. *N*-Boc-(*S*)-Alanin **106** (30 mg, 158 μ mol) wurde in 2 mL THF gelöst und auf –20 °C gekühlt. Anschließend wurden nacheinander NMM (39 μ L, 358 μ mol) und IBCF (21 μ L, 143 μ mol) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt und im Folgenden mit der Tripeptid-Hydrochlorid-Lösung versetzt. Nachdem das Reaktionsgemisch über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt wurde, wurde mit Ethylacetat verdünnt. Die organische Phase wurde nacheinander mit 1 M $KHSO_4$ -Lösung, ges. $NaHCO_3$ -Lösung und ges. $NaCl$ -Lösung gewaschen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE:EE 1:1) konnte Tetrapeptid **109** (74 mg, 107 μ mol, 75%) als weißer Schaum erhalten werden.

[DC: PE/EE = 1:1, R_f (**109**) = 0.30]



Gemisch aus Rotameren:

Hauptrotamer:

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.91 (d, $^3J_{6,5}$ = 6.7 Hz, 3 H, 6-H), 0.92 (d, $^3J_{11,10}$ = 6.4 Hz, 3 H, 11-H), 0.94 (d, $^3J_{6',5}$ = 6.7 Hz, 3 H, 6-H'), 0.98 (d, $^3J_{11',10}$ = 6.4 Hz, 3 H, 11-H'), 1.30 (d, $^3J_{22,21}$ = 7.1 Hz, 1 H, 22-H), 1.45 (s, 9 H, 25-H), 1.47 (m, 1 H, 5-H), 1.74 (m, 2 H, 4-H), 2.12 (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, $^3J_{13,NHc}$ = 7.1 Hz, $^3J_{13,14}$ = 3.5 Hz, 1 H, 13-H), 4.78 (m, 1 H, 9-H), 4.81 (d, $^3J_{14,13}$ = 3.4 Hz, 1 H, 14-H), 4.90 (m, 1 H, NH_c), 5.33 (dd, $^3J_{3,4}$ = 10.5 Hz, $^3J_{3,4'}$ = 5.2 Hz, 1 H, 3-H), 6.78 (d, $^3J_{NHb,9}$ = 7.2 Hz, 1 H, NH_b), 7.10 (d, $^3J_{16,17}$ = 8.2 Hz, 1 H, 16-H), 7.36 (d, $^3J_{NHd,21}$ = 8.4 Hz, 1 H, NH_d), 7.39 (d, $^3J_{17,16}$ = 8.2 Hz, 1 H, 17-H).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 17.1 (q, C-6), 18.2 (q, C-22), 19.5 (q, C-11), 21.4 (q, C-11'), 23.3 (q, C-6'), 24.8 (d, C-5), 28.3 (q, C-25), 31.3 (q, d, C-7, 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), 57.3 (d, C-13), 57.6 (q, C-19), 80.5 (d, s, C-14, C-24),

122.2 (s, C-18), 128.7 (d, C-16), 131.5 (d, C-17), 135.8 (s, C-15), 155.4 (s, C-23), 168.0 (s, C-2), 171.9 (s, C-8/ C-20), 172.0 (s, C-8/ C-20), 172.7 (s, C-12).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.47 (s, 9 H, 25-H), 2.00 (m, 1 H, 10-H), 2.85 (s, 3 H, 7-H), 3.62 (s, 3 H, 1-H), 4.66 (m, 1 H, 13-H), 4.88 (m, 1 H, NH_c).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 23.8 (d, C-5), 50.3 (d, C-21).

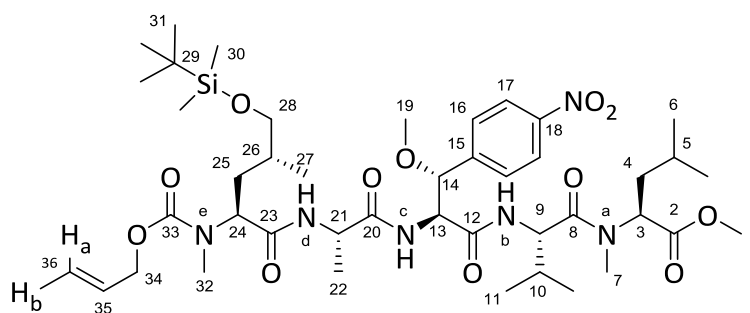
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -75.0^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (ESI)	Berechnet	Gefunden
C ₃₁ H ₅₀ BrN ₄ O ₈ [M+H] ⁺	685.2807	685.2803

***N*-Alloc-*N*-methyl-(2*S*,4*R*)-[5-(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy-leucyl]-(*S*)-alanyl-(2*S*,3*R*)-(3-methoxy-*para*-nitrophenylalanyl)-(*S*)-valyl-(*S*)-*N*-methyl-leucinmethylester (**110**)**

Eine Lösung aus Tetrapeptid **107** (128 mg, 196 μmol) in 2 mL DCM wurde bei 0 °C mit einer HCl-Lösung (491 μL, 1.96 mmol, 4 M in Dioxan) versetzt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wurde in 2 ml DCM aufgenommen. Zu dieser Lösung wurde Säure **63** (78 mg, 216 μmol) gegeben und das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurden nacheinander NMM (43 μL, 393 μmol), HOBT (30 mg, 196 μmol) und EDC-HCl (41 mg, 216 μmol) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt, mit Ethylacetat verdünnt und nacheinander mit 1 M KHSO₄-Lösung, ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄ und Entfernen des Lösemittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, DCM/EE 1:1). Das gewünschte Pentapeptid **110** (125 mg, 140 μmol, 71%) wurde als farbloser Harz erhalten.

[DC: DCM/EE = 1:1; R_f(**110**) = 0.47]



Gemisch aus Rotameren:

Hauptrotamer:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.03 (s, 6 H, 30-H), 0.86 (s, 9 H, 31-H), 0.91–0.99 (m, 15 H, 6-H, 6-H', 11-H, 11-H', 27-H), 1.30 (d, ³J_{22,21} = 6.0 Hz, 3 H, 22-H), 1.48 (m, 1 H, 5-H), 1.55–1.63 (m, 2 H, 25-H, 26-H), 1.75 (m, 2 H, 4-H), 1.96 (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), 3.38 (s, 3 H, 19-H), 3.44 (m, 1 H, 28-H), 3.51 (m, 1 H, 28-H'), 3.70 (s, 3 H, 1-H), 4.32 (m, 1 H, 21-H), 4.60 (m, 2 H, 34-H), 4.70 (m, 1 H, 24-H), 4.74 (dd, ³J_{13,NHc} = 7.0 Hz, ³J_{13,14} = 3.6 Hz, 1 H, 13-H), 4.78 (dd, ³J_{9,NHb} = 7.7 Hz, ³J_{9,10} = 5.3 Hz, 1 H, 9-H), 4.94 (m, 1 H, 14-H), 5.22 (m, 1 H, 36-H_b), 5.29 (m, 1 H, 36-H_a), 5.34 (m, 1 H, 3-H), 5.93 (m, 1 H, 35-H), 6.46 (bs, 1 H, NH_d), 6.76 (bs, 1 H, NH_c), 7.40 (d, ³J_{NHb,9} = 8.6 Hz, 1 H, NH_b), 7.45 (d, ³J_{16,17} = 7.7 Hz, 2 H, 16-H), 8.15 (d, ³J_{17,16} = 7.7 Hz, 2 H, 17-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = –5.4 (q, C-30), 16.9 (q, C-11), 17.4 (q, C-27), 17.9 (s, C-29), 18.3 (q, C-22), 19.6 (q, C-11'), 21.3 (q, C-6), 23.2 (q, C-6'), 24.9 (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), 32.2 (d, C-26), 36.8 (q, C-4), 49.3 (d, C-21), 52.1 (q, C-1), 54.2 (d, C-9), 54.7 (d, C-3), 56.7 (d, C-24), 57.5 (q, C-19), 58.1 (d, C-13), 66.6 (t, C-34), 67.1 (t, C-28), 80.4 (d, C-14), 117.6 (t, C-36), 123.5 (d, C-17), 127.9 (d, C-16), 132.6 (d, C-35), 144.2 (s, C-15), 147.8 (s, C-18), 157.1 (s, C-33), 167.4 (s, C-2), 170.7, 171.4, 171.9, 172.0 (4 s, C-8/C-12/C-20/C-23).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.24 (m, 3 H, 22-H), 2.87 (s, 3 H, 7-H), 3.62 (s, 3 H, 1-H), 6.20 (bs, 1 H, NH_d), 6.70 (bs, 1 H, NH_c).

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -151.0^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

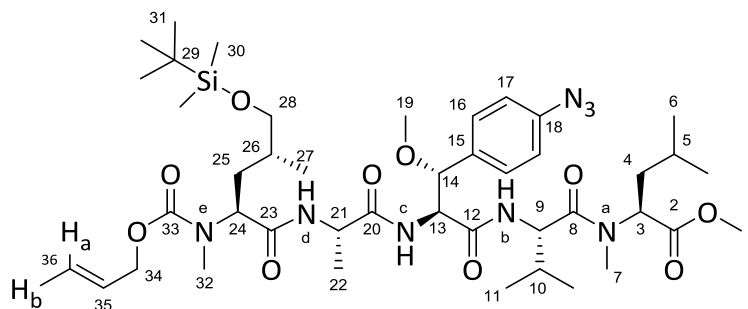
HRMS (ESI)	Berechnet	Gefunden
C ₄₃ H ₇₃ N ₆ O ₁₂ Si [M+H] ⁺	893.5050	893.5049

***N*-Alloc-*N*-methyl-(2*S*,4*R*)-[5-(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy-leucyl]-(*S*)-alanyl-(2*S*,3*R*)-(3-methoxy-*para*-azidophenylalanyl)-(*S*)-valyl-(*S*)-*N*-methyl-leucinmethylester (111)**

Eine Lösung aus Tetrapeptid **108** (31 mg, 48 μmol) in 1 mL DCM wurde bei 0 °C mit einer HCl-Lösung (120 μL, 479 μmol, 4 M in Dioxan) versetzt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wurde in 1 ml DCM aufgenommen. Zu dieser Lösung wurde Säure **63** (19 mg, 53 μmol) gegeben und das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurden nacheinander NMM (13 μL, 115 μmol), HOBt (8.1 mg, 53 μmol) und EDC-HCl (10.1 mg, 53 μmol) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt, mit Ethylacetat verdünnt und nacheinander mit 1 M KHSO₄-Lösung, ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄ und Entfernen des Lösemittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel,

DCM/EE 1:1). Das gewünschte Pentapeptid **111** (42 mg, 47 μ mol, 99%) wurde als farbloser Harz erhalten.

[DC: DCM/EE = 1:1; $R_f(\mathbf{111}) = 0.33$]



Gemisch aus Rotameren:

Hauptrotamer:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.02$ (s, 6 H, 30-H), 0.87 (s, 9 H, 31-H), 0.91–0.99 (m, 15 H, 6-H, 6-H', 11-H, 11-H', 27-H), 1.30 (d, $^3J_{22,21} = 5.9$ Hz, 3 H, 22-H), 1.48 (m, 1 H, 5-H), 1.55–1.63 (m, 2 H, 25-H, 26-H), 1.75 (m, 2 H, 4-H), 1.98 (m, 1 H, 25-H), 2.11 (m, 1 H, 10-H), 2.83 (s, 3 H, 7-H), 2.99 (s, 3 H, 32-H), 3.31 (s, 3 H, 19-H), 3.43 (m, 1 H, 28-H), 3.50 (m, 1 H, 28-H'), 3.68 (s, 3 H, 1-H), 4.35 (m, 1 H, 21-H), 4.58 (m, 1 H, 24-H), 4.61 (m, 2 H, 34-H), 4.68 (dd, $^3J_{13,\text{NHc}} = 6.8$ Hz, $^3J_{13,14} = 3.6$ Hz, 1 H, 13-H), 4.74 (m, 1 H, 14-H), 4.80 (dd, $^3J_{9,\text{NHb}} = 7.9$ Hz, $^3J_{9,10} = 5.7$ Hz, 1 H, 9-H), 5.21 (m, 1 H, 36-H_b), 5.27 (m, 1 H, 36-H_a), 5.35 (dd, $^3J_{3,4} = 10.3$ Hz, $^3J_{3,4'} = 4.9$ Hz, 1 H, 3-H), 5.92 (m, 1 H, 35-H), 6.51 (bs, 1 H, NH_d), 6.69 (bs, 1 H, NH_c), 6.92 (d, $^3J_{17,16} = 7.6$ Hz, 2 H, 17-H), 7.16 (d, $^3J_{16,17} = 7.6$ Hz, 2 H, 16-H), 7.40 (d, $^3J_{\text{NHb},9} = 8.6$ Hz, 1 H, NH_b).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.4$ (q, C-30), 17.0 (q, C-11), 17.4 (q, C-27), 17.6 (s, C-29), 18.3 (q, C-22), 19.5 (q, C-11'), 21.3 (q, C-6), 23.2 (q, C-6'), 24.8 (d, C-5), 25.9 (q, C-31), 29.6 (q, C-7), 31.2 (d, t, q, C-10, C-25, C-32), 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), 54.5 (d, C-3), 56.7 (d, C-24), 57.4 (q, C-19), 57.5 (d, C-13), 66.5 (t, C-34), 67.0 (t, C-28), 80.6 (d, C-14), 117.6 (t, C-36), 118.9 (d, C-17), 128.4 (d, C-16), 132.6 (s, d, C-15, C-35), 139.9 (s, C-18), 157.0 (s, C-33), 168.0 (s, C-2), 171.5, 172.0 (4 s, C-8/C-12/C-20/C-23).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.24$ (m, 3 H, 22-H), 2.87 (s, 3 H, 7-H), 3.64 (s, 3 H, 1-H), 6.31 (bs, 1 H, NH_d), 6.64 (bs, 1 H, NH_c).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.1$ (q, C-22), 22.6 (q, C-6), 64.2 (t, C-34), 70.5 (t, C-28).

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -60.1^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

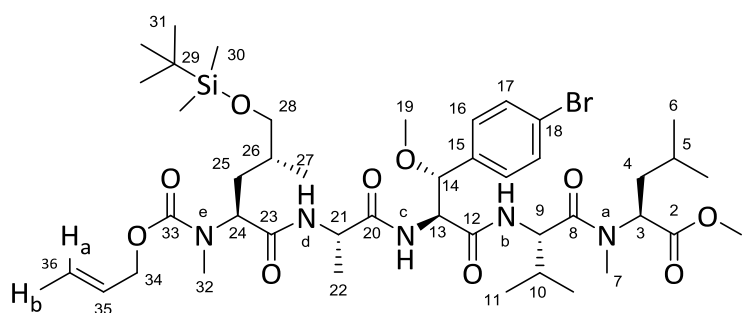
HRMS (ESI) Berechnet Gefunden

$\text{C}_{43}\text{H}_{73}\text{N}_8\text{O}_{10}\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 889.5213 889.5217

***N*-Alloc-*N*-methyl-(2*S*,4*R*)-[5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy-leucyl)-(2*S*,3*R*)-(3-methoxy-*para*-bromophenylalanyl)-(2*S*)-valyl-(2*S*)-*N*-methyl-leucinmethylester (112)**

Eine Lösung aus Tetrapeptid **109** (70 mg, 102 μ mol) in 2 mL DCM wurde bei 0 °C mit einer HCl-Lösung (255 μ L, 1.02 mmol, 4 M in Dioxan) versetzt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wurde in 2 mL DCM aufgenommen. Zu dieser Lösung wurde Säure **63** (40 mg, 112 μ mol) gegeben und das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurden nacheinander NMM (27 μ L, 245 μ mol), HOBT (17 mg, 112 μ mol) und EDC-HCl (22 mg, 112 μ mol) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt, mit Ethylacetat verdünnt und nacheinander mit 1 M KHSO₄-Lösung, ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄ und Entfernen des Lösemittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, DCM/EE 1:1). Das gewünschte Pentapeptid **112** (95 mg, 102 μ mol, quant.) wurde als farblos Harz erhalten.

[DC: DCM/EE = 1:1; R_f(**112**) = 0.46]



Gemisch aus Rotameren:

Hauptrotamer:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.02 (s, 3 H, 30-H), 0.03 (s, 3 H, 30-H'), 0.87 (s, 9 H, 31-H), 0.91–0.99 (m, 15 H, 6-H, 6-H', 11-H, 11-H', 27-H), 1.30 (d, ³J_{22,21} = 6.7 Hz, 3 H, 22-H), 1.45 (m, 1 H, 5-H), 1.55–1.63 (m, 2 H, 25-H, 26-H), 1.74 (m, 2 H, 4-H), 1.94 (m, 1 H, 25-H), 2.11 (m, 1 H, 10-H), 2.83 (s, 3 H, 7-H), 2.98 (s, 3 H, 32-H), 3.31 (s, 3 H, 19-H), 3.43 (m, 1 H, 28-H), 3.50 (m, 1 H, 28-H'), 3.68 (s, 3 H, 1-H), 4.35 (m, 1 H, 21-H), 4.58 (m, 1 H, 24-H), 4.61 (m, 2 H, 34-H), 4.68 (dd, ³J_{13,NHc} = 7.3 Hz, ³J_{13,14} = 3.6 Hz, 1 H, 13-H), 4.74 (m, 1 H, 14-H), 4.80 (dd, ³J_{9,NHb} = 8.6 Hz, ³J_{9,10} = 5.7 Hz, 1 H, 9-H), 5.20 (m, 1 H, 36-H_b), 5.28 (m, 1 H, 36-H_a), 5.33 (dd, ³J_{3,4} = 10.6 Hz, ³J_{3,4'} = 5.0 Hz, 1 H, 3-H), 5.92 (m, 1 H, 35-H), 6.51 (bs, 1 H, NH_d), 6.72 (bs, 1 H, NH_c), 6.92 (d, ³J_{16,17} = 8.4 Hz, 2 H, 16-H), 7.37 (d, ³J_{NHb,9} = 8.4 Hz, 1 H, NH_b), 7.39 (d, ³J_{17,16} = 8.4 Hz, 2 H, 17-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = –5.5 (q, C-30), –5.4 (q, C-30'), 17.1 (q, C-11), 17.5 (q, C-27), 17.9 (s, C-29), 18.3 (q, C-22), 19.5 (q, C-11'), 21.4 (q, C-6), 23.2 (q, C-6'), 24.8 (d, C-5), 25.9 (q,

C-31), 29.6 (q, C-7), 31.2 (d, t, q, C-10, C-25, C-32), 32.2 (d, C-26), 36.9 (q, C-4), 49.1 (d, C-21), 52.1 (q, C-1), 54.1 (d, C-9), 54.6 (d, C-3), 56.7 (d, C-24), 57.4 (q, C-19), 57.6 (d, C-13), 66.5 (t, C-34), 67.0 (t, C-28), 80.6 (d, C-14), 117.5 (t, C-36), 122.3 (s, C-18), 128.7 (d, C-16), 131.5 (d, C-17), 132.6 (d, C-35), 135.6 (s, C-15), 156.8 (s, C-33), 167.9 (s, C-2), 170.9, 171.7, 171.9, 172.0 (4 s, C-8/C-12/C-20/C-23).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.24 (m, 3 H, 22-H), 2.87 (s, 3 H, 7-H), 3.64 (s, 3 H, 1-H), 6.31 (bs, 1 H, NH_d), 6.64 (bs, 1 H, NH_c).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = -5.5 (q, C-30), 25.9 (q, C-31), 66.3 (t, C-34), 117.3 (t, C-36),

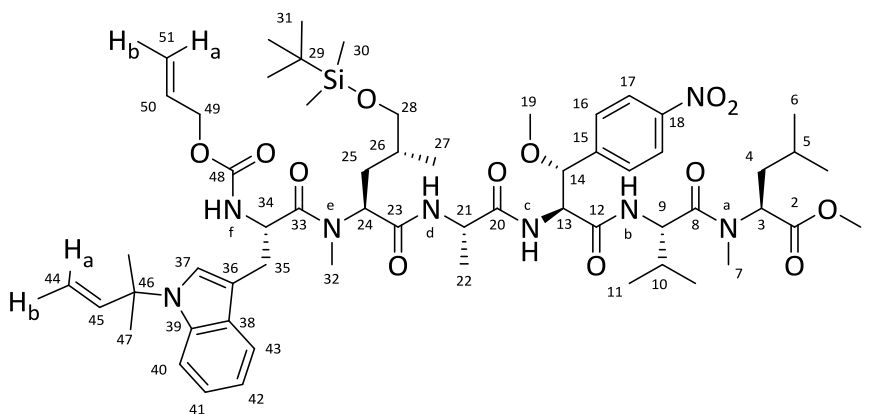
Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -112.0^{\circ}$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (ESI)	Berechnet	Gefunden
C ₄₃ H ₇₃ BrN ₅ O ₁₀ Si [M+H] ⁺	926.4305	926.4303

***N*-Alloc-(*S*)-[*N'*-*tert*-prenyl-tryptophanyl]-*N*-methyl-(2*S*,4*R*)-[5-(*tert*butyldimethylsilyl)-oxy-leucyl]-(*S*)-alanyl-(2*S*,3*R*)-(3-methoxy-*para*-nitrophenyl-alanyl)-(*S*)-valyl-(*S*)-*N*-methyl-leucinmethylester (**113**)**

Pentapeptid **110** (113 mg, 127 μmol) wurde in 2.5 mL MeCN/H₂O (1:1) gelöst und bei Raumtemperatur mit Diethylamin (66 μL, 663 μmol), TPPTS (3.2 mg, 5.06 μmol) sowie Pd(OAc)₂ (127 μL, 2.53 μmol, 0.02 M in ACN) versetzt. Nach einer Stunde (LC-MS-Kontrolle) wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 2.5 mL DCM gelöst, mit Säure **81** (47 mg, 133 μmol) versetzt und auf -20 °C gekühlt. Daraufgehend wurden bei dieser Temperatur nacheinander NMM (31 μL, 278 μmol) und BEP (38 mg, 139 μmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde langsam auf 0 °C erwärmt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde mit DCM verdünnt, mit Wasser, ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, DCM:EE 1:1) ergab Hexapeptid **113** (84 mg, 73 μmol, 58%) als farbloses Harz.

[DC: DCM/EE = 1:1, R_f(**113**) = 0.53]



Gemisch aus Rotameren:

Hauptrotamer:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.02 (s, 3 H, 30-H), 0.03 (s, 3 H, 30-H'), 0.86 (s, 9 H, 31-H), 0.89–1.00 (m, 15 H, 6-H, 6-H', 11-H, 11-H', 27-H), 1.24 (d, $^3J_{22,21} = 7.1$ Hz, 3 H, 22-H), 1.43–1.56 (m, 3 H, 5-H, 25-H, 26-H), 1.68–1.79 (m, 8 H, 4-H, 47-H, 47-H'), 2.11 (m, 1 H, 25-H'), 2.27 (m, 1 H, 10-H), 2.85 (s, 3 H, 7-H), 2.97 (s, 3 H, 32-H), 3.16 (m, 2 H, 35-H), 3.34 (s, 3 H, 19-H), 3.43 (m, 2 H, 28-H), 3.70 (s, 3 H, 1-H), 4.23 (m, 1 H, 21-H), 4.49 (m, 2 H, 49-H), 4.57 (m, 1 H, 24-H), 4.69 (dd, $^3J_{9,\text{NHb}} = 7.4$ Hz, $^3J_{9,10} = 3.3$ Hz, 1 H, 9-H), 4.73 (m, 1 H, 13-H), 4.91 (m, 1 H, 34-H), 4.95 (d, $^3J_{14,13} = 3.4$ Hz, 1 H, 14-H), 5.09–5.32 (m, 4-H, 44-H_a, 44-H_b, 51-H_a, 51-H_b), 5.33 (dd, $^3J_{3,4} = 10.7$ Hz, $^3J_{3,4'} = 5.1$ Hz, 1 H, 3-H), 5.56 (d, $^3J_{\text{NHc},13} = 7.3$ Hz, 1 H, NH_c), 5.86 (m, 1 H, 50-H), 6.09 (dd, $^3J_{45,44a} = 17.4$ Hz, $^3J_{45,44b} = 10.7$ Hz, 1 H, 45-H), 6.52 (d, $^3J_{\text{NHd},21} = 6.4$ Hz, 1 H, NH_d), 6.89 (d, $^3J_{\text{NHb},9} = 7.4$ Hz, 1 H, NH_b), 7.05–7.13 (m, 2 H, 41-H, 42-H), 7.17 (s, 1 H, 37-H), 7.42 (d, $^3J_{16,17} = 8.7$ Hz, 2 H, 16-H), 7.46–7.50 (m, 2 H, 40-H, 43-H), 7.69 (d, $^3J_{\text{NHf},34} = 7.1$ Hz, 1 H, NH_f), 8.12 (d, $^3J_{17,16} = 8.7$ Hz, 2 H, 17-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = –5.4 (q, C-30), 16.9 (q, C-11'), 17.4 (q, C-27), 17.5 (q, C-22), 18.2 (s, C-29), 19.4 (q, C-11), 21.3 (q, C-6), 23.2 (q, C-6'), 24.9 (d, C-5), 25.8 (q, C-31), 27.8 (q, C-47), 28.0 (t, C-35), 29.1 (q, C-7), 31.1 (q, C-32), 31.3 (d, C-10), 31.4 (t, C-25), 32.2 (d, C-26), 36.9 (d, C-4), 49.7 (d, C-21), 51.9 (d, C-34), 52.1 (q, C-1), 54.1 (d, C-9), 54.2 (d, d, C-3, C-24), 57.4 (q, C-19), 58.0 (d, C-13), 58.9 (s, C-46), 65.6 (t, C-49), 67.7 (t, C-28), 81.1 (d, C-14), 108.0 (s, C-36), 113.6 (t, C-44), 113.9 (d, C-40), 117.5 (t, C-51), 118.4 (d, C-43), 119.1 (d, C-42), 121.0 (d, C-41), 123.4 (d, C-17), 124.2 (d, C-37), 127.8 (d, C-16), 131.9 (s, C-38), 132.7 (d, C-50), 135.3 (s, C-39), 143.9 (d, C-45), 144.7 (s, C-15), 147.7 (s, C-18), 156.7 (s, C-48), 167.6 (s, C-2), 170.6, 171.8, 171.9, 172.0, 172.5, (5 s, Carbonyl-C's).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = –0.58 (m, 1 H, 25-H), –0.09 (s, 3 H, 30-H), –0.07 (s, 3 H, 30-H'), 0.28 (d, $^3J_{27,26} = 6.6$ Hz, 3 H, 27-H), 0.78 (s, 9 H, 31-H), 0.89–1.00 (m, 12 H, 6-H, 6-H', 11-H, 11-H'), 1.25 (d, $^3J_{22,21} = 6.9$ Hz, 3 H, 22-H), 1.35–1.40 (m, 2 H, 5-H, 26-H), 1.68–1.79 (m, 8 H, 4-H, 47-H, 47-H'), 1.84 (m, 1 H, 25-H'), 2.10 (m, 1 H, 10-H), 2.60 (m, 1 H, 28), 2.74 (s, 3 H, 7-H), 3.04 (s, 3 H, 32-H), 3.31 (m, 2 H, 35-H), 3.37 (s, 3 H, 19-H), 3.69 (s, 3 H, 1-H), 3.98 (m, 1 H, 21-

H), 4.41 (m, 2 H, 49-H), 4.64 (m, 1 H, 24-H), 4.76 (dd, $^3J_{9,\text{NH}} = 8.7$ Hz, $^3J_{9,10} = 3.3$ Hz, 1 H, 9-H), 4.73 (m, 1 H, 13-H), 4.80 (m, 1 H, 34-H), 4.99 (d, $^3J_{14,13} = 3.4$ Hz, 1 H, 14-H), 5.09–5.32 (m, 4-H, 44-H_a, 44-H_b, 51-H_a, 51-H_b), 5.38 (dd, $^3J_{3,4} = 10.6$ Hz, $^3J_{3,4'} = 5.0$ Hz, 1 H, 3-H), 5.86 (m, 1 H, 50-H), 6.09 (dd, $^3J_{45,44a} = 17.4$ Hz, $^3J_{45,44b} = 10.7$ Hz, 1 H, 45-H), 6.99 (d, $^3J_{\text{NHc},13} = 7.8$ Hz, 1 H, NH_c), 7.05–7.13 (m, 2 H, 41-H, 42-H), 7.33 (d, $^3J_{\text{NHb},9} = 7.4$ Hz, 1 H, NH_b), 7.53 (d, $^3J_{16,17} = 8.7$ Hz, 2 H, 16-H), 7.62 (m, 2 H, 40-H, 43-H), 7.69 (d, $^3J_{\text{NHf},34} = 7.1$ Hz, 1 H, NH_f), 7.88 (d, $^3J_{\text{NHd},21} = 6.4$ Hz, 1 H, NH_d), 8.18 (d, $^3J_{17,16} = 8.7$ Hz, 2 H, 17-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 15.3 (q, C-27), 16.8 (q, C-11'), 17.3 (q, C-27), 18.3 (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'), 29.0 (t, C-35), 30.9 (q, C-32), 31.7 (d, C-26), 31.8 (t, C-25), 32.1 (q, C-7), 36.9 (d, C-4), 50.8 (d, C-24), 57.2 (q, C-19), 58.0 (d, C-13), 66.3 (t, C-49), 68.2 (t, C-28), 107.4 (s, C-36), 113.5 (t, C-44), 113.8 (d, C-40), 118.5 (t, C-51), 118.5 (d, C-43), 119.4 (d, C-42), 121.3 (d, C-41), 123.9 (d, C-37), 123.4 (d, C-17), 128.2 (d, C-16), 156.4 (s, C-48), 169.0 (s, C-2).

Anmerkung: Die Signale der Amid-Kohlenstoffe sind im ¹³C-NMR nicht von den Rotamerensignalen zu unterscheiden.

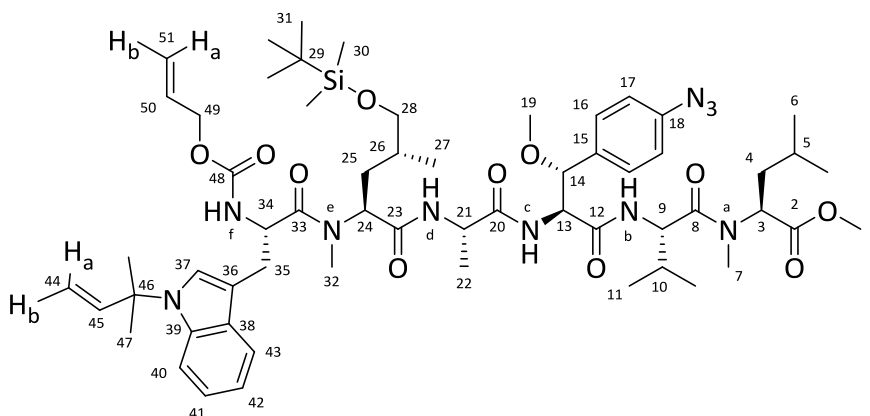
Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -36.0^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (ESI)	Berechnet	Gefunden
C ₅₉ H ₉₁ N ₈ O ₁₃ Si [M+H] ⁺	1147.6469	1147.6473

***N*-Alloc-(*S*)-[*N'*-*tert*-prenyl-tryptophanyl]-*N*-methyl-(2*S*,4*R*)-[5-(*tert*-butyldimethylsilyl)-oxy-leucyl]-(*S*)-alanyl-(2*S*,3*R*)-(3-methoxy-*para*-azidophenylalanyl)-(*S*)-valyl-(*S*)-*N*-methyl-leucinmethylester (**114**)**

Pentapeptid **111** (40 mg, 45 μmol) wurde in 1 mL MeCN/H₂O (1:1) gelöst und bei Raumtemperatur mit Diethylamin (24 μL, 225 μmol), TPPTS (1.0 mg, 1.79 μmol) sowie Pd(OAc)₂ (45 μL, 0.90 μmol, 0.02 M in ACN) versetzt. Nach einer Stunde (LC-MS-Kontrolle) wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 1 mL DCM gelöst, mit Säure **81** (17 mg, 47 μmol) versetzt und auf –20 °C gekühlt. Darauf folgend wurden bei dieser Temperatur nacheinander NMM (11 μL, 99 μmol) und BEP (14 mg, 49 μmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde langsam auf 0 °C erwärmt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde mit DCM aufgefüllt und mit Wasser, ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, DCM:EE 1:1) ergab Hexapeptid **114** (29 mg, 25 μmol, 56%) als farbloses Harz.

[DC: DCM/EE = 1:1, R_f(**114**) = 0.62]



Gemisch aus Rotameren:

Hauptrotamer:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.02 (s, 3 H, 30-H), 0.03 (s, 3 H, 30-H'), 0.86 (s, 9 H, 31-H), 0.87–1.00 (m, 15 H, 6-H, 6-H', 11-H, 11-H', 27-H), 1.24 (d, $^3J_{22,21}$ = 6.7 Hz, 3 H, 22-H), 1.41–1.56 (m, 3 H, 5-H, 25-H, 26-H), 1.65–1.79 (m, 8 H, 4-H, 47-H, 47-H'), 2.11 (m, 1 H, 25-H'), 2.30 (m, 1 H, 10-H), 2.83 (s, 3 H, 7-H), 2.96 (s, 3 H, 32-H), 3.15 (m, 2 H, 35-H), 3.32 (s, 3 H, 19-H), 3.43 (m, 2 H, 28-H), 3.70 (s, 3 H, 1-H), 4.25 (m, 1 H, 21-H), 4.46 (m, 2 H, 49-H), 4.55 (m, 1 H, 13-H), 4.62 (m, 1 H, 9-H), 4.70 (m, 1 H, 24-H), 4.81 (m, 1 H, 14-H), 4.93 (m, 1 H, 34-H), 5.09–5.25 (m, 4 -H, 44-H_a, 44-H_b, 51-H_a, 51-H_b), 5.60 (m, 1 H, 3-H), 5.56 (d, $^3J_{\text{NH},13}$ = 6.7 Hz, 1 H, NH_c), 5.85 (m, 1 H, 50-H), 5.98 (bs, 1 H, NH_f), 6.09 (dd, $^3J_{45,44a}$ = 17.5 Hz, $^3J_{45,44b}$ = 11.1 Hz, 1 H, 45-H), 6.76 (d, $^3J_{\text{NH},9}$ = 7.3 Hz, 1 H, NH_b), 6.93 (d, $^3J_{42,41}$ = 8.2 Hz, 1 H, 42-H), 7.08 (m, 3 H, 17-H, 37-H), 7.13 (m, 1 H, 41-H), 7.24 (m, 2 H, 16-H), 7.45–7.51 (m, 2 H, 40-H, 43-H), 7.86 (d, $^3J_{\text{NH},21}$ = 6.4 Hz, 1 H, NH_d).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = –5.4 (q, C-30), 17.1 (q, C-11'), 17.4 (q, C-27), 17.7 (q, C-22), 18.2 (s, C-29), 19.4 (q, C-11), 21.3 (q, C-6), 23.2 (q, C-6'), 24.9 (d, C-5), 25.8 (q, C-31), 27.8 (q, C-47), 28.0 (t, C-35), 29.1 (q, C-7), 31.1 (q, C-32), 31.3 (d, C-10), 31.4 (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), 54.3 (d, C-3), 54.4 (d, C-24), 57.5 (q, C-19), 57.7 (d, C-13), 58.9 (s, C-46), 65.6 (t, C-49), 67.7 (t, C-28), 81.0 (d, C-14), 108.1 (s, C-36), 113.6 (t, C-44), 113.9 (d, C-40), 117.5 (t, C-51), 118.3 (d, C-43), 118.9 (d, C-16), 119.1 (d, C-42), 121.0 (d, C-41), 124.2 (d, C-37), 128.6 (d, C-17), 132.0 (s, C-38), 132.7 (d, C-50), 133.7 (s, C-15), 135.4 (s, C-39), 139.8 (s, C-18), 143.9 (d, C-45), 156.7 (s, C-48), 168.2 (s, C-2), 170.6, 171.6, 171.7, 172.0, 172.1, 172.2, 172.5, 173.5 (8 s, Carbonyl-C's).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = –0.52 (m, 1 H, 25-H), –0.07 (s, 3 H, 30-H), –0.05 (s, 3 H, 30-H'), 0.31 (d, $^3J_{27,26}$ = 6.5 Hz, 3 H, 27-H), 0.80 (s, 9 H, 31-H), 0.89–1.00 (m, 12 H, 6-H, 6-H', 11-H, 11-H'), 1.25 (d, $^3J_{22,21}$ = 6.7 Hz, 3 H, 22-H), 1.65–1.79 (m, 8 H, 4-H, 47-H, 47-H'), 1.86 (m, 1 H, 25-H), 2.11 (m, 1 H, 10-H), 2.60 (m, 1 H, 28-H), 2.74 (s, 3 H, 7-H), 3.00 (s, 3 H, 32-H), 3.27 (m, 1 H, 28-H), 3.27 (s, 3 H, 19-H), 3.68 (s, 3 H, 1-H), 4.12 (m, 1 H, 21-H), 4.45 (m, 2 H, 49-H), 4.58 (m, 1 H, 13-H), 4.65 (m, 1 H, 9-H), 4.73–4.84 (m, 3 H, 14-H, 24-H, 34-H), 5.09–5.24 (m, 4 -H, 44-

H_a, 44-H_b, 51-H_a, 51-H_b), 5.28 (m, 1 H, 3-H), 5.86 (m, 1 H, 50-H), 6.09 (dd, $^3J_{45,44a} = 17.4$ Hz, $^3J_{45,44b} = 10.7$ Hz, 1 H, 45-H), 6.48 (d, $^3J_{NH,21} = 6.4$ Hz, 1 H, NH_d), 6.83 (d, $^3J_{NH,13} = 7.8$ Hz, 1 H, NH_c), 6.88 (d, $^3J_{42,41} = 8.2$ Hz, 1 H, 42-H), 7.08 (m, 3 H, 37-H, 41-H, NH_b), 7.13 (m, 1 H, 17-H), 7.36 (d, $^3J_{NH,34} = 8.9$ Hz, 1 H, NH_f), 7.51 - 7.64 (m, 2 H, 40-H, 43-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 15.3 (q, C-27), 17.2 (q, C-11'), 17.3 (q, C-27), 18.3 (s, C-29), 19.6 (q, C-11), 24.8 (d, C-5), 25.9 (q, C-31), 27.8 (q, C-47), 27.9 (q, C-47'), 28.7 (t, C-35), 31.2 (q, C-32), 31.6 (d, C-26), 31.8 (t, C-25), 49.8 (d, C-21), 50.8 (d, C-24), 54.5 (d, C-24), 57.4 (q, C-19), 57.4 (d, C-13), 66.3 (t, C-49), 68.2 (t, C-28), 80.6 (d, C-14), 107.4 (s, C-36), 113.5 (t, C-44), 118.4 (t, C-51), 118.5 (d, C-43), 118.8 (d, C-16), 119.4 (d, C-42), 121.3 (d, C-41), 123.9 (d, C-37), 128.5 (d, C-17), 133.5 (s, C-15), 139.6 (s, C-18), 144.0 (d, C-45), 168.8 (s, C-2).

Anmerkung: Die Signale der Amid-Kohlenstoffe sind im ¹³C-NMR nicht von den Rotamerensignalen zu unterscheiden.

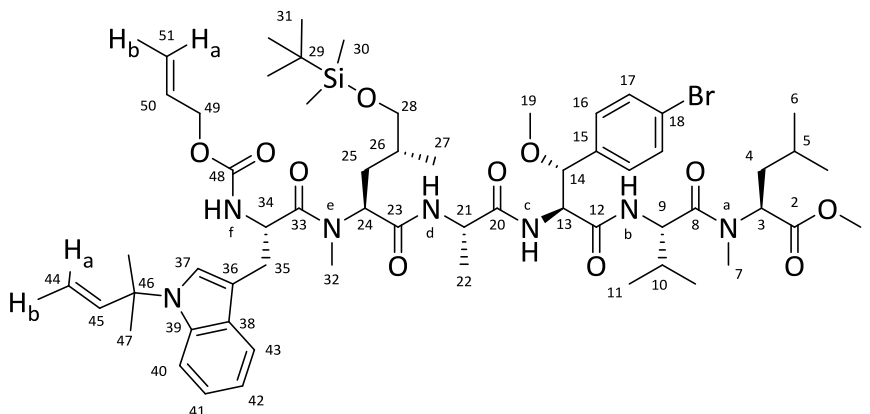
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -64.5^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (ESI)	Berechnet	Gefunden
C ₅₉ H ₉₁ N ₁₀ O ₁₁ Si [M+H] ⁺	1143.6633	1143.6639

***N*-Alloc-(*S*)-[*N'*-*tert*-prenyl-tryptophanyl]-*N*-methyl-(2*S*,4*R*)-[5-(*tert*-butyldimethylsilyl)-oxy-leucyl]-(*S*)-alanyl-(2*S*,3*R*)-(3-methoxy-*para*-bromphenylalanyl)-(*S*)-valyl-(*S*)-*N*-methyl-leucinmethylester (**115**)**

Pentapeptid **112** (80 mg, 86 μmol) wurde in 2 mL MeCN/H₂O (1:1) gelöst und bei Raumtemperatur mit Diethylamin (45 μL, 431 μmol), TPPTS (2.3 mg, 3.45 μmol) sowie Pd(OAc)₂ (86 μL, 1.73 μmol, 0.02 M in ACN) versetzt. Nach einer Stunde (LC-MS-Kontrolle) wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 2 mL DCM gelöst, mit Säure **81** (32 mg, 91 μmol) versetzt und auf -20 °C gekühlt. Darauf folgend wurden bei dieser Temperatur nacheinander NMM (21 μL, 190 μmol) und BEP (26 mg, 95 μmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde langsam auf 0 °C erwärmt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde mit DCM verdünnt, mit Wasser, ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, DCM:EE 1:1) ergab Hexapeptid **115** (32 mg, 27 μmol, 32%) als farbloses Harz.

[DC: DCM/EE = 1:1, R_f(**115**) = 0.46]



Gemisch aus Rotameren:

Hauptrotamer:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.02 (s, 3 H, 30-H), 0.03 (s, 3 H, 30-H'), 0.86 (s, 9 H, 31-H), 0.88–1.01 (m, 15 H, 6-H, 6-H', 11-H, 11-H', 27-H), 1.24 (m, 3 H, 22-H), 1.43–1.56 (m, 3 H, 5-H, 25-H, 26-H), 1.65–1.79 (m, 8 H, 4-H, 47-H, 47-H'), 2.10 (m, 1 H, 25-H'), 2.18 (m, 1 H, 10-H), 2.83 (s, 3 H, 7-H), 2.98 (s, 3 H, 32-H), 3.15 (m, 2 H, 35-H), 3.32 (s, 3 H, 19-H), 3.43 (m, 2 H, 28-H), 3.69 (s, 3 H, 1-H), 4.26 (m, 1 H, 21-H), 4.49 (m, 2 H, 49-H), 4.57 (m, 1 H, 13-H), 4.61 (m, 1 H, 9-H), 4.70 (m, 1 H, 24-H), 4.80 (m, 1 H, 14-H), 4.92 (m, 1 H, 34-H), 5.09–5.25 (m, 4-H, 44-H_a, 44-H_b, 51-H_a, 51-H_b), 5.35 (m, 1 H, 3-H), 5.59 (d, $^3J_{\text{NHc},13}$ = 7.4 Hz, 1 H, NH_c), 5.85 (m, 1 H, 50-H), 5.98 (bs, 1 H, NH_f), 6.09 (dd, $^3J_{45,44a}$ = 17.5 Hz, $^3J_{45,44b}$ = 10.6 Hz, 1 H, 45-H), 6.78 (d, $^3J_{\text{NHb},9}$ = 7.3 Hz, 1 H, NH_b), 7.03–7.12 (m, 3 H, 37-H, 41-H, 42-H), 7.13 (m, 1 H, 16-H), 7.40 (d, $^3J_{17,16}$ = 8.4 Hz, 1 H, 17-H), 7.45–7.65 (m, 2 H, 40-H, 43-H), 7.86 (d, $^3J_{\text{NHd},21}$ = 6.5 Hz, 1 H, NH_d).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = –5.4 (q, C-30), 17.1 (q, C-11'), 17.4 (q, C-27), 17.7 (q, C-22), 18.2 (s, C-29), 19.4 (q, C-11), 21.3 (q, C-6), 23.2 (q, C-6'), 24.9 (d, C-5), 25.8 (q, C-31), 27.8 (q, C-47), 28.0 (t, C-35), 29.1 (q, C-7), 31.1 (q, C-32), 31.3 (d, C-10), 31.4 (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), 54.3 (d, C-3), 54.5 (d, C-24), 57.5 (q, C-19), 57.7 (d, C-13), 58.9 (s, C-46), 65.6 (t, C-49), 67.4 (t, C-28), 81.0 (d, C-14), 108.1 (s, C-36), 113.6 (t, C-44), 113.9 (d, C-40), 117.5 (t, C-51), 118.3 (d, C-43), 119.1 (d, C-42), 121.1 (d, C-41), 124.2 (d, C-37), 128.8 (d, C-17), 131.5 (d, C-16), 132.0 (s, C-38), 132.7 (d, C-50), 135.4 (s, C-39), 135.5 (s, C-18), 143.9 (d, C-45), 156.0 (s, C-15), 156.7 (s, C-48), 168.2 (s, C-2), 170.5, 171.6, 171.8, 172.0, 172.1, 172.2, 172.5, 173.5 (8 s, Carbonyl-C's).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = –0.54 (m, 1 H, 25-H), –0.07 (s, 3 H, 30-H), –0.05 (s, 3 H, 30-H'), 0.32 (d, $^3J_{27,26}$ = 6.5 Hz, 3 H, 27-H), 0.80 (s, 9 H, 31-H), 0.89–1.00 (m, 12 H, 6-H, 6-H', 11-H, 11-H'), 1.25 (m, 3 H, 22-H), 1.65–1.79 (m, 8 H, 4-H, 47-H, 47-H'), 1.83 (m, 1 H, 25-H), 2.19 (m, 1 H, 10-H), 2.60 (m, 1 H, 28), 2.74 (s, 3 H, 7-H), 3.00 (s, 3 H, 32-H), 3.27 (m, 2 H, 28-H), 3.27 (s, 3 H, 19-H), 3.68 (s, 3 H, 1-H), 4.11 (m, 1 H, 21-H), 4.45 (m, 2 H, 49-H), 4.54 (m, 1 H, 13-H), 4.65 (m, 1 H, 9-H), 4.73–4.84 (m, 3 H, 14-H, 24-H, 34-H), 5.09–5.24 (m, 4-H, 44-H_a, 44-H_b, 51-H_a, 51-H_b), 5.29 (m, 1 H, 3-H), 5.86 (m, 1 H, 50-H), 6.09 (dd, $^3J_{45,44a}$ = 17.5 Hz, $^3J_{45,44b}$ = 10.6 Hz,

1 H, 45-H), 6.48 (d, $^3J_{\text{NHd},21} = 6.8$ Hz, 1 H, NH_d), 6.83 (d, $^3J_{\text{NHc},13} = 7.4$ Hz, 1 H, NH_c), 7.03–7.12 (m, 4 H, 37-H, 41-H, 42-H, NH_f), 7.12 (m, 1 H, 16-H), 7.37 (d, $^3J_{17,16} = 8.4$ Hz, 1 H, 17-H), 7.45–7.65 (m, 2 H, 40-H, 43-H).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 15.3 (q, C-27), 17.1 (q, C-11'), 17.3 (q, C-27), 18.3 (s, C-29), 19.6 (q, C-11), 24.8 (d, C-5), 25.9 (q, C-31), 27.8 (q, C-47), 27.9 (q, C-47'), 28.7 (t, C-35), 31.2 (q, C-32), 31.6 (d, C-26), 31.8 (t, C-25), 49.8 (d, C-21), 50.8 (d, C-24), 54.6 (d, C-24), 57.3 (q, C-19), 57.7 (d, C-13), 66.3 (t, C-49), 68.3 (t, C-28), 80.6 (d, C-14), 107.4 (s, C-36), 113.5 (t, C-44), 118.4 (t, C-51), 118.5 (d, C-43), 119.4 (d, C-42), 121.3 (d, C-41), 123.9 (d, C-37), 128.6 (d, C-17), 131.4 (d, C-16), 136.0 (s, C-18), 144.0 (d, C-45), 156.7 (s, C-15), 168.8 (s, C-2).

Anmerkung: Die Signale der Amid-Kohlenstoffe sind im ^{13}C -NMR nicht von den Rotamerensignalen zu unterscheiden.

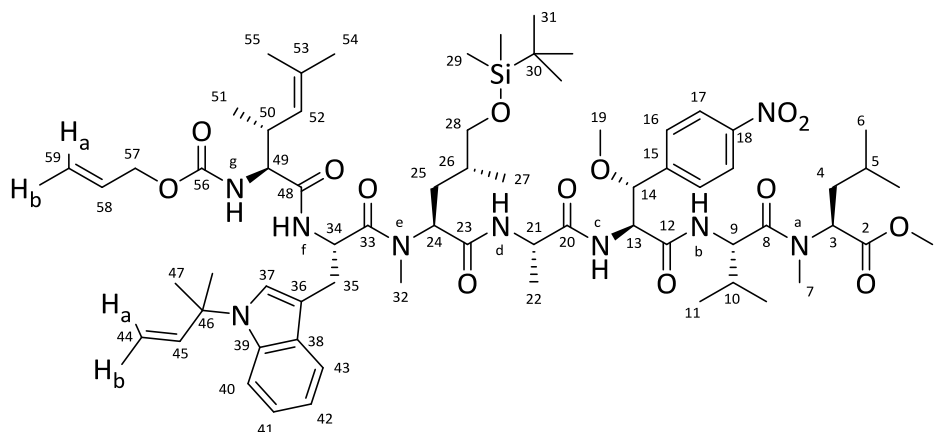
Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -65.8^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl₃)

HRMS (ESI)	Berechnet	Gefunden
C ₅₉ H ₉₁ BrN ₇ O ₁₁ Si [M+H] ⁺	1180.5724	1180.5725

***N*-Alloc-(2*S*,3*R*)-(2-amino-3,5-dimethyl-hex-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-methoxy-*para*-nitrophenylalanyl)-(*S*)-valyl-(*S*)-*N*-methyl-leucinmethylester (**116**)**

Hexapeptid **113** (72 mg, 63 μmol) wurde in 1 mL MeCN/H₂O (1:1) gelöst und bei Raumtemperatur mit Diethylamin (33 μL , 314 μmol), TPPTS (1.35 mg, 2.39 μmol) sowie Pd(OAc)₂ (56 μL , 1.13 μmol , 0.02 M in MeCN) versetzt. Nach einer Stunde (LC-MS-Kontrolle) wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 1 mL DCM gelöst. Nach Abkühlen auf 0 °C erfolgte die Zugabe von Säure **96** (17 mg, 69 μmol), EDC*HCl (13 mg, 69 μmol), HOBT (9.61 mg, 63 μmol) und NMM (15 μL , 138 μmol). Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt und nach vollständigem Umsatz (LC-MS-Kontrolle) mit DCM verdünnt und nacheinander mit ges. NaHCO₃-Lösung, 1 N KHSO₄-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Flash-Chromatographie (Kieselgel, DCM:EE 1:1) lieferte das gewünschte Produkt **116** (76 mg, 59 μmol , 94%) als farbloses Harz.

[DC: EE, R_f(**116**) = 0.55]



Gemisch aus Rotameren:

Hauptrotamer:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.01 (s, 3 H, 29-H), 0.02 (s, 3 H, 29-H'), 0.85 (s, 9 H, 31-H), 0.86–1.00 (m, 18-H, 6-H, 6-H', 11-H, 11-H', 27-H, 51-H), 1.25 (d, $^3J_{22,21}$ = 7.0 Hz, 3 H, 22-H), 1.37 (m, 1 H, 25-H), 1.43–1.52 (m, 2 H, 5-H, 25-H), 1.55 (s, 3 H, 55-H), 1.66 (s, 3 H, 54-H), 1.69 (s, 6 H, 47-H), 1.71–1.80 (m, 3 H, 4-H, 26-H), 2.11 (m, 1 H, 10-H), 2.79 (s, 3 H, 7-H), 2.97 (s, 3 H, 32-H), 3.01–3.20 (m, 3 H, 35-H, 50-H), 3.39 (s, 3 H, 19-H), 3.42 (m, 2 H, 28-H), 3.69 (s, 3 H, 1-H), 4.11 (m, 1 H, 49-H), 4.23 (m, 1 H, 21-H), 4.53 (m, 2 H, 57-H), 4.72 (dd, $^3J_{13,\text{NHc}}$ = 6.7 Hz, $^3J_{13,14}$ = 3.4 Hz, 1 H, 13-H), 4.74–4.80 (m, 2 H, 9-H, 24-H), 4.89–4.96 (m, 3 H, 14-H, 34-H, 52-H), 5.10–5.24 (m, 3 H, 44-H_a, 44-H_b, 59-H_a), 5.26–5.37 (m, 3 H, 3-H, 59-H_b, NH_g), 5.90 (m, 1 H, 58-H), 6.08 (dd, $^3J_{45,44a}$ = 17.1 Hz, $^3J_{45,44b}$ = 10.6 Hz, 1 H, 45-H), 6.46 (d, $^3J_{\text{NHf},34}$ = 6.8 Hz, 1 H, NH_f), 6.76 (bs, 1H, NH_d), 6.81 (d, $^3J_{\text{NH},13}$ = 6.7 Hz, 1 H, NH_c), 6.85 (d, $^3J_{\text{NHb},9}$ = 6.5 Hz, 1 H, NH_b), 7.04–7.12 (m, 2 H, 40-H, 42-H), 7.14 (s, 1 H, 37-H), 7.38–7.50 (m, 3 H, 16-H, 41-H), 7.63 (d, $^3J_{43,42}$ = 7.2 Hz, 1 H, 43-H), 8.13 (d, $^3J_{17,16}$ = 8.1 Hz, 2 H, 17-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = –5.4 (q, C-29), –5.4 (q, C-29'), 16.9 (q, C-11'), 17.1 (q, C-27), 17.2 (q, C-51), 17.6 (q, C-22), 18.0 (q, C-55), 18.3 (s, C-30), 19.6 (q, C-11), 21.4 (q, C-6), 23.2 (q, C-6'), 24.8 (d, C-5), 25.8 (q, q, C-31, C-54), 27.7 (q, C-47), 27.8 (q, C-47'), 27.9 (t, C-35), 31.0 (t, C-25), 31.2 (q, C-32), 31.3 (d, C-10), 31.7 (q, C-7), 32.3 (d, C-26), 35.4 (d, C-50), 36.9 (d, C-4), 49.5 (d, C-21), 49.8 (d, C-24), 50.0 (d, C-34), 52.1 (q, C-1), 54.1 (d, C-9), 54.6 (d, C-3), 57.0 (q, C-19), 57.7 (d, C-13), 58.9 (d, C-49), 59.0 (s, C-46), 65.7 (t, C-57), 67.2 (t, C-28), 81.5 (d, C-14), 107.4 (s, C-36), 113.5 (t, C-44), 113.6 (d, C-40), 113.9 (d, C-16), 117.7 (t, C-59), 118.5 (d, C-43), 119.1 (d, C-42), 121.0 (d, C-41), 123.4 (d, C-17), 124.1 (d, C-37), 124.5 (d, C-52), 129.3 (s, C-38), 132.7 (d, C-58), 134.7 (s, C-53), 135.4 (s, C-39), 143.9 (s, C-15), 144.1 (d, C-45), 147.7 (s, C-18), 155.7 (s, C-56), 167.4, 167.6, 169.0, 170.2, 171.4, 171.7, 171.8, 171.9, 172.0, 172.8 (10 s, Carbonyl-C's).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = –0.46 (m, 1 H, 25-H), –0.09 (s, 3 H, 29-H), –0.07 (s, 3 H, 29-H'), 0.32 (d, $^3J_{27,26}$ = 6.1 Hz, 3 H, 27-H), 0.78 (s, 9 H, 31-H), 1.38 (m, 1 H, 26), 1.54 (s, 3 H, 55-H),

1.63 (s, 3 H, 54-H), 1.86 (m, 1 H, 25-H), 2.11 (m, 1 H, 10-H), 2.66 (m, 1 H, 28-H), 2.73 (s, 3 H, 7-H), 2.77 (m, 1 H, 50-H), 2.97 (s, 3 H, 32-H), 3.31 (m, 1 H, 35-H), 3.34 (s, 3 H, 19-H), 3.69 (s, 3 H, 1-H), 4.14 (m, 1 H, 21-H), 4.54 (m, 2 H, 57-H), 4.68 (dd, $^3J_{13,\text{NH}} = 7.1 \text{ Hz}$, $^3J_{13,14} = 4.5 \text{ Hz}$, 1 H, 13-H), 4.93 (m, 1 H, 24-H), 5.30 (m, 1 H, 3-H), 5.90 (m, 1 H, 58-H), 6.10 (dd, $^3J_{45,44a} = 17.4 \text{ Hz}$, $^3J_{45,44b} = 10.7 \text{ Hz}$, 1 H, 45-H), 6.92 (bs, 1 H, NH_i), 7.04–7.12 (m, 2 H, 40-H, 42-H), 7.38–7.50 (m, 3 H, 16-H, 41-H), 7.56 (d, $^3J_{43,42} = 7.2 \text{ Hz}$, 1 H, 43-H), 8.05 (d, $^3J_{\text{NH},21} = 5.7 \text{ Hz}$, 1 H, NH_d), 8.10 (d, $^3J_{17,16} = 8.1 \text{ Hz}$, 2 H, 17-H).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.4$ (q, C-30), 15.4 (q, C-27), 18.1 (d, C-55), 18.2 (s, C-30), 19.5 (q, C-11), 21.4 (q, C-6), 23.3 (q, C-6'), 24.9 (d, C-5), 25.9 (q, C-31), 28.9 (t, C-35), 29.1 (q, C-7), 32.0 (d, C-26), 35.5 (d, C-50), 49.5 (d, C-21), 52.1 (q, C-1), 54.1 (d, C-9), 54.7 (d, C-3), 57.1 (q, C-19), 57.9 (d, C-13), 66.0 (t, C-57), 68.2 (t, C-28), 81.0 (d, C-14), 108.0 (s, C-36), 113.4 (t, C-44), 113.9 (d, C-40), 118.0 (t, C-59), 118.3 (d, C-43), 119.4 (d, C-42), 121.3 (d, C-41), 123.5 (d, C-17), 123.7 (d, C-37), 125.0 (d, C-52), 129.0 (s, C-38), 132.6 (d, C-58), 135.5 (s, C-39), 144.0 (s, C-15), 144.5 (d, C-45), 147.8 (s, C-18).

Anmerkung: Die Signale der Carbonyl-Kohlenstoffe sind im ^{13}C -NMR nicht von den Rotamensignalen zu unterscheiden.

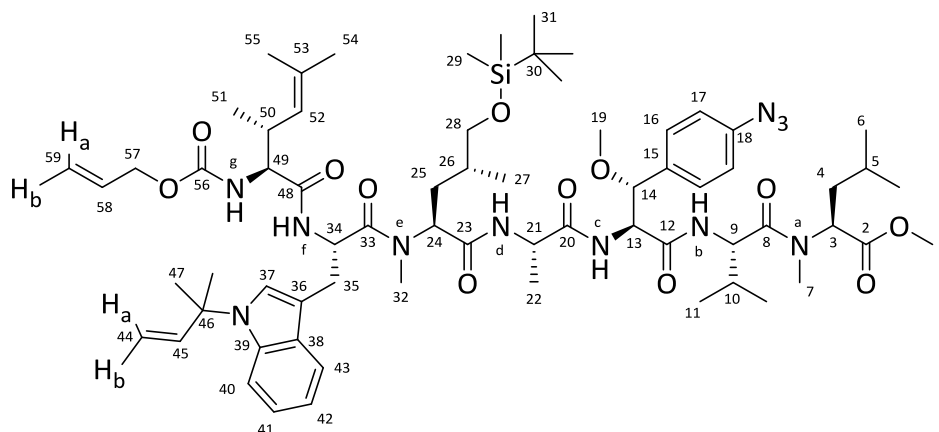
Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -77.8^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

HRMS (ESI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{67}\text{H}_{103}\text{N}_9\text{NaO}_{14}\text{Si} [\text{M}+\text{Na}]^+$	1308.7286	1308.7299

***N*-Alloc-(2*S*,3*R*)-(2-amino-3,5-dimethyl-hex-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-methoxy-*para*-azidophenylalanyl)-(S)-valyl-(S)-*N*-methyl-leucin-methylester (**117**)**

Hexapeptid **114** (20 mg, 17 μmol) wurde in 500 μL MeCN/ H_2O (1:1) gelöst und bei Raumtemperatur mit Diethylamin (9 μL , 87 μmol), TPPTS (0.38 mg, 0.67 μmol) sowie $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (16 μL , 0.32 μmol , 0.02 M in MeCN) versetzt. Nach einer Stunde (LC-MS-Kontrolle) wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 0.5 mL DCM gelöst. Nach Abkühlen auf 0 °C erfolgte die Zugabe von Säure **96** (4.64 mg, 19 μmol), EDC \cdot HCl (3.69 mg, 19 μmol), HOBt (2.68 mg, 17 μmol) und NMM (4.2 μL , 38 μmol). Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt und nach vollständigem Umsatz (LC-MS-Kontrolle) mit DCM verdünnt und nacheinander mit ges. NaHCO_3 -Lösung, 1 N KHSO_4 -Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Flash-Chromatographie (Kieselgel, DCM:EE 1:1) lieferte das gewünschte Produkt **117** (20 mg, 16 μmol , 89%) als farbloses Harz.

[DC: EE, $R_f(\textbf{117}) = 0.45$]



Gemisch aus Rotameren:

Hauptrotamer:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.02 (s, 3 H, 29-H), 0.03 (s, 3 H, 29-H'), 0.87 (s, 9 H, 31-H), 0.87–1.00 (m, 18-H, 6-H, 6-H', 11-H, 11-H', 27-H, 51-H), 1.27 (d, $^3J_{22,21}$ = 7.0 Hz, 3 H, 22-H), 1.37 (m, 1 H, 25-H), 1.43–1.52 (m, 2 H, 5-H, 26-H), 1.56 (s, 3 H, 55-H), 1.62 (s, 3 H, 54-H), 1.69 (s, 6 H, 47-H), 1.71–1.80 (m, 2 H, 4-H), 2.02 (m, 1 H, 25-H'), 2.12 (m, 1 H, 10-H), 2.79 (s, 3 H, 7-H), 2.82 (m, 1 H, 50-H), 2.97 (s, 3 H, 32-H), 3.12 (m, 2 H, 35-H), 3.30 (s, 3 H, 19-H), 3.42 (m, 2 H, 28-H), 3.69 (s, 3 H, 1-H), 4.07 (m, 1 H, 49-H), 4.24 (m, 1 H, 21-H), 4.55 (m, 2 H, 57-H), 4.69 (m, 1 H, 13-H), 4.75–4.82 (m, 2 H, 9-H, 14-H), 4.87–4.98 (m, 3 H, 24-H, 34-H, 52-H), 5.10–5.24 (m, 3 H, 44-H_a, 44-H_b, 59-H_a), 5.26–5.38 (m, 2 H, 3-H, 59-H_b), 5.46 (d, $^3J_{\text{NHg},49}$ = 7.0 Hz, 1 H, NH_g), 5.90 (m, 1 H, 58-H), 6.09 (m, 1 H, 45-H), 6.44 (d, $^3J_{\text{NHd},21}$ = 6.9 Hz, 1 H, NH_d), 6.63 (bs, 1H, NH_i), 6.72 (d, $^3J_{\text{NHc},13}$ = 8.0 Hz, 1 H, NH_c), 6.75 (bs, 1 H, NH_b), 6.94 (d, $^3J_{17,16}$ = 8.4 Hz, 2 H, 17-H), 7.04–7.12 (m, 2 H, 40-H, 42-H), 7.14 (s, 1 H, 37-H), 7.21 (m, 2 H, 16-H), 7.45 (d, $^3J_{40,41}$ = 7.8 Hz, 1 H, 40-H), 7.63 (d, $^3J_{43,42}$ = 7.3 Hz, 1 H, 43-H),

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = –5.4 (q, C-29), –5.4 (q, C-29'), 16.9 (q, C-11'), 17.0 (q, C-27), 17.2 (q, C-51), 17.5 (q, C-22), 18.0 (q, C-55), 18.3 (s, C-30), 19.6 (q, C-11), 21.4 (q, C-6), 23.2 (q, C-6'), 24.8 (d, C-5), 25.8 (q, q, C-31, C-54), 27.7 (q, C-47), 27.8 (q, C-47'), 27.9 (t, C-35), 31.0 (t, C-25), 31.2 (q, C-32), 31.3 (d, C-10), 31.7 (q, C-7), 32.2 (d, C-26), 35.4 (d, C-50), 36.9 (d, C-4), 49.3 (d, C-21), 50.0 (d, d, C-24, C-34), 52.1 (q, C-1), 54.1 (d, C-9), 54.6 (d, C-3), 57.3 (q, C-19), 57.8 (d, C-13), 58.9 (d, C-49), 59.0 (s, C-46), 65.7 (t, C-57), 67.2 (t, C-28), 80.6 (d, C-14), 107.4 (s, C-36), 113.4 (t, C-44), 113.6 (d, C-40), 117.7 (t, C-59), 118.5 (d, C-43), 118.9 (D, C-17), 119.1 (d, C-42), 121.0 (d, C-41), 124.1 (d, C-37), 124.6 (d, C-52), 128.6 (d, C-16), 129.4 (s, C-38), 132.7 (d, C-58), 133.4 (s, C-15), 134.7 (s, C-53), 135.4 (s, C-39), 139.7 (s, C-18), 144.1 (d, C-45), 155.7 (s, C-56), 167.9, 168.1, 168.8, 170.1, 170.2, 171.4, 171.7, 171.9, 172.0, 172.8 (10 s, Carbonyl-C's).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = –0.40 (m, 1 H, 25-H), –0.07 (s, 3 H, 29-H), –0.05 (s, 3 H, 29-H'), 0.36 (d, $^3J_{27,26}$ = 6.4 Hz, 3 H, 27-H), 0.80 (s, 9 H, 31-H), 1.39 (m, 1 H, 26), 1.54 (s, 3 H, 55-H),

1.60 (s, 3 H, 54-H), 1.73 (s, 6 H, 47-H), 1.86 (m, 1 H, 25-H), 2.30 (m, 1 H, 10-H), 2.66 (m, 1 H, 28-H), 2.72 (s, 3 H, 7-H), 2.97 (s, 3 H, 32-H), 2.99 (m, 1 H, 50-H), 3.12 (m, 2 H, 35-H), 3.29 (s, 3 H, 19-H), 3.69 (s, 3 H, 1-H), 4.07 (m, 1 H, 21-H), 4.55 (m, 2 H, 57-H), 5.30 (m, 1 H, 3-H), 5.90 (m, 1 H, 58-H), 6.07 (dd, $^3J_{45,44a} = 17.4$ Hz, $^3J_{45,44b} = 10.7$ Hz, 1 H, 45-H), 6.82 (bs, 1 H, NH_g), 6.90 (d, $^3J_{17,16} = 8.4$ Hz, 2 H, 17-H), 7.04–7.12 (m, 3 H, 37-H, 40-H, 42-H), 7.21 (m, 2 H, 16-H), 7.48 (d, $^3J_{40,41} = 7.3$ Hz, 1 H, 40-H), 7.55 (d, $^3J_{43,42} = 7.8$ Hz, 1 H, 43-H),

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = −5.4 (q, C-30), 15.5 (q, C-27), 18.0 (d, C-55), 18.2 (s, C-30), 19.5 (q, C-11), 21.4 (q, C-6), 23.3 (q, C-6'), 24.9 (d, C-5), 25.9 (q, C-31), 28.1 (t, C-35), 29.7 (q, C-7), 32.1 (d, C-26), 35.5 (d, C-50), 52.1 (q, C-1), 54.1 (d, C-9), 54.5 (d, C-3), 57.4 (q, C-19), 57.5 (d, C-13), 68.3 (t, C-28), 80.7 (d, C-14), 108.0 (s, C-36), 113.4 (t, C-44), 113.6 (d, C-40), 118.0 (t, C-59), 118.3 (d, C-43), 119.4 (d, C-42), 121.3 (d, C-41), 123.7 (d, C-37), 125.0 (d, C-52), 128.6 (d, C-16), 129.0 (s, C-38), 132.6 (d, C-58), 135.5 (s, C-39), 139.9 (s, C-18), 144.1 (d, C-45).

Anmerkung: Die Signale der Carbonyl-Kohlenstoffe sind im ¹³C-NMR nicht von den Rotamensignalen zu unterscheiden.

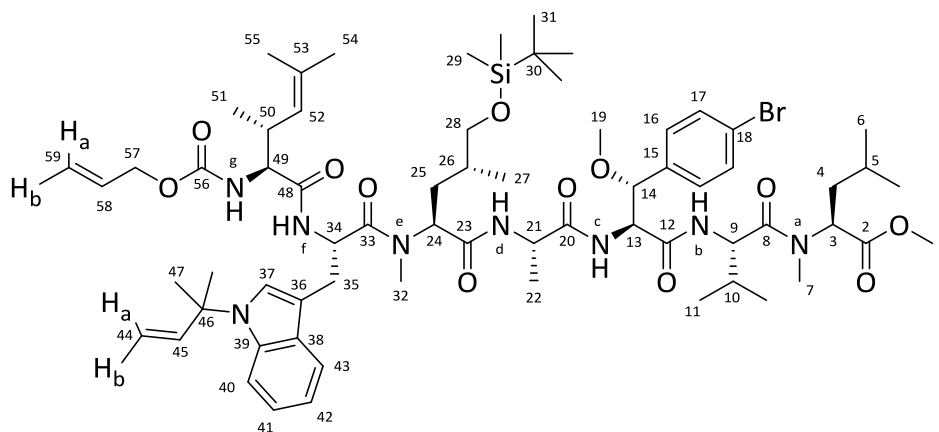
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -80.4^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (ESI)	Berechnet	Gefunden
C ₆₇ H ₁₀₄ N ₁₁ O ₁₂ Si [M+H] ⁺	1282.7630	1282.7637

***N*-Alloc-(2*S*,3*R*)-(2-amino-3,5-dimethyl-hex-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-methoxy-*para*-bromphenylalanyl)-(S)-valyl-(S)-*N*-methyl-leucin-methylester (**118**)**

Hexapeptid **115** (25 mg, 21 μmol) wurde in 500 μL MeCN/H₂O (1:1) gelöst und bei Raumtemperatur mit Diethylamin (11 μL, 106 μmol), TPPTS (0.46 mg, 0.80 μmol) sowie Pd(OAc)₂ (19 μL, 0.38 μmol, 0.02 M in MeCN) versetzt. Nach einer Stunde (LC-MS-Kontrolle) wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 0.5 mL DCM gelöst. Nach Abkühlen auf 0 °C erfolgte die Zugabe von Säure **96** (5.62 mg, 23 μmol), EDC·HCl (4.46 mg, 23 μmol), HOBt (3.24 mg, 21 μmol) und NMM (5 μL, 47 μmol). Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt und nach vollständigem Umsatz (LC-MS-Kontrolle) mit DCM verdünnt und nacheinander mit ges. NaHCO₃-Lösung, 1 N KHSO₄-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Flash-Chromatographie (Kieselgel, DCM:EE 1:1) lieferte das gewünschte Produkt **118** (30 mg, 21 μmol, quant.) als farbloses Harz.

[DC: DCM: EE 1:1, R_f(**118**) = 0.56]



Gemisch aus Rotameren:

Hauptrotamer:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.01 (s, 3 H, 29-H), 0.02 (s, 3 H, 29-H'), 0.90 (s, 9 H, 31-H), 0.87–1.00 (m, 18-H, 6-H, 6-H', 11-H, 11-H', 27-H, 51-H), 1.27 (d, $^3J_{22,21}$ = 6.9 Hz, 3 H, 22-H), 1.37 (m, 1 H, 26-H), 1.43–1.52 (m, 1 H, 5-H), 1.55 (s, 3 H, 55-H), 1.62 (s, 3 H, 54-H), 1.69 (s, 6 H, 47-H), 1.71–1.78 (m, 2 H, 4-H), 2.00 (m, 1 H, 25-H'), 2.11 (m, 1 H, 10-H), 2.79 (s, 3 H, 7-H), 2.81 (m, 1 H, 50-H), 2.97 (s, 3 H, 32-H), 3.14 (m, 2 H, 35-H), 3.32 (s, 3 H, 19-H), 3.64 (m, 2 H, 28-H), 3.69 (s, 3 H, 1-H), 4.07 (m, 1 H, 49-H), 4.22 (m, 1 H, 21-H), 4.55 (m, 2 H, 57-H), 4.68 (dd, $^3J_{13,\text{NHc}}$ = 7.1 Hz, $^3J_{13,14}$ = 4.0 Hz, 1 H, 13-H), 4.72–4.82 (m, 3H, 9-H, 14-H, 24-H), 4.87–4.96 (m, 2 H, 34-H, 52-H), 5.10–5.24 (m, 3 H, 44-H_a, 44-H_b, 59-H_a), 5.26–5.36 (m, 2 H, 3-H, 59-H_b), 5.46 (d, $^3J_{\text{NHg},49}$ = 8.9 Hz, 1 H, NH_g), 5.89 (m, 1 H, 58-H), 6.09 (m, 1 H, 45-H), 6.46 (d, $^3J_{\text{NHd},21}$ = 6.7 Hz, 1 H, NH_d), 6.74 (d, $^3J_{\text{NHc},13}$ = 7.4 Hz, 1 H, NH_c), 6.78 (d, $^3J_{\text{NHb},9}$ = 6.8 Hz, 1 H, NH_b), 6.90 (bs, 1 H, NH_i), 7.04–7.16 (m, 5 H, 16-H, 37-H, 41-H, 42-H), 7.39 (m, 2 H, 17-H), 7.44–7.63 (m, 2 H, 40-H, 43-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = –5.4 (q, C-29), –5.4 (q, C-29'), 17.1 (q, C-11'), 17.1 (q, C-27), 17.2 (q, C-51), 17.6 (q, C-22), 18.0 (q, C-55), 18.3 (s, C-30), 19.6 (q, C-11), 21.4 (q, C-6), 23.2 (q, C-6'), 24.8 (d, C-5), 25.8 (q, q, C-31, C-54), 27.7 (q, C-47), 27.8 (q, C-47'), 27.9 (t, C-35), 31.1 (t, C-25), 31.2 (q, C-32), 31.3 (d, C-10), 31.7 (q, C-7), 32.2 (d, C-26), 35.4 (d, C-50), 36.9 (d, C-4), 49.3 (d, C-21), 50.0 (d, d, C-24, C-34), 52.1 (q, C-1), 54.1 (d, C-9), 54.6 (d, C-3), 57.2 (q, C-19), 57.8 (d, C-13), 58.9 (s, d, C-46, C-49), 65.7 (t, C-57), 67.2 (t, C-28), 80.6 (d, C-14), 107.3 (s, C-36), 113.4 (t, C-44), 113.6 (d, C-40), 117.7 (t, C-59), 118.5 (d, C-43), 119.1 (d, C-42), 121.0 (d, C-41), 122.1 (d, C-16), 124.1 (d, C-37), 124.6 (d, C-52), 128.7 (s, C-18), 129.4 (s, C-38), 131.4 (d, C-17), 132.7 (d, C-58), 134.7 (s, C-53), 135.3 (s, C-39), 135.6 (s, C-15), 143.9 (d, C-45), 155.7 (s, C-56), 167.9, 168.1, 168.8, 170.0, 170.1, 171.5, 171.6, 171.8, 172.0, 172.8 (10 s, Carbonyl-C's).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = –0.44 (m, 1 H, 25-H), –0.07 (s, 3 H, 29-H), –0.05 (s, 3 H, 29-H'), 0.34 (d, $^3J_{27,26}$ = 6.5 Hz, 3 H, 27-H), 0.80 (s, 9 H, 31-H), 1.47 (m, 1 H, 26), 1.54 (s, 3 H, 55-H),

1.60 (s, 3 H, 54-H), 1.67 (s, 6 H, 47-H), 1.99 (m, 1 H, 25-H), 2.21 (m, 1 H, 10-H), 2.66 (m, 1 H, 28-H), 2.72 (s, 3 H, 7-H), 2.97 (s, 3 H, 32-H), 3.00 (m, 1 H, 50-H), 3.31 (s, 3 H, 19-H), 3.68 (s, 3 H, 1-H), 4.08 (m, 1 H, 21-H), 4.54 (m, 2 H, 57-H), 4.65 (dd, $^3J_{13,\text{NH}} = 7.3 \text{ Hz}$, $^3J_{13,14} = 3.6 \text{ Hz}$, 1 H, 13-H), 5.90 (m, 1 H, 58-H), 6.07 (dd, $^3J_{45,44a} = 17.6 \text{ Hz}$, $^3J_{45,44b} = 10.7 \text{ Hz}$, 1 H, 45-H), 6.88 (bs, 1 H, NH_g), 7.04–7.16 (m, 5 H, 16-H, 37-H, 41-H, 42-H), 7.39 (m, 2 H, 17-H), 7.44–7.63 (m, 2 H, 40-H, 43-H), 8.06 (d, $^3J_{\text{NHd},21} = 8.1 \text{ Hz}$, 1 H, NH_d).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.4$ (q, C-30), 15.5 (q, C-27), 18.0 (d, C-55), 18.2 (s, C-30), 19.5 (q, C-11), 21.4 (q, C-6), 23.3 (q, C-6'), 24.9 (d, C-5), 25.9 (q, C-31), 29.1 (t, C-35), 29.6 (q, C-7), 31.8 (q, C-7), 32.0 (d, C-26), 35.5 (d, C-50), 52.1 (q, C-1), 54.1 (d, C-9), 54.5 (d, C-3), 57.5 (d, q, C-13, C-19), 66.0 (t, C-57), 68.2 (t, C-28), 80.5 (d, C-14), 108.0 (s, C-36), 113.4 (t, C-44), 113.6 (d, C-40), 118.0 (t, C-59), 118.3 (d, C-43), 119.4 (d, C-42), 121.3 (d, C-41), 122.2 (d, C-16), 123.7 (d, C-37), 125.0 (d, C-52), 128.9 (s, C-18), 129.0 (s, C-38), 131.5 (d, C-17), 132.6 (d, C-58), 135.4 (s, C-39), 135.8 (s, C-15), 144.1 (d, C-45).

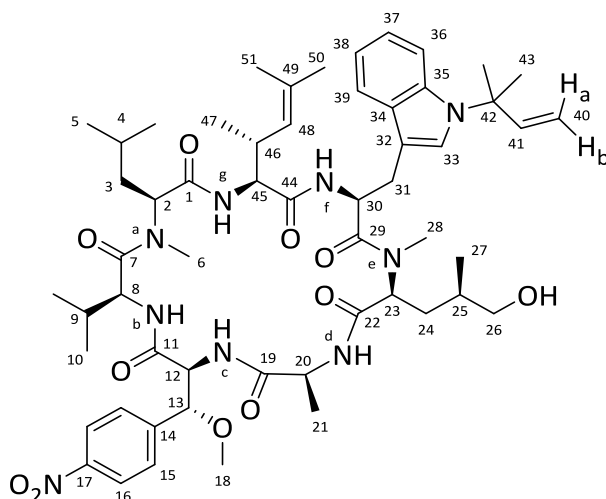
Anmerkung: Die Signale der Carbonyl-Kohlenstoffe sind im $^{13}\text{C-NMR}$ nicht von den Rotamensignalen zu unterscheiden.

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -54.0^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

HRMS (ESI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{67}\text{H}_{104}\text{BrN}_8\text{O}_{12}\text{Si} [\text{M}+\text{H}]^+$	1319.6721	1319.6730

cyclo-(2S,3R)-(2-Amino-3,5-dimethyl-hex-4-enoyl)-(S)-N'-tert-prenyl-tryptophanyl-N-methyl-(2S,4R)-[5-(tert-butyldimethylsilyl)oxy-leucyl]-(S)-alanyl-(2S,3R)-(3-methoxy-para-nitrophenylalanyl)-(S)-valyl-(S)-N-methyl-leucin (119)

Heptapeptid **116** (52 mg, 40 μmol) wurde zuerst mit LiOH-Lösung (61 μL , 61 μmol , 1 M in THF) zur Reaktion gebracht. Im Anschluss erfolgte die Umsetzung mit Diethylamin (21 μL , 202 μmol), TPPTS (0.9 mg, 1.62 μmol), sowie $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (40 μL , 0.81 μmol , 0.02 M in MeCN). Nach einer Stunde (LC-MS-Kontrolle) wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 20 mL DCM aufgenommen. Cyclisierung mit PyBOP (42 mg, 81 μmol) und DIPEA (16 μL , 89 μmol) in 20 mL DCM sowie Entschützung mit TBAF (89 μL , 89 μmol , 1 M in THF) ergaben nach Reinigung mit präparativer HPLC das gewünschte cyclische Heptapeptid **119** (30 mg, 28 μmol , 70%) als amorpher weißer Feststoff.



$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, MeOH-d_4): δ = 0.17 (d, $^3J_{27,25}$ = 6.7 Hz, 3 H, 27-H), 0.89 (m, 1 H, 24-H), 0.95 (d, $^3J_{10,9}$ = 6.5 Hz, 3 H, 10-H), 0.97 (d, $^3J_{47,46}$ = 6.7 Hz, 3 H, 47-H), 0.99 (d, $^3J_{21,20}$ = 7.3 Hz, 3 H, 21-H), 1.03 (d, $^3J_{5,4}$ = 6.9 Hz, 3 H, 5-H), 1.05 (d, $^3J_{5',4}$ = 6.9 Hz, 3 H, 5'-H'), 1.12 (d, $^3J_{10',9}$ = 6.6 Hz, 3 H, 10'-H'), 1.13–1.23 (m, 2 H, 3-H, 25-H), 1.62–1.66 (m, 2 H, 4-H, 24-H'), 1.67 (d, $^4J_{51,48}$ = 1.1 Hz, 3 H, 51-H), 1.71 (s, 6 H, 43-H), 1.82 (d, $^4J_{50,48}$ = 1.1 Hz, 3 H, 50-H), 2.31 (m, 1 H, 9-H), 2.43 (m, 1 H, 3-H'), 2.53 (dd, $^2J_{26,26'}$ = 10.6 Hz, $^3J_{26,25}$ = 7.5 Hz, 1 H, 26-H), 2.61 (s, 3 H, 6-H), 2.71–2.78 (m, 2 H, 26-H', 46-H), 2.88 (s, 3 H, 28-H), 3.20 (m, $^2J_{31,31'}$ = 13.5 Hz, $^3J_{31,30}$ = 4.5 Hz, 1 H, 31-H), 3.25 (s, 3 H, 18-H), 3.28 (m, 1 H, 31-H'), 4.40–4.48 (m, 2 H, 20-H, 45-H), 4.54 (d, $^3J_{8,9}$ = 10.2 Hz, 1 H, 8-H), 4.65 (dd, $^3J_{30,31}$ = 10.7 Hz, $^3J_{30,31'}$ = 4.8 Hz, 1 H, 30-H), 4.82 (dd, $^3J_{23,24}$ = 12.1 Hz, $^3J_{23,24'}$ = 2.9 Hz, 1 H, 23-H), 4.91 (m, 1 H, 13-H), 5.01 (m, 1 H, 48-H), 5.04 (m, 1 H, 12-H), 5.17 (d, $^3J_{40a,41}$ = 17.6 Hz, 1 H, 40-H_a), 5.22 (d, $^3J_{40b,41}$ = 10.6 Hz, 1 H, 40-H_b), 5.29 (dd, $^3J_{2,3}$ = 11.3 Hz, $^3J_{2,3'}$ = 3.0 Hz, 1 H, 2-H), 6.12 (dd, $^3J_{41,40a}$ = 17.5 Hz, $^3J_{41,40b}$ = 10.7 Hz, 1 H, 41-H), 7.01–7.09 (m, 2 H, 37-H, 38-H), 7.13 (s, 1 H, 33-H), 7.50 (d, $^3J_{39,38}$ = 7.8 Hz, 1 H, 39-H), 7.54 (d, $^3J_{36,37}$ = 7.0 Hz, 1 H, 36-H), 7.57 (d, $^3J_{15,16}$ = 8.7 Hz, 2 H, 15-H), 7.65 (d, $^3J_{\text{NHc},12}$ = 8.2 Hz, 1 H, NH_c), 8.19 (d, $^3J_{16,15}$ = 8.7 Hz, 2 H, 16-H), 8.44 (d, $^3J_{\text{NHd},20}$ = 10.0 Hz, 1 H, NH_d), 8.48 (d, $^3J_{\text{NHg},45}$ = 9.6 Hz, 1 H, NH_g).

$^{13}\text{C-NMR}$ (175 MHz, MeOH-d_4): δ = 15.8 (q, C-27), 19.2 (q, C-10), 19.8 (q, C-51), 19.9 (q, C-10'), 20.4 (q, C-47), 21.5 (q, C-21), 22.6 (q, C-5'), 24.1 (q, C-5), 26.2 (q, C-50), 26.6 (d, t, C-4, C-24), 28.4 (q, C-43), 28.5 (q, C-43), 29.9 (q, C-6), 30.3 (q, C-28), 31.4 (d, C-9), 33.4 (d, C-25), 37.0 (d, C-46), 40.3 (t, C-3), 48.9 (t, C-31), 51.6 (d, C-45), 52.3 (d, C-30), 57.3 (d, C-12), 57.5 (d, C-8), 58.8 (q, C-18), 59.3 (d, C-23), 59.4 (d, C-20), 60.1 (s, C-42), 60.2 (d, C-2), 68.3 (t, C-26), 84.6 (d, C-13), 108.6 (s, C-32), 114.2 (t, C-40), 115.3 (d, C-39), 119.7 (d, C-36), 120.4 (d, C-37), 122.2 (d, C-38), 124.4 (d, C-16), 125.5 (d, C-33), 126.4 (d, C-48), 129.5 (d, C-15), 130.6 (s, C-34), 135.2 (s, C-49), 136.8 (s, C-35), 145.5 (d, C-41), 145.9 (s, C-15), 149.2 (s, C-18), 170.1 (s, C-1), 170.2 (s, C-44), 171.5 (s, C-7), 173.3 (s, C-11), 173.7 (s, C-19), 173.8 (s, C-22), 174.0 (s, C-29).

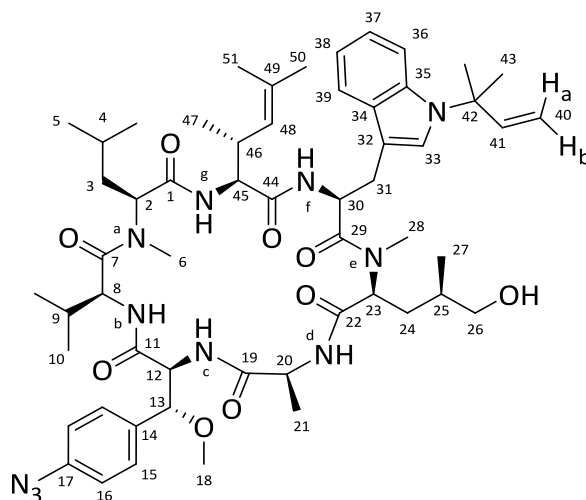
LC-MS: Säule: *Phenomenex Luna C18(2)-Säule*, Trennung im Gradientenprogramm: MeCN/H₂O + 0.1% HCOOH, 5% MeCN auf 99% MeCN in 5 min, Flussrate: 0.6 mL/min, t_R = 13.34 min, m/z = 1079 ($[M+Na]^+$).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -11.5^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl₃)

HRMS (ESI)	Berechnet	Gefunden
C ₅₆ H ₈₂ N ₉ O ₁₁ $[M+H]^+$	1057.6162	1057.6163

cyclo-(2S,3R)-(2-Amino-3,5-dimethyl-hex-4-enoyl)-(S)-N'-tert-prenyl-tryptophanyl-N-methyl-(2S,4R)-[5-(tert-butyldimethylsilyl)oxy-leucyl]-(S)-alanyl-(2S,3R)-(3-methoxy-para-azidophenylalanyl)-(S)-valyl-(S)-N-methyl-leucin (120)

Heptapeptid **117** (10 mg, 7.80 μ mol) wurde zuerst mit LiOH-Lösung (12 μ L, 12 μ mol, 1 M in THF) zur Reaktion gebracht. Im Anschluss erfolgte die Umsetzung mit Diethylamin (4 μ L, 39 μ mol), TPPTS (0.2 mg, 0.31 μ mol), sowie Pd(OAc)₂ (7.8 μ L, 0.16 μ mol, 0.02 M in MeCN). Nach vollständiger Reaktion wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 4 mL DCM aufgenommen. Cyclisierung mit PyBOP (8 mg, 16 μ mol) und DIPEA (3 μ L, 17 μ mol) in 4 mL DCM sowie Entschützung mit TBAF (17 μ L, 17 μ mol, 1 M in THF) ergaben nach Reinigung mit präparativer HPLC das gewünschte cyclische Heptapeptid **120** (3 mg, 2.85 μ mol, 37%) als amorpher weißer Feststoff.



¹H-NMR (700 MHz, MeOH-d₄): δ = 0.17 (d, $^3J_{27,25} = 6.7$ Hz, 3 H, 27-H), 0.88 (m, 1 H, 24-H), 0.96 (d, $^3J_{10,9} = 6.6$ Hz, 3 H, 10-H), 0.98 (d, $^3J_{47,46} = 6.7$ Hz, 3 H, 47-H), 1.00 (d, $^3J_{21,20} = 7.3$ Hz, 3 H, 21-H), 1.03 (d, $^3J_{5,4} = 6.8$ Hz, 3 H, 5-H), 1.05 (d, $^3J_{5',4} = 6.8$ Hz, 3 H, 5-H'), 1.12 (d, $^3J_{10',9} = 6.6$ Hz, 3 H, 10-H'), 1.14–1.21 (m, 2 H, 3-H, 25-H), 1.61–1.66 (m, 2 H, 4-H, 24-H'), 1.67 (d, $^4J_{51,48} = 1.1$ Hz, 3 H, 51-H), 1.71 (s, 3 H, 43-H), 1.72 (s, 3 H, 43-H'), 1.83 (d, $^4J_{50,48} = 1.1$ Hz, 3 H, 50-H), 2.32 (m, 1 H, 9-H), 2.43 (m, 1 H, 3-H'), 2.53 (dd, $^2J_{26,26'} = 10.5$ Hz, $^3J_{26,25} = 7.6$ Hz, 1 H, 26-H), 2.61 (s, 3 H, 6-H), 2.53 (dd, $^2J_{26',26} = 10.5$ Hz, $^3J_{26',25} = 6.1$ Hz, 1 H, 26-H'), 2.80 (m, 1 H, 46-H),

2.87 (s, 3 H, 28-H), 3.20 (dd, $^2J_{31,31'} = 13.4$ Hz, $^3J_{31,30} = 4.5$ Hz, 1 H, 31-H), 3.24 (s, 3 H, 18-H), 3.28 (m, 1 H, 31-H'), 4.41 (q, $^3J_{20,21} = 7.2$ Hz, 1 H, 20-H), 4.46 (d, $^3J_{45,46} = 10.7$ Hz, 1 H, 45-H), 4.54 (d, $^3J_{8,9} = 10.2$ Hz, 1 H, 8-H), 4.65 (dd, $^3J_{30,31} = 10.7$ Hz, $^3J_{30,31'} = 4.8$ Hz, 1 H, 30-H), 4.83 (dd, $^3J_{23,24} = 12.0$ Hz, $^3J_{23,24'} = 2.6$ Hz, 1 H, 23-H), 4.90 (m, 1 H, 13-H), 5.00 (m, 1 H, 48-H), 5.03 (m, 1 H, 12-H), 5.17 (dd, $^3J_{40a,41} = 17.5$ Hz, $^2J_{40a,40b} = 0.5$ Hz, 1 H, 40-H_a), 5.23 (dd, $^3J_{40b,41} = 10.7$ Hz, $^2J_{40b,40a} = 0.6$ Hz, 1 H, 40-H_b), 5.29 (dd, $^3J_{2,3} = 11.4$ Hz, $^3J_{2,3'} = 2.9$ Hz, 1 H, 2-H), 6.12 (dd, $^3J_{41,40a} = 17.5$ Hz, $^3J_{41,40b} = 10.8$ Hz, 1 H, 41-H), 7.00–7.09 (m, 2 H, 37-H, 38-H), 7.13 (s, 1 H, 33-H), 7.50 (d, $^3J_{36,37} = 7.8$ Hz, 1 H, 36-H), 7.54 (d, $^3J_{39,38} = 7.4$ Hz, 1 H, 39-H), 7.57 (d, $^3J_{16,15} = 8.7$ Hz, 2 H, 16-H), 8.19 (d, $^3J_{15,16} = 8.7$ Hz, 2 H, 15-H), 8.53 (bs, 1 H, NH_g).

¹³C-NMR (175 MHz, MeOH-d₄): δ = 15.8 (q, C-27), 19.2 (q, C-10), 19.7 (q, C-51), 19.9 (q, C-10'), 20.4 (q, C-47), 21.4 (q, C-21), 22.6 (q, C-5'), 24.1 (q, C-5), 26.2 (d, q, C-4, C-50), 26.6 (t, C-24), 28.4 (q, C-43), 28.5 (q, C-43), 29.9 (q, C-6), 30.3 (q, C-28), 31.3 (d, C-9), 33.4 (d, C-25), 37.0 (d, C-46), 40.3 (t, C-3), 48.9 (t, C-31), 51.7 (d, C-45), 52.3 (d, C-30), 57.4 (d, C-12), 57.5 (d, C-8), 58.4 (q, C-18), 59.3 (d, C-23), 59.4 (d, C-20), 60.1 (s, C-42), 60.2 (d, C-2), 68.3 (t, C-26), 84.2 (d, C-13), 108.7 (s, C-32), 114.1 (t, C-40), 115.3 (d, C-39), 119.7 (d, C-36), 119.9 (s, C-14), 120.4 (d, C-37), 122.2 (d, C-38), 125.6 (d, C-33), 126.4 (s, C-48), 130.1 (d, C-15), 130.6 (s, C-34), 134.8 (d, C-16), 135.1 (s, C-49), 136.8 (s, C-35), 141.3 (s, 17), 145.5 (d, C-41), 170.1 (s, C-1), 170.2 (s, C-44), 171.9 (s, C-7), 173.2 (s, C-11), 173.6 (s, C-19), 173.7 (s, C-22), 174.0 (s, C-29).

LC-MS: Säule: *Phenomenex Luna C18(2)-Säule*, Trennung im Gradientenprogramm: MeCN/H₂O + 0.1% HCOOH, 5% MeCN auf 99% MeCN in 5 min, Flussrate: 0.6 mL/min, t_R = 13.64 min, m/z = 1053 ([M+H]⁺).

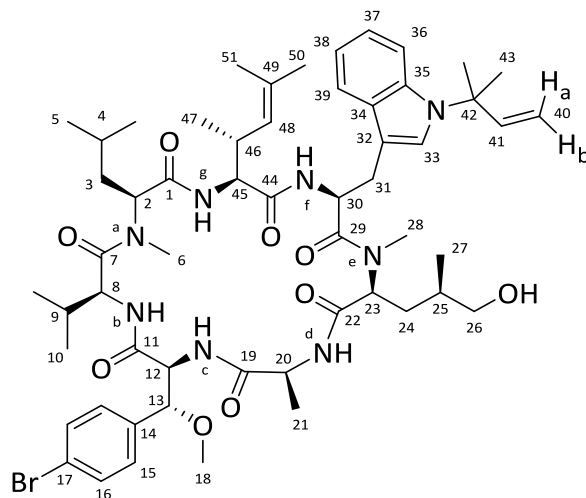
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -5.4^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl₃)

HRMS (ESI)	Berechnet	Gefunden
C ₅₆ H ₈₂ N ₁₁ O ₉ [M+H] ⁺	1052.6291	1052.6290

cyclo-(2S,3R)-(2-Amino-3,5-dimethyl-hex-4-enoyl)-(S)-N'-tert-prenyl-tryptophanyl-N-methyl-(2S,4R)-[5-(tert-butyldimethylsilyl)oxy-leucyl]-(S)-alanyl-(2S,3R)-(3-methoxy-para-bromophenylalanyl)-(S)-valyl-(S)-N-methyl-leucin (121)

Heptapeptid **118** (10 mg, 7.6 μ mol) wurde zuerst mit LiOH-Lösung (11 μ L, 11 μ mol, 1 M in THF) zur Reaktion gebracht. Im Anschluss erfolgte die Umsetzung mit Diethylamin (4 μ L, 39 μ mol), TPPTS (0.2 mg, 0.30 μ mol), sowie Pd(OAc)₂ (7.6 μ L, 0.15 μ mol, 0.02 M in MeCN). Nach vollständiger Reaktion wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 4 mL DCM aufgenommen. Cyclisierung mit PyBOP (8 mg, 16 μ mol) und DIPEA (3 μ L, 17 μ mol) in 4 mL DCM sowie Entschützung mit TBAF (17 μ L, 17 μ mol, 1 M in THF) erga-

ben nach Reinigung mit präparativer HPLC das gewünschte cyclische Heptapeptid **121** (4.9 mg, 4.49 μ mol, 59%) als amorpher weißer Feststoff.



$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, MeOH-d_4): δ = 0.17 (d, $^3J_{27,25}$ = 6.7 Hz, 3 H, 27-H), 0.89 (m, 1 H, 24-H), 0.96 (d, $^3J_{10,9}$ = 6.6 Hz, 3 H, 10-H), 0.97 (d, $^3J_{47,46}$ = 6.7 Hz, 3 H, 47-H), 1.01 (d, $^3J_{21,20}$ = 7.3 Hz, 3 H, 21-H), 1.03 (d, $^3J_{5,4}$ = 7.0 Hz, 3 H, 5-H), 1.05 (d, $^3J_{5',4}$ = 7.0 Hz, 3 H, 5-H'), 1.11 (d, $^3J_{10',9}$ = 6.6 Hz, 3 H, 10-H'), 1.13–1.23 (m, 2 H, 3-H, 25-H), 1.62 (d, $^4J_{51,48}$ = 0.9 Hz, 3 H, 51-H), 1.64–1.69 (m, 2 H, 4-H, 24-H'), 1.71 (s, 6 H, 43-H), 1.81 (d, $^4J_{50,48}$ = 1.0 Hz, 3 H, 50-H), 2.30 (m, 1 H, 9-H), 2.43 (m, 1 H, 3-H'), 2.53 (dd, $^2J_{26,26'}$ = 10.4 Hz, $^3J_{26,25}$ = 7.4 Hz, 1 H, 26-H), 2.61 (s, 3 H, 6-H), 2.71–2.78 (m, 2 H, 26-H', 46-H), 2.87 (s, 3 H, 28-H), 3.17 (m, 1 H, 31-H), 3.21 (s, 3 H, 18-H), 3.26 (m, 1 H, 31-H'), 4.41–4.48 (m, 2 H, 20-H, 45-H), 4.53 (d, $^3J_{8,9}$ = 10.2 Hz, 1 H, 8-H), 4.65 (dd, $^3J_{30,31}$ = 10.7 Hz, $^3J_{30,31'}$ = 4.9 Hz, 1 H, 30-H), 4.81 (dd, $^3J_{23,24}$ = 11.8 Hz, $^3J_{23,24'}$ = 2.6 Hz, 1 H, 23-H), 4.90 (m, 1 H, 13-H), 4.96–5.01 (m, 2 H, 12-H, 48-H), 5.17 (d, $^3J_{40a,41}$ = 17.5 Hz, 1 H, 40-H_a), 5.23 (d, $^3J_{40b,41}$ = 10.7 Hz, 1 H, 40-H_b), 5.28 (dd, $^3J_{2,3}$ = 11.3 Hz, $^3J_{2,3'}$ = 2.9 Hz, 1 H, 2-H), 6.13 (dd, $^3J_{41,40a}$ = 17.5 Hz, $^3J_{41,40b}$ = 10.7 Hz, 1 H, 41-H), 7.01–7.09 (m, 2 H, 37-H, 38-H), 7.13 (s, 1 H, 33-H), 7.24 (d, $^3J_{15,16}$ = 8.4 Hz, 2 H, 15-H), 7.45 (d, $^3J_{16,15}$ = 8.4 Hz, 2 H, 16-H), 7.50 (d, $^3J_{36,37}$ = 7.8 Hz, 1 H, 36-H), 7.54 (d, $^3J_{39,38}$ = 7.3 Hz, 1 H, 39-H), 7.56 (d, $^3J_{\text{NHc},12}$ = 7.3 Hz, 1 H, NH_c), 8.41–8.48 (m, 2 H, NH_d, NH_g).

$^{13}\text{C-NMR}$ (175 MHz, MeOH-d_4): δ = 15.8 (q, C-27), 19.3 (q, C-10), 19.7 (q, C-51), 19.9 (q, C-10'), 20.4 (q, C-47), 21.4 (q, C-21), 22.6 (q, C-5'), 24.1 (q, C-5), 26.2 (d, q, C-4, C-50), 26.6 (t, C-24), 28.4 (q, C-43), 28.5 (q, C-43), 29.9 (q, C-6), 30.3 (q, C-28), 31.3 (d, C-9), 33.4 (d, C-25), 37.0 (d, C-46), 40.4 (t, C-3), 48.9 (t, C-31), 51.7 (d, C-45), 52.3 (d, C-30), 57.3 (d, C-12), 57.4 (d, C-8), 58.5 (q, C-18), 59.3 (d, C-23), 59.4 (d, C-20), 60.1 (s, C-42), 60.2 (d, C-2), 68.3 (t, C-26), 84.4 (d, C-13), 108.7 (s, C-32), 114.1 (t, C-40), 115.3 (d, C-39), 119.7 (d, C-36), 120.4 (d, C-37), 122.2 (d, C-38), 123.0 (d, C-15), 125.5 (d, C-33), 126.4 (s, C-48), 130.4 (d, C-16), 130.6 (s, C-34), 135.0 (s, s, C-17, C-49), 136.8 (s, C-35), 137.2 (s, C-14), 145.5 (d, C-41), 170.1 (s, C-1), 170.2 (s, C-44), 171.8 (s, C-7), 173.2 (s, C-11), 173.6 (s, C-19), 173.7 (s, C-22), 174.0 (s, C-29).

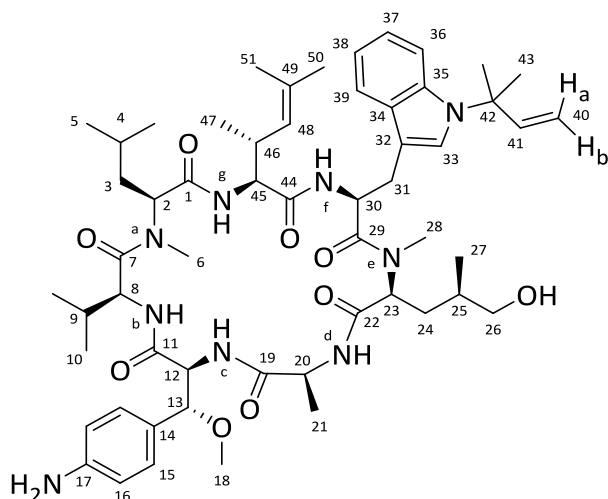
LC-MS: Säule: *Phenomenex Luna C18(2)-Säule*, Trennung im Gradientenprogramm: MeCN/H₂O + 0.1% HCOOH, 5% MeCN auf 99% MeCN in 5 min, Flussrate: 0.6 mL/min, t_R = 12.85 min, m/z = 1113 ($[M+Na]^+$).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -8.1^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl₃)

HRMS (ESI)	Berechnet	Gefunden
C ₅₆ H ₈₂ BrN ₈ O ₉ $[M+H]^+$	1091.5362	1091.5386

cyclo-(2S,3R)-(2-Amino-3,5-dimethyl-hex-4-enoyl)-(S)-N'-tert-prenyl-tryptophanyl-N-methyl-(2S,4R)-[5-(tert-butyldimethylsilyl)oxy-leucyl]-(S)-alanyl-(2S,3R)-(3-methoxy-para-aminophenylalanyl)-(S)-valyl-(S)-N-methyl-leucin (122)

Heptapeptid **119** (5 mg, 4.73 μ mol) wurde in 0.5 mL EtOH gelöst und bei Raumtemperatur mit Zinn(II)chlorid (9.3 mg, 47 μ mol) versetzt. Nach 8 Stunden bei 40 °C (LC-MS-Kontrolle) wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 10 mL DCM versetzt. Nach Waschen mit ges. NaCl-Lösung, Trocknen über Na₂SO₄ und Entfernen des Lösemittels unter vermindertem Druck konnte der verbliebene Rückstand mit präparativer HPLC gereinigt. Das gewünschte Heptapeptid **122** (4.2 mg, 4.09 μ mol, 86%) konnte so als amorpher weißer Feststoff gewonnen werden.



¹H-NMR (700 MHz, MeOH-d₄): δ = 0.17 (d, $^3J_{27,25} = 6.7$ Hz, 3 H, 27-H), 0.89 (m, 1 H, 24-H), 0.95 (d, $^3J_{10,9} = 6.6$ Hz, 3 H, 10-H), 0.97 (d, $^3J_{47,46} = 6.6$ Hz, 3 H, 47-H), 1.03 (d, $^3J_{21,20} = 6.7$ Hz, 3 H, 21-H), 1.05 (d, $^3J_{5,4} = 6.4$ Hz, 3 H, 5-H), 1.06 (d, $^3J_{5',4} = 7.2$ Hz, 3 H, 5-H'), 1.11 (d, $^3J_{10',9} = 6.6$ Hz, 3 H, 10-H'), 1.15–1.21 (m, 2 H, 3-H, 25-H), 1.60 (d, $^4J_{51,48} = 1.0$ Hz, 3 H, 51-H), 1.62–1.69 (m, 2 H, 4-H, 24-H'), 1.71 (s, 6 H, 43-H), 1.81 (d, $^4J_{50,48} = 1.1$ Hz, 3 H, 50-H), 2.29 (m, 1 H, 9-H), 2.41 (m, 1 H, 3-H'), 2.54 (dd, $^2J_{26,26'} = 10.5$ Hz, $^3J_{26,25} = 7.4$ Hz, 1 H, 26-H), 2.62 (s, 3 H, 6-H), 2.67–2.76 (m, 2 H, 26-H', 46-H), 2.87 (s, 3 H, 28-H), 3.18 (s, 3 H, 18-H), 3.20 (m, 1 H, 31-H), 3.26 (m, 1 H, 31-H'), 4.40–4.48 (m, 2 H, 20-H, 45-H), 4.51 (d, $^3J_{8,9} = 10.3$ Hz, 1 H, 8-H), 4.64

(bs, 2 H, ArNH₂), 4.67 (dd, $^3J_{30,31} = 10.5$ Hz, $^3J_{30,31'} = 4.9$ Hz, 1 H, 30-H), 4.79 (d, $^3J_{12,13} = 3.6$ Hz, 1 H, 12-H), 4.81 (dd, $^3J_{23,24} = 11.9$ Hz, $^3J_{23,24'} = 2.8$ Hz, 1 H, 23-H), 4.92 (m, 1 H, 13-H), 4.98 (m, 1 H, 48-H), 5.18 (dd, $^3J_{40a,41} = 17.4$ Hz, $^2J_{40a,40b} = 0.4$ Hz, 1 H, 40-H_a), 5.23 (dd, $^3J_{40b,41} = 10.6$ Hz, $^2J_{40b,40a} = 0.5$ Hz, 1 H, 40-H_b), 5.28 (dd, $^3J_{2,3} = 11.2$ Hz, $^3J_{2,3'} = 3.0$ Hz, 1 H, 2-H), 6.13 (dd, $^3J_{41,40a} = 17.5$ Hz, $^3J_{41,40b} = 10.7$ Hz, 1 H, 41-H), 6.62 (d, $^3J_{16,15} = 8.5$ Hz, 2 H, 16-H), 7.02 (d, $^3J_{15,16} = 8.4$ Hz, 2 H, 15-H), 7.03–7.09 (m, 2 H, 37-H, 38-H), 7.13 (s, 1 H, 33-H), 7.51 (d, $^3J_{36,37} = 7.8$ Hz, 1 H, 36-H), 7.54 (d, $^3J_{39,38} = 7.6$ Hz, 1 H, 39-H), 8.42 (d, $^3J_{\text{NHg},45} = 9.7$ Hz, 1 H, NH_g).

¹³C-NMR (175 MHz, MeOH-d₄): δ = 15.8 (q, C-27), 19.2 (q, C-10), 19.7 (q, C-51), 19.9 (q, C-10'), 20.5 (q, C-47), 21.3 (q, C-21), 22.6 (q, C-5'), 24.1 (q, C-5), 26.2 (d, q, C-4, C-50), 26.6 (t, C-24), 28.4 (q, C-43), 28.5 (q, C-43), 29.9 (q, C-6), 30.3 (q, C-28), 31.3 (d, C-9), 33.4 (d, C-25), 37.0 (d, C-46), 40.4 (t, C-3), 48.9 (t, C-31), 51.8 (d, C-45), 52.2 (d, C-30), 57.3 (d, C-12), 57.9 (d, C-8), 58.0 (q, C-18), 59.3 (d, C-23), 59.4 (d, C-20), 60.1 (s, C-42), 60.2 (d, C-2), 68.3 (t, C-26), 84.6 (d, C-13), 108.7 (s, C-32), 114.1 (t, C-40), 115.3 (d, C-39), 116.1 (d, C-16), 119.7 (d, C-36), 120.4 (d, C-37), 122.2 (d, C-38), 125.5 (d, C-33), 126.2 (s s, C-14, C-48), 126.5 (s, C-17), 129.3 (d, C-15), 130.6 (s, C-34), 135.0 (s, C-49), 136.8 (s, C-35), 145.5 (d, C-41), 149.0 (s, C-18), 170.1 (s, C-1), 170.2 (s, C-44), 172.4 (s, C-7), 173.0 (s, C-11), 173.5 (s, C-19), 173.7 (s, C-22), 174.0 (s, C-29).

LC-MS: Säule: *Phenomenex Luna C18(2)-Säule*, Trennung im Gradientenprogramm: MeCN/H₂O + 0.1% HCOOH, 5% MeCN auf 99% MeCN in 5 min, Flussrate: 0.6 mL/min, t_R = 12.48 min, m/z = 1049 ([M+Na]⁺).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -4.9^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl₃)

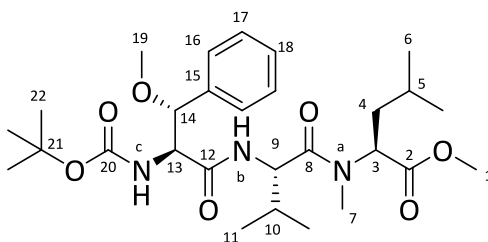
HRMS (ESI)	Berechnet	Gefunden
C ₅₆ H ₈₄ N ₉ O ₉ [M+H] ⁺	1026.6387	1026.6388

***N*-Boc-(2*S*,3*R*)-(3-methoxyphenylalanyl)-(S)-valyl-(S)-*N*-methyl-leucin-methylester (123)**

Zu einer Lösung *N*-Cbz-(*S*)-Val-(*S*)-*N*-Methyl-Leu-OMe **99** (1.36 g, 3.45 mmol) in 15 mL MeOH wurden eine HCl-Lösung (1.73 mL, 6.91 mmol, 4 M in Dioxan) und 10% wt. Pd-C (136 mg, 10% auf Aktivkohle) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde in einen Autoklaven bei 20 bar H₂-Atmosphäre bis zu vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) gerührt. Nach Entfernen des Lösemittels unter vermindertem Druck wurde das kristalline Hydrochlorid in 5 mL DCM gelöst. Säure **54** (850 mg, 2.88 mmol) wurde in 30 mL THF gelöst und auf –20 °C gekühlt. Anschließend wurden nacheinander NMM (791 μ L, 7.20 mmol) und IBCF (386 μ L, 2.88 mmol) zuge tropft. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt und im Folgenden mit der Dipeptid-Hydrochlorid-Lösung versetzt. Nachdem das Reaktionsgemisch über Nacht auf Raumtemperatur kam, wurde mit Et₂O verdünnt. Die organische Phase wurde nacheinander mit 1 M KHSO₄-Lösung, ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Durch

säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE:EE 6:4) konnte Tripeptid **123** (1.53 g, 2.85 mmol, 99%) als weißer Schaum erhalten werden.

[DC: PE/EE = 6:4, $R_f(\mathbf{123}) = 0.32$]



Gemisch aus Rotameren:

Hauptrotamer:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.89$ (d, $^3J_{6,5} = 6.5$ Hz, 3 H, 6-H), 0.92 (d, $^3J_{6',5} = 6.6$ Hz, 3 H, 6'-H'), 0.93 (d, $^3J_{11,10} = 6.7$ Hz, 3 H, 11-H), 1.00 (d, $^3J_{11',10} = 6.8$ Hz, 3 H, 11'-H'), 1.31 (s, 9 H, 22-H), 1.48 (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, $^3J_{13,\text{NHc}} = 8.3$ Hz, $^3J_{13,14} = 2.7$ Hz, 1 H, 13-H), 4.85 (dd, $^3J_{9,\text{NHb}} = 8.9$ 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, $^3J_{\text{NHc},13} = 8.3$ Hz, 1 H, NH_c), 5.31 (dd, $^3J_{3,4} = 10.3$ Hz, $^3J_{3,4'} = 5.3$ Hz, 1 H, 3-H), $7.22\text{--}7.32$ (m, 6 H, NH_b , 16-H, 17-H, 18-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.2$ (q, C-11), 19.4 (q, C-11'), 21.4 (q, C-6), 23.2 (q, C-6'), 24.8 (d, C-5), 28.1 (q, C-22), 31.3 (q, C-7), 31.6 (d, C-10), 36.9 (t, C-4), 52.1 (q, C-1), 53.9 (d, C-9), 54.5 (d, C-3), 57.5 (q, C-19), 59.8 (d, C-13), 80.0 (s, C-21), 81.8 (d, C-14), 126.7 (d, C-16), 127.9 (d, C-18), 128.3 (d, C-17), 137.3 (s, C-15), 155.4 (s, C-20), 169.3 (s, C-2), 172.0 (s, C-8), 172.2 (s, C-12).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.85$ (d, $^3J_{6,5} = 6.8$ Hz, 3 H, 6-H), 1.28 (s, 9 H, 22-H), 2.81 (s, 3 H, 7-H), 3.62 (s, 3 H, 1-H), 4.33 (m, 1 H, 13-H), 4.71 (m, 1 H, 9-H), 4.98 (m, 1 H, 14-H), 5.19 (d, $^3J_{\text{NHc},13} = 9.0$ Hz, 1 H, NH_c).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.8$ (q, C-11), 22.5 (q, C-6), 24.7 (d, C-5), 27.8 (q, C-22), 31.4 (q, C-7), 31.5 (d, C-10), 57.6 (q, C-19), 124.5 (d, C-16), 126.5 (d, C-18), 169.4 (s, C-2).

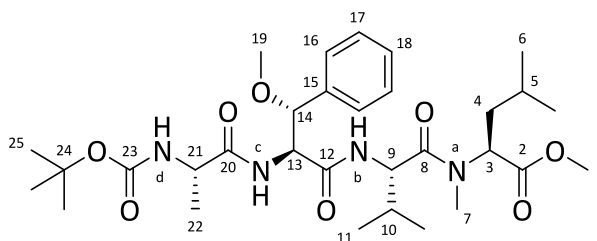
Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -47.2^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

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 (**124**)**

Tripeptid **123** (1.27 g, 2.37 mmol) wurde in 10 mL DCM gelöst und bei 0 °C mit einer HCl-Lösung (5.93 mL, 23.71 mmol, 4 M in Dioxan) versetzt. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt und nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt, sodass das kristalline Hydrochlorid verblieb, welches im Anschluss in 10 mL DCM gelöst wurde. *N*-Boc-(*S*)-Alanin **106** (493 mg, 2.61 mmol) wurde in 30 mL THF gelöst und auf –20 °C gekühlt. Anschließend wurden nacheinander NMM (652 µL, 5.93 mmol) und IBCF (349 µL, 2.61 mmol) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt und im Folgenden mit der Tripeptid-Hydrochlorid-Lösung versetzt. Nachdem das Reaktionsgemisch über Nacht auf Raumtemperatur wurde, wurde mit Ethylacetat verdünnt. Die organische Phase wurde nacheinander mit 1 M KHSO₄-Lösung, ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Via säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE:EE 1:1) konnte Tetrapeptid **124** (1.44 g, 2.37 mmol, quant.) als weißer Schaum erhalten werden.

[DC: PE/EE = 1:1, R_f(**124**) = 0.26]



Gemisch aus Rotameren:

Hauptrotamer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.91 (d, ³J_{6,5} = 6.5 Hz, 3 H, 6-H), 0.92 (d, ³J_{11,10} = 6.8 Hz, 3 H, 11-H), 0.94 (d, ³J_{6',5} = 6.8 Hz, 3 H, 6-H'), 0.98 (d, ³J_{11',10} = 6.8 Hz, 3 H, 11-H'), 1.28 (d, ³J_{22,21} = 7.0 Hz, 1 H, 22-H), 1.44 (s, 9 H, 25-H), 1.47 (m, 1 H, 5-H), 1.73 (m, 2 H, 4-H), 2.12 (m, 1 H, 10-H), 2.98 (s, 3 H, 7-H), 3.31 (s, 3 H, 19-H), 3.68 (s, 3 H, 1-H), 4.12 (m, 1 H, 21-H), 4.68 (dd, ³J_{13,NHc} = 7.3 Hz, ³J_{13,14} = 3.0 Hz, 1 H, 13-H), 4.81 (dd, ³J_{9,NHb} = 8.8 Hz, ³J_{9,10} = 6.3 Hz, 1 H, 9-H), 4.83 (d, ³J_{14,13} = 2.8 Hz, 1 H, 14-H), 4.94 (d, ³J_{NHc,13} = 6.5 Hz, 1 H, NH_c), 5.34 (dd, ³J_{3,4} = 10.5 Hz, ³J_{3,4'} = 5.3 Hz, 1 H, 3-H), 6.81 (d, ³J_{NHd,21} = 7.5 Hz, 1 H, NH_d), 7.24 (m, 5 H, 16-H, 17-H, 18-H), 7.37 (d, ³J_{NHb,9} = 8.8 Hz, 1 H, NH_b).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.2 (q, C-11), 18.3 (q, C-22), 19.5 (q, C-11'), 21.3 (q, C-6), 23.2 (q, C-6'), 24.8 (d, C-5), 28.3 (q, C-25), 31.2 (q, C-7), 31.3 (d, C-10), 36.7 (t, C-4), 50.3 (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), 81.2 (d, C-14), 126.8 (d, C-16), 128.1 (d, C-18), 128.3 (d, C-17), 136.8 (s, C-15), 155.3 (s, C-23), 168.5 (s, C-2), 172.0 (s, C-20), 172.5 (s, C-12), 175.4 (s, C-8).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.27 (d, ³J_{22,21} = 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, ³J_{NH_C,13} = 8.1 Hz, 1 H, NH_C).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 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).

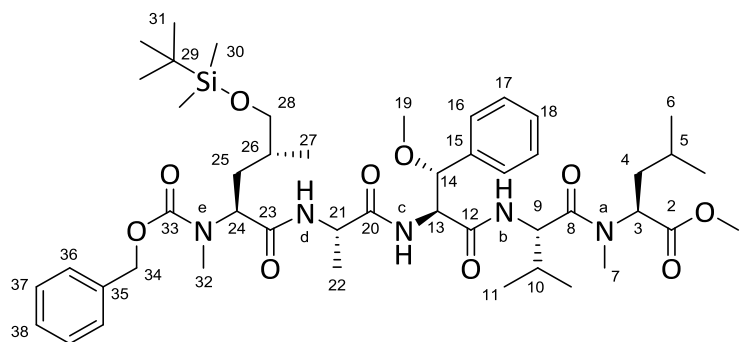
Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -71.2^{\circ}$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (ESI)	Berechnet	Gefunden
C ₃₁ H ₅₁ N ₄ O ₈ [M+H] ⁺	607.3701	607.3706

***N*-Cbz-*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 (125)**

Eine Lösung aus Tetrapeptid **124** (686 mg, 1.13 mmol) in 5 mL DCM wurde bei 0 °C mit einer HCl-Lösung (2.83 mL, 11.31 mmol, 4 M in Dioxan) versetzt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wurde in 5 ml DCM aufgenommen. Zu dieser Lösung wurde Säure **60** (448 mg, 1.31 mmol) gegeben und das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurden nacheinander NMM (249 µL, 2.26 mmol), HOBT (17 mg, 113 mmol) und EDC-HCl (239 mg, 1.24 mmol) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt, mit Ethylacetat verdünnt und nacheinander mit 1 M KHSO₄-Lösung, ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄ und Entfernen des Lösemittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE/EE 1:1). Das gewünschte Pentapeptid **125** (892 mg, 993 µmol, 88%) wurde als farblos Harz erhalten.

[DC: PE/EE = 1:1; R_f(**125**) = 0.26]



Gemisch aus Rotameren:

Hauptrotamer:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.03 (s, 6 H, 30-H), 0.88 (s, 9 H, 31-H), 0.91–0.97 (m, 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 (m, 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 (m, 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), 7.17–7.18 (m, 2 H, 18-H, 38-H), 7.17–7.37 (m, 9 H, 16-H, 17-H, 36-H, 37-H, NH_b).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.5$ (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):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.86$ (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).

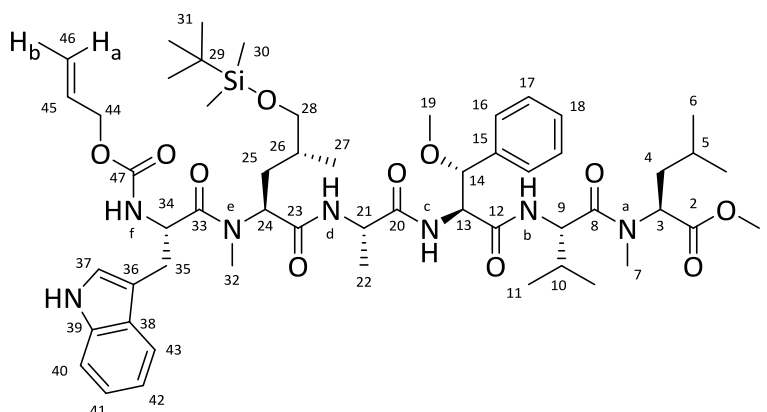
Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -66.5^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl₃)

HRMS (ESI)	Berechnet	Gefunden
C ₄₇ H ₇₆ N ₅ O ₁₀ Si [M+H] ⁺	898.5356	898.5317

***N*-Alloc-(*S*)-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 (128)**

Pentapeptid **125** (149 mg, 166 μmol) wurde in 2 mL MeOH gelöst und mit 10% wt. Pd-C (15 mg, 10% auf Aktivkohle) versetzt. Das Gemisch wurde für drei Stunden bei Raumtemperatur unter H₂-Atmosphäre (1 bar) bis zum vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle) gerührt. Anschließend wurde über Celite filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in 2 mL DCM aufgenommen, mit Säure **126** (50 mg, 174 μmol) versetzt und auf -20°C gekühlt. Darauf folgend wurden bei dieser Temperatur nacheinander NMM (40 μL , 365 μmol) und BEP (50 mg, 182 μmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde langsam auf 0°C erwärmt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde mit DCM aufgefüllt und mit Wasser, ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, DCM:EE 1:1) ergab das gewünschte Hexapeptid **128** (113 mg, 109 μmol , 69%) als farbloses Harz.

[DC: DCM/EE = 1:1, Rf(**128**) = 0.50]



Gemisch aus Rotameren:

Hauptrotamer:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.01 (s, 3 H, 30-H), 0.02 (s, 3 H, 30-H'), 0.82 (d, $^3J_{27,26}$ = 5.4 Hz, 3 H, 27-H), 0.86 (s, 9 H, 31-H), 0.87 (d, $^3J_{6,5}$ = 6.5 Hz, 3 H, 6-H), 0.89 (d, $^3J_{6',5}$ = 6.5 Hz, 3 H, 6-H'), 0.93 (d, $^3J_{11,10}$ = 6.7 Hz, 3 H, 11-H), 1.03 (d, $^3J_{11',10}$ = 6.7 Hz, 3 H, 11-H'), 1.12 (d, $^3J_{22,21}$ = 7.0 Hz, 3 H, 22-H), 1.26 (m, 2 H, 4-H), 1.44 (m, 1 H, 26-H), 1.69–1.73 (m, 2 H, 5-H, 25-H), 1.94–1.99 (m, 1 H, 25-H), 2.16 (m, 1 H, 10-H), 2.26 (s, 3 H, 7-H), 3.04 (s, 3 H, 32-H), 3.15 (dd, $^2J_{35,35'}$ = 13.5 Hz, $^3J_{35,34}$ = 10.2 Hz, 1 H, 35-H), 3.25 (dd, $^2J_{35',35}$ = 13.5 Hz, $^3J_{35',34}$ = 4.1 Hz, 1 H, 35-H'), 3.33 (s, 3 H, 19-H), 3.39 (dd, $^2J_{28,28'}$ = 9.8 Hz, $^3J_{28,26}$ = 5.7 Hz, 1 H, 28-H), 3.44 (dd, $^2J_{28',28}$ = 9.8 Hz, $^3J_{28',26}$ = 4.2 Hz, 1 H, 28-H'), 3.69 (s, 3 H, 1-H), 4.28 (m, 1 H, 21-H), 4.58 (m, 2 H, 44-H), 4.63 (dd, $^3J_{13,\text{NHc}}$ = 8.0 Hz, $^3J_{13,14}$ = 2.7 Hz, 1 H, 13-H), 4.89 (dd, $^3J_{9,\text{NHb}}$ = 8.8 Hz, $^3J_{9,10}$ = 6.1 Hz, 1 H, 9-H), 4.96 (d, $^3J_{14,13}$ = 2.7 Hz, 1 H, 14-H), 5.02 (m, 1 H, 34-H), 5.09 (dd, $^3J_{3,4}$ = 9.1 Hz, $^3J_{3,4'}$ = 5.8 Hz, 1 H, 3-H), 5.20 (m, 1 H, 46-H_b), 5.28–5.34 (m, 2 H, 24-H, 46-H_a), 5.69 (d, $^3J_{\text{NHf},34}$ = 8.7 Hz, 1 H, NH_f), 5.91 (m, 1 H, 45-H), 6.03 (d, $^3J_{\text{NHd},21}$ = 6.5 Hz, 1 H, NH_d), 6.58 (d, $^3J_{\text{NHc},13}$ = 7.9 Hz, 1 H, NH_c), 6.91 (s, 1 H, 37-H), 7.08–7.36 (m, 9 H, 16-H, 17-H, 18-H, 41-H, 42-H, 43-H, NH_b), 7.63 (d, $^3J_{40,41}$ = 7.4 Hz, 1 H, 40-H), 9.48 (bs, 1 H, NH_{indol})

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = –5.4 (q, C-30), 17.2 (q, C-11'), 17.5 (q, C-27), 18.1 (q, C-22), 18.3 (s, C-29), 19.5 (q, C-11), 23.1 (q, C-6), 24.7 (d, C-5), 25.9 (q, C-31), 29.9 (t, C-35), 30.5 (q, C-7), 30.9 (q, C-32), 31.1 (d, C-10), 31.3 (t, C-25), 32.0 (d, C-26), 36.8 (d, C-4), 49.0 (d, C-21), 51.1 (d, C-34), 52.2 (q, C-1), 54.2 (d, C-9), 54.7 (d, C-24), 55.0 (d, C-3), 57.7 (q, C-19), 58.8 (d, C-13), 65.7 (t, C-44), 66.7 (t, C-28), 81.2 (d, C-14), 109.2 (s, C-36), 111.6 (d, C-40), 117.6 (t, C-46), 118.2 (d, C-43), 119.4 (d, C-42), 121.8 (d, C-41), 123.6 (d, C-37), 126.3 (d, C-16), 127.4 (s, C-18), 128.3 (s, C-38), 128.6 (d, C-17), 132.6 (d, C-45), 136.3 (s, C-39), 137.1 (s, C-15), 155.6 (s, C-47), 168.7 (s, C-2), 170.4 (s, C-23), 171.7 (s, C-12), 171.9 (s, C-33), 172.4 (s, C-8), 173.7 (s, C-20).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = –0.05 (s, 3 H, 30-H), –0.03 (s, 3 H, 30-H'), 2.24 (s, 3 H, 7-H), 2.74 (s, 3 H, 32-H), 2.83 (s, 3 H, 19-H), 2.96 (s, 3 H, 1-H), 4.52 (m, 2 H, 44-H), 4.65 (m, 1 H, 13-

H), 4.79 (m, 1 H, 9-H), 5.72 (d, $^3J_{\text{NHf},34} = 8.7$ Hz, 1 H, NH_f), 5.83 (m, 1 H, 45-H), 6.16 (d, $^3J_{\text{NHd},21} = 6.5$ Hz, 1 H, NH_d), 6.78 (d, $^3J_{\text{NHc},13} = 7.9$ Hz, 1 H, NH_c), 7.00 (s, 1 H, 37-H), 7.08–36 (m, 9 H, 16-H, 17-H, 18-H, 41-H, 42-H, 43-H, NH_b), 7.90 (d, $^3J_{40,41} = 7.4$ Hz, 1 H, 40-H), 8.32 (bs, 1 H, NH_{Indol})

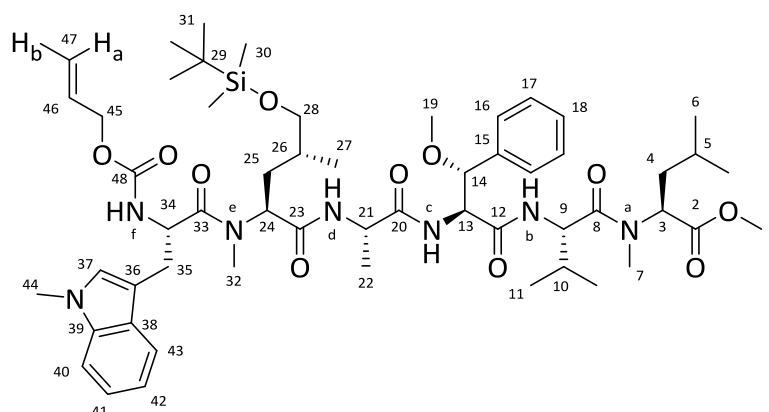
Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -23.4^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl₃)

HRMS (ESI)	Berechnet	Gefunden
C ₅₄ H ₈₄ N ₇ O ₁₁ Si [M+H] ⁺	1034.5993	1034.5994

***N*-Alloc-(*S*)-[*N'*-methyl-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 (**129**)**

Pentapeptid **125** (149 mg, 166 μmol) wurde in 2 mL MeOH gelöst und mit 10% wt. Pd-C (15 mg, 10% auf Aktivkohle) versetzt. Das Gemisch wurde für drei Stunden bei Raumtemperatur unter H₂-Atmosphäre (1 bar) bis zum vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle) gerührt. Anschließend wurde über Celite filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in 2 mL DCM aufgenommen, mit Säure **127** (53 mg, 174 μmol) versetzt und auf –20 °C gekühlt. Darauf folgend wurden bei dieser Temperatur nacheinander NMM (40 μL, 365 μmol) und BEP (50 mg, 182 μmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde langsam auf 0 °C erwärmt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde mit DCM aufgefüllt und mit Wasser, ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, DCM:EE 1:1) ergab das gewünschte Hexapeptid **129** (106 mg, 101 μmol, 61%) als farbloses Harz.

[DC: DCM/EE = 1:1, R_f(**129**) = 0.47]



Gemisch aus Rotameren:

Hauptrotamer:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.02 (s, 3 H, 30-H), 0.03 (s, 3 H, 30-H'), 0.88 (s, 9 H, 31-H), 0.89–0.99 (m, 15 H, 6-H, 6-H', 11-H, 11-H', 27-H), 1.23 (d, $^3J_{22,21}$ = 7.1 Hz, 3 H, 22-H), 1.43–1.49 (m, 3 H, 5-H, 25-H, 26-H), 1.70 (m, 2 H, 4-H), 2.01 (m, 1 H, 25-H), 2.18 (m, 1 H, 10-H), 2.74 (s, 3 H, 7-H), 3.00 (s, 3 H, 32-H), 3.13 (m, 2 H, 35-H), 3.33 (s, 3 H, 19-H), 3.42 (dd, $^2J_{28,28'}$ = 9.8 Hz, $^3J_{28,26}$ = 5.2 Hz, 1 H, 28-H), 3.46 (dd, $^2J_{28',28}$ = 9.8 Hz, $^3J_{28',26}$ = 4.4 Hz, 1 H, 28-H'), 3.69 (s, 3 H, 1-H), 3.72 (s, 3 H, 44-H), 4.28 (m, 1 H, 21-H), 4.49 (m, 2 H, 45-H), 4.70 (dd, $^3J_{13,NHc}$ = 7.7 Hz, $^3J_{13,14}$ = 3.6 Hz, 1 H, 13-H), 4.76–4.83 (m, 3 H, 9-H, 14-H, 24-H), 4.95 (m, 1 H, 34-H), 5.11–5.23 (m, 2 H, 47-H_a, 47-H_b), 5.37 (dd, $^3J_{3,4}$ = 10.5 Hz, $^3J_{3,4}$ = 5.2 Hz, 1 H, 3-H), 5.62 (d, $^3J_{NHb,9}$ = 7.4 Hz, 1 H, NH_b), 5.86 (m, 1 H, 46-H), 6.80 (d, $^3J_{NHc,13}$ = 7.7 Hz, 1 H, NH_c), 6.89 (s, 1 H, 37-H), 7.05 (m, 1 H, 18-H), 7.05–7.13 (m, 2 H, 41-H, 42-H), 7.16–7.31 (m, 4 H, 16-H, 17-H), 7.35 (d, $^3J_{NHf,34}$ = 8.8 Hz, 1 H, NH_f), 7.45 (m, 1 H, 43-H), 7.63 (m, 1 H, 40-H), 7.87 (d, $^3J_{NHd,21}$ = 6.6 Hz, 1 H, NH_d).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = –5.4 (q, C-30), 17.2 (q, C-11'), 17.4 (q, C-27), 17.7 (q, C-22), 18.3 (s, C-29), 19.4 (q, C-11), 23.3 (q, C-6), 24.8 (d, C-5), 25.9 (q, C-31), 28.6 (t, C-35), 29.1 (q, C-7), 31.1 (q, C-32), 31.2 (d, C-10), 31.3 (t, C-25), 32.0 (d, C-26), 32.6 (q, C-44), 36.9 (d, C-4), 49.6 (d, C-21), 51.5 (d, C-34), 52.1 (q, C-1), 54.1 (d, C-9), 54.2 (d, C-24), 54.5 (d, C-3), 57.5 (q, C-19), 57.8 (d, C-13), 65.7 (t, C-45), 67.1 (t, C-28), 81.4 (d, C-14), 108.3 (s, C-36), 109.5 (d, C-40), 117.4 (t, C-47), 118.2 (d, C-43), 118.8 (d, C-42), 119.2 (d, C-41), 119.4 (d, C-37), 126.8 (d, C-16), 128.0 (s, C-18), 128.2 (s, C-38), 128.3 (d, C-17), 132.1 (d, C-46), 132.7 (s, C-39), 136.9 (s, C-15), 156.6 (s, C-48), 168.5 (s, C-2), 170.3, 171.5, 171.9, 172.0, 172.1, 172.5, 173.3, (7 s, Carbonyl-C's).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = –0.14 (m, 1 H, 25-H), –0.03 (s, 3 H, 30-H), –0.02 (s, 3 H, 30-H'), 0.44 (d, $^3J_{27,26}$ = 6.6 Hz, 3 H, 27-H), 0.81 (s, 9 H, 31-H), 1.24 (d, $^3J_{22,21}$ = 7.1 Hz, 3 H, 22-H), 1.43–1.49 (m, 3 H, 5-H, 25-H, 26-H), 2.13 (m, 1 H, 10-H), 2.74 (s, 3 H, 7-H), 2.97 (s, 3 H, 32-H), 3.01 (m, 1 H, 28-H), 3.12 (m, 1 H, 35-H), 3.27 (s, 3 H, 19-H), 3.72 (s, 3 H, 1-H), 4.18 (m, 1 H, 21-H), 4.55–4.60 (m, 2 H, 45-H), 4.62 (m, 1 H, 13-H), 4.83 (m, 1 H, 34-H), 5.15–5.32 (m, 2 H, 47-H_a, 47-H_b), 6.36 (d, $^3J_{NHd,21}$ = 6.7 Hz, 1 H, NH_d), 6.76 (d, $^3J_{NHc,13}$ = 7.4 Hz, 1 H, NH_c), 7.57 (m, 1 H, 40-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 15.5 (q, C-27), 18.2 (s, C-29), 19.5 (q, C-11), 23.2 (q, C-45'), 24.7 (d, C-5), 25.9 (q, C-31), 28.8 (t, C-35), 31.6 (d, C-26), 31.9 (t, C-25), 32.1 (q, C-7), 49.8 (d, C-21), 50.8 (d, C-24), 54.1 (d, C-9), 54.4 (d, C-3), 56.3 (d, C-34), 57.4 (q, C-19), 57.8 (d, C-13), 66.3 (t, C-45), 68.3 (t, C-28), 81.1 (d, C-14), 108.4 (s, C-36), 109.4 (d, C-40), 118.2 (t, C-47), 118.6 (d, C-43), 119.4 (d, C-42), 121.8 (d, C-41), 128.1 (d, C-18), 132.7 (d, C-47), 136.8 (s, C-15), 155.9 (s, C-48), 168.7 (s, C-2).

Anmerkung: Die Signale der Amid-Kohlenstoffe sind im ¹³C-NMR nicht von den Rotamerensignalen zu unterscheiden.

Optische Drehung:

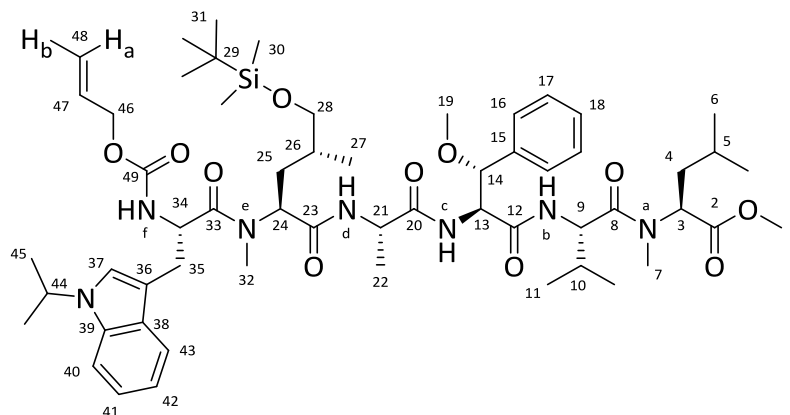
$$[\alpha]_D^{20} = -44.3^\circ \text{ (c = 1.0, CHCl}_3\text{)}$$

HRMS (ESI)	Berechnet	Gefunden
C ₅₅ H ₈₆ N ₇ O ₁₁ Si [M+H] ⁺	1048.6149	1048.6155

***N*-Alloc-(*S*)-[*N'*-*iso*-propyl-tryptophanyl]-*N*-methyl-(2*S*,4*R*)-[5-(*tert*-butyl-dimethylsilyl)-oxy-leucyl]-(*S*)-alanyl-(2*S*,3*R*)-(3-methoxyphenylalanyl)-(*S*)-valyl-(*S*)-*N*-methyl-leucinmethylester (**130**)**

Pentapeptid **125** (149 mg, 166 µmol) wurde in 2 mL MeOH gelöst und mit 10% wt. Pd-C (15 mg, 10% auf Aktivkohle) versetzt. Das Gemisch wurde für drei Stunden bei Raumtemperatur unter H₂-Atmosphäre (1 bar) bis zum vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle) gerührt. Anschließend wurde über Celite filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde in 2 mL DCM aufgenommen, mit Säure **77** (58 mg, 174 µmol) versetzt und auf –20 °C gekühlt. Daraufgehend wurden bei dieser Temperatur nacheinander NMM (40 µL, 365 µmol) und BEP (50 mg, 182 µmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde langsam auf 0 °C erwärmt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde mit DCM verdünnt und mit Wasser, ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, DCM:EE 1:1) ergab das gewünschte Hexapeptid **130** (135 mg, 125 µmol, 75%) als farbloses Harz.

[DC: DCM/EE = 1:1, R_f(**130**) = 0.43]



Gemisch aus Rotameren:

Hauptrotamer:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 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 (m, 15 H, 6-H, 6-H', 11-H, 11-H', 27-H), 1.22 (d, ³J_{22,21} = 7.1 Hz, 3 H, 22-H), 1.43–1.49 (m, 9 H, 5-H, 25-H, 26-H, 45-H), 1.68–1.79 (m, 2 H, 4-H), 2.01 (m, 1 H, 25-H), 2.11 (m, 1 H, 10-H), 2.82 (s, 3 H, 7-H), 3.00 (s, 3 H, 32-H), 3.16 (m, 2 H, 35-H), 3.33 (s, 3 H, 19-H), 3.42 (dd, ²J_{28,28'} = 9.7 Hz, ³J_{28,26} = 5.3 Hz, 1 H, 28-H), 3.46 (dd, ²J_{28',28} = 9.7 Hz, ³J_{28,26} = 4.6 Hz, 1 H, 28-H'), 3.69 (s, 3 H, 1-H), 4.27 (m, 1 H, 21-H), 4.49 (m, 2 H, 46-H), 4.70 (dd, ³J_{13,NH} = 7.6 Hz, ³J_{13,14} = 3.6 Hz, 1 H, 13-H), 4.76–4.83 (m, 3 H, 9-H, 14-H, 24-H, 44-H), 4.95 (m, 1 H, 34-H),

5.11–5.23 (m, 2 H, 48-H_a, 48-H_b), 5.37 (dd, $^3J_{3,4} = 10.2$ Hz, $^3J_{3,4'} = 5.1$ Hz, 1 H, 3-H), 5.62 (d, $^3J_{\text{NHb},9} = 7.5$ Hz, 1 H, NH_b), 5.86 (m, 1 H, 47-H), 6.82 (d, $^3J_{\text{NHC},13} = 7.7$ Hz, 1 H, NH_c), 7.05–7.13 (m, 2 H, 41-H, 42-H), 7.16–7.31 (m, 6 H, 16-H, 17-H, 18-H, 37-H), 7.35 (d, $^3J_{\text{NHf},34} = 8.8$ Hz, 1 H, NH_f), 7.45 (m, 1 H, 43-H), 7.63 (m, 1 H, 40-H), 7.86 (d, $^3J_{\text{NHd},21} = 6.6$ Hz, 1 H, NH_d).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.4$ (q, C-30), 17.2 (q, C-11'), 17.4 (q, q, C-27, C-45), 17.7 (q, C-22), 18.3 (s, C-29), 19.4 (q, C-11), 21.4 (q, C-6), 22.7 (q, C-45'), 23.2 (q, C-6'), 24.8 (d, C-5), 25.9 (q, C-31), 28.6 (t, C-35), 29.1 (q, C-7), 31.1 (q, C-32), 31.2 (d, C-10), 31.3 (t, C-25), 32.2 (d, C-26), 46.9 (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), 57.8 (d, C-13), 65.6 (t, C-46), 66.2 (d, C-44), 67.4 (t, C-28), 81.1 (d, C-14), 108.3 (s, C-36), 109.5 (d, C-40), 117.4 (t, C-48), 118.2 (d, C-43), 118.8 (d, C-42), 119.1 (d, C-41), 119.4 (d, C-37), 126.8 (d, C-16), 128.0 (d, C-18), 128.2 (d, C-17), 128.3 (s, C-38), 132.1 (d, C-47), 135.7 (s, C-39), 136.9 (s, C-15), 156.6 (s, C-49), 168.5 (s, C-2), 170.3, 171.5, 171.9, 172.0, 172.1, 172.5, 173.4, (7 s, Carbonyl-C's).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = -0.49$ (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), 1.43–1.49 (m, 9 H, 5-H, 25-H, 26-H, 45-H), 2.17 (m, 1 H, 10-H), 2.65 (m, 1 H, 28-H), 2.74 (s, 3 H, 7-H), 2.97 (s, 3 H, 32-H), 2.90 (m, 1 H, 28-H), 3.12 (m, 1 H, 35-H), 3.27 (s, 3 H, 19-H), 3.69 (s, 3 H, 1-H), 4.17 (m, 1 H, 21-H), 4.57 (m, 2 H, 46-H), 4.62 (m, 1 H, 13-H), 4.83 (m, 1 H, 34-H), 5.15–5.32 (m, 2 H, 48-H_a, 48-H_b), 5.36 (dd, $^3J_{3,4} = 10.2$ Hz, $^3J_{3,4'} = 5.1$ Hz, 1 H, 3-H), 6.44 (d, $^3J_{\text{NHd},21} = 6.7$ Hz, 1 H, NH_d), 6.74 (d, $^3J_{\text{NHC},13} = 7.5$ Hz, 1 H, NH_c), 7.43–7.51 (m, 2 H, 43-H, NH_f), 7.57 (m, 1 H, 40-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 15.2$ (q, C-27), 18.2 (s, C-29), 19.5 (q, C-11), 23.1 (q, C-45'), 24.7 (d, C-5), 25.9 (q, C-31), 28.8 (t, C-35), 31.6 (d, C-26), 31.9 (t, C-25), 32.1 (q, C-7), 49.7 (d, C-21), 50.7 (d, C-24), 54.1 (d, C-9), 54.5 (d, C-3), 56.3 (d, C-34), 57.4 (q, C-19), 57.8 (d, C-13), 66.3 (t, C-46), 68.3 (t, C-28), 81.4 (d, C-14), 108.8 (s, C-36), 109.6 (d, C-40), 118.2 (t, C-48), 118.6 (d, C-43), 119.2 (d, C-42), 121.2 (d, C-41), 126.9 (d, C-16), 128.1 (d, C-18), 128.2 (d, C-17), 128.3 (s, C-38), 132.8 (d, C-47), 135.6 (s, C-39), 136.8 (s, C-15), 155.9 (s, C-49), 168.6 (s, C-2).

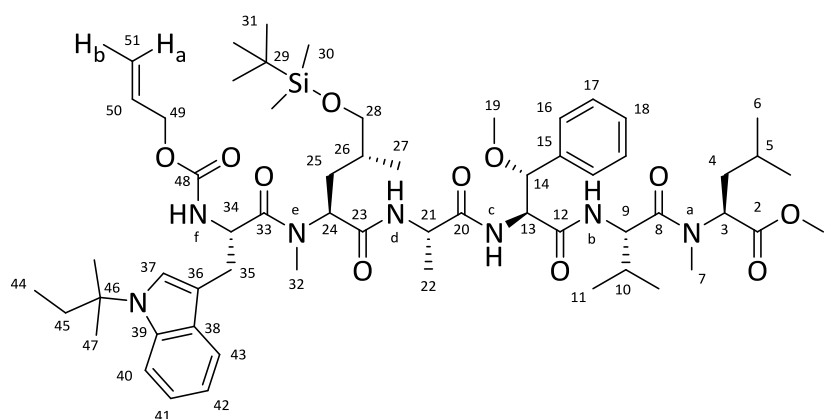
Anmerkung: Die Signale der Amid-Kohlenstoffe sind im ¹³C-NMR nicht von den Rotamerensignalen zu unterscheiden.

Optische Drehung:	$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -101.4^\circ$ (c = 1.0, CHCl ₃)	
HRMS (ESI)	Berechnet	Gefunden
C ₅₇ H ₉₀ N ₇ O ₁₁ Si [M+H] ⁺	1076.6462	1076.6467

***N*-Alloc-(*S*)-[*N'*-*tert*-pentyl-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 (**131**)**

Pentapeptid **125** (200 mg, 223 μmol) wurde in 5 mL MeOH gelöst und mit 10% wt. Pd-C (20 mg, 10% auf Aktivkohle) versetzt. Das Gemisch wurde für drei Stunden bei Raumtemperatur unter H_2 -Atmosphäre (1 bar) bis zum vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle) gerührt. Anschließend wurde über Celite filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in 5 mL DCM aufgenommen, mit Säure **84** (84 mg, 234 μmol) versetzt und auf -20°C gekühlt. Darauf folgend wurden bei dieser Temperatur nacheinander NMM (54 μL , 490 μmol) und BEP (67 mg, 245 μmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde langsam auf 0°C erwärmt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde mit DCM verdünnt und mit Wasser, ges. NaHCO_3 -Lösung und ges. NaCl -Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, DCM:EE 1:1) ergab das gewünschte Hexapeptid **131** (189 mg, 171 μmol , 77%) als farbloses Harz.

[DC: DCM/EE = 1:1, $R_f(\mathbf{131}) = 0.56$]



Gemisch aus Rotameren:

Hauptrotamer:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.03$ (s, 3 H, 30-H), 0.04 (s, 3 H, 30-H'), 0.56 (t, $^3J_{44,45} = 7.4$ Hz, 3 H, 44-H), 0.88 (s, 9 H, 31-H), 0.87–0.99 (m, 15 H, 6-H, 6-H', 11-H, 11-H', 27-H), 1.24 (d, $^3J_{22,21} = 7.1$ Hz, 3 H, 22-H), 1.46–1.51 (m, 3 H, 5-H, 25-H, 26-H), 1.68–1.79 (m, 8 H, 4-H, 47-H, 47-H'), 2.00–2.17 (m, 4 H, 10-H, 25-H, 45-H), 2.84 (s, 3 H, 7-H), 3.00 (s, 3 H, 32-H), 3.16 (m, 2 H, 35-H), 3.33 (s, 3 H, 19-H), 3.42 (dd, $^2J_{28,28'} = 9.7$ Hz, $^3J_{28,26} = 5.4$ Hz, 1 H, 28-H), 3.46 (dd, $^2J_{28',28} = 9.7$ Hz, $^3J_{28',26} = 4.7$ Hz, 1 H, 28-H'), 3.69 (s, 3 H, 1-H), 4.27 (m, 1 H, 21-H), 4.45–4.52 (m, 2 H, 49-H), 4.70 (dd, $^3J_{13,\text{NHc}} = 7.7$ Hz, $^3J_{13,14} = 3.7$ Hz, 1 H, 13-H), 4.76–4.83 (m, 3 H, 9-H, 14-H, 24-H), 4.95 (m, 1 H, 34-H), 5.14–5.30 (m, 2 H, 51-H_a, 51-H_b), 5.37 (dd, $^3J_{3,4} = 10.7$ Hz, $^3J_{3,4'} = 5.4$ Hz, 1 H, 3-H), 5.52 (d, $^3J_{\text{NHb},9} = 7.3$ Hz, 1 H, NH_b), 5.86 (m, 1 H, 50-H), 6.80 (d, $^3J_{\text{NHc},13} = 7.5$ Hz, 1 H, NH_c), 7.03–7.14 (m, 2 H, 41-H, 42-H), 7.15–7.31 (m, 6 H, 16-H, 17-H, 18-H, 37-H), 7.34 (d,

$^3J_{\text{NHf},34} = 8.8 \text{ Hz}$, 1 H, NH_f), 7.42 (m, 1 H, 43-H), 7.63 (m, 1 H, 40-H), 7.83 (d, $^3J_{\text{NHd},21} = 6.5 \text{ Hz}$, 1 H, NH_d).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.4$ (q, C-30), 17.2 (q, C-11'), 8.3 (q, C-44), 17.4 (q, C-27), 17.8 (q, C-22), 18.4 (s, C-29), 19.4 (q, C-11), 21.4 (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'), 28.4 (t, C-35), 29.1 (q, C-7), 31.1 (q, C-32), 31.2 (d, C-10), 31.3 (t, C-25), 32.2 (d, C-26), 33.5 (t, C-45), 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), 57.8 (d, C-13), 58.9 (s, C-46), 65.6 (t, C-49), 67.4 (t, C-28), 81.1 (d, C-14), 107.4 (s, C-36), 113.4 (d, C-40), 117.4 (t, C-51), 118.2 (d, C-43), 118.8 (d, C-42), 120.9 (d, C-41), 125.1 (d, C-37), 126.8 (d, C-16), 128.0 (d, C-18), 128.3 (d, C-17), 129.2 (s, C-38), 132.1 (d, C-50), 135.2 (s, C-39), 136.9 (s, C-15), 156.6 (s, C-48), 168.5 (s, C-2), 170.3, 171.5, 171.6, 171.9, 172.0, 172.5, 173.4, (7 s, Carbonyl-C's).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl₃): $\delta = -0.41$ (m, 1 H, 25-H), -0.06 (s, 3 H, 30-H), -0.04 (s, 3 H, 30-H'), 0.39 (d, $^3J_{27,26} = 6.6 \text{ Hz}$, 3 H, 27-H), 0.62 (t, $^3J_{44,45} = 7.4 \text{ Hz}$, 3 H, 44-H), 0.82 (s, 9 H, 31-H), 1.24 (d, $^3J_{22,21} = 7.1 \text{ Hz}$, 3 H, 22-H), 1.41 (m, 1 H, 26-H), 1.72 (m, 2 H, 45-H), 1.85 (m, 1 H, 25-H), 2.17 (m, 1 H, 10-H), 2.64 (m, 1 H, 28-H), 2.73 (s, 3 H, 7-H), 2.97 (s, 3 H, 32-H), 3.05 (m, 1 H, 28-H), 3.15 (m, 1 H, 35-H), 3.27 (s, 3 H, 19-H), 3.30 (m, 1 H, 35-H'), 3.68 (s, 3 H, 1-H), 4.18 (m, 1 H, 21-H), 4.58 (m, 2 H, 49-H), 4.62 (dd, $^3J_{13,\text{NH}} = 7.4 \text{ Hz}$, $^3J_{13,14} = 3.5 \text{ Hz}$, 1 H, 13-H), 4.66 (m, 1 H, 24-H), 4.83 (m, 1 H, 34-H), 4.85 (d, $^3J_{14,13} = 3.4 \text{ Hz}$, 1 H, 14-H), 5.25–5.32 (m, 2 H, 51-H_a, 51-H_b), 5.36 (dd, $^3J_{3,4} = 10.7 \text{ Hz}$, $^3J_{3,4'} = 5.4 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H), 6.44 (d, $^3J_{\text{NHd},21} = 6.7 \text{ Hz}$, 1 H, NH_d), 6.73 (d, $^3J_{\text{NHc},13} = 7.4 \text{ Hz}$, 1 H, NH_c), 7.43–7.51 (m, 2 H, 43-H, NH_f), 7.56 (m, 1 H, 40-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.3$ (q, C-44), 15.4 (q, C-27), 18.3 (s, C-29), 19.5 (q, C-11), 24.7 (d, C-5), 25.9 (q, C-31), 27.9 (q, C-47), 28.1 (q, C-47'), 28.8 (t, C-35), 31.6 (d, C-26), 31.9 (t, C-25), 32.1 (q, C-7), 33.4 (t, C-45), 49.7 (d, C-21), 50.7 (d, C-24), 54.1 (d, C-9), 54.5 (d, C-3), 56.5 (d, C-34), 57.4 (q, C-19), 57.8 (d, C-13), 66.3 (t, C-49), 68.3 (t, C-28), 81.4 (d, C-14), 106.7 (s, C-36), 113.3 (d, C-40), 118.2 (t, C-51), 118.6 (d, C-43), 119.1 (d, C-42), 121.2 (d, C-41), 125.5 (d, C-37), 126.9 (d, C-16), 128.1 (d, C-18), 128.2 (d, C-17), 129.6 (s, C-38), 132.8 (d, C-50), 135.1 (s, C-39), 136.8 (s, C-15), 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.

Optische Drehung:

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -74.5^\circ \text{ (c = 1.0, CHCl}_3\text{)}$$

HRMS (ESI)

Berechnet

Gefunden

C₅₉H₉₄N₇O₁₁Si [M+H]⁺

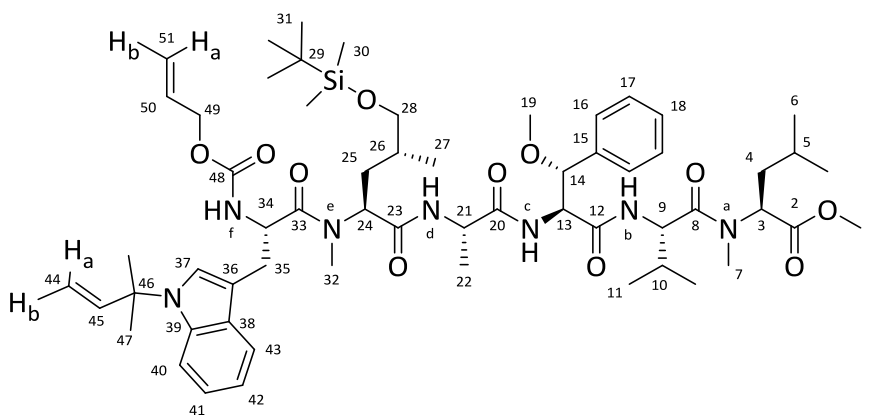
1104.6775

1104.6776

***N*-Alloc-(*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 (**132**)**

Pentapeptid **125** (695 mg, 774 μmol) wurde in 10 mL MeOH gelöst und mit 10% wt. Pd-C (69 mg, 10% auf Aktivkohle) versetzt. Das Gemisch wurde für drei Stunden bei Raumtemperatur unter H_2 -Atmosphäre (1 bar) bis zum vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle) gerührt. Anschließend wurde über Celite filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in 15 mL DCM aufgenommen, mit Säure **81** (290 mg, 812 μmol) versetzt und auf -20°C gekühlt. Darauf folgend wurden bei dieser Temperatur nacheinander NMM (187 μL , 1.70 mmol) und BEP (233 mg, 851 μmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde langsam auf 0°C erwärmt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde mit DCM versetzt und mit Wasser, ges. NaHCO_3 -Lösung und ges. NaCl -Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, DCM:EE 1:1) ergab das gewünschte Hexapeptid **132** (690 mg, 626 μmol , 81%) als farbloses Harz.

[DC: DCM/EE = 1:1, $R_f(\mathbf{132}) = 0.45$]



Gemisch aus Rotameren:

Hauptrotamer:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.03$ (s, 3 H, 30-H), 0.04 (s, 3 H, 30-H'), 0.88 (s, 9 H, 31-H), 0.87–0.99 (m, 15 H, 6-H, 6-H', 11-H, 11-H', 27-H), 1.24 (d, $^3J_{22,21} = 7.1$ Hz, 3 H, 22-H), 1.48–1.51 (m, 3 H, 5-H, 25-H, 26-H), 1.68–1.79 (m, 8 H, 4-H, 47-H, 47-H'), 2.01 (m, 1 H, 25-H), 2.11 (m, 1 H, 10-H), 2.82 (s, 3 H, 7-H), 3.00 (s, 3 H, 32-H), 3.16 (m, 2 H, 35-H), 3.33 (s, 3 H, 19-H), 3.42 (dd, $^2J_{28,28} = 9.8$ Hz, $^3J_{28,26} = 5.4$ Hz, 1 H, 28-H), 3.46 (dd, $^2J_{28,28} = 9.8$ Hz, $^3J_{28,26} = 4.7$ Hz, 1 H, 28-H), 3.69 (s, 3 H, 1-H), 4.27 (m, 1 H, 21-H), 4.49 (m, 2 H, 49-H), 4.70 (dd, $^3J_{13,\text{NH}} = 7.6$ Hz, $^3J_{13,14} = 3.7$ Hz, 1 H, 13-H), 4.76–4.83 (m, 3 H, 9-H, 14-H, 24-H), 4.95 (m, 1 H, 34-H), 5.11–5.23 (m, 4 H, 44-H_a, 44-H_b, 51-H_a, 51-H_b), 5.37 (dd, $^3J_{3,4} = 10.6$ Hz, $^3J_{3,4} = 5.3$ Hz, 1 H, 3-H), 5.52 (d, $^3J_{\text{NHb},9} = 7.5$ 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, $^3J_{\text{NHc},13} = 7.6$ Hz, 1 H, NH_c), 7.05–7.13 (m, 2 H, 41-H, 42-H), 7.16–7.31 (m, 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, $^3J_{\text{NHd},21} = 6.6$ Hz, 1 H, NH_d).

^{13}C -NMR (125 MHz, 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-50), 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, 172.0, 172.1, 172.5, 173.4, 173.7 (9 s, Carbonyl-C's).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

^1H -NMR (500 MHz, 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), 2.75 (s, 3 H, 7-H), 2.97 (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 (m, 2 H, 51-H_a, 51-H_b), 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, $^3J_{\text{NHd},21} = 6.9$ Hz, 1 H, NH_d), 6.74 (d, $^3J_{\text{NHc},13} = 7.5$ Hz, 1 H, NH_c), 7.43–7.51 (m, 2 H, 43-H, NH_f), 7.57 (m, 1 H, 40-H).

^{13}C -NMR (125 MHz, 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-50), 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}C -NMR nicht von den Rotamerensignalen zu unterscheiden.

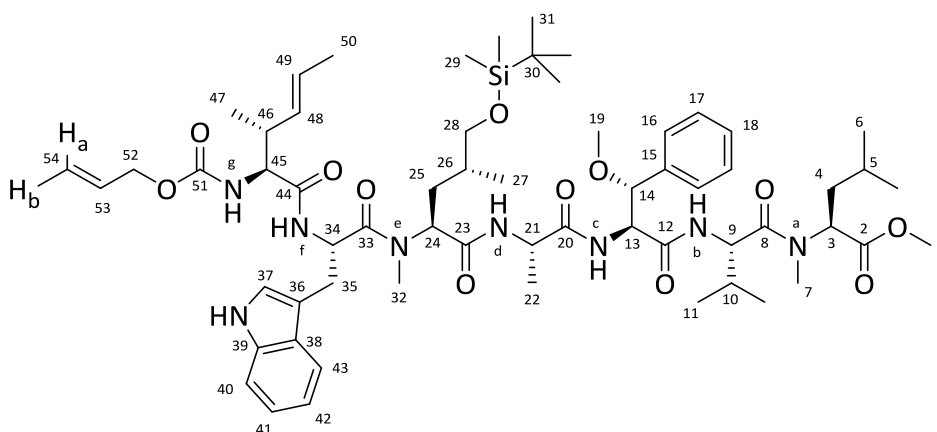
Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -62.9^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

HRMS (ESI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{59}\text{H}_{92}\text{N}_7\text{O}_{11}\text{Si} [\text{M}+\text{H}]^+$	1102.6619	1102.6614

***N*-Alloc-(2*S*,3*R*,*E*)-(2-amino-3-methylhex-4-enoyl)-(S)-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 (**134**)**

Hexapeptid **128** (44 mg, 43 μ mol) wurde in 800 μ L MeCN/H₂O (1:1) gelöst und bei Raumtemperatur mit Diethylamin (22 μ L, 213 μ mol), TPPTS (0.9 mg, 1.59 μ mol) sowie Pd(OAc)₂ (38 μ L, 0.76 μ mol, 0.02 M in MeCN) versetzt. Nach einer Stunde (LC-MS-Kontrolle) wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 800 μ L DCM gelöst. Nach Abkühlen auf 0 °C erfolgte die Zugabe von Säure **92** (10.6 mg, 47 μ mol), EDC*HCl (9.0 mg, 47 μ mol), HOBT (6.5 mg, 43 μ mol) und NMM (10.3 μ L, 94 μ mol). Das Reaktionsgemisch wurde über fünf Stunden auf Raumtemperatur erwärmt und nach vollständigem Umsatz (LC-MS-Kontrolle) mit DCM verdünnt und nacheinander mit ges. NaHCO₃-Lösung, 1 N KHSO₄-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Flash-Chromatographie (Kieselgel, DCM:EE 1:1) lieferte das gewünschte Produkt **134** (49 mg, 43 μ mol, quant.) als farbloses Harz.

[DC: DCM:EE 1:1, R_f(**134**) = 0.41]



Gemisch aus Rotameren:

Hauptrotamer:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = −0.02 (s, 3 H, 29-H), −0.01 (s, 3 H, 29-H'), 0.80 (d, ³J_{6,5} = 6.3 Hz, 3 H, 6-H), 0.84 (s, 9 H, 31-H), 0.85 (d, ³J_{6',5} = 6.3 Hz, 3 H, 6-H'), 0.87 (d, ³J_{11,10} = 6.8 Hz, 3 H, 11-H), 0.90 (d, ³J_{47,46} = 6.7 Hz, 3 H, 47-H), 1.01 (d, ³J_{11',10} = 6.8 Hz, 3 H, 11-H'), 1.07 (m, 1 H, 25-H), 1.11 (d, ³J_{22,21} = 7.0 Hz, 3 H, 22-H), 1.37–1.47 (m, 2 H, 5-H, 26-H), 1.61 (dd, ³J_{50,49} = 6.3 Hz, ⁴J_{50,48} = 1.0 Hz, 3 H, 50-H), 1.68 (m, 2 H, 4-H), 1.97 (m, 1 H, 25-H'), 2.14 (m, 1 H, 10-H), 2.25 (s, 3 H, 7-H), 2.55 (m, 1 H, 46-H), 3.01 (s, 3 H, 32-H), 3.13 (dd, ³J_{35,35'} = 13.5 Hz, ³J_{35,34} = 10.5 Hz, 1 H, 35-H), 3.20 (dd, ³J_{35',35} = 13.6 Hz, ³J_{35',34} = 4.2 Hz, 1 H, 35-H'), 3.30 (s, 3 H, 19-H), 3.40 (m, 2 H, 28-H), 3.66 (s, 3 H, 1-H), 4.13 (m, 1 H, 45-H), 4.28 (m, 1 H, 21-H), 4.54 (m, 2 H, 52-H), 4.60 (dd, ³J_{13,NHc} = 7.9 Hz, ³J_{13,14} = 2.8 Hz, 1 H, 13-H), 4.87 (dd, ³J_{9,NHb} = 8.9 Hz, ³J_{9,10} = 6.1 Hz, 1 H, 9-H), 4.94 (d, ³J_{14,13} = 2.7 Hz, 1 H, 14-H), 5.08 (m, 1 H, 24-H), 5.17–5.36 (m, 6 H, 3-H, 34-H, 48-H,

54-H_a, 54-H_b, NH_g), 5.48 (m, 1 H, 49-H), 5.88 (m, 1 H, 53-H), 6.09 (d, $^3J_{\text{NHd},21} = 6.3$ Hz, 1 H, NH_d), 6.57 (d, $^3J_{\text{NHc},13} = 7.9$ Hz, 1H, NH_c), 6.83 (d, $^3J_{\text{NHf},34} = 7.9$ Hz, 1 H, NH_f), 6.89 (s, 1 H, 37-H), 7.09 (m, 2 H, 41-H, 42-H), 7.14–7.31 (m, 7 H, 16-H, 17-H, 18-H, 40-H, NH_b), 7.72 (d, $^3J_{43,42} = 7.2$ Hz, 1 H, 43-H), 9.47 (bs, 1 H, NH_{indol}).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.5$ (q, C-29), -5.4 (q, C-29), 17.2 (q, C-11'), 17.3 (q, C-27), 17.9 (q, C-47), 18.1 (q, C-22), 18.3 (s, C-30), 19.5 (q, C-11), 21.2 (q, C-6), 23.1 (q, C-6'), 24.8 (d, C-5), 25.6 (q, C-50), 25.9 (q, C-31), 29.7 (t, C-35), 30.4 (t, C-25), 31.0 (q, C-32), 31.1 (d, C-10), 31.2 (q, C-7), 32.0 (d, C-26), 36.9 (d, C-4), 39.7 (d, C-47), 49.0 (d, C-21), 49.5 (d, C-24), 52.2 (q, C-1), 54.1 (d, C-34), 54.7 (d, C-9), 54.9 (d, C-3), 57.7 (q, C-19), 58.7 (d, C-13), 58.8 (s, C-45), 65.8 (t, C-52), 66.7 (t, C-28), 81.2 (d, C-14), 109.1 (s, C-36), 111.6 (d, C-40), 117.8 (t, C-54), 118.3 (d, C-43), 119.5 (d, C-42), 121.8 (d, C-41), 126.4 (d, C-16), 127.4 (d, C-49), 128.3 (d, s, C-18, C-38), 128.7 (d, C-17), 131.4 (d, C-53), 132.6 (d, d, C-37, C-48), 136.3 (s, C-39), 137.0 (s, C-15), 155.9 (s, C-51), 168.7 (s, C-2), 170.0 (s, C-23), 170.3 (s, C-44), 171.7 (s, C-12), 171.9 (s, C-33), 172.4 (s, C-8), 173.2 (s, C-20).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = -0.14$ (m, 1 H, 25-H), -0.07 (s, 3 H, 29-H), -0.05 (s, 3 H, 29-H'), 0.43 (d, $^3J_{27,26} = 6.2$ Hz, 3 H, 27-H), 0.81 (s, 9 H, 31-H), 1.63 (dd, $^3J_{50,49} = 6.1$ Hz, $^4J_{50,48} = 1.4$ Hz, 3 H, 50-H), 1.73 (m, 1 H, 25-H), 2.69 (s, 3 H, 7-H), 2.94 (s, 3 H, 32-H), 3.26 (s, 3 H, 19-H), 3.67 (s, 3 H, 1-H), 4.40 (m, 1 H, 21-H), 5.88 (m, 2 H, 53-H), 7.09 (m, 2 H, 41-H, 42-H), 7.14–7.31 (m, 7 H, 16-H, 17-H, 18-H, 40-H, NH_b).

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -63.8^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl₃)

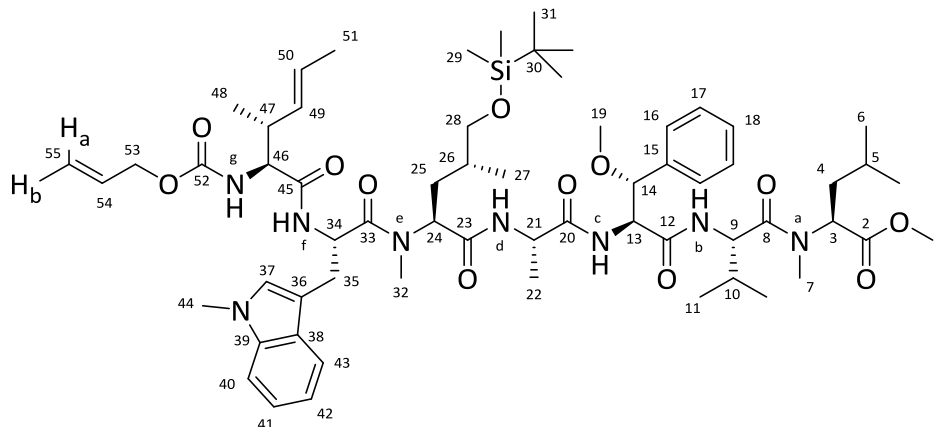
HRMS (ESI)	Berechnet	Gefunden
C ₆₁ H ₉₅ N ₈ O ₁₂ Si [M+H] ⁺	1159.6833	1159.6835

***N*-Alloc-(2*S*,3*R*,*E*)-(2-amino-3-methyl-hex-4-enoyl)-(S)-*N'*-methyl-tryptophanyl-*N*-methyl-(2*S*,4*R*)-[5-(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy-leucyl]-(S)-alanyl-(2*S*,3*R*)-(3-methoxy-phenylalanyl)-(S)-valyl-(S)-*N*-methyl-leucinmethylester (135)**

Hexapeptid **129** (44 mg, 42 μmol) wurde in 800 μL MeCN/H₂O (1:1) gelöst und bei Raumtemperatur mit Diethylamin (22 μL , 213 μmol), TPPTS (0.91 mg, 1.59 μmol) sowie Pd(OAc)₂ (38 μL , 0.76 μmol , 0.02 M in MeCN) versetzt. Nach einer Stunde (LC-MS-Kontrolle) wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 800 μL DCM gelöst. Nach Abkühlen auf 0 °C erfolgte die Zugabe von Säure **92** (10 mg, 46 μmol), EDC*HCl (8.9 mg, 46 μmol), HOBt (6.4 mg, 42 μmol) und NMM (10 μL , 92 μmol). Das Reaktionsgemisch wurde über fünf Stunden auf Raumtemperatur erwärmt und nach vollständigem Umsatz (LC-MS-Kontrolle) mit DCM verdünnt und nacheinander mit ges. NaHCO₃-Lösung, 1 N KHSO₄-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrock-

net und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Flash-Chromatographie (Kieselgel, DCM:EE 1:1) lieferte das gewünschte Produkt **135** (49 mg, 42 μ mol, quant.) als farbloses Harz.

[DC: DCM:EE 1:1, $R_f(\mathbf{135}) = 0.48$]



Gemisch aus Rotameren:

Hauptrotamer:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.01$ (s, 3 H, 29-H), 0.02 (s, 3 H, 29-H'), 0.87 (s, 9 H, 31-H), 0.88–0.96 (m, 15 H, 6-H, 6-H', 11-H, 11-H', 27-H), 0.98 (d, $^3J_{48,47} = 6.8$ Hz, 3 H, 48-H), 1.24 (d, $^3J_{22,21} = 5.7$ Hz, 3 H, 22-H), 1.38 (m, 1 H, 25-H), 1.44–1.53 (m, 2 H, 5-H, 26-H), 1.60 (d, $^3J_{51,50} = 5.8$ Hz, 3 H, 51-H), 1.75 (m, 2 H, 4-H), 2.02 (m, 1 H, 25-H'), 2.11 (m, 1 H, 10-H), 2.53 (m, 1 H, 47-H), 2.75 (s, 3 H, 7-H), 2.97 (s, 3 H, 32-H), 3.12 (dd, $^2J_{35,35'} = 12.9$ Hz, $^3J_{35,34} = 5.9$ Hz, 1 H, 35-H), 3.20 (dd, $^3J_{35',35} = 12.9$ Hz, $^3J_{35',34} = 7.9$ Hz, 1 H, 35-H'), 3.32 (s, 3 H, 19-H), 3.42 (m, 2 H, 28-H), 3.68 (s, 3 H, 1-H), 3.69 (s, 3 H, 44-H), 4.12 (m, 1 H, 46-H), 4.25 (m, 1 H, 21-H), 4.54 (m, 2 H, 53-H), 4.69 (dd, $^3J_{13,\text{NHc}} = 7.7$ Hz, $^3J_{13,14} = 3.7$ Hz, 1 H, 13-H), 4.79 (m, 1 H, 9-H), 4.82 (d, $^3J_{14,13} = 3.6$ Hz, 1 H, 14-H), 4.96 (m, 1 H, 24-H), 5.17–5.38 (m, 5 H, 3-H, 34-H, 49-H, 55-H_a, 55-H_b), 5.43 (m, 1 H, 50-H), 5.51 (d, $^3J_{\text{NHg},47} = 8.8$ Hz, 1 H, NH_g), 5.90 (m, 1 H, 54-H), 6.37 (d, $^3J_{\text{NHd},21} = 6.6$ Hz, 1 H, NH_d), 6.77 (d, $^3J_{\text{NHc},13} = 6.8$ Hz, 1 H, NH_c), 6.80 (d, $^3J_{\text{NHf},34} = 7.3$ Hz, 1 H, NH_f), 6.88 (s, 1 H, 37-H), 7.09 (m, 1 H, 42-H), 7.14–7.31 (m, 7 H, 16-H, 17-H, 18-H, 40-H, 41-H), 7.34 (d, $^3J_{\text{NHb},9} = 8.1$ Hz, 1 H, NH_b), 7.64 (d, $^3J_{43,42} = 7.9$ Hz, 1 H, 43-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.4$ (q, C-29), 17.1 (q, C-11'), 17.3 (q, C-27), 17.7 (q, C-48), 17.9 (q, C-22), 18.3 (s, C-30), 19.5 (q, C-11), 21.3 (q, C-6), 23.2 (q, C-6'), 24.8 (d, C-5), 25.8 (q, C-51), 25.9 (q, C-31), 28.1 (t, C-35), 31.0 (t, C-25), 31.2 (q, C-32), 31.4 (d, C-10), 31.5 (q, C-7), 32.1 (d, C-26), 36.9 (d, q, C-4, C-44), 39.7 (d, C-47), 49.2 (d, C-21), 49.8 (d, C-24), 50.0 (d, C-34), 52.1 (q, C-1), 54.0 (d, C-9), 54.5 (d, C-3), 57.5 (q, C-19), 57.6 (d, C-13), 58.9 (s, C-46), 65.7 (t, C-53), 67.0 (t, C-28), 81.2 (d, C-14), 108.4 (s, C-36), 109.4 (d, C-40), 117.7 (t, C-55), 118.6 (d, C-43), 119.3 (d, C-42), 121.7 (d, C-41), 126.9 (d, C-16), 127.6 (d, C-50), 128.0 (s, C-38), 128.1 (d, C-18), 128.2 (d, C-17), 131.5 (d, C-54), 132.6 (d, C-37), 132.7 (d, C-49), 136.6 (s, C-

39), 136.8 (s, C-15), 155.8 (s, C-52), 168.3, 168.4, 168.7, 170.0, 170.1, 171.6, 171.7, 171.9, 172.0, 172.6 (10 s, Carbonyl-C's).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = −0.17(m, 1 H, 25-H), −0.04 (s, 3 H, 29-H), 0.03 (s, 3 H, 29-H'), 0.43 (d, ³J_{27,26} = 6.1 Hz, 3 H, 27-H), 0.82 (s, 9 H, 31-H), 1.18 (d ³J_{22,21} = 7.0 Hz, 3 H, 22-H), 1.31 (m, 1 H, 26-H), 1.63 (d, ³J_{52,51} = 5.8 Hz, 3 H, 51-H), 1.87 (m, 1 H, 25-H), 2.45 (m, 1 H, 47-H), 2.70 (s, 3 H, 7-H), 2.96 (s, 3 H, 32-H), 3.06 (m, 1 H, 35-H), 3.28 (s, 3 H, 19-H), 3.67 (s, 3 H, 1-H), 4.31 (m, 1 H, 21-H), 5.90 (m, 2 H, 54-H), 6.87 (s, 1 H, 37-H), 7.09 (m, 1 H, 42-H), 7.14–7.31 (m, 7 H, 16-H, 17-H, 18-H, 40-H, 41-H), 7.39 (d, ³J_{NHb,9} = 9.0 Hz, 1 H, NH_b), 7.53 (d, ³J_{43,42} = 7.9 Hz, 1 H, 43-H), 8.06 (d, ³J_{NHd,21} = 6.8 Hz, 1 H, NH_d).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 15.6 (q, C-27), 19.5 (q, C-11), 21.4 (q, C-6), 23.3 (q, C-6'), 25.9 (q, C-31), 28.6 (t, C-35), 29.1 (q, C-7), 32.0 (d, C-26), 49.9 (d, C-21), 54.4 (d, C-3), 57.5 (q, C-19), 57.8 (d, C-13), 65.9 (t, C-53), 68.3 (t, C-28), 81.2 (d, C-14), 117.9 (t, C-55), 118.7 (d, C-43), 119.4 (d, C-42), 122.0 (d, C-41), 126.9 (d, C-16), 127.4 (d, C-50), 128.2 (d, C-17), 131.1 (d, C-54), 132.6 (d, C-49), 136.8 (s, C-39), 136.9 (s, C-15).

Anmerkung: Die Signale der Carbonyl-Kohlenstoffe sind im ¹³C-NMR nicht von den Rotamensignalen zu unterscheiden.

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -96.1^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

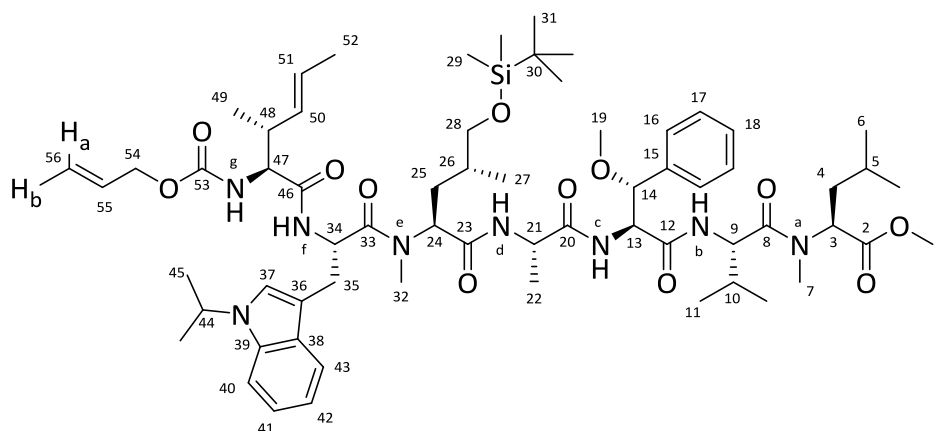
HRMS (ESI)	Berechnet	Gefunden
C ₆₂ H ₉₇ N ₈ O ₁₂ Si [M+H] ⁺	1173.6990	1173.6997

***N*-Alloc-(2*S*,3*R*,*E*)-(2-amino-3-methyl-hex-4-enoyl)-(*S*)-*N'*-iso-propyl-tryptophanyl-*N*-methyl-(2*S*,4*R*)-[5-(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy-leucyl]-(*S*)-alanyl-(2*S*,3*R*)-(3-methoxy-phenylalanyl)-(*S*)-valyl-(*S*)-*N*-methyl-leucinmethylester (136)**

Hexapeptid **130** (47 mg, 44 μmol) wurde in 800 μL MeCN/H₂O (1:1) gelöst und bei Raumtemperatur mit Diethylamin (23 μL, 218 μmol), TPPTS (0.94 mg, 1.66 μmol) sowie Pd(OAc)₂ (39 μL, 0.79 μmol, 0.02 M in MeCN) versetzt. Nach einer Stunde (LC-MS-Kontrolle) wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 800 μL DCM gelöst. Nach Abkühlen auf 0 °C erfolgte die Zugabe von Säure **92** (11 mg, 48 μmol), EDC*HCl (9.21 mg, 48 μmol), HOBt (6.69 mg, 44 μmol) und NMM (10.6 μL, 96 μmol). Das Reaktionsgemisch wurde über fünf Stunden auf Raumtemperatur erwärmt und nach vollständigem Umsatz (LC-MS-Kontrolle) mit DCM verdünnt und nacheinander mit ges. NaHCO₃-Lösung, 1 N KHSO₄-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Flash-Chromatographie (Kiesel-

gel, DCM:EE 1:1) lieferte das gewünschte Produkt **136** (45 mg, 37 μ mol, 86%) als farbloses Harz.

[DC: DCM:EE 1:1, Rf(**136**) = 0.39]



Gemisch aus Rotameren:

Hauptrotamer:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.00 (s, 3 H, 29-H), 0.02 (s, 3 H, 29-H'), 0.87 (s, 9 H, 31-H), 0.88–1.00 (m, 18 H, 6-H, 6-H', 11-H, 11-H', 27-H, 49-H), 1.24 (d, $^3J_{22,21}$ = 7.2 Hz, 3 H, 22-H), 1.35 (m, 1 H, 26-H), 1.46 (d, $^3J_{45,44}$ = 6.7 Hz, 6 H, 45-H), 1.50 (m, 1 H, 5-H), 1.59 (d, $^3J_{52,51}$ = 6.2 Hz, 3 H, 52-H), 1.65–1.77 (m, 2 H, 4-H), 2.03 (m, 1 H, 25-H), 2.08–2.15 (m, 2 H, 10-H, 25-H'), 2.53 (m, 1 H, 48-H), 2.80 (s, 3 H, 7-H), 2.96 (s, 3 H, 32-H), 3.16 (m, 2 H, 35-H), 3.32 (s, 3 H, 19-H), 3.42 (m, 2 H, 28-H), 3.68 (s, 3 H, 1-H), 4.10 (m, 1 H, 47-H), 4.25 (m, 1 H, 21-H), 4.47–4.63 (m, 3 H, 44-H, 54-H), 4.67 (dd, $^3J_{13,\text{NH}}$ = 7.5 Hz, $^3J_{13,14}$ = 4.0 Hz, 1 H, 13-H), 4.79 (m, 1 H, 9-H), 4.82 (d, $^3J_{14,13}$ = 3.8 Hz, 1 H, 14-H), 4.85–4.95 (m, 2 H, 24-H, 34-H), 5.17–5.24 (m, 2 H, 50-H, 56-H_b), 5.26–5.38 (m, 2 H, 3-H, 56-H_a), 5.46 (m, 1 H, 51-H), 5.50 (d, $^3J_{\text{NHg},47}$ = 8.5 Hz, 1 H, NH_g), 5.94 (m, 1 H, 55-H), 6.41 (d, $^3J_{\text{NHd},21}$ = 7.0 Hz, 1 H, NH_d), 6.76 (d, $^3J_{\text{NHc},13}$ = 7.3 Hz, 1 H, NH_c), 6.80 (bs, 1 H NH_f), 7.01 (s, 1 H, 37-H), 7.07–7.12 (m, 2 H, 41-H, 42-H), 7.13–7.34 (m, 5 H, 16-H, 17-H, 18-H), 7.39 (d, $^3J_{\text{NHb},9}$ = 8.7 Hz, 1 H, NH_b), 7.54 (d, $^3J_{40,41}$ = 7.9 Hz, 1 H, 40-H), 7.63 (d, $^3J_{43,42}$ = 7.9 Hz, 1 H, 43-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = –5.4 (q, C-29), 17.2 (q, q, C-11', C-27), 17.7 (q, C-49), 17.9 (q, C-22), 18.3 (s, C-30), 19.5 (q, C-11), 21.4 (q, C-6), 22.7 (q, C-45), 23.2 (q, C-6'), 24.8 (d, C-5), 25.9 (q, C-52), 25.9 (q, C-31), 28.2 (t, C-35), 31.1 (t, C-25), 31.2 (q, C-32), 31.4 (d, C-10), 31.5 (q, C-7), 32.2 (d, C-26), 36.9 (d, C-4), 39.7 (d, C-48), 47.1 (d, C-44), 49.2 (d, C-21), 49.8 (d, C-24), 50.0 (d, C-34), 52.1 (q, C-1), 54.0 (d, C-9), 54.5 (d, C-3), 57.4 (q, C-19), 57.6 (d, C-13), 58.9 (s, C-47), 66.0 (t, C-54), 67.1 (t, C-28), 81.1 (d, C-14), 108.2 (s, C-36), 109.6 (d, C-40), 117.7 (t, C-56), 118.5 (d, C-43), 119.2 (d, C-42), 121.5 (d, C-41), 122.4 (d, C-37), 126.9 (d, C-16), 127.5 (d, C-51), 128.0 (s, C-38), 128.1 (d, C-18), 128.2 (d, C-17), 131.5 (d, C-55), 132.7 (d, C-50), 135.6 (s, C-39), 136.7 (s, C-15), 155.7 (s, C-53), 168.3, 168.4, 168.6, 170.0, 170.4, 171.5, 171.7, 171.9, 172.0, 172.1, 172.7 (11 s, Carbonyl-C's).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = −0.50 (m, 1 H, 25-H), −0.06 (s, 3 H, 29-H), 0.04 (s, 3 H, 29-H'), 0.21 (d, ³J_{27,26} = 6.5 Hz, 3 H, 27-H), 0.82 (s, 9 H, 31-H), 1.25 (d, ³J_{22,21} = 7.1 Hz, 3 H, 22-H), 1.33 (m, 1 H, 26-H), 1.47 (d, ³J_{45,44} = 6.7 Hz, 6 H, 45-H), 1.63 (d, ³J_{52,51} = 6.2 Hz, 3 H, 52-H), 1.85 (m, 1 H, 25-H), 1.94 (m, 1 H, 10-H), 2.47 (m, 1 H, 48-H), 2.72 (s, 3 H, 7-H), 2.96 (s, 3 H, 32-H), 3.17 (m, 1 H, 35-H), 3.27 (s, 3 H, 19-H), 3.68 (s, 3 H, 1-H), 4.30 (m, 1 H, 21-H), 4.90 (m, 2 H, 55-H), 6.87 (bs, 1H, NH_g), 8.06 (d, ³J_{NHd,21} = 6.8 Hz, 1 H, NH_d).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 15.5 (q, C-27), 18.2 (s, C-29), 19.5 (q, C-11), 21.4 (q, C-6), 23.3 (q, C-6'), 25.9 (q, C-31), 28.7 (t, C-35), 29.1 (q, C-7), 32.0 (d, C-26), 46.8 (d, C-44), 49.8 (d, C-21), 54.4 (d, C-3), 57.5 (q, C-19), 57.8 (d, C-13), 65.8 (t, C-54), 68.3 (t, C-28), 81.2 (d, C-14), 117.9 (t, C-56), 118.7 (d, C-43), 119.5 (d, C-42), 121.8 (d, C-41), 126.9 (d, C-16), 127.5 (d, C-51), 128.3 (d, C-17), 131.2 (d, C-55), 132.6 (d, C-50), 135.7 (s, C-39), 136.8 (s, C-15), 156.0 (s, C-53).

Anmerkung: Die Signale der Carbonyl-Kohlenstoffe sind im ¹³C-NMR nicht von den Rotamensignalen zu unterscheiden.

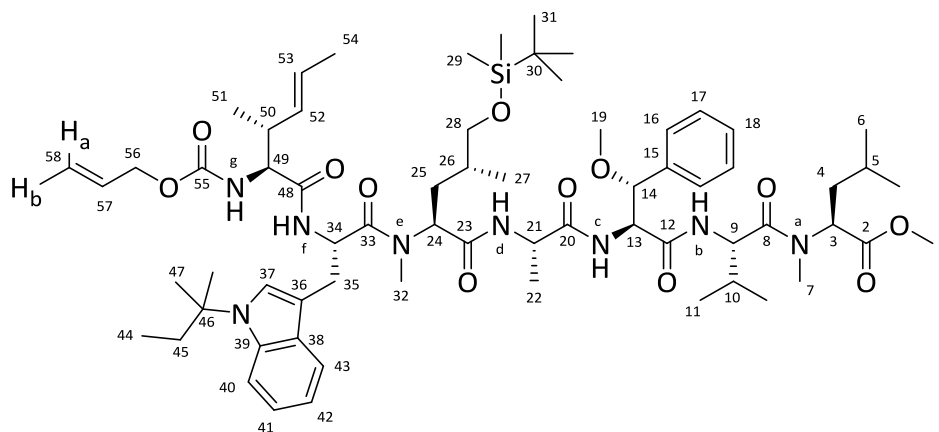
Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -80.6^{\circ}$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (ESI)	Berechnet	Gefunden
C ₆₄ H ₁₀₁ N ₈ O ₁₂ Si [M+H] ⁺	1201.7303	1201.7305

***N*-Alloc-(2*S*,3*R*,*E*)-(2-amino-3-methyl-hex-4-enoyl)-(*S*)-*N'*-tert-pentyl-tryptophanyl-*N*-methyl-(2*S*,4*R*)-[5-(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy-leucyl]-(*S*)-alanyl-(2*S*,3*R*)-(3-methoxy-phenylalanyl)-(*S*)-valyl-(*S*)-*N*-methyl-leucinmethylester (137)**

Hexapeptid **131** (70 mg, 63 μmol) wurde in 1 mL MeCN/H₂O (1:1) gelöst und bei Raumtemperatur mit Diethylamin (33 μL, 317 μmol), TPPTS (1.37 mg, 2.41 μmol) sowie Pd(OAc)₂ (57 μL, 1.14 μmol, 0.02 M in MeCN) versetzt. Nach einer Stunde (LC-MS-Kontrolle) wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 1 mL DCM gelöst. Nach Abkühlen auf 0 °C erfolgte die Zugabe von Säure **92** (16 mg, 70 μmol), EDC*HCl (13 mg, 70 μmol), HOBt (9.72 mg, 63 μmol) und NMM (15 μL, 140 μmol). Das Reaktionsgemisch wurde über fünf Stunden auf Raumtemperatur erwärmt und nach vollständigem Umsatz (LC-MS-Kontrolle) mit DCM verdünnt und nacheinander mit ges. NaHCO₃-Lösung, 1 N KHSO₄-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Flash-Chromatographie (Kieselgel, DCM:EE 1:1) lieferte das gewünschte Produkt **137** (69 mg, 56 μmol, 89%) als farbloses Harz.

[DC: DCM:EE 1:1, R_f(**137**) = 0.30]



Gemisch aus Rotameren:

Hauptrotamer:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.06 (s, 3 H, 29-H), 0.07 (s, 3 H, 29-H'), 0.63 (t, $^3J_{44,45}$ = 7.4 Hz, 3 H, 44-H), 0.91 (s, 9 H, 31-H), 0.92–1.05 (m, 18 H, 6-H, 6-H', 11-H, 11-H', 27-H, 51-H), 1.28 (d, $^3J_{22,21}$ = 6.7 Hz, 3 H, 22-H), 1.50–1.58 (m, 2 H, 5-H, 26-H), 1.63 (d, $^3J_{54,53}$ = 6.2 Hz, 3 H, 54-H), 1.67 (s, 6 H, 47-H), 1.77 (m, 2 H, 4-H), 2.01–2.20 (m, 5 H, 10-H, 25-H, 45-H), 2.58 (m, 1 H, 50-H), 2.86 (s, 3 H, 7-H), 3.03 (s, 3 H, 32-H), 3.16 (m, 2 H, 35-H), 3.37 (s, 3 H, 19-H), 3.47 (m, 2 H, 28-H), 3.72 (s, 3 H, 1-H), 4.15 (m, 1 H, 49-H), 4.30 (m, 1 H, 21-H), 4.59 (m, 2 H, 56-H), 4.67 (dd, $^3J_{13,\text{NHc}}$ = 7.3 Hz, $^3J_{13,14}$ = 3.7 Hz, 1 H, 13-H), 4.82 (m, 1 H, 9-H), 4.87 (d, $^3J_{14,13}$ = 4.0 Hz, 1 H, 14-H), 4.90–5.00 (m, 2 H, 24-H, 34-H), 5.24 (m, 1 H, 52-H), 5.28–5.41 (m, 2 H, 58-H_a, 58-H_b), 5.42–5.56 (m, 3 H, 3-H, 53-H, NH_g), 5.94 (m, 1 H, 57-H), 6.49 (d, $^3J_{\text{NHd},21}$ = 7.0 Hz, 1 H, NH_d), 6.80 (d, $^3J_{\text{NHc},13}$ = 7.4 Hz, 1 H, NH_c), 6.85 (bs, 1 H NH_f), 7.07 (s, 1 H, 37-H), 7.08–7.20 (m, 3 H, 18-H, 41-H, 42-H), 7.21–7.34 (m, 4 H, 16-H, 17-H), 7.41 (d, $^3J_{\text{NHb},9}$ = 8.7 Hz, 1 H, NH_b), 7.54 (m, 1 H, 40-H), 7.63 (d, $^3J_{43,42}$ = 7.7 Hz, 1 H, 43-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = –5.4 (q, C-29), 8.3 (q, C-44), 17.2 (q, q, C-11', C-27), 17.3 (q, C-51), 17.9 (q, C-22), 18.3 (s, C-30), 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), 27.8 (q, C-47'), 27.9 (t, C-35), 31.1 (t, C-25), 31.2 (q, C-32), 31.4 (d, C-10), 31.6 (q, C-7), 32.2 (d, C-26), 33.4 (t, C-45), 36.9 (d, C-4), 39.7 (d, C-50), 49.2 (d, C-21), 49.7 (d, C-24), 50.0 (d, C-34), 52.1 (q, C-1), 54.0 (d, C-9), 54.5 (d, C-3), 57.4 (q, C-19), 57.7 (d, C-13), 58.8 (d, C-46), 58.9 (s, C-49), 66.0 (t, C-56), 67.1 (t, C-28), 81.3 (d, C-14), 107.4 (s, C-36), 113.3 (d, C-40), 117.7 (t, C-58), 118.5 (d, C-43), 119.1 (d, C-42), 121.0 (d, C-41), 124.9 (d, C-37), 125.4 (d, C-52), 126.9 (d, C-16), 128.1 (d, C-18), 128.2 (d, C-17), 129.6 (s, C-38), 131.6 (d, C-57), 132.7 (d, C-53), 135.1 (s, C-39), 136.7 (s, C-15), 155.7 (s, C-55), 168.3, 168.4, 168.6, 170.0, 170.4, 171.5, 171.7, 171.9, 172.0, 172.1, 172.8 (11 s, Carbonyl-C's).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = –0.37 (m, 1 H, 25-H), –0.02 (s, 3 H, 29-H), 0.00 (s, 3 H, 29-H'), 0.43 (d, $^3J_{27,26}$ = 6.3 Hz, 3 H, 27-H), 0.65 (t, $^3J_{44,45}$ = 7.3 Hz, 3 H, 44-H), 0.86 (s, 9 H, 31-H), 1.42 (m, 1 H, 26-H), 1.85 (m, 1 H, 25-H), 2.04 (m, 1 H, 10-H), 2.51 (m, 1 H, 50-H), 2.67 (m, 1 H, 28-

H), 2.76 (s, 3 H, 7-H), 3.02 (s, 3 H, 32-H), 3.07 (m, 1 H, 28-H), 3.17 (m, 1 H, 35-H), 3.32 (s, 3 H, 19-H), 3.72 (s, 3 H, 1-H), 4.34 (m, 1 H, 21-H), 4.59 (m, 2 H 56-H), 5.95 (m, 1 H, 57-H), 6.93 (bs, 1H, NH_g), 7.35 (d, ³J_{NHb,9} = 9.1 Hz, 1 H, NH_b), 7.56–7.62 (m, 2 H, 40-H, 43-H), 8.08 (d, ³J_{NHd,21} = 6.7 Hz, 1 H, NH_d).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = −5.4 (q, C-29), 8.3 (C-44), 15.5 (q, C-27), 18.2 (s, C-29), 19.5 (q, C-11), 21.4 (q, C-6), 23.3 (q, C-6'), 25.9 (q, C-31), 28.7 (t, C-35), 29.0 (q, C-7), 32.0 (d, C-26), 33.5 (t, C-45), 49.8 (d, C-21), 54.4 (d, C-3), 57.4 (q, C-19), 57.8 (d, C-13), 65.8 (t, C-56), 68.3 (t, C-28), 81.1 (d, C-14), 106.7 (s, C-36), 113.4 (d, C-40), 117.9 (t, C-58), 118.7 (d, C-43), 118.9 (d, C-42), 121.2 (d, C-41), 126.9 (d, C-16), 128.3 (d, C-17), 129.2 (s, C-38), 131.2 (d, C-57), 132.6 (d, C-53), 135.2 (s, C-39), 136.9 (s, C-15), 156.0 (s, C-55).

Anmerkung: Die Signale der Carbonyl-Kohlenstoffe sind im ¹³C-NMR nicht von den Rotamensignalen zu unterscheiden.

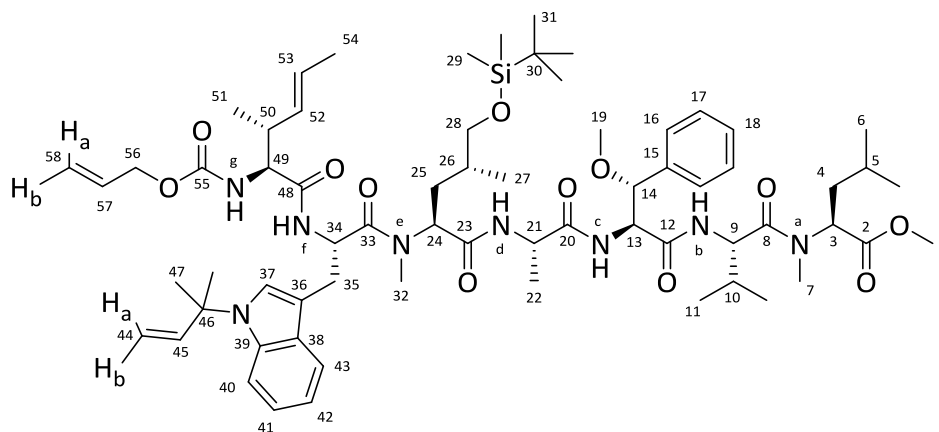
Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -35.7^{\circ}$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (ESI)	Berechnet	Gefunden
C ₆₆ H ₁₀₄ N ₈ NaO ₁₂ Si [M+Na] ⁺	1251.7435	1251.7435

***N*-Alloc-(2*S*,3*R*,*E*)-(2-amino-3-methyl-hex-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-methoxy-phenylalanyl)-(*S*)-valyl-(*S*)-*N*-methyl-leucinmethylester (138)**

Hexapeptid **132** (70 mg, 63 μmol) wurde in 1 mL MeCN/H₂O (1:1) gelöst und bei Raumtemperatur mit Diethylamin (33 μL, 317 μmol), TPPTS (1.37 mg, 2.41 μmol) sowie Pd(OAc)₂ (57 μL, 1.14 μmol, 0.02 M in MeCN) versetzt. Nach einer Stunde (LC-MS-Kontrolle) wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 1 mL DCM gelöst. Nach Abkühlen auf 0 °C erfolgte die Zugabe von Säure **92** (16 mg, 70 μmol), EDC*HCl (13 mg, 70 μmol), HOBt (9.72 mg, 63 μmol) und NMM (15 μL, 140 μmol). Das Reaktionsgemisch wurde über fünf Stunden auf Raumtemperatur erwärmt und nach vollständigem Umsatz (LC-MS-Kontrolle) mit DCM verdünnt und nacheinander mit ges. NaHCO₃-Lösung, 1 N KHSO₄-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Flash-Chromatographie (Kieselgel, DCM:EE 1:1) lieferte das gewünschte Produkt **138** (72 mg, 59 μmol, 93%) als farbloses Harz.

[DC: DCM:EE 1:1, R_f(**138**) = 0.23]



Gemisch aus Rotameren:

Hauptrotamer:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.02 (s, 3 H, 29-H), 0.04 (s, 3 H, 29-H'), 0.90 (s, 9 H, 31-H), 0.88–1.01 (m, 18 H, 6-H, 6-H', 11-H, 11-H', 27-H, 51-H), 1.25 (d, $^3J_{22,21} = 7.0$ Hz, 3 H, 22-H), 1.50–1.57 (m, 2 H, 5-H, 26-H), 1.59 (d, $^3J_{54,53} = 6.2$ Hz, 3 H, 54-H), 1.69 (s, 6 H, 47-H), 1.73 (m, 2 H, 4-H), 1.85 (m, 2 H, 25-H), 2.12 (m, 1 H, 10-H), 2.55 (m, 1 H, 50-H), 2.80 (s, 3 H, 7-H), 2.97 (s, 3 H, 32-H), 3.12 (m, 2 H, 35-H), 3.33 (s, 3 H, 19-H), 3.42 (m, 2 H, 28-H), 3.69 (s, 3 H, 1-H), 4.09 (m, 1 H, 49-H), 4.26 (m, 1 H, 21-H), 4.54 (m, 2 H, 56-H), 4.67 (dd, $^3J_{13,\text{NH}} = 7.3$ Hz, $^3J_{13,14} = 4.1$ Hz, 1 H, 13-H), 4.72 (dd, $^3J_{24,25} = 10.7$ Hz, $^3J_{24,25'} = 4.1$ Hz, 1 H, 24-H), 4.79 (m, 1 H, 9-H), 4.82 (d, $^3J_{14,13} = 4.0$ Hz, 1 H, 14-H), 4.90 (m, 1 H, 34-H), 5.09–5.23 (m, 3 H, 44-H_a, 44-H_b, 58-H_b), 5.24–5.31 (m, 2 H, 52-H, 58-H_a), 5.34 (dd, $^3J_{3,4} = 10.7$ Hz, $^3J_{3,4'} = 5.2$ Hz, 1 H, 3-H), 5.43 (m, 1 H, 53-H), 5.49 (d, $^3J_{\text{NHg},49} = 8.3$ Hz, 1 H, NH_g), 5.90 (m, 1 H, 57-H), 6.08 (dd, $^3J_{45,44a} = 17.6$ Hz, $^3J_{45,44b} = 10.7$ Hz, 1 H, 45-H), 6.45 (d, $^3J_{\text{NHd},21} = 7.0$ Hz, 1 H, NH_d), 6.86 (d, $^3J_{\text{NHf},34} = 6.8$ Hz, 1H, NH_f), 7.04–7.12 (m, 3 H, 37-H, 41-H, 42-H), 7.16 (m, 1 H, 18-H), 7.19–7.30 (m, 4 H, 16-H, 17-H), 7.38 (d, $^3J_{\text{NHb},9} = 8.6$ 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, CDCl_3): δ = –5.4 (q, C-29), –5.4 (q, C-29'), 17.1 (q, C-11'), 17.2 (q, C-27), 17.2 (q, C-51), 17.9 (q, C-22), 18.3 (s, C-30), 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), 27.8 (q, C-47'), 27.9 (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), 36.9 (d, C-4), 39.7 (d, C-50), 49.2 (d, C-21), 49.7 (d, C-24), 50.0 (d, C-34), 52.1 (q, C-1), 54.0 (d, C-9), 54.5 (d, C-3), 57.4 (q, C-19), 57.7 (d, C-13), 58.9 (d, C-46), 59.0 (s, C-49), 66.0 (t, C-56), 67.1 (t, C-28), 81.2 (d, C-14), 107.4 (s, C-36), 113.4 (t, C-44), 113.9 (d, C-40), 117.7 (t, C-58), 118.6 (d, C-43), 119.1 (d, C-42), 121.0 (d, C-41), 123.8 (d, C-37), 124.1 (d, C-52), 127.0 (d, C-16), 128.1 (d, C-18), 128.2 (d, C-17), 129.4 (s, C-38), 131.5 (d, C-57), 132.7 (d, C-53), 135.4 (s, C-39), 136.7 (s, C-15), 144.1 (d, C-45), 155.7 (s, C-55), 168.3, 168.4, 168.6, 170.0, 170.4, 171.5, 171.6, 171.7, 171.9, 172.0, 172.1, 172.7 (12 s, Carbonyl-C's).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = −0.43 (m, 1 H, 25-H), −0.06 (s, 3 H, 29-H), −0.04 (s, 3 H, 29-H'), 0.37 (d, ³J_{27,26} = 6.6 Hz, 3 H, 27-H), 0.89 (s, 9 H, 31-H), 1.40 (m, 1 H, 26-H), 1.58 (d, ³J_{54,53} = 6.2 Hz, 3 H, 54-H), 1.85 (m, 1 H, 25-H), 2.04 (m, 1 H, 10-H), 2.46 (m, 1 H, 50-H), 2.64 (m, 1 H, 28-H), 2.72 (s, 3 H, 7-H), 2.97 (s, 3 H, 32-H), 3.04 (m, 1 H, 28-H), 3.14 (m, 1 H, 35-H), 3.28 (s, 3 H, 19-H), 3.68 (s, 3 H, 1-H), 4.31 (m, 1 H, 21-H), 4.54 (m, 2 H 56-H), 4.66 (dd, ³J_{13,NH} = 7.4 Hz, ³J_{13,14} = 3.7 Hz, 1 H, 13-H), 6.05 (dd, ³J_{45,44a} = 17.8 Hz, ³J_{45,44b} = 10.7 Hz, 1 H, 45-H), 6.83 (bs, 1H, NHc), 7.33 (d, ³J_{NHb,9} = 8.4 Hz, 1 H, NH_b), 7.49 (m, 1 H, 40-H), 7.54 (m, 1 H, 43-H), 8.05 (d, ³J_{NHd,21} = 6.6 Hz, 1 H, NH_d).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = −5.4 (q, C-29), 15.5 (q, C-27), 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), 29.0 (q, C-7), 32.0 (d, C-26), 49.8 (d, C-21), 54.4 (d, C-3), 57.4 (q, C-19), 57.8 (d, C-13), 65.8 (t, C-56), 68.3 (t, C-28), 81.1 (d, C-14), 108.0 (s, C-36), 113.5 (t, C-44), 113.9 (d, C-40), 117.9 (t, C-58), 118.3 (d, C-43), 119.3 (d, C-42), 126.9 (d, C-16), 128.3 (d, C-17), 129.0 (s, C-38), 131.1 (d, C-57), 132.6 (d, C-53), 135.3 (s, C-39), 136.9 (s, C-15), 144.0 (d, C-45).

Anmerkung: Die Signale der Carbonyl-Kohlenstoffe sind im ¹³C-NMR nicht von den Rotamensignalen zu unterscheiden.

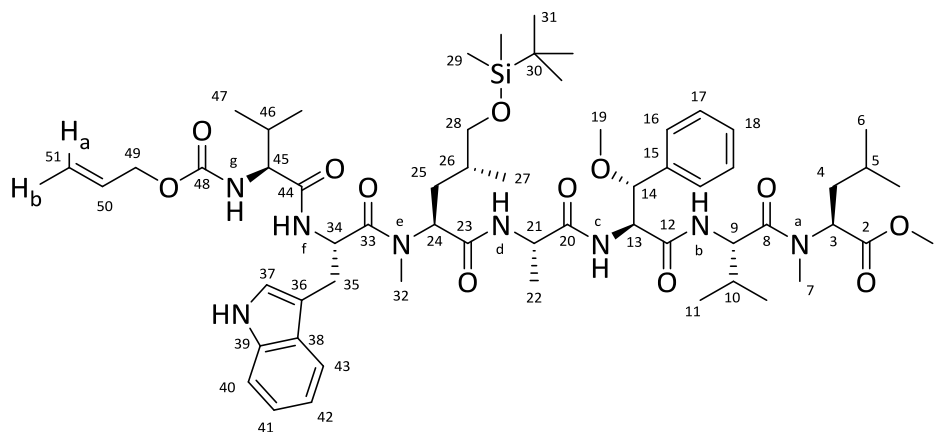
Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -62.2^{\circ}$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (ESI)	Berechnet	Gefunden
C ₆₆ H ₁₀₃ N ₈ NaO ₁₂ Si [M+Na] ⁺	1249.7279	1249.7296

***N*-Alloc-valyl-(*S*)-tryptophanyl-*N*-methyl-(2*S*,4*R*)-[5-(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy-leucyl]-(*S*)-alanyl-(2*S*,3*R*)-(3-methoxy-phenylalanyl)-(*S*)-valyl-(*S*)-*N*-methyl-leucinmethylester (**139**)**

Hexapeptid **128** (44 mg, 43 μmol) wurde in 1 mL MeCN/H₂O (1:1) gelöst und bei Raumtemperatur mit Diethylamin (22 μL, 213 μmol), TPPTS (0.9 mg, 1.62 μmol) sowie Pd(OAc)₂ (38 μL, 0.76 μmol, 0.02 M in MeCN) versetzt. Nach einer Stunde (LC-MS-Kontrolle) wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 1 mL DCM gelöst. Nach Abkühlen auf 0 °C erfolgte die Zugabe von Säure **133** (9.4 mg, 47 μmol), EDC*HCl (9.0 mg, 47 μmol), HOBt (6.5 mg, 43 μmol) und NMM (10.3 μL, 94 μmol). Das Reaktionsgemisch wurde über fünf Stunden auf Raumtemperatur erwärmt und nach vollständigem Umsatz (LC-MS-Kontrolle) mit DCM verdünnt und nacheinander mit ges. NaHCO₃-Lösung, 1 N KHSO₄-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Flash-Chromatographie (Kieselgel, DCM:EE 1:1) lieferte das gewünschte Produkt **139** (46 mg, 41 μmol, 95%) als farbloses Harz.

[DC: DCM:EE 1:1, R_f(**139**) = 0.34]



Gemisch aus Rotameren:

Hauptrotamer:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = −0.00 (s, 3 H, 29-H), −0.01 (s, 3 H, 29-H'), 0.82 (d, ³J_{6,5} = 5.4 Hz, 3 H, 6-H), 0.86 (s, 9 H, 31-H), 0.88–0.98 (m, 15 H, 6-H', 11-H, 27-H, 47-H, 47-H'), 1.03 (d, ³J_{11,10} = 6.8 Hz, 3 H, 11-H'), 1.11 (d, ³J_{22,21} = 7.0 Hz, 3 H, 22-H), 1.25 (m, 1 H, 25-H), 1.39–1.47 (m, 2 H, 5-H, 26-H), 1.71 (m, 2 H, 4-H), 1.97 (m, 1 H, 25-H'), 2.07 (m, 1 H, 46-H), 2.16 (m, 1 H, 10-H), 2.29 (s, 3 H, 7-H), 3.04 (s, 3 H, 32-H), 3.17 (m, 2 H, 35-H), 3.32 (s, 3 H, 19-H), 3.40 (m, 2 H, 28-H), 3.68 (s, 3 H, 1-H), 4.09 (m, 1 H, 45-H), 4.30 (m, 1 H, 21-H), 4.56 (m, 2 H, 49-H), 4.63 (dd, ³J_{13,NHc} = 7.9 Hz, ³J_{13,14} = 2.8 Hz, 1 H, 13-H), 4.88 (dd, ³J_{9,NHb} = 8.9 Hz, ³J_{9,10} = 6.2 Hz, 1 H, 9-H), 4.95 (d, ³J_{14,13} = 2.7 Hz, 1 H, 14-H), 5.10 (m, 1 H, 24-H), 5.20 (m, 1 H, 51-H_b), 5.25–5.35 (m, 3 H, 3-H, 34-H, 51-H_a), 5.42 (d, ³J_{NH_g,45} = 8.7 Hz, 1 H, NH_g), 5.90 (m, 1 H, 50-H), 6.15 (d, ³J_{NH_d,21} = 6.0 Hz, 1 H, NH_d), 6.58 (d, ³J_{NH_c,13} = 7.9 Hz, 1H, NH_c), 6.86 (bs, 1 H, NH_f), 6.91 (s, 1 H, 37-H), 7.06–7.14 (m, 2 H, 41-H, 42-H), 7.22–7.37 (m, 7 H, 16-H, 17-H, 18-H, 40-H, NH_b), 7.72 (d, ³J_{43,42} = 7.4 Hz, 1 H, 43-H), 9.48 (bs, 1 H, NH_{Indol}).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = −5.5 (q, C-29), −5.4 (q, C-29), 17.1 (q, C-11'), 17.4 (q, C-27), 17.7 (q, C-47), 18.0 (q, C-47'), 18.2 (q, C-22), 19.0 (s, C-30), 19.5 (q, C-11), 21.2 (q, C-6), 23.1 (q, C-6'), 24.8 (d, C-5), 25.9 (q, C-31), 29.7 (t, C-35), 30.4 (t, C-25), 31.0 (q, C-32), 31.1 (d, C-10), 31.2 (q, C-7), 31.3 (d, C-46), 32.0 (d, C-26), 36.9 (d, C-4), 49.0 (d, C-21), 49.5 (d, C-24), 52.1 (q, C-1), 54.2 (d, C-34), 54.7 (d, C-9), 55.1 (d, C-3), 57.7 (q, C-19), 58.8 (d, C-13), 59.9 (d, C-45), 65.8 (t, C-49), 66.7 (t, C-28), 81.2 (d, C-14), 109.0 (s, C-36), 111.6 (d, C-40), 117.8 (t, C-51), 118.3 (d, C-43), 119.5 (d, C-42), 121.8 (d, C-41), 126.4 (d, C-16), 127.4 (s, C-38), 128.3 (d, C-18), 128.6 (d, C-17), 132.6 (d, d, C-37, C-50), 136.3 (s, C-39), 137.1 (s, C-15), 156.2 (s, C-48), 168.7 (s, C-2), 170.4 (s, C-23), 170.6 (s, C-44), 171.7 (s, C-12), 171.9 (s, C-33), 172.4 (s, C-8), 173.3 (s, C-20).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = −0.12 (m, 1 H, 25-H), −0.11 (s, 3 H, 29-H), −0.05 (s, 3 H, 29-H'), 0.47 (d, ³J_{27,26} = 6.3 Hz, 3 H, 27-H), 2.70 (s, 3 H, 7-H), 2.96 (s, 3 H, 32-H), 3.28 (s, 3 H, 19-H),

3.68 (s, 3 H, 1-H), 4.39 (m, 1 H, 21-H), 5.90 (m, 2 H, 50-H), 7.11 (m, 2 H, 41-H, 42-H), 7.22–7.37 (m, 6 H, 16-H, 17-H, 18-H, 40-H), 7.42 (d, $^3J_{\text{NHb},9} = 8.1$ Hz, 1 H, NH_b).

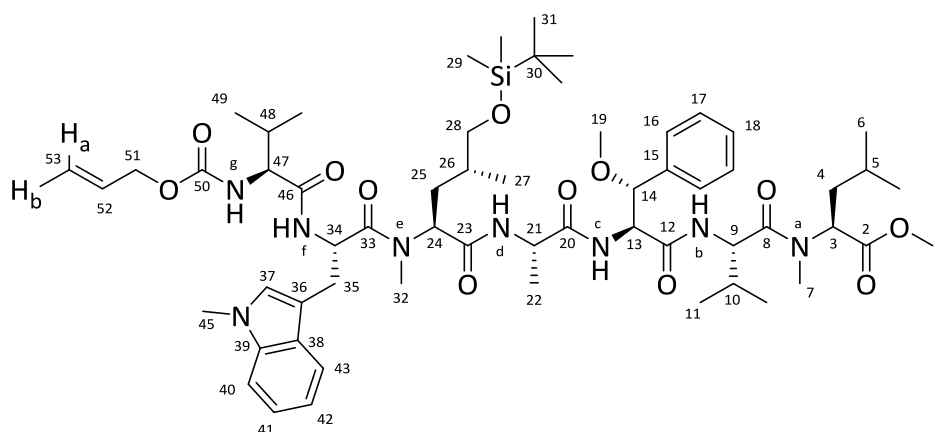
Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -102.5^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (ESI)	Berechnet	Gefunden
C ₅₉ H ₉₃ N ₈ O ₁₂ Si [M+H] ⁺	1133.6677	1133.6680

***N*-Alloc-valyl-(*S*)-*N'*-methyl-tryptophanyl-*N*-methyl-(2*S*,4*R*)-[5-(*tert*-butyl-dimethyl-silyl)oxy-leucyl]-(*S*)-alanyl-(2*S*,3*R*)-(3-methoxy-phenylalanyl)-(*S*)-valyl-(*S*)-*N*-methyl-leucinmethylester (**140**)**

Hexapeptid **129** (44 mg, 42 μmol) wurde in 1 mL MeCN/H₂O (1:1) gelöst und bei Raumtemperatur mit Diethylamin (22 μL, 210 μmol), TPPTS (0.9 mg, 1.59 μmol) sowie Pd(OAc)₂ (38 μL, 0.76 μmol, 0.02 M in MeCN) versetzt. Nach einer Stunde (LC-MS-Kontrolle) wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 1 mL DCM gelöst. Nach Abkühlen auf 0 °C erfolgte die Zugabe von Säure **133** (9.3 mg, 46 μmol), EDC·HCl (8.9 mg, 46 μmol), HOBT (6.4 mg, 42 μmol) und NMM (10.2 μL, 92 μmol). Das Reaktionsgemisch wurde über fünf Stunden auf Raumtemperatur erwärmt und nach vollständigem Umsatz (LC-MS-Kontrolle) mit DCM verdünnt und nacheinander mit ges. NaHCO₃-Lösung, 1 N KHSO₄-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Flash-Chromatographie (Kieselgel, DCM:EE 1:1) lieferte das gewünschte Produkt **140** (48 mg, 46 μmol, quant.) als farbloses Harz.

[DC: DCM:EE 1:1, R_f(**140**) = 0.36]



Gemisch aus Rotameren:

Hauptrotamer:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.00 (s, 3 H, 29-H), 0.01 (s, 3 H, 29-H'), 0.89 (s, 9 H, 31-H), 0.88–0.96 (m, 21 H, 6-H, 6-H', 11-H, 11-H', 27-H, 49-H, 49-H'), 1.19 (d, $^3J_{22,21} = 7.3$ Hz, 3 H, 22-H), 1.44–1.51 (m, 2 H, 5-H, 26-H), 1.65–1.79 (m, 3 H, 4-H, 25-H), 1.86–2.14 (m, 3 H, 10-H, 25-

H', 48-H), 2.77 (s, 3 H, 7-H), 2.97 (s, 3 H, 32-H), 3.12 (dd, $^2J_{35,35'} = 14.3$ Hz, $^3J_{35,34} = 6.1$ Hz, 1 H, 35-H), 3.21 (dd, $^2J_{35',35} = 14.3$ Hz, $^3J_{35',34} = 7.7$ Hz, 1 H, 35-H'), 3.32 (s, 3 H, 19-H), 3.41 (m, 2 H, 28-H), 3.69 (s, 3 H, 1-H), 3.71 (s, 3 H, 44-H), 4.07 (m, 1 H, 47-H), 4.25 (m, 1 H, 21-H), 4.56 (m, 2 H, 51-H), 4.69 (dd, $^3J_{13,\text{NHc}} = 7.6$ Hz, $^3J_{13,14} = 3.9$ Hz, 1 H, 13-H), 4.77–4.85 (m, 2 H, 9-H, 14-H), 4.96 (m, 1 H, 24-H), 5.17–5.37 (m, 4 H, 3-H, 34-H, 53-H_a, 53-H_b), 5.70 (d, $^3J_{\text{NHg},47} = 9.1$ Hz, 1 H, NH_g), 5.91 (m, 1 H, 52-H), 6.42 (d, $^3J_{\text{NHd},21} = 6.4$ Hz, 1 H, NH_d), 6.78 (d, $^3J_{\text{NHc},13} = 7.4$ Hz, 1 H, NH_c), 6.83 (d, $^3J_{\text{NHf},34} = 7.3$ Hz, 1 H, NH_f), 6.88 (s, 1 H, 37-H), 7.09 (m, 1 H, 42-H), 7.15–7.30 (m, 7 H, 16-H, 17-H, 18-H, 40-H, 41-H), 7.35 (d, $^3J_{\text{NHb},9} = 8.8$ Hz, 1 H, NH_b), 7.64 (d, $^3J_{43,42} = 7.9$ Hz, 1 H, 43-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.4$ (q, C-29), 17.2 (q, C-11'), 17.3 (q, C-27), 17.6 (q, C-49), 17.8 (q, C-49'), 17.9 (q, C-22), 18.3 (s, C-30), 19.5 (q, C-11), 21.3 (q, C-6), 23.2 (q, C-6'), 24.8 (d, C-5), 25.9 (q, C-31), 28.1 (t, C-35), 31.0 (t, C-25), 31.2 (q, C-32), 31.3 (d, C-48), 31.4 (d, C-10), 31.5 (q, C-7), 32.1 (d, C-26), 32.6 (q, C-45), 36.9 (d, C-4), 49.2 (d, C-21), 49.8 (d, C-24), 49.9 (d, C-34), 52.1 (q, C-1), 54.0 (d, C-9), 54.5 (d, C-3), 57.4 (q, C-19), 57.5 (d, C-13), 58.9 (s, C-47), 65.8 (t, C-51), 67.0 (t, C-28), 81.3 (d, C-14), 108.3 (s, C-36), 109.4 (d, C-40), 117.7 (t, C-53), 118.6 (d, C-43), 119.3 (d, C-42), 121.7 (d, C-41), 126.9 (d, C-16), 128.0 (s, C-38), 128.2 (d, C-18), 128.3 (d, C-17), 132.6 (d, C-52), 136.7 (d, C-37), 136.8 (s, C-39), 136.9 (s, C-15), 156.1 (s, C-50), 168.3, 168.4, 170.2, 170.8, 171.5, 171.6, 171.9, 172.0, 172.1, 172.3, 172.7 (11 s, Carbonyl-C's).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = -0.21$ (m, 1 H, 25-H), -0.04 (s, 3 H, 29-H), 0.03 (s, 3 H, 29-H'), 0.42 (d, $^3J_{27,26} = 6.5$ Hz, 3 H, 27-H), 0.83 (s, 9 H, 31-H), 1.18 (d, $^3J_{22,21} = 7.5$ Hz, 3 H, 22-H), 1.88 (m, 1 H, 25-H), 2.10 (m, 1 H, 48-H), 2.69 (s, 3 H, 7-H), 2.97 (s, 3 H, 32-H), 3.29 (s, 3 H, 19-H), 3.67 (s, 3 H, 1-H), 4.35 (m, 1 H, 21-H), 5.90 (m, 2 H, 52-H), 6.87 (s, 1 H, 37-H), 7.09 (m, 1 H, 42-H), 7.15 – 7.30 (m, 7 H, 16-H, 17-H, 18-H, 40-H, 41-H), 7.39 (d, $^3J_{\text{NHb},9} = 8.9$ Hz, 1 H, NH_b), 7.53 (d, $^3J_{43,42} = 7.9$ Hz, 1 H, 43-H), 8.15 (d, $^3J_{\text{NHd},21} = 7.0$ Hz, 1 H, NH_d).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 15.6$ (q, C-27), 19.5 (q, C-11), 21.4 (q, C-6), 23.3 (q, C-6'), 25.9 (q, C-31), 28.5 (t, C-35), 29.1 (q, C-7), 32.1 (d, C-26), 49.9 (d, C-21), 54.4 (d, C-3), 57.5 (q, C-19), 58.1 (d, C-13), 65.9 (t, C-51), 68.3 (t, C-28), 81.1 (d, C-14), 108.2 (s, C-36), 109.3 (d, C-40), 117.9 (t, C-53), 118.7 (d, C-43), 119.4 (d, C-42), 122.0 (d, C-41), 126.9 (d, C-16), 128.2 (d, C-17), 132.6 (d, C-52), 136.8 (s, C-39), 136.9 (s, C-15), 156.2 (s, C-50).

Anmerkung: Die Signale der Carbonyl-Kohlenstoffe sind im ¹³C-NMR nicht von den Rotamensignalen zu unterscheiden.

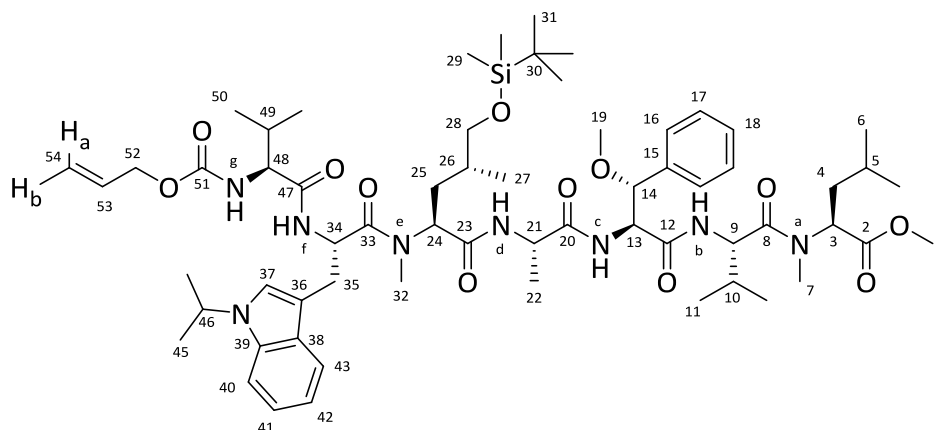
Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -90.3^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (ESI)	Berechnet	Gefunden
C ₆₀ H ₉₅ N ₈ O ₁₂ Si [M+H] ⁺	1147.6833	1147.6835

***N*-Alloc-valyl-(*S*)-*N'*-iso-propyl-tryptophanyl-*N*-methyl-(2*S*,4*R*)-[5-(*tert*-butyldimethyl-silyl)oxy-leucyl]-(*S*)-alanyl-(2*S*,3*R*)-(3-methoxy-phenylalanyl)-(*S*)-valyl-(*S*)-*N*-methyl-leucinmethylester (**141**)**

Hexapeptid **130** (47 mg, 44 μ mol) wurde in 1 mL MeCN/H₂O (1:1) gelöst und bei Raumtemperatur mit Diethylamin (23 μ L, 218 μ mol), TPPTS (0.9 mg, 1.66 μ mol) sowie Pd(OAc)₂ (39 μ L, 0.79 μ mol, 0.02 M in MeCN) versetzt. Nach einer Stunde (LC-MS-Kontrolle) wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 1 mL DCM gelöst. Nach Abkühlen auf 0 °C erfolgte die Zugabe von Säure **133** (9.7 mg, 48 μ mol), EDC*HCl (9.2 mg, 48 μ mol), HOBt (6.7 mg, 44 μ mol) und NMM (10.6 μ L, 96 μ mol). Das Reaktionsgemisch wurde über fünf Stunden auf Raumtemperatur erwärmt und nach vollständigem Umsatz (LC-MS-Kontrolle) mit DCM verdünnt und nacheinander mit ges. NaHCO₃-Lösung, 1 N KHSO₄-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Flash-Chromatographie (Kieselgel, DCM:EE 1:1) lieferte das gewünschte Produkt **141** (42 mg, 36 μ mol, 82%) als farbloses Harz.

[DC: DCM:EE 1:1, R_f(**141**) = 0.40]



Gemisch aus Rotameren:

Hauptrotamer:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.01 (s, 3 H, 29-H), 0.02 (s, 3 H, 29-H'), 0.87 (s, 9 H, 31-H), 0.88–1.00 (m, 21 H, 6-H, 6-H', 11-H, 11-H', 27-H, 50-H, 50-H'), 1.23 (d, ³*J*_{22,21} = 7.1 Hz, 3 H, 22-H), 1.35 (m, 1 H, 26-H), 1.48 (d, ³*J*_{45,46} = 6.7 Hz, 6 H, 45-H), 1.65–1.79 (m, 4 H, 4-H, 5-H, 25-H), 1.93 (m, 1 H, 49-H), 2.01 (m, 1 H, 25-H'), 2.01 (m, 1 H, 10-H), 2.84 (s, 3 H, 7-H), 2.97 (s, 3 H, 32-H), 3.15 (m, 2 H, 35-H), 3.32 (s, 3 H, 19-H), 3.42 (m, 2 H, 28-H), 3.68 (s, 3 H, 1-H), 4.07 (m, 1 H, 48-H), 4.25 (m, 1 H, 21-H), 4.48–4.65 (m, 3 H, 52-H, 46-H), 4.68 (dd, ³*J*_{13,NHc} = 7.5 Hz, ³*J*_{13,14} = 3.8 Hz, 1 H, 13-H), 4.79 (m, 1 H, 9-H), 4.82 (d, ³*J*_{14,13} = 3.9 Hz, 1 H, 14-H), 4.91 (m, 1 H, 24-H), 5.17–5.24 (m, 2 H, 34-H, 54-H_b), 5.26–5.38 (m, 2 H, 3-H, 54-H_a), 5.61 (d, ³*J*_{NH_g,48} = 9.1 Hz, 1 H, NH_g), 5.92 (m, 1 H, 53-H), 6.47 (d, ³*J*_{NHd,21} = 7.0 Hz, 1 H, NH_d), 6.79 (d, ³*J*_{NHc,13} = 7.3 Hz, 1H, NH_c), 6.92 (bs, 1 H NH_f), 7.00 (s, 1 H, 37-H), 7.05–7.12 (m, 2 H, 41-H, 42-H), 7.14–7.35 (m,

5 H, 16-H, 17-H, 18-H), 7.39(d, $^3J_{\text{NHb},9} = 8.7 \text{ Hz}$, 1 H, NH_b), 7.54 (d, $^3J_{40,41} = 7.9 \text{ Hz}$ 1 H, 40-H), 7.63 (d, $^3J_{43,42} = 7.9 \text{ Hz}$, 1 H, 43-H).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.4$ (q, C-29), 17.1 (q, C-11'), 17.2 (q, C-27), 17.2 (q, C-27), 17.3 (q, C-51), 17.4 (q, C-51'), 17.9 (q, C-22), 18.3 (s, C-30), 19.5 (q, C-11), 21.4 (q, C-6), 22.7 (q, C-45), 23.2 (q, C-6'), 24.8 (d, C-5), 25.9 (q, C-31), 28.1 (t, C-35), 31.1 (t, C-25), 31.2 (q, C-32), 31.3 (d, C-49), 31.4 (d, C-10), 31.5 (q, C-7), 32.2 (d, C-26), 36.9 (d, C-4), 46.9 (d, C-46), 49.2 (d, C-21), 49.8 (d, C-24), 50.0 (d, C-34), 52.1 (q, C-1), 54.0 (d, C-9), 54.5 (d, C-3), 57.4 (q, C-19), 57.5 (d, C-13), 59.9 (s, C-48), 66.0 (t, C-52), 67.0 (t, C-28), 81.0 (d, C-14), 108.2 (s, C-36), 109.6 (d, C-40), 117.7 (t, C-54), 118.5 (d, C-43), 119.2 (d, C-42), 121.5 (d, C-41), 122.4 (d, C-37), 126.9 (d, C-16), 128.0 (s, C-38), 128.1 (d, C-18), 128.2 (d, C-17), 132.7 (d, C-53), 135.6 (s, C-39), 136.7 (s, C-15), 155.9 (s, C-51), 168.3, 168.4, 170.2, 170.7, 171.4, 171.6, 171.8, 171.9, 172.0, 172.1, 172.7 (11 s, Carbonyl-C's).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

^1H -NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = -0.54$ (m, 1 H, 25-H), -0.06 (s, 3 H, 29-H), 0.04 (s, 3 H, 29-H'), 0.30 (d, $^3J_{27,26} = 6.3 \text{ Hz}$, 3 H, 27-H), 0.82 (s, 9 H, 31-H), 1.20 (d, $^3J_{22,21} = 7.1 \text{ Hz}$, 3 H, 22-H), 1.33 (m, 1 H, 26-H), 1.44 (d, $^3J_{45,46} = 6.7 \text{ Hz}$, 6 H, 45-H), 1.85 (m, 1 H, 25-H), 1.93 (m, 1 H, 10-H), 2.70 (s, 3 H, 7-H), 2.97 (s, 3 H, 32-H), 3.17 (m, 1 H, 35-H), 3.28 (s, 3 H, 19-H), 3.68 (s, 3 H, 1-H), 4.34 (m, 1 H, 21-H), 5.90 (m, 2 H, 53-H), 6.81 (bs, 1H, NH_g), 8.14 (d, $^3J_{\text{NHd},21} = 7.0 \text{ Hz}$, 1 H, NH_d).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 15.3$ (q, C-27), 18.2 (s, C-30), 19.5 (q, C-11), 21.4 (q, C-6), 23.0 (q, C-6'), 25.9 (q, C-31), 28.7 (t, C-35), 29.1 (q, C-7), 32.0 (d, C-26), 47.0 (s, C-46), 49.7 (d, C-21), 54.4 (d, C-3), 57.5 (q, C-19), 57.8 (d, C-13), 59.8 (s, C-48), 65.7 (t, C-52), 68.3 (t, C-28), 81.2 (d, C-14), 117.9 (t, C-54), 118.7 (d, C-43), 119.5 (d, C-42), 121.8 (d, C-41), 122.6 (d, C-37), 126.9 (d, C-16), 127.5 (d, C-51), 128.3 (d, C-17), 132.7 (d, C-53), 135.7 (s, C-39), 136.8 (s, C-15), 156.3 (s, C-51).

Anmerkung: Die Signale der Carbonyl-Kohlenstoffe sind im ^{13}C -NMR nicht von den Rotamersignalen zu unterscheiden.

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -91.9^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl₃)

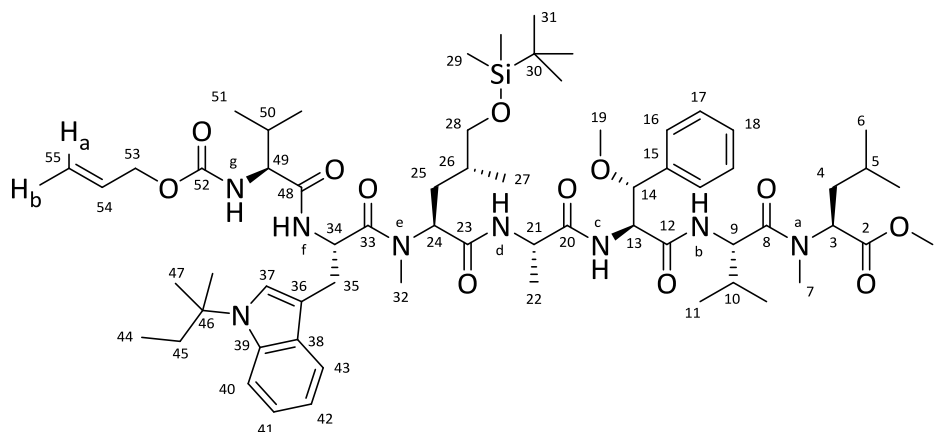
HRMS (ESI)	Berechnet	Gefunden
C ₆₂ H ₉₉ N ₈ O ₁₂ Si [M+H] ⁺	1175.7146	1175.7141

***N*-Alloc-valyl-(*S*)-*N'*-tert-pentyl-tryptophanyl-*N*-methyl-(2*S*,4*R*)-[5-(tert-butylidimethyl-silyl)oxy-leucyl]-(*S*)-alanyl-(2*S*,3*R*)-(3-methoxy-phenylalanyl)-(*S*)-valyl-(*S*)-*N*-methyl-leucinmethylester (142)**

Hexapeptid **131** (95 mg, 86 μmol) wurde in 1 mL MeCN/H₂O (1:1) gelöst und bei Raumtemperatur mit Diethylamin (45 μL , 428 μmol), TPPTS (1.9 mg, 3.25 μmol) sowie Pd(OAc)₂ (77 μL ,

1.54 μmol , 0.02 M in MeCN) versetzt. Nach einer Stunde (LC-MS-Kontrolle) wurde das Löse-
mittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 1 mL DCM gelöst. Nach Ab-
kühlen auf 0 °C erfolgte die Zugabe von Säure **133** (19 mg, 94 μmol), EDC*HCl (18 mg, 94
 μmol), HOBT (13 mg, 86 μmol) und NMM (21 μL , 188 μmol). Das Reaktionsgemisch wurde
über fünf Stunden auf Raumtemperatur erwärmt und nach vollständigem Umsatz (LC-MS-
Kontrolle) mit DCM verdünnt und nacheinander mit ges. NaHCO_3 -Lösung, 1 N KHSO_4 -Lösung
und ges. NaCl -Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und
das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Flash-Chromatographie (Kieselgel,
DCM:EE 1:1) lieferte das gewünschte Produkt **142** (90 mg, 75 μmol , 87%) als farbloses Harz.

[DC: DCM:EE 1:1, $R_f(\mathbf{142}) = 0.39$]



Gemisch aus Rotameren:

Hauptrotamer:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.01$ (s, 3 H, 29-H), 0.02 (s, 3 H, 29-H'), 0.61 (t, $^3J_{44,45} = 7.4$ Hz, 3 H, 44-H), 0.87 (s, 9 H, 31-H), 0.88–0.99 (m, 21 H, 6-H, 6-H', 11-H, 11-H', 27-H, 51-H, 51-H'), 1.23 (d, $^3J_{22,21} = 7.0$ Hz, 3 H, 22-H), 1.44–1.54 (m, 2 H, 5-H, 26-H), 1.64 (s, 6 H, 47-H), 1.67–1.79 (m, 3 H, 4-H, 25-H), 1.93–2.16 (m, 5 H, 10-H, 25-H', 45-H, 50-H), 2.85 (s, 3 H, 7-H), 2.96 (s, 3 H, 32-H), 3.16 (m, 2 H, 35-H), 3.32 (s, 3 H, 19-H), 3.41 (m, 2 H, 28-H), 3.68 (s, 3 H, 1-H), 4.05 (m, 1 H, 49-H), 4.26 (m, 1 H, 21-H), 4.54 (m, 2 H, 53-H), 4.67 (dd, $^3J_{13,\text{NHc}} = 7.4$ Hz, $^3J_{13,14} = 3.8$ Hz, 1 H, 13-H), 4.78 (m, 1 H, 9-H), 4.83 (d, $^3J_{14,13} = 3.9$ Hz, 1 H, 14-H), 4.86–4.95 (m, 2 H, 24-H, 34-H), 5.18 (m, 1 H, 55-H_b), 5.26–5.38 (m, 2 H, 3-H, 55-H_a), 5.65 (d, $^3J_{\text{NHg},49} = 6.3$ Hz, 1 H, NH_g), 5.88 (m, 1 H, 54-H), 6.49 (d, $^3J_{\text{NHd},21} = 7.1$ Hz, 1 H, NH_d), 6.78 (d, $^3J_{\text{NHc},13} = 7.4$ Hz, 1 H, NH_c), 6.85 (bs, 1 H, NH_f), 7.01 (s, 1 H, 37-H), 7.04–7.35 (m, 7 H, 16-H, 17-H, 18-H, 41-H, 42-H), 7.44 (d, $^3J_{\text{NHb},9} = 8.7$ Hz, 1 H, NH_b), 7.55 (m, 1 H, 40-H), 7.62 (d, $^3J_{43,42} = 7.7$ Hz, 1 H, 43-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.4$ (q, C-29), 8.3 (q, C-44), 17.2 (q, C-11'), 17.2 (q, C-27), 17.3 (q, C-51), 17.4 (q, C-51'), 17.9 (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), 25.9 (q, C-31), 27.7 (q, C-47), 27.8 (q, C-47'), 27.9 (t, C-35), 31.1 (t, C-25), 31.2 (q, C-32), 31.3 (d, C-50), 31.4 (d, C-10), 31.6 (q, C-7), 32.2 (d, C-26), 33.3 (t, C-45), 36.9 (d, C-4), 49.2 (d, C-21), 49.7 (d, C-24), 50.1 (d, C-34), 52.1 (q, C-1), 54.0 (d, C-9), 54.5 (d, C-3),

57.4 (q, C-19), 57.6 (d, C-13), 58.8 (s, C-46), 58.9 (d, C-49), 66.2 (t, C-53), 67.1 (t, C-28), 81.3 (d, C-14), 107.4 (s, C-36), 113.3 (d, C-40), 117.7 (t, C-55), 118.5 (d, C-43), 119.1 (d, C-42), 121.0 (d, C-41), 125.0 (d, C-37), 126.9 (d, C-16), 128.2 (d, C-18), 128.3 (d, C-17), 129.6 (s, C-38), 132.7 (d, C-54), 135.1 (s, C-39), 136.8 (s, C-15), 155.9 (s, C-55), 168.3, 168.4, 168.6, 170.1, 170.3, 170.6, 171.4, 171.6, 171.9, 172.0, 172.1, 172.1, 172.3, 172.8 (14 s, Carbonyl-C's).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = −0.47 (m, 1 H, 25-H), −0.06 (s, 3 H, 29-H), 0.04 (s, 3 H, 29-H'), 0.38 (d, ³J_{27,26} = 6.6 Hz, 3 H, 27-H), 0.58 (d, ³J_{44,45} = 7.3 Hz, 3 H, 44-H), 0.82 (s, 9 H, 31-H), 1.40 (m, 1 H, 26-H), 1.78 (m, 1 H, 25-H), 2.04 (m, 1 H, 10-H), 2.63 (m, 1 H, 50-H), 2.69 (s, 3 H, 7-H), 3.02 (s, 3 H, 32-H), 3.08 (m, 2 H, 28-H), 3.16 (m, 1 H, 35-H), 3.28 (s, 3 H, 19-H), 3.68 (s, 3 H, 1-H), 4.19 (m, 1 H, 49-H), 4.33 (m, 2 H 21-H), 5.88 (m, 1 H, 54-H), 6.48 (d, ³J_{NHd,21} = 7.1 Hz, 1 H, NH_d), 6.74 (d, ³J_{NHc,13} = 7.4 Hz, 1 H, NH_c), 6.91 (bs, 1 H NH_f), 7.05 (s, 1 H, 37-H), 7.05–7.35 (m, 7 H, 16-H, 17-H, 18-H, 41-H, 42-H), 7.37 (d, ³J_{NHb,9} = 8.8 Hz, 1 H, NH_b), 7.55 (m, 1 H, 40-H), 7.62 (d, ³J_{43,42} = 7.7 Hz, 1 H, 43-H), 8.11 (d, ³J_{NHd,21} = 7.1 Hz, 1 H, NH_d).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 8.3 (C-44), 15.4 (q, C-27), 18.2 (s, C-29), 19.5 (q, C-11), 21.4 (q, C-6), 23.3 (q, C-6'), 25.9 (q, C-31), 28.6 (t, C-35), 29.0 (q, C-7), 32.0 (d, C-26), 33.4 (t, C-45), 49.8 (d, C-21), 54.4 (d, C-3), 57.5 (q, C-19), 57.8 (d, C-13), 65.8 (t, C-53), 68.3 (t, C-28), 81.0 (d, C-14), 106.7 (s, C-36), 113.4 (d, C-40), 117.9 (t, C-55), 118.7 (d, C-43), 118.9 (d, C-42), 121.2 (d, C-41), 126.9 (d, C-16), 128.3 (d, C-17), 129.2 (s, C-38), 131.1 (d, C-54), 135.0 (s, C-39), 136.7 (s, C-15), 156.2 (s, C-55).

Anmerkung: Die Signale der Carbonyl-Kohlenstoffe sind im ¹³C-NMR nicht von den Rotamersignalen zu unterscheiden.

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -65.4^{\circ}$ (c = 1.0, CHCl₃)

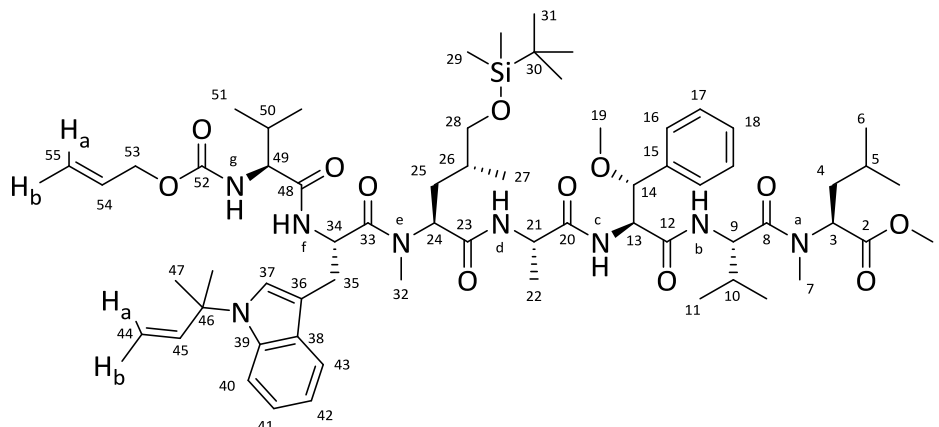
HRMS (ESI)	Berechnet	Gefunden
C ₆₄ H ₁₀₂ N ₈ NaO ₁₂ Si [M+Na] ⁺	1225.7279	1225.7278

***N*-Alloc-valyl-(*S*)-*N'*-tert-prenyl-tryptophanyl-*N*-methyl-(2*S*,4*R*)-[5-(tert-butylidimethyl-silyl)oxy-leucyl]-(*S*)-alanyl-(2*S*,3*R*)-(3-methoxy-phenylalanyl)-(*S*)-valyl-(*S*)-*N*-methyl-leucinmethylester (143)**

Hexapeptid **132** (70 mg, 63 μmol) wurde in 1 mL MeCN/H₂O (1:1) gelöst und bei Raumtemperatur mit Diethylamin (33 μL, 317 μmol), TPPTS (1.4 mg, 2.41 μmol) sowie Pd(OAc)₂ (57 μL, 1.14 μmol, 0.02 M in MeCN) versetzt. Nach einer Stunde (LC-MS-Kontrolle) wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 1 mL DCM gelöst. Nach Abkühlen auf 0 °C erfolgte die Zugabe von Säure **133** (14 mg, 70 μmol), EDC*HCl (13 mg, 70 μmol), HOBt (9.7 mg, 63 μmol) und NMM (15 μL, 140 μmol). Das Reaktionsgemisch wurde

über fünf Stunden auf Raumtemperatur erwärmt und nach vollständigem Umsatz (LC-MS-Kontrolle) mit DCM verdünnt und nacheinander mit ges. NaHCO_3 -Lösung, 1 N KHSO_4 -Lösung und ges. NaCl -Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Flash-Chromatographie (Kieselgel, DCM:EE 1:1) lieferte das gewünschte Produkt **143** (58 mg, 48 μmol , 76%) als farbloses Harz.

[DC: DCM:EE 1:1, $R_f(\mathbf{143}) = 0.32$]



Gemisch aus Rotameren:

Hauptrotamer:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.02$ (s, 3 H, 29-H), 0.03 (s, 3 H, 29-H'), 0.87 (s, 9 H, 31-H), 0.88–1.01 (m, 21 H, 6-H, 6-H', 11-H, 11-H', 27-H, 51-H, 51-H'), 1.25 (d, $^3J_{22,21} = 6.9$ Hz, 3 H, 22-H), 1.37–1.54 (m, 2 H, 5-H, 26-H), 1.70 (s, 6 H, 47-H), 1.73 (m, 2 H, 4-H), 1.92–2.16 (m, 3 H, 10-H, 25-H, 50-H), 2.83 (s, 3 H, 7-H), 2.97 (s, 3 H, 32-H), 3.12 (m, 2 H, 35-H), 3.33 (s, 3 H, 19-H), 3.42 (m, 2 H, 28-H), 3.69 (s, 3 H, 1-H), 4.04 (m, 1 H, 49-H), 4.25 (m, 1 H, 21-H), 4.56 (m, 2 H, 53-H), 4.67 (dd, $^3J_{13,\text{NHc}} = 7.4$ Hz, $^3J_{13,14} = 4.9$ Hz, 1 H, 13-H), 4.73 (dd, $^3J_{24,25} = 11.2$ Hz, $^3J_{24,25'} = 3.8$ Hz, 1 H, 24-H), 4.79 (m, 1 H, 9-H), 4.83 (d, $^3J_{14,13} = 4.0$ Hz, 1 H, 14-H), 4.90 (m, 1 H, 34-H), 5.09–5.28 (m, 6 H, 3-H, 44-H_a, 44-H_b, 55-H_a, 55-H_b, NH_g), 5.90 (m, 1 H, 54-H), 6.08 (dd, $^3J_{45,44a} = 17.9$ Hz, $^3J_{45,44b} = 10.7$ Hz, 1 H, 45-H), 6.45 (d, $^3J_{\text{NHd},21} = 6.8$ Hz, 1 H, NH_d), 6.45 (d, $^3J_{\text{NHc},13} = 7.3$ Hz, 1 H, NH_c), 6.86 (bs, 1H, NH_f), 7.04–7.12 (m, 3 H, 37-H, 41-H, 42-H), 7.16 (m, 1 H, 18-H), 7.19–7.31 (m, 4 H, 16-H, 17-H), 7.38 (d, $^3J_{\text{NHb},9} = 8.8$ Hz, 1 H, NH_b), 7.45 (d, $^3J_{40,41} = 7.4$ Hz, 1 H, 40-H), 7.63 (d, $^3J_{43,42} = 7.3$ Hz, 1 H, 43-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.4$ (q, C-29), 17.1 (q, C-11'), 17.2 (q, C-27), 17.3 (q, C-51), 17.9 (q, C-22), 18.3 (s, C-30), 19.5 (q, C-11), 21.4 (q, C-6), 23.2 (q, C-6'), 24.8 (d, C-5), 25.9 (q, C-31), 27.7 (q, C-47), 27.8 (q, C-47'), 27.9 (t, C-35), 31.1 (t, C-25), 31.2 (q, C-32), 31.4 (d, C-10), 31.7 (q, C-7), 31.9 (d, C-50), 32.2 (d, C-26), 36.9 (d, C-4), 49.2 (d, C-21), 49.7 (d, C-24), 50.0 (d, C-34), 52.1 (q, C-1), 54.0 (d, C-9), 54.5 (d, C-3), 57.4 (q, C-19), 57.7 (d, C-13), 58.9 (s, C-46), 59.9 (d, C-49), 66.0 (t, C-53), 67.1 (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-55), 118.5 (d, C-43), 119.1 (d, C-42), 121.0 (d, C-41), 123.8 (d, C-37), 127.0 (d, C-16), 128.1 (d, C-18), 128.2 (d, C-17), 129.4 (s, C-38), 132.7 (d, C-54), 135.4

(s, C-39), 136.7 (s, C-15), 144.1 (d, C-45), 155.9 (s, C-52), 168.2, 168.3, 168.4, 170.1, 170.7, 171.5, 171.6, 171.7, 171.9, 172.0, 172.1, 172.7 (12 s, Carbonyl-C's).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = −0.44 (m, 1 H, 25-H), −0.05 (s, 3 H, 29-H), −0.04 (s, 3 H, 29-H'), 0.37 (d, ³J_{27,26} = 6.5 Hz, 3 H, 27-H), 0.82 (s, 9 H, 31-H), 1.21 (d, ³J_{22,21} = 7.0 Hz, 3 H, 22-H), 1.40 (m, 1 H, 26-H), 1.68 (s, 6 H, 47-H), 1.90–2.16 (m, 3 H, 10-H, 25-H, 50-H), 2.65 (m, 1 H, 28-H), 2.71 (s, 3 H, 7-H), 2.97 (s, 3 H, 32-H), 3.04 (m, 1 H, 28-H'), 3.14 (m, 2 H, 35-H), 3.28 (s, 3 H, 19-H), 3.68 (s, 3 H, 1-H), 4.09 (m, 1 H, 49-H), 4.34 (m, 1 H, 21-H), 4.56 (m, 2 H, 53-H), 6.86 (bs, 1H, NH_c), 7.33 (d, ³J_{NHb,9} = 8.4 Hz, 1 H, NH_b), 7.49 (d, ³J_{40,41} = 7.2 Hz, 1 H, 40-H), 7.54 (d, ³J_{43,42} = 6.9 Hz, 1 H, 43-H), 8.13 (d, ³J_{NHd,21} = 7.0 Hz, 1 H, NH_d).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = −5.4 (q, C-29), 15.5 (q, C-27), 18.3 (s, C-29), 19.5 (q, C-11), 21.4 (q, C-6), 23.3 (q, C-6'), 25.9 (q, C-31), 28.7 (t, C-35), 29.0 (q, C-7), 32.0 (d, C-26), 49.8 (d, C-21), 54.4 (d, C-3), 57.6 (q, C-19), 57.8 (d, C-13), 65.8 (t, C-53), 68.3 (t, C-28), 81.0 (d, C-14), 108.0 (s, C-36), 113.5 (t, C-44), 113.9 (d, C-40), 117.9 (t, C-55), 118.3 (d, C-43), 119.3 (d, C-42), 126.9 (d, C-16), 128.3 (d, C-17), 129.0 (s, C-38), 135.3 (s, C-39), 136.9 (s, C-15), 144.0 (d, C-45).

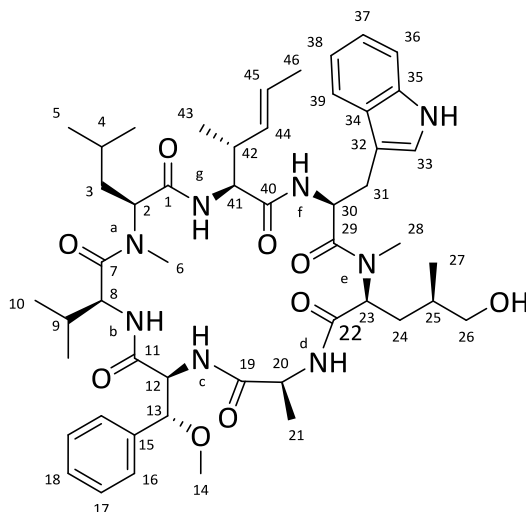
Anmerkung: Die Signale der Carbonyl-Kohlenstoffe sind im ¹³C-NMR nicht von den Rotamensignalen zu unterscheiden.

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -58.8^{\circ}$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (ESI)	Berechnet	Gefunden
C ₆₄ H ₁₀ N ₈ NaO ₁₂ Si [M+Na] ⁺	1223.7122	1223.7122

***cyclo*-(2*S*,3*R*,*E*)-(2-Amino-3-methylhex-4-enoyl)-(S)-tryptophanyl-*N*-methyl-(2*S*,4*R*)-[5-(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy-leucyl]-(S)-alanyl-(2*S*,3*R*)-(3-methoxy-phenylalanyl)-(S)-valyl-(S)-*N*-methyl-leucin (**144**)**

Heptapeptid **134** (10 mg, 8.6 μmol) wurde zuerst mit LiOH-Lösung (13 μL, 13 μmol, 1 M in THF) zur Reaktion gebracht. Im Anschluss erfolgte die Umsetzung mit Diethylamin (4.5 μL, 43 μmol), TPPTS (0.2 mg, 0.35 μmol), sowie Pd(OAc)₂ (8.6 μL, 0.17 μmol, 0.02 M in MeCN). Nach vollständiger Reaktion wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 4 mL DCM aufgenommen. Cyclisierung mit PyBOP (9.0 mg, 17 μmol) und DIPEA (3.3 μL, 19 μmol) in 4.5 mL DCM sowie Entschützung mit TBAF (19 μL, 19 μmol, 1 M in THF) ergaben nach Reinigung mit präparativer HPLC das gewünschte cyclische Heptapeptid **144** (4.7 mg, 5.06 μmol, 59%) als amorpher weißer Feststoff.



$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, MeOH-d_4): δ = 0.30 (d, $^3J_{27,25}$ = 6.7 Hz, 3 H, 27-H), 0.92–0.96 (m, 2 H, 3-H, 24-H), 0.97 (d, $^3J_{10,9}$ = 6.8 Hz, 3 H, 10-H), 0.99 (d, $^3J_{43,42}$ = 6.8 Hz, 3 H, 43-H), 1.02 (d, $^3J_{21,20}$ = 7.1 Hz, 3 H, 21-H), 1.03 (d, $^3J_{5,4}$ = 6.5 Hz, 3 H, 5-H), 1.06 (d, $^3J_{5',4}$ = 6.6 Hz, 3 H, 5-H'), 1.11 (d, $^3J_{10',9}$ = 6.6 Hz, 3 H, 10-H'), 1.14 (m, 1 H, 25-H), 1.61 (m, 1 H, 24-H'), 1.66 (m, 1 H, 4-H), 1.70 (dd, $^3J_{46,45}$ = 6.4 Hz, $^4J_{46,44}$ = 1.4 Hz, 3 H, 46-H), 2.31 (m, 1 H, 9-H), 2.37 (m, 1 H, 42-H), 2.41 (m, 1 H, 3-H'), 2.52 (s, 3 H, 6-H), 2.76 (dd, $^2J_{26,26'}$ = 10.7 Hz, $^3J_{26,25}$ = 6.9 Hz, 1 H, 26-H), 2.85 (dd, $^2J_{26',26}$ = 10.7 Hz, $^3J_{26',25}$ = 5.9 Hz, 1 H, 26-H'), 2.87 (s, 3 H, 28-H), 3.16 (dd, $^2J_{31,31'}$ = 13.8 Hz, $^3J_{31,30}$ = 4.7 Hz, 1 H, 31-H), 3.21 (s, 3 H, 14-H), 3.34 (m, 1 H, 31-H'), 4.38–4.43 (m, 2 H, 20-H, 41-H), 4.56 (d, $^3J_{8,9}$ = 10.1 Hz, 1 H, 8-H), 4.69 (dd, $^3J_{23,24}$ = 11.5 Hz, $^3J_{23,24'}$ = 2.7 Hz, 1 H, 23-H), 4.82 (m, 1 H, 30-H), 4.95 (d, $^3J_{13,12}$ = 3.7 Hz, 1 H, 13-H), 5.02 (d, $^3J_{12,13}$ = 3.7 Hz, 1 H, 12-H), 5.25 (dd, $^3J_{2,3}$ = 11.1 Hz, $^3J_{2,3'}$ = 2.9 Hz, 1 H, 2-H), 5.32 (ddd, $^3J_{44,45}$ = 15.1 Hz, $^3J_{44,42}$ = 8.4 Hz, $^4J_{44,41}$ = 1.6 Hz, 1 H, 44-H), 5.46 (dq, $^3J_{45,44}$ = 15.1 Hz, $^3J_{45,46}$ = 6.5 Hz, 1 H, 45-H), 7.00 (t, $^3J_{37,36}$ = $^3J_{37,38}$ = 7.1 Hz, 1 H, 37-H), 7.04 (s, 1 H, 33-H), 7.10 (t, $^3J_{38,37}$ = $^3J_{38,39}$ = 8.0 Hz, 1 H, 38-H), 7.25–7.32 (m, 5 H, 16-H, 17-H, 18-H), 7.34 (d, $^3J_{39,38}$ = 8.1 Hz, 1 H, 39-H), 7.49 (d, $^3J_{36,37}$ = 7.9 Hz, 1 H, 36-H), 8.31 (d, $^3J_{\text{NHg},41}$ = 9.5 Hz, 1 H, NH_g), 8.52 (bs, 1 H, NH_{Indol}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (175 MHz, MeOH-d_4): δ = 16.1 (q, C-27), 18.4 (q, C-10), 18.9 (q, C-46), 19.8 (q, C-10'), 20.4 (q, C-43), 21.2 (q, C-21), 22.6 (q, C-5'), 24.0 (q, C-5), 26.7 (d, C-4), 29.1 (t, C-24), 29.7 (q, C-6), 30.2 (q, C-28), 31.3 (d, C-9), 33.6 (d, C-25), 40.4 (d, C-42), 41.4 (t, C-3), 49.1 (t, C-31), 51.9 (d, C-30), 52.4 (d, C-41), 57.3 (q, C-14), 57.7 (d, C-8), 58.4 (d, C-23), 59.4 (d, C-12), 59.6 (d, C-20), 60.4 (d, C-2), 68.1 (t, C-26), 84.6 (d, C-13), 110.1 (s, C-32), 112.7 (s, C-34), 119.4 (d, C-36), 120.2 (d, C-37), 122.8 (d, C-38), 124.9 (d, C-44), 128.6 (d, C-16), 128.7 (d, C-18), 128.8 (d, C-17), 132.5 (d, C-45), 137.6 (s, C-35), 137.9 (s, C-15), 170.2 (s, C-1), 170.3 (s, C-40), 172.2 (s, C-7), 173.2 (s, C-11), 173.3 (s, C-19), 173.4 (s, C-22), 174.0 (s, C-29).

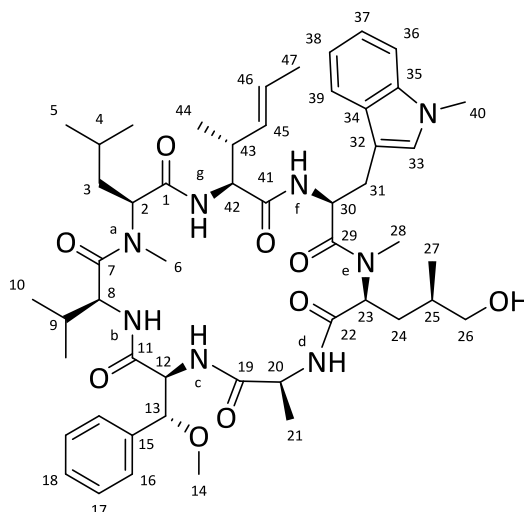
LC-MS: Säule: *Phenomenex Luna C18(2)-Säule*, Trennung im Gradientenprogramm: $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ + 0.1% HCOOH , 40% MeCN auf 99% MeCN in 7.5 min, Flussrate: 0.6 mL/min, t_R = 9.97 min, m/z = 930 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -18.4^\circ$ (c = 0.1, CHCl_3)

HRMS (ESI)	Berechnet	Gefunden
$C_{50}H_{73}N_8O_9$ $[M+H]^+$	929.5495	929.5495

cyclo-(2S,3R,E)-(2-Amino-3-methyl-hex-4-enoyl)-(S)-N'-methyl-trypto-phanyl-N-methyl-(2S,4R)-[5-(tert-butyldimethylsilyl)oxy-leucyl]-(S)-alanyl-(2S,3R)-(3-methoxy-phenylalanyl)-(S)-valyl-(S)-N-methyl-leucin (145)

Heptapeptid **135** (10 mg, 8.5 μ mol) wurde zuerst mit LiOH-Lösung (13 μ L, 13 μ mol, 1 M in THF) zur Reaktion gebracht. Im Anschluss erfolgte die Umsetzung mit Diethylamin (4.5 μ L, 43 μ mol), TPPTS (0.2 mg, 0.34 μ mol), sowie $Pd(OAc)_2$ (8.5 μ L, 0.17 μ mol, 0.02 M in MeCN). Nach vollständiger Reaktion wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 4 mL DCM aufgenommen. Cyclisierung mit PyBOP (8.9 mg, 17 μ mol) und DIPEA (3.3 μ L, 19 μ mol) in 4.5 mL DCM sowie Entschützung mit TBAF (19 μ L, 19 μ mol, 1 M in THF) ergaben nach Reinigung mit präparativer HPLC das gewünschte cyclische Heptapeptid **145** (4 mg, 4.24 μ mol, 50%) als amorpher weißer Feststoff.



1H -NMR (700 MHz, MeOH- d_4): δ = 0.27 (d, $^3J_{27,25}$ = 6.7 Hz, 3 H, 27-H), 0.90–0.96 (m, 2 H, 3-H, 24-H), 0.97 (d, $^3J_{10,9}$ = 6.7 Hz, 3 H, 10-H), 0.99 (d, $^3J_{44,43}$ = 6.7 Hz, 3 H, 44-H), 1.01 (d, $^3J_{21,20}$ = 7.6 Hz, 3 H, 21-H), 1.03 (d, $^3J_{5,4}$ = 6.8 Hz, 3 H, 5-H), 1.05 (d, $^3J_{5',4}$ = 6.6 Hz, 3 H, 5-H'), 1.12 (d, $^3J_{10',9}$ = 6.6 Hz, 3 H, 10-H'), 1.14 (m, 1 H, 25-H), 1.61 (m, 1 H, 24-H'), 1.65 (m, 1 H, 4-H), 1.71 (dd, $^3J_{47,46}$ = 6.4 Hz, $^4J_{47,45}$ = 1.3 Hz, 3 H, 47-H), 2.32 (m, 1 H, 9-H), 2.37–2.46 (m, 2 H, 3-H', 43-H), 2.54 (s, 3 H, 6-H), 2.76 (dd, $^2J_{26,26'}$ = 10.7 Hz, $^3J_{26,25}$ = 6.8 Hz, 1 H, 26-H), 2.84 (dd, $^2J_{26',26}$ = 10.7 Hz, $^3J_{26',25}$ = 6.0 Hz, 1 H, 26-H'), 2.87 (s, 3 H, 28-H), 3.16 (dd, $^2J_{31,31'}$ = 13.6 Hz, $^3J_{31,30}$ = 4.3 Hz, 1 H, 31-H), 3.21 (s, 3 H, 14-H), 3.29 (m, 1 H, 31-H'), 3.76 (s, 3 H, 40-H), 4.36–4.44 (m, 2 H, 20-H, 42-H), 4.56 (d, $^3J_{8,9}$ = 10.2 Hz, 1 H, 8-H), 4.69 (dd, $^3J_{23,24}$ = 11.6 Hz, $^3J_{23,24'}$ = 2.8 Hz, 1 H, 23-H), 4.83 (dd, $^3J_{30,31}$ = 10.7 Hz, $^3J_{30,31'}$ = 4.9 Hz, 1 H, 30-H), 4.95 (d, $^3J_{13,12}$ = 3.7 Hz, 1 H, 13-H), 5.03 (d, $^3J_{12,13}$ = 3.7 Hz, 1 H, 12-H), 5.25 (dd, $^3J_{2,3}$ = 10.9 Hz, $^3J_{2,3'}$ = 2.6 Hz, 1 H, 2-H), 5.33 (ddd, $^3J_{45,46}$ = 15.1 Hz, $^3J_{45,43}$ = 8.3 Hz, $^4J_{45,42}$ = 1.6 Hz, 1 H, 45-H), 5.45 (dq, $^3J_{46,45}$ = 15.1 Hz, $^3J_{46,47}$ = 6.5 Hz, 1 H, 46-H), 7.00 (s, 1 H, 33-H), 7.05 (t, $^3J_{37,36}$ = $^3J_{37,38}$ = 7.2 Hz, 1 H, 37-H), 7.17 (t, $^3J_{38,37}$

$= {}^3J_{38,39} = 8.2 \text{ Hz}$, 1 H, 38-H), 7.25–7.32 (m, 5 H, 16-H, 17-H, 18-H), 7.34 (d, ${}^3J_{39,38} = 8.2 \text{ Hz}$, 1 H, 39-H), 7.49 (d, ${}^3J_{36,37} = 7.9 \text{ Hz}$, 1 H, 36-H), 8.32 (d, ${}^3J_{\text{NHg},45} = 9.5 \text{ Hz}$, 1 H, NH_g).

^{13}C -NMR (175 MHz, MeOH-d_4): $\delta = 16.0$ (q, C-27), 18.4 (q, C-10), 18.9 (q, C-47), 19.8 (q, C-10'), 20.5 (q, C-44), 21.3 (q, C-21), 22.6 (q, C-5'), 24.0 (q, C-5), 26.7 (q, C-4), 29.0 (t, C-24), 29.8 (q, C-6), 30.2 (q, C-28), 31.3 (d, C-9), 32.9 (q, C-40), 33.4 (d, C-25), 40.4 (d, C-43), 41.4 (t, C-3), 51.9 (d, C-30), 52.4 (d, C-42), 57.3 (q, C-14), 57.7 (d, C-8), 58.4 (d, C-23), 59.4 (d, C-12), 59.5 (d, C-20), 60.3 (d, C-2), 68.1 (t, C-26), 84.8 (d, C-13), 109.5 (s, C-32), 110.6 (s, C-34), 119.8 (d, C-36), 120.3 (d, C-37), 123.0 (d, C-38), 128.5 (d, C-45), 128.7 (d, C-16), 129.3 (d, C-18), 129.4 (d, d, C-17, C-33), 132.5 (d, C-46), 137.6 (s, C-35), 138.4 (s, C-15), 170.1 (s, C-1), 170.2 (s, C-41), 170.3 (s, C-7), 172.2 (s, C-11), 173.2 (s, C-19), 173.4 (s, C-22), 174.0 (s, C-29).

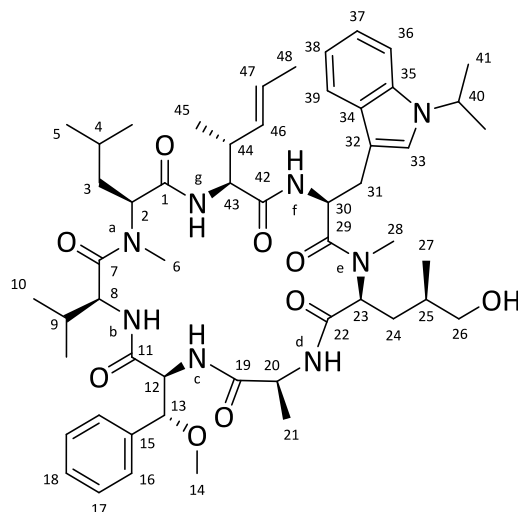
LC-MS: Säule: *Phenomenex Luna C18(2)-Säule*, Trennung im Gradientenprogramm: $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O} + 0.1\% \text{HCOOH}$, 40% MeCN auf 99% MeCN in 7.5 min, Flussrate: 0.6 mL/min, $t_R = 10.85 \text{ min}$, $m/z = 944$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -14.2^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl_3)

HRMS (ESI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{51}\text{H}_{75}\text{N}_8\text{O}_9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	943.5652	943.5653

***cyclo*-(2*S*,3*R*,*E*)-(2-Amino-3-methyl-hex-4-enoyl)-(*S*)-*N'*-iso-propyl-tryptophanyl-*N*-methyl-(2*S*,4*R*)-[5-(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy-leucyl]-(*S*)-alanyl-(2*S*,3*R*)-(3-methoxy-phenylalanyl)-(*S*)-valyl-(*S*)-*N*-methyl-leucin (146)**

Heptapeptid **136** (10 mg, 8.3 μmol) wurde zuerst mit LiOH-Lösung (12 μL , 12 μmol , 1 M in THF) zur Reaktion gebracht. Im Anschluss erfolgte die Umsetzung mit Diethylamin (4.4 μL , 42 μmol), TPPTS (0.2 mg, 0.32 μmol), sowie $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (8.3 μL , 0.17 μmol , 0.02 M in MeCN). Nach vollständiger Reaktion wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 4 mL DCM aufgenommen. Cyclisierung mit PyBOP (8.7 mg, 17 μmol) und DIPEA (3.2 μL , 18 μmol) in 4.5 mL DCM sowie Entschützung mit TBAF (18 μL , 18 μmol , 1 M in THF) ergaben nach Reinigung mit präparativer HPLC das gewünschte cyclische Heptapeptid **146** (5.2 mg, 5.35 μmol , 64%) als amorpher weißer Feststoff.



$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, MeOH-d_4): δ = 0.15 (d, $^3J_{27,25}$ = 6.7 Hz, 3 H, 27-H), 0.94 (m, 1 H, 24-H), 0.97 (d, $^3J_{10,9}$ = 6.6 Hz, 3 H, 10-H), 0.98 (d, $^3J_{45,44}$ = 6.6 Hz, 3 H, 45-H), 1.03 (d, $^3J_{21,20}$ = 6.7 Hz, 3 H, 21-H), 1.04 (d, $^3J_{5,4}$ = 7.2 Hz, 3 H, 5-H), 1.05 (d, $^3J_{5',4}$ = 6.7 Hz, 3 H, 5-H'), 1.12 (d, $^3J_{10',9}$ = 6.6 Hz, 3 H, 10-H'), 1.12–1.16 (m, 2 H, 3-H, 25-H), 1.45 (d, $^3J_{41,40}$ = 6.6 Hz, 3 H, 41-H), 1.49 (d, $^3J_{41',40}$ = 6.7 Hz, 3 H, 41-H'), 1.61–1.68 (m, 2 H, 4-H, 24-H'), 1.71 (dd, $^3J_{48,47}$ = 6.4 Hz, $^4J_{48,46}$ = 1.2 Hz, 3 H, 46-H), 2.30 (m, 1 H, 9-H), 2.34 (m, 1 H, 44-H), 2.41 (m, 1 H, 3-H'), 2.60 (s, 3 H, 6-H), 2.64 (m, 1 H, 26-H), 2.74 (m, 1 H, 26-H'), 2.87 (s, 3 H, 28-H), 3.18 (dd, $^2J_{31,31'}$ = 13.6 Hz, $^3J_{31,30}$ = 4.5 Hz, 1 H, 31-H), 3.21 (s, 3 H, 14-H), 3.29 (m, 1 H, 31-H'), 4.38–4.44 (m, 2 H, 20-H, 43-H), 4.55 (d, $^3J_{8,9}$ = 10.3 Hz, 1 H, 8-H), 4.69 (m, 1 H, 40-H), 4.72 (dd, $^3J_{23,24}$ = 11.8 Hz, $^3J_{23,24'}$ = 2.7 Hz, 1 H, 23-H), 4.75 (dd, $^3J_{30,31}$ = 10.9 Hz, $^3J_{30,31'}$ = 4.7 Hz, 1 H, 30-H), 4.95 (d, $^3J_{13,12}$ = 3.8 Hz, 1 H, 13-H), 5.00 (d, $^3J_{12,13}$ = 3.8 Hz, 1 H, 12-H), 5.24 (dd, $^3J_{2,3}$ = 10.8 Hz, $^3J_{2,3'}$ = 2.4 Hz, 1 H, 2-H), 5.33 (ddd, $^3J_{46,47}$ = 15.1 Hz, $^3J_{46,44}$ = 8.4 Hz, $^4J_{46,43}$ = 1.5 Hz, 1 H, 46-H), 5.45 (dq, $^3J_{47,46}$ = 15.1 Hz, $^3J_{47,48}$ = 6.5 Hz, 1 H, 47-H), 7.05 (t, $^3J_{37,36}$ = $^3J_{37,38}$ = 7.2 Hz, 1 H, 37-H), 7.07 (s, 1 H, 33-H), 7.16 (t, $^3J_{38,37}$ = $^3J_{38,39}$ = 8.1 Hz, 1 H, 38-H), 7.25–7.32 (m, 5 H, 16-H, 17-H, 18-H), 7.40 (d, $^3J_{39,38}$ = 8.1 Hz, 1 H, 39-H), 7.51 (d, $^3J_{36,37}$ = 7.8 Hz, 1 H, 36-H), 8.36 (d, $^3J_{\text{NHg},45}$ = 9.6 Hz, 1 H, NHg).

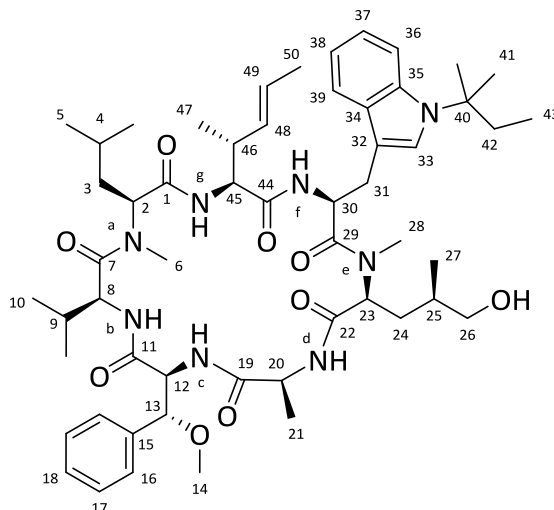
$^{13}\text{C-NMR}$ (175 MHz, MeOH-d_4): δ = 15.9 (q, C-27), 18.4 (q, C-10), 18.9 (q, C-48), 19.8 (q, C-10'), 20.4 (q, C-45), 21.2 (q, C-21), 22.6 (q, C-5'), 22.9 (q, C-5), 23.6 (q, C-41), 24.0 (q, C-41'), 26.7 (d, C-4), 29.0 (t, C-24), 29.8 (q, C-6), 30.2 (q, C-28), 31.3 (d, C-9), 33.3 (d, C-25), 40.3 (d, C-44), 41.5 (t, C-3), 48.1 (t, C-31), 51.8 (t, C-30), 52.2 (d, C-43), 57.3 (q, d, C-14, C-40), 57.6 (d, C-8), 58.4 (d, d, C-12, C-23), 59.5 (d, C-20), 60.3 (d, C-2), 68.1 (t, C-26), 84.5 (d, C-13), 109.6 (s, C-32), 111.0 (s, C-34), 119.7 (d, C-36), 120.5 (d, C-37), 122.8 (d, C-38), 123.9 (d, C-33), 128.5 (d, C-16), 128.6 (d, C-46), 129.1 (d, C-18), 129.4 (d, d, C-17, C-39), 132.5 (d, C-47), 137.3 (s, C-35), 137.5 (s, C-15), 170.1 (s, C-1), 170.2 (s, C-42), 170.3 (s, C-7), 172.1 (s, C-11), 173.2 (s, C-19), 173.5 (s, C-22), 174.0 (s, C-29).

LC-MS: Säule: *Phenomenex Luna C18(2)-Säule*, Trennung im Gradientenprogramm: $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ + 0.1% HCOOH , 40% MeCN auf 99% MeCN in 7.5 min, Flussrate: 0.6 mL/min, t_R = 11.64 min, m/z = 972 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Optische Drehung:	$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -13.8^{\circ}$ ($c = 0.1$, CHCl_3)	
HRMS (ESI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{53}\text{H}_{79}\text{N}_8\text{O}_9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	971.5965	971.5969

cyclo-(2S,3R,E)-(2-Amino-3-methyl-hex-4-enoyl)-(S)-N'-tert-pentyl-tryptophanyl-N-methyl-(2S,4R)-[5-(tert-butyldimethylsilyl)oxy-leucyl]-(S)-alanyl-(2S,3R)-(3-methoxy-phenylalanyl)-(S)-valyl-(S)-N-methyl-leucin (147)

Heptapeptid **137** (10 mg, 8 μmol) wurde zuerst mit LiOH-Lösung (12 μL , 12 μmol , 1 M in THF) zur Reaktion gebracht. Im Anschluss erfolgte die Umsetzung mit Diethylamin (4.25 μL , 42 μmol), TPPTS (0.2 mg, 0.32 μmol), sowie $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (8.1 μL , 0.16 μmol , 0.02 M in MeCN). Nach vollständiger Reaktion wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 4 mL DCM aufgenommen. Cyclisierung mit PyBOP (8.5 mg, 16 μmol) und DIPEA (3.12 μL , 18 μmol) in 4 mL DCM sowie Entschützung mit TBAF (18 μL , 18 μmol , 1 M in THF) ergaben nach Reinigung mit präparativer HPLC das gewünschte cyclische Heptapeptid **147** (4.8 mg, 4.8 μmol , 59%) als amorpher weißer Feststoff.



$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, MeOH-d_4): $\delta = 0.18$ (d, $^3J_{27,25} = 6.7$ Hz, 3 H, 27-H), 0.60 (d, $^3J_{43,42} = 7.4$ Hz, 3 H, 43-H), 0.94 (m, 1 H, 24-H), 0.97 (d, $^3J_{10,9} = 6.6$ Hz, 3 H, 10-H), 0.99 (d, $^3J_{47,46} = 6.5$ Hz, 3 H, 47-H), 1.03 (d, $^3J_{21,20} = 6.6$ Hz, 3 H, 21-H), 1.04 (d, $^3J_{5,4} = 6.6$ Hz, 3 H, 5-H), 1.05 (d, $^3J_{5',4} = 6.6$ Hz, 3 H, 5-H'), 1.12 (d, $^3J_{10',9} = 6.6$ Hz, 3 H, 10-H'), 1.13–1.20 (m, 2 H, 3-H, 25-H), 1.59–1.64 (m, 2 H, 4-H, 24-H'), 1.64 (s, 3 H, 41-H), 1.67 (s, 3 H, 41-H'), 1.70 (dd, $^3J_{50,49} = 6.4$ Hz, $^4J_{50,48} = 1.3$ Hz, 3 H, 50-H), 2.03 (m, 1 H, 42-H), 2.17 (m, 1 H, 42-H'), 2.30 (m, 1 H, 9-H), 2.34–2.45 (m, 2 H, 3-H', 46-H), 2.57 (m, 1 H, 26-H), 2.60 (s, 3 H, 6-H), 2.77 (m, 1 H, 26-H'), 2.87 (s, 3 H, 28-H), 3.18 (m, 1 H, 31-H), 3.21 (s, 3 H, 14-H), 3.27 (m, 1 H, 31-H'), 4.37–4.46 (m, 2 H, 20-H, 45-H), 4.56 (d, $^3J_{8,9} = 10.1$ Hz, 1 H, 8-H), 4.75 (dd, $^3J_{30,31} = 10.9$ Hz, $^3J_{30,31'} = 4.8$ Hz, 1 H, 30-H), 4.77 (dd, $^3J_{23,24} = 9.3$ Hz, $^3J_{23,24'} = 2.6$ Hz, 1 H, 23-H), 4.95 (d, $^3J_{13,12} = 3.7$ Hz, 1 H, 13-H), 5.00 (d, $^3J_{12,13} = 3.7$ Hz, 1 H, 12-H), 5.24 (dd, $^3J_{2,3} = 11.0$ Hz, $^3J_{2,3'} = 2.8$ Hz, 1 H, 2-H), 5.33 (ddd, $^3J_{48,49} =$

15.1 Hz, $^3J_{48,46} = 8.4$ Hz, $^4J_{48,45} = 1.5$ Hz, 1 H, 48-H), 5.46 (dq, $^3J_{49,48} = 15.0$ Hz, $^3J_{49,50} = 6.5$ Hz, 1 H, 49-H), 7.05 (t, $^3J_{37,36} = ^3J_{37,38} = 7.2$ Hz, 1 H, 37-H), 7.07 (s, 1 H, 33-H), 7.12 (t, $^3J_{38,37} = ^3J_{38,39} = 8.3$ Hz, 1 H, 38-H), 7.25–7.33 (m, 5 H, 16-H, 17-H, 18-H), 7.54 (d, $^3J_{36,37} = 7.4$ Hz, 1 H, 36-H), 7.62 (d, $^3J_{39,38} = 8.4$ Hz, 1 H, 39-H), 8.42 (d, $^3J_{\text{NHg},45} = 9.5$ Hz, 1 H, NH_g).

$^{13}\text{C-NMR}$ (175 MHz, MeOH-d_4): $\delta = 8.7$ (q, C-43), 15.8 (q, C-27), 18.4 (q, C-10), 19.0 (q, C-50), 19.9 (q, C-10'), 20.5 (q, C-47), 21.3 (q, C-21), 22.6 (q, C-5'), 24.1 (q, C-5), 26.7 (d, C-4), 28.3 (t, C-24), 28.7 (q, C-41), 28.8 (q, C-41'), 29.8 (q, C-6), 30.3 (q, C-28), 31.3 (d, C-9), 32.9 (d, C-25), 33.4 (t, C-42), 40.4 (d, C-46), 41.7 (t, C-3), 49.1 (t, C-31), 51.7 (d, C-30), 51.9 (d, C-45), 57.3 (d, C-12), 57.6 (d, C-8), 58.4 (t, C-14), 59.2 (d, C-23), 59.4 (d, C-20), 60.1 (s, C-40), 60.3 (d, C-2), 68.2 (t, C-26), 84.6 (d, C-13), 107.9 (s, C-32), 114.8 (d, C-39), 119.8 (d, C-36), 120.2 (d, C-37), 122.3 (d, C-38), 126.8 (d, C-33), 128.5 (d, C-48), 128.6 (d, C-16), 129.3 (d, C-18), 129.4 (d, C-17), 130.8 (s, C-34), 132.5 (d, C-49), 136.6 (s, C-35), 137.6 (s, C-15), 169.9 (s, C-1), 170.2 (s, C-44), 170.3 (s, C-7), 172.0 (s, C-11), 173.1 (s, C-19), 173.5 (s, C-22), 174.0 (s, C-29).

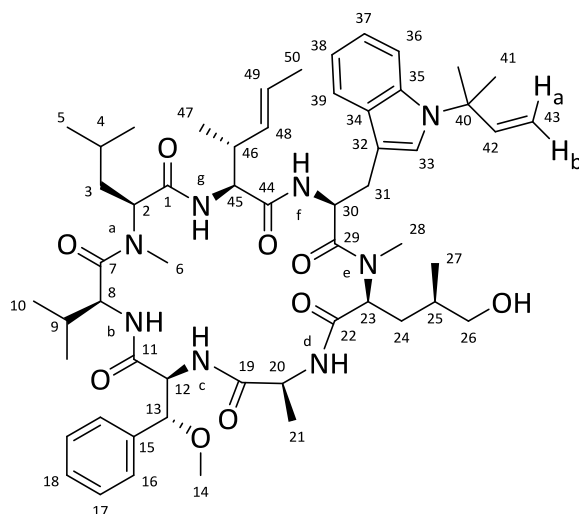
LC-MS: Säule: *Phenomenex Luna C18(2)-Säule*, Trennung im Gradientenprogramm: $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O} + 0.1\% \text{HCOOH}$, 5% MeCN auf 99% MeCN in 5 min, Flussrate: 0.6 mL/min, $t_R = 12.77$ min, $m/z = 1022$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -11.2^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl_3)

HRMS (ESI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{55}\text{H}_{83}\text{N}_8\text{O}_9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	999.6278	999.6280

cyclo-(2S,3R,E)-(2-Amino-3-methyl-hex-4-enoyl)-(S)-N'-tert-prenyl-tryptophanyl-N-methyl-(2S,4R)-[5-(tert-butyldimethylsilyl)oxy-leucyl]-(S)-alanyl-(2S,3R)-(3-methoxy-phenylalanyl)-(S)-valyl-(S)-N-methyl-leucin (148)

Heptapeptid **138** (25 mg, 20 μmol) wurde zuerst mit LiOH-Lösung (31 μL , 31 μmol , 1 M in THF) zur Reaktion gebracht. Im Anschluss erfolgte die Umsetzung mit Diethylamin (10.6 μL , 102 μmol), TPPTS (0.5 mg, 0.81 μmol), sowie $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (20 μL , 40 μmol , 0.02 M in MeCN). Nach vollständiger Reaktion wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 10 mL DCM aufgenommen. Cyclisierung mit PyBOP (21 mg, 41 μmol) und DIPEA (8 μL , 45 μmol) in 10 mL DCM sowie Entschützung mit TBAF (45 μL , 45 μmol , 1 M in THF) ergaben nach Reinigung mit präparativer HPLC das gewünschte cyclische Heptapeptid **148** (16.8 mg, 17 μmol , 83%) als amorpher weißer Feststoff.



¹H-NMR (700 MHz, MeOH-*d*₄): δ = 0.17 (d, $^3J_{27,25}$ = 6.7 Hz, 3 H, 27-H), 0.94 (m, 1 H, 24-H), 0.97 (d, $^3J_{10,9}$ = 6.8 Hz, 3 H, 10-H), 0.99 (d, $^3J_{47,46}$ = 6.8 Hz, 3 H, 47-H), 1.02 (d, $^3J_{21,20}$ = 6.6 Hz, 3 H, 21-H), 1.04 (d, $^3J_{5,4}$ = 7.0 Hz, 3 H, 5-H), 1.05 (d, $^3J_{5',4}$ = 6.5 Hz, 3 H, 5-H'), 1.11 (d, $^3J_{10',9}$ = 6.6 Hz, 3 H, 10-H'), 1.13–1.20 (m, 2 H, 3-H, 25-H), 1.62–1.69 (m, 2 H, 4-H, 24-H'), 1.69–1.73 (m, 9 H, 41-H, 41-H', 50-H), 2.30 (m, 1 H, 9-H), 2.35–2.44 (m, 2 H, 3-H', 46-H), 2.60 (s, 3 H, 6-H), 2.65 (m, 1 H, 26-H), 2.77 (m, 1 H, 26-H'), 2.87 (s, 3 H, 28-H), 3.16 (m, 1 H, 31-H), 3.21 (s, 3 H, 14-H), 3.28 (m, 1 H, 31-H'), 4.37–4.46 (m, 2 H, 20-H, 45-H), 4.56 (d, $^3J_{8,9}$ = 10.1 Hz, 1 H, 8-H), 4.75 (dd, $^3J_{30,31}$ = 10.7 Hz, $^3J_{30,31'}$ = 4.8 Hz, 1 H, 29-H), 4.77 (dd, $^3J_{23,24}$ = 9.3 Hz, $^3J_{23,24'}$ = 2.7 Hz, 1 H, 23-H), 4.94 (d, $^3J_{13,12}$ = 3.7 Hz, 1 H, 13-H), 5.00 (d, $^3J_{12,13}$ = 3.7 Hz, 1 H, 12-H), 5.17 (d, $^3J_{43a,42}$ = 17.5 Hz, 1 H, 43-H_a), 5.22 (d, $^3J_{43b,42}$ = 10.7 Hz, 1 H, 43-H_b), 5.24 (dd, $^3J_{2,3}$ = 11.4 Hz, $^3J_{2,3'}$ = 2.8 Hz, 1 H, 2-H), 5.33 (ddd, $^3J_{48,49}$ = 15.1 Hz, $^3J_{48,46}$ = 8.4 Hz, $^4J_{48,45}$ = 1.6 Hz, 1 H, 48-H), 5.46 (dq, $^3J_{49,48}$ = 15.1 Hz, $^3J_{49,50}$ = 6.7 Hz, 1 H, 49-H), 6.12 (dd, $^3J_{42,43a}$ = 17.5 Hz, $^3J_{42,43b}$ = 10.7 Hz, 1 H, 42-H), 7.01–7.09 (m, 2 H, 37-H, 38-H), 7.12 (s, 1 H, 33-H), 7.25–7.33 (m, 5 H, 16-H, 17-H, 18-H), 7.50 (d, $^3J_{39,38}$ = 7.9 Hz, 1 H, 39-H), 7.54 (d, $^3J_{36,37}$ = 7.3 Hz, 1 H, 36-H), 8.39 (d, $^3J_{NHg,45}$ = 9.5 Hz, 1 H, NH_g).

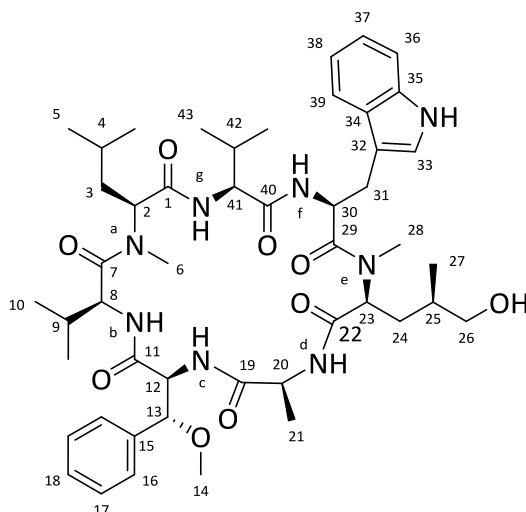
¹³C-NMR (175 MHz, MeOH-*d*₄): δ = 15.8 (q, C-27), 18.4 (q, C-10), 19.0 (q, C-50), 19.8 (q, C-10'), 20.5 (q, C-47), 21.3 (q, C-21), 22.6 (q, C-5'), 24.1 (q, C-5), 26.2 (d, t, C-4, C-24), 28.4 (q, C-41), 28.5 (q, C-41'), 29.8 (q, C-6), 30.2 (q, C-28), 31.3 (d, C-9), 33.4 (d, C-25), 40.3 (d, C-46), 41.6 (t, C-3), 48.9 (t, C-31), 51.8 (d, C-45), 52.0 (d, C-30), 57.3 (d, C-12), 57.6 (d, C-8), 58.4 (q, C-14), 59.2 (d, C-23), 59.3 (d, C-20), 59.4 (s, C-40), 60.2 (d, C-2), 68.3 (t, C-26), 84.6 (d, C-13), 108.7 (s, C-32), 114.1 (t, C-43), 115.3 (d, C-39), 119.7 (d, C-36), 120.4 (d, C-37), 122.2 (d, C-38), 125.5 (d, C-33), 128.5 (d, C-48), 128.6 (d, C-16), 129.3 (d, C-18), 129.4 (d, C-17), 130.6 (s, C-34), 132.5 (d, C-49), 136.8 (s, C-35), 137.6 (s, C-15), 145.5 (d, C-42), 170.0 (s, C-1), 170.1 (s, C-44), 170.2 (s, C-7), 172.0 (s, C-11), 173.1 (s, C-19), 173.4 (s, C-22), 174.0 (s, C-29).

LC-MS: Säule: *Phenomenex Luna C18(2)-Säule*, Trennung im Gradientenprogramm: MeCN/H₂O + 0.1% HCOOH, 5% MeCN auf 99% MeCN in 5 min, Flussrate: 0.6 mL/min, t_R = 14.14 min, m/z = 998 ([M+H]⁺).

Optische Drehung:	$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -26.3^{\circ}$ ($c = 0.1$, CHCl_3)	
HRMS (ESI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{55}\text{H}_{81}\text{N}_8\text{O}_9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	997.6121	997.6122

cyclo-Valyl-(S)-tryptophanyl-N-methyl-(2S,4R)-[5-(tert-butyl-dimethyl-silyl)-oxy-leucyl]-(S)-alanyl-(2S,3R)-(3-methoxy-phenylalanyl)-(S)-valyl-(S)-N-methyl-leucin (149)

Heptapeptid **139** (10 mg, 8.8 μmol) wurde zuerst mit LiOH-Lösung (13 μL , 13 μmol , 1 M in THF) zur Reaktion gebracht. Im Anschluss erfolgte die Umsetzung mit Diethylamin (4.6 μL , 44 μmol), TPPTS (0.2 mg, 0.35 μmol), sowie $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (8.8 μL , 0.18 μmol , 0.02 M in MeCN). Nach vollständiger Reaktion wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 4 mL DCM aufgenommen. Cyclisierung mit PyBOP (9.2 mg, 18 μmol) und DIPEA (3.4 μL , 19 μmol) in 4.5 mL DCM sowie Entschützung mit TBAF (19 μL , 19 μmol , 1 M in THF) ergaben nach Reinigung mit präparativer HPLC das gewünschte cyclische Heptapeptid **149** (5.5 mg, 6.09 μmol , 69%) als amorpher weißer Feststoff.



$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, MeOH-d_4): $\delta = 0.35$ (d, $^3J_{27,25} = 6.7$ Hz, 3 H, 27-H), 0.94–0.94 (m, 2 H, 3-H, 24-H), 0.94 (d, $^3J_{43,42} = 6.3$ Hz, 3 H, 43-H), 0.95 (d, $^3J_{43',42} = 6.5$ Hz, 3 H, 43-H'), 0.97 (d, $^3J_{10,9} = 6.7$ Hz, 3 H, 10-H), 1.00 (d, $^3J_{21,20} = 7.2$ Hz, 3 H, 21-H), 1.03 (d, $^3J_{5,4} = 6.6$ Hz, 3 H, 5-H), 1.06 (d, $^3J_{5',4} = 6.6$ Hz, 3 H, 5-H'), 1.11 (d, $^3J_{10',9} = 6.6$ Hz, 3 H, 10-H'), 1.13 (m, 1 H, 25-H), 1.61 (m, 1 H, 24-H'), 1.66 (m, 1 H, 4-H), 1.85 (m, 1 H, 42-H), 2.31 (m, 1 H, 9-H), 2.42 (m, 1 H, 3-H'), 2.51 (s, 3 H, 6-H), 2.79 (dd, $^2J_{26,26'} = 10.7$ Hz, $^3J_{26,25} = 6.9$ Hz, 1 H, 26-H), 2.87 (s, 3 H, 28-H), 2.88 (dd, $^2J_{26',26} = 10.8$ Hz, $^3J_{26',25} = 5.9$ Hz, 1 H, 26-H'), 3.20 (s, 3 H, 14-H), 3.22 (dd, $^2J_{31,31'} = 14.3$ Hz, $^3J_{31,30} = 4.7$ Hz, 1 H, 31-H), 3.32 (m, 1 H, 31-H'), 4.32 (t, $^3J_{41,42} = ^3J_{41,\text{NH}} = 9.7$ Hz, 1 H, 41-H), 4.38 (q, $^3J_{20,21} = 7.1$ Hz, 1 H, 20-H), 4.55 (d, $^3J_{8,9} = 10.1$ Hz, 1 H, 8-H), 4.68 (dd, $^3J_{23,24} = 11.4$ Hz, $^3J_{23,24'} = 2.7$ Hz, 1 H, 23-H), 4.87 (dd, $^3J_{30,31} = 10.7$ Hz, $^3J_{30,31'} = 4.8$ Hz, 1 H, 30-H), 4.93 (d, $^3J_{13,12} = 3.7$ Hz, 1 H, 13-H), 5.00 (d, $^3J_{12,13} = 3.7$ Hz, 1 H, 12-H), 5.25 (dd, $^3J_{2,3} = 11.1$ Hz, $^3J_{2,3'} = 2.8$ Hz,

1 H, 2-H), 7.01 (t, $^3J_{37,36} = ^3J_{37,38} = 7.9$ Hz, 1 H, 37-H), 7.06 (s, 1 H, 33-H), 7.10 (t, $^3J_{38,37} = ^3J_{38,39} = 8.0$ Hz, 1 H, 38-H), 7.25–7.31 (m, 5 H, 16-H, 17-H, 18-H), 7.34 (d, $^3J_{39,38} = 8.1$ Hz, 1 H, 39-H), 7.49 (d, $^3J_{36,37} = 8.0$ Hz, 1 H, 36-H), 8.29 (d, $^3J_{\text{NHg},41} = 9.5$ Hz, 1 H, NH_g).

$^{13}\text{C-NMR}$ (175 MHz, MeOH- d_4): δ = 16.2 (q, C-27), 19.3 (q, C-10), 19.8 (q, C-10'), 20.4 (q, C-43), 20.8 (q, C-43'), 21.2 (q, C-21), 22.6 (q, C-5'), 24.0 (q, C-5), 26.8 (d, C-4), 29.3 (t, C-24), 29.9 (q, C-6), 30.2 (q, C-28), 31.2 (d, C-9), 32.2 (d, C-42), 33.6 (d, C-25), 40.4 (t, C-3), 49.1 (t, C-31), 51.9 (d, C-30), 52.7 (d, C-41), 57.3 (q, C-14), 57.6 (d, C-8), 58.4 (d, C-23), 59.8 (d, C-12), 60.3 (d, C-20), 60.5 (d, C-2), 68.1 (t, C-26), 84.6 (d, C-13), 110.0 (s, C-32), 112.7 (s, C-34), 119.4 (d, C-36), 120.2 (d, C-37), 122.8 (d, C-38), 124.9 (d, C-16), 128.5 (d, C-18), 129.4 (d, C-17), 137.6 (s, C-35), 137.9 (s, C-15), 170.2 (s, C-1), 170.3 (s, C-40), 172.2 (s, C-7), 173.2 (s, C-11), 173.4 (s, C-19), 173.6 (s, C-22), 174.0 (s, C-29).

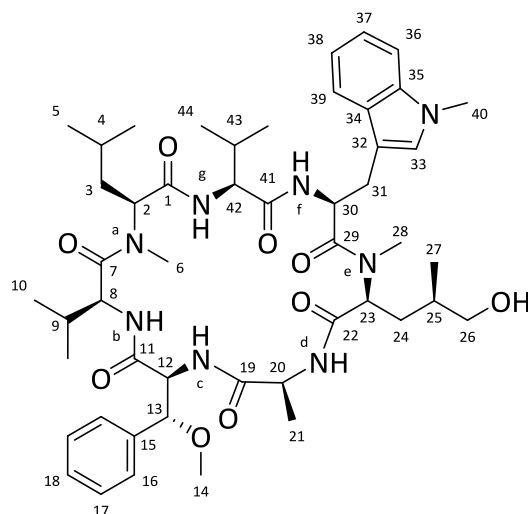
LC-MS: Säule: *Phenomenex Luna C18(2)-Säule*, Trennung im Gradientenprogramm: MeCN/H₂O + 0.1% HCOOH, 40% MeCN auf 99% MeCN in 7.5 min, Flussrate: 0.6 mL/min, t_R = 8.87 min, m/z = 904 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -19.5^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl₃)

HRMS (ESI)	Berechnet	Gefunden
C ₄₈ H ₇₁ N ₈ O ₉ $[\text{M}+\text{H}]^+$	903.5339	903.5334

***cyclo*-Valyl-(S)-N'-methyl-tryptophanyl-N-methyl-(2S,4R)-[5-(tert-butyl-dimethyl-silyl)oxy-leucyl]-(S)-alanyl-(2S,3R)-(3-methoxy-phenylalanyl)-(S)-valyl-(S)-N-methyl-leucin (150)**

Heptapeptid **140** (10 mg, 8.7 μmol) wurde zuerst mit LiOH-Lösung (13 μL , 13 μmol , 1 M in THF) zur Reaktion gebracht. Im Anschluss erfolgte die Umsetzung mit Diethylamin (4.6 μL , 44 μmol), TPPTS (0.2 mg, 0.35 μmol), sowie Pd(OAc)₂ (8.7 μL , 0.17 μmol , 0.02 M in MeCN). Nach vollständiger Reaktion wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 4 mL DCM aufgenommen. Cyclisierung mit PyBOP (9.1 mg, 17 μmol) und DIPEA (3.4 μL , 19 μmol) in 4.5 mL DCM sowie Entschützung mit TBAF (19 μL , 19 μmol , 1 M in THF) ergaben nach Reinigung mit präparativer HPLC das gewünschte cyclische Heptapeptid **150** (4 mg, 4.36 μmol , 50%) als amorpher weißer Feststoff.



¹H-NMR (700 MHz, MeOH-d₄): δ = 0.31 (d, $^3J_{27,25}$ = 6.7 Hz, 3 H, 27-H), 0.85–0.93 (m, 2 H, 3-H, 24-H), 0.94 (d, $^3J_{44,43}$ = 6.6 Hz, 3 H, 44-H), 0.95 (d, $^3J_{44',43}$ = 6.5 Hz, 3 H, 44-H'), 0.97 (d, $^3J_{10,9}$ = 6.5 Hz, 3 H, 10-H), 0.99 (d, $^3J_{21,20}$ = 7.2 Hz, 3 H, 21-H), 1.03 (d, $^3J_{5,4}$ = 6.7 Hz, 3 H, 5-H), 1.05 (d, $^3J_{5',4}$ = 6.6 Hz, 3 H, 5-H'), 1.11 (d, $^3J_{10',9}$ = 6.6 Hz, 3 H, 10-H'), 1.13 (m, 1 H, 25-H), 1.56–1.70 (m, 2 H, 4-H, 24-H'), 1.89 (m, 1 H, 43-H), 2.31 (m, 1 H, 9-H), 2.42 (m, 1 H, 3-H'), 2.52 (s, 3 H, 6-H), 2.79 (dd, $^2J_{26,26'}$ = 10.7 Hz, $^3J_{26,25}$ = 6.8 Hz, 1 H, 26-H), 2.85 (m, 1 H, 26-H'), 2.87 (s, 3 H, 28-H), 3.19 (s, 3 H, 14-H), 3.21 (m, 1 H, 31-H), 3.29 (m, 1 H, 31-H'), 3.76 (s, 3 H, 40-H), 4.29–4.41 (m, 2 H, 20-H, 42-H), 4.55 (d, $^3J_{8,9}$ = 10.2 Hz, 1 H, 8-H), 4.67 (dd, $^3J_{23,24}$ = 11.4 Hz, $^3J_{23,24'}$ = 2.6 Hz, 1 H, 23-H), 4.85 (dd, $^3J_{30,31}$ = 10.6 Hz, $^3J_{30,31'}$ = 4.8 Hz, 1 H, 30-H), 4.92 (d, $^3J_{13,12}$ = 3.8 Hz, 1 H, 13-H), 5.00 (d, $^3J_{12,13}$ = 3.8 Hz, 1 H, 12-H), 5.26 (dd, $^3J_{2,3}$ = 11.1 Hz, $^3J_{2,3'}$ = 2.8 Hz, 1 H, 2-H), 7.01 (s, 1 H, 33-H), 7.04 (t, $^3J_{37,36}$ = $^3J_{37,38}$ = 7.1 Hz, 1 H, 37-H), 7.17 (t, $^3J_{38,37}$ = $^3J_{38,39}$ = 8.1 Hz, 1 H, 38-H), 7.24–7.33 (m, 5 H, 16-H, 17-H, 18-H), 7.34 (d, $^3J_{39,38}$ = 8.2 Hz, 1 H, 39-H), 7.49 (d, $^3J_{36,37}$ = 8.0 Hz, 1 H, 36-H), 8.28 (d, $^3J_{\text{NHg},45}$ = 9.5 Hz, 1 H, NH_g).

¹³C-NMR (175 MHz, MeOH-d₄): δ = 16.1 (q, C-27), 19.3 (q, C-10), 19.8 (q, C-10'), 20.4 (q, C-44), 21.2 (q, C-21), 22.6 (q, C-5'), 24.0 (q, C-5), 26.7 (q, C-4), 29.2 (t, C-24), 29.9 (q, C-6), 30.2 (q, C-28), 31.2 (d, C-9), 32.9 (q, C-40), 33.4 (d, C-25), 40.4 (d, C-3), 49.1 (t, C-31), 51.9 (d, C-30), 52.7 (d, C-42), 57.3 (q, C-14), 57.6 (d, C-8), 58.4 (d, C-23), 59.6 (d, C-12), 60.3 (d, C-20), 60.6 (d, C-2), 68.1 (t, C-26), 84.7 (d, C-13), 109.5 (s, C-32), 110.6 (s, C-34), 119.8 (d, C-36), 120.3 (d, C-37), 123.0 (d, C-38), 128.5 (d, C-16), 129.3 (d, C-18), 129.4 (d, d, C-17, C-33), 137.5 (s, C-35), 138.4 (s, C-15), 170.1 (s, C-1), 170.2 (s, C-41), 172.3 (s, C-7), 173.1 (s, C-11), 173.4 (s, C-19), 173.7 (s, C-22), 174.5 (s, C-29).

LC-MS: Säule: *Phenomenex Luna C18(2)-Säule*, Trennung im Gradientenprogramm: MeCN/H₂O + 0.1% HCOOH, 40% MeCN auf 99% MeCN in 7.5 min, Flussrate: 0.6 mL/min, t_R = 9.97 min, m/z = 918 ([M+H]⁺).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -17.8^\circ$ (c = 0.1, CHCl₃)

HRMS (ESI)

Berechnet

Gefunden

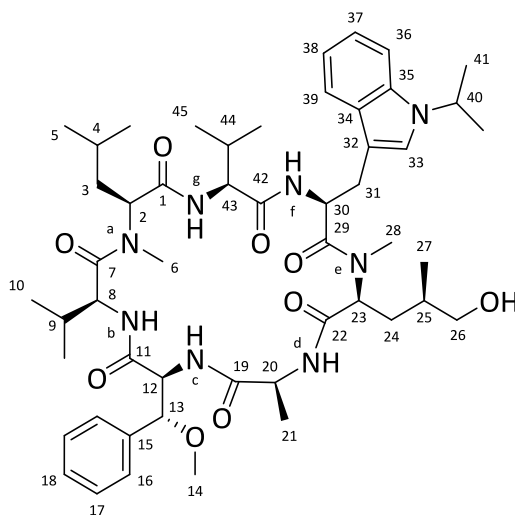
$C_{49}H_{73}N_8O_9$ $[M+H]^+$

917.5495

917.5496

cyclo-Valyl-(S)-N'-iso-propyl-tryptophanyl-N-methyl-(2S,4R)-[5-(tert-butyl-dimethyl-silyl)oxy-leucyl]-(S)-alanyl-(2S,3R)-(3-methoxy-phenylalanyl)-(S)-valyl-(S)-N-methyl-leucin (151)

Heptapeptid **141** (10 mg, 8.5 μ mol) wurde zuerst mit LiOH-Lösung (13 μ L, 13 μ mol, 1 M in THF) zur Reaktion gebracht. Im Anschluss erfolgte die Umsetzung mit Diethylamin (4.4 μ L, 43 μ mol), TPPTS (0.2 mg, 0.34 μ mol), sowie Pd(OAc)₂ (8.5 μ L, 0.17 μ mol, 0.02 M in MeCN). Nach vollständiger Reaktion wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 4 mL DCM aufgenommen. Cyclisierung mit PyBOP (8.7 mg, 17 μ mol) und DIPEA (3.2 μ L, 18 μ mol) in 4.5 mL DCM sowie Entschützung mit TBAF (18 μ L, 18 μ mol, 1 M in THF) ergaben nach Reinigung mit präparativer HPLC das gewünschte cyclische Heptapeptid **151** (4.2 mg, 4.44 μ mol, 52%) als amorpher weißer Feststoff.



¹H-NMR (700 MHz, MeOH-d₄): δ = 0.18 (d, $^3J_{27,25}$ = 6.7 Hz, 3 H, 27-H), 0.82–0.93 (m, 2 H, 3-H, 24-H), 0.94 (d, $^3J_{45,44}$ = 6.6 Hz, 3 H, 45-H), 0.96 (d, $^3J_{45',44}$ = 6.9 Hz, 3 H, 45-H'), 0.97 (d, $^3J_{10,9}$ = 7.7 Hz, 3 H, 10-H), 1.00 (d, $^3J_{21,20}$ = 7.2 Hz, 3 H, 21-H), 1.03 (d, $^3J_{5,4}$ = 6.7 Hz, 3 H, 5-H), 1.05 (d, $^3J_{5',4}$ = 6.6 Hz, 3 H, 5-H'), 1.11 (d, $^3J_{10',9}$ = 6.6 Hz, 3 H, 10-H'), 1.13 (m, 1 H, 25-H), 1.45 (d, $^3J_{41,40}$ = 6.6 Hz, 3 H, 41-H), 1.50 (d, $^3J_{41',40}$ = 6.7 Hz, 3 H, 41-H'), 1.61–1.69 (m, 2 H, 4-H, 24-H'), 1.87 (m, 1 H, 44-H), 2.31 (m, 1 H, 9-H), 2.43 (m, 1 H, 3-H'), 2.59 (s, 3 H, 6-H), 2.65 (m, 1 H, 26-H), 2.76 (m, 1 H, 26-H'), 2.87 (s, 3 H, 28-H), 3.19 (s, 3 H, 14-H), 3.23 (dd, $^2J_{31,31'}$ = 13.6 Hz, $^3J_{31,30}$ = 4.7 Hz, 1 H, 31-H), 3.28 (m, 1 H, 31-H'), 4.30–4.40 (m, 2 H, 20-H, 43-H), 4.54 (d, $^3J_{8,9}$ = 10.1 Hz, 1 H, 8-H), 4.66–4.73 (m, 2 H, 23-H, 40-H), 4.80 (dd, $^3J_{30,31}$ = 10.6 Hz, $^3J_{30,31'}$ = 4.9 Hz, 1 H, 30-H), 4.92 (d, $^3J_{13,12}$ = 3.7 Hz, 1 H, 13-H), 4.98 (d, $^3J_{12,13}$ = 3.7 Hz, 1 H, 12-H), 5.26 (dd, $^3J_{2,3}$ = 10.8 Hz, $^3J_{2,3'}$ = 2.7 Hz, 1 H, 2-H), 7.05 (t, $^3J_{37,36}$ = $^3J_{37,38}$ = 7.9 Hz, 1 H, 37-H), 7.10 (s, 1 H, 33-H), 7.16 (t, $^3J_{38,37}$ = $^3J_{38,39}$ = 8.1 Hz, 1 H, 38-H), 7.24–7.32 (m, 5 H, 16-H, 17-H, 18-H), 7.42 (d, $^3J_{39,38}$ = 8.3 Hz, 1 H, 39-H), 7.53 (d, $^3J_{36,37}$ = 7.9 Hz, 1 H, 36-H), 8.34 (d, $^3J_{NHg,43}$ = 9.4 Hz, 1 H, NH_g).

¹³C-NMR (175 MHz, MeOH-d₄): δ = 15.9 (q, C-27), 19.4 (q, C-10), 19.9 (q, C-10'), 20.4 (q, C-45), 20.8 (q, C-45'), 21.2 (q, C-21), 22.6 (q, C-5'), 23.0 (q, C-5), 23.6 (q, C-41), 24.0 (q, C-41'), 26.7 (d, C-4), 29.1 (t, C-24), 30.0 (q, C-6), 30.2 (q, C-28), 31.2 (d, C-9), 33.4 (d, C-25), 40.4 (d, C-44), 48.1 (d, C-3), 49.0 (t, C-31), 51.8 (t, C-30), 52.4 (d, C-43), 57.3 (q, d, C-14, C-40), 57.6 (d, C-8), 58.4 (d, d, C-12, C-23), 59.6 (d, C-20), 60.3 (d, C-2), 68.1 (t, C-26), 84.6 (d, C-13), 109.5 (s, C-32), 111.0 (s, C-34), 119.7 (d, C-36), 120.5 (d, C-37), 122.8 (d, C-38), 123.9 (d, C-33), 128.5 (d, C-16), 129.1 (d, C-18), 129.3 (d, d, C-17, C-39), 137.3 (s, C-35), 137.6 (s, C-15), 170.0 (s, C-1), 170.2 (s, C-42), 172.1 (s, C-7), 173.1 (s, C-11), 173.4 (s, C-19), 173.7 (s, C-22), 174.5 (s, C-29).

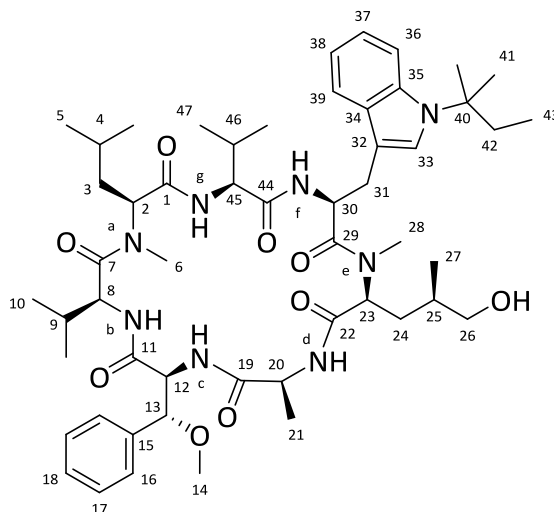
LC-MS: Säule: *Phenomenex Luna C18(2)-Säule*, Trennung im Gradientenprogramm: MeCN/H₂O + 0.1% HCOOH, 40% MeCN auf 99% MeCN in 7.5 min, Flussrate: 0.6 mL/min, t_R = 10.94 min, m/z = 946 ([M+H]⁺).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -17.6^\circ$ (c = 0.1, CHCl₃)

HRMS (ESI)	Berechnet	Gefunden
C ₅₁ H ₇₇ N ₈ O ₉ [M+H] ⁺	945.5808	945.5803

***cyclo*-Valyl-(S)-N'-tert-pentyl-tryptophanyl-N-methyl-(2S,4R)-[5-(tert-butyldimethyl-silyl)oxy-leucyl]-(S)-alanyl-(2S,3R)-(3-methoxy-phenylalanyl)-(S)-valyl-(S)-N-methyl-leucin (152)**

Heptapeptid **142** (15 mg, 12 μ mol) wurde zuerst mit LiOH-Lösung (19 μ L, 19 μ mol, 1 M in THF) zur Reaktion gebracht. Im Anschluss erfolgte die Umsetzung mit Diethylamin (6.5 μ L, 62 μ mol), TPPTS (0.3 mg, 0.48 μ mol), sowie Pd(OAc)₂ (12 μ L, 0.24 μ mol, 0.02 M in MeCN). Nach vollständiger Reaktion wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 6 mL DCM aufgenommen. Cyclisierung mit PyBOP (13 mg, 24 μ mol) und DIPEA (4.8 μ L, 27 μ mol) in 6 mL DCM sowie Entschützung mit TBAF (27 μ L, 27 μ mol, 1 M in THF) ergaben nach Reinigung mit präparativer HPLC das gewünschte cyclische Heptapeptid **152** (8 mg, 8.22 μ mol, 66%) als amorpher weißer Feststoff.



$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, MeOH-d_4): δ = 0.22 (d, $^3J_{27,25}$ = 6.7 Hz, 3 H, 27-H), 0.62 (t, $^3J_{43,42}$ = 7.4 Hz, 3 H, 43-H), 0.93 (d, $^3J_{47,46}$ = 6.8 Hz, 3 H, 47-H), 0.94 (d, $^3J_{47',46}$ = 6.9 Hz, 3 H, 47-H'), 0.98 (d, $^3J_{10,9}$ = 6.7 Hz, 3 H, 10-H), 1.02 (d, $^3J_{21,20}$ = 7.7 Hz, 3 H, 21-H), 1.03 (d, $^3J_{5,4}$ = 6.8 Hz, 3 H, 5-H), 1.05 (d, $^3J_{5',4}$ = 6.6 Hz, 3 H, 5-H'), 1.12 (d, $^3J_{10',9}$ = 6.6 Hz, 3 H, 10-H'), 1.13–1.20 (m, 2 H, 3-H, 25-H), 1.64–1.68 (m, 7 H, 4-H, 41-H, 41-H'), 1.71 (m, 1 H, 24-H), 1.83 (m, 1 H, 46-H), 2.04 (m, 1 H, 42-H), 2.18 (m, 1 H, 42-H'), 2.30 (m, 1 H, 9-H), 2.39–2.45 (m, 2 H, 3-H', 24-H'), 2.60 (s, 3 H, 6-H), 2.63 (m, 1 H, 26-H), 2.80 (dd, $^2J_{26,26'}$ = 10.5 Hz, $^3J_{26,25}$ = 6.0 Hz, 1 H, 26-H'), 2.87 (s, 3 H, 28-H), 3.21 (s, 3 H, 14-H), 3.25 (m, 2 H, 31-H), 4.34 (t, $^3J_{45,46}$ = $^3J_{45,\text{NH}}$ = 9.7 Hz, 1 H, 45-H), 4.38 (q, $^3J_{20,21}$ = 7.1 Hz, 1 H, 20-H), 4.54 (d, $^3J_{8,9}$ = 10.0 Hz, 1 H, 8-H), 4.75 (dd, $^3J_{23,24}$ = 11.9 Hz, $^3J_{23,24'}$ = 2.8 Hz, 1 H, 23-H), 4.78 (dd, $^3J_{30,31}$ = 10.5 Hz, $^3J_{30,31'}$ = 5.0 Hz, 1 H, 30-H), 4.92 (d, $^3J_{13,12}$ = 3.7 Hz, 1 H, 13-H), 4.95 (d, $^3J_{12,13}$ = 3.7 Hz, 1 H, 12-H), 5.25 (dd, $^3J_{2,3}$ = 11.0 Hz, $^3J_{2,3'}$ = 3.2 Hz, 1 H, 2-H), 7.05 (t, $^3J_{37,36}$ = $^3J_{37,38}$ = 7.2 Hz, 1 H, 37-H), 7.08 (s, 1 H, 33-H), 7.12 (t, $^3J_{38,37}$ = $^3J_{38,39}$ = 8.2 Hz, 1 H, 38-H), 7.25–7.32 (m, 5 H, 16-H, 17-H, 18-H), 7.56 (d, $^3J_{36,37}$ = 7.9 Hz, 1 H, 36-H), 7.65 (d, $^3J_{39,38}$ = 8.5 Hz, 1 H, 39-H), 8.37 (d, $^3J_{\text{NHg},45}$ = 9.5 Hz, 1 H, NH_g).

$^{13}\text{C-NMR}$ (175 MHz, MeOH-d_4): δ = 8.7 (q, C-43), 15.9 (q, C-27), 19.4 (q, C-10), 19.8 (q, C-10'), 20.5 (q, C-47), 20.8 (q, C-47'), 21.2 (q, C-21), 22.6 (q, C-5'), 24.0 (q, C-5), 26.7 (d, C-4), 28.3 (t, C-24), 28.6 (q, C-41), 29.0 (q, C-41'), 30.0 (q, C-6), 30.2 (q, C-28), 31.3 (d, C-9), 32.9 (d, C-25), 33.5 (t, C-42), 34.4 (d, C-46), 40.4 (t, C-3), 49.1 (t, C-31), 51.8 (d, C-30), 52.3 (d, C-45), 57.3 (d, C-12), 57.6 (d, C-8), 58.4 (t, C-14), 59.6 (d, d, C-20, C-23), 60.1 (s, C-40), 60.3 (d, C-2), 68.2 (t, C-26), 84.6 (d, C-13), 107.9 (s, C-32), 114.8 (d, C-39), 119.8 (d, C-36), 120.2 (d, C-37), 122.3 (d, C-38), 126.8 (d, C-33), 128.5 (d, C-16), 129.3 (d, C-18), 129.4 (d, C-17), 130.8 (s, C-34), 136.7 (s, C-35), 137.6 (s, C-15), 170.0 (s, C-1), 170.2 (s, C-44), 172.0 (s, C-7), 173.1 (s, C-11), 173.5 (s, C-19), 173.8 (s, C-22), 174.6 (s, C-29).

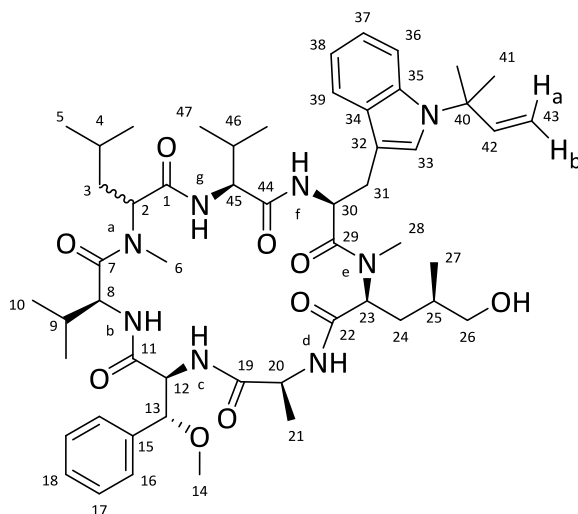
LC-MS: Säule: *Phenomenex Luna C18(2)-Säule*, Trennung im Gradientenprogramm: $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ + 0.1% HCOOH , 5% MeCN auf 99% MeCN in 5 min, Flussrate: 0.6 mL/min, t_R = 13.70 min, m/z = 974 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -6.1^\circ$ (c = 0.1, CHCl_3)

HRMS (ESI)	Berechnet	Gefunden
$C_{53}H_{81}N_8O_9$ $[M+H]^+$	973.6121	973.6122

cyclo-Valyl-(S)-N'-tert-prenyl-tryptophanyl-N-methyl-(2S,4R)-[5-(tert-butylidimethyl-silyl)oxy-leucyl]-(S)-alanyl-(2S,3R)-(3-methoxy-phenylalanyl)-(S)-valyl-(S)-N-methyl-leucin (153)

Heptapeptid **143** (15 mg, 12 μ mol) wurde zuerst mit LiOH-Lösung (19 μ L, 19 μ mol, 1 M in THF) zur Reaktion gebracht. Im Anschluss erfolgte die Umsetzung mit Diethylamin (6.5 μ L, 62 μ mol), TPPTS (0.3 mg, 0.48 μ mol), sowie Pd(OAc)₂ (12.5 μ L, 0.24 μ mol, 0.02 M in MeCN). Nach vollständiger Reaktion wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 6 mL DCM aufgenommen. Cyclisierung mit PyBOP (13 mg, 24 μ mol) und DIPEA (4.8 μ L, 27 μ mol) in 6 mL DCM sowie Entschützung mit TBAF (27 μ L, 27 μ mol, 1 M in THF) ergaben nach Reinigung mit präparativer HPLC das gewünschte cyclische Heptapeptid **153** (8.6 mg, 8.85 μ mol, 71%) als amorpher weißer Feststoff.



Gemisch aus Epimeren:

Epimer I:

¹H-NMR (700 MHz, MeOH-*d*₄): δ = 0.20 (d, $^3J_{27,25}$ = 6.7 Hz, 3 H, 27-H), 0.92–1.08 (m, 18-H, 5-H, 5-H', 10-H, 21-H, 47-H, 47-H'), 1.12 (d, $^3J_{10',9}$ = 6.6 Hz, 3 H, 10-H'), 1.13–1.20 (m, 2 H, 3-H, 25-H), 1.52 (m, 1 H, 4-H), 1.69–1.73 (m, 7 H, 24-H, 41-H, 41-H'), 1.87 (m, 1 H, 46-H), 2.06 (m, 1 H, 9-H), 2.30 (m, 1 H, 24-H'), 2.41 (m, 1 H, 3-H'), 2.61 (s, 3 H, 6-H), 2.63 (m, 1 H, 26-H), 2.80 (dd, $^2J_{26,26'}$ = 10.5 Hz, $^3J_{26,25}$ = 6.0 Hz, 1 H, 26-H'), 2.87 (s, 3 H, 28-H), 3.20 (s, 3 H, 14-H), 3.25 (m, 2 H, 31-H), 4.30–4.41 (m, 2 H, 20-H, 45-H), 4.54 (d, $^3J_{8,9}$ = 10.2 Hz, 1 H, 8-H), 4.75 (dd, $^3J_{23,24}$ = 11.9 Hz, $^3J_{23,24'}$ = 2.8 Hz, 1 H, 23-H), 4.79 (dd, $^3J_{30,31}$ = 10.4 Hz, $^3J_{30,31'}$ = 5.0 Hz, 1 H, 30-H), 4.92 (d, $^3J_{13,12}$ = 3.7 Hz, 1 H, 13-H), 4.97 (d, $^3J_{12,13}$ = 3.7 Hz, 1 H, 12-H), 5.18 (d, $^3J_{43a,42}$ = 17.5 Hz, 1 H, 43-H_a), 5.23 (d, $^3J_{43b,42}$ = 10.7 Hz, 1 H, 43-H_b), 5.24 (dd, $^3J_{2,3}$ = 11.2 Hz, $^3J_{2,3'}$ = 3.0 Hz, 1 H, 2-H), 6.13 (dd, $^3J_{42,43a}$ = 17.5 Hz, $^3J_{42,43b}$ = 10.7 Hz, 1 H, 42-H), 6.98–7.10 (m, 2 H, 37-H, 38-

H), 7.14 (s, 1 H, 33-H), 7.25–7.32 (m, 5 H, 16-H, 17-H, 18-H), 7.44–7.56 (m, 2 H, 36-H, 39-H), 8.37 (d, $^3J_{\text{NHg},45} = 9.5 \text{ Hz}$, 1 H, NH_g).

$^{13}\text{C-NMR}$ (175 MHz, MeOH-d_4): $\delta = 15.9$ (q, C-27), 19.4 (q, C-10), 19.8 (q, C-10'), 20.5 (q, C-47), 20.8 (q, C-47'), 21.2 (q, C-21), 22.6 (q, C-5'), 24.1 (q, C-5), 26.2 (d, C-4), 26.6 (t, C-24), 28.4 (q, C-41), 28.5 (q, C-41'), 29.9 (q, C-6), 30.3 (q, C-28), 31.2 (d, C-9), 33.4 (d, C-25), 40.4 (t, C-3), 40.8 (d, C-46), 49.1 (t, C-31), 51.8 (d, C-45), 52.4 (d, C-30), 57.3 (d, C-12), 57.6 (d, C-8), 58.4 (q, C-14), 59.5 (d, d, C-20, C-23), 60.0 (s, C-40), 60.2 (d, C-2), 68.2 (t, C-26), 84.6 (d, C-13), 108.6 (s, C-32), 114.2 (t, C-43), 115.3 (d, C-39), 119.7 (d, C-36), 120.4 (d, C-37), 122.2 (d, C-38), 125.5 (d, C-33), 128.5 (d, C-16), 129.3 (d, C-18), 129.4 (d, C-17), 130.6 (s, C-34), 136.9 (s, C-35), 137.6 (s, C-15), 145.5 (d, C-42), 169.9 (s, C-1), 170.2 (s, C-44), 172.0 (s, C-7), 173.1 (s, C-11), 173.4 (s, C-19), 173.8 (s, C-22), 174.6 (s, C-29).

Epimer II (ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, MeOH-d_4): $\delta = 0.52$ (d, $^3J_{27,25} = 6.6 \text{ Hz}$, 3 H, 27-H), 0.77 (d, $^3J_{47,46} = 6.7 \text{ Hz}$, 3 H, 47-H), 0.89 (d, $^3J_{47',46} = 6.7 \text{ Hz}$, 3 H, 47'-H), 1.27 (d, $^3J_{10',9} = 7.2 \text{ Hz}$, 3 H, 10'-H), 1.52 (m, 1 H, 4-H), 1.94 (m, 1 H, 46-H), 2.06 (m, 1 H, 9-H), 2.22 (m, 1 H, 24-H'), 2.71 (s, 3 H, 6-H), 2.72 (s, 3 H, 28-H), 3.12 (m, 2 H, 31-H), 3.17 (s, 3 H, 14-H), 3.68 (m, 1 H, 20-H), 4.25 (m, 1 H, 45-H), 4.69 (dd, $^3J_{30,31} = 10.1 \text{ Hz}$, $^3J_{30,31'} = 5.6 \text{ Hz}$, 1 H, 30-H), 5.18 (d, $^3J_{43a,42} = 16.8 \text{ Hz}$, 1 H, 43-H_a), 5.22 (d, $^3J_{43b,42} = 10.7 \text{ Hz}$, 1 H, 43-H_b), 6.16 (dd, $^3J_{42,43a} = 17.0 \text{ Hz}$, $^3J_{42,43b} = 10.7 \text{ Hz}$, 1 H, 42-H), 6.98–7.10 (m, 2 H, 37-H, 38-H), 7.33–7.39 (m, 5 H, 16-H, 17-H, 18-H), 7.44–7.56 (m, 2 H, 36-H, 39-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (175 MHz, MeOH-d_4): $\delta = 16.1$ (q, C-27), 19.3 (q, C-10), 19.7 (q, C-10'), 20.3 (q, C-47), 21.2 (q, C-21), 22.3 (q, C-5'), 24.0 (q, C-5), 26.8 (t, C-24), 30.0 (q, C-6), 31.7 (d, C-9), 33.2 (d, C-25), 50.9 (d, C-45), 52.7 (d, C-30), 57.5 (d, C-8), 58.0 (q, C-14), 60.2 (d, C-2), 68.4 (t, C-26), 83.3 (d, C-13), 108.7 (s, C-32), 113.9 (t, C-43), 115.1 (d, C-39), 119.5 (d, C-36), 120.2 (d, C-37), 121.9 (d, C-38), 125.6 (d, C-33), 128.0 (d, C-16), 129.3 (d, C-18), 129.7 (d, C-17), 130.8 (s, C-34), 137.0 (s, C-35), 138.2 (s, C-15), 145.6 (d, C-42), 170.1 (s, C-1), 170.6 (s, C-44), 171.6 (s, C-7), 173.0 (s, C-11), 173.3 (s, C-19), 173.7 (s, C-22), 175.1 (s, C-29).

LC-MS: Säule: *Phenomenex Luna C18(2)-Säule*, Trennung im Gradientenprogramm: $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O} + 0.1\% \text{ HCOOH}$, 5% MeCN auf 99% MeCN in 5 min, Flussrate: 0.6 mL/min, $t_R = 13.69 \text{ min}$, $m/z = 972$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

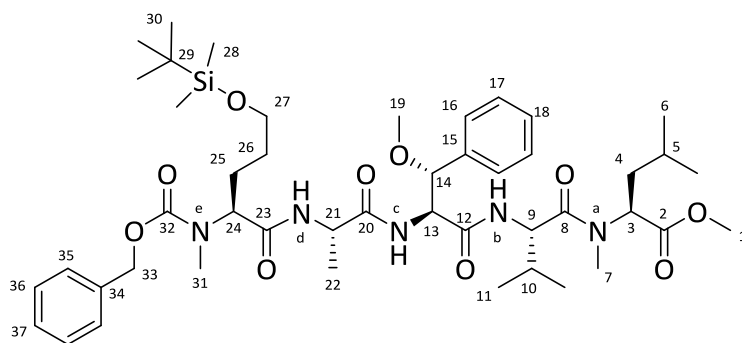
Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -3.4^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

HRMS (ESI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{53}\text{H}_{79}\text{N}_8\text{O}_9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	971.5965	971.5960

***N*-Cbz-*N*-methyl-(2*S*,4*R*)-[5-(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy-norvalyl]-(*S*)-alanyl-(2*S*,3*R*)-(3-methoxyphenylalanyl)-(*S*)-valyl-(*S*)-*N*-methyl-leucinmethylester (154)**

Eine Lösung aus Tetrapeptid **124** (686 mg, 1.13 mmol) in 5 mL DCM wurde bei 0 °C mit einer HCl-Lösung (2.83 mL, 11.31 mmol, 4 M in Dioxan) versetzt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wurde in 5 mL DCM aufgenommen. Zu dieser Lösung wurde Säure **68** (448 mg, 1.31 mmol) gegeben und das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurden nacheinander NMM (249 µL, 2.26 mmol), HOBT (17 mg, 113 mmol) und EDC-HCl (239 mg, 1.24 mmol) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt, mit Ethylacetat verdünnt und nacheinander mit 1 M KHSO₄-Lösung, ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄ und Entfernen des Lösemittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE/EE 1:1). Das gewünschte Pentapeptid **154** (800 mg, 905 µmol, 80%) wurde als farbloser Harz erhalten.

[DC: PE/EE = 1:1; R_f(**154**) = 0.18]



Gemisch aus Rotameren:

Hauptrotamer:

1H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.03 (s, 6 H, 28-H), 0.88 (s, 9 H, 30-H), 0.92 (d, ³J_{11,10} = 6.5 Hz, 3 H, 11-H), 0.93 (d, ³J_{6,5} = 6.8 Hz, 3 H, 6-H), 0.95 (d, ³J_{6',5} = 6.5 Hz, 3 H, 6'-H), 1.00 (d, ³J_{11',10} = 6.8 Hz, 3 H, 11'-H), 1.24 (d, ³J_{22,21} = 7.0 Hz, 3 H, 22-H), 1.48 (m, 3 H, 5-H, 26-H), 1.74 (m, 2 H, 4-H), 1.84 (m, 1 H, 25-H), 1.93 (m, 1 H, 25-H'), 2.13 (m, 1 H, 10-H), 2.84 (s, 3 H, 7-H), 2.99 (s, 3 H, 31-H), 3.32 (s, 3 H, 19-H), 3.61 (m, 2 H, 27-H), 3.69 (s, 3 H, 1-H), 4.36 (m, 1 H, 21-H), 4.62 (m, 1 H, 24-H), 4.67 (dd, ³J_{13,NHc} = 7.4 Hz, ³J_{13,14} = 3.8 Hz, 1 H, 13-H), 4.82 (dd, ³J_{9,NHb} = 8.5 Hz, ³J_{9,10} = 5.8 Hz, 1 H, 9-H), 4.82 (m, 1 H, 14-H), 5.16 (m, 2 H, 33-H), 5.35 (dd, ³J_{3,4} = 10.3 Hz, ³J_{3,4'} = 5.3 Hz, 1 H, 3-H), 6.49 (bs, 1 H, NH_d), 6.70 (bs, 1 H, NH_c), 7.17–7.18 (m, 2 H, 18-H, 37-H), 7.26–7.35 (m, 9 H, 16-H, 17-H, 35-H, 36-H, NH_b).

13C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = −5.4 (q, C-28), 17.1 (q, C-11), 17.9 (q, C-22), 18.3 (s, C-29), 19.5 (q, C-11'), 21.4 (q, C-6), 23.3 (q, C-6'), 24.0 (t, C-25), 24.8 (d, C-5), 25.9 (q, C-30), 29.1 (q, C-7), 29.6 (t, C-26), 31.2 (q, C-31), 31.4 (d, C-10), 36.9 (t, C-4), 49.0 (d, C-21), 52.1 (q, C-1),

54.0 (d, C-9), 54.5 (d, C-3), 57.5 (q, C-19), 57.8 (d, C-13), 58.6 (d, C-24), 62.4 (t, C-27), 67.6 (t, C-33), 81.2 (d, C-14), 126.8 (d, C-16), 127.8 (d, C-36), 128.0 (d, C-38), 128.2 (d, C-18), 128.3 (d, C-17), 128.5 (d, C-36), 136.4 (s, C-34, C-15), 157.4 (s, C-32), 168.3 (s, C-12), 171.5 (s, C-20), 171.9 (s, s, C-8, C-23), 172.0 (s, C-1).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.85 (s, 3 H, 7-H), 3.33 (s, 3 H, 19-H), 3.64 (s, 3 H, 1-H), 4.49 (m, 1 H, 24-H), 6.21 (bs, 1 H, NH_d), 6.63 (bs, 1 H, NH_c).

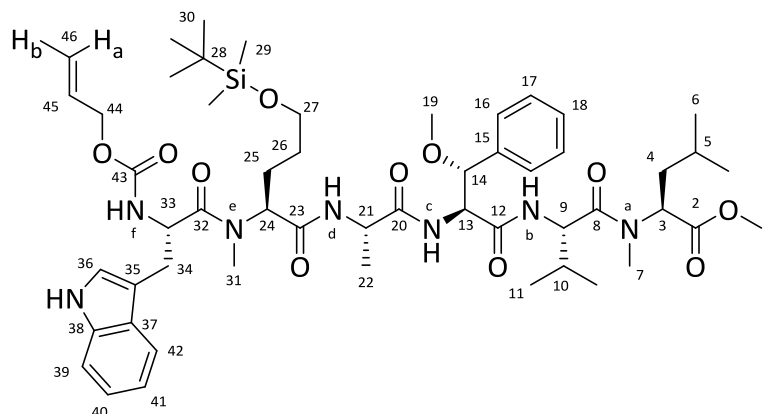
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -33.6^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (ESI)	Berechnet	Gefunden
C ₄₆ H ₇₄ N ₅ O ₁₀ Si [M+H] ⁺	884.5199	884.5189

***N*-Alloc-(*S*)-tryptophanyl-*N*-methyl-(2*S*)-[5-(*tert*-butyldimethylsilyl)-oxy-norvanyl]-(*S*)-alanyl-(2*S*,3*R*)-(3-methoxyphenylalanyl)-(*S*)-valyl-(*S*)-*N*-methyl-leucin-methylester (**155**)**

Pentapeptid **154** (100 mg, 113 μmol) wurde in 1.5 mL MeOH gelöst und mit 10% wt. Pd-C (10 mg, 10% auf Aktivkohle) versetzt. Das Gemisch wurde für drei Stunden bei Raumtemperatur unter H₂-Atmosphäre (1 bar) bis zum vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle) gerührt. Anschließend wurde über Celite filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in 2 mL DCM aufgenommen, mit Säure **126** (36 mg, 119 μmol) versetzt und auf –20 °C gekühlt. Darauf folgend wurden bei dieser Temperatur nacheinander NMM (27 μL, 249 μmol) und BEP (34 mg, 124 μmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde langsam auf 0 °C erwärmt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde mit DCM aufgefüllt und mit Wasser, ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, DCM:EE 1:1) ergab das gewünschte Hexapeptid **155** (63 mg, 61 μmol, 54%) als farbloses Harz.

[DC: DCM/EE = 1:1, R_f(**155**) = 0.30]



*Gemisch aus Rotameren:**Hauptrotamer:*

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.01 (s, 3 H, 29-H), 0.02 (s, 3 H, 29-H'), 0.82 (d, ³J_{6,5} = 6.5 Hz, 3 H, 6-H), 0.85 (s, 9 H, 30-H), 0.88 (d, ³J_{11,10} = 6.6 Hz, 3 H, 11-H), 0.93 (d, ³J_{6',5} = 6.7 Hz, 3 H, 6-H'), 1.01 (d, ³J_{11',10} = 6.8 Hz, 3 H, 11-H'), 1.12 (d, ³J_{22,21} = 7.0 Hz, 3 H, 22-H), 1.34 (m, 2 H, 26-H), 1.46 (m, 1 H, 5-H), 1.56 (m, 1 H, 25-H), 1.70 (m, 2 H, 4-H), 1.93 (m, 1 H, 25-H), 2.08 (m, 1 H, 5-H), 2.18 (m, 1 H, 10-H), 2.27 (s, 3 H, 7-H), 3.05 (s, 3 H, 31-H), 3.18 (m, 2 H, 34-H), 3.32 (s, 3 H, 19-H), 3.57 (m, 2 H, 27-H), 3.68 (s, 3 H, 1-H), 4.32 (m, 1 H, 21-H), 4.57 (m, 2 H, 44-H), 4.67 (dd, ³J_{13,NHc} = 8.0 Hz, ³J_{13,14} = 2.6 Hz, 1 H, 13-H), 4.90 (dd, ³J_{9,NHb} = 8.8 Hz, ³J_{9,10} = 6.2 Hz, 1 H, 9-H), 4.95 (d, ³J_{14,13} = 2.6 Hz, 1 H, 14-H), 4.96–5.10 (m, 2 H, 24-H, 33-H), 5.15–5.35 (m, 3 H, 3-H, 46-H_a, 46-H_b), 5.80 (d, ³J_{NHf,33} = 8.3 Hz, 1 H, NH_f), 5.90 (m, 1 H, 45-H), 6.12 (d, ³J_{NHd,21} = 6.6 Hz, 1 H, NH_d), 6.65 (d, ³J_{NHc,13} = 6.6 Hz, 1 H, NH_c), 6.89 (s, 1 H, 36-H), 7.07–7.15 (m, 2 H, 40-H, 41-H), 7.18 (m, 1 H, 18-H), 7.25 (m, 1 H, 39-H), 7.27–7.39 (m, 3 H, 16-H, 17-H, NH_b), 7.73 (d, ³J_{42,41} = 7.4 Hz, 1 H, 42-H), 9.49 (s, 1 H, NH_{Indol}).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = –5.4 (q, C-29), 17.2 (q, C-11'), 18.1 (q, C-22), 18.2 (s, C-28), 19.5 (q, C-11), 21.2 (q, C-6), 23.1 (q, C-6'), 24.8 (d, C-5), 25.9 (q, C-30), 28.8 (t, C-34), 29.7 (t, C-26), 30.5 (q, C-7), 31.0 (d, q, C-10, C-31), 31.2 (t, C-25), 36.8 (d, C-4), 49.0 (d, C-21), 51.1 (d, C-33), 52.1 (q, C-1), 54.2 (d, C-9), 54.6 (d, d, C-3, C-24), 57.7 (q, C-19), 57.7 (d, C-13), 62.4 (t, C-44), 65.7 (t, C-27), 81.3 (d, C-14), 109.2 (s, C-35), 111.2 (d, C-39), 117.6 (t, C-46), 118.2 (d, C-42), 119.4 (d, C-41), 121.9 (d, C-40), 123.6 (d, C-36), 126.4 (d, C-16), 126.8 (s, C-37), 128.3 (d, C-18), 128.6 (d, C-17), 132.6 (d, C-45), 136.3 (s, C-38), 137.0 (s, C-15), 155.7 (s, C-43), 168.8 (s, C-2), 170.2 (s, C-23), 171.8 (s, C-12), 171.9 (s, C-33), 172.4 (s, C-8), 174.1 (s, C-20).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.85 (s, 9 H, 30-H), 0.96 (d, ³J_{11,10} = 6.9 Hz, 3 H, 11-H), 1.00 (d, ³J_{11',10} = 6.6 Hz, 3 H, 11-H'), 1.16 (d, ³J_{22,21} = 7.0 Hz, 3 H, 22-H), 1.24 (m, 2 H, 26-H), 2.72 (s, 3 H, 7-H), 2.84 (s, 3 H, 31-H), 2.97 (s, 3 H, 19-H), 3.16 (m, 2 H, 34-H), 3.25 (s, 3 H, 1-H), 4.74 (dd, ³J_{13,NH} = 7.8 Hz, ³J_{13,14} = 3.3 Hz, 1 H, 13-H), 4.82 (m, 1 H, 9-H), 6.35 (d, ³J_{NHd,21} = 6.5 Hz, 1 H, NH_d), 6.53 (bs, 1 H, NH_c), 6.93 (s, 1 H, 36-H), 7.58 (d, ³J_{NHb,9} = 7.9 Hz, 1 H, NH_b), 7.92 (d, ³J_{39,40} = 7.4 Hz, 1 H, 39-H).

Optische Drehung:

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -24.2^{\circ} \text{ (c = 1.0, CHCl}_3\text{)}$$

HRMS (ESI)

Berechnet

Gefunden

C₅₃H₈₂N₇O₁₁Si [M+H]⁺

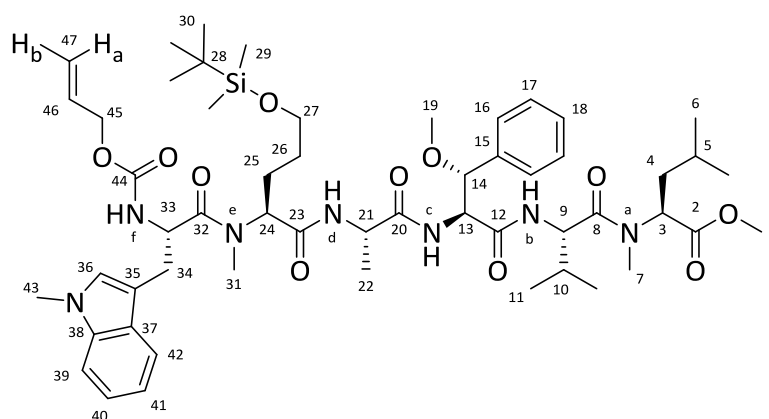
1020.5836

1020.5838

***N*-Alloc-(*S*)-[*N'*-methyl-tryptophanyl]-*N*-methyl-(2*S*)-[5-(*tert*-butyldimethylsilyl)-oxy-norvanyl]-(*S*)-alanyl-(2*S*,3*R*)-(3-methoxyphenylalanyl)-(*S*)-valyl-(*S*)-*N*-methyl-leucin-methylester (**156**)**

Pentapeptid **154** (100 mg, 113 μ mol) wurde in 1.5 mL MeOH gelöst und mit 10% wt. Pd-C (10 mg, 10% auf Aktivkohle) versetzt. Das Gemisch wurde für drei Stunden bei Raumtemperatur unter H₂-Atmosphäre (1 bar) bis zum vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle) gerührt. Anschließend wurde über Celite filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in 2 mL DCM aufgenommen, mit Säure **127** (36 mg, 119 μ mol) versetzt und auf –20 °C gekühlt. Darauf folgend wurden bei dieser Temperatur nacheinander NMM (27 μ L, 249 μ mol) und BEP (34 mg, 124 μ mol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde langsam auf 0 °C erwärmt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde mit DCM verdünnt, mit Wasser, ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, DCM:EE 1:1) ergab das gewünschte Hexapeptid **156** (63 mg, 61 μ mol, 54%) als farbloses Harz.

[DC: DCM/EE = 1:1, R_f(**156**) = 0.30]



Gemisch aus Rotameren:

Hauptrotamer:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.03 (s, 3 H, 29-H), 0.03 (s, 3 H, 29-H'), 0.87 (s, 9 H, 30-H), 0.90 (d, ³J_{6,5} = 6.3 Hz, 3 H, 6-H), 0.94 (d, ³J_{6',5} = 6.5 Hz, 3 H, 6-H'), 0.95 (d, ³J_{11,10} = 6.5 Hz, 3 H, 11-H), 0.98 (d, ³J_{11',10} = 6.7 Hz, 3 H, 11-H'), 1.24 (d, ³J_{22,21} = 7.0 Hz, 3 H, 22-H), 1.46 (m, 1 H, 5-H), 1.66–1.82 (m, 4 H, 4-H, 26-H), 1.95 (m 2-H, 25-H), 2.18 (m, 1 H, 10-H), 2.74 (s, 3 H, 7-H), 3.00 (s, 3 H, 31-H), 3.18 (m, 2 H, 34-H), 3.32 (s, 3 H, 19-H), 3.57 (m, 2 H, 27-H), 3.68 (s, 3 H, 1-H), 3.74 (s, 3 H, 43-H), 4.33 (m, 1 H, 21-H), 4.44–4.60 (m, 3 H, 24-H, 45-H), 4.70 (dd, ³J_{13,NH} = 7.7 Hz, ³J_{13,14'} = 3.5 Hz, 1 H, 13-H), 4.77–4.85 (m, 2 H, 9-H, 14-H), 4.98 (m, 1 H, 33-H), 5.13–5.29 (m, 2 H, 47-H_a, 47-H_b), 5.34 (dd, ³J_{3,4} = 10.7 Hz, ³J_{3,4'} = 5.3 Hz, 1 H, 3-H), 5.61 (d, ³J_{NHf,33} = 7.3 Hz, 1 H, NH_f), 5.87 (m, 1 H, 46-H), 6.82 (d, ³J_{NHc,13} = 7.6 Hz, 1 H, NH_c), 6.89 (s, 1 H, 36-H), 7.12

(d, $^3J_{42,41} = 8.1$ Hz 1 H, 42-H), 7.15–7.25 (m, 5 H, 16-H, 17-H, 18-H), 7.25–7.36 (m, 3 H, 40-H, 41-H, NH_b), 7.64 (d, $^3J_{39,40} = 7.9$ Hz, 1 H, 39-H), 7.87 (d, $^3J_{\text{NHd},21} = 7.0$ Hz, 1 H, NH_d).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.4$ (q, C-29), 17.2 (q, C-11'), 17.6 (q, C-22), 18.2 (s, C-28), 19.4 (q, C-11), 21.3 (q, C-6), 23.2 (q, C-6'), 24.8 (d, C-5), 25.9 (q, C-30), 28.8 (t, C-34), 29.0 (t, C-26), 29.2 (q, C-7), 31.2 (q, C-31), 31.3 (d, C-10), 31.4 (t, C-25), 32.6 (q, C-43), 36.9 (d, C-4), 49.5 (d, C-21), 51.5 (d, C-33), 52.1 (q, C-1), 54.0 (d, C-9), 54.2 (d, C-24), 54.5 (d, C-3), 57.5 (q, C-19), 57.8 (d, C-13), 62.5 (t, C-45), 66.2 (t, C-27), 81.3 (d, C-14), 108.2 (s, C-35), 109.4 (d, C-39), 117.5 (t, C-47), 118.2 (d, C-42), 119.3 (d, C-41), 121.8 (d, C-40), 126.8 (d, C-16), 127.7 (s, C-37), 127.8 (d, C-36), 128.0 (d, C-18), 128.2 (d, C-17), 132.1 (d, C-46), 136.7 (s, C-38), 136.9 (s, C-15), 155.9 (s, C-44), 168.5 (s, C-2), 170.2, 171.6, 171.7, 172.0, 172.1, 172.6, 173.7, (7 s, Carbonyl-C's).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

^1H -NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = -0.11$ (s, 3 H, 29-H), 0.01 (s, 3 H, 29-H'), 0.82 (m, 1 H, 25-H), 0.84 (s, 9 H, 30-H), 0.90 (d, $^3J_{6',5} = 6.6$ Hz, 3 H, 6-H'), 0.94 (d, $^3J_{11,10} = 6.6$ Hz, 3 H, 11-H), 0.98 (d, $^3J_{11',10} = 6.7$ Hz, 3 H, 11-H'), 1.16 (d, $^3J_{22,21} = 7.1$ Hz, 3 H, 22-H), 1.36 (m, 1 H, 26), 1.48 (m, 1 H, 5-H), 1.73 (m, 2 H, 4-H), 2.10 (m, 1 H, 10-H), 2.71 (s, 3 H, 7-H), 2.98 (s, 3 H, 31-H), 3.15 (m, 2 H, 34-H), 3.28 (s, 3 H, 19-H), 3.68 (s, 3 H, 1-H), 4.19 (m, 1 H, 21-H), 4.41 (m, 1 H, 24-H), 4.51 (m, 2 H, 45-H), 4.83 (m, 1 H, 9-H), 4.98 (m, 1 H, 33-H), 5.13–5.29 (m, 2 H, 47-H_a, 47-H_b), 5.34 (dd, $^3J_{3,4} = 10.6$ Hz, $^3J_{3,4'} = 5.5$ Hz, 1 H, 3-H), 5.83 (m, 1 H, 45-H), 6.37 (d, $^3J_{\text{NHd},21} = 6.9$ Hz, 1 H, NH_d), 6.85 (d, $^3J_{\text{NHc},13} = 7.6$ Hz, 1 H, NH_c), 6.93 (s, 1 H, 36-H), 7.08 (d, $^3J_{42,41} = 8.1$ Hz 1 H, 42-H), 7.15–7.25 (m, 5 H, 16-H, 17-H, 18-H), 7.25–7.36 (m, 2 H, 40-H, 41-H), 7.47 (d, $^3J_{\text{NHb},9} = 8.7$ Hz, 1 H, NH_b), 7.57 (d, $^3J_{39,40} = 7.9$ Hz, 1 H, 39-H),

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 17.3$ (q, C-11'), 17.2 (q, C-22), 18.3 (s, C-28), 19.5 (q, C-11), 25.8 (q, C-30), 28.9 (t, C-34), 49.8 (d, C-21), 50.6 (d, C-24), 57.4 (q, C-19), 57.6 (d, C-13), 62.7 (t, C-45), 65.7 (t, C-27), 81.4 (d, C-14), 108.4 (s, C-35), 118.4 (t, C-47), 118.6 (d, C-42), 119.5 (d, C-41), 121.9 (d, C-40), 127.6 (d, C-18), 128.3 (d, C-17), 132.7 (d, C-46), 136.9 (s, C-15), 156.7 (s, C-44), 168.9 (s, C-2).

Anmerkung: Die Signale der Amid-Kohlenstoffe sind im ^{13}C -NMR nicht von den Rotamerensignalen zu unterscheiden.

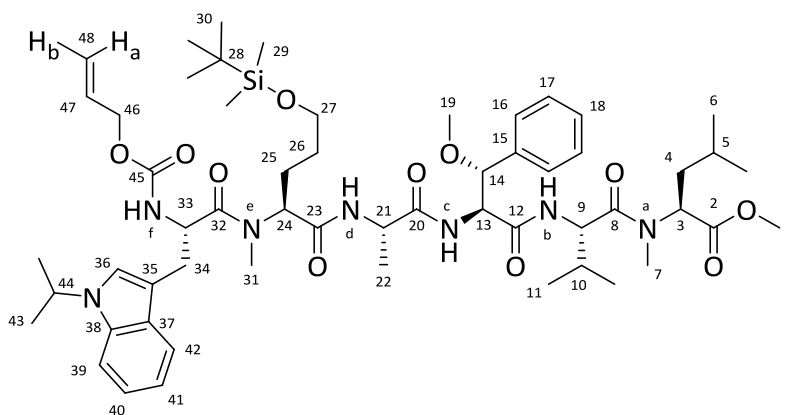
Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -52.6^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl₃)

HRMS (ESI)	Berechnet	Gefunden
C ₅₄ H ₈₄ N ₇ O ₁₁ Si [M+H] ⁺	1034.5993	1034.5996

***N*-Alloc-(*S*)-[*N'*-*iso*-propyl-tryptophanyl]-*N*-methyl-(2*S*)-[5-(*tert*-butyldimethylsilyl)-oxy-norvanyl]-(*S*)-alanyl-(2*S*,3*R*)-(3-methoxyphenylalanyl)-(*S*)-valyl-(*S*)-*N*-methyl-leucin-methylester (**157**)**

Pentapeptid **154** (149 mg, 169 μmol) wurde in 2 mL MeOH gelöst und mit 10% wt. Pd-C (15 mg, 10% auf Aktivkohle) versetzt. Das Gemisch wurde für drei Stunden bei Raumtemperatur unter H_2 -Atmosphäre (1 bar) bis zum vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle) gerührt. Anschließend wurde über Celite filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in 2 mL DCM aufgenommen, mit Säure **77** (58 mg, 177 μmol) versetzt und auf -20°C gekühlt. Darauf folgend wurden bei dieser Temperatur nacheinander NMM (41 μL , 371 μmol) und BEP (51 mg, 185 μmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde langsam auf 0°C erwärmt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde mit DCM versetzt, mit Wasser, ges. NaHCO_3 -Lösung und ges. NaCl -Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, DCM:EE 1:1) ergab das gewünschte Hexapeptid **157** (107 mg, 101 μmol , 60%) als farbloses Harz.

[DC: DCM/EE = 1:1, $R_f(\mathbf{157}) = 0.40$]



Gemisch aus Rotameren:

Hauptrotamer:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.02$ (s, 3 H, 29-H), 0.02 (s, 3 H, 29-H'), 0.87 (s, 9 H, 30-H), 0.90 (d, $^3J_{6,5} = 6.5$ Hz, 3 H, 6-H), 0.93 (d, $^3J_{6',5'} = 6.6$ Hz, 3 H, 6-H'), 0.94 (d, $^3J_{11,10} = 6.6$ Hz, 3 H, 11-H), 0.98 (d, $^3J_{11',10'} = 6.5$ Hz, 3 H, 11-H'), 1.24 (d, $^3J_{22,21} = 7.0$ Hz, 3 H, 22-H), 1.36 (m, 1 H, 26-H), 1.46 (d, $^3J_{43,44} = 6.7$ Hz, 6 H, 43-H), 1.50 (m, 1 H, 5-H), 1.65–1.81 (m, 3 H, 4-H, 26-H), 1.97 (m, 2-H, 25-H), 2.10 (m, 1 H, 5-H), 2.16 (m, 1 H, 10-H), 2.82 (s, 3 H, 7-H), 3.00 (s, 3 H, 31-H), 3.14 (m, 2 H, 34-H), 3.32 (s, 3 H, 19-H), 3.57 (m, 2 H, 27-H), 3.68 (s, 3 H, 1-H), 4.30 (m, 1 H, 21-H), 4.43 - 4.56 (m, 3 H, 46-H, 44-H), 4.16 (m, 2 H, 27-H), 4.66 (dd, $^3J_{13,\text{NHc}} = 7.4$ Hz, $^3J_{13,14'} = 3.6$ Hz, 1 H, 13-H), 4.70 (dd, $^3J_{24,25} = 7.5$ Hz, $^3J_{24,25'} = 3.5$ Hz, 1 H, 24-H), 4.77–4.85 (m, 2 H, 9-H, 14-H), 4.95 (m, 1 H, 33-H), 5.13–5.29 (m, 2 H, 48-H_a, 48-H_b), 5.36 (dd, $^3J_{3,4} = 10.7$ Hz, $^3J_{3,4'} = 5.4$ Hz, 1 H, 3-H), 5.60 (d, $^3J_{\text{NHf},33} = 7.3$ Hz, 1 H, NH_f), 5.87 (m, 1 H, 47-H), 6.81 (d, $^3J_{\text{NHc},13} = 7.5$ Hz, 1 H,

NH_c), 7.05–7.14 (m, 3 H, 36-H, 40-H, 41-H), 7.15–7.25 (m, 5 H, 16-H, 17-H, 18-H), 7.30 (m, 1 H, 42-H), 7.36 (d, $^3J_{\text{NHb},9} = 8.8$ Hz, 1 H, NH_b), 7.58 (d, $^3J_{39,40} = 7.8$ Hz, 1 H, 39-H), 7.87 (d, $^3J_{\text{NHd},21} = 6.9$ Hz, 1 H, NH_d).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.4$ (q, C-29), 17.2 (q, C-11'), 17.6 (q, C-22), 18.2 (s, C-28), 19.4 (q, C-11), 21.3 (q, C-6), 22.6 (q, C-43), 22.7 (q, C-43'), 23.2 (q, C-6'), 24.8 (d, C-5), 25.9 (q, C-30), 28.7 (t, C-34), 29.0 (t, C-26), 29.1 (q, C-7), 31.2 (q, C-31), 31.3 (d, C-10), 31.4 (t, C-25), 36.9 (d, C-4), 49.5 (d, C-21), 51.7 (d, C-33), 52.1 (q, C-1), 54.0 (d, C-9), 54.2 (d, C-24), 54.5 (d, C-3), 57.5 (q, C-19), 57.8 (d, C-13), 60.0 (d, C-44), 62.5 (t, C-46), 66.2 (t, C-27), 81.2 (d, C-14), 108.3 (s, C-35), 109.6 (d, C-39), 117.5 (t, C-48), 118.1 (d, C-42), 119.1 (d, C-41), 121.5 (d, C-40), 122.4 (s, C-37), 126.9 (d, C-16), 128.0 (d, C-18), 128.3 (d, C-17), 132.1 (d, C-47), 135.6 (s, C-38), 136.8 (s, C-15), 156.6 (s, C-45), 168.4 (s, C-2), 168.9, 170.2, 171.6, 171.7, 171.9, 172.0, 172.1, 172.6, 173.7, (9 s, Carbonyl-C's).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = -0.03$ (s, 3 H, 29-H), -0.01 (s, 3 H, 29-H'), 0.46 (m, 1 H, 25-H), 0.64 (m, 1 H, 25-H), 0.84 (s, 9 H, 30-H), 0.90 (d, $^3J_{6',5} = 6.6$ Hz, 3 H, 6-H'), 0.93 (d, $^3J_{11,10} = 6.6$ Hz, 3 H, 11-H), 0.98 (d, $^3J_{11',10} = 6.5$ Hz, 3 H, 11-H'), 1.10 (m, 1 H, 26), 1.21 (d, $^3J_{22,21} = 7.0$ Hz, 3 H, 22-H), 1.49 (d, $^3J_{43,44} = 6.7$ Hz, 6 H, 43-H), 1.58 (m, 1 H, 5-H), 1.65–1.81 (m, 4 H, 4-H, 10-H, 44-H), 2.70 (s, 3 H, 7-H), 2.98 (s, 3 H, 31-H), 3.15 (m, 2 H, 34-H), 3.28 (s, 3 H, 19-H), 3.68 (s, 3 H, 1-H), 4.18 (m, 1 H, 21-H), 4.37 (m, 1 H, 27-H), 4.51 (m, 2 H, 46-H), 4.78 (m, 1 H, 9-H), 4.95 (m, 1 H, 33-H), 5.12 (m, 2 H, 48-H_a, 48-H_b), 5.34 (dd, $^3J_{3,4} = 10.8$ Hz, $^3J_{3,4'} = 5.4$ Hz, 1 H, 3-H), 5.86 (m, 1 H, 47-H), 6.45 (d, $^3J_{\text{NHd},21} = 6.8$ Hz, 1 H, NH_d), 6.84 (d, $^3J_{\text{NHc},13} = 7.5$ Hz, 1 H, NH_c), 7.10 (s, 1 H, 36-H), 7.16–7.24 (m, 7 H, 16-H, 17-H, 18-H, 40-H, 41-H), 7.28 (m, 1 H, 42-H), 7.47 (d, $^3J_{\text{NHb},9} = 8.5$ Hz, 1 H, NH_b), 7.61 (d, $^3J_{39,40} = 7.8$ Hz, 1 H, 39-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 17.3$ (q, C-11'), 18.3 (s, C-28), 19.5 (q, C-11), 22.9 (q, C-43), 25.8 (q, C-30), 28.8 (t, C-34), 49.6 (d, C-21), 50.5 (d, C-24), 57.4 (q, C-19), 57.6 (d, C-13), 62.6 (t, C-46), 65.6 (t, C-27), 81.4 (d, C-14), 108.7 (s, C-35), 118.2 (t, C-48), 118.5 (d, C-42), 121.7 (d, C-40), 122.6 (s, C-37), 132.7 (d, C-47), 135.7 (s, C-38), 136.8 (s, C-15), 155.9 (s, C-45), 168.5 (s, C-2).

Anmerkung: Die Signale der Amid-Kohlenstoffe sind im ¹³C-NMR nicht von den Rotamerensignalen zu unterscheiden.

Optische Drehung:

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -172.7^\circ \text{ (c = 1.0, CHCl}_3\text{)}$$

HRMS (ESI)

Berechnet

Gefunden

C₅₆H₈₈N₇O₁₁Si [M+H]⁺

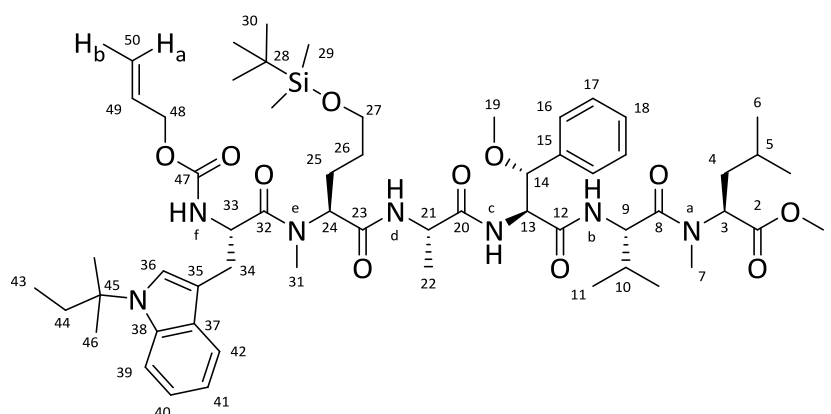
1062.6306

1062.6309

***N*-Alloc-(*S*)-[*N'*-*tert*-pentyl-tryptophanyl]-*N*-methyl-(2*S*)-[5-(*tert*-butyldimethylsilyl)-oxy-norvanyl]-(*S*)-alanyl-(2*S*,3*R*)-(3-methoxyphenylalanyl)-(*S*)-valyl-(*S*)-*N*-methyl-leucin-methylester (**158**)**

Pentapeptid **154** (149 mg, 169 μ mol) wurde in 2 mL MeOH gelöst und mit 10% wt. Pd-C (15 mg, 10% auf Aktivkohle) versetzt. Das Gemisch wurde für drei Stunden bei Raumtemperatur unter H₂-Atmosphäre (1 bar) bis zum vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle) gerührt. Anschließend wurde über Celite filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in 2 mL DCM aufgenommen, mit Säure **84** (63 mg, 177 μ mol) versetzt und auf –20 °C gekühlt. Darauf folgend wurden bei dieser Temperatur nacheinander NMM (41 μ L, 371 μ mol) und BEP (51 mg, 185 μ mol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde langsam auf 0 °C erwärmt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde mit DCM aufgefüllt und mit Wasser, ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, DCM:EE 1:1) ergab das gewünschte Hexapeptid **158** (116 mg, 106 μ mol, 63%) als farbloses Harz.

[DC: DCM/EE = 1:1, Rf(**158**) = 0.40]



Gemisch aus Rotameren:

Hauptrotamer:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.03 (s, 3 H, 29-H), 0.03 (s, 3 H, 29-H'), 0.61 (t, ³J_{43,44} = 7.4 Hz, 3 H, 43-H), 0.87 (s, 9 H, 30-H), 0.91 (d, ³J_{6,5} = 6.5 Hz, 3 H, 6-H), 0.94 (d, ³J_{6',5} = 6.6 Hz, 3 H, 6-H'), 0.95 (d, ³J_{11,10} = 6.7 Hz, 3 H, 11-H), 0.98 (d, ³J_{11',10} = 6.5 Hz, 3 H, 11-H'), 1.24 (d, ³J_{22,21} = 7.0 Hz, 3 H, 22-H), 1.39 (m, 2 H, 26-H), 1.50 (m, 1 H, 5-H), 1.66 (s, 6 H, 46-H), 1.69–1.81 (m, 4 H, 4-H, 25-H), 2.00–2.14 (m, 3 H, 10-H, 44-H), 2.85 (s, 3 H, 7-H), 3.00 (s, 3 H, 31-H), 3.16 (m, 2 H, 34-H), 3.33 (s, 3 H, 19-H), 3.57 (m, 2 H, 27-H), 3.69 (s, 3 H, 1-H), 4.30 (m, 1 H, 21-H), 4.43–4.57 (m, 3 H, 24-H, 48-H), 4.66 (dd, ³J_{13,NHc} = 7.4 Hz, ³J_{13,14} = 3.6 Hz, 1 H, 13-H), 4.77–4.85 (m, 2 H, 9-H, 14-H), 4.94 (m, 1 H, 33-H), 5.11–5.29 (m, 2 H, 50-H_a, 50-H_b), 5.37 (dd, ³J_{3,4} = 10.2 Hz, ³J_{3,4} = 5.0 Hz, 1 H, 3-H), 5.50 (d, ³J_{NHf,33} = 7.2 Hz, 1 H, NH_f), 5.87 (m, 1 H, 49-H), 6.80 (d, ³J_{NHc,13} = 7.6 Hz, 1 H, NH_c), 7.01–7.15 (m, 3 H, 36-H, 40-H, 41-H), 7.16–7.31 (m, 5 H, 16-H, 17-H, 18-

H), 7.35 (d, $^3J_{\text{NHb},9} = 8.8$ Hz, 1 H, NH_b), 7.54–7.64 (m, 2 H, 39-H, 42-H), 7.87 (d, $^3J_{\text{NHd},21} = 6.9$ Hz, 1 H, NH_d).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.4$ (q, C-29), 8.26 (q, C-43), 17.2 (q, C-11'), 17.6 (q, C-22), 18.3 (s, C-28), 19.4 (q, C-11), 21.4 (q, C-6), 23.3 (q, C-6'), 24.8 (d, C-5), 25.9 (q, C-30), 27.8 (q, C-46), 27.9 (q, C-46'), 28.7 (t, C-34), 29.0 (t, C-26), 29.1 (q, C-7), 31.2 (q, C-31), 31.3 (d, C-10), 31.4 (t, C-25), 33.4 (t, C-44), 36.9 (d, C-4), 49.7 (d, C-21), 51.7 (d, C-33), 52.1 (q, C-1), 54.0 (d, C-9), 54.2 (d, C-24), 54.5 (d, C-3), 57.5 (q, C-19), 57.8 (d, C-13), 58.9 (s, C-45), 62.5 (t, C-48), 66.2 (t, C-27), 81.2 (d, C-14), 107.3 (s, C-35), 113.4 (d, C-39), 117.5 (t, C-50), 118.1 (d, C-42), 119.1 (d, C-41), 121.2 (d, C-40), 125.1 (d, C-36), 126.9 (d, C-16), 128.0 (d, C-18), 128.3 (d, C-17), 129.2 (s, C-37), 132.1 (d, C-49), 135.2 (s, C-38), 136.8 (s, C-15), 156.6 (s, C-47), 168.5 (s, C-2), 170.2, 171.6, 171.7, 171.9, 172.0, 172.1, 172.6, 173.7, (8 s, Carbonyl-C's).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl₃): $\delta = -0.03$ (s, 3 H, 29-H), 0.01 (s, 3 H, 29-H'), 0.58 (t, $^3J_{43,44} = 7.4$ Hz, 3 H, 43-H), 0.84 (s, 9 H, 30-H), 0.94 (d, $^3J_{6',5} = 6.6$ Hz, 3 H, 6-H'), 0.97 (d, $^3J_{11,10} = 6.5$ Hz, 3 H, 11-H), 1.14 (d, $^3J_{11',10} = 6.5$ Hz, 3 H, 11-H'), 1.22 (d, $^3J_{22,21} = 7.0$ Hz, 3 H, 22-H), 1.65 (s, 6 H, 46-H), 1.84 (m, 2 H, 44-H), 1.94 (m, 2 H, 25-H), 2.11 (m, 1 H, 5-H), 2.18 (m, 1 H, 10-H), 2.73 (s, 3 H, 7-H), 2.98 (s, 3 H, 31-H), 3.04 (m, 1 H, 34-H), 3.23 (m, 1 H, 34-H'), 3.29 (s, 3 H, 19-H), 3.69 (s, 3 H, 1-H), 3.81 (m, 1 H, 27-H), 4.18 (m, 1 H, 21-H), 4.45 (m, 2 H, 48-H), 4.63 (dd, $^3J_{13,\text{NH}} = 8.2$ Hz, $^3J_{13,14'} = 3.1$ Hz, 1 H, 13-H), 4.73 (m, 1 H, 24-H), 4.81 (m, 1 H, 9-H), 4.92 (m, 1 H, 33-H), 5.11–5.29 (m, 2 H, 50-H_a, 50-H_b), 5.33 (dd, $^3J_{3,4} = 10.2$ Hz, $^3J_{3,4'} = 5.0$ Hz, 1 H, 3-H), 5.80 (m, 1 H, 49-H), 6.46 (d, $^3J_{\text{NHd},21} = 6.7$ Hz, 1 H, NH_d), 6.84 (d, $^3J_{\text{NHc},13} = 7.6$ Hz, 1 H, NH_c), 7.01–7.15 (m, 2 H, 40-H, 41-H), 7.16–7.31 (m, 6 H, 16-H, 17-H, 18-H, 36-H), 7.46 (d, $^3J_{\text{NHb},9} = 8.8$ Hz, 1 H, NH_b), 7.54–7.64 (m, 2 H, 39-H, 42-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 17.3$ (q, C-11'), 18.3 (s, C-28), 19.5 (q, C-11), 25.8 (q, C-30), 27.9 (q, C-46), 28.0 (q, C-46'), 28.8 (t, C-34), 33.5 (t, C-44), 49.7 (d, C-21), 50.2 (d, C-24), 57.4 (q, C-19), 57.6 (d, C-13), 60.1 (s, C-45), 62.6 (t, C-48), 65.6 (t, C-27), 81.4 (d, C-14), 106.7 (s, C-35), 113.5 (t, C-39), 118.2 (t, C-50), 118.5 (d, C-42), 120.0 (d, C-40), 125.5 (d, C-36), 126.9 (d, C-16), 128.1 (d, C-18), 128.2 (d, C-17), 129.5 (s, C-37), 132.1 (d, C-49), 135.1 (s, C-38), 136.8 (s, C-15), 155.9 (s, C-47), 168.6 (s, C-2).

Anmerkung: Die Signale der Amid-Kohlenstoffe sind im $^{13}\text{C-NMR}$ nicht von den Rotamerensignalen zu unterscheiden.

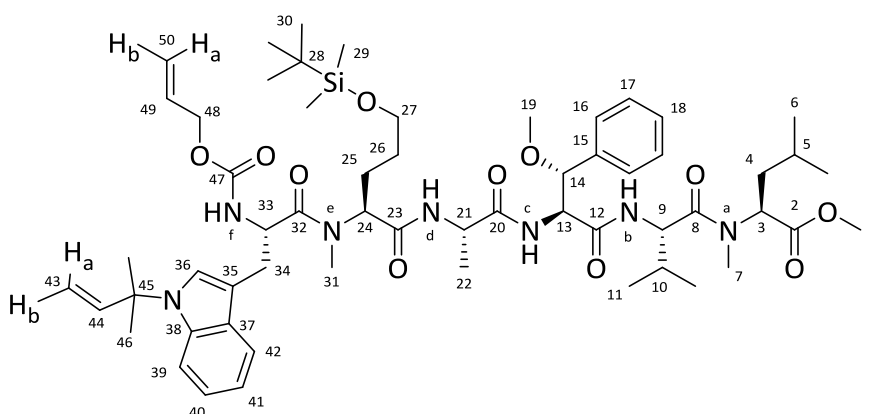
Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -35.1^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl₃)

HRMS (ESI)	Berechnet	Gefunden
C ₅₈ H ₉₂ N ₇ O ₁₁ Si [M+H] ⁺	1090.6619	1090.6619

***N*-Alloc-(*S*)-[*N'*-*tert*-prenyl-tryptophanyl]-*N*-methyl-(2*S*)-[5-(*tert*-butyldimethylsilyl)-oxy-norvanyl]-(*S*)-alanyl-(2*S*,3*R*)-(3-methoxyphenylalanyl)-(*S*)-valyl-(*S*)-*N*-methyl-leucin-methylester (**159**)**

Pentapeptid **154** (167 mg, 189 μmol) wurde in 2 mL MeOH gelöst und mit 10% wt. Pd-C (16 mg, 10% auf Aktivkohle) versetzt. Das Gemisch wurde für drei Stunden bei Raumtemperatur unter H_2 -Atmosphäre (1 bar) bis zum vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle) gerührt. Anschließend wurde über Celite filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in 2 mL DCM aufgenommen, mit Säure **81** (74 mg, 208 μmol) versetzt und auf -20°C gekühlt. Darauf folgend wurden bei dieser Temperatur nacheinander NMM (46 μL , 416 μmol) und BEP (57 mg, 208 μmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde langsam auf 0°C erwärmt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde mit DCM verdünnt und mit Wasser, ges. NaHCO_3 -Lösung und ges. NaCl -Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, DCM:EE 1:1) ergab das gewünschte Hexapeptid **159** (110 mg, 101 μmol , 54%) als farbloses Harz.

[DC: DCM/EE = 1:1, $R_f(\mathbf{159}) = 0.38$]



Gemisch aus Rotameren:

Hauptrotamer:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.03$ (s, 3 H, 29-H), 0.03 (s, 3 H, 29-H'), 0.87 (s, 9 H, 30-H), 0.96 (d, $^3J_{11,10} = 6.5$ Hz, 6 H, 11-H), 0.98 (d, $^3J_{6,5} = 6.7$ Hz, 6 H, 6-H), 1.24 (d, $^3J_{22,21} = 7.0$ Hz, 3 H, 22-H), 1.39 (m, 2 H, 26-H), 1.50 (m, 1 H, 5-H), 1.68–1.83 (m, 10 H, 4-H, 25-H, 46-H), 2.16 (m, 1 H, 10-H), 2.82 (s, 3 H, 7-H), 3.00 (s, 3 H, 31-H), 3.16 (m, 2 H, 34-H), 3.33 (s, 3 H, 19-H), 3.58 (m, 2 H, 27-H), 3.69 (s, 3 H, 1-H), 4.32 (m, 1 H, 21-H), 4.50 (m, 2 H, 48-H), 4.67 (dd, $^3J_{24,25} = 7.4$ Hz, $^3J_{24,25'} = 3.6$ Hz, 1 H, 24-H), 4.70 (dd, $^3J_{13,\text{NHc}} = 7.4$ Hz, $^3J_{13,14} = 3.6$ Hz, 1 H, 13-H), 4.76–4.83 (m, 2 H, 9-H, 14-H), 4.95 (m, 1 H, 33-H), 5.09–5.30 (m, 4 H, 43-H_a, 43-H_b, 50-H_a, 50-H_b), 5.37 (dd, $^3J_{3,4} = 10.5$ Hz, $^3J_{3,4} = 5.1$ Hz, 1 H, 3-H), 5.47 (d, $^3J_{\text{NHf},33} = 7.2$ Hz, 1 H, NH_f), 5.83 (m, 1 H, 49-H), 6.11 (dd, $^3J_{44,43a} = 17.4$ Hz, $^3J_{44,43b} = 10.7$ Hz, 1 H, 44-H), 6.80 (d, $^3J_{\text{NHc},13} = 7.6$ Hz, 1 H, NH_c), 7.04–7.13 (m, 2 H, 40-H, 41-H), 7.31 (s, 1 H, 36-H), 7.16–7.31 (m, 5 H, 16-H, 17-H, 18-H), 7.34

(d, $^3J_{\text{NH},9} = 8.7$ Hz, 1 H, NH_b), 7.47 (m, 1 H, 42-H), 7.62 (m, 1 H, 39-H), 7.83 (d, $^3J_{\text{NHd},21} = 7.0$ Hz, 1 H, NH_d).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.4$ (q, C-29), 17.2 (q, C-11'), 17.7 (q, C-22), 18.3 (s, C-28), 19.4 (q, C-11), 21.4 (q, C-6), 23.3 (q, C-6'), 24.8 (d, C-5), 25.9 (q, C-30), 27.8 (q, C-46), 27.9 (q, C-46'), 28.7 (t, C-34), 29.1 (q, C-7), 31.2 (q, C-31), 31.3 (d, C-10), 31.4 (t, C-25), 31.9 (t, C-26), 36.9 (d, C-4), 49.7 (d, C-21), 51.7 (d, C-33), 52.1 (q, C-1), 54.1 (d, C-9), 54.2 (d, C-24), 54.5 (d, C-3), 57.5 (q, C-19), 57.7 (d, C-13), 58.9 (s, C-45), 62.5 (t, C-48), 66.2 (t, C-27), 81.2 (d, C-14), 108.0 (s, C-35), 113.4 (t, C-43), 113.9 (d, C-39), 117.5 (t, C-50), 118.2 (d, C-42), 119.0 (d, C-41), 121.9 (d, C-40), 124.2 (d, C-36), 126.9 (d, C-16), 128.0 (d, C-18), 128.3 (d, C-17), 129.1 (s, C-37), 132.1 (d, C-49), 135.3 (s, C-38), 136.9 (s, C-15), 144.1 (d, C-44), 156.6 (s, C-47), 168.5 (s, C-2), 170.2, 171.6, 171.7, 171.9, 172.0, 172.1, 172.6, 173.4, (8 s, Carbonyl-C's).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl₃): $\delta = -0.03$ (s, 3 H, 29-H), -0.02 (s, 3 H, 29-H'), 0.64 (m, 2 H, 25-H), 0.84 (s, 9 H, 30-H), 0.94 (d, $^3J_{11,10} = 6.5$ Hz, 6 H, 11-H), 0.97 (d, $^3J_{6,5} = 6.7$ Hz, 6 H, 6-H), 1.24 (d, $^3J_{22,21} = 7.0$ Hz, 3 H, 22-H), 1.39 (m, 2 H, 26-H), 1.68–1.83 (m, 8 H, 4-H, 46-H), 1.95 (m, 1 H, 5-H), 2.10 (m, 1 H, 10-H), 2.74 (s, 3 H, 7-H), 2.97 (s, 3 H, 31-H), 3.29 (s, 3 H, 19-H), 3.69 (s, 3 H, 1-H), 4.17 (m, 1 H, 21-H), 4.44 (m, 1 H, 24-H), 4.50 (m, 2 H, 48-H), 4.74 (m, 1 H, 33-H), 4.76–4.83 (m, 2 H, 9-H, 14-H), 4.95 (m, 1 H, 33-H), 5.09–5.30 (m, 4 H, 43-H_a, 43-H_b, 50-H_a, 50-H_b), 5.34 (dd, $^3J_{3,4} = 10.5$ Hz, $^3J_{3,4} = 5.1$ Hz, 1 H, 3-H), 5.83 (m, 1 H, 49-H), 6.11 (dd, $^3J_{44,43a} = 17.4$ Hz, $^3J_{44,43b} = 10.7$ Hz, 1 H, 44-H), 6.43 (d, $^3J_{\text{NH},21} = 6.8$ Hz, 1 H, NH_d), 7.04–7.13 (m, 2 H, 40-H, 41-H), 7.16–7.31 (m, 5 H, 16-H, 17-H, 18-H), 7.47 (m, 1 H, 42-H), 7.57 (m, 1 H, 39-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 17.3$ (q, C-11'), 18.2 (s, C-28), 19.5 (q, C-11), 25.9 (q, C-31), 27.9 (q, C-46), 28.0 (q, C-46'), 28.6 (t, C-34), 31.5 (t, C-26), 49.7 (d, C-21), 50.4 (d, C-24), 54.0 (d, C-9), 56.4 (d, C-34), 57.4 (q, C-19), 57.6 (d, C-13), 60.1 (s, C-45), 65.6 (t, C-48), 81.4 (d, C-14), 107.4 (s, C-35), 113.5 (t, C-42), 118.2 (t, C-50), 118.5 (d, C-42), 119.4 (d, C-41), 121.2 (d, C-40), 123.9 (d, C-36), 126.9 (d, C-16), 128.1 (d, C-18), 128.2 (d, C-17), 129.3 (s, C-37), 132.7 (d, C-49), 135.4 (s, C-38), 136.8 (s, C-15), 144.0 (d, C-44), 155.9 (s, C-47), 168.9 (s, C-2).

Anmerkung: Die Signale der Amid-Kohlenstoffe sind im $^{13}\text{C-NMR}$ nicht von den Rotamerensignalen zu unterscheiden.

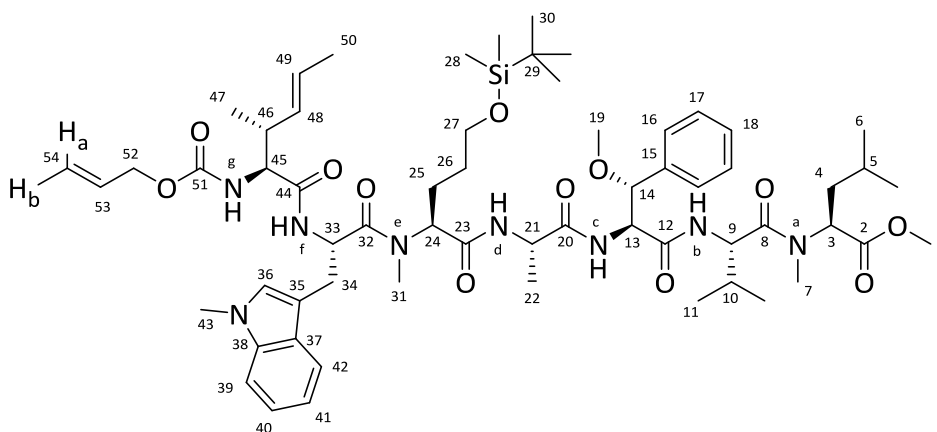
Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -64.1^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (ESI)	Berechnet	Gefunden
C ₅₈ H ₉₀ N ₇ O ₁₁ Si [M+H] ⁺	1088.6462	1088.6461

***N*-Alloc-(2*S*,3*R*,*E*)-(2-amino-3-methyl-hex-4-enoyl)-(*S*)-*N'*-methyl-tryptophanyl-*N*-methyl-(2*S*)-[5-(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy-norvalyl]-(*S*)-alanyl-(2*S*,3*R*)-(3-methoxy-phenylalanyl)-(*S*)-valyl-(*S*)-*N*-methyl-leucin-methylester (160)**

Hexapeptid **156** (52 mg, 50 μ mol) wurde in 1 mL MeCN/H₂O (1:1) gelöst und bei Raumtemperatur mit Diethylamin (26 μ L, 251 μ mol), TPPTS (1.1 mg, 1.91 μ mol) sowie Pd(OAc)₂ (45 μ L, 0.91 μ mol, 0.02 M in MeCN) versetzt. Nach einer Stunde (LC-MS-Kontrolle) wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 800 μ L DCM gelöst. Nach Abkühlen auf 0 °C erfolgte die Zugabe von Säure **92** (13 mg, 55 μ mol), EDC*HCl (10.6 mg, 55 μ mol), HOBt (7.7 mg, 50 μ mol) und NMM (17 μ L, 151 μ mol). Das Reaktionsgemisch wurde über zwei Stunden auf Raumtemperatur erwärmt und nach vollständigem Umsatz (LC-MS-Kontrolle) mit DCM verdünnt und nacheinander mit ges. NaHCO₃-Lösung, 1 N KHSO₄-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Flash-Chromatographie (Kieselgel, DCM:EE 1:1) lieferte das gewünschte Produkt **160** (24 mg, 21 μ mol, 41%) als farbloses Harz.

[DC: DCM:EE 1:1, R_f(**160**) = 0.38]



Gemisch aus Rotameren:

Hauptrotamer:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.01 (s, 3 H, 28-H), 0.02 (s, 3 H, 28-H'), 0.86 (s, 9 H, 30-H), 0.88–1.02 (m, 15 H, 6-H, 6-H', 11-H, 11-H', 47-H), 1.25 (d, ³J_{22,21} = 4.7 Hz, 3 H, 22-H), 1.39 (m, 1 H, 26-H), 1.48 (m, 1 H, 5-H), 1.60 (d, ³J_{50,49} = 6.2 Hz, 3 H, 50-H), 1.66–1.80 (m, 3 H, 4-H, 25-H), 1.89 (m, 1 H, 25-H'), 2.11 (m, 1 H, 10-H), 2.56 (m, 1 H, 46-H), 2.75 (s, 3 H, 7-H), 2.98 (s, 3 H, 31-H), 3.10 (dd, ²J_{34,34'} = 14.6 Hz, ³J_{34,33} = 5.9 Hz, 1 H, 34-H), 3.20 (dd, ²J_{34',34} = 14.6 Hz, ³J_{34',33} = 7.8 Hz, 1 H, 34-H'), 3.32 (s, 3 H, 19-H), 3.56 (m, 2 H, 27-H), 3.69 (s, 3 H, 1-H), 3.74 (s, 3 H, 43-H), 4.13 (m, 1 H, 45-H), 4.26 (m, 1 H, 21-H), 4.54 (m, 2 H, 52-H), 4.71 (dd, ³J_{13,NH} = 7.4 Hz, ³J_{13,14} = 3.9 Hz, 1 H, 13-H), 4.79–4.83 (m, 2 H, 9-H, 14-H), 4.91 (m, 1 H, 24-H), 5.12 (m, 1 H, 33-H), 5.17–5.48 (m, 6 H, 3-H, 48-H, 49-H, 54-H_a, 54-H_b, NH_g), 5.90 (m, 1 H, 53-H), 6.42 (d, ³J_{NHd,21} = 5.9 Hz, 1 H, NH_d), 6.74 (d, ³J_{NHc,13} = 7.1 Hz, 1H, NH_c), 6.80 (bs 1 H, NH_f), 6.88 (s, 1 H,

36-H), 7.10 (m, 1 H, 41-H), 7.15–7.31 (m, 7 H, 16-H, 17-H, 18-H, 39-H, 40-H), 7.36 (d, $^3J_{\text{NHb},9} = 8.6 \text{ Hz}$, 1 H, NH_b), 7.64 (d, $^3J_{42,41} = 7.9 \text{ Hz}$, 1 H, 42-H).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.4$ (q, C-29'), -5.3 (q, C-29), 15.9 (t, C-26), 17.1 (q, C-11'), 17.7 (q, C-47), 17.9 (q, C-22), 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-50), 25.9 (q, C-30), 28.2 (t, C-34), 31.0 (t, C-25), 31.2 (q, C-31), 31.4 (d, C-10), 31.5 (q, C-7), 36.9 (d, q, C-4, C-43), 39.8 (d, C-46), 49.0 (d, C-21), 49.8 (d, C-24), 50.0 (d, C-33), 52.1 (q, C-1), 54.0 (d, C-9), 54.5 (d, C-3), 57.5 (q, C-19), 57.6 (d, C-13), 58.9 (s, C-45), 62.4 (t, C-27), 65.7 (t, C-52), 81.3 (d, C-14), 108.2 (s, C-35), 109.5 (d, C-39), 117.7 (t, C-54), 118.6 (d, C-42), 119.3 (d, C-41), 121.8 (d, C-40), 126.9 (d, C-16), 127.6 (d, C-49), 128.0 (s, C-37), 128.1 (d, C-18), 128.2 (d, C-17), 131.5 (d, C-53), 132.6 (d, C-36), 132.7 (d, C-48), 136.7 (s, C-38), 136.9 (s, C-15), 155.9 (s, C-51), 168.3, 168.5, 168.9, 170.0, 170.1, 171.4, 171.6, 171.7, 171.8, 172.0, 172.1, 172.9 (12 s, Carbonyl-C's).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = -0.01$ (s, 3 H, 28-H), 0.00 (s, 3 H, 28-H'), 0.69 (m, 1 H, 25-H), 0.84 (s, 9 H, 30-H), 1.25 (d $^3J_{22,21} = 7.0 \text{ Hz}$, 3 H, 22-H), 1.31 (m, 1 H, 26-H), 1.61 (d, $^3J_{50,49} = 6.2 \text{ Hz}$, 3 H, 50-H), 1.87 (m, 1 H, 25-H), 2.47 (m, 1 H, 46-H), 2.69 (s, 3 H, 7-H), 2.98 (s, 3 H, 31-H), 3.26 (m, 2 H, 34-H), 3.30 (s, 3 H, 19-H), 3.67 (s, 3 H, 1-H), 3.68 (s, 3 H, 43-H), 4.05 (m, 1 H, 45-H), 4.35 (m, 1 H, 21-H), 5.90 (m, 2 H, 53-H), 6.93 (s, 1 H, 36-H), 7.09 (m, 1 H, 41-H), 7.14–7.31 (m, 7 H, 16-H, 17-H, 18-H, 39-H, 40-H), 7.57 (d, $^3J_{42,41} = 7.9 \text{ Hz}$, 1 H, 42-H), 7.98 (d, $^3J_{\text{NHd},21} = 7.2 \text{ Hz}$, 1 H, NH_d).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.5$ (q, C-11), 21.4 (q, C-6), 23.2 (q, C-6'), 25.9 (q, C-30), 28.6 (t, C-34), 29.1 (q, C-7), 49.9 (d, C-21), 54.5 (d, C-3), 57.5 (q, C-19), 57.7 (d, C-13), 62.7 (t, C-27), 117.9 (t, C-54), 118.6 (d, C-42), 119.3 (d, C-41), 122.1 (d, C-40), 126.9 (d, C-16), 127.4 (d, C-49), 128.2 (d, C-17), 131.1 (d, C-53), 132.7 (d, C-48), 136.9 (s, C-38).

Anmerkung: Die Signale der Carbonyl-Kohlenstoffe sind im ^{13}C -NMR nicht von den Rotamensignalen zu unterscheiden.

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -66.0^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

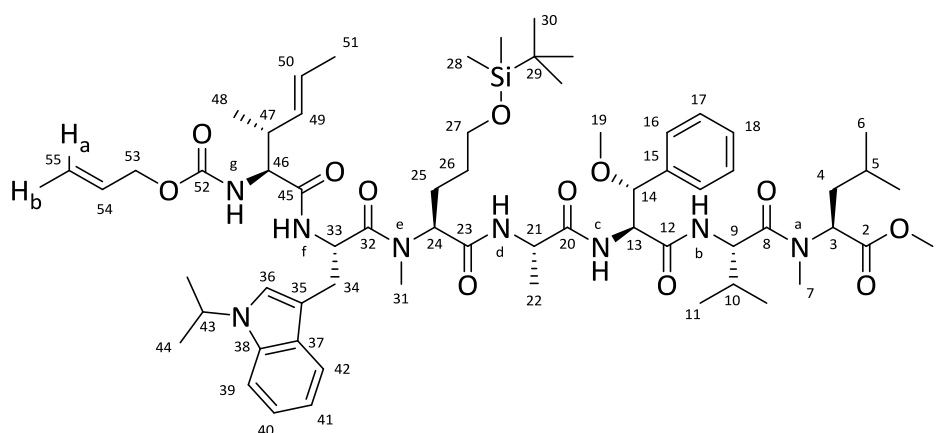
HRMS (ESI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{61}\text{H}_{94}\text{N}_8\text{NaO}_{12}\text{Si} [\text{M}+\text{Na}]^+$	1158.6653	1158.6659

***N*-Alloc-(2*S*,3*R*,*E*)-(2-amino-3-methyl-hex-4-enoyl)-(*S*)-*N'*-iso-propyl-tryptophanyl-*N*-methyl-(2*S*)-[5-(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy-norvalyl]-(*S*)-alanyl-(2*S*,3*R*)-(3-methoxy-phenylalanyl)-(*S*)-valyl-(*S*)-*N*-methyl-leucin-methylester (161)**

Hexapeptid **157** (40 mg, 38 μmol) wurde in 800 μL MeCN/ H_2O (1:1) gelöst und bei Raumtemperatur mit Diethylamin (20 μL , 188 μmol), TPPTS (0.8 mg, 1.43 μmol) sowie $\text{Pd}(\text{OAc})_2$

(34 μ L, 0.68 μ mol, 0.02 M in MeCN) versetzt. Nach einer Stunde (LC-MS-Kontrolle) wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 800 μ L DCM gelöst. Nach Abkühlen auf 0 °C erfolgte die Zugabe von Säure **92** (9.4 mg, 41 μ mol), EDC*HCl (7.9 mg, 41 μ mol), HOBT (5.8 mg, 38 μ mol) und NMM (12 μ L, 113 μ mol). Das Reaktionsgemisch wurde über fünf Stunden auf Raumtemperatur erwärmt und nach vollständigem Umsatz (LC-MS-Kontrolle) mit DCM verdünnt und nacheinander mit ges. NaHCO₃-Lösung, 1 N KHSO₄-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Flash-Chromatographie (Kieselgel, DCM:EE 1:1) lieferte das gewünschte Produkt **161** (40 mg, 34 μ mol, 89%) als farbloses Harz.

[DC: DCM:EE 1:1, R_f(**161**) = 0.43]



Gemisch aus Rotameren:

Hauptrotamer:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.02 (s, 3 H, 28-H), 0.02 (s, 3 H, 28-H'), 0.86 (s, 9 H, 30-H), 0.88–1.00 (m, 15 H, 6-H, 6-H', 11-H, 11-H', 48-H), 1.26 (d, ³J_{22,21} = 7.2 Hz, 3 H, 22-H), 1.35 (m, 1 H, 26-H), 1.46 (d, ³J_{44,45} = 6.7 Hz, 6 H, 44-H), 1.50 (m, 1 H, 5-H), 1.59 (d, ³J_{52,51} = 6.3 Hz, 3 H, 51-H), 1.68–1.80 (m, 2 H, 4-H, 25-H), 1.91 (m, 1 H, 25-H'), 2.10 (m, 1 H, 10-H), 2.55 (m, 1 H, 47-H), 2.80 (s, 3 H, 7-H), 2.98 (s, 3 H, 31-H), 3.15 (m, 2 H, 34-H), 3.33 (s, 3 H, 19-H), 3.56 (m, 2 H, 27-H), 3.68 (s, 3 H, 1-H), 4.09 (m, 1 H, 46-H), 4.24 (m, 1 H, 21-H), 4.47–4.63 (m, 4 H, 13-H, 43-H, 53-H), 4.70 (dd, ³J_{9,NHb} = 7.3 Hz, ³J_{9,10} = 3.9 Hz, 1 H, 9-H), 4.77–4.87 (m, 2 H, 14-H, 24-H), 5.08 (m, 1 H, 33-H), 5.16–5.31 (m, 3 H, 49-H, 55-H_a, 55-H_b), 5.34 (m, 1 H, 50-H), 5.38–5.49 (m, 2 H, 3-H, NH_g), 5.90 (m, 1 H, 54-H), 6.41 (d, ³J_{NHd,21} = 6.9 Hz, 1 H, NH_d), 6.70 (d, ³J_{NHc,13} = 6.9 Hz, 1H, NH_c), 6.76 (d, ³J_{NHf,33} = 6.9 Hz, 1H, NH_f), 7.04–7.12 (m, 3 H, 36-H, 40-H, 41-H), 7.13–7.34 (m, 5 H, 16-H, 17-H, 18-H), 7.38(d, ³J_{NHb,9} = 8.7 Hz, 1 H, NH_b), 7.56 (d, ³J_{39,40} = 7.9 Hz, 1 H, 39-H), 7.63 (d, ³J_{42,41} = 7.9 Hz, 1 H, 43-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = –5.4 (q, C-28), 15.8 (t, C-26), 17.2 (q, C-11') 17.8 (q, C-48), 17.9 (q, C-22), 18.3 (s, C-29), 19.5 (q, C-11), 21.4 (q, C-6), 22.7 (q, C-44), 23.2 (q, C-6'), 24.8 (d, C-5), 25.9 (q, C-51), 25.9 (q, C-30), 28.8 (t, C-34), 31.2 (t, C-25), 31.2 (q, C-31), 31.4 (d, C-10),

31.4 (q, C-7), 36.9 (d, C-4), 39.7 (d, C-47), 49.2 (d, C-21), 49.8 (d, C-24), 50.0 (d, C-33), 52.1 (q, C-1), 54.0 (d, C-9), 54.5 (d, C-3), 57.4 (q, C-19), 57.5 (d, C-13), 58.8 (d, C-46), 62.4 (t, C-27), 66.0 (t, C-53), 81.2 (d, C-14), 108.3 (s, C-35), 109.7 (d, C-39), 117.7 (t, C-55), 118.4 (d, C-42), 119.3 (d, C-41), 121.6 (d, C-40), 122.4 (d, C-36), 126.9 (d, C-16), 127.5 (d, C-51), 128.0 (s, C-37), 128.1 (d, C-18), 128.2 (d, C-17), 131.2 (d, C-54), 132.7 (d, C-49), 135.6 (s, C-38), 136.7 (s, C-15), 155.8 (s, C-52), 168.3, 168.4, 168.9, 170.1, 170.4, 171.6, 171.8, 171.9, 172.0, 172.1, 173.0 (11 s, Carbonyl-C's).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = −0.02 (s, 3 H, 28-H), −0.01 (s, 3 H, 28-H'), 0.51 (m, 1 H, 25-H), 0.84 (s, 9 H, 30-H), 1.22 (d ³J_{22,21} = 7.0 Hz, 3 H, 22-H), 1.31 (m, 1 H, 26-H), 1.49 (d, ³J_{51,50} = 6.7 Hz, 3 H, 51-H), 1.83 (m, 1 H, 25-H), 2.46 (m, 1 H, 47-H), 2.70 (s, 3 H, 7-H), 2.97 (s, 3 H, 31-H), 3.06 (m, 1 H, 34-H), 3.30 (s, 3 H, 19-H), 3.69 (s, 3 H, 1-H), 4.02 (m, 1 H, 46-H), 4.34 (m, 1 H, 21-H), 5.90 (m, 2 H, 53-H), 6.84 (bs, 1H, NH_g), 8.02 (d, ³J_{NH,21} = 7.0 Hz, 1 H, NH_d).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 16.0 (t, C-26), 18.2 (s, C-29), 19.5 (q, C-11), 21.4 (q, C-6), 23.2 (q, C-6'), 25.9 (q, C-30), 29.1 (q, C-7), 49.4 (d, C-21), 54.4 (d, C-3), 57.3 (q, C-19), 57.8 (d, C-13), 62.6 (t, C-27), 65.8 (t, C-53), 81.3 (d, C-14), 117.9 (t, C-55), 118.7 (d, C-42), 119.5 (d, C-41), 121.8 (d, C-40), 122.6 (d, C-36), 126.9 (d, C-16), 127.5 (d, C-50), 128.3 (d, C-17), 131.2 (d, C-54), 132.6 (d, C-49), 135.7 (s, C-38), 136.8 (s, C-15).

Anmerkung: Die Signale der Carbonyl-Kohlenstoffe sind im ¹³C-NMR nicht von den Rotamensignalen zu unterscheiden.

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -63.4^{\circ}$ (c = 1.0, CHCl₃)

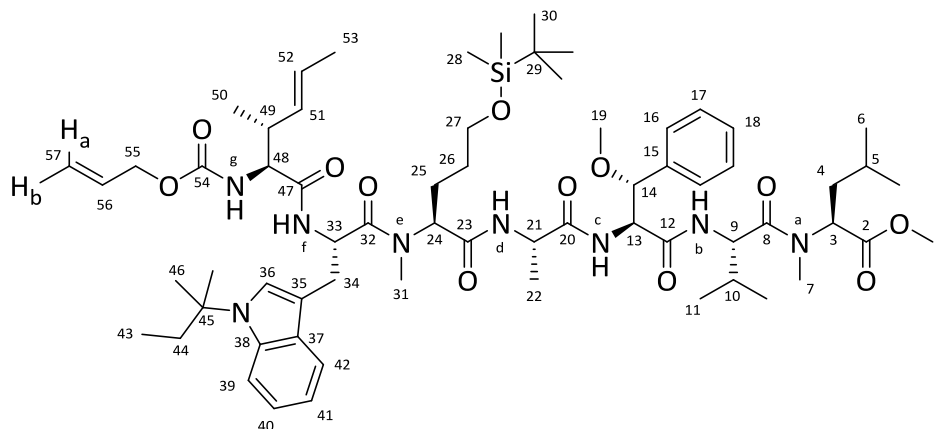
HRMS (ESI)	Berechnet	Gefunden
C ₆₃ H ₉₉ N ₈ O ₁₂ Si [M+H] ⁺	1187.7146	1187.7148

***N*-Alloc-(2*S*,3*R*,*E*)-(2-amino-3-methyl-hex-4-enoyl)-(*S*)-*N'*-*tert*-pentyl-tryptophanyl-*N*-methyl-(2*S*)-[5-(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy-norvalyl]-(*S*)-alanyl-(2*S*,3*R*)-(3-methoxy-phenylalanyl)-(*S*)-valyl-(*S*)-*N*-methyl-leucin-methylester (162)**

Hexapeptid **158** (112 mg, 103 μmol) wurde in 2 mL MeCN/H₂O (1:1) gelöst und bei Raumtemperatur mit Diethylamin (54 μL, 514 μmol), TPPTS (2.2 mg, 3.90 μmol) sowie Pd(OAc)₂ (92 μL, 1.85 μmol, 0.02 M in MeCN) versetzt. Nach einer Stunde (LC-MS-Kontrolle) wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 1 mL DCM gelöst. Nach Abkühlen auf 0 °C erfolgte die Zugabe von Säure **92** (26 mg, 113 μmol), EDC*HCl (22 mg, 113 μmol), HOBt (16 mg, 103 μmol) und NMM (15 μL, 140 μmol). Das Reaktionsgemisch wurde über zwei Stunden auf Raumtemperatur erwärmt und nach vollständigem Umsatz (LC-MS-Kontrolle) mit DCM verdünnt und nacheinander mit ges. NaHCO₃-Lösung, 1 N KHSO₄-

Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Flash-Chromatographie (Kieselgel, DCM:EE 1:1) lieferte das gewünschte Produkt **162** (101 mg, 83 µmol, 81%) als farbloses Harz.

[DC: DCM:EE 1:1, R_f(**162**) = 0.37]



Gemisch aus Rotameren:

Hauptrotamer:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.01 (s, 6 H, 28-H), 0.62 (t, ³J_{43,44} = 7.4 Hz, 3 H, 43-H), 0.85 (s, 9 H, 30-H), 0.96–1.00 (m, 15 H, 6-H, 6-H', 11-H, 11-H', 50-H), 1.25 (d, ³J_{22,21} = 7.1 Hz, 3 H, 22-H), 1.49 (m, 1 H, 26-H), 1.59 (d, ³J_{53,52} = 7.2 Hz, 3 H, 53-H), 1.64 (s, 6 H, 46-H), 1.67–1.79 (m, 3 H, 4-H, 25-H), 1.83–1.96 (m, 2 H, 5-H, 25-H'), 1.98–2.15 (m, 3 H, 10-H, 44-H), 2.53 (m, 1 H, 49-H), 2.80 (s, 3 H, 7-H), 2.97 (s, 3 H, 31-H), 3.16 (m, 2 H, 34-H), 3.32 (s, 3 H, 19-H), 3.56 (m, 2 H, 27-H), 3.68 (s, 3 H, 1-H), 4.10 (m, 1 H, 48-H), 4.25 (m, 1 H, 21-H), 4.55 (m, 2 H, 55-H), 4.69 (dd, ³J_{13,NHc} = 7.0 Hz, ³J_{13,14} = 3.8 Hz, 1 H, 13-H), 4.77–4.85 (m, 3 H, 9-H, 14-H, 24-H), 5.05 (m, 1 H, 33-H), 5.15–5.31 (m, 3 H, 51-H, 57-H_a, 57-H_b), 5.34 (dd, ³J_{3,4} = 10.6 Hz, ³J_{3,4'} = 5.2 Hz, 1 H, 3-H), 5.41 (m, 1 H, 52-H), 5.44 (bs, 1 H, NH_g), 5.88 (m, 1 H, 56-H), 6.49 (d, ³J_{NHd,21} = 6.8 Hz, 1 H, NH_d), 6.71 (d, ³J_{NHc,13} = 6.7 Hz, 1H, NH_c), 6.85 (d, ³J_{NHf,33} = 7.3 Hz, 1H, NH_f), 7.01–7.14 (m, 3 H, 36-H, 40-H, 41-H), 7.15–7.30 (m, 5 H, 16-H, 17-H, 18-H), 7.35 (d, ³J_{NHb,9} = 8.7 Hz, 1 H, NH_b), 7.54 (m, 1 H, 39-H), 7.63 (d, ³J_{42,41} = 7.5 Hz, 1 H, 42-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = –5.4 (q, C-28), 8.3 (q, C-43), 15.8 (t, C-26), 17.2 (q, C-11'), 17.2 (q, C-50), 17.9 (q, C-22), 18.2 (s, C-29), 19.5 (q, C-11), 21.4 (q, C-6), 23.3 (q, C-6'), 24.8 (d, C-5), 25.9 (q, C-53), 25.9 (q, C-30), 27.8 (q, C-46), 27.9 (q, C-46'), 27.9 (t, C-34), 31.2 (t, C-25), 31.2 (q, C-31), 31.4 (d, C-10), 31.4 (q, C-7), 33.4 (t, C-44), 36.9 (d, C-4), 39.7 (d, C-49), 49.1 (d, C-21), 49.8 (d, C-24), 50.0 (d, C-33), 52.1 (q, C-1), 54.0 (d, C-9), 54.4 (d, C-3), 57.5 (q, C-19), 57.7 (d, C-13), 58.8 (s, C-46), 58.9 (d, C-48), 62.3 (t, C-27), 66.0 (t, C-55), 81.2 (d, C-14), 107.2 (s, C-35), 113.3 (d, C-39), 117.7 (t, C-57), 118.3 (d, C-42), 119.1 (d, C-41), 121.0 (d, C-40), 125.0 (d, C-36), 125.4 (d, C-51), 126.9 (d, C-16), 128.1 (d, C-18), 128.2 (d, C-17), 129.6 (s, C-

37), 131.1 (d, C-56), 132.7 (d, C-52), 135.1 (s, C-38), 136.7 (s, C-15), 155.7 (s, C-54), 168.3, 168.4, 168.9, 170.0, 170.5, 171.6, 171.8, 171.9, 172.0, 172.1, 173.0 (11 s, Carbonyl-C's).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = −0.03 (s, 3 H, 28-H), 0.02 (s, 3 H, 28-H'), 0.62 (d, ³J_{43,44} = 7.4 Hz, 3 H, 43-H), 0.82 (s, 9 H, 30-H), 1.23 (d, ³J_{22,21} = 7.1 Hz, 3 H, 22-H), 1.36 (m, 1 H, 26-H), 1.58 (d, ³J_{53,52} = 7.2 Hz, 3 H, 53-H), 1.90 (m, 1 H, 25-H), 2.09 (m, 1 H, 10-H), 2.45 (m, 1 H, 49-H), 2.69 (s, 3 H, 7-H), 2.97 (s, 3 H, 31-H), 3.16 (m, 2 H, 34-H), 3.30 (s, 3 H, 19-H), 3.68 (s, 3 H, 1-H), 3.81 (m, 2 H, 27-H), 4.03 (m, 1 H, 48-H), 4.35 (m, 1 H, 21-H), 5.87 (m, 1 H, 56-H), 6.77 (d, ³J_{NH,13} = 6.9 Hz, 1H, NH_c), 6.90 (bs, 1H, NH_g), 7.39 (d, ³J_{NH,9} = 8.7 Hz, 1 H, NH_b), 7.52–7.59 (m, 2 H, 39-H, 42-H), 8.06 (d, ³J_{NH,21} = 7.0 Hz, 1 H, NH_d).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = −5.4 (q, C-28), 8.3 (C-43), 15.9 (t, C-26), 18.2 (s, C-29), 19.5 (q, C-11), 21.4 (q, C-6), 23.4 (q, C-6'), 25.9 (q, C-30), 29.0 (q, C-7), 32.0 (d, C-26), 33.5 (t, C-44), 49.2 (d, C-21), 54.4 (d, C-3), 57.4 (q, C-19), 57.8 (d, C-13), 62.2 (t, C-27), 65.8 (t, C-55), 81.1 (d, C-14), 106.7 (s, C-35), 113.5 (d, C-39), 117.9 (t, C-57), 118.7 (d, C-42), 118.9 (d, C-41), 121.2 (d, C-40), 126.9 (d, C-16), 128.3 (d, C-17), 129.3 (s, C-37), 132.6 (d, C-52), 135.1 (s, C-38), 136.8 (s, C-15), 156.0 (s, C-54).

Anmerkung: Die Signale der Carbonyl-Kohlenstoffe sind im ¹³C-NMR nicht von den Rotamensignalen zu unterscheiden.

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -164.2^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

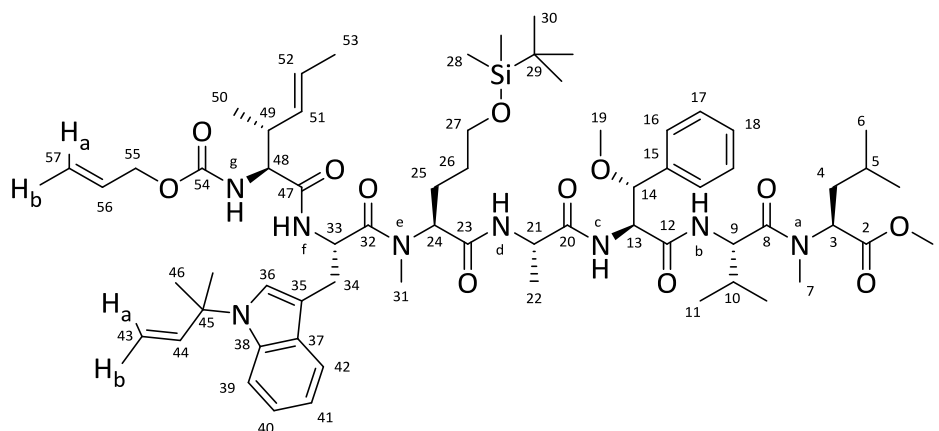
HRMS (ESI)	Berechnet	Gefunden
C ₆₅ H ₁₀₃ N ₈ O ₁₂ Si [M+H] ⁺	1215.7459	1215.7473

***N*-Alloc-(2*S*,3*R*,*E*)-(2-amino-3-methyl-hex-4-enoyl)-(*S*)-*N'*-*tert*-prenyl-tryptophanyl-*N*-methyl-(2*S*)-[5-(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy-norvalyl]-(*S*)-alanyl-(2*S*,3*R*)-(3-methoxy-phenylalanyl)-(*S*)-valyl-(*S*)-*N*-methyl-leucinmethylester (163)**

Hexapeptid **159** (92 mg, 85 μmol) wurde in 2 mL MeCN/H₂O (1:1) gelöst und bei Raumtemperatur mit Diethylamin (44 μL, 423 μmol), TPPTS (1.8 mg, 3.21 μmol) sowie Pd(OAc)₂ (76 μL, 1.52 μmol, 0.02 M in MeCN) versetzt. Nach einer Stunde (LC-MS-Kontrolle) wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 2 mL DCM gelöst. Nach Abkühlen auf 0 °C erfolgte die Zugabe von Säure **92** (21 mg, 93 μmol), EDC*HCl (18 mg, 93 μmol), HOBt (13 mg, 85 μmol) und NMM (20 μL, 186 μmol). Das Reaktionsgemisch wurde über zwei Stunden auf Raumtemperatur erwärmt und nach vollständigem Umsatz (LC-MS-Kontrolle) mit DCM verdünnt und nacheinander mit ges. NaHCO₃-Lösung, 1 N KHSO₄-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und

das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Flash-Chromatographie (Kieselgel, DCM:EE 1:1) lieferte das gewünschte Produkt **163** (92 mg, 76 μ mol, 90%) als farbloses Harz.

[DC: DCM:EE 1:1, R_f(**163**) = 0.50]



Gemisch aus Rotameren:

Hauptrotamer:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.01 (s, 3 H, 28-H), 0.02 (s, 3 H, 28-H'), 0.85 (s, 9 H, 30-H), 0.88–0.99 (m, 15 H, 6-H, 6-H', 11-H, 11-H', 50-H), 1.26 (d, $^3J_{22,21}$ = 7.6 Hz, 3 H, 22-H), 1.38 (m, 1 H, 26-H), 1.49 (m, 1H, 5-H), 1.58 (d, $^3J_{53,52}$ = 6.3 Hz, 3 H, 53-H), 1.69 (s, 6 H, 46-H), 1.72–1.79 (m, 3 H, 4-H, 25-H), 1.88 (m, 2 H, 25-H'), 2.09 (m, 1 H, 10-H), 2.54 (m, 1 H, 49-H), 2.82 (s, 3 H, 7-H), 2.97 (s, 3 H, 31-H), 3.12 (m, 2 H, 34-H), 3.32 (s, 3 H, 19-H), 3.56 (m, 2 H, 27-H), 3.68 (s, 3 H, 1-H), 4.13 (m, 1 H, 48-H), 4.25 (m, 1 H, 21-H), 4.53 (m, 2 H, 55-H), 4.71 (dd, $^3J_{13,NH}$ = 7.4 Hz, $^3J_{13,14}$ = 3.8 Hz, 1 H, 13-H), 4.76–4.88 (m, 3 H, 9-H, 14-H, 24-H), 4.07 (m, 1 H, 33-H), 5.09–5.31 (m, 5 H, 43-H_a, 43-H_b, 51-H, 57-H_a, 57-H_b), 5.35 (dd, $^3J_{3,4}$ = 10.2 Hz, $^3J_{3,4'}$ = 4.9 Hz, 1 H, 3-H), 5.42 (m, 1 H, 52-H), 5.48 (d, $^3J_{NHg,49}$ = 8.8 Hz, 1 H, NH_g), 5.88 (m, 1 H, 56-H), 6.09 (dd, $^3J_{44,43a}$ = 17.5 Hz, $^3J_{44,43b}$ = 10.7 Hz, 1 H, 44-H), 6.58 (bs, 1 H, NH_d), 6.77 (d, $^3J_{NHf,33}$ = 6.9 Hz, 1H, NH_f), 6.77 (d, $^3J_{NHC,13}$ = 6.6 Hz, 1H, NH_c), 7.04–7.12 (m, 2 H, 40-H, 41-H), 7.13 (s, 1 H, 36-H), 7.19–7.30 (m, 6 H, 16-H, 17-H, 18-H, NH_b), 7.45 (m, 1 H, 39-H), 7.63 (m, 1 H, 42-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = –5.4 (q, C-28), 15.9 (t, C-26), 17.2 (q, C-11'), 17.2 (q, C-50), 17.9 (q, C-22), 18.3 (s, C-29), 19.5 (q, C-11), 21.4 (q, C-6), 23.3 (q, C-6'), 24.8 (d, C-5), 25.9 (q, C-53), 25.9 (q, C-30), 27.7 (t, C-34), 27.9 (q, C-46), 31.2 (t, C-25), 31.2 (q, C-31), 31.4 (d, C-10), 31.4 (q, C-7), 36.9 (d, C-4), 39.7 (d, C-49), 49.2 (d, C-21), 49.9 (d, C-24), 50.0 (d, C-33), 52.1 (q, C-1), 54.0 (d, C-9), 54.5 (d, C-3), 57.5 (q, C-19), 57.7 (d, C-13), 58.7 (d, C-45), 59.0 (s, C-48), 62.3 (t, C-27), 66.0 (t, C-55), 81.2 (d, C-14), 107.4 (s, C-35), 113.4 (t, C-43), 113.9 (d, C-39), 117.7 (t, C-57), 118.5 (d, C-42), 119.1 (d, C-41), 121.0 (d, C-40), 123.8 (d, C-36), 124.1 (d, C-51), 127.0 (d, C-16), 128.1 (d, C-18), 128.2 (d, C-17), 129.3 (s, C-37), 131.5 (d, C-56), 132.7 (d, C-52), 135.4 (s, C-38), 136.7 (s, C-15), 144.1 (d, C-44), 155.8 (s, C-54), 168.3, 168.4, 168.6, 168.9, 170.1, 171.7, 171.8, 171.9, 172.0, 172.1, 173.1 (11 s, Carbonyl-C's).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = −0.03 (s, 3 H, 28-H), −0.02 (s, 3 H, 28-H'), 0.61 (m, 1 H, 25-H), 0.83 (s, 9 H, 30-H), 1.26 (d, $^3J_{22,21}$ = 7.6 Hz, 3 H, 22-H), 1.37 (m, 1 H, 26-H), 1.49 (m, 1 H, 5-H), 1.58 (d, $^3J_{53,52}$ = 6.2 Hz, 3 H, 53-H), 1.71 (s, 6 H, 46-H), 1.74 (m, 1 H, 25-H), 2.18 (m, 1 H, 10-H), 2.46 (m, 1 H, 49-H), 2.70 (s, 3 H, 7-H), 2.97 (s, 3 H, 31-H), 3.14 (m, 1 H, 34-H), 3.30 (s, 3 H, 19-H), 3.69 (s, 3 H, 1-H), 4.04 (m, 1 H, 48-H), 4.35 (m, 1 H, 21-H), 4.53 (m, 2 H 55-H), 5.09–5.31 (m, 6 H, 33-H, 43-H_a, 43-H_b, 51-H, 57-H_a, 57-H_b), 6.08 (dd, $^3J_{44,43a}$ = 17.5 Hz, $^3J_{44,43b}$ = 10.7 Hz, 1 H, 44-H), 6.89 (bs, 1H, NH_c), 7.40 (d, $^3J_{NHb,9}$ = 8.8 Hz, 1 H, NH_b), 7.45 (m, 1 H, 39-H), 7.55 (m, 1 H, 42-H), 8.07 (d, $^3J_{NHd,21}$ = 6.5 Hz, 1 H, NH_d).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 15.8 (t, C-26), 18.2 (s, C-29), 19.5 (q, C-11), 24.6 (d, C-5), 25.9 (q, C-30), 28.2 (t, C-34), 29.0 (q, C-7), 39.3 (d, C-49), 49.9 (d, C-21), 54.4 (d, C-3), 57.4 (q, C-19), 57.8 (d, C-13), 62.5 (t, C-27), 65.8 (t, C-55), 81.1 (d, C-14), 107.9 (s, C-35), 113.5 (t, C-43), 113.9 (d, C-39), 118.0 (t, C-57), 118.1 (d, C-42), 119.4 (d, C-41), 126.9 (d, C-16), 128.3 (d, C-17), 129.0 (s, C-37), 131.1 (d, C-56), 132.6 (d, C-52), 135.3 (s, C-38), 136.6 (s, C-15), 144.0 (d, C-44), 156.0 (s, C-54).

Anmerkung: Die Signale der Carbonyl-Kohlenstoffe sind im ¹³C-NMR nicht von den Rotamensignalen zu unterscheiden.

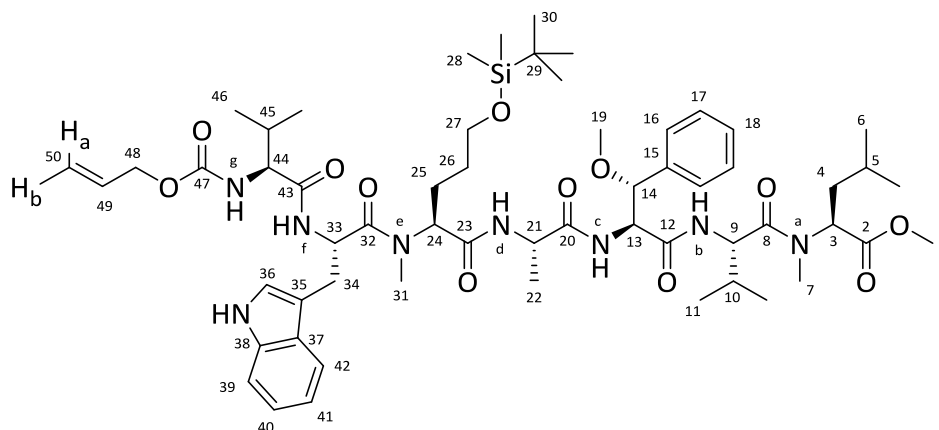
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20}$ = −56.8 ° (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (ESI)	Berechnet	Gefunden
C ₆₅ H ₁₁₀ N ₈ O ₁₂ Si [M+H] ⁺	1213.7303	1213.7319

***N*-Alloc-valyl-(*S*)-tryptophanyl-*N*-methyl-(2*S*)-[5-(*tert*-butyldimethyl-silyl)oxynorvalyl]-(*S*)-alanyl-(2*S*,3*R*)-(3-methoxy-phenylalanyl)-(*S*)-valyl-(*S*)-*N*-methyl-leucin-methylester (164)**

Hexapeptid **155** (52 mg, 51 μmol) wurde in 1 mL MeCN/H₂O (1:1) gelöst und bei Raumtemperatur mit Diethylamin (27 μL, 255 μmol), TPPTS (1.1 mg, 1.94 μmol) sowie Pd(OAc)₂ (46 μL, 0.92 μmol, 0.02 M in MeCN) versetzt. Nach einer Stunde (LC-MS-Kontrolle) wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 1 mL DCM gelöst. Nach Abkühlen auf 0 °C erfolgte die Zugabe von Säure **133** (11 mg, 56 μmol), EDC*HCl (10.8 mg, 56 μmol), HOBt (7.8 mg, 51 μmol) und NMM (17 μL, 153 μmol). Das Reaktionsgemisch wurde über fünf Stunden auf Raumtemperatur erwärmt und nach vollständigem Umsatz (LC-MS-Kontrolle) mit DCM verdünnt und nacheinander mit ges. NaHCO₃-Lösung, 1 N KHSO₄-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Flash-Chromatographie (Kieselgel, DCM:EE 1:1) lieferte das gewünschte Produkt **164** (39 mg, 35 μmol, 68%) als farbloses Harz.

[DC: DCM:EE 1:1, R_f(**164**) = 0.30]



Gemisch aus Rotameren:

Hauptrotamer:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = -0.01 (s, 3 H, 28-H), 0.00 (s, 3 H, 28-H'), 0.89 (s, 9 H, 30-H), $0.85\text{--}0.98$ (m, 15 H, 6-H, 6-H', 11-H, 46-H, 46-H'), 1.04 (d, $^3J_{11,10} = 6.8$ Hz, 3 H, 11-H'), 1.13 (d, $^3J_{22,21} = 7.0$ Hz, 3 H, 22-H), 1.31 (m, 2 H, 26-H), 1.47 (m, 1 H, 5-H), 1.59 (m, 1 H, 25-H), 1.71 (m, 2 H, 4-H), 1.92 (m, 1 H, 25-H'), 2.07 (m, 1 H, 45-H), 2.16 (m, 1 H, 10-H), 2.29 (s, 3 H, 7-H), 3.05 (s, 3 H, 31-H), 3.19 (m, 2 H, 34-H), 3.33 (s, 3 H, 19-H), 3.54 (m, 2 H, 27-H), 3.69 (s, 3 H, 1-H), 4.15 (m, 1 H, 44-H), 4.31 (m, 1 H, 21-H), 4.55 (m, 2 H, 48-H), 4.63 (dd, $^3J_{13,\text{NHc}} = 7.9$ Hz, $^3J_{13,14} = 2.7$ Hz, 1 H, 13-H), 4.90 (dd, $^3J_{9,\text{NHb}} = 8.8$ Hz, $^3J_{9,10} = 6.2$ Hz, 1 H, 9-H), 4.96 (d, $^3J_{14,13} = 2.6$ Hz, 1 H, 14-H), 5.08 (m, 1 H, 24-H), 5.22 (m, 1 H, 50-H_b), $5.27\text{--}5.36$ (m, 3 H, 3-H, 33-H, 50-H_a), 5.44 (d, $^3J_{\text{NHg},44} = 8.9$ Hz, 1 H, NH_g), 5.91 (m, 1 H, 49-H), 6.28 (bs, 1 H, NH_d), 6.58 (d, $^3J_{\text{NHc},13} = 7.9$ Hz, 1 H, NH_c), 6.91 (s, 1 H, 37-H), 6.97 (bs, 1 H, NH_f), $7.07\text{--}7.16$ (m, 2 H, 40-H, 41-H), 7.19 (m, 1 H, 18-H), $7.22\text{--}7.37$ (m, 6 H, 16-H, 17-H, 39-H, NH_b), 7.75 (d, $^3J_{42,41} = 7.4$ Hz, 1 H, 42-H), 9.49 (bs, 1 H, NH_{Indol}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = -5.4 (q, C-28), 17.2 (q, C-11'), 17.7 (q, C-46), 18.1 (q, C-46'), 18.2 (q, C-22), 19.2 (s, C-29), 19.5 (q, C-11), 21.3 (q, C-6), 23.1 (q, C-6'), 24.8 (d, C-5), 25.9 (q, C-30), 28.9 (t, C-26), 29.7 (t, C-34), 29.9 (q, C-31), 30.4 (t, C-25), 31.1 (d, C-10), 31.3 (q, d, C-7, C-45), 36.9 (d, C-4), 49.1 (d, C-21), 49.5 (d, C-24), 52.2 (q, C-1), 54.2 (d, C-33), 54.7 (d, C-9), 56.7 (d, C-3), 57.7 (q, C-19), 58.8 (d, C-13), 59.9 (d, C-44), 62.3 (t, C-27), 65.9 (t, C-48), 81.2 (d, C-14), 109.1 (s, C-35), 111.7 (d, C-39), 117.8 (t, C-50), 118.3 (d, C-42), 119.5 (d, C-41), 121.9 (d, C-40), 126.4 (d, C-16), 127.4 (s, C-37), 128.3 (d, C-18), 128.7 (d, C-17), 132.7 (d, d, C-37, C-49), 136.4 (s, C-38), 137.1 (s, C-15), 156.2 (s, C-47), 168.8 (s, C-2), 170.4 (s, C-23), 170.6 (s, C-43), 171.7 (s, C-12), 171.9 (s, C-32), 172.4 (s, C-8), 173.7 (s, C-20).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.01 (s, 3 H, 28-H), 0.02 (s, 3 H, 28-H'), 2.68 (s, 3 H, 7-H), 2.98 (s, 3 H, 31-H), 3.32 (s, 3 H, 19-H), 4.39 (m, 1 H, 21-H), 5.92 (m, 2 H, 49-H), 7.54 (d, $^3J_{\text{NHb},9} = 7.8$ Hz, 1 H, NH_b).

Optische Drehung:

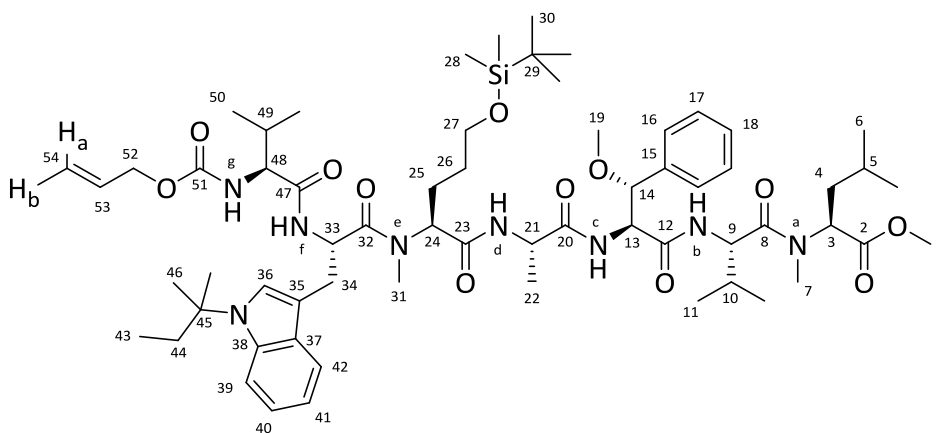
$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -25.0^\circ \quad (c = 1.0, \text{CHCl}_3)$$

HRMS (ESI)	Berechnet	Gefunden
$C_{58}H_{91}N_8O_{12}Si [M+H]^+$	1119.6520	1119.6525

***N*-Alloc-valyl-(*S*)-*N'*-*tert*-pentyl-tryptophanyl-*N*-methyl-(2*S*)-[5-(*tert*-butyldimethyl-silyl)oxy-norvalyl]-(*S*)-alanyl-(2*S*,3*R*)-(3-methoxy-phenylalanyl)-(*S*)-valyl-(*S*)-*N*-methyl-leucin-methylester (**165**)**

Hexapeptid **158** (70 mg, 64 μ mol) wurde in 1 mL MeCN/H₂O (1:1) gelöst und bei Raumtemperatur mit Diethylamin (34 μ L, 321 μ mol), TPPTS (1.4 mg, 2.44 μ mol) sowie Pd(OAc)₂ (58 μ L, 1.16 μ mol, 0.02 M in MeCN) versetzt. Nach einer Stunde (LC-MS-Kontrolle) wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 1 mL DCM gelöst. Nach Abkühlen auf 0 °C erfolgte die Zugabe von Säure **133** (22 mg, 109 μ mol), EDC*HCl (14 mg, 71 μ mol), HOBt (9.8 mg, 64 μ mol) und NMM (21 μ L, 193 μ mol). Das Reaktionsgemisch wurde über fünf Stunden auf Raumtemperatur erwärmt und nach vollständigem Umsatz (LC-MS-Kontrolle) mit DCM verdünnt und nacheinander mit ges. NaHCO₃-Lösung, 1 N KHSO₄-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Flash-Chromatographie (Kieselgel, DCM:EE 1:1) lieferte das gewünschte Produkt **165** (60 mg, 50 μ mol, 79%) als farbloses Harz.

[DC: DCM:EE 1:1, R_f(**165**) = 0.39]



Gemisch aus Rotameren:

Hauptrotamer:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.00 (s, 6 H, 28-H), 0.57 (t, ³J_{43,44} = 7.4 Hz, 3 H, 43-H), 0.78 (t, ³J_{11,10} = 7.2 Hz, 3 H, 11-H), 0.84 (s, 9 H, 30-H), 0.88–1.01 (m, 15 H, 6-H, 6-H', 11-H', 50-H, 50-H'), 1.20 (d, ³J_{22,21} = 7.1 Hz, 3 H, 22-H), 1.36 (m, 2 H, 26-H), 1.48 (m, 1 H, 5-H), 1.64 (s, 6 H, 46-H), 1.68–1.79 (m, 3 H, 4-H, 25-H), 1.89 (m, 1 H, 25-H'), 1.93–2.15 (m, 4 H, 10-H, 44-H, 49-H), 2.86 (s, 3 H, 7-H), 2.97 (s, 3 H, 31-H), 3.14 (m, 2 H, 34-H), 3.31 (s, 3 H, 19-H), 3.54 (m, 2 H, 27-H), 3.69 (s, 3 H, 1-H), 4.05 (m, 1 H, 48-H), 4.26 (m, 1 H, 21-H), 4.54 (m, 2 H, 52-H), 4.72 (dd, ³J_{13,NHc} = 7.4 Hz, ³J_{13,14} = 3.9 Hz, 1 H, 13-H), 4.77–4.85 (m, 2 H, 9-H, 14-H), 4.91 (m, 1 H, 24-H), 5.06 (m, 1 H, 33-H), 5.16–5.38 (m, 1 H, 3-H, 54-H_a, 54-H_b), 5.69 (d, ³J_{NHg,48} = 9.2 Hz, 1 H,

NH_g), 5.89 (m, 1 H, 53-H), 6.72 (bs, 1 H, NH_d), 6.80 (d, $^3J_{\text{NHc},13} = 7.2$ Hz, 1H, NH_c), 7.01–7.28 (m, 9 H, 16-H, 17-H, 18-H, 36-H, 40-H, 41-H, NH_f), 7.40 (d, $^3J_{\text{NHb},9} = 9.3$ Hz, 1 H, NH_b), 7.56 (m, 1 H, 39-H), 7.63 (d, $^3J_{42,41} = 7.6$ Hz, 1 H, 42-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.4$ (q, C-28), 8.3 (q, C-43), 17.1 (q, C-11'), 17.2 (q, C-50), 17.5 (q, C-50'), 17.9 (q, C-22), 18.3 (s, C-30), 19.5 (q, C-11), 21.3 (q, C-6), 23.3 (q, C-6'), 24.8 (d, C-5), 25.9 (q, C-30), 27.7 (q, C-46), 27.8 (q, C-46'), 27.9 (t, C-34), 28.8 (t, C-26), 31.2 (t, C-25), 31.2 (q, C-31), 31.4 (d, C-10), 31.4 (d, C-49), 31.5 (q, C-7), 33.3 (t, C-44), 36.9 (d, C-4), 49.1 (d, C-21), 49.7 (d, C-24), 50.0 (d, C-33), 52.1 (q, C-1), 54.0 (d, C-9), 54.5 (d, C-3), 57.4 (q, C-19), 57.6 (d, C-13), 58.8 (s, C-45), 58.9 (d, C-48), 62.3 (t, C-27), 66.0 (t, C-52), 81.3 (d, C-14), 107.2 (s, C-35), 113.3 (d, C-39), 117.7 (t, C-54), 118.6 (d, C-42), 119.1 (d, C-41), 121.0 (d, C-40), 125.0 (d, C-36), 126.9 (d, C-16), 128.1 (d, C-18), 128.2 (d, C-17), 129.5 (s, C-37), 132.7 (d, C-53), 135.1 (s, C-38), 136.7 (s, C-15), 155.9 (s, C-54), 168.2, 168.3, 168.6, 170.2, 170.7, 171.5, 171.7, 171.8, 171.9, 172.0, 172.2, 173.2 (12 s, Carbonyl-C's).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = -0.03$ (s, 3 H, 28-H), -0.02 (s, 3 H, 28-H'), 0.42 (m, 1 H, 25-H), 0.61 (d, $^3J_{43,44} = 7.3$ Hz, 3 H, 43-H), 0.82 (s, 9 H, 30-H), 1.35 (m, 2 H, 26-H), 1.73 (m, 1 H, 25-H'), 2.06 (m, 1 H, 10-H), 2.67 (s, 3 H, 7-H), 3.08 (m, 2 H, 27-H), 3.22 (m, 1 H, 34-H), 3.29 (s, 3 H, 19-H), 4.09 (m, 1 H, 48-H), 4.38 (m, 2 H 21-H), 5.90 (m, 1 H, 53-H), 7.37(d, $^3J_{\text{NHb},9} = 9.3$ Hz, 1 H, NH_b), 7.55 (m, 1 H, 39-H), 8.16 (d, $^3J_{\text{NHd},21} = 7.5$ Hz, 1 H, NH_d).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.3$ (C-43), 18.2 (s, C-28), 28.6 (t, C-34), 29.0 (q, C-7), 33.4 (t, C-44), 49.3 (d, C-21), 54.4 (d, C-3), 57.5 (q, C-19), 65.7 (t, C-52), 81.1 (d, C-14), 106.6 (s, C-35), 113.5 (d, C-39), 117.9 (t, C-54), 118.8 (d, C-42), 121.2 (d, C-40), 128.2 (d, C-17), 129.2 (s, C-37), 132.6 (d, C-53), 135.2 (s, C-38), 136.6 (s, C-15), 156.2 (s, C-54).

Anmerkung: Die Signale der Carbonyl-Kohlenstoffe sind im ¹³C-NMR nicht von den Rotamensignalen zu unterscheiden.

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -88.3^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl₃)

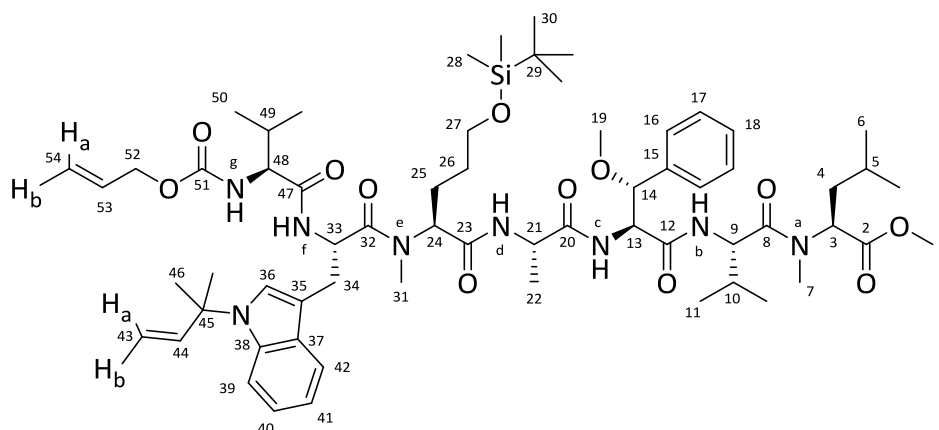
HRMS (ESI)	Berechnet	Gefunden
C ₆₃ H ₁₀₁ N ₈ O ₁₂ Si [M+H] ⁺	1189.7703	1189.7307

***N*-Alloc-valyl-(*S*)-*N'*-tert-prenyl-tryptophanyl-*N*-methyl-(2*S*)-[5-(tert-butyl-dimethyl-silyl)oxy-norvalyl]-(*S*)-alanyl-(2*S*,3*R*)-(3-methoxy-phenylalanyl)-(*S*)-valyl-(*S*)-*N*-methyl-leucin-methylester (166)**

Hexapeptid **159** (66 mg, 61 μmol) wurde in 1 mL MeCN/H₂O (1:1) gelöst und bei Raumtemperatur mit Diethylamin (32 μL , 303 μmol), TPPTS (1.3 mg, 2.30 μmol) sowie Pd(OAc)₂ (55 μL , 1.09 μmol , 0.02 M in MeCN) versetzt. Nach einer Stunde (LC-MS-Kontrolle) wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 1 mL DCM gelöst. Nach Ab-

kühlen auf 0 °C erfolgte die Zugabe von Säure **133** (13 mg, 67 µmol), EDC*HCl (13 mg, 67 µmol), HOBT (9.3 mg, 61 µmol) und NMM (15 µL, 140 µmol). Das Reaktionsgemisch wurde über fünf Stunden auf Raumtemperatur erwärmt und nach vollständigem Umsatz (LC-MS-Kontrolle) mit DCM verdünnt und nacheinander mit ges. NaHCO₃-Lösung, 1 N KHSO₄-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Flash-Chromatographie (Kieselgel, DCM:EE 1:1) lieferte das gewünschte Produkt **166** (66 mg, 56 µmol, 92%) als farbloses Harz.

[DC: DCM:EE 1:1, R_f(**166**) = 0.41]



Gemisch aus Rotameren:

Hauptrotamer:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = −0.01 (s, 3 H, 28-H), 0.00 (s, 3 H, 28-H'), 0.78 (t, ³J_{11,10} = 7.1 Hz, 3 H, 11-H), 0.84 (s, 9 H, 30-H), 0.85–0.98 (m, 15 H, 6-H, 6-H', 11-H', 50-H, 50-H'), 1.19 (d, ³J_{22,21} = 7.1 Hz, 3 H, 22-H), 1.37 (m, 2 H, 26-H), 1.48 (m, 1 H, 5-H), 1.69 (s, 6 H, 46-H), 1.71–1.79 (m, 3 H, 4-H, 25-H), 1.87 (m, 1 H, 25-H'), 2.00–2.14 (m, 2 H, 10-H, 49-H), 2.84 (s, 3 H, 7-H), 2.96 (s, 3 H, 31-H), 3.14 (m, 2 H, 34-H), 3.31 (s, 3 H, 19-H), 3.54 (m, 2 H, 27-H), 3.67 (s, 3 H, 1-H), 4.11 (m, 1 H, 48-H), 4.23 (m, 1 H, 21-H), 4.53 (m, 2 H, 52-H), 4.71 (dd, ³J_{13,NHc} = 7.4 Hz, ³J_{13,14} = 3.9 Hz, 1 H, 13-H), 4.80 (dd, ³J_{9,NHb} = 8.8 Hz, ³J_{9,10} = 5.3 Hz, 1 H, 9-H), 4.83 (d, ³J_{14,13} = 3.9 Hz, 1 H, 14-H), 4.92 (m, 1 H, 24-H), 5.05 (m, 1 H, 33-H), 5.09–5.30 (m, 6 H, 43-H_a, 43-H_b, 54-H_a, 54-H_b), 5.34 (m, 1 H, 3-H), 5.37 (d, ³J_{NHg,48} = 9.1 Hz, 1 H, NH_g), 5.88 (m, 1 H, 53-H), 6.08 (dd, ³J_{44,43a} = 17.5 Hz, ³J_{44,43b} = 10.7 Hz, 1 H, 44-H), 6.74 (bs, 1 H, NH_d), 6.80 (d, ³J_{NHc,13} = 7.3 Hz, 1 H, NH_c), 6.96 (d, ³J_{NHf,33} = 7.3 Hz, 1H, NH_f), 7.02–7.10 (m, 2 H, 40-H, 41-H), 7.13 (s, 1 H, 36-H), 7.14–7.27 (m, 5 H, 16-H, 17-H, 18-H), 7.40 (d, ³J_{NHb,9} = 8.4 Hz, 1 H, NH_b), 7.48 (d, ³J_{39,40} = 7.4 Hz, 1 H, 39-H), 7.61 (d, ³J_{42,41} = 7.3 Hz, 1 H, 42-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = −5.4 (q, C-28), 17.2 (q, C-11'), 17.6 (q, C-50), 17.7 (q, C-50'), 17.7 (q, C-22), 18.2 (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-30), 27.7 (q, C-46), 27.8 (q, C-46'), 28.2 (t, C-34), 29.0 (t, C-26), 29.1 (d, C-49), 31.1 (t, C-25), 31.2 (q, C-31), 31.3 (d, C-10), 31.4 (q, C-7), 31.4 (d, C-49), 36.9 (d, C-4), 49.1 (d, C-21), 49.7 (d, C-24), 49.9 (d, C-33), 52.1 (q, C-1), 54.0 (d, C-9), 54.5 (d, C-3), 57.4 (q, C-19), 57.5 (d, C-13),

58.9 (s, C-45), 60.2 (d, C-48), 62.3 (t, C-27), 65.9 (t, C-52), 81.3 (d, C-14), 107.4 (s, C-35), 113.4 (t, C-43), 113.9 (d, C-39), 117.7 (t, C-54), 118.5 (d, C-42), 119.1 (d, C-41), 121.1 (d, C-40), 123.8 (d, C-36), 127.0 (d, C-16), 128.1 (d, C-18), 128.2 (d, C-17), 129.3 (s, C-37), 132.7 (d, C-53), 135.4 (s, C-38), 136.7 (s, C-15), 144.1 (d, C-44), 156.0 (s, C-51), 168.3, 168.4, 168.7, 170.2, 170.7, 171.5, 171.8, 171.9, 172.0, 172.1, 172.4, 173.1 (12 s, Carbonyl-C's).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = −0.03 (s, 3 H, 28-H), −0.02 (s, 3 H, 28-H'), 0.45 (m, 1 H, 25-H), 0.83 (s, 9 H, 30-H), 1.21 (d, ³J_{22,21} = 7.0 Hz, 3 H, 22-H), 1.70 (s, 6 H, 46-H), 2.69 (s, 3 H, 7-H), 2.96 (s, 3 H, 31-H), 3.24 (m, 2 H, 34-H), 3.29 (s, 3 H, 19-H), 3.68 (s, 3 H, 1-H), 4.02 (m, 1 H, 48-H), 4.37 (m, 1 H, 21-H), 4.53 (m, 2 H, 52-H), 7.34 (bs, 1 H, NH_b), 7.46 (d, ³J_{39,40} = 7.5 Hz, 1 H, 39-H), 7.54 (d, ³J_{42,41} = 6.9 Hz, 1 H, 42-H), 8.19 (d, ³J_{NH,21} = 7.5 Hz, 1 H, NH_d).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = −5.4 (q, C-28), 18.3 (s, C-29), 23.4 (q, C-6'), 28.8 (t, C-34), 49.5 (d, C-21), 54.5 (d, C-3), 57.7 (q, C-19), 62.6 (t, C-27), 65.7 (t, C-52), 81.1 (d, C-14), 107.9 (s, C-35), 113.5 (t, C-43), 113.9 (d, C-39), 117.9 (t, C-54), 118.5 (d, C-42), 119.3 (d, C-41), 126.9 (d, C-16), 128.3 (d, C-17), 129.0 (s, C-37), 135.5 (s, C-38), 136.8 (s, C-15), 144.0 (d, C-44).

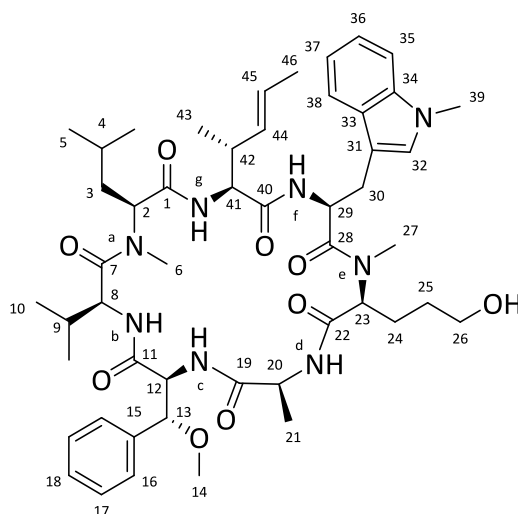
Anmerkung: Die Signale der Carbonyl-Kohlenstoffe sind im ¹³C-NMR nicht von den Rotamersignalen zu unterscheiden.

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -74.3^{\circ}$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (ESI)	Berechnet	Gefunden
C ₆₃ H ₉₉ N ₈ O ₁₂ Si [M+H] ⁺	1187.7146	1187.7152

cyclo-(2S,3R,E)-(2-Amino-3-methyl-hex-4-enoyl)-(S)-N'-methyl-trypto-phan-yl-N-methyl-(2S)-[5-(tert-butyl-dimethylsilyl)oxy-norvalyl]-(S)-alanyl-(2S,3R)-(3-methoxy-phenylalanyl)-(S)-valyl-(S)-N-methyl-leucin (167)

Heptapeptid **160** (10 mg, 8.6 μmol) wurde zuerst mit LiOH-Lösung (13 μL, 13 μmol, 1 M in THF) zur Reaktion gebracht. Im Anschluss erfolgte die Umsetzung mit Diethylamin (4.5 μL, 43 μmol), TPPTS (0.2 mg, 0.35 μmol), sowie Pd(OAc)₂ (8.6 μL, 0.17 μmol, 0.02 M in MeCN). Nach vollständiger Reaktion wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 4 mL DCM aufgenommen. Cyclisierung mit PyBOP (9.0 mg, 17 μmol) und DIPEA (3.3 μL, 19 μmol) in 4.5 mL DCM sowie Entschützung mit TBAF (19 μL, 19 μmol, 1 M in THF) ergaben nach Reinigung mit präparativer HPLC das gewünschte cyclische Heptapeptid **167** (4.2 mg, 4.52 μmol, 52%) als amorpher weißer Feststoff.



¹H-NMR (700 MHz, MeOH-d₄): δ = 0.46 (m, 1 H, 25-H), 0.94 (m, 1 H, 25-H'), 0.97 (d, $^3J_{10,9}$ = 6.6 Hz, 3 H, 10-H), 0.98–1.03 (m, 11 H, 3-H, 5-H, 21-H, 24-H, 43-H), 1.04 (d, $^3J_{5',4}$ = 6.6 Hz, 3 H, 5-H'), 1.11 (d, $^3J_{10',9}$ = 6.6 Hz, 3 H, 10-H'), 1.51 (m, 1 H 24-H'), 1.65 (m, 1 H, 4-H), 1.70 (dd, $^3J_{46,45}$ = 6.4 Hz, $^4J_{46,44}$ = 1.4 Hz, 3 H, 46-H), 2.33 (m, 1 H, 9-H), 2.38–2.45 (m, 2 H, 3-H', 42-H), 2.48 (s, 3 H, 6-H), 2.87 (s, 3 H, 27-H), 2.96 (m, 2 H, 26-H), 3.13 (dd, $^2J_{30,30'}$ = 13.7 Hz, $^3J_{30,29}$ = 5.0 Hz, 1 H, 30-H), 3.19 (s, 3 H, 14-H), 3.27 (m, 1 H, 30-H'), 3.76 (s, 3 H, 39-H), 4.35–4.42 (m, 2 H, 20-H, 41-H), 4.52 (dd, $^3J_{23,24}$ = 10.5 Hz, $^3J_{23,24'}$ = 3.0 Hz, 1 H, 23-H), 4.55 (d, $^3J_{8,9}$ = 10.4 Hz, 1 H, 8-H), 4.94 (d, $^3J_{13,12}$ = 3.7 Hz, 1 H, 13-H), 5.03–5.08 (m, 2 H, 12-H, 29-H), 5.28 (dd, $^3J_{2,3}$ = 11.4 Hz, $^3J_{2,3'}$ = 2.8 Hz, 1 H, 2-H), 5.32 (ddd, $^3J_{44,45}$ = 15.1 Hz, $^3J_{44,43}$ = 8.4 Hz, $^4J_{44,43}$ = 1.6 Hz, 1 H, 44-H), 5.49 (dq, $^3J_{45,44}$ = 15.1 Hz, $^3J_{45,46}$ = 6.6 Hz, 1 H, 45-H), 7.02 (s, 1 H, 32-H), 7.05 (t, $^3J_{36,37}$ = $^3J_{36,35}$ = 7.0 Hz, 1 H, 36-H), 7.18 (t, $^3J_{37,38}$ = $^3J_{37,36}$ = 8.2 Hz, 1 H, 37-H), 7.25–7.32 (m, 5 H, 16-H, 17-H, 18-H), 7.34 (d, $^3J_{38,37}$ = 8.3 Hz, 1 H, 38-H), 7.54 (d, $^3J_{35,36}$ = 8.0 Hz, 1 H, 36-H), 7.86 (d, $^3J_{\text{NHc},12}$ = 8.0 Hz, 1 H, NH_c), 8.15 (d, $^3J_{\text{NHg},41}$ = 9.4 Hz, 1 H, NH_g), 8.80 (d, $^3J_{\text{NHd},20}$ = 10.2 Hz, 1 H, NH_d).

¹³C-NMR (175 MHz, MeOH-d₄): δ = 18.4 (q, C-10), 18.9 (q, C-46), 19.8 (q, C-10'), 20.4 (q, C-47), 21.3 (q, C-21), 22.5 (q, C-5'), 24.0 (q, C-5), 26.0 (d, C-4), 26.7 (t, C-24), 29.1 (t, C-25), 29.6 (q, C-6), 30.2 (q, C-27), 31.1 (d, C-9), 32.9 (q, C-39), 40.4 (d, C-42), 41.0 (t, C-3), 49.1 (t, C-30), 51.8 (d, C-29), 52.0 (d, C-41), 57.3 (d, C-12), 57.7 (d, C-8), 58.4 (q, C-14), 59.5 (d, C-23), 60.4 (d, C-20), 61.2 (d, C-2), 62.8 (t, C-26), 85.0 (d, C-13), 109.6 (s, C-31), 110.6 (d, C-32), 119.6 (d, C-35), 120.3 (d, C-36), 123.0 (d, C-7), 128.5 (d, C-44), 128.6 (d, C-16), 129.2 (d, C-18), 129.4 (d, C-17), 132.5 (s, d, C-36, C-45), 137.5 (s, C-15), 138.5 (d, C-33), 170.2 (s, C-1), 170.3 (s, C-40), 172.5 (s, C-7), 173.1 (s, C-11), 173.3 (s, C-19), 173.4 (s, C-22), 174.1 (s, C-28).

LC-MS: Säule: *Phenomenex Luna C18(2)-Säule*, Trennung im Gradientenprogramm: MeCN/H₂O + 0.1% HCOOH, 40% MeCN auf 99% MeCN in 7.5 min, Flussrate: 0.6 mL/min, t_R = 10.17 min, m/z = 930 ([M+H]⁺).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -10.3^\circ$ (c = 0.1, CHCl₃)

HRMS (ESI)

Berechnet

Gefunden

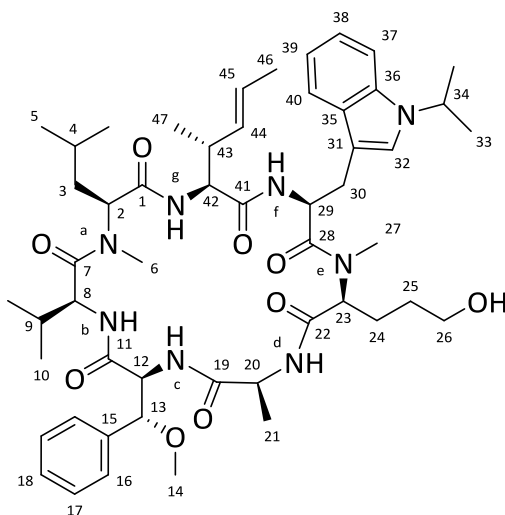
$C_{50}H_{73}N_8O_9$ $[M+H]^+$

929.5495

929.5492

cyclo-(2*S*,3*R*,*E*)-(2-Amino-3-methyl-hex-4-enoyl)-(S)-*N'*-iso-propyl-tryptophanyl-*N*-methyl-(2*S*)-[5-(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy-norvalyl]-(S)-alanyl-(2*S*,3*R*)-(3-methoxy-phenylalanyl)-(S)-valyl-(S)-*N*-methyl-leucin (168)

Heptapeptid **161** (10 mg, 8.4 μ mol) wurde zuerst mit LiOH-Lösung (13 μ L, 13 μ mol, 1 M in THF) zur Reaktion gebracht. Im Anschluss erfolgte die Umsetzung mit Diethylamin (4.4 μ L, 42 μ mol), TPPTS (0.2 mg, 0.34 μ mol), sowie Pd(OAc)₂ (8.4 μ L, 0.17 μ mol, 0.02 M in MeCN). Nach vollständiger Reaktion wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 4 mL DCM aufgenommen. Cyclisierung mit PyBOP (8.8 mg, 17 μ mol) und DIPEA (3.2 μ L, 19 μ mol) in 4 mL DCM sowie Entschützung mit TBAF (19 μ L, 19 μ mol, 1 M in THF) ergaben nach Reinigung mit präparativer HPLC das gewünschte cyclische Heptapeptid **168** (3 mg, 3.1 μ mol, 37%) als amorpher weißer Feststoff.



¹H-NMR (700 MHz, MeOH-*d*₄): δ = 0.37 (m, 1 H, 25-H), 0.85–0.96 (m, 3 H, 3-H, 24-H, 25-H'), 0.97 (d, $^3J_{10,9}$ = 6.6 Hz, 3 H, 10-H), 0.99 (d, $^3J_{47,43}$ = 6.7 Hz, 3 H, 47-H), 1.01 (d, $^3J_{21,20}$ = 7.5 Hz, 3 H, 21-H), 1.02 (d, $^3J_{5,4}$ = 6.8 Hz, 3 H, 5-H), 1.04 (d, $^3J_{5',4}$ = 6.6 Hz, 3 H, 5-H'), 1.11 (d, $^3J_{10',9}$ = 6.6 Hz, 3 H, 10-H'), 1.45 (d, $^3J_{33,34}$ = 6.6 Hz, 3 H, 33-H), 1.50 (d, $^3J_{33',34}$ = 6.6 Hz, 3 H, 33-H'), 1.54 (m, 1 H 24-H'), 1.65 (m, 1 H, 4-H), 1.69 (dd, $^3J_{46,45}$ = 6.4 Hz, $^4J_{46,44}$ = 1.4 Hz, 3 H, 46-H), 2.32 (m, 1 H, 9-H), 2.37–2.45 (m, 2 H, 3-H', 43-H), 2.53 (s, 3 H, 6-H), 2.83 (m, 2 H, 26-H), 2.87 (s, 3 H, 27-H), 3.16 (dd, $^2J_{30,30'}$ = 13.9 Hz, $^3J_{30,29}$ = 5.0 Hz, 1 H, 30-H), 3.20 (s, 3 H, 14-H), 3.26 (m, 1 H, 30-H'), 4.36–4.41 (m, 2 H, 8-H, 20-H), 4.52 (dd, $^3J_{42,NH_6}$ = 10.8 Hz, $^3J_{42,43}$ = 2.9 Hz, 1 H, 42-H), 4.60 (m, 1 H, 23-H), 4.69 (sept, $^3J_{34,33}$ = 6.7 Hz, 1 H, 34-H), 4.95 (d, $^3J_{13,12}$ = 3.8 Hz, 1 H, 13-H), 5.03 (dd, $^3J_{29,30}$ = 10.8 Hz, $^3J_{29,30'}$ = 5.1 Hz, 1 H, 29-H), 5.05 (d, $^3J_{12,13}$ = 3.8 Hz, 1 H, 12-H), 5.26 (dd, $^3J_{2,3}$ = 11.1 Hz, $^3J_{2,3'}$ = 2.7 Hz, 1 H, 2-H), 5.32 (ddd, $^3J_{44,45}$ = 15.1 Hz, $^3J_{44,43}$ = 8.4 Hz, $^4J_{44,43}$ = 1.6 Hz, 1 H, 44-H), 5.48 (dq, $^3J_{45,44}$ = 15.1 Hz, $^3J_{45,46}$ = 6.6 Hz, 1 H, 45-H), 7.05 (t, $^3J_{38,39}$ = $^3J_{38,37}$ = 7.9 Hz, 1 H, 38-H), 7.13 (s, 1 H, 32-H), 7.17 (t, $^3J_{39,40}$ = $^3J_{39,38}$ = 7.9 Hz, 1 H, 39-H), 7.25–7.32 (m,

5 H, 16-H, 17-H, 18-H), 7.40 (d, $^3J_{40,39} = 8.5$ Hz, 1 H, 40-H), 7.55 (d, $^3J_{37,38} = 8.0$ Hz, 1 H, 37-H), 8.19 (d, $^3J_{\text{NHg},42} = 9.5$ Hz, 1 H, NH_g).

^{13}C -NMR (175 MHz, MeOH- d_4): $\delta = 18.4$ (q, C-10), 18.9 (q, C-46), 19.8 (q, C-10'), 20.4 (q, C-47), 21.3 (q, C-21), 22.5 (q, C-5'), 23.0 (q, C-33), 23.5 (q, C-33'), 24.0 (q, C-5), 26.2 (d, C-4), 26.7 (t, C-24), 29.3 (t, C-25), 29.5 (q, C-6), 30.2 (q, C-27), 31.2 (d, C-9), 40.4 (d, C-43), 41.1 (t, C-3), 48.1 (t, C-30), 51.5 (d, C-29), 51.9 (d, C-42), 57.4 (d, C-12), 57.6 (d, C-8), 58.4 (q, d, C-14, C-34), 59.5 (d, C-23), 60.4 (d, C-20), 61.2 (d, C-2), 62.7 (t, C-26), 84.8 (d, C-13), 109.6 (s, C-31), 111.0 (d, C-32), 119.6 (d, C-37), 120.5 (d, C-38), 122.8 (d, C-39), 124.1 (d, C-35), 128.6 (d, C-44), 128.7 (d, C-16), 129.1 (d, C-18), 129.4 (d, C-17), 132.5 (s, d, C-36, C-45), 137.5 (s, C-15), 170.2 (s, C-1), 170.3 (s, C-41), 170.4 (s, C-7), 172.4 (s, C-11), 173.2 (s, C-19), 173.4 (s, C-22), 174.1 (s, C-28).

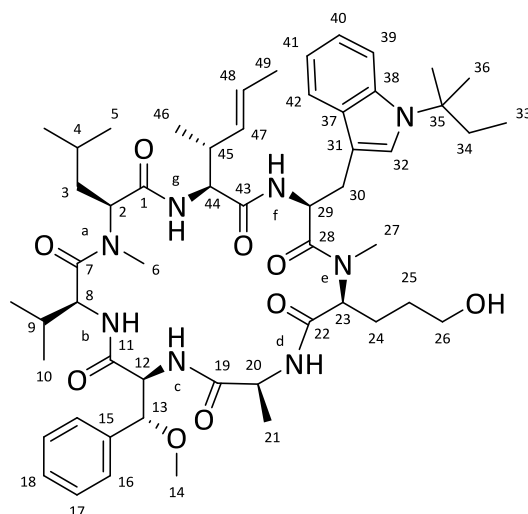
LC-MS: Säule: *Phenomenex Luna C18(2)-Säule*, Trennung im Gradientenprogramm: MeCN/H₂O + 0.1% HCOOH, 5% MeCN auf 99% MeCN in 5 min, Flussrate: 0.6 mL/min, $t_R = 13.09$ min, $m/z = 958$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -10.7^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl₃)

HRMS (ESI)	Berechnet	Gefunden
C ₅₂ H ₇₇ N ₈ O ₉ $[\text{M}+\text{H}]^+$	957.5808	957.5805

cyclo-(2S,3R,E)-(2-Amino-3-methyl-hex-4-enoyl)-(S)-N'-tert-pentyl-tryptophanyl-N-methyl-(2S)-[5-(tert-butyldimethylsilyl)oxy-norvalyl]-(S)-alanyl-(2S,3R)-(3-methoxy-phenylalanyl)-(S)-valyl-(S)-N-methyl-leucin (169)

Heptapeptid **162** (10 mg, 8.2 μmol) wurde zuerst mit LiOH-Lösung (12 μL , 12 μmol , 1 M in THF) zur Reaktion gebracht. Im Anschluss erfolgte die Umsetzung mit Diethylamin (4.3 μL , 41 μmol), TPPTS (0.2 mg, 0.34 μmol), sowie Pd(OAc)₂ (8.2 μL , 0.16 μmol , 0.02 M in MeCN). Nach vollständiger Reaktion wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 5 mL DCM aufgenommen. Cyclisierung mit PyBOP (8.6 mg, 16 μmol) und DIPEA (3.2 μL , 18 μmol) in 5 mL DCM sowie Entschützung mit TBAF (18 μL , 18 μmol , 1 M in THF) ergaben nach Reinigung mit präparativer HPLC das gewünschte cyclische Heptapeptid **169** (6.8 mg, 6.9 μmol , 84%) als amorpher weißer Feststoff.



¹H-NMR (700 MHz, MeOH-d₄): δ = 0.45 (m, 1 H, 25-H), 0.61 (t, $^3J_{33,34}$ = 7.4 Hz, 3 H, 33-H), 0.90–0.96 (m, 3 H, 3-H, 24-H, 25-H'), 0.98 (d, $^3J_{10,9}$ = 6.7 Hz, 3 H, 10-H), 0.99 (d, $^3J_{46,45}$ = 6.6 Hz, 3 H, 46-H), 1.01 (d, $^3J_{21,20}$ = 8.0 Hz, 3 H, 21-H), 1.03 (d, $^3J_{5,4}$ = 6.8 Hz, 3 H, 5-H), 1.06 (d, $^3J_{5',4}$ = 6.8 Hz, 3 H, 5-H'), 1.12 (d, $^3J_{10',9}$ = 6.6 Hz, 3 H, 10-H'), 1.50 (m, 1 H 24-H'), 1.62–1.68 (m, 7 H, 4-H, 36-H, 36-H'), 1.81 (dd, $^3J_{49,48}$ = 6.3 Hz, $^4J_{49,47}$ = 1.2 Hz, 3 H, 49-H), 2.05 (m, 1 H, 34-H), 2.16 (m, 1 H, 34-H'), 2.32 (m, 1 H, 9-H), 2.37–2.46 (m, 2 H, 3-H', 45-H), 2.52 (s, 3 H, 6-H), 2.79 (m, 2 H, 26-H), 2.87 (s, 3 H, 27-H), 3.16 (m, 1 H, 30-H), 3.20 (s, 3 H, 14-H), 3.24 (m, 1 H, 30-H'), 4.36–4.44 (m, 2 H, 20-H, 44-H), 4.56 (d, $^3J_{8,9}$ = 10.2 Hz, 1 H, 8-H), 4.60 (dd, $^3J_{23,24}$ = 11.0 Hz, $^3J_{23,24'}$ = 2.7 Hz, 1 H, 23-H), 5.00 (m, 1 H, 13-H), 5.02–5.07 (m, 2 H, 12-H, 29-H), 5.27 (dd, $^3J_{2,3}$ = 11.1 Hz, $^3J_{2,3'}$ = 2.8 Hz, 1 H, 2-H), 5.32 (ddd, $^3J_{47,48}$ = 15.1 Hz, $^3J_{47,45}$ = 8.4 Hz, $^4J_{47,44}$ = 1.6 Hz, 1 H, 47-H), 5.32 (dq, $^3J_{48,47}$ = 15.1 Hz, $^3J_{48,49}$ = 6.5 Hz, 1 H, 48-H), 7.06 (t, $^3J_{41,40}$ = $^3J_{41,42}$ = 7.3 Hz, 1 H, 41-H), 7.11 (s, 1 H, 33-H), 7.13 (t, $^3J_{40,39}$ = $^3J_{40,41}$ = 7.3 Hz, 1 H, 40-H), 7.25–7.33 (m, 5 H, 16-H, 17-H, 18-H), 7.59 (d, $^3J_{42,41}$ = 7.6 Hz, 1 H, 42-H), 7.65 (d, $^3J_{39,40}$ = 8.4 Hz, 1 H, 39-H), 8.25 (d, $^3J_{\text{NHg},44}$ = 9.5 Hz, 1 H, NH_g).

¹³C-NMR (175 MHz, MeOH-d₄): δ = 8.7 (q, C-33), 18.4 (q, C-10), 18.9 (q, C-49), 19.8 (q, C-10'), 20.4 (q, C-46), 21.3 (q, C-21), 22.5 (q, C-5'), 24.0 (q, C-5), 26.2 (d, C-4), 26.7 (t, C-24), 28.3 (q, C-36), 28.6 (q, C-36'), 29.2 (t, C-25), 29.5 (q, C-6), 30.3 (q, C-27), 31.2 (d, C-9), 34.3 (t, C-34), 40.4 (d, C-45), 41.3 (t, C-3), 49.1 (t, C-30), 51.4 (d, C-29), 51.8 (d, C-44), 57.3 (d, C-12), 57.7 (d, C-8), 58.5 (q, C-14), 59.5 (d, C-23), 60.0 (d, C-20), 60.3 (s, C-35), 61.2 (d, C-2), 62.6 (t, C-26), 84.9 (d, C-13), 108.9 (s, C-31), 114.8 (d, C-37), 119.6 (d, C-39), 120.2 (d, C-40), 122.3 (d, C-41), 125.7 (d, C-32), 128.5 (d, C-47), 128.7 (d, C-16), 129.3 (d, C-18), 129.4 (d, C-17), 130.5 (s, C-37), 132.5 (d, C-48), 136.7 (s, C-38), 137.5 (d, C-15), 170.1 (s, C-1), 170.2 (s, C-43), 170.3 (s, C-7), 172.3 (s, C-11), 173.3 (s, C-19), 173.4 (s, C-22), 174.0 (s, C-28).

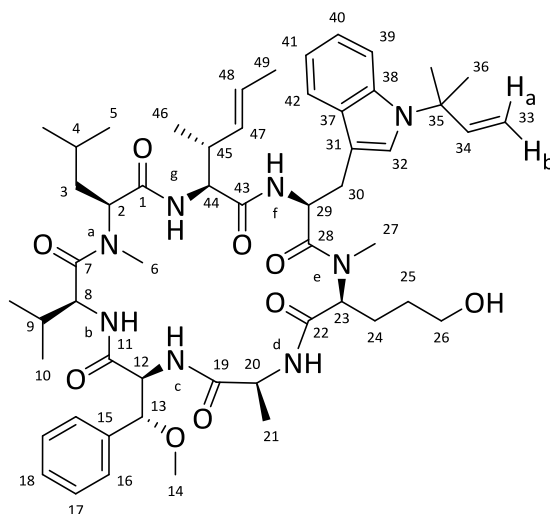
LC-MS: Säule: *Phenomenex Luna C18(2)-Säule*, Trennung im Gradientenprogramm: MeCN/H₂O + 0.1% HCOOH, 5% MeCN auf 99% MeCN in 5 min, Flussrate: 0.6 mL/min, t_R = 11.17 min, m/z = 1008 ([M+Na]⁺).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -5.4^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl₃)

HRMS (ESI)	Berechnet	Gefunden
C ₅₄ H ₈₁ N ₈ O ₉ [M+H] ⁺	985.6121	985.6124

cyclo-(2S,3R,E)-(2-Amino-3-methyl-hex-4-enoyl)-(S)-N'-tert-prenyl-tryptophanyl-N-methyl-(2S)-[5-(tert-butyldimethylsilyl)oxy-norvalyl]-(S)-alanyl-(2S,3R)-(3-methoxy-phenylalanyl)-(S)-valyl-(S)-N-methyl-leucin (170)

Heptapeptid **163** (20 mg, 16 µmol) wurde zuerst mit LiOH-Lösung (25 µL, 25 µmol, 1 M in THF) zur Reaktion gebracht. Im Anschluss erfolgte die Umsetzung mit Diethylamin (8.6 µL, 82 µmol), TPPTS (0.4 mg, 0.66 µmol), sowie Pd(OAc)₂ (16 µL, 0.32 µmol, 0.02 M in MeCN). Nach vollständiger Reaktion wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 8 mL DCM aufgenommen. Cyclisierung mit PyBOP (17 mg, 33 µmol) und DIPEA (6.3 µL, 36 µmol) in 8.5 mL DCM sowie Entschützung mit TBAF (36 µL, 36 µmol, 1 M in THF) ergaben nach Reinigung mit präparativer HPLC das gewünschte cyclische Heptapeptid **170** (13 mg, 13 µmol, 80%) als amorpher weißer Feststoff.



¹H-NMR (700 MHz, MeOH-d₄): δ = 0.45 (m, 1 H, 25-H), 0.88–0.95 (m, 2 H, 3-H, 24-H, 25-H'), 0.97 (d, ³J_{10,9} = 6.6 Hz, 3 H, 10-H), 0.99 (d, ³J_{46,45} = 6.4 Hz, 3 H, 46-H), 1.01 (d, ³J_{21,20} = 6.6 Hz, 3 H, 21-H), 1.02 (d, ³J_{5,4} = 6.0 Hz, 3 H, 5-H), 1.05 (d, ³J_{5',4} = 6.6 Hz, 3 H, 5-H'), 1.11 (d, ³J_{10',9} = 6.5 Hz, 3 H, 10-H'), 1.55 (m, 1 H, 4-H), 1.65 (m, 1 H, 24-H'), 1.68–1.73 (m, 9 H, 36-H, 36-H', 49-H), 2.31 (m, 1 H, 9-H), 2.37 - 2.46 (m, 2 H, 3-H', 45-H), 2.54 (s, 3 H, 6-H), 2.81 (m, 2 H, 26-H), 2.87 (s, 3 H, 27-H), 3.16 (m, 1 H, 31-H), 3.20 (s, 3 H, 14-H), 3.24 (m, 1 H, 31-H'), 4.36–4.44 (m, 2 H, 20-H, 44-H), 4.56 (d, ³J_{8,9} = 10.2 Hz, 1 H, 8-H), 4.60 (dd, ³J_{23,24} = 11.0 Hz, ³J_{23,24'} = 2.9 Hz, 1 H, 23-H), 4.95 (m, 1 H, 13-H), 5.02–5.07 (m, 2 H, 12-H, 29-H), 5.18 (d, ³J_{33a,34} = 17.5 Hz, 1 H, 33-H_a), 5.23 (d, ³J_{33b,34} = 10.7 Hz, 1 H, 33-H_b), 5.27 (dd, ³J_{2,3} = 11.0 Hz, ³J_{2,3'} = 2.3 Hz, 1 H, 2-H), 5.32 (ddd, ³J_{47,48} = 15.1 Hz, ³J_{47,45} = 8.4 Hz, ⁴J_{47,44} = 1.6 Hz, 1 H, 47-H), 5.48 (dq, ³J_{48,47} = 15.1 Hz, ³J_{48,49} = 6.5 Hz, 1 H, 48-H), 6.12 (dd, ³J_{34,33a} = 17.5 Hz, ³J_{34,33b} = 10.7 Hz, 1 H, 34-H), 7.04 (t, ³J_{41,40} = ³J_{41,42} = 7.4 Hz, 1 H, 41-H), 7.08 (t, ³J_{40,39} = ³J_{40,41} = 7.3 Hz, 1 H, 40-H), 7.17 (s, 1 H, 33-H), 7.25–7.33 (m, 5 H, 16-H, 17-H, 18-H), 7.50 (d, ³J_{39,40} = 8.4 Hz, 1 H, 39-H), 7.58 (d, ³J_{42,41} =

7.6 Hz, 1 H, 42-H), 7.76 (d, $^3J_{\text{NHc},12} = 8.3$ Hz, 1 H, NH_c), 8.24 (d, $^3J_{\text{NHd},20} = 9.5$ Hz, 1 H, NH_d), 8.77 (d, $^3J_{\text{NHg},44} = 10.2$ Hz, 1 H, NH_g).

^{13}C -NMR (175 MHz, MeOH- d_4): $\delta = 18.4$ (q, C-10), 18.9 (q, C-49), 19.8 (q, C-10'), 20.4 (q, C-46), 21.4 (q, C-21), 22.6 (q, C-5'), 24.1 (q, C-5), 26.2 (d, t, C-4, C-24), 28.3 (q, C-36), 28.5 (q, C-36'), 29.1 (t, C-25), 29.5 (q, C-6), 30.3 (q, C-27), 31.2 (d, C-9), 40.4 (d, C-45), 41.3 (t, C-3), 49.1 (t, C-30), 51.4 (d, C-29), 51.8 (d, C-44), 57.3 (d, C-12), 57.6 (d, C-8), 58.5 (q, C-14), 59.5 (d, C-23), 60.2 (d, C-20), 60.4 (s, C-35), 61.2 (d, C-2), 62.6 (t, C-26), 84.9 (d, C-13), 108.6 (s, C-31), 115.3 (d, C-42), 119.5 (d, C-39), 120.4 (d, C-40), 122.2 (d, C-41), 125.7 (d, C-32), 128.5 (d, C-47), 128.7 (d, C-16), 129.3 (d, C-18), 129.4 (d, C-17), 130.5 (s, C-37), 132.5 (d, C-48), 136.7 (s, C-38), 137.5 (s, C-15), 145.5 (d, C-34), 170.1 (s, C-1), 170.3 (s, C-43), 172.3 (s, C-7), 173.2 (s, C-11), 173.3 (s, C-19), 173.4 (s, C-22), 174.2 (s, C-28).

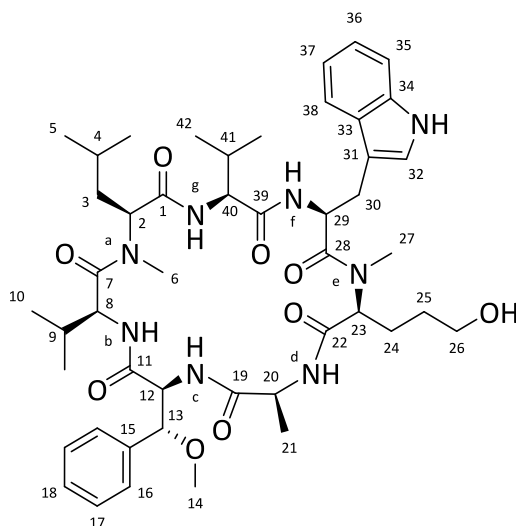
LC-MS: Säule: *Phenomenex Luna C18(2)-Säule*, Trennung im Gradientenprogramm: MeCN/H₂O + 0.1% HCOOH, 5% MeCN auf 99% MeCN in 5 min, Flussrate: 0.6 mL/min, $t_R = 11.39$ min, $m/z = 1006$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -19.4^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl₃)

HRMS (ESI)	Berechnet	Gefunden
C ₅₄ H ₇₉ N ₈ O ₉ $[\text{M}+\text{H}]^+$	983.5965	983.5965

cyclo-Valyl-(S)-tryptophanyl-N-methyl-(2S)-[5-(tert-butyldimethyl-silyl)oxy-norvalyl]-(S)-alanyl-(2S,3R)-(3-methoxy-phenylalanyl)-(S)-valyl-(S)-N-methyl-leucin (171)

Heptapeptid **164** (10 mg, 8.9 μmol) wurde zuerst mit LiOH-Lösung (13 μL , 13 μmol , 1 M in THF) zur Reaktion gebracht. Im Anschluss erfolgte die Umsetzung mit Diethylamin (4.7 μL , 45 μmol), TPPTS (0.2 mg, 0.36 μmol), sowie Pd(OAc)₂ (8.9 μL , 0.18 μmol , 0.02 M in MeCN). Nach vollständiger Reaktion wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 4.5 mL DCM aufgenommen. Cyclisierung mit PyBOP (9.3 mg, 18 μmol) und DIPEA (3.4 μL , 20 μmol) in 4.5 mL DCM sowie Entschützung mit TBAF (20 μL , 20 μmol , 1 M in THF) ergaben nach Reinigung mit präparativer HPLC das gewünschte cyclische Heptapeptid **171** (3.8 mg, 4.27 μmol , 48%) als amorpher weißer Feststoff.



$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, MeOH-d_4): δ = 0.50 (m, 1 H, 25-H), 0.84–0.93 (m, 1 H, 3-H, 25-H'), 0.94–1.00 (m, 15-H, 10-H, 10-H', 21-H, 42-H, 42-H'), 1.03 (d, $^3J_{5,4} = 6.7$ Hz, 3 H, 5-H), 1.06 (d, $^3J_{5',4} = 6.6$ Hz, 3 H, 5-H'), 1.11 (d, $^3J_{10',9} = 6.6$ Hz, 3 H, 10-H'), 1.50 (m, 2 H, 24-H), 1.67 (m, 1 H, 4-H), 1.93 (m, 1 H, 41-H), 2.33 (m, 1 H, 9-H), 2.43 (m, 1 H, 3-H'), 2.47 (s, 3 H, 6-H), 2.87 (s, 3 H, 27-H), 3.00 (m, 2 H, 26-H), 3.18 (s, 3 H, 14-H), 3.20 (m, 1 H, 30-H), 3.27 (m, 1 H, 30-H'), 4.28–4.39 (m, 2 H, 20-H, 40-H), 4.51 (dd, $^3J_{23,24} = 10.8$ Hz, $^3J_{23,24'} = 2.9$ Hz, 1 H, 23-H), 4.54 (d, $^3J_{8,9} = 10.3$ Hz, 1 H, 8-H), 4.91 (m, 1 H, 13-H), 5.03 (d, $^3J_{12,13} = 3.7$ Hz, 1 H, 12-H), 5.10 (dd, $^3J_{29,30} = 10.5$ Hz, $^3J_{29,30'} = 5.2$ Hz, 1 H, 29-H), 5.30 (dd, $^3J_{2,3} = 11.1$ Hz, $^3J_{2,3'} = 2.1$ Hz, 1 H, 2-H), 7.05 (t, $^3J_{36,37} = ^3J_{36,35} = 7.9$ Hz, 1 H, 36-H), 7.08 (s, 1 H, 32-H), 7.11 (t, $^3J_{37,38} = ^3J_{37,36} = 7.0$ Hz, 1 H, 37-H), 7.23–7.32 (m, 5 H, 16-H, 17-H, 18-H), 7.35 (d, $^3J_{35,36} = 8.1$ Hz, 1 H, 35-H), 7.53 (d, $^3J_{38,37} = 7.9$ Hz, 1 H, 38-H), 8.13 (d, $^3J_{\text{NHg},40} = 9.5$ Hz, 1 H, NH_g), 8.54 (bs, 1 H, NH_{Indol}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (175 MHz, MeOH-d_4): δ = 19.3 (q, C-10), 19.8 (q, C-10'), 20.5 (q, C-42), 20.8 (q, C-42'), 21.3 (q, C-21), 22.5 (q, C-5'), 24.0 (q, C-5), 25.8 (d, C-4), 26.8 (t, C-24), 29.3 (t, C-25), 29.6 (q, C-6), 30.2 (q, C-27), 31.1 (d, C-9), 32.1 (d, C-41), 40.4 (t, C-3), 49.1 (t, C-30), 51.9 (d, C-29), 52.2 (d, C-40), 57.4 (d, C-12), 57.6 (d, C-8), 58.4 (q, C-14), 60.3 (d, d, C-20, C-23), 60.4 (s, C-35), 61.4 (d, C-2), 62.8 (t, C-26), 84.9 (d, C-13), 109.9 (s, C-31), 112.7 (d, C-35), 119.3 (d, C-38), 120.2 (d, C-37), 122.9 (d, C-36), 124.8 (d, C-32), 128.5 (d, C-16), 128.8 (d, C-18), 129.3 (d, C-17), 129.3 (s, C-34), 137.5 (s, C-33), 138.0 (s, C-15), 170.2 (s, C-1), 170.3 (s, C-39), 172.5 (s, C-7), 173.3 (s, C-11), 173.4 (s, C-19), 173.5 (s, C-22), 174.6 (s, C-28).

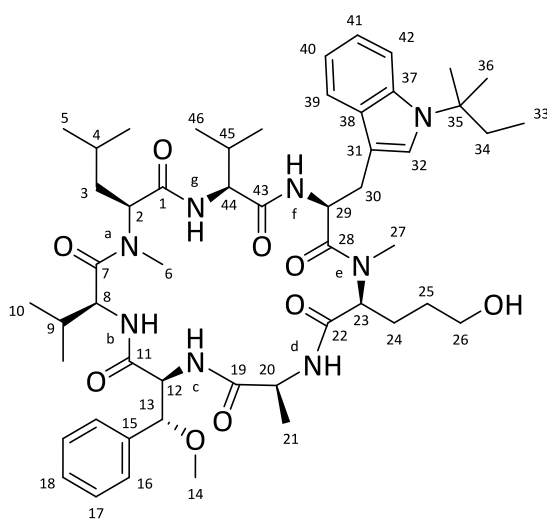
LC-MS: Säule: *Phenomenex Luna C18(2)-Säule*, Trennung im Gradientenprogramm: $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O} + 0.1\% \text{HCOOH}$, 40% MeCN auf 99% MeCN in 7.5 min, Flussrate: 0.6 mL/min, $t_R = 8.42$ min, $m/z = 890$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -9.5^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl_3)

HRMS (ESI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{47}\text{H}_{69}\text{N}_8\text{O}_9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	889.5182	889.5187

cyclo-Valyl-(S)-N'-tert-pentyl-tryptophanyl-N-methyl-(2S)-[5-(tert-butyl-dimethyl-silyl)oxy-norvalyl]-(S)-alanyl-(2S,3R)-(3-methoxy-phenylalanyl)-(S)-valyl-(S)-N-methyl-leucin (172)

Heptapeptid **165** (10 mg, 8.4 μmol) wurde zuerst mit LiOH-Lösung (13 μL , 13 μmol , 1 M in THF) zur Reaktion gebracht. Im Anschluss erfolgte die Umsetzung mit Diethylamin (4.4 μL , 42 μmol), TPPTS (0.2 mg, 0.34 μmol), sowie $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (8.4 μL , 0.17 μmol , 0.02 M in MeCN). Nach vollständiger Reaktion wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 6 mL DCM aufgenommen. Cyclisierung mit PyBOP (8.75 mg, 17 μmol) und DIPEA (3.2 μL , 18 μmol) in 6 mL DCM sowie Entschützung mit TBAF (18 μL , 18 μmol , 1 M in THF) ergaben nach Reinigung mit präparativer HPLC das gewünschte cyclische Heptapeptid **172** (3.6 mg, 3.75 μmol , 45%) als amorpher weißer Feststoff.



$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, MeOH-d_4): δ = 0.49 (m, 1 H, 25-H), 0.61 (t, $^3J_{33,34} = 7.4$ Hz, 3 H, 33-H), 0.81–0.93 (m, 1 H, 3-H, 25-H'), 0.94–1.00 (m, 12 H, 10-H, 21-H, 46-H, 46-H'), 1.03 (d, $^3J_{5,4} = 6.6$ Hz, 3 H, 5-H), 1.06 (d, $^3J_{5',4} = 6.6$ Hz, 3 H, 5-H'), 1.11 (d, $^3J_{10',9} = 6.6$ Hz, 3 H, 10-H'), 1.31 (m, 1 H, 24-H), 1.51 (m, 1 H, 24-H'), 1.66 (s, 3 H, 36-H), 1.67 (s, 3 H, 36-H'), 1.70 (m, 1 H, 4-H), 1.90 (m, 1 H, 45-H), 2.09 (m, 1 H, 34-H), 2.16 (m, 1 H, 34-H'), 2.32 (m, 1 H, 9-H), 2.42 (m, 1 H, 3-H'), 2.53 (s, 3 H, 6-H), 2.82 (m, 2 H, 26-H), 2.89 (s, 3 H, 27-H), 3.19 (s, 3 H, 14-H), 3.21 (m, 2 H, 30-H), 4.32 (t, $^3J_{44,45} = ^3J_{44,\text{NH}} = 9.7$ Hz, 1 H, 44-H), 4.36 (m, 1 H, 20-H), 4.54 (d, $^3J_{8,9} = 10.2$ Hz, 1 H, 8-H), 4.60 (dd, $^3J_{23,24} = 11.1$ Hz, $^3J_{23,24'} = 2.9$ Hz, 1 H, 23-H), 4.94 (m, 1 H, 13-H), 5.02 (d, $^3J_{12,13} = 3.7$ Hz, 1 H, 12-H), 5.07 (dd, $^3J_{29,30} = 9.8$ Hz, $^3J_{29,30'} = 6.1$ Hz, 1 H, 29-H), 5.29 (dd, $^3J_{2,3} = 11.2$ Hz, $^3J_{2,3'} = 2.7$ Hz, 1 H, 2-H), 7.07 (t, $^3J_{40,41} = ^3J_{40,39} = 7.8$ Hz, 1 H, 40-H), 7.12 (s, 1 H, 32-H), 7.15 (t, $^3J_{41,42} = ^3J_{41,40} = 8.3$ Hz, 1 H, 41-H), 7.23–7.32 (m, 5 H, 16-H, 17-H, 18-H), 7.59 (d, $^3J_{39,40} = 7.4$ Hz, 1 H, 39-H), 7.65 (d, $^3J_{42,41} = 8.4$ Hz, 1 H, 42-H), 8.21 (d, $^3J_{\text{NHg},44} = 9.4$ Hz, 1 H, NH_g).

$^{13}\text{C-NMR}$ (175 MHz, MeOH-d_4): δ = 8.7 (q, C-33), 19.4 (q, C-10), 19.9 (q, C-10'), 20.5 (q, C-46), 20.8 (q, C-46'), 21.3 (q, C-21), 22.6 (q, C-5'), 24.1 (q, C-5), 26.7 (d, t, C-4, C-24), 28.3 (q, C-36), 28.6 (q, C-36'), 29.3 (t, C-25), 29.6 (q, C-6), 30.2 (q, C-27), 31.2 (d, C-9), 32.4 (d, C-45), 34.3 (t,

C-34), 40.4 (t, C-3), 49.1 (t, C-30), 51.7 (d, C-29), 51.8 (d, C-44), 57.3 (d, C-12), 57.6 (d, C-8), 58.4 (q, C-14), 60.0 (d, d, C-20, C-23), 60.3 (s, C-35), 61.3 (d, C-2), 62.6 (t, C-26), 84.8 (d, C-13), 107.9 (s, C-31), 114.8 (d, C-42), 119.7 (d, C-39), 120.2 (d, C-40), 122.4 (d, C-41), 126.9 (d, C-32), 128.5 (d, C-16), 129.3 (d, C-18), 129.4 (d, C-17), 130.7 (s, C-37), 136.8 (s, C-38), 137.5 (s, C-15), 170.1 (s, C-1), 170.3 (s, C-43), 172.4 (s, C-7), 173.2 (s, C-11), 173.4 (s, C-19), 173.7 (s, C-22), 174.6 (s, C-28).

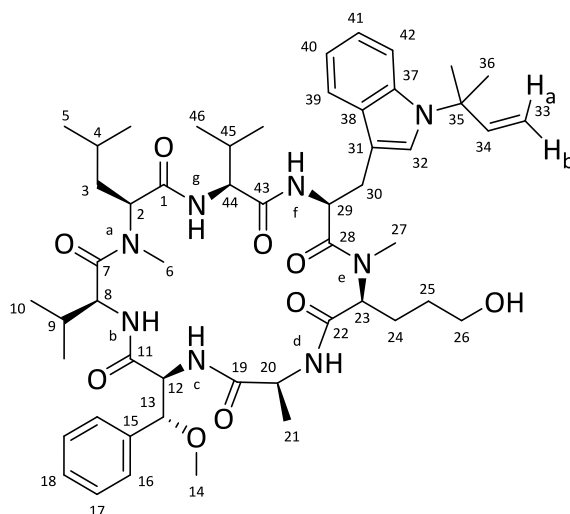
LC-MS: Säule: *Phenomenex Luna C18(2)-Säule*, Trennung im Gradientenprogramm: MeCN/H₂O + 0.1% HCOOH, 5% MeCN auf 99% MeCN in 5 min, Flussrate: 0.6 mL/min, t_R = 13.45 min, m/z = 960 ([M+H]⁺).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -8.7^\circ$ (c = 0.1, CHCl₃)

HRMS (ESI)	Berechnet	Gefunden
C ₅₂ H ₇₉ N ₈ O ₉ [M+H] ⁺	959.5965	959.5963

cyclo-Valyl-(S)-N'-tert-prenyl-tryptophanyl-N-methyl-(2S)-[5-(tert-butyl-dimethyl-silyl)oxy-norvalyl]-(S)-alanyl-(2S,3R)-(3-methoxy-phenylalanyl)-(S)-valyl-(S)-N-methyl-leucin (173)

Heptapeptid **166** (15 mg, 13 µmol) wurde zuerst mit LiOH-Lösung (19 µL, 19 µmol, 1 M in THF) zur Reaktion gebracht. Im Anschluss erfolgte die Umsetzung mit Diethylamin (6,6 µL, 63 µmol), TPPTS (0.3 mg, 0.51 µmol), sowie Pd(OAc)₂ (13 µL, 0.25 µmol, 0.02 M in MeCN). Nach vollständiger Reaktion wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 6 mL DCM aufgenommen. Cyclisierung mit PyBOP (13 mg, 25 µmol) und DIPEA (4.9 µL, 28 µmol) in 6 mL DCM sowie Entschützung mit TBAF (28 µL, 28 µmol, 1 M in THF) ergaben nach Reinigung mit präparativer HPLC das gewünschte cyclische Heptapeptid **173** (9 mg, 8.4 µmol, 67%) als amorpher weißer Feststoff.



¹H-NMR (700 MHz, MeOH-d₄): δ = 0.49 (m, 1 H, 25-H), 0.81–0.93 (m, 1 H, 3-H, 25-H'), 0.94–1.00 (m, 12 H, 10-H, 21-H, 46-H, 46-H'), 1.02 (d, ³J_{5,4} = 7.0 Hz, 3 H, 5-H), 1.06 (d, ³J_{5',4} = 6.5 Hz,

3 H, 5-H'), 1.11 (d, $^3J_{10',9} = 6.6$ Hz, 3 H, 10-H'), 1.31 (m, 1 H, 24-H), 1.57 (m, 1 H, 24-H'), 1.65 (m, 1 H, 4-H), 1.71 (s, 3 H, 36-H), 1.72 (s, 3 H, 36-H'), 1.90 (m, 1 H, 45-H), 2.32 (m, 1 H, 9-H), 2.42 (m, 1 H, 3-H'), 2.55 (s, 3 H, 6-H), 2.85 (m, 2 H, 26-H), 2.87 (s, 3 H, 27-H), 3.18 (s, 3 H, 14-H), 3.22 (m, 2 H, 30-H), 4.32 (t, $^3J_{44,45} = ^3J_{44,NH} = 10.1$ Hz, 1 H, 44-H), 4.37 (m, 1 H, 20-H), 4.54 (d, $^3J_{8,9} = 10.1$ Hz, 1 H, 8-H), 4.60 (dd, $^3J_{23,24} = 10.8$ Hz, $^3J_{23,24'} = 2.6$ Hz, 1 H, 23-H), 4.92 (m, 1 H, 13-H), 5.01 (m, 1 H, 12-H), 5.07 (dd, $^3J_{29,30} = 9.7$ Hz, $^3J_{29,30'} = 6.7$ Hz, 1 H, 29-H), 5.18 (d, $^3J_{33a,34} = 17.4$ Hz, 1 H, 33-H_a), 5.24 (d, $^3J_{33b,34} = 10.7$ Hz, 1 H, 33-H_b), 5.28 (dd, $^3J_{2,3} = 11.2$ Hz, $^3J_{2,3'} = 2.7$ Hz, 1 H, 2-H), 6.19 (dd, $^3J_{34,33a} = 17.4$ Hz, $^3J_{34,33b} = 10.7$ Hz, 1 H, 34-H), 7.05 (t, $^3J_{40,41} = ^3J_{40,39} = 7.8$ Hz, 1 H, 40-H), 7.09 (t, $^3J_{41,42} = ^3J_{41,40} = 8.3$ Hz, 1 H, 41-H), 7.18 (s, 1 H, 32-H), 7.22–7.32 (m, 5 H, 16-H, 17-H, 18-H), 7.51 (d, $^3J_{42,41} = 8.1$ Hz, 1 H, 42-H), 7.58 (d, $^3J_{39,40} = 7.2$ Hz, 1 H, 39-H), 7.68 (d, $^3J_{NHc,12} = 7.9$ Hz, 1 H, NH_c), 8.20 (d, $^3J_{NHg,44} = 9.5$ Hz, 1 H, NH_g), 8.75 (d, $^3J_{NHd,20} = 10.3$ Hz, 1 H, NH_d).

¹³C-NMR (175 MHz, MeOH-d₄): δ = 18.4 (q, C-10), 19.9 (q, C-10'), 20.4 (q, C-46), 20.8 (q, C-46'), 21.3 (q, C-21), 22.5 (q, C-5'), 24.1 (q, C-5), 26.0 (d, t, C-4, C-24), 28.3 (q, C-36), 28.4 (q, C-36'), 29.2 (t, C-25), 29.6 (q, C-6), 30.2 (q, C-27), 31.2 (d, C-9), 32.2 (d, C-45), 40.4 (t, C-3), 49.1 (t, C-30), 51.8 (d, C-29), 51.9 (d, C-44), 57.3 (d, C-12), 57.6 (d, C-8), 58.3 (q, C-14), 60.2 (d, d, C-20, C-23), 60.3 (s, C-35), 61.3 (d, C-2), 62.6 (t, C-26), 84.8 (d, C-13), 108.6 (s, C-31), 114.2 (t, C-33), 115.3 (d, C-42), 119.5 (d, C-39), 120.4 (d, C-40), 122.2 (d, C-41), 125.7 (d, C-32), 128.5 (d, C-16), 129.3 (d, C-18), 129.4 (d, C-17), 130.5 (s, C-37), 136.9 (s, C-38), 137.5 (s, C-15), 145.5 (d, C-34), 170.1 (s, C-1), 170.3 (s, C-43), 172.3 (s, C-7), 173.2 (s, C-11), 173.4 (s, C-19), 173.7 (s, C-22), 174.6 (s, C-28).

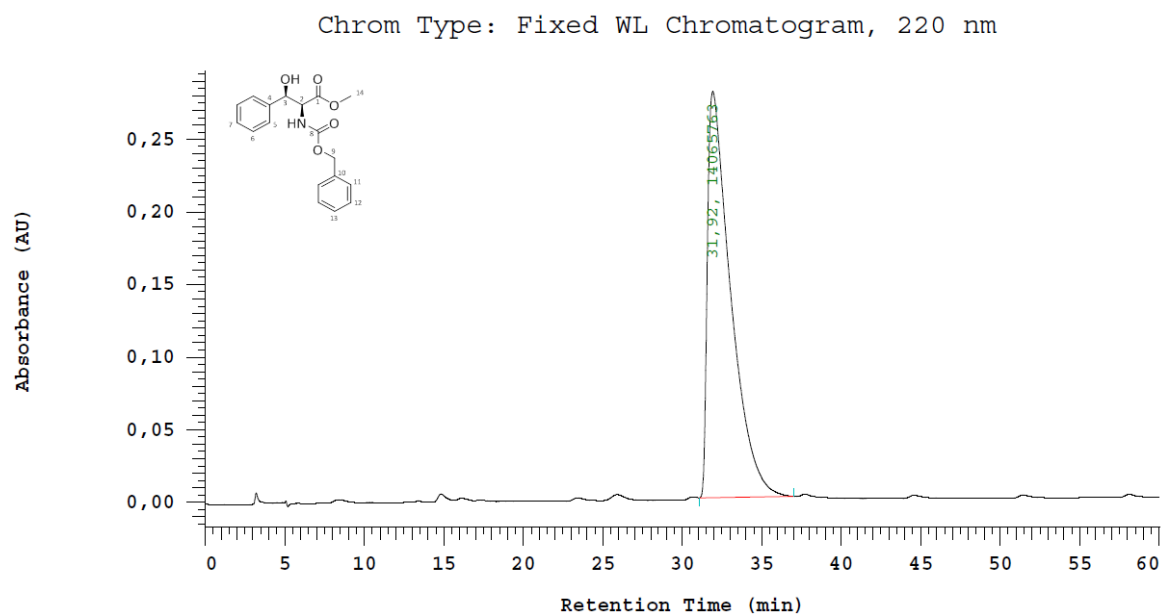
LC-MS: Säule: *Phenomenex Luna C18(2)-Säule*, Trennung im Gradientenprogramm: MeCN/H₂O + 0.1% HCOOH, 5% MeCN auf 99% MeCN in 5 min, Flussrate: 0.6 mL/min, t_R = 10.79 min, m/z = 980 ([M+Na]⁺).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -15.8^\circ$ (c = 0.1, CHCl₃)

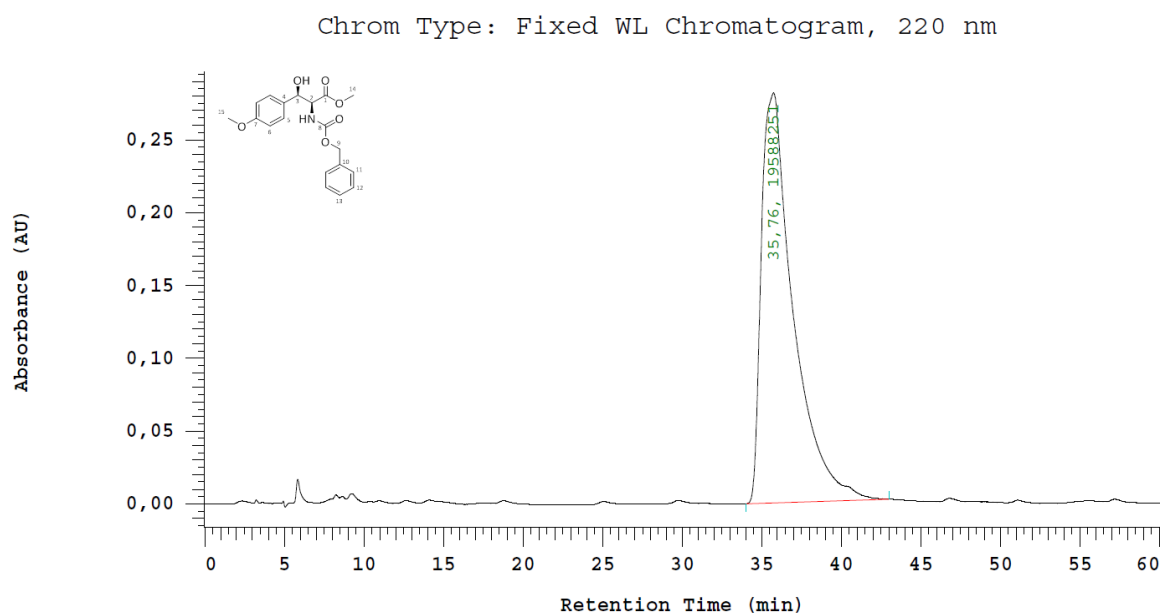
HRMS (ESI)	Berechnet	Gefunden
C ₅₂ H ₇₇ N ₈ O ₉ [M+1] ⁺	957.5808	957.5673

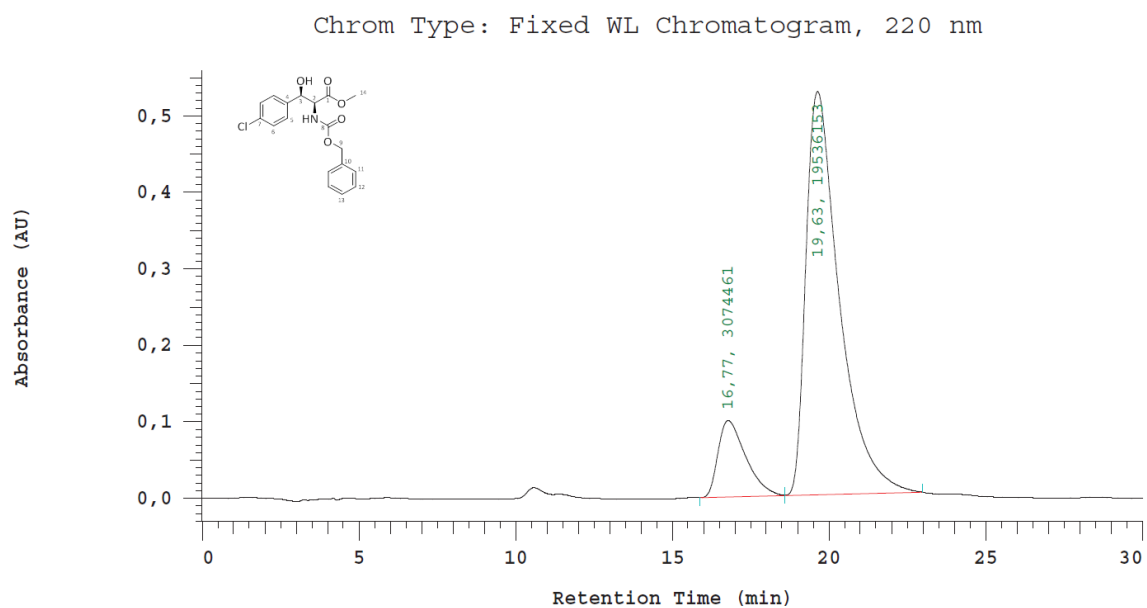
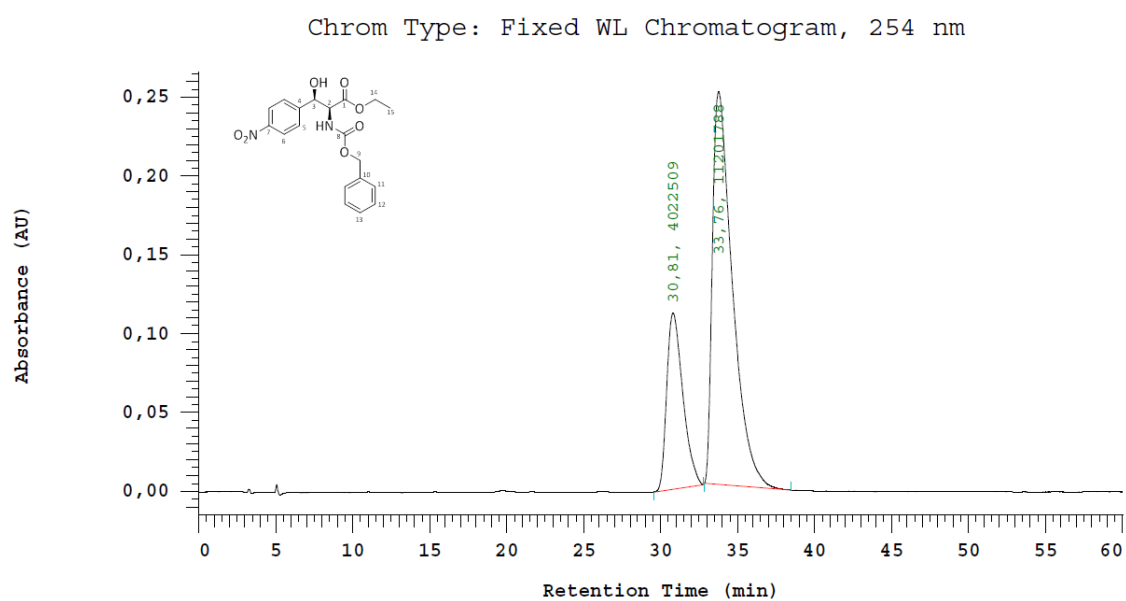
6.3. Ausgewählte Chromatogramme

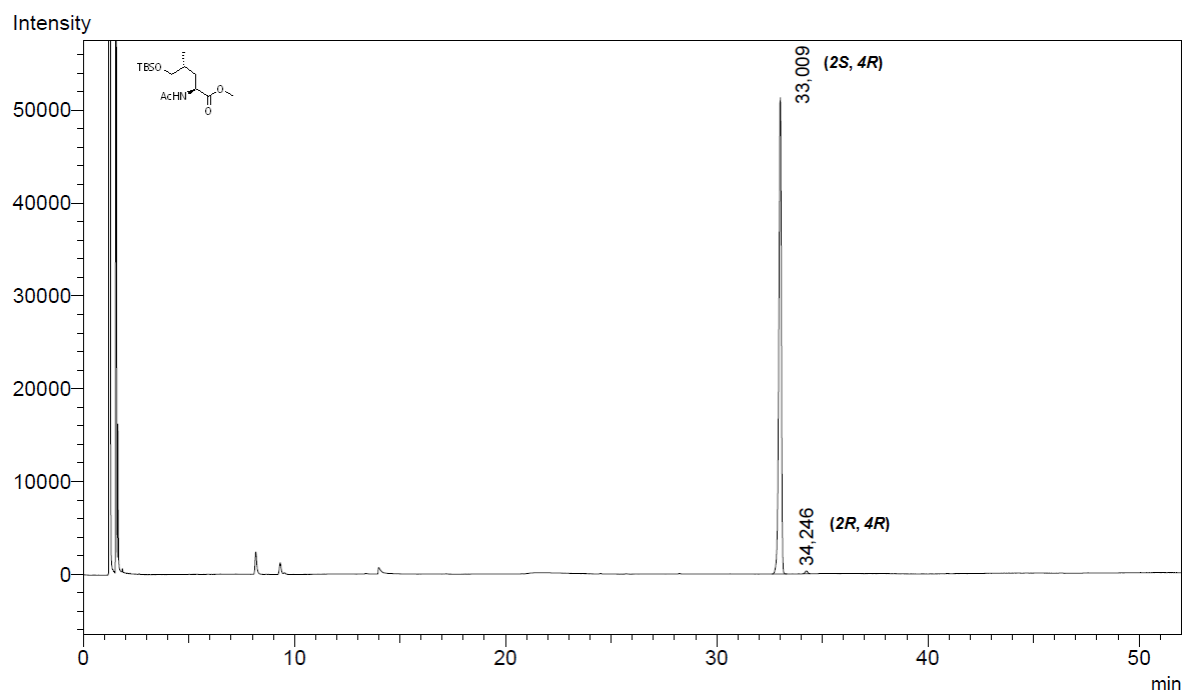
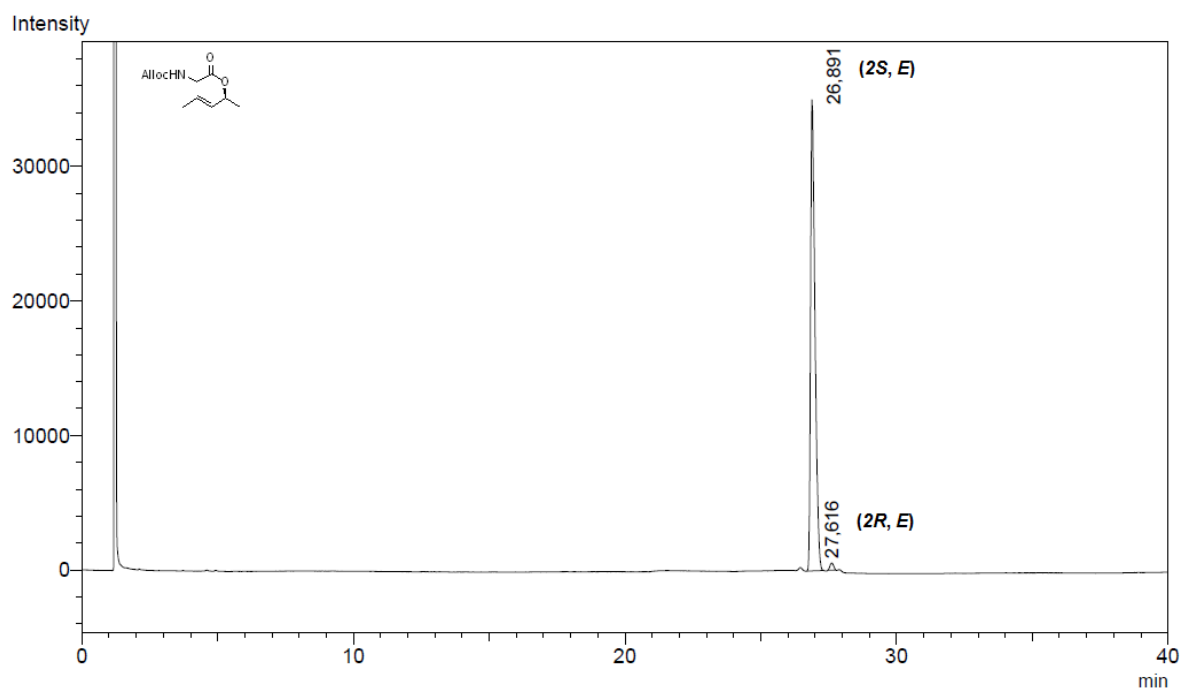
(2*S*,3*R*)-*N*-Cbz-3-hydroxy-phenylalanin (30a)

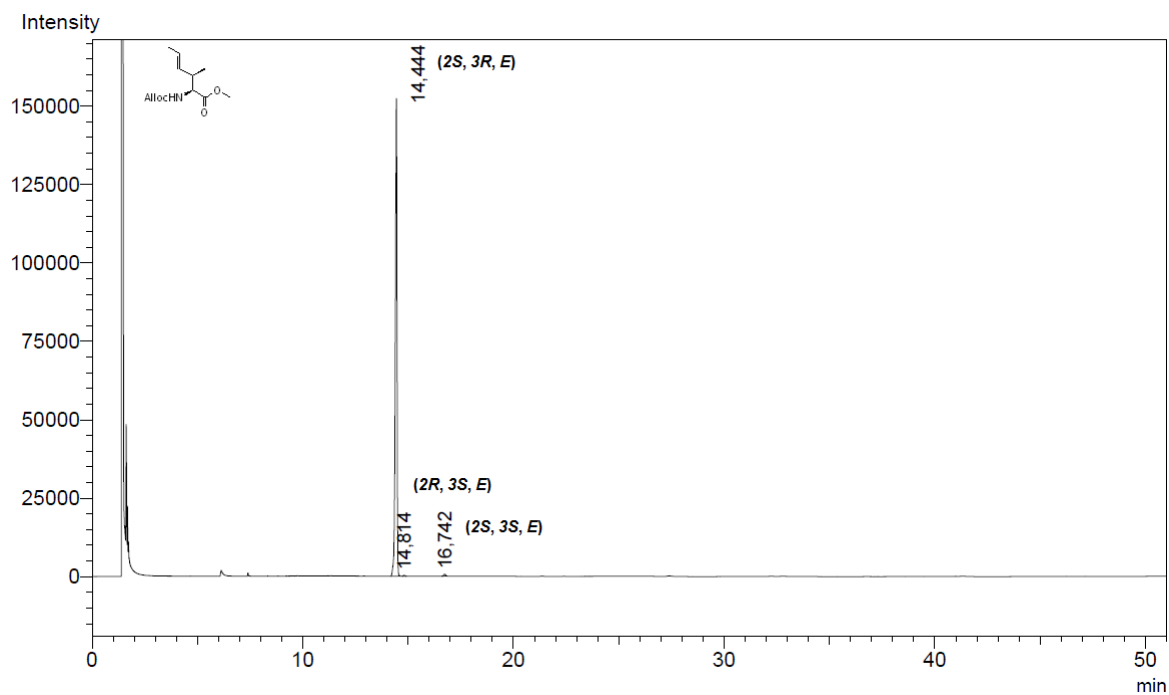
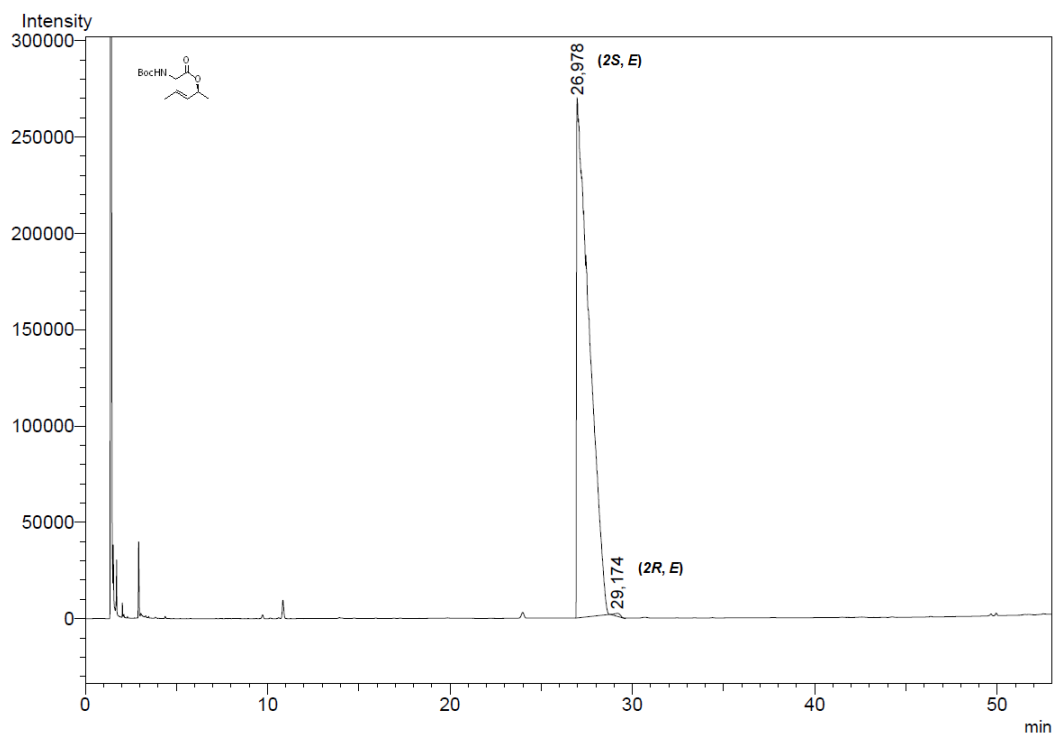


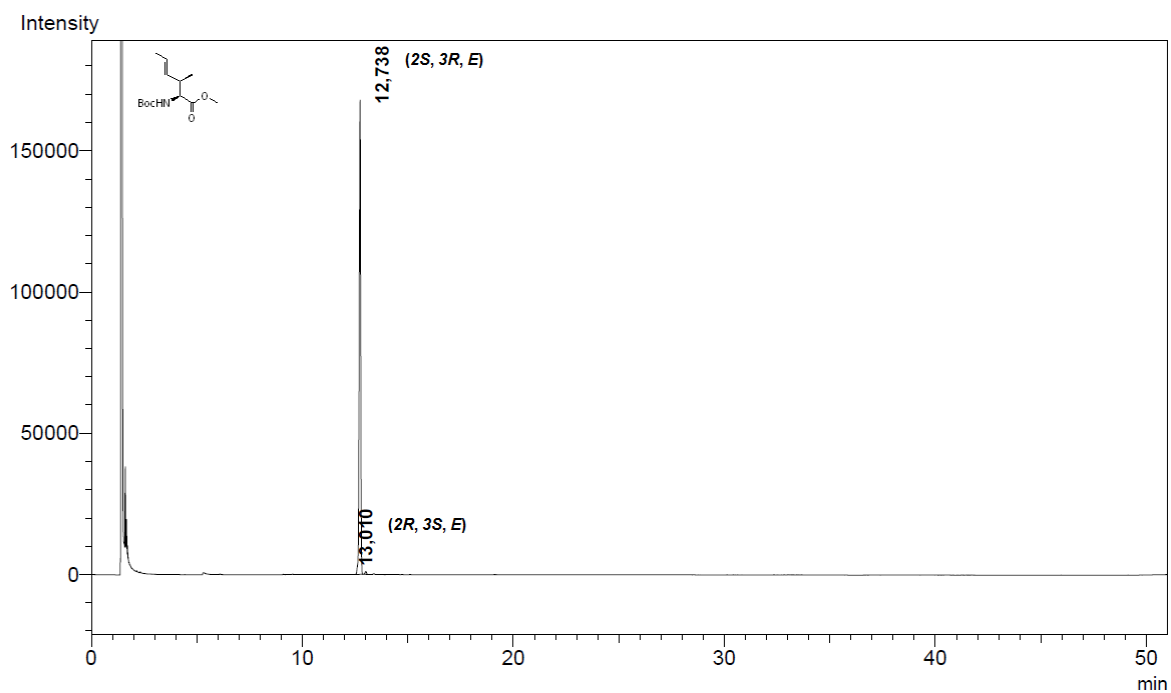
(2*S*,3*R*)-*N*-Cbz-3-hydroxy-*para*-methoxyphenylalanin (34a)



(2*S*,3*R*)-*N*-Cbz-3-hydroxy-*para*-chlorphenylalanin (35a)**(2*S*,3*R*)-*N*-Cbz-3-hydroxy-*para*-nitrophenylalanin (36a)**

(2*S*,4*R*)-*N*-Acetyl-4-methyl-5-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-leucinmethylester**(*S*,*E*)-*N*-Alloc-glycin-(3-penten-2-yl)-ester (90)**

(2*S*,3*R*,*E*)-*N*-Alloc-2-amino-3-methylhex-4-ensäuremethylester (92a)**(*S*,*E*)-*N*-Boc-glycin-(3-penten-2-yl)-ester (91)**

(2*S*,3*R*,*E*)-*N*-Alloc-2-amino-3-methylhex-4-ensäuremethylester (93)

7. Literaturverzeichnis

- [1] P. M. Wright, I. B. Seiple, A. G. Myers, *Angewandte Chemie* **2014**, 126, 8984–9014; *Angewandte Chemie Int. Ed.* **2014**, 53, 8840–8869.
- [2] W. Health Organization, *World Tuberculosis Report* **2016**.
- [3] S. Chetty, M. Ramesh, A. Singh-Pillay, M. E. S. Soliman, *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2017**, 27, 370–386.
- [4] M. Pai, M. A. Behr, D. Dowdy, K. Dheda, M. Divangahi, C. C. Boehme, A. Ginsberg, S. Swaminathan, M. Spigelman, H. Getahun, *Nat. Rev. Dis. Prim.* **2016**, 2, 16076.
- [5] M. Gengenbacher, S. H. E. Kaufmann, *FEMS Microbiol. Rev.* **2012**, 36, 514–532.
- [6] W. Health Organization, *World Malaria Report* **2016**.
- [7] M. Schlitzer, *ChemMedChem* **2007**, 2, 944–986.
- [8] T. N. C. Wells, R. H. Van Huijsduijnen, W. C. Van Voorhis, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2015**, 14, 424–442.
- [9] G. Cox, G. D. Wright, *Int. J. Med. Microbiol.* **2013**, 303, 287–292.
- [10] S. E. Rossiter, M. H. Fletcher, W. M. Wuest, *Chem. Rev.* **2017**, 117, 12415–12474.
- [11] G. D. Wright, *Nat. Prod. Rep.* **2017**, 34, 694–701.
- [12] F. von Nussbaum, M. Brands, B. Hinzen, S. Weigand, D. Häbich, *Angewandte Chemie* **2006**, 118, 5194–5254; *Angewandte Chemie Int. Ed.* **2006**, 45, 5072–5129.
- [13] L. Laraia, H. Waldmann, *Drug Discov. Today Technol.* **2017**, 23, 75–82.
- [14] D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2016**, 79, 629–661.
- [15] M. F. Chellat, L. Raguž, R. Riedl, *Angewandte Chemie* **2016**, 128, 6710–6738; *Angewandte Chemie Int. Ed.* **2016**, 55, 6600–6626.
- [16] E. A. Crane, K. Gademann, *Angewandte Chemie* **2016**, 128, 3948–3970; *Angewandte Chemie Int. Ed.* **2016**, 55, 3882–3902.
- [17] M. J. Yu, W. Zheng, B. M. Seletsky, *Nat. Prod. Rep.* **2013**, 30, 1158–1164.
- [18] 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.
- [19] C. J. Pazoles, S. A. Siegel, US00575995A **1998**.
- [20] E. K. Schmitt, M. Riwanto, V. Sambandamurthy, S. Roggo, C. Miault, C. Zwingelstein, P. Krastel, C. Noble, D. Beer, S. P. S. Rao, *Angewandte Chemie Int. Ed.* **2011**, 50, 5889–5891.
- [21] N. Bürstner, S. Roggo, N. Ostermann, J. Blank, C. Delmas, F. Freuler, B. Gerhartz, A. Hinniger, D. Hoepfner, B. Liechty, M. Mihalic, J. Murphy, D. Pistorius, M. Rottmann, J. R. Thomas, M. Schirle, E. K. Schmitt, *ChemBioChem* **2015**, 16, 2433–2436.
- [22] C. Intaraudom, P. Rachtawee, R. Suvannakad, P. Pittayakhajonwut, *Tetrahedron* **2011**, 67, 7593–7597.

- [23] E. A. Gontang, W. Fenical, P. R. Jensen, *Appl. Environ. Microbiol.* **2007**, *73*, 3272–3282.
- [24] W. Fenical, P. R. Jensen, *Nat. Chem. Biol.* **2006**, *2*, 666–673.
- [25] A. W. Schultz, D. C. Oh, J. R. Carney, R. T. Williamson, D. W. Udway, P. R. Jensen, S. J. Gould, W. Fenical, B. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4507–4516.
- [26] T. Kumamoto, H. Koshino, D. Watanabe, Y. Matsumoto, K. Aoyama, K. ichi Harada, T. Ishikawa, Y. Mikami, *Heterocycles* **2010**, *80*, 281–288.
- [27] J. Ma, H. Huang, Y. Xie, Z. Liu, J. Zhao, C. Zhang, Y. Jia, Y. Zhang, H. Zhang, T. Zhang, *Nat. Commun.* **2017**, *8*.
- [28] M. Shibata, H. Yamamoto, K. Nakazawa, **1962**, *26*, 234–237.
- [29] Y. Iitaka, H. Nakamura, K. Takada, T. Takita, *Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Crystallogr. Cryst. Chem.* **1974**, *30*, 2817–2825.
- [30] Y. Takahashi, S. Omura, *J. Gen. Appl. Microbiol.* **2003**, *49*, 141–154.
- [31] T. Haruhiko, T. Takehiko, T. Yoshihiro, H. Fumiaki, *Chem. Lett.* **1992**, *21*, 431–434.
- [32] A. Isogai, J. Nakayama, S. Takayama, A. Kusai, A. Suzuki, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1992**, *56*, 1079–1085.
- [33] K. Ueda, J. Xiao, N. Doket, S. Nakatsuka, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5377–5380.
- [34] E. Culp, G. D. Wright, *J. Antibiot. (Tokyo)*. **2017**, *70*, 366–377.
- [35] I. T. Malik, H. Brötz-Oesterhelt, *Nat. Prod. Rep.* **2017**, *34*, 815–831.
- [36] D. Vasudevan, S. P. S. Rao, C. G. Noble, *J. Biol. Chem.* **2013**, *288*, 30883–30891.
- [37] K. Weinhäupl, M. Brennich, U. Kazmaier, J. Lelievre, L. Ballell, A. Goldberg, P. Schanda, H. Fraga, *J. Biol. Chem.* **2018**, *293*, 8379–8393.
- [38] M. D. Baxi, J. K. Vishwanatha, *J. Pharmacol. Toxicol. Methods* **1995**, *33*, 121–128.
- [39] T. Merkulova, G. Kovaleva, L. Kisselev, *FEBS Lett.* **1994**, *350*, 287–290.
- [40] T. A. Mukhtar, G. D. Wright, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 529–542.
- [41] H. Ueda, H. Nakajima, Y. Hori, T. Fujita, M. Nishimura, T. Goto, M. Okuhara, *J. Antibiot. (Tokyo)*. **1994**, *47*, 301–310.
- [42] A. Kling, P. Lukat, D. V. Almeida, A. Bauer, E. Fontaine, S. Sordello, N. Zaburannyi, J. Herrmann, S. C. Wenzel, C. König, *Science* **2015**, *348*, 1106–1112.
- [43] J. Herrmann, J. Rybníček, R. Müller, *Curr. Opin. Biotechnol.* **2017**, *48*, 94–101.
- [44] T. Dang, R. D. Süßmuth, *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 1566–1576.
- [45] C. T. Walsh, R. V. O'Brien, C. Khosla, *Angewandte Chemie* **2013**, *125*, 7238–7265; *Angewandte Chemie Int. Ed.* **2013**, *52*, 7098–7124.
- [46] R. D. Süßmuth, A. Mainz, *Angewandte Chemie* **2017**, *129*, 3824–3878; *Angewandte Chemie Int. Ed.* **2017**, *56*, 3770–3821.
- [47] A. W. Schultz, C. A. Lewis, M. R. Luzung, P. S. Baran, B. S. Moore, *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 373–377.
- [48] M. E. Tanner, *Nat. Prod. Rep.* **2015**, *32*, 88–101.

- [49] Q. Qian, A. W. Schultz, B. S. Moore, M. E. Tanner, *Biochemistry* **2012**, *51*, 7733–7739.
- [50] H. Sugiyama, T. Shioiri, F. Yokokawa, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3489–3492.
- [51] D. B. Hansen, A. S. Lewis, S. J. Gavalas, M. M. Joullié, *Tetrahedron Asymmetry* **2006**, *17*, 15–21.
- [52] G. Della Sala, I. Izzo, A. Spinella, *Synlett* **2006**, 1319–1322.
- [53] H. Sugiyama, F. Yokokawa, T. Aoyama, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7277–7280.
- [54] J. E. Tarver, M. M. Joullie, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 815–820.
- [55] J. E. Tarver, K. M. Terranova, M. M. Joullié, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10277–10284.
- [56] M. A. Blaskovich, G. A. Lajoie, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5021–5030.
- [57] D. B. Hansen, M. M. Joullié, *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16*, 3963–3969.
- [58] S. Hajra, A. Karmakar, M. Bhowmick, *Tetrahedron Asymmetry* **2006**, *17*, 210–222.
- [59] S. Hajra, A. Karmakar, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3185–3188.
- [60] K. Sathish, G. P. K. Reddy, P. S. Mainkar, S. Chandrasekhar, *Tetrahedron Asymmetry* **2011**, *22*, 1568–1573.
- [61] S. J. Wen, T. S. Hu, Z. J. Yao, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4931–4938.
- [62] S. J. Wen, Z. J. Yao, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2721–2724.
- [63] P. Barbie, U. Kzmaier, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 6055–6064.
- [64] P. Barbie, U. Kzmaier, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 204–207.
- [65] U. Schöllkopf, U. Groth, C. Deng, *Angewandte Chemie* **1981**, *93*, 793–795; *Angewandte Chemie Int. Ed.* **1981**, *20*, 798–799.
- [66] D. A. Evans, T. C. Britton, J. A. Ellman, R. L. Dorow, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4011–4030.
- [67] H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483–2547.
- [68] Y. Yoshida, Y. Sakakura, N. Aso, S. Okada, Y. Tanabe, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2183–2192.
- [69] B. Tao, G. Schlingloff, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2507–2510.
- [70] D. Crich, A. Banerjee, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7106–7109.
- [71] D. A. Evans, D. H. B. Ripin, D. P. Halstead, K. R. Campos, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6816–6826.
- [72] U. Kzmaier, *Angew. Chemie Int. Ed.* **1994**, *33*, 998–999.
- [73] U. Kzmaier, *Amino Acids* **1996**, *11*, 283–299.
- [74] A. Krebs, U. Kzmaier, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7945–7946.
- [75] H. H. Mooiweer, H. Hiemstra, N. W. Speckamp, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 3451–3462.
- [76] M. T. Reetz, M. Hullmann, **1986**, 1600–1602.
- [77] B. U. Schmidt, H. Griesser, V. Leitenberger, A. Lieberknecht, R. Mangold, R. Meyer,

- Riedl, *Synthesis (Stuttg)*. **1992**, 4, 487–490.
- [78] P. Barbie, U. Kзмаier, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 9267–9275.
- [79] K. F. Johnson, R. Van Zeeland, L. M. Stanley, *Org. Lett.* **2013**, 15, 2798–2801.
- [80] J. C. Powers, *Tetrahedron Lett.* **1965**, 6, 655–658.
- [81] J. R. Parikh, W. von E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 5505–5507.
- [82] C. McDonald, H. Holcomb, K. Kennedy, E. Kirkpatrick, T. Leathers, P. Vanemon, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1213–1215.
- [83] P. Barbie, *Dissertation* **2015**.
- [84] Y. Muramatsu, T. Harada, *Chem. A Eur. J.* **2008**, 14, 10560–10563.
- [85] M. Noyori, Ryoji; Tokunaga, Makoto; Kitamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, 68, 36–56.
- [86] R. Noyori, T. Ikeda, T. Ohkuma, M. Widhalm, M. Kitamura, H. Takaya, S. Akutagawa, N. Sayo, T. Saito, T. Taketomi, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 9134–9135.
- [87] F. Xu, J. Y. L. Chung, J. C. Moore, Z. Liu, N. Yoshikawa, R. S. Hoerrner, J. Lee, M. Royzen, E. Cleator, A. G. Gibson, *Org. Lett.* **2013**, 15, 1342–1345.
- [88] U. Schmidt, V. Leitenberger, H. Griesser, J. Schmidt, R. Meyer, *Synthesis (Stuttg)*. **1992**, 1248–1254.
- [89] S. Duprat de Paule, S. Jeulin, V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genêt, N. Champion, P. Dellis, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 823–826.
- [90] R. Schmid, E. A. Broger, M. Cereghetti, Y. Cramer, J. Foricher, M. Lalonde, R. K. Müller, M. Scalone, G. Schoettel, U. Zutter, *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 131–138.
- [91] H. Tone, M. Buchotte, E. Guittet, T. Ayad, V. Ratovelomanana-Vidal, **2009**, 1, 10–12.
- [92] M. J. Burk, M. F. Gross, J. P. Martinez, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 9375–9376.
- [93] R. Kuwano, S. Okuda, Y. Ito, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3499–3503.
- [94] Y. Q. Guan, M. Gao, X. Deng, H. Lv, X. Zhang, *Chem. Commun.* **2017**, 53, 8136–8139.
- [95] D. Nilov, O. Reiser, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 1169–1173.
- [96] M. M. Heravi, T. B. Lashaki, B. Fattahi, V. Zadsirjan, *RSC Adv.* **2018**, 8, 6634–6659.
- [97] H. Park, B. Cao, M. M. Joullié, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7223–7226.
- [98] K. Laxma Reddy, K. Barry Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 1207–1217.
- [99] K. L. Reddy, K. R. Dress, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3667–3670.
- [100] O. Reiser, *Org. Synth. Highlights III* **2008**, 57–61.
- [101] M. Zhao, J. Li, E. Mano, Z. Song, D. M. Tschaen, E. J. J. Grabowski, P. J. Reider, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2564–2566.
- [102] E. Rozners, Q. Xu, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3999–4001.
- [103] K. Barral, A. D. Moorhouse, J. E. Moses, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1809–1811.
- [104] Y. M. Lee, M. E. Moon, V. Vajpayee, V. D. Filimonov, K. W. Chi, *Tetrahedron* **2010**, 66, 7418–7422.

- [105] F. Mo, D. Qiu, Y. Zhang, J. Wang, *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 496–506.
- [106] M. P. Doyle, B. Siegfried, R. C. Elliott, J. F. Dellaria, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2431–2436.
- [107] S. Yamamoto, N. Matsunaga, T. Hitaka, M. Yamada, T. Hara, J. Miyazaki, T. Santou, M. Kusaka, M. Yamaoka, N. Kanzaki, *Bioorganic Med. Chem.* **2012**, *20*, 422–434.
- [108] J. Lee, P. T. Tran, V. H. Hoang, S. A. Thorat, S. E. Kim, J. Ann, Y. J. Chang, D. W. Nam, H. Song, I. Mook-Jung, *Bioorganic Med. Chem.* **2013**, *21*, 3821–3830.
- [109] G. Danoun, B. Bayarmagnai, M. F. Grünberg, L. J. Gooßen, *Angewandte Chemie* **2013**, *125*, 8130–8133; *Angewandte Chemie Int. Ed.* **2013**, *52*, 7972–7975.
- [110] 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.
- [111] L. Panella, A. M. Aleixandre, G. J. Kruidhof, J. Robertus, B. L. Feringa, J. G. De Vries, A. J. Minnaard, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2026–2036.
- [112] E. Alberico, W. Baumann, J. G. De Vries, H. J. Drexler, S. Gladiali, D. Heller, H. J. W. Henderickx, L. Lefort, *Chem. A Eur. J.* **2011**, *17*, 12683–12695.
- [113] J. Halpern, *Science* **1982**, *217*, 401–408.
- [114] S. Köcher, J. Rey, J. Bongard, A. N. Tieden, M. Meltzer, P. J. Richards, M. Ehrmann, M. Kaiser, *Angewandte Chemie* **2017**, *129*, 8675–8679; *Angewandte Chemie Int. Ed.* **2017**, *56*, 8555–8558.
- [115] F. Yokokawa, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8673–8677.
- [116] C. S. Dexter, R. F. W. Jackson, J. Elliott, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7579–7585.
- [117] P. M. E. Hawkins, A. M. Giltrap, G. Nagalingam, W. J. Britton, R. J. Payne, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1019–1022.
- [118] J. a) Zhu, D. Ma, *Angewandte Chemie Int. Ed.* **2003**, *42*, 5348–5351. b) M. J. Dunn, R. F. W. Jackson, J. Pietruszka, D. Turner, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2210–2215.
- [119] M. R. Luzung, C. A. Lewis, P.S. Baran, *Angewandte Chemie Int. Ed.* **2009**, *48*, 7025–7029.
- [120] L. A. Carpino, D. Sadat-Aalae, M. Beyermann, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1673–1675.
- [121] K. Burgess, L. D. Jennings, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6129–6139.
- [122] R. J. Kazlauskas, A. N. E. Weissfloch, A. T. Rappaport, L. A. Cuccia, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2656–2665.
- [123] C. Marti, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11505–11515.
- [124] D. M. Shendage, R. Fröhlich, G. Haufe, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3675–3678.
- [125] S. Lemaire-Audoire, M. Savignac, E. Blart, G. Pourcelot, J. P. Genêt, J. M. Bernard, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8783–8786.
- [126] P. Li, *Encycl. Reagents Org. Synth.* **2003**, 2–3.
- [127] F. D. Bellamy, K. Ou, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 839–842.
- [128] H. Noedl, J. Bronnert, K. Yingyuen, H. Kollaritsch, M. Fukuda, B. Attlmayr, **2005**, *49*, 5–8.

- [129] J. Rybníček, J. M. Chen, C. Sala, R. C. Hartkoorn, A. Vocat, A. Benjak, S. Boy-Röttger, M. Zhang, R. Székely, Z. Greff, *Cell Host Microbe* **2014**, *16*, 538–548.
- [130] N. Shenoy, M. Stenson, J. Lawson, J. Abeykoon, M. Patnaik, X. Wu, T. Witzig, *Lab. Investig.* **2017**, *97*, 494–497.
- [131] E. Smith, I. Collins, *Future Med. Chem.* **2015**, *7*, 159–183.
- [132] M. H. Wright, S. A. Sieber, *Nat. Prod. Rep.* **2016**, *33*, 681–708.
- [133] M. Meldal, C. W. Tornøe, *Chem Rev.* **2008**, *108*, 2952–3015.
- [134] B. C. Boren, S. Narayan, L. K. Rasmussen, L. Zhang, H. Zhao, Z. Lin, G. Jia, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8923–8930.