

# SYNTHESE VON CYCLOPEPTIDEN UND ENDOGENEN FETTSÄUREESTERN



TOTALSYNTHESE VON FUSARICIDIN E

---

VERSUCHE ZUR ELEKTROCHEMISCHEN  
CYCLISIERUNG VON PEPTIDEN

---

SYNTHESE VON PALMITINSÄUREESTERN DER  
HYDROXYSTEARINSÄURE

Dissertation zur Erlangung des Grades  
„DOKTOR DER NATURWISSENSCHAFTEN“

Im Promotionsfach Chemie  
am Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften der  
Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

von

**Marcel Reimann**

geboren in Balingen

Mainz, September 2017

Dekan:

1. Berichterstatter:

████████████████████

2. Berichterstatter:

██

Tag der mündlichen Prüfung:

24.10.2017

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum  
von Oktober 2013 bis August 2017  
am Institut für Organische Chemie  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz  
unter Anleitung von Prof. Dr. Till OPATZ angefertigt.



*Für meine Mutter*

---

# Inhaltsverzeichnis

Danksagung	XI
Erklärung	XIII
Bemerkungen:	XV
Bereits veröffentlichte Inhalte:	XV
Beiträge anderer Personen:	XV
Abkürzungsverzeichnis	XVII
1. Einleitung	1
2. Synthese von Cyclopeptiden	3
2.1 Einleitung	3
2.1.1 Peptide	3
2.1.2 Peptidbiosynthese	4
2.1.3 Chemische Peptidsynthese	5
2.1.4 Cyclopeptide als Wirkstoffe	6
2.1.4.1 Vorteile der cyclischen Struktur	6
2.1.4.2 Cyclische Lipopeptide als Antibiotika	6
2.2 Totalsynthese von Fusaricidin E	9
2.2.1 Einleitung	9
2.2.1.1 Allgemeiner Aufbau der Fusaricidine	9
2.2.1.2 Biosynthese der Fusaricidine	11
2.2.1.3 Biologische Aktivität der Fusaricidine	13
2.2.1.4 Bekannte Strategien für die Synthese des Cyclodepsipeptids	13
2.2.1.5 Synthese der GHPD-Seitenkette nach Jolliffe	14

---

2.2.2	Versuche zur Synthese der GHPD-Seitenkette	15
2.2.3	Zielsetzung	17
2.2.4	Ergebnisse und Diskussion	19
2.2.4.1	Synthese der GHPD-Seitenkette	19
2.2.4.2	Synthese des Cyclodepsipeptids	29
2.2.5	Zusammenfassung	44
2.3	Versuche zur elektrochemischen Cyclisierung von Peptiden	47
2.3.1	Einleitung	47
2.3.1.1	Cyclisierungen in der Peptidchemie durch C–C-Kupplungsreaktionen	47
2.3.1.2	Elektrochemie in der organischen Synthese	49
2.3.1.3	Radikalische Cyclisierungen durch Kathodische Reduktion	51
2.3.2	Zielsetzung	52
2.3.3	Ergebnisse und Diskussion	53
2.3.3.1	Synthese eines Dehydroalanindipeptid-Bausteins	53
2.3.3.2	Synthese des $\beta$ -Hydroxyleucin-Bausteins	56
2.3.3.3	Synthese eines Modellpeptids	58
2.3.3.4	Elektrochemische Cyclisierung der Modellpeptide	68
2.3.3.5	Palladium-katalysierte Cyclisierung der Modellpeptide	73
2.3.3.6	Untersuchungen der Polymereigenschaften von Dehydroalanin beinhaltenden Tripeptid-Polymeren	75
2.3.4	Zusammenfassung	78
3.	Synthese von Palmitinsäureestern der Hydroxystearinsäure	81
3.1	Einleitung	81
3.1.1	Fettsäurebiosynthese	81
3.1.2	Lipidperoxidation – möglicher Ursprung der FAHFAs	82

3.1.3	Bereits veröffentlichte Synthesen von FAHFAs	84
3.2	Zielsetzung	86
3.3	Ergebnisse und Diskussion	87
3.3.1	Enantioselektive Synthese von 9-PAHSA	87
3.3.2	Synthese von 5-PAHSA	93
3.3.3	Biologische Aktivität der PAHSA	93
3.4	Zusammenfassung	95
4.	Experimenteller Teil	97
4.1	Allgemeines und Messgeräte	97
4.1.1	Reaktionen	97
4.1.2	Lösungsmittel und Chemikalien	97
4.1.3	Chromatographie	98
4.1.3.1	Dünnschichtchromatographie	98
4.1.3.2	HPLC	98
4.1.4	Massenspektrometrie	99
4.1.5	NMR-Spektroskopie	99
4.1.6	Schmelzpunkte	100
4.1.7	IR-Spektroskopie	100
4.1.8	Mikrowellenreaktionen	100
4.1.9	Ozon-Herstellung	100
4.1.10	Standard Festphasenpeptidsynthese	100
4.1.11	Elektrochemische Reaktionen	101
4.1.12	Quantenmechanische Berechnungen	101
4.2	Synthese von Cyclopeptiden	102
4.2.1	Synthese von Fusaricidin E	102



---

4.2.1.1	Synthese der GHPD-Seitenkette	102
4.2.1.2	Synthese des Cyclodepsipeptids	111
4.2.1.3	Kupplung der GHPD-Seitenkette an das Cyclodepsipeptid	115
4.2.2	Versuche zur elektrochemischen Cyclisierung von Peptiden	119
4.2.2.1	Synthese der geschützten Aminosäuren	119
4.2.2.2	Synthese der Dipeptid Bausteine	125
4.2.2.3	Synthese des $\beta$ -Hydroxyleucin-Bausteins	130
4.2.2.4	Synthese der modifizierten Serin-Bausteine	137
4.2.2.5	Synthese der Tripeptide	143
4.2.2.6	Elektrochemische Cyclisierung	153
4.2.2.7	Synthese eines Tripeptidpolymers	154
4.3	Synthese von Palmitinsäureestern der Hydroxystearinsäure	158
4.3.1	Racemische und enantioselektive Synthese von 9-PAHSA	158
4.3.2	Racemische Synthese von 5-PAHSA	166
5.	Literaturverzeichnis	170
6.	Spektrenanhang	177
6.1	Synthese von Fusaricidin E	177
6.2	Versuche zur elektrochemischen Cyclisierung von Peptiden	188
6.3	Synthese von Palmitinsäureestern der Hydroxystearinsäure	209



---

## Danksagung

Mein erster Dank geht an meinen Doktorvater, Herrn [REDACTED], für die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz. Besonders bedanken möchte ich mich für die interessanten Forschungsthemen sowie für das entgegengebrachte Vertrauen.

Bei [REDACTED] und [REDACTED] bedanke ich mich für die gründliche und schnelle Durchsicht dieser Arbeit.

Ganz besonders bedanken möchte ich mich bei [REDACTED], [REDACTED] und [REDACTED] für die stets angenehme Arbeitsatmosphäre und die spannenden Diskussionen. Weiter danke ich meiner Freundin [REDACTED] für die Unterstützung in allen Lebenslagen.

Ich danke allen ehemaligen und aktuellen Mitgliedern der Arbeitsgruppe [REDACTED] für die schöne gemeinsame Zeit in Mainz.

Zuletzt danke ich meinen Eltern für ihre Unterstützung während meines Studiums sowie für die Ermutigung zur Durchführung dieser Dissertation.



---

## Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe angefertigt habe. Es wurden nur Quellen und Hilfsmittel benutzt, die in der Arbeit angegeben sind. Ich versichere, dass alle wörtlichen und sinngemäßen Übernahmen aus anderen Werken als solche kenntlich gemacht wurden.



---

(Marcel REIMANN)



---

## Bemerkungen:

### Bereits veröffentlichte Inhalte:

Synthese von Fusaricidin E:

M. Reimann, L. P. Sandjo, L. Antelo, E. Thines, I. Siepe, T. Opatz: „A New Member of the Fusaricidin Family - Structure Elucidation and Synthesis of Fusaricidin E.” Beilstein J. Org. Chem. **2017**, 13, 1430-1438.

### Beiträge anderer Personen:

■■■■■■■■■■ synthetisierte während ihrer Bachelorarbeit das *N*-benzylierte  $\beta$ -Hydroxyleucin (**99**) sowie dessen Vorstufen. ■■■■■■■■■■ sowie ■■■■■■■■■■ führten in dieser Arbeit erwähnte Vorarbeiten zur Peptidsynthese des Fusaricidins durch. ■■■■■■■■■■ wirkte unterstützend bei der Festphasenpeptidsynthese. Weiterhin wirkte ■■■■■■■■■■ unterstützend an der Synthese des Heptadec-1-en-4-ols (**175**) und des Hexadecansäure-heptadec-1-en-4-yl-esters (**161**). ■■■■■■■■■■ führte die quantenmechanischen Berechnungen im Zuge der elektrochemischen Cyclisierung durch.





## Abkürzungsverzeichnis

ΔAla	Dehydroalanin
AD	12-Aminodecanoyl
ADP	Adenosindiphosphat
All	Allyl
Alloc	Allyloxycarbonyl
ATP	Adenosintriphosphat
BHT	2,6-Di- <i>tert</i> -butyl-4-methylphenol
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
brsm.	<i>engl.</i> based on recovering starting material
CDI	Carbonyldiimidazol
CH	Cyclohexan
CID	<i>engl.</i> ; collision induced dissociation
DCM	Dichlormethan
DEA	Diethylamin
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid
DIC	Diisopropylcarbodiimid
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DMF	Dimethylformamid
EDT	Ethandithiol
ESI	Elektrospray-Ionisation

FAHFA	<i>engl.</i> fatty acids-hydroxy fatty acids
Fmoc	9-Fluorenylmethoxycarbonyl
FusA	Fusaricidinsynthetase
GD	12-Guanidinodecanoyl
GHPD	15-Guanidinyl-3-hydroxypentadecanoyl
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-hexafluorophosphat
HBTU	2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-hexafluorophosphat
HKR	<i>engl.</i> ; hydrolytic kinetic resolution
HOAt	1-Hydroxy-7-azabenzotriazol
HOBt	<i>N</i> -Hydroxybenzotriazol
HPLC	<i>engl.</i> ; high pressure liquid chromatography
HV	Hochvakuum
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
LM	Lösungsmittel
<i>m</i> CPBA	meta-Chlorperbenzoesäure
MOM	Methoxymethyl
MRE	multiresistente Erreger
MRSA	Methicillin resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
NMM	<i>N</i> -Methylmorpholin
NP-HPLC	<i>engl.</i> ; normal phase high pressure liquid chromatography
NRP	nicht ribosomales Peptid
NRPS	nichtribosomale Peptidsynthetase
OPf	Pentafluorphenyloxy

PAHSA	<i>engl.</i> palmitic acid-hydroxy stearic acid
PCP	Pentachlorphenol
PE	Petrolether (40–70° C)
PPL	<i>engl.</i> porcine pancreatic lipase
PPTS	Pyridinium-p-toluolsulfonat
PyAOP	(7-Azabenzotriazol-1-yloxy)tripyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat
PyBOP	(Benzotriazol-1-yloxy)tripyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat
QIT	<i>engl.</i> Quadrupol-Iontrap
(R)-MTPA	<i>R</i> - $\alpha$ -methoxy- $\alpha$ -(trifluormethyl)phenylelessigsäure
RP-HPLC	<i>engl.</i> ; reversed phase high pressure liquid chromatography
RT	Raumtemperatur
SG	Schutzgruppe
SPPS	<i>engl.</i> solid phase peptide synthesis
TADDOL	$\alpha,\alpha,\alpha$ -Tetraaryl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol
TBAB	Tetrabutylammoniumbromid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TCBC	2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxy
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
Trt	Triphenylmethyl



# 1. Einleitung

Unter dem Begriff Naturstoffe versteht man organische Verbindungen, die von Organismen produziert werden und verschiedene Aufgaben erfüllen. Diese dienen in der Wirkstoffforschung oftmals als Leitstrukturen, durch welche die Entwicklung neuer, pharmakologisch hoch wirksamer Verbindungen erleichtert wird. Als Beispiel hierfür kann Penicillin G (**1**) genannt werden, welches 1928 aus dem Schimmelpilz *Penicillium chrysogenum* isoliert wurde (siehe Abbildung 1). Dieser bildet verschiedenste Penicilline sowie Mykotoxine, um andere Organismen in der Nähe abzutöten und sich einen Vorteil beim Kampf um ein Nährmedium zu verschaffen. Unter den natürlich vorkommenden Penicillinen ist Penicillin G (**1**) das einzig therapeutisch bedeutende und war Leitstruktur für viele weitere Derivate. Darunter befindet sich auch das heute oft eingesetzte Breitbandantibiotikum Amoxicillin (**2**), welches aufgrund seiner polaren Substituenten im Gegensatz zu Penicillin G (**1**) auch die Zellwände gramnegativer Bakterien durchdringen kann.

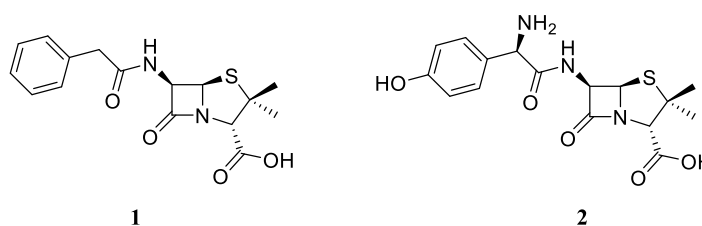
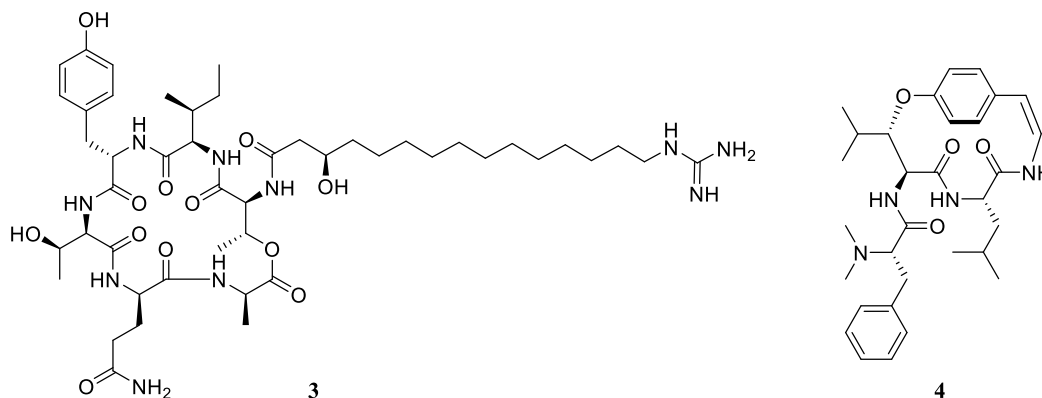


Abbildung 1: Penicillin G (**1**) und Amoxicillin (**2**).

In der heutigen Zeit werden deutlich komplexere Naturstoffe aus Pilzen oder anderen Organismen isoliert und deren Struktur aufgeklärt. Dabei kommt es regelmäßig zur Entdeckung neuer Leitstrukturen, welche bereits potente Wirkstoffe darstellen. Oftmals werden jedoch nur wenige Milligramm dieser Substanzen erhalten, da deren fermentative Herstellung und die anschließende Isolierung sehr aufwendig und zeitintensiv ist. Dank moderner spektroskopischer Verfahren reicht dies in der Regel aus, um die Struktur des Naturstoffs aufzuklären. Um diese Struktur als Leitstruktur für die Entwicklung neuer pharmakologisch aktiver Substanzen nutzen zu können, müssen jedoch Testungen mit unterschiedlichsten Derivaten durchgeführt werden. Hierzu wird ein möglichst effektiver und gleichzeitig flexibler Zugang zu der jeweiligen Substanzklasse benötigt, welcher meist aus einer Totalsynthese des Naturstoffs und dessen Derivaten besteht.

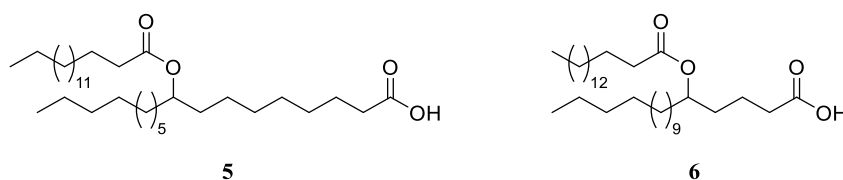
Die vorliegende Arbeit befasst sich zuerst mit der Totalsynthese von Fusaricidin E (**3**), einem nichtribosomalen Lipocyclodepsipeptid (siehe Abbildung 2).



**Abbildung 2:** Fusaricidin E (**3**) und Frangufolin (**4**).

Weiter werden Versuche zur elektrochemischen Cyclisierung von Peptiden beschrieben. Dabei wurde die Grundstruktur des Frangufolins (**4**) als Vorbild für ein Modellpeptid ausgewählt.

Zuletzt geht die vorliegende Arbeit auf die enantioselektive Totalsynthese von endogenen Palmitinsäureestern der Hydroxystearinsäure und deren biologische Aktivität ein (siehe Abbildung 3).



**Abbildung 3:** 9-PAHSA (**5**) und 5-PAHSA (**6**).

## 2. Synthese von Cyclopeptiden

### 2.1 Einleitung

#### 2.1.1 Peptide

Peptide gehören zu den wichtigsten Naturstoffen und erfüllen verschiedenste Aufgaben in Organismen. Grundbausteine von natürlich vorkommenden Peptiden sind Aminosäuren, wobei es sich meistens um  $\alpha$ -Aminosäuren handelt, welche vom Organismus synthetisiert oder durch die Nahrung zugeführt werden. Selten kommen auch  $\beta$ - und  $\gamma$ -Aminosäuren in natürlichen Peptiden vor.<sup>[1]</sup>

Bei besonders großen Peptiden (>150 Aminosäuren) spricht man von Proteinen. Unter anderem sind sie für verschiedenste Transportmechanismen und die Katalyse von chemischen Reaktionen in der Zelle verantwortlich. Kleinere Peptiden werden oft als Oligo- oder Polypeptide bezeichnet, wobei hier keine eindeutige Grenze festgelegt ist.

Bei der Struktur von Peptiden gibt es vier wichtige Aspekte:<sup>[1]</sup>

- Die Primärstruktur beschreibt die Sequenz der Aminosäuren. Dabei wird diese immer beginnend mit dem *N*-Terminus und endend mit dem *C*-Terminus angegeben.
- Die Sekundärstruktur beschreibt den räumlichen Verlauf der Peptidkette und gibt Auskunft über helikale und nichthelikale Bereiche.
- Die Tertiärstruktur beschreibt das räumliche Bild, wie zum Beispiel die Faltung.
- Die Quartärstruktur beschreibt den Zusammenschluss mehrerer Untereinheiten zu einem Multi-Peptid Komplex.

Die meisten Peptide und Proteine in einem Organismus unterliegen einem raschen Metabolismus und sind daher äußerst kurzlebig. Jedoch finden sich auch stabile und biologisch aktive Peptide, die durch strukturelle Besonderheiten nur von spezifischen Proteasen abgebaut werden können und so eine deutlich höhere metabolische Stabilität aufweisen.

Hier ist zum Beispiel das Glutathion (7) zu erwähnen, welches aufgrund seiner Anbindung über die  $\gamma$ -Carboxylgruppe vor dem Abbau durch intrazelluläre Peptidasen geschützt ist (siehe Abbildung 4).<sup>[1]</sup> Ein weiteres wichtiges Beispiel ist das Neurohormon Thyroliberin (8).

Dieses wird aufgrund seiner Pyroglutaminsäure und seines Prolinamids nicht von normalen Proteasen erkannt und somit auch nicht hydrolysiert.<sup>[1]</sup>

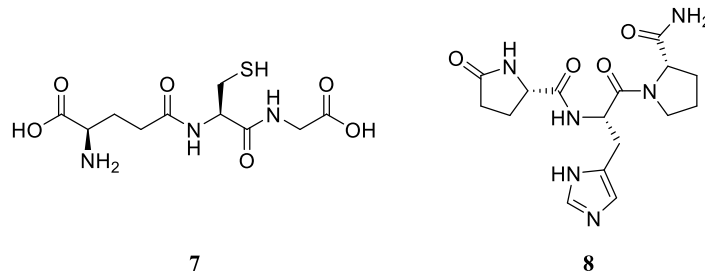


Abbildung 4: Glutathion (7) und Thyroliberin (8).

Diese speziellen Strukturmerkmale können nicht durch die klassische Proteinbiosynthese hergestellt werden und benötigen einen separaten Biosyntheseweg.

## 2.1.2 Peptidbiosynthese

Prinzipiell gibt es zwei unterschiedliche Biosynthesewege für Peptide. Der klassische Weg ist die ribosomale Proteinbiosynthese, welche am Ribosom abläuft. Bei dieser wird die Sequenz der Aminosäuren durch die *mRNA* und somit durch das Gen festgelegt. Dabei wird jede Aminosäure durch ein Basentriplett, auch Codon genannt, codiert. Die Verbindung zwischen dem Codon und der jeweiligen Aminosäure stellt die *tRNA* dar. Diese besteht aus der Bindungsstelle zur *mRNA*, dem Anticodon, und der Bindungsstelle für die Aminosäure. Da die *tRNA* spezifisch für  $\alpha$ -L-Aminosäuren ist, können lediglich proteinogene  $\alpha$ -L-Aminosäuren für den Aufbau des Peptids verwendet werden.

Bei dem zweiten Biosyntheseweg für Peptide, der nichtribosomalen Peptidsynthese, ist dies nicht der Fall. Diese findet an großen Multienzymkomplexen, den nichtribosomalen Peptidsynthetasen (NRPS) statt, welche auch nichtproteinogene Aminosäuren und D-Aminosäuren umsetzen können. Des Weiteren werden dadurch unter anderem auch Cyclisierungen möglich, wodurch sich für die als Sekundärmetabolite geltenden nichtribosomalen Peptide (NRPs) eine enorme Strukturvielfalt ergibt. Betrachtet man die nichtribosomalen Peptidsynthetasen genauer, so besitzen diese verschiedene Module, wobei die Anzahl dieser meist kollinear zur Anzahl an Aminosäuren der Peptidsequenz ist. Diese Module können weiter in einzelne Domänen eingeteilt werden, welche jeweils einen Schritt der Peptidsynthese katalysieren. Im Allgemeinen ist die Größe der nichtribosomalen Peptide durch die limitierte Größe dieser komplexen Strukturen begrenzt. Die bis dato größten nichtribosomalen Peptide sind mit 48 Aminosäuren die Polytheonamide.<sup>[2]</sup>



Jedoch können auch größere Peptide durch eine Mischung beider Biosynthesewege nichtproteinogene Aminosäuren oder für ribosomale Peptide unübliche Strukturmerkmale enthalten. Dazu wird ein Peptid am Ribosom synthetisiert und anschließend durch ein Enzym modifiziert. Als bekanntes Beispiel ist hier die Biosynthese von Insulin zu nennen. Hierbei wird zunächst das ribosomale Peptid Proinsulin synthetisiert, welches dann bei Bedarf durch die Proprotein-Convertase 1 zum eigentlich wirksamen Insulin umgewandelt wird.

### 2.1.3 Chemische Peptidsynthese

Für die chemische Peptidsynthese gibt es prinzipiell zwei verschiedene Möglichkeiten. Zum einen kann das Peptid auf klassischem Weg in Lösung synthetisiert werden. Diese Vorgehensweise ist aus der präparativen organischen Chemie bekannt und hat zum Vorteil, dass alle Zwischenstufen gereinigt und charakterisiert werden können. Jedoch benötigen diese Schritte viel Zeit und sind oft kostenintensiv.

Die andere Möglichkeit ist die Synthese von Peptiden auf einer Trägersubstanz. Dabei wird die erste Aminosäure über einen labilen Linker an ein unlösliches Polymer gebunden und anschließend das Peptid durch Amidkupplungen aufgebaut. Nach jeder Reaktion können sämtliche Reagenzreste durch Waschen des Polymers mit entsprechenden Lösungsmitteln entfernt werden. Zum Schluss der Reaktionssequenz wird das Peptid durch Spaltung des labilen Linkers vom Polymer getrennt.

Der Vorteil dieser Festphasenpeptidsynthese ist die schnelle und kostengünstige Durchführbarkeit sowie die automatisierbare Reaktionsführung. Durch diese Tatsachen ist die Festphasenpeptidsynthese heute ein wichtiger Bestandteil der Wirkstoffforschung und ermöglicht die Erstellung von extrem große Substanzbibliotheken für biologische Testungen. Ein Nachteil der Festphasenpeptidsynthese ist jedoch die Limitation in der Ansatzgröße. Während moderne Forschungslabore für die Herstellung von vielen Gramm Produkt durch Synthese in Lösung ausgestattet sind, besitzen die meisten Systeme für die Festphasenpeptidsynthese eine maximale Kapazität von einem Millimol Peptid. Daher ist die Synthese in Lösung zu bevorzugen, wenn große Mengen von relativ kleinen Peptiden benötigt werden. Ein weiterer Nachteil ist die Reinigung des fertigen Peptids. Während bei der Synthese in Lösung alle Nebenprodukte nach jeder Stufe entfernt werden, werden bei der Festphasenpeptidsynthese nur die nicht an das Polymer gebundenen Reagenzrückstände abgetrennt.

Alle anderen Nebenprodukte verbleiben am Polymer gebunden und werden am Ende zeitgleich mit dem Peptid abgespalten. Dies stellt hohe Anforderungen an die Reinigungsmethode, was jedoch seit der Entwicklung von effizienten HPLC-Trennmethode oftmais kein großes Problem mehr darstellt.

### **2.1.4 Cyclopeptide als Wirkstoffe**

#### **2.1.4.1 Vorteile der cyclischen Struktur**

Wie bereits in Kapitel 2.1.1 beschrieben, unterliegen die meisten Peptide im Organismus einem raschen Metabolismus, weshalb diese meist nur schlechte Wirkstoffe darstellen. Um nicht durch Peptidasen hydrolysiert zu werden, benötigen Wirkstoffe mit peptidischer Struktur besondere Strukturmerkmale. Eines dieser Strukturmerkmale ist die Ausbildung eines Cyclus, welcher das Peptid vor dem Abbau durch Exopeptidasen schützt. Diese spalten stets die endständige Aminosäure des Peptids ab und zerlegen dieses so in dessen Aminosäurebausteine. Bei cyclischen Peptiden fehlt diese endständige Aminosäure, wodurch kein Angriff der Exopeptidase möglich ist. Unter anderem ermöglicht diese erhöhte metabolische Stabilität die Targetierung von extrazellulären sowie intrazellulären Targets.

Neben der höheren metabolischen und thermischen Stabilität zeigen Cyclopeptide auch oft eine bessere Wirksamkeit.<sup>[3]</sup> Dies kann in vielen Fällen auf die Reduktion der Freiheitsgrade des Peptids zurückgeführt werden. Dabei ist aus entropischer Sicht die Flexibilität von linearen Peptiden schlecht für die Wechselwirkung mit dem gewünschten Target, während diese beim Vorliegen der richtigen Konformation des cyclischen Peptids begünstigt ist.

#### **2.1.4.2 Cyclische Lipopeptide als Antibiotika**

Ein Beispiel für die Überlegenheit der Cyclopeptide in der Wirkstoffforschung ist die Entwicklung neuer Antibiotika. Diese wird durch die stetige Entstehung neuer resistenter Keime erschwert und stellt die Erforschung neuer Leitstrukturen vor große Herausforderungen. Dabei ist die Strukturvielfalt der Cyclopeptide eine willkommene Eigenschaft im Kampf gegen wachsende Resistenzen.

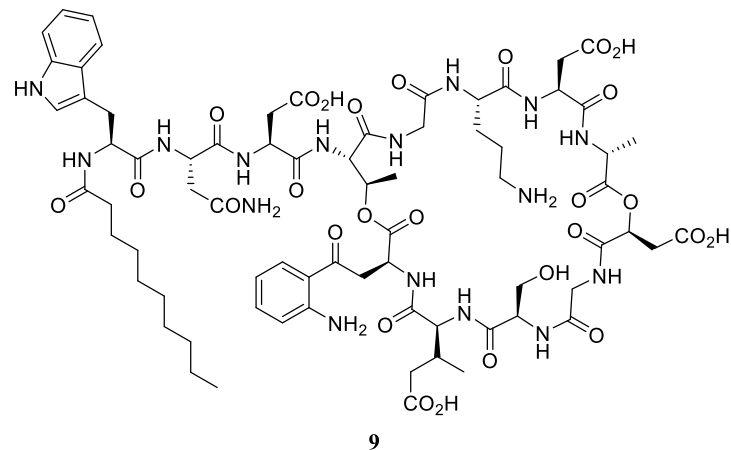


Abbildung 5: Daptomycin (9).

So zeigt Daptomycin (9), ein aus *Streptomyces roseosporus* gewonnenes cyclisches Lipopeptid, Wirksamkeit gegen grampositive Bakterien wie den gegen Methicillin resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA). Zudem zeigt es als einziges *in vitro* Aktivität gegen Erreger, welche Resistenzen gegen die Reserve-Antibiotika Vancomycin und Linezolid entwickelt haben. Aufgrund von vereinzelt auftretenden Resistenzen gegen Daptomycin müssen jedoch weitere Cyclopeptide mit antibiotischer Wirkung gefunden und auf Ihre Eignung für den Einsatz als Wirkstoff getestet werden.<sup>[4]</sup>



## 2.2 Totalsynthese von Fusaricidin E

### 2.2.1 Einleitung

#### 2.2.1.1 Allgemeiner Aufbau der Fusaricidine

Fusaricidine, oder auch LI-Fs genannt, stellen eine Klasse von cyclischen Lipodepsipeptiden dar, die aus dem Bakterium *Paenibacillus polymyxa* isoliert werden konnten.<sup>[5]</sup> Bei den LI-Fs handelt es sich um cyclische Hexadepsipeptide, die vier D-Aminosäuren enthalten und zudem eine einzigartige 15-Guanidinyl-3-hydroxypentadecanoyl (GHPD) Seitenkette aufweisen (siehe Abbildung 6).

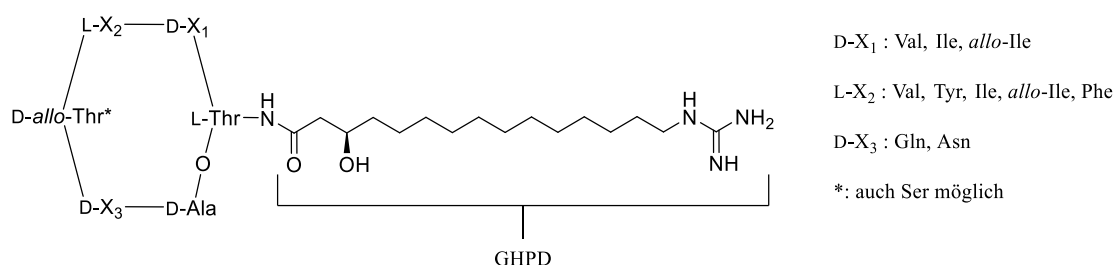


Abbildung 6: Allgemeine Struktur der LI-Fs.

Bis zum Jahr 2012 wurden zwölf LI-Fs aus natürlichen Quellen isoliert und charakterisiert.<sup>[6]</sup> Die Struktur wurde hierbei durch NMR-spektroskopische Analyse der Fusaricidine A–D aufgeklärt.<sup>[5]</sup> Hierbei konnten die Fusaricidine C und D nicht mittels HPLC voneinander getrennt werden, da sich diese lediglich durch eine Methylengruppe in der Seitenkette einer Aminosäure (Gln, Asn) unterschieden. Später wurden die restlichen LI-Fs durch massenspektrometrische Untersuchungen charakterisiert, wobei auch diese Paare aus nicht voneinander trennbaren Homologen bildeten.<sup>[7]</sup> Aus diesem Grund entstand die Einteilung der LI-Fs in die Gruppen a und b (siehe Tabelle 1).

Bei neusten massenspektrometrischen Untersuchungen aus dem Jahr 2015 konnte auch ein 13. LI-F nachgewiesen werden. Dieses unterscheidet sich jedoch nicht an den klassischen Stellen von den anderen LI-Fs, sondern beinhaltet ein Serin anstelle des zunächst als konstant angenommenen D-*allo*-Threonins.<sup>[8]</sup> Weiter deuten diese Untersuchungen auch auf eine mögliche Veresterung der freien OH-Gruppe des D-*allo*-Threonins durch D-Alanin hin. Dies konnte jedoch bislang nicht eindeutig nachgewiesen werden.

Es ist zuzufügen, dass beide massenspektrometrischen Untersuchungen Diskrepanzen bei der genauen Aminosäuresequenz der LI-Fs aufweisen. Diese bestehen aufgrund der gefundenen Massendifferenz von 14 u, welche durch die Substitution von Asn durch Gln hervorgerufen werden kann. Jedoch kann auch die Substitution von Val durch Ile diese Massendifferenz verursachen.<sup>[9]</sup> Aus diesem Grund sind die Strukturen der LI-F05x bis LI-F08x aus Tabelle 1 bis zur Bestätigung durch andere Verfahren als „vermutete Strukturen“ zu betrachten und stellen womöglich nur einen Teil der bereits gefundenen LI-Fs dar.

**Tabelle 1: Aminosäuresequenz der LI-Fs nach Kuroda<sup>[7]</sup>**  
**Cyclo-[*-O-L-Thr(GHPD)-D-X<sub>1</sub>-L-X<sub>2</sub>-D-allo-Thr-D-X<sub>3</sub>-D-Ala*]**

Gruppe a				Gruppe b			
Name	D-X <sub>1</sub>	L-X <sub>2</sub>	D-X <sub>3</sub>	Name	D-X <sub>1</sub>	L-X <sub>2</sub>	D-X <sub>3</sub>
LI-F03a (Fusaricidin C)	Val	Tyr	Asn	LI-F03b (Fusaricidin D)	Val	Tyr	Gln
LI-F04a (Fusaricidin A)	Val	Val	Asn	LI-F04b (Fusaricidin B)	Val	Val	Gln
LI-F05a	Val	Ile	Asn	LI-F05b	Val	Ile	Gln
LI-F06a	<i>allo-Ile</i>	Val	Asn	LI-F06b	<i>allo-Ile</i>	Val	Gln
LI-F07a	Val	Phe	Asn	LI-F07b	Val	Phe	Gln
LI-F08a	Ile	<i>allo-Ile</i>	Asn	LI-F08b	Ile	<i>allo-Ile</i>	Gln
LI-FXX*	Val	Val	Asn				

\*Bislang unbenanntes LI-F, welches sich vom LI-F04a durch ein Serin statt des normalerweise konstanten D-*allo*-Thr unterscheidet.

### 2.2.1.2 Biosynthese der Fusaricidine

Synthetisiert werden die Fusaricidine von der Fusaricidin-Synthetase A (*FusA*), einer nichtribosomalen Peptidsynthetase, welche aus insgesamt sechs Aminosäure-aktivierenden Modulen besteht (siehe Abbildung 7).<sup>[10]</sup>

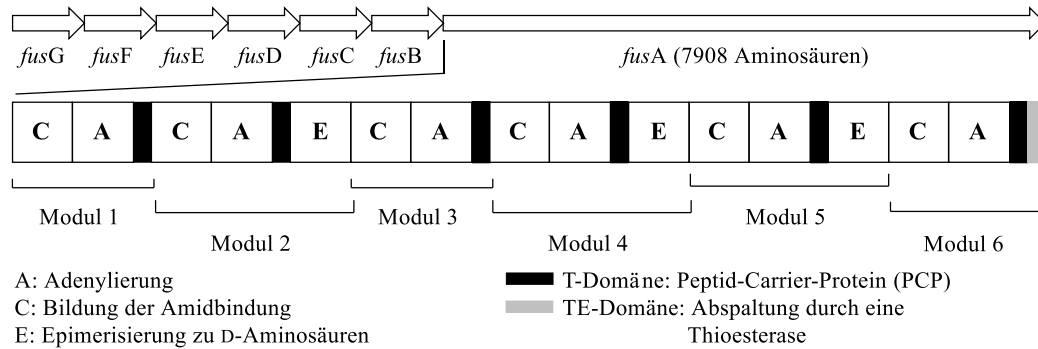


Abbildung 7: Module und Domänen der *FusA*.<sup>[10]</sup>

Dabei enthält jedes Modul mindestens drei Domänen, welche die einzelnen Aktivierungsschritte katalysieren. An der A-Domäne findet unter Verbrauch von ATP die Bildung eines Aminoacyl-Adenylats der zu kuppelnden Aminosäure statt, welches dann mit der Thiol-Gruppe der 4'-Phosphopantethein-Gruppe der T-Domäne reagiert.<sup>[11]</sup> Die anschließende Kondensation der beiden an die T-Domänen gebundenen Fragmente wird durch die C-Domäne katalysiert (siehe Abbildung 8).<sup>[12]</sup>

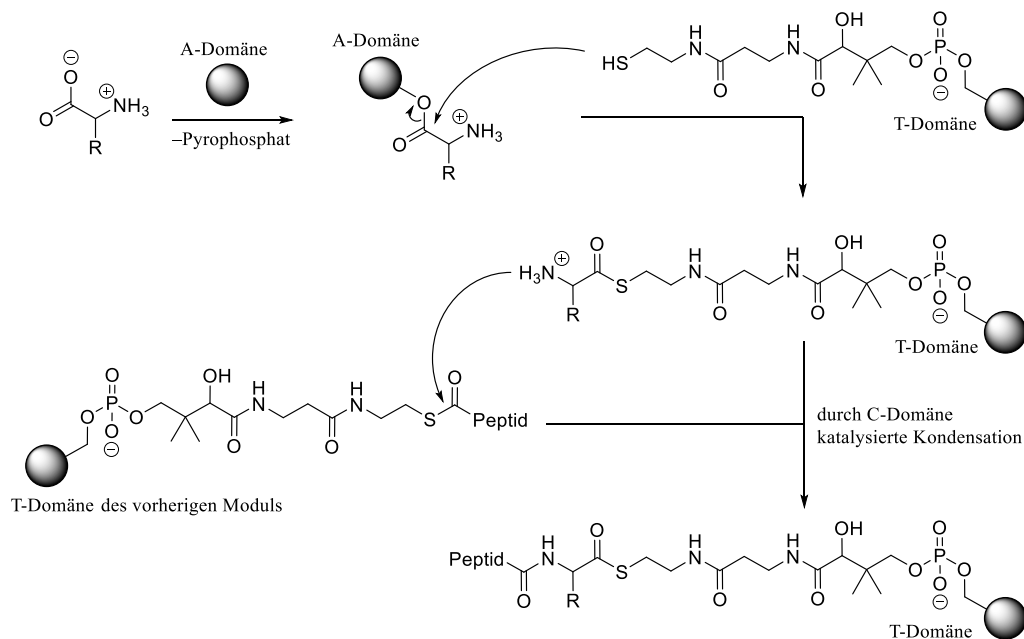


Abbildung 8: Peptid-Biosynthese an NRPSs.

Werden neben L-Aminosäuren auch D-Aminosäuren in das Peptid eingebaut, so wird dies durch spezielle Domänen ermöglicht. Hierzu wurden bislang drei verschiedene Verfahren entdeckt.<sup>[10]</sup> Am häufigsten findet eine Racemisierung der zuvor eingebauten L-Aminosäure durch eine, sich nach der T-Domäne befindliche Epimerisierungsdomäne (E-Domäne) statt. Auch bei den Fusaricidinen sind E-Domänen für den Einbau der ersten drei D-Aminosäuren verantwortlich (siehe Abbildung 7). Die zweite Möglichkeit ist die Racemisierung der zuvor eingebauten L-Aminosäure während der Kondensation. Dies geschieht durch eine spezielle C/E-Domäne, welche gleichzeitig für die Kondensation sowie die Racemisierung zuständig ist.<sup>[13]</sup> Die dritte Möglichkeit ist die direkte Aktivierung von D-Aminosäuren durch eine A-Domäne. Dies ist sehr selten und bislang nur von wenigen NRPSs bekannt. Unter anderem wird dieser Mechanismus beim Einbau des D-Alanins durch die Cyclophorin-Synthetase genutzt. Auch für den Einbau des D-Alanins in Fusaricidinen wird dieser Mechanismus aufgrund einer fehlenden E-Domäne angenommen.<sup>[10]</sup> Diese Annahme wird durch die Tatsache gestärkt, dass eine C/E-Domäne aufgrund der C-terminalen Position des D-Alanins ausgeschlossen werden kann. Weiter zeigt der Vergleich des Genabschnitts, welcher die A-Domäne des Moduls 6 codiert, mit den entsprechenden Genabschnitten von bereits bekannten D-Alanin aktivierenden A-Domänen große Übereinstimmungen.<sup>[10]</sup>

Bei genauer Betrachtung des ersten Moduls fällt die *N*-terminale C-Domäne auf. Diese ist typisch für Lipopeptide und sorgt für den Acyl-Transfer des Fettsäure-Bausteins auf die erste Aminosäure.<sup>[10]</sup> Der Fettsäure-Baustein wird hierbei von den Fusaricidin-Synthetasen B bis G aufgebaut (siehe Abbildung 7). Diese zeigen Übereinstimmungen mit Enzymen, welche in die Fettsäure- und Aminosäurebiosynthese involviert sind.

Die zuletzt stattfindende Cyclisierung wird durch die Thioesterase-Domäne (TE-Domäne) katalysiert, welche nach Spaltung der Thioester-Bindung über ein aktiviertes Serin einen Ester mit dem linearen Peptid bildet.<sup>[14]</sup> Dieser wird anschließend von der freien OH-Gruppe des Threonins angegriffen.



### 2.2.1.3 Biologische Aktivität der Fusaricidine

Die Mitglieder der LI-F-Familie weisen eine hohe biologische Aktivität gegen viele grampositive Bakterien einschließlich MRSA auf.<sup>[5a]</sup> Begründet wird diese Aktivität durch den protonierbaren Guanidinyll-Rest der GHPD-Seitenkette, welcher gut mit der bakteriellen Phospholipidmembran interagieren kann.<sup>[15]</sup> Des Weiteren sind Fusaricidine durch ihre Wirkung gegen pflanzenpathogene Pilze auch für die Agrarwirtschaft sehr interessant. So wird beispielsweise die Flüssigkeit und das Nährmedium des Kultivierungsprozesses sowie ein zellfreier Extrakt des *Paenibacillus polymyxa* für den Einsatz gegen verschiedenste pflanzenpathogene Pilze getestet.<sup>[16]</sup> Dabei zeigen die darin enthaltenen Fusaricidine Wirkung gegen eine Vielzahl von Pilzen und Bakterien, welche für einen großen Verlust bei der Rapsernte sorgen.<sup>[17]</sup> Weiter zeigen diese eine Wirkung gegen *Fusarium oxysporum*, ein Schimmelpilz, welcher eine Welkekrankheit bei Wassermelonen auslöst.<sup>[18]</sup> Eine neue Studie, welche den *Paenibacillus polymyxa* als biologischen Pflanzenschutz testet, zeigte eine Wirksamkeit der Fusaricidine gegen *Phytophthora capsici*, den Auslöser der Kraut- oder Braunfäule bei verschiedensten Gemüsearten.<sup>[19]</sup> Neben den beschriebenen Wirkungen besitzen Fusaricidine eine relativ geringe Toxizität und stellen dadurch eine sehr interessante Klasse für die Wirkstoffforschung dar.<sup>[20]</sup>

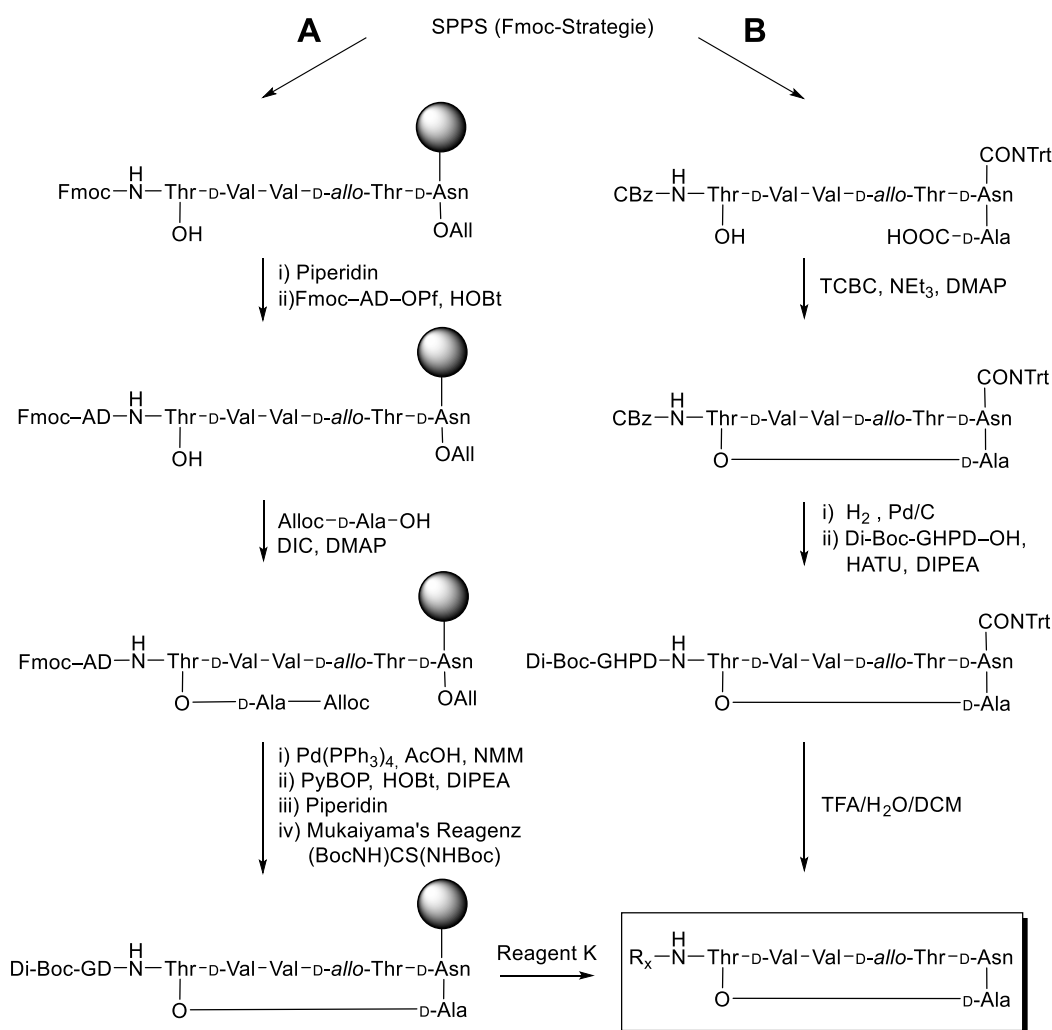
### 2.2.1.4 Bekannte Strategien für die Synthese des Cyclodepsipeptids

Die Synthese von Fusaricidin A und vielen synthetischen Analoga wurde bereits mehrmals beschrieben.<sup>[4,15,21]</sup> Dabei kamen verschiedene Strategien für die Cyclisierung sowie für die Kupplung der GHPD-Seitenkette und dem Peptid zum Einsatz.

Für die Cyclisierung von Cyclodepsipeptiden gibt es die Möglichkeit einer Makrolactonisierung oder einer Makrolactamisierung. Beide Möglichkeiten wurden bereits erfolgreich an den Fusaricidinen durchgeführt (siehe Abbildung 9). Dabei fiel jedoch auf, dass die Makrolactonisierung aufgrund einer auftretenden Epimerisierung Probleme birgt.<sup>[22]</sup> Im Gegenteil dazu zeigt die Makrolactamisierung keine Anfälligkeit für eine Epimerisierung und liefert das cyclische Depsipeptid in hoher Ausbeute.<sup>[23]</sup>

Für die Kupplung der GHPD-Seitenkette an das Peptid wurden bislang zwei verschiedene Möglichkeiten beschrieben. Zum einen wurde diese vor der Cyclisierung mittels Kupplung des Pentafluorphenylesters der Seitenkette durchgeführt.<sup>[23]</sup> Dabei kam jedoch das Fmoc-geschützte Amin zum Einsatz, welches in zwei zusätzlichen Schritten zum Guanidin umgesetzt werden musste (siehe Abbildung 9). Zum anderen wurde die Kupplung nach erfolgreicher Cyclisierung durchgeführt.<sup>[21]</sup>

Zusätzlich zu verschiedenen Cyclisierungs- und Kupplungsstrategien verwendeten die beschriebenen Synthesen einerseits eine Reaktionsführung in Lösung und andererseits eine Reaktionsführung an der Festphase. Dabei gibt es, wie bereits in Kapitel 2.1.3 beschrieben, mehrere Vor- und Nachteile der Festphasensynthese.



**Abbildung 9:** Vergleich der bekannten Synthesen von Fusaricidin-Analoga; **A:** Synthese nach Cudic<sup>[23]</sup> mit AD = 12-Aminododecanoyl, GD = 12-Guanidinyldodecanoyl; **B:** Synthese nach Jolliffe<sup>[21]</sup>.

### 2.2.1.5 Synthese der GHPD-Seitenkette nach Jolliffe

Bislang wurde eine Synthese der GHPD-Seitenkette beschrieben, welche diese über 9 lineare Stufen in einer Gesamtausbeute von 2.4% liefert (siehe Abbildung 10).<sup>[21]</sup> Dabei wird von 3-Buten-1-ol (**10**) ausgegangen, welches zunächst benzyliert und anschließend mit *m*CPBA zum Epoxid **12** umgesetzt wird. Die Trennung der Enantiomere wurde durch eine hydrolytisch kinetische Racematspaltung (HKR) mit Hilfe des Jacobsen's (*S,S*)-(salen) Co(III)-Katalysators

realisiert. Dabei wird selektiv das (*R*)-Epoxid zum Diol geöffnet und so das enantiomerenreine (*S*)-Epoxid **13** erhalten. Anschließend wurde mittels  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  vermittelter Alkinylierung der chirale Alkohol **16** aufgebaut und dieser durch eine MOM-Schutzgruppe blockiert. Die nachfolgende Spaltung des Silylethers gefolgt von der Guanidinylierung unter MITSUNOBU-Bedingungen lieferte das Guanidin **19**, welches nach der Deblockierung zur Carbonsäure **21** oxidiert wurde.

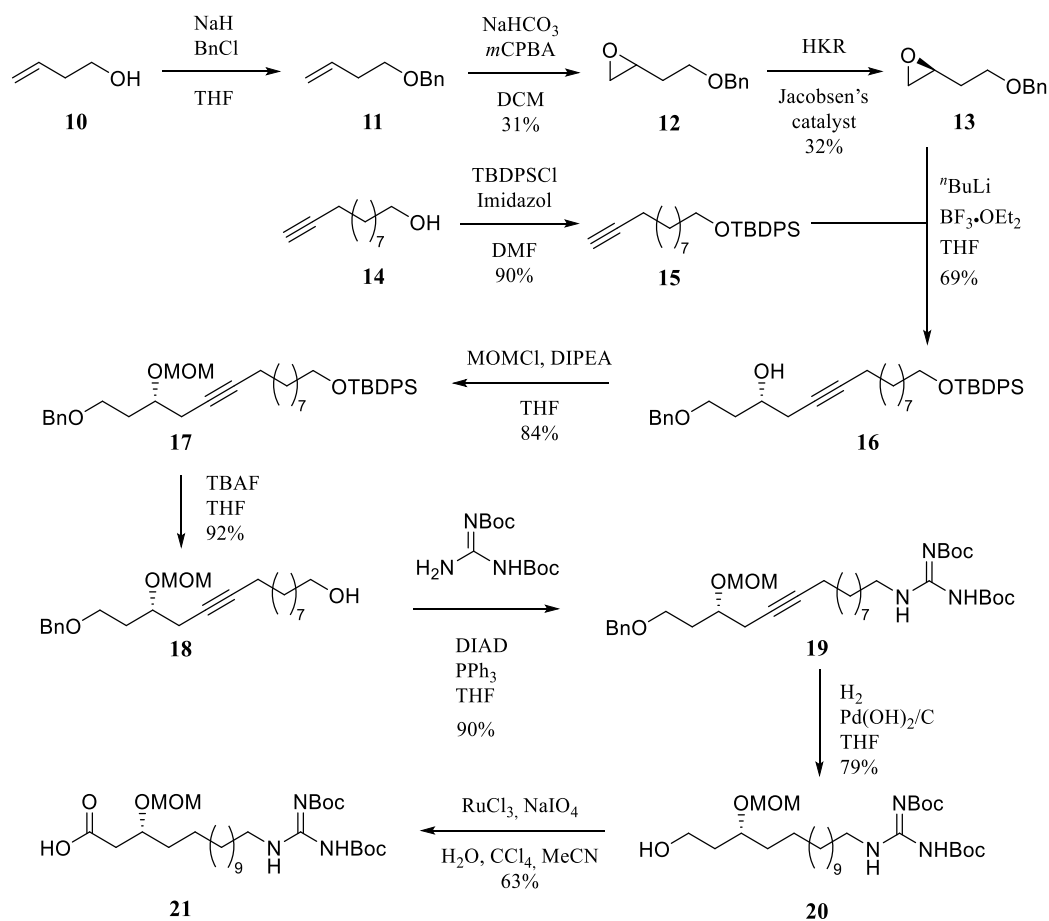
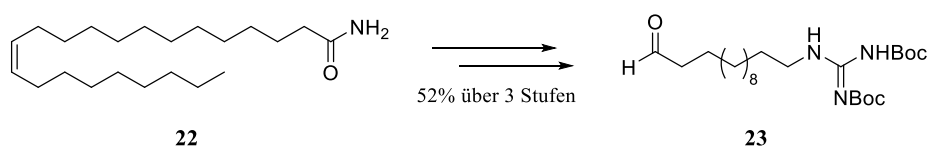


Abbildung 10: Synthese der GHPD-Seitenkette nach Cochrane<sup>[21]</sup>.

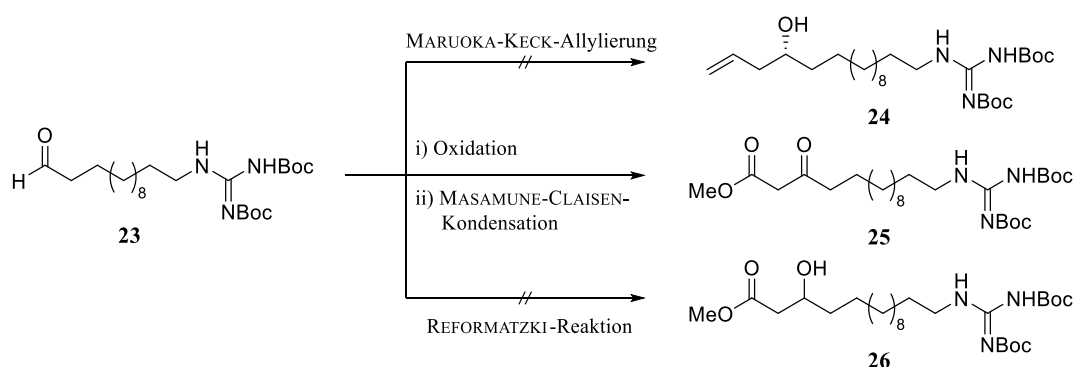
## 2.2.2 Versuche zur Synthese der GHPD-Seitenkette

Das folgende Kapitel beschreibt eine nicht erfolgreiche Synthese der GHPD-Seitenkette, welche bereits in einer Forschungsarbeit veröffentlicht wurde.<sup>[24]</sup>

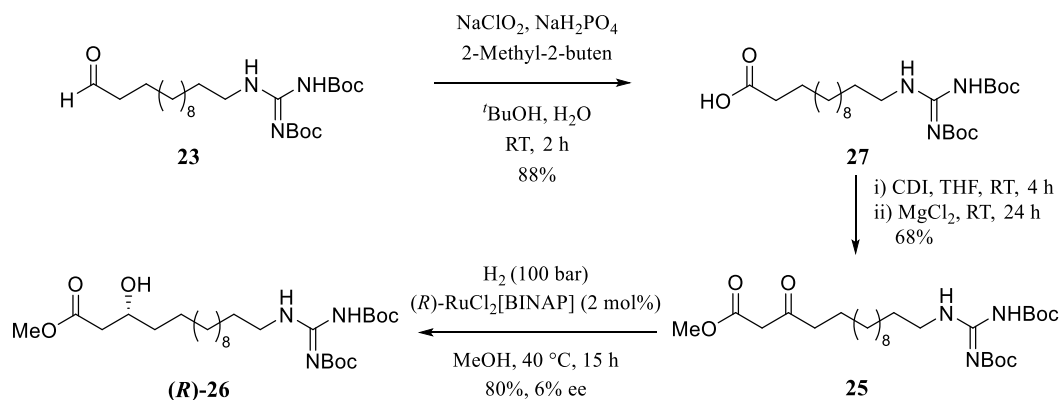
Dabei wurde gezeigt, dass der bifunktionalisierte Tridecan-Baustein **23** über 3 Stufen ausgehend von Erucamid (**22**) mit einer Ausbeute von 52% synthetisiert werden kann (siehe Abbildung 11).

Abbildung 11: Synthese des Tridecan-Bausteins **23**.

Der anschließende Versuch den Tridecan-Baustein **23** weiter umzusetzen gestaltete sich als schwierig, da die zunächst geplante enantioselective MARUOKA-KECK-Allylierung fehlschlug. Es wurde vermutet, dass der Grund hierfür eine Wechselwirkung zwischen der Guanidinyll-Gruppe und dem Katalysator war.

Abbildung 12: Verschiedene Möglichkeiten zur Einführung der  $\beta$ -Hydroxycarbonsäurestruktur.

Nach dem auch eine REFORMATZKI-Reaktion mit Bromessigsäuremethylester fehlschlug, wurde der  $\beta$ -Ketoester **25** durch eine MASAMUNE-CLAISEN-Kondensation aufgebaut. Dieser konnte in einer nachfolgenden Reduktion zum gewünschten  $\beta$ -Hydroxycarbonsäureester **26** umgesetzt werden. Jedoch war dies nur unter drastischen Bedingungen und mit geringen Enantiomerenüberschüssen möglich, weshalb diese Route nicht weiterverfolgt wurde.

Abbildung 13: Synthese des  $\beta$ -Hydroxycarbonsäureester **26**.

### 2.2.3 Zielsetzung

Ein bislang unbekanntes Fusaricidin wurde aus der Fermentationslösung eines *Paenibacillus polymyxa* Stamms (Lu16774) als eine nicht trennbare Mischung zweier Homologe isoliert.<sup>[16]</sup> Die Strukturaufklärung dieser Mischung mittels massenspektrometrischen und NMR-spektroskopischen Analysen zeigte, dass es sich um die in Abbildung 14 gezeigten Fusaricidine E (**3**) und F (**28**) handelte. Später wurde Fusaricidin E (**3**) auch durch massenspektrometrische Untersuchungen einer Fermentationslösung eines *Paenibacillus polymyxa* Stamms (M-1) gefunden.<sup>[8]</sup> Beide Analysen konnten jedoch keine Aussage über die genaue Konfiguration des Isoleucins treffen.

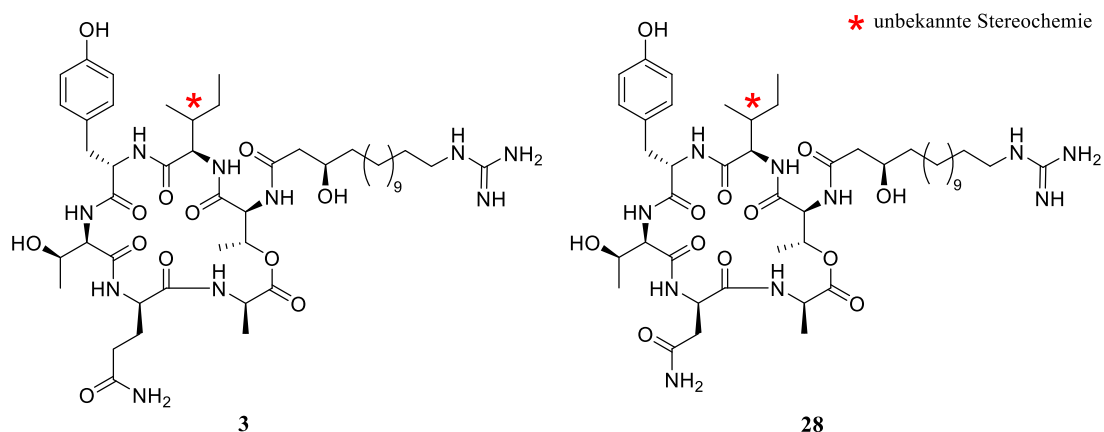


Abbildung 14: Fusaricidin E (**3**) und Fusaricidin F (**28**).

Um die Struktur zu bestätigen und die Konfiguration aller Aminosäuren zweifelsfrei zu bestimmen, soll in der vorliegenden Forschungsarbeit eine Synthese des Fusaricidin E (**3**) durchgeführt werden. Dabei soll ein effizienter Zugang zur GHPD-Seitenkette sowie des Cyclodepsipeptids entwickelt werden und diese in einer, als vorletzte Stufe stattfindenden, Kupplung zusammengefügt werden (siehe Abbildung 15).

Ausgehend von Erucamid (**22**) soll durch Reduktion, Blockierung des Amins sowie Ozonolyse der Tridecanbausteins **30** erhalten werden. Dieser ermöglicht eine enantioselektive Allylierung zum Homoallylalkohol **29**, welcher anschließend durch Guanidinylierung des zuvor deblockierten Amins, Blockierung des Alkohols sowie Ozonolyse und Oxidation zur Carbonsäure **21** umgesetzt werden soll. Die Synthese des Cyclodepsipeptids **31** soll ähnlich der von Cudic beschriebenen Methode durch eine Festphasenpeptidsynthese an einem Rink-Amid-Harz (TentaGel<sup>®</sup> R RAM) durchgeführt werden.<sup>[23]</sup> Hierzu sollen drei verschiedene Arten von Schutzgruppen verwendet werden, welche sich jeweils orthogonal zueinander abspalten lassen.

## 2.2 TOTALSYNTHESE VON FUSARICIDIN E

Zum einen sollen Allyl-Schutzgruppen eingesetzt werden, da sich diese durch Palladium-Katalyse abspalten lassen und für die Makrolactamisierung gut geeignet sind.<sup>[23]</sup>

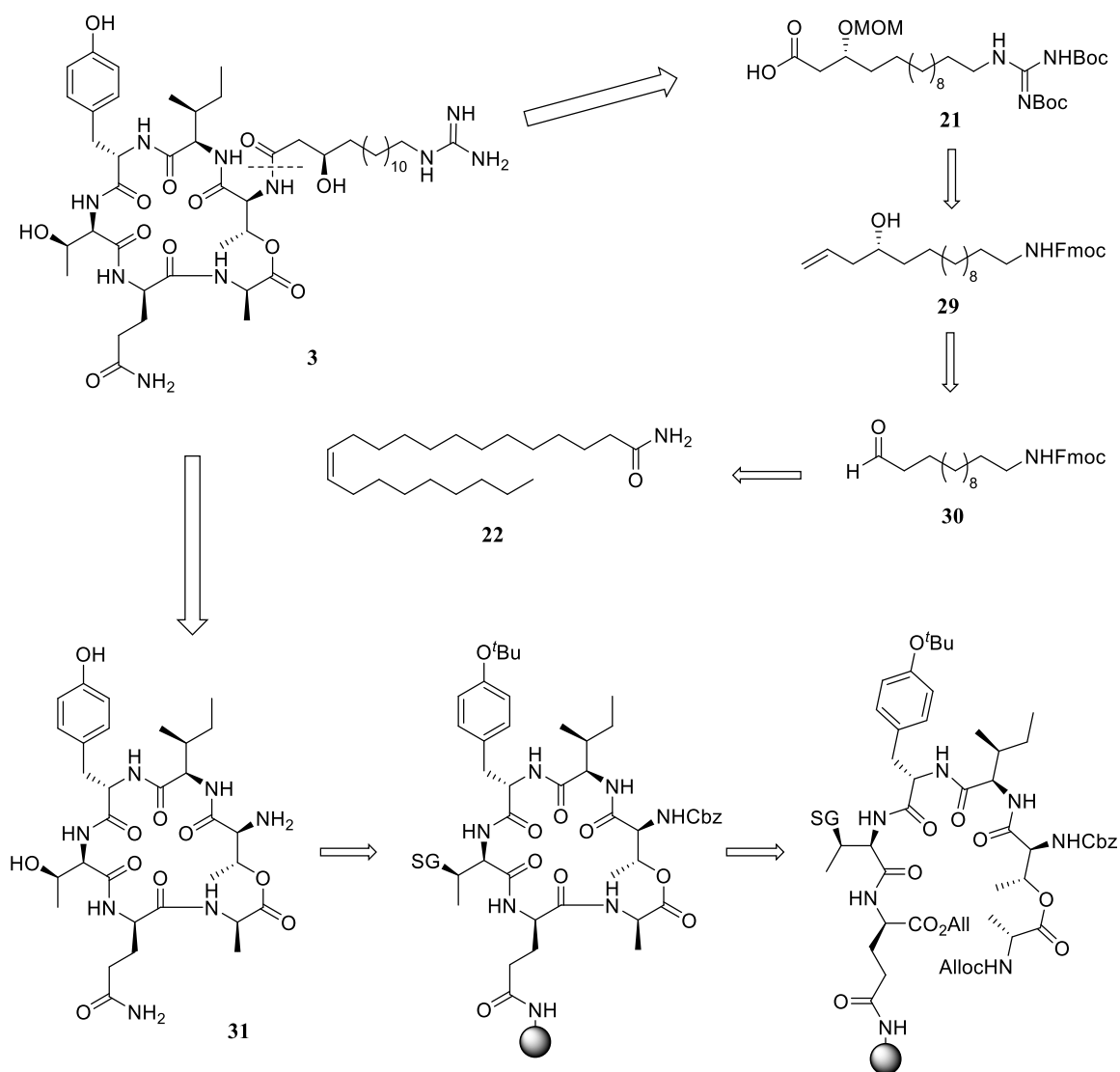


Abbildung 15: Retrosynthetischer Ansatz zur Synthese von Fusaricidin E (3).

Zum anderen soll eine Benzylcarbammat-Schutzgruppe den freien *N*-Terminus des Threonins blockieren, welche nach Abspalten des Peptids vom Harz eine leichte Deblockierung zuließe. Zusätzlich soll die Benzylcarbammat-Gruppe als Chromophor dienen und somit die Reinigung durch präparative HPLC vereinfachen. Auch die freien OH-Gruppen des Threonins und Tyrosins müssen für die Festphasensynthese geschützt werden. Hierfür sollen säurelabile Schutzgruppen verwendet werden, da diese die globale Deblockierung beim Abspalten des Peptids vom Harz ermöglichen. Die Kupplung des Cyclodepsipeptids 31 mit der Säure 21 soll dann nach Deblockierung das Fusaricidin E (3) liefern.

## 2.2.4 Ergebnisse und Diskussion

### 2.2.4.1 Synthese der GHPD-Seitenkette

Zunächst wurde Erucamid (**22**) mit Hilfe von Lithiumaluminiumhydrid (LAH) zum entsprechenden Amin **32** reduziert. Diese Reaktion verlief ohne die Bildung von nennenswerten Nebenprodukten und lieferte Erucamin (**32**) in quantitativer Ausbeute.

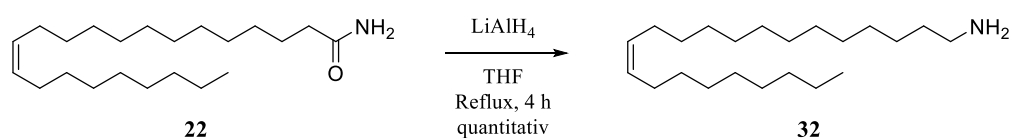


Abbildung 16: Synthese von Erucamin (**32**).

Anschließend sollte die Amin-Funktion mit einer Fmoc-Gruppe blockiert werden. Hierbei zeigte das Erucamin (**32**) eine sehr träge Reaktionsbereitschaft, was auf den amphiphilen Charakter zurückgeführt wurde. Bei genauerer Untersuchung der Reaktion stellte sich heraus, dass das gebildete Produkt unter den gewählten Reaktionsbedingungen nicht stabil war und sich zu Diphenylfulven (**34**) zersetzte.

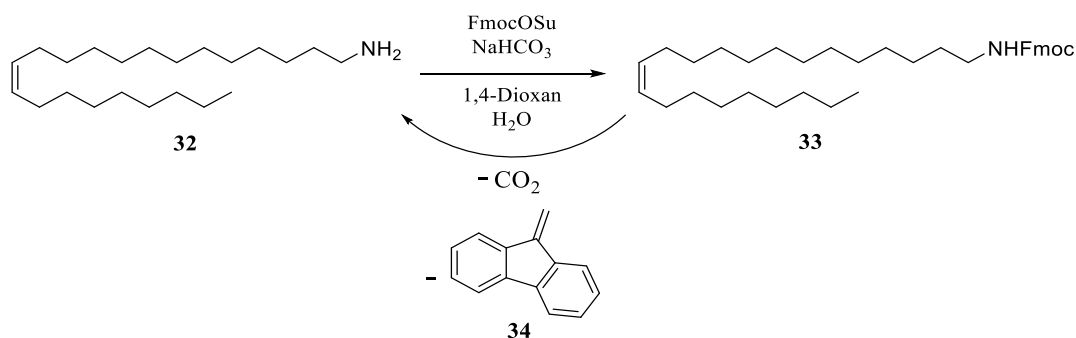
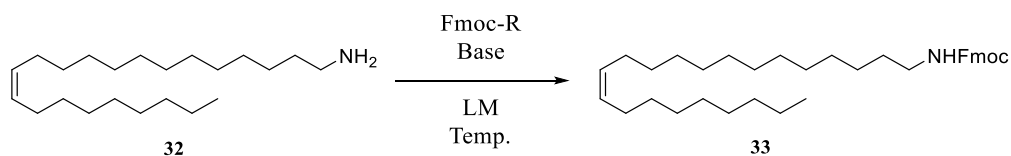


Abbildung 17: Zersetzung von Alken **33**.

Um diese Zersetzung zu minimieren wurden, wie in Tabelle 2 zu sehen ist, sowohl verschiedene Reagenzien zur Übertragung der Fmoc-Gruppe sowie verschiedene Basen, Lösungsmittel und Temperaturen getestet.

Tabelle 2: Fmoc Blockierung von **32**.

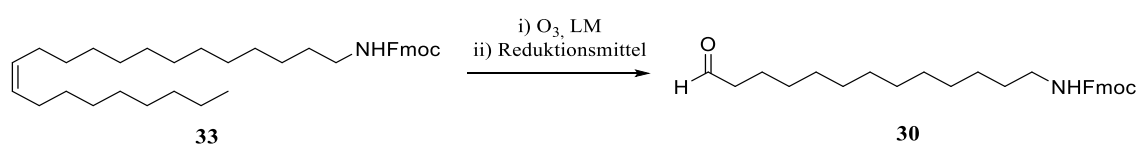
Nr.	R	Base	LM	Temp.	Zeit	Ausbeute
1	Cl	NEt <sub>3</sub>	THF	0 °C – RT	96 h	59%
2	Cl	NMM	DCM	-15 °C	0.5 h	27%
3	OSu	DIPEA	DCM	RT	14 h	46%
4	OSu	DIPEA	DCM	0 °C – RT	2 h	42%
5	OSu	NaHCO <sub>3</sub> Aliquat 336	DCM, H <sub>2</sub> O	RT	24 h	-
6	OSu	NaHCO <sub>3</sub>	DCM, H <sub>2</sub> O	RT	24 h	67%
7	OSu	NaHCO <sub>3</sub>	1,4-Dioxan/H <sub>2</sub> O	0 °C – RT	14 h	54% – 87%

Dabei zeigte sich, dass anorganische Basen deutlich besser als organische Basen geeignet sind. Des Weiteren findet auch im Zweiphasengemisch ohne Phasentransfer-Katalysator eine Reaktion statt und liefert das gewünschte Amin in guter Ausbeute. Der Zusatz von Aliquat336 beschleunigte lediglich die Bildung des Fulvens (**34**), sodass kein Produkt gewonnen werden konnte. Beim Einsatz einer Mischung aus 1,4-Dioxan und gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung konnte die beste Ausbeute erreicht werden, jedoch war diese schlecht reproduzierbar.

Das so gewonnene Alken **33** wurde im Folgenden einer Ozonolyse mit anschließender reduktiver Aufarbeitung des Ozonids unterzogen. Da zuvor gute Ergebnisse mit Ozonolysen in einer Mischung aus Dichlormethan und Methanol mit Triphenylphosphin als Reduktionsmittel erzielt werden konnten, wurde die Umsetzung von **33** analog zur bekannten Methode versucht.<sup>[24]</sup> Aufgrund von Löslichkeitsproblemen bei niedrigen Temperaturen stellte sich jedoch die verwendete Lösungsmittelmischung als nicht geeignet heraus und lieferte den gewünschten Aldehyd **30** in einer maximalen Ausbeute von 7%. Des Weiteren wurde festgestellt, dass der



entstehende Aldehyd **30** oxidationsempfindlich ist und während der Aufarbeitung teilweise zur Carbonsäure oxidierte. Daher wurde in den nächsten Versuchen das Lösungsmittel sowie die Aufarbeitungsmethodik verändert. Es zeigte sich, dass die Bildung des Ozonids in Ethylacetat schneller als in Dichlormethan abläuft, die Reduktion jedoch in beiden Fällen mit Triphenylphosphin sehr langsam verläuft. Bei Reaktionszeiten von mehr als 12 h verursachte der sich in Lösung befindliche Sauerstoff die unerwünschte Oxidation des Aldehyds zur Carbonsäure, weshalb eine schnelle und schonende Reduktionsmethode gefunden werden musste (siehe Tabelle 3). Um die Oxidation während der Entfernung des Lösungsmittels zu unterdrücken, wurde zusätzlich das Lösungsmittel bei tiefen Temperaturen im Hochvakuum entfernt. Diese Vorgehensweise ähnelt der des Entgasens mittels *freeze-pump-thaw* Methode, wodurch störender Sauerstoff aus der Lösung entfernt werden kann.

Tabelle 3: Ozonolyse von Alken **33**.

Nr.	LM	Reduktionsmittel	Reduktionsbedingungen/ Aufarbeitungsmethode	Ausbeute
1	DCM/MeOH	PPh <sub>3</sub>	14 h, RT/Rotationsverdampfer	7%
2	DCM	PPh <sub>3</sub>	48 h, RT/HV	41%*
3	EE	PPh <sub>3</sub>	14 h, RT/HV	44%
4	EE	DMS	24 h, RT/HV	20%
5	EE	Zn, HOAc	14 h, RT/HV	46%
6	DCM	Zn, HOAc	30 min, -10 °C/HV	66%

\* viel Oxidationsprodukt (Aldehyd/Säure 2:1, NMR)

Um die Reduktionsdauer zu minimieren, wurden alternative Reduktionsmittel wie Dimethylsulfid und Zink untersucht. Ersteres war aufgrund von sehr vielen Nebenreaktionen und daraus resultierender schlechter Ausbeute ungeeignet. Dagegen eignete sich eine Mischung von Zink und Essigsäure sehr gut, da diese eine Reduktion in 30 min bei tiefer Temperatur ermöglichte und in

Kombination mit der verbesserten Aufarbeitung den Aldehyd **30** in guter Ausbeute lieferte. Auf die Durchführung einer alternativen Alken-Oxidation nach LEMIEUX-JOHNSON wurde aufgrund der Oxidationsempfindlichkeit des Aldehyds **30** verzichtet.

Als nächstes wurde die Allylierung des Aldehyds **30** mittels KECK-Allylierung versucht.<sup>[25]</sup> Wie bereits in Kapitel 2.2.2 beschrieben, konnte in der vorhergegangenen Arbeit beim entsprechenden Guanidinyl-Derivat **23** auch nach langer Reaktionszeit nur ein minimaler Umsatz erreicht werden.<sup>[24]</sup> Um die Reaktivität des Fmoc-Derivats **30** zu testen, wurde zunächst die Reaktion mit einer Katalysatorbeladung von 100 mol% versucht. Hier konnte, auch nach verlängerter Reaktionsdauer und erhöhter Reaktionstemperatur, nur ein sehr geringer Umsatz erreicht werden (Abbildung 18).

Die genaue Struktur der katalytisch aktiven Spezies ist auch heute noch nicht vollständig bekannt, jedoch wird vermutet, dass sich diese erst an der Oberfläche des Molsiebs bildet, da dieses essentiell für eine schnelle und saubere Reaktion ist.<sup>[26]</sup> Allerdings könnten sich auch durch Hydrolyse einer Mono-Titanspezies komplexe  $\mu$ -Oxo-Titan-Komplexe bilden und diese als aktive Katalysatorspezies wirken.<sup>[26a]</sup> Unabhängig davon konnte in Studien gezeigt werden, dass die Stöchiometrie zwischen *S*-Binol und der Titan-Verbindung bei dieser Methode keinen großen Einfluss auf die Ausbeute oder den Enantiomerenüberschuss hat.<sup>[27]</sup>

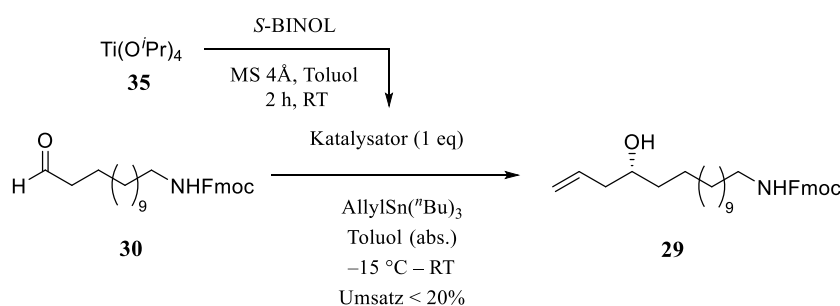
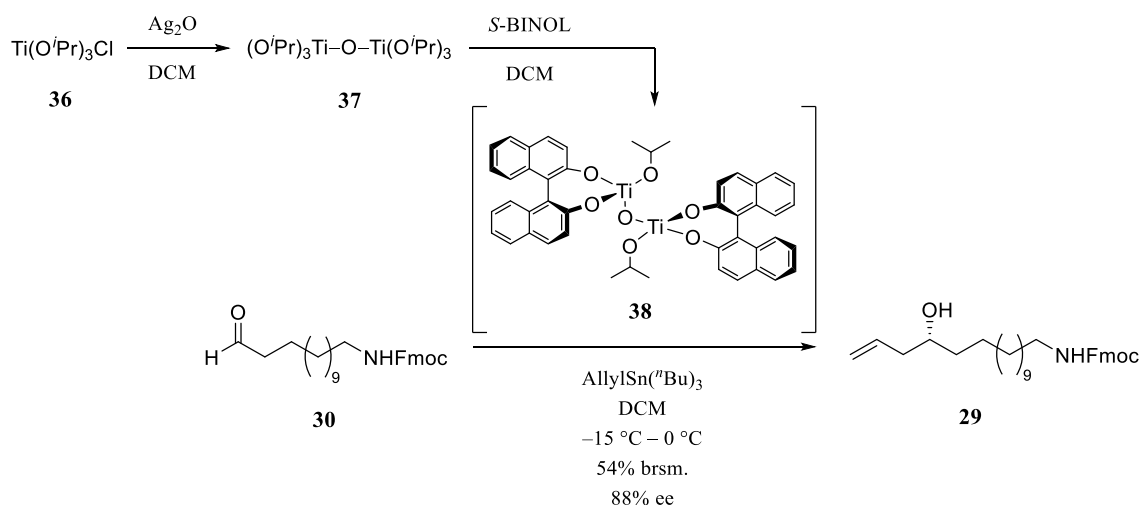


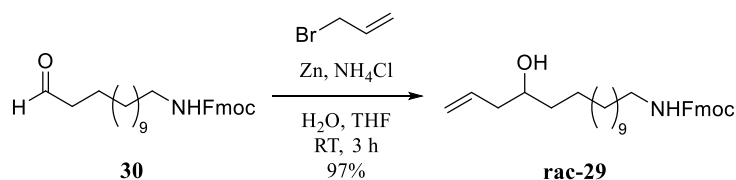
Abbildung 18: KECK-Allylierung von **30**.

Eine Verbesserung dieser Methode ist die MARUOKA-KECK-Allylierung, wobei der *Bis*-Titan(IV)-Komplex **38**, welcher mit Hilfe von Silberoxid und *S*-BINOL hergestellt werden kann, zum Einsatz kommt (siehe Abbildung 19).<sup>[26a]</sup> Der Vorteil von Katalysator **38** gegenüber dem in der klassischen KECK-Allylierung verwendeten Katalysator sind deutlich bessere Ausbeuten sowie höhere Enantiomerenüberschüsse.<sup>[26a]</sup>



**Abbildung 19:** *In situ* Herstellung des Bis-Titan(IV)-Komplexes **38** und MAUROKA-KECK-Allylierung.

Auch hier wurde bei hoher Katalysatorbeladung (20 mol%) und nach Zugabe eines Überschusses an Allyltributylstannan (2.5 Äq.) kein vollständiger Umsatz und lediglich eine Ausbeute von 25% (54% brsm.) erreicht. Um dennoch die Leistungsfähigkeit dieser Methode im Hinblick auf den Enantiomerenüberschuss zu testen, wurden verschiedene Methoden zur Bestimmung desselben versucht. Für die Testung der einzelnen Methoden zur Trennung der Enantiomere musste zunächst das Racemat durch eine Zink-vermittelte BARBIER-Reaktion synthetisiert werden (siehe Abbildung 20). Diese Reaktion eignete sich hervorragend und lieferte den gewünschten racemischen Homoallylalkohol **rac-29** in nahezu quantitativer Ausbeute.



**Abbildung 20:** Synthese von Alkohol **rac-29**.

Als erstes wurde eine Trennung der Enantiomere an einer chiralen Phase mittels HPLC versucht, jedoch konnten auch nach mehreren Versuchen keine Bedingungen für eine erfolgreiche Trennung gefunden werden. Eine gute Alternative zur chromatographischen Trennung stellt die Analyse mittels NMR-Spektroskopie dar. Zunächst wurden Versuche zum Einsatz von NMR-Shiftreagenzien durchgeführt, da diese bereits erfolgreich bei Homoallylalkoholen eingesetzt wurden.<sup>[28]</sup> Dazu wurden zwei verschiedene Reagenzien getestet. Zum einen der sogenannte PIRKLE-Alkohol (**39**), welcher durch Wechselwirkungen wie  $\pi$ -Stacking oder *H*-Brücken mit dem Analyten in Lösung interagiert.

Dieser zeigte jedoch keine günstige Wechselwirkung mit **29**, was an der fehlenden Aufspaltung der Protonensignale im NMR festzustellen war.

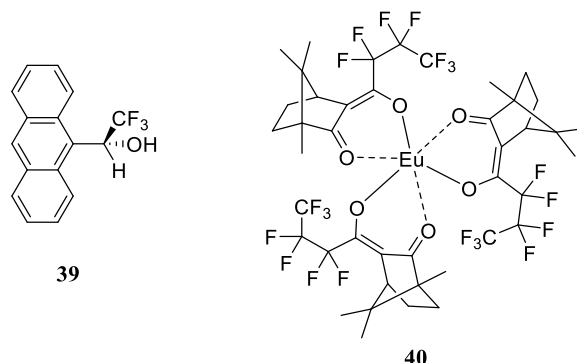


Abbildung 21: PIRKLE-Alkohol (**39**) und  $\text{Eu}(\text{hfc})_3$  (**40**).

Zum anderen wurde das  $\text{Eu}(\text{hfc})_3$  (**40**) getestet, welches über sein Europium(III) an den Analyten koordiniert und so zu einer Aufspaltung der Protonensignale führt. Der Nachteil dieses Reagenzes ist die extreme Tieffeld-Verschiebung und Verbreiterung der Protonensignale des Analyten (siehe Abbildung 22). Daher muss, um die Verschiebung der einzelnen Signale beurteilen zu können, der  $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ -Gehalt variiert werden. Während der Erhöhung der  $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ -Konzentration wurde eine hohe Komplexität des Spektrums erreicht, was eine Auswertung im Hinblick auf die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses unmöglich machte.

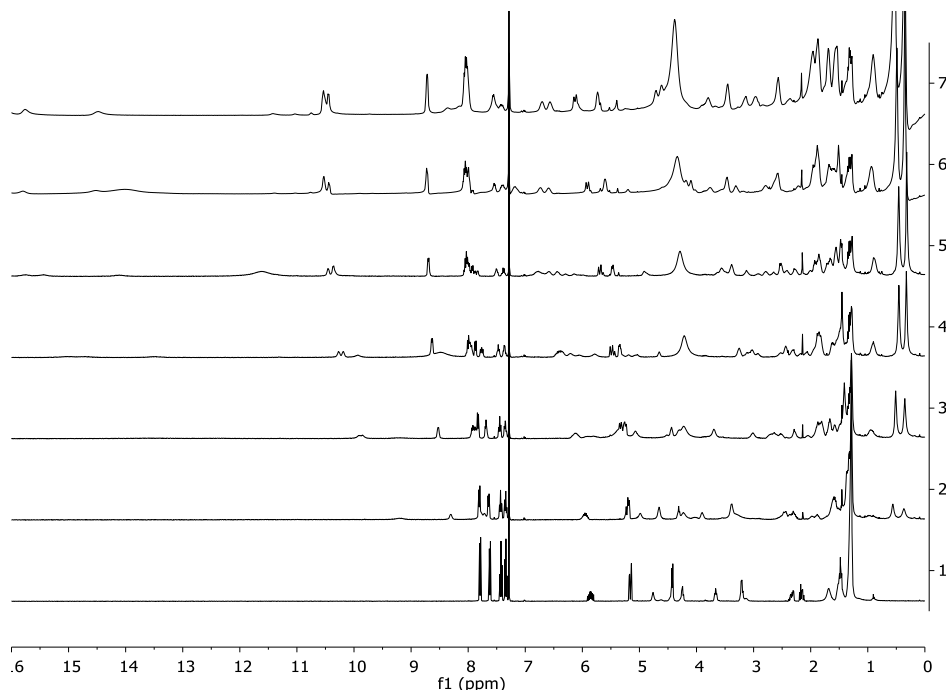


Abbildung 22: Racemat **29** mit  $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ : 1) ohne; 2) 0.2 Äq.; 3) 0.4 Äq.; 4) 0.6 Äq.; 5) 0.8 Äq.; 6) 1.0 Äq.; 7) 1.2 Äq.

Da beide Versuche, den Enantiomerenüberschuss mittels koordinativen Reagenzien zu bestimmen, gescheitert waren, wurde nun ein chirales Auxiliar kovalent an den zu analysierenden Homoallylalkohol **29** gebunden. Dazu wurde dieser mit *R*- $\alpha$ -Methoxy- $\alpha$ -(trifluormethyl)phenyllessigsäure (*(R)*-Mosher-Säure, kurz *(R)*-MTPA) verestert und somit ein Diastereomer erhalten, welches mittels NMR-Spektroskopie untersucht werden konnte (siehe Abbildung 23).

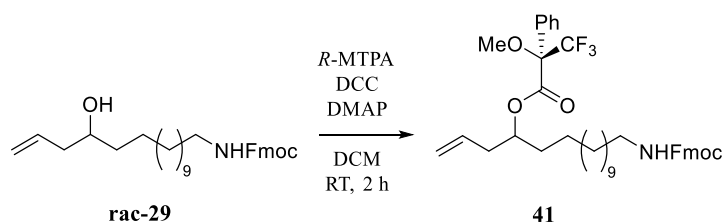


Abbildung 23: Veresterung des Alkohols **rac-29** mit *(R)*-MTPA.

Dieser Ester zeigte eine sehr gute Aufspaltung des Protons H-2 und war daher optimal für die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses geeignet. Zudem konnte, durch das Shift-Verhalten aller Protonen in der räumlichen Nähe des chiralen Zentrums, die absolute Konfiguration des Homoallylalkohols **29** bestimmt werden.<sup>[29]</sup>

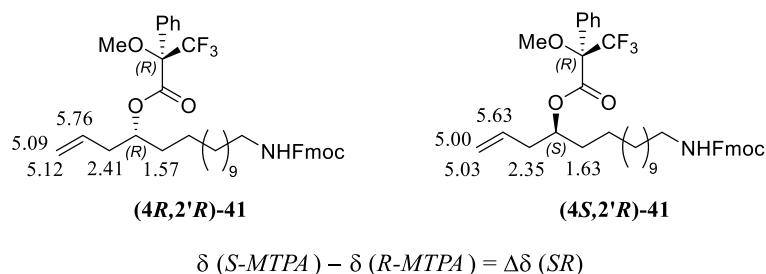


Abbildung 24: Verschiebung der <sup>1</sup>H-NMR Signale von **41**, angegeben in ppm.

Hierzu müssen die einzelnen  $\Delta\delta(SR)$  bestimmt und errechnet werden (siehe Abbildung 24). Dafür ist theoretisch der *(S)*-MTPA-Ester des Alkohols **29** nötig, jedoch ist dieser enantiomer zu **(4S,2'R)-41** und besitzt daher die gleichen NMR-Signale. Da der Ester **(4S,2'R)-41** im synthetisierten Racemat den zweiten Signalsatz verursacht und die entsprechenden Signale vom **(4R,2'R)-41** getrennt sind, können die Differenzen anhand des Spektrums des Esters **(2'R)-41** ermittelt werden. Somit konnten mit Hilfe von bevorzugten Geometrien und deren Auswirkungen auf die Verschiebungen der einzelnen Protonensignale die absolute Konfiguration als *R* und ein Enantiomerenüberschuss von 88% bestimmt werden (siehe Abbildung 25).

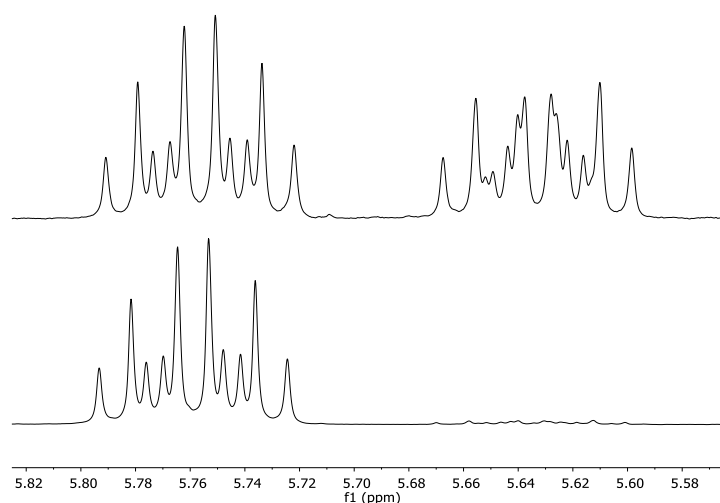


Abbildung 25: Mosher-Analyse von **41** (600 MHz); (**2'R**)-**41** (oben) und (**4R,2'R**)-**41** (unten).

Da sowohl die Ausbeute als auch der Enantiomerenüberschuss nicht zufriedenstellend war, wurde als alternative die DUTHALER-HAFNER-Allylierung versucht. In dieser wird das Allylierungsreagenz **45** stöchiometrisch eingesetzt und *in situ* aus dem DUTHALER-HAFNER-Reagenz **44** und Allylmagnesiumchlorid hergestellt. Der für die Synthese des Reagenzes **44** benötigte TADDOL-Ligand **43** kann leicht in einer Stufe aus dem deutlich günstigeren 2,3-*O*-Isopropyliden-L-weinsäuredimethylester (**42**) hergestellt werden (siehe Abbildung 26). Bei der Synthese von **44** wurde auf eine Methode der Literatur zurückgegriffen, welche das entstehende HCl mit Hilfe von aktiviertem Magnesiumoxid (HV, 300 °C) in einem Soxhlet-Extraktor abfängt.<sup>[30]</sup> Diese Methode verzichtet auf eine organische Base im Reaktionsgemisch und erleichtert so die Reinigung des hydrolyseempfindlichen Reagens **44**.

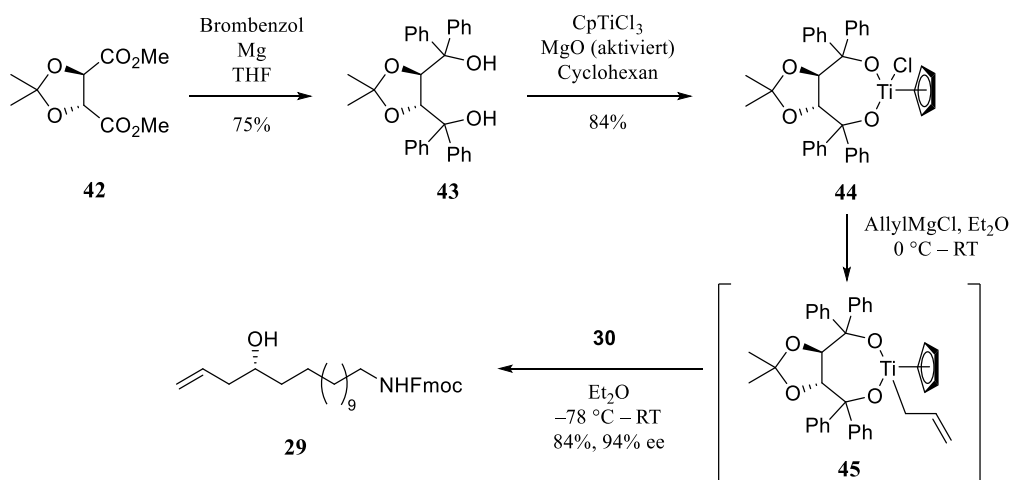


Abbildung 26: DUTHALER-HAFNER-Allylierung von Aldehyd **30**.

Wie bereits erwähnt wird das eigentliche Allylierungsreagenz **45** aus Komplex **44** und Allylmagnesiumchlorid hergestellt. Im Vergleich zur Literatur musste für eine vollständig ablaufende Reaktion die Reaktionsdauer und Temperatur erhöht werden. Um die optimalen Parameter für die Herstellung von Komplex **45** zu finden, wurden mehrere Versuche durchgeführt und anhand der Ausbeute an Alkohol **29** verglichen (siehe Tabelle 4). Dabei wurde festgestellt, dass nicht, wie in der Literatur beschrieben, Fluorid für die Zerstörung des Titan Substrat-Komplexes nötig ist. In den durchgeführten Versuchen konnte gezeigt werden, dass die Aufarbeitung mit wässriger Ammoniumfluorid-Lösung zum Ausbeuteverlust führte, wohingegen die Aufarbeitung mit Wasser ohne Fluoridzugabe bestens geeignet war und zufriedenstellende Ausbeuten lieferte. Nach Optimierung der Parameter für die Synthese von **45** konnte der gewünschte Allylalkohol **29** in hoher Ausbeute und sehr guten Enantiomerenüberschüssen von 94% synthetisiert werden.

**Tabelle 4:** DUTHALER-HAFNER-Allylierung von **30**.

Nr.	AllylMgCl	Bedingungen für Synthese von <b>45</b>	Bedingungen für Allylierung	Ausbeute
1	1.3 Äq.	1.5 h, 0 °C	4 h, -78 °C	23%
2	1.1 Äq.	1.5 h, 0 °C	4 h, -78 °C	22%
3	1.1 Äq.	4 h, 0 °C	6 h, -78 °C	21%
4	1.1 Äq.	1 h, 0 °C dann 1 h, RT	4 h, -78 °C	49%
5	1.1 Äq.	1 h, 0 °C dann 3 h, RT	4 h, -78 °C	58%*
6	1.1 Äq.	1 h, 0 °C dann 3 h, RT	4 h, -78 °C	84%

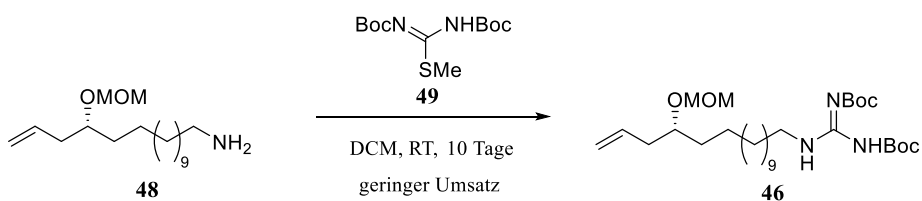
\*Aufarbeitung mit wässriger fluoridhaltiger-Lösung

Die nächsten drei Stufen der Synthese beinhalteten die Blockierung der Alkohol-Funktion sowie die Deblockierung gefolgt von einer Guanidinylierung der Amin-Funktion. Da bei der Isolierung der einzelnen Stufen mit Problemen zu rechnen war, wurde beschlossen diese Stufen ohne Reinigung der Rohprodukte durchzuführen.



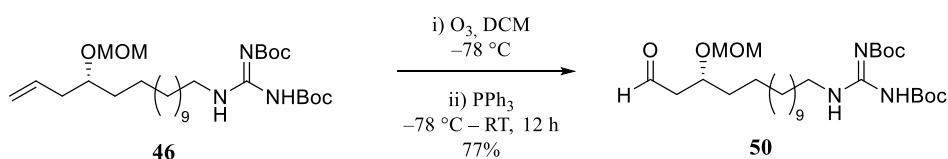
**Abbildung 27:** Modifikation der Schutzgruppen und Guanidinylierung von Alkohol **29**.

Um die zeitgleiche Abspaltung der Schutzgruppen nach der Kupplung mit dem Cyclopeptid **56** zu ermöglichen, wurden zwei säurelabile Schutzgruppen gewählt. Zum einen kam eine MOM-Schutzgruppe für die Blockierung der Alkoholfunktion zum Einsatz, da diese eine gute Stabilität aufweist und gleichzeitig einen geringen sterischen Anspruch besitzt. Da die durch zwei Boc-Gruppen blockierten Guanidinylierungs-Reagenzien kommerziell verfügbar sind und die Boc-Schutzgruppe alle Erwartungen erfüllt, wurden diese ohne weitere Modifikationen eingesetzt (siehe Abbildung 27). Als Alternative zum teuren Trifluormethylsulfonyl-Derivat **47** wurden Versuche mit dem Methylthioisoharnstoff-Derivat **49** durchgeführt (siehe Abbildung 28). Jedoch konnte auch nach zehn Tagen Reaktionszeit kein vollständiger Umsatz erreicht werden, weshalb weiterhin das Trifluormethylsulfonyl-Derivat **47** als Reagenz verwendet wurde.



**Abbildung 28:** Guanidinylierung mit Harnstoffderivat **49**.

Wie bereits in der vorhergegangenen Arbeit beschrieben, zeigte sich bei der anschließenden Ozonolyse des terminalen Alkens, dass Triphenylphosphin sehr gut für die Reduktion des Sekundärozonids in Gegenwart der Di-Boc blockierten Guanidinyl-Gruppe geeignet ist (siehe Abbildung 29).<sup>[24]</sup> Die Aufarbeitung wurde analog zur Ozonolyse von **33** durchgeführt und der Aldehyd **50** konnte in einer Ausbeute von 77% isoliert werden.



**Abbildung 29:** Ozonolyse von Alken **46**.



Bei der letzten Stufe der GHPD-Synthese ist die PINNICK-Oxidation aufgrund Ihrer sehr milden Bedingungen und der dadurch einhergehenden Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen die Methode der Wahl. Diese lieferte die zur Kupplung geeignete, blockierte GHPD-Seitenkette **21** in einer Ausbeute von 80% und war aufgrund der schnellen und unkomplizierten Aufarbeitung bestens geeignet (siehe Abbildung 30).

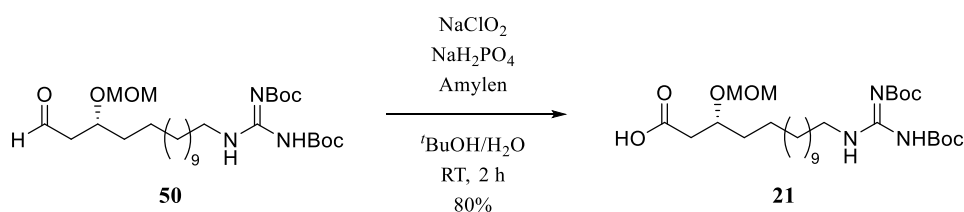


Abbildung 30: Pinnick Oxidation von **50**.

Der Vergleich des Drehwertes mit der Literatur konnte das Ergebnis der Mosher-Analyse in Bezug auf die absolute Konfiguration und den Enantiomerenüberschuss bestätigen.<sup>[21]</sup>

### 2.2.4.2 Synthese des Cyclodepsipeptids

Für die Synthese des cyclischen Peptids wurde zunächst Fmoc-blockiertes *D-allo*-Threonin (**51**) zum 2,2-dimethylierten Pseudoprolin (**52**, *D-allo*-Thr( $\Psi^{\text{Me,Me}}$ Pro)) umgesetzt (siehe Abbildung 31).<sup>a</sup>

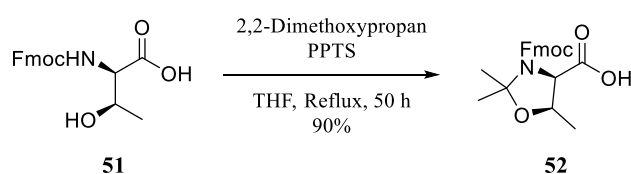


Abbildung 31: Synthese des 2,2-dimethylierten Pseudoprolins **52**.<sup>a</sup>

Diese Schutzgruppe eignet sich sehr gut für den Einsatz bei Cyclisierungen, da diese die *cis*-Konfiguration der Amidbindung begünstigt und so als *turn-inducer* wirkt wodurch die Cyclisierung erleichtert wird.<sup>[31]</sup> Nach dem erfolgreichen Aufbau der linearen Peptidsequenz mittels HBTU vermittelter Kupplung, musste anschließend die Esterbindung aufgebaut werden (siehe Abbildung 32). Bei der Verwendung von DIC und DMAP in einer STEGLICH-Veresterung konnte neben dem Peptid **53** ein großer Teil des zweifach acylierten Produkts **54** nachgewiesen werden, was auf ein Stabilitätsproblem der verwendeten Pseudoprolin-Schutzgruppe hindeutet.

<sup>a</sup> Durchgeführt von [REDACTED].

Zur Untersuchung der Stabilität der Schutzgruppe wurden Versuche mit verschiedenen Äquivalenten an DMAP durchgeführt und die Reaktionsgeschwindigkeit sowie die Bildung von Nebenprodukten verglichen. Dabei konnte festgestellt werden, dass ein Überschuss an DMAP (2 Äq.) zwar zur Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit, jedoch auch zur Abspaltung der Cbz- sowie der Pseudoprolin-Schutzgruppe führt. Zusätzlich wurde, wie bereits in der Literatur beschrieben, die Epimerisierung des Peptids beobachtet.<sup>[32]</sup>

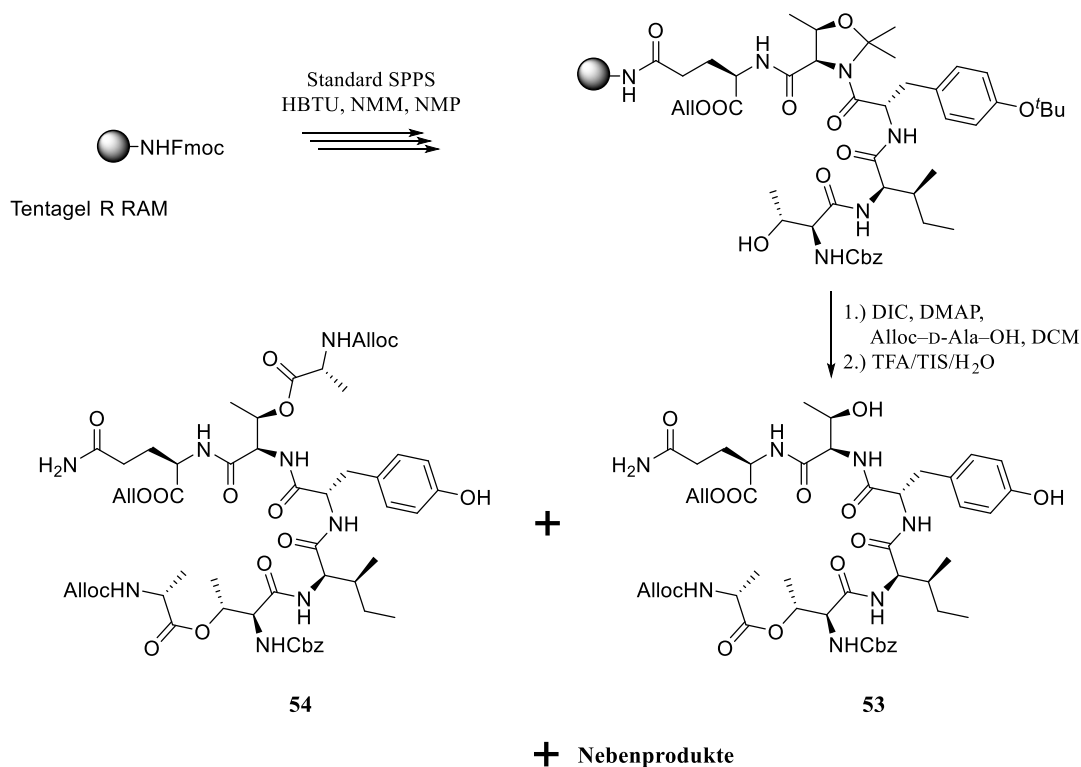
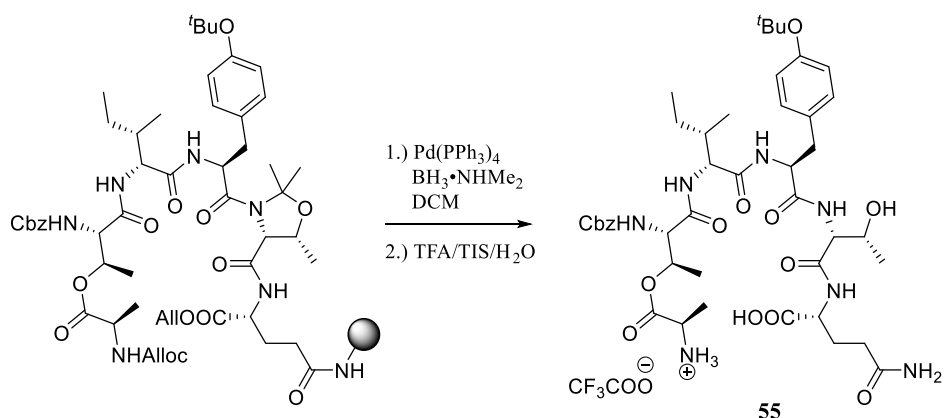


Abbildung 32: Synthese des linearen Depsipeptids 53.

Wird die Epimerisierung vernachlässigt, so zeigte sich beim Einsatz katalytischer Mengen DMAP kein Produkt was auf Instabilität der Cbz-Schutzgruppe unter diesen Bedingungen hindeutete. Allerdings wurden auch hier teilweise hohe Anteile an zweifach acyliertem Produkt 54 und weitere, nicht identifizierte Nebenprodukte bei gleichzeitig geringem Umsatz beobachtet. Eine zweifach durchgeführte Kupplung unter gleichen Bedingungen lieferte vollständigen Umsatz, jedoch auch eine erhöhte Bildung an Nebenprodukten.

Um auszuschließen, dass bei der Voraktivierung nicht abreagiertes DIC zu unerwünschten Nebenreaktionen führt, wurde ein Teil des Harzes mit dem Kupplungsreagenz versetzt. Die anschließende Analyse ergab nur einen sehr geringen Teil an Nebenprodukten, weshalb DIC als Verursacher der Nebenreaktionen ausgeschlossen wurde.

Um die Realisierbarkeit der nächsten Stufen zu überprüfen, wurde die Synthese trotz der Verunreinigungen durch die Veresterung weiter durchgeführt.

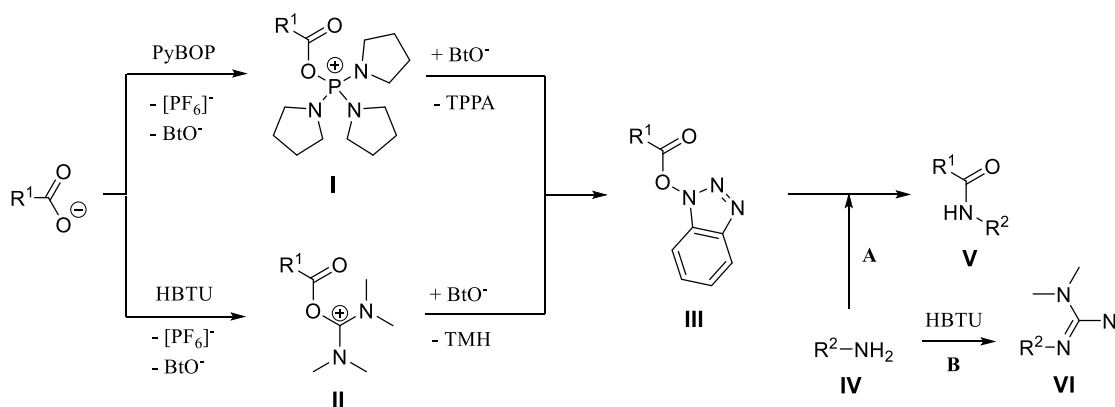


**Abbildung 33:** Deblockierung der Allyl-Schutzgruppen.

Die Deblockierung der Allyl- und Alloc-Schutzgruppen wurde analog zur Literatur durchgeführt, wobei der Dimethylamin-Boran Komplex als Nukleophil zum Einsatz kam (siehe Abbildung 33).<sup>[15]</sup> Dieser zeigte im Gegensatz zu Anilinium-*p*-toluolsulfonat und Morpholin einen sauberen und vollständigen Umsatz zum Peptid **55**.<sup>b</sup> Um eine vollständige Deblockierung beider Schutzgruppen zu gewährleisten, wurde dreimal unter denselben Bedingungen deblockiert. Dabei fiel auf, dass die Alloc-Schutzgruppe bereits nach dem ersten Mal quantitativ abgespalten war, während die Allyl-Schutzgruppe nur sehr langsam reagierte. Dennoch konnte auch diese nach dreimaligem wiederholen erfolgreich abgespalten werden.

Die anschließende Makrolactamisierung erfolgte mit Hilfe eines Benzotriazolyl-Phosphoniumsalzes. Diese Kupplungsreagenzien können, im Gegensatz zu Uroniumsalzen, auch im Überschuss eingesetzt werden. Vergleicht man beide Kupplungsmechanismen, so besteht der einzige Unterschied in der Aktivierung des Carboxylat-Anions (siehe Abbildung 34, **I** und **II**). Beide Zwischenprodukte bilden im Folgenden den Benzotriazolester **III**, welcher mit einem Amin **IV** zum entsprechenden Amid **V** reagiert. Das zugegebene Amin kann jedoch auch in einer Nebenreaktion durch das Uroniumsalz guanidinyliert werden (**VI**).<sup>[33]</sup> Aus diesem Grund wird das Amin bei intermolekularen Amid-Kupplungen erst zugegeben, wenn die Aktivierung der Säure abgeschlossen und somit kein Kupplungsreagenz mehr vorhanden ist.

<sup>b</sup> Diese beiden Reagenzien wurden von [REDACTED] und [REDACTED].



**Abbildung 34:** Vergleich von Phosphonium- und Uronium-Kupplungsreagenzien;  
TPPA: Tripyrolidinylphosphorsäureamid; TMH: Tetramethylharnstoff; Bt: Benzotriazol.

Da dies jedoch bei einer Makrolactamisierung nicht möglich ist, müssen hierbei die auf Phosphoniumsalzen basierenden Kupplungsreagenzien eingesetzt werden. Diese bilden aufgrund der Oxophilie des Phosphors selektiv den Aktivester (**I**) und liefern nach Umesterung den Benzotriazolester, welcher anschließend die Amidkupplung eingeht.

Erste Versuche zur Makrolactamisierung wurden mit PyBOP in Gegenwart von HOBt und DIPEA durchgeführt (siehe Abbildung 35). Um dabei vollständigen Umsatz zu gewährleisten, musste das Protokoll für die Cyclisierung stets ein zweites Mal wiederholt werden.

Für die Abspaltung des Cyclodepsipeptids vom Harz wurde in der Literatur das „Reagenz K“ verwendet.<sup>[23,34]</sup> Diese Mischung besteht aus TFA, EDT, Phenol, Thioanisol und Wasser (82.5:2.5:5:5:5) und soll hohe Ausbeuten beim Abspalten von Cyclodepsipeptiden von Rink-Amid-Harzen liefern. Der Vergleich mit der Standardmischung TFA, TIS und Wasser (95:2.5:2.5) zeigte jedoch, dass bei Verwendung von „Reagenz K“ das Rohpeptid eine deutlich geringere Reinheit aufwies. Unter anderem konnte das Amin **31** als Nebenprodukt identifiziert werden, was auf eine Instabilität der Cbz-Schutzgruppe gegen einen Bestandteil der Abspaltmischung hindeutet. Des Weiteren konnte, bei nicht vollständigem Umsatz der Cyclisierung, die Spaltung der Esterbindung im linearen Peptid **55** beobachtet werden. Somit war das „Reagenz K“ für diese Abspaltung nicht geeignet und es wurde im Folgenden ausschließlich die Standardmischung aus TFA, TIS und Wasser verwendet.

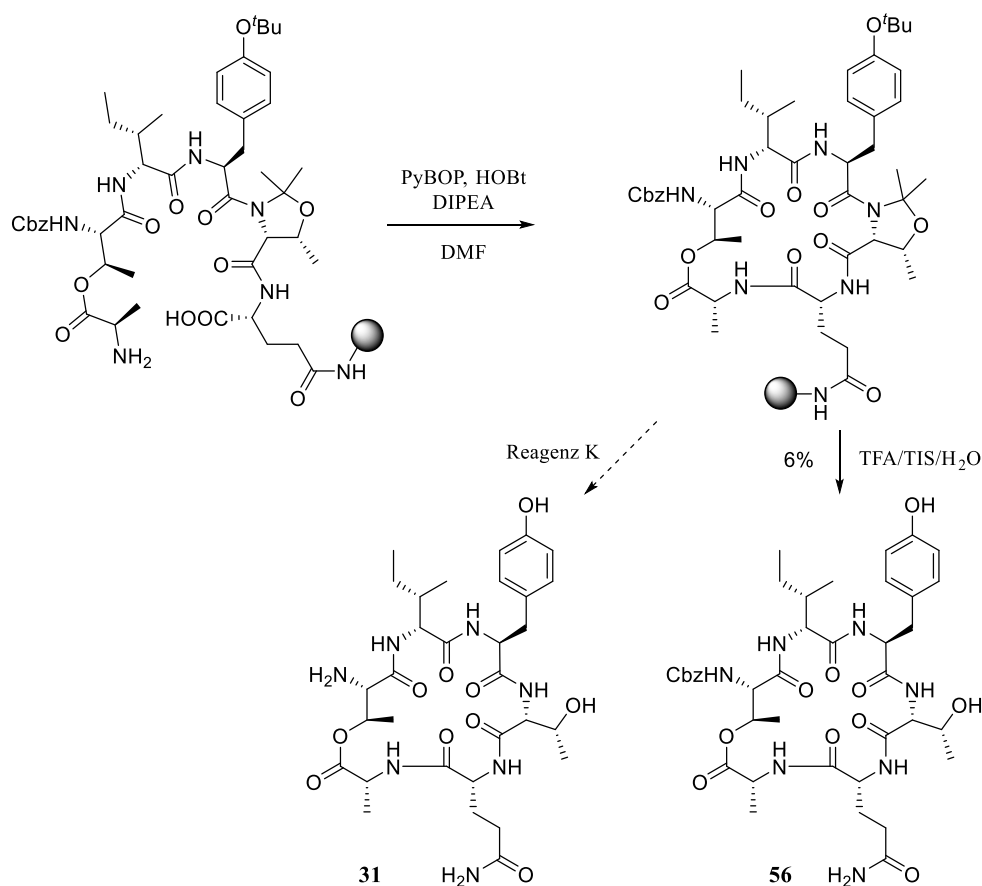


Abbildung 35: Makrolactamisierung des linearen Peptids 55.

Die Abspaltung durch die Standardmischung lieferte das Peptid **56** in einer Gesamtausbeute von 6%, bezogen auf die letzte Beladungsbestimmung des Harzes.

Da diese Ausbeute nicht zufriedenstellend war und sich die  $\Psi^{\text{Me,Me}}\text{Pro}$  Schutzgruppe als nicht stabil erwies, wurden die nächsten Versuche mit der *tert*-Butyl-Schutzgruppe für das *D-allo*-Thr durchgeführt. Die Synthese des linearen Peptids **57** wurde wie zuvor an einem TentaGel<sup>®</sup> R RAM Harz durchgeführt, wobei das reaktivere HATU anstelle von HBTU als Kupplungsreagenz zum Einsatz kam. Dieses ermöglicht eine kurze Reaktionszeit bei gleichzeitig niedriger Racemisierungstendenz. Somit konnte das lineare Peptid **57** in kurzer Zeit und hoher Reinheit synthetisiert werden (siehe Abbildung 36).

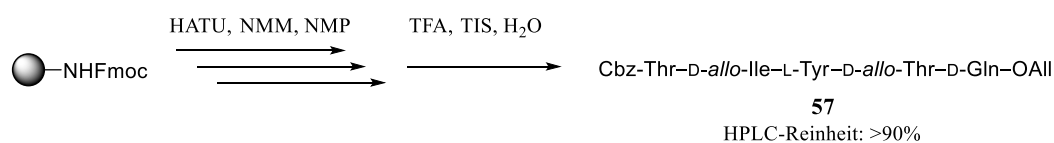
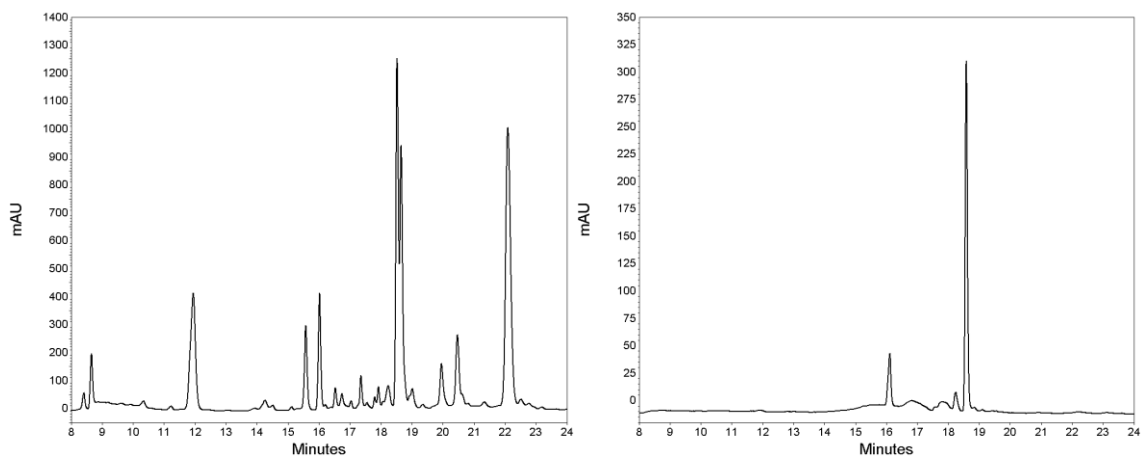


Abbildung 36: Synthese des linearen Peptids 57.

Die Veresterung wurde analog zur vorherigen Synthese mit DIC und DMAP durchgeführt, wobei die *tert*-Butyl-Schutzgruppe deutlich stabiler als die Pseudoprolin-Schutzgruppe war und eine saubere Reaktion ermöglichte (siehe Abbildung 37). Des Weiteren konnte beim Einsatz von 10 Äq. Alloc-D-Ala der DMAP Gehalt auf 5 mol% gesenkt werden und dennoch nach kurzer Reaktionszeit nahezu vollständiger Umsatz erreicht werden.

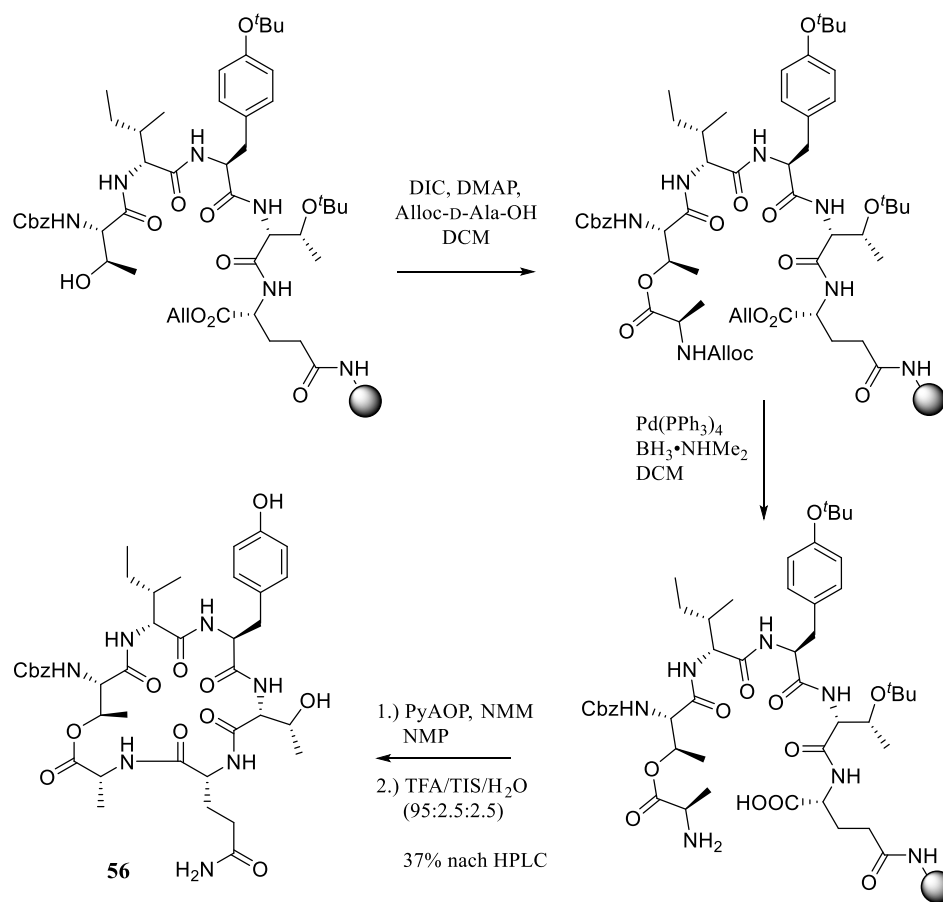


**Abbildung 37:** Chromatogramme der Veresterung; links: Pseudoprolin geschütztes Peptid;

rechts: *tert*-Butyl geschütztes Peptid; Edukt:  $R_t=16.1$  min; Produkt:  $R_t=18.6$  min

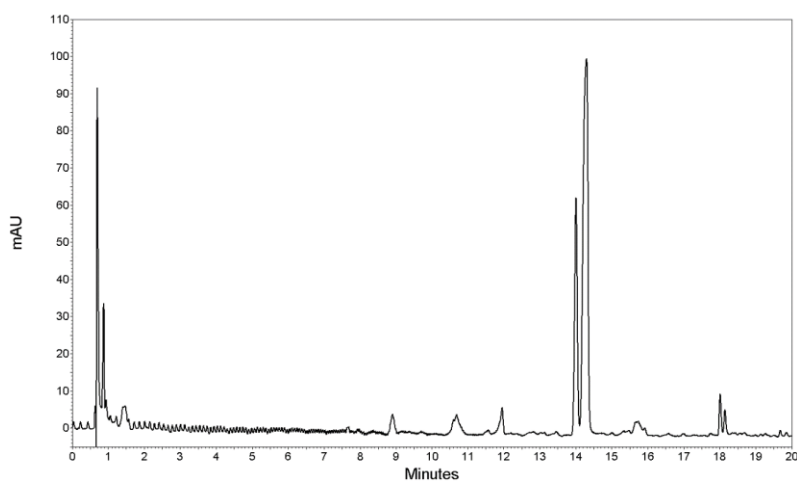
Säule: ACE C18FPF, 40 °C, 230 nm; Flow: 1 mL/min; A: MeCN; B: H<sub>2</sub>O; Gradient: 0 – 5 min 20% A, 5 – 6 min linear auf 30% A, 6 – 11 min 30% A, 11 – 16 min linear auf 50% A, 16 – 25 min 50% A.

Auch die Deallylierung wurde analog zur vorherigen Synthese durchgeführt und es wurde eine HPLC-Reinheit des Rohpeptids von ca. 64% erreicht. Die anschließende Makrolactamisierung wurde in diesem Falle mit PyAOP durchgeführt, welches sich analog zu HATU durch eine gesteigerte Reaktivität auszeichnet und eine saubere Cyclisierung frei von Nebenprodukten ermöglichte (siehe Abbildung 39).



**Abbildung 38:** Synthese des Cyclodepsipeptids **56**.

Durch diese Reaktionssequenz konnte nach Abspaltung vom Harz und anschließender Reinigung mittels HPLC eine Ausbeute von 36% und eine Peptid-Reinheit von 90% (HPLC) erreicht werden.

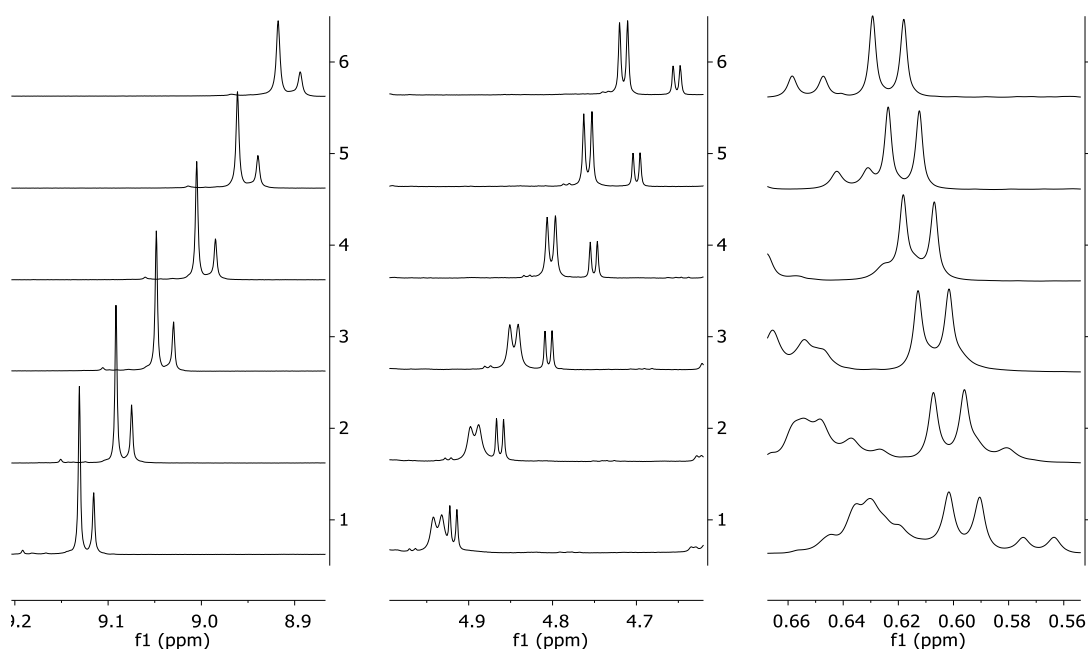


**Abbildung 39:** HPLC Chromatogramm der Makrolactamisierung mit PyAOP (Reaktionsmischung);

Säule: *Phenomenex Aeris Widepore XB-C18*, 40 °C, 214 nm; Flow: 2 mL/min;

A: MeCN; B: H<sub>2</sub>O; Gradient: 0 – 30 min linear von 5% auf 60% A.

Wie aus der HPLC-Analyse des Rohpeptids zu erwarten, zeigte die anschließende Analyse des gereinigten Peptids mittels NMR-Spektroskopie einen zweiten Signalsatz im Verhältnis von ca. 3:1. Um auszuschließen, dass dieser zweite Signalsatz durch ein zweites stabiles Konformer oder Rotamer hervorgerufen wurde, wurden dynamische NMR-Experimente durchgeführt. Dabei wurde die Probe bei verschiedenen Temperaturen vermessen und die einzelnen Spektren untereinander verglichen. Handelt es sich um Konformere oder Rotamere, so wird durch die Erhöhung der Temperatur der Prozess der Umwandlung beschleunigt und im Idealfall nur noch ein Signalsatz gefunden. Beim vorhandenen Cyclodepsipeptid **56** war dies jedoch nicht der Fall und die beiden Signalsätze wanderten auseinander (siehe Abbildung 40). Auch HPLC-Analysen bei verschiedenen Temperaturen zeigten keine Veränderung des Verhältnisses beider Spezies.



**Abbildung 40:** Dynamische  $^1\text{H}$ -NMR Experimente von Cyclodepsipeptid **56**, 600 MHz,

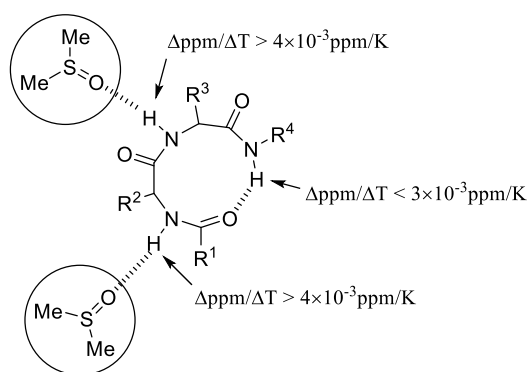
links: Tyr –OH; Mitte: Thr –OH; rechts: Ile H-6;

von unten nach oben in  $^{\circ}\text{C}$ : 20, 30, 40, 50, 60, 70.

Durch die Aufnahme der  $^1\text{H}$ -NMR Spektren bei verschiedenen Temperaturen und den Vergleich verschiedener Verschiebungen in Relation zur Temperaturdifferenz können zusätzlich Aussagen über intramolekulare  $H$ -Brücken und somit über die Konformation getroffen werden.<sup>[22,35]</sup> Dieses Verfahren nutzt empirische Werte von Cyclopeptiden, die bei verschiedenen Temperaturen in  $\text{DMSO-d}_6$  gemessen wurden. Dabei kommt es zur Ausbildung von  $H$ -Brücken zwischen Solvens und Peptid, durch welche die Signale der Amidprotonen stark ins Hochfeld verschoben werden.



Findet nur eine geringe Verschiebung des Signals zu höherem Feld, oder sogar eine Tieffeld-Verschiebung statt, so kann von intramolekularen *H*-Brücken ausgegangen werden (siehe Abbildung 41).



Aminosäure (Spezies)	-NH- [ppm]	$\Delta\text{ppm}/\Delta T$ $\times 10^{-3} [\text{ppm/K}]$
L-Tyr (a)	8.58	+4.7
L-Tyr (b)	8.44	+4.4
D-Gln (a)	8.39	+8.5
	7.19	<u>+3.3</u>
D-Gln (b)	6.77	+4.1
	8.49	+9.1
	7.24	<u>+2.9</u>
D-allo-Thr (a)	6.78	+4.5
	8.34	<u>+3.9</u>
D-allo-Thr (b)	8.34	+6.1

**Abbildung 41:** Verschiebung der Amidprotonensignale in Abhängigkeit der Temperatur;

a = Hauptkomponente; b = Minderkomponente.

Aufgrund von Überlagerungen der D-allo-Ile, L-Thr und D-Ala Amidprotonensignale konnten nur einzelne Werte ermittelt werden. Diese waren zusätzlich zum Teil nicht aussagekräftig, was eine genaue Analyse des Konformers nicht zuließ. Die Daten zeigten lediglich eine wahrscheinliche *H*-Brücke eines Seitenketten-Amidprotons des Glutamins in beiden Spezies. Zusätzlich wäre eine *H*-Brücke des D-allo-Thr Amidprotons der Hauptkomponente möglich. Auch wenn eine genaue Analyse der Konformere nicht möglich war, konnten bei diesen Experimenten unterschiedliche Shift-Verhalten der beiden Spezies im NMR-Spektrum gefunden werden, was auf zwei unterschiedliche Konformationen schließen lässt. Dies in Verbindung mit dem Ausbleiben einer Koaleszenz deutet auf zwei Epimere hin.

Da lediglich die NMR-spektroskopische Analyse auf ein Gemisch zweier Epimere hinwies, die HPLC-Analyse jedoch zu jedem Zeitpunkt vor der Makrolactamisierung nur einen scharfen Elutionspeak zeigte, konnte der Zeitpunkt der Epimerisierung nicht sicher bestimmt werden. Am wahrscheinlichsten wäre eine Epimerisierung jedoch während der Veresterung, da die Aktivierung einer Aminosäure mit Carbodiimiden in Gegenwart von DMAP sehr anfällig für eine Racemisierung ist.<sup>[32]</sup> Eine Epimerisierung während der Makrolactamisierung aufgrund fehlendem Überschuss an HOAt ist sehr unwahrscheinlich, da bereits Makrolactamisierungen mit PyAOP ohne einen Überschuss an HOAt erfolgreich durchgeführt wurden.<sup>[36]</sup> Dennoch kann dies nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Trotz der Vermutung einer Epimerisierung wurde die Synthese

fortgesetzt, da eine Trennung der Epimere nach der Kupplung mit der GHPD-Seitenkette als möglich betrachtet wurde.

Als nächstes sollte die Amin-Funktion des Peptids **56** durch eine hydrogenolytische Spaltung der Carbamatbindung analog zur Literatur in THF deblockiert werden.<sup>[21]</sup> Durch die schlechte Löslichkeit des Peptids in THF war die Reaktionsgeschwindigkeit sehr gering und die Reaktion dauerte 48 h. Dabei konnte ein Umsatz zum deblockierten Produkt beobachtet werden, welches jedoch im Laufe der Reaktion mit THF zum Butanolderivat **58** reagierte (siehe Abbildung 42).

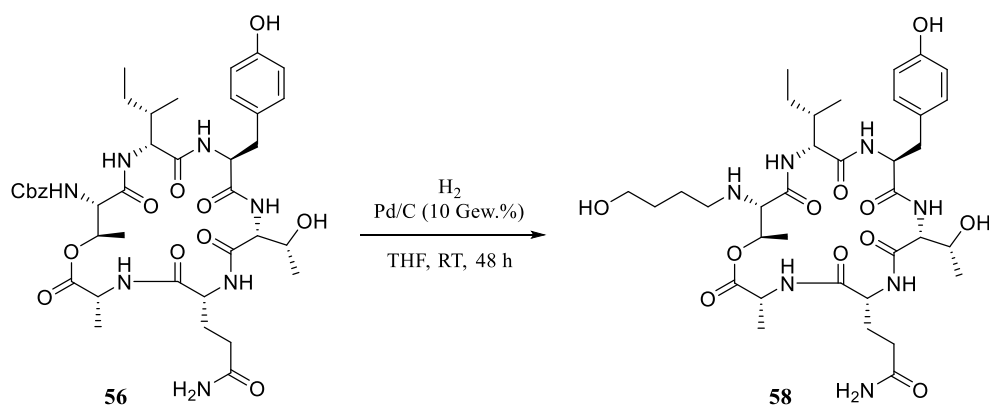


Abbildung 42: Deblockierung des Cyclodepsipeptids **56** in THF.

Diese Reaktion ist bei der Verwendung von nicht stabilisiertem und damit potentiell peroxidhaltigem THF bekannt (siehe Abbildung 43).<sup>[37]</sup> Dabei wird zunächst das Radikal **A** gebildet, aus welchem sowohl ein Amin- als auch ein THF-Radikal entstehen kann. Durch Kombination dieser entsteht das Aminal **B**, welches alternativ auch durch eine nukleophile Substitutions-Reaktion gebildet werden kann. Anschließend wird dieses durch Palladium geöffnet und das Imin **C** unter den Bedingungen der Hydrogenolyse zum Amin reduziert.

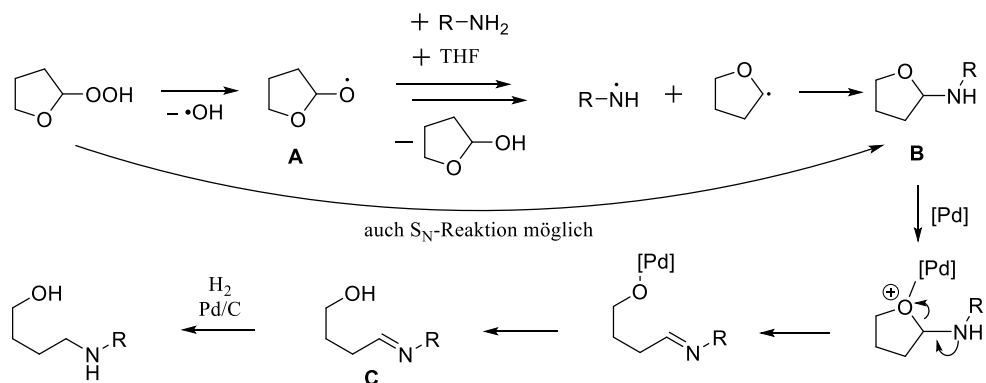


Abbildung 43: Ringöffnende Reaktion während der Hydrogenolyse.

In diesem Fall wurde jedoch stabilisiertes THF verwendet, was diesen Mechanismus ausschließen sollte. Dennoch wurde, um diesen ringöffnenden Angriff auf das Lösungsmittel zu verhindern, im nächsten Versuch 1,4-Dioxan verwendet. Wegen der Unlöslichkeit des Peptids in diesem konnte jedoch auch nach mehrtägiger Reaktion kein Produkt nachgewiesen werden. Da aufgrund der Esterbindung und deren Instabilität gegenüber Alkoholen diese als Lösungsmittel für die Hydrogenolyse nicht geeignet waren und das Peptid **56** in Lösungsmitteln wie Ethylacetat o.ä. unlöslich war, musste die Hydrogenolyse in DMF durchgeführt werden.

In DMF konnte bereits nach drei Stunden vollständiger Umsatz erreicht werden. Dabei zeigte die HPLC-MS-Analyse sehr sauberes Produkt und keinen Hinweis auf Nebenreaktionen. NMR-spektroskopische Analysen des Rohprodukts zeigten jedoch ein hoch komplexes Spektrum, welches mindestens vier Spezies enthält. Da das Amin **31** jedoch aufgrund seiner geringen UV-Aktivität und des basischen Charakters nur schwer mittels HPLC gereinigt werden konnte, wurde es ohne weitere Reinigung in der Kupplung mit der GHPD-Seitenkette eingesetzt (siehe Abbildung 44).

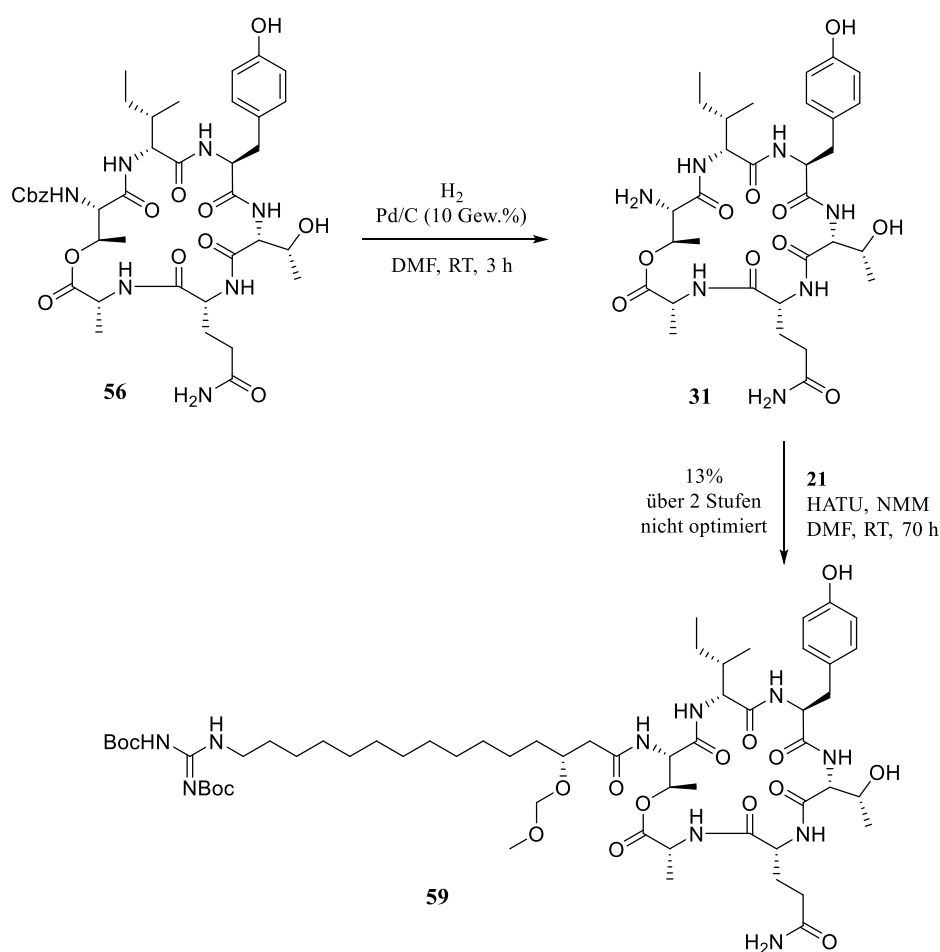


Abbildung 44: Kupplung des Cyclodepsipeptids **31** mit der GHPD-Seitenkette **59**.

Diese wurde analog zur Reaktion an der Festphase mit HATU und NMM als Base durchgeführt und lieferte das Lipocyclodepsipeptid **59** in 13% Ausbeute über 2 Stufen. Dabei fiel auf, dass je nach verwendeter Amin-Charge die Reaktion sauber und vollständig oder gar nicht ablief. Zunächst konnten diese Ergebnisse nicht interpretiert werden, da die Reinheit und Identität der Chargen zuvor stets mittels HPLC-MS geprüft wurden. Um zuverlässige analytische Daten und die Identität desamins zweifelsfrei mittels NMR-Spektroskopie zu bestätigen, wurde eine Charge mittels präparativer HPLC gereinigt. Bei der mit einer Gesamtausbeute von 35% isolierten Verbindung handelte es sich um das Cyclopeptid **60**, welches durch einen O→N Acylshift entstanden ist (siehe Abbildung 45).

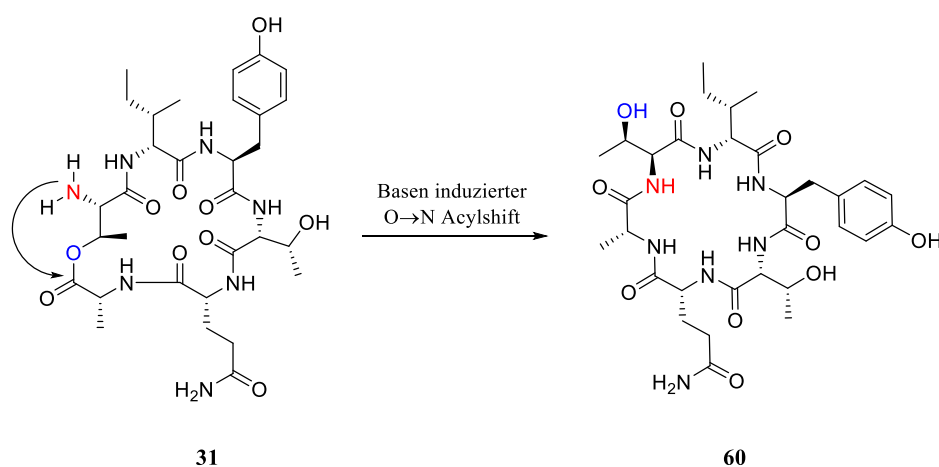
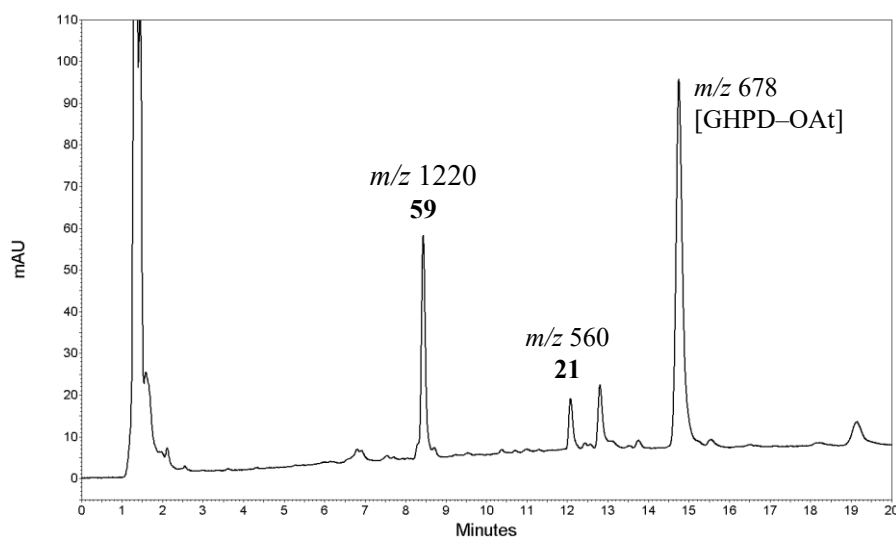


Abbildung 45: Basen-induzierter O→N Acylshift zum Cyclopeptid **60**.

Der Zeitpunkt des O→N Acylshifts kann aufgrund der minimalen Unterschiede der Retentionszeiten von Amin **31** und dem Cyclopeptid **60** nicht zweifelsfrei bestimmt werden, da zu keinem Zeitpunkt ein zweiter Peak mit identischer Masse detektiert werden konnte. Der wahrscheinlichste Zeitpunkt ist jedoch die Aufarbeitung der Hydrogenolyse, wobei der Acylshift durch Spuren von Dimethylamin im verwendeten DMF stattfinden kann. Dieser Basen-induzierte O→N Acylshift konnte bereits in der Literatur während der Abspaltung einer Fmoc-Gruppe mit Piperidin beobachtet werden.<sup>[15]</sup>

Durch diesen Sachverhalt konnte nun auch die schlechte Reproduzierbarkeit der Kupplung durch die *N*-Selektivität von HATU erklärt werden. Diese Selektivität konnte auch durch die HPLC und NMR-spektroskopische Analyse des Lipocyclodepsipeptids **59** bestätigt werden, welche keinen Hinweis auf eine O-Acylierung der freien OH-Gruppen mit der GHPD-Seitenkette zeigten. Dadurch konnte auch das Cyclopeptid **60** nicht reagieren und suggerierte eine schlechte Reproduzierbarkeit der Amid-Kupplung.



**Abbildung 46:** HPLC Chromatogramm der Kupplung von **31** mit **21**

Säule: *ACE C18*, 40 °C, 214 nm; Flow: 1 mL/min; A: MeCN; B: H<sub>2</sub>O;

Gradient: 0–4 min 60% A, 4–14 min linear auf 90% A.

Die NMR-spektroskopische Analyse des Lipocyclodepsipeptids **59** zeigte weiter nur einen Signalsatz und auch die HPLC-Analyse ergab keinerlei Hinweise auf ein Epimerengemisch. Die Tatsache, dass die Konformation von Cyclopeptiden empfindlich auf die Änderung eines Stereozentrums reagiert und man somit bei Epimeren unterschiedliche NMR-Signale erwarten kann, stützt die These, dass das synthetisierte Lipocyclodepsipeptid **59** als einzelnes Epimer vorlag.<sup>[22,35,38]</sup> Obwohl zu keinem Zeitpunkt eine zweite Substanz mit gleichen *m/z*-Verhältnis beobachtet werden konnte, wurde das zweite Epimer des Cyclodepsipeptids **56** höchstwahrscheinlich bei der Reinigung mittels HPLC abgetrennt. (siehe Abbildung 46).

Ein weiterer ungeklärter Punkt dieser Reaktion ist die schlechte Ausbeute von 13% über 2 Stufen. Während der Hydrogenolyse und der Kupplung konnten keine Nebenprodukte mittels HPLC-MS detektiert werden. Weiter kann der beobachtete O→N Acylshift nicht für die schlechte Ausbeute verantwortlich sein, da dieser, wie bereits beschrieben, zu einem nicht vollständigen Umsatz führen würde. Da der Umsatz jedoch vollständig war und keine weitere UV-absorbierende oder im ESI-MS detektierbare Substanz gefunden wurde, kann die geringe Ausbeute nicht erklärt werden. Jedoch ist zusätzlich zu erwähnen, dass diese Reaktion nur einmal durchgeführt wurde und somit Fehler während der Reinigung nicht gänzlich ausgeschlossen werden können.

Die finale Abspaltung der Schutzgruppen an der GHPD-Seitenkette wurde mit TFA, Wasser und DCM (90:5:5) durchgeführt (siehe Abbildung 47). Dabei konnten kleine Mengen des Trifluoressigsäureesters des Peptids nachgewiesen werden, welcher wahrscheinlich durch Trifluoressigsäureanhydrid entstanden ist.

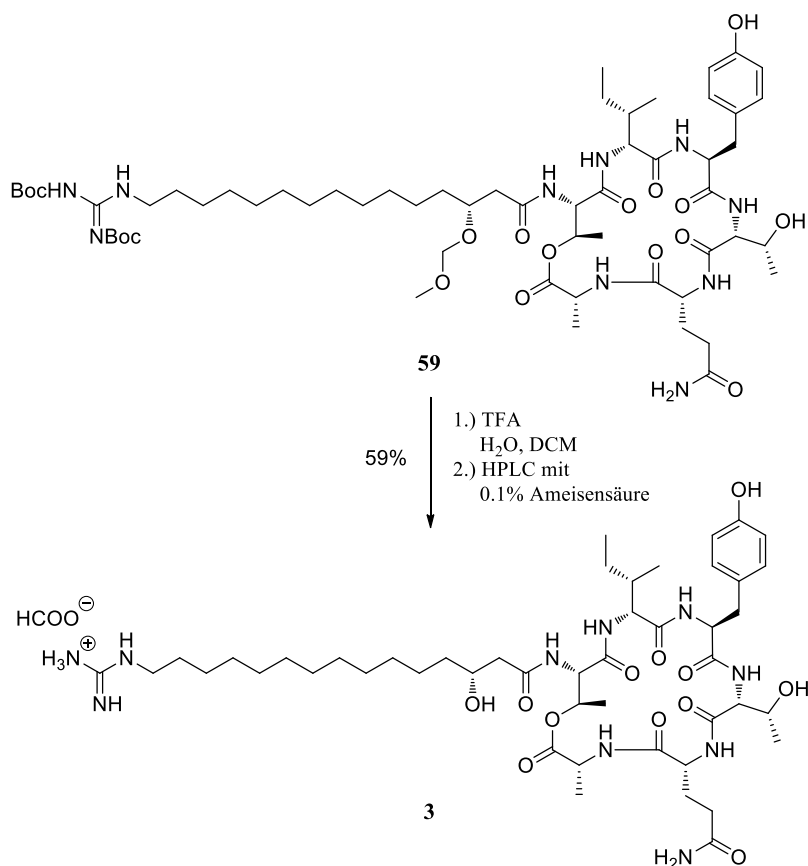


Abbildung 47: Finale Abspaltung der Schutzgruppen.

Diese Reaktion sollte durch den Zusatz von Wasser unterdrückt werden, was jedoch nicht effektiv genug war. Die Reinigung des Fusaricidin E (**3**) erfolgte durch präparative HPLC wobei Ameisensäure als Additiv zum Einsatz kam. Das daraus resultierende Formiat **3** wurde durch die gängigen Analysemethoden mit dem isolierten Naturstoff verglichen.

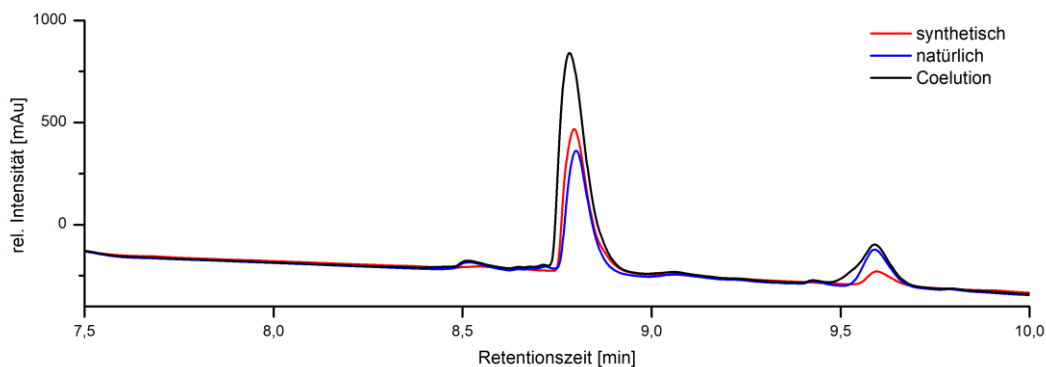


Abbildung 48: HPLC-Coelution; blau: Naturstoff; rot: synthetisches Fusaricidin E (**3**); schwarz: Mischung;  
Säule: Phenomenex Aeris Widepore 3.6  $\mu$ m, XB-C18, 150  $\times$  4.6 mm, 40  $^{\circ}$ C, 230 nm; Flow: 1 mL/min;  
A: MeCN; B: H<sub>2</sub>O + 0.1% HCO<sub>2</sub>H; Gradient: 0–3 min 10% A, 3–15 min linearer auf 90% A.

Dabei zeigten durchgeführte Coelutionsexperimente an der HPLC eine perfekte Übereinstimmung des Naturstoffs mit dem synthetisierten Peptid **3** (siehe Abbildung 48). Des Weiteren konnte keine nennenswerte Abweichung, weder in den  $^{13}\text{C}$ -NMR Signalen noch in den Fragmentierungsmustern der massenspektrometrischen Untersuchungen festgestellt werden (siehe Abbildung 49 und Abbildung 50).

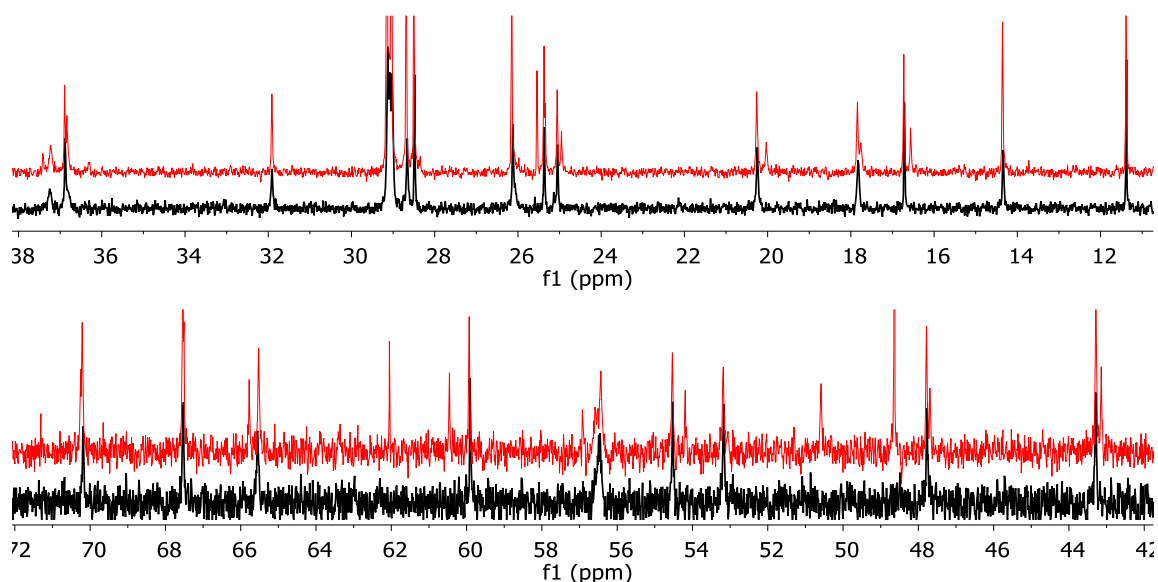


Abbildung 49:  $^{13}\text{C}$ -NMR; 600 MHz Ausschnitte; Rot: Naturstoff; schwarz: synthetisches Fusaricidin E.

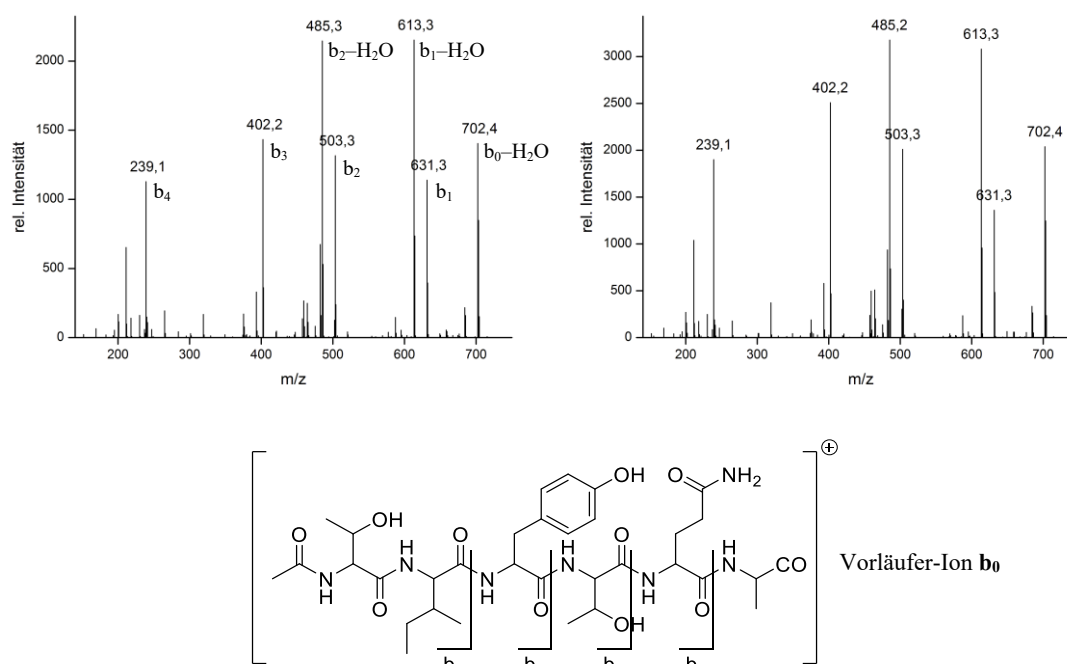


Abbildung 50: ESI-QIT  $\text{MS}^3$  Produkt-Ionen-Scan: CID [975.8  $\rightarrow$  720.5]; b<sub>x</sub>-Fragmente bezogen auf das lineare Vorläufer-Ion b<sub>0</sub>; links: synthetisches Fusaricidin E (**3**); rechts: Naturstoff.

Zum Vergleich der massenspektrometrischen Analyse wurde das Fragmentierungsmuster des Vorläufer-Ions  $m/z$  720.5 ( $[M + H - \text{GHPD}]^+$ ) herangezogen, welches durch eine für die Fusaricide charakteristische Spaltung der Bindung zwischen  $\alpha$ - und  $\beta$ -Position an der GHPD-Seitenkette entsteht (siehe Abbildung 50).<sup>[8]</sup> Die dabei angegebenen  $b_x$ -Fragmente beziehen sich auf das, durch Spaltung der Esterbindung entstehende, lineare Vorläufer-Ion  $b_0$ .

## 2.2.5 Zusammenfassung

Ausgehend von Erucamid (**22**), einem natürlich vorkommenden und günstigen Ausgangsstoff, konnte die GHPD-Seitenkette (**21**) der Fusaricide enantioselectiv in einer Gesamtausbeute von 14% und einem Enantiomerenüberschuss von 94% über 9 Stufen synthetisiert werden. Dabei kam unter anderem eine DUTHALER-HAFNER-Allylierung sowie zwei Ozonolysen zum Einsatz. Die Seitenkette wurde anschließend an das Cyclodepsipeptid **31** gekuppelt, welches durch eine komplexe Festphasen-Synthesestrategie erhalten wurde.

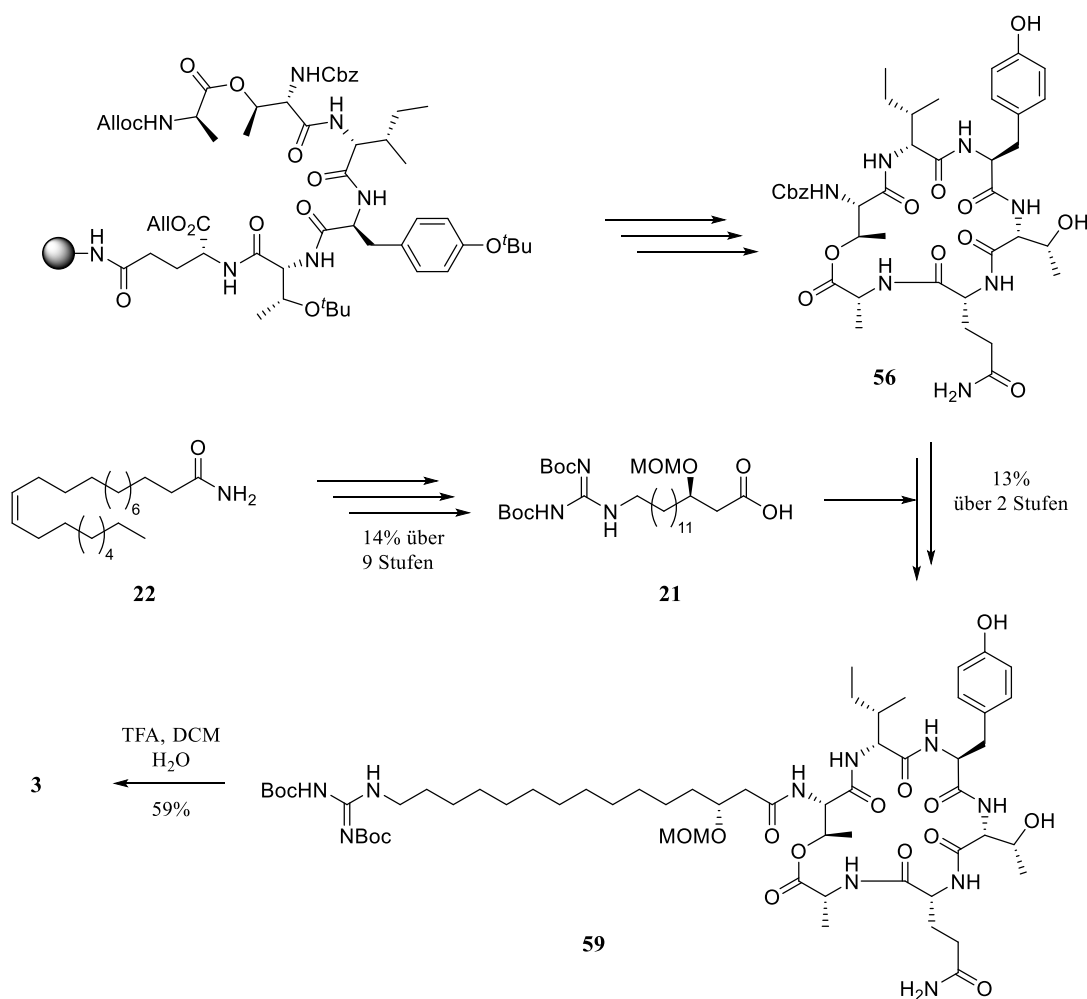


Abbildung 51: Zusammenfassung der Synthese von Fusaricidin E (**3**).



Die Cyclisierung des Depsipeptids wurde durch eine Makrolactamisierung realisiert, welche das Cyclodepsipeptid **56** in akzeptabler Ausbeute lieferte. Durch NMR-spektroskopische Untersuchungen konnte eine Epimerisierung nachgewiesen werden, deren Ursache jedoch nicht vollständig geklärt werden konnte. Nach hydrogenolytischer Deblockierung der Amin-Gruppe des Cyclodepsipeptids **56** an Palladium und Kupplung der GHPD-Seitenkette an dieses, wurde das cyclische Lipocyclodepsipeptid **59** in einer Ausbeute von 13% als einzelnes Epimer erhalten. Durch die Abspaltung der restlichen Schutzgruppen wurde Fusaricidin E (**3**) erhalten, welches in allen durchgeführten Analysenverfahren identisch mit dem isolierten Naturstoff war.

Durch die durchgeführte Totalsynthese von Fusaricidin E (**3**) konnte somit dessen Struktur und die zuvor vermutete Stereochemie des Isoleucins als *D-allo*-Isoleucin bestätigt werden.



## 2.3 Versuche zur elektrochemischen Cyclisierung von Peptiden

### 2.3.1 Einleitung

#### 2.3.1.1 Cyclisierungen in der Peptidchemie durch C–C-Kupplungsreaktionen

Neben den bereits erwähnten Makrolactamierungen und Makrolactonierungen gibt es eine Reihe weiterer, in der Peptidchemie angewandter Cyclisierungsmethoden. Darunter befinden sich auch C–C-Kupplungsreaktionen, welche auf verschiedensten Wegen realisiert werden können.

Eine Methode zur Cyclisierung von Peptiden durch C–C-Kupplung ist die HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion (kurz: HWE). Obwohl diese Reaktion fester Bestandteil der modernen organischen Chemie ist, wird diese nur selten zur Synthese cyclischer Peptide verwendet. Ein Beispiel hierfür ist in der nachfolgenden Abbildung zu sehen (siehe Abbildung 52).<sup>[39]</sup>

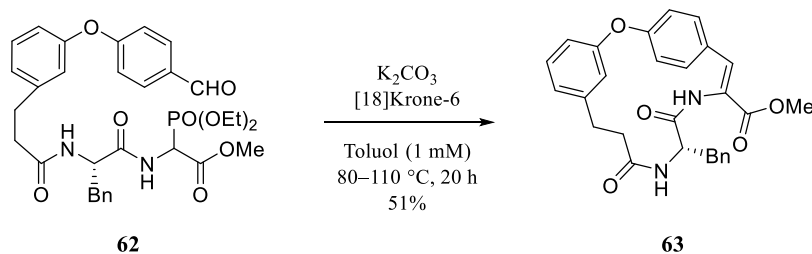


Abbildung 52: Cyclisierung durch HWE-Reaktion.<sup>[39]</sup>

Die hier synthetisierte Biarylether-Struktur der Verbindung **63** ist Bestandteil einiger Naturstoffe, welche aus dem Pilz *Penicillium rugulosum* OF4949 isoliert wurden und potente Aminopeptidase B-Hemmer darstellen.<sup>[40]</sup> Aufgrund der biologischen Aktivität war die Synthese dieses Strukturmotivs jahrzehntelang Bestandteil der chemischen Forschung und wurde auf verschiedenste Weisen aufgebaut.<sup>[41]</sup> Unter anderem wurde eine NEGISHI-Kupplung der Organozink-Spezies **65** zum Aufbau der cyclischen Struktur genutzt (siehe Abbildung 53).<sup>[42]</sup> Dabei wurde die Organozink-Spezies **65** zuvor durch eine selektive Reaktion aus dem Diodid **64** hergestellt.

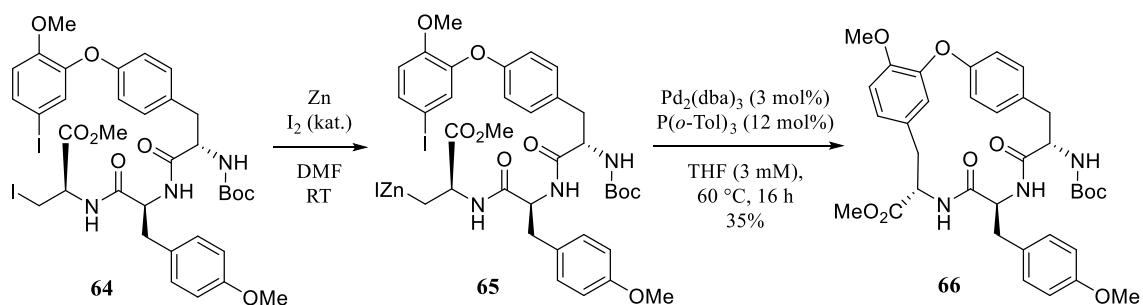


Abbildung 53: Palladium katalysierte Cyclisierung einer peptidischen Organozink Verbindung.<sup>[42]</sup>

Neben der Synthese spezieller Struktur motive existieren auch Methoden zur Cyclisierung von Peptiden, welche es erlauben zwei nicht bzw. nur sehr gering modifizierte Aminosäuren zu cyclisieren. Eine Methode hierfür ist die Palladium-katalysierte Kupplung eines 4-Iodphenylalanins mit einem Tryptophan (siehe Abbildung 54).<sup>[43]</sup> Das hierbei zugesetzte Silbersalz bildet mit der 2-Nitrobenzoesäure ein Carboxylat, welches den Ligandenaustausch von Iodid und Carboxylat am Palladium begünstigt und so die Reaktion beschleunigt.<sup>[44]</sup>

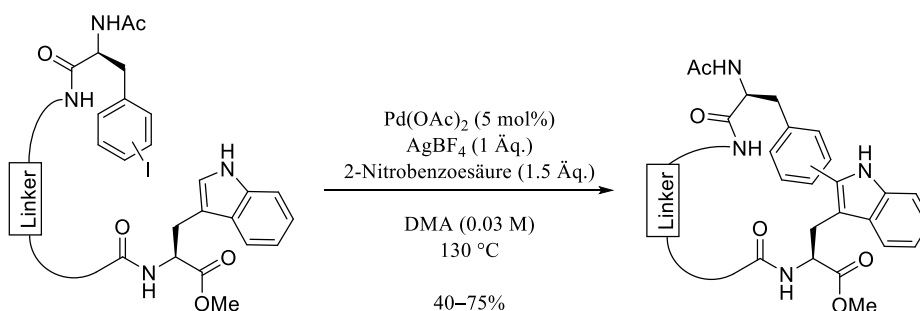


Abbildung 54: Cyclisierung durch Pd-katalysierte C–H Aktivierung an Tryptophan.<sup>[43]</sup>

Ein Beispiel für eine ähnliche Reaktion während einer Festphasenpeptidsynthese ist die Kupplung eines 4-Iodphenylalanins mit einem, am *N*-Terminus des Peptids befindlichen, Acrylat (siehe Abbildung 55).<sup>[45]</sup>

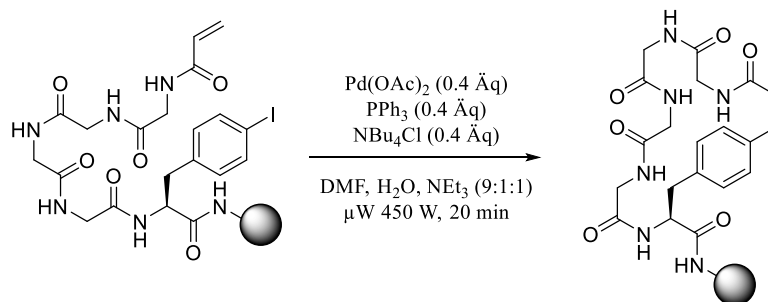


Abbildung 55: HECK-Kupplung an der Festphase.<sup>[45]</sup>

Diese ermöglicht dadurch eine „Head to side-chain“-Cyclisierung an der Festphase ohne aufwendige Modifikation der zu kuppelnden Aminosäuren, was beim Aufbau von komplexen Substanzbibliotheken von Vorteil ist.

Ein ähnliches Strukturmotiv kann auch durch eine Ringschlussmetathese zwischen einem Enamid und einem Styrol hergestellt werden (siehe Abbildung 56).<sup>[46]</sup> In diesem Beispiel wurde zur Erleichterung der Synthese des Edukts das Allyl amid **67** synthetisiert, welches dann *in situ* durch den GRUBBS-Metathese-Katalysator (**69**) zum Enamid isomerisiert wurde und daraufhin durch erneute Zugabe von Katalysator die Ringschlussmetathese einging.

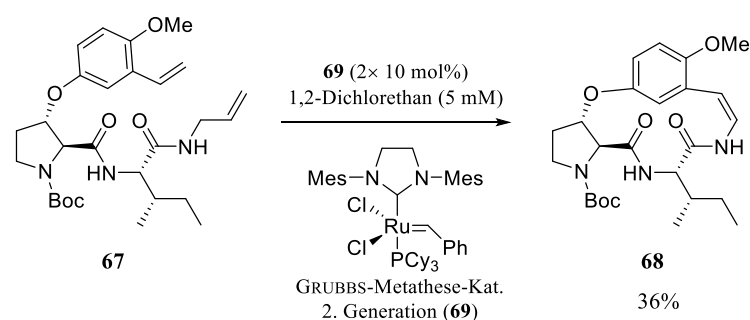


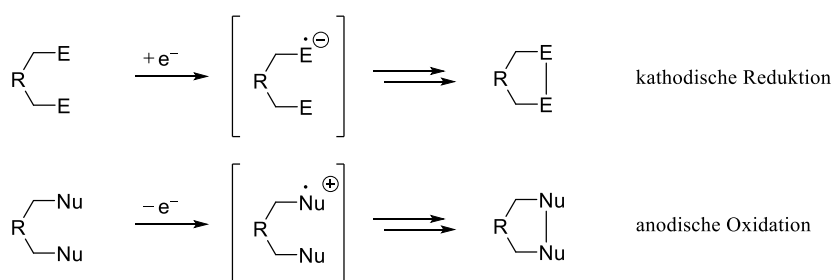
Abbildung 56: Cyclisierung durch Isomerisierung und Ringschlussmetathese.<sup>[46]</sup>

Das dabei entstehende cyclische Tripeptid ist eine Vorstufe für die Synthese von vielen Cyclopeptid-Alkaloiden, welche vielfältige biologische Eigenschaften aufweisen und deren Grundgerüst schon Inhalt vieler Forschungsarbeiten war.<sup>[47]</sup>

### 2.3.1.2 Elektrochemie in der organischen Synthese

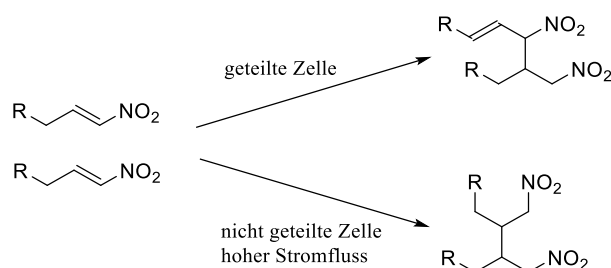
Bei der Synthese von organischen Verbindungen werden für die entsprechenden Modifikationen oft Oxidations- und Reduktionsvorgänge benötigt. Für diese Elektronenübertragungen werden verschiedenste Reagenzien eingesetzt, welche oft metallischen Charakter haben. So sind zum Beispiel Zinn-Verbindungen bestens für die Erzeugung von Radikalen geeignet. Weiter werden in der modernen organischen Synthese oft hypervalente Iod Verbindungen für Oxidationsprozesse und Metallhydride für Reduktionsprozesse eingesetzt. All diese Reagenzien haben jedoch den Nachteil, dass sie oft toxisch und hoch reaktiv sind bzw. toxischen Abfall produzieren.

Mit Hilfe der Elektrochemie können jedoch Oxidations- und Reduktionsprozesse umweltfreundlich, ohne toxische und hoch reaktive Reagenzien realisiert werden. Ein weiterer Vorteil der elektrochemischen Reaktionsführung ist die variable Oxidations- bzw. Reduktionskraft, welche eine hoch selektive Reaktionsführung erlaubt.



**Abbildung 57:** Verschiedene Möglichkeiten der elektrochemischen Reaktionsführung;  
E: elektronenarme Gruppe, Nu: elektronenreiche Gruppe.

So ist es beispielsweise möglich, zwei elektronenarme Gruppen durch kathodische Reduktion zur Reaktion zu bringen, indem eine der beiden elektronenarmen Gruppen zum Nucleophil umgepolt wird (siehe Abbildung 57).<sup>[48]</sup> Nach dem gleichen Prinzip ist es natürlich auch möglich, zwei elektronenreiche Gruppen durch anodische Oxidation miteinander zu koppeln. Für beide Prozesse gibt es unzählige Beispiele, welche die Vorteile der elektrochemischen Reaktionsführung aufzeigen. So können Nitroalkene durch variablen Zellaufbau (geteilt oder ungeteilt) und verschiedenen Stromstärken selektiv zu unterschiedlichen Produkten umgesetzt werden (siehe Abbildung 58).<sup>[49]</sup>



**Abbildung 58:** Elektrochemische Additionen von Nitroalkenen.<sup>[49]</sup>

Eine weitere Möglichkeit der elektrochemischen Reaktionsführung ist der Einsatz von Mediatoren, welche an der Kathode zu hochreaktiven Reagenzien umgesetzt werden. Diese erlauben oftmals Reaktionen, welche durch direkte Reaktion an der Elektrode nicht, oder nur schlecht, möglich wären.

So wird bei der Generierung von Aryl-Radikalen aus Arylhalogenen ohne Mediator meist eine Dehalogenierung beobachtet, während bei der Verwendung von Mediatoren radikalische Reaktionen, wie z.B. Cyclisierungen, ablaufen (siehe Abbildung 59).<sup>[50]</sup> Die dabei eingesetzten Mediatoren reichen von Metallkomplexen bis hin zu polycyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffen, wobei letztere eine sehr umweltfreundliche und kostengünstige Alternative zu den Metallkomplexen darstellen.<sup>[50c,51]</sup>

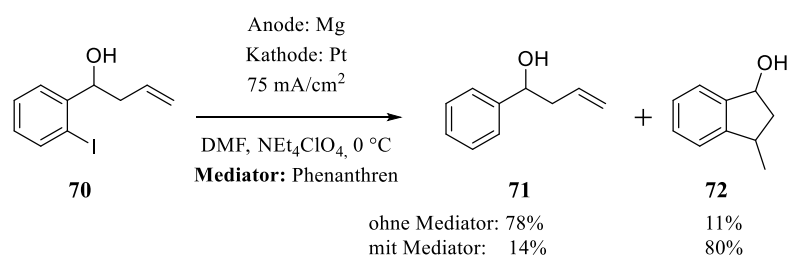


Abbildung 59: Elektrochemische Cyclisierung mit und ohne einen Mediator.<sup>[50c]</sup>

### 2.3.1.3 Radikalische Cyclisierungen durch Kathodische Reduktion

Wie bereits im vorherigen Abschnitt beschrieben, können mit Hilfe von Mediatoren aus Arylhalogeniden Radikale erzeugt werden, welche eine anschließende Cyclisierung eingehen (siehe Abbildung 59). Der Vorteil hierbei, im Gegensatz zur gängigen AIBN/Zinnhydrid-Methode, ist die niedrige Reaktionstemperatur und die somit bevorzugte Bildung des kinetisch kontrollierten 5-Ring Produkts **72**. Beim vermuteten Mechanismus findet zunächst eine Einelektronenübertragung auf Phenanthren statt, durch welches anschließend das Phenylradikal **75** gebildet wird (siehe Abbildung 60). Dieses kann nun entweder durch eine zweite Einelektronenübertragung und anschließende Protonierung zum dehalogenierten Produkt **71** reagieren, oder durch Cyclisierung das Radikal **76** bilden, welches nach einer Einelektronenübertragung und anschließender Protonierung das gewünschte Produkt bildet. Die Bildung des cyclisierten Produkts **72** hängt hierbei stark von der Reaktivität des Phenylradikals sowie von der Bereitschaft des Moleküls, eine konformationelle Änderung einzugehen, ab.

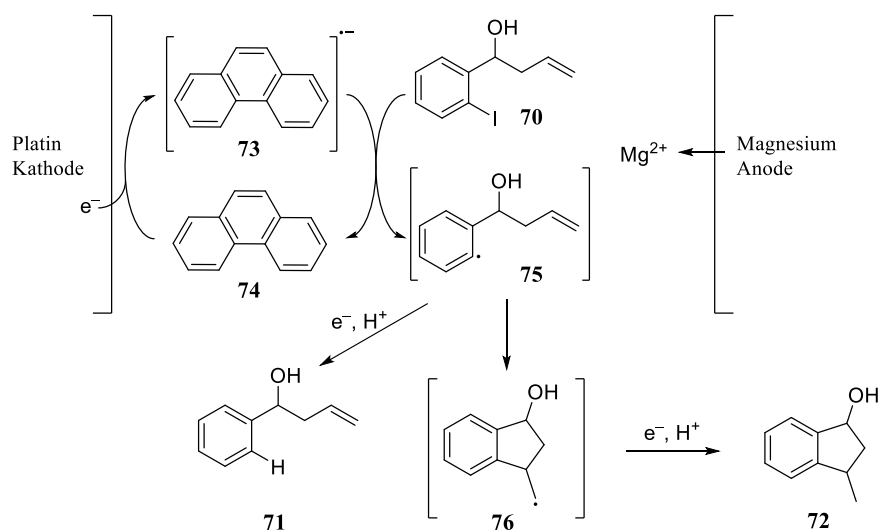
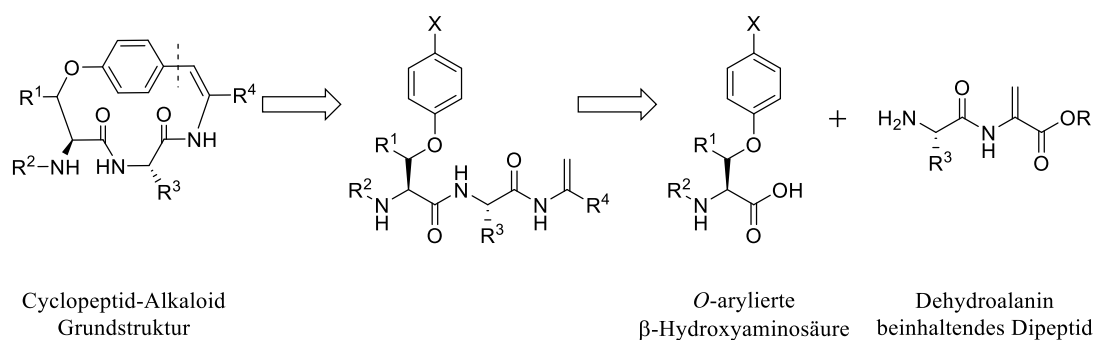


Abbildung 60: Vermuteter Mechanismus der elektrochemischen Cyclisierung.<sup>[50c]</sup>

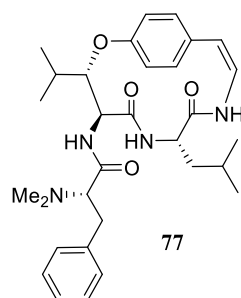
### 2.3.2 Zielsetzung

Ziel des folgenden Abschnitts ist die Entwicklung einer Methode zur Cyclisierung von Peptiden durch kathodische Reduktion. Dabei wird als Grundlage die bereits im vorherigen Kapitel (2.3.1.3) beschriebene Arbeit von Kurono zur elektrochemischen Synthese von 2,3-Dihydrobenzofuranen genutzt.<sup>[50c]</sup> Mit Hilfe dieser können aus Arylhalogeniden Radikale generiert werden, welche anschließend mit einem intramolekular vorhandenen Radikalakzeptor reagieren sollen. Diese Art der Cyclisierung eignet sich hervorragend zum Aufbau von Cyclopeptid-Alkaloiden, welche gleichzeitig eine im Hinblick auf die Wirkstoffforschung interessante Gruppe darstellen (siehe Abbildung 61).



**Abbildung 61:** Retrosynthese des Cyclopeptid-Alkaloid Grundgerüsts.

Daher soll die Realisierbarkeit dieser Reaktion anhand eines Modellpeptids überprüft werden, welches durch Cyclisierung in die Cyclopeptid-Alkaloid-Grundstruktur überführt werden kann. Die Darstellung dieses Modellpeptids soll durch Kupplung eines geeigneten Dehydroalanin beinhaltenden Dipeptids an eine *O*-arylierte  $\beta$ -Hydroxyaminosäure erfolgen.



**Abbildung 62:** Frangufolin (77).

Als Strukturvorbild soll hier das Frangufolin (77) dienen, welches durch seine vielfältige biologische Wirkung ein interessantes Forschungsobjekt darstellt (Abbildung 62).<sup>[47]</sup>



## 2.3.3 Ergebnisse und Diskussion

### 2.3.3.1 Synthese eines Dehydroalanindi-peptid-Bausteins

Zunächst wurde versucht ein Dehydroalanin beinhaltendes Dipeptid zu synthetisieren, um dieses im Folgenden mit einem *O*-Arylamino-säure-Baustein zu koppeln. In der Literatur wurden bereits viele Methoden zur Synthese eines Dehydroalanin beinhaltenden Peptids beschrieben.<sup>[52]</sup> Hierbei wird meist von Serin oder Cystein ausgegangen und mittels Modifizierung der OH- bzw. SH-Gruppe eine Abgangsgruppe generiert, welche im Anschluss leicht eliminiert werden kann. Da Serin beinhaltende Peptide deutlich einfacher zu synthetisieren sind als Cystein beinhaltende Peptide, wurden die ersten Versuche an diesen durchgeführt. Hierzu wurde das Modell-dipeptid **80** in zwei Stufen ausgehend von L-Alanin hergestellt (siehe Abbildung 63).

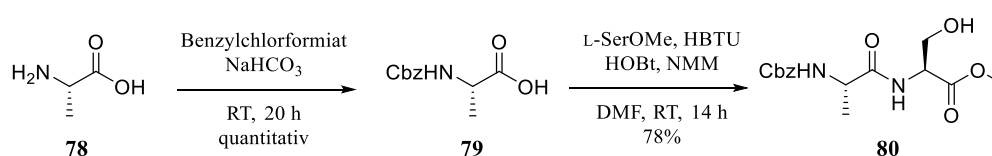


Abbildung 63: Synthese von Dipeptid **80**.

Eine Möglichkeit die OH-Gruppe zu eliminieren, besteht in der Aktivierung dieser analog zur MITSUNOBU-Reaktion.<sup>[53]</sup> Hierbei konnte jedoch kein Produkt isoliert werden (siehe Abbildung 64).

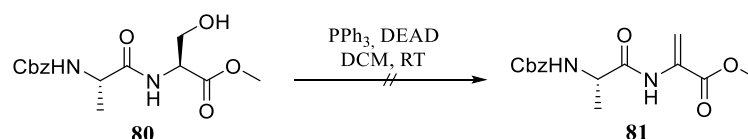


Abbildung 64: Versuch zur Synthese von Dipeptid **81** unter MITSUNOBU-Bedingungen.

Um eventuelle Probleme durch die hohe Basizität des Betain-Zwischenprodukts aus Triphenylphosphin und DEAD auszuschließen, wurden weitere Versuche mit verschiedenen Basen und Lewisäuren durchgeführt (siehe Abbildung 65). Jedoch konnte auch hier unter keinen Bedingungen eine Produktbildung beobachtet werden.

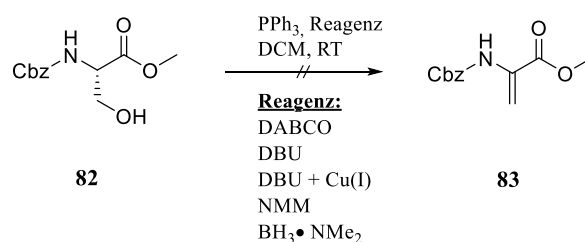


Abbildung 65: Versuche zur Synthese von **83** mit PPh<sub>3</sub>.

Eine andere Möglichkeit zur Eliminierung der OH-Gruppe besteht in einer Acetylierung und anschließender baseninduzierter Eliminierung, wobei der Zusatz von Lithiumsalzen diese beschleunigt.<sup>[52a]</sup> Die Acetylierung lieferte das gewünschte Produkt in exzellenter Ausbeute, jedoch verlief die anschließende Eliminierung unter Bildung vieler Nebenprodukte und es konnte das Dipeptid **81** lediglich mit einer Ausbeute von 18% isoliert werden (siehe Abbildung 66).

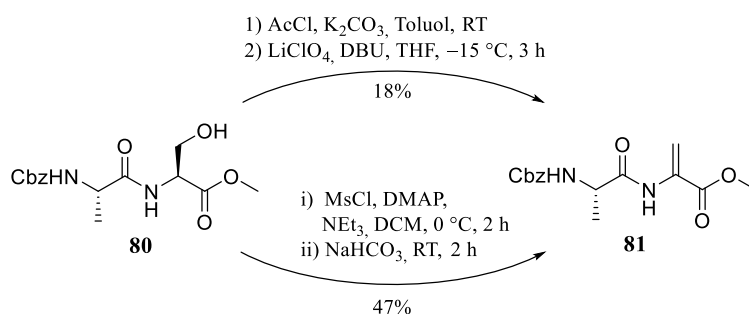


Abbildung 66: Verschiedene Methoden zur Synthese von Dipeptid **81**.

Eine weitere Methode ist die Mesylierung der OH-Gruppe und anschließende Eliminierung während der basischen Aufarbeitung der Reaktionsmischung.<sup>[54]</sup> Diese Methode lieferte mit 47% Ausbeute die besten Ergebnisse und war somit die Methode der Wahl.

Da eine Abspaltung der Cbz-Gruppe in Anwesenheit eines Dehydroalanins schwierig ist, wurde das Boc-geschützte Dipeptid **84** synthetisiert und mit der genannten Methode zum Dipeptid **85** umgesetzt, welches in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten werden konnte (siehe Abbildung 67). Jedoch konnte nach Abspaltung der Boc-Gruppe kein gewünschtes Produkt isoliert werden. Aufgrund der Unlöslichkeit des entstandenen Produkts wurde eine Oligomerisierung vermutet.

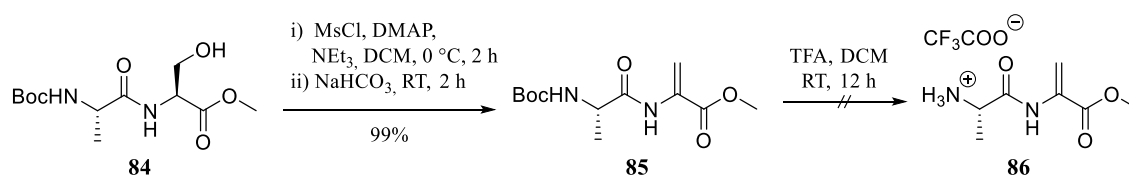


Abbildung 67: Synthese von **85** und anschließender Versuch zur Boc-Abspaltung.

Als Alternative wurde versucht das Dipeptid **80** zu deblockieren und die Eliminierung später durchzuführen. Jedoch lieferte auch die Hydrogenolyse von **80** nicht das gewünschte Produkt, sondern lediglich das Diketopiperazin **87**, welches mittels NMR-Spektroskopie nachgewiesen werden konnte (siehe Abbildung 68).

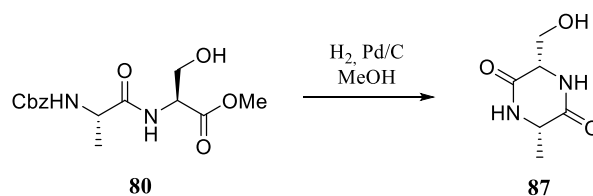


Abbildung 68: Hydrogenolyse von Dipeptid **80**.

Um diesen Angriff auf den Carbonylkohlenstoff zu unterdrücken, wurde der *tert*-Butylester **90** synthetisiert (siehe Abbildung 69). Hierzu wurde L-Serin (**88**) mittels säurekatalysierter Umesterung durch *tert*-Butylacetat blockiert und mit Cbz-L-Alanin gekuppelt. Dieses Dipeptid bildet während der Hydrogenolyse aufgrund des größeren sterischen Anspruchs des *tert*-Butylesters sowie der daraus resultierenden geringeren Bereitschaft zur Amidbildung kein Diketopiperazin und konnte in quantitativer Ausbeute durch Hydrogenolyse deblockiert werden.

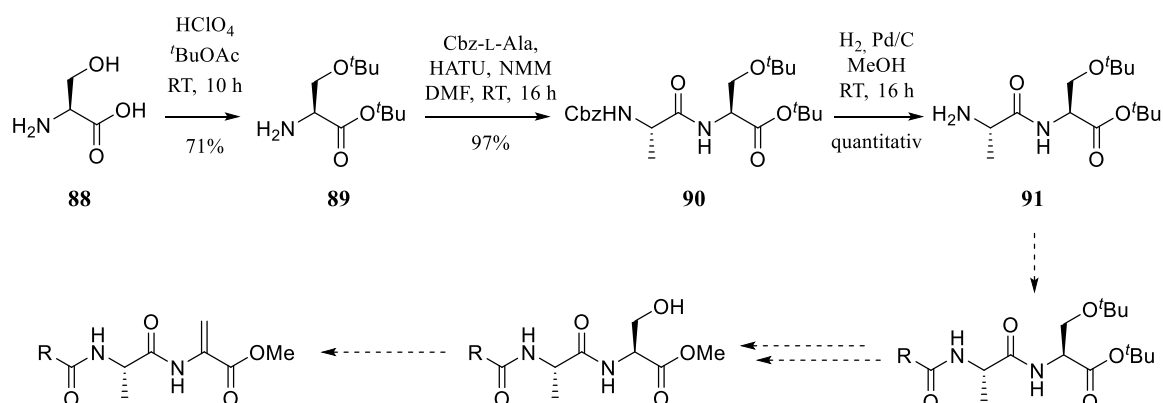


Abbildung 69: Synthese des Dipeptid-Bausteins **91**.

Das so synthetisierte Dipeptid **91** kann anschließend mit einem arylierten Aminosäure-Baustein gekuppelt und nach Abspaltung der *tert*-Butyl-Gruppen durch die bereits getesteten Methoden zum Dehydroalanin umgesetzt werden (siehe Abbildung 67).

### 2.3.3.2 Synthese des $\beta$ -Hydroxyleucin-Bausteins

Zunächst wurde versucht den  $\beta$ -Hydroxyleucin-Baustein **100** zu synthetisieren. Dabei wurden alle Versuche in diesem Kapitel von [REDACTED] im Laufe ihrer Bachelorarbeit durchgeführt.<sup>[55]</sup>

Die Stereoinformation sollte bei der geplanten Syntheseroute durch eine SHARPLESS-Epoxidierung von (*E*)-4-Methyl-2-penten-1-ol (**96**) eingebracht werden. Dieses wurde durch eine Kondensation von Isobutanal und Malonsäure mit anschließender Decarboxylierung, gefolgt von einer Veresterung und Reduktion des Methylesters erhalten (siehe Abbildung 70). Die anschließende asymmetrische Epoxidierung konnte mit einer Ausbeute von 66% und einem Enantiomerenüberschuss von 84% durchgeführt werden. Hierbei wurde der Enantiomerenüberschuss aufgrund fehlender Separierung der Protonen- oder Fluorsignale im NMR-Spektrum des Mosheresters durch HPLC-Analyse des Benzoats **101** bestimmt. Das Racemat **rac-97** wurde durch Epoxidierung des Allylkohols **96** mit *m*CPBA gewonnen.

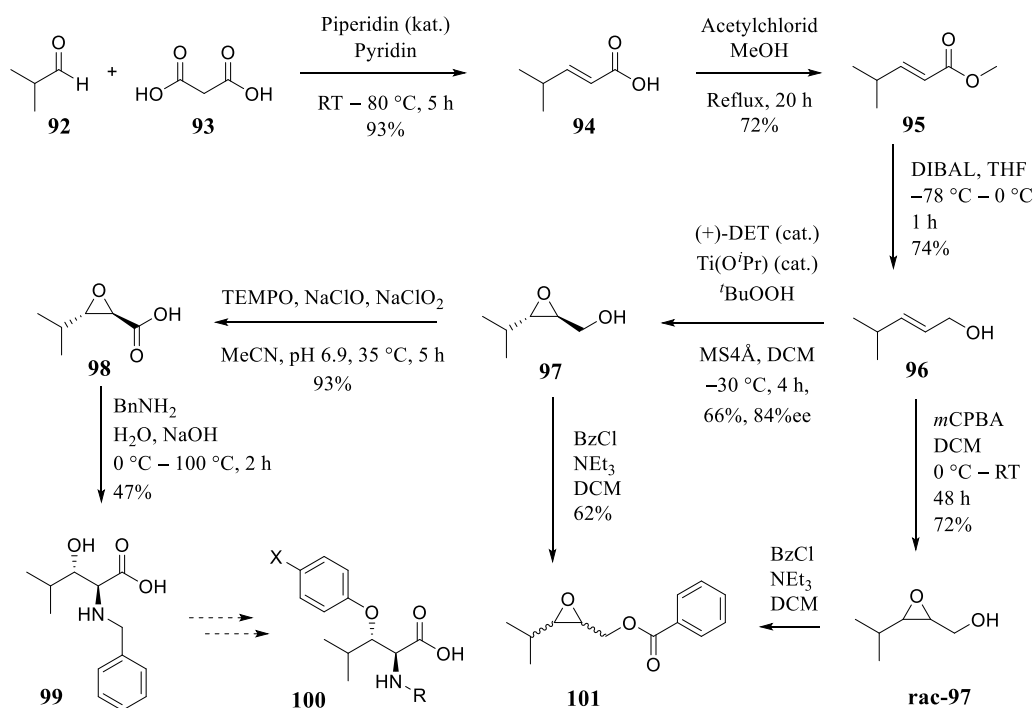
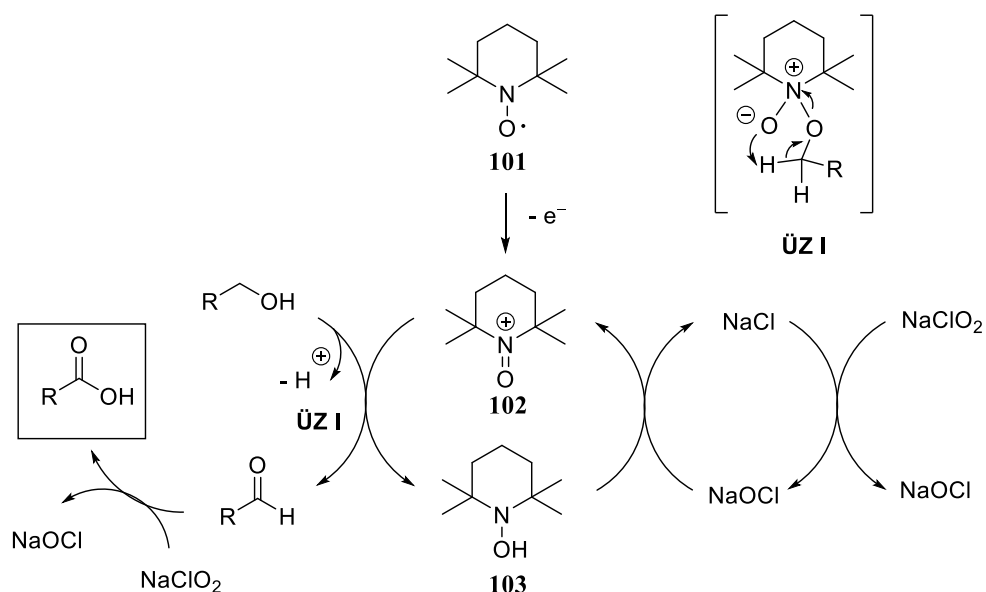


Abbildung 70: Synthese des Hydroxyleucin-Bausteins **100**.

Anschließend wurde das erhaltene Epoxid **97** durch eine, nach Zhao modifizierte, ANELLI-Oxidation mit TEMPO, Natriumhypochlorit und Natriumchlorit zur entsprechenden Carbonsäure **98** oxidiert.<sup>[56]</sup> Dabei laufen mehrere Oxidationsprozesse zeitgleich ab und ermöglichen so den Einsatz von katalytischen Mengen TEMPO und Natriumhypochlorit (siehe Abbildung 71).



**Abbildung 71:** Mechanismus der nach Zhao modifizierten ANELLI-Oxidation.<sup>[55-56]</sup>

Zunächst wird TEMPO zum *N*-Oxoammoniumion **102** oxidiert, welches den Alkohol zum Aldehyd oxidiert. Das hierbei entstehende Hydroxylamin **103** wird anschließend durch Natriumhypochlorit wieder zum *N*-Oxoammoniumion **102** reoxidiert. Die stöchiometrischen Mengen an Natriumchlorit oxidieren darauf den Aldehyd zur Carbonsäure und erzeugen durch Komproportionierung mit Natriumchlorid die erforderlichen Mengen an Natriumhypochlorit. Da diese Methode auf stöchiometrische Mengen an Natriumhypochlorit verzichtet, können Nebenreaktionen erfolgreich unterdrückt und die Reaktion ohne Probleme im Multigrammaßstab durchgeführt werden.

Die anschließende Öffnung des Epoxids **98** mit Benzylamin lieferte das Benzyl-geschützte  $\beta$ -Hydroxyleucin in akzeptabler Ausbeute. Dieses sollte in einer Folgesequenz zum  $\beta$ -Hydroxyleucin-Baustein **100** weiter umgesetzt werden (siehe Abbildung 70). Zeitgleich fanden jedoch Untersuchungen zur Folgesequenz an Serin- und Threonin-Bausteinen statt, weshalb die Synthese dieses Bausteins eingestellt wurde.

### 2.3.3.3 Synthese eines Modellpeptids

Zeitgleich zur Synthese des  $\beta$ -Hydroxyleucin-Bausteins **100** wurden Versuche zur *O*-Arylierung an Threonin-Bausteinen mittels MITSUNOBU-Reaktion durchgeführt. Diese waren leicht zugänglich und mit den Hydroxyleucin-Bausteinen in ihrer Reaktivität vergleichbar. Wie zu erwarten, hatte dabei die Art der verwendeten Schutzgruppe einen Einfluss auf den Verlauf der Reaktion. Während ein mit Cbz-blockiertes Threonin **108** ausschließlich die Dehydroamino-säure **104** lieferte, findet man bei der Reaktion des Trityl-blockierten Threonins **109** das gewünschte Produkt **106** sowie das Aziridin **107** als Nebenprodukt (siehe Abbildung 72).<sup>[53]</sup>

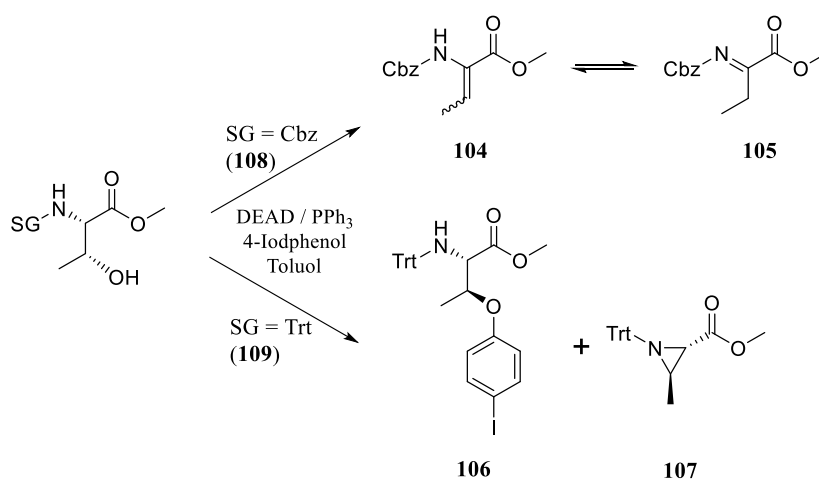
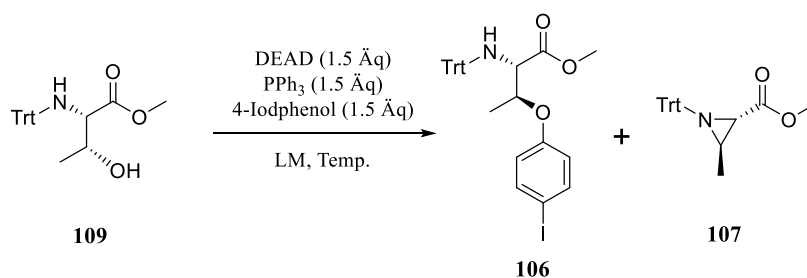


Abbildung 72: MITSUNOBU-Reaktion an Threonin-Derivaten.

Der unterschiedliche Einfluss der Schutzgruppen kann durch deren elektronische Eigenschaften erklärt werden. Der Stickstoff des Carbamats ist deutlich elektronenärmer als der des sekundären Amins, wodurch es zur gesteigerten  $\alpha$ -H-Acidität kommt und somit die Eliminierung bevorzugt abläuft. Zusätzlich ist das Tautomer des resultierenden Enamins, das Imin **105**, aufgrund der Konjugation mit dem Carbamat, stabilisiert. Dahingegen ist der Stickstoff des Trityl-geschützten Threonins deutlich nucleophiler als der des Carbamats und kann durch eine nucleophile Substitution das Aziridin **107** bilden. Diese Bildung könnte jedoch stark von sterischen Faktoren beeinflusst werden. Daher könnte die Isopropyl-Gruppe des Hydroxyleucins den nucleophilen Angriff erschweren und somit die Bildung des Produkts begünstigen. Aus diesem Grund wurden weitere Versuche zur Optimierung dieser Reaktion mit dem Trityl-geschützten Threonin **109** als Modellsubstrat durchgeführt (siehe Tabelle 5).

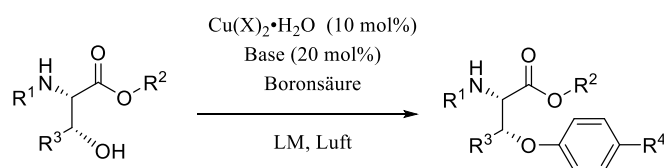
**Tabelle 5:** Optimierung der MITSUNOBU-Reaktion.

Nr.	LM	Temp.	Zusatz	Verhältnis 106:107	Ausbeute 106
1	Toluol	0 °C – RT	-	1.3:1	35%
2	THF	0 °C – RT	-	1:3	18%
3	Toluol	-10 °C	NEt <sub>3</sub> (1.5Äq.)	2.5:1	14%#
4	Toluol	80 °C	NEt <sub>3</sub> (1.5Äq.)	1:5.7	8%
5*	Toluol	80 °C	NEt <sub>3</sub> (4 Äq.)	0:100	-
6*	Toluol	80 °C	-	0:100	-

\* 6 Äq. 4-Iodphenol; # brsm.

Jedoch zeigte sich bereits nach ersten Versuchen, dass die Reaktion nur geringe Mengen an Produkt lieferte. Auch alle weiteren Versuche, das Verhältnis durch Variation der Temperatur oder durch Zusatz von Triethylamin als Base zu verbessern, schlugen fehl.

Aufgrund der nicht zufriedenstellenden Ergebnisse wurde die CHAM-LAM-Kupplung als eine Alternative zur MITSUNOBU-Reaktion getestet.<sup>[57]</sup> Dabei werden typischerweise Amine oder NH-beinhalten Heterocyclen unter Kupferkatalyse mit Arylboronsäuren gekuppelt. Die Gruppe um Molander hat jedoch gezeigt, dass nach der Optimierung der Reaktionsbedingungen auch die OH-Gruppe von Serin und Threonin erfolgreich mit Arylboronsäuren zur Reaktion gebracht werden kann. Die ersten Versuche mit der von Molander publizierten Methode zeigten hingegen, dass auch nach einer Reaktionszeit von vier Tagen der Umsatz kleiner als 5% war (siehe Tabelle 6).

**Tabelle 6:** Versuche zur CHAN-LAM-Kupplung.

	R1	R2	R3	R4	X	Base	LM	Umsatz
109	Trt	Me	Me	H	OAc	DMAP	DCM	< 5%
108	Cbz	Me	Me	H	OAc	DMAP	DCM	< 5%
82	Cbz	Me	H	H	OAc	DMAP	DCM	< 5%
110	Boc	Me	H	H	OAc	DMAP	DCM	< 5%
111	Cbz	OBn	Me	H	OAc	DMAP	DCM	< 5%
111	Cbz	OBn	Me	H	OAc	TMEDA	DCM	< 5%
111	Cbz	OBn	Me	H	OAc	DIPEA	DCM	< 5%
111	Cbz	OBn	Me	H	OAc	2,6-Lutidin	DCM	< 5%
111	Cbz	OBn	Me	H	NO <sub>3</sub>	DMAP	DCM	< 5%
111	Cbz	OBn	Me	H	OAc	DMAP	MeCN	< 5%
111	Cbz	OBn	Me	Br	OAc	DMAP	DCM	ca. 10%*
111	Cbz	OBn	Me	I	OAc	DMAP	DCM	< 5%

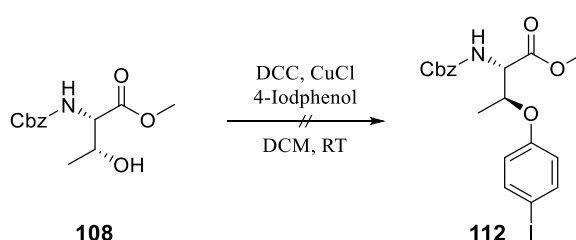
\* 2.4 Äq. Boronsäure

Dabei hatte die Wahl der Schutzgruppen am Substrat keinen positiven Einfluss auf den Umsatz. Weitere Versuche unter geänderten Reaktionsbedingungen wurden mit dem Benzylester (**111**, Tabelle 6, Nr. 5-12) durchgeführt, da diese Schutzgruppenwahl in der Literatur die besten Ergebnisse lieferte. Auch die Variation des Katalysators sowie die Verwendung von verschiedenen Basen hatte keinen Einfluss auf die Reaktion. Lediglich die eingesetzte Menge der Boronsäure hatte eine Auswirkung auf den Umsatz, was auf eine Nebenreaktion der Boronsäure



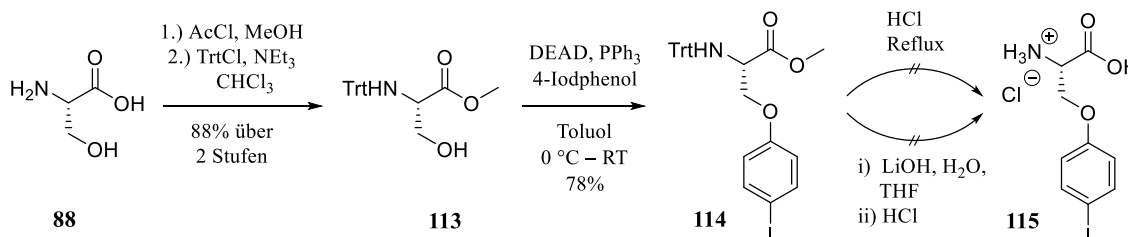
hindeutete. Eine der wahrscheinlichsten Nebenreaktionen ist die bereits bekannte, durch Kupfer katalysierte, Homokupplung von Boronsäuren.<sup>[58]</sup> Bestätigt wurde diese Vermutung durch den Nachweis von Biphenyl in der Reaktionsmischung. Weiter konnte eine gesteigerte Tendenz zur Homokupplung beim Durchleiten von Luft durch die Reaktionslösung beobachtet werden. Da jedoch auch die Reproduktion der Literatur nicht gelang, wurden alle weiteren Optimierungsversuche der CHAM-LAM-Kupplung eingestellt (Tabelle 6, Eintrag Nr. 4).

Zusätzlich zur beschriebenen CHAM-LAM-Kupplung wurde die durch Kupfer-vermittelte Arylierung mittels DCC versucht (siehe Abbildung 73).<sup>[59]</sup> Dabei zeigten sich jedoch keinerlei Anzeichen einer erfolgreichen Reaktion, weshalb dieser Ansatz nicht weiterverfolgt wurde.



**Abbildung 73:** Arylierung von **108** mit DCC und Kupfer(I).

Aus diesem Grund wurde erneut versucht, eine Modellverbindung mittels MITSUNOBU-Reaktion zu synthetisieren. Dabei wurde nun Serin als Aminosäure gewählt, welches nach Literaturangaben deutlich bessere Ausbeuten und weniger Nebenprodukt liefern sollte.<sup>[60]</sup> Dies konnte bestätigt werden und der Serin-Baustein **114** wurde in hoher Ausbeute erhalten (siehe Abbildung 74).



**Abbildung 74:** Synthese des Serin-Bausteins **114**.

Der Methylester **114** sollte nun verseift werden, sodass die resultierende Carbonsäure mit einem Amin-Baustein gekuppelt werden kann. Es zeigte sich jedoch, dass eine basische Verseifung des Trityl-geschützten Serins **114** aufgrund von starker Zersetzung des Produkts unter diesen Bedingungen nicht möglich war. Auch eine saure Verseifung mit gleichzeitiger Abspaltung der Trityl-Schutzgruppe lieferte kein Produkt. Hierbei konnte lediglich Iod in der Reaktionsmischung nachgewiesen werden, welches auf eine Instabilität des Iodphenylethers in saurer Lösung hinwies.

Nach der Abspaltung der Trityl-Schutzgruppe wurde eine Acetylschutzgruppe aufgebracht. Versuche zur basischen Verseifung des Acetyl-geschützten Serins **116** führten jedoch nur mit schlechten Ausbeuten zur gewünschten Säure **117** (siehe Abbildung 75). Stattdessen kam es zur Eliminierung von 4-Iodphenol und zur Bildung des Dehydroalanins **118**.

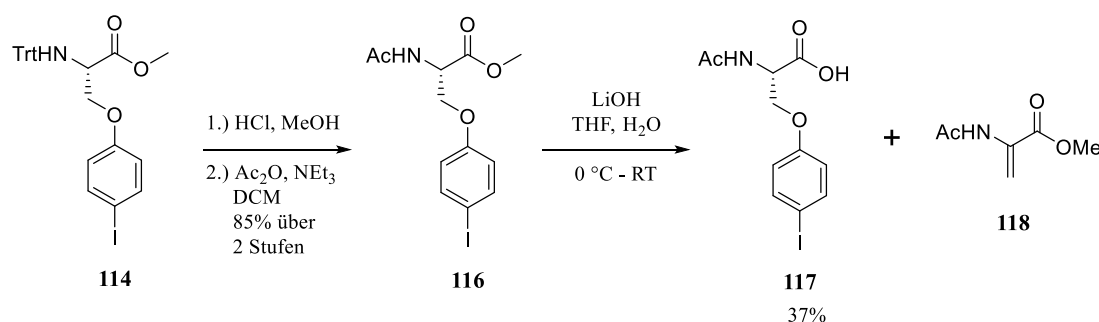


Abbildung 75: Verseifung von **116**.

Die Verwendung von alternativen Reagenzien wie Ba(OH)<sub>2</sub> oder Li(OH)/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> brachte keine Verbesserung. Zuletzt wurde versucht, den Ester enzymatisch zu spalten. Dabei wurden das Enzym Papain und die Schweinepankreaslipase (kurz PPL) getestet.<sup>[61]</sup> Das Papain zeigte auch nach 20 Stunden im Wasserbad bei 35 °C keinen messbaren Umsatz, wohingegen die PPL einen vollständigen Umsatz ohne Nebenprodukte lieferte. Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen sowie des pH-Werts der Reaktionslösung konnte die Carbonsäure **117** in einer Ausbeute von 87% erhalten werden (siehe Abbildung 76).

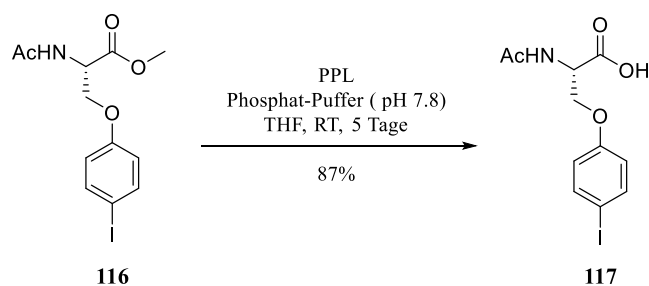


Abbildung 76: Enzymatische Verseifung mittels PPL.

Die so erhaltene Aminosäure sollte nun in Kupplungsversuchen mit dem Dipeptid **91** eingesetzt werden. Erste Versuche zeigten jedoch, dass die gewählte Acetyl-Schutzgruppe eine Eliminierung der 4-Iodphenol Einheit auslöste (siehe Abbildung 77). Somit wurden unter Verwendung eines Standardprotokolls ausschließlich 29% des Tripeptids **119** erhalten. Da in der Literatur einige Beispiele für eine Kupplung einer Acetyl-geschützten Aminosäure beschrieben sind, wurden Versuche zur Optimierung durchgeführt.<sup>[62]</sup>

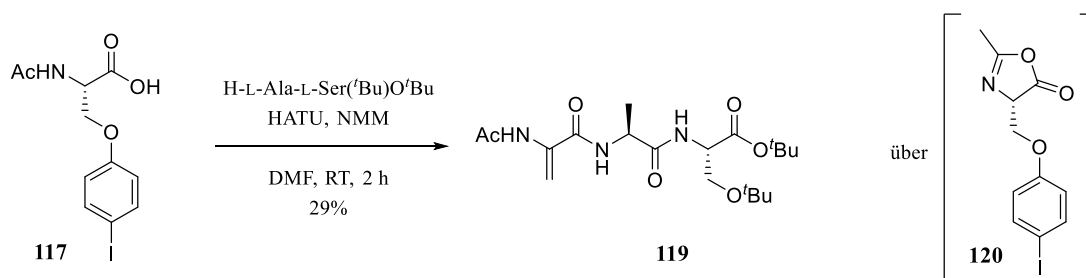


Abbildung 77: Kupplung der Säure **117** mit dem Dipeptid **91**.

Vermutlich verläuft diese Eliminierung über das Oxazolone **120**, welches eine sehr hohe  $\alpha$ -H-Acidität aufweist und so die Eliminierung begünstigt. Da diese Eliminierung stark von der verwendeten Base beeinflusst wird, wurde im Folgenden eine sterisch anspruchsvolle Base verwendet. Zudem wurde die Reaktionstemperatur gesenkt und die Voraktivierung der Säure auf ein Minimum beschränkt. Nach diesen Optimierungen der Reaktionsbedingungen konnte das gewünschte Peptid **121** in einer Ausbeute von 22% gewonnen werden (siehe Abbildung 78).

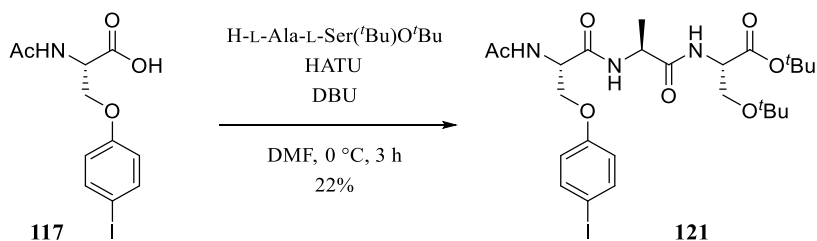


Abbildung 78: Synthese des Tripeptids **121**.

Um die Probleme, die durch die Acetyl-Gruppe verursacht werden, zu umgehen, wurde eine Verseifung des Methylesters am Trityl-Derivat **114** versucht. Jedoch konnte durch keine der gewählten Bedingungen ein Umsatz zur Säure **122** erreicht werden.

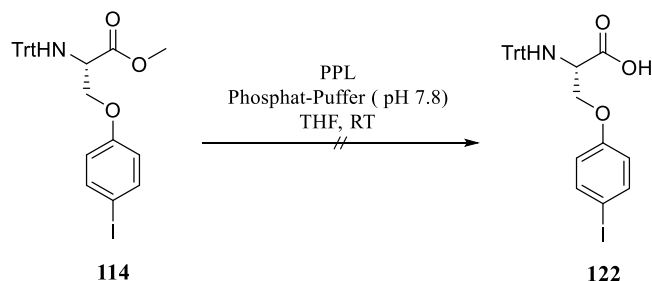


Abbildung 79: Versuch zur enzymatischen Esterspaltung am Trityl-Derivat **114**.

Aufgrund der Probleme bei der Synthese des Tripeptids wurde eine Alternative zur 4-Iodphenol-Einheit gesucht. Diese sollte deutlich stabiler sein, aber dennoch eine ähnliche

Struktur aufweisen. Als Alternative wurde die 4-Brombenzyl-Einheit gewählt, da sie leicht eingeführt werden kann und ähnliche Eigenschaften besitzt. Zudem ist diese eine wesentlich schlechtere Abgangsgruppe als ein Phenol und neigt somit nicht zur Eliminierung. Der Wechsel des Halogens versprach zusätzliche Stabilität bei annähernd gleichbleibender Reaktivität unter den geplanten Bedingungen. Weiter soll die Acetyl-Gruppe durch eine Alloc-Gruppe ausgetauscht werden, welche unter sauren und basischen Bedingungen stabil ist und durch eine Palladium-katalysierte Reaktion abgespalten werden kann.

Zur Synthese des benzylierten Serins **125** wurde der bereits vorhandene Methyl ester **113** mit 4-Brombenzylbromid unter Phasentransferkatalyse benzyliert und anschließend die Trityl-Gruppe durch eine Alloc-Gruppe ausgetauscht (siehe Abbildung 80). Eine Verseifung mit Lithiumhydroxid lieferte die modifizierte Aminosäure **125** in guter Ausbeute, welche durch Kupplung mit dem Dipeptid **91** in das gewünschte Tripeptid **126** umgesetzt werden konnte.

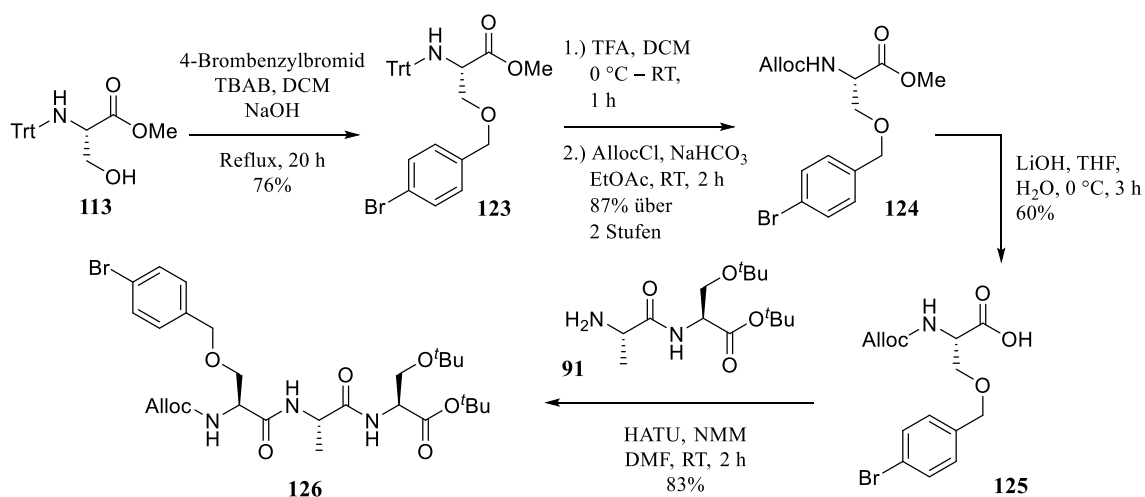


Abbildung 80: Synthese des Tripeptids **126**.

In den nächsten Stufen sollte nun durch die Deblockierung des C-terminalen Serins und anschließende Eliminierung das gewünschte Dehydroalanin Modellpeptid synthetisiert werden. Hierzu wurde das Tripeptid durch Trifluoressigsäure in Anwesenheit von Triisopropylsilan deblockiert und anschließend mit Methanol verestert (siehe Abbildung 81). Für diese säurekatalysierte Veresterung wurden mehrere Reaktionsbedingungen getestet. Bei Raumtemperatur fand lediglich ein Umsatz von ca. 50% statt, welcher sich auch nach erneuter Zugabe von Säure nicht steigern ließ.

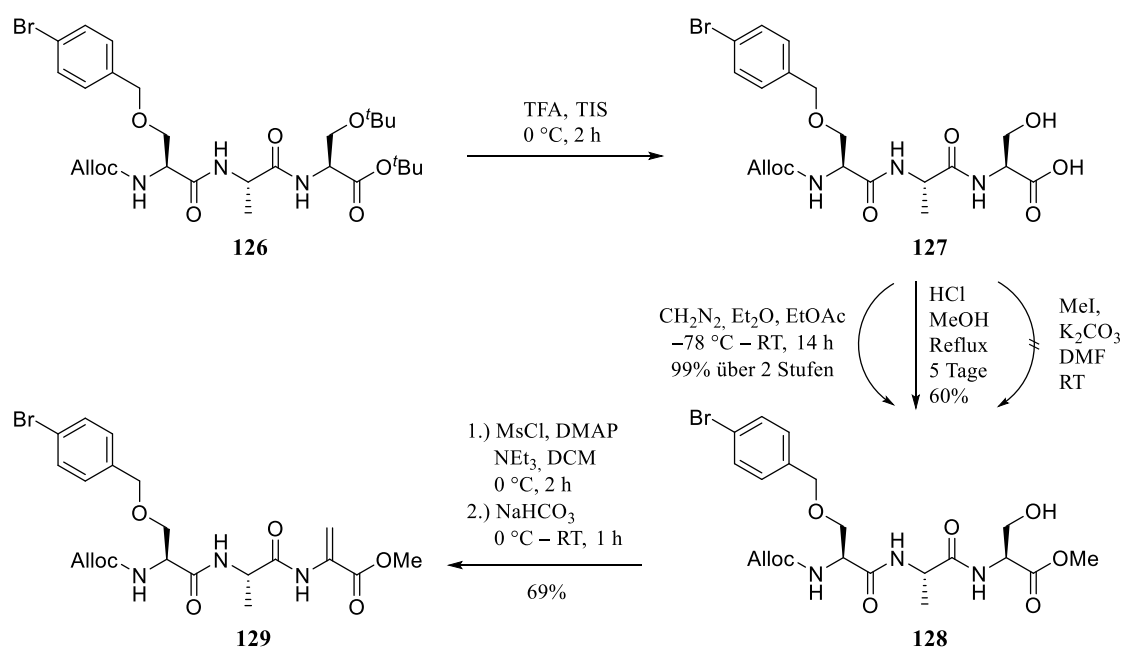


Abbildung 81: Deblockierung und Veresterung des Tripeptids **126**.

Unter Rückflussbedingungen konnte nach fünf Tagen ein Umsatz von ca. 70% und eine Ausbeute von 60% erreicht werden. Da dies jedoch nicht zufriedenstellend war, wurden andere Methoden zur Veresterung versucht. Bei der Verwendung von Methyljodid und Kaliumcarbonat in DMF konnte auch bei hohem Überschuss an Methyljodid keine Produktbildung beobachtet werden.<sup>[63]</sup> Dahingegen lieferte die Veresterung mit Diazomethan den Methyl ester **128** in nahezu quantitativer Ausbeute. Die anschließende Eliminierung zum Aufbau des Dehydroalanins verlief ohne Probleme und lieferte das Tripeptid **129**. Es stellte sich jedoch heraus, dass dieses zur spontanen Polymerisation neigt. Das daraus resultierende Polymer **130** war unlöslich in allen getesteten Lösungsmitteln<sup>c</sup>. Daher wurde von einem sehr hohen Molekulargewicht und möglicher Quervernetzung über die Allyloxycarbonyl-Gruppe ausgegangen (siehe Abbildung 82).

Diese Vermutungen konnten aufgrund der Unlöslichkeit nicht durch analytische Daten bestätigt werden, allerdings bestätigt die Literatur die Annahme, dass Dehydroalanin-Monomere sehr reaktiv sind und auch bei tiefen Temperaturen ohne Initiator Polymere mit enorm hohen Molekulargewichten bilden können.<sup>[64]</sup> Zusätzlich dazu gibt es Hinweise, dass die Reaktivität der Dehydroalanin-Einheit nicht durch sterische oder elektronische Effekte der Substituenten am C- oder N-Terminus beeinflusst werden kann und die Isolierung sowie die Charakterisierung durch die hohe Reaktivität und Polymerisationsbereitschaft der Dehydroalanin-Monomere große

<sup>c</sup> DCM, DMF, DMSO, EtOAc, H<sub>2</sub>O, HFIP, HCl<sub>aq</sub> (1 M), MeOH, NaOH<sub>aq</sub> (1 M), NMP, TFA, THF.

Schwierigkeiten bereitet.<sup>[65]</sup> Dennoch wurden verschiedenste Dehydroalanin-Derivate charakterisiert und als Bausteine in der Synthese komplexer Naturstoffe verwendet, ohne das Problem der spontanen Polymerisation zu erwähnen.<sup>[52,66]</sup>

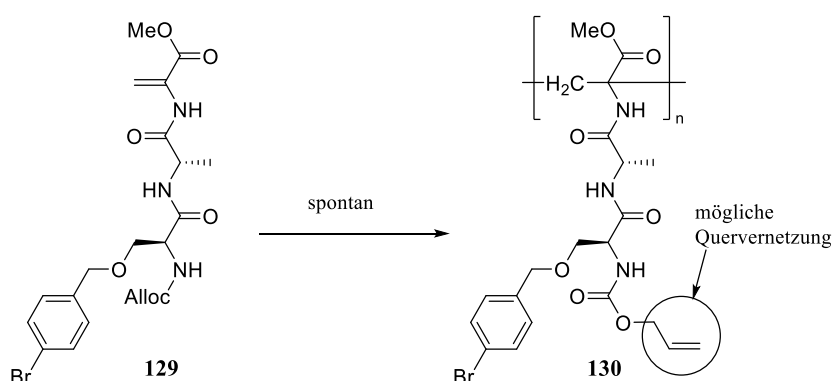


Abbildung 82: Spontane Polymerisation des Tripeptids **129**.

Durch die Eigenschaft der spontanen Polymerisation von Dehydroalanin beinhaltenden Peptiden, konnte nun auch das Verhalten der Dipeptide **85** und **81** besser erklärt werden (siehe Abbildung 66, S.54 und Abbildung 67, S.55). Dabei war aufgefallen, dass auch bei vollständigem Umsatz nur eine Ausbeute von 47% nach säulenchromatographischer Reinigung erhalten werden konnte. Auch beim Tripeptid **129** konnten trotz einer, durch NMR-Analyse bestätigten, annähernd quantitativen Rohausbeute lediglich 69% Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung erzielt werden. Diese Tatsachen sprechen für eine Polymerisation vor oder während der säulenchromatographischen Reinigung, was zum erheblichen Ausbeuteverlust führte.

Um auszuschließen, dass die Alloc-Gruppe die spontane Polymerisation begünstigt, wurde diese durch eine Acetyl-Gruppe ersetzt (siehe Abbildung 83). Zunächst wurde in einer Eintopf-Reaktion die Alloc-Gruppe durch eine Palladium-katalysierte Reaktion mit Morpholin abgespalten und das Amin acetyliert. Anschließende Abspaltung der *tert*-Butyl-Gruppen und Veresterung lieferte den Methylester **132** in sehr guter Ausbeute. Die Eliminierung zum Tripeptid **133** verlief ohne Anzeichen einer Polymerisation und lieferte nach säulenchromatographischer Reinigung das Produkt in nahezu quantitativer Ausbeute.

Während dieser Synthese wurde ein doppelter Signalsatz in den NMR-Spektren aller drei Acetylderivate beobachtet. Um auszuschließen, dass es sich hierbei um Epimere handelt, wurden temperaturabhängige NMR-Experimente durchgeführt. Dabei konnte eine deutliche Annäherung der beiden Signalsätze beobachtet werden (siehe Abbildung 84).

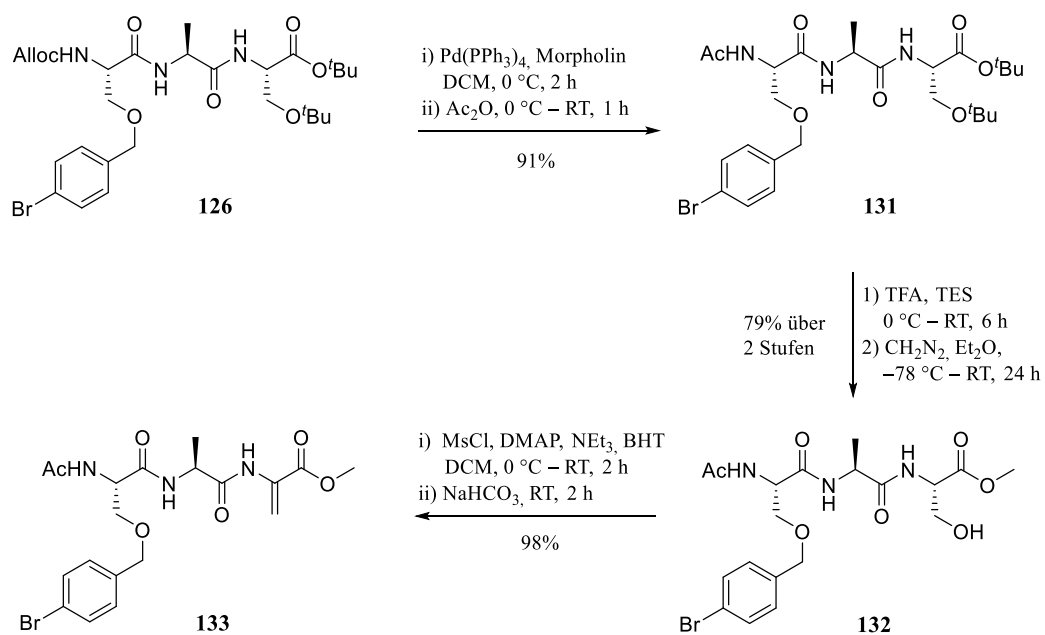


Abbildung 83: Synthese des Acetyl-geschützten Tripeptids **133**.

Zusätzlich dazu veränderte sich das Verhältnis der beiden Spezies von 3:2 (**131**) auf 7:2 (**132**) und wieder auf 7:4 (**133**). Dieses Verhalten deutet auf zwei stabile Konformere hin, welche je nach Substitution in unterschiedlichen Verhältnissen auftreten.

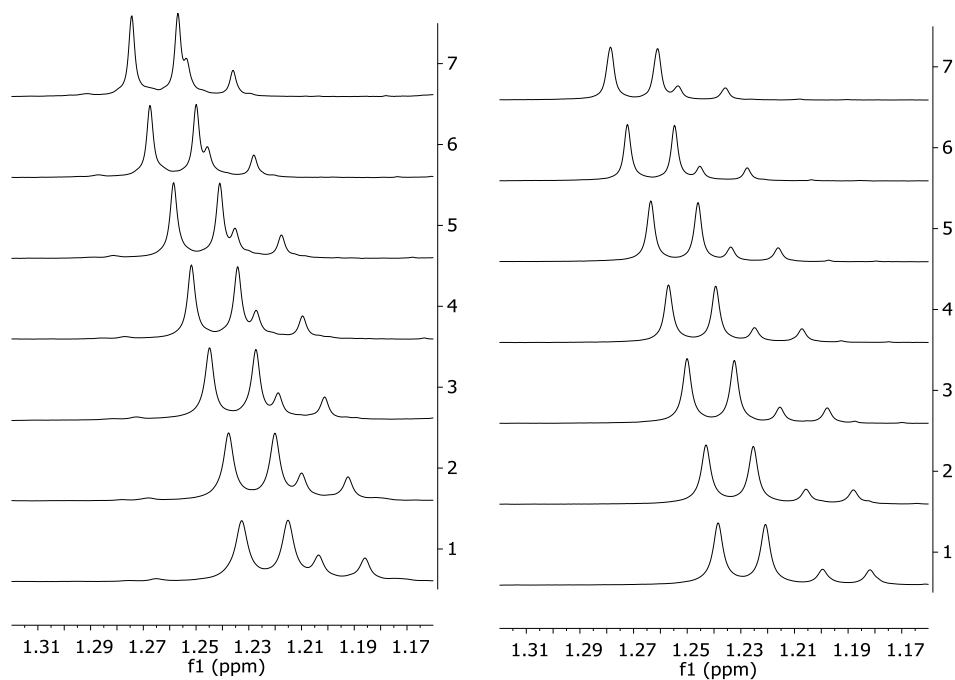
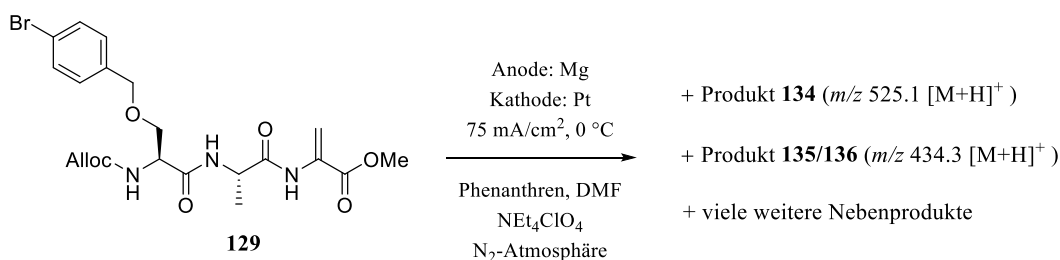


Abbildung 84: Ausschnitte der temperaturabhängigen  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren von **131** (links) und **132** (rechts); von unten nach oben in °C: 23, 30, 40, 50, 60, 70, 80.

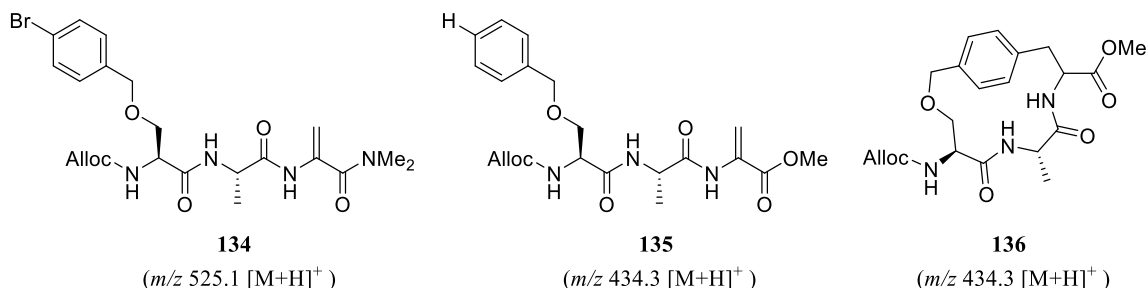
## 2.3.3.4 Elektrochemische Cyclisierung der Modellpeptide

Bereits während der Synthese des Acetyl-Derivats **133** wurden erste Versuche zur elektrochemischen Cyclisierung des Alloc-Derivats **129** durchgeführt. Diese Versuche dienten aufgrund der spontanen Polymerisation des Edukts lediglich zur qualitativen Bewertung der Reaktion. Für die Cyclisierung wurde eine Zelle aus Teflon und ein Galvanostat verwendet. Hiermit konnte auch bei schwankendem Widerstand durch Variation der Spannung die Stromstärke konstant gehalten werden. Der erste Testversuch wurde analog zur bestehenden Literatur durchgeführt (siehe Abbildung 85).<sup>[50c]</sup>



**Abbildung 85:** Versuch zur elektrochemischen Cyclisierung des Tripeptids **129** in DMF.

Bereits nach fünf Minuten und einer Stromdichte von  $75 \text{ mA/cm}^2$  konnte bei einer HPLC-MS Analyse eine Substanz mit  $m/z$  434.3 beobachtet werden. Dies entspricht neben dem für das cyclisierte Produkt **136** erwarteten Verhältnis auch dem für das dehalogenierte Produkt **135** erwarteten Verhältnis (siehe Abbildung 86). Zusätzlich stellte sich heraus, dass das verwendete DMF unter den Reaktionsbedingungen nicht stabil war und sich zu Dimethylamin zersetzte, welches dann durch Reaktion mit dem Tripeptid **129** das Amid **134** bildete. Diese Zersetzungserscheinungen waren bei der in der Literatur beschriebenen Cyclisierung nicht von Bedeutung, da die Edukte und Produkte inert gegenüber Dimethylamin waren.

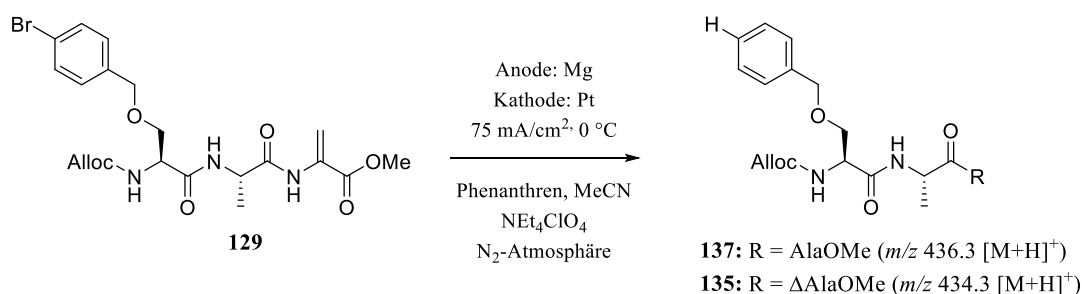


**Abbildung 86:** Mögliche Produkte der elektrochemischen Umsetzung des Tripeptids **129**.

Um in diesem Fall die Bildung von Dimethylamin zu verhindern, wurde Acetonitril als Lösungsmittel für die elektrochemische Cyclisierung getestet. Dabei konnte ein weiteres



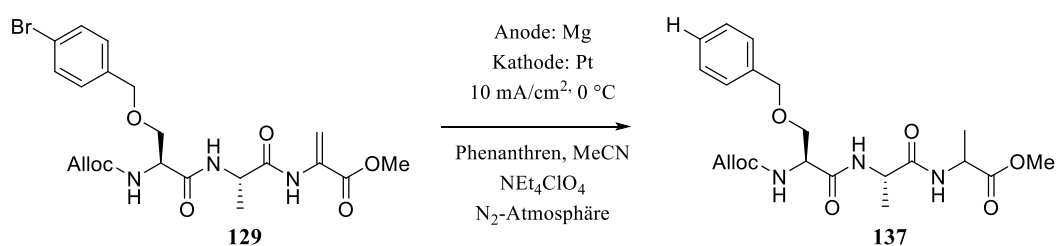
Nebenprodukt detektiert werden, welches ein  $m/z$ -Verhältnis von 436.3 aufwies und wahrscheinlich ein Reduktionsprodukt ist (siehe Abbildung 87). Da das mögliche Produkt **135** leicht reduziert werden kann, deutete dies auf das reduzierte und dehalogenierte Tripeptid **137** als Produkt hin, was jedoch durch weitere Experimente bestätigt werden musste (siehe Abbildung 91, S.71).



**Abbildung 87:** Versuch zur elektrochemischen Cyclisierung des Tripeptids **129** in MeCN.

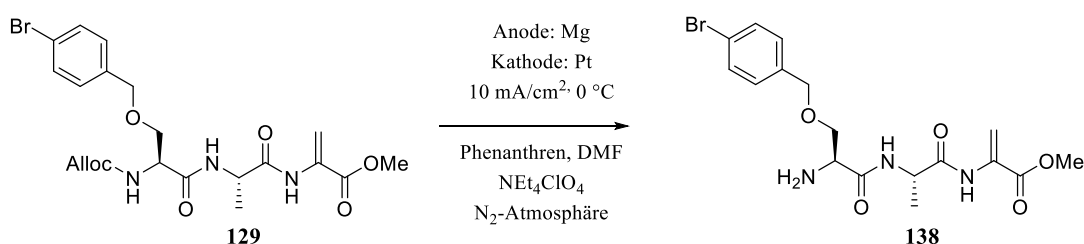
Des Weiteren wurde bei beiden Versuchen eine gelartige Substanz beobachtet, die sich an der Kathode abschied. Diese Gelschicht führte bereits nach kurzer Zeit durch das Blockieren der Elektrodenoberfläche zu einem enorm hohen Widerstand, welcher zum Anstieg der Spannung und somit zum Abbruch der Reaktion führte. Höchstwahrscheinlich handelte es sich bei diesem Gel um das Polymer **130**, welches an der Kathode durch eine radikalische Polymerisation entstand.

Um den Einfluss der Stromdichte auf die Bildung des Polymers und anderer Nebenprodukte zu testen, wurden Versuche bei 10 mA/cm<sup>2</sup> durchgeführt. Dabei konnte nach 40 min Reaktionszeit in einer HPLC-MS Analyse der Reaktionslösung vollständiger Umsatz und ausschließlich das dehalogenierte und reduzierte Produkt **137** nachgewiesen werden (Abbildung 88). Wird die Reaktion vorzeitig abgebrochen, so wird eine Mischung aus dehalogeniertem Produkt **135** und Produkt **137** gefunden. Wie zuvor war ebenfalls die Bildung des Polymers zu beobachten. Aufgrund dieser Polymerbildung und der daraus resultierenden geringen Ausbeute konnte kein Produkt isoliert werden.



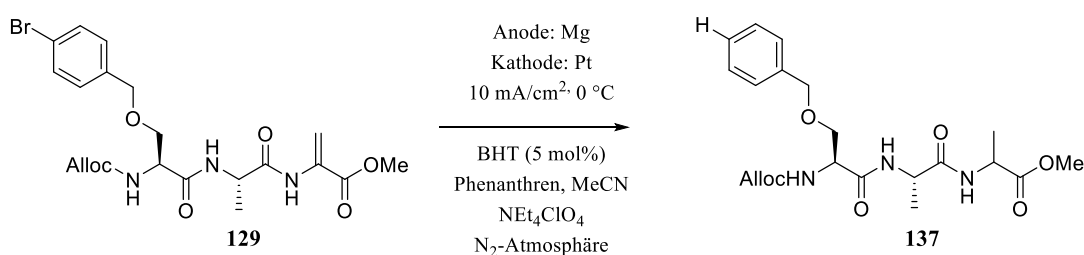
**Abbildung 88:** Versuch zur elektrochemischen Cyclisierung des Tripeptids **129** in MeCN bei 10 mA/cm<sup>2</sup>.

Wird die Reaktion unter gleichen Bedingungen in DMF durchgeführt, so findet man lediglich ein Produkt, bei welchem das  $m/z$ -Verhältnis und das Isotopenmuster auf das Amin **138** hindeuten (siehe Abbildung 89). Zusätzlich konnte beobachtet werden, dass bei Verwendung von DMF als Lösungsmittel, unabhängig vom entstehenden Produkt, auch bei verlängerter Reaktionszeit und Überschuss an Phenanthren kein vollständiger Umsatz erreicht werden konnte.



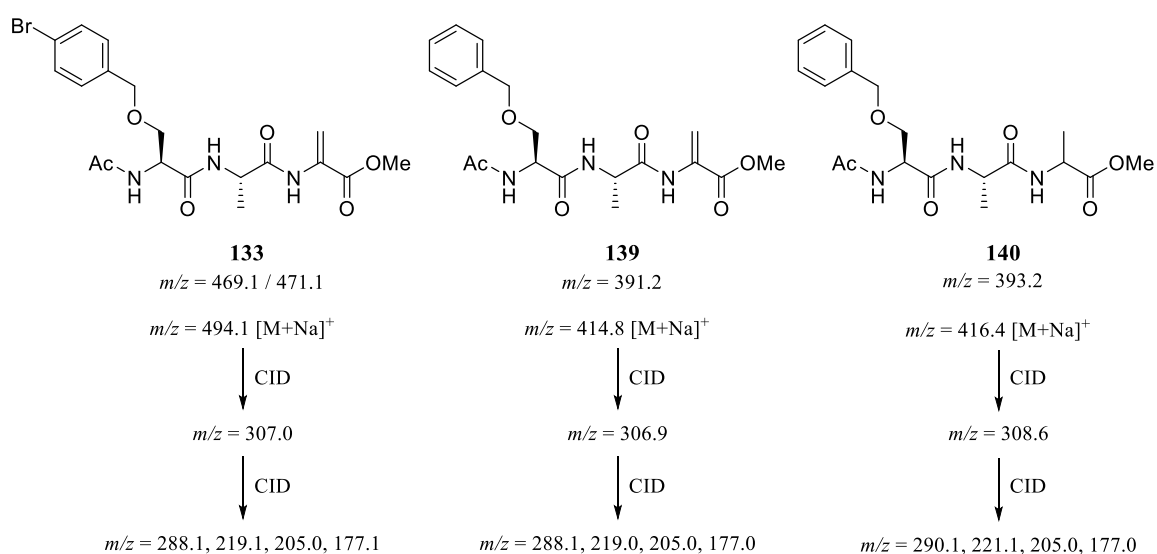
**Abbildung 89:** Versuch zur elektrochemischen Cyclisierung des Tripeptids **129** in DMF bei 10 mA/cm<sup>2</sup>.

In einem weiteren Versuch wurde getestet, inwiefern der Zusatz von 5 mol% BHT zur Reaktionslösung eine Auswirkung hat. Dabei konnte bis auf eine anfangs geringere Reaktionsgeschwindigkeit und einen erhöhten Anteil an reduziertem Produkt **137** kein Unterschied zu den vorherigen Versuchen beobachtet werden (siehe Abbildung 90).



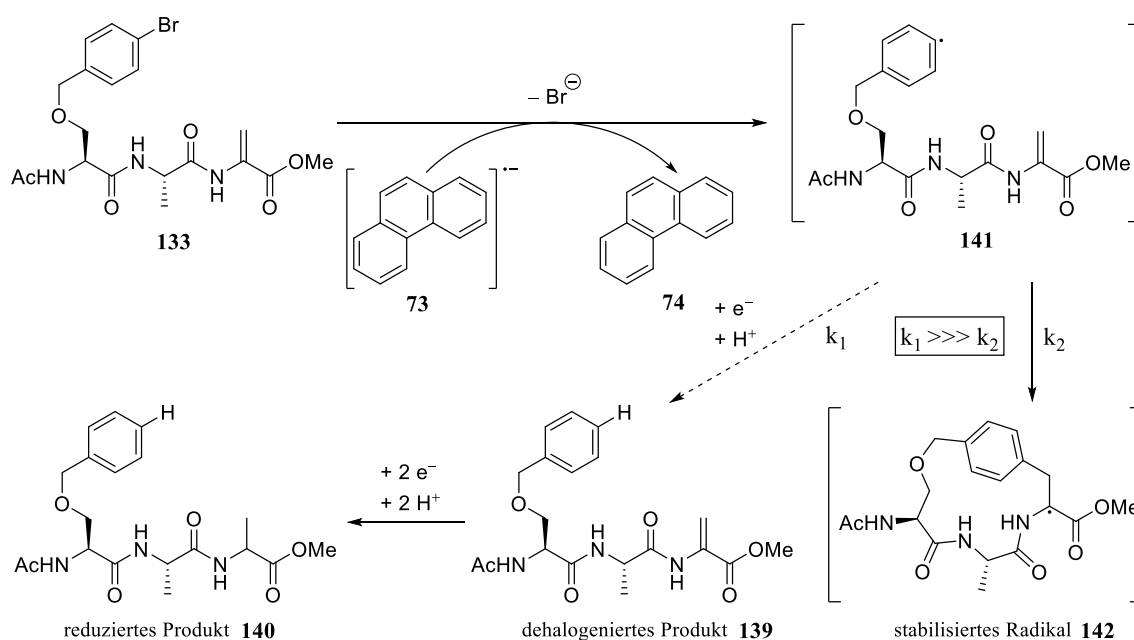
**Abbildung 90:** Versuch zur elektrochemischen Cyclisierung des Tripeptids **129** in MeCN bei 10 mA/cm<sup>2</sup>.

Aufgrund der Instabilität der Alloc-Gruppe und dem starken Bestreben des Eduktes, spontan zu polymerisieren, wurden nun Versuche mit dem synthetisierten Acetyl-Derivat **133** durchgeführt. Hierbei wurde zunächst versucht, die Identität des bisher nur vermuteten dehalogenierten Produktes zu bestätigen. Dazu wurde das Acetyl-Derivat **133** analog zu den vorherigen Versuchen (siehe Abbildung 89) umgesetzt und die Reaktionslösung in anschließenden MS/MS-Experimenten mit dem Edukt verglichen (siehe Abbildung 91). Durch das Auftreten identischer Fragmente im Edukt sowie in beiden Produkten, kann von einer linearen Struktur beider Produkte ausgegangen werden. Dabei findet der Bindungsbruch am *O*-arylierten Serin statt, was einen Verlust der Benzyloxy-Einheit zur Folge hat. Dies kann im Edukt anhand des Isotopenmusters eindeutig nachgewiesen werden.



**Abbildung 91:** ESI-QIT MS<sup>3</sup>-Daten des Edukts, sowie der Produkte der elektrochemischen Cyclisierung.

Würde eine cyclische Struktur vorliegen, so würde ein anderes Fragmentierungsmuster erhalten werden. Denkbar wäre, dass die cyclische Verbindung einen Bindungsbruch an derselben Stelle erleidet, jedoch würde dies nicht zwangsläufig zum Verlust der Benzyloxy-Einheit führen. Aufgrund des Fragmentierungsmusters kann davon ausgegangen werden, dass es sich bei beiden Verbindungen um die vermuteten dehalogenierten Produkte **139** und **140** handelt.



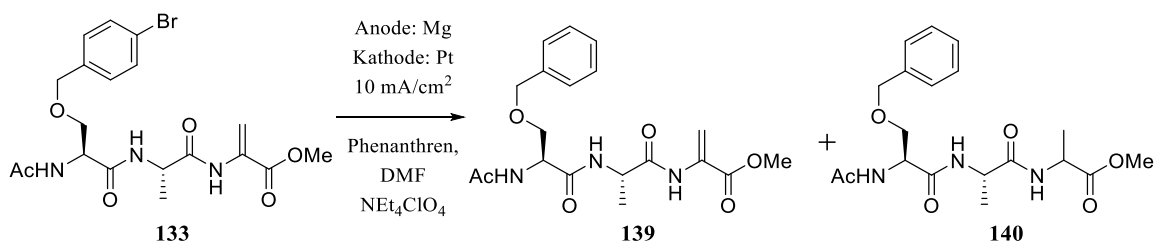
**Abbildung 92:** vermuteter Mechanismus der Dehalogenierung von **133**.

Die Bildung des dehalogenierten Produkts **139** beweist, dass mit Hilfe des Phenanthrens als Mediator ein Phenylradikal gebildet werden kann. Dieses besitzt jedoch eine sehr kurze

Lebensdauer, in der die für die Cyclisierung nötige konformationelle Änderung nicht stattfinden kann. Stattdessen wird ein zweites Elektron vom Mediator auf das Substrat übertragen, worauf das entstehende Anion zum dehalogenierten Produkt **139** protoniert wird. In einem Kontrollexperiment ohne Phenanthren konnte gezeigt werden, dass dieses und nicht eine direkte Reduktion an der Kathode für die Bildung des Phenylradikals verantwortlich ist (siehe Tabelle 7).

Die Reduktion der Dehydroalanin-Einheit läuft vermutlich analog zur Dehalogenierung ab. Dabei konnte, anders als bei der Dehalogenierung, eine vom Lösungsmittel abhängige Reaktionsgeschwindigkeit beobachtet werden. So ist der Anteil an dehalogeniertem und reduziertem Produkt **140** in Acetonitril höher als in DMF. Dies ist auf die protischen Eigenschaften des Acetonitrils zurückzuführen.

**Tabelle 7:** Versuche zur elektrochemischen Cyclisierung von **133**.

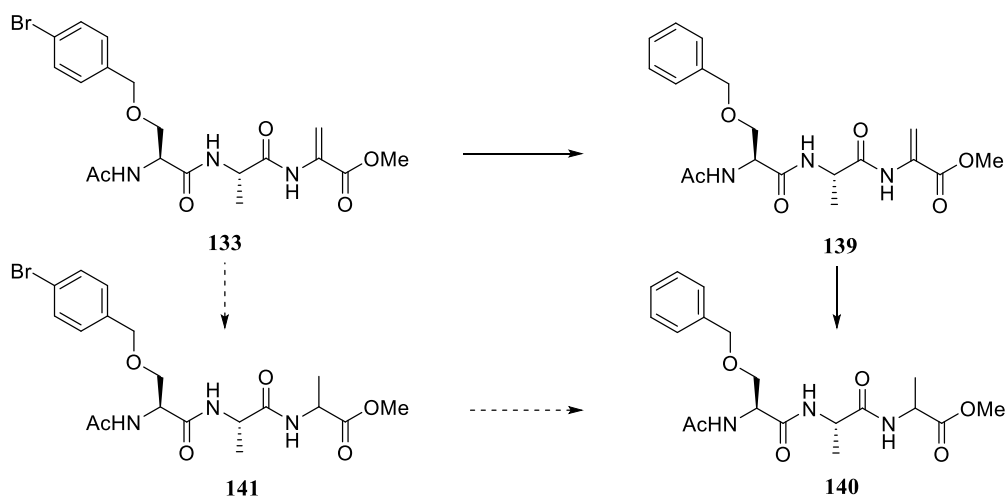


Nr.	Phenanthren	Temperatur	Stromdichte [mA/cm <sup>2</sup> ]	Zeit	Beobachtung*	Verhältnis <b>139/140*</b>
1	0 Äq.	0 °C	10	60 min	keine Reaktion	-
2	1 Äq.	0 °C	10	30 min	keine Reaktion	-
3	2 Äq.	0 °C	10	8 min	geringer Umsatz	≈ 1:1
4	2 Äq.	0 °C	10	30 min	Umsatz	≈ 1:3
5	20 Äq.	0 °C	10	20 min	Umsatz	≈ 1:1
6	20 Äq.	25 °C	10	80 min	Umsatz	≈ 1:3

\*Interpretation der HPLC-Analyse

Weitere Versuche bei erhöhter Reaktionstemperatur zeigten jedoch auch in DMF eine verstärkte Bildung des dehalogenierten und reduzierten Produkts **140**.(siehe Tabelle 7, Nr. 6). Es ist jedoch

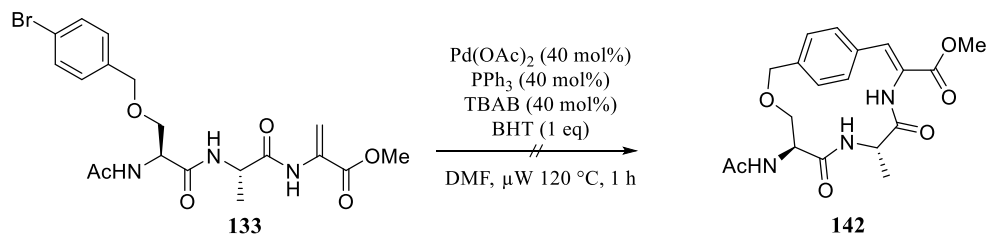
zu erwähnen, dass zu keinem Zeitpunkt das reduzierte Tripeptid **141** beobachtet werden konnte (siehe Abbildung 93). Ob diese Beobachtung auf deutlich unterschiedliche Reaktionsgeschwindigkeiten der Dehalogenierung und der Reduktion, oder eine bevorzugte Reduktion des dehalogenierten Peptids **139** zurückzuführen ist, konnte nicht aufgeklärt werden.



**Abbildung 93:** Beobachtete Reihenfolge der Dehalogenierung und Reduktion von **133**.

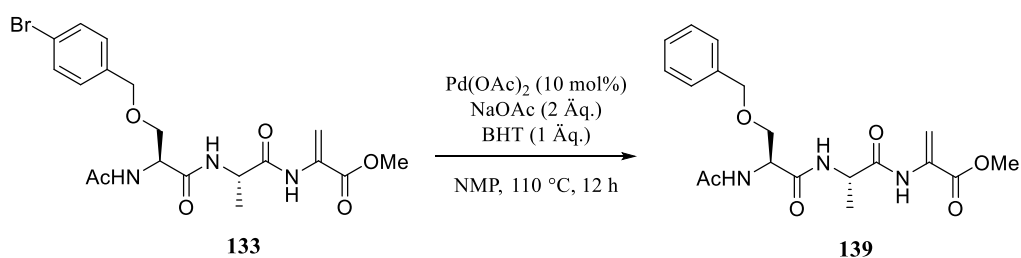
### 2.3.3.5 Palladium-katalysierte Cyclisierung der Modellpeptide

Da sich die elektrochemische Cyclisierung aufgrund der Kurzlebigkeit des involvierten Phenylradikals nicht für die Synthese des benötigten Cyclus eignete, wurde eine Palladium katalysierte Cyclisierung des Modellpeptids **133** durch eine intramolekulare HECK-Reaktion versucht. Um eine Polymerisation während der Reaktion zu verhindern, wurde BHT als Radikalinhibitor zugefügt. Der erste Versuch wurde analog zu bereits bekannten intramolekularen HECK-Reaktionen an Peptiden durchgeführt.<sup>[45]</sup> Dabei wurde auf den Zusatz einer Base verzichtet und Triphenylphosphin als Ligand verwendet (siehe Abbildung 94). Mit dieser Methode konnte jedoch kein Umsatz beobachtet werden.



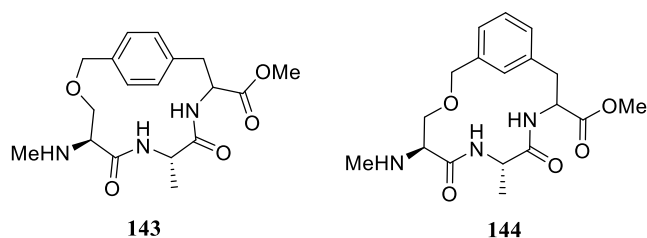
**Abbildung 94:** Intramolekulare HECK-Reaktion am Modellpeptid **133**.

Als nächstes wurde versucht eine ligandenfreie intramolekulare HECK-Reaktion durchzuführen (siehe Abbildung 95).<sup>[67]</sup> Dabei konnte durch eine HPLC-MS Analyse der Reaktionsmischung nur das bereits aus der elektrochemischen Cyclisierung bekannte dehalogenierte Produkt **139** nachgewiesen werden. Jedoch war es auch hier nicht möglich, dieses aus der Reaktionslösung zu isolieren.



**Abbildung 95:** Ligandenfreie intramolekulare HECK-Reaktion am Modellpeptid **133**.

Auch hier scheint die für die Cyclisierung nötige konformationelle Änderung nicht möglich zu sein. Um auszuschließen, dass die ausgewählte *para*-Position des aromatischen Systems sehr ungünstig für die Cyclisierung ist, wurden die Cyclisierungsprodukte von verschiedenen substituierten Aromaten verglichen (siehe Abbildung 96).



**Abbildung 96:** Modellpeptide zur quantenmechanischen Betrachtung der Cyclisierung.

Hierzu kam ein Molekülbaukasten sowie einfache quantenmechanische Rechnungen zum Einsatz. Im Modell konnten keine deutlichen Unterschiede der beiden Produkte bezüglich ungünstiger Konformationen festgestellt werden. Auch die quantenmechanischen Berechnungen mit Hilfe eines einfachen semi-empirischen Modells (MMFF-basierte Konformerensuche und PM6-Reoptimierungen, Details siehe Kapitel 4.1.12) zeigten nur ein leicht stabileres Konformer im Produkt **144** (–3 kcal) im Vergleich zum Produkt **143**<sup>d</sup>.<sup>[68]</sup> Daher wurde angenommen, dass auch das *meta*-substituierte Edukt keine Cyclisierung unter den getesteten Bedingungen eingehen würde.

<sup>d</sup> Die quantenmechanischen Berechnungen wurden von [REDACTED] durchgeführt.

### 2.3.3.6 Untersuchungen der Polymereigenschaften von Dehydroalanin beinhaltenden Tripeptid-Polymeren

Um die Polymerisation des Tripeptids **129** genauer untersuchen zu können, wurde versucht durch Verseifung des Esters die Löslichkeit des Polymers zu verbessern (siehe Abbildung 97). Dadurch wäre es einfacher, die Struktur durch gängige Analysenverfahren zu untersuchen. Anhand des IR-Spektrums des Polymers konnte eindeutig nachgewiesen werden, dass die Verseifung erfolgreich war. Jedoch führte auch dies zu keiner Verbesserung der Löslichkeit und das erhaltene Polymer war unlöslich in allen getesteten Lösungsmitteln<sup>e</sup>.

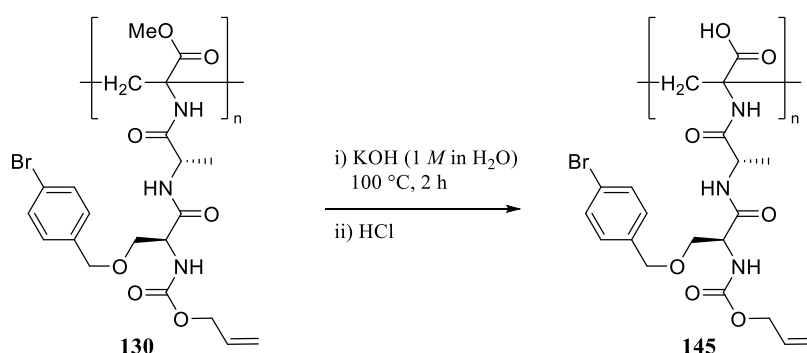


Abbildung 97: Verseifung des Polymers **130**.

Um weitere Versuche mit den spontan entstehenden Polymeren durchführen zu können, wurde das Tripeptid **148** synthetisiert (siehe Abbildung 98).

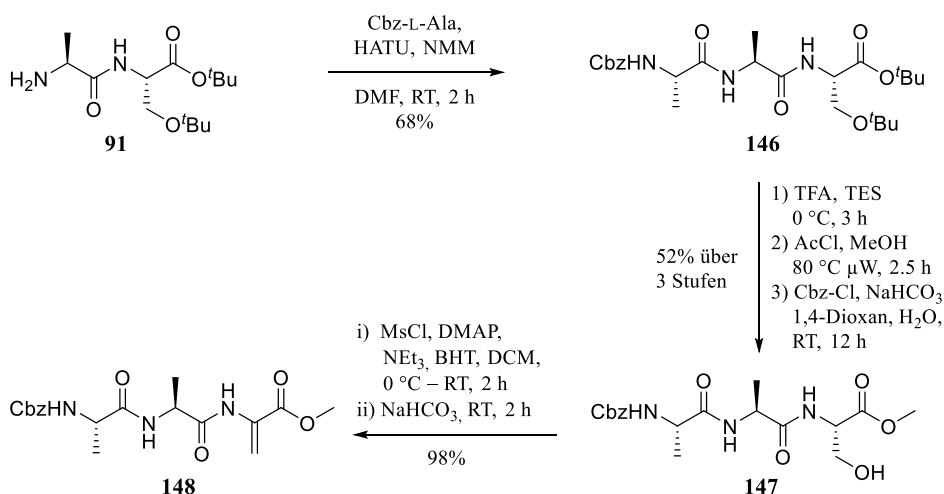
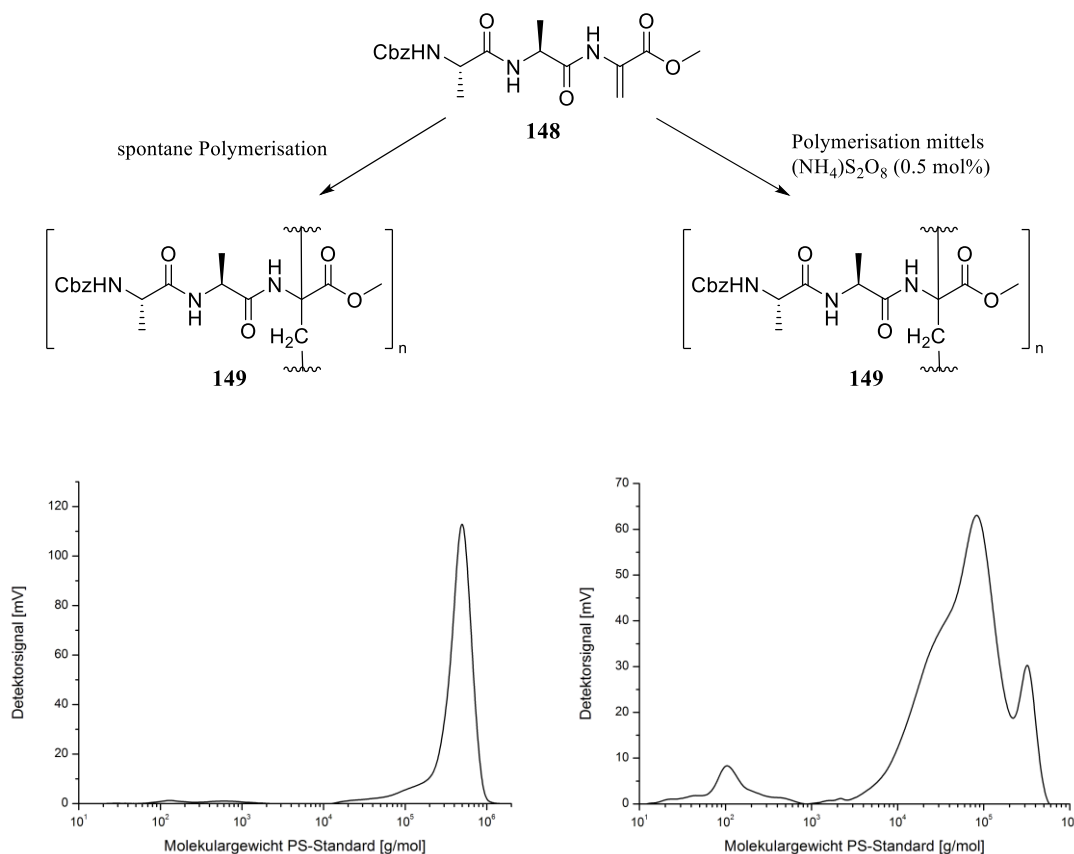


Abbildung 98: Synthese des Tripeptids **148**.

<sup>e</sup> DCM, DMF, DMSO, EtOAc, H<sub>2</sub>O, HFIP, HCl<sub>aq</sub> (1 M), MeOH, NaOH<sub>aq</sub> (1 M), NMP, TFA, THF.

Dabei kam es bei der Abspaltung der *tert*-Butyl-Gruppen zur teilweisen Abspaltung der Cbz-Gruppe, was eine erneute Blockierung des Amins nach erfolgreicher Veresterung erforderte. Um bei der Bildung der Dehydroalanin-Einheit eine vorzeitige Polymerisation zu verhindern, wurde BHT bereits während der Synthese zugesetzt. Dieses wurde jedoch durch anschließende säulenchromatographische Reinigung des Produkts **148** entfernt, wobei sich das erhaltene Monomer zunächst als stabil erwies und als Reinstoff in sehr guter Ausbeute gewonnen werden konnte. Diese Tatsache unterschied es vom analogen Dipeptid CbzAla $\Delta$ AlaOMe (**81**), welches nur in geringer Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung isoliert werden konnte. Beim Versuch das Tripeptid **148** in Acetonitril zu lösen setzte jedoch eine spontane Polymerisation ein und es bildete sich das Polymer **149** (siehe Abbildung 99). Bei einer GPC-Analyse dieses Polymers zeigte sich, dass neben einer Verunreinigung mit der molekularen Masse des Monomers, ein Polymer mit sehr hohem Molekulargewicht ( $>5 \times 10^5$  g/mol) entstanden ist.



**Abbildung 99:** Polymerisation des Tripeptids **148** und zugehörige GPC-Analyse;

Säulen: HEMA 300/100/40, 50 °C, RI-Detektion; Flow: 1 mL/min;

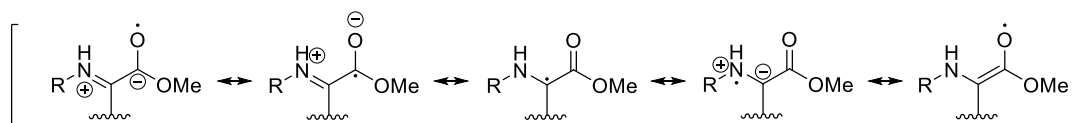
Eluent: DMF, Polystyrol Kalibration, Ausschlussgrenze:  $5 \times 10^5$  g/mol.



Eine Angabe des Molekulargewichts ist jedoch aufgrund der Auswertung anhand einer Polystyrol-Kalibration und des, in der gleichen Größenordnung wie der gemessene Wert befindlichen, Ausschlussvolumens ( $5 \times 10^5$  g/mol) nicht möglich.

Dennoch wurden in der Literatur molare Massen von Poly(*N*-decanoyldehydroalaninmethylester) mittels „*low-angle laser light scattering*“ (LALLS) bestimmt und diese anhand einer GPC Analyse mit einem Polystyrol-Standard verglichen.<sup>[64]</sup> Dabei hatte das Dehydroalanin-Polymer mit einer molaren Masse von  $6.6 \times 10^5$  g/mol das gleiche Elutionsvolumen wie ein Polystyrol-Standard mit  $3.5 \times 10^4$  g/mol. Wird davon ausgegangen, dass das vorliegende Polymer **149** das gleiche Verhalten bezogen auf die Elutionseigenschaften zeigt, so kann von Molgewichten über einer Million ausgegangen werden. Zusätzlich muss jedoch zugefügt werden, dass während der Probenvorbereitung für die GPC-Analyse sehr viel unlösliches Polymer abfiltriert wurde, welches effektiv den Filter (0.45  $\mu$ m Porengröße) zusetzte. Dieses Verhalten wurde bereits bei ähnlichen Polymeren beobachtet und wird meist durch eine extrem hohe molekulare Masse oder durch die Bildung von Mikrogelen begründet. Dehydroalanin-Polymere die dieses Verhalten zeigten, besitzen eine molare Masse von über 15 Millionen und wurden ebenso durch spontane Polymerisation hergestellt.<sup>[64]</sup>

Aus den genannten Gründen kann anhand der GPC-Analyse weder eine genaue Aussage über die molare Masse, noch über die Dispersität des erhaltenen Polymers getroffen werden. Allerdings bestätigen alle Ergebnisse und Beobachtungen die bereits in der Literatur erwähnte hohe Reaktivität von Dehydroalanin-Monomeren und den niedrigen Anteil an Kettenabbruchreaktionen während der spontanen Polymerisation.<sup>[64]</sup> Dies ist unter anderem auf die captodative Stabilisierung des entstehenden Dehydroalanin-Radikals zurückzuführen (siehe Abbildung 100).<sup>[65]</sup>



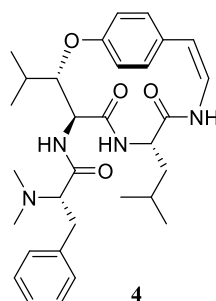
**Abbildung 100:** Captodative Stabilisierung des Dehydroalanin-Radikals.

Um ein Polymer mit kleinerem Molekulargewicht zu erzeugen, wurde das Monomer in DMSO unter Zugabe von Ammoniumperoxodisulfat (0.5 mol%) polymerisiert. Das so erhaltene Polymer wurde durch eine Dialyse (nominelle Trenngrenze: 1000 g/mol) von Monomer-Resten gereinigt und anschließend NMR-spektroskopisch untersucht. Dabei konnten keine Reste des Monomers festgestellt werden, woraufhin auch dieses Polymer mittels GPC analysiert wurde. Allerdings zeigte diese GPC-Analyse wie schon zuvor eine Verunreinigung im Bereich der molaren Masse

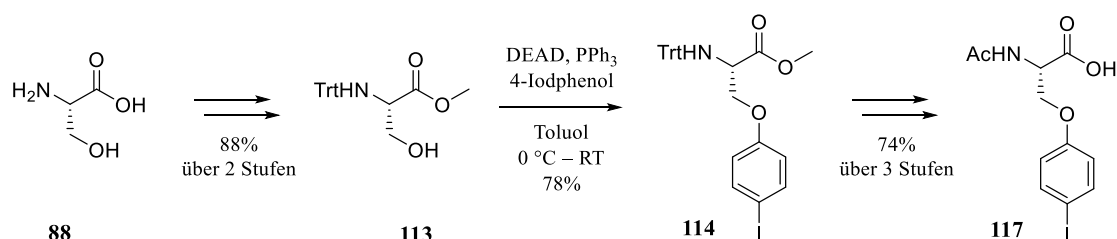
des Monomers. Von ähnlichen Polymeren ist bekannt, dass diese bei erhöhten Temperaturen zur Depolymerisation neigen.<sup>[69]</sup> Da die GPC Analyse bei 50 °C durchgeführt wurde, ist davon auszugehen, dass das beobachtete Signal vom, durch Depolymerisation entstandenen, Monomer verursacht wurde. Weiter zeigte die Analyse ein Polymer, welches das gleiche Elutionsvolumen wie ein Polystyrol mit einer molaren Masse von ca.  $4 \times 10^4$  g/mol aufwies. Somit konnte durch die Initiierung der Polymerisation ein wesentlich kleineres Polymer als durch die spontane Polymerisation synthetisiert werden. Dies bestätigte wiederum die zuvor getroffenen Aussagen zur Reaktivität und Stabilität der Dehydroalanin-Radikale. Wird das Elutionsprofil genauer betrachtet, so zeigt dieses eine multimodale Verteilung, was auf einen mehrstufigen Polymerisationsprozess hindeutet. Daher ist es wahrscheinlich, dass bereits vor der Zugabe des Initiators eine spontane Polymerisation eingesetzt hatte. Es ist aber auch möglich, dass die Zersetzung des Polymers während der GPC Analyse diese multimodale Verteilung hervorgerufen hat.

### 2.3.4 Zusammenfassung

Um eine elektrochemische Synthese von Cyclopeptid-Alkaloiden durchzuführen, wurde zunächst versucht, ein zur Struktur des Frangufolin (**77**) analoges Modellpeptid zu synthetisieren.



Da sich die Synthese des  $\beta$ -Hydroxyleucin-Bausteins schwierig gestaltete, und diese Struktureinheit nicht essentiell für die zu testende Cyclisierung war, wurde stattdessen die Synthese eines Serin-Bausteins durchgeführt (siehe Abbildung 101).



**Abbildung 101:** Synthese des  $\beta$ -Arylether Bausteins **117**.

Hierbei wurde zunächst der  $\beta$ -Arylether Baustein **117** aufgebaut, welcher jedoch bei der Kupplung an das Dipeptid **91** eine Instabilität gegenüber Basen zeigte. Aus diesem Grund wurde der Benzyl-Baustein **125** synthetisiert, mit welchem erfolgreich das Tripeptid **126** hergestellt werden konnte (siehe Abbildung 102).

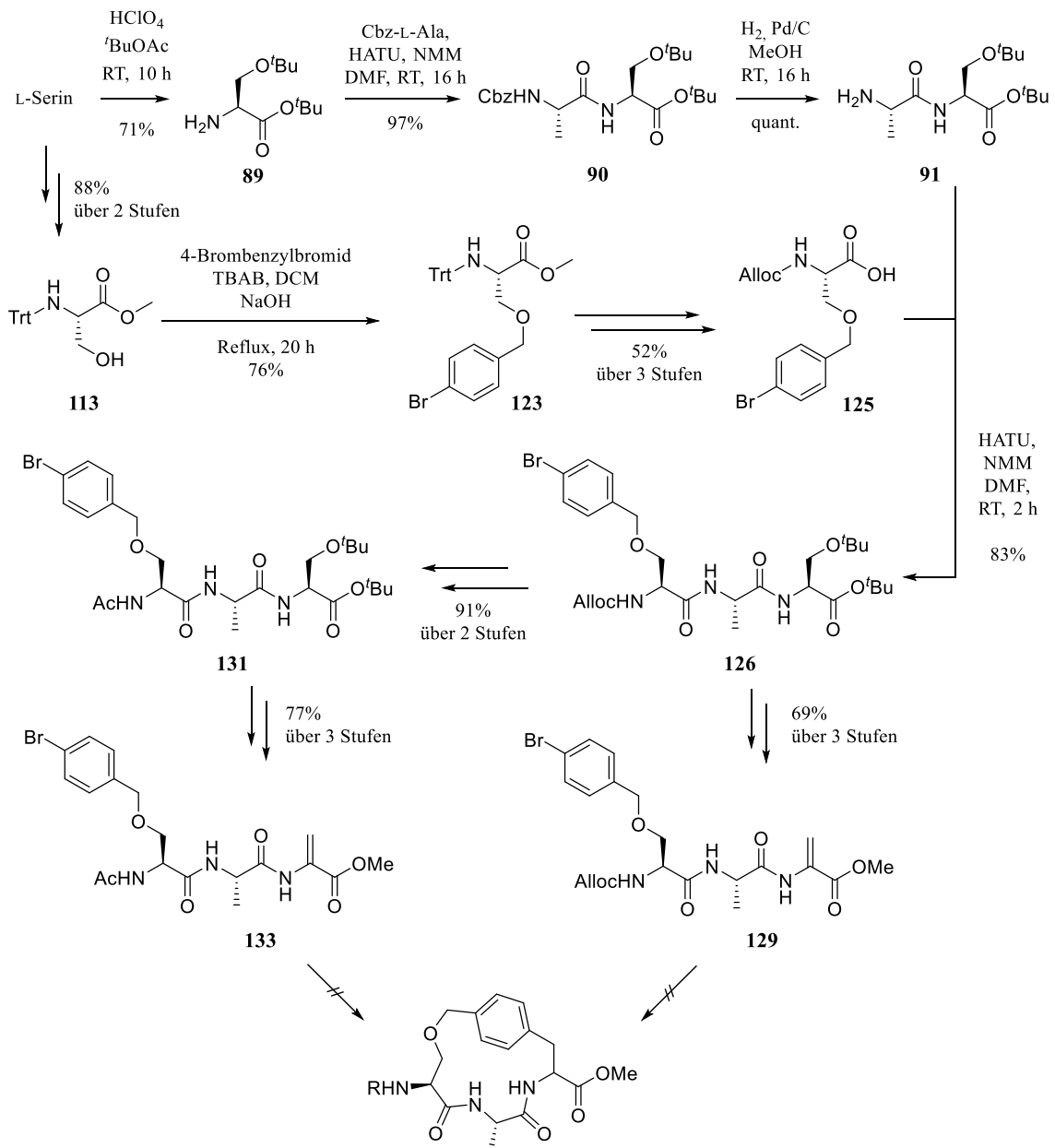
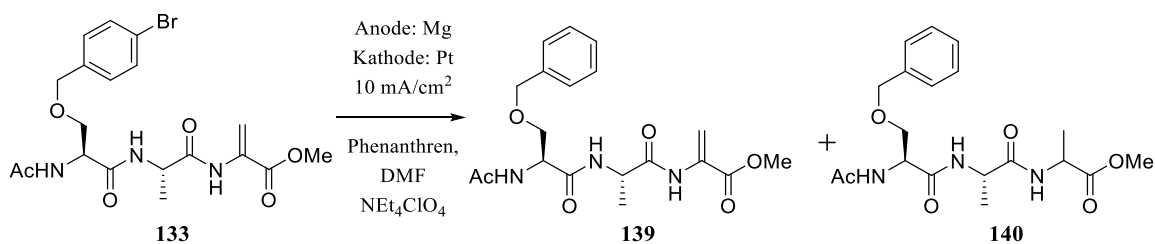


Abbildung 102: Synthese der Tripeptide **133** und **129**.

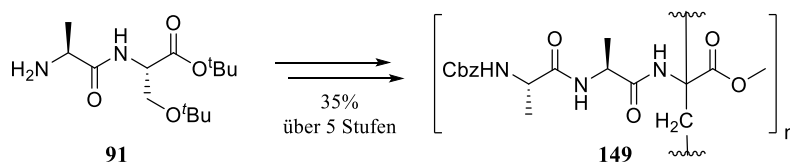
Anschließend wurde dieses mit einer effizienten Reaktionssequenz zum Dehydroalanin beinhaltenden Tripeptid **129** umgesetzt. Zusätzlich wurde das Acetyl-Analogon **133** über die gleiche Sequenz dargestellt. Wie sich herausstellte neigte das Tripeptid **129** zur spontanen Polymerisation, was eine quantitative Auswertung der elektrochemischen Cyclisierung nicht

möglich machte. Das synthetisierte Tripeptid **133** neigte zwar nicht zur spontanen Polymerisation, jedoch konnte auch hier eine Polymerisation während der elektrochemischen Cyclisierung und lediglich die Bildung des dehalogenierten Produkts **139** und des reduzierten Produkts **140** nachgewiesen werden (siehe Abbildung 103). Auch mit Hilfe einer Palladium-katalysierten Cyclisierung konnte nicht das gewünschte Produkt gewonnen werden.



**Abbildung 103:** Versuch zur elektrochemischen Cyclisierung des Tripeptids **133** in DMF bei 10 mA/cm<sup>2</sup>

Für genauere Untersuchungen der Polymere aus Dehydroalanin beinhaltenden Tripeptiden wurde das Tripeptid **148** synthetisiert und versucht das daraus spontan entstehende Polymer **149** zu charakterisieren. Des Weiteren wurde eine radikalische Polymerisation durch Ammoniumperoxodisulfat initiiert und das entstandene Polymer mit dem durch spontane Polymerisation entstandenen Polymer verglichen.



**Abbildung 104:** Synthese des Polymers **149**.

Dabei konnten alle Untersuchungen die in der Literatur bereits beschriebenen Eigenschaften der Dehydroalanin-Monomere und der daraus resultierenden Polymere bestätigen.

Zukünftige Untersuchungen des durch initiierte Polymerisation entstandenen, kleineren und dadurch besser löslichen Polymers könnten die genaue Struktur dieser Tripeptid-Polymere aufklären und dadurch Hinweise auf die möglichen Anwendungsgebiete liefern.

## 3. Synthese von Palmitinsäureestern der Hydroxystearinsäure

### 3.1 Einleitung

#### 3.1.1 Fettsäurebiosynthese

Bei Säugetieren findet die Fettsäurebiosynthese an einem multifunktionellen Enzymkomplex, der Fettsäuresynthase, statt, welcher aus zwei identischen Proteinen mit jeweils ca. 2300 Aminosäuren besteht.<sup>[70]</sup> Jedes Protein besteht dabei aus acht verschiedenen Domänen, wovon sieben nacheinander auf das an der achten Domäne gebundene Substrat einwirken. Diese achte Domäne wird *acyl-carrier protein* (kurz ACP) genannt und bindet das Substrat, ähnlich der T-Domäne bei der Synthese von NRPs, durch eine 4'-Phosphopantethein-Gruppe. Diese gleicht dem aktiven Teil von Coenzym A (kurz CoA) und stellt dadurch eine Art makromolekular gebundenes CoA dar. Durch den, ca. 2 nm langen, beweglichen Arm können alle sieben katalytisch aktiven Domänen erreicht werden. Zusätzlich zur zentralen SH-Gruppe der 4'-Phosphopantethein-Gruppe gibt es eine weitere SH-Gruppe (periphere SH-Gruppe), welche zu einem Cysteinrest einer katalytischen Domäne, der Ketoacylsynthase, gehört (siehe Abbildung 105).

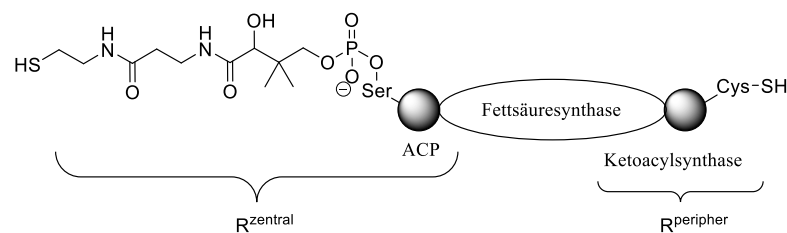


Abbildung 105: Periphere und zentrale SH-Gruppe der Fettsäuresynthase.

Gestartet wird die Fettsäurebiosynthese durch die Übertragung eines Acetylrestes von Acetyl-CoA durch eine Acetyltransacylase auf die zentrale SH-Gruppe. Danach wird diese Acetyl-Einheit von der Ketoacylsynthase übernommen, indem sie an die periphere SH-Gruppe bindet. Die dadurch freie zentrale SH-Gruppe wird nun durch die Malonyltransacylase mit einem Malonylrest aus Malonyl-CoA, welches durch Reaktion von ATP und Hydrogencarbonat mit Acetyl-CoA entstanden ist, beladen (siehe Abbildung 106).

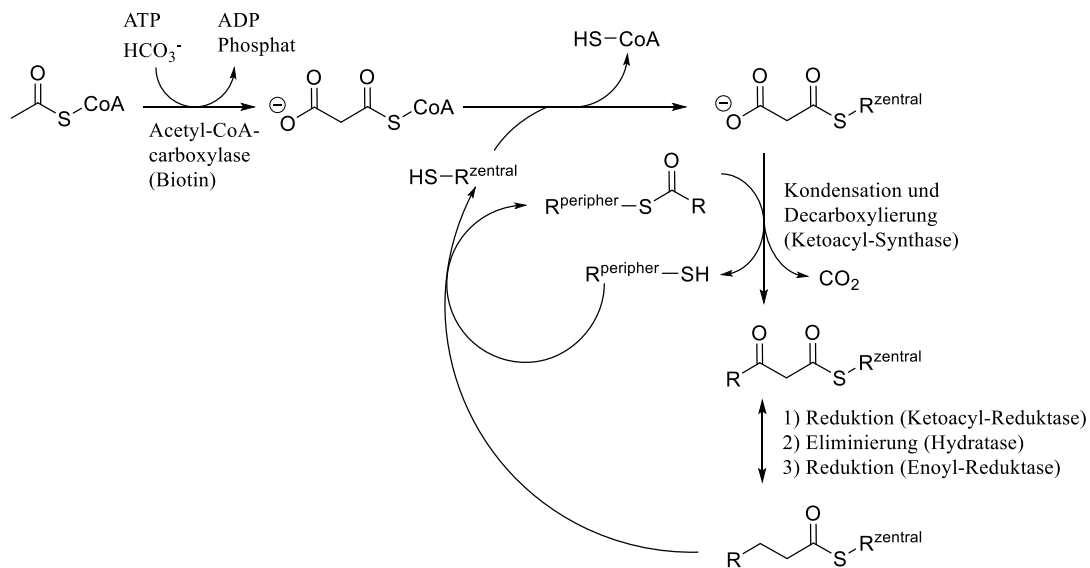


Abbildung 106: Fettsäurebiosynthese.

Hierbei ist anzumerken, dass die Synthese des Malonyl-CoA aus Acetyl-CoA der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Fettsäurebiosynthese ist. Anschließend findet die Kondensation des an der peripheren SH-Gruppe gebundenen Acetylrests mit dem an der zentralen SH-Gruppe gebundenen Malonylrest statt. Danach findet eine Sequenz an Modifikationen statt, bei der die Fettsäurekette am beweglichen Phosphopantethein-Arm von einer Domäne zur nächsten gereicht wird (siehe Abbildung 106). Nach dieser Sequenz wird die Fettsäurekette auf die periphere SH-Gruppe übertragen und die zentrale SH-Gruppe erneut mit einem Malonylrest beladen. Anschließend findet der beschriebene Zyklus erneut statt und die Fettsäurekette wird verlängert. Die längste, durch die Fettsäuresynthese synthetisierbare, Fettsäure ist die Palmitinsäure (C<sub>16</sub>). Alle längeren Ketten sowie Doppelbindungen werden durch weitere Enzyme unter Verbrauch von Malonyl-CoA bzw. NADPH aufgebaut.

### 3.1.2 Lipidperoxidation – möglicher Ursprung der FAHFAs

Die Lipidperoxidation beschreibt einen Prozess, bei dem Radikale (z.B. Hydroxyl- und Hydroperoxyradikale) mit ungesättigten Lipiden der Zellmembran reagieren.<sup>[71]</sup> Dabei werden besonders oft mehrfach-ungesättigte Fettsäuren zu entsprechenden Radikalen umgesetzt, welche mit Sauerstoff wiederum hochreaktive Radikale bilden (siehe Abbildung 107). Diese bilden nach *H*-Abstraktion Hydroperoxide und initiieren dabei zeitgleich eine erneute Radikal-Reaktion. Die schlussendlich entstehenden Produkte sind meist hoch reaktiv und stehen unter anderem im Zusammenhang mit dem Alterungsprozess und der Entstehung von Krebs.<sup>[71]</sup> Jedoch besitzt der

Körper effektive Schutzmaßnahmen wie die Glutathionperoxidasen, welche Glutathion als Reduktionsmittel benutzen und so die entstehenden Radikale abfangen.

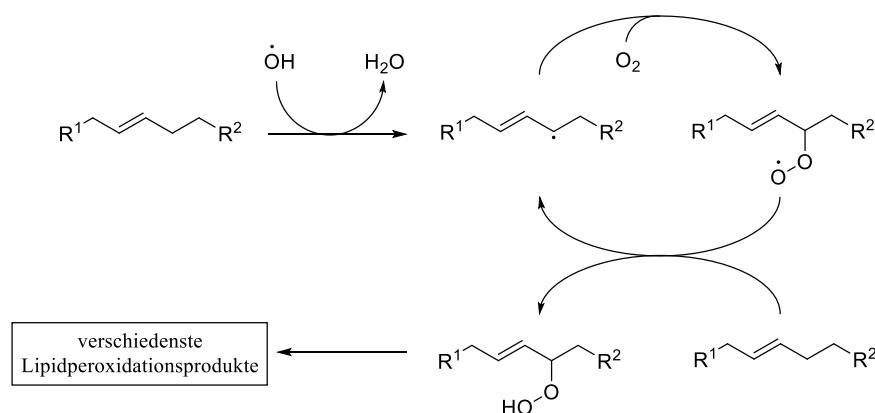


Abbildung 107: Lipidperoxidation.

Somit entstehen sowohl durch die Radikalreaktionen, als auch durch Reduktion der Radikale eine Vielfalt an Produkten, welche als sekundäre Lipidperoxidationsprodukte bezeichnet werden können. Unter diesen gibt es eine Reihe von Substanzen, die bereits in unzähligen Studien untersucht wurden, jedoch auch solche, deren Funktion bisher noch nicht eindeutig aufgeklärt werden konnte. Dazu gehört 9-Hydroxystearinsäure, welche im Zusammenhang mit der Regulierung der Zellproliferation steht und bei bestimmten humanen Darmkrebszellen das Wachstum dieser inhibieren konnte.<sup>[72]</sup>

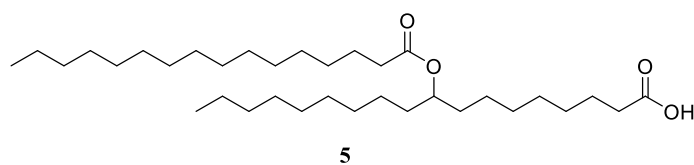


Abbildung 108: 9-PAHSA (5).

Ein ähnliches Strukturmotiv weisen die sogenannten Fettsäure-Hydroxyfettsäureester (*engl. fatty acid-hydroxy fatty acids*, kurz FAHFAs) auf. Diese wurden erstmals aus Fettzellen von Mäusen extrahiert, wobei der Palmitinsäure-9-hydroxystearinsäureester (9-PAHSA, 5) den größten Anteil ausmachte (siehe Abbildung 108).<sup>[73]</sup> Experimente zeigten, dass die meisten dieser FAHFAs in unseren Nahrungsmitteln vorkommen, jedoch auch im Körper synthetisiert werden. Dabei dient unter anderem die als sekundäres Lipidperoxidationsprodukt nachgewiesene 9-Hydroxystearinsäure und die aus der Fettsäurebiosynthese stammende Palmitinsäure als Ausgangsmaterial.<sup>[74]</sup> Des Weiteren zeigen diese Studien, dass die Acylierung höchst wahrscheinlich durch eine unbekanntete Acyltransferase katalysiert wird, welche bevorzugt die

(*R*)-9-Hydroxystearinsäure acyliert. Zusätzlich zeigt die Carboxylesterlipase (kurz CEL) eine höhere Aktivität der hydrolytischen Spaltung bezogen auf das *S*-Enantiomer. Beide Ergebnisse werden durch die Tatsache bestätigt, dass der überwiegende Teil der isolierten 9-PAHSA als *R*-Enantiomer vorliegt.<sup>[74]</sup> Dieser Überschuss an *R*-Enantiomer kann entweder durch die Selektivität der beiden Enzyme, oder durch die selektive Synthese der (*R*)-9-Hydroxystearinsäure begründet werden. Letzteres dient der aktuellsten Literatur als Anhaltspunkt, den Ursprung der 9-Hydroxystearinsäure nicht in der Lipidperoxidation, sondern in einer enzymatisch katalysierten Reaktion zu vermuten. Für diese Vermutung gibt es jedoch keinen Nachweis und der Überschuss an (*R*)-9-PAHSA ist, wie bereits beschrieben, kein Ausschlusskriterium für eine racemische Synthese der 9-Hydroxystearinsäure durch die Lipidperoxidation.

### 3.1.3 Bereits veröffentlichte Synthesen von FAHFAs

Die erste Synthese der PAHSAs wurde von Kahn durchgeführt und lieferte die racemische 9- und 5-PAHSA ausgehend von Decanal bzw. Tetradecanal (**150**) in vier Stufen mit einer Gesamtausbeute von 14% (siehe Abbildung 109).<sup>[73]</sup> Allerdings erlaubt diese Reaktionssequenz keine einfache Modifikation, welche den Zugang zur enantiomerenreinen PAHSA ermöglicht.

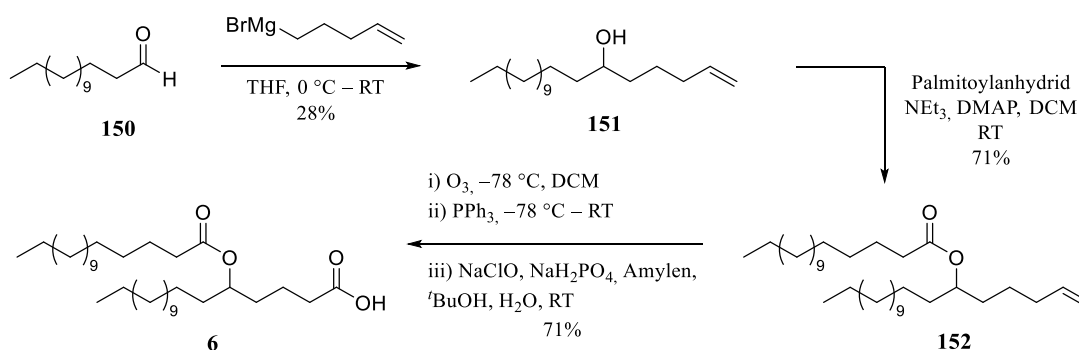


Abbildung 109: Racemische Synthese von 5-PAHSA (**6**) nach Kahn.<sup>[73]</sup>

Daher wurde von Siegel eine effektive Synthese von (*R*)-9-PAHSA (**R-5**) durchgeführt, bei der er sich am „chiral-Pool“ bediente und die Verfügbarkeit von (*S*)-Epichlorhydrin (**153**) nutzte (siehe Abbildung 110).<sup>[74]</sup> Dadurch war es möglich (*R*)-9-PAHSA (**R-5**) in fünf Stufen mit einer Gesamtausbeute von 55% und einem Enantiomerenüberschuss von >99% zu synthetisieren.



### 3.1.3. BEREITS VERÖFFENTLICHTE SYNTHESEN VON FAHFAS

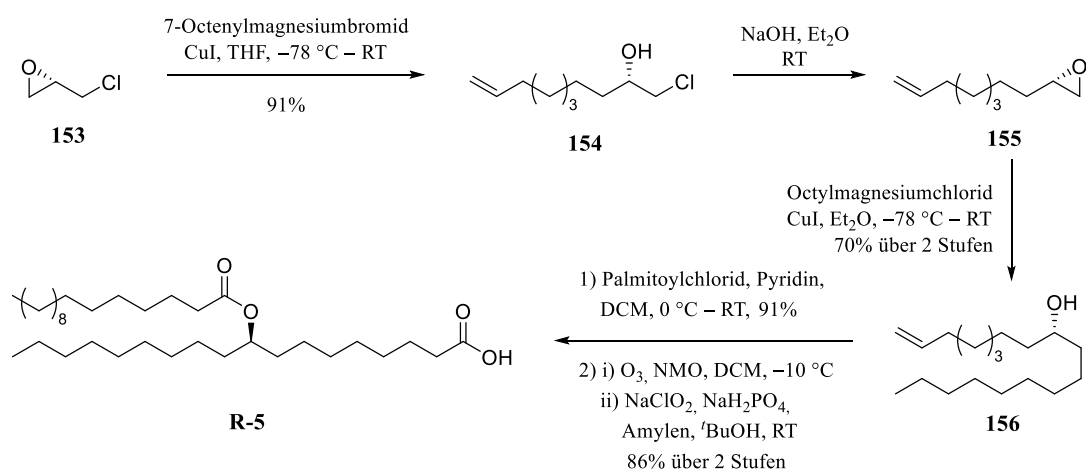


Abbildung 110: Enantioselektive Synthese von (R)-9-PAHSA (**R-5**) nach Siegel.<sup>[74]</sup>

Hierbei waren zwei Kupfer-katalysierte Alkylierungen der Epoxide **153** und **155** die Schlüsselschritte, welche den jeweiligen Alkohol in exzellenter Ausbeute lieferten. An dieser Stelle ist zuzufügen, dass diese Route nach der in dieser Arbeit beschriebenen Synthese veröffentlicht wurde.

## 3.2 Zielsetzung

Um die biologische Aktivität von PAHSAs genauer untersuchen zu können, soll ein effektiver Zugang zur (*R*)-9-PAHSA ((*R*)-5) entwickelt werden. Hierzu soll ausgehend von Decanal (**160**) eine enantioselektive Allylierung das erforderliche Stereozentrum generieren und der daraus resultierende Homoallylalkohol **159** mit Palmitinsäure verestert werden (siehe Abbildung 111).

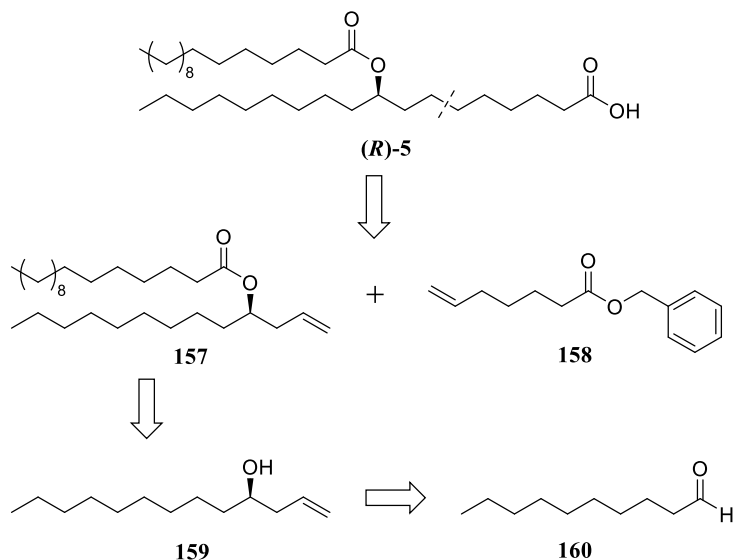


Abbildung 111: Retrosynthese zur enantioselektiven Synthese von (*R*)-9-PAHSA ((*R*)-5).

Der Aufbau des restlichen Kohlenstoffgerüsts der Stearinsäure soll durch eine Kreuzmetathese realisiert werden, wobei der 6-Heptensäurebenzylester (**158**) zum Einsatz kommt.

Weiter soll auf gleiche Weise die racemische 5-PAHSA (**6**) durch Kreuzmetathese des Esters **161** mit Benzylacrylat (**162**) synthetisiert werden (siehe Abbildung 112).

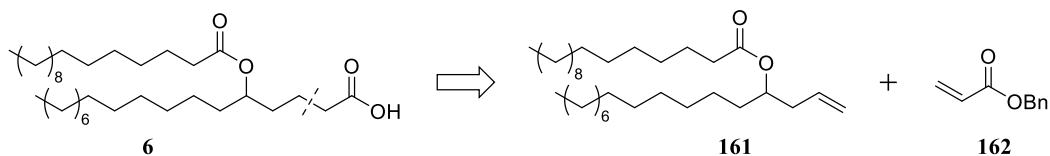


Abbildung 112: Retrosynthese der racemischen 5-PAHSA (**6**).

## 3.3 Ergebnisse und Diskussion

### 3.3.1 Enantioselektive Synthese von 9-PAHSA

Ausgehend von Decanal wurde der racemische Homoallylalkohol **159** mittels der bereits in Kapitel 2.2.4.1 beschriebenen Zink vermittelten BARBIER-Reaktion in quantitativer Ausbeute hergestellt (siehe Abbildung 113).<sup>[75]</sup>

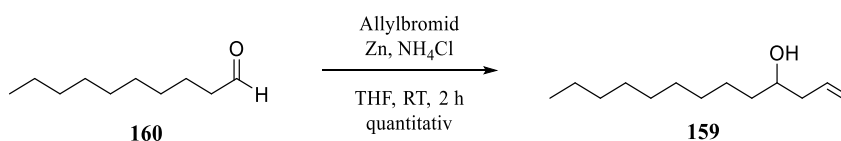


Abbildung 113: Allylierung von Decanal (**160**) mittels BARBIER-Reaktion.

Die beiden Enantiomere wurden durch eine KECK-Allylierung mit dem jeweiligen BINOL-Titan-Komplex als Katalysator hergestellt (genaue Beschreibung siehe S. 22).<sup>[76]</sup> Diese lieferte beide Enantiomere in akzeptablen Ausbeuten und exzellenten Enantiomerenüberschüssen (siehe Abbildung 114).

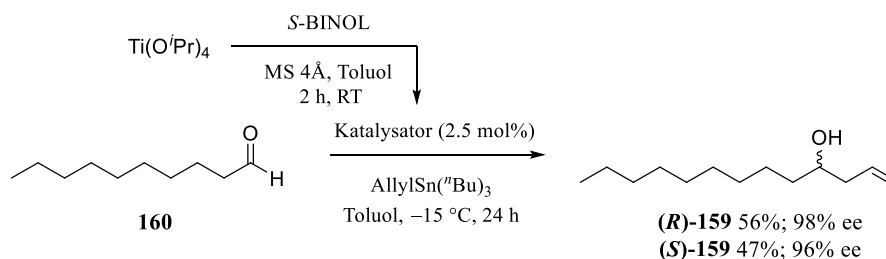


Abbildung 114: KECK-Allylierung von Decanal (**160**).

Die Enantiomerenüberschüsse wurden analog zum Homoallylalkohol **29** (siehe S. 26) mittels NMR-spektroskopischen Untersuchungen des Mosher-Esters durchgeführt (siehe Abbildung 115 und Abbildung 116).

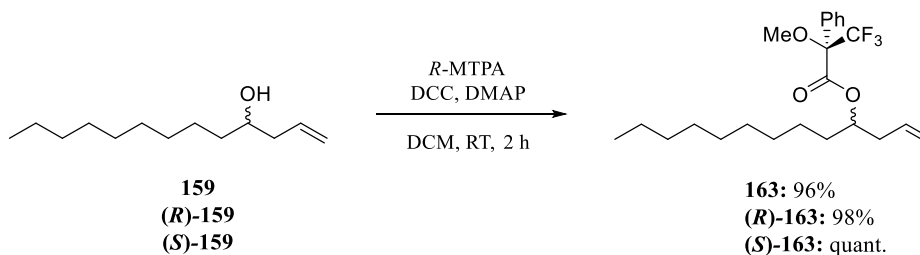
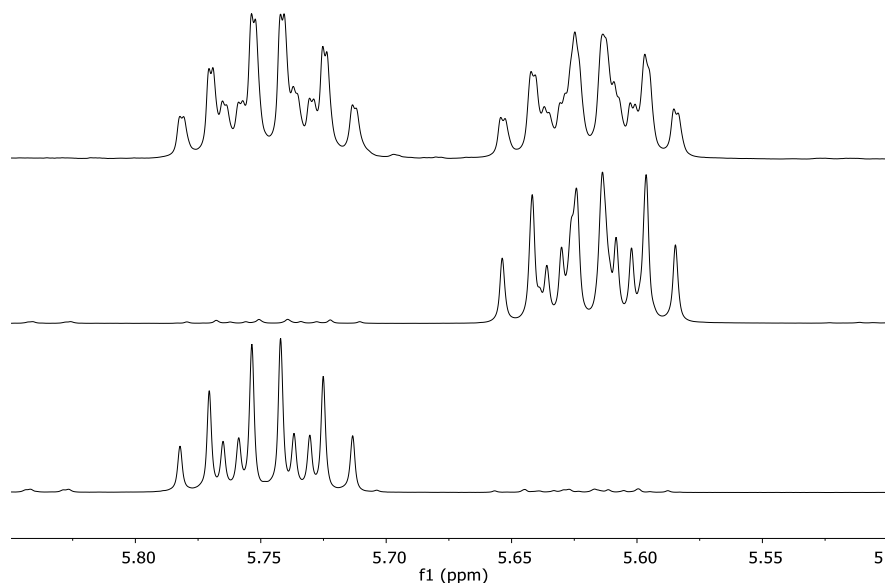
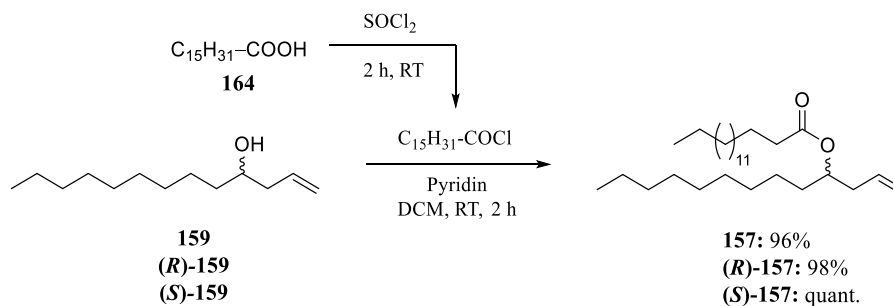


Abbildung 115: Mosher-Analyse des Homoallylalkohols **159**.



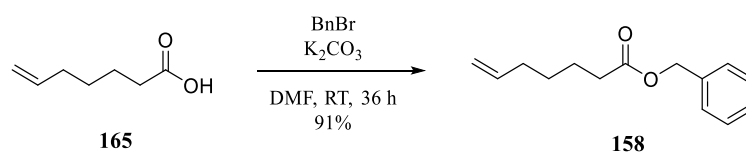
**Abbildung 116:** Mosher-Analyse von **163** (600 MHz); **163** (oben), **(S)-163** (Mitte), **(R)-163** (unten).

Die so gewonnenen Homoallylalkohole **159** wurden anschließend mit Palmitinsäure (**164**) zu den jeweiligen Palmitinsäureestern **157** umgesetzt (siehe Abbildung 117). Dies wurde durch Herstellung des Palmitinsäurechlorids mit Thionylchlorid und dessen Umsetzung mit den jeweiligen Homoallylalkoholen **159** realisiert.



**Abbildung 117:** Synthese der Palmitinsäureester **157**.

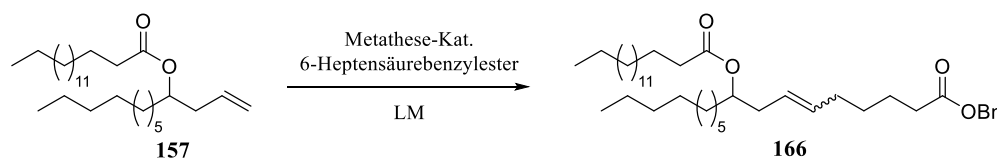
Die so gewonnenen Palmitinsäureester wurden mittels Olefinkreuzmetathese zu den entsprechenden Estern **166** umgesetzt (siehe Tabelle 8). Hierzu wurde zunächst der 6-Heptensäurebenzylester (**158**) ausgehend von 6-Heptensäure mit Benzylbromid in sehr guter Ausbeute synthetisiert (siehe Abbildung 118).



**Abbildung 118:** Synthese von 6-Heptensäurebenzylester (**158**).

Für die Olefinkreuzmetathese wurde ein GRUBBS-Metathese-Katalysator der zweiten Generation (kurz: GRUBBS-II) verwendet. Dieser zeichnet sich durch seine hohe Reaktivität und Luftstabilität aus, wobei dennoch in entgasteten Lösungsmitteln und unter Sauerstoffausschluss gearbeitet wurde. Bereits nach ersten Versuchen in Dichlormethan und Toluol konnten akzeptable Ausbeuten erreicht werden. Entgegen der Literatur waren in Dichlormethan die Reaktionsgeschwindigkeiten höher und die Ausbeuten besser als in Toluol (siehe Tabelle 8).<sup>[77]</sup> Aufgrund dieser Tatsache wurde die weitere Optimierung ausschließlich mit Dichlormethan durchgeführt.

**Tabelle 8:** Optimierung der Kreuzmetathese.



Nr.	LM	158	Katalysator	Bedingungen	Ausbeute	Isomerisierung <sup>a</sup>
1	Toluol	4 Äq.	GRUBBS-II (5 mol%)	80 °C, 24 h	29%	-
2	DCM	4 Äq.	GRUBBS-II (5 mol%)	50 °C, 28 h	56%	-
3	DCM	4 Äq.	GRUBBS-II (10 mol%)	50 °C, 24 h	54 – 70%	ca. 10%
4	DCM	2 Äq.	GRUBBS-II (10 mol%) <sup>c</sup>	50 °C, 96 h	42%	ca. 8%
5	DCM	4 Äq.	GRUBBS-II (20 mol%)	RT, 17 h	<5% <sup>b</sup>	ca. 0%
6	DCM	4 Äq.	catMETium <sup>®</sup> RF1 (10 mol%)	RT, 17 h	>90% <sup>b</sup>	ca. 14%
7	DCM	4 Äq.	catMETium <sup>®</sup> RF1 (10 mol%)	50 °C, 24 h	51%	ca. 3%

<sup>a</sup> HPLC-Analyse des Produkts; <sup>b</sup> HPLC-Analyse der Reaktionsmischung; <sup>c</sup> Zusatz von Benzochinon (10 mol%).

Während der Optimierung wurde mit dem bereits erhaltenen Produkt **166** die Hydrogenolyse zur 9-PAHSA (**5**) durchgeführt (siehe Abbildung 123). Bei anschließenden massenspektrometrischen Untersuchungen konnte das um eine Methyleneinheit kürzere Produkt **169** nachgewiesen werden. Dieses musste durch Isomerisierung des Homoallylalkohols **159** vor der eigentlichen Kreuzmetathese entstanden sein (siehe Abbildung 119). Eine Isomerisierung nach der Metathese würde zu Produkt **167** führen, welches nach einer Hydrogenolyse die gewünschte 9-PAHSA (**5**) liefern würde.

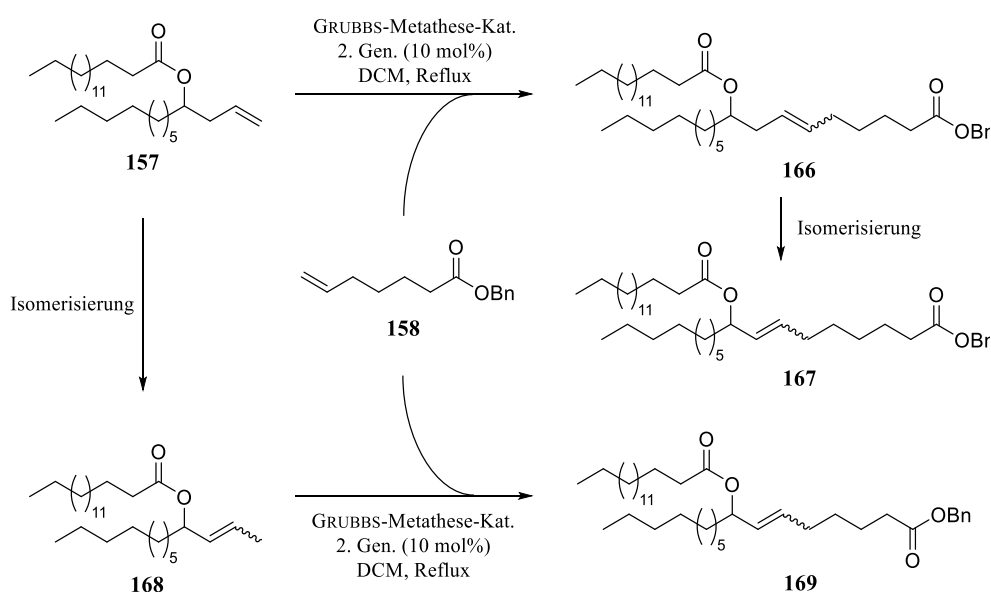


Abbildung 119: Isomerisierung während der Kreuzmetathese.

Dieses Phänomen ist bereits oft beobachtet worden, jedoch ist bislang unklar, welche Ruthenium-Spezies diese Isomerisierungen katalysiert. Eine Möglichkeit ist die Bildung einer Rutheniumhydrid-Spezies durch Abstraktion eines Protons vom Alken (Mechanismus A). Die andere Möglichkeit ist die Isomerisierung durch eine bereits gebildete Rutheniumhydrid-Spezies (Mechanismus B, siehe Abbildung 120).<sup>[78]</sup>

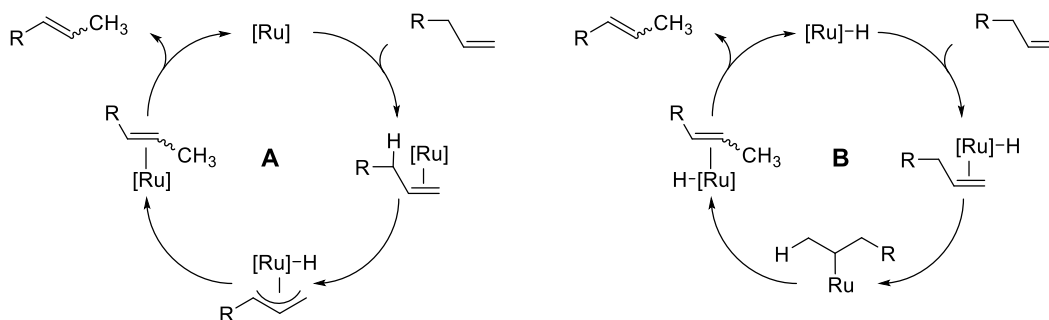
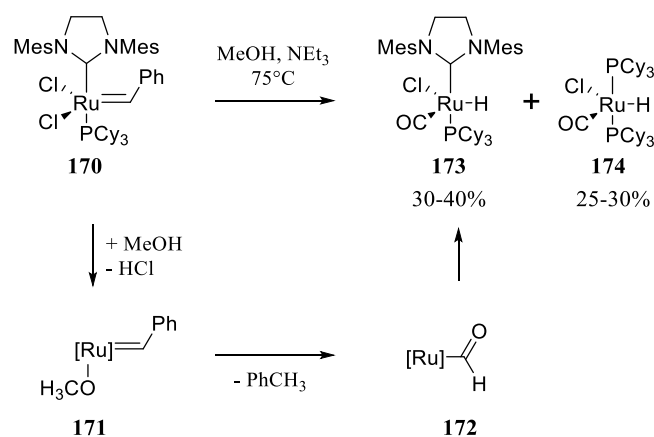


Abbildung 120: Mögliche Mechanismen für die Isomerisierung durch Ruthenium.<sup>[78a]</sup>

Die Herkunft dieser möglichen Rutheniumhydrid-Spezies ist bislang nicht gänzlich geklärt. Es gibt jedoch Hinweise, dass Verunreinigungen, die während des Herstellungsprozesses durch Kontakt des Katalysators mit Methanol entstehen, für die Isomerisierung verantwortlich sind (siehe Abbildung 121).<sup>[79]</sup> Dennoch können bisher unbekannte Zersetzungsprodukte des Katalysators als Auslöser der Isomerisierung nicht ausgeschlossen werden.<sup>[77b]</sup>

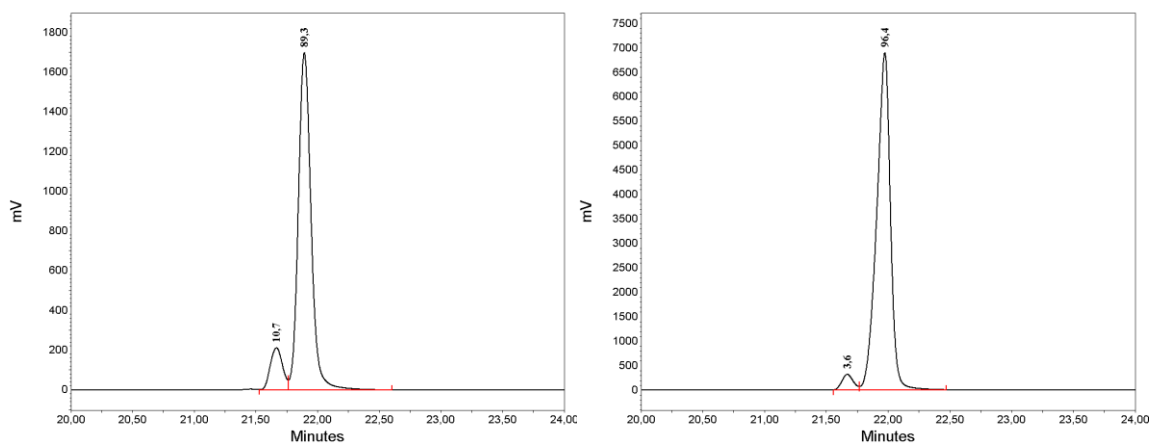


**Abbildung 121:** Möglicher Mechanismus für die Bildung von Rutheniumhydrid-Spezies mit Alkoholen.<sup>[78a]</sup>

Aus diesem Grund wurde ein weiterer Katalysator getestet. Dabei handelte es sich um catMETium<sup>®</sup>RF1, welcher eine vergleichbare Reaktivität aufweist und oft als Alternative zu den GRUBBS-Katalysatoren eingesetzt wird.<sup>[77a]</sup> Zudem zeigten Experimente bei erhöhter Temperatur eine ausgezeichnete thermische Stabilität auch bei langen Reaktionszeiten.<sup>[80]</sup> Eine weitere Alternative dazu ist die Verwendung eines Additivs bei gleichzeitiger Verminderung der Katalysatorbelastung.<sup>[81]</sup> Das einfachste und eines der effektivsten Additive stellt 1,4-Benzochinon dar. Dieses fängt die entstehende Hydrid-Spezies ab und soll dadurch die Isomerisierung verhindern. Jedoch konnte beim Zusatz von 1,4-Benzochinon auch nach Erhöhung der Katalysatorbelastung kein vollständiger Umsatz und lediglich eine geringe Ausbeute erreicht werden (siehe Tabelle 8, Nr. 4). Dahingegen zeigte der catMETium<sup>®</sup>RF1-Katalysator unter gleichen Bedingungen vollständigen Umsatz und einen akzeptablen Isomerisierungsgrad von 3.6% (siehe Abbildung 122).

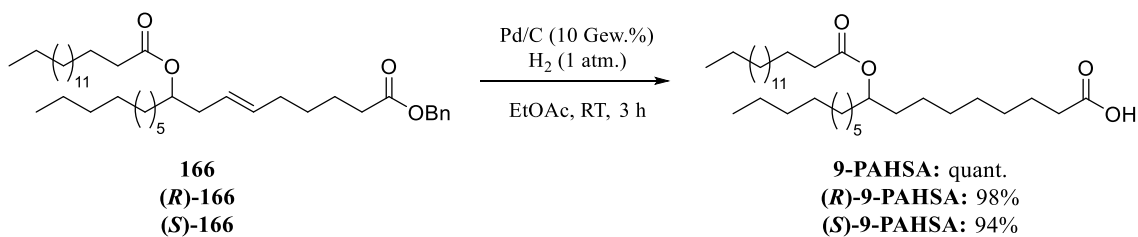
Weitere Versuche bei Raumtemperatur zeigten eine erhöhte Reaktionsbereitschaft des catMETium<sup>®</sup>RF1 bei gleichzeitig höherem Isomerisierungsgrad. Bei der Verwendung des GRUBBS II-Katalysators konnte nur ein sehr geringer Umsatz ohne nachweisbare Isomerisierung beobachtet werden. (siehe Tabelle 8, Nr. 5 und 6)

### 3. SYNTHESE VON PALMITINSÄUREESTERN DER HYDROXYSTEARINSÄURE



**Abbildung 122:** HPLC-Isomerentrennung der 9-PAHSA (**5**); links: Metathese mit GRUBBS-II; rechts: Metathese durch catMETium®RF1; Säule: *ACE Phenyl*, 40 °C, ELSD; Flow: 1 mL/min; A: MeCN; B: H<sub>2</sub>O; Gradient: 0–20 min 10% A linear auf 95% A.

Im nächsten Schritt wurden die erhaltenen Benzylester **166** hydrogenolytisch an Palladium gespalten und zeitgleich die Doppelbindung reduziert. Hierdurch konnten die gewünschten Produkte in nahezu quantitativer Ausbeute und hoher Reinheit gewonnen werden.



**Abbildung 123:** Hydrogenolyse der Benzylester **166**.



### 3.3.2 Synthese von 5-PAHSA

Die Synthese der 5-PAHSA (**6**) wurde ausgehend von Tetradecanal (**150**) analog zur Synthese der 9-PAHSA (**5**) durchgeführt (siehe Abbildung 124). Dabei wurde ohne weitere Optimierung das gleiche Protokoll wie zuvor für die Metathese mit Benzylheptensäure (**158**) eingesetzt. Trotz der Verwendung von GRUBBS-II konnte hierbei keine Isomerisierung festgestellt und lediglich das *E*-Produkt **176** isoliert werden. Wie bereits zuvor lieferte die Hydrogenolyse 5-PAHSA (**6**) in einer sehr guten Ausbeute.

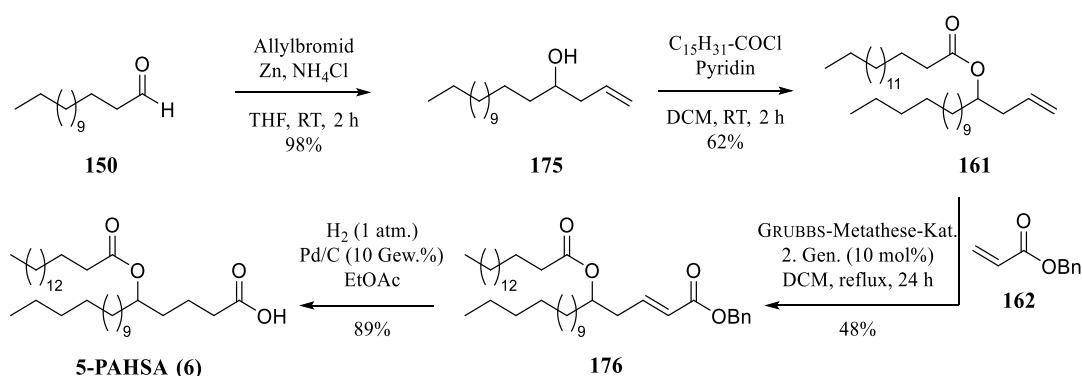


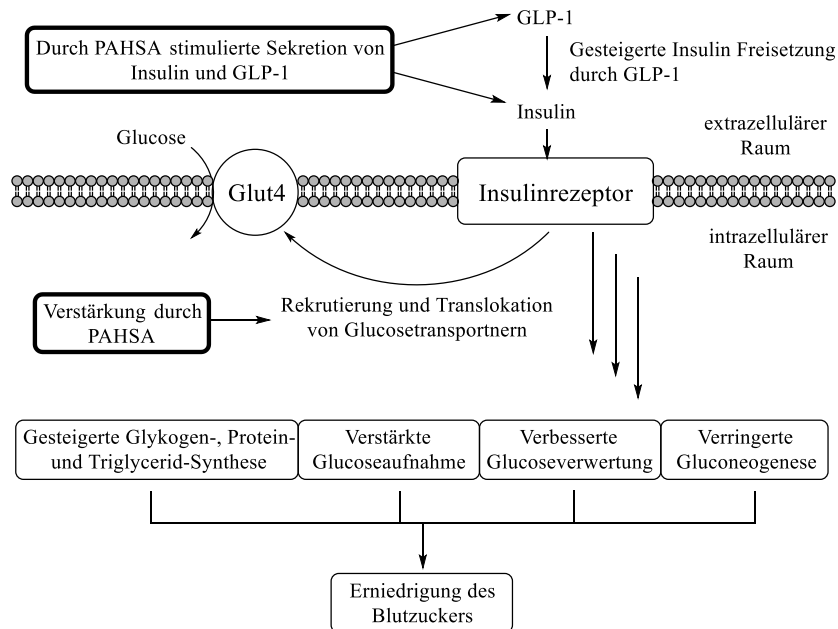
Abbildung 124: Synthese der 5-PAHSA (**6**).

### 3.3.3 Biologische Aktivität der PAHSA

Die in diesem Kapitel erwähnte Studie wurde bei der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH von Elsa Pflimlin, Maximilian Bielohuby, Marcus Korn, Kristin Breitschopf, Anja Pfenninger, Uwe Schwahn, Stefan Petry und Norbert Tennagels durchgeführt.

In einer 2014 veröffentlichten Arbeit von Kahn wurden PAHSAs als mögliche Therapeutika für Diabetes Typ-II diskutiert.<sup>[73]</sup> Bei Untersuchungen von Mäusen, die eine Überexpression von Glut4 Transportern im Fettgewebe besitzen (AG4OX-Mäuse; *adipose-selective Glut4 overexpression*), zeigten diese neben einer erhöhten Fettsäurebiosynthese und der daraus resultierenden höheren Menge an zirkulierenden Fettsäuren, auch eine erhöhte Glucosetoleranz. Eine durchgeführte Lipidanalyse dieser AG4OX-Mäuse zeigte im Vergleich mit einem Wildtypen einen 16- bis 18-fach erhöhten PAHSA Gehalt im Gewebe und einen zweifach erhöhten PAHSA Gehalt im Serum. Da in Insulin-resistenten Menschen eine reduzierte Menge an PAHSAs sowohl im Gewebe als auch im Serum gefunden wurden, ist von einer Korrelation zwischen dem PAHSA Level und der Insulin-Sensibilität auszugehen. Dabei sollen PAHSAs eine Sekretion von Insulin und GLP-1 stimulieren und gleichzeitig für eine verstärkte Insulin-vermittelte Translokation von Glucosetransportern verantwortlich sein (siehe Abbildung 125).

Alle diese Effekte sollen auf der Wechselwirkung der PAHSAs mit dem GPR120 beruhen. Laut Kahn können diese an den GPR120 binden und diesen aktivieren, was eine Erklärung für die Insulin-vermittelte Translokation von Glucosetransportern und der erhöhten Aufnahme von Glucose in Fettzellen wäre.



**Abbildung 125:** Vermutete Rolle von PAHSAs im Wirkmechanismus von Insulin.<sup>[82]</sup>

Durch die Synthese der 9-PAHSA Enantiomere und des 5-PAHSA Racemats konnten Tests zur Überprüfung der von Kahn veröffentlichten Ergebnisse durchgeführt werden. Diese zeigten jedoch keinerlei Einfluss der verabreichten PAHSAs auf die Sekretion von Insulin oder GLP-1.<sup>f</sup>

<sup>f</sup> Bislang nicht veröffentlichte Ergebnisse aus der Kooperation mit Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Mitwirkende Personen: Elsa Pflimlin, Maximilian Bielohuby, Marcus Korn, Kristin Breitschopf, Anja Pfenninger, Uwe Schwahn, Stefan Petry, Norbert Tennagels.

### 3.4 Zusammenfassung

Um die biologische Wirkung der 5- und 9-PAHSA zu testen, wurde eine einfache und sehr effiziente Synthese ausgehend von Tetradecanal und Decanal etabliert. Dabei waren eine Zink vermittelte BARBIER-Reaktion zur Allylierung und eine Kreuzmetathese die Schlüsselschritte zum Aufbau des Kohlenstoffgerüsts. Somit konnte die racemische 9-PAHSA (**5**) im Grammmaßstab über vier Stufen mit einer Gesamtausbeute von 62% synthetisiert werden. Die 5-PAHSA (**6**) wurde analog dazu in einer Gesamtausbeute von 26% erhalten.

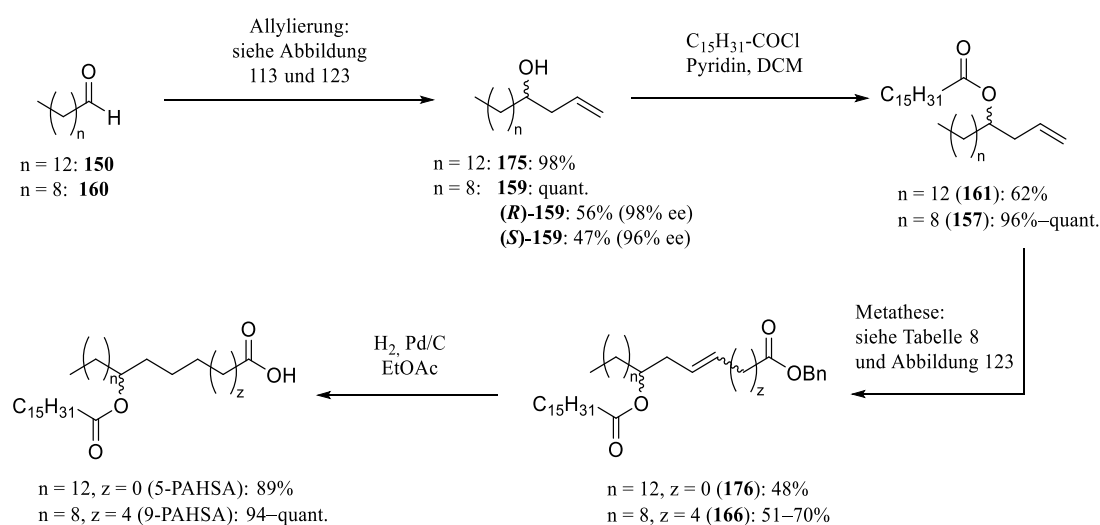


Abbildung 126: Überblick zur Synthese von PAHSA.

Durch eine enantioselektive KECK-Allylierung ist auch ein Zugang zu den beiden Enantiomeren der 9-PAHSA (**5**) möglich. Diese konnten durch die entwickelte Synthesestrategie mit einer Gesamtausbeute von 29% für (**R**)-**5** und 31% für (**S**)-**5** mit hervorragenden Enantiomerenüberschüssen von 98% bzw. 96% synthetisiert werden.



## 4. Experimenteller Teil

### 4.1 Allgemeines und Messgeräte

#### 4.1.1 Reaktionen

Alle Reaktionen unter Inertgasbedingungen ( $N_2$  oder Argon) wurden in ausgeheizten Glasgeräten unter Anwendung der SCHLENK-Technik durchgeführt. Die Reaktionskontrolle wurde mittels Dünnschichtchromatographie (Kapitel 4.1.3.14.1.3), LC/MS (Kapitel 4.1.4) oder  $^1H$ -NMR Spektroskopie (Kapitel 4.1.5) durchgeführt.

#### 4.1.2 Lösungsmittel und Chemikalien

Alle verwendeten Lösungsmittel wurden, sofern nicht anders angegeben, vor Benutzung unter Argonatmosphäre absolutiert und destilliert. Toluol, THF, Diethylether, Cyclohexan und 1,4-Dioxan wurden über Natrium unter Rückfluss erhitzt und anschließend unter Argon destilliert. Dichlormethan und Acetonitril wurden über Calciumhydrid getrocknet und anschließend unter Argon destilliert. *N,N*-Dimethylformamid (99.8% über Molekularsieb, AcroSeal<sup>®</sup>) und Dimethylsulfoxid (99.7% über Molekularsieb, AcroSeal<sup>®</sup>) wurden kommerziell bei *Acros* erworben und ohne weitere Reinigung verwendet. Alle weiteren Chemikalien wurden, sofern nicht anders angegeben, von kommerziellen Anbietern bezogen und ohne vorherige Reinigung eingesetzt. Zur Entfernung von Säurespuren wurde  $CDCl_3$  über basischem Aluminiumoxid gelagert. Sauerstofffreie Lösungsmittel wurden durch dreimaliges Einfrieren mit flüssigem Stickstoff, Anlegen eines Ölpumpenvakuums (ca.  $10^{-3}$  mbar) und anschließendem Auftauen unter Vakuum („freeze-pump-thaw“) erhalten. Metallorganische Katalysatoren wurden in einer Glovebox unter Stickstoffatmosphäre abgewogen und bei  $-30$  °C gelagert. Die Lösungsmittel für LC/MS-Messungen (Optima-LC/MS<sup>®</sup>: Wasser, Methanol, Acetonitril, Ameisensäure) wurden von der Firma *Fisher Scientific* erworben.

## 4.1.3 Chromatographie

### 4.1.3.1 Dünnschichtchromatographie

Für die analytische Dünnschichtchromatographie wurden DC-Fertigfolien der Firma *Merck* (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>) verwendet. Die Detektion erfolgte durch UV-Licht ( $\lambda = 254$  nm und  $\lambda = 365$  nm) oder durch folgende Anfärbereagenzien:

- SEEBACH-Reagenz: 1.0 g Cer(IV)sulfat-Tetrahydrat und 2.5 g Molybdätophosphorsäure, gelöst in 96 mL Wasser und 4 mL konz. Schwefelsäure.
- Kaliumpermanganat: 2.0 g Kaliumpermanganat und 5.5 g Natriumcarbonat, gelöst in 250 mL Wasser.

Säulenchromatographische Reinigungen wurden durch Flashchromatographie mit Hilfe des Isolera™ Flash Purification Systems oder manuell unter Stickstoffdruck durchgeführt. Hierfür wurde Kieselgel mit einer Partikelgröße von 35–70  $\mu\text{m}$  der Firma *Acros Organics* verwendet. Die jeweils angegebenen Laufmittelverhältnisse sind stets Volumenverhältnisse. Die Lösungsmittel Essigsäureethylester und Cyclohexan wurden vor Gebrauch destilliert.

### 4.1.3.2 HPLC

- HPLC Analysen wurden auf einem Knauer System mit Hochdruckgradientenmischung, DAD und ELSD, einem Waters Separationmodul 2695 mit DAD oder einem Agilent Infinity II 1260-System mit Hochdruckgradientenmischung und DAD gemessen. Als Eluenten für die HPLC wurden, wenn nicht anderst vermerkt, MeCN (Eluent A)/Wasser (Eluent B) für RP, und *n*-Hexan/Isopropanol für NP bei einer Flussrate von 1 mL/min eingesetzt. Es kamen insgesamt 5 analytische Säulen zum Einsatz:

*ACE C18-PFP* (150 mm  $\times$  4.6 mm, 3  $\mu\text{m}$ , 40 °C)

*ACE C18* (125 mm  $\times$  4.6 mm, 3  $\mu\text{m}$ , 40 °C)

*Phenomenex Aeris Widepore XB-C18* (150  $\times$  4.6 mm, 3.6  $\mu\text{m}$ , 40 °C)

*ACE Phenyl* (150 mm  $\times$  4.6 mm, 3  $\mu\text{m}$ , 40 °C)

*Daicel Chiral Chiralpak®IA-3* (250 mm  $\times$  4.6 mm, 3  $\mu\text{m}$ , 15 °C)

- Präparative HPLC Trennungen wurden an einem Knauer System mit Hochdruckgradientenmischung und DAD durchgeführt. Hierbei kamen 2 Säulen zum Einsatz:

*ACE C18-PFP* (150 mm  $\times$  30 mm, 5  $\mu\text{m}$ )

*ACE C18* (125 mm  $\times$  21.2 mm, 5  $\mu\text{m}$ )

#### 4.1.4 Massenspektrometrie

- HPLC-MS- und ESI-MS-Analysen wurden an einer HPLC-Anlage der 1200er Serie der Firma *Agilent Technologies* mit einer binären Pumpe und einem Dioden-Array-Detektor gemessen, an die ein LC/MSD-Trap-Massenspektrometer der Firma *Bruker* gekoppelt ist. Als Eluent wurden Mischungen von Wasser (mit 0.1% Ameisensäure) und Acetonitril mit einer Flussrate von 1 mL/min verwendet. Es wurde eine *Ascentis Express C<sub>18</sub>* Säule von *Supelco* (2.7 µm Partikelgröße, 3 cm Säulenlänge, 2.1 mm Durchmesser) bei einer Temperatur von 40 °C verwendet.
- HR-ESI-MS-Proben wurden auf einem *Waters QToF-Ultima 3*-Instrument mit Lockspray-Interface aufgenommen.

#### 4.1.5 NMR-Spektroskopie

Alle NMR-Spektren wurden an folgenden Geräten gemessen:

- *Bruker AC300* (5 mm BBFO-Kopf mit *z*-Gradient und ATM; für 300 MHz <sup>1</sup>H-NMR und 75.5 MHz <sup>13</sup>C-NMR)
- *Bruker Avance-II 400* (5 mm BBFO-Kopf mit *z*-Gradient und ATM; für 400 MHz <sup>1</sup>H-NMR und 100.6 MHz <sup>13</sup>C-NMR sowie 2D-Spektroskopie-Methoden)
- *Bruker ARX-400* (5 mm BBFO-SmartProbe mit *z*-Gradient und ATM; für 400 MHz <sup>1</sup>H-NMR und 100.6 MHz <sup>13</sup>C-NMR sowie 2D-Spektroskopie-Methoden)
- *Bruker Avance-III 600* (5 mm TCI-CryoProbe mit *z*-Gradient und ATM; für 600 MHz <sup>1</sup>H-NMR und 150.9 MHz <sup>13</sup>C-NMR sowie 2D-Spektroskopie-Methoden)

Die chemischen Verschiebungen, angegeben in ppm, beziehen sich auf das Signal des verwendeten deuterierten Lösungsmittels relativ zu Tetramethylsilan als Standard:

CDCl<sub>3</sub> (<sup>1</sup>H:  $\delta = 7.26$  ppm; <sup>13</sup>C:  $\delta = 77.16$  ppm); DMSO-d<sub>6</sub> (<sup>1</sup>H:  $\delta = 2.50$  ppm; <sup>13</sup>C:  $\delta = 39.52$  ppm); CD<sub>3</sub>OD (<sup>1</sup>H:  $\delta = 3.31$  ppm; <sup>13</sup>C:  $\delta = 49.00$  ppm).<sup>[83]</sup>

Zur Auswertung der Spektren wurde die NMR-Software *MestReNova* der Firma *Mestrelab Research* verwendet.

### 4.1.6 Schmelzpunkte

Die Messung von Schmelzpunkten erfolgte an einem Schmelzpunktmessgerät der Firma *A. Krüss Optronic*.

### 4.1.7 IR-Spektroskopie

IR-Spektren wurden an einem Tensor 27 Serie-FT-IR Spektrometer der Firma *Bruker* gemessen.

### 4.1.8 Mikrowellenreaktionen

Alle mikrowellenunterstützten Reaktionen wurden in einer Discover Monomode-Mikrowelle der Firma *CEM* durchgeführt. Dazu wurden die Substanzen unter Argon in einem Mikrowellenvial (10 mL) vorgelegt und mit einem druckbeständigen teflonbeschichteten Septum verschlossen. Der Druck wurde mit einem Piezo-Drucksensor gemessen und die Kontrolle der Temperatur erfolgte über eine Infrarotmessung am Gefäßboden. Die jeweiligen Parameter (Temperatur, Zeit) sind bei den entsprechenden Reaktionen aufgeführt.

### 4.1.9 Ozon-Herstellung

Ozon wurde durch Coronaentladung in einem Ozonisator der Firma *Sander* generiert. Als Sauerstoffquelle wurde Sauerstoff (4.0) mit einem Volumenstrom von 100 mL/min genutzt.

### 4.1.10 Standard Festphasenpeptidsynthese

Die Festphasenpeptidsynthese wurde von Hand in einem Merrifield Reaktor durchgeführt. Als Schüttler kam ein Kreisschüttler zum Einsatz. Die Kupplung von Fmoc-*D*-Glu(OAll)OH, Fmoc-*L*-Tyr(*O*tBu)OH und Cbz-*L*-Thr(OH)OH wurde mit 5 Äq. Aminosäure, 4.9 Äq. HATU und 10 Äq. NMM für 2 h in NMP durchgeführt. Die Kupplung von Fmoc-*D*-*allo*-Thr( $\Psi^{\text{Me,Me}}_{\text{pro}}$ )-OH, Fmoc-*D*-*allo*-Thr(*O*tBu)OH und Fmoc-*D*-*allo*-IleOH wurde zweimal mit 2 Äq. Aminosäure, 1.9 Äq. HATU und 4 Äq. NMM für 3 h in NMP durchgeführt. Die Vollständigkeit der Kupplung wurde mittels Chloranil-Test und einer Beladungsbestimmung geprüft. Die Beladungsbestimmung des Harzes wurde anhand des Fmoc-Piperidin Adukts mittels UV/VIS-Spektroskopie durchgeführt. Nach den Kupplungen wurde mit einer Mischung aus DMF, DIPEA und Ac<sub>2</sub>O (90:5:5, 2 × 10 min) gecappt. Zur Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe wurde das Harz 3 × 10 min mit einer 20%igen Lösung von Piperidin in DMF geschüttelt. Jegliche



Abspaltung des Peptids vom Harz wurde mit einer Mischung von TFA/TIS/H<sub>2</sub>O (95:2.5:2.5, 30 mL/mmol) bei RT durchgeführt.

#### 4.1.11 Elektrochemische Reaktionen

Die elektrochemischen Reaktionen wurde in einer nicht geteilten Teflonzelle mit einem Fassungsvermögen von 5 mL durchgeführt. Diese wurde anhand des in der Literatur beschriebenen Plans gefertigt.<sup>[84]</sup> Gerührt wurde mittels Magnetrührer, wobei die Rührgeschwindigkeit 500 U/min betrug. Temperiert wurde die Zelle durch einen Edelstahlblock, welcher von, durch einen Kryostaten gekühltem Isopropanol, durchströmt wurde. Vor Reaktionsbeginn wurde die Zelle mit Reaktionslösung jeweils für mindestens 30 min temperiert. Alle Reaktionen wurden in einer Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Als Stromquelle diente ein Galvanostat der Firma *TDK-Lambda*, der eine maximale Spannung von 60 Volt und einen maximalen Stromfluss von 3.5 A lieferte. Der Elektrodenabstand betrug 0.5 cm und die Elektrodenfläche in Lösung 1 cm<sup>2</sup>. Bei allen Reaktionen kam eine Magnesium (99.8%) Anode und eine Platin (Reinplatin) Kathode zum Einsatz.

#### 4.1.12 Quantenmechanische Berechnungen

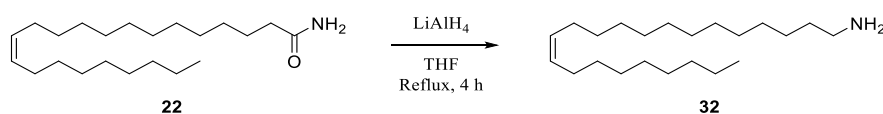
Für die MMFF-basierte<sup>[68a]</sup> Konformerensuche wurde das Programm Spartan'10 (Wavefunction Inc., Irvine, CA, USA)<sup>[85]</sup> und PM6-Reoptimierungen<sup>[68b]</sup> das Programm Gaussian 09, Rev. D.01 (Gaussian, Inc., Wallingford, CT, USA) genutzt.<sup>[86]</sup> Die gefundenen Strukturen wurden über Frequenzrechnungen als Minima charakterisiert.

## 4.2 Synthese von Cyclopeptiden

### 4.2.1 Synthese von Fusaricidin E

#### 4.2.1.1 Synthese der GHPD-Seitenkette

##### *cis*-Docos-13-enylamin (**32**)



Zu einer Suspension von  $\text{LiAlH}_4$  (2.30 g, 29.6 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem THF (100 mL) wurde eine Lösung von Erucamid (**22**) (10.0 g, 29.7 mmol) in trockenem THF (100 mL) zugetropft und für 4 h refluxiert. Danach wurde langsam festes  $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10 \text{ H}_2\text{O}$  hinzugegeben, bis keine Reaktion mehr zu beobachten war. Die Lösung wurde filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt **32** (9.55 g, 29.6 mmol, quant.) wurde in Form eines schwach gelblichen Öls erhalten.

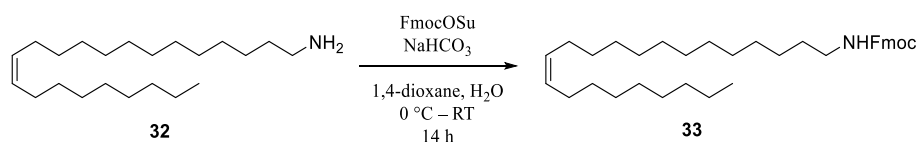
$R_f = 0.41$  (MeOH/Pyridin/ $\text{NEt}_3$  4:4:1).

**IR** (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3322, 3005, 2920, 2851, 1641, 1556, 1465, 1341, 721.

**$^1\text{H}$  NMR, COSY** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 5.34 (m, 2H, H-13, H-14), 2.67 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H, H-1), 2.01 (q,  $J = 6.6$  Hz, 4H, H-12, H-15), 1.43 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H, H-2), 1.26 (m, 30H), 0.88 (t,  $J = 6.7$  Hz, 3H, H-22).

**$^{13}\text{C}$  NMR, HSQC, HMBC** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 130.1 (C-13, C-14), 42.4 (C-1), 33.9 – 22.9 (C-2 – C-12, C-14 – C-21), 14.3 (C-22).

##### 9*H*-Fluoren-9-ylmethyl-(13*Z*)-docos-13-en-1-ylcarbammat (**33**)



*cis*-Docos-13-enylamin (**32**) (1.00 g, 3.10 mmol) wurde in 1,4-Dioxan (40 mL) gelöst und gestättigte  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (20 mL) zugegeben. Nach dem Abkühlen der Lösung auf  $0^\circ\text{C}$  wurde eine Lösung von Fmoc-OSu (1.26 g, 3.72 mmol, 1.2 Äq.) in 1,4-Dioxan (10 mL) hinzugegeben

und für 14 h bei RT gerührt. Eine gestättigte NaHSO<sub>4</sub>-Lösung (20 mL) wurde zugegeben und mit Ethylacetat (3 × 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, PE/Et<sub>2</sub>O, Gradient 0% – 20% Et<sub>2</sub>O, Isolera™ Flash Purification System). Das Produkt **33** wurde in Form eines farblosen Feststoffs (1.48 g, 2.71 mmol, 87%) erhalten.

$R_f = 0,32$  (CH/EtOAc 4:1).

Schmelzbereich = 57–58 °C.

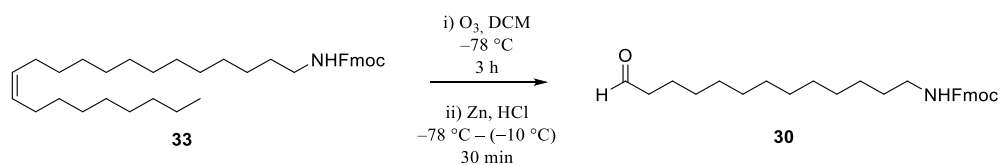
IR (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3340, 3007, 1688, 1465, 1451, 1259, 1145, 1104, 780, 757.

ESI-HRMS: Berechnet für [C<sub>37</sub>H<sub>55</sub>NO<sub>2</sub> + Na]<sup>+</sup>: 568.4131 *m/z*, gefunden: 568.4122 *m/z*.

<sup>1</sup>H NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.77 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H-4'/5'), 7.60 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H-1'/8'), 7.40 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H-3'/6'), 7.32 (td, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 2H, H-2'/7'), 5.42 – 5.29 (m, 2H, H-13, H-14), 4.75 (m, 1H, –NH–), 4.41 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, H-10'), 4.22 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H, H-9'), 3.19 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H, H-1), 2.09 – 1.95 (m, 4H, H-12, H-15), 1.49 (m, 2H), 1.38 – 1.20 (m, 30H), 0.93 – 0.85 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-22).

<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 156.5 (–NH–C(O)O–), 144.2 (C-9a'/8a'), 141.5 (C-4a'/4b'), 130.0, 130.0 (C-13/C-14), 127.8 (C-3'/6'), 127.1 (C-2'/7'), 125.2 (C-1'/8'), 120.1 (C-4'/5'), 66.6 (C-10'), 47.5 (C-9'), 41.3 (C-1), 32.1, 30.1, 29.9, 29.8, 29.8, 29.7, 29.7, 29.5, 29.5, 27.4 (C-12, C-15), 26.9, 22.8, 14.3 (C-22).

### 9H-Fluoren-9-ylmethyl-(13-oxotridecyl)carbammat (**30**)



In eine Lösung von **33** (1.50 g, 2.75 mmol) in trockenem DCM (50 mL) wurde bei –78 °C Ozon eingeleitet, bis die charakteristische blaue Färbung der Lösung zu beobachten war (ca. 3 h). Um restliches Ozon aus der Lösung zu entfernen, wurde für 30 min Argon durch die Lösung geleitet. Anschließend wurde Zinkpulver (3.50 g, 53.5 mmol, 19.5 Äq.) und Essigsäure (4.00 mL, 70 mmol, 25.5 Äq.) zugegeben und die Lösung auf –10 °C erwärmt. Nach 30 min bei –10 °C wurde die Lösung filtriert, mit Wasser (50 mL) und gestättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (50 mL) gewaschen. Die organische Phase wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel durch eine

#### 4. EXPERIMENTELLER TEIL

Kälteedestillation entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, PE/Et<sub>2</sub>O, Gradient 30% – 35% Et<sub>2</sub>O, Isolera™ Flash Purification System). Das Produkt **30** wurde in Form eines farblosen Feststoffs (785 mg, 1.80 mmol, 66%) erhalten.

$R_f = 0.21$  (PE/Et<sub>2</sub>O 1:1).

**Schmelzbereich** = 83–84 °C.

**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3330, 2922, 2852, 1719, 1689, 1540, 1466, 1450, 1264, 1146, 758, 739.

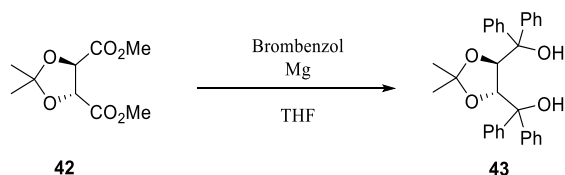
**ESI-MS**:  $m/z$  (%) = 436.2 (87) [M + H]<sup>+</sup>, 437.2 (26) [M(<sup>13</sup>C<sub>1</sub>) + H]<sup>+</sup>, 458.2 (100) [M + Na]<sup>+</sup>, 459.2 (31) [M + Na]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS**: Berechnet für [C<sub>28</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>3</sub> + Na]<sup>+</sup>: 458.2671  $m/z$ , gefunden: 458.2677  $m/z$ .

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 9.76 (t,  $J = 1.9$  Hz, 1H, H-1), 7.76 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H, H-4'/5'), 7.60 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H, H-1'/8'), 7.40 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H, H-3'/6'), 7.32 (td,  $J = 7.4, 1.2$  Hz, 2H, H-2'/7'), 4.78 (m, 1H, –NH–), 4.40 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H, H-10'), 4.22 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H, H-9'), 3.19 (q,  $J = 6.7$  Hz, 2H, H-13), 2.41 (td,  $J = 7.3, 1.9$  Hz, 2H, H-2), 1.62 (p,  $J = 7.3$  Hz, 2H, H-3), 1.56 – 1.44 (m, 2H, H-12), 1.35 – 1.18 (m, 16H).

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 203.11 (C-1), 156.5 (–NH–C(O)O–), 144.2 (C-9a'/8a'), 141.4 (C-4a'/4b'), 127.8 (C-3'/6'), 127.1 (C-2'/7'), 125.2 (C-1'/8'), 120.1 (C-4'/5'), 66.6 (C-10'), 47.5 (C-9'), 44.0 (C-2), 41.2 (C-13), 30.1 (C-12), 29.7, 29.5, 29.5, 29.4, 29.3, 26.9, 22.2 (C-3).

#### (4*R*,5*R*)-4,5-Bis(diphenylhydroxymethyl)-2,2-dimethyldioxolan (**43**)



Die Reaktion wurde in Anlehnung an die Literatur durchgeführt.<sup>[87]</sup>

Ein Teil (5 mL) einer Lösung von Brombenzol (6.32 mL, 60.0 mmol, 4.4 Äq.) in trockenem THF (45 mL) wurde unter Argon zu frisch gemörserten Mg-Spänen (1.49 g, 61.4 mmol, 4.5 Äq.) gegeben. Sobald die Reaktion gestartet ist, wird diese durch Zutropfen der restlichen Brombenzol-Lösung in Gang gehalten. Nach beendeter Zugabe wurde eine weitere Stunde unter Rückfluss gekocht und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurde eine Lösung von

2,3-*O*-Isopropyliden-L-weinsäuredimethylester (**42**, 2.50 mL, 13.6 mmol) in trockenem THF (30 mL) so zugegeben, dass die Innentemperatur nicht über 20 °C gestiegen ist. Danach wurde für eine Stunde unter Rückfluss gekocht, auf RT abgekühlt und unter Eiskühlung mit gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (100 mL) gequenchet. Es wurde mit EtOAc (3 × 100 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (100 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde aus einer Mischung von Toluol und *n*-Hexan (1:1) umkristallisiert. Das Produkt **43** wurde in Form eines farblosen Feststoffs (4.76 g, 10.2 mmol, 75%) erhalten.

$R_f = 0.55$  (CH/EtOAc 8:2).

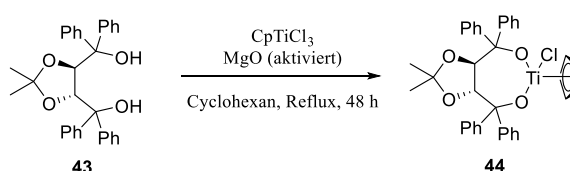
Schmelzbereich=193–194 °C (Lit.: 194–195 °C).<sup>[88]</sup>

$[\alpha]_D^{20} = -68.6^\circ$  (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>), (Lit.:  $-66.7^\circ$  (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>)).<sup>[88]</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.59 – 7.54 (m, 4H, H-Ar), 7.42 – 7.24 (m, 16H, H-Ar), 4.64 (br s, 2H, –OH), 3.92 (s, 2H, –O–CH–), 1.08 (s, 6H, –CH<sub>3</sub>).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[88]</sup>

#### [(4*R*,5*R*)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4,5-bis(diphenylmethoxy)]cyclopentadienyl-chlortitanium (**44**)



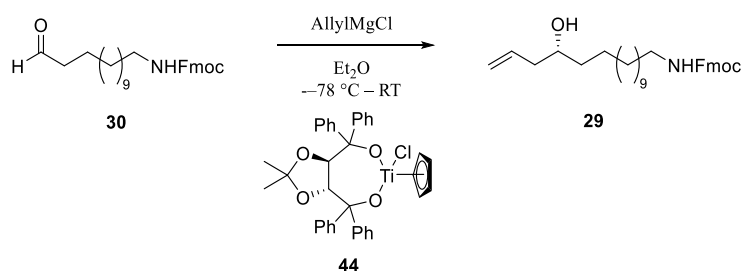
Die Reaktion wurde analog zur Literatur durchgeführt.<sup>[30]</sup>

Eine Lösung von frisch sublimiertem CpTiCl<sub>3</sub> (1.00 g, 4.56 mmol, 1.0 Äq.) und **43** (2.12 g, 4.56 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem Cyclohexan (100 mL) wurde in einem Soxhlet-Extraktor Aufbau, bei welchem die Extraktionshülse mit MgO (4.00 g, für 3 h bei 300 °C im HV aktiviert) gefüllt war, 48 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel mittels Kälteedestillation unter Stickstoff entfernt und der Rückstand in Et<sub>2</sub>O (20 mL) aufgenommen. Die überstehende Lösung wurde abdekantiert und der Rückstand mit *n*-Hexan (2 × 8 mL) gewaschen. Es wurde **44** in Form eines gelben Feststoffs (2.34 g, 3.82 mmol, 84%) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ , COSY (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  (ppm) = 7.59 – 7.17 (m, 20H), 6.37 (s, 4H), 5.04 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.85 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 0.85 (s, 3H), 0.41 (s, 3H).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[30]</sup>

### 9H-Fluoren-9-ylmethyl-[(13R)-13-hydroxyhexadec-15-en-1-yl]carbammat (29)



Die Reaktion wurde in Anlehnung an die Literatur durchgeführt.<sup>[30]</sup>

Zu einer Lösung des DUTHALER-HAFNER-Reagens **44** (1.37 g, 2.24 mmol, 1.3 Äq.) in trockenem und entgastem  $\text{Et}_2\text{O}$  (30 mL) wurde bei  $0^\circ\text{C}$  eine Allylmagnesiumchlorid-Lösung (1.19 mL, 1.6 M in THF, 1.1 Äq.) zugegeben. Anschließend wurde 1 h bei  $0^\circ\text{C}$  und 3 h bei RT weitergerührt. Nach Abkühlen der Lösung auf  $-78^\circ\text{C}$  wurde der Aldehyd **30** (750 mg, 1.72 mmol) zugegeben und weitere 4 h bei  $-78^\circ\text{C}$  gerührt. Danach wurde Wasser (20 mL) hinzugegeben und weitere 12 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (20 mL) wurde mit DCM ( $3 \times 40$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt ( $\text{SiO}_2$ , PE/ $\text{Et}_2\text{O}$ , Gradient 30% – 40%  $\text{Et}_2\text{O}$ , Isolera™ Flash Purification System). Das Produkt **29** wurde in Form eines farblosen Feststoffs (690 mg, 1.45 mmol, 84%) erhalten.

$R_f = 0.38$  (PE/ $\text{Et}_2\text{O}$  1:1).

Schmelzbereich =  $87\text{--}88^\circ\text{C}$ .

$[\alpha]_D^{20} = +2.8^\circ$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

ee%: 94% (NMR, siehe Mosher-Analyse S.107).

IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3327, 2918, 2850, 1689, 1540, 1466, 1450, 1264, 1144, 757, 737.

ESI-MS:  $m/z$  (%) = 478.3 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 479.3 (32)  $[\text{M}(^{13}\text{C}_1) + \text{H}]^+$ , 500.3 (87)  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ .

ESI-HRMS: Berechnet für  $[\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{NO}_3 + \text{Na}]^+$ : 500.3141  $m/z$ , gefunden: 500.3137  $m/z$ .

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.77 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H, H-4'/5'), 7.60 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H, H-1'/8'), 7.40 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H, H-3'/6'), 7.31 (td,  $J = 7.5, 1.2$  Hz, 2H, H-2'/7'), 5.93 – 5.72 (m, 1H, H-15), 5.17 – 5.13 (m, 1H, H-16), 5.13 – 5.10 (m, 1H, H-16), 4.74 (s, 1H, –NH–), 4.40 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H, H-10'), 4.22 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1H, H-9'), 3.64 (s, 1H, H-13), 3.19 (q,  $J = 6.7$  Hz, 2H, H-1), 2.37 – 2.21 (m, 1H, H-14b), 2.21 – 2.04 (m, 1H, H-14a), 1.52 – 1.36 (m, 5H), 1.36 – 1.23 (m, 17H).

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 156.5 (–NH<sub>2</sub>C(O)O–), 144.2 (C-9a'/8a'), 141.5 (C-4a'/4b'), 135.1 (C-15), 127.8 (C-3'/6'), 127.2 (C-2'/7'), 125.2 (C-1'/8'), 120.1 (C-4'/5'), 118.2 (C-16), 70.8 (C-13), 66.6 (C-10'), 47.5 (C-9'), 42.1 (C-14), 41.3 (C-1), 37.0, 30.1, 29.8, 29.7, 29.7, 29.7, 29.4, 26.9, 25.8.

#### Bestimmung des Enantiomerenüberschusses mittels NMR Analyse des Mosher-Esters 41:

**rac-29** wurde in Anlehnung an die Literatur<sup>[75]</sup> durch eine Zink-vermittelte wässrige *BARBIER*-Reaktion hergestellt:

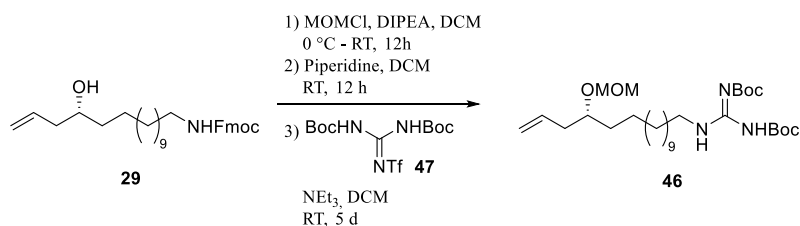
Zu einer Lösung von **30** (79 mg, 0.18 mmol) in THF (2 mL) wurde Zink Pulver (60 mg, 0.92 mmol, 5 Äq.) und gesättigte NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (2 mL) hinzugegeben. Anschließend wurde Allylbromid (79  $\mu$ L, 0.92 mmol, 5 Äq.) zugetropft, 12 h bei RT gerührt und mit Ethylacetat (3  $\times$  5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt **rac-29** wurde in Form eines farblosen Festoffs erhalten (86 mg, quant.).

Die analytischen Daten stimmen mit denen von **29** überein.

Die Mosher Ester **41** und **rac-41** wurden ausgehend von **29** und **rac-29** analog zur Literatur durch eine *STEGLICH*-Veresterung hergestellt:<sup>[89]</sup>

Zu einer Lösung aus **rac-29** (20 mg, 42  $\mu$ mol) und (*R*)-MTPA (20 mg, 84  $\mu$ mol, 2 Äq.) in trockenem DCM (1.5 mL) wurde bei 0 °C DCC (17.4 mg, 84  $\mu$ mol, 2 Äq.) und DMAP (5 mg, 42  $\mu$ mol, 1 Äq.) zugegeben und anschließend 2 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde über eine kurze Säule (SiO<sub>2</sub>, PE/Et<sub>2</sub>O 1:1) filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt **rac-41** wurde ohne weitere Reinigung mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie (600 MHz) analysiert.

Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses wurde anhand des aufgespaltenen Signals bei 5.80 – 5.71 und 5.67 – 5.59 ppm durchgeführt. Integration dieses Signals ergab einen Enantiomerenüberschuss von 94%. (siehe Abbildung 25, S.26)

**di-tert-Butyl-[(Z)-{[(13R)-13-(methoxymethoxy)hexadec-15-en-1-yl]amino}methylylidene]-biscarbamat (46)**

Die Reaktion wurde in Anlehnung an die Literatur durchgeführt.<sup>[90]</sup>

In eine Lösung von **29** (566 mg, 1.19 mmol) und DIPEA (809  $\mu$ L, 4.76 mmol, 4 Äq.) in trockenem DCM (30 mL) wurde bei 0 °C MOMCl (270  $\mu$ L, 3.56 mmol, 5 Äq.) zuge tropft. Es wurde 1 h bei 0 °C und 12 h bei RT gerührt. Anschließend wurde Wasser (20 mL) zugegeben und nochmals 1 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit DCM (3  $\times$  40 mL) extrahiert, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Das braune Öl wurde in DCM (30 mL) gelöst, Piperidin (6 mL) zugegeben und 12 h bei RT gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, das Filtrat im Vakuum bis auf 20 mL eingengt, und nochmals filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand im HV getrocknet.

Der Rückstand wurde in trockenem DCM (10 mL) gelöst, *N,N'*-bis(*tert*-Butoxycarbonyl)-*N''*-trifylguanidin (**47**, 931 mg, 2.38 mmol, 2 Äq.) und trockenes NEt<sub>3</sub> (498  $\mu$ L, 3.57 mmol, 3 Äq.) zugegeben und 5 Tage bei RT gerührt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und das Filtrat mit gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (20 mL) versetzt. Die Mischung wurde mit DCM (3  $\times$  40 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (20 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, PE/Et<sub>2</sub>O, Gradient 0% – 15% Et<sub>2</sub>O, Isolera™ Flash Purification System). Das Produkt **46** wurde in Form eines farblosen Öls (442 mg, 0.816 mmol, 69% über 3 Stufen) erhalten.

$R_f$  = 0.61 (PE/Et<sub>2</sub>O 7:3).

$[\alpha]_D^{20}$  = +6.4° (c = 1.00, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

IR (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3336, 2926, 1719, 1639, 1616, 1415, 1367, 1332, 1155, 1133, 1043.

ESI-MS:  $m/z$  (%) = 542.4 (100) [M + H]<sup>+</sup>, 543.4 (30) [M(<sup>13</sup>C<sub>1</sub>) + H]<sup>+</sup>.

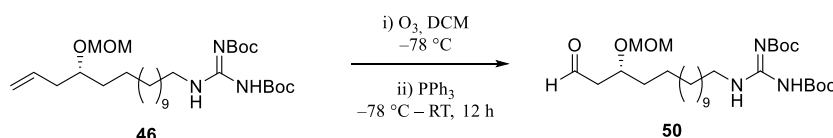
ESI-HRMS: Berechnet für [C<sub>29</sub>H<sub>55</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> + Na]<sup>+</sup>: 564.3989  $m/z$ , gefunden: 564.3981  $m/z$ .



**$^1\text{H}$  NMR, COSY** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 11.50 (s, 1H,  $-\text{NH}\text{Boc}$ ), 8.29 (t,  $J = 4.4$  Hz, 1H,  $-\text{NH}-$ ), 5.88 – 5.74 (m, 1H, H-15), 5.12 – 5.01 (m, 2H, H-16), 4.67 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H,  $-\text{OCH}_2\text{O}-$ ), 4.63 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H,  $-\text{OCH}_2\text{O}-$ ), 3.59 (p,  $J = 5.9$  Hz, 1H, H-13), 3.43 – 3.37 (m, 2H, H-1), 3.37 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 2.31 – 2.24 (m, 2H, H-14), 1.60 – 1.52 (m, 2H, H-2), 1.52 – 1.45 (m, 2H, H-12), 1.50 (s, 9H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) 1.49 (s, 9H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.37 – 1.20 (m, 18H).

**$^{13}\text{C}$  NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 163.8 ( $-\text{NC}(\text{NBoc})\text{NHBoc}$ ), 156.2 ( $-\text{NC}(\text{O})\text{O}-$ ), 153.5 ( $-\text{NC}(\text{O})\text{O}-$ ), 135.0 (C-15), 117.1 (C-16), 95.5 ( $-\text{OCH}_2\text{O}-$ ), 83.1 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 79.3 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 77.0 (C-13), 55.6 ( $-\text{OCH}_3$ ), 41.1 (C-1), 39.0 (C-14), 34.3 (C-12), 29.9, 29.8, 29.7, 29.6, 29.4, 29.1 (C-2), 28.5 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.2 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 27.0, 25.5.

**di-tert-Butyl-[(Z)-{[(13R)-13-(methoxymethoxy)-15-oxopentadecyl]amino}methylidene]-biscarbamat (50)**



In eine Lösung von **46** (305 mg, 0.564 mmol) in trockenem DCM (30 mL) wurde bei  $-78$  °C Ozon eingeleitet, bis die charakteristische blaue Färbung der Lösung zu beobachten war (ca. 1 h). Um restliches Ozon aus der Lösung zu entfernen, wurde für 30 min Argon durch die Lösung geleitet. Anschließend wurde  $\text{PPh}_3$  (222 mg, 0.846 mmol) zugegeben und die Lösung auf RT erwärmt. Nach 12 h bei RT wurde das Lösungsmittel durch eine Kälte destillation entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt ( $\text{SiO}_2$ , PE/ $\text{Et}_2\text{O}$ , Gradient 30% – 35%  $\text{Et}_2\text{O}$ , Isolera™ Flash Purification System). Das Produkt **50** wurde in Form eines farblosen Öls (237 mg, 0.436 mmol, 77%) erhalten.

$R_f = 0.20$  (PE/ $\text{Et}_2\text{O}$  7:3).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -6.9^\circ$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**IR** (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3333, 2927, 1722, 1639, 1616, 1367, 1332, 1155, 1134, 1053, 1038.

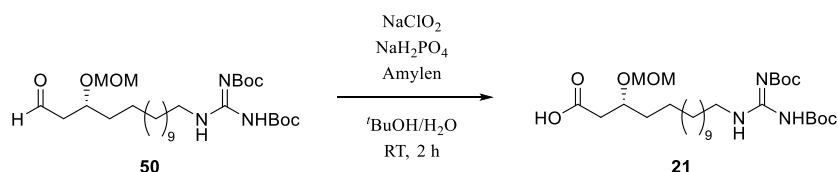
**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 544.4 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 545.4 (31)  $[\text{M}(^{13}\text{C}_1) + \text{H}]^+$ .

**ESI-HRMS:** Berechnet für  $[\text{C}_{28}\text{H}_{54}\text{N}_3\text{O}_7 + \text{H}]^+$ : 544.3962  $m/z$ , gefunden: 544.3938  $m/z$ .

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 11.50 (s, 1H,  $-\text{NH}\text{Boc}$ ), 9.80 (dd,  $J = 2.8, 1.8$  Hz, 1H, H-15), 8.28 (t,  $J = 5.1$  Hz, 1H,  $-\text{NH}-$ ), 4.68 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H,  $-\text{OCH}_2\text{O}-$ ), 4.64 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H,  $-\text{OCH}_2\text{O}-$ ), 4.07 (m, 1H, H-13), 3.39 (td,  $J = 7.3, 5.1$  Hz, 2H, H-1), 3.34 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 2.63 (ddd,  $J = 16.3, 7.0, 2.8$  Hz, 1H, H-14), 2.55 (ddd,  $J = 16.3, 4.8, 1.8$  Hz, 1H, H-14), 1.68 – 1.52 (m, 4H, H-4, H-2), 1.49 (s, 9H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) 1.48 (s, 9H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.40 – 1.16 (m, 18H).

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 201.6 (C-1), 163.8 ( $-\text{NC}(\text{NBoc})\text{NHBoc}$ ), 156.2 ( $-\text{NC}(\text{O})\text{O}-$ ), 153.4 ( $-\text{NC}(\text{O})\text{O}-$ ), 95.9 ( $-\text{OCH}_2\text{O}-$ ), 83.1 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 79.3 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 73.3 (C-13), 55.8 ( $-\text{OCH}_3$ ), 48.9 (C-14), 41.1 (C-1), 35.1 (C-12), 29.7, 29.7, 29.6, 29.4, 29.1, 28.5, 28.2, 27.0, 25.4.

**(3R)-15-[N',N''-Bis(*tert*-butoxycarbonyl)carbamimidamido]-3-(methoxymethoxy)-pentadecansäure (21)**



Die Reaktion wurde in Anlehnung an die Literatur durchgeführt.<sup>[91]</sup>

In eine Lösung von **50** (225 mg, 0.414 mmol) in *t*BuOH (5 mL) und Wasser (5 mL) wurde Amylen (532  $\mu\text{L}$ , 4.97 mmol, 12 Äq.), NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (521 mg, 3.73 mmol, 9 Äq.) und NaClO<sub>2</sub> (227 mg, 2.48 mmol, 6 Äq.) gegeben und die Lösung 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurde mit Wasser (40 mL) verdünnt und mit DCM (3  $\times$  40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, CH/EtOAc, Gradient 15% – 40% EtOAc, Isolera™ Flash Purification System). Das Produkt **21** wurde in Form eines farblosen Öls (186 mg, 0.333 mmol, 80%) erhalten.

$R_f = 0.24$  (CH/EtOAc 7:3 + 0.1% HOAc).

$[\alpha]_D^{20} = -4.3^\circ$  ( $c = 1.00$ , CDCl<sub>3</sub>), (Lit.:  $-2.4^\circ$  ( $c = 1.67$ , CHCl<sub>3</sub>)).<sup>[21]</sup>

**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3332, 2926, 2854, 1720, 1638, 1615, 1228, 1132, 1030, 703.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 560.4 (100) [M + H]<sup>+</sup>, 561.4 (27) [M(<sup>13</sup>C<sub>1</sub>) + H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** Berechnet für  $[\text{C}_{28}\text{H}_{53}\text{N}_3\text{O}_8 + \text{H}]^+$ : 560.3911  $m/z$ , gefunden: 560.3925  $m/z$ .

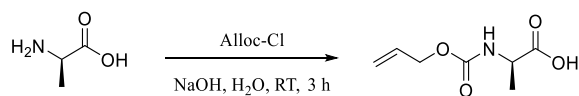
**$^1\text{H}$  NMR, COSY** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 11.47 (br s, 1H,  $-\text{NH}\text{Boc}$ ), 8.39 (s, 1H,  $-\text{NH}-$ ), 4.70 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H,  $-\text{OCH}_2\text{O}-$ ), 4.67 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H,  $-\text{OCH}_2\text{O}-$ ), 3.98 (p,  $J = 6.1$  Hz, 1H, H-3), 3.46 – 3.38 (m, 2H, H-15), 3.37 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 2.68 – 2.45 (m, 2H, H-2), 1.68 – 1.52 (m, 4H, H-4, H-14), 1.50 (s, 9H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.49 (s, 9H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.41 – 1.20 (m, 18H).

**$^{13}\text{C}$  NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 176.2 (C-1), 163.8 ( $-\text{NC}(\text{NBoc})\text{NHBoc}$ ), 156.3 ( $-\text{NC}(\text{O})\text{O}-$ ), 153.5 ( $-\text{NC}(\text{O})\text{O}-$ ), 96.1 ( $-\text{OCH}_2\text{O}-$ ), 83.2 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 79.4 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 74.7 (C-3), 55.8 ( $-\text{OCH}_3$ ), 41.7 (C-15), 40.1 (C-2), 34.8 (C-4), 29.7, 29.6, 29.6, 29.6, 29.4, 29.1, 28.5, 28.2, 27.0, 25.3.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[21]</sup>

#### 4.2.1.2 Synthese des Cyclodepsipeptids

##### *N*-[(Allyloxy)carbonyl]-D-alanin (Alloc-D-Ala)



Die Reaktion wurde analog zur Literatur durchgeführt.<sup>[92]</sup>

Zu einer Lösung von D-Ala-OH (1.78 g, 20.0 mmol) in NaOH (1*N*, 20 mL) wurde Allylchloroformiat (2.50 mL, 23.5 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben und 3 h bei RT gerührt. Während dieser Zeit wurde vier Mal NaOH (2*N*, 2.5 mL) zugegeben. Anschließend wurde mit Salzsäure (5*N*) auf pH = 1 angesäuert, mit  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 30$  mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und Alloc-D-Ala-OH (2.41 g, 13.9 mmol, 70%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.12$  (CH/EtOAc 8:2 + HOAc).

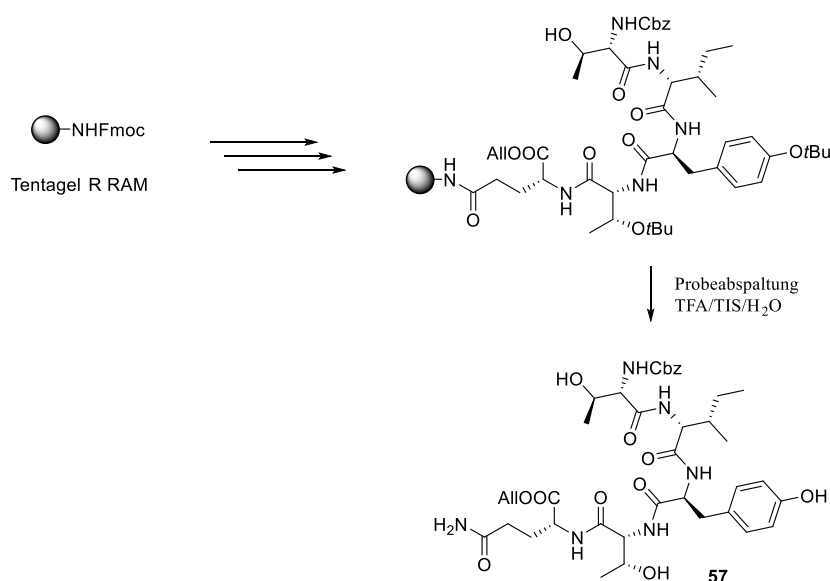
$[\alpha]_D^{30} = +18.2^\circ$  ( $c = 1.00$ , EtOH), (Lit.:  $-19^\circ$  ( $c = 1.00$ , EtOH) für Alloc-L-Ala).<sup>[93]</sup>

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 12.51 (s, 1H,  $-\text{COOH}$ ), 7.54 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H,  $-\text{NH}-$ ), 5.90 (ddt,  $J = 17.2, 10.6, 5.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-$ ), 5.29 (dq,  $J = 17.2, 1.6$  Hz, 1H,  $\text{H}^Z\text{C}=\text{CH}-$ ), 5.17 (dq,  $J = 10.6, 1.6$  Hz, 1H,  $\text{H}^E\text{C}=\text{CH}-$ ), 4.46 (dt,  $J = 5.3, 1.6$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ), 3.98 (pseudo-p,  $J = 7.4$  Hz, 1H, H-2), 1.25 (d,  $J = 7.4$  Hz, 3H, H-3).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  (ppm) = 176.5 (C-1), 158.3 ( $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}-$ ), 134.3 ( $\text{H}_2\text{C}=\underline{\text{C}}\text{H}-$ ), 117.5 ( $\text{H}_2\underline{\text{C}}=\text{CH}-$ ), 66.5 ( $-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}-$ ), 50.8 (C-2), 17.8 (C-3).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[93-94]</sup>

***N*-[(Benzyloxy)carbonyl]-L-threonyl-D-*allo*-isoleucyl-L-tyrosyl-D-*allo*-threonyl-D-glutaminallylester (Cbz-L-Thr-D-*allo*-Ile-L-Tyr-D-*allo*-Thr-D-Gln-Allyl, **57**)**



Das lineare Peptid **57** wurde in einem 0.6 mmol Ansatz an einem *Tentagel R RAM* Harz mittels Standard-Protokoll (siehe Kapitel 3.1.10) synthetisiert. Zur Probeabspaltung wurden 100 mg Harz einmalig mit 3 mL Abspaltmischung (siehe Kapitel 3.1.10) versetzt und 3 h bei RT gerührt. Die Lösung wurde mit Toluol (10 mL) versetzt, über einen Spritzenfilter filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach dreimaligem Coevaporieren mit Toluol (10 mL) wurde der Rückstand in MeCN/H<sub>2</sub>O (2:3) aufgenommen und mittels präparativer HPLC (30% A isokratisch) gereinigt. Das lineare Peptid **57** wurde in Form eines farblosen Lyophilisats erhalten.

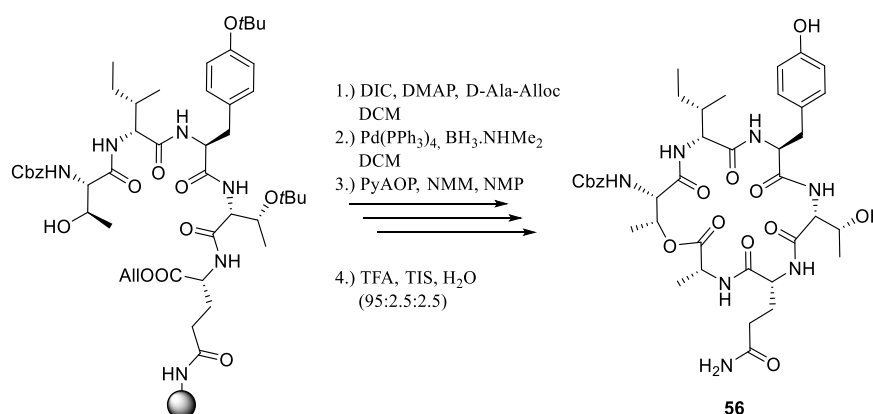
**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 799.4 (41)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 821.4 (100)  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ , 822.4 (42)  $[\text{M}(^{13}\text{C}_1) + \text{Na}]^+$ .

$^1\text{H}$  NMR, COSY (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 9.11 (s, 1H, Tyr- $\text{OH}$ ), 8.36 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, Gln- $\text{NH}$ ), 8.21 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, Tyr- $\text{NH}$ ), 8.12 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H, *allo*-Thr- $\text{NH}$ ), 7.65 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H, *allo*-Ile- $\text{NH}$ ), 7.37 – 7.28 (m, 5H,  $\text{Ph}-\text{CH}_2\text{O}-$ ), 7.26 (s, 1H, Gln  $\text{CO}-\text{NH}_2^{\text{a}}$ ), 7.05 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, Tyr H-5), 6.98 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H, Thr- $\text{NH}$ ), 6.79 (s, 1H, Gln  $\text{CO}-\text{NH}_2^{\text{b}}$ ), 6.60 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, Tyr H-6), 5.88 (ddt,  $J = 17.2, 10.6, 5.4$  Hz, 1H,  $\text{CO}-\text{CH}_2\text{CHCH}_2$ ), 5.31 (dq,  $J = 17.2, 1.7$  Hz, 1H,  $\text{CO}-\text{CH}_2\text{CHCH}_2^{\text{a}}$ ), 5.20 (dq,  $J = 10.6, 1.7$  Hz, 1H,  $\text{CO}-\text{CH}_2\text{CHCH}_2^{\text{b}}$ ), 5.03

(m, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>O-), 4.82 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1H, Thr-OH), 4.67 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H, allo-Thr-OH), 4.55 (m (overlapping), 3H, Tyr H-2, CO-CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 4.35 (dd,  $J = 8.8, 6.2$  Hz, 1H, allo-Thr H-2), 4.30 (dd,  $J = 8.9, 4.8$  Hz, 1H, allo-Ile H-2), 4.25 (ddd,  $J = 9.2, 7.2, 5.2$  Hz, 1H, Gln H-2), 4.08 (m, overlapping, 2H, allo-Thr H-2, Thr H-2), 3.87 (m, overlapping, 2H, allo-Thr H-3, Thr H-3), 2.93 (dd,  $J = 13.7, 4.2$  Hz, 1H, Tyr H-3<sup>a</sup>), 2.60 (m, 1H, Tyr H-3<sup>b</sup>), 2.15 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H, Gln H-4), 1.97 (m, 1H, Gln H-3<sup>a</sup>), 1.83 (m, 1H, Gln H-3<sup>b</sup>), 1.53 (m, 1H, allo-Ile H-3), 1.03 (m, 1H, allo-Ile H-4<sup>a</sup>), 1.02 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H, Thr H-4), 0.99 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H, allo-Thr H-4), 0.86 (m, 1H, allo-Ile H-4<sup>b</sup>), 0.72 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H, allo-Ile H-5), 0.47 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, allo-Ile H-6).

<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) = 173.4 (Gln C-5), 171.48, 171.46 (Tyr C-1/ Gln C-1), 171.00 (allo-Ile C-1), 170.2 (allo-Thr C-1), 170.1 (Thr C-1), 156.1 (-NC(O)O-), 155.8 (Tyr C-7), 137.0 (Ph<sub>quart.</sub>), 132.4 (CO-CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 130.2 (Tyr C-5), 128.4 (Ph), 127.9 (Tyr C-4), 127.8 (Ph), 127.6 (Ph), 117.8 (CO-CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 114.7 (Tyr C-6), 67.2 (allo-Thr C-3/Thr C-3), 67.1 (allo-Thr C-3/Thr C-3), 65.5 (Ph-CH<sub>2</sub>O-), 64.9 (CO-CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 60.1 (Thr C-2), 57.7 (allo-Thr C-2), 55.5 (allo-Ile C-2), 54.6 (Tyr C-2), 51.9 (Gln C-2), 37.3 (allo-Ile C-3), 37.2 (Tyr C-3), 31.1 (Gln C-4), 26.5 (Gln C-3), 25.8 (allo-Ile C-4), 19.7 (Thr C-4), 19.2 (allo-Thr C-4), 14.2 (allo-Ile C-6), 11.66 (allo-Ile C-5).

**{(3R,6R,9R,12S,15R,18S,19R)-6-(3-Amino-3-oxopropyl)-15-[(2S)-butan-2-yl]-12-(4-hydroxybenzyl)-9-[(1R)-1-hydroxyethyl]-3,19-dimethyl-2,5,8,11,14,17-hexaoxo-1-oxa-4,7,10,13,16-pentaazacyclononadecan-18-yl}benzylcarbamate (56)**



Die Reaktion wurde in Anlehnung an die Literatur durchgeführt.<sup>[15]</sup>

Das mit linearem Peptid **57** beladene *Tentagel R RAM* Harz (Beladung = 0.14 mmol/g) wurde in trockenem DCM unter Argonatmosphäre gequellt (3 h). Eine Lösung von Alloc-D-Ala-OH (10 Äq.), DIC (10 Äq.) und DMAP (5 mol%) in trockenem DCM (3 mL/g Harz) wurde bei 0 °C für 10 min unter Argon gerührt und anschließend zum Harz gegeben. Es wurde für 1 h geschüttelt und mit trockenem DCM (3 x) gewaschen.

Bei vollständigem Umsatz (Probeabspaltung von 10 mg Harz, HPLC-MS Analyse) wird das Harz mit trockenem und entgastem DCM (1 x) gewaschen, eine Lösung von  $\text{BH}_3 \cdot \text{NHMe}_2$  (20 Äq.) in trockenem und entgastem DCM zugegeben und 1 min geschüttelt. Danach wurde  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.2 Äq.) zugegeben und für weitere 15 min geschüttelt.<sup>[15]</sup> Das Harz wurde zwei weitere Male mit dieser Prozedur behandelt und anschließend mit DCM (3 x), 0.2% TFA in DCM (3 x), DCM (3 x), 0.2% DIPEA in DCM (3 x), DCM (3 x) und NMP (3 x) gewaschen. Bei unvollständigem Umsatz (Probeabspaltung von 10 mg Harz, HPLC-MS Analyse) wird das Harz erneut der Abspaltprozedur mit  $\text{BH}_3 \cdot \text{NHMe}_2/\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  unterzogen.

Bei vollständigem Umsatz wird das Harz zweimal mit einer Lösung von PyAOP (2 Äq.) und NMM (6 Äq.) in NMP (3 mL/g Harz) für 2 h geschüttelt. Nach Waschen mit NMP (3 x) und DCM (3 x) wurde das Harz getrocknet und mit einer Mischung aus TFA, TIS und Wasser (95:2.5:2.5; 30 mL/mmol) für 3 h in einer Argonatmosphäre geschüttelt. Das Harz wird ein weiteres mal mit TFA, TIS und Wasser gewaschen und die vereinigten Lösungen wurden dreimal mit Toluol im Vakuum coevaporiert. Nach Waschen des Rückstandes mit  $\text{Et}_2\text{O}$  wurden 355 mg Rohprodukt erhalten. Dieses wurde in DMSO aufgenommen und mittels präparativer HPLC (ACE C18-PFP, 10–90% A in 20 min) gereinigt. Das Produkt **56** wurde in Form eines farblosen Lyophilisats (118 mg, 0.145 mmol, 32%) erhalten.

**Schmelzbereich** = 272–273 °C (Zersetzung, Lyophilisat).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +13.7^\circ$  (c = 0.50, DMF).

**IR** (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3314, 2969, 1734, 1640, 1624, 1534, 1519, 1451, 1381, 1245, 1219.

**ESI-MS**:  $m/z$  (%) = 812.7 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 813.4 (32)  $[\text{M}(^{13}\text{C}_1) + \text{H}]^+$ , 834.5 (38)  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ .

**ESI-HRMS**: Berechnet für  $[\text{C}_{39}\text{H}_{53}\text{N}_7\text{O}_{12} + \text{Na}]^+$ : 834.3650  $m/z$ , gefunden: 834.3645  $m/z$ .

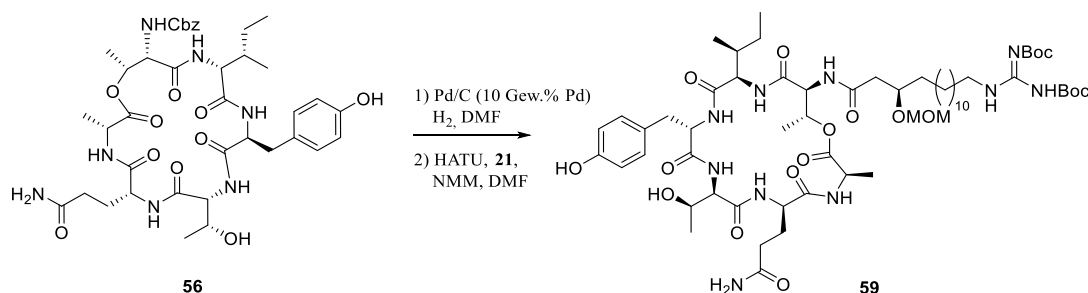
**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (600 MHz, DMSO- $d_6$ , Mischung aus Epimeren (3:1), Signale der Hauptkomponente)  $\delta$  (ppm) = 9.13 (s, 1H, Tyr-OH), 8.58 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, Tyr-NH), 8.34 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, allo-Thr-NH), 8.04 (br s, 1H, Gln-NH), 7.59–7.46 (m, 2H, Thr-NH, allo-Ile-NH), 7.30 (m overlapping, 6H, Ala-NH, Ph), 7.19 (br s, 1H, Gln CO-NH<sup>a</sup>), 7.04 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, Tyr H-5), 6.77 (br s, 1H, Gln CO-NH<sup>b</sup>), 6.60 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H, Tyr H-6), 5.25

(m, 1H, Ala H-3), 5.10 (m, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>O-), 4.93 (br d,  $J = 5.6$  Hz, 1H, allo-Thr-OH), 4.55 (m, 1H, Tyr H-2), 4.08 (m, 1H, Thr H-2), 4.26 (m, 1H, Ala H-2), 4.09 – 3.86 (m, 4H, Gln H-2, allo-Thr H-2, allo-Thr H-3, allo-Ile H-2), 3.02 – 2.95 (m, 1H, Tyr H-3<sup>a</sup>), 2.59 – 2.52 (m, 1H, Tyr H-3<sup>b</sup>), 2.17 – 2.00 (m, 3H, Gln H-4<sup>a</sup>, Gln H-4<sup>b</sup>, Gln H-3<sup>a</sup>), 1.98 – 1.86 (m, 1H, Gln H-3<sup>b</sup>), 1.36 – 1.29 (m, 1H, allo-Ile H-3), 1.20 – 1.07 (m, 6H, Ala H-3, Thr H-4), 1.04 – 0.93 (m, 3H, allo-Thr H-4), 0.76 – 0.66 (m, 1H, allo-Ile H-4<sup>a</sup>), 0.66 – 0.54 (m, 7H, allo-Ile H-4<sup>b</sup>, allo-Ile H-5, allo-Ile H-6).

<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) = 173.9 (Gln C-5), 171.8 (Tyr C-1), 170.5, 170.5, 170.4, 170.1 (Ala C-1), 169.0 (Thr C-1), 156.4 (-NHC(O)O-), 155.7 (Tyr C-7), 136.8 (*Ph*<sub>quart.</sub>), 130.2 (Tyr C-5), 128.4 (*Ph*), 128.0 (Tyr C-4), 128.0 (*Ph*), 127.8 (*Ph*), 114.7 (Tyr C-6), 70.3 (Thr C-3), 66.1 (Ph-CH<sub>2</sub>-), 65.6 (allo-Thr C-3), 59.6 (allo-Thr C-2), 58.4 (Thr C-2), 57.3 (allo-Ile C-2), 54.5 (Tyr C-2), 53.4 (Gln C-2), 47.9 (Ala C-2), 36.8 (allo-Ile C-3), 36.7 (Tyr C-3), 31.7 (Gln C-4), 26.5 (Gln C-3), 25.0 (allo-Ile C-4), 20.2 (allo-Thr C-4), 18.1 (Ala C-3), 16.7 (allo-Thr C-4), 14.5 (allo-Ile C-5), 11.3 (allo-Ile C-6).

#### 4.2.1.3 Kupplung der GHPD-Seitenkette an das Cyclopeptid

di-*tert*-Butyl-[(*E*)-{(13*R*)-15-[(3*R*,6*R*,9*R*,12*S*,15*R*,18*S*,19*R*)-6-(3-amino-3-oxopropyl)-15-[(2*S*)-butan-2-yl]-12-(4-hydroxybenzyl)-9-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-3,19-dimethyl-2,5,8,11,14,17-hexaoxo-1-oxa-4,7,10,13,16-pentaazacyclononadecan-18-yl]amino)-13-(methoxymethoxy)-15-oxopentadecyl]amino}methyliden]biscarbamat (**59**)



Zu einer Lösung von Cyclopeptid **56** (19 mg, 23.4  $\mu$ mol) in trockenem DMF (8 mL) wurde Palladium auf Aktivkohle (2 mg, 10 Gew.% Pd) gegeben und 12 h unter einer Wasserstoff Atmosphäre (1 bar) gerührt. Anschließend wurde die Lösung filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wurde das Amin **31** (13 mg) als farbloser Feststoff erhalten. Dieses Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

Zu einer Lösung von **21** (21.7 mg, 38.8  $\mu\text{mol}$ , 2  $\text{\AA}$ q.) in DMF (2 mL) wurde HATU (13.9 mg, 36.6  $\mu\text{mol}$ , 1.9  $\text{\AA}$ q.) und NMM (16.0  $\mu\text{L}$ ,  $\mu\text{mol}$ , 7.6  $\text{\AA}$ q.) gegeben und für 5 min bei RT gerührt. Anschließend wurde das Amin **31** (13.0 mg, 19.2  $\mu\text{mol}$ ) zugegeben und für 72 h bei RT gerührt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand in DMSO aufgenommen und mittels präparativer HPLC (ACE C18 60% A für 4 min, dann Gradient bis 90% A in 10 min) gereinigt. Das Produkt **59** wurde in Form eines farblosen Lyophilisats (3.8 mg, 3.12  $\mu\text{mol}$ , 13% über 2 Stufen) erhalten.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 1220.1 (27)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 629.7 (77)  $[\text{M} - \text{Ala} - \text{Gln} - \text{Thr} - \text{CO} - \text{MOM} - \text{H}_2\text{O} - 2\text{Boc} + \text{H}]^+$ , 494.7 (59)  $[\text{M} - \text{Ala} - \text{Gln} - \text{Thr} - \text{Tyr} - \text{MOM} - \text{H}_2\text{O} - 2\text{Boc} + \text{H}]^+$ , 382.9 (100).

**ESI-HRMS:** Berechnet für  $[\text{C}_{59}\text{H}_{98}\text{N}_{10}\text{O}_{17} + \text{Na}]^+$ : 1241.7009  $m/z$ , gefunden: 1241.6992  $m/z$ .

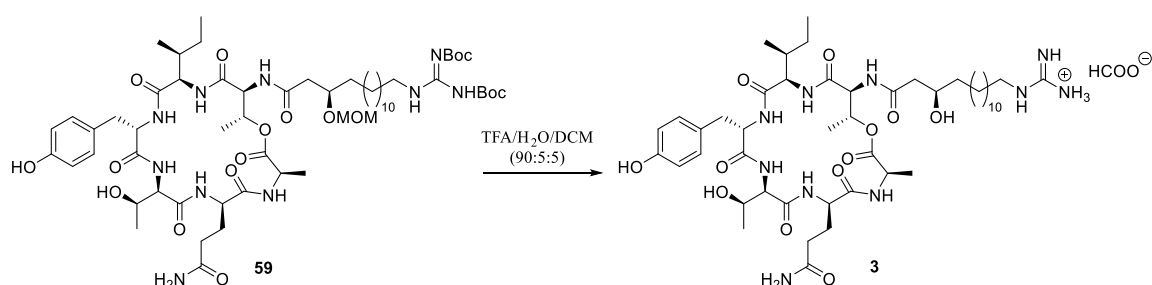
**$^1\text{H}$  NMR, COSY** (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 11.49 (s, 1H,  $-\text{NH}\text{Boc}$ ), 9.09 (s, 1H, Tyr- $\text{OH}$ ), 8.50 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, Tyr- $\text{NH}$ ), 8.45 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H, allo-Thr- $\text{NH}$ ), 8.34 (br s, 1H, Gln- $\text{NH}$ ), 8.28 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H,  $-\text{NHC}(\text{NBoc})\text{NHBoc}$ ), 7.86 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, Thr- $\text{NH}$ ), 7.20 – 7.15 (m, 2H, allo-Ile- $\text{NH}$ , Gln- $\text{NH}^a$ ), 7.06 (m, 3H, Ala- $\text{NH}$ , Tyr H-5), 6.77 (br s, 1H, Gln- $\text{NH}^b$ ), 6.59 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, Tyr H-6), 5.39 – 5.33 (m, 1H, Thr H-3), 5.03 (br s, 1H, allo-Thr- $\text{OH}$ ), 4.67 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H,  $-\text{OCH}_2\text{O}-$ ), 4.64 – 4.56 (m, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{O}-$ , Tyr H-2), 4.40 – 4.29 (m, 2H, Ala H-2, Thr H-2), 4.19 (t,  $J = 8.8$  Hz, 1H, allo-Ile H-2), 3.85 (m, 3H, allo-Thr H-2, allo-Thr H-3, GHPD H-3), 3.73 (br s, 1H, Gln H-2), 3.29 – 3.24 (m, 2H, GHPD H-15), 3.24 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 2.86 (dd,  $J = 13.7, 3.7$  Hz, 1H, Tyr H-3<sup>a</sup>), 2.64 – 2.57 (m, 2H, Tyr H-3<sup>b</sup>, GHPD H-2<sup>a</sup>), 2.42 (dd,  $J = 13.9, 5.4$  Hz, 1H, GHPD H-2<sup>b</sup>), 2.19 – 2.13 (m, 1H, Gln H-3<sup>a</sup>), 2.13 – 2.04 (m, 2H, Gln H-3<sup>b</sup>, Gln H-4<sup>a</sup>), 2.01 – 1.93 (m, 1H, Gln H-4<sup>b</sup>), 1.53 – 1.41 (m, 11H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , GHPD H-4), 1.38 (s, 9H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.31 (m, 1H, allo-Ile H-3), 1.27 – 1.20 (m, 20H, GHPD H-(5–14)), 1.15 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H, Thr H-4), 1.12 – 1.07 (m, 6H, Ala H-3, allo-Thr H-4), 0.59 – 0.54 (m, 4H, allo-Ile H-4a, allo-Ile H-5), 0.51 (d,  $J = 6.7$  Hz, 4H, allo-Ile H-4<sup>b</sup>, allo-Ile H-6).

**$^{13}\text{C}$  NMR, HSQC, HMBC** (151 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 174.3 (Gln C-5), 172.5 (Tyr C-1), 171.1 (GHPD C-1), 170.9, 170.4 (Ala C-1), 170.3, 170.2 (allo-Ile C-1), 168.3 (Thr C-1), 163.2 ( $-\text{NHC}(\text{NBoc})\text{NHBoc}$ ), 155.8 (Tyr C-7), 155.2 ( $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-$ ), 152.1 ( $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-$ ), 130.3 (Tyr C-5), 127.8 (Tyr C-4), 114.6 (Tyr C-6), 94.4 ( $-\text{OCH}_2\text{O}-$ ), 82.9 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 78.1 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 73.7 (GHPD C-3), 69.8 (Thr C-3), 65.7 (allo-Thr C-3), 60.2 (allo-Thr C-2), 57.1 (Thr C-2), 56.6 (allo-Ile C-2), 54.9 ( $-\text{OCH}_3$ ), 54.1 (Tyr C-2), 53.2 (Gln C-2), 47.3 (Ala C-2), 40.2 (GHPD C-15), 39.8 (GHPD C-2), 37.7 (Tyr C-3), 37.3 (allo-Ile C-3), 33.8 (GHPD C-4), 31.8 (Gln C-4), 29.1,



29.1, 29.0, 29.0, 28.6, 28.5, 28.0, 27.6, 26.2, 25.2 (Gln C-3), 24.9 (allo Ile C-4), 20.6 (allo-Thr C-4), 18.2 (Ala C-3), 16.9 (Thr C-4), 14.3 (allo Ile C-6), 11.4 (allo Ile C-5).

**{{(4*R*)-6-((3*R*,6*R*,9*R*,12*S*,15*R*,18*S*,19*R*)-6-(3-Amino-3-oxopropyl)-15-[(2*S*)-butan-2-yl]-12-(4-hydroxybenzyl)-9-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-3,19-dimethyl-2,5,8,11,14,17-hexaoxo-1-oxa-4,7,10,13,16-pentaazacyclonadecan-18-yl}amino)-4-hydroxy-6-oxohexyl}amino}(imino)methanaminiumformiat (Fusaricidin E Formiat, **3**)**



Das Cyclodepsipeptid **59** (3.8 mg, 3.12  $\mu\text{mol}$ ) wurde in einer Mischung aus TFA, Wasser und DCM (90:5:5; 2 mL) gelöst und für 1 h bei RT gerührt. Danach wurde Toluol (10 mL) zugegeben und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in DMSO aufgenommen und mittels präparativer HPLC (*ACE C18*, 10% to 50% A (MeCN + 0.1% Ameisensäure)) gereinigt. Das Produkt **3** wurde in Form eines farblosen Lyophilisats (1.8 mg, 1.85  $\mu\text{mol}$ , 59%) erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +2.0^\circ$  ( $c = 0.10$ , DMSO- $d_6$ ), (Lit.:  $+20.9$  ( $c = 0.60$ , DMSO- $d_6$ ) für Mischung mit Fusaricidin F).<sup>[16]</sup>

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 975.8 (36.9)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 976.6 (18)  $[\text{M}(^{13}\text{C}_1) + \text{H}]^+$ , 488.5 (100)  $[\text{M} + 2\text{H}]^{2+}$ .

**ESI-MS/MS:** CID [975.8]: 957.6  $[\text{M} - \text{H}_2\text{O} + \text{H}]^+$   
 720.5  $[\text{M} - \text{GHPD} + \text{H}]^+$   
 256.3  $[\text{GHPD}]^+$   
 CID [720.5]: 631.3  $[\text{M} - \text{GHPD} - \text{H}_2\text{O} - \text{Ala} + \text{H}]^+$   
 503.2  $[\text{M} - \text{GHPD} - \text{H}_2\text{O} - \text{Ala} - \text{Gln} + \text{H}]^+$   
 402.2  $[\text{M} - \text{GHPD} - \text{H}_2\text{O} - \text{Ala} - \text{Gln} - \text{Thr} + \text{H}]^+$   
 239.1  $[\text{M} - \text{GHPD} - \text{H}_2\text{O} - \text{Ala} - \text{Gln} - \text{Thr} - \text{Tyr} + \text{H}]^+$

Das Fragmentierungsmuster entspricht dem des Naturstoffs.

**ESI-HRMS:** Berechnet für  $[C_{47}H_{78}N_{10}O_{12} + H]^+$ : 975.5879  $m/z$ , gefunden: 975.5854  $m/z$ .

**$^1H$  NMR, COSY** (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 9.23 (br s, 1H, Tyr-OH), 8.52 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, Tyr-NH), 8.49 (br s, 2H, allo-Thr-NH, HCO $_2^-$ ), 8.31 (br s, 1H, GHPD-NH), 8.20 (br s, 1H, Gln-NH), 7.76 (br s, 1H, Thr-NH), 7.64 – 7.42 (m, 1H, Ala-NH), 7.39 (br s, 1H, allo-Ile-NH), 7.26 (br s, 1H, Gln-NH $^a_2$ ), 7.06 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, Tyr H-5), 6.82 (br s, 1H, Gln-NH $^b_2$ ), 6.60 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, Tyr H-6), 5.34 – 5.28 (m, 1H, Thr H-3), 4.90 (br s, 1H, GHPD-OH), 4.54 – 4.48 (m, 1H, Tyr H-2), 4.46 (br d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, Thr H-2), 4.24 – 4.12 (m, 2H, Ala H-2, allo-Ile H-2), 3.90 – 3.83 (m, 1H, Gln H-2), 3.94 (m, 2H, allo-Thr H-2, allo-Thr H-3), 3.80 – 3.73 (m, 1H, GHPD H-3), 3.03 (q,  $J = 6.5$  Hz, 2H, GHPD H-15), 2.89 (d,  $J = 12.7$  Hz, 1H, Tyr H-3 $^a$ ), 2.59 (m, 1H, Tyr H-3 $^b$ ), 2.33 – 2.39 (m, 1H, GHPD H-2), 2.21 – 2.14 (m, 1H, Gln H-4 $^a$ ), 2.12 – 2.03 (m, 2H, Gln H-3b, Gln H-4 $^a$ ), 2.02 – 1.93 (m, 1H, Gln H-3 $^a$ ), 1.46 – 1.40 (m, 2H, GHPD H-14), 1.35 (m, 4H, allo-Ile H-3, GHPD H-4, GHPD H-5 $^a$ ), 1.30 – 1.19 (m, 18H, GHPD H-(5–13), GHPD H-5 $^b$ ), 1.17 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H, Ala H-3), 1.14 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H, Thr H-4), 1.05 (br s, 3H, allo-Thr H-4), 0.75 – 0.67 (m, 1H, allo-Ile H-4 $^a$ ), 0.63 – 0.59 (m, 4H, allo-Ile H-4 $^b$ , allo-Ile H-5), 0.53 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H, allo-Ile H-6).

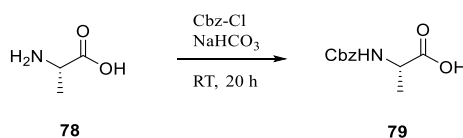
**$^{13}C$  NMR, HSQC, HMBC** (151 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 174.3 (Gln C-5), 171.9 (GHPD C-1), 170.6 (allo-Thr C-1), 170.4 (Ala C-1), 170.4 (Gln C-1), 170.4 (allo-Ile C-1), 168.5 (Thr C-1), 166.8 (Tyr C-1, HCO $_2^-$ ), 157.1 (–NH $C(NH)NH_2$ ), 155.9 (Tyr C-7), 130.2 (Tyr C-5), 127.7 (Tyr C-4), 114.7 (Tyr C-6), 70.2 (Thr C-3), 67.5 (GHPD C-3), 65.6 (allo-Thr C-3), 59.9 (allo-Thr C-2), 56.5 (Thr C-2), 56.5 (allo-Ile C-2), 54.5 (Tyr C-2), 53.2 (Gln C-2), 47.8 (Ala C-2), 43.3 (GHPD C-2), 40.6 (GHPD C-15), 37.2 (allo-Ile C-3), 36.9 (Tyr C-3), 36.9 (GHPD C-4), 32.0 (Gln C-4), 29.1, 29.1, 29.0, 28.7, 28.5 (GHPD C-14), 28.0, 27.6, 26.2, 26.1 (Gln C-3), 25.4 (GHPD C-5), 25.1 (allo Ile C-4), 20.2 (allo-Thr C-4), 17.8 (Ala C-3), 16.7 (Thr C-4), 14.4 (allo Ile C-6), 11.4 (allo Ile C-5).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[16]</sup>

## 4.2.2 Versuche zur elektrochemischen Cyclisierung von Peptiden

### 4.2.2.1 Synthese der geschützten Aminosäuren

#### *N*-[(Benzyloxy)carbonyl]-L-alanin (**79**)



Wurde analog zur Literatur durchgeführt.<sup>[95]</sup>

Zu einer Lösung von L-Ala (**78**, 3.00 g, 33.7 mmol) in gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (140 mL) wurde Benzylchloroformiat (7.20 mL, 50.5 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben und 20 h bei RT gerührt. Anschließend wurde mit Et<sub>2</sub>O (50 mL) extrahiert und die wässrige Phase mit konz. Salzsäure auf pH = 1 angesäuert. Diese wurde mit EtOAc (3 × 100 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt **79** wurde in Form eines farblosen Festoffs (7.51 g, 33.6 mmol, quant.) erhalten.

$R_f = 0.45$  (CH/EtOAc 1:1 + HOAc).

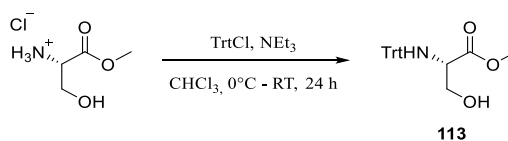
**Schmelzbereich** = 80–82 °C (Lit.: 83–85 °C).<sup>[96]</sup>

$[\alpha]_D^{26} = -13.8^\circ$  (c = 1.00, HOAc), (Lit.:  $-13.8^\circ$  (c = 1.00, HOAc)).<sup>[97]</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.39 – 7.29 (m, 5H, H-Ar), 5.31 (br s, 1H, –NH), 5.21 – 5.00 (m, 2H, –OCH<sub>2</sub>Ph), 4.43 (p,  $J = 7.2$  Hz, 1H, Ala H-2), 1.47 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H, Ala H-3).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[96]</sup>

#### *N*-(Trityl)-L-serinmethylester (**113**)



Die Reaktion wurde in Anlehnung an die Literatur durchgeführt.<sup>[98]</sup>

Zu einer Lösung von L-SerOMe\*HCl (5.00 g, 32.1 mmol) in CHCl<sub>3</sub> (100 mL) wurde bei 0 °C zuerst NEt<sub>3</sub> (11.2 mL, 80.8 mmol, 2.5 Äq.) und danach eine Lösung von TrtCl (13.5 g, 48.4 mmol, 1.5 Äq.) in CHCl<sub>3</sub> (30 mL) langsam zugetropft. Die Lösung wurde für 24 h bei RT gerührt und anschließend mit Zitronensäure-Lösung (100 mL, 10 Gew.% in H<sub>2</sub>O) versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Wasser (100 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, CH/EtOAc, Gradient 0% – 40% EtOAc, Isolera™ Flash Purification System). Das Produkt **113** wurde in Form eines farblosen Feststoffs (10.2 g, 28.2 mmol, 88%) erhalten.

$R_f = 0.15$  (CH/EtOAc 8:2).

**Schmelzbereich** = 140–143 °C (Lit.: 145–146 °C).<sup>[99]</sup>

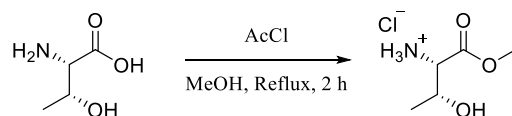
$[\alpha]_D^{26} = +4.6^\circ$  (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>), (Lit.: +3.0° (c = 1.80, CHCl<sub>3</sub>)).<sup>[98]</sup>

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 243.3 (100) [Trt]<sup>+</sup>, 244.0 (24) [Trt(<sup>13</sup>C<sub>1</sub>)]<sup>+</sup>, 384.3 (19) [M + Na]<sup>+</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.54 – 7.45 (m, 6H, H-Ar), 7.34 – 7.23 (m, 6H, H-Ar), 7.27 – 7.16 (m, 3H, H-Ar), 3.73 (dd,  $J = 10.7, 4.5$  Hz, 1H, Ser H-2), 3.64 – 3.51 (m, 2H, Ser H-3), 3.31 (s, 3H, –OCH<sub>3</sub>).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[98]</sup>

#### L-Threoninmethylesterhydrochlorid



Die Reaktion wurde in Anlehnung an die Literatur durchgeführt.<sup>[100]</sup>

Zu einer Lösung von L-Thr (5.00 g, 42.0 mmol) in MeOH (50 mL) wurde AcCl (28.0 mL, 0.42 mol, 10 Äq.) zugetropft und für 2 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der L-Threoninmethylester wurde in Form eines farblosen Schaums (7.11 g, 41.9 mmol, quant.) erhalten.

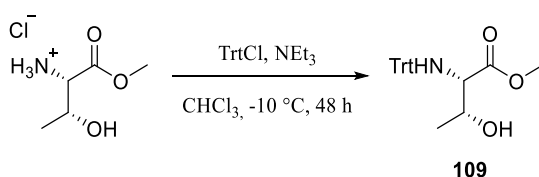
$R_f = 0.18$  (EtOAc/MeOH 9:1 + DEA).

$[\alpha]_D^{22} = -6.6^\circ$  (c = 1.00, HOAc), (Lit.: –10° (c = 0.10, MeOH)).<sup>[101]</sup>

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 8.43 (s, 3H,  $-\text{NH}_3^+$ ), 5.66 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H, H-2), 4.18 – 4.06 (m, 1H, H-3), 3.92 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H,  $-\text{OH}$ ), 3.74 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 1.20 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H,  $-\text{CH}_3$ ).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[100]</sup>

### *N*-(Trityl)-*L*-threoninmethylester (**109**)



Die Reaktion wurde in Anlehnung an die Literatur durchgeführt.<sup>[102]</sup>

Zu einer Lösung von *L*-ThrOMe\*HCl (2.00 g, 11.8 mmol) in  $\text{CHCl}_3$  (40 mL) wurde bei  $-10$  °C zuerst  $\text{NEt}_3$  (3.29 mL, 23.6 mmol, 2.2 Äq.) und danach eine Lösung von TrtCl (2.97 g, 10.7 mmol, 1.1 Äq.) in  $\text{CHCl}_3$  (10 mL) langsam zugetropft. Die Lösung wurde für 24 h bei RT gerührt und anschließend mit Zitronensäure-Lösung (50 mL, 10 Gew.% in  $\text{H}_2\text{O}$ ) versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Wasser (50 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt ( $\text{SiO}_2$ , CH/EtOAc, Gradient 0% – 40% EtOAc, Isolera™ Flash Purification System). Das Produkt **109** wurde in Form eines farblosen Feststoffs (3.31 g, 8.83 mmol, 75%) erhalten.

$R_f = 0.80$  ( $\text{Et}_2\text{O}$ ).

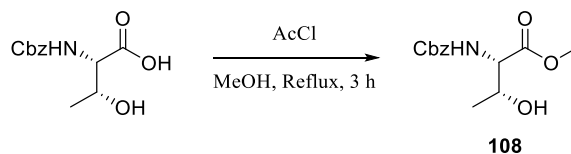
**Schmelzbereich** = 89–91 °C (Lit.: 40–45 °C).<sup>[103]</sup>

$[\alpha]_D^{22} = +8.6^\circ$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), (Lit.:  $+12.8^\circ$  ( $c = 0.94$ ,  $\text{CHCl}_3$ )).<sup>[103]</sup>

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 243.2 (100)  $[\text{Trt}]^+$ , 244.0 (17)  $[\text{Trt}(^{13}\text{C}_1)]^+$ , 398.2 (11)  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ .

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.51 – 7.45 (m, 6H, H-Ar), 7.32 – 7.23 (m, 6H, H-Ar), 7.23 – 7.17 (m, 3H, H-Ar), 3.85 – 3.75 (m, 1H, Thr H-3), 3.54 (br s, 1H,  $-\text{OH}$ ), 3.39 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H, Thr H-2), 3.16 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 2.85 (s, 1H,  $-\text{NHTrt}$ ), 1.21 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H, Thr H-4).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[102,104]</sup>

***N*-[(Benzyloxy)carbonyl]-L-threoninmethylester (108)**

Die Reaktion wurde in Anlehnung an die Literatur durchgeführt.<sup>[100]</sup>

Zu einer Lösung von Cbz-L-Thr (1.00 g, 3.95 mmol) in MeOH (10 mL) wurde AcCl (56  $\mu$ L, 0.79 mmol, 0.2 Äq.) zugetropft und für 3 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt **108** wurde in Form eines farblosen Feststoffs (1.055 g, 3.95 mmol, quant.) erhalten.

$R_f = 0.64$  (Et<sub>2</sub>O).

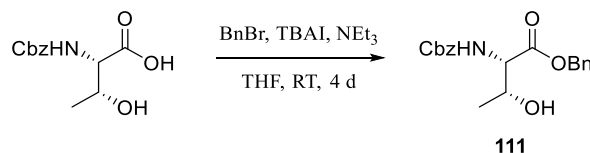
**Schmelzbereich** = 90–91 °C (Lit.: 90–91 °C).<sup>[105]</sup>

$[\alpha]_D^{22} = -15.9^\circ$  (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>), (Lit.:  $-14.0^\circ$  (c = 0.76, CHCl<sub>3</sub>)).<sup>[106]</sup>

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 290.0 (100) [M + Na]<sup>+</sup>, 291.1 (15) [M(<sup>13</sup>C<sub>1</sub>) + Na]<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.41 – 7.28 (m, 5H, H-Ar), 5.57 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H, –NH–), 5.18 – 5.10 (m, 2H, –OCH<sub>2</sub>Ph), 4.39 – 4.27 (m, 2H, H-2, H-3), 3.77 (s, 3H, –OCH<sub>3</sub>), 1.25 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H, H-4).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[106]</sup>

***N*-[(Benzyloxy)carbonyl]-L-threoninbenzylester (111)**

Die Reaktion wurde analog zur Literatur durchgeführt.<sup>[107]</sup>

Zu einer Lösung von Cbz-L-Thr (3.66 g, 14.4 mmol), TBAI (1.04 g, 2.88 mmol, 0.2 Äq.) und NEt<sub>3</sub> (5.80 mL, 41.8 mmol, 2.9 Äq.) in THF (70 mL) wurde Benzylbromid (3.50 mL, 28.8 mmol, 2.0 Äq.) langsam zugetropft. Die Lösung wurde für 4 Tage bei RT gerührt und anschließend mit Salzsäure (20 mL, 1 M) versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase

mit DCM ( $3 \times 20$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}/\text{EtOAc}$ , 7:3). Die Produktphasen wurden anschließend noch mit einer  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (50 mL, 10 Gew.% in  $\text{H}_2\text{O}$ ) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt **111** wurde in Form eines leicht gelblichen Feststoffs (4.54 g, 13.2 mmol, 92%) erhalten.

$R_f = 0.78$  ( $\text{Et}_2\text{O}$ ).

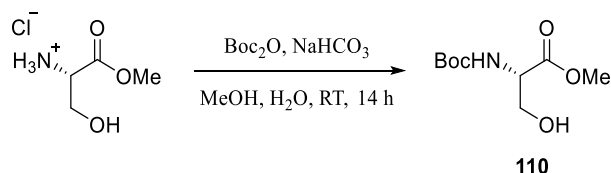
**Schmelzbereich** = 77–79 °C (Lit.: 76–78 °C)<sup>[108]</sup>

$[\alpha]_D^{22} = -15.5^\circ$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), (Lit.:  $-13.7^\circ$  ( $c = 0.4$ ,  $\text{CHCl}_3$ )).<sup>[108]</sup>

**$^1\text{H NMR}$ , COSY** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.44 – 7.27 (m, 10H, H-Ar), 5.59 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H,  $-\text{NH}-$ ), 5.26 – 5.15 (m, 2H,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.13 (s, 2H,  $-\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.42 – 4.29 (m, 2H, H-2, H-3), 1.24 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H, H-4).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[108]</sup>

#### ***N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*L*-serinmethylester (**110**)**



Wurde analog zur Literatur durchgeführt.<sup>[109]</sup>

Zu einer Lösung von *L*-SerOMe $\cdot\text{HCl}$  (2.075 g, 13.3 mmol) in MeOH (12 mL) und Wasser (12 mL) wurde zuerst  $\text{NaHCO}_3$  (3.01 g, 35.8 mmol, 2.7 Äq.), dann  $\text{Boc}_2\text{O}$  (3.80 g, 17.4 mmol, 1.3 Äq.) langsam zugegeben. Die Lösung wurde für 14 h bei RT gerührt und anschließend mit Zitronensäure-Lösung (10 Gew.% in  $\text{H}_2\text{O}$ ) auf pH = 5 gebracht. Die Lösung wurde anschließend mit EtOAc ( $3 \times 40$  mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt **110** wurde in Form eines farblosen Öls (2.74 g, 12.5 mmol, 94%) erhalten.

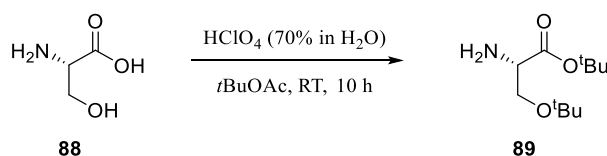
$R_f = 0.39$  ( $\text{CH}/\text{EtOAc}$  1:1).

$[\alpha]_D^{22} = +10.5^\circ$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), (Lit.:  $+11.0^\circ$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ )).<sup>[110]</sup>

$^1\text{H NMR}$ , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 5.53 (br s, 1H,  $-\text{NH}-$ ), 4.41 (br s, 1H, H-2), 4.01 – 3.86 (m, 2H, H-3), 3.80 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 1.47 (s, 9H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[111]</sup>

#### *O*-tert-Butyl-L-serin-tert-butylester (**89**)



Wurde analog zur Literatur durchgeführt.<sup>[112]</sup>

Zu einer Suspension von L-Ser (20.0 g, 190 mmol) in *t*BuOAc (500 mL) wurde  $\text{HClO}_4$  (70% in Wasser, 17.2 mL, 1.5 Äq.) zugegeben und für 10 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die Lösung langsam auf gesättigte  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (400 mL) gegeben, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit DCM ( $3 \times 200$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene ölige Rückstand wurde mit PE trituriert und der Feststoff abfiltriert. Das Produkt **89** wurde in Form eines farblosen Feststoffs (29.2 g, 135 mmol, 71%) erhalten.

$R_f = 0.28$  (EtOAc + DEA).

**Schmelzbereich** = 114–117 °C (Lit.: keine Angaben).

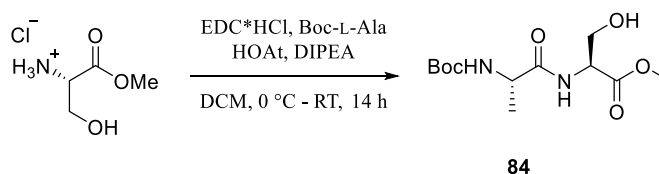
$[\alpha]_D^{26} = -8.8$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), (Lit.:  $-5.0^\circ$  ( $c = 4.71$ ,  $\text{CHCl}_3$ )).<sup>[112]</sup>

$^1\text{H NMR}$ , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.91 (br s, 2H,  $-\text{NH}_2$ ), 4.18 (t,  $J = 2.8$  Hz, 1H, H-2), 3.91 (dd,  $J = 9.7, 2.8$  Hz, 1H, H-3<sup>a</sup>), 3.85 (dd,  $J = 9.7, 2.9$  Hz, 1H, H-3<sup>b</sup>), 1.50 (s, 9H,  $-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.20 (s, 9H,  $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[112]</sup>



## 4.2.2.2 Synthese der Dipeptid Bausteine

*N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-L-alanyl-L-serinmethylester (**84**)

Wurde analog zur Literatur durchgeführt.<sup>[54]</sup>

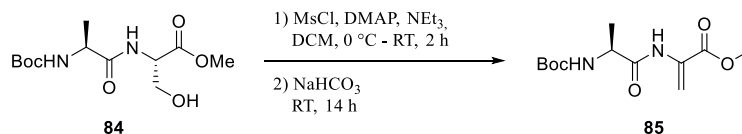
Zu einer Suspension von L-SerOMe\*HCl (1.97 g, 12.6 mmol, 1.3 Äq.) und Boc-L-Ala (1.83 g, 9.68 mmol, 1.0 Äq.) in DCM (60 mL) wurde bei 0 °C HOAt (1.59 g, 11.7 mmol, 1.2 Äq.), EDC\*HCl (2.24 g, 11.7 mmol, 1.2 Äq.) und DIPEA (2.53 mL, 15.2 mmol, 1.6 Äq.) langsam zugegeben. Die Lösung wurde für 14 h bei RT gerührt und anschließend mit Salzsäure (60 mL, 0.5 M) versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit DCM (3 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (100 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt **84** wurde in Form eines farblosen Schaums (1.77 g, 6.10 mmol, 63%) erhalten.

$R_f = 0.42$  (EtOAc).

$[\alpha]_D^{22} = +11.4^\circ$  (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>), (Lit.: +11.2° (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>)).<sup>[113]</sup>

<sup>1</sup>H NMR, COSY (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) = 8.01 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, Ser-NH), 6.94 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, Ala-NH), 5.06 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H, -OH), 4.34 (dt,  $J = 7.8, 4.6$  Hz, 1H, Ser H-2), 4.05 (*pseudo-p*,  $J = 7.2$  Hz, 1H, Ala H-2), 3.72 (ddd,  $J = 10.8, 5.7, 4.9$  Hz, 1H, Ser H-3<sup>a</sup>), 3.62 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.67 – 3.55 (m, 1H, Ser H-3<sup>b</sup>), 1.37 (s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.17 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H, Ala H-3).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[113-114]</sup>

2- $\{[N-(tert\text{-Butoxycarbonyl})\text{-L-alanyl}]\text{amino}\}$ propensäuremethylester (**85**)

Die Reaktion wurde analog zur Literatur durchgeführt.<sup>[54]</sup>

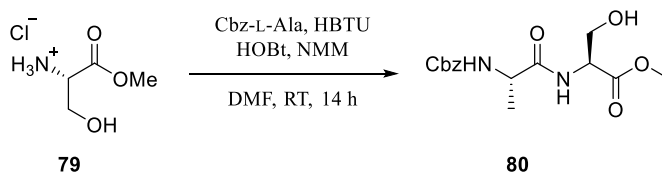
In eine 0 °C kalte Lösung von **84** (1.43 g, 4.93 mmol) in trockenem DCM (38 mL) wurde DMAP (30 mg, 0.24 mmol, 5 mol%) und NEt<sub>3</sub> (1.12 mL, 8.08 mmol, 1.6 Äq.) zugegeben und anschließend MsCl (498 µL, 6.43 mmol, 1.3 Äq.) langsam zugetropft. Nach 2 h bei 0 °C wurde gesättigte NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (20 mL) zugegeben und 14 h bei RT gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit DCM (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Salzsäure (20 mL, 0.5 M) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt **85** wurde in Form eines farblosen Öls (1.33 g, 4.88 mmol, 99%) erhalten.

$R_f = 0.13$  (EtOAc).

$[\alpha]_D^{22} = -62.6^\circ$  ( $c = 1.00$ , CHCl<sub>3</sub>), (Lit.:  $-56.2^\circ$  ( $c = 1.00$ , CHCl<sub>3</sub>)).<sup>[115]</sup>

<sup>1</sup>H NMR, COSY (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) = 9.11 (s, 1H,  $\Delta$ Ala-NH), 7.30 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H, Ala-NH), 6.26 (s, 1H,  $\Delta$ Ala H-3<sup>Z</sup>), 5.71 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H,  $\Delta$ Ala H-3<sup>E</sup>), 4.12 (*pseudo-p*,  $J = 7.3$  Hz, 1H, Ala H-2), 3.76 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 1.39 (s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.20 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H, Ala H-3).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[115]</sup>

*N*-[(Benzyloxy)carbonyl]-L-alanyl-L-serinmethylester (**80**)

Zu einer Lösung von **79** (864 mg, 3.87 mmol, 1.2 Äq.) in DMF (15 mL) wurde HBTU (1.47 g, 3.87 mmol, 1.2 Äq.), HOBT (1.19 g, 7.74 mmol, 2.4 Äq.) und NMM (1.77 mL, 19.4 mmol, 5 Äq.) zugegeben und bei RT gerührt. Nach 2 min wurde eine Lösung von L-SerOMe·HCl (500 mg, 3.21 mmol, 1.0 Äq.) in DMF (5 mL) langsam zugegeben und für 14 h bei RT gerührt. Das

Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in  $\text{CHCl}_3$  (40 mL) aufgenommen. Die Lösung wurde mit Salzsäure (40 mL, 1 M) gefolgt von Wasser (40 mL) und gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (40 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt **80** wurde in Form eines farblosen Feststoffs (812 mg, 2.50 mmol, 78%) erhalten.

$R_f = 0.52$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  9:1).

Schmelzbereich = 94–100 °C.

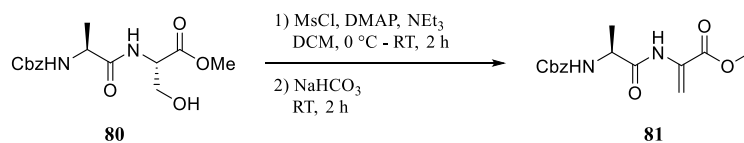
$[\alpha]_D^{22} = +8.6^\circ$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H NMR}$ , COSY (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 8.14 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, Ser-NH), 7.45 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, Ala-NH), 7.41 – 7.26 (m, 5H, H-Ar), 5.06 (t,  $J = 5.5$  Hz, 1H, -OH), 5.05 – 4.96 (m, 2H,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.33 (dt,  $J = 7.7, 4.7$  Hz, 1H, Ser H-2), 4.15 (*pseudo-p*,  $J = 7.2$  Hz, 1H, Ala H-2), 3.72 (dt,  $J = 10.9, 5.5$  Hz, 1H, Ser H-3<sup>b</sup>), 3.66 – 3.58 (m, 1H, Ser H-3<sup>a</sup>), 3.62 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 1.21 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H, Ala H-3).

$^{13}\text{C NMR}$ , HSQC, HMBC (100.6 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 172.8 (Ala C-1), 171.0 (Ser C-1), 155.6 ( $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}-$ ), 137.0, 128.3, 127.8, 127.7 (C-Ar), 65.3 ( $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 61.2 (Ser C-3), 54.6 (Ser C-2), 51.9 ( $-\text{OCH}_3$ ), 49.7 (Ala C-2), 18.2 (Ala C-3).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[116]</sup>

## 2-({*N*-[(Benzyloxy)carbonyl]-L-alanyl}amino)propensäuremethylester (Polymerisiert, **81**)



Die Reaktion wurde in Anlehnung an die Literatur durchgeführt.<sup>[54]</sup>

In eine 0 °C kalte Lösung von **80** (324 mg, 1.00 mmol) in trockenem DCM (10 mL) wurde DMAP (6 mg, 0.05 mmol, 5 mol%) und  $\text{NEt}_3$  (214  $\mu\text{L}$ , 1.50 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben und anschließend  $\text{MsCl}$  (101  $\mu\text{L}$ , 1.30 mmol, 1.3 Äq.) langsam zugetropft. Nach 3 h bei 0 °C wurde gesättigte  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung (20 mL) zugegeben und 1 h bei RT gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit DCM (3  $\times$  20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Salzsäure (20 mL, 0.5 M) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt

(SiO<sub>2</sub>, CH/EtOAc, Gradient 0% – 30% EtOAc, Isolera™ Flash Purification System). Das Produkt **81** wurde in Form eines farblosen Öls (143 mg, 0.46 mmol, 47%) erhalten, welches zur spontanen Polymerisation neigt.

$R_f = 0.41$  (EtOAc).

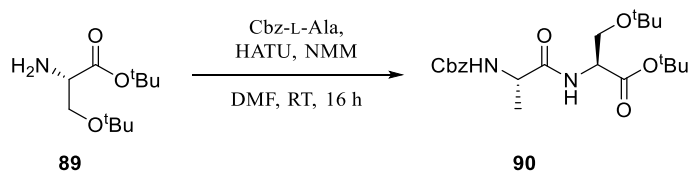
$[\alpha]_D^{22} = -2.8^\circ$  (teilweise polymerisiert,  $c = 1.00$ , CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 8.35 (br s, 1H,  $\Delta$ Ala–NH), 7.43 – 7.22 (m, 5H, H-Ar), 6.59 (s, 1H,  $\Delta$ Ala H-3<sup>Z</sup>), 5.91 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H,  $\Delta$ Ala H-3<sup>E</sup>), 5.54 – 5.28 (m, 1H, Ala–NH), 5.24 – 5.01 (m, 2H, –CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph), 4.46 – 4.22 (m, 1H, Ala H-2), 3.83 (s, 3H, –OCH<sub>3</sub>), 1.41 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H, Ala H-3).

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 171.2 (Ala C-1), 164.4 ( $\Delta$ Ala C-1), 156.1 (–OC(O)NH–), 136.2 (C-Ar), 130.8 ( $\Delta$ Ala C-2), 128.7, 128.3, 128.2 (C-Ar), 109.6 ( $\Delta$ Ala C-3), 67.3 (–CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph), 53.1 (–OCH<sub>3</sub>), 51.5 (Ala C-2), 18.4 (Ala C-3).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[66]</sup>

#### *N*-[(Benzyloxy)carbonyl]-L-alanyl-*O*-*tert*-butyl-L-serin-*tert*-butylester (**90**)



Zu einer Lösung von **79** (2.28 g, 10.2 mmol, 1.1 Äq.) in DMF (40 mL) wurde HATU (3.84 g, 10.1 mmol, 1.1 Äq.) und NMM (3.03 mL, 27.6 mmol, 5 Äq.) zugegeben und bei RT gerührt. Nach 2 min wurde eine Lösung von **89** (2.00 g, 9.22 mmol, 1.0 Äq.) in DMF (10 mL) langsam zugegeben und für 14 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, CH/EtOAc, Gradient 10% – 50% EtOAc, Isolera™ Flash Purification System). Das Produkt **90** wurde in Form eines farblosen Öls (3.77 g, 8.92 mmol, 97%) erhalten.

$R_f = 0.42$  (CH/EtOAc 1:1).

**Schmelzbereich** = 70–72 °C.

**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3312, 2975, 2935, 2879, 1728, 1662, 1523, 1365, 1244, 1159, 1100.

$[\alpha]_D^{22} = +17.9^\circ$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

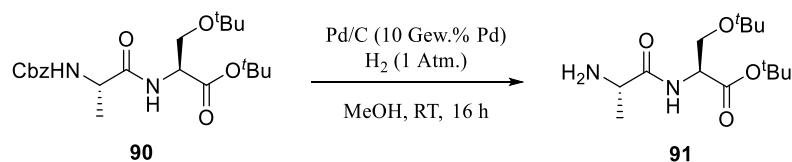
**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 267.1 (43)  $[\text{M} - 2 \times \text{C}_4\text{H}_8 - \text{CO}_2 + \text{H}]^+$ , 293.1 (26)  $[\text{M} - 2 \times \text{C}_4\text{H}_8 - \text{H}_2\text{O} + \text{H}]^+$ , 311.1 (44)  $[\text{M} - 2 \times \text{C}_4\text{H}_8 + \text{H}]^+$ , 367.2 (6)  $[\text{M} - \text{C}_4\text{H}_8 + \text{H}]^+$ , 445.3 (100)  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ .

**ESI-HRMS:** Berechnet für  $[\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6 + \text{Na}]^+$ : 445.2315  $m/z$ , gefunden: 445.2328  $m/z$ .

**$^1\text{H}$  NMR, COSY** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.38 – 7.26 (m, 5H, H-Ar), 6.60 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, Ser-NH), 5.51 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, Ala-NH), 5.17 – 5.03 (m, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.56 (dt,  $J = 8.4, 2.8$  Hz, 1H, Ser H-2), 4.30 (p,  $J = 7.2$  Hz, 1H, Ala H-2), 3.78 (dd,  $J = 8.8, 2.8$  Hz, 1H, Ser H-3<sup>a</sup>), 3.50 (dd,  $J = 8.8, 2.8$  Hz, 1H, Ser H-3<sup>b</sup>), 1.45 (s, 9H,  $-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.41 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H, Ala H-3), 1.12 (s, 9H,  $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 171.9 (Ala C-1), 169.2 (Ser C-1), 155.8 ( $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}-$ ), 136.4, 128.60, 128.20, 128.12 (C-Ar), 82.0 ( $-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 73.2 ( $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ), 66.9 ( $-\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 62.1 (Ser C-3), 53.3 (Ser C-2), 50.5 (Ala C-2), 28.1 ( $-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 27.4 ( $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ), 19.3 (Ala C-3).

#### Alanyl-*O*-*tert*-butyl-L-serin-*tert*-butylester (**91**)



Zu einer Lösung von **90** (5.69 g, 13.5 mmol) in MeOH (80 mL) wurde Palladium auf Aktivkohle (143 mg, 10 Gew.% Pd) zugegeben und die Suspension in einer  $\text{H}_2$ -Atmosphäre für 16 h gerührt. Anschließend wurde über Kieselgur filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt **91** wurde in Form eines farblosen Feststoffs (3.89 g, 13.5 mmol, quant.) erhalten.

$R_f = 0.10$  (EtOAc + DEA).

**Schmelzbereich** = 68–70 °C.

**IR** (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3375, 2973, 2933, 2877, 1738, 1663, 1509, 1365, 1149, 1099, 847.

$[\alpha]_D^{22} = +7.4^\circ$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 177.8 (27)  $[\text{M} - 2 \times \text{C}_4\text{H}_8 + \text{H}]^+$ , 233.7 (91)  $[\text{M} - \text{C}_4\text{H}_8 + \text{H}]^+$ , 289.4 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 311.3 (39)  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ .

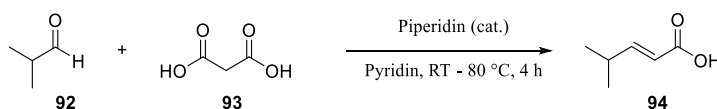
**ESI-HRMS:** Berechnet für  $[C_{14}H_{28}N_2O_4 + H]^+$ : 289.2127  $m/z$ , gefunden: 289.2135  $m/z$ .

**$^1H$  NMR, COSY** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.71 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H, Ser-NH), 4.56 (dt,  $J = 8.7, 3.0$  Hz, 1H, Ser H-2), 3.78 (dd,  $J = 8.7, 3.0$  Hz, 1H, Ser H-3<sup>a</sup>), 3.57 (q,  $J = 7.0$  Hz, 1H, Ala H-2), 3.51 (dd,  $J = 8.7, 3.0$  Hz, 1H, Ser H-3<sup>b</sup>), 1.46 (s, 9H,  $-CO_2C(CH_3)_3$ ), 1.35 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H, Ala H-3), 1.14 (s, 9H,  $-OC(CH_3)_3$ ).

**$^{13}C$  NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 175.3 (Ala C-1), 169.7 (Ser C-1), 81.9 ( $-CO_2C(CH_3)_3$ ), 73.1 ( $-OC(CH_3)_3$ ), 62.5 (Ser C-3), 53.0 (Ser C-2), 50.9 (Ala C-2), 28.2 ( $-CO_2C(CH_3)_3$ ), 27.5 ( $-OC(CH_3)_3$ ), 21.6 (Ala C-3).

#### 4.2.2.3 Synthese des $\beta$ -Hydroxyleucin-Bausteins

##### (*E*)-4-Methyl-2-pentensäure (**94**)<sup>§</sup>



Die Reaktion wurde in Anlehnung an die Literatur durchgeführt.<sup>[117]</sup>

Zu einer Lösung von frisch destilliertem Isobutanal (**92**, 27.4 mL, 300 mmol, 1.2 Äq.) in Pyridin (67 mL) wurden bei RT Malonsäure (**93**, 26.02 g, 250 mmol) und Piperidin (0.67 mL, 6.69 mmol, 3 mol%) gegeben. Nach 1 h bei RT wurde die Lösung für 4.5 h auf 80 °C erhitzt. Anschließend wurde auf RT abgekühlt, in eiskalte Salzsäure (3 M, 110 mL) gegeben und mit EtOAc (2 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumhydroxid-Lösung (2 M, 2 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit EtOAc (100 mL) gewaschen, mit Salzsäure (konz.) auf pH = 1 gebracht und mit EtOAc (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung (100 mL) gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt **94** wurde in Form einer leicht gelblichen Flüssigkeit (26.55 g, 233.6 mmol, 93%) erhalten.

$R_f = 0.52$  (CH/EtOAc 2:1 + HOAc).

<sup>§</sup> Diese Substanz wurde von [REDACTED] im Zuge Ihrer Bachelorarbeit synthetisiert.<sup>[55]</sup>

**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2964, 2933, 2873, 2681, 1691, 1649, 1417, 1280, 1215, 985, 937, 867, 688.

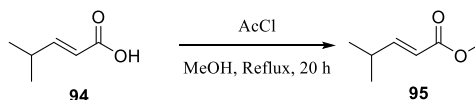
**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 277.6 (19) [M - ΔAlaOMe + H]<sup>+</sup>, 400.5 (100) [M + Na]<sup>+</sup>, 401.1 (10) [M(<sup>13</sup>C<sub>1</sub>) + Na]<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 11.27 (s, 1H, -OH), 7.06 (dd,  $J$  = 15.7, 6.7 Hz, 1H, H-3), 5.78 (dd,  $J$  = 15.7, 1.5 Hz, 1H, H-2), 2.49 (d-*pseudo*-oct,  $J$  = 6.7, 1.5 Hz, 1H, H-4), 1.08 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 6H, H-5, H-6).

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 172.7 (C-1), 158.5 (C-3), 118.2 (C-2), 31.2 (C-4), 21.2 (C-5, C-6).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[117]</sup>

#### (*E*)-4-Methyl-2-pentensäuremethylester (**95**)<sup>h</sup>



Die Reaktion wurde in Anlehnung an die Literatur durchgeführt.<sup>[117]</sup>

Zu einer Lösung von **94** (25.0 g, 219 mmol, 1.0 Äq.) in MeOH (100 mL) wurde langsam Acetylchlorid (1.57 mL, 22.0 mmol, 0.1 Äq.) zugetropft und anschließend die Reaktionsmischung für 20 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in EtOAc (100 mL) aufgenommen. Es wurde mit Wasser (100 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt **95** wurde in Form einer farblosen Flüssigkeit (28.20 g, 220.0 mmol, 72%) erhalten.

$R_f$  = 0.69 (CH/EtOAc 4:1).

**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2966, 2932, 2874, 2682, 1696, 1652, 1419, 1285, 1216, 986, 939, 689.

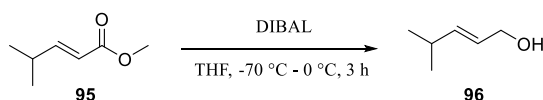
**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 6.95 (dd,  $J$  = 15.7, 6.8 Hz, 1H, H-3), 5.77 (dd,  $J$  = 15.7, 1.5 Hz, 1H, H-2), 3.73 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 2.46 (d-*pseudo*-oct,  $J$  = 6.8, 1.5 Hz, 1H, H-4), 1.06 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 6H, H-5, H-6).

<sup>h</sup> Diese Substanz wurde von [REDACTED] im Zuge Ihrer Bachelorarbeit synthetisiert.<sup>[55]</sup>

$^{13}\text{C}$  NMR, HSQC, HMBC (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 167.7 (C-1), 155.9 (C-3), 118.3 (C-2), 51.6 ( $-\text{OCH}_3$ ), 31.1 (C-4), 21.4 (C-5, C-6).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[117]</sup>

**(E)-4-Methyl-2-penten-1-ol (96)<sup>i</sup>**



Die Reaktion wurde in Anlehnung an die Literatur durchgeführt.<sup>[117]</sup>

Bei  $-70\text{ °C}$  wurde zu einer Lösung von **95** (15.25 g, 119.0 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem THF (250 mL) unter Argonatmosphäre DIBAL (1 M in Hexan, 250 mL, 250 mmol, 2.1 Äq.) getropft. Nach beendeter Zugabe wurde 1 h lang bei  $0\text{ °C}$  gerührt und anschließend mit 100 mL einer gesättigten  $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{ H}_2\text{O}$  -Lösung versetzt. Der Feststoff wurde abfiltriert, mit THF gewaschen und das Filtrat im Vakuum eingengt. Nach Zugabe von DCM (100 mL) wurde die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit DCM ( $3 \times 40\text{ mL}$ ) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung (100 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt **96** wurde in Form einer farblosen Flüssigkeit (8.79 g, 87.8 mmol, 74%) erhalten.

$R_f = 0.56$  (PE/ $\text{Et}_2\text{O}$  1:1).

IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3318, 2959, 2930, 2870, 1670, 1466, 1364, 1079, 1012, 970.

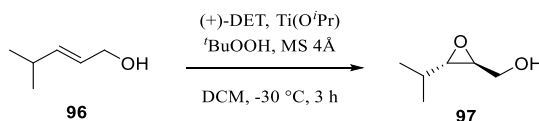
$^1\text{H}$  NMR, COSY (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 5.73 – 5.52 (m, 2H, H-2, H-3), 4.08 (d,  $J = 5.4\text{ Hz}$ , 2H, H-1), 2.30 (*pseudo*-oct,  $J = 6.7\text{ Hz}$ , 1H, H-4), 1.44 (s, 1H,  $-\text{OH}$ ), 0.99 (d,  $J = 6.7\text{ Hz}$ , 6H, H-5, H-6).

$^{13}\text{C}$  NMR, HSQC, HMBC (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 140.5 (C-3), 126.0 (C-2), 64.0 (C-1), 30.8 (C-4), 22.4 (C-5, C-6).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[117]</sup>

<sup>i</sup> Diese Substanz wurde von [REDACTED] im Zuge Ihrer Bachelorarbeit synthetisiert.<sup>[55]</sup>



**(2*S*,3*S*)-2,3-Epoxy-4-methylpentan-1-ol (97)<sup>j</sup>**

Die Reaktion wurde in Anlehnung an die Literatur durchgeführt.<sup>[117-118]</sup>

Zu einer Lösung von  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  (2.58 mL, 8.7 mmol, 0.2 Äq.) in trockenem DCM (80 mL) wurde unter Argonatmosphäre aktiviertes Molekularsieb (MS4Å, ca. 5 g) gegeben und die Suspension auf  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  abgekühlt. Anschließend wurde eine Lösung von Diethyl-L-tartrat (1.81 mL, 10.5 mmol, 0.24 Äq.) in trockenem DCM (2 mL) zugegeben und 30 min gerührt. Danach wurde zuerst eine Lösung von **96** (4.40 g, 44.0 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem DCM (6 mL), dann *tert*-Butylhydroperoxid (5.5 M in Decan, 12.0 mL, 65.9 mmol, 1.5 Äq.) langsam zugetropft. Nach 3 h bei  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  wurde auf  $0\text{ }^\circ\text{C}$  erwärmt und eine Lösung von  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{ H}_2\text{O}$  (14.16 g, 50.95 mmol) und Weinsäure (4.29 g, 28.6 mmol) in Wasser (43 mL) zugegeben. Nach 10 min wurde die Suspension auf RT erwärmt, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit DCM ( $3 \times 50\text{ mL}$ ) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden bei  $0\text{ }^\circ\text{C}$  mit NaOH (30 Gew.%) in gesättigter NaCl-Lösung (100 mL) versetzt und 1 h bei  $0\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Wasser ( $3 \times 100\text{ mL}$ ) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt ( $\text{SiO}_2$ , PE/Et<sub>2</sub>O, 3:2). Das Produkt **97** wurde in Form einer farblosen Flüssigkeit (3.36 g, 28.9 mmol, 66%) erhalten.

ee: 84% (siehe S.134).

$R_f = 0.38$  (PE/Et<sub>2</sub>O 2:1).

$[\alpha]_D^{20} = -30.1^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), (Lit.:  $-30.3^\circ$  ( $c = 0.96$ ,  $\text{CHCl}_3$ )).<sup>[119]</sup>

IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3400, 2964, 2935, 2874, 1745, 1466, 1386, 1282, 1068, 973, 925.

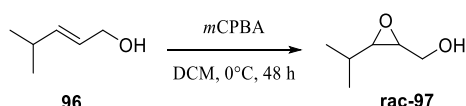
<sup>1</sup>H NMR, COSY (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 3.91 (dd,  $J = 12.5, 2.5\text{ Hz}$ , 1H, H-1<sup>a</sup>), 3.62 (dd,  $J = 12.5, 4.5\text{ Hz}$ , 1H, H-1<sup>b</sup>), 2.97 (d-*pseudo-t*,  $J = 4.5, 2.5\text{ Hz}$ , 1H, H-2), 2.75 (dd,  $J = 6.8, 2.5\text{ Hz}$ , 1H, H-3), 1.71 (s, 1H,  $-\text{OH}$ ), 1.58 (*pseudo-oct*,  $J = 6.8\text{ Hz}$ , 1H, H-4), 1.02 (d,  $J = 6.8\text{ Hz}$ , 3H, H-5/H-6), 0.96 (d,  $J = 6.8\text{ Hz}$ , 3H, H-5/H-6).

<sup>j</sup> Diese Substanz wurde von [REDACTED] im Zuge Ihrer Bachelorarbeit synthetisiert.<sup>[55]</sup>

$^{13}\text{C}$  NMR, HSQC, HMBC (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 62.0 (C-1), 61.3 (C-3), 57.5 (C-2), 30.2 (C-4), 19.2, 18.5 (C-5, C-6).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[117,120]</sup>

### 2,3-Epoxy-4-methylpentan-1-ol (**rac-97**)<sup>k</sup>



Die Reaktion wurde in Anlehnung an die Literatur durchgeführt.<sup>[121]</sup>

Zu einer Lösung von **96** (112 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.) in DCM (25 mL) wurde bei 0 °C unter Argonatmosphäre *m*CPBA (204 mg, 1.18 mmol, 1.2 Äq.) gegeben und für 48 h bei RT gerührt. Anschließend wurde mit KOH-Lösung (10 Gew.%, 5 mL) versetzt, die organisch Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit DCM (2 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt ( $\text{SiO}_2$ , PE/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 3:2). Das Produkt **rac-97** wurde in Form einer farblosen Flüssigkeit (84 mg, 0.72 mmol, 72%) erhalten.

$R_f$  = 0.38 (PE/ $\text{Et}_2\text{O}$  2:1).

$^1\text{H}$  NMR, COSY (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 3.97 – 3.86 (m, 1H, H-1<sup>a</sup>), 3.68–3.57 (m, 1H, H-1<sup>b</sup>), 2.97 (d-*pseudo-t*,  $J$  = 4.6, 2.4 Hz, 1H, H-2), 2.75 (dd,  $J$  = 6.8, 2.4 Hz, 1H H-3), 1.71 (s, 1H, –OH), 1.59 (*pseudo-oct*,  $J$  = 6.8 Hz, 1H, H-4), 1.02 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H, H-5/H-6), 0.96 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H, H-5/H-6).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[121]</sup>

### Bestimmung des Enantiomerenüberschusses durch HPLC-Analyse des Benzoats **101**:

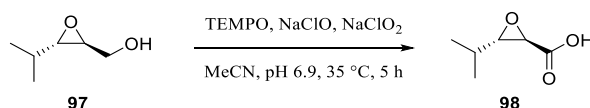
Die Benzoate **101** und **rac-101** von **97** und **rac-97** wurden nach der Literatur bekannten Methode mit Benzoylchlorid (1.2 Äq.) und  $\text{NEt}_3$  (2.5 Äq.) in DCM hergestellt.<sup>[122]</sup>

<sup>k</sup> Diese Substanz wurde von [REDACTED] im Zuge Ihrer Bachelorarbeit synthetisiert.<sup>[55]</sup>

Der Enantiomerenüberschuss wurde durch eine HPLC Analyse der Benzoate (*CHIRALPAK*<sup>®</sup> IA-3, *n*Hexan/*i*PrOH 99:1, 15 °C, 1 mL/min, 225 nm) ermittelt.

Retentionszeit: (*S,S*)-**101** 14.0 min, (*R,R*)-**101** 12.4 min

**(2*R*,3*S*)-2,3-Epoxy-4-methylpentansäure (98)<sup>1</sup>**



Die Reaktion wurde in Anlehnung an die Literatur durchgeführt.<sup>[123]</sup>

Zu einer Lösung von **97** (1.47 g, 12.62 mmol, 1.0 Äq.) in MeCN (75 mL) und Phosphatpuffer (636 mL, pH = 6.9) wurde bei RT TEMPO (274 mg, 1.76 mmol, 0.14 Äq.) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf 35 °C erwärmt und es wurde langsam gleichzeitig eine Lösung von NaClO<sub>2</sub> (4.56 g, 50.46 mmol, 4.0 Äq.) in Wasser (35 mL) und NaClO-Lösung (10–15% freies Chlor, 0.91 mL, 1.99 mmol, 0.16 Äq.) in Wasser (20 mL) zugegeben und für 5 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde auf RT abgekühlt und mit NaOH-Lösung (1 M) auf pH = 10 gebracht. Danach wurde mit EtOAc (4 × 25 mL) gewaschen, die wässrige Phase mit Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (ca. 500 mg) versetzt, mit Salzsäure (1 M) auf pH = 4 angesäuert und mit EtOAc (4 × 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt **98** wurde in Form einer leicht gelblichen Flüssigkeit (1.53 g, 11.76 mmol, 93%) erhalten.

$R_f = 0.42$  (EtOAc/MeOH 9:1 + HAc).

$[\alpha]_D^{20} = -11.5^\circ$  ( $c = 0.52$ , EtOH (5% H<sub>2</sub>O)), (Lit.:  $-15.2^\circ$  ( $c = 0.52$ , EtOH (5% H<sub>2</sub>O))).

IR (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3460, 2966, 2935, 2876, 1721, 1472, 1250, 1205, 893, 819, 669.

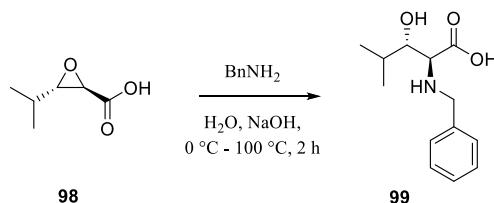
<sup>1</sup>H NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 3.31 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H, H-2), 3.03 (dd,  $J = 6.5, 1.9$  Hz, 1H, H-3), 1.76 – 1.59 (m, 1H, H-4), 1.05 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H, H-5/H-6), 1.01 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H, H-5/H-6).

<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 174.5 (C-1), 64.1 (C-3), 51.7 (C-2), 30.21 (C-4), 18.8, 18.2 (C-5, C-6).

<sup>1</sup> Diese Substanz wurde von [REDACTED] im Zuge Ihrer Bachelorarbeit synthetisiert.<sup>[55]</sup>

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[124]</sup>

**(2*S*,3*S*)-2-(Benzylamino)-3-hydroxy-4-methylpentansäure (**99**)<sup>m</sup>**



Die Reaktion wurde in Anlehnung an die Literatur durchgeführt.<sup>[124]</sup>

Zu einer Lösung von **98** (1.00 g, 7.68 mmol, 1.0 Äq.) in Wasser (2 mL) wurde bei 0 °C langsam Benzylamin (2.50 mL, 22.9 mmol, 3.0 Äq.) getropft. Nach 5 min wurde NaOH-Lösung (1.25 mL, 5 M, 6.2 mmol, 0.8 Äq.) zugegeben und anschließend für 2 h unter Stickstoffatmosphäre refluxiert. Nach vollständigem Umsatz wurde im Eisbad abgekühlt und mit weiterer NaOH-Lösung (0.31 mL, 5 M, 1.6 mmol, 0.2 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde mit Et<sub>2</sub>O (3 × 10 mL) gewaschen und mit Salzsäure (1 M) auf pH = 5 angesäuert. Die Mischung wurde 30 min im Eisbad gerührt, die ausgefallenen Kristalle wurden abgesaugt und mit eiskaltem Wasser, eiskaltem Aceton und eiskaltem Et<sub>2</sub>O gewaschen. Das Produkt **99** wurde in Form von farblosen Nadeln (861 mg, 3.63 mmol, 47%) erhalten.

$R_f = 0.28$  (EtOAc/MeOH 1:1 + NEt<sub>3</sub>).

**Schmelzbereich** = 214–215 °C (Lit.: 224–225 °C).<sup>[124]</sup>

$[\alpha]_D^{20} = +20.2^\circ$  ( $c = 0.51$ , HCl<sub>aq</sub> (2 M)), (Lit.:  $+19.0^\circ$  ( $c = 0.51$ , HCl<sub>aq</sub> (2 M))).<sup>[124]</sup>

**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3064, 3036, 2960, 2927, 2868, 1624, 1344, 1210, 1064, 1012, 821, 736, 694.

**ESI-MS**:  $m/z = 238.1$  (100) [M + H]<sup>+</sup>, 239.1 (15) [M(<sup>13</sup>C<sub>1</sub>) + H]<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.42 – 7.20 (m, 5H, H-Ar), 3.89 (d,  $J = 13.4$  Hz, 1H,  $-\text{CH}^a_2\text{Ph}$ ), 3.71 (d,  $J = 13.4$  Hz, 1H,  $-\text{CH}^b_2\text{Ph}$ ), 3.32 (*pseudo-t*,  $J = 6.1$  Hz, 1H, H-3, überlappend mit H<sub>2</sub>O), 3.07 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1H, H-2), 1.91 (m, 1H, H-4), 0.83 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, H-5/H-6), 0.76 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H, H-5/H-6).

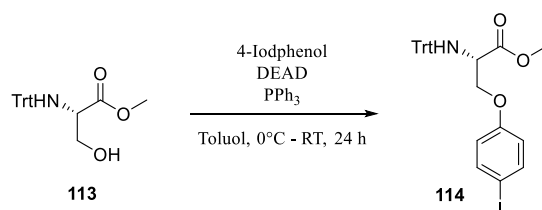
<sup>m</sup> Diese Substanz wurde von [REDACTED] im Zuge Ihrer Bachelorarbeit synthetisiert.<sup>[55]</sup>

$^{13}\text{C}$  NMR, HSQC, HMBC (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 172.6 (C-1), 137.7 (C-2'), 128.7 (C-3'), 128.3 (C-4'), 127.4 (C-5'), 75.5 (C-3), 62.7 (C-2), 50.5 ( $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 29.7 (C-4), 19.7, 17.1 (C-5, C-6).

Die Analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[124]</sup>

#### 4.2.2.4 Synthese der modifizierten Serin-Bausteine

##### *O*-(4-Iodphenyl)-*N*-trityl-L-serinmethylester (**114**)



Zu einer Lösung aus Trt-L-SerOMe (**113**, 2.00 g, 5.53 mmol), 4-Iodphenol (1.34 g, 6.09 mmol, 1.1 Äq.) und  $\text{PPh}_3$  (1.60 g, 6.09 mmol, 1.1 Äq.) in trockenem Toluol (50 mL) wurde bei  $0^\circ\text{C}$  in Argonatmosphäre DEAD (3.04 mL, 6.64 mmol, 1.2 Äq.) zugetropft. Die Lösung wurde für 24 h bei RT gerührt und anschließend mit Zitronensäure-Lösung (100 mL, 10 Gew.% in  $\text{H}_2\text{O}$ ) versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit DCM ( $3 \times 50$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (100 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt ( $\text{SiO}_2$ , CH/EtOAc, Gradient 0% – 10% EtOAc, Isolera™ Flash Purification System). Das Produkt **114** wurde in Form eines farblosen Schaums (2.445 g, 4.34 mmol, 78%) erhalten.

$R_f = 0.66$  (CH/EtOAc 8:2).

IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3320, 3057, 3021, 2949, 1735, 1586, 1485, 1281, 748, 706.

$[\alpha]_D^{30} = +61.8^\circ$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

ESI-MS:  $m/z$  (%) = 243.2 (100)  $[\text{Trt}]^+$ , 586.1 (1)  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ .

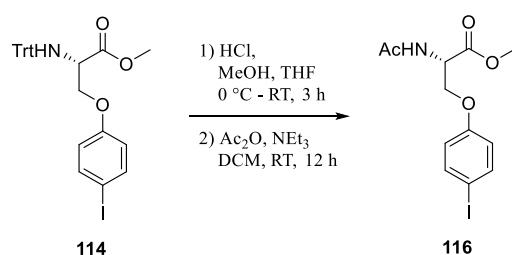
ESI-HRMS: Berechnet für  $[\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{I} + \text{Na}]^+$ : 586.0855  $m/z$ , gefunden: 586.0844  $m/z$ .

$^1\text{H}$  NMR, COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.57 – 7.53 (m, 2H, H-3'), 7.53 – 7.48 (m, 6H, H-Ar), 7.36 – 7.20 (m, 6H, H-Ar), 7.24 – 7.14 (m, 3H, H-Ar), 6.71 – 6.60 (m, 2H, H-2'), 4.20 (dd,

$J = 9.4, 4.9$  Hz, 1H, Ser H-3<sup>a</sup>), 3.97 (dd,  $J = 9.4, 6.6$  Hz, 1H, Ser H-3<sup>b</sup>), 3.75 – 3.67 (m, 1H, Ser H-2), 3.23 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 2.87 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H,  $-\text{NHTrt}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 173.5 (C-1), 158.5 (C-1'), 145.8, 138.4 (C-3'), 128.9, 128.1, 126.7, 117.2 (C-2'), 83.4 (C-I), 71.1 ( $-\text{CPh}_3$ ), 70.6 (C-3), 56.2 (C-2), 52.1 ( $-\text{OCH}_3$ ).

#### *N*-Acetyl-*O*-(4-iodophenyl)-*L*-serinmethylester (**116**)



Zu einer Lösung aus **114** (2.20 g, 3.90 mmol) in MeOH (60 mL) und THF (10 mL) wurde bei 0 °C Salzsäure (20 mL, 1 M) zugetropft und für 3 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in trockenem DCM (80 mL) suspendiert. Anschließend wurde trockenes  $\text{NEt}_3$  (2.16 mL, 15.6 mmol, 4 Äq.) und  $\text{Ac}_2\text{O}$  (2.92 mL, 15.6 mmol, 4 Äq.) langsam zugetropft. Die Lösung wurde für 12 h bei RT gerührt und anschließend mit Wasser (80 mL) versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit DCM ( $3 \times 50$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Salzsäure (50 mL, 1 M) und gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung (100 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}/\text{EtOAc}$ , Gradient 0% – 50%  $\text{EtOAc}$ , Isolera™ Flash Purification System). Das Produkt **116** wurde in Form eines farblosen Feststoffs (1.23 g, 3.38 mmol, 87%) erhalten.

$R_f = 0.27$  ( $\text{CH}/\text{EtOAc}$  1:1).

Schmelzbereich = 79–80 °C.

IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3283, 3064, 2951, 1746, 1656, 1537, 1485, 1238, 1038, 820.

$[\alpha]_D^{20} = +89.8^\circ$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

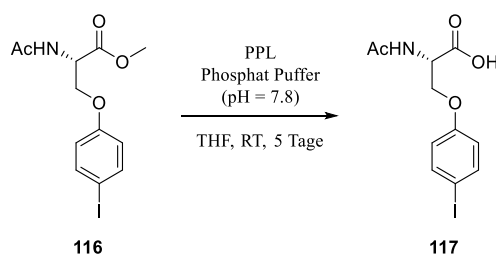
ESI-MS:  $m/z$  (%) = 364.0 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 364.9 (14)  $[\text{M}(^{13}\text{C}_1) + \text{H}]^+$ , 385.9  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ .

ESI-HRMS: Berechnet für  $[\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_4\text{I} + \text{Na}]^+$ : 385.9865  $m/z$ , gefunden: 385.9869  $m/z$ .

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.57 – 7.52 (m, 2H, H-3'), 6.67 – 6.61 (m, 2H, H-2'), 6.45 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H, –NHAc), 4.95 (dt,  $J$  = 7.9, 2.9 Hz, 1H, Ser H-2), 4.34 (dd,  $J$  = 9.4, 2.8 Hz, 1H, Ser H-3<sup>a</sup>), 4.20 (dd,  $J$  = 9.4, 3.0 Hz, 1H, Ser H-3<sup>b</sup>), 3.77 (s, 3H, –OCH<sub>3</sub>), 2.06 (s, 3H, –C(O)CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 170.2 (C-1), 170.1 (–C(O)CH<sub>3</sub>), 158.2 (C-1'), 138.5 (C-3'), 117.1 (C-2'), 83.9 (C-1), 68.2 (C-3), 53.0 (C-2), 52.2 (–OCH<sub>3</sub>), 23.3 (–C(O)CH<sub>3</sub>).

### *N*-Acetyl-*O*-(4-iodophenyl)-*L*-serin (**117**)



Zu einer Lösung von **116** (675 mg, 1.86 mmol) in THF (10 mL) wurde Phosphat-Puffer (80 mL, pH = 7.8) und PPL (Typ II, 500 mg) zugegeben und bei RT gerührt. Nach 3 Tagen wurde erneut PPL (Typ II, 500 mg) zugegeben und für weitere 2 Tage bei RT gerührt. Bei vollständigem Umsatz wurde die Suspension filtriert, mit konz. Salzsäure auf pH = 1 gebracht und mit EtOAc (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>/MeOH (1% HOAc), Gradient 3% – 10% MeOH, Isolera™ Flash Purification System). Das Produkt **117** wurde in Form eines farblosen Feststoffs (1.23 g, 3.38 mmol, 87%) erhalten.

$R_f$  = 0.15 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 9:1 + HOAc).

**Schmelzbereich** = 162–164 °C.

**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3332, 2933, 1730, 1620, 1538, 1485, 1237, 1039, 819, 754.

$[\alpha]_D^{29}$  = +71.4° (c = 1.00, MeOH).

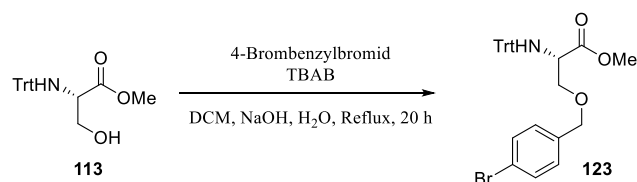
**ESI-MS**:  $m/z$  (%) = 350.0 (100) [M + H]<sup>+</sup>, 351.0 (12) [M(<sup>13</sup>C<sub>1</sub>) + H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS**: Berechnet für [C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>4</sub>I + Na]<sup>+</sup>: 371.9709  $m/z$ , gefunden: 371.9711  $m/z$ .

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) = 12.93 (s, 1H, -COOH), 8.40 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H, -NHAc), 7.63 – 7.56 (m, 2H, H-3'), 6.83 – 6.75 (m, 2H, H-2'), 4.63 (ddd,  $J$  = 8.0, 5.4, 3.8 Hz, 1H, Ser H-2), 4.24 (dd,  $J$  = 9.9, 5.4 Hz, 1H, Ser H-3<sup>a</sup>), 4.13 (dd,  $J$  = 9.9, 3.8 Hz, 1H, Ser H-3<sup>b</sup>), 1.88 (s, 3H, -C(O)CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) = 171.5 (C-1), 170.0 (-C(O)CH<sub>3</sub>), 158.5 (C-1'), 138.5 (C-3'), 117.8 (C-2'), 84.2 (C-1), 68.3 (C-3), 52.2 (C-2), 22.7 (-C(O)CH<sub>3</sub>).

#### *O*-(4-Brombenzyl)-*N*-(trityl)-L-serinmethylester (**123**)



Zu einer Lösung von Trt-L-SerOMe (**113**, 300 mg, 0.831 mmol) in DCM (10 mL) wurde TBAB (267 mg, 0.831 mmol, 1 Äq.), 4-Brombenzylbromid (249 mg, 1.00 mmol, 1.2 Äq.) und NaOH-Lösung (869  $\mu$ L, 50 Gew.% in H<sub>2</sub>O) zugegeben und 20 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde mit DCM (10 mL) verdünnt, die organische Phase abgetrennt und mit Wasser (2  $\times$  20 mL) gewaschen. Nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, CH/EtOAc, Gradient 0% – 20% EtOAc, Isolera™ Flash Purification System). Das Produkt **123** wurde in Form eines farblosen Schaums (336 mg, 0.633 mmol, 76%) erhalten.

$R_f$  = 0.63 (CH/EtOAc 8:2).

**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3057, 3029, 2948, 2861, 1734, 1488, 1447, 1204, 1095, 706.

$[\alpha]_D^{30}$  = +48.5° (c = 1.00, DCM).

**ESI-MS**:  $m/z$  (%) = 243.2 (100) [Trt]<sup>+</sup>, 552.1 (3) [M(<sup>79</sup>Br) + Na]<sup>+</sup>, 554.1 (3) [M(<sup>81</sup>Br) + Na]<sup>+</sup>.

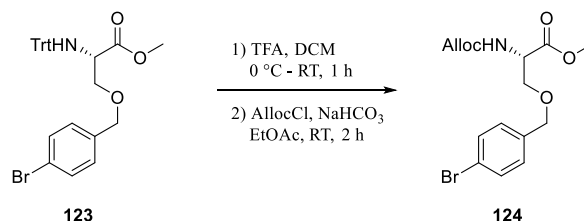
**ESI-HRMS**: Berechnet für [C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>3</sub><sup>79</sup>Br + Na]<sup>+</sup>: 552.1150  $m/z$ , gefunden: 552.1153  $m/z$ .

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.54 – 7.42 (m, 9H, H-Ar), 7.33 – 7.15 (m, 10H, H-Ar), 4.52 – 4.41 (m, 2H, -OCH<sub>2</sub>Ar), 3.82 – 3.72 (m, 1H, H-3<sup>a</sup>), 3.62 – 3.55 (m, 1H, H-2), 3.55 – 3.48 (m, 1H, H-3<sup>b</sup>), 3.22 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>).



$^{13}\text{C}$  NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 174.1 (C-1), 145.8 (N-C( $\text{C}_{\text{quart}}$ )<sub>3</sub>), 137.1 (C-1'), 131.5 (C-3', C-5'), 129.1 (C-2', C-6'), 128.8, 127.9, 126.5, 121.5 (C-Br), 72.7 (C-3), 72.2 ( $-\text{OCH}_2\text{Ar}$ ), 70.9 ( $-\text{CPh}_3$ ), 56.4 (C-2), 51.8 ( $-\text{OCH}_3$ ).

#### *N*-[(Allyloxy)carbonyl]-*O*-(4-brombenzyl)-*L*-serinmethylester (**124**)



Zu einer Lösung von **123** (5.70 g, 10.7 mmol) in DCM (40 mL) wird  $\text{H}_2\text{O}$  (4.12 mL) und TFA (2.06 mL, 26.8 mmol, 2.5 Äq.) bei 0 °C zugegeben und anschließend für 1 h bei RT gerührt. Danach wird mit Toluol verdünnt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in EtOAc (40 mL) aufgenommen, gesättigte  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (20 mL) und AllocCl (2.84 mL, 26.8 mmol, 2.5 Äq.) zugegeben und für 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit EtOAc ( $3 \times 20$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (100 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt ( $\text{SiO}_2$ , CH/EtOAc, Gradient 0% – 20% EtOAc, Isolera™ Flash Purification System). Das Produkt **124** wurde in Form eines farblosen Öls (3.46 g, 9.30 mmol, 87%) erhalten.

$R_f = 0.28$  (CH/EtOAc 8:2).

IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3339, 2952, 2872, 1722, 1514, 1208, 1105, 1069, 796.

$[\alpha]_{\text{D}}^{28} = +15.4^\circ$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CDCl}_3$ ).

ESI-MS:  $m/z$  (%) = 394.6 (100) [ $\text{M}(^{79}\text{Br}) + \text{Na}]^+$ , 395.9 (92) [ $\text{M}(^{81}\text{Br}) + \text{Na}]^+$ .

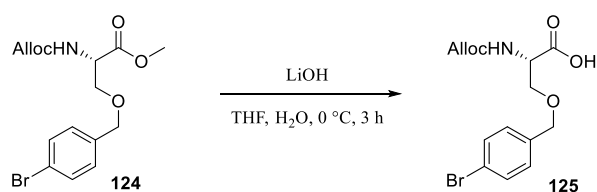
ESI-HRMS: Berechnet für  $[\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_5^{79}\text{Br} + \text{Na}]^+$ : 394.0266  $m/z$ , gefunden: 394.0284  $m/z$ .

$^1\text{H}$  NMR, COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.49 – 7.44 (m, 2H, H-3', H-5'), 7.16 – 7.12 (m, 2H, H-2', H-6'), 5.99 – 5.85 (m, 1H,  $\text{H}_2\text{C}=\underline{\text{CH}}$ -), 5.59 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H,  $-\text{NH}$ ), 5.32 (dq,  $J = 17.1, 1.5$  Hz, 1H,  $\underline{\text{H}}^{\text{Z}}\text{C}=\text{CH}-$ ), 5.23 (dq,  $J = 10.5, 1.5$  Hz, 1H,  $\underline{\text{H}}^{\text{E}}\text{C}=\text{CH}-$ ), 4.58 (dt,  $J = 5.6, 1.5$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ), 4.55 – 4.48 (m, 1H, H-2), 4.51 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H,  $-\text{OCH}_2\text{Ar}$ ),

4.45 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H,  $-\text{OCH}_2^b\text{Ar}$ ), 3.88 (dd,  $J = 9.4, 3.2$  Hz, 1H, H-3<sup>a</sup>), 3.75 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.69 (dd,  $J = 9.4, 3.3$  Hz, 1H, H-3<sup>b</sup>).

<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 170.8 (C-1), 155.9 ( $-\text{OC(O)NH}-$ ), 136.6 (C-1'), 132.7 (H<sub>2</sub>C=C $\underline{\text{H}}$ -), 131.7 (C-3', C-5'), 129.3 (C-2', C-6'), 121.9 (C-Br), 118.0 (H<sub>2</sub>C=C $\underline{\text{H}}$ -), 72.6 ( $-\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 70.0 (C-3), 66.0 ( $-\text{CH}_2\text{O}-$ ), 54.4 (C-2), 52.7 ( $-\text{OCH}_3$ ).

#### *N*-[(Allyloxy)carbonyl]-*O*-(4-brombenzyl)-L-serin (**125**)



Zu einer Lösung von **124** (875 mg, 2.44 mmol) in THF (10 mL) und H<sub>2</sub>O (7 mL) wurde bei 0 °C eine Lösung von LiOH (115 mg, 4.88 mmol, 2 Äq.) in H<sub>2</sub>O (3 mL) langsam zugetropft. Nach 2 h bei 0 °C wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in Salzsäure (20 mL, 0.2 M) aufgenommen und mit EtOAc (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (60 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (60 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>/MeOH + 1% HOAc, Gradient 0% – 0.7% MeOH, Isolera™ Flash Purification System). Das Produkt **125** wurde in Form eines farblosen Feststoffs (527 mg, 1.47 mmol, 60%) erhalten.

$R_f = 0.33$  (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 97:3 + HOAc).

Schmelzbereich = 70–72 °C.

IR (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3417, 3319, 2942, 2874, 1715, 1519, 1207, 1105, 1069, 805, 795.

$[\alpha]_D^{28} = +28.2^\circ$  (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>).

ESI-MS:  $m/z$  (%) = 358.7 (66) [M(<sup>79</sup>Br) + H]<sup>+</sup>, 360.2 (96) [M(<sup>81</sup>Br) + H]<sup>+</sup>, 380.3 (94) [M(<sup>79</sup>Br) + Na]<sup>+</sup>, 381.9 (100) [M(<sup>81</sup>Br) + Na]<sup>+</sup>.

ESI-HRMS: Berechnet für [C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>5</sub><sup>79</sup>Br + Na]<sup>+</sup>: 380.0110  $m/z$ , gefunden: 380.0111  $m/z$ .

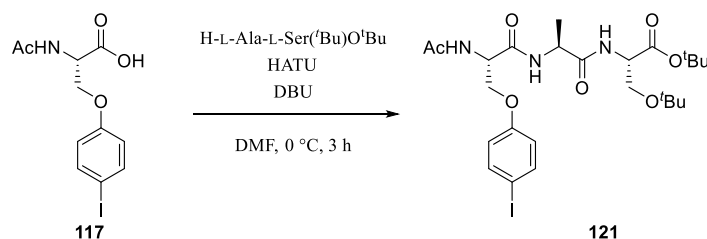
<sup>1</sup>H NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.49 – 7.41 (m, 2H, H-3', H-5'), 7.19 – 7.11 (m, 2H, H-2', H-6'), 5.91 (ddt,  $J = 16.7, 10.6, 5.6$  Hz, 1H, H<sub>2</sub>C=C $\underline{\text{H}}$ -), 5.63 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H,  $-\text{NH}$ ),

5.32 (dd,  $J = 16.7, 1.6$  Hz, 1H,  $\underline{H}^Z\text{C}=\text{CH}-$ ), 5.23 (d,  $J = 10.6$  Hz, 1H,  $\underline{H}^E\text{C}=\text{CH}-$ ), 4.59 (dt,  $J = 5.6, 1.6$  Hz, 2H,  $-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}-$ ), 4.56 – 4.49 (m, 1H, H-2), 4.48 (s, 2H,  $-\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ar}$ ), 3.94 (dd,  $J = 9.5, 3.1$  Hz, 1H, H-3<sup>a</sup>), 3.72 (dd,  $J = 9.5, 3.4$  Hz, 1H, H-3<sup>b</sup>).

<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 174.7 (C-1), 156.0 ( $-\text{O}\underline{\text{C}}(\text{O})\text{NH}-$ ), 136.2 (C-1'), 132.4 ( $\text{H}_2\text{C}=\underline{\text{C}}\text{H}-$ ), 131.6 (C-3', C-5'), 129.3 (C-2', C-6'), 121.9 (C-Br), 118.1 ( $\text{H}_2\text{C}=\underline{\text{C}}\text{H}-$ ), 72.7 ( $-\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ar}$ ), 69.7 (C-3), 66.1 ( $-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}-$ ), 54.1 (C-2).

#### 4.2.2.5 Synthese der Tripeptide

##### *N*-Acetyl-*O*-(4-iodphenyl)-*L*-seryl-*L*-alanyl-*O*-*tert*-butyl-*L*-serin-*tert*-butylester (**121**)



Zu einer Lösung von **117** (15 mg, 52  $\mu\text{mol}$ ) in DMF (1 mL) wurde HATU (20 mg, 52  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) und DBU (7.8  $\mu\text{L}$ , 52  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) bei 0 °C zugegeben und 1 min gerührt. Anschließend wurde **91** (20 mg, 57  $\mu\text{mol}$ , 1.1 Äq.) zugeben. Nach 1 h bei 0 °C wurde erneut DBU (7.8  $\mu\text{L}$ , 52  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) zugegeben und weitere 2 h gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels präparativer HPLC (*ACE C18-PFP*, 40–90% A in 20 min) gereinigt. Das Produkt **121** wurde in Form eines farblosen Lyophilisats (7 mg, 11  $\mu\text{mol}$ , 22%) erhalten.

$R_f = 0.59$  (DCM/MeOH 9:1).

IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3292, 2974, 2932, 1737, 1634, 1528, 1486, 1242, 1160.

$[\alpha]_D^{29} = +56.0^\circ$  ( $c = 1.00$ , CHCl<sub>3</sub>).

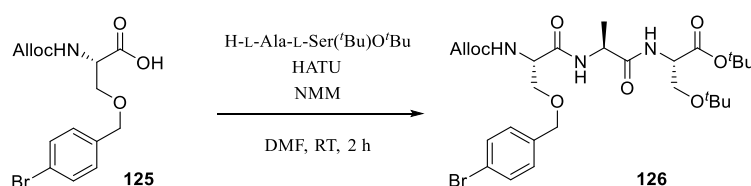
ESI-MS:  $m/z$  (%) = 508.1 (100)  $[\text{M} - 2 \times \text{C}_4\text{H}_8 + \text{H}]^+$ , 564.2 (17)  $[\text{M} - \text{C}_4\text{H}_8 + \text{H}]^+$ , 642.2 (30)  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ .

ESI-HRMS: Berechnet für  $[\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_7\text{I} + \text{Na}]^+$ : 642.1652  $m/z$ , gefunden: 642.1658  $m/z$ .

**$^1\text{H}$  NMR, COSY** (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 8.32 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H, Ser<sup>2</sup>-NH), 8.25 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H, Ala-NH), 7.93 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H, Ser<sup>1</sup>-NH), 7.62 – 7.53 (m, 2H, Ser<sup>2</sup> H-3'), 6.83 – 6.74 (m, 2H, Ser<sup>2</sup> H-2'), 4.67 (ddd,  $J$  = 7.8, 6.2, 4.9 Hz, 1H, Ser<sup>2</sup> H-2), 4.47 – 4.38 (m, 1H, Ala H-2), 4.32 – 4.25 (m, 1H, Ser<sup>1</sup> H-2), 4.12 – 4.03 (m, 2H, Ser<sup>2</sup> H-3), 3.60 (dd,  $J$  = 9.1, 4.6 Hz, 1H, Ser<sup>1</sup> H-3<sup>a</sup>), 3.40 (dd,  $J$  = 9.1, 4.1 Hz, 1H, Ser<sup>1</sup> H-3<sup>b</sup>), 1.87 (s, 3H,  $-\text{C}(\text{O})\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 1.39 (s, 9H,  $-\text{CO}_2\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 1.23 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H, Ala H-3), 1.09 (s, 9H,  $-\text{OC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 172.0 (Ala C-1), 169.6 ( $-\text{C}(\text{O})\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 169.1 (Ser<sup>1</sup> C-1), 168.6 (Ser<sup>2</sup> C-1), 158.2 (Ser<sup>2</sup> C-1'), 137.9 (Ser<sup>2</sup> C-3'), 117.5 (Ser<sup>2</sup> C-2'), 83.6 (C-I), 80.7 ( $-\text{CO}_2\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 72.7 ( $-\text{OC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 67.9 (Ser<sup>2</sup> C-3), 61.6 (Ser<sup>1</sup> C-3), 53.2 (Ser<sup>1</sup> C-2), 52.3 (Ser<sup>2</sup> C-2), 48.0 (Ala C-2), 27.7 ( $-\text{OC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 27.1 ( $-\text{CO}_2\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 22.5 ( $-\text{C}(\text{O})\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 18.36 (Ala C-3).

***N*-[(Allyloxy)carbonyl]-*O*-(4-brombenzyl)-*L*-seryl-*L*-alanyl-*O*-*tert*-butyl-*L*-serin-*tert*-butylester (126)**



Zu einer Lösung von **125** (600 mg, 1.68 mmol) in DMF (20 mL) wurde HATU (638 mg, 1.68 mmol, 1.0 Äq.) und NMM (368  $\mu\text{L}$ , 3.36 mmol, 2 Äq.) zugegeben und bei RT gerührt. Nach 2 min wurde eine Lösung von **91** (968 mg, 3.36 mmol, 2 Äq.) in DMF (5 mL) langsam zugegeben und für weitere 2 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt ( $\text{SiO}_2$ , CH/EtOAc, Gradient 0% – 50% EtOAc, Isolera<sup>TM</sup> Flash Purification System). Das Produkt **126** wurde in Form eines farblosen Feststoffs (878 mg, 1.40 mmol, 83%) erhalten.

$R_f$  = 0.42 (CH/EtOAc 1:1).

**Schmelzbereich** = 141–144 °C.

**IR** (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3286, 2976, 1741, 1705, 1674, 1635, 1524, 1246, 1152, 753.

$[\alpha]_D^{28}$  = +20.9° ( $c$  = 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ).

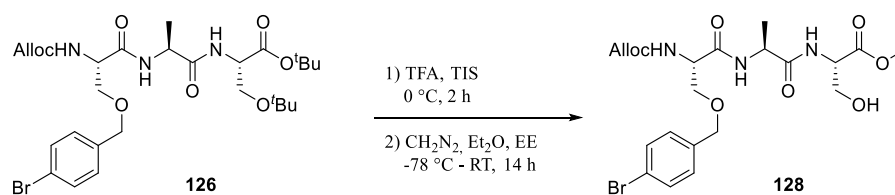
**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 516.6 (94)  $[M(^{79}\text{Br}) - 2 \times \text{C}_4\text{H}_8 + \text{H}]^+$ , 518.0 (94)  $[M(^{81}\text{Br}) - 2 \times \text{C}_4\text{H}_8 + \text{H}]^+$ , 572.4 (18)  $[M(^{79}\text{Br}) - \text{C}_4\text{H}_8 + \text{H}]^+$ , 574.2 (16)  $[M(^{81}\text{Br}) - \text{C}_4\text{H}_8 + \text{H}]^+$ , 650.3 (8)  $[M(^{79}\text{Br}) + \text{H}]^+$ , 652.2 (8)  $[M(^{81}\text{Br}) + \text{H}]^+$ .

**ESI-HRMS:** Berechnet für  $[\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_8^{79}\text{Br} + \text{Na}]^+$ : 650.2053  $m/z$ , gefunden: 650.2059  $m/z$ .

**$^1\text{H}$  NMR, COSY** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.49 – 7.41 (m, 2H,  $\text{Ser}^2$  H-3',  $\text{Ser}^2$  H-5'), 7.22 – 7.16 (m, 2H,  $\text{Ser}^2$  H-2',  $\text{Ser}^2$  H-6'), 7.16 – 7.11 (m, 1H, Ala-NH), 6.56 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H,  $\text{Ser}^1$ -NH), 5.90 (ddt,  $J = 16.4, 10.8, 5.6$  Hz, 1H,  $\text{H}_2\text{C}=\underline{\text{C}}\text{H}-$ ), 5.66 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H,  $\text{Ser}^2$ -NH), 5.30 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H,  $\underline{\text{H}}_2\text{C}=\text{CH}-$ ), 5.21 (dd,  $J = 10.4, 1.3$  Hz, 1H,  $\underline{\text{H}}_2\text{C}=\text{CH}-$ ), 4.58 – 4.48 (m, 6H,  $\text{Ser}^1$  H-2, Ala H-2,  $-\text{OCH}_2\text{Ar}$ ,  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ), 4.39 – 4.31 (m, 1H,  $\text{Ser}^2$  H-2), 3.88 (dd,  $J = 9.2, 4.0$  Hz, 1H,  $\text{Ser}^2$  H-3<sup>a</sup>), 3.79 (dd,  $J = 8.8, 2.8$  Hz, 1H,  $\text{Ser}^1$  H-3<sup>a</sup>), 3.57 (dd,  $J = 9.2, 6.6$  Hz, 1H,  $\text{Ser}^2$  H-3<sup>b</sup>), 3.48 (dd,  $J = 8.8, 2.9$  Hz, 1H,  $\text{Ser}^1$  H-3<sup>b</sup>), 1.45 (s, 9H,  $(-\text{CO}_2\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3)$ ), 1.41 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H, Ala H-3), 1.12 (s, 9H,  $-\text{OC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 171.5 (Ala C-1), 169.4 ( $\text{Ser}^2$  C-1), 169.2 ( $\text{Ser}^1$  C-1), 156.0 ( $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}-$ ), 136.5 ( $\text{Ser}^2$  C-1'), 132.6 ( $\text{H}_2\text{C}=\underline{\text{C}}\text{H}-$ ), 131.7 ( $\text{Ser}^2$  C-3',  $\text{Ser}^2$  C-5'), 129.5 ( $\text{Ser}^2$  C-2',  $\text{Ser}^2$  C-6'), 121.9 (C-Br), 118.1 ( $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-$ ), 82.1 ( $-\text{CO}_2\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 73.3 ( $-\text{OC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 72.8 ( $-\text{OCH}_2\text{Ar}$ ), 70.0 ( $\text{Ser}^1$  C-3), 66.2 ( $-\text{CH}_2\text{O}-$ ), 62.1 ( $\text{Ser}^2$  C-3), 54.3 ( $\text{Ser}^2$  C-2), 53.3 ( $\text{Ser}^1$  C-2), 49.2 (Ala C-2), 28.2 ( $-\text{CO}_2\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 27.5 ( $-\text{OC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 19.14 (Ala C-3).

#### *N*-[(Allyloxy)carbonyl]-*O*-(4-brombenzyl)-*L*-seryl-*L*-alanyl-*L*-serinmethylester (**128**)



In eine 0 °C kalte Mischung aus TFA (14 mL) und TIS (700  $\mu\text{L}$ , 3.42 mmol, 7.2 Äq.) wurde **126** (300 mg, 477  $\mu\text{mol}$ ) zugegeben und 2 h bei 0 °C gerührt. Anschließend wurden alle flüchtigen Bestandteile durch einen  $\text{N}_2$ -Strom entfernt und der Rückstand mit Toluol ( $3 \times 10$  mL) coevaporiert. Dieser Rückstand wurde in einer Mischung aus  $\text{Et}_2\text{O}$  (5 mL) und  $\text{EtOAc}$  (10 mL) aufgenommen und ohne zu rühren bei -78 °C eine etherische Diazomethanlösung<sup>n</sup> (100 mL,

<sup>n</sup> Die Diazomethanlösung wurde durch Reaktion von Diazald<sup>®</sup> mit KOH in einer Mini Diazald<sup>®</sup> Apparatur unter Verwendung der in *Aldrich<sup>®</sup> Technical Bulletin AL-180* beschriebenen Methode hergestellt.

#### 4. EXPERIMENTELLER TEIL

---

47 mM, 10 Äq.) langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe (ca. 6 h) wurde der Kolben unverschlossen für 14 h gerührt, wobei sich dieser langsam auf RT erwärmte. Anschließend wurde das restliche Lösungsmittel durch einen N<sub>2</sub>-Strom entfernt, und der Rückstand mit Toluol (3 × 10 mL) coevaporiert. Das Produkt **128** wurde in Form eines farblosen Feststoffs (253 mg, 477 μmol, quant.) erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.33 (EtOAc).

**Schmelzbereich** = 125–127 °C.

**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3300, 2921, 2852, 1707, 1646, 1522, 1227, 1069, 730.

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>28</sup>** = +4.8° (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>).

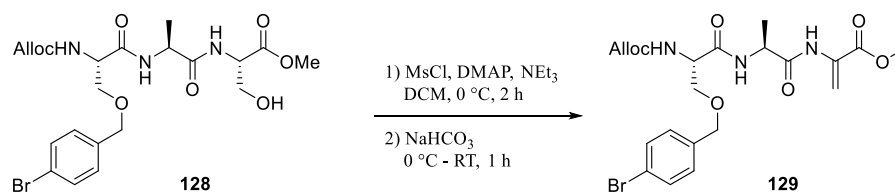
**ESI-MS**:  $m/z$  (%) = 530.6 (42) [M(<sup>79</sup>Br) + H]<sup>+</sup>, 532.2 (68) [M(<sup>81</sup>Br) + H]<sup>+</sup>, 552.4 (90) [M(<sup>79</sup>Br) + Na]<sup>+</sup>, 554.0 (100) [M(<sup>81</sup>Br) + Na]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS**: Berechnet für [C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub><sup>79</sup>Br + H]<sup>+</sup>: 530.1138  $m/z$ , gefunden: 530.1140  $m/z$ .

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.49 – 7.44 (m, 2H, Ser<sup>2</sup> H-3', Ser<sup>2</sup> H-5'), 7.31 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H, Ser<sup>1</sup>-NH), 7.20 – 7.14 (m, 2H, Ser<sup>2</sup> H-2', Ser<sup>2</sup> H-6'), 7.06 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H, Ala-NH), 5.89 (ddt,  $J$  = 17.2, 10.4, 5.7 Hz, 1H, H<sub>2</sub>C=CH-), 5.77 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H, Ser<sup>2</sup>-NH), 5.31 (d,  $J$  = 17.2 Hz, 1H, H<sub>2</sub>C=CH-), 5.23 (dq,  $J$  = 10.4, 1.3 Hz, 1H, H<sub>2</sub>C=CH-), 4.68 – 4.58 (m, 2H, Ser<sup>1</sup> H-2, Ala H-2), 4.58 – 4.53 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>O-), 4.48 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>Ar), 4.38 – 4.30 (m, 1H, Ser<sup>2</sup> H-2), 3.97 – 3.89 (m, 1H, Ser<sup>1</sup> H-3<sup>a</sup>), 3.89 – 3.85 (m, 1H, Ser<sup>1</sup> H-3<sup>b</sup>), 3.85 – 3.81 (m, 1H, Ser<sup>2</sup> H-3<sup>a</sup>), 3.77 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.67 – 3.55 (m, 1H, Ser<sup>2</sup> H-3<sup>b</sup>), 1.40 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H, Ala H-3).

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 172.1 (Ala C-1), 170.8 (Ser<sup>1</sup> C-1), 170.2 (Ser<sup>2</sup> C-2), 156.3 (-OC(O)NH-), 136.3 (Ser<sup>2</sup> C-1'), 132.3 (H<sub>2</sub>C=CH-), 131.8 (Ser<sup>2</sup> C-3', Ser<sup>2</sup> C-5'), 129.6 (Ser<sup>2</sup> C-2', Ser<sup>2</sup> C-6'), 122.1 (C-Br), 118.5 (H<sub>2</sub>C=CH-), 72.9 (-OCH<sub>2</sub>Ar), 69.7 (Ser<sup>2</sup> C-3), 66.5 (-CH<sub>2</sub>O-), 62.8 (Ser<sup>1</sup> C-3), 55.0 (Ser<sup>1</sup> C-2), 54.9 (Ser<sup>2</sup> C-2), 52.9 (-OCH<sub>3</sub>), 49.2 (Ala C-2), 18.0 (Ala C-3).

**2-({N-[(Allyloxy)carbonyl]-O-(4-Brombenzyl)-L-seryl-L-alanyl}amino)propensäure-methylester (129)**



Die Reaktion wurde in Anlehnung an die Literatur durchgeführt.<sup>[54]</sup>

In eine 0 °C kalte Lösung von **128** (264 mg, 498  $\mu\text{mol}$ ) in trockenem DCM (20 mL) wurde DMAP (3.09 mg, 24.9  $\mu\text{mol}$ , 5 mol%) und  $\text{NEt}_3$  (172  $\mu\text{L}$ , 1.25 mmol, 2.5 Äq.) zugegeben und anschließend  $\text{MsCl}$  (77  $\mu\text{L}$ , 996  $\mu\text{mol}$ , 2 Äq.) langsam zugetropft. Nach 2 h bei 0 °C wurde gesättigte  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (20 mL) zugegeben und das Kühlbad entfernt. Nach 1 h bei RT wurde die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit DCM (3  $\times$  20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Salzsäure (20 mL, 1 M) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}/\text{EtOAc}$ , Gradient 0% – 50%  $\text{EtOAc}$ , Isolera™ Flash Purification System). Das Produkt **129** wurde in Form eines farblosen Öls (176 mg, 344  $\mu\text{mol}$ , 69%) erhalten, welches zu spontaner Polymerisation neigt.

$R_f = 0.31$  ( $\text{CH}/\text{EtOAc}$  1:1).

**IR** (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3309, 3015, 2953, 2870, 1659, 1514, 1215, 1101, 1069, 749. (Polymer)

$[\alpha]_D^{25} = \text{n.d.}$  (Polymerisation).

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 169.1 (9)  $[\text{C}_7\text{H}_6^{79}\text{Br}]^+$ , 171.1 (10)  $[\text{C}_7\text{H}_6^{81}\text{Br}]^+$ , 411.4 (16)  $[\text{M}^{(79}\text{Br}) - \Delta\text{AlaOMe}]^+$ , 413.3 (18)  $[\text{M}^{(81}\text{Br}) - \Delta\text{AlaOMe}]^+$ , 512.5 (18)  $[\text{M}^{(79}\text{Br}) + \text{H}]^+$ , 514.3 (22)  $[\text{M}^{(81}\text{Br}) + \text{H}]^+$ , 534.4 (95)  $[\text{M}^{(79}\text{Br}) + \text{Na}]^+$ , 536.0 (100)  $[\text{M}^{(81}\text{Br}) + \text{Na}]^+$ .

**ESI-HRMS:** Berechnet für  $[\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_7^{79}\text{Br} + \text{Na}]^+$ : 534.0852  $m/z$ , gefunden: 534.0851  $m/z$ .

**Im NMR finden sich zwei Spezies im Verhältnis A/B 3:2**

**Spezies A:**

**$^1\text{H}$  NMR, COSY** (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) = 9.23 (s, 1H,  $\Delta\text{Ala-NH}$ ), 8.36 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H,  $\text{Ala-NH}$ ), 7.57 – 7.48 (m, 2H, Ser H-3', Ser H-5'), 7.47 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, Ser-NH), 7.31 – 7.22 (m, 2H, Ser H-2', Ser H-6'), 6.20 (s, 1H,  $\Delta\text{Ala H-3}^Z$ ), 5.98 – 5.83 (m, 1H,  $\text{H}_2\text{C=CH-}$ ), 5.70 (s, 1H,  $\Delta\text{Ala H-3}^E$ ), 5.35 – 5.24 (m, 1H,  $\text{H}^Z_2\text{C=CH-}$ ), 5.22 – 5.10 (m, 1H,

$\text{H}^{\text{E}}_2\text{C}=\text{CH}-$ ), 4.55 – 4.41 (m, 5H,  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{OCH}_2\text{Ar}$ , Ala H-2), 4.40 – 4.27 (m, 1H, Ser H-2), 3.74 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.70 – 3.50 (m, 2H, Ser H-3), 1.25 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H, Ala H-3).

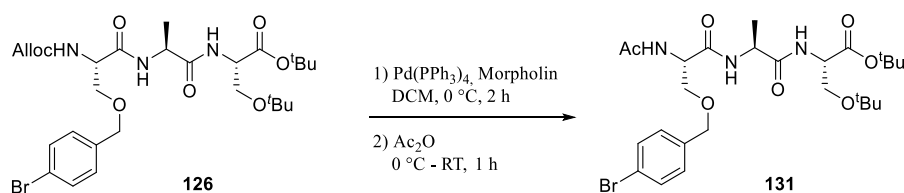
$^{13}\text{C}$  NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 171.7 (Ala C-1), 169.7 (Ser C-1), 163.6 ( $\Delta\text{Ala}$  C-1), 155.8 ( $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}-$ ), 137.7 (Ser C-1'), 133.5 ( $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-$ ), 132.3 ( $\Delta\text{Ala}$  C-2), 131.0 (Ser C-3', Ser C-5'), 129.5 (Ser C-2', Ser C-6'), 120.4 (C-Br), 117.1 ( $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-$ ), 109.8 ( $\Delta\text{Ala}$  C-3), 71.1 ( $-\text{OCH}_2\text{Ar}$ ), 69.9 (Ser C-3), 64.6 ( $-\text{CH}_2\text{O}-$ ) 54.2 (Ser C-2), 52.7 ( $-\text{OCH}_3$ ), 48.8 (Ala C-2), 17.6 (Ala C-3).

### Spezies B:

$^1\text{H}$  NMR, COSY (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 9.27 (s, 1H,  $\Delta\text{Ala-NH}$ ), 8.39 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, Ala-NH), 7.57 – 7.48 (m, 2H, Ser H-3', Ser H-5'), 7.41 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, Ser-NH), 7.31 – 7.22 (m, 2H, Ser H-2', Ser H-6'), 6.18 (s, 1H,  $\Delta\text{Ala}$  H-3 $^Z$ ), 5.98 – 5.83 (m, 1H,  $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-$ ), 5.71 (s, 1H,  $\Delta\text{Ala}$  H-3 $^{\text{E}}$ ), 5.35 – 5.24 (m, 1H,  $\text{H}^{\text{Z}}_2\text{C}=\text{CH}-$ ), 5.22 – 5.10 (m, 1H,  $\text{H}^{\text{E}}_2\text{C}=\text{CH}-$ ), 4.55 – 4.41 (m, 5H,  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{OCH}_2\text{Ar}$ , Ala H-2), 4.40 – 4.27 (m, 1H, Ser H-2), 3.74 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.70 – 3.50 (m, 2H, Ser H-3), 1.22 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H, Ala H-3).

$^{13}\text{C}$  NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 171.7 (Ala C-1), 169.6 (Ser C-1), 163.6 ( $\Delta\text{Ala}$  C-1), 155.8 ( $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}-$ ), 137.7 (Ser C-1'), 133.5 ( $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-$ ), 132.3 ( $\Delta\text{Ala}$  C-2), 131.1 (Ser C-3', Ser C-5'), 129.5 (Ser C-2', Ser C-6'), 120.5 (C-Br), 117.1 ( $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-$ ), 109.8 ( $\Delta\text{Ala}$  C-3), 71.1 ( $-\text{OCH}_2\text{Ar}$ ), 69.9 (Ser C-3), 64.6 ( $-\text{CH}_2\text{O}-$ ) 54.2 (Ser C-2), 52.6 ( $-\text{OCH}_3$ ), 48.8 (Ala C-2), 17.6 (Ala C-3).

### *N*-Acetyl-*O*-(4-brombenzyl)-*L*-seryl-*L*-alanyl-*O*-*tert*-butyl-*L*-serin-*tert*-butylester (131)



In eine 0 °C kalte Lösung von **126** (250 mg, 398  $\mu\text{mol}$ ) in trockenem und entgasten DCM (8 mL) wurde in einer Argonatmosphäre Morpholin (104  $\mu\text{L}$ , 1.19 mmol, 3 Äq.) und  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (18 mg, 16  $\mu\text{mol}$ , 4 mol%) zugegeben und bei 0 °C gerührt. Nach 2 h wurde  $\text{Ac}_2\text{O}$  (189  $\mu\text{L}$ , 2.00 mmol, 5 Äq.) zugegeben und das Kühlbad entfernt. Nach 1 h bei RT wurde Toluol (20 mL) zugegeben und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch



gereinigt (SiO<sub>2</sub>, CH/EtOAc, Gradient 30% – 100% EtOAc, Isolera™ Flash Purification System). Das Produkt **131** wurde in Form eines farblosen Feststoffs (212 mg, 362 μmol, 91%) erhalten.

$R_f = 0.51$  (DCM/MeOH 9:1).

IR (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3289, 2975, 2933, 2873, 1737, 1634, 1525, 1366, 1156, 1101, 754.

$[\alpha]_D^{25} = +21.7^\circ$  (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>).

ESI-MS:  $m/z$  (%) = 586.8 (30) [M(<sup>79</sup>Br) + H]<sup>+</sup>, 588.3 (37) [M(<sup>81</sup>Br) + H]<sup>+</sup>, 608.6 (90) [M(<sup>79</sup>Br) + Na]<sup>+</sup>, 610.1 (100) [M(<sup>81</sup>Br) + Na]<sup>+</sup>.

ESI-HRMS: Berechnet für [C<sub>26</sub>H<sub>40</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub><sup>79</sup>Br + Na]<sup>+</sup>: 608.1947  $m/z$ , gefunden: 608.1952  $m/z$ .

### Im NMR finden sich zwei Spezies im Verhältnis A/B 3:2

#### Spezies A:

<sup>1</sup>H NMR, COSY (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) = 8.13 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H, Ala-NH, Ser<sup>2</sup>-NH), 7.96 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, Ser<sup>1</sup>-NH), 7.57 – 7.48 (m, 2H, Ser<sup>2</sup> H-3', Ser<sup>2</sup> H-5'), 7.31 – 7.23 (m, 2H, Ser<sup>2</sup> H-2', Ser<sup>2</sup> H-6'), 4.63 – 4.52 (m, 1H, Ser<sup>2</sup> H-2), 4.47 – 4.45 (m, 2H, -OCH<sub>2</sub>Ar), 4.45 – 4.37 (m, 1H, Ala H-2), 4.32 – 4.22 (m, 1H, Ser<sup>1</sup> H-2), 3.66 – 3.50 (m, 3H, Ser<sup>2</sup> H-3, Ser<sup>1</sup> H-3<sup>a</sup>), 3.41 (ddd,  $J = 10.7, 9.1, 4.3$  Hz, 1H, Ser<sup>1</sup> H-3<sup>b</sup>), 1.86 (s, 3H, H<sub>3</sub>CC(O)-), 1.39 (s, 9H, -CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.22 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H, Ala H-3), 1.10 (s, 9H, -OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

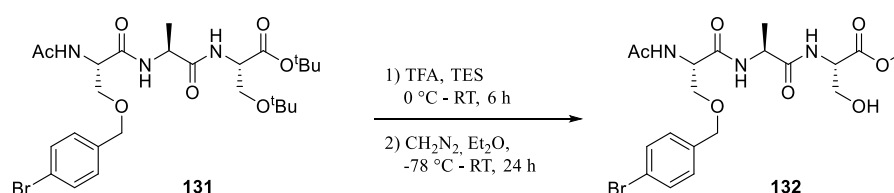
<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) = 172.0 (Ala C-1), 169.3 (H<sub>3</sub>CC(O)-), 169.1, 169.1 (Ser<sup>1</sup> C-1, Ser<sup>2</sup> C-1), 137.7 (Ser<sup>2</sup> C-1'), 131.1 (Ser<sup>2</sup> C-3', Ser<sup>2</sup> C-5'), 129.5 (Ser<sup>2</sup> C-2', Ser<sup>2</sup> C-6'), 120.4 (C-Br), 80.6 (-CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 72.7 (-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 71.1 (-OCH<sub>2</sub>Ar), 70.0 (Ser<sup>2</sup> C-3), 61.6 (Ser<sup>1</sup> C-3), 53.2 (Ser<sup>1</sup> C-2), 52.5 (Ser<sup>2</sup> C-2), 47.8 (Ala C-2), 27.7 (-CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.1 (-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 22.5 (H<sub>3</sub>CC(O)-), 18.4 (Ala C-3).

#### Spezies B:

<sup>1</sup>H NMR, COSY (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) = 8.21 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, Ala-NH), 8.10 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, Ser<sup>2</sup>-NH), 8.01 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, Ser<sup>1</sup>-NH), 7.57 – 7.48 (m, 2H, Ser<sup>2</sup> H-3', Ser<sup>2</sup> H-5'), 7.31 – 7.23 (m, 2H, Ser<sup>2</sup> H-2', Ser<sup>2</sup> H-6'), 4.63 – 4.52 (m, 1H, Ser<sup>2</sup> H-2), 4.47 – 4.45 (m, 2H, -OCH<sub>2</sub>Ar), 4.45 – 4.37 (m, 1H, Ala H-2), 4.32 – 4.22 (m, 1H, Ser<sup>1</sup> H-2), 3.66 – 3.50 (m, 3H, Ser<sup>2</sup> H-3, Ser<sup>1</sup> H-3<sup>a</sup>), 3.41 (ddd,  $J = 10.7, 9.1, 4.3$  Hz, 1H, Ser<sup>1</sup> H-3<sup>b</sup>), 1.85 (s, 3H, H<sub>3</sub>CC(O)-), 1.39 (s, 9H, -CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.18 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H, Ala H-3), 1.11 (s, 9H, -OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 172.1 (Ala C-1), 169.3 ( $\text{H}_3\text{CC}(\text{O})-$ ), 169.2, 169.1, ( $\text{Ser}^1$  C-1,  $\text{Ser}^2$  C-1), 137.7 ( $\text{Ser}^2$  C-1'), 131.1 ( $\text{Ser}^2$  C-3',  $\text{Ser}^2$  C-5'), 129.5 ( $\text{Ser}^2$  C-2',  $\text{Ser}^2$  C-6'), 120.5 (C-Br), 80.5 ( $-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 72.7 ( $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ), 71.0 ( $-\text{OCH}_2\text{Ar}$ ), 70.0 ( $\text{Ser}^2$  C-3), 61.6 ( $\text{Ser}^1$  C-3), 53.3 ( $\text{Ser}^1$  C-2), 52.3 ( $\text{Ser}^2$  C-2), 47.7 (Ala C-2), 27.7 ( $-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 27.1 ( $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ), 22.5 ( $\text{H}_3\text{CC}(\text{O})-$ ), 18.3 (Ala C-3).

#### *N*-Acetyl-*O*-(4-brombenzyl)-*L*-seryl-*L*-alanyl-*O*-*tert*-butyl-*L*-serinmethylester (**132**)



In eine 0 °C kalte Mischung aus TFA (9 mL) und TES (450  $\mu\text{L}$ , 2.82 mmol, 4.2 Äq.) wurde **131** (391 mg, 667  $\mu\text{mol}$ ) zugegeben, 6 h bei 0 °C und 4 h bei RT gerührt. Anschließend wurden alle flüchtigen Bestandteile durch einen  $\text{N}_2$ -Strom entfernt und der Rückstand mit Toluol ( $3 \times 10$  mL) coevaporiert. Dieser Rückstand wurde in  $\text{Et}_2\text{O}$  (5 mL) suspendiert und ohne zu rühren bei -78 °C eine etherische Diazomethanlösung<sup>o</sup> (100 mL, 133 mM, 20 Äq.) langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe (ca. 6 h) wurde der Kolben unverschlossen für 24 h gerührt, wobei sich dieser langsam auf RT erwärmte. Anschließend wurde das restliche Lösungsmittel durch einen  $\text{N}_2$ -Strom entfernt, und der Rückstand mit Toluol ( $3 \times 10$  mL) coevaporiert. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt ( $\text{SiO}_2$ , DCM/MeOH, 5% – 7.5% MeOH). Das Produkt **132** wurde in Form eines farblosen Feststoffs (256 mg, 524  $\mu\text{mol}$ , 79%) erhalten.

$R_f = 0.42$  (DCM/MeOH 9:1).

**Schmelzbereich** = 194–196 °C.

**IR** (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3283, 2952, 2862, 1743, 1627, 1537, 1437, 1372, 1226, 803, 689.

$[\alpha]_{\text{D}}^{28} = -17.6^\circ$  ( $c = 1.00$ , MeOH).

**ESI-MS**:  $m/z$  (%) = 488.9 (53)  $[\text{M}(^{79}\text{Br}) + \text{H}]^+$ , 490.2 (82)  $[\text{M}(^{81}\text{Br}) + \text{H}]^+$ , 510.4 (93)  $[\text{M}(^{79}\text{Br}) + \text{Na}]^+$ , 512.0 (100)  $[\text{M}(^{81}\text{Br}) + \text{Na}]^+$ .

<sup>o</sup> Die Diazomethanlösung wurde durch Reaktion von Diazald<sup>®</sup> mit KOH in einer Mini Diazald<sup>®</sup> Apparatur unter Verwendung der in *Aldrich<sup>®</sup> Technical Bulletin AL-180* beschriebenen Methode hergestellt.

**ESI-HRMS:** Berechnet für  $[C_{19}H_{26}N_3O_7^{79}Br + Na]^+$ : 510.0852  $m/z$ , gefunden: 510.0845  $m/z$ .

**Im NMR finden sich zwei Spezies im Verhältnis A/B 7:2**

**Spezies A:**

**$^1H$  NMR, COSY** (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 8.16 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, Ser<sup>2</sup>-NH), 8.12 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, Ser<sup>1</sup>-NH), 8.10 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, Ala-NH), 7.58 – 7.49 (m, 2H, Ser<sup>2</sup> H-3', Ser<sup>2</sup> H-5'), 7.31 – 7.24 (m, 2H, Ser<sup>2</sup> H-2', Ser<sup>2</sup> H-6'), 5.06 (br s, 1H, -OH), 4.58 – 4.48 (m, 1H, Ser<sup>2</sup> H-2), 4.50 – 4.42 (m, 2H, -OCH<sub>2</sub>Ar), 4.44 – 4.36 (m, 1H, Ala H-2), 4.33 (dt,  $J = 7.7, 4.8$  Hz, 1H, Ser<sup>1</sup> H-2), 3.74 – 3.67 (m, 1H, Ser<sup>1</sup> H-3<sub>a</sub>), 3.65 – 3.55 (m, 1H, Ser<sup>1</sup> H-3<sub>b</sub>), 3.62 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.57 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H, Ser<sup>2</sup> H-3), 1.86 (s, 3H, H<sub>3</sub>CC(O)-), 1.22 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H, Ala H-3).

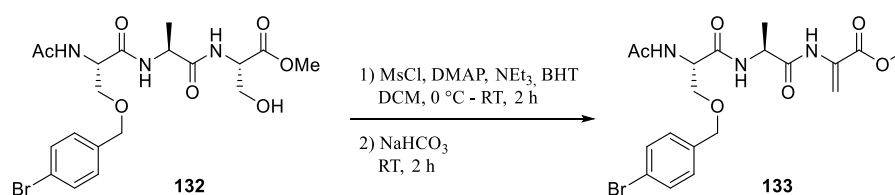
**$^{13}C$  NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 172.2 (Ala C-1), 170.8 (Ser<sup>1</sup> C-1) 169.6 (H<sub>3</sub>CC(O)-), 169.1 (Ser<sup>2</sup> C-1), 137.7 (Ser<sup>2</sup> C-1'), 131.1 (Ser<sup>2</sup> C-3', Ser<sup>2</sup> C-5'), 129.6 (Ser<sup>2</sup> C-2', Ser<sup>2</sup> C-6'), 120.4 (C-Br), 71.1 (-OCH<sub>2</sub>Ar), 69.9 (Ser<sup>2</sup> C-3), 61.2 (Ser<sup>1</sup> C-3), 54.6 (Ser<sup>1</sup> C-2), 52.7 (Ser<sup>2</sup> C-2), 51.9 (-OCH<sub>3</sub>), 47.8 (Ala C-2), 22.5 (H<sub>3</sub>CC(O)-), 18.3 (Ala C-3).

**Spezies B:**

**$^1H$  NMR, COSY** (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 8.23 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, Ala-NH), 8.18 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, Ser<sup>1</sup>-NH), 8.16 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, Ser<sup>2</sup>-NH), 7.58 – 7.49 (m, 2H, Ser<sup>2</sup> H-3', Ser<sup>2</sup> H-5'), 7.31 – 7.24 (m, 2H, Ser<sup>2</sup> H-2', Ser<sup>2</sup> H-6'), 5.06 (br s, 1H, -OH), 4.58 – 4.48 (m, 1H, Ser<sup>2</sup> H-2), 4.50 – 4.42 (m, 2H, -OCH<sub>2</sub>Ar), 4.44 – 4.36 (m, 1H, Ala H-2), 4.33 (dt,  $J = 7.7, 4.8$  Hz, 1H, Ser<sup>1</sup> H-2), 3.74 – 3.67 (m, 1H, Ser<sup>1</sup> H-3<sub>a</sub>), 3.65 – 3.55 (m, 1H, Ser<sup>1</sup> H-3<sub>b</sub>), 3.62 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.55 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H, Ser<sup>2</sup> H-3), 1.86 (s, 3H, H<sub>3</sub>CC(O)-), 1.18 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H, Ala H-3).

**$^{13}C$  NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 172.2 (Ala C-1), 170.9 (Ser<sup>1</sup> C-1) 169.6 (H<sub>3</sub>CC(O)-), 169.1 (Ser<sup>2</sup> C-1), 137.7 (Ser<sup>2</sup> C-1'), 131.1 (Ser<sup>2</sup> C-3', Ser<sup>2</sup> C-5'), 129.6 (Ser<sup>2</sup> C-2', Ser<sup>2</sup> C-6'), 120.4 (C-Br), 71.0 (-OCH<sub>2</sub>Ar), 69.8 (Ser<sup>2</sup> C-3), 61.2 (Ser<sup>1</sup> C-3), 54.6 (Ser<sup>1</sup> C-2), 52.7 (Ser<sup>2</sup> C-2), 51.9 (-OCH<sub>3</sub>), 47.8 (Ala C-2), 22.5 (H<sub>3</sub>CC(O)-), 18.2 (Ala C-3).

**2- $\{[N$ -Acetyl- $O$ -(4-Brombenzyl)- $L$ -seryl- $L$ -alanyl]amino $\}$ propensäuremethylester (133)**



Die Reaktion wurde in Anlehnung an die Literatur durchgeführt.<sup>[54]</sup>

In eine 0 °C kalte Lösung von **132** (100 mg, 205  $\mu$ mol) und BHT (45 mg, 205  $\mu$ mol, 1.0 Äq.) in trockenem DCM (10 mL) wurde DMAP (1.3 mg, 10  $\mu$ mol, 5 mol%) und NEt<sub>3</sub> (210  $\mu$ L, 1.51 mmol, 7.5 Äq.) zugegeben und anschließend MsCl (99  $\mu$ L, 1.28 mmol, 6.2 Äq.) langsam zugetropft und auf RT erwärmt. Nach 2 h wurde gesättigte NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (20 mL) zugegeben und nochmals 2 h bei RT gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit DCM (3  $\times$  20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Salzsäure (20 mL, 1 M) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, CH/EtOAc, Gradient 50% – 100% EtOAc, Isolera™ Flash Purification System). Das Produkt **133** wurde in Form eines farblosen Öls (94 mg, 200  $\mu$ mol, 98%) erhalten, welches zu spontaner Polymerisation neigt.

$R_f = 0.61$  (DCM/MeOH 9:1).

IR (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3299, 3065, 2952, 2867, 1726, 1648, 1522, 1376, 1205.

$[\alpha]_D^{25} = -14.4^\circ$  (c = 1.00, MeOH).

ESI-MS:  $m/z$  (%) = 492.5 (96) [M(<sup>79</sup>Br) + Na]<sup>+</sup>, 493.9 (100) [M(<sup>81</sup>Br) + Na]<sup>+</sup>.

ESI-HRMS: Berechnet für [C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub><sup>79</sup>Br + Na]<sup>+</sup>: 492.0746  $m/z$ , gefunden: 492.0757  $m/z$ .

### Im NMR finden sich zwei Spezies im Verhältnis A/B 3:2

#### Spezies A:

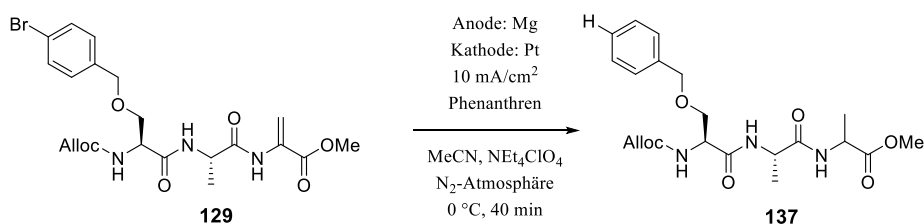
<sup>1</sup>H NMR, COSY (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) = 9.20 (s, 1H,  $\Delta$ Ala-NH), 8.39 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H, Ala-NH), 8.15 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, Ser-NH) 7.51 – 7.48 (m, 2H, Ser H-3', Ser H-5'), 7.29 – 7.26 (m, 2H, Ser H-2', Ser H-6'), 6.20 (s, 1H,  $\Delta$ Ala H-3<sup>Z</sup>), 5.70 (s, 1H,  $\Delta$ Ala H-3<sup>E</sup>), 4.61 – 4.55 (m, 1H, Ser H-2), ), 4.52 – 4.43 (m, 1H, Ala H-2), 4.45 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>Ar), 3.73 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.58 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H, Ser H-3), 1.86 (s, 3H, H<sub>3</sub>CC(O)-), 1.26 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H, Ala H-3).

<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) = 171.7 (Ala C-1), 169.7 (Ser C-1), 169.4 (H<sub>3</sub>CC(O)-), 163.6 ( $\Delta$ Ala C-1), 137.7 (Ser C-1'), 132.3 ( $\Delta$ Ala C-2), 131.0 (Ser C-3', Ser C-5'), 129.5 (Ser C-2', Ser C-6'), 120.5 (C-Br), 109.3 ( $\Delta$ Ala C-3), 71.1 (-OCH<sub>2</sub>Ar), 70.0 (Ser C-3), 52.4 (Ser C-2), 52.7 (-OCH<sub>3</sub>), 48.8 (Ala C-2), 22.5 (H<sub>3</sub>CC(O)-), 17.5 (Ala C-3).

**Spezies B:**

**$^1\text{H NMR}$ , COSY** (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 9.27 (s, 1H,  $\Delta\text{Ala-NH}$ ), 8.42 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H, Ala-NH), 8.11 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, Ser-NH), 7.55 – 7.51 (m, 2H, Ser H-3', Ser H-5'), 7.26 – 7.23 (m, 2H, Ser H-2', Ser H-2'), 6.17 (s, 1H,  $\Delta\text{Ala H-3}^Z$ ), 5.70 (s, 1H,  $\Delta\text{Ala H-3}^E$ ), 4.61 – 4.55 (m, 1H, Ser H-2), 4.52 – 4.43 (m, 1H, Ala H-2), 4.46 (s, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{Ar}$ ), 3.74 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.57 – 3.54 (m, 2H, Ser H-3), 1.86 (s, 3H,  $\text{H}_3\text{CC(O)-}$ ), 1.22 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H, Ala H-3).

**$^{13}\text{C NMR}$ , HSQC, HMBC** (100.6 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 171.8 (Ala C-1), 169.7 (Ser C-1), 169.4 ( $\text{H}_3\text{CC(O)-}$ ), 163.7 ( $\Delta\text{Ala C-1}$ ), 137.7 (Ser C-1'), 132.6 ( $\Delta\text{Ala C-2}$ ), 131.1 (Ser C-3', Ser C-5'), 129.5 (Ser C-2', Ser C-6'), 120.4 (C-Br), 109.6 ( $\Delta\text{Ala C-3}$ ), 71.0 ( $-\text{OCH}_2\text{Ar}$ ), 69.9 (Ser C-3), 52.4 (Ser C-2), 52.6 ( $-\text{OCH}_3$ ), 48.8 (Ala C-2), 22.5 ( $\text{H}_3\text{CC(O)-}$ ), 17.5 (Ala C-3).

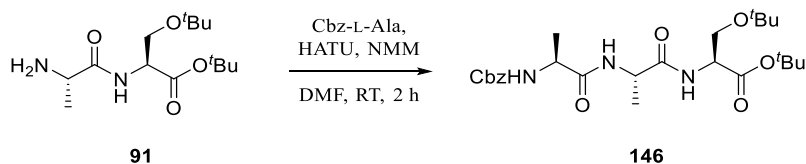
**4.2.2.6 Elektrochemische Cyclisierung*****N*-[(Allyloxy)carbonyl]-*O*-benzyl-L-seryl-L-alanylalaninmethylester (137)**

In einer Stickstoffatmosphäre wurde zu einer Lösung von Tetraethylammoniumperchlorat in trockenem MeCN (0.1 M, 5 mL) das Tripeptid **129** (20 mg, 0.04 mmol) und Phenanthren (14 mg, 0.08 mmol, 2.0 Äq.) gegeben und unter Rühren auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurden für 40 min 10 mA/cm<sup>2</sup> (bei 2 – 4 V, entspricht  $z \approx 65$ ) durch die Lösung geleitet. Danach wurde zur Analyse der Reaktionslösung 50  $\mu\text{L}$  Lösung entnommen, mit MeCN auf 1 mL verdünnt und über einen 0.45  $\mu\text{m}$  Filter filtriert. Diese Lösung wurde ohne weitere Reinigung mittels HPLC-MS analysiert. Die Reaktionslösung wurde anschließend mit Salzsäure (1 M, 10 mL) versetzt und mit EtOAc (3  $\times$  20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 10% – 30% EtOAc). Das Produkt konnte nur in Spuren (< 1 mg) isoliert werden, was eine vollständige Analyse nicht möglich machte.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 436.5 (39)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 458.3 (100)  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ , 459.2 (15)  $[\text{M}(^{13}\text{C}_1) + \text{Na}]^+$ .

**ESI-HRMS:** Berechnet für  $[\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_6 + \text{Na}]^+$ : 414.1644  $m/z$ , gefunden: 414.1641  $m/z$ .

## 4.2.2.7 Synthese eines Tripeptidpolymers

*N*-[(Benzyloxy)carbonyl]-L-alanyl-L-alanyl-*O*-*tert*-butyl-L-serin-*tert*-butylester (**146**)

Zu einer Lösung von Cbz-L-Ala (**79**, 1.70 g, 7.63 mmol, 1.1 Äq.) in DMF (20 mL) wurde HATU (2.86 g, 7.52 mmol, 1.08 Äq.) und NMM (2.26 mL, 20.56 mmol, 3 Äq.) zugegeben und bei RT gerührt. Nach 2 min wurde eine Lösung von **91** (2.00 g, 6.94 mmol, 1.0 Äq.) in DMF (5 mL) langsam zugegeben und für 2 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, CH/EtOAc, Gradient 10% – 60% EtOAc, Isolera™ Flash Purification System). Alternativ kann aus EtOAc umkristallisiert werden. Das Produkt **146** wurde in Form eines farblosen Feststoffs (2.33 g, 4.73 mmol, 68%) erhalten.

$R_f = 0.24$  (CH/EtOAc 1:1).

**Schmelzbereich** = 178–179 °C (aus EtOAc umkristallisiert).

**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3294, 2973, 2931, 1733, 1697, 1674, 1638, 1518, 1363, 1245, 1148, 1045.

$[\alpha]_D^{25} = \pm 0^\circ$  (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>).

**ESI-MS**:  $m/z$  (%) = 382.8 (18) [M – 2 × C<sub>4</sub>H<sub>8</sub> + H]<sup>+</sup>, 438.8 (16) [M – C<sub>4</sub>H<sub>8</sub> + H]<sup>+</sup>, 494.8 (21) [M + H], 516.5 (100) [M + Na]<sup>+</sup>.

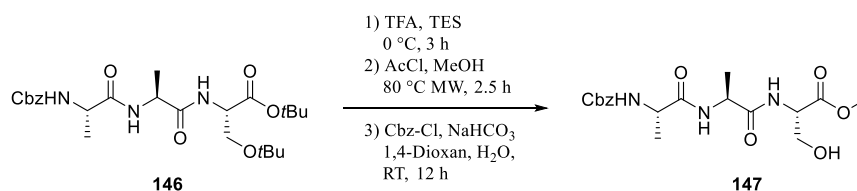
**ESI-HRMS**: Berechnet für [C<sub>25</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> + Na]<sup>+</sup>: 516.2686  $m/z$ , gefunden: 516.2681  $m/z$ .

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.99 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, Ala<sup>1</sup>-NH), 7.90 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, Ser-NH), 7.46 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, Ala<sup>2</sup>-NH), 7.41 – 7.26 (m, 5H, H-Ar), 5.06 – 4.96 (m, 2H, –OCH<sub>2</sub>Ph), 4.39 (*pseudo-p*,  $J = 7.1$  Hz, 1H, Ala<sup>1</sup> H-2), 4.29 (dt,  $J = 8.1, 4.4$  Hz, 1H, Ser H-2), 4.06 (*pseudo-p*,  $J = 7.5$  Hz, 1H, Ala<sup>2</sup> H-2), 3.62 (dd,  $J = 9.0, 4.4$  Hz, 1H, Ser H-3<sup>a</sup>), 3.47 – 3.39 (m, 1H, Ser H-3<sup>b</sup>, Überlappend mit H<sub>2</sub>O), 1.39 (s, 9H, –CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.21 (*pseudo-t*,  $J = 7.5$  Hz, 6H, Ala<sup>1</sup> H-3, Ala<sup>2</sup> H-3), 1.12 (s, 9H, –OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) = 172.2 (Ala<sup>1</sup> C-1), 172.1 (Ala<sup>2</sup> C-1), 169.1 (Ser C-1), 155.6 (–OC(O)NH–), 137.0, 128.3, 127.8, 127.7 (C-Ar), 80.6 (–CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>),

72.7 ( $-\text{OC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 65.3 ( $-\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$ ), 61.6 (Ser C-3), 53.2 (Ser C-2), 49.9 ( $\text{Ala}^2$  C-2), 47.7 ( $\text{Ala}^1$  C-2), 27.7 ( $-\text{CO}_2\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 27.1 ( $-\text{OC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 18.3, 18.2 ( $\text{Ala}^1$  C-3,  $\text{Ala}^2$  C-3).

***N*-[(Benzyloxy)carbonyl]-L-alanyl-L-alanyl-*O*-*tert*-butyl-L-serinmethylester (**147**)**



In eine 0 °C kalte Mischung aus TFA (10 mL) und TES (500  $\mu\text{L}$ , 3.13 mmol, 1.9 Äq.) wurde **146** (818 g, 1.66 mmol) zugegeben und 3 h bei 0 °C gerührt. Anschließend wurden alle flüchtigen Bestandteile durch einen  $\text{N}_2$ -Strom entfernt und der Rückstand mit Toluol ( $3 \times 10$  mL) coevaporiert.

Der Rückstand wurde in MeOH (8 mL) gelöst und AcCl (61  $\mu\text{L}$ , 0.855 mmol, 0.5 Äq.) zugetropft. Diese Lösung wurde 2.5 h in einer Mikrowelle auf 80 °C erhitzt und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Der Rückstand wurde in 1,4-Dioxan (25 mL) gelöst, gesättigte  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (25 mL) und CbzCl (270  $\mu\text{L}$ , 1.93 mmol, 1.2 Äq.) hinzugegeben und für 12 h bei RT gerührt. Anschließend wurde mit Wasser (50 mL) verdünnt und mit EtOAc ( $3 \times 50$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung (100 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt ( $\text{SiO}_2$ , DCM/MeOH, Gradient 0% – 10% MeOH, Isolera™ Flash Purification System). Das Produkt **147** wurde in Form eines farblosen Feststoffs (338 mg, 0.856 mmol, 52%) erhalten.

$R_f = 0.22$  (DCM/MeOH 95:5).

**Schmelzbereich** = 166–169 °C.

**IR** (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3295, 3064, 2980, 2951, 1654, 1528, 1453, 1243, 1215, 1070, 1026, 1007.

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +44.6^\circ$  ( $c = 1.00$ , MeOH).

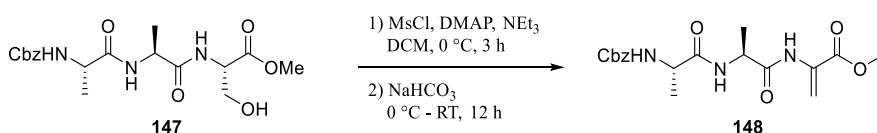
**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 396.6 (17)  $[\text{M} + \text{H}]$ , 418.4 (100)  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ , 419.2 (16)  $[\text{M}(\text{C}^{13}) + \text{Na}]^+$ .

**ESI-HRMS:** Berechnet für  $[\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_7 + \text{Na}]^+$ : 418.1590  $m/z$ , gefunden: 418.1605  $m/z$ .

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 8.14 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, Ser-NH), 7.96 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, Ala<sup>1</sup>-NH), 7.46 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, Ala<sup>2</sup>-NH), 7.40 – 7.25 (m, 5H, H-Ar), 5.06 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, -OH), 5.04 – 4.91 (m, 2H, -OCH<sub>2</sub>Ph), 4.46 – 4.25 (m, 2H, Ala<sup>1</sup> H-2, Ser H-2), 4.06 (*pseudo-p*, *J* = 7.4 Hz, 1H, Ala<sup>2</sup> H-2), 3.80 – 3.65 (m, 1H, Ser H-3<sup>a</sup>), 3.62 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.68 – 3.55 (m, 1H, Ser H-3<sup>b</sup>), 1.22 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H, Ala<sup>1</sup> H-3), 1.19 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H, Ala<sup>2</sup> H-3).

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 172.4 (Ala<sup>1</sup> C-1), 172.1 (Ala<sup>2</sup> C-1) 170.9 (Ser C-1), 155.7 (-OC(O)NH-), 137.0, 128.3, 127.8, 127.7 (C-Ar), 65.4 (-OCH<sub>2</sub>Ph), 61.2 (Ser C-3), 54.6 (Ser C-2), 51.9 (-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) 49.9 (Ala<sup>2</sup> C-2), 47.7 (Ala<sup>1</sup> C-2), 18.3 (Ala<sup>1</sup> C-3), 18.1 (Ala<sup>2</sup> C-3).

### 2-([N-[(Benzyloxy)carbonyl]-L-alanyl-L-alanyl]amino)propensäuremethylester (**148**)



Die Reaktion wurde in Anlehnung an die Literatur durchgeführt.<sup>[54]</sup>

In eine 0 °C kalte Lösung von **147** (338 mg, 856 μmol) in trockenem DCM (40 mL) wurde DMAP (10.5 mg, 85.6 μmol, 10 mol%) und NEt<sub>3</sub> (472 μL, 3.41 mmol, 4 Äq.) zugegeben und anschließend MsCl (198 μL, 2.57 mmol, 3 Äq.) langsam zugetropft. Nach 3 h bei 0 °C wurde gesättigte NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (20 mL) zugegeben und das Kühlbad entfernt. Nach 12 h bei RT wurde die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit DCM (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Salzsäure (20 mL, 1 M) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt **148** wurde in Form eines farblosen Öls (283 mg, 751 μmol, 88%) erhalten, welches zu spontaner Polymerisation neigt.

*R<sub>f</sub>* = 0.71 (DCM/MeOH 9:1).

**IR** (ATR) ν (cm<sup>-1</sup>) = 3295, 1684, 1659, 1515, 1440, 1321, 1206, 1170, 1069, 1049, 1027.

**[α]<sub>D</sub><sup>23</sup>** = -17.7° (c = 1.00, DMSO).

**ESI-MS:** *m/z* (%) = 277.6 (19) [M - ΔAlaOMe + H]<sup>+</sup>, 400.5 (100) [M + Na]<sup>+</sup>, 401.1 (10) [M(<sup>13</sup>C<sub>1</sub>) + Na]<sup>+</sup>

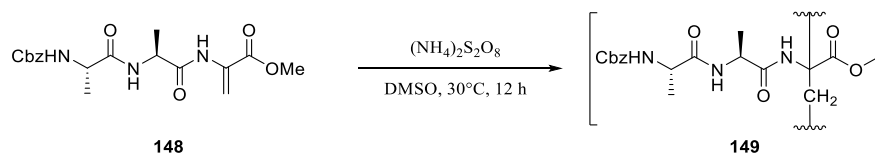
**ESI-HRMS:** Berechnet für [C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> + H]<sup>+</sup>: 378.1665 *m/z*, gefunden: 378.1680 *m/z*.



**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 9.18 (s, 1H, ΔAla-NH), 8.24 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, Ala<sup>1</sup>-NH), 7.48 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, Ala<sup>2</sup>-NH), 7.41 – 7.26 (m, 5H, H-Ar), 6.24 (s, 1H, ΔAla H-3<sup>Z</sup>), 5.72 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H, ΔAla H-3<sup>E</sup>), 5.07 – 4.96 (m, 2H, -OCH<sub>2</sub>Ph), 4.43 (*pseudo-p*, *J* = 7.1 Hz, 1H, Ala<sup>1</sup> H-2), 4.09 (*pseudo-p*, *J* = 7.2 Hz, 1H, Ala<sup>2</sup> H-2), 3.76 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 1.26 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, Ala<sup>1</sup> H-3), 1.23 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, Ala<sup>2</sup> H-3).

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 172.7 (Ala<sup>2</sup> C-1), 171.9 (Ala<sup>1</sup> C-1), 163.7 (ΔAla C-1), 155.7 (-OC(O)NH-), 137.0 (C-Ar), 132.2 (ΔAla C-2) 128.3, 127.8, 127.7 (C-Ar), 109.1 (ΔAla C-3), 65.3 (-OCH<sub>2</sub>Ph), 52.7 (-OCH<sub>3</sub>), 49.8 (Ala<sup>2</sup> C-2), 48.7 (Ala<sup>1</sup> C-2), 18.1 (Ala<sup>1</sup> C-3), 17.5 (Ala<sup>2</sup> C-3).

#### Polymerisation von 2-({[N-[(Benzyloxy)carbonyl]-L-alanyl-L-alanyl]amino}propensäuremethylester (149)



Die Polymerisation wurde analog zur Literatur durchgeführt.<sup>[125]</sup>

Zu einer Lösung des Tripeptids **148** (40 mg, 0.11 mmol) in entgastem und trockenem DMSO (0.5 mL) wurde eine Lösung von (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> in entgastem und trockenem DMSO (12.6 μL, 10 mg/mL, 0.5 mol%) zugegeben und 12 h bei 30 °C gerührt. Das entstandene Polymer wurde durch Zugabe von Wasser (5 mL) ausgefällt und durch Zentrifugation vom Überstand getrennt. Das erhaltene Polymer wurde durch eine Dialyse (Dialyseschlauch, nominelle Trenngrenze: 1000 g/mol, 48 h, zweimaliges Wechseln des Lösungsmittels) in DMSO gereinigt. Das Produkt **149** wurde in Form eines farblosen amorphen Feststoffs (35 mg) erhalten.

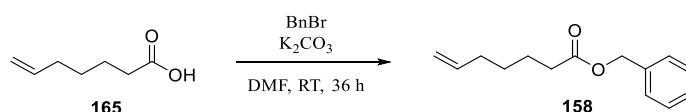
**IR** (ATR) ν (cm<sup>-1</sup>) = 3306, 2982, 2956, 1661, 1512, 1448, 1238, 1176, 1069, 1027, 750, 698.

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 7.30 (br s, 5H, H-Ar), 5.00 (br s, 2H), 4.14 (br s, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.18 (br s, 6H, Ala-H-3).

## 4.3 Synthese von Palmitinsäureestern der Hydroxystearinsäure

### 4.3.1 Racemische und enantioselektive Synthese von 9-PAHSA

#### 6-Heptensäurebenzylester (**158**)



Wurde analog zur Literatur durchgeführt.<sup>[125]</sup>

Zu einer Lösung von 6-Heptensäure (**165**, 2.37 g, 18.5 mmol) in DMF (35 mL) wurde  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (7.66 g, 55.7 mmol, 3 Äq.) und Benzylbromid (2.64 mL, 22.3 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben und 36 h bei RT gerührt. Anschließend wurde Wasser (35 mL) zugegeben und weitere 10 min gerührt. Danach wurde mit EtOAc (3 × 40 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser gewaschen (3 × 30 mL), über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt ( $\text{SiO}_2$ , PE/ $\text{Et}_2\text{O}$ , Gradient 0% – 5%  $\text{Et}_2\text{O}$ , Isolera™ Flash Purification System). Das Produkt **158** wurde in Form einer farblosen Flüssigkeit (3.66 g, 16.8 mmol, 91%) erhalten.

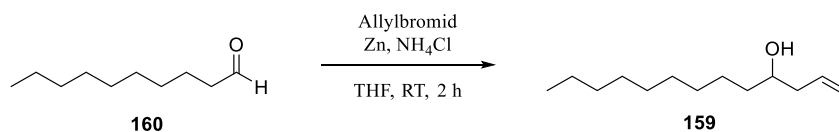
$R_f = 0.48$  (PE/ $\text{Et}_2\text{O}$  9:1).

IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2922, 2853, 1735, 1465, 1172, 914, 721.

$^1\text{H NMR}$ , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.40 – 7.29 (m, 5H, H-Ar), 5.79 (ddt,  $J = 17.0, 10.1, 6.7$  Hz, 1H, H-6), 5.12 (s, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 5.01 (dq,  $J = 17.0, 1.7$  Hz, 1H, H-7<sup>Z</sup>), 4.96 (ddt,  $J = 10.1, 2.4, 1.3$  Hz, 1H, H-7<sup>E</sup>), 2.37 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H, H-2), 2.07 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H, H-5), 1.67 (dt,  $J = 15.2, 7.5$  Hz, 2H, H-3), 1.43 (tt,  $J = 9.9, 6.4$  Hz, 2H, H-4).

$^{13}\text{C NMR}$ , HSQC, HMBC (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 173.6 (C-1), 138.5 (C-6), 136.2 ( $\text{C}_{\text{quart-Ar}}$ ), 128.66 (C-Ar), 128.6 (C-Ar), 128.3 (C-Ar), 114.8 (C-7), 66.2 ( $-\text{OCH}_2\text{-Ph}$ ), 34.3 (C-2), 33.5 (C-5), 28.4 (C-4), 24.5 (C-3).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[125]</sup>

**Tridec-1-en-4-ol (159)**

Die Reaktion wurde in Anlehnung an die Literatur durchgeführt.<sup>[75]</sup>

Zu einer Suspension von frisch destilliertem Decanal (**160**, 1.00 mL, 5.37 mmol) und Zink (1.42 g, 13.4 mmol, 4 Äq.) in gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (25 mL) wurde tropfenweise eine Lösung von Allylbromid (1.87 mL, 13.4 mmol, 4 Äq.) in THF (25 mL) zugegeben und 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die Lösung filtriert, das THF im Vakuum entfernt und die Lösung mit Et<sub>2</sub>O (3 × 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt **159** wurde in Form eines leicht gelblichen Öls (1.06 g, 5.37 mmol, quant.) erhalten.

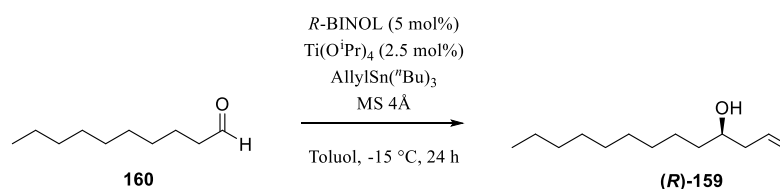
$R_f = 0.18$  (PE/Et<sub>2</sub>O 9:1).

IR (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3349, 2923, 2853, 1465, 994, 911.

<sup>1</sup>H NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 5.91 – 5.75 (m, 1H, H-2), 5.17 – 5.12 (m, 1H, H-1), 5.12 – 5.07 (m, 1H, H-1), 3.69 – 3.58 (m, 1H, H-4), 2.35 – 2.24 (m, 1H, H-3), 2.19 – 2.07 (m, 1H, H-3), 1.52 – 1.39 (m, 2H, H-5), 1.26 (br s, 14H), 0.87 (t,  $J = 6.7$  Hz, 3H, H-13).

<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 135.1 (C-2), 118.2 (C-1), 70.8 (C-4), 42.1 (C-3), 36.9, 32.0, 29.8, 29.8, 29.7, 29.5, 25.8, 22.8, 14.3 (C-13).

Die Analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[126]</sup>

**(R)-Tridec-1-en-4-ol ((R)-159)**

Zu einer Suspension von unaktiviertem Molsieb (4Å, 112 mg) und *R*-BINOL (91.5 mg, 0.320 mmol, 5 mol%) in Toluol (5 mL) wurde tropfenweise Ti(O<sup>*i*</sup>Pr)<sub>4</sub> (47 μL, 0.16 mmol,

2.5 mol%) zugegeben und 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die Suspension auf  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlt und frisch destilliertes Decanal (**160**, 1.20 mL, 6.40 mmol) und Allyltributylstannan (2.94 mL, 9.60 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben. Nach 24 h bei  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$  wurde CsF (2.2 g), CsOH·H<sub>2</sub>O (1.1 g) und Kieselgel (6.5 g) zugegeben und für 20 min bei RT gerührt. Die Suspension wurde anschließend über Kieselgur filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, PE/Et<sub>2</sub>O, Gradient 0% – 10% Et<sub>2</sub>O, Isolera™ Flash Purification System). Das Produkt (**R**)-**159** wurde in Form eines farblosen Öls (713 mg, 3.59 mmol, 56%) erhalten.

Mosher-Analyse ((*R*)-MTPA): 98%ee.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +5.6^{\circ}$  ( $c = 1.00$ , CHCl<sub>3</sub>), (Lit.:  $+5.9^{\circ}$  ( $c = 1.80$ , CHCl<sub>3</sub>)).<sup>[127]</sup>

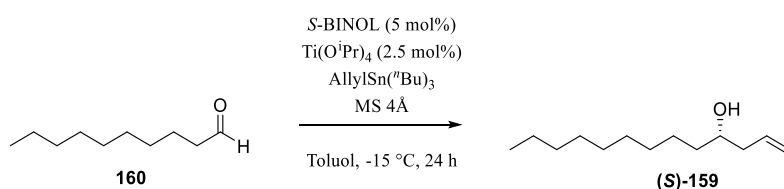
Die analytischen Daten stimmen mit denen des Racemats **159** überein.

Die Mosher Ester von (**R**)-**159**, (**S**)-**159** und **159** wurden analog zur Literatur<sup>[89]</sup> durch eine STEGLICH-Veresterung hergestellt:

Zu einer Lösung aus **159** (20 mg, 100 μmol) und (*R*)-MTPA (47 mg, 200 μmol, 2 Äq.) in trockenem DCM (2 mL) wurde bei 0 °C DCC (41 mg, 200 μmol, 2 Äq.) und DMAP (12 mg, 100 μmol, 1 Äq.) zugegeben und anschließend 2 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde über eine kurze Säule (SiO<sub>2</sub>, DCM) filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt **163** wurde ohne weitere Reinigung mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie (600 MHz) analysiert.

Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses wurde anhand des aufgespaltenen Signals bei 5.79 – 5.70 und 5.66 – 5.58 ppm durchgeführt. (siehe Abbildung 116, S.88)

#### (*S*)-Tridec-1-en-4-ol ((*S*)-**159**)



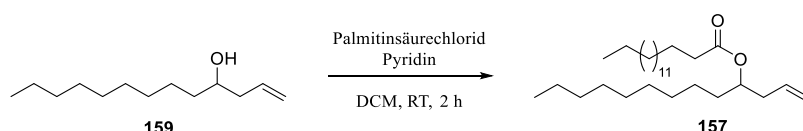
(*S*)-**159** wurde analog zu (*R*)-**159** unter Verwendung von *S*-BINOL als Ligand synthetisiert und in Form eines farblosen Öls (601 mg, 3.03 mmol, 47%) erhalten.

Mosher-Analyse ((*R*)-MTPA, siehe (**R**)-**159**): 96%ee.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -5.6^\circ$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), (Lit.:  $+5.9^\circ$  ( $c = 1.80$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) für *R*-Enantiomer).<sup>[127]</sup>

Die analytischen Daten stimmen mit denen des Racemats **159** überein.

#### Hexadecansäure-tridec-1-en-4-yl-ester (**157**)



Palmitinsäure (**164**, 7.55 g, 29.4 mmol, 2 Äq.) wurde in  $\text{SOCl}_2$  (10.7 mL, 147 mmol, 10 Äq.) gelöst und 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurde überschüssiges  $\text{SOCl}_2$  destillativ entfernt, der Rückstand in trockenem DCM (50 mL) und Pyridin (2.97 mL, 36.8 mmol, 2.5 Äq.) gelöst und eine Lösung von **159** (2.92 g, 14.7 mmol, 1 Äq.) in DCM (5 mL) langsam zugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde 2 h bei RT gerührt, Wasser (20 mL) zugegeben und mit DCM ( $2 \times 25$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde über eine kurze Säule filtriert ( $\text{SiO}_2$ , PE/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 4%  $\text{Et}_2\text{O}$ ). Das Produkt **157** wurde in Form von farblosen öligen Kristallen (6.14 g, 14.1 mmol, 96%) erhalten.

$R_f = 0.29$  (PE/ $\text{Et}_2\text{O}$  98:2).

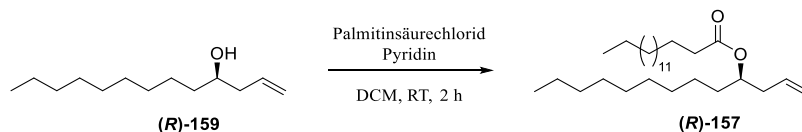
IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2922, 2853, 1735, 1465, 1172, 914.

ESI-MS:  $m/z$  (%) = 459.5 (100)  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ , 460.4 (32)  $[\text{M}(^{13}\text{C}_1) + \text{Na}]^+$ , 461.4 (5)  $[\text{M}(^{13}\text{C}_2) + \text{Na}]^+$ .

ESI-HRMS: berechnet für  $[\text{C}_{29}\text{H}_{56}\text{O}_2 + \text{Na}]^+$ : 459.4178  $m/z$ , gefunden: 459.4176  $m/z$ .

$^1\text{H}$  NMR, COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 5.74 (ddt,  $J = 17.1, 10.2, 7.1$  Hz, 1H, H-2'), 5.10 – 5.01 (m, 2H, H-1'), 4.92 (pseudo-pent,  $J = 6.4$  Hz, 1H, H-4'), 2.34 – 2.24 (m, 4H, H-3', H-2), 1.66 – 1.49 (m, 4H, H-5', H-3), 1.26 (br s, 38H), 0.88 (t,  $J = 6.8$  Hz, 6H, H-13', H-16).

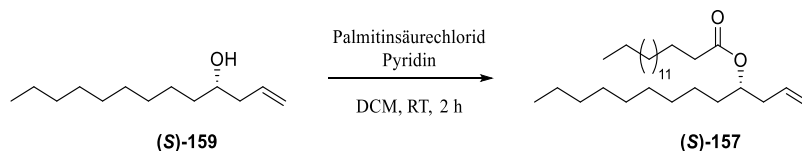
$^{13}\text{C}$  NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 173.7 (C-1), 134.1 (C-2'), 117.6 (C-1'), 73.1 (C-4'), 38.9 (C-3'), 34.8 (C-2), 33.8 (C-5'), 32.1, 32.1, 29.8, 29.8, 29.8, 29.7, 29.7, 29.6, 29.5, 29.5, 29.3, 25.5, 25.3 (C-3), 22.8, 14.3 (C-16, C-13').

**(R)-Hexadecansäure-tridec-1-en-4-yl-ester ((R)-157)**

(R)-157 wurde analog zu **157** aus (R)-159 (500 mg, 2.52 mmol) synthetisiert und das Produkt in Form von farblosen öligen Kristallen (1.04 g, 2.39 mmol, 98%) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +11.5^\circ$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

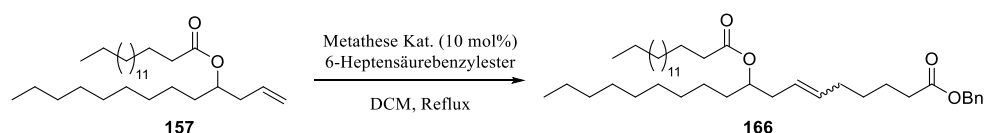
Die analytischen Daten stimmen mit denen des Racemats **157** überein.

**(S)-Hexadecansäure-tridec-1-en-4-yl-ester ((S)-157)**

(S)-157 wurde analog zu **157** aus (S)-159 (500 mg, 2.52 mmol) synthetisiert und das Produkt in Form von farblosen öligen Kristallen (1.10 g, 2.52 mmol, quant.) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -11.3^\circ$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

Die analytischen Daten stimmen mit denen des Racemats **157** überein.

**9-(Hexadecanoyloxy)octadec-6-ensäurebenzylester (166)**

Synthese von **166** unter Verwendung von catMETium®RF1:

Eine Lösung von **157** (1.20 g, 2.75 mmol), 6-Heptensäurebenzylester (**158**, 2.40 g, 11.0 mmol, 4 Äq.) und catMETium®RF1 (268 mg, 0.275 mmol, 10 mol%) wurden in trockenem und entgasten DCM unter Argonatmosphäre für 24 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde die Lösung über eine mit Kieselgel gefüllte Fritte filtriert, mit DCM nachgewaschen und das Lösungsmittel

im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, PE/Et<sub>2</sub>O, Gradient 0% – 4% Et<sub>2</sub>O, Isolera™ Flash Purification System). Das Produkt **166** wurde in Form eines farblosen Öls (880 mg, 1.40 mmol, 51%) erhalten.

Synthese von **166** unter Verwendung von GRUBBS-II-Katalysator:

Eine Lösung von **157** (1.20 g, 2.75 mmol), 6-Heptensäurebenzylester (**158**, 2.40 g, 11.0 mmol, 4 Äq.) und GRUBBS-II-Katalysator (240 mg, 0.275 mmol, 10 mol%) wurden in trockenem und entgasten DCM unter Argonatmosphäre für 12 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde die Lösung über eine mit Kieselgel gefüllte Fritte filtriert, mit DCM nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, PE/Et<sub>2</sub>O, Gradient 0% – 4% Et<sub>2</sub>O, Isolera™ Flash Purification System). Das Produkt **166** wurde in Form eines farblosen Öls (1.02 g, 1.62 mmol, 59%) erhalten.

$R_f = 0.55$  (PE/Et<sub>2</sub>O 9:1).

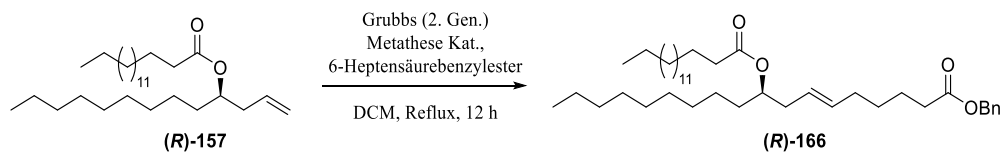
IR (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2922, 2853, 1733, 1456, 1166, 969, 696.

ESI-MS:  $m/z$  (%) = 649.7 (100) [M + Na]<sup>+</sup>, 650.5 (43) [M(<sup>13</sup>C<sub>1</sub>) + Na]<sup>+</sup>, 651.5 (13) [M(<sup>13</sup>C<sub>2</sub>) + Na]<sup>+</sup>.

ESI-HRMS: Berechnet für [C<sub>41</sub>H<sub>70</sub>O<sub>4</sub> + Na]<sup>+</sup>: 649.5172  $m/z$ , gefunden: 649.5150  $m/z$ .

<sup>1</sup>H NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.41 – 7.28 (m, 5H, H-Ar), 5.48 – 5.38 (m, 1H, H-6), 5.38 – 5.27 (m, 1H, H-7), 5.11 (s, 2H, –OCH<sub>2</sub>–Ph), 4.85 (pseudo-pent,  $J = 6.2$  Hz, 1H, H-9), 2.40 – 2.30 (m, 2H, H-2), 2.30 – 2.17 (m, 4H, H-8, H-2'), 2.09 – 1.94 (m, 2H, H-5), 1.73 – 1.55 (m, 4H, H-3, H-3'), 1.50 (pseudo-q,  $J = 6.5$  Hz, 2H, H-10), 1.43 – 1.33 (m, 2H, H-4), 1.33 – 1.17 (m, 38H), 0.92 – 0.83 (m, 6H, H-18, H-16').

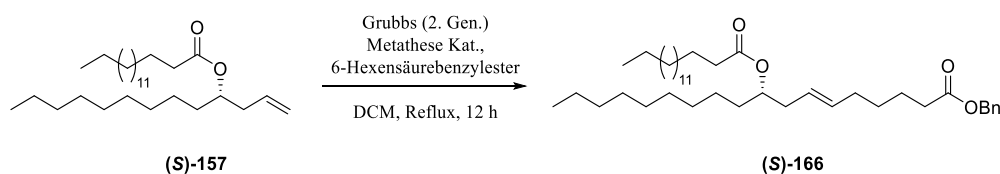
<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 173.7 (C-1'), 173.6 (C-1), 133.1 (C-6), 128.7, 128.3, 125.7 (C-7), 73.6 (C-9), 66.2 (–OCH<sub>2</sub>–Ph), 37.6 (C-8), 34.9 (C-2'), 34.3 (C-2), 33.7 (C-10), 32.3 (C-5), 32.1, 32.0, 29.9, 29.8, 29.8, 29.7, 29.7, 29.7, 29.6, 29.5, 29.5, 29.4, 29.0, 25.5, 25.3 (C-3'), 24.6 (C-3), 22.8, 14.3 (C-18, C-16').

**(R)-9-(Hexadecanoyloxy)octadec-6-ensäurebenzylester ((R)-166)**

**(R)-166** wurde analog zu **166** mit GRUBBS-II-Katalysator aus **(R)-157** (100 mg, 0.229 mmol) synthetisiert und das Produkt in Form von farblosen öligen Kristallen (78 mg, 0.124 mmol, 54%) erhalten.

$[\alpha]_D^{25} = +10.4^\circ$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

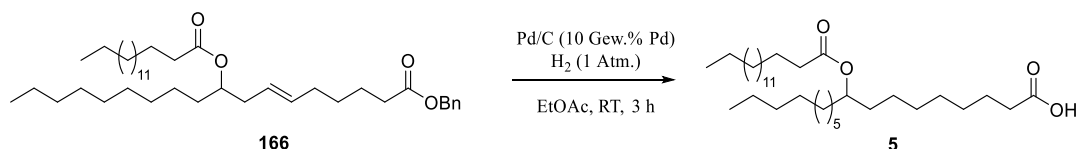
Die analytischen Daten stimmen mit denen des Racemats **166** überein.

**(S)-9-(Hexadecanoyloxy)octadec-6-ensäurebenzylester ((S)-166)**

**(S)-166** wurde analog zu **166** mit GRUBBS-II-Katalysator aus **(S)-157** (100 mg, 0.229 mmol) synthetisiert und das Produkt in Form von farblosen öligen Kristallen (101 mg, 0.161 mmol, 70%) erhalten.

$[\alpha]_D^{25} = -10.8^\circ$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

Die analytischen Daten stimmen mit denen des Racemats **166** überein.

**9-(Hexadecanoyloxy)-octadecensäure (9-PAHSA, 5)**

Zu einer Lösung von **166** (43 mg, 69  $\mu\text{mol}$ ) in EtOAc (3 mL) wurde Palladium auf Aktivkohle (4 mg, 10 Gew.% Pd) zugegeben und die Suspension in einer H<sub>2</sub>-Atmosphäre für 3 h gerührt. Anschließend wurde über Kieselgur filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der



Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, CH/EtOAc, 10% EtOAc). Das Produkt **5** wurde in Form eines farblosen Öls (33 mg, 69 µmol, quant.) erhalten.

$R_f = 0.31$  (CH/EtOAc 8:2).

IR (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2922, 2853, 1732, 1709, 1464, 1175, 722.

ESI-MS:  $m/z$  (%) = 538.2 (100) [M – H]<sup>-</sup>, 539.2 (20) [M(<sup>13</sup>C<sub>1</sub>) – H]<sup>-</sup>.

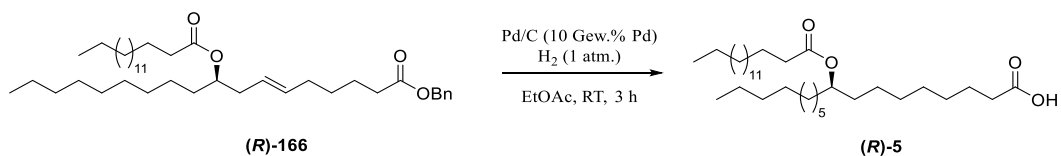
HRMS (ESI): Berechnet für [C<sub>34</sub>H<sub>66</sub>O<sub>4</sub> + Na]<sup>+</sup>: 561.4859  $m/z$ , gefunden: 561.4847  $m/z$ .

<sup>1</sup>H NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 4.86 (pseudo-pent,  $J = 6.3$  Hz, 1H, H-9), 2.34 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H, H-2), 2.27 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H, H-2'), 1.62 (h,  $J = 7.3$  Hz, 4H, H-3/H-3'), 1.50 (d,  $J = 5.8$  Hz, 4H, H-8/H-10), 1.43 – 1.16 (m, 46H), 0.88 (t,  $J = 6.7$  Hz, 6H, H-18, H-16').

<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 179.1 (C-1), 173.9 (C-1'), 74.2 (C-9), 34.9 (C-2'), 34.3 (C-8), 34.3 (C-10), 34.0 (C-2), 32.1, 32.1, 29.8, 29.8, 29.8, 29.7, 29.5, 29.5, 29.4, 29.3, 29.1, 25.5, 25.4, 25.4, 24.8, 22.8, 14.3 (C-18/C-16').

Die Analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[74]</sup>

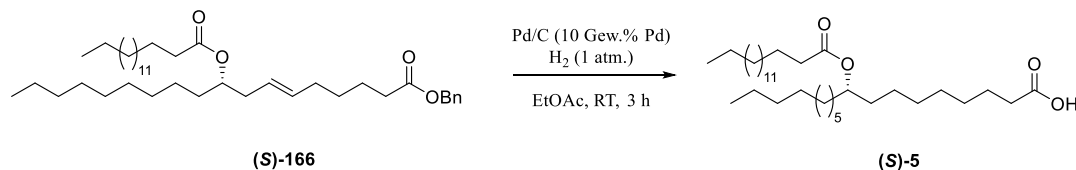
#### (*R*)-9-(Hexadecanoyloxy)-octadecansäure ((*R*)-9-PAHSA, (*R*)-5)



**R-5** wurde analog zu **5** aus **R-166** (78 mg, 125 µmol) synthetisiert und das Produkt in Form von farblosen öligen Kristallen (59 mg, 122 µmol, 98%) erhalten.

$[\alpha]_D^{25} = \pm 0^\circ$  ( $c = 1.00$ , CHCl<sub>3</sub>), (Lit.:  $+0.1^\circ$  ( $c = 1.00$ , CHCl<sub>3</sub>)).<sup>[74]</sup>

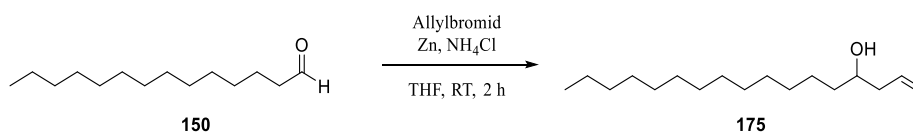
Die analytischen Daten stimmen mit denen des Racemats **5** überein.

**(S)-9-(Hexadecanoyloxy)-octadecansäure ((S)-9-PAHSA, (S)-5)**

(S)-5 wurde analog zu **5** aus (S)-166 (77 mg, 123  $\mu\text{mol}$ ) synthetisiert und das Produkt in Form von farblosen öligen Kristallen (56 mg, 116  $\mu\text{mol}$ , 94%) erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = \pm 0^\circ$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), (Lit.:  $-0.14^\circ$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ )).<sup>[74]</sup>

Die analytischen Daten stimmen mit denen des Racemats **5** überein.

**4.3.2 Racemische Synthese von 5-PAHSA****Heptadec-1-en-4-ol (175)**

Die Reaktion wurde in Anlehnung an die Literatur durchgeführt.<sup>[75]</sup>

Zu einer Suspension von frisch destilliertem Tetradecanal (**150**, 495 mg, 2.33 mmol) und Zink (995 g, 9.32 mmol, 4 Äq.) in gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (11 mL) wurde tropfenweise eine Lösung von Allylbromid (1.31 mL, 9.32 mmol, 4 Äq.) in THF (11 mL) zugegeben und 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die Lösung filtriert, das THF im Vakuum entfernt und die Lösung mit  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 25$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt **175** wurde in Form eines farblosen Festoffs (584 mg, 2.29 mmol, 98%) erhalten.

$R_f = 0.24$  (PE/ $\text{Et}_2\text{O}$  9:1).

Schmelzbereich = 32–33  $^\circ\text{C}$  (Lit.: keine Angaben).

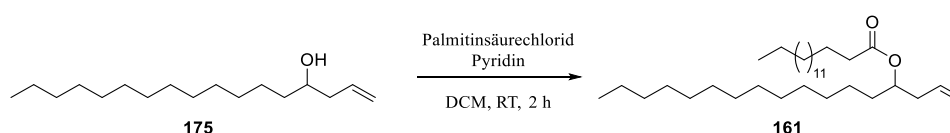
IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3364, 2923, 2853, 1465, 994, 912.

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 5.89 – 5.77 (m, 1H, H-2), 5.17 – 5.13 (m, 1H, H-1), 5.13 – 5.10 (m, 1H, H-1), 3.68 – 3.60 (m, 1H, H-4), 2.34 – 2.25 (m, 1H, H-3), 2.19 – 2.08 (m, 1H, H-3), 1.52 – 1.38 (m, 2H, H-5), 1.26 (br s, 22H), 0.88 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 3H, H-17).

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 135.1 (C-2), 118.2 (C-1), 70.8 (C-4), 42.1 (C-3), 37.0, 32.1, 29.8, 29.8, 29.8, 29.8, 29.5, 25.8, 22.8, 14.3 (C-13).

Die Analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[128]</sup>

### Hexadecansäure-heptadec-1-en-4-yl-ester (161)



Palmitinsäure (458 mg, 3.61 mmol, 2 Äq.) wurde in SOCl<sub>2</sub> (1.31 mL, 18.0 mmol, 10 Äq.) gelöst und 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurde überschüssiges SOCl<sub>2</sub> destillativ entfernt, der Rückstand in trockenem DCM (6 mL) und Pyridin (360  $\mu$ L, 4.46 mmol, 2.5 Äq.) gelöst und eine Lösung von **175** (458 mg, 1.80 mmol) in DCM (0.6 mL) langsam zugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde 2 h bei RT gerührt, Wasser (3 mL) zugegeben und mit DCM (2  $\times$  10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde über eine kurze Säule filtriert (SiO<sub>2</sub>, PE/Et<sub>2</sub>O, 4% Et<sub>2</sub>O). Das Produkt **161** wurde in Form eines farblosen Öls (549 mg, 1.11 mmol, 62%) erhalten.

$R_f$  = 0.78 (PE/Et<sub>2</sub>O 96:4).

**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2921, 2853, 1735, 1466, 1174, 915.

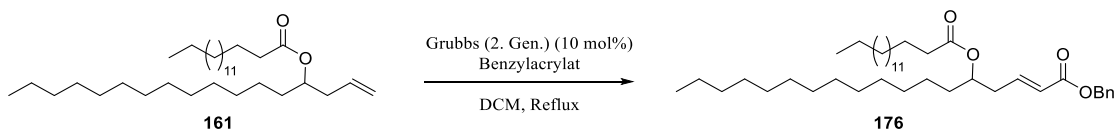
**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 515.6 (100) [M + Na]<sup>+</sup>, 516.6 (36) [M(<sup>13</sup>C<sub>1</sub>) + Na]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** Berechnet für [C<sub>33</sub>H<sub>64</sub>O<sub>2</sub> + Na]<sup>+</sup>: 515.4804  $m/z$ , gefunden: 515.4802  $m/z$ .

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 5.74 (ddt,  $J$  = 17.2, 10.2, 7.0 Hz, 1H, H-2'), 5.11 – 5.00 (m, 2H, H-1'), 4.92 (pseudo-pent,  $J$  = 6.3 Hz, 1H, H-4'), 2.34 – 2.22 (m, 4H, H-3', H-2), 1.68 – 1.47 (m, 4H, H-5', H-3), 1.25 (br s, 46H), 0.88 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 6H, H-17', H-16).

$^{13}\text{C}$  NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 173.7 (C-1), 134.1 (C-2'), 117.6 (C-1'), 73.1 (C-4'), 38.9 (C-3'), 34.8 (C-2), 33.8 (C-5'), 32.1, 32.1, 29.8, 29.8, 29.8, 29.7, 29.7, 29.6, 29.5, 29.5, 29.3, 25.5, 25.3 (C-3), 22.8, 14.3 (C-16, C-17').

### 5-(Hexadecanoyloxy)-nonadec-2-ensäurebenzylester (176)



Eine Lösung von **161** (200 mg, 405  $\mu\text{mol}$ ), Benzylacrylat (**162**, 263 mg, 1.62 mmol, 4 Äq.) und GRUBBS-II-Katalysator (35 mg, 40.5  $\mu\text{mol}$ , 10 mol%) wurden in trockenem und entgastem DCM in einer Argonatmosphäre für 24 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde die Lösung über eine mit Kieselgel gefüllte Fritte filtriert, mit DCM nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt ( $\text{SiO}_2$ , PE/ $\text{Et}_2\text{O}$ , Gradient 0% – 4%  $\text{Et}_2\text{O}$ , Isolera™ Flash Purification System). Das Produkt **176** wurde in Form eines farblosen Öls (121 mg, 0.193 mmol, 48%) erhalten.

$R_f$  = 0.79 (CH/ $\text{EtOAc}$  9:1).

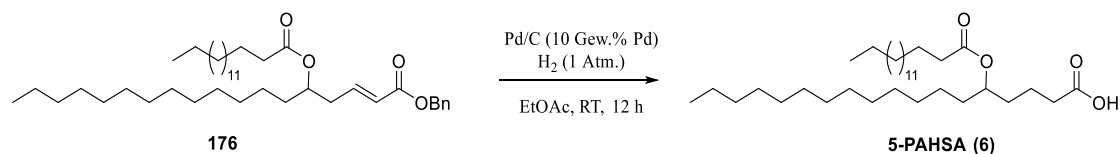
IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2923, 2853, 1724, 1456, 1290, 1258, 1165, 979, 696.

ESI-MS:  $m/z$  (%) = 649.6 (100)  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ , 650.5 (48)  $[\text{M}(^{13}\text{C}_1) + \text{Na}]^+$ , 651.5 (12)  $[\text{M}(^{13}\text{C}_2) + \text{Na}]^+$ .

ESI-HRMS: Berechnet für  $[\text{C}_{41}\text{H}_{70}\text{O}_4 + \text{Na}]^+$ : 649.5172  $m/z$ , gefunden: 649.5165  $m/z$ .

$^1\text{H}$  NMR, COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.38 – 7.30 (m, 5H, H-Ar), 6.99 – 6.88 (m, 1H, H-3), 5.91 (dt,  $J$  = 15.6, 1.4 Hz, 1H, H-2), 5.18 (s, 2H,  $-\text{OCH}_2-\text{Ph}$ ), 5.01 – 4.90 (m, 1H, H-5), 2.52 – 2.38 (m, 2H, H-4), 2.27 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H, H-2'), 1.64 – 1.49 (m, 4H, H-6, H-3'), 1.25 (s, 46H), 0.88 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 6H, H-18, H-16').

$^{13}\text{C}$  NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 173.4 (C-1'), 165.9 (C-1), 144.5 (C-3), 136.0 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 128.2 (C-Ar), 128.2 (C-Ar), 123.7 (C-2), 72.1 (C-5), 66.1 ( $-\text{OCH}_2-\text{Ph}$ ), 36.9 (C-4), 34.6 (C-2'), 33.7 (C-6), 31.9 (C-5), 29.7, 29.7, 29.6, 29.6, 29.5, 29.5, 29.6, 29.5, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 25.3, 25.1 (C-3'), 22.7, 14.1 (C-18, C-16').

**5-(Hexadecanoyloxy)-octadecansäure (5-PAHSA, 6)**

Zu einer Lösung von **176** (63 mg, 100  $\mu\text{mol}$ ) in EtOAc (5 mL) wurde Palladium auf Aktivkohle (6 mg, 10 Gew.% Pd) zugegeben und die Suspension in einer  $\text{H}_2$ -Atmosphäre für 12 h gerührt. Anschließend wurde über Kieselgur filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt ( $\text{SiO}_2$ , CH/EtOAc, 10% EtOAc). Das Produkt **6** wurde in Form eines farblosen Festoffs (48 mg, 89.1  $\mu\text{mol}$ , 89%) erhalten.

$R_f = 0.28$  (CH/EtOAc 8:2).

**Schmelzbereich** = 39–40 °C.

**IR** (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2922, 2853, 1734, 1710, 1465, 1171, 722.

**ESI-MS**:  $m/z$  (%) = 538.1 (100)  $[\text{M} - \text{H}]^-$ , 539.1 (20)  $[\text{M} (^{13}\text{C}_1) - \text{H}]^-$ .

**ESI-HRMS**: Berechnet für  $[\text{C}_{34}\text{H}_{66}\text{O}_4 + \text{Na}]^+$ : 561.4859  $m/z$ , gefunden: 561.4871  $m/z$ .

**$^1\text{H}$  NMR, COSY** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 4.86 (pseudo-pent,  $J = 5.7$  Hz, 1H, H-5), 2.36 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H, H-2), 2.28 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H, H-2'), 1.46 – 1.70 (d,  $J = 5.8$  Hz, 8H, H-3, H-3', H-4, H-6), 1.33 – 1.21 (m, 46H), 0.88 (t,  $J = 6.8$  Hz, 6H, H-18, H-16').

**$^{13}\text{C}$  NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 179.4 (C-1), 173.9 (C-1'), 73.5 (C-5), 34.8 (C-2'), 34.3, 34.3, 33.8 (C-2), 32.1, 32.1, 29.8, 29.8, 29.8, 29.7, 29.5, 29.5, 29.4, 29.3, 29.1, 25.4, 25.3, 25.4, 24.8, 20.5, 14.3 (C-18/C-16').

## 5. Literaturverzeichnis

- [1] G. Habermehl, P. Hammann, H. C. Krebs, W. Ternes, in *Eine Einführung, Vol. 3*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, **2008**.
- [2] M. Inoue, N. Shinohara, S. Tanabe, T. Takahashi, K. Okura, H. Itoh, Y. Mizoguchi, M. Iida, N. Lee, S. Matsuoka, *Nature Chem.* **2010**, *2*, 280-285.
- [3] A. M. White, D. J. Craik, *Expert Opinion on Drug Discovery* **2016**, *11*, 1151-1163.
- [4] N. Bionda, J.-P. Pitteloud, P. Cudic, *Peptide Science* **2013**, *100*, 160-166.
- [5] a) Y. Kajimura, M. Kaneda, *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 129-135; b) Y. Kajimura, M. Kaneda, *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 220-228.
- [6] J. Han, E. Kim, J. Lee, Y. Kim, E. Bang, B. Kim, *Biotechnol. Lett.* **2012**, *34*, 1327-1334.
- [7] J. Kuroda, T. Fukai, T. Nomura, *J. Mass Spectrom.* **2001**, *36*, 30-37.
- [8] J. Vater, B. Niu, K. Dietel, R. Borriss, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2015**, *26*, 1548-1558.
- [9] D. Debois, M. Ongena, H. Cawoy, E. De Pauw, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2013**, *24*, 1202-1213.
- [10] J. Li, S. E. Jensen, *Chem. Biol.* **2008**, *15*, 118-127.
- [11] T. Stachelhaus, A. Hüser, M. A. Marahiel, *Chem. Biol.* **1996**, *3*, 913-921.
- [12] M. MA, *J. Pept. Sci.* **2009**, *15*, 799-807.
- [13] X. Yin, T. M. Zabriskie, *Microbiology* **2006**, *152*, 2969-2983.
- [14] R. M. Kohli, J. W. Trauger, D. Schwarzer, M. A. Marahiel, C. T. Walsh, *Biochemistry* **2001**, *40*, 7099-7108.
- [15] N. Bionda, M. Stawikowski, R. Stawikowska, M. Cudic, F. López-Vallejo, D. Treitl, J. Medina-Franco, P. Cudic, *ChemMedChem* **2012**, *7*, 871-882.
- [16] I. Siepe, H. Büser, K. Klappach, K. H. Schneider, P. Spröte, K. Hage, B. Blanz, E. Thines, L. Antelo, L. P. Sandjo, *PCT Int. Appl.* **2016**, WO2016020371
- [17] P. H. Beatty, S. E. Jensen, *Can. J. Microbiol.* **2002**, *48*, 159-169.
- [18] W. Raza, X. Yang, H. Wu, Y. Wang, Y. Xu, Q. Shen, *Eur. J. Plant Pathol.* **2009**, *125*, 471-483.
- [19] S. H. Lee, Y. E. Cho, S.-H. Park, K. Balaraju, J. W. Park, S. W. Lee, K. Park, *Phytoparasitica* **2013**, *41*, 49-58.
- [20] K. Kurusu, K. Ohba, T. Arai, K. Fukushima, *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 1506-1514.
- [21] J. R. Cochrane, C. S. P. McErlean, K. A. Jolliffe, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3394-3397.
- [22] J. R. Cochrane, D. H. Yoon, C. S. P. McErlean, K. A. Jolliffe, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**.
- [23] M. Stawikowski, P. Cudic, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8587-8590.

- [24] M. Reimann, Forschungsarbeit thesis, Johannes Gutenberg-Universität (Mainz), **2013**.
- [25] G. E. Keck, K. H. Tarbet, L. S. Geraci, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8467-8468.
- [26] a) H. Hanawa, D. Uraguchi, S. Konishi, T. Hashimoto, K. Maruoka, *Chemistry – A European Journal* **2003**, *9*, 4405-4413; b) G. H. Posner, H. Dai, D. S. Bull, J.-K. Lee, F. Eydoux, Y. Ishihara, W. Welsh, N. Pryor, S. Petr, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 671-676.
- [27] G. E. Keck, D. Krishnamurthy, M. C. Grier, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6543-6544.
- [28] K. Götz, Dissertation thesis, Johannes-Gutenberg Universität Mainz (Mainz), **2008**.
- [29] T. R. Hoye, C. S. Jeffrey, F. Shao, *Nat. Protocols* **2007**, *2*, 2451-2458.
- [30] A. Hafner, R. O. Duthaler, R. Marti, G. Rihs, P. Rothe-Streit, F. Schwarzenbach, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2321-2336.
- [31] a) P. Dumy, M. Keller, D. E. Ryan, B. Rohwedder, T. Wöhr, M. Mutter, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 918-925; b) K. A. Fairweather, N. Sayyadi, I. J. Luck, J. K. Clegg, K. A. Jolliffe, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3136-3139; c) D. Skropeta, K. A. Jolliffe, P. Turner, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8804-8809.
- [32] E. Atherton, N. L. Benoiton, E. Brown, R. C. Sheppard, B. J. Williams, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 336-337.
- [33] S. C. Story, J. V. Aldrich, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1994**, *43*, 292-296.
- [34] G. N. Jubilut, E. M. Cilli, J. E. Crusca, E. H. Silva, Y. Okada, C. R. Nakaie, *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 468-470.
- [35] H. Kessler, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 512-523.
- [36] a) G. R. Pettit, J. W. Lippert, S. R. Taylor, R. Tan, M. D. Williams, *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 883-891; b) G. R. Pettit, B. E. Toki, J.-P. Xu, D. C. Brune, *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 22-28.
- [37] H. F. Russell, J. B. Bremner, J. Bushelle-Edghill, M. R. Lewis, S. R. Thomas, F. Bates, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1637-1639.
- [38] R. Haubner, D. Finsinger, H. Kessler, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1374-1389.
- [39] S. K. Chattopadhyay, A. Bandyopadhyay, B. K. Pal, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3655-3659.
- [40] S. Sano, K. Ikai, K. Katayama, K. Takesako, T. Nakamura, A. Obayashi, Y. Ezure, H. Enomoto, *J. Antibiot (Tokyo)* **1986**, *39*, 1685-1696.
- [41] a) A. V. R. Rao, M. K. Gurjar, K. L. Reddy, A. S. Rao, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2135-2167; b) K. C. Nicolaou, C. N. C. Boddy, S. Bräse, N. Winssinger, *Angewandte Chemie International Edition* **1999**, *38*, 2096-2152.
- [42] M. Perez-Gonzalez, R. F. W. Jackson, *Chem. Commun.* **2000**, 2423-2424.
- [43] H. Dong, C. Limberakis, S. Liras, D. Price, K. James, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11644-11646.
- [44] N. Lebrasseur, I. Larrosa, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2926-2927.
- [45] G. Byk, M. Cohen-Ohana, D. Raichman, *Peptide Science* **2006**, *84*, 274-282.

- [46] M. Toumi, F. Couty, G. Evano, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1270-1281.
- [47] a) H. R. El-Seedi, M. H. Zahra, U. Goransson, R. Verpoorte, *Phytochem. Rev.* **2006**, *6*, 143-165; b) P. Cristau, T. Temal-Laïb, M. Bois-Choussy, M.-T. Martin, J.-P. Vors, J. Zhu, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 2668-2679; c) S. P. East, F. Shao, L. Williams, M. M. Joullié, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13371-13390.
- [48] R. D. Little, K. D. Moeller, *The Electrochemical Society INTERFACE* **2002**, *11*, 36-43.
- [49] P. Mikesell, M. Schwaebe, M. DiMare, R. D. Little, *Acta Chem. Scand.* **1999**, *53*, 792-799.
- [50] a) M. Dias, M. Gibson, J. Grimshaw, I. Hill, J. Trocha-Grimshaw, O. Hammerich, *Acta Chimica Scandinavica* **1998**, *52*, 549-554; b) K. Nobuhito, H. Eiichi, K. Fumikazu, O. Kazuhiko, T. Masao, *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 720-721; c) N. Kuroono, E. Honda, F. Komatsu, K. Orito, M. Tokuda, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1791-1801.
- [51] S. Ozaki, I. Horiguchi, H. Matsushita, H. Ohmori, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 725-728.
- [52] a) T. L. Sommerfeld, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 1702-1714; b) J. M. Chalker, S. B. Gunnoo, O. Boutureira, S. C. Gerstberger, M. Fernandez-Gonzalez, G. J. L. Bernardes, L. Griffin, H. Hailu, C. J. Schofield, B. G. Davis, *Chemical Science* **2011**, *2*, 1666-1676.
- [53] R. J. Cherney, L. Wang, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2544-2546.
- [54] W. Wu, Z. Li, G. Zhou, S. Jiang, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2488-2491.
- [55] F. Krämer, Bachelorarbeit thesis, Johannes Gutenberg-Universität Mainz **2016**.
- [56] 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.
- [57] M. El Khatib, G. A. Molander, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4944-4947.
- [58] G. Cheng, M. Luo, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 2519-2523.
- [59] S. Sinha, P. Ilankumaran, S. Chandrasekaran, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14769-14776.
- [60] A. Elmarrouni, M. Güell, C. Collell, M. Heras, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 612-623.
- [61] a) S. Chung-gi, K. Takeshi, A. Kazushige, S. Masashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 3549-3555; b) A. R. Rodríguez, B. W. Spur, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7411-7415.
- [62] a) B. Yang, K. Yoshida, Z. Yin, H. Dai, H. Kavunja, M. H. El-Dakdouki, S. Sungsuwan, S. B. Dulaney, X. Huang, *Angewandte Chemie International Edition* **2012**, *51*, 10185-10189; b) V. Åberg, M. Sellstedt, M. Hedenström, J. S. Pinkner, S. J. Hultgren, F. Almqvist, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 7563-7581; c) V. Rojas, J. Carreras, F. Corzana, A. Avenoza, J. H. Busto, J. M. Peregrina, *Carbohydr. Res.* **2013**, *373*, 1-8; d) D. P. Galonić, W. A. van der Donk, D. Y. Gin, *Chemistry – A European Journal* **2003**, *9*, 5997-6006.
- [63] G. Pavé, S. Usse-Versluys, M.-C. Viaud-Massuard, G. Guillaumet, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4253-4256.
- [64] L. J. Mathias, R. E. Hermes, *Macromolecules* **1986**, *19*, 1536-1542.
- [65] L. J. Mathias, R. E. Hermes, *Macromolecules* **1988**, *21*, 11-13.
- [66] F. Berti, C. Ebert, L. Gardossi, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 8145-8148.



- [67] C. E. Willans, J. M. C. A. Mulders, J. G. de Vries, A. H. M. de Vries, *J. Organomet. Chem.* **2003**, *687*, 494-497.
- [68] a) T. A. Halgren, *J. Comput. Chem.* **1996**, *17*, 490-519; b) J. J. P. Stewart, *J. Mol. Model* **2007**, *13*, 1173-1213.
- [69] K. S. Arora, C. G. Overberger, *J. Polym. Sci. Pol. Chem.* **1985**, *23*, 3007-3019.
- [70] P. Christen, R. Jaussi, *Biochemie : eine Einführung mit 40 Lerneinheiten*, Berlin ; Heidelberg ; New York : Springer **2005**.
- [71] A. Ayala, M. F. Muoz, S. Argelles, *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2014**, *2014*, 31.
- [72] N. Calonghi, C. Cappadone, E. Pagnotta, G. Farruggia, F. Buontempo, C. Boga, G. L. Brusa, M. A. Santucci, L. Masotti, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2004**, *314*, 138-142.
- [73] M. M. Yore, I. Syed, P. M. Moraes-Vieira, T. Zhang, M. A. Herman, E. A. Homan, R. T. Patel, J. Lee, S. Chen, O. D. Peroni, A. S. Dhaneswar, A. Hammarstedt, U. Smith, T. E. McGraw, A. Saghatelian, B. B. Kahn, *Cell* **2014**, *159*, 318-332.
- [74] A. T. Nelson, M. J. Kolar, Q. Chu, I. Syed, B. B. Kahn, A. Saghatelian, D. Siegel, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 4943-4947.
- [75] G. Breton, J. Shugart, C. Hughey, B. Conrad, S. Perala, *Molecules* **2001**, *6*, 655.
- [76] J. S. Yadav, G. Rajendar, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 6781-6788.
- [77] a) A. Fürstner, O. R. Thiel, L. Ackermann, H.-J. Schanz, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2204-2207; b) A. Fürstner, L. Ackermann, B. Gabor, R. Goddard, C. W. Lehmann, R. Mynott, F. Stelzer, O. R. Thiel, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3236-3253.
- [78] a) B. Schmidt, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *2004*, 1865-1880; b) D. V. McGrath, R. H. Grubbs, *Organometallics* **1994**, *13*, 224-235.
- [79] T. M. Trnka, J. P. Morgan, M. S. Sanford, T. E. Wilhelm, M. Scholl, T.-L. Choi, S. Ding, M. W. Day, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2546-2558.
- [80] L. Jafarpour, H.-J. Schanz, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *Organometallics* **1999**, *18*, 5416-5419.
- [81] S. H. Hong, D. P. Sanders, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17160-17161.
- [82] E. Mutschler, G. Geisslinger, H. K. Kroemer, P. Ruth, M. Schäfer-Korting, *Mutschler Arzneimittelwirkungen*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, **2008**.
- [83] G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg, *Organometallics* **2010**, *29*, 2176-2179.
- [84] C. Gütz, B. Klöckner, S. R. Waldvogel, *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 26-32.
- [85] Wavefunction, Inc., Irvine, CA, USA, **2009**.
- [86] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. J. Bearpark, J. Heyd, E. N. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K.

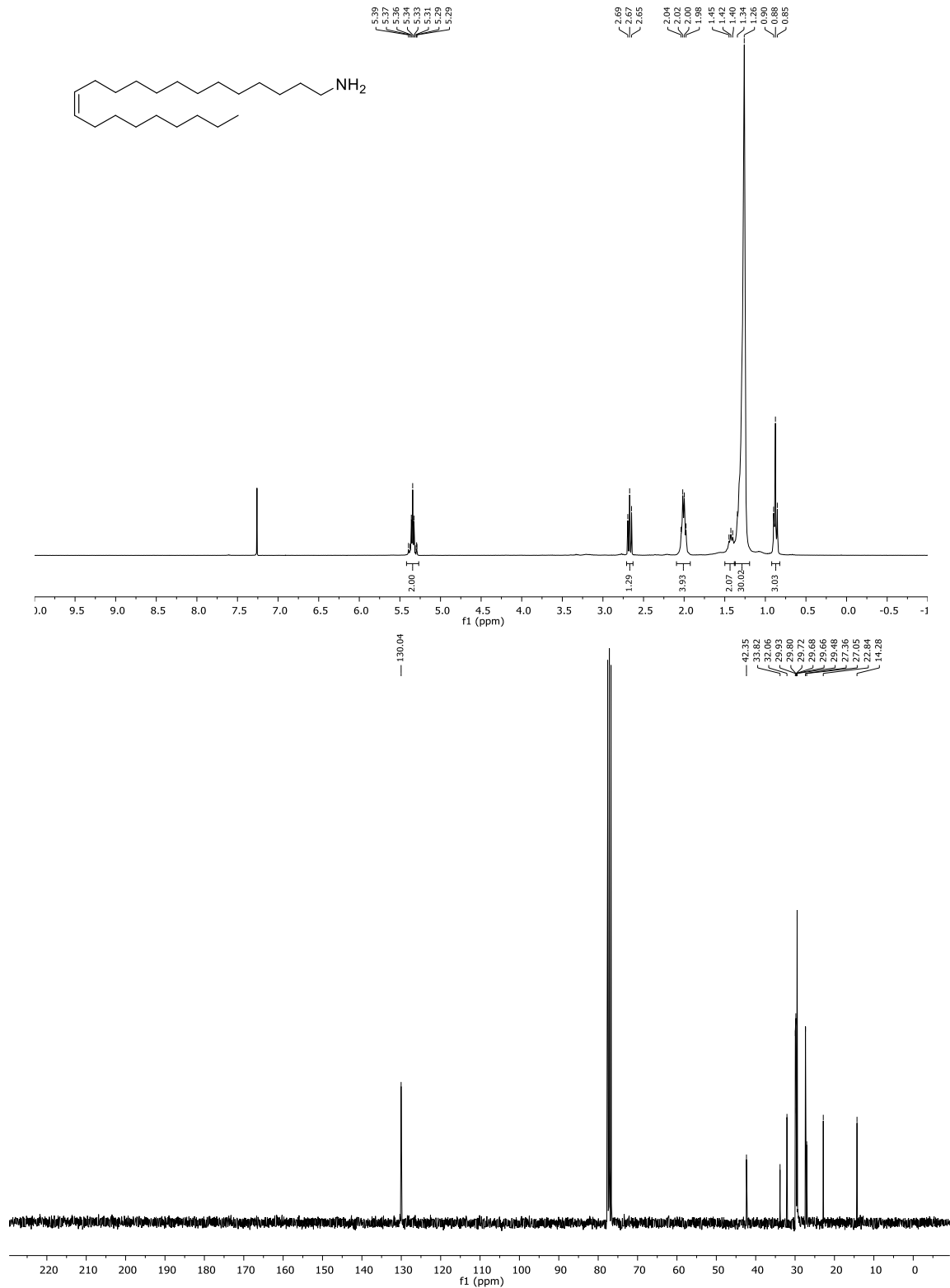
- Raghavachari, A. P. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, N. J. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford, CT, USA, **2009**.
- [87] D. Seebach, R. Dahinden, R. E. Marti, A. K. Beck, D. A. Plattner, F. N. M. Kuehnle, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1788-1799.
- [88] A. K. Beck, B. Bastania, D. A. Plattner, W. Petter, D. Seebach, H. Braunschweiger, P. Gysi, L. L. Vecchiad, *Chimia* **1991**, 238-244.
- [89] Y. Koseki, H. Yamada, T. Usuki, *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 580-586.
- [90] K. Feichtinger, C. Zapf, H. L. Sings, M. Goodman, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3804-3805.
- [91] B. S. Bal, W. E. Childers, H. W. Pinnick, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091-2096.
- [92] A. Sakakura, Y. Hayakawa, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4427-4435.
- [93] R. Chinchilla, D. J. Dodsworth, C. Nájera, J. M. Soriano, *Synlett* **2003**, *2003*, 0809-0812.
- [94] F. Debaene, L. Mejias, J. L. Harris, N. Winssinger, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8677-8690.
- [95] A. Pesic, M. Henkel, R. D. Sussmuth, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7401-7403.
- [96] A. Leggio, R. De Marco, F. Perri, M. Spinella, A. Liguori, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 114-118.
- [97] J. Zhu, W. Miao, L. Bao, T. Ji, G. Tang, P. Xu, Y. Zhao, *Synlett* **2012**, *2012*, 142-144.
- [98] F. Liu, J. Thomas, T. R. Burke Jr, *Synthesis* **2008**, *2008*, 2432-2438.
- [99] O. Hernandez, S. K. Chaudhary, R. H. Cox, J. Porter, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1491-1494.
- [100] K. O'Brien, K. ó Proinsias, F. Kelleher, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 5082-5092.
- [101] M. S. Lall, Y. K. Ramtohil, M. N. G. James, J. C. Vederas, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1536-1547.
- [102] B. McKeever, G. Pattenden, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2713-2727.
- [103] P. Righi, N. Scardovi, E. Marotta, P. ten Holte, B. Zwanenburg, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 497-500.
- [104] T. Tanaka, K. Nakajima, K. Okawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 1352-1355.
- [105] E. Schröder, H. Gibian, *Liebigs Ann. Chem.* **1962**, *656*, 190-204.
- [106] M. Shimizu, K. Tsukamoto, T. Matsutani, T. Fujisawa, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10265-10274.
- [107] M. Iwashita, K. Makide, T. Nonomura, Y. Misumi, Y. Otani, M. Ishida, R. Taguchi, M. Tsujimoto, J. Aoki, H. Arai, T. Ohwada, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 5837-5863.
- [108] a) M. A. Tilak, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 6323-6326; b) X. Wu, Z. Jiang, H.-M. Shen, Y. Lu, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 812-816.

- [109] E. I. Balmond, D. Benito-Alifonso, D. M. Coe, R. W. Alder, E. M. McGarrigle, M. C. Galan, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 8190-8194.
- [110] A. Köse, Ö. Gündoğdu, D. Aktaş, M. Fıstıkçı, R. Altundaş, H. Seçen, Y. Kara, *Helv. Chim. Acta* **2015**, *98*, 260-266.
- [111] H. Tsuji, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 14218-14221.
- [112] A. Souto, M. A. Montaos, M. Balado, C. R. Osorio, J. Rodríguez, M. L. Lemos, C. Jiménez, *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 295-302.
- [113] S. J. Butler, K. A. Jolliffe, W. Y. G. Lee, M. J. McDonough, A. J. Reynolds, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1019-1029.
- [114] M. Staś, M. A. Broda, D. Siodłak, *J. Mol. Struct.* **2016**, *1109*, 192-200.
- [115] D. W. Graham, W. T. Ashton, L. Barash, J. E. Brown, R. D. Brown, L. F. Canning, A. Chen, J. P. Springer, E. F. Rogers, *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1074-1090.
- [116] a) Y. Kita, Y. Nishii, T. Higuchi, K. Mashima, *Angewandte Chemie International Edition* **2012**, *51*, 5723-5726; b) M. Neuenschwander, H.-P. Fahrni, U. Lienhard, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 2437-2451.
- [117] R. Nishizawa, T. Nishiyama, K. Hisaichi, C. Minamoto, M. Murota, Y. Takaoka, H. Nakai, H. Tada, K. Sagawa, S. Shibayama, D. Fukushima, K. Maeda, H. Mitsuya, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 4028-4042.
- [118] Y. Gao, J. M. Klunder, R. M. Hanson, H. Masamune, S. Y. Ko, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765-5780.
- [119] D. J. Wardrop, E. G. Bowen, *Chem. Commun.* **2005**, 5106-5108.
- [120] X. Li, B. Borhan, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16126-16127.
- [121] R. S. Porto, M. L. A. A. Vasconcellos, E. Ventura, F. Coelho, *Synthesis* **2005**, *2005*, 2297-2306.
- [122] T. Tokuyasu, S. Kunikawa, K. J. McCullough, A. Masuyama, M. Nojima, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 251-260.
- [123] F. Zhang, X. Wen, Q.-L. Xu, H. Sun, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 8101-8109.
- [124] C. G. Caldwell, S. S. Bondy, *Synthesis* **1990**, *01*, 34-36.
- [125] B. R. Kusuma, L. B. Peterson, H. Zhao, G. Vielhauer, J. Holzbeierlein, B. S. J. Blagg, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 6234-6253.
- [126] S.-F. Zhu, X.-C. Qiao, Y.-Z. Zhang, L.-X. Wang, Q.-L. Zhou, *Chemical Science* **2011**, *2*, 1135-1140.
- [127] R. K. Rej, P. Pal, S. Nanda, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 4457-4470.
- [128] J. Chen, Y. Li, X.-P. Cao, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 933-941.

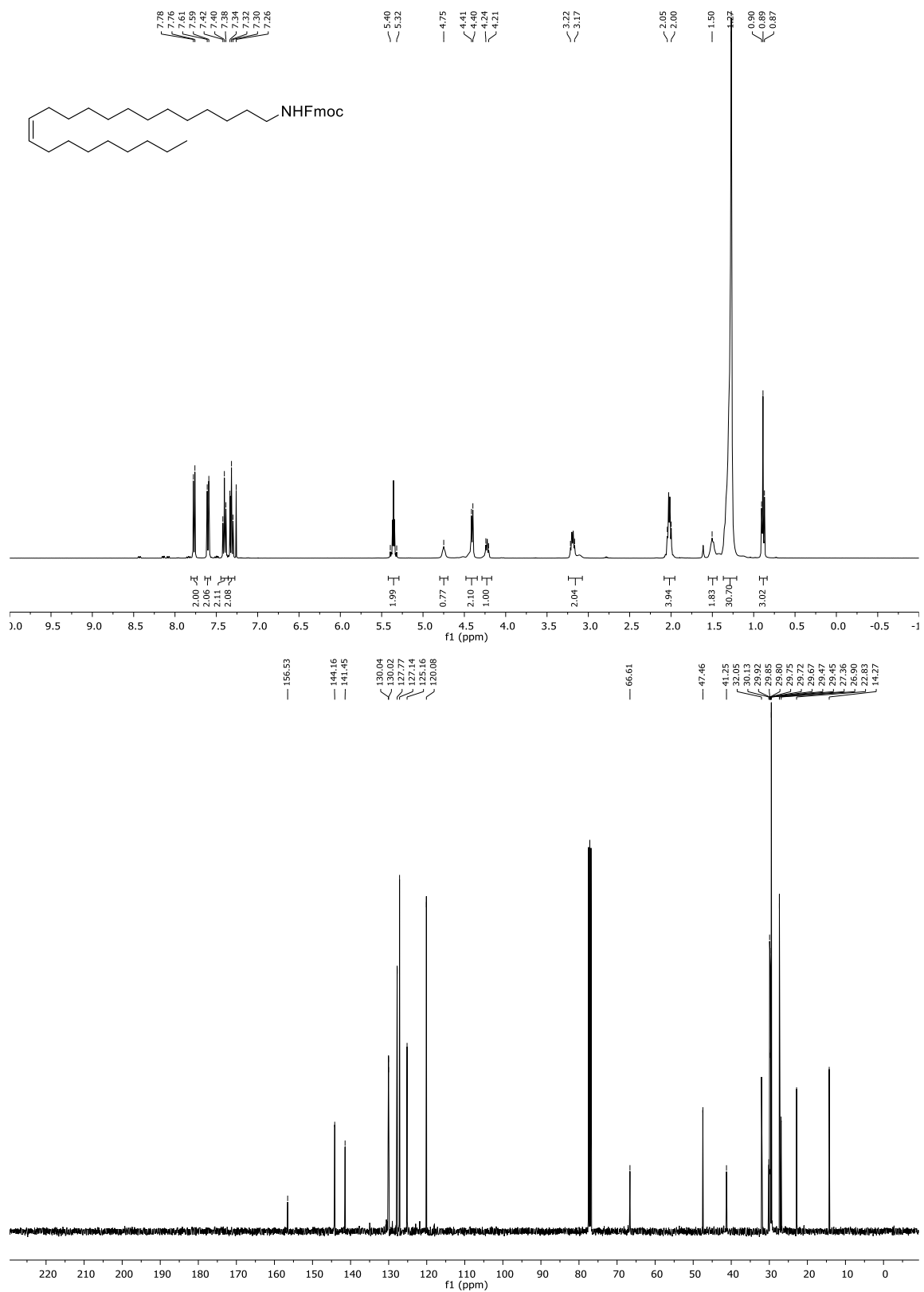


# 6. Spektrenanhang

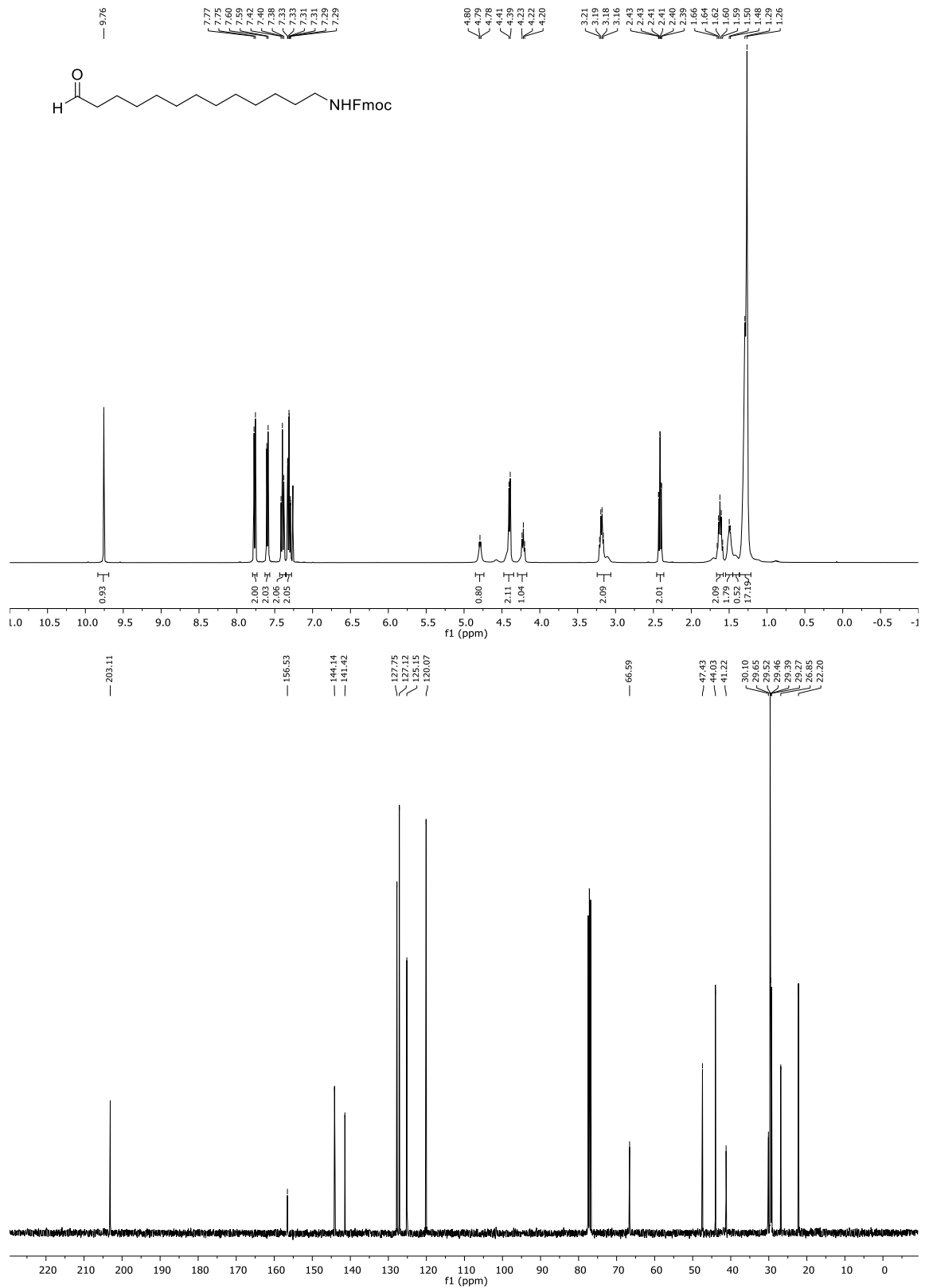
## 6.1 Synthese von Fusaricidin E



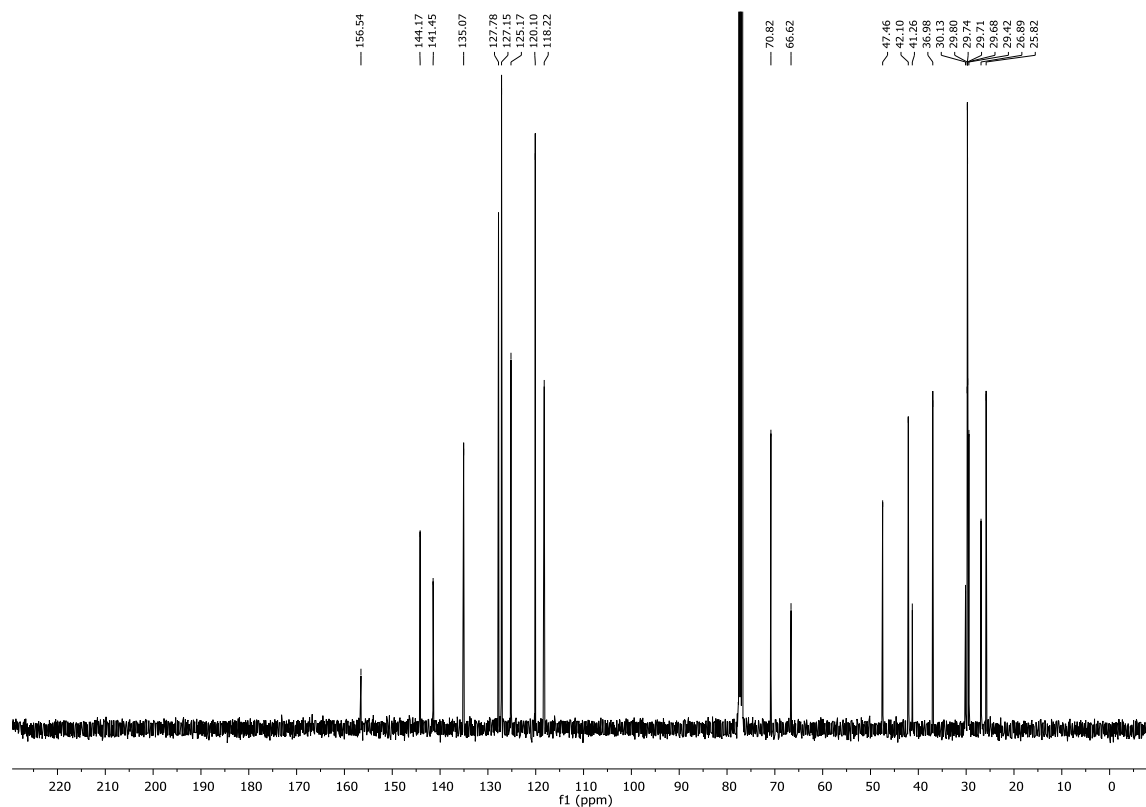
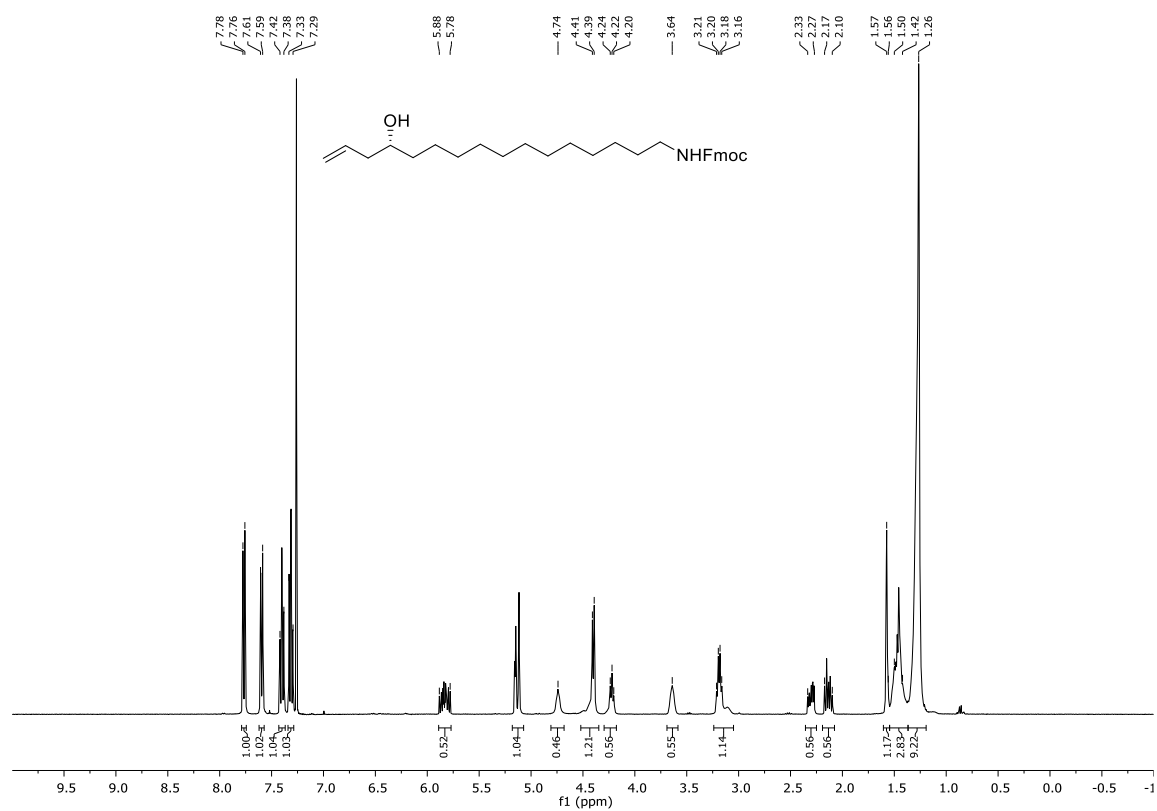
## 6. SPEKTRENANHANG



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) und  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) vom Alken 33

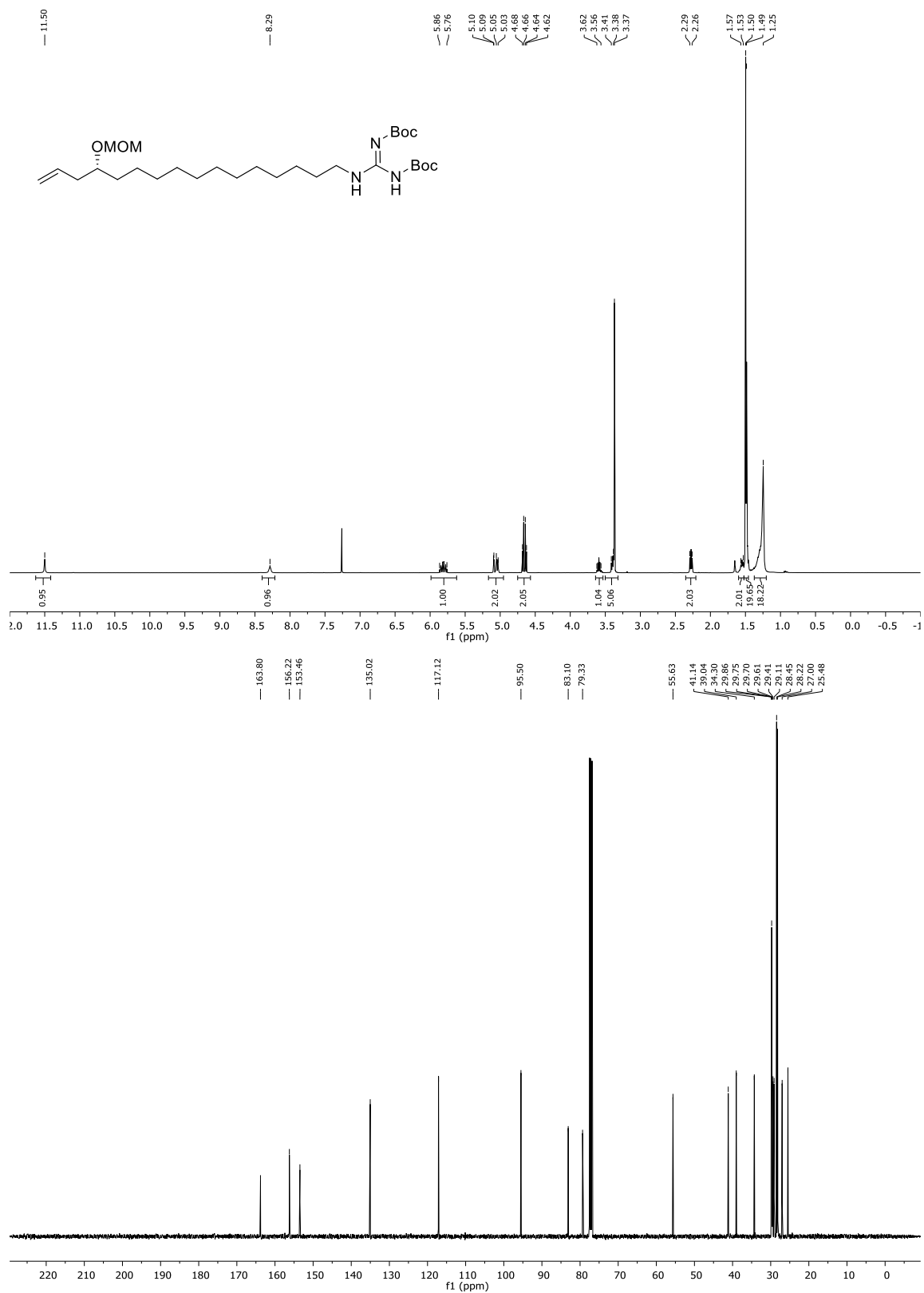


## 6. SPEKTRENANHANG

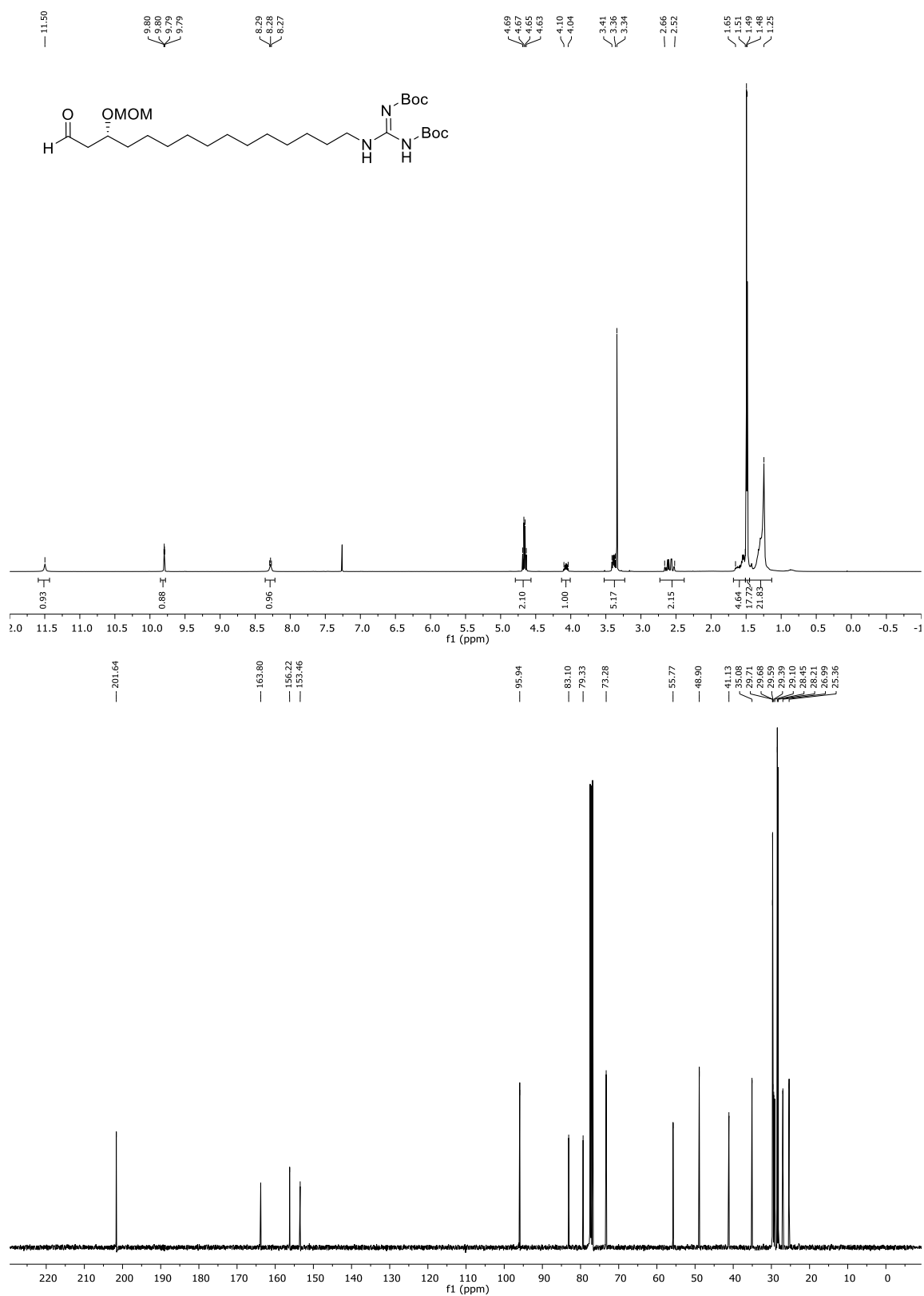


<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) und <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) vom Homoallylalkohol 29

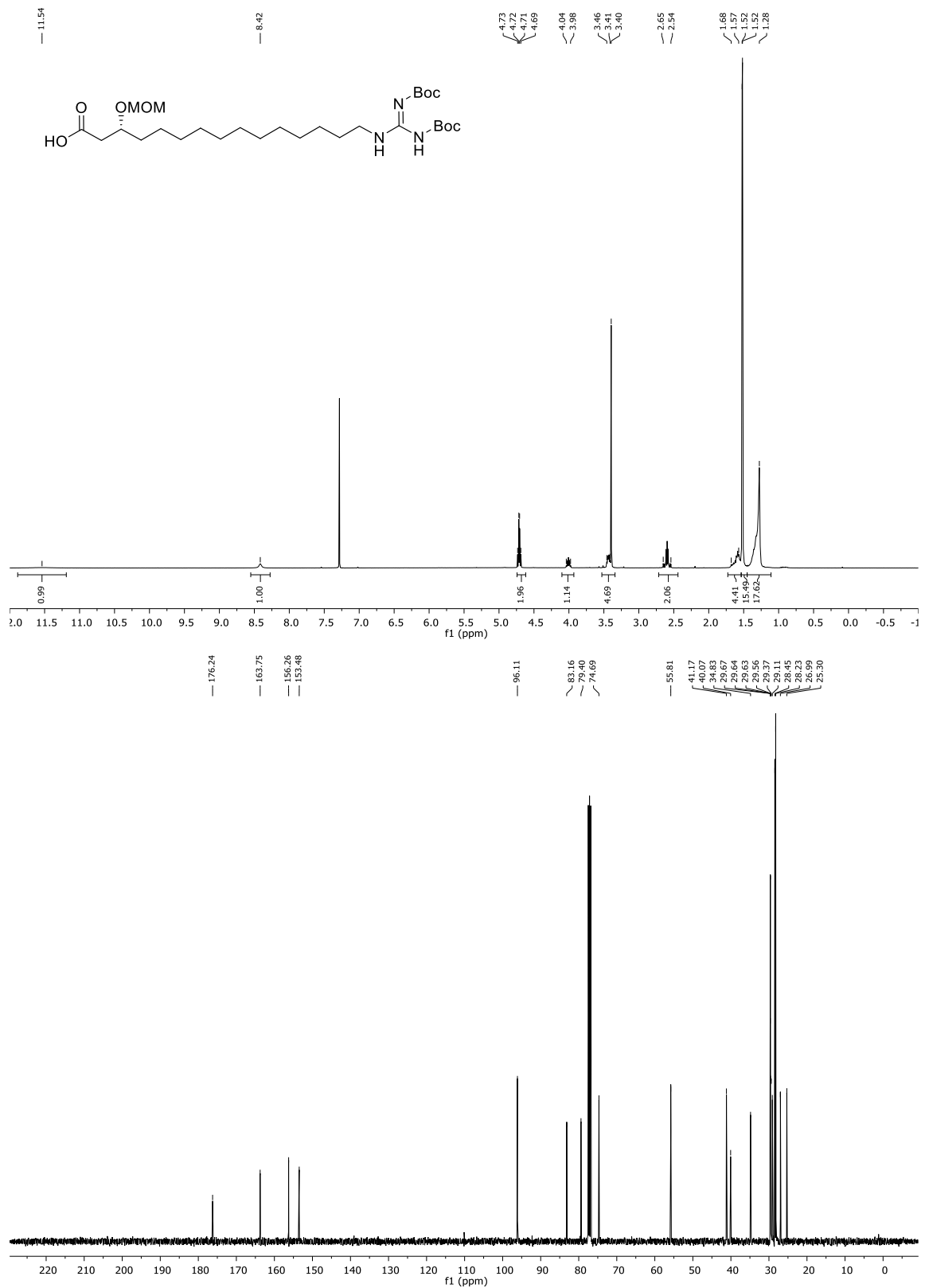


<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) und <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) vom Alken 46

## 6. SPEKTRENANHANG

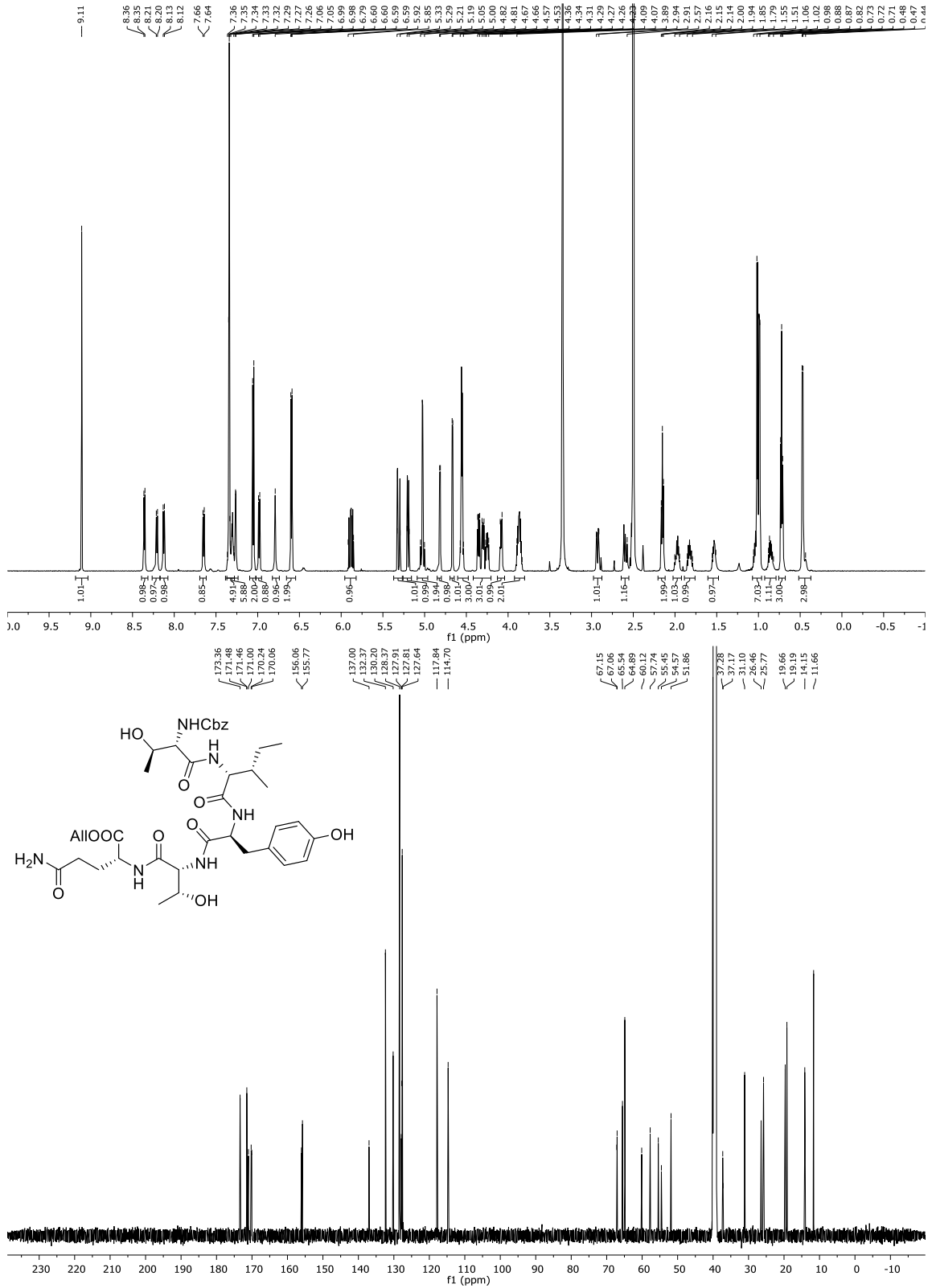


**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) und <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) vom Aldehyd 50**

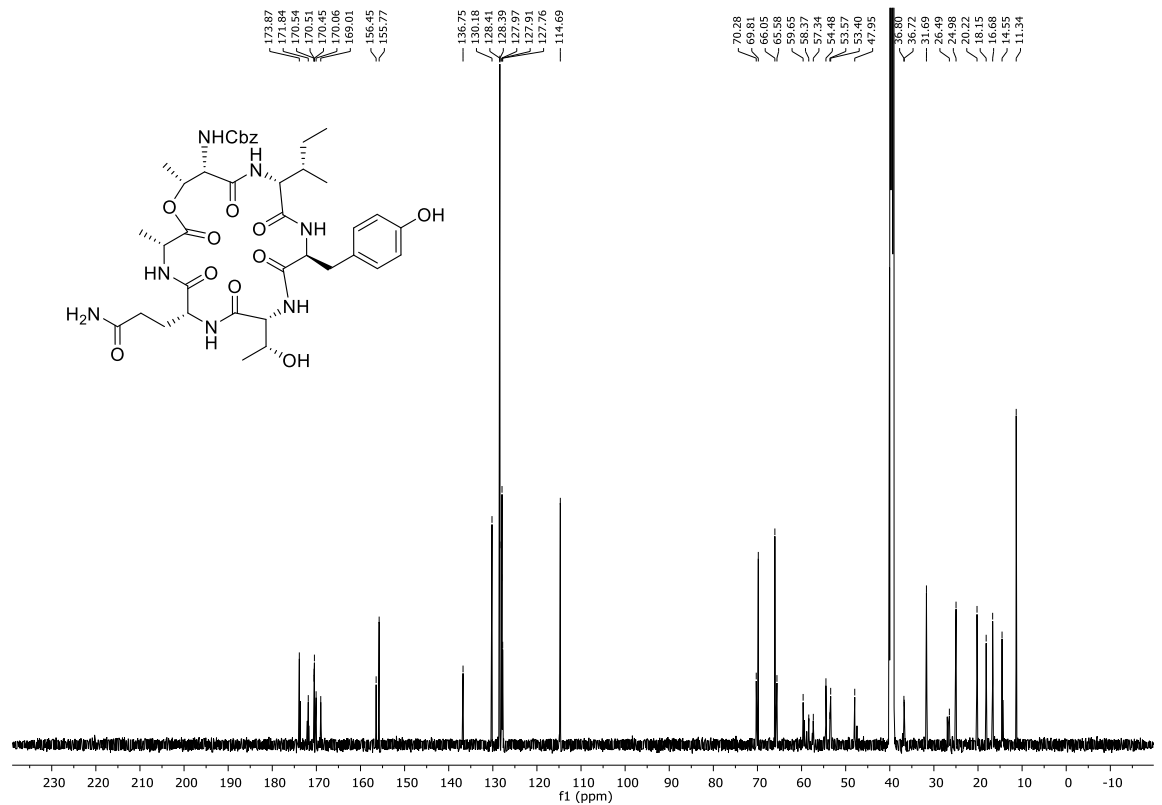
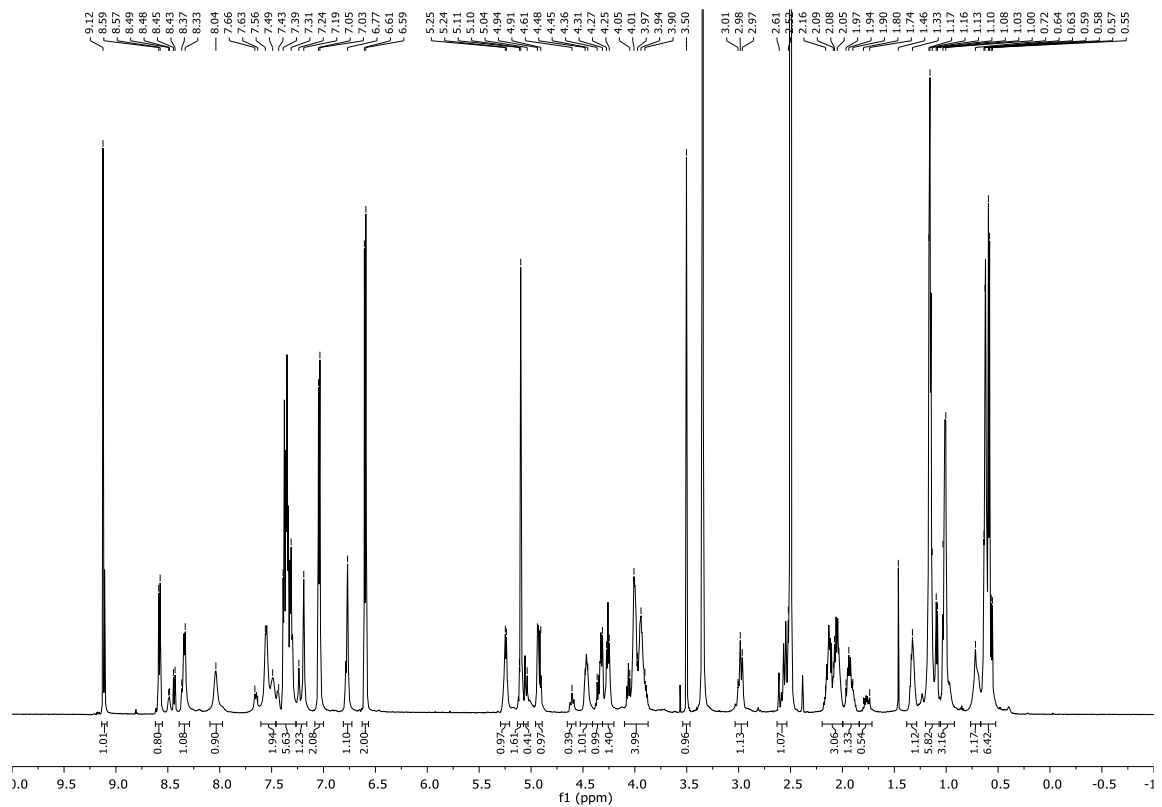


<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) und <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Carbonsäure 21

6. SPEKTRENANHANG

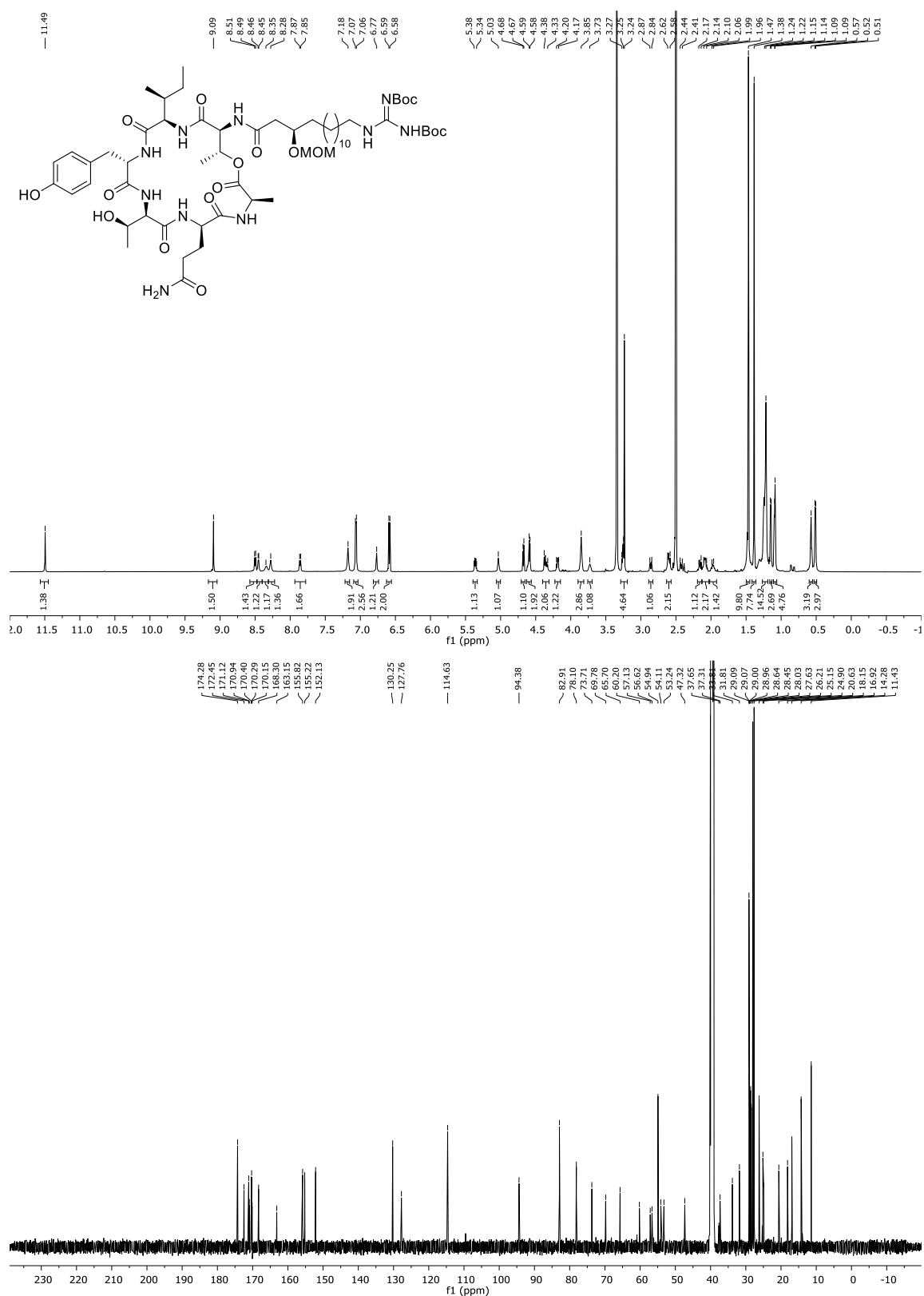


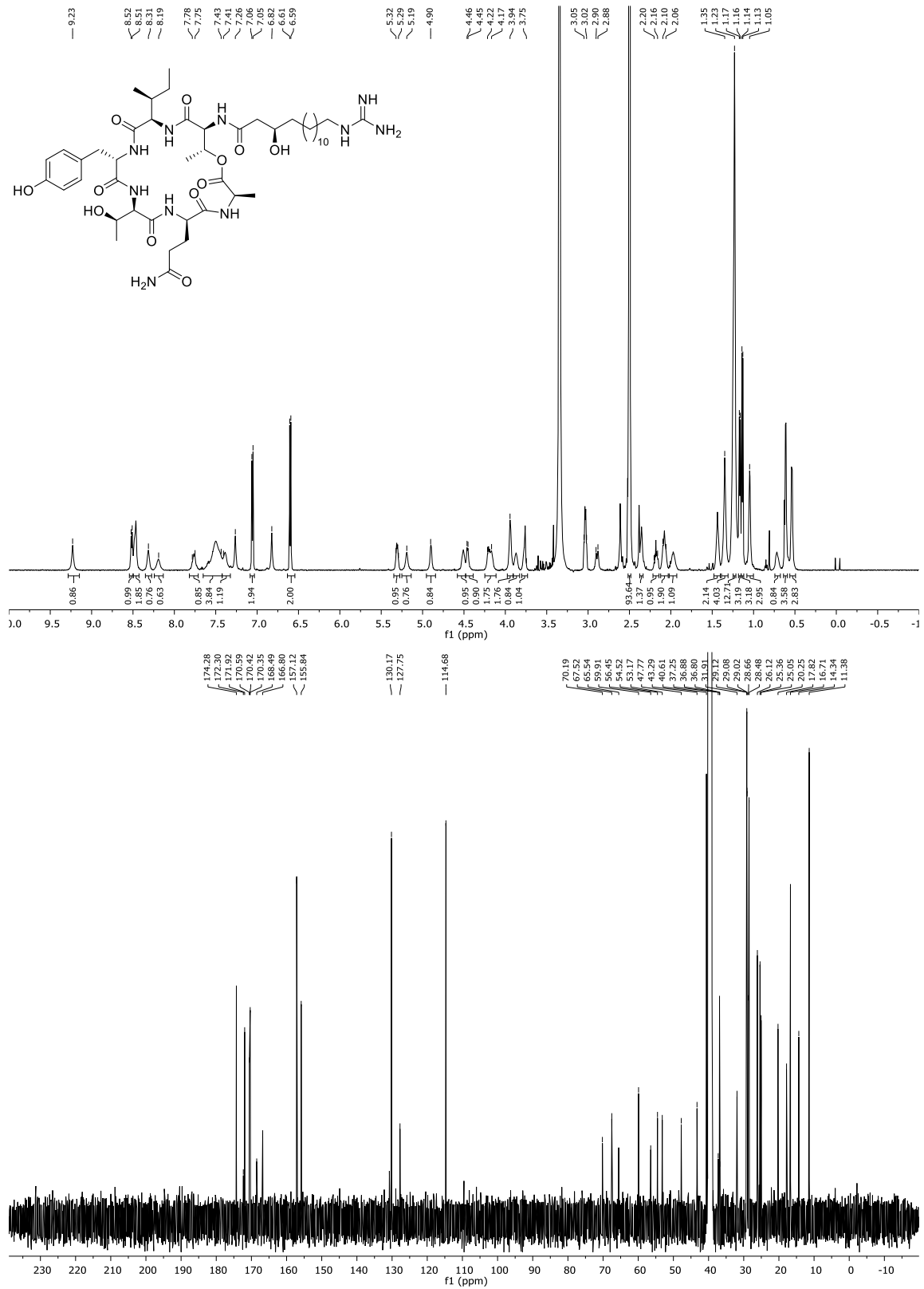
<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) und <sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) vom Peptid 57



**<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) und <sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) vom Peptid 56**

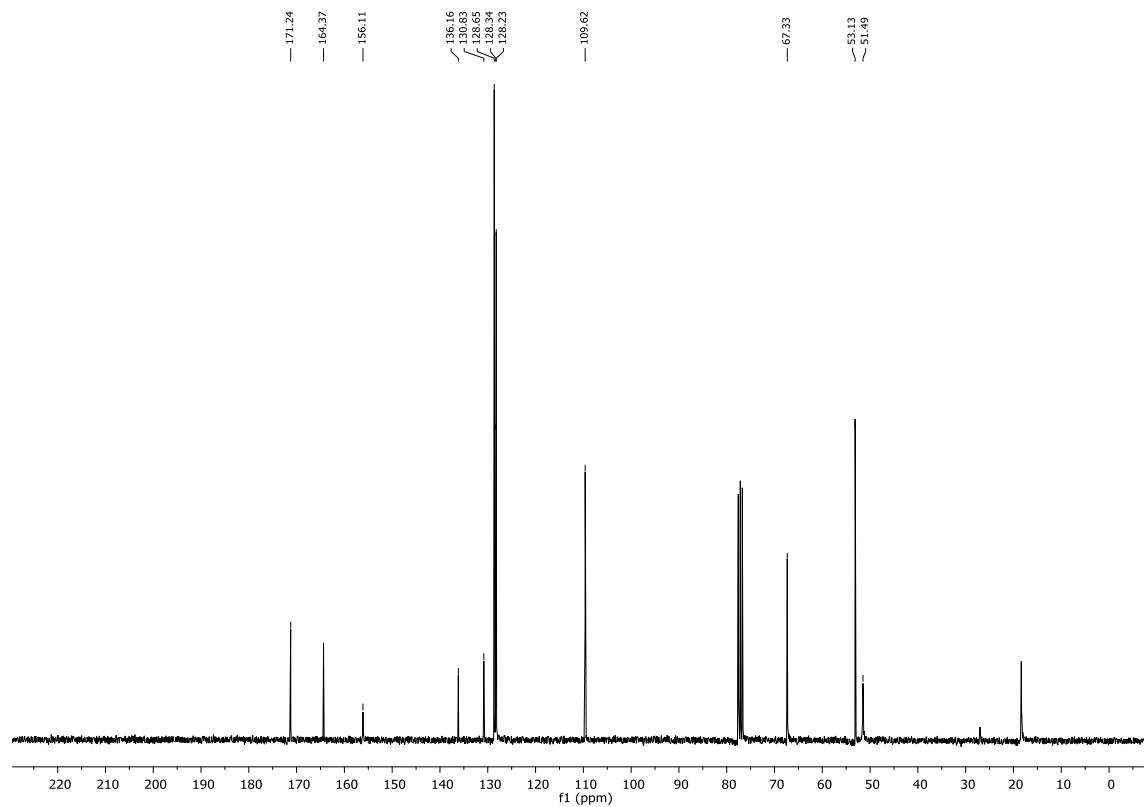
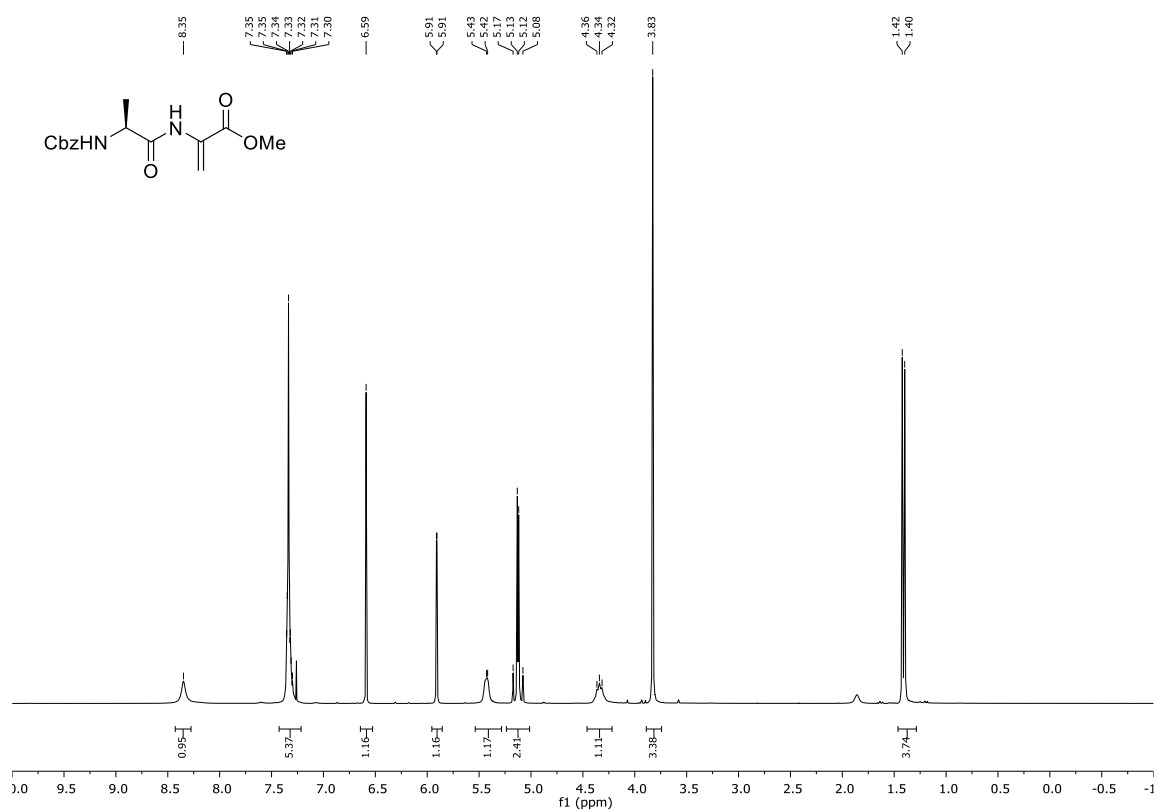
## 6. SPEKTRENANHANG



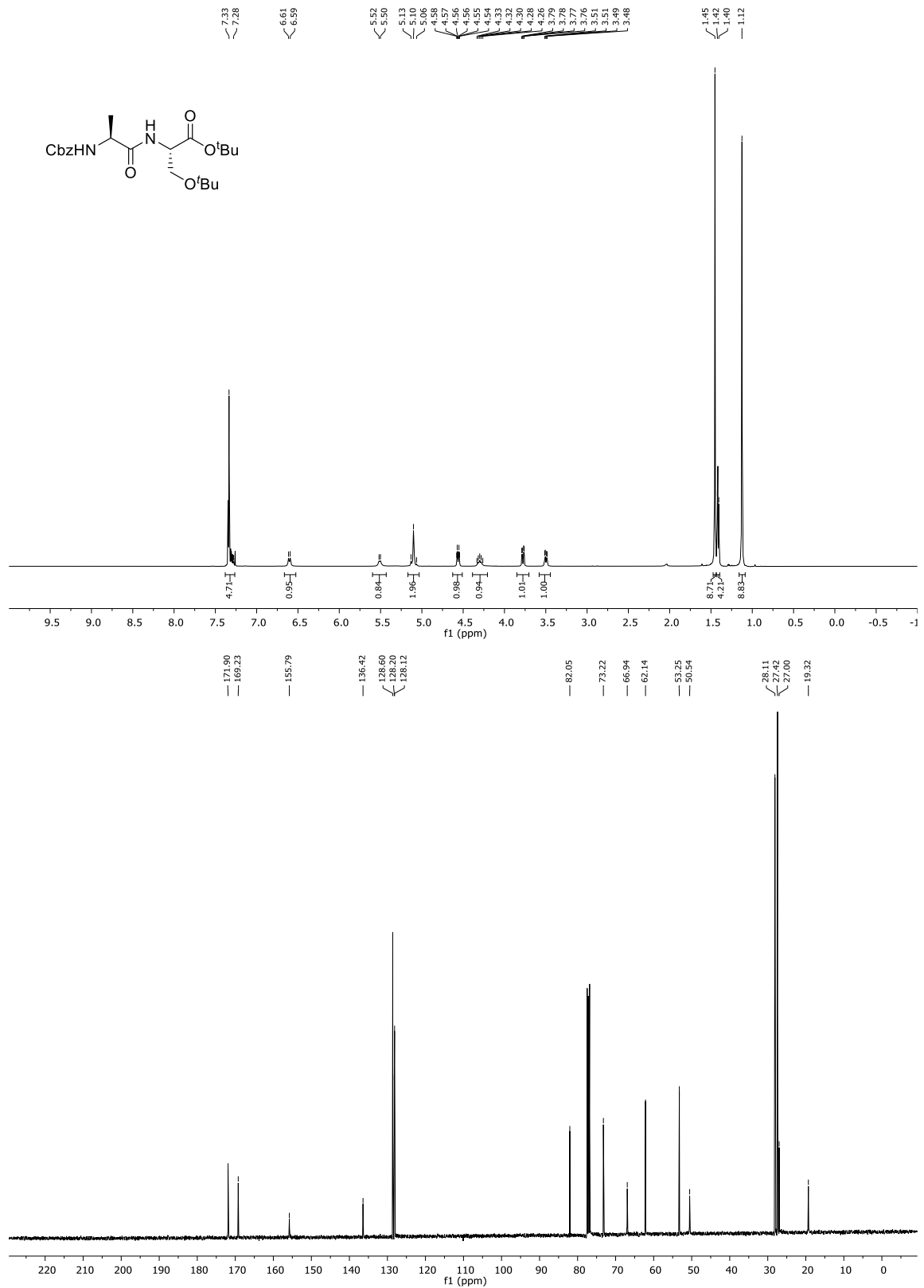


$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) und  $^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) vom Peptid 3

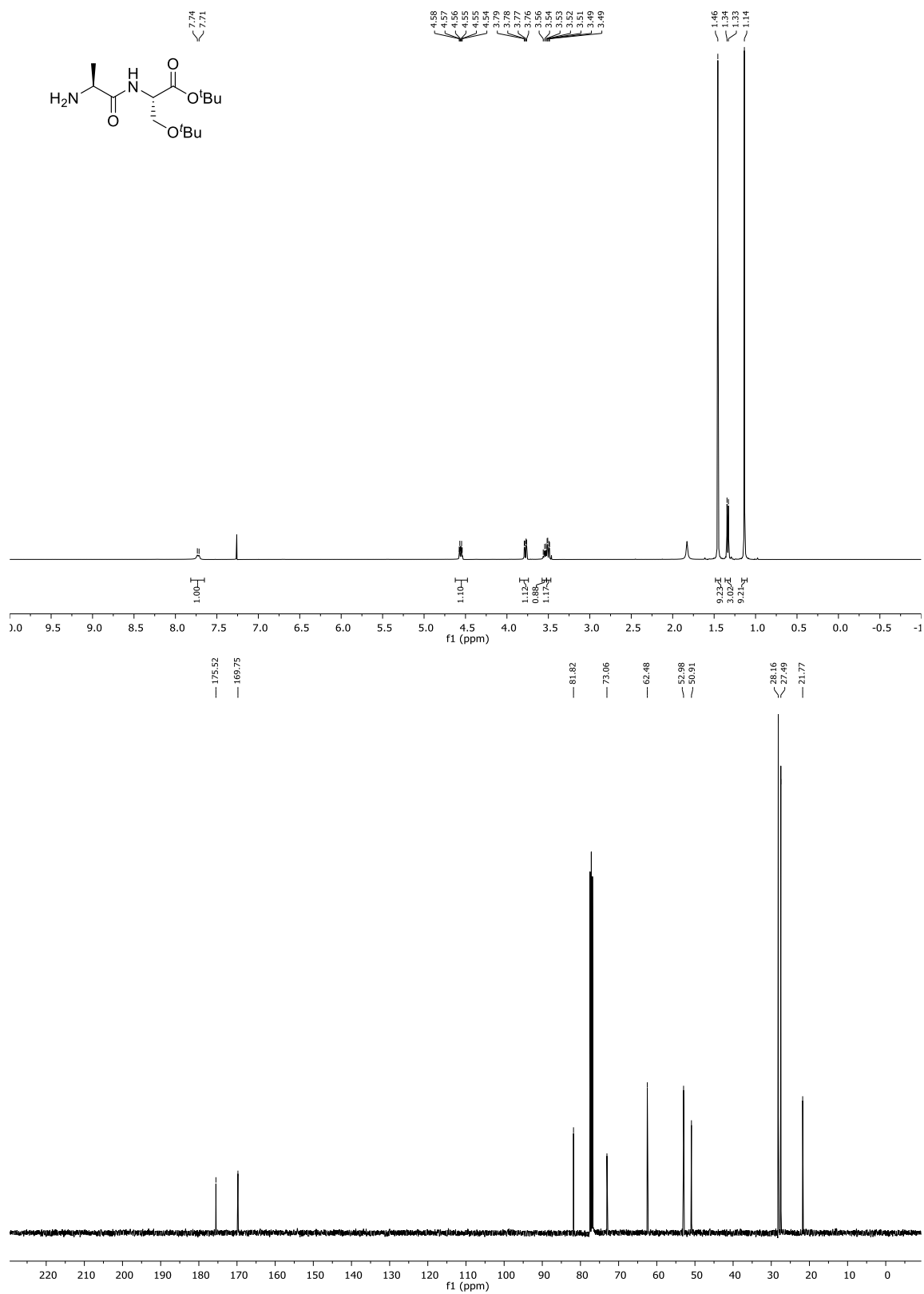
## 6.2 Versuche zur elektrochemischen Cyclisierung von Peptiden

 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) und  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) vom Dipeptid 81

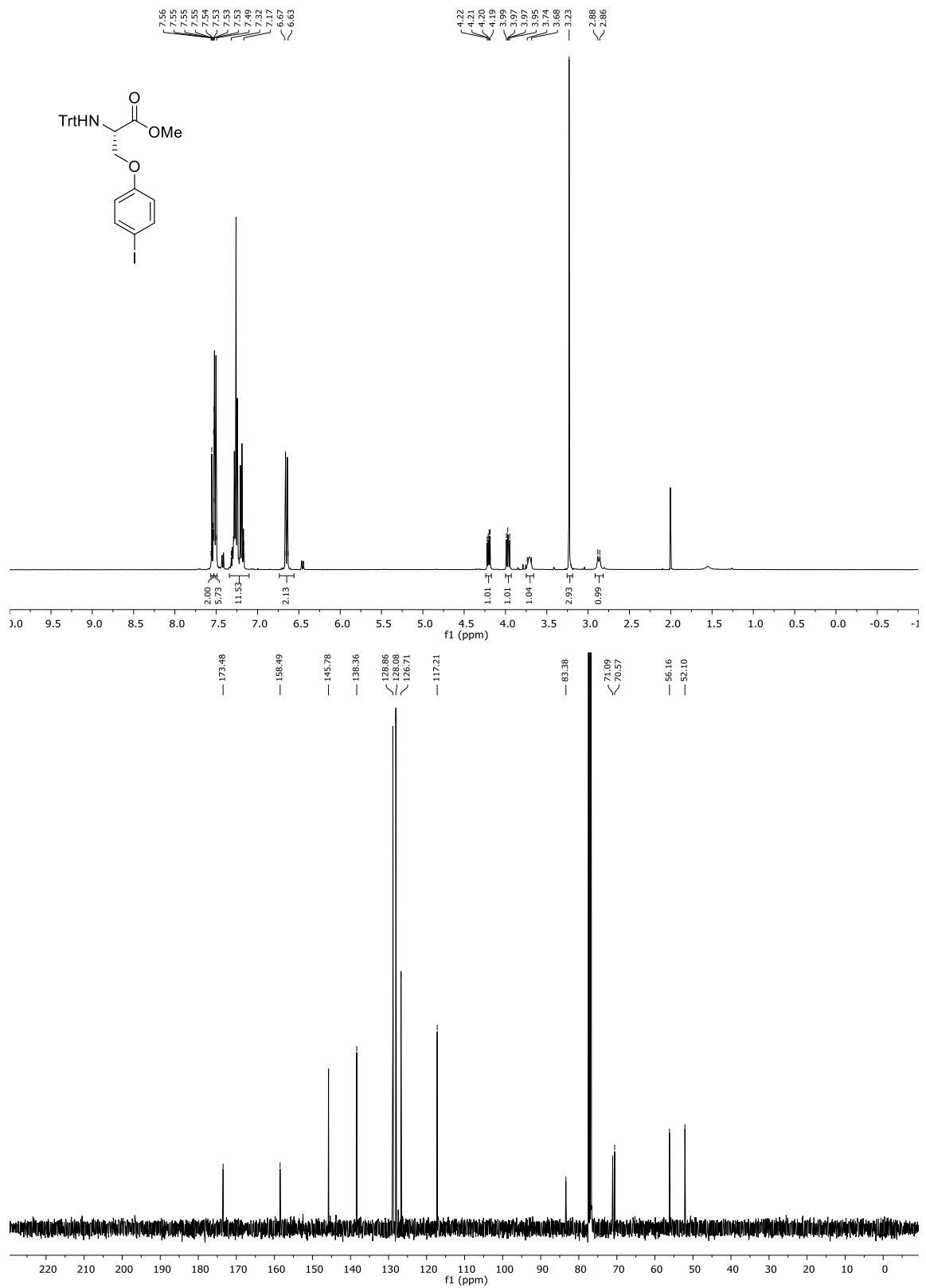




## 6. SPEKTRENANHANG

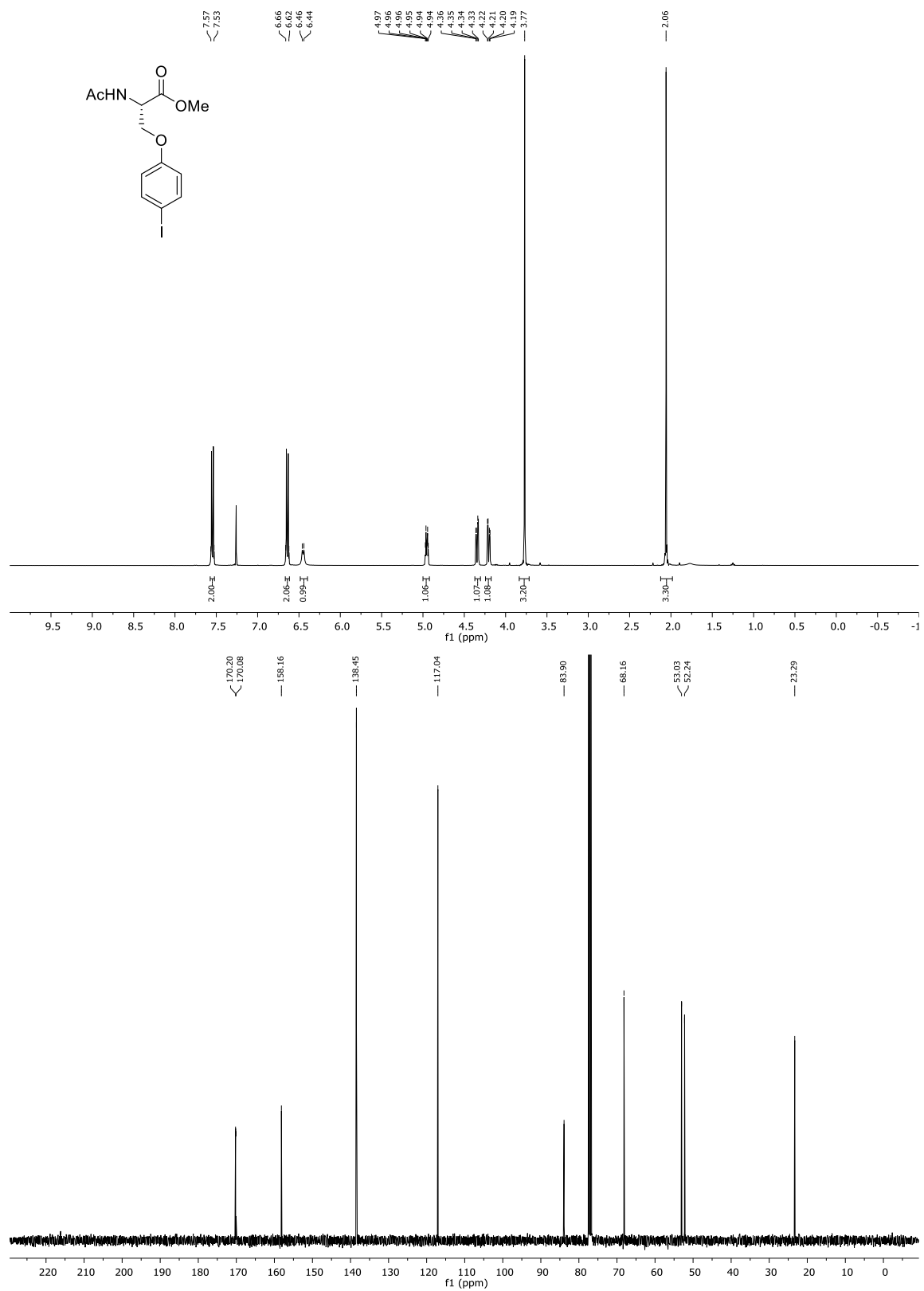


**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) und <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) vom Dipeptid 91**

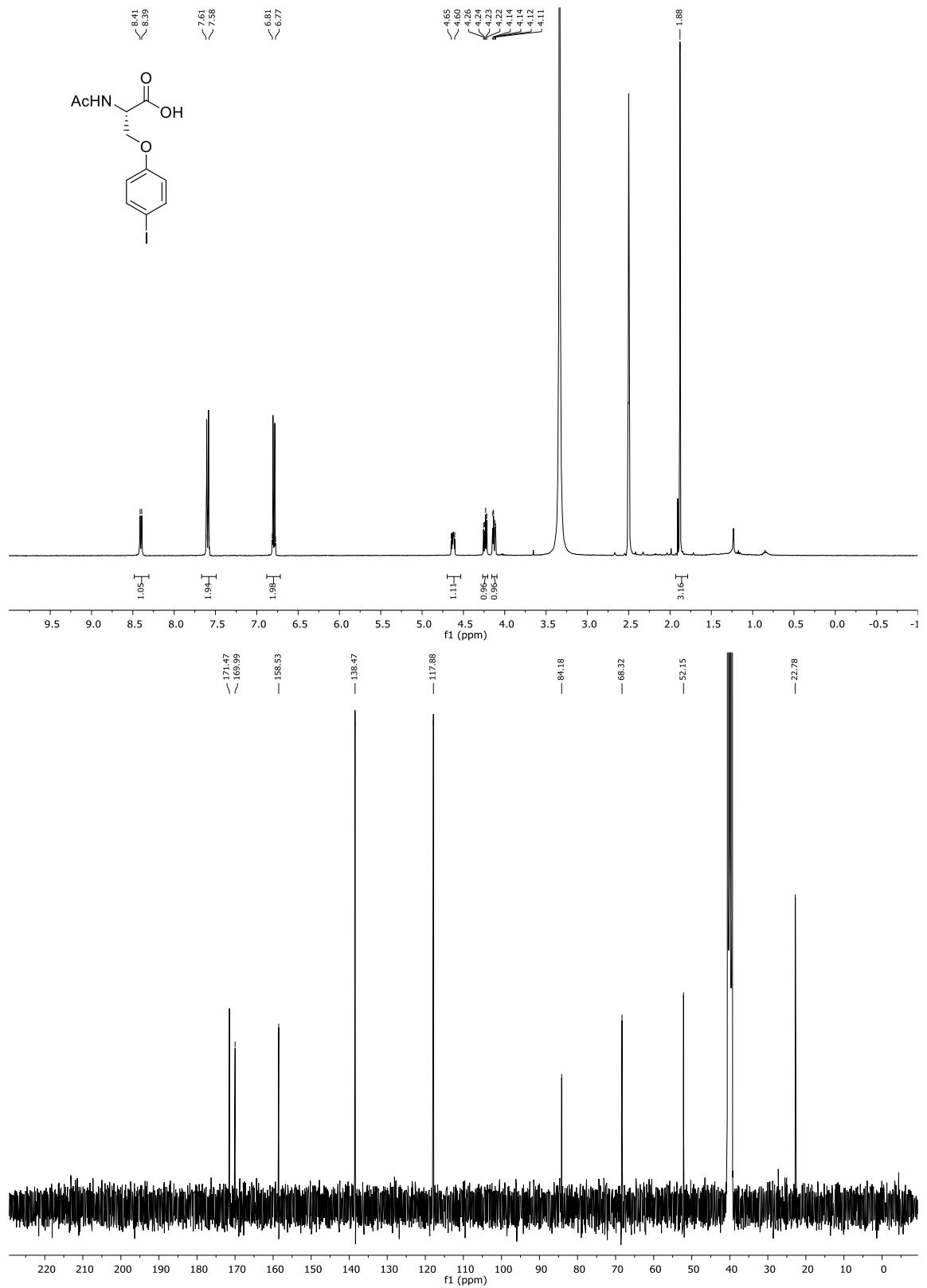


$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) und  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) vom Serin-Derivat 114

## 6. SPEKTRENANHANG

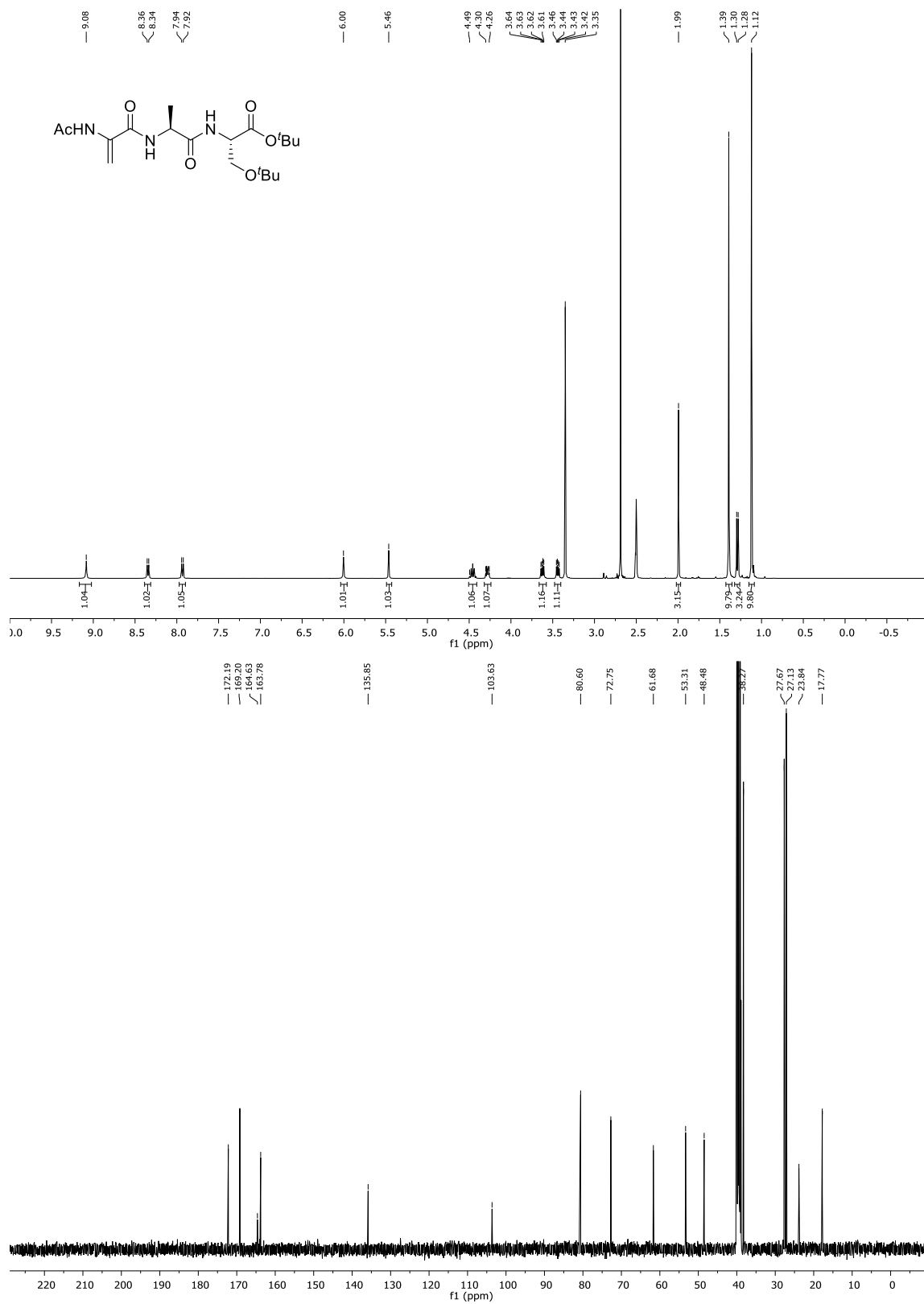


$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) und  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) vom Serin-Derivat 116

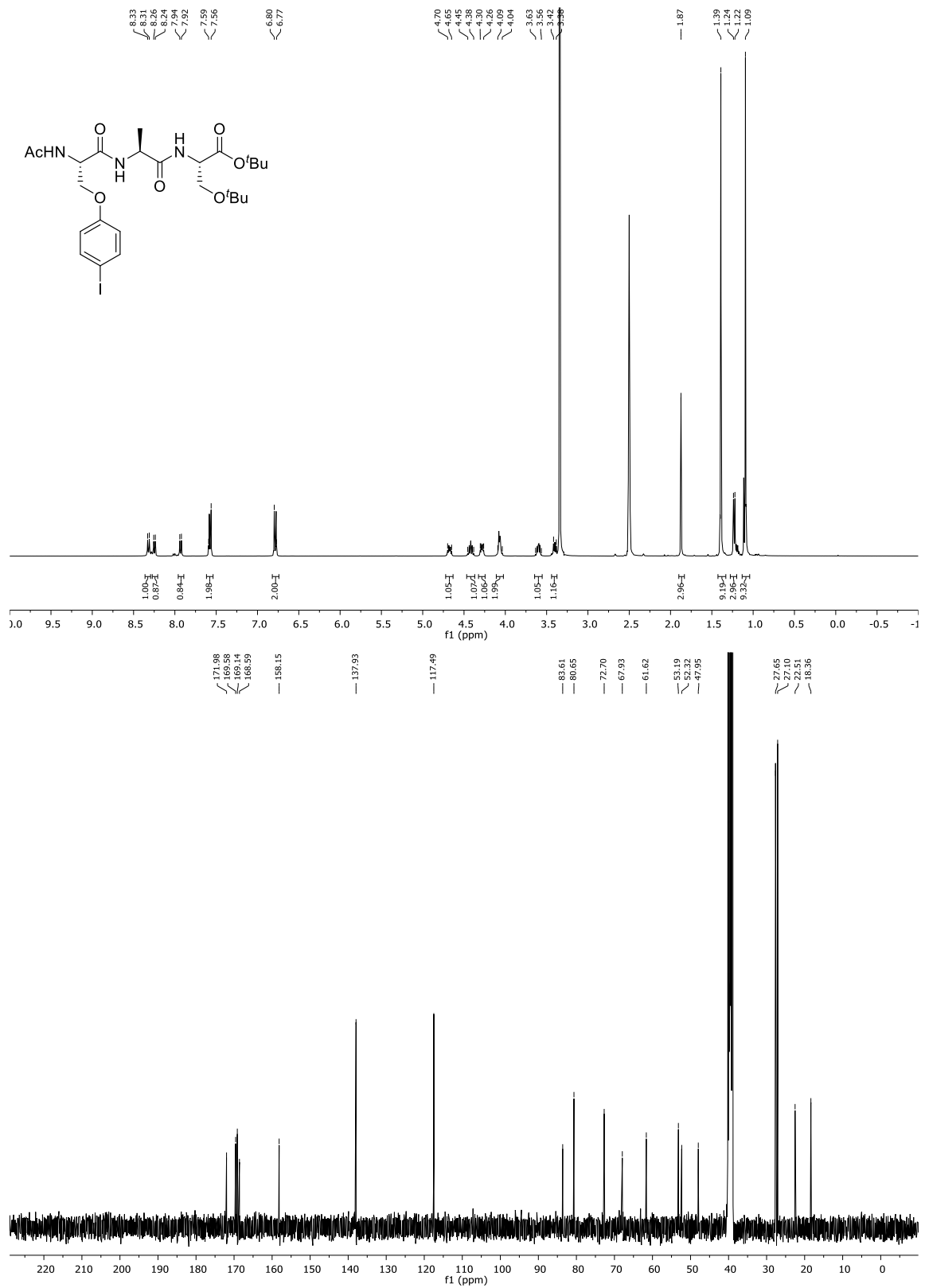


$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) und  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) vom Serin-Derivat 117

## 6. SPEKTRENANHANG

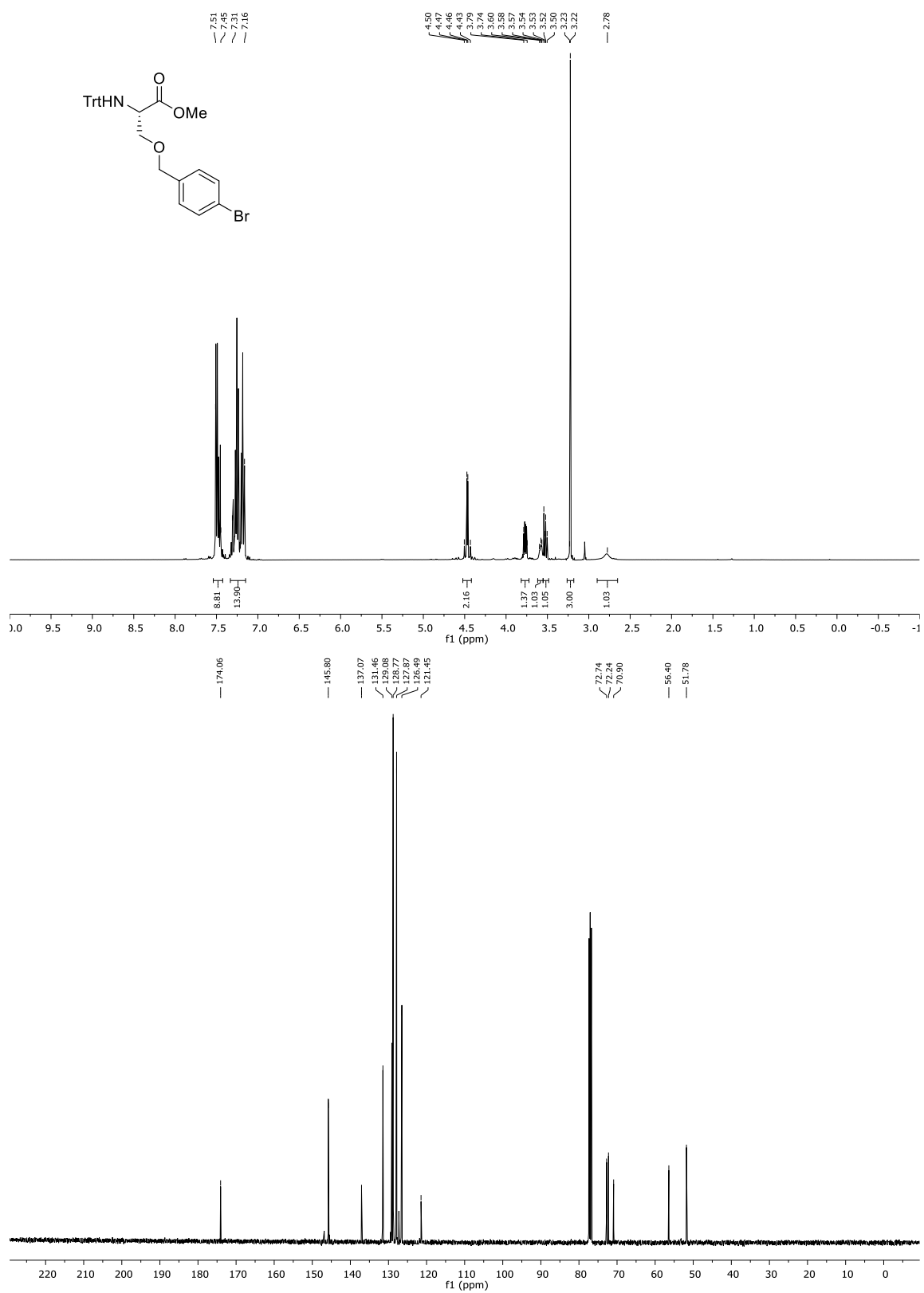


**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) und <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) vom Tripeptid 119**



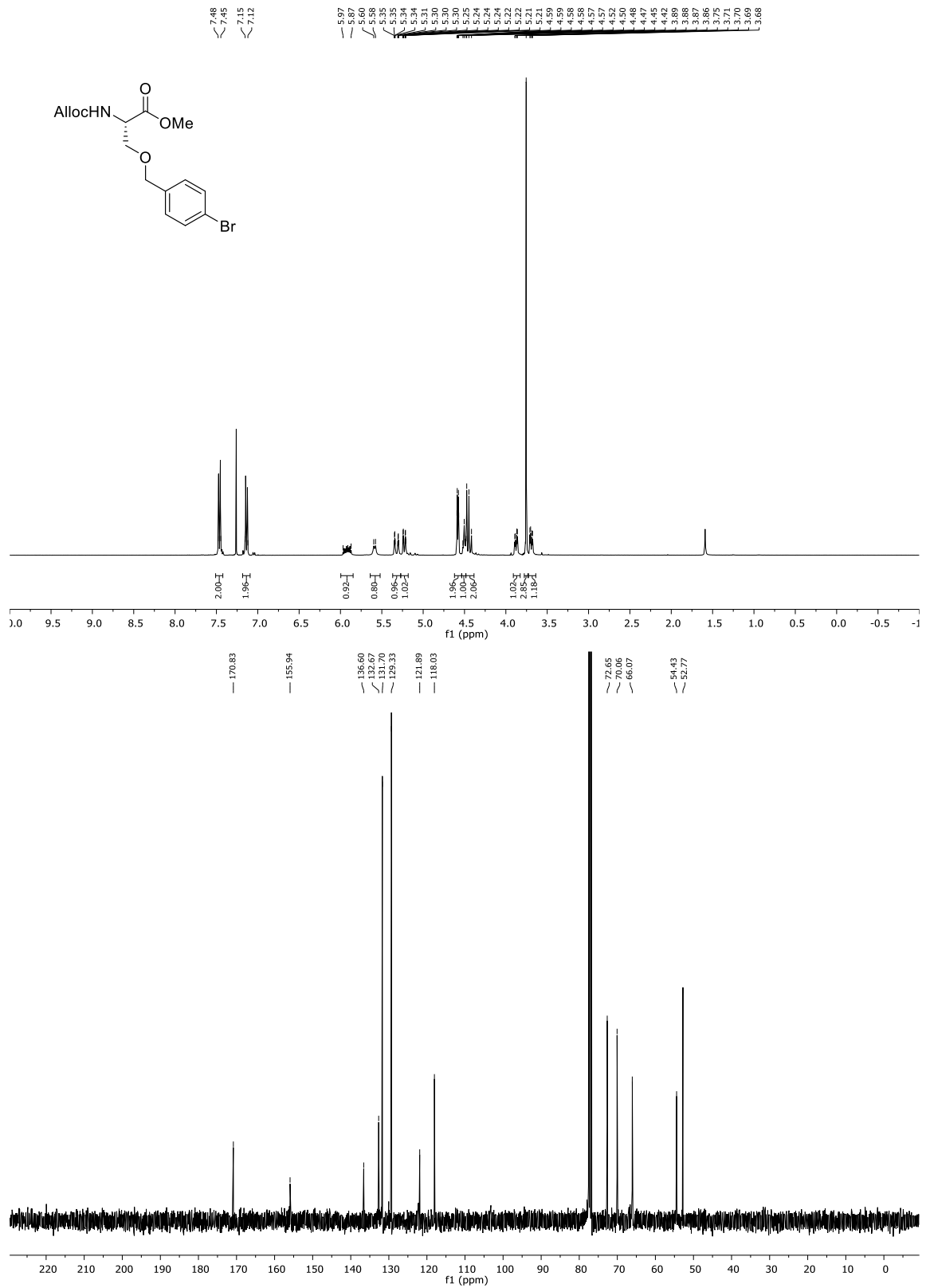
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) und <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) vom Tripeptid 121**

## 6. SPEKTRENANHANG

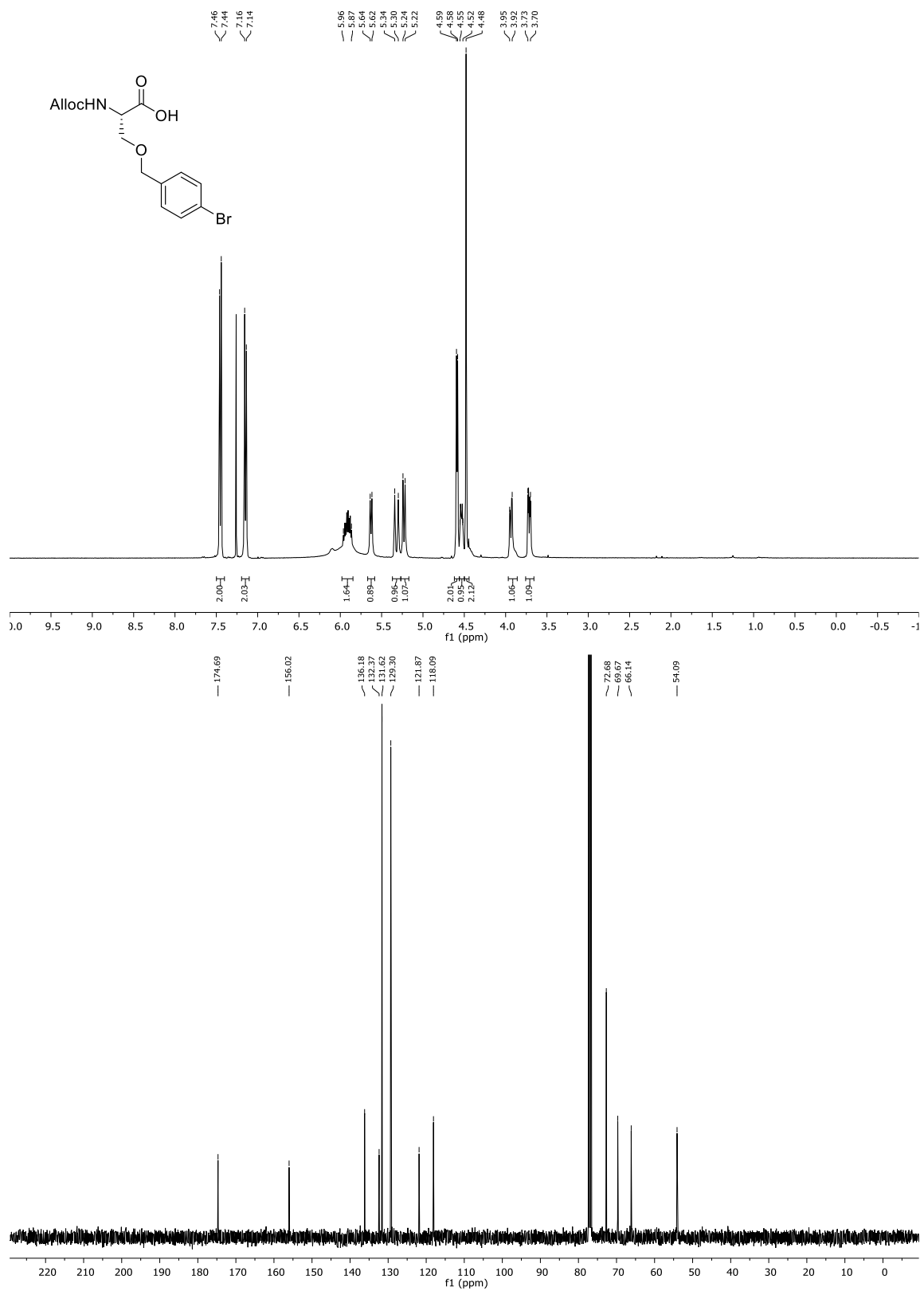


$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) und  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) vom Serin-Derivat 123

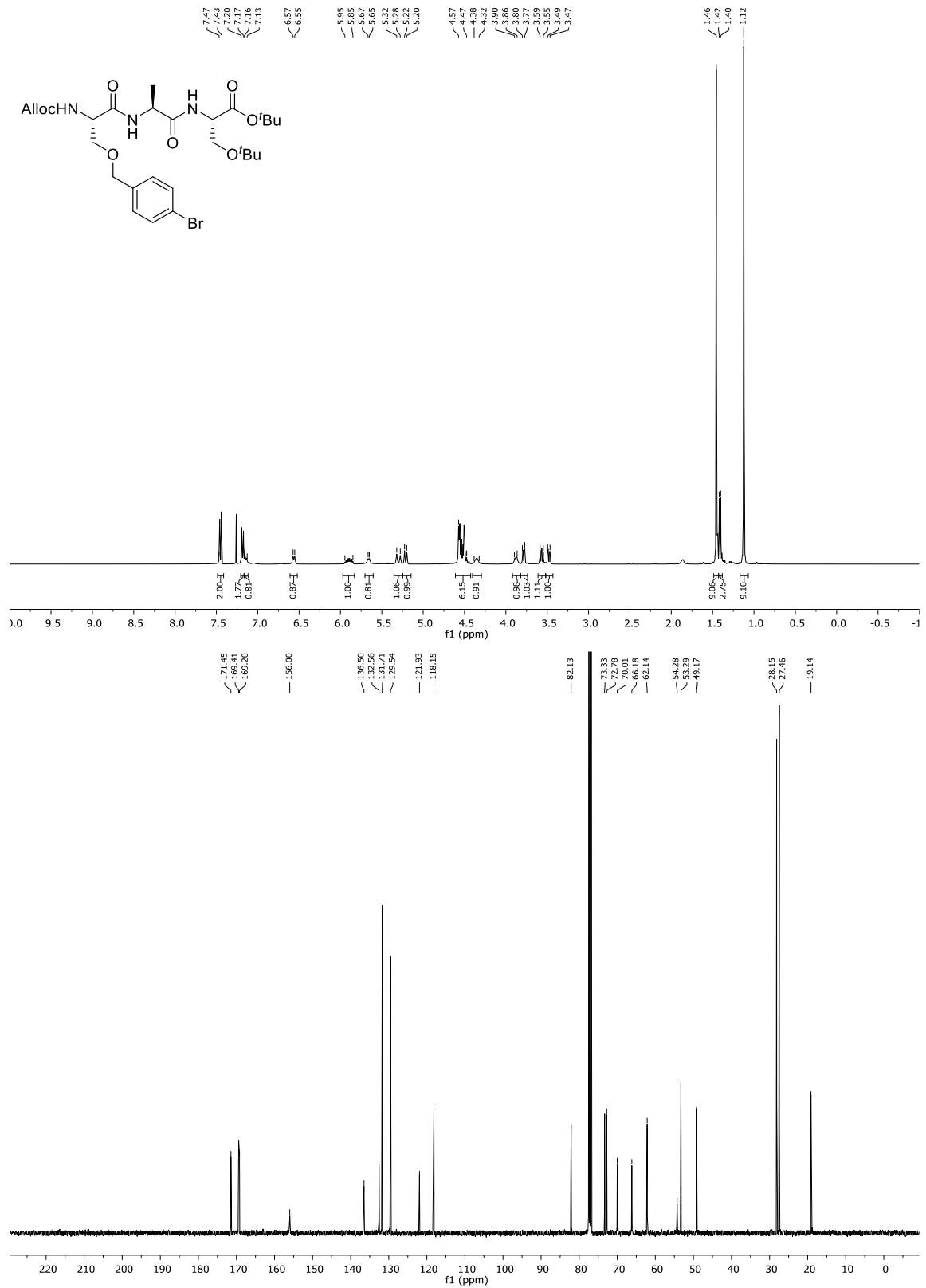




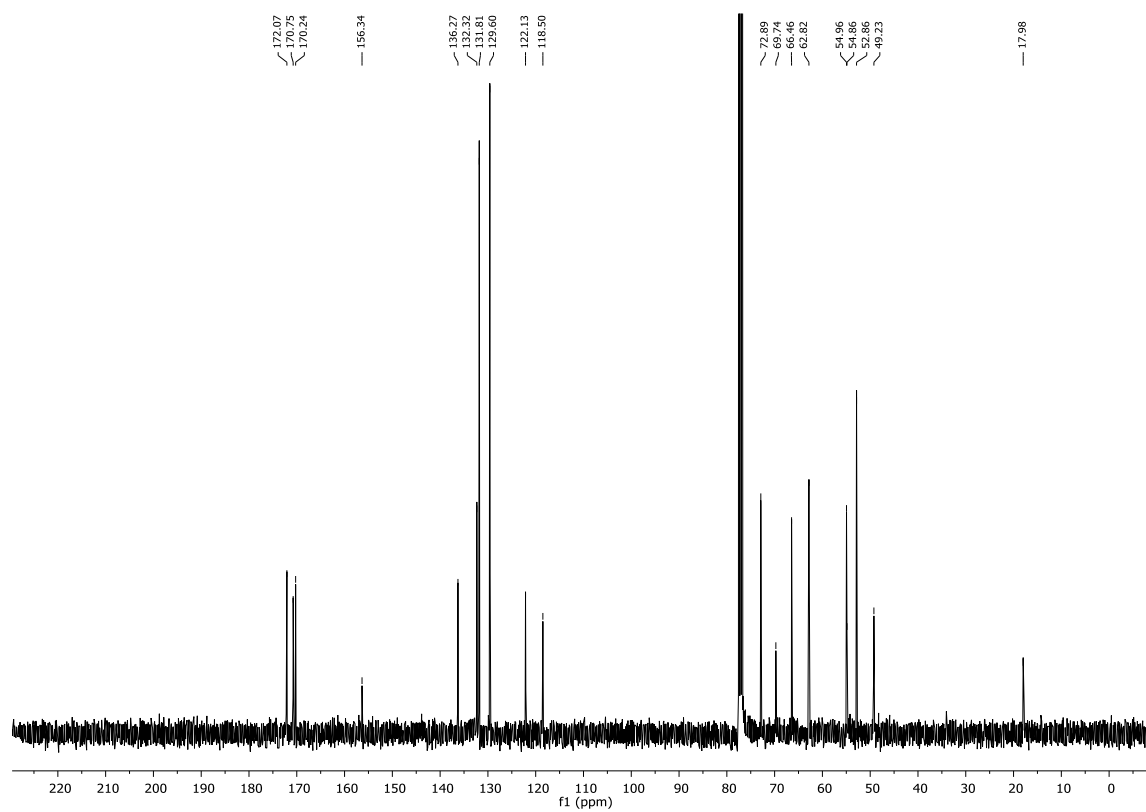
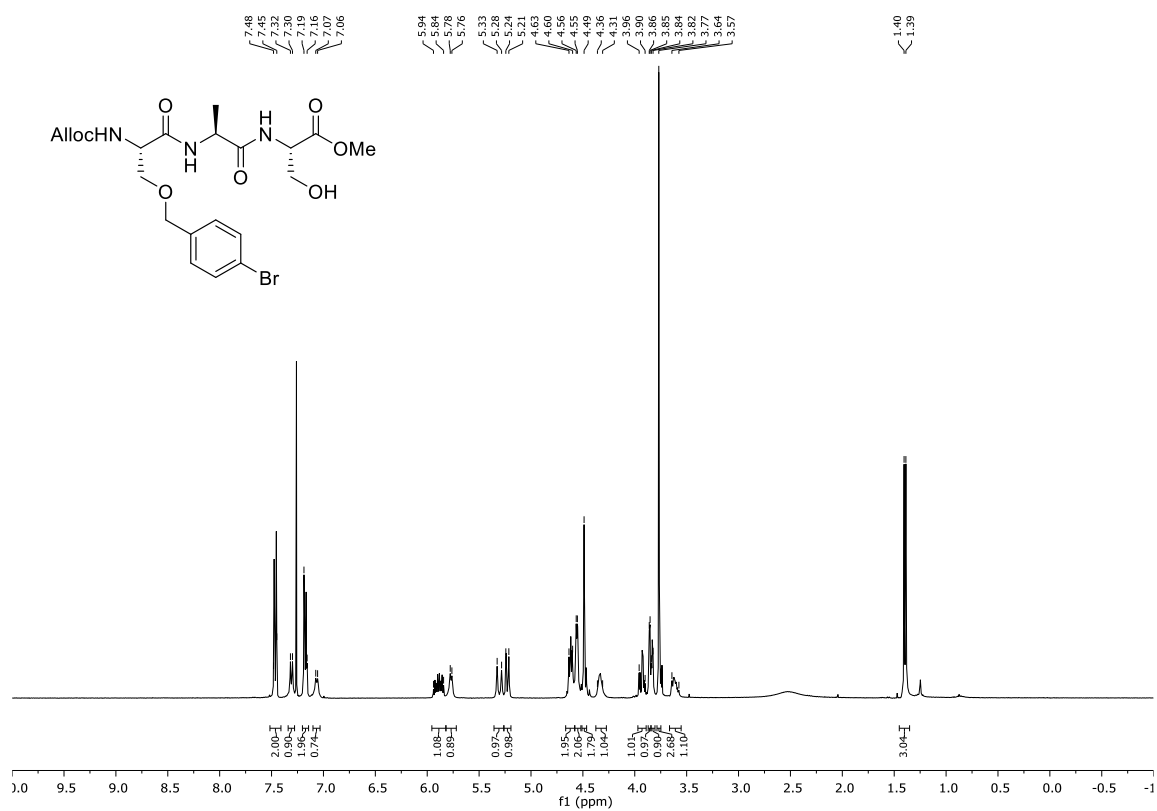
## 6. SPEKTRENANHANG



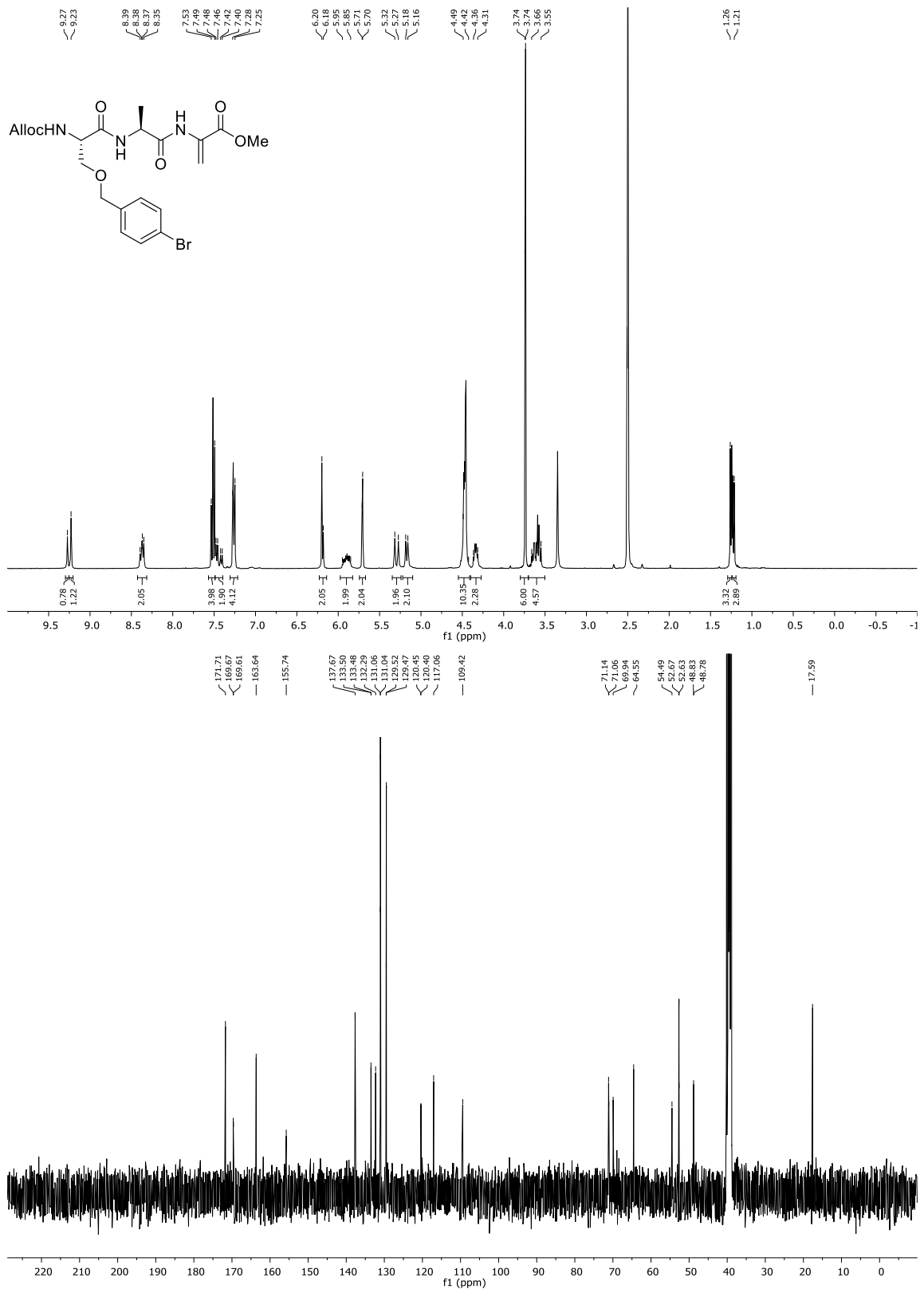
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) und  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) vom Serin-Derivat 125



## 6. SPEKTRENANHANG

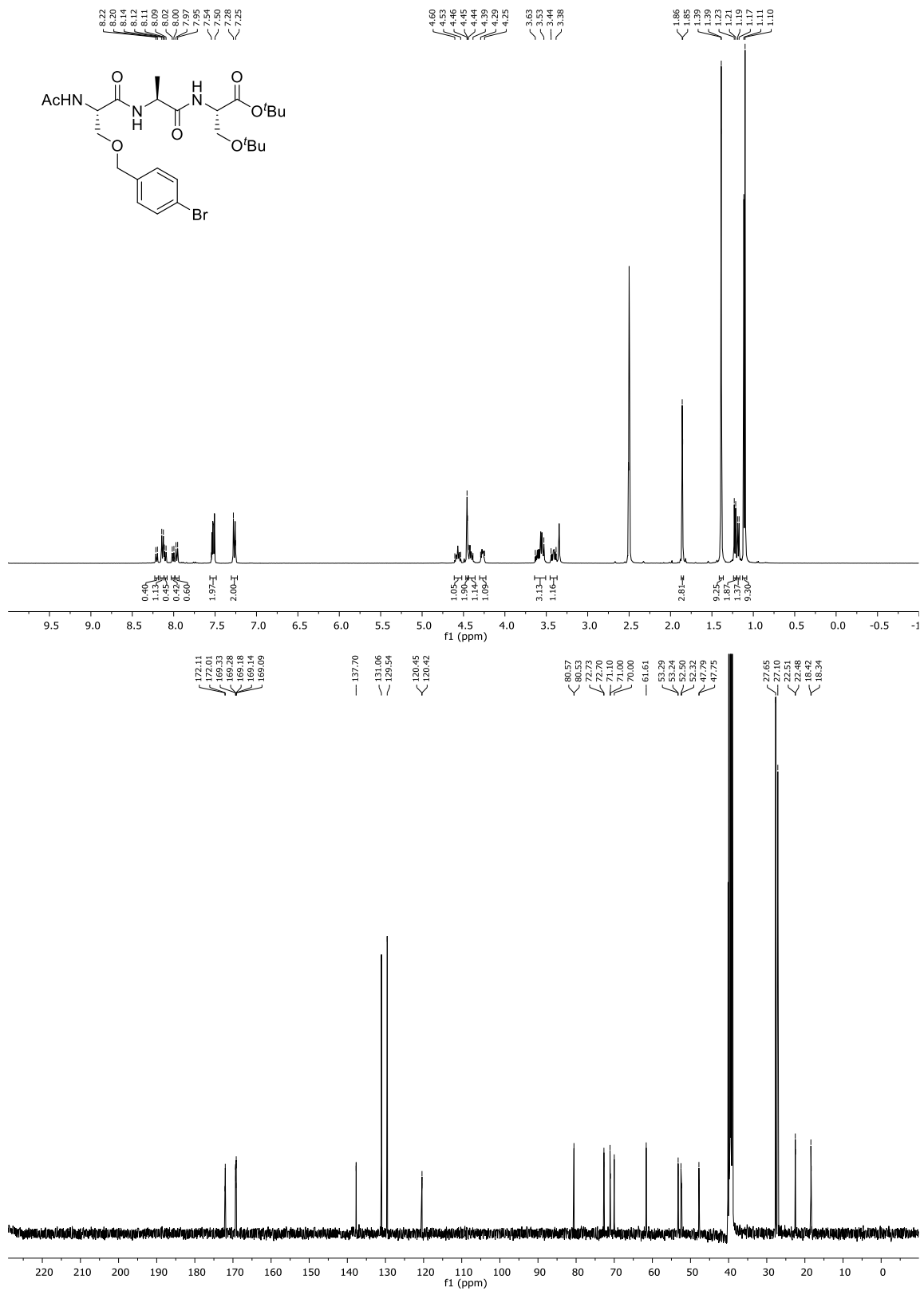


**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) und <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) vom Tripeptid 128**

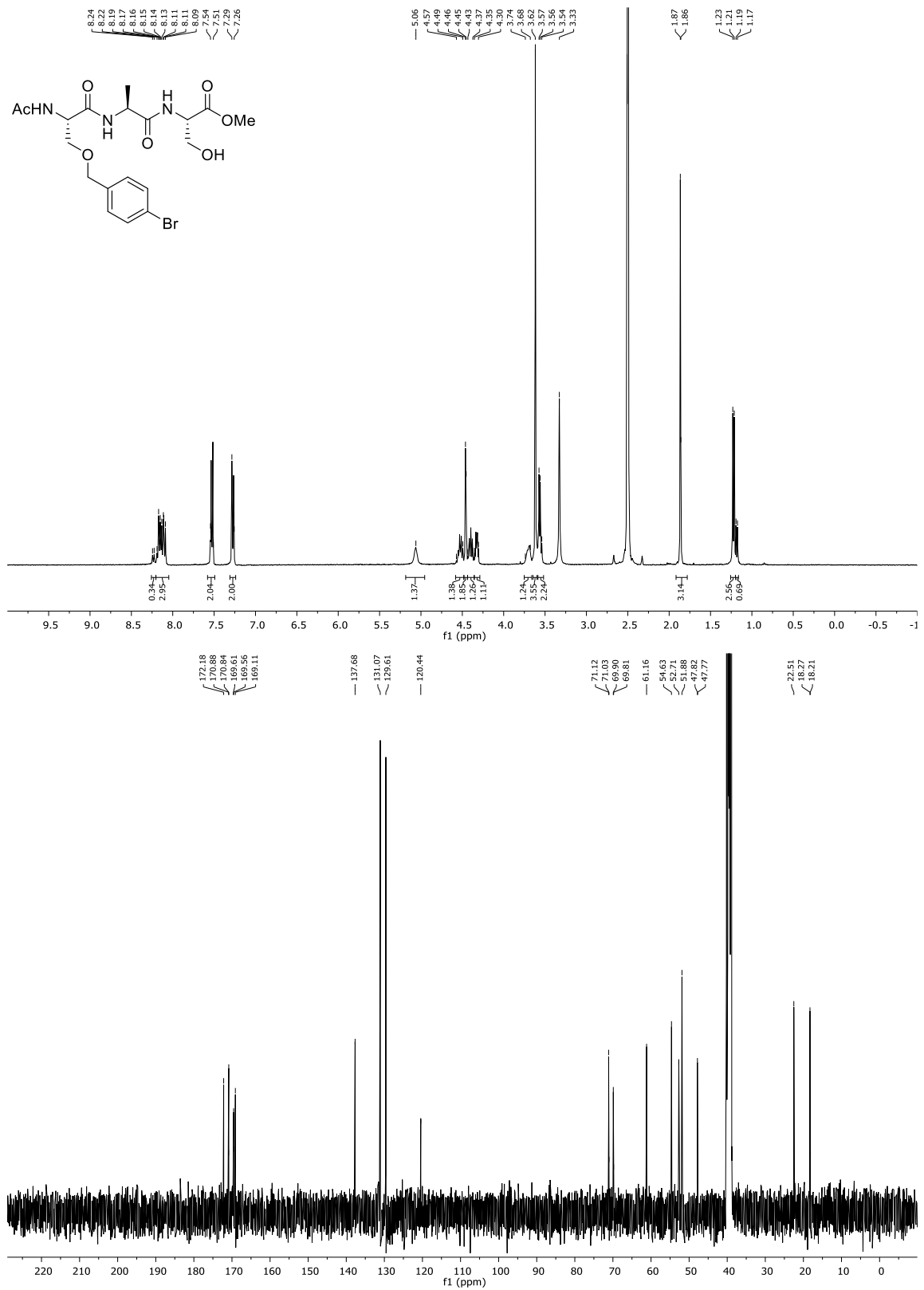


<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) und <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) vom Tripeptid 129

## 6. SPEKTRENANHANG

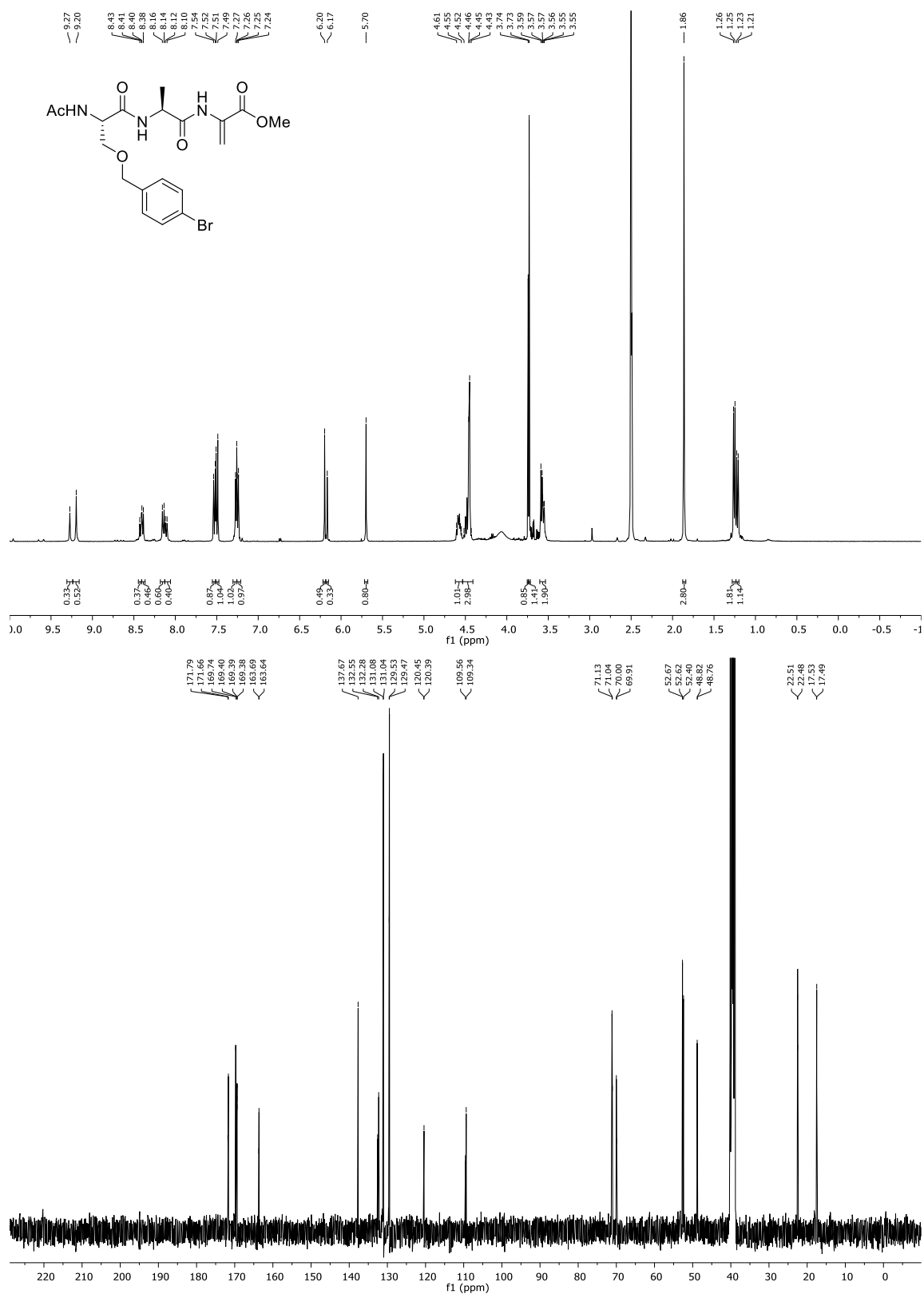


**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) und <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) vom Tripeptid 131**



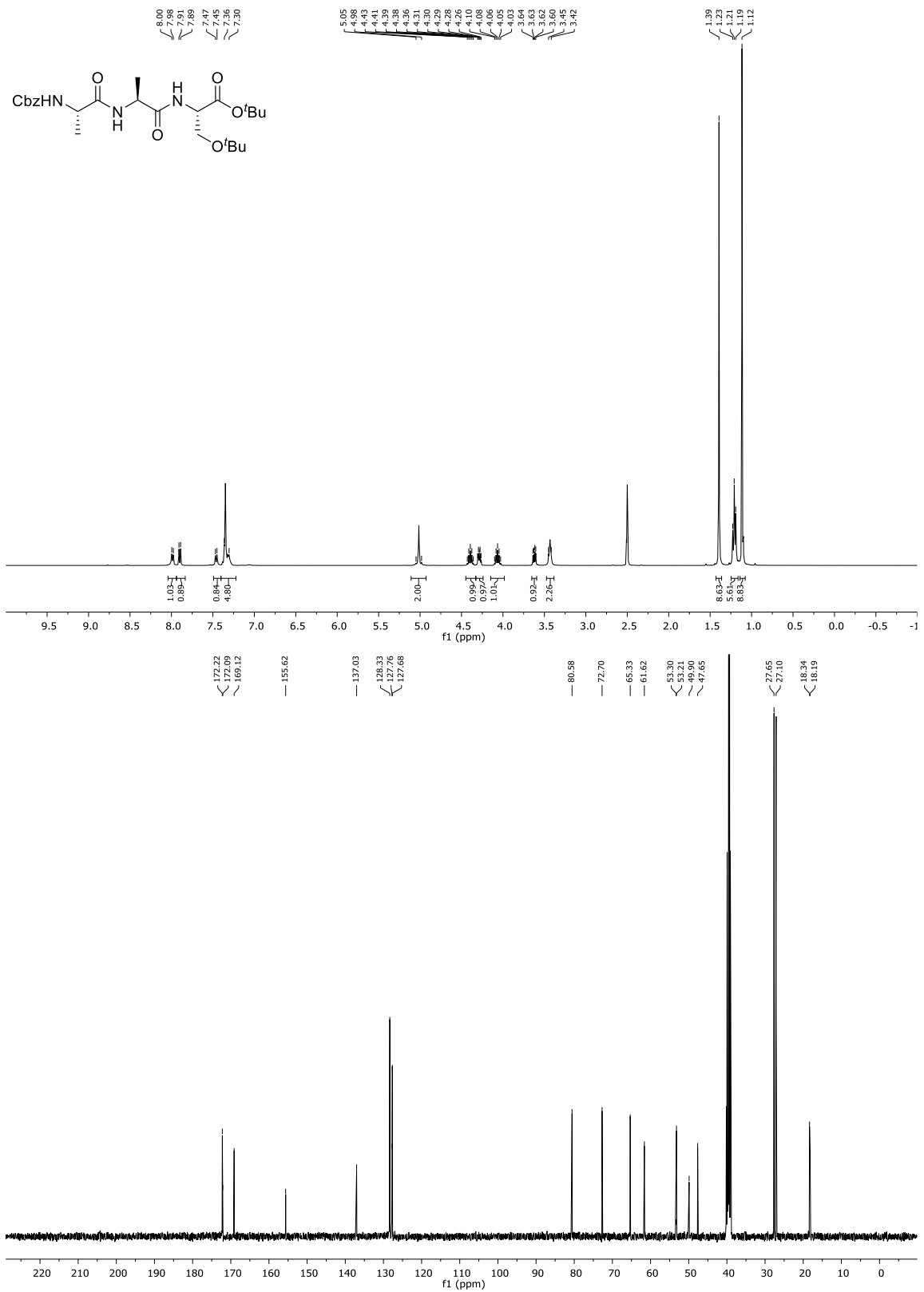
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) und <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) vom Tripeptid 132**

## 6. SPEKTRENANHANG



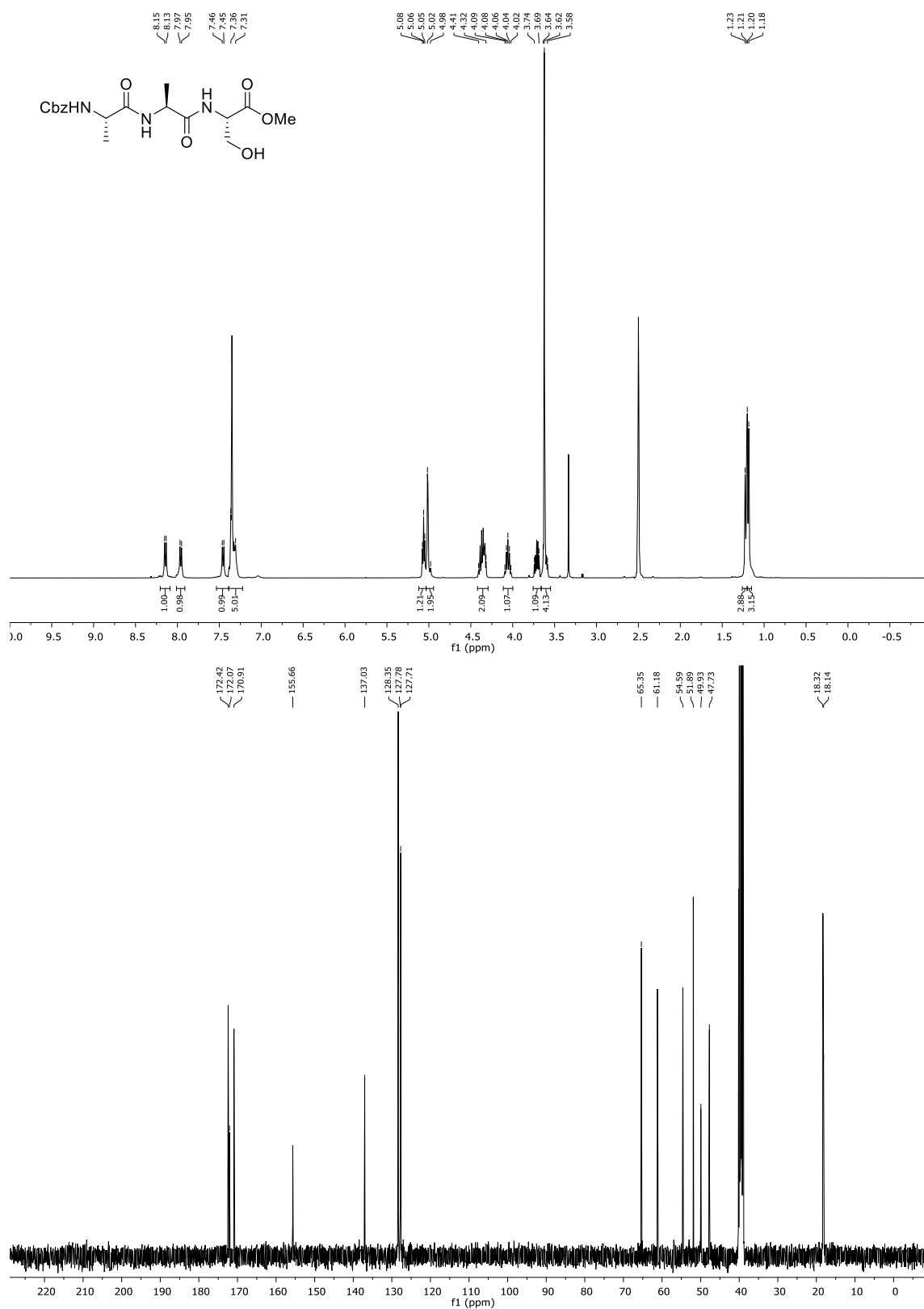
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) und <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) vom Tripeptid 133**



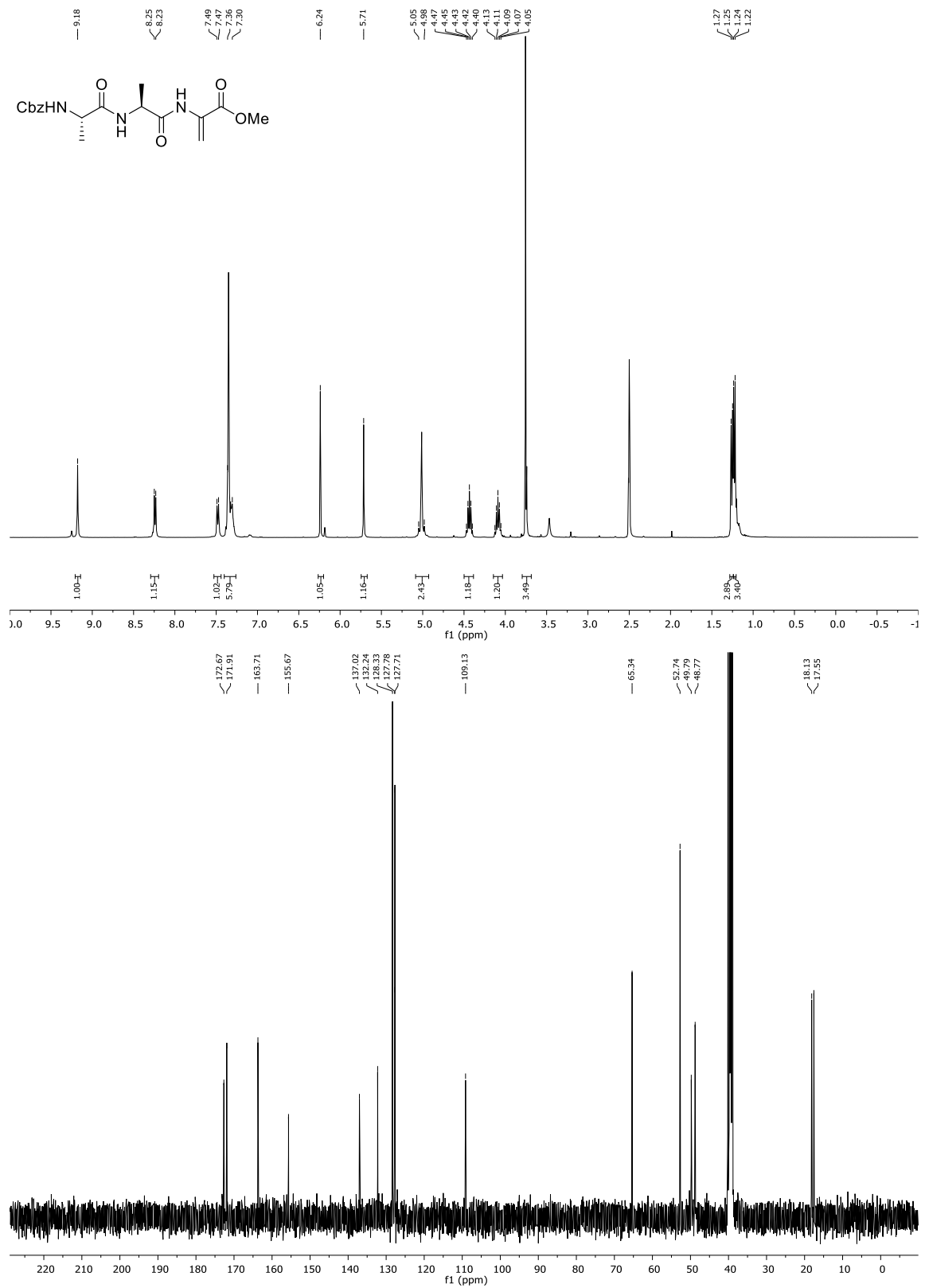


$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) und  $^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ ) vom Tripeptid 146

## 6. SPEKTRENANHANG

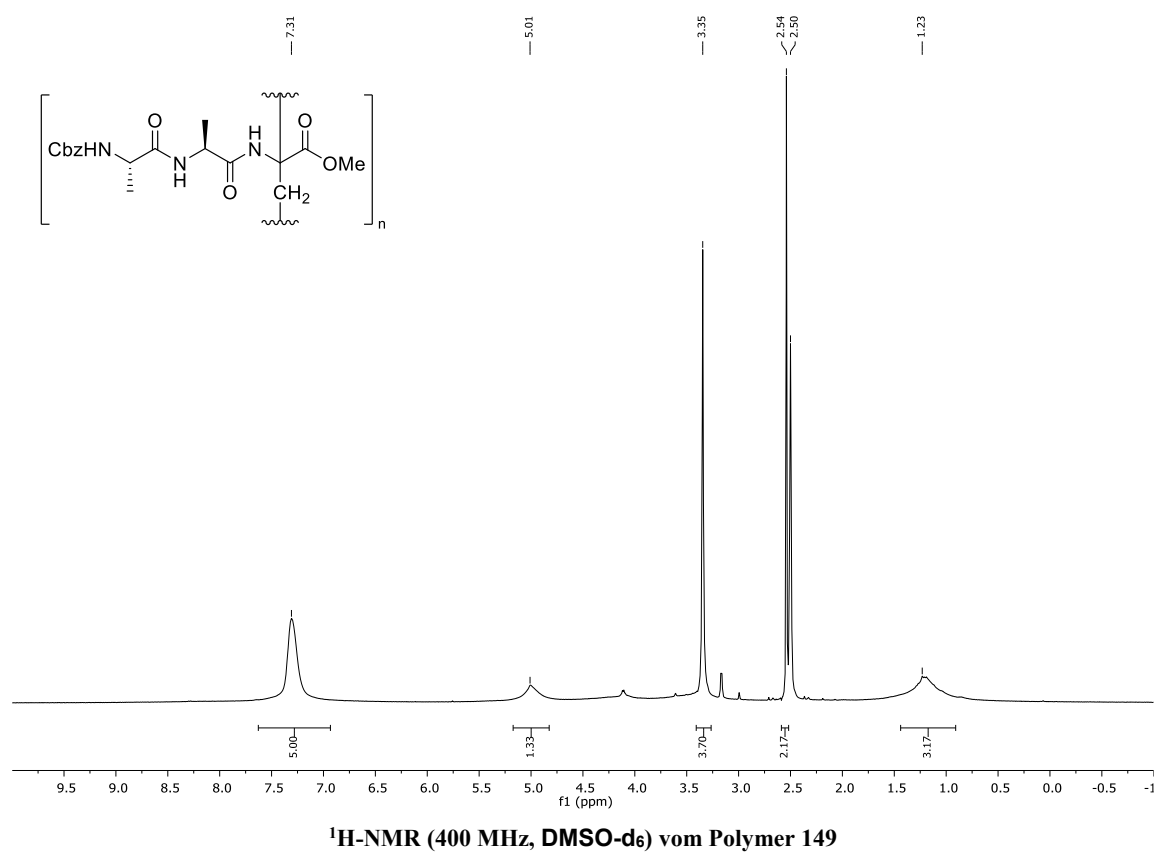


**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) und <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) vom Tripeptid 147**

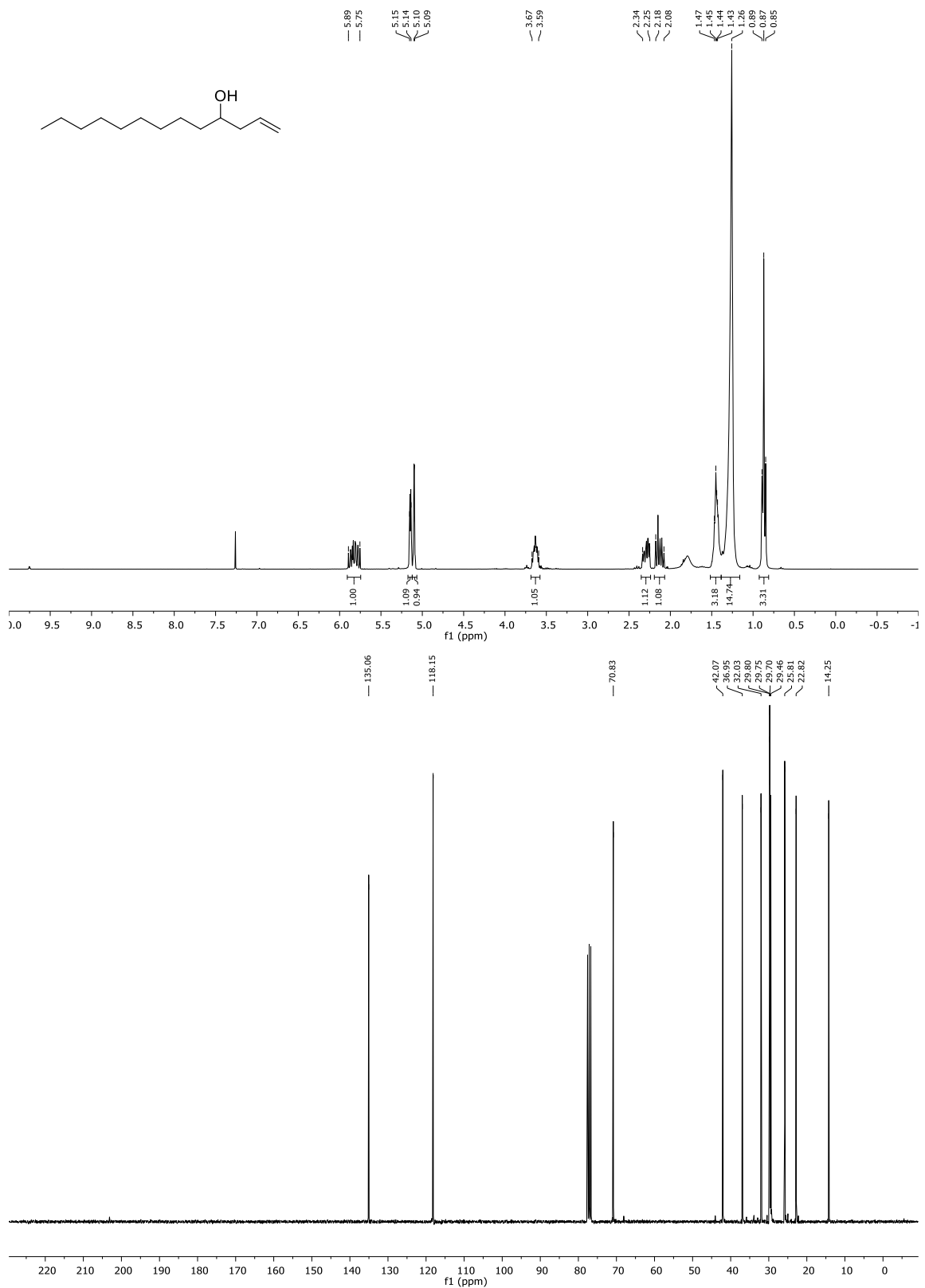


**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) und <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) vom Tripeptid 148**

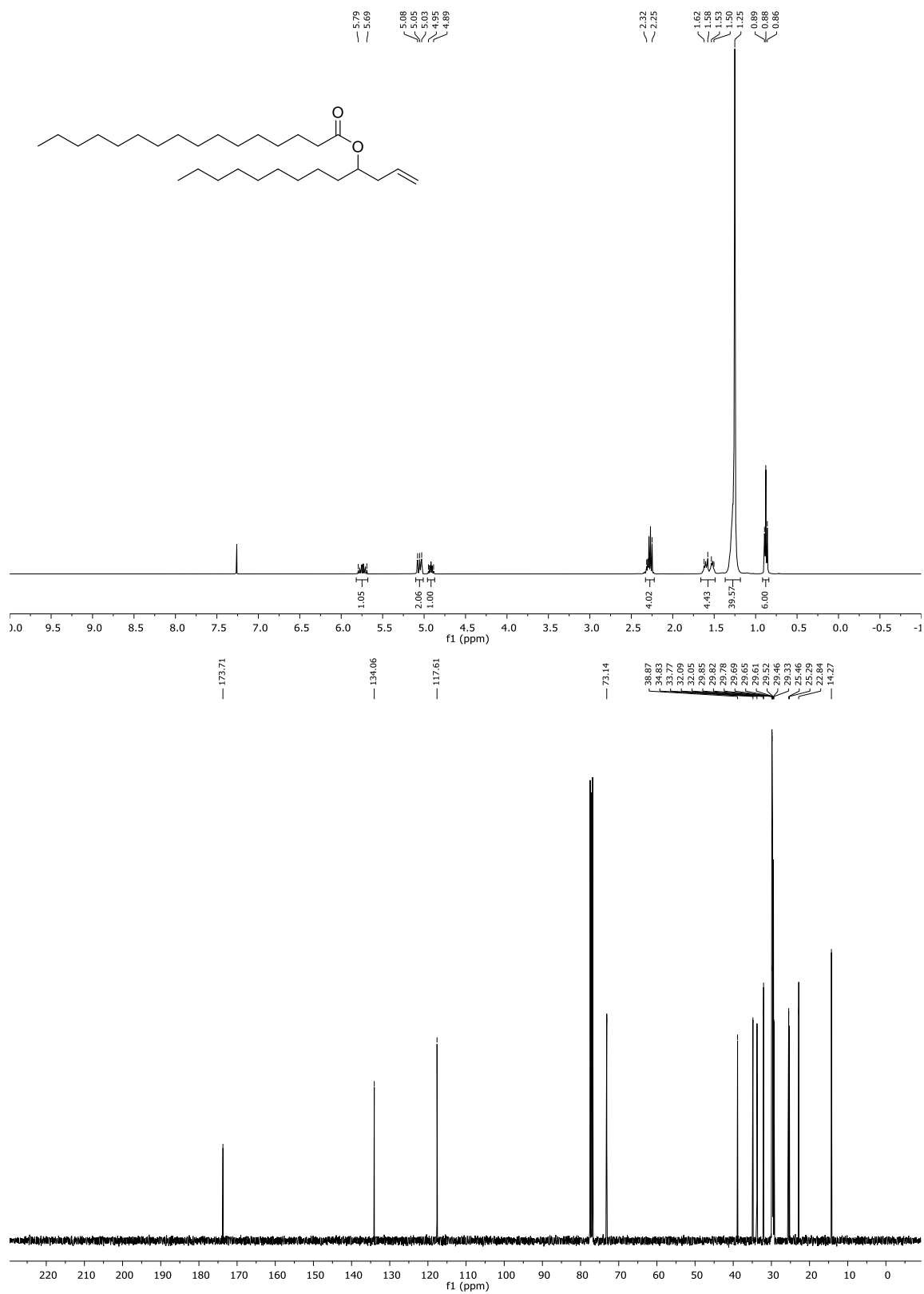
## 6. SPEKTRENANHANG



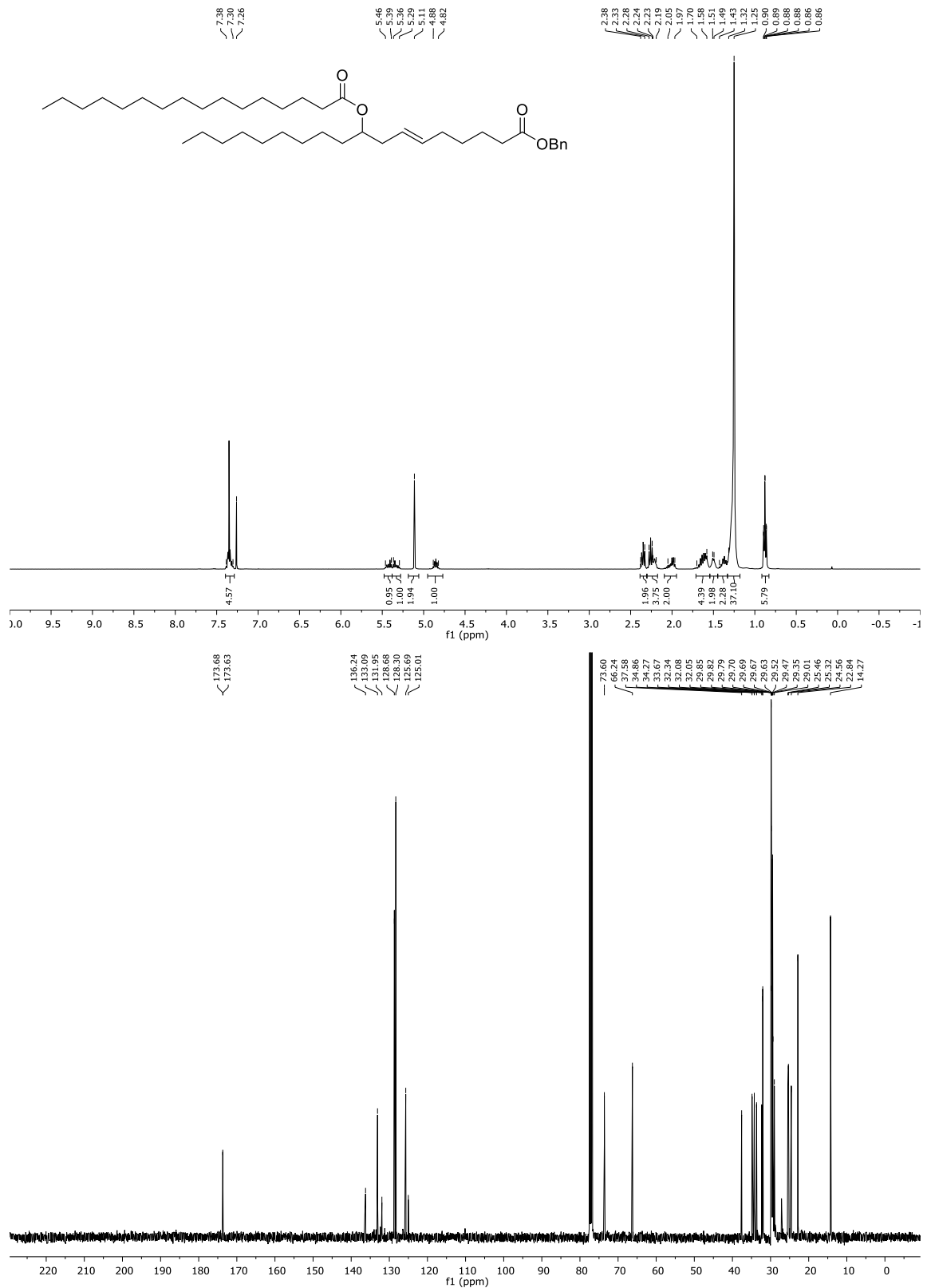
## 6.3 Synthese von Palmitinsäureestern der Hydroxystearinsäure

 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) und  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) vom Homoallylalkohol 159

## 6. SPEKTRENANHANG

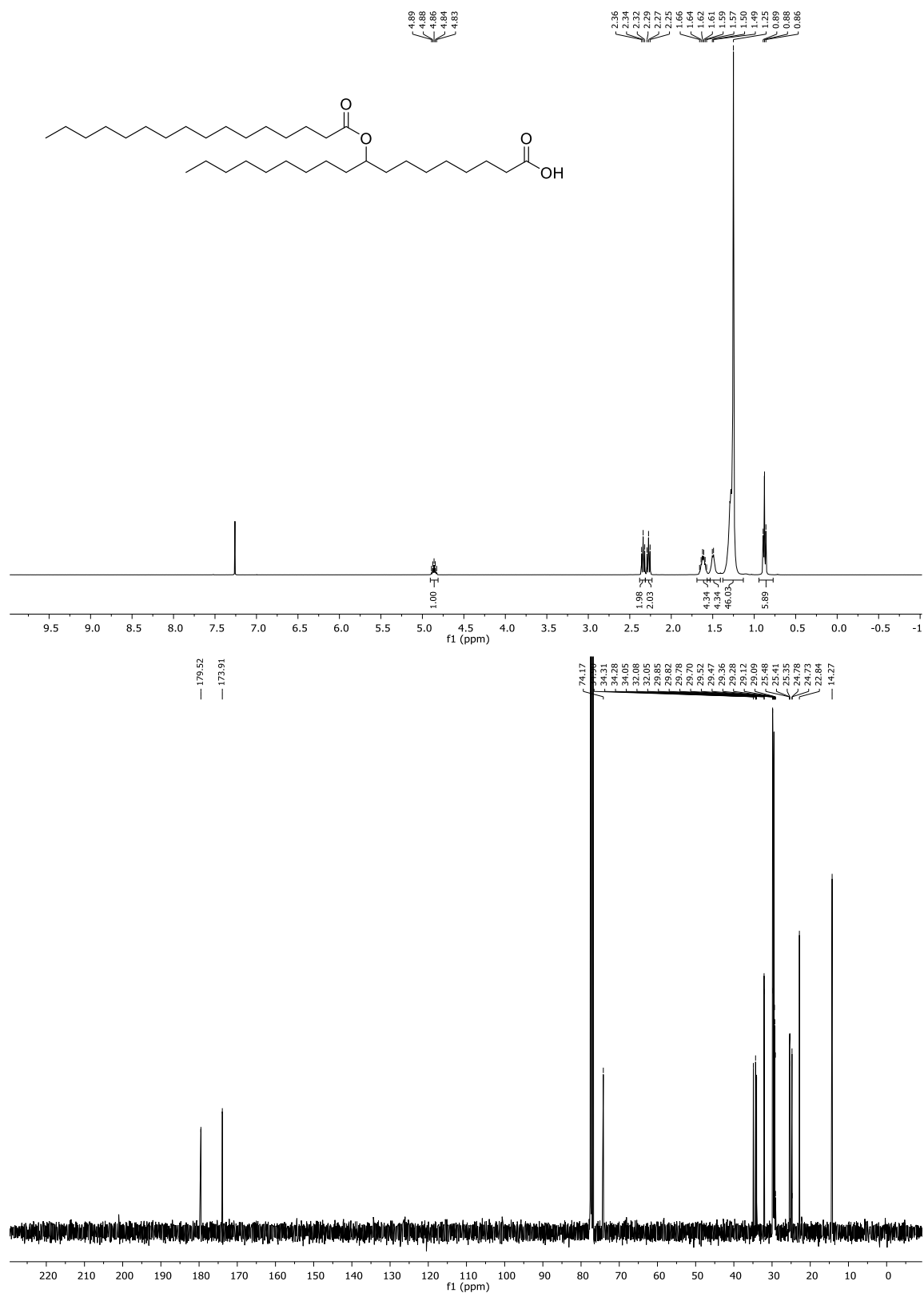


**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) und <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) vom Ester 157**



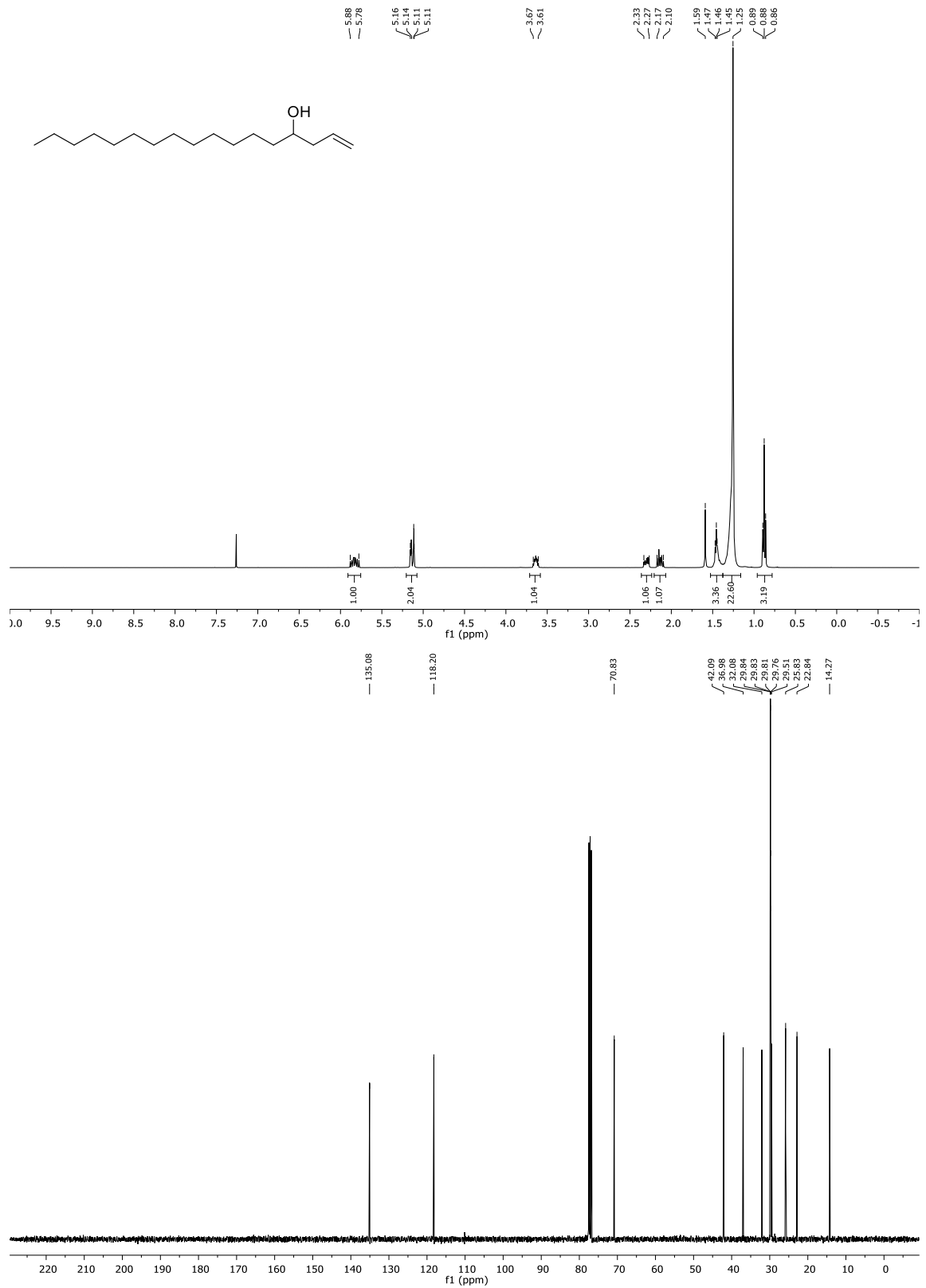
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) und  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) vom Ester 166

## 6. SPEKTRENANHANG



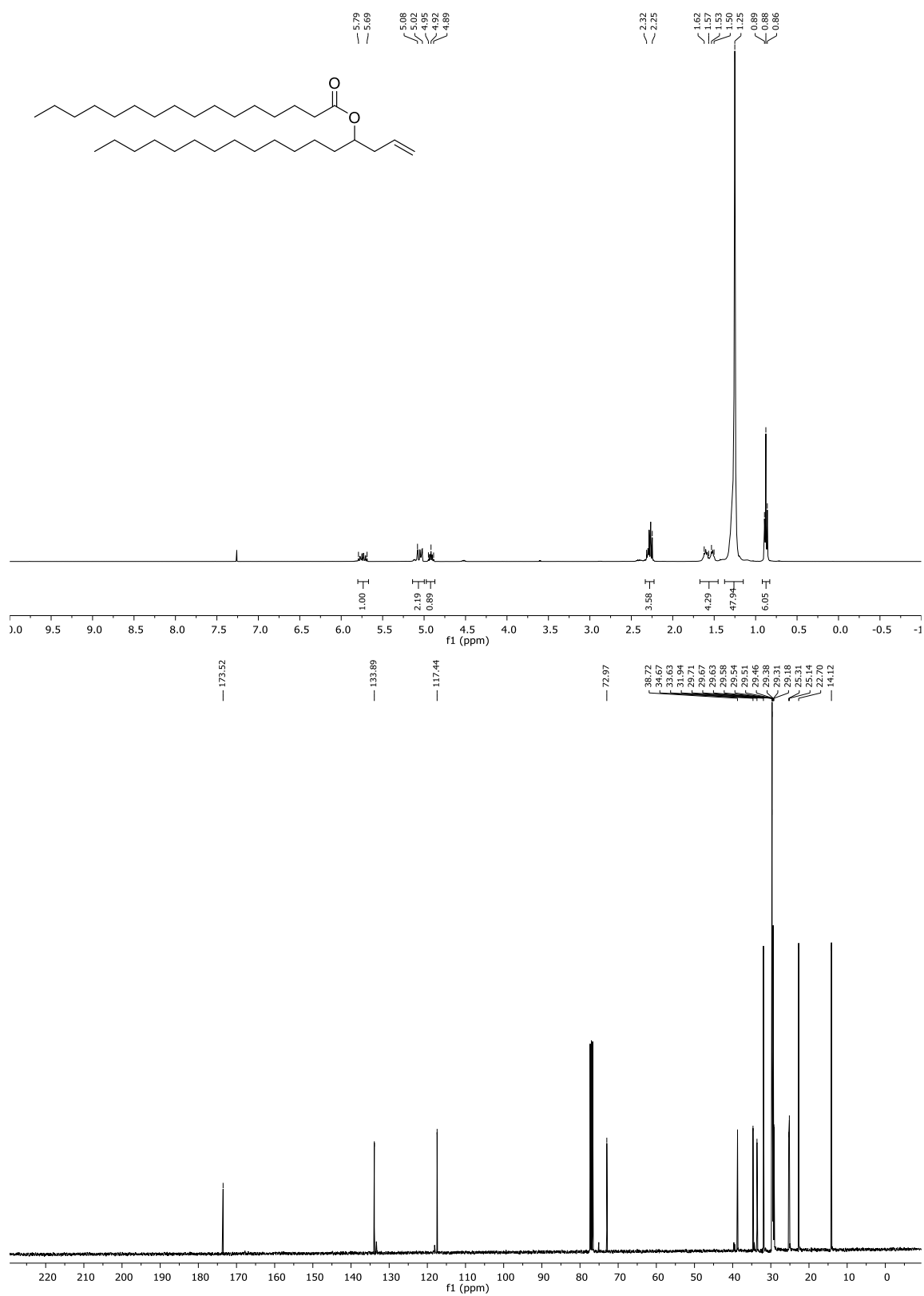
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) und <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 9-PAHSA (5)**



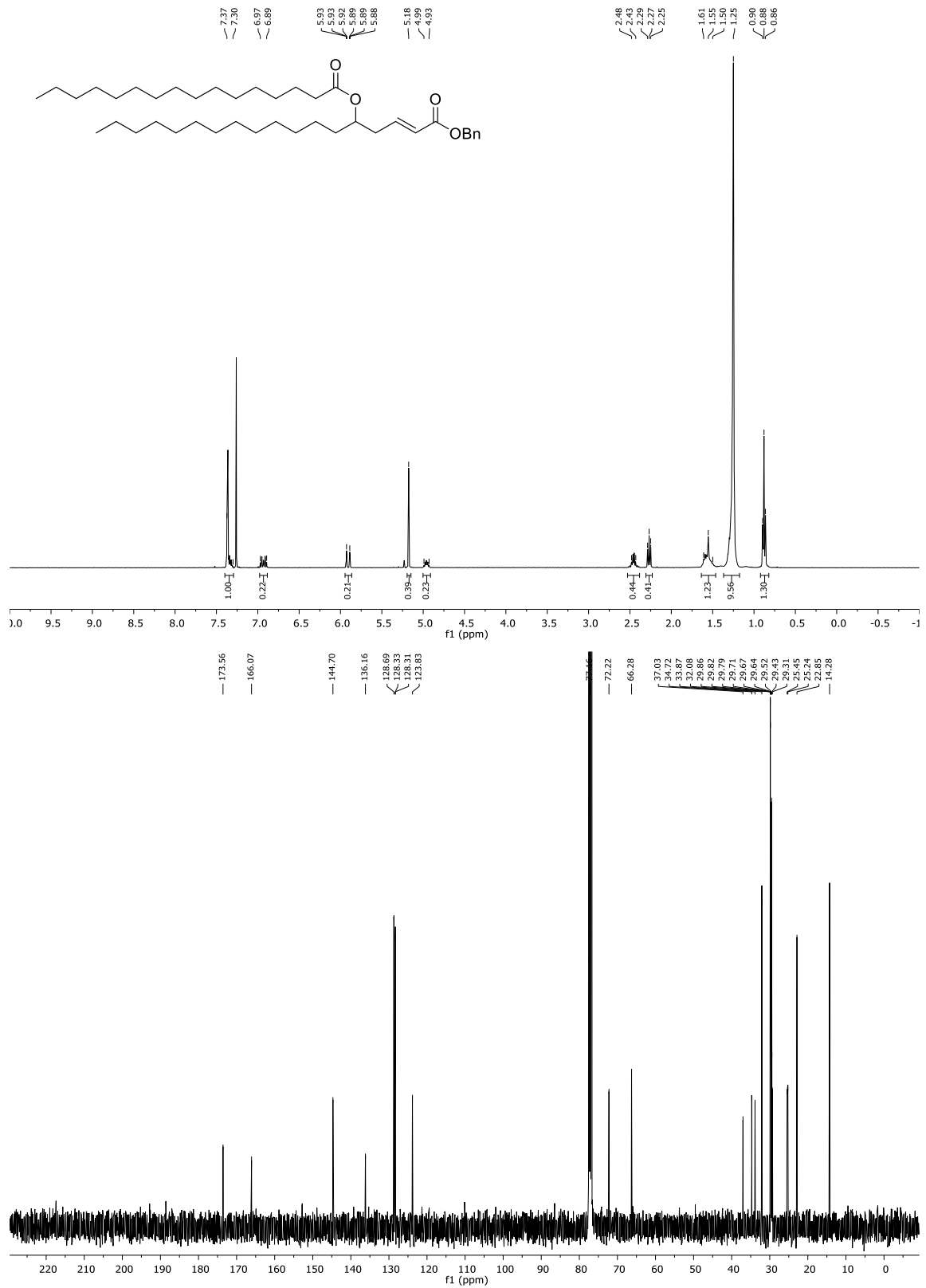


$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) und  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) vom Homoallylalkohol 175

## 6. SPEKTRENANHANG



**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) und <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) vom Ester 161**



## 6. SPEKTRENANHANG

